

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第41回会合議事録

1. 日時 平成27年1月26日（月） 14:00～16:49

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（イソキサフルトール）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、小野専門委員、田村専門委員、永田専門委員、八田専門委員、
増村専門委員、義澤専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員、山添委員、三森委員

（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、
丸野専門官、進藤技術参与、賀登係長、齋藤係長、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 イソキサフルトール農薬評価書（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、ただいまから第41回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方8名に御出席いただく予定です。永田先生は少し遅れて御到着とお伺いをしております。

食品安全委員会からは3名の委員が御出席です。

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（イソキサフルトール）の食品健康影響評価についてです。開催通知でも御連絡しましたがけれども、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として 農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料２として イソキサフルトール農薬評価書（案）。

資料３として 論点整理ペーパー。

今日は机上配布資料１といたしまして、事前に御質問いただいた内容につきまして、一部回答が得られておりますので、机上配布資料として御用意させていただきました。

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。ありがとうございます。

それでは、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。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

先生方、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、農薬イソキサフルトールの食品健康影響評価について審議したいと思います。
経緯も含めて、事務局から御説明をお願いいたします。

○丸野専門官

それでは、資料2、農薬評価書イソキサフルトール（案）をお願いいたします。

4ページ、こちらに審議の経緯が記載されております。本剤につきましては、初版は確認評価第一部会で審議されまして、2010年に厚生労働大臣あてに通知されたものでございます。経緯の詳細につきましては、開発の経緯に記載されておりますので、御確認いただければと思います。

9ページ、開発の経緯でございますが、本剤イソキサフルトールにつきましては、6.構造式に示されているとおり、イソオキサゾール構造を持つ除草剤ということで、プラストキノン生合成経路に関与する4-HPPDの阻害により除草効果を示すと考えられております。国内での登録はなく、海外で米国、豪州等において登録されております。

10ページ、本剤の経緯でございますけれども、イソキサフルトールはこれまでに初版においてポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準に係る食品健康影響評価の要請を受けまして、米国、豪州、カナダの資料等をもとに審議されたものでございまして、2010年6月に通知されているものでございます。

今回、インポートトレランス設定でだいずについて要請がなされておりました、概要書と各試験報告書が提出されたため、整理上は第2版としておりますが、改めて、これらの資料に基づいて食品健康影響評価を実施したということで、御審議いただければと思っております。評価方針について御確認をいただければと思います。

11ページからがⅡ.安全性に係る試験の概要となります。

動物体内運命試験が11行目からございます。

(1) ラット①でございます。

21行目から①吸収でございます。血中濃度推移につきましては、表1に血漿中薬物動態学的パラメータが示されております。

30行目からが吸収率でございます。

32行目、吸収率につきまして、低用量及び高用量単回投与群並びに低用量反復投与群で、それぞれ少なくとも68.8、32.9及び72.8%が算出されたということで、3行目に【事務局より】でボックスがございます。吸収率の算出につきましては、動物体には胃腸管及び内容物が含まれていましたので、合算しておりません。これにつきましては、永田先生、中島先生から、判断を了承とコメントをいただいております。

5行目からが②分布になります。主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表2に示されております。

14行目、表の下にボックスがございますが、【事務局より】で、こちらも胃腸管及び内容物について記載していないということにつきましては、永田先生、中島先生から了承とコメントをいただいております。

7行目、表2に示されているとおり、肝臓及び腎臓において高い放射能濃度が認められたということでございます。

13ページの2行目から③代謝でございます。尿及び糞中の主要代謝物は表3、肝臓中の主要代謝物は表4に示されております。

19行目からボックスがございますけれども、概要書で肝臓における代謝物の記載がなかったということですが、報告書ベースに表は整理いたしました。

7行目、この試験につきましては、主要代謝物としてはB、また、代謝物C、D、F等が認められております。

14ページの5行目から④排泄でございます。投与後168時間の尿及び糞中排泄率は表5に示されております。

9行目、イソキサフルトールは低用量では主に尿中、高用量では主に糞中に排泄されたということでございます。

15ページの3行目からボックスがございますが、こちらにつきましても、採尿、採糞及びケージ洗浄液採取時間等は、報告書に基づいて記載いたしております。これにつきましては、永田先生、中島先生から了承という形でいただいております。

5行目から(2)ラット②でございます。主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表6に示されております。

13行目からですが、表に示されているとおりでございますけれども、肝臓、腎臓等で残留が認められたということで、顕著な雌雄差は認められなかったということでございます。

16ページの表の下にボックスがございます。2行目から【事務局より】①胃腸管及び内容物につきましては、記載していないということ。②概要書で心血と記載されているところにつきましては、報告書をもとに確認し、血液としたことにつきましては、先生方から了承という形でいただいております。

17ページのボックスの続きですけれども、③甲状腺の残留放射能濃度につきまして、概要書に不備があり、確認をしていたところ、申請者から正しい数字が提出されたところでございます。

その下の【事務局より】で申請者より数値の御記載の「御」が間違えておりますが、6.46と修正されたということでございます。

17ページの2行目からが(3)ヤギでございます。尿及び糞中代謝物は表7、組織及び乳汁中代謝物は表8に示されておまして、表8の下にボックスがありますけれども、このとおり報告書を参照して、適宜、表は整理をしているところでございます。

17ページの13～19行目にかけまして、中島先生から修文のコメントをいただいております。修正しているところでございます。

ヤギにつきましては21行目からでございますが、代謝物としてB、D、Eが10%TRRを超えて認められているところでございます。

18ページの13行目から(4)ニワトリでございます。

19ページ、こちらに表が示されておりますけれども、主要臓器、組織及び卵黄中の代謝物は表9に示されております。

10行目、中島先生から修正のコメントをいただいております。

ニワトリにおきましても、代謝物B、D、Eが可食部で認められております。

20ページ、ボックスがございますが、永田先生から御指摘をいただいたところでございますけれども、表9の肝臓のところの未同定物質につきましては、御指摘のとおり修正しております。

5行目から【事務局より】の①ですが、ヤギ同様に排泄率につきましては概要書に記載がありませんが、報告書をもとに記載したということで、先生方から確認いただいているところでございます。

動物代謝につきましては、以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、御説明がありましたところで、永田先生は大体御了承いただいているようですけれども、コメントをいただけますでしょうか。

○永田専門委員

私のコメントに対して、的確な修正もありますし、中島先生の指摘の「最も」というのは確かに省いたほうが妥当だと思いますので、賛成いたします。剤が非常に排泄しにくいといえますか、そういうことも明記されていますので、内容としては結構だと思います。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

中島先生からも特にないようですので、動物代謝に関してはこれで終わりたいと思います。

それでは、植物体内運命試験のほうをお願いいたします。

○丸野専門官

それでは、20ページの7行目から2. 植物体内運命試験でございます。

8行目から(1)とうもろこし①ということでございまして、各試料中の放射能濃度は表10、1倍量処理による各試料中の放射能分布、代謝物は表11に示されております。この試験につきましては19行目から、PPI及びPRE処理区ともに主要代謝物はCであり、ほかにBが僅かに認められたということでございます。

21ページの4行目から(2)とうもろこし②でございます。各試料中の放射能分布及び代謝物は表12に示されております。いずれの試料におきましても、代謝物Cが10%TRRを超えて認められたということでございます。

表12の下、18行目から、田村先生からいただいているコメントでございます。田村先生から御指摘いただいているのは、概要書の運命の36ページの表2のところですが、表の一番上でTRR、その下の総抽出放射能として記載されておりますけれども、例えば試料中茎

葉のところは100%TRRに対応する濃度として0.100 mg/kgとされ、一方でその1行下の総抽出放射能では87.9%TRRに対応する濃度として0.106 mg/kgとされており、数字が逆転しているということで先生から御指摘いただいたものでございます。

これにつきましては、たたき台の22ページからの【事務局より】に記載されているとおり、報告書を確認したところ、総残留放射能につきましては、これは青刈り茎葉と飼料用茎葉ともにそれぞれ3サンプルを採取して、総残留放射能につきましては、その平均値を得たということでございまして、記載されておりました。

一方で代謝物の抽出につきましては、このうちの総残留放射能が0.120 mg/kgのサンプルを使って代謝物の抽出、同定が行われたという記載がございましたので、こちらにつきましては表12のほうでございすけれども、飼料用茎葉の総残留放射能は、正確を期するためには0.100ではなく0.120なのかなということで修正をしておりますので、御確認をいただければと思います。同様に青刈り茎葉につきましても修正されておりますので、このとおり御確認をいただければと思います。

続きまして、2行目から（3）さとうきびでございす。各試料中の放射能分布、代謝物は表13に示されております。代謝物Cが10%TRRを超えて認められたということで、次のページにボックスがございす。田村先生から御指摘いただいているところでございますけれども、23ページの1行目から、「1年後」の表現につきましては「365日後」でどうかということでコメントをいただいておりますので、修正しております。

その下のボックスでございすが、【事務局より】の①出芽後処理区の植え付け95日後、出芽前及び出芽後の植え付け1年後の試料につきまして、分析はされていないことについて報告書等を確認したところでございます。田村先生からのコメントがその下にございすが、JMPRではn.a.=not applicableと記載されているというので、結果は一緒ですが、とコメントをいただいております。

その下、【事務局より】の②でございすが、散布部位につきまして、報告書に基づいて記載したということでございまして、田村先生からは了解しましたとコメントをいただいております。

5行目から（4）小麦でございす。各試料中の放射能分布及び代謝物は表14に示されております。

11行目、これにつきましても主要代謝物はCであり、いずれの試料においても10%TRRを超えて認められたということでございす。

24ページの3行目からボックスがございすが、【事務局より】①でございすけれども、試料採取日につきましては報告書に基づいて記載したところでございます。田村先生から了解しましたというコメントをいただいておりますが、JMPRのモノグラフにございすが、DAT939のところは99の間違いでしょうかというコメントをいただいております。

その下の【事務局より】でございすが、JMPRのレポートを見てもDAT41、93、93/99

とされておりますので、JMPRの939日は誤植と思われるという旨を記載しております。

②でございますが、概要書で玄麦と記載されているところは報告書ではgrainとされていたので穀粒としております。

③のところも、残渣中の放射能濃度につきまして、報告書に基づいて記載しております。いずれにつきましても、田村先生からは了承という形でコメントをいただいております。

5行目から（5）ポピーでございます。各試料中の放射能分布、代謝物は表15に示されております。

12行目、田村先生からコメントをいただいたものでございます。

14行目のボックスでございますが、JMPRの記載に基づきまして、4種の未同定化合物が種子に検出されたが、いずれも1.0～5.4%TRRであったといただいております。イソキサフルトールの今回の評価に当たりましては報告書が提出されておりますので、JMPRの記載の部分につきましては報告書も確認しまして、JMPRのほうは種子、莢、茎葉の放射能濃度を総合的に見た記載がされておりますので、報告書を踏まえまして、種子の値を記載しております。24ページの12行目からの文章でございますが、御確認をいただければと思います。

なお、このポピーにつきましても、主要代謝物はCということでございます。

25ページの7行目から（6）HPPD阻害除草剤耐性遺伝子組換えでございます。各試料中の放射能分布及び代謝物は表16に示されております。

16行目、穀粒、茎葉の主要代謝物はC、穀粒で代謝物Bが10%TRRを超えて認められております。

この遺伝子組換えでございますにつきましては、ほかの作物で認められていないのですが、主要代謝物はGが認められております。このGにつきましては、可食部では10%TRRは超えておりません。

26ページの表の下に田村先生からコメントをいただいております。JMPRの数字が違うということで御確認いただいたところで、報告書を参照して修正いたしました。

6行目以降、田村先生から修正の意見をいただいているところですが、代謝経路は（7）の後に移動してはどうかということで、通常はそのとおりにしているところですので、移動いたしました。ありがとうございます。

11行目から（7）レタス、ソルガム、はつかだいこん、からしな及び小麦でございます。

27ページの3行目、いずれにつきましても、各試料中の主要代謝物は代謝物Cとの結果が得られております。

19行目から3．土壤中運命試験でございます。

20行目から（1）好氣的土壤中運命試験でございます。各土壌における放射能分布、分解物は表17、イソキサフルトール、分解物B及びCの推定半減期は表18に示されております。

31行目、未変化のイソキサフルトールは砂壤土で処理1カ月後、埴土で処理14日後には

検出されず、主要代謝物はB及びCということでございました。

28ページの7行目から(2)好氣的湛水土壤中運命試験です。放射能分布と分解物は表19、イソキサフルトール分解物B及びDの推定半減期は表20に示されております。

29ページ、主要代謝物は水相、底質ともにB及びDということでございました。

30ページの5行目から(3)嫌氣的湛水土壤中運命試験でございます。各試料中の放射能分布及び分解物は表21、推定半減期は表22でございます。これにつきましても主要代謝物はB及びDでございまして、18行目に示されておりますが、水相及び底質では分解物CまたはEが認められたということでございます。

なお、26行目からのボックス【事務局より】でございますが、分解物Eにつきましては定量されていないと記載されているということで、本文に検出されたことのみ記載をしております。これにつきましては、田村先生から了承とコメントをいただいております。

31ページの8行目から(4)土壤中光分解試験でございます。

13行目、主要代謝物はB及びCでございまして、結果が整理されております。

32ページの7行目から【事務局より】で、処理量につきまして、報告書をもとに記載したということでございます。

9行目から(5)土壤吸着試験でございます。

①イソキサフルトール、②分解物B及びCということで試験をされておりました、Freundlichの吸着係数が本文に記載のとおりに得られております。

28行目から(6)土壤溶脱性試験でございます。

33ページの13行目の【事務局より】ボックスで、カラム長につきましては報告書に基づいて記載をしたということで、田村先生から了解しましたとコメントをいただいております。

本試験の結果につきましては1行目からですが、土壤中推定半減期は砂壤土、シルト質埴土、壤土及び砂土で、それぞれ44.6、13.5、9.79、32.6及び5.49時間であったということで、いずれの土壤も最表層の放射能が最も多かったということでございます。

15行目から4.水中運命試験になります。

16行目(1)加水分解試験でございます。

結果につきましては20行目、イソキサフルトールの推定半減期はpH 5、7、9でそれぞれ11.1日、20.1時間及び3.2時間ということでございました。

27行目から(2)水中光分解試験でございます。

34行目、光照射区では未同定分解物が最大16.8%TRR認められたということで、ほかに分解物B及びCが認められたということ。

34ページ、イソキサフルトールの推定半減期は40時間(東京春の太陽光換算値:11日)です。

12行目から5.土壤残留試験でございます。土壤残留試験につきましては、参照した資料に記載はございませんでした。

15行目から6. 作物等残留試験で(1) 作物残留試験ですけれども、遺伝子組換えだいでずにつきまして、イソキサフルトール及び代謝物Bを分析対象とした試験が実施されております。イソキサフルトール及び代謝物Bの合計最大残留値は散布72日後のだいでずの0.032 mg/kgでございます。

23行目からが(2) 畜産物残留試験で①ウシでございますが、29行目以降に結果が整理されております。いずれの試料においても未変化のイソキサフルトールは定量限界であったことや代謝物B、D、Eにつきまして、本文に記載のとおり整理されております。

35ページの4行目から②ニワトリでございます。ニワトリにつきましても9行目から結果が整理されております。1.8 mg/kg試料投与群で肝臓、筋肉、皮膚で未変化のイソキサフルトールは定量限界未満で、代謝物Bは肝臓において最大0.645 mg/kg認められたということでございます。

植物、環境は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

順に進んでいきたいと思えます。21ページ、田村先生から違和感があるというお話で、事務局から説明を聞かれて違和感は解消されましたでしょうか。

○田村専門委員

結構です。どうもありがとうございました。

○三枝座長

24ページのところで先生の御提案とちょっと数値が違いますけれども、事務局が調べた報告書をもとにして、こういう数字が出たということですが、この修文でよろしいでしょうか。

○田村専門委員

結構です。

○三枝座長

ほとんどのところで先生から御了承いただいておりますけれども、全体としてコメントをいただけますか。

○田村専門委員

全体としては、代謝物BとかCが特に可食部にたくさん蓄積するのですが、これらの物質は動物代謝でも認められている物質です。ただ、植物に特異的な代謝物としてGが組換えだいでずで認められていますが、これは10%TRR未満であるということで、これも我が国の規定からすると問題ない物質であるということで、事務局で取りまとめていただいたとおりで結構かと思えます。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、一般薬理のほうに進みたいと思えます。よろしくお願いします。

○丸野専門官

それでは、35ページの15行目から7. 一般薬理試験でございます。表23に記載のとおり、試験成績が整理されております。

36ページの4行目から8. 急性毒性試験でございます、(1) で原体、(2) で代謝物B及びCについて試験が実施されております、いずれも経口ではLD₅₀が5,000以上との試験結果が得られております。

37ページの3行目から(3) 急性神経毒性試験(ラット)でございます。

6行目、検体投与の影響は認められなかったということでございまして、義澤先生から9行目を修正いただいておりますが、12行目、急性神経毒性は認められなかったということでございます。

14行目からのボックスでございますが、この剤につきまして、900 mg/kg 体重以上投与群で着地開脚幅の減少が認められております。報告書、概要書等の見解としまして、対照群の開脚幅が増加したことや雌で開脚幅の減少が認められていないこと、FOBや自発運動量に関する所見や神経-筋肉系に障害を示唆する所見が得られていないこと、90日間反復経口投与神経毒性試験で着地開脚幅の変化は認められていないということ。また、一般的に着地開脚幅の毒性所見は増加であるということで、毒性学的意義は不明とされているところで、この所見の扱いにつきまして、御検討をお願いしていたところでございます。

その下でございますが、小野先生、高木先生、義澤先生から、毒性としないとコメントいただいております。義澤先生からいただいたコメントの2行目からでございますが、EPAのみこの変化を神経毒性と判断しているということをお願いしております、この剤は1年ラット試験、後ほど御説明させていただければと思いますが、1年間ラット試験で坐骨神経軸索及びミエリン変性が見られることから、より長期になると末梢神経に影響を及ぼすとコメントいただいております。

【事務局より】で記載しておりますが、坐骨神経軸索への影響等は、2年間慢性毒性/発がん性併合試験におきまして、慢性毒性群に坐骨神経等への影響は認められておらず、1年以降に認められる所見と思われるということでございます。

2行目から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。

8行目からボックスで【事務局より】でございます。たたき台におきまして、眼刺激性につきましては軽微な刺激性としておりますが、概要書、申請者の見解としましては、いずれも適用1時間後のみであり、検体に付着して分泌物の評点が2となった2例を除いては評点1以下であったことから、むしろ異物混入による非特異的变化と考えるということで、ウサギの眼に対しては刺激性を示さないという形でされておりました。

これにつきまして、義澤先生からは、申請者の見解のとおり、刺激性とは判断しないことに賛成という形でコメントをいただいております。三枝先生、小野先生、高木先生からは、軽微な刺激性でよいという形でコメントをいただいております。

ウサギの皮膚刺激性につきましては、認められなかったということでございます。

5行目からですが、モルモット皮膚感作性試験では、皮膚感作性は認められなかったということでございます。

一般薬理、急性毒性は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

薬理試験、急性毒性については特にはないと思いますけれども、今、御説明がありましたが、神経毒性試験については皆さんが神経毒性としなくていいという御見解だと思いますけれども、義澤先生、コメントをいただけますか。

○義澤専門委員

神経毒性と判断しなくていいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

眼・皮膚に対する刺激ですけれども、ほとんどの先生が軽微な刺激性でよいと。義澤先生、これは特に。

○義澤専門委員

以前もこういう剤があって、いろいろ調べたのですけれども、1時間の陽性は刺激性と判断しないということがどこかに載っていました。前にこれは刺激性ではないと判断した覚えがあります。正直にデータだけを見れば、刺激性と判断しても構わないと思います。

○三枝座長

それでは、軽微な刺激性ということでよろしいでしょうか。御賛同が得られましたので、このままの表現にしたいと思います。

私一人を除いて、皆さんは眼科学的検査結果を入れたほうがよろしいということですが、これは皆さんの御意見に従って、この言葉を入れるということにさせていただきますと思います。

それでは、亜急性毒性以降をお願いいたします。

○丸野専門官

先ほど座長からコメントをいただきましたけれども、38ページの9行目からのボックスでございましたが、眼科学的検査につきましては、括弧書きという形にさせていただければと思います。

それでは、11行目から10. 亜急性毒性試験でございます。

(1) 42日間亜急性毒性試験(ラット)でございます。

39ページの8行目以降、義澤先生から御修文をいただいたところでございます。当初のたたき台案では、表から読みとれる内容については本文には詳細には記載をしなかったのですが、この試験につきましては全ての群につきまして、投与後に回復期間が設けられて、投与期間中に眼科学的検査で認められた所見が全て回復期間中に速やかに回復しゴースト血管が認められた旨で、義澤先生から詳細に御修文をいただいたところであります。

病理検査につきましても、回復期間後に行われているということで修文をいただいております。網かけ部分につきましては、事務局のほうで所見を確認して、先生からいただいたコメントの上でございますけれども、このように案として入れさせていただいております。

また、3行目に、回復期間終了後に病理組織学的検査が実施された旨を追記という形で、事務局で後から入れさせていただいております。

この試験につきましては、40ページのボックスの①にございますけれども、剖検時期が対照群と投与群で異なることや病理組織学的検査の対象臓器がガイドラインを充足していないということで、参考資料とするか、扱いを伺っていたところであり、先生方から参考資料扱いで了解ということでコメントいただいております。参考資料ということも踏まえまして、義澤先生から本文の修文をいただいたところですが、どのような記載にしたらいいか御検討をいただければと思います。

40ページのボックスの②でございますが、概要書で眼科学的検査結果において角膜混濁と記載されておりますが、報告書でfocal superficial opacityとされておまして、角膜限局性混濁とたたき台で記載しておりましたが、義澤先生、三枝先生から、角膜混濁だけで構わないという形でいただいております。小野先生からは、角膜限局性混濁で了解といただいておりますが、御検討いただければと思います。

もう一つ下、義澤先生からのコメントでございます。ゴースト血管につきましては、あまり使用しない所見ということで、残存血管のことかということでコメントをいただいております。報告書でghost vesselsと記載されておりました。また、これにつきましては申請者に確認していたところ、机上配布資料1のとおり回答が来ましたので御紹介いたします。

机上配布資料1の1ページのNo.1、回答の下から3行目、イソキサフルトールをラットに反復経口投与した場合、角膜混濁が起こり、血管新生が見られます。その後、新生した角膜の血管は血球細胞を持たなくなり機能しなくなりますが残存します。これを”ghost vessels”として示していますと回答が来たということで御紹介させていただきます。

たたき台にお戻りください。40ページの8行目から(2)90日間亜急性毒性試験(ラット)でございます。

41ページの5行目、義澤先生から修文をいただいております。

8行目、小野先生から修文をいただいております。

18行目、表29で所見が整理されております。この表は見にくいことになっているのですが、100 mg/kg 体重/日投与群の雄のほうで高木先生からいただいた御意見で、角膜上皮表層剥離、肥厚化及び炎症並びに角膜上皮線維芽細胞反応を10 mg/kg 体重/日に移すということでコメントをいただいております。

これにつきましては、概要書の毒・26ページに所見が整理されております。角膜上皮表層剥離等ですが、所見の表を見ますと100で有意差がついているということでございまして、

10 mg/kg 体重/日投与群では、所見は認められていますが、有意差は認められていないということでございます。扱いにつきまして、どの用量からとった方がいいのか御検討をいただければと思います。

また、表の表記につきまして、角膜上皮線維芽細胞の「線」の字が間違えておりまして、大変失礼いたしました。修正いたしたいと思います。

42ページ、ボックスがございしますが、【事務局より】の①でございします。10 mg/kg 体重/日投与群の雌で、一般症状で眼の不透明化が1例認められております。この扱いにつきましては所見としておりませんでした、取り扱いを御検討いただいていたところでございます。

三枝先生、小野先生からは、とらないということで了解ということで、義澤先生からは、眼科検査での異常は病理組織学的変化が認められないことが検体投与の影響を否定する根拠にはならないということでいただいております、確認が必要という形でいただいております。

これにつきましては、申請者から回答が来ております。机上配布資料1の5ページのNo. 3という形で、これについて申請者からの見解が示されております。本文は長いので要点だけ御説明できればと思いますが、6ページをお願いいたします。6ページに表が示されておりますが、表1の一般症状で、眼の不透明化が雄で3 mg/kg 体重/日で1例認められておりまして、雌では10 mg/kg 体重/日投与群で1例認められております。

これにつきまして、表3で動物ごとに整理されておりますが、雄の3 mg/kg体重/日、雌の10 mg/kg 体重/日でも一般症状で不透明化が認められていますが、眼科学的検査では所見なしということでございました。以上でございますけれども、扱いにつきまして、御検討をいただければと思います。

たたき台にお戻りください。42ページのボックスの②でございします。10 mg/kg 体重/日投与群の雄で、眼科学的検査で認められた虹彩炎でございします。これにつきましては42ページから、角膜炎及び虹彩炎の発生状況ということで、次のページにまたがりまして、表が整理されております。

10 mg/kg 体重/日投与群では、5週及び13週後で各1例認められておりまして、どの用量から影響とするか御検討をお願いしたところでございます。三枝先生からは、100ではないかということでございます。小野先生、高木先生からは、10以上でよいといただいております。義澤先生からも10といただいているのですが、虹彩炎は角膜炎から波及した炎症に起因するものということで、自然発生で虹彩炎が見られることはまれということで御意見をいただいております。御確認いただければと思います。

43ページ、義澤先生からいただいたコメントでございします。表の下にございしますけれども、1 mg/kg以上投与群のALPの減少（雄）、10 mg/kg 体重/日投与群以上のASATの減少（雄）につきましては、いずれも減少ということで毒性学的意義は低いと判断されているということで、念のために部会で確認させてくださいという形でコメントをいただいております。

ります。

43ページの2行目から(3)28日間亜急性毒性試験(マウス)でございます。

この試験につきましては、44ページにボックス【事務局より】でございますが、90日亜急性毒性試験の用量設定試験として実施されておまして、血液学的検査が実施されておらず、病理組織学的検査におきましても、最高用量で影響の認められた脾臓の中間用量の検査が実施されていないということで参考資料としたことにつきまして、先生方から御了承いただいております。

44ページの4行目から(4)90日間亜急性毒性試験(マウス)でございます。

17行目から次のページにかけて所見が整理されておまして、45ページの表の雌の2,000 ppm投与群でございますが、CPK、クレアチニン増加につきまして、小野先生、高木先生のお二人から御意見をいただいております。

また、1行目に義澤先生からいただいているコメントですけれども、義澤先生もCPK、クレアチニンについては影響と判断したほうがよいのではないかという形でコメントをいただいております。

3行目から(5)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、たたき台案としましては、14行目、亜急性毒性神経毒性は認められなかったとされております。

17行目からボックスがございますが、①25 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で前/後肢握力低下、雌で着地開脚幅の減少及び前肢握力の低下が認められております。これにつきましては、報告書、概要書で握力低下は僅かであって、2回の試行の両方で認められていない。また、歩様及び歩行成績、着地開脚幅、正向反射のような神経・筋機能測定結果は対照群と同様であり、1回しか有意差が認められていないことや、用量との相関性は認められていないこと、神経筋に関する所見は認められていないこと等から、検体投与に関する所見とは考えられないとされております。

これにつきましては扱いを御確認いただいたところでございますが、三枝先生、小野先生、高木先生、義澤先生から、毒性としないということで結構ではないかという形でコメントをいただいております。

46ページの②のコメントでございますが、750 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制が見られておまして、投与1週では有意差が認められていますが、5%の減少ということで報告書を確認いたしまして、投与2週間後で約12%の減少が見られておりますので、所見の発現時期を投与2週として、ARfDのエンドポイントとしなかったことにつきましては、先生方から了承という形でコメントをいただいております。

46ページの2行目から(6)21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)でございます。

8行目から結果が記載されているとおりでございます。

11行目から(7)90日間亜急性毒性試験(代謝物C、ラット)でございます。

結果につきましては47ページの3行目から記載されておまして、いずれの試験群にお

いても検体投与の影響は認められなかったので、本試験における無毒性量は雌雄とも最高用量ということでございました。

亜急性毒性は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

かなりたくさんの試験がされていますけれども、順番に検討していきたいと思います。まず、38ページの（１）から始まるこの試験は、参考資料として皆さんの御同意が得られております。義澤先生のほうから細かい記載がテキストの中に加えられましたけれども、先生、これは表だけでは足りないでしょうか。そのへんをコメントいただけますか。

○義澤専門委員

参考資料だから表だけでいいと思います。ただ、単純に読みやすいようにしたかっただけで、まとめたほうがいいかなと思って修文しただけです。表だけでも結構だと思います。

○三枝座長

小野先生、この点についてはいかがでしょうか。

○小野専門委員

参考資料なので、表だけで結構ではないかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、表だけということで、義澤先生、よろしいですか。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

focal superficial opacityを小野先生は限局性混濁としたほうがいいのではないかということですが、いかがでしょうか。

○小野専門委員

これは別に限局性としたほうがいいというよりも、事務局案で結構ですと返しただけですけれども、特に限局性は外しても構わないと思います。ほかの先生のコメントのとおりで結構です。

○三枝座長

それでは、義澤先生の御指摘ですが、角膜混濁でよろしいですか。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

では、これは角膜混濁ということでお願いいたします。

表の中の修正はこのままでよろしいですか。では、先生方の修正に従って、表は直して

いただくということをお願いします。

(2)は義澤先生に修文をいただきました。ここで出てくるところで、虹彩炎をどうするかというところですけども、私は単発的で虹彩炎だから要らないのではないかと思います。ですが、義澤先生、コメントをいただけますか。

○義澤専門委員

これは眼科学的検査ですが、虹彩炎は90日試験で自然発生病変で見たことがないということがまず1つ。それから、この試験はコントロール群の検査をしていないです。この10 mg/kg 体重/日投与群と100 mg/kg 体重/日投与群だけを検査していて、投与前の検査データとの比較で経時的に見ている。投与が進むにつれて虹彩炎が出てきているのもあるし、消えているのもあるので、何か影響があるのではないかという気がします。43ページを見ていただくと、100 mg/kg 体重/日投与群の雌で出てきているのは虹彩炎だけです。ということは10 mg/kg 体重/日投与群のたった2例ですが、何らかの影響があるのではないかという気が捨て切れません。

○三枝座長

ありがとうございます。

小野先生、この点に関してはいかがですか。

○小野専門委員

今の義澤先生の意見に同意です。虹彩炎が角膜炎につながるかどうかはわかりませんが、被験物質投与の影響なのではないかと私は判断しました。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、雄の10 mg/kg 体重/日は影響としてとるという方向で考えたいと思います。けちをつけるわけではないのですが、義澤先生のほうから、虹彩炎は角膜炎が波及した炎症に起因するものと考えられるということですが、虹彩炎が先に来て、というような印象を受けたのですが、このへんはいかがでしょう。

○義澤専門委員

これはチロシンの増加が関連している角膜所見であり、角膜上皮に沈着して、それが引き金となって炎症を起こして角膜潰瘍を起こします。だから、角膜の病変と虹彩炎は多分違うのだらうと思います。虹彩にも恐らく沈着しているのだらうと思います。よく角膜に病変を起こすような化学物質の場合、角膜炎がひどくなって眼房まで炎症が波及して虹彩炎まで引き起こすということが多いです。てっきり私はそのストーリーなのかなと思ったのですが、このデータを見る限りは別のストーリーなのかもしれません。

○三枝座長

ありがとうございます。

43ページのボックスの一番下のところで、ALPとASTの減少は毒性学的に意義がないということですのでよろしいですね。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

(3)のマウスの試験は参考資料ということで先生方の御同意を得ています。

(4)のマウスの亜急性毒性試験のCPKとクレアチニンの扱いなのですが、これは事務局から御説明がありましたけれども、これは雌の2,000のところでは有意差がついていますから、これは先生方の御指摘のとおりでいいと思います。ありがとうございます。

あとは皆さんの御了解が得られたと思いますので、義澤先生、亜急性全体で何かコメントはございますか。

○義澤専門委員

特にございません。

○三枝座長

ありがとうございます。

小野先生はいかがですか。

○小野専門委員

私も特に追加はございません。

○三枝座長

ありがとうございます。

今までのところで事務局はよろしいですか。

○丸野専門官

確認させていただいてよろしいでしょうか。まず、40ページでございます。義澤先生からいただいていたコメントがございしますが、ゴースト血管の所見名といたしますか、正確な表記につきましては。

○義澤専門委員

申請者の回答はそのとおりで、私もそう思っていましたので、日本語にするならば、残存血管という日本語がいいですが、申請者のお考えですので、ゴースト血管のままにしてください。用語としては余り聞いたことがないですが。

○丸野専門官

わかりました。続きまして、41ページの表29ですけれども、高木先生からいただいていた御提案で、100 mg/kg 体重/日の雄の角膜上皮表層剥離等の扱いにつきまして、100か10か御検討いただければと思います。毒-26ページになります。

○三枝座長

有意差は出ていないのですけれども、同じような変化が若干の動物で見られるということが高木先生の御懸念だと思いますが、これはどちらにいたしましょうか。NOAELという意味では変わらないのですけれども、義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

角膜上皮の剥離はしばしば見られる変化です。だから、どうなのかなと思ったのですが、それと肥厚と線維芽細胞反応は雌のコントロールと1 mg/kg 体重/日投与群でも見られています。1例だけですが、そのへんをどう考えるかだろうと思います。もう一つ、雄の10 mg/kg 体重/日投与群では2例とか微妙だなということで、私は100 mg/kg 体重/日投与群のみにしたのだと思います。

○三枝座長

小野先生はいかがですか。

○小野専門委員

この試験は、眼科検査で雄の10 mg/kg 体重/日投与で若干影響はあるので、これは所見としても、その影響を示すものということとっていいと思いますけれども、1例のものはとらないとか、3例はとるとかやると、それは複雑になるので、そういう意味では100で有意差がついてくるものに関しては、10から1例でも見られるから、影響としておいていいのではないかなと私は思います。その先に要するにドーズが上がれば出てくる反応を示しているのだということで、そういう意味で具体的にどれとどれというのは事務局で拾っていただければいいと思います。

○納屋副座長

病理のところは門外漢が口を挟んで恐縮ですが、有意差がついているから、その下まで有意差はないけれどもとろうよというのは少し乱暴のような気がしたので、本当におとりになるのだったら、もうちょっと慎重に判断をしていただくのがいいのかなと素人的には感じました。

もう一点、ゴースト血管なのですけれども、あのままでいいと義澤先生はおっしゃっていらっしゃいますが、例えばこれが幹事会に行ったときに、毒性あるいは病理を専門とされる先生がこれは一体何だと必ずおっしゃいますので、第三者に理解できるような記載の方法のほうがより好ましいと思います。あるいはパブコメとかに出たときも同じようなことを言われることがあるので、残存血管のほうがより適切であるならば、我々の判断で残存血管というふうに言葉を変えるほうがいいのではないかと思いますので、そこも含めて、もう一度御検討をいただければと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。貴重な御意見をいただきました。

まず、三森先生に振って申しわけないのですけれども、ghost vesselsはいかがでしたでしょうか。

○三森委員

余り使わない用語です。ですから、納屋先生のおっしゃったように、幹事会あるいはパブリックコメントのときにコメントが出てくる可能性がありますので、下に脚注をつけておいたほうがよいと思います。

今の10 mgで病理変化が角膜に出っていますが、有意差がつかないようですが、眼科学的検査では出てきているのですね。ですから、有意差はついていないのですが、投与との関連性は否定できないと思うので、表29では10 mg/kg 体重/日投与群以上で角膜混濁、血管新生、虹彩炎が眼科学的検査で認められておりますので、これで裏打ちされていると思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

うまく落としどころを示していただいて、記載としてはもとの表でよろしいと思いますけれども、10 mg/kg 体重/日投与のところで眼科学的検査で異常を示してありますので、これで十分この内容をカバーするという理解でよろしいかと思いますけれども、義澤先生、それでよろしいでしょうか。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

ゴースト血管については、申請者の説明を脚注か何かに入ればよろしいのではないかと私は思うのですけれども、いかがでしょうか。

○小野専門委員

私も、脚注に入れる形でよろし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。

そうしますと、ghost vesselsがどういうものかというのが評価書を見ていただいたときにもわかると思うので、そういうふうにさせていただきたいと思います。よろしくお願いします。

あと事務局のほうで確認はありますか。

○丸野専門官

特にございません。

○三枝座長

それでは、慢性毒性試験及び発がん性試験に入りたいと思います。よろしくお願いします。

○丸野専門官

47ページの8行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。48ページの表37に所見が整理されております。表中の所見につきまして、まず御確認いただければと思います。これもすみません、表が見にくくなっているところがございます。30,000 ppm投与群の雌雄の尿タンパク増加、こちらは小野先生から御指摘いただいたところでございます。

一方で、高木先生から12,000 ppmの雌雄で尿タンパク増加ということでコメントをいた

だいておりまして、こちらは概要書の毒-47に尿タンパクが記載されておりますが、雄につきましては30,000で有意差がついておりませんが、雌のほうでは30,000で有意差がついているところでございます。扱いにつきまして、御検討いただければと思います。

また、雄のほうでは有意差がついていないことから、小野先生に御提案いただいた案でいくなれば、雄の尿タンパク増加の後に、統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた旨のマークがあるかどうかも含めて、御検討をいただければと思います。

続きまして、事務局のミスでもございますが、30,000 ppmの雄で小葉中心性肝細胞染色性異常としておりますが、こちらにつきましては変化ということで御指摘をいただいておりますので、申しわけございませんが、雄につきましても同様に修正という形にさせていただければと思います。

先ほど親委員の先生からいただいたコメントでございますが、30,000 ppmで高木先生から追記いただいた精細管多核細胞及び精子形成低下につきましては、前に「精巢」と入れて、精巢精細管という形にしたほうがいいのではないかというコメントをいただいております。

雌の12,000以上の一番下の所見ですけれども、こちらも親委員の先生から、大腿骨、骨髓造血亢進がいいのではないかという形でコメントをいただいております。

先生方からいただいたコメントは、ほかには表37の下のボックスに以降は示されております。

9行目から、三枝先生のコメントでございますが、小葉中心性肝細胞染色性変化の写真を拝見したいということで、こちらは12,000 ppm以上の雌の所見でございます。義澤先生からも同様にコメントをいただいております。

49ページの【事務局より】の⑤ですが、報告書において、所見名として、**Clumping and margination of cytoplasmic staining, especially centrilobular**と記載されております、申請者に写真とどのような所見かということを確認していたところでしたが、現時点では回答がございませんでした。先ほど、座長や親委員からも滑面小胞体の集簇みたいな移動のような形ではないかというコメントをいただいておりますので、御紹介いたします。

48ページの10行目から、義澤先生からいただいたコメントでございます。①でございますが、ハプトグロビン増加ということでございまして、こちらは高木先生も表に追加いただいているところでございます。ハプトグロビン増加につきましては、雌の12,000 ppm以上投与群で本剤の影響として判断すべき点かもしれないということで、一般にハプトグロビン減少は溶血性貧血、増加は急性炎症反応が関連しているという形でコメントをいただいております。

これにつきましては、49ページの【事務局より】の①で、報告書で30,000 ppm投与群の雄でHt、Hb、RBCの減少等が認められているということで、溶血性貧血を示唆していただきますが、12,000 ppmのハプトグロビンの増加に関する記載がなかったということでござい

して、毒性学的意義につきまして申請者に見解を聞いておりましたが、現時点では回答はございませんでした。

これにつきましては、毒-44ページにハプトグロビンが表4に示されておりますが、先ほど三森先生からもいただいたコメントですけれども、毒性学的意義の検討は必要とした上で、12,000からとるのなら1,200 ppmの52週のみですが、有意差が認められているということで、この扱いについても考えたほうがいいのかという形でコメントをいただいております。御検討いただければと思います。

それでは、たたき台にお戻りください。49ページ、義澤先生からのコメントの続きでございます。②でございますが、5'-ヌクレオチダーゼ増加について、雌雄12,000 ppmで本剤の影響として判断すべきということで、こちらは高木先生、小野先生につきましても同様に追記のコメントをいただいております。【事務局より】でございますが、表には追記という形で整理させていただきました。

③でございますが、尿pHの減少、ケトン体増加については、チロシン血症を誘発する除草剤（テフリルトリオンやメソトリオン）でも見られている所見であって、評価書へも記載されているということがございまして、この試験においても本文でございますが、尿検査において240 ppm以上投与群及び雌1,200 ppm以上投与群で尿pH減少、雌雄240 ppm以上投与群で尿中ケトン体増加、雌雄1,200 ppmで尿中総還元物質の増加が認められた。これらは尿中チロシン代謝物排泄による関連した変化と本文に追記したほうがいいのかということでございまして、47ページの20行目から、文案として入れております。御確認をいただければと思います。

④ですが、本剤の誘発する血液毒性のメカニズムは、高チロシン血症に関連するものかどうか確認したいということでございまして、【事務局より】の④ですけれども、報告書を確認したところ、報告書には関連する情報は得られなかったところでございます。これにつきましては、机上配布資料1の2ページのNo. 2で、申請者から回答が来ております。本文が長いので要約させていただきます。

1段落目、イヌにつきましては血液の影響が認められたところで、30,000 ppmの雄、12,000 ppmの雌でヘマトクリット等の低下、30,000 ppm投与群の雄ではハプトグロビンの低下、こちらは先ほど雌の12,000で増加という形で整理をしていたところでございますが、雄の30,000 ppmでは重篤な貧血が認められたということで、ハプトグロビンの低下ということでございます。

また、病理組織学的検査で骨髓造血亢進等、30,000 ppm投与群の雄で肝臓、脾臓における髄外造血の増加等、12,000 ppmの雌雄で体重増加抑制や歯茎蒼白化等が認められているということで、これらにつきましては最大耐量を超えた全身状態の不良による可能性が考えられたとしております。

一方、ラットにつきましては、その下の段落でございますが、500 mg/kg 体重/日投与群でヘマトクリット減少等が認められたものの、その低下の程度は軽度であったというこ

とでございます。ラットで見られた貧血反応は生体反応として造血亢進に伴わない程度のものであることが伺われ、毒性学的意義が低いということでございます。

その次の段落ですが、ほかの4-HPPD阻害剤につきましては、貧血が認められていないことなどです。

最後の段落でございますけれども、イヌでは血液毒性が認められたものの、イヌ同様に検体投与によってチロシン濃度の増加が起こるラットでは貧血が認められなかったことや、チロシン濃度の増加がもたらす他の剤では貧血が認められていないことから、本剤が示した血液毒性が高チロシン血症に関連している可能性は低いというのが申請者の回答でございました。以上を踏まえまして、御検討をいただければと思います。

1年間の試験にいただいたコメントの御紹介は以上になります。

続きまして、49ページにお戻りいただければと思います。49ページの2行目から(2)2年間慢性毒性/発がん性併合性試験(ラット)でございます。いただいた所見は51ページの表39に整理されております。

53ページ、ボックスが5行目からございます。まず①ですが、概要書において500 mg/kg体重/日投与群の雌雄の胸腺が絶対及び比重量の減少、また、同群の雌で子宮重量の絶対及び比重量増加につきまして、病理組織学的変化を伴わないことから、たたき台では毒性所見とはいたしませんでした。

これにつきまして、三枝先生から了解といただいております。義澤先生、小野先生、高木先生からは、胸腺重量については影響としたほうがいいのではないかというコメントをいただいております。御検討いただければと思います。

②でございますが、概要書の毒-67ページで、雄の2.0 mg/kg体重/日以上投与群の病理組織検査で認められた角膜炎がNOAELの根拠になるのですが、これにつきまして概要書の見解としまして、角膜炎の増加は眼科学的検査で認められた表在性角膜炎に関連したものということで、加齢性病変であり、投与に関連した眼科学的所見とは考えられなかった旨の見解が示されております。慢性毒性試験群につきましては、病理検査で角膜炎は500 mg/kg体重/日投与群の雌のみで認められているということでございます。

54ページのボックスの続きでございますが、眼科学的検査におきましては、雄の2.0 mg/kg体重/日投与群では、角膜炎が認められていないということで、病理所見として認められているというところですが、この扱いにつきまして確認をお願いしたいところでございます。

なお書きでその後に示されておりますが、JMPR、米国、豪州では、この用量の角膜炎は検体投与の影響とはしておりません。カナダでは影響としておりまして、無毒性量はこれに基づきまして、0.5という形になっております。なお、前回評価書評価で御審議をいただきました初版の評価書では、カナダの見解を支持する形になっております。

これにつきましては、義澤先生、小野先生、高木先生から、2 mg/kg体重/日以上投与群の角膜炎は所見としてとったほうがよいのではないかというコメントをいただいております。

す。三枝先生から、本剤暴露による角膜炎、加齢性表在性角膜炎との病理組織学的差異、また、眼所見グレードがあれば拝見したいとのコメントをいただいておりますが、これにつきまして、現時点で申請者から回答はまだ来ていないところでございます。

③でございますが、この剤は神経毒性試験で神経毒性は認められておりませんが、この試験におきましては、坐骨神経軸索、ミエリン変性、大腿筋巣状変性及び炎症、コレステロール肉芽腫（神経筋組織）が認められております。神経毒性について御検討をお願いしたところでございます。

義澤先生からのコメントでございますが、加齢性に観察されるradiculoneuropathyを増強し、支配領域である大腿筋の変性・炎症を惹起したのではないかとということでございまして、この病変の毒性学的意義を確認する必要があるという形でコメントをいただいておりますが、こちらにつきましても申請者から現時点で回答はまだ来ておりません。

三枝先生、小野先生からも、加齢性変化が増強されたと思われるという旨の御見解をいただいております。

その下のボックスで、義澤先生、三枝先生、小野先生からいただいているコメントを御紹介したいと思います。①1年間の所見につきましては削除でいいのではないかとということで、52ページの表39-2は削除しております。

55ページ、義澤先生からいただいているコメントでございます。②尿pH減少やケトン体増加につきまして、イヌの慢性毒性試験と同様に本文に追記したほうがいいのではないかとという形でコメントをいただいております。

三枝先生からは、総還元物質は何を示すかを御教示くださいという形でいただいておりますが、こちらは申請者からの回答が机上配布資料1の8ページでございます。No. 7、非常に簡単な回答でございますが、総還元物質につきましては、Clinitestで測定したということで、この反応試薬が硫酸銅を含有しており、2価の銅イオンの還元による色調の変化によって、糖などの尿中の還元物質を測定できるということで、結果はグレード0～3の4段階で示されているという回答が来たことを御紹介いたします。

たたき台にお戻りください。55ページでございますが、小野先生から尿中総還元物質については他の試験でも認められているということで、この試験だけ所見としているのはなぜかということで、イヌのほうで義澤先生から本文に記載するという形で整理いただいております。ですので、この試験も同様に扱うならば、51ページの所見表においては、総還元物質を記載する必要はないのかを含めて御検討をいただければと思います。

続きまして、55ページの義澤先生のコメントの③でございます。三枝先生からもいただいているコメントでございますが、肝臓の門脈域加齢性変化につきまして、どのようなものなのか。写真をとという形でコメントをいただいております。

【事務局より】でございますが、報告書でportal tract senile changeと記載されておりました。報告書には、門脈のみでなく、腎臓においてもprogressive nephropathyとあります。これにつきましても、現時点で申請者から写真等の回答は来ていないところでござい

ます。

なお、これにつきましては、三森先生からいただいた御提案ということで御紹介をさせていただければと思います。52ページの表で門脈域加齢性変化につきまして、脚注で胆管増生及び間質腫瘍変性からなると記載をしてはどうかという形で、三森先生から御意見をいただいております。

この試験につきましては、53ページの表40に腫瘍性病変が示されているとおりで、50ページの5～6行目に雌雄で肝細胞腺腫、肝細胞癌の発生頻度の増加、同群雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度増加が認められた旨の記載をいたしております。

55ページの2行目から(3)18か月間発がん性試験(マウス)をお願いいたします。こちらにつきましても、56ページの表42に所見が整理されております。

先生方に御確認をいただいたところが12行目以降のボックスに整理されております。まず、①でございますが、500 ppm投与群の雌で認められた体重増加抑制、これは最後の2週間に対照群の体重増加量が大きかったことによるものであるということで、毒性学的意義がないと記載されているということで御確認をいただいたところでございます。

57ページ、義澤先生、小野先生、高木先生から、体重増加抑制と判断しないということでございます。三枝先生から、申請者が述べているように肝障害の影響は否定できないという形でコメントをいただいております。

②でございますが、7,000 ppm投与群の雌で投与26週、雄で投与52及び78週の副腎絶対及び比重量増加につきましては、病理組織学的検査において影響は認められていないので、毒性所見としなかったところでございます。これにつきましては、義澤先生、高木先生からは、ストレス反応によるものと考えられるということで、毒性としたほうがいいのではないかというコメントをいただいております。

三枝先生、小野先生からは、たたき台案のとおりで了解という形でコメントをいただいております。副腎重量の扱いにつきまして、御検討いただければと思います。

③でございますが、発がん性群の雌雄で十二指腸、心臓、回腸等でアミロイドーシスが認められておりますが、これにつきましては老齢マウスに一般的に認められる変化で、毒性学的な意義はないとされておまして、本たたき台においても所見としておりません。

これにつきましては、義澤先生、三枝先生、小野先生からは了承という形でいただいておりますが、高木先生からは、加齢に伴う所見であっても明らかに増加の場合は毒性ととらえるべきとコメントをいただいております。

58ページ、ボックスのすぐ後に所見が整理されておりますので、御検討をいただければと思います。

この試験の結果につきましては、56ページの表43に腫瘍性病変が示されているとおりでございまして、肝細胞腺腫と肝細胞癌の増加が認められておりますので、55ページの本文12行目でございますけれども、7,000 ppm投与群の雌雄で肝細胞腺腫及び同群の雄で肝細胞癌の発生頻度増加が認められた旨、記載しております。

慢性毒性/発がん性は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、順に進めていきたいと思います。まず（１）のイヌの１年の試験で、１つの問題点は尿タンパクの増加が話題に上がりましたがけれども、毒-47を見ますと12,000というのは空欄になっていますので、これは30,000だけということではよろしいかと思いますがけれども、義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

それで結構だと思います。

○三枝座長

高木先生がどこからこれを持ってこられたのかがよくわからないのですけれども、概要書を見て判断ということにしたいと思います。

ハプトグロビンの増加については、義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

確かに上がっていますので、御指摘のあったように1,200も影響と考えたほうがいいように思いました。

○三枝座長

小野先生、それでよろしいですか。毒-44の表です。

○小野専門委員

絶対値は見えていないから、どんな値かはわかりませんが、1,200の時点でもう200%ぐらいになっているので、12,000をとるということであれば、1,200をとるという形になると思います。

○三枝座長

5'-NTは先生方の御指摘のように、追記ということにしたいと思います。

それから、私だけが違うのですが、胸腺の萎縮をどうするかということで、ストレスがかかれば胸腺は小さくなるという私の単純な考え方なのですが、それを毒性ととるかかどうかということです。小野先生、いかがでしょうか。

○小野専門委員

私もこれは明らかにストレス性の反応だとは思いますが。変化が結構大きくて、かなり小さくなっている印象があったので、コメントに書きましたが、約半分ぐらいになっていますので、ここはストレス性の変化であると言っても、とってもいいのかなと考えます。

○三枝座長

義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

恐らくストレスだろうと思いますが、影響は影響なので。今までこれはストレスと判断

した場合はとり上げていなかったことが多いのではないかと思います。私はいつも気にしていたのですが、ストレスであろうが影響として取り上げるべきだと思っていますが、今までは削っていたような気がします。

○三枝座長

原点に戻ってCERIの話になると、副腎が大きくなって胸腺が縮まるというのか主兆候ですので、入れてもいいですかね。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

では、胸腺萎縮を追加ということでお願いします。

義澤先生も私も小葉中心性の肝細胞の染色性変化で、この説明で私は理解したというか、先ほど丸野さんからも親委員の先生からコメントをいただいたという話がありましたけれども、この説明でいかがでしょうか。

○義澤専門委員

多分そうだと思うのですが、余りにもまとめ過ぎている所見だなと思いました。

○三枝座長

事務局から御提案がありましたけれども、これも脚注として、細胞の周辺性、どういう表現がいいですか。先生、何かいい表現はないですか。

○三森委員

小斑ですから粗面小胞体の集簇ですね。これが移動しているという意味だと思います。英語は、**Clumping**と書いています。これを見れば、専門の方はわかるのですが、一般の方が見ても何を言っているのかわからないので、どうしたものでしょうか。

○義澤専門委員

昨日、ちょうど教科書でこの所見の説明を見た覚えがあるので、宿題にしてもらえませんか。新しい教科書のチェック中で、今は覚えていないけれども、用語を見たばかりです。

○三枝座長

それでは、義澤先生のほうから事務局のほうに御連絡いただいて、それを皆さんにメールで回していただいて、確認という形でよろしいですか。

そのようにしたいと思いますので、まず義澤先生から適当な言葉を御連絡いただいて、それを委員の方に回してもらって、その妥当性を検討していただくことにしたいと思います。よろしくお願いします。

50ページに義澤先生からのコメントを踏まえて追記があつたのですが、先ほども出ましたが、総還元物質というのがよくわからなくて、永田先生、これはどういうものを考えたらよろしいか御教示いただけますか。

○永田専門委員

わかりません。山添先生、お願いします。

○山添委員

チロシン由来で酸が出てきていますね。結局フェノールですので還元能を持っていますから、多分それがたくさん出てきて、単純に銅のほうに色をつけたと考えて、本当は違いかもわからないけれども、量的に多いものを考えると、その可能性が一番高いのではないかと思います。

○三枝座長

どうぞ。

○小野専門委員

これは、このものの代謝物という可能性はないのですか。

○山添委員

代謝物で私も気になって、さっと見たのですけれども、代謝の経路からは直接そこに出てくるものはなくて、この薬物で遊離してくるもので一番気になるものはシアンですけれども、シアンは還元能を持っていませんので、やはりチロシン由来のもので、チロシンのフェノール部分が大量に尿中に出てきて出ていると考えたほうがいいのではないかと思います。

○三枝座長

山添先生、総還元物質という言葉は普通に使うのですか。

○山添委員

アッセイとして、これでしか多分はかっていないので、仕方なしにこう使っているのではないですか。

○三枝座長

ありがとうございます。

こういう修文を50ページにいただいたのですけれども、例えば、毒-47でpHの低下というのがありますが、次のページに総還元物質とケトン体を測った結果があるのですが、必ずしも義澤先生のおっしゃるような相関がないように思うのですが、その点でコメントをいただけますか。

○義澤専門委員

必ずしも一致しないということですね。

○三枝座長

例えば、39週で雌のほうですけれども、総還元物質が12,000とか30,000で上がっていて、ケトン体も雌で上がっているのですが、pHは必ずしも下がっていない。

○義澤専門委員

完全に3つとも一致はしていないので、この考察は書き過ぎだということですね。別になくてもいいと思いますが、ほかの剤では書かれていました。

○三枝座長

データに基づいて、この試験で考えればということではいかがでしょうか。

○義澤専門委員

わかりました。

○三枝座長

小野先生、いかがですか。尿のpHの低下がケトン体と総還元物質の増加と相関があるかないかです。

○小野専門委員

pHの低下は、明らかに相関はないと私は思います。用量が上がってくる高用量のほうでは総還元物質とケトン体が見られてくるので、さっき山添先生に質問をしましたけれども、還元性の物質がチロシン由来なのか、投与したもの由来なのかが自分では判断がつかなかったもので、何もコメントをしなかったのです。投与物質由来だったら、それは別に毒性でも何でもないもので、書く必要はないなと思ってコメントを入れなかったのですけれども、チロシン由来だということであると、影響の一部と考えたほうがいいと思うので、総還元物質、ケトン体あたりは書いてもいいかなと思います。義澤先生の説明まで書いてしまうかどうかはちょっと。

○義澤専門委員

事実だけ書けばいいと思います。

○三枝座長

そうしますと、義澤先生のコメントを踏まえた事務局の追記はなくてもよろしいですね。ありがとうございます。

お願いします。

○三森委員

そうすると、表37には尿検査の成績は尿タンパクだけということになるのですか。ほかの総還元物質やケトン体は書かない。

○三枝座長

データとして、それはあってもいいと思うのですけれども、pHの低下との相関という意味で追記された分はいらないのではないかということです。

○三森委員

そうすると、表37の中には記載されるのですね。どこから入れるのですか。pHはいらないのですね。

○小野専門委員

pHはいらないです。

○三森委員

そうすると、総還元物質とケトン体ですか。これは12,000からということになりますか。

○小野専門委員

そうですね。

○三森委員

それも表37に追記するということですね。

○小野専門委員

ケトン体は12,000でありますかね。雌は12,000でよろしいと思いますけれども、雄は。

○三枝座長

雄のプラスワンですけれども、39週ですね。トレースをとるか。

○小野専門委員

52週がたまたまマイナスしかない。

○三枝座長

雌雄とも12,000でよろしいでしょうか。

それでは、総還元物質とケトン体は雌雄とも12,000 ppm以上ということにしたいと思います。

今度はラットの試験に進みたいと思います。表39-2を削除はいいのですが、あと追記していただいた分はそのまま残したいと思いますけれども、いかがでしょうか。

義澤先生、よろしいですか。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

ここで問題になるのは、2 mg/kg 体重/日以上投与群の雄の角膜炎をどうするかということですが、皆さん角膜炎はとるという方向で、私は確認をしたかっただけで、これは義澤先生、特に確認の必要はないでしょうか。

○義澤専門委員

発現頻度も1%水準で有意だと思うので、このドーズから雄は上がっていると判断しました。

○三枝座長

ありがとうございます。

小野先生もそれでよろしいですか。

○小野専門委員

同意です。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、このラットの試験は2 mg/kg 体重/日以上投与群の角膜炎は有意な毒性変化ということで、NOAELは0.5 mg/kg 体重/日としたいと思います。あとはこの試験について、あるいは(3)の18カ月のマウスの発がん性試験については、事務局の御提案のとおりでよろしいということになると思います。

繰り返しになりますけれども、57ページの義澤先生から副腎重量について、ストレス。

○義澤専門委員

先生、その前に54ページの③の神経毒性の有無について。

○三枝座長

失礼しました。私と小野先生は同じような、加齢性の変化であって、それがこの剤の影響でちょっと進んだかなというような感じですけども、義澤先生。

○義澤専門委員

私も基本的にはそう思います。ただ、個体別に見たときに必ず一致しているかどうかというのも気になるところです。この剤ではありませんが、ある剤では同じような毒性が出ていて、必ずしも一致していなくて、関連性は薄いのではないかという考察も見たことがございますので、そのへんは気になったところです。ただ、この試験の報告書を見ると、お互い関連があるという記載がきちんと書かれていますので、そこまでチェックをする必要はないかなと思っています。

○三枝座長

お願いします。

○三森委員

総発生頻度を見ますと、毒-72ページを開けてください。そこに全動物の主な非腫瘍性病変の総発生頻度が載っています。下から7～8行目が坐骨神経の病変ですが、軸索ミエリン変性とコレステロール肉芽腫に雄では20 mg以上、雌では最高の500 mgで有意差がついています。有意に増加しており、自然発生の病変が増悪化したということは否定できないですので、ストレスだからと言って、削除するのは難しいのではと思います。何らかの因子が関与しているのですけれども、急性、亜急性神経毒性試験では何ら毒性は出ていませんが、長期投与になると何らかの変化が出るということで、表には載せておかざるを得ないと思います。

○三枝座長

それで先生方から追記していただいた分は表にそのまま残すということで、この表39にありますけれども、雄では20 mg/kg 体重/日以上投与群、雌では500 mg/kg 体重/日投与群で坐骨神経軸索、ミエリン変性及びコレステロール肉芽腫の記載を残すという方向でいきたいと思います。

○三森委員

もう一点よろしいでしょうか。先ほどの御議論で、ラットの場合は胸腺重量が減少しています。私もそう思うのですが、表39を見ますと増加になっています。51ページの表39の500 mg/kg体重/日投与群の雄を見てください。下から4行目に甲状腺、腎臓及び胸腺絶対及び比重量増加と書いていますので、胸腺はここから外して、絶対重量及び比重量の減少です。同じことが雌でも、肝及び胸腺絶対及び比重量増加となっていますので、ここも修正しないといけないと思います。

○義澤専門委員

これは今データを見たら、胸腺は減少ですね。

○三枝座長

追記するときに。

○義澤専門委員

多分、間違えたのですね。

○三枝座長

ありがとうございます。

○義澤専門委員

教えていただきたいのですが、神経毒性の話で、こういう場合はこの剤は長期投与による神経毒性を示すという判断をするのですか。EPAはそういうふうに判断をしているのですが、そこはどのようなのでしょうか。

○三森委員

私はその剤が特異的に神経障害を起こすのであれば、神経毒性があると判断しますが、これは副次的ないろいろな要因が加わった上に、もともとSDラットを使っているわけですから、**radiculoneuropathy**は多発するわけです。そのような状況で発生頻度が上がったからと言って、これで神経毒性があるとするのはきついのではないかと思います。いろいろな複合因子がかかわった上での話だと思いますので、神経毒性があるとは言わないほうがよいと思います。

○義澤専門委員

ありがとうございます。

○三枝座長

今のお話と関連するのですけれども、もう一点、アミロイドーシスを増悪されたというのもやはり同じような考え方だと思いますので、先走ってしまいましたが、マウスの場合の58ページのボックスの中の表ですが、これも同じような考え方だと思います。

小野先生はいかがですか。それでよろしいですか。

○小野専門委員

はい。

○義澤専門委員

アミロイドーシスの話をしていますか。ということは、アミロイドーシスの場合は表に今まで挙げていないと思いますけれども、今後はどうすべきなのですか。

○三枝座長

今、御指摘のようにアミロイドーシスは挙げていなかったと思います。ただ、先ほどと同じ考え方をすれば、例えば、マウスの場合ですと、雌の7,000で有意に増えていますので、その事実だけを表に残すという手もあると思います。

○義澤専門委員

そうですね。この場合では7,000 ppmの雌雄に両方ともアミロイドーシスの発現が上がっているのです、表に一応残しておく。わかりました。

○三枝座長

雄の場合は有意差が出ているのが十二指腸と甲状腺の発がん、全動物ですね。一応入れておいてもいいと思いますけれども、小野先生はいかがですか。

○小野専門委員

入れるということであれば、入れるということで結構だと思います。

○三枝座長

それでは、事務局にお願いなのですが、表42の7,000 ppmのところは雌雄でアミロイドーシスの増加というような項目を入れていただきたいと思います。

○横山課長補佐

いろいろな臓器に出ているのですけれども、臓器名、有意差のあるところとか、御指定いただくとありがたいです。

○三枝座長

私は何も入れなくてもいいと思うのですけれども、どうでしょうか。

○義澤専門委員

入れなくてもいいと思います。

○三枝座長

小野先生はいかがですか。

○小野専門委員

同意です。

○横山課長補佐

では、アミロイドーシスの増加ということで、わかりました。

○三枝座長

今までの慢性のところ、先生方から、ほかにございますか。

○義澤専門委員

確認です。55ページの③の門脈域加齢性変化のところですが、これは親委員の方が言われたように、脚注にコメントを入れるということですね。

○丸野専門官

いただいたコメントをもう一度御紹介いたしますけれども、脚注として、胆管増生及び間質腫瘍変性からなる旨の記述を、ということでございました。

○義澤専門委員

and inflammationと書いていますから、それと炎症ですね。この3つを入れていただくと。

○三枝座長

それでは、今の追記をよろしく願いいたします。

○丸野専門官

先生、1点だけ確認をよろしいでしょうか。11の（1）のイヌの慢性毒性試験で、雌の

ハプトグロビンが1,200 ppm以上ということでございましたので、NOAELのほうは1段下がって、雌のほうですけれども、8.41ということでよろしいでしょうか。

○三枝座長

雌雄とも240 ppmということでお願いします。

○義澤専門委員

マウスの副腎重量が増加している件は結局どうになりましたか。57ページです。

○三枝座長

雄の7,000ppmで有意になっていますけれども、今までは実重量と比重量の両方が上がっている場合をとっていますので、それをベースにして7,000でいかがでしょうか。

○義澤専門委員

それでいいと思います。

○三枝座長

ほかによろしいでしょうか。

○納屋副座長

確認だけです。イヌの試験は1年間の試験しかなくて、亜急性毒性試験のデータがございません。ただし、1年間の試験で13週時点での検査が行われています。亜急性のデータはないけれども、1年間の13週の時点をもって、毒性の先生方が亜急性の毒性プロファイルも御判断いただいたということでよろしいですかという確認だけです。よろしくお願いします。

○三枝座長

ありがとうございます。

小野先生、いかがでしょうか。

○小野専門委員

今、納屋先生の質問は、要するにプロファイルは、3か月の分はこの1年の試験でカバーできていると私は考えますので、3か月の試験はなくても仕方がないと思います。

○三枝座長

義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

13週の検査がきちんとされていますので、それでプロファイリングできていると思います。

○三枝座長

三森先生、お願いします。

○三森委員

最後の食品健康影響評価で一文を入れ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。

毒性の先生方は、そのプロフィールは明らかになったということですので、今、御指摘がありましたように、最後のところで13週の亜急性は十分それを支持するデータはあるという記載を、後ほどまた検討したいと思いますけれども、そういうふうな表記にしたいと思います。よろしくお願いします。

ほかに先生方はよろしいですか。

○小野専門委員

1点だけ、最初のほうの試験に戻ってしまいますけれども、総還元物質はイヌの試験と慢性の試験に入れることになったので、42日間のラットの試験でも、これは参考資料という形になりましたが、たしか総還元物質は認められているので、それも入れるということであれば、書いておいていただければと思います。

○三枝座長

これは表の中に入れればいいですか。

○小野専門委員

そうです。表に入れればいいです。

○三枝座長

では、総還元物質のデータを表の中に入れてください。よろしくお願いします。

それでは、生殖発生毒性試験に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○丸野専門官

それでは、58ページの2行目から12. 生殖発生毒性試験でございます。

(1) 2世代繁殖試験(ラット)でございます。

59ページの表45に所見が整理されておまして、5行目から【事務局より】ボックスでございしますが、①でございます。眼科学的検査で角膜炎とされていた所見につきまして、病理組織学的検査では亜急性角膜炎とされているので、たたき台としては別に記載したものでございます。これにつきましては先生方から、角膜炎だけでよいとコメントをいただいておりますので、表を修正いたしました。

【事務局より】の②でございますが、500 mg/kg 体重/日投与群のF₁親動物の妊娠期間の延長につきまして、対照群との差が僅かであり、毒性学的意義は低いとされておりましたので、評価書案も毒性としておりません。これにつきましては納屋先生から、1世代のみの変化であり、再現性に乏しいことから事務局の判断を支持しますとコメントをいただいております。また、八田先生から、事務局の判断に同意といただいております。

③ですけれども、10 mg/kg 体重/日以上投与群のF₁児動物、500 mg/kg 体重/日投与群のF₂児動物の生後4日生存率の低下につきましては、たたき台では所見としておりますけれども、これにつきましては、概要書では偶発的なものと見解が示されております。これにつきまして、先生方に御確認をいただいたところでございますけれども、納屋先生、八田先生ともに毒性所見と判断してよいのではないかといただいております。

④ですが、無毒性量につきましては、検体摂取量が幅で記載されておりますので、最小

の値を無毒性量とすることで御確認いただいたところでございます。

2行目から（2）発生毒性試験（ラット）でございます。

61ページの3行目からボックスがございます。①で、流産発生時期について、報告書に基づきまして、妊娠7日以降と記載したところでございます。これにつきましては、納屋先生、八田先生から了解といただいております。

少し飛んで大変恐縮ですけれども、77ページをお願いいたします。この流産につきまして、急性影響のエンドポイントとなるか御検討をいただいていたところでございまして、これにつきましては報告書に基づきますと、投与開始2日後に1例、3日後に1例、以降見られているという形でしたので、散発的に認められていることから急性影響をエンドポイントとしなかった旨を御確認いただいたところで、納屋先生、三枝先生から判断を支持という形でいただいております。

61ページの②でございますが、概要書の胎児の外表検査結果につきまして、小さい胎児、大きい胎児という表現がございました。これにつきましては、御確認をいただいたところでございます。納屋先生からは、100 mg/kg 体重/日以上で胎児体重低下があるので、記載は不要だということで、本文を修正ということでいただきました。

60ページの11行目、「100 mg/kg 体重/日投与群で胎児体重低下」ということでございまして、13～14行目、こちらは納屋先生のコメントを踏まえてとなっておりますが、納屋先生から明確に削除の御意見をいただいておりますので、大変申しわけございません。納屋先生からいただいた修文でございます。13～14行目は削除という形でいただいております。

この件につきましては、61ページの八田先生からのコメントでございすけれども、胎児が大きい小さいという定性的な表現につきましては、やはり曖昧な印象ということで、八田先生からは数字をもって記載するという形で案をいただいております。ボックスの下から2行ですけれども、500 mg/kg 体重/日投与群では2.80 g未満の胎児数が増加し、100 mg/kg 体重/日以上投与群では4.10 g以上の胎児数が減少した、ということで、記載ぶりについて御検討をいただければと思います。

この試験の結果につきましては、60ページの17行目にございすとおり、催奇形性は認められなかったというところでございます。

61ページの5行目から（3）発生毒性試験（ウサギ）でございます。

62ページにボックスがございすますが、2行目からですけれども、5 mg/kg 体重/日投与群で認められた第27前仙椎骨の出現率につきましては、たたき台では所見としたところでございすますが、関連した肋骨数の増加は認められず、背景データの上限を僅かに超えたのみということで、全体的な骨化に影響は認められないとされております。

これにつきましては、納屋先生、八田先生ともにですけれども、肋骨数に影響がないことから、背景データと差があるとは考えがたいので、報告書の見解は妥当という形で御修正の御意見をいただいております。

これに基づきまして、本文でございますけれども、61ページの11行目以降になりますが、修正いたしまして、13行目の最後のあたりからですけれども、5 mg/kg 体重/日以上投与群の第27前仙椎骨は削除。また、15行目からでございますが、胎児の無毒性量につきまして、5 mg/kg 体重/日未満の「未満」は削除ということで、NOAELは1段上がるという形で御意見をいただいております。

62ページのボックスの②でございますが、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物の体重増加量につきまして、報告書を確認しまして、妊娠12日以降という形で記載いたしました。これにつきまして、先生方から了承という形でコメントをいただいております。この試験の結果につきましても、催奇形性は認められなかったというところでございます。

62ページの4行目から(4)発達神経毒性試験(ラット)でございます。これにつきましては、15行目以降に結果が整理されておりますが、発達神経毒性は認められなかったということでございます。

19行目から(5)発生毒性試験(代謝物C、ラット)、こちらは代謝物Cを用いて試験が実施されております。

結果につきましては、63ページの6行目からでございますけれども、母動物で75 mg/kg 体重/日、児動物で本試験の最高用量ということで、催奇形性は認められなかったということでございます。

生殖発生毒性試験は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、最初に納屋先生から、修文も含めて全体をお願いいたします。

○納屋副座長

2世代繁殖試験につきましては、角膜はもういいですね。皆さんが同じだから同じ表現ということで、これは特に説明は必要ないと思います。平均妊娠期間が22.0に対して22.4ということで有意差があるけれども、どうなのかというお話ですが、誤差範囲ですねという判断をしたところです。4日生存率が93%なので、僅かに影響はあるのかもしれないが、あるともないとも言えないね、というぐらいなのかなと、2世代繁殖試験では考えました。特にその繁殖毒性があるかないとか、そういうものではないと、繁殖毒性はないと考えています。

ラットの発生毒性試験では、胎児体重を基本にしたのでしょうけれども、大きい胎児だとか小さい胎児だとか、わけのわからないことを言うから、わけのわからない報告書になってしまうのです。ですから、胎児体重が低下していたと簡単に書くのが一番いいのかなという形で提案をさせていただいております。

ウサギの試験の最低用量で見られた仙椎骨の前の方の変化があるようなのですが、背景データを僅かに超えているということで、そんなに大きな所見ではないということと、本来、毒性所見として、これが問題となるとすれば、肋骨にも影響が出てきます。これは

両方が関連して出てくるはずですが、肋骨に対する影響がないということなので、申請者の見解は妥当で、毒性学的意義が少ないとすることは適切であろうと判断をしたところでは。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

大きい、小さいのところで、八田先生から500 mg/kg 体重/日云々で具体的な数字をとる御提案がありましたけれども、それも含めて八田先生、コメントをお願いします。

○八田専門委員

私も最初に読んでみて意味が全然わからなかったのですが、データを見直してみると、結局、体重がここで有意差が出たところで、どこが有意差を出したかという要因の分析をしました。結局ヒストグラムをつくって度数分布で分布の形の比較をしたときに、ここの部分で例えば、体重の前側か後ろ側か、大きい側か小さい側かでそれぞれ差が出てくるということが言いたいのだらうと思います。それを生かすのであれば、きちんと数字を書いたらいいますけれども、それを生かしても、その先に何か解釈が出てくるかということ、そういうわけでもなくて、結論としては体重が小さいという結論になります。ですので、余り直すと悪いかと思って、なるべく残すような形で私は提案をしたのですが、納屋先生がばさっと切られたので、賛成いたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

2世代のほうでは何かございますか。

○八田専門委員

あとは納屋先生が説明されたとおりで、私もそのとおりだと思います。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

では、先生方に直していただいた案をそのまま受けたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

では、次に遺伝毒性試験のほうに入りたいと思います。よろしくお願いいたします。

○丸野専門官

63ページの10行目から13. 遺伝毒性試験でございます。表46では原体を用いた試験の概要、表47では代謝物BとCの試験の概要が整理されております。太田先生、増村先生に確認いただきまして修正いただいておりますが、結果につきましては、全て陰性であったということで、イソキサフルトールに遺伝毒性はないものと考えられたと御確認をいただいたところでございます。

遺伝毒性試験は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

全て陰性ということですが、増村先生、一言お願いします。

○増村専門委員

全て陰性です。原体については適切な組み合わせの試験で全て陰性なので、遺伝毒性はないという判断でよいと思います。代謝物につきましては、BとCについて、なぜかCが随分手厚くやってあるのですけれども、いずれにしても全て陰性という結果になっているので、問題ないと思います。

以上です。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

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。

○丸野専門官

それでは、65ページの3行目から14. その他の試験でございます。

(1) 肝薬物代謝酵素に対する影響試験(ラット)ということで整理しておりますが、8行目に高木先生からいただいたコメントで、報告書では腫瘍発生機序の検討は目的としていないので確認願いますという形でコメントをいただいております。

報告書では、試験目的は、ラットで混餌投与されたイソキサフルトールの肝臓腫大についての用量相関性を明らかにし、肝臓腫大が単にミクロソーム酵素の誘導によるかどうかを明らかにするために実施されたと記載されているということでございます。どのような記載ぶりか御確認をいただければと思います。例えば、三森先生から御示唆いただいたところですが、酵素誘導が検討された等がいいのか御確認をいただければと思います。

この試験の結果につきましては、15行目から示されておりますが、イソキサフルトール、ラットの肝薬物代謝酵素誘導に関してCYP2Bを誘導することが示唆されたということでございます。

19行目から(2) 肝薬物代謝酵素に対する影響試験(マウス)でございます。高木先生から同様の意見をいただいております。

66ページの8行目から結果でございますが、ラット同様Cyp2bの誘導が示唆されたという形でございます。

12行目から(3) 肝細胞増殖活性に関する試験(ラット)でございます。

28行目、小野先生からいただいたコメントを踏まえて修文いたしておりますので、御確認をいただければと思います。

67ページ、この試験の続きでございますが、小野先生から3行目に修正いただいたところでございます。試験の結果につきましては10行目ですが、肝細胞増殖は細胞毒性によるものではなく、細胞分裂促進作用ということでございます。

14行目から(4) 甲状腺に対する影響(ラット)でございます。これにつきまして、表

49に¹²⁵Iで標識したT₄の血中動態、甲状腺重量等が表に整理されております。

35行目の網かけ部分でございます。いずれの変化についてもイソキサフルトール投与群でPB投与群より変化がやや大きいことが認められた。ここにつきまして、小野先生からほとんど変わらないのではないかというコメントをいただいております。

68ページのボックスの続きですが、イソキサフルトール対PB投与群の総P450濃度は、203:187、PROD濃度は1,413:1,400、UDPGT濃度は223:220ということでございます。この網かけ部分は削除をするほうがよいのかどうか御検討をいただければと思います。

この試験につきまして、68ページの10行目から結果を整理されております。肝UDPGT活性が増加し、その結果T₄のグルクロン酸抱合が促進されることで血中T₄の消失が、こちらは減少ではないかと親委員の先生から御指摘されましたが、促進される可能性が示唆された。また、血中T₄減少から、TSH産生が誘導され、TSHの持続的産生により甲状腺における過形成及び甲状腺腫瘍が引き起こされたということでございまして、18行目に事務局よりでございますが、肝腫大につきましては病理組織検査が実施されていないので、肉眼所見ですが記載したということで御確認をいただいたところでございます。

20行目から(5)血中チロシン濃度と眼毒性の動物種差及び性差比較試験がございまして。

69ページ、義澤先生から5～6行目の修正をいただいております。表50に血漿中チロシン濃度が整理されております。

19行目から義澤先生のコメントでございますが、本剤投与による血中チロシン濃度の変化に動物種差、系統差、性差があるのはなぜかということで、血中濃度の違いにより4-HPPDase阻害作用に違いがあるためでしょうかといただいております。

その下の【事務局より】に記載しておりますが、14.(7)にチロシン代謝経路に関する試験がありまして、イソキサフルトールによるHPPD阻害に伴う代替的なチロシン代謝経路に種差があると考察されております。動物体内動態につきましては、ラットの試験データしかございまして、マウスやイヌと比較することは困難と考えられると記載しております。

21行目から(6)ラット、マウス及びイヌの血漿中アミノ酸濃度検討試験でございます。

70ページの2行目から、結果が整理されてございまして、ラットでは10 mg/kg 体重/日投与群では血漿中チロシン濃度は対照群の3倍であったが、より高用量では一定以上の増加は認められなかったということ。

マウスとイヌは9行目以降に整理されてございまして、こちらもチロシン濃度の増加が認められた旨の記載です。

16行目から(7)イソキサフルトール投与後のチロシン代謝の種間比較試験でございます。

36行目からですが、イソキサフルトール投与後のチロシン排泄に種差があることが示され、チロシン代謝経路が阻害された場合の代替的な代謝経路に種差があることが示唆されております。

71ページ、(8) HPLA産生能の動物種差比較試験でございます。表52にチロシン及びHPLA濃度が整理されておりますが、17行目から結果が整理されておまして、チロシンの代謝に関しましては、すみません、ここは間違えておりますが、4-HPPD阻害によりHPLA産生のバイパス機能が存在するヒト及びマウスと、チロシン負荷の有無にかかわらず、こちらも間違えておりますので修正いたしますが、4-HPPD阻害によりチロシン代謝能が低下するウサギ、ラット及びイヌと動物種により差があることが示唆されております。

72ページの1行目から(9) イソキサフルトール及びNTBCを用いたチロシン負荷試験でございます。15行目から結果がされておりますが、*in vivo*においても4-HPPD阻害剤であり、投与48時間後には阻害作用は消失することが示唆されたということでございます。

21行目から(10) 高チロシン血症が臓器に及ぼす影響試験(ラット)ということで、義澤先生から修文を29行目、36行目以降にいただいております。

73ページ、義澤先生から1行目以降に修正をいただいております。7行目、高チロシン血症は、ラット眼球に角膜炎、脾臓に腺房細胞の変性、甲状腺にろ胞コロイド変化をもたらすと考えられたということでございます。

11行目(11) 高チロシン血症がラット胎児発育に及ぼす影響試験でございます。義澤先生から21行目に修正をいただいております。

また、こちらもすみませんが誤記がございまして、16行目、18行目の陽性対照のところですけれども、NTBCの間違いでございました。大変失礼いたしました。

結果につきましては、30行目でございます。妊娠ラットにおいて高チロシン血症下で、胎児の低体重、骨化遅延等が認められ、発育遅延を引き起こすと考えられたということでございます。

34行目の(12) イソキサフルトール及び代謝物Bの4-HPPD活性に対する影響でございます。74ページの3行目から結果ですが、イソキサフルトールはいずれの試験群でも4-HPPD活性阻害を示さず、代謝物Bが用量相関的に阻害作用を示したということでございました。

8行目から(13) 28日間免疫毒性試験(ラット)でございます。結果につきましては、免疫毒性は認められなかったということでございます。

その他の試験は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

最初に高木先生からコメントがありますけれども、タイトルとしては代謝酵素に対する影響試験でよろしいかと思いますが、先生方、よろしいですか。

永田先生、よろしいですか。

○永田専門委員

黙っておこうと思ったのですが、前から少し違和感があつて、何でかという、増えた減ったというのは数値で見ないと、程度でみないとわからないです。この場合は2倍増

えたとか、十何倍増えたとか、これはかなり増えていると思いますけれども、場合によっては1コンマ何倍とか少ししか増えていない表記が混じってしまっています。この場合はこちらを見てもそう書いていますありますけれども、毒性の話でいくと結局、出た、出ないという表記が主なので、それでいいのかなと思っていたのですが、やはり正確にその程度を評価するには、酵素活性については何倍に上がったとか、そういう表記をしていただくほうがきちんと強さがわかると思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、永田先生から御指摘がありましたけれども、事務局のほうで表記について少し検討していただけますでしょうか。より定量的になったほうが理解しやすいということなのですけれども。

○横山課長補佐

例えば、本文中に一つ一つの酵素誘導について何倍と書いていくと、なかなか数字が盛りだくさんになってしまうので、結果の表をつけるとか。

○永田専門委員

データが多い場合は表でやるのが一番いいと思います。ただ、ポイントでここだけわかればいいというのであれば、何倍とか、本文でもいいかなとは思いますが。

○横山課長補佐

では、もう一度見直して、記載を工夫してみます。文章か表か、いずれかで対応できるようにしてみます。

○三枝座長

永田先生、この評価書ではこのままでよろしいですか。

○永田専門委員

68ページの【事務局より】と書いてあって、総P450の濃度が203に対して187と書いてありますけれども、これは2.03倍とかコントロールに対して、こういう表記を入れていただければいいと思います。できれば個々にこのへんをせっかく書いていただいていますので、これをある程度、文章の中に残していただくのがいいのかなと思います。

○三枝座長

事務局、御検討いただけますか。よろしくお願いします。

次に66ページのところで小野先生からコメントをいただいて追記してありますけれども、この点について、小野先生、よろしくお願いします。

○小野専門委員

最初の事務局案では200以上で有意な摂餌量の減少が認められたと書いてあったのですが、試験結果自体は50 mg/kg 体重/日以上で摂餌量自体は有意差がついていたので、記載に工夫をしたらどうですかというコメントで、修正された事務局案で結構だと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

次のページに行きまして、これも小野先生から、ほとんど変わらないではないかという話があって、203 : 187、1,413 : 1,400、223 : 220、これがありますけれども、これを見るとほとんど変わらないように思いますが、永田先生、いかがでしょうか。

○永田専門委員

これはあくまでも剤とフェノバルビタールの誘導を比較して、その根底で要するにフェノバルタイプだと言っているコントロールにすぎないです。だから、表し方としては、これは何倍、何倍であれば問題はないと思います。あくまでもコントロールに対してですから。

○小野専門委員

もとの事務局案が、イソキサフルトール投与群はPB、要するにフェノバル投与群よりも変化がやや大きいと書いてあります。フェノバル投与群よりも変化が確かにやや大きいのですけれども、これを言い切っているのかというのが。

○永田専門委員

ごもっともです。すみません、別のことを考えていました。

○三枝座長

この網かけ部分を削除ということでいかがでしょうか。

○永田専門委員

はい。

○三枝座長

ほかの先生方、よろしいですか。ありがとうございます。

68ページの11行目のT₄の消失が促進されるではなくて、減少が促進されるということで、これはそちらのほうがよろしいと思います。

69ページで義澤先生から削除の修文をいただいていますけれども、義澤先生、これはいかがでしょうか。

○義澤専門委員

細かい所見は必要ないと思うので。

○三枝座長

これは必要ないですね。ありがとうございます。

72ページも同じような感じですか。

○義澤専門委員

シンプルにただけです。

○三枝座長

73ページも同様だと思います。

その他の試験全体について、どなたかコメントはございますでしょうか。

ないようですので、食品健康影響評価に入りたいと思います。よろしくお願いします。

○丸野専門官

75ページ、Ⅲ．食品健康影響評価でございます。

2行目からですが、この剤につきましては冒頭で御説明したとおりですけれども、経緯につきましては、食品健康影響評価においても説明しているところでございます。農薬イソキサフルトールの食品健康影響評価を実施した。なお、今回インポートトレランス設定の要請に伴う概要書及び各試験報告書が提出され、これらの試験に基づき、改めて食品健康影響評価を実施したということでございます。

5行目から、動物体内運命試験の結果でございます。イソキサフルトール投与後、0.52～1.03時間で C_{max} に達したということで、血漿中 $T_{1/2}$ は60時間であり、比較的長かった。吸収率は低用量投与群及び高用量投与群でそれぞれ少なくとも68.8及び32.9であったということでございました。低用量投与群では主に尿中、高用量では主に糞中排泄されたということ。

尿、糞及び肝臓中の主要代謝物はBで、尿及び糞中では、ほかに代謝物C、D、すみません、ここは事務局修文という形でEを削除しているのですが、大変お恥ずかしい話で恐縮ですけれども、修正が間違っておりまして、C、D、E及びFという形にさせていただければと思います。大変申しわけございません。

11行目からが畜産動物の動物体内運命試験の結果、主要代謝物はBで、ほかに代謝物D及びEが10%TRRを超えて認められたということでございます。

14行目から、植物体内運命試験の結果でございます。可食部における主要代謝物はB及びCで10%TRRを超えて認められたということ。また、HPPD阻害除草剤耐性遺伝子組換えだいでずにおいて代謝物Gが認められたが、可食部の穀粒では10%TRR未満であったということでございます。

海外におけるイソキサフルトール及び代謝物Bを分析対象化合物とした作物残留試験の結果が示されておりまして、最大残留値はだいでず（種子）の0.032 mg/kgであったということで、中山先生からのコメントがその下に入れさせていただいておりますが、これらの結果については特に意見がないということでございます。ただ、だいでずで植物体内運命試験で代謝物Cのほう为主要な代謝物であったにもかかわらず、作物残留試験で代謝物Bのみが対象になっている理由を確認したいということで御意見をいただいております。

こちらにつきましては、作物残留試験の報告書には記載がなかったのですけれども、机上配布資料1の9ページでございます。No. 10でございますが、このことにつきまして、申請者から来た回答でございます。

こちらにつきましては、インポートトレランスということでございますけれども、基準設定根拠国の米国においてイソキサフルトールの規制対象から除外することが決定されたということ。それにつきましては、具体的には5行目からですけれども、イソキサフルトールが登録あるいは承認されている国において登録当初は代謝物Cは規制対象とされてい

ましたが、発生毒性試験の追加提出により、Cは規制対象から除外することが可能と公表されたということから、遺伝子組換えだいをういた残留試験の分析対象化合物から除外したということで返事が来ておりまして、中山先生は今日いらっしゃらないのですけれども、御紹介いたします。

たたき台にお戻りください。75ページの21行目、畜産物残留試験の結果でございます。泌乳牛及び産卵鶏で未変化のイソキサフルトールは認められず、泌乳牛については代謝物B、D、Eが肝臓において認められ、産卵鶏においては代謝物Bが肝臓において最大0.645 µg/g認められたということでございます。

25行目から、各種毒性試験結果でございます。イソキサフルトール投与による影響は、主に眼（ラット）ということで三枝先生から追加いただいております。及び肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）に認められたということでございます。

特に角膜混濁は本検体の4-HPPD阻害作用によるチロシン蓄積に起因するものと考えられ、マウス及びイヌに比べてラットとしておりましたが、三枝先生からいただいたコメントで、その他の試験と矛盾しないかといただいておりますので、事務局で「及びイヌ」は削除して、「マウスに比べてラット及びイヌ」と修文しておりますので、御確認いただければと思います。

76ページの1行目以降、神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、発達神経毒性、免疫毒性、遺伝毒性は認められなかったということでございます。イヌの亜急性の試験がないことにつきましては、長期でカバーできる旨の文章を記載するという御指摘いただいておりますところですので。

76ページの3行目からが、発がん性試験において、ラット及びマウスの雌雄で肝細胞腫瘍、ラットの雄で甲状腺ろ胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、評価に当たり閾値設定可能ということでございます。

6行目から、暴露評価対象物質でございます。植物体内運命試験において代謝物B及びCが、畜産動物を用いた動物体内運命試験でB、D、Eが10%TRRを超えて認められたが、ラットにおいても認められたことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質はイソキサフルトール（親化合物のみ）と設定しております。

各試験における無毒性量は表53に示されております。

81ページ、表53はこのとおり整理されておまして、イヌの1年間の試験のNOAELが変更になりましたので、それは適宜修正いたしたいと思っております。

ウサギの発生毒性試験につきましても、胎児のNOAELが得られたことから、修正したいと思っております。

76ページの11行目から、こちらは三枝先生から参考資料ということで11～14行目の記載は不要ということで削除の御指示をいただいております。

21行目から、ADIの検討でございますが、こちらは当初、ウサギの発生毒性試験でNOAELが得られていないことを前提として記載していたのですけれども、胎児のNOAEL

が得られたと御判断いただきましたので、ADIの根拠につきましては単純に一番低い値ということになります。28行目からでございます。

農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験の無毒性量0.5 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0.005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定したということにしております。御確認をお願いいたします。

ARfDの検討につきましては、5行目以下のボックスは先ほど御確認いただいたところでございますが、イソキサフルトールの単回投与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、設定する必要はないと判断したということでございます。

以上でございます。

○横山課長補佐

すみません、1点補足させてください。先ほどイヌの亜急性の試験がないと御議論いただきまして、慢性毒性試験の成績で評価可能と御判断いただいたことについて、食品健康影響評価に記載することと御指示をいただいた点ですけれども、ここ最近、何剂か同じような事例がございまして、そのときは議事の中で御議論いただきまして、議事録に残すということで、食品健康影響評価にまでは記載がございました。

以前にどういった場合には書いていたかというのを調べたのですが、イヌもラットもマウスもないと。長期しかないけれども何とかするというようなときに、しっかりと食品健康影響評価の冒頭に、こういったデータがなかったのだけれども、長期があって、こうでこうで、こうなので、評価可能と考えたというのを書いた例がございまして、そこから考えると、今まで今回のケースは書いていなかったということで、まず御紹介させていただきたいと思います。

その上で今回は最近の例どおり、議事に残すだけということでよろしいか、もう一度、すみませんが御検討をいただければと思います。申しわけございません。

○三枝座長

では、納屋先生、一言お願いします。

○納屋副座長

三森先生の御判断に委ねたいと思います。

○三森委員

ほとんど書かないですね。イヌ1本くらいでしたら、どうってことないと思います。

○堀部課長補佐

どうってことないと書かないは全然違うと思いますが、どうってことないことはないのですけれども、書いていませんでした。

○三枝座長

それでは、今、事務局から御説明がありまして、従前どおりの扱いということでよろしいですか。ありがとうございます。

では、今、横山さんから御説明がありましたけれども、今回も特にイヌの90日については言及しないということで、議事録の中に残すという形にしたいと思います。よろしくお願いします。

今、御説明いただきました食品健康影響評価についてですけれども、中山先生は本日御欠席なのですけれども、田村先生、中山先生の御質問に対しての判断はいかがでしょうか。

○田村専門委員

回答も出ていますし、回答自身も全く問題はありませんので、本体がBであるということで、そこを分析しているということであれば、問題ないと思っています。

○三枝座長

ありがとうございます。

山添先生、お願いします。

○山添委員

そうすると、暴露対象物質が76ページの8行目のところに親化合物のみとなっているのはいいのですか。農作物中に一切検出されないのに。Bは出るから親化合物ではないですね。

○田村専門委員

それは随分代謝物のところで議論されたのですが、食品健康影響評価の暴露評価対象物質と作物残留試験の対象物質とは異なるというような考え方であったかと私は理解しています。暴露評価対象物質というのは、これは山添先生に向かって大変恐縮ですけれども、動物代謝と植物体内運命試験を比べて、植物のみ特異的に検出される物質であって、なおかつ、それが10%TRRを超えるものであれば、暴露評価対象物質として加えるというのが大前提になっています。

したがって、実はガイドラインをつくるときに、たしか私の記憶では、間違っていたかもしれませんが、OECDのガイドラインでは、このように親化合物が検出されないようなときには、どのような農薬を使ったかというのをトレースするような意味合いで、今、話題に上がっているようなBとか、もしくはCを加えるというようなのが記載されて、何年前の話なので記憶が、義澤先生、そうだったですか。御一緒させていただいたあの委員会で、そういうような記憶があります。

でも、今回、本委員会で暴露評価対象物として代謝物質を選定するときには、このガイドラインのフローチャートにありますように、動物代謝で認められている物質で、なおかつ10%TRRを超えないものは暴露評価対象物質には入れないという。

○山添委員

それはわかるのですけれども、そうすると現実問題、この物質の残留を見ようと思っても、どんな方法をとっても未変化体では検出ができないということになりますね。つまり原則はわかるのですけれども、こういうような特殊なケースを想定していたかどうかということです。

○田村専門委員

先ほどお話しさせていただいた具体的には、私の記憶ではスルホニルウレア系の除草剤の極めて微量施用をするような除草剤の場合で、なおかつ検出されないようなときに代謝物質をトレースしましょうというような事例がたしかOECDだったと思いますけれども、ありました。ただし、それは食品安全委員会では考慮しないというような判断が下りたのではないかと私は理解しています。

○山添委員

それはわかるのですが、食品安全委員会ですってしまったのだけれども、現実問題、これだけと漏れてしまうわけですね。

○田村専門委員

これは私の理解が間違えていたら、事務局のほうで修正していただきたいのですけれども、そういう議論をしたときに暴露評価対象物と残留の物質とは明らかに違うという判断だったと思います。したがって、食品安全委員会では、あくまでも健康影響評価物質としてADIを設定するので、作物残留試験の対象物はこの中には含まれないというような議論もして、その流れでガイドラインも作成されたのだと思います。

○堀部課長補佐

フォローします。国際的な情勢としては、暴露評価対象物質と日本語に勝手に無理やり訳しているので、**Residue Definition**という言葉を使うのですが、**Residue Definition**には2種類あって、1つは**dietary exposure assessment**のための**Residue Definition**、もう一つは**monitoring and compliance**のための**Residue Definition**。分析法上、2つを含量にして分析しなければいけなくて、それを両方、**monitoring**をしなければいけない場合には当然、**monitoring**のための**Residue Definition**には入ってくる可能性があります。

一方で、**dietary exposure assessment**のための**Residue Definition**、いわゆる食品安全委員会が扱うべき暴露評価対象物質はこちらを決めている。要するに**monitoring**のための物質というのは厚労省が決める規制対象物質のことを言っていて、暴露評価対象物質で食安委が決めているものは、その**dietary exposure assessment**のための**Residue Definition**だと線をまず引いているのですけれども、その場合には代謝物に関しては、親よりも相当量たくさん検出されるケースだとか、代謝物が毒性学的にとってもコンサーンがあるとか、そういうことをトータルで判断するのですけれども、その一番最初の線引きとして、ラットと共通の代謝物はそもそも除きましょうというところが最初の入口のところにあるので、今回のケースはラットと共通の代謝物だから、そこで基本的に外れているものであって、かつ、植物でも出てくるのですけれども、その後はどうするかという議論はあるのですが、原則的には分析法がどうだから入れなければいけないという議論とは少し離れたところの議論になるということです。

○山添委員

原則はわかるのだけれども、そのルールでやっていくと漏れてしまうから、今、申し上

げているので、現実には土壌からでも分解をして、これは未変化体を検出されないし、毒性もこの代謝物が一番強いのですよ。今までのルールから言うと落ちてしまう。それはわかるのですけれども、だから、やらなくていいということでもいいのかということです。

○田村専門委員

先生のおっしゃるとおりですけれども、ずっとこれまでは、今も事務局から御説明があったような方針に従ってやってきているのです。

○山添委員

ルールは私もわかっているのですが。

○田村専門委員

それは、じくじたるところはあります。

○山添委員

結局、必ず絶対に検出されないことになってしまうのですね。この場合は物が無いのだから、絶対に引っかけられないようなものを設定して意味があるのかどうかということです。

○三枝座長

すごくよくわかりますけれども、この一部会で決められることではないので、これは親委員会あるいは幹事会で話題提供をしていただいて、こういう特殊ケースというものは、やはり何らかの形で対応をしなければいけないと思いますので、ぜひそれは別の機会に議論をしていただければと思います。よろしくお願いします。

○姫田事務局長

それは厚労省が残留基準値を決めるときに、その分析法を考えればいいという話なのではないかと思います。

○田村専門委員

今、議論になっているのは分析法の設定ではなくて、そもそも分析する対象物質としてADIを設定する親化合物が検出されないの、ということです。

○堀部課長補佐

なぜBを除こうと考えたかについての事務局の考え方だけ、補足説明をさせていただいていいですか。その上で含む必要があるということであれば、事務局は別に抵抗するつもりは全くないので、そこは議論の結果として、いつもとは少し取り扱いが違うかもしれないけれども、この物質は重要だから含めましたという説明は、それはそれで可能だと思います。それはエキスパートジャッジなので、それはそれで結構だと思います。なぜ除こうとしたかという説明だけさせてください。

○横山課長補佐

親化合物が可食部で非常にレベルが低くて、一方、代謝物のほうが代謝物込みで作物残留試験も実施されているし、代謝物の残留量が親に比べるとどうも少し多いようだというのは、動態の試験で情報が得られています。

○山添委員

親は検出されているのですか。

○横山課長補佐

親は検出されていません。作物残留試験は含量でやっていますので、親の割合はわかりませんが、動態の試験、植物体内運命試験の結果を見ると、どうも親の残留量はかなり低くて、代謝物がある程度出ているのではないかというのが推測されます。

○山添委員

推測ですね。

○横山課長補佐

推測です。データがございません。ただ、毒性の観点から申し上げますと、親化合物と代謝物はいずれも5,000超というLD₅₀が出ていて、比較的両方とも毒性は弱い。こちらは暴露評価のガイダンスを使っていたいていましたけれども、2,000超のようなものについては特段もともと余り懸念しなくてもいいよというような、どこで線を引くかということ2,000超ぐらいで考えましょうという一定の基準をまずお示しいただいています。

その上で今回は残留試験のデータを見たところ、含量で測ったものしかないのですけれども、その残留が非常に低いレベルであったということもあって、推測ですが、代謝物Bが親の何十倍も出ているということではないのではないかと。代謝試験から考えても全体のTRRのうちの10%TRRとか20%TRRとか、そういったレベルであるので、今回の場合は毒性の懸念も踏まえて、動物代謝でも出る化合物であるというようなことをいろいろ考えまして、今回は入れなくてもいいのではないかとということで案をつくらせていただいた次第でございます。まず御説明させていただきます。

○山添委員

結局その毒性のコンサーンなのですが、73ページの(12)の試験を見ていただくと、代謝物Bが一番強いのです。私はどこの資料かわかりませんが、そのところで代謝物Bを分析対象とした理由というのは恐らくこれに対するコンサーンがあって、外国の例で、多分これを入れているのだらうと思います。それもあって、どういうふうに判断をしたらいいのかというのは、我々も考えておくべきだらうと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

山添先生の御懸念は、実際にこの親化合物が口に入ることはまずないだらうと。入ってくるのだったらBだらうと。それなのになぜ親化合物を対象とすることが御懸念だと思うのですけれども、これについてはこの部会ではなかなか結論は出ないことなので、それはそれで別の機会に議論をする場を設けていただいて、それでいろいろ考えたほうがいいと思いますので、よろしく願いいたします。この議論はここまでで止めたいと思います。よろしく願いします。

食品健康影響評価についてですけれども、私が1つ懸念したのは、この剤はチロシンの影響はラットでかなり特異的に出るということで、眼の影響はラットという動物を特定し

たほうがいいのかというのが1つの提案です。網かけの部分は参考資料の話なので、特段ここで挙げることはないだろうという提案です。

もう一点は、八田先生と納屋先生の御判断で発生毒性試験のNOAELがはっきりしましたので、それで総合的に得られた結果から今回の結論に導かれたと思うのですが、その点に関して議論をしていただけますでしょうか。

納屋先生、いかがですか。

○納屋副座長

ウサギの試験の最低用量は無毒性量であるという判断をさせていただきましたので、ここが最小毒性発現量であったらどうするかという議論は不要になったと考えております。ほかのところで出てきたのがラットの2年間の試験の雄の0.5 mg/kg 体重/日ですね。ですから、これが根拠になるのかなという気はしますが、よその評価機関がラットの2年間の試験の無毒性量を2 mg/kg 体重/日としていて、うちは本当に0.5 mg/kg 体重/日で構いませんねという最後の確認だけをすればいいのかなと思いました。

○三枝座長

ありがとうございます。

今の御指摘に小野先生、いかがでしょうか。

○小野専門委員

よその評価機関の評価は参考にはなるとは思うのですけれども、もちろん、ここの評価部会で議論をして決めていることですので、私はこの最後のADIは事務局案で構わないと判断しています。

○三枝座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○納屋副座長

前回、2009年～2010年にかけて第一版をつくったときは、まさに評価書評価だったので。だから、よそのADIをうのみにするしかなかった。ところが今回はフルデータが来ましたので、我々はゼロからつくり上げたわけですね。その結果、よそと違うことになったけれども、我々は自信を持って、これで決定するのだということを今、小野先生がおっしゃってくださいましたので、私としてはもうそれで十分だと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生、いかがでしょうか。

○義澤専門委員

同じ意見です。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、この部会としましては、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験の0.5 mg/kg 体重/日をNOAELとして、それを根拠にして安全係数100で除した0.005 mg/kg 体重/日をADIとしたいと思います。また、先ほどから議論がありましたけれども、単回投与による影響は懸念しなくていいということで、ARfDは決めなくてもよろしいということにしたいと思います。先生方、それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

どうもありがとうございました。

それでは、本日の審議はこれで終了したいと思いますけれども、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

そうしましたら、評価書案は随分修正がございますので、修正いたしまして、その後、御確認をメールベースでお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

それとすみません、追加で何か確認する事項はもうないという認識でよろしいですか。

○永田専門委員

さっきの総還元物質ですけれども、はっきりどういうものか、メーカーのほうに聞いてください。

○三枝座長

この答えしかないです。

○永田専門委員

そうなのですか、すみません。では、何のことかわかりませんね。

○小野専門委員

この会話で、もう三枝先生が聞こうと思ったことに対して答えはないですね。

○三枝座長

全然答えになっていないです。

○小野専門委員

どういう測定をしたのかを聞いたわけではないのに。

○三枝座長

このキットを使って測ったというだけですね。

○横山課長補佐

それでは、評価書案の修正と並行して、この点は確認しておくということで、これもお返事が来ましたら、メールベースで先生方に情報をお渡しさせていただきます。よろしくお願いいたします。

○義澤専門委員

いくつか質問していて回答が得られていないものは、回答が来るのですか。確認してください。

○横山課長補佐

今その点について御確認させていただきました。先生方に必要ですかと伺わせていただいたのは、一応ADIの設定までやっていただいたのですけれども、残っている質問については必要ですか。

○三枝座長

個人的なのですけれども、義澤先生のなぜ雌雄差があるかとか、なぜ種差があるかというのはなかなか難して答えようがないので、答えられそうな質問をしていただければと思いますけれども、よろしくお願いします。義澤先生、これだけは知りたいというのを事務局のほうに連絡していただいて。

○義澤専門委員

回答が来ないということは、回答しにくいのだろうと思うので、結構です。

○横山課長補佐

ありがとうございました。

○三枝座長

ほかに先生方、よろしいでしょうか。

事務局から何かありますか。

○横山課長補佐

そうしましたら、日程です。次回は本部会につきましては、2月23日月曜日を予定しております。幹事会は2月16日月曜日を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○三枝座長

どうもありがとうございました。

それでは、ほぼ時間どおりに終了しましたので、どうもお疲れさまでした。ありがとうございました。