

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第三部会 第9回会合議事録

1. 日時 平成19年11月12日(月) 14:00～17:07

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(クロメプロップ及びジメタメトリン)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)

柳井座長、代田専門委員、藤本専門委員、與語専門委員、若栗専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長、小林専門委員、林専門委員

(食品安全委員会委員)

長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

日野事務局次長、猿田評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官

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 クロメプロップ農薬評価書(案)(非公表)

資料3 ジメタメトリン農薬評価書(案)(非公表)

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第9回「食品安全委員会農薬専門調査

会確認評価第三部会」を開催いたします。本日は急遽、山崎先生から御連絡がございまして、どうしても外せない用事ができてしまったということで、御欠席でございます。それで、残念ながら全員出席というわけにはまいりませんが、5名の先生に御出席いただいております。

また、親委員会から3名の先生に、それから、総合評価第一部会から鈴木座長、小林専門委員、林専門委員に御出席いただいております。

この場を借りて御紹介させていただきたいんですけれども、林先生がアメリカの環境変異原学会から Alexander Hollaender Award という非常に権威ある賞を授与されたということです。

それから、柳井先生が先日、教授に昇進されたということで、併せて御紹介させていただきます。（拍手）

○ 柳井座長

それでは、本日の議事を始めさせていただきたいと思います。本日の議題は、御案内のとおり、農薬クロメプロップ及びジメタメトリンの食品健康影響評価についてでございます。

開催通知等で御案内しましたように、本日の会議につきましては、非公開で行わせていただきますのでよろしく申し上げます。

事務局より資料確認をお願いしたいと思います。

○ 都築課長補佐

お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料1として「農薬専門調査会での審議状況一覧（H19年11月9日現在）」。

資料2として、クロメプロップの農薬評価書（案）。

資料3として、ジメタメトリンの農薬評価書（案）を配付しておりますので、御確認願います。

○ 柳井座長

それでは、審議に入らせていただきます。まずは、資料2にございますクロメプロップの食品健康影響評価から審議を始めたいと思います。

本日は、総合評価第一部会から鈴木座長、小林専門委員、林専門委員が、また親委員会の委員の方々にも御出席いただいております。鈴木座長、小林専門委員、林専門委員、また親委員会の方々にも審議に御参加いただきまして、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと思います。

それでは、クロメプロップについて事務局より経緯を含めて御説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、御説明いたします。資料 2 を御覧くださいませ。

3 ページに、これまでの経緯が書いてあります。

クロメプロップにつきましては、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の施行に伴いまして、平成 19 年 3 月 5 日に厚生労働大臣より意見聴取をされたものでございます。

本年 6 月 19 日の第 5 回確認評価第三部会の審議を踏まえて、抄録の一部修正を行っております。

本日は、テーブルに農薬評価書のほか、参考として農薬登録申請に係るガイドラインを準備させていただきましたので、適宜、御覧ください。

それでは、続けて中身の御説明をさせていただきたいと思うんですが、6 月 19 日の審議において毒性部分まで審議が進んでおりますので、ここでは簡単に動植物の代謝のことをおさらいさせていただいた上で、毒性の方から議論をしていただければと思います。

6 ページで、クロメプロップは 6 番に書いてあるような構造をしております除草剤でございます。動植物の体内において、アミド結合の部分が切れるというのが主な代謝でございます。

7 ページ以降に「1. 動物体内運命試験」が書いてありまして、特徴といたしましては、経口投与いたしますと、吸収された後に尿から排泄されていくということで、半減期も大体 4～5 時間前後といったところで、非常に速やかに排泄がなされていきます。

尿中から排泄されていくということで、腎臓にさまざまな影響が出ているんですが、そういうところとも関連があるのかなと思います。

9 ページで「(6) 代謝物同定・定量」が書いてあるんですけども、主な分解物はアミド結合の加水分解ということで、分解されたときにアニリンができるということで、後ほど毒性で赤血球が減少するというようなところとも、ある程度、関連があるのかなと思います。

9 ページの一番上の行を御覧いただきますと、フェノールを標識したクロメプロップ投与群では赤血球への貯留が見られたということで、血球に影響している様子がうかがえます。

「2. 植物体内運命試験」を御覧いただきますと、これは水耕栽培をして植物体への移行を見ているんですが、24 時間浸漬いたしますと、11.8%が吸収されて、91.5% TRR が

根に残っていたというようなことで、代謝物といたしましては、動物体内と同様、B、C、Dが見られたと書いてあります。

以上を踏まえまして、毒性試験の方にまいります。14ページの「8. 急性毒性試験」を御覧いただきますと、一部GLP対応でない試験があるんですけども、表4を御覧いただきますと、親化合物についてはLD₅₀の値がかなり高い数字が並んでおりまして、急性毒性は弱いということが言えると思います。

一部、代謝物Bが親化合物よりも強い急性毒性を示しているんですが、それにしても、普通物相当の毒性でございます。

それでは、15ページの「10. 亜急性毒性試験」にまいります。前回の議論を踏まえて、若干修正した部分がございます。これは1984年に行われたGLP非対応の試験でございます。

前回と変えたところが、6,250 ppm投与群のところアルカリホスファターゼと尿素の増加というのが書いてあったんですが、より低い用量から有意差が見られるだろうということで、1,250 ppmのところ記述を移しております。

「(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)」でございます。1983年に行われましたGLP非対応の試験でございます。

こちらにつきましては、前回の議論を踏まえまして、まず表6を御覧いただきますと、雌の2,500 ppm投与群のところ「MCHC減少」というものを入れさせていただきました。

それから、先生方の御指摘で、500 ppm以上投与群の雌雄とも、血液生化学的検査ですとか、尿検査、病理組織学的検査に関連して腎の絶対重量と比重量の増加が認められた。だから、これは毒性影響なんだということで書かせていただいたんですが、抄録をよく見ますと、500 ppm投与群で、尿検査では特に異常がなく、血液生化学的検査ですとか、病理化学的な変化も認められていないということで、どのラインで腎臓の毒性を取るべきかというところを御議論いただければと思います。

あと、この試験に関しまして、柳井先生から御指摘をいただいておりますので、後ほど御説明いただければと思います。

「(3) 28日間亜急性毒性試験(イヌ)」でございます。これは2000年に行われましたGLP対応の試験なんですけども、慢性毒性試験の予備試験として行われておりまして、各群雌雄1匹ずつということで、17ページを御覧いただきますと、表7ということでもともと書かせていただいていたんですが、1匹の結果が書いてあるので、用量相関的な変化で

すとか、雌雄のバランスとかを見たときに、あまりここまで表をつくって書くようなことではないのではないかと御指摘をいただきました。

ただ、せっかく GLP で行われた試験でございますので、何らかの結果は書いておいた方がいだろうということで、試験そのものを不採用とするのではなくて、本文の方に、見られた影響を記述するという形で残してあります。

「10. 亜急性毒性試験」については以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、ただいまのところ、特に前回は毒性の方で問題になりましたので、毒性を中心に討議を進めていきたいと思っております。

先ほど、問題点についてはかいつまんで説明いただきました。

「(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)」につきましては、表5について訂正を行った。ALP及び尿素の増加ということです。

次の「(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)」に関しましては、事務局の方から質問がありまして、御確認くださいということです。「前回の調査会時に、委員の先生より15頁の修文を頂いておりました。しかし、抄録によりますと、500 ppm投与群でも尿検査で異常はなく、また、腎障害を示唆するような、血液学的・血液生化学的变化、病理組織学的変化が認められていません。御確認下さい」ということなんですが、この質問について、藤本先生いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

重量に関しては、毒性影響と取るかどうかということとはだんだんわからなくなってきているところがありまして、抄録の毒-27ページにも表があるわけですがけれども、実際には絶対重量はここに出ていなくて、有意差だけが出ているということで、判断が少し難しい。

毒-27ページの表に対応するところだと思いますけれども、これは腎の重量ですがけれども、絶対重量、比重量とも動いているので、取ってもいいのかなとも思ったんですが、絶対値というか、具体的な値が出ていないので、判断がちょっと難しいと思いました。

そういうことなので、私としてはむしろ、柳井先生のコメントを伺いたい。どういうふうにお考えになったかなと思ひまして。

○ 柳井座長

そうですね。すみません、私の方からもコメントしたんですが、特に雌の方は100 ppm以上で増加が見られるということで、その辺をどう考えるかということでお聞きしたかったんです。

それと、なぜ、こういうコメントを出したかということなんですが、マウスの実験をチェックしまして、マウスの方は比較的、腎臓について毒性があるという観点から取っていて、それで、むしろ毒性を取るような形で、例えば 500 ppm とかそういう投与量につきましても影響を見ているんですけれども、マウスの他の長期の試験で毒性ありというふうにとっているものですから、その辺をどういうふうに考えるかというふうに質問を投げかけたんです。

その辺、いかがでしょうか。その意義については確かに不明なんですけれども、マウスのほかの長期の試験で結構、腎臓に毒性ありというような所見があるので、その辺はディスカスすべきだと考えておりますが、どういうふうにお考えでしょうか。

○ 藤本専門委員

先ほど申し上げたとおりで、具体的に、本当にどれぐらい動いているのかわからないところがあるわけなんですけれども、雌の 100 ppm でも、有意差だけを見ても 0.01 ということで動いていますので、シリアスに取れば、やはりこれは毒性影響として取っていいかなとは思いました。

ただ、実は最初に申しましたようにわからなくなっているのが、こういう場合に、つまり、生化学的な状況証拠がないとか、病理学的な状況証拠がないときに、重量をどういうふうにとらえていいのか。肝臓は非常に問題があるところだと思うんですけれども、こういった臓器に関してはどうなのかなというのは、一般的な疑問としては私は残ってしまうんですけれども、今回のこの件に関しては柳井先生がおっしゃるとおりで、毒性影響として取るということでよろしいかと思えます。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

臓器が腎臓なので、少しややこしいところがいろいろあって悩ましいのは事実です。それで、この試験が、1つは non GLP というところも問題があるように思っているんです。

一応、病理所見のところを除けば、それなりにいい検査項目は一応やってあるという感じで、病理のところ若干不足しているのかなという印象はあります。

ただ、これは、もし個別のオリジナルデータにさかのぼれるのであれば、そういったところ等も含めて、もう一度レビューする必要があるのではないかとは思っているんですけれども、腎臓がややこしいのは、比較的機能が多岐にわたっているというようなところがあって、その辺のところでは何との関連で腎臓に一番大元の問題があって影響が出ていると

というような話がわかれば、もう少し判断もしやすいんですけども、今回のものはなかなかそういう話も出てこない。脾臓が物すごく真っ黒くなって、切ってみるとヘモジデリンがたまっている。だから、血液が壊れているという話は非常にはっきりしているんですけども、どうも、薬が直接効いているみたいなんです。だから、腎臓を介して、そういう話になっているとは思にくい。

そのほかの問題で、尿生成だけではなくて、イオンの組成の問題であるとか、カルシウム等の問題であるとか、そういうもろもろの話を見たときに、関連しているようなものがないかなかなか見つからない。それで、一番下の雌のところの実重量と比重量が有意差がある。これをどういうふうに見るかということです。2つに分かれるんだと思います。どちらでもいいです。

1つは、このところで、今、議論があったように、毒性とシリアスに取っておきましょうという話もないわけではないと思います。それは本当のことがわからないからです。

もう一つは、これが慢性毒性試験のところで、より低い用量とかいろいろなどころでの問題を含めて担保できるものがあるというような場合に、そのときに、この重量変化はあえて毒性と取らなくてもいいのではないかという考え方も成り立つと思います。

どちらかというのは後にして、いずれにしても、もし、ここで毒性だと取れば、この試験では雌については NOAEL がなくなるわけですね。それはそれでいいのではないのかとは思っています。ちょっとわけのわからない話ですね。

ただ、機能が非常に複雑だということと、それと併せてみないと本当はだめなんだということが言いたかっただけです。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

専門外なんですけれども、1つ気になっているのは、これは統計処理の結果がまとめてあり、Student の t テストをやっているんです。それで何も書いていないので、多分、多重性を考慮していない。そうすると、かなり有意差が付きやすい状況にあるので、これをこのままのみにしていいのかというのが一つひっかかるところです。

あと、対体重比で、雌の一番上のところは矢印が逆向きになっていますね。だから、その辺の一貫性みたいなことも考えないといけないのかなと思います。

先ほど鈴木先生がおっしゃったみたいに、もっと長い試験のデータをもう一度ながめて

から、最終的にここを評価されてもいいのではないのかと思いました。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

確かにおっしゃるとおりでございまして、それでは、ほかにも担保できる長い試験がありますし、併合試験もありますので、ここは後で再考するという事です。

次の「(3) 28日間亜急性毒性試験(イヌ)」についても、御説明のあったとおりでございまして、修文等がありました。

あと、事務局の方から「上記のようにまとめてみました」ということなんですが、これについては、藤本先生、よろしいですね。

○ 藤本専門委員

はい。結構です。

○ 柳井座長

それでは、引き続きまして「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

御説明いたします。

まず「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。これは2001年に行われましたGLP対応の試験でございます。

前回と比べて直しましたものが、表7の雌の200 mg/kg体重/日投与群の、以前は「副腎皮質増生」というふうに書いてあったんですが、アンダーラインを引いて「副腎皮質過形成」というふうに修正させていただいております。英訳から適切な翻訳に改めたということでございまして、後で確認いただきたいと思っております。

19 ページで「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」でございます。これは1986年に行われましたGLP非対応の試験でございます。

こちらの試験の病理所見の用語が不適切なものが多数見られるということで、レポートに立ち返って、翻訳を全面的にやり直していただきました。それを基に病理所見の用語を、表8にお示ししてあるように、全面的に直してあります。

それから「事務局より」ということで、90 ppmの雄で見られております小葉中心性肝細胞肥大についての部分で、抄録の毒-42~43 ページでは、90 ppm投与群の変化の程度は軽度であって、ほかに肝臓への影響を示す所見が見られなかったため毒性影響としなかったと書いてあるんですが、ただ、毒-52 ページに示してある表では、90 ppm投与群でも

影響ありとしているということで、ここの部分を精査していただければと思います。

同じく、雄の 90 ppm 投与群で腎皮質尿細管上皮細胞色素沈着というのがあるんですが、ここを 90 ppm のところで影響と取るのか、あるいはより低い用量で所見があるのかどうかについて、柳井先生と藤本先生から御指摘をいただいております。ここのところが今回の剤の ADI を決める上で一つのポイントになるかと思っております。後ほどコメントをいただければと思います。

続きまして「(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)」で、こちらは 1986 年に行われました GLP 非対応の試験でございます。

こちらは、前回提出されていた農薬抄録ですと、見られた所見の統計検定が一切されていなかったんですが、そこの部分もやり直していただいて、全面的に記述を改めております。

それから、この中で藤本先生から、グルコースの減少についてどうするかというコメントをいただいております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

慢性毒性試験及び発がん性試験につきましては、今日のこの剤の一つの山場になると考えていますので、時間を取って十分な議論をしたいと思っております。

まず「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」からまいります。イヌに関しましては、1 点ほど問題になりまして、それは「副腎皮質過形成」という用語の問題でありまして、これにつきましては事務局の方で調査していただきまして、回答として「Adrenal grand,hyperplasia cortex」を訳すときの誤記であったということで、その所見を修正したということによろしいと思っております。

「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」に関しまして、先ほど説明がありましたように修正要求がありまして、それに関しまして申請者の方から幾つかの対応がありました。そして、それにつきましては既に報告書としてお手元にあるんですが、これに基づいて、その対応も含めて討議したいと思っております。

まず、修正要求のところでございますが、ほとんどの用語について修正あるいは適正な用語に置き換えるということで回答をいただいております。この辺りはいかがでしょうか。

藤本先生、お願いします。

○ 藤本専門委員

事務局からのコメントに対応して少し書かせていただいている点について、まず述べさせていただきます。

①は、これで修正いただいたということでいいと思います。

②で、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大について、90 ppm 投与群の変化をどう取るかに関してですけれども、これは毒-43 ページの表を見ていただきますと、中間と殺時で、連続性というか、用量に対する応答性があるということです、90 ppm については毒性影響として取ると考えました。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

この点につきまして、私の方も藤本先生と同意見でありまして、やはり 90 ppm の雄は取る必要があるのではないかと考えます。

あと、修正についてのコメントが申請者の方から出ているんですが、回答の毒-43 ページで 1 行目の方から下線が引いてあるんですが、90 ppm 以下の用量群ではいずれも変化の程度は軽度であり、ほかに肝臓への影響を示す所見も認められなかったことから、これらの群における病変は毒性影響とは考えられなかった。一方、500 ppm 群の雄における変化には血液生化学的検査において、肝障害の逸脱酵素の増加が認められていることから、肝臓への悪影響が示唆されたために、投与による毒性影響と判断した。

だから、このコメントも考え方としては非常におかしいのではないかと考えます。といいますのも、500 ppm だけ生化学的に逸脱酵素が動いているから毒性として、あとは有意差があってもネグってしまうというのは、考え方としてはサイエンスとしてはおかしいのではないかと思います、この辺りはいかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

私も、そこは本当に、この委員会を通して考えさせられるところです。私としても、今、座長がおっしゃったとおりの考え方で基本的には考えておりますので、そのとおりだと思います。

○ 柳井座長

そういうことで、ほかの先生方いかがでしょうか。

廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

それで構わないと思います。

○ 柳井座長

そういうことで、90 ppm については毒性量というふうな考え方でいきたいと思いますが、鈴木先生よろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

厳密に言うと、ここに提示されている証拠だけでは 90 ppm あるいはそれ以下のところでも軽度の肝細胞肥大というのは、毒-43 ページの表には載っているんですけども、そのところが本当に悪影響なのかどうかについては論じられないだろうと思います。

とりあえず、90 ppm のところは統計学的に有意差もついているということで、ちょっと厳し目に見て、取っておくということで、この辺の最終的な決着は後の科学の発展を待つべきだろう。ここのデータだけで答えが得られればいいんですけども、得られそうもないのでね。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

それでは、続きまして、次の大きなポイントであります 3 番目の腎臓における尿細管上皮細胞色素沈着ということで、先ほど説明のあった問題なんですけど、その辺り、藤本先生の方からコメントをいただいているんですけど、要するに 3 ppm でも影響があるように取れるが、その辺りの考え方について先生の方から御説明をお願いしたいと思います。

○ 藤本専門委員

これについては、前回もそうなんだろうということで取り上げて、実際に回答を得たわけですけども、明確には、特に病理学的なことに関しては、この修正要求についてという方の小冊子に回答が出ておりますけれども、基本的には病理組織は今ではさかのぼって見ることはできないということだと思います。

実際に、腎臓における尿細管上皮細胞色素沈着写真というもので、沈着なしという場合と、5,000 ppm の軽度の色素沈着というものが出ている。これがすべてのものでありまして、あまりお答えをきちんといただいたとは言えないのではないかとというのが、まず第一印象です。

そうすると、基本的には前回御指摘したとおりの問題がまだ少し残っていて、それをどう考えるかというのは、いま一つはっきりしないことになってしまうんですけども、前回、私が申し上げたのは、そこに書いたとおりでありまして、修正の方の毒-47 ページにあります最終と殺時のデータで見ますと、色素沈着に関しては不連続で、90 ppm、500 ppm に関しては有意差があつて、17 ppm では消えて、3 ppm ではまたついているんですけども、この抄録では、それは 90 ppm までだというふうにとっているわけです。

しかし、その前の毒-46 ページにあります中間と殺時のデータを見ると、何となくドーズレスポンスとしては 17 ppm までありそうだというふうに見えるわけで、そうすると、トータルで見ると、これは 3 ppm までレスポンスしているようにも見るといいますか、毒性影響が見て取れるというふうに考えてもいいのではないかと。そうすると病理的な所見が非常に重要になってくると思うんですけれども、これがはっきりしない。

ただ、一方で、顕著な変化を見ると、コントロールでもアトランダムに動いていて、あまり重篤化に関してはドーズレスポンスはないようにも見えますが、それは毒-43 ページを見ていただきますと、色素沈着の程度について軽微、軽度、中等度、顕著、重度というふうに一応分けて見ているわけですが、そうすると、確かにバックグラウンド的にも顕著なものは出ていないことはないということなので、そこからすると、3 ppm の軽度な変化をデータ的に見たときには非常に軽度だというふうには取れないこともないかなということなのです。

ただ、ここを取らないと、ここは ADI の設定に影響してくるところですので、その辺も難しさがあると思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。非常にきれいに問題点を整理していただきました。

○ 鈴木調査会座長

そこへ行く前に、いろんな疑問があって教えてもらいたいんですけども、このところ、ライフサイエンスリサーチには標本とかそういったようなものはない。関与していた責任者も退社していないと言っているわけで、その意味でどういう手続になったのかと思っているんですが、にもかかわらず、とりあえず 2 枚だけではあるけれども、写真が付いてきたということは、標本はないけれども、写真は報告書に残っている。それもかなり個別別に残っているのかな。その辺のところの一つ問題だなと思っているんです。

少なくとも、私が見るところ、付いてきた写真について、どこにどういう色素が沈着しているのかがあまりはっきりしないではないかと思っているわけです。仮に尿細管上皮の中にある、この写真で言う赤っぽく見える、のべつとしたものを沈着だと言っているんだとすると、この尿細管の場所からすると、雄でもあるし、 $\alpha 2u$ -グロブリンの可能性がかなりある。それから、対照の方の話にも、その気になって見ていくと、何か所か、そういう場所はあるというので、この色素沈着そのものが一体何なんだというのは非常に気になる場所なんです。

そのところを探る手だてというのが何かあるのかないのか。もう人がいないし、標本

もないんだから、ピアレビューなどできないと言っているようにも聞こえるんですけど、写真を付けてきた以上、何かやれる方法が残っているのではないのかという気がするんですけども、どうですか。

○ 廣瀬委員

それは、事務局からメールで後で送ってきてもらった写真ですね。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 廣瀬委員

その写真を見ると、先生は御覧になりましたか。

○ 鈴木調査会座長

実は、今朝見せていただきました。

○ 廣瀬委員

それを見ると、やはり褐色の物が見えます。

○ 鈴木調査会座長

物は何だと思われませんか。

○ 廣瀬委員

私は、ヘモジデリンではないかと思っています。ただ、それだと、本来は鉄染色をやってもらえれば、どうか分かるんです。

○ 鈴木調査会座長

その辺りは、病理で経験豊富な先生方に写真なり何かを見ていただくと、割と決着がつきやすいのではないのかなと思うんです。

○ 廣瀬委員

そうですね。普通のリポフスチン等の褐色色素の沈着とヘモジデリンでは、やはりパターンが違いますのでね。

○ 鈴木調査会座長

私は、フィルタリングといいますか、写真を取るときフィルターの加減でそういうふうに見えるのかなと思って、こちら側の印刷した写真があれでしてね。

○ 廣瀬委員

印刷した写真では全然わかりません。

○ 鈴木調査会座長

わかりません。この HE 染色の度合いからすると、そうバランスが悪いわけでもない

し、この手の話は割と見えるので、コンピュータ上の話の方が背景のところのブルーが濃くかかっているように見えました。それで疑っていたんです。

ですから、もし、その辺り、決着がつけられる方法があれば決着をつけていただくと、非常に議論しやすいと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

確かに、ここの報告書に付いている 2 枚の写真がほとんど、私が見ても差がつかなかったというか、不鮮明で見にくかったということなので、これを基にした申請者の方の説明というのは無理があるかなと思いますので、更に可能ならば電子媒体の、もとの写真を、これは入手できるのでしょうか。

○ 都築課長補佐

これは、ここに載せてある 2 枚以外にということですか。

○ 柳井座長

この 2 枚も含めてです。

○ 都築課長補佐

2 枚の方の電子媒体は、私の手元にありますので、もしなでしたらコンピュータを持ってきます。

○ 鈴木調査会座長

2 枚だけではしょうがないので、それは、今、見たければ見せてもらった上であればいいんですけども、全体の評価をするときに、低い方の話と高い方の話、それが軽度とか軽微とかいろいろ言っているわけで、それはわからぬでしょう。しかも、ここにたまっているものは一体何なんですかというのがわけがわからないから、そこをはっきりさせてもらえないかなと思います。

○ 柳井座長

そうですね。この病変の意義と、そのグレードづけ、程度の分類というのが、この 2 枚の写真を見ただけではわからなかったということで、そういう意味で、それが非常に重要な、この ADI を決める大きなよりどころになるということなんですけど、その辺り、もう一度、申請者に問い合わせさせていただくということではできるのでしょうか。

○ 都築課長補佐

御指摘は、要するに、ここの 2 枚だけでは判断がつかないので、もう少しバラエティーに富んだ、グレード分けがある程度判断できるような写真をもっとたくさん見せてほしい。

その上で毒性学的な意義をはっきりさせたいということですね。わかりました。それは申請者に伝えたいと思います。

○ 柳井座長

すみません、それとほかに、ヘモジデリンの、先ほど廣瀬先生がおっしゃったような、特殊な染色をしているか。そして、同定をしているか。通常、非常に微妙な、こういう重要な病変のときにはフォローアップの染色はしているはずなんですが、その辺りはどうなんでしょうかということを含めてお願いいたします。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 柳井座長

そうしますと、この 3 ppm かどうかということについても、今の時点では結論できないんですけども、先生いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

前回、明確に要求の中に入れていただいたわけではないんですけども、ここについて、もう少しきっちりと精査をしていただかないと判断できないのではないかとということをお願いしたわけですが、それについて何となくあまり明確な回答をいただけていないということではないかと思います。

○ 柳井座長

廣瀬先生、その辺りはいかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

向こうに問い合わせ、データが出てくるかどうかはわかりませんが、一応、重要なポイントですので、データまで確認してもらおうということでもいいのではないかと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 柳井座長

それでは、続けて次のマウスですね。

○ 鈴木調査会座長

その前に、多分、この回答書の中に白内障もしくは網膜萎縮についてのコメントが載っていると思うんですけども、これについては、棚の上の方に置いてあった部分が蛍光灯の影響を受けたからというような形の回答が来ているんですけども、これはこれでいい

んですね。

○ 柳井座長

いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

報告書を読む限りは、一応、正しいと思いました。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

はい。

○ 柳井座長

そういうことで、一応、これにつきましては、先ほどディスカスした内容で、次に進ませていただきます。

まず「(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)」なのですが、これは修正要求のところ非常に重要なポイントとしては有意差検定ということなのですが、それについては有意差検定をしていただきました。

あと、その辺りの検定後のデータで、藤本先生の方で気づかれたことはありますでしょうか。

○ 藤本専門委員

前回、有意差検定が全く付いていなかったということで、していただいたので、それを表にまとめていただいたんだということで、私の方としてはそれでいいかと思いました。

○ 柳井座長

それと、肝臓の血管内皮腫の件につきましても、500 ppmで有意な増加が認められたということなのですが、この病変の意義についてはどういうふうに考えられますか。評価書(案)たたき台の22ページの上から7行目です。

○ 藤本専門委員

私としては、この抄録の解説どおりで結構ではないかと思います。

○ 柳井座長

廣瀬先生はいかがでしょう。

○ 廣瀬委員

血管内皮腫のことですか。

○ 柳井座長

そうです。

○ 廣瀬委員

今、データを見ていて、血管腫と血管内皮腫と血管肉腫が毒-62 ページにありますので、そのトータルはどうなるかなと思って、今、ながめていたところなんですが、トータルにしても、明らかな用量相関性はありませんし、もともと、こういう腫瘍はマウスによく出るものですので、恐らく投与の影響ではないのではないかと、今、思っていたところです。

○ 柳井座長

それでは、この評価書（案）たたき台の表現でよろしいということですね。

あとは、評価書（案）たたき台で 22 ページの 10 行目にあります、50 ppm 以上投与群の雄で腎色素沈着があったということと、雌でグルコースの増加が認められたということ、そして、結果的には無毒性量は 5 ppm になったというふうなことなんですが、この辺はよろしいでしょうか。

あと、藤本先生の方から、雄のグルコースの減少は削除しろという御提案があったんですね。そして、雌のグルコースの増加の件。この点につきまして、御説明をお願いします。

○ 藤本専門委員

雌のグルコース増加に関しては、投与後 52 週でしか見られなかったということですので、それをほかの表などでは明示しておりますので、明示的に示していただきたいということだけです。

雄の方のグルコース減少については、雌で 50 ppm で増加していて、500 ppm の雄、これも 52 週だけなんですけれども、ちょっとだけ下がっているということで、抄録を見ても、わずかに減少ということで、こういうときには明確に何も書いていなくて、例えば生理的な値の範囲であったとかが書いてあれば非常にいいわけですけれども、わずかにという副詞を積極的にとらえれば、ここは生理的な範囲内ではなかったんだろうかということ、消すのが全体の用量反応性からすると真実に近いのかなということを考えてみました。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、ただいまの慢性毒性試験及び発がん性試験のところ、結論としては発がん性はないということでよろしいかと思えます。

そのほか、細かいところで何かございますでしょうか。

どうぞ、お願いします。

○ 鈴木調査会座長

細かくはないんですけども、今回、回答書が来ているでしょう。それで、回答のところの、例えば別紙 2、毒-42～43 ページ辺りを開けてもらえますか。これは抄録にこういうふうに訂正しましたということを付けてくれているところです。

それで、見ると、大幅に修正されているんです。今まで議論してきたようなことに合致するような内容が書いてあるんですけども、形式論で言うと、これは本来はライフサイエンスリサーチからのレポートを日本語に訳していたはずで、それについてどういう解釈になるかというようなことが、その報告書に書いてあることと違うのであれば、申請者注として書くべき問題の話だと思うんです。

ところが、ここの書き方を見ていると、表 4 で客観的に数値を述べていることにとどまらずに、各パラグラフで、こういうふうであると考えられたと書いてあるんですけども、その内容を見ると、これは申請者が、今、考えていることが書いてあるように思えて仕方がない。その辺りを、やはり報告書に書いてあることと、申請者が考えていることというのは分けて書いてもらえないかとは思ってしまして、抄録の修正の仕方が難しいですね。だけれども、その辺りのところで、この形だと報告書がこうなっていたというふうに読み間違えられかねないから、そこの辺りはきちんとしてほしいというふうに伝えていただきたいと思っているんです。

○ 柳井座長

事務局の方からお願いします。

○ 都築課長補佐

わかりました。農薬抄録はレポートに書いてある内容のサマリーとしてまとめていただいて、それ以外のことは申請者注ということではっきりわかるように書き分けていただくよう、お願いしたいと思います。

○ 柳井座長

確かに、私も、申請者の方から出された修正の細かいところを読みますと、データがないのに、例えば心筋炎の取扱いとか、幾つかの骨の変性とか病変とか、そういうことに関してもあまり確固たる根拠のないスペキュレーションがかなり盛り込まれていて、ちょっとびっくりしたんですけども、そういう意味ではもう少し、先生のおっしゃったように、申請者のコメントというような形で、スペキュレーションは除いて、事実だけ書いていただくような形で要望をお願いしたいと思います。

それでは、時間も押し迫っていますので、引き続きまして。

○ 都築課長補佐

先生、先ほど、マウスの亜急性毒性試験のところ、500 ppm 以上で腎臓の絶対重量と比重量の増加が出ていて、慢性のところとも併せて見てみようというお話があったと思うんですが、こちらの2年間のマウスの方でも、500 ppm のところで腎臓の絶対重量と比重量が雌雄ともに増加しておりまして、雄の方では関連するような所見として、腎の尿細管拡張、石灰沈着等が見られているんですが、この辺り、兼ね合わせで、結局、マウスの亜急性の500 ppm のところは毒性と取るということによろしいでしょうか。

○ 柳井座長

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

それで結構だと思います。500 ppm だと、これはドーズ的には大体同じなんですか。ですから、ずっと低い用量で長期では出たということになりますね。ですから、いいと思います。

○ 鈴木調査会座長

500 ppm はいいんですけれども、亜急性のときに問題になったのは100 ppm のところで、亜急性の100 ppm は臓器重量、比重量も含めて、ちょっと違うけれども、影響は出ているんですけれども、その他の所見で関係がないんですけれども、どうしましょうか。それは、慢性で見ていくと、50 ppm と500 ppm。500 ppm はさっき済みしました。それで50 ppm で、やはり、それなりの毒性所見がある。ここに出ているのは、評価書(案)たたき台の22ページの表からすると腎色素沈着だけしかないんですけれども、その流れで見ると、100 ppm のところは毒性ありとしておいても悪くないという話になりそうですね。

そうすると、90日のマウスの試験はNOAELがないということになります。それでよろしいですか。

○ 藤本専門委員

はい。一応、先ほどもそういう話になったんですけれども、それでいいと思います。

○ 都築課長補佐

私の説明が悪かったです。すみません。

○ 柳井座長

それでは、お願いします。

○ 都築課長補佐

続いて「12. 生殖発生毒性試験」に進みたいと思います。

当初、3世代繁殖試験ということでラットの試験を書かせていただいたんですが、2世

代繁殖試験ということで書き方を改めております。こちらは 1986 年に行われた GLP 非対応の試験でございます。

こちらは、前回の調査会時に、検体摂取量の世代ごとのデータをいただいて、摂取量を書き直しております。

それから、代田先生から何点か御指摘をいただいております。

親動物に関しましては、最高用量群で妊娠期間の延長が見られているが、これはどうなのかということ。

児動物への影響で、新生児数減少というふうに書いた方がいいのではないということ。

それから、事務局から「小房周辺性肝細胞グリコーゲン減少」と書いてあるんですが、これは「小葉周辺性肝細胞グリコーゲン減少」、それから「局在性肝細胞壊死」は「限局性肝細胞壊死」というふうに言い換えたんですが、よろしいでしょうかということで、確認をお願いいたします。

それから、脾臓の重量については、申請者に確認を行いましたところ、750 ppm で絶対重量、比重量ともに増加しているということでいただきましたので、お示しさせていただきました。

25 ページで「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。1986 年に行われました GLP 対応の試験でございます。

代田先生から 3 点御指摘をいただいております。

まず①で、子宮内出血の実際の発生頻度。すみません、これはまだ確認できておりません。

②で「半球頭」とはどういう所見ですか。これは確認いたしましたら、ドームドヘッド、ドーム状の頭ということでございまして、半球頭というふうに訳すのは多分正しくないんだらうと思います。

③で、抄録の表に「肩甲骨数減少」と記載されているんですが、肩甲骨は 1 個しかないので、数が減少するというのは「欠損」なのか。これは確認いたしましたら、肩甲骨のサイズが小さくなっているということで、全然違うことでした。

「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」が行われておりまして、1986 年の GLP 対応の試験でございます。

こちらについても、代田先生から、ウサギにコーン油を経口投与すると、重度の下痢を起こす。何でこういうことになったのか、経緯を教えてくださいということなんですが、すみません、確認できておりません。

以上です。

○ 柳井座長

ただいまのところ、まず 24 ページの上から 2 行目の代田先生のコメントなんですけれども、代田先生いかがでしょうか。

○ 代田専門委員

本文の方に「妊娠期間が軽度延長」というふうに書かれているわけなんですけれども、妊娠期間の実際の推移が抄録の方に掲載されておりまして、それを読みますと、24 日、24 日と半分、25 日という長いものが散発するのではなくて、高い群では各世代でぼちぼちと認められていまして、確かに平均値にしますと軽度な違いにはなるわけなんですけれども、個別の値として見たときには問題となるケースなのかなと思います。

ただ、自然な状態でも子どもが少ないようなケースでは妊娠期間が延長することがありますので、念のためにデータと確認した方がよろしいかと思います。

○ 鈴木調査会座長

これは、抄録の毒-79 ページに妊娠期間の表が載っていますね。そうすると、22 日から産み始めて、23 日がピークでという話なんですけれども、妊娠期間の計算のところというのは妊娠 0 日、もしくは妊娠 1 日をどう取るかというので、ちょっといろいろややこしいんです。

このやり方では、雄と雌が同居して、交尾があった翌朝に膣腺が起きているか、精子が入っているかというのを確認して、その確認した時点、その日を 0 日としているんです。0 日とすると、私はこの表が 1 日ずつ前にずれるのではないかと思うんです。だから、確認した日を 1 日と数えると、この辺に行くのかなと思っているのがまず第 1 点です。

あと、もし、それで妊娠 1 日という話であれば、この表で言う 24 日とか 25 日の出方というのは、確かに 25 分の 2 とか、26 分の 3 とかというような形になるんでしょうから、そんなにめちゃくちゃ多いわけでもないし、めちゃくちゃ少ないわけでもないし、かといって、さてというふうに悩ましいところに行くのかなと思ったりはしているんですけれども、少なくとも、22 日、23 日、23.5 日ぐらいまでのところにほとんど、コントロールも含め、分布していることからすると、これは 1 日数え違いをしているという気がして仕方がないんですけれども、どんなものですか。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 代田専門委員

私どもも、SDを使うことが多いんですけども、交尾を確認した日を0日として起算して、子どもを産ませますと、22日の午前中は比較的少なく、23日の午前中辺りに大体分娩を行うケースが、今の例のように、多くなっております。ですから、もし、起算日をこの試験で間違えていなければ、22～23.5日辺りが正常です。

それを超えていきますと、先ほど申し上げましたように、子どもが1匹ですとか、2匹ですとか、そういった着床が非常に少ないようなケースで妊娠期間が長くなって分娩されます。その場合には、生まれてくる子どもも結構サイズが大きくなっていますので、特別な例として記録されると思いますので、そういう自然な子どもの現象によるものであれば、きっと記録が残っているのではないかと思った次第です。

○ 都築課長補佐

先生方の御指摘を踏まえて、実際にはどういう状況だったのかをもう一度申請者に確認して、それによっては、ここの部分を妊娠期間延長と書くのか、もしくは文章中でもう少し詳しく書いた方がよろしいですか。こういう状況があった、例えば産児数が減っていたとか、そういうようなことで延びているというようなことがあれば、文章中で少し注釈を加えて書く。

○ 鈴木調査会座長

状況を聞いてから、もう一度考えますか。何か、いろんなことが考えられますね。

○ 代田専門委員

そうですね。私も先生の御意見でよろしいのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

多分、妊娠がこここのところで2日延びたら、かなり難産になるし、その意味で、尿毒症なども起こってくる状況になりますから、何らかの話が見えてくると思いますし、単純におなかの中の子どもの数が減っているからそうなったとも思えないのであれば、慎重な書き方をしなければならなくなります。

状況を聞いてからの話でいいのではないですか。

○ 柳井座長

それでは、確認ということで、確認する項目についても、代田先生、御確認をお願いします。

○ 代田専門委員

わかりました。

○ 柳井座長

あとは、2番目の比重量についてはよろしいでしょうか。

○ 代田専門委員

比重量については、事務局の方で御確認いただいておりますので、これで結構です。

○ 柳井座長

あと、事務局から「小房周辺性肝細胞グリコーゲン減少」は「小葉周辺性肝細胞グリコーゲン減少」。「局在性肝細胞壊死」は「限局性肝細胞壊死」というふうに言い換えるということで御提案がありましたけれども、よろしいですね。

藤本先生、よろしいですね。

○ 藤本専門委員

はい。

○ 柳井座長

あと、次の評価書（案）たたき台の25ページの「(2) 発生毒性試験（ラット）」に關しまして、代田先生から3点ほど御質問がありました。

御説明をお願いします。

○ 代田専門委員

抄録の方に、子宮内出血が認められたというような記載がございまして、やや高い頻度で認められたということなのですが、あまりそういう所見を取ることがないものですから、どういふものなのかを教えてくださいたいと思ひまして、申請者の方に詳しく伺いたたいと思ひました。

所見のところは、ドームドヘッドであったということは理解いたしました。大事なことは、こういう所見が同じ親に、着床している子どもの中に発生している場合と、違う親動物の中で散発している場合とでは、やはり考え方が変わってきますので、ここの②に書きましたように、同じ腹に出ているのか、分散して出ているのか、そういうこともお調べいただきたいと思ひます。

③のところは、わかりました。

○ 柳井座長

そうしますと、ドームドヘッドの件につきましては、再度、分散状態を確認いただくということでお願いいたします。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木調査会座長

ただ、全体の評価として考えると、このドームドヘッドというのは別の親あるいは同一の腹から出たとしても、これは自然発生奇形だという形で評価はできます。ですから、状況はどうだったのかと聞くのは構わないんですが、催奇形性はないという表現は大丈夫だと言うことができると思います。

子宮内出血のところも、原因やその他、状況ははっきりしないのですけれども、母動物に対する何らかの悪影響というような形で見ておくことは不可能ではありません。したがって、ここの64 mg/kg 体重/日は母親に対しては明らかに悪影響があると考えていいと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、引き続きまして「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」につきまして、代田先生の方からコーンオイルの使用についてのコメントがあるんですけれども、この辺をお願いします。

○ 代田専門委員

抄録を御覧いただいても記載がありまして、先生方お読みになっていただいたと存じますが、たくさんの動物が途中で死亡しておりまして、それを補充した実験になっております。

理由はここには書かれていませんけれども、一般的にウサギにコーン油を経口投与するという試験を行いますと、皆さん御存じのように下痢を起こしまして、例えば発生毒性ですと、下痢と一緒に流産があったり、最終的に評価ができないということで、コーン油を媒体にして発生毒性試験をするというケースはなかなか目に触れる機会が少ないものです。

そういう媒体そのものに問題がある試験で、果たしてどのぐらい、それを評価できるのか疑問だなと私は考えたものですから、このようなコメントをいたしました。

補充をして実験を繰り返されているようですが、GLPの試験でその辺りの経緯というのが記録として残されていると思いますので、その辺りの経緯がわかれば、その妥当性というものも評価できるのではないかと思います。

○ 柳井座長

鈴木先生、お願いします。

○ 鈴木調査会座長

書いていないから聞くしかないんですけれども、一応、コメントをしておきますと、ラットの催奇形性もコーンオイルに溶いてやっています。懸濁という形になっています。

抄録の 3 ページに物理化学的性状という表があるんです。それで、溶解度とか解離定数のところを見ていただきますと、水に極めて難溶性のため、解離定数などは測定不能。それから、水に対しては 3.5×10^{-5} g/l。

それから、オクタノール/水分配係数のところを見ると、log Pow が 4.80 で、ほとんど水に溶けない。それを懸濁の状態にして投与するよりは、いささかでも溶けたような状態で投与したいと考えて、この懸濁剤を選んだんだと思います。それでも、なおかつ、まだコーンオイルでも溶け切れないうだったということになっているんだと思います。

確かに、ウサギは若干、この手の問題に対しては過敏といいますか、弱いので、その辺りがどういうふうにかは問題があると思いますけれども、全体として見ると、発生毒性試験は他の毒性試験と比べると、かなり高濃度の側のところで影響を見ていますから、こういうことが起こるのかなとは思いますが。

聞いてみて、差し支えないことだと思います。

○ 柳井座長

それでは、これについても申請者に確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 柳井座長

ほかにはありませんでしょうか。

○ 代田専門委員

結構です。

○ 柳井座長

それでは、引き続きまして「13. 遺伝毒性試験」の御説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

26 ページ「13. 遺伝毒性試験」について御説明させていただきます。これにつきましては、親化合物と代謝物 B、そして、光学異性体を用いて試験が行われております。

結果でございますが、表 11 にお示ししてあるとおり、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL) を用いました染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下で高濃度処理した場合に倍数性細胞がわずかに増加するというような結果が見られております。

それから、代謝物 B を用いた DNA 修復試験においても陽性で、代謝物 B については、同じく CHL 細胞を用いた染色体異常試験で陽性の結果が出ております。

親化合物を用いた *in vivo* の試験については、陰性でございます。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

若栗先生、いかがでしょうか。何かございますか。

○ 若栗専門委員

今、事務局の方から御説明がありましたように、親化合物の代謝活性化系非存在下の高濃度で若干、倍数性細胞が増加するということですが、本文中にありますように、代謝活性化系の導入により陰性となり、また、*in vivo*の小核試験で限界用量を超える用量で陰性でありますので、総合的に評価すると、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと考えられます。

また、代謝物 Bにおきましても、原体の *in vivo*の小核試験で陰性であったこと、また、適用作物中の残留試験において定量限界未満であったことなどから、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないという前回の部会の修文のとおりでよろしいかと思えます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。結論には変わらないということです。

そうしますと、全部、毒性についても前回に引き続きかなり突っ込んだ討議を行ったんですが、一番の問題は、やはりラットの慢性毒性/発がん性併合試験の件で、3 ppmなのか、17 ppmが毒性量なのか、そして、無毒性量が設定できるのかという、非常に難しい問題が残されています。

あと、マウスの90日間亜急性毒性試験については、100 ppmで腎臓の重量増加に対して影響と取ると無毒性量がなくなってしまって、これは再度試験を。

○ 都築課長補佐

いえ、先生、より長期の試験で5 ppmというNOAELが取れていますので、多分、問題ないと思います。

○ 柳井座長

わかりました。

あと、生殖発生毒性試験の2世代繁殖試験の妊娠の延長についての確認をするということ。

発生毒性試験のラットについても、やはり子宮内出血の状況について確認するということと、ドームドヘッドの発生状況についても詳細に確認するということ。

発生毒性試験のウサギに関しても、コーンオイルを使った実験でいろんな死亡例が出て

いるということについても、一応、申請者に確認してもらうということ。

あと、鈴木先生の方から御指摘いただいたように、農薬抄録の修正についてということ
で出てきた書類に関しまして、あまりにも前回の抄録を大幅に変更して、しかもスペキュ
レーション、推測もかなり含まれているので、これらの新しく追記したコメントについて
は参考のような扱いにするということで要望を出していただくということです。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 柳井座長

したがって、ADIについては現時点では難しいので、もう一度、申請者の対応を見てか
ら、最終的にADIを決定する。特にラットの尿細管上皮細胞における色素沈着の意義につ
いて、グレードも含めて、写真を基にもう一回、廣瀬先生を始め専門家の方々の御意見を
伺うということで、現時点では収めさせていただきたいんです。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 若栗専門委員

すみません、細かいことで恐縮なんですけれども、もう一点お願いしたいのが、前回の
要求事項のところで誤字・脱字が多いので修正するようにと出した例のところはまだ直っ
ていないとか、直り方が不十分というものがありますので、申し訳ないですけれども、
もう一度見直していただいて、修正していただくようお願いできるとありがたいです。

○ 都築課長補佐

承知いたしました。

いろいろと御指摘いただきましたので、もう一度、事務局の方でも整理いたしまして、
御指摘の点を先生方に確認していただいた上で申請者の方に確認したいと思います。修正
等がございましたら、2～3日の間に御指摘をいただきたいと思います。

○ 柳井座長

それでは、そういうことでよろしく申し上げます。

どうぞ。

○ 小林専門委員

すみません、直すというのでしたら、ついでにと言っはなんなんですけれども、抄録の運
命-82 ページの代謝分解経路図の一番右側のところでHと書いてあるところがあるん
ですけども、抱合体、グルクロン酸、硫酸抱合と書いてある、四角で囲っているところがあ

ります。そこはHではなくてFなんです。Hというのは左の方にもあるんですけどもね。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 柳井座長

あと、病理の所見なんですけど、先ほど林先生の方から御指摘いただいた検定法が、t検定ではなくて、 χ^2 です。フィッシャーの直接確率ですか。どちらがいいんでしょうか。そういう発生頻度の検定に変えていただきたいということなんですけど、それによって、若干、有意差が変わるということなんですけど、これも追記をお願いします。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 柳井座長

あと、林先生、ほかにはよろしいでしょうか。

○ 林専門委員

特にありません。

○ 柳井座長

そういうことで、とりあえず、この剤につきましては審議を終了させていただきたいと思えます。

それでは、10分ほど休憩を取らせていただきます。15時35分から再開したいと思います。よろしくをお願いします。

(休 憩)

○ 柳井座長

それでは、時間となりましたので、次の剤、ジメタメトリンの食品健康影響評価について審議を始めたいと思えます。経緯を含めて、事務局より御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、説明いたします。ジメタメトリンは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が平成18年5月29日に施行されております。施行に伴いますのと、魚介類に対する基準設定の申請がございまして、平成19年10月30日付けで厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。

資料3、評価書たたき台に沿って説明させていただきます。

まず 5 ページ、このジメタメトリンは、現在のシンジェンタ社により開発された除草剤でございます、「6.構造式」に示しているとおり、トリアジン環を有しております。我が国では、1975 年に初回農薬登録されております。

6 ページ以降に、安全性にかかる試験の概要を整理しております。各種運命試験ですが、ジメタメトリンのトリアジン環の炭素を ^{14}C で標識したものをを用いて実施しております。

「1.動物体内運命試験」について説明いたします。

(1) は、GLP 対応で、1993 年に実施されております薬物動態試験です。血中放射能濃度の推移が表 1 に示されておりますが、低用量ですと T_{\max} は 8 時間、高用量になりますと若干延びまして 12 時間となっております。 $T_{1/2}$ は 200 時間というデータになっております。

(2) の排泄試験も、(1) の続きで行われております GLP 対応の試験です。

主要排泄経路は糞中でございます、投与後 168 時間で 60.4~70.9% TAR が排泄されております。呼気中とケージ洗浄液を含めると、96.2~99.4% TAR が排泄されております。投与後 48 時間では、胆汁中には 6.2~31.5% TAR 排泄されております。

こちらで與語先生からコメントをいただいておりますが、排泄試験について連続投与がなくても大丈夫かということですが、ガイドラインを確認しますと、蓄積性が予想される場合などは必要ということで、ない場合には必要でないということになるんですが、今回、動物代謝全体を見回したときに、蓄積性がないとも言いきれないようにも思われますので、その辺は御判断いただいて、追加試験が必要になる可能性があります。

(3)、体内分布試験が行われております、168 時間後ですと、低用量でも高用量でも、血球での残留が最も高く、次いで全血という結果になっております。それ以外でも、心臓、肺、肝臓などで比較的高濃度の残留が見られるという結果になっております。

(4) の体内分布②ですが、こちらでも同様に血球での濃度が最も高いというデータになっております。

(5) 代謝物の同定・定量①ですが、こちらは GLP 対応で 1993 年に行ったものです。糞中では、親化合物が 0.4~9.9% TAR。B は親化合物の N 脱エチル化が起きたものですが、この B が 2.2~4.0% TAR できております。

そのほか尿中ですとか胆汁中、また糞中でもいろいろな代謝物できているようですが、かなり代謝物が同定できていないという結果になっております。

(6) は、GLP 非対応ではございますが、1978 年に実施されたものでございまして、(5) よりも代謝物の同定が比較的なされております。投与後 72 時間ですと、尿中には B、H、

I、Jなどが、最大1未満から8% TAR、糞中でも各種の代謝物が0.02~1.7% TAR 検出されております。

非 GLP 試験の対応なんですけれども、基本的に GLP 対応が求められますので GLP 対応のもので整理するんですが、GLP 対応の試験がない場合には、非 GLP の対応も評価には使う、ただし、評価に足らない、審議に足らないということであれば、追加試験などの対応が必要になるかと思います。

動物体内運命試験につきましては、以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。幾つかの重要なポイントを含んでおります。まず、薬物動態、排泄と進んでくるわけなんですけれども、たたき台7ページの3行目に、非常に重い與語先生のコメントがあるんですけれども、排泄試験について連続投与がなくても大丈夫かということなんです、蓄積が不明な剤については必要な場合もあるということなんです、この辺については、今日、山崎先生がいらっしゃらないんですけれども、與語先生、お願いします。

○ 與語専門委員

今、事務局の方から説明がありましたように、蓄積性は多分で $T_{1/2}$ で判断するのかと思うんですが、ほぼ200日ぐらいの $T_{1/2}$ のところが問題になるのかどうかというのが議論になると思いますが、私自身がこれをどう判断していくのかわからないんですが。

○ 鈴木調査会座長

若干その辺のところ、まさしく $T_{1/2}$ のところで、特に $T_{1/2\alpha}$ と $T_{1/2\beta}$ と比較した場合に、 $T_{1/2\beta}$ が長いということになると、投与の間隔によりますけれども、蓄積が起こる可能性が非常に強いという話のところが出てきます。ですから、今回のところで見られている $T_{1/2}$ 、これは154時間~229時間ということになっておりまして、結構長いですね。これが1日おきに投与される。24時間ごとに投与されていきますと、恐らく必ずかさ上げが起こるだろうと推定されるようになるんだと思います。

問題は、非常に悩ましいところなんですけれども、IX-12という代謝の表を見ていただけますか、グラフが載っております。そのところで、低用量0.5 mgと高用量100 mgでワンショットで打った場合に、血中に12時間ぐらいのところをピークにして、その後一相性にだんだら減ってきていますというのがあって、これで見ると確かに非常に長いですね。168時間でもまだ相当残っているという話になっているんですけれども、次の排泄のところの記載と合わせますと、168時間までにほとんど排泄されるという話があって、

矛盾するのではないかと思っているんです。これは一体どういうふうに解釈したらいいのかというのは、私もわからなくて、とりあえず、 $T_{1/2}$ だけで見ると、これはたまるのではないかという心配があると見た方がいいと思っております。

どなたか、もう少し解説していただける方がいれば、お願いしたいと思います。

○ 柳井座長

いかがでしょうか。與語先生、お願いします。

○ 與語専門委員

まさに鈴木先生が指摘された部分は、そのとおりですね。ですから、排泄だけ見ればほとんど問題ないようにも思えるというところと、血中濃度の減少がすごく少ないという 2 点ですね。それを私自身が今ここで、だからどうだという結論はないので、例えばこれは山崎先生に御意見があればお伺いして、判断を待つというのでは遅いでしょうか。ここで判断した方がよろしいでしょうか。

○ 柳井座長

そういう意味で、問題は連続投与をするように、その辺も山崎先生に確認しなければいけないとは思いますが、そういう意味では追加試験をせざるを得ないような状況ではないかと思えます。その辺で追加試験を要求するという前提で、山崎先生に聞いてみて、それは必要ないということでしたら考え見直してもいいと思えます。

○ 宇木評価専門官

そうですね。山崎先生にも御意見をしっかり確認させていただこうと思えます。

○ 柳井座長

もしできたら、山崎先生の御意見も含めて、追加試験をお願いするようなことでよろしいでしょうか。

そのほか、與語先生の方から、修文案等もありますが、ここまでのところではよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

修文案に関しては、これで結構だと思います。

○ 柳井座長

あとは事務局よりコメントがあるんですけども、一部、抄録の IX-16 に記載されている試験については、GLP 非適のために評価書には記載されていないということでよろしいですね。

あと、與語先生の方からコメントがありますので、御説明をお願いします。

○ 與語専門委員

植物とか土壌とか、そういうところの試験の中で、毒性に比べて non-GLP の試験が多いと思っております。それが全部だめだとなると大変なことになるので、先ほど事務局から説明がありましたが、基本的に GLP があれば当然そちらの方を優先してみて、non-GLP の場合は、我々の方で結果を見るときに、その信頼性を判断した上で採用ということで考えていけば、先ほど事務局の方の御説明があったとおりでよいかと思えます。

○ 柳井座長

それでは、共通認識ということで確認させていただきました。

そのほかについては、体内分布①、②ということと、代謝の同定・定量①、②ということで、(5)の代謝物同定・定量のところ、與語先生からコメントをいただいております。説明をお願いします。

○ 與語専門委員

これに関しても、私がしっかり見れていなかった部分なので、事務局の方からのコメントでよいかと思えます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

あと(6)代謝物同定・定量②に関しても、與語先生より修文いただいております。これもよろしいですね。

○ 與語専門委員

結構です。

○ 柳井座長

あとコメントについても、先ほどの説明でよろしいですね。

○ 與語専門委員

はい。

○ 柳井座長

引き続き、植物体内運命試験も含めて、御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「2.植物体内運命試験（水稲）」について説明いたします。こちらは、GLP 非対応で、1978年に実施されております。水稲を用いております。移植2週間後の水稲が入ったポットの表面水に標識体を添加して、植物体内運命試験が実施されました。9ページに移りますが、玄米中だと 0.088 mg/kg の放射能が検出されておまして、玄米への移

行性は低く、総残留放射能の1%未満という結果でした。玄米中では60%TRRが未抽出残渣中に放射能があります。

水稻における主要代謝経路ですが、メチルチオ基の酸化、*N*-アルキル基の水酸化及び*N*-脱エチルでございました。そのほかにも代謝物が認められております。

植物体内運命試験につきましては、以上です。

○ 柳井座長

幾つかの修文があるんですけども、與語先生と小林先生からいただいております。よろしいですね。

○ 與語専門委員

結構です。

○ 小林専門委員

結構です。

○ 柳井座長

それでは、引き続き、お願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「3.土壤中運命試験」について説明いたします。

「(1)好氣的湛水土壌中運命試験」ですが、こちらはGLP対応で、2005年に行われております。埴壤土を用いて実施されております。

水相からは親化合物が180日後ですと1.1% TAR ありました。分解物としては、B、C、Yが検出されております。

土壌抽出液からは119日後に親化合物が最高72.0% TAR 検出され、180日後ですと66.6% TAR に減少しております。分解物としては、B、C、Yが検出されております。

非抽出性放射能ですが、180日後では33.4% TAR になっております。水相からの消失は速やかで、推定半減期は1.7日でした。

水相と土壌中を合わせた系ですと、推定半減期は545日となっております。

(2)は、こちらもGLP対応で、2006年に実施されております。砂壤土を用いまして、好氣的土壌中運命試験が実施されております。

親化合物ですが、試験終了時には1.3% TAR に減少しました。分解物としては、B、C、Eが検出されております。

非抽出性放射能ですが、試験終了時には41.1% TAR になっております。放射能の大部分は、ヒューミン画分とフルボ酸画分に検出されております。

推定半減期は 28 日です。主要分解経路は、メチルチオ基の S 酸化に伴うトリアジン環の水酸化、続いて極性中間分解物を經由した CO₂ への無機化と考えられました。

「(3) 土壌吸着試験」ですが、こちらは 1991 年に実施されました GLP 非対応でございます。4 種類の国内土壌を用いて試験が行われておりまして、Freundlich の吸着係数は 7.76~271、有機炭素含有率により補正した吸着係数は 641~8,040 でした。

「4. 水中運命試験」です。

「(1) 加水分解試験」ですが、こちらは 1975 年に実施されました GLP 非対応の試験です。pH5、7、9 の各緩衝液を用いまして、今度は 30、50、70℃ の条件で行っております。

ジメタメトリンは、処理 28 日後で 92% 以上検出しておりまして、加水分解に対し安定であることが確認されました。

「(2) 水中光分解試験」ですが、こちらは 2005 年に GLP 対応で実施されております。滅菌蒸留水と滅菌自然水を用いております。滅菌蒸留水中では、推定半減期は 89 日でした。これは、東京における春の太陽光に換算しますと 496 日となります。

滅菌自然水中では、光増感物質の影響により、残留量が滅菌蒸留水のと看にも低下したものと考えられまして、推定半減期は 19 日でありました。これは、東京における春の太陽光に換算しますと 104 日という数値になります。

滅菌蒸留水中からは、分解物として B、C、E 及び Y が検出されております。

滅菌自然水からは、B、C、E 及び Y が検出されております。

「5. 土壌残留試験」ですが、こちらは 1972 年に実施されております。全部で 4 種類の土壌を用いて行われております。

推定半減期ですが、表 2 に示しているとおりでございまして、17 日~60 日という結果になっております。

「6. 作物等残留試験」ですが、まず「(1) 作物残留試験」が水稻を用いて実施されております。結果は表 3 のとおりですが、可食部においてジメタメトリンは定量限界未満という結果になっております。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」ですが、こちらは環境中予測濃度が 0.29 ppb、生物濃縮係数が 110 ということから、魚介類における最大推定残留値は 0.16 ppm と算出されております。

なお、BCF は log Pow より算出された計算値となっております。

作物等残留試験までは、以上です。

○ 柳井座長

それでは、ただいまのところ、かなり分量あるんですけども、いずれも修文等でありまして、その辺、全体を通じて、土壤残留試験のところまでですが、與語先生と小林先生、よろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

結構です。

○ 與語専門委員

私もいいと思いますが、私のコメントが悪かったと思いますが、10ページの「(3) 土壤吸着試験」と4の「(1) 加水分解試験」に「non-GLP」と書かなければいけないかどうか。先ほど言ったのは、ここに書いてほしいというよりも、どちらかという、私たちがどう判断したらいいかということだったので、ほかが今まで書いていないのであれば、特に記載する必要はないと思います。

○ 柳井座長

そういう意味では、特に GLP 適か非適かというのは書かないでおくということで、考え方としては、先ほど事務局から説明のあったような考え方で、非 GLP の試験についても GLP の試験がない場合は、その都度この委員会で審査するというで共通認識にいたしました。

それでは、引き続き、残りの「7.一般薬理試験」について説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

「7.一般薬理試験」について説明いたします。ラット、マウス、イヌ、モルモットを用いて試験が行われております。ちなみに、こちらは1990年に実施されております、GLP 非対応となっております。

結果ですが、13、14ページの表5に示しているとおりでございます。中枢神経系ですと、有意な落下例の増加、また睡眠時間の延長などが認められております。

「8.急性毒性試験」について御説明いたします。こちらは、Wistar ラット、SD ラットを用いて実験が行われております。それぞれ確認しましたところ、すべて GLP 非対応でございました。

LD₅₀ ですけども、2,000 を超えるような数字ですので、それほど強いものではないと考えられます。

「9.眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」ですが、イングリッシュシルバーウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験が行われておりまして、皮膚刺激性は認め

られませんでした。軽度の眼刺激性が認められております。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験ですが、結果は中等度の皮膚感作性が認められております。

なお、この試験につきましては、Hartley モルモットを用いた試験の方が GLP 対応となっております。

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験までは、以上です。

○ 柳井座長

それでは「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」についてのところまでで、特にコメントはないでしょうか。

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

薬理試験結果は、少し高濃度ではありますけれども、ある程度の神経作用が見えるということはあると思いますけれども、基本的に問題ないと思います。

○ 柳井座長

それでは、引き続き、亜急性毒性試験について、御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「10.亜急性毒性試験」について御説明いたします。なお、この試験以降では、米国の IBTL で実施された試験につきましては、タイトルのところに表記させていただいております。

まず「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①」ですが、こちらは 1972 年に実施されました、GLP 非対応の試験です。

結論としましては、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、腎糸球体浮腫様腫脹等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日と考えられました。

この試験につきましては、柳井先生から指摘いただいておりますが、このコメントのとおり、2 つとも用量相関性があるような変化になっておるようでして、それについて抄録には考察がはっきりと載っておりません。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②」ですが、こちらにも 1972 年に実施されました GLP 非対応の試験でございます。

結論ですが、1,000 ppm 投与群の雌雄で、ALP の上昇等がございますので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm と考えられました。この試験につきましては、柳井先生と藤本先生からコメントをいただいております。

「(3) 90日間亜急性毒性試験(ラット)③」ですが、こちらは1975年に実施されました、GLP非対応の試験で、IBTLにより行われております。

結果ですが、250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも50 mg/kg 体重/日と考えられました。

「(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)」ですが、こちらは1972年に実施されておりました、GLP非対応となっております。

結果ですが、600 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓で細胞浸潤が認められましたので、無毒性量は雌雄とも300 mg/kg 体重/日と考えられました。

「(5) 亜急性毒性試験(イヌ)①」ですが、こちらは1972年にGLP非対応で実施されております。

結果ですが、最高用量の1,000 ppm 投与群でも投与に関連した毒性所見が認められませんでしたので、無毒性量は雌雄とも1,000 ppmと考えられました。

「(6) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)②」ですが、こちらは1975年にGLP非対応で実施されておりました、実施機関はIBTLです。

結果ですが、125 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも25 mg/kg 体重/日と考えられました。

「(7) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)」ですが、こちらは2005年にGLP対応で行われております。亜急性毒性試験では、この試験だけがGLP対応です。

結果ですが、1,200 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも400 ppmと考えられました。神経毒性は認められておりません。

亜急性毒性試験につきましては、以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。それでは、亜急性毒性試験について、順を追って審議したいと思います。

まず「(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①」ですが、これはGLP非適ということなのですが、私の方でコメントを出させていただきました。その内容は、糸球体の浮腫という病変があるんですけども、それについて農薬抄録の方はⅧ-23、24に載っているのですが、その中でテーブルが真ん中辺りにあり、腎臓のところに糸球体腫脹という表現がありまして、これを見ているとコントロールでは雌雄ともないんですが、どういうわけか投与群にありまして、見たところ雌雄とも若干の投与量依存性のような傾向が見られるということなので、その辺についてこれをどういうふうにか考えるか。ただし、試験としては

かなり古い試験ということも勘案しないといけないと思うんですが、同じく精巢の過精子症という、病変なのかどうかわからないのですが、これについて藤本先生の御意見を伺いたいと思っていました。先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

私は、抄録の文章の方をすっかり鵜呑みにしておりましたが、おっしゃるとおりでございます。まず、糸球体浮腫様腫脹に関しては、100 mg/kg 体重/日以上で毒性と取っておりますので、それでは、50 で取らないわけということに関しては、少し聞いてみないとわからないと思います。

もっとわからないのは、確かに過精子症というものでして、これは確かに抄録の文章そのままでは、病変の程度または発現頻度に用量相関性が見られるということで取らなかったということですが、これはわかりません。ですから、ここも聞いていただかないとわからないと思います。

○ 柳井座長

そうしますと、事務局で糸球体浮腫様腫脹と過精子症については、薬剤投与との関係がうかがわれるが、どういう意義があるのかということ、もう既にかなり古い試験でこれを見られた方はいらっしゃらないかもしれないんですが。

○ 鈴木調査会座長

この病理所見を見て、変だなと思いませんか。

○ 柳井座長

思います。

○ 鈴木調査会座長

思うでしょう。ほかのところでも、取らなければいけないような所見がちゃんと取れないような気もするし、多分これはある大学の薬学系の先生たちのところでやった仕事ですけれども、病理形態をどなたが御覧になったのかということとか、72年の仕事ですから、その意味ではあまりまじめに考えたくない。

というのは、より新しい試験で GLP でやられているとか、その辺のところと比較した場合に、多分信頼度の問題として GLP の試験の方があれば、そちらにする。ただ、亜急性毒性は GLP の試験が何もないから悩ましいと思うんですけども、でも、どの辺までは信頼できるというところで抑えていただいて、ここに書かれている問題について、真剣に議論しない方がいいんじゃないかと思います。余計なことを言いまして、すみません。

○ 柳井座長

わかりました。ただ、事務局の説明にありましたように、この亜急性毒性試験は GLP 適が (7) の 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) のみで、しかも神経毒性ということに特化しているので、非常に試験の検査項目が限られていると思います。ですから、正式な信頼できる最近の GLP 適でやった亜急性毒性試験がほとんどないという現状なんですけれども、この辺はどう考えたらよろしいのでしょうか。

廣瀬先生、どれぐらいまで信用できるのでしょうか。

○ 廣瀬委員

所見を見ると、まず糸球体の浮腫様腫脹という所見名が、今まで見たことないような所見名ですし、肝の細胞浸潤にしても、どういう細胞が浸潤しているのか全く書かれておりませんし、精巢の過精子症という所見もおかしいですね。例えば精子の成熟がどうかだとか、精巢の精細胞がどうなっているか、そういう所見が全くなくて、単に過精子症ですから、そういうことを考えると、所見が全くおかしいし、そういうことになってくるとやはり病理所見全体が信頼できないという感じが非常にしています。

ですから、これは参考的な試験として見ておいた方がいいんじゃないかと思っています。

○ 柳井座長

ありがとうございます。そうすると、2年間のラット、マウスの発がん性併合試験である程度担保するしかないという結論だと思います。そういうことでしたら、いろんな疑義がありますが、そういう意味ではベースがあまりにも古過ぎるということで、発がん性試験は追加試験を行う必要もないとは思いますが、併合試験で途中経過のと殺例もありますので、その辺を見ていただきたいと考えております。

それでは、藤本先生の修文などもあるんですけども、よろしいでしょうか。

○ 藤本専門委員

今、ちょっと御指摘ありましたけれども、肝臓への細胞浸潤ということで、わざわざ分けて書いてあって、でも何のことかよくわからないところもあるので、とりあえず、少しまとめて書いた方が表がすっきりするのではないかとこの程度のことです。

○ 柳井座長

あと、そういう意味では長期の試験もそうなんですけど、はっきりいいまして、非 GLP の信頼性に劣るような試験を幾つも並べてもらっても、我々としては審議できないというか、時間の無駄なので、是非絞っていただいて、この中で一番信頼できるようなものを取りあえず 1 つでもいいですから上げていただくというようなことを要望していただけないでしょうか。

どうぞ。

○ 林専門委員

この評価書の中で、今、座長がおっしゃったようなことをどこかに明記しておく必要があるのではないですか。要するに、これらの試験は実施年代も古く、non-GLPでの試験であり、内容的に見ても信憑性に欠けるものがあるので、評価においては単なる参考資料として扱ったとか、そういう文書をどこかに入れておく必要があると思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。ということで、林先生のおっしゃっていただきましたように、評価書に明記するということで、非GLPであるということと、信頼性が追えないというか、既に生データも廃棄されていると考えられますので、そういう意味では参考データとすべきであるということに記載していただけないでしょうか。

○ 藤本専門委員

はい。

○ 柳井座長

それでは、慢性毒性については、GLP適のものもありますので、先ほどの亜急性を担保するということも含めて、重点的に審議したいと思いますので、慢性毒性の説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「11.慢性毒性試験及び発がん性試験」について説明いたします。

「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」ですが、こちらは1998年にGLP対応で実施されております。ビーグル犬を用いて混餌投与で行われております。

結果ですが、3,500 ppm投与群の雌雄でRBC、ヘモグロビン等の変化が認められましたので、無毒性量は雌雄とも500 ppmと考えられました。

「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①」ですが、こちらは1994年にGLP対応で実施されております。SDラットを用いて混餌投与により行われております。

結果ですが、250 ppm以上投与群の雄で、睪外分泌腺の腺腫、2,500 ppm雄で精巣間細胞過形成及び良性腫瘍が有意に増加しております。

本試験においては、250 ppm投与群の雄で睪絶対及び比重量増加等、また雌では肝リポフスチン沈着等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも25 ppmと考えられました。

「(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②」ですが、こちらは1979年にGLP非対応で実施されております。IBTLが実施機関となっております。

結果ですが、2,500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められております。また、500 ppm 以上投与群の雌で、臍絶対及び比重量増加が認められております。無毒性量は、雄で 500 ppm、雌で 100 ppm と考えられました。

こちらの②の方では、発がん性は認められなかったという結果になっております。

「(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)」ですが、こちらは1979年にGLP非対応で実施されております。IBTLが実施機関となっております。ICRマウスを用いて、混餌投与により行われております。

結果ですが、2,500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm と考えられました。発がん性は認められておりません。

「(5) 18ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)」ですが、こちらは1994年にGLP対応で行われております。混餌投与により行われております。

結果ですが、3,000 ppm 投与群の雌雄で脾髄外造血等が認められております。また、雌では 300 ppm 以上で、脾ヘモジデリン沈着増加が認められております。無毒性量は、雄で 300 ppm、雌で 30 ppm と考えられました。マウスにつきましては、上の(4)ともに発がん性は認められておりません。

慢性毒性及び発がん性試験につきましては、以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。順を追って進めていきたいと思いますが「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」ですが、これはGLP適ということですね。

これについては、藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

これはこれで結構です。

○ 柳井座長

私の方で気づいたところを申し上げますと、たたき台18ページの真ん中辺りの表9ですけれども、雌の方で3,500 ppmのところですが、肝臓のところでは胆管繊維化、クッパー細胞色素沈着(ヘモジデリン)、単細胞壊死というのは肝細胞が必要ではないかと思っております。あとは炎症性細胞浸潤ということですね。

あと「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①」ですが、これは1994年のGLP適ということですが、SDラットを用いているということです。これについて、腺腫の発生頻度が250 ppm以上の雄で高かったということです。それと精巣の腫瘍が2,500 ppmでやや増加しているということですが、この辺は、藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

ここで発がん性が問題になると思うんですけども、それについてはその他の試験ということで、実際にプロモーター作用というのが現象論的ではありますが示されているということなので、トータルで見て再現性等も含めて信頼できるデータであると考えられます。

精巢の間細胞腫瘍に関しては、メカニズム的にはわからなかったということのようでありまして、基本的に問題ではないかと思えます。

○ 柳井座長

ありがとうございます。雄で膵臓の腫瘍が確認されたということは明記されていますので、それは受け入れざるを得ないということですね。

あと「(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②」、これはIBTLの方で行われた試験ですが、同じSDラットを用いて、同じような投与濃度で混餌投与を行ったんですが、こちらの方ではがんは発生してないということなんです。

私の方でコメントをさせていただきまして、同じような2つの、しかも同じ系統のラットを使った実験なのに差が出たということで、そういう意味ではGLP非適応のかなり古い試験については、むしろ削除して、ラットがん原性試験については、①の試験で代表した方がいいんじゃないか。混乱を招くと思います。それで、藤本先生からも修文いただいたんですが、これは参考データという形にするか、あるいは削除するかという取扱いにしたいと思います。

どうぞ。

○ 藤本専門委員

削除してしまうならそれで結構なんですけれども、参考データとして残すということであれば、データを実際に見てみますと、膵臓重量については増加が見られていますので、その辺りを少し文章に入れてもらえば、整合性がある程度つくとか、参考データとしても少し意味合いが出てくるかなと思います。

○ 鈴木調査会座長

これは削除したらどうですか。

○ 柳井座長

前の試験も膵臓の変化は、重量増加とか腫瘍が増えているとか、そういうのは確認されているので、もしあれでしたら。

○ 藤本専門委員

わかりました。

○ 柳井座長

それでは、削除させていただきます。

あと「(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)」ですが、これもIBTLと次の18か月のマウスの発がん性試験は、GLP適のものがありますが、これもそういう意味では混乱するようなものですが、とりあえず、マウスの2年間の試験ということですが、ICRマウスを用いているということですが、これについては古いのは削除してしまった方がいいということで、ラットでは削除してしまったんですけれども。

○ 鈴木調査会座長

古いのと同時に、これは1979年というデータ捏造事件の真ただ中の試験なんです。だから、この辺りのところはちょっと審査に値しないと見た方がいいと思います。

○ 柳井座長

確かに鈴木先生のおっしゃるとおりでありまして、まだがん原性試験が固まっていない時期で、かなり不安定な試験だと思いますので、削除させていただきます。

そうしますと「(5) 18ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)」については、これは1994年にGLP適で行われました。それで評価しますと、30 ppmが無毒性量ということで確定できております。

藤本先生、何かございますか。

○ 藤本専門委員

これはこのままでよろしいと思います。

○ 柳井座長

廣瀬先生は、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

特にございません。

○ 柳井座長

ということで、長期試験については、ラットの方で発がん性が確認されたということと、あと毒性所見についても亜急性の試験が担保できるような結果が得られているということで、結論づけたいと思います。

それでは、引き続きまして、生殖発生毒性試験についてお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「12.生殖発生毒性試験」について説明いたします。

まず「(1) 3世代繁殖試験(ラット)」ですけれども、こちらは1979年にGLP非対応でIBTLで行われております。

結果としては、親動物の雄で無毒性量は500 ppm、雌で100 ppm、児動物では100 ppm、繁殖能に対する影響は認められなかったことになっておりますが、代田先生からもコメントをいただいておりますとおり、ガイドラインの規定を満たしていない箇所が多数ございまして、この試験については再試験が必要かどうかという点で御審議いただければと思います。

23ページ「(2) 発生毒性試験(ラット)」ですが、こちらは1985年に、GLP対応で行われております。母動物では、250 mg/kg体重/日投与群で妊娠期間中に流産が認められております。その他、自発運動の抑制等も認められております。

胎児では、250 mg/kg体重/日投与群で体重低値が出ておりまして、第2胸骨分節の骨化率低下等も出てきております。また、50 mg/kg体重/日以上投与群では、腰肋発現率上昇が認められております。

無毒性量ですが、母動物では50 mg/kg体重/日、胎児では10 mg/kg体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

「(3) 発生毒性試験(ウサギ)」ですけれども、こちらは1982年にGLP非対応で行われております。

結果ですが、母動物では45 mg/kg体重/日以上投与群で摂餌量減少等、胎児では90 mg/kg体重/日投与群で体重の低値が認められましたので、無毒性量は母動物で15 mg/kg体重/日、胎児で45 mg/kg体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

なお、事務局注で書かせていただいておりますが、母動物で見られました摂餌量減少につきましては、この用量では体重増加抑制は伴っておりませんので、毒性と取らなければ無毒性量がワンドーズ上がることとなります。

生殖発生毒性試験につきましては、以上です。

○ 柳井座長

それでは、非常に重要な問題を含んでいるわけですが「(1) 3世代繁殖試験(ラット)」に関しまして、非GLPで行われた試験なので、非常に問題が多いのですけれども、代田先生からのコメントで、ガイドラインから外れているのではないかと御指摘もあるんですが、この辺も含めて先生からコメントの説明をお願いします。

○ 代田専門委員

この試験では、雄の動物を8匹用意して、雌の動物を16匹ということで、まず同数を

扱っていないという点が異なっています。

それから、ガイドラインでは妊娠動物として 20 匹以上を用意して、次の世代に検索を
しなさいということが規定されていますが、こういうわけで 16 匹の動物からしか動物を
得ていません。

こういうことで、ガイドラインの決まりには則していないという点が 1 つございました。

そうであっても、実験的に信頼性がおけるものであれば、それなりに評価ができるので
はないかと思うのですけれども、一番大きな問題点は、抄録の 125 ページ、VIII-125 のとこ
ろの肉眼的病理検査、病理組織学的検査のところで、全群の雌雄に肺の病変が認められて
います。通常、世代試験をやってこういうことが起こると、何か感染があったのではない
かということが疑われて、そういうことが動物の生存ですとか体重や餌に影響を及ぼす可
能性がありますので、評価するのはかなり難しいのではないかと判断いたしました。

一応、書かれているデータを基にいろいろコメントはいたしましたけれども、基本的に
試験条件的に評価の対象にするのは難しいのではないかと考えております。

○ 柳井座長

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今、言われた点で大体尽きているんですが、どうも見たところ、確かに例数が少ない。
感染制御がきちんとやられてない。そのほかの繁殖の指標等々を見ても、どうも人為
的な技術水準が低いために起こる問題が散見される。死亡率というところを見ても、結構
高い。例えば親の F2 のコントロールのところを見ますと、死亡率が 62.5%、50%という
話になっていて、これは比較をするのが難しいのではないかと。この試験は使わない方が
いいと思います。

薬物の影響が、例えば高用量のところの肝臓とか脾臓とかに一部表れているとしても、
本当に正確にそれが毒性を反映しているかどうかというのは疑問だなと思います。

○ 柳井座長

ほかに、この件に関して御意見はありますか。やはり 3 世代の繁殖試験については、品
質の問題があるということで、使わないということで結論にさせていただきたいと思いま
す。ですから、申請者にも事務局の方から、要望として追加試験を要求せざるを得ない
ということですね。

引き続きまして、発生毒性試験のラットとウサギの件につきましては、いかがでしょう
か。代田先生、コメントをお願いします。

○ 代田専門委員

用量の問題のところ、事務局の方からウサギの方が母動物における摂餌量減少が体重増加抑制を伴っていないという御指摘でした。そここのところを見直すのを忘れていまして、体重増加率のところは、どのグループも有意差がないということで、45 mg と 90 mg のところが摂餌量が低下しているという、この 131 ページの表のところだと思います。特に毒性学的な変化がほかにも出ているとは思えませんので、ここの部分の摂餌量は体重増加抑制を伴っていないので取らなくてもよろしい私は判断しました。

もう一つ、これは発生毒性試験のラットとウサギの両者について、私の方で修文をさせていただいた点で、胎児の体重が低いときの記載の仕方なんですけれども、増加抑制といいますと、どこかの点で一回体重を測っておいて、その後、次に測ったときの増加が抑制されていると理解されますので、この場合は妊娠末期の胎児をその時点で比較しているので低値という書き方が、より適切ではないかと思えます。

私から以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。生殖毒性関係、ほかにはよろしいでしょうか。

ほかに御意見ありませんようでしたら、遺伝毒性の説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

ラットの方の発生毒性試験のところの行数でいきますと、5 行目、6 行目、7 行目に代田先生からコメントをいただいていたんですけれども、この扱いをお願いします。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 代田専門委員

流涎を影響として取られていまして、ところが、それより低い用量のところでも少数例ですが流涎が認められています。これについて、抄録では被検物質の影響ではないことが考察されていないのですが、この辺はいかがでしょうか。検体の味のようなものにも起因して、毒性でないという場合もありますし、そうではないと判断されることもございますが。

○ 宇木評価専門官

こちらは申請者の方に確認させていただきます。

○ 柳井座長

お願いします。

それでは、続けてお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは「13.遺伝毒性試験」について説明いたします。こちらでは、細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、哺乳類細胞を用いた染色体異常試験、宿主経路による復帰突然変異試験、げっ歯類を用いた小核試験が実施されております。

結果は、表 15 に示しているとおりでございます。なお、GLP 対応であるか、非 GLP であるかを補足させていただきますと、復帰突然試験②となっているもの、こちらが GLP 対応です。

また、一番下の染色体異常試験となっているものが GLP に対応しております。

25 ページに移りますと、*in vivo* の小核試験、こちらが GLP に対応しております。

試験結果ですけれども、チャイニーズハムスターの肺線維芽細胞を用いた試験で、代謝活性化系で陽性の結果が得られております。しかしながら、細胞毒性を示す高濃度での成績であること。最大耐量まで行った *in vivo* の小核試験及びその他の試験では変異原性が認められませんでしたので、本剤は生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられました。

遺伝毒性試験につきましては、以上です。

○ 柳井座長

遺伝毒性に関して、若栗先生、いかがでしょうか。

○ 若栗専門委員

内容につきましても、今、事務局の方より御説明いただきましたとおり、問題がないという結論でよろしいかと思えます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。よろしいでしょうか。

それでは、その他の試験ということで、幾つかのフォローアップ試験がありまして、特に脾臓の外分泌腺の腺腫の発生と、あと精巣間細胞腫も含めたいろんな問題について、フォローアップの試験がありますので、これを簡単に紹介いただきたいと思います。

○ 宇木評価専門官

それでは「14.その他の試験」について説明いたします。こちらは、2年間のラットを用いた併合試験で、腺腫の発現頻度の上昇が認められたということから、作用機序を解明するために実施しております。

「(1) 肝発がん中期イニシエーション検索試験 (ラット)」が行われております。こ

ちらは、GSTP 陽性巢の解析を行っておりまして、ジメタメトリン投与群の GSTP 陽性細胞巢の個数及び面積は対照群と比較しまして有意差は認められませんでした。そのことから、ジメタメトリンはイニシエーション作用を示さなかったという結果になっております。

「(2) 膵外分泌腺における細胞増殖能の評価 (ラット)」ですけれども、こちらは PCNA 免疫染色より評価が行われております。PCNA 陽性指数の差は特に認められませんでした。2,500 ppm 投与群では、単位面積当たりの PCNA 陽性細胞核数の減少が認められております。また 250 ppm 投与群でも有意差はないものの軽度の減少が認められております。

結論としましては、腺房細胞の軽度の肥大により、細胞の代謝状態が変化し、膵機能の変化が示されていると考えられました。

「(3) 下垂体-精巣内分泌系に対する影響 (ラット)」ですけれども、こちらは精巣間細胞の増殖性病変の増加が黄体形成ホルモン及びテストステロンの分泌刺激によるものか否かを検討しております。

結論としましては、ジメタメトリンを1か月間混餌投与しても、黄体形成ホルモンとテストステロンの上昇は見られませんでした。よってジメタメトリン投与により黄体形成ホルモンの上昇を誘導して、肝細胞腫瘍が誘発されるという証拠は得られませんでした。

「(4) 膵及び精巣に対する細胞増殖能の検討 (ラット)」ですが、こちらはオルニチン脱炭酸酵素活性及び BrdU 標識率を指標として検討が行われております。

結論としましては、BrdU 標識率には検体投与による影響は認められませんでした。

膵では、投与量に相関して膵絶対重量が増加し、腺房細胞のチモーゲン顆粒の増加が見られました。また、ODC 活性は、投与量に関連した低下を示しました。腺房細胞の機能を亢進する可能性が推察されております。

ジメタメトリンは、ラットの膵及び精巣に対して、細胞増殖能を有さないことが明らかとなったという結果になっております。

「(5) 膵外分泌腺中期発がん性 (発がんプロモーター) 試験 (ラット)」が行われております。こちらは、イニシエーターとして 4-hydroxyaminoquinoline 1-oxide を静脈内投与して、イニシエーション処置が行われております。

31 ページ、結果に移りますが、ジメタメトリンは膵外分泌腺に対して弱い発がんプロモーター作用を示すことが明らかになったという結果になっております。

その他の試験につきましては、以上です。

○ 柳井座長

それでは、その他の試験について、特に先ほども言いましたように、睪外分泌腺の腫瘍のメカニズムと精巣の肝細胞腫の発生メカニズムということで、幾つかの試験を組み合わせで行っているんですが、藤本先生、この辺はこういう結論でいかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

多分もう少しポジティブなデータが出るかと期待された試験だったのではないかと思いますけれども、結論としては、勿論問題ないと思います。最初のイニシエーション試験は、むしろ肝臓をモデルとしてのイニシエーション作用を見たけれども示さなかったということで、これは遺伝毒性がなかったということにある程度対応するデータということで、問題ないと思います。

2つ目の睪外分泌腺における増殖能を PCNA で染色してみたということについては、これは実際に SD ラットの 2 年間の慢性毒性/発がん性試験の 1 年目の中間と殺の組織について見たということですが、その時点では PCNA の陽性比率は上がっていなかったとか、むしろ下がっていたということで、この辺はメカニズム的にはこの時点ではまだ増殖能は出ていなかったのかということですね。ちょっとよくわからないわけです。

3つ目については、精巣の方の影響について見ておまして、これはトリアジン系の除草剤ということで、ある程度別の薬剤等では視床下部を介してホルモンへの影響ということが報告されておりますので、そういうことで LH の上昇ということで説明できるのではないかと行われた実験だと思えますけれども、結論的にはそこはネガティブであって、メカニズム的にははっきりしなかったということです。

実際に細胞増殖能を検討した場合にも、あまり差はなかったということです。

実際に差が明確に見えたのは、5 番目のプロモーター試験でありまして、これは HAQO というイニシエーターを投与した動物に対して、プロモーター作用を実際に見た試験ですが、非常に高濃度側では好酸性小増殖巣の増加という形でプロモーター作用が見取れたということで、弱い発がんプロモーター作用を証明できましたということです、先ほどいただいた結論で問題ないと考えます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。結論的には、精巣腫瘍、肝細胞腫の発生メカニズムは不明であるが、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今の説明は大体わかったんですけれども、(3) の精巣の話のところ、オキシリン酸が陽性対照として使われていて、これはドーパミナジックな作用を持っているので、視床

下部に対して働いている LHRH を放出させて、その LHRH が LH を放出させて、それが精巣間細胞に対して刺激作用を有するのであるという話のことが言われてはいるんですけども、このデータを見ると、必ずしもそういう過去の報告を再現しているようには見えないんです。

そういう試験で、全体の話がどのぐらい信頼できるのかというところなんだけれども、どんなふうにかえたらいいんですか。

○ 柳井座長

いかがですか。

○ 藤本専門委員

このオキシリン酸というのは、上がるどころか下がっているわけで、何なんだと。陽性対照ということで出していまして、私もこれはこれでいいのかと思ったんですが、確かにどこも上がる地点はなくて、15日目で下がっているだけです。

○ 柳井座長

結論としては、陽性対照ではなかったと。

○ 藤本専門委員

そうですね。陽性対照というのはちょっと不思議だと思って見ておりましたが、結論的にはそうですね。そうすると、全体がどんなということが出てきますね。

○ 鈴木調査会座長

精巣に関しては、このラージセルの腫瘍がこの剤によって起こるんだということについて、何も機序を説明してない。次の BrdU の話もネガティブという話になると、どう考えるのかということですね。

○ 藤本専門委員

機序的に全く不明だということに関しては、当然ホルモン作用を最初に考えるんだと思うんですけども、そこが確かにおっしゃるとおり、本当にここまでやって信頼を得る、ネガティブなデータと言えるかどうかということについても、少し疑問ではあります。

○ 鈴木調査会座長

この試験をもし有効に使えるとしたら、何が使えるんですか。精巣の間細胞腫瘍との関係で言うと。間細胞腫瘍、あるいは睪臓の腫瘍というのは、ラットの慢毒で有意差を持って出てしまったので、これは事実であって、どうにも覆すことのできない問題だととりあえず考えているわけですね。そうだとすると、この試験から出てくる問題は、精巣の腫瘍については、何を証明したことになるのか。

○ 藤本専門委員

実際に低下しているところは、投与量としては 5,000 ppm ということで、非常に高いところだと思います。そうすると、2,500 ppm まで見る限りでは、傾向はあるにしても有意差はないということで、やはり一応 LH を介した作用ではないということは言えるのではないかとは思っています。

○ 鈴木調査会座長

とりあえずそこまでですね。本当に LH を介しているのかという点については、オキシリン酸の話のところでは上がるべきはずが全然上がってないので、これは試験としてはちょっと疑問だと思うところもありますという話だけれども、どうやら LH を介しているという証明にはこの試験ではなっていない。そういう形によしとしますか。

全体として見るに、膵臓のところもそうなんですけれども、途中でやっている試験で、あまり思ったとおりの成績が出てない。PCNA にしても BrdU にしてもネガティブだという話のところであって、最後にやったところでポジティブに出たからプロモーター作用によるのだろうとしているんだけれども、これはもともと膵臓に対する作用とか、精巣に対する作用というのは、自然発生の範囲内だったのではないかという可能性はないんですか。

○ 廣瀬委員

19 ページの表 11 の膵外分泌部の過形成の頻度を見ても、全然 2,500 で上がってないんです。腺腫ができるような発がん性があるんだったら、普通は過形成のところでは上がっているはずなんです。それが上がってない。それから、このプロモーター試験でも、31 ページ、4 群で若干、個数、面積、これは有意差はないんですね。上がっている傾向があるということと、BrdU も上がっているのはこの試験 1 つだけですからね。あとの長期の試験、あるいは 28 日間の試験で全く上がってない。そういうことを考えると、もし発がん性があっても非常に弱い。そんな問題にするようなものでもないのではないかと思います。

それから、25 ページのその他の試験の (1) で、肝発がんのイニシエーション検索試験というのがやってありますけれども、この行われた意味が全くわかりません。例えば肝臓に腫瘍があって、遺伝毒性が陽性になっているような試験があるということで行ったということなら、よくわかるんですけども、これは腫瘍として見られたのが肝臓ではなくて膵臓の腺房細胞ですから、こういう試験を行っても全く意味がないと思います。だから、ここに突然出てくると、非常に奇異な感じがするんです。これはもうなくしてしまった方がいいのではないかと考えているんです。

○ 鈴木調査会座長

そこで、もし考察をしてもらおうとすれば、トリアジン系の剤で、膵臓とか精巣に対して明確に発がん性を示すようなものがあるのか。それでメカニズムがどうだということがわかっているものがあるのかというようなどころから見て、膵臓というのは初めて聞いたような気もするんです。そうすると、この剤が非常に特異的なんですねという話になるんだけれども、その辺ちょっと考察してもらって、今、廣瀬先生が言われたような話のところをもう一度、これは本当に発がん性あるのかという話のところを考え直す方がいいのかと思ったりしているんです。

もし私が申請者だったら、こういう試験をする前に、まず文献検索とか、いろんなことをやって、それでもしかなかったら慢毒で見られた成績は自然発生ではないかということで、そちらで抵抗しますけれども、そうではないので、ありのままに認めたからこういう結果になったんだと思います。本当は今のようなこと以外に、もう少しいいアイデアがあれば、廣瀬先生も言われているようなことも含めて、何か考えた方がいいような気がします。

○ 柳井座長

ありがとうございます。そうですね。まずは文献的なやるべきことが欠落してしまったので、いろんなフォローアップの試験も焦点がぼけているというのが現状だと思います。

とりあえず、要望として、トリアジン系の化合物での膵腫瘍発生の文献的な考察をまずお願いしますということも要望としてお願いしたいと考えますけれども、事務局、よろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 柳井座長

そうしますと、今まで審議いただいた内容を踏まえますと、一番問題となりましたのは、3世代繁殖試験がガイドラインに適合していない試験であったということが非常に問題だということですね。特に例数と、感染症が多数発生していて、あと技術的な問題もあるということと、そういう致命的な欠陥があったので、この3世代繁殖試験については、追加試験を行っていただくということが1つです。

そして、それがない限りにおいては、ADIにまで持っていけないというのが現在の認識だと考えます。

そのほかとしては、排泄の試験で、連続投与についてはやはり欠かせないというふうに結論づけられましたので、これについても追加試験をお願いしたいということです。

あと発生毒性試験(ラット)については、流涎の意義についての考察がないということ。

あと先ほど言いましたように、トリアジン系の化合物についての腓腫瘍、あるいは精巢間細胞腫の発生について、過去の文献的な調査をもう少ししっかりしていただきたいということ。

あと林先生の方からの御指摘のとおり、GLP 非適の試験については、かなり以前に行われたものであって、データについては信頼性について疑わしいものも含まれるものですから、また生データの保存がないということで、そういう意味では参考データとすべきということ抄録と評価書の中に記載するということです。

最後になりますけれども、與語先生の方から御提案のありました GLP 非適の取扱いについては、GLP 適の試験がない場合、この委員会で審議して、その都度、ケース・バイ・ケースで最善の判断をすることを共通認識として、他の評価委員会の方にも共通認識にしていきたいということですが。

ほかにこの席で記録に残しておくべきことはありませんか。いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

念のために伺いますが、亜急性毒性を追加しろということは、とりあえず慢性毒性の話のところが一番低い NOAEL が担保されているので、そこまでは今回要求しなくてもよからうと考えていいですね。

○ 柳井座長

そうです。

○ 鈴木調査会座長

どうもありがとうございました。

○ 柳井座長

慢性毒性/発がん性併合試験については、GLP 適のちゃんとしたものがありますし、それで十分使えると判断しております。

いかがでしょうか。ということで、今日は、2 剤審議させていただいたんですが、いずれも ADI 設定まで持っていけなかったのが、疲労だけ残ってしまったんですが、申し訳ありません。

あとは事務局の方でとりまとめていただきたいと思います。

○ 宇木評価専門官

追加要求を整理させていただいて、確認をお願いしたいと思います。

○ 柳井座長

よろしく申し上げます。

○ 鈴木調査会座長

念のために、こういうときに外国の人は、ドゥ・ノット・フィール・ギルティーといえますね。あまり罪に感じないでください。

○ 柳井座長

ありがとうございます。ということで、事務局の方ではよろしく申し上げます。

○ 都築課長補佐

最後に今後の開催予定だけ御紹介させていただきます。

11月26日に第9回確認評価第二部会を開催。

11月30日に第11回確認評価第一部会を開催。

12月5日に第18回総合評価第一部会を開催する予定にしております。

なお、次回の本部会につきましては、12月19日の開催を予定しておりますので、よろしく願いいたします。

○ 柳井座長

以上をもちまして、閉めさせていただきます。どうもありがとうございました。