

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第68回会合議事録

1. 日時 平成29年9月8日（金） 14:00～16:15

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（クロルフルアズロン）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、加藤専門委員、川口専門委員、久野専門委員、篠原専門委員、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、山手専門参考人

(食品安全委員会)

佐藤委員長、吉田委員

(事務局)

川島事務局長、吉田評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、諧係長、小林専門職、高嶺専門職、星川専門職、山本専門職、海上技術参与

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 クロルフルアズロン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 参考 「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について
- 机上配布資料 クロルフルアズロン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第68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11名、専門参考人の先生方2名に御出席いただいております。

食品安全委員会から2名の委員が出席でございます。

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

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（クロルフルアズロン）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 クロルフルアズロン農薬評価書（案）、

資料3 論点整理ペーパー、

参考資料として、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について、これは太田先生から新たに提出いただいたものでございます。

机上配布資料は2点ございまして、1つ目が回答の資料、2つ目がラットの併合試験のコレステロール値の表になります。

資料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いただければと思います。

○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事務局から報告を行ってください。

○横山課長補佐

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申し上げます。

本日の議事について確認書を確認しましたところ、議事1の農薬のクロルフルアズロンに関して、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）に規定する調査審議等に参加しないことなる事由に太田専門委員が該当しており、太田専門委員から、改めて参考資料のとおり確認書が提出されています。

また、それ以外については、本日の議事について同委員会決定に規定する事項に該当す

る専門委員はいらっしゃいません。

○西川座長

先生方、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。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、同委員会決定2の(5)では、2の(1)に該当する専門委員は調査審議等に参加させないということになっております。

したがって、太田専門委員はクロルフルアズロンの審議には御参加いただかないこととなりますので、どうぞよろしく願いいたします。

それでは、農薬(クロルフルアズロン)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。

○高嶺専門職

資料2をお願いいたします。クロルフルアズロンでございます。

表紙のボックスに【事務局より】として記載をさせていただいております。

本剤につきましては、平成24年10月9日の旧評価第四部会で御審議いただきまして、その際に要求事項が出されました。その回答がこのたび申請者より提出されましたので、前回未審議の部分、今回提出されました回答の部分、また、ADIとARfDについて御審議をお願いするものでございます。前回の審議以降、評価書の様式が変わった部分については、記載整備の上、反映をしております。

評価書の3ページ審議の経緯でございます。

この剤は、2012年に厚生労働大臣から食品健康影響評価についての要請があったものでございます。2012年10月に旧評価第四部会で御審議いただきまして、その際、追加要求事項が出されまして、このたび、追加要求事項に対する回答が提出されましたので本日御審議をお願いするものでございます。

7ページ、28行目に構造式をお示ししております。

この剤でございますが、ベンゾイルフェニル尿素系の殺虫剤でございます。昆虫のキチン生合成過程を阻害することにより、脱皮、変態に異常を来すものと考えられております。

9ページ、1. 動物体内運命試験、11行目からラットの1つ目の試験でございます。

12行目から①吸収率を記載しております。

18行目の下のボックスでございますが、【事務局より】といたしまして、最近の例に倣いまして、ケージ洗浄液中の放射能を吸収率の計算に含めましたということで、15～16行目、数値の修正をしております。

20行目から②分布の試験でございます。

26行目、加藤先生から文章について記載の整備をいただいております。

9ページの30行目から記載がございます表1でございますが、篠原先生からコメントを頂戴しております。

10ページの2行目の下のボックスでございますが、表にあります生殖器ですけれども、こちらは雌のデータの平均値ですので「生殖器（雌）」とするほうがよいと考えます。生殖器（雌）と睾丸は雌雄合わせた平均値とはなりませんので、その旨を注に追記するという形で御指摘いただいております。

10ページの4行目から③代謝の試験でございます。

表2に、加藤先生から標識体のフォントの修正をいただいております。ありがとうございました。

12ページ、3行目からラットの2つ目の試験でございます。

a. 血中濃度推移でございますが、15行目の下のボックス、玉井先生から御意見を頂戴しております。

12行目の網かけ部分の記載に関しまして、このような表現ですと用量の増加分に対応して、 C_{max} やAUCが同じ比率で比例的に増加すると想像させる。実際には単純に比例していないということで、投与量による C_{max} とAUCの変化には性差があるということが特徴的な点なので、この点も含めまして修文をしていただいたということでございます。

9～11行目にかけて「 C_{max} 及びAUCについては、雄ではほぼ用量と比例する変化がみられたが、雌では用量の増大に比して変化は小さく」という部分でございます。こちらの修文につきましては、加藤先生からもこの修文でよろしいかと存じますと御意見を頂戴しております。

13ページ、9行目から②分布の試験でございます。

表5の中の記載です。篠原先生から御修正いただいております。

14ページの4行目から③代謝の試験でございます。

10行目の最後のほうです。網かけをしておりますが、こちらは次のページにも続いているのですけれども、「定量限界以下～78.6%TRR」と修正をしております。

こちらは15ページの13行目、下のボックス、加藤先生から頂戴しましたコメントに基づき修正してございまして、血漿中のクロルフルアズロンの濃度範囲でございますが、雌の50 mg/kg体重投与群では検出以下なので、正確には定量限界以下～78.6%TRRになりますということで修正をしております。

9行目の真ん中のほうの「他の試料」、下に波線を引いているところでございますが、この記載が何のことかわかりにくいということで、同定された代謝物がなかった試料につきまして括弧書きでこのように追記しておりますが、このような記載ぶりでよいか確認いただければと思います。

16ページの(3)ヤギと17ページの(4)ニワトリにつきましては、最近の記載ぶりに

合わせて「プラトー」を「定常状態」と修正してございます。

動物体内運命試験は以上でございます。よろしく願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

9ページ、事務局及び加藤先生から記載整備のコメントが出ておりました、そのように直っているかと思えます。

10ページ、表1の脚注ですが、篠原先生からいただいたコメントを踏まえて修正がなされております。

篠原先生、よろしいでしょうか。

○篠原専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

10ページ、表2について加藤先生から標識体の表記について訂正の御意見が出ておりました、そのように直っております。ありがとうございました。

12ページ、ラットの血中濃度推移に関することですが、15行目からのボックスにありますように、玉井先生から単純な比例ではないということとC_{max}及びAUCの変化には性差があるということ踏まえて、9行目からの修文になっております。

これについては、加藤先生からもその修文でよいという御意見が出ておりますので、そのように直したいと思います。どうもありがとうございました。

14ページ、代謝の一番下の行、これは15ページの13行目からのボックスの加藤先生からの御指摘を踏まえて「定量限界以下～」という記載に修正がなされております。

15ページの9行目ですが、「他の試料」を少し詳細に記載するという事で「肝ミクロソーム、肝上清及び腎上清」という追記がなされております。

そのように直っているかと思うのですが、加藤先生、よろしいでしょうか。

○加藤専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

あとは細かい記載整備等ですね。

特にほかになれば、続けて植物代謝と環境を含めて説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

18ページ、5行目から2. 植物体内運命試験でございます。

18行目からキャベツの2つ目の試験でございます。

19ページ、11行目の記載でございますが、[dif-¹⁴C]標識体でございますけれども、前回の御審議の際「D及びEが僅かに検出された」と書いておりますが、確認しましたところ、

DとEはNDだったということで「全て検出限界未満であった」と文章を修正してごさいます。

20ページの2行目、下のボックスでございませう。吉田先生からコメントをいただいております。

表10でございませうけれども、水相の値が入っていない表になっていますが、合計のほうは水相を含んだ値となっていますというコメントを頂戴いたしまして、表のほうに水相のデータを追記してございませう。

表11でございませうけれども、5行目の下のボックスでございませう。代謝物B、C、D、Eにつきましては、検出限界未満であったということですので、NDに修正をしております。

吉田先生、與語先生から御了承いただいております。

21ページ、21行目から、わたの2つ目の試験です。

30行目に吉田先生から御修文をいただいております。

23ページ、5行目からの植物の主要代謝経路に関する記述でございませう。

吉田先生、與語先生から御意見をいただきまして、5～6行目にかけて植物におけますクロロフルアズロンの主要代謝経路を記載してございませう。「アミド結合の開裂による代謝物B及びD、又はCの生成であると考えられた」としてございませう。

23ページ、11行目から（11）好氣的土壌及び好氣的湛水土壌中運命試験でございませう。

24ページの1行目の修正でございませうけれども、吉田先生から最大値の修正をいただいております。最小値でございませうけれども、こちらは元々記載してありました数値がCO₂以外の揮発物を含んだ値でありましたので修正をしております。

25ページ、9行目から（1）加水分解試験でございませうけれども、11行目、吉田先生から御修文いただいております。

19行目の（2）水中光分解試験（人工光）でございませうけれども、28行目の網かけをしている部分でございませうが、暗所対照区に係る記載でございませうので照射という言葉は不適切ではないかというコメントをいただきまして削除をしております。

30～31行目にかけてまして、試験方法のところに光増感剤の話が書いてありまして、アセトンを追加した区を作っているという試験でございませうので、結果を示したほうがよいでしょうということで、30～31行目に御追記いただいております。増感剤を用いませうても、分解物に大きな変化がないということも一つの情報ですとコメントをいただいております。

26ページ、1行目から（3）水中及び土壌表面光分解試験（太陽光）でございませう。

こちらの試験につきましては、與語先生から追加資料要求事項1といたしまして、クロロフルアズロンの土壌表面への具体的な添加量が記載からは明確に読み取れないので、添加量を明確に示すことという要求事項をいただいております。

こちらは6～7行目にかけて文章を修正してございませう。「クロロフルアズロンの0.82 mg/mLメタノール溶液100 μLを追加して」という文章にしてございませうして、與語先生からは修文案で結構ですとコメントをいただいております。

植物、環境については以上でございます。よろしくお願ひいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

18ページからです。

19ページ、事務局から説明がありましたように、代謝物D、Eについては、当初は僅かに検出されたとあったのですが、実は検出限界未満であったということなので、その部分は削除したということです。

それから、19ページの表10について、吉田先生から水相のデータが抜けているということで、合計が合わなくなってしまうのでそれを加えたということです。どうもありがとうございました。

20ページ、表11についても表の記載ぶりですが、0.1未満となっていたところ、これは検出限界未満ということでしたので、NDに修正したということです。

23ページ、5～6行目にかけて、植物における代謝経路のまとめを加えたということです。

それについては、8行目からのボックス、吉田先生から、まとめの段落は必要ないのでしょうかというコメントを受けてのことです。與語先生からも加えたほうがよいという御意見が出ておりましたので、結果的に5～6行目にかけての文章の追記ということになりました。

吉田先生、この文章でよろしいでしょうか。

○吉田専門委員

これでいいと思います。

代謝物Eは、結局検出されなかったということですので、B、D、Cということで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

與語先生もよろしいですね。

○與語座長代理

これで結構です。

○西川座長

ありがとうございました。

それから、23ページの一番下から24ページの冒頭にかけてですが、これは吉田先生の御指摘を含めて事務局で数値を修正したということです。

これについても、吉田先生、よろしいでしょうか。

○吉田専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

次が25ページ、細かい記載整備は飛ばしますが、19行目からの(2)水中光分解試験(人工光)について吉田先生からコメントが出ておりました、28行目、これは暗所対照区なので照射はおかしいということで削除、それから、32行目からですが、これは光増感剤を使った試験もやっているの、その情報を加えたほうがよいという御意見を踏まえて修正がなされているかと思えます。

吉田先生、追加で何かございますか。

○吉田専門委員

これで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

次が26ページ、16行目から、最初、與語先生のコメントが出ておりました、添加した量を明確に示すことということに対して回答が出てきたので、その回答を踏まえて事務局が修正したという部分が6～7行目にかけてです。

與語先生からは修正案で結構ですということですが、何か御意見はありますか。

○與語座長代理

特に追加のコメントはございません。

○西川座長

ありがとうございました。

次に進みたいと思います。

7. 一般薬理試験から9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験まで説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

28ページ、13行目から7. 一般薬理試験でございます。

その上のボックスでございますけれども、今回、ARfDを設定いただくに当たりまして、毒性所見の発生時期、用量等を追記してございます。

表16に一般薬理試験の結果をお示ししてございますが、中枢神経系は影響がなかったということでございます。

呼吸・循環器系につきましては、血圧及び平均血圧に軽微な経過が認められているということでございます。

29ページの4行目から8. 急性毒性試験でございます。

結果は表17にお示ししているとおりでございますが、経口試験でLD₅₀が5,000を超えるという大変大きな値となっております。

経口試験の上から4つ目と5つ目のウサギとハムスターの試験でございますが、5,000 mg/kg体重の投与で、鎮静、円背位ですとか、そういった所見が認められてございます。こちらはARfDのエンドポイントとして後ろの表にまとめております。

急性毒性試験までは以上でございますけれども、特に御意見をいただいておりますので、進んだほうがよろしいでしょうか。

○西川座長

今までのところで何かございますか。

よろしいですね。

それでは、続けてください。

○高嶺専門職

それでは、31ページをお願いいたします。

13行目の下からボックスを作っております。追加資料要求事項2といたしまして、川口先生、長野先生、山手先生から御意見をいただいております。

ラット、マウス、イヌを用いました亜急性、慢性及び発がん性試験におきまして、コレステロール値の上昇傾向が認められますが、試験によって毒性所見とする場合と検体の影響ではないとする場合がみられる。各試験により用量が異なる理由も含めまして、コレステロールの変動に対する本剤の影響について、毒性学的な観点から総合的に考察することと要求事項が出されておりました。

【事務局より】といたしまして記載をしております。

提出されました回答でございますけれども、全体的な考察としましては、種差はあるものの、血中コレステロール値の変動は検体投与に関連するものと考えており、同種の試験間で所見が異なる理由については推察には至らなかったというまとめをしております。

以降、考察の内容及び事務局修正案を試験ごとに記載をしておりますので御検討をお願いいたします。

この回答について先生方からコメントをいただいております。このコメントを確認いただいたときの川口先生の御意見でございますけれども、種差はあるもののコレステロールの変動は検体投与に関連すると思われましていただいております。

32ページ、今回いただきましたコメントといたしましては、用量依存性がない、肝重量増加などその他の関連所見がないなどがあり、全体的には影響としてよいか再検討が必要ではないでしょうかというコメントをいただいております。

長野先生からの回答を御確認いただいたときのコメントでございます。コレステロールの増加と投与との関連の有無については、個々の試験について解釈は妥当性があるように思いますが、試験間での一貫性がない、用量との対応性が弱い等、理解に苦しむ点が多いと思っております。

山手先生からもいただいております。コレステロールの上昇の解釈については、この回答を受け入れます。これをもとに検討する必要があると思っておりますとコメントをいただいております。

32ページの2行目から、ラットの90日間亜急性毒性試験、1つ目の試験でございます。

33ページ、7行目の下のボックスでございます。こちらは追加資料要求事項2、コレス

テロールに関する要求事項に対する回答でございます。

この試験の総コレステロールとエステル型コレステロールの増加につきましては、投与量との相関性がないことから投与に起因したものではないと判断したということを受けまして、表20を御覧いただきますと、雌の500 ppm以上で認められておりました総コレステロールとエステル型コレステロールを削除いたしました。これを削除いたしますと、表中に残るのが肝比重量増加のみとなりまして、肝肥大ガイダンスに沿って本所見を適応性変化としました。その旨を本文に追記いたしまして御検討をお願いしておりましたが、先生方皆様から御同意いただいております。

33ページの9行目から、ラットの90日間の試験、2つ目の試験でございます。

34ページの9行目の下から、追加資料要求事項2に対する回答を記載してございます。この試験では、いずれの検体投与群におきましても有意な変化は認められませんでしたという回答が来ましたことから、総コレステロールとエステル型コレステロールの増加は毒性所見としておりません。

2つ目といたしまして、認められました肝臓の軽度暗褐色化でございますけれども、こちらは肉眼所見ですが、前回の御審議におきまして病理組織学的検査を実施していないことから毒性所見とされたものでございます。また、この所見が認められましたので、50,000 ppmの雌雄で認められました肝比重量増加は適応性変化とはしておりません。

この点について御検討をお願いしておりましたが、先生方皆様から御同意いただいております。

34ページ、11行目から90日間のラットの試験、3つ目の試験でございます。

36ページにボックスがございます。この試験におけますトータルコレステロール、遊離型コレステロール、エステル型コレステロールですけれども、4,000 ppm以上投与群のコレステロールの増加ですが、背景データの平均値+2SDを超えませんでした。統計学的に有意であること及びラットにおけます長期の試験においても同様な傾向が認められるということから、本試験におけます4,000 ppm以上投与群のコレステロールの増加は検体投与による影響と考察しましたという回答がなされておりました。

この回答を踏まえまして、コレステロールについての記載は、前回の御審議のまま毒性所見として残しております。

これにつきましても、先生方皆様から御同意いただいております。

36ページ、2～4行目にかけて、ラットの3つの試験の結果を総合してという文章がございますが、長野先生から、この試験はコレステロールへの影響が試験により異なるため、総合評価しないほうがよいのではないかという御意見をいただいております。

37ページの2行目から、マウスの90日間の試験、1つ目の試験でございます。

この試験におきましては、いずれの検体投与群においてもコレステロールの有意な変化は認められておりません。

この試験におきましては、コレステロール毒性所見としませませんでしたということに対し

まして、先生方皆様から御同意をいただいております。

37ページ、15行目からマウスの90日間試験、2つ目でございます。

38ページの表25でございますけれども、50,000 ppm投与群の雌で認められましたアルカリフォスファターゼは減少のため、事務局削除としております。

10行目、下のボックス、川口先生から、この削除につきましては了解しましたとコメントをいただいております。

11行目、下のボックス、コレステロールについてのものがございます。50,000 ppm投与群の雌雄で総コレステロールの有意な増加が認められております。この試験の実施施設とは異なりますけれども、別試験のICRマウスの背景データが参考として示されておりました。雌はこの背景データの平均値+2SDを超えており、雄は上限に近かったということも合わせて考えまして、50,000 ppm投与群のトータルコレステロール値は検体投与に関連する影響があるものと考察がなされております。

この回答を踏まえまして、コレステロールについての記載は前回の御審議のときのまま毒性所見として残してございます。

また、表25の中にあります肝臓の軽度暗褐色化及び小葉構造明瞭化につきましては、肉眼所見ですが、先ほどと同じく病理組織学的検査を実施していないということで、前回の部会で毒性所見と御判断いただいたものでございます。

この2つにつきまして、先生方皆様から御同意いただいております。

39ページの2行目、イヌの90日間の亜急性毒性試験でございます。

19行目の下のボックスでございます。この試験は90日間の試験でございますけれども、78週間の慢性毒性試験の一部として実施されたものでございますので、これら2試験を合わせて総合的な考察がなされております。

40ページに続くボックスでございますけれども、13週間の投与では、200 ppm以上投与群の雄で統計学的に有意な総コレステロールの増加が認められております。引き続き、総コレステロール値で測定されておりました。はかっていきますと投与44週まで、全群で雌雄とも高位で推移したということで、NOAELを得る目的で200 ppm投与群の投与45週に、濃度を200から50 ppmに下げているという試験設計になっております。50 ppmでしばらく試験をしておりましたが、当初予定しておりました試験終了時になりましたもコレステロールの減少が明らかではなかったということで、さらに20 ppmに下げ、26週間試験期間を延長して試験が実施されております。

この試験のトータルコレステロールの値の推移ですけれども、こちらの回答書という水色のファイルをお手元にお配りしていると思っておりますが、No2というタブの最後から3枚目を御覧いただきますと表11というものがございますので、そちらを御覧いただきながら御検討いただければと思います。

200 ppm投与群は、50、20と下げてきまして、その結果、20 ppm投与群では減少しております。2,500及び50,000 ppm投与群では投与量との相関性は明確ではありません。

したが高位で推移しているという結果になってございます。統計検定結果と背景データの比較から見まして、投与13週では200 ppm以上投与群の雄のみ、それ以降では2,500 ppm以上投与群の雌雄におけます総コレステロールの増加が検体投与による影響であると考察しましたと回答が参りました。

その次の【事務局より】でございますけれども、200 ppm以上投与群の雄におけます総コレステロールにつきましてですが、この試験は回答にもございましたとおり、78週間試験の一部として各群8例でスタートしております。13週間投与した後に各種の検査を実施し、その後、各群4例についてと殺しまして、以後は1群4例として78週まで続けられております。

78週間の試験につきましては、投与45週以降に200 ppm投与群の投与量を下げているため、前回の御審議におきまして、この試験における200 ppm投与群は評価に用いないと御議論いただきましたけれども、投与44週目までは投与量を変更していないため、両試験の結果、こちらは先ほどの回答資料の表11ですけれども、こちらから経時的な変動を御覧いただきますと、投与群では対象群に対して継続して総コレステロールの値が大きいのですが、用量相関性が明確ではなく、有意差が認められた投与13週以降は対照群に対する増加の程度は小さくなっているということでございます。

これらを踏まえまして、①でございますけれども、投与13週の結果に有意差があるため、亜急性毒性試験では200 ppm以上を毒性所見としましたが、扱いについて御検討をお願いいたしますと伺っておりました。

山手先生、長野先生、久野先生、高橋先生からは御同意いただきました。

41ページ、川口先生からは雄の総コレステロールの値ですけれども、200 ppm投与群以上に有意差がありますが、明らかな用量依存性がないということ、用量依存性が明らかでないこと、さらに肝重量増加、病理変化がないことも加味して、毒性所見としなくてもよいと考えますと御意見をいただいております。

②でございますけれども、前回の御審議におきまして、78週間の慢性毒性試験におけます200 ppm投与群の試験成績を評価に用いることは不適切と御議論いただきましたので、78週間慢性毒性試験におけます無毒性量は2,500 ppm未満とする案といたしました。

この件につきましては、先生方御同意いただいております。

43ページ、イヌの78週間の慢性毒性試験の結果が記載してございます。

7～9行目の記載でございますけれども、前回御議論いただきました内容でして、200 ppm投与群の検体摂取量が不明確であることから、この群の試験成績を評価に用いることは不適切であると判断したということでございます。

41ページにお戻りいただきまして、無毒性量2,500 ppm未満とする案につきましては、先生方皆様から御同意をいただいております。

③といたしまして、①で亜急性毒性試験の200 ppm投与群の総コレステロールが毒性所見と判断された場合ですが、イヌにおける無毒性量は200 ppm未満となるため、まず安全

係数2を追加する案1、次に亜急性毒性試験と慢性毒性試験を総合的に評価する案2をそれぞれ作成しましたということで、総合評価の案をその下に記載してございます。

イヌを用いました90日間試験及び78週間の慢性毒性試験の総合評価としまして、90日間亜急性毒性試験の雄では200 ppm以上投与群で総コレステロールの増加が認められ、無毒性が得られなかった。一方、78週間の慢性毒性試験では、投与45週以降の投与量が変更されているため、同投与群の試験成績を評価に用いることは不適切と判断されたが、200 ppmが投与された44週までのトータルコレステロールの増加の程度及び用量相関性を総合的に判断して、イヌにおける無毒性量は雌雄とも200 ppmであると考えられたという案を御提案してございます。

長野先生からは、総合評価をしないほうがよいと思います。イヌとしての総合評価は、雄が200 ppm未満、雌が2,500 ppm未満という御意見をいただいております。

42ページ、久野先生から案1における安全係数2が適当ならば、案1を採用してもよいと思います。

高橋先生からも案1を支持しますという御意見をいただきまして、総合評価につきましては、雄の無毒性量は200 ppm未満、雌は2,500 ppm未満ではないでしょうかといただいております。

山手先生から、組織変化がないことから総コレステロール増加の毒性学的な意義と安全係数2の重要性を含め検討する必要があると思いますが、総合評価案でよいと思いますとコメントをいただいております。

川口先生からは、1で回答したように、総コレステロール増加を毒性所見としないという考え方もできると思いますとコメントをいただいております。

イヌの無毒性量の扱いについて御検討をお願いいたします。

21日間の亜急性経皮毒性試験につきましてはコメントをいただいております。

亜急性毒性試験は以上でございます。よろしくをお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

31ページからです。これはかなり時間が経ってしまったのですが、以前の部会で問題となったコレステロールの変動がいろいろな試験で出てきているのですが、それを毒性ととったり、とらなかつたりするという根拠が不明確であったので、個々の試験について根拠を示していただいたということです。

全体としての回答に対する考え方は、個々の試験を見ながら後から考えたいと思います。

32ページのラット90日試験①についてですが、これについては33ページの7行目からのボックスに、その回答が投与との相関性がないことから投与に起因したものではないと判断することについて、事務局からそれでよいかという確認が出ておりました。

それについては、5名の専門委員あるいは専門参考人から、それでよいという回答が出ております。したがって、そのようにしたいと思います。

そうすると、この試験については肝比重量のみが残るわけですが、最近作成したガイドランスに沿って判断すると、組織所見等を伴っていない、生化学的な変化もないということから適応性変化とするということになります。それについても、皆さんから御同意をいただいております。

今、申し上げたことが32ページの9～12行目にかけて記載されております。

次が33ページからのラット90日試験②について、これは参考資料ですけれども、いずれも有意な変化ではなかったという回答が出ていて、事務局から、したがって、毒性所見としなくてよいかという点について、5名の専門家からそれでよいという回答が出ております。

これは参考資料ですから、あまり追求しても仕方がないという点もあるのですが、肝臓の軽度暗褐色化、これは肉眼所見ですけれども、組織検査を実施していないので毒性としたということについても、5名の方からそれでよいという御意見が出ております。

34ページからのラット90日試験③について、36ページの上のボックスにありますように、回答を踏まえて、このコレステロールの増加は検体投与による影響と、回答がそのように考察していますので、事務局ではそれを踏まえて前回審議のときと同じ記載にするということです。

それについて、5名の方からそれでよいという御意見が出ております。

36ページの2～4行目にかけて、ラット①～③の試験が実施されているので、その総合評価の形でまとめの記載があったのですが、5行目からのボックス、長野先生から、これは総合評価しないほうがよいということでしたが、これについて追加説明をお願いできますか。

○長野座長代理

36ページの2～4行目の文章ですけれども、亜急性毒性試験の①～③というのは、各試験を見てみるとコレステロールへの影響がそれぞれ違っている。1番の試験はコレステロールへの影響がない。2番目の試験もコレステロールへの影響がないし、参考資料です。結局、3番目の試験の数値だけを使っているというデータなので、わざわざ書く必要はないということです。

○西川座長

よくわかりました。

①は毒性所見なし、②は参考資料、したがって、③の無毒性量だけが生きるということなので総合評価する必要はないということで、全くそのとおりだと思います。

よろしいですね。

では、そのようにしたいと思います。

次が37ページ、マウスの90日試験①についても、回答では有意差はなかったということなので、事務局から、この試験におけるコレステロールの増加を毒性所見としなくてよいかについて、5名の専門家からそれでよいという回答が出ております。ありがとうございます

ました。

38ページ、マウスの90日試験②ですが、表25にアルカリフォスファターゼの減少があったのですが、これは減少だから削除するという事務局の説明について、川口先生、それでよろしいですね。

○川口専門委員

はい。

○西川座長

11行目からのボックスに、50,000 ppm投与群における雌雄のコレステロールの有意な増加。これはその試験の実施施設ではないのですが、同系統マウスにおける背景データを少し超えているというか、上限に近い値であるということで、正確に言いますと、雌では若干超えていて、雄では上限に近い値であった。

したがって、このようなことから一番高い用量、50,000 ppm投与群のコレステロールについては、検体投与に関連する影響と考えるという回答が得られておまして、それを踏まえて、事務局から前回審議と同じでよいかとお伺いをしたところ、5名の方々からそれでよいという御意見が出ております。

これについても、軽度暗褐色化等のマクロ所見については組織検査をしていないので毒性所見とするということについても、皆様から御同意をいただいております。

39ページ、イヌの90日試験です。

イヌの試験は、この90日試験と、後から出てきますけれども、78週間の慢性毒性試験をやっております。

問題は、この13週の試験において観察された一番低い用量、200 ppm以上の投与群の雄で認められたコレステロールの増加をどのように考えるかということを知りたいわけですが、回答としては、結論だけ申し上げますと、事務局から説明がありましたように、この試験については用量が段階的に小さくなっておりますけれども、投与44週までは投与量の変化はなかったわけですが、44週の時点において既に値が高かったというようなことがありますので、こういう回答を踏まえると、40ページのボックスの一番下ですけれども、①のところ13週の時点で有意差があるということ踏まえて、200 ppm以上の投与群におけるコレステロール増加については毒性所見とすることについて、それでよいかというお伺いが出ていたのですが、山手先生、長野先生、久野先生、高橋先生からはそれでよいという御意見が出ておりますが、川口先生からは明らかな用量相関性がなくて、肝重量の増加とか病理変化もないので、毒性所見としなくてもよいのではないかと御意見が出ておまして、当日審議でお願いしますということです。

川口先生から追加の説明をお願いできますか。

○川口専門委員

事務局のほうに確認していただきたいのが、私のコメントの中で、T-3.1というのは、イヌの英文の試験でしょうか、該当ページを自分なりに探して、その数値を参考に見てきた

のですけれども、それで間違っていないか、ちょっと自信がないのです。

167～168ページは、このiPadで出ますか。

○横山課長補佐

少々お待ちください。

○川口専門委員

準備してもらっている間に、抄録のほうの値が127ページになります。

抄録の127ページの中ほどの生化学の表になるのですけれども、トータルコレステロールの雄の値を見てみますと、200、2,500、5,000と有意差はついているのですけれども、この表は対照群を100としたときの値が154%という表記らしいのです。それで見ても、154、161、151と、数字だけ見ると用量相関性がないような感じがします。それで実測値はどうかというのが、今、調べてもらっている。

○横山課長補佐

タブレットの前に、先ほど見ていただいた回答書のタブ2の後ろから3枚目の表11を御覧いただきますと、こちらがコレステロールの変動値になりまして、イヌの試験は長期も亜急性もまとめて8匹で試験が実施されておりまして、13週までは8匹いました。13週の時点で8匹分血液をとって、4匹と殺して病理を見て、続いて長期の試験が実施されているというデザインです。

ただ、報告書が別々に報告されておりまして、評価書も別々に整理しておりますが、コレステロールの数字の変動はこちらで御覧いただけて、SDがこれではわからないのでタブレットでも御用意しますが、上段が実測値で、下段の括弧内がコントロール群に対するパーセントになっています。

○瀧砂課長補佐

実際の個体のデータなのですけれども、タブレットの左上を押していただきますと、赤い丸で囲まれたものがあるページが出てくるかと思うのですが、実際の個体別で、上から、0、200、2,500 ppmでして、先ほど横山から説明がありましたように8例ありまして、一番下で136にSDが14.5、200ですと209で有意差がついていまして、SDが40、これが13週のデータです。次は2,500 ppmが219で有意差あり。次のページへ行きますと、50,000 ppm投与群で205となっているということで、いずれも8例の平均のデータでございます。

○川口専門委員

ありがとうございます。

実測値のほうも、209、219、205と用量相関性がないような数字の変動を示しているように見えるのですけれども、コレステロールが上昇するという機序を考えたときに、こういった上昇の仕方をして毒性と言っていいのかちょっと悩んでしまって、当日審議できないかなと思ったところです。例えばコレステロールの代謝で、分解のところは一律阻害されてコレステロールが上昇すると考えたときには、用量はあまり関係ないのかなと思ったかもしれません、その辺が詳しくないもので当日審議できればと思っているところです。

○西川座長

ただいまの川口先生の疑問について、何かサジェスチョンいただけると助かります。

吉田委員、どうぞ。

○吉田委員

私は、このデータを今回の剤で初めて見て、回答資料の表11を拝見しますと、前回の御審議だと雄は200 ppmからでとなりますけれども、確かに雄は13週は有意差がついていて、いずれの群も50%程度上がっているのですけれども、最高用量は50,000なのです。最初のスタートが200で、ここの時点で既に丸が2つ違うみたいなスタートなのですが、雌も雄も有意差が確かにそこではついてはいますけれども、動きとしてあまり差はないですね。

投与を繰り返していても、普通、コレステロールだとどんどん上がっていてもよさそうだけれども、そういった兆候も全くない。上がってはいるけれども、用量相関性がクリアでないということと、投与を繰り返しても増悪化しない、かつ肝臓には何もないといったことなので、むしろ代謝の先生で何かサジェスチョンしていただくのはいかがかなと思って発言いたしました。

○西川座長

私もそういう意味でサジェスチョンを求めたのですけれども、これは事前に山添先生に見ていただけているのでしょうか。これは肝臓にも明確な変化がないし、非常に判定が難しいですね。

一つ、多分これは申請者も頭を抱えていろいろ考えたと思うのですけれども、雄については200 ppmからのコレステロールの増加は毒性とせざるを得ないというような回答をしていますので、私はそれを尊重して判断してはどうかと思うのですけれども、いかがですか。

○川口専門委員

しようがないですね。

○西川座長

しようがないですね。

よろしいですか。あまりよくはないのですけれども。

○山手専門参考人

今、議論されている件ですけれども、トータルコレステロールに関しましては、確かにその後の係数2をどうするかという部分に係ってくると思うのですけれども、組織学的な変化がない、ましてやこの程度のトータルコレステロールが上がってもそんなに毒性として捉えるべきなのか、あるいは代謝の一環として捉えるべきなのかという議論があると思います。

ただ、今、座長が言われましたように、申請者はトータルコレステロールの上昇ということ意識して投与量を下げているので、何か毒性として捉えざるを得ない面があったのかなと思います。用量相関性は13週はないのですけれども、私は毒性としてとっておく

ほうが無難かなという意見です。

○西川座長

ありがとうございます。

完全に毒性は否定できないけれども、恐らくかなり弱い毒性だと思うのです。したがって、山手先生が御指摘されたように、追加係数を幾つにするかということにも絡んできますので、その点については後で議論できればと思います。

川口先生、どうぞ。

○川口専門委員

そういう方向でいたし方ないと思うのですが、ラットの①の試験のときに用量相関性がないからということで否定しているのですね。それとは違うというようなことを言わなければいけないのでしょうか。イヌでは違うのですよということ。

○西川座長

これは申請者が個々の試験のデータをよく見て、ある意味違った判断をしているのですが、多分程度とか何かが、その詳細についてはわかりませんが、その違いがあるから違った判定をしているような気もするのですけれども、いかがでしょうか。

○横山課長補佐

①の試験ですと、頭打ちというよりは、高用量に行くほど下がっているようなところもあって、そこで差別化した可能性があります。

○西川座長

ありがとうございます。

そういうことで、全く同じではなくて違うということです。

○川口専門委員

わかりました。ありがとうございます。

○西川座長

吉田委員、どうぞ。

○吉田委員

そういたしますと、イヌの雌はよろしいのですか。今、90日もコレステロール増加というのは削除になっていますけれども、今回、追加した表11を拝見しますと、雌2,500は雄とあまり動きが違わないのに、雄はとって雌はとらないというのは一貫性がないと思いますし、用量相関性がはっきりしない。上がっているけれども、用量相関性がはっきりしない、かつ投与を繰り返しても余り強くならないといった変化です。

○西川座長

そうしますと、雌についてもとるとしても、200 ppmではなくて2,500 ppm以上ということになりますね。一貫性を持たせるために、そのようなことでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、イヌの90日試験については、雌については2,500 ppm以上からコレステロー

ルの増加を所見としてとりたいと思います。ありがとうございました。

41ページのボックスの②ですが、78週の試験で、200 ppm群については先ほど申し上げたような経緯がありますので、評価に用いることは不適切であるということから無毒性、これは多分、後でやったほうがいいのですよね。

いいか。ここに書いてあるので、ついでに。

これは慢性毒性試験に関するところだと思うのですが、したがって、その試験での無毒性量は2,500 ppm未満とすることについて、5名の専門委員あるいは専門参考人の方からそれでよいという御意見が出ておりますので、また後でそれを確認したいと思えます。

41ページの③についてはADIに絡むことですが、イヌの試験における無毒性量を200 ppm未満とした場合、LOAELになるので安全係数2ぐらいを追加してはどうかという案が案1。

案2は、90日と78週間の試験を総合評価して、ADIのためにラットの試験と比較することについてですが、長野先生は総合評価をしないほうがよいとか、ざっと見るといろいろ御意見が分かれているようですので、それぞれ御意見をいただきたいと思うのですが、まず、長野先生いかがですか。

○長野座長代理

私はこの質問の意味を間違えておまして、やはりこれは総合評価したほうがよいと思いました。

○西川座長

ですから、これはここではなくてADI設定のところで議論をしたほうがよいと思いますので、そのようにしたいと思います。

ありがとうございました。

亜急性はこれで終了ですので、次に11. 慢性毒性試験及び発がん性試験について説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

43ページの2行目からイヌの78週間の慢性毒性試験でございます。

9行目の下のボックスでございますけれども、【事務局より】といたしましてお伺いしてございました。

本試験につきましては、前回の御審議におきまして200 ppm投与群の試験成績を評価に用いることは不適切と御判断いただきましたけれども、総コレステロールの評価に用いることができるかどうかも含めまして、念のために扱いについて御検討くださいということです。

先生方皆様から、評価に用いるのは不適切というコメントをいただいております。

また、この試験につきましては44ページの上の5行目のボックスでございますけれども、長野先生から2,500 ppm以上投与群の雌の総コレステロールの増加につきましては、投与

による影響としてよいか検討したほうがよいと思います。その理由といたしましては、用量相関性がないためとコメントをいただいております。

44ページ、7行目からのラットの併合試験でございます。こちらは、今のところ事務局案のADIの設定根拠の試験としてございます。

こちらの試験ですが、27行目の下からボックスを作成してございます。コレステロールについてのボックスです。2,500 ppm以上投与群の雌につきまして、投与52週以降に総コレステロールとエステル型コレステロールの有意な増加が散見されております。

45ページにボックスが続いております。

この試験ですけれども、試験実施施設におけます背景データがありましたけれども、n数が少ないということで比較する意味は乏しいと判断されておまして、統計学的に有意な変化であること、90日間の試験でも同じ傾向がみられているということで、2,500 ppm以上投与群の雌で認められましたコレステロールの増加は、検体投与による影響と考察しましたと回答が来ております。

この回答を踏まえまして、コレステロールの記載は、前回御審議のときのまま毒性所見とするという記載にしております。

山手先生、長野先生、久野先生、高橋先生からはそれでよいという御意見をいただいております。川口先生からは用量依存性がなく、肝重量増加などその他の関連所見もないので、毒性所見としなくてもよいのではとコメントをいただいております。

こちらにつきましては机上配布資料2を御覧いただければと思います。

親委員の先生から、雌のコレステロールの増加につきましてデータを御覧いただきながら再度御検討をお願いできればどうかと御意見をいただいておりますので、机上配布資料2を作成しております。

こちらは雌雄のコレステロールの変化でございまして、下半分が雌の値となっております。2,500 ppmの52週、79週、105週に統計学的な有意差がついております。10,000 ppm投与群につきましては、52週で有意差がついているという表となっております。

評価書にお戻りいただきまして、45ページの2行目からマウスの併合試験でございます。

46ページの13行目の下から、コレステロールに対する回答が記載してございます。まず、10,000 ppm投与群の雄で、総コレステロールの有意な増加が認められております。また、雌がございすけれども、有意ではないものの増加傾向が認められたということでございます。この試験につきましては、背景データはなかったという回答でございす。

この試験におけます10,000 ppm投与群の雌雄で認められた総コレステロールの有意な増加又は増加傾向は、検体投与に関連する影響によるものと考えますと回答が来ておりましたので、この回答を踏まえまして、表33の雌の10,000 ppm投与群に総コレステロール増加を追記してございます。

この点について御確認をお願いしております。長野先生、久野先生、高橋先生からは御同意いただいております。

47ページ、川口先生から、有意差はなく、肝重量増加などその他の所見もないので毒性所見としなくてもよいのではと御意見をいただいております。

下のボックスでございます。追加資料要求事項3といたしまして、山手先生からいただいております。「副腎皮質変性抑制」とはどのような病理所見か詳細を説明することといたしております。これに対する回答でございます。

1ポツでございますけれども、副腎皮質変性に関しては、X-帯セロイド消失と関連する所見と考えられますということでございまして、次に、下にText Table 11というものを載せておりますけれども、これを御覧いただきますと、対照群の雌では大多数の個体で副腎皮質境界部X-帯付近にセロイド色素を伴う細胞が認められるのに対しまして、投与群の雌ではセロイド色素の沈着の程度及び頻度は著しく減少しております。

副腎皮質境界部X-帯付近に認められましたセロイド色素沈着ですけれども、雌マウスの加齢に伴う内分泌機能不全又は脂質代謝の変化に伴う二次的な変性として考えられておりまして、検体を投与することでそれが抑制されたものと考えられ、有害作用とは解釈されないものと考えますと回答が参りました。

山手先生からは、この回答を受け入れるならば、「副腎皮質X-帯退縮」ではなくて、「副腎皮質X-帯セロイド色素沈着消失」になるかと思えます。一方、「副腎皮質変性抑制」の本体は不明ですが、加齢性と考察されていることから「副腎皮質X-帯セロイド色素沈着消失」で、その表現で代表できるなら削除可能かと思えます。「副腎皮質変性抑制」はわかりにくいと思えます。評価部会で審議願いますとコメントをいただきまして、表33をそのように修正してございます。

先生方からは御同意いただいております。長野先生からは「副腎皮質変性抑制」のかわりに「副腎皮質X-帯残存」を記載したほうがわかりやすいと思えますと御意見をいただきまして、表33に追記しました。

46ページの表33を御覧いただきますと、先ほど座長、座長代理の先生との打ち合わせの中で、結局この所見は有害作用とは解釈されないという回答が参りましたので、「副腎絶対及び対脳重量比増加」以外を削除してはどうかという御意見をいただいております。ですので、「副腎皮質X-帯セロイド色素沈着消失」と「副腎皮質X-帯残存」を削除するという御意見でございます。

長期の試験は以上でございます。よろしく願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

43ページ、イヌの慢性毒性試験ですが、これは先ほど、41ページのところで既に済んだ話ですが、この試験における200 ppm投与群の取扱いですが、先ほど来、説明しているように不適切なものであるという取扱いになるかと思えますが、5名の方々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えます。

44ページ、1～3行目にかけてこの試験のまとめのところなのですが、5行目からのボ

ックスに、長野先生から2,500 ppm群の雌については検討が必要だということです。

これについて、長野先生、追加説明をお願いできますか。

○長野座長代理

先ほどの13週間のところで、雌の2,500 ppm以上については、申請者が毒性と言っているのに毒性としたほうがいいたろうということで納得しました。

○西川座長

そうですね。したがって、44ページの1～3行目までの記載で問題ないということですね。

ありがとうございます。

吉田委員、どうぞ。

○吉田委員

このイヌの試験は、13週のうち、4匹が78週まで行っているのですね。そのことは書かれていましたか。

書かれていないと、血液のデータとか同じものが使われているわけですから、これで見ると限りなく別な試験を行っているように見受けられますね。そうではないということがわかるようにしておかないと、イヌというのはN1の重さが大きいとか、どこかに書かれていましたか。

○横山課長補佐

現状では記載されていませんので、13週までの血液の検査は亜急性の分も含めて解析がされているようなことがわかるような記載が必要でしょうか。

○吉田委員

私が申し上げたいのは、むしろ78週で本当は一本化して書くべきだったのかもしれないのですね。同じ個体を使っているということは、結局、試験が違うということは個体間のばらつき、ロットのばらつきも見るときのものなのに、これは結局、同じ流れですよ。うまく伝わりますか。なので、そういうことがわかるように書いておかないと、読み手には全く違った試験が行われていてという、本来、これは一つの試験であるべきですよ。

○西川座長

そうすると、先ほど申し上げたように、90日と78週の試験を総合評価するかどうか以前の話で、これは一つの試験と見たほうがよいということですよ。

○吉田委員

そうですね。

○西川座長

確かに。あとは総合評価のところにもかかわってきますので、その旨をどこかに記載していただけるといいと思います。

ありがとうございます。

次が、44ページからのラットの慢性毒性/発がん性併合試験ですが、45ページのボックス

スに、総コレステロール、エステル型コレステロールの記載は前回審議のままとしたということについて、要するに、検体投与の影響とするということについて、4名の方はオーケーですが、川口先生は先ほどの御意見とも恐らくほぼ同じだと思うのですけれども、また毒性所見としなくていいのではないかという御意見が出ておまして、これについても追加説明をお願いできますか。

○川口専門委員

先ほどの流れでとる方向だったので、この意見は取り下げようかと思えます。

○西川座長

よろしいですか。

そうしますと、前回審議のとおりということになるかと思えます。

ありがとうございました。

次が、45ページからマウスの試験ですが、これについて46ページの13行目からのボックスに、この試験における10,000 ppm群の雄では有意な総コレステロールの増加があったのですが、雌についてはどうかということで、申請者からの回答では背景データに適切なものがなかったということ、それから、その回答の中では、雌を含めた10,000 ppm群におけるコレステロールの増加は投与に関連すると考えたいということでした。

したがって、事務局からはその群の雌についても所見を追記してよいかということについて、3名の方はオーケーですが、これも先ほどとほぼ同じコメントですが、川口先生からはそうでなくてもよいということです。

川口先生、追加説明をお願いできますか。

○川口専門委員

先ほどと同様で取り下げます。

○西川座長

よろしいですね。

では、事務局の御提案のとおりになるかと思えます。

あと一つ、マウスの試験で認められた、表33に書いてある当初の所見は「副腎皮質変性抑制」とちょっとわけのわからない所見が書いてあったので、山手先生からもう少し適切な用語にしてはということで、その前に所見の内容を詳しくということで、まず、山手先生、これについて追加説明をお願いします。

○山手専門参考人

その当時、もう5年ぐらい前になるのでしょうか、この所見を見てもわからなかったので問い合わせをしました。

回答にありますように、確かにマウス、特に雌マウスは加齢に伴ってホルモンの機能不全とかがここに書いてありますけれども、脂質代謝に伴って皮髄境界部にX-帯が出るということはよく知られていると思います。そこに加齢に伴って黄色っぽい色素が、確かに何も処置していなくとも沈着するというのを私も見た経験があります。多分それが減ったと

いう所見だと思います。そういう意味では、純粹にX-帯のセロイド色素の沈着消失という所見がいいのかなと思って、これを提案したまでです。

○西川座長

ありがとうございます。

事務局からも少し説明があったのですが、これは要するに加齢に逆らうような変化であって、どちらかという毒性ではないような気がするのですが、いかがですか。

○山手専門参考人

この所見は採用する必要がないのではないのでしょうかということですよ。重篤な毒性変化かと言われると、ちょっと考えにくいなどは思います。

○西川座長

長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

やはり毒性所見ではないと思いますので、ないほうがいいのではないのでしょうか。

○西川座長

吉田委員、どうぞ。

○吉田委員

私は反対です。今回の毒性のプロファイルというのが、先生方がもやもやしているレベルのコレステロールの変化ですね。確かにこのXゾーンというのはマウス特殊です。確かに副腎の重量は残されていますからいいのですけれども、原因はわかりませんが、そういう変化があったということが、ひょっとしたら今回のコレステロールの増加ということに全く関係していないと先生方が御判断できるのであれば、私は削除されてもよろしいかと思えます。

今回、先生方が非常に悩まれて、でも、これは毒性としてとろうということにコレステロールはしたのに、私は唯一、これが何となく、脂質ということに関してはキーワードとしてはリンクするのではないかと思ひまして、もう一度それについては、それでもこれは普通の加齢の変化だし、マウス特殊だと言うならば、それはそれでいいのかもしれないのですけれども、いつもではないですが、今回の剤ということを考えると、これを残したからといって別にNOAELが1つ上がるわけではないということも考えますと、残していただくというのも一つの御提案かなと思って申し上げました。

○西川座長

影響ではあると思うのです。ただ、これが毒性所見として、この表に書いていいかどうかかなのです。

したがって、何か本文に書くか、あるいは脚注に何かそれらしきことを書くかだと思ひのです。まして、そのまま残してしまうと、これは毒性所見ということで残ってしまいます。ちょっとそこが気になって、エイジングに反するような所見であれば削除してしまうのは簡単かなと思ったのですけれども、確かにこれは影響ではあると思うのです。

どうしましょう。

山手先生、どうぞ。

○山手専門参考人

私の提案なのですけれども、確かにこれが重篤な毒性所見なのかと言われたら、私は毒性所見ではないと思います。通常、加齢性に見られるものが、ひょっとしたら脂質の関係で発現が抑えられているということですので、今、座長のほうで言われたように、所見として表に入れて、アスタリスクか何かで脚注として、通常、加齢性に認められる病変が投与量に伴って低下した所見であるとか、何か加えておいてもいいのかなと思います。

議事録としては、今、言われたように重篤な毒性でないという議事録は残りますので、そこら辺でカバーできるのかなという気がいたしますけれども、どうでしょうか。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、表に残す場合には脚注をつけるということによろしいですか。

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。

それでは12. 生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

48ページ、3行目からラットの2世代繁殖試験でございます。

49ページの5行目の下から、追加資料要求事項4といたしまして、代田先生からいただいております。F₁の2産目(F_{2b})におきまして低い受胎率が認められますが、有意な低下か否か説明するとともに、報告書を提出することといただいております。報告書を提出されております。また、統計検定を行いました結果、有意差がなかったということ、1産目、2産目、さらに世代間においても同様の傾向が認められていないことから、偶発的な変動であると判断したとの回答が来ております。

代田先生には資料を御確認いただきまして、この回答に御了承をいただいております。

49ページの7行目から、ラットの発生毒性試験でございます。

16行目の下のボックス、【事務局より】といたしまして1,000 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた過剰肋骨の発生頻度の増加でございますけれども、こちらは母動物で毒性影響が認められていないものでして、ARfDのエンドポイントとしております。この過剰肋骨の長短につきましては、報告書に記載がございませんでしたということについてお伺いをしていたしました。

50ページにボックスが続いております。

中塚先生から、1つ目といたしまして、過剰肋骨の定義と背景データの提出をお願いいたしますという御意見をいただいております。2つ目といたしまして、腹当たりの検定を実施することと御意見をいただきました。

代田先生からも、審議済みで恐縮ですけれども、腹当たりの検定で有意差があるか御確認をお願いいたしますと御意見をいただいております。

この回答が参りました。「机上配布資料」と書かれております一枚紙を御覧ください。

この紙の真ん中のほうでございますけれども、ウサギとラットが一緒に書かれているのですが、いずれも1983年に実施された試験で、胎児骨格所見の背景データは作成されておらず、最終報告書情報以上に詳細な記述はないと回答が来ております。また、下のほうの表に記載がございますけれども、ラットの過剰肋骨につきまして、1,000 mg/kg体重/日の投与群の腹当たりの統計検定結果です。括弧の中に書かれているものが腹当たりの結果でございますが、有意差がないということでございます。

下にウサギの試験で認められました「肋骨：肥厚」についての結果も示してございますけれども、こちら最高用量の腹当たりの検定では有意差が認められていないという結果でございます。

評価書50ページにお戻りください。

50ページのボックスの真ん中より少し下でございます。代田先生から、腹当たりの比較で有意差がないということと、統計値から判断して骨格変異を毒性所見とせず、胎児の無毒性量はラットもウサギも1,000 mg/kg体重/日に変更してはどうかと考えますと御意見をいただいております。

中塚先生から、50～51ページにかけましてコメントを頂戴してございます。通常の過剰肋骨（腰肋）であれば对照群の0%というものは考えられませんということで、聞き方により違う回答が得られたかもしれないので、試験施設に実際のやりとりを確認させていただきと御意見を頂戴いたしました。また、今回行われました統計でございますけれども、Dunnettの多重比較法は今回のデータの内容からは適切な統計法ではないので、ノンパラメトリックの検定手法でやり直してくださいと御意見をいただいております。

代田先生から、中塚先生の御意見に対しましてさらに御意見をいただいております。これまで入手した資料で影響の有無を判断できると考えますので、これ以上の資料要求は不要と考えますということで、51ページの下のほうでございますけれども、①過剰肋骨の長さから成因を考察しました文献で紹介されていますSDラットの腰肋骨の背景データの中には0%も含まれていますので、今回の試験での所見のとり方はあながち誤りとは言いません。

②といたしまして、腹単位のパラメトリック検定を行った結果、有意差は認められなかったもので、検出力がさらに弱いノンパラメトリック検定を要求しても、統計フローが完結するのみで有意差の有無が変化するとは考えられません。

52ページにボックスが続きますけれども、③といたしまして、ノンパラメトリック検定を実施していただいたとしても、統計手法の妥当性は必要があれば調査会での判断になります。

④といたしまして、背景データがとられた試験はこの試験と同じ基準で判定されていると考えられるので、質的な評価への利用は難しいと考えられますと御意見をいただいております。

これに対しまして、中塚先生から了解ですということで、統計学的には不適切な手法という意見は変わりませんが、ノンパラメトリックの手法を用いても有意差の有無には変わりないと思いますということで、ラット、ウサギ胎児とも無毒性量は1,000 mg/kg体重/日とすることに異議はありませんと御意見をいただいております。

代田先生、中塚先生のコメントを受けまして、49ページの本文の記載でございますけれども、10行目から「いずれの投与群においても、母動物及び胎児とも検体投与の影響は認められなかった」と修正をしております。

52ページにお戻りいただきまして、2行目からウサギの発生毒性試験でございます。

こちらの試験におきましては、1,000 mg/kg体重/日の胎児で、肋骨肥厚の発生頻度の増加が認められております。こちらをARfDのエンドポイントとしてよいかということで御検討をお願いしておりましたが、先ほどのラットと同様に、背景データの提出と腹での検定をお願いしておりました。

53ページにボックスは続きますけれども、代田先生からは、この変異の出現が単回投与で増加するのか疑問ですという御意見をいただきまして、こちらも腹単位での有意差の確認をお願いしますと御意見をいただきました。

先ほど机上配布資料で御覧いただきましたけれども、肋骨肥厚につきましても背景データは作成されていないということ、腹ごとの統計検定の結果、Dunnettの多重比較法で有意差は認められなかったという回答が提出されましたので、代田先生、中塚先生の御意見を伺いましたところ、ラットと同様に無毒性量を1,000 mg/kg体重/日とすることに異議はないという御回答をいただきましたので、ウサギにつきましても52ページの本文、8行目以降、「母動物及び胎児とも検体投与により影響は認められなかった」という文章に修正をしております。

生殖発生毒性試験については以上でございます。よろしくお願いたします。

○西川座長

ありがとうございました。

48ページからです。

49ページの5行目からのボックスに、これは前回、追加資料を求めた事項の一つですが、代田先生から低い受胎率があるけれども、有意差があるかどうかについて回答を求めたところ、回答では有意差がない、偶発的な変動であるということから、代田先生はそれで了承するということでございます。

次に、その下、ラットの発生毒性試験について、これは16行目からのボックスに【事務局より】ということで、1,000 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた過剰肋骨について、中塚先生、代田先生から結構長い御意見のやりとりがあって、52ページの一番上のボックス、中塚先生の御意見で最後に了解ですということで、結論はこれでよくわかるのですが、中塚先生、経緯についてかいつまんで御説明していただけますでしょうか。

○中塚専門委員

簡単なほうのウサギから行きましょうか。

ウサギのほうで問題としている肋骨肥厚の頻度が、下の用量からいくと、対照群が1匹、低用量群4匹、2匹、最高用量7匹で、一応、最初の統計、それもFisherではあったのですけれども、試験施設でやった統計では有意差がなくて、申請者ではほとんど同じ方法なのですが、片側検定にしているのです。

ですから、有意になったということで、試験の報告書では、統計的にも有意差がないので意味のない変化だけで終わっているのですけれども、申請者は追加検定で片側検定にして意味のある変化だとしたということで、それは積極的に毒性とするというのであればいいかなと思ったのですけれども、この検体は急性毒性が極めて弱いということがわかっていますし、改めてこれをARfDにするのかということで、もう一度頻度を見直すと対照群にも出ているので、恐らくこれはバックグラウンドを出せば否定できる変化かなと思って、バックグラウンドを一つお願いした。

ウサギの実験で、骨格異常ではないのですけれども、ほかの検体投与に関連しているかなというような感じで上昇しているデータがあったので、その部分だけのバックグラウンドを出しているのです。私はそのデータを知っているのですけれども、骨格もあるのです。ですから、そのデータを出していただければ、ウサギの骨格変異の増加は否定し得るデータだと思うのです。

それは本当はあるのですけれども、Covanceはないと言っているのです。最終的にリッターユニットの検定で有意差がないということなので、私もこれは変化があるとは思わないし、前回、初回審査で積極的に毒性としても、そのときにバックグラウンドデータを出していただければ否定し得たデータだと思うので、ウサギについては母動物毒性もないですし、リミットドーズまで投与しても胎児毒性が一切ないという結論でいいと思います。ですから、ARfDのあれにもならない。

ラットのほうが問題で、ウサギのほうは対照群でも1例出ている変化ですし、肋骨の肥厚というのは恐らく定義づけをしていただかないと、発生毒性試験をやっている人間ならどういふものかというのは知っていると思うのです。ただ、ラットの過剰肋骨という書き方だけだと、一つはCharles RiverのSDですから、0%だから普通の定義ではないのです。普通の定義で0%というのは、背景データでないということはまずないと思うのですけれども、それで出してもらおうかと思ったのですけれども、出ないということです。出ないということであればしょうがない。

そうすると、否定の仕方は難しいかなということなのですけれども、これもリッターユニットで計算すると、高用量で5例出ていますけれども、ちなみに言うと、下から行くと対照群0例、低用量0例、中用量1例、高用量5例です。これはFisherだったら絶対に有意差が出ますというので、リッターでやっていただいたところ、1腹から3匹出ているのがあったので、リッター単位でやると有意差はないという形なので、投与の関係は否定していいのではないかというのが代田先生の意見です。ただ、私はバックグラウンドを見せ

ていただかないと。

代田先生も書かれているのですけれども、試験施設によったら本当に0例というのがあるのです。0%があるのは知っています。そうすると、これは果たして変異ですか。変異は、正常胎児と言ったらだめですけれども、普通の対照群の胎児である程度一定頻度で出てくるもの、要するに、正常の形態の範囲内の変化を変異と呼んでいるのです。あるいは、奇形と対比して胎児の成長とかに影響しない軽微なものという定義があると思うのですけれども、ここの施設がもし代田先生の言われるように0%もあり得るということで0%だとしたら、本当に0%のものを変異としていいのかというのが私はずっと残ります。

頸肋であれば0%というのはあり得るのです。ただ、頸肋は腰肋と違ってそれほど研究されていないので、例えば生後なくなるとかもわかっていません。腰肋はなくなるのです。ある程度短いものはなくなるのでいいのです。

ある論文によると、頸肋については、頸動脈、頸静脈に影響して、ちょっと意味のある変化だとヒトでは捉えられているし、頸肋であったら本当に無視していいのかというのが心配なのです。ただ、普通に言えば、Extra Ribは、頸肋は入れないので、申請者の回答による背景データもないけれども、変異なので、意味のない変化だということで、バックグラウンドを出していただけないのであれば、検体投与の影響としないということを受け入れざるを得ないという形です。

一般に腰肋というのは消えてなくなりますし、意味のない変化なので、本当に増えていたとしても、それもリミットドーズでの変化ですから無視してもいいかなというのが代田先生の意見ですし、私も同意します。

ただ、一つだけコメントがあるのが、53ページの【事務局より】の1行目、背景データは作成されていないことは事実なのですけれども、本当は背景データはあるのです。私は知っているのです。ですから、これは事務局のあれから抜いておいて。

そうか。これは回答者の答えか。回答者はCovanceですよ。Hazeltonはないですよ。

○吉田委員

お話の途中ですみません。

1983年でも背景データはとってあるということですか。

○中塚専門委員

とってあるのです。ウサギの実験で背景データを出しているのです。ウサギとラットを同じ時期に同じ施設でやられて、そこでCovanceがデータを出しているのです。そのデータには骨格のデータもあるのです。だから、背景データがとられていないのは、Hazeltonに聞いていないだけの話です。

ですから、申請者にお尋ねになってもいいのですけれども、そこまではする必要はないというのが代田先生のお考え。私も違う会社のデータをいつまでもというのはわかるので、聞くことはないかなということで、代田先生と同じ意見で、両方とも検体投与の影響とはとらない。審議済みで申しわけないですけれども、最初のデータを直してもらおう。

○西川座長

ありがとうございました。

ラット、ウサギともに影響がなかったということによろしいですね。

次に進みたいと思います。

13. 遺伝毒性試験、これはもう審議済みですけれども、どうしますか。

特にコメントはいただいていないですね。

○高嶺専門職

1点、増村先生と石井先生から数字の修正をいただいております。

53ページの2行目から13. 遺伝毒性試験でございます。

表36につきまして、54ページの上の染色体異常試験でございますけれども、処理濃度の修正を増村先生と石井先生からいただいております。

遺伝毒性試験については以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

念のため確認しますが、遺伝毒性試験の投与量の単位は問題ないですね。

○増村専門委員

審議済みではありますけれども、数字の修正を1か所いただいただけで、全ての試験が陰性ですので、遺伝毒性については問題ないと思います。

○西川座長

単位ももちろん問題ないということですね。

ありがとうございました。念のための確認です。

次にⅢ. 食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○吉田委員

御提案なのですけれども、今回、コレステロールが病理とかも全然動かずに微妙に上がったというのは非常にまれなケースだと思います。ただ、この評価書で残るというのは、コレステロールの増加がどういった程度のもので、専門調査会がどう考えられたかということは、今の評価書のままだと残らないので、なぜこのコレステロールをとったのかということをもⅢ. 食品健康影響評価の前に、例えばメトヘモグロビンのときなどもやったのですけれども、今、御提案の文章をちょっと考えてみたのですけれども、申し上げてもよろしいでしょうか。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

「ラット、マウス、イヌ、いずれの動物種においても、血中コレステロールの増加あるいは増加傾向が認められた。同変化は軽度（最大で2倍程度）、用量相関性も明らかでなく、脂質代謝への悪影響を示す変化も認められなかった。しかし、複数の動物種で継続的

に観察されたこと、機序も明らかでないことから、農薬専門調査会は本所見を毒性と判断し、評価を行った」。

いかがでしょうか。

○西川座長

完璧にはフォローできていないのですが、ざっと聞いた限りでは非常によいと思います。

いかがですか。

よろしいですね。

今の文章を追記することとしたいと思います。ありがとうございました。

それではⅢ．食品健康影響評価についてお願いいたします。

○高嶺専門職

55ページをお願いいたします。Ⅲ．食品健康影響評価でございます。

4行目から、ラットの動物体内運命試験の結果でございます。

吸収率の数字を修正してございまして、16.4%～64.6%、高用量では9.0%～31.1%と算出されております。

6～7行目にかけては、玉井先生から動物体内運命試験の本文の修正に合わせて御修文いただいたものでございます。

ラットの体内では、代謝物としてB、C、Dなどが認められております。

組織中では、脂肪で最も高く、長時間蓄積する傾向が認められてございまして、大部分は未変化体として存在してございました。

14行目から、畜産動物を用いました体内運命試験の結果でございます。

ヤギ及びニワトリにおきまして、組織中の残留放射能は脂肪に最も多く認められまして、大部分が未変化のクロルフルアズロンとして存在してございました。

18行目から、植物体内運命試験の結果です。

こちらにも残留成分の大部分は未変化のクロルフルアズロンでありまして、代謝物B、C及びDが検出されましたけれども、いずれも10%TRR以下でございました。

22～23行目にかけては、作物残留試験の修正をいただいております。

「野菜及び果実における」という文言を吉田先生に削除していただいております。

その下の24行目に記載しているのですが、
「クロルフルアズロン及び代謝物Cの最大残留量は茶（荒茶）で認められ」ということで、茶は野菜や果実ではないということでありまして、22～23行目にかけては削除をしていただいております。

27行目から、泌乳牛と産卵鶏を用いました畜産物残留試験の結果でございます。こちらにも脂肪で最も高い残留が認められております。

30行目から、クロルフルアズロン投与による影響でございます。

「主に血液（貧血）」と書いておりましたが、参考資料としたマウスの亜急性毒性試験にのみ認められている所見でございますので、今回、事務局で削除をさせていただいてお

ります。肝臓（重量増加、Chol増加等）、甲状腺（C細胞過形成：ラット）に認められたということでございます。繁殖能に与する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められておりません。

マウスを用いました慢性毒性/発がん性併合試験におきまして、子宮内膜間質肉腫の発生頻度の有意な増加は認められておりますが、この発生は遺伝毒性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ております。ラットにおいて発がん性は認められておりません。

各種試験結果より、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をクロルフルアズロン（親化合物のみ）と設定したとさせていただきます。

こちらにつきまして、前回御審議の際の與語先生からのコメントです。植物における代謝経路は、動物の経路の範囲内でありまして、10%TRRを超える代謝物もないことから暴露評価対象物質は親化合物のみでよいと判断すると御意見をいただいております。

8行目から、各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量に係る記載でございます。

ラットを用いました90日間亜急性毒性試験③の2.97 mg/kg体重/日というものが各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量の最小値でございましたけれども、より長期で行われました2年間の併合試験の無毒性量が3.30 mg/kg体重/日であったことから、ラットにおける無毒性量を3.30 mg/kg体重/日とすることが妥当であると考えられたと記載をさせていただきます。

ここにつきまして、長野先生から前回御審議の際のコメントをいただいております。ラットを用いました亜急性毒性試験③と2年間の併合試験におきまして毒性影響が認められた最小用量はそれぞれ238と168 mg/kg体重/日であり、無毒性量との間に50倍を超える差があります。試験の用量設定については問題ないのでしょうかという御意見をいただいております。

59ページ、表38に各試験における無毒性量をまとめてございます。

先ほど長野先生の御意見にございましたラットの試験でございますが、上から3つ目90日間亜急性毒性試験③という試験ですが、雄で2.97の次が238という投与量になっております。雌で3.24の次が264という間が離れた投与量となっております。

その2つ下ですけれども、2年間の併合試験は、雌の3.30、その次が168という用量でございまして、こちらも大分間が離れた試験設計となっております。

56ページにお戻りいただきまして、13行目から【事務局より】といたしまして、イヌにおけます90日間の亜急性毒性試験及び78週間の慢性毒性試験の扱いについて、案1及び案2を作成しましたということで御検討をお願いしております。

長野先生からは、案1というのがイヌにおけます最小毒性量を90日間亜急性毒性試験の200 ppmとして安全係数を追加するという案でございますが、長野先生からはこちらのほうがよいと思います。しかし、「追加係数の2」の妥当性は議論が必要だと思いますと御意見をいただいております。

案1の文でございますけれども、17行目から記載をしております。

これは11行目から続く文章でありますので、「これを根拠に」というのはラットの無毒性量なのでございますけれども、ラットの無毒性量を根拠に安全係数100で除しますと、ADIとして0.033 mg/kg体重/日という数字が算出される。一方、イヌを用いました90日間の亜急性毒性試験の雄においては無毒性量が得られていないということで、最小毒性量は7.87 mg/kg体重/日であった。もし、この最小毒性量を根拠にADIを設定した場合、最小毒性量を用いた場合の追加係数2を考慮しまして、安全係数200で除しますと、0.039 mg/kg体重/日となりまして、ラットと比較してもラットのほうが小さいということで、食品安全委員会農薬専門調査会はラットを用いた2年間の併合試験の無毒性量を用いてADIを設定することが適切であると判断したと御提案をしております。

57ページの3行目からですけれども、案2を作っております。

イヌの90日間亜急性毒性試験と78週間の慢性毒性試験を総合評価した場合、もしイヌで無毒性量が200という形でとれた場合の御提案なのでございますけれども、その場合、イヌの無毒性量を200でとるとしますと7.87という数字が得られますので、こちらについてもラットのほうが小さいということで、ラットを根拠とした0.033 mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)としたという案を御提案しております。

9行目からはARfDに関する記述でございます。

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最小毒性量ですけれども、19行目の下のボックスです。中塚先生から、ラット及びウサギの発生毒性試験における胎児で観察された骨格変異について確認が必要かと思えますと御意見をいただいております。

先ほどの発生毒性試験の項におきまして、先生方から毒性所見は認められなかったとするという御意見をいただいておりますので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDについての記載は削除しまして、ARfDに関する記述は15行目からになります。ウサギ及びハムスターを用いました急性毒性試験で得られた5,000 mg/kg体重/日でありまして、カットオフ値以上であったことからARfDは設定する必要がないと判断したとしております。

20行目の下、ADIの数値を案としまして、ラットの併合試験を根拠としました0.033 mg/kg体重/日、ARfDは設定の必要なしという案を御提案してございます。

59ページの表38ですけれども、ラットの1番目の試験、長野先生から御修正をいただいております。ありがとうございます。

ラットとウサギの発生毒性試験につきましては、代田先生と中塚先生からの先ほどのコメントに基づきまして、母動物及び胎児の所見はない。あと、無毒性量の修正をしております。

62～63ページにかけまして、表を2枚御用意していたのでございますけれども、ラット、ウサギの発生毒性試験の胎児の所見はなくなりましたので、表39-2を削除しております。

66ページから始まる別紙3、作物残留試験成績ですけれども、73ページをお願いいたし

ます。

73ページの下の2つはお茶の試験ですけれども、與語先生から試験に使った剤形名が抜けているということで、この試験は乳剤を使用しておりますので「EC」というものを網かけで追記をしてございます。御確認お願いいたします。

食品健康影響評価は以上でございます。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

55ページからです。

5行目に既に修正した数値の変更がなされております。

6～7行目に玉井先生の御指摘を踏まえて修正したところが、この部分に相当するかと
思います。ありがとうございました。

22行目からのところで、25行目のボックス、吉田先生から、お茶は野菜や果物ではない
ので「野菜及び果実における」を削除ということです。

ちなみに、お茶は特別な分類になるのですか。

○吉田専門委員

お茶はお茶だと思います。

○西川座長

ありがとうございました。

それから、細かい点ですが、30行目「血液（貧血）」の削除。

56ページ、3行目に「及び畜産物」が追記されているということ。

4行目からのボックスに、これは暴露評価対象物質についてですが、與語先生からコメ
ントが出ておりますけれども、追加はございますでしょうか。

○與語座長代理

特に、これ以上の追加のコメントはございません。

○西川座長

ありがとうございます。

12行目からのボックスに、長野先生から、これは前回いただいたコメントですけれども、
ラットの90日試験と慢性毒性/発がん性試験での用量について設定に問題はないのでしょ
うかということなのですが、補足説明はありますか。

○長野座長代理

数年前の指摘でありまして、しようがないかなということで了解しました。

○西川座長

確かに、かなり離れた用量の設定もしていますので、必ずしも適切ではないと思うので
すが、いたし方がないということで処理したいと思います。

これが一番のポイントで、13行目からイヌの90日試験と78週間の試験について、どのよ
うな考え方をしたらよいかということですが、これは先ほど吉田委員から説明があったよ

うに、どうも総合評価するというよりは一体のものだという考え方も成り立つかと思うのです。

したがって、その場合には、一応、総合評価という言葉を使いますが、57ページの3行目からの案2を少しモディファイするような文章がよいのかなと思うのですが、もしそれがまずければ、案1のイヌの90日試験におけるLOAELに追加係数を考慮した値とラットの値を比較してADI設定に持っていくということになるかと思うのですが、とりあえず総合評価と呼びますが、どちらがよいかについて御意見をいただけると助かります。

今の点について、山手先生、御意見等いかがですか。

○山手専門参考人

総合評価というのは、あくまでもイヌの試験での90日と78週ですよ。長野先生がさっき言われた総合評価というのは、マウス、ラットも全部入れるという意味で理解されたのではないかと思います。

○長野座長代理

そうです。

○山手専門参考人

わかりました。私もすっかりしてきました。

私はむしろ案1のほうがいいと思ったのですが、無毒性量がイヌの試験ではわかっていないということは、どこかに書いておく必要があるのかなと思います。ただ、私の議論していただきたい点は、この追加係数2というのをどの程度の重みづけというか、考えるかというところをちょっと議論していただいたほうがいいのかと思っています。ですから、案2よりも案1のほうを私は検討していただきたいと思います。今のところの意見です。

○西川座長

そのほか、よろしいでしょうか。

長野座長代理、どうぞ。

○長野座長代理

私は、今、案1がよくてという話で持ってきたのですが、ただ、この安全係数の2というのがどうしても出てこないと思うのです。イヌの試験での最低用量と中間用量との差は10倍ぐらい離れていますけれども、ほとんど差がないですよ。それが最低用量の半分でその効果がなくなるとはとても考えられない数字なので、どうしても2が出てこない。

それでしたら、イヌにおける90日と78週のデータから、今、事務局が言っているイヌの試験の90日と78週の試験を合わせて評価した場合には、NOAELとして200 ppmが出てくるのではないかと案を聞いておりますので、そういう方向での考え方はできないのか議論してはどうかと思いました。

○西川座長

確認ですけれども、イヌの90日、78週間の試験を総合評価すると、無毒性量は200になるのですか。200未満ですか。そのあたりをはっきりしないといけないと思います。

○長野座長代理

先ほどの41ページのボックスの一番下のほうに総合評価の案というところがあります。この文章では、NOAELとして200 ppmという案が事務局から提案されていますので、それについて議論してはどうかと思いました。

○西川座長

そうなのですけれども、その下に長野先生からということで、総合評価した場合は雄200 ppm未満というようにたしか書かれています。

○長野座長代理

私はそう思っているのですけれども、ただし大変魅力的な数字だったので、NOAELとして200をとるという考え方もあるのかなという希望を今は持っております。

○西川座長

そうですね。したがって、その上の事務局の総合評価の案を支持するということですか。

○長野座長代理

支持したいという希望です。

○西川座長

いかがでしょうか。

結局、これは毒性所見そのものが本当に毒性と言っていいかどうかもわからないような、そういう所見なので、本当に追加係数2でいいか。やはり大き過ぎるような気もしないでもないのですね。だから、そういう状況であえて2を使うよりは、総合評価をして、それを踏まえてラットと比較するというようなことがいいのではないかと思うのです。

山手先生、どうぞ。

○山手専門参考人

今、議論に出てきていましたので、追加係数2を使うというのは、これは2であったり、3であったり、5であったり、場合によっては最高10ぐらいまで行ったものがありましたかね。発がん性が疑われますとか、ものすごいものを使っていますよね。それはある程度、追加係数を使う根拠がありましたね。今回の追加係数2というのは、限りなく毒性が低い検体に対して2を使うというのは、非常にリスクが高いと思います。そういう意味では、今出てきました総合評価のところをうまく記述して、案2で行くほうが、この検体としての本来の性質が伺えるかなという気はしてきました。

○西川座長

ありがとうございます。

よろしいでしょうか。

そうしますと、41ページの下から2つ目の段落に総合評価の案ということで事務局から

の提案なのですけれども、これを生かして57ページの3行目からのところに組み込んで作文をすることになろうかと思えます。

その際に、総合評価をした理由として、先ほど来言っていますように、90日試験と78週間試験は実は切り離せないような形でもあるので、そのあたりも少し含めて記載を考えていただくということをお願いしたいと思えます。

○横山課長補佐

試験自体の評価書の書き方なのですけれども、90日と長期を分けて書いてしまっているのですが、これは何か説明をつけることで分けて書いたままでよろしいのか、90日のほうは中間と殺群の結果であることがわかるようにして、一つの試験に書き込むのがいいのか、そこを御教示いただいてよろしいですか。

○西川座長

どちらでもいいと思うのですけれども、できれば90日を独立させた形で、ただし、それは78週と切り離せないような条件で行われたということを書けばと思うのですが、一つの試験としたほうがよいという御意見があればお願いいたします。

よろしいですね。

○山手専門参考人

それは書きぶりだと思いますので、そんなに大きく私もこだわりません。

○西川座長

内容的には全く問題ないと思えますので、とりあえず独立した形で記載して、ただし、条件について少し追記するということできたいと思えます。

ありがとうございました。

あとは57ページの19行目に、中塚先生から骨格変異について追加データの提出等は可能かということだったのですが、不可能であればこのままでよいということなのですけれども、中塚先生、よろしいですね。

○中塚専門委員

妊婦とかに対するARfDは不要ということですよ。

○横山課長補佐

はい。

○西川座長

あと與語先生から、より正確な記載ということで、73ページにコメントをいただきました。どうもありがとうございました。

全体を通して何かお気づきの点があればお願いいたします。

○中塚専門委員

すみません。管轄外というか、担当外でコメントをしたいのですけれども、10ページで、薬物動態なので本当に専門外ですけれども、「睪丸」より「精巣」はだめですか。

○吉田委員

精巢がいいと思います。

○西川座長

私もそれは気になったのですけれども、間違いではないですね。

○吉田委員

ラットですね。ラットでは最近使わない。

○中塚専門委員

辜丸でいいということですか。精巢のほうが。

○西川座長

医学的には両方使いますので、間違いではないのでいいのかなと思ったのです。

これは篠原先生のコメントですね。

○篠原専門委員

そうですね。そのほうが普通だと思います。

誤りというわけではないけれども、そちらに変えたほうがよいかと思います。

○西川座長

精巢のほうがよりよいということですね。

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。

よろしいですね。

結論ですが、本日の審議を踏まえまして、クロルフルアズロンの一日摂取許容量（ADI）につきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である3.30 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.033 mg/kg体重/日とし、急性参照用量（ARfD）につきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する最小毒性量は、ウサギ及びハムスターを用いた急性毒性試験で得られた5,000 mg/kg体重/日であり、カットオフ値以上であったことから設定は必要ないしたいと思います。

よろしいでしょうか。

吉田委員、どうぞ。

○吉田委員

今さらすみません。

ここの文言なのですけれども、5,000だから、私は急性毒性試験は本来エンドポイントとしないのですが、最小毒性量はカットオフ値以上というのは、カットオフ値というのは毒性のない量なので、「無毒性量は明らかにカットオフ値以上であると考えられることから」というほうがいいのではないかと思います。

○西川座長

そうですね。別に5,000を持ち出さなくても、「最小毒性量は明らかにカットオフ値以上であったことから」でいいですね。

では、そのようにしたいと思います。それで、設定は必要ないということにしたいと思います。

よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、その後の進め方について事務局から説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

御修正いただきました点を反映いたしまして、もう一度メールで御確認お願いしたいと思っております。よろしくをお願いいたします。

○西川座長

よろしくをお願いいたします。

○横山課長補佐

そうしましたら、日程でございます。

次回は10月6日金曜日を予定しております。

幹事会につきましては、10月12日木曜日の開催を予定しております。

よろしくをお願いいたします。

○西川座長

ほかに何かございますでしょうか。

吉田委員、どうぞ。

○吉田委員

これは議事録に残るので、今回のコレステロールは動態の試験よりもはるかに高いような用量で行われているのでなかなか動態のデータも使えないし、もう少し適切な用量設定で試験設定ができるように、最高用量がまるで毎日急性毒性をしているようなものではない、そういうような試験をメーカーには提出していただきたい。

これは間に1個入っていたら、先生方の御苦勞が大分なかったのではないかと思いますので、できれば適切な用量設定での試験を今後は私たちも要求したいし、提出していただけるようになるといいなと思いました。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

ただ、用量設定は結構難しいですね。明確な、強い毒性でないので。

○吉田委員

今後、私たちはこういう試験が欲しいのだということを明確にして、例えばアッパーリミットであればいいみたいなどころがありますので、動態の試験とほぼリンクすれば、その動態から毒性の予測のようなこともできますので、そのあたりは、今回50,000 ppmとい

うのは多分サチュレートしてしまっているでしょうし、本来の毒性というのも見えにくくなっていると思いますので、農薬は時々こういうパターンがあるので、先生方の御評価は非常に大変だと思うのですが、用量というのは大変重要な部分だと私は今回も改めて思いました。

○西川座長

ありがとうございました。

評価するほうもそういうつもりで見ていかないと何かわけがわからなくなって、追加資料を求めて、それが返ってくるのにすごく時間がかかるみたいなことになってしまうので、できればそういうのは避けたいと思っております。

ほかはないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

ありがとうございました。

以上