

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第43回会合議事録

1. 日時 平成27年 2 月 12 日（木） 14:00～17:08

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（ジェトフェンカルブ）の食品健康影響評価について

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

上路座長、赤池副座長、相磯専門委員、浅野専門委員、清家専門委員、林専門委員、
平塚専門委員、藤本専門委員、堀本専門委員、若栗専門委員

（食品安全委員会）

山添委員、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、
丸野専門官、山崎技術参与、賀登係長、齊藤係長、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 ジェトフェンカルブ農薬評価書（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43回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

本日は、評価第一部会の専門委員の先生方10名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、2名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を上路座長にお願いしたいと思います。

○上路座長

それでは、議事に入りたいと思います。

本日の議題は、ジエトフェンカルブの食品健康影響評価でございます。

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、よろしくお願いいたします。

事務局から、資料の確認等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 ジエトフェンカルブ農薬評価書（案）。

資料3 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、事務局までお申しつけいただければと思います。

○上路座長

続きまして、事務局のほうから、「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行ってください。

○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。

○上路座長

御提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

（首肯する委員あり）

○上路座長

それでは、ジエトフェンカルブの食品健康影響評価に入りたいと思います。

本日、申請者に質問事項等を聞く時間を設けておりますので、その点も踏まえまして審議を進めていきたいと思います。

経緯も含めまして、事務局のほうから説明いただけますでしょうか。

○丸野専門官

それでは資料2 ジエトフェンカルブ農薬評価書（案）をお願いいたします。

3 ページ＜審議の経緯＞でございますが、本剤につきましては、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して、2012年8月に厚生労働大臣から、食品健康影響評価の要請を受けております。

また適用拡大（小麦及び茶）につきまして申請がありまして、2015年1月に厚生労働大臣から、こちらも食品健康影響評価について要請を受けているものでございます。

先ほど座長からも御案内がありましたけれども、本剤につきましては平成25年11月19日農薬専門調査会幹事会での決定事項に基づきまして、座長の御指示により、企業関係者等を招致し、質疑応答の時間を設けることとしております。

質疑応答は16時ごろから開始できればと思いますので、議事の進行につきまして御理解、御協力のほどよろしくお願いいたします。

評価資料につきましては事前に送付しておりまして、担当分野ごとに先生方に御確認いただいているところでございます。

また、先生方からいただいたコメントにつきましては、見え消しにして作成しております。

内容の説明をさせていただきます。

6 ページ27行目から7. 開発の経緯がございますが、ジエトフェンカルブにつきましては、その上の構造式のところに示されている構造を持つ化合物でありまして、N-フェニルカーバメート系の殺菌剤ということでございます。ベンズイミダゾール系殺菌剤耐性菌に対し高い抗菌作用を示すということで、作用機序は紡錘糸に結合し、細胞分裂を阻害することにより殺菌作用を示すと考えられているということでございます。

国内では、1990年11月に初回農薬登録されておりまして、適用拡大の申請をなされているもの、また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いるものでございます。

7 ページ動物体内運命試験の10行目（1）ラット①でございます。

①吸収でございますが15行目、放射能濃度は0.5時間以内に T_{max} に達し、半減期は14時間であったということでございます。

19行目からはb.吸収率でございますが、低用量群、高用量群ともに、少なくとも80%以上ということでございます。

②分布につきましては24行目以降にございますが、8 ページに表に示されておりますが、投与1時間後におきまして、小腸、腎臓及び肝臓で高かったということでございます。

12行目からが③代謝ということになります。

9 ページの表3に各投与群における尿及び糞中代謝物が整理されております。

10ページの表4に血液、腎臓及び肝臓における代謝物が整理されております。

尿中におきましては、未変化のジエトフェンカルブは検出されず、代謝物としましては[B][C]の遊離体あるいは抱合体等が認められたというような結果になっております。

続きまして④排泄でございます。10ページの5行目からでございますが、11ページにか

けまして排泄が整理されておりました、表5に各投与群における尿及び糞中排泄率が示されております。

本剤につきましては、主に尿中に排出されたということで、排泄パターンに性差は認められなかったということでございます。

11行目からは(2)ラット②でございます。

15行目から①分布ということでございまして、表6に臓器及び組織における残留放射能濃度の分布が整理されております。

また、12ページから②代謝ということで、表7に整理されております。篠原先生から数値の修正をいただいております。こちらも尿中の主要代謝物としては[B]の抱合体、[C]の抱合体等が認められているという形でございます。

11行目から③排泄でございます。表8のほうに排泄率が整理されておりますが、こちらも篠原先生から数値の修正をいただいております。

13ページをお願いいたします。6行目から、平塚先生からいただいているコメントでございます。

抄録の284ページに推定代謝経路が整理されておりますが、平塚先生からいただいているコメントとしまして、親化合物ジエトフェンカルブが左のほうで四角の枠囲みで示されておりますが、こちらから代謝物[C]にいくまでのパスウェイにおいて、代謝中間体としてジエトフェンカルブのすぐ下に記載されている化合物でございますけれども、この代謝中間体のN-アセチル体は検出されていないのか。こちらは先生からいただいたコメントの(1)でございます。

(2)のほうが代謝物[C]の前駆体ですがということで、[C]というのがこの代謝マップにおいて一番下にあるものですが、このすぐ上にある物質は酸化を受けやすく、安定性の乏しいものということですが、これを想定している理由についてということで示されたいということ。また、代謝中間体のN-アセチル体の生成並びに代謝物[C]の生成の可能性について考察してくださいとコメントをいただいております。

申請者との質疑において御確認いただければと思いますが、私どものほうで先生の御質問の御意図等を酌みきれなかったところもあるかと思いますので、御解説等をいただければ幸いです。

続きまして、評価書の13ページにお戻りください。

16行目から(3)ラット③でございます。

この試験につきましても、尿及び糞中代謝物は表9に示されておりました、また32行目から推定代謝経路が整理されております。

14ページの12行目から(4)でございます。こちらは*in vitro*の試験でございまして、代謝物[B]のシステイン抱合体を用いたものでございます。ラットの肝臓サイトゾル反応液に、代謝物[B]システイン抱合体を加えてインキュベートした結果でございますが、19行目から結果が整理されておりますけれども、主要成分は代謝物[B]システイン抱合

体。また、代謝物 [O] が認められたという結果でございます。

動物につきましては以上でございます。

○上路座長

ありがとうございました。

先ほど、事務局のほうから説明がありましたけれども平塚先生、13ページの御質問いただいたところで、今日はメーカーさんが来られますので、どこが一番のポイントというふうに、簡単に御説明いただけませんか。

○平塚専門委員

御報告いただいた内容について特段違っているという意味ではないのですが、今御説明いただいたジエトフェンカルブ。284ページの四角の枠囲みの原体から、その斜め右下の [C] ですが、この生成経路で太矢印で示されているジエトフェンカルブから代謝物 [B] が生成し、このものは単離・同定されていて、そして [B] は硫酸抱合体とグルクロン酸抱合体へ代謝されるという特徴を持った中間体です。

申請者が示しているように、[C] になる直前の前駆体というのが、括弧書きにしてあるように非常に不安定なものでして、申請者は、このものをアセチル体として捕捉するためにアセチル化の条件系を *in vitro* で作り、不安定な中間体の存在を、証明しています。したがって、このものが代謝中間体として生成することは明らかですが、先ほども御説明いただいたように、この中間体は非常に酸化されやすく、不安定ですので、[C] の生成経路として、なぜこの経路を想定したのか、御説明いただきたいと思っています。

一方、この [C] を作る代謝物 [O] ができる経路として、ジエトフェンカルブから、左側の四角の枠囲みに記載されている代謝中間体を経た後に *N*-アセチル化を受けると考えられますが、実はその代謝物というのは全く紙面上にはあらわれてこないのですが、この代謝中間体がアセチル化を受けた後に、脱アルキル化を受ければこの代謝物 [C] というのが実はできることになります。

何が言いたいかと言うと、より安定な中間体を経由して [C] を生成する経路が想定できるのだけでも、なぜより不安定と思われる中間体を経由する経路を想定したのか、その理由について伺いたいということです。

○上路座長

ありがとうございます。

山添先生、何かコメントはありますでしょうか。

○山添委員

聞きましょう。

○上路座長

聞いてみましょう。

わかりました、ありがとうございます。

それと、事務局のほうで14ページのラットの *in vitro* の代謝試験を御説明いただいたで

しょうか。

○丸野専門官

はい。

○上路座長

ありがとうございます。

平塚先生、実はラットの*in vitro*の代謝試験で、代謝物〔O〕ができてくるのですよね。これが〔B〕のシステイン抱合体。代謝物〔O〕というのが、実は植物体で10%以上出ているのです。

これが*in vitro*のみできていて*in vivo*できていないのですよね。

後から代謝物〔O〕というものが植物体で10%を超えているので、暴露評価対象物質にするかしないかという判断基準の一つとして、*in vitro*できているのだからラットできているのだということで、これを外していいものかどうかという結論につないでいいのかどうか。

最後の食品健康影響評価の御判断のときまで見ていってくださいませんかでしょうか。

○横山課長補佐

少し補足させていただきますと、45ページの食品健康影響評価の27行目から31行目のところにある記載の妥当性について、後ほど御議論いただきたいと思ひまして、植物で認められる代謝物〔P〕というものがござひまして、それが代謝物〔O〕のグルコース抱合体なので、毒性的に問題ないだろうという。

仮にその抱合体の抱合部分が切れても、もとのものが動物で認められているので、毒性の影響としては問題ないのではないかということで考察させていただいておりまして、ただこの〔O〕が*in vitro*でしか認められないのでこのように考えてよろしいかどうかというのを、後ほど御意見いただければと思ひますので、よろしくお願ひいたします。

○上路座長

今まで*in vitro*の試験結果は暴露評価対象物質のところまで余り関係していなかったのですけれども、ここの代謝物〔O〕が植物体で10%を超えているというところがありまして、その判断基準を出したいものですから、先ほどの食品健康影響評価の27行目から31行目と、今の14ページのラットの*in vitro*の代謝試験との関係について解析をしていただきたいと思ひますので、よろしくお願ひします。

平塚先生、今13ページのところで平塚先生からのコメントをいただきました。そのほかにはござひませんか。

○平塚専門委員

特にありません。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。

それでは、植物のほうに移ってください。

○丸野専門官

すみません、1点だけ補足させていただければと思うのですが、植物で10%TRRを超えたところをこれから御説明いたしますが、代謝物〔O〕そのものではなく、〔P〕というものが10%TRRを超えて認められたということでございまして、この〔P〕が〔O〕の抱合体ということです。

では、植物につきまして御説明させていただければと思います。

14ページの24行目からでございます。（1）きゅうりでございますが、まず30行目に上路先生、清家先生から数字の修正をいただいております。

32行目からですが、果実における主要成分は未変化のジエトフェンカルブということで、10%TRRを超える代謝物は認められておりません。

15ページをお願いいたします。4行目から（2）きゅうり及びぶどうということでございます。

これにつきましては、きゅうり、ぶどうともに葉に塗布処理をした試験でございますけれども、主に放射能は処理葉に認められたという結果で整理されております。

29行目から（3）ぶどうということで、16ページの表11に代謝物が整理されておりますが、このぶどうを用いた試験におきまして、16ページの7行目からでございますが、10%TRRを超える代謝物として〔M〕及び〔P〕が認められたということでございます。

15行目から【事務局より】で記載しておりますけれども、先生方に事前に送付させていただいた際に、抄録に数字の不整合があったところで申請者に確認しておりましたけれども、申請者から数字の修正があったということでございます。なお、評価書に影響するものではございません。

23行目から（4）トマトということでございます。

17ページの2行目のところでございますが、残留放射能の主要成分は未変化のジエトフェンカルブということで、代謝物としては10%TRRを超えるものはなかったということでございます。

11行目から（5）レタスですが、こちらも上路先生、清家先生から17行目、18行目を修正の指示をいただいております。これにつきましては、上路先生から24行目以降で修正いただきました抽出残渣中の残留放射能の値はどのように求めたのかとコメントをいただいておりますが、こちらは事務局のミスで、数字の間違いをしていたものでございました。大変失礼いたしました。

このレタスの試験結果につきましては20行目以降になりますが、主要成分は未変化のジエトフェンカルブで、代謝物としては〔B〕、〔M〕、〔N〕、〔O〕等が認められておりますが、10%TRRを超えるものはなかったということでございます。

18ページ19行目から（6）きゅうりへの吸収移行試験というもので、こちらは土壌分解物として認められます〔G〕を用いたものでございます。

この試験結果につきましては24行目でございますが、果実においては、放射能は検出限

界未満、茎葉部では0.0072 mg/kgが認められたということで、土壌から99.2%TARが回収されたということでございます。

19ページ3. 土壌中運命試験の(1) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験でございます。

放射能分布及び分解物は表14に示されているとおりでございます。また、上路先生から12行目を修文いただいております。

16行目ですけれども、好氣的条件におきましては、主要分解物として[G]が認められたということでございます。

嫌氣的条件においては、分解物[G]は試験期間を通じて認められなかったということでございます。

また、推定半減期は24行目から記載されておりますが、壤土及び砂壤土で6.2及び0.3日と算出されたということでございます。

20ページの4行目から(2) 土壌表面光分解試験でございます。

21ページ4行目、主要分解物として分解物[B]及び[G]ということでございます。また、推定半減期は表15に示されているとおりでございます。

この試験につきまして、16行目から上路先生からいただいているコメントでございますが、表1及び2のゼロ時間で光照射区・暗所区ともに分解物及び土壌残渣として放射能が検出されているがなぜかということでコメントをいただいているところでございます。

25行目から(3) 土壌吸着試験でございます。Freundlich吸着係数等は本文に示されているとおり、得られております。

32行目から(4) カラムリーチング試験でございます。

その結果につきましては、22ページ5行目から壤土、埴壤土、砂壤土においては、処理放射能は処理土壌及び0~6 cmの土壌層に認められたということでございますが、砂土では溶出液中に主に認められたということでございます。いずれの土壌においても、主要成分は未変化のジエトフェンカルブということでございました。こちらにつきましても、清家先生から御修文いただいております。

17行目から4. 水中運命試験でございます。

18行目(1) 加水分解試験でございますが、試験結果につきましては主要分解物として[J]がいずれのpHにおいても認められているというところで、半減期が30.2日ということです。

33行目(2) 水中光分解試験です。この試験はフェニル基とイソプロピル基の2つの標識体を使って実施された試験でございます。

23ページ1行目ですが、フェニル基の標識体のほうでは、主要分解物はCO₂ということでございまして、5行目のほうですが、イソプロピルのほうではCO₂は認められず、主要分解物[K]及び[L]が認められたということです。清家先生から修文をいただいております。

これにつきましては18行目にボックスがございまして、清家先生から御修文いただいた

ところですが、そもそも事務局案としてお送りしたところの〔K〕と〔L〕の値が逆になっておりましたので、それもあわせて修正させていただきました。

推定半減期は23行目からの表16に整理されているとおりでございます。

25行目から5. 土壌残留試験につきましては、24ページの表17にその成績が整理されております。

7行目からは6. 作物残留試験でございます。11行目からですが、ジエトフェンカルブの最大残留値は、最終散布1日後に収穫したキウイフルーツ（果皮）の24.7 mg/kgであった。また、可食部におけるジエトフェンカルブの最大残留値は、最終散布7日後に収穫したレタス（茎葉）の2.71 mg/kgであった。きゅうり及びレタスにおける代謝物〔D〕抱合体及び代謝物〔F〕の残留値はいずれも0.01 mg/kg未満であっ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。

○上路座長

ありがとうございます。

清家先生、何かコメントはございますか。

○清家専門委員

特に全体を通して重要な指摘というのは、代謝物の10%を超えるというところ以外はないと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

私のほうからは、私が修正をお願いしたところは的確に直していただけていましてありがとうございます。

先ほど御説明がありましたけれども、21ページの16行目、土壌光分解のところは抄録を見ていて、376ページ、377ページなのですが、0時間のときから分解物の数値が出ていることあるいは土壌残渣の中にも数値が出ている、あるいは光照射区・暗所区の試験とで、それほど余り大きな違いがないということになると、この試験自体が光分解試験なのかどうかということが非常に疑問になってきましたので、そのところで一番初めに使った供試薬剤の純度とかあるいは試験方法とか、試験方法で何か分解物ができるような操作があったのかなどを聞いてみたいと思います。それだけです。

何か動物、植物、環境まではよろしいでしょうか。

それでは、次に一般薬理からお願いします。

○丸野専門官

それでは、24ページをお願いいたします。

18行目から7. 一般薬理試験でございます。表18に試験成績が示されております。

25ページの表の中でございます。この表の下から2つ目の行ですけれども、赤池先生からアセチルコリンのところを修正いただいているところでございます。

26ページの5行目から8. 急性毒性試験でございます。表19に急性毒性試験概要が示さ

れております。経口におきましてはLD₅₀が5,000以上という結果が得られております。

27ページの2行目から【事務局より】でございますが、ラット、マウスの急性毒性試験を観察された症状については、報告書を参照した上で雌雄別に記載しているところがございます。

9行目（2）急性神経毒性試験でございますが、28ページの【事務局より】でございますが、雄の2,000 mg/kg 体重において、投与7日後において認められた筋緊張低下につきまして、こちらは投与6時間後、14日後に認められなかったこと、また投与の7日後にその他の筋肉に関係する所見が認められていなかったことから、雄のほうについては毒性所見としなかったと整理しております。雌については、2,000 mg/kgで筋緊張の低下を所見としております。このことにつきまして御検討をお願いしたところがございます。

赤池先生からいただいたコメントを記載しておりますが、先ほど赤池先生に事前に御説明を差し上げていたときに、こちらのところについては撤回という形で、雄については事務局案のとおり、筋緊張の低下はとらなくていいのではないかという形でコメントをいただいたところがございます。

相磯先生からいただいたコメントですが、赤池先生の御意見に賛成するという事、また病理組織変化がなく、バッテリー検査としても神経毒性とするには証拠が不足しているように思います。一般毒性とするかというところで、相磯先生はこの御意見を踏まえていただいたところだと思いますが、27ページの13行目を修文いただいております。

この神経毒性の扱いについて御検討をお願いできればと思います。

なお、先ほど御説明の際に、赤池先生から神経毒性の有無についての記載については、例えば明確な神経毒性が認められなかったという形にするのかどうかというところも踏まえて検討したいという形で御意見をいただいていたことを御報告いたします。

20行目からでございますが、9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。

眼に対してはごく軽度の刺激性、皮膚に対しては刺激性が認められなかったということです。

皮膚感作性につきましては、結果は陰性であったということでございます。

薬理、急性毒性は以上でございます。

○上路座長

ありがとうございます。

24ページに戻っていただきまして、表18の一般薬理試験の概要ですけれども、何か表現的にお気づきの点はございませんでしょうか。

赤池先生から、アセチルコリンの書き方を直されております。

それ以下、よろしいでしょうか。

それと、26ページの8. 急性毒性試験について、これも相磯先生も問題ないということで、その次の（2）急性神経毒性試験のところですが、事務局から説明がありまし

たが、筋緊張低下についての判断について、赤池先生からコメントをお願いします。

○赤池副座長

今、丸野さんから御説明いただいたとおりで、私が雄と雌のデータを見間違えていたということで、こういったコメントを入れました。

抄録の79ページのほうを御覧いただけますでしょうか。

79ページの0週のところが投与6時間後ということになりますけれども、雌では明らかに2,000 mg/kgで、筋緊張の低下が有意差をもって見られていますが、雄では1例だけ低下していますけれども、0週では有意差がない。1週後に有意差をもって筋緊張の低下が出ているということです。雄と雌と見間違えまして、こういうことになりました。こういうコメントを入れましたけれども、これは撤回させていただきます。

ただ、問題は少なくとも雌におきましては筋緊張の低下関連の幾つかの所見が見られていまして、これはかなりな高用量ということでありますので、しかも病理的所見はないということになりますので、はっきりと神経毒性があったということは言えないだろうというふうに判断いたします。

御検討いただきたいのですが、かといって表20にありますように、特に雌の所見でかなり神経系に対する影響と思われる所見が出ていますので、単純に神経毒性が認められなかったと書くのもためらわれるという点がございます。そういう表現が適当かどうかわかりませんが、いわゆるあったかなかったという間のグレーゾーン的な形になるのではないかと思います。

事前の打ち合わせのときにこういったケースでどういう書き方をしているかと調べていただきましたら、全く同一ではないのですが、似たような状態のときに明らかな神経毒性は認められなかったという表現をされている評価書もあるということです。一つの案としては先ほど御指摘がありましたけれども、明らかな神経毒性は認められなかったというような書き方をするのも一つの方法かなと思いますけれども、相磯先生、いかがですか。

○相磯専門委員

これは申請者のほうも抄録で、急性神経毒性の評価。抄録の6ページになりますが、神経病理学的変化は認められなかったとしか評価していないのです。ということは、ほかの件でひっかかることがあったのではないかと考えています。

機能観察の併合試験だとか、自発運動の測定の試験だとか、あと神経病理学。これは病理組織検査です。こういったものを総合して判断することになりますので、おおむねいいと見ていいと思いますけれども、赤池先生がおっしゃるように、明らかなとつけてもいいかなと。

ただ、横目でEFSAを見ますと、EFSAは神経毒性なしとなっていますので、どちらでもいいのかなと。

○横山課長補佐

ちょっとだけ補足させていただきますと、急性毒性試験なのですけれども、2013年に試験が実施されておりまして、EFSAの評価が2011年に終了しております。

この神経毒性試験の中身は、多分EFSAのほうでは見ておりませんで、神経毒性に関する記載ぶりですが、この緑のフラットファイルのほうの、タブ7の6ページ目を御覧いただければと思うのですけれども、6ページの下から5行目から、No specific neurotoxicity studies were performed with diethofencarb,で、しかしながらということでno indications were observed in the available toxicological studies,というのがあって、ほかの試験から判断されたというようなことが書いてございますので、補足させていただきます。

○相磯専門委員

確かに、ノーデータになっていますね。

○上路座長

急性神経毒性の有無には直接的には関係ないのですけれども、ARfDに関連するエンドポイントとして、この200というデータが使われることになります。

先ほど、事務局から説明がありましたけれども、神経毒性で2013年という非常に新しいデータが加わったということで、EFSAとは違う判断ということです。

それと、赤池先生がおっしゃられた、明らかな神経毒性は認められなかったという表現にした場合に、それは16行目の「考えられた」の後ろに来るのですか。

○赤池副座長

はい、そうなります。

今の位置ではなくて、最後のまとめという形になります。

○上路座長

相磯先生、28ページのボックスの15行目から17行目までこういうコメントが入っていますけれども、これも了承でいいですね。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。

それでは、急性のところは何か、ほかに先生方ございませんでしょうか。

なければ、亜急性のほうに移ってください。

○丸野専門官

それでは、28ページをお願いいたします。

27行目から10.亜急性毒性試験でございます。

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)でございます。

29ページをお願いいたします。毒性所見につきましては、表22のとおり整理されております。

表中、浅野先生から3,000 ppm以上の雄の体重増加抑制につきまして、10,000 ppmは投

与2日以降というふうに修正をいただいております。こちら当初は事務局案で表の脚注でa: 10,000 ppm投与群では投与2日以降という形でしていたところでございます。表中に入れたほうが適切かどうかも含めて御検討いただければと思います。

10行目から【事務局より】でございますが、雌の3,000 ppm以上の投与群におけるコレステロール増加につきまして、この用量では3,000 ppm投与群では肝臓の病理組織学的検査の所見等が認められていなかったことから、毒性としない旨で事務局案として作っていましたが、藤本先生、浅野先生、相磯先生から所見とするべきとコメントをいただきました。

それに基づきまして、雌のNOAELを修正する形で本文を修正しております。雌雄ともにNOAEL、無毒性量は1,000 ppmという形で修正しております。

続きまして、30ページの1行目から(2)90日間亜急性毒性試験(イヌ)でございます。表23のとおり、所見が整理されております。

11行目から【事務局より】でございますが、この試験の最高用量における所見として認められております嘔吐につきまして、その下の試験動物No.というところで示しているとおりにすけれども、嘔吐の認められた週を整理しておりますが、こういう形でスポラディックな形で出ているというところになるのかなと思うのですけれども、急性影響をエンドポイントとしなかったということで、事務局案として整理した上で御検討をお願いしたところでございます。

藤本先生、相磯先生からは影響と取る必要はないのではないかとコメントをいただいております。

浅野先生から、急性影響の可能性は、単回投与で発現する可能性のある変化ということで、イヌは嘔吐が認められやすい動物であります。最高用量だけで半数の動物で最初の週で認められているので、急性影響のエンドポイントとすべきと考えるという形でコメントをいただいております。

これを急性影響のエンドポイントにするならということで、大分飛ぶところになるのですが、51ページをお願いいたします。

51ページに事務局案という形で急性影響のエンドポイントを整理しているのですが、この表38におきましては一番低い値ということで、ラットの急性神経毒性試験、先ほど御確認いただいた試験でございますけれども、これにおける200が一番低いNOAELということになるのですが、亜急性毒性試験におけるイヌの嘔吐をとりますと、この試験におけるNOAELが100になりますので、ARfDの変更が必要になってくるという形になります。

30ページにお戻りください。以上より、イヌの嘔吐につきまして御検討をお願いできればと思っております。

30ページの14行目から(3)90日間亜急性神経毒性試験(ラット)でございます。

31ページをお願いいたします。13行目から【事務局より】で記載しておりますけれども、雄の瞳孔反射の低下につきまして、用量依存性がなく、投与13週後におきまして、最高用

量で有意差が認められているが、いずれも軽微であったということや、ほかに神経影響が認められていないことから検体投与の影響としないということで、事務局案として整理し、亜急性神経毒性は認められなかったという形で整理していただいたところでございます。

このことにつきまして、藤本先生からいただいたコメントでございますが、用量相関はないようですが、コントロール群で全く見られず、一方の最高用量の10,000 ppm群では経時的に増加しているように見えるという形でコメントをいただいています。

26行目からは浅野先生のコメントでございます。3,000 ppmまでは用量依存性はないが、対照群では全く異常が認められず、一方、10,000 ppm群で13週の時点で瞳孔反射の軽度の低下が明らかに増加しているということで、投与前に同群1例で重度の低下が認められているが、13週の時点で例数が増加していることを踏まえると、これを毒性ととらない場合の本試験の意義、精度、背景データについて確認したいという形でコメントをいただいております。

相磯先生からのコメントはその下でございますが、相磯先生からは検体投与の影響としないことに賛成とコメントをいただいております。

以上につきまして、御確認をお願いいたします。

39行目から（4）28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）でございます。この試験におきましては32ページの2行目に結果が示されておりますが、いずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったということで、特に先生方からコメントはいただいております。

亜急性につきましては以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、28ページのラットの亜急性毒性試験のところでございます。

コレステロールの増加が3,000で、毒性影響ということについては藤本先生、浅野先生、相磯先生からそれでいい、所見としてとるべきだという御判断をいただいたというふうに思います。それでよろしいですね。

もう一つ、8行目に表22の下の方に書いてありますけれども、これは浅野先生からの修正に基づきで、これは相磯先生はいかがですか。

○丸野専門官

こちらは、事務局のミスです。「浅野専門委員の修正に基づき事務局修正」です。大変失礼いたしました。

○上路座長

ここの「10,000 ppm投与群では投与2日以降」という文言を表の中に入れたほうがいいのかという御意見をいただいたのですけれども、いかがでしょうか。これは、今までどうなっていたか。

体重増加抑制は投与35日以降。表の外にこういう形で書いていたというのが、今までのやり方だったのではないかと思うのですけれども。

浅野先生。

○浅野専門委員

これは表の外で構いません。

表の外を見ていなかったのです。ただ、投与2日以降というのを確認したかったというだけですので、どちらでも構いません。表の外に今までどおり書かれていて全く問題ないと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、元に戻すということにしたいと思います。ラットの亜急性毒性はこれで終わりですね。

その次のイヌですけれども、嘔吐に対しての考え方で、藤本先生と相磯先生は、エンドポイントとする必要はないのではないかという御意見。浅野先生はエンドポイントとすべきということで、ここの判断が分かれたわけでございますけれども、これはどちらから。

浅野先生からお願いします。

○浅野専門委員

急性影響のときに必ず問題になる所見として嘔吐、体重増加抑制。そのへんが確実にディスカッションできているかというところで問題提起のようにしてみましたのですけれども、印象としては嘔吐というのがイヌでは出やすい所見ではありますけれども、一番高用量で非常に多くなっているというところで、300 mg/kg 体重/日の嘔吐というのは検体投与の影響ではあるのではないかと考えました。ただ、それを毒性所見としてとるかどうかなというところなのですけれども。さらに、初回投与でその可能性があるかどうかというところをしっかりと考えてディスカッションしておきたいということで掲げました。

投与1週間単位のデータしかないのです。これはカプセルですが、混餌投与の試験でもそうなのですけれども、1週間目にデータをとるときにどういう判断をするかというところで、初回投与でも可能性があるという所見であれば、やはり挙げておくほうがいいのかなというふうに考えてこのように入れました。

○上路座長

ということになりますと、ここの表23の300に嘔吐を追記するという御意見でよろしいのですよね。

○浅野専門委員

そうですね。

○上路座長

所見としてとっておくことには問題ない。

藤本先生、相磯先生のほうからは、特に追記する必要はないと。

○相磯専門委員

やはり、この1週間単位のデータというのは非常に悩ましいところです。

調査会として、ほかの部会がどう扱っているのか、このへんのルールというものがあればそれに従うのが。

ここでは判断のしようがないのです。どちらに振るかはえいやしかないので。

そのへんのルールに従うのが一番いいのかなと思います。

○上路座長

今まで、いつでも悩んでいたところだと思います。

○横山課長補佐

申しわけございませんがルールはありません。

これまでどうしていただいたかというのを御説明すると、対照群を含め、対照群から投与群で投与量が上がるにつれて、頻度や発生時期がどのように変化するかというところを見ていただきました。

当然、1週間単位でのデータしかないというのはどの試験も同じで、得られたデータの範囲で御確認いただきました。

あとは、今回90日の試験で今御議論いただいておりますけれども、例えばイヌは長期の試験もありますので、そちらの発生具合も見ていただくとか、両方の試験を見ていただいて傾向はどうだったかとか、用量が上がったら、下がったかというのを見ていただくとか、そのへんを総合的に御判断いただいているところでございます。

あとは薬理試験がありますので、薬理の情報から本当に薬理作用で出ているのかどうかというところを御議論いただくというようなこともございました。

○上路座長

先ほどおっしゃられた長期の毒性試験では、嘔吐がイヌに出ていなかったのではないですか。

○横山課長補佐

所見として挙げて、自分で言っていて心配になったので、報告書の記載をもう一度確認しました。

そうしますと、口頭で申し上げますと、コントロール群ですと、雄で4/6例で投与1週目から散発的に。雌では、1/6例で投与初期から。嘔吐が出ているのは、6匹とも散発的にというのは変わりません。1週目から出ているのが雄で4匹、雌で1匹です。

一方、最高用量が1,000と非常に高い値なのですが、最高用量ですと、全例で出ているということは変わりがなく、どの動物も、雄雌とも1週目から出ています。頻度も、見る限り高用量になったほうが高頻度で出ているというような結果でございます。

発生状況のペーパーをコピーして御覧いただいたほうがよろしいですか。

状況としてはそのような状況です。

○上路座長

先生方、いかがでしょうか。

○藤本専門委員

大丈夫ではないかと思いますが。

○上路座長

よろしいようです。

○横山課長補佐

すみません。もう1点。

250 mg/kgの状況。1,000はかなり高い用量ですので、先ほど御議論いただいた300の近くの250の出方を御説明しますと、やはり全例で嘔吐が出ていて、1週目からやはり雄雌とも全例で出ている。

ただ、見た目、1,000よりも頻度は低いけれども、対照群よりは高いというような感じにはなっています。

○上路座長

わかりました。

それでは、300の嘔吐を所見としてとっておくということには問題ないということでしょうか。

ありがとうございました。

そうすると、非常に素朴な疑問なのですが、5行目のところ。本試験において雌雄で嘔吐等が認められたという記載がありますが、嘔吐というのは積極的に書いておかななくてはいけないものなのでしょうか。

何となく、ほかに強い毒性所見があるのだったらそちらに変えても。

○横山課長補佐

ここは微妙で、急性参照用量のエンドポイントとするほど明確に、これは投与の影響だと挙げていただいた場合は嘔吐等と書いていただいているケースもあると思うのですが、ちょっと微妙という雰囲気が残る場合は、あえて書かないでほかのものを書いていただいているケースが多いように思います。

すっきりしなくてすみません。

○上路座長

先生方、ここはどうでしょう。

○藤本専門委員

もう一回整理なのですが、今おっしゃっているのは、少し話が戻るのですが、嘔吐の毒性所見としての取扱いについては最初からこの表のとおりで問題ないです。問題になっているのは、急性参照用量としての嘔吐をどうするかというところ。それはまだ結論に至っていない。

この亜急性毒性試験としての所見について、先生が今指摘の5行目の指摘について言えば、確かに肝絶対・比重量増加等のほうがいいのかもしいかなですね。

○相磯専門委員

嘔吐については、やはりここで議論しているというぐらいのものですから、それよりも

しっかりしている肝重量の増加とか、そういったところを一般的に拾っておいたほうが良いように思います。

○上路座長

それでは直しておいてください。お願いします。

無毒性量は、雌雄とも100ということによろしいかと思います。

イヌはよろしいですか。

○浅野専門委員

90日間投与していますから、それがその後の慢性の長期間投与の所見と見比べても、肝臓に所見としては出てくる可能性はあるので、今、先生が言われたような肝臓の絶対と比重量の増加。また、嘔吐を入れてもいいのですけれども、これも本文中に入れたほうが良いと思います。

それと、嘔吐は所見として認められて、この化合物の影響というふうに完全に捉えられると思いますのでこの所見も良いと思うのですけれども、あとは時期ですね。

今までお話があったように、1週目からしか見ていない、所見としては書いていないということで、ただし1週の時点でその所見があるということは、初回投与の可能性もあるというふうに考えるか、1週というのは初回と限定できないのでとらないと考えるのか、どちらかだと思うのです。

少なくとも、この2例については1週目から可能性があるというふうに。一応、可能性として否定できない分、とっておいたほうが私はいいのではないかなと思うのです。

いつも、幹事会などでも可能性として否定できるかできないかというところをディスカッションされますよね。それで提案するというのがよろしいのかと思います。

最終的には全部会が同じ共通の土俵というか、共通のクライテリアを持って、これはこう判断しようという結論が決められるべきと考えます。

○上路座長

ありがとうございます。

非常に難しい。

○林専門委員

確認なのですけれども、ARfDを考えるときは、1週の単位で考えてもよかったのですか。初日だけですよね。

今の場合、その1週の間での変化ですね。だから、余りこれは突っ込んだ議論をしないほうがいいのかもわからないですというのが、今思ったことです。

○上路座長

最高用量だけだけれども、1週目。初日かどうかは不明ですと書いてあるので、これは1日目でも起こっているかもしれないということなのではないでしょうか。

○林専門委員

これは個人的見解ですけれども、やはり、そもそもARfDというのをこういう長い試験

から求めるのは難しいというふうには思っているのです。

それで、本当にそれが最初の投与の影響として出てきたのかが不明なものを使ってARfDを決めるというのは、ちょっと乱暴かなという気はします。

○上路座長

そういう判断もできますね。

○浅野専門委員

そうですね、まさにそのとおりだと思います。

ですから、初日で所見が出たという明確な判断ができない場合は、逆に長期の試験で見られた最初のほうの変化なのですけれども、初日、1回目で判断できないというものに関しては、逆にとらない。そういうふうを考えるというのも一つの方法だと思います。

○相磯専門委員

そうしますと、ARfDをほとんどとれない。

要するに、初日でしっかりとしたデータというのが出ているものはほとんどないですね。

○上路座長

そういうふうになりますけれども、何か御意見はありますか。

○赤池副座長

非常に難しい議論だと思います。

要するに、安全サイドに立ってちょっとでも疑わしいものを入れるのか、なるべく科学的に、もちろん安全サイドに立つことが科学的でないとは言いませんけれども、そういうところまでは配慮しないで、科学的に確実なものをとっていくかという議論だろうと思います。

最初に浅野先生も相磯先生もおっしゃっていましたが、これは全体でしっかりしたルールがないので、今この部会で決めるというのはまず難しいというところはあると思います。

ですから、極端なことを言うと皆さんもそうだし、私も求められれば自分の考えを述べるということしかできないのですが、そういう意味で所見にもよると思うのです。

つまり1週間後に出たけれども、これは薬理作用とかいろいろなことから、作用機序あるいは所見の性質によって、恐らく初日から確実に出ただろうということが推定できる場合には、1週間後のデータであってもしっかりいいですし、そういったケースはあったように思います。

そういう意味で、ポイントになるのはこの場合に嘔吐というこの所見が、この剤の作用機序ともあわせてですけれども、この1週間後に出たものが1日後に出ていただろうと非常に強く推定できるかどうかというポイントになるのではないかと思います。

そういう点で、少なくとも私の考えでは、そこまで強く言えるだけのものはない。この剤については、アセチルコリンエステラーゼに対する阻害作用はないということで、今のところは作用機序ははっきりしておりません。

それから、先ほど来ディスカッションされていますように、嘔吐という所見というのはイヌの場合は結構出やすいということはありますけれども、少なくともこの1週間後のデータをもって、1日後から出たということをはっきりと強く言えるほどの所見ではないのではないかというふうに私は思います。

ですから、そういった考え方からすると、もちろん毒性所見としては入れるべきですけれども、急性参照用量のデータとしては、非常に確信を持って言うわけではないのですけれども、私の考えとしては入れないほうがいいのではないかというように思います。

最後、非常に弱い言い方になっておりますが。

○林専門委員

今のは、赤池先生が非常にうまくまとめてくださったと思うのです。

だから、要するにこれはエキスパートジャッジなのです。

エキスパートジャッジというものにはルールはないし、前例にもしないというのが暗黙の了解事項だと思うので、今ここで赤池先生が御説明されたような理由でここには挙げない、とらないというような形というのは、私は非常にいいディスカッションだったというふうに思います。

○上路座長

ほかの先生方、よろしいでしょうか。

相磯先生、よろしいですか。

○相磯専門委員

はい、結構です。

○上路座長

それでは決着がついたようですので、ここで終わりたいと思います。

その次、ラットの亜急性神経毒性のほうに移りたいと思います。

ここでは、瞳孔反射の低下についてですけれども、相磯先生が毒性影響としないということをおっしゃっています。

それと、藤本先生からは、これは最終的に先生も悩んでいらっしゃるのではないかなと思っています。

浅野先生からは、軽度の瞳孔反射が見られているのだけれども、毒性とするかしないかということについて、この試験のいろいろな位置づけ等について、申請者に御確認くださいということが出ています。

ここについて、先生方から何か。

○相磯専門委員

投与前に2匹、瞳孔反射の低下が認められていて、特に10,000 ppm投与群の重度の1匹というのは、これは処置前の動物で重度の変化が出ているということになりますから、これは試験精度としてどうなのだろうと。そこを考えると、試験前に全体で2匹出ているから、明らかに影響と言うのはどうかなと思った次第です。

○上路座長

浅野先生もそういう意見ですか。

○浅野専門委員

だから、申請者にきちっと試験のデータの判定というものを伺いたいのです。

少なくとも、コントロール群では試験開始前から最終まで一切、弱い所見も出ていないのです。

これに対して、たまたま10,000 ppmの群の中で重度のものが出て、その後は週を追うごとに10,000 ppmでは軽度が増えているのです。

私自身この瞳孔反射に関しては詳しくないものですから、この判定、精度といったものを伺いたいと思って記述しました。

○上路座長

これは申請者が来られますから、浅野先生から試験の精度について、ということで御確認いただければと思います。

瞳孔反射の低下という所見自体が、無毒性量とかそういうものに関係するわけではないので、ここの試験そのものについてお尋ねいただくということにしていただければと思います。

ここまでよろしいでしょうか。

それでは、慢毒のほうをお願いします。

○丸野専門官

それでは、32ページをお願いいたします。

7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。毒性所見は表25に整理されておりました、先生方に御確認いただいております。

次の33ページでボックスが記載されているところがございますが、まず1つ目のところですが、1,000 mg/kg体重/日投与群の、雌の子宮絶対及び比重量。こちら、事務局が「増加」と書いていたところを、藤本先生から「減少」と修正いただきました。この減少につきまして、本評価書(案)においては毒性所見という形で整理しておりました。このことにつきましては藤本先生、浅野先生、相磯先生から影響とすることで同意という形でコメントをいただいております。

20行目からのボックスですが、篠原先生からのコメントでございますけれども、こちらは肝細胞肥大につきまして御修正いただいたというところで、こちら事務局の確認不足で適切になっていなかったところを修正いただいたところがございます。

27行目、浅野先生のコメントでございます。250 mg/kg体重/日投与群雌のALP増加につきまして、32ページの表25のほうでも浅野先生から修正をいただいているのですけれども、こちらは250 mg/kg体重/日のALPにつきましては、投与26週のみ有意差があるという形でしたので、ここではなくて1つ上の用量、1,000 mg/kg体重/日投与群で、試験期間を通し

て認められていることからこちらに移したほうがいいのではないかとということで、ALP増加を1つ上の用量に上げる形に修正いただいております。いずれにせよ、毒性判断の確認が必要と先生からコメントをいただいているところでございます。

33ページの下の相磯先生からのコメントでございますが、1,000 ppm投与群の黄体増殖期減少については黄体減少と修正するという事で、こちらは1つ前のページに戻っていただきまして、32ページの表25のほうで藤本先生からも同じようにコメントをいただいております。多分軽微な違いだとは思いますが、藤本先生からは黄体数減少といただいております。相磯先生からは黄体減少といただいておりますので、どちらがよいか改めて御確認いただければと思います。

続きまして、33ページの38行目から（2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）でございます。

34ページ、表27に毒性所見が整理されております。

18行目からの表27-2、1年間慢性毒性試験群の所見表については、藤本先生からは削除と指示をいただいております。

また、表28に甲状腺ろ胞細胞腫瘍について発生頻度が整理されておまして、本文におきまして6行目からでございますが、5,000 ppm投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺癌、雌で甲状腺ろ胞細胞腺腫、同投与群の雌雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び腺癌の合計の発生頻度に有意な増加が認められたと記載されております。

35ページ3行目から、相磯先生からいただいたコメントでございます。用量設定試験で観察されている有棘赤血球につきましては、本試験のほうでも所見として認められておまして、表27にも記載しておりますが、有棘赤血球が認められたことについての意義についての説明と、用量設定試験の最高用量群での有棘赤血球増加についての考察を申請者に要求するという形でいただいております。

7行目から2．生存率についてですが、雄の対照群と40 ppm群の生存率が40%台、雌の対照群を含む各群で生存率が30～40%台と低いようですけれども、この生存率の低値は試験終盤の死亡動物の増加によるものであって、発がん性の評価には支障がないと判断するとコメントをいただいております。

12行目から（3）18か月間発がん性試験（マウス）でございます。この試験につきましては事務局案としまして25行目発がん性は認められなかったという形で、表30のとおり所見を整理しております。

36ページのボックスをお願いいたします。この【事務局より】のところでございますが、ボックスの中に整理されているとおり、こちらは雄のデータですけれども、100 ppm投与群で肝細胞腺腫につきまして有意差が認められております。

一方で肝細胞癌や肝細胞腺腫＋癌では有意差は認められていないということ、また用量相関性がないということからも検体投与の影響としなかったということにつきまして、先生方の御確認をお願いしていたところでございます。

藤本先生と浅野先生からは偶発的なものということで、事務局案に同意という形でコメントをいただいております。

相磯先生からは肝細胞腺腫＋癌で判断したほうがよいということで、こちらの【事務局より】のほうは抄録から持ってきたものなのですけれども、先生御自身に集計いただいたところで、最高用量でこちらの肝細胞腺腫＋癌では、同じ動物に発生しているものを別々にカウントしているということで、正確に集計すべきでないかということでいただいているコメントでございまして申請者に要求と記載しているところですが、10、100、1,000 ppmの各群について再集計したほうがいいのではないかとということ。

その下の申請者に要求のところですが、腺腫と癌の背景値につきまして、集計期間と検索動物数の提示を求めるという形でコメントをいただいております。

その下のボックスですが、相磯先生からいただいたコメントでございしますが、肝臓の過形成につきまして、こちらは抄録では10,000 ppmで有意差が認められていたところなのですが、こちらでも統計検定を先生御自身にさせていただいたところ、1,000 ppmで有意差が認められているということで、次のページに続きになりますが、毒性試験全般について、統計検定について確認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。

先生御自身の御判断としましては、5行目からになりますが、ジエトフェンカルブは遺伝毒性陰性で、また検体投与による腫瘍発生増加もないので、マウスへの発がん性はないと判断するというところでございますが、念のため申請者に確認したいということで、肝細胞過形成をグレード別集計、また肝腫瘍及び過形成の診断基準について説明を求めたいということ。特に雄10,000 ppm群で、過形成の程度の強いものに、腫瘍との鑑別が困難なものが含まれていないか確認をしたいということでございます。

その下、11行目からの病理診断用語「過形成」については、「過形成」としておく方がbetterと思いますというコメントをいただいております。

その下の（2）マウスの系統選択理由と生存率、用量設定についてというところですが、この試験は雌の10,000 ppm群の78週の最終生存率が低値（33%）となっておりますが、この群の生存率低下は試験54週からでありまして、試験62週でも73%が生存していることから見ても、生存率の低下が本試験の発がん性の評価に支障を来しているものではないということでございます。その上で、雌雄ともアミロイドーシスでの死亡が多いということから、系統選択の理由を確認したいということでございます。

また、23行目ですが、報告書の生存率の帳票では、78週での雄の生存動物数の母数が、対照群10、1,000、10,000 ppmでそれぞれ49匹となっていて、10 ppm群だけ50匹。雌のほうでも10,000 ppm群が49匹で、ほかは50匹になっていることから、病理組織学的検査の母数は50匹でいいか確認を要求とコメントをいただいております。

慢性毒性、発がん性につきましては以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

32ページの（１）１年間慢性毒性試験（イヌ）のところからでございます。

まず、最初に子宮絶対及び比重量減少のところに関して、影響として残しておいていいというお考えで、藤本先生、浅野先生、相磯先生に御同意いただいたというふうに思います。

それと、32ページの表25の1,000 mg/kg体重/日のところ。黄体数減少というところの「数」という字は入るのですか、入らないのですか。

○相磯専門委員

これは、今までどういう表記をしているか。

恐らくは、黄体の数までは数えていないと思うのです。大体、見た感じで黄体が減っているかどうか。

だから「数」を入れなくてもいいようには思うのですけれども、これまでの慣例に従った書きぶりにしたらどうでしょうか。

○上路座長

今までいかがでしたか。

数えていないのですね。いいですか。では、これは削除してください。

それともう一つ、浅野先生からアルカリフォスファターゼについて、250ではなくて1,000の方がいいのではないかというコメントが出ていますけれども、いかがでしょうか。

○浅野専門委員

これは取り下げます。250からのままで結構です。有意差のつき方で250 mg/kg体重/日投与群では途中だけというのがあったのですけれども、数値的に最後まで明らかに1.5倍以上の数値を示していますし、肝臓に所見も出ていますので、これは元に戻していいです。

○上路座長

1,000ではなくて250に戻していただく。

イヌのところは、藤本先生と相磯先生、それでよろしいですか。

○横山課長補佐

先生、イヌなのですけれども、先ほど90日のところで長期でも嘔吐の発生頻度が増えていと御紹介させていただいたので、少し、報告書の該当ページを御覧いただいて、御確認いただいてもよろしいですか。

○上路座長

はい、お願いします。

○横山課長補佐

事務局で所見としなかったのは、抄録の165ページの一番下のパラで、投与に関連するか、毒性学的に意義がないということで、発情周期による症状などというふうに説明があったので、これに引っ張られて影響としなかったのですけれども、実際の発現頻度などを御覧いただいて御検討いただければと思います。

今お配りした資料の148ページ、149ページとありまして148ページからになりまして、1/Mというのがコントロール群の雄、1/Fが雌で、2/Mが10 mg/kg体重/日の雄、2/Fが10 mg/kg体重/日の雌、3が50 mg/kg体重/日、4が250 mg/kg体重/日、裏になりまして149ページの5が1,000 mg/kg体重/日で、雄雌順番に記載されているというものです。

4/Mが250ですけれども、そこから例数が多く増えているようですが、どこからとったらよろしいか。もしくは、申請者は発情周期の問題とかを言っておりますけれども、どのように扱ったらよろしいか御議論いただければと思います。

○上路座長

相磯先生、どこらへんからとりましょうか。

250から上はすごくたくさん出てきますよね。

○相磯専門委員

4/Mというと250ですよ。4/Fもやはり多いように思いますね。

私は雄雌250と思います。

○上路座長

藤本先生、いかがでしょうか。

○藤本専門委員

これは、そもそもここに出ている数だけで判断すべきものなのかどうか。

そういう単純な見方をすればこれは単なる延べ頻度の検定をしてそこでとればいいと思うのですけれども、個体による差もありますよね。そもそも延べ頻度でという考え方がいいのかどうか、少し考えているところです。

○上路座長

この数値だけでは、何を意味するものか。

○藤本専門委員

高濃度では明らかだとは思いますが、どこで切るかというところについては。

確かに、3のところでも延べ頻度的にはかなり上がってきていますよね。そういう論理と統計的な解析で差が出るのであれば。これは、3が何になるのですか。

○上路座長

3が50です。50から影響とすると、無毒性量が変わってしまいます。

○藤本専門委員

そもそも、今回こういうのをたまたま見ていますけれども、いつも見ているのかもどうかよくわからない。

○横山課長補佐

補足で説明させていただきますと、とる、とらないが微妙になったときは、机上配付資料などで御覧いただいています。それは間違いございません。

そして、頻度のお話ですけれども、これは何週目に認められたかというもので、頻度を正確に統計検定するのは難しいのではないかという素人の思いつきです。補足させていた

できます。

○上路座長

浅野先生、何かコメントはございますか。

○浅野専門委員

1/M、1/Fというのはコントロールですよ。コントロールでも出ている、例えば1/Mの動物などは週単位ですけれども、6週間出ている。3/M、3/Fを見てみますと、1例を除いてほぼ含まれている。

ところが、4/M、4/F、5/M、5/Fになると、ほとんどの動物がこの対照群よりは、週単位での発現頻度が明らかに高いということで、4/Mから、250 mg/kg体重/日から嘔吐という所見をとるべきではないかと思います。

そうしますと、先ほどの90日のときの300にも嘔吐が出ていましたので、それに近い数字になりますので、私の考えは250 mg/kg体重/日から嘔吐をとるのがいいと思います。

○上路座長

相磯先生、いかがですか。妥当ですか。

○相磯専門委員

私も、やはり250から。

○上路座長

250の雄雌で嘔吐。

○相磯専門委員

50は、やはり微妙なところで、これを影響ありとするにはちょっと弱いと思います。

○上路座長

藤本先生、よろしいでしょうか。

○藤本専門委員

了解しました。

○上路座長

事務局、250から雄雌で嘔吐ということでお願いします。

それでは、その次にラットの慢性毒性/発がん性の試験ですけれども、34ページの表27-2は、上の表27の2年間とほとんど同じ所見であるから、これは削除ということでいいかと思っています。

その次に、35ページのボックスの中に入っている相磯先生からの、これは有棘赤血球増加についてですね。

これは毒性学的意義について尋ねたいということなのですか。

○相磯専門委員

そうですね、この有棘赤血球という用語そのものが、この調査会で私は初めて見るのです。どれだけの意味があるのか。

端的に話すと、もし余り意味がないのだったらこのRBC、赤血球の減少だけでいいので

はないか。

恐らく、赤血球減少を裏づける所見として載せていると思うのですが、本当にこれは意味があるのかどうかというところです。

○上路座長

浅野先生、ここらへんはどう思われますか。

○浅野専門委員

単純に、有棘赤血球という言葉自体どのような意味なのか。赤血球が壊れる段階での形態だと思いますけれども、RBC減少という所見はとれていますので、この所見自体は毒性所見としては要らないのではないかと思います。

メカニズムまできちっと考察できているのであれば、先ほどの相磯先生が言われたように、申請者にも確認して、その意義について聞いてから載せたほうがいいかなと。

○上路座長

あえてということで。

それでは、34ページの表27、有棘赤血球の増加は本当にそういう所見として認められるならば記載するけれども、それ以外の場合は削除。今日はすごくたくさん質問事項がございますので、時間的余裕がありましたらお願いします。

その次の生存率はいいですね。

その次のマウスの発がん性試験のところでございますけれども、発がん性の頻度について、藤本先生と浅野先生から、偶発的な発生ということで、事務局案に賛成ということで、発がん性はなかったということでございます。

相磯先生、このところについて、何か。

○相磯専門委員

ここはいろいろあります。

確かに、これは肝細胞腺腫、肝細胞癌それぞれが各群に発生しておりまして、肝細胞腺腫と肝細胞癌の線引きは、特にマウスの場合は難しいところもありますので、これは両方あわせて判断するのがいいのかなと思っています。

そうしますと、事務局で作ってもらったボックス内の表を見ますと、対照群が肝細胞腺腫＋癌で5匹（10%）、10 ppm群で5匹（10%）、100 ppm群で9匹（18%）、1,000ppm群で7匹（14%）。10,000 ppm群は抄録から引っ張ってきますと、8匹（16%）ですが、これは腺腫と癌のダブリがございますので、7匹（14%）になります。そうしますと、各群ほぼ同じぐらいの発生率を示して、統計的に有意差はないということになります。

これにつきまして、報告書なのですが、申請者のほうで腺腫の頻度あるいは腺腫と癌を両方足したものとといったものの頻度を含めて、群間での投与量が10倍ずつ。要するに、公比が10離れているにもかかわらず、有意な用量依存性の反応を示していないと書いています。これが、もし被験物質に関係した反応だとするならば、当然用量の増加とともにこの腫瘍の数も増加する。

この用量設定を見ますと、この試験の最高用量、10,000 ppmは予備試験でもほとんど毒性が出ない。体重増加にもほとんど影響がない。それから、腎臓の重量増加。これは4週の予備試験ですけれども、肝臓の重量が雄で対照群の1.2倍。雌で10,000 ppm。これは雌雄同じです。1.2倍というところを拾っています。

組織学的にもほとんど変化がない。生化学的な検査の内容と言いますと、検索例数が特にAST等の検査項目では、2～0匹ぐらいしかとっていないので、余り判断材料にはならないということで、大体が生存率、それから体重増加、臓器重量といったところが目安になるのですけれども、この10,000 ppmは予備試験でほとんど影響がない。

そうしますと、これで2年間発がん性試験をしますと、最高の10,000 ppmである程度変化が出て、それ以下は公比を10とっていますから、用量依存性の変化がほとんど見込めない。恐らく変化が出たとしても背景の変動内の値しか出てこないのではないかと思います。申請者がこういうふうに書いていることには、非常に違和感を覚える。

そういうことがありますけれども、腫瘍の発生数から見たら投与の影響は全くなさそうだと。

次に、肝細胞過形成です。肝細胞過形成は、抄録の150ページを見ていただきます。

雄の対照群で発生がありません。10 ppmで2匹（4%）、100 ppm群で1匹（2%）、1,000 ppm群で5匹（10%）、10,000 ppm群で9匹（18%）の発生があります。10,000 ppm群で、Fisherの直接確率検定で、危険率1%水準で有意差が出ます。私のほうでやりますと、1,000 ppmの5匹も5%危険率で有意差が出ます。

対照群で全く発生がなくて、10,000 ppm群で9匹、それも過形成という変化が出ているということで、この試験は生存率が余りよくないということで、これをもう少し動物が長生きしたときにどうなるかということを考えますと、これが癌あるいは良性腫瘍に移行したという可能性も考える必要があります。

そうしますと、10,000 ppm群の過形成9匹が、先ほどの肝細胞腺腫、肝細胞癌の合計数にプラスされる。そうした場合には、確実に危険率1%以下で、Fisher直接確率検定で有意な増加になります。

ここの部分の考察は、申請者は報告書の24ページに、第4、第5群、1,000 ppm群と10,000 ppm群において用量に関係して増加し、第5群、10,000 ppm群においてはその増加が統計的に有意、危険率1%ですがし、これらが進行して、肝細胞腫瘍が用量に関係して統計的に有意に増加することがなかったのもので、この過形成の生物学的意味は不明であると言っています。過形成が進展しても、統計学的に有意ではないと言っています。過形成の9匹を先ほどの肝細胞癌と肝細胞腺腫の発生数にプラスすると17匹になって、対照群5に対して、10,000 ppmに17という数字は、統計学的に有意な発生増加になります。

そこで私のほうで申請者に要求したいのは、この肝細胞過形成としたものの中に、癌にいく可能性のあるものがどれだけいるのかということ調べるために、過形成のグレーディング別のデータを出してもらいたい。

対照群は過形成の発生がゼロですから、もしかしたら過形成と診断したものは対照群で認められない大きさのものだけを拾っている可能性もあるということもありまして、そういった質問をいたしました。

実際にこれを私のほうで調べてみると、中等度としたものが2匹ありまして、これはもしかしたら癌にいくかもしれません。プラスマイナスのものは1匹で、これは余りにも小さくて、多少生存期間が延びたとしても癌にはいかないでしょう。残る6匹がslightとされておりまして。2匹のmoderateとしているものが癌にいったとしても、9匹の腺腫と肝細胞癌の発生頻度に足したとしても、統計学的には全く有意差はつきません。

過形成のうち、9匹の中の6匹が癌にいったとしたら有意差がつきます。この6匹も癌にいくことはこの実験では多分ないと思いますので、遺伝毒性マイナスということから考えて、マウスでは発がん性はないという評価には落ちつくと思うのですが、そのへんのところを申請者にじっくりと調べて、データを出してもらいたいと思っています。

○上路座長

ありがとうございます。

今、相磯先生がかなり御自分でいろいろ調べていただきまして、それからいくと、それほど癌に進行するということは少ないだろうけれども、いずれにしても申請者のほうに肝細胞過形成と肝腫瘍との関係について考察を求めるということでよろしいですね。

○横山課長補佐

質問をさせていただいていいですか。

通常、評価していただく中で過形成と診断されたものについては、それ以上は余り検索いただくことがないので教えていただきたいのですが、過形成のうちある程度の所見、スライド上で見た感じとか、程度が強いとか、そういうので癌とのグレード分けが微妙な部分があるということでしょうか。

○相磯専門委員

特にマウスの肝細胞性腫瘍、前がん状態の非腫瘍性病変の鑑別は難しいところではあります。

このごろの報告書で、変異肝細胞巣という用語を使っているのですが、ここの場合は過形成という言葉を使っています。

そうしますと、対照群で発生がゼロで、最高用量群で発生が9という前がん病変である過形成の発生が9というのが、非常にぎくっとするというか、危険を感じるということで、今回申請者への要求を出したところです。

○堀本専門委員

質問ですが、相磯先生のコメントをよく聞いていると、先生は可能性がないということで落ちつくのではないかというふうにエキスパートジャッジされていますよね。それなのに、なぜまだ申請者にそういうコメントを出されるのか。エキスパートジャッジでポジだという印象があるのであればコメントを出して、それを問うというのはわかります

けれども、ネガだというエキスパートジャッジをしていてなおかつ申請者側にそういうコメントを出す意図というのは何なのでしょう。

○相磯専門委員

そこまで、私どもでやるのか。ネタを出してしまいましたけれども。

○堀本専門委員

それもここで言うエキスパートジャッジになるのではないですか。

~~結論が変わるのであれば質問を出して、それなりの方向なり、どう考えるかというふうに出すのであればわかるのですけれども、結論は変わらないだろうというエキスパートジャッジを出しておいて、なおかつそれに対してこうするというようなことのコメントの出し方でやっていないなと思って。~~

○相磯専門委員

そのところで一つ確認しておきたいのが診断基準なのです。2プラスといったものか。どういうものなのか。

○堀本専門委員

確認したことによって、何か結論が変わるのですか。

○相磯専門委員

恐らく変わらないと思います。

○堀本専門委員

~~そこは私は専門ではないので、コメントを先生が出すコメントの意図というのがいまいち理解できないものですから。意図はそれなりにきちんと出さないと、単にいろいろ難癖をつけている形というふうにしかななくて、単に興味的に聞かれているのではないかというようなコメントになってしまっただけ。多分、意図として明確に伝わらないと答える側も困ると思うので、そのところを今私は聞いていてわからなかったので確認したかったのです。~~

○上路座長

そういう堀本先生の御指摘も出てくるかもしれませんが、ここらへんについて、浅野先生はどのようにお考えですか。

○浅野専門委員

私は、この結論のとおりで構わないと思います。

結局どの試験でもどの化合物でもパソロジストが見て判断しているわけですから、その判断に疑問ありというふうになると、全部標本を出せというような話になってしまいますよね。ここは、完全に腫瘍性病変で判定して、発がん性なしという結論を出せば、それ以上は私は興味はないです。

○相磯専門委員

そうすると、マウスの前腫瘍性変化は腫瘍にいく可能性はない。この剤の試験は非常に生存率が悪いというところですけども、これがもう少し伸びたとき。

○浅野専門委員

やはり、その試験の結論で判断すべきだと思うのです。「たれば」と言ったら結論は一切なくなってしまうような気がするのです。

試験が行われて18か月間の発がん性試験ということで評価が終わった時点で、パソロジストが見た判断でこのような腫瘍性変化と過形成と分かれたわけです。その中での腫瘍性変化の差というのが対照群と投与群で明らかな差がないので、これは発がん性なしという判断をするということで問題ないと思うのです。

○相磯専門委員

しかし、申請者は報告書の24ページでこの過形成が進行して、腫瘍に移行したときに、統計的に有意に増加することがなかった。この生物学的過形成の意味は不明であると言っているのです。

要するに、腫瘍に進展するということも考えているわけです。それは統計学的な有意差はないとジャッジしているわけです。

ところが、過形成と現在診断されている腫瘍性病変を足すと、対照群5に対して10,000 ppm群が17となって統計学的に有意な発生増加になります。。

○横山課長補佐

今、報告書を見ていたのですけれども、先生が今、診断基準を2プラスとかおっしゃっていたのですが、それをどのように判断したか見出せないで、例えば今から申請者が来ますので、そういったmoderateとかsevereに分けたときの診断基準までは今日聞くことができるかと思うのですけれども、それは癌にいく可能性があるかどうかみたいになってしまうと、それともピアレビューを求めるとか、そういうことをしないと解決しないのかなと不安に駆られてしまったのですけれども、そのへんは。

○堀本専門委員

それを聞いて、エキスパートジャッジに~~それが~~必要と言うのであればそれは執拗に聞いていいと思うのです~~けれども~~が、ただ考えを聞くなりして、最終的にどうなのだということの結論はここで仕上がらないでしょう。だから、そういう意味で相手に結論を求めても仕方ない部分、わからないと言っているところに対してまたそれを聞いて、答えを出せというコメントのように聞こえたのです。

~~むしろそれだったら、~~聞かなければ~~ここで~~エキスパートジャッジできない~~のだ~~というのであれば聞いて必要な情報をと~~れるという形で~~って判断しますというのであればいいのですけれども、そうでないのであれば聞く意図~~というの~~が~~いま~~申請者側に伝わらないのではないかと思います。

○相磯専門委員

ここでエキスパートジャッジでおさめてしまうというのであるならば、私はこれは発がん性なしと。たとえ、これが過形成から腫瘍にいったとしても発がん性なしと判断します。

今、事務局がおっしゃられた、例えばこれをピアレビューにしないと発がん性がないか

どうかはわからない。これはピアレビューしても多分わからない。結局は、そのところは結論が出ないと思います。

でも、こういったものは前がん病腫瘍にいくという可能性があるものとして、幾つかは腫瘍にいくだろうと言われている。それが普通に言われているaltered foci、変異肝細胞巣といったものちょっと様子が違うものかどうかというのはわかりませんが、もっとこの腫瘍に近いものかどうかというのがわからないが、多分minimalという所見をとっているので、恐らく変異肝細胞巣と同じようなものをとっているのではないかと推定はしています。ただ推定するだけです。

○上路座長

今、相磯先生から結論が出ましたので、ここで押さえたいと思います。

それでは、いろいろ実際に申請者に聞いたときにわかるかどうかいろいろ問題が出てくるかもしれませんが、その次の生殖発生の方をお願いします。

○丸野専門官

それでは、37ページをお願いいたします。12.生殖発生毒性試験（1）2世代繁殖試験（ラット）でございます。

こちらは、38ページの表32に所見が整理されておりますが、11行目から【事務局より】で、親動物のP世代、雄につきまして1,000 ppm投与群で体重増加抑制が認められていたところですが、こちらは投与0～10週においてのみ認められておりまして、0～14週では認められていないこと、ほかの群では5,000 ppmのみで認められていたことから、親動物のP世代の雄につきましても、体重増加抑制は5,000からという形で事務局案として整理していたところですが、これにつきまして堀本先生から、P世代の雄につきましては、10週までは有意差がついていたところですが、11週以降は自動給水装置の不具合による人為的要因によって、対照群の体重が減少していることによるために、統計学有意差が認められなかったのではないかとということで、やはり1,000 ppm以上でとるべきだろうという形でコメントをいただいております。

それに基づきまして、無毒性量が修正されたという形で本文を修正しております。

39ページをお願いいたします。このボックスの続きでございますが、ADIについては抄録の記載を支持するということで、ADIにつきましては単純に無毒性量を比較すると、繁殖試験のこの値になるわけなのですけれども、ちょっと飛びますが46ページをお願いいたします。

こちらは食品健康影響評価で最後に御確認いただくところでございますが、繁殖試験のところでございますけれども、堀本先生からコメントですが、繁殖試験の無毒性量を下げた上で、抄録に記載されているように、ADIの根拠としては生涯にわたり被験物質を摂取して実施された、慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量を選択するのがリーズナブルではないかという御意見をいただいておりますので、食品健康影響評価においても13行目以降のような総合評価という形で入れた上で、繁殖の試験の無毒性量は修正するけれども、

ADIの根拠としましては、より長期間実施されたラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量を採用するという形で文章を記載しております。

ADIにつきましては、食品健康影響評価で御確認いただくところでございますけれども、堀本先生からのコメントをいただいたところでございましたので、御紹介いたします。

39ページをお願いいたします。(2) 発生毒性試験(ラット)につきましては、催奇形性は認められなかったということでございます。

18行目から(3) 発生毒性試験(ウサギ)①でございます。まず、28行目からのボックスでございますけれども、750 mg/kg体重/日投与群の母動物で、摂餌量減少が妊娠7日以降認められておりますが、体重増加抑制は妊娠10日以降に認められたため、急性影響のエンドポイントとしなかった旨につきまして、御確認いただいていたところでございます。

堀本先生からいただいたコメントとしまして、体重につきまして毎日測定されておらず、妊娠7日の投与開始後、最初に測定したデータは妊娠10日であるため、事務局記載の内容は正確ではないという形でいただいております。またこのような試験条件下で急性影響を正確に判断することはできないと考えるとコメントをいただいております。

22行目のところで体重増加抑制(妊娠10日以降)と書いているところなのですが、こちらは体重の増加量で見ますと、7～10日で有意差が認められておりますので、例えば妊娠7～10日以降というような形の記載のほうが正確かどうか、御確認いただければと思います。

この試験につきましては、22行目から結果が記載されておりますけれども、最高用量で母動物に体重増加抑制、摂餌量減少が認められ、胎児では検体投与による影響は認められなかったということです。

続きまして(4) 発生毒性試験(ウサギ)②でございますが、ウサギ①の試験におきまして、全体の妊娠率が74%と低かったことから実施された試験ということでございまして、40ページに結果が記載されております。

3行目からですが、母動物におきまして検体投与の影響は認められなかったということです。

4行目から、この試験におきましては最高用量で、胎児で統計学的有意差はないものの、胚死亡率増加、仙椎前椎骨数の増加が認められたということでございます。

11行目から(5) 発生毒性試験(ウサギ)③でございます。

こちらは2008年に実施された最近の試験でございますけれども、こちらは用量設定が0、800、900とちょっと変わった用量設定でございますが、これで実施された試験でございます。

15行目から、母動物では800及び900ともに毒性所見が認められておりますが、胎児では900 mg/kg体重/日におきましても検体投与の影響が認められなかったということでございます。

事務局のほうで25行目から27行目の総合評価のような形で整理していたのですけれど

も、堀本先生からもっと具体的にという形で御指示をいただきまして、堀本先生からいただいた修正案が28行目以降に記載されておりますが、ウサギを用いた発生毒性試験の結果を総括すると、発生毒性試験は①及び③で750 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、胎児においては試験③で900 mg/kg体重/日投与群でも検体投与による影響は認められなかったということで、試験②で胎児に認められた胚死亡率増加、仙椎前椎骨数の増加については、③で最高用量でも胎児に影響が認められなかったことから、これは検体投与による影響とは考えられなかったということでございまして、以上より、ウサギを用いた発生毒性試験における無毒性量は母動物で300 mg/kg体重/日、胎児で900 mg/kg体重/日であると考えられた。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。

○上路座長

ありがとうございます。

堀本先生、御指摘いただいたところはこれでよろしいですね。

○堀本専門委員

はい。

○上路座長

ありがとうございます。

それと、先生が直して下さったところで、38ページの表32のところの、体重増加抑制（投与1週以降）というのを、1,000 ppmに下げたということで、ここの最初、無毒性量が変わったということですね。ここのところが食品健康影響評価に一文加わるという、それでよろしいですね。

○堀本専門委員

はい。

○上路座長

ウサギの試験が幾つかやられているのですけれども、それを全部トータルして40ページの28行目以降、全部まとめてデータを少し詳しく書いていただいた。それでよろしいですね。

○堀本専門委員

はい。

○上路座長

ありがとうございます。

ほかの毒性の先生方、よろしいでしょうか。

それでは、遺伝毒性をお願いします。

○丸野専門官

41ページ13.遺伝毒性試験をお願いいたします。

表33に試験概要が整理されております。

42ページに、一部ミスがありましたので、3行目からのボックスで篠原先生から御指摘いただいております。これも修正しております。

試験結果につきましては全て陰性であったことから、ジエトフェンカルブについては、遺伝毒性はないものと考えられたということでございます。

遺伝毒性は以上でございます。

○上路座長

ありがとうございます。

若栗先生、何か。

○若栗専門委員

今、事務局のほうから御紹介いただきましたように、全ての試験で陰性でありますので、本剤には遺伝毒性はないものと考えられたという結論でよろしいかと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

林先生。

○林専門委員

特段のコメントはありません。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、その他の試験のところを御説明ください。

○丸野専門官

それでは、42ページ14.その他の試験でございます。

(1) 甲状腺腫瘍発生メカニズム試験ということで、この剤につきましてはラットの慢性毒性/発がん性併合性試験で甲状腺に腫瘍が認められたためにメカニズム試験が実施されたということで、以下整理されております。

①肝臓絶対重量、甲状腺絶対重量、甲状腺ホルモン、甲状腺刺激ホルモン及び肝薬物代謝酵素の測定。

43ページ②ジエトフェンカルブの甲状腺における蓄積性。

③ T₄の胆汁中排泄試験。

44ページ④甲状腺への影響検討試験ということで試験結果が整理されておまして、藤本先生から修文いただいております。

①～④の結果のまとめにつきましては17行目からでございますけれども、甲状腺腫瘍の発生頻度の増加につきましては、検体投与によりT₄の代謝が促進され血中T₄が減少し、ネガティブフィードバックにより増加したTSHが甲状腺へ慢性的に作用したことによる二次的な影響と考えられたということでございます。

23行目から(2)免疫毒性試験(ラット)でございます。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。

○上路座長

ありがとうございます。

藤本先生、修正をいただいていますけれども、何かコメント等はございますか。

○藤本専門委員

これで結構です。

○上路座長

ありがとうございます。

全体を通しまして、もちろん今まで幾つか申請者のところにお尋ねになるということとはございますけれども、ほかに何かありますでしょうか。

○横山課長補佐

申請者に質問することとなったもので、まず一つ、申請者は評価書を持っておりませんので、御質問いただく際に抄録のページとか抄録の代謝物記号で御質問いただけるといいかと思います。

代謝物は[B]とか[C]とかいうのはうちで作っていますので、もともと抄録に書いてある記号でお話しいただければと思います。

○上路座長

相手方は、抄録は持っているのですね。

○横山課長補佐

はい。抄録は持ってきていると思います。

そして順番は、私たちの理解しやすいように、評価書の初めから、動物代謝の次に環境の0日に出ているもの。それから、毒性の瞳孔反射の点と、有棘赤血球。そのような順番で、評価書の試験の順番にお尋ねいただければと思います。

ほかに、今日議論がなかった点でもお気づきになった点がございましたら御質問いただければと思います。

○上路座長

この剤の作用機構は一体何なのかということは聞けるのですか。

○横山課長補佐

そうしましたら、毒性試験の冒頭で少し聞いていただければいかがかと思います。

よくわからないということであつたらそこまでかとは思いますが、本剤はカーバメート剤だけれども、コリンエステラーゼ阻害が出ないとか、そういった点について少し解説があるかもしれません。

○上路座長

そこらへんが気になるころだと思います。

○横山課長補佐

一部部会でこういった点について申請者に要求しようということで既に御議論いただいていますので、ではこういう資料を出して、と思いついておっしゃっていただくと審議が混乱する可能性がありますので、そういうのがありますか、みたいな質問はしていただいてよろしいかと思うのですが、本当に要求するかどうかはもう一度議論に戻っていただいて、可否というのを議論いただければと思います。

よろしいでしょうか。

○上路座長

今まで御審議いただいた、あるいは質問事項というのは、ADIとかARfDの設定そのものには直接関係していないように思います。

基本的には、私は最後の食品健康影響評価のところまで今日中に行くつもりでいますので、何とぞ御協力をお願いいたします。ということで、よろしくをお願いいたします。

5分間のお休みをください。

(休 憩)

○横山課長補佐

今日はお越しいただきまして、どうもありがとうございます。早速、質疑応答に移りたいと思います。

専門委員の先生方から御質問があればお願いしたいと思います。

まず、動物代謝からお願いいたします。

○平塚専門委員

動物代謝から2、3質問をさせていただきたいのですが、御提出いただいている農薬抄録の284ページ並びに291ページの図2並びに図1の代謝経路についてお考えを御教示いただきたいという立場でお伺いしたいと思っています。

284ページの図2並びに291ページの図1。両方部分的に同じような代謝経路が書かれていると思うのですが、よろしいでしょうか。

代謝経路図を出していただければそれを御覧いただければ。

私が質問させていただく内容は、図2で提示されているジエトフェンカルブから代謝物として生成してまいります、*N*-アセチル脱エチル化されたフェノール体への代謝経路についてなのですが、今のブルーのマルで書かれたすぐ下のものへの経路ということで御質問させていただきたいのですけれども、御提出いただいた代謝経路図では、ジエトフェンカルブから太矢印で脱エチル化されたフェノール体が、さらにここではアミノ基についているカーバメート基が切れて、括弧づけになっているアミノフェノール体。ブルーで囲んであるところなのですけれども、そのものを經由して次にアセチル化が起こるという、これが代謝経路図として提出されておったわけですが、一般的にアミノフェノールは非常に酸化性が高くて不安定というふうに考えられると思うのですが、ジエトフェンカルブから*N*-

アセチル脱エチル化された代謝物への経路として、例えば、まずカーバメート基が切れた後、赤い丸印で書いてあるところからアセチル化を受けて、脱エチル化という経路というのがこの図の中には、特に主経路としては記載されていなかったものでして、冒頭に戻りますが、なぜアミノフェノールを経由する経路を主代謝経路とされたのかという点について御教示いただきたいということでございます。

○申請者

説明させていただきます。

こちらの破線の経路のことをおっしゃっているのかと。N-アセチル体になった後の経路なのですけれども、こちらは抄録には記載されていなくて、確かにこの代謝物ができるまで2種類の経路を通る可能性があるのですが、この代謝の中間体というのはすごく不安定で、検出されていません。

次のページをお願いします。尿中の代謝物とか糞中の代謝物はかなり徹底的に調べさせていただいてまして、2.5%以上の尿中代謝物は全て同定済みですし、糞中の代謝物もかなりたくさん調べていますが、この物質とそのアセチル体というのは未検出でして、糞とか組織でもそれは検出されていません。

その間どういった経路をたどっているかというのは、正確には今の *in vivo* の分析系ではわかっていないというのが実情です。

○平塚専門委員

わかりました。

先ほどのお尋ねをする中で今御説明いただきましたけれども、カーバメート基が切れた代謝物とアセチル体が検出されているかどうかという点は非常に重要なポイントだと思うのですが、今御説明いただいた内容で了解いたしました。

ありがとうございました。

○横山課長補佐

次は、土壌代謝試験をお願いします。

○上路座長

抄録の376ページと377ページに関してなのですが、376ページのほうの表1を見させていただきますと、2つの分解物が0時間から検出されています。これは光照射区でも暗所対照区でも検出されるということがあります。

それと土壌残渣のほうでも光照射区あるいは暗所対照区両方で検出されています。

そうしますと、この結果をもちまして379ページのほうに書いてある図1の土壌表面における推定光分解経路という経路が、今言った2つの分解物を経由してということになると、果たしてこれらの分解物が、本当にこの分解試験の中で生成されていくものなのかどうか。試験の最初から検出されてしまうということになると、この試験そのものの試験方法あるいは分解物のでき方について、試験の方法あるいは一番初めの検体の純度とか、そういうものについて何かコメントがあればいただきたいと思います。

○申請者

土壌表面光分解試験の0時間から分解物が認められた理由としましては、抽出操作中による分解が要因と考えておりまして、0時間ですので、微生物による分解ですとか光による影響で生成したものではないと考えています。

その次に、これらを代謝経路に入れて妥当かという点ですが、0時間の次の11時間の点を御覧いただきたいのですけれども、僅かですが、光の照射によって生成割合が増加しております。このことから、光による生成促進を否定できるものではないと考えまして、今回の379ページの分解経路に推定光分解経路の分解物として記載させていただいております。

もう一つは、0時間の点で分解物が出ている点なののですけれども、好気中土壌代謝試験でも分解物の種類までは同定しておりませんが、ジエトフェンカルブ以外のものが数%見えております。

抄録を少しさかのぼることになるのですが、抄録の341ページの、表1の0時間。こちらは好気中土壌中運命試験の結果なののですけれども、こちらでも添加したジエトフェンカルブに対して、0時間で回収されたジエトフェンカルブが92.9%~99.8%。土壌によってばらつきもございますし、抽出操作中に分解物が生成された可能性が示唆されておりますので、整合性のある結果だと考えております。

○上路座長

ありがとうございます。

すごく早い時間に土壌吸着する可能性があるということですね。

○申請者

はい。おっしゃるとおりで、土壌中動態試験では1週間で約50%、2週間で60%以上吸着しておりますので、0時間の点でもある程度の吸着が認められたものと考えております。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。

○横山課長補佐

次は毒性になりますが、まず本剤の薬理というか、作用機作。赤池先生、お願いします。

○赤池副座長

例えば、抄録の228ページの一般薬理試験のところなのですが、神経毒性でもそうですが、それほど問題となる作用ではありませんけれども、神経系に対する作用というものが見てとれます。

もし、何かこれについて解析されていたらということなのですが、本剤のこういった動物における薬理作用につきまして、作用機序を解析あるいは考察されていたら、情報として教えていただきたいのですが、いかがでしょうか。

○申請者

お答えさせていただきます。

アセチルコリンエステラーゼの阻害は測定しておりますが、それ以外のことについては測定しておりません。

○赤池副座長

確認ですけれども、アセチルコリン系を増強したという作用ではないということは考えているということですか。

○申請者

はい、そういうことです。

○横山課長補佐

次は、ラットの90日間亜急性神経毒性試験。抄録で言いますと、108ページからの試験ですけれども、瞳孔反射の点について浅野先生、お願いします。

○浅野専門委員

私のほうから、この90日間亜急性神経毒性試験の瞳孔反射の結果の解釈または試験系の内容についてお尋ねしたいと思います。

この試験におきまして、対照群では瞳孔反射の低下といったものは、試験期間を通じて全く認められなかったのですけれども、雄の10,000 ppm、最高用量のところ、13週目の時点で5例、半分の動物で1というスコアで認められています。

このスコアの1というところで有意差があるということで、抄録のほうでは検体投与の影響なのですけれども、これが神経毒性ではないと御判断されたお考えと、これは何ををもってして神経毒性ありと判断できるのでしょうか。

それから、10,000 ppmに関しては投与前にもスコア2が認められていますよね。そういったこの試験系での精度と解釈についてお尋ねしたいと思います。

それから、この同時に行っている試験の中では、例えば着地開脚幅等には影響がないですけれども、ほかの試験では投与した影響として認められていますよね。このへんを含めて、結果の解釈につきまして、神経毒性ではないといったところの解釈と、被験物質の影響としてはどういう変化なのだというのを教えていただけますか。

○申請者

ありがとうございます。私のほうからお答えさせていただきます。

今、御指摘がありましたincidenceというのはここに示すように、おっしゃるように評点1のところ、この投与量の最高用量の10,000 ppmのところ、5例出ておりますということで、確実に出ていますものと思われま。

そもそも、この方法論につきまして少しここに書かせていただいたのですが、動物を暗い箱の中に10秒間程度入れまして、瞳孔に光を当てて、それに対する反応があるのかどうかというのを目視で観察しているわけでございます。

その評点としましては、この下に書いておりますように0から1、2という程度で見えるのですけれども、何もなく素早く瞳孔が縮小する場合を異常なしとして0。1のケースはこのケースですけれども、軽度に低下する。光を当てますと反応は鈍いのですけれど

も、縮瞳はするケースを評点1としてとっています。2は、それよりも少し程度が強くなりまして、瞳孔系がほとんど変化しないようなケースという評点でとっております。

先ほど先生も御指摘がございましたように、この試験は少し小さくて恐縮ですが、ここが投与前の各群の評点を示しておるのですけれども、投与前でも評点1の動物あるいは評点2の動物が、少数例なのではけれども認められております。今回は、この評点1が5例あったということでございます。

先ほど御指摘がありましたように、投与前にも認められ、投与後もコントロールにも認められるような軽度な変化なのではけれども、コントロールで出ていないものが、投与群で有意に出ているというところで、我々としては投与の影響というふうに判断しております。

なお、この試験を実施しました委託ラボのほうでは、陽性対照を用いた実験をしております、その反応は十分検出できるというふうにデータを見させていただいておりますので、検出力において問題はないのではないかというふうに判断はしております。

毒性学的意義の件ではけれども、同じく投与しました雌については、何ら変化は見られておりません。

このラボで実施した背景データというのも確認させていただいたのですが、そう多くはございませんが、同じ系統の動物を使いまして、さかのぼること3年前に実施した試験でも、やはり投与前にスコア1、2というようなものが認められている程度の反応でございます。

これが先ほど申しました陽性対照の試験なのではけれども、きっちり反応が検出できているというところで、検出力には問題ないのではないかというふうに判断しております。

これを総合的に、神経毒性学的にどう考えるかということなのですが、先ほど申しましたように、この変化の程度は非常に程度が低い評点1という変化でして、また評点2ですら投与前の動物、すなわち化合物投与ではない動物でも起こり得る変化というような、非常に軽微な変化でございます。

同じく、この試験の中で自律神経性の機能あるいは神経系視覚機能、神経筋機能等を検査しておりますが、何ら化合物による変化というものが検出されておらず、また、別途投与期間として同じ3か月間の反復投与毒性試験を実施しておるのですけれども、投与に関連した眼科的变化や眼球の病理学的変化等も認められておらないことから、総合的に考えますと、この変化そのものは検体投与によるものであるというふうに考えるのですが、神経毒性学的に考えますと、神経系に対する直接的な影響を及ぼすような神経毒性というような作用ではないのではないかというふうに考えております。

以上でございます。

○浅野専門委員

ありがとうございます。

では、どういうメカニズムでこれが起こっているというのはわからないということでは

ね。

○申請者

はい。残念ながら今の検査の中で、そのメカニズムを示唆するような所見というのは認められておりません。

○浅野専門委員

ちょっと遠くて見えなかったのですけれども、陽性対照では評点2というのがどんどん増えているような数値ですか。

○申請者

はい。これは投与すぐのケースなのですけれども、投与1週目で評点1、2の数値がここなののですけれども、統計学的に有意に増加というような変化が認められております。

○浅野専門委員

わかりました。どうも、ありがとうございました。

○山添委員

今のことで関連なののですけれども、この物質のカテコールアミンあるいはほかのニューロトランスミッターのリアップテイクの阻害の作用は見てらっしゃいますか。

○申請者

残念ながら、見ておりません。

○山添委員

そのもの自身でなくても、結局カテコールアミンの戻るところを押さえればある程度出てくる可能性があるかなと思ったので質問しました。

○横山課長補佐

次に移らせていただきます。

ラットを用いた2年間併合試験。抄録ですと、113ページからの試験についてです。

有棘赤血球の増加について相磯先生、お願いします。

○相磯専門委員

ラット2年間の発がん性試験なののですけれども、抄録117ページに有棘赤血球の増加がございます。これは雄雌とも対照群にも発生している。同じ変化が用量設定試験の10,000 ppmでもその発生頻度と重症度が増加しているというふうに抄録に記載されています。この有棘赤血球の増加というものはどういうものなのか。SDに特異なものなのか。

それから、毒性学的意義。抄録にも脚注に、毒性学的には不明であるとありますけれども、そのへんに最近の見解があれば教えていただきたい。

この2年間の試験で赤血球数の減少がございます。これとこの変化が関連しているのかというところの見解もあわせてお伺いしたいと思っています。

以上、よろしくお願いします。

○申請者

それでは、私のほうからお答えさせていただきます。

まず、ここに示しましたのが今回1年間反復投与、発がん性試験の併合性試験の中で経時的に測定をしております、13週、26週、52週、104週の各投与群の発現頻度をグラフ化したものでございます。

少し小さくて申しわけないのですが、各バーの色はグレード分けをしております、下から軽度で、重篤度が上にいくほど増すというような表現にしております。

今回、最高用量の5,000 ppmのところ、化合物の影響ではないかと。もう少し平たく言いますと、影響じゃないと証明しきれない程度の変化ということで、毒性と捉まえております。すなわち13週で見ますとコントロールの発現率がこの程度であるのに対して、最高用量のところはこういうふうな増加が認められております。

一方、26週になりますと、この時点ではincidenceとしてはさほど差はないのですが、グリーンで示します重篤度のところの動物が増えておりまして、これもやはり化合物の影響ではないというのはおかしいかなという判断をしております。

52週、104週につきましても、今言ったような反応性の頻度の増加あるいは程度の増加というものが認められたことから、化合物投与の影響は否定できないということを考えました。

はっきりしないような変化でしたので、もう少し高用量のところの変化はどうかというのを見てみますと、先ほどの試験の前に4週間の投与量設定試験を実施しております、その際には先ほどの5,000よりも高用量である10,000 ppmの投与を実施しております。この投与量での発現頻度を見ますと、コントロール4例に対して7例。それから、程度のほうも少数例ですが、増えてきているというようなデータでございました。

以上を考え合わせますと、先ほどの長期試験で認められた5,000 ppmでの雄での発現頻度の増加というものに関しては、やはり再現性のある変化でございますので、投与量の影響は否定できないものというふうに判断いたしました。

その毒性学的意義はどうかということになるかと思うのですが、先ほどお示しましたように、変化の程度は非常に弱いものである。また、貧血が認められているという御指摘がございましたけれども、26週時のみの一時的なものであり、10%以内の非常に軽度な貧血でございました。そのほか、肝臓や脾臓等が重篤な障害性変化が出たときにも認められるような変化であると言われていますが、この化合物についてはそのような変化が認められておりません。

以上のようなことを考え合わせますと、化合物の投与の影響というのは否定しがたいのですが、重篤な毒性であるとも言えないような状況ではないだろうかと考えております。

なお、標本を作って目視で観察をするわけでございますので、場合によっては標本作成時のアーティファクト等の可能性もございますが、データからはそれを示すような直接的なエビデンスを示せないことから、今のところアーティファクトの可能性を主張するには、データとしては不足しているというような状況で判断しているので、疑わしいという非常に歯切れの悪い表現になっておるのですが、そういうような判断をしております。

以上でございます。

○相磯専門委員

わかりました。

この変化の毒性学的意義は疑わしいけれども、アーティファクトの可能性というのを考えられて、その直接的な証拠がないので、とりあえず取り上げたというものだということを理解しました。

この変化は、このSDだけではなくてほかのものにもあるのかあるいはこの剤以外にも、こういった変化というのは出てきますか。

○申請者

我々が経験する剤の中で見た経験はございません。SD特異的かと言われるとわかりません。申しわけございません。

○相磯専門委員

ありがとうございます。

○横山課長補佐

ほかにございましたらお願いいたします。

○相磯専門委員

では、私から1点よろしいでしょうか。

抄録の144ページからのマウスの発がん性試験の、150ページのテーブルなのですが、雄の肝細胞過形成が対照群で0、10 ppm群で2匹、100 ppm群で1匹、1,000 ppm群で5匹、10,000 ppm群で9匹発生しています。

10,000群の9匹は対照群0に対して、Fisherの直接確率検定で、危険率1%水準で有意がついています。

ところが1,000 ppmの5匹は母数が50の場合は、対照群0に対して5で、5%水準で有意差がつくと思います。そのへんのところを確認いただいた上で、もしそうであるならばこの抄録では有意差がついているところを拾って毒性影響を議論していますので、有意差がつくかどうかはチェックしていただいた上で、必要なものについては修正をいただきたいというところです。

○申請者

私のほうからお答えさせていただきます。

今、御指摘いただいたのはここの部分だと思います。9例では有意差はついていまして、5例ではついていないところを御指摘いただいたと思うのですが、抄録で書かせていただきましたが、我々の統計の手法といたしましては、腫瘍性病変と非腫瘍性病変で、両側を使うか片側を使うかということを使い分けております。腫瘍性病変に関しましては、増える方向を検出するために片側検定を使っておりまして、片側検定を使った場合には5/50例では有意差がつきます。

一方、両側検定を使った場合には増える方向にも減る方向にもどちらでも検出できるの

で両方使うのですけれども、この場合には5/50例では有意差はつきません。したがって、抄録でやっております統計に関しましては、この基準でやっているものですので、有意差のついている場所に関しては間違いないと考えております。

以上です。

○相磯専門委員

御説明、了解しました。

○横山課長補佐

ほか、ございますでしょうか。

それでは、質疑応答を終了させていただきます。どうも、ありがとうございました。

(申請者退室)

○上路座長

それでは、再開したいと思います。今の説明を聞いて、変更等はございますでしょうか。

34ページの表27の有棘赤血球は削除でいいのですね。

あと、ほかに何か変更等はございますでしょうか。

○横山課長補佐

31ページの亜急性神経毒性試験の瞳孔反射の低下の扱いはいかがしますか。

○上路座長

31ページには書いていないのですよね。

○横山課長補佐

今は影響とっておりますが、とらないままでよいかだけ御確認ください。

浅野先生が御質問されていたところで、とらないということですね。

○上路座長

ほかは。平塚先生もいいですよ。私もいいです。

あとは、相磯先生。

○相磯専門委員

今の申請者の回答でいいと思います。

検定の仕方によって、両側か片側かで有意差がつく、つかないはかわってくる。

○上路座長

わかりました。

作用機構のところは非常に簡単でした。もっとやっていいかと思ったのですけれども、がっかりしました。

○赤池副座長

余りにも予想どおりの答えだったので、それ以上聞けませんでした。

○上路座長

もう少し何かあるかと思ったのだけれども、残念でした。

全体を通して事務局、食品健康影響評価に入る前に何かありますか。

○横山課長補佐

食品健康影響評価で御議論いただく、単回経口投与等により生ずる可能性の毒性影響について、何をピックアップするか御確認いただければと思います。

今、51ページ表38に事務局で作った案をまとめさせていただいておまして、急性神経毒性とラットの発生毒性試験は、6～8日で認められた体重抑制と摂餌量減少をピックアップしております。ウサギについては、高用量、800で認められた体重増加抑制。妊娠8日以降のものと摂餌量を拾い上げています。

一方、39ページにお戻りいただければと思うのですけれども、18行目からの(3)発生毒性試験(ウサギ)で、こちらは【事務局より】で伺わせていただいていた体重増加抑制なのですけれども、事務局の整理が適切でなかったということで、先ほど堀本先生から御指摘をいただいて御説明させていただいたとおり、750 mg/kg体重/日の母動物での体重増加抑制は、妊娠7日から10日の時点で既に出ておまして、表38ですと、その上の(2)のラットの試験ですと、妊娠6～8日を拾い上げておまして、この(3)は7～10日という妊娠初期から、初めての体重測定までの間の変化について取り上げておりませんので、ここをどのように整理したらよろしいか、大変申しわけございませんが御意見いただければと思います。

ちなみになのですけれども、この(3)のウサギの体重増加抑制というのがどの程度かと申しますと、抄録には記載がないのですけれども、7～10日の間で実は60 g体重が減っておりまして、3 kg以上あるウサギなのですけれども、コントロール群では55 g増えているのに対して、この750 mg/kg体重/日投与群では60 g減っておりまして、有意差がついております。

また、今7～10日の御説明をしましたが、7～14日は68 g減っていきまして、このような変化であるということで、体重が一応減ってはいますので、エンドポイントとして挙げておいたほうがよいのか、御意見いただければと思います。

○上路座長

39ページの(3)発生毒性試験(ウサギ)①の体重増加抑制のところですね。

○横山課長補佐

そうです。

○上路座長

表38はウサギの発生毒性③のデータだけ記載されているのですよね。

○横山課長補佐

そうです。

○上路座長

発生毒性①のデータを入れるかどうか。

堀本先生、どうでしょう。

○堀本専門委員

これは7～10日以降でいいと思います。

ラットのほうも、6～8日だけしか出てないという形で出ていますから、これはこれでいいと思うのです。~~けれども~~が、ラットもウサギも、どちらも6日を測った後、次は8日しか測っていないので、先ほどのデータの1回投与でどうかというような問題でいけば、わからないというのが本当なのです。

3日間かけたら有意差がついていたというだけなので、これで先ほど言ったように、わざわざ1回投与で出ているか出ていないかという判断はできないという形で、無理にこのところのパラメータで急性参照用量のどうのこうのというふうに取り上げる必要はないかと思うのです。

毎日測っていればいいのですけれども、この時期のこういう試験のときは多分何日間しかはかっていないので、そういうふうな意味合いの毒性指標という位置づけだと思うので、無理やりに発生毒性の試験2つともを単回投与でどうのこうのというふうなことは入れる必要はないと私は思っています。

○上路座長

浅野先生。

○浅野専門委員

先ほども議論がありましたけれども、この剤自体がLD₅₀が5,000 mg/kg体重以上なのですよね。非常に安全な薬というのもあって、薬理作用からしても、先ほど赤池先生がまとめてくださったような内容ですし、この時期をきちんと特定できないような項目をもって、わざわざ急性参照用量を下げる必要もないというふうに考えます。

○上路座長

ありがとうございます。

事務局、今の結論でよろしいですか。

○横山課長補佐

すみません。ちょっと一瞬だけ。

○堀本専門委員

根拠は、急性神経毒性だけでいいのではないかと思うのです。

○上路座長

そういうふう判断しますか。

○横山課長補佐

表38を御覧いただいて、御判断いただいたのが6～8日または7～10日の変化について、測定間隔がありますので、1日が出るかどうか言い切れないということと、もともとそんなに強い毒性もないのでとらなくていいだろうということなので、今の御議論ですと、ラットの発生毒性の上から2番目のものは削除ということかと思っています。

ウサギが妊娠8日以降ということで、7日から投与して、次の日に落ちているので、ここに入れていいのかと思ったのですけれども、本当にこのデータは大丈夫かと今確認しているところです。

今、確認しまして8日も9日も10日も毎日体重を測定しておりまして、体重の比較で8日から。

○堀本専門委員

ウサギの体重は、はっきり言って何十グラムの変化というのは糞をする、しないとかでも変わってくるので、3 kg、4 kgあるものの何十グラムとあるので、かなり難しいのです。非常に変動が激しいので、そういう意味ではパラメータとしてはそれでやるのは非常に危ないと思います。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

今事務局が変なことを言ったので、修正させてください。

今、見たのが800 mg/kg体重/日で、8日に有意差がついているのですけれども、900 mg/kg体重/日ではついていなくて、確かに先生がおっしゃるとおり、データを間違えた上に何度も御確認をお願いしてすみませんでした。

削除ということで。

○上路座長

表38はラットの急性神経毒性のみですね。

○横山課長補佐

はい。

○上路座長

非常にすっきりしました。ありがとうございます。

それでは、これで全部終わったはずなので、食品健康影響評価のところをお願いします。

○丸野専門官

では、45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行目から動物体内運命試験の結果、吸収率は少なくとも82.7%であった。また、ジエトフェンカルブは速やかに吸収され、24時間の尿及び糞への排泄率に低用量単回経口投与群で92.2～94.5%、高用量単回投与群で82.0～84.4%、反復投与群で90.4～91.2%、主に尿中に排泄されたということでございます。

雄の投与1時間後における残留放射能濃度は、小腸、胃、腎臓及び肝臓で高く、尿中の主要成分は代謝物[B]の硫酸抱合体で、そのほかには代謝物[B]や[B]のグルクロン酸抱合体。また、ほかにも抱合体として[C]、[D]、[Q]、[R]、[S]、[T]、[U]、[V]の抱合体類が認められております。

13行目から植物体内運命試験でございますが、可食部における主要成分は未変化のジエトフェンカルブであり、代謝物として[M]及び[P]が10%TRR以上認められておりま

す。

15行目からジエトフェンカルブ、代謝物 [D] 抱合体及び代謝物 [F] を分析対象とした作物残留試験の結果、可食部における最大残留値は、レタス（茎葉）の2.71 mg/kgであった。代謝物 [D] 抱合体及び代謝物 [F] の残留値は、いずれも0.01 mg/kg未満であったということでございます。

19行目、各種毒性試験結果から、ジエトフェンカルブ投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び肝臓（重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性、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。

急性神経毒性試験のところで、明らかな神経毒性が認められなかったというふうにされたというところでございますので、こちらは神経毒性の扱いは神経毒性が認められなかったとしたほうがいいのかどうか、御検討いただければと思います。

22行目から、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で甲状腺ろ胞細胞腺癌、雌で甲状腺ろ胞細胞腺腫、雌雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び腺癌の合計の発生頻度に有意な増加が認められたが、その発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考えがたく、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たということでございます。

27行目から、暴露評価対象物質でございます。

植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として [M] 及び [P] が認められたが、すみません。そこはジエトフェンカルブと記載しておりますが、こちらは事務局のミスでございまして、代謝物 [B] のグルコール抱合体でございます。代謝物 [M] は代謝物 [B] のグルコース抱合体、また、代謝物 [P] につきましてはラットにおいて認められた代謝物 [B] の代謝により生成する代謝物 [O]。こちらは*in vitro*の動物の代謝試験で実施された試験において認められたものでございますが、この代謝物 [O] のグルコース抱合体として認められているのが [P] であることから、[M]、[P] どちらにつきましてもラットにおいて認められたものであるということございまして、以上より農産物中の暴露評価対象物質は、ジエトフェンカルブ（親化合物のみ）と設定しているところでございます。御確認をお願いいたします。

32行目ですが、各試験における無毒性量等は表37に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表38にそれぞれ示されているということで、先ほど御確認いただいたところでございます。

34行目のところでございますが、こちらは当初の事務局案でADIを整理していたところでございますが、46ページの5行目からのボックスで、こちら先ほど御説明したところでございますけれども、堀本先生より繁殖試験のNOAELを1段下げるという形で御指摘いただいた上で、ADIの根拠としてはより長期に実施された併合試験を採用することを指示すると御意見いただいておりますので、この34行目以降のところ総合評価としての文案をその下の事務局案に記載しております。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世代繁殖試験における13.1 mg/kg体重/日であり、この試験の最小毒性量は65.5 mg/kg体重/日であった。

一方、より長期間実施されたラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量は42.7 mg/kg体重/日であり、ラットにおける無毒性量は42.7 mg/kg体重/日であると考えられた。

以上より、食品安全委員会農薬専門調査会は、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/発がん性併合試験における無毒性量42.7 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0.42 mg/kg体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定したということでございます。こちらのADIにつきまして御検討をお願いいたします。

ARfDにつきましては45ページ38行目からでございますが、ジエトフェンカルブの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の200 mg/kg体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した2 mg/kg体重を急性参照用量（ARfD）と設定したということでございます。

食品健康影響評価は以上でございます。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは動物運命のところから、平塚先生、ここはこの書き方でよろしいでしょうか。

○平塚専門委員

結構です。

○上路座長

清家先生、植物のところはこれでよろしいですか。

○清家専門委員

はい。

○上路座長

それと、毒性ですけれども、先ほど事務局のほうから神経毒性を追加したほうがいいということで、赤池先生、21行目の後になりますか。

○赤池副座長

まず、亜急性神経毒性については認められなかったという結論で、変更なしでよろしいのですね。

○上路座長

はい。

○赤池副座長

急性神経毒性については、明らかなというのをつけましたけれども、より長期の亜急性神経毒性では認められなかったということになっていますので、結論としてこの食品健康

影響評価では神経毒性なしということによろしいのではないのでしょうか。

もし、そうであれば今までの書き方からいきますと、独立するのではなくて繁殖能に対する影響の前に神経毒性というのを入れるという書き方になると思います。

○上路座長

あと、その前のほうの体重（増加抑制）と肝臓（重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等）。毒性の先生方、このへんはこれでよろしいですか。問題ないですか。

それと、その後の22行目の慢毒/発がん性併合のところも藤本先生、これでよろしいですか。いいですね。

○藤本専門委員

はい。

○上路座長

ありがとうございます。

27行目から31行目の暴露評価対象物質に関してなのですけども、平塚先生、ここを御確認いただけたでしょうか。

○平塚専門委員

先ほども事務局のほうから御説明いただきましたけれども、代謝物〔O〕というのは*in vivo*では検出同定されていません。ただ、*in vitro*で肝のサイトゾルを使った試験形態、システイン抱合体〔B〕から〔O〕を生成していることは事実だと思いますし、そういった観点から本当に〔O〕に毒性がないかどうかということについて、答えは持ち合わせておりませんが、ラットの肝細胞質画分を使って代謝物ができているというのは間違いのないと思いますので、よろしいのではないかと思います。

それで、今申し上げた14ページの（4）のところに戻っていただきたいのですが、先ほど山添先生のほうからも御指摘をいただいたのですが、この文章を読んでいて奇異な部分がありまして、1つはタイトルなのですが「ラットにおける*in vitro*代謝試験（代謝物〔B〕のシステイン抱合体）」ということになっているのですけれども、これは代謝物〔B〕の脱アミノ化反応を見ているので、脱アミノ化というふうにしたほうが鮮明かなと思います。

また、19行目のところなのですが、確かに基質として代謝物〔B〕のシステイン抱合体を加えておりますので主要成分はそうなのですが、先ほど申し上げたように、この反応は脱アミノ化を見ている反応ですから、反応液中の代謝物として、代謝物〔O〕が5.3%TARが認められたとしたほうがわかりやすいかなと思いました。できれば、そういうふうに修正していただければと思います。

以上です。

○上路座長

この生成速度などというの。

○平塚専門委員

これは入らせていただいてもいいと思います。

○上路座長

入れておいたほうがいいですね。わかりました。ありがとうございます。

あと、その次の34行目以降のところですけども、これは46ページのボックスの【事務局案】ということで、2世代繁殖試験の値を入れて、最小毒性量を入れて、それでなおかつ長期の2年間慢性毒性試験と比較してという文章をつけ加えていったということになります。

堀本先生、これでよろしいですか。

毒性の先生方、この書き方でよろしいですか。

先ほど言いましたように、ARfDは神経毒性試験のデータで持っていくということになります。

以上でよろしいでしょうか。

これでよければ、46ページにまとめてありますように、ADIはラットの慢性毒性/発がん性併合試験の42.7をもとにして、安全係数100で割って0.42という値。ARfDはラットの急性神経毒性の200という無毒性量を100で割って2 mg/kg体重ということになります。

ということで決定ということですけども、何かコメント等はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

○佐藤委員

ADIを決めるところの文章というのは、この46ページのボックスにある事務局案で置きかえるわけですね。ここで各試験で得られた無毒性用のうち、最小値というのが最初と後ろのほうの下から4行目に2回出てくるのですけれども、その値が違っているわけですね。この表現はちょっと変えたほうが。

○上路座長

考えなくてはいけませんね。上のほうの13行目の値は要らないと。

○横山課長補佐

ちょっとだけ説明させていただいてもいいですか。

一番初めの13行目のところは、各試験それぞれで見たときの最小値はと言って書き出しているのです。その後で、ラットの無毒性量自体、2世代繁殖も全部ひっくるめてラットにおける最小値は42.7だと言っていて、ここで最小値が変わるのです。

○佐藤委員

その論理はわかるのだけれども、そうしたらその論理が変わったことがわかるように、各試験で得られた無毒性量のうちの最小値はという、2回目に出てくるものは別な書き方をしたほうがいいのではないですか。

○上路座長

13行目と17行目の、各試験で得られた無毒性量の最小値が2カ所出ているからという御指摘ですね

○佐藤委員

そうです。同じ表現が出てくると読んでいる人はわかりにくいと思うのです。
だから、そのところの書き方を工夫したほうがいいのではないですか。

○上路座長

ありがとうございます。

ちょっと、これは考えてください。大して難しい条件ではないでしょうから。

○林専門委員

これは17行目の各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はというところだけ削ってしまえばいいのではないですか。

○上路座長

そんな感じがします。

以上のことから、とかそんなことで終わるような気がします。

それでは、おかげさまでADIとARfDは決定いたしました。

これで全部終わりましたけれども、今後の進め方について、事務局のほうから説明願います。

○横山課長補佐

それでは、評価書（案）について、今日修正部分がございましたので、きれいにしたものを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。

この剤については、特に確認事項は残っていないということで、御確認いただいた後幹事会に進めさせていただきたいと思います。

よろしくをお願いいたします。

そうしましたら、続いて日程について。

○林専門委員

今のところは先ほどの削除とともに、その後の下から2行目から「これを根拠」というのも要らないと思うのです。だから、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量42.7 mg/kg体重/日であったこととし、安全係数100で除した。

○堀部課長補佐

すみませんがこれは、モトイキにさせてください。この試験を根拠にしたのは間違いがないので、ここは残させてください。そこまでやってしまうと、ほかのものも全部同じことをやっておりますので。

ここは、本旨としては変わらないと思います。

○林専門委員

わかりました。

○堀部課長補佐

すみません。

○上路座長

あと、事務局のほうから今後の日程についてお願いします。

○横山課長補佐

日程ですが、本部会については、次回は3月9日月曜日の開催を予定しております。幹事会につきましては、2月16日月曜日を予定しております。よろしくお願いいたします。

以上です。

○上路座長

ほかに、何かございませんでしょうか。

ありがとうございました。無事、終了することができました。今日は本当にありがとうございました。