

食品安全委員会 農薬専門調査会

第1回評価第一部会 議事録

1. 日時 平成22年8月2日(月) 14:00～17:30

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

(1) 農薬(フラザスルフロン)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)

上路座長、林副座長、赤池専門委員、相磯専門委員、田村専門委員、平塚専門委員、
福井専門委員、堀本専門委員、若栗専門委員、義澤専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員、見上委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、佐藤課長補佐
高橋評価専門官、山下評価専門官、藤井係長、磯技術参与

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 フラザスルフロン農薬評価書(案)(非公表)

資料3 フラザスルフロン論点整理ペーパー(非公表)

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

では、定刻になりましたので、ただいまから第1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、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 4 名の先生方に御出席いただいております。

食品安全委員会事務局で、7 月 30 日付けで人事異動がございました。北條評価課長が大阪市立大学医学部教授に御栄転されました。後任は坂本評価課長です。

○ 坂本評価課長

坂本でございます。どうぞよろしく願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

また、評価第一部会の方に林先生と福井先生と若栗先生の御三名の方々が新たに加わったということで、簡単ですがよろしく願います。

○ 林副座長

これまで確認評価第三部会というところにおりました林でございます。専門は遺伝毒性ですので、どうぞよろしく願います。

○ 佐藤課長補佐

では、福井先生も初めてということですので、一言よろしく願います。

○ 福井専門委員

徳島大学の福井です。医学部で解剖学を担当しております。専門は先天異常の実験的な研究をやっていますので、よろしく願います。

○ 佐藤課長補佐

では、若栗先生も部会が変わったということで願います。

○ 若栗専門委員

食品薬品センターの若栗と申します。今回から評価第一部会で遺伝毒性の方を担当させていただきますので、よろしく願います。

○ 佐藤課長補佐

では、以後の進行を上路座長に願います。

○ 上路座長

本日、お暑いところをお集まりいただきましてありがとうございます。今日、第 1 回目ということで、会議が始まる前に確認をさせていただきたいと思います。

6 月 1 日の幹事会のときに御出席いただいている先生方はいらっしゃいますけれども、今までは部会でやって、クエスチョンマークが付いたもの、それは幹事会に上げて判断してもらおうとか、幹事会で部会から上がってきたものをもう一遍評価し直すと言ったらお

かしいですけれども、見直して評価するというふうになっておりました。

しかし、今回の体制から幹事会と部会の役割を見直しまして、評価第一部会とかいろんな部会で議論があったところは、すべて文言から ADI の決定まで部会に責任を持ってもらって、部会で決着をつけるということになりました。ここではできる限りそういう意味で最後まで見ていただきたい。文言についてもそうです。

どうしてもわからない、あるいはどうしても ADI の決着がつかないということはあまりやりたくないんですけれども、どうしてもしょうがないときにだけ幹事会に持っていく。その幹事会に持っていくときにも、なぜわからないのかということの評価書の中に書き込んで持ってこいというのが幹事会のお達しでした。

そこがすごく大きく変わって、この評価第一部会で責任を持つということが大きな変わったことです。ですから、今日、御審議いただく剂につきましてもそういう視点で、今までもそうだったんですけれども、私たち評価第一部会に最終的な責任があるんだということで御検討いただきたいと思います。

もう一つ、副座長の役割分担です。今まで座長が欠席の場合に代理を務めていただく座長代理という方を指名することになっていたんですけれども、これを見直して副座長という役職に変更しました。副座長の先生には審議そのものについて座長を補佐するというふうに役割が変わりましたので、その意味で副座長の林先生の方にはよろしくお願ひしたいと思います。

それでは、議事を始めたいと思います。本日の議題はフラザスルフロンの食品健康影響評価についてです。

評価部会で審議する農薬というものにつきましては、6月の幹事会でどの部会でどの剤を審議してもらおうのかというものを検討していただきました。その結果、この評価第一部会が適当だろうということで評価第一部会にこの剤、除草剤ですけれども、審議を依頼されました。ということで、この検討をしていただきたいと思います。

本日御出席いただきました親委員の先生方にも、審議に参加していただきたいと思ひます。よろしくお願ひいたしたいと思ひます。

開催通知で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開でございますので、これもよろしくお願ひします。

それでは、事務局の方から資料の確認をお願ひしたいと思ひます。

○ 佐藤課長補佐

それでは、お手元の資料になりますが、上から順に議事次第、座席表、専門委員の名簿

になります。

資料 1 がこれまで農薬専門調査会で審議いたしましたリストになります。

資料 2 が本日御審議いただきますフラザスルフロンの農薬評価書（案）。

資料 3 がフラザスルフロンの論点をまとめた整理ペーパーになります。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。論点をまとめたというのはありますか。

○ 林副座長

一番最後の資料 3 です。

○ 上路座長

すみません。このフラザスルフロンの資料 3 はこの前の幹事会に提示されまして、これを基にして幹事会が評価第一部会という形で審議を依頼された内容でございます。

それでは、事務局の方から経緯を含めまして説明をお願いしたいと思います。お願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、資料 2 を御覧ください。

資料 2 の 3 ページで「審議の経緯」でございますが、本剤は 2003 年に清涼飲料水の規格基準に係る食品健康影響評価についてということで要請がございました。こちらにつきましては、特段の審議は行っておりませんで、農薬、食品としての評価の要請があった際に一緒にやるということになっております。

2005 年にポジティブリストの暫定基準が本剤にも設定されております。

具体的な食品の関係の要請としましては、2009 年 12 月に厚生労働省より要請が来ております。

本剤の概要でございます。8 ページです。構造はこちらの 6 番にありますようにスルホニルウレア系の除草剤でございます。作用機序としましては、アミノ酸の生合成の鍵酵素である ALS 阻害というものでございます。

本剤は、初回登録は 1989 年に芝用の除草剤として初回登録されておまして、1996 年に食用の適用が拡大されております。

先ほど御説明した資料 3 の 2 枚目でございますが、こちらに添付しておりますのが現在暫定基準として設定されている作物の一覧でございます。農産物のみの設定で、こちらにつきましては畜産物の暫定基準の設定がされております。

基準参照国としましては、日本の既存の基準を基に設定されております。今回、アメリカの評価書も参考にしておりますが、暫定基準の設定時には特に厚労省の方で参考にした国ではございませんでした。

評価資料につきましては事前に送付してございまして、分野ごとに御確認をいただきました。各先生方から事前にコメントをいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。そのほかテストガイドライン等を机の方に配付させていただいております。

そうしましたら、評価の方の御説明に入ります。

まず、7ページの要約のところを義澤先生からコメントをいただいているんですけども、最後の食品健康影響評価と合わせてお話をさせていただければと思います。

9ページでございます。先ほど申し上げましたように農薬抄録と米国の資料を基に評価書を作成いたしました。代謝試験に用いました標識体としましては、2種類を用いております。

9ページの「1. 動物体内運命試験」でございます。血中濃度推移は2本試験がございしますが、平塚先生の方から修文等いただきました。こちらにつきましては、単回投与で試験が実施されております。

表1の方に文言の修正をいただきましたけれども、血中濃度推移を示してございます。こちらにありますとおり、ピリジルスルホニル基の標識体のものだけ T_{max} が短いということで、こちらにつきましては平塚先生の方からもコメントをいただいております。

10ページの②が血中濃度推移、2本目の試験でございます。こちらは20日間の反復投与の試験がデータとして掲載されてございます。ざっと見たところ、表2の結果は単回投与と大きな差はないと結論されるかと思っております。

③でございますが、胆汁中排泄試験から求めました吸収率としまして、81%から数字を訂正いたしました。94.9%という吸収率でございました。

「(2) 分布」でございます。こちらにも2本試験がございまして、まず1本目でございますが、低用量、高用量の単回と反復試験で分布が見られております。

168時間後の残留放射能はわずかでございました。標識体による違いもほとんど見られておりません。分布の傾向としましては、血液で最も高いという傾向でございました。

11ページの4行目のところから最後まで、反復投与による排泄への影響はほとんどないものと考えられたという結論でございます。

2本目の試験、②の分布の試験でございます。こちらにつきましても、平塚先生の方から修文をいただいておりますが、4時間後で全身的に高い放射能が認められたという結論

でございます。

分布の程度としましては、先ほどの①の試験と同じく血漿、全血での高い分布が認められました。

分布につきましては3本目の試験でございます。こちらにつきましても、ほぼ同じような分布の傾向を示しております。

13ページ、代謝の試験でございます。こちらにつきまして試験が2本ございまして、1本目の試験は糞尿中排泄試験、胆汁中排泄試験の試料で代謝物の分析がされております。平塚先生の方から代謝経路につきまして修文をいただきました。

14ページのところでございますが、平塚先生からコメントをいただきまして、代謝物Cの転位反応ということに関する考察を求めるというコメントをいただきました。

代謝経路のところでございますが、13ページの15行目と17行目にMTMP、HDTPという代謝物を加えていただいた関係で、別紙1、55ページの略称の表にこちらの代謝物2つを追加いたしました。下の化学名等これでもよろしいかコメントをいただければ幸いです。

②代謝試験の2本目の試験でございます。こちらは血漿の試料等を用いて代謝物の分析がされております。

15ページ、修正がございまして、4行目でございますが「他に代謝物D」となっているんですけども、「F」の間違いでございます。その次の「D」も「F」ということで修正いただければと思います。それぞれ表6に示すような代謝物が検出されております。

15ページ「(4)排泄」の試験でございます。糞尿中排泄が2本と胆汁中排泄試験が2本ございました。まず、糞尿中排泄試験でございますが、7日間でほとんどの放射能が糞尿中に排泄されたが、主要経路は尿中であつたということでございます。その結果が表7の方に示してございますが、単回反復とほぼ同じような排泄率でございました。

2番目の試験の結果は表8の方でございますが、①の試験とほぼ同じような結果でございました。

③胆汁中排泄試験でございます。結果が17ページの表9。こちらは48時間までの残留率を見ておりますが、胆汁中の排泄率が10%強で、多いところで17%程度胆汁中に排泄されるという結果でございました。

④の胆汁中排泄試験の2番目の試験につきましても、ほぼ同じような挙動でございました。

動物体内運命試験は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。平塚先生の方から幾つか修正があって事務局の方で直していただいたところと、コメントの中でどうしても申請者に問い合わせなければいけないということについて御説明願いたいと思います。

○ 平塚専門委員

今、座長の方からもありましたけれども、まず9ページになりますが、事務局の方から今回の動物体内運命試験で用いられた標識化合物ピリジンに標識されたフラザスルフロン、ピリミジンの5位の炭素に標識されたフラザスルフロン、この両者をそれぞれ用いて(1)①の血中濃度推移の試験が表1にまとめられているわけでございます。

同一の化学物質に対してそれぞれピリジンあるいはピリミジンに標識したものについての放射能を測定することによって、表1の T_{max} 、 C_{max} 、 $T_{1/2}$ 、 AUC_{0-168} が測定され、数値化されたものです。

T_{max} のところを御覧いただくとおわかりかと思いますが、ピリジン標識体では雄、雌とも T_{max} が0.5時間。それに対しまして、ピリミジンを標識した場合には、雄で4時間、雌で6時間ということで、同一化学物質の動態を追っているにもかかわらず、 T_{max} 値に大きな差異が出てきています。

しかしながら、 C_{max} 、 $T_{1/2}$ 、 AUC_{0-168} のトータルの詳細を追っていきますと、それぞれの標識体の動態というのはあまり大きな差はないということでありますので、なぜこの T_{max} 値がこれだけ大きな差があるのかについては、私も正直言って疑問であるので、申請者に対してこの数値をどういうふうに考えているのかということについて問い合わせをしたいと思います。

事務局の方から体内運命の影響を少ないと判断していいかどうかという点につきましては、個人的にはあまり大きな影響はないだろうとは思っておりますが、これだけ大きな T_{max} の差異があるわけで、このままやりっぱなしにしておかれると非常に困るという観点から問い合わせをいただきたいということでございます。

よろしいでしょうか。説明がうまくいかなくて。

○ 上路座長

続けていただければ。

○ 平塚専門委員

あと、文言の整合性ということで「血液中放射能濃度の推移」という表題ですが、文章の中に「血中」という言葉も入っていますので、これは「血中」に統一させていただきま

した。

11 ページになりますが、分布のところについて「②分布-2」については、見え消しになっていますが、このようにさせていただきました。

文言の整合性ということで、「組織中体内分布試験」という言葉も、「体内分布試験」というふうに統一させていただきました。

13 ページの代謝のところでございます。代謝経路を御覧いただきながらでないとなかなか理解がしづらいとは思いますが、農薬抄録の例えば 316 ページを御覧いただきながらということで、簡単に代謝経路について確認をさせていただくとともに、14 ページの申請者に対しての質問についてもここで同時にお話をさせていただければと思います。

316 ページのフラザスルフロンのラット体内における代謝経路ということで、代謝経路がまとめられております。アンダーラインの部分で大きく修文をさせていただきましたのは、⑤のところになります。代謝物 F はフラザスルフロンから左斜め下に降りていくところでございます。

スルホニルアミドのウレアの構造のところは分子内転位をした、D、E、F、I というこの経路で、代謝物 F 並びに代謝物 C のスルホニルウレア基の開裂に伴って生成された代謝物 HDTP と申しますのは、代謝物 E から括弧の中に入っている代謝物から右下に行っている代謝物です。HDTP のグルクロン酸抱合による DTPP から代謝物 I、HDTP を介して代謝物 J。すみません、ここは書き損じてしまって、18 行目になりますが、「スルホニルウレア基の開裂に伴って生成された代謝物 (HDTP) のグルクロン酸抱合による代謝物 I 及び J の生成」というのをそこに付け加えていただけますでしょうか。

消してある部分については、I、J 及び L のグルクロン酸抱合であるところをこのように修文をさせていただきました。I、J というのはグルクロン酸抱合体そのものですので、そのように修文をさせていただきました。

14 ページの括弧の中の質問の部分ですが、御覧いただいております 316 ページのフラザスルフロン、原体ですけれども、申請者はこのスルホニルウレア基を持ったこのものが代謝物 D に分子内転位をするということで記載されています。

確かに分子内転位なのかもしれないんですが、この反応というのが正直申しましてこんな反応が起きるんだろうかというのが、私が不勉強なのかもしれませんが、通常の生理的条件下でこういった反応が起きるのかというのが非常に疑問でした。

後ろの抄録の説明の中にも農作物や、あるいは水中での生成物として同じものができていると思うんですが、このメカニズムというのはどういうふうに考えているのかというところ

ころについて、できれば考察をしていただきたいという観点でここに記載させていただいた次第でございます。

メインのところは以上でございます。事務局の方から MTMP と HDTP の命名ということで、今この会場に来て拝見させていただいたんですけれども、MDMT、55 ページの略称の表ですが、「3-trifluoromethyl-2-pyridine-thiol」ということで、pyridine と thiol の間の「-」は要らないのではないかなと思います。これでよろしいのかなと思います。

HDTP ですが、「5-hydroxy-4,6-dimethoxy-2-(3-trifluoromethyl-2-pyridylamino) pyrimidine」もよろしいのかなと思います。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。今、平塚先生から問い合わせというところで生成機序、この分子内転位というのは植物なども先ほどおっしゃられましたようにこれがメインの代謝物になっているんです。答えられるかという疑問があるんですが。

○ 平塚専門委員

エビデンスとしてこの生成物あるいは代謝物ができているということが記述されているので、確かにそのとおりなんですけど、私は勿論、有機化学が専門ではないんですが、このトリフルオロメチル基とピリジン環の窒素原子のちょうど間にこのスルホニル基が挟まれているので、通常の場合とはかなり違っている。隣の置換基がトリフロロメチルですから、例えばこれがメチル基ですとこんな反応は起きないと思うんですが、ウレア窒素の転位、ついで SO_2 の脱離が起きているとは思いますが、しかしながら、こういった例えば pH5 ですとか、生理的条件下の pH7.4 という条件で代謝物 DTPU というこの D ができるというのは疑問です。

○ 上路座長

事務局の方にもここは動物代謝に限らずすべての植物などでもメインの代謝経路になっていますから、ここを説明せよという形で要求して、もしも答えられなかったら、こういう反応がほかの事例であるかどうかを確認してくれ、でもいいですね。

○ 平塚専門委員

それでもよろしいと思います。あともう一つ、この化合物がたしか記憶違いだと申し訳ないんですが、ジメチルスルホキサイド、DMSO の中で極めて不安定であるというような記述があったように思うんですが、このものが DMSO 中で不安定な理由というのも、今の代謝物 D を与えるような特徴に起因しているのかなとも考えられますので、その安定性とこの

化合物の特徴というのがどうも正直言って私の知識ではなかなか理解できないというのが正直なところでございます。

○ 上路座長

スルホニルウレア化合物というのは、すごく pH によって溶けやすい、溶けにくい、あるいは分解しやすいというのがありますから、pH の条件とかそこがもしかしたら引っかかってくるのかもしれませんが。

○ 平塚専門委員

勿論、アミドとか、先生がおっしゃられるようにそこが加水分解的に切れていくのはわかるんですが、ピリジン環の炭素と結合した SO_2 が脱離して取れてくるというところが私の知識ではなかなか理解しにくいというのが正直なところですよ。

○ 上路座長

あと動物代謝のところは平塚先生、よろしいですか。

○ 平塚専門委員

はい。

○ 上路座長

ほかの先生で何かお気づきの点。いいですか。

それでは、次の植物代謝の方に移ってください。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら 17 ページの下からでございます。ぶどうを用いた植物体内運命試験。ぶどうが 3 本ございます。上路先生、田村先生から本文中に修文をいただいております。葉の表面または土壌処理で試験が実施されております。

18 ページ、葉面処理でほかの部位へ移行した放射能が約 4%。果実中では 0.02 mg/kg 未満ということで、それほど多くない量の残留放射能でございました。

9 行目、 CO_2 の生成が示唆されております。主要代謝物としましては、葉の方ですが、フラザスルフロンの最も多く認められました。そのほか主要代謝物として、D、K といったものが 10% を超えて出てきております。これらは先ほどありましたとおり、ラットの体内でも認められた代謝物でございました。

田村先生の方から抄録の 320 ページの表中の数字の読み方についてコメントをいただきました。一応事務局の方の解釈としましては、それぞれ ppm につきましては親化合物換算の濃度と、% の方は処理放射能に対する回収率ということで TAR という理解の下、評価書を作成いたしました。

ただ、それぞれの分画の量というのが抄録からはわかりませんでしたので、回収率はそのまま抄録の数字を記載しました。

上路先生の方からこのフラザスルフロンの最大量の数字をコメントいただきまして確認いたしまして、これはフラザスルフロンとNの含量値になりますが、21.3ということで修文をいたしました。

(2)でございます。ぶどう2本目の試験、こちらは果実に注入した試験で実施されました。こちらはフラザスルフロンが速やかに代謝されたという結果で、主要代謝物としてはDが出てきております。

もう一本ぶどうの試験がございまして、これは土壌表面に滴下をして処理をいたしております。

果実中の放射能は非常に低いという結果でございました。その量のうち、親化合物が最大で2.4%、主要代謝物としましてDが認められました。

土壌表面処理のフラザスルフロンの分解物も果実、葉と同様の傾向でございました。

こちらにつきまして代謝経路、転位反応によるD、Fの生成、スルホニルウレア基の開裂といった代謝経路を記載しております。

表11でございますが、こちらは事務局がミスをしておりまして、先生方からの御指摘を受けまして修正したものを丸々処理時期と処理量を新しくここに掲載させていただきます。

表12でございますが、田村先生の方から α と β を追加した方がいいというコメントをいただきまして、追加をしたものに修正しております。

上路先生の方から抄録の331ページの表2から、前のページにあるんですけども、こちらの記載でH、Sといったものが出てくるんですけど、この辺が読み取れないというコメントをいただいております。

(4) さとうきびの試験。こちらも3本でございます。葉面処理をしまして、代謝物を追っています。葉面処理した場合に他の部位へ移行した放射能というのは20~30%でございました。茎の中の残留放射能としましては、フラザスルフロンが主要成分で、そのほかにD、Fといったものが検出されました。

21ページでございますが、その多くがグルコース抱合体でございました。その詳細は表13の方に記載しております。

21ページの下ボックスでございますが、田村先生の方から、こちらにつきましても表の数字が合わないということでコメントをいただいております。

事務局からは、やはり詳細がわからない部分があるので、抄録の数字をそのまま記載しましたというコメントをさせていただいております。

22 ページ、さとうきび 2 本目の試験でございますが、一部処理方法につきまして上路先生、田村先生からほぼ同じ中身なんですけど微妙に違うものですから 2 行書かせていただいておりますが、修文いただきました。

こちらにつきまして親化合物は速やかに代謝されたということで、1 日後には 5.2% TRR と減少しております。主要代謝物としましては B、F といったものが認められました。

代謝物 D についての追加の修文をいただいております。

(6) でございます。こちらもさとうきびの試験でございますが、収穫時の残留放射能としましては、わずかな量になっております。

こちらをトータルしまして、さとうきびでの主要代謝経路としまして 29 行目以降に記載しております。

23 ページ、トマトの試験でございます。こちらは上路先生の方から修文をいただきました。葉の残留量が明確でないということで、それに関連した修文でございます。

○ 上路座長

田村先生の方からお気づきの点、あるいはまだ直っていないということがありましたら。

○ 田村専門委員

量の関係なんですけど、例えば 320 ページを御覧いただきますと、% を足すと全 ^{14}C になります。しかし、その ppm の値が % と一致していないのはどうしてだろうかと疑問に思ったんですが、それぞれの画分に換算して出している分画の量が抄録からわからないということなので納得というか、理解いたしました。

○ 上路座長

あと先生、ほかのところ。

○ 田村専門委員

ほかのところは、代謝物を加えていただいたところは 10% TRR を超えている代謝物でしたので、入れていただきたいと思ひまして御連絡しました。

○ 上路座長

ありがとうございます。ほかの先生方もお気づきになったと思ひますけれども、今回いただいた農薬抄録は非常に不親切というのか、あまりきちんと書かれていないという感じを私は受けました。

例えばですけれども、先ほどの 19 ページの 24 行のところ、加水分解で H、S というもの

ができてくると抄録にも書いてあるんですけども、その H、S というものが全く抄録の推定代謝経路の中にも入っていないし、どれぐらい生成されたのかという情報もないということもありました。

23 ページのトマトの例で、葉から果実に移行したと書いてあるんですけども、果実のデータはあるんですけども、葉のデータが全くないということになると、葉から果実へ行っているのか行っていないのか。あるいは果実に行って果実で代謝されたのか。そこら辺も解析するデータが全く与えられていないということがありまして、非常に抄録が不完全だなというのが私の感じでした。

私の方からここは確認してほしいということで、先ほど言いました 20 ページの代謝物の H、S を代謝経路の中に抄録として抄録の中に書き込んでほしいということと、23 ページのトマトの葉のデータ。果実のデータは出ているんですけども、葉のデータが出ていないので、これはきちんと文章でたくさん葉にはあるんだと書いてあるんですけども、数字が全然示されていませんでしたので、そこに対する情報を加えてほしいということをお願いします。それだけでいいです。

あと先生、ないですか。

○ 田村専門委員

ございません。

○ 上路座長

ほかに何か動物代謝、植物代謝を合わせてお気づきの点。

○ 林副座長

22 ページのこちらはどちらでもいいんですか。

○ 上路座長

どちらでもいいです。結局アイソトープをラベルした化合物の水溶液に浸しておいて、それを全部引き抜いて水耕液に移植するという意味ですね。だから、そのところがわかるようにという文章になればいいのではないかなと思いました。

だから、含有水溶液中にさとうきびの茎を移植し、8 時間茎葉部より薬液を取り込ませた後、水耕液に移植する。全くフリーの水耕液に移植するという文章にしてください。上の方でお願いします。よろしいでしょうか。

それでは、土壌中運命試験をお願いします。

○ 高橋評価専門官

23 ページから土壌、水、環境中運命試験でございます。こちらにつきましても、上路先

生、田村先生から本文中に修正をいただきました。

まず、23 ページ「3. 土壌中運命試験」の「(1) 好氣的土壌中運命試験」でございます。フラザスルフロンの土壌中での分解は速やかでございました。ピリジン環の標識のものとしまして、半減期が 12.5 日、ピリミジン環の標識で 11.4 日という結果でございました。

主要代謝物としまして、D、K といったものが認められました。

24 ページの最後の 4 行目でございますが、揮発成分のほとんどが CO₂ と考えられました。

「(2) 好氣的湛水土壌中運命試験」でございます。こちらは推定半減期は表 15 の方に示してございます。ここは水分条件等につきまして上路先生から修文をいただいておりますが、おおむね 15 日前後の半減期となっております。畑地条件の主要代謝物としまして、D、E、M といったものが認められました。

湛水条件でも主要代謝物は D、ほかに E といったものが認められました。

(3) カラムリーチング試験でございます。こちらは用語の訂正、溶出量についての修文をいただいているところです。溶出量につきましては、それぞれの土壌でこういった量の溶出が認められました。

それぞれの土壌と溶出液中の代謝物、親化合物の量は表 16 の方に示したとおりでございます。主要代謝物としまして、D、M といったものが認められました。

事務局から分画のことについてコメントさせていただいたことに関しましては、両先生から了解のコメントをいただきました。

25 ページの 15 行目から「(4) 土壌吸脱着試験」でございます。有機炭素で補正したものの吸着係数としまして 78.9~109.4 で、有機物の高い土壌で脱着しにくいということが示されております。

26 ページ「4. 水中運命試験」の「(1) 加水分解試験」でございます。いずれの緩衝液においてもフラザスルフロンは速やかに加水分解いたしました。設定半減期としましては、pH5 で 3.1、pH7 で 11.3 日、pH9 で 10.2 日という結果でございました。

主要代謝物 pH5、7 では D、pH9 では分解物 E というものが主要代謝物でございました。

田村先生の方から EPA の試験に若干実験条件の異なるデータがあるということで御指摘をいただきました。ここにマーカーで入れたとおりの試験、27 ページにございますが、あまりにも情報が少なかったのが割愛したところでございますが、必要でございましたら追加させていただきたいと思っております。

「(2) 水中光分解試験」でございます。こちらにつきましてもフラザスルフロンは速やかに分解されております。

太陽光換算での半減期が 24.8～37.1 日でございます。

自然水中での主要代謝物は D、E といったもの。純粋または緩衝液中では D のみが認められました。

27 ページ、土壌残留試験でございます。フラザスルフロンと代謝物 D、E、M、K を分析対象とした試験でございます。結果は表 17 に記載しておりますが、フラザスルフロンの親だけですと 7 日程度。代謝物を合わせまして最大で 42 日程度の半減期となっております。

27 ページの 17 行目から「6. 作物残留試験」の結果でございます。さとうきび、みかん、ぶどうでフラザスルフロンと代謝物 D、K、F を分析対象とした試験でございます。その詳細は別紙 3 の方に記載しておりますが、結果としましてはすべて定量限界未満という結果でございます。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。田村先生、お願いします。

○ 田村専門委員

お願いしたところは御修正いただいているので特に修文についてはございません。EPA のことに関してですが、EPA の試験の詳細が不明であり、条件がわからないデータを載せても意味がないと思いますので、せっかく書いていただいたんですが割愛してください。

○ 上路座長

私の方からは何もございません。動物、植物、あと環境、ここまでよろしいですね。

平塚先生、よろしいですね。

○ 平塚専門委員

はい。

○ 上路座長

それでは、一般薬理の方からお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、28 ページの「7. 一般薬理試験」でございます。結果は表 18 の方に記載しております。若干マウスの試験、ウサギの試験で死亡が認められております。中枢神経系等への影響が若干見られたという結果でございます。

「8. 急性毒性試験」でございます。まず表 19 の方、原体の結果でございます。義澤先生の方から一部単位の間違えの修文をいただきました。

結果としましては、5,000 mg/kg 体重以上ということで親化合物の毒性は弱いという結

果でございました。

29 ページ、表 20 の方が代謝物 D、E、F、K、M、N の試験でございます。こちらは代謝物の D、K、M につきましては、親化合物よりもやや毒性が強いという結果でございました。

「(2) 急性神経毒性試験」の結果でございます。こちらにつきましては、義澤先生から、30 ページのボックスのコメントと関連しているんですけれども、有意差の見られた項目を「等」でくくっていただきました。

事務局から質問させていただいたことに関連しまして、自発運動量の低下を神経毒性としてどのようにとらえるかということを投げかけさせていただきました。

義澤先生、相磯先生の方からコメントをいただいているところでございます。

30 ページ「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。眼に対しては刺激性が認められました。皮膚に対しては刺激性がなく、皮膚感作性につきましても陰性の結果でございました。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、義澤先生の方から急性毒性試験。ここのところは単位の間違え。これはこれでよろしいですね。

○ 義澤専門委員

報告書と見比べて単位が間違っていましたので修正させていただきました。

○ 上路座長

すみません。ありがとうございます。

その次の神経毒性のところは義澤先生の方から「など」と記載しましたので、丸めたということですね。

○ 義澤専門委員

そうです。

○ 上路座長

その次のところの神経毒性所見ではないか。ここのところの義澤先生は神経毒性と考えない方がよい、相磯先生は神経毒性と考えるべきであると、両者のコメントが違っているので、ここだけは統一を赤池先生にお願いできればと思います。

○ 赤池専門委員

すみません。本来私も回答しないといけなかったところですが、不注意で、しておりませんので申し訳ありませんでした。なかなか判定が難しいところではありますけれども、結論

から言えば、神経毒性所見に入れなくてもいいのではないかと考えます。

ただ、相磯先生の御指摘もそのとおりでして、これは極端なことを言うと、こういった恐らく中枢神経抑制作用だと思われまされども、高用量において見られる全般的な中枢神経抑制作用を神経毒性ととるかかどうかという。極端な言い方をすると、そのとり方の違いといいますか、定義の違いに帰するのではないかと思います。

これまでの種々の農薬の評価におきましては、私の記憶が間違っていなければこういった非常に高い用量で見られる全般的な中枢神経抑制で、抄録にもありますように特に中枢神経系の病理的な所見がないという場合には神経毒性としてはとっていないかと思えます。これは疑わしきは罰するという立場に立てば神経毒性になりますけれども、いろいろな要素が考えられるのと、例えば痙攣が起きたとか、非常に低い用量で明らかな催眠作用が起きたとか、そういったものとの区別が非常にしづらくなるということも考えますと、どちらかといえば神経毒性所見ととらなくてもいいのではないかという判断をいたします。

○ 上路座長

相磯先生、お願いします。

○ 相磯専門委員

これは私も神経毒性とは言わない方がいいと考えています。ただ、議論する必要があると考えたのでこういうコメントをしました。あと、この試験の動物は体重減少もないので、全身毒性所見、義澤先生が言われているようなところまでも出ていないのかな。もしかしたら申請者が抄録で書いたような偶発所見と考えておいてもいいのかなと。

○ 上路座長

投与量が大きいからということですか。

○ 相磯専門委員

全身毒性所見とすると、やはり体重が減ってきてふらついたりなどすると、動きが鈍くなる。ところが、この試験では体重が減っていません。肉眼所見も何もないです。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 赤池専門委員

そういう意味では、用量依存性もありますし、このデータを信頼する限り中枢抑制作用が出てきたんだろうというふうに思います。ただ、投与量が1 gあるいは2 g/kg体重と非常に高用量ですし、先ほど申し上げましたように病理所見はないということですので、一応神経毒性とはとらなくてよろしいのではないかと思います。

○ 上路座長

ありがとうございました。これで一件落着。

それでは、30 ページの皮膚感作性まで終わりましたけれども、いいですね。義澤先生、よろしいですね。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

それでは、10 番の亜急性毒性に移ってください。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」でございます。こちらの 21 行目からのマーカー部分でございますが、32 ページの一番上のボックスのところ、事務局から摂餌量低下に関してコメント、疑問を投げかけさせていただいたことに対して、義澤先生、相磯先生の両者から毒性変化としない方がいいというコメントをいただきましたので、それを受けまして表 21 の 1,000 ppm 雌の摂餌量低下を削除し、戻りますが 30 ページの本文のところも雌の無毒性量が 1 ランク上がったということで一応修文をさせていただきました。

全体的な結果としまして表 21 の方でございますが、腎臓への影響が認められております。雄の無毒性量としましては 200 ppm、雌が提案としまして 1 ランク上がりまして 1,000 ppm と判断いたしました。

その結果でございます。31 ページのところ、義澤先生から近位尿細管拡張についてのコメントをいただきました。抄録の方を確認しましたが、硝子滴についての記載がないようでした。

32 ページ、ボックスの 2 つ目でございますが、肝比重量の増加の取り方でございますが、取らなくていいのではないかとということで、血液生化学、病理の変化がないということで毒性と考えずにいいのではないかとコメントをいただきました。

ボックスの 3 つ目でございますが、米国の評価書で一部数字が合わないところがございましたが、低い方を採用したということでございます。

ボックス 4 つ目でございますが、摂餌量に関する抄録の 88 ページからの記載が雄、雌が逆になっているということで、抄録上も確認できないんですけれども、相磯先生からコメントをいただきました。

32 ページ、「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。雌の 1 例で切迫と

殺された動物がおりました。

結果でございますが、33～34 ページに表が 2 つになってしまっているんですが、最初の方の表は義澤先生の方から有意差マークに沿って丁寧に修文をいただいたものがこちらになります。

もともとの事務局の表に修文を入れていただいたものが 34 ページ、相磯先生から修文いただいたものになります。

本試験の無毒性量としましては、どちらの表でも結果は同じでございますが、雄の方で 2 mg/kg 体重/日、雌で 10 mg/kg 体重/日ということでございました。

コメントとしましては、35 ページでございます。事務局から生化学の取り方についてのコメントをいただいて、義澤先生の方から少し説明を求めた方がいいのではないかというコメントをいただきました。

ボックスの 2 つ目、義澤先生から、骨格筋の変性・壊死についてのコメントをいただいております。

相磯先生の方からボックスの 3 つ目、36 ページにわたりまして各所見の取り方、若干抄録もわかりにくいこともあるのかもしれないのですが、ここにあるようなコメントをいただいております。

36 ページ「(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)」でございます。こちらは特に毒性は認められませんでしたので、最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日が無毒性量というふうに考えられました。

急性毒性試験までは以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、どこまでやれるかわかりませんが、まず、32 ページの一番初めの事務局よりというところで、それは相磯先生、義澤先生、ともに無毒性量、毒性変化ではないという。これはお二人とも同じ考え方でよろしいですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

これはいいですね。その次の 2 つ目、事務局よりというところでも毒性とは考えなくてよいというお二人の先生方。3 つ目、事務局よりというこれも先生方、御意見は同じだと思います。

ここの 3 つは終わったんですけれども、31 ページ、近位尿細管拡張。

○ 義澤専門委員

御説明させていただきます。これは近位尿細管拡張に対するコメントではなくて、腎毒性についてのコメントになります。申請者は雄の腎毒性は α 2u グロブリン、いわゆる硝子滴の沈着が増加することによって起こると考察をされています。

ということは、この90日間の試験においても、当然のことながら硝子滴の増加という所見が認められるべきであろうと推測されます。

ところが、報告書を見ても何も記載もないということですので、是非とも近位尿細管上皮の硝子滴の増加があったのかどうかということを確認したいと思います。

○ 上路座長

この5,000 ppmのところには波線が書いてあるではないですか。これは先生が書かれたんですか。

○ 義澤専門委員

これは違います。波線は私が書いたのではないと思います。

○ 上路座長

この事項自体は事務局からあったわけですね。

○ 義澤専門委員

覚えていません。

○ 佐藤課長補佐

義澤先生のコメントを受けて、事務局で注意ということで波線部分を加えました。

○ 上路座長

わかりました。

○ 義澤専門委員

後ほど記載されていますけれども、腎毒性発生機序の試験で投与量から考えて、この試験では当然のことながら増加が認められているのではないかと私は推測いたします。

○ 上路座長

腎毒性。そういう観点から質問をすると。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

いいですか。

相磯先生はそこのところは何もコメントはないですか。

○ 相磯専門委員

後で発がん性と慢性毒性のところ、もう一度 90 日の腎臓の評価を見直してくださいというようなコメントを付けていると思います。

○ 上路座長

そこは結局同じですね。わかりました。では、そのところはいい。

32 ページの 4 つ目のボックスのところ。相磯先生。

○ 相磯専門委員

一番下ですか。

○ 上路座長

一番下です。

○ 相磯専門委員

まず、抄録の 88 ページの上から 2 行目に 5,000 ppm 群の雌雄の低体重、その次ですが、雄の低食餌効率とあります。ここでは雄となっています。

そして次に 83 ページ、少し戻っていただきます。83 ページの食餌効率の項目を見ますと、5,000 ppm 群雌で第 9 週及び 13 週に食餌効率が負の値を示している。平均値での対象群を軽度下回った。その他の群では検体投与による影響は認められなかったとなっておりますので、これは雄、雌の表記のどちらかが間違いであります。

○ 上路座長

確認をしてくださいということですか。

○ 相磯専門委員

確認をしてくださいということです。

抄録 85 ページの下から 4 行目、血液生化学データに対する考察、当研究所の同系統ラットの背景データよりも低かったためと考えられた。背景データはどのぐらいの母数、動物数でやっているのかとか、その辺の情報がもう少し欲しいなと思います。

いつごろ集計したのかとか、検索動物数だとか、そういったものを示してほしいということですか。

○ 上路座長

それは食餌効率、先ほどの結果と併せて背景データを出しなさいということですか。

○ 相磯専門委員

そうではなくて、これは全然別の、これは生化学データの考察ですから、食餌効率ではなくて。

○ 上路座長

わかりました。ここですね。丸が2つあるんですね。わかりました。

○ 相磯専門委員

もう少し丁寧に抄録を書いていただければいいかなと思います。

○ 上路座長

この抄録全体がそうですね。これぐらい要求するのは当たり前。

○ 相磯専門委員

どうでしょうか。要求のし過ぎでしょうか。

○ 義澤専門委員

硝子滴については、例えば標本見直しとかではなくて、それらの関連性を考察せよというコメントで構わないと思うんです。もし標本が残っていたら見直すのは簡単だと思うんですけども、そこまでの要求は厳し過ぎるかなと思います。

○ 上路座長

データはあるかしら。心配。

○ 相磯専門委員

標本を見直せというのではなくて、この背景データを集計しているものがデータ集としてあるのかなと。

○ 上路座長

これは GLP でやっているわけですね。

○ 林副座長

背景データについては昔からよくここでも議論があるんですけども、どういうときにどういうふうなデータを要求するかというコンセンサスというのはまだないんですね。だから、その辺で今どこまで要求するのかというのは難しいのかなという気はしないでもないです。

最後で ADI を決めるときに、要するに今日幾つかの要求事項が出てきていますけれども、それが本当に提出されて評価しないと ADI が決まらないのかどうか、その辺のところをまた少しまとめて議論すべきではないかと考えております。

○ 相磯専門委員

わかりました。背景データについてはとりあえずは今のところは抑えておきます。

○ 上路座長

義澤先生、よろしいですか。

○ 義澤専門委員

今の背景データはというのは、摂餌量の話ですね。

○ 上路座長

そうです。今回に限り。その次の 33 ページの表 22 と 34 ページ、どこがどういうふうになっているのか私もよくわからない。これは評価書よりいい方向にいくとどこまで書くべきなのかというところもあるのかもしれませんが、義澤先生と相磯先生の中で話し合っていた方が早いのではないですか。

○ 義澤専門委員

はい。あと用語の間違えがあります。「骨格筋の変性／壊死」と書かれていますが、これは「変性／萎縮」です。「壊死」ではありません。大きな違いなので、これは直してください。

それと漢字の間違えです。「脾臓の随外造血亢進」の「随」というのは骨髄の「髓」。

○ 上路座長

あとは「肝臓の腫大」を入れてくださったんですけども、先生の方は入っていないでしょう。

○ 相磯専門委員

私の方はほとんどこの表には手を入れていません。義澤先生、これは肝臓の腫大ですけども、び慢性肝細胞腫大とほぼ同じと考えられる所見だと思います。

○ 義澤専門委員

肉眼的な所見です。もとの報告書からピックアップして所見をチェックいたしました。

○ 上路座長

そうすると、この 100 mg/kg 体重/日のところ、250 mg/kg 体重/日のところなども消してあるではないですか。この消されたというのは、この抄録に入っていなかったという。

○ 義澤専門委員

そうです。

○ 上路座長

それは事務局の方でもう一遍整理していただいて。

○ 義澤専門委員

データをチェックしていただいた方がいいと思います。

○ 上路座長

それでよろしいですか。相磯先生と考え方が違うのは、34 ページの 50 のところに胸腺

萎縮。

○ 相磯専門委員

ここだけですけれども、これは先ほどの 36 ページのボックスの一番下、胸腺重量として書いています。この雌 50 mg/kg 体重/日の胸腺萎縮ですけれども、この発生は 4 分の 1 匹、抄録 95 ページでこういうふうに萎縮として 4 匹中の 1 匹に出ているのですが、これに胸腺重量の低下が出ていません。したがって、4 匹中の 1 匹の胸腺の萎縮というのが背景データとして出るのかどうか。自然発生として、この辺のところはイヌを扱ってらっしゃる先生にお伺いしたいなど。具体的に義澤先生、どんなものでしょうか。

○ 上路座長

95 ページの表のところに胸腺萎縮 4 分の 1 ですね。

○ 相磯専門委員

雌の 50 ppm 群です。この 50 ppm 群の 4 匹中の 1 匹に胸腺萎縮が見られたということで、毒性として取り上げているわけです。

○ 義澤専門委員

50 ppm 群ですね。これの発生頻度はヒストリカルデータの範囲内と判断すると思います。

○ 相磯専門委員

この分の胸腺重量の低下がないので、それを削除した方がいいかなと。

○ 義澤専門委員

削除ですね。

○ 上路座長

有意差が付いていないものということは先生も出しているからね。これは削除。

そうしますと、あとは義澤先生が見直してくださいましたけれども、事務局の方でもう一遍この表を見直していただいて整理するというところでよろしいですか。

先生、いいですか。

○ 義澤専門委員

はい。それと私の別のコメントがあります。

○ 上路座長

義澤先生、どこにありますか。

○ 義澤専門委員

血液生化学値変動のとらえ方です。これは有意差がなくとも傾向が認められる、かつ、関連すると思われる変化については、影響として挙げられています。本来ならば、有意差

があるものを挙げるべきというルールがあると思いますが、その辺をどうするべきかという事です。

○ 林副座長

これを今までやっていたのは、テーブルの中には少なくとも有意差が付いているものだけを挙げていこうということで、あとは文章の中には、もしそれを書いておいた方がいいと専門家が判断された場合には書いてもいいというような、それぐらいのことで今まで来ていると思います。

○ 義澤専門委員

わかりました。

○ 相磯専門委員

35 ページのコメントの中に書いていますけれども、胸腺重量に関して抄録 93 ページの臓器重量の表が雄、雌上下 2 段になっております。その雄の表の胸腺は 250 ppm。2 ppm が 126 で、250 ppm 群が 36 なんですけれども、これで有意差が付いていない。これは本当でしょうかという、この辺のところを確認。

そのすぐ下の群の 50 ppm 群も有意差が付いていないんですけれども、本当にこれが有意差が付いているのか付かないのか。ここのところを確認していただきたいと思います。

○ 義澤専門委員

私の経験ですが、イヌの胸腺の場合は非常にばらつきます。極端な差がない限りは有意差は付かないというのが経験するところです。

○ 上路座長

有意差が付かないというのは、こういう数字が出ていても付かないんですか。

○ 義澤専門委員

はい。ものすごいばらつきますから、イヌの胸腺は付かない場合が多いです。

○ 相磯専門委員

先ほどの背景データのところも比較する意味で SD を出してくださいとかという話を出していたのです。

○ 上路座長

そうすると、相磯先生の胸腺のところはそういう意味だということによろしいですか。

○ 相磯専門委員

そうです。まず、申請者の方に本当はないのかどうか確認だけとっていただきたいと思っています。

○ 上路座長

確認だけはすると。あと、甲状腺のところは。

○ 相磯専門委員

甲状腺ですけれども、抄録の 94 ページで 5 行目、甲状腺を除くこれらの臓器の変動は他の検査でも認められて毒性変化に関連したものと考えられる。甲状腺については、甲状腺の変動は他の検査項目に異常が認められなかったことから偶発所見と判断して、検体投与による影響はないと考えられたというふうに記載しています。

甲状腺重量は抄録の 93 ページ、250 ppm 群で体重比だけ増加になっています。雄の 250 ppm 群、体重低下がありますので、その影響も考えてもいいのかな。

○ 上路座長

これは義澤先生、イヌの甲状腺はどうなんですか。

○ 義澤専門委員

イヌの甲状腺の重量については、ばらつきは少ない方です。

○ 相磯専門委員

体重比だけの臓器重量の増加ですから、この群の低体重によるものと考えて。

○ 義澤専門委員

省いた方がいいと思います。

○ 相磯専門委員

はい。だから、ここのところは抄録の書きぶりが他の検査項目に異常が認められなかったというよりも、低体重で考えられるというような影響も考えられるということになっているかと思います。

抄録の 95 ページ、病理検査の表が載っています。これは対照群での発生の状況が全くわからないです。投与群 20、50、250 mg/kg 体重/日だけの変化が載っていて、対照群でのデータが欠落しているので、この辺のところは対照群でどのぐらいの発生があるのかということを見てみたいと。

○ 上路座長

これは試験はやっているのでしょうか。

○ 相磯専門委員

実際 0 mg/kg 群を出していますから、0 mg/kg 体重/日というデータはあるんです。数値データを扱っているような血液生化学データのようなものでは対照群を 100 として数値で挙げていますけれども、これは各群の発生数、実数を挙げていますから対照群のデータが

ない限りは判断のしようがないのです。

○ 義澤専門委員

相磯先生の御意見に全く同感です。通常は対照群のデータを挙げるべきです。

○ 林副座長

1つ弁護するわけではないけれども、これは一応フィッシャーの直接確率で出しているので、それを当然0との比較で見ているわけだから、そういう意味では統計学的な有意差が付いているのか付いていないのかはこの表で見ることにはできるということと言えます。

○ 上路座長

あと相磯先生。

○ 相磯専門委員

抄録の95ページ、上から3行目です。これらの肝病変は肝細胞の腫大または変性／壊死、褐色色素沈着、炎症細胞浸潤、胆管増生及び小肉芽腫からなり、その程度は明確に用量相関性を示すというふうに記載していますけれども、用量相関性はいいのですが、その程度まで明らかに明確に用量相関を示すというようなデータがこの抄録のデータから一切出てこないんです。

もし、統計検定まで加味してこういうことを言っているのか、あるいはそうではないのか。実数を挙げればちゃんとその程度まで、グレードまでその実数値を挙げて示せばそういうことが言えるのかということがわからないものですから。

○ 上路座長

義澤先生は、相磯先生のここら辺の御指摘というものは、やはり当然と、必要とお感じですか。

○ 義澤専門委員

通常、レポートにきちんと書いておくべきことだと思います。それが抜けているから指摘がでるわけです。相磯先生が言われますように、その程度が明確に用量相関性を示すというのはこの報告書見てもよくわかりません。おっしゃるとおりだと思います。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 林副座長

今、皆さんおっしゃっていることは全くもっともなことだと思いますけれども、これはポジリスの評価なんです。日本でやったものであるとはいえ、農薬抄録しか我々のとこ

ろへは提出されていないんです。だから、これをどういうふう to 今後扱っていくかというのは、幹事会でまた十分もまないといけない部分だろうとは思いますが、本当に評価書だけ見ているので、抄録だけしか見られないので、どこまで要求していったらいいのかというのは難しいところがあるんです。

その辺のところを本当に最終的な評価に影響を与える部分であれば、それは十分議論して求めることのできる資料は求めていけばいいと思うんですけれども、全くの新規剤でフルレポートが我々の手元にある場合との違いというものがある程度は考慮する必要があるのかなと思います。

その辺をいかにバランスをとって塩梅するのは難しいので、最終的な評価に影響するかどうか、その辺のところは専門家のこれまでの蓄積された経験と知識によるところではないかなと思います。

○ 上路座長

私が言うのはあまり適切ではないし、間違っていることを言ってごめんなさい。ADIに直接関係することあるいはそれに準じてこの剤の影響として重篤な毒性症状と認められて、けれども、この評価書として必ずしもそういうことを証明することができないことが書かれている。そういうものに対して要求していけばいいのかなと思うんです。

そうすると、確かにこの剤の影響評価といたたらいろんなものが出てくるでしょうから、いろんな背景データとかいろんなことを要求するのが当たり前かもしれませんが、それが直接に重篤な毒性の方につながらないものであれば、先ほど林先生がおっしゃられたような観点からここまでは要求する、ここまではいいのかなというようにところで差別化をしていただかないといけないのではないかなと思うんですけれども、いかがでしょうか。

○ 相磯専門委員

それはそれで納得します。一応こういう問題はこの評価書をつくる中で問題があるということは挙げるべきだと。ここでたたいた上で納得するかしないか。これをただ単にそういうことだからいいだろうという形で伏せてしまうことはいけないかと思います。

○ 上路座長

それともう一つ、幾ら評価書評価と言っても、日本のメーカーから提出されているものですから、抄録というのをまとめるときにそこをきちんと気をつけて評価書に書いてくれということを1つの例として、あまりいいかげんな形ではないよということを知っていただくためには、こういう指摘がありますということは付け加えて提示しておくこと

でもいいのかなと思います。

ただし、回答を要求しても出ない可能性もある。是非ともここは要求して、ここは欲しいということだけはきちんと区別するということがいかがでしょうか。

○ 相磯専門委員

了解しました。

○ 上路座長

そうしますと、義澤先生が書いて下さった。

○ 義澤専門委員

私の大きなコメントが残っています。骨格筋の変化です。骨格筋の変化は、医薬品ならば重篤な変化という部類に入ります。なぜかといいますと、横紋筋ですので、横紋筋融解症の一種に入る可能性があります。ということは、どこの横紋筋に起こってもおかしくないという変化に考えることができます。

単純に言葉しか書いていないのですが、この骨格筋の変化の毒性学的意義について申請者にコメントを求める必要があるのではないかと思いました。ただし、ADI 設定には全然関連しないコメントです。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 林副座長

これは事務局の方にもお伺いしたいんですけれども、今おっしゃったように申請者に確認すべきということで、これはポジリスだから申請者は厚生労働省ですね。そういう意味ではなく、本当のメーカーまで確認することは可能なんですね。

○ 佐藤課長補佐

はい。可能です。

○ 上路座長

そういう仕分けをしていただくと、今、義澤先生から出たのは、確かに ADI 自体には影響しないけれども、重篤な影響だから、それに対してはきちんとコメントに回答をよこせと書く。

相磯先生の方からは、これは絶対に回答をよこせというような指摘を。

○ 相磯専門委員

絶対というものはないんです。

○ 上路座長

背景データは必ず付けるべきとか、そういう注意喚起みたいなところはあるんでしょうけれどもね。

○ 相磯専門委員

付けてくださいというね。

○ 上路座長

あるいは用量反応性を言うのだったら、それに対するきちんとした根拠を付けなさい。

○ 相磯専門委員

その辺は文章中あるいは表中に載せてもデータは持っていると思います。

○ 上路座長

そのところはどういう整理の仕方をするかというのは、先生の方から注文を出していただいて、是非ともここは欲しいというところだけ。先生、それは考えておいてください。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

どうしましょう。ここでお休みを取りますか。取りませんか。

36 ページの 11 番の慢性毒性の前なんですけれども、ここまでで何かほかにお気づきの点はありますか。

今、問題になっているのは、腎毒性をどう考えるかということと、骨格筋、そのところの問題を要求するということ。

○ 義澤専門委員

それから肝臓。イヌでのメインの毒性が毒性は肝臓障害です。

○ 上路座長

イヌの肝臓障害。もう少しかなければ ADI に関係するかどうかまた戻らないといけないんですけれども、多分今のところ関係ないですね。

○ 義澤専門委員

関係しません。

○ 上路座長

ほかになにかお気づきの点。なければ、10 分ほどお休みさせていただいてよろしいでしょうか。すみません。3 時 40 分までお願いします。

(休 憩)

○ 上路座長

それでは、皆さんお集まりですので、36ページの11からお願いいたします。

何かありますか。

○ 相磯専門委員

すみません。先ほどの宿題です。抄録95ページにイヌの病理所見の表がございます。ここに先ほどの程度の問題ですけれども、これはグレード別にもしてできましたら数字を入れ込んでいただければ。

○ 上路座長

できるかな。

○ 相磯専門委員

できたらでいいです。例えば4匹のうちの1プラスが軽度が1匹とか、中等度のものが2匹とか、そういう数字を入れて。

○ 上路座長

相手方に聞いてみてください。ここの科学的な根拠がどこにあるのか。

それでいいですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

それでは、続けてください。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、イヌの亜急性のコメントとしては、義澤先生からいただいている骨格筋の変性のところのメカニズムの考察と、今の相磯先生からいただいた肝臓の程度を入れ込んだグレード別の数値が入った発生数のわかるものをもらうという。それ以外の部分はよろしいですか。

○ 上路座長

あと義澤先生の方から腎毒性とイヌの肝毒性と。

○ 高橋評価専門官

亜急性毒性としての所見。

○ 上路座長

亜急性毒性ね。ごめんなさい。

では、その次。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、36 ページ「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の「(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）」でございます。

表中に義澤先生から修文をいただきました。結果は表 23 のとおりでございますが、体重増加抑制、肝臓への影響が認められております。無毒性量としましては、雌雄とも 2 mg/kg 体重/日でございます。

こちらに関するコメントとしまして、37 ページ、相磯先生から体重に関するコメント、生化学の表は確かに表が変な記載になっておりますのでその修正のコメントをいただきました。評価書の関係で、甲状腺の重量、病理所見に関するコメントをいただいております。

引き続きまして「(2) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）」でございます。結果は 38～39 ページにかけての表 24 でございます。

戻りまして 37 ページの本文中、8 行目のところに義澤先生から修文いただきましたとおり、2,000 ppm の雄で、腎障害によって 93 週までで全例が死亡ないし切迫と殺されたという追加をいただいております。

38 ページの表の雄の 2,000 ppm のマーカーの部分ですが、こちらは 40 ページのボックスの上から 3 つ目、義澤先生から上皮小体機能亢進に関連した所見ということで明記する必要はないでしょうかというコメントを受けまして、それに関連する 2,000 ppm の所見を追記したところでございます。無毒性量としましては、雌雄とも 40 ppm という結果でございます。

コメントをそれぞれ御説明しますが、39 ページの事務局から①②、「β 米国では」となっているところが③のコメントで、その次が④でございます。それぞれその下に義澤先生から③④について、相磯先生から②③④についてのコメントをいただきました。

40 ページでございますが、2 つ目のコメントで雌の慢性腎症の関係のメカニズムに関するコメントを義澤先生からいただきました。

1 つ飛びまして、4 つ目のボックス、義澤先生から軽度な尿細管の再生性変化というところですが、初期の慢性腎症という言葉に対して通常使用しない所見だということで、脚注を入れた方がいいというコメントをいただきましたので、39 ページの表の一番下の 1 行の「#」で脚注を追加いたしました。

40 ページ、一番下のボックスですけれども、相磯先生から、一番上は摂餌量の 90 日の先ほどのコメントと関連した摂餌効率に関するコメントでございます。

体重、血液学的検査、肉眼的病理所見等のコメントを 41 ページにかけていただいております。

41 ページ「(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)」でございます。結果は表 25 で義澤先生から修文をいただきました。肝臓への影響等が認められておりまして、無毒性量としましては 500 ppm という結果でございました。

コメントとしまして、まず 41 ページの下のところ、事務局から米国の評価書で「小葉中心性肥大」という用語が出てくるんですけれども、抄録の方を基に書きますと、特に入っていないという所見でございました。そこに対して義澤先生、相磯先生からのコメントをいただきました。

42 ページ、一番上のボックスですが、米国の評価書でまた NOAEL の数字が一致しない部分は低い方をとりましたということで了解をいただきました。

その次のボックスでございますが、抄録ではとって米国ではとらなかった所見ということで 7,000、3,500 ppm、それぞれの記載した所見が米国では影響とされていない所見でございます。これにつきまして義澤先生と相磯先生からそれぞれコメントをいただいております。

その次、義澤先生から雄の脳の比重量ということで記載なんですけど、ほかとの統一ということで削除のコメントをいただきました。

義澤先生から米国の評価書にあつて抄録にない所見に関するコメントをいただいております。

一番最後ですが、相磯先生から、「体脳重量比」は「対脳重量比」の言葉の間違えではないか。また、肝臓の色素、「腎症」というような所見に関するコメントをいただきました。

長期試験は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。37 ページに戻っていただきまして、36 ページは義澤先生から直しをいただいている、それはそのまま直っているということですね。

相磯先生からボックスに書かれた質問事項がございますけれども、これの扱いは。

○ 相磯専門委員

抄録の 100 ページ、体重変化が記載されています。50 mg/kg 体重/日群の雌雄の 16 週から投与終了時まで低値が認められた。これがどのぐらいの低値だったのかというのが毒性を考える上で知りたいという要求だったのですが、これも有意差が付いている低値なので

しょうか。

○ 上路座長

それは出ていないですね。

○ 相磯専門委員

何も出ていないんです。

○ 上路座長

だから、抄録自体がこれは完全ではないんです。

○ 相磯専門委員

私としては、これは当初どのぐらいなのか。せめて対照群との比でどのぐらいなのか程度は情報がほしいと思っていました。

○ 上路座長

義澤先生、ここら辺は毒性的に見たときにどうしても得たい情報としてのものなのか。

○ 義澤専門委員

トップドーズの変化ですから、ADI の設定に関しては関連しない変化だろうと思いますし、特に要求しなくてもよいと思います。

○ 上路座長

そういう感覚はありますね。

○ 相磯専門委員

了承しました。

○ 上路座長

その次は、抄録の書き方が違うというのですか。間違いではないかというところでしょうか。102 ページ。

○ 相磯専門委員

102 ページをあけていただきますと、一番上の表、性別の下に投与濃度が入っていますが、0.4 mg/kg 体重/日、投与、0.4 mg/kg 体重/day、投与になっています。これは間違いではないかと思います。

○ 上路座長

抄録を整備してくださいというところに今までの問題のところを整理して、今度申請者に出すときには、本当に聞きたいところと抄録の修正と、もう一つぐらいグレードがあるかもしれませんけれども、それは整理してみないとわからないと思う。

○ 相磯専門委員

次、抄録の 103 ページ、甲状腺重量のテーブルがあります。甲状腺重量は 2 mg/kg/day、10 mg/kg 体重/日、50 mg/kg 体重/日、この各群重量が統計的に下がっています。しかし、背景データの 73%と比較して、これは背景データの範囲内であるからという形で影響なしとしています。

ところが、この背景データそのものが対照群の 73%というものと比較していいのかどうか。今回の対照群は通常背景データよりもかなり甲状腺重量が大きい。この辺、イヌのばらつき等、その背景データとしてもどのぐらいの匹数を集めた背景データなのかというのが全くデータのない状態なので、何とも判断のしようがない。

○ 上路座長

だから、背景データ不足のところは背景データの不足がありますという形で出すのでしょうか。

○ 相磯専門委員

ただ、それは先ほどの話でそこまでは求めなくてもというのが。

○ 上路座長

だけれども、求めなくても抄録自体が不足があるのだから、ここは背景データの不足ですよという形で指摘することはできると思うんです。それはいいですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

あと、甲状腺の病理所見、組織所見もそうです。

○ 相磯専門委員

これは抄録上で投与量との関連性がないと言っているながら、これは 104 ページの表を見ても、甲状腺の組織所見の表がありますけれども、C細胞の増生というのがあります。雌のカラムを見ても、対照群が 1、2 mg/kg 体重/日群が 1、10 mg/kg 体重/日群が 1、50 mg/kg 体重/日群が 2 で、投与量との関連性はないとは言い切れない。

○ 義澤専門委員

コメントしていいですか。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 義澤専門委員

C細胞増生は、イヌに関しては非常によく見られる自然発生病変でございます。グレー

ドの記載はないですが、この発生頻度から言えば自然発生の範疇というふうに普通は判断すると思います。

○ 相磯専門委員

恐らくそうだと思います。したがって、これはそれこそ背景データの範囲内というような感じではないかと思います。

○ 上路座長

薬の影響ではないと。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

抄録の間違いというところもきっとあったね。そこまでよろしいか。

そうすると、その次の(2)に移っていいですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

その次の義澤先生のコメントが入っていますけれども、ここのところが ADI 決定に引っかかるところですね。この文章は付け加えていただいたということでしょうか。

○ 義澤専門委員

はい。2年間慢性毒性／発がん性併合試験のラットで全例死んでいるということは記載しておくべきです。

○ 上路座長

400 ppm。これは 38～39 ページの表ですね。先ほど事務局の方から修正に対する視点でということが書かれましたけれども、この線を入れたり、あるいは消されたというのは義澤先生の方からやられたんですか。

○ 義澤専門委員

いいえ、線は入れていません。事務局の方で入れたのだと思います。

○ 上路座長

表 24 は。

○ 義澤専門委員

事務局の方で追記されたところですね。

○ 上路座長

表 24 のマーカーを入れたり線を消したとかというのは事務局の方でやってくださったんですか。

○ 高橋評価専門官

はい。マーカーの部分は 40 ページのボックスの甲状腺上皮小体の亢進を受けて追加したものになります。

○ 上路座長

消したのもあるではないですか。400 ppm のところで。

○ 義澤専門委員

これは私が消して上の生化学の項目に書いたものです。

○ 上路座長

わかりました。そうしますと、(2) のところの無毒性量は雌雄とも 40 ppm であると考えられた。ここのところでいいわけですね。400 ppm まで出ているから。

○ 義澤専門委員

肝細胞の小増殖巣を雌でどうとらえるかによって、雌の無毒性量は違ってくると思いますが。違いますか。

○ 上路座長

雌の 400 ppm の肝細胞小増殖性。これは相磯先生、何かコメントはありますか。

○ 相磯専門委員

同じようにそう考えます。39 ページのカラムの一番下、④のところにコメントしていません。雌 400 ppm の肝細胞の小増殖巣（好酸性）の増加は、投与量との相関が認められないと思います。したがって、これは毒性影響とはしない方がいいように考えています。

○ 上路座長

そうすると、義澤先生も今クエスチョンが使われましたけれども、雌は 400 ppm が最低にならなくなってしまいうんですね。

○ 相磯専門委員

そうです。

○ 上路座長

そうすると、雌は 4,000 ppm までいってしまうんですか。雌は無毒性が 400 ppm ですね。

○ 義澤専門委員

400 ppm です。

○ 上路座長

ありがとうございます。雌の無毒性量が 400 ppm で、雄が 40 ppm です。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

あと先生、ほかに。

○ 義澤専門委員

今の好酸性の肝細胞小増殖巣ですが、果たしてオミットしていいものなのかどうかというところが問題なんです。

○ 上路座長

先生はオミットしてもいいという考え方ですか。

○ 義澤専門委員

私はこの 4,000 ppm で体重等の変化、増加抑制等が認められていますので、その影響で発生率が減っている可能性はないかなと危惧しました。相磯先生、そういう可能性はないですか。なかったらもうオミットしていいと思います。

○ 相磯専門委員

4,000 ppm で出てくる可能性はあります。でも、そのところで肝臓を入れなくても、肝臓の小増殖巣がとられなくても 4,000 ppm は毒性量としてとられますね。この小増殖巣というのは、肝細胞性の腫瘍は雄の方によく出てきますね。これは雌の中間用量を見ていくと非常に不自然なんです。そういった意味でこのところは削除した方がいいのかなと思っています。

○ 義澤専門委員

わかりました。

○ 上路座長

でも、いずれにしても無毒性量自体は変わりないですね。雌の場合は 400 ppm になるけれども、それは同じですね。

あと、義澤先生が幾つかコメントを出されていますけれども、事務局に対する回答であったり、これは表 24 に入っていますからいいですね。

○ 義澤専門委員

はい。あと、雌の慢性腎症について 40 ページにコメントをしていますが、これも ADI の設定に関連しないコメントです。このメーカーは、腎毒性は雄も雌も含めて α 2u グロブリンが関連しているととんでもない考察をしています私は雌の方のメカニズムは全く違

うと思います。

ここに書いていますように、この化合物がライソゾームと結合したり、リポフスチンに結合したとして、どんどん尿細管細胞質内に蓄積して行って、尿細管の障害を起こしたものだだろうと考察いたします。

○ 上路座長

そのところを明確にしておいた方がいいですね。考え方としてね。

○ 義澤専門委員

雄、雌は別のメカニズムであると明確に記載すべきです。

○ 上路座長

そのところをメーカーに指摘してください。それと下の方に $\alpha 2\mu$ 、これは同じものなんでしょうか。

○ 相磯専門委員

これは正しくは $\alpha 2u$ グロブリンだと思います。これは抄録の中で2つの用語が混在して出てきています。そこは後ほど用語をきっちり統一してくださいとコメントしてあります。

○ 上路座長

$\alpha 2u$ の方が正しいんですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

全体に(2)以降、37ページのラットの慢性毒性／発がん性併合試験のところに関してコメントがいっぱいありますけれども、ほかに何かありますか。

○ 相磯専門委員

あと事務局から問い合わせがありました、 β で③と修正がかかっている、米国ではCre、BUN、T. Cholの増加を2,000 ppm投与群で影響していますが、抄録では400 ppm以上を影響としています。たたき台ではどこから影響とすればよいでしょうか。

これについて、52週から持続的に2,000 ppmと影響が出ているものよりも、低用量で2年間影響が出た400 ppmをとった方が食品の影響評価としては長期間摂取した影響によると考える場合にはふさわしいと思っています。400 ppmの方を採用した方がいいと思います。

○ 上路座長

それでいいですね。相磯先生、③に対するものですね。

○ 相磯専門委員

そうです。

○ 上路座長

義澤先生の $\alpha 2u$ グロブリンは聞いてもらおうと。その次の義澤先生の 3 つ目のボックスは表 24 に入れたんですか。

○ 義澤専門委員

表に追記していただいています。

○ 上路座長

いいですね。あとはその次もいいと。その次の相磯先生の 40 ページの下の方のボックスのところは。

○ 相磯専門委員

まず、1 つ目のコメント、投与量設定根拠のところでは食餌効率についてですけれども、これは雄なのか雌なのかというのは今まで出ているところです。あと、2 つ目ですけれども、体重について抄録の 106 ページに最高用量群の 2,000 ppm が 93 週まで全動物が死亡しています。この群の体重に関する記述は投与 4 週から対照群に比して有意な低体重が持続したと書いてあるだけで、どの程度の体重減少があったのかというのは不明です。この実験の投与量を普通、慢性毒性／発がん性をやる場合に投与量の設定根拠、理由というのが問題になってくるところなので、そこのところではどのぐらいの体重減少だったのかという情報が欲しいと思いました。

○ 上路座長

とれたらという。

○ 相磯専門委員

設定根拠を今さら議論してもしょうがないです。

○ 上路座長

その次のところ。

○ 相磯専門委員

その次ですけれども、抄録の 108 ページ、この細かいところですが、血液学的検査の結果。これは有意差が付いている項目を表に示したと表の上を書いてあります。検査が 13 週、26 週、52 週、78 週、104 週で実施していますが、この血液学的検査の検査週を 13 週、15 週、78 週は大体一番多くポイントとして記載されています。このほかの週というのは全部有意差がなかったというのが気になかったところで確認を取りたかったと思っています。

○ 上路座長

答えられたらということによろしいですか。

○ 相磯専門委員

そうですね。

○ 上路座長

データがあるかしら。

○ 相磯専門委員

本当にこんなに飛び飛びで影響が出てくる。そのデータの影響の連続性がこの結果からだと思えないんです。

○ 上路座長

それは聞いてみましょう。その次。

○ 相磯専門委員

あとは簡単なものです。抄録 112 ページ、病理検査の表で、これは肉眼所見なんですけれども、肝臓に 104 週で腫瘍というのが出ています。雄 400 ppm で発生が統計的に下がっています。ということは、対照群にもあるということですが、この腫瘍というのはなんでしょうかと。

○ 上路座長

腫瘍とは何ですか。

○ 相磯専門委員

恐らく肝臓の横隔膜ヘルニアではないかと思うんです。

○ 義澤専門委員

私に聞かれてもわかりませんが、腫瘍ですか。腫瘍ではないですか。

○ 相磯専門委員

この所見は気になります。

○ 上路座長

これはわからないですね。

○ 相磯専門委員

あと、その下のコメントですけれども、病理組織変化の抄録の記載、文言の話なんですけれども、中段に近位尿細管上皮内において $\alpha 2\mu$ グロブリン腎症が明らかになったと。この記載では意味が不明なので、このところは申請者に修正をお願いしたいと思います。

肝臓に観察された色素については、抄録 115 ページの中段のパラグラフですが、「前胃

の石灰沈着、腺胃の粘膜下水腫、大腸の潰瘍並びに眼球の角膜炎、角膜の石灰沈着及び虹彩炎の発生頻度の有意な増加が主群全動物で認められ、これらの変化は $\alpha 2\mu$ -グロブリン沈着に起因する重度の慢性腎症による腎臓の機能障害のために引き起こされた。二次性上皮小体機能亢進症の結果あるいは関連した変化であると推察された」とありますけれども、腺胃の粘膜下水腫、大腸の潰瘍、角膜炎、虹彩炎、こういったものまでも $\alpha 2\mu$ グロブリン沈着に起因した腎症の二次性の上皮小体機能亢進症の結果あるいはそれに関連した変化としてよいか疑問です。

○ 上路座長

こちら辺は義澤先生、何か。

○ 義澤専門委員

恐らくこれらの臓器に沈着している石灰沈着に起因する炎症性変化や水腫等の変化と思われます。オリジナルレポートを読んでいないからわからないですが、私だったらそのように考察するだろうと思います。抄録に書かれているように二次性の上皮小体機能亢進症に起因あるいは関連した変化と判断してもいいと思いました。

○ 相磯専門委員

了解しました。

○ 上路座長

ではここはいいと。その次の。

○ 相磯専門委員

あと $\alpha 2\mu$ グロブリン腎症ですけれども、これについては次の検証試験の結果、本当にこれは $\alpha 2\mu$ グロブリン腎症と言っていいものかどうかというのが疑問なので、それは試験の後で。

○ 上路座長

わかりました。では、一通りこれで終わったということになりますね。義澤先生、何か抜けているところはなかったですか。

○ 義澤専門委員

特にございませぬ。

○ 上路座長

一番気になるところは、37ページの(2)の2年間慢性毒性の無毒性量40 ppm。ここのところがキーポイントになるということだと思います。

それでは、41ページの(3)の18か月までやっていただきましたね。義澤先生、ここの

ところは。

○ 義澤専門委員

18か月のマウスの発がん性試験ですが、肝細胞腫大と小葉中心性肥大、恐らく同じ所見であり、表現が違っているだけだろうと思いますので、これは申請者に確認してください。

相磯先生の方も書かれていますけれども、もし同じ所見であれば、より詳しい小葉中心性肥大という用語が使われた方がいいと思います。

○ 上路座長

そこは確認した上で表を修正してくださいということです。相磯先生、それでいいですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

42ページが一番上はOK。2つ目のところ。義澤先生と相磯先生、ここは違うのではないですか。

○ 義澤専門委員

3,500 ppmの肝細胞肥大についての解釈ですね。

○ 上路座長

義澤先生はとらない。

○ 義澤専門委員

適応性の変化、範疇だろうと思います。

○ 上路座長

相磯先生は投与の影響と。

○ 義澤専門委員

投与の影響は影響です。

○ 上路座長

難しいね。では、このままでいいのではないですか。

○ 義澤専門委員

適応性変化の場合、毒性所見ととるかとらないかということが一番問題になってきます。より慎重に考えるのならば、相磯先生の御指摘のように、このまま残しておくのがいいと思います。

○ 上路座長

今までこのまま残していたのではないですか。

○ 相磯専門委員

今までの事例ですか。

○ 上路座長

事務局の判断は。

○ 廣瀬委員

肝細胞肥大は毒性と原則としています。

○ 上路座長

では、とると。ありがとうございます。その次の義澤先生のところは雌雄とも削除しました。これでいいですね。

その次の米国では肝細胞小増殖巣。義澤先生、下から2番目のボックスのところはコメントがありますか。

○ 義澤専門委員

これはいずれもADIに関連しませんのでコメントしていただかなくても結構です。

あとEosの増加をどう考えるかというところがありますが、Eosは絶対量は少ないので、ちょっとした変動でも有意差が出る可能性があります。絶対値を見てから判断しなければいけないのですが、当然のことながらオリジナルのレポートでもその辺を考慮して毒性として判断されたんだろうと思いますので、オリジナルのまま残しておいた方がいいと思っています。

○ 上路座長

ありがとうございます。あと相磯先生、下の一番最後のボックスは。

○ 相磯専門委員

一番最後、文言だけのものは対脳重量比のところはいいと思います。

あとは適切に修正すればいいと思います。

○ 上路座長

腎臓所見。

○ 相磯専門委員

腎臓所見の腎症とありますね。132ページの非腫瘍性病変の発生頻度の表で、腎症というのはどういう腎症なのか。ただ腎症というだけではよくわからないので。慢性腎症のことなのか。

○ 上路座長

これは一応確認するという事でよろしいですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

それでは、これで全体が終わったと思うんですけども、18か月の発がん性マウス。あと、義澤先生と相磯先生から何かないですか。

すみません。事務局の方から12、次のところを説明してください。

○ 高橋評価専門官

42ページの「12. 生殖発生毒性試験」の「(1) 2世代繁殖試験(ラット)」でございます。

結果はその次の表26に示してございます。農薬抄録に基づいて書いたものが表26でございます。米国で若干腎症のとり方が違っておりましたので、EPAの評価書を反映したものが44ページの表番号を付けていないんですけども、こちらになります。最終的にどちらで取るべきかの御判断をいただいて、必要な方を残したいと考えております。

無毒性量につきましては、抄録の方でございますが、親動物の雄が200 ppm。雌で2,000 ppm。こちらは後ほどコメントをいただいております。児動物で2,000 ppmという無毒性量でございました。

コメントでございますが、44ページのボックスの中段の真ん中より下のところ、堀本先生からいただいております。この無毒性量の記載でございますが、雌雄別々に書くのかどうかということで、これまでも所見がばらけた場合には一応別々に記載しているという経緯がございます。

先生の方からは親動物の無毒性量としまして200 ppmでよいというコメントをいただきました。

(2)のラットの発生毒性試験、2本やられております1本目でございます。所見としまして45ページのところの300 mg/kg体重/日の心室中隔欠損のところの修文とコメントを堀本先生の方からいただきました。この背景データ等の部分を削除しております。

それに伴いまして、その次の6行目以降、この発育抑制によるという部分も削除した形で評価書自体修文しております。無毒性量としましては、母動物、胎児とも100 mg/kg体重/日ということで考えられました。

米国の方でございますが、無毒性量としましては日本と同じ結論となっております。こちらに関する堀本先生からのコメントでございますが、体重増加抑制と摂餌量の関係に関

するコメントが1点目でございます。

先ほどの心室中隔欠損の関係のコメントの2つ目をいただきました。

45ページの(3)のラットの発生毒性試験でございますが、前の試験の心室中隔欠損の発生頻度が高かったということで実施された再試験でございます。こちらでは母動物で体重増加抑制、肝比重量の増加が認められました。胎児の方でも骨化遅延等認められておりますが、心室中隔欠損はいずれの群でも認められないという結果でございます。

無毒性量としましては、母動物で100 mg/kg 体重/日、胎児で300 mg/kg 体重/日という結論でございます。

46ページのところ、堀本先生から肝比重量の増加についてのコメントをいただきました。これを毒性ととるかということでございます。事務局からコメントさせていただいているんですけども、通常比重量のみの場合、生化学データですとか病理データを勘案して判断をしているんですけども、そういうデータのない試験につきましては、これまでは取らざるを得ないかなという形で残してきているというふうに承知しております。

「(4)発生毒性試験(ウサギ)」でございます。流産に関するところを堀本先生から修文をいただきました。母動物では流産等が認められておりますが、胎児の方は特に毒性所見は認められておりません。

無毒性量としましては、母動物で150 mg/kg 体重/日、胎児で450 mg/kg 体重/日と考えられました。

こちらに関するコメントを47ページのところにいただいております。1つ目はこの修文に関するものでございます。2つ目は流産と摂餌量の関係のコメントをいただきました。3つ目としまして、奇形の記載。異常所見の書きぶりがラットとウサギで違うということでコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、堀本先生と福井先生にも議論に参加していただければと思います。まず最初に堀本先生からボックスの44ページの辺りから入っていますけれども、これは事務局に対しての質問ということで、それに対してはいいという判断。

○ 堀本専門委員

これは確認なんですけれども、雌雄別の無毒性量を求めるかどうかというところで、前に調べたら、特に雄、雌を分けていなくて、若干違った場合でも親動物の無毒性量は幾らという感じで書いたあったものですから分けるのかなというのと、ADIを求めるのに雄、

雌を分ける意味があるのかなというのが疑問に思って、農薬の場合はどういうふうは無毒性量を求めているのか。雄と雌が違った場合に ADI にという意味で分ける必要があるのかという疑問で確認をしたんです。

○ 上路座長

よろしいですか。納得いただけましたか。

○ 堀本専門委員

こういうふうに行っているというのであれば、それで問題ないと思うんです。

○ 上路座長

そうすると、親の無毒性量は 200 ppm ということで。

45 ページのところの書き方について。

○ 堀本専門委員

ここのところですけども、心室中隔欠損が若干増えているという。この抄録を見ますと、この頻度は統計的に有意差が高いんだけど、背景データ内ですという書き方であって、普通はその場合は検体投与によるものではないと結論付けるのかと思ったら、発育遅延によるものだという形になっているものですから、確かに心室中隔欠損でも幾つか種類がありまして、多くの場合は生後閉じてしまって修復するというデータはあるんですけども、ここの部分でこれが残ってしまうと発育遅延によるものだというふうな結論で恐らく催奇形性はないということにはなるんでしょうけれども、そうすると、発育遅延によるものだという根拠を明確にしないと、この心室中隔欠損の異常というものについての疑いは残るのではないかなというところで、この辺は明確にコメントとして求めた方がいいかなという。

○ 上路座長

根拠自体がどこまで説明してもらえるか。

○ 堀本専門委員

私個人的に自分が判断する場合であれば、一番自然発生的なもので、わざわざ検体によって発育遅延が起こってこれが増えているという形になっていて、中毒量の毒性所見となっているんです。そうすると、その毒性のある程度の根拠は明確にしないといけないのかなと思うし、追加試験をやっていますし、追加試験では全然全く出ていない。勿論、繁殖試験の方もかなり高い用量でやっても生まれてきた子どもに対しても全然影響がないので、恐らく全くこれは気にする必要はないのかなと私自身は思っているんです。

ただ、米国の資料にしてもここの試験にしても、胎児の無毒性量の根拠が中隔欠損が出

ているので、その下の用量を無毒性量という形になると、最終的な影響評価のところできくと催奇形性はないと持っていくのであれば、これは催奇形性とは関係ない所見だということを確認にする必要があるのかなというところでもう少し明確にした方がいいかなということコメントを出した方がいいのではないかな。

この辺、また福井先生の方にも。

○ 上路座長

では、お願いします。

○ 福井専門委員

私も堀本先生と同じ意見です。発育遅延で頻度が高いとは考えにくいかなと思います。発育遅延というよりも、系統差とか自然発生的なものとか、そちらを考えた方がいいのではないかなと思っています。

○ 上路座長

発育抑制によるというところが引っかかってしまったわけですね。

○ 福井専門委員

発育遅延で頻度が高くなるということはないと思うんですけども、そこまで言い切っていていかどうかわかりませんが、発育遅延だけでは恐らく心室中隔欠損の頻度が増えることはないと思う。

○ 堀本専門委員

恐らく生後修復するというところで一時的なというところで発育遅延という言葉を使っているのではないかなと思うんです。一概に発育遅延が起こったら全部これが起こるかという問題ではないので。

○ 上路座長

これは確認をするという意味でよろしいですね。ありがとうございます。

○ 堀本専門委員

それと母動物のところの農薬抄録の方の146ページなんですが、中間用量の300 mg/kg 体重/日の群で母動物の体重増加抑制と摂餌量の低下という所見のところ、体重変化のgで書いてありまして、コントロール群は132 gで100 mg/kg 体重/日群は125 gで、300 mg/kg 体重/日群は126 gで、1,000 mg/kg 体重/日が102 gという形で、最高だけが有意差が付いている。摂餌量の方は妊娠6~9日で300 mg/kg 体重/日で減少しているという記載の仕方がどの程度どういうふうにとというのがあって、これで300 mg/kg 体重/日を一応体重増加抑制、胎児はとっているというところで、100 mg/kg 体重/日は全くえさにも影響がな

いのかという疑問が出てきます。

○ 上路座長

福井先生の御判断は。

○ 福井専門委員

300 mg/kg 体重/日ということで、このデータで判断できないかなと思います。

○ 上路座長

300 mg/kg 体重/日をとるというのは判断できない。でも、300 がとれなければ。

○ 堀本専門委員

むしろ 1,000 mg/kg 体重/日でとめてもいいのかなという気もするんです。

○ 上路座長

本当は 100 と 300 mg/kg 体重/日がどれだけ差があるのかといたら、ほとんど同じではないですか。300 でとるのだったら 100 でとらなければいけないような気もする結果ですね。なぜ。

○ 堀本専門委員

恐らくつけるのであれば摂餌量との関連性があるというところで、そこは検体の投与によるものだと判断したとか、明確な根拠があればいいんですが、その辺をこちらが想像するだけで、その辺の考えを明確にということでコメントという形で。

○ 上路座長

なぜ 300 mg/kg 体重/日をとったのかその判断を出してもらおう。

○ 林副座長

アメリカの判断は。

○ 上路座長

違うのではないか。

○ 林副座長

日本の方の判断は、これがあるから。

○ 上路座長

これがあるから 100 mg/kg 体重/日にしたでしょう。だけれども、アメリカは 300 mg/kg 体重/日なんですね。

○ 林副座長

アメリカに聞いても答えは返ってこないでしょうね。

○ 上路座長

でも、100をとっても300をとっても差はないんですね。ここは100 mg/kg 体重/日をとっても、どちらをとってもADIには関係ないですね。

○ 林副座長

関係ないけれども、以下になってしまう。LOAELになってしまう。

○ 上路座長

一応、確認だけしてください。なぜ300 mg/kg 体重/日をとったのか。

あとは。

○ 堀本専門委員

あとは46ページの肝比重量増加のところですけど、1つは通常多分とらない検査項目で、マーカーとしては恐らくこの試験でわざわざ肝重量を測定しているんです。それで比重量で変化が出たからそれを毒性マーカーという形で所見と判断されればいいのでしょうけれども、確認したかったのは、一般毒性のところでの実重量に変化がなくて比重量だけの変化なのかなと思って、これを毒性所見としてとるのかなというところで確認、整合性をというところのコメントを出したんです。

○ 林副座長

これまでは絶対重量と総体重量、両方動いたときに1をとっていて、どちらか片方の場合には組織変化があるかないかでまず判断して、それもないような場合には生化学データもケース・バイ・ケースで考慮して見ていたというのが実情だと思います。

○ 上路座長

そうすると、これはとらなくてもいいと。

○ 林副座長

事務局のコメントはそういうデータが全くないから、ないものについてはという意味合いですね。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 上路座長

何もないからここにこれを入れたということだけですね。

○ 佐藤課長補佐

何もないというか、血液生化学的な方ははかかっていないので、わからないわけなんです。

○ 上路座長

そんなに重くないという感じ。そうすると、堀本先生、ここはそういう事務局の意図が

あったならば書いておいてもおかしくはないという判断。

○ 堀本専門委員

ここでの毒性所見の統一という意味で確認してから決めればいいのかなど。

○ 上路座長

相磯先生、どうですか。発生毒性試験の中で肝比重量増加を毒性所見とするかしないか。

○ 堀本専門委員

抄録 148 ページの方のデータになると思うんです。

○ 上路座長

少し上がっているんですね。

○ 相磯専門委員

これは体重が下がっていますね。

○ 上路座長

体重変化が下がっています。

○ 堀本専門委員

300 mg/kg 体重/日は下がっていない。

○ 上路座長

300 mg/kg 体重/日が下がっていないのに上がっているから。

○ 林副座長

義澤先生。

○ 義澤専門委員

これは肝臓実重量も上がっていません。体重に影響が認められているから通常だったら毒性学的には影響と見ないのではないかと私は思います。

○ 堀本専門委員

300 mg/kg 体重/日のところが非常に微妙だと思うんです。1,000 mg/kg 体重/日は相関を考えるとしても、300 mg/kg 体重/日は体重はそんなに。

○ 義澤専門委員

これはファイナルの体重のデータではないですね。

○ 堀本専門委員

そうです。

○ 義澤専門委員

わずか 2 g の変動でしょう。疑わしいのではないかな。影響ととらない方がいいのでは

ないかなという気はします。

○ 堀本専門委員

影響ととらないと無毒性量は変わってくるんですね。親の方が上がる。

○ 義澤専門委員

大きな根拠は肝臓の実重量が上がっていないということです。

○ 上路座長

ということは、毒性ととらないと。そうすると、ここでは 300 mg/kg 体重/日ではどちらにしてもとれないんですね。そこを削ってくださいということです。

あと 46 ページのウサギの方の試験は、堀本先生。

○ 堀本専門委員

修文のところは、特にこの所見は特別に流産に伴ったりとか、えさを食べなくなったりしたときの剖検所見でいけばそれほど特殊なものではないので細かく書く必要はないのかなというので「等」という形にしたんです。

もう一つは、えさの途絶という形で抄録の 151 ページ表のところなんですけど、6 例にえさの摂餌量途絶、全く食べなくなったという例と、それが流産が見られた母体との関連性が明確にわからなくなっていて。

○ 上路座長

同じ動物で流産とその途絶という関係を明確にしてくださいということですね。

○ 堀本専門委員

そうなのか、違うのかということだと。

○ 上路座長

GLP はこの試験をとっていますね。

あとは申請者のコメント案で、これも堀本先生からの御意見ですね。

○ 堀本専門委員

はい。151 ページの抄録のところなんですけど、要するに外表異常、内臓異常のところは催奇形性の試験なので自然発生的に出たものかどうかというのはもう少し明確にデータとして出しておく方がいいだろうと。

○ 上路座長

ただし、ここは結果が出てくるかどうかはわからないかもしれませんね。

○ 堀本専門委員

勿論、出てくる範囲でいいと思うんです。

○ 上路座長

出る範囲でということにしてください。堀本先生からの御指摘はそれ。あと、福井先生からの御指摘はほかにございませんでしょうか。

○ 福井専門委員

ございません。

○ 上路座長

ありがとうございます。そうしますと、今の 42 ページからの生殖発生毒性は抄録に対してのコメントが随分つきまじりましたが、これはまとめて申請者の方へ尋ねてください。

○ 佐藤課長補佐

わかりました。

○ 上路座長

その次、遺伝毒性のところですが、若栗先生の方から有機溶媒のところを説明してください。

○ 高橋評価専門官

すみません。簡単に。「13. 遺伝毒性試験」でございます。結果は表 27 にありますとおり、すべて原体陰性の結果でございました。今、上路先生の方から途中で出ました DMSO 中の安定性に関するコメントを若栗先生、義澤先生からいただきまして、該当する試験は *in vitro* の一番下の遺伝子突然変異試験になります。

48 ページに代謝物に関する Ames 試験が提出されておりました、こちらもすべて陰性でした。一部、若栗先生の方から表中の修文をいただきました。

以上です。

○ 上路座長

若栗先生の方から何かコメントがありましたらお願いします。

○ 若栗専門委員

表中でもう 1 か所修正をお願いしたいところがあるんですが、表 27 の一番上の DNA 修復試験のところ「2~1,000 μ g/ディスク」になっておりますが、これは抄録の 164 ページをもう一度確認していただくと「20~1,000」になっておりますので、そこを 1 か所、修正をお願いします。

○ 上路座長

ありがとうございます。それと DMSO に対する安定性データというのは義澤先生からも言っているので聞いてみましょうと。

○ 若栗専門委員

その前に1ついいでしょうか。内容からしますと、今問題になりましたDMSOを使った試験がマウスリンフォーマだけなので、そのほかの試験を見ていきますと、コメントのところにも書いたんですけども、復帰突然変異試験と染色体異常試験及び *in vivo* の小核試験のいずれもきれいに陰性と出ておりますので、もしこのマウスリンフォーマ試験が使えないということになっても遺伝毒性はないと考えております。

あと、DMSOで著しく不安定がどれぐらい著しく不安定なのかにもよると思うんですが、例えば1時間でDMSO中で50%ぐらいになってしまうのを著しく不安定というか、1週間経って50%ぐらいになってしまうのを著しく不安定というかにもよると思います。

普通は遺伝毒性試験のような場合は、用時調製でその場ですぐに使うというのが原則にはなっておりますが、場合によっては前に毒性濃度設定試験で使った溶液をそのまま使うなどというようなことをしますと、著しく不安定なものを何日も置いて使った試験ということになりますので、その場合はこの試験自身を評価に値するかどうかということになると思います。

なので、もしできればDMSO中でどれぐらい不安定なのかというのが少しわかれば、この試験を評価するかしないか、評価に入れるか入れないかというところで重要になってくるかと思えます。

○ 上路座長

それがなくても遺伝毒性試験自体は評価できるということでもよろしいわけですね。

○ 若栗専門委員

はい。なくてもほかの農薬で必要な3試験はすべて陰性となっておりますので。

○ 上路座長

わかりました。林先生の方から何かコメントがありましたら。

○ 林副座長

今の若栗専門委員の説明でいいと思います。だから、これも特に聞くまでもなく、もし丁寧にやるのであればMLAの脚注としてDMSO中では不安定だというデータがあるが、本試験ではDMSOを溶媒として使っていたということは書いておけばそれでいいのではないかと思います。

○ 上路座長

全体の試験自体は成り立っていると。

○ 林副座長

要求されている試験はすべて成り立っているもので、これで評価は十分可能だと思います。

○ 上路座長

若栗先生、そういう扱いでよろしいですか。

○ 若栗専門委員

はい。お願いいたします。

○ 上路座長

では、脚注なりにそれは書き込んで。

それでは、49 ページのその他の試験のところをお願いします。

○ 高橋評価専門官

「14. その他の試験」でございます。(1)は腎臓に対する影響を見たメカニズム試験を14日間の反復経口投与で実施しております。一部、相磯先生、義澤先生から修文をいただきました。

結果としましては、表 29 の方でございますが、400 mg/kg 体重/日で近位尿細管上皮細胞の硝子滴で $\alpha 2u$ グロブリン免疫染色陽性という結果でございました。

49 ページのボックスの下の部分でございますが、義澤先生からコメントをいただいております。雌の方はメカニズムが不明です。相磯先生はメカニズム自体に関するコメントをいただいております。表記の話は先ほど出ております。

50 ページ、甲状腺の方の確認試験でございます。結果は最高用量で摂餌量の低下等がございました。血清中のカルシトニンとパラソルモン濃度には影響がなかったということで、一部修文いただきましたが、直接的な影響が認められなかったという結論でございました。この修文に関係した義澤先生からのコメントをいただいております。

以上です。

○ 上路座長

義澤先生の方から、これは先ほども出ている腎毒性のメカニズムについて明確にしてくださいというものの一環と見ていいんですね。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

あと、相磯先生からの御質問については。

○ 相磯専門委員

義澤先生とほぼ同じなんですけれども、まずこれは雌に出ていない。雌での腎毒性の説

明が $\alpha 2u$ グロブリン腎症では説明しにくいということから発展しまして、抄録をずっと見てみますと 170 ページ、これは $\alpha 2u$ グロブリン免疫染色で認められた所見が一番下の表に書いてあります。溶媒対象のコーンオイル。フラザスルフロン 400 mg/kg 体重/日と 800 mg/kg 体重/日。d-Limonene の 1,500 mg/kg 体重/日群を置いています。d-Limonene は $\alpha 2u$ グロブリン腎症を起こす典型的な物質で、これを陽性対象として置いています。

この結果を見ますと、各群 2 匹ずつ動物を調べているんですけども、コーンオイル群で溶媒対象群で両方とも土。これは正常範囲内。フラザスルフロンは 400 mg/kg 体重/日群で 2 例とも軽度の変化。800 mg/kg 体重/日群では 1 例が軽度の変化で、もう 1 例が正常範囲内。

d-Limonene はフラザスルフロンの約 2 倍量を投与しているんですけども、これが両方とも 3 プラス。これは非常に強い結果になっています。この d-Limonene 1,500 mg/kg 体重/日の濃度だけでいきますと約半量なんですけれども、それを投与した群で片一方、2 匹中の 1 匹が 1 プラス。もう 1 匹が \pm 正常範囲内ということになっております。

この結果からいくと、本当にこれが $\alpha 2u$ グロブリン腎症というものに相当するものかどうかというのは確認する必要があると思いました。

$\alpha 2u$ グロブリン腎症となりますと、典型的な症状が近位尿細管の P2 セグメントというところに沈着しまして、そこに硝子滴が出てくる、沈着する。尿細管の壊死が出てくる。

あと、P3 セグメントのところへヘンレのワナの細い部分に移行する部分ですけども、そのところに剥離した尿細管上皮がたまる granular cast というような所見が出てまいります。そういったものがこの試験に出てこない。

これは 2 週間見ているだけですから、ほとんどそういった所見が出てこないのかもしれませんが、先ほど義澤先生からも質問がありましたように、12 日間の反復経口投与毒性試験での腎臓にこういった変化が全く出てきていないという試験結果から、もう一度 90 日間の試験について本当にこれが $\alpha 2u$ グロブリン腎症なのかどうかというのを確認する必要があるのではないかと考えています。

義澤先生がおっしゃられたように、雌について雄特有の変化と言われておりますので、雌に $\alpha 2u$ グロブリン腎症から慢性腎症といった毒性の道筋を構築するのは無理があるのではないかと考えています。

この 14 日間の反復経口毒性試験の腎臓の影響を見る試験ですけども、2 匹の動物が死亡しています。この動物に対してなぜ死んだのかという死因と病理組織所見の説明が見当たらないんです。この辺の死亡状況というのが非常に重要なので、その辺のところの情報

を教えてくださいというコメントを出しました。

評価書の方ですけれども、1行目、10週齢。使用した動物、Fischer ラットの後ろに括弧書きで「10週齢」というのを入れておきました。これは投与開始時10週齢の方がいいと思います。投与開始時というものを追加した方が正確だと思います。

$\alpha 2u$ グロブリンは性成熟期に出てくる特有の変化ですので、普通の6週齢辺りで実験を開始したらこの辺のところの変化がつかめないと思いますので、やはり10週齢という週齢の記載が重要なと思っています。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。腎毒性メカニズムというのと、先生の方からいただいたいろんな今までの疑問点に170ページの $\alpha 2u$ グロブリン、ここから出たデータについてこの考え方を説明せよということによろしいんですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

では、これは申請者の方へ問いかけてください。

○ 相磯専門委員

これは90日試験をもう一度見てくださいという要求をしても。

○ 上路座長

試験をやれというのではなくて、データを見なさいということですね。

○ 相磯専門委員

それは無理でしょう。

○ 上路座長

無理ですね。

○ 林副座長

今のところをお伺いしたいんですけれども、結局、今回のADIの設定根拠になっているのは慢性腎症ということですね。それについては特に $\alpha 2u$ がどうのこうのという話ではなくて、とにかく腎臓に障害があったということをもってNOAELを決めているわけですね。その場合において、今の $\alpha 2u$ の話をどこまで明確にしないといけないものなのかというところが気になるのかなと思うんです。

○ 義澤専門委員

このメーカーは腎毒性のメカニズムについて $\alpha 2u$ グロブリンストーリーを主張しているわけです。ということは、それについて疑問があるところは問うべきではないかなと私は考えますが、その辺はいかがでしょうか。彼らはそのストーリーを言ってきていなかったら、特にコメントはないと思います。

○ 上路座長

なまじ言って気になるからか。

○ 林副座長

ほかにはどういうメカニズムが考えられるんですか。

○ 義澤専門委員

雄が雌に比べて低ドーズの変化が出ているということ考えたときに、まずは私でもこのストーリーを考えます。

○ 林副座長

確かに雄の低用量の辺からというか、雄の変化において $\alpha 2u$ が関与しているということは大なり小なりあるのではないかと。そのほかにも何か別のメカニズムで雌にも出ているわけだから、何かいたずらをしているのだろうということですね。その他のメカニズムをどこまでここで説明させないといけないのかなというのが引っかかっているところなんです。

○ 上路座長

お願いします。

○ 小泉委員長

相磯先生にお聞きしたいんですが、 $\alpha 2u$ グロブリンという呼び方は普通なんでしょうか。

○ 相磯専門委員

これは $\alpha 2u$ グロブリンということ。

○ 小泉委員長

カドミウムでは近位尿細管障害が特徴的なんです。そのときには $\beta 2\mu$ グロブリンとか、 $\alpha 2\mu$ グロブリンが尿中に増加するということが特徴的所見になっておりまして、今まで u グロブリンという書き方は一切してこなかったんです。ミクログロブリンとか、本来英語的には μ グロブリンだと思うんです。

だから、汚染物質専門調査会ですべてそういう書き方でやってきているので、どちらが正しいのか私にはわかりませんが、近位尿細管障害の特徴ではないかなと思いますし、その呼び方は統一した方がいいと思います。

○ 相磯専門委員

これにつきましては、尿中から検出された、ディテクトされたということで $\alpha 2u$ 、ユリナリーグロブリンという名前が付いていると記憶しています。

○ 小泉委員長

尿中には $\alpha 2\mu$ グロブリン、 $\beta 2\mu$ グロブリンが増加すると所見上は私どもも言っています。

○ 義澤専門委員

げっ歯類の腎毒性に関して、 $\alpha 2u$ グロブリンという呼び方は一般的な用語です。

○ 小泉委員長

そうすると、近位尿細管障害とはまた違うものかどうかということですか。

○ 義澤専門委員

げっ歯類の雄特有のグロブリンです。

○ 上路座長

げっ歯類でですか。

○ 義澤専門委員

ラットの雄特有のグロブリンです。

○ 小泉委員長

これは腎臓のどういう所見を示しているのでしょうか。

○ 相磯専門委員

所見としましては、腎臓の近位尿細管のP2セグメントのところに、このグロブリンは肝臓で合成されまして血流中に流れます。それが糸球体を通過する分子量でありまして、そこで約60%が近位尿細管で再吸収されて、あと40%が尿中に出ていく。吸収されたものはライソゾームに蓄積していくというものです。

○ 小泉委員長

ほとんど同じような気がするんです。

○ 相磯専門委員

これについては、性成熟期に合成が進んでまいりまして、セックスホルモンに依存した合成がされるというようなものであります。

○ 小泉委員長

これが例えば尿中に増えるというのは、再吸収障害を示しているわけではないんですか。

○ 相磯専門委員

これは尿中に増えるのではなくて、本来毒性を示すときには近位尿細管の上皮の中にた

まってまいります。

○ 小泉委員長

その後はどういう所見、どういうことを示していくのでしょうか。

○ 相磯専門委員

それが近位尿細管の上皮の中にたまりますと、尿細管上皮が変性、壊死に陥ります。その変性・壊死して脱落した上皮細胞が近位尿細管の中を下流の方に流れていきまして、その先が腎臓のヘンレのワナという細いところにいきます。そこに通過できないでヘンレの細いワナに入る直前のところで腎臓の皮髄境界部のところでそういう細胞残渣がたまる granular cast というものをつくります。これが一般的に言われている $\alpha 2u$ グロブリン腎症。ネフロパチーという所見はそういったものが大体見られるというものです。

○ 小泉委員長

これはヒトの評価をしているわけですから、そういったラットの障害がヒトにとってはどういう障害とイコールになるのでしょうか。

○ 上路座長

廣瀬先生、どうぞ。

○ 廣瀬委員

今のラットの $\alpha 2u$ については、相磯先生から非常に詳しく説明があったんですけども、先ほどから言っているように、これはヒトにはこういう $\alpha 2u$ グロブリンは沈着しません。ですから、 $\alpha 2u$ だけだったらヒトに外挿できるような病変ではないです。ただ、この場合には $\alpha 2u$ 以外にもほかの原因があるかもしれないということで、リスク評価としてはこういう所見をちゃんと採用するべきではないかなと思っています。

$\alpha 2u$ が沈着すると腎臓の尿細管に変性、壊死あるいは脱落が起こって、それが長期に続くと腎腫瘍ができるという場合もあるんですけども、やはり $\alpha 2u$ に伴う腎腫瘍というのはヒトには外挿できないということで、例えば d-Limonene ですと、腎臓にラットでは雄で腫瘍ができるんですけどもね IARC ではたしかグループ 3 に分類されていたと思います。ですから、 $\alpha 2u$ だけでしたらヒトには外挿できない。

例えば化学物質、化審法ですと $\alpha 2u$ ということがわかれば、それは NOAEL の根拠から外してしましたね。相磯先生の方がその辺は詳しい。

○ 上路座長

$\alpha 2u$ だけだったら問題はないけれども、それに伴って全体の毒性所見としてその部分の関連性を見落としているんですか。 $\alpha 2u$ だけではないんですね。

○ 林副座長

だけではない。

○ 上路座長

あと、義澤先生、甲状腺の方にコメントされている。

○ 義澤専門委員

これは2週間の試験で甲状腺、上皮小体の影響を見ている試験ですが、腎臓の障害が硝子滴沈着のみですので、その程度の変化で二次性の上皮小体機能亢進症は起こらないというのが普通だと思います。この試験の結果としては直接的な影響は認められなかったとすべきです。

○ 上路座長

ここで全体的なことを質問してもいいのかどうか不安なんですけれども、全体を通して、特に毒性後半からもう少し詰めておかなければいけないところはございますか。

事務局の方にお願ひしたいのは、義澤先生、相磯先生からいろんな質問が出ていますけれども、答えていかなければいけない質問と直してほしい質問と、欲しくはないといったら語弊があるけれども、出なかったら仕方がないというような質問もあると思うんです。そういう質問を相磯先生と義澤先生のところで見ていただいて要求事項をまとめていただくことはできますか。すごくたくさんなものですから。

○ 高橋評価専門官

切り分けはできると思います。ただ、きちんとどこまで回答させると明確にしないと、そのままにはなってしまう可能性があります。直してほしいとこちらが思っているでもそのままになってしまう。

○ 上路座長

だから、直すところは直せと。

○ 高橋評価専門官

将来的に幹事会までに。

○ 上路座長

だから、評価書はここのところを直せとか、抄録も直せとか、そういう指示をする。それでいいですか。要求事項は出す。こちらの疑問点は明確に回答せよ。いいですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

でも、いずれにしても、これはいつものことですので、質問事項に対してはまた出す前に確認がありますね。

それでは、はしりますけれども、食品健康影響評価のところだけ説明してください。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、51 ページでございます。ラットの動物体内運命試験の結果、吸収率は80%以上でございました。主要排泄経路は尿中で、主要成分は親化合物でございました。

代謝経路でございますが、ここに修文いただいたとおりのラット体内での代謝経路が考えられております。

22 行目から植物体内運命試験の結果でございますが、代謝物 D というものがこれらの作物中で認められました。

26 行目から作残試験の結果でございますが、親化合物と D、K、F を分析対象として、すべて定量限界未満でございました。

29 行目から毒性試験の結果でございます。こちらの一番最初の要約のところいただきました義澤先生からのコメントを反映してマーカー部分に修正を入れてございますが、腎臓の $\alpha 2u$ グロブリン腎症はこのままでいかどうかはまた御検討いただきたいと思えます。骨格筋のところを追加いたしました。これらが特徴的な所見でございます。

催奇形性試験で認められた骨格変異等のことを記述しております。総合的には催奇形性はないという結論でございます。

前後してしまいましたが、31 行目のところ、発がん性、繁殖に対する影響、遺伝毒性は認められなかったという結果でございます。

36 行目から上路先生から修文をいただきました。農産物中の暴露評価対象物質をフラザスルフロンというふうに設定しております。

無毒性量でございますが、53 ページの表の一番右のカラムの食品安全委員会のところを追っていただきますと、最も小さい数字が 53 ページの上から 2 つ目のラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験。これは雌が 1 個用量が上がったかと思うんですが、最も低いものが雄の 1.313 でございますので、52 ページに戻りまして、100 で除した 0.013 mg/kg 体重/日を ADI と設定いたしました。

52 ページ、義澤先生のコメントは本文中に追加しております。田村先生から暴露評価対象物質の D についてのコメントをいただいております。

以上です。

○ 上路座長

まず最初に、随分いろんな申請者に対する要求事項が出ていますけれども、そういう要求事項が ADI 決定上問題が今のところなさそうなんですけれども、たくさんありながらも ADI を決めていいのかどうか。それだけをまず御意見をいただきたいと思います。

1 つには、ADI を決めておいて、なおかつ申請者に質問を出して、それが出た段階で上に上げる。もう一つ、まずいろんな要求を出しておいて、それが全部出た段階でもう一遍 ADI を決めるという 2 通りあるかと思うんですけれども、どうでしょう。

ただ、たくさんあるけれども、また全部最初から見るのはしんどいなという気もあるんです。

○ 林副座長

これは今コメントを出された先生方にお聞きしたいんですけれども、本当に ADI に絡んでこないのかどうか。それがまず一番大事だろうと思います。

あとはこの評価書というのはそれほど書き直したくないので、できれば意見をもらってからの方がいいかと思うんですけれども、ここまで来たのでもし皆さんの賛同が得られれば ADI を決めてしまうということも可能かとは思いますが。

○ 上路座長

義澤先生の方からありますか。

○ 義澤専門委員

いろんなコメントをしましたけれども、ADI は決められると思います。

○ 上路座長

相磯先生は。

○ 相磯専門委員

同感です。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、コメントを出された先生方、自分のコメントに対してきちんと回答されるかどうかを確認していただきたいと思います。

一番この評価書の中で問題になるのは、30 行辺りからの各種毒性試験結果という、いわゆる毒性のデータ、腎臓の $\alpha 2u$ グロブリン腎症のところも果たしてこれでいいのかどうか。ここが 1 つ問題だと思います。

骨格筋に対しても、義澤先生の方からメカニズムの考察を要求していると思うんです。だから、ここがないとここが書ききれないと思います。ですから、腎臓のところと骨格筋のところは回答を見てからというふうにしていただければと思います。

義澤先生、それでよろしいでしょうか。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

相磯先生、それでよろしいでしょうか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 廣瀬委員

今の骨格筋のところですが、たたき台の 30 行目は骨格筋の委縮・変性となっていますけれども、抄録の 95 ページを見ると、表では萎縮・変性となりながら、本文の 7 行目では変性・壊死になっていますので、これはどちらか確認した方がいいと思います。

○ 上路座長

そうですね。あと、義澤先生のところからコメントが付いていて、骨格筋の変性・壊死。こここのところに対するメカニズムというものも出ていますから、ここを一括してまとめていただく。

あと代謝のところでは平塚先生、これはこのままでよろしいでしょうか。

○ 平塚専門委員

19 行目になりますけれども、「I 及び J の生成であると考えられた」というように「生成」という文言を付け加えていただければと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。田村先生のところから、文章上はいいんでしょうけれども、暴露評価物質の考え方。52 ページに出ていますけれども、これはお考えは。

○ 田村専門委員

今までの考え方は 10% TRR 以上というものは暴露評価対象物質として入れるというふうに行ってきたと思います。更に今回の場合は、代謝物の D というのは親化合物よりも毒性が強い。それは急性毒性の結果だけです。したがって、これまでの考え方からすれば、親化合物は急性毒性が認められていませんが、親化合物が消失してたまってくる代謝物の D はこれまでの基準である 10% TRR 以上たまってきて、なおかつ、親化合物よりも毒性が強い代謝物になります。

しゃくし定規というのはそういう意味なんです。ところが、この化合物の残留量というのは非常に少ないというところをどう考えるのかというのを是非議論したいなと思います。

○ 上路座長

田村先生の言われたとおり、いわゆる作物の代謝試験と残留試験と毒性試験、こういう3つぐらいで今まで判断してきました。毒性的には急性毒性ということで親より強くなっているということもあります。

10%を超えているということもあるんですけども、47ページに親化合物と代謝物3つほど見ているんですけども、すべて定量下限値以下なんです。そうなりますと、今までに入れていなかったと思います。ですから、暴露評価対象物質からは外すということで親化合物だけの暴露評価物質の規制と考えていいと思います。

それ以外に。どうぞ。

○ 堀本専門委員

胎児の心室中隔欠損が米国の資料でもはっきり増えたという形で残っているんです。この辺のところはほかの追加試験だとか、繁殖試験等に見られていないから催奇形性はないということコメントした上で、催奇形性はないというふうにしなないと。突然、催奇形性はないというのは引っかかるのかなと思います。

○ 上路座長

そうですね。総合評価のところ書き込むときにはそれがちゃんと証明された上でないとこれは書けないですね。それは申請者の方に確認してください。

ほかに何か。どうぞ。

○ 小泉委員長

単純なことなんですけど、無毒性量というのは1.3 mg/kg 体重/日と、有効数字2けたにしてください。計算機では何ぼでも出ますけれども、今までそういう書き方はしませんので、アメリカ並みに1.3 mg/kg 体重/日で、上の2行目にも1.313とか細かく出ていますが、1.3 mg/kg 体重/日にお願いします。ほかのページにも出てきますので、事務局に訂正していただいて。

○ 上路座長

お願いします。あと、先生方、今までの議論の中でここは気になるという御指摘があれば。よろしいでしょうか。

坂本評価課長、何かございますか。よろしいでしょうか。前田さん、よろしいでしょうか。最終まで来てしまいました。ありがとうございました。

それでは、たくさんの申請者に対してのコメント要求がございます。そのコメントに対してどういう回答をしてくださるか、その回答によって食品健康影響評価自体の文言が変

わる可能性もあります。ただし、ADIについてはラットの慢性毒性／発がん性併合試験の2年間ということで無毒性量 1.3 mg/kg 体重/日という値を採用させていただきまして、ADIを 0.013 mg/kg 体重/日に設定することにしたいと思います。

ということで、あくまでも申請者からどういう回答が出るかということが大前提ですので、そこは細かくなりますけれども、先生方に協力していただいて、よろしくお願ひしたいと思います。

ADIを決定いたしました。これから内容については事務局で整理していただきたいと思っています。それに応じて先生方の御確認をお願いしたいと思います。

それでは、今後の進め方について事務局の方から何かありますか。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、コメントがまとまり次第、先生の方に確認させていただきたいと思ひます。回答が来ましたら、1回この場に持ち出して食品健康影響評価を固めていただくという理解でよろしいでしょうか。

○ 上路座長

やはり一つひとつのコメントが返ってきて、それを先生方に見ていただいて、それでOKだったら、それを反映した評価書をまず書き直さなければいけない。だから、もう一遍修正した評価書をみんなに見てもらわなければいけないですね。見ていただいて、それでOKであれば幹事会に上げさせていただくという手順でいかがでしょうか。

○ 相磯専門委員

わかりました。

○ 上路座長

以上でよろしいでしょうか。すごい不手際で申し訳ございませんでした。

それでは、事務局の方から何かありましたら。

○ 佐藤課長補佐

今後の開催日程です。本部会については、次回は9月21日を予定しております。その次は10月22日を予定しております。幹事会につきましては明後日の8月4日の午前中。続いて9月1日の開催を予定しております。

以上でございます。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。長いこと本当にありがとうございました。