

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第54回会合議事録

1. 日時 平成28年5月16日（月） 13:58～17:11

2. 場所 食品安全委員会大会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- (1) 農薬（メタミホップ）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)

西川座長、長野座長代理、與語座長代理、石井専門委員、太田専門委員、
加藤専門委員、久野専門委員、篠原専門委員、高橋専門委員、塚原専門委員、
中塚専門委員、増村専門委員、吉田専門委員

(専門参考人)

玉井専門参考人

(食品安全委員会)

佐藤委員長、吉田委員

(事務局)

関野評価第一課長、堀部課長補佐、横山課長補佐、濱砂専門官、
岩船係長、諧係長、小牟田専門職、高嶺専門職、小田嶋係員、
吉田技術参与

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 メタミホップ農薬評価書（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

ただいまから第54回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

内閣府におきまして5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほど、よろしくお願いいたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方13名と専門参考人の先生1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。

この4月に委員の改選がございまして、西川先生に座長、長野先生、與語先生に座長代理をお引き受けいただいております。また、高橋先生、石井先生、久野先生、塚原先生が新任の先生として御参画くださいました。また、玉井先生には専門参考人として御意見を頂戴することとさせていただいております。

それでは、以後の進行を西川座長にお願いしたいと思います。

○西川座長

本日の議題は、農薬（メタミホップ）の食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2 メタミホップ農薬評価書（案）、

資料3 論点整理ペーパー、を御用意しております。

大変申しわけございません。議事次第ですとか座席表、手違いで高橋先生が御欠席のように作ってしまいました。公開される資料では修正させていただきます。申しわけございませんでした。

資料については以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

○西川座長

続きまして、食品安全委員会における調査審議方法等について、平成15年10月2日食品安全委員会決定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。

○西川座長

先生方、御提出いただいた確認書について、相違ございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、農薬「メタミホップ」の食品健康影響評価について、経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

すみません、今日お手元にタブレットを御用意しておりまして、こちらで報告書の内容を御覧いただけるようにさせていただいているのですけれども、今日初めて御参加いただく先生もいらっしゃいますので、使用方法について5分ほどお時間をいただければと思います。

○小牟田専門職

それでは、タブレットの使用方法につきまして、私から御説明させていただきます。

先生方のお手元にタブレットはございますでしょうか。ない先生がいらっしゃいましたら、挙手をお願いいたします。大丈夫でしょうか。

現在、先生方のお手元にございますタブレットにつきまして、画面の表示がこのような報告書の一覧の表示になっているかと思えます。もしこの一覧の表示になっていない先生方がいらっしゃいましたら、挙手をお願いいたします。よろしいでしょうか。

そうしましたら、こちらの試しに報告書の一番上のN1の1、14C、メタミホップというファイルを指でタッチしていただけますでしょうか。そうしましたら、現在、こういった報告書の画面に変わったかと思えます。こちらの報告書の画面に変わらない先生方がいらっしゃいましたら挙手をお願いいたします。大丈夫でしょうか。

先生方が今お開きいただいた報告書、画面の右上のほうに小さいタブが表示されているかと思えます。こちらの小さいタブのところに1N1114Cというものが、現在、先生方がお開きいただいている報告書でございます。

先ほどの一覧の画面に戻りますために、報告書のこちらの画面の左下のほうに本のマークがついているかと思えます。本のマークを指でタッチしていただきますと、先ほどの一覧の画面に戻ることができます。一覧画面に戻らなかった先生方がいらっしゃいましたら、挙手をお願いいたします。大丈夫でしょうか。

そうしましたら、先ほどの報告書の画面、どれでも問題ないのですけれども、報告書を1つ指でタッチしていただきまして、報告書のこちらの画面に変えていただければと思います。今から私のほうで見ている画面を先生方のタブレットと同期して同じ画面を見るようなことをしたいと思えます。私のほうで通知というボタンを今から押しますので、先生

方の画面の左上のほうに新たに小さいタブができたかと思います。こちらは私が今、レポートという画面とGLPという画面とどんどんページをめくっている状態です、私がめくっているページと。

○横山課長補佐

すみません、左上のタブを押してみてください。

○小牟田専門職

同期して動いていたら、現在、私が見ている画面と同じ画面を先生方に御覧いただいている状態でございます。

先生方がまた御自分のほうで報告書を新たに御覧になりたいといった場合ですと、また本のマークを押していただきますと、先ほどの一覧の画面に戻ります。こちらでまたどの報告書でもいいのですが、1つタッチしていただきますと、画面の右側のほうに先生方がタッチした報告書がまた新たなタブとして開かれると思います。画面右側のほうは先生方がタッチした報告書のタブがどんどん増えていくような状態で、こちらの右側のタブは先生方の御自身のページで御確認いただくことができます。

画面左側の一番上にある小さいタブを押していただきますと、現在、通知、説明者が説明している画面と同じ画面を見ることができます。こちらの左右でタブを使い分けるような形となっております。

以上です。

○横山課長補佐

事務局のほうから特別御覧いただきたいページがあるときは、左上のタブのところを押してくださいとお願いしますので、そのようにお願いします。

また、下のほうにあります通知というボタンを押しますと先生方が御覧いただいている報告書のページをほかの専門委員の先生にも御覧いただくことができます。ただ、議論とあまり関係ないときにぼちっと押していただきますと変な画面に行ってしまいますので、すみませんが、この点だけ御了解ください。よろしくお願いたします。

それでは、評価書の中身について説明させていただきます。

○小田嶋係員

それでは、メタミホップについて説明を始めたと思います。

メタミホップですが、まず構造については6ページの28行目からを御覧ください。

○横山課長補佐

すみません、資料2の6ページです。お願いたします。

○小田嶋係員

メタミホップについては、これまで環境省のほうで非食用について評価されておりますが、食用については今回初めてとなります。移植水稻について登録申請がなされています。海外での評価はまだなされておられません。

7ページ目にお進みください。

まず、動物体内運命試験ですが、メタミホップのフルオロフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したものと、クロロベンゾオキサゾール環のベンゼン環部分の炭素を ^{14}C で標識したものの、それぞれ[fph- ^{14}C]メタミホップと[cbz- ^{14}C]メタミホップの2種類を用いて実験しております。

7ページの11行目から、ラットでの吸収試験になります。

血中濃度推移については、薬物動態学的パラメーターが表1に示されているとおりです。また、血漿と全血の濃度比の推移が検討され、経口または静脈内投与の8時間後までは血漿/全血濃度比は1以上でしたが、24時間以降では1以下になっています。こちらの文章の書きぶりについて、21行目から篠原先生に、26行目からは加藤先生に、同じ文章についてそれぞれ御修正案をいただいております。

8ページ目にお進みください。8行目から吸収率の試験です。

排泄試験から得られた単回経口投与後96時間の尿、呼気、ケージ洗浄液、組織及びカーカスの放射能の合計から、メタミホップの経口投与後の吸収率は、少なくとも47.8%と算出されています。こちらの値はそれぞれの放射能を単純に足し算で合計したものなのですが、この試験では静脈内投与の試験も行われておまして、そちらのほうから得られたAUCの値からメタミホップの吸収率を算出した値も記載するという案を玉井先生からいただいております。それが11行目からの修正になります。

9ページの2行目からラットにおける分布試験です。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表3に示されているとおりです。雌雄とも投与96または168時間後の採取において、血漿中濃度より高い放射能濃度が血液中で認められたことから、血球部分に結合して減衰が遅いことが示唆されました。

また、[cbz- ^{14}C]メタミホップ投与群では、[fph- ^{14}C]メタミホップ投与群と比較して高い残留放射能濃度が認められています。

投与方法、用量及び性別による顕著な分布の違いは認められませんでした。

この8行目の血漿中の濃度より高い放射能濃度が血液中で認められたことについて、10ページ目の表3のほう、単回経口投与の1 mgの雄と1 mgの静脈内投与の雄で血漿が0.000であることを明記するべきという御意見を加藤先生よりいただいておりますので、そのように追記しております。

11ページの4行目から、ラットの代謝試験の結果です。

尿及び糞中の主要代謝物については表4、血漿、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の主要代謝物は表5に示されているとおりです。

尿中では未変化のメタミホップは検出されませんでした。主要代謝物として[fph- ^{14}C]メタミホップ投与群において雌雄でK、L、Mが認められたほか、雌ではFとJが認められました。また、[cbz- ^{14}C]メタミホップ投与群では、代謝物QとRが検出されました。

糞中では、未変化のメタミホップはごく微量認められており、主要代謝物として[fph- ^{14}C]メタミホップ投与群で代謝物B、F、J、K、[cbz- ^{14}C]メタミホップ投与群で代謝

物B、N、O、P、Q及びRが認められました。

血漿、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中では、未変化のメタミホップが最大で48%TRR、こちらは脂肪中に認められております。主要代謝物として代謝物Kが4.47～72.7%TRR認められたほか、代謝物F、H、Jが認められました。

22行目からはメタミホップのラットにおける主要代謝経路です。

23行目に、N-(2-フルオロフェニル)プロパナミドのアニリド結合の開裂によるという記述がありますが、こちらは親委員の先生から、アニリドではなくアミド結合と書くほうがよいのではないかと御意見をいただいております。

13ページの3行目から、ラットの排泄試験になります。投与後96時間の尿、糞及び呼吸中排泄率は表6に示されているとおりです。

表6について、玉井先生と加藤先生の御意見で、表に腸管の放射能の値を追記しております。また、単回経口の10 mg投与群の雄で尿と糞について、こちらは96時間後ではなく168時間後に排泄率をはかっておりましたので、そちらの値を記載するように修正案をいただいております。

動物体内運命試験については、以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず7ページのラットの試験、12行目の血中濃度推移についてです。

21～23行目、26～28行目に、篠原先生、加藤先生から修正案が出ております。

その32行目からのボックスに修正した理由が記載されていますけれども、「結合」という表現よりは「移行」という表現のほうがより一般的ではないかということですが、修正案についてはよく似たものかと思いますが、とりあえず篠原先生から補足説明をお願いいたします。

○篠原専門委員

この1という数字を根拠にしているところがおかしいというのが1つ。それから、今おっしゃった「結合」という言葉ですと、例えば膜表面にとか中のどれかにということがわかかっていて使うということがありましたので、そのように修正を提案いたしました。

○西川座長

ありがとうございます。

加藤先生、お願いします。

○加藤専門委員

私のほうは「結合」という言葉はおかしいだろうということで、通常、移行を使うので「移行」のほうがよろしいのではないかということです。

○西川座長

27行目に、加藤先生からの修正案に「結合」という言葉が残っていますが、これはよろしいですか。

○加藤専門委員

これは「移行」に変えていただいたほうがいいと思います。

○西川座長

そうですね。やはり「結合」を「移行」に変えるということですね。内容的にはほとんど同じかと思いますが、どちらがよいかについて、玉井先生、コメントをいただけますか。

○玉井専門参考人

これは血漿中も全血中も同じ濃度であるので、血球中に移行していると思っていいと思うのです。だけれども、結合していない。いわゆる高濃度になっていないので移行していないとは言えないので、結合のほうがいいのではないかと思います。結合ということは、いわゆる濃縮的に行くということを意味していますので、移行ということは、少量でも行っていれば移行ということになりますので、これで見るとは、結合はしていないけれども、移行はしている可能はあると読んだのですが、いかがでしょうか。

○西川座長

3番目の案ということになるかと思いますが、ただいまの玉井先生の御意見を聞いた上で、篠原先生、いかがですか。

○篠原専門委員

特に結合という言葉にそんなにこだわったわけではないのです。ターゲットがあるような気がしてしまったものですから。

○西川座長

加藤先生、いかがですか。

○加藤専門委員

それで結構です。

○西川座長

そうしますと、文章自体はどのように修正すればよろしいでしょうか。極端な場合、修正が必要ないということもあり得ると思いますが、玉井先生、お願いできますか。

○玉井専門参考人

21か24行目は生きているのですか。意味がわかりません。あと26から下もどういように見るのですか。

○西川座長

21～23行目が篠原先生の修正案で、26～28行目が加藤先生の修正案です。では、考えていただいている間に、議事を進めたいと思います。

8ページですが、これは吸収率に関することで、11～14行目、玉井先生からのコメントを受けての修正ですが、要は尿、呼気等の合計からだけでなく、AUCからの算出も可能であるということから、その旨を追記したということです。よろしいですね。

加藤先生からは玉井先生の御意見に同意するという御意見が出ておりますので、特に反対意見がなければそのようにしたいと思います。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

ます。

9ページ、分布についてですが、15行目からのボックスに加藤先生からのコメントが出ておまして、要するに血漿の値、これが0.000ですが、それも表3に加えるほうがよいという御意見でして、そのように事務局で修正しているかと思えます。加藤先生、よろしいですね。

○加藤専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

11ページ、代謝ですが、23行目のところでしたか、アニリド結合ではなくてアミド結合のほうがより正確であるということを出委員から指摘していただいたということですが、これについて玉井先生、いかがですか。

○玉井専門参考人

加藤先生にちょっと。

○西川座長

加藤先生、いかがですか。

○加藤専門委員

私もこれは実は調べたのですが、アミド結合のほうが実は広い意味で使っていて、そのうちの一部がアニリドなのです。だから、本当はアニリドのほうが正しいような気がするのですが、アミド結合でも全然問題ないので、どちらでもいいといえどどちらでもいいような気はします。

○西川座長

もしどちらでもということになれば、あまり修正を加えたくないのこのままということにしたいと思いますが、それでも問題ないということよろしいですか。

○加藤専門委員

科学的に言うとアニリドのほうが多分正しいと思います。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。ありがとうございました。

13ページに排泄ですが、表6に玉井先生、加藤先生から追記と数字の修正のコメントが出ておまして、そのとおりに直っているかと思えます。

14ページ冒頭からのボックスに、玉井先生から、腸管を加えればよりわかりやすくなるというコメントかと思えます。補足説明をお願いできますでしょうか。

○玉井専門参考人

表6ですけれども、一番下の合計という値がその上の数字を足しても合わなかったということでわかりにくいので、その理由は腸管の項が入っていなかったということですので、これがあると理解しやすいということ。それが主な点です。

○西川座長

ありがとうございます。

この玉井先生のコメントに対して、加藤先生からはそれでよいという御意見が出ております。よろしいでしょうか。

あと先ほどの7ページのところ、玉井先生、いかがでしょうか。

○玉井専門参考人

原文がよろしいのではないかと思うのです。いかがでしょう。

○西川座長

では、当初の事務局の案でよいということでしょうか。では、そのようにしたいと思っております。ありがとうございました。

それでは、続きまして、植物代謝から環境まで、説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

14ページの2行目から植物体内運命試験になります。

まず、水稻の1つ目の試験ですが、残留放射能分布は表7に、各試料中の代謝物は次のページの表8に示されています。

残留放射能は、稲わら中では0.364~0.413 mg/kg認められ、玄米中では0.001未満から0.004 mg/kgでした。

稲わらの酸加水分解処理及び酵素処理の結果から、大部分の放射能が植物体構成成分に取り込まれているということが示されました。水稻①については、特にコメントはいただいておりません。

15ページの5行目から水稻の2つ目の試験になりますが、各試料中の代謝物は表9に示されているとおりで、いずれも主成分は未変化のメタミホップであり、10%TRRを超える代謝物は認められておりません。

14行目には、與語先生より記載整備をいただいております。

また26行目から、最終収穫時の各飼料で得られた抽出残渣の酸処理により大部分の放射能が遊離したことから、玄米中の残留放射能がデンプンに取り込まれていると推察されましたと書いておりましたが、與語先生から御指摘をいただきまして、玄米中とは特定されていないということで、いずれの飼料においても抽出残渣の酸処理により大部分の放射能が遊離したことから、「玄米中の」ではなく「植物体の」というように修正しております。

16ページ目の表9の各試料の代謝物ですが、[fph-¹⁴C]メタミホップを用いた最終収穫30日前の稲わらの抽出液の総放射能について、0.556という値を書いておまして、與語先生から抄録で0.555となっているということでしたが、報告書まで確認したところ、0.556となっておりました。

あと吉田充先生から誤記の修正をいただいております。

18ページの4行目からはメタミホップの水稻における主要代謝経路ですが、こちらについて吉田充先生と與語先生からそれぞれ修文をいただいております。9行目からと12行目

でそれぞれ同じ箇所にていただいております。

18ページ、18行目からは土壤中運命試験ですが、まず好氣的湛水土壤中運命試験について、各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表10に示されているとおりです。

また、26行目の水層と土壤層という言葉についてですが、與語先生より御意見をいただいております。これまでの評価書（案）では、湛水状態の試験系で水と土壤それぞれを採取して試料としているときには、原文のとおり、水層、土壤層のように表記しております。抽出の画分を示すときには、有機相、水相のように「相」という漢字を使ってきているところではあります。

19ページの10行目からは好氣的湛水土壤中におけるメタミホップの分解経路ですが、こちらについて吉田充先生と與語先生から同じ箇所にてそれぞれ御修文をいただいております。

20ページの4行目から好氣的土壤中運命試験になりますが、各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表11に示されているとおりです。こちらについては滅菌系、非滅菌系という言葉について與語先生に御修文をいただいております。

21ページの4行目からは好氣的土壤中におけるメタミホップの分解経路なのですが、こちらにも吉田先生と與語先生から同じ箇所について修正案をいただいております。

21ページ、17行目からは土壤吸脱着試験ですが、各土壤における吸着及び脱着係数は表12に示されているとおりです。また、與語先生から記載整備をいただいております。

22ページの4行目から水中運命試験で、まず加水分解試験ですが、與語先生に追記をいただいております。

各緩衝液におけるメタミホップの推定半減期は表13に示されているとおりです。メタミホップは酸性及び塩基性条件下では容易に加水分解され、主要分解物としてFとPが検出されました。

主要加水分解経路については、下の17行目から記載しております。

23ページ、4行目からは水中光分解試験ですが、各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表14、メタミホップ及び分解物の推定半減期については表15に示されています。また本文中に與語先生より修正をいただいております。

24ページ、3行目からメタミホップの主要な水中光分解経路ですが、5行目から與語先生と吉田先生から同じ箇所について修文をいただいております。與語先生からは、吉田先生の修正に同意しますといただいております。

25ページ目の表15にメタミホップと分解物の推定半減期が示されています。こちらの化合物CとDについては、どちらの標識体を用いて実験したかが明らかにされていなかったのですが、申請者に問い合わせたところ、[fph-¹⁴C]メタミホップと[cbz-¹⁴C]メタミホップのデータの平均値の小数点以下第2位を四捨五入して算出したというように回答を得ましたので、そのとおり記載しております。

25ページの10行目からは土壤残留試験ですが、推定半減期は26ページ目の表16に示されているとおりです。

26ページの10行目からは作物残留試験ですが、国内でメタミホップ及び代謝物Hを分析対象化合物として行われました。メタミホップの最大残留値は最終散布50日後に収穫した水稲（稲わら）の0.428 mg/kg、代謝物Hについては同じく最終散布50日後に収穫した水稲（稲わら）の0.130 mg/kgとなりました。

可食部の玄米ではメタミホップは全て定量限界未満であったことから、食品中からの推定摂取量は算出されませんでした。本文に吉田充先生から修文をいただいております。

以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、まず15ページから水稲②の試験で、14行目と26行目に與語先生から記載整備と語句の修正が出ておりまして、語句の修正につきましては16ページの冒頭の【事務局より】とありますように、それを踏まえて修正がなされたところですよ。玄米から植物体という言葉に変わったということです。

16ページの表9については、18ページの冒頭にありますように、與語先生から、数値が少し違うのではないかとということだったのですが、報告書を確認したところ、やはり元の数値でよいという事務局からの確認が出ておりましたので、與語先生、これはよろしいですね。

○與語座長代理

はい。事務局の言うとおりで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

18ページ、9行目からと12行目から、2つの修正案が吉田充先生、與語先生から出てきて、ほぼ同じかと思うのですが、どちらかにするとしたら、與語先生、どうでしょうか。

○與語座長代理

吉田先生の修文案をお願いします。

○西川座長

ありがとうございます。では、そのようにしたいと思います。

18ページ、これは好氣的湛水土壤中運命試験に関する事で、26行目に「水層及び土壌層」というところで、「層」の字が「相」ではないかという與語先生からの御質問が出ていましたが、事務局からは結論としてこのままの「層」でよいのではないかという御提案があったのですが、與語先生、いかがですか。

○與語座長代理

この説明どおりで結構です。物というか、それを扱うときには「層」を使って、その後、液体になった状態以降は「相」を使うということで、これから以降はそれで整理してまいりますので、それで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

19ページの12行目からと17行目に吉田充先生と與語先生からそれぞれ修正案が出ておりまして、内容的にはほぼ同じかと思いますが、これも決めていただきたいと思いますが、吉田先生、どうぞ。

○吉田専門委員

與語先生のほうが日本語として据わりがいい感じがしますので、與語先生の案でお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

では、この部分については與語先生の修正案を採用したいと思います。ありがとうございました。

20ページにつきましては、好氣的土壤中運命試験ですが、数カ所に「滅菌系」あるいは「非滅菌系」というところの「系」の字が余分ではないかという御意見が與語先生、吉田先生から出ておりまして、そのとおり修正してあるということです。ありがとうございました。

21ページ、6行目からと11行目から、これも吉田充先生と與語先生からそれぞれの修正が出ておりまして、吉田充先生、これはいかがでしょうか。

○吉田専門委員

先ほどと同じようなことですので、與語先生の案でお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

21ページの19行目に與語先生から記載整備の御意見が出ております。

22ページ、水中運命試験の加水分解試験ですが、7行目に與語先生から数字の追記と御意見が出ておりまして、そのようになっているかと思えます。

23ページにつきましても與語先生から6行目と7行目に数値の追記あるいは修正の御意見が出ておりまして、確認の上、修正してあるということです。

24ページ、5行目からと12行目から、やはり吉田充先生と與語先生から修正案が出ておりますが、ざっと見、内容的にはほぼ同じかなと思いますが、どうぞ、補足をお願いします。

○與語座長代理

この吉田先生の修文案の9行目のところでDの生成とありますね。そこまではそのままよくて、その先、私のほうで「生成であり」から始まっている文章がありますね。それをくっつければ多分ちょうどよくなるかなということです。わかりますか。

○西川座長

フォローできなかったのですけれども。

○與語座長代理

5～9行目のところで、9行目の最後に「Dの生成」とありますね。そこまでこのとおりで、その先は15行目の同じ「生成」の後に「であり」をつけて、あとは私の修文案でいくとよいのではないかと思います。

○西川座長

わかりました。そうしますと、吉田充先生の修正案を生かして、9行目の「Dの生成であり」とし、その後、15行目からの與語先生の修正案どおり「最終的にCO₂が生成されると考えられた」ということになりますね。ありがとうございました。

25ページについては表15ですが、これは申請者に確認した上で標識体をはっきりしたのでそれを明記したということです。あとは特によろしいでしょうか。これまでのところで何か議論し忘れたようなところがあればお願いいたします。

○與語座長代理

特にありません。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、続きまして一般薬理試験から刺激性、感作性まで説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

26ページ、20行目から、ラットを用いた一般薬理試験の結果になります。

結果は27ページ目の表17に示されているとおりで、最大投与量の1,000 mg/kg体重で投与による影響はなかったという結果になっています。

6行目から急性毒性試験ですが、まずラットの急性毒性試験で、2,000 mg/kg体重の投与で立毛、歩行異常、円背位及び嗜眠といった症状が見られています。

27ページの16行目からは異性体を用いた試験が行われておりまして、メタミホップの有効成分はR異性体なのですが、こちらはS異性体を用いた試験になっています。RからSへのキラル変換が起こる可能性は極めて低いとされていますが、念のために行ったということで、2,000 mg/kg体重以上で症状及び死亡例は観察されていません。

28ページ、8行目から、ラットの急性神経毒性試験ですが、1,000 mg/kg体重投与群の雌雄で自発運動量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも300 mg/kg体重以上であると考えられました。明らかな急性神経毒性は認められませんでした。

表20について、1,000 mg/kg体重投与群の雌で認められた毛並みの悪化について、西川先生から削除してはどうかと御意見をいただいております。

また、20行目からの【事務局より】のボックスで、1,000 mg/kg体重投与群の雌雄で自発運動量減少が認められましたが、病理組織学的検査の結果、神経毒性を示唆する所見が認められず、一般状態の悪化と区別しにくいと考えられたことから、明らかな神経毒性は認められなかったというように記載しております。それに関して、先生方からは御同意いただいております。

29ページ目の事務局ボックスの一番上の行ですが、川口先生から御意見で、表22、これらの自発運動の所見を追記しなくてもよいと思いますといただいております。

29ページ、2行目から、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験の結果ですが、ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験については、眼の粘膜に対して軽度の刺激性が認められましたが、皮膚に対する刺激性は認められませんでした。

また、モルモットを用いた皮膚感作性試験では、結果は陽性となっております。

以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、最初が、28ページの(3)の急性神経毒性試験(ラット)からです。

20行目からのボックスに、最高用量の1,000 mg/kg体重の雌雄で認められた自発運動量の減少を明らかな神経毒性が認められなかったという記載にすることでよいかという事務局からの質問がありまして、山手先生、久野先生、長野先生、高橋先生から、それぞれよいという回答が出ておりました。

ただし、川口先生からは、これは所見に加えなくてもよいのではないかという御意見が出ておりましたが、神経毒性でないにしても所見としてはとるべきだと思いますので、そのように取り扱いたいと思います。

表20について、毛並みの悪化というのはよくわからない所見なので、とりあえず詳細な症状観察のところを見ますと特に所見はないということがありましたので、削除したらどうかという意見を出しましたが、よろしいでしょうか。特に悪化というのは何か所見があつてそれが悪化するということであればわかるけれども、毛並みそのものは所見ではないので悪化というのは変だなという印象を持ちました。特に反対意見がなければ削除ということにいたします。

あと特に議論し忘れたところはないと思いますので、続きまして、亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

29ページ、10行目から亜急性毒性試験になります。

まずラットの90日の試験ですが、本試験において100 ppm以上投与群の雄で尿中タンパク及びケトン体増加等が、同投与群の雌で赤血球ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも20 ppmであると考えられました。

30ページの5行目から【事務局より】といたしまして、20 ppmの投与群の雌でも赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少が認められておりますが、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験の100 ppm投与群において有意な変化が見られず、背景値の範囲内であったことから、毒性影響とはしませんでした。御検討くださいとしております。こちらについて、先生方から同意いただいております。

30ページの7行目からマウスを用いた90日間の試験ですが、主な所見は31ページの表24

に示されているとおりです。300 ppm以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも50 ppmであると考えられました。所見について、長野先生、川口先生、西川先生から御意見をいただいて修正しております。

32ページ目の一番上から【事務局より】として、小葉中心性肝細胞肥大が50 ppm投与群雌雄でも認められていますが、同投与群では他の病理組織学的所見は見られず、肝重量に影響はなく、酵素の変動もなく、適応性の変化と考えられたため、肝重量等の変化している300 ppm以上を毒性所見としました。こちらについて、先生方からは御同意いただいております。

32ページの2行目から、イヌの90日間の試験が行われています。この試験では対照群と最高用量の160 mg/kg体重/日の投与群について、検体投与終了後に4週間の回復期間を設けています。

各投与群で認められた毒性所見は33ページの表25に示されているとおりです。甲状腺の絶対及び比重量については、160 mg/kg体重/日の投与群の雌雄で回復性が認められませんでした。

本試験において30 mg/kg体重/日以上投与群の雄で、網状赤血球数及び赤血球の造血亢進が、同投与群雌で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及び過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも5 mg/kg体重/日であると考えられました。

本文中には長野先生より、赤血球の「生成増進」を「造血亢進」というように御修正いただいております。

また、表25については、長野先生から所見の追記及び修正をいただいております。

表25の中の30 mg/kg体重/日以上投与群の雌において、3つ目の所見の赤血球造血亢進（骨髄、胸骨）に注釈をつけておりました。統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられたとありますが、この注釈は正しくは2つ目の注釈aになりまして、30 mg/kg体重/日投与群において統計学的有意差は認められなかったが、検体投与の影響と判断したというものが正しい注釈になっています。失礼いたしました。

34ページ、2行目からがラットの28日間亜急性経皮毒性試験ですが、こちらも対照群と最高用量の1,000 mg/kg体重/日の投与群で検体投与終了後に14日間の回復群が設けられています。1,000 mg/kg体重/日の投与群雌で認められた小葉中心性肝細胞肥大については回復性が示されました。本試験において500 mg/kg体重/日以上投与群の雄でT.CholとPLの減少等が、雌でAPTTの延長が認められたので、無毒性量は雌雄とも100 mg/kg体重/日であると考えられました。

表26については、長野先生にヘモグロビンとヘマトクリット減少の所見を追記いただいております。

亜急性毒性に関しては以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、30ページからラットの90日間試験ですが、表22のところでは表中には出ていないのですが、20 ppm投与群の雌における貧血については、背景値の範囲内であることと、より長期のより高用量の投与群において有意な変化が認められないことから毒性としなかったということについて、山手先生、川口先生、久野先生、長野先生から、それでよいという御意見がありました。

高橋先生からもそれでよいということですが、その下の補足をお願いできますか。

○高橋専門委員

暴露量が若干違います。そこをわかりやすくするために実際の2年間の100 ppmのときの暴露量を加えてはいかがでしょうかということです。

○西川座長

どこに加えるということでしょうか。

○高橋専門委員

理由のところですか。毒性としなかったという、ここでは出ていないですね。

○西川座長

これは毒性でないという判断をしたわけなので、一応それ以上の追加記載は必要ではないかと思いますが。よろしいですね。

○高橋専門委員

はい。

○西川座長

31ページ、これはマウスの90日試験です。表24でまず表から見ていきますと、雄、雌に卵円形細胞増殖とあるのですが、これは肝臓における所見であることはほぼ間違いないのですが、一応念のために肝臓であることを追記したほうがよいということで、川口先生と私からコメントしました。この「肝臓における」というのは、他の所見の記載と比べると少し丁寧過ぎるという気がしますので、例えば肝卵円形細胞増殖とかという記載のほうがよりすっきりするのかなと思います。

胆汁栓について、川口先生からこれも肝臓であることを特定したほうがよいという御意見だったのですが、胆汁栓は肝臓以外に出てきますか。

○長野座長代理

出てきません。

○西川座長

出てこないですね。ですから、これは肝臓におけるという追記は必要ないと考えます。よろしいでしょうか。

続きまして、33ページ、表25ですが、これはイヌの90日試験です。

まず15行目からのボックスで、長野先生から一番高い用量、160 mg/kg体重/日投与群の雄における肝の絶対重量及び比重量を採用してよいということで、その理由は統計学的に有意な増加であるということです。

まずこれについて、長野先生、補足説明をお願いします。

○長野座長代理

データとしては、抄録のT-42ページの上の表の雄の160 mg/kgの肝臓については、重量と対脳重量比が上がっておりますので、記載してもいいと思います。

○西川座長

確かにそのとおりかと思っておりますので、表中に追記したいと思っております。

次が雄の絶対及び相対の網状赤血球の増加。これは雌同様に単に増加だけでよいということで、これはこれでよろしいわけです。

3つ目、赤血球生成増殖、これは赤血球造血亢進に直したのですが、雄の160と30 mg/kg体重/日及び雌の30は統計学的に有意でないので脚注が必要であるということで、先ほど事務局から説明がありましたように、表中のaに直すとそのまま使えるのだったですね。

4つ目が、先ほどの赤血球の生成増進というのも極めて変な用語で、通常、「増進」は、健康増進とかに使うので非常に変な訳だと思っておりますので、造血亢進がよいかと思っております。あとそれについて高橋先生からもそれでよいという御意見が出ておりました。

34ページのラットの急性、亜急性経皮毒性試験について、これを表26にヘモグロビンとヘマトクリットの減少を毒性所見として採用してよいという長野先生の御意見が出ておましてそのようになっていますが、これも補足説明を長野先生をお願いします。

○長野座長代理

これは抄録のT-68ページの上のほうに血液系の表がありまして、1,000 mg/kg体重/日の雄はヘモグロビン、ヘマトクリットともに96%の有意な低下になっておりますので、記載したほうがよいという意見です。

○西川座長

ありがとうございます。

確かに有意に減少しているようですけれども、その減少の仕方はあまり強くないようですね。このあたりの御意見をいただければと思います。

高橋先生、いかがですか。

○高橋専門委員

これはもとの96%ということで、コントロール100%ということであればそれほど強い毒性ではないというように私は考えます。

○西川座長

網状赤血球が増加しているということを考えると、何らかの所見はあったような気がしますね。だから、関連で長野先生のおっしゃるようなことで所見を追加したいと思っておりますけれども、よろしいですか。では、そのようにしたいと思っております。

それでは、続きまして、慢性毒性試験及び発がん性試験について、説明をお願いします。

○小田嶋係員

34ページの20行目から慢性毒性及び発がん性試験です。

まずイヌの1年間の試験ですが、各投与群で認められた毒性所見は35ページの表27に示されているとおりで。本試験において100 mg/kg体重/日投与群の雌雄でび慢性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも10 mg/kg体重/日であると考えられました。

表27についてですが、び慢性肝細胞肥大が10 mg/kg体重/日、こちらは高橋先生に修正いただいておりますが、投与群の雌雄でも認められていますが、同投与群では肝臓重量に影響がなく、酵素の変動もなく、適応性の変化と考えられたため、肝臓にほかの所見も認められた100 mg/kg体重/日のみ毒性所見としました。

それに対して山手先生、川口先生、久野先生、長野先生からは御同意いただいておりますが、西川先生からは、小葉中心性肝細胞肥大ではなくび慢性肝細胞肥大も同様の扱いにするか議論が必要です。高橋先生からは、び慢性肝細胞肥大であるので、適応性の変化とすることには疑問がありますと御意見をいただいております。

また、高橋先生からは、100 mg/kg体重/日の投与群の雌で認められたAPTTの延長について、PTTではないかと御意見をいただいております。抄録では活性化部分トロンボプラスチン時間をPTTと表記されていますが、評価書（案）では活性化部分の所見についてはAPTTと表記しています。検査値等の略称もこれまでそのようにしておりました。

36ページ、2行目からラットの2年間の試験ですが、非腫瘍性病変の毒性所見については表29、卵巣腫瘍の発生頻度については次のページの表30に示されています。750 ppm投与群で卵巣顆粒膜細胞腫（良性）の発生頻度増加が認められました。

本試験において100 ppm以上投与群の雌雄で腎盂鉍質沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも10 ppmであると考えられました。この試験の無毒性量の10 ppm、雄で0.42 mg/kg体重/日という値がこのメタミホップのADIの設定根拠となっております。

まず、表29-1の750 ppm投与群の雌の所見について、雌の上から8個目の所見に外方増殖性尿路上皮過形成という単語がありまして、これは耳慣れないと親委員の先生から指摘をいただいて原語を確認しました。お手元のiPadを御覧いただきたいのですが、左上の四角をタッチしていただければ。2年間慢性毒性/発がん性併合試験の所見を今御覧いただけると思うのですけれども、大丈夫でしょうか。右下に1031という数字が書いてあるページになります。腎臓のところの上から2つ目に所見が載っています。こちらにも訳語について御検討いただければと思います。

○西川座長

では、続けてください。

○小田嶋係員

今、赤丸で囲った部分です。同じく表29-1ですが、次のページにお進みにいただきまして、100 ppm以上の雄の所見で上から3つ目にAPTTの延長とありますが、こちらが間違いでありまして、報告書を確認したところ、本当はPTTで活性化部分ではありませんでした。なので、こちらは「APTT」から「PTT」に修正させていただきたいと思っております。申しわけありませんでした。

表29-2には久野先生、長野先生から御修正をいただいております。同じく100 ppmの雄で表29-2のほうも100 ppmの雄で上から3つ目に「APTT」とありますが「PTT」に修正させていただきたいと思っております。申しわけありませんでした。

【事務局より】といたしまして、病理組織学的検査において唾液腺の萎縮が雄では750 ppm投与群、雌では10 ppm以上投与群で統計学的に有意な増加が見られましたが、雌では平均重症度が750 ppm投与群のみで高値であったことから、750 ppm投与群の雌雄のみ毒性としております。御検討くださいとしております。

こちらに関しましては、先生方からは基本的に同意はいただいておりますが、長野先生、高橋先生より本剤投与と唾液腺萎縮の関係が明確ではありませんという御意見もいただいております。

38ページの7行目から、マウスの18か月間発がん性試験ですが、まず39ページの2行目を御覧いただきますと、1,800 ppm投与群の雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度が有意に増加したとあります。これについては、その他の試験で後ほど肝細胞腺腫と肝細胞癌の発生機序に関して試験が行われています。

本試験において300 ppm以上投与群雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄ともに50ppmであると考えられました。

表32には長野先生から幾つか所見について御指摘をいただいております。

40ページ目の【事務局より】では、こちらの試験に関して、50 ppm投与群の雄でも小葉中心性肝肥大が認められているのですが、こちらを毒性所見としておりません。それについて先生方からは御了解いただいております。

また表33、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度についてですが、脚注のPeto検定の印について、傾向検定なので有意差の印は対照群の欄だったと思っておりますと長野先生にいただいておりますので、1,800 ppmのところについていた#マークを、これは印刷すると少々見にくいのですが、この#は消してあって、対照群のところには#をつけ加えております。

申しわけありません、先ほどの37ページの2年間の試験での唾液腺萎縮について、舌の唾液腺については、データが抄録の122ページに載っております。失礼しました。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、最初が35ページのイヌの試験ですね。4行目からの【事務局より】のボックスで、び慢性肝細胞肥大、これは10 mg/kg体重/日の群から雌雄とも認められているけれども、肝重量には影響がない。肝臓の障害を示す酵素の変動もないということから、適応性の変化と考えられるので、ほかの所見の認められた100の群のみを毒性所見としたということについて、山手先生、川口先生、久野先生、長野先生からそれでよいという御意見が出ております。

私のほうからはそれでよいと思っておりますが、小葉中心性肝細胞肥大ではなくて、び慢性肝

細胞肥大であるので同様の扱いにしてよいか議論が必要であること。高橋先生からは、び慢性であるので適応性の変化とするには疑問があるという御意見が出ております。

まず、高橋先生からお願いいたします。

○高橋専門委員

このイヌの試験以外のところは全て小葉中心性の肥大ということになっていますので、酵素のお話ができると思うのですが、この試験だけがび慢性ということになっていて、それが病的に同じ質のものかということに疑問がございましたので挙げさせていただきました。

○西川座長

私のコメントもまさにそこでして、やはり議論した上で評価しないといけないというように思っています。

長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

多分ラット、マウスでもび慢性肝細胞肥大という用語を使っているの、それ自体は別に区別しなくていいと思います。ただし、所見自体が、実はこれはび慢性肝細胞肥大とか、あるいは中心性肝細胞肥大と書いてありますけれども、後で肝腫瘍のメカニズムの研究のところにペルオキシゾームの増加が書いてありますね。そうすると、普通、ペルオキシゾームの増加ですと細胞自体の細胞質の中の変化、例えば好酸性顆粒状変化という所見を普通とるのだと思うのです。そういう意味では、報告書の肝細胞肥大という言葉自体が本当にそうなのかなという診断上の疑問があります。

○西川座長

これは後から出てきますけれども、ペルオキシゾームの増生作用があるということで、おそらく肝細胞肥大もそれに関連する所見であるということが一番考えられますが、長野先生がおっしゃったように、ペルオキシゾームの増生という誘導に伴う肝細胞肥大には独特の所見も出てくるのが通常ですけれども、それが書かれていないというところから、このび慢性というのは本当にどれほど正確かということにもかかわると思います。

ただいまの長野先生の御意見に対して、高橋先生は納得ということによろしいですか。

○高橋専門委員

はい。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

これは私の考えなのですが、び慢性というのは2通り書き方があって、むしろ **panlobular** と言うほうが正しいような、例えば小葉からだんだん酵素誘導で肥大をしていって前葉に広がるような場合は、本来は前葉性というのが以前座長に直していただいたことがあると思いますけれども、そういうタイプがあると思います。

もう一つは、同じ核内受容体経由でもマイクロゾームのようなものは、必ずしも小葉中心部に存在しているわけではなくて肝細胞全体に存在しておりますので、全体が腫れてくる。確かに長野先生がおっしゃるように、もう少し丁寧なパソロジストであれば赤っぽいとかgroundblastと書き込んでくれるのですけれども、報告書のできとしては申しわけないがあまりよくないというか、丁寧な書かれ方をしていない。コモンな用語を使われていないパソロジストだなという印象は受けるのです。

そういう2タイプがあって、今回の場合は後のメカニズム試験で、ペルオキシゾームの増生だということがある程度げっ歯類ではわかっているのはおそらくイヌでも同じようなこと。では、なぜげっ歯類で小葉中心性があるかという、これは若干種差があると思うのですけれども、例えばクロフィブラートのようなものでもペルオキシゾームで有名ですが、かなりの場合、ほかのCARのような酵素も一緒に発現してくるので、そういうことがげっ歯類の場合はよく見られるということから小葉中心部という所見もあるのではないかなというように、これはあくまで推測ですけれども、しております。

以上です。

○西川座長

高橋先生、どうぞ。

○高橋専門委員

私もメカニズムのところはげっ歯類だったので、種差というところは確かにあるのではないかというようには思いました。

○西川座長

ともかく肝細胞肥大を起こすメカニズムというのはある程度わかっていますので、そういう観点からもあまり肥大の広がりも考慮しなくてもよいのではないかという皆さんの御意見かと思っておりますので、そのように取り扱いたいと思っております。よろしいですか。

それでは、35ページが一番下のところに、これは高橋先生からAPTTとPTTの関係ですね。これは補足説明していただけますか。

○高橋専門委員

抄録のほうで私も確認しまして、これはAPTTということで承知いたしました。

○西川座長

事務局から説明があったように、PTTとAPTTを書き分けていますので、評価書（案）では一応APTTということになると思います。

36ページ、これはラットの慢性毒性/発がん性併合試験ですが、まず36ページ、表29-1で、雄の750 ppmのところは無機リンの増加。これは間違いだという久野先生のコメントが出ておりますけれども、久野先生、補足説明をお願いできますか。

○久野専門委員

上に出ているので、デュプリケートではないか。6行目のところに無機リン増加があるので、消したらいいのではないかと思います。

○西川座長

そうですね。4つ上に同じ所見があるので削除。ありがとうございます。

右の雌のところを外方増殖性尿路上皮過形成。これは事務局から実際のデータの表が示されたところですが、要するにこれは外方増殖性だからexophyticな過形成であるということで、これは通常の尿路上皮の過形成であるということをおそらく言っていることかと思いますが、これについて長野先生、御意見はいかがでしょうか。

○長野座長代理

これは英語からするとexophytic urothelial hyperplasiaですから、普通ですと外方増殖性尿路上皮過形成というような用語で別におかしくはないなというように思います。

ただ、データを見ますと、T-117ページですね。もう一つ上にreactive urothelial hyperplasiaがあって、結局、反応性の尿路上皮の過形成ですね。こちらも雌の一番高い用量では増えているように思います。

それを抄録のほうで見るとT-117ページにもう少し有意差マークを含めて書いてありまして、一番上が反応性尿路上皮過形成で、次が外方増殖性尿路上皮過形成。そうしますと、上のほうの反応性尿路上皮過形成も750 ppmで36例で有意差が出ていて、もう一つが外方増殖性尿路上皮過形成でやはり有意差が出ていますね。したがって、用語として外方増殖性尿路上皮過形成と書いてありますけれども、単に尿路上皮過形成だけでもいいように私は思います。

○西川座長

要するに反応性と外方増殖性をまとめてということですね。

吉田先生、どうぞ。

○吉田委員

ということは、腎盂の病変ということですか。

○西川座長

これは腎臓のところに書いてあるので、おそらく腎盂だと思います。

○長野座長代理

ですから、いわゆるurothelialですから、腎盂の乳頭側かその外側かわかりませんが、どちらかということでしょうね。

○西川座長

ですから、間違いではないと思うのですが、あまり使わない外方増殖性という言葉削除すれば、反応性のものも増えていますので、尿路上皮過形成でまとめてはどうかという御意見だったのですが、どうですか。

○吉田委員

そうしたら先生、御提案なのですが、その前に腎と入れたほうが尿路上皮も尿管もございいますので、いかがでしょうか。

○西川座長

そうですね。反応性は下に書いていますので、これはまとめて腎尿路上皮過形成としてはいかがですか。

事務局、よろしいでしょうか。わかりましたか。

○横山課長補佐

すみません、29-1のほうは反応性も出てきているのですが、29-2の37ページの表の雌の750ppmに反応性がなかったのでしょうかというのを確認していました。

○西川座長

1年ではなくて2年の時点ではあったということなのでいいのではないですか。

○横山課長補佐

承知しました。

○西川座長

どうぞ。

○堀部課長補佐

先生、関連で、そうすると雄のほう、36ページの表の一番下に単純性尿路上皮過形成、こちらに単純性が出てくるのですが、ここの取り扱いはどうでしょうか。

○西川座長

長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

そういう問題なのでしたら、今の原案のままで、これに腎臓だけを入れたらどうでしょうか。

○西川座長

そうすると、全て尿路上皮過形成には腎を最初につける必要がありますね。だから、腎単純性尿路上皮過形成、腎反応性尿路上皮過形成、腎外方増殖性尿路上皮過形成というようなことにしたいと思います。ありがとうございました。

それでは、次が37ページで、これは表29-1の残りのところですが、ここに精巣上皮萎縮ではなくて精嚢上皮萎縮であるということ、これは久野先生、長野先生から指摘されています。これの補足説明をお願いいたします。単に誤植であれば、それはそれで。

長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

単にタイプミスだと思います。

○西川座長

では、そのように直したいと思います。

その下の100 ppm以上、これはAPTTではなくてPTTだったということですね。ありがとうございます。

表29-2、これも同様に久野先生から、無機リンの増加は重複しているということ。

長野先生から、雌で小葉中心性肝細胞肥大は削除。これはどういうことですか。説明を

お願いします。

○長野座長代理

これは3つ上に同じ言葉が入っているという。

○西川座長

わかりました。3つ上が同じですね。了解です。

100 ppm以上の雄、これもAPTTではなくてPTTだということですね。ありがとうございます。

37ページの4行目からのボックスで、これは唾液腺萎縮について事務局から、要は一番高い用量の750 ppm群の雌雄で見られた唾液腺萎縮のみを毒性影響としたということです。それに対して38ページ、山手先生、川口先生からそれでよいという御意見が出ております。

長野先生からは少し違うのですね。補足説明をお願いできますか。

○長野座長代理

唾液腺萎縮は抄録のほうですとT-122ページに書いてあります。T-122ページの中ほどに唾液腺萎縮がありまして、これはグレードごとの例数と合計の例数と平均重症度が書いてあります。そうしますと、雄のほうはコントロールが12例ですけれども、10、100という用量はかえって減っていて750 ppm群だけが22例で増えている。しかし、この平均重症度自体は下がっていますので、数は増えているけれども、程度はやや弱いという変化です。雌のほうは、コントロールが7例で少ないのですけれども、10、100、750 ppmが18例、20例、23例ということで、あまり例数が変わっていないです。ただし、750 ppmだけ多少程度が強いということで、あまり用量との相関性がないということで、本当に影響かどうかよくわからないなということです。ただし、一番上の750 ppm自体は確かに雄では例数が多いし、雌では例数、程度も強いので、これだけが入れても別に反対はしないという意見です。

○西川座長

あまり積極的に毒性とは考えにくいけれども、750 ppm、雌雄の所見を毒性とする事務局案を否定するわけではないということですね。

高橋先生も疑問があるということなのですが、補足をお願いします。

○高橋専門委員

私も長野先生が先ほど御説明をされたとおり、用量との関係がはっきりしない。その強さもはっきりしないので、毒性としてはどうでしょうかというところです。ただ、否定する材料はございませんので、事務局案でよろしいかと存じます。

○西川座長

それでは、皆さん、事務局案でよいという御意見ですので、そのようにしたいと思います。

○吉田委員

西川先生、これも舌とつけていただくとよろしいですね。本体の顎下腺ではない、下顎

腺ではないですね。舌にある唾液腺ですね。

○西川座長

そうですね。舌と書いてありますね。ということは、要するに舌下腺ですね。舌唾液腺というよりは舌下腺のほうがよりよいような気がします。では、舌下腺の萎縮ということでお願いします。

○石井専門委員

西川先生、すみません。つまらないところなのですが、表29-1でコメントし忘れてしまったのですが、雄の750 ppmの下から4行目の肝臓と腎臓の絶対及び相対重量の増加とあるのですが、データを見ると相対重量だけしか上がってなくて、実重量はどちらも上がっていないのです。脳重量比も上がっていませんし、ただ、体重が少し落ちていることで相対重量が有意になっていると見ていたのです。

○西川座長

表29-1の250 ppm群の雄ですね。その肝臓、腎臓の絶対重量は増加していないということですね。

○石井専門委員

そうです。腎臓、肝臓ともに。T-105ページのデータになります。おそらく記載間違いかとは思いますが。

○横山課長補佐

抄録ですとT-105ページになりまして、53週と104週のデータがございまして、今、先生から雄の御指摘だと思うのですが、104週ですと絶対しか上がっていないのですが、53週を御覧いただきますと絶対も相対も上がっておりまして、この29-1というのは、この試験全体で所見としたものを書く表ということになっておりまして、わかりにくいので申しわけないのですが、53週で出ているので、この試験としては影響とってはどうかという案でございまして。

○石井専門委員

わかりました。

○西川座長

よろしいでしょうか。53週が慢性毒性の試験で、104週が2年間ということになりますので、慢性毒性試験の所見からとったということですね。よろしいですね。

38ページ、表30に卵巣の顆粒膜細胞腫の表があって、そこに傾向検定の有意差マークがこれまで対照群のところにつけていたので、#の枠ですが、移動したほうがよいという長野先生の御意見に従って修正してあるところです。

39ページ、これはマウスの発がん性試験ですが、まず16行目からのボックスで長野先生から腹部膨満について、これは肝臓の顕著な肥大に伴う所見であるということに記載しておられるということ。高橋先生からもそれに同意するというような御意見が出ておりまして、長野先生に補足をお願いいたします。

○長野座長代理

腹部の膨満の理由は肝臓が大きいからということなので注釈に書いたほうが良いと書いたのですが、ただ、肝腫瘍の発生の増加なのです。ですから、そういう意味では腹部膨満は要らないのではないかなと思います。

○西川座長

むしろ肝腫瘍が増えていることから明らかであるので、あえて肉眼所見で書く必要はないという御意見です。

高橋先生、いかがですか。

○高橋専門委員

私は肉眼所見としては入れて、最初の案のように、ここに記載しましたように、その理由を書いたほうが良いと思いますが、長野先生、肝腫瘍ということでここは要らないですか。一般状態のところに出てきているもの。400%の肥大という見た目も明らかにあれですね。

○長野座長代理

肝腫瘍が半分以上の動物で出ていますね。ですから、その変化で書くとわざわざ脚注まで見ないといけないし、脚注を見ても肝臓も肥大と書いていますが、腫瘍がどうかかわらないというのだったら最初から書かなくてもいいような気がします。

○西川座長

そうですね。肝腫瘍のほかに腹部膨満が出そうなのが例えば腹水がたまっているとかですけれども、それが無いと思いますので、やはり書かないほうが良いかなと思います。

それとともに、毛並み悪化とあるのですが、これも先ほど削除したので削除してはどうかと思いますが、いかがですか。

○長野座長代理

賛成です。

○西川座長

ありがとうございます。

16行目からのボックスの長野先生の2つ目に、雌雄の血液ですね。好塩基球と雌の好中球、絶対数の変化などを所見としなくてよいということですが、これの説明をお願いします。

○長野座長代理

抄録ですとT-135ページに表が出ていまして、真ん中へんに好塩基球がありますが、好塩基球は、相対数は増えているのですけれども、絶対数は変わっていないということで要らないのではないかな。好中球は上から3つ目ですが、相対数だけが増えていて絶対数は変わっていないので要らないというように思います。

○西川座長

ありがとうございました。

皆さん、御確認いただきましたでしょうか。特に反対意見なければ、そのように削除ということにしたいと思います。

あとは、高橋先生から1,800 ppm群の雄で認められた心臓の重量増加が肺性心であることを記載してはどうかということですが、これについて補足説明をお願いします。

○高橋専門委員

心臓ですごく重量が上がっているのですが、その理由としては、こちらの表のほうにも書かれておりますが、肺に病変がありまして、その結果として心房から圧が上がってしまって、肺側での圧が上がっていることによって心臓に負荷がかかって重量がそれで増えているということなので、ただ心重量の増加だけだと、直接的な影響なのか、肺の影響に関連するのか、そこを分離できないので書いたほうがよいのではないのでしょうかという御提案をさせていただきました。

○西川座長

肺性心というからには、プライマリーに肺の重篤な所見があって、それで心臓に影響が来るという理解だと私はしていますけれども、この所見を見る限り、組織球が増えとか肺についてはそのぐらいですので、可能性があるとしてもあまりある意味大胆な考察はしなくてもよいかと思います。

○高橋専門委員

肺胞ヒアリン症とか組織球症というように書かれてはいるのですが、このままでよろしいですか。これが心臓への影響というように考えなくてもよろしいですか。

○西川座長

おそらくうっ血のような所見があって組織球とかヒアリンが出てくるという可能性が高いと思うのです。したがって、プライマリーに肺がやられているわけではなくて、むしろ別の要因で二次的に来ているような変化というように思います。

長野先生、どうぞ。

○長野座長代理

私は西川先生の意見に賛成で、やはりこの報告書の中でも心房の血栓症と肺胞の組織球症については、動物の状態が悪くなったことによる二次的な影響というような書き方がしてありまして、本来は先ほどの立毛と同じように切ってもいいような所見ではあるように思うのです。ただし、報告書に書いてありますし、一応書いておくということで私はさわらないようにしました。

○西川座長

ありがとうございます。したがって、所見としては残すけれども、それ以上の考察はしないということにしたいと思います。

どうぞ。

○吉田委員

今のところの表なのですが、今回なぜか全身アミロイドーシスがかなりひどくな

っていて、この原因がよくわからないのですが、心房血栓症というと、多分西川先生のほうが御存じだと思うのですが、むしろ心房血栓でとめたほうがいいのではないかと思います。実際病理で見ているのはそれだけで、何らそれなりのクリニカルな情報はないのに「症」と言うのは、人の病態を連想させてしまうのではないかと思います。確かにここで「症」と書いてありますが、むしろ「心房血栓」でとめられるのはいかがでしょうか。

○西川座長

賛成です。血栓症と言うと特別な疾患のように見えてしまうので「心房血栓」でとめて「症」は削除ということにしたいと思います。ありがとうございます。

40ページで、これも小葉中心性肝細胞肥大の判断の仕方ですが、50 ppm群の雄でも小葉中心性肝細胞肥大が認められているのですが、事務局からは同じ用量群で他の肝臓への影響が認められないということ、予備試験でも同じ用量群でALPとかALT、AST、酵素の値に影響はないことから、50 ppm群の雄については毒性としないということについて、山手先生、川口先生、久野先生、長野先生、高橋先生、皆さんからそれでよいという御意見が出ておりますので、そのようにしたいと思います。

40ページの表33についても、これは肝細胞腫瘍の発生頻度に関する表ですが、長野先生から傾向検定の有意差マークは、コントロール群につけるべきであるので、そのようにしてほしいという御意見を受けて修正がなされているところです。

ありがとうございます。多分残っているところはないと思いますので、引き続いて生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○中塚専門委員

すみません、1つ、39ページの表32の下から2行目の雄のほう、小葉中心性の肝肥大ではなくて肝細胞肥大ですね。

○西川座長

そうですね。「細胞」を追加してください。ありがとうございました。

それでは、説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

40ページ、9行目から生殖発生毒性試験になります。

まず、ラットの2世代繁殖試験ですが、41ページの表35に所見がまとめられています。親動物で100 ppm以上投与群の雄で腎盂拡張及び小葉中心性肝細胞肥大、同投与群の雌で腎絶対及び比重量増加が認められ、児動物では100 ppm以上投与群の雄で脾絶対及び比重量減少、400 ppm投与群の雄で体重増加抑制等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物で25 ppm、児動物の雄で25 ppm、雌で100 ppmであると考えられました。また、400 ppm投与群で原始卵胞数減少及び平均出生児数減少並びに100 ppm投与群で平均着床数減少が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は25 ppmであると考えられました。

【事務局より】といたしまして、42ページの2行目からございますとおり、F₂の児動物

で、まず哺育5～21日の死亡児数の合計及び離乳率について400 ppm投与群で統計学的有意差が見られましたが、死亡児数に関しては腹当たりで統計学的有意差が見られなかったことから毒性影響としませんでしたとしております。

それに対して代田先生からは、離乳率については、腹単位では有意差があるのかどうかと御質問いただきまして、報告書を確認したところ、離乳率については腹単位の統計検定が実施されておりませんでした。

そうしましたら、代田先生から、哺育5日目以降でしたら、一腹当たりの哺育児数が揃っているので、腹単位で離乳率を算出しても有意差はないと考えられます。毒性影響なしとの判断を了承しますといただきました。

また、中塚先生からは、高用量群での計7匹の産児死亡のうち3匹は一腹に集中していたということですので、毒性影響とはしないという事務局案に同意しますといただいております。

事務局のほうで、報告書に哺育21日の死亡児数に腹当たりで有意差はなかったという記載を確認いたしました。

塚原先生からは、離乳率の低下は死亡児数の増加に起因すると考えられるということと、腹当たりの死亡例には有意差がないので毒性影響とはみなさないことに同意しますといただきました。

43ページにお進みいただきまして、F₁の親の25 ppm投与群の雄で認められた小葉中心性肝細胞肥大について、ラットを用いた90日間の亜急性毒性試験及び2年間慢性毒性/発がん性併合試験においては、同用量で肝重量に影響はなく、酵素の変動もなく、適応性変化と考えられたため毒性所見としませんでしたというようにしております。

代田先生からは、病理の先生方の御意見を伺わせていただきます。

中塚先生からは、高用量群100 ppmと400 ppmでは毒性とし、低用量群では同じ所見を毒性にはしないという考え方は納得できません。また、2世代繁殖試験では血液生化学的検査を実施していないので一般毒性試験の成績をもって判断するのも賛成しかねます。小葉中心性肝細胞肥大が適応性の変化であるという考えには同意しますので、高用量群を含めて毒性としないというのなら同意します。一般毒性の先生方の御意見を伺えればと思っております、といただいております。

塚原先生からは、異議ありません。

川口先生からは、毒性影響ではないと思いますが、専門の先生方の御意見を尊重しますといただいております。

また、こちらは表の間違いなのですが、41ページの表35にお戻りいただきまして、親F₁、児F₂のほうで雄の100 ppm以上投与群で小葉中心性肝細胞肥大となっておりますが、こちらは抄録のT-174ページを御覧いただきたいと思っております。

○横山課長補佐

すみません、病理所見はT-176を御覧いただければ。

○小田嶋係員

小葉中心性肝細胞肥大についてはT-176ページの一番下の段で結果が記載されています。それに対して肝臓の重量のほうは174ページを御覧いただきますと、有意差がついているのは400 ppmのみとなっていますので、この100 ppmというのは一般毒性の先ほどの御議論を踏まえますと、ここからは落ちるのではないかということになると思います。

○横山課長補佐

中塚先生から御指摘いただいていますように、この試験では血液生化学的検査を実施されておりませんが、一般毒性のほうで既に重量の変化が出ているところという御判断をいただいておりますので、この試験についてもどのように扱ったらよろしいか、御検討いただければと思います。お願いいたします。

また、雌のほうですけれども、雌では400 ppm投与群では、肝臓重量についての影響は記載していないのですけれども、相対重量が108%になっておりますが、絶対重量のほうは有意差がなかったもので、肝臓の影響は400 ppmでとっていないという表になっておりますので、その点も含めて確認いただければと思います。

○小田嶋係員

43ページの2行目から、ラットを用いた発生毒性試験の①となります。発生毒性試験はラットで①と②が行われておりまして、②が①の追加試験という扱いになっております。

まず①のほうですが、毒性所見は表36に示されているとおりです。母動物では360 mg/kg体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が、胎児において40 mg/kg体重/日で低体重が認められたので、無毒性量は母動物で120、胎児では40未満であると考えられました。催奇形性は認められませんでした。

まず①の試験についてですが、44ページにお進みいただきましてボックスの1つ目です。360の母動物で認められた体重減少、妊娠7～8日ですが、体重は減少しているのですが、体重そのものについて有意差があるわけではないので削除ということで先生方から御意見をいただきまして、そのようにしております。

ボックスの2つ目ですが、2行目、【事務局より】①としまして、360 mg/kg体重/日投与群の母動物で投与初期に体重と摂餌量の減少が見られたのでARfDのエンドポイントとしました。御検討くださいとしております。

代田先生と中塚先生からは、その体重の増加について有意差があるのかというような御質問をいただいております。事務局で確認しましたところ、有意差がついております。

塚原先生からも、摂餌量の減少はエンドポイントとしてよいと考えますが、体重に対する影響は妊娠6～21日の体重増加率でしかあらわされていないので、ARfDのエンドポイントとしては難しいのではないのでしょうかといただいておりますが、こちらの具体的な数字については報告書を御覧いただきたいと思います。

画面が変わりましたでしょうか。右下に50ページというページ数が書いてある画面になります。左上の四角をタッチしていただければ御覧になれるかと思っております。大丈夫でしょ

うか。

こちらについて、まずグループ4、360 mg/kg体重/日の投与群においては、妊娠7日目以降、全て体重増加に有意差がついている状態です。妊娠7日目のみ120、グループ3のほうでも有意差がついております。

こちらについて中塚先生から御回答がありまして、45ページ、一番上のボックスの上から3行目から、中用量群、高用量群とも妊娠6～7日の体重変化に統計学的有意差があることを確認しました。したがって、急性参照用量のエンドポイントにはなり得ます。その際の無毒性量は低用量群での用量は40になるかと思えます。ただ、追加試験、これから説明いたします発生毒性試験②のほうですが、追加試験の高用量群では母動物体重に変化が見られなかったはずですので、最終的なARfDには議論が必要ですよといただいております。

また【事務局より】②ですが、360の胎児で胎児数が左臍動脈の発生頻度に有意な増加が認められましたが、毒性としませんでした。

また③では、母動物特性の認められない用量で胎児の低体重及び骨化遅延が認められましたが、発育遅延に関連した変化と考えられたためARfDのエンドポイントとしませんでしたということで、いずれも先生方からは御了承いただいております。

46ページの2行目から、ラットの発生毒性試験の②になります。

こちらは先ほど説明いたしました発生毒性試験の①で胎児の無毒性量が判断できなかったため、より低用量の投与群を含んで実施されましたということで、10 mg/kg体重/日と120 mg/kg体重/日で試験が行われています。

毒性所見は表37に示されているとおりです。

母動物では10 mg/kg体重/日以上投与群で肝臓と腎臓の重量増加が見られ、胎児では120で雄の低体重と骨化遅延が認められましたので、無毒性量は母動物では10 mg/kg体重/日未満、胎児では10 mg/kg体重/日であると考えられました。催奇形性は認められませんでしたということで、こちらは先ほどの①とは逆に胎児で無毒性量がとれたのですけれども、母動物ではとれなかったという結果になっています。

まず、この②の試験のみについてですが、【事務局より】①として、120の胎児で肺葉の部分癒合の発生頻度に有意な増加が認められましたが、毒性と考えませんでしたということで、先生方から御了承いただいているかと思えます。

また、【事務局より】②として、10 mg/kg体重/日の胎児において頭頂間骨不完全骨化の発生頻度に有意な増加が認められましたが、こちらも毒性とはしませんでしたとしており、代田先生から10 mg/kg体重/日投与群のみについてでしたら了承しますといただいております。こちらは【事務局より】の文章が間違っておりまして、10 mg/kg体重/日以上ではなく10 mg/kg体重/日投与群のみと書くべきところでした。失礼いたしました。

47ページの2行目からは、ラットを用いた発生毒性試験の①、②の総合評価についての記載になります。

まず6行目からですが、胎児の低体重については、発生毒性試験の②で10 mg/kg体重/

日の投与群では認められませんでした。また、②の母動物で、10 mg/kg体重/日で認められた肝臓及び腎臓、絶対及び比重量の増加は、より高用量で実施された発生毒性試験の①においては、いずれの投与群でも肉眼的な変化が認められていないことから、軽微な影響であると考えられました。

こちらについては、代田先生の御意見をもとに修正しておりますが、その理由としてボックスにもありますとおり、①の試験では肉眼所見では異常は認められていませんが、臓器重量の測定が行われていません。影響を明確に否定する根拠はないと考えられますので文章を修正しましたといただいております。

中塚先生からは、最初の①の試験では母動物の臓器重量は測定していません。したがって、検体投与の影響は否定できません。ただ、②の試験での高用量群での所見を毒性としていないので、10 mg/kg体重/日についても毒性とはしないという考えは理解できます。「また」以下の文章、網掛けにしております7行目の真ん中以降ですが、「また」以下の文章は削除してもよいと思います、といただいております。

47ページの14行目からは、その①と②の試験の総合評価の結果、無毒性量は母動物で10 mg/kg体重/日未満、胎児で10 mg/kg体重/日であると考えられました。催奇形性は認められませんでしたとしております。

48ページ、2行目以降、【事務局より】③として、発生毒性試験の①と②を総合評価するということと、②で母動物の10 mg/kg体重/日の投与群で認められた肝臓と腎臓の重量変化の扱いについて御検討くださいとしております。

代田先生からは、まず肝臓と腎臓の重量増加については、軽微な影響ながら母動物に対する無毒性量は得られなかったとの判断になると考えられます。肝臓及び腎臓に対する影響は一般毒性試験でも認められていますので、食品健康影響評価の箇所でも総合的に評価したらいかがでしょうかといただきましたので、食品健康影響評価のところに記載しております。

中塚先生からは、総合評価については異論ございません。母動物の10 mg/kg体重/日投与群で認められた肝臓と腎臓の重量変化の増加の扱いについては、前述のとおりです。

塚原先生からは、総合評価については了承します。しかし、どちらか一方の試験でしか検討しなかった項目の比較は難しいと考えます。肉眼的病理検査では「検体投与に関連した変化なし」とあるので、軽微な影響として捉えるのがよいかもしれません。代田先生の御意見に賛同いたしますといただいております。

川口先生からは、肝臓と腎臓の重量変化について、用量依存性が明らかでないので、いずれも毒性の影響としなくてよいと思いますといただいております。

また、それ以下のところでは、90日、2年の試験では、臓器重量増加についてはそれぞれNOAELがとれている。より低い用量群まで含んだ試験でNOAELがとれているということをお指摘いただいております。

次に、中塚先生からですが、一番下の四角ですが、母動物の体重変化について、追加試

験の発生毒性②では、高用量まで投与の影響がないことを確認しました。単回投与に対する無毒性量は、最初の試験では40、追加試験では120となります。120については一勝一敗なので、性悪説をとって無毒性量は40とすべきかもしれません。ほかの先生方の御意見を伺いたいと思いますといただいております。

48ページの4行目から、ウサギの発生毒性試験です。

お進みいただきまして、49ページの6行目から、母動物では180 mg/kg体重/日投与群で摂餌量の減少が、同投与群の胎児で低体重が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも90であると考えられました。催奇形性は認められませんでしたとなっております。

代田先生からは、摂餌量の減少をエンドポイントとしているのですが、有意な体重増加抑制をもたらさない摂餌量の低下は毒性としないことが多かったのではないかと御意見をいただいております。

この試験では、混餌投与ではなく強制経口で行われているということもあり、判断が難しいところだと思いますので、御検討いただければと考えております。

生殖毒性に関しては以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず40ページからのラットの繁殖試験からです。

42ページの2行目からのボックスに、児動物F₂の死亡児数と離乳率の取り扱いについて、事務局から質問が出ております。

代田先生と中塚先生からは、統計の結果はどうであったかということで確認していただいたところ、有意差はないという結果のようで、したがって、事務局案でよいという結論になるかと思っております。

あと塚原先生も毒性とみなさないことに同意するという御意見です。

ただいまの点について、何か補足はございますか。中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

ないです。

○西川座長

いいですか。ありがとうございます。

次が43ページの【事務局】②について、F₁の親の25 ppm群の雄で認められた小葉中心性肝細胞肥大について、これを毒性としなかったという事務局の考えに対してどのように取り扱ったらいいかということについて皆さんの御意見を聞いたところ、代田先生は病理の先生方の意見を聞きたい。中塚先生は、高用量群を含めて毒性としないのなら同意する。塚原先生、川口先生は事務局案でよいということですので、とりあえず中塚先生、補足説明をお願いします。

○中塚専門委員

一般毒性の話聞いていまして、臓器重量の変化があった場合を毒性、組織学的変化だ

けの場合は毒性としないという形のようなので、やはり臓器重量の変化があった場合は、小葉中心性肝細胞肥大は毒性ととるという考えらしいですので、高用量群を含めて毒性とはしないというアイデアは引っ込めます。

慢性毒性の結果から**25 ppm**については毒性としないという考えは同意できませんので、妥協案として、臓器重量の変化のあった**400 ppm**は毒性で、**100 ppm**については毒性としないという形ではどうかと今、考えているところです。

○西川座長

100 ppmは毒性ではなくて、400だけが毒性であるということですね。

○中塚専門委員

はい。

○西川座長

ただいまの御意見に対してよろしいですか。特に一般毒性の専門の方に御意見を伺いたいと思いますが、長野先生、どうぞ。

○長野座長代理

私は賛成です。やはり臓器重量の増加がない場合の肝細胞肥大というのは診断上の問題が大きいのと思いますので、そういう意味で、はっきりした重量増加が見られる用量の**400 ppm**だけを毒性にするというのは賛成です。

○西川座長

ほかによろしいでしょうか。

そうすると、事務局案の**25 ppm**に加えて**100 ppm**も毒性としなくてもよいということになると思います。反対意見がなければそのようにしたいと思います。

○中塚専門委員

すみません、その件に関して、そうすると表**35**の**25 ppm**には肝細胞肥大は書かれるということですね。

○西川座長

書かないということです。

○中塚専門委員

臓器重量が変化していないから、所見としてもとらないということですか。

○西川座長

そうです。それも先ほどの一般毒性の取扱いと同じです。

○中塚専門委員

わかりました。

○西川座長

それでは、次が**43**ページからのラットの発生毒性試験①ですね。

どうぞ。

○吉田委員

中塚先生に1点御相談があるのですけれども、今回、高用量ではありますが、原始卵胞数が減少している。原始卵胞数が減少することはめったにないのです。といいますのは、これはプリモディアルなので、FSHの影響は受けないとなりますと、104週ですとGranulosa cell tumorが増えている。過形成も増えているから、投与によって顆粒膜細胞腫が増えていることは明らかである。ただ、この腫瘍は人と違いまして、げっ歯類では非常に卵巣が萎縮するような状態、サイクロフォスファミドとかほかでも卵巣が萎縮するような状態だと非常に起きやすいということはよく知られておりますので、これをどう考えたらいいかということも含めて、この所見について先生の御見解を伺えればと思います。90日では出てきていないのです。ただ、これはモルフォメトリックで初めて出てきている変化で、重量にも変化はございませんので、用量との関係で最後に書き込むべきかどうかということも含めて、少し御検討いただければありがたいと思います。

○中塚専門委員

雌の繁殖能は、本来は代田先生とか塚原先生が御専門なので私の専門ではないのですけれども、これはF₁に出ているわけですね。

○吉田委員

F₁のほうがエクスポージャーのタイムは長いのです。

○中塚専門委員

私の理解が正しければ、原始卵胞というのは、F₁の胎児のときに数が決まってしまうのです。

○吉田委員

Pはモルフォメトリックをしておりません。

○中塚専門委員

Pはやっていないわけですか。そうすると、原始卵胞の減少の原因、メカニズムというのは私には説明できない。

○西川座長

どうぞ。

○塚原専門委員

原始卵胞の数の減少なのですけれども、先生おっしゃるように明らかに低くなっているのですが、これはひょっとすると見ていないですから何とも言えないのですが、児のF₁のときに暴露を受けていますので、そのときの影響を引きずって親になって原始卵胞の数が少ないのではないかなと想像したのです。

○吉田委員

あともう一つは先生方に考えていただきたい。その次に遺伝毒性のところもございませぬので、それを全て総合して考えてこれを閾値があるというように御判断いただけるかどうかということは、ぜひこの部会で御議論いただきたいというように思います。

○西川座長

ありがとうございます。

ラットの発がん性試験で良性ですけれども、顆粒膜細胞腫が出ていることもあって、遺伝毒性がなければ通常閾値があるということなのですが、それも含めて後でディスカッションしたいと思います。ありがとうございました。

次がラットの発生毒性試験ですね。まず表36に代田先生、中塚先生、塚原先生から御修正の意見がありまして、そのように直っているかと思います。

44ページの1行目からのボックスですが、360 mg/kg体重/日の母動物で認められた体重減少。これは網掛けというところがよくわからないのですが、代田先生、中塚先生、塚原先生から御意見が出ておりまして、代田先生からは有意差がもしあれば記載することになるけれども、ない場合は体重増加抑制としてはどうか。中塚先生からは、体重減少を記載する理由がわからない、削除すべきだと。塚原先生からは、体重増加抑制、摂餌量減少が抄録を見る限り妥当ではないかということです。とりあえず中塚先生からコメントをお願いします。

○中塚専門委員

要するに妊娠7～8日にかけての体重増加を求めても意味がないという意味で削除しろという意味だったのですけれども、これは妊娠6日から投与ですので、単回投与の影響を見るには6～7日の体重増加量を見ないといけないということで、7～8日の体重増加について云々するというのは何をいっているのかわからないので、消したほうがいいのではないかなと思っただけです。

最終的に6～7日の体重増加量については統計学的有意差があるという形で代田先生も私も同じですけれども、単回投与、ARfDのエンドポイントとなり得る変化であると思います。

○西川座長

それでは、とりあえず塚原先生、いかがですか。

○塚原専門委員

すみません、この抄録を読んで、妊娠7～8日の項目がないものですから、どこからこの事実が出てきたのかわからなかったものでこのようなコメントを差し上げたのですが、妊娠6～7日で体重の減少が有意であればそれでよろしいかと私も思います。

○西川座長

まず、この44ページの1行目からのボックス、これは事務局が質問したわけではないのですね。【事務局より】と書いていないですね。

○小田嶋係員

はい。

○西川座長

この所見について、皆さんの意見。例えば代田先生は、有意差があればこの記載でいいが、有意差がなければ体重増加抑制、妊娠6～21日と、そのように修正されているのです

ね。

中塚先生の御意見は、妊娠7～8日の体重減少を記載する理由がわからないので削除。これも削除されているのですね。したがって、この1行目からのボックスの皆さんの御意見を全部取り入れて修正されているということによろしいですか。

中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

ARfDのエンドポイントとなるとどうでしょうか。

○西川座長

それはまだ皆さんの御意見をいただけていないのですが、先生はそうおっしゃるのですね。この44ページの1行目からのボックスの修正案については、表中に反映されているという理解でよろしいでしょうか。

○中塚専門委員

表というのは表36ですね。36にはARfDのエンドポイントは書いていないということですね。

○西川座長

ARfDは待ってください。この修正案が表36に反映されているかどうかをまず確認したいです。

○中塚専門委員

結構です。これで反映されていると思います。

○西川座長

塚原先生もよろしいですか。

○塚原専門委員

はい。

○西川座長

ということで、次はこの所見を急性参照用量のエンドポイントにするかどうかについて、中塚先生はなり得るというお話だったですね。

塚原先生はいかがですか。

○塚原専門委員

私もこの結果を見せていただきまして納得しましたので、エンドポイントになると思います。

○西川座長

では、一応それを前提に議論を進めていただきます。

44ページ、2行目からのボックス、【事務局より】①で、360 mg/kg体重/日投与群の母動物における初期の体重及び摂餌量の減少。これが今の中塚先生の指摘されたところですね。急性参照用量をエンドポイントとした。それについて、まず中塚先生は、有意差があれば単回投与の影響と考えられる。ここですね。すみません。勘違いしました。

代田先生は、ARfDのエンドポイントとすることでよいということですね。ただし、有意差の有無を確認してくださいということ。

中塚先生は今おっしゃったように、急性参照用量のエンドポイントになる。川口先生もそれに同意するというので、一応、皆さんの意見が一致していると理解しました。

今ので中塚先生、よろしいですね。

○中塚専門委員

はい。

○西川座長

44ページの最後のほうに【事務局より】ということで、これも続きですね。今のエンドポイントの議論の続きで【事務局より】ということなので、45ページの上のボックスの【中塚専門委員より】というところで、急性参照用量のエンドポイントになり得るけれども、ただし、その無毒性量は低用量での用量、40になるのではないかという御意見ですね。ここが一番重要なところかと思えますけれども、これについて塚原先生の御意見を承りたいと思います。

○塚原専門委員

今、ちょうどタブレットに出ているのが50ページでそのデータだと思うのですが、確かに中塚先生おっしゃるように、120のほうでも6～7日の体重変化だと思うのですが、有意差が出ていますので、確かにおっしゃるように無毒性量は40だと私も考えます。

○西川座長

ありがとうございます。

そうすると、無毒性量は低用量群における用量である40になるという御意見で一致したかと思えます。よろしいですね。では、次に移りたいと思います。

45ページの真ん中のボックスに、これは胎児における左臍動脈、これをいろいろな理由から毒性としなかったことについて、代田先生、中塚先生、塚原先生、川口先生からそれぞれでよいというお答えが出ております。

3つ目のボックスについては、母動物の毒性が認められない用量で胎児の低体重及び骨化遅延が認められたことについて、これを急性参照用量のエンドポイントとしないことについて、代田先生、中塚先生、塚原先生、川口先生から異議なしというコメントが出ております。

46ページ、9～10行目にかけて、これは代田先生のコメントに基づいて修正がなされています。12行目も同様です。

46ページの19行目からのボックスで、これはラットの発生毒性試験②についてですが、胎児における肺葉の部分癒合の発生頻度。これは有意な増加が認められたが、腹当たりでは統計学的有意差がなかったということから毒性としなかったという事務局の考え方に対して、中塚先生からはそれでよい。塚原先生からも異議なし、川口先生からも同意するという御意見が出ております。

47ページ、【事務局より】の②ですが、これは10 mg/kg体重/日の群の胎児における頭頂間骨不完全骨化の発生頻度に有意な増加が認められたが、背景データ等を考慮して毒性としなかったということについて、代田先生、中塚先生、塚原先生、川口先生から、それでよいという御意見が出ています。

川口先生は専門の先生方、代田先生、中塚先生、塚原先生がそれでよいということですので、そのようにしたいと思います。

47ページ、7行目からですが、まずその前に48ページを先に行ったほうがいいですか。まず48ページの2行目から先にいきます。

ラットの発生毒性試験は、①と②、②は追加試験で実施されたものですがけれども、それを総合評価してよいかということについて、代田先生、中塚先生、塚原先生はそれでよいという御意見でした。

2つ目が、総合評価はいいとして、②の試験で認められた母動物の10 mg/kg体重/日の群で認められた肝及び腎の絶対及び比重量の増加の取り扱いについてどう考えるかということについてですが、一番明確に御意見いただいているのは川口先生で、用量依存性が明らかでないのに毒性としなくてもよいのではないかということですが、この川口先生の御意見に対して中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

すみません、これはデータを見直していないので、用量依存性が明らかでないのでも毒性としないというと、そのデータを見せていただかないと。

○横山課長補佐

一番簡単に御覧いただけるのが、抄録のT-188ページ、コントロール群に対する割合で出ているのですが、T-188ページの一番下のほうに肝臓と腎臓がありまして、少なくとも実重量を御覧いただくと肝臓も腎臓も特に用量に相関して増えたりしているものではない。ただ、相対重量については最高用量で若干多分体重が少ないのだと思うのですけれども、少し差が出ているというようなものです。

○中塚専門委員

私も個人的には、10%ぐらいの変化なので毒性ではないと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

塚原先生はいかがですか。

○塚原専門委員

私も皆様の意見に賛同いたします。

○西川座長

そうしますと、10 mg/kg体重/日群で認められた肝臓と腎臓の重量増加については、毒性でないということになるかと思います。

次に、47ページの12行目に戻りますけれども、6～11行目にかけて代田先生の修正案が

出ております。中塚先生は、その修正案を御覧になって、7行目以下は削除したほうがよいということをコメントされていますが、中塚先生、補足説明をお願いいたします。

○中塚専門委員

私、「また」以下を削除しろというのは、この文章ではなくて最初に事務局が書かれたものです。ですから、この代田先生の文章を削除しろというように読み取られたら代田先生に失礼なので訂正だけしておいてください。要するに、事務局のコメントを消して回答だけ書かれていると趣旨が逆転しているような感じがします。

ただ、今の話でいくと、肝重量の変化は変化ととらないことですね。そうすると、最初の事務局の文章と一緒に、母動物毒性は一切認められなかったということですね。

○西川座長

先ほどの議論で肝臓と腎臓の重量の変化は毒性ととらないということなので、これが関連するのかなと思ったのですけれども、もともとの文章といたしますか、「また」以下の文章はどのように記載されているか読み上げていただけますか。

○横山課長補佐

すみません、そもそも先生方に送ったときの文章は7行目からの網掛けで見え消しが無いものを送らせていただいたのですけれども、肝臓の影響はなしといただいたので、「また」以降は全部削除になるかなと思います。

○西川座長

それと今、目の前にある文章とはよく似ていますね。要するに「また」以下を削除することは、今、見ている評価書の「また」以下を削除することと同じことですか。中塚先生、そうですか。

○中塚専門委員

「また」以下の網掛けの部分で、アンダーラインの引いているところは代田先生のコメントに基づく今回の事務局の修正案ですね。私は全然これに反対するわけではないのですけれども、基本的に臓器重量の増加はとらないので。

○堀部課長補佐

結果的にとらないという結論をいただいたので、網掛け以降は全部削除でよくなったということですね。

○西川座長

今、見ている評価書の7行目からの「また」以下は全部削除ということですね。

○堀部課長補佐

はい。すみません。

○西川座長

それでは、次に48ページ、これは既に終わりましたね。

次は49ページですか。

どうぞ。

○吉田委員

西川先生、ARfDに関係するので1点確認させてください。

先ほど、私は勘違いしているかもしれないのですが、43ページ、表36で、投与1日目、翌日に見られた体重増加抑制は単回投与の影響であるということで、120 mg/kg体重/日は影響であるということは、40は影響でないという判断になるわけですね。ところが、120というのは追加試験として行った2つ目の試験でも行っていて、これでは認められていない。そのあたりはどうなのですか。

○中塚専門委員

それを議論したかった点なのです。要するに120 mg/kg体重/日を見ると、最初の試験では統計学的に有意な体重増加抑制があった。2回目の試験では全く変化がないという形なので、要するに1つの試験では認められて、1つの試験では認められない。どちらをとるかということなのです。実際、毒性とすれば認められた試験を採用してあげたほうが、よりポジティブに毒性をとるという意味ではいいのかなと個人的には考えているのです。一勝一敗ですね。3回やってくれていたらいいのですけれども、どこまでとるかというのが議論していただきたい。

1つ、可能性であるのは、統計が傾向検定ではないですけれども、多重比較をやっているんで、やはり用量相関性がありそうなものは中間用量まで強く出ると思うのです。だから、統計的にというのも個人的にもあまりとり過ぎかなというような気がしなくもないので、個人的には迷っているところです。

○西川座長

今の部分は48ページのボックスの一番下ですね。中塚先生は性悪説をとって、より低い40とすべきかという御意見ですね。

どうぞ。

○横山課長補佐

②の試験は影響がなくて①は影響があるので一勝一敗というところを少し補足させてください。

お手元のタブレットの左側のタブのところを押していただくと、①の試験の実重量の推移が御確認いただけるのですけれども、すみません、割り込み通知してみました。行きましたか。もう一度タブを押してもらってよろしいですか。右下に39というページが表示されているページになります。これですと、120のところを御覧いただきますと、投与開始が妊娠6日で、1日目、234 gあった母動物の体重が1 g減っているだけなのです。本来増えるところが減っているということで影響とで御判断いただいていると思うのですけれども、非常に僅かな変化であるということもありまして、その上で一勝一敗であるというようにところも加味いただいて、本当にこの用量を単回投与の影響とするかどうかという点について、この実重量の変化も御覧いただいた上で御議論いただけないかと思えます。

○西川座長

データを見ていただいた上で、中塚先生、コメントをお願いします。

○中塚専門委員

これは変化であると思います。通常、減少というものはないですので。

○西川座長

塚原先生、データを見た上でいかがですか。

○塚原専門委員

実重量は1 g減少しているだけで、比率を見ると有意差が出たということなのですけれども、確かに中塚先生がおっしゃるように、妊娠している動物の体重が減るあるいは減少維持のままで1日を過ぎるといのはなかなか考えにくいのですが、例えば妊娠後期になりまして胎児の生育が母体内で急速に発達がどんどん増加していくときに体重が減少するのは非常に危ないと私も思うのですけれども、6日というものがまだ妊娠の前半なので、ひょっとすると多少の変化がある可能性も、つまり、体重の変化がないとか、1 gぐらい下がる可能性もあるのではないかなと思いました。

○西川座長

それでどちらをとりますか。

○塚原専門委員

それは非常に難しい判断で、できれば私1年目ですので、こういう判断を私に任せると非常に重責ですから、ぜひとも先生方の御意見を賜りまして、最終的に決めていただければと思います。すみません。

○西川座長

どうぞ。

○堀部課長補佐

参考になるかどうか自信がないのですが、今、吉田先生から、この1番の試験の用量設定の予備試験があるのではないかとということでタブレットの確認をいたしました。割り込ませていただきます。

おそらくお手元に、データテーブル1というものが出たのではないかと思います。ちょうど赤丸を打たせていただきましたが、投与は最高用量が300 mg/kg体重/日で、その下が100 mg/kg体重/日です。Nは少ないのでどう判断するかにはなるのですが、こちらでは300投与しようが、100を投与しようが、体重は順調に増えていたという情報もありますので、そのへんも考慮していただいて、これが考慮できるものであれば、これも判断の役に立つかなと思いました。御覧いただければと思います。こちらは順調に増えております。

○西川座長

予備試験ですけれども、より高い用量を投与しても体重への影響はないということだったので、中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

このデータはもろにそうですね。そうすると、試験間の違いをどう考えるかということ

には全然役に立っていないのです。やはり本実験のデータを見ると、統計学的有意差はあるわけですから、本実験のほうは少なくともハイドロイズは影響だと思うのです。この予備実験からいって300もないというとな本実験の意味がなくなってしまうので。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

多分、その時期の雌ラットだと200 gぐらいですか。200 gの動物における1 g、これがマウスであれば結構1 gは非常に意味が大きいということで、そのあたりをどう考えるか。ただ、予備試験であってもGLPで課すテストガイドラインに準拠しているということです。

○堀部課長補佐

実重量で横山補佐から先ほども申し上げましたが、120 mg/kg体重/日のところは234 gのものが233 gになったというデータになっています。200 g中の1 gです。その上の群は235 gが232 gに減っていて-3という数字が出ています。下の40の群は235が237になっている。変化としては全体が数gの幅の中でおさまっている状況にはございます。

○吉田委員

あと西川先生、この剤は若干ですけれども、刺激性がありますね。眼に対して刺激性を示しているということで、100 mg/kg体重/日というのは結構大量の投与を強制経口でしたということも。別に誘導はしておりません。

○中塚専門委員

刺激性があるのは結構なのですけれども、確かにそれはヒトでの毒性を評価するにはそうかもわからないですが、ラットで強制経口投与して刺激性で体重が落ちるというものであれば、少なくともこの実験においては、その変化は投与に関連したものと考えていいわけですね。ただ、刺激性というものは確かにあるかもわからないのですけれども、考え過ぎみたいな気がします。

それと予備実験、確かに全く変化はないのですけれども、イニシャルの体重273 gが少し大き過ぎるので、やはりデータとしては本実験の300に近くないもの。週齢も大分違うような感じですので、予備実験で変化がなかったからというのも厳しい。エンドポイントとして積極的にとったほうがいいのではないですか。とらない方向、とらない方向というように出されているのですけれども、根拠がわからない。

○堀部課長補佐

全体として一貫した変化が起こっているのであれば理解できる場所なのですから、2つ、3つの実験があったときに1つだけで動いているので、何でここをとったのかと言われたときの説明をいただくために議論していただいているものであって、事務局は誘導しているように聞こえるかもしれませんが、そのような意図は全くございません。すみません。

○中塚専門委員

そうすると2勝1敗になるのです。120に関しては有意差はあったけれども、僅かなので毒性ととらない。それで本当に説明責任を果たせるかなと思いますけれども、結構です。

○堀部課長補佐

先生方に。

○西川座長

今の点について、代田先生の御意見はどうなっていましたか。

○中塚専門委員

代田先生は、統計学的に有意差があったらエンドポイントとしてくださいということで、用量をどこまでとるかというのは全然議論されていないのです。

○西川座長

ですよ。代田先生にも一応聞いたほうがいいかもしれないですね。そうしないと議論のおさまりがつかないような状況になっていますので、そのようにしたいと思います。

では、今の議論は棚に上げて次に移りたいと思います。49ページの10行目、これは代田先生のコメントで、摂餌量の低下。単独で影響と判断できる程度であると考えられるが、これまでの部会判断として、これは結局、代田先生は勘違いされているのです。混餌投与ではなくて強制経口投与なので判断が違うということ。事務局からそういう説明だったですね。ですので、一応それは御理解いただきたいと思います。

では、次、時間も結構迫ってきていますので、遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

遺伝毒性試験は49ページ、12行目からですが、結果は全て陰性であり、増村先生と石井先生からは御意見はなし。太田先生からは、表38について、処理時間について追記いただいております。

以上です。

○西川座長

太田先生から表に追記の御意見が出ていました。太田先生、補足説明をお願いします。

○太田専門委員

50ページの表のほうで処理時間に間違いがありましたのでそれを修正したときに、処理時間が書いてあったり書かなかったりしていたので、その表現を統一したということです。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、次に、その他の試験について説明をお願いします。

○小田嶋係員

50ページ、10行目からその他の試験ですが、マウスを用いた18か月間発がん試験において、1,800 ppm投与群の雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度が有意に増加したこと

から、肝発がんメカニズム解析のための試験が行われています。

まず、肝ペルオキシゾームの増生に関する検討試験が（１）で、ラットとマウスで行われています。

また、52ページの1行目からは（２）で、マウスの肝細胞増殖性に関する検討が行われております。西川先生から1か所御修文をいただいております。

52ページの19行目からが結論になりまして、メタミホップはラット及びマウス肝臓のペルオキシゾームの増生を誘発し、肝細胞の増殖性を活性化することが示されました。マウスを用いた18か月間発がん性試験における肝細胞腺腫及び肝細胞がんの発生は、実施された遺伝毒性試験の結果からは、直接的な遺伝毒性メカニズムによるとは考えがたく、肝臓のペルオキシゾームの増生及び肝細胞の増殖性との関連性があると考えられました。

こちらについては、31ページのマウスの90日の試験で、胆汁栓ですとか細胞の傷害性があるのですが、用量も1,800 ppmと、発がん性試験で肝細胞腺腫と肝細胞癌が認められた用量と同じになっておりますので、これらの関係についても御検討いただければと考えております。

以上です。

○横山課長補佐

すみません、今の事務局の説明なのですけれども、午前中の親委員の先生の説明の際に、マウスでそういった細胞毒性が出ていることもあるので、ペルオキシゾームの増生と肝細胞の増殖性だけがこの肝毒性の原因ではない可能性もあるので、ここの書きぶりを御検討いただけないかという御意見をいただいたものでございます。

○西川座長

承知しました。

その他の試験に関しては、全てペルオキシゾームに関する検討試験と思っておりますので、そのまとめとして52ページの19行目からに書かれている内容にとどめて、それが肝発がん性にどのように影響するかについては、多分ここではなくて書くとしたら別のところに書いたほうが良いと思うのですけれども、長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

そうですね。本来は今のマウスの肝腫瘍の増加というのは、1つは確かにペルオキシゾームと肝細胞が増えるという要因が関与しているかもしれないけれども、ほかにも幾つか理由は考えられますね。薬物代謝酵素にしろわかっていませんし、そういう意味では、ここであるのは23行目のところのペルオキシゾームの増生及び肝細胞の増殖との関連があるという文章だけならばいいような気はします。あるいは関与しているとかですね。

○西川座長

先ほど事務局からの説明では、それに加えて肝細胞の傷害性も肝発がんに関与しているのではないかということですね。それを書いたらどうか。それについては、このその他の試験では記載されていないので、最後のまとめにそれはあえて書く必要もないかなと思

ます。ただし、発がん性のメカニズムについては、どこかに必要であれば書いてもいかなと思います。

○吉田委員

すみません、こちらについては、90日のマウスで結構激しい肝障害が出ているのです。肝細胞肥大の結果としてアポトーシスなどが出ることはあるのですが、胆汁栓まではおそらく出ることはないだろう。今回、oval cellも出ておりますし、プラスアルファの何かサイトトキシックなものがあるように思いましたので。あまりペルオキシゾームとなりますと、これはヒトに外挿しないかということにすぐ移行してしまうというのは少し危険ではないかと思ひまして、先生方をお願いしました。

○西川座長

全てペルオキシゾームの増生に結びつけるというつもりはないのですが、肝細胞の傷害性、確かに90日試験等では見られていますけれども、逆にそれが本当に肝発がん性にどのくらい寄与しているかもわからないので、あえて書かなくてもよいのかなというように判断します。そういうことで、とりあえずはその他の試験については今の記載のままにしたいと思います。

次、食品健康影響評価について、説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

53ページ目から食品健康影響評価になります。

動物体内運命試験の結果では、吸収率は投与後96時間で少なくとも47.8%、投与放射能の排泄は速やかで、投与96時間以内に86.9~93.4% TARが尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄されました。尿中に未変化のメタミホップは検出されず、代謝物F、J、K、L、M、Q、Rが認められました。糞中では未変化のメタミホップのほか代謝物B、F、J、K、N、O、P、Q、Rが認められました。

植物体内試験の結果としては、主な成分として未変化のメタミホップが認められたほか、水稻の稲わらで代謝物F、H、P、もみ殻で代謝物F、H、P、玄米で代謝物Nが認められましたが、いずれも10% TRR未満でした。

メタミホップ及び代謝物Hを分析対象化合物とした作物残留試験では、メタミホップと代謝物Hの最大残留値は水稻、稲わらの0.428 mg/kg及び0.130 mg/kg。可食部の玄米では、メタミホップは全て定量限界未満でありました。

18行目から、各種毒性試験から、メタミホップ投与による影響は、主に体重（増加抑制）、血液（貧血等）、肝臓（肝細胞肥大等）、腎臓（尿路上皮過形成、腎盂鉍質沈着等：ラット）及び甲状腺（ろ胞上皮細胞肥大）に認められました。

こちらについて、長野先生、西川先生、高橋先生より御意見をいただいております、そのように修正しております。

53ページの23行目に「催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。」とありますが、こちらについては54ページの2行目のほうに、中塚先生よりこちらに移動してはどうかとい

う御意見をいただいているところですが、これまでの評価書（案）では、原案のように特殊毒性の試験については所見が認められなかったものを先に記載して、その後、所見が認められたものについて詳述しているという形をこれまでとってきたところです。

お戻りいただきまして、53ページの24行目から、急性毒性試験においては、自発運動量の減少が認められたが、神経病理学的検査において明らかな神経毒性を示す所見は認められませんでした。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌で卵巣顆粒膜細胞腫（良性）、マウスを用いた18か月間発がん試験において、雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度がそれぞれ有意に増加しましたが、腫瘍の発生機序はいずれも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ました。

54ページの5行目から、各種試験の結果、農産物中の暴露評価対象物質はメタミホップ（親化合物のみ）としました。

10～13行はラットの発生毒性試験②で無毒性量が設定できたので全削除します。

16行目からはADIですが、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.42 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した0.0042という値を設定しています。

20行目からはARfDについてです。

○横山課長補佐

この案では120を無毒性量で整理させていただいておりますが、先ほど120を影響ととるかどうかということで御議論をいただいて、代田先生の御意見を伺うべきといただいたものでございます。

○小田嶋係員

ラットを用いた90日間亜急性毒性試験及び2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、MetHb濃度の上昇が認められていますが、ラットを用いた動物体内運命試験において、血球への結合は投与24時間以降に生じていることから、食品安全委員会農薬専門調査会では、単回投与により生じる可能性はないと判断しました。

こちらについて、【事務局より】として27行目以下にありますとおり、ラットの90日の試験でも、2年間の試験でも、MetHb濃度の上昇が認められておりますが、いずれも試験終了時にしか測っていないので単回投与後の情報はありません。亜急性の試験の予備試験で28日の試験が行われているのですけれども、それも同様に28日しかデータをとっていないという状況です。

そのため、ラットの体内運命試験の血球への結合性という試験が、評価書（案）の8ページに戻っていただくと、表2というところで示されておりますが、この試験では血漿と全血濃度の比が1以下となるのが24時間以降ということで、24時間以上をかけてゆっくり結合している。症状は反復を繰り返すことで増強されるのではないかというように考えて、MetHb濃度の上昇はARfDのエンドポイントとはしない案としております。

以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

どうぞ。

○横山課長補佐

もう一個、記載ぶりですみません。53ページの5行目、動物代謝のところでは吸収率ですが、尿ですとかカーカスとかを足した当初の事務局案だけ記載しているのですが、こちらの数字が一方のクロロベンゾオキサゾール環で標識したものの値で極端に小さくなっていることもあり、玉井先生のほうから静脈内投与も考慮した吸収率も評価書に追記すべきというように御指摘いただいたこともありまして、どちらの数字を書き添うのが適切なの御意見いただければと思ひまして。すみません。

○西川座長

玉井先生、お願いいたします。

○玉井専門参考人

全体としてこれは吸収率がそんなに悪くない化合物で、8割ぐらひは最低限あるような感じがします。ここの数字が投与量も大きくて、多分溶解度が悪くて低いと思うのですけれども、いかにも吸収があまりよくないようにもとれるような数値が出ているのは考える上において問題ではないかと思ひたので、実際に起きていると思われる吸収率の8割程度を記載しておいたほうが安全性を考える上ではいいのではないかと考えています。

○西川座長

先ほど追記していただいた部分をもう少しコンパクトにして加えるということによろしいでしょうか。では、そのようにしたいと思ひます。

それでは、食品健康影響評価ですが、まず、53ページの19～20行目にかけて、長野先生、高橋先生と私からコメントが出ていまして、まず、肝臓の細胞肥大とだけ書いてあるのは肝細胞肥大にするということ。20行目、腎臓の腎盂鉍質沈着を長野先生から追記ということ。19行目の変異肝細胞巢はあってもいいのですけれども、実際マウスで肝細胞腫瘍が発生しているの、この18行目からのところは主な影響ということなので、あえて変異肝細胞巢まで書く必要はないのかなというコメントですけれども、いかがでしょうか。

高橋先生、いかがですか。

○高橋専門委員

西川先生の御意見に賛成します。

○西川座長

ありがとうございます。

23行目、これは記載を移動するという中塚先生の御提案で、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったという部分を、53ページの23行目から54ページの2行目にとりかかっていますが、これは多分これまでの評価書の書き方としては、最初の事務局案のとおり記載してあ

ったと思いますので、特に今回別のところに書く必要があるということであれば別ですが、そうでなければこれはそのままにしたいと思いますが、よろしいですか。

○中塚専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

54ページの10～14行目、これは先ほど肝臓と腎臓の重量についてのことですが、削除ということですので、この部分でも削除ということになります。

54ページの21行目、これが一番問題で、単回投与の影響をラット発生毒性試験における120 mg/kg体重/日にするか、40にするかという。そこはまだ決まっていないので、それはペンディングにして、23行目からのところは、ここは実はラットの90日試験でMetHbの上昇があったので、通常、MetHbも急性参照用量のエンドポイントになり得るということになっていますので、できればそれを急性参照用量のエンドポイントしなかった理由を書いたほうがよいという私のコメントですけれども、事務局から説明がありましたように、動物体内運命試験において血球への結合が24時間以降に生じているというようなところから急性参照用量をエンドポイントにしないという説明があったのですが、私としてはこのほうがよりすっきりするかなと思います。御意見をお願いいたします。

よろしいでしょうか。ありがとうございます。それでは、そのように修正したいと思います。

もう終わったほうがいいですか。時間は5時半ですか。

○横山課長補佐

5時です。

○西川座長

できれば結論まで、先ほどの40か120かというところで、体重への影響なので生殖発生毒性の専門の方以外にも一般毒性の方の意見も聞こうかなと思ったのですが、聞いてもいいですか。

○横山課長補佐

先生方がよろしければということなのですが。

○西川座長

5分程度で終わりたいと思いますので、長野先生、お願いします。

○長野座長代理

変化の量は1とか2 gですね。そういう意味で、私はそれを根拠にして設定するのはきついかないかと思いました。したがって、120がLOAELですか。

○西川座長

無毒性量は120。当初の事務局案でよいということですね。

高橋先生、いかがですか。

○高橋専門委員

私も難しいところですが、1gというところを根拠にして影響はなかったということでしょうかと思います。事務局案で。

○西川座長

無毒性量は120ということですね。

久野先生、いかがですか。

○久野専門委員

私も120でいいと思います。

○西川座長

ということで、一般毒性の専門家の目から見ると、やはり40における体重への影響は少し毒性として強くとり過ぎではないかという意見なのです。したがって、多数決ではないのですが、一応そういう方向で評価するのがより妥当かなと思いますので、そのようにしたいと思います。できれば代田先生の御意見も伺っていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

先生、すみません。せっかく終えていただいたのですが、原始卵胞。ごめんなさい。

○西川座長

原始卵胞については、できれば申請者の意見を聞くべきだったかなと思いますけれども、その取り扱いについては、できれば吉田先生に対応案を示していただきたいと思います。

○吉田委員

私としては、確かに原始卵胞が減少していることは投与による変化なのですが、まず重要なポイントとして遺伝毒性が*in vivo*も*in vitro*もないこと。そして、本当にそこがわからないので、この報告書のクオリティーが全体にあまりよくないのです。どうもちゃんとした数え方をしていないということもあるのですけれども、おそらく閾値がとれているということをもって原始卵胞が減っているというところは繁殖毒性として書き込んでいただいておりますので、ここで議論したということでもいいかなと思っています。確かに顆粒膜細胞腫の増加とかは非常に興味のあることで、できればメカニズム試験をしてもらいたかったのですが、それでも最高用量でのイベントなので、そこ今回設定していただいたADIとの差を思いますと、今後はしっかりそういうことをしてもらって出してほしいなと思います。あえてここで遺伝毒性によって原始卵胞が減ったという可能性はないというには思っていますけれども、塚原先生、中塚先生、そのあたりはいかがですか。

○中塚専門委員

私、どうして遺伝毒性にひっかけられるのか理解しがたいのですけれども、要するにこれは先ほどにも言いましたようにF₁で見られている変化、F₀は見えていないということかもわからないのですが、要するに原始卵胞が減少して、着床数とか生存産児数、子供の数が減っているのです。ということは、F₀、ペアレントの原始卵胞は見えていないのですが、

そこには着床数の減少とかというものはないので、おそらくこれはF₁に限った変化だと思うのです。とすると、これはあくまでF₁が胎生期に検体を投与された影響なので、必ずしも遺伝毒性に結びつける必要は全然なくて、メカニズムはわかりませんが、単純に原始卵胞数が減少している。それは僅かな減少をどのように見たかわかりませんが、着床数の減少とか原始卵胞の程度を見ると明らかな変化だとは思いますが、原因はわかりませんが、原始卵胞数に対するF₁への影響はあったということだけ書いておいて、特に遺伝毒性によるとかというものは全然そういう調べ方をしていないので、どうしてこだわられるかというのはさっぱりわかっていないのです。

○西川座長

少なくとも発がん性に関する遺伝毒性はないということでもいいと思うのですが、遺伝毒性がないとしても、閾値がないということ、あるいは閾値があるということ。

○中塚専門委員

閾値はあるわけですね。ハイドーズでしか認められていない変化です。

○吉田委員

そこが重要だと思います。

○西川座長

原始卵胞であると、単に高い用量で見られたから、低い用量で見られないから閾値があるというわけにはいかないですね。そういう意見も聞いたことがあるので、それはそれとして閾値があるということによろしいですね。

○塚原専門委員

そのとおりでよろしいかと思います。遺伝毒性がなくても卵胞が発達するときに原始生殖細胞が移動して胎児の中で卵巣ができてくるわけですから、その影響を受けて原始卵胞の数が減っている。これを見ると、100では影響が出ていませんけれども、数が少し少なくなっていますし、おそらくそういうものが出ていて、その影響が最終的には原始卵胞と発育卵胞数が少なくなっている。これは400しかないですが、最終的には着床数が下がっていますから、結局、もともと原始卵胞が少なくて、100のものは用量としてはここで細胞の数は変わっていませんけれども、健康な卵子の数が少なくなっている可能性は考えられると思うので、用量依存的に影響があって閾値があると思います。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、原始卵胞についての議論は一応尽きたというように思いますので、最後にメタミホップの評価を簡単に締めくくりたいと思います。

ADIにつきましては、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量0.42mg/kg体重/日を安全係数100で除して0.0042 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましては、ラットの発生毒性試験①における無毒性量120 mg/kg体重/日を安全係数100で除して1.2 mg/kg体重とすることにいたします。とはいえ、急性参照用量については代田先生に念のため御

確認をお願いいたします。

今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書（案）の修正したものを先生方にまた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。代田先生には御確認をお願いしたい論点ができるように【事務局より】などを添えてお送りさせていただきたいと思います。

あと日程です。次回の本部会につきましては、6月10日金曜日、幹事会は6月22日水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。

○西川座長

それでは、長時間にわたり御参加いただきまして、ありがとうございました。本日の第三部会を終了いたします。

以上