

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第一部会 第8回会合議事録

1. 日時 平成23年6月21日（火） 14：00～17：27

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（ジフエノコナゾール）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

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

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、熊谷委員、廣瀬委員

（事務局）

栗本事務局長、坂本評価課長、前田評価調整官、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 ジフエノコナゾール農薬評価書（案）（非公表）

資料3 ジフエノコナゾール論点整理ペーパー（非公表）

参考資料1 TRIAZOLE FUNGICIDE METABOLITES

（JMPR:Pesticide residues in food 2008より抜粋）

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一部会を開催いたします。

本日は評価第一部会の先生方、10名御出席いただき予定でございますが、福井先生は若干遅れていらっしゃるようでございます。また、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、以後の進行を上路先生にお願いいたします。

○ 上路座長

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は、お手元にありますとおりジフェノコナゾールの食品健康影響評価です。評価部会で審議する農薬につきましては、幹事会でどの部会にお願いするかを決めていただいています。その結果、この剤は私どもこの評価第一部会で審議するということが依頼されました。本日、御出席いただきました親委員の先生方にもぜひ御審議に加わっていただきたいと思います。

それと開催通知等で御連絡いたしましたですけれども、この会議は非公開でございますので、よろしくお願ひしたいと思います。

それでは、事務局のほうから資料の確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

お手元には議事次第、それから座席表、農薬専門調査会、本日の評価第一部会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農薬専門調査会の審議状況の一覧、それから資料 2 といたしまして、本日御審議をいただきますジフェノコナゾールの農薬評価書の案、資料 3 といたしまして、振り分けの際に用いましたジフェノコナゾールの論点整理ペーパー、それから参考資料でございますけれども、2008 年の JMPR のレポートの中から、TRIAZOLE FUNGICIDE METABOLITES という部分を取り出して参考資料として配付をさせていただいております。

本日の配付資料は以上でございます。不足等ございましたら、事務局にお申しつけくださいませ。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。資料は皆さんそろっていますでしょうか。それでは、早速進めたいと思います。

はじめに経緯も含めまして、事務局のほうから説明いただきたいと思います。お願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら資料 2 の 4 ページでございます。審議の経緯でございますが、本剤、1993 年初回の農薬登録されている剤でございます。2009 年の 5 月に適用拡大の申請、ピーマン、ナス、それからお茶の適用拡大申請等を伴って、2010 年 9 月、厚生労働省より食品健康影響評価についての要請がございました。その後、2010 年 12 月にインポートトレランス申請、こちら韓国からの申請で、高麗人参のインポートトレランス設定の要請が来ております。

それでは、剤の概要でございます。それから要約につきましては、後ほど食品健康影響評価のほうの議論を踏まえ、修文等をしたいと思います。

剤の概要、7 ページでございます。構造式、こちら 6 にございますとおり、フェニル環 2 つとトリアゾール環を持ったような構造をしたトリアゾール系の殺菌剤でございます。

糸状菌の細胞膜のエルゴステロール生合成の阻害によって殺菌効果を示すものでございます。オーストラリア、カナダ、米国、EU等において登録されております。

そうしましたら、個別の試験のほうの説明に移りたいと思います。9 ページから、それでこの最初のところに標識体のことを 4 行目から書いているのですけれども、このフェニル環を標識したものというふうに、[phe-¹⁴C]と書いているのですが、これはフェニル環 2 つあるものですから、ちょっとこの書きぶり、少しまた事務局のほうで工夫したいと思います。それからトリアゾール環、2 つの標識体を使って試験が実施されております。

まず、10 行目からラットの動物体内運命試験でございます。血中濃度推移でございますが、パラメータは表 1 に示したとおりでございます。平塚先生のほうから修文等いただいておりますが、T_{max} が 2 時間から 4 時間程度でございました。T_{1/2} が低用量で 4 時間から 6 時間程度でございます。それから全血中放射能に対する血球移行率は、低用量群で 0.7 から 7.9%、高用量群で最大 20.1%程度でございました。

それからこちらに関しまして平塚先生のほうから 26 行目のところにボックスでコメントをいただいております。AUC の動きがこの低用量と高用量において雄雌で逆に動いているということで、その性差の理由を考察してくださいというものでございます。

10 ページ、吸収率ですが、本剤、胆汁中排泄試験のほうから算出した吸収率としまして、低用量群で 88.1 から 91.5%、高用量群で 41.6 から 59.4%と算出されました。

続きまして分布でございます。すみません、こちら反復投与のことを記載漏れがございましたので、そこを修文させていただきました。実際の結果でございますが、10 ページの中段から 12 ページまでにわたり、いろいろな用量、それから標識体の違うもので試験が実施されております。T_{max} 付近では肝臓、腎臓、それから脂肪等への分布が見られます。168 時間後ですと、かなり濃度は下がりまして、血しょう、脂肪等に少し分布が見られるといった特徴があるかと思われまます。

それから 12 ページのところ、トリアゾール標識のものですが、こちら 168 時間後、高用量でもすべての組織で 3 μg/g 程度まで落ちてくるという結果でございました。12 ページの 6 行目から、代謝物の同定・定量の結果でございます。まず尿中の放射能は 8 から 22%程度で、いずれの試料においても 10 パーセントを超える個別の代謝物というのは認められておりませんでした。トリアゾール標識のものでは、尿中に K という、これはフリーのトリアゾールでございますが、尿中に K が認められております。

それから糞中のほうは、アセトニトリル、それから水抽出物から 3 画分が得られております。いずれの画分にもフェニル基及びトリアゾール環の両方を有する代謝物が含まれているというふうに考えられました。それで画分それぞれ分析がされておまして、3 行目から画分 1 には G、O、それから画分 2 には N、それから 3 には E といったものが含まれております。肝臓中での主要な代謝物は H でございました。ラットにおける主要な代謝経路としましては、フェニル基側鎖の水酸化、それからジオキサラン環の開裂、それ

からその開裂した E からトリアゾール環が脱離した K 及び H の生成等ございました。

12 行目のところから平塚先生にコメントをいただいております。こちらの画分中の N の異性体という言葉が、抄録の m-24 ページでございます。こちらの中段ぐらいのところ、最初の段落に画分 1 のことが書いてあって、次のところに画分 2 はというところで始まる文章のところに、代謝物 N には 2 つの異性体が含まれておりという、その比率は 1.5 : 3.8 であったという記載があるのですけれども、先生のコメントのとおり、異性体の中身がどのようなものかという記載がございませんので、これはちょっと申請者のほうに確認しないと、これ以上、抄録からはわからないという状況でございます。

続きまして、13 ページ、排泄の試験でございます。まず、尿及び糞中排泄試験でございます。結果 14 ページの表 3 にまとめてございますが、いずれの標識体が投与方法でも、主要排泄経路、糞中でございます。それで、この後、いろいろと事務局よりということで、事前に評価書をつくる段階で、抄録の数字等、不明な部分をメーカーに確認しまして、幾つか修正かけたものに関しまして、事務局よりということで、書かせていただいております。

それから 14 ページの 5 行目から、胆汁中排泄試験でございます。結果、次のページの表 4 でございますが、胆汁中に低用量で 70%以上、高用量で 38.6 から 55.6%という排泄で、主要な排泄経路が胆汁中であるということがわかりました。

それから 14 ページの 11 行目から、今度腸肝循環についての検討がされておまして、別なラットから胆汁を採取しまして、それを別のラットの十二指腸に注入してどの程度再吸収されるかを見たものでございますが、注入放射能の 79.6%が胆汁中に排泄されたということから、腸肝循環が起こるものと考えられたという結果でございます。

続きまして 15 ページ、畜産動物における体内運命試験でございます。まず、ヤギの試験、3 本やられておりますが、各標識体を用いて投与がされております。投与された放射能は糞中に 21 から 31%、糞中に 67 から 75%ということで、ヤギにおいても糞中が主要な排泄経路ということがわかります。それから乳汁中に 0.18 から 0.5% TAR が排泄されております。それから残留放射能は肝臓で最も高く、値としましては最大で 0.28 mg/kg 程度出ております。乳汁中では、フェニル環標識のもので 2 日後、それからトリアゾール標識のもので 4 から 6 日後に定常状態になっておまして、その値はトリアゾール標識のものの方が高くて 0.043 mg/kg 程度でございます。それから乳汁中の脂肪画分への残留がやや高く、19 から 32%程度見られました。総合的に見ますと、ヤギの主要代謝物としましては E というものが認められておまして、すみません、18 行目、親化合物、まず肝臓中に最大 0.003 mg/kg 認められたのみです。主要代謝物 E は肝臓中、それから乳汁中、その他の組織、肝臓、乳汁中等に認められております。

それから 2 本目の試験でございますが、ヤギの試験、こちらの①の試験よりもかなり高用量で実施されております。結果としましてはほぼ同じ結果になっておまして、主要代謝物、やはり E ということで検出されております。そのほか、他の代謝物、C、G、H、

Kといったもの、それから親化合物の水酸化体等が認められました。

それから③としまして、もう 1 本ヤギの試験がございます。こちらも試験結果としましては、ほぼ 1、2 に同じ結果でございました。

18 行目からニワトリの試験、こちらも 3 本試験が実施されております。14 日間投与しまして、大部分の放射能、89%以上が排泄物中に排泄されております。卵白、それから卵黄中の放射能は、投与開始の 4 から 7 日後に定常状態となっておりまして、卵白中の放射能は、トリアゾール環標識、フェニル環標識でそれぞれ 0.14mg/kg、0.011mg/kg ということで、標識体による差が認められました。卵黄中では特にその標識体による濃度分布の差は認められないという結果でございました。組織においては、腎臓で最大 0.49 mg/kg 検出されております。

それからニワトリ、2 本目の試験でございます。こちらも①より高用量で試験が実施されておりますが、結果としましてはほぼ①と同じものです。こちらで主要代謝物、17 ページの上のところでございますが、同定されておまして、ヤギと同じく主要代謝物 E という結果でございました。

8 行目からニワトリ 3 本目の試験でございます。こちら①、②とほぼ同じような結果でございました。

動物体内運命試験は以上でございます。

○ 上路座長

ただいまの事務局からの説明、それとボックスに書き込んでいただきました平塚先生からのコメント、ここに関しまして、平塚先生のほうから何かつけ加えるべきところはありませんでしょうか。

○ 平塚専門委員

今、事務局のほうから御説明いただいた内容で、特段ございません。何点か疑問に思った点について、ちょっと御質問させていただいたということでございます。

○ 上路座長

山崎先生のほうから。

○ 山崎専門委員

特にありません。

○ 上路座長

ありがとうございます。あと、一番初めに 9 ページのところに平塚先生、アイソトープの標識 1 に関して、フェニル環が 2 つあるのに、¹⁴C フェニル 1 つだけ書くのは、ちょっとどこかわからないねというので、先ほど事務局と話し合って何らかの形で書き直し、工夫をしていただくことにしましたので、これだけだったらわかりますか。

○ 平塚専門委員

わかりません。

○ 上路座長

どっちだかわからない。

○ 平塚専門委員

うっかりしていました。申しわけありませんが、構造のほうを見ていたもので。

○ 上路座長

確かに抄録見ていけばいいのですけれども。ではそのところは工夫して、どういう文章にするか、後からお願いします。

それでは、17 ページの植物体内運命試験、お願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、平塚先生からいただきましたコメントは、申請者のほうにコメントを、3 点ほどになるかと思いますが、出すということで。

そうしましたら 17 ページから植物体内運命試験でございます。トマトの試験、こちらも 3 本実施されております。まず①でございますが、標識体 2 種類使っております。6 回散布しまして、この散布時期と試料の採取時期が少しわかりにくかったのですけれども、申請者のほうに確認しまして、どの時期に採取したというような記載を追加しております。33 行目からございますとおり、トマトに散布した放射能の大部分は茎葉に分布していた。茎葉における主成分は——ここは田村先生、上路先生から修文いただいておりますが——主要成分は親化合物で、フェニル環標識のもので最大 58.2% ございました。それからその他の代謝物として、この E 及び C ということで修文いただいたのですが、抄録の例えば m-36 ページ等を見ていただきますと、どうもこれはしっかりと分離されていないようございまして、E/C という表現がよろしいかと思しますので、評価書の中、その形で統一をさせていただきました。

○ 上路座長

分けられていないですね。

○ 高橋評価専門官

この記載を見るとそのように見えますので。

○ 上路座長

m-51 のところに構造式が E と C、いわゆるアルコール体とケトン体ということで、分析上は分けられないのですかね、これ。

○ 高橋評価専門官

トマトの 3 番目の試験だと、分析でこの C と E、完全に分けているみたいなのですが、初めのほうにあった試験では、何か分離できていないようです。

○ 上路座長

ケトン体とアルコール体の違いで、分離しにくいものなのかもしれません。

○ 田村専門委員

そうではないと思います。なぜならば、土壌ではちゃんと分けているのですね。

○ 上路座長

だからそこは多分これはいわゆる……

○ 田村専門委員

土壌では分離しているので分析上はケトンとアルコールを分けてとれるようです。

○ 上路座長

やっている。ただ、あとはマトリックスの問題です。植物の。

○ 田村専門委員

後でコメントさせていただきます。

○ 上路座長

そこだけの問題です。

○ 田村専門委員

それと、m-37のところは、表の中ではE及びCという書き方をしています。混ざり物だということかもしれませんが、表の中では申請者はそういう表現をしています。

○ 高橋評価専門官

ちょっとこれまでの表記等を含めて、この混合物というようなものの書き方をわかりやすく、またちょっと統一を検討させてください。すみません、説明を続けさせていただきます。

それから果実の話でございますが、18 ページの上のところから、こちらはトリアゾール環標識のもので、果実中の残留放射能がフェニル環標識に比べて3から8倍程度高いということで、トリアゾール代謝物が果実中に移行したものとということが考察されております。

それからこの試験に関しまして、上路先生から今後、植物共通でございますが、散布時期と採取時期の関係、こちらの修正をして少しわかりやすくしております。それから上路先生からのコメント、②としましてこの有機溶媒の画分と、水可溶画分のところを分けて書くということで、可能なものはすべて分けた形で表のほうを修正させていただきました。

それから19 ページ、田村先生のほうからコメントをいただいております。まず、この果実中の残留放射能が低かったことから代謝物の分析、代謝物の検討は行わなかったという関係に関連して、こちら、剤の使用時期としましては、トマトに関しては収穫前日まで実際登録では使えるということになっておりまして、一方で、このトマトの代謝試験は最終散布から90日とかかなり時間がたった時期に採取したものでございます。その関係でいただいたコメントでございます。①に関しては、その散布時期、それから使用回数等を含めて登録の時期とのかい離に関するコメントでございます。②に関しては、作残試験の対象化合物は親化合物のみでしょうかということで、ほとんどの作残試験は親のみなのですけれども、抄録でいいますとg-39 ページ、追加評価書は別紙5になりますが、てんさいとりんごりんごと日本なしのみで、代謝物E、それからEとFを一緒にしたもの、それからHに関して分析をしております、いずれも0.01未満という結果が出ております。こちらのコメントはすべてのトマトの試験に共通ということでいただきました。

それから 19 ページの 3 行目から、トマト、2 本目の試験でございます。こちらもほぼ①と同じ試験結果でございました。それから 20 ページのところ、トマト、3 つ目の試験でございます。こちらに関しましては、21 ページの 1 行目のところから、完熟果実中の主要成分、分析されておりました、親化合物、茎葉と完熟果実中ということでここは併記させていただいておりますが、親化合物、果実中で 66.3%、それから代謝物 C、E、H といったものが分析されております。

それから 7 行目のところが 10%TRR を超える、ほかにも未同定代謝物がありましたが、単一な成分は認められなかったということでございます。12 行目のところから、こちらは生育時期との関係で、既に修正済みでございます。

すみません、トマト 4 本試験がございました。21 ページの 16 行目からもう一本、トリアゾール環標識のもので試験がされております。こちらも果実中の成分、分析されておりました、やはり親化合物、代謝物 E、C といったものが認められております。それから 22 ページ 9 行目ですけれども、トリアゾール環標識特有の L、これはトリアゾールアラニンになりますが、19.3%検出されました。それから 22 ページの下のところでございます。抄録にこのトマトの代謝経路が書かれているのですけれども、少し不正確だということでコメントをいただいております。

23 ページから、ばれいしょの試験でございます。こちらは 3 本やはり試験がされております。フェニル環標識、トリアゾール環標識のものでございます。16 行目から芋のほうにおける残留放射能度、最大で 0.14 mg/kg でございました。ばれいしょにつきましても、トリアゾール環標識のものでフェニル環標識より残留濃度が高いという傾向でございました。

それから 24 ページに 2 本目の試験でございますが、こちらも①と散布量は一緒でございます。こちらでは 12 行目でございますが、塊茎のところ代謝物 L というもの、トリアゾールアラニンを検出しておりました、その 78.87%TRR という量で残留分布が認められました。それから 24 ページの 20 行目のところに田村先生から、こちら代謝経路図に関するコメントをいただいております。その下、ばれいしょの 3 本目の試験でございます。こちらもほぼ同様な結果でございますが、25 ページの 8 行目から、塊茎の主要成分として、F というものが 15.4%TRR、こちら E の配糖体でございます。こういったものが認められているという結果でございました。それから 25 ページの 17 行目から、こちら代謝経路図に関するコメントを田村先生のほうからいただきました。

19 行目から小麦の試験が 2 本実施されております。まず、1 本目の試験ですけれども、フェニル環標識、トリアゾール環標識のもので実施されております。それぞれフェニル環標識、トリアゾール環標識で穀粒中には、トリアゾール環標識のものの方がやはり 1.02 mg/kg ということで高い分布が見られました。それから、主要成分としましては、フェニル環標識のもので親化合物、それから E、C といったものが認められました。トリアゾール環標識も主要成分としましては親化合物でございました。それから親化合物 E、

C というものなのですが、分離定量できないというような量でございました。

それから 26 ページのところから田村先生から、この次の小麦の試験についても mg/kg の濃度の情報を追記してくださいというコメントをいただいたのですが、こちら抄録中にそういった情報がございませんでしたので、こちらについてはちょっと追記ができないという状況でございました。

それから 27 ページから小麦のもう 1 本の試験でございます。こちらの中では 12 行目のところから、茎の主要成分、親化合物でございましたが、この茎の中ではトリアゾール環とフェニル環の脱離は起こらないと考えられたという記載、これは抄録から記載してございます。こちらに関しまして、上路先生のほうからコメントをいただきまして、この判断理由というものをお求められております。それから子実中は標識体による分布濃度は顕著な差が認められまして、フェニル環とトリアゾール環の開裂が起こったということが考察されております。

それから 27 ページ、23 行目から田村先生からいただきましたコメント、こちら代謝経路図に関するコメントをいただきました。

それから 28 ページの試験、りんごの葉の細胞を用いた *in vitro* で実施された代謝試験でございます。葉の培養細胞を用いて実施されております。細胞中の主要成分は親化合物でございました。代謝物として E、H、L といったものが認められております。

以上、植物体内運命試験の代謝経路をまとめております。フェニル基側鎖の水酸化、それからモノヒドロキシ体の生成、ジオキサラン環の開裂によるケトン体を経て、アルコール体への還元、それからフェニル基とトリアゾール環の脱離による H、K といったものの生成、そのうち一部が配糖体を生成するという経路が考えられております。

19 行目から、田村先生に経路図の関係のコメントをいただきました。それからその下の田村先生からのコメントでございますが、こちらのりんごの *in vitro* の試験ということで、植物体内運命試験に該当するののかというコメントをいただいております。それから今回、お茶への適用拡大、木本ものの適用拡大ということも含めまして、今回このりんごの試験というのが基準を満たした試験になっているのでしょうかというコメントをいただきました。事務局より書かせていただきましたが、こちら農林水産省の登録申請にかかわるガイドラインですと、ガイドラインの中では、申請に係る作物 3 種以上の場合においては、各植物群に係る農作物の代謝に大きな差がないという場合には 3 種でいいというような規定になっております。ということで、今回、トマト、ばれいしょ、小麦、3 種類の植物群でやっているということで、申請要件は満たしているというような状況でございます。ちょっと評価とはまだ別なのかもしれませんが、ガイドライン上は一応要求どおりということでございます。

それから 29 ページから、土壌中運命試験でございます。(1)番が土壌中の運命試験でございます。好气的条件と、好気/嫌气的条件で実施されておまして、好气的条件では処理 365 日後に 75% TAR ということで、比較的残っております。代謝物としまして、E、

H、C、I といったものが認められました。好気/嫌気的条件ですと……すみません、嫌気的は明確にありません。12 行目からそれぞれの半減期でございますが、好気的条件下では 882 日、好気/嫌気的条件下だと 1,000 日を超えるという結果でございます。それから滅菌好気的条件下では分解が認められないという結果でございます。それから、田村先生の方から、こちら抄録の m-84 ページの表 2 というところなのですが、代謝物 H はこの 0.02% TAR で同定されているのですが、上の方にございますこの 5.43% TAR でもこの未知代謝物があるということでした。コメントでございます。

続きまして 17 行目から、土壌表面光分解試験でございます。30 日間、光を照射して実施されておりまして、終了時に主要成分は親化合物で、それぞれが太陽光と水銀アーク光で 58.3% TAR、35.4% TAR 程度残っております。分解物は C でございます。推定半減期は太陽光で 69.8 日という結果でございます。それから土壌表面光分解試験、もう 1 本実施されておりまして、こちらも半減期、太陽光は先ほどより少し短いのですが、39.4 日といったような結果でございます。

30 ページ、14 行目から土壌吸着試験でございます。有機炭素によって補正した吸着係数、最大で 10,700 ということで、移動性は非常に低いというふうに考えられました。

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、いずれの pH においても加水分解を受けないという結果でございます。それから 2 つ目の試験、水中光分解試験でございます。pH7 で実施しております。光照射 15 日後の主要成分は、親化合物で、未同定代謝物は最大で 6.3% TAR 程度認められました。半減期としましては、東京の春の太陽光換算で 615 日という結果でございます。

それから 31 ページから、滅菌水の水中光分解試験でございます。主要成分は代謝物 M、それから親化合物、C、E といったものが認められました。こちらでは春の太陽光換算で、推定半減期 19.7 日という結果でございます。それから 31 ページ、17 行目から、土壌残留試験でございます。まず、ジフェノコナゾール、親化合物の結果表 14 にまとめてございます。圃場試験で 22 日から 135 日といった半減期でございます。28 行目から分解物、具体的には分解物 E、I といったものを分析対象とした土壌残留試験が実施されておりまして、それぞれ最高値としまして、ジフェノコナゾールが 1.15、分解物 E が 0.02、I が 0.017 mg/kg という残留量でございます。

32 ページからまず作物残留試験でございます。すみません、これちょっと別表等、ミスがございまして、上路先生からも修正いただいたのですが、さらにちょっとうちの方で間違っておりまして、抄録 g-33 ページのところ、こちらが作残試験の結果の中で、お茶の試験、最大値を示している試験の部分でございます。一番下のお茶、これの上の方の三重農技センターの中段から処理を 2 回したものの収穫前日 7 日というところの 7.89 mg/kg というのが最大値でございます。ちょっとこの 7 日の値を別紙の方に事務局の方で申しわけありません、入れ損なってしまいましたので、そちらの修正をするとともに、こちらの 5 行目からの記載は、散布 7 日後に収穫された荒茶の 7.89 mg/kg であったとい

うことで修正させていただきたいと思います。

それから海外の試験等、いろいろ実施されております。海外の試験ですと、パセリの 5.68 mg/kg というのが最大の残留量でございました。それから先ほど御説明しました参考値として、ジフェノコナゾールのほかに代謝物を分析したものの結果がございまして、こちら、りんごの果実で代謝物 E、それから E+F の最大残留値がりんごの果実で 0.02 mg/kg というような結果が出ております。それから 32 ページ、19 行目から後作物の試験でございます。まず、ジフェノコナゾールを分析対象としたものでございますが、後作物としてかぶとほうれんそうを植えております。いずれも定量限界未満でございました。それから 27 行目から代謝物の試験でございます。代謝物 E、それから E+F、I を分析対象としてございまして、植えたものがばれいしょとあずきでございます。33 ページのところ結論でございますが、いずれも定量限界未満という結果でございました。

それから 3 行目から畜産動物の試験の結果でございます。まず、乳牛の試験が実施されております。投与量が 1、3、10 ppm という量で実施されております。畜産動物では親化合物、肝臓、これは最高 10 ppm という高い用量でやった場合の肝臓を除いて親化合物というものは畜産物の残留としては検出されておられません。主要代謝物としましては、代謝物 E というものが、一番低い 1 ppm では肝臓、脂肪のみ、それから 3 ppm、10 ppm ではすべての組織で検出されております。最高値はこの 12 行目から示しましたとおり、10 ppm の投与群でございますが、E が筋肉に 0.02 mg/kg、肝臓に 0.03 mg/kg といった濃度で分布が認められました。

それから 33 ページ、17 行目から乳牛における 2 つ目の試験でございます。こちらもほぼ①の試験と同じ結果でございました。それから 31 行目からニワトリの試験でございます。こちらにつきましても、親化合物はすべての投与群で定量限界以下でございました。主要代謝物としましては、E は組織中では認められなかったのですけれども、最低用量以外の 1、3、10 ppm では卵の中に認められております。

それから 34 ページでございますが、10 ppm 投与群では代謝物 K というものがフリーのトリアゾールでございますけれども、皮膚、それから皮下脂肪等に認められております。ただし、この 10 ppm というのはおそらく試料の実際の残留濃度からすると、かなり高い用量での結果かと思われれます。植物、動物、環境中は以上でございます。

○ 上路座長

たくさん試験がされてまいりました。説明ありがとうございます。

それでは、田村先生の方からたくさんものが出ていますけれども、いわゆる代謝物のマップの問題、これは一括して整備をしてくださいということによろしいですね。代謝マップ、あるいは抄録の中で見えても、ちょっと雑な書き方がいっぱいありましたから、それは確認をしてくださいということによいかと思います。それと、先ほどの 28 ページのりんごの葉の細胞、いわゆる培養細胞を使ったもの、これを参考でいいのではないかと、この御意見でしたけれども、参考でいいのではないかと思いますけれども、いかがですか。

○ 田村専門委員

私もそう思います。

○ 上路座長

いいですか、先生方、勝手に決めてしまって。28 ページのこういう試験が、代謝物、どんなものが出てくるかという後追いのためにやったようなものだと思いますけれども、一応、この 28 ページの葉の細胞は参考資料ということにさせていただきます。それと、田村先生、ほかに何かここはぜひというところがありますでしょうか。

○ 田村専門委員

先ほど、トマトのところでも少し事務局のほうから御説明いただいたのですが、この試験はガイドラインを充足していない試験ではなかろうかと思うのですね。先生方のお手元に事務局のほうから配付していただいているこの緑色のテストガイドラインがありますが、その 68 ページを御覧いただくと、作物体内運命試験に関する試験という項目があります。68 ページの処理方法については、登録申請に係る使用方法、使用時期及び使用量に準じて処理を行うと書いてありますので、トマトに関しては収穫前 1 日となりますので、それに準じていないということですね。それに関連してきますのは、5 番目のところですが、原則として試料の採取は当該作物の収穫期に行う。ただし、施用から収穫までの期間が長く、収穫期のみでは代謝経路の解明が困難な場合は、施用の初期から後期まで、複数地点で試料を採取すると記載しています。つまり、収穫期間が長い作物は、収穫期間中の複数時点で試料を採取することが望ましいとなっています。だから、休薬期間の間でもそれが長かったら、ちゃんとサンプリングして調べなさいと、それが望ましいというふうにガイドラインではなっているのですが、本剤は、そういうことをしていない。そういうことをしていないので、当然のことながら残留物が少ない。少なくとも同定できない。最後の健康評価のところでは、代謝物の量は少ないから、これは除外するという論理の展開になっているのですが、それについては疑問です。ガイドラインの主旨にのっとっていない試験ではなかろうかと思います。したがって、最後の健康評価の判断のところも、たたき台のような判断をしていいのでしょうかという私の問いかけです。

それともう一つは、先ほどのお茶のところになるのですが、試験は作物 3 種類、3 群からやればいいということですが、その群が決まっていたと思います。特に先ほど事務局のほうでも御指摘がありましたけれども、お茶は木本の作物であるということ、また、代謝経路が違うということと、それと上路先生からも御修正していただいたように、荒茶によく残る。さらには我々が飲む浸出液にも、0.7 ppm とよく残っている。お茶については試験していないのですが、特に本剤は、適用作物拡大が申請されていて、それはここで議論することかどうかはわかりませんが、非常に代謝物の同定が不十分であるという点で気になるというコメントを述べさせていただきました。

もう一つはガイドライン上からこのりんごの試験は該当しないのではないのでしょうか。

○ 上路座長

一番問題になるのは、今おっしゃったようなトマトの植物体内運命試験がいわゆる適用にのっとりやり方でサンプリングしなさい、そのところでやられているかどうかというところが合っていないというのが、先生からの指摘だと思います。それはどう考えましょう。

○ 堀部課長補佐

今、確かなデータがないので、定かなこととしては申し上げられないのですが、このトマトの代謝試験の行われた時期というのが、今、抄録を当たっておりますと、1987年とかで、極めて古い試験なのです。おそらくその当時だと、あるいは登録をとったときの使用だと、この使い方では登録申請時のものにフィットしていた可能性はございまして、収穫前日数が1日まで、後から例えば登録申請、いつというのはちょっと管理側に確認をしないと何とも確たることは申し上げにくいのですが、そういう後から適用拡大で収穫前日数を短くしたようなケースですと、当時はガイドラインにのっとり試験がなされていたのだけれども、その後で結果として使用方法が変わってしまったという可能性はありまして、ガイドライン上、充足しているしていないという判断からいくと、これはそういう意味で充足していた可能性はあるかなと思います。ただし、確かなことは言えないので、ちょっと確認をしないと何とも言えないというのは一つございます。

それからもう一つ、先ほど作物の3つの群で試験がやられているけれども、これは妥当かどうかということで、以前にも議論があったと思いますがということですが、お手元のガイドラインのちょっとページ数があっち行ったりこっち行ったりでおそ縮なのですが、真ん中ら辺にタブで課長通知というタブの入ったオレンジの紙があると思うのですが、それから10枚弱ぐらい戻っていただいた17ページという見にくいところでおそ縮です。課長通知というタブよりも前に戻っていただいた17ページ、横になっているので、枚数で数えますと6枚戻っていただいたところで、別添の表2というところがございます。この表の中の別々の植物群3群以上ということになっていまして、今回実施されておりますのが、小麦、これは上から2つ目の穀類及びさとうきびの群に属し、それからトマトというのが果菜類、そこから3つ下に行った果菜類の瓜類を含むというところに属しており、それからばれいしょはその2つ下の根、茎を可食部とする植物ということで、植物群としては3つの植物群に属しているのです、ガイドライン上はその3つの群で試験がされたという意味で、ガイドラインに沿った試験がなされているということにはなります。ただ、今、田村先生がおっしゃったように、お茶というのがそれらの作物と形態が大きく異なるので、これでは代謝物に関して、それで代謝物を見るのに十分かどうかという議論とは少し離れますので、そこは先生方の御判断でどういうふうに見るべきなのか、あるいは何か必要な、補足すべき情報があるのかどうかというのは、この場で御審議をいただければと思いますが、ガイドライン上の取扱いとしては、こちらの食物の試験をやった植物群としては3つということで、これでガイドライン的には充足しております。

すみません、説明にはなりません。

○ 上路座長

適用の一覧を見ましたら、お茶の適用が 14 日前までだったのですね。そうしたら今日直しが入っていて、7 日前って。それが適用拡大なのですよ、きっと。そういう形で適用拡大がどんどんふえていってしまう。そうすると一遍、その前のところで ADI を決められた、あるいは JMPR でそれで審議されてしまうと、それでよしとしてそれ以上追加されていないというのが現実だと思うのです。では、それを要求するのとかどうかというところだと思うのですけれども。

本来はテストガイドラインでいったら、3 種以上あればいいということですのでそれでいいのですけれども、多分、茶ですから、日本のデータしかないと思うのですけれども、茶でやった代謝試験とかそういうものを、申請者が学術論文でも持っていないのとかどうか、そういうチェックができないかしら。

○ 堀部課長補佐

お茶の場合、まず考えられ得るのは日本のケースと、それからインドとかあいう紅茶を飲む習慣のところでお茶の試験がなされている可能性は全くないわけではないと思いますので、あるなしに関して申請者に確認をして、もしある場合には情報をくださいということはまず言えようかと思います。あと、もう一つ考え得ることは、ここからはもう先生方のあれですけれども、例えば既存の植物の試験結果との間で、どういうふうに推測をしますかというようなことは、申請者に問いかけることは可能だとは思いますが、出てくるかどうかはちょっと確たるものはありませんが、JMPR のほうでもそういうデータがないので、なかなか難しいかなというのはちょっと危惧されます。

○ 上路座長

確かに厳密に言ったら使用方法と違っている体内運命試験をやっているという意味で、評価できないという形で投げる、戻すということもできるのではすけれども、果たしてそれがいいのとかどうか。田村先生、もう既に JMPR も全部終わっているのですよね。

○ 田村専門委員

これがポジティブリストに伴う評価書評価であれば、今までこの会議でやってきたのはもうあるデータしかないで、その中で判断しましょうということだったのですが、適用拡大となると、それは評価書評価ではないと考えていいのでしょうか。本剤は 2 面あって、1 つは評価書評価の側面と、それと先ほど事務局から御説明があったように、幾つかの作物について適用拡大が申請されている。今度、上路先生がおっしゃったように、収穫、要するに休薬期間の変更を適用拡大として申請しているわけです。そうすると、残留試験からすると、私はそれでは不十分だろうと感じています。なぜならば、余りにもこれまでのこの試験に関しては休薬期間が長過ぎて、今のガイドラインでは調べなさいということをやっていないので、本当にこの化合物と代謝物がどれだけ残留するだろうかというのはなかなか予測しづらいと思います。

○ 上路座長

難しいですね。

○ 田村専門委員

判断できませんので、意見として、お伺いを立てます。

○ 上路座長

ただし、今までもこういうことはありましたよね。

○ 高橋評価専門官

植物代謝の後追いでやっていて、作残とリンクしていないものとかもたくさんありましたし、当然、登録内容とかい離しているものというのはございました。

○ 上路座長

現実に適用拡大したために、全くグループの違うところだけれども、それは作物の体内運命試験なしでやってきたもの、いっぱいありますよね。ただし残留試験をやるというようなことは要求されていたと思うのですけれども。

○ 高橋評価専門官

おそらく一応 3 種の作物でやっていて、それらに大きな差がないという判断は入っているのだと思うのですけれども。その適用拡大させるに当たって。そこは一応判断した上でこのデータでいいよということで申請を受けているとは思いますが。農水のほうで。

○ 上路座長

課長、どう思われますか。

○ 坂本評価課長

御指名ですので。基本的にはそのデータの不足によって何か推測できるものがあるのであれば、やはり要求せざるを得ないと思うのですが、一つの考え方とすると、これは植物体内運命試験をすべての適用作物にもともと要求しているのかということ、そういうわけでもなくて、ある意味、代表選手でやってきているというところがあるわけですので、そこが代表から見切れないか見切れるかというところがポイントになるというふうに思われます。

お茶に関してはちょっと専門のところはまだ御議論についていけないところがあるのですが、何か出そうだということであれば、そういうのは確認する。あるいは既存のものがあるということについて確認をするというのは当然あるとは思いますが、そこはちょっと概念を整理しませんと、すべての適用作物に植物体内運命試験を要求しているわけではたしかガイドライン的にはないと思うので、逆にそこはどうなのかというところの整理をしませんと、全文要求するということになると、これまでと余りに違い過ぎるのではないかなど。ですから、何か手元のデータから見るとこういう代謝物がふえそうなのややっていないとか、そういうことがあるのであれば、そこは追究といたしますか、確認をする必要性はかなり高いと思われるのですが、その辺はいかがなのでしょう。

○ 田村専門委員

28 ページに私のコメントを書かせていただいているのですが、この適用拡大は使用時期の変更ですね。先ほどから繰り返していますけれども、14 日を 7 日に変える。食べるまでの間隔が短くなるわけですが、そうするとおそらくこの場合はお茶が一番残留しています。したがって、代謝物と親化合物、どちらも残留量がふえるだろうということが予測されます。ところがその残留量についてはどのくらいふえるのかということは、トマトの試験においても、小麦でもばれいしょにしても、この試験の休薬期間が長過ぎるために正しい残留量を反映できない。つまり、これらの試験は、我々が推測できない試験になっているのだろうと私は考えています。したがって、既存の植物運命代謝試験のデータからは代謝物がどのくらい残るのかというのはなかなか予測しづらいので、このお茶の適用拡大が、今回出ている作物残留試験で予測できるかということは、今課長のお話しだと、なかなか難しいのではないだろうかと思っただけです。

○ 坂本評価課長

その御指摘ですと、根本的にはガイドラインで代表、ちょっと言葉があれかもしれないのですが、代表を幾つかやったことでよしとしているところが問題だという御指摘という理解でいいのですか。

○ 田村専門委員

違います。これだと 3 つの作物群の中でどれか 1 つずつ選んできなさいということですね。その 3 つの作物群の中で代謝物とかに差がなければ、それはもうほかの作物も同じだと外挿できるのであれば、それでいいですよと私は理解しているのです。ところがこの植物体内運命試験で代謝物が本当にどれだけ残るかということを我々がちゃんと理解できるような、科学的に判断できるような試験になっていないのではないかとというのがそもそもその議論です。この我が国のガイドラインでは、休薬期間中でも収穫物はトレースしなさいと書いてあるのに、それもやっていない。そして、代謝物は同定できませんでしたというふうになっています。したがって、代謝物の何がどれだけ残るのかということがわからない。例えばトマトに関してです。そうすると、3 つの作物群をやっていますよと言っても、そのうちのトマトは使えないデータということになれば 2 つになってきますし、そうなってくると、このガイドラインを充足しているのかという懸念を感じたということです。そこで、ぜひこの場で御議論いただきたいということで提案をさせていただきました。

○ 堀部課長補佐

今のお話と関連して、1 つなのですからけれども、トマトの試験においては確かに収穫前、かなりサンプリングまでの間に期間があいているようでございますけれども、一方でばれいしょの試験の中で、例えば評価書の 24 ページのところではバレイショ 2 本目の試験、1 本目も 2 本目もそうでございますけれども、散布後 6 日目にサンプリングをしている葉っぱの代謝物のようなものが分析をされているようでございますけれども、6 日というところでのサンプリング、しかも茎葉がサンプルだとすると、お茶の葉面というものとの間

で、代謝物のプロファイルがここデータから例えば読みかえが可能か、この部分の試験成績からある程度推測が可能なのかどうか、あるいは先ほどの田村先生のお話を伺いながらも、例えば仮に万が一、この追加の試験を要求するときにも、お茶でやらなければいけないということなのか、例えばほかの作物でももっと間隔の短いところでサンプリングをしてくださいという話になるのかとか、その辺、今のばれいしょの部分でもう読み切れてしまえるならば、これが代表、休薬期間が短いやつの代表選手ということも言えなくもなさそうですけれども、そのあたりをどう読んでいただけるか、ちょっと難しいところではございますけれども、一番近いのはこれかなというふうに感じますがいかがでしょうか。

○ 上路座長

代謝物を見た場合に、トマトもばれいしょも、代謝マップ、一部ちょっと違うところがあります。できてくるものが非常に違うものもありますけれども、より水溶性が高まるとかそういうことで、代謝マップ自体はそれほど大きくは変わらないというふうに思います。私が見た感じで。もちろん場合によってはできてくるものの量が多くなったり、少なくなっていて変動はありますから、だけれども、お茶の中で特別に短く、いわゆる休薬期間が短いところ、いわゆる散布後の日数が短いからと言って、では違った代謝物が出てくるかというふうには思えないですけれども、いかがでしょうか。

○ 田村専門委員

そうですね。

○ 上路座長

そう思われるということですので、いかがでしょうか。誘導尋問したみたいですみません。代謝マップを見て、今までトマトとばれいしょとありますけれども、日数の経過により水溶性代謝物がたくさん出てくるという流れが出ていますから、多分、親化合物により近い、化学構造が変換しないものがお茶の 7 日前までに量的に比率が高くなるというふうには想像できますけれども、全く違う代謝物が出てくるというふうには考えにくいと思います。いかがですか。すみません。

○ 田村専門委員

いえ。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。

あと、田村先生、ほかにいろいろなところで、代謝マップに関して。

○ 田村専門委員

あとマップに関して。

○ 上路座長

マップに関してですか。それは一括して質問をいただくということでよろしいですね。

それと、私のほうからも幾つか、今回の抄録は余りできがよくなかったのですね。そのために農薬がどういう時期にまかれ、どういう時期に収穫されてという、そういう関係が

見えなかったということがありました。それについては後から追加の説明がされたので納得いきましたので、それで結構ですということで、植物代謝のところはいいと思います。それとあと、田村先生のほうから、多分、代謝物 E というところが引っかかってくるのだと思いますけれども、それは毒性のところではちょっと毒性の先生に御判断いただくということでまとめたいと思います。

すごく混乱しましたけれども、動物、植物、環境、あと畜産物含めて、ここまで何か問題ありませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、次に行きたいと思います。34 ページ以降お願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、一般薬理試験からでございます。結果は表 15 にまとめてございます。中枢神経、それから呼吸・循環器系等に少し所見が見られているようでございます。それから 35 ページから急性毒性試験の結果でございます。まず、表 16、原体の結果をまとめたものでございます。経口毒性、LD₅₀ は 1,500 mg/kg 体重程度でございました。幾つか死亡例が認められております。

それから、相磯先生、義澤先生のほうから、経口毒性の上の試験、すみません、全例死亡というふうに記載しましたが、1,000 mg/kg で死亡例ということでコメントいただきまして、修正をさせていただきます。

それから 35 ページの下から 36 ページの表 17 のところでございますが、原体の異性体、それから混在物、代謝物について、急性毒性試験が実施されております。上のほうがこの異性体のものでございます。それからその次が原体混在物、それから最後のところに代謝物 C、それから先ほど議論で出てきました代謝物 E というものでございます。こちらの代謝物の LD₅₀、すみません、E はこれ多分 3 桁なので、2,310 mg/kg かと思います、2,000 mg/kg 体重以上で死亡例というような結果でございます。後ほど御議論いただいて、これが親化合物と較べて弱いのか強いのか同等なのかといった御議論をいただければと思います。

それから 36 ページの下のところからコメントをいただいております。まず、胃の所見でございますが、胃の膨張というもの、こちら胃の膨満のほうが適切ということで、修正をいたしました。1 点、トランス体のほうを修正したのですが、すみません、シス体のほうを修正し損なっております。あわせて修正いたしたいと思います。それから、原体混在物の 2 のもの、これは供試動物、修正させていただきます。それから代謝物 E のところの所見としまして、投与 3 日後から体重増加抑制が認められたという記載から、先生のほうでこの体重増加抑制というものを追記いただきました。修正を反映しております。

続きまして、37 ページ、急性神経毒性でございます。結果は表 18 のほうに出でございます。2,000 mg/kg 体重の用量で体重増加抑制、それからつま先歩行、活動性の減少等、若干神経症状と言われるようなものが認められております。雄で 25 mg/kg、雌で 200

mg/kg が無毒性量と考えられました。それから、コメントをいただいております 1 つ目のところはこの単位を指摘いただきまして修正いたしました。それからこの試験からの急性毒性の判断についてのコメントをいただいております。病理変化は見られないものの、中枢神経系の影響、つまり神経毒性ありとの判断も考えられますということで、海外の評価書の記載、引用をしていただいております。まず、JMPR、このピンクの冊子を机のほうに置かせていただいております、JMPR のタグが 3 のところになります。その 263 ページの一番上のパラグラフのところがこの神経毒性に関するものでございまして、先生からいただいた結論の部分は、このパラグラフの下から 4 行目の最後のところから、response is で始まるところに JMPR の神経毒性に関する見解が記載されております。神経毒性について部会での検討を願いますというコメントでございます。

それから 37 ページの 17 行目から、刺激性、感作性の試験でございます。目に中等度の刺激性、皮膚に対する刺激性は認められなかった。感作性は Bueler 変法で陰性でございました。急性神経毒性等は以上でございます。

○ 上路座長

それでは、34 ページ、一般薬理、これはよろしいですね。それでは急毒のところから、義澤先生はきょうお休みですので、相磯先生のほうから修正しましたという言葉が入っていますけれども、ほかに何か。つけ加えるとかありますか。

○ 相磯専門委員

つけ加えるとすれば、先ほどから検討が求められている代謝物 E の毒性の強さについてになると思います。これについては、表 17、代謝物 E、ICR マウスを用いた LD₅₀ が 2,000 mg/kg 体重を超えています。それに対して、表 16 で経口の(2)のところ、ICR マウスの原体のほうですが、雄が 1,400 mg/kg 体重、雌が 1,000 mg/kg 体重ということで、原体よりも急性毒性は弱い。かつ、限界試験のほうは 2,000 mg/kg 体重を超えているというところで非常にこれは弱いと判断します。

○ 上路座長

結局、ここのところが先ほど来、いわゆる植物の体内運命で出てきた代謝物の評価をどうするのかというところに引っかかってくるものですから。

○ 相磯専門委員

畜産物のほうでも、畜産物の体内運命試験、それから残留試験でも出ていますね。

○ 上路座長

それで畜産物に関してはちょっと考え方を変えなくてはいけないと思いますので、一応、その代謝物 E について、今、相磯先生からの御発言では、親化合物と比べて毒性的には強くない、弱いという結論で、当面はそういう結論にしたいと思います。それでよろしいですね。

それと、36 ページのボックスの中、ここについては①、②は修正しました。3 番目、申請者に確認というところがありますけれども、ここからはどうですか。

○ 相磯専門委員

これは抄録の中に、胸腺及び肝臓の斑と、「斑」とだけしか書いていないのですが、これがどういうものなのかというのを申請者に確認していただきたい。

○ 上路座長

質問ですね。

○ 相磯専門委員

質問です。

○ 上路座長

質問してくださいという。その次は追記しました。これはいいですね。③だけですね。

○ 相磯専門委員

そうです。

○ 上路座長

ありがとうございます。

その次の 37 ページの急性神経毒性のところですけども、ここについて、神経毒性についてどう考えるのかという義澤先生と相磯先生からの御質問があります。相磯先生、赤池先生、ここに関してこの剤の特徴を見ていただきまして、神経毒性、あるやなしや。

○ 赤池専門委員

それはあると思います。全体として中枢神経系だと思いますけれども、神経系に対する抑制作用が高用量で認められており、そういった点で急性神経毒性試験でも中枢神経系に対する神経毒性が出ていると判断したものだと思います。

問題は、表 18 の 2,000 mg/kg 体重は全く問題なく神経毒性ありと評価できますけれども、200 mg/kg の雄で、前肢握力低下のみが出ているということで、これをどう判断するかということになると思います。ただ、この調査会では今までもこういった握力低下は神経毒性とみなしていたと私は記憶しておりますけれども。

○ 上路座長

みなして……

○ 赤池専門委員

神経毒性ありと判断していたのではないのでしょうか。当然、2 つの可能性があって、骨格筋自体に対する毒性と、それから神経系に対する毒性と、2 通り考えられると思います。この場合、高用量で中枢神経系に対する作用だろうと思いますが、神経系に対する抑制作用も出ていますし、骨格筋に対する異常な作用はありませんので、神経毒性ありと判断して構わないのだろうと思います。ただ、もちろん非常に弱いものであるということでもあります。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

今の御判断で。

○ 相磯専門委員

納得しました。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。そうしますと、ここの上の無毒性量が少し変わりますよね。いいのか。変わらないのか。

○ 相磯専門委員

雄では本文で 25 mg/kg 体重ということになっていますので、本文は変更の必要はないと思います。

○ 上路座長

いいですね。ありがとうございます。すみません。では毒性はあるということで。

それでは、急性毒性試験のところの結果……

○ 赤池専門委員

すみません、あとすごくマイナーな点で、文言の訂正、今ちょっと気がつきまして、字句の訂正で申しわけない。前に気がつかなければいけなかったのですけれども、34 ページの表 15 です。自律神経系のところで、下から 4 つ目のカラムですけれども、アスチルコリンの略語について、アスチルコリンは一般的に大文字の A、大文字の C、小文字の h にしますので、C を大文字にするようにお願いします。後ろのほうの略語表も同様に変更をお願いいたします。

○ 上路座長

ありがとうございます。よろしいですね。ここまで終わりました。亜急性まで行くとちょっと長くなりますか。お休みとるのに早過ぎますか。

それでは、もう一つ、亜急性のところまでお願いします。

○ 高橋評価専門官

38 ページ、5 行目からラットの 90 日間亜急性毒性試験でございます。結果は表 19 のほうでございますが、体重への影響、それから肝臓関係の酵素、それから肝臓の重量等が動いております。無毒性量としまして、雄で 40 ppm、雌で 250 ppm ございました。それから肝重量のとり方につきましては、絶対重量及び比重量の動いているところを評価書においては毒性とさせていただいております。

それから 38 ページの一番下のところ、相磯先生、義澤先生からのコメントでございます。こちら、抄録の t-34 ページ、病理の表でございます。こちらの肝臓のところの一番下の所見です。線維化というもの、こちらは対照群から全部 9 とか 10 とかいう値が入っているのですけれども、こちらに関しての解釈を申請者にとということでコメントをいただいております。それに関連してかと思いますが、39 ページのところ、この所見のグレードの変化がないかということをおあわせて確認したいということかと思われま。ちょっとどちらの所見に関するものかコメントがわからなかったのですけれども、そういうコメントをいただいております。

それから 39 ページの 2 行目から、マウスの 90 日間亜急性毒性試験の結果でございます。結果は表 20 のほうにまとめてございます。表中も修文をいただきました。肝臓への影響を中心に、体重減少等も認められております。無毒性量としましては、雌雄とも 30 ppm でございました。コメントでございますが、まず事務局のほうからもともとこの肝臓の病理所見としまして、小葉中心性の肝細胞腫大という言葉が使われておりまして、原文を申請者のほうに確認しましたところ、swelling ということで回答がありました。そのまま訳しますと「腫大」ということで、一応そのまま表現させていただいたのですけれども、そこに関しまして、先生のほうからコメントをいただきまして、「肥大」で統一するほうがいいということで、すみません、まだ表中、修正をかけていないのですけれども、議論の結果を反映させていただきたいと思っております。

それからこちらの試験でございますが、40 ページのところにおいていますコメントでございますが、JMPR の先ほどのピンクのファイルのタブの 3 の 211 ページのところでございますマウスの試験というのが、この一番下の 2.2 の short-term のところの Mice ということで、試験がございます。こちら用量を見ますと、最高用量 15,000 ppm まで実施されておりまして、先生から御指摘いただきましたとおり、ちょっと試験が全く異なるということですので、後ろのところ各国、それから各評価機関の結果をまとめてございます。57 ページのところになるのですけれども、ここに基準参照国となりました JMPR、それから豪州の評価書から比較の形で毒性所見等を記載してございますが、この一番下のマウスの 90 日間の亜急性毒性試験の JMPR のところ、こちらは試験を横並びにできないということで、削除ということで対応させていただきたいと思っております。

それから戻りまして、40 ページ、もう一つ先生方からコメントをいただいております。1 つ目のところは、この AST の変化、雄が 250 ppm から雌が 2,000 ppm からということで修正をいただいております。雄のほうは 250 ppm ということをお知らせするように表示を追記させていただきました。その形で書いております。

それから 2 つ目でございます。肝重量の書き方なのですけれども、雄の 250 ppm のところ、これは抄録の t-42 ページに、重量変化はその 1 個前の t-41 ページのところに出ておりまして、真ん中のカラムが肝臓でございます。これの中段のところは 250 ppm なのですけれども、雄の 250 ppm のところ、比重量のみ動いております。それで次のページに肝臓の病理所見、t-42 ページのところ、雄のところ、この小葉中心性の肝細胞、腫大となっておりますが、これが 250 ppm から有意差ついてふえているということで、そこからとるべきだというコメントをいただいております。修正いただきました。

それで、これまでの書き方、修文をして今日御提示すればよかったですのですけれども、まず、2,000 ppm のところは絶対重量のみが動いているので、こちらは肝の絶対重量増加というふうに修文させていただきまして、250 ppm 以上のところで比重量が動いているということで、その今下線部、肝重量増加というところを、肝比重量増加ということで修文させていただくと、両方、今の表をカバーする形になるかと思っております。マウスのところ

は以上でございます。

すみません、ちょっと一点、先ほどの t-41 ページに戻っていただければと思います。こちらの同じ肝の重量なのですけれども、雌のところ、これ全く肝重量の増加に関して書き落としておりまして、先ほどの表を見ていただきますと、雌のところは絶対重量、比重量とも、250 ppm から動いているかだと思います。この変化のパーセント等も含めてはございますが、場合によって御議論いただいて、雌の 250 ppm のところに肝絶対及び比重量増加というのが入るのではないかというふうに考えられますので、後ほど御議論いただければと思います。

続きまして 40 ページの 2 行目から、犬の 6 か月の亜急性毒性試験になります。こちら、表 21 のほうにこの試験の毒性所見まとめられております。貧血の所見、それから尿の円柱等、尿の関係の所見、それから体重増加抑制、そして水晶体混濁、白内障ということで、眼に関する所見が出ております。無毒性量としましては、雄が 100 ppm、雌が 1,000 ppm ということでございます。それでこの白内障の関係のメカニズム試験が一番後ろ、評価書の一番後ろのほう、50 ページのところからその他の試験ということで記載しております。後ろのコメントとも関連しますので、先にこちら 50 ページのところを御説明させていただければと思います。18 週間の白内障確認試験ということで実施されておまして、投与方法がこの表 31 のようになっております。1 日から 8 日目は 1 群と 2 群に分けているのですけれども、両群とも 6,000 ppm で投与しております。それで、9 日から 21 日目まで、多分毒性とかが出てしまった関係で、用量を下げて、3,000 ppm、1 群のほうは雌雄各 1 匹のところは休薬しております。2 群のほうは 21 日まで 3,000 ppm で投与しております。それから 9 日から 63 日のところは、1 群のほう雌雄各 1 匹だけになっておりますが、3,000 ppm でこの期間投与しました。それで 64 から 127 日、4,000 ppm に上げまして、雌雄各 1 匹投与したということでございます。この間、2 週間置きに間接検眼鏡によって眼科的検査を行っておりまして、水晶体に異常は認められなかったということで、本試験において白内障の誘発を示唆する所見あるいは症状は認められなかったという結果でございます。

戻っていただきまして、40 ページの下からでございます。この白内障の関係でございますが、まず申請者のほうは先ほどのメカニズム試験等の結果をあわせまして、この 6 か月で認められた水晶体の混濁は偶発的ということで書いております。ここについてのコメントをその下からいただいております。義澤先生、相磯先生からのコメントでございますが、水晶体の混濁が偶発とする考察は納得できませんということで、次のページからその理由をいただいております。通常的背景データよりもこの頻度は高いということ、それから病理的に白内障が出るということは眼科学的検査ではかなりの頻度で出ていたということが推察されること、それから病理のところでは白内障の病変の程度がこれ記載されていない。それから先ほどの後ろのその他の試験で観察をしているけれども、使用した動物が少ない、最後まで投与しましたのが雌雄各 1 匹ということですが、6 か月試験で観察され

た白内障の偶発所見と考察するには根拠が足りないというようなコメントをいただきました。

それで白内障の関係また少し飛びまして、41 ページの中段のところに相磯先生、義澤先生、表 21 についてということで、雄の 3,000 ppm のところもこれ 1 例あるということで、1 つ下の用量まで水晶体混濁をとるということで修正をいただいております。それからその他の所見でございます。まず、尿円柱に関するものでございます。抄録のほうは腎臓に関連する尿円柱の増加と尿たんぱく減少でございます。腎臓に関連する所見がないから偶発的というのが、抄録の申請者注でございます。義澤先生のほうからコメントをいただきまして、しばしばこのような考察をされることがあります。この前提には背景データでこういったものがよく見られるということがあると思いますということで、今回もその背景データを用いて本来は考察すべきだということをいただきました。この試験が CIBA-GEIGY で実施された試験ということで、コメントしても回答が難しいのではないかといいことでいただいておりますが、以前、シンジェンタのほう引き継いでこの剤の登録申請等を継続しておりますので、場合によってはそちらに尋ねるといことは可能かと思っております。

それから肝臓の重量変化についてのコメントが、41 ページの中段あたりの「表 21 について」の②でございます。こちらでございますが、t-49 の肝臓の一番下のところに所見が出てございます。雌のほうのみの変化でございますが、絶対重量のほうは 3,000 ppm では有意差がついているのですけれども、6,000 ppm のところは空欄となっておりますので、おそらく対照群と差がなかったということでございます。体重の比重量のほうは 3,000 ppm で 141、それから 6,000 ppm で 165 ということで、いずれも有意差がついてございまして、先生のほうからは 3,000 ppm 以上でとるべきだというコメントで修文をいただいております。それで 1 文で書くということで、「あるいは／及び」ということでいただいたのですけれども、これまでの書きぶりからしますと、雌の 6,000 ppm のところに肝比重量増加というものを入れまして、3,000 ppm 以上の欄のところに肝絶対重量増加 (3,000 ppm のみ) というのがこれまでの横並びでよろしいかと思ます。すみません、修文を提案すればよかったですのですけれども、こんな形でいかがかというふうに提案させていただきたいと思ます。

それから 41 ページに戻りまして、そのほかの関係のコメントでございます。まず最初のところ、体重の関係でございますが、こちらの抄録 t-45 ページにあるのですけれども、中段のところの表がこの体重の増加率となっております。6,000 ppm のところは完全に下向きの有意差マークがついているのですけれども、3,000 ppm のところも例えば雄は対照群+28.4%に比べて、3,000 は+12.6%しか上がっていない。それから雌のほうも対照群 20.7%に対して、3,000 のところは+4.2%ということで、増加率は非常に悪い状況なのですけれども、有意差がついていないということでいただいたコメントでございます。こちらは犬なので、個体データを確認する必要があるというようなことでコメントをいただ

きました。

それから 6,000 ppm の貧血の所見でございます。申請者のほうはこちらの摂餌量低下による二次的な変化というふうに考察しているのですけれども、明確な根拠を申請者に確認したいということでコメントをいただきました。それでコメント次第では、二次的な変化ということで、表 21 からの削除もあり得るというコメントでございます。

それから抄録 t-51 ページでございますが、こちらの病理所見、この中段のところ目というのがございまして、その真ん中の低形成というのがございまして、これが雄の対照群のところ 1 例というふうに出ております。これに関するもの、どのような所見かというコメントをいただきました。犬の 6 か月が以上でございます。

それから戻りまして 42 ページのところから、90 日間の亜急性神経毒性試験でございます。こちら表 22 にまとめてございますが、こちらでも先ほどございました後肢握力低下が 1,500 ppm で認められております。それから低体重、それから肝臓の重量変化等が認められまして、無毒性量としましては 250 ppm ということでございました。

それから 42 ページの中段のところコメントをいただいております。t-63 ページでございますが、こちらの病理所見のところ中段のところ、眼球の 2 つ目の行のところでございます。眼球の網膜変性（軽微）となっておりますが、雌の 1,500 ppm で 1 例発現が認められております。こちらにつきましては対照群に全く認められない変化であるということで、背景データを用いた考察が必要だというコメントをいただきました。こちら①、②、同じコメントをいただいております。

それから 14 行目から 22 日間の亜急性経皮毒性試験でございます。最高用量のところ体重増加抑制、それから雌のほうは 100 mg/kg で体重増加抑制が認められまして、無毒性量が雄で 100 mg/kg、雌で 10 mg/kg という結果でございます。すみません、その試験の結果は 43 ページの表 23 にまとめてございます。ここに関しますコメントを 2 行目のところからいただいております。こちら、1,000 mg/kg の雌の一番下の所見、肝臓の空胞化という所見と、それからマウスの、評価書の 39 ページ、表 20 のところがございます雌の 2,000 ppm の下から 2 つ目の肝細胞脂肪変性、こちらについて同じものかどうかというコメントをいただいております。

亜急性毒性試験は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、38 ページに戻っていただきたいと思います。38 ページのラットの亜急性、これに関して一番初めの義澤先生と相磯先生、これは了承したということ、それとその次の肝臓の線維化というところで、これは対照群も出ていますよね。

○ 相磯専門委員

これにつきまして、この変化は抄録を見ますと対照群から全部出ています。その上に胆管増生というのがあります。抄録 t-34、表 1 の肝臓の変化です。

- 高橋評価専門官
抄録 t-34 ページでございます。
- 上路座長
胆管増生。
- 相磯専門委員
胆管増生の所見は、胆管が増生するわけですがけれども、その周辺に線維化も伴ってきます。同じものを見ている可能性があると思って質問してみたところです。
- 上路座長
これは用量的に全然関係ないですよ。この評価を見ると。
- 相磯専門委員
そうですね。普通、ラットで対照群が線維化って普通考えにくいのですがけれども、もしあるとするとこの胆管増生に伴う線維化を拾っている可能性があると思います。
- 上路座長
ということで、こちらからはコメントとして、そういうふうを考えられますけれどもいかなるものですかと。
- 相磯専門委員
それでも結構です。
- 上路座長
それでよろしいですね。
- 相磯専門委員
あとはこの表全体に、発生率だけは出ているのです。その 1 群動物数の中で何匹発生したかと。ただ、これはグレードの記載が全くないので、グレードの記載がほしいところです。
- 上路座長
グレードって、所見グレードですか。
- 相磯専門委員
所見グレードが強くなっていることがあるのかどうかというものを、そういう所見があるのかどうかも聞いてみたいというところです。
- 上路座長
ありがとうございます。それでいいですね。そのところは。
その次のマウスの実験のところですがけれども、用語の使い方、swelling ですか、これについてどうするか、肥大でいいかどうか。廣瀬先生、ここはどう。39 ページの一番下の事務局よりという。
- 相磯専門委員
その前に私のほうからよろしいでしょうか。
これは事務局提案の「腫大」でもいいと思うのですがけれども、まずは申請者にこの変化

がほかの試験で、一連の試験で認められた肥大と同じものなのかどうかを確認した上で、申請者から同じものだという答えが返ってくれば、「肥大」という用語に統一したらどうかという意見です。

○ 上路座長

いわゆるこの原文の何とか **swelling** という訳し方というのは、廣瀬先生、これは一般的にどういうふうに訳すのですか。

○ 廣瀬委員

腫大と肥大とは、やっぱり原因が違うと思うのです。腫大となると、水腫瘍の腫大とか、いろいろまた別の原因がありますので、ここであえて **swelling** とした理由をやっぱり聞いたほうがいいと思います。おそらく小葉中心性と書いてあるので、肥大の間違いではないかなと思うのですけれども、一応確認したほうがいいかなとは思いますが。

それからついでに言いたいのですけれども、指摘したいのは、まず細かいところですが、36 ページの表 17、代謝物 E、一番下のほうなのですが、ありますけれども、一番右の欄の上から 3 行目ですね。「前胃肥胃」になっていますけれども、肥厚だと思えます。

よろしいですか。それからもう一つ、38 ページの表 19 で、250 ppm 以上の雄で摂餌量低下という所見が毒性になっています。それからやはり 40 ページの表 21 の 1,000 ppm 以上で、摂餌量の減少が毒性になっていますけれども、私の理解としては今まで摂餌量の減少だけでは毒性にとってこなかったと思うのです。摂餌量の減少に加えて体重の減少、あるいは増加抑制があった場合に、それを毒性ととろうとたしかしたはずですので、一度、これは事務局でも確認していただけますか。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。そうしますと、38 ページの摂餌量低下、あるいは摂餌量減少、こここのところは毒性になり得るのかどうか、今までの事例をして、それがもしはまらないのだったら濃度が高くなるということになり……ちょっと確認してみてください。

○ 高橋評価専門官

確認いたします。

○ 上路座長

お願いします。それでは、39 ページのところ、相磯先生、ほかに何か。

○ 相磯専門委員

あと、肝重量の記載、表 20 です。事務局の御提案、これは了承しました。ありがとうございます。

○ 上路座長

ついでに 40 ページのほうの肝重量の書き方のところ、表 21。

○ 相磯専門委員

これについても了承です。

○ 上路座長

それと、40 ページの上のほうのボックスの中ですけれども、これはいいですね。表 20 のところ。

○ 相磯専門委員

肝重量の書きぶりですね。

○ 上路座長

そうですね。ではいいです。ありがとうございます。

それと 40 ページの下のボックス、ここがちょっと厄介なのですけれども、いわゆる水晶体、白内障に対する考え方、これは。

○ 相磯専門委員

これにつきましては、このボックスの中に書き込んでいますが、まず通常の背景データではこのように高頻度に白内障というのは出てまいりません。それからあと、病理で白内障が観察されるということは、臨床での眼科学的検査で水晶体混濁がかなり出てきている。それからあと、白内障の病理診断に程度の記載がされていないので、軽い変化なのか、あるいは重篤な変化なのかというのもよくわからない。それから最後の先ほど事務局から御説明がありましたように、白内障の確認試験を行っています。これはだいぶ個体数をとって観察していますが、最後まで実験を行っているのが 1 匹です。この 1 匹のデータでこれが偶発病変と、白内障と言えるのかどうか。この確認試験そのものが参考データに近い実験ではないかなと思っています。

○ 上路座長

わかりました。白内障に関しては、今おっしゃられたようないろいろないわゆるデータの信頼性も含めてであると。ただし、ここの表 21 で出ているのは、白内障の症状が出たとしても、非常に濃度が高いところで起きる可能性があるということは間違いのないですね。そういうとらえ方で。もし出たとしても。表 21 のところが 3,000 ppm なのです。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

ただ、これが偶発的かどうか、そのところが問題であると。この薬の影響も考えられるということで、その考察をなさいということでもよろしいですね。

あとは、41 ページのボックスのところ、ずっと白内障のことが書いてあります。それと真ん中のところにも白内障のことが書いて、表 21 として書いてありますが、これはこれでいいですね。

○ 相磯専門委員

3,000 ppm で 1 例を追加したと。事務局から先ほど紹介していただきました。

○ 上路座長

わかりました。その次に今度は、腎臓に関する所見のところですけども、これに関して義澤先生から出ているものがありますけれども、これはどうされますか。

○ 相磯専門委員

これは可能であれば CIBA-GIGEY。ここに照会していただければと思います。背景データがどのぐらいなのかというところを比較しないとよくわからないと思います。

○ 上路座長

これも高濃度のいわゆる 6,000 ppm の投与のところですね。わかりました。

あとは肝重量増加の表記、これはさっき言いましたね。その次の義澤先生と相磯先生からいただいた体重増加率、ここのところは。

○ 相磯専門委員

これも申請者のほうに、犬の場合、個体差が出るということもありますので、個体データを確認する必要があると思います。その上での判断になると思います。

○ 上路座長

そこの書き込みが、書き込みすべきかどうかですね。

○ 相磯専門委員

はい。体重増加抑制があるかないかというところですね。

○ 上路座長

今のところこれ書いていませんけれども。もしそれがやはり毒性というふうに認められた場合にはそれを追加するということですね。あと、貧血のところ。これは。

○ 相磯専門委員

貧血、6,000 ppm ですね。幾つか雄で RBC、Ht、Hb の低下傾向等があります。それから雌でも同じようなことが書いてあります。これについて申請者のほうは、体重及び体重増加、低下に伴う二次変化としていて、それからあと 6,000 ppm 群の総蛋白、カルシウムの低下、これは摂餌量の低下による二次変化としていますが、本当にそうなのかというところをもう少し、きちんとした根拠を示して考察していただきたい。もし、これが二次変化ということになるならば、この表 21 の 6,000 ppm の貧血絡みの所見、それからあと総蛋白だとかその辺の今申し上げた変化も削除してもいいと思います。

○ 上路座長

40 ページの表 21 のところに表外のところに、有意差はないが検体投与の影響と判断したという断りがありますよね。これは今のところで、今の御説明のところに引っかかってくるのですか。

○ 相磯専門委員

これは今のところは関係ないです。

○ 上路座長

全然関係ない。ごめんなさい。

○ 前田評価調整官

よろしいでしょうか。この雄の 3,000 ppm の白内障ですけれども、1 例のみということで、一応この 3,000 ppm の場合は有意差なしで、6,000 ppm が 3 例で有意差ありというのが抄録上なっていますが、その場合の表記はどういたしたほうがよろしいでしょうか。

○ 相磯専門委員

欄外に記載したほうがいいと思いますね。3,000 ppm のところ。

○ 高橋評価専門官

そうしたら、3,000 ppm は有意差がないがということで脚注を入れるのが通常かと思います。

○ 上路座長

ちょっとそれを確認して書き込みをお願いします。

○ 林副座長

すみません、一ついいですか。今の表のところの雌の毒性のところマークがついて有意差はないが、検体投与の影響と判断したというのは、これはどこの判断なのか。

○ 高橋評価専門官

専門調査会。

○ 林副座長

ここでの昔の。昔というか今回の。

○ 高橋評価専門官

今回の議論の結果なので。

○ 上路座長

この有意差はないが、検体投与の影響と判断した考え方。これは何ページ。

○ 前田評価調整官

一応抄録でいいますと、t-46 の下のほうのところ。

○ 上路座長

2 割低下傾向、確かにありますね。1 割から 2 割……有意差はないがというのは、20% ほどではないけれども低下傾向ということ。この表から見て。そういうことですね。

○ 高橋評価専門官

一応、ここは t-46 ページのところの抄録の判断も、有意差はないがというのを受けて、一応こういう形で案としては、たたき台としてはつくりまして先生に確認していただいて、やはりこれはとるべきだとなれば、このままの形で残すということになります。

○ 上路座長

1 割から 2 割の低下が見られています。そこの書き方……影響と考えると。傾向なのでですね。わかりました。

それと相磯先生いいですか。41 ページの一番最後の。

○ 相磯専門委員

一番最後は、申請者のほうに対照群に出ている眼の低形成、これはどういうものかというのを確認したいという要望です。

○ 上路座長

たくさん今までもいろいろなところで確認をしたいということで出ていますから、それをまとめていわゆる背景データとして出てきたいろいろな所見に対してどう考えるかということでもまとめてください。

あとは 42 ページのところですね。相磯先生と義澤先生からいただいた網膜変性に関して。

○ 相磯専門委員

これにつきましては、雌の 1,500 ppm で 1 例だけ網膜変性、軽微のものが出ていますと言っています。これは申請者のほうで対照群に全くなくて、軽微な変化ということで毒性影響としないというようなことになってはいますが、これについては本当にそうなのかという、その背景でデータ等を用いた考察が必要ではないかと思っています。

①と②のボックス内の質問は全く同じ、コメントは同じものです。この抄録 t-63 に網膜変性以外の変化というのがこの脛骨神経の脱髄だとか、あとは座骨神経の脱髄、あるいは神経線維の変性といった神経の病変が出ていますが、これらについては対照群でも数例変化が出ています。したがって、対照群でも発生があるから、こういった神経の変化というのは偶発病変と考えるのも、それは理解できますが、網膜変性に関しては対照群に全く発生がないということから、背景データとの比較が必要ですよというコメントです。

○ 上路座長

相磯先生、ここら辺は偶発性があるかなしかというようなところではあるのですが、赤池先生、この御判断はありますでしょうか。

○ 赤池専門委員

1 例だけですので、何とも判断が難しいです。申請者に確認したらよろしいのではないのでしょうか。

○ 上路座長

そういうことでよろしいでしょうね。ありがとうございます。

ではもうこの①と②というのはこれで。その次にウサギのところですけども、これは先ほど 43 ページのところのボックスに、これはマウスの脂肪変性と、表 20 の何かに出ていた……

○ 相磯専門委員

表 20 です。

○ 上路座長

表 20 ですね。このところと同じであるかどうかを確認してくださいということですね。

全体を通して、亜急性のところまで決まりましたけれども、何かお気づきの点、あるいは

は忘れていたことがありましたら。

○ 堀本専門委員

確認させていただきたいのですが、先ほど表 21 のところで、有意差がないけれども毒性と判断したという、「傾向」というのを入れ出す。犬の場合は非常に例数少ないけれども、統計学的に線引きが難しいので、こういう形でいいのでしょうかけれども、この傾向をどこまで入れるかというか、有意差ないのに傾向と入れ出すと、というところで、これはどこからどの時点でこういうふうな形になったのか私忘れたので、ちょっと確認したいなと思いました。

○ 上路座長

有意差というのは幾らからですか。

○ 林副座長

これ原則はやっぱ有意差ありで、やっぱ特に犬なんかの場合は 1 群の匹数が少ないので、その辺はもう専門家のエキスパートジャッジで、毒性とみなすものは入れましょうということだったのですけれども、これはもうドラフトの段階で入ってきているので、だからちょっとさっき質問したように、だれが判断したのですかという質問をさせていただいたようなわけです。今までは入っていないと入れるというような形のほうが多かったのかなというふうには思っています。

○ 上路座長

そうすると、もう最初から検体投与の影響という形で、毒性……

○ 林副座長

だから最初、もう逆に入れなくて、毒性の専門家の方が「傾向」だけれども、やはりこれは毒性としてとるべきだというときに、ここに表中に書き込むというのが、これまで主だったのではないかなと思うのですが、違いましたっけ。

○ 高橋評価専門官

基本的に評価書をつくるときに、抄録で有意差がついていなくてもとっている所見が幾つかございまして、それをどうしようかというのを、ボックスで投げかけて追加するか、表中に最初からこういうふうになるか。どちらでも今後決めていただければそういう形で事務局対応します。

○ 上路座長

ちょっと考えてしまうよね。この表現がね。本当にこれでいいのか。

○ 堀本専門委員

申請者側はよく「傾向」をつけて、毒性ととっている形が今まで多くて、割とここで逆に線引きして、ここは有意差ないのでという形に落とす場合のほうがすごく、ラットの場合はどちらかというところそういうのが多かった。犬の場合は非常に難しいのでしょうかけれども、やはり逆に入ってしまうと、何かこちらとしてはあれなので、むしろ案の段階では今までの入れていないほうのほうが、評価としては、これはでも入れたほうがいいのか

はないかという形で、追加のほうが、どうしても見逃してそのままさっさと行ってしまう可能性もこちらも見ている、やっぱり全部一個一個所見というのは見落としてしまう可能性もあるので、むしろそのほうがいいのかもしれないのかなという、私の判断ではそのように思いますけれども。

○ 上路座長

事務局のほうの今後の作業の中でどういうふうにするかというのは、ちょっともう一遍統一して考えていただくということに。

○ 堀部課長補佐

整理の問題でございますので、今のように最初から表に入れずに、例えばこういうところでは抄録では毒性ととっていますということボックスで投げかけさせていただいて、先生方の御判断で表のほうにある意味昇格をさせるということで整理をするということで、全体を整理していくということにしたいと思っておりますので、そのような形でよろしいでしょうか。

○ 上路座長

ありがとうございます。

亜急性のところまで何か。よろしいですか。それではここでお休みをさせていただきたいと思っております。43 ページのところ、あの時計で 10 分まででよろしいですか。お願いします。

(休憩)

○ 上路座長

再開させていただきます。

それでは、43 ページからです。お願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、5 行目から犬の 1 年間慢性毒性試験でございます。結果は表 24 にまとめてございますが、ALP の増加、それから体重増加抑制、すみません、こちら「傾向」を入れております。無毒性量としましては 100 ppm が無毒性量でございました。こちらの試験では白内障は認められなかったということで、すみません、28 週間になっていたのですけれども、6 か月の亜急性毒性試験で認められた白内障は認められなかったということでございます。

それからコメントといたしまして、18 行目のところ、これ実際は抄録の t-71 ページになります。こちらの病理検査の表の一番下のところに、脳の水頭症というのがございまして、20 ppm から雄のほう 1,500 ppm にかけて 1 例ずつと、雌の対照群で出ております。こちらに関しまして、側脳室の拡張ではないかということで、確認のコメントが出ております。

続きまして、44 ページ、ラットの発がん性併合試験でございます。結果は表 25 のほうにまとめてございます。こちら貧血の所見、それから肝臓の所見、肝臓は病理も出ており

ます。無毒性量としましては、雌雄とも 20 ppm でございました。それでこちら t-80 ページのところに肝細胞肥大というのがございまして、いわゆるロケーション、小葉中心性ですとか、び慢性ですとか、そういうことの記載がございませんでした。抄録でこれ以上わかりませんので、必要に応じて申請者のほうに確認かというふうに思われます。

それから②のこの皮膚の塩基性扁平上皮がんにつきましても、原文、現段階では確認できませんので、申請者のほうに戻す必要があるかというふうに思われます。

続きまして、15 行目からマウスの発がん性試験でございます。結果は 45 ページの表 26 にまとめてございます。一部修正等を加えておりますが、肝臓への所見が中心に認められております。無毒性量は 300 ppm でございました。それから腫瘍性病変のほう、表 27 にまとめてございます。肝細胞腺腫が雄の 2,500 ppm 以上、それから雌の 2,500 ppm のところ、それから肝細胞がんは雄は 4,500 ppm で有意差がついております。これらに関するコメントとしましては、まず 45 ページのところは抄録の修正でございます。それから 46 ページでございますが、こちらの肝の腫瘍性に関しての JMPR、さらに EPA の見解を引用したものでございますが、こちらのものに関するコメントをいただきました。具体的なページとしましては、JMPR、このピンクのファイルのタブ 3 の 224 ページでございます。その記載はこの一番下の脚注 2 のところでございます。腫瘍に関して、Benchmark-dose、BMDL10 を使って、エンドポイントを出しております。雄マウスで 673 ppm、雌で 355 ppm というような計算値が Benchmark-dose が出ております。いずれの値も今回の表 26 で示した 30 ppm よりは上というような、腫瘍に関しては無毒性量は上というような値でございました。

長期毒性試験は以上でございます。

○ 上路座長

それでは、43 ページに戻っていただきまして、表 24 は 1 年間、これは慢性毒性ですよ。急性ではなくて。ここのところで、義澤先生と相磯先生のところから、側脳室の拡張……

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

水頭症ってすごく重篤な。

○ 相磯専門委員

イメージとして、かなり重篤なイメージを持つのですね。義澤先生からの御意見で、側脳室の拡張というのが犬にしばしば見られるということなので、この変化なのではないのかと。

○ 上路座長

確認をしてくださいと。対照群に出ていますからね。

○ 相磯専門委員

もし、それが側脳室の拡張であれば、抄録を修正したほうが穏やかかなと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

その次の 44 ページのボックスが 13 行目から入っていますけれども、これは用語の確認ということでよろしいのですか。

○ 相磯専門委員

そうですね。①のほうは肝細胞の肥大がどの部位で、小葉中心性かどうかということの確認をとりたいと。それから②のほうですけれども、抄録の中で塩基性扁平上皮がんという記載がされています。抄録の中に。病理の所見で。これを直訳すると、Basosquamous cell carcinoma ということになるのですけれども、この Basosquamous cell carcinoma は、基底扁平上皮がんという診断用語がついています。したがって、Basosquamous cell carcinoma という原文が記載されてあるならば、基底扁平上皮がんには修正すべきだと思います。基底扁平上皮がんというのは、基底細胞がんの中の一部に扁平上皮がんが見られるというような腫瘍です。

○ 上路座長

抄録の直しですね。

○ 相磯専門委員

抄録の直しです。

○ 上路座長

廣瀬先生、ここのちょっと確認……

○ 廣瀬委員

確かに塩基性扁平上皮がんなんていうのは聞いたことのない名前です。それで先ほど相磯先生がおっしゃったように、基底細胞がんとの扁平上皮がんがちょっとミックスするようなタイプがありますので、おそらくそれではないかなと思うので、その前はおそらく Baso というよりも Basal ではないですかね。

○ 相磯専門委員

その可能性もあるのですけれども、一応、ここに現代病理学大系、中山書店からの、病理のバイブルみたいな本があります。これは Basosquamous cell carcinoma という診断用語になっています。

○ 廣瀬委員

それが間違いではないですか。わかりました。

○ 相磯専門委員

それは幾つかの研究者が報告していますので、それは間違いはないと思います。これは後で事務局に提出しますので、申請者のほうにこの記載とちょっと照らし合わせた上で確認をとっていただきたいと思います。

○ 上路座長

どうもありがとうございます。今のところに関係するのですけれども、44 ページの(2)のラットのこの試験が今度の ADI のもとになるのですよね。ですから、このところで大したコメントがついてこなかったのですけれども、よろしいのですね。

○ 相磯専門委員

いいと思います。

○ 上路座長

一応、確認をさせていただきました。ありがとうございます。

ということで、事務局のほうから説明がありましたけれども、無毒性量は雄の 0.96 mg/kg、雌の 1.27 mg/kg ということになっております。

その次の(3)の 44 ページからの修文を義澤先生と相磯先生からいただいています。それでこれは表 26 のところの欄の中も直していただきたいということになりますか。

○ 相磯専門委員

そうです。2,500 あるいは 3,000 ppm 以上のところの雌雄に、肝臓の退色域といったような変化、これは雄のほうですね。あと雌のほうで肝腫大、退色域、腫瘍といったところを追記しました。

○ 上路座長

ありがとうございます。それであとは抄録の訂正ですね。

○ 相磯専門委員

そういうことです。

○ 上路座長

わかりました。

その次に、あと右側の Benchmark-dose のこれは。

○ 相磯専門委員

これは単に参考データまでです。ADI とは直接関係しません。

○ 上路座長

そうしますと、43 ページからの慢性毒性試験、発がん性試験のところでお気づきの点はありますか。よろしいでしょうか。

それでは、46 ページの生殖発生のところをお願いします。

○ 高橋評価専門官

46 ページの 3 行目から、ラットの 2 世代繁殖試験でございます。結果は表 28 のほうにまとめてございます。親のほうで体重増加抑制、児動物でも低体重等が認められました。無毒性量は親動物、児動物とも 250 ppm でございました。すみません、表中と本文中、この体重に関する表現がそろっておりませんので、体重増加抑制ということで統一させていただきました。

続きまして 17 行目からラットの発生毒性試験でございます。こちら堀本先生のほうから修文いただきました。それで、母動物では 100 mg/kg の用量で、流涎、体重増加抑

制、摂餌量低下等が認められております。児動物は 1 つ上の用量、200 mg/kg で体重増加抑制傾向が見られて、胸椎椎体片側性化骨等の骨格異常が認められました。それから追加をいただきました肋骨数の増加とそれに伴う椎骨数の変動も認められております。無毒性量としましては、母動物で 20 mg/kg 体重/日、児動物で 100 mg/kg 体重/日で行いました。こちらの 200 mg/kg のところ、骨格異常がございましたので、100 mg/kg まで催奇形性は認められなかったというふうに記載しております。

一方で、抄録のほう、t-113 ページでございますが、こちらの結論としましては、113 ページの一番下から 2 行目から最後までのところ、最高投与量の 200 mg/kg 体重/日でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断されるというふうに記載がございます。ここに関して、堀本先生から判断根拠を求めることが必要ということで、その際に類似化合物についてのデータも含めてということでコメントをいただきました。

同じくこちらの骨格異常につきまして、相磯先生、義澤先生のほうからコメントをいただいております。具体的な発生数が胸椎椎体二分に関しては、160 分の 5、それから胸椎椎体片側性化骨に関しては、160 分の 3 ということで、背景データも確認する必要があるというコメントでございます。最終的にやはり催奇形性に関する判断に対してコメントをいただいております。

それから 5 行目からウサギの発生毒性試験でございます。こちらは母動物の最高用量で死亡、流産、体重増加抑制等認められました。児動物につきましては、全投与群で低体重となっておりますけれども、背景データの範囲ということでこちらは偶発的というふうに判断しております。それから最高用量のところ、内臓奇形が馬蹄形腎、それから先天性眼瞼癒着、1 例ずつ認められましたが、自然発生するものであり、各 1 例の発生であることから、検体投与に関連した影響であると考えられなかったというふうに考察しております。こちらに関してはこの説明に関して背景データの提示等の根拠が必要であるという旨、それから先天性眼瞼癒着の用語の再考ということでコメントをいただきました。ウサギの発生毒性、無毒性量としましては、母動物で 25 mg/kg 体重/日、児動物で最高用量 75 mg/kg 体重/日で行いました。

それから同じく先ほどの自然発生に関して背景データということ、相磯先生、義澤先生のほうからは、ここを修文の形で、これらの奇形はいずれの 1 例のみの変化であり、また背景データとして報告されている変化であることからという修文をいただきました。おそそらくこの背景データの提示等とあわせて、修文等、対応したいと思っております。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、46 ページの堀本先生からのコメントがあります。表 28 の用語の整合性、これはいいですね。その次の(2)のところの文章の直し、それとこれは義澤先生と相磯先生からも出ていますけれども、結局この剤は催奇形性、あると言っているのか、あるいはなしなのかというところの判断を少ししなければいけないのかなど

いうふうに思います。ただ、背景データのこともありますし、それと投与量の関係もあるので、どこまであったらありと言えるのか、そこの考え方をお示しいただければありがたいと思います。

○ 堀本専門委員

この骨格の変化というのは、これはこの手の剤だけ見られるのですね。非常に言いにくいのですが、この手の剤はいろいろ開発していて、私自身も実験をやった経験があるので、かなり高用量だと本当に同じようなこういう骨のところの異常が出て、これ肋骨がふえるのですね。この用量だと。普通出るのであれば、この手のものは私の経験の剤でいくと、14 肋骨は普通痕跡程度のものは非常に変異とかなしで出るのであれば、比較的長く、しっかりしたやつが出ていて、多分このデータも肋骨数という形で計算されているのですね。13. 幾つという形で有意差がつくのは。

その辺のところではこの前説明しますと、14 番目の胸椎の部分が、肋骨が出るというか、第 1 腰椎のところから肋骨が出るものですから、その椎体部分が胸椎化するのですね。ですからここで胸椎がふえて、腰椎が減るといいます。トータル数は変わらないのですね。そういう変化なのですね、この変化というのは。要するに凹突起の部分が、肋骨が出る部分、椎体の部分が胸椎化の形をするので、このボーダーがずれるという形の変化なのですが、これはほとんど自然発生で偶発的に出るものではない変化なので、この点、私同じような……

○ 上路座長

特徴。

○ 堀本専門委員

特徴だと私は理解しているのですが。ですから、もう一つ、これは殺菌剤なので、ウサギは多分腸内細菌がかなりやられるので、これは死亡例だとか流産だとかというので、便が軟便、下痢便を起こしたりという部分があるので、この手の剤はどうしてもウサギは低い用量でちょっとやらざるを得ないという話になるので、ウサギの変化というのはよくわからない部分があります。

それと、ウサギで出たこの変化が、本来質的に自然発生するものというのが、私自身はほとんど見たことはないし、背景データでも昔の背景データを調査した中では多分出ていないのではないかなというふうに思うのですね。ですから、非常に低いもので、これも 1 例だからよくわかりません。

それと、先天性の眼瞼癒着というのが、所見としてこれは多分英語を訳しているのでしょうけれども、それが適切かどうかというのは、胎児とり出すときには眼瞼癒着しているか、目があいていないものですから、その時点で本当に先天性の癒着かどうかという判断は実際はできないので、用語としては不適切だろうというふうに考えて、今こういうコメントを出しています。

それで、あともう一つだけちょっと気になるのは、100 mg/kg まで催奇性は認められ

ないという表現が最近書かれているのですが、この辺がもう少し委員会として統一した形でこの表現でいいかどうかというのはちょっと議論、親委員会のほうからするのか、統一した形を考えたほうがいいのかなどというふうに考えております。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 相磯専門委員

ラットのほうですけれども、抄録の 113 ページを見ていただきたいのですけれども、抄録 113 ページの、パラグラフ 2 つありまして、上のパラグラフの下から 3 行目、こういった胎児の化骨数の変化なのですけれども、これらはいずれも親動物に対する毒性を反映していると思われる。投与に関連したと考えられる胎児の形態異常はいずれの投与群でも認められなかったとあります。これは催奇形性ではなくて、親の毒性を反映したものと考えてよろしいのでしょうか。先ほどの堀本先生からの御意見だと、催奇形性を考えてもいいのではないかと。

○ 堀本専門委員

これはおそらく JMPR の 262 ページのところの判断としては、明らかにこの試験の NOEL というのは、このフィードルトキシシティというのは 100 mg/kg で、その根拠は骨格のアノマリーが出ているというところで判断されていて、ここの抄録の見解というのは、ちょっと無理があるのかなと。

○ 上路座長

ちょっと無理がある。

○ 堀本専門委員

というか、むしろこれを出すのであれば、これの根拠を明確に、何で親のせいなのかというところを問う必要があるのではないかなというふうに考えますけれども。

○ 上路座長

それと、今おっしゃられた 100 mg/kg のこの書き方、今までこの表現をしていましたか。

○ 高橋評価専門官

必ずしも統一がとれていないところはあるので、必要に応じて幹事会等で少し考える必要があるのかもしれませんが。

○ 堀本専門委員

前回もあったので、ちょこちょこ最高用量でそう出たときに、その下までは大丈夫ですよという言い方をするのかどうか。農薬の場合にするのかどうかというのは、ちょっと統一していただいたほうがいいのかなどという。

○ 林副座長

先生、その場合に何かいい表現ございますでしょうか。

○ 堀本専門委員

私も医薬の場合はほとんどこれ催奇性ないと絶対言わないのですね。

○ 上路座長

あると言うのですね。

○ 堀本専門委員

あるとも言わないのですよ。この場合ははっきりした奇形であれば催奇形性あると言うのですけれども、その変異と位置づけるようなものに関しては、こういうのがふえましたということの情報だけしか提供しないのですね。あくまでも。医薬の場合は基本的には妊婦は使わないとなっていますから、情報提供として動物実験でこういうふうなデータが出ていますという情報提供はするのですけれども、それはもうやっぱり催奇形性があるとかないとかという判断で、ここまではありませんという言い方はしないのですけれども。農薬の場合はそうでなくともやっぱり使われますから、でもかなり高い用量なので、そういう意味ではここまでは出なかったですと、出なかったイコール催奇形性がないかと言われると、この条件では出ませんでしたという、正直なところはそうだというふうに思うのですね。限られた動物数で限られたデータで判断した場合にというところだと思うので、だから 100 mg/kg までは催奇形性はありませんでしたと言ってしまっているのかということに非常に引っかかっているという、そこだけです。ですから、いいアイデアと言われても、私自身もないというのが正直なところなので。

○ 上路座長

福井先生の御判断は。

○ 福井専門委員

今、堀本先生がおっしゃられたように、ないということを出すよりは、100 mg/kg でないというのではなくて、200 mg/kg でこういうことがありましたという事実だけを書くのでいいのではないかと思うのですけれども、それではだめなのですか。

○ 上路座長

200 mg/kg まではあったと。

○ 福井専門委員

200 mg/kg はあったわけですね。それとさっき相磯先生がおっしゃられた下 3 行です。前のパラグラフ、「これらは、いずれも親動物に対する毒性を反映していると思われた」と。その後の「投与に関連したと考えられる胎児の形態異常はいずれの投与群でも認められなかった」、これはちょっとおかしいですね。特に下の文章がですね。親に対して影響があってそれが子どもに反映しているのであれば、それは子どもへの影響ととるのが普通の考え方だと思うのですけれども、そこはどうなのですか。親を介して子どもに影響……。

○ 堀本専門委員

ここはあくまでも多分申請者側の記載としては、あくまで催奇形性というところでは多分ないという言い方をしたかったのだという。二次的な影響であってという。この剤自体

の直接的な催奇形性ではないと言いたかった表現ではないかなというふうに理解していませんけれども。

○ 上路座長

ですから、46 ページ、47 ページの堀本先生のボックスのところでは判断されるという根拠、あと義澤先生と相磯先生からいただいた抄録の中での結論の催奇形性を及ぼさないと判断されるの、ここでの根拠を明確にしてくださいということですね。だけれども、それはいいのですけれども、結局この抄録の中で、催奇形性は認められなかったという言い方をしているのかどうか。相磯先生、どう思われますか。

○ 相磯専門委員

そこが判断に困って、ここボックスの一番下に書き込んだところです。本評価書の要約では、催奇形性なしとしている。部会に諮ってみたいと思ってコメントしたわけです。それが要約のところに書き込んだ催奇形性の有無について、発生毒性試験の項で検討願いますというコメントです。

○ 上路座長

堀本先生、要約の 16 行から 18 行について、ラットの発生毒性試験のことが書いてあるのですけれども、この表現自体もおかしいと。いわゆる母体毒性が認められる用量で、骨格異常は認められたのだけれども、というような、ウサギでは認められなかったという書き方をしているのかな。ウサギでは自然発生かもしれないけれども。説明をボックスの中にいただいた判断根拠というものについて求めるということは問題ないと思います。ただ、どの用量で出るかどうかということが結局 ADI に引っかかってくるので、そのところをまず決めたいということ、それと要約の中で、発生毒性、催奇形性があるかないかと書き込まなければいけないですよ。そこのところの判断をどうするかです。多分、こうやって見ていくと、ADI の点から言ったら、先ほどのラットの 2 年間の慢性のほうはずっと低いところに入っていますから、それは問題ないと思うのです。ただ、要約のまとめ方のところの御判断。

○ 堀本専門委員

括弧がどういう、何かありましたですかね。こういう上のほうで例えばそういうふうに異常が認められていてという場合の記載というか判断というのは、何か。

○ 堀部課長補佐

先ほど堀本先生、医薬のところこういう例ですとおっしゃったように、多分、今まで私が見てきた中では、淡々と事実だけを書く。こういうところでも出ましたという事実だけが書かれているという評価書を幾つか読んだことがございます。それ以上でもそれ以下でもないというふうに。

○ 上路座長

そうすると、要約もそういうところですか。

○ 堀部課長補佐

アプレイザルになっても、同じように淡々とこうでしたと書いて、最後結論として、ADI はこうでしたと書くだけなので、そこは事実こうでしたというふうに要約でも同じだというふうに読んでいました。

○ 坂本評価課長

母体毒性の認められる用量であったかどうかは、ただこれまででも言及していたのは幾つかあったと記憶しておりまして、それはたしか別のところの御議論ではやはり母体毒性も出ないようなところで出たものかどうかというところは、一応しっかり見るべきというような御議論があったように聞いたことがございますので、書き方はともかくとして。それから抄録の書き方はともかくとして、その用量が母体毒性の出ているかどうかは今回確認もいたしますが、そこも見えていただいた上で、その下でも出ているというのであれば、やはりもう少しトーンを上げて書くということで、今まで来ていたのではないかとは思われますが。

○ 上路座長

ありがとうございます。そうすると、堀本先生、46 ページの発生毒性、母動物においてというところで、症状は出ていますよね。結局 100 mg/kg というところだと思うのですが、そここのところでこの催奇形性が認められなかった、あるいはそれはなしというのか。今、課長がおっしゃられたような判断だったらそれは書く必要はないと。

○ 堀本専門委員

この表現は統一した形で記載されているといいと思いますけれども。

○ 上路座長

淡々と。わかりました。

○ 堀本専門委員

それで先ほどお願いしたように、この表現の仕方が 100 mg/kg では催奇性ないよというような形をこの委員会として統一するような表現をするのは、それはそれで書いていただくという形でいいと思います。

○ 上路座長

いずれにしてもボックスの中に入っていることは、一応判断根拠として求めていくということにしましょう。

それで、あと福井先生、何かこのところでお気づきの点。

○ 福井専門委員

義澤先生と相磯先生が書かれていますが、ここの 200 mg/kg 体重/日でこの椎骨、胸椎椎体二分とか、この 2 つ書かれていますがね。これはまとめには入れないのですか。これ入れる必要はない。

○ 上路座長

これを抄録からそういう事実を足したということですね。

○ 堀本専門委員

そうです。抄録から引っ張ってきました。

○ 上路座長

抄録から。だから評価書には出さない。

○ 堀部課長補佐

46 ページの 22 行目あたり。

○ 上路座長

すみません。ありますね。ごめんなさい。匹数まではないけれども。

47 ページの(3)のウサギのほうはいかがでしょうか。これは自然発生ということで、書き直していただいたところと、堀本先生から用語の見直しをしてくださいということですね。

○ 堀本専門委員

この波線のところを書き直すというよりも、自然発生だと言い切る根拠を求めたいというふうに思いますが。

○ 上路座長

根拠が出ていないわけですね。

○ 堀本専門委員

抄録に突然こういう記載で、もう一気に片づけているという。

○ 上路座長

この抄録、そういうきらいがありますよね。どこから来たのだろうかという。ありがとうございます。

○ 田村専門委員

先生、教えていただいてよろしいですか。今のところですが、背景データの範囲内でありというところですが、t-116 ページを見ると全部が有意差検定で有意差がついています。全投与群で体重は低値となったが、背景データの範囲内でありとなっています。偶発的な変化と書いてあるのですが、t-116 ページの体重の雌のところですか。こういうことは、教えていただきたいのですけれども、起こり得ることでしょうか。

○ 堀本専門委員

これは先ほど出たように、多分この剤の薬効というのですか、要するに抗菌作用で腸内細菌がやられていて、母動物がかなり影響を受けていて、栄養障害も含めた形でおそらく出ている変化だということだと思いのですね。軽度な部分で。でもこの書き方としてはそういう形で背景データはないのだという形だから、強い変化ではないという形の評価にしてあるのだと思います。これをだから本当にあるので、有意差があるからとなると、無毒性量がないということになるのではないかなと。これもどう考えるかだと思いののですが。私自身はそういう意味で、これはそういう意味では毒性というよりは、薬効のところの部分で反映されているからという形で、特に問題にしなかったところなのですから、よろしいでしょうか。

○ 田村専門委員

はい。今までは有意差がついていたものはとり上げるという、今日もそういう議論がありましたので質問しました。

○ 堀本専門委員

だからその辺はそれで統一した形で、問い合わせてもいいのかなとは思っています。私はそこまではないだろうというところでスルーしただけなので、もし必要があれば。

○ 田村専門委員

偶発的というのは、3つの投与群のうちのどれかだけで有意差がついている……。

○ 堀本専門委員

そういう意味では偶発的という表現は。

○ 田村専門委員

だったらわかるのですけれども、3つも全部きれいに抑えられているというのは。

○ 堀本専門委員

その辺のところ、コメント出して、そういう形で答えてくれればいいのですけれども。この剤のという形で。

○ 田村専門委員

わからなかったものですから、ありがとうございます。

○ 赤池専門委員

よろしいでしょうか。この辺は余り詳しくないので申しわけないのですけれども、ただ薬のいわゆる作用機序に基づく変化であれば、当然出る可能性があって作用が出たとしても、やっぱりそれは毒性とみなすべきなのではないのですか。特に一般毒性では、体重減少というのは毒性とみなしていますので、ここでだけ毒性とみなさなくていいという根拠は余りないように思うのですけれども。

○ 上路座長

ないですね。確かに薬独特の副作用というのがあるでしょうからね。それはやっぱり毒性として見ると。

○ 赤池専門委員

いや、そんなことを言い出したら、コリンエステラーゼ阻害薬は薬独特の作用で、それを見なくていいということになってしまいますから。

○ 小泉委員長

ちょっとよろしいですか。以前もこういう問題、議論した覚えがあるのですね。人の場合はやっぱり何か起こればそれは催奇性を否定できないなという考え方なのですね。したがって、ここはもう事実だけ書いて、催奇性は認められなかったというのを外したほうがいいのではないですか、ということを上上げたことは数回あります。だから、最後まで用量を見て、低いところであれば毒性はないですから、そこで ADI は決めるわけですから、それでいいのではないのでしょうか。

○ 上路座長

ありがとうございます。そうすると、事実だけを淡々と。ありがとうございます。

○ 田村専門委員

すみません、もう一つだけよろしいですか。t-78 ページと t-79 ページのところですが、これも教えていただきたいのですが、有意差検定では卵巢ですべてというか、ある一つの濃度だけを除いて、重量が増加しています。t-79 の臓器の絶対重量のところの卵巢で重量が検査時期の 104 週のところが増加している。ここは案にはたしか記載がなかったですね。抄録の t-78 ページには卵巢の平均絶対重量の有意な増加はありと認めているのですが、これをどうとったらいいか御教授いただきたいと思います。

○ 上路座長

卵巢の絶対重量増加……それはラットの慢性毒性のところに入れるかどうかということですね。

○ 田村専門委員

そうですね。

○ 上路座長

そうしたら、相磯先生、ここの判断はどのように。

○ 相磯専門委員

t-79 ページの表の脚注を見ますと、有意差、これについては体重比に見られた有意差ですよね。臓器重量は一応……。

○ 堀部課長補佐

ちょっと先生、この表が変な表ではあるのですがけれども、体重比に有意差が見られた臓器の絶対重量というタイトルになっていて、矢印の上向き、卵巢のところの矢印の上向きというのが比重量の有意差を示しており、表中の米印のほうが、これが絶対重量の有意差を示しているように読めますので、矢印と米印の両方がついている最高用量 2,500 ppm のところは、調査会のいつもの判断ですと、絶対重量と比重量が両方とも動いているというふうになるかと思いますが。ただ、前のページ、今ちょっと書いたほうで話を聞いていたのですがけれども、傍卵巢のう胞というのが前のページでこの部分の卵巢の平均絶対重量の有意な増加のところでは、肉眼と病理の組織学的検査で、傍卵巢のう胞が認められた個体の重量増加であるというふうに考えられたと書いてあるので、この部分の記載とその絶対重量及び比重量の増加というのをどういうふうにとらえるのかということで、表中から書いた段階では削除して、書かずにいたようなのですがけれども、確かに判断基準からいくと、肝臓とかの判断基準からいきますと、絶対重量と比重量がセットで動いた場合には毒性ととっているというのがありますし、それと病理の所見との関係をどう見るかということで、先生方の御判断をいただければと思いますが。

○ 上路座長

相磯先生。

○ 相磯専門委員

今、事務局から説明をしていただいたようなことになると思います。ここの t-78 ページに記載されている傍卵巣のう胞ですが、これがどういうものなのか。卵巣周囲に出る透明なう胞を指しているのかなとは思いますが。

○ 高橋評価専門官

今回、この抄録のみの評価なので、申請者のほうに戻せばおそろくもうちょっと原文等は確認できると。

○ 上路座長

これは毒性と認めるべきものなのか。

○ 相磯専門委員

傍卵巣のう胞の発生率がどうなのでしょうね、対照群と較べて。

○ 堀本専門委員

これは申請者のほうにコメントとして、有意差はついているけれども、これについてどのように考えるかという形で投げかけてみたらどうでしょうか。

○ 相磯専門委員

非腫瘍性病変の発生率のテーブルもついていないので、その辺のところはわからないので、今、堀本先生から御意見をいただいたように、申請者のほうに聞いてみる必要があると思います。

○ 廣瀬委員

ちょっといいですか。原則的には比重量とそれから実重量がふえていけば毒性にとるといふふうにしていますけれども、これはあくまで肝臓だとか腎臓だとか、脾臓だとか、そういう主な臓器ではそういうことですけれども、卵巣だとか子宮だとか、そういう内分泌臓器についてはまだどう判断するかというのは、多分決まっていなかったと思うのですよね。それと、これはまだ2年間の試験で、104週分の時点の卵巣の重量の増加ですので、自然発生の病変、腫瘍もポツポツ出ていますので、そういう影響が反映されている可能性が多々あると思いますので、この卵巣の重量の変動というのは余り毒性学的な意味というものはないのではないかと考えていますけれども。

○ 上路座長

ありがとうございます。田村先生、廣瀬先生の。

○ 田村専門委員

いや、もちろん。ただ、気になったのはこのアゾール系というのはもうご存じのようにアロマターゼの阻害の可能性もあったので、気になってデータを拝見させていただきたいと思っただけです。

○ 上路座長

ありがとうございました。

○ 相磯専門委員

あともう一点、申請者のほうに確認していただきたいのは、この卵巣の重量ですけれども、両側を計ったものなのか、片側ずつ計って、右左を合わせたものなのか、この辺のところのデータがほしいなと思います。

○ 上路座長

それでは発生毒性のところまで終わらせていただきたいと思います。

それでは 48 ページの遺伝毒性のところをお願いします。

○ 高橋評価専門官

ラットの発生毒性の体重の全部ついていて、ウサギですね。話が途中になってしまったかと思うのですが、剤の薬理作用を受けての体重増加を毒性ととるかかどうかというところ。現在のままだとここは偶発的な変化ということで、評価書 47 ページの 10、11 行目に記載しておりますので。すみません、そこを御議論願います。

○ 上路座長

ここについては、堀本先生のほうから果たして自然発生と言えるかどうか、その背景データも含めて説明せよという話でしたよね。

○ 堀本専門委員

体重のほうですよ。今言われたように有意差がついているのであれば毒性とみなすという考えに基づけば、胎児の無毒性量はないということになる。

○ 上路座長

ここのところね。すみません。

○ 堀部課長補佐

先生すみません。抄録の t-116 ページ、ごめんなさい、堀本先生、話をさえぎりました。t-116 ページなのですが、胎児の体重なのですが、雄は 25 ppm と 75 ppm、最高用量と 2 つの箇所有意差がついておりまして、一方、雌のほうなのですが、最高用量は 75 ppm で有意差がなく、中間用量と最低用量で有意差がついているというような状況でございます。このような体重の変動をどのように見て、どうこの評価書に反映していけばよろしいでしょうか。ちょっと難しいところだとは思いますが、それで申請者はもしかするとその有意差がついているものの背景データの範囲だからということを書いてきた可能性はあるなどは推察はされますが、ここをどう読めばよろしいでしょうか。

○ 上路座長

何々の傾向ぐらいにしか読めないのではないですか。

○ 堀本専門委員

実際、だから結局、親の腸内細菌の影響で栄養障害を起こしていて、餌を食べなくなった、親は食べていないのですから落ちていきますから、その辺のところから出ているので、きれいな用量相関的な変化というのは出にくいのだと思うのです。ですからこういうふうな値になっているから、極端に言えば有意差は全部つくのだけれども、先ほどの考え方だ

と思うのです。線引きの考え方だというふうに思うのですね。おそおそらくこれは全部有意差なくても落ちているという。先ほどの傾向も含めると落ちているという傾向を考えればないと言うのか、あくまでもこの剤の毒性という考え方が先ほど言ったように、ダイレクトな影響ではない部分が入るので特に発生毒性の場合の毒性となると。そうすると、その辺のところをどこで線を引くかということになると、先ほど、それこそこれは親の影響の出ている子どもへの影響というふうな所見と理解できるのですね。その考え方をどこでするかというだけだと思うのですが。

○ 赤池専門委員

先ほど発言した手前。今、堀本先生おっしゃるとおりだと思うのですがけれども、全体としてこれは薬理学的に見ても有意差あるなしにかかわらず、体重減少傾向はきちっと出ています。用量依存性がないということですので、やはり体重抑制という効果が胎児にあらわれているという解釈でよろしいのではないかと思います。ただそれをどうとらえるかという問題で、発生毒性、あるいは催奇形性にとらえる必要はないのだろうと思います。ただ、おそらく堀本先生のおっしゃるように、親の影響が胎児に出ているのだろうと思えますけれども、ただそれを広い意味の毒性ととるかとらないかというふうに考えた場合には、やはりある種の親の影響から来た胎児への毒性は出ている。ただそれは、少なくとも催奇形性のような毒性ではないということ。

○ 上路座長

だから事実だけを、体重が減少する、抑制されるという傾向があるということだけを出すと。

○ 赤池専門委員

そうですね。ただそうやって見た毒性を ADI に反映するかどうかというのがまた次のステップになってはくるのだろうと思います。

○ ——

1 以下になってしまうから。

○ 上路座長

どこが。

○ ——

雌のほうは 1 で有意差つけているので、それ以下になってしまうのですね。

○ 上路座長

また難しいですね。

○ 赤池専門委員

ただ、私の記憶違いでなければですがけれども、過去にも親に非常に大きな影響が出たために胎児に影響が出たということで、その毒性はいわゆる最小毒性量とか、ADI の最終的に計算する根拠から外したケースはあったのではないのでしょうか。なかったですか。これほどではないとしても、非常に親が何かダメージを受けたとか、そういう毒性が強く出

たためというような理由で。なかったでしょうか。もしかしたら記憶違いかもしれませんがけれども。

○ 高橋評価専門官

それは確認してみないと。

○ 林副座長

確かに体重というのは非常に重要なパラメータだと思うし、こういうふうに統計学的な有意差があるということも確かなのですけれども、やはりちょっと出方がちょっとスムーズではないということと、やはりここに書かれているような背景データの範囲内にすっぽり埋もれてしまっているということをもう見て、この評価書案に書かれているような表現でいいのかなとは私は思っているのですけれども、いかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

私は、背景データとは言えず、やはり作用だろうと思います。ただ、それをこの試験で行った毒性とみなすかどうかということだろうと思います。ですから、親に出た毒性の影響で体重が減少したということで、これについては最終的に胎児に対する直接の毒性とみなさないというような解釈は可能かなとは思いますがけれども。

○ 上路座長

二次的な。

○ 赤池専門委員

そうですね。

○ 上路座長

堀本先生。

○ 堀本専門委員

最初、私が言っていたのは申請者に確認するというのは、そういうコメントを申請者側からいただければ、その形で判断できるのですけれども、我々が勝手に今この親の影響だという判断をしてしまうのはいかがかなというところがあったものですから。これも私の考えで出ているのだらうというのであって、申請者がそういう形できちっとこう考えてこう答えていただいて、胎児の毒性ではないですよという形でコメントをいただければ、それに基づいた形で判断して、それも背景データの範囲内というのは、それほど強い影響ではないですよという、自然の変動の中で出る程度の影響ですよという解釈だと思うのですね。

○ 上路座長

毒性的にすごく強いというものではないと。だけれども影響はありそうだという範囲ですか。相磯先生。

○ 相磯専門委員

今、堀本先生がお話になったようなことだと思います。

○ 上路座長

こちら辺、事務局のほうで発生毒性に関してこの扱い方、今まで結論の持って行き方、親と子どもの関係、どういうふうに書いてあったのか、どこまでを毒性としてとってきたのかとか、そういうものがあれば調べてみてくださいませんか。

○ 林副座長

一つちょっとこれは教えていただきたいのですけれども、もしも今のこれを毒性というふうに考えると、NOAEL とれなくなるわけですよね。それぐらい重要なものなのではないかというところがちょっと質問なのですけれども。

○ 堀本専門委員

いや、特にこういう抗菌性のあるものの場合のウサギの試験というのは非常に難しいですね。ですからこういうものをやる場合にウサギがいいのかどうかということもあるのですけれども、我々本当に低い量でやらざるを得なくなってしまうのですね。実際、無毒性量をとろうとすると。そうするとやっぱり余り意味がないのではないかとということと、あえて。だから、この変化を要するにこういう理由だという理解をした形で解釈するというのが大事だと思うのですよね。この出ている意味。

○ 上路座長

事実は事実ですからね。

○ 堀本専門委員

ええ。事実は事実なのだけれども、普通我々が考察する場合は、これはこう出ているけれども、これはやっぱりそのぐらいの抗菌性のそういうふうな腸内細菌の影響があるだろうからという形で文献を引用した形で、だからこれはこの剤の直接の毒性ではないですよという形の判断をして、毒性の評価からはこれは除外しますという形をコメントするのですが。それは模範解答というところかなというふうに。ですから、そういう意味で今言われたように、それは ADI に重要かといったら、私自身の考えとしては普通考える場合にはそうではないというふうに、これはウサギ特有の、こういう草食動物特有の影響が出ているのだろうというふうに考えますよということだと思うのです。

○ 上路座長

ありがとうございました。そうすると今のところの判断というのが、非常に ADI には関係しそうなものではないけれども。でも申請者にきちんとした回答を要求したいということだと思います。

○ 林副座長

ADI に関係してしまうのですか。

○ 上路座長

いやいや毒性の考え方としてそれほど ADI に関係するほど重篤なものではないですよというのは堀本先生のお考えですよね。

○ 堀本専門委員

私としてはそう考えています。

○ 上路座長

赤池先生は。

○ 赤池専門委員

私は数字の取扱いを問題にただけで、解釈については堀本先生の御意見に従います。

○ 廣瀬委員

すみません、一つ伺いたいのですけれども、これは抗菌剤ということですから、糸状菌に対する抗菌作用があるということが書かれておりますけれども、腸内細菌にまでこれは抗菌作用があるのでしょうか。その辺、僕ちょっと知らないのでお伺いしたいのですが。

○ 堀本専門委員

私もデータすぐ頭にはないのですが、普通の抗生物質とかそういうものに比べれば弱いと思います。経験的なこのデータの所見から見ると抗生物質とかやっている場合には、もっとばたばた死んだりとかということの経験からいくと、強い弱いはあるけれども、影響が出ているのかなというふうに理解したということによろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

t-114 ページの一番下の欄に、糞の変化ということでこれは書かれておりますけれども、一般的に抗菌作用があれば、下痢、あるいは軟便ということになるのですけれども、これはちょっと軟化というのがあるのですけれども、減少、軟化、無排糞ということなので、少し抗菌剤としての毒性とは違うのではないかなという感じも受けたのですけれども、どうなのでしょう。ちょっとわかりませんが。

○ 上路座長

今、廣瀬先生がおっしゃられたようなことも含めて、この薬を体内に取り込んだときに腸内細菌とかそういうものに対してどういう影響があるのか、それに由来した毒性がどう出てくるのか、そういう知見があるならば紹介せよと、説明せよというような形でしょうか。

○ 堀本専門委員

そうでしょうね。この腸内細菌、どんな影響があるかというのは多分データがないのでわからないのだと思います。事実としては親が餌を食べなくなっているという、摂餌量がかなり落ちているので、糞の量は減っているというところで、何で食べなくなったかというところはわからない、これだけではわからないのかなと、私自身はこれを見てわからないというのはあるのですが、そういう意味で何らかの形で影響、だから糞というところだと思っております。それで二次的に子どものほうの体重が影響を受けているのではないかなというふうに考えたというところではないでしょうか。

○ 上路座長

そこの考え方。

○ 堀本専門委員

そうですね。そこら辺をどういう形で回答していただけるかというところかなというふうに思うのですが。情報は限られているので、私のあれが大分入っているので、誤解を招くといけないのだと思うのですが。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、発生毒性全体を通していろいろな宿題が残りましたけれども、それは申請者のほうに尋ねてみるということにさせていただきたいと思います。

それでは、48 ページの遺伝毒性のところをお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたらまず表 29、原体の試験でございます。先生のほうから修文等いただきました。*in vitro* の染色体異常試験で、構造的染色体異常が増加しています。小核試験その他の試験において陰性であったことから、ジフェノコナゾールに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという結論でございます。

それから次のページ、49 ページ、表 30 が代謝物 C、E、H の復帰突然変異試験の結果でございます。すべて陰性でございました。

若栗先生のほうからコメントをいただいております。抄録のほうが何か非常にできが悪いようで、用量がおかしいのではないか、それから溶媒の関係、それから用語の関係、単位の関係、それから細胞毒性との結果の関係等、コメントをいただいております。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。若栗先生のほうから補足をお願いいたします。

○ 若栗専門委員

補足というのは特にございませんが、今事務局から御紹介いただきました私の出したコメントのところの抄録の内容の確認をしていただくというのが大きいかと思います。ちょっと一つだけ紹介すると、例えば抄録の t-121 から 123 ページに、突然変異試験というのがございますが、突然変異細胞発現率というのがパーセントで書いてございますけれども、このパーセントが何のパーセントなのかが全くわからない。例えば巻き込み数のパーセントだとすると、ポジコンのところ、数百パーセントとあり得ない数字なので、そういう内容を全体的にもう一度見直していただいて、修正していただくとありがたいと思います。内容といたしましては、今お話しありましたように、*in vitro* のほうの染色体異常試験の CHO 細胞を使った試験で、2 回やって、2 回とも代謝活性化系で陽性となっておりますが、実はこの 2 回の試験で、それぞれ 2 回ずつ試験をやっております。再現性が余りきれいにでていないのですね。どちらの試験でも。なので、はっきりこの試験で陽性になったというのは、ちょっと難しいところだと思います。*in vivo* のほうの小核の試験もやられておまして、そちらのほうで陰性になっておりますので、最終的な判断といたしましては本剤には生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという結論でよろしいかと考えております。

○ 上路座長

ありがとうございます。林先生。

○ 林副座長

今のでいいのですけれども、確かに突然変異率がパーセントなんていうのはもう全然間違いで、おそらく 10^{-6} を写し間違えているのだらうというふうに思いますし、あと *in vivo* のほうの試験が染色体異常をターゲットとしたもの、2つ行われていて、両方とも陰性というようなこともありますので、先ほどの若栗さんの *in vitro* のほうのプラスも怪しいよということ等を含めて、生体にとって特に問題となるようなものはないという結論でいいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございました。遺伝毒性に関しましてほかの先生からコメントはありませんか。

それでは、その他の試験ですけれども、50 ページの白内障のところは先ほど御説明ありましたよね。

○ 高橋評価専門官

ボックスの中、1点、51 ページのところなのですけれども、そこの各国のこの白内障の評価等に関するコメントをいただいております、JMPR、犬はこの試験が使えないよということで、こちらと同じような判断をされていると思います。この②のところの豪州のラットの3週間試験で白内障があったようなことが、こちらはピンクのファイルのタブの4の10ページのSubchronic Studiesの2つ目のところの中段くらいから、A low incidence of というところにかかれていますが、この試験はちょっと日本のほうの試験とは違うのかな。ちょっとダイレクトには出てこないのですが、おそらくこのラットの亜急性とかとは用量が違うので、日本では確認できない試験かと思うのですが、ここにそういう記載があったということの先生からの御紹介、それから③として、JMPRの試験、タブ戻りまして3のタブの257ページのところに、ニワトリの試験がございます。その3つ目のパラグラフのところで見ていきますと、これはおそらく5匹でやられていて、投与量としては5,000 ppmのone doseだと思われま。すべての雄と5分の2の雌でこの目の所見が出ているというようなことが書かれていて、いろいろな動物で出ている可能性があることが示唆されるということコメントいただいております。これを含めて、白内障おそらく最後をどうするかということになります。

○ 上路座長

そうですね。白内障に関して質問がもう一遍申請者のほうに要求しなくてはいけないところがあるかと思しますので、そのときにこの白内障に関しての海外評価書の記述、これに関してはどう考察するのか、それも一緒に加えて出してみてください。

相磯先生、ここはそういう感覚でよろしいですか。

○ 相磯専門委員

結構です。

○ 上路座長

その次の 51 ページの(2)の酵素誘導の試験、このところをお願いします。

○ 高橋評価専門官

これはマウスの発がん性試験の肝腫瘍の発生を受けてやられた酵素誘導の試験でございます。修文等をいただいておりますが、最終的な結論としましては 52 ページの 6 行目からジフェノコナゾールは 100 mg/kg 以上、中間用量以上で、バルビタール型及び／またはステロイド型の可逆的酵素誘導を示す可能性が考えられるというような剤であるということがこの試験からわかっております。その後段の腫瘍に関する考察というのは削除ということで対応いたしております。

52 ページのボックスのところコメントをいただいております。それでこの相磯先生、義澤先生のほうからコメントは、この酵素誘導以外のマウスの肝腫瘍については酵素誘導以外のメカニズムもあるという可能性があるもので、この肝細胞肥大以外の単細胞壊死、脂肪変性、胆汁うっ滞等のメカニズム等に言及した考察が必要ですよというコメントです。

それから平塚先生のほうからこちらの CYP の動き等が、PROD と CYP の動きがうまくリンクしていないということで、その理由の考察というコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。平塚先生、このところは考察ということで要求してよろしいですね。

○ 平塚専門委員

はい。抄録の t-155 ページのところに各種酵素の活性ということで、t-155、156 ページに数値が出ています。その結果として、t-156 ページの右から 5 段目のカラム、テストステロンの 16 α ヒドロキシレーションの活性というのが、ジフェノコナゾール 400 mg/kg で、そしてそれより低濃度の 100 mg/kg というところでも顕著に誘導されているわけですが、この活性は CYP の 2B、あるいは 2C に依存しているということだと思っております。したがって、それらの分子種の誘導が一つ予想されることと、それから t-155 ページ、1 つ前ですが、PROD の酵素活性、ちょうど真ん中辺になりますけれども、これも 2B の指標としてこの基質が使われていると思います。したがって 2B は誘導されているだろうと考えられるわけですが、t-157 ページの免疫学的な検査の表を見ますと、これはモノクローナル抗体なのでその辺の齟齬があるのかもわからないのですが、CYP の 2B についてはジフェノコナゾールの濃度を上げるに従ってむしろ発現が抑制されているという結果、データに不整合があるのではと感じた次第です。

以上です。

○ 上路座長

わかりました。酵素誘導の量的なものも含めて考察してくださいと。それと相磯先生の

ところから出てきたのは、肝腫瘍の誘発メカニズムですね。これについて考察せよということによろしいですか。

○ 相磯専門委員

これに関して、義澤先生の医薬品開発の経験から、トリコナゾール系を初めとした抗真菌剤で、これは肝臓に蓄積して肝細胞肥大に関係なく、酸化作用などで肝細胞障害を誘発するものがある。この剤も肝臓に蓄積することが動物の体内運命試験のところで示されていますので、肝臓に蓄積して肝細胞に対する持続的障害を考える必要もあるのではないかとということがこの要求の背景になっています。

○ 上路座長

それはマウスだからですか。

○ 相磯専門委員

マウスというのはこういうことが起こりやすいです。特に持続的な肝細胞肥大、肝細胞脂肪変性、そういったもので肝細胞が死んで、ターンオーバーを繰り返していくということで起こりやすいです。

○ 上路座長

その一連のメカニズムについて明確にせよと。

○ 相磯専門委員

そういうこともあるのではないかとということです。

○ 上路座長

わかりました。ここでおしまいですよ。

その他の試験のところ、全部通して何かほかに。よろしいでしょうか。

あと何か事務局のほうで言い忘れたことございませんですか。実は食品健康影響評価、ADI まで行くと思ってきたのですけれども、とてもではないけれども、たくさん先生方からコメントをいただきまして、申請者のほうから回答をもらわなくてはいけないということ、それと発生毒性試験のところ、催奇形性のところが十分ではない。親と子どもとの関係とか、そういうところがございまして、ここで ADI を決めるということは少し乱暴に思います。ですから、一応今出たいろいろな質問に対してまとめていただきまして、もう一遍戻して、それで申請者のほうへ要求してください。その結果を見てもう一遍検討させていただきたいというふうに思いたいのですけれども、先生方よろしいでしょうか。その線で。よろしいでしょうか。

あと、廣瀬先生何かございますか。

○ 廣瀬委員

いや、もう特に。

○ 上路座長

よろしいですか。小泉先生よろしいですか。

○ 小泉委員長

はい。

○ 上路座長

では、そういうふうに使わせていただきます。それでは、事務局のほうに戻しますけれども、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、次回の会合日程のみお知らせをさせていただきます。次回本部会、評価第一部会につきましては、次回は8月1日月曜日でございます。実はその後、8月この部会は8月30日ということで月の間に2回開催させていただく予定になっております。申しわけございません。ただ、7月と9月はお休みでございます。幹事会につきましては明日6月22日午前、それから7月20日水曜日と次回の会合までの間に2回幹事会の開催が予定されておるところでございます。

以上でございます。

○ 上路座長

それでは、本当にきょうは時間を延長してしましまして申しわけございませんでした。もっと簡単に行くかと思ったのですけれども、なかなか難しい剤でした。もう一遍申請者からのいろいろなデータをもとにして、ADIの決定まで検討させていただきたいというふうに思いますので、またおつき合ください。

どうもありがとうございました。