

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第 38 回会合議事録

1. 日時 平成 26 年 9 月 17 日（水） 14:00～16:00

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル 22 階）

3. 議事

- （１）農薬（フルチアセットメチル）の食品健康影響評価について
- （２）その他

4. 出席者

（専門委員）

三枝座長、納屋副座長、太田専門委員、小野専門委員、高木専門委員、中島専門委員、
中山専門委員、八田専門委員、義澤専門委員

（食品安全委員会）

山添委員、三森委員、佐藤委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
賀登係長、齋藤係長、海上技術参与、木村専門職、小牟田専門職

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 フルチアセットメチル農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただ今から第 38 回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

なお、内閣府において 5 月 1 日よりクールビズを実施してございます。今日は大変涼しい日ですけれども、御理解、御協力のほど、よろしくお願いいたします。

本日は、評価第三部会の専門委員 9 名が御出席予定でございます。八田先生は御出席予

定なのですけれども、今日は東京駅で発煙事故があったということで、新幹線が大幅に遅れておりまして、今、向かっていただいているところでございます。

また、食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を三枝座長にお願いしたいと思います。

○三枝座長

それでは、本日の議事を始めたいと思います。

本日の議題は農薬（フルチアセットメチル）の食品健康影響評価についてです。開催通知でも御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局より資料の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 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 フルチアセットメチル農薬評価書（案）

資料3 論点整理ペーパー

今日は机上配布資料を1つ御用意しております。1枚紙の表裏のものです。これはマウスの90日の試験の髄外造血の発生頻度を御確認いただくときに御覧いただきたいと考えている資料でございます。

資料は以上でございます。不足等がございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○三枝座長

先生方、資料はよろしいでしょうか。

よろしいようですので、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。

以上です。

○三枝座長

先生方、相違はないでしょうか。

（「はい」と声あり）

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、本日の審議に入りたいと思います。フルチアセットメチルの食品健康影響評価について、事務局から説明をお願いいたします。賀登さん、よろしくお願いします。

○賀登係長

それでは、フルチアセットメチルについて御説明させていただきます。

まず、評価書の7ページを御覧ください。こちらの剤は32行目の6. 構造式にございますような構造である新規の殺菌剤です。本剤はクロフィル生合成経路における酵素の働きを抑制することによりまして、除草効果を示すと考えられております。今回、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されております。

続きまして、9ページの4行目から一部修正をお願いいたします。各種運命試験で用いられました標識体ですけれども、ピリダジン環への標識につきまして、山添委員からテトラヒドロピリダジンであるとの御指摘をいただきました。7ページの構造のところですが、左上にございますピリダジン環のところに二重結合がなくて、テトラヒドロキシル体になっているようなものでございます。ですので、9ページの4行目につきましては、ピリダジン環と書いてあるところにつきまして、テトラヒドロピリダジン環に修正させていただきますようお願いいたします。

9ページの12行目から1. 動物体内運命試験となります。

(1) ラットの試験。

①吸収の血中濃度推移となります。結果は表1に示されているとおりでございます。 C_{max} 及び AUC は雌で雄よりも低い値を示すような結果でした。

9ページの27行目、吸収率となります。こちらは単回投与の48時間後の吸収率で、こちらは少なくとも雄で55.9%、雌で62.3%でありました。

10ページの4行目から②分布の試験となります。結果は表2に示されているとおりとなりまして、特定の臓器組織への蓄積は認められなかったとさせていただいております。

10ページの21行目から、分布②の試験でございます。結果は11ページの表3に示されているとおりとなります。反復投与による組織残留への影響も認められませんでした。

11ページの9行目から③代謝の試験となります。結果は表4に示されているとおりで、尿、糞中におきましては高用量群でのみ未変化のフルチアセットメチルが認められました。主要代謝物としましては、M-6、M-9 ございました。

12ページの4行目からは、組織及び臓器中の代謝物です。未変化のフルチアセットメチルは認められず、M-6、M-9 が認められました。

12ページの12行目からは、胆汁中の代謝物でございます。こちらでも未変化のフルチアセットメチルは認められず、主に M-6、M-9、M-15 が代謝物として認められました。

13ページの1行目から④排泄の試験となります。

まず、尿、糞中の排泄試験となっておりますけれども、排泄率は表5に示されているとおりでございます。排泄は比較的速やかで、投与後48時間で尿及び糞中へ80%以上が排泄されております。雄では主に糞中に、雌では主に糞と尿から同じ程度排泄されたという結果となっております。

13ページの19行目から、胆汁中排泄試験となります。結果は表6に示されております。投与後48時間で胆汁中への排泄は、雄で37.4%、雌で18.8%という結果になっております。

14ページの2行目から、ヤギの体内運命試験となっております。事前に送付させていただきましたものでは、15ページの表8につきまして、代謝物の濃度しか記載されておられませんでしたが、申請者に照会しました上で、代謝物の残留量の%TRRの値を追記させていただきます。

それを受けまして、14ページの11行目から、本文中に記載を追記させていただきます。可食組織及び乳汁中では、主な代謝物としましてM-6が肝臓で最大69.5%TRR、M-9が腎臓で25.7%TRR認められました。

15ページの14行目から、ニワトリの体内運命試験の結果となります。こちらも16ページの表9に代謝物の残留濃度を追記しております。

それを受けまして、15ページの23行目から一部修正をしております。試料中の主要代謝物はM-6で、肝臓、筋肉、腹腔内脂肪で10%TRRを超えて認められました。

動物代謝につきましては、以上になります。御審議のほど、よろしくお願いします。

○三枝座長

ありがとうございます。

特にコメントはいたしておりませんが、中島先生、何かございますでしょうか。

○中島専門委員

特にはないです。

○三枝座長

永田先生は今日御欠席ですけれども、永田先生からも特にコメントはなかったでしょうか。

○賀登係長

そのとおりです。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、植物体内運命試験に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○賀登係長

それでは、16ページをお願いいたします。

13行目から、とうもろしの植物体内運命試験となります。田村専門委員からコメント及び御修文をいただいております。残留放射能の分布は17ページの表10、試料中の代謝

物は表 11 に示されているとおりとなっております。

16 ページの 23 行目から、結果は有機溶媒中の主な代謝物は未変化のフルチアセットメチル、代謝物 M-5、M-8、ほかに M-1 が認められました。M-1 につきましては、植物固有の成分であることから追記するようにコメントを頂戴しております。また、表 10、11 とも散布量、処理区分の記載を統一し、わかりやすくなるように御修文いただいております。表 11 におきましては、上段のフェニル環の表に総残留量を記載するという事で、表の上下が同じ項目になるように修正いただいております。

18 ページのボックスで【田村専門委員より】ですけれども、②と③について御説明させていただきます。②では、処理濃度の違いによる回収率の違い。③では、標識部位の違いによる回収率の違いということについて御指摘をいただいております。これにつきまして申請者に照会した結果、21 行目から【事務局より】の②と③になります。

②の処理濃度の違いにつきましては、処理量が増えれば吸収率もある程度まで高くなるという予想のもとに、代謝物の濃度も通常処理量よりも 30 倍処理濃度のほうが高い濃度で検出される傾向にあるとの回答をいただきました。

③の標識部位の違いにつきましては、明確な理由は不明としつつ、水溶性画分や抽出残渣の量の違いが影響しているのではないかといった回答をいただいております。

18 ページの 12 行目から【田村専門委員より】の④です。代謝物の特定につきまして、試料の処理過程の中で pH 1~2 の処理の影響による、この酸の影響の可能性の指摘をいただいております。この点につきましては、18 ページの 36 行目から【事務局より】の④ですけれども、企業に照会したところ、代謝物 M-5、M-8 の配糖体がフリー体になったという、その影響が予測されると回答をいただいております。

19 ページの 6 行目から 3. 土壌中運命試験の結果となります。

7 行目が (1) 好氣的土壌中運命試験です。こちらにつきまして、推定半減期は 1.1~1.2 日と結果が得られました。

24 行目の (2) 土壌吸脱着試験ですけれども、吸着係数 K は 5.41~18.4、炭素含有率により補正した吸着係数は 427~1,460 でございました。

19 ページの 31 行目から 4. 水中運命試験になります。

32 行目の (1) 加水分解試験でございます。

20 ページの 9 行目からです。未変化のフルチアセットメチルの安定性は緩衝液の pH に依存していて、推定半減期は pH 5 で 484 日、pH 7 で 17.7 日、pH 9 では 0.21 日でありました。

20 ページの 14 行目、(2) 水中光分解試験でございます。こちらにつきましては、推定半減期は pH 7 の緩衝液中で 4.95 時間、自然水中では 5.88 時間でありました。

この試験で、田村先生から 1 つコメントをいただいております。光分解試験が速やかに生じるということで、特に長期の試験において試料中の検体濃度を測定しているのでしょうか。分解されていないかという懸念のもとだと思うのですけれども、そういった御指摘

をいただいております。

この点につきまして企業に照会しましたところ、試料中の被験物質 1 ppm の試料ですけれども、4℃で 28 日間保存して、その後に室温条件下で開放の状態に移した場合でも 21 日間安定であったと。多分その開放は光が当たるということだと思いますけれども、そのもとで 21 日間安定であったという結果がございます。この安定は 93.3%くらいの残留が確認されております。ですので、この被験物質による分解という影響まではなかったのではないかなというような考察につながっております。

20 ページの（3）水中光分解試験になります。

21 ページ、自然水中におけます推定半減期は 12.8 時間というものでありました。

21 ページの 7 行目 5. 土壌残留試験でございます。こちらにつきましては、検出限界未満の結果でしたので、推定半減期の算出までは至らなかったという結果でございます。

21 ページの 18 行目 6. 作物残留試験です。こちらについては、全て検出限界未満でございました。

植物のところまで以上になります。

○三枝座長

ありがとうございました。

中山先生、全体を眺めてみて、また、田村先生のコメントに対するコメントといいますか、それも含めてお願いできますでしょうか。

○中山専門委員

私は、実は今回に関しては余り問題になるところは感じなくて、ほとんど問題なしということで返事をしてしまいましたので、田村先生のコメントを見て、こういうことも確かにあるのかなと思いました。ただ、私はそんなに不自然な代謝には感じなかったのですけれども、このくらいしかコメントがなくてすみません。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、事務局のほうから、田村先生に申請者の回答も含めて御覧いただいて、それで新たにコメントをいただくなり、承服できない点があれば、それを確認していただければと思います。よろしくお願いします。

それでは、一般薬理以降に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○賀登係長

それでは、21 ページの 27 行目から 7. 一般薬理試験でございます。

結果につきましては、表 13 にございます。一般薬理試験の結果としては、全て影響なしというようなものでございます。

22 ページの 4 行目 8. 急性毒性試験でございます。

5 行目の（1）急性毒性試験ですけれども、結果は表 14 に示されているとおりでございます。特段、症例や死亡例はなかったというものでございます。この点につきまして、

小野先生から1点、吸入のところについては「ダスト」を明記するようにという御修文をいただいております。

23 ページの表 15、代謝物と原体混在物の急性経口毒性試験の結果概要です。上から2つ目の代謝物 M-5、原体混在物の I-1 につきましては、雄の結果が 24 ページの上のところで、a で算出できなかったと最初は記載させていただいていたのですけれども、こちらにつきましては小野先生のほうから幅記載で、3,160～5,000 の間のものだという御修文をいただいております。こちらにつきましては有効数字3桁にするとか、概略をとって 3,160～5,000 というような記載でいかがかと思います。

24 ページの6行目の(2)急性神経毒性試験(ラット)です。こちらにつきましては、検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は最高用量になりました。急性神経毒性は認められておりません。

24 ページの14行目の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。こちらにつきましては、ウサギの眼粘膜において軽度の刺激性が認められ、皮膚に対しての刺激性は認められませんでした。モルモットに対しては皮膚感作性試験で、Buehler 法では陰性であったのですけれども、Maximization 法では中等度の陽性がございました。

急性毒性試験までは以上になります。

○三枝座長

ありがとうございました。

急性経口毒性試験で小野先生から修文をいただいておりますが、よろしいですか。

○小野専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

それから、義澤先生から同じ段のところだと思いますけれども、算出されなかった理由は何でしょうということですが、これでよろしいですか。

○義澤専門委員

問題ないです。

○三枝座長

ありがとうございます。

ポルフィリンの話は義澤先生、後でよろしいですか。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

それでは、亜急性毒性試験に進んでください。

○賀登係長

それでは、24 ページの 28 行目から 10. 亜急性毒性試験について御説明させていただきます

ます。

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) でございます。結果につきましては、25 ページの表 17 にございます。こちらにつきまして、雄の 3,500 ppm 投与群のあたりでアルカリホスファターゼなどにつきまして、三枝専門委員より用量相関性がないというコメントをいただいております。

また、義澤専門委員より複数のコメントをいただいております。まず 1 点目としましては、M/E 比や、赤血球成熟指数のところですが、こちらは骨髄によるものというのがわかるようにというコメントをいただいております。同じコメントにつきまして、小野先生からいただいております、「骨髄」を頭につけさせていただいております。

26 ページの上の②ですけれども、小葉中心性肝細胞変性/壊死につきましては、当初案では雄のところを 7,000 ppm 以上という形で記載させていただいておりましたけれども、義澤先生のほうから、それは 3,500 ppm 以上の影響という形で修正をいただいております。

③の色素沈着に関して、特殊染色をして色素を断定したような場合にはその旨を記載するようにという形で、コメントとともにヘモジデリンといった記載の修文をいただいております。この点については、報告書に特殊染色法と特定された色素の種類という 2 つの情報が記載されているものにつきましては、追記させていただいております。

義澤先生のコメントの④ですが、本剤の色素沈着に関して、脾臓では色素沈着が減少している。これは表 17 の雄の 3,500 ppm 以上の一番下のところでございますが、その減少をしているのはなぜか。通常、貧血の場合は色素沈着が増加するという御指摘をいただいております。申請者に照会しましたところ、結論としましては、偶発的な変化と考えられ、原因は不明ですというような回答をいただいております。

26 ページの 22 行目 (2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) でございます。結果につきましては、表 19 にございます。

27 ページのボックスを御覧ください。こちらの色素沈着につきまして、セロイド/リポフスチンという記載につきまして、事務局よりという形で記載させていただいております。

【事務局より】のところには、酸硬化法と書いてありまして、これは結局、義澤先生の指摘と企業側の回答におきまして、抗酸性染色法が正しいということでしたので、抗酸性染色法及び McManus 法で染色されたようなものにはセロイド/リポフスチンという記載をさせていただきました。そのことにつきまして、三枝先生から了解、小野先生より結構ですという回答をいただいております。

義澤先生から、この染色のところにつきまして、セロイド/リポフスチンという特定には通常、シュモール反応を特殊染色で証明することが多いという御指摘をいただいております。この点につきまして企業に照会しましたところ、企業のほうとしましては、PAS 反応で陽性を示して、抗酸性染色で赤色を呈するものにつきましてをセロイド、その中でも微細な顆粒を呈するものをリポフスチンという判断したという回答をいただいております。

28 ページの上のボックスです。【事務局より】とさせていただきまして、5,000 ppm 投

与群の雌雄で脾臓におきまして髓外造血とマクロファージ内でのヘモジデリン沈着がやや増加傾向を示しておりました。ただ、統計学的有意差が認められなかったため、毒性影響ともしませんでしたというコメントを添えさせていただきました。

その点につきまして、三枝専門委員より、了解。小野専門委員より、貧血症状は明らかなので影響として記載してもいいと思います。高木専門委員より、影響と考えますといった御回答をいただいております。さらに義澤専門委員より、脾臓のヘモジデリン沈着に関しましては影響と考えます。一方、髓外造血に関しましてはしばしば認められる変化であることから、その発生頻度は影響とは判断しませんでしたという御回答をいただいております。

この髓外造血につきまして、その頻度ですけれども、机上配布資料 1 に記載させていただいております。1 枚目が雄の結果、裏側の 2 枚目が雌の結果になります。雄の結果ですと、コントロール群では影響が出ておりませんが、雄のところでグレード 1 では 1 例、グレード 2 では 2 例、合計 3 例の影響が出ているとなっております。

裏返していただきまして、雌のところでは、コントロール群ではグレード 1 が 2 例出ております。ほかに 10 ppm からちょくちょく出ているというような結果になっております。

続きまして、28 ページの 20 行目（3）4～8 週間亜急性毒性試験（イヌ）について御説明させていただきます。この点につきまして、結果は体重増加抑制などが認められております。無毒性量は雄で 6,500 ppm、雌で 2,000 ppm という結果になっております。

三枝専門委員より表 20 につきまして、有効数字の確認のコメントをいただいております。通常、事務局では有効数字を 3 桁でまとめておりますので、こちらでお願いしたいと思っております。また、表 20 につきまして、三枝専門委員から体重減少などにつきまして、影響が出たタイミングを追記いただいております。

29 ページの 15 行目（4）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）でございます。こちらにつきましても、雄で体重増加抑制が認められましたので、雄の無毒性量は 10 ppm、一方、雌では検体投与の影響は認められませんでしたので、最高用量の 20,000 ppm が無毒性量となりました。

亜急性までは以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、順番に進めたいと思います。（1）の 90 日間ラットの試験ですけれども、ポイント是小葉中心性肝細胞変性/壊死について、義澤先生の御指摘のように 3,500 ppm で 1/10 だけでも、これは影響ととったほうがいいのではないかとということですか、この点に関して、小野先生、高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

私も影響ととったほうがいいと思います。

○小野専門委員

私も同意します。

○三枝座長

ありがとうございます。

色素についてですけれども、事務局から御説明がありましたが、同定された場合と同定されない場合があって、同定された場合は同定結果を表記するということですが、義澤先生、それでいかがでしょうか。

○義澤専門委員

ここだけ記載の仕方がほかの試験と違いましたので、ほかの試験に合わせて変更しました。

○三枝座長

ありがとうございます。ほかの先生方はそれでよろしいですか。

あと、先生方から御指摘のあるように、骨髄の検査では、やはり骨髄と評価をしたほうが良いということで、これは先生方の御指摘のとおりだと思いますので、このように修正していただけてよかったですと思います。

この試験で義澤先生は、ほかに何かありますか。

○義澤専門委員

雄のヘモジデリン沈着が減少しているのはなぜですかという質問をしたのですが、わかりませんという回答です。事務局の提案のとおり、3,500 ppm 以上で減少していますので、このとおりでいいと思います。理由はわからないということで了解です。

○三枝座長

現象としてあったということで、御理解いただければと思います。

次に、マウスの 90 日ですけれども、これは追記していただいたとおりだと思います。リポフスチン、ヘモジデリン、セロイド、これに対して、申請者はこれをやったから、こういう結果だということですが、義澤先生、これは納得できますでしょうか。

○義澤専門委員

申請者の考察でこのようにされていますが、結局 PAS 染色だけですね。あと抗酸性染色。私としては、納得がいかないところはあります。通常、普通シュモール反応は実施します。なぜしていないのか不思議だったのですが。

○三枝座長

ありがとうございます。

先生方は既にお気づきかと思いますが、毒性プロファイルとしてはかなり高い用量で出していて、NOAEL を出すという意味で設定をかなり低く設けていますので、全体的には余り影響のないようなことだと思いますけれども、それでよろしいですか。ありがとうございます。

マウスの試験ですけれども、これに関しては。

○堀部課長補佐

多分 28 ページのマクロファージ、脾臓の髄外造血とかヘモジデリン沈着等でしょうか。

○三枝座長

義澤先生、これに対して。

○義澤専門委員

小野先生と高木先生も御指摘のように赤血球のパラメータは減少していますので、ヘモジデリン沈着については影響と判断すべきだと私も思います。髄外造血についてですが、机上配布資料を配っていただきましたが、90 日のマウス、雄の場合は 1 ppm 群で 1 例、5,000 ppm 群で 3 例です。グレード 1 が 1 例、グレード 2 が 2 例、1 例と 3 例。

86 ページの裏のほうは、髄外造血がコントロール 2 例、10 ppm が 1 例、500 ppm が 3 例、5,000 ppm が 3 例です。このようにドーズはかなり開いているのにグレードがそんなに変わらないという判断がありますし、頻度的にも髄外造血は普通に出てくる変化ですので、有意な変化ではないと判断できると思います。したがって、影響ではないと判断したほうが無難だろうと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

ヘモジデリン沈着は影響であるけれども、髄外造血は影響ではないと。この点に関して、小野先生、いかがですか。

○小野専門委員

髄外造血は確かに自然に発生するもので、これは頻度的に無理やりとれなくはないと思いますけれども、ここの場合はヘモジデリン沈着のみをとって、髄外造血のほうは影響でないということによろしいかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、それでよろしいでしょうか。

○高木専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

無毒性量としては全然影響ないということによろしいですね。ありがとうございます。

○三森委員

すみません、1 点、26 ページの表 19 です。5,000 ppm の雄のほうの用語ですが、そこに PLT 増加、ALP 増加の下に「骨髓顆粒系造血亢進」は少しわかりにくいですね。顆粒球系細胞造血亢進でしょうか。

○三枝座長

事務局、どうでしょうか。

○堀部課長補佐

確認をいたしますので、少しお時間をください。

○三枝座長

それでは、確認できるまでに、イヌの試験に移りたいと思います。

○堀部課長補佐

先生、ここでラットに戻らせていただいてもいいですか。

○賀登係長

25 ページの表 17 の三枝専門委員より御指摘をいただきました、用量相関性がないところにつきまして、その扱いはいかがしたらよろしいでしょうか。

○三枝座長

私は用量相関がないのでいらないのではないかと思いますのですが、ほかの先生方はいかがでしょうか。

○横山課長補佐

データは 95 ページにございます。抄録の 95 ページの表の上から 3 段目が ALP、次が 5'-ヌクレオチダーゼになっています。

○小野専門委員

確かに三枝先生の御指摘のとおり、用量依存性という意味ではちょっと怪しいのですけれども、変化の程度を見ますと 200%とかになっていまして、何か無視してしまっているのかなと。5'-ヌクレオチダーゼの増加が何を意味しているのか、私は余り詳しくないので、ほかの先生方。

○義澤専門委員

これは両方とも ALP も 5'も胆汁排泄ですから、肝毒性のマーカーです。この剤は肝毒性があるので、これは影響としておいたほうがよいと思いました。

○小野専門委員

そういうことであれば、マウスの試験でも同様の影響が出ていますので、そういう意味では、これは影響とっておいたほうがよろしいのではないかと思います。

○三枝座長

義澤先生に伺いたいのは、ほかの試験では胆管に変化があったのですけれども、これは見られなかったのですが、そのへんはいかがでしょう。

○義澤専門委員

組織学的に観察できなかったが、血清のパラメータが動いていたというのはあり得るのではないかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、いかがいたしましょうか。残しておいてよろしいですか。

○高木専門委員

私も残しておいたほうがよいと思います。

○三枝座長

わかりました。それでは、これは残しておいてください。

○横山課長補佐

雌のグルコースも残していいですか。同じ 95 ページの表の下から 5 行目です。

○三枝座長

これはどのドーズも同じような数値ですね。

○高木専門委員

用量相関性ははっきりしないのですけれども、やはり 1.5 倍くらいはある。それも中、高、最高用量とあるのと、ほかの試験で糖代謝に影響がありますし、雄のラットでは脾臓にも影響があります。これは気になりますので、残したほうがよいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。では、残すということで、先生方、よろしいですか。

それでは、網かけの部分は両方とも残すということでお願いします。

○堀部課長補佐

先生、さっきのマウスの原語ですけれども、**granulopoiesis in the born marrow** ということで、三森先生に顆粒球系細胞ではないかという御指摘をいただきました。

○三枝座長

修正していただければよろしいと思います。

イヌの試験では特にはないと思います。ラットの 90 日亜急性神経毒性試験も特に問題ないと思いますけれども、この点に関してはいかがでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、慢性毒性試験のほうに進んでいただけますか。

○賀登係長

それでは、30 ページから、慢性毒性試験について御説明をさせていただきます。

まず、4 行目の (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) でございます。こちらにつきましては、結果は 19 行目の表 25 に記載させていただいております。

25 ページ、義澤先生からコメントを頂戴しております。コメントの内容としましては先ほどと重複するのですけれども、リボフスチンと断定する根拠が若干弱い。それにつきましてはシュモール反応を実施しているのが通常であるというコメントをいただいております。これに対しまして企業としましては、先ほどと同様に PAS 反応と抗酸性染色によって確認しているというような回答となっております。

31 ページの 20 行目、2 年間慢性毒性発がん性併合試験のラットの試験でございます。こちらにつきましては、結果が 32 ページの表 27-1 と、次のページにまたがります 27-2 に記載をさせていただいております。

33 ページの下半分のボックスのところを御覧ください。三枝専門委員、義澤専門委員、

小野専門委員から、この表 27-1 と 27-2 に関しまして、ほとんどの部分が共通しているということで、1つの表にまとめてはいかがかという御意見をいただいております。また、義澤専門委員よりコメントをいただいておりますので、御紹介させていただきます。

まず、【義澤専門委員より】の①とさせていただきます。雄の対照群で生存率が低い原因は何でしょうかというコメントをいただいております。具体的には生存率は 30%だという御指摘です。

この点につきまして、34 ページのボックスの上のほうですが、【事務局より】の①のところに回答を記載させていただいております。申請者に照会しましたところ、ラットの加齢性疾患の慢性腎症による死亡率が高かったと考察されております。投与群におきましても雄の 50 ppm 群において生存率が 33%と比較的低率であったというような回答になっております。

【義澤専門委員より】の②ですけれども、リンパ球細胞質異型頻度増加の毒性学的意義について御質問をされております。

この点につきまして、34 ページの【事務局より】の②ですけれども、申請者に照会しましたところ、細胞内に封入物を伴った異型なリンパ球が増加したと考えられる。本所見につきましては、ラットの 90 日とかマウスの 90 日、マウスの発がん性試験などにおきまして、そういったリンパ球は観察されていないということで、本所見の増加は検体投与に関連しました影響と考えられるけれども、毒性影響ではないと考察されております。

33 ページの【義澤専門委員より】の③です。本剤の腎毒性の特徴とそのメカニズムについて考察をお願いしたいというコメントをいただいております。それに対する企業の回答としましては、先ほどと同じく、ラットの加齢性疾患の慢性腎症による死亡率が高率であるという考察が回答されております。

【義澤専門委員より】の④ですけれども、5,000 ppm の雄で腎臓の変色が増加している。これに該当する病理的所見は何でしょうかという御質問をいただいております。

この点につきまして、34 ページの【事務局より】の④です。こちらにつきましては、腎臓の変色に関連すると思われるような病理組織学的所見は認められませんでしたという回答を企業から得ております。

34 ページのボックスの一番上の⑦の部分ですけれども、皮膚の神経原線維肉腫とは何でしょうかと義澤専門委員より御質問をいただいております。この点につきまして、企業のほうから、sarcoma, neurofibro というような記載を原文で確認されておりますので、神経線維肉腫が適切だというような回答をいただいております。

34 ページの表 23 の部分に関連しまして、抄録と報告書で数字が違うということを事前にお伝えしておりましたけれども、そちらは報告書が正しいということを確認できました。

続きまして、35 ページの 2 行目 (3) 18 か月間発がん性試験 (マウス) になります。こちらが今のところ、ADI の設定根拠の試験となっております。結果としましては、表 30 に記載させていただいております。

三枝専門委員より、体重増加抑制の具体的なデータが見つかりませんという御指摘をいただいております。失礼しました。こちらのほうは修正させていただいております。

また、②で肝細胞変性の具体的な診断名は何かという御質問をいただいております。こちらにつきまして、36 ページの右上の【事務局より】のボックスですが、報告書では **cell degeneration** と記載されておまして、こちらのよう原文までしかたどれなかったということでございます。

こちらの試験の腫瘍の発生頻度ですけれども、表 31 にございます。こちらは原文では肝細胞腺腫と肝細胞癌について、その発生頻度を記載させていただいておりましたが、その両方があるケースも追記すべきだという形で義澤専門委員からコメントをいただきましたので、そちらのほうを追記させていただいております。

御指摘の②ですけれども、抄録の発生頻度が間違っているという御指摘に関しましては、企業に照会しましたところ、間違っているという回答がございました。

慢性毒性試験につきましては、以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、1 年間のイヌの試験からいきたいと思います。これは色素が同定されたので、事務局のほうで追記していただきました。先ほどの議論にもありましたけれども、この染色で決めていいのかという義澤先生のコメントがありますが、申請者の回答は同じような回答です。

○義澤専門委員

それで結構です。

○三枝座長

ありがとうございます。

2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験です。これについては 1 つの問題は、2 年間慢性毒性の 51 週の間と殺のところとほとんど同じような所見で、それが両方に書かれているわけですけれども、私の印象では、大きな違いは、51 週で認められなかった肝臓の変異細胞巢の増加と脾の腺房細胞過形成を何らかの形でわかりやすく表現していただければと思ったのですけれども、その点に関しては小野先生、いかがでしょうか。

○小野専門委員

基本的に認められている所見は同じですので、今のお話のように 51 週の所見にさらに追加された所見がありますけれども、そこだけもしかしたら脚注か何かで記載するという形で構わないと思います。

○三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

それで結構です。

○三枝座長

義澤先生、いかがでしょうか。

○義澤専門委員

その対応で結構です。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、肝臓の変化と脾臓の腺房細胞の過形成が2年目で見られたということをわかりやすく表現していただきたいと思います。よろしくお願いします。

○横山課長補佐

では、そのようにわかるようにした上で、表は1枚ということで、ありがとうございます。

○三枝座長

義澤専門委員のコメントに対して、今、事務局から説明がありましたけれども、申請者は答えていますが、義澤先生、この答えでいかがでしょうか。

○義澤専門委員

①の雄の対照群の生存率はこれでオーケーです。慢性腎症が多かったということなのでしょう。②のリンパ球細胞質異型頻度増加ということですが、本試験の増加は検体投与に関連した影響と考えられますが、申請者は毒性影響ではないと思われますと考察をされていますが、その根拠が全くわかりません。影響は影響ですので、このまま残しておく。意義がわからないので、毒性とする方向で考えるべきだと思います。

③の本剤の腎毒性の特徴とそのメカニズムについて考察をお願いしたのですが、申請者の③の回答は①と同じですので、全く回答になっていないと思います。

④に腎臓の肉眼所見と腎臓の変色と、その対応する病理所見は何ですかという質問に対してですが、これは病理組織学的には変化は見られなかったのですが、この剤については尿の色調変化なり、尿中のいろいろなパラメータが動いていますので、腎臓の機能的変化を起こしていると判断できると思います。腎毒性、腎臓の基質的变化が認められなかったけれども、機能的変化を引き起こすと考えられますので、惹起しないとは判断できないと私は思っています。

あとはこのままで結構です。

○三枝座長

義澤先生に伺いたいのですが、このデータからは、例えば、BUNとかクレアチニンの変動とか、そういう腎臓の異常を示すような生化学的な変化もないし、病理的变化もないのですけれども、そのへんはいかがですか。

○義澤専門委員

尿タンパク、pH、ケトン体、Bil、ウロビリノーゲンとか、尿検査のパラメータが動いていますね。その点が気になります。だから、機能的に何らかの影響を引き起こしている

のではないかと思います。色調の変化については、ポルフィリン尿だろうと思います。

○三枝座長

例えばですけれども、尿タンパクの減少が出てきて、これは普通だったら逆ではないかと思ったのです。

○義澤専門委員

尿タンパクの減少は要りませんね。

○三枝座長

先ほどからありますけれども、胆管系の影響があるのでビリルビンとか、そういうものが漏れ出てくるだろうということは想像できますけれども、この腎臓の影響という意味で高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

尿のパラメータは変化しているけれども、腎毒性が生じているかどうかはわからなくて、何か代謝の変化、例えば、ケトン体のような代謝の変化で生じている可能性があるので、そこらへんははっきりしないと思います。

○三枝座長

小野先生、いかがでしょうか。

○小野専門委員

この剤は肝臓で胆管増生とか明らかに出ていますので、尿中にビリルビンとかウロビリノーゲンとか出ているので、色調変化とか pH とかはその影響なのではないかという気が私はしていて、腎毒性という感じには受け取らなかったです。

○三枝座長

お願いします。

○三森委員

これは **Protox** 阻害作用があるということですから、血中のポルフィリンがたまってしまふ。ポルフィリンを分解してビリルビンになるわけです。ヘモグロビンではなくてビリルビンになっていくので、血中レベルのそれが増えてくるわけですから、尿中にビリルビンあるいはウロビリノーゲンが出てくるということと思うのですが、いかがですか。**Protox** 阻害に全部関与している変化ではないかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。義澤先生、よろしいですか。

○義澤専門委員

わかりました。全てポルフィリンに起因する変化だということによろしいです。

○三森委員

もう一点いいですか。34 ページのボックスの中の【事務局より】というところで、②の申請者に照会したところのリンパ球の異型封入物のことですが、これも何だかわからないです。33 ページの表 27・2 を見ると 3,000 ppm のところに **cytoplasmic bodies** を日本語訳

しているのですが、不適切ではと思うのです。リンパ球細胞質異型頻度増加ではなく、リンパ球細胞質内異型封入物増加が、英語からいくと適切と思いますが、御検討いただけますか。

○三枝座長

事務局、いかがですか。

○横山課長補佐

報告書を確認しましたが、これ以上の情報はございませんでしたので、先生の御指示を。

○三森委員

34 ページの【事務局より】の②のところに英語が書いてあります。これを見れば、異型という言い方ではないです。atypical cytoplasmic bodies ですから細胞質内異型封入物が適切だと思います。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

では、事務局、今、三森先生から御指摘のあったような修文していただければと思います。

この試験では脾の外分泌細胞腫と島細胞腫が増えていますけれども、これは事実として記載すればいいと思いますが、先生方、それでよろしいですか。ありがとうございます。

義澤先生、独り言はよろしいですか。

○義澤専門委員

これは独り言です。私は専門委員として5年目になりますが、GLP 下で病理ピアレビューが実施された試験を初めて見ました。非常にきちんと評価されているという印象を持ちました。

○三枝座長

ありがとうございました。

あと 18 カ月のマウスの発がん性試験ですけれども、これについては表現が cell degeneration でどうしようもないのですが、データそのものについて、小野先生、何かありますか。

○小野専門委員

データそのものについては、特にありません。

○三枝座長

義澤先生のコメントに従いまして、事務局で修文してありますけれども、これでよろしいでしょうか。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

肝細胞腺腫及び腺癌については、こういうことがあったという記載にとどめたいと思います。それでよろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、生殖発生試験に入りたいと思います。よろしくお願いします。

○賀登係長

それでは、36 ページの 12. 生殖発生毒性試験から御説明させていただきます。

25 行目（1）2 世代繁殖試験（ラット）でございます。結果につきましては、37 ページの表 33 に記載させていただいております。

結果としては、繁殖能に対する影響は認められませんでした。

続いて、37 ページの 13 行目、発生毒性試験のラットでございます。こちらに関しましては、いずれの投与群におきましても検体投与に関連した変化は認められなかったもので、無毒性量は最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められませんでした。

38 ページの 2 行目（2）発生毒性試験（ウサギ）でございます。こちらに関しまして、原案としましては、胸骨分節形態異常の発生頻度の増加を記載させていただいております。その点に関しまして、八田先生より、骨形成は妊娠中期以降に生ずるものであるもので、単回投与による影響を反映する所見とは考えにくい。反復投与による発育遅延の影響と考えるのが妥当だろうというコメントをいただいております。また、群として出現確率に有意差が出ていなければ、積極的に無毒性量の設定根拠として採用する必要はないと思いますというコメントをいただいております。

その結果、修文案としましては、胎児の無毒性量を 300 ではなくて、1,000 と修正しておりますけれども、こちらは ARfD のエンドポイントとしてとらなくていいという意見のみなのか、さらに無毒性量としては 300 という胎児の毒性量のところをとらなくて 1,000 で大丈夫だという御意見で、そこまで言っているのかというところは改めて御確認させていただければと考えております。

56 ページ、最後の ARfD の一覧表になりますけれども、そちらを御覧ください。納屋専門委員よりコメントをいただいております。ウサギの発生毒性試験に関しまして、1,000 mg/kg で見られました胸骨分節異常に関しましては、骨化進行度の指標の一つで胎児重量が低い場合などによく見られ、胎児の成長遅延に関連する所見と考えられますという形でコメントをいただいております。

発生毒性試験については以上になります。

○三枝座長

ありがとうございました。

まず八田先生に伺いたいのですが、ウサギの発生毒性試験の（3）についてコメントをいただいておりますが、解説していただけますか。

○八田専門委員

私がここに書かせていただいたとおり、1日1回、7日目から13日間ずっと投与して
いまして、最後の生まれる前のところで帝王切開して体重を測ったりしていまして、それ
を初回の単回投与の影響というのはデザイン上も既に問題が多分あるので、これを根拠に
するのは問題があるのではないかと思います。

納屋先生が後ろのほうで書いていらっしゃって、全く同じ意見ですけれども、所見とし
ては恐らく発育の遅延の影響で、これを異常ととるかということ、それは微妙なところだ
と思います。例えば、この赤ちゃんが小さくて、その体重が小さくて骨が小さかったら、そ
れは発育遅滞になると思いますし、大きくて骨が欠損しているのであれば、もしかしたら
特異的な骨化の所見が出ていたのかもしれないですが、ここからはわからなかったので、
何とも言えないです。頻度から判断して影響がないのではないかとコメントをさせていた
だきました。

○三枝座長

八田先生にお伺いしたいのですけれども、事務局も迷っているのは、この無毒性量は胎
児の場合は300 mg とするか1,000 mg でいいのか。

○八田専門委員

私は毒性ととらなくていいので、1,000 です。納屋先生、いかがですか。

○納屋副座長

とってもいいし、とらなくていいしというところでしょうか。統計学的な有意差もな
いところですし、そこは八田先生が群として統計学的な有意差がないのだから、これは毒
性所見としなくていいのではないかと、こういう解釈をしていただきましたので、私はそ
れに同意いたします。

○三枝座長

では、母動物及び胎児とも1,000で影響なしということにしたいと思います。ありが
うございます。

前後しますけれども、これはARfDの基準にする必要はないということでございます。

○納屋副座長

毒性がないので。

○三枝座長

納屋先生、全体として何かございますか。

○納屋副座長

一般毒性関係は結構、肝臓とかに出ていて、その影響が繁殖毒性試験でも親動物には出
ていて、きちんと動物はこの薬剤に暴露されたということはわかりますが、子供に対する
影響ですとかが全くないということが、その発生毒性試験と繁殖毒性試験から確認でき
たと考えるものでいいのかなと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

八田先生、総体的にいかがでしょうか。

○八田専門委員

全くそのとおりです。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○賀登係長

それでは、38 ページの 31 行目の 13. 遺伝毒性試験について御説明させていただきます。結果につきまして、39 ページの表 34 を御覧ください。40 ページのところに文章が多いのですけれども、先生方のコメント等を記載させていただいております。

簡単に説明させていただきますと、表 34 の上から 3 つ目のチャイニーズハムスターを用いました *in vitro* の染色体異常試験につきまして、コメントをいただいております。こちらにつきましては増村専門委員から、+S9 につきましてはギャップを含まない条件では有意な増加ではないため、陰性でよいと考えるというような御意見をいただいております。

その下のヒトリンパ球を用いました染色体異常試験に関しましては、脚注の a、40 ページの一番上のところに削除という形で記載されておりますが、脚注の a にあるように強い細胞毒性下での誘発なので、農薬抄録の結論どおり陰性でよいと考えますというコメントをいただいております。

39 ページの表 34 の下から 2 つ目の *in vivo* の小核試験、肝細胞を用いたものです。こちらにつきましては、増村専門委員より疑陽性が妥当という御意見をいただいております。その点につきまして企業に照会しましたところ、企業としましても御指摘のとおり疑陽性と考えするという回答をいただいております。

それに対しまして、太田専門委員よりコメントをいただいております。この肝細胞を用いました *in vivo* の小核試験につきましては、1993 年に実施されているのですけれども、その手法のバリデーションが本格的に検討され始めたのが 2005 年ごろからであるという事実です。そのため、背景データにばらつきがあるものの、処理群としましては、その範囲内であったこと。1 群 3 匹でのデータであるということも考慮しまして、陰性と判断してよいのではないかとコメントをいただいております。また、この小核試験に関しましては、下の骨髓細胞を用いたものの結果としまして、陰性だったというのその結果をより重視したいというコメントをいただいております。

それに対しまして、41 ページの上のボックスの下の部分ですけれども、増村専門委員から太田先生の修正部分につきまして、結論も含めて同意するという御回答をいただいております。

代謝物、原体混在物を用いました遺伝毒性試験につきましては、表 35 に記載してありますけれども、全て結果は陰性でございました。

遺伝毒性につきましては、以上になります。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

太田先生、全体を眺めて解説していただけますでしょうか。

○太田専門委員

染色体異常にいくつか変化があったので、増村先生からコメントをいただいております。データをよく見ていきますと、先ほど言いましたようにチャイニーズハムスターの *in vitro* の染色体異常試験、これは-S9 で陽性でありますけれども、+S9 では陰性でいいと思います。この条件は 200 µg/mL の 3 時間処理になっております。これよりも高い 300 µg/mL の 20 時間処理までしても、ヒトリンパ球の場合には陰性になっております。細胞種によって違う結果が出ているということです。

そこで、これが DNA に損傷を与えて染色体異常を誘発しているかどうかが問題になるのですが、UDS 試験というのが行われております。表 34 の下から 3 つ目のカラムです。ラットの初代培養肝細胞を用いて、これも 200 µg/mL までやっておりますけれども、DNA 損傷性が検出されておられません。あとは *in vivo* の小核試験が陰性であれば、特に問題はないということになってくるわけです。

当初 EPA にこれが提出されたときには、肝小核試験が実施されておりました。これはさっき説明がありましたように、骨髓細胞ですと骨髓をとってきて染色して観察するという非常にシンプルな手法ですが、肝細胞の場合は細胞増殖を誘起させるために 4-アセチルアミノフルオレンという薬剤を投与して細胞分裂を促進させて、その後、肝臓をとってきてコラゲナーゼで処理して細胞を集める。そういった非常に複雑なステップがあって、どうしてもアーティファクトな要因が増えてきます。まだガイドラインも固まっていないと聞いております。

そういった試験が 1 群 3 匹でやっていて、偶発的かどうかはわかりませんが、溶媒対照に比べれば 1.5 倍くらいある。しかし、そのデータだけで疑陽性か、陰性かと言っても、これは結論が出ませんので、恐らく EPA でより汎用性のある骨髓細胞を用いた小核試験をやったほうがいいであろうということになって、この試験が追加されていると聞いております。

こちらの骨髓細胞を用いた小核試験では、2,000 mg/kg の 2 連投をやっております、こちらのほうは全く陰性になっております。ということで小核試験は陰性という評価。肝細胞のほうは結論がつかない。ある人は疑陽性だと言っても、それは正しいかもしれませんが、陰性というのも一つの見方。それにこだわるよりも骨髓細胞を用いた小核試験が陰性であったということをより重要視して、*in vivo* でも染色体異常がないというような結論でよろしいかと考えております。

そのほかに遺伝子突然変異試験に関しては、細菌を用いたものも培養細胞を用いたものともに陰性であるということです。総合的に見まして、本剤に遺伝毒性はないと結論していいのではないかと考えております。

以上です。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

今、明解に解説していただきましたので、皆さんはよく御納得いただいたと思います。

それでは、その他の試験に入りたいと思います。よろしくお願いします。

○賀登係長

それでは、42ページの3行目14.その他の試験について御説明させていただきます。(1)～(6)までの6個の試験がございます。

4行目の(1)フルチアセットメチルのProtox阻害作用試験(ラット)でございます。フルチアセットメチルは10 μM でラットの肝ミトコンドリア画分のProtoxをほぼ完全に阻害し、IC₅₀の値は約0.1 μM でございました。

13行目の(2)ポルフィリンの肝内蓄積性及び尿中排泄への影響試験(マウス)でございます。こちらにつきまして、フルチアセットメチルの投与量の増加に伴いまして、肝Protox-IX、尿ウロポルフィリンI及び尿コプロポルフィリンIの増加が認められました。

43ページの5行目から(3)肝臓における脂質過酸化作用に対する影響試験でございます。ラットにおきまして、フルチアセットメチルの単回投与及び4週間混餌投与におきましては、肝TBARSに変化は認められませんでした。マウスでは4週間連続投与で40 ppm以上投与群におきまして、3～10倍の増加が認められました。

44ページの13行目から(4)ヘム合成関連酵素に対する影響試験でございます。ラット、マウス及びヒトの初代培養細胞、肝細胞における細胞毒性作用、ALA合成に対する作用及びフェロキラーターゼに対する作用の検討が行われました。

45ページの5行目から①Protoxに対する作用でございます。Protox阻害作用はマウスで最も強く、次いでラット、ヒトの順であると考えられました。

45ページの20行目から②細胞毒性作用でございます。マウスでは200 μM 以上の濃度で細胞顆粒形性を主な所見とする障害が認められましたが、ラットでは細胞の形態の変化等は認められませんでした。

45ページの27行目から③ALA合成酵素及びフェロキラーターゼに対する作用でございます。各検体によってALA合成酵素の軽度な誘導が認められましたけれども、濃度依存性がなく、ラット及びマウスでも差がございました。中島専門委員から48時間という追記の御修文をいただいております。フェロキラーターゼに対しましては、阻害作用、活性作用は認められませんでした。

46ページの7行目から(5)血漿及び肝臓におけるフルチアセットメチルの加水分解等速度の種間比較試験及びエステラーゼ阻害試験でございます。

13行目から①代謝試験です。血漿中ではフルチアセットメチルはほぼ完全に加水分解され、代謝物M-5となりました。一方、ヒトの血漿中では代謝は比較的緩やかでした。ラット及びマウスの肝ホモジネート中におきましては、フルチアセットメチルは代謝物M-6に

代謝されました。ヒトの肝ホモジネート中でも代謝物 M-6 と M-5 に代謝されました。その速度はラット及びマウスに比べて穏やかなものでございました。

47 ページの 6 行目から、ラット及びマウスの血漿中でエステラーゼ阻害の試験でございます。エゼリン及び NaF により阻害されませんでしたけれども、DFP により強く阻害されました。ヒトの血漿中は DFP により阻害されました。中島専門委員より NaF に対する修文をいただいております。

47 ページの 22 行目から (6) 肝臓及び脾臓中の過酸化脂質及びポルフィリン類測定についてでございます。マウスにおきまして、肝臓及び脾臓の TBARS が増加しましたけれども、ラットでは統計学的な有意差は認められませんでした。ポルフィリン類に関しましては、マウスにおいて肝臓で増加が認められ、脾臓では軽度な増加が認められました。ラットでは肝臓に増加が認められましたけれども、脾臓では有意な増加は認められませんでした。

48 ページの 20 行目から、(1) ～ (6) の試験の総合です。フルチアセトメチルはラット及びマウスにおいて体内にポルフィリンを蓄積させる作用を持つことが確認されまして、本剤の毒性発現機序に関与する可能性が示唆されました。その機序としましては、Protox 阻害に代表されるヘム合成経路の阻害によるものが考えられました。この記載につきまして、幾つかコメントと修正をいただいております。

1 点目、高木専門委員のほうから 21 行目、体内にプロトポルフィリン及び過酸化脂質のところの過酸化脂質の修正をいただいております。こちらにつきましては、(6) の試験で出ていると読めるような結果になっているような気がしますが、そちらについて御確認をいただければと思います。

また、網かけ部分の体内につきまして、義澤専門委員のほうから肝臓と脾臓のデータのみだけれども、体内とまで表現していいかという御意見をいただいております。

義澤専門委員の②のところですが、本剤はポルフィリン症が動物に誘発されるもので、毒性試験で観察された各臓器の色素沈着、肝臓、腎臓、脾臓ですけれども、そちらのものや尿の色調異常はポルフィリン沈着に関連した色素の可能性であるというような御意見をいただいております。

49 ページのコメントの③で、本剤で観察された各毒性所見（脾臓・肝臓・脾臓・貧血）や発がん性のメカニズムとして、本剤投与による Protox 阻害作用・ポルフィリン沈着の関与を考察していただきたいと思いますというコメントをいただいております。

失礼いたしました。戻っていただきまして、48 ページの 25～30 行目につきまして、高木専門委員より、本剤の毒性影響が全てヘム合成経路阻害によると証明されたわけではないので、削除しましたというコメントとともに削除の修文をいただいております。

その他試験につきましては、以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

Protox 阻害、ポルフィリンの合成というようなことで試験がされておりますが、前半は特にコメントはありませんが、義澤先生、マウス、ラットはこれでよろしいですか。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

(5) の②の試験で中島先生から NaF はコリンエステラーゼの阻害剤であり、血清 A-エステラーゼに相当するパラオクソナーゼは NaF により阻害されないはずですよということで、この点を説明していただけますか。

○中島専門委員

エステラーゼについては最近まで情報が余り整理されていなかったもので混乱を招いているところですが、A-エステラーゼは有機リン系化合物を基質にするもので、B-エステラーゼは有機リン系化合物で阻害されるものになります。A-エステラーゼはここではパラオクソナーゼが相当して、B-エステラーゼはブチリルコリンエステラーゼとカルボキシルエステラーゼが分類されます。

ここでコリンエステラーゼと書いているところは血漿を使っているのもので、これはブチリルコリンエステラーゼを意味するのですが、それでコリンエステラーゼと血清 B-エステラーゼと出てきている時点で混乱していることがわかるのですが、A-エステラーゼに分類されるパラオクソナーゼはフッ化ナトリウムでは阻害されないのもので、フッ化ナトリウムで阻害されるのはコリンエステラーゼになります。なので、コリンエステラーゼ阻害剤であるエゼリンとフッ化ナトリウムに修正させていただきました。

○三枝座長

ありがとうございます。

なかなか細かいことは私にはわからないのですが、山添先生、お願いします。

○山添委員

(6) のところを言っていていいですか。このフルチアセトメチルは代謝物 M-6 に生体内で変換されるのですが、この変換は中性の pH 付近ではチオール基を必要とするみたいです。見たら文献がありました。そこで実際にはチオール基が一番多いのはグルタチオンです。今、問題になっている過酸化脂質のことですが、この物質はそういうことから考えると直接的にするのではなくて、投与することで GSH を消費してしまう。そのために要するに SH のグループの還元雰囲気が減ってしまうことで間接的に酸化が起こりやすい状態をつくってしまうということがあるらしいです。

したがって、種差も GSH の枯渇の度合い、そのへんの反応とかのプールサイズとかで出てきているし、臓器差もそのへんのところから出てきていると考えると、ある程度は説明できるのかなと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、試験を総合的に判断するところで、高木先生からまず伺いたいのですけれども、48 ページのボックスの上にあります、全てヘム合成経路阻害によると証明されたわけではないということで、この点については高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

例えば、脾臓の腺腫とか肝細胞癌が全てヘム合成経路阻害あるいはポルフィリン蓄積によるという証明がなされているわけではないので、ここは書き過ぎではないかということで削除しました。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、山添先生から御解説がありましたけれども、GSH の量的なものとかもありますので、メカニズムはよくわかりませんが、事実は事実として残しておくのも一つの手ではないかと思いますが、その点は高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

事実を残すのは結構ですけれども、ヒトがラットとマウスに比べて感受性が弱いというのは削ったほうがいいと思います。

○三枝座長

これは **Protox** 作用があると、この言葉が引っかかるわけですか。

○高木専門委員

Protox 阻害作用があるのは確かですけれども、それがこの剤の全ての毒性を説明できるかという、それは証明されていないところが問題ということです。

○三枝座長

ありがとうございます。

ほかの先生で今の点について、いかがでしょうか。三森先生、お願いします。

○三森委員

今の **Protox** 阻害作用については、45 ページの 5 行目から①の追加試験がされています。結論が 12 行目から出ています。この **Protox** 作用についてはマウスで最も阻害作用が強く、次いでラット、ヒトの順であると考えられたという記述があるのですが、これは事実だと理解してはいけないのでしょうか。高木先生は 48 ページの 26 行目の①は事実ではないということですね。

○山添委員

高木先生のおっしゃるのは、そこはいいのだけれども、48 ページの 29 行目からのヒトに対する影響は、ヒトのほう弱いということにはいかないよということですね。

○三森委員

そうすると、26 行目はまだ生きているわけですか。

○高木専門委員

残すのであれば、それで結構です。

○三枝座長

事務局に伺いたいのですけれども、この消えているところは、①、②は事実としてということですね。

○堀部課長補佐

今の御議論を総合して伺っていると、結局①、②の部分は実験事実として書いても、高木先生もそこまで消すかどうかということは議論の余地があるかもしれないと。ただし、29行目のヒトに対する影響以下のところは、この剤の全ての毒性発現が **Protox** によるものかどうか完全に証明され切ったわけではないので、ヒトへの影響は弱いと言い切ってしまうのはいかがなものかと。

ここの主語がフルチアセットメチルはとなっているので、**Protox** だけの話をしているのではなくて、フルチアセットメチル全体についてヒトのほうが毒性が弱いと書くのは書き過ぎでしょうということだと思うので、26～27行目に関しては実験事実なので戻してもよいという御意見なのか、そこも書きすぎなのかは先生方に御意見をいただきたいと思っております、そこはこだわってはおりません。

○三枝座長

私が言いたかったのは、事実は事実としてとっておいたらどうかということですが、高木先生、この点で今、事務局から話がありましたけれども、29～30行目を削除するというのが先生の意図だと思うのですが、いかがでしょうか。

○高木専門委員

それで結構です。

○三森委員

もう一点よろしいですか。48ページの21行目ですが、プロトポルフィリン及び過酸化脂質を蓄積させる作用を持つことが確認されたとなっていてところで、過酸化脂質が削除されていますが、これも47ページの22行目の(6)で、過酸化脂質は証明されています。ですから、削除はしないほうがよいのではと思います。削除された理由が何かあるのでしょうか。

○高木専門委員

22行目の本剤の毒性発現機序の毒性の内容ですが、もしそれが脾臓の腺腫を想定されているのならば、抄録の193ページのラットのTBARSは上がっていないというところで、肝臓に関しては関係があるかもしれないですが、脾臓に関しては関係あるというデータが出ていないので、そこをまとめて考えると混同しやすいので、細かく書けばいいのですけれども、このときはとりあえず削除としました。

○三枝座長

20行目の書き出しが(1)～(6)の試験結果からということなので、先生はほかのところも参考にされて消されていますけれども、(1)～(6)の結果からということで残すというのはいかがでしょう。

○高木専門委員

過酸化脂質を上げるというデータは確かですが、脾臓だけを見るとラットの脾臓では上がっていないので、そこをどういうふうに書いたらいいのかなと迷ったところです。

○三森委員

本剤の毒性発現機序に関与する可能性がと、ここに引っかかっているということですね。ラットの場合は脂質過酸化が増えていないので、でも、ラットでは脾臓の腫瘍が誘発されているから、そこが矛盾しているということですね。何か表現を少し変えたらよいと思います。しかし、マウスでは脂質過酸化物はかなり増えていますので、少なくとも肝臓障害性には関与しているという感じはいたしますが、少し御議論いただけませんか。

○三枝座長

今の本剤の毒性発現機序に関する可能性が示唆されたというのは、義澤先生が追加していただいたところですか。これは必要でしょうか。

○義澤専門委員

別に削っていただいてもかまいません。メカニズムの一つとして書かれたのだと思うので、追記させていただきました。確認されたでそのままとどめていただいてもかまいません。

○三枝座長

最初に事務局が提案された文章のほうがすっきりすると思うのですが、いかがでしょうか。小野先生、いかがですか。

○小野専門委員

そうですね。この（１）～（６）の試験はメカニズム試験で毒性発現機序に関与する可能性が示唆されたと言えば示唆されたのかもしれないですが、そこまで言い切ってしまうのもどうかと思いますので、事実として、もともとの事務局案で結構ではないでしょうか。プロトポルフィリンと過酸化脂質の蓄積があるということと、その機序は先ほどの山添先生の話だと、過酸化脂質の蓄積はグルタチオン枯渇によるものという可能性があるので、必ずしも Protox 阻害ではない可能性があります。そこをどうしたらいいのかなと考えていたのですけれども、もしかしたらその機序は消したほうがいいのかなと。実験事実はその上までですね。

○三枝座長

確認されたまででとどめたいと思いますけれども、いかがでしょうか。それから先のことはちょっとわからないですね。先生方、それでよろしいですか。

それでは、48 ページの 20 行目からは、事務局案の原案に従って、22 行目の作用を持つことが確認された。として、その後を削除したいと思います。

1 点、義澤先生の体内にというのはいかがでしょうか。

○義澤専門委員

データは肝臓と脾臓しかないので、言い過ぎかなと思っただけで、体内いたるところで

起こっていると思いますので、このままでいいと思います。

○三枝座長

あるいは事実だけで、肝臓及び脾臓としてもいいと思います。それが一番適切ですか。

○義澤専門委員

それが適切です。

○三枝座長

では、この体内にというのは、肝臓及び脾臓。

49 ページの③で、義澤先生の問いはなかなか難しいと思いますけれども、答えを要求しますか。

○義澤専門委員

報告書を見ていても、この点を考察しています。Protox 関連とポルフィリンの関連です。申請者としては、その点を考えていると思ったので確認してみたいと思いました。山添先生が言われるように GSH の枯渇とか、いろいろな経路があると思いますので、質問をしても適切な答えが返ってくるかどうかはわかりませんが、やはり気になるころだとは思いますが、いかがですか。

○三枝座長

今、義澤先生がいみじくもおっしゃいましたけれども、多分納得する答えは返ってこないのではないかと思います。先生のおっしゃるように、そんなことは多分考えているのだろうというのは推察できますが、ただ、それを言い切るような根拠は多分持っていない。

○義澤専門委員

ここでやっている検討試験ですね。申請者はその他試験のデータをもとに考察をされるのだろうと思います。

○三枝座長

要するに手持ちのデータがこれに限定されるので、先生の御懸念のように期待する答えは出てこないと思いますけれども、いかがでしょうか。

○納屋副座長

ADI の設定にどうしても必要だということであれば、お尋ねになればいいと思いますが。

○三枝座長

それはないと思います。

○義澤専門委員

それはありませんね。ただ、この剤のメインの毒性だと思います。ADI の設定には関連しないと思います。

○三枝座長

では、ADI とは特に関係しませんので、この議論はここで止めたいと思います。

それでは、食品健康影響評価のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○賀登係長

それでは、50 ページのⅢ．食品健康影響評価について御説明させていただきます。

5 行目から、動物体内運命試験の結果ですけれども、吸収率は少なくとも雄で 55.9%、雌で 62.2%と算出されました。排泄は比較的速やかで、投与後 48 時間で 80%TAR 以上が排泄され、雄では主に糞中に、雌では尿及び糞中に同程度排泄されました。尿、糞及び胆汁における主要代謝物としましては、代謝物 M-6 及び M-9 でございました。

畜産物体内運命試験の結果としましては、未変化のフルチアセットメチルはニワトリでは全卵及び腹腔内脂肪で認められましたけれども、ニワトリの他の組織及びヤギの組織においては検出されませんでした。主要代謝物としましては、M-6 がヤギの肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び乳汁、ニワトリの肝臓、筋肉及び腹腔内脂肪において、M-9 がヤギの腎臓において 10%TRR を超えて認められました。

フルチアセットメチルの植物体内運命試験の結果ですけれども、とうもろこしにおいては未変化のフルチアセットメチルが認められたほか、代謝物 M-5 及び M-8 が 10%TRR を超えて認められました。

各種毒性試験の結果から、投与による影響は主に体重や尿の色調変化、肝臓などに認められました。こちらにつきましては、義澤専門委員から御修文、追記をいただいております。

神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められませんでした。

発がん性試験において、雌雄マウスで肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度の増加が認められましたけれども、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられました。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物としましては、M-5 及び M-8 が認められました。代謝物 M-5 はラットにおいても検出される代謝物であること。代謝物 M-8 はラットでは認められていませんけれども、急性毒性試験における LD₅₀ 値が 5,000 mg/kg 体重/日超であったことから、農作物中の暴露評価対象物質をフルチアセットメチル親化合物のみと設定いたしました。M-1 につきましても M-8 と同様に急性神経毒性試験における LD₅₀ 値が 5,000 を超えているということで、ここには特段記載をしておりません。

各試験で得られました無毒性量のうち、最小値はマウスを用いました 18 カ月間発がん性試験の 0.1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠としまして安全係数 100 で除しました 0.001 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 ADI と設定いたしました。

また、ARfD に関しましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量を設定する必要はないと判断いたしました。ARfD のエンドポイントにつきまして先ほど御議論をいただきましたけれども、特段のエンドポイントで認められるものはございませんでしたので、このように修文案を作成させていただいております。

食品健康影響評価につきましては、以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

中山先生に伺いたいのですが、植物のほうで M-5 と M-8 で TRR が 10%を超えるのですが、M-5 はラットと同じような代謝なのですが、植物固有の M-8 は急性毒性が 5,000 mg 超ということで、一応これは除外していいだろうという判断ですが、これについては何かコメントはございますか。

○中山専門委員

特に、それでいいのではないかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

○横山課長補佐

先生、すみません。暴露評価対象物質で一つあわせて御確認をお願いします。田村先生は今日御欠席ですが、とうもろこしの試験のところで、植物固有の代謝物として M-1 が 1.0～5.4%TRR 認められておりまして、具体的には 16～17 ページに代謝物の量については記載があるのですが、最大で 5.4%TRR ということで、今回 10%TRR 未満ということで、特に食品健康影響評価のところではこの扱いについて述べていないのですが、そのような扱いでよろしいか。ちなみにこの M-1 につきましては、残留量がまず 10%TRR 未満であるということ。また、さっき賀登が説明しましたが、急性経口毒性試験も実施されておりまして、23 ページになりますが、急性経口毒性も LD₅₀ が 5,000 超と毒性の懸念も見当たりませんので、特段触れてございません。御確認をお願いいたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

今までの基準としまして、10%以上あるというのが 1 つと、それがどのくらいの毒性量を有しているかということがありますが、今、事務局から御説明がありましたとおり、10%未満であるということと、急性毒性も 5,000 mg 超ということなので、これは特段問題ないと思いますけれども、中山先生、よろしいですか。

○中山専門委員

大丈夫です。

○三枝座長

ありがとうございます。

ほかの先生方はよろしいですか。ありがとうございます。

それでは、今、事務局からお話がありましたけれども、マウスの 18 カ月を用いた発がん性試験の 0.1 mg/kg 体重/日が無毒性量の最小値でありましたので、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.001 mg/kg 体重/日を ADI と設定したいと思います。それでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

○三森委員

最後の ADI 設定については私も異論はありません。50 ページの 34 行目を読んでいたら、発がん性試験において、雌雄マウスで肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度が増えたと書いてあるのですが、雌は肝細胞癌が増えていなかったのではないのでしょうか。

36 ページの表 31 を見ていただくと、これはどういう議論でしたか。雌は傾向検定で肝細胞腺腫が増えているけれども、肝細胞癌との combined incidence では有意差がついていないです。

○三枝座長

増えているというのはゼロですね。違うのか。

○三森委員

35 ページの 11 行目を読むと、こちらは正確に書いています。100 ppm 以上投与群の雄で肝細胞癌、300 ppm 以上投与群の雄で肝細胞腺腫と肝細胞癌の合計。その後に「また」と書いています。雌雄ともに肝細胞腺腫の発生頻度の増加傾向が見られたと書いてあるので、肝細胞腺腫は雌でも確かに傾向検定で有意差がついています。でも、肝細胞癌のほうは有意差もついていない。表現の仕方だと思いますが、いきなり食品健康影響評価を読んでもしうと、雌も肝細胞癌が増えているような感じにとられるのではないのでしょうか。

○三枝座長

今、御指摘のあったところをはっきり区別するような表現に変えていただけますか。

○堀部課長補佐

さっき部会で御議論が余りなかったと思うところなので、細かいことを少し確認させてください。雌のほうですけれども、先ほど三森委員からございましたように、肝細胞腺腫に関しては Cochran-Armitage の傾向検定で増加傾向があるものの、正確確率検定では有意差がついておりません。

これは傾向検定で有意差がついているので腺腫に関して増えたと御覧いただくのか、正確確率検定で有意差がついていないから別にいいと言われるのかによって、恐らく表現ぶりが変わってくると思いますので、そこを再度御確認いただければと思います。

腺腫に関しては雄も同じ状態になりますので、傾向検定のみで有意差がついたものをどう取り扱うかということさえ決まれば、表現はいかようにでも修正できると思います。

○三枝座長

極論を言えば、「雄で」としてもいいということですね。

○堀部課長補佐

雄も腺腫だけを見ると増えていないので、腺腫に関しては雌雄で一切言及しないということも極論としてはあり得るということです。

○三森委員

通常、傾向検定だけで有意差がついても、例えば、最高投与群で Fischer の直接確率で有意差がつかない限りはとらないです。先ほど、ここをスルーしてしまったので、大変申しわけないのですが、この場合でしたら雄だけでよいような気がします。これは義澤専門

委員の御意見だと思しますので、御検討ください。

○義澤専門委員

三森先生が言われるように、雄だけでいいと思います。

○三枝座長

雄マウスでという表現で、小野先生、いかがですか。

○小野専門委員

少なくとも一番後ろの食品健康影響評価は、雄の肝細胞癌の増加は有意ですので、それでよろしいかと思います。本文の試験のほうは、こちらでも雄だけでいいかなとは思いますが、義澤先生が追加された雄だけですけれども、腺腫と癌の合計の話はこのまま残しているのではないかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、それでよろしいですか。

○高木専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、テキストの 35 ページはそのままということで、総合評価の 50 ページのところを雄マウスでとしたいと思います。

○堀部課長補佐

小野先生の先ほどの御修文どおりということですね。ありがとうございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

ほかに何かございますでしょうか。あと、ARfD ですけれども、納屋先生、八田先生からもコメントをいただいておりますが、急性毒性が 5,000 超、急性神経毒性で何ら変化がないということで、ARfD は必要ないのではないかとということで、その意見を反映して、事務局でこういうふうに修文していただきましたけれども、この点に関しては義澤先生、よろしいでしょうか。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

結構です。

○三枝座長

小野先生。

○小野専門委員

結構です。

○三枝座長

では、ARfD は設定しないということで、結論としたいと思います。

かなり順調に進みまして、1 時間前に終わるという喜ばしい結果ですが、事務局から何かございますか。

○横山課長補佐

御審議をありがとうございました。それでは、評価書（案）をきれいにして、確認のためにメールでお送りさせていただきます。

次回の会議の日程についてお知らせさせていただきます。本部会は 10 月 15 日水曜日の開催を予定しております。幹事会につきましては 10 月 8 日水曜日の予定でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

以上です。

○三枝座長

山添先生、お願いします。

○山添委員

時間があるので、この化合物は 7 ページの IUPAC も CAS もそうですが、記載上は *EZ* と立体がラセミの表記になっているのですが、実は本文の NMR のチャートを見ると片一方しかありません。NMR のチャートを読まないといけないので、チャートを読める人しかわからないですけども、実を言うと、何でこんなことを思ったかというと、さっきのグルタチオンのことが気になったので、あるところへ論文を読みに行ったら、ほかの登録のところに *Z* と書いてあります。会社のものではありません。ある化合物のデータベースのところでは *EZ* と書いてあるので、ラセミなので違うのだと思っていたのですが、今日ここに NMR のチャートの記載があって、資料のところのデータを見ると、すごくきれいでラセミとはとても思えないです。要は確認だけしてくださいということです。NMR は 8 ページにあります。

○横山課長補佐

今、山添委員からいただいたコメントにつきましては、事務局のほうで確認をして、結果にあわせて評価書（案）を修正するというところでよろしいでしょうか。そのように対応させていただきます。

○三枝座長

よろしくお願いします。

これで本日の審議は終わりですけども、先生方から何かございますでしょうか。

ないようですので、本日はこれで終了したいと思います。どうもありがとうございました。