

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第58回会合議事録

1. 日時 平成28年11月9日（水） 14:00～16:56

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- （1）農薬（フェンキノトリオン、フルベンジアミド）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、杉原専門委員、
高木専門委員、中島美紀専門委員、中島裕司専門委員、根岸専門委員、
美谷島専門委員、義澤専門委員

（専門参考人）

永田専門参考人、松本専門参考人

（食品安全委員会）

山添委員、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、関野評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、諧係長、
小牟田専門職、高嶺専門職、小田嶋係員、河野技術参与、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 フェンキノトリオン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 フルベンジアミド農薬評価書（案）（非公表）
- 資料4 論点整理ペーパー（非公表）
- 資料5 農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、第58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11名、専門参考人の先生方2名に御出席いただいております。本間先生ですが、急遽お休みの御連絡をいただきまして、先生方のお手元の議事次第や座席表にはお名前が入っておりますが、公表する資料は適切に修正させていただきます。

食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

まず、人事異動について御報告いたします。10月16日付で課長補佐の堀部が農林水産省に異動いたしました。後任といたしまして、濱砂が着任しております。

○濱砂課長補佐

濱砂です。引き続きよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

よろしくお願いいたします。

本日は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。

それでは、以後の進行を小野先生、お願いいたします。

○小野座長代理

きょうは座長からの御指名で進行を私、小野が務めさせていただきます。よろしくお願いいたします。

それでは、議事を進めます。本日の議題は、農薬（フェンキノトリオン、フルベンジアミド）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、本日の会議については非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

まずは事務局より資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか。

資料1として、農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2として、フェンキノトリオン農薬評価書（案）、

資料3として、フルベンジアミド農薬評価書（案）、

資料4として、論点整理ペーパー、

資料5として、農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて、こちらは先月の幹事会で作成いただきましたので、内容について御報告させていただきます。

また、机上配布資料として2点用意しております。審議の中で御紹介させていただきます。

資料につきましては以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申し付け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。

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報告いたします。本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

先生方、御提出いただいた確認書について、特に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

それでは、議題に入っていきたいと思います。

まず、議題の1として各農薬の評価を審議する前に、農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて、事務局より報告をお願いします。

○濱砂課長補佐

それでは、資料5をお願いいたします。先月31日に開催されました第141回幹事会での審議の結果、農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて了承されましたので、御報告を申し上げます。

資料5の初めのところにありますが、本資料につきましては、肝肥大が生体の適応性変化であるか、毒性影響であるかについて、各部会で一貫性をもった判断を行うため、現時点での考え方を整理したものでございます。

1. 背景、2. 肝肥大とは、についてそれぞれ記載があり、

2ページの3. 食品健康影響評価における肝肥大の取扱いの基本的考え方から概略を説明いたします。

1) 原則としまして、外的因子への応答として、生体の恒常性を維持するために肝細胞の機能が亢進することが肝細胞肥大であることから、生体の恒常性が維持されている限りにおいて、肝肥大は適応性変化であり、毒性影響とはしない。限界を超え、生体の恒常性が破綻した肝肥大はもはや適応ではなく、生体にとって悪影響が生じていると考える。肝肥大が毒性影響であるか適応性変化であるかは総合的に判断するといったような内容が記載されてございます。

2) 各論でございます。

(1) 毒性影響ととらえるべき変化については、5つ記載してございます。

①肝細胞肥大のタイプ、こちらについては門脈周囲性に肝細胞肥大が認められた場合、光学顕微鏡ですり硝子状や微細顆粒状の細胞質を伴う肝細胞肥大ではなく、風船様の大型肝細胞や水腫性変性が認められる場合、電子顕微鏡下において、sERやマイクロボディ増生以外の細胞内小器官の変化を主とする肝細胞肥大が観察された場合、毒性影響である可能性を考慮すべきと。

②肝細胞の変性及び壊死（単細胞壊死を含む）並びにそれらに対する炎症性反応指標に変化が認められる場合としまして、こちらは形態学的には肝細胞の変性及び壊死並びにそれらに対する炎症性反応、血液生化学的にはアラニンアミノトランスフェラーゼの増加でありますとかアルカリフォスファターゼの増加が肝細胞障害の指標となり得ると記載されてございます。

③胆道系の変化を伴う場合としまして、病理組織学的には胆管若しくは胆道系組織の変性壊死、炎症反応、胆管過形成等、血液生化学的にはビリルビン、 γ -グルタミルトランスペプチターゼの増加等が指標として記載されてございます。

④脂質代謝系の変化を伴う場合につきましては、肝細胞内の脂肪蓄積を示す病理組織学的所見、血液生化学的検査項目では中性脂肪又はコレステロールの増加といったような変化について記載してございます。

4 ページに移りまして、⑤肝肥大が色素沈着等を伴う場合としまして、単球食細胞系の細胞質内の褐色色素沈着等について記載してございます。

(2) 適応性変化と判断すべき肝肥大については、(1) に示すようなものが認められない場合に適応性変化と判断し、なお、核内受容体及び核内転写因子の関与が示唆され、活性化が認められる場合には、適応性反応であることを示唆する根拠の1つとなり得る。複数の酵素を経時的に検索することで、化学物質のタンパク質誘導の特徴を把握するために有用である。ただし、必須要件ではなくて、この変化のみを用いて判断を行うことはできない点に留意が必要であるといった旨が記載されてございます。

3) では、適応性変化を毒性影響とするかの判断をするに当たって留意すべき点について、まとめたものでございます。

(1) ですが、高用量投与群で肝障害が認められた試験において、低用量投与群において肝細胞のこれらの変化が伴わない場合には、低用量投与群での肝肥大は適応性変化であると判断するといった内容が記載されてございます。

(2) として一過性の肝肥大について触れられてございます。

(3) 肝重量との関連については、5 ページの2行目以降、肝重量の増加をどう捉えるかどうかについて記載してございます。その後の「なお」からですけれども、こちらは肝重量の増加を毒性影響とすべきかどうかについては、先ほど申し上げました、2) の(1) で示した判断基準を踏まえて検討すべきであって、肝重量の増加だけでは毒性所見としないと記載されてございます。

(4) 血液生化学的検査結果についてですが、こちらは原則として、統計学的有意差が認められた場合に毒性影響と判断する。ただし、エキスパートジャッジにより判断することもあるといった内容が記載されてございます。

(5) 甲状腺の変化を伴う場合については、二次的な甲状腺刺激ホルモンの増加及び甲状腺ろ胞上皮肥大/過形成である場合には、肝肥大が毒性影響であるか慎重に判断する必要があるといったような内容が記載されてございます。

本資料の概要については以上です。

○小野座長代理

ありがとうございました。

先生方から何か質問等はございますでしょうか。特によろしいでしょうか。

特に質問はないようですので、進めさせていただきたいと思います。

それでは、農薬（フェンキノトリオン）の食品健康影響評価についてに入っていきたいと思います。経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

それでは、資料2、フェンキノトリオンの評価書案をお願いいたします。

3ページ、本剤につきましては、今年の4月の評価第二部会において一度御審議いただきまして、その際に追加資料要求等が出たものでございます。今回、回答が提出されましたので、その回答に基づきまして、新たに御審議をお願いいただくものでございます。

本剤の構造式は7ページの28行目に示すとおり、トリケトン系の除草剤でございます。

4-HPPDaseの阻害により除草効果を示すものと考えられてございます。

8ページ以降Ⅱ．安全性に係る試験の概要についてです。

動物体内運命試験全般につきまして、杉原先生、中島美紀先生から、コメントはありませんというコメントをいただいております。

11ページをお願いいたします。10ページの16行目以降、ラットの主要代謝経路に対する記載につきまして、永田先生より御修文をいただいております。

11ページの9行目下のボックスですが、こちらも永田先生より、表3の中でKとLの値がありませんとのコメントをいただいております。こちらは前回の審議の際にも同様の部分の御指摘が各先生方よりいただいております。代謝物K、Lは表3の中で具体的に認められた量についてはわからないけれども、実際に認められていますので、主要代謝経路の中に記載するという事で御審議をいただいたものでございます。

12ページの1行目下、追加資料要求をしていたものですが、永田先生より、代謝物Bの生体内での残留性、安定性及び毒性について情報があれば示すことということで、こちらは代謝物Bがキノン体になる可能性があるという御懸念から要求が出たものでございます。

回答の概要が2行目以下に記載してございまして、代謝物Bに関しましては、体内で蓄積されることなく容易に排泄されるもの。キノン体になる反応は起こりがたいと考えられる。キノン体が生成したことを示唆するような病変は観察されなかったという回答がござ

いました。代謝物Bが加水分解的な代謝反応に対して比較的安定であることなどから、キノン体が生成したことを示唆するような病変もなく、代謝物Bがキノン体になるような可能性は低いといったものでございました。

これにつきまして、永田先生より了承しますとのコメントをいただいております。

14ページ、ラットの胆汁中排泄試験の表5の中で、尿＋ケージ洗浄液の排泄率の%TARの値が40～50%程度に対しまして、表4の尿及び糞中排泄試験の尿＋ケージ洗浄液の排泄率に関しましては10～20%と値に開きがありまして、この違いについて、永田先生より御質問をいただいております。

15ページの1行目下のボックスでございます。こちらは回答が提出されておまして、その差を明確に説明することは困難であるが、両試験間での差異から考察すると、投与前の絶食の有無や消化管内での胆汁分泌の有無の差が影響を与えた可能性がある。また、この胆汁排泄試験自体については良好な放射能回収率が得られており、適切に実験された試験であると考えられるとの回答が出てきております。御確認をいただければと思います。

そのまま続けてもよろしいでしょうか。

○小野座長代理

永田先生、全体を含めて、回答も含めて、コメントをいただければと思います。

○永田専門参考人

最初の私のコメントで、代謝物が表にないというコメントをしたところですが、実際に評価書を確認すると検出したと書いてあります。表中にないということで、この文章の「生成が考えられた」も、検出がされたということなので、この文章だけを変えていただければ結構かなと、ここはそれでいいと思います。

12ページは前回、私がコメントで出したもので、了承したと書いております。これは内容を読ませていただいて、私も十分この解説の内容が理解というか、同意できるということがわかりましたので、恐らくこういうことが起こっていると。キノン体はほとんどできないということが理解できました。これはいいと思います。

最後の表4は、実験的な差であるという、ここに書いてあるように原因を明確に説明することが困難であるということは、原因はよくわからないということなのですが、問題は9ページの吸収率がここからとってあります。そうすると、胆汁酸をとるときにこういうふうに上がったという、その胆汁をとったときに特別に上がった値を吸収率として考えていいのか。普通の正常にやったときに吸収率を考えるのが正当な判断かなと思って、もしこれがそうであれば、この吸収率は疑問を呈するといえますか、というのがここに書かなかったのですけれども私のコメントです。結果的に言うと、剤としてはそれほど大きな問題がないということがありますので、データの解説がきちんと書いてありますので、私としては受け入れてもいいかなと考えております。

○小野座長代理

ありがとうございました。

中島先生、コメントはないということですが、何かございますか。

○中島（美）専門委員

私も図1のところで回答いただいた代謝マップがありますけれども、環の中のアミドのところが切れるかどうかで、切れたとしたら、こういう代謝経路が行くだろうと議論をされているのですけれども、実際にこれが本当に生体内で行くかなという疑問に思ったのですが、実際にニッケル触媒を使って特別の反応のときだけでできているという考察なので、生体内ではできないであろうということに納得します。

あとは今、永田先生がおっしゃられたカニュレーションを行ったときの尿中排泄が、行ったときと行わないときでデータが変わるのが時々あるのは、ほかの剤でもあるので、納得しますが、おっしゃるとおり、確かにこちらで吸収量を出すのはどうかなというのは同意します。

○小野座長代理

この評価書では、今の出し方でも受け入れられるということによろしいでしょうか。

○永田専門参考人

もう一度、細かく言うと、カニュレーションをして胆汁酸をとると腸肝循環があると大体、尿中のものが減るのです。それが逆に増えているというのは、よほど実験的なものがかかなり違ったのか、要するにコンディションですね。それから、手技的な問題があるのかというところを言わざるを得ないです。いわゆるデータの再現性の問題が疑われるかなということがありますが、これ以上はデータが出ないということであれば、大きく問題がなければ、これを受け入れざるを得ないかなということです。

○小野座長代理

了解しました。

杉原先生もそれでよろしいでしょうか。

○杉原専門委員

結構でございます。代謝物Bのほうはお二人の先生の御意見に賛同いたします。胆管カニュレーションのデータですけれども、やはり一致しないようなことがよくあって、そのカニュレーションも今でしたらフリースービングで、動物にとってダメージがないようなとり方をしているものが多いのですけれども、結構拘束して餌とか水が摂りにくい状態でやられているようなものがあると、通常の尿中・糞中排泄のものと違ってることがあったりしますが、吸収量に関してはこれで計算するので仕方がないかなとは思いますが、

○小野座長代理

ありがとうございました。

○永田専門参考人

結局、表1を見ていただきたいのですが、投与量は非常に高用量の200 mg/kg体重になると、これはほとんど吸収していないです。吸収率はむしろ、これは正確ではないかもしれないですけれども、尿に出てきた量だけで、これ以上としたほうが剤としては、ある意

味では得かなと思うのですけれども、その辺はほかの先生の意見はどうでしょうか。

○小野座長代理

今の値に以上とつけるという案ですか。

○永田専門参考人

要するに表4の値はラベル体で幅がありますけれども、これの一番下の値をとって、これ以上と言ったほうが、むしろ先ほど言った吸収率等を考えると、私としては、こちらのほうがより評価できるのではないかと思いますのですが、これは私の考えです。

○小野座長代理

ほかの先生方は。

○中島（美）専門委員

逆に事務局にお伺いしたいのですけれども、こういうときはいつもどういうふうにされていたのでしょうか。

○横山課長補佐

今回と全く同じケースはないのですけれども、話がすり違ってしまっているのですけれども、今、伺った範囲でちょっと困ったなと思ったのが、表4の尿中排泄率で一番高いのは20%くらいで、表5の胆汁中排泄の試験で胆汁に29%くらい行っています。単純に比較すると、表4の尿だけ見るとあまりにも低い感じがするので、もし②の胆汁中排泄試験の結果を全く使わないのであれば、何かこの試験は拘束した状態で行ったので、値が適切でなかったとか、もしそこまでの評価に使えない試験であるのであれば、そういったコメントを一言お書きいただくとか、そういう何かちょっとした工夫をしないとわかりにくくなってしまうのかなというのを懸念しましたが、それほどでもなければ、表5のデータで計算していただいているという事例が多いのかなと考えておりました。

○永田専門参考人

私の意見としては、通常に投与した場合に尿中に何%以上で、カニキュレーションをしたときの値としてはこうだったという両方併記で吸収率のところを書くというのも一つかなと思います。

○小野座長代理

事務局、そういう記載もありですか。

○横山課長補佐

すみません。すぐ文案を思いつかないので代謝の先生と御相談をさせていただくとして、70%は多すぎるけれども、20%くらいは少し少ないので、何かもうちょっと上がる要素があるということを付記できるような形で工夫できればと思うのですが、少し先生方と御相談させてください。

○小野座長代理

では、動物代謝の先生と相談してください。あまりにも低い量の吸収率が書いてあるのもどうかなと私は思うので、70%が多すぎるかもしれないという部分は理解しましたけれ

ども、その辺はあまりにも少なすぎる量にならないように工夫をお願いします。

その先、植物体内運命試験の説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

15ページの3行目より、植物体内運命試験についてです。

こちらは水稻で行われた試験につきまして、中山先生より、9行目「その他の代謝物として、Dが検出された」と追記をいただいております。14行目「糖類に取り込まれたことが示唆された」という内容に関しましては削除の修文案をいただいております。これらにつきましては、腰岡先生からも中山先生の修正に従いますとのコメントをいただいております。

その他、土壌中運命試験、水中運命試験、土壌残留試験、作物残留試験については、今回は追加で御審議いただくものはございません。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございました。

本日、中山先生はお休みということで、腰岡先生、全体を通して何かありましたら。

○腰岡専門委員

特にありません。指摘されたところもそのとおりでいいと思います。

○小野座長代理

ありがとうございました。

引き続いて、一般薬理試験以降について、お願いいたします。

○濱砂課長補佐

一般薬理試験からですが、こちらはまず全体を通じまして、小野先生、高木先生、三枝先生、松本先生より、特にコメントはないというコメントをいただいております。

24ページ、前回御審議いただきましたラットの28日間亜急性毒性試験についてです。こちらは親委員の先生より指摘をいただいております。タブレットの左上をタップしていただけますでしょうか。表の中で雄での病理組織学的検査の結果でございますが、雄の100 ppm投与群からラットの眼の角膜炎について、2例、1例、2例と認められておりまして、評価書中の表17の血漿中チロシン濃度を御覧いただきますと、100 ppmくらいから上昇して、2,000くらいで飽和状態になっているものになってございます。こちらの雄の100 ppm以上投与群での角膜炎についても毒性所見としたほうがよいのか、それとも採用しなくてよいのか、御審議をお願いできればと思います。

○小野座長代理

今の説明についてですけれども、御意見のある先生方がいたら。義澤先生、どうですか。

○義澤専門委員

どの試験ですか。

○小野座長代理

タブレットの28日間亜急性毒性試験です。概要書は何ページですか。

○濱砂課長補佐

すみません、この試験は報告書しかないです。

○小野座長代理

概要書のほうは記載がないそうです。

○義澤専門委員

この角膜炎の程度がどの程度かはわかりませんが、このデータを見る限りは、100以上は何らかの影響があるような気がします。実際に試験などで角膜炎は組織で出てくるのはあまりないと思います。

○小野座長代理

ありがとうございました。

美谷島先生。

○美谷島専門委員

このクロシン濃度の値が100 ppmのところでは頭打ちになっているのですが、その状況と一致して角膜炎が出ているというところで、用量相関があまりはっきりしないのも、そういう意味では一致するかなというところで、そういった感じからすると被験物質の投与の影響はぬぐえないと考えます。

○小野座長代理

ありがとうございました。

松本先生はどうでしょう。

○松本専門参考人

珍しい病変ということもあるので、一応その影響としたらいいかと私も思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

三枝先生は。

○三枝座長

影響ととっていいと思います。

○小野座長代理

高木先生はどうでしょうか。

○高木専門委員

影響ととっていいと思います。○小野座長代理

私も影響ととっていいと思います。全ての先生方が御同意いただきましたので、雄の角膜炎については100 ppm以上で影響とするということでお願いします。

引き続き、今度は慢性ですかね。

○吉田委員

小野先生、すみません。タブレットの次のページをめくると雌なのですが、table

24です。雌の2,000 ppmでも1例、“keratitis”があります。

○小野座長代理

雌は今、評価書案では20,000 ppmのところ眼角膜炎があるということですが、2,000 ppmでも1例あるということで、こちらにとってよろしいのではないかと私は思うのですが、いいでしょうか。

では、雌のほうも2,000 ppmのほうに眼角膜炎を下すということでよろしくお願いします。

引き続き、事務局から説明をお願いします。

○濱砂課長補佐

慢性毒性試験及び発がん性試験についてですが、30ページをお願いいたします。ラットの2年間発がん性試験の中の9行目にある200 ppm投与群の雄1例に眼球扁平上皮癌が認められたことに関しまして、表の中ですと眼角膜炎が200 ppm以上投与群で認められていまして、前回は報告書を御覧いただいたときに、こちらは過形成のほうもあるのではないかとということで、追加資料要求が出たものでございます。

31ページ、こちらは過形成と炎症を分けて再確認を行い、あわせて限局性かび慢性か解析を行うことということで要求が出たものでございまして、そちらの回答の概要が31ページの5行目の下に示してございます。

角膜上皮過形成のそれぞれの診断基準でありますとか、その広がりをもとに眼角膜炎も含めて、改めて所見のほうをまとめられたものが31～32ページの表でございます。この内容につきまして、眼角膜炎過形成とも雌雄ともに200 ppm以上投与群から認められてございまして、また、200 ppm投与群の雄1例での眼球扁平上皮癌についても検体投与の影響であるという回答でございました。

これらにつきまして、義澤先生、三枝先生より、回答を受容しますとコメントをいただいております。

これらの回答を踏まえまして、発がん性試験での眼球扁平上皮癌の記載につきましてですが、机上配布資料を御覧ください。机上配布資料のうち、上側が（3）2年間発がん性試験（ラット）となっているものでございます。こちらの9行目は先ほど申し上げました文面になっておりますが、検体投与の影響である理由について、もう少し記載したほうが良いという御指摘もございまして、12行目から2,000 ppm投与群ではまず認められなかったが、ラットではまれな腫瘍であること、200 ppm以上投与群の雌雄において眼角膜炎及び角膜上皮過形成が認められたことから、検体投与の影響であると考えられたという事務局修文案について記載してございます。どのような記載ぶりがよいか御検討をいただければと思います。

その際に過形成と眼角膜炎につきまして、回答で表が出てきておりますが、これらの表について、評価書上に記載するかどうかも含めて御検討をお願いできればと思います。よろしくお願いいたします。

31ページにお戻りいただきまして、もう一つ、追加資料要求事項が本試験で出ておりま

す。200 ppm以上投与群の雌雄で肝臓の小肉芽腫が認められておりますが、こちらの程度や分布の増強具合、こちらは骨髄での肉芽腫も出ていますので、全身性の肉芽腫を誘発する可能性について考察してほしいという要求でございました。

これに関する回答は33～35ページの上にかけて記載してございます。回答の概要ですが、小肉芽腫の増加につきましては、被験物質投与群では本系統のラットに観察される小肉芽腫の背景病変が加齢に伴い発生数が増加したものと考えられる。ほかの臓器の肉芽腫の病変も調査した結果、これらの発生メカニズムは明らかにできないけれども、全身性の肉芽腫の病変が誘発される可能性は低いと判断されたという回答でございました。これにつきましても御了解が得られてございます。御確認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。

追加資料要求について、要求をした先生方は皆さんが受け入れ可ということですが、義澤先生はどうでしょう。

○義澤専門委員

懇切丁寧に説明されていますので、これで特にコメントはありません。

○小野座長代理

美谷島先生は。

○美谷島専門委員

追加説明でよく理解できました。

○小野座長代理

松本先生、何かコメントはありますか。

○松本専門参考人

これでいいと思います。

○小野座長代理

三枝先生は。

○三枝座長

これで十分回答されていると思います。

○小野座長代理

高木先生はどうですか。

○高木専門委員

これでいいと思います。

○小野座長代理

吉田先生、2つのコメントの回答に対して。

○吉田委員

はい。

○小野座長代理

では、全員の先生方がこれでよろしいということですので、記載ぶりについて、事務局から現在の評価書案だと説明不足なので、眼球扁平上皮癌についてももう少し説明をしたほうが良いという案が机上配布資料で配布されておりますが、これについては何か御意見がある先生がいましたら。皆さんが同意ということによろしいですか。

どうぞ。

○納屋座長代理

専門外で口を挟んで恐縮ですけれども、31ページに申請者からの回答として、持続的な炎症が続いた結果として、腫瘍に関連していくのではないかとというようなことも回答してくれていますよね。ここの文章をここの中に入れていただくと、よりわかりやすいかなと思ったので、御検討いただければと思います。

○小野座長代理

そうですね。納屋先生の御意見のとおりです。事務局のほうで、その辺のニュアンスも入るように文案を考えていただけるとありがたいです。よろしくお願いします。

○三枝座長

これは角膜炎の言葉の前に、今、先生がおっしゃったように「持続的に」と入れれば、それで説明がつくと思います。

○小野座長代理

ありがとうございました。

それでは、慢性毒性、発がん性については以上だと思しますので、引き続き、生殖発生毒性を事務局から説明をお願いします。

○濱砂課長補佐

生殖発生毒性試験についてです。今回の評価書案のたたき台につきまして、納屋先生、八田先生、中島裕司先生、福井先生より、特にコメントはありませんというコメントをいただいております。

37ページ、ラットの発生毒性試験につきまして、表37を御覧いただきますと、1,000 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた大動脈弓離断について、こちらが自然発生性のものなのか、検体投与の影響なのか、背景データの提出を受けた上で確認することとされたものでございます。

こちらの回答につきましては、38ページに記載してございます。背景データの中ですと、対照群においては1例も認められないけれども、低用量群も含めると133匹の胎児のうち、1匹に自然発生性であると解釈される大動脈弓離断の発生が認められている。また、本試験等について、心血管系のほかの異常は1例も認められていないということから、偶発的なものであると解釈されるとの回答が提出されておまして、中島裕司先生より、確認しましたとのコメントをいただいております。

それを受けまして、本文中、37ページの9～10行目にかけまして、「母動物に毒性影響のみられる用量で胎児に大動脈弓離断が認められたが、偶発的な変化であり、検体投与に

よる影響ではないと考えられた。」という記載、また、13行目の終わりから14行目にかけて、「催奇形性は認められなかった。」という記載にしています。

38ページの3行目から、ウサギの発生毒性試験についてです。11行目下のボックスに記載してありますとおり、こちらの試験におきましては、1,000 mg/kg体重/日投与群で認められた胎児の臍帯ヘルニアについて、先ほどのラットと同様の議論がなされまして、背景データの提出を受けた上で確認することとされたものでございます。

回答につきましては、13行目の下のボックスにございます。臍帯ヘルニアの群当たりの出現頻度は胎児176匹中1匹にすぎず、また、腹ごとの出現率の群平均は0.57%と背景対照値の上限と同値であった。これらのことから偶発的なものと考えられるという旨の回答が提出されておりまして、中島裕司先生より、確認しましたとのコメントをいただいております。

これらを受けまして、本文中、39ページの3行目からですが、「母動物に毒性影響のみられる用量で胎児に臍帯ヘルニアが認められたが、偶発的な変化であり、検体投与による影響ではないと考えられた。」という記載の追記、また、8行目で「催奇形性は認められなかった。」という追記をそれぞれ事務局案としてございます。御確認をいただければと思います。

生殖発生毒性試験については以上です。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した。

ラットの発生毒性の大動脈弓離断とウサギの発生毒性の臍帯ヘルニアについて、中島裕司先生は確認しましたということですが、何かコメントがありましたら。

○中島（裕）専門委員

大変丁寧に回答をいただいて、ありがとうございました。納得しました。

○小野座長代理

ありがとうございました。

納屋先生、全体を通して何かありましたら。

○納屋座長代理

特にありません。

○小野座長代理

ありがとうございました。

それでは、先生方に同意いただけましたので、この案でよろしくお願いします。

引き続き、遺伝毒性試験について、お願いします。

○濱砂課長補佐

遺伝毒性試験につきましては、前回審議済でございまして、根岸先生、本間先生より、特にコメントはありませんというコメントをいただいております。

以上です。

○小野座長代理

本間先生は今日はお休みですけれども、根岸先生、何かもしありましたら。

○根岸専門委員

ございません。

○小野座長代理

では、特にないということで、その他の試験も審議済で特に誰もコメントがないので、よろしいですかね。

それでは、未審議の食品健康影響評価について、お願いいたします。

○濱砂課長補佐

先生、その前に先ほど初めに申し上げました肝肥大のガイダンスに関連して、今回初版の剤の審議ということもありますので、御確認をいただければと思うのですが、よろしいでしょうか。

○小野座長代理

それでは、事務局、説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

26ページをお願いいたします。マウスの90日間亜急性毒性試験の表22の中で、雄の4,000 ppm以上投与群で肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大が認められておりまして、こちらは雌のほうでも認められておりまして、雌ですとTPの増加などの所見も認められておりますので、雄を中心にこれらの用量で所見としてよいかどうかを御検討いただければと思います。

データにつきましては、タブレットの左上のほうを押していただきますと、31 of 199でtext table 6というものがございます。そちらの表の中の真ん中、肝臓につきましては、4,000 ppm投与群ですと絶対重量で124、10,000ですと127、比重量ですと121、126となっておりまして、また、小葉中心性肝細胞肥大につきましては、次のページのtext table 7で4,000 ppm投与群から認められておりまして、4,000 ppm投与群で6例、10,000 ppm投与群で9例といったものでございます。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。

雌のほうでは血液生化学の変化が同時に認められているということで毒性ととるという、今日配られた肝肥大の取扱いについての考え方に従えば、雌のほうは毒性影響ととるべきだろうということで、事務局からの質問としては、雄のほうで生化学的な変化が認められていない状態で重量の変化と肝細胞肥大が起きている。このようなケースで、これは毒性影響とするべきかどうかという質問です。先生方で御意見のある方がいましたら。

義澤先生はどうでしょう。

○義澤専門委員

雄は肝肥大の取扱いから考えたときには、影響としないということだと思うのですが、

雌の4,000 ppmでTPとグロブリンが増加していますが、この取扱いを見たら、それは書いていないので、これをどう考えるべきなのかということが一つ疑問にあります。肝障害パラメータは動いていませんので、それを考えると、雌は10,000 ppmの肝細胞肥大が影響かなと思ったのですが、どうなのでしょう。

○小野座長代理

美谷島先生はどうでしょうか。

○美谷島専門委員

私も今、同じことを話していたのですけれども、肝臓でのパラメータが動いて、このカテゴリーに納得できるかなと思いましたが、明らかに言えるのは、雌の10,000 ppmのところは肝臓への影響ととっていいのではないかと考えました。

○小野座長代理

松本先生はどうでしょうか。

○松本専門参考人

今これを初めて見たのですけれども、雌のほうは確かに生化学の検査が動いています。雄は変化がないのですけれども、例えば、トリグリセリドは有意差がないものの結構上がっていて、個体差があって動いているのではないかというようには見えるのですが、全体として雄でも影響があったということでも私はいいのかなと思いました。

○小野座長代理

三枝先生はどうでしょうか。

○三枝座長

私も松本先生と同じような感触ですけれども、雌で動いているので、傾向としては毒性ととっていいと思います。

○小野座長代理

高木先生はどうでしょうか。

○高木専門委員

三枝先生と同じ意見です。

○吉田委員

小野先生、すみません。先生方にまず4,000をどう考えるかと考えていただいて、次に10,000と考えていただいたほうがいいのかと思います。今の義澤先生のコメントはたしか4,000のところで出ていたので、雄雌でまず4,000をどう考えるか。トータルで考えてしまうと、ややこしくなってしまうのかなと思います。

○小野座長代理

三枝先生は今の話だと、雄も4,000からとったらということですか。

○三枝座長

4,000でいいと思います。

○小野座長代理

松本先生はどうか。

○松本専門参考人

私もそれでいいと思います。

○小野座長代理

美谷島先生は先ほどの意見だと。

○美谷島専門委員

しゃくし定規にカテゴリーに従うと10,000と申し上げましたけれども、実際に病理組織学的に肥大が出ているのは4,000ですので、4,000を無理に消す必要はないのではないかと思います。

○小野座長代理

義澤先生はどうでしょうか。

○義澤専門委員

わかりました。全体的に考えるときには、そう考えるべきなのかもしれませんが、これまで医薬品を評価した立場から言いますと、これは4,000はマイナスにします。これはあくまでも私の個人的な意見です。

○小野座長代理

高木先生はどうか。

○高木専門委員

全体的に見て、4,000からとっていいのではないかと思います。

○小野座長代理

私個人の意見を言うと、確かに今、義澤先生が言うように、医薬品のようなベネフィットを考えるようなものの場合と、もちろん農薬のベネフィットはあるのでしょうけれども、それは健康障害が起きてもいいものではないので、そういう物質とはどうしても考え方が違ってくると思いますし、全体的に見た場合は、これは4,000は影響ととったほうがいいのではないかと。しゃくし定規に言えば、雄のほうは影響ととらないという、今日配られたガイドラインの考え方ではそうなりますけれども、雌の影響とかほかの試験で出ている影響を全体的に見た場合は、これは4,000以上でとったほうがいいのではないかと私は考えるのですが、それで反対の先生がいましたら、どうぞ。

○吉田委員

せっかくデータがあるので、できれば先生方、個別のデータまで見ていただいて、それでもそうなのか。ここで有意差ということも幹事会では議論をしていただいて、エキスパートジャッジということと2つあるのです。それぞれの試験ごとに考えるべきなのではありますが、マウスは1年の試験もあって、1年の4,000はほぼ影響の出ていないような用量ということもたしかありましたよね。この剤全体にそんなに強烈な、肝臓はターゲットではあるのですが、むしろ角膜炎とかが出ていますから、ここでこれをとったからといって、これがADIにどうこうということはないのです。

でも、農薬では肝肥大でADIの設定になってきたものも今までありますので、大変恐縮ながら少し丁寧に見ていただいて、それでも毒性であると先生方が判断されるならば、それはそれでいいのですけれども、そうすると今まで、例えばマウスでもトリグリセリドをとる、有意差はないけれどもとったということを入れていただかないといけなくなりますし、そのあたりを少し見ていただいて、御判断いただければいいのかなと思います。

○小野座長代理

ということですが、どうでしょうか。マウスの18か月は10,000 ppmで摂取量として1,000 mg/kg体重程度で明らかに肝障害が出ていますので、90日のほうの10,000 ppm、1,400とか700 mg/kg体重くらいのところは肝障害が出てもおかしくないのではないかと。4,000 ppmのほうは今度は摂取量としては500 mg/kg体重とか半分くらいです。マウスの18か月は2つ目のドーズは100 mg/kg体重です。5分の1です。そういう意味からすると、ダイレクトには比較ができない部分があるのかなと。どちらかと言うと、今、議論をしている部分ではないですけれども、マウスの18か月の1,000 ppmの小葉中心性肝細胞肥大はとらなくていいかもしれないと思います。

○吉田委員

ただ、その12か月で血液生化学をはかったときにトリグリセリドは動いていないですよ。マウスは18か月で血液生化学をしているかどうかは、マウスは発がん性だからわからないのですが、もし測っているとしたらば、ということです。

○小野座長代理

多分恐らくしていないのではないですかね。

○濱砂課長補佐

血液生化学検査は発がん性試験ではされておられません。

○横山課長補佐

補足ですけれども、18か月の発がん性試験のマウスのほうは、1,000 ppmの雄で有意差はないのですが、壊死もあるとさっき確認しましたので、その情報も補足します。

○小野座長代理

18か月のほうは置いておいて、今は90日のマウスに戻りたいと思いますけれども、今の議論をもとにもう一度だけ聞きます。義澤先生はどうでしょうか。

○義澤専門委員

影響と判断していいのではないですかね。

○小野座長代理

美谷島先生は。

○美谷島専門委員

18か月のことを考えると判断が苦しいなと思うのですが、4,000だけで申し上げますと、先ほどの農薬のベネフィット、安全性の観点から立つと消せないかなというコメントをさせていただきます。

○小野座長代理

松本先生。

○松本専門参考人

はっきりしているのは10,000でいいと思うのですけれども、4,000も雌雄を見て、否定し切れないのかなというところが正直なところです。

○小野座長代理

三枝先生。

○三枝座長

私も松本先生と同じ意見です。

○小野座長代理

高木先生。

○高木専門委員

先ほどと同じで、4,000以上を影響ととるという意見です。

○小野座長代理

ありがとうございました。今、先生方の意見を総合すると、4,000 ppmは影響ではないとは言えないのではないかとのことだと思いますので、この部会としては4,000 ppm以上ととるという形にしたいと思います。

どうぞ。

○納屋座長代理

毒性の先生方の御判断に異を唱えるものではありませんが、ガイドラインが出たすぐ後で、これはこのまま毒性として残すのであれば、何らかの説明をつけていただければと。そうすると次に幹事会に行ったときも説明しやすいのではないかと思いますので、ぜひともよろしくお願いいたします。

○小野座長代理

そういう意味では、必ずしも有意差は出ていないですけれども、雄4,000以上でトリグリセリドとかビリルビンもちょっと上がっているかなという感じもありますし、雌はビリルビンは下がっているので一致するものではないですけれども、生化学的な変化が一応あるというところを追加するというのはどうでしょうか。

○三枝座長

それでいいと思います。

○小野座長代理

では、そういう形にしたいと思います。トリグリセリドを記載します。

○納屋座長代理

本文中に記載しますか。

○小野座長代理

表中に記載して、星印で下に有意差はないけれども云々という通常のよくある形でいい

のではないかと。では、そういうことでよろしくお願いします。

○横山課長補佐

はい。

○小野座長代理

引き続きは、マウスの18か月。

○濱砂課長補佐

マウスの18か月試験です。35ページの中の表34で、今の表34ですと1,000 ppm以上投与群の雄のほうで小葉中心性肝細胞肥大がございます。肝細胞壊死等については10,000 ppm投与群で記載しているものです。こちらは資料の毒性5-137ページをお願いいたします。水色の冊子の試験成績の概要及び考察の中の5-137ページに表5-5-3-10がありまして、表の一番下のallの中で肝臓が4つありまして、その中の小葉中心性肝細胞肥大が1,000 ppm投与群で9例、10,000 ppm投与群で11例、こちらはallですとその下の単細胞性肝細胞壊死について、1,000 ppm投与群では有意差がありませんが9例、10,000 ppm投与群では12例となっているものでございます。こちらの小葉中心性肝細胞肥大につきまして、どの用量から毒性影響とすればよいか御検討をいただければと思います。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した。

先ほど、私は、1,000 ppmは中心性肥大はいらないと思わず言ってしまいましたけれども、今の事務局の説明では、1,000 ppmは評価書のほうには記載はされていないですが、さらに有意差という意味ではないですけれども、1,000 ppm以上で単細胞性の肝細胞壊死が増えているということで、その辺も加味した上でどう判断するかということを議論したいと思います。御意見のある先生がいたらお願いします。

○高木専門委員

私は1,000 ppm以上の雄の単細胞壊死をここに入れるべきだと思います。最終解剖のところでは有意が出ていますので、入れるべきだと思います。“all”では出ていないのですけども、これは途中死亡とかで壊死に至る前に死んだものが入っている可能性がありますので、1,000のところは肝細胞壊死と肝細胞肥大の両方を併記するという意見です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

三枝先生はどうでしょう。

○三枝座長

私も高木先生が今おっしゃったように、“terminal kill”のときで有意差がついていて、“all”では有意差がついていないというのは、これは先生がおっしゃったように途中死でみられなかったためだと思います。ですから、この1,000というのは入れていいと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

松本先生はどうでしょうか。

○松本専門参考人

今までの御説明で私もいいと思います。

○小野座長代理

美谷島先生。

○美谷島専門委員

私も入れたほうがいいと思います。

○小野座長代理

義澤先生。

○義澤専門委員

同意します。

○小野座長代理

では、皆さんが同意ということですので、こちらについては1,000 ppmの雄で現在は中心性肝細胞肥大のみになっていますが、単細胞性肝細胞壊死も入れるという形にしたいと思います。ありがとうございました。

事務局、ほかに試験は何かありますか。

○濱砂課長補佐

すみません、もう一つだけ。隣のページの生殖発生毒性試験の2世代繁殖試験の表36をお願いいたします。親動物のP世代、F₁世代とも60 ppm以上投与群で肝絶対及び比重量増加がございまして、F₁世代ですと、さらに雄の1,200 ppm投与群で小葉中心性肝細胞肥大が認められているものでございます。こちらの試験の血液生化学的検査は実施されておりませんので、ラットに関しましては一般毒性の試験で2年とかですと200 ppm投与群、10 mg/kg程度から実際に出てきているものでございます。それらも含めまして、こちらはどの用量から所見としてよいかどうか御検討をお願いできればと思います。

資料につきましては、5-159ページに臓器重量のまとめが表5-6-1-7としてございまして、数値のほうで記載されておりますが、絶対重量ですと、60 ppm投与群で肝臓のP世代の雄ですと大体2割程度、1,200 ppm投与群でも2割程度です。雌も同様でございます。F₁世代についても同じ程度増加しているものでございます。これらについて、どのようにすればいいか御検討をいただければと思います。よろしくをお願いいたします。

○小野座長代理

今回のケースは重量増加のみで病理の肝細胞肥大が出ているのが1,200 ppmのみということですが、60 ppmの重量増加をどうするかということで、納屋先生、御意見がありましたら。

○納屋座長代理

基本的な考え方によれば、削除ということになると思います。

○小野座長代理

繁殖の試験ですが肝重量の話ですので、ほかの先生方はどうでしょうか。削除ということでもいいですか。

高木先生、いいですか。

○高木専門委員

それでいいとは思いますが、生化学的検査がないところはどうか。

○小野座長代理

このケースは病的にも肥大もないということで、そういう意味で60は削除でよろしいのではないかと思います。1,200 ppmのF₁の雄の小葉中心性肝細胞肥大はどうしますか。納屋先生、御意見がありましたら。

○濱砂課長補佐

資料の5-159ページの下の方の表5-6-1-8にデータがございまして、F₁世代の雄で、1,200 ppm投与群で8例が認められているというものでございます。

○納屋座長代理

一般毒性の評価は反復投与毒性試験のほうで御審議いただくので、ここでは削除でしょうか。

○小野座長代理

了解しました。ほかの先生もそれでよろしいですか。本試験の目的は繁殖試験ということもありますし、生化学的検査は行われていないですし、肥大の程度もわかりませんが、基本的な考え方に従って、この試験の場合は肝重量の増加も1,200 ppmの肝細胞肥大も削除ということにしたいと思います。

○吉田委員

その上を見ていただきたいのですが、繁殖試験は親に対する毒性、繁殖に対する毒性、児動物なので親に対する毒性には一般毒性が入ってしまうのでございます。ですから、この1,200と60は20倍も開いているということはあるのですが、この1,200は一般毒性で妊娠している、していないというのはありますけれども、そのあたりは先生方にエキスパートジャッジをしていただくということです。一般毒性を判断していただかなければいけないということになりますので、よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

その辺も含めて、もう一度聞きたいと思います。

納屋先生はどうでしょうか。

○納屋座長代理

この評価書の36ページの表36の右の親がF₁、子供がF₂のところの小葉中心性肝細胞肥大の取扱いについては削除していただいても、親動物の一般毒性学的影響がまるっきり評価できていないわけではない。ここの1,200 ppmでは、ほかにも指標が出ている。そういったことも含めて削除していただいても、10月の幹事会で決めたことなのだから、それ

に合わせてもいいのかなと思うのですけれども、あえて残しておいたほうがいいと強い御要望があるのでしたら、残していただいても構いません。

○吉田委員

実を申しますと、この1,200というのが微妙な値にはなるのですが、先ほど御議論をいただきました28日の雄だけですと繁殖もかけていないので、投与期間は13週には至らないけれども、4週よりは長い感じですよ。その4週より長いと考えますと、24ページに記載されている100 ppmと2,000 ppmの間くらいに入るのかなと思ったのです。血液生化学的検査をしていないという状況において、例えば、今回は眼の変化とかがまだ残りますから、これがあったからといって、親のNOAELが上がったり下がったり、上がるわけではないのですけれども、これだけしかなかった場合はどうしようかというようなことも考えていただけるとありがたいかなと思いました。

○納屋座長代理

ありがとうございます。これだけしかなかったら、これだけではなくて、ほかにも何か探してくるのではないかと思います。

○小野座長代理

ほかの先生方で何か御意見があれば、お願いします。

○中島（裕）専門委員

せっかくガイドラインを最初に説明していただいたのですが、先ほど先生からもお話があったように、1,200 ppmというデータは前のほうにはないデータですし、組織の所見も出ていますので、生殖発生毒性試験でありますけれども、これはここに置いておいても、それはいいのではないかと自分は考えます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

これは吉田先生に質問ですけれども、発がん性試験もそうですが、例えば、その生化学的変化のほうで障害性の変化が出ていれば、毒性ととるという考え方ですけれども、生化学的検査がされていない試験についてはどう判断するべきだとお考えですか。

○吉田委員

それは先生方でエキスパートジャッジいただきたいと思うのですが、ただ、これで、もしとらない場合は、ここで認められたけれども、この変化については適応性変化と考えたということを文章中に書いていただきませんと、もし版が改まったときに、これは前の方たちはとらなかったのだなということが全然見えてこなくなってしまうのです。 $\alpha 2u$ のときも同じだと思うのですけれども、表外に $\alpha 2u$ が認められたけれども、これは、というようなことを確か書いてきたと思いますので、 $\alpha 2u$ のときと同じように文章中に、これについては適応性変化と考えてとらなかったというのを文章中に残していただかないと、次にわからなくなってしまうかなと思います。そこは申しわけありませんが、エキスパートジャッジでとらないというお考えであれば、私はそれはそれでいいと思いますけれども、あ

ったということだけは表外に残しておくということをお願いしたいと思います。

○小野座長代理

ということは、60 ppmの肝臓の重量増加に関しても、ここで今とらないとした場合には、60 ppm以上で肝絶対及び比重量の増加はあったが、適応性変化と考えてとらなかったと本文中に書くべきという話ですか。

○吉田委員

それについては、このまとめについては何も書いてはいないのですけれども、書いておいたほうが多分親切ですよ。農薬の場合は版がどんどん改まっていますから、10版、20版となったときに、これは上がっているではないかとかいう方が現れないとは限りませんので、そういう方のために書いておいていただけるといいのかなと私は思うのですが、先生方から御賛同をいただければ。今日は初めてのケースなので。

○小野座長代理

先生方、どうでしょうか。とりあえず1回、1,200 ppmは置いておいて、60 ppmの重量増加はとらないと皆さんに御同意いただきましたけれども、今の話だと、とらない場合は本文中に記載をして云々と書くという話でしたから、そういう形でよろしいでしょうか。

高木先生もそれでよろしいですか。

○高木専門委員

はい。

○小野座長代理

次に1,200 ppmに関しては、もちろん肝重量の増加があって中心性肝細胞肥大が出ていますが、生化学的検査はされていないので、生化学の変化があったかどうかはエキスパートジャッジするという話でしたので、その辺を含めてエキスパートジャッジをして、中島裕司先生はとっておいたほうがいいという意見でよろしいですか。

○中島（裕）専門委員

はい。

○小野座長代理

1人ずつ聞いていきます。義澤先生はどうでしょうか。

○義澤専門委員

一般毒性試験のデータを見ていても、この1,200 ppmは血清の変化が出るかな、出ないかな、どちらだろうという感じだと思うのです。データがない限りは、私は置いておいたほうがいいと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

美谷島先生は。

○美谷島専門委員

これまでの試験との横並びで見ると非常に微妙なところで、本当はガイドライン的には

とらなくてもいいというのは心情的にはあるのですが、これで無理に消してしまうと、そこは難しくなってしまうのかなと思いました。

○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

皆さんの言うとおりで結構です。

○小野座長代理

納屋先生は。

○納屋座長代理

残しましょう。

○小野座長代理

三枝先生は。

○三枝座長

どちらでもいいです。ただし、その場合に残す理由を書かなくていいですか。

○納屋座長代理

生化学的検査をされていないからということをごどこかに書いておきましょうね。

○小野座長代理

高木先生は。

○高木専門委員

私も残すことでいいと思います。生化学的検査をされていないのと、あとは近似の用量で一般毒性で影響が出ているというのも一つあります。

○小野座長代理

1,200 ppmのほうは重量増加と肝細胞肥大とセットで残しておくということにして、60 ppmで重量増加が見られたが、そちらについては適応性変化と考えたと本文中に記載。

1,200 ppmのほうについては生化学的検査はされていないけれども、と書くのですかね。何かアイデアがある先生がいたらお願いします。

○横山課長補佐

1,200 ppmは影響ととるので、脚注に生化学的検査が実施されていないので影響と判断したと、有意差のことを書くときと同じくらいで書いておいてはいかがでしょうか。

○小野座長代理

それでいいと思います。よろしくお願いします。

個別の試験についてはこれくらいですか。まだありましたか。

○濱砂課長補佐

以上です。ありがとうございました。

○小野座長代理

ありがとうございました。

それでは、時間を食いましたけれども、食品健康影響評価のほうに入らせていただきます。説明をよろしくをお願いします。

○濱砂課長補佐

45ページをお願いいたします。食品健康影響評価についてです。

4行目からの動物体内運命試験につきましては、先ほど御議論がありました吸収率のところはⅡの部分と記載ぶりを修正したいと考えてございます。

11行目以降は植物体内運命試験の結果について記載してございます。

19行目、各種毒性試験結果から認められた所見でございますが、松本先生から、イヌの貧血につきましては明らかでないと思いますと前回の審議においてコメントをいただいております。

24行目、発がん性につきましては、先ほどのラットの発がん性試験の中で眼球扁平上皮癌が認められておりますので、削除を行ってございます。

それに関連しまして、28～30行目につきましては、ラットの発がん性試験での眼球扁平上皮癌が認められたが、遺伝毒性試験は全て陰性であったことから、閾値を設定することは可能であるといった記載を追記してございます。御確認をいただければと思います。

32行目からの暴露評価対象物質につきましては、植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてCが認められたが、ラットにおいても検出されることから、農産物中の暴露評価対象物質を親化合物のみに設定したという案にしてございます。

各試験における無毒性量は48ページの表42に記載してございます。ラットを用いた90日間の亜急性神経毒性試験の雌雄で無毒性量が設定できなかったが、より低用量まで実施された90日間亜急性毒性試験において雌雄とも無毒性量が得られていること、また、マウスを用いた18カ月間の発がん性試験の雌雄で、こちらも無毒性量は設定できなかったが、げっ歯類であるラットを用いた、より低用量で実施された2年間発がん性試験において、雌雄とも無毒性量が得られているという記載を46ページの2行目以降に追記してございます。

これらに基づきまして、食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち、最小値がラット2世代繁殖試験の0.166 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0.0016 mg/kg体重/日を一日摂取許容量と設定したという案にしてございます。

また、単回投与の影響につきましては、50ページ、51ページを御覧ください。50ページにつきましては、ラットを用いた急性毒性試験で2,000 mg/kgで肛門周囲の被毛の汚れ及び軟便がありますので、こちらをエンドポイントとしてございます。

51ページを御覧ください。前回の審議時に納屋先生より、ウサギの発生毒性試験の胎児の10 mg/kg体重以上投与群での骨格変異（仙椎前椎骨数27及び過剰肋骨）が認められておりまして、こちらは事務局案では入れておりましたが、こちらをARfDのエンドポイント

としなくてよいということで、削除のコメントをいただいております。

念のため、こちらは前回の別の剤で、幹事会において過剰肋骨について議論がありましたので、報告書に基づいて、こちらの過剰肋骨について長さがどうであったか確認をしましたが、単染色のみを行っているもので、長さについての情報はないということでございました。念のため御確認をいただければと思います。

現在の案ですと本文のほうにお戻りいただきまして、46ページの11行目からですが、フェンキノトリオンの単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響に対する最小毒性量はラットの急性毒性試験で得られた2,000 mg/kg体重であり、カットオフ値以上であったことから、設定する必要がないと判断したという案にしております。御検討のほうをお願いいたします。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございました。

こちらは未審議ですので、前回審議時のコメントで、松本先生から、イヌでは貧血は明らかでないということで削除。松本先生、これは削除でよろしいですね。

○松本専門参考人

説明したほうがいいですか。

○小野座長代理

簡単をお願いします。

○松本専門参考人

要約に書くほどの変化ではないということと、抄録を見ていただくとわかるのですけれども、コントロールが高くて下がったように見えるだけで、削除で私はいいいと思います。

○小野座長代理

ほかの先生も御同意いただけますね。ということです。

中島裕司先生からは催奇形性に関して前回審議時にコメントがありますが、こちらは追加要求の回答で問題なしということでよろしいですか。

○中島（裕）専門委員

はい。

○小野座長代理

では、問題なしということで、発がん性の記載に関してはこれで問題ないと思います。

ARfDの設定に関して、前回の案では生殖発生記載がありましたが、これは削除でいいと納屋先生からの意見ですか、削除でいいですか。

○納屋座長代理

みられた所見が骨格変異、しかも非常に軽微な変化でありまして、催奇形の指標となるような重度な所見ではないのです。骨格異常とか内臓異常とか外表異常とか、こういったものとは違いますので、これをエンドポイントにして急性参照用量を設定する必要はない

というのが私の考え方です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

こちらは中島裕司先生もこれでよろしいでしょうか。

○中島（裕）専門委員

これは先生、5-179ページですか。ここにある過剰肋骨、仙椎前椎骨数、これをもとにして出しているのだと思うのですが、これを見てみますと、投与量0のとき、1のときに比べるとかなり増えているので、こういうのは考慮しなくていいのかなと自分では思ったのですが、思っています。

○納屋座長代理

ウサギの場合は、基本的には肋骨がたくさんあるというのが半分くらいの胎児に出ることがあるのです。自然発生の頻度として。ですから、ラットはそんなに多くはありませんが、ウサギの場合には肋骨が多いというのが異常ではないのです。たまたまこの薬剤の場合には、投与量の増加に応じて、増えていっているように見えるので、確かに化合物によって修飾されているのかもしれませんが、ただし、だからと言って生存性に影響するような所見でもありませんので、特にこれを奇形の指標にする必要もないし、急性参照用量の指標にもしなくていいと判断しています。

○小野座長代理

よろしいでしょうか。全体を通して何かコメントのある先生がいましたら。特にないでしょうか。御同意をいただきましたようですので、もう結論でよろしいですか。

本日の審議を踏まえ、農薬フェンキノトリオンの一日摂取許容量（ADI）につきましては、ラットを用いた2世代繁殖試験の無毒性量である0.166 mg/kg体重/日を安全係数100で除して、0.0016 mg/kg体重/日。また、急性参照用量（ARfD）につきましては、単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する最小毒性量はラットの急性毒性試験で得られた2,000 mg/kg体重であり、カットオフ値以上であったので、急性参照用量の設定は必要なしとしたいと思います。

どうぞ。

○納屋座長代理

座長が締める前に一言。45ページの28行からの事務局の修正ですが、遺伝毒性が全て陰性だったから閾値が設定できるというのではなくて、持続的な角膜の炎症に基づいた結果、眼球扁平上皮癌が認められるということとを判断しておりますので、そのようなことをここに書いたほうがいいのではないかと、もう一度そのところを御検討いただければと思いました。10月の幹事会でも似たようなケースで議論がありましたので、お考えいただければと思いました。

○小野座長代理

これは、先ほどの発がん性試験のところに記載したような理由をここにもう一度記載す

ればいいということですね。事務局、それでよろしいでしょうか。

○吉田委員

事務局、そういたしましたら、これは農薬ではないのですけれども、食品安全委員会のほかの専門調査会では、この剤には生体にとって問題となる遺伝毒性は、これは全て陰性でしたか。例えば、遺伝毒性はないので、ADIの設定は可能であるということを書き込むのですけれども、それを書いて、そことは別にということよろしいですか。

○小野座長代理

事務局、よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

承知しました。

○小野座長代理

では、よろしくお願いします。

○横山課長補佐

そうしましたら、全体的に修正がたくさんございましたので、修正をするとともに、吸収率のところは動態の先生方に御相談させていただいて、その上でもう一度メールでお送りさせていただきます。御確認のほど、よろしくお願いいたします。ありがとうございます。

○小野座長代理

ありがとうございました。そのようにお願いいたします。

休憩とかあったほうがいいですか。では、10分ほど休憩にしたいと思います。40分からスタートということでもよろしくお願いします。

(休 憩)

○小野座長代理

それでは、時間になりましたので、始めさせていただきたいと思います。

農薬（フルベンジアミド）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。

○諧係長

資料3を御覧いただければと思います。フルベンジアミドの第5版になります。こちらは農薬取締法に基づく農薬登録申請の適用拡大が提出をされておりまして、今回新たに提出された試験と急性参照用量の設定について御検討をお願いいたします。

今回新たに提出された試験といたしまして、作物残留試験。海外評価書に基づき追記した試験といたしまして、動物体内運命試験、植物体内運命試験、畜産物残留試験でございます。後ほど御説明させていただきますけれども、途中でラットとマウスの動物体内運命試験も追加してございますので、御報告させていただきます。

5 ページの 3 行目に今回の審議の経緯でございます。7 月 11 日に厚生労働省のほうから残留基準の設定が要請されてございます。

12 ページの 30 行目に 6. 構造式がございます。

13 ページ 7. 開発の経緯でございます。こちらはヨウ化フタルアミド基を有する殺虫剤でございます、カルシウムイオンチャンネルに作用して、体収縮症状をもたらして殺虫効果を示すと考えられてございます。

14 ページから II. 安全性に係る試験の概要でございます。こちらから追加の試験の部分と先生からいただいたコメントを中心に御説明をさせていただきます。

7 行目【事務局より】でございます、動物体内運命試験について今回新たに追加された試験はございませんけれども、海外評価書の記載にあったデータにつきまして記載をいたしました。また、最近の評価書のまとめ方に従い、一部記載を修正いたしました。

8 行目、2 つ目のボックスでございます。代謝物 P につきまして、ラットでは認められない代謝物で毒性に関する情報もないことから、暴露評価対象物質としまして、フルベンジアミドに加えて代謝物 P を設定してございました。ですけれども、JMPR の報告書のほうで、ラット中に代謝物 P が認められたという記載がございまして、抄録では確認できなかったため、申請者に確認いたしました。

下の【事務局より】で、申請者より試験報告書が追加で提出をされております。ラットの反復経口投与代謝試験と、ラットとマウスの反復経口投与代謝試験が提出をされております。こちらの脂肪中代謝物といたしまして、代謝物 P が確認をされております。この評価書全体につきまして、暴露評価対象物質として代謝物 P を削除するという記載の変更を行っております。

10 行目から 1. 動物体内運命試験でございます。

15 ページの表 1 で永田先生から、濃度推移の投与 1 ～ 48 時間の 4 つのカラムを削除してくださいとコメントをいただいております。血中の濃度は今の書きぶりでは載せておらず、動態のパラメータだけで内容は把握できますので、省略可能と考えていますとコメントをいただいております。

9 行目でございますけれども、「低用量の」で御修文をいただいております。

17 ページの 4 行目から、代謝の試験でございます。

12 ～ 14 行目の網かけ部分につきまして、杉原先生から御修文をいただいております。

10 ～ 15 行目にかけまして、こちらの部分ですけれども、中島美紀先生から、反復投与代謝試験のほうへ追記されましたので、代謝物 P の生成の推定代謝経路の記述も加えて、まとめて文章の後ろへ移すことでいかがでしょうかということでコメントをいただいております、後ほど反復投与のところで御説明をさせていただきます。

19 ページ、表 3 につきまして記載をされていない代謝物があったため、追記をいたしました。各先生から御了解をいただいております、杉原先生から、表 3、低用量投与時の代謝物検出は 72 時間の試料が用いられているのですが、表 4 の尿糞排泄率では 72 時間の

データが記載されていないのが気になりますとコメントをいただいております。こちらは下の表4のところでは24と168の間に72が入るかと思うのですが、こちらに追記するかどうかについて御検討をいただければと思います。

杉原先生から、修正ではありませんが、低用量雄の糞中代謝物としてEが30～37%TAR検出されていますが、胆汁中のEは抱合体も含め2%くらい、吸収率23.5%（48時間）。つまり、フルベンジアミド、Eを初め、ほかの代謝物でも腸管排泄が大きいことが予想されるので、実際の吸収率はもう少し高いと思われますとコメントをいただいております。

20ページの6行目から、ラットの反復経口投与でございます。表6につきまして、永田先生から、こちらの表を削除というコメントをいただいております。その御指摘に基づきまして、10行目のところを削除させていただいております。

21ページの2行目「特異的に」というところを中島美紀先生から御修正をいただいております。

21ページの11行目、代謝でございます。こちらは後から申請者から出てきた部分の追加の記載を19～21行目にさせていただいております。網かけ部につきまして、杉原先生から御修文をいただいているところでございます。

21ページの26行目、先ほど後ろの反復投与のほうに記載を移すということで、単回投与代謝の項から、こちらのほうに移動させています。

22ページの3～4行目、中島美紀先生の御指摘に基づきまして、事務局から代謝物Pの生成経路を加えて記載をさせていただいております。

22ページの19行目、ラット及びマウスの反復経口投与の試験でございます。こちらでも後から出てきた報告書に基づきまして、追記をさせていただきました。代謝物Pの濃度につきましては、表9に示されてございます。

杉原先生から、結果のまとめなどを入れないでしようかということでコメントをいただいております。この表につきまして、特記するような内容があれば、記載をいただければと思いますので、御検討をお願いいたします。

23ページの3行目、ヤギの試験でございます。こちらは今回追記した試験でございます。フタル酸を標識したフルベンジアミドにつきましては、と殺時まで臓器、組織、乳汁、尿及び糞中に53.7%TARが回収されまして、そのうち大部分が糞中に認められてございます。残留放射能の成分といたしまして、未変化のフルベンジアミドが78.3～90.6%TRRを占めています。代謝物Bにつきましては、乳汁及び各組織中に検出をされております。アニリン標識のほうにも同様の傾向が見られます。

23ページの29行目の産卵鶏の試験も追記した試験でございます。大部分の放射能排泄中に認められてございます。また、残留放射能の成分といたしましては、未変化体のフルベンジアミドが大部分、認められてございます。

7～15行目まで、永田先生から「及び」を範囲の幅のほうに御修正をいただいております。また、中島美紀先生から、この範囲の幅のところが低値から高値になるようにという

指摘に基づきまして、事務局で修正をさせていただいております。

24行目、25行目でございますけれども、中島美紀先生、杉原先生から御修文をいただいております。

動物体内運命試験につきまし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。

まず初めに杉原先生から幾つか御意見をいただいておりますけれども、表4の72時間のデータは入れたほうがよろしいですか。

○杉原専門委員

一応、代謝物の分析を投与後72時間でやっていらっしゃる値が表3に出されていまして、表4のほうで24～168時間というので、ちょうど間くらの値が出て、表3のほうもTARで書いてあるので、そんなには影響はないと思うのですけれども、72時間で見ているので、記載をしてあったほうがいいのではないかと私は思います。

○小野座長代理

ほかの先生、何か意見がありましたら。

○永田専門参考人

私はどちらでもいいと思います。基本的にこれは前にデータが載っていますので、足せば、ある程度はわかるかと。でも、入れても問題はないと思います。

○小野座長代理

では、事務局、入れるということをお願いします。

杉原先生、23ページの今回追加されたラット及びマウスの反復経口投与で、まとめなどを入れないでしょうかということ、事務局からはもし特記するようなことがあればということですが、どうですか。

○杉原専門委員

中島先生も書かれていらっしゃいましたように、代謝の経路をこちらのほうでまとめて書かれるということでしたら、それでまとめになるのではないかと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

ほかはおおよそ先生方のコメントどおりに直っていると思うのですけれども、杉原先生、追加で全体を通して何かほかにありますか。

○杉原専門委員

別に結構でございます。

○小野座長代理

中島先生は全体を通して。

○中島（美）専門委員

直していただいたとおりで結構です。

○小野座長代理

永田先生、幾つか削除ありますが。

○永田専門参考人

削除については今の書きぶりと先ほど説明がありましたように、前のほうはパラメータでわかるし、後ろのほうの表は文章で書いてあって、それほど大きな差ではないのです。だから、とりわけ数値を出すほどでもないかなと思いました。文章で十分判断ということで削除をお願いしました。ほかのところは訂正させていただいたところで結構だと思います。

○小野座長代理

ありがとうございました。

それでは、御同意いただけましたので、そのようにお願いします。

引き続き、植物体内運命試験について説明をお願いします。

○諧係長

24ページの28行目から2. 植物体内運命試験でございます。

29ページの12行目から後作物の試験を今回追記してございます。こちらは1作目の小麦、わらが0.07 mg/kgで最も高く、3作目で0.05 mg/kgまで低下をしております。ふだんそうは0.022 mg/kgから0.015 mg/kgまで低下をいたしまして、かぶでは葉部及び根部は1作目でそれぞれ0.011 mg/kg及び0.006 mg/kgでございました。

32ページの20行目6. 作物等残留試験でございます。【事務局より】ということで、今回、てんさい、ごぼう、セルリー、かぼちゃ及びブルーベリーの国内での作物残留試験が追加をされましたので、別紙3に追記しております。最大残留値につきましては修正はございませんでした。JMPRの評価書に畜産物残留試験が記載されてございましたので、追記をいたしました。食物摂取量のデータが更新をされておりますので、推定摂取量を再計算させていただいています。

21行目から(1) 作物残留試験でございます。こちらは最大残留値には変更はございません。

33ページの18行目から(3) 畜産物残留試験でございます。こちらは今回追記した試験でございます。

19行目、産卵鶏の試験でございます。卵におけるフルベンジアミドの最大残留値は0.06 µg/gであり、代謝物Pは検出をされてございません。組織中におけるフルベンジアミド及び代謝物Pの最大残留値は脂肪で認められ、それぞれ0.29及び0.02 µg/gであったということです。

35行目から牛の試験でございます。こちらは乳汁における結果といたしまして、乳汁におけるフルベンジアミド及び代謝物Pの最大残留値は、それぞれ0.16及び0.01 µg/gであった。組織中におけるフルベンジアミド及び代謝物Pの最大残留値は脂肪で認められ、それぞれ1.2及び0.27 µg/gであったという記載になっています。

34ページの12行目から(4)推定摂取量でございます。こちらは申しわけございません。先に85ページをお願いいたします。85ページの推定摂取量の計算のところでございますけれども、85ページの11行目に腰岡先生から、「その他の野菜にはやまのいも(むかご)の値」というところで御修正をいただいております。

お戻りいただきまして、34ページの14行目で「農産物中から」と記載になってございますけれども、事務局のミスで申しわけございません。「食品中」ということで修正をさせていただきます。

15行目、16行目、代謝物Pがマウスとラットで確認されたことに伴い、暴露評価対象物質から外す修正を行っております。

植物体内運命試験につきまし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。

全体を通じて、腰岡先生、何かコメントがありましらお願いします。

○腰岡専門委員

特にないのですが、1つ、30ページの3行目、中山専門委員からも質問があったと思うのですが、主要代謝物としてBがありますね。代謝物Uが出てきたと。12.7%TRR〜20.7%TRR認められたので、これを考慮しなくていいかという中山先生から、たしかそういう意見があって、その前に構造式がわからないという意見があったのですが、構造式は後ろに書いてあるのでわかるので、私はこれのデータを調べようと思ったら、データを読めなかったものですから、どこを見ればよかったのかなという質問をしたのです。

○諧係長

申しわけございません。先ほどの腰岡先生の御意見のところですが、56ページを開いていただければと思います。こちらは暴露評価対象物質ということで食品健康影響評価に記載をさせていただきましたけれども、コメントを御紹介させていただきます。

中山先生から、植物の代謝物としてUが検出するとありますが、構造はわかりませんでした。代謝物UのTRRは10%以上ある上に、後作物において目安となる0.01 mg/kgで検出されることから、暴露評価対象物質としてのあつかいは慎重に判断する必要があると思います。判断のためにも代謝物Uの構造の情報が必要と考えていますとコメントをいただいております。

腰岡先生から、植物の代謝物としてUはP.63にあるようにA-27と確認しましたが、A-27の残留データがJMPRから確認できませんでしたということでコメントをいただいております。

その下の【事務局より】で、わかっていることを記載させていただいています。代謝物Uの構造といたしましては表記のとおりでございます。代謝物Uの標識体を用いた後作物の体内運命試験でございますので、残留試験のデータというものは記載はございませんでした。

また、最後にその試験から読み取れることといたしまして、10%TRR以上で代謝物Uが認められた後作物の残留値は、小麦（干し草）2作目に0.005 mg/kg、小麦（わら）2作目に0.01 mg/kg、ふだんそう3作目に0.002 mg/kg、かぶ（葉部）2及び2作目に0.001 mg/kgであり、可食部での残留値は0.002 mg/kg以下でございました。

以上でございます。

○腰岡専門委員

ありがとうございます。小麦については干し草とわらで関係ないのですが、ふだんそう、かぶの可食部が0.002 mg/kg以下ということで了解いたしました。ほかについては特にありません。

○小野座長代理

このUも特に暴露評価対象物質に入れなくてもよろしいということですね。

○腰岡専門委員

はい。

○小野座長代理

ありがとうございました。

それでは、事務局、続きまして、一般薬理試験以降の説明をお願いします。

○諧係長

毒性試験に入らせていただきます。35ページの1行目7. 一般薬理試験からでございます。

まず【事務局より】でございまして、毒性について今回新たに追加されたデータはございません。ADIの設定済みでございますけれども、最近の評価書のまとめ方に従い、一部記載を修正いたしました。今回、ARfDを設定していただくに当たり、毒性所見の発生時期、用量等を記載いたしました。全体を通して、小野先生、三枝先生から御了解をいただいております。

35ページの一般薬理試験でございますけれども、1試験を除いて、最大無作用量として、2,000 mg/kg体重でございました。

11行目から8. 急性毒性試験でございます。被験物質の代謝物BとCを含めまして、LD₅₀は雌雄ともに2,000以上となっております。

以上でございます。

○小野座長代理

多分、特にコメントがないと思うので、引き続きお願いします。

○諧係長

37ページの1行目から10. 亜急性毒性試験でございます。いずれも単回投与の影響としてとっておりませんでして、肝とか甲状腺のところに所見が認められてございます。

38ページの18行目から（3）90日間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。

39ページ、表25で40,000 ppmの雄で認められておりますHb及びRBCの増加につきまして

て、小野先生から、毒性ではないと思いますということでコメントをいただいております。

亜急性毒性試験につきまし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。

90日のイヌのHbとRBCは増加だったので要らないのではないかとコメントをさせてもらいましたが、松本先生はどうですか。

○松本専門参考人

よく見ていなかったということと、16%くらいの増加なので、ちょっと気になったのです。今タブレットで調べたら、確かに増加はしていますけれども、これは消してよろしいのであれば、毒性としないということで私はいいいと思います。数値を確認しました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

ほかの先生はよろしいでしょうか。では、重版なので申しわけないですけれども、削除ということで、ほかに全体を通してコメントがありましたら。特にないでしょうか。

それでは、引き続きお願いします。

○諧係長

39ページの18行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

40ページの14行目から(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。

41ページの【事務局より】でございます。1,500 ppm以上投与群雄及び20,000 ppm投与群雌で認められております体重増加抑制につきまして、投与開始から52週後の体重増加量の減少が認められておりましたが、雌雄ともに最初の観測点である投与1週間後では対照群と同様の平均体重であったことから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたというところでコメントをさせていただいております。各先生から御了解をいただいております。

41ページの10行目(3) 2年間発がん性試験(ラット)でございます。42ページの表31、雌の1,000 ppm以上のところでございますけれども、「又は毛嚢炎」という記載につきまして、義澤先生から、この記載は必要かとコメントをいただいております。

慢性毒性試験につきまし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。

イヌの試験について、ARfDの根拠としなかったということに関しては皆さんが御同意いただいております。2年発がん性試験の毛嚢炎について要らないのではないかとコメントをいただいておりますけれども、義澤先生。

○義澤専門委員

どちらでもいいですけれども、シンプルがいいかなと。毛包炎と書けば、イコール毛嚢

炎も含まれるので別に分ける必要はないなど。

○小野座長代理

では、削除ということで、皆さん、御同意いただけますか。分けて記載する必要はないということで、削除ということでお願いします。

ほかに全体を通して何かコメントはありますか。ないようですので、引き続き、先の説明をお願いします。

○諧係長

44ページ12. 生殖発生毒性試験です。

福井先生から、コメント、意見等はございませんということで御意見をいただいております。

松本先生から、生殖発生全体の部分でございまして、この剤は眼の変化をどのように捉えるかがポイントですね。眼の影響は、「ラット、兎動物（哺育期を含む。）、混餌投与」で認められる（ラット二世代では用量相関性がない）が、ラットの亜急性・慢性など一般毒性では変化がありません。また、ラット発生毒性でも変化がありませんということでコメントをいただいております。

2行目から（1）2世代繁殖試験（ラット）でございまして。

46ページでございすけれども、①2,000 ppm以上投与群のF₁及びF₂の兎動物で認められた眼の毒性所見（虹彩癒着、角膜上皮基底細胞水腫性変性等）について、本文のみに記載されていたため表中にも追記いたしました、②また、JMPR等の海外の評価において、これらの眼への影響がARfDの設定根拠とされていることを参考にして、ARfDのエンドポイントとしました。ご検討くださいとコメントをさせていただいております。

各先生から御了解をいただいております。納屋先生から、混餌投与であり単回投与による影響とは考え難い。ただし臨界期投与の影響であるとする根拠が発達神経毒性試験とも考えられるので、ARfDのエンドポイントとしたことに同意しますとコメントをいただいております。

八田先生から、眼の所見は主に前眼房周囲において認められており、これが発生するのはラットでは妊娠17日・18日頃になります。混餌による投与のため、胎児が影響を受けた時期を特定することは出来ませんが、発生過程を考えると、恐らく妊娠17日頃からの3・4日間の影響を反映している可能性があります。認められた所見は単回投与での影響と言い切ることはできませんが、短期間の投与による急性の影響を見ていると考え、ARfDの設定根拠として採用しても良いと思いましたということでコメントをいただいております。

47ページ、中島裕司先生からコメントをいただいております。繁殖能に対する影響は認められなかったとありますが、抄録249ページには親動物の繁殖能力に対しては無毒性量が2,000 ppmとあります。表にある精細胞数減少は繁殖能力を反映していないのか。また兎動物に対しては50 ppmとあるがそのように記載しなくて良いのかということでコメン

トをいただいております。

まず、精細胞数減少につきまして、抄録を御覧いただければと思います。抄録の242ページでございます。親動物の繁殖能力、雄の精子数の精巣、F₁動物の20,000 ppmのところでございますが、こちらはグラムで割っていないほうのところでは有意差が出ております。生殖能に対する影響かどうかを御確認いただければと思います。

また、コメントといたしまして、表中20,000 ppmの甲状腺の肉眼所見は残したほうがよい、また肝臓腫大、暗調化の所見は追記したほうが良い。その他の肝臓、甲状腺の肉眼所見も残すということでコメントをいただいております。表35の記載でございますが、これまで肉学所見と病理所見の両方が認められたものを記載するというルールでさせていただいております。御確認いただければと思います。

47ページの3行目から(2) 1世代繁殖試験(ラット) <追加試験>でございます。

48ページに【事務局より】ということでコメントをさせていただいております。①20,000 ppm投与群の児動物で認められた眼球腫大について病理組織学的検査が実施され、2,000以上投与群で虹彩等への異常が認められたため、2世代繁殖試験と同様にARfDのエンドポイントとしました。ご検討ください。②本試験では親動物及び児動物ともに病理組織学的検査は行われていないことから、肉眼的所見は記載のままとしましたというところで、納屋先生、八田先生、中島裕司先生から、了解ですということでコメントをいただいております。

49ページの27行目から(5) 発達神経毒性試験(ラット)でございます。

50ページに2つボックスございますけれども、まとめて御説明をさせていただければと思います。下のボックスの【事務局より】で、12,000 ppm投与群の児動物において認められた眼の異常について、2世代繁殖試験と同様にARfDのエンドポイントとしましたとコメントをさせていただいております。

納屋先生、八田先生、本間先生から、了解ですということでコメントをいただいております。

中島裕司先生のコメントでございますけれども、上のボックスと被りますので、上のボックスを御覧いただければと思います。たたき台では「児動物では1,200 ppm (99.5 mg/kg) 以上群で包皮分離発現日遅延等」とありますが、抄録312ページでは「眼の影響、体重増加抑制、包皮分離発現抑制の遅延がみられた」とありますのでそのように訂正したほうが良い。そうすると眼に対する影響が99.5 mgで認められたため、要旨の以下の文章のARfDが一桁変わりますかとコメントをいただいております。

こちらは表38でございますけれども、12,000 ppmから眼の異常ということで毒性所見をとっております。1,200では記載はないのですけれども、机上配布資料、抄録の307ページと309ページにこの1,200 ppmの投与の影響の記載がございます。1,200 ppmで眼の影響としてとるかということにつきまして、御確認いただければと思います。

以上でございます。

○横山課長補佐

少し補足しますと、この机上配布資料をお配りした理由というのが、表の中を見ていただければと思うのですけれども、雄で一般状態として観察された眼の異常が0例だったものについて、報告書でよく確認し直したところ、1例出ているものがあったということです。眼球腫大は片側性ですけれども、1例。角膜混濁と眼球突出について1例ずつあったというので修正しております。最高用量にも集計のミスがあったということで、修正させていただきます。

抄録の307ページ、こちらは机上配布資料ではなくて、チューブファイルの307ページを御覧いただきますと、眼科学的検査というものがやってありますが、そちらですと今、雄の1,200で1例ずつ所見があったと説明させていただいたのですけれども、眼科学的検査をしますと、雄では1,200では何も出てこないというような結果になっております。重版ですので、一度、1,200は毒性としないと判断いただいているところではございますが、抄録に不備がございましたので、念のため、この用量の扱いをどのようにしたらよろしいか御確認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した。

それでは、今のところからやりますか。順番どおりではないですけれども、今の発達神経毒性の抄録が間違っていたということで、机上配布資料が修正されたものですが、これを見た上で、眼の所見で、納屋先生から何かコメントがありましたら。

○納屋座長代理

抄録の307ページの1,200 ppmの1例の所見をどうとるか。そこですよ。そうですね。とってもいいし、とらなくてもいい。上も1例とか2例ですよ。だから、とにかく飽和状態になって出ているので、1,200から出てもおかしくないと考えられるし、それでいいですか。

○義澤専門委員

これは日齢50日と書いてありましたか。

○納屋座長代理

そのくらいですね。

○義澤専門委員

それくらいで眼球突出と腫大はまず見たことがないです。多分影響だと思います。

○小野座長代理

中島裕司先生もそれでよろしいですか。

○中島（裕）専門委員

はい。

○小野座長代理

生殖の試験ですけれども、一般毒性ですので、美谷島先生。

○美谷島専門委員

こういう所見がspontaneousで出るというものではありませんので、このくらいの例数でもとらざるを得ないのかなと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

松本先生。

○松本専門参考人

結構です。

○小野座長代理

三枝先生もそれで。

○三枝座長

結構です。

○小野座長代理

高木先生。

○高木専門委員

結構です。

○小野座長代理

それでは、これはspontaneousで出る所見ではないということで、1,200からとることです。

○横山課長補佐

説明が不足しておりまして、すみません。眼科学的検査については、もともと1例あるのはわかっていました。今回新たにわかったのが机上配布資料の1,200で間違いがあったというもので、この一般状態でみられた眼の所見については1,200と12,000で随分例数に差があります。ここら辺も御覧いただいた上での御判断ということであれば、もしかして私の説明が不足しているかなと思いましたが、念のため補足です。

○小野座長代理

ということですが。

○吉田委員

すみません、事務局に確認をしたいのですが、病理組織学的では12,000でしか出ていないということですね。1,200では出ていない。

○小野座長代理

ただ、眼科学的検査で出ているのですよね。

○吉田委員

眼科学的検査では出ていますがけれども、例えば、これは生まれて15日くらいから出始めていますね。15日までは出ていませんね。ということは、15日から出て、発達神経毒性ですから、そこから投与をやめているのですけれども、この頻度を見ますと確かに血中、飽和しているかもしれないのですが、1匹とか2匹の変化ですね。一番激しく出ているとい

うのが子供のときの変化のように思えるのですが、それでもこれだけあったら、この病理で何か出てもいいのかなという気はします。ここは病理組織学的検査はしていないですか。

○横山課長補佐

病理組織学的検査は309ページにあるのですけれども、対照群と最高用量は見ているのですが、間がないので、一般状態をより詳細に見た結果となると、307ページの眼科学的検査になってしまいます。

○吉田委員

先生方に御議論いただきたいのは、いみじくも納屋先生がおっしゃったように、これが単回で出るかというようなことも非常に、各国は単回で出る可能性を否定できないというような形で多分これをとっているのですけれども、中島先生からはこのくらいだという、もしそうだとしたら、例えば、催奇形性で何か変化が出てくる。眼を見ますよね。それでも出てこないし、例えば、15日まで何ら、眼が開くのが多分8日とか10日だと思うのですけれども、そこでは何も出てなくて、そこから約1週間くらいたたないと出てこないというのは何だろうかと。投与による影響というのは否定をしないのですけれども、この剤は何版も重ねているのですが、何でだろうかなというように思っていたのです。

○義澤専門委員

私が53ページにコメントを書かせていただきました。この剤の眼球腫大についてはメカニズム研究がされていて、学会レベルでの発表です。毒性学会での発表と、昨年、JCVF 学術集会で発表がありました。私が座長をしているから、これは内容を覚えているのですが、ちょうど発生時期の赤ちゃんがお腹にいる段階で硝子体動脈というのが存在します。成熟した動物とか成人にはないのですが、硝子体動脈から枝分かれをした水晶体血管膜が水晶体の裏に存在します。それが生まれてから自然になくなっていくのです。その際に出血しやすい。検眼鏡とかで見たら、硝子体出血というのが見られ、それを増強させているという内容だったと思います。

この剤は血液凝固系に影響を及ぼす可能性もあるそうです。実際に陽性対照として血液凝固系に影響を及ぼす薬剤も同じ時期に投与して同じような病変を誘発したとのことです。だから、硝子体動脈とかが退縮する時期に起こりやすいということです。ちなみにこれはSDラットを使っていますよね。SDラットが非常に硝子体動脈のそういうのが多い印象があります。ラットの系統差についても考察していたように思います。あくまでもコメントです。

○吉田委員

ありがとうございます。ここで私たちが声高に言っても仕方がないのでけれども、そういうのはぜひペーパーにするなり、ちゃんとつけていただければ、私たちもそれを見ることができるのに、それはものすごくもったいないですね。

○義澤専門委員

この剤のメカニズムについては、ぜひ論文化していただき、引用をお願いしたいと思い

ます。

○吉田委員

聞いてもよろしいですか。となると、それが退縮するのが、例えば、胎生期なのか、それとも生後なのか。そこが多分。

○義澤専門委員

ラットの場合は生後です。生後に退縮していったら、例えば、検眼鏡などでは6週齢のラットでも硝子体動脈遺残がSDラットの場合は20～30%が見られる場合があります。生後です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

非常に有用な情報を教えていただいたと思います。今ここで考えなければいけないのは、この1,200 ppmで眼の所見を毒性ととるか、とらないか。それはARfDの根拠とするか、しないか。別に考えなければいけないと思うので、まず最初にこの眼の所見を毒性ととるか、とらないかというほうについて、意見をもう一度聞きたいと思います。

中島裕司先生。

○中島（裕）専門委員

やはり少数例ではございますけれども、先ほど先生から御説明いただいたように、徐々にそういう変化が起こってきて、隅角からの眼房水の吸収が障害されて、こういうことが起こってくるのだらうなということは推察されますので、やはりとったほうがよろしいのではないかと思います。

○小野座長代理

義澤先生。

○義澤専門委員

とるべきだと思います。なぜ病理検査をやっていないかというのは不思議でなりません。高用量で影響が見られた場合は、下の投与量群も実施するというのが一般的だと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

美谷島先生。

○美谷島専門委員

やはり病理の結果が、多分やれば出てきたのではないかなということを思わせるので、そうすると、ここでは消せないのではないかと思います。

○小野座長代理

松本先生。

○松本専門参考人

御専門の方にお任せしますけれども、わからないのではないかと私は思っています。さっき凝固の話が出たのですけれども、この剤はAPTTの短縮です。その辺をどうするかと

いうのと、この後なのでしょうけれども、私はEPAの2011年の資料の話をメールさせていただいたのですが、一般人をどうするか。その辺で、私としてはよくわからない。どちらに転んでもわからない。

○小野座長代理

納屋先生。

○納屋座長代理

今の松本先生のお話を聞いた限りでは、12,000 ppmをとるのは全然問題ないのですが、309ページの120と1,200をしていないというのが致命的で、とってしまえばと思っていたのです。ところが今の松本先生のお話を聞いてみると、松本先生が今から何かおっしゃっていただけそうなので、その後にもう一回考えてもいいかなというふうに考えを変えました。

○美谷島専門委員

この182ページを拝見すると、ラットの試験は雄ではPT、APTTが伸びる方向で雌雄差があるのですけれども、違うのですか。

○松本専門参考人

この程度は伸びたことにならないと思います。

○美谷島専門委員

でも、減るほうも大したことがないので、微妙なところだと思うのですけれども、これがメカニズムに関係しているのかなと思ったということです。

○小野座長代理

松本先生、今、納屋先生が松本先生のEPAの話を聞いてからということだったので、先に説明していただいていたいいですか。

○松本専門参考人

そんな立派な意見を持っているわけではなくて、正直に言うとうわらないということなのです。今からしゃべることは笑って聞いていただきたいと思います。先ほどもありましたけれども、眼が開くのは私の実験動物の知識からすると、12～13日ごろからではないかと。ラットを繁殖していて、すごく気になるのが、14日目くらいから子供が餌を食べ始めるのです。彼らの食べ方は、親は横で食べますけれども、小さい子は真上を向いて食べる。笑ってくださいというのはここからですけれども、この剤は眼に刺激があって、用量10,000 ppmという、すごい量があると眼に入らないのかなとか、何かすごくつまらないことを考えながら電車に乗っていたのです。だから、笑ってくださいというのはそこにあるのです。

つまり、混餌だけで影響が出てくるとか、確かに生まれた子供には影響があるのですけれども、大人に幾らやっても出てこない。もちろん今お話の発生の過程で、そういう眼のことがあるということは、それで私もわかったのですけれども、そうすると、一般人はどうするのか。最初に笑ってくださいと言ったところは抜いてくれたらいいのですけれども、そう思いました。

○義澤専門委員

角膜のお話を今されたと思いますが、眼圧をはかったら緑内障などは特徴的に捉えられるでしょう。緑内障がひどくなると眼球肥大・突出をしてきますので、動物は痛がります。この症状はどの動物でも同じですが、動物が眼球をかきむしります。それで角膜炎が起こってしまいます。ひどくなると角膜の潰瘍を起こして、放っておいたら眼がつぶれるという症状に至ります。この剤の局所刺激というよりは眼圧上昇をもたらした結果、そういうことが起こったのではないかと思います。

○小野座長代理

その辺を加味した上で1,200からとるかどうかということですが、納屋先生、もう一度。

○納屋座長代理

1例なので、もうちょっと出てくれば、自信を持って毒性所見と言えるのですけれども、1例しか出ていないし、困っているのです。病理を行っていないしね。だから、とることでもできるし、とらないという判断もあり得て、ちょっとわかりかねます。私は毒性の先生方のご判断に従います。

○吉田委員

先生方へのインフォメーションとして、この起きる頻度ですけれども、実を言うと、2世代繁殖試験の表を見ますと、どうも15日くらいから発現して、ちょうど眼が開いたころですよね。それで見ますと、2,000 ppmがF₁の世代だと180匹の16匹。ただ、20,000 ppmは140匹中の3匹。どうもあまり用量相関性はなくて、それはF₂でもほぼ同じような、F₂はさらに120~150匹中の動物で4~5例しか出ていない。

この親動物、例えば、F₁の親というのは、そういう子供のうちの一部から選んできたのだと思うのですけれども、親にはあまりそういった眼の所見を書き込んでいないということは、眼の異常はそこまでは引きずっていないのかなとは思っています。これは2,000で起きることは多分確実なのですから、この1,200というのは微妙なラインなのかもしれないですね。ただ、あまり用量相関性のはっきりした眼の変化ではないなというのは明らかだと思います。

○小野座長代理

高木先生から何かコメントはございましたら。

○高木専門委員

私も病理がないということで、とることに賛成しています。メカニズムのところでAPTTはほんの少ししか上がっていないので、本当に抗凝固作用があつて、それで虹彩癒着とかが本当に生じているかはいまいち疑問なところもあります。

○義澤専門委員

メカニズムについては、もっと詳細な凝固系の凝固因子の検討を行っていた記憶があります。コメントです。

○吉田委員

義澤先生が座長をされたのはポスターですか。それともoralですか。

○義澤専門委員

oralです。シンポジウムです。

○吉田委員

ということは、ある意味では、本当はシンポジウムのプレゼン資料はあるということですね。

○義澤専門委員

あると思います。だから、もしメカニズムについてコメントせよという宿題を出せば、彼らは答えてくれると思いますが、今の段階でそこまでしていいのでしょうか。

○小野座長代理

出現する頻度の用量相関性があまりないということについてですけれども、代謝の先生方、これは吸収は結構飽和してしまう物質ですか。

○永田専門参考人

さっき山添先生からデータの話聞いて、今、計算していたのですけれども、抄録の5-11を見ると、実は代謝産物が結構書いてあります。

○濱砂課長補佐

先生、それは多分フェンキノトリオンのことかと。

○永田専門参考人

すみません、私は別のことを考えていました。前の剤のことを言っていました。

○杉原専門委員

15ページの表1で低用量2 mg/kg体重と高用量200 mg/kg体重でC_{max}の値ですね。投与量が100倍になっているのですけれども、C_{max}が2～3倍くらいにしかありませんので、吸収飽和していると思います。吸収率もその下の9行目にありますように、23.5%とか34.1%と低いほうではあると思います。

○小野座長代理

もう200くらいでそんなに吸収が増えなくなっているということで、実際に毒性試験で見ている用量くらいだと、もう吸収量は飽和してしまっていると考えれば、そんなに頻度が上がらなくても、特に変な話ではないと私は思います。義澤先生が言っているように、自然発生で見られる所見ではない。さらに1,200では残念ながら病理をやっていないということも加味した上でとりあえず、とるかとらないかという件に関しては、これは1,200から影響をとるほうがいいのではないかと考えますが、どうでしょうか。反対の先生はいましたか。では、とりあえず所見としては1,200からとるということにしたいと思います。

次に、ARfDの根拠とするかしないかということがまた問題なのですから、この辺はどうですか。義澤先生、何かコメントがあったらお願いします。

○義澤専門委員

単回投与で起こるかどうかなというのは、私の個人的な考えですが、これは起こらないと

思っています。ただ、納屋先生、いかがですか。

○三枝座長

義澤先生に質問ですけれども、先ほどラット固有のものではないかという話がちょっとあったと思うのですが、ほかの動物で眼の発達の段階で退縮する血管というのは。

○義澤専門委員

硝子体動脈はヒトも含めて胎生期に存在し、それがヒトの場合は生後9か月くらいから退縮していきます。

○小野座長代理

美谷島、何かコメントがありましたら。単回投与で起こるか起こらないか。

○美谷島専門委員

非常に難しいと思いますけれども、単回投与で次世代というのは非常に説明しづらいなというか、普通に考えたら、なかなか起こり得ないのではないかという印象を持っております。

○小野座長代理

中島裕司先生。

○中島（裕）専門委員

難しいです。

○小野座長代理

松本先生。

○松本専門参考人

わかりません。

○小野座長代理

納屋先生。

○納屋座長代理

可能性はあるかもしれませんが、この実験データから単回投与であるという根拠は難しいと思います。

○小野座長代理

三枝先生。

○三枝座長

正直わかりません。

○小野座長代理

高木先生。

○高木専門委員

私もわかりません。

○小野座長代理

これは先ほどの話からすると、この影響で出るのは生後ということなのですね。

○義澤専門委員

胎生期、生後です。生後が感受性が一番高い。

○小野座長代理

だから、生殖発生のエンドポイントを単回でとるようにしているのは、要するに胎生期、胎内にいるときだとウィンドウがあって単回で出るからという考え方だと思うのですけれども、そういう意味では生後ということであれば、もしかしたら。でも、生後でも単回で出るのは出るのか。

○納屋座長代理

無責任な発言なのですが、例えばですが、妊娠17日あるいは18日に単回投与をしていただいて、その後は投与しないで子供の成長を見ていただく。眼に異常が出るかどうか。これを生後50日くらいまで観察してもらうという試験をしない限り、結論は出ないと思います。それをメーカーさんに本当に求めるかどうか。急性参照用量を胎児というか、子供を対象として設定する可能性があるのも、こういうデータを持ってくるかと。変化がないということになれば、対象とはいたしませんということをするかどうかということではないかと思っています。これから先は親委員の先生に考えていただいたほうがいいように思います。

○吉田委員

まだその間に幹事会があるので。今、納屋先生が、もしその胎生何日かの影響が出ているとしたら、これは松本先生もお書きになったように、**general population**ではなくて、胎生期に何らかの暴露をした結果となると、妊娠可能な女性というくくりになりますね。そこは先生方に議論していただいて、例えば、これを**general population**にすべきなのか。それとも、ヒトだとこれが退行するのが9カ月となりますと、妊娠期になりますよね。そこは先生方に議論をしていただければと思うのですが。

○納屋座長代理

普通の一般毒性試験のラットの試験ですとか、イヌの試験ではこういった変化が出てなくて、みられたのが2世代繁殖試験とその追加の1世代試験、もう一つは発達神経毒性試験だけです。いずれも胎児期暴露の動物にみられています。親世代にはみられていないです。そういうことからすれば、この所見を根拠として急性参照用量を設定するとすれば、それは妊婦さんに限るとか、妊娠の可能性のある方に限るというくくりになるのだと思います。一般集団に対しては必要ない。この所見から行く場合はですね。ということをもまず全員で確認しておいたほうがいいと思います。

○小野座長代理

私もこの所見でとるのであれば、妊娠期のところ限定すべきだと思っていて、何で一般になっているのかなと思っていたのですが、それはそうだと思います。

何か聞いていると、もしかしたら単回で起こらないかもしれないという話だと、もしかしたら1世代も2世代も起こらないわけだから、急性参照用量がいらないということにな

ってしまうかもしれないです。ただ、今は結論が出せないという意見が大勢だったような気がするのですが、そういったことを加味した上で、妊娠期に限定した上で急性参照用量を決めるべきかどうかをもう一回、意見をいただきたいと思います。

中島裕司先生。

○中島（裕）専門委員

難しいな。この1,200で起こっているということを、そうだな、ちょっと待ってください。すみません。

○小野座長代理

義澤先生。

○義澤専門委員

硝子体動脈の退縮に関連するならば、ヒトの場合は胎生9か月に消失すると教科書に書かれているのですね。だから、妊娠期、妊婦さんに限るのがいいのかなという気がします。

○小野座長代理

美谷島先生。

○美谷島専門委員

今ずっとお話を聞いていて、これで急性参照用量をとるのであれば、所見が限られていますので、妊婦さんに限ると言わざるを得ないかなと思います。

○山添委員

私も確証はないのですが、この代謝は雄にスペシフィックなP450が関与している物質です。21ページの表7を見ていただきたいのですが、雄と雌の組織の残留放射能を見ていただくと、雄と雌でこれは168時間後と書いてあると思いますので、同じだと思いますが、全組織で明らかに雌が高いです。桁が違うと思います。結局、雌だけに、主要な臓器というよりも脂肪にたくさんたまっているので、乳汁等から恐らく出ていく。そのために多少、その結果として、子供のほうに影響が出ている可能性は、動態から見ると否定はできない。それで時期特異性が出ている可能性は否定できないのではないかと思います。

○吉田委員

今、山添先生がおっしゃったことはJMPRのモノグラフに出ていますよね。オレンジのこの中にJMPRのモノグラフは入っていないですか。入っていれば、今、山添先生とおっしゃるのと同じことが、ラットの雌スペシフィックなP450のことは。

○山添委員

逆でね。これは代謝のデータが、多分、杉原先生とかに見てもらったらわかると思うのですが、雄でしか代謝が進行しない代謝物、主な代謝物は雄のP450しかいないので、雌では出ないのです。そのために代謝が遅くて、だけれども、脂肪組織にたまるので、あまり毒性は出ない。ただし、蓄積がされていて、妊娠初期から恐らく乳汁等、脂肪から動因がかかるので、その際に入っている可能性で、そのために子供だけに出て、濃度が高くなっている可能性は否定はできないと思います。

○横山課長補佐

実は眼の障害について、過去の審議で確認していないか見たところ、申請者の説明が出てきておりまして、今ごろ、まことに申しわけございません。基本的には、先ほど義澤先生から御紹介いただいた、眼房水の排出障害だというような考察がなされております。

今、山添先生がおっしゃっていただいたP450分子種の一つであるCYP1B1のノックアウトマウスの事例なども挙げていて、そういったノックアウトマウスでは眼房水流出機構の組織学的上、シュレム管の狭窄とか虹彩癒着が起きることが報告されていて、今回のこの剤の投与によって、眼の構造が未発達な哺育期間中の児動物に眼球腫大が観察されているということから、眼房水流出機構の発達障害が起きている可能性が考えられる。ちなみに幼若動物の眼球は弾力性に富むため腫大しやすく、ヒトの先天性緑内障の場合も新生児期あるいは乳児期に眼球の巨大化が見られる。ただし、今回の試験ではシュレム管の狭窄など、虹彩癒着以外の発達障害を示す組織学的変化は確認できなかったというような、調査会で確認している事項について、あらかじめ情報を御連絡することができませんでした。すみませんでした。このような形で、過去の調査会では了解されているようです。

○松本専門参考人

今のP450の話は、EPAの2011年の25ページにも触れられていて、このことをもとにEPAは妊婦だけに評価したと私は理解をしたのですけれども。

○小野座長代理

EPAの急性参照用量は妊婦だけになっているのですか。

○松本専門参考人

私が申し上げているのは、事務局が用意したものは2008年か2009年だったかだと思うのですけれども、新しい2011年のEPAの資料を先週、探して送ってくれて、その25ページに今のP450-mediated oxidative metabolizing capabilityが雄で非常に安定だけれども、雌では弱いということが書かれています。

○吉田委員

私が申し上げることではないのかもしれないのですけれども、そのEPAの資料と、あとは今、事務局から御説明があった資料を先生方にもう一回御覧いただいて、例えば、今回は本当にこれが単回で起き得るかということを、もう一度、今までの調査会のものを見ていただいて、あとはEPAのところももう一回よく見ていただいて、義澤先生から、硝子体動脈のもしわかりやすいレビューみたいのがあったら。

○義澤専門委員

私のスライドでよかったら、あります。

○吉田委員

その基本的な知識として。

○義澤専門委員

一般的なことでいいのですか。承知いたしました。

○小野座長代理

本日は結論まで行けないですけれども、今、言ったような資料をもう一度、先生方に見てもらって、発達神経毒性は1,200で影響ととるのは、今日決まりましたので、あとは急性参照用量のエンドポイントにするべきなのかどうかを、今みんながきちんとわかりませんと言っている状態で無理やり決めてしまうよりは、ちゃんと検討してもらって決めたほうがよいと思いますので、次回に回させていただくということでよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

事務局の不手際で申しわけございませんでした。それでは、今日はここまでということで、ありがとうございます。評価書案は、今日御審議いただいたところは御審議の内容に沿って修正したものをもう一度お送りさせていただくとともに、海外評価書と今、口頭で紹介させていただいた過去に要求された考察等を漏れなくお送りさせていただきます。お手数ですが、お許してください。では、次回にまたよろしく願いいたします。ありがとうございました。

あと日程だけお願いします。本部会につきましては、次回は12月5日月曜日、幹事会につきましては11月30日水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

なかなか不手際で時間がかかってしまいまして、申しわけありません。次回もよろしくお願いします。

では、本日はこれで終了とさせていただきます。ありがとうございました。

以上