

食品安全委員会 農薬専門調査会

評価第一部会 第5回会合議事録

1. 日時 平成23年1月21日(金) 14:00~17:07

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(フルフェナセット)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、相磯専門委員、赤池専門委員、田村専門委員、福井専門委員、堀本専門委員、山崎専門委員、義澤専門委員、若栗専門委員

(食品安全委員会委員)

長尾委員、廣瀬委員、熊谷委員

(事務局)

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、高橋評価専門官、磯技術参与、工藤係長、藤井係長

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 フルフェナセット農薬評価書(案)(非公表)

資料3 フルフェナセット論点整理ペーパー(非公表)

6. 議事内容

堀部課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから「農薬専門調査会評価第一部会(第5回)」を開催いたします。

ごあいさつが遅くなりましたが、私は1月4日付けで佐藤補佐の後任として参りました堀部と申します。どうぞよろしく願います。

本日は評価第一部会の専門委員の先生10名に御出席いただく予定でございますけれども、ただいまお話にありましたように、山崎先生が電車の都合で後ほどお見えになると伺

っております。また、食品安全委員会からは、3名の先生方に出席をいただいているところでございます。

前田評価調整官

議事に入ります前に事務局から、食品安全委員会及び事務局の人事異動につきまして、御報告がございます。

食品安全委員会におきまして、見上委員が御退任されました。その後任としまして、熊谷進委員が1月7日付けで任命されまして、1月13日の「食品安全委員会（第362回会合）」におきまして、委員長代理に指名されましたことを御報告させていただきます。

熊谷委員

熊谷でございます。よろしくお願ひいたします。

前田評価調整官

続きまして、食品安全委員会事務局におきましては、1月11日付けで大谷次長から中島次長に異動がございましたので、御報告を申し上げます。

中島事務局次長

中島でございます。よろしくお願ひいたします。

堀部課長補佐

それでは、以降の進行を上路座長にお願ひしたいと思ひます。よろしくお願ひいたします。

上路座長

それでは、本日の議題に入ります。今年第1回目の委員会でございますけれども、今年もよろしくお願ひしたいと思ひます。

本日の議題は、フルフェナセットの食品健康影響評価についてです。評価部会で新規する農薬は、あらかじめ幹事会でいろいろな特徴を検討させていただきながら、それを審議する評価部会を決めております。昨年11月29日の幹事会におきまして、この剤を評価第一部会で審議することが依頼されました。その審議をお願ひしたいと思ひます。

本日御出席をいただきました親委員の先生方におきましても、審議に御参加いただきたいと思ひます。よろしくお願ひします。

本日の会議につきましては、開催通知等で御連絡いたしましたように、非公開で行いますので、よろしくお願ひしたいと思ひます。

それでは、事務局より資料の確認をお願ひします。

堀部課長補佐

資料の確認をさせていただきます。お手元に議事次第、本日の座席表、農薬専門調査会の専門委員の先生方の名簿。

資料1「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2「フルフェナセット農薬評価書（案）」（非公表）。

資料3「フルフェナセット論点整理ペーパー」（非公表）。

更に参考資料といたしまして、相磯先生から御提供いただきました 20 か月発がん性試験（マウス）で見られた白内障リスク評価の試みということで、参考資料 1 枚紙。それから、つい先ほどでございますが、メフェナセットの農薬評価資料を更に追加でお配りをさせていただきます。メフェナセットは本日御審議いただくフルフェナセットと若干構造が似ておりますので、審議の際に参考資料としてお使いいただくものとして御用意したものでございます。

本日お配りしている資料は以上でございますが、何か過不足がありましたら、今もしお気づきであれば今でも結構ですし、途中でも何かございましたら、事務局までお知らせいただきますようお願いいたします。

上路座長

それでは、よろしいでしょうか。早速、食品健康影響評価について始めたいと思います。これまでの経緯も含めまして、事務局から説明をお願いしたいと思います。

高橋評価専門官

資料 2 でございます。まずは 4 ページの経緯を御説明いたします。本剤は 2007 年に厚生労働省から諮問がございまして、こちらはポジティブリスト制度に係る暫定基準の審議ということで諮問があったものでございます。そのときは海外の評価書のみが評価資料として提出されておりました。2008 年 9 月 3 日にその海外評価書を用いて、一度御審議をいただいております。今回の資料の中で前たたき台ということで、点線の枠で囲った部分が前回の評価書になります。一度御審議もいただいておりますことから、今回の資料の中に残らせていただきました。

その際、御覧いただいておりますとおり非常に情報量が少なく、もう少し情報を集めるというようなコメントが多数出されまして、事務局で情報収集をしておりました。当時の事務局ですが、バイエルがインポートトレランスなどの申請の動きがあるというような情報があったらしく、それを待つ形で今回の審議とさせていただいたところでございます。今回はインポートトレランス申請ということで、概要書のほか、フルの試験成績の方も提出された形で御審議いただくこととなります。

7 ページの要約の部分ですけれども、こちらは最終的に食品健康影響評価を御審議いただいて、そちらを反映する形にさせていただきたいと思います。

剤の概要でございますが、8 ページの「6. 構造式」にあるとおりの構造でございます。

「7. 開発の経緯」でございます。バイエルクロップサイエンスによって開発された酸アミド系の除草剤でございます。作用機構としまして、脂肪酸の生合成阻害でございます。米国において 2003 年に ADI が決定されておりました。今回はそれらに基づいてインポートトレランス申請の要請がございました。

では、毒性試験等、試験成績の方に入っております。10 ページでございます。標識体は原体としまして 3 種類の標識体。そのほかに代謝物 W と P5 に標識したものを使って、代謝試験が実施されております。

11 ページ「1. 動物体内運命試験」でございます。

「(1) ラット(原体)」の試験は試験群、投与量が複雑でございます、表 1 に示したような形で、試験群が 1~7 という形で構成されております。まずそれらの試験群から求められる吸収率でございます。表 2 に示しておりますが、 T_{max} が低用量ですと 1~2 時間という形、 $T_{1/2}$ が雌雄で数字が異なっているもの等がございます、そちらに関しては 12 ページの上でございますが、平塚先生からコメントをいただいております。フェニル標識の低用量、単回投与群では、雄よりも雌の方が $T_{1/2}$ が長くなっていて、反復投与ではその逆に雄の方が長くなっているということで、 $T_{1/2}$ の精査とその逆転について考察してくださいというコメントでございます。

「吸収率」でございます。尿中排泄の試験から推定しておりまして、60% 以上でございます。

「分布」でございます。96 時間が放射能のほとんどは排出されたというものです。情報量が少ない状況でございますが、いずれにしても動物体内に残存した放射能がごくわずかということで、最大でも 7% 程度ということでございます。

「代謝」で、代謝物同定・定量試験でございます。具体的な代謝物のプロファイルは 13 ページの表 3 にございます。フェニル環の標識の方では、こちらにあるような多数の代謝物が出てきております。逆の標識のものでは O、Q といったものが、この先、家畜代謝等も共通の形でこういった代謝物が出てきております。また、O につきましてはイヌの追加試験等が実施されて、毒性の方でも検索をされている化合物でございます。

代謝経路としましては、12 ページの 20 行目から書いておりますとおり、エーテル結合の開裂、抱合を受けていくような経路、一次代謝によって生じたチアジアゾール環の方の代謝系でございますが、チアドン、代謝物 O が抱合を受けて、P、Q に変換されていくというような経路でございます。

こちらにつきまして、13 ページのところに平塚先生からコメントをいただいております。「代謝物 O の主要抱合体として、O グルクロン酸抱合体が同定されている。一方、泌乳期ヤギへの P5 投与では、チアゾール環の N グルクロン酸抱合体の生成が確認されている。一般にグルクロン酸抱合反応、酸素、窒素、イオウ原子に起こり、O、N、S - グルクロン酸抱合体の生成が知られている。今回使用した動物種へのフルフェナセットあるいは代謝物 O 投与により、N グルクロン酸抱合体の生成は確認されていますでしょうか」というものでございます。O につきましては、特に海外資料、今回提出されています資料概要等、情報がございませんでした。

戻って恐縮ですが、12 ページの平塚先生からのコメントを落としてしまいました。こちらから先生からコメントをいただいております。「グルタチオン抱合体の前駆体の多くは親電子剤です。したがって、エーテル結合の開裂のメカニズム並びにグルタチオン抱合の生成メカニズムを考察してください」ということ、「代謝物 I から生成される M は、酸化的脱フルオロ化とグルタチオン反応も起こっており、前駆体としてアレンオキシドの生成が

予想されます。そこで代謝物 I から K 及び J 並びに M の生成メカニズムについて考察してください」というものをいただいております。

14 ページでございます。排泄の試験でございますが、結果は表 4 のとおり、主要排泄経路は尿中ではございました。

次からが畜産動物を使った試験になります。「(2) 畜産動物(ヤギ、原体)」の試験でございますが、結果が 15 ページに示してございます。具体的に認められた代謝物は表 5 に示してございますが、フェニル環標識のものでは、S、I、H といったもの。逆の標識のものでは、先ほどラットと同じように O、Q といったものが認められております。

概要書の考察等から引用しまして、ラットと代謝物 B が共通で見られたということから、測定時間の差がありますけれども、ほぼ同じような体内動態を取っているのではないかとということで考察しておりますが、ラットの方は 96 時間ですが、72 時間でのサンプリングで測っております。ヤギ等は 4 時間くらいで測っているので、ここまで言ってしまっているのかどうか、後ほど少し御検討をいただければと思っております。

16 ページ「(3) 畜産動物(ニワトリ、原体)」になります。こちらは代謝物の内訳が 17 ページの表 6 でございます。こちらのフェニル環標識の方は代謝物が異なっておりまして、こちらでは B、H、S、また O、Q といったものが出ております。

17 ページの下から「(4) ラット(代謝物 W)」を用いた試験が実施されております。代謝物 W につきましては、ラット、ヤギ、18 ページの下のニワトリまで 3 種類の動物を使って代謝試験が実施されておまして、いずれも代謝を受けにくいという結果でございました。

19 ページから P5 を使ったものでございます。「(7) ラット(代謝物 P5)」でございますが、こちらは P5 の多くは吸収されるが、代謝は受けずに糞尿中から排泄されると考えられたという形の代謝経路でございます。こちらにつきまして、平塚先生の方から、事務局の質問に関しましては了承ということで回答をいただきました。P5 の消化管における吸収メカニズムを考察してくださいというコメントが出ております。

15 行目「畜産動物(ヤギ、代謝物 P5)」の試験でございます。こちらは代謝の形が少し異なっておりまして、ヤギの方ではかなりいろいろな形で代謝を受けております。肝臓、腎、脂肪、筋肉等は P5 が出てこなくて、代謝物 O が主要代謝物として認められております。脂肪で約 50%、その他の組織で 90~95%、総残留放射能に対して残留が認められました。代謝物の内訳としまして、表 7 に示したようなものが検出されております。

20 ページの一番下でございますが、平塚先生からコメントをいただきました。P5 から代謝物 O への酸化におけるラットとの種差について考察をしてくださいというコメントでございます。

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した。今、事務局の方から説明がありましたけれども、代謝物の扱

いが、ラットがヤギとニワトリとか、家畜と違っているという非常に特徴的なことがあります。代謝マップが農薬抄録の一番後ろから4枚目くらいで、概要書の代109ページに載っています。この中でフルフェナセットという上の真ん中より左側にかかった親化合物から出発しています。そこから入って、1つはWという左の方に出てきているFOEオキサレートが1つの試験として行われています。

一番問題になっているのはフルフェナセットから右側に行っているチアドンという代謝物の扱いになります。このチアドンがTH-NG[P5]あるいはP6というものになっています。後から出てくるとは思いますけれども、このTH-NG[P5]からPにまた戻るといような反応もされています。毒性試験のところでも、このOの扱い方をどう考察するのがこの剤の1つの問題だと思えます。

もう一つ。本当はこんなことは審議の前に言っただけでいいのかもしれませんが、本日はADIの設定まで行くことを目指して一つずつやっていくのが本来の姿だと思いますが、非常にたくさんの質問事項が出ています。見せていただきましたところ、すぐにADI決定に行くまで、あるいは簡単な質問として要求事項を申請者に出して、それを基にということもありますけれども、とてもADIを設定するところまで行かないと私は判断いたしました。

そういうことになりますと、先生方から出された質問事項を整理していただいて、その中で申請者にどういう形で質問をするのかを本日の会の目的とさせていただきたいと思えます。ですから、ADIはまだまだ先であると。まず最初に申請者に評価できるに足り得るだけの回答をしてほしいということを要求したいと思えます。先生方からいろいろな問題点を出していただきましたので、それについてどう考え、どういう形で申請者の方にお願ひするのかという形で、まず最初にそれを言っておいた方が気持ちの上で大分違うのではないかと思いますので、そういうつもりでお願いしたいと思えます。

動物のところでも、平塚先生の方からたくさんの質問事項が出てきました。いろいろなところで考察してくださいということで、もっともだと思えますけれども、山崎先生、平塚先生が御質問のところ、あるいはそれ以外にもお気づきの点がありましたら、お願いしたいと思えます。

山崎専門委員

平塚先生は研究仲間でもありますので、メカニズムについては御自身の研究領域なので、深く知りたいというお気持ちがより強く出ているような感じがしまして、安全性評価にそこまで要するのかという気持ちが少しあるところはあります。

最初に性差が出ているところは考察と言っても、この結果しか出てこないところですので、聞いてどうするのかということもあります。ですから、幾つか出ていますが、こういうものであるということをとらえるのもいいのではないかと、私個人は思うところがあります。

上路座長

代謝機構のところでは作用のメカニズムに絡んでくるところが結構あります。グルタチオン抱合のところは外れやすいとか、それによって外れたものが蓄積して、別の症状を起こすのだというのも後から出てきています。そういうところのメカニズムを考察してくれというのはいかがでしょうか。

山崎専門委員

どの動物がメインになるのかを決めないことには、その種差の検討は非常に厳しいということを感じます。例えばヒトを目的にするのか、動物なのか。よく使うラットと大動物では違うということが出ていますが、どちらがこの安全性評価に重視するのは、意見が統一できないような気もするわけです。例えばヒトでなければ問題ないというところまでやるのか。

上路座長

少なくとも、これで回答をしていただくのだから、ラットの試験ですからラットでということになると私は判断をしているのですが、よろしいでしょうか。

山崎専門委員

そう思います。

上路座長

あと13ページのチアドン、代謝物0のところは、どうもこれが原因になっているように見えます。ここについての代謝試験だけではなくて、毒性試験自体がすごく不安なところがあって、これに対する平塚先生からの考え方を要求するののも一つかと思いますが、いかがでしょうか。

山崎専門委員

ラットとヒトでのグルクロン酸抱合の種差が強く出ているという背景があるので、どうなのかという質問が出ているということだと思います。

上路座長

先ほどおっしゃったように、こういう考察を出しても完璧に返事が出てこない可能性もあるよということも。

山崎専門委員

同じ研究領域にいる者としては、理解すれば確かにいいことですが、かなり深い御指摘のように感じるところであります。

上路座長

ありがとうございます。この要求事項をまとめていただいて、本当にこれを要求事項としていいかどうかをもう一回、平塚先生に確認していただいて、それで出せばいいですね。

山崎先生、ほかにお気づきの点はございますでしょうか。

山崎専門委員

結構です。

上路座長

ありがとうございます。ほかの先生方、動物体内運命試験のところでは何かお気づきの点はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、植物体内運命試験をお願いします。

高橋評価専門官

21 ページからでございます。本文中は上路先生、田村先生の方から細かな修正をいただいて、ありがとうございました。

まず「(1)小麦」の試験でございます。こちらの代謝物のプロフィール、その割合等につきましては、22 ページの表 8 でございます。

23 ページにございます田村先生からのコメントで、総残留放射能の隣に TRR の欄を追記してくださいというコメントをいただきまして、22 ページの表 8 の 64 日後、79 日後というのは、先ほど上路先生と打ち合わせをした際に、播種後の日数ではないかということをお指摘いただいているところでございますが、変更としましては総残留放射能の TRR の値を追加した表になっております。残留の多いものとしては P2、W といったものが認められております。そこに関する田村先生からのコメントと質問が 23 ページにございまして、質問に関しては事務局の方でわかる形で修文等をさせていただいております。後ほど、この修文の方向性等をお確認いただければと思っております。

24 ページから「(2)だいず」の試験でございます。それぞれの代謝物の内訳や総残留放射能等を 25 ページに示してございます。こちらでも TRR を追記した表にさせていただきました。こちらでは主要代謝物として X、W といったものが出ております。植物の中でチアゾール環を標識したものはだいずの試験のみしかやられていないのですけれども、P5 といったものがかなりの量で残ってくるということが示されております。

だいずの茎葉等は海外では餌にするという関係もございまして、餌にしたことを想定したという意味でヤギの試験等が実施されているかと思っておりますが、P5 が先ほどありましたとおり、ヤギの体内では代謝物 O に抱合体が戻るといったような代謝が認められました。そういった代謝物が、だいずの中では残留しているというのが示されております。

田村先生から御質問をいただきまして、こちらにつきましても、わかる範囲のところは矢印の形で回答させていただいております。

26 ページ「(3)とうもろこし」でございます。結果は 27 ページの表 10 でございますが、量の多いものとしては W が認められております。

「(4)とうもろこし」の試験は実施年が不明等ございますが、同じく代謝物としましては W が主要なものとなっております。こちらでは穀粒の中も測っておりまして、穀粒では P4 が比較的残留の多い代謝物となっております。

28 ページに田村先生から、訳の仕方等についてコメントをいただきましたので、それを受けまして、表を一部修正させていただきました。

28 ページ「(5)ばれいしょ」の試験が認められております。茎葉処理、土壌処理で試験が実施されております。それぞれ塊茎中にも放射能の分布が認められましたが、親化合

物は検出されておりませんでした。代謝物としては S、P3 といったものが認められました。表 13 につきましては、それぞれの先生方の修正を反映させていただいております。

29 ページの 9 行目からのボックスは田村先生からいただきましたコメントで、必要に応じて事務局の方で更に補足等をさせていただいております。

30 ページの一番上でございますが、植物体中のフルフェナセットの代謝経路をまとめてございます。代謝は速やかで、未変化のものが認められなかったというものでございます。先生方から一部修文をいただきました。

「3. 土壌中運命試験」でございます。

「(1) 好氣的土壌運命試験」ですが、2 本実施されております。どちらの試験でも分解は二相性を示したという結果でございました。半減期は比較的長い化合物でございます。

31 ページに好氣的土壌中運命試験のところで田村先生から追加をいただいております。

7 行目から「(2) 嫌氣的土壌中運命試験」でございます。は今回の概要書の方で出てきた試験で、少し情報があるもので記載してございます。推定半減期は比較的長いものでございます。

21~22 行目で、上路先生、田村先生から修文をいただきました。少しずつ表現が異なりましたことから、併記させていただいております。後ほど文言を確定していただければと思っております。

32 ページで「(3) 嫌氣的土壌運命試験」でございますが、こちらは前回のたたき台に入っていた海外評価書の情報から書いたものでございます。ほとんど詳細がわからないということで、上路先生の方からは、削除してもよいのではないのでしょうかというコメントをいただきました。

10 行目「(4) 土壌吸着試験」でございます。当初、前たたき台と同じで土壌吸着試験しかないと思っておりましたところ、田村先生から概要書の方について情報がありますというコメントをいただきまして、ボックスの中の網かけの形で作成をし直しました。当初、海外土壌の情報しかなかったんですけれども、今回、国内は茨城と北海道の土壌の情報も追加されております。いずれも 100~700 程度の吸着性中等度というような結果でございました。恐らく網かけの部分の 5 種類の海外土壌が前回の情報と同じものだと思いますので、今回この(4)を網かけの部分で置き換えられるかと考えております。

18 行目「(5) カラムリーチング試験」が実施されております。こちらでも移動性は中等度以上という結果でございました。上路先生と田村先生から、吸着試験があるので削除してもいいのではないかというコメントをいただきました。

「(6) 土壌表面光分解試験」でございます。これも前たたき台の海外評価書からの情報でございます。前回、水中運命試験にあったものを移動してきておりますが、上路先生から情報量が少ないということで、削除の提案をいただいております。

10 行目「4. 水中運命試験」に関するもので、まず「(1) 加水分解試験」でございます。この化合物は加水分解をほとんど受けないという結果でございました。そのため pH5、7

では推定半減期が算出されておられません。pH9でも654日という非常に長い結果でございます。

21行目「(2)水中光分解試験」の結果でございます。こちらにつきましてもフルフェナセットは緩衝液中では光分解されなかったという結果でございます。自然水の方では分解を続けております。半減期としましては、376日、108日といったような結果ございました。

「5.土壌残留試験」は、特に情報がございませんでした。

「6.作物等残留試験」でございます。国内はもともと登録がございませんので、インポートトレランス申請に関連して提出されました海外のばれいしょ等のデータを別紙3の後ろに載せております。最大値としましては、ばれいしょの0.11という値を記載しておりますが、85ページからを御覧いただくとわかりますとおり、ばれいしょの関係で一部数値が乱れていますが、ほぼ定量限界未満というような作物残留試験の結果でございます。田村先生からのコメントで、体内の場合、下線部が書いていなかったというようなことでございます。評価書評価のみのときは作物残留試験まで添付をされてこない状況ですけれども、インポートの場合は作物残留試験というもので添付がございますので、これまでも記載しておりました。

以上でございます。

上路座長

それでは、小麦のところから、だいず、とうもろこし、ばれいしょまで、植物体内運命試験で田村先生に修正をかなり入れていただいておりますけれども、いかがですか。

田村専門委員

適切に直していただいておりますので、特にございません。

上路座長

わかりました。環境の方はいかがでしょうか。

田村専門委員

環境の方も修文していただいておりますので、問題はございません。

上路座長

試験で削除してもいいのではないかとというのが幾つかありましたけれども、それではよろしいですか。

田村専門委員

はい。

上路座長

では、ここはこれで終わりにします。ありがとうございました。

それでは、問題はそこからです。35ページの一般薬理からお願いします。

高橋評価専門官

すみません。31ページの修文をいただいたところですが。

上路座長

分解物を中心に書くのか、それとも代謝経路にするのかという違いですね。言っているのは同じことです。どちらでもお好きなようにお任せします。

堀部課長補佐

この場合にどちらの方がより適切かというのは、何かヒントになることはございませんでしょうか。

上路座長

そうすると、31 ページの上の方に「好気土壌中の主要な代謝経路は」という書き方をしていますので、田村先生の方が「嫌気土壌中の主要な代謝経路は」と書いてありますから、それで採用してください。お願いします。

堀部課長補佐

わかりました。

上路座長

あと何か気になるところはありますか。

高橋評価専門官

戻って恐縮ですが、29 ページの表 13 の数字の訂正をいただいているところですが、土壌の成熟塊茎 0.35 の行で、ずっと来て最後の列の代謝物 P3。

上路座長

初めは 20 よりも小さいと書いてあったんです。そうすると 0~20 の間という意味にもなります。でも、私は 19 コンマ幾つから 20 以下という意味に読み取りましたので、やはり 19~20 より小さいという数字なのかなと見ました。

高橋評価専門官

承知しました。

前田評価調整官

その場合ですけれども、この不等号は必要でしょうか。

上路座長

必要ないですね。やめましょう。19 コンマ幾つだったのかもかもしれません。

高橋評価専門官

では、35 ページから「7. 一般薬理試験」に入りたいと思います。マウス、ウサギを用いて試験が実施されております。それぞれ症状等が認められております。

36 ページで義澤先生から、irritability の御解説をいただいておりますが、こちらのコメントを基に中枢神経系の一般症状のところ「外的刺激への反応性低下」と直してみたのですが、文言の方をまた御確認いただければと思っております。

36 ページ「8. 急性毒性試験」。原体を用いた試験の結果でございます。一番強くて S D ラットの雌で 589 というような LD₅₀ が出ております。運動失調等が認められました。この呼吸のところに着色尿がございます。前後してしまうのですが、38 ページで義澤先生

から、こちらは急性神経毒性に対していただいたコメントですけれども、着色尿の原因は何ですかというコメントをいただいております。申請者の方から修正が出されまして、尿の着色が被毛の汚れということで訂正されましたので、同じような文言を使われているところは、一部修正を落としていますが、被毛の汚れということで修正したいと考えております。その表現等についても御検討をいただければと思っております。

36 ページの下のところに義澤先生から、中枢神経系の影響は何かということでコメントをいただきました。

37 ページ。代謝物の急性毒性試験が実施されております。代謝物 O と X が実施されております。O につきましては全例死亡という結果でございました。こちらに関しても義澤先生から、「けいれんは中枢神経系への影響ではないか」というコメントをいただいております。

37 ページの 9 行目「(2) 急性神経毒性試験」の結果でございます。結果は 38 ページの表 18 でございます。高用量では死亡が出ております。歩行失調等が認められておまして、雌の方では 75 mg/kg 体重まで歩行失調が認められておりますので、こちらの試験では NOAEL が取れないということでございました。それに関連して、本文中の 5 行目から相磯先生に修文をいただいております。

その NOAEL を取れなかったことを受けまして、5 行目から追加の試験が実施されております。75 mg/kg 体重で認められたということで、それより下の 50、25 mg/kg 体重という用量の試験が実施されておまして、こちらでは特段影響は認められなかったということでございます。と を総合しまして、一般毒性及び神経毒性を御修文いただいておりますが、無毒性量としまして、雄で 75mg/kg 体重、雌で 50 mg/kg 体重という結論でございます。こちらに関しまして、義澤先生、相磯先生から、神経毒性に関係したコメントをいただきました。

米国の方の評価書は、どうやら 1 本目の試験のみで中性神経毒性を評価したようでございまして、75 mg/kg 体重未満ということで結論となっております。

40 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。刺激性はございませんでした。皮膚感作性につきましては、Maximization 法で陽性、Buehler 法では陰性という結果でございます。相磯先生からコメントをいただきまして、それぞれのデータの解釈等のコメントをいただいております。

短期の試験は以上でございます。

上路座長

それでは、35 ページから始まりまして、義澤先生、この刺激性という言葉の表現をどうしたらいいでしょうか。

義澤専門委員

「外的刺激への反応性低下」でいいのではないかと思います。赤池先生はいかがですか。

赤池専門委員

この表現で結構だと思います。

福井専門委員

irritability を刺激性と訳しますか。刺激過敏の方がいいかなと思います。

義澤専門委員

刺激過敏が減少したということ。

上路座長

刺激過敏の減少ということはあるんですか。

赤池専門委員

刺激過敏自体は一つの変化ですので、その減少というのは少しおかしいと思います。ですから、こういった動物の場合にいろいろと刺激を加えると irritation を起こしますので、それが減ってきたということですから、そういう意味で直訳すると「過敏性」ということにはなりますが、普通に訳せば「反応性」で十分ではないかと思いますが、どうでしょうか。

林副座長

今の「反応性の低下」のところは、「過敏性の低下」という表現はないですか。外的刺激への過敏性の低下。

赤池専門委員

そのとおりに訳せばそうなりますけれども、過敏性ということ自体が普通の状態から更にハイパーな状態になったという意味にとられかねないので、こういう毒性のところでは避けた方がいいのかなと思います。

上路座長

それでは、「反応性低下」ということで、その次の義澤先生のところで、36 ページの下の方のボックス。中枢神経系への影響ではないですかというのは、どういうことでしょうか。けいれんという書き方をしているのですけれども、何か別な書き方があるとか。

義澤専門委員

このけいれんという症状は、この化合物が中枢神経系に影響した可能性もありますねと。

上路座長

念押しですね。

義澤専門委員

そうです。

上路座長

赤池先生、いいですか。

赤池専門委員

それで結構だと思います。

上路座長

表 17 もこれでいいですね。この化合物は親もそうだし、代謝物 O も中枢神経系に何らかの影響があると判断するということでしょうか。

義澤専門委員

私は疑いが強いかなと思っていますけれども、それは皆さんで御討議して判断していただければと思います。

上路座長

その次に 37 ページの急性神経毒性のところから、
、
が用量の違った試験をやっていますけれども、相磯先生の方で文章の変更をしていただきました。これでよろしいですか。

相磯専門委員

マイナーチェンジですが、表 18 を見ますと、75 mg/kg 体重の雌で失調歩行等が出ています。神経毒性を否定できないということから、38 ページの上の方に修文しました。この神経毒性に関する記述で「一般毒性に起因したものと考えられ、病理組織学的検査は認められなかったことから、神経毒性ではないと考えられた」を削除して、その代わりに「自発運動機能及び移動運動機能の低下が認められたため、さらに急性神経毒性に関する詳細な検討が必要と考えられた」という文言にしたらと思います。検討してください。

上路座長

多分このところの用量設定と下の用量設定は、
と
で試験としてつながっているんですね。申請者もその辺は気にして、別の試験を組み立てたと思えるのですが、
の試験の結果をこういう形でまとめていいかどうか。移動運動低下が認められたため、更に詳細な検討が必要と考えられたというまとめ方をしたことはありますか。

高橋評価専門官

これまでですと、次の試験につながるときも、試験の結果、無毒性量としては何未満ということで、逆にここにありますとおり、次の試験でそれを受けて、理由をむしろ書いているので、相磯先生が言っていたいたようなところを 16 行目の最初の急性神経毒性で、「低用量で毒性所見が認められたことから」としている辺りに、75 mg/kg 体重で失調歩行等が認められ、急性神経毒性に関するさらなる詳細な検討が必要であったことから、この試験をやったという形で書くのが、もしかすると今までに近いかもしれません。

相磯専門委員

その方が素直ですね。

上路座長

では、38 ページの相磯先生が書いてくださったところを後ろに持って行って、この試験をやった理由付けをここに入れると。そうすると 37 ページから来ている
の試験は「認められた」というところでおしまいですね。

相磯専門委員

それでいいです。

上路座長

そのボックスの中に義澤先生から出てきていましたけれども、着色尿は被毛の汚れという事でいいですか。

義澤専門委員

はい。

上路座長

39 ページの相磯先生のところで、新たに試験をやって用量を少なくしたら無毒性量が取れたということで、これはこれでいいですね。

相磯専門委員

はい。

上路座長

歩行失調のところはいいですか。歩行失調、神経毒性の可能性はないでしょうかと。

義澤専門委員

のところで歩行失調も含めて、神経毒性ではないと考えられたと記載しておりましたが、私は歩行失調は神経毒性の可能性があるだろうなと思いました。

上路座長

神経毒性がないということを削除したから、それはそれでいいということですね。

義澤専門委員

そうです。

上路座長

39 ページのボックスの相磯先生の下の方の 、 ですけども、 の方は。

相磯専門委員

これも先ほどと同じです。

上路座長

わかりました。それから、事務局の方で 12～16 行目、米国での評価も残すわけですね。

高橋評価専門官

残らないです。参考までに書かせていただいている、米国の方は何だかわからないですが、 の試験が提出されないうちに評価が終わっていたようで、ここまでの結論で何か評価が終わっていることをお示ししたということです。

上路座長

では、これは本文から削除ということですね。わかりました。

高橋評価専門官

この後もそうですが、米国、資料概要という形で三角括弧で囲んでいるものは、たたき台の本文と少し判断が異なる海外の資料ですとか、申請者の考察を参考に示させていただいております。それを御検討いただいて、やはり米国の取り方の方が妥当とか、概要書の

方が妥当だということであれば、このたたき台の一番上の文章の中にそれを盛り込んだ形で、三角括弧の部分は最終的には削除していくということです。

上路座長

ありがとうございます。

堀部課長補佐

戻って恐縮ですけれども、38ページの急性神経毒性の方の試験です。4行目辺りで運動能に関する所見はここに記載されているのですが、雌の歩行失調の話をおこの部分に文章として追加記載する必要はございませんでしょうか。75 mg/kg体重の歩行失調と神経失調は、毒性影響の議論がある以上書いておくべきではないかとも思われますが、いかがでしょうか。

義澤専門委員

記載した方がいいと思います。

堀部課長補佐

わかりました。

上路座長

では、そこも加えてください。雌のところですね。

それでは、神経毒性の試験が出ておりましたけれども、相磯先生、この剤については、何か特徴的なところがありますか。この剤はやはりやばいねというような。

相磯専門委員

神経毒性の疑いがかかなり濃厚ということを感じます。

上路座長

赤池先生、どうですか。

赤池専門委員

恐らく神経毒性のある剤だろうと思います。ただ、神経毒性の行動が書かれていますけれども、少なくともこの実験では、まだ疑いの段階だろうと思います。

上路座長

次の亜急性になると。

赤池専門委員

出てきます。

上路座長

それでは、40ページの刺激性及び皮膚感作性試験で、相磯先生からのコメントがボックスに入っていますけれども、どうですか。

相磯専門委員

これは前回の審議で、ウサギを用いた試験、モルモットを用いた試験等で品種の系統名がなかったり、データが不足しているということでしたが、今回はしっかりと書き込まれているということで、評価をするには十分なデータではないかと思っています。

上路座長

この試験のデータは成立するという事によろしいですか。

相磯専門委員

ただ、モルモットの皮膚感作性試験で Buehler 法については系統名等がまだわからないですが、これについてもデータとして採用していいのではないかと思います。

上路座長

こちら辺は試験の結果から何か見つければ、また入れていただくということで、モルモットの系統不明のところですね。お願いします。

高橋評価専門官

わかりました。

相磯専門委員

もう一点、農薬抄録の 23 ページです。申請者の方で確認をしていただいて、修正が必要だったら、修正をお願いします。

上路座長

表と本文での感作群の記述が不整合。ここをもう一回、抄録と合わせてくださいということですね。

それでは、一般薬理と急性毒性試験まで終わったということによろしいでしょうか。次の亜急性のところをお願いします。

高橋評価専門官

41 ページからでございます。「(1)90 日間亜急性毒性試験(ラット)」でございます。結果は表 19 に示してございます。7 行目から T₄ の減少が全投与群で認められておりますが、400 ppm 以下投与群の雄と全群の雌は背景データの範囲の値の変動ということで、検体影響とは判断してございません。したがって、雄の T₄ は 1,600 ppm で毒性とし、雌の方は T₄ の減少を毒性という形で表中には書き込んでおりません。全体としましては、貧血の症状、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、100 ppm でございました。

T₄ の減少を米国は影響と取っておりまして、雄の無毒性量を 100 ppm ということで結論しております。こちらにつきましては、T₄ の取り方について、事務局から質問をさせていただいたところ、相磯先生、義澤先生からコメントをいただいております。

肝臓の比重量の取り方等、事務局から事前に質問をさせていただいたところにつきましても、相磯先生、義澤先生から丁寧なコメントをいただいているところでございます。表の表現等も一部修正をいただきました。

43 ページ「(2)90 日間亜急性毒性試験(マウス)」でございます。こちらは前回評価をいただいたときに海外評価書から取ったものでございますが、詳細は不明でございました。今回の資料概要にも入ってきませんでしたので、川合先生からいただきました脾臓や甲状腺の具体的な病変は追記できない状態でございます。こちらはこの評価書中に残すか

どうかも含めて、御検討いただければと考えております。

「(3)90日間亜急性毒性試験(イヌ)」でございます。18行目から800 ppm以上の雌雄で統計学的有意な T_3 の減少、50 ppm以上投与群の雄、200 ppm以上投与群の雌で T_4 の減少が認められたが、背景データより低い値を示した2,400 ppmの雄の T_3 減少と雌の T_3 及び T_4 の減少のみを検体投与の影響としておりますので、それを反映した形で表20を記載してございます。イヌにつきましても貧血、甲状腺ホルモンの変動等は共通の所見でございます。同じく肝臓等への影響が認められました。イヌの方でやや特徴的なのは、大脳皮質空胞化と脳への影響が認められているというのが、イヌで認められている所見でございます。

表中、*で示させていただきました所見は有意差がないものでございます。概要書等で影響と取ってあるものを中心に、一応毒性という形でとらえて、有意差なしということで付していますが、こちらにつきましては最終的に毒性として取るべきかどうか、御議論をいただければと考えております。

NOAELの取り方につきまして、事務局から質問をした件に関して、義澤先生からコメントをいただきました。ヘモジデリン沈着に関しても義澤先生からコメントをいただきました。

44ページの下のところは、甲状腺ホルモンの評価について、義澤先生、相磯先生からコメントをいただいております。

45ページ。概要書の記述につきまして、義澤先生から疑問を呈されたコメントをいただきました。

「(4)90日間亜急性神経毒性試験(ラット)」でございます。一般毒性としましては、体重増加抑制、摂餌量の低下等が認められました。FOBでは前肢握力の低下、後脚の開脚幅の増加等が認められました。自発運動能、移動運動能も増加しております。こちらにつきましては、概要書に基づいて考察を記載しておりますけれども、FOBで認められた影響は既知の神経毒性を示す化合物とは異なると考えられたということです。

18行目から、病理検査で600 ppm以上投与群の雌雄で小脳・延髄及び脊髄における軸索腫脹の数が個体ごとに増加したという結果が出ております。300 ppmでは有意差も認められました。これらに関しまして、概要書の方に基づいて書いたところ、もともとこれらは毒性と明確に判断できないと考えられたということは修文をいただきまして、「自然発生的に誘発される軸索腫脹を増悪させる可能性を否定できなかった」という形で修文をいただきました。最終的には「神経毒性の有無は明らかにできなかった」という結論で結んでいただきました。

コメントとしまして、軸索腫脹に関するもの、既知の神経毒性を示す化合物等に関する考察に対するコメントをいただいております。

若干、海外との違いがございまして、47ページに示してございます。3行目から米国の評価を挿入してございます。米国の方では、この軸索腫脹は600 ppmから有意差がない

けれども、影響ととらえた形の評価書となっております。

48 ページ「(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験(ラット)」でございます。局所刺激に対しては特に変動は認められませんでした。一般毒性としましては、甲状腺ホルモンの減少、肝臓の重量変化等が認められましたので、一般毒性の無毒性量は雄で 20 mg/kg 体重/日、雌で 150 mg/kg 体重/日という結論でございます。

幾つか海外資料等を含めまして、概要書を基につくっております。それに関係しまして、薬物代謝酵素の関係等について、義澤先生、相磯先生からコメントをいただきました。

亜急性毒性試験は以上でございます。

上路座長

それでは、41 ページのところからです。相磯先生と義澤先生からコメントをいただきながら、表 19 の中に入れていく文言の訂正が入っています。まず相磯先生からお願いします。

相磯専門委員

まず 42 ページのボックスの一番上の意見です。事務局の方から申請者による T₄ の減少について、背景データの範囲内で検体影響としないことと記載されていたので、これについては了承します。背景データの範囲内ということで、400 ppm 以下の T₄ の減少を取り上げないとしても、雄の 400 ppm で T₃ がしっかりと減少が出ていますので、ここはもうその辺りで押さえておいていいのではないかと考えています。

順番に行きますか。

上路座長

事務局の意見に対して、相磯先生が了承というところは、もうそのまま結構です。あえて違うでしょうというお考えを示していただければと思いますけれども、いかがでしょうか。

相磯専門委員

事務局からの意見はほとんど了承です。意見を問われているのは NOAEL のところです。

上路座長

義澤先生の方からはいかがですか。

義澤専門委員

甲状腺ホルモンの影響の取り方について、気になるところがあります。ラットの試験でもイヌの試験でもそうですが、この概要書を見ていると背景データが書かれていまして、最低値と最高値で棒線で引っ張っています。レンジを書いているわけです。そのレンジの幅の中だから問題ないという打ち消しの仕方をしてはいますが、群単位で考えてみたときに、投与群がレンジの下の方に全部固まったら、これは明らかに毒性と考えるべきだと私は思います。その辺の毒性のとらえ方について、改めて申請者の方に確認をしなければいけないと感じます。

上路座長

それは要求事項としてですね。

義澤専門委員

例えばダイオキシンなどの場合も同じように肝臓の肥大が起こって、甲状腺ホルモンは変動するのですけれども、NTP studyなどのレポートを見ていましたら、組織学的変化が見れなくても、有意差が付いているところは毒性ととらえています。そういうことがありますので、確認を是非していただきたいです。

上路座長

そうしますと、20ページのボックスの中で、中身としてはほとんど了承していらっしゃるね。抄録の記述に関する事項として、これは抄録の方が直しなさいということですか。

義澤専門委員

そうです。用語がおかしかったり、そういうところが気になりました。

上路座長

抄録の見直しをしてくださいということをお願いします。41～42ページはこれでよろしいですか。

林副座長

義澤先生にお伺いしたいのですけれども、今のヒストリカルデータで、その辺はどういう表現でデータを要求したらよろしいですか。

義澤専門委員

SD範囲内とかですね。

林副座長

そういうふうに見たかどうかということをお答えしてもらえばいいですか。

義澤専門委員

こういった書き方をされると、上限と下限で見て、それは全然判断のしようがないと思います。

上路座長

43ページの(2)ですが、この試験を甲状腺とかいろいろな形で書いてあったけれども、これは前の評価書のデータをそのまま取ってあって、今回新たに提出されたものにはなかったという御説明ですね。このデータを使うかどうかという事務局側からの御質問ですが、これはどうとらえたらいいのでしょうか。相磯先生。

相磯専門委員

その前に今の平均 $\pm 2SD$ の要求ですが、これはヒストリカルコントロールデータ各試験の平均 $\pm 2SD$ を出してくださいということですか。

義澤専門委員

多分ラボでしたら、ヒストリカルコントロールデータでコントロールを平均値 $\pm 2SD$ のデータを持っていると思うので、私が申請者なら、そういうデータを使います。

林副座長

今回の場合だと、T₃、T₄の部分について、ヒストリカルデータを分布として、きちんと考察をしてくださいということですね。

義澤専門委員

はい。

上路座長

それでは、43ページの(2)の試験のデータをそのまま残すかどうか。これを採用するか、あるいは参考データにしておくか。

林副座長

事務局にお尋ねしたいですけれども、これは前回の部会で既にコメントが出ているわけですね。それに対する回答は特にないですか。

高橋評価専門官

当時は申請者がいなかったもので、どこかにコメントを出すという形ではなくて、さらなる評価書の情報があればということだったのですが、詳細が集まらないうちにこちらの申請があったということです。

上路座長

具体的にコメントを出しても、投げる場所がなかったということですね。でも、海外のデータにしたって、多分同じ申請者ですね。そうであれば、そこから出た試験の報告書は持っているはずですよ。

高橋評価専門官

そのはずですよ。

上路座長

そうしたら、川合先生のコメントを付けて、一体どういう病変だったのかと、もう一度投げてみますか。

高橋評価専門官

持っていれば、このマウスの試験そのものをきちんと出してもらうのが、すべての解決だと思います。

上路座長

わかりました。それでいいですか。そうしましょう。

43ページの(3)のイヌはどうでしょうか。義澤先生から最初にお願いします。

義澤専門委員

甲状腺ホルモンの件については、先ほど言いました。ラットと同じ質問をお願いします。脾臓のヘモジデリン沈着ですけれども、雌で2/4例で認められていますが、たまに見られるのですけれども、やはりこの場合はコントロールで1匹も見られていませんので、影響と取らざるを得ないかと思っています。血小板の増加と経度の貧血のお話を抄録の方でディスカッションされているのですけれども、本当に関連性があるかどうかははっきりしません

ので、引用文献等を用いて考察すべきだと思っています。

上路座長

義澤先生、それはコメントに出ていますか。

義澤専門委員

45 ページの上にあります。

上路座長

これで何か文献的にそういう事実が過去に見られるかどうか。

義澤専門委員

軽度の貧血が見られたからといって、血小板が増加するわけがありませんので。

上路座長

その関係ですね。そうしますと、先ほど言いました甲状腺ホルモンに関しては、ラットとイヌの両方について要求する。ヘモジデリン沈着は毒性所見として言えるということですね。

相磯先生の方からお願いします。

相磯専門委員

今、話が出たヘモジデリン沈着が NOAEL に関係します。イヌの 4 匹の試験で雌 200 ppm 群のヘモジデリン沈着、2 匹をどう見るかによるのですが、これはイヌの経験が豊富な義澤先生の意見を採用したいと思います。これは投与の影響と見ると。したがって、雌は 200 までは毒性影響がある。

上路座長

雄は 800 でいいですね。

相磯専門委員

はい。ですから、雄は NOAEL が 200 ppm で、雌は 50 ppm。

あと 44 ページのボックスの一番下ですけれども、申請者の方で T₃、T₄ についての毒性学的意味について考察をされていますが、「毒性学的に意味のないもの」というのが引っかかりますので、コメントを出しました。

上路座長

これは先ほどの先生からのコメントと同じですね。ありがとうございます。45 ページの方は文献を出してくださいということですね。

林副座長

44 ページの表 20 のほかの有差の付いてなかったものが幾つかありますが、その辺は全部残しますか。

義澤専門委員

有意差の付いていないのは、骨髄過形成と肝細胞肥大と濾胞細胞肥大ですね。残すべき所見だと思います。

上路座長

骨髄過形成とヘモジデリン沈着。

義澤専門委員

関連している変化の疑いがあります。

上路座長

肝細胞肥大。これは全部残しますか。

義澤専門委員

残すべきです。

林副座長

このときに細かいことですが、これは*を付けて下に脚注を付けているけれども、普通*は有意差のあるときに使いますね。何か別のマークを使えませんか。

堀部課長補佐

工夫します。

上路座長

45 ページの(4)のラットの試験です。ここについて、義澤先生の方から修文がされているみたいですが、いかがですか。

義澤専門委員

軸索腫脹についてのお話ですね。自然発生病変を増悪化させる可能性も否定できなかったということです。

上路座長

可能性を否定できなかったということは、可能性はあるということですか。

義澤専門委員

私は化合物誘発の毒性である可能性はあると思っています。自然発生病変を増悪化させるというのもれっきとした毒性の一つと考えるべきですから、自然発生病変で認められるからといって、毒性は否定できないと思います。

相磯専門委員

可能性が考えられたとか、そういうことになりますか。

上路座長

可能性が否定できないよりも、考えられるという方が強いですね。

赤池専門委員

基本的にこの剤で軸索腫脹が起こるということで、まずこれは神経毒性であると考えられるわけですね。ただ、それが単独で起こすのか、それとも自然に起こってくるものを増悪させるのか。そのどちらか。ここで書かれているのは、後者の可能性もあるという意味ですね。もしそれでしたら、自然発生的に誘発される軸索腫脹を増悪させることも考えられたくらいの方がよろしいのではないのでしょうか。

上路座長

義澤先生、よろしいですか。

義澤専門委員

言葉の問題ですけれども、自然発生的に誘発されるというのはおかしいような気がする
ので、自然発生病変である軸索腫脹も増悪させると。

赤池専門委員

その方がいいと思います。

上路座長

ありがとうございます。その次に46ページの神経毒性の有無を明らかにできなかった。
これはこんな易しい言葉でいいですか。

義澤専門委員

疑われたと書くべきだと思います。

上路座長

赤池先生、何かお知恵はありますか。

赤池専門委員

もしここでこの神経毒性云々を特出して別に書くのであれば、その前のイヌで大脳皮質
空胞化という非常にはっきりした神経毒性が出ていますので、まずそちらをきちんと神経
毒性が認められたということを記載すべきだろうと思います。前の方で特に書かないので
あれば、こちらを書く必要はないですし、表の中ではっきり出ていますので、それを別途
書くかどうかという問題だろうと思います。

義澤専門委員

重篤な変化なので、イヌの方でも書いておいた方がいいように思います。

上路座長

そうすると、43ページのイヌのどこら辺に入りますか。

義澤専門委員

一番最初ですね。「各投与群で認められた毒性所見は表20に示させている」の次です。
800 ppmで大脳皮質の空胞化、神経病変が認められたと。

赤池専門委員

2,400 ppmです。

義澤専門委員

失礼しました。2,400 ppmですね。

赤池専門委員

これは非常に高用量で行っていますので、どこまでこれを重視するかは問題があるかも
しれませんが、それを置いておいて考えますと、少なくともこの変化は非常にはっきりと
した、それもかなり重篤な神経障害ですので、それについて客観的に神経毒性は認められ
たと書いておけば、それでいいのかなと思います。

上路座長

そこを書くと、46ページのラットの方の書き方は、神経毒性の有無を明らかにできな

ったということでは、少し弱くないですか。

赤池専門委員

そうですね。これを入れなくてもよろしいのではないのでしょうか。その前の説明でもう既に軸索腫脹があるということが文章として書かれていますので、少なくとも神経毒性があることは間違いありませんので、それについて更にここであいまいな表現を含めて、ここに書く必要はないように思います。

上路座長

義澤先生、無毒性量は雌雄 600 ppm であると考えられたということで切るということで、よろしいですか。

義澤専門委員

それでいいと思います。

上路座長

どうぞ。

相磯専門委員

(3)の90日のイヌの試験ですが、2,400 ppmの雌雄で大脳皮質の空胞化が認められたという所見名を入れます。最後の結論のところ、本試験においてのところ、「神経毒性が認められた」という文言は要りませんか。

赤池専門委員

それは入れておいた方がよろしいですね。

上路座長

ありがとうございます。

林副座長

1つ言葉の問題ですけれども、45ページの19行目の「個体毎に増加し」というのは、どういう意味ですか。

義澤専門委員

幾つもの部位で検査して軸索腫脹を評価しているのですが、それで数が増加してということではないのでしょうか。

林副座長

個体を評価のユニットと考えた場合に増加しているという意味合いですか。

義澤専門委員

個体数も増加していますし、一個の個体を見たとしても、1つの動物で幾つかの部位を検査していますので、軸索腫脹が認められた部位の数も増えたということですね。

上路座長

個体という言葉がわからない。

林副座長

これは単に、数が増加したというだけだったら、だめですか。

義澤専門委員

これだけ多くの部位を検査しています。動物毎の平均数、病変の見られた数も増えていきますし、例数も増えていきますというふうに両方を表現しているのではないのでしょうか。

上路座長

個体という表現があまりよくわからないということではないのでしょうか。

義澤専門委員

動物数と発現頻度。

赤池専門委員

増えたことは間違いないので、そこまで詳しく述べる必要はありますか。腫脹の数が増加し、と簡単に書いた方がかえって紛れがなくていいような気がします。

上路座長

いいですね。その次に行きまして、義澤先生、アクリルアミドは、神経毒性があると言ったのですから、これはもういいですね。

義澤専門委員

はい。

上路座長

その次の NOAEL のところも 120 ppm で出ていますから、いいですね。

高橋評価専門官

議論の結果、軸索腫脹を取るということで結論をいただきましたので、46 ページの 3 行目から、専門調査会の評価書としては 600 ppm になっていますけれども、600 ppm で軸索腫脹が認められたので、1 個下げて NOAEL は雌雄とも 120 ppm ということで修正をしたいと思います。

上路座長

48 ページのラットまで行っていいですか。相磯先生から修文が入っていますけれども、ここの資料概要は外すからいいですね。

相磯専門委員

いいです。

上路座長

その下の義澤先生のところで、薬物代謝酵素誘導でホルモンに関する考え方。これは御説明願いますでしょうか。

義澤専門委員

事務局からのコメントで、資料概要では薬物代謝酵素に伴う変動を毒性所見としていないと記載されていますが、一般に血液化学的な変化、例えば肝酵素誘導でしたら、ALP とか GPT とかに変動が見られたり、甲状腺ホルモンの変動が認められたり、肝臓の単細胞壊死などの器質的な変化が認められた場合は毒性所見と判断するのが一般的だろうと思います。そのことを指摘させていただきました。

上路座長

相磯先生からも同じ御意見ですね。

相磯専門委員

同じです。

上路座長

事務局からの質問に関しては、これでいいですね。これで亜急性は全部終わったんですけども、何か見落としはありますか。赤池先生、いいですか。

赤池専門委員

はい。これまでの訂正で結構だと思います。ただ、いずれにしてもイヌで非常に神経毒性がはっきりと出ていますので、ラットの方は量の問題はありますけれども、少なくとも神経毒性があるなしということに関しては、先ほどの訂正のような形で十分だろうと思います。

上路座長

ありがとうございました。半分以上行ったので、お休みをさせていただきます。45分までお願いします。

(休 憩)

上路座長

それでは、再開させていただきます。49ページからの慢性毒性をお願いします。

高橋評価専門官

4行目「(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。本文中、主要な所見を義澤先生に追加いただいております。亜急性と同様の修正をする必要があるかと思っておりますので、その辺はまた対応をさせていただきたいと思っております。

所見としましては、50ページの表21でございます。先ほどから引き続き、貧血、甲状腺ホルモンの変動が認められております。そのほか、脳の関係で脳波を測っておりまして、脳波の異常、坐骨神経の軸索変性といったものが認められております。雌の方でR波ノッチ、T波上昇及びT波ノッチで、心電図の所見があったということが出ておりまして、雄の方には心電図は特に有意差等はないのですが、所見としまして、心室期外収縮といったものが認められております。心臓の比重量増加等も認められておりました。

嚢胞性空胞化ということで当初記載してございましたが、すぐ下のボックスのところに御指摘をいただきまして、「網膜の」ということで修正をさせていただきました。無毒性量としましては、40 ppmでは毒性所見が出ないという結果でございます。

表21にも小葉中心性肝細胞肥大が、雌で1,600 ppmと800 ppmと両方入っておりますので、整理の必要があるかもしれません。坐骨神経の軸索変性等のところにも有意差のないマークを付しておりますので、この毒性と取るべきか否かについての御検討をよろしく

お願いいたします。

51 ページの脳波の関係ですとか、臓器重量の変動等、甲状腺ホルモン等について、義澤先生、相磯先生からコメントをいただいております。

3 行目から「(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 53 ページの表 22 でございます。同じく貧血の症状、肝臓の影響、追加いただきました腎盂の所見等が認められております。雌の方でございますが、800 ppm で白内障が認められておりまして、こちらが後ほどマウスの方でも少し御検討いただく所見と共通したものが認められております。

ボックスの方でございますが、メトヘモグロビン、 T_3 、 T_4 の変動についての事務局に対しての回答をいただきました。そのほか、メトヘモグロビンから網赤血球比の係数にコメントをいただきました。甲状腺の T_3 、 T_4 の変動は亜急性と同じような中身になりますが、事務局からのコメントに御返答をいただいております。軸索変性等の各所見について、義澤先生と相磯先生から、53 ページの中ほどから 54 ページまでコメント等をいただいております。

54 ページの 10 行目「(3) 20 カ月間発がん性試験 (マウス)」でございます。白内障に関して、55 ページにありますとおり、雄の最低用量でこの所見が認められておりました。当初たたき台では、眼の片方だったり両眼だったりをいろいろと述べておりまして、無毒性量は 50 ppm に近いところにあるということが書いてございました。しかし、先生方からコメントをいただきまして、ここを削除ということに修正いたしております。白内障のメカニズム等に対するコメントを義澤先生、相磯先生からいただいております。

56 ページの の辺りから、白内障で 50 ppm で NOAEL が取れなかった関係で、ベンチマークドーズでの試算を相磯先生にさせていただいております。評価書のセットの中に参考資料という形で 1 枚紙を添付させていただいております。緑色っぽいマーカーが入っていて、赤い線などが入っている紙でございます。こちらが相磯先生の計算の入力結果をお示しいただいたものをお配りさせていただきました。

その結果に基づいて、55 ページの 1 行目から相磯先生の方で、無毒性量についての修文等をいただいているところがございます。これまでこういった無毒性量の取れなかった所見につきましては、通常の個別の試験のところでは無毒性量については何々未満であったということを記載して、最終的に食品健康影響評価でトータルとして御議論をいただくという書きぶりが比較的これまでのスタイルでございます。

長期毒性は以上でございます。

上路座長

49 ページからイヌの慢性毒性試験のところ。義澤先生から表中の用語の使い方の修正をいただいたということ。それとメカニズムですね。毛様体上皮の空胞化は何かというところで、事務局から報告書ののっとなって考察をされているのですけれども、これで御同意いただけるかどうか。いかがですか。

義澤専門委員

まず の嚢胞性空胞化は、現在の用語でいえば、網膜の嚢胞性変性ではないかと思えます。ただ、所見名はオリジナルのままではないのでしょうか。

の毛様体上皮の空胞化の意義とメカニズムについてですが、報告書の考察では全く説明になっていません。毛様体上皮とか網膜の色素上皮とかに化学物質が蓄積したり、ライソゾームに取りこまれて、そこが空胞上に見えたりする変化は、比較的知られている変化であり、今回の病変もそのような変化である可能性はないかと危惧しています。

上路座長

このところは説明してもらいますか。

義澤専門委員

多分難しいと思いますけれども、可能性であれば。

上路座長

調べていただきましょう。事務局の方から統計学的有意差のない所見に*印を付けていただいたのですけれども、50 ページで、毒性と判断されていませんでしたのでということですが、一応 800 ppm 以上については毒性として取ったということですね。

堀部課長補佐

逆です。外国では取っているのですけれども、このたたき台としては取っていないので、これらの所見を取るべきかどうかを御検討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。義澤先生、相磯先生、800 ppm 以上のところはいかがですか。

相磯専門委員

ボックスの中にも書いているように、まず肝臓重量の増加について、雌雄の 1,600 ppm では肝臓に実重量、比重量がそろった増加が見られます。これについては取る。800 ppm の雌雄では比重量の増加にとどまっていたことから、これは取らない方がいいと思います。

腎臓重量の増加については、800 ppm 以上の雄、1600 ppm 以上の雌で比重量の有意な増加。これは解剖時体重の減少も考えられるので、これはやめておいた方がいいのかなと思いました。以上です。

上路座長

義澤先生からはございますか。

義澤専門委員

それでいいと思います。

上路座長

事務局、いいですか。これは追記してくださいということで、49 ページの中樞神経性、軸索変性、これはこれでいいですね。

義澤専門委員

はい。

上路座長

相磯先生からいただいたのは、これは今おっしゃられたところですね。

相磯専門委員

そうです。

上路座長

これで全部終わりましたか。

林副座長

ここでも神経毒性的な話が出ていますのですけれども、今まであまり脳波などはここで評価したことがなかったと思いますが、その辺は赤池先生の方から解説を少しいただければと思います。

赤池専門委員

脳波の異常といっても、多分これはパワースペクトルを取ってやっているんですかね。デルタ波の数値が正常群と比べて異常値を示したということだろうと思いますけれども、これをもってどういう異常が起こったかを推定することは難しいですが、少なくとも脳波的な所見として正常な動物と比べて異なっていると。変な言い方ですけども、それ以上はなかなか難しい。特に私もあまりイヌでの脳波は経験がないものですから、わかりかねます。いずれにしるデルタ波ですので、縦波の方になります。

上路座長

異常は異常ですね。

赤池専門委員

正常なイヌと比べると異なるということですので、単純に考えれば、頻度の振幅でデルタ波の成分が増えてきたと考えていいと思います。いずれにしる変化してきたということで、それだけをもって脳にどのような変化が起こったかということは、なかなか難しいと思います。

逆に言いますと、全体に縦波化したとかいうことになると、傾眠傾向が出ているということになりますし、側波化したことになれば、覚醒傾向があるということと言えますけれども、ある特定のパワーあるいは周波数の波だけが増えたといった場合に、この辺は少し難しいです。

上路座長

これが出たから結果としてどうというのは、別なものですね。

赤池専門委員

本当の脳波の専門家の方、特にイヌで詳しい方がいらっしゃると、もう少し詳しい言及ができるのかもしれませんが。私はラットとウサギは経験があるのですが、イヌではあまりないものですから。

上路座長

ほかにいかがですか。

相磯専門委員

事務局からの問い合わせの続きですけれども、T₄の減少とALTの減少、肝臓の病理組織学的変化について、米国では影響としているけれども、資料概要では毒性と判断。これについての判断を求めてきています。

ボックスの中の私のコメントで として、T₄の減少ですけれども、抄録の毒-96 ページの表3を見ていただきますと、表3では上の方に雄の結果、下の方に雌の結果を示しています。T₄は特に毒-98 ページです。雌の方で1,600 ppm、検査月6、9 辺りで対照群が30%くらいまでずっと減少してきています。雄の方もT₄を見ますと、雌に比べて減少率は少なく、更に減少が認められている月数も少ないですけれども、両方とも800 ppm以上でT₄が雄雌ともに統計的に有意な減少が示されていることから、これは毒性として入れておいてもいいのではないかと思います。皆様のお意見を伺いたいです。

ALTについても同じように毒-98 ページの表3で、やはり雄雌ともに1,600 ppmで対照群の30%近く、800 ppmでも雄で30%から50%台の減少、雌でも40~50%台での減少が見られるから、ここについても毒性影響として入れておいたかどうかと思います。

肝細胞肥大についても1,600 ppmの雌ですけれども、統計的に有意差はないのですが、実験に使用した4匹中の3匹に変化があるということで、これは毒性影響としておいた方がよさそうだと思います。

肝細胞の空胞化についてですが、これもイヌの実験で1群の匹数が少なくて4匹しか使っていません。このうちの1匹から2匹が認められた結果、これについては毒性影響としないという考え方もありますが、この辺はイヌの試験の経験の豊富な義澤先生の御意見を伺いたいです。

上路座長

ありがとうございます。では、義澤先生、今、相磯先生からおっしゃられたT₄の減少からALTの減少、肝臓のところまでお願いします。

義澤専門委員

T₄の減少につきましては背景データで否定していますので、その辺をもう一回見直していただくというコメントでいいと思います。投与前から比べて3分の1くらい減っているものでも毒性と取っていないので、私は驚いています。再考が必要だろうと思います。小葉中心性肝細胞肥大については、当然のことながら毒性所見として挙げるべきでしょう。肝細胞空胞化についてですけれども、肝細胞肥大が認められるときにしばしば見られる変化なので、これも毒性所見として挙げるべきだと思います。

上路座長

一連の動きですか。

義澤専門委員

一連の動きだと思います。

上路座長

ありがとうございました。それでよろしいですね。

高橋評価専門官

今のイヌの試験で、亜急性のところでは神経毒性が認められたと最終的な結論をいただいています。こちらを書いた方がよろしいでしょうか。

上路座長

どうでしょうか。

赤池専門委員

軸索変性が認められていますし、書いた方がよろしいのではないのでしょうか。

上路座長

中枢神経系の軸索変性というところで、もう既に毒性ありということですね。

堀本専門委員

90日の方の大脳皮質の空胞化の所見と慢性の脳波の変化は、リンクしているのですか。それとも全く違うと考えた方がいいですか。90日と1年の所見の一連性はどうか判断すればよろしいでしょうか。

赤池専門委員

なかなか難しい質問で答えようがないのですが、1つはこちらの1年間の慢性毒性試験では大脳皮質空胞化は認められていないです。こういうのは1回起こりますと不可逆的な変化ですので、それがなくなるということは考えづらいですから、恐らく1年間の慢性毒性試験の方では短期間で起こったような変化が、どういう理由かわかりませんが、生じていないのだろうと思います。

この脳波の異常も先ほど申し上げましたように、私の知識不足というところもあるかもしれませんが、デルタ波だけに特に何か異常が起こるという所見は、あまり毒性としては私は存じませんので、先ほど申しましたように、アルファ波が基準になりますので、全体としてどちらかにシフトする。特殊な抗精神薬を使った場合には、ある波形だけが増えるという報告は確かにありますけれども、いわゆる神経変性あるいは神経毒性と関連してということでは、そういったことを起こることは考えづらいとは思いますが。少なくとも組織の変性とこういった変化とを結び付けることは非常に困難だろうと思います。

上路座長

脳波の異常というものに対して、毒性所見として取っておくこと自体は問題ないわけですか。

赤池専門委員

組織に対する毒性ではないとしても、脳の機能に対する毒性であることは間違いありませんので、そういう意味では毒性所見として取るべきだと思います。

上路座長

ありがとうございます。では「(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」に移ります。義澤先生からの修文が入っていますけれども、これでよろしいですか。「や血

清カルシウム」が追加されたということ。表 22 で相磯先生と義澤先生から修正をいただいたということ。ボックスの中には事務局からで、義澤先生は同意、相磯先生も OK ということですが、ここのボックスまでで何かコメントをしておかなくてはならないことはありますか。相磯先生、よろしいですか。

相磯専門委員

はい。

上路座長

義澤先生、よろしいですか。

義澤専門委員

はい。

上路座長

その次の 53 ページの「事務局より」で、ここも義澤先生と相磯先生から事務局案で OK ということでした。

53 ページのボックスの下の方ですが、義澤先生、説明をしてください。

義澤専門委員

軸索腫脹に関してですが、結論としては対照群と差は認められなかったから問題はないですよという記載の仕方をしていきますけれども、恐らく実際は加齢性の変化でコントロールにもそれなりに出現したために、最終的には差は認められないようになったのではないかとと思いますが、差が認められなかったのは事実なので、これは単なる私のコメントです。これが事実だろうと思います。

高カルシウム血症のメカニズムですね。いろいろな組織に鉍質沈着、腎盂なり眼にカルシウムが沈着しています。これは血清カルシウムが上がっているから公室沈着が起こるのですけれども、何でカルシウムが上がったのかがわかりません。

白内障のメカニズムについては、後ほど考察していますので、ここでは省略いたします。

子宮の嚢胞状内膜過形成が増えていますが、内分泌系の異常、エストロゲンとか性ホルモンへの影響が疑われないかと危惧しました。可能ならば、考察していただきたいと思っています。

(3) は抄録の記載事項でおかしいところがありましたので、指摘をさせていただきます。以上でございます。

上路座長

今おっしゃられた(2)と(3)は、申請者の方へ要求事項として提出するということですね。あとは相磯先生から腎臓の所見のところ。

相磯専門委員

申請者の方で、腎臓の腎盂の鉍質沈着と腎盂上皮の過形成については毒性影響としないという考察をされていますが、腎盂の鉍質沈着については所見グレードの明瞭な増加も見られるので、雄 400 ppm 以上、雌 800 ppm 以上は毒性影響と考えるという形で、表 22

の雄の 400 ppm 以上、雌の 800 ppm 以上で腎盂の鉍質沈着を入れさせていただきました。
次に、腎盂の過形成についても、この発生率と所見グレードの両方の増加が見られると。
これについて、雄 400 ppm 以上のところを表 22 に追加しました。

上路座長

表 22 のところを加えてくださったということですね。義澤先生、それでいいですか。

義澤専門委員

はい。

上路座長

54 ページの眼の所見。これもいやらしいのですけれども、これはいかがでしょうか。これも加えていただいたわけですね。

相磯専門委員

加えたというか、これはコメントです。胸膜は鉍質沈着ですね。雌雄とも 400 ppm、800 ppm で、所見グレードの増強も見られるという。

上路座長

義澤先生、これもよろしいですね。

義澤専門委員

はい。

上路座長

54 ページの「事務局より」の「米国では」はいいですか。

高橋評価専門官

これは概要書に基づいた現在のたたき台と少し取り方が違っている部分を参考ということで書かせていただいております。ただ、詳細がわからないということを「事務局より」で書かせていただきました。

林副座長

質問ですけれども、眼の所見等について毒性とするのはいいのですけれども、これは統計学的な有意差はあったんですか。もしないのであれば、特にラットなので統計学的な有意差はないけれども、毒性としたということを書いておいた方がいいと思います。

義澤専門委員

マウスの 1 年の方で有意差が出ています。発がん性の方でも雄で有意差が付いています。

上路座長

マウスの発がん性の試験のところ、相磯先生が削除してくれたということと、先ほど事務局の方からお話がありましたが、相磯先生がベンチマークドーズで評価をしてくださったということですが、もしそれが必要であれば、その必要性をもう少し論じて、総合評価のところに加えていくという考え方にしたいということですが、いかがですか。

相磯専門委員

本文の内容をもんだ後、こういうものが適切なのかという話になると思います。従来こ

このところでの NOAEL が求められない場合の書きぶりは、従来パターンに戻した方がいいかと思います。今回のベンチマークドーズは、今回ここで NOAEL が求められていなかったのもので、その場合に不確実係数をどの程度乗せればいいのかという目安にするために試算してみたというもので、ベンチマークドーズを全面的に採用するというものではなく、参考データとして頭に入れた上で評価をいただきたいということです。

上路座長

わかりました。54 ページの一番最後のところから、白内障増加が認められたので、無毒性量であると考えられたと。雄は不確実計数を 10^{-1} で、これは除くということですね。

相磯専門委員

その妥当性も含めて、また後で検討をした上でです。

上路座長

義澤先生、白内障に関してはどの程度まで、その値をもって無毒性量の評価に持っていかなくてはいけないのかということになりますが、それは今回やれますか。申請者からの全体のデータをもう少しもらってきて、その後に健康影響評価をするときに、それを考えるということではいかがでしょうか。

義澤専門委員

その方がいいと思います。

上路座長

相磯先生、それでいいですか。

相磯専門委員

結構です。

上路座長

そうしますと、義澤先生と相磯先生から出されていた白内障に対するいろいろなコメントについては、今後の評価のところ最後に持っていくということで、申請者に要求事項として聞いておかななくてはいけないところはありませんか。

義澤専門委員

メカニズムの考察です。もっともな考察をされていますが、全くデータがありませんので、オーバー・スペキュレーションとしか言いようがありません。

上路座長

そこを確認した上で評価をします。相磯先生は何かコメントはありますか。

相磯専門委員

同感です。義澤先生と同じです。

上路座長

ありがとうございました。それでは、56 ページまで全部終わったということにしてよろしいですか。

堀本専門委員

今のコメントのメカニズムのところですけども、追加したデータが必要だというニュアンスを出すんですか。データがないということになると難しいのかなと。その辺を考慮しないと。

上路座長

こういうものは出てきそうですか。

義澤専門委員

がん原性試験で出ている変化ですので、追加データは多分難しいと思います。

上路座長

でも、簡単に試験をするわけにはいかないでしょう。

義澤専門委員

簡単に試験をするわけにはいかないと思います。メカニズムを考察せずに、無毒性量は求められなかったというところで切れればいいかなと。メカニズム試験をしようと思えば、*in vitro*の系でできますが、そこまで言うのは厳しすぎるでしょう。

上路座長

事務局、いいですか。

義澤専門委員

科学的には要求するべきだと、私は思っています。

高橋評価専門官

そうすると、文献等を添付した上でという形ではよろしいでしょうか。

義澤専門委員

そうですね。

上路座長

ありがとうございます。それでは、57ページの生殖発生のところをお願いします。

高橋評価専門官

57ページ「(1)2世代繁殖試験(ラット)」でございます。親の方は100 ppmから小葉中心性の肝細胞肥大が認められております。児動物の方は特に影響が認められませんでした。無毒性量は親動物、雄の方が20、雌の方が100、児動物は500 ppmという結論でございます。

16行目以下に資料概要を記載してございますが、うちと判断が異なる部分、肝臓の所見等の取り方が異なっておりましたので、参考までに記載させていただきました。修文をいただいたところを説明不足で申し訳ありませんでした。

米国につきましても、そういった意味では、一番上のところと少し異なる部分があったことから、参考で記載させていただいております。

58ページの「事務局より」はそういった形で、各試験とうちの評価書の関係を説明させていただきました。

共食いの関係を事務局から検体影響かどうかということにつきまして、堀本先生からコ

メントをいただいております。

単細胞壊死に関しては、義澤先生からコメントをいただきました。

58 ページの 6 行目「(2) 発生毒性試験(ラット)」でございます。骨化遅延と過剰肋骨の増加が認められたということで、堀本先生から修文をいただいております。無毒性量は母動物、胎児とも 25 mg/kg 体重/日でございます。

11 行目「(3) 発生毒性試験(ウサギ)」でございます。こちらも骨化遅延、骨格異常、所見名等について修文をいただきました。無毒性量としましては、母動物、胎児とも 25 mg/kg 体重/日でございます。堀本先生からの修正理由をボックスの中に記載させていただきました。

60 ページに米国の所見の取り方の差について、参考までに記載させていただいております。

8 行目「(4) 発達神経毒性試験(ラット)」でございます。混餌投与で実施されました。母動物は忌避作用によってということがありますが、体重増加抑制等が認められました。児動物の方は低体重、開眼の遅延等が認められております。

20 ppm の胎児でも低体重が認められておりますが、これは一時的ということで毒性ではないと判断を書き込みました。児動物の神経行動学的影響は認められませんでした。無毒性量が 20 ppm、発達神経毒性は認められなかったという形で記載をしております。

60 ページの下で事務局先から、先ほどの体重増加抑制の取り方は、明確に忌避作用によるという前置きがある場合に、どこまで毒性とするかということで質問をさせていただいております。

米国が発生毒性試験を ADI 根拠としておりまして、FQPA の関係の SF 等が付いた形で ADI が設定されております。以上でございます。

上路座長

2 世代の方で、まず堀本先生からコメントをいただいておりますので、御説明をいただきたいと思います。

堀本専門委員

これは出生児が死亡している部分を当然取るので増えているところで、これは多分神経毒性があるという前提でかなり意識した形で評価をしていると思います。そういう目で見ると、個別のデータも当たったのですが、はっきりとそれが親の神経毒性が影響したような、子どもを食べたりとか、そういうことまで言えるデータではないと判断しました。子どもの生存率についても影響は全然出ていないというところで、そこははっきりとした検体による影響だとは言い切れないのではないかと判断をしまして、評価書(案)のとおり、影響はなかったという表現でいいと判断をしました。

上路座長

義澤先生から単細胞壊死ですか。これは毒性所見ですということですが、いかがですか。

義澤専門委員

肝細胞肥大に関連した変化ですが、肝細胞が死んでいるというのは、一般的に毒性所見として取り上げます。

上路座長

堀本先生、福井先生、このラットの2世代繁殖はこれでよろしいですか。

堀本専門委員

はい。

上路座長

その次のラットの発生毒性のところですけども、ここも堀本先生から修正文があります。これは外したということによろしいですか。

堀本専門委員

頭蓋泉門拡張というところですが、この所見自体は骨格変異という形で分類はされますけれども、この場合は所見データを見ていますと骨化遅延がかなり起こっているの、恐らくそれとの関連が強いのではないかと考えまして、骨化遅延と骨格変異に増加という所見がメインの所見という形でまとめていいのではないかと思います。

それと「発育遅延により生じた」というのは、発育遅延で過剰肋骨の増加は必ずしも起こらないので、外した方がいいだろうと思いました。

上路座長

(3)のウサギの方も同じですか。

堀本専門委員

腰椎の方の過剰という形で所見に出ていますので、後で結論のところに来るでしょうけれども、催奇形性に関しては、ラット、ウサギの両方で同じ変異が増えているというところで、クリーンと言うのは引っかかるかなと、私自身の経験からは思います。

義澤専門委員

そういう場合は、催奇形性が疑われたと表現をするでしょうか。

堀本専門委員

この時点では(奇形が)見られていないので、あくまでも変異が増えましたというアラートのような形で所見を出しておくということになると思います。

上路座長

事務局の方から、「肝臓の病理学的変化で有意差が認められたのは125 mg/kg 体重/日」というのが出ていますが、この値は妥当と。米国での病理学的変化というのが違うんですね。事務局の方で出してくださったのは、肝臓の病理組織学的変化というのは、親の方ですか、子どもの方ですか。

高橋評価専門官

親の話です。アメリカは25 mg/kg 体重/日の肝臓の病理学的変化を取っておりますが、評価書のたたき台は125 mg/kg 体重/日から取っているの、これでよろしいですかとい

うことでコメントをさせていただいております。

義澤専門委員

肝臓の変化につきましては、肝細胞の泡沫様空胞化という所見や肥大と一緒に見られていますけれども、恐らくこれは脂肪変性だと思われるので、毒性試験として判断して、125 mg/kg 体重/日以上で毒性だということを判断したのだらうと思います。

上路座長

125 mg/kg 体重/日ということで OK ですね。60 ページの一番下の「事務局より」で、毒性所見として体重増加抑制を忌避効果が原因と記載されているけれどもということですが、これはそういうこともあり得るのですか。食べないということですね。

堀本専門委員

その裏づけですね。ここは「忌避作用による」を切ってしまうと、体重増加抑制と摂餌量の減少という形で所見として取っておけばいいのではないのでしょうか。

上路座長

100 ppm 以上投与群の体重抑制で、この原因は書かないで、これは明確ではないと。その次に、児動物 LOAEL を cRfD 設定の根拠としていますと。

高橋評価専門官

米国は児動物の 20 ppm での体重の変化を影響ととらえて、評価書の方は 14 行目から一時的であったということで否定をしているのですけれども、米国はここを影響ととらえています。そうすると、この試験で NOAEL が取れないという形で、かなり厳しい評価で、それを ADI の根拠にしているという御説明でございます。

上路座長

米国では NOAEL が取れなかったから、UF をかけたということですね。ここは堀本先生、いかがでしょうか。

堀本専門委員

データを細かく見れていないのですが、神経毒性試験の場合もここまで厳しく取らなくてもいいのではないかと考えています。

上路座長

対照群との差が小さいから、そこで毒性と認めるだけの有意差が取れないということですね。

高橋評価専門官

一時的には有意差が見られているんですけども、全般的には付いていない時期もかなりあるということです。

上路座長

どの程度なのでしょう。

堀部課長補佐

資料概要の 174 ページの上の表でございます。例えば一腹単位で、途中では有意差が取

れていて、最後の方になると有意差が消えるので、今は一過性のものととらえているわけですが、これをどう見るかということだと思います。20 ppmのところですね。雄で14日、18日には*マークが付いておりますし、雌ですと22日まで行ってしまっています。申請者の方は(3)でその部分の考察として、差が小さく一時的に見られたものということがコメントをされております。

上路座長

福井先生はどう御判断されますか。

福井専門委員

私もこの申請者の書かれたとおりでいいのではないかと思います。堀本先生と同じ意見です。

上路座長

そのところは無毒性量として20 ppmと考えるということであれば、NOAELは取れるということになりますね。義澤先生、よろしいですか。

義澤専門委員

生後22日のデータを見てもでしょうか。

堀本専門委員

生後5日の時点で、100 ppmに比べれば20 ppmが小さくなっていますね。この辺のところは成長をしても引っ張るんですね。ですから、この5日の時点で100 ppmと20 ppmを見ると相関性はないので、あまり神経質になる必要もないかと思います。

上路座長

義澤先生、御了承いただけますか。

義澤専門委員

はい。

上路座長

それでは、発生毒性の全体を通して何もなければ、遺伝毒性の方へ移ってください。お願いします。

高橋評価専門官

61ページの3行目から「13. 遺伝毒性試験」でございます。表24は原体の遺伝毒性試験でございます。若栗先生から表中の修文をいただきました。結果としましては、すべて陰性という結果でございます。

62ページに代謝物WとXのナトリウム塩という形で幾つかの遺伝毒性試験が実施されております。結果はすべて陰性でございました。

5行目に若栗先生から「遺伝毒性はないものと考えられた」は削除をいただいております。事務局で整理し切れなかったのですが、親化合物の61ページの9~10行目に文言的にはよく似た、「フルフェナセットに遺伝毒性はないものと考えられた」という文言を残しているのですが、そちらはこのままでよろしいでしょうか。

資料概要では 2010 年のほかに 1995 年というものもございまして、若栗先生から GLP ですのでということでコメントをいただいたのを受けて、表 24 の一番上に Ames 試験の 1995 年のものを追加しております。

62 ページの 12 行目で、義澤先生から代謝物 O に関する遺伝毒性の必要性について、コメントをいただきました。

遺伝毒性試験は以上でございます。

上路座長

若栗先生からお願いします。

若栗専門委員

今、事務局の方から御説明をいただいたとおりですけれども、順番に行きますと、まず原体につきましては、行われた試験ですべて陰性で、遺伝毒性はないものと考えられたでよろしいかと思えます。

表 24 中に復帰突然変異試験で 1995 年のものを追加いたしましたが、これは GLP でやられていますので、2 回やって 2 回とも陰性だったということで、入れておいてよろしいかと思えます。

62 ページに行きまして、代謝物の試験です。遺伝毒性がないということを削ったのは 2 つ理由がありまして、今までの例から行きますと、代謝物につきましては遺伝毒性がないという記載はたしかしていなかったと思えます。試験のセットを見ましても、*in vivo* の小核試験はありませんので、ないということは確言できないと考えております。

内容としましては、陰性で問題ないと考えておりますが、ここには記載しなかったのですけれども、抄録中に誤記が幾つか散見されております。例えば毒-148 ページの表中です。Ames 試験の TA1537 の -S9 の 1,000 μ g/plate の 8 の肩付きの P が抜けていて、同じく TA1537 の +S9 の無処理の群に沈殿を示す P が入ってしまっています。これは打ち込むときに 1 つずつ間違えたのだと思えます。

149 ページの TA102 の +S9 の 1,000 μ g/plate の肩が恐らく P ですけれども、V になっております。今のところは試験の報告書の方を確認しまして、間違いであることがわかっておりますので、そこは確実に修正していただくようお願いしたいと思えます。

209 ページの表題が「の」が 2 つ重なってしまっておりますので、そこも直していただくとありがたいです。全体的に見ていただいて、誤記がほかにないかどうかも確認していただけるとよろしいかと思えます。以上です。

上路座長

ありがとうございました。林先生からはいかがですか。

林副座長

今の説明で結構かと思えます。確かに代謝物等はフルセットのデータがありませんので、断定することは無理だと思えます。

上路座長

義澤先生から代謝物 O の遺伝毒性。これは欲しいですね。私も思います。

義澤専門委員

単なる疑問で、なぜやっていないのだろうと思ったので、書かせていただきました。

若栗専門委員

1つ確認させていただきたいのですけれども、遺伝毒性試験の場合、代謝物をやってあるケースとやっていないケースがままあります。評価対象の物質になっている場合は大体やられているような気がするのですけれども、評価対象になっていない物質をどこまでお願いするかというのが悩ましいところだと思います。

上路座長

それは暴露評価対象物質をどうやって決めるのかというところに重なってくるのですけれども、先ほど義澤先生からあった代謝物 O に関しては毒性が非常に高いし、多くできてくるものですから、これを暴露評価対象物質に入れなければ、EPA に説明した理由書ではとても納得いかないねというのが私の考えであって、遺伝毒性で何らかの影響があれば、それは当然入れる試験データになるのではないかと思いががあります。あくまでも申請者側の考え方、取組みの姿勢だと思っています。

それでは、そこまで終わりました。その他の試験はどうしますか。説明されますか。直されたところだけ。

高橋評価専門官

メーカーの方に確認をして修正した点等がございます。甲状腺ホルモンについては肝臓の酵素誘導から甲状腺ホルモンの低下等のラインでの変化ということで、直接の影響ではないというのがこのメカニズム試験全体の結果でございます。

66 ページのイヌの試験が先ほどからの御議論の中に関係するものでございます。一部修文をしております。代謝物はイヌの慢性毒性試験の終了直前の尿の代謝物を、いろいろと毒性を見た上で急きょ測ったというものでございました。やはり O が出ておりました、O はプラトーに達していたということ。尿中への排泄が飽和しているという考察をしております。

26 行目からは若干考察的なもので、グルタチオンの枯渇によりグルタチオン抱合の飽和が推察され、抗酸化能力の低下が脳等への毒性発現につながると推定されたという考察でございます。

毒性も含めて 67 ページのところに平塚先生からコメントをいただいております。O の抱合体が Q とイコールかどうかは、また確認させていただきたいと思えます。代謝物 N、K 等がこれらのメトヘモグロビン血症等の影響が先生の方は予想されるということで、これらの代謝物についても脳、腎等への毒性発現についての考察を求められております。

の試験はイヌを用いて、O を皮下のミニポンプで 55 日間連続的に供給しながらの試験でございます。脳波の検査で幾つか影響が認められております。心電図につきましても波形の影響が認められておりますし、心室期外収縮、心室異常が認められております。貧

血等が認められました。代謝物としましては、尿中、脳に代謝物 O が認められたということでございます。

これらの結果から、概要の方から引用したものでございますが、O の代謝が飽和したことによりということで、それぞれの酸化ストレスが増大したことによって、過酸化脂質が増加して膜機能が崩壊したということで考察がされておりますが、こちらにつきましては義澤先生からコメントをいただいております。

平塚先生からは、代謝物 O と O の抱合体が検出されていると推定されますが、尿及び脳における両者の濃度を示してほしいということ。酸化ストレスの増大。こちらは義澤先生のコメントと共通な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

結局、代謝物 O というものに対して、もう少しきちんと毒性あるいは代謝メカニズムの中でどういう位置づけにあるのかというものをきちんとコメントしてくださいということで、何となく抱合体になってしまう、あるいは抱合体から分解される O が出てくるというような、その O の扱いがすごく中途半端というか、逃げているような感じがしますので、平塚先生や義澤先生からのコメントなども、これを基にしながら、その考え方を出示してください。

先ほどの遺伝毒性もそうですけれども、O 自体の毒性データがないですということも追加していただきたいと思います。

山崎専門委員

イヌの 2 つのところは抄録からそのまま忠実に書いていただいているのですが、どうも抄録そのものがおかしいのではないかとこれをこれから申し上げたいと思います。

代-109 ページの代謝マップを御覧いただきながら皆さんに聞いていただきたいのですが、中央に網かけがある親化合物があります。これがエーテル結合が切れてグルタチオンとくっつくのは左側でありまして、今、問題になる O はグルタチオンとは関係ないんです。でも、そこで関係があるという議論をずっとしています。違う話をしているんです。

O を見ていただくと、右矢印でチアドンを見ていただくと、植物はグルコースとくっ付きます。動物はグルクロン酸とくっ付まして、グルタチオンは関係ないです。ですから、抄録に書いてある 2 つの毒性評価が、この物質の評価とグルタチオンで防御といっているのですが、防御が関係するのは親化合物から下に行く経路で、一番初めにグルタチオンとくっ付いて、その下にシステイン、メルカプツールと行くので、親の解毒には関係するのですが、O とは関係ない話になるので、これは確認していただきたいです。

上路座長

このマップから信頼性がないということですか。

山崎専門委員

化合物はこうだと思いますが、代謝物 O の代謝ということ、排泄はわかるとしても、

代謝は十分グルクロン酸もしくはグルコース抱合が進んでいるということですので、平塚先生の質問はグルタチオンではないだろうということも読み取れるのですが、聞いてみるところがあって、たどっていきますと、毒性に書かれたイヌのグルタチオンと代謝物 O は関係ないでしょうということが 1 つのポイントになるかと思います。

変異原性をもし見るのであれば、これはグルクロン酸抱合が起こるような系で変異原性をやられると、正しく見たのかわからなくなってくる可能性がありますので、普通の変異原性試験ではないかもしれないので、難しいかもしれないです。

上路座長

マップと抄録に書かれた結論の持っていき方も確認しないと、全然違ってしまいますね。

山崎専門委員

左側のルートで酸化的ストレスを議論するならわかるのですが、右側の O と酸化的ストレスの議論は合わないだろうということです。

上路座長

右側のチアドン関係のところアイソトープ試験でもすごく抜けているんです。残留試験なども左側ばかり注目していて、右側をやっていないです。

山崎専門委員

先ほどヤギで出てきたのも、経口投与をした場合に元に戻るの腸内細菌ではないかと思います。ラットは起こらなくて、ヤギで起こっているの、腸内細菌を切った後はグルクロン酸もしくはグルコース縫合が起こっているという理解だと思います。

上路座長

ありがとうございます。全然考察がなっていないということですね。ほかによろしいでしょうか。

赤池専門委員

すごくマイナーな点で恐縮ですけれども、今、気が付いたのですが、67 ページの 13 行目「脳波検査では」で、TP、RD、AD、AT-B、RB と略語で書かれていますけれども、恐らくこれは略語としてはあまり一般的ではないと思います。毒性の 195 ページにその内容が出ていますが、TP というのは総電流、AD はデルタ波、AT はシータ波のそれぞれの絶対値と書いてありまして、総電流、デルタ波、シータ波、アルファ波及びベータ波の絶対値と書いておかないと、この評価書を読んだ方はわからないかなと思います。

堀部課長補佐

後ろの表だと TP は総タンパクになっておりますので、正しい表記に変えていただきます。ありがとうございます。

上路座長

食品健康影響評価のところは全然入れませんけれども、修文とか気になったところを説明していただけますか。

高橋評価専門官

修文をいただいている箇所が発生毒性試験の関係でございます。もともと発生毒性試験で骨化遅延を重複して書いてしまって、更に混乱を来して申し訳なかったのですけれども、骨化遅延及び骨格変異が認められたが、奇形の発生はなく催奇形性は認められなかったと記載していたところに関連しましては、堀本先生から修文案をいただいております。同じく義澤先生からも、この部分についての修文案をいただきました。

現在のところ、以上でございます。

上路座長

義澤先生は、奇形の発生はなく催奇形性は認められなかったという文章を残していただいたのですけれども、堀本先生はここを削っていただいたんですね。

義澤専門委員

堀本先生の御意見がベターだと思います。

上路座長

では、そうさせてください。もう一つ、暴露評価対象物質について、随分いろいろなことがありました。これについては今までの論議で出ていましたので、代謝物の関係とか、あるいはWの毒性のデータとか、あるものはもう少しきちんと出してくださいという形にしていただければと思います。

相磯先生のADIの設定は、後からの検討でよろしいですね。71ページのボックスのところもよろしいですね。

高橋評価専門官

今、ラットとウサギの発生毒性試験について、堀本先生の方の修文案ということで確認をいただいたところですが、発生毒性試験で見られた変異の事実を記載していただいて、先ほどもなかなか判断の難しいようなコメントをいただいておりますが、催奇形性について、どのような結論的なものというのはいかがでしょうか。

堀本専門委員

これだけのデータでは結論は難しいです。ないとも言えないし、あるとも言えないと思います。

上路座長

認めるとは言えないとか、中途半端な言い方ですね。次まで考えましょう。

堀本専門委員

通常はいつもデータを入れていましたか。催奇形性があるとかないとか、はっきりと結論づけるという。

高橋評価専門官

書かない場合には、母体毒性に起因してこの用量が見られたとか、そういう書き方を提案される先生もいまして、母体毒性が明確に体重増加抑制が出ているところだと、そういう関連で書いています。

堀本専門委員

発育に関してはそれでいいと思いますけれども、催奇形性の場合は非常に難しいと思います。これだけのデータでは言えないのではないかと思います。

高橋評価専門官

これまでですと、先生が今おっしゃられたように、どちらかは出ていないので、ラットは出たけれども、ウサギでは出ていないのでという形で書いてきたりしました。

堀本専門委員

この場合は非常に中軸系の異常で、予備試験のデータもみましたが、用量設定は高いところでは1例ずつです。それだけでは結論できないですけれども、そう考えると非常に心配だなという部分があるのですが、これだけのデータでは本当に何も言えなくて、あくまでも事実を述べるしかないのではないかと思います。

高橋評価専門官

そうしますと、他の部会であったのは、先ほどの無毒性量とイコールになるのですけれども、この用量までは奇形が認められなかったという書き方を提案されている先生もいるのですけれども。

堀本専門委員

書くのであれば、事実を書くしかないと思います。用量もこの用量で骨格変異は増えているというように、そういうところを明確にしておく必要があると思います。

上路座長

そうなりますと、例えば今日の剤で神経毒性にしても、用量の高いところでのみ見られたということもありますね。それは最後の総合評価とか、そういうところに持っていくんですか。神経毒性があったという書き方をぼんとしていいものかどうか。

赤池専門委員

それぞれの場所では普通にぼんと書いていいと思いますけれども、それを最終的に評価する場合には、やはりどこまではなくて、それ以上のところではあったという書き方をする方が妥当だとは思いますが。

堀本専門委員

それでいいと思います。

上路座長

一とおり全部終わったという形になりますけれども、親委員の先生方、何かお気づきの点はありますでしょうか。

廣瀬委員

特にないですが、いろいろなところはかなり重篤な病変が出てきていますので、それに対して何らかのメカニズムの試験ですね。甲状腺についてはあまり大きな変化ではないと思いますけれども、微に入り細に入り、非常に詳細なメカニズムの研究をやってありますが、そのほかのところについては、メカニズムの追及がほとんどされていないところが一番問題かと思っています。

ですから、酸化的ストレスが一部の原因ではないかというようなディスカッションをしていますけれども、どうしてその酸化的ストレスが考えられるかというデータをちゃんと出して、少なくともそれくらいのことはやってほしいと思います。

上路座長

そのとおりだと思います。当然そのときに、代謝物の何が問題なのかということもひっかかってきますね。ほかのお気づきの点はございませんでしょうか。ADIを決定しないということで、問題点だけを検討していただきましたけれども、今後の扱いはいかがですか。

高橋評価専門官

この評価書は前回の分も入っておりまして、全体が見にくい形ですので、今回の評価書の修文をした際に全部削って、まっさらなものを見ていただきたいと思います。併せてコメントの方を整理させていただきたいと思います。

上路座長

申請者に対する要求事項を事務局でまとめていただいて、私たちのところに見せていただいて、それをやり取りするということになりますね。1回で終わらなくてすみませんでした。また何度か御検討を願いたいと思います。よろしくお願いします。

堀部課長補佐

最後に今後の日程だけお知らせさせてください。第一部会につきましては、次回は3月9日水曜日の開催を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。なお、幹事会につきましては、2月1日火曜日の開催でございます。

いつもですと幹事会での決定事項に関して、ここで御報告をするのですがけれども、この部会に関しましては前回12月22日から本日までの間に幹事会は開催されておられませんので、特段の御報告事項はございません。

上路座長

それでは、これで今日の部会を終わりにしたいと思います。本当にありがとうございました。