

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第88回会合議事録

1. 日時 令和2年2月26日（水） 13:59～15:28

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（チオキサザフェン）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)

浅野座長、堀本座長代理、赤池専門委員、石井専門委員、篠原専門委員、
豊田専門委員、中塚専門委員、森田専門委員

(専門参考人)

久米専門参考人

(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、近藤評価第一課長、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、川井技術参与

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 チオキサザフェン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料 チオキサザフェン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第88回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。
本日は、評価第一部会の専門委員の先生方8名に御出席いただいております。
また、専門参考人として、久米先生にも御出席いただいております。

食品安全委員会からは、3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を浅野座長にお願いしたいと思います。

○浅野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（チオキサザフェン）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、よろしくお願いします。

事務局より、資料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として農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2としてチオキサザフェン農薬評価書（案）、

資料3として論点整理ペーパー。

また、机上配布資料を2点御用意しております。

机上配布資料1が確認事項に対する回答。

机上配布資料2はその他の試験の部分の考察の修正案を御用意させていただきました。後ほど御説明させていただきます。

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。

○浅野座長

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（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。

○浅野座長

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）

○浅野座長

それでは、農薬（チオキサザフェン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思いま

す。

経緯も含めまして、事務局より説明いただけますでしょうか。

○藤井専門職

では、資料2を御覧ください。農薬評価書（案）チオキサザフェンでございます。

4ページに審議の経緯を記載しておりますが、本剤については、今月、2月5日に第87回の評価第一部会で御審議いただきまして、その際、その他の試験の前まで御審議をいただいております。本日は引き続きの御審議とともに、前回審議で出されました確認事項の回答についても併せて御確認をお願いするものでございます。

7ページをお願いいたします。本剤の概要でございますが、用途は殺線虫剤となっております。

開発の経緯については、26行目から記載のとおりでして、ミトコンドリアリボソームに対して作用しまして、タンパク質合成を阻害することによって、殺線虫活性を示すと考えられているものでございます。国内での農薬登録はされておらず、海外では、米国、カナダにおいて登録されております。今回、インポートトレランス設定の要請がなされております。

8ページから安全性に係る試験の概要です。

11行目から動物体内運命試験でございます。こちらは審議済みです。今回、篠原先生から、追加のコメント等はない旨、頂戴しております。

20ページをお願いいたします。19行目から植物体内運命試験でございますが、こちらについても審議済みでして、今回、清家先生から、特段のコメントはない旨、頂戴しております。

そのほか、残留まで、追加の修正等はありません。よろしくをお願いいたします。

続けたほうがよろしいですか。

○浅野座長

篠原先生、追加でコメント等はほかにありませんでしょうか。

では、続けてください。

○藤井専門職

それでは、37ページをお願いいたします。38ページから一般薬理試験でございますが、その前のボックスの部分、毒性の試験全体的にですが、今回、先生方から追加のコメント、意見等はない旨、頂戴しております。

38ページ、3行目からのボックスを御覧ください。以降、前回審議において出されました確認事項について、合計8点でございます。順次、回答について御紹介をいたします。回答については、机上配布資料1にまとめておりますので、評価書と併せて御覧いただきたいと思っております。

まず、確認事項①でございます。ラットを用いた急性神経毒性試験において雌雄で体温低下が認められていることを踏まえて、本剤、チオキサザフェン投与による薬理作用に関

して参照可能な情報があれば示すことというものでございます。

机上配布資料1の1ページに回答がございます。回答といたしましては、チオキサザフェンについては、薬理試験を実施していないということでございます。したがって、薬理作用に関して参照可能なデータがないということ。また、本剤が当初開発されておりました米国のモンサント社においても同様に、薬理作用に関する知見は有していないというような回答でございます。

本剤は殺線虫剤でありまして、線虫のリボソーム活性の阻害作用を有しておりますが、この作用と急性神経毒性試験で認められた体温の低下との関連性は不明とのことでございます。

急性神経毒性試験で認められた所見につきまして、個別別に薬理作用の考察が可能か検討されましたが、運動能を含めまして、体温低下との直接的な関連性については不明との回答が出されております。

また、体温調節をつかさどる視床下部の体温中枢にチオキサザフェンが何らかの影響を及ぼす可能性についても検討がされておりますが、病理組織学的検査においては視床下部に組織学的な変化が認められていないということと、長期の亜急性神経毒性試験においても体温の低下が認められていないということから、体温中枢への影響は考えにくいと考察が出されております。

今回使用されたラットの体温につきまして、試験施設での背景データの平均より低い範囲での結果ということが、背景データを下回った原因の一つではないかと考えているとの考察でございます。

以上のことから、薬理作用について明確な回答を示すことはできないが、体温低下に限って言えば、閾値が存在すると考えられるので、チオキサザフェンの毒性意義は高いものではないと考えますという考察でございます。

一回区切ったほうがよろしいでしょうか。

○浅野座長

ありがとうございます。

まず最初、急性神経毒性試験のところなのですが、申請者に質問したところ、薬理試験的なことが行われていなかったため、体温低下というのは血圧の急激な下降を伴うような変化なのかなと思って質問してみたのですが、薬理試験を行っていないということ、それから、実際に体温中枢には影響ないだろうということで、メカニズム的には分からなかったのですが、高用量で認められる変化というのもちょっと、薬理作用とは結びつかないところの変化がありますので、申請者の見解で、これ以上はよろしいかと思えます。

次のところをよろしくお願いします。

○藤井専門職

それでは、評価書の40ページ、11行目から亜急性毒性試験でございます。

ページをおめくりいただき、41ページ、7行目から確認事項②というボックスがございます。こちらはマウスを用いた28日間亜急性毒性試験では、3,000 ppm投与群の雌雄で死亡、1,000 ppm以上投与群の雌で切迫と殺動物が認められておりますが、ラットでは同様の投与量において検体投与に起因した死亡または切迫と殺動物が認められておりません。このことから、チオキサザフェン投与によるラットとマウスに対する感受性の差について考察を求めたものでございます。

机上配布資料1の2ページを御覧ください。回答についてです。御指摘のとおりとしまして、ラットとマウスそれぞれの28日間亜急性毒性試験において、マウスにより強い影響が認められております。一般状態の観察では、全身状態の悪化等に関しまして、ラット、マウスともに体重増加抑制、摂餌量低下などが認められていますが、いずれも所見の質的な差はないのではないかとこの考察がなされております。

その下ですが、ラット、マウスそれぞれの28日間亜急性毒性試験における被験物質の摂取量が表として整理されております。同じ3,000 ppm投与群で比べた場合ですが、マウスのほうがラットに比べて2倍近い被験物質の摂取量となっております。死亡例が認められなかったラットの10,000 ppm投与群の摂取量については、マウス全例が死亡した3,000 ppm投与群の摂取量と比べても2倍高いという結果となっております。これらのことから、被験物質の摂取量の観点からも、マウスで感受性が高いという結果が確認されております。

一般症状において質的な差が認められていないことから、ラット、マウスにおける感受性の違いが薬物動態の違いに起因するものと推測されましたが、マウスにおいては薬物動態の詳細な調査は行われておらず、その部分については断定することができないとの回答でございます。一方としまして、今回の確認事項を踏まえまして、試験実施責任者に確認がされております。その結果、定量的な差異の一因として、Body Surface Areaの違いの可能性が挙げられております。FDAのガイダンスが引用されておりますが、それによれば、マウスとラットの毒性値の差につきましましては、それぞれの体表面積の比率となりまして、マウスの毒性値の差はラットに対する体表面積の比の2分の1と推定可能であるということが述べられているとのことです。

以上のことから、ラット、マウスでの毒性の違いについては、薬物動態であるとか体表面積比の違いによる体内暴露量の量的な違いによると推定されますが、断定するまでには至っておりませんという回答でございます。こちらの回答に引用されているFDAのガイダンスにつきましまして、iPadのほうに入れております。

続きまして、評価書にお戻りいただきまして、43ページをお願いいたします。ラットを用いた90日間亜急性毒性試験を含めたラットの反復投与試験における確認事項が2本ございます。

確認事項③でございますが、ラットを用いた反復投与毒性試験で認められた尿色変化について、チオキサザフェンまたは代謝物に起因するものと考察される理由、またその色の由来について示すことという確認内容でございます。

こちらは机上配布資料1の3ページ、4ページに回答がございます。3ページ、4ページの上の部分には、ラットを用いた反復投与毒性試験で尿色の変化の発生頻度がまとめられているものでございます。4ページの真ん中あたりに考察が書かれておりますが、これら各4試験におきまして、赤色尿が認められた部分で潜血陽性例が認められた事例もございましたが、全例で認められたわけではないということと、尿に赤色変化が認められない個体からも潜血陽性例が散発的に認められたことから、尿の赤色については、血液が必ずしも関与しているとは言えないと考察がされております。

また、一方としまして、ラットを用いた試験においては、こちらは前回の御審議の際に御確認いただきましたが、腎臓で生体由来ではない異物が認められております。これについては被験物質、あるいは代謝物由来との考察がされておまして、このことから、尿の赤色変化につきましても同様に被験物質、またはその代謝物由来であると推察がされております。

続きまして、確認事項④でございます。同じくラットを用いた反復投与毒性試験において認められた大腿骨骨幹端骨増生につきまして、その発生メカニズムを考察することというものです。

こちらは机上配布資料1の5ページから7ページにかけて回答が提出されております。まず5ページの部分ですが、回答としまして、試験実施施設の責任者に意見を求めましたが、結果として、発生メカニズムを想定することは困難であるという結論に至りましたと述べられております。以下、90日亜急性毒性試験、2世代繁殖試験、2年間慢性毒性／発がん性併合試験、90日反復経口投与の神経毒性試験について、それぞれ大腿骨骨幹端骨増生が認められた動物数についてまとめられております。

机上配布資料1の6ページの真ん中のあたりには、各試験における所見について、申請者の考察が記載をされているところでございます。この骨増生につきましてはラットでのみ認められておまして、今回、マウス、イヌでは認められていないものでございます。発生毒性試験では、胎児の骨化に有害作用は認められていないところでございます。

回答としまして、これまでに骨化増生の誘発が認められた事例が6ページの下から7ページにかけて、フッ素、カドミウム、ビタミンD等が挙げられておりますが、これらの事例と比較をいたしましても、今回、チオキサザフェン投与で各試験で認められた病変の特徴に類似したものはないということでございまして、メカニズムについてはそれらとは異なるのではないかとこの考察がされているところでございます。

評価書にお戻りいただいて、47ページの5行目から、分解物TX41を用いた28日間亜急性毒性試験でございまして、こちらは前回審議時に浅野先生から、3,000 ppm投与群での雌雄における所見として記載をしております肝臓及び腎臓における亜急性炎症につきまして、所見の判断根拠、例えば浸潤している炎症性細胞名等を示すことというコメントを頂戴しております。

こちらについては、机上配布資料1の8ページに回答が出てきております。回答でござ

いますが、亜急性炎症については炎症過程の一つの診断名であるということで、形態学的変化としましては、主に単核細胞が浸潤している組織像が認められたということです。急性炎症を示す好中球が浸潤している像であるとか、慢性炎症で認められるマクロファージでの組織像といったものではないというような試験施設の病理担当者からの回答が得られているということでございます。

回答としては以上となります。

こちらの所見名ですが、今、肝及び腎亜急性炎症としているところでございますが、具体的な、単核細胞が浸潤しているということですので、所見名の変更、修正等が必要かどうか、御確認をいただきたいと思えます。

亜急性毒性については以上となります。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、亜急性毒性試験の40ページのマウスの試験です。これで、41ページに確認事項として7行目に四角で囲ってある部分がありますけれども、ラットとマウスで毒性が発現する用量が違うので、強さが違うのではないかとということで確認をしていただいたところです。申請者側から机上配布資料の2ページ目にあるように、マウスとラットでの被験物質の暴露の観点から考察されていますけれども、これにつきまして、豊田先生、いかがでしょうか。

○豊田専門委員

新しい追加のデータというものがないようですので、考察としては、申請者が言うように薬物動態か体表面積の違いといったことにマウスとラットで差があるのだろうとしか考察はできないだろうと思えます。急性毒性試験がラットでしかやられていなくて、そこでは非常に急性毒性が低いという結果が出ているので、それだけ見ると、この剤の急性毒性の強さについて間違った印象を抱きかねないので心配ではあったのですが、回答としてはこれしかないのかなと思えます。

○浅野座長

ありがとうございます。

吉田先生、いかがですか。

○吉田（緑）委員

確かに、この剤ではないですけれども、LD₅₀がラットは1,000ぐらいでもマウスは半分ぐらいというのが今まで結構あったのですね。なぜかなと思っていたのですが、体表面積という考え方もありましたね。

この内容で全てを回答しているわけではないかもしれませんが、こういう考え方もあるということ、インプットしたいというのが私のコメントです。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうですね。あと、摂取量というのもかなり、2ページの表で示されているように、3,000 ppmで比較してもマウスのほうでかなり摂取量が多くなっています。だから、申請者の回答はこれで納得ということになるかと思います。ありがとうございます。

次は43ページ、90日間亜急性毒性試験のラットで認められた毒性所見のところでの尿の色の変化です。確認事項③として43ページ、19行目の四角の中にあります。申請者からこの回答が出されましたけれども、中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

回答になっていないですね。毒性学的意義を聞いているのではなくて、赤色の原因、理由を聞いているわけですね。それについては一切答えていないので回答にはなっていませんけれども、いずれにしても毒性所見とはとっていないということと、どうして赤色かというのは全く分からないということで、回答を了承するしかないかなと思っています。

○浅野座長

尿に関してですよ。腎臓の沈着物に関しては被験物質という考察ができていますので、先生がおっしゃるように完全な回答になっていませんけれども、判断としてはこのまま進めたいと思います。よろしいでしょうか。

次に、確認事項④です。大腿骨骨幹端骨増生のメカニズムに関しまして、回答がありました。これも詳細なメカニズムはよく分からないということですが、一応確認事項として確認できたということです。ただ、ちょっと気になったのはメカニズムですね。発生メカニズム、解明はされていませぬのでしようがないのですけれども、骨の増生ですので、ビタミンDとかが見られるのとは全く違うというのは言い過ぎかなと思ったのです。

いずれにしても、破骨細胞の変化は伴っていないということで、まずほかの物とは違う。それから、特に骨芽細胞が殖えているというのもないので、個人的にはビタミンDに近いような変化なのかなと思いましたが、いずれにしても詳細なメカニズムまでは分からなかったということで考察はされていますので、これでよろしいかと思えますけれども、いかがでしょうか。

○吉田（緑）委員

骨については、対照群にもぼつぼつ出ているのです。ということは、全く対照群がゼロの変化ではないというので、ああ、そうだったんだというのは思いました。雌だと結構頻度が高いのもあったりするものですからというコメントです。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしたら、次が最後のところですね。48ページです。一般的に病理所見というのは、診断名ではないので確認させていただいたのですけれども、肝臓、腎臓、単核細胞浸潤というのがより適切ではないかということで考えています。

豊田先生、これはいかがでしょうか。

○豊田専門委員

申請者の回答を見ると、単核細胞浸潤とするのが一番適切かなと思います。記述を見ると壊死や変性もあるようなことを書いているので、本当はそれも別に取っていただけたらと思うのですが、これでよいと思います。

○浅野座長

ありがとうございました。

ほかに、亜急性毒性試験についてのコメント等、先生方からありますでしょうか。

そうしましたら、慢性毒性試験のところをお願いいたします。

○藤井専門職

では、48ページ、7行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

まず(1)のラットの2年の併合試験でございます、ページをおめぐりいただいて、49、50ページを御覧ください。10行目から【事務局より】としまして、こちらは前回審議時にも記載をしておりました胸腔軟部組織における褐色脂肪腫に関するものでございます。こちらについては250 ppm投与群の雄、また、750 ppm投与群の雌で良性及び悪性腫瘍の合計の発生頻度について、背景データを超えた値が確認されておりました。これらについては雄雌ともに有意差がないことと、用量相関性が不明確であるということも踏まえまして、前回審議時に毒性の先生方から、いずれも雄雌ともに毒性所見としないという御判断をいただいているところでございます。

その点を踏まえて、背景データの妥当性等も御議論いただきましたので、確認事項⑥としまして、SDラットにおける褐色脂肪腫の背景データの発生頻度を踏まえまして、毒性学的意義を考察することというものが出されております。

机上配布資料1の9ページ、10ページを御覧ください。9ページの部分、回答としましては、まず褐色脂肪腫については、褐色脂肪組織から発生した腫瘍でございます、通常は剖検時に胸腔内に固まりがあった場合のみ病理診断がされるということです。したがって、群間で評価される組織の数が異なるので、群間の厳密な数値、発生頻度の比較が困難になるというところを述べられております。

また、この所見につきまして、過去、文献では、この褐色脂肪組織から発生した腫瘍の良性腫瘍を褐色脂肪腫としまして、悪性腫瘍を脂肪肉腫という分類がされていたということでございます。しかし、近年、褐色脂肪組織の腫瘍のより詳細な調査手法が導入されまして、脂肪肉腫ではなくて悪性の褐色脂肪腫としての診断ができるようになったということが述べられております。このことから、悪性褐色脂肪腫が以前には誤診あるいは誤分類されていた可能性が高まり、以前のデータが示唆するよりも発生頻度としては高く、また、まれな腫瘍ではないという認識が高まっていると述べられております。さらに、ラットの発がん性試験では、過去数年と比較して、この褐色脂肪腫の発生率の増加そのものが認められているという文献についても引用がされております。

その下に今回の試験における結果、また、背景データがあらためて表でまとめられております。先ほど申し上げましたとおり、雄雌ともに一部背景データを超えた部分が認めら

れましたが、やはり雌雄ともに有意差がないということと、特に雄では発生頻度に用量相関性が認められないということから、あらためてこれらの腫瘍については偶発的なものであって、検体投与に関連していないと考えるという旨のコメントが出されております。

また、その下「哺乳類では」というところですが、哺乳類では2種類の脂肪組織、すなわち白色、褐色それぞれの脂肪細胞を有しています。げっ歯類などでは褐色脂肪細胞は出生時に存在し、出生後に急速に発達し、熱発生において重要でと。大型哺乳類では、出生時に褐色脂肪は存在するが、その後急速に減少すると述べられております。ヒトでは、褐色脂肪細胞は胎児に存在し、出生時に最大量存在するが、げっ歯類とは異なり、出生後すぐにミトコンドリアを失い、発熱能力を失いますという部分、紹介されております。

ヒトにおいては、褐色脂肪腫は通常皮下組織に発生し、外科的切除が可能な良性腫瘍です。これらのヒトにおいてまれな腫瘍を単一の原因で説明することは容認されていないのが現状ですとしまして、ヒトの褐色脂肪腫とは対象的に、ラットの自然発生的な褐色脂肪腫はしばしば悪性であり、通常は胸腔または腹腔に発生し、転移もまれではないと。さきにも記載したように、ラットの発がん性試験での発生率は過去数年と比較して増加していると述べられております。

以上のことから、本試験においてラット雌雄ともに褐色脂肪腫の発生率は、背景データを僅かに上回っていますが、これらの腫瘍は投与に関連するとは考えられず、また、ラットとヒトの病理学的見地からの褐色細胞腫の違いを考えると、ヒトに対する毒性学的意義は低いものと考えますという回答となっております。

回答については以上となります。

褐色脂肪腫そのものの扱いについては、前回、毒性所見としないという部分で御判断をいただいているところですが、今回の回答を踏まえまして、そういった毒性所見としないという判断を本文中に記載すべきかどうか、併せて御確認をいただければと思います。

評価書にお戻りいただきまして、50ページ、2行目からマウスの78週間発がん性試験でございます。こちらは51ページ、52ページに確認事項⑦がございます。机上配布資料1は11ページから14ページにかけてでございます。

確認事項⑦ですが、51ページの表49を御覧いただきたいのですが、非腫瘍性病変の毒性所見としまして、雄では750 ppm以上、雌では250 ppm以上投与群で肝細胞肥大であるとかマクロファージ褐色色素沈着という所見が挙げられております。このことに関しまして、まず①としまして、雌雄におけるこれら肝臓の所見につきまして、炎症性細胞を含めて、同一個体における所見の併発状況を再確認すること。また、②としましては、これら肝細胞肥大、マクロファージ褐色色素沈着の周囲に散在的に認められたとされる壊死性肝細胞について、肝細胞単細胞壊死及び肝細胞壊死との所見の違いを含めて、その判断基準を示すこと。③としましては、①、②を踏まえて、本試験の雌雄におけるチオキサザフェン投与による肝臓への影響について考察することという構成となっております。

回答でございますが、11ページを御覧いただいて、まず①の部分でございます。肝臓の

所見の個体における併発状況の再確認です。試験施設に照会がされましたが、十分な回答が得られなかったということで、日本法人のほうで調査結果がまとめられております。雌雄とも最高用量群、雄では1,750 ppm、雌では750 ppm投与群について、肝臓での所見について発生状況が途中死亡、最終と殺例に分けて整理がされております。

11ページから12ページにかけては雄の例、12ページの真ん中以降については雌での発生状況が記載されているところでございます。

また、②につきましては13ページの上の部分に回答がございませう。試験施設に確認をしたところ、肝細胞単細胞壊死と肝細胞壊死については同義語として使っているというような回答でございませう。しかしながら、壊死性肝細胞については、現時点で確認が取れていないということでございませう。

また、③でございませう。以上の点を踏まえて、肝臓への影響について考察することでございませうが、非腫瘍性病変または腫瘍性病変で認められた所見が記載をされております。後ほど御紹介しますが、メカニズム試験が実施されておまして、フェノバルビタールの典型的な薬物代謝酵素誘導の発現パターンが示されず、またBrdU標識細胞の部位等も異なっていたというような状況です。

その一方で、チオキサザフェンを投与したマウスの肝臓では褐色色素沈着を呈したマクロファージ、炎症細胞浸潤が認められ、その周りには肝細胞壊死が散在していたということから、検体投与によって長期的かつ持続的な肝障害に対する修復に伴う増殖活性の増加が発がん機序に寄与しているものと考えられるという考察がございませう。

これについては、①個別別表における肝臓の所見の確認の中で、肝腫瘍が多く認められた最高用量投与群において肝臓で腫瘍であるとか、肝細胞肥大あるいは炎症細胞を含めたマクロファージの褐色色素沈着を示した例について調べられておまして、肝細胞肥大はもちろんのこと、そういった炎症性細胞、マクロファージ褐色色素沈着の事例が多く認められたことから、被験物質は肝細胞に対して障害作用を有しているものと考えられるという回答となっているところでございませう。

確認事項に対する回答としては以上となります。

評価書52ページの上の部分には、【事務局より】としまして、後ほど御紹介するメカニズム試験のところとも関連をしますが、本剤のマウスの肝臓に対する影響、また発がんのメカニズムに対する考察の記載ぶりを含めて、御確認をいただきたいという旨、コメントを記載させていただいております。

慢性毒性／発がん性について、以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

そうしましたら、まず、48ページの2年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）ですけれども、これの所見として49ページ、10行目に、前回審議のときの褐色脂肪腫について、これを背景データから若干逸脱した頻度で認められていますけれども、その発生パターン

から毒性所見としないということを前回決めましたけれども、一応確認事項としまして、申請者に発生頻度と毒性学的意義について問いただしたところが確認事項⑥になります。

この⑥の返答、または検査動物での褐色脂肪腫の認められ方に、特に雄では用量依存性もありませんし、雌のほうでも最高用量は高くなっていますが、例数は低いともありませんので、結論としては変わらないと思うのですけれども、申請者からの回答についても特に問題ないように思われますが、よろしいでしょうか。先生方、大丈夫ですか。

○吉田（緑）委員

先ほどINHANDを見ましたら、INHANDの“soft tissue”のところではSDラットに最近増えていると、ちゃんと書いてあるのです。やはりちゃんと見なければいけなかった。ただ、その施設の背景データから超えているというのは、やはり我々はフラグを立ててなくてはならないと思っていましたけれども。

あと、海外でリスク評価をされている機関がやはりこれは投与による影響だとしたものは、そういう情報があるならば我々は丁寧に見る必要があるということでお考えいただきたいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

申請者にしっかり確認できたというのも大事なことだと思いますので、最近の現況も含めて、適切な判断が下されているのではないかと思います。

続きまして、51ページ、78週間発がん性試験、肝臓における腫瘍性変化の発生頻度とそれに絡めた肝細胞、肝臓での変化です。これについて51ページの19行目、確認事項⑦として加えてあります。

雌雄で認められた死亡、肝細胞肥大及びマクロファージの褐色色素沈着、炎症性細胞を含めて、同一個体における各所見の併発状況を再確認してもらったのが、机上配布の11ページからです。これを見ますと、雄の高用量、雌の最高用量、こちらもともに肝細胞肥大、マクロファージ褐色色素沈着、炎症性細胞浸潤併発というのが割とパラレルに認められているのではないかと思います。この①の確認事項に関してはよろしいですか。

2番目の肥大した肝細胞、それから、マクロファージ褐色色素沈着の周囲に散在的に認められる肝細胞壊死、壊死性の肝細胞という言い方だったのですけれども、これは施設にまだしっかりと確認が取れていない、壊死性肝細胞については取れていないということですが、肝細胞壊死は肝細胞の単細胞壊死を示しているということ。それは肝細胞壊死だけか、肝細胞単細胞壊死。ただ、炎症性の所見と一致した部分で認められているということで回答が得られていると判断できますけれども、これもよろしいでしょうか。

豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

マクロファージ褐色色素沈着というふうにしかな所見が取られていなかったのですけれども、その中でも壊死がみられるものがあるというのはメカニズムの上でも重要な回答を得

られたのではないかと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

最終的には、褐色色素沈着を呈したマクロファージ及び炎症性細胞浸潤が認められて、その周りに肝細胞壊死が散在しているということから、持続的な肝障害とそれに伴う、修復に伴う増殖活性というのが最終的には腫瘍性病変増加につながったという申請者の回答についても問題ないかと思うのですが、よろしいでしょうか。

そうしましたら、52ページです。一番上のところに【事務局より】とあります。ここは250 ppm、一番下のところです。肝細胞肥大及びマクロファージ褐色色素沈着の両所見を併発した個体は僅かであることから、肝肥大が適応性変化である可能性についてということとを前回議論したところなのですけれども、最後の雌の250 ppmの部分ですね。ここは所見が併発しているということで、やはり毒性所見として取るべきかどうかということについて、また考えてみたいと思うのですけれども、この部分は豊田先生、いかがでしょうか。

○豊田専門委員

前回見せていただいた表が分かりやすかったですけれども、その具体的な数値は覚えていないですが、マクロファージ褐色色素沈着については、壊死細胞を伴っているということで、その頻度が十分に高いと判断できるのであれば、毒性と判断していいと思います。肝細胞肥大だけのものについては、炎症を伴っていないということで、それは適応の範囲だろうというのが前回の判断だったと思います。

○浅野座長

お願いします。

○吉田（緑）委員

恐らく肝肥大のガイダンスですと、明らかな関連性が分からなかった場合は残しておくという、それはコンサバに取ってということになると思います。肝肥大だけを外す必要は、毒性と取らないという判断は、ガイダンスに従うと、恐らく今回の場合はないだろうとなってきます。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、51ページの表49は事務局案どおりということによろしいですか。

○吉田（緑）委員

先生、すみません。何回も言いますけれども、そうしますと、表はそのままいいのですが、脚注aはこの表現でよろしいですか。最初の「小葉中心性～汎小葉性」はいいと思うのですが、次の「また、周囲には壊死性肝細胞が散在的に認められた」というのはこのままでいいですか。これは肝肥大に伴っていることのように受け取られませんか。

○浅野座長

そうですね。すなわちこの関連性がはっきりしないので、ここは除くということのほう

がよろしいですね。

そうしましたら、9行目のaで、「小葉中心性～汎小葉性に部位的なものが認められた」という部分は残して、それ以下の文章は削除ということをお願いできますでしょうか。

では、そのほか、慢性毒性試験、一般毒性試験全体でも構わないですけれども、追加のコメント、豊田先生、ありますか。

○豊田専門委員

大丈夫です。

○浅野座長

ありがとうございました。

もう一点、50ページに戻っていただきまして、褐色脂肪腫です。褐色脂肪腫について、現段階では49ページの2年間慢性毒性試験のところ、本文中には触れていないのですが、この部分につきましては、特に有意差が認められているわけでもない変化について、施設の背景データより超えています、適切な回答もありましたので、このまま文章を追加しないということよろしいでしょうか。いいですね。

吉田先生、先ほどの褐色脂肪腫について、特に有意差が認められているわけではないので、本文中に記載するかしないかのところなのですが、先ほど申請者からも最近増えている変化というものもありますので、特に本文中に記載しなくてもいいと考えているのですが、どうなのですか。

○吉田（緑）委員

私の希望は、やはりSDラットで増えているというのは、少なくともここは全員知らなかったということですね。となりますと、あと、海外の評価機関2機関でこれは投与による影響としたものを日本は、例えば、雄はまだいいのですけれども、雌は多分上がっていますね。ヒストリカルコントロールデータというのを海外は非常に厳しく取りますから、対照群がこのものについて、やはりちゃんとした説明が私にはあったほうがいいかと思えます。事務局が説明してくれた文章と、あとは申請者からの回答のSDで増えている。これはINHANDにも書いていることなので、こういった文献を引用して脚注などに書くというのも一つかもしれませんし、この系統で増えていることからということも、今回投与による影響でないとした根拠になるのであれば、やはり記載をしておいたほうがいいのかな。

特に、やはり褐色細胞腫というのは、普通、今までは好発な腫瘍ではなくてまれな腫瘍ととられてきたと思うので、特に今回、体温に影響がみられていて、褐色脂肪というのは体温の調節にも関わったりすると言われていきますから、やはりきちんと記載をするのはいいかがかなというのが私のあくまで希望です。

○浅野座長

分かりました。

記載ぶりは、どうでしょうか、事務局のほうで大丈夫ですか。

実際には有意差はないけれども、施設の背景データを超えて認められたがということか

ら始まると思うのですけれども、本文中に書いてもいいと思うのです。記載ぶりはどうですか。そこは海外の評価書とも連携しますので、それを取っている部分と、今回我々が議論してこれは毒性と取らなかったという部分を記載していただくようにお願いします。

ほかに慢性毒性に関してはよろしいでしょうか。

そうでしたら、次をお願いいたします。

○藤井専門職

では、評価書52ページにお戻りいただいて、2行目から生殖発生毒性試験でございます。こちらは前回審議済みでございます。今回、福井先生から追加のコメントはない旨、頂戴しております。

ラットの2世代繁殖試験に関して、53ページの表52を御覧ください。前回審議を踏まえまして、腎臓における尿細管内異物沈着、こちらは毒性所見としないこととされましたので、それに伴い記載をしておりました腎比重量増加、こちらについて毒性所見から削除する修正案としております。その点について、中塚先生から了解をいただいております。また、中塚先生からは、そのほかにコメントはない旨も、併せて頂戴しているところでございます。

そのほか、発生毒性試験について、先生方からコメントはいただいております。

以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

発生毒性試験、変化があったところは53ページの2世代繁殖試験の表52、腎比重量増加を所見としては取らないという、ここの削った部分ですけれども、これはよろしいですね。

お願いします。

○堀本座長代理

60の雄のところの腎尿細管上皮褐色色素沈着は残すということですね。

○浅野座長

そうですね。

ほかに追加のコメント等がありますでしょうか。大丈夫ですか。

○中塚専門委員

これは残すのでいいわけですね。

○浅野座長

はい。褐色色素沈着。ほかに大丈夫ですか。

では、次のセッションをお願いします。

○藤井専門職

では、評価書の54ページ、19行目から遺伝毒性試験でございます。こちら前回審議済みです。今回、森田先生、石井先生から追加のコメント、また修正等はない旨、いただいております。

遺伝毒性については以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

森田先生、石井先生、追加のコメント等はありませんか。

○森田専門委員

ありません。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、続けてお願いします。

○藤井専門職

では、56ページ、6行目からその他の試験でございます。幾つか試験が実施されておりますので、順に御説明をいたします。

マウスの発がん性試験において、雄で肝細胞癌が1,750 ppm投与群で、また、雌については750 ppm投与群で肝細胞腺腫について発生頻度の増加が認められたことから、メカニズム試験が実施されたというものでございます。

まず、12行目からの①です。細胞増殖活性及びペルオキシソーム増殖検討試験でございます。こちらはマウスを用いた28日及び90日間亜急性毒性試験から得られた肝臓試料を用いて、細胞増殖活性及びペルオキシソーム増殖の有無について評価が行われたというものでございます。

肝細胞のKi67標識率は表56、表57に、ペルオキシソームマーカータンパク質染色率は表58にそれぞれ示されているとおりでございます。

いずれの試料においても、肝細胞増殖活性は認められておりません。また、ペルオキシソーム増殖についても、膜タンパク質であるPMP70では1,250 ppm投与群の雄で染色率の増加傾向が認められましたが、カタラーゼでは認められなかったことから、検体投与との関連性はないと考えられたという記載案としております。

57ページ、13行目からメカニズム試験②としまして、肝薬物代謝酵素誘導能検討試験①でございます。こちらはICRマウスに4日間または14日間混餌投与をしまして、雄については250 ppm及び1,750 ppm、雌については50及び750 ppm投与群の用量設定により試験が行われたものでございます。各投与群で認められた影響は表59、BrdU標識率は表60、肝臓中P450のmRNA解析結果は表61、肝ミクロソーム酵素活性測定結果は表62、肝グルタチオン量測定結果は表63にそれぞれ示されているとおりでございます。

結果ですが、1,750 ppm投与群の雄で投与4日にBrdU標識率増加が認められております。投与14日においても増加傾向が認められましたが、程度としては投与4日に比べて軽度というようなものでございました。

また、BrdU標識肝細胞は、フェノバルビタール投与群では小葉中心性に認められたのに対して、検体チオキサザフェン投与群では主に小葉周辺性またはび漫性に認められてお

ります。

1,750 ppm投与群の雄でCyp1a1及びCyp2b10並びにCyp4a10、750 ppm投与群の雌でCyp2b10について、それぞれmRNAの発現増加が認められております。Cyp1a1については、フェノバルビタール投与群に比べて高値であったのに対して、Cyp2b10及びCyp4a10については、フェノバルビタール投与群に比べて低値というような結果でございました。

また、肝ミクロソーム酵素活性測定の結果ですが、1,750 ppm投与群の雄、750 ppm投与群の雌において、EROD、PROD及びBRODの変化が認められておりますが、いずれもその程度はフェノバルビタール投与群に比べて軽度というようなものでございまして、P450 mRNAとの発現解析結果との関連は認められなかったというものでございます。また、肝グルタチオン量については、チオキサザフェン投与によるGSH/GSSG比の変化は認められなかったという結果でございます。

59ページをお願いいたします。12行目からは肝薬物代謝酵素誘導能検討試験②でございます。こちらの試験は、投与期間ですが、雄では最長28日間、雌では最長14日間の設定により行われております。各投与群で認められた影響については表65、BrdU標識率は表66、肝ミクロソーム酵素活性測定結果は表67、肝臓／腹腔脂肪中P450等のmRNA解析結果は表68にそれぞれ示されております。

結果ですが、細胞増殖活性測定の結果については、1,750 ppm投与群の雄で肝細胞、こちらは小葉中心性及び周辺性、また、内皮細胞について、750 ppm投与群の雌では、小葉周辺性肝細胞及び内皮細胞について、それぞれBrdU標識率の増加が認められております。

いずれの細胞においても増加の程度は投与7日で顕著でして、BrdU標識率はフェノバルビタール投与群では小葉中心性肝細胞で高く認められたのに対して、チオキサザフェン投与群では主に小葉周辺性で認められたという結果でございます。

また、肝ミクロソーム酵素活性並びにP450及び核内受容体関連のmRNAの発現についてですが、複数の検査項目で統計学的有意差を伴う変化が認められておりますが、いずれもその変化の程度は陽性対照群に比べて小さく、生物学的意義は低いと考えられたという記載案としております。

チオキサザフェンと核内受容体との明確な関連性は認められなかったとする案としております。また、低酸素応答、血管新生及び炎症反応マーカー遺伝子のmRNA発現に検体投与による影響は認められなかったという記載案としております。

このメカニズム試験③について、63ページ、1つだけ【事務局より】をつけております。mRNA解析に関しまして、63ページの8行目のところですが、Tnf α の発現につきまして、報告書に測定結果が示されておりますが、分析上の問題から評価が行われていないということを確認しまして、評価書案には記載をしております。浅野先生から、その点について御了解をいただいております。

また、64ページにこれまでの結果を踏まえまして、チオキサザフェン投与によるマウスの肝臓に対する影響及び肝腫瘍の発生頻度増加に対する考察をまとめとして記載している

ところでございます。この部分については、机上配布資料2の1枚紙で御説明と御確認をお願いしたいと思います。当初、事務局案で記載をしていた内容ですが、各試験での結果の記載と重複する部分がございます、読みづらい書きぶりになっておりましたので、結果についてまとめを簡潔にしたというところが机上配布資料2となっております。

まとめですが、3行目から10行目については、各マウスを用いた亜急性毒性試験であるとかメカニズム試験等で認められた肝臓での変化について整理を行い、記載をしております。

11行目からメカニズム試験の結果を記載しておりますが、核内受容体及び血管内皮に関連する既知の作用機序との関連性は認められなかったというまとめにしております。しかしながら、雌雄とも腫瘍発生用量において肝細胞増殖活性の増加が認められておまして、また、発がん性試験においては持続的な炎症性細胞浸潤及び消耗性色素を含む肝マクロファージがチオキサザフェン投与により認められたと記載をしております。

以上のことから、詳細な発生機序は不明であるものの、持続的な細胞障害が腫瘍発生に関与している可能性が示唆されたという記載案としております。

本日の御議論も含めまして、記載ぶり等、このような形でよろしいか御確認をお願いいたします。

評価書にお戻りいただいて、その他の試験の65ページ、マウスの免疫毒性試験となります。こちら、本試験条件下において免疫毒性は認められなかったという結果でございます。

すみません。事務局から1点修正です。表72と検体摂取量の表番号がなっておりますが、こちらは表69の誤りでございました。

その他の試験について、以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

その他の試験、肝臓に関する様々な試験ですね。肝臓の腫瘍発生メカニズムに関連した試験が行われていますけれども、56ページからのそれぞれの試験結果のまとめについて。それから、最後は64ページにはそれを総合的に判断するようなまとめを、ちょっとこの文章は長いということで、先ほどの机上配布資料2にまとめていただいたものがありますけれども、これらにつきまして、コメント等があったらよろしく願いいたします。内容について、64ページのまとめはちょっと内容が重複するというので、さらに簡単にまとめていただいたのが机上配布資料2になりますけれども、いかがでしょうか。

豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

配布資料のほうで非常にすっきりまとめていただきましたので、これに同意いたします。

○浅野座長

久米先生もこれで内容的には。

○久米専門参考人

特にコメントはございません。

○吉田（緑）委員

石井先生が肝腫瘍のことをずっとやっていらして、もし、こんなアプローチでしたらこのメカニズムは分かったかもしれないといったことが、石井先生の御経験からもしあれば教えていただけませんか。議事録に残りますので。今回多分、申請者のアプローチがあまりいい方向でなかったと思いますので、せっかくメカニズム試験を実施されたのですが、何か石井先生、コメントはありますか。

○石井専門委員

すみません。特に他のアプローチを考えていなかったのですけれども、でも、私も例えば非遺伝毒性で肝発がんとなったときに、最初にトライするのはこういった試験で、核内受容体の関与の有無を調べるかなというのは考えていたのです。

○吉田（緑）委員

グロースファクター。

○石井専門委員

そうですね。ただ、実際、組織障害はそれほど強くなく、細胞増殖活性の程度というのもそれほど強いわけでもなく、持続性がないというところもあったので、肝傷害に対する再生性の細胞増殖が直接的な原因かどうかはわかりません。あと、今回、Tnfの結果もあるというお話だったのですけれども、実際には評価書には入れないということだったので、今あるデータからメカニズムを考えた場合には、このような考察でいいのかなと私は思っていました。

○浅野座長

ありがとうございます。

CARとかも上がっていないですね。

では、ほかに追加のコメントはありますか。

赤池先生、いかがですか。

○赤池専門委員

特にコメントございません。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしましたら、事務局案どおりで進めていきたいと思いますので、よろしくお願いたします。

最後、食品健康影響評価について、お願いします。

○藤井専門職

では、評価書案、66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行目からは、ラットを用いた動物体内運命試験の結果についてまとめを記載しております。

また、12行目からは、ヤギ、ニワトリを用いた体内運命試験の結果について記載をしております。

16行目から、植物体内運命試験の結果について記載をしております。

また、20行目からは、作物残留試験の結果についてのまとめを記載しております。

その下、24行目からは、ウシ、ニワトリを用いた畜産物残留試験の結果について、それぞれ記載をしているところがございます。

31行目から「各種毒性試験結果から」としまして、チオキサザフェン投与により認められた主な影響を記載しております。影響については、主に肝臓（重量増加、細胞肥大等）、体重については増加抑制、副腎としましてはラットでの皮質細胞空胞化及び、最後ですが大腿骨としまして同じくラットでの骨幹端骨増生と記載する案としております。

また、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかったという記載案としております。

その下、35行目からはマウスを用いた発がん性試験において、雄で肝細胞癌、雌で肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたという記載案としております。

ページをおめくりいただいて、67ページ、1行目から暴露評価対象物質に係る記載でございます。植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、可食部及び家畜の飼料となり得る部位において、10%TRRを超える代謝物としてTX2、22、25、26、27、37、38及び39が認められたところがございます。代謝物TX2及びTX22は、ラットにおいても認められているものでございます。代謝物TX25、26、27については、ラットにおいては加水分解及びグリシン抱合化を受けた代謝物TX22及びTX6が認められていることから、ラットにおいても生成される可能性があると考えられたという記載案としております。代謝物TX37については、ニワトリでのみ認められ、動物体内運命試験における残留放射能濃度は腹部脂肪における $0.0132 \mu\text{g/g}$ 、予想飼料最大負荷量における残留値は定量限界未満という結果でございました。また、代謝物TX38及び39については、チオキサザフェンのグルクロン酸または硫酸抱合体であり、いずれも抱合位置は不明ですが、ラットにおいて構造異性体となる代謝物TX15及びTX17が認められているところです。一方、作物及び畜産物残留試験において代謝物TX2の残留値はチオキサザフェンに比べ高く認められる場合があります。以上のことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をチオキサザフェン及び代謝物TX2と設定する案としております。

この点について、清家先生からコメントをいただいております。作物残留試験等でチオキサザフェンはほぼ検出されず、TX2が検出される例が多いので事務局案に同意します。残留の観点からTX2を暴露評価対象物質に加えることに同意しますが、毒性の観点から、親化合物とTX2の毒性の強弱の違い、また毒性プロファイルが同等とみなしてよいか等を議論しておいたほうがよいと思いますというコメントです。

こちらを受けまして、前回審議時に確認事項⑧、代謝物TX2の毒性に関する情報または考察を示すことという確認事項が出されております。

こちらの回答ですが、机上配布資料1の15ページ、16ページを御覧ください。代謝物TX2については、毒性試験は実施していないということでございました。そのため、海外評価機関により公表されている毒性情報を検索しましたというところで、ECHA及びNIHの有害性情報につきまして記載がされており、両機関とも刺激性を含む急性影響の毒性分類が実施されているということでございます。

また、MSDSのデータ、記載内容についても検索が行われておりまして、ベンズアミジン塩酸塩に関しまして、マウスでの腹腔内投与のLD₅₀が580 mg/kgという結果が記載をされております。

また、机上配布資料1の15ページの下の部分、「また」以降ですが、この代謝物TX2につきましては、データベース上、Serine Proteinase Inhibitorとされておりまして、塩酸塩がタンパク質の精製等に用いられていることが報告されているということでございます。

類縁の構造を有する肺炎治療薬であるCamostatというものが紹介されておりますが、それをラットに投与したときの影響については、今回、チオキサザフェンを用いた各種毒性試験では認められていないということでございます。

また、この代謝物TX2については、ラットにおける代謝試験で尿及び糞中で主要代謝物として認められているということから、ラットでは代謝物TX2の毒性も独自に評価されているものと考えられるという考察でございます。

16ページに行っていただいて、遺伝毒性の観点からですが、原体、チオキサザフェンを用いた遺伝毒性試験はいずれも陰性であるということから、代謝物TX2の遺伝毒性も同様に陰性と考えられるとの考察でございます。

また、残留の面からも考察が出されております。代謝物TX2の最大残留値に基づいて考えられる推定摂取量を表にまとめられておりますが、食品中に残留する代謝物TX2の摂取量は僅かと考えられるというような考察でございます。

こちらの回答について、清家先生に御確認をいただきまして、清家先生からは、有益な毒性情報は特段ないということを確認した上で、前回審議時にいただいたコメント、つまり暴露評価対象物質をチオキサザフェン及び代謝物TX2と設定するというところに改めて御同意いただいたところでございます。

評価書67ページにお戻りいただいて、19行目からADI、その次にARfDに関する記載でございます。まずADIですが、各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた2世代繁殖試験及びウサギを用いた発生毒性試験における5 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0.05 mg/kg体重/日をADIと設定する案としております。

また、チオキサザフェンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量または最小毒性量のうち最小値ですが、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量

量である50 mg/kg体重/日でございます、これを根拠とした場合、安全係数100で除した0.5 mg/kg体重とARfDは算出されます。

一方としまして、ラットを用いた急性神経毒性試験の雌雄においては、無毒性量の設定ができず、最小毒性量につきましては250 mg/kg体重でございます。

こちらはその用量では自発運動量減少等が認められているところでございまして、この最小毒性量で認められた所見の程度及び発生頻度から、安全係数を御検討いただく必要があるかと思うのですが、仮に安全係数5を設定した場合でも、先ほど御紹介したラットを用いた発生毒性試験における無毒性量に基づく0.5 mg/kg体重という値と同じ値が算出されるところでございます。

前回審議時に、ラットを用いた急性神経毒性試験で無毒性量が設定できなかったということにつきまして、安全係数について先生方にお伺いしておりました。その点について、68ページの1行目からボックスがございまして、海外では、このラットの急性神経毒性試験をARfDの設定根拠としてございまして、追加の安全係数がJMPRでは5、EPAでは10、カナダでは3がそれぞれ用いられているところでございます。また、食品安全委員会における過去の評価事例、こちらは今回と同様にラットを用いた急性神経毒性試験の最小毒性量を根拠にARfDが設定され、その最小毒性量で認められた所見が自発運動量減少である事例でございまして、①から③にあるとおり3点記載をさせていただいているところでございます。

こういった過去の事例も踏まえまして、事務局案としては、5としてはいかがかという御提案をさせていただきまして、赤池先生、豊田先生、久米先生からは、事務局案に賛同しますというコメントをいただいております。浅野先生からは、最高用量まで死亡例がないということと、有意な体重増加抑制が2,000 mg/kg体重投与群のみ。250 mg/kg体重投与群の毒性所見は自発運動量減少のみで、回復性もあるので、過去の事例も踏まえると安全係数3が適当ではないでしょうかというコメントを頂戴しているところでございます。

こちらの扱い、また本文中の記載を含めて、御確認をいただきたいと思っております。

食品健康影響評価について、以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

66ページからの食品健康影響評価ですけれども、コメントいただいているのが67ページです。清家先生からTX2に関するコメントをいただいております。これが確認事項⑧として申請者のほうに確認した内容が返ってきていますけれども、清家先生はこれで内容としてはオーケーということですね。

この部分に関して、TX2の毒性または代謝物、コメント等、追加でありますでしょうか。特に大丈夫ですか。

それから、あとはADIの設定に関しては特に御意見いただいているとは思いますが、ARfDですね。ARfDは対象となる毒性試験が2つあるのですが、最小毒性量、

NOAELが認められなかった試験につきまして、ラットの急性神経毒性で無毒性量が設定できなかった。最小毒性量が250 mg/kg体重。これに対して安全係数5を適用した場合に、もう一つのARfDの候補でありますラットの発生毒性試験についても、50 mgで無毒性量が認められています。これを通常の安全係数100で割った場合と、先ほどの急性神経毒性試験の最小毒性量を用いたことにより追加係数5で割った場合、同じ数字になりますので、これが妥当ではないかと考えられるところです。

前回、私自身がコメントしたのは過去の評価事例で割と今回の自発運動量減少等の軽度な変化だけで認められたものに関しては、3とか2とかいう比較的小さい係数が与えられていたので、ちょっとコメントしましたけれども、先ほどのラットの発生毒性試験との関連とか海外の事例を踏まえますと、自分の意見としてもこの事務局案に賛成したいと思うのですが、先生方、ほかの御意見はありますでしょうか。大丈夫ですか。よろしいですか。これに関しては特には問題ないですか。

中塚先生、大丈夫ですか。はい。

そうしましたら、ここは安全係数5を適用して、ARfDを設定したいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

ほかに御意見または御質問等がありますでしょうか。ないですか。よろしいですか。

では、先ほどの安全係数は5で、事務局のほう、お願いいたします。

ほかにありますでしょうか。大丈夫でしょうか。

では、今日の議論をまとめてよろしいでしょうか。

それでは、本日の審議を踏まえまして、チオキサザフェンの許容一日摂取量(ADI)につきましては、ラットを用いた2世代繁殖試験及びウサギを用いた発生毒性試験における無毒性量である5 mg/kg体重を安全係数100で除したADI: 0.05 mg/kg体重/日、また、急性参照用量(ARfD)につきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験における最小毒性量である250 mg/kg体重を安全係数500で除した0.5 mg/kg体重及びラットを用いた発生毒性試験における無毒性量である50 mg/kg体重を安全係数100で除した0.5 mg/kg体重を根拠としまして、本剤のARfDは0.5 mg/kg体重としたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

ありがとうございました。

では、本日の審議を踏まえまして、評価書を整えていただいて、進めていっていただきたいと思います。

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

御審議ありがとうございました。

評価書案ですけれども、若干修正する部分がありますので、修正の上、念のためもう一度、御覧いただくところにマーカーをつけたりしてピンポイントで見えていただけるようにしてメールでお送りさせていただきますので、御確認のほどお願いできればと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。よろしくをお願いします。

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すでしょうか。

○横山課長補佐

日程でございます。

本部会につきましては、年度内、今回が最後でございます。1年間どうもありがとうございました。次回の日程でございますが、今後、先生方と調整させていただきたいと考えておりました、また御連絡させていただきます。どうぞよろしくお願いたします。

また、幹事会につきましては、3月5日木曜日の開催を予定してございます。来週でございますが、どうぞよろしくお願いたします。

○浅野座長

ほかに何かございますでしょうか。

ございませんでしたら、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