

# 食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第四部会 第7回会合議事録

1. 日時 平成23年5月17日(火) 14:00~16:08

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(フェンピラザミン)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)

西川座長、太田専門委員、川口専門委員、玉井専門委員、津田専門委員、  
根本専門委員、山手専門委員、與語専門委員

(他部会からの専門委員)

納屋専門委員

(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、河野技術参与、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 フェンピラザミン農薬評価書(案)(非公表)

資料3 フェンピラザミン論点整理ペーパー(非公表)

6. 議事内容

堀部課長補佐

定刻でございますので、ただいまから第7回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

本日は、評価第四部会の専門委員の先生方、8名に御出席をいただいております。

また、評価第三部会から納屋専門委員にも御出席をいただいております。

食品安全委員会からは、3名の委員が出席をされております。

それでは、以後の進行は西川先生にお願いいたします。よろしく申し上げます。

西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（フェンピラザミン）の食品健康影響評価についてです。本剤は、幹事会専門委員において事前に調整した結果、この評価第四部会で審議を行うこととされました。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、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局より資料確認をお願いいたします。

堀部課長補佐

お手元にまず議事次第、それから本日の座席表、それから農薬専門調査会第四部会の専門委員の先生方の名簿に加えまして、資料 1 といたしまして、昨日現在での調査会での審議状況の一覧、資料 2 といたしまして、フェンピラザミン評価書（案）のたたき台、資料 3 といたしまして、フェンピラザミンの論点整理ペーパー、これは片面の印刷、1 枚紙でございます。

机上配布資料が 3 種類ございまして、1 つ目が、机上配布資料 1 といたしまして、血中濃度解析に關します玉井先生からのコメント、これも 1 枚紙の片面印刷のものでございます。机上配布資料 2 でございますけれども、先ほどの玉井先生のコメントと一緒に玉井先生のほうから頂戴いたしましたグラフあるいはデータでございます。これも 1 枚紙、片面でございます。それから、机上配布資料 3 といたしまして、ラットの 2 世代繁殖試験の病理所見の統計検定に係る資料がついております。

以上でございます。不足がございましたら、事務局までお申し出くださいませ。よろしいでしょうか。

西川座長

それでは、農薬（フェンピラザミン）の食品健康影響評価について審議を始めたいと思います。

経緯を含めて、事務局より説明いただけますでしょうか。

高橋評価専門官

そうしましたら、資料 2 になります。

経緯でございますが、3 ページ、審議の経緯でございます。

本剤は、2010 年に農林水産省から新規登録申請にかかわる基準値設定依頼がございまして、同年の 9 月に厚生労働省より食品健康影響評価について要請がございました。

では、剤の概要の前に、5 ページの要約でございますが、いろいろと食品健康影響評価のほうを修文いただいているんですけども、そちらが固まり次第、要約のほうも修文させていただきますと思います。

そうしましたら、剤の概要でございます。6 ページ、まず 6 番が本剤の構造式ござい

ます。ピラゾリノン系の殺菌剤で、作用機構はエルゴステロール生合成経路を阻害することで殺菌作用を示すものでございます。今回の新規申請の作物でございますが、きゅうり、トマト、ナス等で新規申請がされている殺菌剤でございます。

そうしましたら、7ページから具体的なデータの概要にまいりたいと思います。

まず、動物体内運命試験でございます。

全般的なコメントとしまして、玉井先生から評価書に関しては特にコメントはございませんというものをいただいております。

まず、吸収でございます。血中濃度推移でございますが、表1にまとめましたとおり、 $T_{max}$ が低用量では1時間、高用量では6時間程度となっております。 $T_{1/2}$ は低用量に比べて高用量で6倍遅延しているという結果でございます。各パラメータに有意な性差は認められなかったという結果でございます。

こちらに関連しまして、先ほど資料確認の際に見ていただきました机上配布資料1番、2番のところ、血中濃度の半減期等について玉井先生のほうからコメントをいただきまして、表等もございましたことから、別紙にさせていただいております。後ほど先生のほうからコメントをいただければというふうに思います。

それでは、評価書のほう、続きまして8ページ、吸収率でございます。本剤、尿中排泄が優位な剤でございます。吸収率は90%以上というふうに推定されております。

続きまして、分布、まず単回投与のものでございます。

次のページ、9ページの表2にそれぞれまとめてございますが、消化管、それから肝臓、腎臓等に分布が認められております。それは、 $T_{max}$ 付近、それから最終測定時点でも同じような傾向でございました。

それから、10ページが反復投与の結果でございますが、基本的に臓器分布、ほぼ単回投与と同じような分布を示しております。蓄積性も低いという結果でございました。

続きまして、11ページ、代謝物の同定・定量試験でございます。尿・糞中の代謝物を表4に、それから血漿、肝臓、腎臓中の代謝物を表5にまとめてございます。まず、尿・糞中でございますが、尿、糞とも代謝物E、Dといったもの、それからそれぞれの硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体といったものが認められました。それから、血漿、肝臓、腎臓中では、Dに加えてBが認められております。このBは植物のほうでも出てまいりまして、後ほど暴露評価対象物質を検討いただく際の一つの代謝物として上がっているものでございます。

それから、12ページの下から排泄でございます。

全体の結果は、13ページの表6でございますが、尿中排泄が主要な排泄経路でございました。糞中には10%程度出てまいりまして、呼気中への排泄はほとんどございませんでした。

動物体内運命試験は以上でございます。

西川座長

ありがとうございました。

速やかに吸収をされて、尿中から排泄されるということだと思います。

玉井先生のほうからは、この評価書（案）については特にコメントはないということですけれども、別途、机上配布資料 1、2 についてコメントが出ておりますので、玉井先生、御説明をよろしくをお願いします。

玉井専門委員

抄録の内容を反映したのものとして、これは正確に記述されたものですが、ちょっと抄録の内容で血中の推移のところが気になったので、連休中で時間もあつたのでプロットしてみて、それでコメントさせていただきました。と申しますのは、評価書 7 ページの 21 ですか、 $T_{1/2}$  が低用量群に比べて高用量群で 6 倍遅延したということがちょっと気になって、それを実際にその一つの代表例を先ほど御紹介いただいた机上配布資料 2 のようにプロットしてみたんですね。

ちょっとその図を見ていただくと、私が言いたいことは、抄録の解析がちょっとおかしいんじゃないかということをお願いなんですけれども、黒丸で示してありますけれども、実際の  $T_{1/2}$  を求めたのが、高用量の場合には、大体 6 時間から 48 時間の間に出しているんですね。低ドーズの場合、オープンサークルの場合は、極めて初期の段階でこれを出しています。それから、ここから出した  $T_{1/2}$  というのは、このように差が出るのはよくわかると思います。

ところが、実際  $T_{1/2}$  というのは、我々、通常使うときには消失の速さを考えると思うんですけれども、実はここで出している  $T_{1/2}$  というのは、消失プラス組織分布も反映していると、実はこう見ているんです、これ。だから、最初のピークからちょっと降りてきて、その後ゆっくり降りていくんですけれども、最後のゆっくり降りていくところが実際の消失を反映すると通常考えます。だから、最初の急激に落ちるところのカーブというのは消失と分布両方合わせて考えているので、ここの半減期を持ってきて  $T_{1/2}$  に 6 倍も差があったというのは誤解を招いていると、そういうふうに判断するんですね。だから、実際にはこれ、消失を見るとすれば、もっと遅い時間、せめて 48 時間あるいは 24 時間以降ぐらいは見ないと、これ、正確に消失を反映した  $T_{1/2}$  の解説にはならないということなんです。

だから、そこに文章に書いてある、その前の 1 ページにも書いてありますけれども、そのとおりなんですけれども。だから、私の希望としては、きちんと消失を反映する  $T_{1/2}$  を出してくださいということをコメントしたいと。その上で差があったかなかったかを論じていただきたいというのがコメントになります。

西川座長

ありがとうございます。

事務局に確認したいのですが、これまでの解析方法はどうだったんでしょうか。

高橋評価専門官

済みません、ちょっと不勉強で、そこまで詳しく  $T_{1/2}$  がどういうものを反映したかは、ちょっと事務局のほうで把握できていないんですけれども。

西川座長

今後の評価にもかかわることですので、できれば事務局のほうで確認していただいた上で再度検討するというところでよろしいでしょうか、玉井先生。

玉井専門委員

解説しますので、もしよろしければ。

西川座長

じゃ、そのようにさせていただきたいと思います。

高橋評価専門官

済みません、先生。この剤としては、一応、玉井先生からいただきましたコメントのとおり、申請者のほうにもう一回計算をさせたほうがよろしいですか。

玉井専門委員

ええ。もしこの文章を残すとすれば、この  $T_{1/2}$  が 6 倍違うということを残すとすれば、これは間違っていると思いますので。だから……。間違っているというか、 $T_{1/2}$  の意味をどうとらえているかによるんですけれども。分布相だとすればそれでいいんですけれども。いわゆる、これは血中濃度をはかっていますから、血液中から消失していく過程は初期の段階は組織分布と体外の排泄、2 つあるんですよ。ところが、分布が終わって平行状態になるとあとは消失だけになりますので、この最後の緩やかなカーブになるんです。だから、その分布のところも含めた  $T_{1/2}$  ということを意図しているなら、それはいいんですけれども、多分違うと思いますので、その辺をきちんと計算しないと、これは正確な評価書にならないと思います。

西川座長

確認ということをお願いいたします。

そのほか動物体内運命試験について御意見ございますでしょうか。

ないようですので、次に進みたいと思います。植物体内運命試験について説明をお願いいたします。

高橋評価専門官

そうしましたら、13 ページから植物体内運命試験でございます。全体的に與語先生のほうから修文等をいただいております。反映させていただきました。

まず、13 ページ、ぶどうでございます。詳細は表 7、表 8 のほうにまとめてございますが、概要としましては、主要成分は親化合物でございます。代謝物としては B がぶどうの果実の場合では最大でも 8%TRR というような量で認められました。そのほか代謝物 C がわずかに認められております。

C につきましては、14 ページのボックスにございますとおり、與語先生から追記のコメントをいただきまして、追加したものでございます。

続きまして、レタスでございます。こちら詳細は 15 ページの表 9、表 10 でございます。こちら C を追加させていただきました。概要でございますが、こちら主要成分は親化合物で 8 割以上を占めております。そのほか代謝物としまして、B、それから C がごくわずかに認められているということで、ぶどうと同じような代謝の形態でございました。

15 ページ 7 行目から、なたねでございます。試験の方法、それから試料の採取時期等を先生のほうから修文をいただき、反映させていただきました。

詳細は 16 ページの表 11、12 でございますが、こちら代謝物につきましては C を追記しております。同じくフェンピラザミンが主要な残留成分でございます、それから B が 10% 程度、それから C がわずかに認められるというような傾向でございました。

代謝経路は、植物体内の代謝経路を 17 ページの 1 行目からまとめてございます。主要代謝反応としましては、プロペニルスルファニルカルボニル基の脱離による B の生成とそれに続くピラゾール環の水酸化反応による C の生成であると考えられたというような代謝経路でございます。

続きまして、5 行目から土壌中運命試験でございます。

まず、好氣的土壌中での運命でございますが、フェンピラザミンの分解は緩やかな減衰でございました。推定半減期としましては、非線形回帰ということで先生から修文いただいておりますが、62~3 日という結果でございました。分解物としましては、C が最大で 5% 程度、最終的には土壌に結合または CO<sub>2</sub> にまで無機化されるというような経路でございます。

それから、28 行目から土壌表面光分解試験でございます。

結果は 18 ページの表 14、それから半減期を表 15 にまとめてございます。光照射区においての主要分解物は CO<sub>2</sub> でございました。そのほか B 及び C というものが認められております。土壌中での分解経路でございますが、好氣的土壌中、それから土壌表面光分解はほぼ同じ経路でございます、植物と同じくプロペニルスルファニルカルボニル基の脱離で B ができて、その後 C に分解されていく。それから、土壌中ではフェンピラザミンから直接的な C の生成と微量の代謝物ができるという経路がございまして、最終的には CO<sub>2</sub> まで無機化されるという経路でございました。

それから、18 ページ 18 行目から土壌吸脱着試験の結果でございます。有機炭素で補正した吸着係数が 133 から 954 という結果でございます。

19 ページ、水中運命試験でございます。

まず、加水分解試験の結果でございますが、pH7 ですとフェンピラザミンは加水分解に対して安定でございました。それから、pH7 では 10% 程度分解されたために、さらに解析の試験が行われております。主要分解物としましては B、それから C といったものが認められております。代謝反応に関しまして、土壌に合わせて與語先生のほうから修文をいただいて反映させていただきました。

それから、19 ページ 25 行目から、水中光分解試験の結果でございます。

結果は 20 ページの表 16 のほうにまとめてございますが、水中での光がございまして、G 及び F といったものも生成が認められました。B 以降の代謝反応に少し違いがあるようでございます。一部この代謝経路に関しまして與語先生からの修文を反映させていただきました。

それから、20 ページ 4 行目から土壌残留試験の結果でございます。容器内、圃場とも、圃場で最大 30 日程度の半減期でございました。

それから、13 行目から、作物残留試験の結果でございます。野菜、果実を用いてフェンピラザミンと代謝物 B を分析対象としております。全体の結果は別紙 3 のほうにまとめてございますが、最大値としましてはいずれも温州みかんの果皮が最大値で、親化合物フェンピラザミンが 6.52 mg/kg、それから代謝物 B が 1.33 mg/kg 認められたという結果でございました。

それから、それらの残留結果に基づく推定摂取量としまして、21 ページの表 18 にまとめたような推定摂取量となっております。

それから、21 ページの 8 行目から後作物残留試験が実施されております。フェンピラザミンの 50%水和剤をまいた後に後作物でかぶ、ピーマンを植えております。いずれもフェンピラザミンと代謝物 B は定量限界未満でございました。

ここまで、以上でございます。

西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず植物体内運命試験について、ぶどうとレタスとなたねについて試験がされております。與語先生のほうから、いずれも代謝物 C のデータを加えたほうがよいということで追記されております。

その他、與語先生、何かコメントございますでしょうか。

與語専門委員

この植物のほうでいきますと、事務局のほうで修文して下さったとおりで結構です。若干だけ説明させていただきますと、15 ページのなたねのところちょっと私、細かい修文をしてしまったんですが、BBCH といってもなかなか皆さんぴんとこないと思ったものですから、できたら括弧内を取ったほうがいいかなとちょっと思っているんですけども。要するに、植物の生育段階をコンピューターで解析しようと思うときに、00 から 99 で数値化するという試みをやっているというのを、それをここで表現しているというのがありまして、それが知らない方でもわかるような表現をしたほうがいいかなということで、ここで書かせていただきました。

あとのほかの修文は、実際抄録を見てこのほうが正しいと思ったものですから、修文していただいたというところです。

以上です。

西川座長

15 ページの 10 行目の括弧を削除するということですか。

與語専門委員

そうですね。10 行目の括弧を削除するというほうがよいと思います。

西川座長

ありがとうございます。

それでは、続きまして土壤中運命試験について幾つかの試験、3 つの試験ですね、出されておりました、與語先生から 17 ページの 18 行目に「(非線形回帰)」という追記があるんですけども、これはより正確に記載したという理解でよろしいでしょうか。

與語専門委員

ええ。そういうふうに考えていただいて結構です。それから、先ほど動物代謝のことがあって、動物代謝も同じく最初にちょっと増えてから、後、早く減って行って、ゆっくり減るといふ。土壌の場合も同じようなことになるんですが、そのときに土壌の場合は一番最初のところから計算するというので、それを一次回帰にするか非線形にするかとかいうところの違いが、ちょっとそこは考え方の違いがあるようです。

西川座長

このような修文にしたいと思います。

それから、4 番の水中運命試験について、加水分解試験と水中光分解試験が実施されております。與語先生から用語等に関する修文が出ておりますけれども、何かございますか。

與語専門委員

事務局のほうの修文どおりで結構です。

西川座長

ありがとうございます。

それから、5 番に土壌残留試験、6 番に作物等残留試験が実施されておりますけれども、これらについては特にコメントは出ておりませんが、特にほかになればこの事務局案どおりとさせていただきたいと思います。

それでは、一般薬理試験と急性毒性試験、それから刺激性及び皮膚感作性試験について説明をお願いします。

高橋評価専門官

そうしましたら、21 ページの 15 行目から、一般薬理試験でございます。一般薬理試験は最小のバッテリーでやられております。呼吸と血圧、心拍数でございます。いずれも作用ございませんでした。

それから、急性毒性試験の結果、原体、それから代謝物 B について実施されておりますが、いずれも症状、死亡例はないという結果でございます。

それから、22 ページ 6 行目から、急性神経毒性試験の結果でございます。神経毒性に関するような指標は特に影響ございませんでした。最高用量の雄で体重増加抑制と摂餌量

減少が認められましたので、雄の無毒性量が 400 mg/kg、雌は最高用量という結果でございました。

それから、目・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性でございますが、眼に対してごく軽度の刺激性、皮膚刺激性が認められなかった、それから皮膚感作性につきましては、軽度の感作性を有するという結果でございました。

以上でございます。

西川座長

ありがとうございます。

一般薬理試験も急性毒性試験も非常に毒性は低いと理解されます。特に御意見ございますか。

どうぞ、納屋先生。

納屋専門委員

本日は生殖試験の代田先生のお手伝いということで参りました。そこで、この領域に関しましては私の守備範囲ではないんですけれども、ちょっと事務局に教えていただきたいと思ってコメントさせていただいております。

21 ページ、7 番の一般薬理試験の試験項目についてでございます。今回のこの剤につきましては、血圧及び心拍数と呼吸に及ぼす影響のことが結果としてまとめられていて、それ以外のところがまとめてなかったんですね。それで、ちょっと奇妙に感じましたので、農薬抄録を見ましたら、農薬抄録そのものと全く同じ内容でして、それ以外の項目が検討されていないということがわかりました。果たしてガイドラインを見て、それでいいのかなということで、今ここに置いてあるガイドラインを見て確認しながら言っているんですけども、ガイドラインを読みますと、すべての項目について求めるものではないとしながらも、ファーストスクリーニングでまず見てほしいと言われるようなものの中で欠けているのが 2 つあるのではないかと思いました。それは、中枢神経系に関する影響を見ることと腎機能に対する影響を見ることというのが、まず最初に見てほしいというふうを書いてあるところにあります。

ところが、この剤につきましてはそれをやっておりますので、やらなくてもよいと申請者は判断したはずなので、そういうことがどこかに記載してあるのかなと思って抄録を見たんですが、抄録にも書いてない。ですから、恐らくこれは登録を受け付けたときに最初のチェックでそういうところをチェックされていると思いますので、そのあたりの経緯のこと、わかるようなことをどこか評価書の中に書き込む必要があるかと思っておりますので、そのあたりの確認をしていただければと思います。よろしく願いいたします。

西川座長

ありがとうございます。

納屋先生の御意見のとおりですね。であれば、事務局で申請者にその点確認していただければと思います。

高橋評価専門官

申請者ないしは受け付けた農水省、いずれかに確認したいと思います。

西川座長

お願いいたします。

ほかに御意見ないようでしたら、次に亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

高橋評価専門官

そうしましたら、22 ページの下から、90 日間のラット亜急性毒性試験の結果でございます。

結果は 23 ページの表 22 にまとめてございますが、体重への影響、それから肝臓への影響が認められまして、無毒性量としましては 1,000 ppm という結果でございます。

11 行目から、イヌの亜急性毒性試験でございます。結果は表 23 にまとめてございます。表中、それぞれ各先生からいただきました修正案を 1)、2)、3) に分けて記載させていただきました。

まず、剤の全般的な結果でございますが、肝臓への影響、それから貧血の症状等が認められております。

それから、コメントをいただいておりますが、雄のほうでは体重増加抑制が認められておりまして、無毒性量としましては雄で 25 mg/kg、雌で原案としましては 50 mg/kg という結果でございます。

先生方からいただきましたコメントでございますが、まず 24 ページのボックス、上段、川口先生からいただいたものでございます。体重減少または体重増加抑制について有意差があるか御確認くださいというコメントをいただきました。確認いたしました。これは特に統計検定は実施されておりません。抄録、それから報告書にグラフがございまして、それで対照群との傾きの差である程度、もとにして書かせていただいております。

それから、長野先生からのコメントでございます。まず、波線部の赤血球の指標、これは雌の 150 mg/kg 体重/日の赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットの所見でございますが、有意差がないため、脚注が必要というコメントをいただきまして、修正させていただきました。

それから、長野先生から 2 点目でございますが、50 mg/kg 体重/日の雌で、小葉中心性肝細胞肥大が統計学的有意に認められているため、50 mg/kg 体重/日を NOAEL とすることに検討が必要だというコメントをいただきました。これは具体的な場所でございますが、抄録の 81 ページでございます。こちらの認められた主な病理所見の一番上が肝臓でございます。グレード分けをしております。いずれもこれは U 検定で有意差がついております。150 mg/kg 体重/日は軽度が 1 例、それから中等度が 3 例、それから 50 mg/kg 体重/日のところで軽度が 3 例という結果でございます。御検討をよろしくお願いいたします。

それから、続きまして 24 ページの 3 行目から、ラットの 90 日間亜急性神経毒性試験

の結果でございます。こちらの神経系への影響は認められておりません。最高用量で雌雄に体重増加抑制が認められましたので、一般毒性の無毒性量としまして雌雄とも 1,200 ppm という結果でございます。

18 行目から、28 日間の亜急性経皮毒性試験でございます。こちらの 1,000 mg/kg のところで、外皮の真皮に単核細胞浸潤が認められたという考察が書いてございました。ここにつきまして、最終的な結論は投与の影響ではないというものでございましたので、ここに対して川口先生からコメントをいただきました。皮膚毒性変化は見られないということで、修正案としまして、毒性学的意義のある皮膚毒性変化は見られなかったという案をいただきましたので、3 行目からその文章を反映させていただきます。

結果としましては、最高用量で無毒性量という結果でございます。

亜急性毒性試験は以上でございます。

西川座長

ありがとうございます。

それでは、最初のラットの 90 日間試験については特に御意見がないようですので、事務局案どおりとさせていただきたいと思えます。

それから、2 つ目のイヌの 90 日試験については幾つかコメントが出ておりまして、まず川口先生から体重についての御意見です。川口先生、御説明いただけますか。

川口専門委員

単純に n 数は 4 あったので、ある程度統計ができるのではないかなと思って、されているかどうかの確認をしたかったということです。

西川座長

それで、事務局の説明ではグラフから抑制と判断したということですが、表の 50 mg/kg 体重/日のところに体重の減少または増加抑制という記載をするということによろしいですか。

川口専門委員

それも本当は確認したかったのですが、有意差があるものだけを書くのか、それともこういう大動物では n 数が少なくても意義があると思ったら書くのか、その判断の線引きがちょっとよくわからないのですが。

西川座長

当然、イヌの試験ですから動物数は少ないので、統計学的検定の結果だけではなくて、毒性と判断されるようなものについては毒性所見として記載していくというのは、この部会のというか農薬専門調査会のルールです。ですから、一応それに準じて記載することによろしいですね。

川口専門委員

了解しました。

西川座長

それから、長野先生から2つ指摘が出ておりまして、1つは、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットについて、これは統計学的有意差がないのでその旨を脚注に記載するということにします。それからもう一つは、小葉中心性肝細胞肥大についてですけれども、これは50 mg/kg 体重/日以上雌についてのことです。長野先生の御指摘のように有意差はあるのですが、所見としては軽度、記号でいいますと $\pm$ という程度でありますけれども、有意差があるということ、それから、より用量の高いところで同じ所見が認められているというようなところから、これは追記したいと思っておりますけれども、御意見ございますか。

よろしいですね。統計学的有意差がない場合には脚注にその旨を記載するということになるのですが、これは逆に有意差はあるけれども程度が軽いということですので、そのまま追記することにしたいと思います。

それから、3つ目の亜急性の神経毒性試験についてはコメントが出ておりませんので、事務局案のとおりにしたいと思います。

4つ目に、亜急性の経皮毒性試験があって、川口先生のほうからコメントが出ておりますので、説明をお願いいたします。

川口専門委員

最終的には毒性学的意義はないというふうなことがあったので、これは記載する意味が何か特別にあるのだったら記載したほうがいいと思うんですけれども、余りないように思われたのですが。それで記載しないほうがいいのではないかと思います。

西川座長

ありがとうございます。

最後の部分だけを残して、毒性学的意義のある皮膚毒性変化は見られなかったということにしたいという御意見です。よろしいですか。

津田専門委員

先生。

西川座長

はい。

津田専門委員

ほかもないわけですから、毒性学的な意義のある変化は見られなかったで、皮膚も要らないでしょうね。

西川座長

ああそうですね。皮膚毒性変化ということですから、皮膚を取ってもよろしいですか。

じゃあ、皮膚を削除してください。

そのほか亜急性毒性試験について御意見ございますでしょうか。

ないようですので、続きまして慢毒毒性試験及び発がん性について説明をお願いいたします。

高橋評価専門官

25 ページの 11 行目から、まずイヌの慢性毒性試験の結果でございます。文中、ちょっと修文をしていたりしていなかったり、いろいろになってしまっているんですけども、順を追って説明していきたいと思います。

まず、川口先生からいただきましたコメントでございます。この波線部というところ、25 ページの 14 行目から、100 mg/kg 体重/日の雄で見られた体重減少、体重増加抑制に統計学的有意差はありませんということで、記載が不要ではないでしょうかというコメントをいただいております。こちら、事務局のほうは抄録のほうに基づいて記載したというところがあり、有意差はなかったんですけども、一連の雄で投与期間中ずっと、低体重が見られたということで、その記載に基づいて評価書の記載をさせていただきました。

それから、同じく川口先生からいただきましたコメントとしまして、PLT の増加でございます。こちらは 173 ページの表でございます。こちらの雌でございますが、血小板 13 週から 52 週まではかっておりまして、1 回だけ有意差はついていないんですけども、ほかはずっと上向きの矢印、有意差がついているという結果でございました。90 日と併せて毒性としたほうがいいのか御検討くださいというコメントをいただいております。修文のほうはそれをとる形、16 行目のところを一応 100 mg mg/kg 体重/日の雌の PLT 増加を毒性ととるという形の修文を反映させていただきます。

続きまして、長野先生からのコメントでございます。小葉中心性肝細胞肥大が認められているため、雌では投与による影響は認められなかったということに検討してくださいということなんですけど、すみません、これは事務局のミスでございまして、16 行目のところの最後から 100 mg の 雄雌になっているんですけど 雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたと書きつつ、その下のところの 19 行目で雌は検体投与による影響は認められなかったというふうにちょっと矛盾する記載となっておりますので、もともと先生の御指摘どおり、100 mg/kg 体重/日の雌の小葉中心性肝細胞肥大も毒性ととっておりますので、修正をして、雌雄とも 25 mg/kg 体重/日が無毒性量という形で修文しております。参考までに、それぞれの例数でございますが、雄で 3 例、雌のほうで 2 例の発生頻度でございました。

それから、23 行目から TP と Alb の減少のとり方について、事務局より事前に質問させていただきました。抄録の投与前の値が低かったということで、毒性にしていなかったということの評価書のほうも同じ取り扱いにしておりますが、よろしいでしょうかというコメントでございます。

山手先生のほうからは、Alb の減少はこの評価でよいと思いますということでございますが、背景データがあればより説得力があると思いますというコメントでございました。

それから、津田先生のほうからは、TP については毒性ととっておくほうがよいということでコメントをいただきました。

それから、川口先生のほうからは、極端な逸脱がないか確認が必要ということでコメン

トをいただいております。こちら背景データなどとの比較が必要という内容でございます。

それから、長野先生からのコメントでございますが、まず TP については、投与前の値が低かったことを理由に毒性として取り上げないことに同意いたしますというコメントでございます。一方の Alb の減少につきましては、投与前の値が低かったことを理由にはできませんというコメントでございました。

イヌはちょっとごちゃごちゃしているんですけども、以上でございます。

続きまして、ラットの併合試験でございます。結果は 27 ページの表 26 でございます。表中は、山手先生、川口先生から修文をいただきまして、1)、2) という形で修正をかせせていただきました。

コメントでございます。まず、川口先生からいただきましたコメントでございますが、脾臓の絶対重量及び比重量減少について、両方ともあわせて動いているのでとるべきではないかというコメントをいただいております。そちらにつきましては、すみません、すぐ具体的な抄録のページを御紹介いたしますが、数字としましては 2,400 ppm の絶対重量が対コントロールで 74% 減でございます。比重量のほうが 88% 減少という形で、いずれも絶対及び比重量が動いたという結果でございました。こちらについては毒性ととるかどうかの御検討をよろしくお願いいたします。すみません。105 ページのところにも今の臓器重量の結果が出ております。御検討をよろしく願います。

それから、その下、川口先生からいただきましたコメント、その後、長野先生のコメントとも共通しておりますが、まずこの「肝臓肥厚」という言葉、適切ではないというようなコメントをいただいております。こちらの報告書のほうを確認しましたところ、原文は「Hepatocellular hypertrophy」でございます。それから、「脂肪様変化」については、報告書の原文の用語としましては「Fatty change」でございました。それから、「空胞化巣」につきましては、「Vacuolated foci」というのが報告書の原文の用語でございましたので、後ほど適切な用語を御提案いただければ、評価書のほうに反映させていただきたいと思っております。

それから、同じく用語について川口先生からいただきましたもので、「リンパ球過形成」、それから「リンパ球萎縮」というものでございますが、こちら報告書のほうを確認しましたところ、リンパ球過形成というふうに訳されているものが「Lymphoid hyperplasia」、それから萎縮のほうは「Lymphoid atrophy」でございました。用語に関する指摘は以上でございます。

それから、28 ページの長野先生からのコメントで、3 つ目というか、300 ppm の雄の小葉中心性肝細胞肥大について統計学的有意差が認められているため、こちらについて検討が必要というふうにコメントをいただきました。こちらでございますが、52 週のみ有意差がついているという結果でございます。ただ、こちらをとりますと ADI に影響してくる値の部分でございます。

それから、次のコメントとしまして、山手先生のほうからいただきました抄録の 109 ページは字の間違いということで申請者のほうに伝えたいと思います。

それから、28 ページの次のボックスでございますが、こちらは TP の増加をどの用量からとるかという判断を事務局から投げさせていただきました。事務局のほうは、抄録のほうに記載されている Alb の高値と両方動いている用量からとるということで、評価書のほうを提案させていただいております。

山手先生のほうからは、基本的にはこの考え方でよいということでコメントをいただきましたが、小葉中心性肝細胞肥大、それから甲状腺ろ胞の過形成等、酵素誘導との関係で意見交換が必要というコメントをいただきました。

それから、津田先生からは、こちらに関しましては事務局案のように無視してよいと考えますというコメントでございます。

それから、川口先生からは、300 ppm も毒性所見にしたほうがよいと思われましてというコメントをいただきました。

それから、長野先生からは、事務局案でよいと思いますというコメントでございます。

続きまして、マウスの発がん性試験でございます。結果は 29 ページの表 28 でございます。表中は川口先生からいただきました修文を反映させていただきました。

コメントでございますが、まず川口先生からの 1 点目でございます。心臓、腎臓の絶対及び比重量の増加、こちらの絶対及び比重量あわせて動いているということで、毒性がどうかの御検討くださいというコメントでございます。心臓につきましては、絶対重量が対コントロール 14% 増加、それから比重量が 19% の増加、それから腎臓が対コントロールで 12% の増加で、比重量が 17% の増加というようなものでございました。いずれも有意差がついております。

それから、2,000 ppm 以下の肝の絶対及び比重量増加について、こちら両方の変化が見られるということで、毒性ととるのではないかとということ川口先生からコメントをいただいております。こちらはマウスの 52 週のみ有意差がついているということで、事務局のほうは毒性としておりませんでした。御検討をよろしくお願いいたします。

それから、30 ページでございますが、長野先生から波線部ということで、表 28 の 3,000 ppm のこの肝細胞肥大でございますが、有意差は認められなかったということの脚注の指摘をいただきましたので、追記させていただきました。

長期毒性試験は以上でございます。

西川座長

ありがとうございます。

それでは、まずイヌの 1 年間慢性毒性試験について検討していきたいと思っております。

まず、川口先生から、一番高い用量の 100 mg/kg 体重/日の群で見られた体重の減少あるいは増加抑制は有意差がないのではないかとということで、これは先ほどの 90 日についての御指摘と同じだと思っておりますけれども、一応これは毒性学的意義があるというふうに判

断されますので、そのまま記載するというにしたいと思います。

それから、2 つ目の提案は血小板の増加についてですが、これは統計学的に有意でありますし、90 日試験の雄、雌雄が違うんですけれども、雄でも同様の変化が見られているということで、これはやはり追記したほうがいいと思いますが、いかがでしょうか。川口先生、何か追加のコメントはございますか。

川口専門委員

記載しているとおりで、特に追加はありません。

西川座長

よろしいですね。では、この血小板の増加を事務局案どおりに追記するというにしたいと思います。

それから、長野先生からは、100 mg/kg 体重/日の群の雌で小葉中心性肝細胞　ごめんなさい。これは先ほど事務局の説明にあったとおり、そもそも本文に食い違いがあったということで、それを修正したということであります。

続きまして、山手先生が事務局からの問いに対して、この評価でよいが、背景データについても検討したほうがよいというような御意見ですけれども、山手先生、何か補足ございますか。

山手専門委員

そうですね。この剤はこのように肝臓に程度の差はありますけれども毒性変化が出ますので、Alb の減少というのは少し気になるというよりか、場合によっては肝毒性のあらわれかなという印象は受けますけれども、確かに事務局が書いていますように、TP との関連も重要だと思います。ただ、ここに書きましたように背景データがきちっとあれば、よりこの Alb の試験前の値が低かったということの裏づけになるのではないかなと思いますけれども。

西川座長

ありがとうございます。

川口先生からも同様の背景データとの比較が重要ではないかというようなコメントが出ております。津田先生からは、これは毒性ととったほうがよいというような御意見ですけれども、補足をお願いします。

津田専門委員

同時適合対照値と比較するのが、通常のやり方ですね。それで統計学的有意差が出ています。それなのに明確な根拠もなく数字が前のときに高いとか低いとかやり出すと、キリがないと思いました。普通の今までのやり方によって差の出たものは影響があると見ていいんじゃないか、という理由です。

西川座長

ありがとうございました。

もう一人、長野先生からは、タンパクについては毒性ととらなくてもよいが、Alb の減

少については毒性ととったほうがいいと。結構これは意見が分かれて悩ましいのですが、津田先生の御意見を含めて、背景データと比較しつつ考察をしていただくというのがやっぱりいいかなと思いますので、そのあたりを申請者ですか、農水ですか、確認していただければと。

高橋評価専門官

申請者です。

西川座長

申請者ですか。

高橋評価専門官

はい。

西川座長

申請者に確認していただければと思います。どちらにしましても、この変化が一番高い用量での変化ですので、無毒性量には影響はないというふうに考えます。ただ、いろんな意見が出ましたので、念のため確認していただくということにしたいと思います。

それから、2 つ目の 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験 ラットの試験ですけれども についても多くの方から御意見が寄せられております。

まず、川口先生から、脾臓について絶対重量と比重量が減少しているの、ルールからいえば、これを毒性とすべきではないかという御意見が出されております。私の理解するところでは、ルール上、これは毒性ととってもよいと思いますが、御意見をよろしく願います。

よろしいですね。では、事務局案の修文どおりに表中にも加えるということにしたいと思います。

それから、川口先生のコメントの続きですけれども、波線部について「肝臓肥厚」、これはやはり非常に不適切な用語でして、原語は「Hepatocellular hypertrophy」、「肝細胞肥大」であると思いますので、訂正していただきたいと思います。こういう非常に頻発するような病変についての誤訳と言ったらおかしいですけれども、それを出してきているのはちょっといかがなものかなと思いますけれども。

山手専門委員

すみません。これは肉眼所見で「Hepatocellular hypertrophy」になっていましたか。何か僕、ちょっと「thickening」になっていたような気がしたんですけれども。僕ちょっと、これは組織所見ではこうなっていたと思うんですけれども。どちらにせよ、ちょっとこれ多分、肝臓肥厚というのは肝臓の被膜が肥厚していることだと思うんですけれども、ちょっと僕もはっきり覚えていませんけれども、「Hepatocellular hypertrophy」じゃなかったような気がします。

高橋評価専門官

すみません。ちょっと病理を見た……。

山手専門委員

決めてください。どちらにせよこれは組織でひっかかりますので。

高橋評価専門官

確認をします。

西川座長

そうですね。確かに、それより低い用量で小葉中心性肝細胞肥大と書いてありますので、恐らくこれはマクロの変化かもしれないですね。ちょっと確認していただいている間に次に行きたいと思うんですけども。

「脂肪様変化」が「Fatty change」で、これは通常、「脂肪化」とか「脂肪変性」だと思います。

それから、「空胞化巣」というのは、「Vacuolated foci」で、これは恐らく変異肝細胞巣が変性して空胞化したようなものだと思います。適切な言葉としては、「空胞化変異肝細胞巣」が正確なんでしょうけれども、「空胞化細胞巣」でもよろしいでしょうか。文字どおり訳せば「空胞化細胞巣」になってしまうのですが。特に御異論なければ、一応、事務局案のとおり「空胞化細胞巣」にしたいと思います。

先ほどの肝臓肥厚について確認できましたでしょうか。

堀部課長補佐

今確認中でございます。申しわけございません。

西川座長

では、引き続き、順番に川口先生のコメントからいきますと、300 ppm 以下で毒性所見がないということですが、血糖の高値が見られた。川口先生、説明をお願いいたします。

川口専門委員

抄録でいいますと 101 ページの表になります。52 週のところのデータで、雌はすべての投与群で有意に上がっておりましたので、無視していいのかなと思ってちょっと挙げさせてもらいました。

西川座長

101 ページの表を見ますと、雌の全投与群で血糖値が上がっていますが、相関性はないようですね。なので、重大な毒性とは思えないのですが、この点について御意見ををお願いいたします。

山手専門委員

いいでしょうか。

西川座長

はい。

山手専門委員

この点に関しては、多分、農薬抄録の 102 ページの下から 4 行目のところに書いてあ

と思うんですけれども、そのほかの変化については、背景値の範囲内で一貫して見られてないとかいろいろ相関性がないということなんですけれども。確かに、そうであるなら、この血糖値についてはもうちょっと具体的に説明が要るのかなと思ったんですけれども。あっ、上に書いてありますね。済みませんでした。上の 8 行目のところに血糖値のことが書いてありますけれども。そういう意味で私は今、座長が言われた……

西川座長

よろしいですか。

山手専門委員

相関性がないので、あえて言えば、とる必要はないと思います。

西川座長

背景値についても、103 ページですか、比較して毒性ではないということをおっしゃるので、そのようにさせていただきたいと思っておりますけれども、よろしいでしょうか。

川口専門委員

了解しました。

西川座長

それから、川口先生のコメントの最後のところなんですけれども、「リンパ球過形成」と「リンパ球萎縮」についてですが、原語は「Lymphoid hyperplasia」だったですか。Lymphoid ですね。なので、通常「リンパ組織過形成」とか「リンパ組織萎縮」ということになると思うんですが、御意見をよろしくお願いします。山手先生はいかがですか。

山手専門委員

これは「ろ胞」をつけたほうがいいということですね、意味合いとしては。

西川座長

川口先生、どうぞ。

川口専門委員

最初はそう思ったのですが、リンパ球が過形成とか萎縮ってちょっとイメージができなかったんで、ろ胞か先生が言われたリンパ組織だったら意味がわかったんですけれども。

山手専門委員

私もこれはリンパ球そのものというよりも、組織であるリンパろ胞のことをあらわしていると思います。

西川座長

ろ胞とは特定できないので、「リンパ組織過形成」、「リンパ組織萎縮」というふうなことが多分適切だと思います。そのようにしたいと思います。

それから、長野先生からも同じような指摘で、3 つ目に 300 ppm 以下の毒性所見として、小葉中心性肝細胞肥大があって、これは雄についてなんですけれども、毒性所見なしとしていることを検討してほしいということです。これは一番低い用量であり、無毒性量にかかわることですので、ちょっと慎重に議論したいと思います。これは抄録の何ページでし

たっけ。

高橋評価専門官

111 ページの肝臓の所見の下から 3 行目のところが、まず 52 週の衛星群の観察での結果でございます。それで、全動物のほうで 122 ページの中段ほどのところ、7、6 というところで、そちらは上 2 つに有意差マークがついているというのがこの全動物での統計検定の結果がそれぞれ出ております。

西川座長

長野先生が問題にされたのが 52 週のところですよ。雄の 300 ppm の群で小葉中心性肝細胞肥大が増加しているのではないかと。確かにそういうふうに読めますけれども。この点について御意見をお願いいたします。

山手専門委員

いいでしょうか。

西川座長

はい。

山手専門委員

申請者のほうはこの農薬抄録の 108 ページにそのことを取り上げているんですけども、108 ページの非腫瘍性病変の上から 4 行目ぐらいからですか、小葉中心性肝細胞肥大ということで、特にこの 300 ppm の雄の小葉中心性肝細胞肥大というのは生化学的な変化を伴わなかったので、毒性としてはとらなかつたということなんですけれども。そういうふうなところにおいて、これ肝臓に肝細胞肥大というのが特にイヌ、ラットの毒性試験で出ていますので、このポイントだけとらないということも統一性がないという気がしますし、その一方で、確かに肝臓の正確なパラメータが動いていないということも理由としては成り立つのかなと。そういう意味では限りなく適応反応に近い所見だと思うんですけども、私としては、統一性を持たせるんだったら、この長野先生の御意見のように毒性ととっておくのがいいのかなという印象は持っています。難しいです。

西川座長

ありがとうございます。

非常に判断が難しいところだと思うんですけども、雌の所見と同じような扱いにすれば、やはりこれは毒性ととってもいいように思いますが。ほかに御意見ございますか。

山手専門委員

ちょっともう一点いいでしょうか。

そのことに関連して、きょうのたたき台の 28 ページのところなんですけれども、私の意見として、今回、小葉中心性の肝細胞肥大というのが毒性としてあらわれていると。それに加えて甲状腺のろ胞細胞の過形成という変化が伴っていると。これは UDP-GT という酵素ですか、これとの関連で申請者も肝細胞の肥大と甲状腺のろ胞過形成の関連を少し書いてあるところがあるんですけども、もし可能でしたら、申請者のほうにこの辺も含

めてもう一度肝細胞肥大、甲状腺のろ胞の過形成、その病理発生をもう少し追求してもら  
うような依頼はできないのでしょうかね。今回は全体を通じてちょっと肝細胞肥大の病理  
発生が非常に不明確だなという印象を受けているんですけども。

西川座長

先生のおっしゃるとおりのメカニズムだと思います。ただ、それを追究したデータがな  
いので細かいことが書けなかったんだと思います。これはよくある肝臓と甲状腺の病変の  
発生メカニズムだと思いますけれども、恐らく改めて尋ねても、それ以上のデータがない  
のでまともな答えが返ってこないとは思いますが。

津田専門委員

このあたり、病理学的には素人ですから御意見をお伺いしたいんですけども、確かに  
111 ページの衛星群の 52 週では、軽度ながら 300 ppm で出ておりますよね。ところが、  
今度は主群の最終屠殺で見ると 300 ppm では出ておりませんよね。それからまた 122 ペ  
ージの全動物でも出ておりませんよね。全体を考えると、やはりその 300 ppm というも  
のは投与期間、依存性等から考えて、あえてここを毒性とらなくてもいいような気もする  
んですが、先生、いかがでしょうか。

西川座長

私の考えとしては、52 週で検索した動物というのは、計画屠殺でコントロールも投与  
群も一斉に同じ条件でサクリフェイスしていると思うんですよね。そういう点から慢性毒  
性の評価をする上では非常に意味のあるデータだと思います。一方、全動物を集めるとい  
うのは、途中、死亡動物を含めているということもあって、腫瘍であればともかく、非腫  
瘍性病変を全動物で比較しても、意味がないとは言わないですけども、余り重要ではな  
いというふうに私は考えております。したがって、非腫瘍性病変についてはむしろ 52 週  
の時点での結果を重視すべきであると考えております。

よろしいでしょうか。

そうしますと、今の 300 ppm の雄での小葉中心性肝細胞肥大を、これを毒性と判断す  
れば、無毒性量が 1 つ下がるということになって、これはまた ADI にも影響してくると  
ころなので、そういう意味で慎重に評価しないといけないと思いがたんですけども。このあた  
りは申請者の意見をもう一度聞くというのがいいかもしれないですね。どうですか。

300 ppm のところが有意に小葉中心性肝細胞肥大が増加していることについて、申請  
者に意見を聞くということにしたいと思いがたです。申請者でよろしかったですか。

堀部課長補佐

相手は申請者です。

西川座長

ですよね。

堀部課長補佐

先生、1 点だけちょっと。抄録の先ほど出ております 108 ページのところ、申請者は

明確にパラメータとの関係で否定をしてきている考察が既にある状態でございますので、何かこういう観点から再考察とかというようなことをもう少し求めるか何かをしていただいたほうが……。このままフラットに求めると、多分、抄録 108 ページに書いてあるとおりの答えですということにしかならないようにも感じますので。

西川座長

この 108 ページに書かれているのは、生化学的なデータを伴っていないからというんですけれども、肝細胞肥大にこういう生化学データを伴う必要は何もないわけだから、できればやっぱり背景データを含めて考察してほしいということをお願いしたいと思うんです。

山手専門委員

もう一点いいでしょうか。

西川座長

はい。

山手専門委員

それと絡めて、ちょっと先ほど話したんですけれども、やはり肝細胞肥大に伴う肝薬物代謝酵素、UDP-GT の影響で多分甲状腺のろ胞の過形成が影響を受けていると思うんです。そういう意味では、肝細胞肥大と甲状腺のろ胞の過形成、これを対にしてディスカッションをしてくださいと。プラス、毒性試験に限らず生殖発生毒性にも出ていますので、そこの絡みで考察してくださいと。要するに、先ほど津田先生の御意見に関連して、これは結構早い時期で肝細胞肥大が起きて、短期投与ですね、それで甲状腺の変化が起きると。長期に投与すると、本当にそれがちょっと抑えられていくという、そういう印象を持っています。加えて、この肝細胞肥大の場合、場合によっては長期投与すると甲状腺にがんを誘発することもありますので、これがこの剤ではないという意味では反応は弱いのかなと思いますけれども、そういう文献も含めて、肝肥大、甲状腺ろ胞の肥大、先ほど座長が言われたような背景、そこら辺あるいは過去の剤との比較、それも含めてきちっと考察してほしいなと思います。

西川座長

事務局、よろしいでしょうか。

それでは、あとこの試験で残ったコメントは……。

高橋評価専門官

すみません。28 ページの TP はやっていただきましたっけ。

西川座長

これからですね。残っているのは TP のところだと思います。最初から事務局でよろしいでしょうかという投げかけがあったものですが、300 ppm 以上の雌で TP の増加が認められているが、抄録では Alb の高値と同時に動いている用量から毒性としているとの考え方でいいかということで、山手先生からは、これでよいと。それから、津田先生からは、事務局案のとおりでよいと。それから、一方、川口先生からは、これも毒性所

見にしたほうがよいという御意見です。ちなみに、長野先生は、事務局案どおりでよいということです。

川口先生、御意見を願います。

川口専門委員

特に何も考えずに、有意差がついているというだけで思っていました。Alb のことをもうちょっと考えたらよかったかもしれないです。

西川座長

ありがとうございます。

それでは、皆さんの意見が同じになったということで、事務局案どおりということにさせていただきます。

それから、次にマウスの発がん性試験……

高橋評価専門官

先生、すみません。先ほどの宿題になっておりました肥厚の件でございます。すみません、遅くなりました。報告書は個別別なんですけれども、「thickened」ということで、それがいろんな臓器ごとに所見として出てきております。

西川座長

肝被膜の肥厚ということですか。

山手専門委員

もし、所見とするなら、この委員会としては、今のイメージからすれば肝臓の被膜の肥厚という形で残すとしたら入れてもいいと思いますけれども。

西川座長

原語は「thickning」だけですか。

山手専門委員

いや、「thickened」という言葉ですね。多分、それほど重要じゃなかったらデリートしてもいいと思いますけれども、委員会としては、肝細胞肥大がありますので。

西川座長

とるのもなんですから、適切な言葉に変えていただければと思います。

山手専門委員

もし、私書いたのを採用していただくのでしたら、肝被膜肥厚でいいかなと思います。「thickened」は多分キャプスールという意味で使っていると思うんです。

西川座長

そうですね。それにしたいと思います。

じゃ、続きましてマウスの発がん性試験について、川口先生から心臓と腎臓の絶対・比重量がふえているので、これは毒性として追加したほうがよいということで、事務局案ではこれを表中に追記してあるということですが、よろしいですね。いずれ、肝臓、腎臓以外のこういう重量変化まですべて毒性をとっていいかどうかというのは、非常にあ

る意味難しいといえますか悩ましい点はあるのですが、とりあえず現行のルールでは、肝・腎以外の臓器についても、絶対重量と相対比重量双方が増加した場合は安全サイドに立つという観点から毒性ととっていくというふうにしていきたいと思います。いずれどこかの場面で議論をしたほうがいいとは思いますが、とりあえずはそういう取り扱いにさせていただきたいと思います。

それから、肝臓についても絶対重量、比重量が増加しているので。これは川口先生の御指摘のとおり追加するというにさせていただきたいと思います。

それから、あとは最後に長野先生から、波線部の肝細胞肥大、これは雄ですけども、有意差がないので脚注に記載が必要であるという指摘で、事務局案はそのとおりに脚注にその旨を記載したということです。これについてはよろしいですね。

よろしいですか。それでは、ちょっと休憩を挟んでよろしいでしょうか。

堀部課長補佐

先生、ちょっと休憩の直前で恐縮ですけども、先ほどの 90 日のイヌの毒性試験の関係で納屋先生から御指摘をいただいた報告書に当たって、ちょっと事務局から訂正事項がございますので、1 点だけ御報告をしたいと思います。御判断には変わらないと思うんですけども。評価書の 24 ページのボックスの中で、事務局のほうから統計学的な検定はなされていないというふうに御説明を差し上げたのですが、実際、報告書の原文を当たりますと、統計検定がなされておりまして、その上で統計学的な有意差はないというふうなことが文章上書いてあります。「There were no statistically significant differences in mean group body weights or body weight gains between the control and any treated group.」と。はっきり有意差はないということが明示はされていますけれども、先ほど御議論で有意差がなくてもこれは毒性ととるということで御結論は変わらないと思いますが、ボックスの中に書いております統計検定が実施されていないという御説明が誤りでございましたので、大変失礼いたしました。訂正をさせていただいた上で御判断は変わらないということを確認させていただければと思います。

西川座長

これについても脚注に記載するということですね。はい、ありがとうございました。

(休憩)

西川座長

始めてよろしいでしょうか。それでは再開したいと思います。

30 ページの生殖毒性発生試験について説明をお願いいたします。

高橋評価専門官

そうしましたら、3 行目からラットの 2 世代繁殖試験でございます。

ちょっとコメントの入れ方によって場所があちこちになってしまっていて恐縮ですけども、まず上から関連するものを少しページをくっていただいて御説明したいと思います。

まず、14 行目のところ、代田先生から、波線部、一般毒性に関する無毒性量のところを親動物、一部未満になるのではないかというコメントをいただいています。この関係ですけれども、事務局でコメントを投げたのを、ちょっと本文との乖離があったので、混乱をきたしていて申しわけなかったんですけれども。

32 ページのボックス、2 つ目のところの事務局より、2.のところでございます。こちら、P 雄の肝の絶対及び比重量が 400 ppm から増加しているということで、両方あわせて動いているということで、毒性としましたというふうに書きながら本文には反映してなかったんですけれども、具体的には表 30 の親の 400 ppm、一番左のカラムの親の一番下というんですか、ここに肝の絶対及び比重量増加というのをに入れております。これを受けて代田先生のほうからは、雄のほうが未満になるという修文をいただいております。

ここに関連して、この考え方に関しては、代田先生、それから納屋先生、川口先生、長野先生から、いずれも毒性ととるべきだということでコメントをいただきました。

続きまして、まず一般毒性の関係のところのコメントを整理させていただきたいと思えます。まず、31 ページの表中は山手先生、代田先生、納屋先生から、それぞれ 1)、2) 3) で修文等をいただいております。それで、代田先生が体重減少、それから小葉中心性肝細胞肥大、それから甲状腺のろ胞細胞肥大を削除いただいているんですけれども、その理由は、まず体重減少に関しては、この 3,000 のところは増加しているということで削除をいただきました。それから、小葉中心性肝細胞肥大、それから甲状腺に関しては、頻度、程度が対照群と同等の部分は削除いただいております。

それで、その関連、病理所見の関係でございます。32 ページのボックス、納屋先生からのコメントでございますが、こちら関係するものが抄録の 191 ページになります。こちらで肝臓、それから甲状腺の所見等、有意差マークがついているものを拾い上げているんですけれども、納屋先生のコメントにございまして、報告書の中で統計処理を病理について行ったという結論が本文中にございませんでした。それで、事前にこのコメントをいただきまして、事務局も確認しておけばすぐわかるかなということで、事前に申請者のほうへ尋ねましたところ、実はということで、机上配布資料 3 ということで提出されたものが、これ当初の報告書では病理の統計検定がされていなかったんですけれども、日本で食品安全委員会から求められることが多いということで、住友から依頼をして追加で統計検定を実施したレポートでございます。SD の方がやったものなんです。これを報告書につけ忘れていたという結果がございまして。事実としてはラボのほうでやった結果でございましたが、そのもととなる資料がついていなかったというのが実際のところの事実関係でございます。また後ほど納屋先生のほうからコメントをいただければというふうに思っております。

続きまして、もう一つ納屋先生からいただきましたコメントで、評価書 30 ページへ戻って恐縮ですけれども、その 21 行目からのボックスでございます。4 日生存率の低下がすべての群で認められておりますが、この考察として、親動物の著しい発育抑制とい

うのを理由としているんですけれども、これは説明不十分だということで納屋先生からコメントをいただいております。

直接やや関係するということで、32 ページの 2 つ目のボックスの代田先生からのコメントでございます。こちらは事務局から着床数、それから胚着床数を繁殖への影響としてよろしいでしょうかという質問に対して、繁殖能力に含まれる考察と考えられますという旨コメントをいただいているその後ですが、やはり親動物の著しい発育遅延をこの原因というふうに行っているけれども、体重増加について、特に F1 のところでは亢進しているということで、この考察が妥当性を欠いているというようなことを代田先生のほうからもいただいております。

繁殖について、それぞれのコメントを反映させていただきますと、親動物の雄につきましては、400 ppm 未満、それから児動物につきましても、無毒性量は 400 ppm 未満というのが結論でございます。

続きまして、32 ページの 3 行目から、ラットの発生毒性試験でございます。

結果は 33 ページの表 31 に すみません、この用量は mg/kg 体重/日、修正させていただきます。

それから、表中、一部、代田先生から修正をいただいております。親動物は体重増加抑制等が認められております。胎児のほうで認められました過剰肝葉、それから腎盂拡張等は対照群でも見られるということなので、投与によって増加したというのがわかる記載を代田先生のほうから追記いただいております。

それで、まずこの試験の無毒性量としましては、親動物が 30 mg/kg 体重/日、胎児のほうで 125 mg/kg 体重/日というのが結論でございます。

それからもう一点、代田先生のほうからコメントをいただいております。33 ページのボックスの・(ポツ)の 2 つ目、3 つ目が関連するものでございますが、こちらの試験、妊娠 21 日に帝王切開をしまして、こういった帝王切開日について評価書への記載をしたほうがいいのではないかというコメントでございます。こちらの試験はともかく、古い試験では投与期間が短いもの等があって、そういったものの帝王切開日の情報を入れることは評価に有益ではないかというようなコメントでございます。これまでの評価書では特段、帝王切開日というのは記載していなかったというのがこれまでの経緯でございますが、後ほど御検討いただいて、また必要であれば評価書等への記載等も検討させていただきたいと思っております。

それから、ウサギの発生毒性試験、34 ページのほうでございます。こちらは母動物での摂餌量減少等が認められております。それから、流産が認められておりますが、胎児のほうは特に影響が認められませんでした。無毒性量としましては、母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児は最高用量ということでございました。

代田先生からのコメントでございますが、6 行目から、流産の原因を摂餌量減少というふうに申請者のほうが考察しておりますが、こちらについて根拠が不明ですということで、

申請者へコメントが求められております。

以上でございます。

西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず(1)のラットの2世代繁殖試験についてです。幾つかコメントが出ておりますけれども、まず1つは、400 ppmの雄の親動物で見られた肝臓の重量増加について、皆さんからこれは毒性ととるべきであるという意見が出ておりまして、表中にも追記したということです。特に御意見なければ、このようにしたいと思います。

それから、2つ目については、まず代田先生から、事務局から出ていた着床痕数の減少及び胚の着床後損失、これを繁殖への影響としていいかどうかということについて、繁殖能力への影響に含まれるという考えですけれども、納屋先生、今の点について御意見ございますか。

納屋専門委員

ここを親の繁殖性の影響だというふうに代田先生も私も考えております。代田先生は、その原因を親動物の一般状態の低下、いわゆる母体毒性とかいうふうなところに求めているのに無理があると。だから、申請者にコメントをさせるべきだというお考えですね。それがどうかというのは、こちらの部会で御判断いただければと思います。

西川座長

まず御専門の立場から、先生の御意見を伺いたいと思うんですが。

納屋専門委員

代田先生のお考えがごもっともだと思います。親動物の毒性による二次的な影響だと断言するのは非常に難しいと思いますので、申請者にもう一度再考察をさせると。それでもなおかつ親動物だということを言い張ってきたら、そこでまたディスカッションが続くようになるかとは思いますが、基本的にはあまり言えないと思います。それは次の4日生存率のところにもまさに密接にかかわってくる内容でして、親動物に影響の出いていないところで4日生存率が低下していると。そこを全く気がつかないような振りをしたコメントをつけてきておりますので、これは後ほどまた御説明申し上げます。

西川座長

ありがとうございます。

では、この点については代田先生のコメントどおり、考察が不十分であるので再度、考察を求めるといふことにしたいと思います。この際にやはり背景データ等を含めてとかということになると思いますので、そのようにしたいと思います。

それから、ただいまの納屋先生の御意見にもありましたように、生後4日生存率について、一番低い用量で有意差をもって認められているので、これはきちんと記載すべきではないかということです。これについても申請者がこの所見を取り上げなかった理由が不十分であるという御指摘だと思いますけれども、納屋先生、御説明をお願いできますか。

#### 納屋専門委員

F1 の 4 日生存率のところですべての投与群に有意差がついております。これは統計処理をやった結果、ついております。ただ、その程度というのは非常に軽いんですね。93%ぐらいです。ただし、最高用量だけは、これは検体の影響だ、でも親の発育抑制が原因でこう起こったのであって、ほかのところについてはほっかむりしていると。同じ論法でいけば、親に影響が出ていなくて、下の中間用量と低用量は同じように下がっておりますから、ここは明らかな繁殖毒性だよねということになるわけですね。彼らは自分自身で自分たちの首を絞めているようなところがあります。そういう考察で本当にいいのですかという思いがあって、ここにコメントをさせていただいております。

#### 西川座長

ありがとうございます。

この胎児の死亡率についても、親動物の発育の停滞といいますか抑制が原因であるということは、どうも納得がいかないということですので、先ほどの代田先生の着床に関する点とはまた別で、納屋先生が指摘されているように、やっぱり背景データを含んだ根拠が必要だと思いますので、その点を踏まえて確認をお願いしたいと思います。

それから、もう一点は、納屋先生から出ていた、甲状腺と肝臓の病変について、実際は統計処理がなされていたにもかかわらず、それが抄録に反映されていなかったということで、これはどういう扱いにすればよろしいでしょうか。納屋先生、お願いします。

#### 納屋専門委員

本来は統計をやってないだろうに、抄録を見ると統計をやったことが書いてある。そのオリジナルレポートのほうを見ると全く記載がないということから、事前に事務局にお伝えしていたところですよ。そうしますと、いや実はということで、統計をやっておりますというのが後からこそと出てきたと。これはこういうことでもいいのですかというふうなことが非常に思いとして強いものがあります。というのは、試験が終了したのが 2009 年の 7 月ですね。統計処理をやり直したのが 2009 年の 8 月です。1 か月しか遅れておりません。なおかつ、最終報告書の訂正手続等を行っておりません。実は社内にはこんなデータがありますというふうに出してきたということ。

それから着床率に関するコメント、あるいは 4 日生存率に関するコメントを見ても、甚だ不誠実です。3 つアウトを出したんですよ。着床率のところのコメントが不誠実であるというふうに私には思えるということ、それから 4 日生存率に関する取り扱いですね。最高用量だけはコメントはつけるけれども、中間用量、低用量については気がつかないような振りをしてさらっと逃げている。さらに、ここの統計処理もやってはいるんだけど、言われるまで出さなかったと。スリーアウトなんです、私にとっては。ですから、申請資料として信用するに足らないという思いが非常に強いので、資料をもう一度整備し直すこととコメントしたいと私は考えております。

#### 西川座長

ありがとうございます。

嚴重に注意してほしいということですが、ちなみに、今のような指摘が出たことは過去にあったんですか。

高橋評価専門官

報告書から抄録への転記が悪いとか訳が悪いとか、そういうのは過去にもございました。それから、指摘を受けたら、実はこんなデータがありましたと言って、報告書の一部ではないですけども、報告書そのものが後から出てくるといったような事例は過去にございました。

西川座長

じゃあ、指摘の文言については納屋先生と事務局のほうで対応していただきたいと思えます。

(1)の繁殖試験については以上ですけども、ほかに御意見ないようでしたら、次どうぞ。

納屋専門委員

2世代繁殖試験の結論ですが、今のこの段階ですと、繁殖能に関する無毒性量は求まらないということと、親動物の一般毒性に関しても、最低用量も一部は未満があるということのままになっておりますが、申請者から改めて背景データ等あるいは科学的なきちんとした考察が出てくれば、少なくとも繁殖能に関する無毒性量は変更になる可能性は十分ございます。それを踏まえてきょうの審議をそのまま進めていただければと思えますので、補足させていただきます。

西川座長

ありがとうございます。

とりあえずは、事務局案のとおり、親についても子供についても無毒性量は求められないということにせざるを得ないので、きちんとした申請者からの回答を待ちたいと思えます。

次に、発生毒性試験、(2)のラット　ごめんなさい。1つ、今の繁殖試験で不適切なところに気づきましたので指摘させていただきますけれども、表30の親動物の3,000ppmの雌のカラムの一番下のところで、「甲状腺ろ胞細胞過形成」、その「及び」の以降ですけども、「再吸収/合成」って、これは適切でしょうか。

高橋評価専門官

原文ですと、「resorption/synthesis」となっているんですけども、若干その補足として抄録187ページの申請者注の1番のところに、再吸収/合成像の頻度の高値について、これはこれ自体を考察したものなんですけれども、その3行目、「再吸収/合成像とは、甲状腺のコロイドの状態を再吸収/合成像と蓄積/貯蔵像に区別した場合のものである」というような若干の補足がございましたが、こういったもののございます。

西川座長

どうでしょうかね。これが直ちに毒性所見かどうかぴんとこないんですが、これは要らないですね。

山手専門委員

ちょっといいでしょうか。

西川座長

はいどうぞ。

山手専門委員

私もこれちょっと気になっていて、形態的にどのように区別したのかなというのがまずよくわからなかったので、オリジナルを見たんですけれども、組織像はないですね。もしこれを申請者にお願いできるとしたら、組織写真を出してほしいというのが……。そこまでは無理であったとしても、この意味合いと、先ほどちょっと言いました肝細胞の肥大、甲状腺のろ胞細胞の過形成と肥大、それとの関連をこれに考察として加えるべきじゃないかなと思いました。

といいますのは、これは甲状腺自身に薬物か何かが吸収されておかしくなったようなイメージを与える考察のように見えるんですけれども。となると、肝細胞肥大との関連はどうなんだという話になってきますので。先ほど、ちょっと申請者に聞いてくださいというところがありましたように、これも含めてできれば問いただしてもらえばと思うんですけれども。できれば、写真があれば一番いいです。

西川座長

ありがとうございます。

言葉の問題で、これは再吸収/合成が阻害されたということですか。

山手専門委員

どうなんですかね。

西川座長

ありがとうございます。もとの表にはそういうふう書いてあるので。

じゃあ、山手先生の御指摘のとおり、これを含めて確認するというでいいかと思えます。

すみません。次に、ラットの発生毒性試験ですが、代田先生から 2 つのコメントが出ておまして、1 つは、腎盂の拡張が増加しているのですが、これはコントロールでも見られる所見であるので、腎盂拡張の増加という追記をしたほうがいいということです。ここはいかがでしょうか。納屋先生、よろしくお願いします。

納屋専門委員

使った動物が Wistar 系ラットですので、Wistar 系ラットの胎児の場合には腎盂の拡張というのはコントロールから出てくる所見で、それを念頭に置かれたコメントだと思います。ですから、そのこと自体は自然発生奇形として認められるものであるので、「増加」というふうにつけたほうがいいよというコメントだろうと思いますので、そのまま採

用していただいて結構かと思えます。

西川座長

ありがとうございます。

じゃあ、そのとおりの「増加」という追記をしたいと思えます。

それから、2 つ目が帝王切開についてのことですが、これを記載したほうがよいという御意見ですけれども、これについても納屋先生、いかがでしょうか。

納屋専門委員

すみません。帝王切開日のお話ですね。事務局の方には昨日だったかメールでお返事を差し上げました。同じことをここで申し上げます、議事録に残りますので。

ラットの場合には通常、妊娠 20 日で帝王切開する場合と妊娠 21 日で帝王切開する場合がございます。ただ、大体どちらかです。20 日か 21 日。古い試験ですと、投与期間が妊娠 6 日から 15 日という試験デザインが多かったです。この場合にはほとんどの例で妊娠 20 日に帝王切開をするということが行われておりました。ところが、EPA がガイドラインを変えて、妊娠 6 日から妊娠末期まで投与するよとということ求めたので、今では妊娠 6 日から妊娠 20 日まで投与するという実験に随分とシフトしております。こういう場合には妊娠 20 日には帝王切開できませんので、翌日ということになって、21 日です。

この 20 日と 21 日の試験が 1 つの化合物の実験の中でいっぱい混在している場合には、ちゃんと書き分けて、この試験では 20 日に解剖しました、こちらでは 21 日に解剖しましたということがわかるように記載することがやはり必要かと思えますが、今回の例では、ラットの発生毒性試験というのは 1 つしかございません。妊娠 6 日から 20 日まで投与していると書いてありますので、当然、帝王切開日は 21 日ということになって、特にここで書く必要はありません。

書くことが必要になってくるのは、先ほど申しましたように、胎児の検査で奇形が出た、そのためにまた後で追加の試験を幾つかやってみた。そういうときに、最初の試験は 20 日でやりました、でも骨化異常が出ていたので、それを今度ははっきりと確認したいために、もう一日おくらせて 21 日で観察しましたと。そうすると、発育遅延が原因だったら、骨化遅延は 21 日の検査のときには出てきません。消えてしまいますと。こういうふうな比較がありますね。そういうときには実験手法が違いますので、20 日あるいは 21 日ということ明記する必要がありますけれども、そうでない場合にはあえて書く必要はないのではないかというふうに私は思います。

よろしゅうございますでしょうか。

西川座長

ありがとうございます。

34 ページの一番上に事務局からのコメントがありますように、これまでも帝王切開の日を記載した事例はないということを含めまして、今回も特に記載する必要はないという

ふう判断しますので、そのようにしたいと思います。

それから、3つ目のウサギの発生毒性試験について、代田先生から流産についての原因が摂餌量の低下であるとする根拠が不明であると。納屋先生、この点について御意見をお願いします。

納屋専門委員

何も指摘事項がないのであれば、ここは代田先生がおっしゃるとおりですから、これに関連すると思われるという部分だけを削除して、並列で流産というのを書けばよかったです。せっかくこのように指摘されていらっしゃると思いますので、あわせて申請者にお尋ねになれるのがよろしいかと思います。

西川座長

ありがとうございます。

それでは、この点についても確認をすることにしたいと思います。

それでは、13の遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

高橋評価専門官

そうしましたら、遺伝毒性試験でございます。結果、まず原体のものが35ページの表32でございます。Ames試験染色体異常、それから小核、それから遺伝子突然変異試験、いずれも陰性の結果でございました。

それから、4行目から代謝物Bの試験、復帰突然変異試験が実施されておりまして、こちら陰性でございました。

太田先生のほうから、特にコメントありませんというコメントをいただきました。

以上でございます。

西川座長

ありがとうございます。

遺伝毒性試験についてはすべて陰性で、太田先生から特にコメントがないということですけれども、よろしいですね。ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性については陰性ということにしたいと思います。

以上で各試験データの確認を行いました。本日の審議を踏まえて幾つか追加資料、要求事項を出したいと思います。内容については事務局で整理してもらっていますので、確認したいと思います。

今後の進め方について事務局より説明をお願いいたします。

高橋評価専門官

そうしましたら、今、西川先生からもございましたとおり、コメントをまとめさせていただきます。

それから、評価書の修文、可能な範囲でしたものを併せてお送りさせていただきたいと思いますので、よろしくをお願いいたします。

西川座長

それでは、そのようにお願いいたします。

以上でよろしいでしょうか。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

堀部課長補佐

先ほど、報告書の不備ですとか、それから試験が一部足りないのではないかといったようなことがございましたので、申請者並びに登録担当、農水省のほうにも十分確認をさせていただきたいと思います。その際、なぜこのようなことが起きたのか、特についてなかったほうについては、なぜということも含めて少し詳しく確認させていただくということにさせていただきたいと思います。というのがまずこの剤に関してのことでございます。

それから、今後の開催日程について最後にお知らせをさせていただきます。

本部会につきましては、次の部会までの日程がちょっと狭くて恐縮でございますけれども、既に御案内をしておりますとおり、次回、6月7日火曜日午後開催させていただきます。もうかなり迫ってきております、近々また次の剤の評価書が先生方のお手元に届きますので、申しわけございませんが、よろしくお願いいたします。

それから、次回幹事会でございますけれども、こちらは6月22日水曜日午前での予定をしておりますので、よろしくお願いいたします。

以上でございます。

西川座長

ありがとうございます。

よろしいですか。

それでは、本日の会議を終了させていただきます。

どうもありがとうございました。