

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第二部会 第9回会合議事録

1. 日時 平成23年7月25日（月） 14：00～17：03

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（フェンピロキシメート）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

吉田副座長、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、本間専門委員、松本専門委員

(食品安全委員会委員)

熊谷委員、長尾委員、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、南係長

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 フェンピロキシメート農薬評価書（案）（非公表）

資料3 フェンピロキシメート論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料1 JMPR EVALUATION 1995

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9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、評価第二部会の先生方、9名お越しいただく御予定でございますが、本間先生はちょっと遅れておられるようでございます。それから、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。

まず、審議に先立ちまして、事務局に人事異動がございましたので、簡単に紹介させていただきます。

長らく評価専門官としてお世話になりました高橋基子専門官でございますが、FAMICのほうに異動いたしまして、後任といたしまして、私の隣に座っておりますが、高橋伸英専門官が着任しておりますので、紹介いたします。

○高橋評価専門官

高橋と申します。よろしく願いいたします。

○堀部課長補佐

それから、7月1日付でございますけれども、藤井係長が厚生労働省のほうに異動いたしまして、後ろに座っておりますが、南係長が着任しております。あわせて紹介いたします。

○南係長

南と申します。前職は厚生労働省の医薬食品局のほうで医薬品の承認に係る仕事をしておりました。どうぞ、これからよろしく願いいたします。

○堀部課長補佐

本日、小澤先生がどうしても御都合がつかないということでございます。座長を吉田先生にお願いしたいと思っております。どうぞよろしく願いいたします。

○吉田副座長

それでは、きょうはいろいろ不慣れなところがあるかと思いますが、どうぞ皆様のお力をかりて、何とかADIの設定までこぎつけたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（フェンピロキシメート）の食品健康影響評価についてです。

この評価部会で審議する農薬は、あらかじめ幹事会でその特徴などを踏まえつつ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た結果、この評価第二部会で審議を行うこととなりました。本日御出席の親委員の先生方におかれましても審議に御参加いただき、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと思っております。

また、開催通知で御連絡いたしましたように、本日の会議については非公開で行いますので、よろしく願いいたします。

それでは、事務局より資料確認をお願いします。

○堀部課長補佐

それでは、資料確認させていただきます。

お手元でございますが、本日の議事次第、座席表、それから評価第二部会の先生方の名簿に続きまして、資料1といたしまして昨日現在での農薬専門調査会での審議状況一覧、資料2といたしまして本日御審議をいただきます農薬（フェンピロキシメート）の評価書（案）のたたき台、資料3といたしまして本剤に係る論点整理ペーパー、それから、机上配布資料1といたしまして、JMPRの1995年のEVALUATIONでございますけれ

ども、横長の紙で左肩に「894.Fenpyroximate(Pesticide residues in food:1995 evaluations Part II Toxicological & Environmental)」というホームページから引っ張ってきたものを机上配布資料として御用意しているところでございます。

本日の資料は以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

○ 吉田副座長

ありがとうございます。

それでは、農薬（フェンピロキシメート）の食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯も含め、事務局から御説明いただけますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

それでは、お手元の資料2、フェンピロキシメートの評価書に沿いまして説明させていただきます。

まず3ページをお願いいたします。

審議の経緯でございますけれども、本剤は、1991年に初回農薬登録された剤でございます。2010年11月に適用拡大の申請がございました。品目はトマト、とうがらし類、うめ及びおうとうでございます。その後、本日の審議に至っているというものでございます。

5ページをお願いいたします。要約でございます。

要約につきましては、食品健康影響評価が固まりましてから、後ほど修正等をかけさせていただきたいと思っているのですが、その前に1点だけ、3行目、4行目でございますが、本剤の性質につきましては、「フェノキシピラゾール系の殺菌剤」というふうにしてお送りしたのですが、「殺虫剤」。それから、CAS番号が全く違うCASを掲載しておりましたので、先生方にお送りした後、事務局で修正をさせていただきました。

それでは、6ページにいきまして、本剤でございます。

先ほど申し上げましたように、殺虫剤、殺ダニ剤でございます。構造式は23行目に記載したとおりでございます。

7ページにまいりまして、開発の経緯でございますが、本剤は、フェノキシピラゾール系の殺虫剤で、ミトコンドリア電子伝達系の阻害により殺ダニ作用を示すものでございます。先ほど申し上げましたように、1991年に初回農薬登録された剤で、今回は適用拡大と、それから暫定基準の見直しということで、評価依頼がまいったものでございます。

暫定基準のある剤でもございまして、本剤の評価に関して利用できる資料というのは、農薬抄録と海外の評価書でございます。ふだんの新規の剤のように、フルの報告書、生データがそろっている性質のものではございませんので、まずは本日の御審議に当たりましては、抄録なり海外の評価書の中身から見て、情報を見て御判断をいただきたいと思います。

ただし、申請者のある剤でございますので、例えばADIの設定根拠ですとか、あるい

はどうしてもここは生データを確認しなければならないというところに関しては、申請者からデータを取り寄せることは可能でございますので、そこは御審議の中で峻別をさせていただいて、御指示をいただければ、後ほど要求はできようかというふうに思いますので、よろしく願いいたします。

それでは、安全性に係る試験の概要のほうに移ってまいります。8 ページをお願いいたします。

本剤は、動物代謝の試験に関しましては 3 種類のラベル標識体を用いて試験がなされております。

12 行目から動物体内運命試験でございますが、13 行目、吸収でございます。全血中の薬物動態学的パラメータは表 1 に示されておりますが、 $T_{1/2}$ が低用量で 6 時間から 9 時間、それから高用量、ベンゼン環標識とピラゾール環標識のものは 400 mg/kg 体重という高用量でございますが、こちらでは 35 から 49 時間ということで、 $T_{1/2}$ までの時間が若干長いというような傾向を示しておりました。

25 行目、ボックスでございますが、小澤先生から、400 mg/kg 体重という投与量でございますけれども、後ほど出てまいります急性毒性試験の LD_{50} に極めて近い値での用量設定となっております。先生のほうから、通常、投与量の設定根拠というのは求めないけれども、どうして本剤についてこのような高い用量を採用したのかという点は疑問に思いましたということでございました。本点についてあらかじめ申請者に聞いてみたのですけれども、今のところはこれに関して明確な情報はないという状況でございます。確認の必要があれば、申請者にさらに確認することは可能と存じます。

9 ページをお願いいたします。

胆汁中排泄試験の結果から求められました吸収率でございますが、本剤の吸収率は 54.5 から 60.5% と推定されております。

7 行目から分布でございます。フェニル環ラベルのものに関しましては、主要な臓器及び組織中の残留放射能濃度は 1.5 mg/kg 体重投与群の甲状腺、腎臓、脂肪組織、肝臓、膵臓、副腎及び内容物を含む消化管に認められております。15 mg/kg 体重投与群におきましても同様の傾向を示しておりました。

それから、ベンゼン環ラベル、ピラゾール環ラベルのものの残留放射能濃度につきましては、表 2 から 5 に示させていただいております。ベンゼン環ラベルしたものにおいて、甲状腺に残留する以外には、組織の残留パターンは類似でございまして、消化管、肝臓、腎臓、副腎などに放射能が認められるという傾向がございました。また、高用量投与群では膀胱にも残留放射能が認められております。反復投与の試験におきましても、放射能が認められる臓器には差はないというような結果でございました。

それから、血漿中の濃度は血液中のほぼ 2 倍であって、血液中の放射能のほとんどが血漿中に存在するということが考えられております。

10 ページ以降に表 2、3、4、5 ということで記載をしているのですけれども、表 2 と 3

ではタイトルが一緒になってしまっていて、4と5でもタイトルが一緒になって、ちょっとわかりづらいのですが、3と5の表は反復投与試験の結果を示しているものでございます。後ほど必要な修正をかけさせていただければと存じます。

12 ページにまいりまして、5 行目から代謝物の同定・定量の試験の結果でございます。尿中、糞中及び胆汁中の代謝物は表 6 に示されております。

非常に試験の数が多くて表が莫大になってしまう、すごく大きな表になってしまうので、かいつまんで特徴だけお話しさせていただきたいと思いますが、まずベンゼン環ラベルの投与群では、尿中には親化合物は認められず、主要代謝物として S、S というのはテレフタル酸そのものでございますけれども、テレフタル酸が認められたということでございます。糞中の主要成分は親化合物でございました。投与量の差あるいは雌雄差というのは認められない。また、反復投与群の代謝物でも単回経口投与群との差はございませんでした。

ピラゾール環ラベルのものでは、尿中では親化合物が認められないことは同様でございます。主要代謝物としては I というものが認められております。糞中の主要成分はやはり親化合物でございまして、投与用量差は認められておりません。また、反復投与でも単回投与との差は認められておりませんでした。

胆汁中の分析結果でございますが、胆汁中の成分の多くは抱合型代謝物で、主にグルクロン酸抱合体として存在するというふうに考えられております。

ラットにおける主要代謝経路としましては、フェンピロキシメートの Z-体への異性化、それから 5 位フェノキシ基の *p*-位への水酸化、*tert*-ブチル基の ω 酸化、*tert*-ブチルエステルの加水分解、オキシムエーテル結合の酸化的開裂、N-脱メチル化並びにピラゾール環 3 位のメチル基の酸化ということで、この部分を細川先生から修文を頂戴いたしました。

ちょっとページが飛びまして、15 ページにまいります。排泄の試験の結果でございます。表 7 のほうにベンゼン環ラベル、それからピラゾール環ラベルの 168 時間後の尿及び糞中排泄率を示させていただきました。

まず、表 7 の中身の前に、フェニル環ラベルのものでございますけれども、フェニル環ラベルのフェンピロキシメート投与群の低用量、1.5 mg/kg 体重投与群では、総排泄率は投与後 48 時間で 86.2%TAR、それから 15 mg/kg 体重投与群の総排泄率は、48 時間後で 70.2%TAR という結果でございました。

それから、ベンゼン環ラベルの場合、それからピラゾール環ラベルの場合の 2 つの投与群の低用量、2 mg/kg 体重投与群でございますが、それぞれ 90.9 から 98.6、これがベンゼン環ラベル、それから 83.6 から 93.9%というのがピラゾール環ラベルで、総放射能が排泄されております。高用量群では、低用量群に比べて排泄が遅いということでございまして、抄録中では、この遅れがフェンピロキシメートの毒性によるというふうに考察がされておりましたので、その部分を評価書に記載させていただいております。

すべての試験におきまして、主な排泄経路としては糞中という結果でございました。

16 ページにまいりまして、胆汁中排泄試験の結果でございます。結果が表 8 に示されております。一部は未吸収のままで糞中に排泄される部分があると同時に、吸収されたフェンピロキシメートは、抱合代謝を受けて胆汁を經由して糞中に排泄されると考えられたということで、細川先生から修文をちょうだいしました。

それから、17 ページにまいりまして、ヤギにおける体内運命試験の結果でございます。これは JMPR の評価書から引っ張ってきたものでございますけれども、各試料中の残留放射能分布が表 9 に、それから主要臓器、組織及び乳汁中の代謝物を表 10 にまとめさせていただきます。

ごらんいただきますと、まず表 9 のほうですけれども、肝臓、腎臓、それから脂肪組織などに認められるという傾向にございます。主要排泄経路は糞及び尿中でございます、乳汁中の放射能分布はいずれの標識体においても 0.2 %TRR 以下でございました。

代謝の関係でございますけれども、10 種類の代謝物が認められておりまして、主要代謝物は、肝臓と腎臓では D 及び G7、それから筋肉と脂肪組織では D 及び G2、それから乳汁では親、G2、V というようなものが認められておりました。代謝物 G2 というのは親化合物から D へ水酸化される中間代謝物ということで、ラットとヤギにおける代謝経路には本質的な相違はないというふうに考えられております。

動物代謝関係は以上でございます。

○ 吉田副座長

どうもありがとうございました。

きょうは代謝同定関係の小澤先生も細川先生も 2 名ともお休みなのですが、両先生からのコメントというのは、小澤先生からの、物すごい大量で高用量をやっているねという以外は、ほかに何かありましたでしょうか。

○ 堀部課長補佐

細川先生から修文を幾つか、ここに示させていただいた修文をいただいておりますが、小澤先生のほうからは、おおむね全体としては了解だけれども、ここが不思議だということだけで、その他特に大きなコメントはちょうだいしておりません。

○ 吉田副座長

では、血中濃度のところで、高用量だけれども、若干、膀胱とかに残るようなところは残留放射能として残るけれども、特にこれで懸念すべきことが低用量と高用量であるということもないし、単回と反復でも変わらないしということで、先生方、ここで同定に関しましてコメント等ございますか。

小林先生、何か、植物から見て動物はここはというようなところがおありでしょうか。

○ 小林専門委員

そうですね。植物から見ると、テレフタル酸ですか、S という化合物で、436 ページの抄録をごらんいただきますと、代謝経路のところの一番右端のところ、炭酸ガスがあるちょっと上のところに S という化合物があります。ベンゼン環にカルボン酸が 2 つつ

ている。テレフタル酸というのが動物で特殊なもので、植物のほうではこういうものが出ないというのが、動物のほうの代謝を読んでいて感じたところです。

あとは大体同じような経路を行くのですけれども、動物のほうは、テレフタル酸と、左側のほうにあって I というのがあると思うのですけれども、ちょうど図の 3 分の 1 ぐらいの一番下のところです。説明書きの動物代謝、土壌とかと書いてあるちょっと上のところに I というのがあるのですけれども、これは土壌でも出ているのですけれども、ラットで出るというのが、動物代謝での特徴だと思います。

あとは抱合体になるというのが、動物代謝のほうでは特色ある傾向かと思います。

○ 吉田副座長

ありがとうございます。

特に動物代謝等でなければ、続いて植物代謝、御説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

その前に、先ほどの小澤先生の御疑問の点は、問い合わせをする必要がございますか。

○ 吉田副座長

どうでしょう。確かに、毒性のデータから見るとかなり高用量だったというのはあるのですけれども、例えば単回と反復でも変わらないというので、あえてこれ以上ということが必要なければ、私はこのままで受け入れるということでもいいのかなと思いますが、小林先生、いかがですか。

○ 小林専門委員

私も、ぎりぎりのところでやっているんだなという感じを持ちますけれども、いいのではないかと思います。

○ 吉田副座長

本来、本当はもう少し的な濃度で、高用量といってもやっていただきたかったと思いますけれども、それは口頭で、今後の希望として伝えていただくということで、次に進みたいと思います。

では、引き続きお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、そのようにさせていただきます。

そうしましたら、次は植物の体内運命試験でございます。評価書のページ数でまいりますと 18 ページの 4 行目からになります。こちらもたくさんの植物種でたくさんの試験が行われておりますので、概要をできるだけ手短かに説明させていただきたいと思います。

18 ページ 4 行目から、まずみかんの 1 番の試験として、温室内でのみかんの試験でございます。各試料中での放射能分布は表 11 に示されているところでございます。

19 ページにまいりまして、葉及び果皮における主要成分は親化合物でございました。主要な代謝物としては B と M というのが認められておりまして、特に B は、果皮に 13%TRR 認められるということで、可食部に 10%TRR を超えているという状況にござ

いました。それから、その他の代謝物、M に関しましては、果皮でも 4%TRR、その他の代謝物に関しましては 0.04 mg/kg 以下というような状況でございます。果肉への放射能の移行はほとんど認められておりませんでした。

小林先生のほうから、土壌での残留放射能を分析しているということで、9 行目から 11 行目を追記いただき、また、表 11 に関しても数字を修正いただきました。

19 行目から、みかんの屋外での試験の結果でございます。各試料中での放射能分布は表 12 に示されております。残留放射能は経時的に減少しておりまして、果肉中の残量放射能は検出限界以下ということになっておりました。主要成分はやはり親化合物でございまして、代謝物としては、先ほどの温室の試験と同じように B と M というのが認められております。B は特に果皮で 4 から 10%TRR 認められております。この試験においては、M も果皮に 4 から 17%TRR 認められておりました。

こちら、土壌の結果を小林先生のほうから追記をいただきました。

21 行目から、みかんの 3 本目の試験でございます。先ほどまでの試験は 5 年生とか 6 年生のみかんだったのですけれども、こちらは 3 年生のみかんで試験がなされております。放射能分布については、同じように表 13 に示させていただいておりますが、こちらでもやはり主要成分は親でございまして、21 ページにまいりまして、主要代謝物はやはり B と M でございました。B は、この場合には果皮でも nd~5%TRR でございましたが、M は果皮に 19%TRR 認められている状況にございました。

それから、21 ページ 19 行目から、みかんでオートラジオグラフィがとられた結果が示されております。放射能は塗布部位のみに認められておりまして、その他の部位には認められず、フェンピロキシメートに吸収移行性はないという結果でございました。

28 行目から、お茶の試験結果でございます。各試料中の放射能分布は表 14 に示されております。

22 ページの 5 行目からでございますが、ベンゼン環ラベルのフェンピロキシメート処理区では、主要成分は親化合物、この後、親化合物 22 というふうになっておりますが、親化合物で 22 から 98%TRR であったということです。それから、主要代謝物としては、やはり B と M が認められておりまして、B はここでは 14~31%TRR と高い検出率が認められておりました。

ピラゾール環フェンピロキシメート処理区におきまして、主要成分は親化合物でございますが……。すみません。6 行目も 12 行目も「で」の位置がどちらかというのが錯綜しておりますので、両方とも統一して適切な位置で訂正をさせていただきます。いずれにしても主要成分は親化合物でございまして、主要代謝物としては B と M が認められております。B は、ここでも最高で 33%TRR ということで、かなり高い量が出てきているということでございました。

26 行目から、きゅうりの試験結果でございます。きゅうりの試験結果は、各部位での残留放射能分布は表 15 に示されておりますけれども、ここでは根と茎葉の分析になって

おりまして、果実のデータが出てきておりません。水耕法におけるオートラジオグラフィの結果として、23 ページ 10 行目ですけれども、14 日後には植物全体に弱い放射能が認められたという結果でございました。きゅうりの根の部分における主要成分は親化合物でございまして、主要代謝物としては B でございました。

それから、きゅうりの葉面塗布によるオートラジオグラフィの結果でございまして、葉面処理 14 日後には塗布部位から先端にかけての葉脈に弱く放射能が認められたが、茎葉部分及び根部には放射能は認められなかったということでもございました。それから、茎への処理をした 14 日後には明瞭となり、植物全体に弱い放射能が認められておりました。

それから、24 ページにまいりまして、りんごの試験の結果でございまして。

ここでピラゾール環ラベルのもの、あるいはベンゼン環ラベルのものを処理しているのですけれども、4 行目のところで波線を引いたのですが、「25 g ai/ha/m 樹高」ということで、実際この植物体に対してどれだけの量が施用されたのかということが、この記載ぶりからはどうしても計算ができない状況にございまして、ここはもう少し明確にする必要があるのかなと考えているところでございます。

それから、結果でございましてけれども、各試料中の残留放射能分布は次のページの表 16 に示されておりますが、結果といたしましては、ピラゾール環ラベルのものにおいて、葉の洗浄液、それから葉の中での主要成分というのは親と代謝物 B でございました。果実の洗浄液あるいは果実中の主要成分も、やはり親と B でございました。

それから、ベンゼン環ラベルのものでも同様の傾向にございました。表面塗布されたフェンピロキシメートは、経時的に内部に入っていきうようでございまして。また、標識体による差はないということでもございました。10%を超えているのは代謝物 B だけという結果のように見受けられます。

25 ページにまいりまして、ぶどうの試験の結果でございまして。結果といたしましては表 17 のほうにまとめておりますけれども、りんごと同じように主要成分は親及び B ということ。それから、標識体の部位による差もないということで、こちらもりんごと同じような傾向を示していると思われまして。

26 ページにまいりまして、さやいんげんの結果でございまして。さやいんげんにおきましても、残留放射能は 0.123 から 0.106、主要成分が親化合物と B という結果でございました。一部小林先生から修文いただきました。

26 ページ、14 行目から土壌中運命試験の結果でございまして。

15 行目から、土壌中の運命試験①ということでもございまして。27 ページにまいりまして、各試料中の残留放射能濃度が表 18 のほうに示されております。

試験①というのは、暗条件下での最長 28 日間インキュベートでの試験の結果でございましてけれども、こちらでは、親化合物は経時的に減少して、推定半減期は 13.2 日というふうに計算されております。

それから試験②は、やはり暗条件下ですけれども、14 日間のインキュベートの結果で

ございますけれども、標識環の差異を見たものですが、二酸化炭素の発生はベンゼン環ラベルで最も多い結果にございました。土壌中での主要成分は親化合物で、分解物として D、I、L というようなものが検出されております。

それから、13 行目から土壌中運命試験の 2 本目でございます。こちらはインキュベーターの期間として最長で 112 日間の試験が実施されております。

結果は表 19 に示されておりますけれども、ベンゼン環ラベルのフェンピロキシメートの推定半減期は、愛媛の砂土で 49.7 日、壤土、神奈川県で 35.6 日ございました。ピラゾール環ラベルのほうでの推定半減期は、砂土で 34.3 日、壤土で 26.3 日でございます。

非抽出性放射能画分の抽出による試験の結果ですが、砂土ではフミン画分に、それから壤土ではフミン酸画分に最も多いということにございました。ベンゼン環ラベルのほうでは両方ともフミン画分が多いということにございます。

それから、28 ページの 18 行目にまいりまして、土壌吸着試験の結果でございます。吸着係数 229~3,800、有機炭素含有率で補正した吸着係数は 44,200~91,600 でございました。

それから、土壌薄層クロマトグラフィーが実施されてまいりまして、移行性は immobile というふうに判定されております。

28 行目から、水中運命試験でございます。

まず、29 行目から加水分解の試験でございます。29 ページにまいりまして、フェンピロキシメートは緩やかに加水分解されておりました。各 pH での半減期でございますが、5.0 で 180 日、7.0 で 226 日、9.0 で 221 日ございました。

12 行目から、滅菌自然水による水中光分解試験でございます。親化合物は速やかに分解されてまいりました。遮光区では 97.9% 回収されるということで、光分解を受けているということのようでございます。主要分解物は B でございまして、48 時間後に 60.4% TAR でございました。

22 行目からですが、24 時間後のフェンピロキシメートの消失速度の低下は、B への異性化が可逆的であるためと考えられたということにございますが、これについて、25 行目のボックス、小林先生からで、可逆的ということは、B からフェンピロキシメートへ変換するということであるけれども、それであるならば、抄録の結論として、「フェンピロキシメートは光による異性化により速やかに減衰し、更なる分解を受けるものと考えられる」ということとは可逆的という見解は異なるものと考えられますということで、48 時間以上の試験は実施していないのですかということですが、抄録中では確認できておりません。結果は、いずれにしましても、滅菌自然水中の推定半減期は 0.5 日というふうでございます。

この先、2 本、水中分解試験参考データがございます。27 行目からのものですが、こちらも照射後の親化合物が 25.5~37.0%、主な分解物は B と、そのほかに D、E というようなものが認められておりました。

30 ページ、もう 1 本、池水での試験でございますけれども、自然水中では速やかに分解し、25 °Cでの水中における推定半減期が 11.7 時間というふうに算出されております。光分解に伴って B が増加しておりました。

30 ページ 11 行目から、土壌残留試験の結果が示されております。推定半減期は表 20 に示されているとおりでございました。

22 行目から作物等残留試験、23 行目は、まず農産物の残留試験の結果でございます。結果は全部後ろの別紙 3 にまとめておりますけれども、フェンピロキシメート、親化合物の最大残留値は、散布 14 日後に収穫されたお茶、荒茶の 10.6 mg/kg、それから代謝物 B については、散布 14 日後のホップ（乾毬果）での 0.76 mg/kg でございました。

それから、幾つかのものについては M についても作残試験が行われておりますが、M の最大残留値は、散布 14 日後の荒茶の 0.033 mg/kg でございました。

31 ページにまいりまして、畜産物、乳牛における残留試験の結果がでございます。乳汁中の残留放射能濃度については、10 ppm の投与群で親化合物/G2、これが分離できていないようでございますが、こちらが 0.006~0.022 mg/kg でございました。3 ppm 投与群においても、親化合物/G2 というのが一番多く認められているようでございます。

筋肉中、脂肪中でも同じような傾向です。肝臓中では、高く検出されたのは D という代謝物でございました。腎臓中も、親化合物/G2 というのが認められているところでございます。

ここまで以上でございます。

○ 吉田副座長

どうもありがとうございました。

そういたしましたら、まず 18 ページに戻りまして、植物体内運命試験からですが、小林先生に何点か御修文いただいているようですけれども、みかんあるいはお茶、きゅうり等について B が比較的高濃度で出ているということですが、それも含めて植物体内運命試験でのコメントを、小林先生、いただけますでしょうか。

○ 小林専門委員

御説明にありましたとおり、植物体内ではほとんど、B というのは異性体ですね。抄録の 436 ページを見ていただくと、B というのは、親のフェンピロキシメートから右のほうへいく B ですね、それが主なのです。それはこの C の N と書いてある二重結合のところがありますね。ここについている基の方向により、E-体、Z-体というのですけれども、Z-異性体になっているということです。それが主なものなのです。

あと、追記させていただいたのは、土壌も分析しているというので、落下したのを見ているのだろうと思いますので、それはそのとおりでいいです。

あと、みかんは主に B と M で、きゅうりとりんごは B が主です。それで、さやいんげんも B ということで、代謝物の出来具合が少しは違うようです。

それで、M というのは脱メチル体のものなのですけれども、M というのは、先ほどの

B とは反対側の左側のほうに行っているところにあるのですけれども、それが M です。それが出ているということです。

あと、土壌のほうでは、主に、親の tert-ブチルエステルの加水分解が起きて、D というのは真下に行ったところです。それが出ている。これは土壌代謝と加水分解、光分解でも出ております。そういう特色があります。

あとは、加水分解のところは、pH によって若干、分解物の出ているのが違って、pH 7 だと D だけしか出ていないという特色があります。

あと、水中光分解は B と G が出ているということですが、水中光のところ、29 ページの 27 行目、(4)の参考データのところで、「水中分解試験」と書いてありますけれども、それは「光」を入れたほうがよろしいかと思うので、それと 30 行目のところも「水中光」と入れて、その次の 30 ページの(5)のところも「光」を入れていただいたほうがよろしいかと思えます。

主なことはそれなのですけれども、さっき質問いたしました 29 ページの(3)のところ、これは抄録の 421 ページ、この表のところに酢酸エチル層でとれている分解物がずらっと書いてあるのですけれども、24 時間のフェンピロキシメート、記号として A ですね、親化合物が 24 時間では 21.2% TAR、48 時間で 14.9% TAR です。これだと減っているかなと思うのですけれども、Z-異性体 B が 24 時間で 63.3% TAR、次が 48 時間で 60.4% TAR なのです。それで、そのときに水層にできているのがあるのではないかと思うのです。合計と書いてあるところの上に水層と書いてあるのですけれども、水層の 48 時間が 24 時間よりも 3 倍近く、少なくとも 2 倍以上は違っていますね。6.8% TAR と 15.5% TAR。ですから、可逆的と言ったら、そうなのかなという疑問を持ったので、聞いていただきたい。

○ 吉田副座長

そういたしますと、抄録の 421 ページの表から読み取れること、小林先生としては、この表現としてはどういった表現だと……。

○ 小林専門委員

もちろん、その後分解はしていきますけれども、Z-異性体が余り変わっていないので、可逆的という……。それが行ったり来たりしているのでしたら別なのですけれども、ここがもう少し、Z-異性体が減る傾向があるのかなと。先に分解が進むには減る傾向があるのかなと思ったので、その確認をしていただけるとありがたいです。

○ 吉田副座長

事務局、よろしいですか。ここの確認をしていただいて、表現については適宜改めるといことですね。

小林先生、しつこいようですが、今回はいろいろな植物で主要代謝物は B が出ていて、B が 10%を超えている、これが最後の評価にも影響してくるということですね。ですから、これに関しましては急性毒性試験と遺伝毒性の試験が行われているということで、ま

たそれぞれの先生方にお尋ねしたいと思います。

そのほか小林先生、よろしいですか。作物残留は。

○ 小林専門委員

作物残留は結構です。

○ 吉田副座長

そのほかの先生方で、植物及び作物残留のところ、コメントあるいは小林先生への御質問等はありませんか。

なければ、評価書案の 29 ページの可逆性のところだけは確認をお願いいたします。

そういたしましたら毒性へ進みますが、事務局、よろしくをお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、31 ページ 24 行目から、一般薬理試験の結果でございます。こちらもいろいろな試験が行われておりますが、全部、表 21 のほうに整理をさせていただきました。例えば、特徴的なところとしては、32 ページの呼吸・循環器系のところで心電図の所見がとれているとか、自律神経系の試験が幾つかかなされているというようなことがございました。

ちょっと飛びまして 34 ページにまいります。34 ページ 2 行目から急性毒性試験の結果でございます。

まず、原体の急性毒性試験の結果が表 22 に示されております。松本先生と浅野先生から表中の修文をいただいております。比較的急性毒性が強いような剤に見受けられました。

12 行目、ボックスでございますけれども、浅野先生から、まず「活動低下」という言葉ですけれども、ほかの急性毒性試験では「運動量の減少」ということになるのではないかと。それからもう一つ、運動量減少ということについては、次のページで出てきます原体混在物の抄録の記載では「自発運動量減少」というふうになっているけれども、「自発運動量」ではないのかということでコメントいただきました。

1 番目のほうにつきましては、先生方の御議論が必要があれば修文させていただければと思っております。それから、2 番目のほうでございますが、原体混在物のほうでは、抄録中でも、例えば 200 ページのほうで明確に「自発運動量の減少」というふうに、「自発」という言葉が入ってございましたが、原体のほうでは、抄録 72 から 73 ページでは単に「運動量低下・減少」という言葉がございましたので、そのまま素直に転記をしたものでございますが、実は両方の試験を実施した場所が違いますので、もしかすると同じことを言っているのではないかというふうにもとれます。これも御審議の上で、適切に御判断いただければと思っております。

それから、後ほど 1 点だけ浅野先生に御確認させていただきたいのが、表中の一番上の経口の SD ラットのところなのですが、雄の 280 mg/kg 体重以上で死亡例、この「体重」というのを削除していただいたのですが、一般的にはこの部分、「体重」という言葉が入るのかなというふうにも事務局は考えましたので、特段削除の必要性

があるかどうかということについて、後ほどコメントいただければと思っております。

それから、14 行目からでございますが、原体混在物①、②、③、⑥、それから代謝物の B と M についての急性経口毒性試験の結果でございます。

結果は次のページに示されているとおりでございますが、ごらんいただきますと、先ほどから御議論いただいております代謝物 B に関しましては、原体と比較的近いような毒性の LD₅₀ の値がとれているというふうに見受けられます。それに対して、代謝物 M については 5,000 以上ということで、毒性は弱いのかなというふうに感じられました。

戻っていただきまして 34 ページ 14 行目のボックスでございますが、浅野先生から、原体混在物①から③と⑥というのが、それぞれどの化合物と対応しているのか、対応表はありますかというお問い合わせをいただきました。事務局からというところで書いておりますけれども、評価書案のほうからは削除しておりますが、農薬抄録のほうには一覧表が掲載されておまして、それぞれここに記載されたような対応をしているところでございます。

それから、35 ページにまいりまして表 23 に関しては、浅野先生から修正をいただいております。4 行目からのボックスですけれども、松本先生から御確認で、LD₅₀ の値の数字のとり方についてのお尋ねがございましたが、先生に書いていただきましたように、有効数字 3 桁、4 桁目を取捨五入するという処理をしております。

それから、同じボックスの中で浅野先生からのコメント、1 番目でございますが、原体混在物①の死亡例については、抄録 200 ページの表中では死亡は投与後 15 分から開始となっていて、「結果本文では、投与 15 分以内に死亡した動物では、強直間代性痙攣もみられたが…、とあり。整合性について要確認」ということでございます。15 分から死亡が開始しているのに、15 分以内に死亡した動物ではこんなことがあったというところの整合性についてのお尋ねだと思います。

それから、2 番目として、原体混在物⑥の胸腺萎縮、肝褐色化（生存動物）の記載は必要でしょうかという御意見をいただいております。この点、御審議をいただければと思っております。

それから、36 ページにまいりまして、2 行目からニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験の結果でございます。結果としては、フェンピロキシメートの急性遅発性神経毒性は認められなかったということで、吉田先生から修文をちょうだいしております。

36 ページ 12 行目から、眼・皮膚に対する刺激性、それから皮膚感作性試験の結果でございます。松本先生、浅野先生、吉田先生から修文をいただきました。

ウサギの目の粘膜に対しては、ごく軽度の刺激性が認められております。皮膚に対する刺激性は認められておりません。モルモットを用いた試験ですけれども、Maximization 法ではモルモットの皮膚に対して中等度の感作性が認められた一方で、Buehler 法、これはさらに高用量のところを実施されておりますが、Buehler 法では皮膚感作性は認められなかったという結果でございました。

急性毒性は以上でございます。

○ 吉田副座長

ありがとうございます。

この剤は、余り急毒の値は高くないというのが特徴のようです。各先生方からコメントをいただきましてありがとうございます。

そういたしましたら、まず評価書案 34 ページの急性毒性試験の表からいきたいと思いますが、その前に薬理試験については、先生方、何かここでディスカッションすべきことはありますか。これはこのままだと思いますので、静脈内投与では比較的低い用量から死亡が出ているということです。

では、34 ページの急性毒性試験のところですが、まず浅野先生、この表に対するコメントですが、事務局からありました 280 mg/kg 体重については、よろしいですね。

○ 浅野専門委員

はい、結構です。ここは消し忘れました。統一していなかったような感じを最初受けたものですから、すみませんでした。

○ 吉田副座長

そういたしましたら、この表に対する運動量のところのコメントをお願いいたします。

○ 浅野専門委員

自発運動減少、それから運動量の減少というので 2 種類書かれていましたので、今、事務局の御説明ですと、原文のほうでは「自発」がついていなかったりついていたりということで、施設ごとの記載方法ということだったのですけれども、恐らく同じことを言っていると思うのです。そのときに、どちらかに統一したほうがいいのかと思って加えたのですけれども。

○ 吉田副座長

浅野先生としては自発運動。

○ 浅野専門委員

はい、自発運動としたほうがいいのかというふうに思っています。

それから、1 つ、吸入のところでは活動低下というのがありますけれども、これはあえて「活動低下」という言葉を使ったのか。これも自発運動の低下とは違うのですか。吸入試験はチャンバーで固定されているわけではないのですよね。全身曝露ですよね。そうすると、やはり同じように自発運動減少でしたら、その言葉で統一したほうがいいのかというふうに感じました。

○ 吉田副座長

実を申しますと、この初回登録が 1991 年と余り新しい試験ではないので、今回提出された抄録のデータもそう新しい試験が追記をされているわけではないので、ある意味ではその当時の記載だということは、しょうがない部分はあるのですけれども、今の最新の毒性の評価法でやられたわけではないということは、その辺が医薬品とは違いますので。

○ 浅野専門委員

わかりました。ですから、もしそういう言葉が違うものが、同じ意味のものを言葉が違ってても容認されるのであれば、私としては問題なく過ごさせていただきたいと思います。

○ 吉田副座長

松本先生、そのあたりにつきましてはどうでしょうか。

○ 松本専門委員

これまでのまとめ方でいいと思うのですがけれども、私も、運動量というと自発運動量の低下・減少ではないかと思えます。ただ、活動量低下というのも、これはこれで意味がわかるというのが正直なところですよ。ですから、特段問題なければ、抄録に沿って書いておくということではいかがでしょうか。

○ 吉田副座長

では、抄録に沿って書くということで統一したいと思いますので。

○ 堀部課長補佐

今、抄録を確認したのですがけれども、「活動低下」と「運動量低下」というのは、同じ試験機関でやられていて違う言葉が当てられているんですね。ただ、米国の機関なので、訳をとるときに別な人が訳したとか、そういうのも、アクティビティーとか何とかに訳した可能性はあるのですがけれども、松本先生御提案のように、「活動低下」は「活動低下」のまま残します。「運動量低下」のところは全部「自発」を前につけるということで、「自発運動量低下」ということですべての単語を統一するということでしょうか。それとも抄録どおり、運動量のところも運動量と自発運動量を書き分けましょうか。いかがいたしましょうか。

○ 吉田副座長

運動量については「自発」を入れてよろしいですね。活動低下と、そこだけを。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 吉田副座長

そういたしましたら、続きまして、浅野先生からいただいた 34 ページ下の部分についてのコメントですが、これについては事務局から回答が寄せられていますが、これでもよろしいですか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 吉田副座長

そういたしましたら、続きまして 35 ページ、表 23 です。急性毒性試験のうち原体混在物と代謝物についてですが、これにつきまして、松本先生から有効数字はということですが、有効数字 3 桁ということでもよろしいでしょうか。

そういたしましたら、次に、浅野先生からいただきました死亡例の抄録の 200 ページ

のところのコメントですが、よろしくお願ひいたします。

○ 浅野専門委員

抄録 200 ページの表中には、死亡開始時間というのが投与後 15 分から開始されたと、それ以前にはなかったというふうにとれるのですけれども、下のほうの文章で、「雌雄で自発運動量の減少、雄で横たわり、雌で歩行失調が観察された」の後、「投与 15 分以内に死亡した動物では」と特記しているのですね。ここに強直間代性痙攣が見られたとあるのですけれども、そのところの整合性がとれていないように感じましたので、記載させていただきます。

○ 吉田副座長

確かに表からだど、15 分以内は死んでいないと思われるのに、ここは一度確認していただいたほうがよろしいかと思ひます。ただ、結構短時間で死亡が出てくるということですね。

そういたしましたら、続きまして②の原体混在物の胸腺萎縮等のというところについては、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

これは生存例の解剖所見です。これに胸腺萎縮、肝の褐色化というのを生存動物で記載しているのですけれども、これは検体投与に起因した変化というふうに判断しているということなんでしょうか。それでよろしいですか。

○ 吉田副座長

恐らくそのところに見られた所見としてとっているのだとは思ひますけれども、代謝物 M につきましては、死亡動物はなく最後まで、いろいろな症状なり病理変化は出てくるものの 5,000mg/kg 体重まで生きたということで、もし検体投与によるものなら、記載しておいたほうがいいのかなという気はするのですが、先生と私の解釈が違ひのかしら。

○ 浅野専門委員

同じです。検体投与の影響と判断しているかどうかだと思ひますけれども。

○ 吉田副座長

多分、記載しているということは、褐色化ということで、病理組織でのことと関連するところは、どうもこの所見からは見出せないようではあるのですが、これだけ……。

先生としては、投与としている場合だったら記載しなさいということで、よろしいですか。

○ 浅野専門委員

はい、そうです。

○ 吉田副座長

そういたしましたら、これについても、検体投与によるというものでしたら記載するというので、急毒で 1 回ですので、これ以上のことはわからないと思ひますが、ここで見ていただきたいのは、今まで植物代謝等が出てきた代謝物 B につきましては、その

前のページにありますように、原体と親化合物と同じ程度の LD₅₀ だということです。ただ、もう一つの代謝物 M については、急性毒性は非常に弱いということをごここで 1 つ見ていただきたいと思います。

続きまして、急性遅発性神経毒性についてはないということで、よろしいですか。

続きまして、皮膚・眼についてですが、松本先生から御修文をいただいたようですが、先生、それについて何かコメントはいかがでしょうか。

○ 松本専門委員

追記だけなので、結構です。

○ 吉田副座長

浅野先生は、刺激性感作性についてはいかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

ここは大丈夫です。

○ 吉田副座長

モルモットの皮膚については、感作性があるかもしれないというような結果ですけれども、結果としてはちょっと equivocal などところがあるなというところまでしかわからないのですが。

そういたしましたら、そのほか何か、急性毒性や刺激性感作性について。

なければ、続いて亜急性毒性試験のところ。

○ 堀部課長補佐

すみません。1 点、表 23 の中で代謝物 M のところなのですが、浅野先生から蛍光で表示をしていただいていた部分、今、網かけをさせていただいているのですが、「腎近位尿細管上皮硝子滴変性」から始まったところについて、浅野先生からいただいたファイルで蛍光表示になっていたのですが、これに関して先生のほうから何も御説明がなかったものですから、ここが何かあったのかなかったのか教えていただければ。

○ 吉田副座長

では浅野先生、ここについて加えていただいた点につきまして。

○ 浅野専門委員

これは自分で注意して見ていた部分ですので、すみません、消し忘れしました。申しわけありません。

○ 堀部課長補佐

それでは、所見として残して、そのままにさせていただきます。ありがとうございました。

そうしましたら次にまいります。よろしいでしょうか。

それでは、36 ページ 23 行目から、亜急性毒性試験でございます。

24 行目からラットでの 90 日間の試験結果が示されております。各投与群で認められました毒性の所見につきましては、次のページでございますが、表 24 にまとめさせていた

だいておりますが、貧血ですとか尿量の減少といったこと、それから副腎、肺、脾臓、肝臓等の絶対重量、比重量の増加、減少、臓器重量の動き、それから肝細胞肥大、それから体重増加抑制といったようなことが見られているようでございます。

ちょっと前後いたしますが、この表に関しては松本先生と吉田先生のほうから修文をいただいております。削除していただいたりしております。

それで、本文に戻りまして 36 ページ 28 行目からでございますけれども、血漿中の BChE、それから AChE の活性の低下というのが認められておりますけれども、ここについては、赤血球の AChE 活性に障害が認められず、活性低下に関連する重篤な肝毒性が認められないことから、これらの低下の毒性学的意義はないものと考えられたということ。それから、眼科学的検査において、硝子体動脈遺残が認められておりますけれども、組織遺残であって、毒性学的意義のない変化であるというふうに考えられたということ。

それから、先ほどの表とも関連しますが、脳及び肺における絶対重量減少及び比重量減少は体重増加抑制に関連しており、対応する病理組織学的変化も認められないことから、毒性影響ではないと考えられたということで、吉田先生から修文をいただきました。

前後して恐縮でございます。37 ページ 9 行目から、ボックスでございますが、浅野先生のコメントですけれども、500 ppm のところに体重増加抑制などなどの記載が必要ではないかということでございますが、表 24、ちょっと見にくくて恐縮ですが、ごらんいただきますと、500 ppm の下、100 ppm 以上となっておりますので、100 ppm のところに記載したものは、当然 500 ppm でも、以上ということで同じ所見が見られていると。違った所見の場合には、その点、表中に明記をするような形で整理をさせていただいているところでございます。

それから、10 行目のボックス、吉田先生からのコメントですけれども、抄録中には赤血球 ChE 測定について記載されていないけれども、測定しているか申請者に確認してくださいということなのですが、ここに関しては、抄録 89 ページで血液生化学の検査項目がずらずらっと並んで、あと、わざわざ文章を書き換えて、AChE をはかりましたという事実が別に記載されておまして、見にくい抄録だったのですけれども、一応、文章中では記載されているということが確認できております。

それから、硝子体の変化については、発育遅延という言葉が適切かどうかということでしたけれども、吉田先生のほうからも組織遺残ということで修文をいただいておりますので、ここに関しては確認の必要性があるかどうか、後で御指示ください。

それから、37 ページ 12 行目から、イヌでの 90 日間亜急性毒性試験の結果でございます。

すみません。先ほどのラットの試験でございますが、結論を申し忘れまして。100 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、それから雌でのトータルプロテイン減少が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm というふうに考えられております。

申しわけございません。イヌに移ります。イヌでの毒性所見は、次のページの表 25 に

示されております。

こちらでも、下痢、嘔吐、それから体重の増加抑制といったようなこと。それから、雄では副腎の絶対及び比重量の増加。それから、後ほど言葉の使い方について御議論があるかと思いますが、「鈍麻」という言葉がありましたけれども、多分、反応が鈍っていくようなことかと思って見ておりました。それから、雌のほうですと、肝細胞内のグリコーゲン減少とか、腎の髄質細胞質空胞化といったようなことが切迫と殺動物で認められておりました。それから、心臓に関して QT 時間の延長ですとか心拍数の軽度の減少というようなことが雄で認められております。

本試験でございますけれども、まず先に結論でございますが、10 mg/kg 体重/日投与群の雄で心拍数の軽度減少と、雌で体重増加抑制が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日であると考えられております。

38 ページ 6 行目から、松本先生からのコメントでございます。吉田先生から「鈍麻」という言葉を適切な表現に変えたほうがいいのではないかという御提案がありまして、それに対して松本先生からのコメントでございます。先生のほうでお調べいただいた結果でございますが、御提案としては、「昏眠」、あるいは医学事典などを総合して「軽度の意識混濁」というようなことにしてはいかがでしょうかという御提案をいただきました。

それから、7 行目のボックスでございますが、吉田先生から、雄で QT 延長等が認められているけれども、これを投与の影響と考えられるかどうか申請者に確認してくださいということございました。

なお、前後しますが、2 行目のところに事務局よりということでボックスを記載させていただいておりますが、抄録にはイヌの 28 日間の亜急性毒性試験の結果というのがあるのでございますけれども、これは各群 1 匹の用量設定試験ですので、評価書からは記載を省略させていただきました。

亜急性は以上でございます。

○ 吉田副座長

ありがとうございます。ターゲットがかちっと絞られるような標的性は余りないようなのですが、急毒も含めてそう高い用量で行われている試験ではありません。

まず 36 ページ、10 の亜急性毒性試験、90 日のラットから見ていきたいと思えます。

まず、ここで見られた毒性の主なプロファイルは、37 ページ、表 24 に記載しています。浅野先生、この表の見方についてはよろしいでしょうか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 吉田副座長

あと、私がコメントした 37 ページの 10 行目のところにつきましても、自分で言って自分で納得するのは変なのですが、コリンエステラーゼについても書いてあった。そして硝子体の遺残については、毒性病理組織学で、これは若い動物に見られて云々ということ

が教科書レベルで書いてありましたので、組織遺残ということで私も納得をいたしまして、特に申請者の方に聞くレベルではないというように思いました。ただ、眼の所見でもあるということなので、記載しておいたほうがいいかなというので、組織遺残であるというように記載してもらったということになります。

そのほか、表 24 について、松本先生からコメントをいただいているようですが、松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本専門委員

これは大したことではなくて、トータルプロテインが動いていて、見ますとアルブミンが減少しているの、それは書いておいたらいかがでしょうかと、ただそれだけのことで

○ 吉田副座長

ありがとうございます。恐らくアルブミンが減少していることによってトータルプロテインが減少していることを書くということで、追記ということで、浅野先生、よろしいですね。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 吉田副座長

これは雌雄ともに認められて、どちらかという雌のほうで強く認められたということですね。

ここで主に見られたのは、体重増加抑制あるいは餌の減少、あと若干副腎が動いたり肝肥大が起きたりということですが、そのような変化にとどまっております。100 ppm ではいろいろ見られているのですが、20 ppm では雌雄とも見られていないということで、ここで線を引きましょうということの結果ですが、亜急性毒性試験のラットにつきまして、そのほかコメントは。

泉先生、よろしいですか。

○ 泉専門委員

結構です。

○ 吉田副座長

藤本先生も。

○ 藤本専門委員

はい。

○ 前田評価調整官

1点確認で、36 ページの 36 行目なのですけれども、「脳及び肺における絶対重量減少及び比重量減少」となっていますが、これは抄録を見ますと比重量のほうは増加していると思いますが、その辺は。

○ 吉田副座長

そこは私が書き間違えて、よく脳とかは、脳比重量ということで体重のかわりに指標となるようなところですので、そこでこれらは毒性ではないだろう、対応する病理組織的変化もないので、削ったほうがいいかなというので、ありがとうございます。そういたしましたら、肺については、比重量は私も増加だと思しますので、訂正をお願いいたします。心臓につきましても、次のイヌではあるかなというのはあるのですが、ラットでは組織学的変化も一切認められておりませんので、ここについては明らかな毒性というようにはとれないと思うので、削りたいと思いますが、よろしいですか。

そういたしましたら、ガイドラインで決められている非げっ歯類としましてイヌの試験が行われております。こちらに移りたいと思います。37 ページ、38 ページでございます。

まず、私が、症状のところ用語がよくわからないのでお尋ねしたところ、松本先生が調べていただきましてありがとうございます。表 25 の「鈍麻」という表現につきまして、松本先生、コメントをお願いいたします。

○ 松本専門委員

私もこれ、こういう症状といいますか、所見については専門ではないので、ぜひどなたかに助けていただきたいのですけれども、JMPR だったかの原書のほうを見ますと、そこに症状的に出てくるのは **Torpor** という言葉でして、抄録を見ますと、動物が動かなくなるといいますか、衰弱したり活動しなくなるというようなふうに見えました。吉田先生も御指摘のように、できるだけ用語集にある言葉を使ったほうがいいのではないかと考えて、手元の衛研で以前つくったものを見ていきますと、**Torpor** というのはないのですけれども、**sopor** という言葉があって、これはどうも同じで使っているようなのです。そこには「昏眠」と書いてあったのですけれども、昏眠は症状としてはちょっときついかなどと思って医学事典を調べましたら、ここに書いてあるような意識混濁のやや軽度なものというようなものがあったので、この辺だと使えるかなと思ってこう書きました。ただ、ほかの先生の御意見を聞きたいと思います。

○ 吉田副座長

ありがとうございます。この症状につきまして、泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

ちょっとわかりません。知りませんので。すみません。

○ 吉田副座長

泉先生としては、今、松本先生から御提示いただいた昏眠または軽度の意識混濁、イヌでございますけれども、先生として、もし毒性所見として使う場合はどのあたりが。

○ 泉専門委員

言葉ですか。

○ 吉田副座長

ええ、用語として。

○ 泉専門委員

鈍麻でどうかということですか。

○ 吉田副座長

ええ。あと、松本先生から御提示のあった昏眠あるいは軽度の意識混濁。

○ 泉専門委員

昏眠というのはよく知らないですね。鈍麻はいいと思いますけれども。

○ 松本専門委員

鈍麻自体が用語集に出てこないものですから、出てくれば私もそう書いたのですが、出てこないの、無理やり調べてみたところが背景なのですから。

○ 吉田副座長

私がかつこれを申し上げたのは、ヒトでの症状のような感じがしたので、これをそのまま動物に当てはめるのはどうなのかなと思ったので。

すみません、いきなり飛びますが、廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

鈍麻というと、一般的には知覚が鈍麻しているとか、そういう意味にとるので、単に鈍麻があると、何が鈍麻なのかわからないですね。意識のことですと、例えば軽いものからいうと、軽眠だとか、昏迷だとか、昏睡だとか、そういういろいろな段階の言葉があると思うのですが、ここの「昏眠」というのは余り聞いたことないですね。だから、わかりやすいとしたら、「軽度の意識混濁」はいいと思うのですが、ただ、これが鈍麻と同じ意味なのかどうかかわからない。抄録では単に「鈍麻」となっているのですね。困りますね。

○ 吉田副座長

ある意味では、この鈍麻というのが特殊な用語を指しているのかどうかということまでの知識が私にはなくて、かつ、衛研が前にまとめた用語集にも出ていないということで、申請者の方に伺いますか。これは何か特別な意味があって「鈍麻」と使ったのか、軽度の意識混濁ということとは違うのかということをお尋ねするということで、よろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

Life Science Research の試験のようですので、報告書の原語を確認していただいて、症状がどうかということとあわせて見解を伺うということで、よろしいでしょうか。

○ 吉田副座長

恐らく **Life Science Research** は、今の **Huntington** か何か、ほかの会社になっていると思いますけれども、申請者の方に。

そのほか、イヌですが、実を申しますと、次の慢性毒性と一緒にいったほうがいいのかもしれないのですが、若干心臓への影響が見られています。これが **10 mg/kg** 体重以上で心拍数の軽度減少、あるいはここには書いていないのですが、古い試験なのですが、心電図の検査が行われています。それが抄録の **99** ページです。私が、**50 mg/kg** 体重のとき

ろに QT の延長を書いたのですが、これは頻脈とともに医薬品等では結構気にするというように聞いていましたので書いたのですが、非常に軽度なのですね。心拍数が減少すればこういうことが起きるのかもしれないのですが、90 日と 1 年を同じように見て、同じように記載をするということが必要だと思いますので、できれば心臓については、この所見をとってこの所見をとらないというのは、1 年の試験を、心電図も眺めながら最終的には戻りたいと思いますが、よろしいでしょうか。特に医薬品等で心臓をされていた先生には、そこまで書く必要はないのかというようなところですが、ここについてはペンディングにして次に進みたいと思いますけれども。

泉先生、よろしくお願ひします。

○ 泉専門委員

農薬抄録と JMPR の 2004 年というのは同じ実験だと思うのですが、JMPR のほうではイヌの亜急性で 2 mg/kg 体重で下痢があってというのが出てきて、NOAEL がとれないみたいなことも評価のエバリュエーションのところで書いてあるのですが、抄録のほうには、一番低用量の 2 mg/kg 体重で下痢のことは余りというか、書いてなかったように思います。それはどうしてそういうふうになったのか、もし調べておられたら事務局のほうでお願いします。

○ 吉田副座長

事務局、いかがでしょうか。JMPR の 2004 年は、Acute Reference Dose を設定するためなので、13 週のイヌのところですね。

○ 堀部課長補佐

37 ページのところですが、海外評価書の束、薄いほうのファイルの 3 という耳のついているものの、途中から始まっているのですが、37 ページというところではないかと思うのですが、割と下のほうから……。

○ 泉専門委員

39 ページの上から数行目、Reproductive toxicity のちょっと前のところですね。

○ 堀部課長補佐

はい。結論の出る一番最後のところに 2 mg/kg 体重/日でということを書いてあります。抄録のほうでは 97 ページになろうかと思うのですが、抄録のほうでは 10 mg/体重の雌と 50mg/体重の雌雄で下痢が試験期間を通じて認められたというふうになっていて、ここと確かに違いますけれども、これ以上、今のところでは情報は持っておりませんが、ここも実際どうだったのかを確認する必要があるれば、ここは確認可能でございます。申請者に確認せざるを得ないと思うのですが、

○ 吉田副座長

あとは、JMPR の資料の 38 ページの Table2 が 1 週間以内に出た下痢の頻度、個体表になっていると思うのです。先生方、それをごらんになっていると思うのですが、恐らくこれは、一番低い 2mg/kg 体重というところで、1、2、3、4 というのが個体ですね。個

体で出てきたということになると思うのですけれども、ただ **JMPR** でも、**LOAEL** は **NOAEL** に近いものだろうということですが、その後には下痢は恐らく認められなかったということになるか、特に **2mg/kg** 体重でも出てこなかったということになると思いますが、先生方、こちらの表をごらんください。

○ 泉専門委員

ですから、最後の 44 ページの **Toxicological evaluation** のところでは、13 週の試験の初めのころ、**beginning** というふうに書いてあるので、抄録のほうでは、こういうことを無視したということではないでしょうけれども、結局は必要ないというふうに考えてやったのかなというふうに思うのですけれども。それで特に問題にはならないような気はするのですけれども、ただ **evaluation** のところで **NOAEL** がとれないみたいなことを書いてあって、セーフティファクターを **200** にしたというようなことを書いてありますので、ちょっと……。

○ 吉田副座長

それは **Acute Reference Dose** ですね。

○ 泉専門委員

そうですね。ですから、それはいいのでしょうかね。

○ 吉田副座長

Acute Reference Dose が **ADI** より低くなるということはないので、それは **Acute Reference Dose** の設定かもしれないですが、これを毒性ととるかからないかということは、それは **ADI** ともかかわってくるところですので、もしこれを、投与第 1 週に出てきた、軽度かもしれませんが、一番最低用量で出た下痢をとるならば、イヌの亜急性毒性試験では **NOAEL** はとれない。ただ、恐らく **JMPR** でも、これはこの **LOAEL** だとしても **NOAEL** に近いと書いてあることと、次の 1 年ではさらに低い **1.5** という用量でとってありますので、**ADI** が設定できないということはないと思いますので、もしこれをこの調査会で毒性とするならば、それを私は毒性としてもいいのではないかというように思いますが、先生方の御意見として、藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

基本的には、これは聞いてもらわないとしようがない。例えば、**Table 1** だけを見て、これがもし有意なものだと認めれば、毒性というふうにとらざるを得ないと思うのです。例えば **Table 1** のところで、これはコントロールより、数字としては明らかに大きくなっていますので、雄の **2 mg/kg** 体重/日。これで下に説明が出ているのですけれども、そもそもどういう計算かちょっとすっきりしないし、それを統計的に処理できるようなものなのか、そこもちょっとわかりづらいところがあります。

ですので、つまり抄録には明確にコード図の、ここでもはっきり数字が大きくなるあたりを毒性ととっていますけれども、この **Table 1** はそれとはちょっと違う。しかし、優性検定のマークもついていないということもあってちょっと判断しづらいので、ここは、抄

録でこういう判断をした根拠というのを申請者へ尋ねていただかないといけないのかなというふうに思います。

○ 吉田副座長

浅野先生、いかがですか、Table 2 は。これはイヌだから有意差はつかないと思いますけれども。

○ 浅野専門委員

そうですね。特に試験開始時には割と下痢はしやすい動物種ではあると思うのですが、今、藤本先生がおっしゃったように、数値としては Table を見ると明らかなように、2mg/kg 体重で高いのですね。これは確認するというのが無難ではないかと思えます。

○ 吉田副座長

松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本専門委員

数字が非常に微妙で、3 人の先生が確認されたほうがということなので、そうかなと思って見ているのですけれども、少なくとも 50mg/kg 体重を超えたところは影響だということでもいいと思うのですけれども、20mg/kg 体重あたりのところがどうなのかなかなか判断が難しい。藤本先生が言われたけれども、有意差みたいなものがつくると非常に判断しやすいですけれども、ちょっと難しいと思います。

○ 堀部課長補佐

吉田先生、事務局から質問させていただいてもいいですか。2004 年の JMPR の資料というのは、Acute Reference Dose 設定のために、その目ですべてをごらんになっていると思うのですね。一方で、きょう机上配布させていただいた最初の evaluation のときに、1995 年の evaluation のときの表現の中では、お手元机上配布資料の 12/29 ページというところにイヌの結果があるのですけれども、このイヌの結果の 5 行目からのところで、下痢は雌で 10 mg/kg のところ、それから雄では 50 mg/kg のところで観察されたというような記載がありまして、この JMPR としては、両者の記載ぶりをどのように考えたらいいのかなというところも、今、ざっと読みながら引っかかっていたところではあるのですね。Acute だと、投与初期に出た症状もかなり顕著なものとしてとるからそこをとったのか、それとも、新しいほうの評価で見るべきだからここを重視すべきなのか、そのあたりはどう考えたらいいでしょうか。

○ 吉田副座長

Acute Reference Dose であっても毒性は毒性と考えて、それが急性影響なのかどうかということですから、1994 年時にはまだ Acute Reference Dose の考えがなかったので、JMPR は多分、抄録ではなくて生データを全部見直してみて、この初期をとろうというようにとったので、この抄録には Acute Reference Dose のことはもちろん反映されていませんけれども、JMPR で 2004 年に一部、Acute Reference Dose 設定のために評価した下痢については急性影響と考えて、毒性と考えて評価しているけれども、これはどうか

ということについて、申請者に尋ねましょうか。もし尋ねて、これが影響だという場合は影響とするということで、よろしいでしょうか。それとも、イヌというのは、投与初めにはよくこういうことがあるから、それは別にこの剤でなくても起きることということで考えられるのかということなのですが、浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

これは Hungtinton ですね、やっているところは。イヌのほかの試験を含めて背景のデータもあるといいのですけれども、この表だけ見せられると、差がなく過ごせるかどうかというのは非常に難しいところなのかなと思います。

○ 吉田副座長

では、これがもし毒性だという場合は、2 mg/kg 体重が毒性所見なしでなくて、雄の 2 mg/kg 体重が毒性量の LOAEL ということになって、無毒性量は 2 mg/kg 体重未満ということになると思います。

ただ、これが非常に微妙な変化といいますか、特性か毒性でないかわからないというところで、毒性量だとしても非常に軽微なものかもしれないというあたりは、よろしいでしょうか。

○ 松本専門委員

この中を見ますと動物 4 匹でやっていますね。それでパーセントで出ているのですけれども、毎日観察していてその数字が出ている。ですから、パーセントといえども、きっと 8%にしても 22%にしても、1 匹の動物、コントロール群にしても処置群にしても、1 匹ぐらいの動物あるいは非常に回数の少ない下痢があったというようなことを示しているわけなので、私は、50%とかというふうに超えないと余り意味がない数字なのかなというふうに思います。4 匹を毎日観察していったどれぐらいのパーセントで出たかという話だと思うのです。確認されることはそれでいいと思います。

○ 吉田副座長

ほかに、毒性の先生、いかがでしょうか。泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

むしろ確認しなくても、このままいてもいいような気もするのですが、とらないということで。だめですかね。僕が言い出してからこんなことを言うのもどうかと思うのですけれども、Acute Reference Dose にしてもどうして蒸し返し……、蒸し返しではないですかね。そういうところがちょっと疑問になっただけで。

○ 吉田副座長

ただ、Acute Reference Dose も非常に厳し目な値であるというようなことは、最後にも書かれているので、でもこのデータがあるわけですから、この JMPR のデータは我々の評価の一つの資料ですから、これが見られたが、本調査会ではこれは毒性とはとらなかったということを記載する必要があると思いますけれども、イヌは下痢というのは投与初期に起こすものであり、というようなことを書くか。いかがでしょうか。今ここでディス

カッションしているのですが、それについて何も、もとに戻るといことはできなくなってしまったのですけれども、いかがでしょうか。松本先生、聞くほどのこともなく、お伺いしなくても、ここでの評価ということ。

○ 松本専門委員

私は、この数字の 20%前後というのは、下痢の頻度が少し増えたという程度のものであるという判断をしてもいいのではないかという気はするのですけれども。

○ 吉田副座長

では、そこをところを表外に書くということで、下痢が若干上がったけれども、これは毒性としてとらなかつたということで記載するというので、よろしいでしょうか。修文をしていただいた後、また毒性の先生に回しまして、それぞれ御確認をいただくということで、事務局、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

それでは、多分これは本文中に書くような格好になると思いますので、本文中、今の投与初期に下痢が 2 mg 以上すべての群で見られたけれども、これはイヌでは見られる傾向であることから、本調査会としては投与の影響としないと判断したというようなことを書き加えさせていただいて、先生方に御相談をさせていただくという格好にしたいと思えます。

○ 吉田副座長

それで、明らかに 50%を超えるのは、イヌでは、雄では 50mg/kg 体重であり雌では 10mg/kg 体重であるということも記載して、その 50%を超すようなものについては毒性としてとったけれどもということで、後で舌をかまないようにしっかり書き込んでいただく必要があるかもしれません。

○ 堀部課長補佐

松本先生、50%という数字は書いてもよろしいですか。この間もこの部会で同じようなことが、数字のパーセントで線を引くとそれがひとり歩きしてという御議論があったかと思いますが、顕著とか、そういう修飾語で。

○ 松本専門委員

はい。

○ 吉田副座長

下痢についての取り扱いについては、よろしいでしょうか。イヌはすぐ下痢をしたり嘔吐したりするので評価が難しいところです。すみません。ちょっと時間が手間取りました。

では、慢性毒性と発がん性までいって 1 回休憩をしたいと思えますので、引き続きお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、38 ページ 9 行目から、慢性毒性及び発がん性試験でございます。

10 行目から、イヌでの 1 年間慢性毒性試験の結果でございます。毒性所見としまして

は表 26 のほうに示させていただいておりますが、体重増加抑制、それから摂餌量の低下が雄で、それから雌雄ともに流涎、下痢。あと、雄のほうで心臓に心拍数の軽度の減少ですとか ST 間隔の軽度延長、P 波の振幅延長などが見られております。この表に関しまして、藤本先生、松本先生、浅野先生から修文をいただきました。

結論を先に申し上げておきますと、5.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で流涎及び下痢が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 1.5 mg/kg 体重/日と考えられております。

39 ページにまいりまして、3 行目からボックスでございます。まず藤本先生からのコメントで、投与群で前立腺の重量が 2 倍近くに増加していますと。用量依存性もなく組織学的変化もないことから、毒性学的意義はないとしていいのだと思いますが、本試験での実値、それから前立腺重量の背景データがどの程度の値か確認いただけませんかというコメントでございます。これに対して吉田先生からは、前立腺重量については用量相関性がなく、精巣重量変化がないことから、偶発性の変化であると考えるとのコメントをいただきました。

それから、同じボックスの下でございますけれども、浅野先生からで、抄録の 107 ページの記載の中では、流涎に関して 5.0 mg/kg 体重/日群に対するコメントがないけれどもということでございます。抄録の 112 ページの結論のほうでは、5.0mg/kg 体重/日と 15mg/kg 体重/日で流涎、下痢というのが認められたと記載されておりましたので、所見というふうにいたしました。また、5.0 mg/kg 体重/日以上投与群の所見で、15mg/kg 体重/日にも見られるものをそちらにも記載したということにしておりますが、この点についての取り扱いは後ほど御確認をいただければと思います。ちなみに、抄録の 107 ページのほうでございますが、文中には、「流涎が全投与群で軽度に認められ」というような記載は確認ができました。

それから、4 行目からのボックスでございますが、事前に事務局のほうから、1.5 mg/kg 体重/日以上雌で PT の延長というのが見られたとしておりますけれども、抄録の結論のほうでは毒性ととられていないということで、その取り扱いについてあらかじめお伺いいたしました。藤本先生からは、用量依存性がなくて軽微な変化なので毒性ととらないということで、表からの削除。松本先生からも削除。吉田先生も用量相関性がないので影響としていないということ。浅野先生からも用量依存性はなしというふうなコメントをちょうだいしました。

それから、5 行目でございますが、吉田先生から、心電図の解釈について、90 日では変化ととっていない。ST 間隔の延長とか P 波振幅減少を投与の影響、ここでは投与の影響とした理由について申請者に確認してくださいというコメントをいただきました。

40 ページにまいりまして、ラットの発がん性併合試験でございます。

毒性所見は表 27 に示されておりますけれども、体重増加抑制、それから摂餌量減少、摂餌効率の低下といったものが主な所見でございます。腫瘍性病変が増えたというようなこともございませんでした。

75 ppm 以上の雌での肝の絶対及び比重量の減少、それから 25 ppm 群の雌での肝比重量の低下が認められておりますけれども、これも用量相関性がなくて、肝毒性を示唆する変化がその他の検査項目で観察されないことから、毒性学的意義のない変化であると考えられたということで、吉田先生からの加筆をいただいております。

それから、ボックスでございますが、17 行目に泉先生から、雄の 75 ppm の体重増加抑制、摂餌量低下については、150 ppm のところでとってもしいのではないかと御提案がございました。抄録の該当ページは 115 ページになりますので、後ほど御検討いただければと思います。

それから、18 行目からですけれども、事務局から、あらかじめ肝臓の重量変化について取り扱いをお伺いしましたけれども、これについては、泉先生からは、肝重量、比重量の減少というのを 75 ppm に加えたほうがよいかもしれないという御意見。浅野先生からは、用量相関性がないことあるいは病理組織学的検査でも特筆すべき異常がないということから、毒性学的意義は低いと思いますという御意見をいただきました。吉田先生からも、毒性影響ではないということで、先ほど読み上げました 7 行目からの加筆をいただきました。

41 ページにまいりまして、マウスでの 18 か月間発がん性試験でございます。

毒性所見は表 28 に示されておりますが、体重増加抑制と摂餌量の低下、それから雄での高用量群で消瘦が見られております。

それから、5 行目でございますが、400 ppm 以上投与群の雌において卵巣萎縮の有意な増加が認められておりますけれども、組織像は対照群と同様であり、老齢マウスに通常観察される生殖性の退縮像であることから、毒性学的な意義はないと考えられたとしております。

本試験におきましては、400 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められておりまして、無毒性量は雌雄とも 100 ppm、発がん性は認められなかったという結論をつけております。

41 ページ 14 行目でございますが、松本先生からのコメントで、雌の 100 ppm で初期の 13 ウイークのみですが体重増加抑制があるということで、EPA でも 100 ppm を chronic LOAEL としているので、影響としてもよいかもしれませんというコメントをいただきました。

それから、泉先生からは、400 ppm で摂餌量低下に伴う体重増加抑制が見られるので、評価に耐える試験と言えるかどうか疑問が残るという御意見をいただきました。この点の取り扱いについては後ほど御意見をいただければと思います。

先ほど、申しわけございません。併合試験の結論を申し上げるのを飛ばしてしまいました。結論としては、ラットの併合試験ですけれども、無毒性量は雌雄とも 25 ppm でございます。発がん性は認められなかったという結果でございます。

ここまで以上でございます。

○ 吉田副座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、38 ページに戻りましてイヌの 1 年の試験です。こちらにつきましても、まず藤本先生から表 26 につきましてコメントをいただいておりますが、いかがでしょうか。前立腺重量ですが。

○ 藤本専門委員

書いたとおりで、聞いてほしいというのは、単に私がイヌの前立腺を知らないということなので教えてほしい。日本農薬株式会社に聞かなければいけないことかどうかわからないですけれども、以前もイヌの前立腺重量の背景データなどを見ると、2 桁ぐらい違うような値が出ていたりして、そういう背景データがどういう状況なのか、実際の値がどういふものか確認して、コメントいただければありがたいなという程度であって、結論においては吉田先生もコメントされているとおりで、用量相関性もないということで、恐らくコントロール群に非常に低い動物が入っていたのだらうというふうに考えられますので、毒性影響ということに関しては、ないということでもちろん問題ございません。

○ 吉田副座長

ありがとうございます。では、この点につきましては背景データを聞くということで、確認後、恐らく精巣等にも影響が出ていないので、イヌというのはころっとした前立腺でして、どうしても尿道と一緒に入ってしまうのと、年をとってくると重たくなるのですけれども、ばらつきの多いところですよ。

では、一応申請者の方に背景データだけ確認していただいて、これは記載のままということで、あと流涎について、浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

これは抄録の最後の結論のところと途中の記載の不一致があったところを確認したかったのですけれども、107 ページ、この部分においては、流涎については 5 mg/kg 体重/日投与群では、これに対するコメントがなかったのですけれども、最後の結論として、この化合物の影響として流涎と下痢というのが 5mg、それから 15 mg で出ていたというところを確認したかったのですけれども、やはり結論のほうを重視すべきなのではないでしょうか。

○ 吉田副座長

結論であるということは、その前で、抄録というものはある意味では概要といいますか、部分になるので、あると思うのですけれども、それは抄録のところと文章中だけに書いてあるということですか。

○ 堀部課長補佐

107 ページの文章では、全投与群で軽度に認められて 15mg だけがやや高かったという表現になっていて、なのに後ろでは 5mg も影響というような形で、5mg は前では出てこないで、後ろで特出しされている奇異な表現になっているので、ここは整合性を確認して、107 ページと 112 ページの表現の整合性をとることというようなことで、申請者側

にもう一度確認してはいかがかと思いますが、いかがでしょうか。

○ 吉田副座長

浅野先生、それでよろしいですか。

○ 浅野専門委員

結構です。

○ 吉田副座長

では、整合性をとってください。

そういたしますと、39 ページ、下の部分ですが、先ほども積み残しになりましたが、心電図の部分です。まず、一番最低の用量であります 1.5 mg/kg 体重/日で見られた雌の PT の延長につきましては、先生方からいただいたコメントでは、ほぼこれは影響ではない、とらなくてもいいのではないかというようなことですが、藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

特に、これでいいと思います。

○ 吉田副座長

そういたしましたら、先ほどの 90 日ではとっていない ST 間隔の軽度の延長ですとか P 波の振幅数減少、1 年ではとっているのですが、これをどうとるかということですが、もし 1 年でとるならば、恐らく 90 日でも定期的に検査をしているので、この 2 つの所見について記載したほうがいいのではないかと私は思うのですが、心拍数が軽度減少ということが書いてあるならばそれでいいのか。松本先生、そのあたりは、イヌの御経験が一番多いかもしれない。

○ 松本専門委員

心電図について私はわからないのですけれども、幾つかほかのデータを見たところでは、比較的ばらつきのある項目のようにも見えるので、これは 8% ぐらいだったでしょうか、微妙なところですが、心拍数のことがあったらそれでいいのかなという気はするのですけれども、わかりません。

○ 吉田副座長

浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

ここは毒性学的意義的に詳しくないところなのですが、QT 延長というのは問題にされますよね。それと心拍数、それから意味的なものですね。

○ 吉田副座長

私にもわか勉強なのですが、新しい緑本、新しいトキシコロジーですと、心拍数のところは、頻脈との関係はあるけれども、その場合、心拍数で割る等のことを、ルート心拍数ですか、割ってということで、イヌでは慎重に見ているようなので、今回は単なる心拍数の QT の延長で 108 ぐらい、10% 以内なので、まず 90 日の QT の延長は、私は表中に書

き込んだのですが、心拍数の減少がとらえられているので、これはとるということで、あと1年間の26日のSTの間隔の軽度延長とP波については、ここで申請者が毒性と考えているならば、そのままがいいのかなと私は思うのですが。

○ 浅野専門委員

私もそれに同意します。

○ 吉田副座長

泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

心電図のことはコメントを差し控えます。

○ 吉田副座長

そういたしましたら、1回戻りまして表25からは、QTの延長は1回とるということと、26ページについてはそのままということ。ただ、イヌについては軽度心臓への影響が本剤においてあるということは、この表から読み取れると思いますが。

廣瀬先生、このあたりは、私、心電図は詳しくないのですが、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

心電図は私もよくわかりません。

○ 吉田副座長

軽度にイヌにおいて心臓に影響がある可能性があるということは、よろしいですね。

○ 廣瀬委員

それはもちろんです。

○ 吉田副座長

そういたしましたら、イヌについては決着がついたということです。

あと、引き続きまして2年間の併合試験、ラットですけれども、泉先生からコメントをいただいておりますが、泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

これは体重の増加抑制に関しては、抄録の先ほど言われた115ページの体重増加量というところなのですが、75ppmでは、78週までは増加抑制があつて、104週までとると150ppmから70という数字が出ています。発がん性群にしても、初期には体重増加抑制があるのですけれども、その後はないということです。そういう場合に、実験の初期に体重増加抑制があるのをとるかとらないかということなのですけれども、どちらがいいのかということで、75ppmでなくても150ppmでもいいのではないかとこのように考えました。間違いかもしれません。

○ 吉田副座長

ありがとうございました。今の先生の対応するところは、抄録115ページの体重増加量に対応するところですが、これにつきまして先生方、いかがでしょうか。松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本専門委員

難しいのですけれども、今までのこの委員会では、こういうパターンは、毒性の部分では 10%を超えているので、こういうパターンはとってきたのではないかと私は思うのですけれども、75ppm でとるというところではないかと私は思いました。

○ 吉田副座長

泉先生、これをあえてどうしても毒性ではないということではないですね。

○ 泉専門委員

そうではない。どっちで見ればいいのかということなんです。

○ 吉田副座長

今まで毒性ととってきたということで、ここは、体重増加抑制については毒性というように考えたいと思います。

ラットにつきましてはいかがでしょうか。発がん性としては真っ白というか、ほとんどなかったと思います。

引き続きまして 41 ページ、18 か月のマウスです。まず発がん性につきましては、腫瘍性病変の増加はなかったと思うのですが、これにつきましては、松本先生から体重増加抑制についてコメントをいただいているのですが。

○ 松本専門委員

今のものと全く逆でして、非常に微妙なのですけれども、初期の 1 回だけをとるかどうかが、皆さんどうお考えかなということだけで、これも私は特にこだわりございません。なしというのでしたら、ないでいいですし。

○ 吉田副座長

こちらにつきましては、対応する表としては抄録の 141 ページの一番上の表です。投与 13 週の 100 ppm の雌です。投与 13 週までで 89% というので有意差がついています。その後も較的低値では移行していますが、ここのところは有意差がないということになっておりますが、これについて、藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

先ほど泉先生がおっしゃったような考え方を僕もして、最初は少し体重低下が起こるかもしれないけれども、その後回復したのならいいのではないかと。これはワンポイントだけですので。ただ、数字が非常に微妙なのですけれども、有意差ということだけを考えれば、初期の一時的な低下というふうに考えてよろしいのではないのでしょうか。

○ 吉田副座長

浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

体重抑制に関しては結構シビアにとっていた経緯があるのですね。しかも 13 週まで、13 週ですと 3 カ月ぐらいですね。この時点まで体重が有意に低いところというのは、この化合物自体が病理組織学的変化はないのですが、体重増加抑制というのがメイン

の毒性のパターンですので、やはりとったほうがいいのかと僕は思いました。

○ 吉田副座長

先生方の御意見が割れてしまったのですが、10%を超える持続的な体重増加抑制が52週までであるということは、ここまではほとんど腫瘍等が出てこないような時期ですので、やはり何らかの影響があるのかなと思えてもくるのですが、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

この実験をするときでも、10%を超えたらそこでやめようと思えますし、かなりの影響だろうと思うのですが。

○ 吉田副座長

という泉先生の御意見もありましたので、ここはEPAの評価と同じように、毒性所見なしとなっておりますが、雌につきましては、体重増加抑制を1段下げてくださいまして、雌におきましては無毒性量を25 ppmとしたいと思います。よろしいでしょうか。

あともう1点、泉先生からさらに、400ppm以上では対応が厳しいから評価できないのではないかという御意見ですが。

○ 泉専門委員

これはADI設定と全く関係ないことかもしれませんが、この剤でなぜ体重増加抑制が起こるのか。1つは餌を食べない。もう1つは、ひよっとしたら下痢かなというふうに思うのですけれども、そういう場合に、ドーズを振る意味が余りないような気がしないでもないのですね。そうすると、これで実験が終わりましたというふうに言っているのかどうか。ちょっとディスカッションにならないかもしれませんが、そういう実験かなと思います。

○ 吉田副座長

ただ、最大耐量ということを考えますと、まだ20%を超えてはおりませんので、発がん性試験としては成り立って、後半それを若干下がるところもありますが、私としては発がん性試験としては成り立っていると思ひまして、まず800ppmが成り立たないとしたとしても、400ppmでは十分見られると思いますので、発がん性試験としては成り立っていると思ひます。今ですと、もうちょっと低い用量でももらえればいいなというのはあるのですが、20年以上前の毒性試験で、データ自体はしっかりとしたものだとは思ひますけれども、発がん性試験としては成り立っているということで、よろしいでしょうか。

1段下がる部分がありますけれども、発がん性については白ということで、廣瀬先生、発がん性は、もちろんなしでよろしいですね。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 吉田副座長

ありがとうございます。

○ 廣瀬委員

以前、たしかミトコンドリアの呼吸の阻害剤で、やっぱり体重減少がメインに出てくるというのがあったような気がしますね。だから、その辺と似通ったメカニズムなのかもしれないなど、今見ていて思ったのですが。

○ 吉田副座長

明らかな毒性がどこというのがわからないにもかかわらず死亡もするし、体重も、毒性が出るというので、ぜひこのあたりのメカニズムが今後明らかになっていくと、特に作用機序がもともとの昆虫のところと同じということで、ぜひ明らかになってもらうといいなと毒性学者としては思います。

そういたしましたら、私の司会の要領が悪くて生殖発生毒性がこの時間になりましたが、5分休憩しますか、それとも続けて。

○ 堀部課長補佐

お任せします。

○ 吉田副座長

そういたしましたら、切りがいいので5分休憩をしたいと思います。休憩後、生殖発生毒性に移ります。よろしくをお願いします。

(休 憩)

○ 吉田副座長

では再開しましょうか。

○ 堀部課長補佐

それでは、よろしいでしょうか。

そうしましたら、41 ページ 16 行目からまいります。生殖発生毒性試験でございます。

まず、17 行目から 2 世代繁殖試験（ラット）でございます。ここの部分は長尾先生からたくさん修正をいただいたところでございます。投与群で認められた毒性所見は、次のページの表 29 にまとめさせていただいております。

それで、先に表をごらんいただければと思うのですが、表中で、親の 30 ppm のところで、親 P 群の雌で妊娠期の体重増加抑制ということで長尾先生から加筆をいただきました。

これに関連して、ボックスの 3 行目から、その表の真下のボックスの①でございますけれども、P 群の 30 ppm、雌での妊娠期体重増加抑制について、F1 世代では同様の変化が見られないため、抄録では影響ではないというふうにとっておりますけれども、用量に依存した変化であり、統計学的な有意差が見られるということで、投与の影響と考えられますというコメントをいただいております。ここのところが恐らく本試験の NOAEL、LOAEL の判断にかかわってきますので、御議論いただきたいと思います。ちなみに、このまままいりますと、この部分が ADI にもかかわってくる可能性があるというふうを考えます。

それで、先に長尾先生のコメント、ボックスを全部御紹介してしまいたいと思います。

2つ目でございますけれども、抄録のほうでは、F1の親世代 100 ppm の雌で死亡が 1 例認められております。死因に関しては、妊娠後期の子宮裂傷に起因した分娩障害というふうに考えられるということですが、P の親世代では 30 ppm 群のみに分娩障害が 1 例認められること。それから、SD 系のラットというのは、分娩障害などによる死亡は低率であるが認められることなどから、本試験での高用量群の 1 例の死亡というのは、本剤投与の影響ではないと考えられますというコメントでございます。

それから、152 ページの児動物の身体発育に関して、抄録中の結果の概要に記載がありませんということで、これは抄録中には記載がされておりました。ただし、体重を指標とした発育には影響は見られていないということ、それから JMPR のレポートでは影響なしとの記載がありますということでございました。抄録中のほうから結果が落ちているということであれば、抄録に加筆させる必要があるかどうか後ほど御判断いただければと思っております。

本試験の結果でございますけれども、雄では、100 ppm 投与群で親動物に体重増加抑制が、それから雌では 30 ppm 投与群で妊娠期の体重増加抑制、それから児動物については 100 ppm 投与群で体重増加抑制が認められておりますので、無毒性量としましては、親動物の雄で 30 ppm、雌で、これは長尾先生の御提案の妊娠期の体重増加抑制をとっておりますので、雌で 10 ppm、それから児動物については雌雄とも 30 ppm というふうに考えられました。繁殖能に対する影響は認められなかったということでございました。

それから、42 ページ 5 行目にまいりまして、ラットの発生毒性試験の結果でございます。これに関しましては、母動物では 25 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、摂餌量低下、摂水量の低下（いずれも有意差なし）が認められております。

それから、胎児ですけれども、こちらでは、25 mg/kg 体重/日投与群で 14 肋骨（骨格変異）を持つ胎児が軽度増加しております。JMPR の評価としましては、全投与群において肋骨数が増加しているが、5 mg/kg 体重/日以下の投与群では明らかな用量相関性がないことから毒性とは判断せず、25 mg/kg 体重/日群で観察された増加を投与の影響としているということでございました。

現在のところは、本試験においては、25 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で 14 肋骨を有する胎児数の増加が認められたことから、無毒性量は母体及び胎児ともに 5 mg/kg 体重/日と考えられております。

43 ページのところ、吉田先生のほうからは、先ほどの JMPR の判断を加筆していただいたところとの関連で、本剤はポジリスとしての評価なので、ADI 設定に必要なコメントと抄録の整備として必要なコメントを分けて、中身をきちんと整理をしてくださいということございました。

以下、長尾先生のほうからたくさんコメントを頂戴しておりますので、私のほうから御紹介は差し上げますが、後ほどこの部分、長尾先生のほうから補足の御説明をいただければと思います。

まず、2 行目のボックスでございますけれども、本時点では評価書案の修文はできませんということで、1 つは抄録全般について、結果の概要表というのは試験成績が把握できるように作成してくださいということ。結果、それから考察の記述内容は概要表と対応するようにしてくださいということ、まず全般としてコメントを頂戴しております。

それから、①でございますけれども、159 ページの母動物の体重増加抑制についての記述と 160 ページの結果の概要の記載について、抄録に 25 mg/kg 体重/日投与群で投与初期に体重増加抑制、それから投与開始後 6 日間の摂餌量の低下と記載されているので、結果の概要にこれらの指標の変動、それから統計学的有意差の有無を追記してくださいということ。その統計解析の結果で評価書を修正したいということございました。

それから、2 番目でございますが、14 肋骨を示す胎児の関係ですけれども、160 ページの申請者注では、「用量に依存した変化ではないと考えられる」という記述があったけれども、これは対照群で最も低く、高用量群で最も頻度は高いという結果になっているので、記載が正しくないという御指摘。それから、結果の概要に記載されている 14 肋骨の頻度というのは、本所見を示す胎児の総数を全観察胎児数を分母として割ったもの、すなわち fetus unit で Chi-square test あるいは Fisher's exact probability test を用いて検定していますが、これらの統計手法を用いた科学的妥当性について説明してくださいということで、異常とか変異を示す胎児の出現頻度については Litter 効果を考慮した上で評価すべきであると。それから、14 肋骨を有する胎児の腹数についても評価の対象としてくださいということございました。

それから、骨格変異として 14 肋骨が出ているということだけでも、ほかに変異などが観察されなかったのかどうかがよくわからないということで、例えば椎骨数の増減などというのは、メカニズムはわからないけれども、14 肋骨と一連の変化として生じることが報告されているということで、14 肋骨増加の評価には両者を総合的に考察する必要があると考えますという御意見でございました。

また、4 つ目としては、背景データとの比較なども必要だということで、全体の指摘が解決されてから評価書を修文したいということございました。

それから、3 行目からのボックスでございますが、事務局からあらかじめですけれども、先ほど申し上げた 14 肋骨を持つ胎児数について、25 mg/kg 体重/日投与群の児動物では、14 肋骨を持つ胎児数の増加には用量依存性がないということで、児動物の無作用量として 25 mg/kg 体重/日としていることについて事前に御意見を伺いました。

長尾先生のほうからは、本剤の器官形成期投与により、25 mg/kg 体重/日投与群においても 14 肋骨が有意に増加するとは考えられない。これは Litter effect を考慮した検定法を用いた場合ということでございますが、ということから、胎児の無作用量は 25 mg/kg 体重/日であると考えますけれども、先ほど申し上げたような統計手法の考え方あるいは Litter 効果を考慮した評価の仕方、あとは 14 肋骨以外の変異などの有無について、参考にしながら最終的に評価をするほうが好ましいと思われまうというコメントでございませ

た。

ちなみに、JMPR、EPA では、母動物は 25 mg/kg での体重増加抑制等により、NOAEL は 5 mg/kg 体重/日、胎児では 25 mg/kg 体重/日での thoracic ribs、16 肋骨ですが、これの増加により NOAEL は 5 mg/kg 体重/日としています、という補足情報をいただきました。

それから、先ほど御紹介しなかったのですけれども、本日から本学会は生殖の先生として桑形先生、メールで先生方にも行っているかと思いますが、桑形先生にも加わっていただくことにしているのですけれども、きょうはあいにく御欠席で、桑形先生のほうからコメントをいただいております。

桑形先生のほうからは、農薬抄録の Table の数値を見ると、統計学的には対照群と比較して有意差はありませんけれども、明らかに 25 mg/kg 体重/日投与群では対照群と比較して 14 肋骨の観察児数及び発生頻度が多くなっていますということですが、この発生頻度が腹単位で集計した数値ではないので、腹間による発生頻度の偏りが抄録からはわからないということでした。

14 肋骨を被験物質による影響と考えるならば、中軸骨格への異常が骨格観察にて観察されてもいいと思うけれども、このような異常は観察されていないので、腹ごとに偏っている可能性が考えられるけれども、生データがないのでよくわからないということでした。

結論でございますけれども、以上のことから、追加データのない現時点では、提示されたデータからのみ考えると、NOAEL は 5 mg/kg 体重/日で妥当だというふうに考えますということでした。

補足として、14 肋骨の高発現が生後にどれだけ影響があるかということを見ると、25mg/kg 体重/日に NOAEL を上げて、毒性学的評価としては多分問題はないのではないかと思います、NOAEL を変更するのであれば、腹ごとに発現の偏りがどうかを再集計して、実施した CRO の背景データ範囲内であることを確認する必要があると考える、との補足説明をいただいております。

説明が長くなっておりますが、44 ページ 2 行目から、ウサギの発生毒性試験でございます。

こちらにつきましては、母動物で 5 mg/kg 体重/日投与群で 1 例の流産、それから初期投与の体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたということで、ここについて長尾先生から、統計学的有意差の有無はというクエスチョンをいただいておりますが、抄録の 166 ページの母動物のところ、有意に減少したという記載が見受けられましたので、5.0 mg/kg 体重/日群では投与初期に体重及び摂餌量が対照群と比べ有意に減少したという記載がございました。

それから、胎児においては、5 mg/kg 体重/日投与群で軽度の襞状網膜を有する胎児の発生率が対照群における発生率の 8.0% に比べ有意に増加したが、背景データの範囲だっ

たことから検体投与の影響ではないと考えられたとしております。

ここについても長尾先生から、有意に増加ということについて、適切な統計指標を用いて実施するというコメントをいただいております。

まず、現段階での結論でございますけれども、本試験においては、2.5 mg/kg 体重/日以上の母動物では糞便排泄量の減少等が、それから胎児では検体投与の影響が認められなかったことから、無毒性量は母動物では 1.0 mg/kg 体重/日、胎児では本試験の最高用量の 5.0 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められておりません。

ここについても、17 行目から長尾先生からのコメントでございますが、本時点では、この評価書のたたき台の修文はできないというコメントでございます。先ほどと同じように、まず抄録全体についての修正、作り方についての御指摘がありまして、それから抄録の結果の概要のところについて、統計学的な有意差の有無を明確にすべきであると。例えば体重増加量とか摂餌量に関しては、全投与期間だけではなくて、投与初期、投与中期など期間を分けて示す必要があるのではないかと。全体の増加量、平均値だけでは適切に評価できないのではないかとということで、2.5 mg/kg 体重/日以上投与群では、いずれの評価項目のいずれの時期にも統計学的有意差が認められていないのかどうかを確認したいということでございました。

それから、2 目でございますが、2.5 mg/kg 体重/日投与群の糞便排泄量の減少の発生頻度というのが 12 分の 3 ということで、本所見を本剤の影響としなかった根拠を明確に説明してくださいということ。

それから、3 目として、胎児体重が 32 mg 未満を矮小とした根拠を説明してくださいということでございます。

それから、4 目でございますけれども、たたき台にも書いてある鑿状網膜の発生率について、検定の手法、統計の手法が Chi-square test とか Fisher's exact probability test でやっているけれども、これの科学的妥当性を説明してくださいということで、Litter 効果を考慮した上で適切に統計解析が実施された後に評価書案について修文したいということでございました。

それから、45 ページの 1 行目から、下のボックスでございますけれども、事務局からは、2.5 mg/kg 体重/日の取り扱いについて、申請者は、体重、摂餌量、摂水量の減少が一過性あるいは統計学的有意差が認められないということで、母動物の無毒性量は 2.5mg/kg 体重/日としておりますけれども、それについての御意見を伺ったところでございますが、長尾先生のほうからは先ほど申し上げた、申請者に対して逆にそれを影響としなかった理由を説明してくださいということ参照してくださいということでした。

それから、桑形先生のほうからは、2.5 mg/kg 以上に用量を上げると糞便排泄量が減少することは再現性が認められているので、途中と殺した 2 例については評価から除外してもいいのではないかとということでございました。

ずっと先生のほうから御意見をいただいているのですけれども、最後のほうにまいりま

して、一過性の変化とはいえ、これは被験物質による変化であることは明らかであるということ。それから、この判断に死亡動物 2 例の事象を加味すると、母動物の NOAEL は 1.0 とするのが妥当であろうと思いますということでございました。

吉田先生のほうからも、JMPR でも糞便排泄量の減少等も影響としているので、影響としてもよいと思いますというコメントをいただきました。

発生関係は以上でございます。

○ 吉田副座長

長尾先生、きょう御欠席の新しく加わっていただく桑形先生からいっぱいコメントをいただきました。ありがとうございます。

まず、これは新剤の申請ではないので、そのあたりの ADI 評価に当たり、どこが一番ポイントとして必要で、どこがなければ評価ができないかということも含めて、長尾先生から、41 ページから始まる生殖発生毒性、2 世代繁殖試験についてのコメントをいただけるとありがたいのですが、まず表 29 のあたりからよろしく願います。

○ 長尾専門委員

まず 2 世代繁殖試験のほうですが、問題になっているのは、P 世代の 30 ppm の母親の妊娠期間中の体重増加抑制、これをどう見るかということなのですが、これは抄録の 155 ページに概要表があります。対照群 129 に対して 30ppm が 118、100ppm が 114 というふうに、体重増加量ですけれども、いずれも有意差があると。それから、用量依存的に減少、抑制されているということで、これを影響と見ないことはちょっと難しい。申請者のほうは、これを影響と見なかった理由として、次の世代の親動物の同時期にはこういう減少は見られていないということだったのですが、それは余り理由にはならないかなど。こういう多世代繁殖試験の場合にはそういう判断はできないということで、今回、そこに抑制ということで入れております。これが一番大きな問題点です。

あと、②については、先ほど説明がありましたように、私は、高用量群の死亡 1 例は本剤投与の影響ではないというふうに考えております。それから、③については特段、抄録に追加しなければいけないというわけではなく、気づいた点を書いただけですから、①が一番大切なところかなというふうに繁殖試験では感じております。

○ 吉田副座長

ありがとうございます。そういたしますと、皆さん、155 ページの表をごらんください。私、1 点伺いたいのが、これで妊娠期は確かに下がっているのですが、これは特に子ども、次の世代に分娩数が減っているとか、生まれたときの胎児の体重が減っているとか、そういうことには反映していないのでしょうか。

○ 長尾専門委員

そうです。

○ 吉田副座長

それは不思議な気がするのですが。

○ 長尾専門委員

有意差がついて用量依存的にきれいに減少はしているけれども、それが繁殖にあらわれる程度のものかどうかというのは非常に微妙なところで、例えば今言った出生時の体重は差がないとか、そういうことに必ずあらわれるかという、そういうものでもない、これだけを見た場合には、やはり影響ではないかというふうに判断しているというところ

○ 吉田副座長

保育期間、例えば生育期間には何ら有意差がなくても、妊娠期間だけでもこれは十分毒性ととれる。

○ 長尾専門委員

やはり妊娠という非常に変わった生理的な状態ですから、そこでこのような変化が起きるのは、何ら不思議なことではないというふうに感じています。

○ 吉田副座長

この点について、桑形先生からのコメントは何かありますか。

○ 堀部課長補佐

いただいたコメントは、この評価書にボックスで記載しておりますので、これ以上のコメントはございませんでした。

○ 吉田副座長

桑形先生はコメントがないということなのですが、今、この表を見る限り、これは妊娠期という負荷がかかったときに、確かに妊娠のときに、例えば毒性が強くなるというようなことは、今までもたびたびあると思いますので、これを毒性というように専門家がおっしゃるならば、ここを毒性として、この 10 ppm では毒性がなしということにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。ですから、ここも 1 段、この値をもって ADI の設定根拠とする可能性がある。次の②につきましては、長尾先生からは、本剤の影響としなくてもいいのではないかということで、そのあたりで長尾先生、まず繁殖試験については、その訂正ということによろしいですか。

○ 長尾専門委員

結構です。

○ 吉田副座長

そういたしましたら、NOAEL は 1 段下がります。

続きまして、ラットの発生毒性試験についてお願いいたします。

○ 長尾専門委員

たくさんコメントを書いてしまって。ただ、抄録をもとに評価せざるを得ないので、どうしても気がついたことをまずは列記していくというふうな形で書いておりますので、先ほどお話があったように、ADI 設定にどうしても必要かと言われれば、必ずしもそうでないコメントも確かにあるということは、了承しておいてください。

それで、まず①ですけれども、これは先ほど確認していただいたので、評価書案どおりで結構です。有意差があるということで、私、そこまで確認できませんでしたので。

それで、問題は②です。②の 1、2、3、4 と、14 肋骨の胎児の軽度な増加ということが、私、それから桑形先生もおおよそ同じようなコメントをされているのですが、生データがないということで仕方ないところもあるのですが、どこの席でも私は言っていて、母体効果というか、Litter 効果があるかどうかというのは、催奇形性の有無には非常に必要になってきます。20 年、30 年前の GLP 下でやられた試験であれば、こういう fetus unit で検定したもので通用したかもしれませんが、評価しているのは今ですから、できる、できないは別としてコメントとしては出したいなど。生データがありませんということであれば仕方ないので。数が増えているということは事実ですから。

それから、きょういただいた机上配布の資料を見ますと、14 肋骨を持った胎児の母親の数というものは増えているという記載がありましたので、それをどこか評価書に書けば、25 mg/kg 体重/日では、たたき台のような形で表現できるのではないかというふうに思います。ただ、統計解析の結果をどうしてもやらないといけないというわけではなくて、先ほども申しましたが、データがなければこのままで結構ですが、腹数が増えているという記載をどこかに入れば、この評価でいいのではないかというふうには思っています。

というのが 14 肋骨です。私のほうのコメントは、まとめるとそういうところです。

○ 吉田副座長

では繰り返させていただきますが、長尾先生としては、今回のように、抄録というのがデータを読み取る重要なソースになるときは、今の基準でもう少しリファインしていらっしやいというのが長尾先生からのコメントというように考えてよろしいですか。

○ 長尾専門委員

そうですね。

○ 吉田副座長

特に腹単位で考えなければいけませんよというところ。

○ 長尾専門委員

それができる、できないは別ですけれども、やはり記録としてはしっかり残してほしいと、評価するほうとしてはですね。

○ 吉田副座長

私も長尾先生の意見には賛成ですので、これからこういうことがあると思いますが、確かに抄録というのは、GLP で縛られたものではなく申請者の方の資料ではありますが、それをもとによりよい評価をするためには、ぜひご協力いただいて、特に生殖発生など、20 年前とは全く違った視点での科学的根拠とする場合は、きちっと書き直していただきたい。それは多分、生殖発生毒性だけではなくて、すべてのところがそうだと思いますけれども、生データがあるのですから、ぜひそれは申請者の方にもお伝えいただいて、今、長尾先生からコメントいただいたところによりますと、まず 1 点、43 ページの①に

については了承しましたということで、よろしいですね。

もう 1 点、14 肋骨、これはこの試験においても非常に重要なポイントだと思うのですが、先ほど机上配布された JMPR の資料だと、全投与群でも数が増えている、14 肋骨の胎児数が増えているということをこの評価書にも記載してもらって、25 mg/kg 体重/日では増えているというように評価する。修正したところをまた配布しますので、長尾先生、見ていただくようお願いいたします。

○ 長尾専門委員

はい。

○ 吉田副座長

ということで、これは桑形先生も 25 mg/kg 体重/日は影響としてもいいのではないかとということですが、あと 1 点、桑形先生から、ここの試験実施期間での背景データについてもお尋ねですけれども、長尾先生、これもやはり伺ったほうがよろしいですか。

○ 長尾専門委員

もう古い試験でもあるし、余り意味がないかなということもあるし、それから先ほど私の②の 2)で、「これらの統計手法を用いた科学的妥当性について説明」ということを要求していますが、これではなく、統計解析が本来の妥当なやり方であるかどうかをまず聞いていただいて、できなければ、さっきの評価書の書き方を変えるということで結構だと思います。

○ 吉田副座長

では、申請者の方に、ここについては統計解析できるかどうかを聞いて、もうデータも古いし無理ですということならばそのようなことにして、でも次回からはぜひ改めていただきたい、よい抄録を提出していただけるように努力していただきたいというのが、私からもお願いしたいところだと思います。特に CRO の背景データは問わないということで、長尾先生からコメントをいただきましたので、桑形先生にはその旨お伝えください。

では、引き続きまして発生毒性、次はウサギです。長尾先生、よろしく申し上げます。

○ 長尾専門委員

44 ページの評価書の 5 行目、6 行目あたり、これも抄録の 166 ページに「有意に減少」という記載があるのであれば、このままで結構です。

それで、私は、次の 45 ページの①の、妊娠 6 日から 28 日までの増加量しか抄録には載っていませんでしたので、それから判断できませんでしたので、そのようなコメントを書いております。

それから、②に関しては、私は影響としてもよいのではないかと考えています。あえて根拠を明確に説明する必要はないかなと。

それから③、これはそれぞれの施設でそのような基準をつくっているのであれば、あえて深く尋ねる必要もないかなというふうには思いますが、ちょっと気になったのでそこに書いただけです。

それから④、これも先ほどの 14 肋骨と同じように、統計解析というか、そのあたりが Litter 効果を配慮していませんので、適切な統計解析ができるかどうかを尋ねていただくと、その程度です。

ということで、有意差があったということで、44 ページのたたき台はそれほど大きく変わることはないかなとは思いますが、私からはコメントの補足説明はそれだけです。

○ 吉田副座長

ありがとうございます。

そういたしますと、ちょっと順番が狂いますが、長尾先生からいただいたコメントのうち、④につきましては、先ほどの 14 肋骨と同様に、Litter 効果で書き直せるものなら書き直していただく。

③につきましても、これは ADI 設定にかかわることではありませんけれども、矮小の基準が今でもわかれば聞くということですね。

それから、②の糞便排泄量につきましては、桑形先生からもコメントをいただいていますけれども、2.5 mg で認められたものについては毒性とするということで、長尾先生、これはよろしいですね。

○ 長尾専門委員

はい。

○ 吉田副座長

これは、ほかの国際評価機関でも毒性としてとっているようですので、長尾先生のコメントはごもっともな点だと思います。

そういたしますと、抄録等について変えられる部分は変えていただきたいけれども、評価としては進められるようにも思うのですが、長尾先生、いかがでしょうか。どうしてもここは確認しておきたいというなら、私はあえてそれを無理してというようには思いませんので。

○ 長尾専門委員

確認したかった点は先ほどの体重の件なのですが、これは私の見落としとして、有意な減少が見つけられなかったということで、事務局のほうでそこを指摘していただきましたから、結構です。

○ 吉田副座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、修文がいっぱい入りますけれども、一応評価は進められるというところで、お待たせいたしました。遺伝毒性に進みたいと思います。よろしく願います。

○ 堀部課長補佐

その前に 1 点だけ確認ですけれども、45 ページの上のほうの①で、先ほど記述としては有意差という話がありましたけれども、長尾先生、抄録のほうに分けて記載すべきとい

うような御指摘をいただいた部分については、どのように取り扱いますでしょうか。

○ 長尾専門委員

先ほど申しましたように、その記載を概要表で確認できるのであれば一番いいなということなのですが、現時点ではそれがわからないから、できればそのようにはしていただきたい。

○ 堀部課長補佐

では、可能であればということで、あわせて要求するようにいたします。わかりました。それでは、46 ページ 2 行目から遺伝毒性試験のほうに進みたいと思います。

根岸先生のほうから修正等いただいておりますけれども、まず 3 行目から、原体を用いた遺伝毒性試験の結果でございます。結果のほうは表 30 に示しておりますけれども、すべて陰性ということでございまして、フェンピロキシメート原体に遺伝毒性はないものと考えられております。

根岸先生、1 点確認なのですけれども、私も着任してまだ半年なので、経験が浅いので教えていただきたいのですけれども、2 つ目の遺伝子突然変異のところの *Hgp_{rt}* 遺伝子という遺伝子の配座の関係について、幾つかの評価書を見ていると、すべて大文字で書いているものを見受けたのですけれども、どちらが適切かということについて、私も全くわからないので、後で教えていただければと思っております。

まず説明だけ先に進めさせていただきますが、フェンピロキシメートの代謝物 B と M、先ほど植物のほうで問題になっておりました代謝物でございますが、代謝物 B と M、それから原体混在物①、②、③、⑥というものについての Ames その他の試験が行われております。結果は表 31 のほうにまとめられておりますけれども、この中で、原体混在物⑥というものについて、Ames の試験結果が陽性でございましたが、原体混在物について染色体異常と小核試験がやられておまして、いずれも陰性という結果でございました。したがって、ほかのものはすべて結果が陰性なのですけれども、原体混在物⑥についても、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ふうに結論づけております。

遺伝毒性は以上でございます。

○ 吉田副座長

ありがとうございます。

遺伝毒性につきまして、根岸先生、コメントをお願いします。

○ 根岸専門委員

今御紹介いただいたように、遺伝毒性については、いずれも問題ないということだと思います。表記の仕方を修正させていただきました。

それから、1 つつけ加えるならば、表 31 の今御説明ありました陽性の結果、原体混在物、これもデータを見ますと、大腸菌の結果で、しかも代謝活性化系存在下でのみ陽性という結果が出ていましたので、そういうのを注釈に加えたほうがいいかなと思って入れさ

せていただきました。

それから、先ほど質問がありました遺伝子の表記の仕方ですね。これについては、前回、たしか本間先生からもあったと思うのですが、詳しくは本間先生のほうから説明していただいたらいいかなと思います。

○ 吉田副座長

本間先生、お願いします。

○ 本間専門委員

何回か説明したような気がするのですが、まずこの表記は、遺伝子であればイタリックにする、たん白であれば正常にする。その遺伝子がヒトであれば全部大文字、バクテリアであれば全部小文字、動物であれば最初だけ大文字と。よく *Hprt* と *Hgppt* と両方出てくるけれども、これは一緒ですので、*g* がついてもつかなくてもいいのですけれども、最近では簡便化することになっていますので、*Hprt* でよろしいのではないかと思います。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 根岸専門委員

きょう、机上配布にしてありましたのには *Hprt* と書いてありましたので、そちらに変えていただければと思います。

○ 吉田副座長

本間先生、根岸先生が表 31 の脚注に加えていただきましたのは、この脚注を加えていただくということで、よろしいでしょうか。

○ 本間専門委員

構いません。

○ 吉田副座長

あと、代謝物 B というのが今回植物体等でも出てくるのですが、これにつきましては陰性ということで、よろしいですか。

ありがとうございます。そういたしましたら、御修文いただいた内容で、遺伝毒性につきましてはフィックスしたいと思います。

続きまして、その他の試験につきましてお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

47 ページ 15 行目からその他の試験でございますけれども、ラットの血清 ChE 活性の変動についてのメカニズム試験が行われております。

まず 1 つ目の試験でございますけれども、ラットあるいはマウスへの混餌投与での血清 ChE 活性試験の結果でございます。ラットでは、体重減少との関連を見るために基礎飼料を投与して検討されたものでございます。結果でございますけれども、血清 ChE 活性の阻害は認められなかったというのが最終的な結論となっております。

ボックスのほうに、松本先生のほうから、*g*/ラットではなく *mg* ですよということなので

すけれども、これは基礎飼料の投与量の群とした投与量のように見えていまして、検体投与の mg の話ではなくて飼料の話だと思うので、g で合っているのではないかというふう
に読み取れました。申しわけございません。

それから、2 番目の試験でございますが、こちらについても、ラットで血漿、赤血球、
肝臓、脳内の ChE 活性試験が実施されております。また、体重減少との関連性にしても
見られております。

結果でございますけれども、脳とか血球のコリンエステラーゼに影響は認められており
ませんで、本試験で認められた ChE 活性阻害というのは摂餌量の低下に起因するもので
あるというふうにご考えられております。

2 本の試験をまとめまして、以上より、ラットの 90 日間亜急性毒性試験における血漿
ChE 活性阻害の低下は、摂餌量の減少に起因する可能性が高いと考えられたということ
で、フェンピロキシメートそのものに ChE 活性阻害は認められないと結論したというこ
とで、吉田先生のほうから御修文をいただいたところでございます。

その他の試験は以上です。

○ 吉田副座長

ありがとうございます。

今のところは、主にラットの ChE 活性のところですけども、松本先生、こちらにつ
いては。

○ 松本専門委員

ちょうどこれ、kg/ラットにすると 4 倍になってぴったりになったものですから、こう
かなと思ったのですけれども、失礼しました。

○ 吉田副座長

あとは、ラットの ChE の阻害を、①、②と試験が行われているのですが、本剤におい
て ChE の抑制というようなものは、脳あるいは赤血球で認められていないので、私は、
本剤では阻害はないというように記載しておいたほうがいいのかと思って修文を加えた
のですが、こちらにつきまして、先生方からコメントをいただければありがたいと思うの
ですが。

浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

適切だと思います、これをつけたほうが。

○ 吉田副座長

ただ、はっきりとした原因はわからないのですけれども、この剤が ChE 阻害を持つ
のではなくて……、でも「摂餌量減少に起因する」と 48 ページに書いたのですけれども、
そこまで言い切っているものなのか、それとも、そこまではわからないけれども、少なく
ともこの剤によって脳中とかは下がっていないというふうにもう少しマイルドにしたほ
うがいいものなのかというのが、そこまで言い切れるかなというのが、私、書きながら思

ったのですが、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

この数値が下がっているということに対しての理由というのは、やはり摂餌量の減少というのが一番適切だと思いますので、私は書いてもいいかなと思います。

○ 吉田副座長

泉先生、今回、摂餌量ということがどれでも出てくるのですが、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

吉田先生が言われるとおりに、書いたほうがいいのではないかと思います。

○ 吉田副座長

廣瀬先生、このあたり、この剤に ChE 阻害がないというように言い切る、どの程度言い切っているかというのは。脳とか赤血球は来ないので、可能性としては低いと思うのですが、この摂餌量の制限食の実験だけで言い切っているかなというのはちょっと。

○ 廣瀬委員

その辺は僕もよくわからないので、今、農薬抄録を見ていたのですが、199 ページあたりに、摂餌量の減少に伴うエストロゲンへの影響を介してとなっていますけれども、この辺はどうなのですかね。こういうことがあり得るのかどうか、その辺がよくわからない。

○ 吉田副座長

今回、はかってみるとそういうことが結構あるということは、私たちは今まで、農薬というのはどうしても ChE を阻害するものを多く扱ってまいりましたので、普通に、そう珍しくないと言ったら変なのですが、評価をしてきたのですが、こういうファクターがあるとなれば、今後はいろいろなところに気をつけて見なくてはいけないとかえって思った次第です。むしろ、言い出している恐縮なのですが、48 ページの 33 行目につきましては、「摂餌量の減少に起因する可能性が高い」という程度の表現にしたいと思うのですが、確認試験はこれだけしかしていないので。

○ 廣瀬委員

摂餌量の減少だけで本当に起こるのかどうかはわからないのですね。今までたくさんこういう剤がありましたけれども、たまたまそれは ChE をはかっているのかもしれないのですが、こういう体重が減る場合に ChE がみんな下がるということになると、これはまた新しい知見でもあって、これからちょっと気をつけないといけないという気がするのですが。

○ 吉田副座長

松本先生、お願いします。

○ 松本専門委員

私もなぜかということの説明できないのですが、ブチルのほうですが、ChE は肝臓で合成されるから、肝機能がどうなったかまでは影響はないのでしょうか。

ども、摂餌量が減ったりして肝臓の重量が減ったりしますよね。もし高用量だと、そういうところから、摂餌量から少しきてもおかしくないかな。ヒトのほうの臨床検査だと、ブチルの ChE は肝機能を見る指標ですよ。

○ 廣瀬委員

さっきの 199 ページに、エストロゲンへの影響を介してというところが、資料 No.T-41 というのがここに挙げられているのですけれども、もしそれが事実であれば、こっちの抄録の評価書のほうにもそういう記述があったほうが、少しわかりやすいかなとも思うのです。だから、この辺の信憑性を確かめるか何かできないでしょうか。

○ 吉田副座長

藤本先生、御専門のエストロゲンなのですが。

○ 藤本専門委員

ちょっと唐突な、なぜここでという気はしますけれども、もっとほかのこともメカニズムとしては考えられる、そういうのでも引用していますよね、文献としては。そこまでは言わないにしても、先生が書かれたような、意図したその他の試験ですので、そういうふうに考えられたということは、摂餌量の減少が原因であるということと考えられたということは、書いてもよろしいのではないのでしょうか。

ただ、そこでエストロゲンを出すのはちょっとという気はしますけれども。

○ 吉田副座長

非常におもしろい、毒性学的にユニークなところだとは思いますが、いきなりここで唐突に出されても、そのほかのメカニズム試験なり、まだ確立されてはいないと思いますので、エストロゲンについては今後注意深く動向を見守るということで、ここまでは記載しないで、ちょっとトーンダウンをして、一因である可能性が考えられたというようなことにしたいと思います。少なくとも脳あるいは赤血球での ChE が阻害されていないので、いわゆる有機リンとかカーバメート系と同じメカニズムではないと思います。

ただ、摂餌量が下がる、体重が下がる、あるいは肝臓の重量が下がるといったことが本剤では認められておりますので、何らかの合成系が抑えられているということも考えられます。ただ、それについては書いていないのでということ。

健康影響評価にいつてしまうのですが、この剤は随分修文が入るのですが、どうしますか、事務局。ここで健康影響評価までしてしまうか、それとも、かなりの修文の量があるので、この部会でもう一回御確認をいただいてから幹事会に上げるかということ、事務局のスケジュールは。

○ 堀部課長補佐

そこは先生方の御判断によるところで構わないと思います。最近幾つかのパターンがございまして、例えば、ここで審議をとめてしまって、修文をごらんいただき、それから今要求をいただいているものをごらんいただいた上で、ADI を決めるためにもう一度評価第二部会の先生方でこの剤を見ていただくというのも 1 つございます。それから

う一つは、ADI を設定いただいた後、修文に関しては事務局で修文したもの、それからコメントに関しても申請者から出てきたものについて、メールでござんいただく方法、ADI は決めておくけれどもそこはメールで確認する、あるいはそれをフィジカルで議論したほうがいいのであれば、ADI は決めておくけれどもフィジカルで別途議論をするという、3 種類のパターン、どれもありまして、そこは先生方として、例えば頭に記憶が残っているうちに ADI までいっておいたほうがいいのか、それとももう少し慎重にすべきかということで、先生方の合意でお決めいただければよろしいかと思えます。

○ 吉田副座長

そういたしますと、できれば、今回どこで無毒性量がということがありますので、評価書の 51 ページと 52 ページの表を見ていただいて、そこで恐らく、2 世代の繁殖試験かラットの併合かということなのですが、まず 1 点、ここでもう一回長尾先生に、2 世代の繁殖での妊娠期間で認められたラットの母動物の体重増加抑制を毒性としてよろしいですね。

○ 長尾専門委員

抄録 155 ページ、先ほども見ていただいた結果の概要なのですが、この妊娠期間のところ、確かに 30ppm、それから 100 ppm と有意差がついていると。それで、できれば申請者に、妊娠期間といっても妊娠 0 日、6 日、それから何日か測定しているのですね。ですから、この妊娠期間中の体重増加量というのはどの期間の増加量なのかということか、これがうまく 30ppm と 100ppm で一致していればもう少し説得力はあるかなど。だけれども全然違うところということになってくると、予備試験の成績も含めてもう一度しっかりと考えたほうが良いと思うので、申請者のほうに今私が申し上げたところをぜひ聞いていただいた後、最終的に繁殖に関しては決めていただきたい。

○ 吉田副座長

ありがとうございます。そういたしますと、そこが ADI の設定根拠になってきますので、私は、かなり煮詰まってはきていますけれども、随分修文も多いし、きっちり直して皆さんが納得をした段階で次に進んだほうが良いのではないかと思います、いやいやきょう決めちゃおうという方は。

よろしいですか。そういたしましたら、今、長尾先生からいただいたコメントは重要なポイントだと思いますので、申請者の方にとってもここは重要なポイントだと思うので、きっちり答えていただいて、それからそのところで、どれをもとに ADI を設定するかということを決定したいと思いますが、よろしいでしょうか。

では、きょうは ADI の設定までは進まないということですが、健康影響評価のところですが、対照物質としては親と代謝物 B を入れるということについては御異論ないと思うのですが、小林先生、そのところはよろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

はい、結構です。

○ 吉田副座長

そういたしましたら、健康影響評価のところにつきましても一部御修文をいただいているところもありますので、ここについても読んでいただいて、次回までに検討していただくということになりますか。

○ 堀部課長補佐

この状態でとめることもできますし、内容をおさらいの意味で今御紹介することも可能です。時間の兼ね合いだと思います。

○ 吉田副座長

では、順番が前後してしまいますが、各毒性試験あるいは植物代謝、動物代謝のところ、どのようなコメントを出すかというところをもう一度おさらいをして、そのほうが次の作業としてはいいかと思っております。

○ 堀部課長補佐

後ほど、追加資料の要求事項という形で全部紙にまとめて、先生方に最終的には御確認をいただきますけれども、基本的に、この点について確認をしておいたほうが良いというところを口頭で今まず確認させていただきます。

まず動物代謝に関しては、特に要求事項はなかったかと思っております。申請者に対して400mg というドーズについて軽く伝えるということはありませんけれども、特段大きな指摘事項はなかったというふうに理解をしております。

それから、植物に関しましても、特に確認をしなければいけない事項はないというふうに思います。

それから、環境中ですけれども、29 ページのところ、E-体、Z-体、親と B の間での可逆的反応について、これは本当にそうですかということについて、水層への移行との関係もあわせて考察をさせるというところが 1 点目の指摘事項というふうに思います。環境まではそれだけだと思います。

それから、毒性のほうにまいりまして、まず急性毒性試験ですけれども、35 ページの原体混在物①の死亡例について、強直性間代性痙攣の発生について、15 分までに死んでいるのか 15 分のところからしか観察していないのか、どちらかということクリアにさせるという点。

それから、次にまいりまして、下痢のところは解決したということで、38 ページのイヌの亜急性のところの「鈍麻」という言葉の原語、それとこの言葉と軽度の意識混濁というのが違うものなのか同じようにみなしていいのかということの確認。

それから、その次は、39 ページにいきましてイヌの前立腺の重量に関して、個体の実データとラボの背景データを踏まえて、このデータについて再考察をしてほしいということと、同じ試験での流涎について、抄録の 107 ページと 112 ページで出てくる傾向が違ったように読める記載があるので、この部分の不整合について整合性をとってくださいということ。

それから、先にまいりまして、今御議論いただきました 42 ページのラットの繁殖試験での妊娠期の体重増加抑制なのですけれども、妊娠期については、妊娠 0 に始まって、0 と 6 と 13 と 20 という 4 点で体重測定が行われているようです。長尾先生、これは投与群ごとにある日の平均値を全部並べてもらうという形でよろしいですか。

○ 長尾専門委員

そうですね。できるだけ詳しいデータがあればいいので、余り指定しなくてもいいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。ただ、ラットで 24 匹個体が並んでしまうと解析が大変かなと。

○ 長尾専門委員

それでも構わないです。

○ 堀部課長補佐

わかりました。では、経時的な変化がわかるようなデータを示しなさいということだけでとどめたいと思います。その点の確認。

それから、ラットの発生毒性の試験にいきまして、14 肋骨の発生について、統計のやり直しができるのかどうか、特に litter effect を考慮したような形での統計のやり直しができるかどうか、できるのであればやり直して出してくださいということをお求めということ。

それから、45 ページにまいりまして、ウサギの発生毒性試験で、体重増加量ですとか摂餌量に関して、投与期間の初期、中期などというふうになるような整理ができるのかどうかの整理のし直し。

それから、胎児の体重が 30 mg 未満について矮小とした根拠について、施設で何か基準があるのかどうか。

○ 長尾専門委員

それはいいです。

○ 堀部課長補佐

いいですか。

それから、3 つ目は、襞状網膜についても先ほどと同じ統計処理を求めて、できるかどうかを、できれば出させるということ。

以上だと思います。抜け落ちはないでしょうか。

○ 吉田副座長

私はないと思いますが、藤本先生がお尋ねになった前立腺の重量は、やはりお尋ねしますか。

○ 藤本専門委員

そうですね。ちょっと好奇心的なところなのですけれども、ほかのことがあるのであれば、再考察いただければありがたいです。

○ 吉田副座長

ここは特に ADI 設定にはかかわらない。

○ 藤本専門委員

はい。

○ 吉田副座長

一番大切な部分は妊娠期の各ポイントでの体重ということになりますので、長尾先生、お手数をおかけいたしますが、桑形先生にもその理由を説明して、もう一度見ていただくようお願いいたします。

合計 9 点の御質問をする。特に、何回も繰り返しますが、妊娠期体重については、ADI 設定のところなのでお願いをいたします。

そのほか先生方におかれまして、どうしてもここは聞いておきたいというようなところはありますか。

それでは、きょうは ADI の設定まで至りませんでした。審議を慎重に進めるというところから、ここでとめさせていただきたいと思います。

そのほか事務局、何かございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

今後でございますけれども、今、確認いただきました指摘事項についてまとめるのとともに、本日御指摘いただきました評価書については、早急にまとめまして先生方に確認をいただいた上で、申請者のほうに出しまして、回答が来次第、また取りまとめて部会のほうで再審議をしていただくという格好になろうかと思っております。

そこまでが本日の剤に関してのことでございますが、次に進んでよろしいでしょうか。

○ 吉田副座長

そういたしましたら、次回は、このところは既に先生方が確認していただいたところからスタートいたしますので、できれば健康影響評価から、長尾先生のところを確認後、健康影響評価から進めたいと思いますが、よろしいでしょうか。

では、事務局、よろしく願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、この後、今後の開催日程の件だけ 1 点御連絡を差し上げたいと思います。

本部会でございますが、8 月でございますけれども、22 日月曜日に開催をさせていただき予定でございます。この日でございますけれども、新しい剤の審議ではなくて、昔、一度御審議いただいた剤に関してメーカーからコメントが出てきている剤がございますので、この剤は 2 剤ほどの予定ですが、コメント確認という形でやらせていただくことを考えておりますので、よろしく願いいたします。

なお、それまでの間の次回幹事会でございますけれども、8 月 10 日水曜日の午後開催を予定しておりますので、よろしく願いいたします。

事務局から以上でございます。

○ 吉田副座長

ありがとうございます。

ほかに何かございますでしょうか。

ございませんようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。