

## 専門委員からの追加コメント

### 【プロピリスルフロン】

#### ○西川専門委員より

#### 10. 亜急性毒性試験

##### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover GALAS ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.6	129	1,370
	雌	14.9	148	1,540

20,000 ppm 投与群の雌で心臓及び腎臓の比重量が増加した。同様の変化は、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] の雌雄においても観察されたため、投与との関連は否定できないと考えられたが、後述するように 2 年間の長期投与において病理組織学的検査等、関連する検査項目には変化が認められなかったことから、これらの重量増加の毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄で ALP 増加、肝比重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められ、雌ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雄で 2,000 ppm (129 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 20,000 ppm (1,540 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 21)

#### 【西川専門委員より】波線部について

毒性学的意義は低そうですが、否定できないのであれば無毒性量の根拠になる得るのでは？

##### (3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、400、4,000 及び 40,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		400 ppm	4,000 ppm	40,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10	115	1,080
	雌	12	118	1,210

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

4,000 ppm 以上投与群の雌雄で Bil が低下し、投与との関連性が考えられたが、減少方向の変動であるため、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、4,000 ppm 以上投与群の雄及び 40,000 ppm 投与群の雌で RBC、Ht 減少等が認められたので、無毒性量は雄で 400 ppm (10 mg/kg 体重/日)、雌で 4,000 ppm (118 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 23)

表 20 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
40,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ TP、Alb 減少</li> <li>・ TG 増加</li> <li>・ 肝絶対重量増加</li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 脾臓うっ血</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC 及び Ht 減少</li> <li>・ MCH 増加</li> <li>・ TG 増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 脾臓うっ血</li> <li>・ 骨髓造血亢進</li> </ul>
4,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC 及び Ht 減少</li> <li>・ MCH 及び MCV 増加</li> <li>・ APTT 減少</li> <li>・ 骨髓造血亢進</li> </ul>	4,000 ppm 以下 毒性所見なし
400 ppm	毒性所見なし	

**【事務局より】** 本試験の毒性所見について：

抄録修正要求に対する申請者からの回答では、下記の所見について、群平均値の評価では統計学的有意差は認められないが、個別別評価では背景値（平均値±2SD）の範囲を超えている等の理由で毒性と判断され、調査会での見解と異なりました。しかし、本評価書には調査会での判断を反映しました。

＜調査会では毒性としなかった所見＞

Hb減少（4,000 ppm雄及び40,000 ppm雌）

ALT増加（40,000 ppm雌雄）

PLT増加（4,000 ppm雄及び40,000 ppm雌雄）

**【西川専門委員より】**

各群4匹の試験であり、統計学的有意性よりも他の毒性との関連性を含めて総合的に判断すべきです。記載した方がよいと考えます

## 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar Hannover GALAS ラット（主群：一群雌雄各 51 匹、衛星群：一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、200、2,000、6,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 23 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	6,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.51	74.2	230	781
	雌	10.4	102	309	1,070

20,000 ppm 投与群において、雌で Alb 増加及び Glob 減少が認められ、A/G 比が増加した。Alb 増加に関しては、RBC、Ht 増加等の血液凝縮を示す変化はみられず、脱水によるものではないと考えられた。また、Glob 減少に関しては、TP の減少はみられず Alb は増加していることから、肝臓でのタンパク合成能の低下があったとは考え難く、これらの血漿タンパクの変動に毒性学的意義はないものと考えられた。

6,000 ppm 以上投与群の雄及び 20,000 ppm 投与群の雌で、心及び腎比重量の増加が認められた。これらの重量増加は 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] の雌においても観察された変化であるため、投与との関連は否定できないと考えられたが、2 年間の長期投与においても病理組織学的検査等、関連する検査項目には変化が認められなかったことから、これらの重量増加の毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄で肝比重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大、雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄で 6,000 ppm（雄：230 mg/kg 体重/日、雌：309 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 25）

**【西川専門委員より】** 波線部について

毒性学的意義は低そうですが、否定できないのであれば無毒性量の根拠になる得るのは？少なくともマクロ所見のみよりも毒性の可能性は高いはずであり、大勢に影響ないことも考慮して、無毒性量に反映させては如何でしょうか。