

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 二 部 会 第 8 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成23年6月14日（火） 14：00～17：34

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （1）農薬（ファモキサドン）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

小澤座長、吉田専門委員、浅野専門委員、泉専門委員、小林専門委員、
長尾専門委員、根岸専門委員、藤本専門委員、松本専門委員

（食品安全委員会委員）

熊谷委員、長尾委員、野村委員、廣瀬委員

（事務局）

栗本事務局長、坂本課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、
高橋評価専門官、進藤技術参与、工藤係長、藤井係長

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 ファモキサドン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 ファモキサドン論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第8回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方、9名にお集まりをいただいております。また、食品安全委員会から3名の委員が出席をされております。

それでは、以後の進行を小澤先生にお願いいたします。

○ 小澤座長

それでは、議事を始めます。

本日の議題は、農薬（ファモキサドン）の食品健康影響評価についてでございます。評

評価部会で審議をする剤は、あらかじめ幹事会でその特徴などを踏まえまして、審議をお願いする評価部会を決めております。本剤は、幹事会専門委員において事前に調整して、この評価第二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、それぞれ御専門の立場から御意見をいただきたいと思います。開催通知でお知らせいたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行います。よろしくお願いいたします。

それでは、まず、事務局より資料の確認をよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

申しわけございません。先ほど御紹介をし忘れました。3月1日から専門調査会のほうに浅野哲先生に加わっていただきまして、第二部会のほうに御参画いただくということになりましたので、まず、申しわけございません、御紹介させていただきます。

○ 浅野専門委員

国際医療福祉大学薬学部の浅野と申します。よろしくお願いいたします。医薬品の安全性の評価は長年やっていたのですが、農薬はまだ初めての部分もありますので、いろいろ御迷惑をおかけすることもあるかと思っておりますけれども、今後ともよろしくお願いいたします。

○ 小澤座長

どうもすみません。失礼いたしました。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料の確認をさせていただきます。お手元に議事次第、それから本日の座席表、評価第二部会専門委員の名簿に加えて、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、資料2といたしまして、本日、御審議をいただきますファモキサドン評価書（案）のたたき台、資料3といたしまして、本剤の論点整理のペーパー、それから、机上配布資料が3種類ございます。机上配布資料1はイヌを用いました飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験に係る試験成績ということで、個体別のイヌのデータのついた報告書試験成績でございます。それから、机上配布資料2-1でございますけれども、これは *vitro* での不定期DNA合成試験に関する試験レポートのうちで、事前に先生方から御指摘いただきました事前に提出がなされていなかった部分について、メーカーから追加提出のあったものでございます。それから、資料2-2でございますけれども、これに関連をいたしまして申請者側から本件に関するステートメントペーパーが出されておりますので、それをあわせて御提供しております。

不足等はないでしょうか。何かございましたら事務局までお申しつけくださいませ。

○ 小澤座長

先生方、よろしいでしょうか。

それでは、農薬（ファモキサドン）の食品健康影響評価について始めさせていただきます。

す。経緯を含めまして事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、資料 2 の 3 ページでございます。審議の経緯でございますが、本剤は、初回農薬登録は 2000 年 4 月でございます。それからポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準の設定がされております。2010 年 9 月にインポートトレランス設定の要請がございまして、それらを含めて、2010 年 11 月に食品健康影響評価について要請があったものでございます。

5 ページの要約でございますが、こちらの食品健康影響評価と先生方のコメントを共通にさせていただきましたので、後ほどの食品健康影響評価のほうを反映した形で、また、修文したいと思います。

そうしましたら、6 ページ、剤の概要でございます。本剤、ファモキサドンは 6 ページ 22 行目に示したような構造をした農薬、殺菌剤でございます。電子伝達系の経路を遮断して、病原菌のミトコンドリア内の電子伝達系を阻害することによって、殺菌効果を示すものでございます。海外では、米国、カナダ等で登録されております。それから、1 点落としましたが、今回、魚介類への基準値設定もなされております。

それでは、8 ページから実際の試験の概要でございます。まず、動物体内運命試験、ラットでございます。血中濃度推移につきましては、8 ページ、表 1 にまとめてございます。それで、昨日になりまして表 1 の中の $T_{1/2}$ でございますが、吸収の $T_{1/2}$ 、それから排泄の $T_{1/2}$ で、少し今まで使いきれない言葉で評価書を記載してしまったのですけれども、こちらの抄録にこのような言葉が使われておりまして、そちらを用いて書いたものでございます。

剤の特徴としましては、低容量群では速やかな吸収が認められました。それからフェニルアミノの標識では全血、血漿中とも半減期に差が認められ、全血からの排泄速度が血漿に比べて緩慢という結果で、赤血球への結合が示唆されたという結果でございました。

続きまして 9 ページ、吸収率でございます。胆汁中排泄試験から計算いたしまして、フェニルアミノ標識のもので 37~38%、フェノキシフェニル標識のもので 37~41% の吸収率でございました。吸収率には性差、標識体間の差は認められないという結果でございました。

続きまして分布でございます。全体の取りまとめを 10 ページの表 2 のほうに記載してございます。 T_{max} 時は肝臓、それから脂肪等で比較的高い分布が認められております。投与後 120 時間たちますと、フェニルアミノの標識では血液に分布が認められます。フェノキシフェニルの標識のものでは、脂肪、骨髄等に比較的、放射能が残っているという結果でございました。

それから、11 ページの最初でございますが、この後、少し事務局が評価書を書く際に、申請者のほうに幾つか数字がわからないもの等を問い合わせた結果、幾つか、例えば今回は 502 $\mu\text{g/g}$ となっているものが 5.02 というような形で、数字ですとか、あと、単位が

修正されたものがございますので、事務局よりということで修正させていただきました。

それから、11 ページ 3 行目から代謝物同定・定量でございます。糞中の主要成分は親化合物でございました。それから糞中主要代謝物としては B というものが最大 10%程度、それから E が 13.4%、認められております。それから尿中は標識体で少し違ひまして、フェニルアミノのほうでは代謝物 I、それからフェノキシフェニルのほうでは代謝物 G といったものが認められております。それから反復投与の結果を勘案しますと、反復投与によって代謝物 B が代謝物 E にさらに水酸化されるということが推察されております。それから胆汁中には親化合物は認められておりません。ラットにおけるファモキサドンの主要代謝経路としましては、親化合物の環の水酸化、それからオキサゾリジンジオン環の開裂といったものでございました。

それから、28 行目から排泄、まず、尿・糞中排泄試験でございます。結果、12 ページの表 3 のほうにまとめてございますが、主排泄経路は糞中ではございました。高用量になりますと、尿中の排泄率がさらに下がってくるという状況でございます。

それから、11 行目から胆汁中排泄試験でございます。結果を表 4 のほうにまとめてございますが、胆汁中排泄が 30～40%弱というような排泄率でございました。この試験でも主要な経路としましては糞中という結果でございます。

続きまして、13 ページからイヌを用いた動物体内運命試験の結果でございます。まず、イヌの血中濃度推移でございますが、結果を表 5 のほうにまとめてございます。血漿における T_{max} はやはり比較的早くて 2 時間という結果でございました。赤血球中では少しおくれで T_{max} が 4 時間で、12 時間まで減少がわずかという結果でございました。血漿中の C_{max} は赤血球の 2 倍高く、赤血球の排泄半減期は、血漿の約 2 倍であったという結果でございます。それから吸収率としましては、尿・糞中排泄から算出しておりますが、5.6%以上というものでございます。

分布でございます。投与 2 時間後の放射能は、肝臓、それから腸間膜脂肪等に分布しております。それから本剤の毒性のほうで、後でイヌのところで目の所見がいろいろ出てくる関係から、調べられているのかもしれないのですけれども、目の残渣とか眼球にも放射能の分布が認められたという結果でございました。

14 ページ、代謝物同定・定量でございます。赤血球及び血漿には親化合物のほか、代謝物の B、K、C といったものが認められております。イヌにおける主要代謝経路はラットと同様に親化合物の環の水酸化で B、E が生成されるというようなものでございました。

それから、排泄でございます。投与 96 時間後、総排泄放射エネルギーが 75.9%TAR でございました。大部分が糞中から排泄され、糞中からは 71%、尿中からは 4.27%という結果でございます。吉田先生からのコメントでございますが、こちら、今回、特徴的な毒性を受けてのイヌの試験ということもあり、こちらを健康影響評価に加えたほうがよいのではないかというコメントをいただいております。

続きまして、ヤギの試験が 28 行目からでございます。こちらも大部分が糞中に排泄さ

れております。乳汁中の放射能は投与開始の 6～7 日後に定常状態になって、濃度としましては 0.018 µg/g というような濃度でございました。乳汁中・組織の主要な放射能はファモキサドンでございました。それから肝臓で代謝物 B、それから G といったものなどが認められておりますが、いずれも低い値でございました。

続きまして、15 ページの 12 行目からニワトリの代謝試験でございます。こちらにつきましても主要な排泄経路は排泄物中で、卵への残留放射能は 1% TAR 以下という結果でございました。その排泄物中の主要成分はやはりファモキサドンということですが、そのほか、15 種類の代謝物が認められておりますが、こちらは V、この極性物質の 15.4% TRR を除き、他の代謝物は 5% TAR 未満という結果でございました。こちらにつきましても肝臓では B が認められております。卵黄中、肝臓等に代謝物 B、肝臓ではほかに代謝物 E といったものが認められております。

動物体内運命試験は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

本剤は、御説明いただきましたように評価書たたき台の 6 ページにある構造の一部の環の開裂が見られるということがあって、2 種類の標識体で試験をやったということですね。吸収率はラットでは 40% 内外といったところですかね、イヌではもうちょっと低かったかと思えますけれども、あと、一連の動物体内運命試験では御説明があったのですけれども、目の毒性があるということを踏まえて、イヌでは眼球への分布を調べてあるということであります。

動物種が異なる動物の薬物動態パラメーターを見ても、そう簡単にこれは同じだとか違うのだということは軽々しくは言えないのですが、強いて言えば、AUC を比較するとラットで 5 mg/kg 体重のときに血漿中が 60 前後、イヌに対して 15 mg/kg だったかな、3 倍ぐらいのところ、ごめんなさい、ラットは違いますね。ラットは 5 mg/kg 体重では血漿で 20、それに対してイヌでは血漿で 60 幾つですかね、0 から 96 時間ですか。これは無限大にすると 100 ぐらいになるのですかね。そうすると体重にして 3 倍ぐらい違っているということからすると、それほど大きく違うとは言いきれないかなという印象があります。

また、代謝物のプロファイルも量的に十分に精査しないと、何とも言えないところがありますけれども、糞中排泄が主であって、胆汁にも相互に吸収率にかなり近い回収が見られるといったこと、これはラット、イヌに大体共通しているようなことであって、動態を比較すると、吉田先生からコメントをいただいているところですが、軽々しくはイヌとラットは同じだとは言えないものの、大きくは異ならないとしか言いようがないですね。

肝心の目の分布に関してラットのデータがないのですよね。なので、ちょっとこれはあれですが、目の毒性をイヌで見えていますから、その点は非常にいいのではないかな

と思っています。

以上です。

○ 高橋評価専門官

先生、すみません。8 ページの吸収の $T_{1/2}$ 、その言葉はいかがいたしましょうか。

○ 小澤座長

ごめんなさい、そうでした。吸収の $T_{1/2}$ 、聞きなれないタームだなということでしたけれども、確かに私もそう思いますので、どういたしましょうか。抄録に吸収速度定数、それから排泄速度定数という言い回しがあって、詳しいことはそれ以上、わからないのですけれども、恐らく経口投与後の血中濃度推移からモデルの当てはめか何かをやって、吸収速度定数と排泄速度定数を出しているのだろーと思うのですね。とは思いますが、わざわざ吸収速度定数を持ち出して、半減期を出してきたというやり方をできれば聞いていただければいいのではないかと思います。特に ADI を決定するときにはどうのこうのということはないので、申請者側に事務局から聞いていただければよろしいかと思います。

以上です。

植物でいいですか。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、15 ページから植物体内運命試験でございます。

こちらにつきましては、小林先生のほうから細かな修文等をいただきまして、可能な限り反映させていただきました。

まず、ばれいしょの試験でございます。こちらの何回か散布しております茎葉散布で実施されておりまして、成熟塊茎中へは残留放射能がほとんど移行しないというような結果でございました。全体の取りまとめは 16 ページの表 6 でございますが、代謝物がわずかに C、F といったものが認められておりますが、10%を超えるようなものはございませんでした。それで、小林先生のほうから散布回数等が少しわかりにくいということで、脚注を挿入しては、というコメントをいただきまして、処理日数のところに米印をつけまして、表の脚注ということで追加いたしました。

続きまして 17 ページ、ぶどうでございます。こちらでも茎葉散布しております。ブドウの葉、それから果実の残留放射能の大部分は表面に残留しておりました。ぶどう果実の残留放射能は葉に比べて低く、こちらの数字を少し修正してございますが、最大で 0.89 mg/kg というような残留量でございました。主要成分は親化合物で、1% TAR 以上となるような代謝物は認められないという結果でございました。全体の取りまとめの結果は 18 ページの表 7 のほうでございます。

それから、小林先生のほうから抄録の 43 ページの分析試料のことでコメントをいただいたのですが、先生方にお送りした後にこの表がメーカーのほうから少し修正されまして、葉のみというのではなく、分析試料として葉と果実ということで修正されましたので、こういう形で記載させていただきました。

それから、18 ページの 7 行目からトマトの代謝試験でございます。こちらにつきましても残留放射能の大部分は親化合物、トマトにつきましては代謝物が認められないという結果でございました。

それから、19 ページ 9 行目から小麦の試験でございます。こちらは本文中で少し修正いただいておりますが、3 回散布して試験が実施されております。収穫時の試料においては大部分がわらに分布しておりました。子実中の放射能は最大で 0.15 mg/kg で、主要成分はファモキサドンでございました。それから代謝物として B が認められておりますが、定量限界未満でございました。それで、代謝経路としましては加水分解で B と E の生成がされます。それからアミノフェニル基が分離して P が生成される経路、オキサゾリジンジオン環の開裂で K が生じる経路等がございました。それから抄録の修正を受けまして、本文の 19 ページの網かけの部分の数値を修正させていただきました。

それから、20 ページの 4 行目から土壌中運命試験でございます。

まず、好氣的土壌中運命試験でございますが、ファモキサドンの分解生成物は少量で 10% TAR を超える分解物は認められなかったという結果でございます。主要分解物は B でございましたが、最大 8% TAR 程度の生成量でございました。それから、その他の代謝物の生成量、当初は 50% となっていたのですけれども、5.0% TAR の間違いということで修正させていただきました。それから処理 29 日後には腐植質における放射能はフルボ酸、それからフミン酸、フミンに分布しておりました。最終的な好氣的土壌中での推定半減期は 6 日と算出されております。それで、こちら、21 ページの 5 行目の小林先生のコメントは、先ほどの 50% という数字に関するものでございます。それから好氣的土壌中運命試験の単位が当初、何時間ということで時間になっていたのですけれども、こちらは日の間違いということで修正しております。

10 行目から土壌吸着試験でございます。4 種類の国内土壌と 3 種類の海外土壌を使って実施されております。有機炭素含有率によって補正した吸着係数が 501 から、海外で最大 1,090 というような値でございました。

それから、22 行目から水中運命試験でございます。

加水分解試験でございますが、pH7 では処理 5 日後まで、それから pH9 では処理 5 時間後までインキュベートしてということで、かなり処理時間が違っております。それぞれの結果を表 11 にまとめてございますが、大部分がファモキサドンでございました。pH9 になりますとかなり分解が速くなりまして、4 時間後にファモキサドンが 16% まで減少しているという結果でございます。それから代謝物 C、F、M、T といったものが認められております。それから、こちらにも数字の修正等を反映しております。

続きまして、22 ページ 12 行目から水中光分解試験でございます。こちらでございますが、フェニルアミノの標識のもので CO₂ が認められております。主要代謝経路としましてはオキサゾリジンジオン環の開裂による F、M、それから C といったものの生成と考えられました。

それから、24 ページ 5 行目から土壌残留試験の結果でございます。ファモキサドンと分解物 B を分析対象としてございますが、圃場試験で半減期は最大で 19.4 日という結果でございました。

25 ページから作物等残留試験の結果、まず、最初が作物残留試験の結果でございます。分析対象はファモキサドンでございます。最大値としましてはミニトマトの 1.39 mg/kg でございました。畜産物の残留試験が実施されておりまして、ファモキサドン进行分析対象としておりますが、結果、26 ページの表 15 のとおり、すべての分析試料でファモキサドンの分布が認められるという結果でございました。

続きまして、26 ページ 4 行目から魚介類における最大推定残留値でございます。水産 PEC とブルーギルを用いた魚類濃縮性試験の BCF の結果から、魚類における最大推定残留値は 0.116 mg/kg でございました。

ここまで、以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

資料を通じて単位が間違っていたり、数値が大幅に違っていたりして、ちょっとぎくつとされるところもあるのですが、植物体内運命試験の中にかなりそういうところが散見されるようで、随分、小林先生に御苦勞をおかけしたのではないかと思いますのですが、また、事務局にも、随分、お手数をおかけしたところですが、先生、そういうことも含めていかがなのでしょう。

○ 小林専門委員

ちょっと事務局のほうでメーカーさんに聞いてくださったので、土壌運命試験なのですが、抄録ですと IX-52 ですね、後で確認していただければ結構なのですが、何だか合計の数字が合わなくて、IX-52 の POP 標識体のところの 53 日ですか、そのところの M が 50 と書いてある、これが 5.0 ですよ。ですけれども、その合計が ppm というと 0.05 と書いてあるのもちょっと計算すると 0.06 だしとか、それから 0.30 の一番最初の 0 日のところを 100%にしても 18.2 にはならないとか、いろいろ計算しても何かならないのです。

ですけれども、大きなことではない。50 とかは大きいですが、だから、何か詳細を見るとすごく迷うことが今回あったということです。そのほかにも何かちょっと、こら辺の表のところの合計とパーセンテージをやり直しているのも何か計算値が合わなかったりで、もしかしたら四捨五入の関係でこうなってきたのかなとも思うのですが、そうしたら何か一文を加えておいてほしいなと思うのです。

どうしてもこの表中の数字だけで計算しますので、これは要望事項みたいなものですが、それで、代謝関係のほうでいきますと IX-82 ページのところに動物代謝とそれから土壌、それから植物、水の代謝分解というのが書いてあるのですが、先ほど座長がおっしゃいましたように、ラベル位置は 2 カ所ですね、ジフェニルエーテルのところ

のラベルのものと、それが[pop-C¹⁴]で、それからアニリンのところが[pha-C¹⁴]と書いてあるところですが、主に C への経路が太い線を書いてある。C のところが先ほど動物のほうでは B とかが多かったですが、動物 A とそれから植物、加水分解、光というのが C への分解のほうが起こっていくのです。

それで、この段階にいくのと、もう一つ植物で特色があるのは F のほうへいってしまうと、すなわち、C から F へいってしまう。そうしますと、F にいくとアニリンのベンゼン環のところがラベルされているものはとれてこないで、ラベル位置によってとれ方が違いますよというのが一つなのです。大体、ブドウとか何かにも葉のほうで、内部というよりは葉のほうに残留しているということで、この C と F というのは 2 つとも光分解でも加水分解でも出ております。土壌や何かですと左のところにありますけれども、M から F へというような分解が進んでいってしまっているのも M がとれないとか、それで時間的にもとれないのですよというようなことも書いてありましたので、その辺が代謝の特色あるところではないかと思っております。

ほとんどのところは直していただいたし、それから事務局のほうでも聞いてくださっているんで、私としては特別ありませんけれども、水中光分解のところでは、こちらの今日いただいている評価書の 23 ページの 9 行目、そこに 3.9 時間とかになっておりまして、それで滅菌緩衝液のほうで 4.6 日とかとなっているのですけれども、自然水のほうの pH を見ていただきますと、一番最初ですか、22 ページの 13 行目のところに pH が 7.75 で、滅菌緩衝液を使ったところでは pH が 5 なのです。ですから、加水分解の影響がかなり出てきている。アルカリで加水分解が速いのですから、それが出てきてしまっていて、光分解というより、そういうところもかなり影響しているのではないかと思います。大きなところはそのぐらいです。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

ほかの先生方から何か御質問があればと思いますが、よろしいでしょうか。どうぞ。

○ 堀部課長補佐

先生、1 点だけ、小林先生、ちょっと確認をさせていただきたいのですけれども、植物のばれいしょとそれからぶどうの処理後日数の表記の仕方なのですが、評価書中で 1 と書いていたり、0 と書いていたり、これはどういうふうにさせていただけばよろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

それを私も質問しようと思って、ちょっと書くのを忘れてしまったのですけれども、評価書のほうは多分、日にちでやっているから 2 時間後にとっているというので 0 日にしたと思うのです。それで、抄録のほうはそれが 1 日目となっているのです。何かその辺が違うのですけれども、統一したほうがいいと思いますので、直後だから 0 日でいいと

は思うのですけれども、個人的には。

それと、脚注に入れていただいたのですけれども、日にちのとり方ですね、3 回散布なのに 1 回散布したときからの試験の長さで計算しているというのですか。ただ、ちょっとそういう計算でいいのかなと思ったもので、脚注に入れてほしかったということです。

○ 小澤座長

よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

そうしましたら、評価書本文中も 1 日目という記載のところを 0 に直すとか、2 時間後であれば 0 日目……。

○ 小林専門委員

もしできれば、0 というのは散布後 2 時間とかというのを脚注に。

○ 堀部課長補佐

2 時間とかということをもう少し明記をする。

○ 小林専門委員

明記したほうがよろしいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。それでは、ばれいしょとぶどうで書き方も齟齬が生じておりますので、統一をとらせていただきます。ありがとうございます。

○ 小林専門委員

お願いいたします。

○ 小澤座長

すみません、今の問題なのだけれども、もしこのような問題がここの部会だけではなかったとすると、幹事会マターというか、そういうことまで考えていただいたほうがいいのではないかなと、ちょっと私はほかの部会のことがわからないので、すみませんが。

○ 堀部課長補佐

私も見て気がついたので、余りひっかかってはいないのですけれども、確かに書きぶりは統一していったほうがよろしいかと思っておりますので、部会からの意見ということで幹事会のほうに送らせていただきたいと思います。この評価書はこの記載ぶりでやらせていただければと思いますが、ありがとうございます。

○ 小澤座長

わかりました。よろしくをお願いします。

では、よろしければ先に進んでいただければと思います。

○ 高橋評価専門官

そうしたら、26 ページから、実際の表が次のページになっておりますが、一般薬理試験でございます。一般状態を除きましてほとんど影響ないという結果でございました。すみません、Wistar ラットのつづりが間違っておりましたので、修正させていただきますし

た。

28 ページから急性毒性試験の結果でございます。

LD₅₀ 値、すみません、泉先生から修正いただきましたが、いずれも毒性は弱いという結果で、死亡例も認められておりません。

11 行目から急性神経毒性試験でございます。2,000 mg/kg 体重の群で眼瞼閉鎖が有意に増加しておりますが、この変化は体重増加量の減少に伴う全身倦怠に起因したものと考えられたというふうに考察しております。結果としましては雄で 2,000 mg/kg で体重増加抑制、摂餌量低下等が認められ、雌では特に影響が認められなかったので、無毒性量は雄で 1,000 mg/kg、雌で最高用量の 2,000 mg/kg という結果でございました。ラットでは神経毒性は認められなかったという結果でございます。

28 ページの一番下から、目・皮膚の刺激性、それから皮膚感作性の結果でございます。目の粘膜に対して軽度の刺激性、それから皮膚に対してごく軽度の刺激性が認められた。

Maximization 法の皮膚感作性で感作性は陰性でございました。

浅野先生からコメントをいただいております。結果の「皮膚に対してごく軽度の刺激性」というふうにございますが、軽微ではないでしょうかというコメントでございます。こちらの記載なのですけれども、抄録のⅧ-12 ページという皮膚刺激性の結果のページ、こちらの一番最後のところの以上の結果からというごく軽度の刺激性という、こちらを引用して評価書のほうは記載させていただきましたが、より適切な言葉があれば、御示唆いただければ修正したいと思っております。

急性毒性試験は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

今、御説明いただいたところですが、まず、全体的にいきますか。何か先生方から御追加あるいは御指摘があればと思いますが、よろしいでしょうか。

そうしましたら、浅野先生からいただいたコメント、軽微ということでございますけれども、これはいかがでしょうか。まず、先生。

○ 浅野専門委員

医薬品のほうの刺激性試験のガイドラインではごく軽度という表現ではなくて、軽微、その次は、軽度という段階に上がってきている表現方法があるのですけれども、農薬のガイドラインに使われたところでは、申請者のほうでごく軽微というⅧ-12 ですか、そこに記載されている、これを引用されたのですよね。そのときにちゃんとガイドラインに沿った表現方法であるのかどうかをちょっと確認したかったところなのですけれども。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。

○ 高橋評価専門官

農薬のガイドラインなのですけれども、皮膚は評点のとり方だけを記載してございまし

て、その合計点をどういうふうに分類するというのは、ガイドライン上では示してございません。

○ 小澤座長

吉田先生。

○ 吉田副座長

そうであれば、基準で本来は軽微でなければいけないところが軽度に入っているのなら、それは困るのですが、今回は抄録の記載をそのまま使わせてもらうしかないのではないかなと思うのですが、いかがでしょうか。ここのガイドラインにあります、確かに軽微というのはございませんので。

○ 小澤座長

評点でのグレードが明確に記載されてはいないということであれば、申請者の言い回しを引用させてもらう以外、仕方がないかなと思いますが、すみません、ありがとうございます。

ほかに先生方から。どうぞ。

○ 小林専門委員

部外者であれなのですけれども、何か米国 EPA の基準ではカテゴリー4 というのは、何か両方書いてあるような気が、ここの。

○ 吉田副座長

これは日本のガイドライン。

○ 小澤座長

よろしいですか。どうもありがとうございます。

それでは、よろしければ、浅野先生、事務局からは 29 ページの次のボックスに入れていただいておりますが、全体を通しての御意見ですので、その該当箇所が出てからということでもよろしく願いいたします。

それでは、11 番ですか、亜急性から先をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしますと、今、座長のほうから簡単に御説明いただきました浅野先生からのコメントなのですけれども、評価書をつくる際、事務局のほうは原則として二次的影響も含めて有意差があれば記載しているというのが大原則なのですが、今回、先生から御指摘いただいているように、少し長期の試験と 90 日で同じように有意差がついていて、とっている、とっていないがあったようでございますので、また、後ほど御議論いただいて、また、その結果を反映させていただきたいと思います。

そうしましたら、9 行目から 90 日のラット亜急性毒性試験の結果でございます。こちらは、ずっとこの後もなのですけれども、一部の動物を用いた BrdU 標識率によって肝臓の細胞増殖活性を検査しております。それから肝臓の総 P-450 活性とβ酸化活性が測定されておりまして、これらの修文は共通して吉田先生のほうからいただいております。

それで、 β -酸化と P-450 につきましては、その結果を本文中に記載し、肝臓の BrdU 標識率につきましては、毒性所見の表に入れるというような全体を通した修正をいただいているところでございます。

90 日のラット亜急性毒性試験の結果でございますが、表 18、30 ページのほうにまとめてございます。全体としましては肝臓、それから血液、貧血等の所見が認められております。200 ppm までそれらの所見が認められておりますので、無毒性量としましては 50 ppm という結果でございました。

それから、30 ページ 13 行目からマウスの 90 日間亜急性毒性試験でございます。結果は 31 ページ、表 19 のほうでございます。マウスにつきましても血液の貧血を反映したような所見、それから肝臓等への影響が認められております。

泉先生から御指摘いただきましたとおり、表の書き方が少し間違っておりましたので、雄のほうは 350 ppm 以下で毒性所見なし、雌は 350 ppm 以上で肝の絶対及び比重量増加が認められましたので、無毒性量としましては 35 ppm という形で修正させていただきました。

それから、32 ページの 2 行目からイヌの 90 日間亜急性毒性試験の結果でございます。表 20 のほうに結果をまとめてございます。まず、見られた所見としまして、泉先生の一番下のボックスとも関連するのですけれども、軟便につきまして当初の案では 8 行目のところ、一般状態の観察において 1,000/600 ppm 投与群の雌雄で軟便が認められたということで、本文のほうに記載させていただいております。

それから、そのほかの所見としましては、イヌで特徴的なものとして最高用量でございますが、筋緊張性の攣縮、それから下のほうの用量まで白内障、それから白内障を反映するような病理所見が認められておりまして、雌のほうは最低容量の 40 ppm まで、それらの目の所見が認められておりますので、無毒性量は設定できないという結果でございました。雄のほうは 40 ppm が無毒性量という結果でございます。

それから、33 ページのほうに松本先生からイヌの 90 日の亜急性毒性試験の血液所見についてのコメントをいただいております。先ほど御説明いたしました机上配布資料 1 番がこちらに関係する個体別の報告書となっております。それで、そこらは後ほど松本先生のほうからコメントをいただければと思っております。

それで、イヌの 90 日につきまして各国、各関係機関での LOAEL のとり方が少し異なるもの等がございましたので、参考までにまとめてございます。33 ページのボックスでございますが、JMPR ではまず雄のほう、300 ppm の雄で後のう上皮下白内障が認められたので、雄については 40 ppm が NOAEL、雌については 40 ppm で 4 例のうち 1 例で片側性の水晶体変性が認められたので、NOAEL は設定できなかったという結果でございます。EPA につきましても、40 ppm の雌で目の水晶体障害（白内障）に基づいて、LOAEL が 40 ppm という結果でございます。

続きまして、33 ページの 3 行目から 90 日間の亜急性神経毒性試験、ラットを用いた

ものでございます。800 ppm の雌雄で有意な体重増加抑制並びに摂餌量、それから食餌効率の低下が認められております。神経症状を示すような所見は認められておりません。無毒性量としましては、雌雄とも一般毒性の結果に基づいて 200 ppm という結果でございました。

亜急性毒性試験は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

それでは、評価書たたき台 29 ページに戻っていただきまして、この部分は吉田先生から修文をいただいております。表 18 も含めてということでございますけれども、どういたしましょうか。まず、吉田先生、御説明を。

○ 吉田副座長

こちらは亜急性毒性試験とそのほかの一般毒性試験に共通なのですが、今回、肝臓に肝障害があるということと、あと、肝の薬物代謝の酵素誘導がどうかということで一部の動物の酵素をはかったり、肝毒性の指標として BrdU の標識率をしているのですが、それについては同じような書き方をして、BrdU については 30 ページの表 18 も見ていただければおわかりのように、例えば肝臓のところに細胞分裂像増加というような所見もあって、これに関連する毒性所見なので、表の中に入れるということを御提案したいと思います。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

今のところはよろしいでしょうか。表中にアンダーラインを引いていただいているところかと思いますが、この項目に関しまして、ほかの先生方から何か御意見、御追加等がありましたらお願いしたいと思いますのですが、よろしいでしょうか。

そうでしたら……。

○ 高橋評価専門官

先生、浅野先生からいただいているコレステロール等のとり方についても。

○ 小澤座長

ここはそうですね。コレステロールの、29 ページの浅野先生からのコメントのボックスの後半部分でしょうかね。「これに対して、80 日間亜急性毒性試験（ラット）では」というところから、先生からいただいたコメントがありまして、表 18 を経て 800 及び 1,600 ppm 群における雌の総コレステロールの有意な増加その他、このあたりがございまして、これに関しまして何か御意見をいただければと思うのですけれども、いかがでございましょうか。どうぞ。

○ 吉田副座長

入っていないなら、コレステロールの増加は今までとってきたと思うので入れて、こちらの多分、記載ミスということになるのではないのでしょうか。コレステロールの増加は毒

性所見としてとってきたと思います。

○ 小澤座長

そうですね。毒性……どうぞ。

○ 松本専門委員

そのコレステロールなのですけれども、雌のほうは 800ppm と 1,600ppm というか、中用量、高用量のところでは有意差があつて、それは何かわかるのですけれども、雄のほうが高用量で有意差がないのですね。これをどう考えるか。ですから、雌のほうの 800ppm と 1,600ppm を有意な上昇とするというところでしたら私はわかるのですけれども。

○ 小澤座長

雄がということですね。最高用量では……。

○ 松本専門委員

ない。

○ 堀部課長補佐

抄録のⅧ-27 ページに表がついておろうかと思っています。

○ 小澤座長

最高用量が雄は確かに、雄で上がっているのは 200 ppm と 800ppm で 7 週のところかと思っていますけれども、そうですね。ということでございますけれども、浅野先生、ここは抄録のとおり書きぶりというか、抄録のとおり表 18 を反映させるということでしょうか。

○ 浅野専門委員

それで結構です。29 ページに書きましたように雌のほうの総コレステロール、こちらのほうに有意差がありますので。ただ、その前の文章にありますように、ほかの試験では二次的変化として炎症とか、そういったことは共通的に入れたほうがいいかなと思ひまして加えたものですから、ここで総コレステロール、雌のほうの、この有意差というのが反映されたほうがいいのかなと思ひましてちょっと書きましたので。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

二次的影響、これに関してはまたもうちょっと進んでから御議論いただいたほうがいいのかと思いますけれども、どうぞ。

○ 吉田副座長

今までは二次的影響もとってきたと思います。例えば今回のようにビリルビンの沈着ですとか、脾臓の髄外造血はとってきたので、表としては余りにせず書いてきたというのが私の印象ですけれども。

○ 浅野専門委員

それでよろしいですか、吉田先生。それで、やはり二次的も意味のある二次的な変化として判断できるものというのは書くべきだと思うのですね。それからあと、後半のほうで

も全身状況が悪くなって、精巣の絶対重量に有意差がついたとか、そういうのは二次的変化として表に入れる必要はないかと思うのですけれども、それから毒性学的に意味を含めて記述すべきところというのを判断できればいいかなと思いますけれども。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。非常に重要なポイントかと思いますが、毒性的に意義深い二次的影響をとっていくというスタンスで、今までもこの部会に限らず、そのようにしてきたかと思いますが、それを確認させていただいたということで、ありがとうございます。

事務局、そのほかのところは議論するところは。

○ 堀部課長補佐

そうすると、先生、浅野先生のほうからは今のコレステロール以外に、この項で 1,600 ppm の雄の好中球とリンパ球の増加ですとか、それからグルコース、グロブリンの減少、それから雄の総たんぱく質の減少といったようなことを御指摘いただいておりますが、それらの表中への反映をどのように取り扱いましょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ここは……。

○ 堀部課長補佐

まず、好中球とリンパ球の関係は抄録Ⅷ-25 ページです、すみません、そちらをフォローしながらいきます。Ⅷ-25 ページのほうでございまして、表の下の方なのですが、雄ということで 1,600ppm のところは、好中球は 7 週での増加、それからリンパ球に関しては 13 週での有意な増加が見られております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

これは、松本先生、ぜひよろしくお願いします。

○ 松本専門委員

難しいのですが、7,000ppm のかなり程度の強い増加は、WBC もリンパ球もこれは毒性としたらいいと思います。ただ、項目が白血球なので比較的ばらつきがあるので、7,000ppm あたりのところを毒性にして、その 2 つをとればいかがかと私は思いますけれども。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

今のが抄録Ⅷ-25 のところでございますね。これは先生の御意見だととって、表に反映させるということでございますね。白血球と好中球ですね。リンパ球にすると……。

○ 堀部課長補佐

それはマウスのですかね。7,000ppm というのは多分、評価書のボックスの上の行のマウスの 90 日のことだと思うので。ラットは 1,600ppm が最高用量なので、ラットですと

今のは、抄録の 25 ページ。ラット 1,600ppm の好中球とリンパ球です。お願いします。

○ 吉田副座長

よろしいですか。リンパ球については、ここで WBC は上がっておりませんので、ラットの血液はほぼリンパ球で占めているので、このデータのばらつきはあるとして、これはとらなくてよいのではないかと思います。残りの 2 つは松本先生。

○ 松本専門委員

どれですか。

○ 吉田副座長

白血球が上がって好中球が 150%か何か。

○ 松本専門委員

25 ですか。

○ 吉田副座長

VIII-25 ページ。

○ 小澤座長

1,600 ppm の雄ですか。

○ 松本専門委員

でも、貧血があって初期の炎症反応というか、そういうとらえ方をすれば、これは毒性としてもいいかもしれませんけれども、ただ、7 週だけの比較的弱い上昇ですけれども、そこをどうとるかですけれども。

○ 小澤座長

7 週の弱い……。

○ 松本専門委員

ごめんなさい、リンパ球が違っています。

○ 吉田副座長

リンパ球は 13 週目。

○ 小澤座長

WBC が上がっていない。だから、おっしゃるように 7 週の白血球と好中球でいいのではないかな。

○ 松本専門委員

このデータはなかなかきれいなデータだと思うのです。だから、そういう意味では白血球もリンパ球も 5 割以上、上昇しているというのは、初期の炎症反応というふうにとらえたらどうでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これは三点セットでとらせていただくということで。ありがとうございます。

そうしますと、ボックスに従って好中球とリンパ球、ここで毒性所見に記載がありませ

ん。ここは終わりました。それから、雌の総コレステロールの有意な増加は今やらせていただきまして、次が雌雄のグルコース及びグロブリンの有意な減少、雄の総たんぱく質の有意な減少、ここがまだ残っておりますが、ここはどういたしましょうか。

○ 堀部課長補佐

抄録のⅧ-27 ページでございます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田副座長

すみません、松本先生にお伺いしたいのですが、雌につきましては総たんぱくが変わっていないので、恐らくアルブミンが上がったことによって、引き算でグロブリンが下がったというだけですね。なので、雌はいいと思うのですが、雄については恐らく総たんぱくが下がってアルブミンが変わらないからグロブリンが下がったという、この引き算の計算の問題ではないかと思うのですが。

○ 松本専門委員

それと、総たんぱくだけを見たらいいと思うのですけれども、雄の 50 ppm でやっぱり同じような低下があって、そういう意味では、ここのたんぱくはとらなくていいのかなというふうには思いましたけれども。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

たんぱくはとらないということでございますが、アルブミン、グロブリン、この関係ですけれども。

○ 吉田副座長

計算値だから。

○ 小澤座長

計算値ですものね。これも……。

○ 松本専門委員

これも、今、吉田先生が言われたような理解でどうかと私は思いますけれども。

○ 小澤座長

そうですね。これは計算値ですものね。わかりました。ありがとうございます。毒性学的に強く言えないということですね、この判断はね。ありがとうございます。

あと、残るのがグルコースですか。これは同じ表でしょうか。13 週の雄で若干の低下が見られておるのですが、有意差はついております。

どうぞ。

○ 吉田副座長

体重増加抑制は雄だけ、松本先生、体重増加抑制とか肝障害があると。

○ 松本専門委員

もちろん、関係すると思いますけれども。

○ 吉田副座長

二次影響だとしたら、とりあえずメインではないけれども、入れておくというのでいかがでしょうか。

○ 小澤座長

メインではないとはいえ、グルコースの所見は入れておきますか。背景に肝障害が認められるということも考えてということですからけれども。

○ 吉田副座長

ただ、肝障害のない 200 ppm についてはどうするかですけれども、9%と軽度で。

○ 小澤座長

9%。

どうぞ、松本先生。

○ 松本専門委員

数字のマジックみたいですが、10%を超えるものをとったらどうかと。苦しいですが、その辺ではないでしょうか。

○ 小澤座長

800ppm と 1,600ppm に限ってということで、肝障害を考慮してというところで、浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

申請者のほうも肝障害にリンクさせていますので、肝障害があるものについての、しかも、数値的にも多くなっていますから、それに対応したものを反映させるというのでよろしいのではないかと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。そうすると、今の浅野先生からいただいた 29 ページの 2 つ目のボックスのさらに下のほうは、これで大体出尽くしているのではないかと思います。ありがとうございます。

あと、先ほどちょっと吉田先生が触れてくださっていました総 P-450 活性とβ-酸化活性なのですが、これについては表には入れていただいていないわけで、私はそれに賛成であります。文中には事実としてβ-酸化活性は有意な上昇が認められたと、この文章は残すのですかね。残すのですね。わかりました。

ということで、これは残しておいていただくなら、事実は事実ですから残しておいていただいて結構かと思いますが、酵素誘導、β-酸化はちょっと申請者も考察していますが、ペルオキシゾーム増殖活性ということで、恐らく PPR 受容体、核内受容体が関与している。P-450 だって、当然、ブンシシュウによりますが、核内受容体が誘導に関与するということは十分、よく知られているところであります。

ただし、それが直接、毒性所見であると言われると、それは違うだろうというのが一般的に日本薬物動態学会もそうですし、インターナショナルソサエティ・オブ・スタディ・オブ・ゼノバイオティクスでも間違いなくそういう見解だと思いますし、これを特に毒性所見とすることはないので、文章中で触れていただくということであれば、それによろしいかと思います。先ほどちょっと吉田先生から触れていただいたのに今、気がつきましたので、加えさせていただきます。

そのほかにこの項目ではよろしいでしょうか。

特になければ、次の項目が(2)のマウスでございますけれども、ここも P-450 とβ酸化活性が出てきますけれども、これに関して、今、私が述べたとおりでございます。それから、BrdU、これは入れていただくということで結構かと思いますが、それ以外の件、これは吉田先生に御修文いただいたところでありますけれども、何かありますか、よろしいですか。

では、泉先生、32 ページの一番上でコメントをいただいておりますが、これは訂正いたしましたということで、よろしいですか。ありがとうございます。

それから、ここはそれぐらいでよろしいでしょうか。何か先生方から特段のことがありましたら、よろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生、ここも浅野先生の先ほどのボックスに戻っていただいて、先ほどちょっと松本先生からコメントをいただいているので、半分ぐらいは決着しているのかなと思うのですが、具体的に抄録のⅧ-34 ページと関連するところでございますけれども、この 7,000ppm の雄の白血球とリンパ球、それから雌ですと 3,500ppm での白血球のところもどう取り扱うかということが、浅野先生からのコメントの中に入っております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

この部分でございますね。Ⅷ-34 ですね、抄録、ここですが、どういたしましょうか。どうぞ、松本先生。

○ 松本専門委員

さっきちょっとお答えしたつもりだったのですが、7,000ppm は雌雄とも白血球とリンパ球を増加として、3,500ppm の雌は程度がちょっと弱いので、7,000ppm だけにすればどうでしょう、というお話をちょっと先ほどしたと思う。

○ 小澤座長

そうですね。すみません、どうも。7,000 ppm については毒性ととるということでございますね。申しわけありません、確認をさせていただきました。

これで漏れていないでしょうかね。90 日間亜急性毒性（マウス）の 7,000 ppm の雄の白血球及びリンパ球と、3,500ppm についても、今、触れていただいたということで、これでオーケーだと思います。ありがとうございました。

浅野先生、こういう判断ということでございますが。

○ 浅野専門委員

わかりました。明快になりました。ありがとうございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

御確認もいただいたところで、そのほか、この項目、マウスに関して先生方から何か御追加などがあると思いますが、よろしいでしょうか。

そうしますと、(3) イヌの 90 日間亜急性でございますけれども、ここは水晶体の件その他あるかと思うのですけれども、どうでしょうか。まず、修文をいただいた吉田先生から、御追加なり御説明をよろしくお願いします。

○ 吉田副座長

修文といたしましては、今回、特徴的な変化として目の水晶体の変遷及び白内障が出るのですが、修文をいたしました 32 ページ、9 から 10 行は水晶体の病変あるいは白内障でまとめていいのかなと思っただけの修文です。もう 1 点、今回、あらかじめ申し上げませんでした、できれば眼科学的検査で見られたものなのか、病理の所見だったかということをやっとわかるように書いたほうがいいのかなというところが白内障についてはございます。と申しますのは、多分、先生も御存じだと思うのですが、眼科学的検査というのは非常に鋭敏な検査だと思いますので、病理は X、Y でしか見られませんが、三次元で見られるので、眼科学的検査でもあったかないかということに記載していくことは、次の評価も含めて重要ではないかと思いますが、先生方のコメントを 2 点目についてはいただけるとありがたいと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

吉田先生から問いかけも含めていただいておりますが、ぜひ毒性の先生方から御意見をいただきたいかと思っておりますけれども、いかがでございましょうか。まず、恐らく議論を進めていくといういろいろ出てくるかと思うのですけれども、すみません、ちょっと見ていただきながら、32 ページの一番下のところに、泉先生から軟便についていただいておりますけれども、ここはどういたしましょうか。

○ 泉専門委員

一般状態のところに書いてあるのはもちろん知っていたのですけれども、軟便がどうして起こるのかなと。例えば大腸炎なんかがあるとやっぱり毒性だろうと。そういう場合に表の中に入れておいたほうが一目でわかるのかなと、その記載の仕方だと思いますね。それともう一つはメカニズムがわからなかったということです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

どうでしょうか。バッググラウンドに腸炎があるかという御指摘であります、どう

ぞ。

○ 吉田副座長

今回、消化管障害はないようですが、この用量で筋緊張性の攣縮が起きていますので、そういった用量でいろんな一般状態の悪化が見られた、その一環というようには考えられないのでしょうか、いかがでしょうか。なので、表に入れるという泉先生の案に賛成です。

○ 小澤座長

そうですね。どうぞ。

○ 泉専門委員

それはどちらでもいいのですけれども。

○ 小澤座長

消化管平滑筋の攣縮性変化ですか。そこまでは言わない。

○ 吉田副座長

そこまではないですけれども、一般状態が非常によくなかった。

○ 小澤座長

微妙なところですよ。泉先生もメカニズムがちょっとという御指摘もございましたし、ちょっと表に載せるには気分の悪いところかなというような気もいたしますけれども、でも、純粋に **adverse** なのかどうなのかという、そういう観点からメカニズムまではということであっても表に載せたほうがいい。さっきの二次的ということとも関連するかと思いますけれども、いかがでしょうか。ランプをつけていただいたので、浅野先生、何かございますか。すみません。

○ 浅野専門委員

私は今の吉田先生の御意見に賛成です。1,000ppm のほうでも……軟便の話ですよ。軟便はとっておくべきではないかなというふうに考えますけれども。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

では、そういうことでよいのではないかと思いますので、そのように御対応ください。

それから、ちょっと 33 ページをごらんいただきまして、血液所見を先にしますか。松本先生からいただいております。イヌ 90 日亜急性試験の血液所見につきましてということでございますけれども、ここを松本先生、御説明などを。

○ 松本専門委員

抄録のⅧ-43 ページの表なのですけれども、43 ページの表の一番上を見ていただいたらいいのですけれども、赤血球とヘモグロビンだけで結構ですけれども、まず、雄と雌を見まして、雄も雌も 1,000 ppm では貧血があったというのはそれでいいのですけれども、雌のほうの 40 という最低の用量群と中用量群がほぼ同じ減少をしていて、それで有意差がついていて、そうすると、40 ppm をどう見るのだろうかということで、実は事務局にお願いしてデータを送っていただきました。

後ろにつけていただいた 5 ページというところに、雌の individual はいいのですけれども、まとめた表があるのです。4 ページから 5 ページですけれども、ヘモグロビンのほうで見ていただいたらいいのですけれども、イヌなのでコントロールと処置群の有意差検定はもちろんして、結果としてこうなっているのですけれども、時系列に処置前からのデータがありまして、これを見ていきますと、どうもコントロールが 12 週でやや高目に出ていて、それで 40 ppm というところの動物の投与前の値がほんの少しなのですから、低目にあつて。つまり、動物を時系列に見ていきますと、12 週齢のところはほとんど影響がなかったと見るのが正しいのではないかなと、40 ppm ですけれども、そういうふうにならず思ったというところが 1 点。

それと、individual のデータを送っていただいたので、もうちょっといろいろ見ていったら、その後の例えば 7 ページを見ていただいたらいいのですけれども、表 2 はハインツ小体が 600 ppm という最高用量群でたくさん出るといふふうには書いていますけれども、よく見ますと、300 ppm において雄で 1 例、それから雌で 2 例だったと思いますけれども、ごく少量、ハインツ小体が見られるのですね。つまり、ハインツ小体というのはもともとコントロールにはないといえますか、影響のないところでは見られないものなので、どうやらハインツ小体のような変化をもとにしますと、300ppm から上で何らかの赤血球に対する影響があったのだらうと見るのが正しいのではないか。

そこまではいいのですけれども、そうして 40ppm を見てみると、12 週齢のところは消えると私は思うのですけれども、5 週齢のところをどういふふうに見積もってもという言い方は変ですけれども、見てもやっぱり 7% ぐらいの低下が 5 週齢にはあるという結果でした。なので、そういうところからすると、雌のほうの話ですけれども、5 週齢というそこにも文章を書きましたけれども、一時的ではあるし、非常に弱いのですけれども、私としては赤血球の減少やヘモグロビンの減少はちょっと捨てがたい気がするなというふうに思いましたということです。ですから、はっきりした影響は 300ppm から雌でも上だという、それはそれでいいと思うのですけれども、40 ppm がちょっと気になっていまして、それを打ち消すのはちょっと大変というか、打ち消しにくいかもしれないというのが正直なところです。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田副座長

松本先生にお尋ねしますが、ヘモグロビンの低下が初期に起きた貧血を何か反映している可能性を否定できないと。

○ 松本専門委員

と思いました。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。

そうなりますと、いかがでしょうか。今の御説明に関しまして、毒性のほかの先生方から御意見をいただければと思いますけれども、難しいところですね。そうすると、これは血液の御専門の松本先生に 40 ppm が打ち消しにくいという。

○ 松本専門委員

ただ、さっき私は申し上げましたけれども、たんぱくとか、そういう比較的安定した項目なのですね、たんぱくとか赤血球とか。そういうものが 10% ぐらいのところの一つの線だとさっき言ったことは私も重々わかっていまして、すごく踏ん切りがつかないので、ほかの項目にほとんど何の影響もないから、それは無視できるのではないかという意見があれば、それはそれで私はずっと引き下がろうと思います。

○ 小澤座長

困りましたね。ちょっとここは時間をとって御議論をいただきたいところなのですから、では、吉田先生、どうぞ。

○ 吉田副座長

素直にこれは影響としてよろしいのではないのでしょうか。その上の用量で出ていることですし、あえて否定することもないと思いますが、今日登場の浅野先生の御意見も。

○ 小澤座長

そうですね。ぜひよろしくお願いします。

○ 浅野専門委員

非常に悩ましいところかと思いますがけれども、でも、連続した変化だというのは、皆さん、お感じになっているとお리だと思いますので、影響として払拭できない部分であれば、やっぱり毒性の判断として考えたほうが妥当ではあるかと思います。それが重篤か、重篤ではないという、そういうただし書きを書くのであれば、より 300 ppm 以上で確実にほかの所見と相関しているというのがあると思うのですけれども、その前病変としてというか、そういうところでやっぱり記述すべきなのかなというふうに感じています。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。お三方から明確な御意見をいただきましたので、ここは 40 ppm は毒性所見としてとるということで加えさせていただければと思います。ありがとうございます。

それで、今の松本先生からのコメントの血液毒性のところは、これでよろしいのかと思いますけれども、もう一つ眼科学的所見、こちらのほうがあります。これに関してはどのようにいたしましょうか。先ほど吉田先生から御説明はいただいておりますけれども。

○ 吉田副座長

ここに白内障（眼科学的検査）と入れさせてもらえるかどうか。

○ 小澤座長

では、吉田先生、それをどうぞ。

○ 吉田副座長

私は 40 ppm の雌 1 例で出た眼球の所見につきましては、確かにこれは眼科学的検査では出ていないのですけれども、毒性所見ととるということと、あと、300 ppm 以上の雌雄で出た白内障の後に括弧として、眼科学的検査と入れるというのでいかがでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

300 ppm 以上の雌の白内障という、表 20 ですよね、これは。表 20 の白内障、雌、300 ppm 以上の記述のところ、その後に括弧して眼科学的検査と入れるということ、それから 40 ppm のところですが、ここは白内障と入れると、ですか、違う。40 ppm はいいですね。ごめんなさい、失礼しました。300 ppm のところが（眼科学的検査）ということですが、いかがでしょうか、眼科学的検査という手法を明確にしておきましようということ、そういう理解でよろしいのでしょうか。

ということでございますけれども、何か御意見があれば。

○ 浅野専門委員

私は賛成です。このとおりでいいのではないかと思います。この修文、メールで送られたときから、このようにすべきかなというふうに考えておりましたので。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。では、御異論がないようでございますし、では、眼科学的検査と入れさせていただくということでございます。

それから、あとはどうでしょうか。目の毒性に関しては（4）のラットもありますので、そこも御議論いただきますか。どうぞ。

○ 吉田副座長

あと、1 年のイヌだけです。

○ 小澤座長

あと、1 年のイヌだけか。そうか、そうですね。ごめんなさい。1 年のイヌですね。どうでしょうか、吉田先生、これでもう。では、すみません、（3）のイヌの 90 日の目の毒性に関してですけれども、どうでしょうか、何か特段の御意見等があればと思いますけれども、吉田先生、何か御追加はありますか。特によろしいですか。

そうしましたら、（4）の残った亜急性のことにしましてはいかがでしょうか。何か先生方から、よろしいでしょうか。

そうしますと、亜急性の 4 つの項目に関しては、これで終了かなと思いますけれども、特に御追加は。どうぞ。

○ 前田評価調整官

先ほどの表 20 の 300 ppm 以上の眼科学的白内障ということでございますが、こちらは統計的な操作・検定が抄録にないので、また、統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられたのマークをつけたほうがよろしいでしょうか。それとも、このままでよろ

しいでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それはそうだという毒性の先生方からのつぶやきが聞こえてきたのですけれども、よろしいですか、それで。御異論がなければ今の統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられたという、このマークをつけていただくということになるかと思います。どうもありがとうございました。

そうしますと、いよいよ慢性に移ってもよろしいのでしょうか。では、よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、33 ページの下から、まず、1 年間の慢性毒性試験、イヌの試験でございます。こちらの毒性の表は特にないのですけれども、毒性所見としましては、まず、34 ページの 4 行目から、眼科学的検査で認められたものとして、投与開始 2~3 カ月後で後のう下白内障が認められました。それで、これにつきましては 300 ppm 投与群と 300 ppm 回復群の雌雄で認められております。それから、水晶体赤道面白内障が 300 ppm 投与群の雌雄の投与開始後 6~12 か月後に認められておりますが、300 ppm 回復群ではいずれの検査時期においても認められなかったということで、いずれの検査時期においてもというのは、後ろ、吉田先生から 14 行目からなのですけれども、これが 300ppm の回復群だけのことを言っているのか、少しはっきりしないということで、コメントをいただいております。

それから、目のほうにつきましては、病理組織学的検査では 300 ppm 投与群と回復群の雌雄で水晶体の変性が認められました。それ以下の用量では目の所見等は認められませんでしたので、イヌの無毒性量としましては、40 ppm という結果でございました、

それで、このイヌの取扱いにつきまして各国評価機関で少し違っておりますので、ボックスで 16 行目からまとめております。JMPR では、300 ppm の病理所見の目の障害をとりまして、NOAEL は 40 ppm としております。EFSA につきましても同じ 300 ppm の目の障害をとりまして 40 ppm というのが結論です。EPA につきましては、この試験の病理組織学的検査にアーチファクトが存在するため正確な判断はできないとし、試験結果を cRfD、これは ADI の設定に用いず、90 日間亜急性毒性試験の結果を参考にして、ADI が出されているというような取扱いとなっております。こちらに関連しまして藤本先生のほうから、この無毒性量の取扱いについてのコメントをいただきました。

イヌにつきましては以上でございます。

35 ページから 1 年間慢性毒性試験、サル試験でございます。サルでは最高用量で貧血等の所見が認められました。眼科学的検査において投与に関連した異常は認められなかったというのを吉田先生から追記いただきました。同じく病理につきましても、目に関しては変化が観察されておられません。したがって、サル無毒性量は貧血等の所見に基づきまして、雌雄とも 100 mg/kg 体重/日というふうに考えられました。

22 行目からラットの慢性毒性・発がん性試験の結果でございます。36 ページの表 21 に結果をまとめてございます。貧血の所見、それから肝臓への影響等が認められております。こちらにつきましては浅野先生から最初にいただきましたボックスの中、二次的影響についてもこちらの試験ではとっておりますので、おそらく有意差等、二次的なものも反映しているかと思います。無毒性量としましては 200 ppm でとれたという結果でございました。

それから、36 ページ 6 行目からマウスの 18 か月間発がん性試験の結果です。結果は 37 ページの表 22 にまとめてございます。肝臓への影響が認められておりまして、無毒性量としましては 50 ppm でございました。

それで、まず、36 ページに戻りまして 25 行目から泉先生のコメントでございます。2,000 ppm で認められました肝大型化が、700 ppm の肝絶対及び比重量増加と重複するので省くというようなコメントをいただきまして、表 22 のほうで 2,000 ppm の肝大型化を削除させていただきました。それから、脾大型化につきましては脾腫大のほうがいいというコメントをいただいております。

これにつきまして浅野先生のほうからもコメントをいただきまして、37 ページの一番上のボックスの②でございます。それで、こちらでは数か所、病理、それから血液検査で関連する変化がないとされているので、2,000 ppm の雌の脾大型化を削除してもよいというようなコメントをいただきまして、ちょっとそのまま表のほうには脾大型化のまま残した形で、今現在、記載させていただいておりますので、また、後ほどの議論を反映したいと思っております。

それから、37 ページ、もう一つ、浅野先生からいただきましたコメントですけれども、こちらは抄録のほうの記載が少しずれているというような御指摘でございます。抄録のⅧ-90 ページでございます。こちらの非腫瘍性病変の表がページの中ほどにまとめてございまして、雌の所見でございますが、一番上のところに小葉中心性肝細胞肥大が、有意差マークが 700ppm と 2,000ppm についております。その下が全小葉性肝細胞肥大というふうになっておりまして、こちら表の中は 700ppm と 2,000ppm のところに有意差がついているのですけれども、その表の下本文 3 行目のところから、肥大のパターンは雄と 700 ppm 雌では小葉中心性であり、2,000 ppm 雌では全小葉性であったということで、全小葉性 700ppm のところの有意差と、少し乖離するような文章になっているというのがコメントでございます。

それでマウスの一本目の試験は以上でございまして、こちらで発がん性が認められなかったということで、さらに高用量の試験が実施されております。このあたりの試験の経緯につきましては、吉田先生のほうから修文をいただいているところなのですが、それで、腫瘍性のことは中間用量の話ということで、吉田先生のほうから削除いただきました。全体的な所見としましては 38 ページの表 23 のほうにまとめてございます。肝臓の所見等が認められておりますが、特に腫瘍性と認められておりません。こちらは無毒性量を設定

する試験でございましたので、2,000 ppm 以上、それぞれ所見が認められておりますが、腫瘍性病変の発生はなかったという結果でございました。

長期試験は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

それでは、33 ページに戻っていただきまして、慢性毒性試験及び発がん性試験の (1) の項目、1 年間イヌの慢性毒性試験でございます。これに関しましては、吉田先生から幾つか御修文をいただいていますし、藤本先生からもコメントをいただいておりますけれども、どうでしょうか。藤本先生、ぜひ、御追加でコメントをいただければと思います。よろしくお願いします。

○ 藤本専門委員

私がコメントしたのは、ほとんど EPA が何を言っているかということでありまして、ここで実際にはテクニカルには我々は抄録を見ているので、そこに出ていない EPA の見解というのをどういうふうにとらえるかというのが一つはあると思うのですけれども、いずれにせよ、EPA の評価書の 56、57 ページのあたりにそのことが出ておりまして、事務局からの文章にもありますように、Dr. Heywood というコンサルタント、デュポンのコンサルタントの病理学者の statement が出ていて、それによれば、1 年間慢性毒性試験のすべての病理標本というのは、非常にシリアスな固定のアーチファクトがあつて病理的に判断ができないと、全くできないというようなことを言っているのです、そうすると、病理的な診断については、このデータ自体が使えないというようなことかと思えます。

かつ、先ほども出ました 90 日間の試験でありましたように、眼科学的検査よりも、これを一般論として僕は書いてしまったので、ちょっとそれは正しくなかったのかもしれないですけれども、この場合に関していえば、目の病理学的な検査のほうが、それが白内障に直接関係するかどうかはあれですけれども、病理診断は感度がまさっているということも考え合わせますと、病理診断のデータが信頼できない以上、白内障またはそれに関連する病理的な変化に関しては、判断できないというふうにコメントしています。

実際、ドーズも非常にクリティカルなところでありまして、90 日間亜急性毒性試験では、1.4 mg/kg/日でポジティブに出たわけですけれども、それに対してネガティブと判断した 1 年間慢性では 1.2 mg/kg/日で、これは少しでき過ぎなぐらい、ちょっとしたようなところでネガと判断しているような感触もありますし、実際には長期に見て、そこはちょっと感触でしかないですけれども、少しそこを積極的に無毒性というふうにとるのは、Heywood のコメントを見ると難しいのかなと。

ただ、このコメント自体が我々に明確にきているわけではないですから、そこをどう判断するのか、そこは聞かないと仕方ないし、メーカーのほうがそれをどういうふうにかかわからないですけれども、そういうところはあると思います。ですが、EPA の少なくとも評価書を読む限り、少しここは慎重にならざるを得ないということは言えるかと思

います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

藤本先生、続いてちょっと御見解を伺いたいのですけれども、セットのこの試験ですけれども、これは成立しないと考えたほうがいいのか、成立はするとお考えになるのか、そのあたり、何か御見解をいただければと、本当なら全員の毒性の先生方にとと思うのですけれども、今いただいたコメントをもとに伺ったので、そこも。

○ 藤本専門委員

ですが、ちょっと別にそれを私が見てどうこうというわけではないので、判断が実際には全くできないのですけれども、つまり、結局は Dr. Heywood の statement というのがどういうものかというか、その信頼性にかかっているように思うのですよね。それが EPA の評価に関しては問題になって、ほかでは問題、例えば我々がもし EPA を見ていなければ、この抄録を見る限り、そういう問題は出てこなかったと考えられますので、そこが、ですから慎重にならざるを得ないという程度の判断しかできません。

○ 吉田副座長

1 点、藤本先生の御意見で御確認したいのですけれども、固定不良は目だけですよ、全身臓器ではないですよ。

○ 藤本専門委員

そう書いてありますね。

○ 吉田副座長

ということは、評価できないのは目の固定、それで、目の固定不良というのは、水晶体においては致命的であるということですね。

○ 藤本専門委員

ただ、今回、問題になる毒性の最小値が出てくると考えられるのはイヌの目でありますので、さらに EPA の評価書を少し引用させてもらえば、実際、恐らくデュポン側の見解では、イヌでの特異的な変化であるという可能性も非常にあるわけですが、それに関しても、それをサポートするような実際的なエビデンスはないということで、こういった形の結論を出しているようです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

これはどうまとめたらいいですか。どうぞ。

○ 吉田副座長

私は藤本先生の意見というのは多分、まず、この試験が成立しているものかどうか、一番、病理組織で今回、標的である水晶体を病理組織学的に見られないという、もし、それが本当であれば、EPA が一番新しい 2008 年の評価なので、もし、これが評価できないということになったとした場合、本当は非常にとんでもない、けしからぬことではありま

すが、ただ、抄録のⅧ-151 を見ていただきますと、眼科学的検査は恐らく申請者の人も、90 日では投与前と 13 週という 2 ポイントしか眼科学的検査をしていないのですが、さすがに 90 日でがん毒性が出たので、眼科学的検査を 4 週置きぐらいですっとうっているのですね。恐らくこれだけ行っていれば、ある程度の評価は可能であると考えられ得るのかどうか。

ちょっと 90 日は 40ppm で毒性が出たのは明らかです。これは今、コンセンサスを得ましたけれども、眼科学的検査の値をもって、ある程度、水晶体での変化が予測可能かどうかということを皆さんに判断して、それで予測可能であるとすれば、ある程度の評価はできるのではないかというように思います。その次に慢毒の NOEL と NOAEL と 90 日の LOAEL が近かったことをどう評価するかということを考えるのでいいのではないかと私は考えていまして、まず、この 1 年の試験が成立するかどうか、成立するとすれば、どういうことを根拠に成立させたか、この部会では成立させたかということをきちんと評価書に書いておかないと、EPA の評価書を見たときに藤本先生がおっしゃったようなものともな懸念が起きてくると思うのですが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

では、今の御意見、眼科学的検査、抄録ではⅧ-151、表としては 151 の表が載せられております。そうですね。検査開始、眼科学的検査と書かれていて、投与前及び投与 2、8、12、16、20、25、40、50 週と、すべての動物について眼科学的検査をしたと書かれております。それで、この数値が出ているということでございますが、これを見てどう判断するかということかと思うのですけれども、いかがでしょうか。これはぜひ御意見をいただきたいかと思うのですけれども、ちょっと時間をとっていただいてもよいのかと思うのですけれども、本試験が成立しているのかしていないのか、そこについてはやはり明確に判断をしておくべきかと考えます。どうぞ。

○ 藤本専門委員

ですから、そこであればクリティカルなポイントというのは、今示されましたような入念な眼科学的な検査をすれば、病理学的な診断とほぼ同等な判断ができるというふうに、一般論として言えるのかどうかというところかなと思うのですけれども、そこが少なくとも 90 日間のデータから見る限りは、何かそれはただ眼科的検査の仕方がちょっと違いますから、詳細さが違うということがあると何とも言えないわけですが、そこがポイントになる。つまり、十分、入念な眼科学的検査によって病理的検査の不十分を補えるというふうな判断ができるのかどうか、それを伺えればというふうに思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ちょっと事務局に伺ってもいいですか。私は全くの素人ですのでぜひ教えていただきたいのですよね。今、吉田先生が御紹介くださった抄録のⅧ-151 ページにある試験、これ

は抄録のもうちょっと前をたどると、この資料は WIL Research Laboratory で、GLP 対応で 1996 年の試験と、こういうふうにあるわけですね。藤本先生が問題にされた EPA の評価書の 56 ページ、57 ページに書かれたものなのですけれども、これとの関係というのはどうなのでしょう。

○ 高橋評価専門官

ちょっと、今、この資料の中ですと確認できないのですけれども、56 ページのところに MRID4430-2422 というのがあって、これがアメリカの評価書を見ていくと参照番号で、後ろにもうちょっと詳しい情報、そこのページが今ちょっとついていないのですけれども、調べればある程度、特定が可能かと思うのですが。

○ 小澤座長

同一の試験である可能性もあると。そうだろうね。一般的にはね、投与量が同じだし、ただ、EPA の評価書のこの書かれ方というのが余りにも総論的なような気もするのですけれども、その判断かなという気もするのですけれども、どうぞ、吉田先生。

○ 吉田副座長

でも、今回の目の変化というのが普通だと慢毒でより強く出ている。この目の変化が急性で起きるものではなくて、投与を繰り返すことによって起きるということは明らかなので、問題はやっぱり EPA が目について、目の病理組織検査結果を信頼できなかったということは、やっぱり情報があるわけなので、我々はそれをもとにここでは評価すべきというのが私の意見です。それに EPA が一番近年に評価をしているということです。

私の意見を言ってもいいですか。私としてはさっき言ったように、大変ちゃんとしたデータで評価していただくのが一番よいのですが、もし御賛同いただければ、この 1 年の慢毒は成立するのではないかというように思っています。固定不良は目だけだったというように信じたいのですけれども、それは眼科学的検査である程度、補てんができるのではないかというように思っています。少なくとも慢毒では 300ppm では影響が余り出ていないのではないかなというように思うのですが、むしろイヌの実際の眼科学的検査を毒性試験としてしたことのある松本先生なり、浅野先生の御意見で、眼科学的検査の信憑性についてお尋ねしたいというように思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。

大変重要な御指摘かと思うのですけれども、ぜひ、ここは御経験を持つエキスパートの御意見をいただきたいところで、いかがですか、浅野先生。

○ 浅野専門委員

眼科学的検査でも十分判定可能だと信じております。それともう一つ、EPA の判断というのが僕はちょっとまだ解せないのですけれども、病理評価できないほどのアーチファクトと言い切るこのレベル、我々もよく査察で目の専門家の先生というのは、まず、目を固定しなさいという、そこまでこだわっているのですよ。ただ、毒性試験でそれはできな

い。実際に白内障の判定は病理でできますし、通常の固定、GLP の試験であれば。

ですから、この EPA の判断で全く病理の評価は信用できないと言い切ってしまうのが、どれほど今回の評価に反映されなければいけないのかというのは、ちょっとそちらのほうにむしろ私は懸念されるのですけれども、だから、この毒性試験に関してイヌの 1 年間の試験に関しては十分評価できていると判断して、眼科試験もありますし、いいのではないかというふうに考えます。

そのほうが、本当に病理の先生というか、目の固定にはすごくこだわりの先生がいますので、その辺の Heywood さんというのがそこにこだわったのかなという気がするのですね。若干、網膜が剥離しているような標本ができてくると評価できないとか、そういうふうに言ってしまう場合があるのですよ。そこはちょっと注意して、この EPA の判断というのがどれだけ我々の評価に影響させなくてはいけないのかというところ、そこを注意したいというふうに考えますけれども。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

この部会判断をきちんと理解してもらわなければいけないわけですから、公開時に、少なくとも議事録にはきちんと残さなければいけませんし、今、浅野先生からいただいた EPA の病理学者の判断に関して、記述された英文が部会判断に影響させるには、ちょっと根拠が足りないのではないかという私の意識みたいなものも入っていますけれども、難しいところですよ。片や、日本語で書かれた抄録の眼科学的検査の所見が 152 ページあたりに書いてあるわけですよ。これは日本語で書かれておりますけれども、この書きぶりを見ていただいて、EPA の評価書及び農薬抄録の書きぶり、それからデータの表、これを見て総合的に私たちとしては判断するしかないのではないかと思うのですけれども、ここもあわせて考えていただいてどうでしょうか。ちょっと浅野先生にごらんいただいている間に、松本先生のぜひ御意見もいただきたいところですが。

○ 松本専門委員

眼科の検査は余り経験がないので細かい話はできないのですけれども、一つの基本的な考えとして、このデータをもとに判断せざるを得ないというのが一つの私の結論なのですけれども、それと、私はどこに書いてあったか忘れたのですけれども、眼科の変化について最後に ADI を求めるときに、係数の 2 を使うところがあって、そこには晩発性の病変を 1 年で見るのは、イヌではちょっと短いのではないか、もうちょっと長く見ると、この変化があるのではないかというようなこともちょっと書いてあって、それで、追加の係数 2 というのがあったように記憶しているのですけれども、そういう意味で、一応、このデータでいったんは判断するということなのかなと思うのです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

このデータとおっしゃるこのデータはⅧ-151 でよろしいですね。

○ 松本専門委員

はい。

○ 小澤座長

そういう理解で、という御意見をいただきましたけれども、評価書たたき台 34 ページに事務局が他の機関の見解をまとめてくださっておりますが、EPA はアーチファクトが存在するため正確な判断ができないと言い切っておりますけれども、ほかの 2 機関は考慮していると、成立していると判断して、NOAEL をきちんと出しているということでもあります。当部会の判断として、あと、どうしようかということで、あと、もうちょっとお時間をいただいて、浅野先生からも御意見をいただければと思いますけれども、どうぞ、よろしくお願いします。

○ 浅野専門委員

私はまさにこのデータで判断すべきだと思っています。というのは、やはり EPA のおっしゃるところという、我々は病理標本を確認できませんよね。そういうところもありますし、そこまで変性が GLP の試験で起こるというのは、まず、そういうことはないのではないかと、判定できているのではないかなというのが自分の正直な気持ちではあるのですが、それでも、それプラスちゃんと議事録に残して評価するとするところで、眼科学的検査というのが頻繁にしっかりと行われているというところ、これに対してまたさらには病理検査も GLP 試験でしっかりと行われているというところで判断すべきではないかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

○ 吉田副座長

一つの懸念として EPA は 2008 年に評価をしているのですね。ただ、JMPR と EFSA は 2003 年なので、その 5 年間の間にもコンサルタントの方が新しいデータとして追加されているとなると、そこは確認できますか。もし、そのコメントが JMPR や EFSA には提出されていないニューデータだとすれば、ということがあるので、私はこれで判断可能だと思っています。ただ、やっぱり EPA ではこういう記載があるが、でも、もし万が一、目の固定がちょっとだけはがれて、ちょっと不良だったとしても、眼科学的検査で毒性の指標というのは、担保できるというように書き込むというのはいかがでしょうか。

○ 小澤座長

ここまですと、あとはそれに異論を唱えるかどうかということに、ここまできていると思いますけれども、どうでしょうね。MRID がちゃんと出ていますので調べはつくのでしょうか、どうぞ。

○ 高橋評価専門官

もしくは、これは公表資料なのでデュポンのほうに申請者がおりますので、恐らくデュポンのということを言っていますので、こういうコメントを出された経緯ですとか、そういう確認は可能かとは思いますが。

○ 小澤座長

そうですね。確認は可能なのですが、今の吉田先生の御意見は非常に貴重でありまして、EPA は 2008 年の公表資料の中で、MRID4430-2422 の試験に基づいて、1 年間慢性毒性試験のイヌの目の病理標本には重大な固定アーチファクトがあるということを述べているけれども、本部会では農薬抄録Ⅷ-151 の表及びその他の記載をもって、本試験は成立していると判断したとかなんとかという、そういった審議の経緯というか、結論を書くべきだろうと。どうぞ。

○ 吉田副座長

恐らくこの海外資料の最後の JMPR の IPCS のところ、IPCS の一番最後です。32 ページのレファレンスを見ますと、Heywood, R. 1999 年ではないでしょうか。そうすると、EFSA も JMPR もそれは見ているということになりませんかでしょうか。ちょっと MR 何かかんとかというケタ数は出てきませんが。

○ 小澤座長

だとすれば、見た上でそれを評価に使わなかったというか、評価に使わずに JMPR、EFSA とともに本試験は評価ができて、NOAEL を出しているということになるわけですね。そうすると、ますます本部会としては結論を出しやすくなるのですけれども、その部分はちょっと慎重に、事務局から御確認をいただくという作業は並行して行うことにして、部会としては判断できる材料が抄録にきちんとありますし、ここにいらっしゃるエキスパートのジャッジをいただいておりますので、試験自体は成立できるということでもとめてもよろしいのかなと思っておるのですけれども、いかがでしょうか、御異論があればぜひここでいただきたいところなのですから、藤本先生、いかがでしょうか、今の議論を踏まえて。どうぞ。

○ 藤本専門委員

逃げるようではございますけれども、私も慎重でなければいけないというコメントが気になりました。今、浅野先生の御意見からは、非常にその背景も含めて明らかになってきたように思います。ありがとうございました。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。慎重にやろうということで、並行して確認作業を続けていただくということで、部会としては試験が成立しているということで、先に進めさせていただくということでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしますと、この部分は、残しているところは (1) のイヌの 1 年間慢毒に関して、そのほかに残っている論点があれば。よろしいでしょうか。

そうしますと、(2)、これはサル の 1 年間慢性毒性試験でございますけれども、ここに関しても吉田先生から御修文をいただいておりますが、御追加があればぜひいただきたいと思いますが、何かよろしいでしょうか。ほかの先生方から (2) のサルの試験に関して、何か御意見があればと思いますけれども、一見して重要なポイントが 9 行目にあっ

て、前段の議論に引きずられていますから、ちょっとその言い回しは不適切だったかもしれませんが、眼科学的検査において投与に関連した異常は認められなかったと。

9 行目、病理組織学的検査において、眼に検体投与に起因する変化は観察されなかったとございます。その他毒性所見は 12 行目に貧血に関連する所見があると。ヘモジデリン又は血色素崩壊産物と考えられたということであります。その他幾つかの所見があって、無毒性量を雌雄とも 100 mg/kg 体重/日としていただいております。この辺は特に御追加等はありませんでしょうか。

そうしますと、(3) ラットの 2 年間慢性毒性・発がん性併合試験でございます。これは松本先生、吉田先生、泉先生から御修文をいただくとともに、表 21 に関しては大分前のページになりますが、評価書たたき台 29 ページに浅野先生から、溶血による二次的反応ということに関して御意見をいただいたところで、先ほど事務局からも御説明をいただいたところであります。(3) については以上なのかな。何か御追加あるいは御意見等、特に毒性の先生方からよろしいでしょうか。

先ほどちょっと私が意見を述べさせていただいた評価書たたき台 35 ページの 25 行目のところですか、 β -酸化及び P-450 量というのがございますけれども、これについても β -酸化、P-450 量の変動、特に誘導に関しては、その現象自体は adverse な effect とは考えないというのが一致したコンセンサスであろうかと、そのように考えます。すみません、繰り返しになりますけれども、そのほかに何か先生方からございましたらと思いますけれども。すみません、浅野先生、表 21 の件に関してちょっと御説明をいただければと思いますが、よろしいでしょうか。溶血の二次的変化に関する御見解であります、ごめんなさい、36 ページの表 21 ではないかな、違いますか。これは 2 年間慢性毒性ですから、この部分かと思いますが、すみません、ちょっと先生のたたき台 29 ページのところを読ませていただきますが。

○ 浅野専門委員

ここですね。これは先ほども事務局の方からありましたように、こちらにはすべて毒性と判断されたものが二次的な変化ではありますけれども、毒性として判断すべきというのが全部載せられているので、こちらは問題ないと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。すみません、確認させていただきまして。

では、ここに関してはよろしい……どうぞ、吉田先生。

○ 吉田副座長

すみません、1 点、確認なのですが、泉先生からのコメントで 36 ページの表 21 ですが、脾の肥大に関しては確かに腫大のほうがいいと思うのですが、これに対応する病理所見がないようなのですが、これは残しますか。

○ 浅野専門委員

そのとおりなのですよ。私もその次のページ②のほう、脾の大型化というのは血液検

査並びに病理所見でも対応がないのですよ。だから、削除してもいいのではないかというのを一応載せさせていただきました。

○ 小澤座長

泉先生、いかがですか、この点は。

○ 泉専門委員

ちょっとラットのほうは見えていないのですが、マウスのほうは 90 日でかなり変化があったのですよね。そういうこともありますので、90 日は 31 ページですよね。ここでも脾絶対重量、比重量が増加していますし、ヘモジデリンの沈着なんかが起こっていますので、それに連動してやはり、それを残すのは特に問題ないかなと私は思ったのですが。

○ 小澤座長

吉田先生、今のはマウスのお話ですか。

○ 吉田副座長

まず、1 点目は 36 ページですからマウスではありません。このまず脾の肥大については肉眼所見だけなので、対応する病理組織所見がないので、とれればとりたいなと思っています。マウスにつきましては確かに 90 日とあるのですが、用量が 3,500ppm と高い用量なので、18 か月だと 2,000ppm でも出なかったということになるのでしょうか。

○ 泉専門委員

ラットも 90 日は 800ppm で脾重量が増加ですよね。

○ 吉田副座長

対応する所見がないと、例えばこれはたまたま途中例に出た白血病だった可能性もあるし、なかなか難しいのかなというように思ったのですが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田副座長

私はミクロで対応する所見がなければ、マクロはとったほうがいいかなというのが私の意見です。そうでないと、これは何だったのだということになってしまいますので、マウスもラットも。あと、病理組織所見でちゃんと対応できる変化があるものについて、ある意味ではマクロはとってしまってもいいのかなというように思うこともあるぐらいなので、特にミクロが対応していないのは、削除が私はいいいのではないかなというように考えておりますが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 泉専門委員

特に反論はありません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

○ 吉田副座長

幹事会で言われるのです。

○ 小澤座長

では、どうしましょうか、先生。

○ 吉田副座長

だから、ここだけの話、幹事会でマクロだけしかないではないとか言われると。なので、ここで皆さんのコンセンサスでとってしまったほうが私としてはすっきりするので、というお願いです。

○ 小澤座長

了解しました。すみません、ちょっと整理します。泉先生からも異論はありませんといただいておりますので、吉田先生のお考えどおりで、マクロしかない所見は書かないということですね、そういうことでよろしいですね。ありがとうございます。

事務局、何か。

○ 高橋評価専門官

そうしますと、すみません、まず、36 ページの表 21 のところは脾の腫大に関して、吉田先生から修正いただいていたしまして、現在、雄のところは消して、雌のところは残っているというふうになっているのですが、雌のほうは脾臓の病理がないということで消すということ。

○ 小澤座長

そこだけでしょうかね。せっかく議論したのに。表 22 の雌マウスの脾の大型化、これもとると。そうですね。ありがとうございます。これで御確認いただいたでしょうかね。ありがとうございます。

あと、マウスの 18 か月に関しては、浅野先生からいただいたコメントの①が残っているのかな。どうでしたでしょうか。抄録のⅧ-90 の表に載っていると。抄録の表と本文という意味ですか。

○ 浅野専門委員

そうです。だから、抄録の表とはこちらは合っているのですけれども、抄録の中身でちょっとたまたま見たところ、違ったところがあったというところなのですから、抄録の表をそのまま採用すれば全く問題はないです。

○ 小澤座長

どうしましょうか。

○ 高橋評価専門官

メーカーのほうに一応確認して表のほうで間違いはないかということと、適切に本文も修正させるということですね。

○ 小澤座長

そうですね。50 ppm 以下の記載が変わってしまうのではないわけですし、そういうこ

とで、これは適切に御対応いただければいいかなと思います。ありがとうございました。

あとは、(3) (4) ラット、マウス、よろしいでしょうか。

(5) 18 か月発がん性試験、マウスの高用量追加ということでございますが、ここは吉田先生でしょうかね、修文いただいていますね。これは何か御説明をいただいたほうがいいですか。

○ 吉田副座長

いいえ、特に。

○ 小澤座長

特によろしいですか。

あと、事務局からの問いかけがありますが、ここに関しては。

○ 堀部課長補佐

単純な修正の御報告、申請者からの修正の御報告でございます。

○ 小澤座長

そうですね、わかりました。そういうことでいいわけですね。

そうしますと、特に毒性の先生方から何か御追加や御議論のポイントがありましたら、よろしいですか。どうもありがとうございました。

そうしますと、長期はこれでよろしいかと思いますが、生殖ですか、お願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、38 ページの下から 2 世代繁殖試験でございます。結果は 39 ページの表になります。松本先生から表中、一部、血液の所見を修正いただきました。血液の所見とそれから肝臓の重量等が動いておりまして、親動物では 2,00 ppm が無毒性量でございます。児動物につきましては最高用量で体重増加抑制がありましたので、200 ppm で無毒性量でございます。

それで、長尾先生からコメントをいただいております。こちらでございますが、抄録Ⅷ-166 ページのところの一番上でございます。児動物の体重測定及び観察というところで、各測定日に各腹ごとに雌雄別にまとめて測定したと、この測定方法は書いてございます。長尾先生からのⅧ-172 ページ、これが親動物、児動物の体重等をまとめた表になります。こちらの下段が児動物で、中段あたりから体重のところは各測定日ごとに書いてあるのですが、これが雌雄別になっていませんので、ちょっとこれ以上、これがどういった値を書いてあるかわからないというのが長尾先生からのコメントで、これは原資料からはこれ以上のことはわからないという状況でございます。

それから、一部、こちら事務局よりとしたところは、メーカーからの修正を受けて、一部、修正報告ということをさせていただいております。

繁殖は以上でございまして、次、続きまして 39 ページ 5 行目からラットの発生毒性試験でございます。こちら、親動物の 500 mg/kg 体重/日投与群、それから 1,000 mg/kg 体重/日投与群では投与期間の初期に体重増加抑制、摂餌量減少が認められました。胎児で

は検体投与の影響は認められなかったということで、無毒性量は母動物で 250 mg/kg 体重/日、胎児では最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日であるというふうに考えられました。

長尾先生からのコメントでございます。こちら、Ⅷ-177 ページのところの胎児の骨格変異等をまとめた表でございます。骨格変異の中ほど、「発育抑制による骨格変異胎児数（腹）」という言葉がございまして、こちらに対するコメントを長尾先生からいただいております。

続きまして、40 ページの 4 行目からウサギの発生毒性試験でございます。親動物では 1,000 mg/kg 体重/日で流産が有意に増加しました。それから糞の小型化、糞量の減少等が認められました。胎児においては検体投与による影響は認められなかったということで、無毒性量は母動物で 350 mg/kg 体重/日、胎児では最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日でございました。

それで、長尾先生からのコメントでございます。すみません、私は何か変な説明をしてしまいました。ごめんなさい、戻りましてラットの長尾先生からのコメントでございますが、すみません、1 点、落としているのですね。発育抑制によるというコメントは、ウサギ、ラットとも共通のものでございまして、すみません、ラットの胸骨癒合の話はⅧ-177 ページとⅧ-181 ページの両方を見ていただけるとよいのですが、胎児のところの骨格異常、奇形という縦カラムがあって、その 3 段目のところ、こちら、ラットのほうは胸骨癒合（腹）というのが奇形のところに分類されているのですけれども、Ⅷ-181 ページのところ、骨格異常という縦カラムのちょうど真ん中あたりに変異という横に書いてあって、その 2 つ目のところに胸骨の癒合（腹）というのが、こちらは変異に分類されているということで、ちょっとラットとウサギで胸骨癒合に対する分類が違うのではないかというコメントが、長尾先生のほうからいただいているものでございます。

すみません、ちょっとあちこちしてしまいましたが、生殖発生毒性は以上でございます。すみませんでした。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。

長尾先生から幾つもコメントをいただいております。松本先生からも血液に関してかな、御修文をいただいておりますけれども、すみません、ちょっとだけ血液のほうを先に確認させていただいて、松本先生、よろしいですね。では、長尾先生、御説明をいただければ、よろしくお願いします。

○ 長尾専門委員

今の事務局からの説明で大体結構ですが、38 ページの繁殖試験の 11 行目で背景データの値を私は削除したのですが、この部分は哺育児生存率とありますが、これは生まれてから 4 日までの哺育児の生存率ということで非常に成績がいいのですね。ということで、これは施設によっても大きく違うということ、それから同一施設でも試験によってかなり幅があるということで、ここであえて背景データの値を出しても余り情報として意味がな

いのではないかなと思っていたのですが、たたき台で統一をとるということであれば、ここは入れるのかなと。その辺はちょっとお任せします。

あとはといいますか、繁殖試験、それから催奇形性試験、ラットもウサギも今回は大きな問題はありませんでしたので、先ほどの説明で私は結構だと思います。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。そうしますと、この統一は申請者に働きかけをするというか、問い合わせをするということになるかと思いますが、そのように対応させていただきたいと思います。どうもありがとうございました。

ほかに先生方から何か、よろしいでしょうか。

そうしますと、遺伝毒性でしょうか。よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、40 ページの 16 行目から遺伝毒性試験でございます。原体を用いた試験が表 25 のところにまとめてございます。まず、こちら、抄録にある試験でございますが、こちらの結果からは 41 ページのヒト末梢血リンパ球細胞の染色体異常試験のみ・S9 で陽性という結果でございました。1 番の表中、根岸先生から修文をいただいております。

それで、こちらの試験に関しましては、41 ページのところから次のページまでにわたってコメントをいただいております。全体として問題はないというコメントは、本間先生、それから根岸先生から共通なのですけれども、EFSA の試験等を見ていくと、ここで出されている UDS 試験、抄録のほうは表 25 の *in vitro* の一番下、不定期 DNA 合成試験一本で、結果、陰性というもののみののですけれども、ほかの海外評価書を見ていくと、41 ページのボックスの 2 つ目の段落、事務局よりというところに示してございます。EFSA の試験が①、②、③とあって、②のところポジティブというものになっております。JMPR のほうは同じく 3 本あるのですけれども、こちらはいずれもネガティブというようなこと、EPA のほうも文章なのですけれども、*in vitro* の UDS 試験で 1 つの試験はポジティブだったのだけれども、2 つの試験はネガティブだったというような記載がございまして、ちょっと日本に提出されていない試験の結果が海外評価書にあるという状況でございました。

それで、メーカーのほうに確認いたしまして、机上配布資料の 2-1 というのがポジティブのものだけというような、いわゆるポジティブと出た試験のもともとのレポート、それから、この試験について、ちょっと後出しになってしまったこともあって、メーカーのほうも気にしております、どうしてこれを出さなかったかというようなことも含めた position paper 的なものを机上配布資料 2-2 というふうにしております。

それで、その関係のことを 42 ページの中段のところの事務局よりというところで書かせていただきました。こちらのまず EU の評価結果、ポジティブというものが記載されているのですけれども、巻末の Submission list にはこの試験が掲載されていないという

のがまず事実の 1 つ目としてのメーカーの説明です。それから、この陽性になった試験なのですが、3 年の試験でいずれも用量相関性が得られていないことから、技術的要素による **false positive** と考えられ、そのことがこの **position paper** のほうに書かれているものでございます。

これらを含めて、根岸先生、本間先生のほうに事前にお送りして見ていただいております。それで根岸先生のほうから 42 ページ、ボックスの一番下のところにコメントをいただきました。そして、**false positive** と考えてもよいというようなコメントをいただきました。それで、現在のところ、ちょっとまだ新しく追加された試験を評価書のほうまで反映していないのですが、根岸先生のほうが抄録にも掲載してくださいということなのですが、評価書のほうにも必要に応じて掲載した上で、必要に応じて本文中のほうも少し修文等、何かあれば、その辺も御議論いただいて、御議論の結果を反映していきたいと思っています。

遺伝毒性試験は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

ちょっといろいろ経緯があるようなのですが、どうも大変お待たせしました。根岸先生、御説明などをよろしくお願いいたします。

○ 根岸専門委員

経緯につきましては事務局のほうから、今、説明していただいたのでおわかりいただきたいと思います。遺伝毒性そのものについては、本間先生からもコメントいただいているように、抄録とそれから結果を見る限り、特段、問題はないというふうに考えております。一つ、染色体異常試験で代謝活性がないときに陽性になっているということを表の中でも明らかにしたほうが良いと思いましたので、肩書きをつけてということでお願いをして、修文させていただきました。

日本の抄録にはなかったのですが、海外の評価書を見ますと、結構、UDS の試験、不定期 DNA 合成試験がやられていまして、ポジティブなものもあったことから、本間先生のコメントにもありましたようにお願いして、事務局のほうで調べていただいたところ、いろいろ結構、たくさん出てきたというのでちょっと驚いたのですが、一つは事務局よりというところを書いてあります EFSA の①、②、③とあって、ポジティブというのが一つ出ています。

バッチが 133 というふうになっているのですが、どうやらこれについていろいろやっぱり調べたらしくて、追加資料で出されていた一つのほうで **position paper** というふうになるのですが、変異原性が出たのが **impurity** のせいではないかということで、**Phenylhydrazine**、これが今までの議論では出てこなかったのですが、これが入っていると、遺伝毒性があるので影響があるのではないかということで、調べたらしく、これの影響はないという、入っていても出るほどの量ではないのでということが書かれていま

した。

その中で、バッチ 133 というのは少しそれが多かったのだけれども、ということでしたが、多く入っていても遺伝毒性として検出されるほどの量ではないということが書かれてありましたのと、実際に生データを見せていただいたのですが、今、説明いただいたように 3 回、実験を繰り返して用量相関性が全然なく、一番低いところでも出たり、低いところと高いところだけで出たり、あるいは中間だけで出たりという、何かどうも信用できるデータではないということがありましたのと、バッチに不安があるということもあって、あと、その後に追加された実験ではいずれもネガティブなので恐らくこれは実験上のミス、GLP にはなっているようなのですけれども、何かそういうことで納得してもいいのではないだろうかというので、昨日のコメントなのですけれども、させていただきました。

一つ、最後にちょっとつけ加えさせていただいたのが陽性と出ていました染色体異常についても、**position paper** というのに書かれていたので、その結果がそこに書きましたように、どうもこの薬剤は先ほどから肝毒性のところで β -酸化の話が出ていたのですけれども、こういう **peroxisomal proliferation** を induce する、そういうものは染色体異常が出やすいというのがあったようで、それは私も知らないのですけれども、そのせいで染色体異常も出ているのだろうというようなことが書かれていました。その関係というか、メカニズムはわかっていないのですが、そういう現象があるということで、ここに出た染色体異常の陽性も、その方面からの何か、そういう反応が起こったのかなということで一つ納得しました。

だから、代謝されたら、その活性がなくなるようなものなのだろうとは思っているのですけれども、この関係が何か御存じであれば教えていただければと思ったので、ちょっとコメントとして入れさせていただきました。遺伝毒性そのものについては恐らく問題ないと判断していいと思っております。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

代謝されたら活性がなくなるというのは、とても私としては興味深いところなのですが、脚注につけていただいたとおりですね。

○ 根岸専門委員

はい、代謝活性化すると陰性になりますので、染色体異常の *in vitro* な試験ですけれども、その辺については文献もつけてありましたので、代謝の話は出ていないのですけれども、**peroxisome** を増やすといった薬剤では染色体異常が起こりやすいというデータがあるらしいので。

それから、追加ですけれども、実際にどのデータを評価書、抄録に入れていただくとかというのは、私としては抄録には 1994 年の古いデータだけしか入っていなかったのも、ほかのポジティブのものはむしろデータが怪しいので入れなくても。*in vivo* の UDS 試

験のマイナスのものとか、もしわかれば入れてもらったほうがいいのではないかなというふう考えたので、ちょっと申請者のほうと協議していただければと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

それは全くごもっともと思うので、ぜひ、それは申請者と相談して答えをいただければと思いますけれども、先生方から今の根岸先生の御説明の中で、普通とは逆というようなつぶやきもいただいたのですけれども、確かに代謝活性化というか、代謝活性化ではないわけですが、これは代謝不活性化みたいなもので代謝されると、本剤は結構よく代謝されるので、親化合物なんかはあっという間になくなってしまっているわけで、不活性化が非常に速いのかもしれないですね。

代謝的活性化というのは結局、DNA に損傷を与えると、DNA と付加体をつくるとか、そういう形になることが代謝的活性化というのであって、本来の薬物代謝というのは生体外異物の代謝にもかかわる共通した *passway* であって、解毒的代謝というのは本来の役割だと私は思っているのですけれども、たまに偶然、だれにも人間には説明できないような代謝的活性化と言われる現象が起こると。ここではだから本剤は肝臓の医薬物代謝酵素ですかねによって速やかに染色体異常を起こす活性のものは、消失するという事だろうということですね。

それで、ペルオキシゾームの話は私も初めて伺いまして、おもしろいお話だと思いますけれども、これはペルオキシゾームの増殖だったら恐らくヒトには外挿できないでしょうし、しかも閾値がとれるものでしょうから、そのあたりはこの結果だけを見て目くじらを立てる必要は全くないのではないかと考えておりますけれども、その辺は先生方、よろしいですね。私が云々言うほどのことではないと思いますけれども、一応、確認をさせていただきまして、遺伝毒性に関しては先生方から何か御議論、御質問等があればと思いますが、よろしいでしょうか。

では、よろしければその他の試験でしょうかね。よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

43 ページになります。

まず、(1) 番として水晶体上皮細胞を用いた *in vitro* の細胞毒性試験でございます。イヌの目の変性を受けて、動物種差を確認する目的で行われた試験でございます。1 mg/mL において明らかな細胞毒性がございましたが、0.1 mg/mL 以下では毒性を示さず、細胞毒性についての種差は認められなかったということで、一部、藤本先生、吉田先生から修文をいただき反映させていただきました。

(2) 番がラットを用いた 28 日間の免疫毒性試験でございます。高用量のほうでは体重増加抑制、それから摂餌量減少、脾臓の重量変化等が、こちらは雄で脾臓の重量増加、雌でも脾臓の重量増加が認められたが、胸腺重量には影響がなかったという結果でございます。羊赤血球静脈内投与による一次液性免疫反応では有意差は認められなかった。この

脾臓重量の変化は、溶血性貧血に対する反応性変化であると考えられたという修文をいただいております。本試験において、一般毒性に関する無毒性量は雌雄とも 200 ppm、免疫毒性は最高用量 800ppm で、免疫毒性はなかったということでございます。

33 行目からマウスの 28 日間免疫毒性試験でございます。こちらでは羊赤血球静脈内投与による一次液性免疫機能において、7,000 ppm 投与群の雄で軽度ではあるが有意な低下が認められたという結果でございます。この部分、吉田先生から修文をいただきまして、しかし、1,000 mg/kg 体重/日を超す高用量であり、肝臓や血液への毒性発現量であること、雌動物には影響が認められなかったこと、ラットの免疫毒性試験において影響が認められなかったことから、直接的な免疫系への影響と判断するには至らなかったという修文をいただきました。

それで、ここを修文した結果、ちょっと 9 行目からの最終的な結論のところ少しこと乖離してしまっておりまして、10 行目の最後から免疫毒性に関する無影響量を入れているのですけれども、ここで判断できなかったということで、ここは少し修文の必要があるのかと考えております。場合によっては特に免疫毒性、一般毒性という形で分けずに、無毒性量を一本化した形で書くのはいかがかというふうに思っております。それから、臓器重量の変化につきましては、先ほどと同じように溶血性貧血の反応変化というふうに修文をいただきました。

それから、44 ページ 15 行目から赤血球量に及ぼす影響の回復試験でございます。ラットにファモキサドンを投与しまして、34 日間、検体投与の混餌飼料を与えまして、35 日から 23 日間、回復性を見ている試験でございます。投与開始 30 日後に赤血球の指標が動いておりますが、回復期間の 9 日目にはヘモグロビン、ヘマトクリット対照群に対して有意な増加を示したが、回復の 23 日目には赤血球のほうは回復しております。ファモキサドンによる軽度の貧血は暴露終了後、間もなく回復することが明らかになったということで、松本先生の修文を反映させていただきました。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

まず、(1) 水晶体上皮細胞を用いた *in vitro* 細胞毒性試験ということで、ここは藤本先生、吉田先生から御修文をいただいておりますが、これはよろしいでしょうか、ありがとうございます。細胞毒性についての種差は認められなかったということでございます。

それから、(2) から (3) 、これが免疫毒性試験、ラット、マウスということでございますが、これらに関しまして一緒に議論させていただいてもいいかと思っておりますけれども、何か御追加等がございましたらと思っておりますけれども、いかがでしょうか。免疫毒性は認められなかったということで、吉田先生、どうぞ。

○ 吉田副座長

恐らく農薬ではまだ免疫毒性をするかどうかということはガイドライン化されていない

のですが、データが提出されたということで評価をしなくては行けなくて、医薬品では恐らく何年か前からというのがあると思うのですが、今回、ラットはないということでよろしいのですけれども、マウスは高用量の雄で液性免疫が 20%程度下がったということで。ただ、これが本当に直接的な本剤にある免疫、つまり、本剤に免疫毒性があるかどうかというところなのですけれども、投与量が大変高用量で、ほかの毒性があちこちに出ているものですから、それを免疫毒性、確かに液性免疫のマーカーが下がってはいるのですけれども、免疫抑制作用があるとするには、余りにちょっと理論が飛躍していると思ったので、出た結果は出た結果なのですけれども、44 ページからちょっと歯切れが悪いのですけれども、軽度な免疫反応の低下を本剤による直接的免疫への影響とは判断しなかったというように、ちょっと *overspeculation* なのかもしれないですが、入れました。

そうしないと、この結果だけを見ると本剤は免疫抑制作用があるか。今までの毒性プロフィールからいっても、余り白脾髄の萎縮ですとか、胸腺の萎縮とか、免疫抑制を示唆するような、病理が免疫毒性に対しては余りセンシティブなマーカーでないというのもありますけれども、あるので、少しぼやかしたといたら言葉が悪いのですけれども、直接的な影響でない可能性もあるのではないかなというように書き込みました。もし、そこまで書く必要はないというのなら削除していただいてもよいと思います。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

ただいまの御説明に何か御意見あるいは御質問はいかがでしょうか。松本先生、どうぞ。

○ 松本専門委員

免疫毒性ですけれども、もっとほかにもいろいろ検査が、今、先生が言われたけれども、あるのですね。それにしてもここにある羊赤血球の抗体とか、こういうものしかはかつていなくて、それで免疫毒性云々と言えるのかどうかというのが、非常に私も気になるところなのですけれども、せっかくデータがあるわけなので、吉田先生の修文のように一応やってあって、こういう変化だったということを書いておいたら、それでどうかと思いますけれども。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

ほかの先生方から何か。よろしいでしょうか。非常に妥当かと思います。確かに免疫毒性があると積極的に言える根拠は全くないですよという、そういうことなのでしょうけれども、部会判断としては今、吉田先生が御説明くださったこと、また、松本先生が補足くださったことでよろしいのではないかと思います。特に御反論などがあればと思いますが、よろしいでしょうか。

そうしますと、試験の最後でしょうか。(4) 赤血球量に及ぼす影響の回復試験ということで、これに関して、これは松本先生に御修文いただいておりますけれども、何か御追

加などがありましたら、どうぞ。

○ 松本専門委員

特にありません。事務局は非常にデータにストレートに結果を書いてくれていたのですが、この試験の結果というのは一番最後にありますけれども、暴露が終了したらすぐに回復に転ずるということがよくわかるデータでしたので、それがわかるように文面をちょっと変えさせていただいたと、そういうことです。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

リバージブルだということで結構かと思いますが、ほかの先生方から何か、よろしいでしょうか、試験全般に関しまして。

そうしますと、影響評価ですか、お願いします。

○ 高橋評価専門官

45 ページから食品健康影響評価でございます。

まず、4 行目からラットの体内運命試験の結果をまとめさせていただきました。吸収率のこと、それから排泄が速やかであったこと、糞中の主要代謝物が親化合物であったこと等を記載しております。

それから、イヌのことに関しましては 9 行目から、 T_{max} が速かったことと吸収率、それからラットと同様の代謝物が認められたということのみなのですが、最初のところに吉田先生からコメントをいただきまして、分布等に関しても何か記載することがございましたら、また、御議論いただければと思います。

それから、12 行目から植物体内運命試験の結果をまとめてございます。いずれの植物においても主要成分は親化合物で、小麦の子実で少し総残留放射能濃度が認められた以外は、可食部への移行は少ないという結果でございました。作残の結果はファモキサドンを分析対象としまして、最大値がミニトマトで認められました。それから、魚の推定最大残留値を記載しております。

19 行目から各種毒性試験の結果をまとめてございます。ファモキサドン投与による影響は、主に血液（溶血性貧血）、肝臓、所見としまして小葉中心性肝細胞肥大、胆汁色素沈着等、目に関しては白内障（イヌのみ）、脾臓では髄外造血亢進等に認められた。イヌの亜急性毒性試験、これは高用量のみでございますが、筋緊張性攣縮が認められたという記載を吉田先生に追記いただきました。発がん性、催奇形性、繁殖能に対する影響及び生態にとって問題となる遺伝毒性は認められなかったと、長尾先生の修文を反映させていただきました。修文に関する吉田先生のコメントですが、筋緊張性攣縮に関してイヌのみですが、神経毒性を示唆する症状であると思いますということ、尿検査について肝毒性の結果なので肝臓にその変化を加え、尿検査におけるこの表現は削除しましたということで、22 行目のところを削除いただいております。

それから、26 行目から先ほど御議論いただいた免疫毒性試験のことを書いております。

先ほどの本文中の修正と同様に本剤がということで、ここは本文のほうを受けますと、直接的な免疫毒性を有すると判断するには至らなかったというような形の修文をいただきました。ここに関しまして松本先生からも、羊赤血球の抗体価を測定したのみで変化も軽微ですということのコメントをいただきました。

それで、33行目から ADI に関するコメントとなっております。

まず、イヌの 90 日間亜急性毒性試験の雌で最低用量まで白内障が出ておりまして、無毒性量は設定できなかったが、より長期で実施された 1 年間慢性毒性試験において無毒性量が得られていることから、イヌについての無毒性量は得られていると考えられたといふので、ここは先ほどのことから御議論のところかと思っております。各種毒性試験の結果、10%TRR を超える代謝物は認められなかったことから、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露対象物質をファモキサドン（親化合物のみ）と設定した。それで、ADI は現在のところのものとしましては、イヌの 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 1.2 mg/kg 体重/日を 100 で除した 0.012 mg/kg 体重/日とさせていただきます。

JMPR につきましては先ほど一部、議論がございましたが、イヌの 1 年間慢性毒性試験において、白内障の一部は試験の後半で出現していることからさらに進行する可能性があるとし、追加の安全係数を 2 と設定しているということで、安全係数 200 で除して JMPR は 0.006 mg/kg 体重/日を ADI としております。それから、EFSA につきましては、同じイヌの 1 年間慢性毒性試験を 100 で除しているのでも 0.012 mg/kg 体重/日、47 ページが EPA でございますが、こちらは先ほどありましており、イヌの 1 年間慢性毒性試験を ADI 根拠にしないという結論を出しておりますので、亜急性毒性試験の LOAEL 1.4 を使っております。亜急性毒性試験を用いていることとか、LOAEL を用いているということから安全係数が 1,000 となっております、EPA は ADI を 0.00014 mg/kg 体重/日というふうに、各国、ADI の提案はかなりばらついている状況でございます。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

まず、食品健康影響評価の書きぶりに関しては、長尾先生、吉田先生、松本先生からコメントないし修文等々をいただいております。まず、ここに関しては何か御意見、御追加等はよろしいでしょうか。御修文いただいた下線ないしは削除ということではよろしいかと思います。それでは……どうぞ。

○ 廣瀬委員

21 行目にイヌの亜急性試験で筋緊張性攣縮が認められたという項目で、神経毒性を示唆する症状である可能性があるということで入っていますけれども、これについては申請者のほうは、特に神経毒性ということではなくて、カリウムの増加だったかなによる影響だと考えているのですよね。カリウムの増加で筋緊張性攣縮が起こるかどうか、ちょっとわからないのですけれども、もしこれが神経毒性を示唆する症状であるのであれば、もう

ちょっと別の所見が出てもいいのではないかと思いますよね。ですから、ここにこういうふうに書いてしまうと、いかにもこの剤が神経毒性を起こすというような誤解を与える可能性もありますので、できれば、これは最高用量ということもありますので、ここで書く必要があるのかな、どうかなということですが、ちょっとその辺、お考えいただきたいと思うのです。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田副座長

ありがとうございます。私も攣縮みたいな変化があるのに一言も書いていないのは、もし、今、廣瀬先生がおっしゃるようにカリウムであれば、カリウムであるということ、90 日のところにしっかり書き込むべきだし、それで神経毒性はないとしてもいいのですが、多分、カリウムの不足とかは恐らく病理では出てこないで、血液検査では出ていたでしょうか。

○ 小澤座長

VIII-45 ではないですか。

○ 吉田副座長

もし、それが出ているのなら私は……。

○ 堀部課長補佐

抄録のVIII-45 ページ、90 日のイヌのところの血液の検査結果がございましたのでごらんください。

○ 吉田副座長

でも、これは用量のこと、たしか最高用量群なのですが、これは 1,000ppm で出て 600ppm に下げたら出なかったというようなものですよね。それで、ほかの毒性試験は数千 ppm でやっているんで、ほかの毒性試験に比べれば、確かにイヌは高くはないというように私は思いますけれども。

○ 小澤座長

すみません、吉田先生、そうすると、ここでの対応は。

○ 吉田副座長

もし、カリウムであるということがかなり示唆されるような所見であれば、私は別にあえて神経毒性をつくりたいわけではなく、ただ、攣縮というような激しい変化に対して何らコメントをしないのは、評価書としては不備であるというように考えただけです。

○ 廣瀬委員

カリウムが増加すると、一般的には不整脈が起こったり、逆に緊張が抑えられるというほうなので、ちょっと症状的には合わないところがあるのですけれども、ただ、神経毒性と言えるかなというと、ちょっと疑問に思ってしまうのですね。

○ 吉田副座長

ただ、4 例中 4 例、雌雄とも出ている変化なのですね。それがもとで用量を下げていたりするので、それならば、こういうのが出てきて、これの一助として神経毒性がまた同じようにプライマリーかどうかは不明であるけれども、カリウムの上昇の可能性も否定できないと書くか、でも、もし何かやるなら、これに対してのメカニズム試験がもうちょっと欲しいような具合ですよ。でも、どうなのでしょう。ほかの国はここに何かコメントしていませんか。そこはちょっとフォローしていません。

○ 堀部課長補佐

JMPR の評価書の中では、この攣縮ですか、これとカルシウム濃度の関係が示唆されるような記述が評価書の中に出てくるように思われます。JMPR 資料の海外評価書 10 の 38 分の 15 ページのパラグラフ、2 つ目の段落のところの 2 行目からですが、It was suggested that these elevations in potassium concentration were responsible for the myotonic twitching seen in the group receiving the highest dose.という記載がございますので、何か疑っている感じは見えます。

○ 高橋評価専門官

EPA のほうでございますが、参照番号 7 の 18 ページのところ、ちょっとイヌのことがいろいろ書いてあるのですけれども、最終的には **there is not a concern for neurotoxicity resulting from exposure to famoxadone.**ということになっております。

○ 吉田副座長

そういたしましたらば、ただ、イヌの一番ハイドーズで起きただけのことなので、ほかの種にも出ていないので、ちょっとカリウムだけかどうかはわからないとしても、海外がそういうふうの評価しているのであれば、むしろ 90 日のところで、「この攣縮は海外の評価書によれば、カリウムの上昇が原因であると考えられている」ということを一言追加しないと、ちょっとこれについてはやはり、ここで用量を下げたりしているような重篤な変化ですので、貧血もあるし、ちょっと原因がこれだけかどうかはわかりませんが、海外の評価書ではこういうふうにしていくと、ちょっとそういう書き方にして、影響評価からは明らかな神経毒性というのがわからないですから、神経毒性はとりあえずなかったとしていくというのでいかがでしょうか。ちょっとその前できちんと議論すべきだったかもしれないのですが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。どうでしょうね。

○ 堀部課長補佐

吉田先生、JMPR は完全に明確には否定はしていないのですよね。関連性を伺えるだけの記載はあるのですけれども。ただ、私も今、ちょっとその先を読み進めているのですけれども、カリウムの濃度に関しては、雄はコントロールとほぼ同等であるというようなことがその後にくにゃぐにゃと記載されていて、関連はしているようだとは書いてあるのですけれども、完全に否定し切れていないのでどこまで、EPA のほうは明確に否定し

ているようですけれども、その辺、どういう取り扱えばよろしいかということで、ちょっと迷うところかなという気はいたしますが。

○ 吉田副座長

今回、新規のフルセットで評価をしているわけでないので、我々の手元にあるデータから評価するということですから、以前もあったと思うのですが、EPA や JMPR ではこういう記載があるとして、されているというような婉曲な言い方でとめておくのはいかがでしょうか。我々にはそれ以上のことを判断する材料はないということになります。

○ 小澤座長

少なくとも吉田先生は食品影響評価の箇所、45 ページにボックスで書いてくださっていますけれども、これはどうなのですかね、示唆する症状というのは、そういう証拠はないになるのですかね。

○ 吉田副座長

確かにカリウムは有意に上がっているけれども、血中のミネラルの動きというのは結構、センシティブなのかもしれないのですが、そう激しい動きではないというようなことですし、高カリウム血症で一般的に出てくるような一般状態ともちょっと違うのですが、我々の評価のベースとなるべきほかの国の評価書がそうなり、国際機関の評価がそういうことを書いてあるということに記載するという自体は、それを我々がどう評価したということではないので、不明であるがとして、そういう記載があるというように紹介しておくのはいかがでしょう。

○ 小澤座長

そうすると、評価書たたき台 32 ページのところの (3) が 90 日間のイヌの亜急性ですが、その項目に一言、高用量投与群とちょっと今、具体的にありますが、数値が出てこないのですが、高用量投与群で血清中なのかな、血中なのかな、カリウム濃度の上昇が認められ、どうでしょうかね、国外の評価書にも記載が、何か歯切れが悪いですね、どうぞ。

○ 吉田副座長

このあたりは事務局に一任をして、後でもう一回、回していただくということで。だから、評価書の健康影響評価から私が一文、ちょっと気になって入れたイヌの亜急性の「イヌ」云々から 22 行目の「認められた」は削除するという御提案をしたいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ということは、45 ページの 21 行目の「イヌの亜急性毒性試験」云々から「認められた」までを削除ということですね。はっきり書かない。

どうぞ。

○ 高橋評価専門官

すみません、今のところを削除した上で、22 行目のところで神経毒性は認められな

ったというところ、今、消していただいているここは、神経毒性に関しての結論めいたところはいかがいたしましょうか。

○ 小澤座長

「認められなかった」と積極的に書いてしまうのもまずいのではないですかね。どうですか、書かなくても大丈夫ですかという御意見が。

○ 堀部課長補佐

結論的なこと、少なくとも 90 日のイヌのところではどっちなのよということに、この先、どこかでなる可能性が高いので、明確に否定できないのであれば明確に否定できないと書くのか、その辺、ちょっとあれなのですけども。ただ、もしかすると、今、こちらのほうでもう一度作文をして、先生方に御検討いただく部分との関連が出てくるのかもしれないので、EPA なり、JMPR の評価を引用した部分の書き方とあわせて、先生方に後ほど御検討いただくというのも一つの手段かとは存じますが。

○ 吉田副座長

中枢神経系への影響はないのですよね。

○ 小澤座長

確かにね、一般薬理からはそうね。だから、一文を入れておくのは別に悪いことではないよね。一文を入れておく方向で、また、回覧されて修文ということで落ち着くかなと思いますけれども、よろしいですかね、それでね。ありがとうございます。

ほかに何か食品健康影響評価の表現等で御意見はよろしいでしょうか。

45 ページの一番下の 33 行目のところからの、今日、随分御議論いただいたイヌの 90 日間亜急性試験において無毒性量が設定できなかったが、より長期で実施された 1 年間慢性毒性試験において無毒性量が得られていることから、イヌについての無毒性量は得られていると考えられたと。ここの書きぶりはいいでしょうかね、ここは。一番上ですね、46 ページの一番上。8 行目はいいですね、まだ。私の申し上げたいところは、イヌの 1 年間慢性毒性は、試験が成立しているよということで御同意いただけたかと思いますが、より長期で実施されたという、それを引き合いに出していいのかなという、ちょっとそこが気になったというだけですけれども、よければそれで。どうぞ。

○ 高橋評価専門官

先生、これはもしかすると ADI のところで、また追加をどうするかという議論とのセットで変わるのかもしれないですね。

○ 小澤座長

そうですね。では、そうしましょう。では、ここはそれでおいておきましょう。

それで、最後のところ、要するに 46 ページの 6 から 8 行目のところに ADI の案が書いてありますけれども、事務局注が真ん中あたりに、46 ページの 10 行にありますようにボックスで、JMPR では追加の安全係数が設定されているという記載もございますし、評価書たたき台には 46 ページから 47 ページにかけて、各国の ADI の評価結果がまちま

ちであるということになってございます。本部会でも本日、イヌの慢性毒性試験、1 年間の、これに関してかなり御議論をいただいたところでもありまして、この結果は慢性毒性試験として成立していると、評価に使える、そこまでは確認をいただきました。

そうではあるのですが、試験は成立して無毒性量は雌雄ともに 1.2 mg/kg 体重/日ということではあるのですが、34 ページの一番下に藤本先生からも御意見をいただいておりますが、90 日間亜急性毒性試験、1.4 mg/kg 体重/日投与群で毒性所見があるわけですね。ということも考え合わせるとどうでしょうかということでしょうかね。少し御議論をとにかく、御意見をいただきたいと。セーフティファクターについてなのですけども、各国まちまちであるということとを考慮すると、どういたしましょうかということでございます。すみません、ちょっと先ほどその点に関しても言及していただいたので、突然ですみませんが、松本先生、何か口火を切っていただけると。

○ 松本専門委員

亜急性で非常に軽度の一過性の、ただ、一つ言い忘れたのですけれども、有意性はわからないのですけれども、そういう変化が残ったということまではいいのですけれども、ただ、英文の評価書にもありましたけれども、イヌが一番貧血もそうなのでも、イヌが一番感受性強いですね。それで、マウス、ラットがその次で、人を含めたサルという表現がありましたけれども、100 倍とっていいのか、何十倍とっていいのかわかりませんけれども、かなり反応に差があるのが事実で、話を戻しますとイヌが一番感受性の強い種だったというのも、最後の係数を考えるときに必要なという気がします。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。

イヌは一般に感受性の高い動物種であるということでございますけれども、そう考えてしまうとどうなのでしょう、どっちに振れるのかな。追加の安全……どうぞ。

○ 吉田副座長

私は貧血に関してはそういった考え方でイヌが一番感受性が高い。でも、90 日の雌でも 40 ppm で影響が出ているということと、あと、今回の 1 年での差が余りに近いということがありますので、私は余りに近いということを根拠に、やはり追加の安全係数を掛けたほうがいいのではないかとというのが私の意見です。では、一番厳しい EPA のようにというのは、ここまで掛ける必要はないというのは松本先生の意見と同じです。イヌは非常に感受性が高い。ただ、目の変化につきましては原因がわからないので、ヒトへの外挿性ということ考えますと、必ずしも完全に否定はできないので、目の変化がヒトへの外挿をされる可能性を否定できないとすると、やっぱり追加の安全数を掛けるべきではないかなというように思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。

目の毒性の原因はわからないということで、ヒトへの外挿を考える場合に亜急性毒性の

LOAEL 1.4 mg/kg 体重/日、これがありますので、どうでしょうか、追加をしたほうがよいのではないかと、より安全側の判断という表現かなという御意見をいただいたのですが、いかがでしょうか。逆にこういう聞き方をしたほうがいいのでしょうか。安全係数に追加は必要ないという御意見をぜひいただきたいかなという気もするのですけれども、そういう特に積極的な御意見がなければ、幾つにするかという議論に移らせていただいてしまうことになりますが、よろしいでしょうか。

藤本先生からいただいた、34 ページの事務局から転載していただいたコメントというのは、非常にここで重要なところかと思うので、藤本先生、何かそのことに関して御意見があればと思いますが、いかがでしょうか。すみません。

○ 藤本専門委員

論理的に設定するということであれば、1 年間慢性毒性試験が成立するという事になったわけですから、そうすると、それをもとに成立しているわけですから、無毒性量が得られたということは何もしなくていいということになりますが、では、ほかのファクターの追加の安全係数の理由とすると、吉田先生が今おっしゃったような、つまり、メカニズムが非常に全く不明だということを勘案すると入れるというのも、また、非常にもっともであるというふうに考えます。ですから、それを除いた点に関しては理由づけはなかなかないので、ファクター100 ということになると思いますけれども、そういう理由づけであれば追加の安全係数というのは必要であるかもしれないと、すみません、そういうことになります。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

原因がわからない、メカニズムが不明であるということも確かに重要なポイントであると思いますし、投与期間がどうであれ、毒性のエンドポイントとして NOAEL 1.4 という値が出たという事実があるので、LOAEL はすべての試験をセットにして概観、オーバービューを最後にするわけですので、LOAEL 0.014 というのがあって、確かに藤本先生がおっしゃったように、それよりも低い 0.012 という値もあったのだから、それでいいではないかという考え方も確かにあるかと思うのですけれども、90 日間亜急性の NOAEL は恐らくより長期のという、ここに出てしまうのですけれども、0.012 mg/kg 体重/日という値と近いわけですね。余りにも近いわけなので、そういうことを……。

○ 吉田副座長

影響量が NOEL に近いのですか。

○ 小澤座長

そういうことになりますね。だから、そういったロジックをとるか、論理を原因がわからないということに加えてつけ加えるのはいかがでしょうかというのが私の意見なのですが、ぜひ、ここは議論をいただきたいかと思うのですが、毒性の先生方を中心に、どうぞ、泉先生。

○ 泉専門委員

全然、根拠は出せないですね。結局、でも、1年間の慢性毒性で無毒性量が得られたと言いますけれども、本当に得られたかといったらそこは怪しいですね。そうすると、やっぱり安全係数を掛けるというのは賛成で、だから、2か3か、その辺はちょっと何とでも。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうなのですね。なかなか難しいところですが、評価している以上、本当に得られたと考えるしかないわけで、0.012、これはもうそういう値なので、当部会ではイヌの1年間慢性毒性試験のNOAELは1.2 mg/kg 体重/日だと、そういう判断をしているわけですので、そこについてはどうにもならないと思われます。そうですね、難しいところですね。その上でどう考えるかということなのですから、どうぞ。

○ 吉田副座長

慢性毒性試験のNOAELの根拠になった40 ppmのその下の公比を2でとって、その下が20 ppmというので、そのところの公比が2ということになりますと、さっき、泉先生がおっしゃった、2か3かなというので2かなというのも一つありますし。なかなかデフォルトのEPAで使っている、でも、それはNOAELがとれないときのデフォルト値ですよ。だから、3をとる根拠というのはなかなか難しいのかな。

○ 小澤座長

吉田先生、すみません、ちょっと確認させてください。今、おっしゃったのはマージン、公比はイヌの1年間慢性毒性についておっしゃられたところですね。

○ 吉田副座長

そうです、慢毒です。90日は40ppmが低い容量。

○ 小澤座長

すみません、さっき、私は言い間違えていますね。90日のLOAELは1.4なので、それを言い間違えています、申しわけありません、訂正します。

それで、公比が2であると。それから、もう一つ重要なポイントが1年間慢毒の試験での40 ppmの下、20ppm、10ppmという用量設定もあると。そこはもう確実にno toxicityであるということは確認されていますよね。その上でどうするかという判断になると思うのですが、あとは思い切ってということになるのかもしれませんが、今の吉田先生の御提案の1年間の慢性毒性試験の公比が2であるということを考慮して、追加の安全係数2を掛けるというのは非常に有力な一案かと思うのですが、それに関して先生方から何か御意見があればと思うのですが、いかがでしょうか。どうぞ。

○ 吉田副座長

ちょっと目を変えて47ページから始まる表26の各国との横並びですと、余り各国の個々の毒性試験の評価はずれていないのですよね。今回みたいにADIの設定のところではずれて考え方が違うというのは、実を言うと余りなかったので、先生方の忌憚のない御意

見をもって部会で決めるのがよいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

確かにそうですね。おっしゃるとおりで、各国の判断で NOAEL の判断に関しては 1 カ所、EPA の強烈なのがありましたけれども、それ以外に関しては表を見せていただくとよくわかるのかな。

○ 高橋評価専門官

表に EPA が入っていないくて申しわけございません。追加しておきます。

○ 小澤座長

これは、ごめんなさい。だから、仕方がないといえば仕方がないのですが、かなり判断としては難しいところですね。やっぱり EPA があったほうがいいかなという感じですね。松本先生、何か。

○ 松本専門委員

理由がわからないのですけれども、結局、3 というのはルート 10 ということだと思うのですけれども、3 という係数は結構大きな理由がないと、使えない数字だと私は認識しているのです。そういうことからすると、先ほどから、出ていますけれども、亜急性の LOAEL と慢性の NOAEL が非常に接近しているということは事実としていいとして、公比の 2 というのも確かにすばらしい数字ですけれども、最小の係数を掛けたというのが理由にならないのですけれども、そんな言葉しか私には浮かばないのですけれども。

○ 小澤座長

ありがとうございます。最小の係数ですか。最小の追加。

○ 松本専門委員

科学的ではない。

○ 吉田副座長

以前にも何かあったような、以前も江馬先生が同じことをおっしゃったような。

○ 小澤座長

アバメクチンかな。余り他剤の評価結果を引き合いに出すというのもちょっとと思いますので、余りここではそれはちょっとと思いますが、最小の追加の安全係数、それから、もちろん、90 日間の試験の LOAEL と 1 年間の試験の NOAEL が非常に接近しているということ、それから 1 年間の試験の用量設定の公比が 2 であることを考慮し、追加の安全係数を 2 とすることを本部会の判断としたということで、妥当ではないかと思うのですけれども、ここで先生方の御反論があればというか、ほかの御意見があればぜひいただきたいと思いますが、よろしければ追加 2 を本部会の判断として採用させていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

御同意いただけたと判断させていただきまして、ADI 設定の部分をまとめさせていただきたいと思います。そうしますと、本日の審議を踏まえまして、ファモキサドンの一日

摂取許容量 (ADI) につきまして、無毒性量のうちの最小値である 1 年間のイヌの慢性毒性試験 1.2 mg/kg 体重/日と、90 日間イヌの亜急性毒性試験の最小毒性量 1.4 mg/kg 体重/日が非常に近いこと、並びに目の毒性の原因がわからないこと、慢性毒性 1 年間の試験の公比が 2 であることを勘案し、追加の安全係数 2 を掛け、ADI、一日摂取許容量に関しては 0.006 mg/kg 体重/日を本部会の審議結果の案としたいと思います。これでいかがでしょうか。どうもありがとうございました。

そうしますと、ADI を決定する作業は追加の安全係数という非常に難しいところを御議論いただいて、まとめさせていただきましたが、幾つか評価書の書きぶり等、申請者に質問をするというところもございました。そのあたりを整理していただいて、確認を後ほどさせていただくということでよろしくお願ひしたいと思います。先生方、どうぞまたさらなる御協力をよろしくお願ひいたします。

事務局のほうで何か御追加等は。

○ 高橋評価専門官

評価書等に関しては、特にございません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうしますと、今後の進め方でございますか。事務局より御連絡いただければと思いますけれども。

○ 堀部課長補佐

先ほど座長からありましたように、本剤に関しましては後ほど修正部分等の確認をいただきまして、また、申請者の側に確認すべきことは確認をさせていただきたいと思っております。その確認が終了してから、幹事会のほうに上げていくことになろうかと思います。

本剤に関しては以上でございますけれども、先に進ませていただいてもよろしいですか。

○ 小澤座長

よろしくお願ひします。

○ 堀部課長補佐

それでは、次回日程につきましてお知らせを申し上げたいと思います。本評価第二部会でございますけれども、既にお知らせのとおり、7 月 25 日、月曜日午後の開催を予定しておりますので、よろしくお願ひいたします。なお、幹事会につきまして、直近は 6 月 22 日午前、それから 7 月 25 日までの間にはもう一回、7 月 20 日、水曜日、これは午後になろうかと思います。2 度、幹事会の開催を予定しております。幹事会メンバーの先生方、大変申しわけございませんが、どうぞよろしくお願ひいたします。また、部会の先生方におかれましても、次回の対象剤につきましてはまた決定し、評価書の準備ができ次第、送付をさせていただきますので、どうぞよろしくお願ひいたします。

事務局から以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

ほかに何かございませんでしょうか。

よろしければ、本日の会議はこれにて終了とさせていただきます。どうもありがとうございました。