

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第一部会 第7回会合議事録

1. 日時 平成23年4月27日（水） 14:04～17:16

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（ビキサフェン及びフェントエート）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)

上路座長、林副座長、相磯専門委員、赤池専門委員、田村専門委員、平塚専門委員、
福井専門委員、堀本専門委員、山崎専門委員、義澤専門委員、若栗専門委員

(食品安全委員会委員)

熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、
高橋評価専門官、磯技術参与、鈴木技術参与、工藤係長、藤井係長、大田係員

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 フェントエート農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 ビキサフェン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料4 審議農薬の論点整理ペーパー（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

○ 堀部課長補佐

先生方、申しわけございません、お待たせをいたしましてすみませんでした。定刻若干過ぎておりますけれども、ただいまから第7回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

本日は、評価第一部会の先生方、11人全員の先生方におそろいいただいております。ありがとうございます。

また、食品安全委員会のほうからは3名の委員に出席をいただいております。

います。

まず初めに、4月に入りましてこの部会最初でございますので、事務局の人事異動について簡単に御紹介をさせていただきます。既にもう幹事会等で御紹介しておりますので、御存じの方もいらっしゃるかもしれませんが、4月1日付で資料送付等を担当しておりました井川が異動になりまして、後任で後ろに座っております大田が着任しております。御紹介いたします。

○ 大田係員

私、大田啓と申します。今後ともよろしく願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、以後の進行を上路先生にお願いしたいと思います。よろしく願いいたします。

○ 上路座長

それでは、議事を始めたいと思います。

震災を挟みまして随分時間があいたなという気がしましたけれども、全員の先生方に御出席いただけたということで、今日は何とか実りのある議論をしていければというふうに思います。

それで、本日の議題は、農薬のビキサフェンとフェントエートの食品健康影響評価についてでございます。評価部会で審議する剤、どの剤をどの部会で担当するかということが決定しておりますけれども、この評価第一部会ではフェントエートとビキサフェンをやるということが決められております。

それで、評価部会、本来ですと1回につき1剤ということで原則進んできたわけですが、今回審議する剤のうちフェントエートにつきましては、もう随分、2年ぐらい前で、記憶に余りないかもしれませんが、総合評価第一部会ですか、それで一度審議されておまして、そのときに追加資料の要求を出しておりました。それについて何度か申請者からの提出された資料のやりとりをして、やっとここに来たということで、またもう一遍これを見直してみるということでございます。それと、今回新たに審議するビキサフェンと併せて、今日は2剤について審議するということになりました。

本日御出席いただきました親委員の先生方にも、どうぞ審議に御参加いただきたく、御指導を賜りたいと思います。よろしく願いいたします。

それと、いわゆる公開の問題ですけれども、開催通知等で御連絡いたしているとおおり、本日の会議につきましては非公開ということです。

事務局から資料の確認をお願いしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

お手元にあります資料を御確認いただきたいと思います。

議事次第、それから本日の座席表、評価第一部会の専門委員の先生方の名簿の3枚紙に続きまして、資料1といたしまして昨日現在での農薬専門調査会での審議状況一覧。

それから、資料 2 といたしまして、先ほど御紹介のありましたフェントエートの評価書（案）のたたき台。資料 3 といたしまして、ビキサフェンの評価書（案）たたき台。資料 4 としまして、本日御審議いただきます 2 剤の論点整理ペーパー。そして、資料 5 は 1 枚紙でございますけれども、評価部会から幹事会に検討を依頼された案件の審議結果の御報告。

以上でございます。不足等ございましたら事務局までお知らせください。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。

それでは、まず最初に、フェントエートのほうから始めたいと思います。

これまでの経緯も含めまして、事務局から説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、資料 2 の、まず 3 ページ、審議の経緯でございます。

今、上路先生のほうからも御紹介ありましたとおり、本剤、2009 年の 10 月に一度、総合評価第一部会で御審議いただいております。それで、追加資料要求が出されまして、昨年 9 月に提出されております。評価書等を準備しまして、本日、評価を受ける次第でございます。

剤の概要でございます。8 ページを御覧ください。本剤、有機リン剤でございます。アセチルコリンエステラーゼ活性阻害で殺虫活性を示す剤でございます。今回は適用拡大、かんきつの申請と、それからポジティブリスト導入に伴う暫定基準値の設定に関する評価依頼でございます。

そうしましたら、これ以降でコメントをいただきましたところ、それから修文いただきましたところを中心に、適時区切っていきたいと思います。

まず 9 ページでございますが、資料要求事項の 1 番でございます。

前のページを御覧いただきたいと思うのですが、8 ページの 11 行目、この IUPAC 名のところの最初に S というものがついておりまして、これが S 体・R 体の S なのか、硫黄の S なのかということが前回議論になりまして、メーカーに確認しておりました。本剤、S 体と R 体ですけれども、ラセミ体の 1:1 のもので、ここにある S は硫黄の S を示すものであるということで、IUPAC の命名どおりの記載であるということが回答されております。

それから 10 ページでございますが、最近の評価書におきまして、この薬物動態学的パラメータに AUC を、あるものについては記載するというようになっておりますので、その値を追記しております。

続きまして 11 ページ、表 2 でございますが、こちらが、この色つきにしましたカラムのところ、数字が逆になっておりましたので、申しわけございません、修正いたしました。

そうしますと、動物体内運命試験は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、一番初めの 9 ページのところですけども、いわゆる分子構造のことについて、S というものに田村先生から出ていましたけれども、先生のほうから、よろしいですか。

○ 田村専門委員

結構です、はい。

○ 上路座長

では、それはよろしいということ。

それと、それほど大きな問題はございませんけれども、動物体内のところに修正ございますけれども、これについて、平塚先生、何か。

○ 平塚専門委員

特にございません。

○ 上路座長

山崎先生のほうは。

○ 山崎専門委員

(うなずく)

○ 上路座長

では、結構です。

その次、植物と環境、お願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、植物からでございます。

まず最初のコメントが 13 ページでございます。資料要求事項 2 番としまして、この稲の処理で生じた CO₂ の由来を考察してくださいというものでございますが、こちら、土壌処理をしております、植物への取り込みは根からの吸収と揮発性の物質の葉からの吸収が考えられるということ、それから、湛水土壌試験の結果から、かなり二酸化炭素が出てくるということが判明していることから、そういった土壌中でできた二酸化炭素が取り込まれたというような考察でございます。

それから、14 ページのところの資料要求事項 3 番、こちらは葉っぱの第 1 葉、第 2 葉の整合がとれていませんでしたので、その整合をとる修正のコメントでございました。

植物が以上でございます、続きまして環境ですが、17 ページに追加資料要求事項 4 番というものがございます。こちら、抄録の 46 ページのところに好氣的湛水土壌中運命試験の推定経路図が出ておりますが、ここに P-S 結合の結果生じる物質、推定であるのですけれども、記載するべきでないかというコメントでございます。申請者のほう、当初は同定された代謝物のみをこの経路の中に記載していたのですけれども、今回コメントで出した次の代謝物が同定されているということから、前駆体ということで、括弧で追記がされております。

それから、同じ試験の表 10 の関係でございますが、畑地条件の壤土の 0 日のところの、それから湛水条件の壤土と砂壤土の 0 日の 0.1 未満という値の足し上げの方法を少し修正しましたので、その修正したというものでございます。

続きまして、19 ページは上路先生からいただいた修文でございます。作残試験の対象となった作物、当初、果樹、茶と書いていたのですが、代表的な豆類、水稻というものを加えていただきました。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

植物に関しましては、私からの質問ですので、これは問題ございません。環境のほう、それについても私は問題ない。

田村先生のほうから。

○ 田村専門委員

結構です。

○ 上路座長

よろしいですか。

あとは 19 ページのところ、これも追加していただきましたので、これで結構です。

それでは、20 ページの薬理のほうからお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしますと、短期のところ、特にコメント、修正等ございません。

23 ページ、急性遅発性神経毒性のニワトリのところのコメントでございます。こちらは当初、試験結果の中に酵素活性という何か文章があって、ここを文章の適切な表現に改めるということで、こちらからある程度もう修文案も提示しておりましたので、そのとおりの修正がなされてきております。

続きまして、亜急性の関係は特にコメント、修文等ございません。

長期試験でございますが、26 ページに追加資料要求事項 6 番でございます。

まず①としまして、この肝臓の所見の用語の適正化についてのコメントでございます。

「塩基性細胞集簇」を「塩基性細胞巢」という、以下同じような形で修文がされております。

それから②番でございますが、この腫瘍性病変のところの表の中に、副腎、脳、脾臓、腹腔のところ「悪性腫瘍」、「良性腫瘍」という形で具体的な腫瘍名のない所見が記載されておまして、これの分類を求めていたものでございます。こちらにつきましては、報告書等を確認して、診断名がつかなかったということで、そのことを脚注に明記したという対応でございます。

それから、27 ページに追加資料要求事項 7 番が出ております。

まず①でございますが、こちら、非腫瘍性病変の表でございますが、こちらがカイ二乗

検定とフィッシャー検定と傾向検定、3種類やっているのですけれども、どれがどの検定でついた有意差か、余りはっきりしなかった表でございました。その修正を求めていたものでございます。傾向検定の有意差がわかるように新たに欄を設けて、そこに有意差マークを追記するというような修正が行われております。

②番でございますが、まず卵巣について、この全群で卵胞嚢胞が出ているということで出ております。それから、雄のほうの精巣上体・精巣で変化が見られているということで、併せて本剤のホルモンへの影響を含めた考察を求めておりました。

27 ページの一番下のところ、②-1 というのが卵巣の嚢胞に関する回答でございます。今回認められているものが嚢胞病変のみで、子宮・乳腺においては異常が認められなかったということ、それから明確な用量相関性がなかったということ、それから他の試験で性ホルモンを示す変化がなかったということから、加齢に関係した、毒性学的意義の乏しい自然発生病変と推察されております。

②-2 というところで、精巣上体・精巣の病変についての考察でございます。こちら、精巣上体の局所性の上皮空胞化等が認められておりますが、間細胞腫の有意な増加ですとか、精巣上体管嚢胞、それから前立腺/精嚢の異常は認められておりませんといったこと、それから他の試験でもホルモン作用を示すような所見がなかったことから、こちらにつきましても加齢が密接に関係したという所見という考察でございます。

それから③としまして、間細胞過形成の、それから間細胞腺腫の診断基準について、報告書等に記載があれば、その内容を回答書に記載してくださいというものでございますが、報告書のほうに診断名の記載はなかったという回答でございます。ただし、精巣のび慢性間細胞過形成については、この **minimal** から **moderate** の範囲でのグレード分けをした所見の観察がされておりましたという回答でございました。

それから1点、本日、廣瀬委員と打ち合わせをしていた際に、この表19の1,000 ppmの雄の精巣上体間質性線維症という、この「症」という言葉が余り適切ではないという指摘を受けております。**fibrosis** という原文でございましたので、後ほど適切な用語を御提示いただければというふうに思っております。

それから、修文等ではないのですが、28 ページの(4) 番の試験でございます。これは参考データということで、**JMPR** の資料から引いた試験でございますが、この参考データにした意味合いが、このままですとちょっとわからなくなってしまっております。前回、ボックスの中に——これが、すみません、ちょっと戻るのですけれども、26 ページのラットの併合試験①のほうで全く検体投与の影響が見られなかったということで、この用量設定の妥当性を示すための参考データということで記載をしておりました。前回の審議の際にボックスに記載していたような、この試験の詳細は不明であったが、ラットを用いた併合試験①の用量設定の妥当性の参考として掲載したというような、何か理由を追記したいと思っております。

長期試験、以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

随分前、20 ページに戻っていただきまして、一般薬理、ここはございません。

あと急性毒性、ここにつきましても審議済みということで、質問等、出ておりません。

その次に出てきたのが、23 ページの(3)のニワトリの急性遅発性神経毒性のところですね。それで、相磯先生のほうから質問、要求事項が出ておりまして、指摘どおり修正されていましたが、了承するという回答でよろしいでしょうか。

○ 相磯専門委員

はい、確認しました。

○ 上路座長

それでは、その次の24 ページ、26 ページまでまいります。慢性毒性試験と発がん性ですね。ここについて、追加資料要求事項の6の義澤先生からのコメントに対して申請者からの回答がありますけれども、これに了承いたしましたという義澤先生の御回答ですけれども、それでよろしいのですか。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

では、ありがとうございます。

それでは、27 ページのところ、追加資料要求7のところ、相磯先生と義澤先生のところから出されたものに対して、お二方とも28 ページのところにて了承しましたということになっておりますけれども、よろしいですか。

○ 相磯専門委員

はい、結構です。

○ 上路座長

義澤先生、何か。

○ 義澤専門委員

はい、予想された回答だと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それと、先ほど廣瀬先生から文言の使い方ということで御指摘がありましたけれども、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

私は、これは線維症ではなくて線維化、単に線維化のほうがいいかと思っておりますけれども。

○ 上路座長

1,000 ppm のところの線維ですね。表19の一番上のところ。それ、義澤先生は。

○ 義澤専門委員

それで結構です。

○ 上路座長

はい。では、それ、線維というところの「症」を消してくださいということで。

○ 相磯専門委員

「化」をつけます。線維化、間質性線維化になります。

○ 上路座長

線維化、はい、ありがとうございます。

それと、先ほど高橋さんのほうから御説明ありましたが、28 ページの(4)のところの参考データ、なぜ参考データとしたのかという意味づけですか。それについて、26 ページのラットの併合試験のところの①のデータ、この用量設定のことをもう一遍見るからというようなことを意味するようなことを、脚注というのですか、一番初めに入れたらいかかという御提案ですね。そのほうがわかるのではなかろうかという。ただ単なる参考データと言ってもわかりにくいなということだったのですけれども、義澤先生、よろしいですか、そういうことで。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、28 ページまで終わりました。29 ページの生殖発生毒性のところからお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、生殖発生毒性関係の追加資料要求事項、まず 29 ページ、8 番でございます。

まず①でございますが、「匹数調整後(分娩 4 日)に死亡児数が増加した」という記載に関して、死亡児の総数、それから腹単位の死亡児数が不明であるということ、それから離乳率が低下したという記述等が考えられるが、統計的有意差が認められていないといったことから、これらのまず死亡児総数等についての考察をすることということと、対照群の離乳率の低いことについての理由を考察することというのが 1 番目でございます。

回答としましては 29 ページの、まず①-1 として、児動物の指標についてということの回答でございます。前段の部分でございます。こちらについてはそれぞれ、ここに並んでいます 5 項目を、腹単位、それから分娩後の日数日ごとに、試験成績に追加しております。それで影響を、もともと「F1 死亡児数が増加した。」という部分を「F1 児動物の生存率及び離乳率が低下した。」というふうに、この記載自体はまず一回改められております。

それで次に、これらを含めて児動物の無毒性量について、①-2 番として回答が来ております。まず、この離乳率の低下、F1 の児動物でございますが、これはまず統計学的有

意差が認められておりませんでした。F2 の児動物では特に同様の影響が認められていないということから、申請者のほうとして、これは検体投与の影響ではないということで再考察しております。したがって無毒性量が、親動物は 300 ppm で体重増加抑制が見られたということ、児動物では検体投与の影響が見られなかったというふうに修正されまして、無毒性量が、親動物、雄のほうは出ておりませんので最高用量の 300 ppm、雌が体重増加抑制を受けまして 100 ppm、児動物につきましても最高用量の 300 ppm という無毒性量に、回答自体が修正されております。それを、評価書の 29 ページ 6 行目から 11 行目のほうに反映した形で修正をした提案をさせていただきました。

それから、同じく要求事項 8 番の②でございます。100、300 の F1 の児動物で、目の混濁、それから 300 の児動物でも目の混濁、視覚消失というものが観察されたというような記述が抄録の本文中にございました。これについては、背景データなどの比較から適切に考察することというのが 2 つ目のコメントでございます。

30 ページの中段のところから、コメント回答でございますが、それぞれの時期に効能関係、まず危険について、分娩後から離乳までの死亡した動物と調整した動物、それから離乳後の次世代継続に選抜されなかった動物等、すべて肉眼的病理時に見られた所見を奇形として拾い上げていますが、その種類と頻度から、偶発的な所見であるというふうに報告書に記載されておまして、偶発的な所見であるという記載があったのですけれども、根拠となる文献値や背景データの提示はなかったということでございました。ただ、対照群と各投与群、各世代の奇形児数、それから所見ごとの発生頻度に、統計学的な有意差は認められなかったという結果でございます。それから、各親世代の肉眼病理所見時にも同じ所見が認められていないこと、それから、離乳時の各腹から雌雄各 2 匹を選抜して瞳孔反射を検査した結果、すべての群で異常は認められなかったというような結果から、本試験で認められた F1 及び F2 児動物の奇形所見は、検体投与に関連した変化でないと考えられたということで、それを受けた修文等、抄録のほうでもされております。

それから、③につきましては、繁殖に関する指標の定義が前回不適切であったということで、ガイドラインに示されている指標の用語を使って整合をとることというコメントでございます。③、ちょっと該当箇所を訂正したというのみなのですけれども、受胎率、交尾率、それから出産率等について、ガイドラインどおりの用語で修文されております。

それから、続きまして発生毒性関係のコメントでございます。

31 ページの 9 番がラットの発生毒性試験についてのコメントでございますが、胎児の骨格変異率が増加しているという記述が抄録中にございまして、具体的な個々の所見を記載した原文の表を示して骨格変異の再考察を求めておりました。それで、骨格変異の発生頻度について、それぞれの所見で統計処理を行った結果、所見ごとの胎児数、それから腹当たりの、いずれの発生頻度も有意差の認められた所見はなかったということ。ただし、90 mg/kg の群では、骨格変異を有していた総胎児数のみ有意な増加が認められたということですが、胎児の骨格の特定部位への影響がないということを示しているという考察で

ございます。この 90 という用量でございますが、親動物の死亡、それから毒性症状の見られるような用量であったということから、胎児に二次的に影響を受けたというような考察がされております。

これらを受けまして、戻りますが、30 ページのところの 7 行目から、舌骨未骨化、胸骨未骨化等の胎児の総数に有意な増加が見られたということと、各変異の胎児及び腹の発生頻度に有意差は認められなかったということでございます。

これ、先ほど座長打ち合わせのときに、骨格変異としてというのを見て、この最後の 31 ページの結論の、「催奇形性は認められなかった。」という結論をこのまま残しているのかという議論をちょっとしていたのですけれども、今改めて読み上げまして、14 肋骨だけ骨格変異として、ほかは未骨化なのですけれども、いつもとらえている骨格変異の所見がございまして、ここ、最終的な「催奇形性は認められなかった。」という結論でよろしいかどうか、後ほど御議論いただければというふうに思っております。

それから、31 ページの下の方がウサギの発生毒性試験に関するコメントでございます。この試験、非常に最高用量で死亡が認められておまして、その途中で動物を追加している関係から、最高用量の動物が 33 匹ということになっております。その追加動物の群分け等の詳細をまとめていたものでございます。

32 ページの申請者回答という、3 分の 1 下がったあたりのところでございますが、群分けは通常の——すみません、まず、その 33 匹という多くなった理由でございます。これにつきましては、80 の群で不妊それから死亡動物が多く見られたということで、追加をしたということが多いという原因というふうな考察です。

それで、その下、①-2 として、その群分けの方法についての報告でございますが、まず最初の群分けは乱数表を用いてやっております。ただ、追加動物については、投与期間に散在しているということから、各群に適宜追加されたということ以外は特に詳細がございませんでした。ただしということで、生存胎児が確認された動物の妊娠 0 日の平均体重が対照群と各検体投与群に差がなかったということで、偏りなく実施されたというふうな判断をしております。

それから、②のコメントでございますが、10 と 40 mg/kg の投与群での死亡例 2 例についての、検体投与としなかった理由を求めたものでございます。こちらは投与過誤ということで報告されております。

それから、③それから④はちょっと関連したコメントでございますが、胎児の無毒性量、それから、そこに関係する体重等への考察でございます。この 80 ミリの体重増加のところは、いずれも統計学的有意差がなかったということで、申請者のほうが胎児の無毒性量を 40 から 80 という形で修正しております。それを受けまして、31 ページの 11 行目から、「胎児では、検体投与に関連した毒性影響は認められなかった。」というふうに修正しまして、無毒性量としまして、最高用量の 80 mg/kg 体重/日ということで改めております。

それから、⑤番でございます。対照群を含めた全群に飲水量の低下というものが認められているのですけれども、確認してくださいということで修正を求めておりました。これの回答でございますが、次の 33 ページの一番下でございます。こちらは、全投与群の検体投与前、それから投与中、それからそれ以降に散在した所見だということで、特に検体投与との関連がない変化ということで削除されております。

少し先ほどの座長との打ち合わせで問題になった点は、かなり高用量で投与過誤で 11 例も死亡している試験ということで、この試験自体の取り扱いというのですか、評価に用いることができる試験かどうかというあたりについても、後ほど御議論いただければというふうに思います。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは 29 ページから、生殖発生毒性試験の、たくさん追加要求を出しまして、それに対する回答がされたということです。

それと、前に総合評価第一のときに長尾先生が参加しておられまして、長尾先生からのコメント要求ということもありました。これに関しましては、事務局のほうで確認しましたら、長尾先生からもこれでいいというような、オーケーという意見をいただいているということで、了承されているということになっております。

それで今日、追加資料要求事項 8 から、29 ページですけれども、堀本先生のほうからいろんな形で御確認を願いたいということでございます。よろしいでしょうか。たくさんあって申しわけございませんけれども、まず追加資料要求事項の 8 のところ、これに関しましては、これだけの質問に対して回答が寄せられていますけれども、これに対してはよろしいでしょうか。

○ 堀本専門委員

この追加要求事項 8 のところは特に問題ないと思います。

○ 上路座長

はい、わかりました。

その次の (2) のところ、これがいわゆる「催奇形性は認められなかった。」と言い切っているものかどうか。ここのところを、どういう表現が適切なのかということも含めて、御意見いただければと思います。

○ 堀本専門委員

ここは要するに、単に発育が遅れた骨化遅延の所見と 14 肋骨をすべて足してしまうと有意差がついてしまったという結果になっていると思うのですね。個々の所見の出現頻度で見ると有意差がないというので、これが検体投与によって特に増えたというふうに判断しなくていいと思いますので、催奇形性がなかったという形で判断してもいいと思います。

○ 上路座長

このまま「催奇形性は認められなかった。」ということでもいいということですか。

○ 堀本専門委員

はい、大丈夫だと思います。

○ 上路座長

それに関しまして、福井先生のほうから何かコメントありますか。

○ 福井専門委員

これでいいです。

○ 上路座長

よろしいですか。今の判断でよろしいということですか。

それと、31 ページの発生毒性試験の 3 番のところですが、これ、今、高橋さんから説明がありましたけれども、最高用量のところたくさん死んでしまっている。あるいは、申請者の回答の②のところに出ていますけれども、投与薬量を間違っただけというようなことで、ちょっと試験自体の信頼性というのですか、そういうことも加えて判断した場合に、この試験を評価対象として、評価に耐えうるものなのかどうか、その御判断もお願いします。

○ 堀本専門委員

これも前回の審議のときにちょっと話に出たところですが、当時の判断では、一応これも GLP でやられているという試験なので、恐らくクオリティの面ではというところで、評価の資料にしていだろろうという話だったと記憶しています。確かに、当時もやっぱりちょっと、その投与過誤に起因するのかどうかというところで、十何例、死亡例がたくさん出たので追加したというところで、ちょっとどうかというのはあったのですが、そうした追加したものに関しては特に大きな問題はなく、評価できているだろうということで、評価資料にしてもいいのではないかと考えます。

ただ、動物数の記載のところちょっと気になっています。動物を追加しているのですが、各群の動物数を（一群雌 18～33 匹）というふうに、従来こういう形で書いているのですが、ここのところを脚注か、何か追加やコメントを加えて、上記のように、80 mg/kg 体重/日投与群が 33 匹で、残りの群は 18～20 ということがわかるような記載にしたほうがいいのかと思います。

○ 上路座長

どこ。

○ 堀本専門委員

ニュージーランドホワイトウサギの一群中、雌 18～33 匹というところを。そうしないと、80 mg/kg 体重/日投与群で 17 例死亡しているというのが何例中の 17 例なのかかわからず、18 例中 17 例なのかというふうになってしまうので、そこはちょっとやっぱり。

それと、この「うち 11 例では投与過誤が疑われた。」という記載の追加というのは、どういう背景があったのか、私、記憶にないのですが。

○ 高橋評価専門官

今回の回答を受けてということで事務局のほうで追加はしているので、特に不要であれば削除を。

○ 堀本専門委員

ちょっとここはひっかかったところですよ。括弧書きを入れるべきなのかどうかというのが。ここに出ている回答からは特にそういうのがちょっと読めなかったの。

○ 林副座長

今、このところなのですよけれども、これ、ちょっとほかの毒性の先生にもお伺いしたいのですけれども、投与過誤というのは、それは試験をしていると起こるものだと思いますけれども、こうやって最高用量群だけにこれだけの数の投与過誤というのは、やっぱり大丈夫なのではないかな。もしその辺が余り疑われるようであれば、これも参考資料にしてしまってもいいのかなというようにも思うのですけれども、その辺、いかがでしょうか。

○ 堀本専門委員

ただ、本当に投与過誤かどうかというのは、詳しいデータがわからないので。我々の経験でも、投与過誤を誘発するにしても、別の要因でどうしても投与過誤になってしまったりとかというのがあり、だから高用量で出たりというのがあるので、単純なるテクニカルエラーでの投与過誤だけでもないかとも思います。

むしろ、もう死亡例は死亡例というような形で事実として書いて、33のうち17例死亡が出たという形の記述に抑えて、あえて「投与過誤が疑われ」というのは、記載しないほうがいいのではないかなとも思います。

○ 上路座長

そうすると、最高用量 80 mg/kg 体重/日投与群でたくさん死んだという、これは事実としてもう認めると。

○ 堀本専門委員

そのほうがいいのかなというふうに私は考えます。

○ 上路座長

相磯先生、何かこういう試験の結果の扱いについて、どうか。

○ 相磯専門委員

いや、初めてなので、どう考えていいのかわからないのですけれども。まず GLP 試験で、その辺のところは、この施設の QAU 等がしっかり経緯等はチェックしているはずですね。そこはやっぱり信用せざるを得ない、QAU の信頼性保証証明書が出ているはずですから。

あと、なぜここがこういうふうに高用量で死亡が出たのかというのは、もう少し説明が、相手方に聞いてみたいところはあります。ただ、今のところでは、これは受け入れざるを得ないと思います。

○ 上路座長

あと、そういう数が足りなくなったから途中で追加するというのも、試験としてはあり得るのですか。

○ 相磯専門委員

それはきっちりと理由を明記した上で、試験計画のプロトコルの変更という形が承認されているはずですよ。

○ 上路座長

そうですね、GLP だったらね。

義澤先生、何かコメントありますか。

○ 義澤専門委員

高用量で投与過誤により死んだということは、GLP 試験で経験があります。例えば高用量、特に懸濁液の経口投与の試験で、特に高濃度になると粘稠性が高くなるような化学物質などは、どうしても経口投与時に食道・胃から肺へ逆流してしまい、肺に投与液が詰まってしまったり、呼吸困難で死亡するということがあります。しかし、今回の場合はすこし多過ぎますね。

○ 上路座長

いろいろ今、先生方のお話、やはり GLP の試験だから、それなりの試験の信頼性はあろうと、信頼性を認めなくちゃいけないということで。そうすると、8 行目のところの「うち 11 例では投与過誤が疑われた」、このところはもう外して、単純に、その最高用量の 80 mg/kg 体重/日のところで 17 が死んだということだけの事実を出しておくことにしたいということによろしいですか。

では、それでいくと。

それでは、3 番目のところはそのまま残して、そのほかの (3) のところの追加要求の回答に対しては、堀本先生と福井先生のほうから何か特に問題ございませんか。

○ 堀本専門委員

特に私のほうはないです。

○ 上路座長

福井先生、ございませんか。

○ 福井専門委員

(うなずく)

○ 上路座長

はい、ありがとうございます。

それでは、次、進めてください。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、遺伝毒性試験、33 ページでございます。

こちらの代謝物のほうの遺伝毒性試験のところ、一部、若栗先生のほうから修正いただきました。表 21 を御覧いただきますとおり、Ames と小核しかやっていないので、通

常のガイドラインの標準バッテリーにないということで、陰性であるという事実のみということで修文いただきました。

それから、34 ページに追加資料要求事項 11 でございます。DNA 修復試験の検体濃度の表記が $\mu\text{g/ml}$ 等になっていましたので、通常の disk で直すという、disk 当たりの用量に直すということで修正を求めておりまして、修正がされております。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

若栗先生、よろしいですね。

○ 若栗専門委員

はい。今、事務局のほうから御説明いただいたとおりで結構です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

林先生、よろしいですね。

○ 林副座長

はい。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、次の追加試験のところ、その他の試験のところ、何もございませんけれども、よろしいですか。

それでは、全体を通しまして、フェントエートのいろんな要求事項に対する回答が出てきて、これに対して今説明があつて、先生方からの御意見をいただきました。

ほかに何かお気づきの点、直すべき点、あるいはさらに要求事項を出して申請者に聞かなくちゃいけない点、ありますでしょうか。

なければ、ADI の決定ということになると思いますので、食品健康影響評価のところをお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、37 ページでございます。

まず前半のところ、動物体内運命試験の結果のまとめでございますが、吸収率 79.8 から 87.8% でございました。血中の $T_{1/2}$ が 2 時間から 4 時間、体内では腎臓、肝臓に多く分布しておりました。主要排泄経路は尿中で、尿中の主要代謝物として F というものが認められております。糞中では親化合物が主要な成分でございました。

植物体内運命試験の結果、水稻では親化合物はほとんど認められなくて、主要代謝物 B と、そのほか D、C といったものが検出されております。いずれの代謝物につきましても、処理 1 日後には 10%TRR 以下というふうになっております。それから、みかんの植物体内運命試験の結果、主要成分は親化合物で、その他の代謝物はいずれも 1%TRR 未満で

ございました。

それから、作物残留試験の結果につきまして、本文中と同じく上路先生のほうから一部修文をいただいております。最高値は、温州みかんの果皮の 4.65 mg/kg でございました。

以上の各種毒性試験の結果から、フェントエート投与による影響として、主にコリンエステラーゼ活性阻害が認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。それから、各種試験の結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフェントエート（親化合物のみ）と設定しております。

ADI でございますが、39 ページからの表 25 を御覧ください。具体的な値はその次、41 ページのイヌの 2 年間慢性毒性試験の雄の 0.29 という値が最小の無毒性量の値でございます。間違いないかと思いますが、これを 100 で除しまして、0.0029 を ADI と設定しております。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、この食品健康影響評価のところ、何か表現のおかしいところ、あるいは追加しなくちゃいけないところ等、お気づきの点がありますでしょうか。

よろしいですか。

廣瀬先生、これでよろしいですか。問題ございませんか。

○ 廣瀬委員

ちょっとわからないのが、表の 25 で、JMPR のところが全部空欄になっていますけれども、これは何で空欄になっているんですか。

○ 上路座長

ああ、そうですね。これは。

○ 高橋評価専門官

すみません、前回のときには事務局中で入れていたのですけれども、これ、JMPR、1980 年のデータなのですけれども、この時点での評価が非 GLP 試験をメインにした評価だったということで、今回、抄録のほうで十分評価が可能ということで、JMPR の評価は ADI のみを示したということで、あくまで参考という値で示させていただいております。

○ 上路座長

よろしいですか。

○ 廣瀬委員

何かその辺、ちょっと一言、何か書いてあると。

○ 上路座長

この下の欄に JMPR のデータの扱いについて記載していただくと。ありがとうございます。

よろしいでしょうか。

それでは、特段の御意見ございませんようですから、本日のいろんな審議を踏まえまして、フェントエートの一日摂取許容量（ADI）につきましては、イヌを用いた1年間の慢性毒性試験の無毒性量 0.29 というものを使いまして、安全係数 100 で除しまして、0.003 mg/kg 体重/日ということで設定したいと思っておりますということですが、よろしいでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方につきまして、事務局のほうから御説明ください。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、一部評価書等を修正後ございますので、修正をしたものをまた先生のほうに御確認いただいて、整次第、幹事会のほうに報告したいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

予定では、ここで一休みするのですけれども、どうも後ろの剤のほうがちよっと時間かかりそうですので、途中、後ろの剤の真ん中あたりで休ませていただくことにして、次を続けさせていただきたいと思っております。

それでは、ビキサフェン……。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。ちょっと事務局は座席を交代させていただきますので。進めていただきながら、座席だけ交代させていただきます。お許してください。

○ 上路座長

はい、よろしくお願ひします。

ビキサフェン、資料3のほうでございます。

それでは、事務局の工藤さんのほうから、経緯も含めまして説明をお願いします。よろしくお願ひします。

○ 工藤係長

それでは、私のほうから御説明させていただきます。資料3のビキサフェンの農薬評価書（案）と、資料4の4ページ——資料4は論点整理ペーパーの4ページのビキサフェンに沿って御説明させていただきます。

資料3のビキサフェンの評価書（案）の……

○ 上路座長

よろしいですか。今言われたのはビキサフェンって、後ろから2枚目についているものですね。資料4の4ページね。そういうことです。後ろのほうについています。よろしいですか。今日の資料の4ページで、はい、よろしいです。

○ 工藤係長

では、資料3の3ページ目、審議の経緯ですが、2010年9月9日付でインポートトレ

ランス設定の要請がなされております。2010年9月13日付で厚生労働大臣より残留基準値設定に係る食品健康影響評価についての要請がなされております。

4 ページ目に移りまして、要約についてですが、ここは本日、食品健康影響評価まで踏まえて御議論いただいた上で確認させていただければと思います。

下の20行目からボックスありますが、これは、「ろ胞」という言葉、出てきますが、ここの記載方法についてですが、「ろ胞」、平仮名での記載が今統一していますので、そのようにさせていただければと思います。

次、5 ページ目の7、開発の経緯のところですが、ビキサフェンは殺菌剤で、ミトコンドリア内の電子伝達系複合体のコハク酸脱水素酵素を阻害することによって殺菌効果を示すとされています。日本では農薬として登録されておらず、海外では欧州で登録がなされております。今回、先ほど申したように、インポートトレランス設定の要請（小麦等）がなされております。

6 ページ目のところですが、ボックス内の部分ですが、今回評価に用いられている試験成績についてですが、ビタミン K 欠乏飼料というものを用いられているという部分が問題になっております。この部分について申請者に事前に確認したところ、ボックス内の後半の部分の No.7 のところからある部分が該当する試験成績になっておりまして、ラットの90日、マウスの90日、あとは慢性毒性・発がんに関しては、このビタミン K 欠乏飼料を用いたということになっております。

そのビタミン K 欠乏の飼料が入ってしまったという経緯なのですが、申請者のほうに確認したところ、その餌からもともと抜けてしまっていた、余りよろしくない飼料でやってしまったという経緯があるようです。今回、この部分に関して評価、試験成績を用いて評価をする上で、それが妥当かどうかということに関して、後ほど御議論していただければと思います。

また、EUにおきましては、今回出されているビタミン欠乏の飼料や試験成績等、今回と同じデータパッケージで評価されておりまして、ADIまで設定されております。

次、7 ページ目からは動物体内運命試験になります。

ラットの①として動物体内運命試験がされておりまして、①血中濃度推移としては、 T_{max} 、 C_{max} 、 $T_{1/2}$ 、AUC が、ここに記載のとおりとなっております。

分布に関してですが、投与72時間後の残留放射能濃度は低く、最大値は肝臓の0.027 $\mu\text{g/g}$ 、それ以外は0.01 $\mu\text{g/g}$ 未満でございました。

③代謝についてですが、表1に示されているように、尿及び糞中の主要代謝物は表1に記載のとおりです。尿中にビキサフェンは認められず、ビフェニル環を消失したピラゾール環由来の代謝物が3種類認められました。

④として排泄。72時間後の尿及び糞中の排泄率は、次のページの表2に記載のとおりとなっております。投与72時間後までに放射能の97.7% TAR が尿及び糞中に排泄され、主要排泄経路としては糞中でのございました。

次に 8 ページ目に移りまして、平塚先生のほうから 6 行目と 22 行目に修文をいただいております。血中濃度推移については表 3 にまとめて記載しております。17 行目の吸収率に関してですが、推定された吸収率は 86.4 から 88.8%程度でございました。

21 行目から分布について記載させていただいております、25 行目、標識体投与の 72 時間後のと殺時に血漿及び組織中の残留放射能が測定され、比較的高い分布が肝臓及び腎臓で認められました。その他の組織での残留放射能は低く、低投与群では 0.09、高用量群では 0.2 未満でございました。雌のほうは雄より高い傾向が認められております。

次、6 行目から代謝についてでございますが、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 4 にまとめております。17 行目から、その代謝の経路について書いておりまして、ビキサフェンを投与したラット体内での主要な代謝反応について記載しております。表 4 の一番最後のところに平塚先生から修文いただいております。

あとは、10 ページ目にボックスがありまして、平塚先生よりコメントをいただいております。1) 番については、代謝経路についての考察についてコメントを求めるというものになっております。2) 番は、表中の雌の、先ほど話した M32 の記載が、誤りであったので 35 と修正させていただいております。それと、M33 の生成の性差の理由について、生成メカニズムについて考察をしてくださいというコメントもいただいております。3) 番については、GST という略称について、ほかのものの略称と重なる部分があるので変更してくださいという旨と、あと、誤字があるので修正してくださいということで、こちらでも修正いたしました。4) 番についても、記載の修正をさせていただいております。

5 行目から排泄に関してですが、10 行目から、72 時間後の尿及び糞中の排泄率を表 5 にまとめ、示させていただいております。

4 行目から胆汁中排泄試験についての記載でありまして、後半、9 行目以降から平塚先生より御修文いただいております。7 行目から、投与後 48 時間の尿・糞及び胆汁中排泄率を表の 6 にまとめてあります。雄では、投与後 48 時間で 90%TAR 以上の放射能が排泄され、80%TAR 以上の胆汁中から排泄されました。一方、雌では、48 時間の胆汁中排泄率は 28.76 から 74.28 TAR、体内放射能残留率は 22.98 から 67.82%との記載に修文させていただいております。

17 行目に平塚先生より、投与後 48 時間の雌における胆汁中排泄率の放射能残留率の個体間のばらつきが非常に大きい理由について説明してくださいと、コメントをいただいております。

19 行目からラットの③として、3 mg/kg 体重を単回投与し、投与 16 時間までに経時的に全身のオートラジオグラフィーが、さらにその定量的解析により体内分布を検討しております。結果についてですが、次の 12 ページの 11 行目から、投与後 168 時間の尿及び糞、並びに投与後 48 時間の呼気が採取され、放射能の排泄が検討された結果、投与 48 時間後まで投与された放射能の大部分は尿及び糞中へ排泄されております。投与後 48 時間の呼気中の排泄率は 0.04%TAR 未満でございました。

次に、18 行目から家畜のヤギの試験でございます。

26 行目から、試料中の残留放射能の代謝物は表 7——次のページですね、に示したのになっております。結果としては 29 行目から、最終投与後 24 時間の放射能の回収率は 74.7 から 88.8% TAR、糞中で 71.9 から 82.1% TAR、尿中に 1.75 から 5.24 TAR、乳汁中に 0.09 から 0.28 TAR 認められ、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪に約 1% の残留が認められました。未回収の 11 から 25% TAR は腸管に残留していたと考えられております。

次、13 ページ目の 2 行目のボックスの部分ですが、表 7 の記載について、この中に、数値の部分ですが、既にメーカーのほうに確認して、数値を修正したものを記載しております。

13 ページの 4 行目から、畜産動物のニワトリの試験でございます。

14 日間反復投与し、体内運命試験が実施されております。11 行目から、試験開始 7 日から 14 日の卵、及び最終投与 24 時間後の組織中、残留放射能並びに代謝物は次のページの表 8 に示されております。結果としましては、17 行目から、最終投与後 24 時間の排泄率は 88.3 から 92.5% TAR、肝臓、腎臓、卵巣、卵管内、卵、筋肉、皮膚及び脂肪中に合計で 0.25 から 0.37% TAR 認められてございます。

それとあと、表 8 でちょっと一部修正がありまして、下のほうのジクロロビフェニル標識のビキサフェンの脂肪の代謝物 M21 の括弧の値なのですが、188.6% となっておりますが、ここ、正しくは 18.6 なので、そこは修正させていただきます。

動物体内運命試験は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、前のほうの 6 ページに戻っていただきまして、この動物試験が、毒性試験で、基礎飼料にビタミン K が欠乏した状態で試験してしまったということが出てきています。果たしてこのビタミン K、こういう状況の飼料を使って毒性試験をやった評価書というものを、試験というものを評価していいのかどうかという一つの問題点があります。

それにつきましては、そもそも論を言うと、もう最初からそこで決着がついてしまうような気がしますので、先ほど事務局と打ち合わせをしまして、6 ページのボックスの下のほうに、ラットの 90 日、マウスの 90 日、あと慢性毒性や発がん性の——雌のほうだけです、雄は試験やり直しますので雌のほう。それと No.11 のマウスの発がん試験。このところのときに、そのビタミン K 欠乏というものが、その試験結果に何らかの影響があるかどうかというものを、そういう目で見えていただきまして、そのデータが使えるかどうか、そういう余り好ましくない条件で毒性試験をやっても評価できるのかどうかということを、その試験一つずつで評価して、最終的にこの試験が有効であるかどうかという結論を出して、その結果、もしそれを試験として認めるならば、6 ページに書かれたような、12 行目から 16 行目まで、こういうただし書きをつけて提示するというやり方がいいのではなからうかというふうに私たちはまとめたのですけれども。そういうことでいかが

でしょうか、相磯先生。

○ 相磯専門委員

はい、わかりました。

○ 上路座長

よろしいですか。

○ 相磯専門委員

いいです。

○ 上路座長

義澤先生のほうは。

○ 義澤専門委員

そのように評価せざるを得ないと思うのですが、根本的にビタミン欠乏食を使って実験をした際に影響を及ぼすのであれば、対照群を含めてそういう影響が出るはずなのです。ただし、これは高用量群のみに PT などの異常が出ていますので、この化学物質が何らかの影響を及ぼしていることは間違いのないと思います。しかし、この今あるデータで評価しなければなりません、すこし疑わしいところはあると思います。

○ 上路座長

そこの部分は、今おっしゃられたような対照の試験動物で使ったときの試験はどうなっているのとか、そういうところは要求事項として出していないと。

○ 義澤専門委員

そうですね。私がこの試験の評価をするのだったら、例えば正常な餌を用いたラット 90 日試験をもう一度実施し、ブリッジングのデータをとって、ビタミン欠乏食を使用した試験データの正当性を担保し、この化合物の毒性評価を行うと思います。ただ、そこまで要求すべきかどうかは皆さんでディスカッションすべき事項です。

○ 上路座長

はい、そのようなものだと思います。最初からそこに入ってしまうと、この試験自体がもう最初から評価できないということになっちゃうので、一応一通り目を通していただきまして、今のような質問を出していくということにしたらいかがかと思っています。

毒性の先生方、それでよろしいですか。いろんな問題があるということを利用して評価を始めたいというふうに思います。

廣瀬先生、こういう判断でよろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

はい、わかりました。

○ 上路座長

いいですか。では、そのように進めたいと思います。

それでは、次の 7 ページ以降の動物体内運命試験です。平塚先生のほうからいろんな要求が出ておりますけれども、今、事務局のほうから説明がありましたけれども、それに

加えて何か。

○ 平塚専門委員

今十分説明をしていただきましたので、誤字とか記載ミスというのは適切に修正をされていると思います。

それからあと、抄録の運命の 32 に、このビキサフェンの代謝経路が書かれているわけですが、その中で同定されている代謝物について、評価書たたき台（案）の 10 ページの 1) と、それから 2)、3) について、考察を求めたいと思っております。特に代謝中間体として、アレンオキサイドを経由するメカニズムを考えるのが最も妥当だと思うので、遺伝毒性として変異原性等は認められていませんが、アレンオキサイドの生成の可能性とその毒性影響について考察をしたということでございます。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

山崎先生のほうからコメントは。

○ 山崎専門委員

特にありません。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。

それでは、動物のほうに関しましては、今ボックスの中に書かれた質問要求事項、それをまとめていただいて出していただきたいというふうに思います。よろしいですね。

それでは、植物体内から環境のところまで、お願いします。

○ 工藤係長

それでは、14 ページの 3 行目から、植物体内運命試験の小麦の試験でございます。

処理量、試料及び採取時期については表の 9 に、試料中の放射能分布は表の 10 に示されております。いずれの試料においても、主要成分はビキサフェンで、約 90%TRR 以上が認められ、ほかに代謝物 M21 が 0.8 から 2.4%TRR 検出されております。標識化合物による違いはほとんどございませでした。

12 行目のボックスについて、上路先生、田村先生から御修文いただいております。

次の 15 ページに移りまして、2 行目に田村先生のほうから、これまで表 10 に代謝物のデータを入れていたのもということでコメントいただきまして、その案を下の 4 行目からの部分に事務局で作表させていただいております。

6 行目から大豆の試験でございます。

処理量等に関しては表の 11 に、放射能分布は表の 12 に記載しております。13 行目以降、上路先生のほうから御修文いただいております。結果につきましては 19 行目以降から、ジクロロビフェニル標識のビキサフェンを処理した試料中の残留放射能中には、ビキサフェンが約 90%TRR 以上認められ、ほかに代謝物の M21 が 0.6 から 1.9%TRR 検出

されております。

16 ページの一番初めのボックスで、上路先生、田村先生より修文案をいただいております。

7 行目、田村先生より、こちらに関しても代謝物のデータを入れたほうがよろしいでしょうというコメントをいただきまして、そのものを 9 行目以降の表に反映させていただいております。

17 ページに移りまして、田村先生よりコメントをいただいておりますが、これはアニリン体が生成している可能性についてのコメントをいただいております。

それと 5 行目以降に、波線部については、上路先生、田村先生から修文案をいただいております。

11 行目から土壌中の運命試験で、好氣的土壌中運命試験がなされております。

15 行目に上路先生から修文をいただいております。18 ページには上のほうで田村先生から修文をいただいております。結果としましては 5 行目のあたりから、ビキサフェンの好氣的土壌における推定半減期は、いずれの土壌でも 1 年以上であったとされております。

8 行目からのボックスですが、抄録の中の数値が合わない部分がありましたので、申請者に確認し、訂正させていただいております。

10 行目から、嫌氣的土壌中の運命試験がなされております。ビキサフェンを土壌に添加しまして、好氣的条件下で 29 日間インキュベート後、湛水条件に変換し、窒素を通気した嫌氣的条件下で試験がなされております。結果としましては 23 行目から、ビキサフェンの嫌氣的土壌における推定半減期は 1 年以上であったと考察されております。

26 行目から、水中運命試験の加水分解試験でございます。結果としましては、次の 19 ページの 2 行目から、ビキサフェンは pH の 4、7、9 の緩衝液中で安定で、120 時間後にビキサフェンは 93.4 から 95.6% TAR 存在し、分解物は認められませんでした。

6 行目から、水中光分解試験の緩衝液の試験がなされております。この部分に関しても上路先生より御修文いただいております。結果としては 13 行目以降、ビキサフェンの水中光分解半減期は 82 日、環境条件に換算した半減期は、647 日の東京、313 日の米国及び 486 日のギリシャと算出されております。

17 行目に田村先生よりコメントをいただいております。数値についてメーカーに確認してくださいということで、確認して訂正しております。

19 行目の土壌残留試験に関しては、資料がないので記載しておりません。

22 行目、作物等残留試験に関してですが、(1) 番で、海外において小麦及び大麦のビキサフェン及び代謝物 M21 を対象とした作物残留試験がなされております。結果は、評価書後半部分に載せている別紙の 3 に示されております。ビキサフェンの最高値は最終散布 35 日後に収穫された大麦玄麦の 0.34 mg/kg、代謝物の M21 の最高値は最終散布 35 及び 40 日後の大麦玄麦の 0.04 mg/kg でございました。

30 行目から畜産物試験のニワトリでございます。産卵期のニワトリを用いてビキサフェン及び代謝物 M21 を分析対象として試験が行われております。結果は別紙の 4 に示されております。この部分に関しても上路先生より御修文していただいております。飼料中濃度相当量を投与した場合、ビキサフェン及び M21 は、卵及び臓器・組織中のいずれにおいても、投与後 29 日間を通して定量限界以下であったという修文をいただいております。

4 行目から②の乳牛の試験でございます。ビキサフェン及び代謝物 M21 を分析しております。結果は別紙 4 に示されてございまして、この部分も上路先生より御修文いただきまして、飼料中濃度の相当量を投与した場合、ビキサフェンの最高値は、乳汁で投与 17 日後の 0.011 mg/kg、脂肪で投与 29 日後の 0.08 mg/kg、代謝物 M21 の最高値は、乳汁で投与 17 日後に 0.028 mg/kg、肝臓で投与 29 日後に 0.524 mg/kg だったと御修文いただいております。

11 行目から、田村先生のほうからコメントいただいておりますが、乳汁の移行試験と表現しないのですかというコメントいただいております。乳汁の個別の試験がある際は乳汁の試験と書いておるのですが、今回のように家畜の試験で個別のものがある場合は、それぞれの家畜のものを記載しております。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、植物のほうで 14 ページからです。ここは結構、私と同じところを指摘しているのですけれども表現が違うと。両方とも似たようなことをやっているのです、田村先生のほうに全部移します。もうそれでよろしいですね。そうしましょう。

○ 田村専門委員

私は上路先生のほうで結構です。

○ 上路座長

間違っていないから、どちらでも構いません。

ということで、あと田村先生……。

○ 田村専門委員

17 ページです。

○ 上路座長

17 ページ、このアニリン、これ気になるのですけれども、アイソトープ標識していないのですね、その部分、アニリンだけが。

○ 田村専門委員

ベンゼン環をカーボン 14 でアイソトープラベルしていますので、検出されていいのかなと思います。

○ 上路座長

カーボン 14 が、ジクロロビフェニルのほうでやって、アニリンにくっつくフッ素のついたベンゼン環はしていないではないですか。

○ 田村専門委員

はい。でも、ビフェニル結合のところはそう切れるとは。

○ 上路座長

思えないのですよね。

○ 田村専門委員

はい。思えないので、アニリン誘導体として検出されてきていいのかなと。

○ 上路座長

誘導体としてね。

○ 田村専門委員

はい。誘導体として検出されていいと思っているのですが、量が少なかったとって、同定していないのですね。でも実際、ピラゾールのほうは量的に同じ程度のもので分析していますので、ちょっと気になるところです。実際、これまでも代謝物の同定のときには、投与量つまり、処理量を増やして同定するという剤もありましたので、特に代謝物の毒性が気になるようなときには、処理量を増やして同定するという処置をしてもいいのかなということをコメントさせていただきました。

○ 上路座長

平塚先生、何かこのアニリン体ができる可能性というのは、ここの。

○ 平塚専門委員

アミドが切れるということですか。

○ 上路座長

アミドが切れる、考えられますよね。でも、そこは測定していない、分析していないのです。

○ 田村専門委員

フッ素があつたら関係ない。

○ 平塚専門委員

関係ないですね。切れてもいいと思いますけどね。電気陰性度の大きいフッ素が引っ張っていますから、現象は。

○ 上路座長

ええ。でも、測定はしていないのです。

だから、しなかったのですかという質問だけです。

○ 田村専門委員

そうですね。今後のことになると思います。

○ 上路座長

尋ねてみてくださいということにしてください。

あとは、そこだけです。

18 ページのほうもいいですね。

19 ページ、これもいいですね。

あと、19 ページと 20 ページのところですが、畜産物の残留試験のところ、随分つけ加えました。これは幹事会に出たときに、できる限り一番最後の食品健康影響評価のところ、そこは簡単にして、本文の中にきちんと書けという指示もされております。それで、特に代謝物を取り扱うときに、代謝物に対する量的なものをきちんとどこかで書いておかなければいけないと思ひまして、作物と同じように事実を書いたということ。

それと田村先生から、乳汁への移行試験という表現はしないのでしょうかというので、今、工藤さんから説明がありましたけれども、一応テストガイドラインとしては、農薬のテストガイドライン、乳汁への移行試験ということを要求、と今にはあります。ただ今後、畜産物は、畜産物の体内運命と、それと残留試験というような形に変わっていくということと、それと、表の何番でしたっけ、別紙 4 のところに書いてありますけれども、海外のほうも畜産動物の残留試験という形で記載されてきていますので、畜産物の残留試験という形でまとめていただいたということだと思います。

それでよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

補足させていただきます。

海外の場合というか、OECD のガイドラインは、Animal Residue と Animal Metabolism という試験を要求することに今なっていて、その中の測定部位の一つとしてミルクが、可食部 liver とか kidney と同じようにミルク、ウシの場合には乳と一緒に測ることになっております。今回の試験に関しては、海外の試験で、そのような試験設計でなされているので、畜産物の残留の中の一部としてミルクの濃度があったと。

今、日本で登録申請が出てくる場合には乳汁のみが必須の試験でございますので、今の段階で我が国に出てくるものとしては、乳汁が出てくればオーケーということになりますので、そのみのスタディの場合にはタイトルとして乳汁移行試験というのは、これからは使っていくかざるを得ないと思ひます。

ただ、今テストガイドラインが OECD のガイドラインとのハーモナイズということで、上路先生がおっしゃったように改正の予定がございまして、今後は恐らく Animal Residue と Animal Metabolism が両方出てくるということで、そうなった場合には、やはり今の記載、ここに書いてあるような畜産物の残留試験という形で乳汁の試験もまとめていく。将来的には、ですので、まとめていって、乳汁移行試験という記載ぶりは消えていく運命にある、状況になるというふうに理解をしております。

そこは出されたデータによって、タイトルとしてどちらを使うかということをしばらくの間は判断していくかざるを得ないというふうに考えております。

○ 上路座長

よろしいですね。

○ 田村専門委員

では、表現の仕方の確認だけですけれども、19 ページの 6 番のところに書いてあるように、今後は作物等というふうになるということですね。そこで、作物だけではなくて畜産物の残留についても入れると。動物の代謝のところに入れるのではないということですか。

○ 堀部課長補佐

動物の体内運命と植物の体内運命があって、作物残留と畜産物の残留と同じ整理になる。動物の体内運命と植物の体内運命というのがあって、別に作物残留と畜産物の残留とがある。要するに、植物の中、動物の中でどう動くかということと、それから残留、いわゆる可食部なりでの残留がどうなるかということは別々のセクションで今は記載を、整理をするということ。

ちなみに、この 6 番のセクションには、例えば魚介類の場合にも推定残留量なんかが入ってくる場合には 6 番のセクションに入ってしまうので、魚介類の基準値設定の依頼がある場合には、作物・畜産・魚介類と、3 つの項目が含まれてくるという整理になってまいります。

○ 田村専門委員

それで、仕事の振り分けですが、それは、畜産物の残留については植物代謝の人間がやるということですか。実は、乳汁移行試験というのは、稲わらとかに残留する、一定量以上残留するので、それを食べた乳牛を介して乳汁に移行するのではないかということで植物代謝のほうに入っていたと理解しています。

今の課長補佐の御説明のようになってくると、これは、はっきりと畜産物の残留ということで、動物代謝の御専門の先生が専門のお立場から、その残留とか残留する部位の御検討をなさるということではなくて、植物代謝の人間がここで、作物等残留だからということでやるという認識でよろしいのですか。

○ 堀部課長補佐

これ、私が回答するのは極めて難しいのですけれども、畜産物の残留になった場合でも、先ほど田村先生がおっしゃったように、これ、由来はやはり飼料から来るということには変わりがないところではございますので、そういう観点では、植物関係の先生にも御覧いただきたいところではございますし、一方で、動物の体内の動態ということ考えた場合には、そのターゲットとなってくる分析の臓器が増えてまいりますので、そういう意味では、もしかすると両側の先生方から両側の観点で見ていただくという、事務局的には一番欲張りな表現をさせていただくのが一番いい格好ではございますけれども、そこは御負担にならないようにとは思っているのですけれども。

いずれにしても、由来はやはり餌から入ってくるものだという事は、今までと整理としては変わらないというふうに認識をしております。ただその測定対象となる臓器が増え

る。乳汁だけでなく、肝臓ですとか、筋肉ですとか、脂肪組織ですとかというような、可食部に関しての分析対象が増えるということだというふうに思っておりますので。

ですから、剤の特徴によっては動物の先生方のほうから、これだったら脂肪に動くのだからこうだよねとか、これは脂肪に動かないよねというようなコメントをちょうだいするケースもあると思いますし、あるいは植物のほう、餌からこういうふうに入るのではないかというコメントをちょうだいするケースも、両者で関連してくるケースが生じるのではないかというふうに考えておったところでございます。

○ 上路座長

田村先生からすごくありがたいコメントをいただきまして、ありがとうございます。

実は私、このごろすごく悩んでおりまして、健康影響評価のときに暴露評価対象物質を考えるとときに畜産物をどう扱うかといいますと、私は、この残留試験だけでなく、動物の体内運命試験も全部見なくちゃいけないことになるのですね。そうするとヤギとかニワトリだけでなく、どうしてもラットまでさかのぼらなくちゃいけない。私、いつも腹立たしく思いながらやっているところでございます。やっぱりもう少し仕事の分担という、そんな気がしているのですけれども、しょうがないのでしょうかねという一つの投げかけをしておきます。

ですから、ぜひ動物の体内運命の先生方にはそちらのほうまで。畜産物は、どうしてもラットとニワトリ、あるいはヤギと違うのですね、少しずつ代謝物が違っていたりして。ミルクだったり卵に残ってれば、それは農作物と同じように、そのまま私たちの体に入ってきてしまうということになると、それ自体をちゃんと評価しなくちゃいけないということにもなるので、今までラットで全部最初から最後まで見ているからいいのだというふうにはならないようなふうに今思っているところです。

ということで、ちょっと愚痴をこぼしました。

ここまですりょうしいでしょうか。

それでは、ちょうど真ん中の時間ですので、一休みさせていただいて、その次の 20 ページ以降の一般薬理からお願いします。どうもありがとうございました。

(休憩)

○ 上路座長

それでは、再開させていただきます。

20 ページ以降を説明してください。お願いします。

○ 工藤係長

それでは、20 ページの 13 行目から、一般薬理試験でございます。一般薬理試験については、参照した資料がございませんでしたので、記載しておりません。

16 行目から、急性毒性試験でございます。ビキサフェン原体を用いた急性毒性試験

(ラット) が実施されております。表の 13 に結果を示してございます。

24 行目から、目・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。ウサギを用いた皮膚刺激性試験が実施されておまして、結果としては、目に対して軽微な刺激性が認められました。皮膚に対する刺激性は認められておりません。次の 21 ページに移りまして、マウスを用いた皮膚感作性試験が実施され、結果は陰性でございました。

以上になります。

○ 上路座長

亜急性も。

○ 高橋評価専門官

いつもここで。すみません、いつも薬理が結構あるので。今回薬理がないので、すごい簡単なのですよね。急性神経とか。

○ 上路座長

わかりました。何かご質問があれば。よろしいですね。

では、その次をお願いします。

○ 堀本専門委員

番号がずれているのですよね。

○ 堀部課長補佐

はい。修正いたします。

ここ以降、7 番が抜けていまして、大きな番号が 8 からスタートしているのですけれども、ここ以降、全部 1 番ずつ繰り上がります。大変失礼をいたしました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、その次をお願いします。

○ 工藤係長

それでは、21 ページの 5 行目から、亜急性毒性試験でございます。こちらの試験も、冒頭にお話しさせていただきましたビタミン K 欠乏飼料の試験になります。

(1) の 90 日間亜急性ラットの試験でございます。

ラットに対して混餌で行われておまして、平均検体摂取量については表 14 に参照をつけております。13 行目から、各投与群で認められた毒性所見については表の 15 に示されております。結果としましては 16 行目から、本試験において 800 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等、雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm であると考えられております。

表の 15 に関しまして、義澤先生、相磯先生から御修文をいただいております。

次の 22 ページのボックスの部分でございますが、こちらが先ほどの修正等に対するコメントの内容を記載させていただいております。

3 行目から、マウスの 90 日間亜急性毒性試験でございます。こちらの試験に関しても、

ビタミン K 欠乏飼料を用いた試験となっております。

平均検体摂取量については表の 16 にまとめてございます。各試験で認められた毒性所見については、次のページの表の 17 に記載しております。結果としては、22 ページの 16 行目から、本試験において 200 ppm 以上投与群の雄及び 500 ppm 投与群の雌で、小葉中心性/汎小葉性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は、雄が 50 ppm、雌が 200 ppm であると考えられました。

23 ページの表の 17 に関してですが、義澤先生、相磯先生より修正をいただいております。

4 行目のボックスの部分ですが、事務局からということで、200 ppm 投与群の雄の ALP 増加及び小葉中心性/汎小葉肝細胞肥大は、抄録では肝代謝酵素の活性化に伴った変化であると考えて、毒性影響とはしておりませんが、これまでの農薬専門調査会では毒性としていることから、同様の判断をいたしました。このことについて御検討くださいということでコメントさせていただいております。それに関して義澤先生、相磯先生から御回答いただいております。事務局案を了承しましたという回答をいただいております。

事務局の 2 つ目のポツについてですが、こちらは用語について御指示のほうをお願いしております。義澤先生、相磯先生の 2 つ目のポツの部分になりますが、小葉中心性肝細胞肥大がよろしいでしょうという回答をいただいておりますので、そのように修正しております。

それと、2 つ目のボックスで義澤先生、相磯先生からコメントいただいている点に関しては、お手元に資料で別で配布させていただいている安全性の考察の 13 ページの無毒性量について、そちらのほうと判断が異なるが、この事務局の判断を了解いたしますという回答を記載させていただいております。3 つ目のボックスでは、22 ページの冒頭の 4 行目の部分のマウスの部分ですね、記載のミスがありましたということで御指摘いただきましたので、申請者のほうに修正を要求させていただきたいと思っております。

23 ページの 6 行目から、90 日間亜急性毒性のイヌでございます。

9 行目からですが、各投与群で認められた毒性所見に関しては、次のページの表の 18 にまとめてございます。本試験において、1,000 mg/kg 体重/日の投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大を伴う肝細胞空胞化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/デイであると考えられております。

表の 18 に関して、義澤先生、相磯先生から御修文をいただいております。

9 行目からボックスを記載させていただいております。【事務局より】ということで、300 mg の肝重量変化は比重量のみの変化であり、病理所見を伴わないことから毒性とはしませんでしたということを書かせていただきまして、御検討のほうをお願いしております。相磯先生のほうからは事務局案の了承という回答をいただいております。義澤先生のほうから、病理所見を伴わない場合は毒性影響という事務局案については了承いただいておりますが、1 群の雌雄各 4 例というイヌの試験ですので、飛び抜けた高値の動物がい

る可能性もあるのではないですかという御指摘を受けましたので、下のほうに報告書よりの記載をしております。

また、後半部分ですが、義澤先生、相磯先生より抄録に対するコメントのほうをいただいております。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、亜急性毒性試験のところですか。

1 番目、21 ページと 22 ページは、いずれも K の欠乏した餌を使ったというようなものです。

それで、まず最初に (1) のほうですけれども、これ、義澤先生と相磯先生から修正が入っております。これはこれでよろしいですね。いいですね。

それと 22 ページのボックスのほうも、これがちょっと問題で、これはペンディングにしておかなくちゃいけないのかもしれませんが、ビタミン K 欠乏というところの関連があるので、PT 延長と PLT 増加というのですか、これを表 15 から外しちゃったのですけれども、これはこのまま置いといたほうが、後からの判断としたほうがよろしいでしょうか。

○ 義澤専門委員

いいですか。

○ 上路座長

はい、どうぞ。

○ 義澤専門委員

当初はビタミン K の関連で了承しようと思ったのですけれども、よくよく考えてみると、高用量だけに変化がみられるのは、やっぱりおかしいですね。今、報告書を見ながら数値も確認しましたが、本当にビタミン K の欠乏だけの関連なのかというのが疑わしく私は思いました。だからこれは、できたら残しておいたほうがいいと思いました。

相磯先生、どうですか。

○ 相磯専門委員

確かに対照群も同様にビタミン K の欠乏症状が出るはずなのですけれども、義澤先生がおっしゃるように、高用量ということは、やはり何かひっかかりますね。残しておいたほうがいいと思います。

○ 上路座長

用量が高いところだけですけどね。

○ 堀部課長補佐

今ちょっと抄録を見ていたのですけれども、抄録の毒の 20 というページがございますが、グレーの厚いファイルなのですけれども、毒の 20 というところで申請者のほうも、

これは検体の特性かもしれないなということ。このボード体で書いてある 2 つ目、「ただ」から書いてあるところなのですけれども、こここのところの最後のほうで、やはり結果として高用量含有飼料摂取で血液凝固系への影響が発現した可能性が示唆されるということで、申請者のほうもそこの高濃度のほうは認めていらっしゃるようにも見えますので、今の先生方の御意見であれば、ここを残すというのも考え方かというふうに思います。

○ 上路座長

そうですね、はい。では、それは残すということにして、相磯先生、ほかに。

○ 相磯専門委員

そうしますと、毒の 26 の検証・確認試験をやっていますね。毒の 26 で、ラットの慢性毒性試験で、6 カ月でビタミン K の欠乏食を中止して、高用量群の 1,000 ppm の 40 匹を 2 群に分けて、ビタミン K 欠乏食をそのまま 28 日間投与すると、それからもっとビタミン K を添加した飼料を 28 日間投与する。それで、ここはビタミン K 添加飼料で 28 日間飼育したところ、その凝固系の、ここでいう PT だとか PLT が変化・改善されたという結果が示されています。このボックスの中に、ビキサフェンの影響でなくビタミン K の欠乏に関連した変化というコメントを出しました。今の段階では、やはりちょっと様子は変だなと思っています。

○ 義澤専門委員

この剤の影響がビタミン K 投与で、変化が回復したという、単なるそれだけの結果だと考えられます。

○ 上路座長

そうすると、症状としては、その毒性試験の所見としては、そのまま残すということで。

○ 義澤専門委員

残しといたほうがいいです。

○ 上路座長

はい、わかりました。

それと、2 番目の 22 ページの②のほうは、この小葉構造の明瞭化、これは事務局案で了承ということで、それはそれでよろしいのですか。

○ 相磯専門委員

はい、よろしいです。

○ 上路座長

すると、では、そこの (1) のほうのラットはそれでいいと。

その次にマウスのほうも、それもビタミン K 欠乏の飼料を使ったものですが、ここについての。16 行目の小葉中心性/汎小葉、ここは用語の使い方を変えましょうというので、消えますよね、ここ。直してください。

○ 堀部課長補佐

所見のほうがそれで確定すれば、それに合わせます。同じように、ここだけでなく、

その先でも表中で直していただいた修正と本文中の表現が不整合になっているところございますので、そこは部会終了後に事務局のほうで確実に修正をさせていただきたいと思えます。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

それでは、23 ページのほうの【事務局より】というところで、義澤先生、相磯先生から、ALP 増加、こここのところの事務局案を了承しましたということ。

その次も用語の使い方ですね。そうですね。

○ 相磯専門委員

そうです、はい。

○ 上路座長

それは、それ以上のことはないですね。

その次の 2 番目のボックスも了承いたします。

3 番目、これはマウスの記載が違うというのですね。ICR マウスかどうかというところですね、義澤先生からの。

○ 義澤専門委員

マウスの系統の記載が違っていましたので、それを指摘しました。

○ 上路座長

そうですか、はい。相磯先生、何か。

○ 相磯専門委員

いや、特に。

○ 上路座長

いいですか。

それと、24 ページの 4 行目から 5 行目、これは、ここに入るものではないですよ。削除……。

○ 高橋評価専門官

後ろのメカニズム試験がラット及びマウスでやられた試験だったので、イヌのところ、あえてメカニズム試験を参照とは書かなくてよいかというふうに考えています。

○ 上路座長

そうですね。ここの 4 行目、5 行目は削除してくださいということです。

その次の、表の 18 の下のボックスですけれども、ここも相磯先生から了承ということ。それと、義澤先生も事務局案を了承しますということ。それと、飛び抜けて高い値の動物がいる可能性があるということに対する肝絶対重量が表として出されていますけれども、これに対する判断は、義澤先生、何かコメントがありますか。

○ 義澤専門委員

ばらつきがあるので何とも言えませんが、基本的には事務局案で了承です。

○ 上路座長

はい、わかりました。

それと、24 ページの一番下のほうの義澤先生と相磯先生から出てきている、小葉中心性肝細胞肥大を伴う肝細胞空胞化に対して修文がされているのですけれども、一番最後のところに、「空胞化は脂肪ではなくむしろグリコーゲン由来と考えられた」と判断した根拠を申請者に確認したい。」という一文がございます。これは義澤先生のほうですか。相磯先生からですか。

○ 相磯専門委員

これは両方です。

○ 義澤専門委員

両方です。

○ 上路座長

両方から。では、ここのところは申請者への要求事項として、いいですか。

○ 相磯専門委員

はい。

あと、ここのところで所見用語を少し修文しています。何を修文したかといいますと、ここの小葉中心性の肝細胞肥大を伴う空胞化というやつですね。ここは、抄録の毒の 40 の表、病理の検査の表を見ますと、この所見用語が「肝細胞空胞化」として、括弧して「主に小葉中心性で肝細胞肥大を伴う」という記載になっています。そうしますと、これは肝細胞空胞化をメインとした所見になってきて、申請者はここの肝細胞空胞化をグリコーゲンの貯留というふうにしているのですね。そこに肝細胞肥大が伴っていますよと。通常、毒性試験で特に重要になってくる小葉中心性の肝細胞肥大と、ここの部分が曖昧になっていますので、この辺のところをはっきりさせてくださいと。本当にこれがこの群で肝細胞肥大あるのかどうかというところ、ちょっと確認したい部分があります。

○ 上路座長

表 18 のところを直していただきましたけれども、その直したところの理由づけというのでしょうかね、そこを明確にして、これでいいのかどうかを確認したいということです。よろしいですか。

義澤先生、いいですか。

○ 義澤専門委員

はい。最後に書いていますが、空胞化が脂肪ではなくグリコーゲンであると断定した根拠ですね。よく肝細胞肥大で認められるのは、脂肪変性が伴う場合よくあるのですが、なぜグリコーゲンと判断したのかという、ぜひ根拠を聞いてください。

○ 相磯専門委員

水がたまっている場合もあります。

○ 義澤専門委員

ありますね、水腫性変性です。

○ 相磯専門委員

毒性として水がたまっている場合はある。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、亜急性のところにも幾つか要求事項が出ましたけれども、ここについて、ほかに。よろしいでしょうか。

一応ビタミン K 欠乏というものを使ってやった試験ですけれども、先ほどの毒性所見のところに入れてということ。それ以外に、そのビタミン K 欠乏ということが問題だというようなことは出ていないですか。

○ 相磯専門委員

この結果から見る限りは、ビタミン K 欠乏の影響はないと思います。

○ 上路座長

そうすると、この結果自体は評価することはできると。

○ 相磯専門委員

評価しようと思えばできると。

○ 上路座長

微妙な。

○ 相磯専門委員

もともとの前提が、本当にこの試験を採用していいのかどうかという。もとに戻りますけどね。

○ 義澤専門委員

私ならば、一番最初に言ったように、ブリッジングスタディをやりますね。通常食を用いたラット 90 日試験です。ただ、そこまで要求すべきかどうかというのは、ちょっと議論すべきです。

○ 上路座長

インポートトレランスですからね。国内での登録ですと違うのですけどね。

○ 義澤専門委員

そうですね。新規登録だったら要求すべきだと思いますが。今回の場合は要求できないですね。

○ 上路座長

なぜか随分、結論まで書いて。

○ 相磯専門委員

通常ではこれ、実験自体やり直しですね。これを報告書として受け取ってもらえないと思いますね。

○ 上路座長

ということも申請者のほうに発言しながら要求事項を示してください。

○ 堀部課長補佐

そうすると先生、くどいようで恐縮ですけれども、今回の評価にはこの試験結果をお使いいただいて評価していただいたと。

○ 上路座長

使えると、はい。

○ 堀部課長補佐

要するに、この評価に関しては、このデータは受け入れられるという御判断をいただいたという理解でよろしいですね。

○ 上路座長

はい。それで、仕方がないけれども、そういうことですね。

○ 堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○ 上路座長

それでは、25 ページのほうをお願いします。

○ 工藤係長

それでは、25 ページの 2 行目から、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

ビーグル犬を用いた 1 年間慢性毒性試験が実施されております。

結果については 9 行目から、本試験において 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、小葉中心性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられたということに、義澤先生、相磯先生から御修正いただきまして、修正しております。

16 行目からボックスですが、【事務局より】ということで、肝臓の重量変化は比重量のみで有意差が認められておりますが、病理組織学的変化を伴ってございましたので、専門調査会のルールに従いまして、毒性といたしました。申請者のほうでは、小葉中心性肝細胞肥大を薬物代謝酵素誘導に伴う影響として、毒性とはとらえておりません。このあたりについて御検討くださいということでコメントさせていただいております。義澤先生、相磯先生より「事務局案を了承いたしました。」との回答をいただいております。

また、2 つ目のボックスで、義澤先生、相磯先生より、毒性所見についての作表が必要だと思いますということですので、下の部分に表を記載させていただいております。

それとあと、2 つ目のポツで、無毒性量のエンドポイントについてですが、小葉中心性肝細胞肥大で代表させたほうがよいでしょうという御意見でしたので、その旨、9 行目の部分で修正させていただいております。

20 行目から事務局案、別のボックスで、これは先ほどの作表をしたという旨、書かせていただいております。この中身については御検討のほうをお願いいたします。

26 ページ目から、2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験の雌ラットの試験が行われてお

ります。

こちらの試験に関しても、ビタミン K 欠乏の飼料を用いた試験となっております。表の 19 に平均検体摂取量をまとめてございます。10 行目から、各投与群で認められた毒性所見は表の 20 に示してございます。12 行目から、本試験において、300 ppm 以上投与群で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は 50 ppm であると考えられた。発がん性は認められなかったとしておりまして、このあたり、義澤先生、相磯先生の修文を反映させていただいております。表の 20 に関しても、義澤先生、相磯先生の御修文をいただいております。反映させていただいております。

27 ページに移りまして、初めに、冒頭にボックスであるように、【事務局より】ということで、血液凝固系への影響は基礎飼料が原因と抄録では考察され、2,000 ppm 投与群での APTT 延長の毒性学的意義は抄録では否定されておりますが、用量相関性が認められております。申請者の考察どおりでよろしいでしょうかということで、御検討をお願いしております。義澤先生、相磯先生より御回答をいただいております。申請者に肝臓障害と APTT 延長の関連性について考察を要求するというにさせていただいております。

2 つ目のボックスで、義澤先生、相磯先生よりコメントをいただいております。先ほどの表中に「ろ胞細胞褐色色素増加」という文面を追加させていただいております。

2 つ目のポツについては、ビキサフェンの安全性評価資料の概要の中での用語について、適正な表現にしてくださいということで、申請者のほうに要求する事項についてコメントをいただいております。

2 行目から、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の雄ラットの試験を行っております。

表の 21 に平均検体摂取量をまとめてございます。各投与群で認められた毒性を次のページの表の 22 に示しております。結果については 14 行目から、投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められませんでした。本試験において、300 ppm 以上投与群で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は 50 ppm であると考えられました。発がん性は認められませんでした。

28 ページの表の 22 ですが、義澤先生、相磯先生より御修文いただいております。

10 行目からボックスでございますが、【事務局より】ということで、2,000 ppm 投与群の雄で認められた肝臓の嚢胞性変性は、対照群と比べてわずかに高い程度で、抄録では影響とされていませんが、有意差があること、グレード分けでは程度が増加していることから、毒性としました。御検討くださいということコメントさせていただいております。義澤先生、相磯先生より御回答いただきまして、2,000 ppm 投与群の雄で認められた毒性影響に関しては、事務局案を了承しますと御回答いただいております。

下のボックスの、義澤先生、相磯先生よりコメントいただいております。修正要求を幾つかいただいております。次の 29 ページにいきまして、こちらに関しても引き続き両先生からのコメント、修正要求等がありましたので、そこを記載させていただいております。

す。

29 ページの 2 行目から、18 か月発がん性のマウスの試験でございます。

こちらに関してもビタミン K 欠乏の飼料を用いた試験となっております。平均検体摂取量については表の 23 にまとめております。その下の 9 行目から、各投与群で認められた毒性所見は、次のページの表の 24 にまとめてございます。それ以降の記載については、義澤先生、相磯先生から御修文等をいただいております。結果としては 15 行目から、投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められませんでした。本試験において、150 ppm 以上投与群の雄及び 50 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm であると考えられました。発がん性は認められておりません。

次のページの表 24 が先ほどの部分になりまして、義澤先生、相磯先生より修文をいただいております。反映させていただいております。

下の部分にボックスとして、事務局より①から③のコメントをさせていただいております。後半部分に義澤先生、相磯先生より御回答をいただいております。

①に関しては、基礎飼料を切り替える前の雄の死亡率増加には用量相関性が認められています。原因は、ビタミン K の欠乏飼料が原因の凝固系の影響に肝代謝酵素誘導が加わったことによるとされていますが、基礎飼料のみが原因と判断してよろしいでしょうかとコメントさせていただいております。義澤先生、相磯先生より御回答をいただいておりますが①になります。後半部分に、①の中の下の方に、ビタミン K の欠乏飼料の給餌による動物の死亡率の増加は、動物の生理状態に著しく変調を来した試験条件下で認められた現象であるので、死亡率増加の原因については評価から外するのが妥当でしょうかと御回答いただいております。

②の事務局のコメントですが、肝や腎で対照群よりも有意に増加したアミロイド沈着も加齢性変化ととってよろしいでしょうかという質問をさせていただいております。義澤先生、相磯先生より②の回答として、アミロイド沈着は毒性所見として取り上げたほうが良いと思いますという御回答をいただいております。

③番目が、50 ppm の雌の肝絶対量及び比重量の影響としたことについて、農薬抄録では、雌の肝臓において病理学的変化の観察された 500 ppm のみを毒性所見と判断していますが、150 ppm 以下で認められた肝臓の所見を毒性所見としておりません。この部分に関して回答の③をいただいております。毒性影響としないほうがよいでしょうかと回答いただいております。

次の 31 ページにいきまして、2 つ目のボックスの義澤先生、相磯先生よりコメントをいただいております。表の 24 の修文についてのコメントを 3 ついただいております。①が、500 ppm の雄の「活動性の低下、冷感及び背彎姿勢」の削除についてのコメントです。②が、500 ppm 雄の「肝細胞壊死巣」についてのコメントでございます。③が、500 ppm 雄における「間質性単核細胞浸潤」の追記についてのコメントをいただいております。

ります。

また、29 ページから始まっておりました 18 か月の発がん性のマウスの試験についてですが、お手元の抄録の毒の 97 ページのところを御覧いただきたいと思います。毒の 97 ページの表 1 の死亡率のところをちょっと御確認いただきたいのですが、雄の投与量 500 のところを例に見ていきますと、20 週で対象動物数 60、12 か月で対象動物数 60 のところで、死亡動物数が 60 のうち 15 となっているのですが、次の 18 か月のところで対象動物数が 50 となっております、数が、整合がとれないような部分がありますので、ここに関しては申請者に再度確認させていただければと思っております。

それと、今は 97 ページのところを御説明させていただいたのですが、少し後の毒の 102 ページの表の 6 のところに、今の部分の記載になるのですが、18 か月発がん性の雄の計画殺の動物数のところを見ますと、投与ゼロのもので 42、投与 500 のもので 38 となっておりますので、先ほどの部分、数値の整合性とれない部分もあるのですが、そこを鑑みても本試験の影響としては問題ないかと思われる部分がありますが、この数値が合わない部分に関しては申請者のほうに確認したいと思います。

評価書（案）のほうに戻りまして、生殖発生毒性試験の前までは以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、たくさんございますけれども、25 ページからですね。

25 ページ、事務局から、病理学的変化というものを伴っているという場合に肝臓の重量変化、比重量というものに対する有意差、これを毒性と評価するという事で来ているのですけれども、それでよろしいかということで、義澤先生、相磯先生、了承したということで、それでよろしいですね。

その次のところも、作表、表をつくっていただきました。表のところ、表の中身について、これでいいかどうかを確認していただきたいと思いますが、何か相磯先生、25 ページの表、これでよろしい……

○ 相磯専門委員

よろしいと思います。

○ 上路座長

義澤先生、よろしいでしょうか。いいですか。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

いいですか。では、それで……

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、この表の中で、投与群の 100 mg/kg の体重/日以下、「以下」が抜けております。10 の投与群がその下にありますので、「以下」という文字を下のカラム

のところ、追記をさせていただきます。

○ 上路座長

そうですね、はい。ありがとうございます。

その次の 26 ページのほうです。修文をしていただいていますけれども、問題ございませんね、表の 20 まで。義澤先生、相磯先生のところ。

それと、26 ページの一番下のところに小さな字で「本試験は」ということで、「ビタミン K 欠乏に起因した毒性影響が認められたため」というようなただし書きを入れていただいております。これが、ここの試験だけでなく、前の亜急性毒性試験のところにもこれを入れておいたほうがいいのではないかということ、先ほど打ち合わせのとき話し合われましたので、そういうことを入れたいと思います。

ということで、26 ページはそれでよろしいですか。

それでは、27 ページのほうのところですけども、血液凝固系、これについて、基礎飼料の原因ということなのですけども、肝臓障害と APTT 延長との関連性、これに対する考察をしてくださいということですね。私、こころ辺、中身は何か詳しくはわからないので、お願いします。

○ 相磯専門委員

ここに書いてあるように、血液凝固因子というのが肝臓で多く出ていますので、肝臓がかなり血液凝固に関係します。したがって、このところは病理所見としても肝臓に、肝細胞内に褐色色素が沈着したり、多核肝細胞が出たりしています。それから肝重量が増加したりしております。その辺のところとの血液凝固の延長との関連を、何かあるかもしれないということで、考察を要求したいと思っています。

○ 上路座長

はい、わかりました。

義澤先生もよろしいですね、それで。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

そして、それは考察要求ということにしたいと。

その下の 2 番目のところ、これ、2 番目のボックスのところは用語の適正化をお願いしますということでよろしいでしょうか。

あと、ろ胞細胞褐色色素増加、これを表記というのですけれども、入っていますね。

○ 相磯専門委員

これは、実際に剖検で甲状腺の暗色化が 3 匹と対応する所見という形で、書いたほうが良いと思っています。

○ 上路座長

はい、ありがとうございます。それでは、そこまで。

その次の 28 ページのボックスです。表 22 ですけれども、ここの表の修正をしていただいた。これはいいですね、これで。甲状腺ろ胞細胞過形成、いいですね。

その次の下の 10 行目以降の事務局からいただいた毒性としての判断ですけれども、これも事務局案を了承するというので、2,000 ppm のところは毒性影響とするということとで。

その次の下のほうのボックスで……これはいいですね、下のほうの。

一番下のところに、好塩基細胞巢と、何と読むのですか、虎という字を書いて。

○ 相磯専門委員

「コハンジョウ」と読みます。

○ 上路座長

虎斑状細胞巢というのですか、これに対する記述の修正要求。これは、資料概要の中に入れなさいということですかね。

○ 相磯専門委員

そうです、はい。虎斑状の細胞巢というのは好塩基細胞巢の一つのサブタイトルなので、そこで資料概要をよく見ますと、12 か月のと殺群、毒の 77 から 80 では、対照群と比べて高頻度で観察したという記述があるのですけれども、発がん性の分では、毒の 78 では、その投与群で好塩基細胞巢の減少が見られたと。用量相関性がないことから偶発所見と考えられたというふうに書いてあるのですけれども、この辺のところ、好塩基細胞巢の中での、例えば虎斑状なのか、あるいはそのほかのタイプなのかという、いろんなタイプがあるのですけれども、その辺のところは全くこの関係が理解できないと。そこで、ここで次の 29 ページに矢印として、一応どういう形で修正してもらいたいかというのを書いているのですけれども、虎斑状細胞巢の増加、それからあと好塩基細胞巢の減少、これを理解できるように抄録を修正してくださいと。

○ 上路座長

ありがとうございます。

義澤先生もこういうことで。要求した場合に、理解できるような修正を期待するのですね。

○ 義澤専門委員

オリジナルのレポートを確認すれば、修正はできると思います。

ただ、肝臓発がんを起こしていませんので。大抵こういう好塩基性細胞巢なり虎斑細胞巢という変化は前がん病変として発現が増加します。この場合、発現が減少しているのは恐らく肝細胞の小葉中心性肥大が高度になって、結果的に減少して見えているんだろうと思います。その辺の関連性をわかるように説明できればいいと思います。

病理の専門家の人がまとめれば、簡単にできると思います。

○ 上路座長

廣瀬先生、ここら辺の判断はいかなもののでしょうか。

○ 廣瀬委員

ちょっと今聞いていなかったです。すみません。

○ 相磯専門委員

例えば発がん性の部分で肝臓の虎斑状細胞巢の発生状況、全然増えていないよとか、そういうコメントがあるのかなとか、いろいろとありますけれども。

○ 廣瀬委員

虎斑状細胞巢が……。

○ 坂本評価課長

29 ページのこのこのところで、こちら増加と減少となっておりますので、抄録は理解できるように、全体を直したらという照会を出したいと。

○ 廣瀬委員

それとあと、ここで肝細胞好酸性細胞巢、あるいは虎斑状細胞巢となっていますけれども、これは好酸性変異細胞巢、あるいは虎斑状変異細胞巢にしたほうがいいと思うのですけれども。

○ 義澤専門委員

よく **altered cell foci** のことをこういうふうに表現してきている方がたくさんおられます。だから、その辺はこれまでも一々は指摘しませんでした。もし統一するならば、「変異細胞巢」という言葉に部会として統一して要求する必要があります。

○ 廣瀬委員

ほかの部会でも「変異細胞巢」ということにしていますので、「変異」は入れたほうがいいかなと思うのですね。

○ 義澤専門委員

これまでの剤も入れていない場合があると思いますので、今後は「変異細胞巢」ということで統一するということによろしいですか。

○ 廣瀬委員

もう大体統一しているとは思いますが。

○ 義澤専門委員

そうですか。

○ 上路座長

この評価書がたまたまそうだったということですよ。

○ 義澤専門委員

フェントエートもしていたかな。いろいろしていないのはあると思う。していますか。

○ 堀部課長補佐

フェントエートも今日見直した結果が「細胞巢」になっているので、そこも恐らく「変異」を……

○ 義澤専門委員

していませんよね。

○ 堀部課長補佐

はい、追加……。

○ 義澤専門委員

しとかなきゃいけないですね。

○ 上路座長

そこは一応、用語の適正化という意味で確認をしていただくと。

それと、先ほど相磯先生から要求されました虎斑状細胞巢増加ということと、好塩基細胞巢の減少、これの関係というのですか、相関性というのか。用量反応的なことも含めてということなのですかね。

○ 相磯専門委員

というか、そう難しい話ではないのですけれども。12 か月では虎斑状だけを取り上げて、発がん性のほうでは好塩基細胞巢だけを取り上げていると。

○ 上路座長

整合性がとれるように、両方ちゃんと見なさいということですね。

○ 相磯専門委員

そう。ちゃんと両方を記述していただけるとわかりやすいかなと。

○ 上路座長

はい、ありがとうございます。

それでは、29 ページの上のボックスまではいいということですね。

では、29 ページ、そこまで終わりにして、今度は 29 ページの (4) のところ、18 か月のマウスですけれども、ここ随分、義澤先生と相磯先生から修文いただきました。これはこれでよろしいですね。問題はないということで。それで、それに伴って 18 か月の発がん性の表のところがあります。ここのところも併せて見直しをしていただいたということです。

それと、【事務局より】ということで、30 ページにボックスが書いてあります。その中で相磯先生と義澤先生のほうから、やっぱり基礎飼料のみの原因というような判断でよろしいのかというところに対して、どうなのですか、ここは。やっぱりもう少しぎしぎしとやったほうがいいのでしょうか。

○ 義澤専門委員

それでもいいですね。

○ 上路座長

相磯先生、いかがですか。

○ 相磯専門委員

やっぱり残しておいたほうがいいですね。

○ 義澤専門委員

うん、残しておいたほうがいい。

○ 相磯専門委員

というか、このデータを使う限りは残しておくべきだと思いますね。

○ 上路座長

はい、残しておく。

それと、アミロイド沈着、これも加齢性変化としてよろしいでしょうか。これは毒性所見として取り上げておくということなのですか。

それと、肝絶対及び比重量増加、これに関して、お二人の先生からは影響と判断しないほうがいいでしょうということなのですから、これが ADI に関係してくるものですから、ちょっとこのところは議論してあったほうがいいのではないのでしょうかね。対照群の 109%と 108%の増加というところは、軽微な変化というふうに見てよろしいでしょうか。

○ 義澤専門委員

軽微な変化です。病理変化も認められていないということから考えたら、今までの部会の判断としては、影響としないという判断が妥当だろうと思います。

相磯先生、いかがですか。

○ 相磯専門委員

私も、このぐらいの対照群の 109、108%の増加ぐらいでは、組織的には変化は出てこないと思います。

○ 上路座長

廣瀬先生、いかがですか。

○ 廣瀬委員

そのところが一番問題になるところなのですが、原則的に、全体の部会では、肝臓で絶対重量、それから比重量が同時に増加しているという場合には、毒性にとるということにしているのですよね。これは組織像を伴わなくてもということです。

この場合は、軽微だといっても有意差が 0.01 以下でつきますし、それから、全体的にこの剤は肝臓に毒性変化が出ると。それから、150 でも、肉眼的ではありますけれども、肝臓の肥大があったり、その上でも肝臓に対する毒性が出ているということも考慮すると、やはりこの 50 ppm での肝臓の重量の増加というのは毒性にとるべきだというふうに考えています。

○ 義澤専門委員

再確認させてください。肝臓の絶対重量の増加と比重量の増加が認められた場合は、病理組織学的変化が認められなくても、毒性として判断するというのが農薬の部会の判断ですね。

○ 廣瀬委員

そうです。

○ 義澤専門委員

わかりました。では、その判断に従うべきだろうと思います。これは部会の判断ですから、それに従うべきですね。

○ 上路座長

相磯先生、それでよろしいでしょうか。

○ 相磯専門委員

はい、よろしいです。

○ 上路座長

そうしますと、いわゆる無毒性量がとれないということになります。ADI の判断が変わってくると。

その次の表 24、31 ページのボックスの下のほうですけれども、これについては、表の中の表現のところを直したということですね、追記したとか。ということなんですけれども、これもあくまでもいろんな毒性……。

②のところは義澤先生のところから出ている、「ついでには、本試験で認められた「肝細胞壊死巣」が腫瘍発生に継発した二次変化であるのか、否か申請者の見解を確認したい。」と。ここのところに回答が欲しいのですね。そうですね。

○ 相磯専門委員

そうですね。ここは、肝細胞の壊死巣というのは、壊死というのはかなり重要な毒性所見ですので、そこを考えると、統計的な有意はないのですけれども、拾い上げるべきかと。それは申請者のほうも影響という形で評価資料の概要の中に書いてあります。

ところが、このマウスで大きな肝腫瘍ができた場合には、その周辺部分、肝臓の壊死がかなり高頻度に見られます。しばしば見られます。だから、これ、肝腫瘍発生に伴う二次変化の可能性がかなりあるので、申請者がここの壊死をどう考えているのか。腫瘍発生と関係なくですね。

○ 上路座長

二次発生と。

○ 相磯専門委員

プライマリーな毒性と考えるのか、二次発生と考えるのかで、取り上げ方が変わってくると。

○ 上路座長

そこは申請者から回答待ちということですね。

○ 相磯専門委員

はい、そういうことで。

○ 上路座長

ありがとうございます。

そうしますと、このところを要求するということです。あとはありませんね。

あとほかに、ここのところまで、慢性毒性、発がん性試験のところ、全体を通しまして、まだ残っているところ、ありますか、義澤先生。

○ 義澤専門委員

いいえ。

○ 上路座長

もうないですか。

相磯先生、よろしいですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

あとほかの先生方、何かお気づきの点。

なければ、31 ページ……

○ 堀部課長補佐

先生、確認させてください。

今、相磯先生、義澤先生の 30 ページの②番のコメントの中で、アミロイド沈着を毒性ととるというふうな御判断をいただいておりますので、この点に関しては、雌の 500 ppm で、今、抄録を確認しましたところ、肝臓と腎臓と甲状腺にアミロイド沈着、有意差がついておるようでございますので、これを表に、まず追記をさせていただきます。

それから、くどいようですけれども、この試験に関しても一部 K 欠乏でしたけれども、評価には用いていただけるという判断でよろしいですね。

○ 上路座長

そうですね、はい。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 相磯専門委員

あと 29 ページで、無毒性量について修正していますけれども、これはもとに戻るといふことになりますね。

○ 上路座長

そうですね、無毒性量の、そのとおりです。

その次に、31 ページの 13 番、生殖発生のところからお願いします。

○ 工藤係長

それでは、31 ページの 2 行目から、生殖発生毒性試験についてでございます。

ラットを用いた混餌の投与により 2 世代繁殖試験が行われておりまして、表の 25 に平均検体摂取量についてまとめてございます。投与群で認められた毒性所見については、次のページの表の 26 に示しております。11 行目から堀本先生からの御修文を入れさせていただきます。13 行目から、親動物では 400 ppm 以上投与群の雄及び 50 ppm 投与

群の雌で肝絶対及び比重量増加が、児動物では F₁ 及び F₂ 世代の 2,500 ppm 投与群で低体重等が認められたので、無毒性量は、親動物の雄で 50 ppm、雌で 50 ppm 未満、児動物では雌雄とも 400 ppm であると考えられました。繁殖能に対する影響は認められておりません。表の 26 についても堀本先生からの修正を入れさせていただいております。

32 ページの 7 行目からボックスですが、【事務局より】ということで、たたき台の P 世代の雄の 400 ppm 投与群と F₁ 世代の 50 ppm 投与群の有意の認められた肝絶対及び比重量増加に影響としました。農薬抄録では、病理組織学的変化の観察された 2,500 ppm のみを毒性所見と判断しております。ADI にかかわる部分になりますが、御検討のほうをお願いしますということで記載させていただいております。その部分に関して、下のほうで義澤先生、相磯先生よりコメントいただいております。波線部の部分、親動物、雄 400 ppm 以上に関しては影響と判断しないほうがよいと思いますという御回答をいただいております。②のほうでも、親動物、雌の 50 ppm 以上については影響と判断しないほうがいでしょうと御回答をいただいております。

次に、33 ページの発生毒性試験のラットに関してですが、結果としましては 13 行目から、本試験において、母動物では 75 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、胎児では 75 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重が認められたので、無毒性量は、母動物及び児動物ともに 20 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められませんでした。

18 行目から、【事務局より】ということでボックス、記載させていただいております。母動物の体重は抑制傾向ですが、同群の胎児で低体重が認められていたことから、毒性といたしましたということで書かせていただいております。

20 行目から、発生毒性のウサギの試験でございます。

表の 27 に毒性所見を記載しております。24 行目から、本試験において 100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で摂餌量減少、排泄減少、胎児で低体重、骨化遅延が認められたので、無毒性量は、母動物及び児動物ともに 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。そして堀本先生から、このあたり御修文をいただいております。100 mg/kg 体重/日まで催奇形性が認められなかったとしております。表の 27 に関しては、修正等をいただいている分、反映しております。

34 ページの 3 行目からのボックスですが、義澤先生のほうからコメントをいただいております。①、②と 2 つコメントをいただいております。

堀本先生からもコメントをいただいております。催奇形性についての検討を要検討というコメントいただきまして、【事務局より】の部分にあるように、先ほどお話しした 33 ページの一番最後のところになりますが、催奇形性が認められなかった部分に関して、用量を明確にする記載を追加させていただいております。

発生毒性に関しては以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、31 ページに戻っていただきまして、堀本先生の修正があったということ、それと表 26 のところ、堀本先生が修正を入れてくださったということ。

それと、肝絶対重あるいは比重量増加、これは義澤先生、先ほどの見解が出てきますから……

○ 義澤専門委員

先ほどの見解があるので、影響ですね。

○ 上路座長

ですから、影響としてとるということで、そのまま残すということでもよろしいですね。いいですね。

その次に、事務局のあれはいいのですけれども、事務局のポツの 2 のところ、400 ppm 雌雄の小葉中心性肝細胞肥大、これを影響としているけれどもということなんですけれども、これはこのまま残していいのですね、堀本先生。F₁ 世代、2,500 の。

○ 堀本専門委員

この表 26 のところの、修正をちょっとかけられなかったのが、先ほど言ったように、絶対重量と比重量の両方で有意差が出ている場合に毒性とするというのは、前に記憶にあるのですが、繁殖試験の場合もそういう感じで統一されていたのですかね。片方だけ出ている場合には特に毒性とみなさないというふうなのですか、それとも。

○ 高橋評価専門官

ここにつきましても多分、一般毒性と同じように、病理を伴っていれば比重量のみでもとっていくと。

○ 堀本専門委員

ただ、繁殖試験の場合、往々にして病理組織検査までやっていない場合が多いので、繁殖試験の場合はどういう取り扱いにしているのかなというのをちょっと確認したかったのですが。

○ 廣瀬委員

やはり、絶対重量と比重量が両方とも有意に増加していれば、毒性にとるということでよろしいかと思いますが。

○ 堀本専門委員

両方出ている場合のみという形ですよ。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 上路座長

表 26 はこれでもう修正をいただいていますけれども。よろしいですね、これで。

○ 堀本専門委員

はい。死産児のほうは腹単位で統計処理すると有意差がないというふうに書かれていま

して、おそらく、少数例の母動物に集中した形で死産児が増えたから、トータルで多分増えているように見えているのではないかなと思うので、あえて毒性所見としなくていいのではないかということで消しました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それで、その次の 33 ページ、この修文が堀本先生から出されていますけれども、これでよろしいですね。

○ 堀本専門委員

修文、「骨化形成」のところは「骨化遅延」と修正して、括弧して、どういう骨かという修正案をお願いします。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それと事務局のほうから、体重の抑制傾向というので、低体重が認められているということで、このところの毒性ととったのだけれどもいかがかということに関しては、どうでしょうか。

○ 堀本専門委員

これは、こういう考え方をすることが多いのですが、必ずしもこういうふうに短絡的に結びつけるのは危ない場合があります。ダイレクトに胎児だけで影響が出ているので、胎児に出ているから親が絶対というのでもないのですが、これ、もう少しデータを細かく見ていって、投与直後に減っていたのかなと、どうもその辺にちょっとそういうふうに思ったので、増加抑制と判断をしていいのかなと思ったのですが。今データは見ていたのですが、その辺、はっきりしていないので。

○ 堀部課長補佐

抄録の 139 ページに母動物の妊娠日以降の体重増加に関する傾向グラフが示されておりますので、こちらを御覧いただければと思うのですが、確かに先生おっしゃるように、高用量群で初期にぐんと減ったのが、結局最後までリカバーできていないように見えますが。

○ 堀本専門委員

その下の 75mg ですよ、今。

○ 堀部課長補佐

75mg も。ただ、最後は戻しているのですよね、これだと。

○ 上路座長

戻っていますね。250mg、高用量のところはひっかかると。

○ 堀部課長補佐

ちょっと今、報告書データを手元に出してもらっておりますので、申しわけございません。

先生、データ探している間に、先にお願ひいたします。

○ 上路座長

はい。ちょっとこれ、事務局のところは 75mg でなくて 250mg のところかもしれませんね、今の。

○ 堀部課長補佐

75mg でも有意差はとれていないということだと思いますので、ちょっと今。

○ 上路座長

わかりました。

あとウサギのところ、発生毒性の表の 27 ですけれども、この毒性所見も堀本先生、御確認いただいたわけですね。

○ 堀本専門委員

ええ。それでちょっと私は修正漏れしちゃって。追加で修正していただきたいのは、「右鎖骨下動脈の食道後方走行」というやつは、動物の場合は背方、背中のほう、前後ではなくて腹側と背側という意味なので、「背方走行」というふうに。

以上でございます。

○ 上路座長

背方走行。胎児のところですか。

○ 堀本専門委員

はい。増加という形になるのだと思うのですね、この場合だと、このデータだと。

○ 上路座長

いいですか、そののところ。

○ 廣瀬委員

すみません、ちょっと質問があるのですけれども、今の 33 ページの 26 から 27 行目ですけれども、100 mg/kg 体重/日まで催奇形性は認められなかったということは、400mg では催奇形性があるということですね。その場合は、母動物に毒性が出たために、そういう催奇形性が出たと判断するのでしょうか。それとも、出ない条件で催奇形性が出たと判断するのでしょうか。その辺、ちょっとお伺ひしたい。

○ 堀本専門委員

これだけのデータでは、そこまでは言い切れません。多くの場合、この場合、それほど頻発するという所見ではないですね。

ただ、ここの報告書を見ると、対照群、低用量群でも、例えば食道背方走行の例が 1 例とか 2 例とか出ているのですね。それが高用量群で増えていると。5 例とか 6 例になっているというふうなデータになっているのですが、なかなかその背景データを見ても、そんなに出るような所見ではないのですよね。

それと、この椎骨数の異常というのは、要するに、ボーダーのところ動いているのですね。胸椎と腰椎の境のところの部分がずれているというところで数が変わってくるとい

うふうに、数える数が変わって、（椎骨数の異常という）所見になってくるのですね。その辺のところのものも、それほどしょっちゅう出るというものでもない所見なので。

ただはっきりと、今言ったように、これが母動物の影響か、ダイレクトの影響かというのは、これだけのデータでは断定はできないのですが、非常に疑わしい部分があるというふうに私は感じて、このところはちょっと検討する必要があるかなと思っています。胎児の発育の遅延でこれが出るかといったら、それは多分ないのだというふうに考えています。

○ 上路座長

非常に難しいですね。結局、この剤に催奇形性があるのかないのかという結論が、どういうふうに見たらいいのでしょうか。

○ 福井専門委員

堀本先生がおっしゃったように、これだけのデータでは何とも言えないのではないかなと思うのですけれども。判断といっても、しかねますけれども。

○ 上路座長

何か周辺の情報から、何か得られますか。

○ 義澤専門委員

それを明確にさせるための試験を要求すべきですか。

○ 堀本専門委員

これ、従来どういう。「……100mg/kg 体重/日までは催奇形性はなかった。」という記載というのは、ほかの剤ではあったのですかね。

○ 廣瀬委員

ないと思いますね。一般的にはやっぱり母動物で毒性が出たときに催奇形性というか、異常が出ましたよというような、そういう表現なので。ちょっとこういう表現には違和感というか、いつもと違う表現なので。

○ 高橋評価専門官

この表現は長尾先生が評価二部会のほうで。骨格変異が出る場合には、ここしばらく催奇形性は見られなかったという文言自体は全部消してしまっていて、総合評価のほうに少し記載をするという方法をとっていたのですけれども、それだと余り正確ではない、出ないものは出ない用量まではっきり書いたほうがいいというようなことで、統一がややとれてはいないのでけれども、そういう表現を提案された経緯がございます。

○ 上路座長

でも、認められなかったということは、それ以上になったら認められるということになりますよね、催奇形性。

○ 高橋評価専門官

骨格変異の考え方をどうとらえるかというところで。

○ 堀本専門委員

ただ難しいのは、今言ったように、骨格変異の場合と、それからここで、先ほど質問が出ているのですけれども、その異常の種類を分別しているのですね。奇形と、ここだと何か聞きなれない用語を使っていますけれども、要するに小変異、マイナーアブノーマリティと、それからバリエーションという 3 段階の場合。その出ているもの自体の所見によっても、やっぱりその重要度というのは変わってきますね。

それであえて、先ほど言ったように、こういう分類にしているのですかという質問に対してですが、むしろ（分類）しているところが多いと思いますが、（分類が）グローバルスタンダードできちっと分かれているかといったら、残念ながら分かれていないのですね。特にグレーゾーンの所見に関しては研究者によって意見が分かれており、それはマイナーに入れたほうがいいのか、奇形に入れたほうがいいのかというところの意見が統一されていないので、各施設だとか各研究者の中で分類した形で出している。

なぜ分類して出す方向にしているかというところ、これ、海外のほうが傾向が強いのですが、要するにまとめて、異常なら異常で全部まとめて、何でもかんでもまとめて数字（例数や頻度）で出してしまうと非常に多くなってしまいます。先ほどの例もですけど、ちょっと前の剤でいけば、要するに足したら全部多くなって有意差がついてしまうと。そうすると、数字だけが先に行くと、要するに異常のものが非常に増えたというような形になってしまうというので、研究者の間では、そこは避けたいと。異常の中身がわかる人がだんだんなくなっているというところが欧米のほうの審査する側で問題になっていて、それで開発する側の立場としては、そこをやっぱり分けて、この重要な所見が増えたのですよ、重要な所見は増えていないのですよというような形がわかりやすいように、要するに異常を、バリエーションとマイナーなもの、重要なものというように分類した形で出すというふうになりつつある、なっているというところがあるのですね。

ただ、今回の場合、日本では、そのバリエーションと異常という 2 段階だけの分類が多いですね。この場合の食道背走とか、この椎骨数の異常というのは異常のほうに入れるのが大体普通の分類の仕方だと思います。単によくあるもの、その出現頻度が何%以下のものというふうな形で、（変異と異常の）分類基準は書いてありますけれども、むしろそういう分け方が一番まだ一般的な分け方だと思います。

ただ、ここの場合は致死性の所見なのか、そうではないのかと。この報告書の中では異常がめったに出ないのだけでも、致死的なものか、そうではないものかというような形の、あえてもう一つ分けています。でも、それは一緒くたにして、やっぱりめったに出ないものの重要度が高いという。それが、めったに出ないものが増えているというのは、やっぱり何らかの影響があるのだろうというふうに考えるのかなと。

ただ、いつも迷うのは、その催奇形性がどうだと言われると、今言ったように、これだけで決めろというのは非常に難しく、非常に疑わしいというまでしか多分言えないのだと思うんですね。

○ 義澤専門委員

疑わしいという場合は、ポジの方向へ判断していくのでしょうか。そうすべきですよ、安全性の観点から言えば。

○ 上路座長

否定できなかったということなのですかね。

○ 林副座長

いや、その辺も本当難しいところだと思うのですけれども、遺伝毒性なんかのときでも、*in vitro* のほうで何か所見があって、それでも *in vivo* では見られなかったような場合に、その生体にとって問題となるようなという枕詞をつけて、今まで評価文書としてきているのですよね。

今、この場合でも 400 mg/kg と、かなり高用量のところ、いろんな所見も出ているような部分もあるので。だから、それで最高用量群では見られたものもあるけれども、実際に問題となるような催奇形性はなかったと判断したというような、何かそういうふうな表現方法というのは何かないのかなと思うのですけれども。

○ 堀本専門委員

ラットのほうは、これ、そこまで上げていなくて、250mg/kg なのです。そっこのほうではないというところがあって、なかなかウサギの場合のこういう脈管系の異常というのは、割とラットに比べれば（自然発生的な出現）頻度は高い傾向があるので、本当に真っ黒かといったら、ただやっぱり用量が違うので、それこそ難しいので。むしろコメントとして出すのであれば、それらの奇形を催奇形作用と関連して考えるのかどうかというように形で申請者側のほうに投げて、その考えをきちっと明確にしてから判断するとしたほうがいいのかも说不定ですね。周辺のデータとかを含めて。

○ 上路座長

一遍聞いてみるとか、あなた方はどう考えるのかと。

○ 堀本専門委員

周辺のデータがあるかどうか分からないので。ただ多分、非常に難しいとは思いますが。

○ 上路座長

難しいでしょうね、多分。

○ 義澤専門委員

ちょっといいですか。これ、毒の 147 を見ていたら、本試験において催奇形性は認められなかったというふうに書いていますよね。だから、彼らは催奇形性なしというふうに判断しているのです。その明確な根拠は何なのだとすることをぜひ確認したいですね。

○ 上路座長

だからむしろ、それに対してこちらは、400mg 以降こういう症状が出ているけれども、それに対して、それは催奇形性とは認めないのですかということ、こちら側から聞いてみるということになるのでしょうかね。

○ 義澤専門委員

否定するなら明確な根拠を。

○ 堀本専門委員

そうですね。だから、食道後方背部走行の所見とか、その椎骨数の異常が出ている所見に関して、催奇形性がないのかどうかというのは、こちらとしては疑っている部分があるよというような感じでコメントを出して、それに対しての回答を受け取るということになるかと思いますね、出すのであれば。

○ 上路座長

そういうことですかね、まずは。

福井先生、それでよろしいですか。

○ 福井専門委員

はい。

○ 上路座長

それでは、生殖発生のところはちょっと問題が残りましたけれども、ほかに質問ございませんか。

なければ、34 ページの遺伝毒性のところをお願いします。

○ 工藤係長

それでは、34 ページの 6 行目から、遺伝毒性試験でございます。

ビキサフェンの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、並びにマウスを用いた小核試験が実施されました。結果は、表の 28、次のページに示されておりますとおり、すべて陰性でございましたことから、ビキサフェンには遺伝毒性はないものと考えられました。

遺伝毒性は以上になります。

○ 上路座長

若栗先生、コメントは。

○ 若栗専門委員

特にはございません。今おっしゃられたように、すべて陰性ということで、遺伝毒性はないものと考えられたということでもよろしいかと思えます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

林先生、よろしいですか。

○ 林副座長

小核試験が、これも IP 投与ということなのですけれども、これしかデータがないということと、経口よりは IP のほうが普通は強く出る傾向にあるので、それで陰性ということだから問題ないと思います。

○ 上路座長

それでは、その他の試験のところ、お願いします。

○ 工藤係長

それでは、35 ページの 5 行目から、その他の試験としまして、(1) として 14 日間反復経口投与毒性試験のラットが行われております。90 日間亜急性毒性試験、2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験、及び 18 カ月間発がん性試験の中用量以上の雌雄で、肝臓及び甲状腺の重量増加及び病理組織学的変化が観察され、薬物代謝酵素の誘導が示唆されたことから、メカニズム試験が検討されました。13 行目以降、義澤先生より御修文いただいております。結果としましては 16 行目から、所見は次のページの表の 29 にまとめております。検体投与により、第一相及び第二相の薬物代謝酵素が誘導されたことにより、甲状腺ホルモンが減少し、次いでフィードバックによる TSH 増加が引き起こされ、甲状腺組織変化が生じると推察されております。

次に、36 ページの 3 行目から、(2) として 28 日間反復経口投与毒性試験の①のラットでございます。90 日間亜急性毒性試験、2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験、及び 18 か月間の発がん性試験の雄動物で認められた血液凝固系への影響は、基礎飼料中のビタミン K 欠乏に起因することから推察されたため、ビタミン K を 16 ppm 添加した基礎飼料を用いた確認試験が実施されております。平均検体摂取量については表の 30 にまとめてございます。結果としましては、17 行目からですが、PT 及び特殊凝固因子時間には統計学的な有意な変動はあったが、用量相関性が認められず、検体投与による影響とは考えられなかったとしております。

次に、22 行目から、28 日間反復経口投与毒性試験の②のラットでございます。こちらに関しても、26 行目からあるように、ビタミン K 欠乏飼料またはビタミン K を 16 ppm 添加した基礎飼料で調整した混餌投与を用いて、28 日間反復経口投与毒性試験が実施されております。平均検体摂取量については次のページの表の 31 にまとめてございます。結果としましては、37 ページの 3 行目から、添加群の PT 及び APTT は欠乏群に比べ短縮され、背景データの範囲内であったことから、基礎飼料にビタミン K を添加することによって血液凝固反応は回復されたと考えております。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

特に 2 番目、3 番目は、ビタミン K 欠乏ということに焦点を当てた試験のやり直しをしております。これも踏まえまして、全体として、一番初めに戻ることにもなるのですが、この試験全体に対して、こういう余りよろしくない条件で試験をしたデータ、これを評価として使っていいのかどうか。このデータでこの剤の評価をしていいのかどうかということの御判断をいただきたいと思っております。

相磯先生、いかがですか。

○ 相磯専門委員

仕方がないというのが偽らざる気持ちですね。

評価はできると思います。何とかできると。

○ 上路座長

幾つか途中に、要求事項の中にもそれが入ってきていますから、それも併せて評価するというので、ちょっと甘いかもしれませんが。

義澤先生、仕方がないと。

○ 義澤専門委員

仕方がないということと、毒性を軽く見るわけではないですし、結果的に強く毒性が出ていますよね。だから、それは評価は可能だと思います。

○ 上路座長

ほかの毒性の先生方、いかがでしょうか。

赤池先生。

○ 赤池専門委員

同じ意見です。

○ 上路座長

堀本先生と福井先生、よろしいですか。

○ 堀本専門委員

(うなずく)

○ 福井専門委員

(うなずく)

○ 上路座長

若栗先生もオーケーでよろしいですか。

○ 若栗専門委員

(うなずく)

○ 上路座長

廣瀬先生、よろしいですか。

○ 廣瀬委員

仕方がないですね。ですから、これはあくまでもインポートトレランスによる評価の例外的なことと考えるといけないと思いますね。

○ 上路座長

でも、余り例外で認めてしまうと、インポートでやったほうが甘く評価してくれるのだったら、それで出そうやということになると非常に困ることになるので、余り基準を緩めないようにしたいというふうに思います。

それで、全体を見て御質問等ございませんか。

はい、どうぞ。

○ 福井専門委員

基本的なところで。これ普通、我々実験やる時だったら、こういうのはやり直すのですけれども、これを認めるというのは何か意味がある。意味というか、政治的な意味があるのですか。

○ 上路座長

事務局のほうで何か答えられますか。

私はないと思うのですけれども、これはもう既に海外で使われているのですよね。それで、海外で、ヨーロッパで、このデータでもって評価しているのです。

○ 福井専門委員

この同じデータで……

○ 上路座長

同じデータで要求している。それで、例えば日本に輸入品で入ってきたときに基準値を設けておかなくちゃいけないということで、国内でも ADI を設定しておかなくちゃいけないと、そういう流れだと思います。

○ 福井専門委員

もし海外でこれが認められているとしても、普通、学術論文だと、こういうのは認められないですね、海外でもね。それがどうして認められているのか、ちょっとわからないのですけれども。

○ 堀部課長補佐

そこは聞いてはいるのですけれども、まだ明確な情報は入ってきていないのと、一つ、ただあり得るのは、この試験たちがすべて GLP の認証のもとでやられているということはあるので。冒頭のところで相磯先生がおっしゃったように、例えば条件が途中で変わったような場合であれば、それも明確に書類に残して、しかも、その確認を受けたもので試験が成立しているということ。確認を受けたからこそ申請用のデータとして用いられているという、その GLP の制度にのっとった試験であるということは今ここに出されている資料からは確認されているので、そういう意味でのデータの信頼性というのは、その GLP の機関がきちんと認証されたものであるということだけは一つあるのだと思います。

ただ、確かにおっしゃるように、学術論文だとリジェクトされるであろうというのもあるので、そことの関係ではなくて、GLP ということは一つだけ違う点ではないかというふうに考えます。

○ 坂本評価課長

食品健康影響評価を行う上で、このデータではやはり健康評価ができないということであれば、当然追加試験の要求ということになると思われます。

ただ、一定の評価ができるということであれば、あえて要求して動物をもう一度殺す実験をするほうがいいのか悪いかというようなところも含めて、まさに座長に今確認していただいたように、これで一定の評価ができるかどうかという点。

それから例えば、今、評価書の 6 ページのところでも、この専門調査会として本剤の評価が可能として判断した根拠的なところは、やはり対外的にも、これはこうであるが何々であるがゆえに評価が可能であったという説明が最終的に、こちらからの照会の回答も見た上で可能であるかどうかというところが一つの判断基準になろうかと思われま

○ 上路座長

ありがとうございます。

やはりただし書きが必要というのですか。こういう実験系で、こういう評価をしたということをつけ加えれば、うちのここの部会としても、それなりの評価はきちんとまじめにやったということになるかというふうに思います。

ということで、たくさん質問要求が出ましたので、ADI の決定まではいかないというふうに判断したいと思うのですが、それでよろしいでしょうか。再度申請者に質問してください。お願いします。

それでは、何かほかに。

ということで、これで一応この剤については御審議を終わったということで、事務局のほうのこれからのことについて、お願いします。

○ 工藤係長

それでは、本日まとめていただいたお話から、追加資料要求事項について回答が提出され次第、再度、本部会において御審議いただく予定とさせていただきます。農薬評価書(案)につきましては、本日御指摘があった事項等を踏まえて修正させていただきます。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

本日の審議事項、これで終わりなのですけれども、その他の議題、お願いします。

○ 堀部課長補佐

資料 5 としてつけさせていただいたペーパーも、時間も過ぎておりますので、簡単に御報告だけさせていただきます。

2 月 15 日に開催されました評価第二部会の中から、ラットの系統の書き方についての御質問が出ました。動物の先生方を中心にして御意見を伺いましたので、一部の先生方には既にお知らせのところでございますが、質問を投げかけられた背景としては、同じ Wistar 系のラットを使ったのですけれども、その中で、ある亜系統で試験をやった結果と、その出た所見に関して、より感受性の高い亜系統を使ってもう一度試験を、比較試験を行われた場合に、その亜系統についてどのように書くべきか。あるいは、Wistar ラットを Wistar ラット、あるいは Wistar 系ラットと書くべきか。どのような書き方をするのが評価書中で妥当かということについての統一した見解をいただきたいということで、幹事会に対して質問が投げられました。

幹事会としての御結論でございますけれども、確かにどういうふうを書くかということ

は、命名法上の正確性というのを確保するという観点であれば命名法にのっとして書くべきだろうというのはあるのですけれども、ここはやはり評価書を書くという観点から、今回試験に用いられた実験条件なり、あるいは評価をすべきポイントとなるような、例えば動物系統が違うとか、そういうことを明確にするという観点を重視して、評価書あるいは抄録等に記載された中で、評価のときに必要な情報を忠実に評価書に再現していくということで、その命名法上若干違う点とかが生じるのかもしれないけれども、そこは評価に必要な情報をきちんと書いていきたいと思いますということで合意をなされました。

ただし、この評価に必要な動物系統の情報というのがどこにあるかというというのは一剤一剤違ってくるというふうに感じますので、事務局のほうでも注意して評価書作成いたしますけれども、各部会でも、その辺の例えば問題が出るような場合には、御助言を賜ればと思っておりますので、よろしく願いいたします。

とりあえず、この資料 5 に関しては以上でございますが、この点に関して何かあれば。

○ 上路座長

動物の先生方。

○ 福井専門委員

すみません、「系」をつける意見と、つけない意見と、両方併記されているのですけれども、これは、特にその評価に関係なければ、どちらを用いてもいいというふうに判断してよろしいのか。

○ 堀部課長補佐

今までは **Wistar** ラットということで、「系」をつけないので統一して整理をしておりますので、基本、特段何もなければ、もうこの書き方を踏襲できればというふうに考えておるのですけれども。

○ 福井専門委員

私の理解では、このインブレッドの場合は「系」つけて、そうではない場合は外すというふうに動物の専門の方から聞いたことあるのですけれども。ですから、**Wistar** の場合、**Wistar** 系ではなくて、やはり **Wistar** ラットのほうがいいかなと思うのですけれども、そのあたりはどうなのでしょう。

○ 堀部課長補佐

ここも先生方によってお考えが分かれていまして、正直言うと、この意見いただいたのは両方とも先生方の御意見だったものですから。

命名法の先生に、ある先生にお尋ねをいただいたところ、その先生の御意見としては、やはり **Wistar** の場合には純系のストレインというよりは、むしろもうそのブリーダーによっても全然違って、同じ **Wistar** であっても全く違う性質を持ったものになってしまっているの、「系」という、ストレインという言葉をつけるのは余りよろしくないだろうと。ほかで、もしもある系統に関して命名法が確立されているのであれば、それは命名法に従って正確に記載すべきであって、そうでなければ、命名を要求するか、あるいは

Wistar の場合には、もうストレインという言葉をつけない Wistar ラットというほうが妥当ではないかという御見解は示されています。

それで、それと今までの農薬の評価書の書き方とを照らし合わせたところ、確かに Wistar ラットということで整理はされておりますので、今の取り扱いを特段変更する理由はないのかなというふうに考えておりました。

○ 上路座長

評価書の書き方のときに注意をしていただくということになるかと思います。

ほかに、事務局のほうからまだある。

○ 堀部課長補佐

ここまでで議事の関係は終了でございますので、あと、今後の開催日程のお知らせをさせていただきますと思います。

評価第一部会、本部会の次回は、ちょっと飛んでしまいますけれども、6月21日の火曜日を予定しておりますので、よろしく願いいたします。5月はお休みでございます。

幹事会につきましては5月13日、金曜日に開催を予定しておりますので、よろしく願いいたします。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

ほかに何かございますでしょうか。

なければ、本日の会議を、15分ほど遅れましたけれども、どうもありがとうございます。