

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

評 価 第 二 部 会 第 4 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 22 年 11 月 29 日（月） 14：00～17：32

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （１）農薬（アバメクチン及びスピロジクロフェン）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）

小澤座長、吉田副座長、泉専門委員、小林専門委員、長尾専門委員、根岸専門委員、
藤本専門委員、細川専門委員、松本専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員

（事務局）

栗本事務局長、坂本評価課長、前田評価調整官、佐藤課長補佐、高橋評価専門官、
磯技術参与、進藤技術参与、工藤係長、藤井係長

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 アバメクチン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料 3 スピロジクロフェン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料 4 スピロジクロフェン論点整理ペーパー（非公表）
- 資料 5 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件の審議について

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

では、定刻になりましたので、ただいまから第 4 回「農薬専門調査会評価第二部会」を開催いたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方 9 名に御出席いただいております。食品安全委員会からは 3 名の先生方に出席いただいております。

では、以後の進行を小澤先生、よろしくお願いいたします。

○ 小澤座長

それでは、議事を進めます。本日の議題は「(1) 農薬(アバメクチン及びスピロジクロフェン)の食品健康影響評価について」でございます。評価部会では1回に1剤の審議を原則としているところですが、アバメクチンにつきましては前回の審議で出された1つの追加資料要求事項の回答を中心に審議いたします。本剤は前回一度審議が終わった部分が多いので、スピロジクロフェンも併せて審議したいと考えております。スピロジクロフェン9月1日の幹事会で、評価第二部会での審議を依頼されてございます。

本日御出席の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まして、それぞれ御専門の立場から御意見をいただきたいと思います。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の部会是非公開で行いますので、よろしくをお願いいたします。

最初に事務局より資料の確認をよろしくお願いします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、お手元の資料をお願いいたします。議事次第、座席表、専門委員の名簿になります。

資料1「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2「アバメクチン農薬評価書(案)(非公表)」。

資料3「スピロジクロフェン農薬評価書(案)(非公表)」。

資料4「スピロジクロフェン論点整理ペーパー(非公表)」。

資料5「評価部会から幹事会に検討を依頼された案件の審議について」。

そのほかにドッジファイルでスピロジクロフェンの農薬抄録と海外評価資料を2冊配付しております。

以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。先生方、資料は大丈夫でしょうか。

それでは、農薬アバメクチンの食品健康影響評価について、始めさせていただきたいと思います。

まず経緯を含めまして、事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

資料2でございます。審議の経緯、剤の概要等を確認ということで、まず4ページでございます。前回10月1日にこちらの第3回部会で御審議いただき、ADIが確定しております。その際にヒトの新生児でのP-糖タンパク発現について、生後発達等について少し考察を必要がある。それに当たって申請者の方に論文の収集を行うようにということで考察を求めておりました。

今般8本の論文とともに、その部分の考察を修正したものが出てまいりましたので、先生方の記憶の新しいうちにということで、今回はばたばたしてしまったのですが、

御審議いただくということにさせていただきました。

剤の概要でけれども、9 ページでございます。構造式でございますとおり、アベルメクチンの B1a と B1b の 80 対 20 の混合比のものをアバメクチンと呼んでおります。開発の経緯のところを一部修正させていただいているのですけれども、これと構造の似たイベルメクチンのことを動物用医薬品の例として記載してございました。前回の御指摘で、ここはアバメクチンの動物用医薬品としての使用状況を書いた方がいいということで、メーカーの方に確認いたしまして、21～23 行目を動物用医薬品としてのアバメクチンの記載に変更させていただきました。変更点のみなので、ざっと全体を説明させていただきます。

本文、試験成績等に特に変更はございませんでしたので、53 ページまで飛んでいただきたいと思います。前回 16～18 行目までサルで P-糖タンパク発現が認められたという事実で終わっておりました。この消した 33 行目以降が本当にこのままの記載でいいかということを含めて考察を求めておりました。出てきた回答を受けまして、参照にした文献とともに、19～29 行目までのところに、ヒトへの事例について書き込んでおります。

30～31 行目のヒトへの遺伝子欠損に関する医薬品の毒性は報告されていないということ。これが審議後の先生方のメール会議の方で、こういった内容を書き込んだらいいのではないかというやり取りがございましたことを反映させていただいております。

最終的な食品健康影響評価もこちらを受けまして、変更させていただいております。こちらはこの考察以外の部分でも少し書き加えさせていただいております。見直した結果、まず 27～30 行目でございますが、25 行目から催奇形性がなかったという明確な文章を入れていないにもかかわらず、催奇形性に関する考察を少し落としておりましたので、ウサギの本文と同じものをここに引用させていただいております。文言については後ほど御検討いただければと存じます。

31 行目からの一連の P-糖タンパクに関する発現ですが、先ほど座長との打ち合わせの時点で、53 ページも含めて、ここにはマウスの遺伝子欠損で口蓋裂が認められたことと、今回追加になった文献を受けてヒトでのことがそれぞれ書いてあるのですけれども、ラットの新生児のこととサルのことも追記をした上で、全体の総合考察をした方がいいのではないかという御意見もございましたので、後ほどその点について、どの辺りの文章を使って書くかは御審議いただければと思います。

56 ページにもう一点追加させていただいた事項がございまして、暴露評価対象物質のことがアバメクチンと代謝物 B ということで書いているのですけれども、代謝物 B を選んだ理由が前回は記載を落としておりました。これは植物体内運命試験のみのものですが、そういったもので出てくるということを書かせていただきました。直前にこちらをお送りしていて、今日初めて見ていただく先生もいらっしゃるかと思います。御検討いただければと思います。

それを受けた特段の ADI の変更等はございませんでしたので、以上でございます。

○ 小澤座長

しつこいようですけれども、追加資料要求がどういうふうに挟まれているかを一言だけ御追加いただければ。要するに参照のところですね。

○ 高橋評価専門官

今回、追加資料要求事項ということでしたので、67 ページの参考文献の 74～81 番まで、メーカーの方は最初 7 本だったのですけれども、小澤先生から御紹介いただいた文献を 1 本追加するようにして、この 8 本で考察をまとめております。それを引用した形で 53 ページの参照何番というのはこちらの文献と対比する形で、あまりこういう形で評価書を書いたことはないのですけれども、このような形で記載させていただいております。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。今、御説明があったとおりで、本日は前回、申請者に追加資料要求をした部分、及び評価書へ反映した 53 ページと 55 ページにほとんど特化して御議論をいただければということでございます。

事前に委員の先生方からかなり御意見をちょうだいしましたし、今、事務局からの御説明も尽くしていただいたので、ほぼ問題はないかと思うのですけれども、唯一で書きぶりで先ほども触れられておりましたように、今回はヒトへの外挿性というところが一番重要なポイントであるために、ヒトの成人での発現ということ。

もう一点、初期の CF1 マウスの P-糖タンパク質遺伝子の欠損という重要なポイントがあったために、そのあたりがもうちょっと整理した書きぶりをした方がいいのではないかという御意見が直前の打ち合わせのときにありまして、最終的には 53 ページをまず開けていただきたいのですけれども、「以上より」からまず ICR マウスの記載があって、その次にサルが出てきて、その後に 19 行目以降がヒトの成人及び胎児については、P-糖タンパク質の発現が見られるという論旨になっております。

30～31 行目で、ヒトにおいては P-糖タンパク質の遺伝的欠損というものは、CF1 マウスで見られたような高い頻度ではないということを一文入れておいた方がいいということで、このように入れていただいたということでございます。

まずは一番最初に 31 行目のところで、「医薬品の毒性は」という一言を入れた方がいいのではないかというのは私の提案ですけれども、ここのご議論から始めさせていただきたいと思います。

31～32 行目の 2 行は、もともと松本先生に御提案をいただいた言い回しだったんですね。ヒトにおいて P-糖タンパク質の遺伝的欠損に起因した生体外異物の毒性はないということとを盛り込んだ方がいいと。その御意見を反映させたいということでお諮りして、このようにしたのですけれども、後で読ませていただいて、P-糖タンパク質の遺伝的欠損に起因する毒性は報告されていないと書いてしまうと、何かヒトの P-糖タンパク質の遺伝子欠損が疾患関連遺伝子のような誤解を受けるのもまずかろうというように考えまして、「医薬品の」という 4 文字を入れた方がいいのではないかと思います、このように書きました。

これはアバメクチンなので医薬品ではないのですけれども、かと言って「生体外異物の」ということになりますとあまりにも範囲が広過ぎて、生体外異物の毒性は報告されていないというのは、今まで文献をサーチしてきましたけれども、そこまで言い切っているのかどうか。そこもまた不安になったので、「医薬品の」という限定をした方がいいのではないか。いろいろ考えたところでございます。

そんなところで、まずここをお諮りしたいと思いますが、松本先生、「医薬品の」の四文字はいかがでしょうか。

○ 松本専門委員

基本的にこれで結構ですけれども、医薬品と農薬となるとあれなので、例えば「医薬品等の」とすればどうでしょうか。あまり大した意見ではありません。

○ 小澤座長

細川先生からも御意見をいただいたので、この辺りはいかがですか。

○ 細川専門委員

これは欠損だけにしてありますけれども、遺伝的多型に関しても多分ないんですね。それを書くことやこしくなるから、欠損でいいのかな。多型／欠損と書こうかなと思ったのですけれども、欠損でいいと思います。

○ 小澤座長

「医薬品等で」行きますか。吉田先生はいいですか。では、ここは「等」を入れるということにさせていただきます。

あとは評価書の書きぶりで、53 ページはヒトの件を重要視するあまりにこのような書きぶりになっております。マウスから始まってラットが抜けているということで、46 ページの⑥の試験です。これは毒性発現に関するメカニズム試験の第 6 項目ですが、46 ページの 28 行目から 3 行に、ラットの試験の結論が述べてあります。「本試験の結果より、ラット胎児及び新生児において P-糖タンパク（ABCB1）発現量が少ないことが、新生児への重篤な毒性影響につながった可能性が示唆された」。ここが 53 ページに反映されていないので、この文章を 17 行目の後、サルの前の中に入れておくべきではないかということでございます。

書きぶりは「ラット胎児及び新生児において」と初めてしまうか、あるいは「ラット胎児及び新生児への重篤な毒性影響は、P-糖タンパク（ABCB1）発現量が少ないことに起因している」とするか、それはまた後で考えさせていただくことにいたします。ここまですりかかるとどうでしょうか。

よろしければ、食品健康影響評価です。55 ページの 27 行目からまとめを書いていただいております。こちらでは「ウサギを用いた発生毒性試験において」という 4 行で書かれておりますが、この書きぶりについては、できれば長尾先生から御意見がいただければと思っておりますが、何か特段の御意見がいただけるようでしたら。

○ 長尾専門委員

内容は結構です。ただ、ウサギのところはよく見ると、例えば 29 行目「体重増加抑制による二次的な影響」と言われてもよくわからない。この辺はどう書けばいいのかよくわからないですけども、「二次的な影響であり」は「と考えられ」として、「部会では直接作用によるものではないと判断した」としないと、何が考えられ、何を判断したのかというのがよくわからないので、その 2 点です。内容的にはそれほど大きな問題はないです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。「二次的な影響であると考えられ」、結びとして「直接作用によるものではないと本部会は判断した」ということですね。その書きぶりは事務局にお任せしますので、うまい書きぶりが恐らくおありだと思います。

それから、「CF-1 マウスを用いた発生毒性試験において」という、CF-1 マウスに見られる比較的高頻度の P-糖タンパク遺伝子の欠損による胎児の口蓋裂が書かれていて、その後にいきなりヒトが出てくるのはどうかということで、先ほど申し上げた毒性発現に関するメカニズム試験の第 6 項のラットの毒性。胎児及び新生児で発現量が低いということを 1～2 行で述べて、更にサルでは胎児からも ABCB1 の発現が見られるということを 1 文述べて、最後に「なお、ヒトでは」ということで、ヒトでもサルと同様に P-糖タンパク質の発現が胎児期から認められていると、このように結びます。

一番最後に遺伝的欠損に起因する医薬品等の毒性は報告されていないとすればまとめるということで、打ち合わせも含めて考えてまいりましたが、何か御意見をいただけるようであれば、いかがでしょうか。

最後に暴露評価対象物質に関しては、事務局から書きぶりを提案していただいて、このような次第になっているということでございます。暴露評価対象物質は前回議論をしましたか。

○ 高橋評価専門官

アバメクチンと代謝物 B ということは前回も書いてありました。

○ 小澤座長

その前の 2 行が足りなかったと。

○ 高橋評価専門官

何も書いていなかったということで。

○ 小澤座長

では、これはこのように 2 行を入れさせていただくということで、小林先生はよろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

結構です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。それ以外の変更は全くないということですので、特段の御意見がなければ、本剤はこのくらいにさせていただきたいと思いますが、よろしいでし

ようか。事務局、これでよろしいですか。

そうしましたら、次の農薬スピロジクロフェンの食品健康影響評価について始めさせていただきます。まず経緯を含めまして、事務局より御説明をよろしく願いいたします。

○ 高橋評価専門官

資料 3 の 4 ページでございます。本剤の経緯でございますが、暫定基準が設定されておりまして、昨年 10 月にインポートトレランス設定要請に基づきまして、1 月に厚生労働省より食品健康影響評価の要請があった剤でございます。

ここは幹事会の振り分けをいれなければいけなかったもので、ここは整理をして、必要に応じて追加したいと思いますが、幹事会の方でこの評価第二部会ということで振り分けがございまして、本日審議していただくことになっております。

中身の方でございます。6 ページの要約でございますが、こちらは最後の食品健康影響評価に併せて修正に係る箇所だと思いますので、後ほど併せてということをお願いしたいと思います。

7 ページ、剤の概要でございます。本剤は殺ダニ剤でございます。構造が 23 行目の 6 にございます構造をしております。環状ケトエノールに属するテトロン酸誘導体でございます。脂質生合成を阻害することにによって殺ダニ活性を示すということですが、詳細は不明ということでございます。今回、きゅうり、トマト、いちご等のインポートトレランス申請でございます。

8 ページから「Ⅱ．安全性に関する試験の概要」でございます。標識位置としましては 2 種類、不明なものがございまして、3 種類の標識化合物を使って試験が実施されております。

10 行目から「1. 動物体内運命試験」でございます。吸収でございますが、血中濃度推移でございます。単回投与、14 日間の反復経口投与、15 週間の混餌投与で試験が実施されました。

9 ページの表 1 でございます。表 1 の表題でございますが、後ほど前回と本日午前中に開催されました幹事会での決定事項を御報告していただくのですが、この「血中放射能濃度推移」という文言につきまして、「薬物動態学的パラメータ」ということで、幹事会で先ほど決定した言葉で修正させていただきたいと思っております。

内容でございますが、 T_{max} が 1～8 時間程度、 $T_{1/2}$ は比較的早い剤でございます。コンパートメントモデルをいろいろ使って解析しておりまして、その関係で普段はあまり表には入れないのでございますが、モデル数等をここに記載しております。その関係で細川先生、小澤先生から丁寧なコメントをいただいているところでございます。

表 1 の下から 2 行目の MRT 時間でございますが、こちらは根拠が薄いということで、細川先生から削除してもいいのではないかというコメントをいただきまして、表 1 を削除した形で記載しております。

併せて 8 ページの 25 行目から、こちらにも MRT のことを記載しておりますので、こちらでも削除になるかと考えております。後ほど御検討をいただければと思います。

10 ページ「②吸収率」でございます。胆汁排泄試験の 24 時間の数値を用いまして、吸収率は 62.4%と算出しております。抄録の方は 48 時間、24 時間と少し違う値を使って、もう少し高い値で出しているんですけれども、評価書の方は 24 時間でそろえた形で算出させていただきました。その点につきましても細川先生、小澤先生からコメントをいただいております。

「(2) 分布」の試験でございます。血中濃度試験[1. (1) ①]は血液組織を使った体内分布試験でございますが、情報量はあまりなかったので文章のみで示してございます。13 行目からありますとおり、検出された放射能はわずかで、肝臓、腎臓、血漿でわずかに放射能が認められたという記載でございます。

「② 分布-2」の試験でございます。11 ページの 4 行目からでございます。こちらもあり多くの臓器には残っていないのんですけれども、表 2 に主要臓器を記載してございます。血漿中より高い組織としまして、肝臓、腎臓等でございます。

もう一本、「③ 分布-3」の試験がございまして、11~12 ページに記載しております。吸収された放射能は速やかに全身に分布し、投与 4 時間後にはより高い放射能が腸の内容物や膀胱で観察されたことから、その時間には糞中への排泄が開始されたことが示唆されたという考察でございます。定量的全身オートラジオグラフィーで分布を見てございますが、放射能分布が見られた組織はこのような形で、48 時間にはすべての組織で検出されないという結果でございました。若干この雄雌で測定組織が違ったということで、特にないものはこのとおりでございましたが、それに従って評価書の方も書いてございます。

12 ページの 5 行目から代謝物の同定定量でございます。結果は 13 ページの表 4 に細かく記載してございますが、概要としましては尿中に親化合物が検出されず、主要代謝物はエノール体の M1 でございました。糞中にはわずかに親化合物が検出され、代謝物としては M1、それ以下、M3a、M4a も尿中と同じものが検出されております。

主要代謝経路としましては 21 行目から、エノール体 M1 が生じた後、シクロヘキシル環の水酸化、更に代謝物が水酸化を受けまして、代謝されているという系路でございます。

もう一本、代謝物の同定定量の試験がございまして、14 ページでございます。こちら主要代謝物は M1 でございました。こちらは雄は雌よりも代謝反応が早いことから、水酸化エノール体への反応が早いと考えられたという考察を加えてございます。

15 ページ「(4) 排泄」に関する試験でございます。

①は、単回と反復投与の経口投与試験の結果でございます。表 6 が結果でございますが、主要代謝経路は尿中で、雌の方が雄よりもその割合が高かったということでございます。高用量になりますと消化管からの吸収が不完全であると考えられております。

15 ページの 19 行目から、混餌投与による試験結果でございます。結果は 16 ページの表 7 にまとめてございます。同じく主要代謝経路は尿中でございました。48 時間で 92% 以上

が糞尿中に排泄され、体内残留濃度は低く、混餌投与での排泄の影響はないと考えられたという結論でございます。

こちらは表中なのですが、「胃腸管を除く動物体」ということで書いていますが、普段はカーカスという言葉を使っているのですが、そこまで正確に確認できませんでしたので、こういった表現をさせていただいております。

16 ページの 12 行目から「③ 胆汁中排泄」の試験でございます。結果は表 8 でございますが、胆汁中へ 12% 程度排泄されるという結果でございました。

17 ページ「(5) 畜産動物 (ヒツジ)」の代謝試験でございます。乳汁と筋肉等を測ってございまして、総残留放射能を表中の方に記載してございます。排泄につきましては本文中のみでございますが、主要排泄経路は糞中に 20%、尿中に 12.4% ということで、最終投与の 6 時間後のと殺時も 38.6% が腸管に残留していたという結果でございました。主要成分としましては、M1 が 80% TRR 以上ということで認められております。

参照にした資料で少し数字が違っておりましたが、参照 4 をベースに今回は書かせていただいております。

動物体内運命試験は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。ここは細川先生から御意見をいただいております。

○ 細川専門委員

これは代謝の 28 ページ目以降を見てほしいのですが、経口投与のグラフが出ていて、それぞれ吸収された後の一相性で消えていくもの、二相性で消えていくものがある、どうもこの計算だと二相性で消えていくものは吸収を第一相と見て、二相性で消えて行くものはスリーコンパートメントモデル、一相性で消えていくものはツーコンパートメントモデルとしているような印象を受けますが、これはどうもソフトで勝手にコンパートメントを出してしまったためにそういうことが起きているのではないかと。

一番いい例が 29 ページの一番上です。これは典型的なワンコンパートメントモデルの例です。次のページに行くと、これは典型的なツーコンパートメントモデルの例です。要するに吸収の相を別にプラス 1 と数えているのではないかとという疑いがあります。

MRT は非依存的な方法として、今回の場合は 1 と 2 が混じっているから、逆に MRT で判断してもいいのかなと思うのですが、ほかの剤で MRT まで判断した例がないので、ここであえて MRT を入れるのもどうかと。大概 MRT を使うときはコンパートメントモデルが定まらないときに、とりあえず MRT で計算を見ると簡単に計算ができるので、代謝が早いかどうかというのと、あと MRT からの吸収速度定数と消失速度定数を求めることができますので、そのときによく使うのですが、ここであえて使う必要があるのかどうか疑問に感じました。

これはバイエルがやっていて、よく見たらドイツの方で計算しているんですね。これははっきりいって、ファーマコキネティクスの専門家はチェックしていないのではないかと。

ただソフトで出して、そのまま書いたのではないかと思われるほど、この表にはやたらめったらパラメータを出していて、これでいいのかなというのが疑問に思います。もしあれでしたら、申請者にコンパートメントモデルを決めた根拠をちゃんとやってもらいたいと。ファーマコキネティクスを馬鹿にしているのではないかという感じがしますので、もうちょっとまじめにやってほしいというのが本心です。

○ 小澤座長

全く同感でございますので、ここは追加資料要求事項で出させてください。コメントができないくらいおかしいと思います。

その後の部分で、カーカスのところなども細川先生から、これしかやりようがないだろうということで、これも私は同感です。

17 ページの畜産動物は参照 4 を基にこのように記載したということですが、この辺りはよろしいですね。

○ 小林専門委員

私は表 9 で単位を表中に入れさせていただいたのですが、このときに疑問に思ったのは、別に間違いではないのですが、表 5 は mg/g で表しているんです。同じように肝臓とか出ていますので、尿も g で測ったかどうかは添付を見ないとわからないですけれども、その辺の単位は統一された方が同じ評価書なので、よろしいかと思います。

○ 小澤座長

まさにおっしゃるとおりで、大きな動物だったら kg でもいいのかなと考えますが、そんなことはないですね。計算が間違っているわけではないですけれども、これは単位を統一していただきたいと思います。

ほかに何かよろしいでしょうか。そうしましたら、植物体内運命試験をよろしく願います。

○ 高橋評価専門官

18 ページから「2. 植物体内運命試験」でございます。

「(1) オレンジ」を用いた試験でございます。ほとんどの放射能が果皮に残っておりました。主要成分は親ということで、代謝物はいずれも 9.1% TRR 以下でございました。代謝物としましては、表 10 に示したようなものが出ております。

「(2) レモン」につきましても、同じく果皮にほとんどの放射能が存在しておりました。同じく主要代謝物は親化合物ということでございます。

19 ページでございますが、ここの書いた試験のほかに高濃度の塗布処理という試験があったのですが、代謝物の単離用ということで、レモン固有の代謝物が検出されなかった等の理由でたたき台に記載してございませんでした。小林先生からも記載しなくていいというコメントをいただいております。

「(3) りんご」につきまして、19 ページの 5 行目からでございます。同じく果実表面に 98% の総残留放射能が残っております。主要代謝物は親化合物で、代謝物はわずかに認

められたという結果でございました。

20 ページの「(4) ぶどう」でございます。こちらと同じく果実表面に親化合物として、ほとんどの放射能が存在しておりました。

21 ページでございます。こちらと同じく過剰量処理区がございましたが、たたき台の方に特に記載しなかったということで、小林先生からもコメントをいただいております。

以上の作物をまとめた代謝経路としましては、21 ページの 5 行目以降に記載しております。①～③までそれぞれの代謝を受けまして、それぞれの代謝物になっていくという系路を記載しております。

「(5) グレープフルーツ」の試験でございます。こちらは移行性等を見て、あまり細かく調べておりませんが、葉の方に散布したものの、果実への移行性を見ているのですが、ほとんど移行はないという結果でございました。

22 ページから「3. 土壤中運命試験」でございます。

「(1) 好氣的土壤中運命試験①」でございます。砂壤土、壤質砂土等を用いて実施しております。小林先生から一部修文をいただいておりますが、砂土ですと 22.5%、壤質砂土ですと 91.3%が経時的に CO₂まで分解されたという結果でございました。代謝物としましては、M1 と M14 が最大で 11～52% TAR 認められたということで、小林先生から修文をいただいたものを反映させていただきました。

主要分解経路としましては、23 行目から 4 つの分解経路を示してございます。小林先生からの修文を反映させていただきました。

31 行目から「(2) 好氣的土壤中運命試験②」でございます。二重下線部は抄録からの考察を記載してございます。例えば 35 行目「土壤中の微生物バイオマスは、試験開始時で少なく」ですが、その前の試験と比べて、微生物バイオマス減少はスピロジクロフェンの CO₂の分解に影響しないと考えられた。こういったものを抄録の記載に沿って記載しております。こちらでも試験終了時まで CO₂が増加したという結果でございました。

主要分解物は M1 でございます。一部、小林先生から微生物バイオマス、pH 等に関する修文をいただきました。そのバイオマスの関係で小林先生から、11 行目のボックスにコメントをいただきました。

23 ページの 13 行目から「(3) 土壤吸脱着試験」でございます。抄録に基づく結果ですと土壤中で不安定ということで、吸着試験は実施されなかったという結果でございます。海外の評価書で一部詳細は不明ですが、Koc として非常に大きい数字が出ており、土壤中での移動性は低いというものもありましたので、そちらも記載してございます。

(3) を受けまして、23 ページの 22 行目から「(4) 安定性試験」を実施しております。26 行目にございますとおり、「土壤中では微生物の有無にかかわらず速やかに分解された」ということです。

28 行目から下線部のところでございますが、24 ページのボックスの中に二重下線と書いてありますが、この下線部も抄録に記載されていた推察を書いたものでございます。「加

水分解試験[4. (1)]でスピロジクロフェンはアルカリ条件下で不安定であることが確認されたことから、溶液中の pH も分解の要因のひとつと推察された」ということで記載しております。小林先生から、たたき台を了承しますということでコメントをいただきました。

24 ページの 4 行目「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験」でございます。推定半減期はそれぞれ表 14 に示した結果でございます。いずれの条件でも加水分解は起きておりますが、pH9 では不安定だという結果でございます。分解物としては M1 のみが認められております。

予備試験として抄録の方は 50℃ の試験結果もございましたが、本試験の結果を記載してございます。小林先生から、たたき台を了承しますというコメントをいただきました。

25 ページ「(2) 水中光分解試験①(緩衝液)」でございます。結果は表 15 にそれぞれの推定半減期をまとめてございます。環境中というものは、東京の春の太陽光下条件に計算したものでございますが、推定半減期はこちらに示したような 270～1,100 日という結果でございました。光による分解が認められております。

抄録の方は本試験、追加試験という形でまとめているのですけれども、評価書の方は試験 1～3 ということでまとめております。

小林先生から、pH の変動のことに关するコメントをいただきました。

25 ページの 18 行目「(3) 水中光分解試験②(緩衝液)」でございます。こちらでも光による分解が認められ、主要分解物は M1、M19 といったものが認められております。

26 ページの 9 行目から、水中光分解試験の分解経路をまとめてございます。M1 から光分解されて M19、最終的に CO₂ まで分解されるという系路でございます。

この数字に関する質問を事務局からさせていただいておりまして、その下に小林先生からコメントをいただいております。

26 ページの 14 行目「(4) 水中光分解試験③(自然水)」でございます。結論としましては、光分解よりも pH による影響が高いと考えられた。主要分解物は CO₂ でございました。分解物として M1、M19 等が生成されております。

27 ページにその試験の推定半減期等を示してございます。

27 ページの 5 行目「(5) 水中光分解試験④」でございます。光照射区で 63 日の推定半減期でございました。

10 行目「5. 土壌残留試験」でございます。表 17 に結果をまとめてございます。スピロジクロフェン、スピロジクロフェンと分解物 M14、15、18 を分析した試験結果でございます。スピロジクロフェン単独で圃場で最大 7 日程度、分解物を合わせましても圃場で最大 13.7 日という結果でございました。分解物の農薬化合物換算ということを小林先生から修文いただいて、反映してございます。

27 ページの 19 行目「6. 作物残留試験」でございます。スピロジクロフェンのほかに代謝物 M9、12、13 を分析対象とした作物残留試験が実施されております。結果は国内のもの、国外のものに分けて、別紙 3 は国内、別紙 4 は国外の結果を示してございます。スピロジ

クロフェンの最高値としましては、国内の試験で夏みかんの果皮、代謝物 9、12、13 も、ここに示したような残留の結果でございました。

海外の試験の結果でございますが、こちらはホップで最高値が認められております。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。小林先生から御指摘をいただいた事項に対して、事務局がそれぞれ対応してくれているようですし、事務局からの質問に対しても小林先生から御回答をいただいております。何か御追加等がありましたら是非。

○ 小林専門委員

土壌の方はジヒドロフラン環とシクロヘキシル環のラベルが、一番最初のところでフラン環に属しているところの位置ですけれども、今いただいている評価書の 7 ページですと、フラン環でこちら側にベンゼン環が付いているところのものと、こちらがシクロヘキシル環の付いているフランに接しているところで、そこをラベルしているのですけれども、カリフォルニアの土壌を用いております、これは砂壤土なんです。

pH が若干シクロヘキシルのときの方が、最終日が違うと抄録の方に書いてあったんですけれども、pH が 6.6 に対して、片方は水中では 7.3 です。有機物含量が 3 分の 1 ばかり低くて、pH は高くなっている。バイオマスも最初の試験開始時のバイオマスが、最初のときのラベルしたジヒドロフランのときに比べると 15% しかない土壌だというような理由が付いているんですが、それで代謝物がかなり違って出てきています。

炭酸ガスは同じですけれども、そういう条件下で解析することができるのかどうか、よくわからないので、これだけで代謝物が違う理由が説明付くのか。バイオマスといっても土壌微生物に限定された微生物ではありませんし、その辺が疑問です。もしわかれば、そこに理由づけを明解にしてほしいと思ったのが 1 つ。

もう一つ、水中光分解の緩衝液の①と②です。表 15 のときにラベル位置が違って、推定半減期がジヒドロフランの方をラベルしたときは 28.8 日と 23.1 日です。それに対して片方は 99.4 日とこんなに違って出ることがあるのか。これはいわゆる室内実験ですので、ちょっと疑問です。これはどういうふうに説明が付くのか。

例えば少しアルカリ性と言われても、確かにイニシャルのときは、初日のときが両方とも大体 pH4.4~4.3 くらいです。2 日後になると一番最初の本試験と言っている方は pH5 くらいに上がっていますが、シクロヘキシルの方をラベルした試験 3 は pH4.4 ですが、光というよりは加水分解が起きている影響がそれで出ているのかなと思います、そんなにも違ってしまうものなのか。アルカリ性で弱いのは勿論ですけれども、これはアルカリ性でないので少し長くなったのだという解釈ですが、ここもこんなに差が出るのかなという事です。

親から M1 になって二酸化炭素になる過程で、抄録の代謝-161 ページのマップですが、でも、そこで (19) と書いたもの。中間体と予想されて炭酸ガスが出ていると。それを調

べるために 2 回目の緩衝液での分析をやっていると思われるのですが、それで結果としては 167 ページに M19 というのが出ていたことを確認しているんですけども、そのときに推定半減期を 2 つ足して、ラベルの位置が違うのに 2 つ足していたと思われます。代謝-165 ページのところに両標識体の平均と書いてありますが、こういうのはありなのかなというのが疑問です。もし比較をするのでしたら、やっているのしょうから、ラベル 1 で違ったもので計算しておいてほしかったというのがあります。そうすれば、本当にこれが違っていたのかどうか、もう少し明解になるのかなというのが感想です。

○ 小澤座長

これはどうしましょうか。動物体内運命試験でも、このまま見過ごすわけにはいけないという疑義照会があったので、ここも申請者に聞きますか。

○ 小林専門委員

そうですね。代謝経路を確認するためにやられたのだと思いますけれども、こういう計算はあまり好ましくないのではないと思いますが、ほかの先生方はどうですか。

○ 小澤座長

先生がそうおっしゃるのだったら、間違いなくそうなのだろうと思います。例えば動物体内運命試験でこんなに長い半減期が出てくるわけではないわけですけども、28 時間と 9 時間を足してどうのこうのというのは、ちょっと考えられないと思いますし、これはメーカーに照会をすることにさせていただきたいと思います。

1 つだけ教えていただきたいのですけれども、たたき台 23 ページの土壌吸脱着試験のところで、17 行目に「スピロジクロフェンの吸着率 K_{oc} 」と書いているのですが、 K_{oc} は吸着係数かと思っていたんですけども、吸着率と書くのもありですか。

○ 小林専門委員

係数ですね。

○ 小澤座長

では、ここは直していただくということにします。

ほかによろしければ、一般薬理試験から進めていただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

28 ページの 8 行目「7. 一般薬理試験」でございます。一般状態、睡眠時間の延長、ヘキサバルビタール睡眠、小腸炭末輸送に少し影響が認められております。

29 ページ。血液の関係で溶血と凝固の試験は影響なしということでまとめさせていただいております。松本先生から問題ないとのコメントをいただきました。

29 ページの 4 行目「8. 急性毒性試験」でございます。表 19 は原体の試験でございますが、いずれも毒性は弱い結果でございます。代謝物 M1、M9、M14 を用いた急性毒性試験の結果が表 20 に示してございます。M1 で LD_{50} が親化合物より低くなっております、500 mg/kg 体重以上で死亡例も認められたという結果でございました。

30 ページの 4 行目「(2) 急性神経毒性試験 (ラット)」でございます。FOB、運動機能に関する検体投与の影響は認められなかったということで、最高用量が無毒性量となっております。

13 行目「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。眼・皮膚に対する刺激性は認められなかった。皮膚感作性 Maximization 法で陽性の結果でございました。

短期の試験は以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これは事務局から松本先生へのお問い合わせはこれでよろしいということですが、それを含めて今、御説明いただいたところまで、毒性の先生から何か御追加等はよろしいでしょうか。

そうしますと、30 ページの「10. 亜急性毒性試験」から先の御説明をよろしくお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

30 ページの 20 行目「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」でございます。前回の幹事会で有意差のないものを表外に書くということで、24 行目の 12,000 ppm の雄の副腎皮質の大小不同空胞化には有意差が認められなかったが、毒性と判断されたということで、抄録ベースに書いてございます。

全体的な毒性の結果でございますが、まず抄録ベースに書いたものが 31 ページの表 21 でございます。有意差の認められないもの、認められて否定されているもの等、抄録ベースで書くとこちらのようになっています。抄録ベースで書いたことの説明を 31 ページの 7 行目からの「事務局より」のボックスに記載させていただきました。

そこに関して先生方からコメントをいただいているのですが、その前に 33 ページのところで、これは表番号を記載していないのですけれども、こちらが EPA の報告書に基づいて記載した毒性所見になります。こちらは抄録と取り方が少し違っておりまして、肩のところに SS のマークを付けたものが抄録の方では影響としなかったことから、表 21 に記載していない所見でございます。

これらを併せて見ていただいて、松本先生からのコメントが 31 ページでございます。コレステロールとトリグリセリドの減少について、本剤の影響ということでコメントをいただきました。32 ページの一番下のボックスのところですが、これまでの委員会のまとめ方を踏襲すると EPA に近いものになりますということの全体なコメントをいただきました。

32 ページの上のところから、吉田先生から体重増加抑制に関するコメント。副腎、脂質の関係のコメントをいただいております。泉先生からも副腎に関するもの。次の表に関連しますが、血液学的検査の指標、血液生化学の指標等に関するコメントをいただきました。その結果、無毒性量の最終的な結論は、EPA と抄録は同じで、雄の無毒性量が 500 ppm、雌が 100 ppm ということで、最終的な結論は同じでございます。

この試験に関して、33 ページに吉田先生からコメントをいただきました。トリグリセリドの減少に関するコメント、TSH に関するコメントをいただいております。

33 ページの 7 行目から EU の関係で、ほとんど情報がないんですけれども、NOAEL が日本で別々に取っているのが低くなっているのですが、恐らく低い方だけ取ると 8.1 mg/kg 体重/日ということで、結論は大きく違ってないかと思われます。

33 ページの 11 行目から「(2) 90 日間亜急性毒性試験(マウス)」でございます。結果は表 22 にございまして、雄でライディッシュ細胞の肥大、雌雄とも副腎皮質の空胞化等が認められております。後の方でこの空胞化に関するメカニズム試験が 14 で実施されております。無毒性量としましては、雌雄とも 100 ppm でございました。

34 ページの 5 行目から EU の結果を記載してございます。無毒性量が日本で取れた 100 ppm で取れないという結果でございましたが、詳細は不明でございました。

34 ページの 9 行目、吉田先生から本剤につきまして、2009 年の JMPR で評価されたという情報をいただきまして、その旨とその先の ADI 等のことをいただきましたので、最初の送付時に JMPR のことを記載してございませんでしたが、今日見ていただく評価書の方は JMPR の評価書にあった情報も盛り込ませていただいております。

34 ページの 11 行目から「(3) 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)」でございます。まず毒性所見ということで、35 ページの表 23a ということで、先生から一部修文をいただいておりますが、肝臓、副腎等への影響が認められております。これは特殊な形でまとめてございまして、代謝機能に関連した影響ということで、表 23b ということで、肝酵素と、いわゆる血液生化学の指標をまとめた形の表になっておりますが、こちらにつきましては先生方からコメントをいただきましたので、このコメントを受けた修正等を対応させていただきますと思います。

34 ページの 16 行目で吉田先生から、イヌでございますので有意差等がないのですが、毒性所見と判断した所見を追加いただいております。こちらにつきましては、有意差のないものを外に書くということで、そのルールに従って書いているところなんですけれども、36 ページに吉田先生から、表外にあると全体が見にくいのではないかとということでコメントをいただきまして、本日の午前中に審議の予定ではあったのですが、ほかの剤で審議が押しまして、ここまで幹事会で議論をいただく時間がございませんでした。この有意差がないけれども影響とするものの取扱いについては、ほかの部会でも表中に入れた方がいいという御意見もございましたので、併せて幹事会の方にもお伝えするようにしたいと考えております。そのほかに、松本先生、吉田先生、泉先生から毒性所見につきまして、コメントをいただきました。

36 ページの泉先生からいただいております活性化ですが、抄録の方だとこれ以上の言葉が確認できなかったのですけれども、必要に応じて報告書の原文にも戻ることが可能でございます。

36 ページの 2 行目から JMPR の結果を記載しております。毒性量としましては日本の結果と同じで、雄は 200 ppm、雌は 200 ppm 未満ということで、結論は同じでございました。

「(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」でございます。こちらは抄録ベースでございますと、10 行目にありますとおり、FOB、運動機能、そのほかの検査項目、最終的な結論としては検体投与の影響がないという結論で、最高用量での体重増加抑制のみで無毒性量は 1,000 ppm という結果でございました。

一方、EPA の方の結果をボックスに書いてございますが、12,500 ppm で四肢の伸展とか握力減少等の神経的な症状に影響と取っております。抄録を確認しましたところ、有意差が認められないということで、抄録では特に影響と判断はしていないようでございます。こちらにつきましては、後ほどどのように取るべきかを御検討いただければと思っております。

これに関しまして、37 ページの一番上に吉田先生からコメントをいただいております。

37 行目の 2 行目、7 行目に EU と JMPR の結論を記載してございます。無毒性量としましては少し用量が違ってありますが、多分 ppm では同じ値になっていると考えられます。

37 ページの「(5) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)」でございます。影響は認められませんでしたので、1,000 mg/kg 体重/日が無毒性量でございました。こちらは 28 日と経皮試験ということで、取扱いはいまでも特に参考とせずに経皮試験を書いてきた経緯がございますが、若干取扱い等を御検討いただければと思います。

亜急性毒性試験は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。それでは、30 ページの (1) の二重線で書いていただいた所見から始まりまして、表 21 と 33 ページの表の番号が載っていない EPA 資料から引いていただいた表。これを併せて見ながら考えていただくことになるかと思います。それぞれ御意見をいただいておりますが、表 21 の 90 日間亜急性毒性試験は雌ラットで見られた副腎皮質細胞質の小空胞化ということで、吉田先生、泉先生から御意見をいただいているようでありますが、その前に事務局からのお問い合わせがあって、松本先生の御意見もあります。

順番に行きますと表からということになりますけれども、副腎皮質の小空胞化に関しては 32 ページの右側の表にそれぞれの委員からの御意見、御指摘をまとめていただいております。まず吉田先生から口火を切っていただければと思います。

○ 吉田副座長

恐らく抄録から読み取れるのが表 21 で、EPA は 33 ページの表ということですが、松本先生の御意見から言っても、EPA の方が丁寧に見ているということで、今回は報告書まで戻ってはおりませんので、EPA の内容でもよいのではないかと。基本的にはそれを取ということでいいのではないかと思います。むしろこれで細かく直していただいている松本先生から御意見をいただいて、もしよろしければ 33 ページの表を基にして、ここから省く、

あるいは加えるということで皆さんに御審議をいただいたらどうかと思いますが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

それでは、松本先生、よろしくお願いします。

○ 松本専門委員

ここにこれまでのまとめ方を踏襲しますと EPA に近いものになりますと書きました背景は、実は亜急性から後の慢性あるいはいろいろな毒性試験が 1 つの会社でやられています。中をよく見ていきますと、特に血液の部分はこのバイエルが持っている背景データの使い方が非常に特徴的と言いますか、判断の仕方が今までと変わっているんです。そういうことがあって、今までの食品安全委員会の評価のやり方に近いものにしようとしみますと、やはり有意差のはっきりしたものは取っていくということになると思います。そういうふうになじむ方法を整理しますと、すべてではないですけども、ほとんど 33 ページの表のようになります。それが EPA に近いものになります。この方が皆さんは見やすいのではないかと思います。背景データの使い方が特徴的だったということだけお話ししておきます。

○ 小澤座長

そうしましたら、毒性の先生に順番に伺っていくことにしますか。泉先生、今の御意見に関して、先生からも御指摘をいただいていますけれども、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

有意差のあるもの、ないものが混ざって出てくるものですから、これはどういうふうにまとめたらいいいのか自分でも混乱してしまって、ここに時間を一番かけました。しかも時間の関係もあって、先に意見を出された方のところをほとんど見ていないものですから、いろいろなことを書いてしまいました。

副腎の小空胞化と大小不同は程度の差ではなかろうかと。コレステロールが沈着する的多いと大きな空胞も出てくるのではないかと、勝手に判断をしいのかわかりませんが、例えば 12,500 ppm で大小不同が表外に書いてあるのは、なくてもいいのではないかと考えました。

500 ppm の雌の副腎皮質小空胞化は見え消しにこうなっているんですけども、データを見てもわからなかったものですから、EPA の文章に見てくるのは勿論見ましたけれども、データがないものを判断できないので、表に入れるのはどうかと。何回も出てくるものですから、データとしては正しいのだと思いますけれども、農薬抄録の表などからは判断できなかったというところです。

○ 小澤座長

これは松本先生がまとめてくださった表によれば、きちんと載せていただいていますね。

○ 吉田副座長

それにつきましては、抄録の毒性 43 ページの表 6 に、副腎については記載されております。副腎皮質で小空胞化と大小不同の空胞化という 2 つの項目がありまして、小空胞化は

雌雄ともに用量相関性に程度及び頻度ともに増加しておりまして、雄ではどうも 2,500 ppm から頻度及び程度ともに増加しており、雌では最高用量群で有意に頻度が上がり、程度も上がっている。

大小不同につきましては、これはコントロールから雄では認められている変化ですが、どうも最高用量群 12,500 ppm では程度がコントロール 1.6 に対し 2.9 ということで、程度も増えているということで、ここに入っている。ですから、ちょっとわからないのですけれども、小空胞化がどんどん癒合して大小不同でもないような書き方です。雌ではゼロですから。

ここの辺りがわからないのですけれども、この小空胞化は雌の方が程度が低いとも見えないので、ここではこのデータしかないなので、それぞれを当てはめて、雄では 12,500 ppm に大小不同を入れ、2,500 ppm から小空胞化を入れ、雌では 12,500 ppm に小空胞化を入れる。EPA では入っていないんですね。雌は EPA では 500 ppm から入っているんですね。

これはなぜ 500 ppm かというと、恐らく有意差はないのですけれども、雌のところを見ていただくと、頻度がコントロールが 4、ロー・ドーズが 3 といったところに倍の 500 から 8 という数字が上がっているの、有意差はないけれども、EPA はこれを影響としたということだと思います。私はこの EPA の取り方がリーズナブルかなと思っています。

これは実を言うと、その次のトリグリセリドの上がりにも関係してくるようには個人的には考えておりましたので、私はこの副腎皮質の空胞化については、EPA 案を取りたいと思います。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 松本専門委員

そのところは何回も見たんですけれども、雄の小空胞化のところだと 500 ppm から 9 に上がっていて、程度はあまり上がっていないんですね。この辺は逆に 100 ppm から取らないのかなとも思ったんです。吉田先生の御説明で、そう取っているのかなというのはわかったのですが。

○ 吉田副座長

ただ、500 ppm では若干ですけれども、1 例下がり、程度も下がっているから、どうも雄では 500 ppm まではあまり用量相関性がないのかなとは思って見ていました。

○ 小澤座長

ここの雄の部分は EPA は取っていないんですね。これは委員の判断がすべてと言えはすべてなので、先生方の合議の上で、どのように判断するかということで明確にしていければいいのではないかと思います。

藤本先生からまだ御意見をいただいておりますけれども、いかがですか。

○ 藤本専門委員

今の見方につきましては松本先生がおっしゃったようなことで、EPA をベースに少し削

るなりしていく方向で、今からもうちょっと議論をする必要があるかと思います。私はコメントを送ったつもりだったのですが、手違いで入っていなかったようですけれども、TSHに関して吉田先生が書かれています、ここでも先ほどと同じ話ですが、EPAで取っているのは毒の38に出ている表を見ると、取っているのはわかる。

これは毒性とするかどうかに関しては、上がり方は場合によっては200~300%ということで高いけれども、吉田先生がおっしゃるように毒性学的な意義は判断できないので、取ってもいいかなと。むしろ毒性学的な意義がわからないということを書いた上で、少なくともこれは慢性実験の方でも再現されているので、それは少し慎重に記載は残しておいていただきたいというのが私の意見です。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田副座長

ただ、今回の薬理作用とも絡むんですけれども、コレステロールとトリグリセリドの減少につきまして、どうもEPA案でいいのかなと思っております。これは抄録の毒性-38の表3を御覧ください。ここに生化学的検査の値が出ております。これに先ほど藤本先生がおっしゃったTSHも有意に上がっているのが出ているのですが、まず雄では5週、13週とも、トリグリセリドは5週では2,500 ppmから、13週では最高用量群のみでしか下がっていないんです。でも、雌で下がった5週齢では、雌では500 ppmからトリグリセリドが下がっています。ただ、13週になると最高用量群だけであると。これについて、5週の500 ppmを考えなくていいのかということが1点あります。

EPAでは恐らく5週で下がるのは一過性ということで取っていないのだと思いますが、今回の薬理作用から考えて、例えば投与期間が長くなると見えにくくなってしまうようなことがあるのであれば、5週は取るべきではないかとも思いますし、この辺りは皆さんの御意見を聞きたいと思います。コレステロールについては、EPAなり評価書の抄録の解釈でよろしいのではないかと考えています。

○ 小澤座長

今の点でもし御意見をいただけるようであれば。

○ 松本専門委員

今、吉田先生が言われたのはそのとおりですね。これは時系列に見たり用量段階で見ると、最初に強い変化があって、時間が長くなると本当にきれいに収まっているんです。それと用量相関からすると、5週の初期に見られたトリグリセリドの500 ppmの雌の減少はある影響なのではないかと取ることも非常にリーズナブルだとは思いますが。1点、甲状腺機能という面からすると、コレステロールは影響を受けますけれども、トリグリはどちらかという肝障害とか、そちらになるのだと私は思います。そうすると説明が難しいのかなと。

○ 吉田副座長

今回のメカニズムはエノール体からという、そこには関わらないですか。

○ 小澤座長

今おっしゃったのは、作用メカニズムの延長という意味合いですね。

○ 吉田副座長

もしこれが一過性だということであれば、雄雌ともに 12,500 ppm だけでよさそうなのですけれども、EPA はなぜか雄についてだけ 2,500 ppm を取っています。その辺りがよくわからないです。

○ 小澤座長

雄の方は毒 38 ページの表 3 の 2,500 ppm ですね。54% まで低下というところを見ているのでしょうか。

○ 吉田副座長

もしよろしければ、これは影響かもしれないということで入れておいて、まだ 2 年の試験でも血液は見るわけですから、そのほかの毒性影響も副腎に出ているので、入れておくのはどうかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。表ナンバーの付いていないものが EPA のまとめに基づいて、松本先生におつくりいただいたということで、これはこのように残しておいて、幾つかの所見について毒性の先生方から御賛同をいただけているところもありますので、あとは取りこぼしたところはないでしょうか。

○ 藤本専門委員

さっきの TSH の話ですけれども、雄の方はこの表 3 を見ると増加はないので、これは単なる誤りではないかと思います。

○ 小澤座長

そうですね。これは消しですね。そうすると、ちょっと見た方がいいのかもしれません。

○ 吉田副座長

比重量も実を言うと、副腎の比重量が最高用量で上がっているのですけれども、雌ではあるのですが雄ではないので、雄の副腎の比重量は生きにして、副腎の絶対重量及び比重量増加が消えていますけれども、雄の副腎の比重量増加は生きになるのではないかと思います。

○ 松本専門委員

雄はそうですね。

○ 小澤座長

もうちょっと見ていただいた方がいいですか。

○ 吉田副座長

それ以上のところは、毒性の担当で確認をします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうしますと、この3ページくらいのところは、今はまだナンバーが付いていないものですが、EPA資料に基づいてまとめていくということにさせていただきますと思います。

90日間のラットの試験はこれでとりあえずよくて、(2)マウスの試験ですが、これは事務局からの問い合わせと吉田先生からのコメントがありますが、これはいいですか。

○ 吉田副座長

私は特にいいです。

○ 小澤座長

マウスの試験で何かありましたら。書きぶりなど非常に難しいところがありますが、よろしいでしょうか。

そうしましたら、(3)イヌの試験です。34ページの評価書の二重下線の部分は、このように書いてしまうと非常に見えにくいということでございますけれども、吉田先生、どうぞ。

○ 吉田副座長

こちらにつきましては、是非座長から幹事会に向けて、イヌだけでなく毒性所見は表の中に入れていただければと思います。正確さも大切ですが、見やすいということは評価書の重要な部分ですので、例えばかぎ括弧にするとか、少し工夫をすることによって、毒性所見は全部表の中に入れる。増えていても毒性と取らなかったものは表外にするというような提案を第二部会からの提案ということで提案したいと思いますが、先生方に御賛同を得られればと思います。

○ 小澤座長

最後の増えていてものは先は何でしたか。

○ 吉田副座長

増えていても毒性と取らなかったのは表には入れないで、文章に書き込む。

○ 藤本専門委員

全く賛同いたします。我々が判断したわけですから、それは潔く表に出すということが必要ではないでしょうか。

○ 小澤座長

ほかの先生方から何かございますか。どうぞ。

○ 細川専門委員

これも前々から言っているのですが、酵素誘導が適応的なというのが必ず出てくるんです。これは評価書から排除してほしい。酵素誘導機能機構がわかった今となつては、酵素誘導が適応だなんてことは科学的には全く根拠がないですから、こういう評価書を出したら絶対に外してほしいというのが要望です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。本評価書ではどこに出てきますか。次のページ辺りに出てきま

すか。

○ 細川専門委員

これには入っていませんが、抄録の方に書いてあります。いまだにこんなことを書いてあるばけた抄録だと思います。毒-54 ページの真ん中より下くらいです。「適応性反応による変動だと考えられた」というように書いてあります。

○ 小澤座長

そうですね。これはどういうふうに対処したらいいのでしょうか。吉田先生からの御提案は部会としての態度ですから、これは我々で何とでもできることですけれども、勿論幹事会で御審議いただいてということですが、今のお話は抄録の書きぶりということもあるので、部会として、きちんと見識を持って評価書に反映することをしなければ、それでいいということだとは思います。

○ 細川専門委員

ただ、申請者がいまだにこういうことを書くこと自体があまりにもひどい。前々から何回も言っているんですけども、毎回こんなのが繰り返されています。

○ 小澤座長

私も非常に賛同する部分が大きいので、これは何とかそういう方向にしていきたいと思っています。

それでは、先ほどの要点として3つあった部会から幹事会への要望。毒性所見の評価書たたき台における表記の仕方ということで、事務局はよろしいですか。フォローしていただけただけであれば、これで幹事会への要望として上げていただくということで。

○ 吉田副座長

35 ページの表 23b に関して、松本先生からコメントが出ていますが、いかがでしょうか。

○ 松本専門委員

薬物代謝の話なので、これだけ外して、表を1つにまとめてしまえばどうですかということだけのことです。

○ 小澤座長

では、それはそれようにしていただければと思います。吉田先生から御指摘をいただいたのが、表 23a の 200 ppm の雄は毒性所見なしと書かれているのに対して、23b は少なくとも、ECOD 及び ALD とともに薬物代謝酵素に属するものですね。この増加ということになっていますけれども、ここは細川先生から御意見をいただけますか。

○ 細川専門委員

薬物代謝酵素の誘導は毒性所見にならないのであれば、この表から全部省くべきです。そういう意味では必要なくなってくると思います。

○ 小澤座長

この表から 200 ppm の ECOD と ALD の増加は省いていただければいいのかと思います。同様に雌の脱メチル化酵素活性、ALD はアルドリンエポキシダーゼですね。これは3つとも

除外ということになると思います。そのように対応していただければ、これは不一致はないですね。

藤本先生、先生のコメントが別紙で突然回ってきましたけれども、今までの議論の中で尽くしていない部分を補足していただければと思いますが、90日間亜急性のラットで先生の御意見は反映していないのではないかと。大丈夫ですか。

○ 吉田副座長

(3) のイヌの前立腺。

○ 小澤座長

先生、御説明をいただけますか。

○ 藤本専門委員

これは先ほどの二重下線のところにあることで、これは全部生きるということになったんですね。それなら問題ないです。先ほど松本先生から御指摘があった背景データですけども、イヌの背景データ内に収まっているから取らなかったと書いてありますが、背景データが 0.58~21.5 g が前立腺の背景で、落ちてもおかしくないのではないかという気もするので、そのグループの中で判断をすれば、本当にデータはわからないですが、1 例だとしても減少という判断をするのではないかと思います。

○ 小澤座長

これは取っておくということによろしいですか。

○ 藤本専門委員

そこははっきりしなかったのですけれども、先ほど御指摘のあった二重下線の部分は表に全部載るということですね。

○ 吉田副座長

そうです。

○ 藤本専門委員

では、それで結構です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。そうすると、35 ページの下まででよろしいですね。35 ページの一番下の問いかけに関してはどうですか。本文中に記載していただいたということで、これは表に載るわけですね。

36 ページの「以上、ご検討下さい」の下吉田先生からのコメントは、今お話ししたところですね。泉先生からいただいた表 23a のライディッヒ細胞の肥大並びに活性化というところで、この活性化は形態学的用語でないので削除するということですが、これは実は打ち合わせのときに評価書を少し見させてもらったのですが、まず先生から御意見をいただければと思います。

○ 泉専門委員

一体何が活性化しているのかわからなかったもので、肥大という中に活性化も含んでいる

のかなと思いました。

○ 小澤座長

これは吉田先生から御解説をいただきます。

○ 吉田副座長

恐らく hypertrophy としか書いていないので、活性化は取った方がいいと思います。JM PR の資料だと leydig cell hypertrophy とか書いてありません。サイズが大きくなったということしか読み取れないです。

○ 泉専門委員

活性化していることだろうと思いますので、何がというのがあれば、書いた方がいいだろうと思います。

○ 小澤座長

では、英文に戻っても hypertrophy だったので、これは中身を書けませんから、日本文では「活性化」はなしということにします。

(4) は亜急性神経毒性試験でして、次のページにわたっておりますが、この部分は吉田先生から御意見をいただいているようです。事務局の問いかけに答えていただいたのですが、よろしくお願いします。

○ 吉田副座長

これは最高用量が 12,500 ppm なので、1,000 mg/kg 体重/日を超すような大量に行われている試験で、最高用量のみに幾つか、四肢の伸展あるいは握力減少といった、ひょっとしたら神経毒性に結び付くかもしれないといった徴候が認められています。

ただ、非常に高い用量ですので、一概にこれが神経毒性を表すものかというのはよくわかりません。90 日のラットでも同じ用量で行われているのですが、これでは詳細な神経毒性の検査項目を行っていないので何ともわからないという状態です。単回投与では 2,000 mg/kg 体重/日まで行っても影響はないというデータが JMPR では出ていました。

しかし、玉虫色なんですけど、全く神経毒性がないということを言い切るのも難しいので、このような徴候が認められたが、最高用量での変化であったというような記載をして、とどめておくのはいかがかなと思います。EPA はこれを基に安全係数をいっぱいかけています。明らかな神経毒性と言えるようなものではないのに非常に高い係数をかけてしまっている、この部会としてはこう考えますという意見を記載するのはどうかと思ったので、申し上げました。

○ 小澤座長

今のような問題提起をいただいたわけですが、先生方から御意見をいただければと思います。

○ 吉田副座長

重要なことを言い忘れました。EPA が神経毒性とした症状には、有意差はなかったということを事務局から御説明がありました。

○ 小澤座長

海外ではこのように評価されているというのをどこかに。

○ 吉田副座長

36 ページの 12～13 行の間に、EPA の結果を付けるかどうか。

○ 小澤座長

これは先生方、いかがでしょうか。吉田先生、EPA の内容を要約していただくと、どんな言い回しになりますか。

○ 吉田副座長

事務局が書かれているとおりだと思います。NOAEL の判断とかは同じです。

○ 高橋評価専門官

ADI の根拠はラットの発達神経毒性ですけれども、やはり神経的なところを見ているみたいです。

○ 吉田副座長

特にこの評価書（案）ですと、四肢の伸展とか握力減少と書かれていないんですけれども、EPA ではそれを毒性と取ったわけですね。ですから、それをここに書き込むかどうか。これは評価書評価で元に戻れないので、この部会としてどう判断するかを皆さんで御審議いただきたいと思います。

○ 小澤座長

EPA では 36 ページの四角書きの一番下の 2 行ですね。FOB では着地開脚幅及び握力減少傾向が認められていて、EPA は毒性として取っていますね。有意差はなし。毒性と判断したということです。それを書くかどうかということです。

ただ、当部会の判断ではないんですけれども、現在ある評価書の書きぶりがこのまま出るのもどうかという気もしますので、EPA の評価結果はこうだということを書いてもいいのではないかと個人的には思います。

○ 吉田副座長

私は、EPA ではこういう評価をしたということを書くのでよろしいのではないかと思います。有意差がないということも書きます。

○ 小澤座長

いかがでしょうか。今までそういう書きぶりがありますか。

○ 高橋評価専門官

抄録と海外評価書のパターンではないかもしれませんが、完全な評価書評価だけで、今回はメーカーに問い合わせることもある意味可能ですけれども、これ以上は全くさかのぼれない状態で、EPA ではこういうふうに評価しているという書きぶりは過去にしております。

○ 小澤座長

それは明らかに評価書評価で元データが見られないという場合ですね。

○ 高橋評価専門官

今回は、場合によっては、もうちょっと詳細な報告書レベルのものをメーカーに提出させることも可能ではあります。

○ 小澤座長

そこまでやるかどうかということも含まれるように思いますけれども、どうぞ。

○ 吉田副座長

もしここに何も書かないと、ここには神経毒性は認められなかったということを入れなくてはいけないですね。でも、本当に神経毒性がないかというのは、この評価書からでは有意差がないという、抄録からではどうも神経毒性がないということしか読み取れない。生データまで見た EPA がそう判断しているということをちゃんと見るべきではないかと思うので、私は EPA はこういうように判断していると評価しても、これを毒性としたということを書いてもいいのではないかと思います。

○ 小澤座長

本部会としては毒性と判断できる材料はないということになりますね。本部会の交通整理役としては、EPA では確かにこういう評価をしたんですけれども、寄りかかっているような書きぶりが私としてはどうかなという気もします。書くことは構わないと思いますけれども、毒性と判断できる根拠がないと書くのもまずいですね。何か一工夫が必要な気がします。この調子で行きますと、これはこの場以外でも議論の余地もあるわけですね。

○ 高橋評価専門官

代謝のところもコメントをいただいていますので。

○ 小澤座長

少し議論を先送りさせていただくということで。

○ 吉田副座長

1つ申し上げたいのは、EPA でもその下の用量ではなかったよということは明記されているので、この 90 日に関しては high dose event だということは記載があります。

○ 小澤座長

わかりました。確かに何も書かないで通していいのかという御意見も非常によくわかるので、その辺りは情報過多かなという気もしないでもないですけれども、やはり書くことは必要だと思うので、high dose event であって、その下にはもうないということも含めて、一文あってもいいような気も私はします。あとは本部会の判断としてどうなのかということも一文明確に書きたいという気がしております。これくらいで先に進ませていただきたいと思います。後ほど毒性の先生方から、いいお知恵を拝借できればと思います。

(5) 亜急性経皮毒性に関して、この試験はどのように取り扱いましょうかということで、同様に難しい問いかけをいただいているところです。病理組織学的検査がガイドラインに従っておらずということは、28 日ということですね。標的となる組織で実施されていないと記載されている。EPA では参考データともししていない。本調査会ではどのように扱いま

しょうかということですが、ここはどうしましょうか。

○ 吉田副座長

日本のガイドラインでは、これは求められていないので、ある意味で参考資料でもいいわけですか。

○ 小澤座長

要するに、日本ではガイドラインとして求められていないという旨を記載しておけばいいのではないかという御意見です。その辺りは委員及び事務局で確認をしていただいて、委員の方に情報を流していただいて、最終的に今、吉田先生がおっしゃってくださったような断り書きをしておくということによろしいですか。ありがとうございます。

亜急性毒性の項目を一とおりに見てまいりましたけれども、かなりいろいろなことが出てきました。漏れや御追加など、そのようなことはありませんでしょうか。

このまま慢性に行くよりも、ここでブレイクを入れた方がいいような気がします。今 4 時 2 分なので、4 時 10 分まで休憩とさせていただきたいと思います。

(休 憩)

○ 小澤座長

それでは、おそろいようですので、37 ページの慢性毒性試験から再開したいと思います。お願いします。

○ 高橋評価専門官

37 ページの 18 行目からでございます。

「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。24 行目の二重下線部の副腎皮質束状帯空胞化でございますが、38 ページのボックスの中にも「事務局より」で書かせていただいたのですが、有意差がないということですが、抄録で影響としていたということから、ここに記載をさせていただきました。

精巣重量につきましては、38 ページの 4 行目からの記載でございますが、150 ppm の精巣の絶対及び比重量の増加ですが、抄録に沿って検体投与の影響ではないと判断したという旨を書いております。以上の結果、無毒性量としましては、雌雄とも 50 ppm という結果でございます。松本先生と吉田先生からコメントをいただきました。

EU と JMPR の結果でございますが、EU は混餌濃度の方はわかりませんが、恐らく同じ濃度の日本の判断と同じところが無毒性量とされているようでございます。

副腎の束状帯空胞化につきまして、別紙で藤本先生からコメントをいただいております。

39 ページ「(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。結果は表 24 にまとめてございます。体重、副腎、雄ではライディッヒ細胞、雌の子宮結節は後ほど先生からのコメントによって取ることになるかもしれませんが、そちらへの影響が認められております。

40 ページの表 25 でございますが、雄では精巣、雌では子宮に腫瘍が認められております。「事務局より」ですが、甲状腺ホルモンの関係で 39 ページの 10 行目から、これらは背景データの範囲内ということで、偶発的なものということで、抄録に沿って記載しております。

抄録に沿って記載しております関係から、トリグリセリドの影響としておりません。その辺りは 40 ページのボックスの下の方の「また、以下の EPA の判断もご参照下さい」ということで、まず毒性所見について。コレステロール、トリグリセリド等、ALP では 2,500 ppm で影響と取っているということ。甲状腺ホルモンの 2,500 ppm で EPA の方は影響としているという状況でございます。

肝臓の取り方、腎盂、子宮結節等、抄録のみではっきりしないところもございましたので、メーカーの方に事前確認した結果、この有意差検定を再実施したということで、その有意差に沿って評価書の方を記載してございます。

この試験に関しまして、41 ページに松本先生、吉田先生、泉先生から、別紙になってしまいましたが藤本先生から、それぞれコメントをいただいております。

41 ページの中ほどの EU でございます。無毒性量としては日本より 1 段低いところで取っているようですが、詳細はわからないという結果でございます。参照 6 の方でまず EU ですが、慢性毒性の衛星群のことも少し書いているようですが、たたき台の方は特に投与 7 週後の FOB の結果ということで記載しております。

39 ページの 13 行目ですが、投与 77 週後の FOB ということで、こちらは抄録にある検体投与の影響は認められなかったという記載のみを記載させていただいております。

44 ページの 8 行目から JMPR の無毒性量を書いておりますが、こちら最初抄録（案）より一段低いところ、100 ppm が NOAEL となっているようでございます。

41 ページの 12 行目から「(3) 18 カ月間発がん性試験（マウス）」でございます。結果は表 26 で泉先生、吉田先生から修文をいただいております。精巣、副腎等への影響が認められております。マウスの方では肝臓に腫瘍が認められておりまして、その結果を表 27 にまとめてございます。無毒性量としましては、25 ppm ということでございました。表 26 のマーカーを入れたものを EPA で取っているということで、一応マークさせていただいております。

43 ページに本試験に関する吉田先生、泉先生からのコメントをいただきました。

EU の方でございますが、これはもともと 100 ppm で用量が間違っておりまして、松本先生からコメントをいただきまして、25 ppm 未満ということで EU の結論が出ております。詳細はわからないという状況でございます。

43 ページの 7 行目から、JMPR の結果が出ております。こちら無毒性量としましては、25 ppm 未満ということでございました。

長期毒性試験は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。37 ページに戻っていただきまして「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」であります。これは吉田先生から修文をいただいて、薬物代謝酵素は毒性指標ではないということです。直していただいております。

事務局から二重下線で本文中に記載していただいた部分が、抄録の判断と同様に影響として記載していただいているということでもあります。

15 ppm 投与群の精巣重量の変化については、抄録の記載どおりに記載していただいておりますけれども、これが妥当かどうかということで、これは松本先生、吉田先生、藤本先生から御意見をいただいております。先生方は毒性と判断することによいのではないかとということでもあります。藤本先生からもそれでいいでしょうか。

○ 藤本専門委員

私のコメントは精巣重量です。

○ 小澤座長

すみません。では、これは両先生ですね。ここは毒性と判断することでもいいでしょうということですね。

そのほかに先生方から何か御追加があれば、いただきたいと思います。

○ 吉田副座長

37 ページの 21 行目からです。ここから 4 行は毒性所見に関するのですが、毒性所見としてと明らかに入れるのはどうかと思います。ここに書いてあるということは、毒性として取ったということだと思っておりますけれども、毒性所見として 600 ppm 云々として認められたと書いた方が、表だと毒性変化というタイトルになっているので、明らかに毒性とわかるのですけれども、毒性と書くのもまずいですか。

○ 高橋評価専門官

今まで表には入れないで、文章に書くときは、この用量でこれが認められたという割と紋切りで書いてあって、その下は有意差がなかったので、よけいに並んでいるから目立つのかもしれないですが、有意差がないから無毒性としたということで入れているような状況です。

○ 小澤座長

今のその下というのは、薬物代謝酵素活性の変化ですか。

○ 高橋評価専門官

副腎皮質束状帯空胞化は、22 行目の 600 ppm でライディッヒとか、150 ppm 以上は副腎の空胞化が認められたということで、毒性とも毒性でないとも事実だけが書いてあって、その下の 24 行目の二重下線のところは有意差が認められなかったこともあるんですけれども、毒性と判断されたという、語尾が違うということもございます。割とこういうふうに表にしないとは、用量でこれこれが認められたという書きぶりしております。

○ 小澤座長

そうすると、二重下線のところだけは毒性と判断されたと言っているわけですね。吉

田先生、この書きぶりはいかがですか。

○ 吉田副座長

確かにそうだったのですけれども、投与に関連した影響としてと書いてもらった方が、文章中のときはわかりやすいかなとは思います。

○ 小澤座長

投与による影響と判断されたと。

○ 吉田副座長

文言があった方がわかりやすいかと思えます。

○ 小澤座長

先生方はいかがでしょう。

○ 松本専門委員

今までも何 ppm でこうだったと書いていますね。

○ 吉田副座長

でも、表のときはちゃんと毒性所見と書いてあります。

○ 細川専門委員

これを表にしない理由は何かありますか。表にしてしまった方が早いです。

○ 小澤座長

私も全く同じことを考えていたんですけれども、それでいいですね。何となく気持ちはわかるんですけれども、抄録の記載に従ってという微妙。それに関しては先生方から、毒性と取っていいのではないかと御判断をいただいているわけですから、それでいいのではないかと思います。

藤本先生から、後から加えていただいた精巣重量の件ですが、論理がよくわかりませんというのが藤本先生の御指摘ですね。

○ 藤本専門委員

これは 150 ppm の話です。38 ページの 4 行目から書いていただいている、600 ppm では書式の変化もあって、毒性と取ったわけなんですけれども、250 ppm では取らなかったということですが、これに関しては実際のデータが抄録の毒の 173 ページの表 3 の臓器重量にあります。

実質重量、体重比とも有意に上昇しておりまして、ここでは組織学的な変化は認められなかったので取らなかったということなんですけれども、1 つ上のドーズで明確な毒性が組織学的にも見られた上での連続的な変化なので、取るというのが今までもそうしてきたのかなと思いますので、この 150 ppm についてはやはり精巣の絶対及び比重量増加については抄録どおりではなくて、毒性と判断するということはどうでしょうかということです。

それに関して抄録の中では、毒性と取らなかった判断として、90 日間毒性試験の中での変動が見られなかったというようなことが書いてあるので、何のこっちゃということを少し書きました。

○ 小澤座長

ロジックとして、よくわからないですね。

○ 吉田副座長

抄録の毒性のメカニズム試験のところであると思いますが、実際はテストステロンではイヌでは下がっています。LHは若干上がっているんですけども、テストステロンは2,000 ppmでは慢毒が下がっているというデータがあるので、私はテストステロンが下がっているのに精巣重量が上がるはずはないなと思うので、これはいいのかなと思ったんです。

○ 藤本専門委員

私が思ったのはライディッヒ細胞の肥大とか、最終的には腫瘍化に関連した、要するにLHが上がったことの結果なのかなと。

○ 吉田副座長

イヌですよ。

○ 藤本専門委員

イヌは違うんですか。

○ 吉田副座長

ラットしか出ていないです。ラットは恐らくテストステロンが下がって、ネガティブフィードバックでLHが上がって、持続的にLHの収縮があったために、ライディッヒセル腫瘍が増えているのかなと私は思いました。

○ 小澤座長

今、御議論をいただいている部分はイヌですね。これは抄録の書き方が変というか、一致した毒性学的な所見、メカニズムを含めてリーズナブルな流れになっていないわけですね。だとすれば、申請者に再考察してくださいみたいな形で対応したらいかがでしょうか。これだけのことを材料にして議論をしてもまとまらないと思います。

○ 藤本専門委員

これを一応見れば、ライディッヒ細胞の肥大があるという表現はありますし、これは一番高いドーズで1例だけですけども、それに関連した最終的な変化かなとも思ったんですが、確かにそれは1例だけですので、よくわからなくなってきました。亢進ということで重量増加があって、それと絡んでいるのかなと私は勝手に思っていたんですけども、そこまで単純なことでもないみたいですので、これは確かに確認する必要があるように思います。

○ 小澤座長

私は素人であまりうまい文章が出てこないのですけれども、イヌの1年間慢性毒性試験において観察された精巣重量の増加について、毒性学的に一貫した再考察をしてくださいということではないですか。

○ 吉田副座長

そうです。

○ 小澤座長

そういうことで対応をしていただけないでしょうか。この項目でほかに議論をいただくべきことは何かありますでしょうか。

そうすると、今度はラットの2年間慢毒／発がん性であります。ここは40ページの表25と併せて問題のところがあります。

41ページの四角の中に、泉先生から問いかけをいただいております。子宮結節というのはどこにあるのか、何であるのかがよくわからないということですが、泉先生から御解説をいただけますか。

○ 泉専門委員

ラットの子宮結節は何を意味しているのか。子宮頸部のものを意味する場合と、それ以外のものを意味する場合があるのかなと思いますが、一体何なのか私はわからなかったので、ここにわからないものを入れると紛らわしいなと思っただけです。

○ 小澤座長

消してしまったらどうかという意味ですか。

○ 泉専門委員

そうです。ただ、意味づけがわからずに消してもいいのか、それもわかりません。

○ 吉田副座長

恐らくポリープ等でも結節状に見えますし、私は勘違いをして数字が同じだからと思ったけれども、結節の方が多し、それが何かがわかりませんから、私は残しておいてもいいのではないかと申し上げてしまったのですが、これは消した方がいいと思います。かなりの量がポリープの場合もありますので。

○ 小澤座長

ありがとうございます。泉先生の御指摘で「何であるのかがわかりませんが」の上で、吉田先生の下から2番目のポツは取下げということですね。

甲状腺ホルモンの変動に関しては、先生方から何か御意見をいただいているかということも必ずしもそうではなくて、甲状腺コロイドの変化は背景データの範囲内である自然発生的な加齢性病変と考察されているので、たたき台では影響とはしておりませんということで、それは先生方から了解と御回答をいただいております。この辺りはこれでよろしいですか。

○ 藤本専門委員

TSHの話は先ほどと全く同じことです。雌では明確に上がっているんですけども、毒性学的な意義はよくわからない。影響ではあるのですが、毒性として取るかどうかは難しいというか、取らないのが普通なのかもしれないです。

○ 吉田副座長

確かにTSHは上がっているんですけども、何ら組織学的な変化が見られないというのは非常に不思議なので、本当にこれは影響なのか。もしこれだけ上がっていたら、濾胞上皮の変化が出ていてもいいように思うんですけども、90日のところを見ても何もないの

はどうかのかなと思います。

○ 小澤座長

これも聞きますか。

○ 吉田副座長

そうですね。

○ 小澤座長

どこの試験の所見ということは明確に書いていただいて、組織学的影響を伴わない TSH の上昇について、再考察してくださいということですね。

○ 藤本専門委員

先ほどの亜急性のデータも含めて、これは表には入れずに文章の中で、TSH の有意な上昇があったということを現段階では記していただくという形で、少なくとも最初のところにも述べたのですけれども、それはある意味奇異な変化なので、記載しておいていただくことは必要ではないかと思います。

○ 小澤座長

消すのはいつでもできるわけですから、記載は残しておいた方がいいですね。申請者から何か返ってきたところで、また考えるということにします。

次は事務局からいただいたのは、トリグリセリドの低下ですか。これは影響としませんでした。これは了解していただいているようでありますが、松本先生もこのままで、コレステロールと併せてよろしいということであります。吉田先生からも了解といただいております。異なる御意見の先生はございませんか。

その次は、2,500 ppm 投与群の雌で投与による影響とされていた肝変色、腎盂拡張及び子宮結節、中間と殺された 2,500 ppm 投与群の副腎の束状帯細胞質空胞化について、確認していただいたわけですね。子宮結節のみを毒性所見としましたということは、それは削除されているということで、ここはいいわけですね。

子宮腺癌は子宮結節の肉眼的所見と一致していた。これは削除ですか。

○ 吉田副座長

削除です。

○ 小澤座長

これは削除します。以下、EPA の判断は参考にしなさいということで、もう判断したということだから、いいわけですね。

○ 吉田副座長

40 ページの表 25 です。私がお願いしたのは、腺癌と腺腫の合計は要らないのではないかとことです。私はラットにおきまして腺腫というのは見たことがないのでけれども、私が申し上げたかったのは、ラットの子宮がんは腺腫、腺癌と発展するわけではないので、合計は要らないと申し上げました。腺腫については何も変化がないということで記載していただくのは構わないかとは思っているので、腺腫は残しておいてもいいのかなとも思う

んですが、合計だけは省いていただきたいと、私の意見として申し上げました。

○ 小澤座長

合計することに意味はないということですね。

○ 吉田副座長

腺腫は増えていないので、消してしまってもいいように思います。

○ 小澤座長

松本先生、いかがですか。

○ 松本専門委員

それでよろしいと思います。

○ 小澤座長

ほかに御意見をいただけるようであれば、よろしいでしょうか。では、そのようにしていただければと思います。

そのほかにこの部分はよろしいでしょうか。EUの判断ということですがけれども、これも難しいですね。吉田先生、その辺りはいかがですか。

○ 吉田副座長

350 ppmはどこに行ってしまったのでしょうか。EUは350 ppmに所見があったんですね。ちょっとわからないですがけれども、発がん性を取った用量は同じです。

○ 小澤座長

それ以上のことは何の判断もできないということになりますね。

ここは追加資料要求を1点出しましたけれども、よろしければ、(3)のマウスの試験でございます。ここは表26で、泉先生と吉田先生から表の修正をいただいております。この辺りで何か御追加があればと思います。

泉先生、これは消していただいたということでしょうか。御説明をいただければと思います。

○ 泉専門委員

重量のことが書いてあれば、肥大とか腫大は肉眼所見ですので要らないのかなと。特に7,000 ppmの子宮肥大は3,500 ppm以上のところに比重量のことが書いてありますので、要らないかと思います。3,500の雄のところにも副腎腫大、雌の方も重量のことが書いてあるから要らないかと思いました。

○ 吉田副座長

副腎肥大は組織所見かもしれないです。確認します。

○ 小澤座長

泉先生、無精子症は。

○ 泉専門委員

これは私が消したのではないですがけれども、無精子症でいいのではないですか。精巣上体で無精子を見るのでいいかなと。

○ 吉田副座長

精子異常と無精子症は違うので、無精子症というのは不思議だなと思って、精子異常か無精子症のどちらかかと思いました。精子異常しか私は見つけれなかったです。

○ 小澤座長

これは取るということでいいですか。

○ 吉田副座長

確認します。

○ 小澤座長

これは事務局からの問いかけがあって、マーカー部分は米国では毒性影響とされているということですが、これは注釈を加えていただけますか。

○ 高橋評価専門官

今、確認いたします。

○ 小澤座長

肥大はないですか。

○ 吉田副座長

空胞化しかないです。

○ 小澤座長

では、7,000 ppm の副腎肥大は削除ですね。泉先生の御指摘のように、腫大は絶対重量、比重量があるので、マクロですし、これは削除。

○ 高橋評価専門官

先ほどの無精子症ですが、海外資料の参照 4 の 44 ページです。4.4.14.2 のマウスの発がん試験の 2 つ目のパラグラフです。長いパラグラフの下から 2 行目の一番最初の「epididymis aspermia in high dose males」。精子異常の方は抄録から取っています。

○ 吉田副座長

もし aspermia があれば、絶対に精巣に異常がなければ、aspermia はあり得ないです。精巣萎縮とか精巣に所見がないのに aspermia があること自体が、毒性学的には所見としてはおかしいです。もし聞くのであれば、これは aspermia なのか精子異常なのか、どちらか。これは全く違うことだと私は思います。併せて精巣には所見がなかったかどうか。

○ 泉専門委員

7,000 の 4 行目ですが、絶対重量は増加しています。

○ 吉田副座長

マウスでは 50 例中 31 例の過形成があるので、どうなのかはわかりません。腫瘍には至らないけれども、前腫瘍状態としては増えているということですね。精巣の変化は精細管変性ということで有意差は取っていないので、精巣の所見については削除してください。

○ 小澤座長

先生もこれは取らなくていいと判断なさるんですね。

○ 吉田副座長

しかし、この剤はイヌでも異常があるので、プライマリーではないかもしれませんがけれども、テストステロンを何らかで下げているわけですから、精子形成に影響がある剤ということではあると思います。

○ 小澤座長

毒性所見の中の部分はどうしますか。

○ 吉田副座長

aspermia か精子異常かだけは聞く。

○ 小澤座長

では、今のは無精子症であるのか精子異常であるのか、その所見を明確にしてくださいということですね。ありがとうございます。

ほかに落としたところはありませんでしょうか。先生方から何か御指摘があれば、いただければと思います。

よろしければ、生殖発生毒性試験をお願いします。

○ 高橋評価専門官

43 ページから「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。その結果、表 28 は抄録ベースに書いたもので、長尾先生からも修文をいただいております。先ほどもあったのですけれども、EPA と所見の取り方が大分違っておりまして、46 ページの表は表番号が空欄ですが、こちらが EPA の評価書をベースに表にしたものです。いろいろと所見の取り方が違っておりまして、長尾先生から修文いただいたものを合わせると、かなり似ているのかなと思います。後で御議論をいただければと思っております。無毒性量等はこちらに示したとおりでございます。

45 ページに、長尾先生からコメントをいただいております。1 行目のボックス、「事務局より」の下に丁寧なコメントをいただいているところでございます。

46 ページの EPA の表に関しては、11 行目からのボックスで、下のところは松本先生からコメントをいただいております。

47 ページに長尾先生から上記 2 行ということで、この上記というのは 46 ページの「事務局より」の下の方の 2 行目でございます。EPA の考察にはこのような結果が書かれていたのですけれども、抄録から読み取れなかったということで、その事実を記載させていただいているということです。そこに関して、長尾先生からコメントをいただきました。

EU の結果が親動物の方が 70 ppm 未満ということで、抄録ベース、EPA の判断のよりも低い値となっております。JMPR の方は児動物の方が一段高いところで NOAEL が取れているということで、いずれにしても EPA と JMPR は詳細がわからないという状況でございます。

47 ページの 13 行目から「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。こちらの母動物、胎児とも検体影響は認められなかったということで、1,000 mg/kg 体重/日が無毒性量となっております。

47 ページの一番下から、米国の方ですと胎児の 1,000 ppm のところで腎盂拡張を影響として取っておりますが、抄録の方では検体投与の影響ではないということなので、抄録ベースとの差があるという結果でございます。長尾先生から変異の関係等でコメントをいただきました。

JMPR の結論も母動物の方は最高用量ですが、発生毒性に関しては 300 mg/kg 体重/日ということで、詳細はわかりませんが、こういった形で NOAEL が取られております。

48 ページの 7 行目から、ウサギの発生毒性試験でございます。本文中、長尾先生から修文をいただいております。修文いただいた箇所は 49 ページの「事務局より」ということで、米国資料の方にあった脱毛及び退色尿を先生の方で加えていただいたものと考えております。無毒性量としましては、母動物 100 mg/kg 体重/日、胎児の方は所見がございませんでした。

49 ページ。長尾先生から先ほどの関係以外にもコメントをいただいております。EU の方も母動物 100 mg/kg 体重/日、胎児 1,000 mg/kg 体重/日ということで結論は同じになっております。1,000 mg/kg 体重/日の胎児の所見で抄録の方を取っておりませんので、こちらは影響としておりませんが、EU の方は影響としているようでございます。JMPR につきましても母動物 100、発生毒性の方は 1,000 mg/kg 体重/日ということでございます。

49 ページの 13 行目「(4) 発達神経毒性試験①(ラット)」でございます。本文中、長尾先生から修文をいただきました。投与期間の関係、妊娠 0 日から哺育 21 日までということで修文をいただき、反映させていただいております。発達神経毒性は混餌でやられている試験でございました。それぞれ母動物、体重増加抑制等、児動物でも体重増加抑制等が認められたということでございます。

50 ページの 1 行目の後半から 2 行目にかけて、モリス水迷路の影響で有意差が見られたのだけれども、用量相関性がなかったので投与の影響とはしていないということですが、EPA の方で恐らくこれを所見と考えていて、更に追加の試験が求められているようでございます。そういったものです。

本試験としましては、1,500 ppm で体重増加抑制が見られたので、無毒性量は 350 ppm という形で結論しております。

長尾先生から、所見の取り方、水迷路の関係のコメントをいただいております。検体摂取量の関係を妊娠期間で取ったということで、抄録の方は哺育期間で取っているのですが、こちらの御説明がわかりづらかったようなので、再度御説明させていただいています。今まで繁殖毒性試験の検体摂取量をどの機会で取るかは、かつても御議論をいただきまして、現在のところ一番厳しく取れる生育期間のところを取っていると理解しております。

こちらは発達神経毒性で、通常は EPA の示しているプロトコールですと急性経口投与でやるので、その辺の検体摂取量はどうかという議論が普通は出てこないのですが、こちらは混餌でやっております、その場合はどの用量を取るのかが今回初めて出てきたものでございます。事務局としましては、保育期間になりますと、後半の子どもの餌も食べ

始めたり、授乳期間でより食べるということもございまして、少し厳しくなる妊娠期間を無毒性量の検体摂取量としたところでございます。

51 ページに米国の判断がありまして、モリス水迷路のことに加えて、尾状核とか海馬のことも形態学的な検査でこういう提供が最高用量で認められたというような結論となっております。

EPA の結果ですけれども、こちらはモリス水迷路で影響が出たために、発達神経毒性の②の方を実施しておりまして、脳の形態とかを細かく見ております。抄録ベースで書いたものが 51 ページの 14 行目からになります。この脳の形態学的変化及び記憶学習への影響を確認するために実施された試験でございます。

結論としましては、検体による影響は認められなかったという形で、無毒性量は母動物で最高用量の 1,500。胎児の方は保育期間の体重増加抑制があったということで、350 ppm となっております。

この 2 つの結果を併せたものが表 11 ページの 1 行目からある米国の方で、これらの結果を受けて米国では脳の変化、水迷路の影響があるということで、最終的にこちらが ADI 根拠になっておりまして、安全係数も追加で 1,000 というような EPA の結論の基となっている試験でございます。

52 ページは EU で、やはりこの 1 本の試験をまとめたような形で記載されていますが、農薬抄録とほぼ同様な判断という形で考えられます。JMPR につきましても、同じような判断となっているかと思われます。吉田副座長先生から 52 ページの 1～18 行目に追加をいただきました。

生殖発生毒性試験は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。かなり長いですが、5 時半まで、できるところまで行きます。長尾先生、御解説、御追加をいただければと思います。

○ 長尾専門委員

たたき台の 45 ページに私からのコメントということで記載させていただきました。1 番の出生児に見られた尾欠損。これは 1 例の発生ということもあるし、自然発生的にもこの系統ではよく見られるということで、影響とするには弱いかなということで、それはいいです。

2 番の交尾率です。これは多くの評価書ではメイティングとかインセミネーションということで影響に取っていますが、実際の交尾率の算出された数値を見ますと、例えば最高用量では 23/25 例が交尾したということで、実際に交尾をしていないのが 2 例だということで、それをもって交尾率の低下と評価しているわけですが、これは交尾率の低下とは判断できないかなと。実際に問題があったのは 4 例ですが、これは生殖器官にも大きな異常が認められた雄動物ですけれども、こういう動物でも 4 例のうち 2 例はしっかりと交尾をしていると。実際にその 2 例が交尾しなかったと言っても、生殖行動を見ているわけでは

ない。実際に交尾していないという証拠はないということで、評価書に交尾率の低下を書くのは非常にまずい。

では、どうするかということで、最高用量では生殖器官に異常がある。精子数の減少とか、生殖器官への影響が認められたということで、生殖への影響は高いところで認められますよと記載するのがいいのかなと。実際は生殖への影響はどういうものかということで、今、言ったような生殖器官への影響ですけれども、そういうことで例えば数が増えると交尾率の低下とか繁殖性への影響が危惧されますという意味で、生殖器官への影響が最高用量で見られるということで、それを繁殖への影響とすればいいかなということで、私としては交尾率の低下はここには入れたくないです。

44 ページの表 28 に F1 の親動物について、コレステロール、トリグリセリドの測定等をやっているんですけども、これは松本先生からのコメントを私も拝見して、そのような基準で何を毒性にするかということ考えた結果、最初の評価とは違う 350 ppm の F1 雄のところからコレステロールとトリグリセリドの減少を入れたという、その辺は松本先生と同じ考えです。

47 ページの上。これは私の文章もわかりづらいのかもしれませんが、性成熟を迎える前から投与を始めて、そういう動物には影響は見られなかったけれども、子宮内暴露あるいは新生児の暴露で、その代で大きくなるというか、そういう個体が成熟すると影響が見られるということで、晩発効果、遅発効果が観察されるという文章ではなかったかなということで書いてみただけです。

47 ページの発生毒性です。腎盂拡張を EPA では取っているんですけども、これも頻度を対照群と高用量で比較すると、それほど大きな差はない。では、どうして有意差が付いたかという、これは 48 ページに書いていますけれども、私のコメントの上から 5 行目で、統計の単位として litter を用いるべきだと。これは Fischer の有意差検定をやっていますので、恐らく有意差が付いたのではないかということで、やはりこういう生殖発生毒性、特に催奇形性試験の場合は腹単位で評価をすべきだということで、その原則から、これは少し前の試験ですからあれですが、今ではこういう統計解析は受け入れられないと思いますので、もう一度評価をすべきではないか。

波状肋骨に関しても非常に対照群で高頻度に出ていると。特にこの波状肋骨はそこにも書きましたが、母動物のストレス等で胎児に表れるケースがあるので、実際の試験がどうかという心配もあるので、これも統計手法を変えて再度検定していただきたい。

胎盤重量、胎児重量です。これも雄と雌、性比に差がないので、それほど大きな影響は出てこないと思いますが、雄と雌で分けて評価をすべきだということで、これも再評価をしていただきたいというところです。ウサギに関しても評価書 49 ページですが、これも一番大切なところは統計手法のやり直しというところですね。

そのコメントの一番最後の 4 つ目ですけれども、前肢の位置異常が胎児 5 例に見られた

というのがありますが、こういう所見は想像はできるのですけれども、果たして私の想像と向こうの所見とがあっているかどうかはわかりませんので、これについてはもう少し写真などで示していただければというコメントです。

50 ページ。今度は発達神経毒性試験です。これは私がすべて専門というわけではなくて、理解できる部分だけのコメントになりますけれども、50 ページの私のコメントの2つ目、モリスの水迷路で雌の最高用量のSD値だけが非常に大きいということで、非常にばらつきがあるということで、雌ラットをこの試験に用いている科学的妥当性を一度聞いてみたい。これも普通の行動試験では、まず用いない統計手法を用いているので、適切な統計解析をやって、本当に有意差が付くのかどうかを再度示してほしい。

51 ページはモリスの水迷路等で有意差があったということで追加試験をやっているのですが、追加試験ではそういう記憶学習には影響がなかったということ。脳の計測値等に変化が最初にはあったのですが、神経組織の組織検査では変化がなかったこと等を併せますと、私は最終的に発生毒性神経毒性はないと結論していいのではないかと考えております。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。まず最初に御指摘いただいたところは、交尾率の低下というエンドポイントですけれども、これはまずいのではないかとということです。この試験に関する繁殖に対する影響は、影響について何を根拠にするかをもう一度考えてほしいということになるとけれども、長尾先生、これも申請者に確認あるいは追加を要求するということではよろしいですか。

○ 長尾専門委員

そうですね。EPAは確かにメイティングとかインセミネーションということで書いてはいますが、それをそのままOKというわけにはいかないし、農薬抄録の中に書かれている交尾率ということもそのままOKというわけにはいきませんので、申請者の考えを聞きたいと思います。

○ 小澤座長

わかりました。ラット2世代繁殖試験における繁殖能に影響があると考えられるエンドポイントについて、再考察をしてくださいというような形になると思いますが、これは事務局でフォローしていただいて、よろしくお願いします。

次に御指摘いただいたところは、晩発に関してはこのままでいいですね。

○ 長尾専門委員

別にこの評価書の中に残すことではなくて、46 ページの下の「事務局より」の2つ目です。考察されていますと書かれていたので、ここで出されている意味がよくわからなかったもので、私なりに解釈して、このように書いただけで、晩発かどうかははっきりわかりません。

○ 小澤座長

ここはよろしいですね。次は統計手法です。48 ページの下に何か所も御指摘をいただいております。litter を腹単位の統計解析を採用して、再評価をすべきであるということが 1 点。その次の波状肋骨の評価です。これは長尾先生に書いていただいたとおり、腹単位で行う必要がありますということです。

もう一つが雌雄別に集計して統計解析をすべきですとかう御指摘です。この 3 つは明らかな追加要求事項になると思います。

49 ページに進めていただいて、事務局からの問いかけの下に長尾先生からお答えをいただいた 3 つ目です。これも統計のやり直し。統計解析で Fischer によるものと思われずか、これはおかしいということ。

異常所見は写真を示していただきたいと書いていただいておりますので、これも追加資料要求です。

50 ページはモリスの水迷路試験。これは適切な統計手法を採用して、有意差が本当に出るのかどうか、再計算をしてくださいというか、要求事項になっております。

51 ページ。ここは長尾先生からいただいている発生毒性。EU の評価書と同様に発生神経毒性はないと結論づけをしてよろしいのではないかと。これはこれでいいかと思います。

今のようなまとめでよろしいでしょうか。

○ 長尾専門委員

私は結構です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかの先生方、何か御追加等がございましたら。生化学の取り方辺りで、松本先生からのコメントと一致した御指摘だったと思いますけれども、松本先生、よろしいですか。

○ 松本専門委員

はい。

○ 小澤座長

それでは、遺伝毒性をお願いします。

○ 高橋評価専門官

52 ページの下「13. 遺伝毒性試験」でございます。

53 ページの表 29 が原体を用いた遺伝毒性試験の結果でございます。表中に根岸先生から修文をいただきました。結果としましては、すべて陰性でございます。

表 30 でございますが、代謝物 M1、9、14 を用いた Ames 試験でございます。こちらもすべて陰性の結果でございました。

以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。根岸先生、お待たせいたしました。

○ 根岸専門委員

遺伝毒性はないということに関しては、ほぼ問題ないと思います。1つは修正に入っていないんですけども、表 29 のバクテリアを用いた復帰突然変異試験ですが、EPA の資料を参考にしますと年度が違うんです。同じバイエルから出ているものですが、これは TA1538 を使って、下の用量はわかりませんが、5,000 μ g/プレートまでやっているという報告が出ましたので、この中にそれも入れていただいていいのではないかと思います。

以上です。

○ 小澤座長

今の点はフォローしていただいておりますね。今日は本間先生が体調不良で御欠席の御連絡をいただいております。根岸先生のコメント以外には特にありませんということですので、どうもありがとうございます。

今の指摘をフォローしていただけるようでしたら、あまり時間がないところですが、追加だけまとめておきましょうか。いずれにしても継続審議になりますので、一番大事なところでもありますので、代謝のところから振り返らせていただきます。

たたき台の 9 ページでございます。これは細川先生から明確に疑問を呈していただいておりますので、このとおりに対応していただければよろしいかと思います。細川先生、御追加はありますか。よろしいですね。

植物のところでは小林先生からいただいております。22 ページのバイオマスの違いで代謝物のプロフィールが説明できるのかというところです。これは 23 ページですか。小林先生、今のよう形で聞いてよろしいでしょうか。

○ 小林専門委員長

そうですね。とにかく主たる考察をしていただければ結構です。

○ 小澤座長

微生物バイオマスの差が生成量に影響した主原因であるのかどうか、考察してくださいというような文章になるのではないかと思います。

○ 小林専門委員

あとは pH とか何かもあるかもしれないけれども、ファクターをどういうふうに考えているか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。25 ページの水中光分解試験のところでは試験①と②と③の間に大きな解離があるんですけども、これは何によるものなのか。これは聞いた方がいいと思います。お願いします。

植物体内運命試験並びに環境、土壌残留、残留、作物残留はこれだけかと思いますが、よろしいですか。

次は 38 ページのイヌの精巣重量です。精巣重量の増加について、どういうのがいいですか。

○ 吉田副座長

一貫した再考察。

○ 小澤座長

私が申し上げたのはそうですけれども、その言い回しでよろしいかどうか。吉田先生から、それでよろしいということなので、そのような聞き方をしていただければ。また再検討しますね。

○ 藤本専門委員

ただ、この抄録では、いずれも差を認めないということで結論を出していますので、そこを言い逃れないように言った方がいいのかなと思います。高濃度では差が出ているということなので、精巣重量は考察ということでもいいかと思います。

○ 小澤座長

では、考察を追加として要求するということにします。

39 ページの TSH の増加の毒性学的な意義について、これは再考察だと思いますけれども、組織学的影響を伴わない TSH の上昇ということになると思います。

それから、無精子症か精子異常か。これが 41 ページにあるかと思います。マウスの 18 か月発がん性試験で、無精子症か精子異常なのかの所見について、明確にしてください。

ここからが生殖発生毒性試験です。45 ページです。2 世代繁殖試験（ラット）において、繁殖に影響ありと判断できるエンドポイントについて再考察してください。そのところは、交尾率はだめですよという判断ですね。

ラットの発生毒性で統計処理について、48 ページで 3 つ出ていると思います。腹単位が 2 つあるんですね。四角の中の 1～3 ポツは全部、追加要求になると思います。

49 ページ。長尾先生の御指摘の 3 項目と 4 項目。3 項目が統計の解析のやり直しを求める。4 項目が胎児の異常所見の写真などの画像資料を示してほしい。

50 ページ。モリス水迷路試験の結果解析に関して、適切な統計解析をやり直してほしい。

以上かと思いますが、何か落としているという御指摘があれば。

○ 吉田副座長

あとは根岸先生の EPA で追加データがあれば。

○ 小澤座長

復帰突然変異試験のところでしたか。

○ 根岸専門委員

EPA の資料としては、1996 年のバイエルのが出ているんですが、こちらは 2000 年と書いてあるので、違うデータか同じかというのを確認できるなら、その方がよろしいかと思います。

○ 小澤座長

違うデータかもしれないですね。1996 年のバイエルとなっているのが、抄録は 2000 年になっているので、確認をしてください。もし別の試験があるのであれば、出してください。

い。

○ 長尾専門委員

たたき台の49ページの真ん中辺りに「事務局より」とあります。これもやはり同じで、胎児所見については原則、腹単位で統計解析をしてくださいということで、胎児の肝臓の小葉構造の明瞭化というものです。

○ 小澤座長

ありがとうございました。今の点は事務局、大丈夫でしょうか。

今日は追加資料要求が非常に多く出まして、大変申し訳ございませんが、私の不手際もあって進行が遅くなってしまいまして、継続審議ということにさせていただきます。

事務局から何か連絡事項等がありましたら、よろしくお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

コメントの方はまとめた後に、先生方に御確認いただきたいと思います。1点確認ですが、今日のコメントの回答があってから、メカニズム試験と併せて最後まで御評価いただくということでよろしいでしょうか。

○ 小澤座長

そのようにしていただければと思います。先生方から、ほかには何かございませんでしょうか。

よろしければ、今日は延長しまして、申し訳ありませんでした。どうもありがとうございました。