食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第85回会合議事録

1. 日時 令和元年8月28日(水) 14:00～16:27

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(イプフルフェノキン)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)

納屋座長代理、太田専門委員、腰岡専門委員、佐藤専門委員、杉原専門委員、高木専門委員、永田専門委員、八田専門委員、藤井専門委員、安井専門委員
(食品安全委員会)

佐藤委員長、川西委員、吉田(緑)委員

(事務局)

小川事務局長、中山評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、福地専門官、塩澤係長、宮崎係長、瀬島専門職、藤井専門職、町野専門職、吉田技術参与

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 イプフルフェノキン農薬評価書(案)(非公表)

資料3 論点整理ペーパー(非公表)

机上配布資料 イプフルフェノキン参考資料(非公表)

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第85回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

内閣府におきまして、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほどよろしくお願いいたします。

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。

食品安全委員会からは3名の委員が出席の予定でございます。

それでは、本日、小野座長が御欠席のため、以後の進行を納屋座長代理にお願いしたいと思っております。

○納屋座長代理

久しぶりのピンチヒッターでございますので、なかなか不行き届きがあるかとも思いますが、どうぞ御協力のほどよろしくお願い申し上げます。

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（イプフルフェノキン）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、よろしくお願い致します。

事務局より資料の確認をお願い致します。

○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として、農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2として、イプフルフェノキン農薬評価書（案）、

資料3として、論点整理ペーパー、

また、机上配布資料といたしまして、植物体内運命試験に関する参考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。不足等がございましたら、事務局までお申し付けいただければと思っております。

○納屋座長代理

続きまして「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、事務局から報告を行っていただきます。

○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。

○納屋座長代理

提出いただいた確認書について、先生方に相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○納屋座長代理

ありがとうございます。

それでは、農薬（イプフルフェノキン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯を含め、事務局より説明をお願いいたします。

○町野専門職

よろしくをお願いいたします。

資料2を御覧いただければと思います。農薬評価書案イプフルフェノキンでございます。

審議の経緯ですけれども、4ページをお願いいたします。本年の6月に厚生労働大臣から評価の依頼が来たものとなっております。

剤の概要ですけれども、7ページをお願いいたします。用途としましては、殺菌剤でございます。化学名、分子式、分子量、構造式、記載のとおりでございます。

開発の経緯ですけれども、今回、新規骨格を有する殺菌剤ということでございます。農薬取締法に基づく新規登録申請、りんごやなし等に申請がありますものとなっております。海外では未登録のものでございます。

試験の概要に入らせていただきます。9ページをお願いいたします。10行目から、動物体内運命試験でございます。まず、ラットの試験になります。血中濃度推移についてでございますが、結果は表1にまとめてございます。いずれの投与群においても、投与約2時間後にC_{max}に達するものとなっております。標識体、雌雄による明らかな差は認められなかったという結果でございます。

続いて、10ページをお願いいたします。吸収率を記載しております。投与48時間後の吸収率ですけれども、低用量単回投与群では、少なくとも90.2%、高用量になりますと、少なくとも60.4%と算出されております。

続いて、9行目から分布ですけれども、結果としましては、表2に記載をしております。いずれの投与群においても、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、甲状腺などに高く認められております。

ページをおめぐりいただきまして、11ページの下の方をお願いいたします。代謝の結果でございます。結果としては、糞中、尿中が表3、胆汁中の結果が表4、臓器及び組織における結果が表5にまとめられております。

12ページ、4行目のところから、糞中ですと、まず、イプフルフェノキンの未変化のものが最大72.9% TAR認められております。尿中では、未変化のイプフルフェノキンは検出されておられません。主要な代謝物としては、5行目の後ろから尿中のもの、それから、糞中のものを記載しております。それから、胆汁中の結果ですと、こちらもイプフルフェノキン、未変化のものは検出されておられません、主な代謝物としては[27]、[28]、[35]が認められております。また、低用量の雄の胆汁を酵素処理した結果、アグリコンとして代謝物[9]及び[12]が検出されておまして、これらの抱合体の存在が示唆されたという結果でございます。

血漿、肝臓、腎臓、脂肪において、未変化のイプフルフェノキンが認められたほか、主要な代謝物としては、11行目の後ろから、血漿、肝臓、腎臓、脂肪について、それぞれ記載の代謝物が認められております。

14行目から、イプフルフェノキンの主要代謝経路を記載しておりまして、15～16行目のところ、②、③のベンゼン環、キノリン環のところを逆に書いておりまして、杉原先生から御修文をいただいております。

14ページをお願いいたします。排泄の結果でございます。今回は、主に糞中に排泄されるという結果でございます。12行目のところ「%」が抜けておりまして、杉原先生に御修正いただいております。ありがとうございます。投与後96時間では、90%TAR以上が排泄されるという結果でございます。

また、ページをおめくりいただきまして、胆汁中排泄の結果も記載しております。こちら、表7の結果を御覧いただきますと、胆汁排泄率、低用量投与群では80%程度、高用量になりますと、50～70%TAR程度認められております。

また、採取した胆汁を別のラットに注入する試験もやっております、そちらの結果を表8に記載しております。そちらを見ますと、胆汁のほうでも30～40%TAR認められておりまして、腸管循環が示唆されたという記載としております。

続きまして、16ページ、2行目からヤギの試験でございます。結果としては、表9、表10、表11にまとめております。

16ページの13行目から、まず、乳脂肪中の主な主成分としましては、未変化のイプフルフェノキンでございまして、10%TRRを超える代謝物は認められておりません。

それから、臓器、組織中ですと、未変化のイプフルフェノキンは大網脂肪、それから、筋肉において認められておりますが、肝臓、腎臓ではほとんど認められなかったという結果がございまして。10%TRRを超える代謝物としては、[10]、[11]が認められております。

表11につきまして、1点事務局から御検討をお願いしておりました。18ページの1行目のボックスでございまして。肝臓において、今回抽出処理をした後に、さらに酸条件での抽出もしておりまして、そちらで代謝物[1]というものが認められておりましたので、代謝物として表11にも記載しておりました。ですけれども、報告書等を見ますと、酸条件で加熱したことにより生じたイプフルフェノキンの脱水反応による人工的生成物と判断されておりましたので、扱いについて御検討をお願いしておりました。

永田先生、杉原先生から、いずれも人工的生成物、イプフルフェノキンの脱水反応によるものであるならば、イプフルフェノキンの値に足してはどうかということをお願いしております。

杉原先生からは、抽出画分から未変化体が検出されていないということで、酸抽出のイプフルフェノキンと代謝物[1]というのが、代謝物[10]から由来するものではないかということも考えられるということなのですけれども、予想でしかないので、ヤギのデー

タを可食部の残留物と考えるのであれば、代謝物〔1〕は親に加えるのが妥当かと思いませんということで、コメントをいただいております。

続きまして、その下、18ページ、3行目からニワトリの試験でございます。結果としては、表12、表13にまとめておりまして、臓器組織中の主な成分としては、未変化のイプフルフェノキンが認められたほか、10%TRRを超える代謝物として、代謝物〔8〕、〔9〕、〔12〕、〔15〕、〔17〕が認められたという結果でございます。

19ページの8行目から、畜産動物の主要代謝経路を記載しております。

動物体内運命試験については、以上でございます。よろしく願いいたします。

○納屋座長代理

どうもありがとうございます。

それでは、コメントをいただいたところを中心に確認をしていきます。最初は12ページでよろしいですね。12ページの15行目、16行目にかけて、杉原先生の御指摘で修正が行われておりますが、これはこれでよろしゅうございますか。

○杉原専門委員

はい。結構です。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

では、14ページ、これも大丈夫ですね。

次が18ページになりますが、代謝物〔1〕は代謝物としないほうがよろしいというお二方、永田先生も含めて同じ見解でございますので、そのような対応が表11でも修正されていると考えてよろしゅうございますでしょうか。

○杉原専門委員

はい。

○永田専門委員

はい。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

動物体内運命試験につきましては、以上の確認でよろしいですか。

それでは、植物体内運命試験の説明をお願いいたします。

○町野専門職

20ページをお願いいたします。植物体内運命試験でございます。腰岡先生、中山先生からコメントをいただいております。1行目からのボックスに記載しております。腰岡先生からも特に気づいた点はありませんでしたということですが、ドシエの代謝経路図ですね。そちらの代謝物〔17〕の構造が間違っているということでコメントをいただいております。

中山先生からも特に御意見はないということでいただいておりますが、植物体内運命試

験で、代謝物 [21] というのが示されておりますけれども、こちらの構造について、植物ではあまり見ない代謝物ということでして、この化合物の構造決定に関するデータがあればということで御意見をいただいております。こちら、確認をいたしまして、代謝物 [21] の構造決定に関する情報について回答が得られております。机上配布資料 1 としてお配りしております。

このデータですけれども、いんげんまめの代謝試験におきまして、代謝物 [21] の標品の分析データということでございます。こちらの内容について、中山先生に事前に御確認をいただいております。このデータを見て提示されている構造が正しいものであることを確認しましたということで、コメントをいただいております。

続いて、各試験の内容に入らせていただきます。20ページの3行目から、植物体内運命試験、水稻の試験でございます。結果としましては、表14に示されております。主な成分としましては、未変化のイプフルフェノキンでございます。10%TRRを超える代謝物は認められておりません。

続きまして、21ページ、10行目からいんげんまめの試験でございます。こちら、結果を表15に記載しております。主な成分としては、未変化のイプフルフェノキンのほかに、10%TRRを超えるものとして代謝物 [21]、[3]、「4」が認められております。

続いて、23ページの7行目からお願いいたします。きゅうりの試験が実施されております。結果としては、表16に記載しております。こちらにつきましても、未変化のイプフルフェノキンが主な成分とされております。ほかに10%TRRを超えるものとして代謝物 [21] が認められております。

24ページ、9行目から、代謝経路について記載しております。

その下、15行目から土壌中運命試験でございます。まず、好氣的湛水土壌中運命試験でございますけれども、結果としましては、主要成分としては、未変化のイプフルフェノキンのみということでして、CO₂を除く分解物は検出されなかったという結果でございます。

推定半減期としては、非滅菌土壌では645日、滅菌土壌では939日と算出されております。

続いて、好氣的土壌中運命試験でございます。こちらも主な成分としては未変化のイプフルフェノキンということでございます。推定半減期につきましては、非滅菌土壌で340日、滅菌土壌では525日となっております。

続いて、その下、好氣的土壌中運命試験でございます。こちらも主なものとしては、イプフルフェノキンのほか、分解物として [7] が認められております。半減期としましては、645～1,650日と算出されております。

26ページ、12行目から、土壌吸脱着試験でございます。結果は表17のとおりでございます。

続きまして、その下、23行目から水中運命試験でございます。加水分解試験の結果でございますが、いずれの緩衝液においても安定という結果でございます。

また、水中光分解試験ですけれども、こちら半減期としましては、27ページをおめく

りいただいて11行目に記載しております。半減期としては、自然水で3.74、緩衝液で2.64～3.17日という結果でございます。

続いて、16行目から土壌残留試験でございます。結果としては、表18に記載のとおりでございます。

続きまして、28ページから作物残留試験でございます。まず、国内の試験でございますが、イブフルフェノキンと代謝物〔21〕、それから、イブフルフェノキン配糖体群を分析対象化合物としております。配糖体群というのが、下に脚注で記載しておりますが、代謝物〔2〕～〔6〕を合わせたものとなっております。

最大残留値としましては、7行目から記載のとおりでして、最終散布7日後に収穫された茶の34.4 mg/kg、代謝物〔21〕、それから、配糖体群につきましては、それぞれ最終散布7日後の温州みかん（果皮）の0.988、最終散布28日後の温州みかん、こちらも果皮の1.72 mg/kgであったと記載しております。

続きまして、13行目から、畜産物残留試験でございます。まず、ウシの試験ですけれども、イブフルフェノキンのほかに、代謝物〔8〕～〔18〕を分析対象化合物として実施されております。

乳汁につきましては、いずれの分析対象化合物においても、定量限界未満という結果でございます。

組織における結果ですけれども、そちらは21行目から記載のとおりでございます。

続きまして、27行目からニワトリの試験でございます。こちらも親化合物のほかに代謝物〔8〕～〔18〕を分析対象化合物としております。

結果としましては、32行目から記載してございまして、まず、卵につきましては、イブフルフェノキンの最大残留値が卵黄で0.05 µg/g、卵白で0.03 µg/gという結果でございます。

それから、代謝物〔8〕と〔12〕の最大残留量が認められております。そのほかについては、いずれも定量限界未満となっております。

臓器につきましても、ページをおめくりいただいて、29ページの3行目から記載をしております。

続いて、11行目のところ、魚介類における最大推定残留値ということで記載してございまして、魚介類における最大推定残留値は0.038 mg/kgであったという結果でございます。

これらの結果を踏まえまして、19行目の推定摂取量のところを計算いたしまして、表19に結果をまとめてございます。

作物等残留試験まで、以上でございます。

○納屋座長代理

どうもありがとうございます。

それでは、まずは、本日は御欠席ですけれども、中山先生から20ページに代謝物〔21〕についての確認があって、それに対する机上配布資料も出ておりますが、中山先生はこれで中身を確認したということでございますが、腰岡先生、コメントがございましたら、よろ

しくお願いいたします。

○腰岡専門委員

確かに中山先生の言うように珍しい代謝、構造がなかなかないのが気になったところではあるのですが、代謝物を見てもそのとおりであるならば、特に問題はないということ。

○納屋座長代理

どうもありがとうございます。

29ページまでの全体を通じて何かコメントがございましたら、お願いいたします。

○腰岡専門委員

特に気がついた点はありませんでした。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

それでは、一般薬理試験以降の説明をお願いいたします。

○町野専門職

それでは、30ページをお願いいたします。まず、一般薬理試験でございますけれども、こちらは参照した資料に記載はございませんでした。

4行目から、急性毒性試験でございます。まず、原体の試験でございまして、結果は表20に記載しております。こちらは経口の試験でもLD₅₀としましては、雌雄で2,000超、症状、死亡例等も認められなかったという結果でございます。

15行目のところですね。代謝物と原体混在物についての試験も実施されてございまして、結果は表21にまとめております。ほとんどの代謝物/原体混在物につきまして、2,000超という結果でございます。

続いて、31ページ、4行目から急性神経毒性試験でございまして、結果としましては、8行目から記載しております。神経の病理組織学的検査においては、検体投与による影響は認められませんが、所見としましては、500 mg/kg以上の雌雄で体温低下、それから、雌で自発運動量減少が認められたという結果でございます。無毒性量としては、雌雄とも125 mg/kg体重であると考えられた、急性神経毒性は認められなかったと記載しております。

続いて、32ページ、6行目から、刺激性、皮膚感作性についての結果でございます。結果としては、眼に対しては24時間後には発赤、それから、分泌物も消失しているという結果でございます。皮膚に対しては刺激性は認められておらず、感作性につきましても陰性という結果でございます。

急性毒性試験まで、以上でございます。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

ここまでのについては特にコメントはいただいておりませんが、不慣れな座長代理がちょ

っとだけ変なことを申し上げます。皆様、御承知のように、一般薬理試験というものは農薬のテストガイドラインから削除されましたので、今回はついていないのだろうと私は解釈したのですが、事務局、その解釈でよろしゅうございますね。

ということで、今後新規に行われる試験につきましては、一般薬理試験はついてこないこととなりますので、急性参照用量を見るときに、一般薬理試験はないのだということは、もう一度ここでわざわざ議事録に残るように確認をさせていただきました。

どうぞ。

○横山課長補佐

補足ですけれども、急性毒性が強いものに関してだけ、作用機序解明試験として試験が課される場合があるというようなガイドラインになっていたかと思えます。

○納屋座長代理

御丁寧な説明、どうもありがとうございました。

それでは、亜急性毒性試験以降の説明をお願いいたします。

○町野専門職

それでは、32ページをお願いいたします。亜急性毒性試験になります。まず、全体を通して、13行目からのボックスで2点、先生方にお伺いをしておりました。

まず、①につきましては、混餌投与試験において投与初期にみられた体重増加抑制につきまして、同時期に摂餌量減少がみられた場合には、摂餌忌避の可能性のあることから、ARfDのエンドポイントとしない案としている点。

②ですけれども、今回の剤は反復投与試験におきまして、大腿骨、胸骨、切歯等に顆粒物の沈着が認められております。こちらにつきましては、フッ素含有化合物投与時にギ酸・ホルマリン脱灰処理した場合にみられる人工産物があることが、メカニズム試験が実施されておまして、確認されておりますことから、毒性所見としない案としておりました。

こちらの2点につきまして、小野先生、高木先生、佐藤先生、美谷島先生、いずれの先生方からも御同意の御意見をいただいております。

試験の内容に入らせていただきます。15行目から、28日間の亜急性毒性試験でございます。結果がページをおめくりいただいて、9行目の表22に記載しております。無毒性量としましては、雌雄とも50 mg/kg体重/日という結果でございます。

続いて、13行目から、90日の亜急性毒性試験（ラット）の試験でございまして、毒性所見を表24に記載しております。

こちらにつきまして、表24を御覧いただければと思うのですが、2,000 ppm以上の雌のところ、網掛けになっております肝重量増加と小葉中心性肝細胞肥大のところですね。次のページのところで小野先生からコメントをいただいております。こちらは病理変化が、それから、肝障害を示唆する生化学変化が認められていないので、適応性変化とすべきではないでしょうかといただいております。肝障害でタンパク合成が低下すると、BuChE合成も低下するので、こちら肝障害とも考えられるということですが、本剤につ

いては、タンパク合成の低下は認められていないということですので、雌のほうを適応性変化としてよいのではないかというコメントをいただいております。

2,000のほうも同じように肝肥大が認められているのですけれども、こちらについてはAPTT延長が認められておまして、肝障害性の血液凝固阻害が示唆されるということで、影響としてよいと判断しましたというコメントをいただいております。

美谷島先生からも同様のコメントをいただいております。当初ということで、BuChEの減少につきましては、雄で2,000と8,000 ppmが同程度、2,000以上ですと36%、一番上ですと62%程度の減少が認められておりましたので、タンパク合成に影響しているのではと考えたということですが、Albの減少等が認められていないので、肝機能とは別事象の可能性が高いということで、コメントをいただいております。

高木先生からも同様の御意見をいただいております。

また、佐藤先生からは、タンパクのところについてもいただいておりますけれども、雄の2,000 ppm投与群のAPTT延長につきまして、肝機能障害との判断であれば、PTも延長するように思いましたといただいております。PLTやほかの血液パラメータも変動しているので、APTTは肝機能とは別かもしれませんということでいただいております。

そちらにつきましても、小野先生から再度コメントをいただいております。BuChEについては、肝臓以外の影響によるものということで、先生方、御同意ではないかということですので、雌のほうは適応性変化とする案でどうかということ。

雄の2,000 ppmにつきましては、佐藤先生の御意見のとおり、PTの影響は認められているけれども、肝臓以外の影響による可能性もありますけれども、明確に否定できる根拠もないということですので、御同意いただけるのであれば、肝臓への影響を示唆する変化としてはどうかといただいております。

佐藤先生からは、御提案に御同意いたしますということでいただいております。

また、美谷島先生からも、要因を特定できるような所見が見出せなかったということで、小野先生の御意見に同意をいただいております。

また、反映が間に合っておりませんが、高木先生からも御同意の御意見をいただいております。

こちらのコメントを踏まえまして、事務局のほうで表24の雌の所見について、2,000 ppmのところを削除いたしまして、1つ上にしております。小葉中心性肝細胞肥大につきましては、2,000 ppmでしか認められておりませんので、そこは削除となっております。

また、適応性変化のところにつきましては、34ページの4行目のところに記載をしております。

こちらに関連して、1点追加で御確認をお願いしたいのですけれども、今回、BuChEの減少について、その毒性学的なところでコメントをいただいたのですけれども、減少をこのまま毒性として残しておいてよいものかどうか、御議論をいただければと思っております。よろしく願いいたします。

このほか、事務局から3点、事前に御検討をお願いしております、36ページの1行目からのボックスでございます。①、②につきましては、①ドシエのまとめ方と評価書案のまとめ方で、投与量の初日を1日として記載したということ、それから、②につきましては、肝重量のドシエの誤りについて御紹介しております。

③につきましては、黒色便についてですけれども、検体由来の生成物、派生物が関与している可能性があるとしてございまして、毒性所見としない案としていたことについてお伺いしておりました。先生方からはいずれも御同意をいただいております。

美谷島先生からは、黒色便につきまして、結腸・赤血球系に変化も出ていることから、粘膜出血に関連した変化を疑ったということですのでけれども、投与期間を通じて発現しております、別事象と考えられることから、毒性としない事務局案に同意するというコメントをいただいております。

続きまして、37ページをお願いいたします。90日のマウスの試験でございます。こちらはドシエには記載されていない試験でございますけれども、マウスの発がん性の試験の予備試験として実施されてございまして、例数は少ないのですが、GLP試験、それから、血液検査等も実施されていることから、評価書案に記載しております。扱いについて御検討をお願いしております、いずれの先生からも参考資料とする扱いで御同意をいただいております。

毒性所見としましては、表26にまとめております。こちらは1点、事務局から、300 ppm以上投与群の雄で体重増加量が有意に減少しているということですのでけれども、こちらは投与初期の僅かな低値の影響であることから、3,000 ppm以下投与群では毒性ではないと報告書で考察されてございまして、同投与群では最終体重にも影響がみられていないことから、6,000 ppm投与群のみ毒性所見とする案としておりました。

こちらにつきまして、先生方から、いずれも御同意の御意見をいただいております。

続きまして、その下、7行目からですけれども、イヌの90日の試験でございます。こちらは結果としましては、180 mg/kg体重/日の雄で体重増加抑制、摂餌量減少が認められてございまして、雌ではいずれの投与群においても毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雄で60、雌では最高用量の180という結果を記載しております。

事務局から2点お伺いしております、①は180 mg/kg体重/日の雄で投与13週のT.Cholの低値が認められているということですのでけれども、背景データの範囲内、それから、イヌの1年間の試験でも認められないということから、毒性所見としなかったという点。

②としましては、60 mg/kg体重/日以上雄で腎重量の増加が認められておりますけれども、こちらは関連する血液生化学的パラメータに変化はなく、病理組織学的検査でも関連する影響は認められなかったこと。それから、1年間の試験でも認められない変化ということでして、毒性所見としない案としておりました。

こちらにつきましても、いずれの先生からも御同意をいただいております。

美谷島先生からは、②の腎臓のことにつきまして、尿検査でも少し変化が出ているよう

ですけれども、腎臓に組織変化もなく、毒性は否定されます。それを支持し、事務局案に同意しますということでコメントをいただいております。

また、こちらの試験ですけれども、雌のほうで最高投与量でも影響は認められていないのですけれども、予備試験の結果をもとに用量設定をされておりまして、用量設定の妥当性について記載したほうがよいかと思ひまして、予備試験の結果、この用量に設定したということを脚注に記載してはどうかと御提案させていただければと思ひますので、御検討のほど、よろしくお願いいたします。

8行目から、28日間亜急性経皮毒性試験でございます。こちら、結果としましては、11行目から1,000 mg/kg体重/日投与群の雄では、T.Bil及びCreの増加が認められ、雌ではいずれの投与群においても認められなかったことから、雄では300、雌では1,000を無毒性量とする案としておりました。

こちらのT.BilとCreの増加につきまして、小野先生から、こちらの変化も背景データの範囲内ですということでコメントをいただいております。

データを見ながら御判断いただければと考えておりまして、ドシエを御覧いただければと思ひます。短期毒性の86ページになりまして、表5.3.7-5が血液生化学的検査の結果でございます。T.Bilが一番上の結果でございます、Creには下から3つ目になっております。こちらは1,000 mg/kg体重/日のところ、いずれも有意差がついておりまして、対照群と比べてT.Bilが28%、Creは10%程度増えているという結果でございます。背景データについては、その下の表に求められておりまして、そちらの範囲内ということになるのかと思ひますけれども、扱いについて御検討をお願いできればと考えております。

また、事務局から1点お伺いしておりまして、評価書をお戻りいただいて、40ページ上のボックスでございます。こちらは血液学的検査におきまして、1,000 mg/kg体重/日投与群の雌雄、300の雌におきまして、網状赤血球比の増加が認められております。ほかに血液学的パラメータの変化がなく、背景データの範囲内ということでして、毒性影響としない案としておりました。

こちらにつきまして、佐藤先生からは、積極的にとるべき変化とは考えられませんので、事務局判断に同意しますということで、コメントをいただいております。

小野先生、高木先生、美谷島先生からは、網状赤血球の増加については、ほかの経口投与のラットの試験でも認められている所見ということでして、本剤の影響としてもよいのではないかということでコメントをいただいております。変化の程度から1,000 mgの雌雄を毒性としてはどうかということで3人の先生からコメントをいただいております。

こちらのデータとしましては、先ほどの短期毒性の85ページになります。一番上の表5.3.7-3の血液学的検査のところに記載されておりまして、上から3番目のデータになります。こちら雌雄で統計学的に有意な増加が得られているところがございまして、その下に背景データも記載されております。こちらの所見につきましても、扱いについて御議論をいただければと考えております。よろしくお願いいたします。

続きまして、40ページの2行目から、28日間亜急性毒性試験、代謝物〔21〕を用いて実施された試験でございます。結果としては表27に記載しておりまして、無毒性量としては雌雄とも50 mg/kg体重/日ということで事務局案を記載しておりました。

事務局から2点お伺いしておりまして、41ページの上のところですが、まず、雄において250 mg/kg体重/日投与群で投与3日以降、900ですと0～4週に統計学的に有意な体重増加抑制が認められておりますけれども、用量反応性が認められないことから、毒性としない案としておりました。こちらについて、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

②ですけれども、250 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められておりますび慢性の肝細胞肥大、それから、肝比重量増加につきまして、肝細胞肥大がび慢性に認められるため毒性所見としましたが、ほかに肝毒性を示唆する変化がみられないことから、扱いについて御検討くださいということをお願いしておりました。

先生方からは、こちらは適応性変化ではないかということで、小野先生、佐藤先生、美谷島先生からいただいております、確かに肝臓の肝毒性を示唆するような変化とは認められておりません、もし適応性変化ということでしたら、表のほうを修正させていただきまして、また、本文にも適応性変化である旨、修正したいと考えておりますが、御議論いただければと思います。よろしくお願いたします。

亜急性毒性試験につきまして、以上でございます。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

32ページの13行目のボックスについては、亜急性毒性試験に関するお尋ねで、それに対するお答えということですのでよろしいですか。確認をさせていただきます。

○町野専門職

そちらにつきましては、反復投与試験全体ということになります。

○納屋座長代理

その1つ上の刺激性とか感作性のことではないですね。わかりました。ということを確認させていただきました。

ここで、事務局から2つの項目について確認のお願いがありますけれども、先生方はいずれも事務局案に同意するということでございますので、それでよろしいですね。

ありがとうございます。先に進みます。

33ページ、90日間のラットの亜急性毒性試験で、追加のコメントを受けて、34ページの4行目から6行目にかけて「適応性変化である」という文章が追加されておりますが、ここもこの修正案どおりでよろしゅうございますでしょうか。

高木先生もよろしゅうございますか。ありがとうございます。

表はそれを受けて、2,000 ppmの肝絶対重量と比重量の増加、並びに小葉中心性肝細胞肥大を削除してございますが、ここもこれでよろしいですね。

その2,000 ppmの雌で1つ残っているBuChEの減少というものを毒性所見としてよいのかどうかという事務局からの追加の御確認がありました。これについてはいかがでしょうか。

佐藤先生、よろしく申し上げます。

○佐藤専門委員

では、まず私から。BuChE、これしか出ていないのですけれども、タンパク合成とは多分関係ないだろうという判断が皆さんの統一意見なのですが、用量は上のほう、8,000も出ていますし、原因としてはわからないのですけれども、とっておいていいだろうと思います。雌雄で出ていますし、その上の8,000も出ているということです。

○納屋座長代理

残してよいということですね。

高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

BuChE減少、肝毒性と関係しているのかなと普通は考えるのですけれども、この2,000の用量では肝毒性がないので、上は8,000では肝毒性と関連しているかもしれないのですけれども、2,000のところはどういうことなのか、判断がつきませんでした。でも、影響であることは確かなので残しておいてよいのかなと思います。

以上です。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

お二方、残しておいていいのではないかとということでございますが、吉田先生、何か。

○吉田（緑）委員

このChEというのは、結構農薬の専門調査会ではセンシティブな問題でありました。国際的にもBuChEはある1つの国以外は使ってこなかった。それでもコンサバな20%をとってきたということです。

事務局においては、この試験でしか測っていないということなのですが、激しい肝障害があった場合は、例えば、タンパク合成が落ちて、そういう肝障害の指標ではないかと思うのです。そこにもう少しシフトしていただくとありがたいかなというのが私のお願いです。

ただ、先生方が、これはもう投与の影響を否定できないというのであれば、それはそれでいいのですが、恐らくこんなデータがあればもう少しわかるのにとか、11か月で測ってあればよかったのにとか、そういうことなのかなと。8,000でも激しい肝障害かという、うんという肝障害ですね。恐らく肝肥大の延長上にあるようなパターンではないかなと。メカニズム試験も提出されていますようですし、これがあったからといって、そう大きくNOAELが変わるわけではないのではと思いますけれども、少しこういう珍しく測った指標に対して、毒性とするか、そうではないとするかという判断は、できれば今後はもう少し

し明確になるような考え方が必要かもしれないというのは、コメントでございます。きっと納屋先生も同じかなと思ひながら。

○納屋座長代理

ありがとうございました。

私の守備範囲の外でしたので、あまり積極的なことは言わないほうがいいかと思ひて控えておりましたが、同じようなお考えをお持ちの方がいらっしゃるということを伺ったと。議事録に残るだけでよろしゅうございますか。ありがとうございます。

そうすると、2,000の雌で認められて、ここに記載されているBuChEの減少というのは残すということになりました。よろしくお願ひいたします。

次の35ページのボックスの問いかけ、これは問いかけではないのか。小野先生が提案なさったからここに入ったということですね。これは今の話で終わったのですね。終了。

ということで、36ページの1行目の【事務局より】の確認でよろしいですね。ありがとうございます。

3つ項目がありまして、体重変化が①、②では肝臓の重量、③は便の変化ということですが、小野先生は同意、高木先生も同意、佐藤先生は①、②了解、③も了解、同意ですね。美谷島先生も同意。だから、これは皆さん、同意ということで、もう確認の必要はないということですね。よろしゅうございますね。

ということで、次の37ページのボックスですが、マウスの発がん性試験の予備試験がドシエにはなかったけれども、事務局が見つけて探してきたから、それを参考資料にしてはどうかという御提案に対して、皆様方、御同意いただいたということで、これは参考資料としてここに掲載するということになります。

次が、38ページの5行目のボックスですか。これは0～13週の体重増加量に関するもので、6,000 ppm群のみを毒性影響としたということで、皆さん、同意ということですので、これも問題なしということで、先に進みます。

次が、イヌの90日間の試験ですが、これも6行目からの事務局の問いかけ2項目に関して、先生方はいずれも同意ということでございましたので、ここも問題なしということです。

ここでしたか。投与量に関しての追加記載を希望するという御提案がありましたけれども、お許しいただけますでしょうか。それとも、書かなくていい、このままでいいということになりますでしょうか。

まずは佐藤先生からお願ひいたします。

○佐藤専門委員

もう一度その点について確認させてください。投与量。

○町野専門職

説明いたしますと、こちらのイヌの90日の試験ですけれども、雌では180の最高投与量でも毒性所見は認められなかった試験でございまして、用量設定については予備試験が実

施されておりまして、そちらの用量でみられた結果をもとにこのような用量設定をしているのですけれども、今回、毒性がみられなかったという結果でございますので、用量について何かコメントを残しておいたほうがよいのかなというところでした、そちらについて御確認をお願いできればと。

○納屋座長代理

最高用量で何もなかったのに、最高用量の設定の根拠がないから、それをちょっと書いておいたほうがいいのかという御提案だと思います。

○横山課長補佐

具体的には、予備試験のほうで100 mg/kg以上の投与群で嘔吐があり、当初その上の500 mg/kgを設定したのですが、著しい摂餌量の減少と体重減少があったので、用量を250に下げて試験をしたという結果がありまして、そこから用量が設定されたということを脚注に説明を入れてはどうかということです。

○佐藤専門委員

御説明ありがとうございます。書いておいたほうがわかりやすいと思います。

○納屋座長代理

高木先生もよろしゅうございますでしょうか。ありがとうございます。

それでは、その旨を脚注で説明させていただきますようお願いいたします。

次が、39ページの28日間の経皮毒性試験で、小野先生からT.BilとCreの増加は、正常範囲内の変動ではないかという御提案があって、先ほど、ドシエの短期毒性の86ページの表を御提示いただきました。まずはここに関して、背景データの範囲内だから、とろうか、とるまいかというのが必要かと思うのですが、まずここを確認したいと思いますけれども、佐藤先生と高木先生、御意見はいかがでしょう。よろしくお願いいたします。どちらからでも。

○高木専門委員

有意差はあるけれども、背景データの範囲内ということと、組織学的に影響はないということで、とらなくてもいいのではないかと判断しました。

○佐藤専門委員

同じです。これは用量相関は全くないではないですか。あと、これは試験系にこの薬が血中に入っていると、色素は干渉などしないですか。便に黒色がつくということなので、それは考え過ぎだとは思いますが、背景データ内なので毒性としなくていいと思います。

○納屋座長代理

美谷島先生はこの件に関しては、当然何も回答していないですね。小野先生が追加でコメントされている。ほかの先生方、背景データであり、病理組織学的にも変化がないから外していいのではないかということなので、ここは外すということにしたいと思います。

そうすると、このままだけだと1,000は何もなくなってしまうのですけれども、事務局

からは1,000 mg/kgの雌雄と300 mg/kgの雌で網状赤血球が増えているのではないかというお尋ねがあって、ここは先生方、色々と意見が変わっていて、とらなくてもいいのではないかということと、1,000 mgはとっておいたほうがいいのではないかという両方の意見に分かれていますので、ここあたりの意見集約ができるかどうかだと思のですけれども、佐藤先生と高木先生で相談していただいて、どちらかにしていただけると、臨時の司会者としては非常に助かります。

○吉田（緑）委員

先生、この意見は経皮なのですね。だから、そもそもこの剤が経皮投与によって全身の影響があるかどうかを見ようと。実際は食品健康影響評価では経皮というものや吸入というものが使われることはないのですけれども、そういう剤だという剤のプロファイルを見る上で使っている試験だと思のですので、経皮吸収がなければ毒性は出ないので、この試験に関しては直接経口投与とは違うという点で、お二人で議論をしていただければありがたいと思います。

以上です。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

それでは、よろしく願いいたします。

○佐藤専門委員

まず、私だけとらなくていいのではないかということなのでは思のですが、一つの理由は、先ほども背景データ内の数値はとっていないので、この数値も背景データ内の数値になりますのでとらなくてもいいだろうと。それから、用量相関もない。これは比なのです。網状赤血球比なので、網状赤血球自体が増えたという所見がないので、とらなくていいと思っています。

○納屋座長代理

高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

最初はほかの試験で網状赤血球が増えているので、とったほうがいいかなと考えたのですが、今の佐藤先生の御意見を伺うと、とらなくてもいいかなと判断しました。

以上です。

○納屋座長代理

どうもありがとうございます。

そういうことで、1,000 mg/kgは雄も雌も毒性はなしという結論に至りましたので、よろしく願いいたします。

次は代謝物の28日間の亜急性毒性試験でして、事務局からの問いかけが2つあって、一つは体重変化ですが、これは用量反応性がないから毒性としなかったということに関して、各先生方は同意するということでした。

次の肝臓の病理所見については、び慢性に肝細胞の肥大があるから毒性所見としたということに関しましては、小野先生と佐藤先生は事務局案でいい、毒性変化としたということでよいと。美谷島先生は、毒性としないでよいと。高木先生は、ここはどのようにお考えになりますでしょうか。

○高木専門委員

毒性としないということでもいいと思います。

○納屋座長代理

そうすると、2対2で毒性とすると毒性としないに分かれたということになりますか。

○横山課長補佐

すみません。佐藤先生は一番上の用量だけ毒性でよいとおっしゃっていて、お尋ねした部分はしなくてよいと。すみません、間違えました。

○納屋座長代理

そうでしたね。そうすると、250は毒性としないというのが3人で、1人毒性とするということになったということですね。小野先生は毒性とするということが残っているということですか。

○横山課長補佐

小野先生は適応性変化で毒性としなくていいと思っているのだけれども、規則的にび慢性は毒性にすることならば、それでもいいですよということなので、小野先生としては適応性変化で毒性ではないと思っているという御意見です。ですので、先生方、全員毒性としなくてよいとおっしゃっています。すみません。

○納屋座長代理

ということで、ここは毒性としないという結論に至ったということです。

○佐藤専門委員

確認なのですが、900は毒性とするということでいいのですね。

○納屋座長代理

はい。

○佐藤専門委員

ありがとうございます。

○納屋座長代理

250は毒性としない、900は毒性とすると。その線引きは何だったのでしょうか。私は全然読んでいないのでわからないけれども、何が違うから毒性とする、毒性としないということなのでしょうか。

○横山課長補佐

上の用量ではGGTですとか、肝毒性を示唆するようなパラメータが動いているのではないかと思うのですが、よろしいでしょうか。

○佐藤専門委員

そういうことだと思います。

もう一点追加なのですが、先ほど原体のほうで、APTTの延長も肝障害だということを行っていますので、ここでも判断が合致することになります。

○納屋座長代理

どうもありがとうございます。

ここままで、どうぞ。

○吉田（緑）委員

先ほど、植物代謝のほうで代謝物 [21] というものが出るということだったので、先ほど、毒性の先生にもここで御確認いただきたいのは、代謝物 [21] は親に比べて毒性プロファイルはどうかということをお確認いただいて、恐らく弱い。あとは、歯への変化も出てこないような化合物であるということで、議事録に残りますので、よろしくお願ひします。

○納屋座長代理

今、吉田先生から御説明がありましたことで、皆様、御同意いただけますね。ありがとうございます。

ということで、亜急性のところまでは大体終わりましたが、ここままで何かまだ言い忘れたということがもしありましたら、お願いします。いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

それでは、慢性毒性試験の説明をお願いいたします。

○町野専門職

それでは、41ページの2行目から、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

1つ目としまして、1年間の慢性毒性試験、イヌの試験でございます。認められた毒性所見、表28にまとめてございまして、雄ではいずれの投与群においても毒性所見は認められておりません、雌のほうでは360 mg/kg体重/日のところで体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたことから、無毒性量、雄では180、雌では60と考えられたとしております。

事務局から2点お伺いをしてございまして、42ページの2行目からでございますが、1点目としましては、360 mg/kg体重/日の投与群の雌で、体重増加抑制、摂餌量減少というのが1例で認められたものでございまして、投与期間を通じて1例のみで認められてございまして、統計学的有意差はないのですが、毒性所見とする案としております。

念のため、病理所見、それから、一般状態の変化等、事務局で確認いたしましたけれども、いずれも変化は認められないような個体でございまして、こちらにつきまして、先生方からはいずれも毒性所見とすることで御同意をいただいておりますけれども、念のため、そのあたりについても御確認をいただければと思います。

2点目といたしましては、180 mg/kg体重/日の雄で前立腺の絶対及び比重量の減少が認められておりますけれども、用量相関性が認められないことから、毒性所見としない案とし

ておりました。こちらにつきましても、事務局案にいずれの先生も御同意いただいております。

また、こちらのイヌの試験ですけれども、先ほどの90日間の試験と同様、今度は雄の最高用量で毒性はみられておりませんで、こちらと同じようなに用量設定について脚注に記載してはどうかと考えております。よろしく願いいたします。

続きまして、42ページ、4行目から、2年間の慢性毒性/発がん性併合試験でございます。認められた非腫瘍性病変、表30にまとめております。無毒性量としましては、雄で100 ppm、雌で500 ppmという結果でございます。

事務局から3点お伺いしておりました。まず1点目としましては、43ページの19行目からのボックスに記載しておりまして、投与13、26週におきまして、血液学的検査の結果、有意な増加が認められるものが幾つかありますけれども、投与52週では同様の変化は認められないということから毒性所見としない案としておりまして、こちらはいずれの先生からも御同意をいただいております。

2点目といたしまして、2,500 ppm投与群の雌雄で認められた下顎の切歯淡色化につきまして、病理組織学的変化は伴っておりませんが、90日間の試験の高用量の投与では、エナメル質形成不全が生じるということもありまして、毒性所見とする案としておりました。

一方で、雄の500 ppm投与群につきましては、観察数の程度、44ページの上のほうに表としてまとめて記載しておりますけれども、500はとらない案としておりますけれども、雄のほうで有意差が認められておりますので、扱いについて御検討をお願いしておりました。

また、申しわけございませんけれども、一般状態の観察で認められた観察例数を記載しておりまして、そのため、剖検時の肉眼所見のデータも御紹介させていただきますと、ドシエを御覧いただければと思うのですけれども、ドシエの長期毒性及び発がん性の21ページをお願いいたします。

表の1つ目が慢性毒性群で、2つ目が発がん性群の肉眼的病変の発生頻度になります。こちら、下顎切歯の淡色化を見ますと、肉眼の病理所見ですと、雄は2,500 ppmでは有意差は認められておりまして、500ですと1例でのみ認められたという結果になっております。

一方で、雌のほうは2,500 ppmと500でも有意差のあるようなデータとなっております、一般状態の観察例数と少し異なるのですけれども、こちらの扱いについても御検討をお願いできればと考えております。よろしく願いいたします。

事前にいただいたコメントを御紹介させていただきますと、いずれの先生方も雄の500 ppmは毒性としてよいのではないかといただいております。また、佐藤先生からは、雌の500 ppmについても毒性所見としてよいと思っておりますといただいております、組織変化がなくても鉄の沈着不全がある可能性があるということでコメントをいただいております。

御議論をいただければと思います。

続きまして、3点目でございますけれども、44ページの上のほうに記載しておりますが、500 ppm以上投与群の雄で認められた体重増加抑制と摂餌量減少につきまして、統計学的有意な差が認められたため、毒性所見としておりましたが、500 ppm投与群につきましては、慢性毒性群でのみ認められた変化であるということ、それから、慢性毒性群の結果も、投与終了時の体重が対照群に比ばまして、500 ppm投与群で92%、2,500 ppm投与群では94%ということで、明確な用量相関性がみられないということで、扱いについて御検討をお願いしておりました。こちらにつきましては、小野先生、高木先生から、500 ppmは影響としてよいのではということでございます。

一方、美谷島先生、佐藤先生からは、毒性としないということでコメントをいただいております。佐藤先生からは2年間飼育動物も含め総合的に見て、2,500 ppm投与群から毒性とすることでよいと思いますとコメントをいただいております。こちらについて御議論をいただければと考えております。よろしくお願いたします。

続きまして、その下、18か月間の発がん性の試験、マウスの試験でございます。結果としましては、表32に毒性所見をまとめております。1,000 ppm投与群で切歯への影響が雌雄ともに認められておりますので、無毒性量250 ppmであると考えられたとしております。発がん性は認められないという結果でございます。

こちらの試験につきましては、1点、事務局から御確認をお願いしております。1,000 ppm投与群の雄で副腎の被膜下細胞過形成の発生頻度増加が認められておりますが、報告書ですと、背景データの範囲内ですとか、加齢性の変化として一般的にみられる所見であるということから、毒性影響ではないと考察されておまして、評価書案でも毒性影響としない案としておりました。

こちらにつきまして、いずれの先生方からも影響としない案に御同意をいただいております。佐藤先生からは、用量相関的に増えているように見えて少々気にはなりますが、被膜下や皮質の腺腫も増えておりませんので、背景データ内での変動と判断し、毒性としなくてよいと思いますとコメントをいただいております。

先生方、毒性所見としないということで御意見はまとまっているかと思っておりますけれども、1,000 ppm投与群の雄で有意差を持って変化が認められておりますので、毒性としてとらなかつた理由を本文に記載したほうが丁寧かなとも思ひまして、そちらについてもあわせて御検討をお願いできればと考えております。よろしくお願いたします。

慢性毒性/発がん性試験につきまして、以上でございます。

○納屋座長代理

それでは、ラットの2年間の試験から確認をいたしましょう。表30-1と30-2の確認でよろしいですね。下顎切歯の淡明化、歯の色が白くなる所見について、肉眼所見と24か月時点の剖検時での所見のとり方が違って、どちらにした方がいいですかというのも、今、ここで提案がありましたので、それも含めて、どこからとるのか、どこをとらなくていい

のかというところを確認したいと思いますので、まずは佐藤先生からコメントを頂戴したいと思います。よろしくお願ひします。

○佐藤専門委員

まず、この所見なのですけれども、組織ではみられない変化になります。脱灰処理をしてしまうとエナメル質も沈着をしていたものが全部流れてしますので、組織ではみられない変化なので、大事なものは肉眼的な変化になります。げっ歯類の歯はいつも伸長していて、最初につくられたものが放出してくるのに何日間かディレイがあって、見た時々で障害が全然違うということですので、剖検時にみられた所見も大事なのですけれども、その過程でみられた変化も剖検時には残っていないのですけれども、ある程度の変化を示しているということで、変化があったらとればよいということです。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

そうしますと、毎日見ている観察記録が、まずはこの表の30-1にあると。一方で、ドシエの中の長期の21ページには剖検時の歯の所見がある。これを合わせわざで両方書くというのがいいのですか。それとも、どちらか一方にしたほうがよろしいのでしょうか。

○佐藤専門委員

試験期間中にみられた変化ですので、全て合わせて判断するのがよいと思います。

○納屋座長代理

そうしますと、合わせわざというのをここに書けますか。先ほどの事務局の説明を聞いたときには、ドシエの21ページを見ると、雌の500も歯の異常所見はとれるような気がするけれども、逆に雄の500には剖検所見ではなかったと。だから、足し算になるような気がするのですけれども、そういう書き方でよろしいのでしょうか。

そうすると、500は雄も雌も歯の淡明化が出てくるような評価になると思うのですけれども、そういう形でよろしいですか。

ということで、この表の30-1と30-2をうまいこと合わせて、1は1年間だから、こちらは追加はないでしょうけれども、表30-1の2年間のところの表に、その剖検のときの歯の所見もつけ加えていただいて、500 ppm以上では切歯の淡明化が雌雄につくということになりますけれども、これでいいですね。

○吉田（緑）委員

これも先生方にお願ひなのですけれども、私は病理屋としては、肉眼所見はとても大切な所見だと思っています。でも、最近肉眼所見をどんどん省く傾向にあります。ただ、今、佐藤先生がおっしゃったようなことがあると、肉眼所見は非常に大切となりますから、ひょっとして病理組織学的変化がないものは変化ではないというような疑念を持たれる方に対して、脚注で、こうこうこうだったから、これは大切な所見だと考えたということを佐藤先生に作文をしていただいて、記入するということではいかがでしょうか。

佐藤先生に伺いたいのは、この変化はエナメル芽細胞が恐らくプライマリーではないか

と思うのですけれども、げっ歯類の歯を縦に切ると、普通のルーチンみたいに切るのでは、何か検出できるものが違うのかどうかというところを1点だけ教えていただけますか。歯の毒性の見方です。

○佐藤専門委員

普通の毒性所見、ルーチンだと3か所を切って、根元のほうと真ん中と切歯に近いところが切れて見えてくるのですけれども、最初のほうのエナメル器に近いところではオドントブラスト、象牙芽細胞とエナメル芽細胞がシート状に並んでいます。その毒性をつかむには縦切りではないと、なかなか捕まらないのです。抗がん剤とか一発で傷害を受けるものは、切ったところに病変が存在しなければ見逃されてしまうのですけれども、大体跡が残ってずっと放出と同時に病変が動いていきます。放出してくると表面に出てくるのですけれども、それを捕まえるには縦切りでないと。だから、歯に変化がみられたら、ぜひとも何例かは縦切りで見してみるというのがお勧めだと思います。

○吉田（緑）委員

ありがとうございます。

○納屋座長代理

どうもありがとうございます。

それでは、今、吉田先生から御提案いただいたように、この2年間の試験の脚注で、肉眼所見ではあるけれども、こういう理由でこれは毒性所見としてここに記載してあるという旨を、佐藤先生が最初に文面を書いてくださるのですね。お任せして、事務局に入れていただくということで、ここは進めたいと思います。

高木先生もそれでよろしゅうございますでしょうか。ありがとうございます。

では、マウスの試験に移りますが、よろしゅうございますか。

どうぞ。

○横山課長補佐

先生、すみません。イヌのほうの【事務局より】で、今、体重増加抑制と摂餌量減少で1例のみの所見を入れてしまっていて、先生からはそれでよいというお返事をいただいているのですけれども、その後、念のため事務局のほうで病理とかそういうものも一切ないことを確認いたしまして、そこも含めて、念のため、1例だけの所見ですけれども、影響に入れておいてよろしいかどうかだけ御確認いただいてもよろしいですか。

○納屋座長代理

42ページのボックスの①のほうの確認ですね。1例だけれども、毒性所見としましたというところの追加の補足の説明をいただきまして、御同意いただけるということで、よろしゅうございますか。

どうもありがとうございます。

それから、投与量、雄の最高用量で何もないけれども、ここについても、予備試験の結果なのか、90日の結果を書くのかわかりませんが、脚注か何かで投与量に関する追加補足

をしたいということですが、具体的にはどのような文章案をお考えになっていらっしゃいますでしょうか。

すぐ出ないのだったら、後でも結構です。食品健康影響評価のころにでもぽっと出るかもしれません。では、追加の文章を入れていただくということでとりあえず保留して、先に進みたいと思います。

マウスの確認をします。

○町野専門職

申しわけございません。ラットのほうも500 ppmのところでは体重のとり方についても御確認をお願いしております。③でお伺いしているところです。

○納屋座長代理

そうですね。ごめんなさい。③は小野先生は影響とする、高木先生も影響とする、美谷島先生は毒性としない、佐藤先生は2,500は毒性とする、500はしないというところなので、皆様方の意見が食い違っておりますので、そこをどうぞよろしく申し上げますとしか言いようがないね。いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

まず、私から。報告書、ドシエの9ページを見ると体重が載ってしまっていて、上の表なのでですけども、52週齢で500が503、2,500が515です。

次のページをめくると、10ページですね。そこにも今度はがん原性のほうです。まず、慢性毒性は20例のデータです。がん原性のほうは52例のデータがまとめてあって、また、ここは52週齢のところを見ていただくと、これは体重500が540で、2,500が512になっていきます。なので、これはがん原性のほうの例数の多い動物の体重を見る限りでは、全く毒性、重量も有意差はついていないので、72匹で考えると、多分、これは変化はないのではないかと思って、そういった根拠です。なので、毒性にしなくていいのではないかという考えです。

○納屋座長代理

高木先生は影響としてもいいよというお考えで最初はお答えいただいておりますが、今の佐藤先生のコメントを踏まえた上で、また改めてコメントをいただけますでしょうか。

○高木専門委員

慢性では500では有意に下がっていて、発がん性では有意差はないということで、合わないのですけれども、それを両方勘案するというので、合計するというのも手なのですけれども、匹数の多い方の信頼度が高いと考えると、最高用量の2,500だけとればいいのかと考えています。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

最高用量はとろうと、500はとらないということにお二人の御意見は一致しておりますので、本日はそのような形で結論づけたいと思います。来ていない2人は影響すると言っ

ているのか。後ほど事務局からこういう結論だったということをお伝えいただくということで、ここは影響としないという形でまとめさせていただきます。ありがとうございます。

以上でラットの2年間はよろしゅうございますね。漏れていないですか。大丈夫ですか。

では、マウスですね。45ページのボックスで、これは副腎の所見について毒性影響としない、1,000 ppmの発生頻度はしていないということに關しまして、皆様方から事前にいただいたのは、事務局案に同意するというごこととさせていただきますので、ここは毒性としないということになるのですね。この表は残らないから、特に何も追加は必要ないのですね。

○横山課長補佐

なのですけれども、一応有意差のある変化ですので、それを毒性としないと判断したことについて、本文中に記載を残してもよろしいようでしたら、そのようにしたほうが後からわかりやすいかと思えます。背景データの範囲内であるとか、この系統のマウスに好発とか、そういったことを記載してよろしいようでしたら、御指示ください。

○納屋座長代理

高木先生、佐藤先生、今の御提案でよろしゅうございますか。

では、そのように本文中に追加記載をしていただくということですね。

それでは、生殖毒性試験の説明をお願いいたします。

○町野専門職

その前に、イヌの1年間の用量設定の件なのですけれども、そちらを確認いたしますと、1年間につきましては、90日間の結果をもとに用量設定をしております、雄のほうは180でみられて、雌では認められなかったということとしまして、雄は180のまま、雌は用量を上げて360にしたということとしましたので、こちらのほうを記載するような案でどうかと考えております。

○納屋座長代理

高木先生と佐藤先生、今の御提案でよろしゅうございますか。

では、それを脚注で追加するということですね。よろしくをお願いいたします。

○町野専門職

続きまして、生殖発生毒性試験のほうに入らせていただきます。46ページ、まず、2世代繁殖試験、ラットの試験でございます。毒性所見としては、表34に記載しております。無毒性量としましては、親動物、児動物ともに1,000 ppmという結果でございます、繁殖能に対する影響は認められなかったという記載にしております。

47ページを御覧いただければと思います。事務局から4点、確認をお願いしておりました。まず①につきましては、雄の精子検査におきまして、P世代で精巣上体における正常精子数減少及び異常精子数増加、F₁世代で精巣の精子数及び精子細胞密度減少、精巣上体尾部の精子数及び精子細胞密度増加等が有意差を持って認められております。こちらはいずれも背景データの範囲内であること、それから、世代間で再現性がないこと、精巣及び精巣上体において病理組織学的検査で関連する所見が認められなかったことから、毒性所見

としない案としておりまして、いずれの先生方からも御同意の御意見をいただいております。

親委員の先生のほうから、毒性としなかった理由として、病理組織学的検査に関連する所見が認められなかったと事務局のほうで記載をしてしまったのですが、ステージアナリシスをしないと厳密にはわからないのではないかとということでいただいております、理由としては少し問題があったかなと思うのですが、毒性としなかったことについてはこのままでよろしいかどうか、念のため御確認いただければと思います。よろしくお願いたします。

続いて、②でございまして、4,000 ppm投与群の雌において、P世代で子宮、F₁世代で子宮と卵巣の重量減少が認められております。病理組織学的検査で関連する所見が認められなかったことから、毒性としない案としておりました。こちらについても、いずれの先生方からも御同意の御意見をいただいております。

また、③につきまして、F₁世代の1,000 ppm投与群の新生児死亡率及び4,000 ppm投与群の4日生存率に統計学的有意な増加、それから、藤井先生には、【事務局より】の生存率を低下ということで御修文をいただいております。ありがとうございます。それらが認められるのですが、4,000 ppm投与群の母動物1例で、哺育4日に全児死亡が認められておまして、この個体を除きますと、4,000 ppm投与群の新生児死亡率、4日の生存率は、両指標とも用量相関性がなく、いずれも背景データの範囲内であるということで、毒性所見としない案としておりました。こちらについても、いずれの先生方からも御同意いただいております。

また、納屋先生からは、なおとしまして、1,000及び4,000 ppm投与群のF₂新生児死亡率は2.9%、4.1%と僅かで、対照群の値が低かったことで統計学的有意差が生じたものとコメントをいただいております。

④としまして、児動物におきまして、脳、胸腺、脾臓絶対重量の低値が認められておまして、比重量は計算されていないのですが、体重増加抑制が認められておまして、低体重に伴う変化と考え毒性所見としない案としておりました。こちらにつきましても先生方、いずれも御同意の御意見をいただいております。

続いて、発生毒性試験（ラット）でございまして、こちらにつきましても、所見としては1,000 ppm投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められておまして、胎児ではいずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で200、胎児では1,000としておまして、催奇形性は認められなかったという記載にしております。

こちらにつきましても、2点御確認をお願いしておまして、①は、母動物の体重について、1,000 mg/kgで妊娠6～7日に体重増加量、摂餌量の有意な減少が認められておまして、毒性所見としておりましたが、投与終了時には有意差は認められないことから、扱いについて御検討をお願いしておりました。

②としましては、こちらの母動物での体重増加抑制につきまして、投与初期から認められるという結果でございますけれども、僅かな変化と考えて、ARfDのエンドポイントとはしない案としておりました。

こちらにつきましても、いずれの先生方からも、①、②ともに御同意をいただいております。

続きまして、14行目から発生毒性試験（ウサギ）の試験でございます。所見としましては、表35にまとめておりました、150 mg/kg体重以上の母動物で体重増加抑制、それから、削瘦等が認められておりました、胎児ではいずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量としては、母動物で50、胎児では最高用量の300としております。また、催奇形性は認められなかったと記載しております。

こちらの試験につきましては、1点、500 mg/kg体重以上投与群で糞便の減少が認められておりますけれども、用量相関性はないことから毒性所見としない案としておりました、こちらについても、いずれの先生方からも御同意の御意見をいただいております。

生殖発生毒性試験につきましては、以上でございます。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

それでは、まず、2世代試験から確認をいたしますが、47ページに事務局から4つお問い合わせをいただいております、これは八田先生、藤井先生、それから、私、ともに①から④について事務局案に同意するということでお答えしておりますので、特にもう議論の余地はないのですけれども、八田先生、何か追加のコメントとか、よろしゅうございますか。

○八田専門委員

特にございません。

○納屋座長代理

藤井先生もよろしいですか。

○藤井専門委員

はい。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

それから、次にラットの発生毒性試験です。

○吉田（緑）委員

先生、繁殖毒性の。

○納屋座長代理

あったね。では、ここは個人的なコメントになりますけれども、ステージアナリシスをしなければだめではないかというコメントですね。ステージアナリシスが今、必要とされるのは、ICHの医薬のガイドラインの中だけでして、農薬のテストガイドラインは、OECD

の中にもまだ入っていないような気が。

○吉田（緑）委員

これは審議剤でございますので、テストガイドラインに準拠していれば、それ以外は求めないというものではないと思うのです。ガイドラインというのは、最低限のミニマムリクワイアメントのようなものでございますので、剤のプロファイルによって、例えば今日の歯の切り方のように、申請者が一番この剤はこんなプロファイルだとわかっているならば、もう少し丁寧にやっていたらいいよ、新規なのだからと。それを我々が言わなければ、テストガイドラインが金科玉条かということ、そんなことはないと思うのです。そうやって皆さん、リバイスしてきたと思うのです。

今回、私がそんなことを申したのは、今回は低下でもないし、むしろ重量が増えているのですけれども、PとF₁の違いというのは、F₁は子宮内からずっと生まれてから成熟するまで暴露を受けているということもありますので、F₁とPのプロファイルが同じではないからいいのだというのは、事務局の書き方は乱暴ではないかと私は思ったわけです。

もう一つ、精子細胞、精巣上体と書いてありますけれども、精巣上体には精子細胞などありません。あるのは精子だけです。そういった記載ぶりもどうもちょっと未熟な報告書なのかなと私は個人的に思ったので、そういうことは我々が指摘していかないと、誰も指摘しないと思うのです。

ということで、先生方は、判断はコンサバにする必要はないのですけれども、報告書の不備についてはちゃんと指摘しないと、報告書がこれからも改善されることはないというのが、私の個人的な意見でございます。多分、それは納屋先生とあまり変わらないと思うのですが。

○納屋座長代理

座長としてではなくて、専門委員として、個人的なコメントを申し上げますと、ステージアナリシスは、今、世界中でできる研究者は限られていると思います。ある一時期、今から20年ぐらい前でしょうか。医薬のICHが始まって、生殖毒性試験の中のセグメント1という試験が、雄の投与期間が9週間求められていて、長過ぎるから嫌だ、何とか短くしてくれという欧米の動きがあったときに、ラットの反復毒性試験の中で、精巣のステージアナリシスをすれば、ある程度いつの時期に精巣の中の細胞がどのようなときにたたかれたかがわかるということで、熱心なワーキンググループがつくられて、そこでステージアナリシスをやろうという動きになりましたが、それが熱心な活動をしたのは日本の研究者だけでありまして、ヨーロッパやアメリカではほとんどやっていません。

ですから、ICHでステージアナリシスが必要だとか、精子の運動性をはかろうということがありましたけれども、それを熱心に対応したのは日本の製薬メーカーと、一部の国立の研究グループだけでした。ということで、あまり普及していないというのが現実です。

○吉田（緑）委員

恐れ入りますが、これも研究者として申し上げますけれども、10年前にある有名な精巣

毒性の欧米の研究者ですけれども、日本で講演をして、日本はすごい、日本のパソロジストはステージアナリシスができるのだと。

先生のお言葉を返すようで大変恐縮ではございますけれども、ステージアナリシスをした上でも、非常に簡便な方法というのもそのときにプロポーズされていますから、別に14ステージに分けるということは申し上げずに、4ステージであってもある程度わかるところはあるので、少なくとも数精細管、10精細管ぐらいはかることは大したことはない。それでなければ、安心してこれは確かに何もありませんよというように確認できると思うのです。

精巣毒性というのは、重量が落ちるといのは必ず何かが起きている場合が多いので、それでもないということであれば、我々は自信を持って、これは精巣への影響はない剤なのだということを言えると思うので、私はパソロジストでもございますので、先生とはステージアナリシスの考え方が少し違うのかなと思いましたので、申し上げました。

特にICHという絡みではなくて、クレルモンさんが分類したのはもう半世紀以上前のことでありますけれども、非常に簡便な方法で、お金もかけずにアナリシスはできるので、そういったツールがあるということを実験実施機関としても理解をしていただければありがたいと思います。これはしなければいけないということはないですけれども、ケース・バイ・ケースで、してもらえていけばもう少し安心して進められるのにというのは結構あったと思います。これは卵巣についても同じでございます。

○納屋座長代理

貴重な意見、ありがとうございます。

卵巣につきましては、まだこのと殺した時期のラットにつきましては、性周期が十分回っておりますので、その性周期の時期がいつだったかということ踏まえて本当は分類しないと、重量増加だとか、重量が低いということは言えないので、これはある特定の日にばさっと全部殺しているの、性周期の時期が全部違いますからね。それを一律に算術平均を出して、統計処理して、差があった、なかったというのは乱暴過ぎるのです。それも踏まえた上で、子宮については判断しなければならないと思います。

精巣につきましては、本当にステージアナリシスを簡便な方法でもいいからやってくれば、もっともっと安心材料が増えるというのは事実ですが、ただし、ヨーロッパやアメリカのCROを含めて、研究機関でできるところはほとんどないと思っております。なので、日本の研究者が精巣のステージアナリシスをしようと思ったら、そのときに最初から試験計画を立てた段階でブアン固定をして、それから標本を作っていかなければなりません。ところが、多分これはそういうことを一切意識していないでしょうから、ホルマリン固定をやっていると思うのです。ホルマリン固定をした段階でステージ分類は非常に厳しいものだろうと思います。

このぐらいでよろしゅうございますでしょうか。

それでは、ラットの発生毒性試験について確認をいたしますが、48ページのボックスの

中に、体重増加に関する御確認を2点いただいております。最初のほうは、1,000 mg/kgの体重変化については毒性所見とすると。ただし、それは急性参照用量のエンドポイントにはしなくてよいという回答を我々3人がしております、ここは意見が一致しております。

追加のコメント等がございますでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、ウサギに関しまして、50 mg以上で便の減少があるけれども、これはどうしますか、所見としていませんけれども、いいですかというお問い合わせに関しまして、3人ともに同意するというところでございます。

ここまでで、生殖に関しまして、何か追加の補足のコメント等がございましたら、お願いいたします。

どうぞ。

○藤井専門委員

先ほどの繁殖試験の事務局のコメントの①と②の毒性所見としなかったことの原因につきまして、この試験については、交配及び繁殖成績、受胎率とか妊娠率、交尾率等に変化がみられなかったということをつけ加えたらいかがでしょうか。

以上です。

○納屋座長代理

とても貴重な御意見だと思いますので、そういうことも含めて精子に対する影響は否定したということを追加するというところでいかがですか。事務局、追えている。大丈夫ですか。

○横山課長補佐

今の御提案は本文中に記載するということですか。

○納屋座長代理

はい。

○横山課長補佐

わかりました。

○納屋座長代理

以上で生殖のところは終わりになりますが、よろしゅうございますか。

それでは、遺伝毒性に関して、説明をお願いいたします。

○町野専門職

49ページをお願いいたします。下のほう、遺伝毒性試験でございます。太田先生、安井先生からは、遺伝毒性に関しては全く問題ない、陰性と考えということでコメントをいただいております。

また、太田先生から本文中のところですね。具体的には50ページの1行目、2行目のところ、*in vitro*、*in vivo*、追記していただいております。

結果としましては、表36ですけれども、原体については、全ての試験において陰性とい

う結果でございます。

染色体異常試験につきまして、1点御確認をお願いしております、51ページの2行目からのボックスをお願いいたします。代謝活性化系存在下条件の最高用量で構造異常を有する細胞の出現頻度に有意な増加が認められておりますけれども、追加確認試験で再現性が得られなかったということにして、細胞毒性による影響と考えたことから、陰性の案としてお願いしまして、こちらにつきまして、太田先生、安井先生から、再現性もなく陰性と判断して問題ないと考えますということで、コメントをいただいております。

4行目からは、代謝物/原体混在物を用いた遺伝毒性試験の結果でございます。8行目は先ほどと同様の修正を太田先生からいただいております。結果は表37に記載のとおりでして、全て陰性という結果でございます。表37につきまして、1点、太田先生から修正をいただいております、最後の原体混在物④の試験なのですが、こちらはまず最初にお送りしていた事務局案で、-S9の高用量のところに誤記がございまして、太田先生に御指摘をいただいております。事務局のほうで確認いたしましたところ、-S9の条件が株ごとに異なっております、ほかの代謝物等を用いた原体、Ames試験の結果と同様に、株ごとに条件を書き分けてみる案として修正しております。御確認をいただければと思います。

遺伝毒性につきましては、以上でございます。

○納屋座長代理

どうもありがとうございます。

太田先生と安井先生、コメントをよろしくお願いいたします。

安井先生、お願いします。

○安井専門委員

一連の試験を全部拝見しまして、全て陰性というのを確認しました。

一つ質問させてください。、この代謝物が複数ある場合、取捨選択というのはどなたがやっているのですか。申請者がやっているのですか。

○横山課長補佐

どの代謝物について試験をやるかですか。

○安井専門委員

代謝物のなかに試験をしているものと試験していないもののがあって、もちろんクリティカルに合成ができなくて、試験に必要な量を確保できないとか、そういう理由があるかもしれないのですが、取捨選択というのはどのように。評価書には理由等が書かれていないので。

○横山課長補佐

第一義的には申請者がこの毒性パッケージをつくる段階で検討しているものと思われませんが、場合によっては農林水産省など、リスク管理機関と相談しているケースもあると思います。

その考え方としましては、主要な代謝物であるとか、毒性試験において何らかの毒性の発現に寄与していると考えられるものであるとか、植物固有であるとか、そういった理由で実施される場合が多いかと思えます。

○安井専門委員

納得できるかどうかと言われたら、もしかしたら陰性のだけ出しているのかなと思ったりもしたり、あるいは、前のページにある代謝産物の中に主要成分とか、しっかり読んでいないのですけれども、12ページのラットにおける主要代謝経路、キノリンからできる代謝物、[19]と[22]が生成すると書かれている[19]と[22]は遺伝毒性試験をやっていないとか、そういうものが見受けられるので、これは現状、もちろん全部陰性なのですけれども、そういった主要産物とかも、もしかしたら試験をするための合成経路ができていなくて試験を実施するだけの量が確保できない等、試験しない理由、そして試験実施した代謝物は試験した理由が評価書に書いてあるといいのかなと思えます。

○横山課長補佐

補足いたします。

先ほど誰が選ぶのかと言われたので、申請者が選ぶとお答えしたのですが、評価の中で、主に私ども暴露評価対象物質というものを選定していただいているのですけれども、どのものに対してその暴露の評価をすべきか最終的に判断するのですけれども、そういったものの選定の過程で、この代謝物についての毒性が明らかにならないと評価できないという場合には、食安委のほうから、こういった試験をやるようにという要求をすることもできます。

ですので、評価に必要なものかどうかという観点で最終的には御判断いただくのですけれども、そういった観点で試験の実施が必要な代謝物があるということでしょうか。そういうことでないのであれば、通例は出されたデータと、その他得られている情報を全部並べてみて、そこから何か見えてくるものはないかと御検討をいただいているところでございます。

○安井専門委員

代謝物の専門家ではないのでわからないのですけれども、発がん性がこの剤には無いので、大丈夫だとは思いますが。代謝物で変異原性が活性化されることもありますので、実施可能であれば遺伝毒性試験をしたほうがいいと思いますけれども、現在の試験をしたところでは陰性と考えます。

○吉田（緑）委員

私どもはGLPで、テストガイドラインに従った試験を今まで要求してきたわけですがけれども、少なくとも安井先生が御懸念の隠しているものというのは、それは恐らくないだろうと思います。それはGLPの精神に相反するものだろうと思いますので、恐らく性悪説に立っているのかもしれませんが、正直に出してねというのは半世紀をかけて浸透してきたと私は信じております。

代謝物につきましては、最近、代謝物の毒性をどう考えるかというのは国際的にもありますが、基本的には動物体内でできるものは、ほとんどすぐそこが変わってしまうものもあるかもしれませんが、動物体内を通して、それにも変わっているだろうということで、*in vitro*ではわからない部分は*in vivo*である程度カバーできるように、以前、評価対象物質についてというガイダンスをまとめていただいたときに、そういう記載がされていますけれども、今は代謝物の毒性についてはアップデートをしていただいた。

今回のような場合は、先ほど腰岡先生や中山先生が御懸念されていたように、植物体でのみ出るような代謝物については、遺伝毒性というのはかなめの試験ですから、やってきている場合がほぼ多いと思います。むしろ、それをやってこないのでしたら、今、事務局から御説明したように要求すると。要求しないと、そこは今回も発がん性はございませんけれども、クリアできない部分はあるのかなど。私はそういう理解でございましたけれども、もし納屋先生から今までの長い御経験からサポートしていただければ。

○納屋座長代理

私は遺伝毒性の専門家ではありませんので、特段、ここで踏み込んだような発言はしないほうが賢明だろうと思います。むしろ御経験豊かな太田先生から、何か補足の説明をしていただくのがよろしいのではないかと思います。

○太田専門委員

先ほどおっしゃったように、植物代謝物とか、そういったものをやるのはいいかと思えます。あとは、もう原体で見ているので、ほかの毒性から特に何かこの遺伝毒性を疑われるということが懸念されるのであれば、色々やればいいと思いますけれども、そうでなければ、出てきたデータでよろしいかと思えます。

表ですけれども、事務局のほうで菌株ごとに違うから全部やってくれましたけれども、これは大変ですよ。大きくなってしまって、私個人的には、6菌株もあるけれども、まとめてしまっていいかなと思うのです。そこまで全部書かないと評価できないということでもないと思いますので、全て6菌株をまとめて、ミニマムと最高のところを書けばいいかなと思います。それはお任せします。ほかの部会もあると思いますが。

○納屋座長代理

どうもありがとうございます。

もっとシンプルな表でいいとお許しをいただきましたので、事務局もその方向に向かって楽をなさるのがよろしいかと思えます。御検討ください。

遺伝毒性に関しましては、もうこれで終わろうと思えますが、よろしゅうございますか。ありがとうございます。

それでは、その他の試験の説明をお願いいたします。

○町野専門職

53ページの3行目から、その他の試験でございます。

1つ目としまして、肝薬物代謝酵素誘導試験が提出されております。こちらの試験につ

きまして、54ページの23行目のところ、杉原先生から、陽性対照についても記載しなくてよいでしょうかとコメントをいただいております。こちらは事務局で確認いたしまして、まず、表39から表42につきましては、陽性対照で認められた結果を追記しております。

それから、本文中も54ページの3行目、4行目のところ、陽性対照群として設定されたということで、追記しております。このような修正でよろしいか御確認いただければと思います。

また、永田先生からは、表39につきまして、コメントをいただいております、55ページの4行目からのボックスでございます。表39中のCYP2B6について、CYP2B15ではないでしょうかということで、CYP2B6はヒトのP450の分子種ですということでコメントをいただいております。

まず、こちらにつきましては、ドシエのほうにこちらの免疫組織学的検査を実施するときに、ヒトのCYP2B6に対する抗体を用いて実施したということでして、ラットに存在するCYP2B6分子種のうちでは、CYP2B3が当たるということでして、そちらを検出したと判断したという旨の説明がございましたので、本文中、それから、表中のCYP2B6についてはCYP2B3に修正しております。御確認いただければと思います。

2点目としまして、脚注、そちらの免疫組織化学的検査の結果について「陽性であった」と記載しておりましたが、意味がよくわかりませんということでコメントをいただいております。こちらについても、ドシエについてのこちらの染色の分類のグレードの基準が34ページ、35ページに記載をされております。こちらを見ますと、染色の範囲ですとか、染色強度の増加のもとにグレード分けされているようでして、そちらを記載してはどうかと思ひまして、2行目のところ「染色範囲及び染色強度の増加が認められた」ということで、記載をしております。このような修正でよいか、御確認をいただければと思います。

こちらの試験の結果につきましては、び漫性の肝細胞肥大ですとか、甲状腺のろ胞細胞肥大等が認められておりました、免疫組織化学的検査の結果も、CYP2B3、それから、CYP3A1、UGT1A6の増加、それから、メッセンジャーRNAにつきましても、CYP2B15、CYP3A1、UGT1A6の顕著な増加が認められております。それから、PRODの活性、UDPGTの増加は認められておりました、甲状腺のホルモンにつきましても、血清中のT₄の減少傾向及びTSHの増加傾向が認められたと本文中に記載しております。

申しわけございません。追加で御確認をお願いしたいのですけれども、表42に甲状腺のホルモンの結果は記載しておりますが、こちらの結果から、事務局案ではT₄の減少傾向、それから、TSHの増加傾向と記載をしていたのですけれども、このぐらいの減少や増加の程度でそのように記載をしてよいかというところで、御確認をお願いできればと考えております。よろしくお願ひいたします。

続きまして、その下、56ページの12行目から、切歯への影響に対する毒性発現機序検討試験の結果でございます。結果のまとめとしましては、57ページの10行目から結果をまとめておりました、投与による切歯病変は、最初に基質形成期のエナメル芽細胞の配列不整

及び変性が起こり、その後、切歯の成長とともに、切歯の先端部へと広がり、段階的に形成されると考えられたと記載しております。

その下、(3)としましては、大腿骨への影響に対する機序検討試験としまして、大腿骨で認められた顆粒物についての結果でございます。結果としては、顆粒物については、ギ酸・ホルマリン脱灰処理によって生じる人工産物であると考えられたという結果でございます。こちらの試験について、ドシエの誤記がありまして、そちらは事務局から説明を28行目のボックスでしてありまして、小野先生、美谷島先生から、御承知の御意見をいただいております。

(4)といたしまして、58ページですけれども、光毒性試験が実施されております。結果としましては、光毒性が誘発しないと考えられたという結果でございます。

その他の試験について、以上でございます。

○納屋座長代理

どうもありがとうございました。

それでは、酵素誘導試験のところの確認をいたします。杉原先生のコメントをいただいて、陽性対照のデータを追加してあることと、永田先生からコメントがあって、それに対応した修正をしてあるというところですが、まず、この2点につきまして、杉原先生と永田先生からコメントを頂戴したいと思います。

○杉原専門委員

陽性対照のほうを入れていただきまして、ありがとうございます。以前、審議した剤とかでは載っていたので、どうかなと思って書かせていただきました。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

永田先生、いかがでしょうか。

○永田専門委員

私も気がつかなかったのですけれども、これはあるべきだと。データがあれば、御指摘いただいて非常によかったと思っております。

私のコメントなのですが、まず、一番上の表39の2B6というのは、ヒトのようなものなので、まず、これはおかしいと。それで、実はこの2Bの遺伝子はラットの中のボックスに書いてある4つあるのです。一番最初に見つかったのは、2B1と2B2なのです。これは順番の早いほうが最初に見つかったということなのですね。だから、15番というのは後々でわかってきたと。

実は、我々が昔、生成とか、これをやったときに、2B1と2B2はメインで、あまり2B3とか2B15とかは考えていなくて、最初は非常に不可解に思ったのです。実際にやってみると、2B1、2B2のほうが圧倒的にタンパクがとれるのです。

ところが、これは実は私の経験で、確定ではないのですけれども、ラインが変わるとちよっと変わってくるのです。だから、SDは2B1と2B2が多いのですけれども、Wistarはど

うもそうではない。それは私の経験的なものを含めて。

それからすると、この免役で染めているのは、ここの事務局からの解説にあるように、モノクローナル抗体を使っているのですね。ということは、確実に2B3がこの結果でディテクションされたと考えたほうがいいかなと思って、これはこれでいいと思います。

では、その次、2Bの16になっていますね。これが3であればいいのですか、これはメッセンジャーで測ったのが15なのです。ところが、これは恐らくメッセンジャーのリアルタイムですから、プライマーはこの15に設定した特異的なスペックの高いプライマーを使っているので、これではかったら、やはり2B15だと思います。だから、これはもう恐らく正しいと思っています。

だから、訂正していただいたところは、このままでよろしいのですが、1つだけ、欄外の免疫組織化学的検査の結果、染色体範囲、染色強度増加が認められたというのは、これは染色体ではなくてタンパク質です。要するに、2B6に対するモノクローナル抗体で染めたバンドを見たということだろうと思うのです。

○吉田（緑）委員

免疫組織化学的染色。バンドではない。

○永田専門委員

すみません。だから、結局タンパクをディテクションしていますね。これは染色体範囲とか、染色体の強度ではないと思うのです。

○吉田（緑）委員

先生、よろしいですか。一応やっていたので、これは御提案なのですけれども、まず、認められた影響ということで、表39に記載してあります。最初に気がつけばよかったのですけれども、できれば、例えば体重増加抑制とは、免疫組織化学染色の結果は別表なりにしたほうが多分いいと思うのです。

その上で、どこまでが小葉の中で染まっているかとか、そういうことを書きたくて染色範囲とか染色強度で、染色強度はグレードで1、2、3と、私たちは免疫組織化学染色をするときにつけたりしますけれども、では、それがタンパクがいっぱい発現しているからという、必ずしもそうではないのです。そのときのDABのかけ方によったりなんなりして違ってくる。

なので、御提案なのですけれども、免疫組織化学染色により、陽性あるいは何とかが示した結果として、別表にするなり、少なくとも体重増加抑制と分けるような表にしたほうが、私は見やすいのではないと思うのです。毒性評価には関係がないので、事務局には新しい表を作っていただくかもしれないのですけれども、そのほうがわかりやすいですか。甲状腺ろ胞細胞肥大のすぐ下にCYP2B3と書いてあるのは、何だか読みにくいと私は思うのですが、杉原先生、永田先生、あるいは、免疫組織化学染色は佐藤先生もされていると思うので、御意見を賜ればありがたいと思います。

○永田専門委員

先生の御提案で私は納得しました。これは定量したわけではないので、だから、単なる染色して、そこが濃くなったというだけですね。ということは、先生がおっしゃるように、こここのところに一緒に入れるというのは妥当ではないような気がします。ここに増えたというような表現で、本文だけでもいいですから、それだけでいいのではないですか。

○納屋座長代理

コメントされますか。

○佐藤専門委員

同じです。

○納屋座長代理

それでは、体重だとか軟便というのを外す。なくてもいいでしょう。必要ですか。別の表を作るよりも外して、主目的だけをここに表にするというほうがシンプルでいいような気がしたので提案してみましたが、複雑な表をたくさん作らなくて済むような気がして提案したのですけれども、いかがですか。

一般状態、体重とかに関してはほかの試験でさんざん見ているわけですから、ここでは主目的にフォーカスした所見だけをピックアップして書くということをしてほしいというのを提案しましたが、それでよければ、そういうふうにしませんか。

それから、事務局から御提案がありました54ページの17行目で、血清中のT₄の減少傾向とかTSHの増加傾向、この程度で書いてしまっているということについての御判断をお願いしたいのですけれども、杉原先生、いかがでしょうか。

○杉原専門委員

表42で、T₄の減少傾向とTSHの増加傾向が、用量依存的にみられると思います。ですので、もしも書くならば、有意差はないという一言を加えるとかで記載されているのではないかと思います。

○納屋座長代理

どうもありがとうございます。

有意差がないので「傾向」と入れているのです。有意差があったら「有意な」と書いていますので。

○杉原専門委員

そうですね、しつこく。

○納屋座長代理

永田先生はいかがでしょう。

○永田専門委員

専門の先生方に、このぐらいの変動がどういうふうにとられているかというのをむしろお伺いして、それで問題があるというならば入れてもいいし、ないのであれば、もう私はそのまま無視してもいいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○納屋座長代理

それでは、まず佐藤先生、コメントを。

○佐藤専門委員

数値的に見ると、それほど動いていないような気がするのですが、報告書では血清T₄濃度の低下傾向及び血清TSH濃度の増加傾向が認められたので、書いてあってもいいかなと思います。

○納屋座長代理

申請者が認めているのだったら、それを否定しなくてもいいやということですね。

高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

私も書いておいたほうがいいと思います。

以上でございます。

○納屋座長代理

ということで、毒性の先生はこのままあってもいいのではないかとということですが、あってもよろしいですか。

○杉原専門委員

肝臓中の薬物代謝酵素の変動というのが、いつもT₄とかTSHの変動というものの根拠になってきているものなので、書かれておいたほうがいいかと思います。

○納屋座長代理

ということなので、残すということになりました。

○永田専門委員

細かいことなのですが、表41の*p*-NPHの省略が後ろに載っていないので、それを加えてください。

それから、これはあまり言ってもしょうがないのですが、このUDPGTの活性が実は何を測ったのかよくわからないのですね。これは基質によってかなり変わってくるはずなのですが、そこが実は抄録を見てもあまり書いていないと。私が見つかることができませんでした。コメントだけ言わせてもらいました。

○納屋座長代理

永田先生、どうもありがとうございます。

UDPGTについての基質ですか。申請者に確認をしていただいて、わかれば記載する。わからなかったらそのままでもしょうがないですね。でも、自社でやっているだろうから、基質が何かというのは多分わかるよね。

○横山課長補佐

まずは確認いたします。

○納屋座長代理

お願いします。

ということ。

○吉田（緑）委員

先生、1点ですが、先ほど事務局が話したかもしれないのですけれども、54ページの18行目から始まるメカニズムのところなのですけれども、甲状腺ホルモンの代謝亢進というタームがちょっと違うのかなと。何かすっかり私には落ちなくて、むしろ、先ほど杉原先生が、大切なところは、薬物代謝酵素の誘導があるということですね。「によって、肝臓における甲状腺ホルモンが代謝され」ですよね。代謝された結果、甲状腺ホルモンが低下するのです。代謝亢進するのは、甲状腺ホルモンの代謝が亢進するように思うのですけれども、これは肝臓の代謝が亢進しているのです。この「甲状腺ホルモンの代謝亢進」というのがワンフレーズのように見えるのですけれども、永田先生、杉原先生からよいフレーズを御示唆いただければありがたいと思います。

○納屋座長代理

それでは、お二人の先生には考えていただいておいて、次の57ページの事務局からの問いかけに対する回答についての是非を確認したいと思います。大腿骨のドシエの中に誤りがあったので自分たちで訂正して判断を変えている、記載を変えているということで、小野先生と美谷島先生は、それでよいということですが、佐藤先生と高木先生はいかがでしょう。よろしゅうございますか。

○佐藤専門委員

異論はありません。

○吉田（緑）委員

先生、すみません。新規なので、今回のエナメル芽細胞のエナメル形成不全のところのですけれども、57ページに事務局がまとめてくれているのですけれども、今回の毒性試験からエナメル芽細胞という言葉は1回も出てこないのです。出てきているのはエナメルの形成不全ということなので、このエナメル芽細胞という言葉は一言も出てこないにもかかわらず、このメカニズムのところ記載されているのですけれども、それでもあまり違和感がない。もちろん私もエナメル芽細胞だと思っていますけれども、この記載で十分説明ができるかということを佐藤先生に最後にお伺いしておかないといけないかと思ひまして、すみません。

○佐藤専門委員

このエナメル形成異常がみられたところは、まだエナメル芽細胞がたくさん層状に分布していて、そこで移行期のところにアポトーシスが起って1層になるのです。1層になるところはすごく変化が見やすいのですけれども、重層しているところは、自然にアポトーシスを起こしているの、象牙芽が起こっているかどうかわかりづらいのです。なので、そこで形成されたハイドロキシアパタイトとかがエナメル質になっていくのですけれども、その部分はまだ石灰沈着していないので、脱灰でも残っている状況なのです。なので、きれいな六角形の構造がみられるはずのところ、エナメルが形成異常を起こしてい

るから所見としてとれたのだと思います。

それ以降になってくると、今度は石灰沈着とか鉍質沈着が起こってきて、脱灰処理でなくなってしまうので、それ以降のものは見えません。エナメル芽細胞に傷害がしっかりとみられなかったのだと思うので、こういった記載になっていると想像いたします。

○吉田（緑）委員

なるほど。

○納屋座長代理

そうしますと、この57ページの10行目から11行目にかけての表現は、何か修正をしたほうがよろしいのでしょうか。

○佐藤専門委員

これは考察なので、このままで残しておいたほうがいいのではないかと思います。ここを勝手にいじれないと思いますね。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

吉田先生、このまま残さざるを得ないということなのですが、よろしいでしょうか。

○吉田（緑）委員

今回の非常にクリティカルなエンドポイントにもなるので、先生にお伺いしておきたかったということがございます。ありがとうございます。

○納屋座長代理

どうぞ。

○川西委員

先ほどの永田先生からの宿題ですが、UDPGTの基質は、この中にパラニトロフェノールと書いてあります。

○永田専門委員

上は。

○川西委員

Bocの手法となっています。

○永田専門委員

普通、多くはパラニトロフェノールをはかるのですけれどもね。上のものは、これは単なる水酸化と書いてあるのです。抄録を見ると。

○川西委員

水酸化？

○永田専門委員

上のですよ。p-NPT、そう書いてありませんか。

○川西委員

上というところ。

○永田専門委員

p-NPTの省略が。

○川西委員

後でお話ししましょう。

○永田専門委員

はい。

○横山課長補佐

事務局でも確認の上で、必要があれば先生方に御相談させていただきます。進めてください。

○納屋座長代理

54ページの19行目の甲状腺ホルモンの代謝亢進に関しましては、何か御提案とかはいただけますでしょうか。なければ、また後日ということで、先に進みます。

○永田専門委員

途中まで考えたのですが、「ネガティブフィードバック機構」以降の文章が回りくどい言い方なので、もうちょっと時間をもらえますか。

○納屋座長代理

それでは、食品健康影響評価のところまで進みたいと思いますので、説明をお願いします。

○町野専門職

59ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございます。

4行目から、動物体内運命試験の結果を記載しております。吸収率ですとか、認められた臓器等、記載しております。また、代謝物等も記載のとおりでございます。

16行目から、畜産動物の動物体内運命試験の結果を記載しております。10%TRRを超える代謝物としては、[8]、[9]、[10]、[11]、[12]、[15]、[17]が認められたという結果でございます。

19行目につきましては、植物体内運命試験の結果を記載しております。10%TRRを超える代謝物としては、[3]、[4]、[21]が認められたと記載しております。

その下は、作物残留試験の結果を記載しております。28行目からは畜産動物の畜産物残留試験の結果を記載しております。

60ページに移動させていただきまして、1行目から、各種毒性試験の結果からみられた影響を記載しています。主に体重、切歯、肝臓、甲状腺、結腸に認められたという結果でございます。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったと記載しております。

6行目から、暴露評価対象物質についての記載でございますが、10%TRRを超えるものとしまして、植物では[3]、[4]、[21]、畜産動物では[8]、[9]、[10]、

[11]、[12]、[15]、[17]が認められております。代謝物[8]、[10]、[11]、[15]につきましてはラットで認められておりまして、そのほかの代謝物についてはラットで認められないという結果でございますが、代謝物[9]、[12]につきましては、ラットで抱合体が認められたということで記載しております。

また、代謝物[21]につきましては、毒性試験は実施されておりまして、急性毒性試験、28日間の反復試験の結果、親化合物と比較して毒性は低く、遺伝毒性は陰性であったと記載しております。代謝物[11]、[17]について記載しておりますが、畜産物残留試験の結果を見ますと、イプフルフェノキンと比べて残留量が同程度又は高い場合があるということで記載しております。

また、代謝物[3]、[4]につきましては、イプフルフェノキンの配糖体ということとして、消化管内で脱抱合されてイプフルフェノキンとして吸収されると考えられたということで、以上のことから、畜産物の暴露評価対象物質をイプフルフェノキン並びに代謝物[3]、[4]、畜産物中の暴露評価対象物質はイプフルフェノキン並びに代謝物[11]、[17]、魚介類中の暴露評価対象物質をイプフルフェノキン（親化合物のみ）と設定する案としております。

各試験における無毒性量は表44に記載しておりまして、62ページをお願いいたします。こちら、一番低いものとしましては、ラットの2年間の慢性毒性/発がん性併合試験の雄の結果でございます。御議論いただきまして、こちらは変更はないかと思っておりますので、こちらの雄で認められています4.84に、安全係数100で除した0.048をADIとする案としております。

また、ARfDにつきましては、64ページの表45に毒性影響をまとめておりまして、ラットの急性神経毒性試験、無毒性量であります125を安全係数100で除した1.2をARfDとする案としております。御確認いただければと思います。

説明は以上です。

○納屋座長代理

どうもありがとうございます。

この部分に関しましては、事前にコメントはいただいておりますが、今、全体を見て、何か追加のコメント等がございましたらお願いいたします。

62ページの表44ですけれども、ADIの根拠試験になりました2年間の試験、雌の無毒性量も100に下がりますので、雄雌ともに低い用量になるということですね。ありがとうございます。

それでは、ADIについての確認をいたしますが、ADIについては、ラットを用いた2年間の慢性毒性/発がん性併合試験で得られた無毒性量4.84 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.048 mg/kg体重/日と設定することとし、急性参照用量に関しましては、ラットの単回強制経口投与の急性神経毒性試験で得られた無毒性量125 mg/kg体重を安全係数100で除した1.2 mg/kg体重とすることと決定いたします。

ということで、次に進むのですね。説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

ありがとうございました。

評価書案ですけれども、修正したものをもう一度先生方にお送りさせていただきますので、御確認、加筆などをお願いしたいと思います。

それと、すみません。事務局のほうでついていけない点が1個ありまして、御教示いただいてもよろしいでしょうか。

繁殖の試験のところの47ページのところで御議論いただきました、精子の異常のところ、本文中に影響としなかった旨を書くようにということかと思うのですが、理由といたしましては、背景データの範囲であること、あと、藤井先生からいただいたのが、繁殖能のパラメータに影響がないといただいたのですが、ラットですと精子に異常があっても妊娠率はあまり差が出ないという御意見を聞いたこともあったので、理由として書いてしまっていていか不安になったのですが、そこはよろしゅうございますか。

○納屋座長代理

藤井先生から補足の説明があると思います。

○藤井専門委員

根拠として、妊娠率だけではなくて、背景データと病理組織と世代間の再現性も2世代やっているの、重要なことだと思いますので、並列で並べたら大丈夫だと私は思います。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

ただ、精子数に関しては、見ているのが精巣上体尾部なので、精巣上体尾部での病理組織検査はしていないのです。精巣でしかやっていないので、だから、病理組織検査を加えるとすれば、精巣における病理組織検査では、精子の低形成等の所見がなかったという言い方をせざるを得なくなりますね。そういうつけ加え方をした上で、繁殖に関する各指標にも影響がなかったことから毒性所見としなかったとなるのが、一番正確なのだろうと思います。

○吉田（緑）委員

先生、今ので程度が非常に軽度であれば軽微とか、そういうのをよく使いますけれども、そういうのは参考になりませんか。軽度だというような。

○納屋座長代理

精巣上体の運動性検査のときに、ついでに自動計測装置という機器で全部精子数とかを計測するのです。なので、絶対数ではなくて濃度当たりを出しているのですね。絶対数ではないのです。何cc中のものをもってきて、何gを裁断して、それを何ccに希釈して、その中で精子が何個あったというのを出しているの、絶対数ではないので、軽度とかはなかなか言いづらいと思います。

○吉田（緑）委員

わかりました。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

一度文章にしてみますので、また先生方、御確認をお願いいたします。

○納屋座長代理

54ページの甲状腺ホルモンに関するところの記載については、永田先生と杉原先生で御意見を適当にまとめていただいて、事務局に送っていただいて、改めてまた全員にフィードバックしていただく形がいいのかなと思います。ADIですとか、急性参照用量に関しましては、皆さん、もう御同意いただきましたので、きちんとしたところの結論は出ているのではないかと考えますが、よろしゅうございますでしょうか。

でき上がったようです。

○永田専門委員

いえ、時間をいただきましたので、もう少しいい文をつくりたいと思います。

ただ、1点、それではなくて、先ほど、省略が抜けているという話をしましたね。p-NPT、これはそもそも「NPT」ではなくて「NPH」ですね。今、杉原先生に見てもらったのですが、抄録のほうが。

○横山課長補佐

パラニトロフェノールの水酸化体ですね。

○永田専門委員

そうなっていると思います。

○横山課長補佐

失礼いたしました。

○納屋座長代理

終わったかな。

○横山課長補佐

そうしましたら、日程でございます。

本部会につきましては、次回は11月8日、金曜日の開催を予定しております。幹事会でございますが、9月5日、木曜日、10月25日、金曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくをお願いいたします。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

ほかに何かございますでしょうか。

ございませんようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。

以上