

食品安全委員会 農薬専門調査会

確認評価第二部会 第 23 回 会合 議事録

1. 日時 平成 21 年 5 月 8 日（金） 14:00～16:49

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（プロパルギット）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、今井田専門委員、玉井専門委員、津田（修）専門委員、布柴専門委員、
山手専門委員、與語専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長

(食品安全委員会委員)

長尾委員、野村委員、畑江委員、本間委員

(事務局)

栗本事務局長、佐藤課長補佐、高橋評価専門官

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 プロパルギット農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

定刻になりましたので、ただいまから、第 23 回「農薬専門調査会確認評価第二部会」を開催い

たします。

本日は、委員の皆様7名の方に御出席いただいております。

また、確認評価第三部会より、鈴木専門委員が出席されております。

食品安全委員会からは、4名の先生方が出席されております。

それでは、以後の進行を柳井先生にお願いいたします。よろしく申し上げます。

○ 柳井座長

それでは、ただいまから、議事を進めたいと思います。

本日の議題としましては、農薬プロパルギットの食品健康影響評価について行います。

本日御出席の鈴木先生、そして親委員の先生方におかれましても、審議に御参加いただき、それぞれ御専門の立場から御意見をちょうだいしたいと思います。

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、非公開で行いますので、よろしくをお願いいたします。

事務局より、資料の確認をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

では、手元に配付してあります資料をお願いいたします。クリップにとめてあります資料に、今日の評価書や座席表をまとめてございます。

議事次第1枚紙、座席表1枚紙、専門委員名簿が1枚。

資料1「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2「プロパルギット農薬評価書（案）」でございます。

最後の1枚紙に、今日御欠席の廣瀬委員から、事前にいただいたコメントが付いてございます。

別紙でカラーの写真がございますが、これは後ほど御議論していただくときに参考になります病理学的な写真です。メーカーの方から御提供がありました。

更に2枚紙でプロパルギットの質問事項回答があるかと思えます。

あと、封筒の中に、プロパルギットのもともとの資料が入っております。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、ただいまから審議に入りたいと思います。経緯も含めて、事務局から説明いただけますでしょうか。

なお、コメント等につきましては、簡潔にさせていただければと存じます。

また、前回と同様、終了時間は5時といたしますので、御協力のほど、よろしくお願いいたしま

す。

○ 高橋評価専門官

資料 2 の 3 ページ、審議の経緯を御覧ください。

本剤プロバルギットは、1967 年に初回農薬登録をされております。

2005 年にいわゆるポジティブリストの基準が告示されております。

2005 年にみかん、もも、茶などへの適用拡大申請がありまして、2007 年に厚生労働大臣より、残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請がございました。

6 ページ、本剤の概要でございます。

構造式は、6. に示したとおりでございます。

ここの囲みに『CN』とありまして、最初にお送りしたときに 0 の上のところに CN というのが入ってしまっていたんですけども、事務局の消し忘れでございましたので、削除いたしました。

本剤の経緯は、亜硫酸エステル系の殺虫剤でございます。ミトコンドリアの ATPase 阻害とモノアミン酸が酵素阻害により殺虫活性を示すと考えられております。與語先生から修文をいただいております。

海外では、米国、豪州等での登録が取得されているという状況でございます。

7 ページ「Ⅱ 安全性に係る試験の概要」でございます。

本評価書は、農薬抄録、JMPR 資料、米国資料、豪州資料を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理しております。

各種運命試験に用いた標識体としましては、フェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したものでございます。

「1. 動物体内運命試験」でございます。

まず (1) ラットの「①吸収」でございます。こちらは申請者から修正されたデータが出てきましたので、血中濃度推移につきまして、8 ページの表 1 のとおり修正させていただきました。

これを見ていただきますと、投与量が増えるとやや T_{\max} が遅れてくるという傾向が見られておりますが、 $T_{1/2}$ はいずれも 0.5 日程度という状況でございます。

吸収率でございますが、2 つの試験に基づいて算出しておりまして、24～55%程度という結果でございました。

「②分布」でございます。まず 1 本目の試験でございますが、6 時間後に組織中の総放射エネルギー 106% 以上という結果でございました。96 時間後には 1.5～3.3%に減少しております。各測定時点で、肝臓、筋肉、骨等に比較的多くの放射能が存在しておりまして、96 時間後には、これに加えて脂肪組織への放射能も血中より多く存在したという結果でございました。

2 本目の分布の試験は、反復投与で試験が実施されております。最終投与の 96 時間後には、放射能はいずれも 0.7~1.6%程度まで減少しております。残留が多く見られました組織としては、肝臓、腎臓、消化管等でしたが、いずれも 0~0.2%程度でございました。

3 本目の分布の試験は、90 日間の亜急性試験に用いた動物に 90 日の混餌投与後に ^{14}C を単回で投与して、分布を見た試験でございます。投与の 96 時間後に組織に残留した放射能としましては 0.6~1.5%程度、混餌投与の投与量が多いほど組織残留が少なくなるという傾向が認められております。

残留放射能が比較的多かったのは、脂肪、筋肉、腸、肝臓でございました。

「③代謝物の同定・定量」でございます。いずれの投与群、性別とも尿中に代謝物の E、F、G、H、I といったものが認められまして、主要代謝物としましては I でございました。

主要排泄経路としましては、シクロヘキシル環に結合したスルフィニル側鎖の加水分解、フェニル環のアルキル側鎖の酸化、更にシクロヘキシル環の酸化を経由するものと考えられました。

2 本目の代謝物同定・定量の試験でございます。こちらで糞中の代謝物を同定しております。糞中における親化合物と代謝物を表 2 に示してございますとおり、根本先生からも修文をいただいているんですけども、性差が認められた結果になっております。例えば代謝物 E というのは、雌の方では見られていないものでございますし、F は比較的雌の方で多く見られています。H につきましても、投与によって差があるんですが、やや雄の方で多く見られるという結果でございました。

④排泄の試験でございます。1 本目は尿中及び糞中排泄の試験でございます。投与量に関わらず主要排泄経路は糞中 でございました。これは未吸収によるものということで、玉井先生から修文をいただいております。

2 本目は尿中及び糞中排泄の試験でございます。結果を表 4 に示してございます。こちらでも申請者からの修正データに基づき修正をしております。25 mg/kg 体重の単回経口投与の雄の結果だけやや尿の方が多という結果でございました。

12 ページ、3 本目は尿中及び糞中排泄の試験でございます。こちらの反復で実施されているんですけども、尿、糞の排泄率がほぼ同じ程度の量になるということで、やや単回と違う結果になっております。

16 行目から、(2) マウスとラットを比較する目的で行われた代謝試験でございます。

まず、「①排泄及び糞中代謝物」でございます。ICR マウスに投与して試験が実施されております。結果は 13 ページの表 6 に糞尿中の排泄率、ラットの排泄試験-1 というものと比較した表が表 7 に示してございます。結果について、「マウス及びラットの糞中代謝物の種類及び存在比には顕著な種差はなかった。未変化の親化合物の存在比は、ラットで多かった。表 5 及び表 6 の尿中排泄率の

ラット及びマウス間の相違も併せて考えると、プロパルギットの吸収率に種差があることが示唆された」ということで、玉井先生から修文をいただいております。

13 ページ、「②胆汁中排泄試験」でございます。結果としましては、ラット、マウスのいずれの動物でも行われているんですけども、それぞれの胆汁排泄率としましては、ラットで 16%、マウスで 15%という結果でございました。T_{1/2}につきましてはラットで長く、C_{max} に関してもラットの方が高いという結果でございました。

「(3) ラット (系統間の比較)」は、SD ラットと Wistar ラットを用いて試験が実施されておりました。結果は表 8 に記載してございます。この表 8 が落ちていたので、追記をさせていただきます。

96 時間後の腸及び腸内容物における放射能濃度は、SD ラットでそれぞれ 7.19、19.2 μg/g、Wistar ラットでそれぞれ 2.87、4.62 μg/g であり、SD ラットの方が Wistar に比べて有意に内容物の放射能濃度が高いという結果でございました。

糞中の親化合物と代謝物のいずれも系統の差は認められないという結果でございました。

14 ページ、(4) 乳牛を用いた代謝試験でございます。投与開始 4 日後に乳汁中の最大放射能濃度が最大値に達して、その後減少したという結果でございました。組織中としましては、肝臓で最も高い放射能濃度が認められております。この試験につきまして、先ほどの投与開始 4 日後に最高濃度ということで、玉井先生から、なぜここにピークがくるのかというコメントをいただいております。

動物代謝は、以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、順を追って検討していきたいと思っております。

まず、6 ページの「I. 評価対象農薬の概要」では、CN は誤りであったので削除したということよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

はい、結構です。

○ 柳井座長

そして、7 ページの動物体内運命試験のところからです。幾つか表の数字の訂正がありますが、これについても訂正ということでそんなにないと思っております。よろしいでしょうか。

あと、①吸収率、②分布のところでは、分布-1、2、3 とありますが、特に御指摘はないでしょうか。

なければ、「③代謝物同定・定量」のところになります。まず、根本先生から 10 ページの「a.

代謝物同定・定量-2」の8行目にコメントがありまして、「若干の」は削除するということですが、特に代謝物の4種類について、雌雄差が認められていることから「若干の」は削除した方がよい。これは後から出てきます空腸の未分化肉腫の誘発の雌雄差とも関連づけられる可能性があるという御指摘がありました。確かに「若干の」は削除した方がよいということなんですが、他の先生方はいかがでしょうか。

玉井先生、いかがでしょうか。

○ 玉井専門委員

結構でございます。

○ 柳井座長

あと、毒性との関連ということなんですが、また後でもし必要であれば、ここに戻って検討したいと思います。

引き続きまして、「④排泄」の「a. 尿及び糞中の排泄-1」につきましては、玉井先生から19行目のところで修文をいただいています。「これは未吸収によるものと考えられた」ということなんですが、この点について玉井先生の方からお願いします。

○ 玉井専門委員

やはり糞中排泄というのは、吸収されたものかどうかは区別するべきだと思いますので、こういうコメントを入れさせていただきました。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

11ページの「b. 尿及び糞中排泄-2」につきましては、表4の数字が訂正されています。よろしいでしょうか。

あと、12ページ「c. 尿及び糞中排泄-3」につきましては、特にありません。

真ん中辺りの「(2) マウス (ラットとの比較)」につきましては、まず「①排泄及び糞中代謝物」という項目に関しまして、玉井先生から修文をいただいています。26行目ですが「表5及び表6の、尿中排泄率のラット及びマウス間の相違も合わせて考えると、プロパルギットの吸収率に種差があることが示唆された」という修文でございますが、玉井先生から御説明をお願いします。

○ 玉井専門委員

元の文だけだと、種差が吸収率の差に基づくかどうかよくわからなかったもので、その前の吸収のところのデータも併せて考えるということを入れた方がわかりやすいかなと思って入れました。

ただし、26行目に「表5及び表6」と書いてありますけれども、表5よりも23行目の右側に書いてある「(1) ④a」ということを考えると、表3と比較した方がいいかもしれない。今の26行目

の表 5 を表 3 と変えた方がわかりやすいかなと思いますので、それをお願いします。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 玉井専門委員

もう一点ですけれども、同じことでちょっとわからなかったんですが、13 ページの表 7 です。3 行目に「表 7 糞中の親化合物及び代謝物の存在比 (%TRR)」とありますね。この「TRR」というのは「TAR」とどう違うんですか。

○ 高橋評価専門官

糞中の総残留放射能に対する親及び各代謝物の割合ということです。

○ 玉井専門委員

糞中トータルを 100 としてという意味ですか。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 玉井専門委員

ところが、抄録の 272 ページを見ると、確かに代謝物の割合と書いてあるんですけれども、例えば 272 ページの一番下の表で、投与量が 200 の雄ラットの場合、糞中の総量パーセントが 74.5 なんです。この数字を全部足していくと 74.5 になるんですよ。だから、糞中の割合ではなくて、全体の割合ということの意味しているのではないかと思ったんです。

確かにこの表の値は代謝物の割合と書いてあるんですけれども、実際には糞中の割合が 100 ではなく、糞中の 74.5% は全体が回収されて、その数量がそれぞれ $63 + 3.8 + 7.7$ は 74.5 になりますので、そうすると割合にならないので、これは「TAR」の方が正しいのかなと思ったんです。

○ 高橋評価専門官

確認をして、必要に応じて修正したいと思います。

○ 玉井専門委員

お願いします。

○ 柳井座長

他になければ、13 ページの「②胆汁中排泄」、「(3) ラット (系統間の比較)」でございます。

(3) では、玉井先生から表がなかったという御指摘がありまして、表を追加したということでございます。

玉井専門委員、どうぞ。

○ 玉井専門委員

1点忘れたんですけども、今の13ページの8行目「プロバルギットを150mg/kg体重で単回経口投与し、胆汁排泄試験」とありますが「中」を入れて「胆汁中排泄試験」にいただけますか。

○ 柳井座長

わかりました。8行目ですね。「胆汁中」ということで「中」を入れる。ありがとうございます。

○ 玉井専門委員

お願いします。

○ 柳井座長

そして14ページ、SDラット及びWistarラットを用いた系統間の比較でございますが、表8で示されていますように、顕著な系統差は認められなかったということでございます。これは後から出てきます毒性の方で系統差が見られたということと考えると、ちょっと興味深い所見なんです、玉井先生いかがでしょうか。

○ 玉井専門委員

データがなかったんですが、種差なり系統差はないということで、結果としてはそれで結構だと思います。

○ 柳井座長

わかりました。

あと(4)乳牛でございますが、特に問題になりますところは、24行目のところで玉井先生からコメントをいただいています。御説明をお願いします。

○ 玉井専門委員

その前に、15行目の最後の言い回しで「投与開始12日後」と書いてあるんですね。抄録の279ページがここに該当すると思うんですけども、これ11日後ではないかと思うんです。11日後か12日目という表現の方が正しいのかなと思います。

その1点と、一番下の24行目に書いた私のコメントというのは、1日2回ずつ投与していて、いわゆる定常状態に達しているときは、普通一定濃度になるはずなんですけれども、279ページのデータにありますように、ピークがあっても下がっていくんですね。これは事実ですけども、通常こういうことは体内動態的には起こらないはずなので、何か特別なことが起きているのか、どういう原因があるのかということを知りたかったということです。

併せて見ると、次の280ページに尿中、糞中回収率があるんですけども、これもやはり吸収率としても下がっているんですね。だから、継続的に投与していくと、どんどん吸収率が上がって

って、また下がるという非常に不思議な現象です。牛は特別な消化管を持っているかもしれませんが、そういう説明をするアイデアがないので、何かコメントがあったらいいかなと思ったんです。要するに、答えがわからなくて聞いている問題です。普通は起きないことだと思います。

○ 柳井座長

そうしますと、これは質問として申請者に出すべきなんでしょうか。

○ 玉井専門委員

その辺はちょっと。どうですかね。何か説明できるような理由があればいいんですけどもね。

○ 柳井座長

とりあえず、質問をしていただくことにします。

○ 玉井専門委員

お願いします。

○ 柳井座長

今までのところで、何か追加のコメントはありませんでしょうか。

なければ、引き続き、植物体内運命試験をお願いします。

○ 高橋評価専門官

15 ページ「2. 植物体内運命試験」でございます。與語先生から修文等をいただいております。

りんご、とうもろこし、ばれいしょで試験が実施されております。

まず(1)りんごでございます。結果は表9に示してございますが、果実内部への浸透はわずかであるという結果でございました。果肉の主要代謝物としましては、B、C、Eといったものが存在しております。

主要代謝経路としましては、シクロヘキシル環に結合したスルフィドの加水分解、ついでシクロヘキシル環及びフェニル基のアルキル側鎖の水酸化と考えられました。

(2)とうもろこしでございます。結果は表10に示してございますとおりで、いずれも可食部への移行はわずかであると考えられました。

主要代謝経路としましては、りんごと同じ経路でございました。

(3)ばれいしょでございます。こちらにつきましても、可食部への移行はわずかであると考えられました。代謝経路としましては、先ほどのりんご、とうもろこし等に加えまして、グリコール部位の水酸化が考えられております。

17 ページ「3. 土壌中運命試験」でございます。

(1)好氣的土壌中運命試験でございます。推定半減期としましては、40日と算出されました。

分解物としましては、CO₂が試験開始5日後から確認されまして、終了時までには31.4%発生しま

した。土壌中の非抽出性放射能としまして、終了時に 30.1%が認められました。

(2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験でございます。推定半減期としましては、64 日と算出されました。

先ほどと同じく、CO₂が発生しまして、終了時までには 2.7%発生いたしました。

分解物としまして、B と少量の J が検出されております。

(3) 土壌吸着試験でございます。4 種類の土壌を用いて試験が実施されているんですが、溶解性が検出限界値より低かったため、吸着係数は算出されなかったという結果でございます。

(4) 土壌表面光分解試験でございます。結果としましては、土壌表面で推定半減期は 63 日と算出されております。分解物としましては、B が認められました。

「4. 水中運命試験」でございます。

(1) 加水分解試験①でございます。結果は表 12 に示してございます。アルカリ側で推定半減期が短くなるという結果でございました。

主要分解物としましては、B が認められております。

19 ページ (2) 加水分解試験②でございます。結果は pH6 で最も安定でございました。温度が高いほど加水分解速度が早くなるという傾向でございました。

分解物としましては、B のみが認められております。

(3) 水中光分解試験（緩衝液）でございます。推定半減期としましては 134～140 日ありまして、この結果は暗所対照区と同じということから、プロパルギットの分解は加水分解によるものであると考えられました。分解物としましては、B 及び J が検出されております。

(4) 水中光分解試験（自然水）①でございます。推定半減期は 4 日と算出されております。東京の春の太陽光に換算しますと 22 日という半減期でございました。

(5) 水中光分解試験（自然水）②でございます。推定半減期は 9.06 日と算出されております。暗所対照区での推定半減期は 14.4 日ということでございます。やはりこの結果から、主に加水分解で分解されるということが考えられております。

「5. 土壌残留試験」でございます。3 種類の土壌を用いまして試験が実施されております。プロパルギットを分析対象化合物とした試験が実施されておまして、推定半減期は表 14 に示してございます。圃場で最大 35 日程度の推定半減期でございました。

「6. 作物残留試験」でございます。果実、茶を用いてプロパルギットを分析対象とした作物残留試験が実施されております。結果全体は別紙 3 に示してございますが、可食部における最高値としましては、最終散布 14 日後に収穫したなつみかん（果皮）の 8.70mg/kg でございました。

ここまでは、以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、15 ページ「2. 植物体内運命試験」から審議したいと思います。

まず「(1) りんご」で、品種に関して訂正がありました。これについては、よろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

結構です。

○ 柳井座長

「(2) とうもろこし」については、8 行目の「酸化」を「水酸化」にする訂正がありました。

「(3) ばれいしょ」については、特にありません。

植物体内運命試験のところでは、可食部への移行はわずかであります。これは與語先生が後から食品健康影響評価のところでも触れられていることなのですが、與語先生からコメントをいただきたいと思います。

○ 與語専門委員

38 ページの方で少し書いたんですけれども、植物で見えていくと、代謝物として動物にない代謝物 C とか D があるんです。それもなおかつ TRR でいくと 10% を超えているんですが、よくよく見ますと、植物代謝で吸収した中では、りんごの果皮で若干親化合物の残留が多いものがあるんですが、先ほど説明があったように、可食物への移行が非常に少ないということがございますので、基本的には、今後毒性のことを調べる意味では、親化合物の毒性でやっていけばいいのかなという結論になったということです。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

他になければ、引き続きまして、17 ページ「3. 土壌中運命試験」について進めたいと思います。

まず「(1) 好氣的土壌運命試験」のところでも、7 行目で数字の訂正がありました。

「(2) 嫌氣的湛水土壌運命試験」ということで、「好氣的」は削除でよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

それでよいかと思います。

○ 柳井座長

ここは特に御指摘はなくて、「(3) 土壌中吸着試験」のところでも特にありません。

「(4) 土壌表面光分解試験」のところでも、波長範囲が不明であるということについて、追加で波長範囲が明記されました。

今のところはよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

結構です。

○ 柳井座長

「4. 水中運命試験」の「(1) 加水分解試験①」につきましても、数字の訂正が25行目でありまして、表12の推定半減期のところでも訂正がありました。よろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

これも結構です。

○ 柳井座長

19ページ「(2) 加水分解試験②」につきましては、特に指摘はありません。

「(3) 水中光分解試験（緩衝液）」のところでも、波長に関する追記がありまして、波長範囲が明記されました。

「(4) 水中光分解試験（自然水）①」につきましても、特に指摘はありません。

「(5) 水中光分解試験（自然水）②」につきましても、特に指摘はありません。

「5. 土壌残留試験」のところでも、特に指摘はありません。

「6. 作物残留試験」のところでも御指摘はありませんので、特に與語先生から追加されることはございますか。

○ 與語専門委員

追加の訂正はございません。

○ 柳井座長

ということで、引き続き、一般薬理試験から説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

20ページ「7. 一般薬理試験」でございます。結果は21ページの表15に示してございます。中枢神経系、運動・知覚神経形、胃液の分泌、泌尿器系への影響が若干見られております。

津田先生から、泌尿器系の「浸透圧の低下」は抄録の間違いだということでコメントをいただいております。

「8. 急性毒性試験」でございます。ここ以降は、長期試験まで柳井先生、山手先生から修文をいただいております。

まず、表16 急性毒性試験の結果でございます。経口試験の結果等から、普通物相当の化合物であるということが言えるかと思えます。

23ページに、柳井先生より、語句の修文をいただいております。

山手先生から、抄録に記載のないデータや異なるものがあるということで、その理由を申請者に

問いただす必要はないかということでコメントをいただいているんですが、これは原体が古いもので、所有権のないデータがある場合があるかと思われます。一応、申請者に確認しましたところ、原体メーカーからの提供可能な試験はすべて入手しているということで報告を受けております。

24 ページ「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。

まず、ウサギを用いた目刺激性試験が実施された結果、眼に対して刺激性を示しました。

モルモットを用いた皮膚感作性試験の結果、陰性でございました。

JMPR の評価書に記載されております 1993 年の試験がございまして、こちらによりますと、ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験の結果、眼に対しては角膜への変化が見られ、皮膚に足しても刺激性が認められるという結果でございました。

ウサギを用いた皮膚感作性試験が Buehler 変法で実施されておりますが、結果は陰性でございました。

EPA の結果の方でも、眼・皮膚に対して刺激性が認められ、こちらに対しては皮膚感作性を示したという結果でございました。

山手先生から、新しいデータを採用すべきかどうかということでコメントをいただいております。この新しいデータについては、若干メーカーに確認する必要があるかと思うんですけれども、どのものを採用するかは御議論いただきたいと思います。

ここまでは、以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、一般薬理試験の 20 ページから進めたいと思います。

20 ページは特になくて、21、22 ページの表 15 でございます。この中で、津田先生から、泌尿器系の試験の中で「浸透圧の低下」は抄録の誤りですということで御訂正いただいております。

津田先生、よろしいですか。

○ 津田（修）専門委員

抄録には「減っている」と書いてあるんですけれども、データが増えているんです。

それから、現実的に、比重が増えているんですから、これで減るわけがないではないですか。だからおかしいと思います。

○ 柳井座長

「浸透圧の低下」は誤りであるということですね。

○ 山手専門委員

要するに「浸透圧の増加」になるんですね。

○ 津田（修）専門委員

そうですね。増加しなければおかしい。

○ 山手専門委員

これは「浸透圧」で切るのではなくて「浸透圧の増加」とされた方がいいのではないですか。

○ 高橋評価専門官

訂正いたします。

○ 鈴木調査会座長

下の二重線のところがそうですね。

○ 柳井座長

表 15 の一番下の二重下線の「浸透圧の増加」と訂正をお願いします。

○ 津田（修）専門委員

「浸透圧、比重増加」で上が「低下」だから、いいかなと思っています。まとめて全部上を「低下」にして、下を「増加」にしたという意味です。

○ 山手専門委員

わかりました。

○ 鈴木調査会座長

尿量も減っているわけだから、浸透圧が下がるわけではないですね。

○ 津田（修）専門委員

そうです。だから、データもちゃんと上がっています。

○ 柳井座長

わかりました。ということで、訂正をお願いします。

引き続きまして、22 ページ「8. 急性毒性試験」のところでは、幾つかの用語の訂正と表 16 の中の用語の訂正に関しましては「るい瘦」というのは、むしろ一般的によく使われている「削瘦」に置き換えた方がいいと提案しました。

もう一点は、23 ページのコメントのところでは、山手先生からの「農薬抄録に記載がないデータや、異なるデータについては、その理由を申請者に問い質す必要はないか」ということに関しましては、事務局から、原体が古くて所有権の問題がありますので、全部書けなかったという説明がありました。山手先生、よろしいですか。

○ 山手専門委員

もう一度確認なんですけれども、要するに、JMPR と EPA の資料というのは、海外のその国での農薬抄録に基づいてそのデータを評価している。日本の場合こちらで記載されているのは、日本農薬さんと申請者の場合は、幾つかのデータに関しては所有権がないので入手していない。加えて、十

分評価できるデータなので、それを提示したということです。文言としては、それはどこかに残しておく必要はないですか。この農薬評価書には要らないと思うんですけども、事務局ではそういうものは入手されているのでしょうか。

というのは、次に眼と皮膚の刺激性試験があるんですけども、このより新しいデータを採用する云々と言ったのは、農薬抄録には1996年と1982年はあるんですが、JMPRのより新しい1993年がないんですね。なぜより新しいものを入れていないのかなということも含めて疑問でした。メーカーの方がそう言われるのでしたら、少なくとも、この専門調査会で私が質問させていただいたことも含めて、質問された文章をどこかに1枚残しておく必要があるような気がするんです。

それともう一点。22ページの「【事務局より】」のところに、GLP対応、非対応というのがあるんですけども、これは表16の中から括弧部分を除くということなんですか。

○ 高橋評価専門官

これに関しては、部会での審議の際の参考ということで記載させていただいていて、幹事会のと看にここは削除してしまうことになっています。

○ 山手専門委員

削除する事例は、過去にありましたか。というのは、他のところでは、非GLPとか全部書いてありますね。

○ 高橋評価専門官

すべての試験からこの年代とかを取ってしまうんです。

○ 山手専門委員

そうでしたか。誤解していました。わかりました。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。

では、24ページ「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」のところで、審議事項としましては、先ほど山手先生から御指摘のあったところでございまして、より新しいデータを採用するのかということ、あるいはすべてを記載するのでしょうかということに関しまして、特に皮膚感作試験につきましては、JMPRの方が新しいデータを出しているということでございまして、皮膚に対しては刺激性が認められたと結論づけています。これについて、むしろ抄録の方に盛り込む必要もあるかと考えます。

津田専門委員、どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

ここに関連して、私が見つけられなかったかもしれませんが、いただいたEPAの4ページでよろ

しいんですか。そうすると、Not Available ではないんですか。

山手先生の御質問に関連しては、やはり最新で一番評価できるものをここに載せて、そのときの食品安全委員会の結論とするということですので、例えば Maximization 法がここに使われているんだったら、そちらを使った方がいい。感受性が低く、古いものを使う必要はないと思ったんですが、ここには書いていない。試験方法が全く記載されていないので、評価が非常に難しいです。

それから、19 ページもよくわからないんです。APVMA の 19 ページというのは、一体どこですか。

○ 柳井座長

19 ページというのは、そちらですか。

○ 津田（修）専門委員

19 ページに出ているか見ているんですけども、確認できなかったの、ここで聞こうかなと思ったんです。

○ 柳井座長

山手先生、いいですか。

○ 山手専門委員

私の趣旨はそういうことで、今、言われたことは、より新しいものがあれば、それを採用したい。新しい農薬抄録には、93 年のメーカーからのものは載っていないんですね。そこも含めて、メーカーの対応がわからなかったのですね。

でも、1 つはより新しいものをこの専門調査会では使った方がいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

そうですね。おっしゃるとおりだと思います。私が先ほど言ったことも同じことです。

○ 津田（修）専門委員

もしよければ、ここは私の責任の場所ですので、ちゃんとこうだというものをいただければ、私の方で直して、事務局にお送りすることはできます。

○ 柳井座長

では、事務局の方で確認していただいて、ここの部分の案を津田先生に御確認をお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、一応すべてデータを見ていただいて、どれを採用するか御相談させてください。

○ 柳井座長

この専門調査会としての方針としては、最新のものを盛り込むということで、抄録のたたき台ですね。

○ 津田（修）専門委員

最新または一番適切と思われるものですね。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

オーストラリアに関しては、19 ページの「ACUTE STUDIES」のところの「tgac:」の最後の行が感作性の話だと思います。ただし、その 1 行しか書いていないです。モルモットの皮膚感作性です。

○ 津田（修）専門委員

同じですね。

○ 鈴木調査会座長

だから、EPA もその sensitizer だという話をしているだけで、N/A というのは何だかわからないですね。

○ 津田（修）専門委員

I と III はちょっとわからなくて、これでやれというのは無理ですね。

もしデータがなければ、ない範囲でやります。

○ 柳井座長

よろしくをお願いします。

他にありませんでしょうか。

それでは、引き続き、亜急性毒性試験の説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

24 ページ「10. 亜急性毒性試験」でございます。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①」でございます。こちらは結果を 25 ページの表 17 に示してございますが、2,000 ppm で血液への影響等が認められております。1,000 ppm 以上で体重増加抑制等が認められておりますので、無毒性量としましては 100 ppm ということでございました。

事務局から、JMPR、豪州の資料では、検体摂取量が 5 mg/kg 体重/日となっているんですけども、抄録は申請者が計算した値を示したということで書かせていただいています。山手先生から、この違いの理由は何かということでコメントがございまして、報告書中で摂餌量を測定していますので、設定濃度から申請者の方で計算した値で、抄録の方はこの検体摂取量が掲載されております。JMPR 等では、WHO 等によく換算値として用いられるんですけども、ラットの場合は 1 ppm を 0.05mg/kg 体重/日という摂取量を用いまして、換算値として計算するというやり方をとっているかと思えます。

「(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②」でございます。結果としましては、8行目にありますとおり、2,000 ppm以上の雌雄で体重増加抑制と摂餌量減少が認められましたので、無毒性量としましては800 ppmという結果でございました。

「(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)」でございます。0及び2,000と2,500 ppmと2用量しかやっていないんですけれども、投与群の雌雄で体重減少、ASTの増加、TPの減少等が認められています。

17行目、ヘモジデリン沈着が認められたが、摂餌量減少に関連した変化と考えられたという点につきまして、山手先生、柳井先生から、理由が不明、削除した方がいいのではないかというコメントをいただいております。

一応、この根拠としましては、JMPRの資料には摂餌量減少に関連した変化という記述がありましたので、そこを採用したんですけれども、豪州の資料には特に記載がございませんでした。抄録には、摂餌量の減少に関連した変化であるかもしれないという記述がありました。

本試験の無毒性量としましては、2,000 ppm未満ということで考えられました。

亜急性までは、以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、順を追って24ページ「10. 亜急性毒性試験」を審議したいと思います。

まず「(1) 90日間亜急性毒性(ラット)①」でございます。これはGLPで行われていまして、25ページに毒性所見の表が載っております。2行目のところで、100 ppm投与群の平均体重検体摂餌量に関して、JMPR及びAPVMAの資料では5 mg/kg体重/日となっているということがありまして、山手先生から、その違いは何かということでコメントがあり、事務局から、JMPRは関連的に1 ppmを0.05 mg/kg体重/日で換算しているという説明がありました。

山手先生、よろしいでしょうか。

○ 山手専門委員

わかりました。要するに、より現実的というか、正しいのは、申請者の方が実際に平均値として出したものを基準に摂餌量をとっているのが近いということですね。

もう一度確認なんですけれども、JMPRとAPVMAは、それ以外の試験もそういう基準でやっているんですか。

○ 高橋評価専門官

すみません、今、すべては把握できていません。

○ 山手専門委員

少なくとも、90日の試験に関しては、ラット1 ppmで0.05 mg/kg体重/日と計算しているんです

ね。わかりました。

○ 鈴木調査会座長

若干解説しておかなければいけないかなと思うんですが、外国の権威ある機関で、混餌経口投与の場合、こういう換算値というのが使われることが結構多くて、それは一応農薬の評価の仕方という形で、JMPR が出した本の中にやり方が書いてあります。引用文献も一応書いてありまして、それでやっているところが多いです。

これは実際に実験をやってみるとわかるんですけども、どのぐらい食べたのかということをごまかすまで厳密にやるかという問題になってきます。私が最初にやったところは、毎日摂餌量をとっていた。つまり、与えた量と残った量を差引いて、こぼした量を更に差引く。こぼした量というのは、糞受け皿のところでおしっこまみれになったりしていますから、一旦乾燥させて、糞を分けてはかり直しをやって、それらを全部平均するという、涙ぐましい努力をやっていたことがあるんです。

ところが、実際上は、それでどのぐらい変動するのとかいろいろやっていますと、日によって結構大きく変わってしまうことがあって、今はそんなことはしていません。大体 1 週間に 1 回ぐらい日を定めて測定するという格好でやるんです。そのときにまたネズミがこぼしてしまったとか、いろんなことがあるとややこしいんです。

そういうことも含めて考えてみると、実はこの試験では、餌中の濃度をきちんと保つということがポイントだということになってきました。なまじそういう手間をかけて測るよりは、換算値の方が簡便でもあるし、かえって目安としてはよいのかもしれないという流れができてございます。一応データがある場合には、そのデータを使うということが、これまでこの委員会の慣例として使われておりましたので、御了解いただきたいと思えます。

たまたま今年の 12 月に、私どもがドイツに出張していたときの会議で、こういう換算値だけの試験が幾つかありまして、それらは信用できないということで参考扱いにされてしまったことがあるんですが、後ほどそのわけを話して修正することになっております。ですから、今後是非この辺りのところは御容赦いただきたいと思っております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

そうしますと、引き続き「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②」についても同様なスタイルでやるということでございます。よろしいですか。

「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」に関しましては、山手先生と私から指摘がありまして、肝細網内皮細胞色素沈着等を「摂餌量減少に関連した変化」とした理由が不明という、山手先生か

ら御指摘がありまして、私からも、肝臓の変化を摂餌量減少に関連した変化とする理由についても不明なので、むしろ削除した方がいいということをコメントしました。

山手先生からお願いします。

○ 山手専門委員

「ヘモジデリン沈着が認められた」にして、座長が言われたように削除した方がいいと思います。

○ 柳井座長

では、そのようにさせていただきたいと思います。

ヘモジデリン沈着と摂餌量減少に関連した変化の関連性の原典としましては、26 ページの一番上にありますように、事務局から JMPR の資料に記載されているというコメントがありました。

今までのところで、今井田先生よろしいでしょうか。

○ 今井田専門委員

特にありません。

○ 柳井座長

他になければ、事務局から、慢性毒性及び発がん性試験の説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

26 ページ「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。

11 行目のと殺時期について、山手先生から修文をいただいております。

結果は表 18 に記載しておりますが、2,500 ppm 以上の投与群で体重増加抑制、血液系への影響等が認められておりますので、無毒性量としましては 160 ppm という結果でございました。

27 ページ「(2) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。こちらでは、各投与群に検体投与の影響は認められなかったということで、無毒性量としては 900 ppm という結果でございました。

「(3) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット) ①」でございます。こちらは SD ラットを用いて実施された試験でございますが、一般毒性の結果は表 19、空腸の未分化肉腫の発生頻度を表 20 に記載してございます。一般毒性に関しましては 400 ppm 以上で死亡率の増加、摂餌量減少、体重増加抑制等が認められております。

表 20 の空腸未分化肉腫の発生頻度につきましては、雄は 400 ppm 以上、雌は有意差のついている所見としましては 800 ppm 以上、各 50～400 ppm のところで 1 例ずつの未分化肉腫の発生が認められております。

これにつきまして、戻りまして、27 ページの 17 行目の終わりから「この未分化肉腫発生増加に関連して、800 ppm 投与群の雌雄で空腸腫瘍部に潰瘍または粘液腺拡張が認められた」。この記載に

関しまして、山手先生から、空腸に粘液腺はないということでコメントをいただいております。柳井先生につきましても「未分化肉腫発生メカニズムは非遺伝的なもの」という記述は、説明が不足しているというコメントをいただいております。

空腸の粘液腺のところですけども、メーカーの方に原著を確認して、報告書の原文を確認してもらっているんですが、「jejunum, ectatic mucosal glands, tumor site」ということで、これ以上の記載がないそうでございます。

前後して恐縮ですが、10行目のところで山手先生からいただいております。脳炎に関するところで、こちらも報告書は原文ですけども、「died at one year with symptoms of encephalitis」ということで、これだけの記載があるということございました。

2年間のラット併合に戻りますが、21行目にありますとおり、同系統SDラットの背景データでは、雌雄ともこれまでに空腸の未分化肉腫の発生は認められなかったという結果でございました。検査例数としましては、雄で455例、雌で465例ということございました。

本試験の無毒性量としましては、雌雄とも80ppmと考えられております。

EPAの結果が28ページに書いてあるんですけども、こちらも400ppmで空腸の未分化肉腫等の発生が見られたという記述がございました。

「(4) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）②」でございます。こちらはWistarラットを用いた試験でございます。

結果としましては、20行目にありますとおり、2,000ppm投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少が認められたが、900ppm以下では検体投与の影響は認められなかったということで、無毒性量としましては900ppmで、発がん性も認められないという結果でございました。

ただし、29ページになりますが、この試験に関しまして、豪州の資料では「高用量群での発がん性を評価するには不十分である」と書かれておりまして、山手先生からも評価は難しいというコメントをいただいております。

JMPRでは、900ppmの雌雄と300ppmの雌で肝絶対比重量、900ppmの雄で腎の絶対重量、比重量が認められた。いずれにしても、2,000ppm投与群の雄での死亡率が高く、本試験は評価に用いるのは不相当という記述が追加されております。

「(5) 18か月発がん性試験（マウス）」でございます。ICRマウスを用いて試験が実施されております。結果は14行目以降に書いてありますとおり、1,000ppmの雌雄で種々の臓器のアミロイド症、腎慢性炎症、肺リンパ球増生の増加が認められた。

腫瘍性病変は、特に増加は認められませんでした。

無毒性量としましては、雌雄とも500ppmであると考えられました。

山手先生から、腎慢性炎症と肺リンパ球の抄録中で「自然発生的または老齢化に伴う変化」という記載があるとコメントをいただいています。書き方自体があいまいなのですが、抄録の 150 ページの方を事務局としては採用して、影響ということで記載させていただいております。

JMPR では、22 行目以降にありますとおり、500 ppm での副腎絶対及び比重量、160 ppm の雌での子宮及び腎絶対比重量をとっているようでございます。

EPA としましては、検体投与の影響はないという結果でございました。

がんに関しまして、メカニズム試験が追加で実施されておりますので、併せて説明させていただきます。

34 ページ「14. その他の試験」でございます。先ほどの SD ラットを用いた併合試験で、空腸未分化肉腫の発生が認められたということで、BrdU の免疫染色の標識率を細胞増殖の指標として、幾つかの試験が実施されました。

「(1) 空腸細胞増殖試験 (ラット及びマウス)」でございます。SD ラットと ICR マウスを用いて 4 週間の混餌投与で試験が実施されております。

結果としましては 7 行目でございます。800 ppm のラットの雌雄では、投与 1 週間後に空腸平滑筋層の細胞増殖の増加が認められた。マウスでは対照群との差がなかった。

いずれの動物も病理組織学的検査においては、検体投与の影響は認められなかったという結果でございました。

「(2) 空腸細胞増殖試験 (ラット)」でございます。Wistar ラットを用いております。

混餌を 1 週間行っております。

22 行目にありますとおり、こちらの試験では空腸平滑筋層の細胞増殖は、投与群の雌雄とも対照群との差は認められず、病理組織学的検査においても検体投与の影響は認められなかったという結果でございました。

「(3) 空腸細胞増殖試験 (ラット、類縁化合物) ①」でございます。SD ラットにプロバルギットの類縁化合物である NPP、シス体及び代謝物 B を 1 週間混餌投与して試験が実施されております。

結果は 36 ページの 4 行目でございますとおり、シス体の投与群で空腸平滑筋層の細胞増殖増加が確認されたという結果でございました。ただし、いずれの投与群においても、病理組織学的検査において、過形成、細胞毒性及び炎症は認められなかったという結果でございました。

「(4) 空腸細胞増殖試験 (ラット、類縁化合物) ②」でございます。SD ラットを用いまして、プロバルギットトランス体を用いて 6 日間の混餌で実施しました。

結果は 17 行目にありますとおり、空腸平滑筋層の細胞増殖が認められたという結果でございました。

「(5) 空腸細胞増殖試験 (ラット、混餌投与) ①」でございます。SD ラットを用いまして、20 か月混餌投与しました。

結果は 30 行目にありますとおり、800 ppm 投与群の雌及び 400 ppm 以上の雄で体重増加抑制及び空腸腫瘍が認められた。

800 ppm の雄で試験開始 20 か月後には空腸平滑筋層の細胞増殖が認められたということでございました。ただ、雌につきましては、細胞増殖は認められないという結果でございました。

いずれの投与群でも病理組織学的検査においては、過形成、細胞毒性及び炎症は認められないという結果でございました。

37 ページ「(6) 空腸細胞増殖試験 (ラット、混餌投与) ②」でございます。SD ラットを用いまして、1 週間混餌投与しました。

最高投与量 400 ppm で実施されております。こちらにつきましては、投与群の雌雄で空腸平滑筋層の細胞増殖増加が認められたが、病理組織学的検査において、過形成、細胞毒性及び炎症は認められなかったという結果でございました。

以上の結果から、申請者がまとめているものを添付させていただいております。

プロバルギットを SD ラットに投与した試験より、SD ラットで認められた空腸腫瘍の発生機序として、細胞毒性作用ではなく、細胞増殖作用によることが示唆された。マウス及び Wistar ラットに対し、プロバルギット投与により空腸腫瘍は発生せず、空腸細胞増殖増加も認められなかったことから、細胞増殖作用と発がん機序が強く関連していることが示唆されたと考察されております。

こちらにつきましては、山手先生と柳井先生からコメントをいただいております。

ここに関連しまして、先ほど佐藤課長補佐から説明がありましたとおり、病理所見の通常の HE 染色のものと電子顕微鏡の写真を配付させていただいております。

それから、今日欠席ということで、廣瀬先生から、別紙でこちらにコメントをいただいておりますので、読み上げさせていただきたいと思っております。別紙の 1 枚紙でございます。

まず、評価書の 27 ページに関連しまして、『「未分化肉腫発生増加に関連して、800 ppm 投与群の雌雄で空腸腫瘍部に潰瘍または粘液腺拡張が認められた」という記載のうち、潰瘍形成については恐らく腫瘍発生による二次的な変化と考えられ、毒性所見としてとる必要はないと思っております』という意見をいただいております。

『腫瘍部の粘液腺拡張と腫瘍発生との関連はわかりません。恐らく腫瘍の二次的な変化として、腫瘍部の上皮に陰窩の拡張が見られたという意味ではないでしょうか。もしそうであれば、あえて記載する必要はありません』ということでございます。

細胞増殖試験の結果から、非遺伝的なものと考えられたと記載しているんですけども、こちら

につきましては、『「遺伝毒性試験の結果より、非遺伝的メカニズムによって発生したものと考えられた」と修正した方がいい』というコメントをいただいております。

「2年間慢性毒性／発がん性試験について」は、『慢性毒性の結果の記載がありません』ということなんですけれども、いずれも併合試験として実施されておりますので、慢性毒性の結果についても記載されているという理解でございます。

「発生した腫瘍について」のコメントですけれども、『どのような腫瘍かわかりませんが、腫瘍あるいは初期変化等の写真を提出してもらって確認したいと思います。』ということですが、先ほどの HE 染色の病理写真は、昨日メーカーから出されてきましたので、廣瀬先生には確認いただけない状況でございます。

『細胞増殖試験は、平滑筋層で行われていますが、腫瘍が平滑筋から発生したという証拠はあるのでしょうか。』

できれば未分化肉腫の発生母地を面積組織学的検査により確認してほしいと思います。

亜急性、慢性毒性／発がん性併合試験を通じて、腫瘍発生に関連する初期変化あるいは前がん病変は認められているのでしょうか。認められているなら、どの用量からでしょうか。

空腸未分化肉腫は背景データとして認められていませんので、雌の 50～400 ppm で発生した未分化肉腫（各 1 例）が、投与の影響か否かについて議論する必要があります。』

裏面にいきまして「細胞増殖試験について」は、『腫瘍の発生母地がわからないまま、平滑筋層の細胞増殖試験を行う意義がわかりません。腫瘍発生のメカニズム試験とは言い難いと思います。』

陽性細胞は平滑筋細胞、神経細胞、繊維芽細胞、血管内皮細胞、炎症性細胞、未分化細胞なのか明確にすべきです。

投与 20 か月まで経時的に細胞増殖を観察した (5) のメカニズム試験で、空腸腫瘍は発生していますが、過形成は認められておりません。この結果は、腫瘍が *de novo* で発生することを意味するのでしょうか。12 か月後では腫瘍発生に関連した何らかの変化が必ず見られると思いますが、見逃している可能性はないでしょうか。

同じ試験で、腫瘍により通過障害が起これば、その近位側の平滑筋に細胞増殖が起こっても不思議はありませんので、細胞増殖が増加している個体について、通過障害があるのか否か確認する必要があります。

細胞増殖試験の結果から、未分化肉腫の発生が平滑筋層の細胞増殖と関連していると判断するのは困難です。

細胞毒性や炎症は認められていないようですので、組織障害に対する二次的反応として発生した腫瘍ではなさそうですが、非常にまれな腫瘍でもあり、遺伝子レベルの追求でもしない限り、発生

メカニズムを解明することは困難でしょう。』

最後の食品健康影響評価につきましては、またそのときに紹介させていただきますが、安全係数のことでコメントをいただいております。

長期毒性のところは、以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、26 ページの長期毒性試験の項目につきまして、それぞれ審議したいと思います。

最初に、「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」につきましては、山手先生から、切迫と殺された雄の 1 例、雌の 1 例については、試験開始以降の日にちを追記するように御指摘がありまして、それは当然だと思います。

表 18 で、1,250 ppm 以上の雌のところ「胸腺退縮」を「胸腺萎縮」にした方がよろしいということですが。

27 ページ (2) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ) につきましては、山手先生から、1 点御指摘がありました。死亡した 1 例に認められた脳炎の症状とはどのようなものかということですが、事務局からのコメントがありまして、詳細は記載されていない。JMPR の資料には「脳炎の症状」という記載は特にないということですが、山手先生、そういうことで記載があまりないようです。

○ 山手専門委員

記載がないということでしたら、仕方がないと思うんですけども、やはりこの中で気になるのは、脳炎の症状というのは何なのか。表現として、神経症状とかだったらわかると思うんですが、脳炎に限った症状というのは、いま一つわからなかったということと、犬で脳炎といえ、やはり 1966 年の試験なので、その当時ワクチンがどれだけ発達していたかわかりませんが、例えばイヌのジステンパーとかの感染も疑われる。そうすると、この試験自身は成立するのかなという 2 点の疑問があったので、具体的な理由がはっきりすればということで質問させていただきました。書いていないという意味では、仕方ないと思います。このままでいいと思うんですけども、ただ、脳炎をここに残しておいていいかというのはちょっと気にはなります。

これは実際 JMPR では、そういうことはなくて、1 例が死亡したという表現になっているんですね。ただ、なくなれば、どういう理由なのかということが更にわからなくなるので、記載はそのままで仕方ないかなと思っています。

○ 柳井座長

これは申請者に問い合わせてもわからないかということですが。

○ 高橋評価専門官

先ほどの報告書の原文が「symptoms of encephalitis」という英文の記載があるのみだったとい

うことではあるんですが、現段階でメーカーの手元にある資料では、それ以上のことがわからないという状況でございます。

○ 柳井座長

それ以上追記をすることはできるのでしょうか。生データは、もう破棄されている可能性があるんですか。

○ 高橋評価専門官

そうですね。66年の試験で、非GLPなのでちょっと。一応、再度問い合わせることは可能かと思います。

○ 柳井座長

わかりました。再度脳炎の1例についての生データがあれば、確認してほしいということですね。

○ 山手専門委員

問い合わせさせていただいて、もしもわからなければ、このままでいいと思います。ただ、委員会で一応そのことを議論したという議事録を残しておいていただければいいのではないかと思います。大変古いのでね。

○ 柳井座長

一応問い合わせさせていただいて、なければしょうがないということでございます。

27ページ「(3) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）①」に関しましては、非常に大きな問題がありました。空腸に未分化肉腫という腫瘍の発生が見られたということでございまして、これにつきましては、追加の試験も行われていますし、廣瀬先生からのコメントを紹介していただきました。あと、ADI設定に関しても非常に大きな影響を持つ現象でありました。

最初から順を追っていきますと、27ページの18行目「空腸腫瘍部に潰瘍または粘液腺拡張が認められた」ということでございまして、山手先生から、それでは空腸に粘液腺はない。杯細胞活性の増加あるいは粘液分泌亢進ではないかという御指摘がありました。

これに関しましては、廣瀬先生のコメントの中には、これは腫瘍に伴った二次的な変化であるので削除の方がよいという御指摘もありました。これも併せて、山手先生からコメントをお願いします。

○ 山手専門委員

御存じのように、組織学的には、空腸には粘液腺というものがないですね。唾液腺には粘液腺とか漿液腺とか混合腺がありますけれども、多分杯細胞が増えたのか、過形成になったのではないかと思います。

今、廣瀬先生からのコメントもありましたように、これをこのまま残しておく科学的な表現で

はないので、私もよくないかなと思います。そういう意味では、腫瘍があって、潰瘍も多分二次的なものなので、削除した方がいいのではないかと思います。

ここの文章の上からと表 19 は、削除しておいた方がいいのではないかなと思います。もしこの表自身がひとり歩きすると、これがこういう潰瘍単独で起こしやすいとか、粘液の産生を促すことがあるというイメージをとらえかねないので、そう思います。

今井田先生、どうでしょうか。

○ 柳井座長

今井田専門委員、どうぞ。

○ 今井田専門委員

全く賛成です。これは粘膜下腫瘍ですね。粘膜下の腫瘍が出てきて、粘膜を押し上げることによって、潰瘍あるいはこういう腺管腔の拡張というのはあることですので、それに伴う変化ということで、廣瀬先生が書かれたように削除してしまうか、腫瘍があって、そのうちのどれだけに潰瘍を伴っていたとかの書き方でもいいと思いますし、やめてしまっても問題はないと思います。

○ 柳井座長

そうしますと、28 ページの表 19 等にありますように、800 ppm の雌雄にあります所見で、空腸腫瘍部潰瘍と空腸粘膜腺拡張という所見については、削除するという事で御了解いただきたいと思います。

そして、本題の腫瘍の性格なんですが、表 20 にありますように、空腸未分化肉腫発生頻度の中で非常に悩ましい所見でありまして、雄の方は御案内のとおり、400 ppm 以上で有意な発生がありました。雌の方は 50 ppm 以上で 1 例、1 例、1 例、そして 800 ppm で 12 例という発生頻度でありました。

もう一つは、お配りしました HE 染色の写真がありまして、その中で見ていただきますと、やはり浸潤性のある肉腫というような明らかな腫瘍なんですね。この所見も含めて、今井田先生と山手先生にコメントをいただきたいと思います。今井田先生、いかがでしょうか。

○ 今井田専門委員

まず確認なんですけれども、今日、配られている HE の組織像というのは、ここで今、言っている (3) の 1991 年の GLP のデータの組織像ですね。

それともう一個配られている資料で説明が無かったんですけれども、電顕の写真資料。これも同じ試験の電顕のものでしょうか。この写真を見ますと、確かに肉腫で、どのような肉腫なのかははっきりしないということで、undifferentiated sarcoma というのは致し方ないかなと思います。ただ、電顕の資料でもわかりますように、これは EPL (Experimental Pathology Laboratories) のところ

が見ていて、英文で見ると資料の3ページなんですけれども、この診断名を malignant Schwannoma が1つ。undifferentiated sarcoma が1つ。fibrosarcoma が1つということで、この電顕のデータから総合的に言うと、malignant mesenchymal tumors、要するに悪性間葉系腫瘍という診断になっています。だから、undifferentiated sarcoma だけとは言い切っていない。

廣瀬先生のコメントもありましたように、この病変の正式な診断名は、今であれば免疫染色すればかなりデータは出てくると思います。標本というか、ブロックが残っておれば検索していただいて、廣瀬先生のコメントにあったように、この腫瘍の起源を特定というか、確認した方がいいのではないかなと思います。

このメカニズム検索等で平滑筋の検索をやっているんですけども、どこにも平滑筋由来だという根拠はないですね。それは廣瀬先生が言われています。だから、肉腫だというだけで、平滑筋のことをずっと検索しているのもちょっとおかしな話で、これが例えば平滑筋肉腫だという診断が下されているのであれば、それは平滑筋のこと細かく調べればと思います。そういう平滑筋肉腫だという診断もないのに、平滑筋のことだけを検索するのは、メカニズムとしてはどうかと思います。

ですので、この腫瘍のオリジンを確認できないか。免疫染色を使えば、ある程度の情報は得られると思うんですけども、そういうことはできないのか、確認していただいたらどうかと思います。

○ 柳井座長

おっしゃるとおりだと思います。

あと、免疫染色にはいろんな間葉系のマーカーがあるわけですから、それは一般的なんですけれども、遺伝子検索ということになると、どのようなものを適用すればいいのか。

山手先生、どうぞ。

○ 山手専門委員

これが確かに検体投与の影響で、SD ラットに限って出たということなんですけれども、種特異性があるとはいっても、このオリジンはある程度追求しておく必要があるのかなと思います。

今日、HE の組織図を見せていただいたんですけども、見る限りでは、確かに未分化な肉腫ですね。電顕も含めると、シュワン細胞への分化とか筋繊維芽細胞への分化があるということを含めると、これはいわゆる Gastrointestinal Stromal Tumor、GIST と略す腫瘍が最近ヒトの方であるんですが、イヌやネコでは非常にまれですが、そうすると c-kit の遺伝子変異とか、材料がもうホルマリン固定で古いんでしょうけれども、厳しいかもしれませんが、そういうことも視野に入れて検索する必要があるのかなと思います。

ヒトの病理発生はわからないんですけども、ヒトの GIST は何か遺伝子変異と関連して言われているんでしょうか。

○ 今井田専門委員

ヒトのこういう腸管の粘膜下腫瘍というのは、かつては例えば fibrosarcoma 等と呼ばれていたものですが、その多くは GIST (Gastrointestinal Stromal Tumor) であることがわかってきています。今、言われたように、この腫瘍の起源はすべてカハール細胞と言われている細胞で、そこから起こっていると理解されているんですね。それは先ほど山手先生が言われたように、c-kit という抗体で免疫染色すればそれで染まっていきます。ヒトの場合 GIST を診断するのは、c-kit と CD34 を使う免疫染色を使って診断していますので、症例が古いのでできるかどうかわからないんですけども、今回の腫瘍に関しても、もし、その起源をはっきりさせる必要があるのであれば、免疫染色を行うことも可能ではないかと思います。

以上、コメントです。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

あと、SD ラットに発生して、再現性があるということなんですが、その辺も今井田先生と山手先生で何か情報をお持ちでしょうか。

○ 山手専門委員

その点に関して、この空腸腫瘍についての回答書ということなんですけれども、腸の中に検体が残留しやすいと書いてあるんですが、動物代謝運命試験の専門の先生にお聞きしたいんですが、これは Wistar と SD でやって違いはなかったわけですね。ということは、それは説明にならないのかなと思うんです。

というのは、この最初のページの真ん中辺りの④ですけれども、腫瘍の発生を認めないマウスと比較して、小腸の薬物濃度が SD ラット特有の腫瘍発生に関与しているとして書いてあるんですが、これを主張するには、Wistar ラットでは同じように薬物の代謝が変わらないのに出ていないということも含めると、このこともきちんと言えないのかなと思うんです。

○ 柳井座長

玉井専門委員、どうぞ。

○ 玉井専門委員

確かにマウスとラットでは吸収性に差があるということは出ていますけれども、結果としては、先ほど追加でありましたように、Wistar と SD では差がないので、その説明にはならないようになりますね。

○ 鈴木調査会座長

もう一つ。腸管での貯留が長いというのは内容物の関係でという話になっているようなだけ

ども、これも十二指腸、空腸の辺りにそういう変化が起こることというのは、なかなか理解しにくいですね。

1 つは、この剤は皮膚刺激性などがあるから、何らかの腸管に入ったときに刺激性があって、腸管の内腔から細胞をいじめている話が起こるのかなということを考えるんだけど、もしそうだとしたら、もっと上部の腸管の方からやられてくるはずなので、何で回腸、十二指腸なのかという話のところの説明がつかない。

あと、この薬は若干脂溶性が高くて、 $\log P_{ow}$ が 5 以上あるということからすると、多分脂肪などにたまりやすい部分はあるんですけども、その他のところでは、脂溶性が高いのに吸収もされなくて、割と早くに消える。半減期も 12 時間程度ということですから、あまり蓄積とかもない。どうも合理的に説明がつかないんですよ。

一旦、わずかとはいえ吸収されたものが、血行由来に腸管に分布してということを考えていかないと、粘膜下で腫瘍化するといった話のところからしても説明がつかないなどは思っています。ですから、抄録とかいろいろなところを書いてある腸管に関して残っているからという話というのは、ちょっと改めた方がいいという話をしていただいた方がいいのかなと思っています。

○ 柳井座長

続けます。

あと、空腸の未分化肉腫の発生に関して、幾つかのフォローアップの試験が 34 ページ以降に合計 6 つの試験があるんですが、これから言える結論としては、SD ラットに認められた空腸の腫瘍であって、マウス及び Wistar ラットに対しては全く発生しなかった。そして、空腸細胞の空腸の筋層の増殖活性については、SD ラットで認められたという結論なんですけれども、これをラット試験等から言えるということは、これぐらいだと思うんですが、山手先生の 37 ページにありますような御指摘も含めて、プロモーション作用と理解してよろしいかという、非常に本質的な御指摘があったんですけども、これに対して御意見を伺いたいと思います。

山手先生、どうぞ。

○ 山手専門委員

これに関しては、ここの文章もそうですけれども、柳井先生の指摘されている 27 ページに「細胞増殖試験の結果より」とありますが、要するに、ここは細胞増殖試験というよりも、廣瀬先生が記載されている遺伝毒性試験の結果も踏まえてという記載があればいいのではないかということです。37 ページの私のコメントも、ただ単に細胞増殖の差異を見ただけでは言えないです。後で他に評価されている遺伝毒性試験がネガティブだったということも踏まえて、ここに書いてあるような非遺伝毒性であるということは、ある程度言えるかなということです。

ただ、今、言われましたように、この腫瘍の発生がオリジンがはっきりしないということと、この増殖活性みたいなものが、先ほど今井田先生が言われましたように平滑筋しか見ていないんです。平滑筋をターゲットにしたというのは、全く科学的根拠はないですね。廣瀬先生も書かれているように、どこかが変化して、その後、平滑筋が過形成になれば、増殖活性が出ますよということもありますので、これも含めてどうしたらいいですかね。この評価に加えるのは難しいのかもしれませんが、メーカーの方には、先ほど言われた GIST という認識を持って、カハール細胞を中心にもう一度別試験を組んで、先ほどのカハールというのは、CD34 とか c-kit に染まってくるので、そこら辺を中心にもう一度メカニズムを考えた方がいいのではないかなという気がいたします。それと腫瘍の免疫染色ができるならば検討してもらおう。

問題は、今日の評価書にどうそれを組み込むかということなんですけれども、それをもし組み込むんだったら、評価はこれ以上に難しいかなという気がしますが、組み込まないという方向でいくんだったら、それは課題として与えておいて、このデータで評価していくかどうかとなるかなと思います。

○ 柳井座長

わかりました。

今井田先生、いかがでしょうか。

○ 今井田専門委員

1点確認したいんですけれども、36 ページの (5) のところで、SD ラットを用いて試験が行われています。これは混餌で最高 800 ppm の 20 か月試験が行われていて、そこに空腸腫瘍が認められたという書き方があります。

先ほどの廣瀬先生のコメントのところでも、空腸腫瘍と混乱したところではないかと思うんですけれども、これは肉眼的な表現だけなんです。これは HE 標本をつくったという記載がこちらの抄録 212 ページになるんですけれども、そこに組織のヘマトキシリン・エオジン染色を作成したとまであって、ではそれが何だったのかというのは、空腸のところは BrdU 染色をしたとあって、実際にこれが腫瘍性のものであったかどうかという記載がないんです。なので、これも本当に腫瘍だったかどうかということを確認したいと思います。

あと、コントロール群で発生頻度がゼロだということ。それから、かなり細胞増殖も強そうだというのと、まれな腫瘍であるし、細胞増殖も強そうだということを考えると、やはりこれは評価する場合は慎重にしたほうがよいと思います。廣瀬先生が言われていますが、低用量でも 1 例出ている群がある。それをどう解釈するか。有意差はないから、落していいのかどうかということを含めて、議論しておいた方がいいと思います。

○ 柳井座長

今、今井田先生が御指摘された腫瘍の性格、引き起こされた腫瘍をどう取り扱うかということに関しましては、ADI 設定にもかなり影響するので、議論については、是非十分し尽くしたいと思えます。

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田（修）専門委員

いま、慢性発がん性のところまで行っているのです、そこでの記載そのものがしっかりしているかどうかを確認して、次に遺伝毒性に関して、例えば代謝物だとかそういうものを含めて、その試験や評価が正しいのかどうかを判断して、それからフォローアップのメカニズムの話をして、それから今のような話をした方がいいのではないのでしょうか。

○ 柳井座長

わかりました。

では、一応現象的なことは、空腸の未分化肉腫に関しては、こういう現象があるということで、とりあえず遺伝毒性の方も参照しなくてはいけないので、進めたいと思えます。

あと残っておる問題としましては、29 ページ「(5) 18 か月発がん性試験（マウス）」に関して、山手先生からの御指摘がありますように、19 行目のところで、腎慢性炎症と肺リンパ球増生の所見の意義について、農薬抄録 143 ページでは、自然発生的または老齢化に伴う変化としているとしているのですが、この意味がわからないということです。

事務局から、この試験に関しては、何を検体投与の影響による毒性所見と判断しているのか、抄録の記載がわかりにくいということと、抄録の 150 ページに種々の臓器のアミロイド症の腎慢性炎症、肺リンパ球増生等が多い傾向にあったという記載があるということに準拠して記載したという説明がありました。

山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

これも記載の問題だと思います。ICR マウスは、御存じのように、年をとるとアミロイドなどは非常によく出ますので、それ以外にも、腎臓にもラットと同じとは言いませんけれども、慢性腎症のようなものが出ます。肺のリンパ球も気管支周囲や細気管支周囲にある程度出るのかなと思えます。

そういう意味では、ここの書きぶりを変えたらいいのではないかと思います。要するに、「1,000 ppm の雌雄で加齢に伴って認められる種々の臓器のアミロイド症とか腎慢性炎症、肺リンパ球の増加があった」という表現の方が、この委員会としてはいいのではないかと思います。あるいはそれ

らをすべて加齢性のものであるとするならば、とってもいいと思うんですけども、ただ、有意差が出ていますので、一言、「雌雄で老齢マウスに認められるこういうアミロイド症、腎症、肺のリンパ球の増加が増えた」という記載にとどめておけばいいのかなという気がいたします。

○ 柳井座長

わかりました。ありがとうございます。

○ 山手専門委員

それと、その前に(4)があります。柳井先生の方で議論をされると言われなかったんですが、表現の問題があるんです。要するに、この試験で発がん性が認められなかったという表現でいいのかということでコメントしています。

「(4) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)」の29ページの9行目辺りです。要するに、これはこの試験は成立しないのではないかなと思います。それでJMPRも書いているように、本試験では不適等であると。私はこちらの記載を書いてほしいなという意見です。それも含めて議論していただければと思います。

○ 柳井座長

そうですね。試験の最高用量については死亡例が多かったということからして、山手先生の御意見は非常に適切だと思います。今井田先生、いかがでしょうか。

今井田先生、よろしいでしょうか。

○ 今井田専門委員

よろしいです。

○ 鈴木調査会座長

ちょっと待ってください。(5)のマウスの試験のところですが、大多数は今の山手先生の話でいいんですけども、肺の病変のところは多分有意差がないと思います。

この試験は、実は検体をコーンオイルに溶いて、それを餌に混ぜるというやり方をしております。こういう投与の仕方をする、肺にときどきこういうリンパ球系の白血球系の細胞が集まってくる場合がありますから、そういったことも含めての話ではないかと見ておりました。

一応、念のためというだけの話です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

それでは、(4)のところは、JMPRの表現で「2,000 ppm投与群の雄では死亡率が高く、本試験の評価に用いるのは不適等であると考えられた」ということを採用するというところでよろしくお願ひします。

津田先生、どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

例数も少ないけれども、「最終的に発がん性が認められなかったけれども」ということは削らずに入れておいた方がいいのではないですか。そうでないと、Wistar との関係のところがわからなくなってしまうと思うんですよ。

○ 柳井座長

2,000 ppm についてはということですか。

○ 津田（修）専門委員

ここは、2,000 ppm は認められなかったけれども、死亡率が高くてとしないといけなくて、28 ページの表現はいきなり「発がん性が認められなかった」と書いてあることが問題なんですよ。ただし、全部削って「認められなかった」まで削ってしまうというのは、せっかくの情報を失ってしまうので、両方組み込みながら書いておくということですね。

○ 柳井座長

その辺は事務局と山手先生で調整していただけますでしょうか。

○ 山手専門委員

最終的な評価書や修正案をまた送っていただければ。

○ 柳井座長

よろしくをお願いします。

このまま続けてよろしいでしょうか。あと、生殖発生毒性試験と重要な遺伝毒性試験について、そのまま継続してやりますが、よろしいでしょうか。

では、とりあえず 30 ページ「12. 生殖発生毒性試験」と「13. 遺伝毒性試験」について、説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

「12. 生殖発生毒性試験」でございます。大谷先生から修文をいただいております。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。

結果は表 21 に示してございますとおりで、親動物の 400 ppm 以上で体重増加抑制、児動物の 400 ppm 以上で低体重等が認められておりますので、いずれも無毒性量としましては 80 ppm でございました。

EPA の方は、この児動物の 400 ppm の低体重をとっていないようでした、児動物の無毒性量が 400 ppm という記述がありました。

31 ページ「(2) 3 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。

こちらにつきましては、6行目にありますとおり、親動物及び児動物に検体投与の影響は認められなかったという結果でございました。

ただし、豪州の資料には、親動物に検体投与の影響は認められなかったのは、評価に用いるのは適当ではないという記述がございました。

「(3) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。

結果は16行目以降に記載してございますが、母動物では105 mg/kg 体重/日投与群で肛門生殖器及び体幹の汚染、体重増加抑制及び補正体重減少が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかったという結果でございました。

オーストラリアでは、胎児の方で105 mg/kg 体重/日投与群で、生後7日の死亡率増加というものを毒性としてとっているようでございます。

「(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ①」でございます。

結果としましては、32行目以降にございますとおりで、母動物では10 mg/kg 体重/日以上で抑うつ、死亡例に胃粘膜の褐色域、6 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡率増加傾向、体重増加抑制傾向、飲水量の減少と食欲不振が認められたとなっております。

用量相関性に生存胎児数の減少傾向及び吸収胚数増加傾向が認められております。

胎児の方では、10 mg/kg 体重/日投与群で低体重、胸骨癒合の増加が認められたという結果でございました。ここは修文をいただいております。

本試験における無毒性量としましては、32ページの6行目にありますとおり、母動物、胎児で2 mg/kg 体重ということで記載してございます。

6 mg/kg 体重/日の死亡率増加傾向、体重増加抑制傾向をとって、無毒性量を2 mg/kg 体重/日としておりますが、この毒性所見をとりますと、最小の無毒性量がこちらのウサギの無毒性量が他の試験に比べて一番小さいということで、ADIの提案としましては、現行の案ではこちらのウサギを用いた2 mg/kg 体重/日をADI根拠とした提案をさせていただいております。

32ページ「(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②」でございます。

結果は22行目以降に記載してございますが、母動物では10 mg/kg 体重/日で流産、8 mg/kg 体重/日以上で体重増加抑制が認められた。胎児では10 mg/kg 体重/日で胸骨分節の癒合の増加が認められたということで、無毒性量としましては、母動物で6 mg/kg 体重/日、胎児で8 mg/kg 体重/日ということでございました。

豪州の資料ですけれども、8 mg/kg 体重/日の胎児に水頭症1例という記載がございまして、申請者に確認したんですが、生データを確認したところ、8 mg/kg 体重/日で確かに水頭症1例というのが出ていた記述がありました。ただ、抄録の方は10 mg/kg 体重/日で全く出なかったこと、2~6

でも発生がなかったということで、特に毒性としなかったことから、抄録に記載しなかったということでもございました。

JMPR の評価は、胎児の 8 mg/kg 体重/日の胸骨癒合の増加をとっておりまして、胎児の無毒性量が 6 mg/kg 体重/日とされております。

生殖発生毒性は、以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、生殖発生毒性で問題になるような点について点検していきたいと思います。

まず、30 ページ「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」に関しては、特に指摘もありません。

「(2) 3 世代繁殖試験 (ラット)」に関しては、事務局よりコメントがありまして、APVMA の資料には、本試験は最高用量群で親動物に検体投与の影響が認められなかったために、評価に用いるには適当ではないという記載があったということでもございます。

大谷先生はいらっしゃらないんですけども、いかがですか。

○ 鈴木調査会座長

大谷先生はおられないんですが、大多数が大谷先生の言われているとおりでほとんど問題ないです。今の (2) の話のところは、1966 年の non-GLP の試験でもありますし、それより後の (1) のところで 1990 年 GLP の試験で、より高用量までやった実験がありますから、特に (2) の試験を重視しなくてもよいと考えています。状況によっては、これは参考にしても悪くはないと思っています。

○ 柳井座長

わかりました。

あと (3) 発生毒性試験 (ラット) です。

○ 鈴木調査会座長

これは 16 行目の最後の方に、「肛門生殖器及び体幹の汚染」と書いてあって、嫌だなと思っています。抄録にも汚染と書いてあるんですよ。多分、これは「着色」とか「汚れ」といったようなことで、ちょっと違和感があるので、何か考えさせてもらおうかなと思っています。

○ 柳井座長

わかりました。

あと「(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ①」ですけれども、これが ADI 設定の根拠となる無毒性量 2 mg/kg 体重/日を提供しているということなんですけども、いかがでしょうか。特に問題はありますか。

用語の「胸骨の融合」を訂正して「胸骨癒合の増加」というのは問題ないと思います。

そして「(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②」につきましては、28 行目の方で事務局から説明がありましたように、APVMA の資料では、胎児の無毒性量が記載されていないということと、8 mg/kg 体

重/日の投与群で胎児に水頭症 1 例が認められた。生データには記載があったということですが、特にございませんか。

鈴木先生、特に問題はないでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

水頭症は明らかに自然発生なんですけれども、出たことは出たということで一応書いておいて、(4) のような書き方をして、薬物に起因したものではないという話にしておいてあげた方がよいのかなと感じています。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

山手先生、どうぞ。

○ 山手専門委員

32 ページの上から 4 行目のところで、「水頭症が認められたが、このような奇形は出産直前に発生する」とありますが、直前という言葉があまりにもイメージとしては、生まれるちょっと前に。どうなんですかね。妊娠後期という表現とか、直前という言葉の印象で違う表現、脳の発達は確かに妊娠後期から始まって、生まれた後もラットやマウスの場合は、2 週間ぐらいまでは発達すると思うんですけれども、鈴木先生、こういう「直前」という言葉でいいのでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

大谷先生は特に反応されなかったんですけれども、「妊娠末期」とかいう形に変えておいた方が誤解はないかなという感じはあります。そんなところで、もし山手先生よろしければ。

○ 山手専門委員

わかりました。

○ 柳井座長

では、「妊娠末期」ということで訂正させていただきます。

では、全体を通じて、生殖発生毒性試験においてなければ、遺伝毒性の説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

先生、すみません。その前に生殖発生毒性試験なんですけれども、抄録と海外の評価書で NOAEL 等のとり方が異なっている部分については、抄録の方で記載している NOAEL をとるということでよろしいでしょうか。

○ 柳井座長

ということで、よろしいですね。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

では、お願いします。

○ 高橋評価専門官

33 ページ「13. 遺伝毒性試験」でございます。

結果は表 22 に記載がございますとおりで、細菌を用いた復帰突然変異試験のうち、1 試験で TA100 のみ陽性の結果が出ております。

その他、*in vivo* の小核試験と他の試験ではすべて陰性であったことから、プロパルギットに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た。布柴先生から、一部修正をいただいております。

34 ページの表の脚注のところの単位が間違っておりまして、根本先生から修正をいただきました。

先ほどの TA100 のところについて、布柴先生から追加のコメントをいただいております。

代謝物 B につきまして、6 行目以降に試験の結果が記載されております。

結果は表 23 のとおりでございまして、結果はすべて陰性でございました。

以上でございます。

○ 柳井座長

遺伝毒性試験に関しまして、布柴先生からコメントをお願いします。

○ 布柴専門委員

今、読んでいただいたとおりでいいと思うんですけども、1 つだけポジティブに出ている試験というのが 1991 年と比較的新しいんですね。単位を見ると、10~300 μ L/プレートという値になっていて、それがどのぐらいの量なのかというのを一番上の DNA 修復試験を参考に計算すると、11~330 mg/プレートという非常に高濃度のところで実験をしていて、その上 2 つの 1977 年の復帰変異試験と 1979 年の試験というのは、ほぼ大体同じぐらいのドーズ範囲でやっているんですね。ガイドラインでは、キリングとか析出というのが起こらない場合は、5 mg/プレートを最大濃度にしてということがたしかあったと思うので、最後の 1991 年の生データも見られないし、意味があるのか。どの程度ポジティブなのかも全然検討がつかないので、本当に置いておいていいものなのか、それともなくしてしまってもいいのかなという気もしたりするんですが、この辺はどうですか。

そのデータを採用しているのが JMPR だけで、その中にも表の中にこのデータが載せてあるだけで、一切コメントが書かれていない。リファレンスを見ても、「unpublished」と書いてあって、もし見られるなら見て判断したいところなんですけれども、もし見られないのであれば、どうなのかなど。非常に極端な他の実験とはかけ離れた非常に極端な高濃度を使っていて、それでポジティブだから、それをどうとらえるかということで、また話は難しいことにもなりかねないし、他の *in*

*vitro*の実験も *in vivo*の小核も全部ネガティブになっていますので、ネガティブという判断でいいのではないかなと私は思っているんですが、1つの TA100 というのがちょっと気持ち悪いと言え
ば気持ち悪いといったところです。

○ 柳井座長

津田先生、いかがですか。

○ 津田（修）専門委員

すごく悩むところだと思います。全く削ってしまうのは問題なので、一部あるにしても、全体的な問題から見て無いと考えられたというのだったらいいのではないかなと思うんですけども、どう
でしょうか。

○ 柳井座長

先ほどおっしゃっていたような極端な高用量で実施された試験であるということも含めて記載
する。

○ 津田（修）専門委員

布柴先生がおっしゃるように、何のデータもなく、1文があるがとだけ書いて、生体にとって
特に問題になるようなものはなかったというように書けばいいのではないかなと思います。

○ 柳井座長

わかりました。

○ 津田（修）専門委員

布柴先生に1つお聞きしたいことがあるんですが、ここで代謝物 B をやっていますね。Hまで行
けばいいんですがね。

○ 布柴専門委員

Bはどのような構造でしたか。

○ 津田（修）専門委員

抄録の 277 ページです。ここから水酸化ですから、全部行きますかね。

○ 布柴専門委員

Hはこれですね。

○ 津田（修）専門委員

多分行きそうな気がしますね。

○ 布柴専門委員

どうなんでしょう。そこら辺は何とも。

○ 津田（修）専門委員

前に出てきた問題で、雄の方がHは多いんですね。もしそういうことを考えて、こういったもの
がもし関連するとしたら、代謝物についてBをやって、Bと本体でHの遺伝毒性が無いことが保証
できているのであれば、プロモーターだと言えるという気もしていたんです。

○ 柳井座長

いかがでしょうか。

○ 布柴専門委員

BからHまでS9だけで行けるのかどうかというのは、私自身は判断できかねますね。

○ 鈴木調査会座長

BからHまで経路は水酸化と酸化だけでしょう。

○ 津田（修）専門委員

そうなんですよ。

○ 柳井座長

では、遺伝毒性はなかったという布柴先生の修文でよろしいということにします。

一応、先ほど問題になりました空腸の未分化肉腫をどうとらえるかということなんですが、全部
の試験を通じまして、遺伝毒性はなかったということと、空腸はSDラットにしか出ていないとい
うことも含めて、腫瘍の性格をもっとはっきりさせる必要があるのかもしれない。

先ほどの議論の中で出てきたカハール細胞由来が疑われるGISTに関しましても、検討の余地が
あるという結論なんですが、その他、今井田先生は何か追加するようなことはありますか。

○ 今井田専門委員

特に今はないです。

○ 柳井座長

山手先生は何かありますか。

○ 山手専門委員

要するに、先ほどの未分化肉腫が腸に出たということは、廣瀬先生が言われているように、やは
り50 ppmと一番低いところに出ている。明らかな有意差はありませんけれども、極めてまれな腫
瘍で、パソジェネシスがわからない。それを知るためのメカニズム試験も十分とは言えない。です
から、では次にこの委員会でどうするかということになると、ADIの設定の話になってしまいま
すけれども、JMPRの安全係数300で落ち着かせるのか、あるいは先ほど言ったような課題を。

○ 鈴木調査会座長

そこに行く前に、やはり、がんの関連のところの話をきちんと詰めた方がよいと思っています。
先ほどの津田先生の話というのは、割とヒットではないかなと思っているんですよ。変異原性試験

のところ非常に高濃度だけれども、ポジティブが一部あるという話のところの問題との兼ね合いで、實際上、雄雌のSDラットの話のところ、雌の方がちょっと感受性は低いみたいなんだけれども、でも50 ppmで1例出てしまうという話のところからすると、何らかの代謝の性差のところで発がん性を持っているようなものがあるかもしれないと考えるのが合理的だろうと思うんですよ。

それからすると、差があるのはE、F、Hなんですよ。そのところのデータがはっきりネガティブであるという話になれば、大分考え方は変わってくるかなと思うんです。というのは、今の腫瘍の起源が何かとか、メカニズムが何か。メカニズムに関わる遺伝子とか、そういったものは何かということが仮にわかったとして、そのことでプロモーターだということができるかどうかというのが非常に疑問なところで、プロモーターだという話のところというのは、恐らく遺伝毒性がないよというところの裏側としてとりあえず言うしかない。そのプロモーターの機序は何なんだというのはわからないという話になってくるのではないかと個人的には思っているんです。

ですから、そういったところからすると、もう一度発がん試験をやれというのは、實際上難しいと思うので、メカニズムでプロモーションとの関連を言いたいというのであれば、津田先生の言われた話のところ、代謝物についての変異原性試験をやったらどうかというのが一番合理的かなと思っっているんですが、いかがでしょうか。

○ 津田（修）専門委員

もう一つ、今井田先生がおっしゃったことに興味を持っています。起源を知りたいということは、今あるもので簡単に染色ができるということであれば、私は病理の専門ではないのでわからなかったんですが、先生がおっしゃったのは、今ここでやっている平滑筋由来であるかということに根拠を確実に与えるのであれば、これに対して、まず変異原性はそこで無かった。片方は、先ほどおっしゃった、何を染めるんですか、出ていたものがむしろ平滑筋で出てきたものであるということがわかれば、非常にはっきりするわけですね。その2つがぴしっと合えばビンゴです。

○ 今井田専門委員

今の質問なんですけれども、発生した腫瘍が平滑筋由来の腫瘍であるかどうか。それは平滑筋のマーカーを染めれば、多分ある程度わかると思います。古いので免疫染色が可能かどうか試してみないとわかりませんが。

それから、先ほどから言っているようなGISTと言われるカテゴリーの腫瘍であるかどうかというのも、恐らく免疫染色で判断はつくと思います。

ですので、もしも先生が言われるように、これが平滑筋由来の腫瘍であることがはっきりしたものであれば、ある程度いろいろやっているようなことで細胞増殖活性はかなり上がっているだろう

しということで、プロモーションということで話が済むかもしれません。

いずれにしろ、この腫瘍のオリジンを、今あるデータである程度免疫染色でわかると思うので、是非それを見て、今、先生方が言われているようなことで結び付けられればいいなと思います。

1点いいですか。先ほどの TA100 だけ陽性だったという件なんですけれども、これは JMPR でも取り上げていることですので、どの程度データが取れるかわからないことですが、少なくともデータを取る努力をしていただいて、布柴先生や津田先生に見ていただいて、やはりこれは高濃度過ぎて、こういうものの評価は大丈夫だということを完全にネグレクトしてもらおうということを是非お願いできないかなと思います。

というのは、要するに、空腸腫瘍があるので、遺伝毒性の有無が非常に重要なポイントになると思いますので、そういうステップを踏んだ方がいいのではないかなと思います。

○ 山手専門委員

先ほど話しかけていて、もうちょっと話したいことがあったんですが、ADI の設定を 300 にするという考え方は、今回は無理だなと思います。今、言われたように、やはりこの起源細胞も含めて、病理学的には免疫染色で、カハールとの関連を含めて、もう一度きちんと申請者にやっていただきたいと思います。

あと、幾つか意見が出ていますけれども、この変異原性の試験も組み込んでやっていただいた後に ADI 設定をするのがいいのではないかと思います。ですから、今日は最終まで行きませんけれども、それを申請者にもう一度やっていただきたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

今の病理との関係のところ、電顕の写真が付いてきていて、fibrosarcoma も含めて 3 種類ぐらいの診断名が付いてくる状況があります。ですから、必ずしも平滑筋オリジンとも限らないかもしれない。

實際上、BrdU の測定をしているのは、平滑筋層というか、筋層のところ、測っていて、標識細胞が何かというのは、必ずしもはっきりはしていない。実際は、抄録の中に平滑筋細胞の増殖ということを書いてあるところもあるんですけども、そこら辺がはっきりしていないということもありますから、その辺であまりカハール細胞の話に焦点を絞らない方がいいのかもしれないと思います。

○ 山手専門委員

電顕を見る限り、シュワン細胞腫とか線維肉腫という言葉は出ていますので、これは平滑筋とは全く関係ない起源だと思います。そういう意味では、カハール細胞の方が、むしろ近いかなと思います。というのは、カハール細胞というのは、多分化能があります。神経系に分化したり、筋繊維

芽細胞に分化したり、あるいは組織球に分化するという話もありますので、話としては、やはりカハール細胞を意識した形での検査をしてくれというのが、この委員会としてはいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

津田先生、どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

やはりこれをやって、どう結果が出たら、我々はアクセプトするのかもしれないのかということを確認にして要求するべきだと思うんです。この実験をなささいと言ったら、これがポジティブだったら、残念だけれども諦めてくれよと。ネガティブだったら、確実にいいよとか、そういうことを決めていないと、次々繰り返してしまうと思うんですね。

先生が今、おっしゃったので、まずこの筋板の増殖を見ているんですが、これは明らかに測定でダメなものであったら、もう頼んでも無駄ではないですか。

○ 山手専門委員

カハールというのは、平滑筋の間を網目状に這っている細胞なんです。だから、平滑筋に焦点を当てるのではなくて、その平滑筋の間にある細胞に焦点を当てて検査をしてくださいということなんです。そのカハール細胞を染めるには、c-kit とか CD34 というものがあるので、それを使って BrdU との二重免疫染色というのをやれば、起源とか増殖細胞がある程度わかるかなと思います。

○ 津田（修）専門委員

もう一遍やり直すという意味ですか。

○ 山手専門委員

材料があるのでしたら、今までの材料を用いてできないことはないですけども、ただ、古ければ染まらないことがあります。ですから、これは本当に低用量でも出ているので、そういう意味では、もし古いものが染まらないのであれば、もう一度やり直すつてもあるかなというのが私の考え方です。

今、言われた平滑筋とカハールは、区別できます。

○ 今井田専門委員

やり直すというのは、何をやり直すかなんですけども、このときのブロックが多分残っていると思うんです。組織のブロックさえ残っておれば、今でも免疫染色をすれば、そんなに苦労なく判定はできると思います。それを是非お願いしますということで、遺伝毒性試験をやり直すという意味で言っているのではないです。

○ 津田（修）専門委員

Ames は代謝物を入れるから、これは大丈夫ですね。そこは染めてもらうというレベルですね。

○ 今井田専門委員

そうです。

○ 津田（修）専門委員

それなら大丈夫です。

○ 今井田専門委員

とりあえず染めてもらって、それで結果が出れば、染まらないかもしれませんが、染まれば話はできると思うので、オリジンの話はできると思いますから、それでよろしいのではないかと思います。

○ 山手専門委員

私も基本的には同じです。ただ、万が一染まらなかった場合、相手がどう考えるのかなと思った場合は、短期の試験でもチェックしてほしいというのが私の個人的な意見だったんです。そこまでは要求されないというのでありましたら、大変な試験になりますので、私もそこまでは言いません。

○ 鈴木調査会座長

もう一つの論点というのは、評価書（案）の 36 ページ「14. その他の試験」の（5）の試験です。これは 20 か月の試験だと思うんです。しかも、雌が 40 ppm で、雄が 80 ppm。その後、400、800 ppm という形の用量設定をしてやっているんですけども、この 40、80 ppm のところで腫瘍が少なくとも空腸と十二指腸には出てきていない。つまり、どうも閾値があるらしいよということを示していると言ってもいいのかなと思います。

ただ気になるのは、胃に若干腫瘍が出てくる部分があって、それは雄だと思いましたがけれども、ゼロでも出てくるので、それを取らなくてもいいよという判断ができるのであれば、恐らくこの試験から閾値は設定できるという話は、一方では言えるのかなと思います。本当は極めてややこしい話になるんですけども、1 群 90 匹使っているので、かなり信頼度は高いのかなという気はしています。

いずれにしても、標本が残っていれば、腫瘍の起源とかのところはわかると思うんです。だけど、そのことだけから、果たしてプロモーションだという話はなかなか難しいところがあるから、短期間の試験でというよりは、変異原性試験の代謝物の試験をやった方が、先ほど今井田先生から高用量の問題を確認してやった方がいいという話ではあったんですけども、変異原性試験をやってしまう方が、答えは早いかなと思っています。

○ 津田（修）専門委員

私もそうです。個人的には、きっちりどういう起源だということが決まればもっといいんですけども、この場合、変異原性が全く無くて、そして増殖活性は少なくとも短期で認められているんです。しかもそれが種特異性にあるという、今までの常識から見れば、そこまで決めなくても、これは少なくとも遺伝毒性の発がん物質ではなく、閾値が決められるとしてきていたと思うんです。

○ 鈴木調査会座長

別なことですけれども、これは多分日本農薬さんは、アメリカの会社にこういうコメントが付いたから仕事をやってくださいと頼むらしいという話が伝わってきています。そのときに、なるべくクリアカットにこういうことを要求するという話で、読んで誤解がないような表現にしてやらないと、後でまた非常に混乱を来すのではないかなと思います。

ですから、その辺のところでも、津田先生が言われるような話のことを含めて、かなり明確なポリシーを持って表現してやる方がいいのかなと思っています。

○ 柳井座長

山手先生、どうぞ。

○ 山手専門委員

変異原性の方は、私もそれですぐ開けていいと思うんですけども、やはり病理学的に言えば、当時評価された時代と比べて、先ほど言われた GIST という概念はこの 10 年で出てきていますので、そういう概念でもう一度この材料を用いてやるというのは、そう難しいことではないです。

ただ、先ほど少し言いましたけれども、私個人的には、もし免疫染色でうまくいかないのだったら、類似の試験をやって、もう一度確認していただきたいということはあるんですけども、そこまでは要求しないまでも、少なくとも既存のブロックを使って、GIST という部分を意識して、カハールを意識して、免疫染色をやる。できるだけ由来細胞を同定する。これはそんな難しいことではないと思いますので、それは病理学的にはやってほしいなと思います。

○ 柳井座長

私もヒトに外挿した場合に、カハール細胞に対して何かこの薬物が影響を与えて、ヒトに同等の腫瘍をつくらせるかどうかということは、わからない点があるんですけども、その辺も含めて、きちんとした腫瘍の性格を明らかにする必要があるのではないかと考えます。

ですから、できるところとしましては、パラフィンブロックを利用した分子病理学的な解析はやはり必要だと思います。

そうしますと、もう時間が迫ってきましたが、ただいまの議論からしますと。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

すみません、あともう一つだけ。

大体終わっているんですけども、系統差がある問題については、どういうふうにしようかなど思っているんです。代謝の先生、何かアイデアはありますか。ほとんどグロスに見た代謝パターンだと、系統差はないですね。

○ 玉井専門委員

その辺はよくわからないんですけども、基本的に系統差があるということは事実だと思うんですが、実際にはヒトに対する毒性ですね。だから、系統差があるような代謝パターンがあるとすると、今、座長が言われたように、結局ヒトでの代謝を見ないと意味がないと思うんです。最終的には、そうやってしまったら元も子もないんですけども。薬物動態とかをやっていると、ヒトとラットは違って当たり前というのは常識なので、ここはあくまでもラットで判断するしかないんです。まじめにやり出したら、私だったらヒトの肝細胞が手に入りますから、それを使って代謝物がどうなるかを見て、どっちに近いかわかってくださいとか、それが毒性の出る方に近ければ、とにかくなくなってしまおうと思うんですよ。

○ 鈴木調査会座長

ただ、毒性が出る方に近ければという話が、代謝のパターンのところでSDラットとWistarラットで一応あまり差がないではないですか。だからその判断は難しいと思うんですね。ほとんどこれは無罪放免だと、今後の問題だねということであれば、それでもしようがないのかなとは思っています。

○ 柳井座長

難しいですね。系統差ということに関して、いかがでしょうか。何か要求するものはありますか。

○ 津田（修）専門委員

必要ないと思います。代謝だけではないし、感受性の問題もいろいろありますから、そこまでやらなければADIが決まらないという問題ではないと思います。

だけど、9ページの代謝のデータは、ラットとしか書いていないですが、SDですね。それくらいは書いておいた方がいいのではないですか。

○ 柳井座長

SDですね。

○ 津田（修）専門委員

他のところには書いてあるんですけど、ここだけなかったです。

○ 鈴木調査会座長

大体はSDラットでやっています。

○ 柳井座長

SDということなのでしょうね。確認をお願いします。

○ 津田（修）専門委員

そうです。SD です。ですから、書いておいた方がいいと思います。

○ 柳井座長

わかりました。

○ 鈴木調査会座長

比較した実験はあります。ほとんどが SD です。

○ 津田（修）専門委員

抄録は SD です。

○ 柳井座長

そうしますと、他に御意見がなければよろしいですか。

一応、今までの議論を踏まえました本専門調査会の現時点での結論としましては、やはり問題になります腫瘍の性格をはっきりさせなくてはいけないということで、1 つはやはり病理学的な検索の余地がまだ残されているということで。

○ 山手専門委員

すみません、この件に関しては、先ほど今井田先生が言われた 36 ページの (5) の空腸細胞増殖試験で空腸腫瘍が認められたとあります。これはやはり組織学的に何なのかということも併せてきますので、これはやはり申請者に聞く必要があると思います。

○ 柳井座長

そうですね。わかりました。

特に発生母地を免疫組織学あるいは中でも c-kit の間葉とか、CD34 とかのマーカーを使って検索し、特にヒトで言われている GIST と同様の発生母地がないかということも含めて検討してほしいということと、先ほどの SD ラットでの追加試験の中で、混餌投与の SD ラットの試験で空腸腫瘍についての組織学的な検査結果についても明確にしてほしいということと、代謝物 E、F、H についての変異原性試験を実施してほしいという要望が出ました。

その他、牛乳の乳汁中の濃度にピークがあるのはなぜかということを質問していただきたいです。これについては、玉井先生とも詰めていただきたいということです。

あと、もう一つの要望としましては、抄録にどのデータを採用したかというコメントを残してほしいという山手先生の要望がありましたけれども、これについては、データの選択したコメントをしてほしい。

○ 山手専門委員

そうですね。どこかに記録として残されればいいんでしょうけれども、考えたらこの専門調査会の議事録に残りますので、それでいいかなと思います。それで対応できるかと思います。

○ 柳井座長

ということでしたら、特に要望しないということですね。

本間委員、どうぞ。

○ 本間委員

10分の1ぐらいのことなんですけれども、これは適用拡大ということを最初に求められているわけですね。そうすると、これは次の評価が全部終わってからやるわけですね。そうすると、最後に付いている分析の表が、多分その判断の材料になるのではないかと思うんですが、その表の中で抜けているものがあります。もしかしたらこんな大きい数字が書いてあるのということ、49ページの表の一番上のところで、作物名（分析部位）実施年で年度が書いてあって、バーが引っ張ってあって、一番右側に8.59と4.09と書いてあるのがありますけれども、これは作物の名前が書いていないですね。

○ 高橋評価専門官

前のページからの続きになります。48ページの一番下からの続きになります。

○ 本間委員

なつみかんの続きなんですか。そうすると、これはかなりの量が入っているという数値に読み取れることになります。この表のあれが後で大事な点になるかと思ったんです。

それと、36ページの(4)の1行目です。トランス体（原体の主成分）と書いてあるんですけども、こういう場合、主成分というのは、50%を超えていけば主成分ということなのか、こういうことは非公開だから出ないので、この場合にはあまり関係ないことかもしれませんが、主成分という書き方でよろしいのか。それだけでも何かわかれば、あらかじめ調べておいていただきたいと思います。

それだけです。

○ 柳井座長

そうしますと、たたき台の36ページですね。すみません、聞き漏らしてしまったんですが。

○ 本間委員

(4)のバラグラフの1行目ですが「SDラット（一群雄10匹）」と書いてあって、その後ろにプロパルギットトランス体を6日間入れた。トランス体というのは原体の主成分であると書いてあるんですが、ここで用いられているあらゆるものは、要するに50%を超えているということですね。

それで主成分と言っているのか。この書き方でいいのか、およそ何%以上とか、そういう書き方はないのか。

これは非公開で特許に関わることなんでしょうが、それをお尋ねしていいことかどうか、私にはわかりかねます。

○ 柳井座長

50%を超えているですか。事務局、確認してください。

○ 高橋評価専門官

メーカーに確認して、抄録の 207 ページのところにそういうふうに BPPS 原体中の主成分という形の記載になっていたので、そのまま転記しているんですけども、何%かを確認して、混乱のないような記載にしたいと思います。

○ 本間委員

説明できればいいと思います。

○ 柳井座長

あと御指摘いただいていたのは、49 ページの表ですね。表については、事務局の方でわかりましたらお願いします。

○ 本間委員

これは読み間違えていただけです。続いていると読み取れなかったんです。

○ 柳井座長

よろしいということですね。

ということで、もう時間も迫ってきましたので、議論については出尽くしたと判断しました。

現時点では、先ほど申し上げましたように、もう少し申請者に確認すべき点があるということで、ADI 設定については、それを踏まえてもう一度議論して、ADI 設定を行うことにいたします。

では、そういうことで、申請者への質問及び要求に関しましては、先ほど私が言いましたような形で、今、出していただいてもちょっとわかりづらくて、私も理解できなかったです。

○ 佐藤課長補佐

それでは、プロジェクターで表示いたしました、本部会での指摘事項の整理をご確認いただきたいと思います。非常に読みづらいんですが、まず 14 ページのところでは玉井専門委員から、乳牛のピークがどうのこうのという話がありまして、これは申請者に質問するということです。

あと、21 ページのところでは津田専門委員から、浸透圧の低下という文言は抄録の誤りということで、抄録の訂正事項になります。

ずっと下りまして、27 ページのところでは空腸の未分化腫瘍の話がございまして、まとめの部分な

んですが、標本組織ブロックが残っていれば、まず1番目で平滑筋由来かどうかは、平滑筋マーカーで染色すればわかるのではないかと。

次に、GIST カテゴリーかどうかは、免疫染色でわかる可能性があるのではないかと。

3番で、平滑筋由来でない可能性が電顕の写真から可能性が高いということですので、平滑筋間を張っているカハール細胞を中心に染色試験 c-kit か CD34 で染色してみたらどうかという、やり直しの染色試験ですね。こういったことを申請者に要求してはどうかということです。違いますか。

○ 山手専門委員

c-kit なんですけれども、小文字で「c」の後にハイフンを入れて「kit」なんです。

CD34 の「CD」は大文字です。

○ 佐藤課長補佐

すみません。

○ 山手専門委員

それ以外にも平滑筋由来でないということを否定する場合、他にも幾つか免疫染色はあるんですけれども、これはどうしましょうか。もし申請者がそれに対応されるのであれば、そのサジェスションは。

今井田先生、これは他にも例えば alpha-SMA とか、そこまではいいですか。

○ 今井田専門委員

これは任せれば、そこまではいいんじゃないですか。

○ 山手専門委員

わかりました。

○ 柳井座長

そうですね。発生母地を免疫学的に検索しようということ。

○ 山手専門委員

そうですね。あまり細かく言ってもね。

結構です。

○ 鈴木調査会座長

今の形を全体的にカットすれば、後ろに「など」を入れてください。

○ 柳井座長

あとはございますか。

○ 佐藤課長補佐

他の部分なんですけれども、陽性になった復帰突然変異試験の原著は、JMPR の方では表でしか掲

載されておりましたが、可能であればこの原著を入手するということです。

続きまして、動物体内運命試験で性差が見られた代謝物 E、F、H について、変異原性試験 Ames を実施する。

この5つをやり直しを含めてやっていただくということです。

○ 柳井座長

SD ラットの混餌で HE 染色、空腸腫瘍を SD ラットの混餌投与で。

○ 佐藤課長補佐

36 ページのその他の試験のところで、空腸腫瘍が腫瘍かどうかを確認ということでして、これについてということですね。

○ 柳井座長

はい。

○ 今井田専門委員

結局、組織学的な評価がなされているかとか、組織学的という言葉がね。

○ 津田（修）専門委員

途中になってしまうんだけど、今の試験というのは、本来は増殖の試験ではないですね。20 か月もしているんですよ。ですから、出ても当たり前というか、そういう試験になっているのでね。

○ 鈴木調査会座長

だから、組織病理の方が大事ですね。

○ 津田（修）専門委員

そうなんです。そういうことをちゃんと申請者に理解させるような形で言ってあげてください。ちょっと混同しているみたいですから。

○ 柳井座長

そうですね。とりあえず組織学的なデータを提出しろということですね。

他になかったですか。よろしかったですか。

他にいいですか。どうぞ。

○ 玉井専門委員

十分理解しなかったんですけども、代謝物の E、F、H とかという話ですが、これは多分化合物が代謝物としてほとんどないような気がするんですよ。代謝物として推定はできるんですけども、試験するほど物を持っていない可能性が非常に高いと思うんです。代謝物というのは、それ自身をつくるわけではないのでね。だから、これを要請するとかなり困る可能性もあるので、そこをマイルドにしておかないと、お手上げなのかもしれないです。

○ 鈴木調査会座長

どうでしょうか。合成してでもというか、あるいは動物に投与しておいて、それを抽出・精製してとか、いろんな方法はやろうと思えばあるんだと思うんですけども、それをどこまでやるかの話ですね。

片方は雌にないから、片方は雌の方が多い。そのところで何か選ぶことができるかなということもひとつあるんですけども、ただちょっとどうするんですかね。なかったら、つくってでもやれと言いますか。

○ 玉井専門委員

それはかなり大変かなと思うので、打診をしてみてもいいと思うんですけども、100%強要するかどうかというと、ちょっと。

○ 津田（修）専門委員

布柴先生、どうでしょう。例えば可能であれば、それをやってくれと。可能でなかった場合は、直近のものというか、できるだけそこにいく系を考えることで検討してくれないかということですね。

○ 鈴木調査会座長

例えば代謝物のS9で代用できるかという意味ですね。

○ 津田（修）専門委員

そうです。だから向こうがS9でできると論理的に言ってくれば別にやらなくてもよい。Hなどを使うのが無理ならBからHに行くであろうと思われる系をやる範囲でやってもらえばいいような気がしますね。

○ 布柴専門委員

それでいいような気がします。

○ 鈴木調査会座長

そうですね。同意します。

○ 柳井座長

その辺の表現はもう一回詰めていただきたいと思います。表現としてはよろしいですか。

変異原性のところを出していただきますでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

すみません、途中なんですけれども。

○ 柳井座長

入手可能であれば。

○ 津田（修）専門委員

入手可能であればというか、代謝物のHなどに関しての変異原性まで確認できているかということとをまず向こうに聞いて、それが説明できるような資料あるいはデータがあればいいということですよ。

○ 柳井座長

それでは、よろしいですか。一応動物体内運命試験で性差のある代謝物（E、F、H）の変異原性試験について確認しているかどうかということですか。

○ 鈴木調査会座長

それは足さないといけないと思いますね。

○ 柳井座長

趣旨はわかりましたので、一応了解したということで。

では、特にいろいろな問題がありましたので、長々と議論してきました。ということで、結論としましては、要望あるいは質問を申請者に出して、それを基にしてADI設定を再度議論するというところで、この席は閉じさせていただきたいと思います。

事務局から何かよろしいでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

では、本確認評価第二部会で審議された農薬のその後の審議状況について、簡単に御報告いたします。

まず、幹事会で審議された農薬ピリフルキナゾンがございます。3月30日及び4月22日に審議されておりまして、4月22日の審議において、イヌの鼻腔嗅部単核細胞浸潤について審議が行われております。その結果、ADIが0.005 mg/kg 体重/日に修正されております。

4月2日よりクロランスラムメチルが30日間のパブリック・コメントに入っております。

また、4月16日付けでシフルフェナミド、4月30日付けでイツチアニルがそれぞれ厚生労働大臣へ審議結果が通知されております。いずれもパブリック・コメントについて、意見は来ておりません。

また、4月10日までパブリック・コメントの募集を行ってございましたピメトロジンにつきましては、1件意見が寄せられておりまして、その取扱いについて、4月22日の幹事会で審議し、対応をどのようにするかということで議論を行った結果、当部会に再度戻しまして、審議を行うことになりました。

次回の本部会については、6月30日に開催が予定されております。6月1日付けで食品安全委員会事務局が引っ越しをいたしますので、新しいビルでの開催ということになります。

7月～9月の日程は、現在調整中です。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

その他、何か追加のことはございませんでしょうか。

他になれば、時間もまいりましたので、本審議を含めた会議を終了させていただきたいと思
います。

どうも御協力ありがとうございました。次回は新しいところです。