

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第二部会 第33回会合議事録

1. 日時 平成26年2月28日（金） 14：00～17：10

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（スルホキサフロル、アシュラム）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)

吉田（緑）座長、松本副座長、泉専門委員、腰岡専門委員、根岸専門委員、
藤本専門委員、細川専門委員、本間専門委員

(専門参考人)

吉田（充）専門参考人

(食品安全委員会委員)

佐藤委員、三森委員、山添委員

(事務局)

姫田事務局長、磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、堀部課長補佐、
横山課長補佐、丸野専門官、鈴木技術参与、進藤技術参与、南係長、木村専門職、
齊藤係長、大田係員

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 スルホキサフロル農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 アシュラム農薬評価書（案）（非公表）
- 資料4 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 横山課長補佐

定刻となりましたので、ただ今から第33回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方8名に出席いただいております。

また、既にお知らせさせていただいているのですけれども、本日は専門参考人として吉田充先生にも御出席いただいております。御紹介させていただきます。吉田先生、一言お願いできますか。

○ 吉田専門参考人

日本獣医生命大の食品科学科の吉田と申します。最初は農薬の部門でちょっと働いていたこともあるのですけれども、しばらく 15 年ぐらい働いていまして、またこちらにお声かけていただいたので出席させていただいております。よろしく願いいたします。

○ 横山課長補佐

植物代謝から環境の分野を御専門で御覧いただくことを予定しております。

また、食品安全委員会から 3 名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を吉田座長にお願いしたいと思います。

○ 吉田座長

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は、農薬スルホキサフロルとアシュラムの食品健康影響評価についてです。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますのでよろしく願いいたします。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料 1 として農薬専門調査会での審議状況一覧、資料 2 としてスルホキサフロル評価書（案）、資料 3 としてアシュラムの農薬評価書（案）、資料 4 としまして論点整理ペーパーを御用意しております。

不足等ございましたら事務局までお申し出をお願いいたします。

○ 吉田座長

先生方、不足はございませんか。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する農薬専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

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

○ 吉田座長

先生方、御提出いただきました確認書につきまして相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、今日の審議の前に、先月評価を行ったマラチオンにつきまして先般の幹事会に上げさせていただきました。先生方、短期集中的な審議、ありがとうございました。

それでは、本日は、マラチオンが間に入ってしまったので 2 回目ですけれども、農薬スルホキサフロルの食品健康影響評価について続きを始めたいと思います。

経緯を含め、事務局より御説明をお願いいたします。

○ 丸野専門官

それでは、スルホキサフロル、4 ページをお願いいたします。審議の経緯がございますけれども、本剤は昨年 12 月 10 日の第 31 回評価第二部会で一度審議されたものでございます。前回の審議において先生方から確認事項をいただいておりますので、その点を中心に御説明させていただければと思います。

それでは、10 ページをお願いいたします。動物体内運命試験のラット①のところですが、確認事項ということで細川先生からいただいていたところですが、静脈内投与の AUC のほうが本試験で単回経口投与の AUC よりも小さい結果となっていることについて理由を説明するとともに、必要に応じて再計算することということでございます。

その下から申請者の回答がありますけれども、低用量単回投与及び低用量静脈内投与の設定投与用量が 5 mg/kg 体重であったけれども、実測投与量が経口及び静脈内投与群でそれぞれ 5.1~5.2 及び 3.8~4.0 となっております。静脈内投与では投与設定用量を下回っていたということでございます。それで、AUC の補正値を再度計算したところ、ボックスの真ん中あたりにありますけれども、表の一番下から 2 つ目に AUC の実測値、一番下に AUC の補正値が示されております。補正値においては静脈内投与のほうで単回経口投与群よりも大きかったということでございます。

それに対して細川先生からいただいたコメントを御紹介いたします。実際の投与量と違うという意味がわかりません。もし投与量が違うのであれば正確に記載すべきです。また、静脈投与急速に分布したため低くなったという点も、経口投与でも同じなので理由になりませんとコメントいただいております。

この点につきまして、実投与量あるいは AUC の補正値を 9 ページの表 1 に記載するなどの方法で対応できるかどうか先生に御意見いただければと思います。

○ 細川専門委員

この補正値ということがまず間違いなんですよね。AUC は投与量で決まりますから、わざわざ 5 mg に補正する必要はないんですよ。3.8 だったら 3.8 mg で出せば出るはずなので、5 mg 投与相当に補正したということ自体が何か変な感じがします。この言葉自体がまるで計算わかってないとか間違いですから。こんなのばかりでだんだん嫌になってきますね。しょうがないので、この表で実測投与量を書いて補正したら AUC はこうなると、補正したというのは変な話ですけれども、こうなると書くしかないのかなという気がします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと、先生、表 1 の例えば静脈内投与のところに AUC の実測値を書くか、投与量 5 ではなく 3.8 と記載するというところで、20%違いますからね。

○ 細川専門委員

そうですね。そうすればバイオアベイラビリティは投与量で補正できますので、バイオアベイラビリティの計算もできます。AUC は投与量で計算できますので、そうすると普通の値になりますから。わざわざ 5 mg に補正する必要はありませんので、3.8~4 と書いておけばいいと思います。

○ 吉田座長

では、ここの数字の書き方は細川先生に教えていただいて、表 1 の投与量のところを修正していただくと。ありがとうございます。

○ 丸野専門官

それでは、続き行かせていただきます。

34 ページをお願いいたします。こちら先般の部会でも御議論いただいたところなのですけれども、この剤につきましては一般毒性試験等でトキシコキネティクスの試験成績が出されております。前回の部会では体内運命試験の項に記載したのですが、その際先生方から各試験の項に入れたほうがいいのかという御意見をいただきまして、このとおり、小澤先生と細川先生から文章を作成いただきまして記載しております。

10 (1) から、35 ページの一番上になりますけれども、こちら小澤先生に作成いただいた文章でございます。

同様に (2) 等にも記載されているのですが、(1)、(2) で記載いただいた文章で、例えば「眼窩洞穿刺により採血」と採血の方法等が記載されているのですが、(4) で「トキシコキネティクス試験の結果より」という形で文章が始まっておりまして、どちらかでまとめたほうがよろしいかどうか御検討いただければと思います。

39 ページから (6) 及び (7) につきましても先生から修文をいただいております。

41 ページの (8)、11. (1) もトキシコキネティクスの修文をいただいております。

(2) でございますけれども、16 行目から吉田専門委員の案文に基づき事務局修文ということで記載させていただいておりますが、これは先般の部会の議論でこの精細管萎縮等はライディッヒ細胞腫瘍の二次的影響ではないかということで先生から文章いただいたものです。JMPR の評価書等を確認しましたところ、精細管萎縮が抄録では 500 ppm で有意差がついていたのですけれども、JMPR の評価書では 100 ppm で有意差がついていたということで、事務局の確認ミスで大変申しわけございませんが、適宜修正させていただければと思います。

43 ページ以降も (3) でトキシコキネティクスの記載がございます。

御紹介だけになりますけれども、45 ページの 12 の (1) も細川先生から文章をいただ

いております。

46 ページの (2) も細川先生からトキシコキネティクスについて修文いただいております。

47 ページの (3) につきましてもトキシコキネティクスが記載されております。

続きまして、51 ページをお願いいたします。こちらその他の試験で審議済みのところですが、肝肥大/肝腫瘍の発生機序検討試験でございます。54 ページで本試験について細川先生と山添先生からいただいた確認事項ということで、CYP3A3 はラットでは欠番になっている分子種であるため確認することということなのです。

それにつきまして回答でございますけれども、CYP3A3 は、最新情報を調査した結果、正式名として CYP3A1(3A23)が正しい名称であるということで、このとおりに修文させていただきます。

55 ページですが、(2) の代謝物 D の肝臓に対する影響検討試験、ここからが本日新たに審議いただくところでございます。

(2) につきましても先生方から特段の修正の指示をいただいておりますけれども、本試験につきましては代謝物 D の肝臓に対する作用機序についてスルホキサフロルと比較することを目的として実施されたということなのです。

56 ページ 1 行目からこの試験の結果がありますけれども、すみません、この CYP3A3 については事務局の確認ミスだったのでございますけれども、この CYP3A3 は 54 ページの確認事項にもあるとおり、CYP3A1 (3A23) が正しいということで、これは修文させていただければと思います。肝臓中の CYP2B1 及び CYP2B2 並びに CYP3A1 (3A23) の遺伝子発現増加、PROD 活性の増加、肝小葉中心性、中間帯及び周辺帯の 3 領域における細胞増殖亢進が認められ、これらはスルホキサフロルと同様の反応であったということでございます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

まず、トキシコキネティクスのデータをそれぞれの試験に加えていただいたということで、小澤先生と細川先生、ありがとうございました。

それで、若干記載ぶりの統一を図ったほうがいいと思っております、確かにこれはガイドラインで要求された試験ではございませんので、丁寧なほうがいいのかもしれないのですけれども、例えば 35、36 ページの 1 行目、眼窩洞穿刺までは書かなくてもよいのではないかと。先生方の 40 ページの修文にもあるように、例えば何とかを用いてキネティクス解析とか試験を行ってというような意見で、採血部位までは記載しなくてもよろしいでしょうか。

お願いします。

○ 山添委員

これ要ります。というのは、眼窩洞穿刺ということは 1 匹の動物から連続的に採血し

たということを言っているわけです。通常の、30分、1時間等の間隔を置いている試験というのは、そこで5匹とかずつと殺して採血してその平均値の数値を出すというのが実験法です。今回の場合には同じ動物からの連続採血だったらそれを明確に書かないといけない。

○ 吉田座長

そういたしましたら、例えば経時的な採血を行いみたいなこと、キネティクスだからそうですね。なるほど。小澤先生はそのポイントをちゃんと突いておられる。

○ 山添委員

それをわかっていて入れてくれているんだと思うんです。

○ 吉田座長

わかりました。そういたしましたら、ではここは残すということで私は特に異論はないのですけれども。事務局におかれては、ほかの部分はどうだったかもちょっと確認していただきまして、ほかの部分もそうであれば同様に書いていただいた方が科学的に正確かと。

山添先生、ありがとうございます。必要なワンフレーズでした。ここは残すと。

○ 細川専門委員

採血法はそれでいいのですけれども、その後はもうちょっと短くできるかなと。小澤先生、最初はちゃんと書いておられますが、あとは短くされているので、これに合わせるほうがいいと思います。

○ 吉田座長

そういたしましたら、恐らく今日はこの剤の審議は終わってしまうと思うので、先生、小澤先生の加筆に手を加えていただいてもよろしいでしょうか。よろしく願いいたします。ありがとうございます。細川先生に全部を通して見ていただけるということで。

あとはその他試験のところまでいきますかね。その前に、事務局が御指摘されたところ、前回の確認事項への回答に従って直すところのCYPについては特によろしいですね、3A1で全部統一するところ。

○ 細川専門委員

山添先生、これは3A1/3A23のほうがいいのか。括弧というのがちょっと気になるんですけれども。

○ 山添委員

同じものなのですからけれども。実は最初にフランクゴンザレスと我々が報告したシーケンスが若干間違っていて、後で遺伝子をとって解析して、修正をしたんですけれども、ほぼ同時に新しいのを見つけたと報告するポルトガルの人たちがいて、それが23になっているんです。でも、2つあるわけではなくて実際は1つしかないのです。

○ 吉田座長

では、この記載で。ありがとうございます。

あとは前回からの持ち越しは、35ページにお戻りください。ラットの90日試験です。

18 行目から 22 行目、部会后事務局修文案ということで部会での審議を受けて入れていただいた部分ですが、私はこの文案でよろしいと思うのですが、先生方から特にコメントはいただいてないようですので、ここはこれでオーケーということで。

次のところは、先ほど事務局から御説明がありましたラットの 2 年間の試験の表 44 ですかね。この試験は F344 ラットという非常に精巣にライディッヒ細胞腫瘍が好発する系統を使って実施されましたら、ほぼ 100%近く出てしまっていて、若干投与によってそれが増えているということがあったのですが、腫瘍に押されて精細管萎縮も同時に出ているようなので、それはこのものに精巣毒性があるわけではなくて、ライディッヒ細胞腫瘍による二次的なものだということだということを加えていただいたのですが。それを見ますと、どうも 100 ppm 投与群にもそれがあそうなんですね、この精細管萎縮を起こしている個体が。

52 週ではライディッヒ細胞腫瘍はもちろんまだ出てきませんし、精細管萎縮も出てこないのですけれども、104 週になると、表 44-1 のとおり出てくるのです。先ほど見ましたら、100 ppm 投与群で両側性のライディッヒ腫瘍が 50 例中 40 例ですから 80%に出ている、片側性も入れるとやはり 90%に出ているのですが、片や精細管萎縮のほうはもっと頻度が少なく約 50%でしたので、恐らくこれも同じく二次的なものだろうというように思います。500 ppm のみではないので、私の御提案といたしましては、42 ページの 16 行目～18 行目を 500 ppm ではなくて 100 ppm 以上投与群の雄でと変更したらどうかと思うのですけれども。

インシデンスとしては見やすいのがいいのですが、抄録がいいのか JMPR とどっちが見やすかったかな。JMPR のほうが見やすかったかもしれないのですけれども。

○ 横山課長補佐

JMPR は海外資料のピンクのファイルのタブ 1 の 685 ページですね。

○ 吉田座長

685 ページ、資料 1 の 685 ページの Table 20 を先生方御覧ください。恐らく抄録にも同じ値が記載されていると思うのですが、事務局が指摘されたのは、この中の真ん中にある testes で、seminiferous tubule, atrophy, bilateral というところですが、100 ppm 投与群において 50 例中 25 例で有意差がついているけれども、我々の評価書では 100 ppm ではつけてないというところですよ。

ただ、このずっと下を見ていただきますと、interstitial cell adenoma、ライディッヒ細胞腫瘍がやはり 100 ppm 投与群でも両側性が 50 例中 40 例、片側性が 5 例見られており、明らかに腫瘍ができていて個体数のほうが多いので、恐らくこの 500 ppm と同様、ライディッヒ細胞腫瘍に押されてということが起きているということだとすると、500 ppm 投与群だけをここの評価書で書くのはちょっと不足ですので、100 ppm 投与群を加えたらどうかというようなのが私の御提案です。

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

そうですね、インシデンスだけだと確かにもとが非常に高いので、それほど変わらない感じもあるのですけれども、一番上のドーズで非常に出ているのであれば、やはり当然大きさということは、ここにはどの程度かという記載ないわけですが、先生がおっしゃるとおりで、萎縮自体は連続的に変化していることから見ても、有意差がついたところまでとるというのでよろしいかと思えます。

○ 吉田座長

とるといよりも、この萎縮が間細胞腺腫から二次的に起きたということを書いておかないと、この数字だけだとこの剤は精巣の精細管への直接的なダメージがあるというように見られてしまうのを避けたほうがいいのではないかと。

○ 藤本専門委員

すみません、失礼しました。それはもちろん重要なことで、書かないといけない。今おっしゃったのは 100 ppm 投与群の所見を表に入れた上でという意味ですか、それは。

○ 吉田座長

そこはちょっとこれから御審議をいただかなければいけないかなと思ったのですが。実を言うと、この剤、この精細管云々というのが出てくるのがライディッチ腫瘍のところだけでして。90 日ではもっと高い用量で影響が出ているのですけれども、全く精巣毒性出てこないのですね。52 週でも精細管萎縮は出てこない。これだけ高い用量でやっていて出てこないということは、恐らく私は精巣に対する影響は、精上皮への直接的なものではなく、むしろ 100 ppm 投与群の所見は何らかのセカンダリーなものではないかな。つまり、精巣重量の増加というのを見ましてもそう大きな値ではありませんし、精巣上体の重量も減ってはいるのですけれども、その JMPR の Table 20 の eipdidymides を見ても、確かに最高用量では decreased spermatic elements bilateral、つまりより精細管萎縮が激しいときに出るようないわゆるデブリスの所見があるのですが、100 ppm 投与群まではないのですね。だから、余りこの 100 ppm 投与群を本当に影響ととらなければいけないのだろうかというのがちょっと私の中の。この F344 ラットのほとんど 100%影響が出るような状況において、この 500 ppm 投与群の変化も非常に微妙だなど思っているのに、100 ppm 投与群の変化はどうなんだろうなというのが私の感触でもあるのですけれども。

私はですから、むしろこの 100 ppm 投与群の所見につきましては検体投与の影響ではないのではないか、500 ppm 投与群についてはメカニズム試験もしていますし、細胞のデブリス等も増えているので、何らかの影響が考えられますが。精巣上体管の細胞のデブリスの増加というのはむしろステージアナライシスよりも鋭敏な指標として出るようなこともございますけれども、それは 500 ppm 投与群にはあるのですけれども、100 ppm 投与群にはない。本剤が直接精巣を障害しているという所見もほかから何もないですし、メカニズム試験から言ってもその用量では恐らく出てこないようなものなので。

この精巣間細胞腫が増える傾向があるということは、マイクロダイアリス法による視

床下部のドーパミンに対する影響試験の結果から、私はそれを否定するものではないのですけれども、100 ppm 投与群はどうなんだろうなというのが私の感覚なのですけれども。

○ 三森委員

100 ppm 投与群で生じている変化としては、精巣重量の増加と精巣上体の萎縮の 2 つがあります。精巣重量が増えること自身の意味合いですが、明らかに精巣間細胞腫が発生しているために生じた現象とみなさなければいけないと思います。

あと、精巣の精細管萎縮に JMPR では有意差がついていますね、25 例で。抄録ではついていないのですね、同じ 25 例で。25 例で精巣の精細管萎縮があるということはライディッヒ細胞腫瘍との関連を考えざるを得ないと思うのですが、弱く出ていると思うのです。500 ppm よりも 100 のほうの影響は弱く出ているのではないかというような感じではないかと思うのです。そうしないと 100 で生じている精巣重量の増加と精巣上体の重量減少が用量依存的に 100、500 で動いているところの説明が難しくなると思うのです。

○ 吉田座長

精巣上体の減少については、少なくとも 52 週では何ら出てなくて 2 年だけで出ている変化であって、F344 で 2 年もたったような精巣で評価するのはなかなか難しいのですが。確かに今先生がおっしゃったように一つずつ整理していきますと、精巣の重量増加はライディッヒ細胞腫瘍に関連しているかもしれません。でも、腫瘍のインシデンスは増えてないのですよね。重量だけでこれを腫瘍が増加したためというように言えるかどうかというポイントが一つ出てきてしまうのです。もともと今回対照群で 100%出てないというようなことがあって。普通だと結構な割合で出てくることもあるものですから。

○ 三森委員

精巣の間細胞腺腫に起因しないとなった場合は、100 ppm 以上の精巣重量の増加と精巣上体の重量減少は、投与に関連した変化ということで毒性とみなさざるを得ないわけでしょう。

○ 吉田座長

でも、それに関連する病理の組織学的変化というのはないわけですよ。

○ 三森委員

いや、精細管の萎縮が 25 例で有意差がついているわけですので。

○ 吉田座長

でも、もしそれがあつたらデブリスが増えてもよろしいのではないですか。

○ 三森委員

ですから、程度として弱かったのではないかということだと思います。これはスペキュレーションですので、そこから先へはいけません。100 から影響ととるかからないかという最後の食品健康影響評価に影響してくるのですが、100 で見られた 25 例の精細管萎縮を、薬剤の影響ととるのでしょうか。

○ 吉田座長

少なくともこの剤には精上皮への直接ダメージがないということは書きたいと思っ
てまして、そのために、42 ページに、500 だけでなく 100 で精細管萎縮等が見られたが
二次的な影響と考えられた旨書かせてもらおうかなと思っています。

では、次に考えなければいけないのは、精巣間細胞腺腫が増えたのが果たして薬剤の影
響かどうかというステップなのですけれども。これどの程度の重量増加がありますかね。
精巣が上がっているのが、確かに比重量でしたらそこそこに上がっていますね、30%ぐら
い。Table 20 の左側のコラムで見られると思うのですが、上がってはいます。100 から
この変化が起きたと考えるかどうかということが今回の一つのポイントになるのかなと
いうことです。

ちなみに、この JMPR の資料の Table 20 の下にメーカーから提供されたヒストリカル
コントロールデータが出ています。2004 年～2009 年ですね。

結構インシデンスはばらついていて、高いものだと 92%ぐらいに両側性でもなってい
ますけれども、76%の場合もあるというような結果のものです。確かにここの 100 の精
巣重量増加を、ライディッチ細胞腫瘍の 1 個当たりの大きさが大きくなっていることに
起因すると考えるかどうかで ADI のところまで絡んでくるということになります。

○ 三森委員

精巣毒性があれば精巣は萎縮してくるわけですので、精巣重量は小さくなるのが当たり
前ですが、これは逆に増加しているわけであり、その上の 500 ppm のライディッチ腫瘍
が増えているところと同じような動きということになるのではないかと思うのです。も
ともとコントロールの発生頻度が低すぎたということですね。

○ 吉田座長

まだ未審議のメカニズム試験で、例えばマイクロダイアリスのデータとか出てきます
から、これを全部先生方に見ていただいてからこの 100 にするか 500 にするかというこ
とに進みたいと御提案させていただきたいと思いますが。

○ 三森委員

座長 42 ページですが、19 行目から 20 行目のところに NOAEL の根拠が書いてありま
すが、750 ppm 投与群の雌のところの変異肝細胞巣とありますね。これが確かに増えて
いるのですが、表 44-1 に記載されていないです。農薬抄録を見ると、VIII の 71 ページの
肝臓のところを見ていただいて、死亡切迫殺+24 カ月の計画殺の肝臓の上から 2 行目
のところ、変異細胞巣、好塩基性がありますが、その雌を見ていただくと 750 ppm 投与
群で有意差がついて増えているという記載がありますので、入れざるを得ないと思いま
す。

○ 吉田座長

好塩基性、のほうですね。それにつきましても JMPR では数まで Table 20 に書いて
ありますね。6 から 10 で 17 例、ですからこれは事務局で入れていただいて。

確かに先生が御指摘のように、トータルのインシデンスとしてもこれも多分 100%とな
ってしまうので見えにくいのかもしれないのですけれども、6 個から 10 個の好塩基性変

異肝細胞巢のある個体が増えているというのは統計的に出ているようですので、表 44-1 の雌の 750 に入れてください。F344 では非常にコモンに見られるものですので、むしろこれはインシデンスと。

ありがとうございます。事務局、フォローしていただけましたか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そのほか特になければメカニズム試験に進みたいと思います。事務局、よろしくお願ひします。

○ 丸野専門官

それでは、56 ページをお願いいたします。(3) の精巣腫瘍の発生機序検討試験ということで、①のところですが、タイトルを藤本先生から血中ホルモン値への影響と修文いただいています。また、吉田先生からも文章の修正をいただいています。結果につきましては 19 行目以降になるのですけれども、いずれの系統においても 500 ppm 投与群で、精巣重量には投与に関連した変化は見られなかったというところでは。

また、21 行目から ¹⁴C-テストステロンを静脈内に投与したところ、胆汁中排泄率や胆汁中濃度及び血漿中濃度には検体投与の影響は認められなかったということです。

また、テストステロンや 17β-エストラジオール、プロラクチン及び LH の濃度が測定された結果、25 行目のところですが、いずれの変動も持続性ではなく、用量相関性も明らかではないものの、両系統のラットにおいて、テストステロン及び LH の増加傾向並びにプロラクチンの減少傾向が認められ、E2 はいずれの時期でも検出限界以下であったということです。

30 行目以降ですが、精巣の LH 受容体の免疫組織化学的検査の結果では、LH 陽性ライディッヒ細胞数に検体投与の影響は認められなかった。精巣の LH 受容体及びプロラクチン受容体の遺伝子発現については、500 ppm 投与群で LH 受容体及びプロラクチン受容体の遺伝子発現の減少が見られた。テストステロン産生関連遺伝子の精巣における発現には影響が認められなかったということでございます。

5 行目から 7 行目につきましては前回の部会で吉田先生から修文いただいたところなのですが、ラットの視床下部内に直接本剤を暴露した結果、ドーパミンレベルが増加したとの報告があるということですが、こちらにつきましては報告書抄録が提出されて、58 ページの②のところで記載されておりますので、この 5 から 7 行目につきましてはちょっとわかりにくくて申しわけございませんが、削除させていただく形になるかと思ひます。

また、8 行目のところのボックスですが、事務局よりということ、藤本先生の御指摘により、まとめ部分は②の後に移動ということでございます。

28 行目に藤本先生からコメントいただきましたけれども、実際のホルモン測定値をみると、PRL の低下、テストステロンの低下、LH の上昇のいずれも経時的、用量応答的にみて明確とは言えません。せいぜいドーパミンを介した PRL 低下によるメカニズムを考えても矛盾はしないという程度の結果かと思えますといただいております。

58 ページですが、②マイクロダイアリシス法による視床下部のドーパミンに対する影響検討試験ということでございます。8 行目以降に結果ですが、細胞外ドーパミン濃度が用量相関的に増加したが、DOPAC 及び HVA 濃度に統計学的有意差は認められなかったということです。また、12 行目のところですが、カリウム投与群では細胞外ドーパミン濃度の有意な増加及び HVA 濃度の有意な低下がみられたが、DOPAC 濃度に変化はみられなかったということでございます。

○ 吉田座長

一応今の精巣のところにも絡みますので。先生方、まず 56 ページの精巣腫瘍の発生機序試験ということで、まず精巣への直接作用が精上皮にあるのではないかとということ一つ目の試験が行われているのですけれども、これは 8 週間投与で 25、100、500 と、2 年間の発がん性試験の上二つと同じ用量設定ですが、投与期間が 8 週間ということなのでそれ以上はわからないのですけれども、さらにステロイド関連の遺伝子、*StAR* とか *Cyp* 等を測っておりますけれども、これには影響はなかった。すなわち、この結果から示唆されるのは、精上皮への直接的な作用ではないだろうという結果で、これは特に問題がないというかアグリーできるものではないかと思うのですが。

藤本先生、これは特に問題ないですね。

○ 藤本専門委員

はい、結構です。

○ 吉田座長

その次なのですが、こちらは抄録で 192 ページでしょうか、脳内に直接薬物を入れて、ドーパミンとその代謝物を測ったという試験ですが、どうもそう余りクリアな結果ではないのではないかな。でも、間細胞腺腫を増やすメカニズムはいろいろありますけれども、このあたりが近い可能性が示唆されたのかなという程度かなと思って拝見をしていたのですが、非常にお金をかけて実験をされたのでしょうか。

それで、まとめ、58 ページからのところなのですが、この結果からは両方の代謝物とかがクリアに上がっていたりということはございませんので、私としてはドーパミンアゴニスト様作用がある可能性が示唆されたけれども、これでも十分なエビデンスというわけにはいかないのではないかとというのが私の意見なのですが。

藤本先生はもう少し書き込んでくださっていて、藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

そうですね、これはこの実験をこの二つの試験が行われた意味が少し読者にわかるようにというような意味合いで書いたのですけれども、ちょっと最初の仮定自体も、もちろん

そういう仮定のもとにこの検討は行われたのだと思うのですけれども、確かに書きすぎなのかもしれないですね。明確でないというふうに最後に書いてあるから、こういう論理でこういう仮説の上でやったんだけど、余りはっきりしなかったみたいなそういう書き方も不親切かなという気はちょっとするのですけれども。お任せします。

○ 吉田座長

提案なのですが、先生の文章を生かさせていただくとすると、24 行目から、一般的にと「的」を入れて、その結果「知られている」まで先生の文章を生かさせていただいて、「しかし、今回の結果は」ということで私のとあわせていただけると。今回はそこまでの結果というところまでは得られなかったのではないかなと。

○ 藤本専門委員

一つ目の試験では非常に不明確な状態だったので、一応視床下部での反応はもう少しそれよりはエビデンスとしては強くなったのかなという気はするのですけれども、非常にクリアというわけにはまだ行ってないと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、確かにこのホルモンのところというのは毒性評価でも難しいところなので、一般論を書かせていただいて、しかしということで今回は結果も得られずという吉田案をあわせていただくということで。

これ、多分もう公開されていますが、以前オキシソリニック酸を評価した際に同じようなやはりマイクロダイアリスの試験が行われていたと思ひまして、このときのほうがむしろクリアにいろいろ出ていて非常におもしろいメカニズム試験だったと思ひていて、今回も楽しみにしていたのですけれども、やはり余りはっきりしたメカニズムは出なかったな、というのがあります。

ということで、先ほどのラットの 2 年は ADI にも絡みますので、先生方に少し考えていただきながら、次のメカニズム試験に進みたいと思ひますので、事務局、よろしく願ひいたします。

○ 丸野専門官

それでは、59 ページをお願いいたします。メカニズム試験の (4) 新生児死亡及び胎児異常の発生機序検討試験でございます。

①でラットを用いた交叉哺育試験がなされております。桑形先生から 12 行目修正いただいております。この試験の結果としては 22 行目以降ですけれども、検体投与群のドナー由来の児動物は対照群及び検体投与群のいずれの里親に哺育された場合でも哺育 4 日目までに全例が死亡したが、対照群のドナー由来の児動物については検体投与群の里親に哺育されても生存率に影響は認められなかった。したがって、児動物に対する検体の影響は哺乳によるものではなく、子宮内暴露に起因するものであると考えられたということでございます。

60 ページの 6 行目から②ウサギにおける新生児生存率に及ぼす影響試験でございます。

13 行目、結果が記載されております。750 ppm 投与群の母動物では、糞排泄の減少、体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられたが、児動物の出生後の生存率及び一般状態には検体投与に関連した影響は認められなかったということでございます。

③哺乳類ニコチン性アセチルコリン受容体に対するアゴニスト試験ですが、こちらも桑形先生から修文いただいております。この試験につきましては 20 行目に目的が記載されておりますが、胎児神経筋接合部のニコチン性アセチルコリン受容体に対するアゴニスト作用によるものであるかを検証する目的で実施された試験ということですので。

60 ページから a.リガンド結合試験、61 ページ 14 行目、b.受容体機能特性解析試験が記載されております。

2 つの試験をあわせまして 24 行目から結果ですけれども、スルホキサフロルはラット胎児筋肉の nAChR のアゴニストであることが示されたが、ラット成獣、ヒト胎児及びヒト成人の筋肉における nAChR のアゴニスト作用を示さなかったということで、スルホキサフロルの選択的なアゴニスト作用は、受容体を構成するサブユニットにおけるアミノ酸配列の差によるものと考えられたということでございます。

62 ページですが、④ラット児動物に対する暴露の臨界期検討試験-1 でございます。こちらも桑形先生から修文をいただいております。結論につきましては 21 行目ですけれども、スルホキサフロルによって誘発された胎児異常及び新生児死亡に対する発生学的感受性の臨界期は妊娠 16 日から分娩までの間にあり、胎児異常は出生後速やかに回復することが示されたということでございます。

63 ページ 5 行目ですが、⑤ラット児動物に対する暴露の臨界期検討試験-2 でございます。こちらにつきましても桑形先生から修文いただいております。21 行目から結果ですけれども、スルホキサフロルによって誘発された胎児異常及び新生児死亡に対する発生学的感受性の臨界期は妊娠 20 日から分娩までの間ということでございます。

64 ページ 6 行目からこれら臨界検討試験 2 試験の結果がまとめられております。スルホキサフロルによって誘発された胎児異常及び新生児死亡に対する発生学的感受性の臨界期は分娩直前にあり、胎児異常は出生後速やかに回復することが示された。これらの結果により、分娩直前に機能発現が発達する胎児筋肉の nAChR に対する薬理作用によって胎児異常及び新生児死亡を誘発することが示されたということでございます。

12 行目から⑥ラット新生児の横隔神経-片側横隔膜に対する影響試験でございます。13 行目からですが、本剤はラット胎児筋肉の nAChR に対するアゴニストである一方で、ラット成獣並びにヒト胎児及び成人の筋肉にはアゴニスト作用を持たないことが示されたことから、呼吸に影響する横隔膜への作用を調べる目的で影響試験が実施されたものでございます。

23 行目からですが、拘縮に付随して横隔膜神経誘発の筋攣縮が減少し、呼吸阻害又は四肢筋肉の異常（前肢屈曲及び後肢回旋）が引き起こされる可能性が示唆されたということでございます。

65 ページをお願いいたします。4 行目からですが、吉田先生からタイトルを修正いただいております。⑦ラット胎児肺の病理組織学的検査ということでございます。

以上の試験のまとめが 12 行目から記載されております。14 行目ですが、①本剤はラット胎児筋肉の nAChR に結合して受容体を活性化させた。②本剤の投与でラット児動物の横隔膜に可逆的な拘縮が認められた。③投与の延長により、ラット児動物の横隔膜筋に持続的な筋肉拘縮が認められた。④胎児異常が発現するのは、桑形先生から修正いただいておりますが、妊娠 20～22 日に暴露した場合のみであった。分娩直前である妊娠 21～22 日はラットの胎児筋肉の nAChR 機能が発現する時期と一致していた。したがって、ラットの繁殖試験及び発生毒性試験で認められた胎児異常は、胎児筋肉の nAChR を介して発現すると考えられるが、この発現はラット特異的であり、ヒトには外挿されない変化である可能性が高いと考えられた。新生児死亡については詳細な機序は不明であるが、本剤の子宮内暴露による nAChR に対する薬理作用が関連していると考えられたということでございます。

以上でございます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。今日は桑形先生が御欠席なのですが、先生にはあらかじめ御覧いただいているのですよね。

今回ラットの発生毒性試験及び繁殖試験で奇形が出たということで、その詳細なメカニズム試験が提出されています。

また、今回の剤の薬理作用とも絡んで、私がうまくどこまで説明できるかわからないのですが、まず 59 ページの①は交叉哺育の試験から子宮内暴露に起因するものだったということがわかってきました。一番メカニズムの核心に触れてきたのは 60 ページの③からの試験だと思います。ここにつきましては、ヒトとの比較というところで、61 ページの b の受容体機能の試験において、アフリカツメガエルの卵母細胞にそれぞれラットの胎児、成獣、ヒトの胎児若しくはアダルトの筋肉由来 nAChR を発現させたものを調べますと、薬剤を投与したところ、ラットの胎児のものだけに反応が出たということで。

ビジュアルにみられるとすると、JMPR の資料の 723 ページ。

○ 堀部課長補佐

Figure 3 にサブユニットのコンポジションの図があつて、結果は 724 ページのグラフで比較されています。

○ 吉田座長

ではまず、723 ページのこの丸い細長いものがあるのですけれども、つまりこのサブユニットがアダルトとフェータルで違っているというメカニズム試験が一つ。もう一つが先ほど私が申し上げたのは、事務局からフォローいただきましたが、724 ページのグラフの、どっちがアダルトでしょうか。

○ 堀部課長補佐

A がヤングです。A、B がそれぞれヤングのラットとヒューマンで、C、D はアダルトです。

○ 吉田座長

ヤングでしたっけ。

○ 堀部課長補佐

ガンマがついているほうがヤングで、ごめんなさい、フェータルで。

○ 吉田座長

フェータルですね。

○ 堀部課長補佐

C、D、イプシロンがついているのがアダルトです。

○ 吉田座長

それで見ますとこの A だけが上がってくるというところですね。グラフの A だけが。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 吉田座長

ということで、これらの結果を受けて 65 ページの最後の部分ですけれども、この奇形につきましては、ウサギには出てないんですよ。

○ 堀部課長補佐

なかったと思います。JMPR の書き方によると、フェータルとアダルトでサブユニットのフォームがガンマからイプシロンに変わるというのがあって、ラットだと postnatal の 1 week でガンマがイプシロンに変わると。ヒトの場合にはもっと遅い時期に変わるんだと。かつ、ヒトとラットのガンマの配列が異なっているので、ラットには出るけれども、ヒトに出ないというのは非常にリーズナブルな考察であるというようなことが書いてありました。

○ 吉田座長

そのメカニズム試験から確かにラットに奇形が出たことは事実である。しかし、それにつきましてはということで、以上の機序結果のまとめということで、恐らく 21 行目あたりからになりますけれども、この発現はラットのみで、ヒトには外挿されないというのは書きすぎだとすると、ラットで特異的である可能性が示唆されたぐらいのことで、非常にラット特異的だということでいいのかなと思っています。

ただ、新生児の死亡まではわからないのですよね。奇形についてはある程度これで説明ができるのですけれども、死亡についてはわからないのではないかなというように私は思ったので。恐らく薬理作用の可能性は高いかなと思ってこれを書いたのですが、特に桑形先生からはコメントはないのですが。

この分について先生方の御意見を伺えるとありがたいと思いますが、松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

ここに書かれているとおりで私はいいと思うんですけども。

○ 吉田座長

22 行目でラットに特異的でありヒトには外挿されない変化である可能性が高いということで、断定できるようなまだレベルではないと思ったので、可能性があるというような書き方をいたしました。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

となると、またもとに戻って、いよいよ ADI のところを考えなくてはいけないのですけれども。その前にこの 2 年間の発がん性試験をどう考えるかを議論したいと思いますが。

泉先生、いかがでしょうか、F344 ですから、100 の精巣間細胞腺腫が投与によって増えていると言えるかどうかということなのですから。

○ 泉専門委員

そこは有意差はないわけですよ。

○ 吉田座長

頻度は同じ、重量が上がっていますが。

○ 泉専門委員

重量が上がっているということでそれをとるかどうかということですか。頻度で有意差があると确实ですが、要するに确实なことは言えないということだと思います。恐らく三森先生言われたように、腫瘍の増加によって重量が上がっているんだろうとは思いますが。

○ 吉田座長

確かに重量が上がって、スペキュレーションですよ、そこは。一方が上がってあくまでスペキュレーション。

もしこれが 1 個当たりの精巣の重量が上がっているのではなくて、単に……。

○ 松本副座長

よくわからないのですけれども、今までも F344 の間細胞腺腫の話というのはよく出てきたと思うんです。そのときに一つの考え方なのですけれども、F344 で間細胞腺腫というのは加齢に伴って出てくるわけなので、毒性を本当に現しているかどうかというのは非常に判断しにくいというように今までとらえてきたのではないかと私は考えているのですけれども。それで、この剤の結果を見ましても、両側性と片側性の **interstitial cell tumor** の合計の頻度は各群でちょうど 90% ずつぐらいで、同じなのですね。違うのは精細管萎縮でしたか、そういうある部分をみると有意差がつく、そこをどう判断するかというところかなと思うのですけれども。

私のような素人が全体みると余り群間に差がないのではないのかなという気はするのですけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

そうですね、吉田先生に指摘受けなかったらスルーしてしまっていたところですけども。インシデンスだけみると本当に背景データなんかをもしみればもう何も関係ないというデータでいいと思うのですけれども、実際重量の変化をみると、要するに今松本先生おっしゃったとおりで、結局 F344 でこの腫瘍をどう評価するか、そもそも毒性評価する上でどうとらえるかという基本的なところはあるのですけれども。背景としても非常に出る腫瘍が、要するにイニシエーションとしてもかかっているようなものが、さらにホルモナルなプロモーション作用を起こしているのかを、この 2 年間の試験でみているというふうにとらえると、やはり連続的な変化が起こっていて、先ほどメカニズム試験では確かに 8 週間では F344 では余り明確な変化はなかったのですけれども、どこかではテストステロンが上がっていたり LH が上がっていたりしているのですよね。そのへんはだからドーズレスポンスも非常にあいまいですけれども、それは 8 週間のデータであって、ここでは 2 年間。そうすると、その間にやはりこういうふう最終的に精巣の重量ではかなり明確な差が出ているということは、何らかのプロモーション作用があったことを示唆しているのではないかと。

ですから、このデータだけをみるとやはり例えば精巣重量の増加というところを毒性影響ととらざるを得ないのではないのでしょうかというふうに思いますが。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

ただ、もう一つの精巣上体の減少にしますと、確かに絶対重量のほうではかなり下がっているようにみえるのですけれども、比重量の値にしますと 0、25、100 及び 500 ppm でそれぞれ 0.14、0.12、0.11 及び 0.11%で余り大きな差ではないのですね。ものすごく精巣上体が萎縮しているというようなことが 100 や 500 で起きているわけではないようだなということ。

これだけ悩むのはかなりその後の ADI の設定に絡んできまして、実を言うと日本は日本なので気にする必要はないのですけれども、ほかの国ではここはとってないために、もしここをとるとなると ADI に 10 倍差が出てくるというポイントとなります。

非常に精巣のメカニズム試験をいろいろしてくださっているのですけれども、明らかなエビデンスがないのですよね。もし本当にドーパミンからきているならば 52 週でもっといろいろ起きてよさそうなのに、それを余り示唆するものがないので、本当にドーパミン作動性なのかなと。この 500 も含めて本当に投与による影響なのかしらというのが私の本音ではあります。というのは、これが F344 だから。これがもし Wistar のように原発性のもので同じようなことがあれば私は非常に慎重にどうか影響とせざるを得ないと

いうふうに強く思うのですけれども、F344 ということにすごく引っかかってしまっているんです。変化があるならばこれだけメカニズム試験をしたらどこかで引っかかってくれてもいいんじゃないかな、新しい試験ですしというのがあって悩んでいるという。

三森先生、いかがでしょうか。

○ 三森委員

やはりそのメカニズム試験はクリアカットではないです。ドーパミナジックという感じではないので、そこのところですね。もしそうであれば、もっと精巢に対するいろいろな変化が起こってよいと思うのです。ところが、ほかの毒性所見はほとんど出てないですね。発がん性試験で Fischer ラットを使ったためにこういうことが生じてしまったということです。座長がおっしゃるように、ラットの系統を変えて SD ラットや Wistar ラットで実施したらそのへんのところはよりきれいに出たと思うのですが、Fischer ラットを使ったためにこのようにバックグラウンドが出てきてしまって、プロモーション作用がありそうなのところなのですね。

JMPR はこれに関してはヒトに外挿できないという形で評価して無視しているわけです。ただ、食品安全委員会ではそこまでの議論はされてないので、そこでどうとるか、一つ用量が下がってしまうのか、一番上だけを毒性ととるかという議論にいくのですが、一つのやり方としては、Fischer ラットを使って 2 年間の慢性毒性発がん性試験をしたので、出てきた現象についてはもともと自然発生性のライディッヒ細胞腫瘍が多い系統で実施しているので評価が困難であるという形で却下するのも一つの手かと思います。

○ 吉田座長

実を言うと、この後にもう一つイヌの下痢、軟便の話が出てくるので。

私は JMPR は JMPR だと。むしろ JMPR のライディッヒ腫瘍に関しては、個人的にはちょっとそこまでは言い過ぎだろうというようなことを思っているのですけれども。ただ、今回は今三森先生がおっしゃったことは私も申し上げたいところなので、この 100 についてはむしろ全般についてメカニズム試験が行われていて、500 についてはひょっとしたら弱いプロモーション作用というのが現れた結果かもしれないけれども、全て背景データの範囲内なので、これについて特に強い影響であるということをはっきりと難しいのではないかなというのが私の御提案です。

すなわち、100 についてはバックグラウンドの範囲内ということで表外に書いて、100 については影響とするのは難しいのではないかなというのが私の御提案なのですが。先生方、いかがでしょうか。藤本先生、いかがですか。

○ 藤本専門委員

繰り返しになりますけれども、F344 でのデータは、ヒトにはなかなか外挿は難しいというふうに割り切れればもうそれだけの話だと思うのですよね。そもそも今回のインシデンスだって 500 まで、5,000 だっけ、だってそもそもたまたまかもしれないような話だと思うので。ですから、そういうことであって、ドーズが一つ落ちた 100 のところでは背景

データの範囲内というふうになれば非常にわかりやすい、ある程度。それか、もう F344 は最初から、F344 のライディッヒはほとんど評価としては非常に。でもそれははっきりは言えないですかね、もうとらないとは言えない。そうするとやはり背景データの範囲内のところはもうとらないというような論理でいくとよろしいかと思います。

○ 吉田座長

泉先生、いかがでしょうか。500 を否定する、100 についてはどのように。

○ 泉専門委員

ですから、100 はもうとらないということを先ほども言ったし、それが一番いいのではないかという。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、今回の 100 の 2 つの所見につきましては精巣間細胞腺腫にリンクした可能性が高いと考えられる。そしてまた精巣上体の絶対重量についてもそうですね、それにリンクしていると考えられること。あとやはり F344 は非常に好発系ということを書き込む必要があるのではないかと思いますけれども、それを書き込んだ上で、この 100 については投与の影響であると断定することはできないというようなことで、間接的に否定せざるを得ないのかなと思っています。

ただ、500 につきましてはまだあいまいですけれども、今藤本先生がおっしゃったように、直接投与したときに、ドーパミンあるいはドーパミン代謝物が動いている部分もあるので、間細胞腺腫の発生についてはラットはものすごくセンシティブなのもかもしれませんけれども、ドーパミン様の作用があるということは、ヒトでも外挿される影響だと思うので、そこを否定してはいけないのかなというようにも思うので、500 の変化は残したいと思いますけれども、どうでしょう。

○ 三森委員

そのへんのところをやはり明確に書いておいたほうがよろしいと思います。500 はとる、ドーパミンに対する影響の可能性は否定できないということもありますので、そこはやはり食品健康影響評価のところを書いておいたほうがよいと思います。

○ 吉田座長

そういたしましたら、御提案としましては、42 ページの精細管萎縮の部分と精巣間細胞腺腫のところは分けて記載するということですね。精細管萎縮については精巣間細胞腺腫の増大に伴うセカンダリーなものだということ、そのほかの試験でも全く認められていないということで否定して、次に間細胞腺腫については別途 100 ppm のことを記載して、F344 で非常に好発する所見ということも記載する。精細管萎縮と間細胞腺腫を一緒に書いてしまうと非常に混乱するのかなというように思いますので、それはちょっと休憩時間の間に事務局と相談しながら案文を練って、今日の終わりまでに先生方にお見せしたいと思いますけれども。いかがですか。

ということで、ここでイヌに戻ったほうがいいですね、クリアにするには。イヌに戻りたいと思います。イヌのことを一回確認して続けたいと思いますが、よろしいですか。

41 ページにお戻りください。1 年間の慢性毒性試験（イヌ）で、4 例中 2 例に持続的な軟便が出まして、前回これを毒性兆候ととって、雄は 3、雌は最高用量までなかったので 6 という値を採用いたしました。恐らくこの値が ADI の設定根拠となります。ただ、体重増加抑制や消化管の病理変化あるいはそのほかの毒性はこの試験では出ておりません。

私の 1 つの懸念は、38 ページの 90 日のイヌの試験で、最初 10 mg/kg という投与量を与えたら餌を食べないので、これカプセル投与ですから餌に混ぜたわけではないのですが、餌を食べないので 6 に下げているといったようなことがあります。ただ、1 年でやってみたら 6 には何もなかったということなので、少なくとも 10 は餌を食べないような量であるということを思いますと、私は単に下痢だからということで影響としなくてもいいというものでもないのではないかなというように今は思っております。もう一回先生方にそのあたりについて御意見を伺った上で、食品健康影響評価に進みたいと思いますが。

泉先生、いかがでしょうか、この下痢につきまして。

○ 泉専門委員

余り考えはないんですけども、イヌは下痢しやすいと言われて、しかし影響かなと。前回どうやってしまったか覚えてないんですが。少し先生まとめていただけますか。

○ 吉田座長

では、松本先生、よろしくお願いします。

○ 松本副座長

その前に、今最高用量群が 10 mg/kg で始まって 6 mg/kg に戻したという話があるのですけれども、そのへんで下痢が非常に強かったというようなことはあるのでしょうか。時期的なデータはなかったのですか。

私はこの前申し上げたのは、水様性の便は 2 匹ですけれども、2 匹で 315 回、1 年、ということは約 2 日に一度下痢しているような状況があるので、これはイヌではこういう水様性の下痢はみられるし、一度みられると比較的続くことがあるんですけども、回数が余りにも多いかなというそういうふうに思って毒性としてはどうでしょうかというふうに申し上げたと思います。

ただ、今になっていろいろ言うのもおかしいんですけども、水様性の下痢というものが ADI にかかわる所見なのかどうか、そこが非常に苦しいところというのが事実です。

○ 吉田座長

私が先ほど申した 90 日につきまして体重をみていただきたいのですが、抄録Ⅷの 49 ページを御覧ください。上が雄で下が雌の体重の推移のデータがあるのですが、餌を食べないせいかやはり体重が落ちていて、このときに下痢があったかどうかは。ちょっと一般状態については下痢の所見はないように思うのですが、ないです。

次にもう一つ体重のデータは、やはりⅧの 104 と 105 ページの抄録を御覧ください。

イヌですから確かに前値、プレの値を書いていてくれると一番いいのですけれども、平均なのですが、少なくとも雌については影響がなさそうです。ただ、雄についてはこの星印は 6 なのですね、最高用量は若干低いような値で半年ぐらいまでは推移している。一番高いのが 1 mg ですから、1 mg や 3 mg に影響がないということは多分確実なのですが、6 mg というのは結構微妙な量なのかもしれないなと思っています。

なので、個人的には、個人的にはという言い方は評価ではおかしいかもしれませんが、私は確かに 90 日には下痢は出なかった。ただ、10 というのは明らかにイヌにとって毒性量であることは明らかだろうと思うのですね。10 でどうということが起きたかということは、その後用量を下げているので出てこないのわからないのですが、10 は影響量。ということは 6 が非常に微妙な量の可能性はないのかなと思っています。むしろこの 104 ページから、雄については体重増加抑制傾向をとることはできないかなというようにも思うのですけれども、いかがでしょうか。そう思うと、我々の最初の判断をとるというのも一つの選択かなというようにも思います。

藤本先生、いかがでしょうか、このイヌの体重とか思うと。

○ 藤本専門委員

私は前回下痢や嘔吐がイヌで見られたときのクライテリアを教えてくださいということをお尋ねしたかと思うのですけれども、そのときは非常に頻度がとにかく多かったということなのでとるべきではないかというふうなことをお答えしたかと思えます。さらに先生が今日おっしゃった、確かに強い体重増加抑制のみられた 10 mg のサブドーズだということまで加味すると、やはりその判断でいいのかなということはより強化されたと思います。

○ 吉田座長

下痢については確かに体重に影響しているようなところもみえてきているのですけれども、病理組織学的に何ら影響は出てきていない。多分でも下痢に関連した病理を見つけるのは結構、そのときに解剖なりしないと難しいのではないかなとは思っているのですけれども。

松本先生の意見としては。

○ 松本副座長

よく詳しく説明できないのですけれども、毒性ととるというのでしたらもうそれはそれで私は納得できるのですけれども。そういう答えではいけないでしょうか。

○ 吉田座長

遺伝毒性の先生に振るのはあれかもしれませんが、薬理的にみてとか、本間先生、いかがでしょうか。

○ 本間専門委員

いや、専門外なので、皆さんに。なるほどなと思っています。

○ 山添委員

吉田先生、この薬はムスカリン様の作用はありますか。アセチルコリンでニコチン様の

作用はないですよ、非常に高いところで流涎とか出ているけれども、ものすごくドーズは高いですよ。あとドーパミンもほとんどないという話になってきて。それで、消化管というムスカリン様の作用ですよ、アセチルコリンの中でね。もしそれがあれば出てもいいんだけど、どうみても急性毒性のところでは、少なくともラットのデータからは読み取れない。そうすると、薬剤の薬理作用とはちょっと考えにくい。それと、胃排出時間もそんなに早くはなさそうなので余り考えにくいですよ。

○ 吉田座長

あと一つ、これはあくまでスペキュレーションなのですが、げっ歯類と非げっ歯類で出てくるメタボライトが違う可能性、確かに今回キネティクスの試験はしているのですが、そういった場合に毒性のプロファイルは変わるということはよくあることだと思うのです。今回比較的イヌの試験は低い用量で行っているのです。そこに何かあるかもしれないということもあって。ただ、薬理作用からは今回の下痢や軟便を示唆するようなもの、ムスカリン作用というのは私もないだろうというようには思っています。

ただ、一番気になるのは、90日でも全然みられなかった。もしムスカリン作用等で薬理作用として出るのであれば、90日でももちろん出てよかったです。また、1年でもだんだん増えていくわけではなく、同じ個体にずっと出続けているというのも一つ気になる点ではあります。そこが松本先生がおっしゃるように、イヌは一回出始めると継続して出るということかもしれないなと思っています。

事務局、体重のデータはありますね。どのくらい下がっているんですか。大した下がりではないのですか、500g程度ですか。

○ 堀部課長補佐

そうですね、抄録のⅧの105ページに数字がありますけれども、52週のところを御覧いただいても、最高用量と最低用量で500gちょっとですね。試験10週でも300とかぐらいいし差がないですね。

○ 吉田座長

むしろ、多分体重推移の図1をみますと、ただこれ下が0ではなくて9なのです。9から12と非常に差がありそうに見えますが、これが0からだったらほぼ一直線なようなところなので。雌は全くなさそう。

では、一つの御提案としては、やはりまず薬理作用から考えられないというのは非常に大きな部分であるということ。あと、この用量でその薬理作用が起こるとは考えにくいこと、90日が出ていないこと、同じ個体に連続して出ていて、ほかの個体にそれが投与を重ねることによって広がることのないということから、これは投与による影響でないということも考えられるのではないかと御提案したいと思います。その場合は、ですからある意味イヌにおけるNOAELとLOAELの値は非常に低いあたりにあるのかもしれない、6と10あたりにあるのかもしれないという結果になるのではないかと思います。

先生方、この提案いかがでしょうか。いや、やはり体重増加抑制をみたほうがいいのではないかということであれば、部会の決定には特に異論はないのですけれども。松本先生、ぜひこのあたり、一番イヌを多分御覧になっているので。

○ 松本副座長

さっきの間細胞腺腫ではないですけれども、決定的なものがないので、答えるのが非常に難しいですね。

○ 吉田座長

ただ、もし下痢を起こすようなものであれば 90 日だろうが 1 年だろうが両方で起こるのではないですか。

○ 松本副座長

それがいわゆる剤の作用であれば、恐らく同じ量で、90 日だから起こらなくて 1 年で起きるということはないと思います。それはそうだと思います。

○ 吉田座長

となると、今回 90 日を過ぎたところから起きているわけではありませんので、この影響は、偶発的などという表現になるのかもしれませんが、その可能性が高いのではないかなど。特に今回はメカニズム試験からこの剤の特徴というのは明らかになってきますから、そういうことはこの用量では少なくとも起きにくいということ。

泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

4 匹でやっているというのがもうどうにも理解しがたいのですが。全部に起こることではないのだと、まあ影響となかなか言えないんですかね。

○ 吉田座長

三森先生、いかがでしょうか。

○ 三森委員

頻度からいくとかなりの頻度ですが、2 例なのです。90 日では一切出てきてないというそこなのです。再現性があるのであれば、ショートタームスタディでも出てよいと思うのです。用量を 10 から落としているわけですから当然出てよいのですが、出てないというところがあるのですね。ですから、有害作用とおぼしき病理学的な変化が出ていない。体重増加抑制に関しても 2 例だけで明確な有意差もついてないわけですので、そのへんのところでいくしかないと思うのです。それ以上のデータがないですね。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、この慢性毒性試験で 2/4 例の雄の最高用量で出ました軟便につきましては、偶発的なものであるということ。もちろん説明を加えるということで、説明を入れるとすると 90 日では出ていない。この薬理作用から考えてもこの用量では出る可能性は極めて低い。90 日が出てないというのはもう決定的かもしれませんね。と

ということで、この 2 例で持続的に認められた軟便については偶発的なものと判断したということで、雄の NOAEL を 3 から 6 に変更したいと思いますが、先生方、御意見、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そういたしますと、一応全ての試験について無毒性量を打つことができました。ありがとうございます。

それでは、事務局、時間がかかってしまいましたが、66 ページの食品健康影響評価をお願いします。

○ 山添委員

すみません、もう審議終わったところなのですが、55 ページのところ、酵素誘導のところ、ノックアウトマウスのスタディがあって、前回のときにはこのところでノックアウトマウスでヒトの遺伝子を入れたものではラット本来に比べて酵素活性の増加が小さいと。なので、11 行目から 12 行目の文章もいかなと思ったのですが、実は、その前のページのところの表 63 のところで、ラットで 2B1 遺伝子の mRNA の増加が 750 ppm で 586 倍と、3 日間のところ、出ているんですね。それに対して酵素活性が 33 倍で、タンパクとはかなり差があるのです。ヒトの場合は酵素活性が 2.49 で確かに差は小さいのですが、実はなぜこんなに mRNA とタンパクの差が出るのだと。普段よりかなり大きいのですよ、この差が。

そういうことでちょっと気になって、ちょっと 2B6 なのですが、ヒューマンの 2B6 にこの薬物を当てはめると、実はアセチレンのところ、ちょうど酸化される部位になるのです。そうすると、酵素のタンパクはできるとアセチレンと反応してしまっただけで失活して、どんどんつぶされていくと考えると、mRNA はどんどん上がっていくのだけれども、タンパクは上がらないと考えれば説明がつくようなことになるわけですね、ラットで。

そうすると、ヒトの場合でも酵素活性は測っていて確かに数倍、3 倍未満ですが、実は mRNA はどんどん上がっている。我々が知りたい肝肥大に対してのことはタンパクの活性ではなくて、並行して遺伝子の刺激が起きているかどうかかなわけですね、増殖の。そうすると、必ずしもこの結果はヒトで肝細胞増殖させないというふうな結論を示すとは限らない、少しあいまいになってくるわけですね。

そうすると、11 行目の「本剤投与は」から「推察された」まで、ヒトのところは省いておいたほうが安全ではないかなという気になったのですが、いかがでしょうか。

○ 吉田座長

細川先生、いかがでしょうか。

○ 細川専門委員

そうですね、省いたほうが、ちょっとこれ怖いですね。

○ 山添委員

余り不確実なところを言う必要はないのかな、ここまで。

○ 吉田座長

恐らく一番申請者の方が言いたいのは、このときに肥大が腫瘍に結びつくということで、だからみんな短期の試験ばかりですよ。そこまでは言えないというのが私の意見なので、11行目から12行目は削除したいと思います。このあたりは多分まだわかってないんですよ。

ありがとうございます。

これは細川先生にも御賛同いただいたので、削除ということで。

では、食品健康影響評価をお願いいたします。

○ 丸野専門官

それでは、66ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございます。

4行目からですが、本剤の動物体内運命試験の結果ですが、ラットの経口投与されたスルホキサフロルの体内吸収率は、投与後168時間で少なくとも92.0%と算出され、組織への蓄積性は認められなかったということです。

8行目からですが、畜産動物（ヤギ及びニワトリ）で肝臓において代謝物Kが10%TRRを超えて検出されたということです。

11行目ですが、植物体内運命試験の結果、植物体内で10%TRRを超えて検出された代謝物はD、E及びFであった。

13行目ですが、スルホキサフロル及び代謝物B、D及びGを対象とした作物残留試験の結果、最大残留値はだいこん（葉部）の5.01 mg/kg（スルホキサフロル）、玄米の0.05 mg/kg（代謝物B）、みかん（果皮）で0.64 mg/kg（代謝物D）及びみかん（果皮）の0.12 mg/kg（代謝物G）ということです。

海外における作物残留試験の結果では、ほうれんそう（葉）で3.26という結果が得られております。

19行目ですが、海外における家畜残留試験の結果、乳牛で肝臓の3.69 µg/g、産卵鶏で肝臓の1.14 µg/gということでございます。

21行目ですが、各種毒性試験結果から、本剤の影響は主に肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）及び精巣（重量増加、精細管萎縮等）に認められた。その後事務局修文させていただいておりますが、発達神経毒性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかったということでございます。

24行目からですが、発がん性試験で、雄ラットで肝細胞腺腫及び、吉田先生から両側性というところを削除いただいておりますが、精巣間細胞腺腫、雌雄マウスで肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度増加が認められた。機序検討試験の結果、肝腫瘍は核内受容体介在性の機序、精巣間細胞腺腫はホルモン介在性の機序によりそれぞれ誘発されたものであることが示唆されたということです。したがって、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると判断されたということで

す。

30 行目ですが、繁殖試験においてラットの新生児死亡が認められ、また発生毒性試験においてラット胎児四肢異常等が、母体毒性がみられる用量で認められたということです。機序検討試験の結果では、これらの異常はラット胎児筋肉の nAChR を介して発現することが示唆されたということです。

34 行目からですが、植物体で代謝物 D 及び F が、畜産動物で K が 10%TRR を超えて検出されたが、D 及び K の毒性はスルホキサフロルと比較して弱く、遺伝毒性試験結果は陰性であったこと。また、E 及び F は B の配糖体であり、B の毒性もスルホキサフロルと比較して弱く、遺伝毒性試験結果は陰性であったことから、これらの代謝物は暴露評価対象物質に含めないこととし、農産物及び畜産物の暴露評価対象物質を親化合物のスルホキサフロルのみと設定したということでございます。

3 行目からですが、ADI のところでございますが、各試験で得られた無毒性量、ここですけれども、これまでの議論の結果なのですが、ここで本たたき台案では慢性毒性/発がん性のラットの 1.04 という値を記載していたのですが、今回の議論の結果を踏まえて、無毒性量のうち最小値が慢性毒性/発がん性試験の 4.25 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.042 mg/kg 体重/日と設定したということになるかと思えます。

以上でございます。

○ 吉田座長

ありがとうございました。

66 ページにお戻りください。まず、文章を最終的に確認していきたいと思えます。まず、動物体内運命試験のパラグラフですが、細川先生、いかがでしょうか。

○ 細川専門委員

はい。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、すみません、腰岡先生に今日は全然御質問差し上げるところがなく。11 行目から 18 行目の植物体内運命試験についてはいかがでしょうか。

○ 腰岡専門委員

はい、結構です。

○ 吉田座長

今日いらっしゃった吉田先生、初めてだと思うのですが、もし何かここでありましたら。

○ 吉田（充）専門参考人

特にないです。

○ 吉田座長

すみません、トックスの場所ばかりで。ありがとうございます。

19 行目、20 行目につきましても特に、腰岡先生、よろしいですね。

ありがとうございます。

そういたしますと、21 行目ですが、ちょっとすみません、本日の議論を踏まえまして、少しトックスの部分はコメントをしたいと思います。

22 行目の精巣につきましてもむしろあえて言うならば間細胞腺腫ではないかと思うので、精細管萎縮については入れないでお願いいたします。

それと、26 行目～27 行目ですけれども、肝腫瘍は核内受容体介在性の機序、核内受容体はいっぱいあるので、むしろ前回山添先生がおっしゃったフェノバル誘導型のというような表現でお願いします。

そして、精巣間細胞腫についてはホルモン介在性の機序、これ違いますので、明らかではないが、何でしたっけ、ドーパミン……。

○ 堀部課長補佐

ドーパミンアゴニスト様作用ですか。

○ 吉田座長

の可能性が示唆されたが、確定できる十分な証拠は得られなかった。むしろ得られなかったがそうであるというよりも、示唆されたが得られなかったというほうを強めたいと思うのですが、先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。

山添先生、そのほうがよろしいですよ。

次に、繁殖試験のところは、桑形先生から特にコメントはないですか。

次に、代謝物のところ、34 行目からになります。ここは事務局が修文をいただきましたけれども。あと遺伝毒性もないということで。根岸先生、いかがでしょうか。

○ 腰岡専門委員

すみません、36 行目なのですけれども、E 及び F は B の配糖体であり、そのとおりなのですけれども、E 及び F というのは配糖体とマロニル抱合体になっているんですよ。グルコースにさらにマロニルがついたものなので、配糖体には違いなのですけれども、配糖体及びそのマロニル抱合体でありにしておいたほうがより適切だと思うのですけれども。

○ 堀部課長補佐

E もグルコース配糖体、要するにグルコース抱合体なので、もしかしたら両方まとめて E 及び F は B の抱合体と書けば一言で済むのかとも思ったのですけれども。

○ 腰岡専門委員

何の抱合体かわからないですよ。

○ 堀部課長補佐

いつも大体抱合体という言葉を使うということもあるんですけれども、正確に書き分けたほうがいいのであれば配糖体及びマロニル抱合体だし、そうでなければ両方とも抱合体と一言でまとめられるのかどうか、どちらがいいか御検討いただければと思いますが。

○ 腰岡専門委員

今までの記載ぶりに合わせてもらったらいいのですが。

○ 堀部課長補佐

でしたら抱合体とまとめてもよろしいでしょうか。

○ 腰岡専門委員

抱合体で結構です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

今回の暴露評価対象物質は親化合物のみということになります。

事務局、何かありますか、よろしいですか。

そういたしますと、ADI の設定に移りたいと思います。各種毒性試験から得られた最も低い NOAEL は、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験でありまして、その値は 100 ppm、4.25 mg/kg 体重/日ですので、これを 100 で除して、0.042 mg/kg 体重/日が ADI となります。

表 75 にそれぞれの毒性のプロファイルが出ておりますが、ここで幾つか今回今日の議論を受けて消していただきたいのが、イヌの 1 年の軟便/水様便及び……

○ 堀部課長補佐

ラットの併合試験の無毒性量と最小毒性量が変わります。

○ 吉田座長

そうですね、ここが変わりますね。

あとは変わらなかったかな。

○ 堀部課長補佐

それで、はい。

○ 吉田座長

はい、ありがとうございます。

では、事務局にこの剤についてはお返しします。

○ 横山課長補佐

それでは、まず評価書、修正たくさんございましたので、できる限り休み時間などを使わせていただいて先生の御指示をいただきたいのですけれども、修正したものをさらにメールでお送りさせていただいて御確認をお願いしたいと思います。

その後、特段の問題がないようでしたら幹事会に進めさせていただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○ 吉田座長

先生方お忙しいところではありますが、修正されたものをもう一度御確認いただきまして、幹事会前にもう一度クリーンなものにしたいと思います。よろしく願いいたします。

それでは、5 分ほど休憩して、次のアシュラム、ちょっと中途半端ですが、せっかく今日細川先生もいらっしゃっていることなので、55 分から始めたいと思います。よろしく

お願いします。

(休 憩)

○ 吉田座長

よろしいでしょうか。

それでは、本日 2 剤目のアシュラムに、あと 1 時間ほどしかないので途中になってしまいかと思うのですが、進みたいと思います。できれば今日せつかく本間先生も根岸先生もいらっしやっているので、代謝を確認した後、先に遺伝毒性を評価したいと思います。

では、事務局、御説明をよろしくお願いいたします。

○ 齊藤係長

それでは、資料 3 のアシュラムの御審議をお願いいたします。

3 ページをお願いいたします。本剤の経緯でございますけれども、インポートトレランス設定の要請と、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準に関しまして、2013 年に厚生労働大臣から意見聴取がなされております。

ページをおめくりいただきまして、9 ページでございます。有効成分の一般名ということで、本剤アシュラムでございます。構造式は 6 に示したとおりとなっております。有効成分に関しまして、コメントをいただいておりますので、11 ページをお願いいたします。16 行目、下のボックスのところでございますけれども、腰岡先生のほうから、確認です、アシュラムと言えば、農林水産省ではアシュラム Na 塩を指します。一方、ISO ではアシュラムはアシュラム、アシュラム Na 塩は *asulam Na salt* として区別しています。本専門委員会では ISO と同じスタンスであると理解していますが、これで OK ですとコメントいただいております。腰岡先生のコメントどおり、本評価書につきましては ISO に従って整理をしております。

2 段落目なのでございますけれども、アシュラム（酸）のフェニル環を 14C で均一に標識したものとありますが、アシュラム（酸）の意味が不明です。単にアシュラムのフェニル環状を標識しただけですので、（酸）と H は削除でよいと思いますと御指摘いただいております。

ボックスの 11 行目になりますが、基準値としてはアシュラムとして設定されておりました、農薬としてはアシュラム Na 塩が使用されておりました、各種試験はアシュラムナトリウム塩とアシュラムを用いて実施されております。

14 行目でございますが、アシュラム及びそのナトリウム塩は生体への吸収後は毒性学的に同様の作用を及ぼすと予想されたことから、両者を用いて今回の評価を行ったと吉田座長のほうから御追記いただいております。

関連するコメントを 17 行目いただいております。EFSA では毒性評価の冒頭に、アシュラムナトリウム塩とアシュラムは毒性学的に同様 **relevant** であり、と記載されており、この記載は本評価に重要であると思います。動物代謝、植物代謝も併せた表現にできるとよいのですがとコメントいただいております。

続きまして、12 ページの動物体内運命試験です。ラットを用いた 4 行目でございますが、血中濃度推移試験、1 本目の試験でございます。結果は表 1 に示したとおりとなっております。

16 行目に 2 本目の血中濃度推移試験があります。結果は表 2 に示したとおりとなっております。

20 行目ですが、血中薬物動態学的パラメータに性差は認められませんでした。

ここで、親委員の先生のほうから、30 mg/kg 体重の結果について、1 本目の試験と 2 本目の試験で、1 本目の試験ですと半減期のほうが 6.4、6.7 時間となっておりますが、表 2 の $T_{1/2}$ のほうは 51 分、59 分と約 1 時間ということで $T_{1/2}$ が異なっているという御指摘をいただいております。

25 行目、吸収率でございます。尿中、糞中排泄試験から推定した投与後 72 時間の吸収率は少なくとも 84.1%であると考えられました。

5 行目でございます。分布の 1 本目の試験です。結果でございますが、11 行目、投与 72 時間後の組織内分布残留放射能は一貫して低く、皮膚・被毛を除き多くの臓器及び組織中の残留放射能は 0.2 $\mu\text{g/g}$ 以下でございました。

続きまして 14 ページ、分布の二つ目の試験でございます。結果でございますが、5 行目、 T_{max} 付近では腎臓、血漿、心臓内血液に高い残留放射能が認められました。吸収された放射能は急速に排泄され、投与 6 時間後の組織残留率は投与量の約 5%でありました。

13 行目、③の代謝でございます。結果でございますが、尿及び糞中の主要代謝物が 15 ページの表 5 に示したとおりでございます。尿中の主要成分は未変化のアシュラムでございました。尿中の代謝物としましては M1、M2、M4 が認められております。3 行目ですが、糞中の主要成分は未変化のアシュラムであり、代謝物として M1 が認められております。

5 行目でございますけれども、ラットにおけるアシュラムの推定代謝経路は、4 位のアミノ基のアセチル化による M1 の生成、加水分解による M4 の生成、M4 の 4 位のアミノ基のアセチル化による M2 の生成であると考えられました。

12 行目、排泄でございます。結果でございますが、17 行目、投与後 72 時間における尿及び糞中排泄率は表 6、16 ページに示しているとおりでございます。アシュラムは投与量、投与経路及び性別にかかわらずに尿中に排泄されております。

16 ページのヤギの家畜代謝試験でございます。結果につきましては 17 ページ、尿中、乳汁中代謝物は表 8 に示したとおりでございます。

8 行目でございますけれども、投与 15.5 時間後に採取された乳汁の放射能は最大で 0.046%TRR でございまして、5 日以降は検出限界未満でございました。

13 行目ですが、投与 17 時間後の臓器及び組織中残留放射能は最大で腎臓に 0.80 $\mu\text{g/g}$ 認められております。乳汁中には未変化のアシュラムは認められず、主要代謝物として M1 が 64.1~65.8%TRR 認められ、また M2 が認められております。尿中には未変化の

アシラムが 34.1~70.5%TRR、代謝物として M1 が 29.3~36%TRR 認められております。

肝臓におきましては、代謝物として M1 が最大で 23.4%TRR、腎臓におきましては代謝物 M1 が最大で 59.4%TRR 認められております。代謝物 M2 は肝臓に 16%TRR 認められております。

代謝物 M4 は前処理・抽出操作で生成したものと考えられたとの記載が抄録になされておりますが、M4 はラットと土壌中にも認められており、ラット及び土壌に関しては人為的生成物との記載はございません。このことについて申請者に確認したところ、ヤギの代謝物の同定では試料をアルカリで加水分解していますが、ラット及び土壌では前処理の過程でアルカリでの加水分解は実施されていないとの回答を得ましたので、抄録のとおり、17 ページの 24 行目でございますが、分析操作で生成したものと考えられたと記載させていただいております。

動物代謝は以上でございます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

この剤につきましてはアシラムとアシラム Na 塩というものをを用いて評価をするということで、11 ページに腰岡先生からコメントをいただいております。私も同じようなことを思っていて、動物や植物あるいはトックスのデータを全部見終わってからこれは類似なのであわせて評価できるとするのか、それともこれはもともと toxicologically に多分 relevant なので評価してこうだったと書くのかというようなところをちょっとどうすべきか、事務局案もあわせて伺いたいと思っているのですが。

まず、腰岡先生、この点コメントを。

○ 腰岡専門委員

アシラム自体は弱酸性なのですがけれども、これ代謝物、動物もそうなのですがけれども、やり方をみると、要するに塩もアシラムもアルカリ性溶液に溶かして投与しているから、結局塩として与えていると思うんですね。形の上では、アシラムもアルカリ性にしてしまっているから、だから結局は同じものを与えている。植物も動物もナトリウム塩として多分代謝されているのではないかなと。アシラム自体が水には溶けるのですがけれども、もっとよく溶かすためにアルカリ性にして、それを投与していると。

それから、動物のところもちょっとみてみたのですがけれども、アルカリ性になっている例もあるし、単に水溶液のままにして投与している例もあるのです。だから、先生のコメントのように同じものでいいのではないですかね。

○ 吉田座長

事務局、何かこの点につきましてありますか。

○ 堀部課長補佐

今先生から御解説いただいたのがすごく明快で、今動物のところをさらっとみたところ、

水酸化ナトリウムの溶液に溶かしたと書いてあるので、ついでに塩もナトリウムで同じということで、結果的には一緒のものを見ているのだと思います。

ただ、毒性試験の場合には酸の形で与えたりしているので、先ほど先生御提案のように、もしかしたらその毒性の結果を御覧いただいて、同等であるかどうかというのを最後言えるか。代謝の試験は同じものでやっているというふうに言えたのだと思うのですけれども、毒性が大丈夫かはむしろデータを御覧いただいたほうがいいかなというのが今の御議論聞いている事務局のコメントです。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういったしましたら、毒性のほうは最後の食品健康影響評価のところには毒性としてはどうだったかということを書き込むということにしたいと思います。ありがとうございます。少しここがずっと気になっていたものですから。ありがとうございます。

○ 細川専門委員

表 1 と表 2 の違いなのですが、これ表 1 が明らかな計算間違いですね。元データ見ると、IX の 16 と IX の 19 を見てもらうとわかると思うのですが。その IX の 16 の表 3、これが上のほうの表 1 の元データです。IX の 19 の表 1 が下のほうの表 2 の元データですが、いずれもピーク、単純に計算して実際対数にしなければいけないのですが、単純に計算してもちょうどピークの半分になるところが大体 1 時間前後なので、こっちの例えば IX の 16 の表 3 を見ても、高用量でも低用量でも大体 1.5 時間ぐらいで半分ぐらいかなという感じですよ。そうすると大体半減期 1 時間ぐらい。その次もそうですから、この表 1 が間違いで、非 GLP だからこれ全部消してしまってもいいのかなと。

○ 吉田座長

なるほど。

○ 細川専門委員

計算できます。表から計算してもいいのですけれども、非 GLP のをあえて計算してもしょうがないかなという気がしますので、せっかく新しいデータがあってそっちのほうが計算が正しければ、表 2 のほうを採用して、表 1 のほうはなくても特に問題ないですよ。二つある必要がないので。

○ 山添委員

というか、後ろに排泄のデータがあるから。使っているのではないか。それもなくていいんだったらいいけれども。

○ 細川専門委員

そっちはいるかもしれないですね。だったら申請者に計算させれば。簡単に計算できるので。

- 吉田座長
では、計算し直してもらおう。
- 細川専門委員
表 1 のほうを計算し直してもらおうと、多分表 2 と同じ半減期になると思います。
- 吉田座長
ありがとうございます。これでクリアになりました。
- 細川専門委員
あと、M4 に関しては申請者がこう言っているからもうこういうもんだというふうにするしかないですよ、人為的なものだという事です。
- 吉田座長
動物のところですけども、細川先生、この剤の特徴というのをちょっと簡単に。
- 細川専門委員
この剤の特徴はものすごく吸収が早くて、吸収の半減期を求められないぐらい早いということで、投与して速やかに吸収されて、速やかに排泄されるという、薬だったらものすごくいい薬だなと思いますけれども。
- 吉田座長
排泄だとほとんど尿中で、メタボライトとしては 15 ページの、これは何か抄録には代謝のマップは出ていますか。
- 細川専門委員
出ていますよね。
- 吉田座長
そこだけちょっと。
- 細川専門委員
アセチル抱合体ですよ。IXの 14 のところに。想定される代謝マップが出て、一番多い M1 という化合物がアセチル抱合体です。
- 吉田座長
ありがとうございます。
どなたか特に動物体内運命試験から次のトックスにつながるようなコメントというのはないですか。ありがとうございます。
そういたしましたら、植物体内運命試験に進みたいと思います。事務局、よろしく願いいたします。
- 齊藤係長
それでは、18 ページの 5 行目、植物体内運命試験でございます。
6 行目、さとうきびの試験が実施されております。処理葉中の代謝物は表 9 に示したとおりでございます。17 行目、結果でございますが、葉の洗浄液及びアセトン抽出液における主要成分は未変化のアシュラムであり、10%TAR を超える代謝物は認められません

でした。

19 ページのライグラスを用いた試験でございます。9 行目、各処理中の放射能分布は表 10、代謝物は表 11 に示したとおりでございます。12 行目、処理 7 日後のアセトン抽出物に未変化のアシュラムが認められ、代謝物としては M18、M1、M9 等が認められております。M18 につきましては 20 ページのとおり抄録におきまして抽出分析の過程でアシュラムから生成されたと記載されておりますが、ほうれんそうの試験において、光化学反応により生成されたと記載されており、その生成過程が不明瞭と思われるので事前に申請者に確認をしたところ、前処理等の方法が異なっており、M18 は分析操作中に生成されたとの回答を得ましたので、評価書案では、19 ページの 15 行目になりますが、抄録の記載どおり抽出・分析過程でアシュラムから生成されたと考えられたと記載しております。

20 ページのアルファルファの試験でございます。各試料中の放射能分布は表 12、処理 21 日後における代謝物は表 13、21 ページに示されております。15 行目でございますが、アセトン抽出物中に代謝物として M10、M7、M8、M21、M34、M14 等が認められております。

21 ページでございますが、11 行目、さとうきび、ライグラス、アルファルファにおける代謝経路のまとめでございますが、主要代謝経路は 4 位のアミノ基のアセチル化による M1 の生成、加水分解による M4 の生成であると考えられました。

15 行目、ほうれんそうを用いた試験でございます。20 行目、葉における主要成分は未変化のアシュラムで、代謝物として M50、M51、ほかにアシュラム二量体と思われる代謝物が認められております。

25 行目でございますが、ほうれんそうにおける主要代謝経路は、アシュラムのグルコース又はマロン酸抱合化であると考えられました。

22 ページ、ボックスでございますが、腰岡先生よりコメントいただいております。作物の代謝物について、ほうれんそうの結果とほかの作物の結果はかなり異なりますが、これは分析した年（1970 年代と 2000 年代）の分析技術の違いによるものと考えますとコメントいただいております。

3 行目の土壌中運命試験でございます。好氣的土壌中運命試験でございますが、8 行目、各土壌における分解物は表 14、好氣的土壌中のアシュラムの推定半減期は 23 ページの表 15 に示したとおりでございます。好氣的土壌における主要成分は未変化のアシュラムであり、10%TAR を超える分解物として M4 が最大で 13.9%TAR 認められております。

22 ページの 20 行目でございますが、好氣的土壌における推定分解経路は、M4 への分解及びその後の非抽出残留物及び二酸化炭素への無機化であり、そのほかの広範囲の微量分解物に分解されると考えられました。

24 ページの土壌吸着試験でございます。7 行目でございますが、各土壌における吸着係数は表 16 に示したとおりでございます。

12 行目、土壌吸脱着試験でございます。16 行目、各土壌における吸着及び脱着係数は

表 17 に示したとおりでございます。脱着係数が対応する吸着係数よりかなり高値であることから、吸着したアシュラムは容易に脱着しないと考えられました。

表 17 でございますが、腰岡先生のほうから、一番左端のカラム、吸/脱着係数と御修正いただいております。

25 ページの加水分解試験でございます。6 行目、結果でございますが、最長 31 日間の加水分解試験において、アシュラムはいずれの緩衝液中においてもほとんど分解されず、分解半減期は求められませんでした。

12 行目、緩衝液を用いた水中光分解試験でございます。18 行目、水中における光分解物は表 18、アシュラムの推定半減期につきましては 26 ページの表 19 に示しております。pH 4 の緩衝液中においてアシュラムは急速に減少し、主要分解物は M5 で、最大 55.5% TAR でございました。

23 行目、pH 9 の緩衝液中においてアシュラムは急速に減少し、主要分解物として M17、M16 が認められております。

26 ページの自然水を用いた試験でございます。11 行目、光照射区においてはアシュラムは急速に分解し、処理 147 時間後に 0.9% TAR でございました。暗所対照区においてはアシュラムの分解は認められませんでした。多数の分解物が認められておりますが、10% TAR を超える成分は認められず、滅菌自然水中での主要分解物は $^{14}\text{CO}_2$ でございました。

27 ページでございますが、アシュラムの推定半減期は試験条件下で 0.84 日、北緯 35 度の春の太陽光下で 4.2 日と考えられております。

4 行目の土壌残留試験でございます。結果は表 20 に示したとおりとなっております。

6 行目、作物等残留試験でございます。野菜、牧草等を用いてアシュラムを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されております。

20 行目でございますが、腰岡先生からコメントをいただいております。アシュラムの最大残留値は 113 mg/kg とありますが、242 mg/kg ではないでしょうかと御指摘いただいております。牧草、アルファルファの 113 の下の、今の評価書ですと 61 ページになりますが、113 の下のブロックに 242 がありますと御指摘いただいております、腰岡先生の御指摘どおりでしたので、訂正させていただきました。

17 行目に戻りますが、アシュラムの最大残留値は散布 4 日後に収穫した牧草（アルファルファ）の 240 mg/kg、可食部では散布 60 日後に収穫したさとうきびの 0.02 mg/kg でございました。

22 行目でございますが、畜産物残留試験でございます。泌乳牛を用いた試験でございます。30 行目、結果でございますが、乳汁中の残留量は投与開始直後に定常状態となり、800 ppm 投与群で 0.480~1.16 $\mu\text{g}/\text{mg}$ で、投与終了 7 日後には 0.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満でございました。投与 28 日後におけるアシュラムの臓器中の残留量は腎臓で最も高く、0.191~3.56 $\mu\text{g}/\text{g}$ 認められました。

8 行目の乳汁移行試験でございます。結果でございますが、16 行目、200 ppm 以上投与群の乳汁中にアシュラムが認められ、投与 3 日以降は定常状態となり、乳汁中のアシュラムの残留量は 800 ppm 投与群で 0.218 mg/mL でございました。

植物関係、以上でございます。

○ 吉田座長

ありがとうございました。

植物体内、18 ページにお戻りください。腰岡先生、この剤の植物体内運命試験の特徴のようなものを御解説いただけるとありがたいのですが。

○ 腰岡専門委員

この剤は通常暗所においては非常に安定だと思われます。ただし、光に弱い。それは多分固体であっても水溶液にしても pH にかかわらず光に弱いと思われます。で、先ほど動物のところで M4 の代謝物が人為的な抽出段階で出てきたものという話がありましたよね。本当かなと。

植物ではカーバメート、N と C のところが加水分解されてちゃんと出てきているので不思議だと思って。もし動物のところで加水分解と言われるのであれば、最初にナトリウムの水溶液に溶かしたときに何らかの反応が起きているのか、そこはよくわからないのですけれども、本当かなというのがちょっと引っかかったところです。

その次に 20 ページのブロックなのですが、アシュラムの二量体は分析操作中に生成されたとありますよね、確かにダイオキシンなんかがあるのですけれども、二量体は分析操作中ではないのですけれども、環境中でできることがあるのですけれども、二量体が生成する可能性が非常に高いのは光分解によるんですよ。だから、ほうれんそう、葉っぱに散布してそこでもう光分解が起きているものを分析しちゃったんじゃないか。ほうれんそうの表面を洗った分析はしてないもので何とも言えないのですけれども、M18、二量体が操作中に生成されたというのが本当かなというのがちょっと。本当にそんなのあるのかというのが私の感想なのですけれども。本当にそういうことがあるのであればもっと同じ操作をしているところでも出てきてもいいはずではないかなと思うのですけれども。ほうれんそうだけが新しい実験なものですから、そこはちょっと私もよくわからないところですね。もう一度聞いてもらったほうが。

○ 横山課長補佐

ほうれんそうの二量体だけでよろしいですか。

○ 腰岡専門委員

そうですね。

○ 横山課長補佐

M4 はもういいですか。

○ 腰岡専門委員

M4 はほうれんそうに出てないというか。

○ 吉田座長

毒性試験を M4 でやられたりしているんですよね。

○ 腰岡専門委員

単純に考えれば、この構造式 S、N、C、横並びですから S、N のところで切れるあるいは N、C のところで加水分解されるというのが普通に考えられるんですよね。そういう物質が出てきても不思議じゃないのに、出てきたらそれは実験操作中のものだよと言われると本当かなと。ちょっと不思議なところだと思います。

それで、代謝については 70 年代の結果が間違いとは言わないのですけれども、今の分析方法と多分かなり分析方法は違うので、どちらかと言えば今の方が信頼できる。ただ、二量体についてはサンプルとして表面上で光分解している葉をそのままつぶして抽出したのであれば当然出てくるのであって、一度洗ってから、本来、表面上に農薬がないというのを確かめてから分析すべきであったのではないかなと。どういう方法で分析しているのかというのがちょっと。

○ 横山課長補佐

ほうれんそうの試験は新しい試験でもありますので、追いかけてやすいかもしれませんね。二量体のほうは確認すると。

○ 吉田（充）専門参考人

いいですか。ちょっと二量体で気になったのですけれども、これ MS で分析しているんですよね、ほうれんそう。MS でイオン化するときの二量体の話なのかなというそんな疑いも持つのですけれども。そのことを言いたかったのですかね、分析した側は。

○ 吉田座長

新しい GLP 下の試験なので、もし今日でこの審議は終わらないと思いますので、次回までに聞いていただいとしたいと思います。ありがとうございます。

○ 細川専門委員

動物のほうは多分水酸化ナトリウムで加水分解されることはないと思います。まず加水分解されると吸収が悪くなりますし、この吸収量からみても違いますし。あと、代謝物ももし簡単に加水分解されるのであれば、代謝物の M4 がもっと出ていてもいいので。体内にも加水分解酵素がありますが、これをみると余りにも出方が少ないので、やはり M4、アーチファクトかどうかわかりませんが、それほどできやすい化合物ではないような気がします。動物では。

○ 吉田座長

ありがとうございます。確かに M4 はものすごく低いんですよね。ラットだと 1.0 とか 0.3 とか。

○ 腰岡専門委員

植物で M4 がたくさん出てくればまたそれはそれで問題になりますよね。それも昔のデータしか出てないのがちょっと気になるところ。

○ 吉田座長

でも、ほうれんそうを除いては。そうか、動物体内運命試験は古いのもあれば新しいのものもある。植物はほうれんそうを除いては比較的古いと。

ありがとうございました。ちょっと M4 については注意をしながらみていきたいと思えます。

そのほかに植物体内運命試験で気になる例えば代謝物とか動きとかはありますか。

○ 腰岡専門委員

特にありませんでした。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、動物と植物の体内運命試験は終わりました、毒性試験に入りたいと思います。短期だけ終わったら、遺伝毒性を御解説いただきたいと思います。事務局、よろしく願いいたします。

○ 齊藤係長

それでは、28 ページ 23 行目の一般薬理試験でございます。アシュラム又はアシュラム Na 塩を用いて実施されておりまして、結果は表 21 に示したとおりでございます。

ページが飛びますが、30 ページに事務局よりということで、1967 年に実施されたネコ及びモルモットを用いた試験は、動物に関する詳細等が不明のため参考資料としましたと事前に問いかけさせていただいております。吉田先生からは、詳細不明な試験は削除ではいけませんかとコメントいただいているところでございます。

30 ページの 8 行目、急性毒性試験でございます。アシュラム又はアシュラム Na 塩の急性毒性試験が実施されております。結果は表 22 にお示ししたとおりでございます。

めくっていただきまして 31 ページでございますけれども、原体混在物でもあります代謝物 M14 を用いた急性経口毒性試験が実施されております。結果は表 23 に示したとおりでございます。

9 行目、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。アシュラムを用いた試験では、ウサギの皮膚及び眼粘膜に対しての刺激性試験が実施されておりまして、軽度の刺激性が認められております。モルモットを用いた皮膚感作性試験では皮膚感作性はないと考えられました。

18 行目、アシュラム Na 塩を用いた試験では、モルモットを用いて改良 Buehler 法で皮膚感作性試験が実施され、アシュラム Na 塩は皮膚感作性を有すると考えられる結果でございました。

急性毒性は以上でございます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

急性毒性については 30 ページです。その前に薬理試験があるのですが、私がコメント

を申し上げたのは、表 21 の血圧とか横隔膜に対する試験が非常に古いということもありまして、non-GLP ですけれども、1980 年代の試験があるので、これを使用するというところで、その下の 60 年代のものは削除してもよいのではないかなと思ってコメントしたのですが。松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

それでよろしいと思います。余りにも不明な点多すぎて。あと、影響ないという結果がほとんどなので、よろしいのではないのでしょうか。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、下から 4 個のカラムは削除をしてください。

急性毒性試験につきましても古い試験が多いので、アシュラムもアシュラム Na 塩も今だったら考えられないような大量で行われています。非常に急性毒性は低いという結果です。

代謝物の M4 につきましては新しい試験ですけれども、こちらについても急性毒性は 2,000 以上ということで毒性も出ていない、症状、死亡もないようだというところですかね。ただ、ちょっと気になりますのが、31 ページにアシュラム Na 塩だけで皮膚感作性があるといった結果が出ています。

松本先生、ここはどう読んだらよろしいのでしょうか。結果は結果ということだけでしょうか。

○ 松本副座長

ここには軽度の刺激性と書いてあるので、これだけ書いてまず次へ行ってというか、関連するものがなければということでもいいと思うのですけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

では、そのほか急性毒性試験につきまして何か先生方コメントは、よろしいですか。

そういたしましたら、ちょっと変則的なのですが、遺伝毒性試験に進みたいと思います。よろしく願いいたします。

○ 齊藤係長

それでは、47 ページ、遺伝毒性試験でございます。6 行目でございますけれども、結果は表 41 に示したとおりでございます。全て陰性の結果であったことから、アシュラムに遺伝毒性はないものと考えられました。

表 41 でございますが、根岸先生に修正をいただいております。復帰突然変異試験の TA1538 株ですとか、真ん中の 1977 年の復帰突然変異試験の投与量、また染色体異常試験の投与量、48 ページ、優性致死試験の動物の匹数について追記をいただいております。

3 行目でございますが、主として動物、植物及び土壌由来の代謝物 M4/原体混在物の細菌を用いた遺伝毒性試験が実施されております。結果は表 42 に示したとおりございま

して、全て陰性の結果でございました。

14 のその他の試験でございますが、12 行目、マウス由来線維芽細胞を用いた細胞形質転換試験が実施されておりまして、結果は表 43 に示したとおり、作用なしという結果でございました。

遺伝毒性は以上でございます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

根岸先生、見ていただいて御修文いただきまして、コメントをお願いいたします。

○ 根岸専門委員

全て陰性ですから遺伝毒性はないものと考えていうことでいいと思います。ただ、表の記載が少しどうかと思ったので修正しました。

先ほど説明いただきましたが、復帰突然変異試験の真ん中あたりの 1977 年の試験ですが、抄録を見ますと、抄録のⅧの 175 と 176 なのですが、表 2 で細胞 100 個数えているのですが、その 50 個ずつのことが抄録の表 2 に書かれているので、一つの試験だと思いましたが、真ん中の記載を消しました。間違っていないと思います。

それから、コメントをし忘れたというかしてないのですが、遺伝子突然変異試験、マウスリンフォーマの試験ですが、これがモル濃度で書いてありますので、今までグラム表示になっていたと思いますので、ちょっと自分で計算しなかったのですが、計算していただければと思います。

コメントとしては以上です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

すみません、本間先生、今回のとあと代謝物とそれとマウス由来線維芽細胞のところも行われているのですが、コメントをお願いします。

○ 本間専門委員

特に追加のコメントはありませんけれども、形質転換試験の結果が作用なしと書いてあるのですけれども、ちょっと違和感があるので、陰性でいいのではないかと思いますので。

○ 吉田座長

確かに、初めて見るかもしれません。

ありがとうございます。

そういたしましたら、大きな訂正としては表 43 は作用なしを陰性と。遺伝毒性学的に M4 は全部陰性ということですね。ありがとうございます。

遺伝毒性試験はアシュラムもアシュラム Na 塩も両方行っているということでよろしいですか。

遺伝毒性はないということがクリアにわかりましたので、それでは戻っていただきまして、亜急性毒性試験の御説明をお願いいたします。32 ページの頭からになります。

○ 齊藤係長

それでは、32 ページ、亜急性毒性試験でございます。ラットを用いて Na 塩で実施されております。

17 行目、ボックスでございますが、抄録では 6,000 ppm を無毒性量としておりますが、脾髄外造血、ヘモジデリン沈着、腎盂/腎乳頭の鉍物質沈着は変化の程度が大きくなったと考えられた 6,000 ppm を影響としましたということで、事前に御検討をお願いしております。

佐藤先生より、腎の鉍物質沈着（雌）並びに脾のヘモジデリン沈着・髄外造血の頻度と程度の増加がみられ、高用量ではそれぞれ重要な所見と思われまますので、事務局案に賛成といただいております。

33 ページでございますが、藤本先生より、統計検定は行われておりませんが、6,000 ppm で変化がみてとれますので、影響とするのでよいと回答いただいております。

32 ページの表 25 に戻っていただきまして、吉田先生から修文いただいております。吉田先生からは 6,000 ppm 以上の脾ヘモジデリン沈着につきましては 20,000 ppm へ御修正いただいております。また、吉田先生のほうから、20,000 ppm の TP の減少を御追記いただいております。また、20,000 ppm におきまして網掛けしておりますが、腎尿路上皮過形成につきましては、33 ページ、泉先生より削除してよいのではないかとコメントいただいているところです。

続きまして、33 ページのラットを用いました Na 塩の 90 日間亜急性毒性試験でございます。10 行目でございますが、各検査において雌雄とも 5,000 ppm 以上でウロビリノーゲンの増加が認められたが、直接検体を尿に添加しても同様の結果であることから、尿中に排泄された検体によりウロビリノーゲン検査が妨害されたと考え、この変化を検体投与による毒性所見ではないと判断したと吉田先生から追記をいただいております。

14 行目につきましても肝小葉周辺性脂肪変性化というふうに御修正いただいております。

ページが飛びますが、34 ページに事務局より事前に飲水量の増加を検体投与の影響とするかどうか御検討お願いしておりました。佐藤先生から、腎臓の所見や尿検査に変化がみられますので、刺激性のある/嗜好性の低い被験物質のみでは説明ができないかもしれません。ここでは毒性変化としてとらえたほうがよいと思いますといただいております。

藤本先生からも、50,000 ppm ではほかの影響も出ており、毒性影響としてもよいのではといただいております。長期の試験では 25,000 ppm で飲水量増加はなしですということです。

33 ページの表 27 に戻っていただきまして、吉田先生にも 50,000 ppm 飲水量の増加を追加していただいております。また、50,000 ppm の雄で TP の減少、グルコースの増加、尿タンパクの増加を吉田先生と泉先生のほうから追記をいただいております。

尿タンパクの増加につきましては網掛け部分でございますが、21 行目の松本先生のコ

メントと関連しております。尿タンパクはかなり増加しているようにみえますが、年代を考慮すると尿分析器ではなく、試験紙による比色定性法と推測され、当時はこのような尿タンパクの反応をよくみうけた記憶があります。組織学的など関連所見がない場合は、毒性としないほうがよいのではと思いますとコメントいただいております。

また、泉先生のコメントでございますが、雌の 50,000 ppm にグルコースの増加を入れなくてよいかといただいているところでございます。

また、佐藤先生からは、この試験の統計検定の手法が Student の t 検定 (2 群間比較) になっています。可能であれば多重性を考慮した統計手法 (Dunnnett などの多重比較) で再解析したほうがよいと思いますとコメントいただいているところでございます。

本試験におきまして多数の検査項目がこちらの t 検定で実施されておきまして、また以降の試験でも多数用いられております。全ての項目で検定を再実施したほうがよいか、又は項目等絞れるのであれば御議論をお願いしたいと思っております。

33 ページの表 27 でございますが、吉田先生から、雌の 50,000 ppm につきまして、肺胞隔炎を間質肺炎、限局性変化に修正いただいております。また、本文とあわせまして、肝小葉周辺性脂肪変性を脂肪化に御修正いただいております。

34 ページの代謝物 M4 を用いました 28 日間亜急性毒性試験でございます。

5 行目でございますが、本試験では神経学的検査が投与開始前及び投与期間中に実施されたと吉田先生から御追記いただいております。

8 行目、神経学的検査において投与 2 週の検査時に雄の全投与群で、投与 3 週の検査時に雌の 300 mg/kg 体重/日以上投与群で排尿頻度が増加しましたが、一過性であることから投与の影響ではないと考えられたと吉田先生に御追記いただいております。

ページをおめぐりいただきまして、表 28 につきまして、ボックス下でございますけれども、事務局よりということで、本試験でも飲水量の増加、また排尿頻度の増加について毒性所見とするか否か御検討をお願いしておりました。吉田先生からは、原因がわからない場合、全て毒性ではないとするのは危険ではないでしょうか。本試験ではガイドラインで要求されている尿検査を実施していないようです。申請者に確認してください。データがあれば提供していただくようお願いいたしますとコメントいただいております。申請者に尿検査の結果について確認したところ、排尿頻度の確認結果はあるが、尿検査結果はないと回答がなされております。

佐藤先生からは、積極的に否定する理由はないと思っておりますといただいております。また、農薬抄録の飲水量の項の最後の文章で、0 mg/kg の雄には悪影響はなかったとありますが、雌には何かあったのでしょうか、気になりますとコメントいただいております。申請者に確認したところ、0 mg/kg は 30 mg/kg の誤記で、対照群と比較して明確な差は認められなかったとの回答を得ております。

また、泉先生のコメントなのですが、こちらちょっと表 28 の修正ミスでございますが、現在 300 mg/kg 体重の脾臓の髓外造血を修正しておりますが、泉先生のコメントでは、

右側の雌の髄外造血を削除ということでしたので、こちら表のほうを修正させていただきたいと思います。

34 ページの表 28 に戻っていただきまして、松本先生から A/G 比低下を上昇に修正していただいております。

また、35 ページの表中でございますが、吉田先生より、肝髄外造血亢進と追記をいただいております。胸骨髄及び大腿骨・骨髄につきましても造血亢進を御追記いただいております。

また、親委員の先生のほうから、300 mg の一番下のポツでございますが、粘膜下層固有層単核細胞巣と、この所見名については正しくないのではないかと意見をちょうだいしているところです。抄録の記載を確認したところ、VIII の 214 の 9 ページでございますが、膀胱の粘膜下層固有の単核細胞巣という記載でございました。別途親委員の先生のほうからは、粘膜固有層・粘膜下層単核細胞巣ではないかとコメントいただいておりますので、後ほど適切な所見名を教えていただければと思います。

亜急性毒性試験、以上でございます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

あと 10 分ほどなので、できるところまで進めたいと思いますが、どうも余り毒性のプロファイルがはっきりしない、試験をかなり高用量で実施している割にははっきりしないなというのが先生方の多分かと。

貧血とか肝臓、若干腎臓にありそうなのかな、あとは甲状腺に、肝臓に影響ないのに甲状腺の肥大が出始めているかなというのが多分イヌにも今後出てきて気になる今回のプロファイルです。ただ、全て数万 ppm という気の毒なぐらい高用量で、毎日急性毒性試験をしているようなところですが。

まず、32 ページにお戻りください。ラットにつきましては Na 塩で二つ行われております。先生方からいろいろ御修文をいただきまして、ただ抄録が非常に不備と言いますか、さらに発がん性試験になると本当に先ほどの細川先生ではないのですが、嫌になっちゃうというような内容でございますが、見られるところは見ていきたいと思っております。

先生方に御追記をいただきまして、私としては特にはないのですが、藤本先生から、事務局からの質問の統計をしていないのですが、一応入れるという方向につきまして、まずヘモジデリン沈着、こちらについては抄録を見たいと思っております。VIII の 33 ですかね。39 ですね。発生頻度ですけれども、20,000 は明らかにあるので特に私は問題ないと思ったのですが。私が消したのは、脾臓のヘモジデリン沈着は生理的にも血液を壊すところなので、げっ歯類では組織学的に認められるのですが、6,000 ではどうなのかな、余り出ているようにはみえないけれども、程度が軽微から軽度なものが増えているだけですのでいいのかなと思って消したのですけれども、いかがでしょうか。髄外造血については中等度が 0 から 3 に上がっていますので、あえて否定する必要はないと思うのですが。ヘモジデリ

ンはどのようなのでしょうかというのですが。

泉先生、いかがですか、この頻度につきまして。

○ 泉専門委員

中等度ぐらいを評価すればいいんじゃないかと思うんですが。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、6,000 のヘモジデリン沈着は一つ上に上げてください。

髄外造血につきましては、脾臓につきましては髄外造血亢進が多分正確だと思ったので加えただけです。

あと、泉先生からの、腎尿路上皮過形成について削除でもというのはいかがですか。

○ 泉専門委員

これは VIII の 40 ページの一番下のほうですね、これどう数値読んでいいかもよくわからないので、私は削除でいいのではないかと思います。

○ 吉田座長

藤本先生、いかがですか。抄録の 40 ページの腎臓における病理組織学的変化の表から御覧になって。

○ 藤本専門委員

そうですね、変化、そもそも有意とはこの数字をみてはなかなか言えないですね、確かに。

○ 泉専門委員

鉍質沈着はあるということでも起こってもいいとは思いますが、この数値からはちょっと無理かなと。

○ 吉田座長

では、これは削除したいと思います。

すみません、トータルプロテインについては 91%なので特に入れなくてもいいですね。入れてもいいですか。20,000 ppm の TP の減少を有意差がついていたので私入れてしまったのですが。

○ 泉専門委員

いいのではないのでしょうか。

○ 吉田座長

ありがとうございます。では、表 25 は完成ですね。

○ 前田上席評価調整官

すみません、表 25 で 1 点確認です。この 6,000 ppm の雌で腎盂/腎乳頭の鉍物質沈着という表現なのですが、佐藤専門参考人からは鉍物沈着という用語なのですが、これはどちらがいいですか。

○ 吉田座長

鉍物です、ミネラルですね。非常に訳が悪いのか元文が悪いのか非常にわかりにくいですね。

そういたしますと、影響は 6,000 の雌雄まで出ていて、2,000 では出ないということで、ここが NOAEL になります。

二つ目のやはり Na 塩ですけれども、私に加えました 10 行目~13 行目、33 ページですが、こちらはそのまま抄録に書いてありまして、いかにもウロビリノーゲンが上がったように見えたのだけれども、これはちょっと人為的なものだったということを加えておいたほうがいいかなと思ひまして、加えただけです。

表 27 につきましては、先生方からいろいろと御修文をいただいております。これにつきまして、泉先生、いかがでしょうか。抄録の 42 です。これも見にくいんですね。

○ 泉専門委員

42 ですか。45 ページですかね。

○ 吉田座長

45 ページですね。

○ 泉専門委員

これは吉田先生と重なっているんですね。

○ 吉田座長

そうですね、なので先生にあわせて言っていたらと。

○ 泉専門委員

グルコースは上がっていますね。それから、トータルプロテインは下がっている、雄は下がっていますよね。あとは私が入れたのは尿タンパクか。尿タンパクが減れば増加するというのはトータルプロテインが減少することと矛盾しないなと思って、テストテープかどうかはちょっとわからないのですが。これは 46 ページですか。46 ページの 50,000 だと。

○ 吉田座長

ものすごく高いんですね。

○ 泉専門委員

ものすごく高いので 17 になっていますので、雄ですね。かなり、17/20 というところから、入れてもいいのかなと思ったのですが、それだけです。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

松本先生、抄録でいきますと 46 ページですけれども、確かに試験紙ですよ、これは。

○ 松本副座長

よく見ますと、1 回尿と書いてあるんですね。それで 1 回尿というのはきっと膀胱にたまって尿を何かの方法で刺激して出して、それをテープで測ったんだろうなということだと思います。それで、実は尿タンパクを正確に測るには代謝ケージで 1 日の尿をためて、その中にタンパクが何 mg あるかということ調べるのですけれども、普通ラットが

1 日ためても 30 mg ぐらい以下なのですね。それで、見てちょっと 30 mg、100 mg、300 mg と書いてありますけれども、これは 3 段階に色が変わったというだけでちっとも定量的ではないのですね。私も昔何度かやって原因わかりませんが、かなり発色した経験が幾つもあって。雄で多くなっているように見えますけれども、何かこれ尿中の何か反応した可能性だってあるのかなと。ちょっと考えられない数字で、こうだとすると必ず腎臓に器質的というか変化が、腎臓だけじゃなくほかのマーカに変化があってもおかしくないだろうということから、一応これはスルーしてはどうでしょうかと思いました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。私もそういうことであれば。もともと若干尿タンパクが出るんですよ、ラットは。なのですが、特に、これだけあるとさもタンパク尿が出ているような感じを受けますので、削除したいと思います。

私があと表 27 で訂正をしましたのは、単に病理の所見名が少し古かったので最近に合わせたというところだけです。

佐藤先生から出ている統計のところですけども、どういたしましょうか、これは結構重たいと思うのですが。ただ、古い試験ですので、現在だと Student の t で群間比較をするというのは考えられないのですけれども、当時ですので、読めるものは読んでいくということであえて要求はしないということにさせていただいてもいいのではないかと思います。

あとは事務局からの御質問があれば。

○ 齊藤係長

先生、すみません、表 27 の雌なのですけれども、泉先生からグルコースの増加を御指摘いただいておりますが、追記してよろしいでしょうか。

○ 泉専門委員

これはどっちでもいいですね。

○ 吉田座長

よろしいんじゃないですか、雄で入れたなら、123 と 121 ですから。非常に高い用量なので何が起きてもいいかなというような、よくこれだけの毒性しか出ないなど。

この結果から、50,000 と 5,000 で、公比も 10 ですけども、無毒性量は 5,000 ということになります。

御説明いただいた代謝物 D までお時間を 5 分ほどいただいて、審議してしまいたいと思います。34 ページを御覧ください。代謝物の試験ですね。新しいのですけれども、なぜか尿検査をしてない。

代謝物 D のこの試験というのは、むしろ農薬の評価用というよりも化審法のバッテリーのように思うのですが、そういうことではないですかね。この代謝物、化審法の化学物質でもありかなとちょっと思ったんですけども、バッテリーが余りに化審法に似ていたのでもう思っただけです。これはつぶやきです。

この試験では 300 で毒性が出ていますから、どちらかという親よりも毒性が強く出ているのですが、ただ 1981 年と 2012 年なのでちょっとわからないところがあります。

先生方から御修文をいただきまして、先生、髄外造血の件はよろしいですか、表 28 です。雌の 300 の髄外造血は削除じゃないですかというのが先生の。214 ページです。

○ 堀部課長補佐

214 のハイフン 9。

○ 吉田座長

そうですね、確かに。2355 ということで。

○ 泉専門委員

よくわからなかったです。

○ 吉田座長

若干程度が上がっているのかなというふうに私はみたのですけれども。

○ 泉専門委員

いいんじゃないですか、それで。

○ 吉田座長

そうしたら残すということで、それでもいいですかね。5/5 で出て 1.6 ですから。御確認いただけますか、このところですか。

○ 泉専門委員

結構だと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

親委員の先生から御指摘いただいた膀胱のところは確かに、移行上皮のび慢性肥大って何だろうと思うのですけれども、和訳が間違っていなければいいのですが。試験が新しいから、実施機関は英国ですから、恐らく英語はあると思いますね。もし確認できたら確認をしていただけると。移行上皮のび慢性肥大、ちょっと聞き慣れない言葉かなというようには思っています。

30 mg では影響がなかったということで、代謝物 M4 につきましては NOAEL は雌雄とも 30 ということです。投与方法が違いますね。

一応亜急性までちょっと駆け足ですが終わったということで。

○ 横山課長補佐

この試験で、飲水量と排尿頻度の増加について入れたほうがよろしいという御意見を多くいただいています。

○ 吉田座長

ちょっと本当かどうかわからない部分もありますね。古いからね。

これは次のときにもちょっと引き継ぐかもしれませんが、ラットの 90 日の二つ目で、水腎症が増加しているのですけれども、後発的に余り水腎症が増えるということは、子ど

もに投与した場合はあるかもしれないのですが、アダルトで水腎症という言葉が本当は正しくないのに、腎盂の拡張であればわかるのですけれども、水腎症が増えるというのはちょっと考えにくいなというので、ここも正しい日本語なのかどうかがちょっとわからないなというところですよ。

では、すみません、ちょっと 5 分ほど遅れましたが、途中で終わりますけれども、事務局にここのお返しいたいと思います。

○ 横山課長補佐

ありがとうございます。そうしましたら、今日何点か確認をする事項をいただきましたので、まずその点確認事項の案を作りますので、そちらメールでお送りさせていただきますので、御確認をお願いいたします。

また、評価書のほうは御審議いただいたところまできれいにしたものをあわせてお送りさせていただきますので、御確認をお願いいたします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そのほか特に先生方ございますか。

なければ、アシュラムは途中になりましたが、今日の審議は終わりたいと思います。

では、事務局にお返しします。

○ 横山課長補佐

そうしましたら、まず今後の開催日程ですが、幹事会につきましては 3 月 12 日水曜日の開催を予定しております。また、本部会に関しましては今日が年度内の最後の部会になります。また、多くの先生方が 2 年間の任期を終えていただいて改選をさせていただきますので、また引き続きどうぞよろしくをお願いいたします。

それで、泉先生なのですけれども、今期をもちまして御卒業されるということになりました。泉先生、一言いただけますでしょうか。

○ 泉専門委員

8 年間ですね、初め廣瀬先生から誘われて、その当時は 2、3 年でこの調査会そのものも終わるのではないかなというようなことだったろうと思うのですけれども、何のことはないずるずるときてしまいました。

私自身は発がんをやっています、今でもやっていますので結構農薬というのは発がん性があるなというような印象でして。特に殺虫剤と除草剤とを並べてみると、除草剤というのは結構危ないなと私自身は思っています。印象深いのはアラクロール、それからブタクロールですね、この 2 つは忘れられないなということです。遺伝毒性がないから発がん性があっても通っているんだと思うのですけれども、そのうち OECD の基準が結局は変わっていかざるを得ないのだろうなと。それを外から見ようかなというように思っています。

どうもありがとうございました。

○ 横山課長補佐

ありがとうございました。

すみません、あと 1 点。来年度の日程についてなのですけれども、また後ほど先生方と御相談させて調整させていただきたいと思いますので、どうぞよろしく願いいたします。

ありがとうございます。

○ 吉田座長

泉先生には私多分フィールドは非常に近いというところもありましたし、毎回徳島から来ていただいたというのは本当にありがとうございました。心より御礼を。本当に長い間ありがとうございました。

そのほか先生おありですか。

なければ、本日の審議は終わらせていただきたいと思います。

どうもありがとうございました。