

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 四 部 会 第 10 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成23年9月5日（月） 14：00～17：02

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （1）農薬（プロピザミド）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

西川座長、與語副座長、太田専門委員、川口専門委員、代田専門委員、
津田専門委員、根本専門委員、山手専門委員

（専門参考人）

長野専門参考人（元中央労働災害防防止センター日本バイオアッセイ研究センター副
所長）

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員

（事務局）

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、
高橋評価専門官、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 プロピザミド農薬評価書（案）（非公表）

資料3 プロピザミド論点整理ペーパー（非公表）

資料4 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について

机上配布資料 プロピザミド抄録差し替え部分

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは、定刻でございますので、ただいまから第10回農薬専門調査会評価第四部会
を開催させていただきます。

本日は評価第四部会の先生方8名に御出席をいただいております。また、専門参考人

といたしまして長野先生にも御出席をいただいております。食品安全委員会からは 4 名の委員が出席をされております。

まず、少し前の話になりますけれども、6 月 7 日の第 8 回の本部会におきまして、副座長を座長のほうから御指名をいただきまして、與語先生のほうに副座長をお引き受けいただくということになった次第でございます。副座長御就任以降、先生初めてでございますので、一言よろしく願いいたします。

○ 與語副座長

このたび副座長を拝命しました農業環境技術研究所の與語と申します。代謝を中心に専門でやっていますけれども、この中でいろいろと勉強させていただきながら何とか座長を補佐していきたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございました。

それから、事務局の人事異動の関係を御報告いたします。長くお世話になりました高橋基子専門官でございますけれども、7 月 15 日付で FAMIC のほうに移動いたしまして、後任として、若干ややこしくて恐縮です、同じ高橋ですけれども、高橋伸栄専門官が着任しておりますので、御紹介いたします。

○ 高橋評価専門官

ただいま御紹介にあずかりました高橋と申します。よろしく願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、以後の進行を西川先生、よろしく願いいたします。

○ 西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（プロピザミド）の食品健康影響評価についてです。本剤は、幹事会専門委員において事前に調整した結果、この評価第四部会で審議を行うこととされました。本日御出席の親委員の先生方におかれましても、審議に御参加いただき、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと思います。よろしく願いいたします。

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

○ 堀部課長補佐

お手元でございますけれども、議事次第、座席表、それから農薬専門調査会第四部会の専門委員の名簿に続きまして、資料 1 といたしまして、9 月 2 日現在での農薬専門調査会での審議状況の一覧。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農薬プロピザミドの評価書（案）のたたき台。それから、資料 3 といたしましてプロピザミドの論点整理ペーパー。資料 4 といたしまして、評価部会から幹事会に検討を依頼された案件の審議についてという、片方、1 枚紙、表面だけの印刷でございます。

それから、机上配付資料ございますけれども、本剤、先生方から随分な御指摘をちょうだいしておりますけれども、評価書作成の段階で抄録の中に不十分な点が見受けられたところについて、あらかじめ抄録の修正ということを申請者の側に求めまして、修正が出てきたものをまとめさせていただきました。これ以外にも、今回の評価書は先生方のコメントの中でまだ十分でないところはあるというふうに拝見しておりますけれども、そちらのほうは今後また取り扱いのほうを本部会の中で御審議をいただければと思っております。

なお、座席表等で玉井先生のお名前が入っているものがあるかもしれません。実は、今朝急に玉井先生、御欠席という御連絡をちょうだいしましたもので、差しかが間に合っていないものがあるかと存じます。あらかじめおわびします。そういう状況でございますので、本日、玉井先生はお休みということでございます。

以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申し出くださいませ。

○ 西川座長

それでは、農薬（プロピザミド）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含めて事務局より説明いただけますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 2 をごらんいただきたいと思います。

普段普段、私、説明のときは 4 ページの審議の経緯を飛ばしているんですけれども、本日は事務局の追記をしておりますので、4 ページから始めさせていただきます。

本剤でございますけれども、1973 年に非食用の作物であります芝に対しての農薬登録が初回行われました。その後、ちょっと本文中書いておりました段階でよくわかりづらくなってまいりましたので、食用の作物の最初の登録がどこかということを明確にするために、1979 年 12 月 7 日に適用拡大、レタスということで、ここを追記させていただいたところでございます。

当初は清涼飲料水の評価ということで、何度か専門調査会で御審議をいただいていたところでございますけれども、2010 年 9 月にレタスに対しますインポートトレランス設定の要請、初回登録のときにレタスは暫定の基準値を置かれておりますけれども、インポートトレランスで基準値の引き上げということに伴っての評価要請が参りまして、それからもう一つは 2011 年にしゅんぎくへの適用拡大、こちらは国内での適用拡大が来まして、それらを合わせまして本日の御審議となったところでございます。

6 ページの要約につきましては、長野先生のほうから修文をいただいておりますけれども、これは食品健康影響評価が出た後にまた適切に修正をさせていただければと思っております。

それでは、剤のほうに入ってまいります。7 ページをお願いいたします。

本剤プロピザミドは除草剤でございます。除草効果を示すメカニズムにつきまして、7 ページの 26 行目で與語先生のほうから修文をいただいておりますが、マイクロチューブリン重合阻害による細胞分裂阻害により除草効果を示すということでございます。海外で

はオーストラリア、カナダ、米国、EU 等での登録がございます。

29 行目のところが先ほど私が長々経緯を説明した裏になるんですけれども、初回農薬登録という意味では 1973 年が正しいということで、「9」を「3」に変えさせていただいております。その分、本来食用のものというのは 79 年なので、そこは審議の経緯のところにを入れるという整理をさせていただきました。暫定基準が導入されているものでございます。先ほど申し上げましたように、我が国の農薬取締法に基づきます適用拡大申請（しゅんぎく）とそれからインポートトレランス設定（レタス）の要請がなされているものでございます。

3 行目のボックス、8 ページ 3 行目については、與語先生から先ほど御紹介しましたマイクロチューブリン重合阻害に関するコメントをちょうだいしております。

9 ページにまいりまして、安全性に係る試験の概要でございます。

まず、12 行目から動物体内運命試験でございます。

13 行目から、吸収についての検討がなされました。全血と血漿中の薬物動態学的パラメータは表 1 のほうに示させていただいております。 T_{max} が 8 時間ということで、比較的ゆっくり入っていくものでございまして、低用量群の全血、血漿におきましては、 $T_{1/2}$ としては 2 相性を示しておりますけれども、高用量の投与群では 1 相性という結果でございました。

29 行目から玉井先生のコメントでございますが、23 行目の見え消ししていただいているところなんですけれども、わざわざ記載する必要がないのではないかと。吸収率が投与量で異なることが一つの原因であると思われる。 T_{max} で比較しているけれども、最初の測定点である 8 時間のデータのみで論じていて、その次のデータが 24 時間。投与量により T_{max} が異なると考えられ、8 時間のデータのみ依存した C_{max} は正確でなく、この考察、雌雄にかかわらず投与量に比例しなかったという考察は根拠が低いと考えられるということで、むしろ次の吸収率のところに、吸収率が高用量群では低用量群に比べて低い傾向にあったということを持ってきてはどうかということで、コメントをちょうだいしました。

10 ページにまいりまして、3 行目から吸収率でございます。プロピザミドの吸収率は、低用量群では 49.4～62.0%、高用量群では 40.9～45.8%、「以上」というところを玉井先生から加筆をいただいております。先ほど申し上げたように、吸収率の傾向について前ページに記載してあった一部を、「吸収率が低い傾向」という記載を玉井先生のコメントに従いましてここに追記をさせていただきました。

7 行目のボックスでございますが、「以上」と記載していただいた理由でございますけれども、全回収量から糞中回収量を差し引いて求めているだけと思われるので、胆汁中排泄分が過小評価されている可能性があるということで、「以上」としたほうがいいように思います、とのコメントをちょうだいしております。

それから、10 ページ 9 行目から分布でございます。こちらにつきましては、根本先生

のほうから修文をいただきました。主要臓器・組織における残留放射能濃度は表 2 に示しておりますけれども、主には血漿よりも高いところとして脂肪、副腎、骨髄、肝臓、腎臓、甲状腺などに残留放射能濃度が高いという傾向にございましたけれども、168 時間後には低い値に戻っております。それから、パルス投与群ということで、反復投与の場合にも分布が見られておりますけれども、この場合には低用量群と比べると脳、甲状腺、骨髄で高く、脾臓で低かったという傾向にございました。

11 ページにまいりまして、3 行目から代謝物の同定・定量でございます。こちら玉井先生から修文をちょうだいしております。代謝物のプロファイルについては性及び投与群間では同一でございました。プールされた尿・糞中での代謝物については表 3 に示しておりますけれども、尿中では代謝物番号 [10]、[8]、[3]、それから DCBA、雌ではそれ以外に [12] 番、それから糞中では [4] と [3]、それから DCBA、[9] と [10] と [12] を一緒にはかったものというようなものが多く検出される傾向にございました。プールされた尿中では代謝物 [12] 以外は雌雄差がなく、投与群間の差もなかったということでございます。プールされた糞中でも Unk-F5 というものを除いて雌雄差はないという傾向にございます。高用量投与群では親化合物が 66%TRR を占めたけれども、低用量投与群では約 21%TRR でございました。代謝物 [4]、それから代謝物 [3] に関しても、高用量群と低用量群で検出の量の差が見られるということでございました。

12 ページの 4 行目にまいりまして、排泄でございます。ここも玉井先生から本文中、修文をいただいております。残留放射能の大部分は 2 日以内に排泄されておまして、168 時間後までにいずれの投与群でも 92.5~104%TAR が排泄されるということでございました。結果は表 4 のほうにまとめておりますけれども、高用量投与群では低用量投与群よりも糞中へやや多く排泄されたということでございます。パルス投与群の排泄は単回経口投与群と同様でありました。

5 行目のボックスでございます。玉井先生からの修文とコメントでございますが、胆汁中排泄を測定していないので考察は難しいが、たまたま未吸収分と尿中排泄量が一致しただけの可能性がある。この表現だと尿中胆汁中に同程度排泄されているという解釈になる可能性があるため、削除したほうが良いと思われるということ。

それからもう一つは、「低用量群、高用量群と同様」という 3 行目の最後のところなんですけれども、抄録にはこのような表現がありますが、パルス投与に低用量と高用量があるようにもとられるかもしれないので、ここでは「単回経口投与群」としたほうが良いだろうということで、修文の理由を記載いただきました。

13 ページの 10 行目から経皮吸収試験の結果でございます。18 行目から結果が記載されておりますけれども、経皮投与による吸収率は、水和剤で 17~19%、フロアブル剤では低用量投与群で 15%、高用量投与群で 5%でございました。大部分が排泄されて、尿・糞中に同量ずつ排泄をされております。血漿中の C_{max} が水和剤で 0.03~2.5、フロ

アブル剤で 0.05~1.1 mg/kg。水和剤では投与量に比例しましたがけれども、フロアブル剤では投与量に比例しなかったという結果でございました。

その先、14 ページの 2 行目から $T_{1/2}$ に関しての記載がありますけれども、両製剤間で顕著な違いは認められておりません。

5 行目からでございますが、「静脈内投与及び経口投与による排泄率の比から求められた吸収率が 54.7%であった」という記載をしておりますけれども、ここに関連して、玉井先生のほうからは、まず吸収率の算出が正しくないということで、数字を修正していただいたものと思います。ただ、同じボックスの下にありますけれども、津田先生のほうからは吸収率は求められないと思うというコメントをいただいております。この部分の吸収率の記載についての取り扱いを後ほど御審議いただければと思っております。

14 ページ 13 行目に行きまして、今度はラットとウシでの動物体内運命試験でございます。詳細が余り明確なものではございませんでしたので、参考資料とさせていただきます。代謝物のパターンにつきましては、まずラットの尿中・糞中の代謝物パターンが見られてはいますが、これは先ほど御説明した別なラットの試験と類似をしております。またウシの尿中の代謝物についてもラットと同様の結果でございました。

動物体内は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず 7 ページからですね。與語先生のほうから、この剤の作用機序についてより具体的に記載を修正いただいたというところです。特に問題ないと思いますので。

次に、9 ページ、動物体内運命試験の吸収について、①の血中濃度の推移のところ玉井先生のほうから一文削除のコメントが出ております。これについて、根本先生、御意見ありますか。よろしいですか、これで。

じゃ、一応この玉井先生のコメントのとおりとさせていただきます。

それから、10 ページ、②の吸収率についてですが、やはり玉井先生から修文が出ております。これについてもよろしいですね。

じゃ、玉井先生の修文のとおりとさせていただきます。

それから、分布について根本先生から修文が出ておりますけれども、根本先生、コメントはございますか。

○ 根本専門委員

これ、読みやすいようにしたということで、「パルス投与群」というのが同じ文章中に 2 回出てくるものですから、それを取ったらどうかということです。

○ 西川座長

ありがとうございます。内容的には変更はないけれども、読みやすい形にしたということでございます。

それから、11 ページ、(3) の代謝物の同定・定量について、これは玉井先生から

「約」という語を追記したということで、特に問題はないと思います。

それから、12 ページの (4) の排泄についてですけれども、ここで、13 ページになりますけれども、削除と若干の修正が加わっております。これについて、根本先生、御意見ございますでしょうか。

○ 根本専門委員

確かに、玉井先生のこの括弧内のコメントで、もとの文章だと尿と糞中に同程度排泄されているという、「均等に」という言葉がございます。確かに、そういうような誤解されるというか、そうかどうかわからないわけですので、玉井先生が修文されたようにされたほうがよいと思います。

○ 西川座長

後のところも「単回経口投与」という言葉に置きかえていますが、これもこのほうがよいように思いますけれども。

○ 根本専門委員

はい。

○ 西川座長

よろしいですね。

続きまして、(5) 経皮吸収試験について、これも玉井先生から修文がありまして、この修文自体は特に問題ないと思うんですけれども、14 ページの 5 行目の吸収率について、玉井先生からは、吸収率の数値が違っているということで、計算をしていただいて、その数値が変更となっております。一方、津田先生のほうからは吸収率は求められないと思うということなんですけれども、津田先生、コメントをお願いいたします。

○ 津田専門委員

ちょっと珍しい試験だったので見てみたんですけれども、まず経皮吸収ということで、玉井先生も直されていますけれども、抄録の 271 ページ、特に経口吸収なんですけれども、経口投与での尿の分離線量と糞中に排泄された量を静脈内投与でのもので割っているんですけれども、結局、一旦吸収されて胆汁で排泄された分は、そのまま吸収されずに糞中に排泄された分がわからない以上は、これは計算できなくて、本来は AUC レイショかなんかでやるものだと思いますので、ちょっと計算を出すのが無理じゃないかなと。

もっと言いますと、前半だけ、経皮のところだけは僕は直したんですけれども、経口のほうをちょっといじらなかったのは、ここは経皮吸収の場所ですので経口の部分は、書かなくてももういいんじゃないかと。経皮だけなら上の式が意味を持ってくるんじゃないかなと。本当は AUC レイショでもこの場合はいいかなと思ったんです。

以上です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

根本先生、御意見ございますか。

○ 根本専門委員

確かにこれ、玉井先生も分母に糞中というのがあるのはおかしいというコメントをされているので、これは津田先生と同じことをおっしゃっていると思うので、それで津田先生は求められない、玉井先生はそれでもまあ何とか計算されたという、そういうことですので、どちらにするかというのは、ちょっとそこら辺は審議していただきたいと思うんですけども。

○ 西川座長

津田先生はそのことを経口の吸収率については削除してもいいのではないかという御意見ですが、それについてはいかがなのですか。根本先生にお伺いしています。

○ 根本専門委員

こちらのほうは玉井先生にちょっと御意見を伺っていただいたら。

○ 西川座長

津田先生はそれでよろしいですか。

○ 津田専門委員

僕、専門の先生の御意見を伺ってしていただいたほうがよろしいと思います。

○ 西川座長

津田先生の御意見を玉井先生にお知らせして、どのように判断されるか、玉井先生の御判断次第ということによろしいですかね。

じゃ、そのようにさせていただきます。

あと、(6)は参考資料で、事務局からは若干の修文はありますけれども、一応このとおりということにさせていただきます。

続きまして、植物体内運命試験について説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、14 ページ 27 行目から植物体内運命試験の結果でございます。

1 本目、アルファルファの試験につきまして 2 本ありまして、参考のほうが先に出てきてしまっております。順番は逆かなというふうに今気がつきました。申しわけございません。

28 行目からはアルファルファの試験、1 本目でございますけれども、これが論文の中からとってきた試験で、詳細がよくわからないような試験でございました。各試料中の放射能分布につきましては、とりあえずわかる範囲で表 5 のほうに示されておりますけれども、散布 112 日後までの主要成分は親化合物でございました。それから、代謝物としましては、散布 112 日後までで [7] が 27.4%TRR 出てきておりますけれども、濃度としては 0.073 mg/kg ということでございました。そのほかには 10%TRR を超えるような代謝物はございませんでした。散布後 112 日後までに植物残渣中の代謝放射能の割合が増加したのは、時間経過とともにメタノール可溶型から bound complexes に転化したことを示すと考えられたということで結ばれておりました。

11 行目、ボックスでございますけれども、與語先生からのコメントで、まず 1 つ目は、本試験を参考資料とした理由は何かということなんですけれども、この試験に関しましては、余り条件等々がはっきりしなかったということもあって参考とさせていただきましたけれども、この試験内容でも評価の資料として足り得るということであれば、参考資料というのを消すということも可能でございますので、そこは御審議いただければと思っております。

それから、その先でございますが、アルファルファの品種名は何かということですが、これは抄録中では不明でございました。與語先生のほうでその原著を調べていただきましたけれども、そちらでも不明だったというふうなコメントをいただいております。

それから、処理量についてですけれども、これは抄録の中で記載が違っておりまして、どちらが正しいかを申請者に確認をしてくださいということでもございました。與語先生のほうで計算をしていただいて、正確にはわからないけれども、今評価書に記載している 2.24 kg a.i./ha でいいのではないかと。ただし、AFC の論文の中でも処理液の調整と実際の処理量の計算は合っていないということでもございます。

それから、散布時期・方法についてもわからないと。これに関しても、茎葉処理で作物の上から散布したということですが、処理時期がわからないという状況でございました。

それから、「bound complexes」という言葉を今評価書の中では英語のまま、9 行目、記載しておりますけれども、日本語に直すと「結合複合体」でしょうかというコメントをちょうだいいたしております。

15 ページにまいりまして、15 行目からアルファルファのもう一本の試験でございます。こちらの内容につきまして、與語先生のほうから修文をちょうだいしております。試料中の残留放射能分布については表 6、それから代謝物の放射能分布を表 7 に示させていただきました。アルファルファの茎葉部における主要成分は親化合物でございまして、代謝物はすべて 10%TRR 未満でございました。未知化合物に関しての検索がなされておりました、これらは [3] 及び [6] のマロニルグリコシドであるというふうに考えられております。

3 行目のところですが、與語先生からのコメントで、グルコシドあるいはマロニルグルコシドについて、グルコース抱合体やマロニルグルコース抱合体とするかということでコメントをいただきましたけれども、ここは両方とも記載ぶりありますので、どちらでもいいかなというふうに考えます。ただ、ここは表 7 をごらんいただきますと、「グルコシド」ではなく「グリコシド」というふうにふだん我々は表記をしておりますので、そのところが妥当かどうかは後ほどコメントをいただければというふうに思います。グルコシドのほう、同じものだろうなと私は思ったんですけれども、ちょっとなかなか確証が持ち切れませんでしたので、御教示いただければと思っております。

16 ページ 12 行目からレタスの試験でございます。少し試験が大丈夫なのかなという不

安なところがございまして、14 行目のところでございますが、1 回プロピザミドを散布したんですけども、発芽しなかったので、対照区のレタスを途中で持ってきて 2 回目の散布をしてというような、ちょっと試験として大丈夫かなというような不安はございますけれども、2 回目の発芽後散布ができておりまして、その後、作物がとれているということで記載をさせていただいたものでございます。

抽出画分中の放射能分布は表 8 のほうに記載をしております。親化合物の大部分は酢エチの画分に分配をされております。

17 ページにまいりまして、抽出物の主要成分は親化合物でございました。代謝物でございますけれども、[1] が 2.4%TRR でございました。抱合体が幾つか認められていますけれども、分離はしなかったけれども、いずれも 10%TRR 未満であったということで、こちらも與語先生のほうから修文をちょうだいしております。

13 行目のボックスでございますけれども、與語先生からのコメントで、我が国における本剤の農薬登録で 2 回処理はないということでございますが、レタスに関しては 2 回処理がない状況です。ただ、全体の使い方は、農薬抄録の 19 ページに書かれておりますけれども、タマネギの場合、2 回以内という使い方が 1 個だけありました。ただ、レタスでは 1 回ということで、間違いはないかと思います。

それから、16 行目のボックスでございますけれども、與語先生のほうから、石油エーテル層、酢エチ層、ブタノール層、水槽の各層がメタノール可溶抽出画分の内訳になるというふうに表がわかるようにしてくださいということでございましたので、表 8 を 18 行目にありますように修正をしました。ごらんいただいて、コメントをちょうだいできればと思います。

それから、18 ページにまいりまして、2 行目からセイヨウアブラナでございます。こちらのほうは、7 行目から結果が記載してございますけれども、残留放射能が散布直後には高かったですけれども、散布 188 日後、収穫期の種子では 0.106 mg/kg ということでございました。

代謝物の分析がなされておりますけれども、9 行目で、種子中に親化合物は認められなかったということでございます。同定された代謝物で 10%TRR を超えるものは認められておりません。未同定 [1] というのが 17.1%、それから未同定 [7] というのが 10.8% TRR、それぞれ認められております。

それから、13 行目からですけれども、種子の抽出残渣を酸とアルカリで加水分解したときの遊離の話が記載してあるんですけれども、ここについて、33 行目のボックスにも記載をしておりますが、酸の場合には還流条件下と非還流条件下の 2 種類が得られており、アルカリは非還流条件下 1 本ということでございますので、その処理条件がわかるような形で事務局修文をかけさせていただきました。同様の修文は 20 行目、21 行目でも行っております。アブラナでございますので、基本的には油をとるためのものというのは、問題になるのは種子だろうということで種子のことを中心に記載しております。

茎葉部に関しても親でございました。それから、根部においても主要成分は、根部では [1] というものと親化合物で、[1] というものが 45.3%TRR 出てくるという状況でございますけれども、セイヨウアブラナの根部というのは基本的には食用にはならないのかなというふうに見ております。

18 ページ 30 行目から植物体内の代謝経路についてまとめられております。主要な代謝経路は、多数の水酸化または酸化反応により生じた代謝物の抱合体への代謝であると考えられたということで、事務局のほうで網かけの部分を書文させていただいておりますが、與語先生の修文とあわせて文脈が通っているかどうかは後ほどごらんいただければと思っております。

19 ページにまいりまして、環境中運命試験でございます。

まず、2 行目から好氣的土壤中運命試験でございます。與語先生からの修文をちょうだいしております。好氣的条件下における推定半減期は 392 日ということで、長い半減期を示すものでございました。

それから、17 行目からもう一本、好氣的土壤中運命試験が行われております。こちら、29 行目のところで、上の 1 番の試験と 2 番の試験とで「大きな差は認められなかった」と記載しておりますけれども、31 行目、ボックスで與語先生のほうから、この一文の意味するところが理解できませんでしたということでございました。事務局からの補足説明といたしまして、2 の試験というのは、1 のスポンジ栓とアセトニトリル抽出液、それから水酸化ナトリウム補足液について、CDFA から代謝物の特性分析をするように指摘されたために行われた試験でございまして、抄録の 2 か所、320 ページのスポンジ栓等の代謝物特性分析を行って各数値を合計して数字と、それから、括弧内に示された抄録 316 ページの表の数値との大きな差がないということを表示したものでございますけれども、ここまで書き込む必要がじゃあ果たしてあるかということところは、確かにいささかどうかなというところもございますので、もしかすると、もう 28 行目まででとめてしまって、差が認められなかったと書くべきかどうかということところは若干残りますので、先生方のコメントをちょうだいできればと思っております。

20 ページの 2 行目にまいりまして、土壤中運命試験、これは参考資料とさせていただいております。與語先生のほうから修文をいただいております。高温では分解が速やかに行われておりますが、低温では緩やかな分解でございました。水分量の差というのはプロピザミドの分解速度には影響しないということ、それから土壤の各種性質、pH ですとか CEC、有機物、粒径組成等とプロピザミドの分解速度との相関は認められておりません。室温において処理 120 日後には 5%TAR まで減少しておりまして、[1] と [2] が認められたということでございました。この結果から、土壤中ではプロピザミドが [1] を経て [2] に、[2] が連続的に形成されると考えられております。

もう一本、21 行目から土壤中運命試験が行われておりますけれども、こちらでも主要な分解物としては [2] と [1]、それから親化合物というのが検出をされております。

29 行目から與語先生からのコメントで、1 つは、参考資料とした理由は何かということでございますが、これらもごらんのとおり情報量が極めて少なかったことから、参考資料扱いとさせていただきます。

それから、主要分解物〔2〕についてのコメントでございますけれども、作物は親化合物ではなくて〔2〕を主に吸収していて、これを人畜が捕食することになっているだろうと。ただし、〔2〕を経由する代謝系というのは動物にも植物にも存在していて、先ほど座長レクのときにお話をしていたんですけれども、〔2〕から先にもまたさらに代謝されるということで、特段の問題はないでしょうというコメントをいただいております。

20 ページの 32 行目から、嫌氣的土壤中運命試験が行われております。結果のほうは 21 ページに記載しておりますけれども、処理 90 日後において親化合物が 91.3%TRR、代謝物としては〔1〕が認められております。嫌氣的条件の砂壤土でのプロピザミドの推定半減期は 90 日以上というふうに考えられております。

21 ページ 10 行目から土壌の吸着試験の結果でございます。吸着係数は 3.15～10.1、有機炭素含有率により補正した吸着係数は 584～1,340、脱着係数は 0.378～13.5、有機炭素含有率により補正した脱着係数が 128 から 2,240 でございました。当初の案文では「この結果から」というふうに記載しておりましたが、20 行目のボックスで、與語先生のほうから、「この結果」というのが何を指すかによってその土壌中移行性の結果が異なってくるので、どちらかもう少し明確にしたほうがいいのではないかとということで、御提案としては、「この結果から、」という記載を削除するか、あるいは「有機炭素含有率により補正した吸着係数から、」というふうに根拠を示すかということでございましたけれども、普段よく記載している記載ぶりとしては、御提案の 2 番のほうをよく記載している傾向にございましたので、2 で修文をさせていただきました。有機炭素含有率により補正した吸着係数から、プロピザミドの土壌中移行性は小に分類されたということでございます。

それから、22 行目から代謝物での土壌吸着試験が行われております。結果は 26 行目から示しておりますけれども、30 行目にありますように、有機炭素含有率により補正した吸着係数をもとにした〔1〕の土壌移行性は小、〔2〕の土壌移行性は中に分類され、與御先生から修文をいただいております。吸着及び脱着係数がほとんど同じということから、吸着作用が可逆的であると考えられたということになっております。

22 ページの 4 行目にまいりまして、標準品における試験の結果が示されております。標準品における吸着係数が 1.96～6.19 ということでございました。それから、補正した吸着係数が 171 から 258 ということで、こちらでの土壌移行性は中に分類されたということでございます。

22 ページ 14 行目から水中運命試験結果でございます。

まず、15 行目から加水分解試験の結果が示されております。

20 行目でございますが、プロピザミドは pH4.8、7.40 及び 8.8——すみません、7.40

の「0」が余分なので削除させていただきます。7.4、8.8 において安定であったという結果でございました。

23 行目から緩衝液における水中光分解試験の結果でございます。照射区においては、増感がない場合には 30 日後の主成分が親化合物で、そのほかに分解物として [7]、それから 3,5-ジクロロベンズアミド、それから DCBA が認められております。それから、照射区の増感ありのところでは、照射 30 日後の主成分が DCBA と 3,5-ジクロロベンズアミド、親化合物というようなことでございました。暗所対照区での分解は認められておりません。推定半減期は 40.8 日、東京春の太陽光換算で 174 日という結果でございました。

ここに関しまして、記載の方法について 23 ページの 1 行目のボックスのところに記載をしておりますけれども、與語先生のほうから、文章はこれでよいと判断します。ただし、36～37 行目については①のデータだということで、事務局から②のほうで記載しましたと書いてあったんですけれども、①も混じっていますよということを御指摘いただきました。御指摘どおりで、推定半減期については①の値を記載し、分解物の残留量については②のデータを記載したという整理をさせていただきました。ちょっと最初の投げかけのところがわかりづらくて申しわけございません。

それから、23 ページの 3 行目から土壌残留試験でございます。

結果は表 9 に示させていただきました。

15 行目から作物等残留試験でございます。国内で実施された作物残留試験の結果、プロピザミドの最大残留量というのは、散布 48 日後に収穫されたしゅんぎくで 0.06 mg/kg でございました。海外での試験につきましては、国内よりも残留量が高いときのみ記載をしているものでございますけれども、24 ページの 2 行目にございますように、海外では最終散布 30 日後に収穫されたレタスで 0.42 mg/kg という残留が見られております。

ここまで、以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、植物体内運命試験について、この部分はすべて與語先生からのコメントですので、ただいま説明いただいた事務局からの内容についての補足と申請者に確認すべきことがありましたら、その辺を重点的にコメントお願いいたします。

○ 與語副座長

要点だけコメントしたいと思います。

まず、14 ページの植物体内運命試験のアルファルファの参考資料ですけれども、先ほど堀部課長補佐からあったように、実際原著を当たってみたんですが、やはりこのまま「参考資料」をつけたままのほうがよいというまず判断と、それから先ほど説明の中にありましたけれども、アルファルファの②のほうをやっぱり①に持って行って、①を②に持っていくという変更でよいのではないかというふうに思いました。

あとは、15 ページのところの 9 行目のところの「bound complexes」ですが、これ、

このままでも通じるのでいいんですが、もしも余りにもこういう英語をたくさん使うのでわかりにくいようでしたら、調べたところ、「結合複合体」というのが日本語訳になっていましたので、そうすればよいかなというふうに、そこは御判断をお任せします。

それから、あと 16 ページと言っていた私のコメント、3 行目、カラムの中のコメントですけれども、すみません、私の間違いで、これは「グリ」ですね。「グリコシド」で構いません。私の今まで見た教科書の中では「抱合体」という言葉が多かったものですから、そうかなと思ったんですけれども、今説明で両方あるということですので、別に「グリコシド」でも間違いありませんので、そのままで結構です。

それと、17 ページの表はこの表の修正どおりで結構です。

それで、コメントの必要ないところはちょっとそのまま飛ばしますけれども。

○ 西川座長

結構です。

○ 與語副座長

19 ページまで飛んでしまっていていいでしょうか。先ほどの 29 行目の「本試験成績及び」のところですが、確かにこのことで ADI とかいろんなところを含めて大きく関係するところでもないので、私、これはもうそのまま削除してしまったらいかがかという提案をしたいと思います。それが 1 つですね。

それから、あとは 21 ページ目まで行っていていいでしょうか。21 ページ目の先ほど説明がありました 16 行目ですか、「この結果から、」を削除してのところですが、事務局の修文どおりで結構です。

それぐらいですかね。そうですね。大まかにはそれくらいだと思いますが、よろしくお願いします。

○ 西川座長

ありがとうございます。

ただいまの與語委員のコメントに対して御意見ございますでしょうか。

それでは、ないようですので、次に一般薬理試験から亜急性毒性試験の前まで説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

すみません、先生。その前に 2 か所だけ訂正をさせてください。

○ 西川座長

はい。

○ 堀部課長補佐

1 か所は、9 ページの 19 行目なんですけれども、「単回経口投与（以下〔Ⅱ. 1. 〕）」とあるんですが、これ、上でもごらんいただくように、「以下（1）」のということだけで問題がないので「Ⅱ. 」というところを削除させていただきたいと思います。申しわけありません。

それから、先ほどの「bound complexes」のところなんですけれども、英語のままでも問題はないかと思うんですが、日本語があったほうがわかりやすいということもあろうかと思しますので、「bound complexes（結合複合体）」というような形で、両方併記をさせていただければと思いますが、いかがでしょうか。

○ 西川座長

よろしいですね。

○ 與語副座長

それで結構です。

○ 西川座長

そのようにお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

はい。それでは、一般薬理試験のほうに行かせていただきます。24 ページの 5 行目からになります。

マウス、ラット、ウサギを用いました一般薬理試験が実施されておりまして、結果は表 10 のほうにまとめさせていただきました。ここで、25 ページの 1 行目に津田先生からのコメントがあるんですけれども、表中の 24 ページ、表 10 の一番上、一般状態の結果の概要の死亡例のすぐ真上なんですけれども、「自律神経異常」という記載がございます。これにつきまして津田先生のほうから、自律神経異常について特定することというコメントをいただいております。抄録の中で「自立神経異常」という言葉がそのまま記載されておりましたので、そのまま転記したものでございますが、申請者に確認が必要ということだろうと思しますので、ここは確認する事項になるのかなというふうに考えております。

それから、25 ページにまいりまして、3 行目から急性毒性試験の結果でございます。

表 11 に結果をまとめさせていただいておりますけれども、数字をごらんいただきますように、ラットの LD₅₀、極めて高いということで、本剤は非常に弱い毒性を示すのかなというふうに急性毒性の結果からは見えているところでございます。

表中、津田先生のほうから修正をいただいておりますが、正向反射及び……これは何と読めばいいのかも読めない状況ですけれども、すみません、読めません。何とか立ち反射（立ち直り？）ということで、ここは所見として申請者のほうに確認をしたほうがいいのかというところは御指示をいただければと思っております。

それから、15 行目にまいりまして、刺激性、皮膚感作性の試験でございます。

ウサギの眼刺激性試験の結果、角膜及び虹彩の刺激性変化は認められず、結膜で軽度の発赤が認められたということでございますが、投与 2 日後には消失したという結果でございました。

モルモットでの Maximization 法による皮膚感作試験の結果は陰性でございました。

ここまで、以上でございます。

○ 西川座長

まず……

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。1 つ言い忘れました。表 11 の上から 2 つ目の経口のところが片括弧だけで数字が抜けておりますが、これはコーンオイルでございますので経口 2) という、1 つ目が 1、それから 2 つ目の経口が 2)、マウスのほうはまた水でございますので 1) というのが正しいということでございます。修正させていただきます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、一般薬理試験について津田先生のほうから、自律神経異常というのは確かにあいまいな表現ですので、これはやっぱり特定したほうがいいと思いますけれども、その旨、申請者に確認したほうがいいということでしょうか。

○ 津田専門委員

非常に広い範囲で、例えば体温の低下と上昇ではまったく異なりますので、ちょっと何なのか聞いてもらったらいいかなという。

○ 西川座長

そうですね。病理組織の用語でもたくさん直す必要があるところがありますので、これも含めて確認するということにしたいと思います。

それからもう一つ、正向反射及び、これ踏立ち反射というんですかね。これもちょっと聞いたことのないようなものですので、これもやはり確認したほうがよろしいですね。

○ 津田専門委員

多分、立ち直りだと思うんですけれども。でも、立ち直りを見るのはマウスなので、ちょっと僕も心配で、何なのかと確認してもらった。

○ 西川座長

それから、この「尾部持ち上げ」じゃなくて「挙尾」、これはもう確認するまでもないということですのでよろしいでしょうか。ですよね。同じだと思しますので、これはこのまま修正ということにしたいと思います。

あとは特にないようですので、続きまして亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

26 ページの 2 行目からは亜急性毒性試験でございます。

たくさんの亜急性毒性試験が行われておりまして、ラットだけでも 3 本行われておりますが、まず 26 ページ 3 行目から 1 本目のラットでの 90 日試験でございます。表 12 のほうに各投与群で認められた毒性所見を示させていただきました。具体的には、体重増加抑制ですとか摂餌量の低下以外に、それから血中の生化学に関する変化、それから尿の pH の変化、それから肝臓の重量、肝臓とそれから雌では腎臓に関しての重量変化、それから甲状腺のろ胞上皮細胞の腫大、ここも先ほど西川先生と打ち合わせしていたところ、

腫大なのか肥大なのかというような話が出てきていたところでございます。それから、膵臓の周囲腺嚢房・ザイモジェン顆粒数増加、胆管内色素沈着でございますけれども、ここは胆管内の色素沈着については、12 行目のボックスのところに山手先生からのコメントを記載しておりますけれども、これは胆汁栓のことでしょうかというコメントをいただきました。それから、副腎、それから下垂体に所見が見られているところでございます。

表中は川口先生と山手先生から修文をいただいておりますけれども、1 点さらにちょっと修文、十分でなかったところで、4,000 ppm の雌の最初「白血球数」というふうに先生方から加筆をいただいておりますが、白血球は略称が当たっておりますので、「WBC」というふうに変えさせていただきます。「WBC 減少」ということにしたいと思います。

結論でございますけれども、1,000 ppm 以上の投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、ここ、先ほど座長打ち合わせの際に肝細胞「腫大」ではなくて「肥大」ではないのかということでございますが、先生方の合意がいただければ肝細胞肥大でもいいのかなと思っております。記載ぶりとしては肝細胞、今は腫大としておりますけれども、これらが認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm であると考えられております。

27 ページにまいりまして、1 行目のほうに事務局からのボックスで、トリグリセリドの変化について先生方に事前に御質問をさせていただきました。抄録の 58 ページなんですけれども、血液の生化学の所見が真ん中の表にあるんですけれども、この一番下のところにトリグリセリドの変化が示されております。雄の 4,000 ppm、雄 2 つあるカラムの右側でございますが、こちらではトリグリセリドは対照群に対して 57%まで低下、一方で、雌のほうの 4,000 ppm というのは、雌は 4,000 ppm がそのまま投与終了時と回復群で示されておりますので、雌のカラムの左側ということになりますけれども、こちらでは対照群に対しまして 161%の増加と。両方の矢印の向きが違っているだけでなく、非常に幅が大きいように見えたので、ここをどういうふうに見るべきかということで、あらかじめ事務局からお問い合わせをさせていただきました。

この結果、先生方のコメントでございますけれども、川口先生からは、病理組織学的検査結果に雌雄差があるので、トリグリセリドの雌雄差についても毒性学的意義の推察あるいは否定根拠が必要だと思われましてということで、例えば毒性学的意義の例として、トリグリセリドの低下では甲状腺機能亢進症、副腎不全、肝硬変など、一方で増加の場合には脂肪肝ですとか、女性ではこの頻度が男性に比べて高いというようなことを挙げていただきました。

まず、トリグリセリドのところだけいきますけれども、長野先生からは、申請者の意見を否定する知見を知りませんということで、毒性所見としなくてよいだろうというコメントでございます。一方、津田先生からは、次の試験では AST が雄では増加して雌では減少しているけれども、こちらは毒性として記載されているということがあるので、原因がわからないものは載せておいたほうが無難だろうという御意見。

それから、山手先生からは、雌雄で一致していないので毒性評価とするには難しいと思いますというコメントでございます。

それから、それに加えて川口先生のほうからは、4,000 ppm 投与群、雌の BUN、トリグリセリドの増加、それから先ほどのトリグリセリド低下、雄の低下も含めて否定根拠が不明であるということもあわせてコメントをちょうだいしております。

27 ページの 3 行目からラットの 2 本目の試験でございます。ここにつきましては、申請者側からも古くて Non-GLP なので参考資料とさせていただきますというような、最初から抄録のほうにそのような記載がございました。

表ナンバーが変わってきておりますけれども、表 13 のほうに毒性試験をまとめておまして、ここにつきましては川口先生、長野先生、山手先生から修文をいただいております。こちらのほうではいろいろなところの萎縮という所見がずっと散見をされているところでございました。

28 ページのボックス、まず 2 行目のボックスでございますが、まず申請者側からなんですけれども、これは先ほど座長レクの際に西川先生からは、「白脾髄の萎縮」だと。脾の白髄萎縮」というふうに書いてありますけれども、白脾髄の萎縮ということで、「白」という字と「脾」という字を入れかえたほうが正しいという御指導をいただいたところでございますが、100 ppm 群で見られた白脾髄の萎縮については全例軽微であるとのことから、申請者側は検体投与の影響としていないんですけれども、これについて御検討くださいというふうに事前に投げかけをさせていただきました。

これに対しまして山手先生からは、用量相関性がある、それから体重の低下とか全身臓器の萎縮性変化などの二次的な初期変化、あるいは免疫系への影響かもしれないので、毒性ととらえておいてもよいと思いますというコメントをいただいております。

それから、3 行目のボックスでございますが、川口先生からのコメントで、先ほど座長からもございましたけれども、まずは 1,000 ppm 投与群の雄の「腎尿細管上皮退行」という言葉について、所見の意味がわからない、所見用語が不適切なので適切にしたほうがよいという御意見。それから、500 ppm 投与群、雌雄での「グリソン鞘及び細胞異常」についても、同じく所見の意味がわからないということでございます。これにつきましては、同じボックスの下の方にもありますが、山手先生からも同じコメントをちょうだいしております。

それから、川口先生の 3 番目のコメントでございますけれども、統計解析について、病理組織学的検査の n 数設定が不適切、すなわち n=2 との群があるので、全体での統計処理は無理であろうということで、これは病理評価なしの参考資料とすべきではというコメントをいただきました。また、抄録の 68～70 ページの病理組織学的病変について毒性ととらえた根拠の考察がないということで、統計処理はできないでしょうかというコメントをいただいております。

28 ページ 5 行目からラットの 3 本目の試験でございます。

こちらの所見につきましては、29 ページ 5 行目から表 14 に示させていただいておりまして、川口先生、山手先生から修正をいただいております。

すみません。先ほどのラットの 2 本目の試験の結論を言い忘れていってしまいましたけれども、2 本目の試験での無毒性量は雄で 50 ppm、雌で 100 ppm ということでございます。

3 本目の試験でございますけれども、こちらのほうはこれまでの試験に比べて比較的毒性所見が余り多くとられていないということでございます。

まず、29 ページ 7 行目のほうに川口先生からのコメントで、4,050 ppm 投与群、雌雄の摂餌量低下につきまして、抄録の 71 ページでは「幾分低かった」という記載がありました。毒性変化なのかどうかについての確認が必要ということで、雌雄ともに同様ということをお指摘いただいております。確認をした結果もしなければ、もう落としてもいいということか、それとも申請者には聞くけれども、ここはもう低かったのであれば、専門調査会のジャッジとしても、毒性と認めるということは調査会の判断でもよろしいかと思えますので、そこは御判断をいただければと思います。

それから、2 つ目のコメントですけれども、抄録では病理組織学的検査の否定根拠が考察されていませんという御指摘をいただきました。抄録の 72 ページでございますけれども、病理組織学的検査のところには所見は書かれているんですけれども、これについて詳細な考察なく、いずれも検体投与によるものとは考えられないとだけ書いてあるので、先生、このところをお指摘いただいたものと思っております。

それで、この試験でございますけれども、150 ppm 投与群の雌雄で肝の絶対重量及び比重量増加が認められておりまして、無毒性量は雌雄ともで 50 ppm、括弧して「2.5 mg/kg 体重/日、FDA 方式による換算」ということが記載されておりますけれども、これは FDA でもとられておりまして、それから JECFA ですか IPCS とかの評価の中で、1 ppm のえさを食べたときにどれぐらい検体をとったかということをお換算係数から算出する手法がございます。この換算係数によりますと、成熟ラットの場合には換算係数が 0.050 という数字を用いまして 2.5 という数字が導き出されているというふうに理解しております。

先ほど座長レクの際に、これは FDA という記載でいいのかと。別にアメリカの評価に引っ張られているわけではなくて、IPCS とか JECFA でも使われているんだったら、そちらでもいいんじゃないのかいということで、最初は座長からは JECFA ということを御提案をいただいたんですが、農薬の場合には JMPR があって、JMPR にはこのコンセプトがないのでどうしようという御相談をして、IPCS と書くのかなというようなことでいただいております。もしくは、もともとの、IPCS の換算と書かずに、2.5 mg/kg 体重/日と書いて、その後、注釈でこの文献の IPCS はここというのだけを書くという手法もあるかと思えますので、いずれにしても座長のほうから FDA じゃないほうがいいんじゃないかという御提案をいただいたというところでございました。

それから、すみません、29 ページ 9 行目に行きまして、マウスでの 90 日間亜急性毒性試験の結果でございます。

こちらのほうの所見については表 15 のほうにまとめさせていただきました。こちらでも体重が減ったり、えさを食べなくなり、それから血球系の異常、血液生化学パラメータの変動、それからいろいろなところの萎縮というような所見が随分たくさんとられているというような状況にございました。

30 ページ 3 行目、川口先生からのコメントは、先ほどのラットのところと同じなんですけれども、「腎の尿細管上皮退行」、それから「肝のグリソン鞘異常」の意味がわからない。それから、山手先生のコメントの中には、これ以外に「肝細胞の異常増加」というのも含めて、病理の用語がわからないという御指摘をいただきました。

それから、川口先生のコメントの 3 番目でございますけれども、これについても、病理組織学的病変について毒性ととらえた根拠の考察がないということで、統計処理も含めて再考察が必要ということでございました。よって、表 15 中の病理組織学的検査に関連する病変はチェックをしていませんという追加のコメントをいただいております。

現在のところの整理によりますと、本試験においては 500 ppm 以上投与群、雌雄で肝のグリソン鞘異常、肝細胞異常、両方とも用語は不適切かとは思いますが、これらがございますので、無毒性量は雌雄ともに 100 ppm ということでまとめさせていただきます。

それから、30 ページ 5 行目にまいりまして、90 日、イヌでの亜急性毒性試験の結果でございます。

こちらのほうは特段、毒性所見の表を設けておりませんで、結果は 8 行目から記載をさせていただいております。4,050 ppm 投与群の雌雄での体重低下あるいは ALP の増加、肝の絶対及び比重量の増加に加えまして、1,350 ppm 投与群の雄では、このドーズでも ALP の増加が認められたということでございました。

31 ページのほうに 2 行目のボックスで、事務局からあらかじめ御質問を投げさせていただいておりましたけれども、申請者は 1,350 ppm 投与群での ALP の増加というのが記載されているんですけれども、ここが個別の試験項目の結果のところとそれから総論のところ、最後のまとめのところでの結論が、抄録の 74 ページになるんですけれども、一致しておりません。74 ページをごらんいただきますと、上のほうで血液生化学のところでは「1,350 ppm 投与群の雄及び 4,050 ppm 投与群の雌雄に ALP の増加が見られた」と記載されているんですけれども、一番下のほうにまいりまして、「以上の結果から」というところで始まるところでは、「1,350 ppm 以上の投与群に血清 ALP の増加が」というふうに書かれていて、雌雄の別が書かれていないという状況にございます。雌のほうでは、データのほうでは 1,350 での ALP 増加は認められていないので、無毒性量が抄録と異なっているということについて、どういうふうに取り上げたらいいかを先生方にあらかじめ御確認をいただいたところでございます。

川口先生と長野先生からは事務局の提案どおりということでございましたけれども、津田先生からは申請者に確認できますか、山手先生からも、毒性の所見として肝障害があるので、重要でありますので、申請者に確認できないでしょうかというようなコメントをちょうだいしたところでございます。

毒性試験へ入るところで私、最初に申し上げればよかったんですけども、本剤の評価の一番最初にやりとりをさせていただいたときに、川口先生のほうからは古い Non-GLP の試験がたくさんあって、これで評価ができるのかというようなコメントをいただきました。先生方全員にもコメントを返信させていただいたので、私どものほうのスタンスとしては御理解いただけたかと思えますけれども、確かに Non-GLP の試験がたくさんございましたが、農薬のテストガイドラインの中で毒性試験に GLP が持ち込まれたのはもう少し後の話でございますので、それ以前になされた試験に関してはどうしても Non-GLP でやられているものはしょうがないということになってしまうかと思えます。

GLP になっているかどうかというのは、試験がプロトコールどおりやられたかどうかということの確認にはなりますけれども、試験の確度とか精度の面とどれぐらい関連するのかということもございますので、当然 GLP でやられたものと Non-GLP でやられたもの、完全に同列に扱うということというのはできないのかもしれませんが、もし評価に足り得る試験項目が満たされているのであれば、Non-GLP の試験だからという理由でリジェクトするということではなくて、評価の際に一緒にごらんいただければと思います。一方で、もうこれはとても評価に足り得ないという中身であるということであれば、それは参考資料という扱いにさせていただくということでよろしいかと思いますので、そこは先生方が毒性を見ていただく際に判断をしながら進めていただければよろしいかと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

ちょっと長くなりましたが、亜急性は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

ということで、川口先生、今の説明で御了解いただけますでしょうか。

○ 川口専門委員

了解しました。

○ 西川座長

それでは、まず（1）のラットの 90 日試験の①についてです。

幾つかコメントがありまして、1 つは、「小葉中心性の肝細胞腫大」あるいは「甲状腺ろ胞上皮の細胞腫大」とありますけれども、これ、どちらでもいいと思うんですけども、通常「肥大」という言葉を使ってきているので、できれば、他の評価書との整合性をとる意味でも「肥大」という用語にしたいと思えますけれども。ちなみに、EPA のドキュメントを見ましても「hypertrophy」と書いてあって、そういう意味でも「肥大」のほうがいいかなと思うんですけども、山手先生はいかがですか。

○ 山手専門委員

腫大、肥大、どう違いがあるのかと言われると、私は大きな違いはないと見ているんですけども、今言われましたように、評価書の表現統一ということでは「肥大」のほうがポピュラーかなと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、「肥大」という言葉に統一したいと思います。

それともう一つは、トリグリセリドの変動が雌雄で逆の方向を向いているということについて、これをどうするかですが、基本的に毒性に雌雄差を想定できない場合は毒性ととらないことが普通だと思いますが、先ほど事務局から説明がありましたように、変動が結構大きいわけですね。50%を超えるような増加あるいは減少でありますので、意見は分かれていますけれども、私としては、原因がよくわからないということもあって、このケースは毒性を否定できないという形で、毒性所見としてとりたいと思いますけれども、いかがでしょうか。山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

私も通常、毒性試験をやっていて、雌雄差の間で動きが違っている場合はやはり毒性所見として見ないと。どちらかというとこれは影響がないという見方を通常私もしているんですけども、今言われましたように、確かに動きの幅が非常に大きいということ、それを考えると一応毒性所見としてとっておくほうが確かにこの委員会としては無難かなという気がいたします。

○ 西川座長

ありがとうございます。長野先生はいかがですか。

○ 長野専門参考人

同じです。オーケーです。

○ 西川座長

ああそうですか。じゃあ、皆さんの意見が一致したということで、とりあえずこのトリグリセリドの増加あるいは減少は毒性所見として残すということにしたいと思います。

その他、この試験では、BUN とかの変動も加えたほうが良いという、そういうコメントですね。これは、川口先生、コメントをお願いしますか。

○ 川口専門委員

BUN に関連するところで、抄録の 59 ページに腎臓の話が 2 行目、3 行目ぐらいに書いてあるんですけども、脱水に関連しているかもしれないと考察されているんですが、脱水の所見はどこを探してもとられていなかったように思うんですけども、何か考察がよくわからないんですが。ただ、BUN は上がっていたと思うので、一応とっておいたほうが良いのかなという感じです。

○ 西川座長

抄録のどこに記載があったのですか。

○ 川口専門委員

59 ページ。

○ 西川座長

58 ページですね。

○ 堀部課長補佐

BUN 自体が 58 ページで、先生、今言及された脱水が 59 ページの本文中にあるということだと思います。

○ 西川座長

そうですね。これは確かに有意差がついていますので、これは加えてもいいように思いますけれども、いかがですか。山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

そうですね。雌が 4,000 ppm のところで確かに動いていますので、否定する根拠はないし、これを毒性としてとれなかったという記載がこの農薬抄録には書いていませんので、各先生が指摘されるように、この委員会ではとっておくほうが無難だと思います。

○ 西川座長

はい。あと、アルブミンとグロブリンですか、これも同様ですので、同じ扱いでよろしいですね。御異論なければ、そのようにしたいと思います。

続きまして、(2) のラット、90 日試験②についてですが、これについては、脾臓の白脾髄萎縮について、山手先生から毒性を否定できないので残したほうがよいという御意見が出ております。これは私も全く同じ意見ですけれども、ほかに御意見ございましたらお願いいたします。

よろしいですね。

そうしましたら、白脾髄の萎縮については毒性所見として残すということにしたいと思います。

次に……

○ 堀部課長補佐

西川先生、すみません。同じ表の 13 の中で私、申し忘れました。腎尿細管上皮退行、用語はともかくとして、この所見が実は雌のほうで 5,000 ppm 以上のところと 500 ppm 以上のところの 2 か所にありますので、5,000 ppm のほう、28 ページの表の右側の上から 3 つ目の「腎尿細管上皮退行」というのはまず削除させていただきます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それで、次は用語の問題で、腎尿細管上皮退行、退行というのは恐らく変性とか萎縮なんでしょうけれども、ちょっとあいまい過ぎます。

それから、グリソン鞘及び肝細胞の異常、どういう異常かが問題なのであって、こうい

う表現はちょっと非常に不適切だと思いますので、このあたりの用語については申請者に確認をお願いしたいと思います。

それと、あとは川口先生から病理組織学検査の検定に関するコメントが出ておりまして、1 つは、病理組織検査についての検定というのは必須の要件だったかどうかというのは、ガイドライン上でどのように記載されているか確認できますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

お手元にありますガイドラインの 3 つ目のタブ、「課長通知」と書いてあるタブの、ページでいきますと 48 ページのところに反復の試験のガイドライン、48 ページ、5 番というところの一番下なんですけれども、「観察結果は、適切な統計方法によって解析する」と。「統計方法は、試験の計画段階で選択をする」というふうに記載されておりますので、90 日の試験において統計解析をしろということは明確にされているというふうに思えます。

○ 西川座長

ですよね。それで、そのガイドラインどおりにやってくださいという、そういう指示はできると思うんですけれども、問題はこの試験が参考資料であるということと、おおよそ評価ができるんじゃないかという気もしていますけれども、川口先生、コメントをお願いいたします。

○ 川口専門委員

基本的に統計できるものはしたほうがいいと思います。 $n=2$ は無理ですけれども。

○ 西川座長

1 つは、繰り返しになりますけれども、これは参考資料なんですよね。それで、これまでこういうものもすべて統計処理をもう一度というか、やらせるということになりますけれども、いかがでしょう。

○ 川口専門委員

参考資料の取り扱いがよくわかっていないんですけれども、参考資料というのはあくまでも参考で、ADI には全然関係のないデータということですか。

○ 西川座長

ADI の設定根拠にはならない試験ということです。

○ 堀部課長補佐

そのとおりです。あくまでも参考として抄録に記載されていたのでまとめているということでございまして、今までも ADI の設定根拠にはこの参考データというのは使っていないというふうに思います。

○ 西川座長

後にも統計処理が必要だというコメントが川口先生から出ておりますので、他の試験についてもまとめて今のコメントについて再度議論したいと思うんですけれども、それでよろしいですか。

○ 川口専門委員

はい。

○ 西川座長

そのようにしたいと思います。

それで、この(2)の試験はほぼ終了ですけれども、1つ今気がついたのは、雌の500 ppm以上で、先ほど津田先生のコメントにもあったように、ASTが減少なんですね、これ。これって毒性としていいかという。雄では上昇しているのでそれは毒性ととるべきですけれども、雌では逆に減少しているということについて、これはどうでしょうか。長野先生、コメントはございますか。

○ 長野専門参考人

回答になるかわかりませんが、私はやはりこの試験自体、試験の質から考えると、この病理組織所見はプロが行った所見にはどうも見えません。そういう意味で、今の白脾髄あるいはほかの項目を含めて、川口先生が指摘されましたでしょうか、表自体がないほうがいいという意見に賛成です。そういう意味で、個々のデータを余り考慮してもわからない。あるいは、統計処理にしろ、これは多分もとのデータがはっきりしないのに統計処理をしても、役に立たないと思います。そういう意味では、川口先生の表自体を削除という意見に賛成です。今のASTについても、余り議論できないと思います。

○ 西川座長

参考データですから残しても残さなくてもいいと思うんですけども、できれば参考データとしてここにとどめるのがいいのかなというふうに思いますので、扱いとしてはそのようにしたいと思います。したがって、ASTの減少も普通は毒性とはとらないんですけども……。

○ 津田専門委員

先生。

○ 西川座長

どうぞ。

○ 津田専門委員

雄と雌で変化が逆のときはどうするかということは別にしても、ASTの減少は毒性としては余り考えてないので、こちらはなくてもいいんじゃないでしょうか。

○ 西川座長

通常、ASTの減少はとってこなかったというふうに記憶しておりますので、ASTの減少については削除という御意見が出ましたが、僕もそれには賛成なんですけれども、ほかに御異論がありましたらお願いします。

ないようですね。でしたら、ASTの減少のみを削除するということにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。私、ここで今試験のクオリティーの話が来て、試験実施機関の名前を見て、重要なことを冒頭で申し上げなければいけないのを忘れておりました。運びが悪くて申しわけございません。代田先生のほうから本剤の評価に関しまして、代田先生、この学校でしたですかね。この日本……。

○ 代田専門委員

すみません。機関のほうです。

○ 堀部課長補佐

機関だと、動物繁殖研究所に以前在籍をされていたことがあるというようなお申し出をいただきました。ただし、この試験が実施された期間には当然、先生は在籍をしておられないということで、試験実施者あるいはそういう立場にはおられなかったということは確認をしておりますので、座長のほうに冒頭で私その点を確認した上で、代田先生はこの剤の評価について加わっていただくことは問題ないですよということを御確認しなければならなかったんですけれども、それを今ふと思い出してしまいました。手際が悪くて大変失礼いたしました、座長のほうでこの場で御確認をお願いしたいと思うんですけれども。

○ 西川座長

特に問題ないと思いますので、ぜひコメントをお願いしたいと思います。

そうしますと、次に(3)ですけれども、これはラット、90日試験の3つ目です。

それで、ここで問題になっているのは、摂餌量の低下について川口先生からコメントが出ておまして、これは既に毒性所見として雄雌ともとってあるので大丈夫かと思えますけれども、川口先生、いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

抄録の71ページのちょうど中ほど下に摂餌量の項目があるんですけれども、そこに「幾分低かった」と書いてあるので、「幾分低かった」という表現が毒性なのかよくわからないという、ただそれだけのことです。

○ 西川座長

これも参考資料で毒性所見として採用してあるということですので、こういう扱いでいきたいと思えますけれども、よろしいでしょうか。

そのようにしたいと思います。

それから、病理組織検査の否定根拠が考察されていないということですが、先ほど事務局からありましたように、すべて1匹だけの変化であるということ等を考えますと、参考資料でもありますし、余り深く追及しても仕方がないというふうに判断しますが、よろしいですね。

それから、ここでちょっと表と結論がよく理解できないんですけれども、肝臓の重量増加を根拠に雌雄とも50 ppmが無毒性量ということですが、雄のほうの肝臓の重量、これは削除されていますけれども。

○ 堀部課長補佐

はい。先生方に削除をしていただいたので。そうすると、抄録の確認をいただきたいんですけども、72 ページの上のほうに臓器重量の表がありますけれども、雌のほうは肝臓の絶対重量、比重量ともに 150 ppm から増加していて有意差がとれているので、これは雌は 150 での毒性をとると。雄のほうは、一方、150 のみに散発的に見られているものなので、先生方にこれを削除いただいたので、そうすると結論が変わりまして、雄のほうは無毒性量が 450 ppm、それから雌では 50 ppm となりまして、両方とも FDA 方式による換算になりますので、雄は 22.5 mg/kg になると思います。そのように修文をさせていただきたいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それから、次に (4) のマウスの 90 日試験についてですが、これも用語の不適切な箇所が幾つかあって、内容的には先ほどの腎尿細管の上皮退行と肝臓の変化について、これはよくわからないので申請者に確認をするということになると思います。

それから、やはり川口先生から先ほど来出ております、病理組織学的変化についての統計処理についての指摘が出ております。それで、これも先ほどと同じと考えてよろしいでしょうか。ちょっとコメントをお願いいたします。30 ページの川口先生のコメントの③ですね。

○ 川口専門委員

これも統計処理がなされてなかったの、きょう学習したことですけれども、これは参考資料にはなっていないので統計処理が必要ではないんですかね。

○ 西川座長

具体的にはどういう所見が問題になりそうでしょうか。

○ 川口専門委員

統計処理がなされていないので、ちょっとどれが上昇しているかチェックしませんでした。

○ 西川座長

ともかく、基本的に統計処理がなされていないことが問題であるという御指摘ですね。

じゃあ、先ほどガイドラインにも明記されているようですので、基本的に統計をやっていただこうと思いますけれども、その前にコメントをお願いしたいと思います。山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

この試験に関しましては、農薬抄録の 65 ページを見ると所見がいろいろ載ってまして、検査匹数も発生数もわかるので、これで統計処理をしていないという理由が確かにわからないですね。統計処理できると思うんですけども。そういう意味では 1 度、申請者のほうにさせればいいと思うんですけども。

○ 西川座長

長野先生、いかがですか。

○ 長野専門参考人

統計処理が必要なんでしょうけれども、やはりこの所見自体がよく分かりません。そういう意味で、今、西川先生がおっしゃったように、まず病理所見についての確認要求というものが必要で、それと同時にできれば統計処理を要求した方が良いと思います。

○ 西川座長

そうですね。まず、病理所見が一体どういうものかがよくわからないものが含まれているということもあるので、その所見をまずきちんと確定してから、その上で統計検定をお願いするというようなことにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

全体の所見用語の見直しというような格好でよろしいでしょうか。

○ 西川座長

そうですね。抄録全体ですね。必要に応じて統計検定を行っていただくということにしたいと思います。結論的には無毒性量が大きく変わることはないというふうに思いますけれども、念のためそのような取り扱いをしたいと思います。

(4) はそれで終わりですね。

次に、(5)、イヌの 90 日試験についてですが、これがアルカリホスファターゼについてですけれども、抄録の本文と表が少し、食い違っているところまではいかないんですけれども、うまく対照できないというところがありますので、これはいろいろな御意見が出ておりますけれども、できれば申請者に確認をしていただくということにしたいと思います。

じゃ、このあたりで少し休憩していいですか。

じゃあ、あの時計で 40 分まで休憩としたいと思います。

(休憩)

○ 西川座長

じゃ、再開していいですか。

次に移る前に、先ほど少し積み残したところがありましたので。29 ページの 1 行目に、FDA 方式、これをどうするかたしか事務局から指示をいただいていたと思うんですけれども、やっぱり FDA というのは前面に出すのはちょっと抵抗がありますので、脚注かなんかで IPCS の方式に従ったみたいなことではいけないですか。

○ 堀部課長補佐

参考文献の名称か何かを示して、ちょっと適切なものを引っ張って、後ほど先生方に確認をいただく。国際機関の出している根拠を何か引かせていただく。あちこちで引用されておりますので、原著というかもととの一番大元があるかもしれませんので。

○ 西川座長

確か、JMPR のガイドラインには書いてあったと思うんですよ。

○ 堀部課長補佐

JMPR にもありましたか。

○ 西川座長

ええ。だから、もしあれば、それが一番適當ですよ。

○ 堀部課長補佐

わかりました。ちょっと優先順位をつけて……。

○ 西川座長

確認していただけますか。

○ 堀部課長補佐

はい、わかりました。

それと、今、先生、積み残しというお話があったのもう一点なんですけれども、26 ページのラットの 1 本目の試験で、12 行目の山手先生のボックスの肝臓胆管内色素沈着の点についてちょっとスキップをしていように見えるので、ちょっとこの点をお願いいたします。

○ 西川座長

そうですね。失礼しました。これも胆管内の沈着なのかあるいは胆管上皮の沈着なのか、ちょっとよくわからないですね。

○ 山手専門委員

もし一緒に申請者のほうにこの所見の意義を聞いていただくんでしたら、含めていただければと思います。それで結構です。

○ 西川座長

はい。そのようにしたいと思います。事務局、よろしいですか。

それでは、続いて慢性毒性試験及び発がん性試験について説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それと、さらにその前になんなんですけれども、先ほど私、GLP のときに余り適切でない御説明をして、先ほどお休み時間に代田先生から少し説明が違ったねという御指摘をいただきました。GLP のところでプロトコールどおり試験がやられたかというようなはしょった説明をしたんですけれども、そうじゃなくて、GLP でやったということは、信頼性について第三者も確認したもとで試験が実施されている、信頼性確保のための手段であるということで、単にプロトコールだけではなくて、試験の実実施術、期間であったりとか、人のトレーニングとか、測定機器のキャリブレーションなんかも含めて、全部の信頼性を確保するための手段だよということを御指導いただきましたので、議事録修正のためにもここで私の発言を訂正させていただきたいと思います。

○ 西川座長

はい。

○ 堀部課長補佐

代田先生、さっきのあれはいいですか。

○ 代田専門委員

それでは発言をさせていただきます。今までの試験の中で参考資料というふうにするということが結構出てまいりまして、後ほど私がコメントしました生殖発生毒性試験でも出てまいりますが、抄録を見ますと、理由が **Non-GLP** で、古いものだという、それ以外のコメントが全くない状態で、全部参考資料扱いというふうに抄録には書かれております。先ほど課長補佐がおっしゃられた **GLP**、非 **GLP** のお話は今のとおりなんですが、それに加えて、評価をするときに、じゃあ採用するかどうかというのは、やはり試験の抄録を見て、質的にこれは評価が可能かどうかというところで、非 **GLP** か **GLP** かということはちょっと切り離して、私どもここで考える問題だと思うんです。そうしますと、これを見てもみますと、同じ年代のもので非 **GLP** であっても、試験として出されていたり出されていなかったりということで、もう少しなぜ使うのかなぜ使わないのかというのを個別に出していただいたほうが整合性をとれるのではないかと、そんなふうに考えておりますが、いかがでしょうか。

○ 西川座長

つまり、参考資料とした理由を各試験について記載していくという、そういうことですか。

○ 代田専門委員

抄録のほうに参考資料とするというふうに申請者のほうがお書きになっておられるんですが、その理由が全部古くて非 **GLP** だという理由になっております。ただ、見てみますと、それでは整合性がとれない試験がありますので、なぜこの試験は古くて——古くてというか、同年代で非 **GLP** であっても使って、こちらのほうは使わないのかというところが抄録のほうで少し明らかにしていただいたほうが整合性がとれるのではないかなというふうに思いました。

○ 西川座長

抄録の問題なんですね。1 つは、**GLP** か非 **GLP** かというのは客観的に判断する大きな目安だと思うんですけども、それ以外でももちろん判断しないといけないことがあるという、そういうことですよ。それを書くという。

○ 代田専門委員

非 **GLP** だから使わないというふうに、全くそれを理由に線引きをするというのも、こういう評価の上では余り適切でない場合もあるんじゃないかというふうに考えております。

○ 西川座長

専門調査会ではそれを含めて審議しているというふうに理解しておりますので、事務局が作成したこの評価書（案）で参考資料としてあったとしても、これは使えるものであれば、その旨コメントをいただければ、そうなる可能性も十分あるというふうに理解してお

ります。

○ 代田専門委員

わかりました。じゃあ、申請者のほうでこれは非 GLP だから古いので参考資料としますというふうにお申し出になって、例えば評価書（案）のほうで一応それを受けて参考資料ということになっていても、議論の中でもこれは必要であればということ。

○ 西川座長

もちろん、そういう方針で審議を進めているというふうに理解しておりますけれども。

○ 代田専門委員

はい、わかりました。

○ 西川座長

よろしいですかね。

そうしましたら、慢性毒性試験及び発がん性試験について説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

そうすると、蒸し返すようで恐縮です、確認ですけれども、今までの 90 日のところで参考データとしたものの中で本データに持ち上げるべきものは今のところ確認できていない、あるいは逆もしかりでして、本データになっているけれども、これは参考データ扱いすべきであるというような区分けの変更を生じるような変化は、90 日のところではないという理解でよろしいでしょうか。

○ 西川座長

私はそのように理解しておりますけれども、今の点についてコメントがありましたらお願いいたします。

ないようですね。あつ、どうぞ。

○ 長野専門参考人

29 ページの（4）の 90 日間亜急性毒性試験のマウスは、先ほど参考資料とした 27 ページの試験と非 GLP、年代とも同じです。そうしますと、やはり整合性という面では問題と思いました。

○ 西川座長

どっちに合わせたらいいということなんでしょうか。つまり、両方とも参考資料にしたほうがいいと。

○ 長野専門参考人

多分、両方とも参考資料かなという気がします。両方とも同じ土台なので、片一方が参考資料、片一方が本資料ということでは、うまく合っていないと思います。

○ 西川座長

ちなみに、これは同じ施設でしたか。

○ 堀部課長補佐

はい。抄録の 62 ページから 65 ページと 66 ページから 69 ページというのが今議論い

ただいている 2 つの試験で、66 ページからという、③のラットの試験というのが参考資料扱いになっていて、これは 69 ページの一番下に申請者注というのがあるんですが、「本試験は報告書作成年が 1971 年と古く、Non-GLP 試験であることから参考資料とします」というふうにされているんですね。振り返って 62 ページにお戻りいただきますと、マウスの試験なんですけれども、66 ページと試験実施機関を見比べていただくと、どうも同じ機関で同じ年代に行われた試験なんですけど、こちらのほうには、例えば 64 ページのところに、じゃあ 69 と同じようなステートメントがあるかということ、そのステートメントがないので、本資料扱いにされているということでございます。

○ 西川座長

よくわかりました。そうしましたら、これについても申請者に片方、同じ時期にやった試験であるにもかかわらず、マウスの試験を ADI 設定の根拠となる試験として、ラットの試験を参考資料としているということについて、意見を聞いていただけますか。

○ 堀部課長補佐

わかりました。それでは、先ほどの議論を踏まえまして、Non-GLP で古いという以外の何か理由があるのでしょうかということを明確に問い合わせたいと思います。

○ 西川座長

そうですね。

○ 堀部課長補佐

ただ、ちょっと気にしなければならないのは、これ行われた時期が非常に古い時期だというのはあるんですけれども、本来ガイドライン上、90 日の試験というのが 2 種類の供試動物が必要ということになっておりまして、そもそも例示としては通常ラット及びイヌとなっているんですけれども、イヌのデータも参考試験なので、おそらくマウスのほうはこれを落とすと 2 種類に満たないから、このデータは先ほどのステートメントを書かなかったのかなと思うんですけれども。ですので、いずれにしても申請者のほうにきちんと確認をして、きちんと理屈が通るかどうかを先生方にござんいただく必要があるのかなというふうに考えます。

すみません、余談でした。

○ 西川座長

はい、わかりました。そのようにお願いいたします。

いいんですね、次に慢性毒性試験及び発がん性試験について、お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

すみません。あちこちいたしまして申しわけございません。

それでは、31 ページの 4 行目から慢性毒性及び発がん性試験に移らせていただきます。

5 行目からイヌの 1 年間慢性毒性試験の結果でございます。

結果は表 16 のほうにまとめさせていただきました。体重の変化に加えて、血球の変動とか生化学の異常ですとか、それから各臓器に関する所見等々がとられているところ

でございます。この部分につきましては、32 ページ 3 行目のボックスにございますように、抄録の修正提出がございまして、875 ppm 投与群の雌のところ、ALP について有意差はないけれども毒性ととるということがございましたので、追加をさせていただいております。

これにつきましては、ですので、本試験においての結果でございますが、875 ppm 投与群の雄では ALP 増加、それから雌では肝の絶対及び比重量増加等が認められておりますので、無毒性量としましては雌雄とも 300 ppm であるというふうに考えられております。

それから、次にまいりまして、32 ページの 5 行目でございます。ラットにおけます 2 年間慢性毒性試験/発がん性の併合試験でございます。

ちょっと普段と違って、えさの中の検体投与量に関して、成長に合わせて投与量を調節しながらいくということで、表現が少しやや複雑な試験設計になっておりますけれども、投与群として 3 用量が設定をされているところでございます。

各投与群で認められた毒性所見のほうは 33 ページ、表 18、それから腫瘍性病変の発生頻度については表 19 にまとめさせていただきました。

まず、表 18 のほうですけれども、非腫瘍性病変としましては、体重の変化、それから各臓器の重量変化、あるいは細胞の肥大ですとかというようなことが見えておりました。

それで、まず川口先生の最初のコメントが一番最後に回したいと思うんですけれども、33 ページ 8 行目、ボックスのところ、申請者からの抄録修正がございましたので、肝の絶対重量、比重量の増加ですとか腎臓の所見等に関して変更をさせていただきました。

それから、ここについても川口先生から 9 行目、ボックスで、統計解析できるものはきちんと行わせてくださいということで、表 18 の中で 1 つ § マークがついているものは、統計解析が行われていないと。これは病理の所見でございますけれども、統計解析が行われていないということを記載させていただいておりますが、できるものは必ず行わせてくださいということでございました。

また、統計後、再検討も必要ですというコメントがございました。この点、少し川口先生から後ほど補足をいただければと思っております。

それから、表 19 のほうは腫瘍性病変の発生頻度に関する表でございます。当初、肝細胞に関しては、腺種と癌を分けずに 1 行で記載をしていたんですけれども、川口先生のほうからは、肝細胞腺種単独の表がないので、そこはきちんと書いたほうがいいのではないかとコメントをいただきましたので、事務局のほうで腺種と肝細胞癌の単独の発生頻度というのを表中に追加をさせていただきましたが、これ以外に例えばもし必要な所見があるようであれば、御指示をいただければと思います。

それから、川口先生、コメント、34 ページの 3 行目、ボックスの②番でございますが、「湿潤性」という言葉がありましたが、「浸潤性」の間違いではないかということでございました。ここについては、事務局からですけれども、同様の誤植はそこから 115 ペー

ジまでずっと続いておりますので、申請者に修正をさせたいというふうに考えております。

それから、長野先生からですけれども、表 19 のつくり方について、ちょっと抄録の表のほうが少しごちゃごちゃしていたんですけれども、抄録の 110 ページのあたりをごらんいただければと思うのですが、この表が U、S、A、AB という 4 つの観察群に関してのそれぞれ所見の見られた動物数がカウントされておりまして、今は 80 を母数にするということで、AB、すなわち 2 年発がん群と 12 か月の慢毒群のすべての動物である 80 匹をベースにしてカウントしたものを表 19 の中に取り上げたんですけれども、長野先生のほうからは、ここはやはり 12 か月慢毒群を除いて A の群、要するに最後まで行っている発がん群の全動物、A の群の数字を拾ったほうがいいのではないかという御意見をいただきました。ここは先生方の御判断により表を修正させていただければと思っておりまして、御判断よろしく願いいたします。

それから、それ以外の所見に関してですけれども、34 ページ 5 行目のボックスのところで事務局から、申請者が雌における卵巢セルトリ様細胞管状腺種の発生頻度について、過形成と腺種の顕微鏡的鑑別が比較的難しいことを考慮すべきで、過形成から腺種への進行が起こったかもしれないと記載しています。御検討くださいと書いたのですけれども、事務局のほうの文章がやや明確でなく、川口先生のほうからは何を検討してほしいのかわからないというような御意見をいただきました。抄録の記載は現行でよいと思いますというコメントをいただいております。

事務局としてお尋ねをしたかったのは、「事務局より」という 2 番目に書いてございますけれども、卵巢セルトリ様細胞管状過形成というのが有意に増加していて、しかも管状腺種の発生頻度が対照群で 2/60 に対して、高用量群で 5/60 であると。これは統計的には有意ではないけれども、毒性所見としてどう取り扱ったらいいでしょうかということをお伺いしたかったというのが趣旨でございます。非常にわかりにくい文章になっていて、申しわけございませんでした。

これについて長野先生のほうからは、わかりませんというコメント、山手先生からは、これは可能性としてはあるので、単独と合わせた統計評価が必要であって、表 19 に加えるべきというコメントをいただいております。

それで、33 ページの一番上のボックスに戻りまして、川口先生のほうから、ここなんですけれども、②-1 と②-2、抄録では 2 つに分かれているんですけども、これらを 1 つにまとめて評価するのですか。複雑・混乱過ぎますので、改善方法はないでしょうか。例えばまとめずに 2 試験、別々にしたらどうですかという御提案をいただきました。

これらの試験をまとめた事務局としての趣旨なんですけれども、明らかに、いわゆる一般的に慢性毒性と発がん性の併合試験として実施されているものを、試験の設計とか投与量とか試験時期とかを全部見たら、同じときにやられているものをわざわざ抄録で分けて書いたのではないかというふうにとれたので、いつもの併合試験と同じように 1 本の試験としてとらえるべきではないかと思って、あえて逆に分けてあったのを 1 本に、普段

ですと 2 本の分がこれは 1 本にまとめられているんですけども、ここではあえて 2 本に分けられていたものを 1 本にまとめて整理をした、普段の評価書どおりに合わせたというのが実際のところでございますが、抄録は分かれておりますので、どのように整理するかについては、先生のコメントを踏まえて先生方のほうから御意見をいただければ、整理の方法は変更させていただければというふうに考えております。

長くなりましたけれども、全体としましては、32 ページの 15 行目に戻りまして、高用量群の投与群において雌雄で体重の減少と体重増加量の抑制、それから小葉中心性の肝細胞肥大——ここも「腫大」になっておりますが、先ほどの御議論を受けて「肥大」に直したいと思いますが、これらが認められましたので、無毒性量としては雌雄とも中間用量ということで、雄では 8.46 mg/kg 体重/日、雌では 10.7 mg/kg 体重/日であると考えられたということでまとめさせていただいております。

ちょっと説明が長くなっていて恐縮ですが、35 ページにまいりまして、35 ページ、3 番でマウスの 18 か月の発がん性試験でございます。

こちらのほうも資料の調整に関しては、先ほどと同じように体重とか摂餌量のデータからどんどん変更、投与量自体が少し変わっていったような試験設計がなされておりました。こちらも非腫瘍性病変については表 20、それから腫瘍性病変について表 21 にまとめさせていただいております。

まず、非腫瘍性病変のほうですけれども、表 20 のほうですが、体重の増加抑制とか臓器の重量変化、それから肝臓、胆のう、副腎、唾液腺、それから雌のほうですと心房の血栓又は斑点化というような所見が見られておりました。

それで、本文の 8 行目でございますけれども、表 20 のほうとも一緒にあわせてごらんいただければと思うんですが、体重に関しては 250 mg/kg 投与群で体重減少というのが認められていたんですけども、50 mg のほうでは体重の増加というのが認められておりました。これに関しては、申請者のほうの考察の中に肝細胞肥大に起因するものというふうに考えられておまして、最終体重というのは対照群に比べて有意差はないけれども、肝臓が大きくなっているんで、その分を相殺すると、結果的には体重は検体投与の影響で減っているというような考察になっておりましたので、このような記載をさせていただいております。ちょっとわかりにくかったんで、事務局で修正をかけさせていただきました。

それから、12 行目でございますが、50 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎症の発生頻度というのが有意に増加しておりますけれども、病変の程度が軽微から軽度が主体であり、自然発生の範囲内にあるというふうに考えられております。

それから、表 21 にもございますけれども、250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝細胞腺種、それから同群の雄で肝細胞癌の発生頻度が有意に増加をしております。

全体をまとめまして、17 行目から結論でございますが、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝の絶対及び比重量増加等が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられております。

36 ページの 9 行目に行きまして、マウス発がん性試験の 2 本目でございます。こちらは参考資料扱いとさせていただきます。

結果でございますが、17 行目から記載しておりますけれども、1,000 ppm 投与群の雌、それから 2,000 ppm 投与群の雌雄で肝の絶対及び比重量の増加が認められました。それから、30 週間には病理学的な変化及び細胞学的な変化は認められておりませんけれども、1,000 ppm 投与群の雄では肝細胞癌を有する動物が 20 例、対照群が 7 例に対して 20 例、それから 2,000 ppm 投与群の雄で胆汁分泌の停止が 28 例、肝細胞癌が 26 例認められたということでございまして、本試験においては無毒性量は求められなかったということになっております。

37 ページにまいりまして、2 行目から 2 年間のマウスにおける併合試験でございます。

肝腫瘍の毒性学的意義を明らかにする目的での試験だというふうに記載されておりました、0、対照群が 2 群とそれ以外の投与群、4 ドーズでの投与群が設定されて、雄での併合試験が実施されております。表 22 に非腫瘍性病変、それから表 23 のほうに腫瘍性病変を記載させていただきました。

表 22 のほうでございますけれども、山手先生のほうから、胆汁の分泌停止ではなくて胆汁のうっ滞ではないかというふうなコメントをちょうだいしております。

それから、表 23 でございますけれども、37 ページ 21 行目、ボックスの津田先生のコメントに関連しておりますが、津田先生のほうから、対照というのは何を用いて何との間で統計処理をしたかというお問い合わせがございましたので、確認をしましたところ、抄録 139 ページの表の注として、対照群、2 群の対照群が置かれている、これの 2 つの対照群を足し上げた形での統計学的有意差というふうに記載されておりましたので、これを明確にするために、まず投与のところに 0 (2 群)、それから表 23 のところに統計学検定のときも 0 (2 群を合わせた) を網がけで明示をさせていただきます。

それで、本試験におきましては、69.5 ppm 投与群で肝細胞腺種、それから肝細胞癌が認められておりますので、無毒性量は 13 ppm、これも先ほどの FDA、正しい用語検索の FDA 方式による換算で、こちらはマウスの換算係数が 1 ppm の場合に 0.150 mg/kg という換算係数が用いられておりますので、1.95 mg/kg 体重/日であるというふうに考えられております。

それから、38 ページにまいりまして、1 行目からラットの 2 年間慢性毒性試験でございます。これは参考資料扱いでございます。

最高用量群でも検体投与の影響が認められておりませんので、無毒性量としては最高用量である 300 ppm、これも FDA ルールに基づき——IPCS ルールと紹介したほうがいいですね。こちらで先ほどと同じ、成熟ラットにおいては 1 ppm を 0.050 mg/kg で換算するというので、15 mg/kg 体重/日というふうに考えられております。

38 ページ 11 行目からイヌの 2 年間慢性毒性試験の結果でございます。

臓器重量の検査において、300 ppm、雌の脾臓の絶対及び比重量の減少が認められたと

いうことでございます。それ以外には検体投与の影響が認められておりませんので、無毒性量は雄では最高用量 300 ppm、それから雌で 100 ppm と考えられたということでございます。

ここについては事務局から、申請者が 300 ppm の雌で認められた脾の絶対重量、比重量の減少というのは、病理が伴わなかったので検体影響としていなかったんですけども、評価書では影響としました。ということで、これについてコメントをお願いしたところ、川口先生から事務局案に同意、それから長野先生からは、300 ppm と 100 ppm の投与群での脾臓重量の間に差がないことと、それから 1 群 4 匹の試験であることから、脾臓重量の変化が投与による影響とは言いにくいと思いますというコメント、山手先生からは、白脾髄の萎縮が認められているので、影響としてよいと思いますというコメントをいただきました。

長期毒性は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず (1) のイヌの 1 年間試験についてです。

ここは、字句の修正とそれからアルカリホスファターゼの増加を追加したということで、事務局の説明どおりで問題ないと思いますけれども、いかがですか。

○ 長野専門参考人

いいですか。

○ 西川座長

はいどうぞ。

○ 長野専門参考人

表のほうの修正ですが、32 ページの表の一番上のカラムが「875 ppm のみ」というのを消していただいたのですが、これは前のページの肝絶対及び比重量増加のほうで「#」を入れたほうがよいと思います。そういう意味で修正したのですが。つまり、1,750 ppm では比重量だけですので。

○ 西川座長

事務局、よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 西川座長

じゃ、そのように修正したいと思います。いいですね。

じゃ、続きまして (2)、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験について、これは抄録にもありますように、併合試験として実施されているもので、抄録ではなぜか慢性毒性試験と発がん性試験を分けて記載してありますけれども、抄録の表題にもありますように、これは併合試験として実施されておりますので、他の評価書と同様に、1 つにまとめ

て記載していくという形にしていきたいと思います。川口先生、御了承をお願いいたします。

それで、まず表 18 について山手先生のほうから幾つか修文がありまして、川口先生から、これも統計解析できるものは実施すべきという御意見ですけれども、実施させる方向でよろしいでしょうか。

○ 川口専門委員

いいですか。

○ 西川座長

はい。

○ 川口専門委員

統計後、再検討が必要というのは、抄録の 102 ページ、103 ページにこの結果の表がずっと載っているんですが、これで照らし合わせてみると、事務局のほうで統計解析は行われていないけど所見をとっていますけれども、多分、有意差がつきそうなのは小葉中心性肝細胞腫大だけだと思うんですけれども。そういう意味です。

○ 西川座長

つまり、検定すれば所見は大幅に減るということ……。

○ 川口専門委員

の可能性が高いと思われ……。

○ 西川座長

ですか。じゃあ、この脚注の意味がよくわからないですけれども、統計解析が行われていない。これは全部行われていないんですよね。

○ 堀部課長補佐

病理のところに関しては統計解析が行われていなくて、臓器重量とかのところは統計処理がなされているので……。

○ 西川座長

ああ、そういうことですか。

○ 堀部課長補佐

ということです。

○ 西川座長

なるほど。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 西川座長

毒性所見とならない病理所見も幾つかありそう、そういう御意見ですので、これも統計解析を申請者をお願いしたいと思います。

それから、表 19 については肝細胞腺種と肝細胞癌を分けて表中に追記したということ

です。

それから、長野先生から、12 か月の慢性毒性試験のデータを除いた発生率にしたほうがいいと。これは全く私も同意見でして、慢性毒性試験と発がん性試験は分けて集計すべきというふうに思います。したがって、この抄録の AB ではなくて A のデータを発がん性に関しては集計するという事で、表の差しかえをお願いしたいと思います。

それから、卵巢のセルトリ様細胞腺種についてですけれども、これは確かに腺種と過形成の診断が難しいというところがありまして、そういう意味を含めて幾つかコメントが出ているんですけれども、山手先生のコメントのように、これを表として示すことは非常に意味があることだと思います。その上で、腺種については統計学的有意差がないので、発がん性に関する腫瘍発生とは見ないという結論でよろしいかと思います。過形成と腺種の診断が難しいというところを含めて、表であらわせればいいと思います。これはどこか本文にも記載したほうがよろしいでしょうかね。

○ 山手専門委員

はい。この農薬の評価書の 45 ページ以降に雄の精巣のライディッヒ、肝細胞ですか、この検体がそういうライディッヒの過形成とか腫瘍の発生に影響を及ぼすようなことが書いてありますので、となると、この雌のほうの卵巢の、これはライディッヒじゃありませんけれども、セルトリ細胞、これも精巣の間質細胞になりますので、やはり統計処理をして、何かあるんでしたら過形成と腺腫の合わせた数字が有意に高かったとか、それは残しておいたほうがいいような気がします。ちょっとそれはデータを見てから判断したいと思いますけれども。

○ 西川座長

そうですね。

○ 山手専門委員

ええ。とりあえず、表としては残しておく必要があるような気がいたします。

○ 西川座長

卵巢の腺種については、過形成と腺種を単独及び合わせた統計処理をして、その結果を踏まえて本文中にどのように記載するかを判断したいと思います。事務局、よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

すみません。表の 18 の中の統計解析が行われていないと書いてある甲状腺のろ胞上皮の腫大とかの § マークがついているところなんですけれども、今ちょっと抄録の 111 ページを見ていたところ、このページの一番下のところに「対照群に対して有意差あり（Fisher の直接確率法）」という記載がございまして、統計処理が行われているんですけれども有意差がなかった可能性があるんで、ちょっと申請者に出す前にもう一度事務局で確認をさせていただいて、統計処理が行われているようであれば、そのまま整理をさせていただければと思います。それで、川口先生のさっきの御意見の趣旨だと、それだった

ら、有意差のつかないものはこの表から削除したらどうかという御提案というふうに理解できたので、そのような処理を事務局のほうであわせてできそうな気が今見ていたしてまいりましたので、そのようなことを検討させていいと思いますが、それでよろしいですか。

○ 西川座長

はい。統計処理は実施されていたんですね。だから……。

○ 堀部課長補佐

そのように抄録で読めますので。

○ 西川座長

はい。では、確認していただいて、対応もお願いしたいと思います。それで、卵巣についてはオッケーです。

続きまして、(3)のマウスの18か月試験で、これについて事務局から修文が出ております。そもそもこれ、体重がふえたことの言いわけみたいなことですよ。こんなのは要りますかね、記載。体重がふえているんだけど、実際は肝臓の肥大が体重に乗っかっているから、それを差し引くと体重はむしろ減少しているんだと、そういうことですよ。そんな言いわけ必要ですかね。長野先生、いかがですか。

○ 長野専門参考人

僕も不必要だと思います。

○ 西川座長

僕もこれは削除したほうが何か回りくどくなくていいような気がしました。

それから、腎症についての記載について、これはいかがでしょうか。発生頻度がふえているけれども、程度が軽いから、自然発生の範囲内であるから無視するということですけども、これ、長野先生。

○ 長野専門参考人

僕もこのマウスの腎症は聞いたことがないです。

○ 西川座長

そうすると、毒性じゃない可能性が高いということですね。

○ 長野専門参考人

まず、所見自体が何だかつかめません。そういう意味では、もしも追記するのならば、申請者のほうに聞かないとわからないですね。

○ 西川座長

マウスの腎症について余り普通に見られる病変ではないことから、病変の意義についてのコメントをお願いするということでもよろしいでしょうか。どっちみち意味がないということになれば毒性所見とはならないので、よろしいかと思いますけれども。

○ 堀部課長補佐

御紹介を先ほど忘れたんですけども、36 ページの 3 行目のボックスのところで川口

先生からはシヌソイド炎症というのがよくわからないということと、それから山手先生から肝マクロファージ中胆汁色素について証明されているかどうかという点、御指摘をいただいております。すみません。

○ 西川座長

シヌソイド炎症、確かにここに限局した肝臓の炎症というのはちょっと考えにくいんですけども。単純にこれは削除してしまうか、念のため申請者に確認するかどちらかですけども、川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

これはたしか有意差はついてなかったですよ、抄録の 124 ページ。

○ 堀部課長補佐

はい。ついていません。

○ 川口専門委員

カットしていいかと思います。

○ 西川座長

わかりました。じゃあ、有意差もないし、単純に削除ということにしたいと思います。

それから、山手先生から肝マクロファージ中の胆汁色素、これの証明をしているかどうかということですけども、これはどうしましょう。

○ 山手専門委員

そうですね。通常、マクロファージ、もちろん胆汁色素の食食もあるでしょうけれども、基本的にはリポフスチンとかヘモジデリンが主だと思うんです。あえて胆汁ということに限定されているということは、それを証明されているのかなと思いますけれども、その確認をしていただければということです。実際これ、対照群、雄、発生ゼロに対して 250 mg/kg の最高投与群で 44 例、ほとんど全例で見られています。これは雌雄とも非常に高い発生なので、確認だけしていただければと思うんですけども。

○ 西川座長

証明していないということになれば、表現を変えていただくことになるんですよ。

○ 山手専門委員

そうですね。

○ 西川座長

はい。じゃ、そのようにしたいと思います。

それから、表 21 の脚注に「Yate のカイ 2 乗検定」と書いてあるんですけども、これは誤植で「Yates」、「s」が抜けています。

続きまして、(4) の……。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。先ほどの体重の話を本文中から削除いただいたんですけども、そうすると、表 20 のほうの 50 mg/kg 体重/日以上のところ、「体重増加」という記載を残

しているんですけれども、このあたりの取り扱い、雌雄ともにあるんですが、どのようにさせていただければよろしいでしょうか。該当の抄録ページは 119 ページのほうに体重変化が出てまいります。

○ 西川座長

事実は事実として、体重増加を残してよろしいんじゃないですかね。

○ 堀部課長補佐

そうすると、これ、後で見たときに、文を削除してしまうと、体重増加があつて、上で減少があつてということが混乱するのではないかということ若干危惧はするんですけれども。8 行目から 11 行目まで全削という形でよろしいですか。

○ 西川座長

そんな危惧が要りますかね。この説明自体が本当に正当なものかどうかかわからないですよ。なので、これは単純になくて……。ちゃんと正当な理由づけができれば書けばいいんですけれども、さもないけれどもいような気がしますけれども、いかがですか。

○ 長野専門参考人

表の中から体重増加を切ればよいと思います。

○ 西川座長

体重増加を切る。

○ 長野専門参考人

はい。意味がないということで切ればよいと思います。。

○ 西川座長

そうですね。そのほうがすっきりしますけれども。じゃ、いいですか。50 mg/kg 以上の体重増加、雌雄ともありますけれども、これを削除するということで。山手先生、いいですか。

○ 山手専門委員

そうですね。確かに、この 8～9 行の説明文は科学的な根拠がない説明であると思いますので、削除してもいいと思います。その一方で、体重増加というのは現実としてあるので、どうしたらいいのかなと思いますけれども、これは確かに残していくと。後、この評価書だけが動いていくと、第三者が読んだときにいろいろちょっとした齟齬が生じるかなというのは、それを考えると、削除しておくほうがすっきりするかなと思います。実際それ以外のところに毒性所見が出ていますので、それでフォローできるかなと思います。

○ 西川座長

じゃあ、意見が体重増加のところを表から削除するということに落ちついたようですので、そのようにしたいと思います。

続きまして、(4) のマウスの 18 か月の試験で、これは長野先生から追記、マウスの系統についての追記があるだけですので、このようにさせていただきたいと思います。

それから、(5) の 2 年間のマウスの併合試験について、これも長野先生と事務局から

若干の修文があるのみです。

あと、津田先生から対照群が 2 つあるけれども、どっちと比較したのかというコメントですけれども、これは対照群 2 つまとめてということですか。これ、2 つの対照群、両方ともほとんど同じような数値なので、どっちかと比べてもいいような気がしますけれども、大差はないですね。

表 23 の脚注の、これは細かい誤植ですけれども、「確立」の「立」が違っていますから直してください。

それから、あと山手先生から胆汁の分泌停止はうっ滞ではないかということで、これも確認するしかしようがないですね。

○ 山手専門委員

分泌停止となると、多分胆のうが萎縮していると思うんですけれども、停止というのはなかなか証明しにくいと思うので、これも確認していただければ。

○ 西川座長

はい。

○ 山手専門委員

お願いいたします。

○ 西川座長

それから、(6) のラットの慢性毒性試験について、これは参考資料ですし、ほとんど修正がないので、このとおりとさせていただきます。

それから、(7) のイヌの 2 年間の毒性試験で、脾臓の絶対重量、比重量の減少があったということで、ルールどおりにいきますとこれは毒性と評価しますので、そのようにしたいと思います。山手先生のコメントにもありますように、他の試験で白脾髄の萎縮が認められた試験もありますので、毒性としたいと思います。長野先生からは毒性とは言いにくいというようなコメントもありますけれども、長野先生、よろしいですか。

○ 長野専門参考人

わかりました。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、あと、まだ時間はありますね。続きまして、生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

38 ページ 23 行目から生殖発生毒性試験関係でございます。

24 行目からラットの 2 世代繁殖試験でございます。

結果につきましては、39 ページ、表 24 のほうにまとめさせていただいておりますが、体重増加抑制、摂餌量低下、それから小葉中心性の肝細胞肥大、副腎球状帯細胞——これも「腫大」が「肥大」になると思います。それから、甲状腺のろ胞細胞腫大が雌に、それ

から下垂体の前葉個々の細胞腫大というのが雄に、それぞれ親動物では見られております。児動物では低体重とそれから F₂ において産児総数と腹当たりの産児総数が減少しているということがございました。

結論でございますけれども、1,500 ppm 投与群の親動物で雌雄ともに体重増加抑制、摂餌量低下、それから小葉中心性肝細胞肥大は 6 行目のボックスに代田先生のコメントを書かせていただいておりますが、臓器標的器官に見られた変化なのでということで追記をいただきました。それから、児動物のほうでも 1,500 ppm で低体重等が認められておりますので、無毒性量は親動物、児動物とも 200 ppm と考えられております。繁殖能に対する影響は認められなかったとしております。

9 行目に代田先生からのコメントをボックスにまとめておりますが、甲状腺のろ胞上皮細胞腫大について、有意差の有無についての確認をということですが、抄録 152 ページのところに、Fisher の確率計算法で有意差がついたものについてはアルファベットの A というのがついているというふうに見えますので、この表をそのまま解釈すると、有意差はなかったというふうに読めるのかなというふうに見ております。

それから、抄録の記載が簡単過ぎるように見受けられましたので、雌雄別、用量、所見などを明確に記載するようにお願いいたしますということでしたので、これは恐らく 152、153 ページの結果の表のつくり直しということになるかと思いますが、後ほど御指示をいただければと思います。

それから、内分泌かく乱性に関する試験は実施されていないのでしょうかということでもございましたが、この抄録あるいは評価書に載っている試験が今回の評価に用いることのできるすべての試験、もしほかの試験がやられていれば出されているはずですので、ここにかく乱作用に関するものというのが見当たらない。精巣に関する影響は先ほども先生方から御発言ございましたが、後ろのメカニズムのところにもございますけれども、そこで少しホルモンとの関係が見られておりますが、純粋な意味での内分泌かく乱性作用に関する試験というのはないように見受けられました。

39 ページ 11 行目にまいりまして、今度はラットでの 3 世代の繁殖試験が行われております。これは参考資料というふうに扱わせていただいております。

3 世代の妊娠率において、30 と 300 ppm 投与群の F₂ 世代では低い値を示しておりますが、はっきりした用量相関性が見られない、あるいは病理の検査結果からは不妊の原因を特定できるような所見は認められていないということから、妊娠率の低下が検体投与の影響とは考えられなかったということでもございます。ここの部分について代田先生から修文をいただきました。

無毒性量ですけれども、最高用量 300 ppm と考えられておりまして、ここも FDA 換算で 15 mg/kg ということでございます。繁殖能に対する影響は認められなかったということで、40 ページ 3 行目のボックスは代田先生から修文の理由についてまとめていただきました。

それから、40 ページ 5 行目からラットでの発生毒性試験でございます。

母動物では 80 mg/kg 体重/日投与群と 160 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められておりまして、胎児では 160 mg/kg 体重/日投与群の 1 腹から 5 匹の胎児で 13 肋骨の発育不全が認められたということになっております。ただし、この奇形というのが 24 の腹中の 1 腹のみに見られたこと、それから対照群でも 1/22 で見られているので、検体投与に関連した影響とは考えられなかったとしております。

この 13 肋骨の発育不全ということについて、20 行目の代田先生からのコメントということでボックスに書かせていただきました。用語とそれから奇形と変異の分類について、報告書の原文から適切な記述に改める必要があると思われましてということが 1 つ。それから、内臓については骨格観察を行った胎児の一部の軟部組織を観察しているんだけど、頭部の観察等、ガイドラインで要求されている項目を満たしているのかどうか、確認していただけないでしょうかというコメントをいただきました。

テストガイドラインのほうでございますけれども、お手元の局長通知の 60 ページのあたりに観察項目が、59、60 ページが催奇形性の試験になっていて、ここの 60 ページのところで母動物、それから胎児の観察の仕方について（2）番のところに記載をされております。これと照らし合わせて、大丈夫かどうかということを見ていただければ、抄録の記載ぶりとしては 167 ページになりますけれども、そここの記載されているプロトコールが合っているかということをお確認いただければと思っております。

それから、説明だけ先に行かせていただきますが、22 行目からラットの発生毒性試験、2 本目でございます。

7.5 と 15 mg/kg 体重/日投与群の胎児において、頭骨の化骨不全等が認められたけれども、背景データにおける変化と一致しており、検体投与の影響とは考えられなかったという記載がございました。

これについて次のページの一番上でございますが、抄録の記載をそのまま引用させていただいたものでございますが、不明瞭な考察なので原文を確認していただけないでしょうかということで、代田先生からコメントをいただきました。この部分の記載によって、もしかすると、ここの検体投与の影響と考えられなかったというところがどういうふうになるのかというのはありますけれども、今の記載ぶりですと、無毒性量としては母動物、胎児ともに最高用量である 15 mg/kg 体重/日と考えられたということになります。

それから、41 ページの 3 行目にまいりまして、ウサギでの発生毒性試験の結果でございます。

こちらは結果を表 25 のほうにまとめさせていただきました。代田先生のほうから表中を修正していただいております。14 行目のボックスのところにコメントをいただいております。後期吸収について、まず抄録の表にはこの所見がありませんでしたが、欠落でしょうかということなんですが、確かに表の中にはこれが抜けているようでございます。事務局のほう、たたき台をつくったときには、166 ページの文中の記載で下のほうに、母

動物の特性というところの下から 2 行目に「流産とこれに伴う後期吸収」という記載がございましたので、ここをとりました。後期吸収がもしかすると——もしかするとというか、結果の表からは落ちているということだと思いますので、ここは整理をさせたほうがいいのではないかというふうに思います。ただ、表 25 の 80 mg/kg 体重/日の母動物のところ、一番上に後期吸収というのが出てきて、一番下にも出てきますので、ここはどちらか一方にしなければならないので、下のほうの後期吸収だけ、単独で出てくるのは少なくとも削除をさせていただければと思っています。

2 つ目の代田先生のコメントですけれども、これもガイドラインを満たしているのでしょうかということでしたので、先ほどお示したところでごらんいただいて、これで大丈夫なのかどうかということは見いただければと思います。すみません。投げてしまうみたいで申しわけないんですけれども、ごらんください。

結論ですけれども、本試験において 20 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で食欲減退、糞便の異常等が認められたので、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児では本試験の最高用量である 80 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なかったということでまとめさせていただいております。

発生毒性関係は以上でございます。

○ 西川座長

生殖発生毒性試験について事務局から説明をいただいたところですが、この部分は代田先生からのコメントのみですので、補足と申請者に確認したいことを中心にコメントをいただければと思います。よろしくお願いします。

○ 代田専門委員

いろいろ書いているんですけれども、まず 1 つ目には、表 24、39 ページになりますが、そここのところの今統計処理が行われているであろうということで、甲状腺、ろ胞上皮細胞腫大の頻度についてちょっとコメントをさせていただきました。これは、抄録の 152 ページに表がございます。雌雄別に頻度が出ておりまして、雄では対照群と高用量群が検査をされており、雌では全投与群について検査がされているようです。そうしますと、有意差が雄では余り出そうもないということで、有意差がついていないのは理解できたんですが、雌のほうは比較的用量が高い分では頻度が高くなっていて、ほぼ全例に近いとか、かなりの高い頻度でこの所見が認められているんですが、有意差がないということです、これをどういうふうに取り扱ったらいいのかちょっと……。雄につきましては、この頻度であつたらないだろうということで一応消させていただいたのですが、雌についてはこれはどういうふうにかえたらいいのか。この辺は病理が御専門の先生方にサジェスションをいただければと思っています。

それから、抄録の記載が簡単過ぎるというのは、抄録の 154 ページのところ、いろいろな器官の名前ですとか群ですとか雌雄別が書いてあるんですが、具体的にどの器官が雌雄でどれかというのが読み取れなかったもので、そうしますと、この中にどのレベルか

ら申請者はこれを毒性と判断したのかというのをちょっと私は読み取れなかったので、その辺のところもきっちり書いていただけるとありがたいなということで、希望をいたしました。

それから、参考資料の 3 世代繁殖試験ですが、これはもっと記載が簡単になっていまして、結果としてはこのままですと全く何も影響が認められていないというような試験になっております。体重増加などは認められているんですが、そういったこともここには書かれていません。ただ、妊娠率が低くなっているということで、その辺のところについて抄録の表を確認して修正させていただきました。

それから、発生毒性試験なんですが、ここの評価書案の 40 ページのところの 20 行目のところで 13 肋骨發育不全というのがありますが、これは 13 肋骨が小さかった、短かったことの、できる過程のところまで言及しているもので、通常は 13 肋骨が短い、短小であるとか痕跡であるとかという所見を書くことが多いので、何かそういう發育不全というような根拠があっているんであればこの所見でいいかなと思いますが、そういったものがない場合には見えた所見を書いていただいたほうがいいのではないかと。

そのほかに、例えば抄録の 168 ページですね、余り見たことのない解離性動脈瘤というような所見が入って——そうですね。169 ページの奇形というところの欄なんですが、ここに解離性動脈瘤を有する胎児が対照群を含むすべての投与群で数匹に、しかも均一に見られた。均一に見られているので投与とは関係のない変化だとは思いますが、所見についてちょっと余り目に触れることがなかった所見なので、所見全体についてもう一度申請者に確認をしていただいたほうがいいんじゃないかなということで、このコメントをさせていただきました。

それから、ガイドラインに一致しているかどうかということなんですが、この試験ではラットの場合は全胎児が骨格検査を受けています。骨格検査の過程で一部の胎児について軟部組織の検査を行ったということになっております。そうなりますと、通常は胎児の 1 腹の中の約 1/2 を内臓観察ということで細かく実体顕微鏡の下で解剖して検査をしていくわけなんですが、そういう検査ではない検査がどうも行われたんじゃないかと思います。果たしてそれですと頭部の検査が行われたんだらうとか、そういうところは少し疑問だったものですから、これは多分もとの報告書を見ないとわからないものだと思います、お尋ねをいたしました。ウサギも同様です。

以上です。

○ 西川座長

そうしますと、補足説明をしていただいたわけですがけれども、申請者に確認しないといけないのは、まず (1) の試験では、雌の甲状腺の腫大が恐らく有意に増えているように見受けられるので、その確認をするということが 1 つですね。これはどう考えても有意差があるような感じがしますので、お願いしたいと思います。

それからもう一つが、雌雄別、用量等を明確に記述するようお願いしたいと。これは今

回の剤についてもということですか。あるいは、今後のことなんでしょうか。

○ 代田専門委員

具体的には、抄録の 154 ページの「以上の結果より」の前のところのパラグラフになるんですが、「検体投与に関連した顕微鏡的变化が 1,500 ppm 投与群の両世代の雄と雌またはそのどちらか一方の」というような、どれなのかとわからない書き方をされているので、こういう点については書いていただきたいということ。

○ 西川座長

ああ、わかりました。じゃあ……。

○ 代田専門委員

補足に書いていただければと思います。

○ 西川座長

今の部分についてもう少し正確にという、そういうことでよろしいですか。

○ 代田専門委員

はい。

○ 西川座長

じゃあ、事務局、よろしくお願いします。

それから、内分泌器官に対する影響が認められているので、内分泌かく乱性に関する試験は実施されて……これはおそらく実施されていないので提出してこなかったということですので、御了承いただければと思います。

それと、あと問題となったのが、(2)は一応このコメントどおりに修文いただいたということでもいいと思いますけれども、(3)について、第 13 肋骨の発育不全の用語とかそれから解離性動脈瘤ですか、というちょっと余り起こりそうもないことを書いてきているので、そのあたりを含めて全般に適切な記述に改めてもらいたいということですね。事務局、よろしいですか。

それから、ガイドラインを満たしているかどうかについては、どのようなことだったでしょう。

○ 代田専門委員

報告書があるようであれば、頭部まで観察をされているかどうかはわかるのではないかなと思うんです。このままですとラットにつきまして頭部の観察を行っているかといったようなことがわからないので、その辺のところを問い合わせていただきたいと思います。

○ 西川座長

ガイドライン上は頭部を観察することになっているわけですね。

○ 代田専門委員

頭部を切断して断面を観察することになっておりまして、そうすると頭蓋骨が多分壊れてしまうので、骨格観察は頭部ではできないんじゃないかなと。どうやって両立しているのかということがよくわからない。

○ 西川座長

わかりました。じゃあ、そのあたりのことを確認していただくことにしたいと思います。

あとはよろしかったですかね。(4)の試験では考察が不明瞭であるということですので。

○ 代田専門委員

これは、評価書 40 ページの 27 行目に、「背景データにおける変化と一致しており」というのが表現としてどういうことを意味するのかわからなかったので、背景データの出現範囲に入っているというのか、何かパターン的なものと一致しているのか、その辺のところがよくわからない記載になっています。抄録もこういうふうになっているので、もうちょっと具体的なことを書いていただければと思います。

○ 西川座長

はい。おそらく、背景データの範囲内みたいな、そういうことを申請者は言いたかったと思うんですけども、念のため確認するということにしたいと思います。

それから、(5)について、後期吸収についてのことが書いてありますけれども、これ……。

○ 代田専門委員

すみません、これについて一言。後期吸収の場合は胎児が残存している——胎児というか死んだ胚が残存しているので、これを親動物に対する影響というふうにみなすのか、あるいは胎児の生存性というところで、要するに着床した後に死んでしまったわけで、検体が投与されている時期に死亡したわけですから、生存性に対する影響というくくりになるのかなとも思うので、この表には出ていませんので、これが正しい記載なのかどうか、こういう所見があったのかどうかというところから始めていただいて、具体的にその数字はどのくらいだったのかというのを出していただいたほうがいいんじゃないかなというふうに思いました。

○ 西川座長

事務局、フォローできていますか。じゃあ、それを確認するということにしたいと思います。

あと、2 つ目は、これは頭部の観察についてのことなので。

○ 代田専門委員

そうですね。

○ 西川座長

先ほどと同じようなことですね。

○ 代田専門委員

はい。ウサギの場合は全部骨と内臓を観察するんですが、その一部については頭部を観察するというのがやり方になっているんですが、そういうことが行われているのかどうか、

ちょっと確認をしていただきたかった。

○ 西川座長

よろしくお願いいたします。

それでは、次に遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

41 ページ 16 行目から遺伝毒性試験でございます。

本文中の試験の並べ方について、太田先生のほうから詳しく全部修文をいただきました。ありがとうございました。

結果でございますが、結果は 42 ページの表 26 のほうに記載をさせていただいておりますが、すべて陰性ということになっております。ただ、43 ページ 3 行目のボックスに記載させていただいておりますが、申請者のほうは優性致死試験において有意な黄体数の減少、それから死亡胚を持つ雌の割合の有意な増加というのを認めているんですけれども、その他の指標で有意な優性致死作用をほとんど示さないことと用量反応性がないことから、検体に優性致死作用があるとは考えられないということになっておりましたので、この点についてお伺いをしましたが、太田先生のほうからは、背景値との比較、それから *in vitro*、*in vivo* の染色体異常試験で陰性だったので、総合判断して陰性というふうにコメントをちょうだいしております。

すべての試験が陰性ということで、プロピザミドに遺伝毒性はないものと考えられたということでまとめております。

遺伝毒性は以上でございます。

○ 西川座長

それでは、太田先生、コメントをお願いいたします。

○ 太田専門委員

試験項目の並べかえというのは、これは単に微生物、それから培養細胞、*in vivo* という順番のほうが見やすいと思って、大体そうしているということで、内容的に間違いがあったということではございません。

細胞遺伝学試験というのは、最近、染色体異常試験と言ったほうがわかりやすいので、そのように修文しております。

結果はすべて陰性であるということ、全部 70 年代の試験で古いんですけれども、この剤は肝腫瘍性があるということで、遺伝毒性は重要かと思えますけれども、内容を見る限り遺伝毒性をうかがわせるようなデータはないということです。

最後に、この優性致死で少しそういった有意差がついたところがあるとなっておりますが、これも 70 年代の試験ということ、それから有意差がついたのは 1 週目から 7 週目まで、毎週交配するんですけれども、1 週目だけで有意差がついているんです。そのときの対照群がゼロだったということで、通常は 0.22 という値があるので、それでやれば有意差がないということなので、これは問題ないだろうと思っておりますということと、そ

もそも優性致死試験というのは染色体異常に起因するものですので、*in vitro*、*in vivo*、マウス、ラット、いずれの染色体異常試験においても染色体異常を誘発するような兆候は全くありませんので、そういうことを考えますと、この優性致死試験においてそういった有意差がついたとかいうことが少しあったようではございますけれども、問題ないんじゃないかと考えております。

ということで、総合判断というのはそういったことでございます。

以上です。

○ 西川座長

ありがとうございます。*in vitro*、*in vivo*すべての試験で陰性であるので、総合的に陰性と判断されるということです。現行では *in vivo* の染色体異常試験として小核試験をやるのが普通だと思うんですけども、この場合は *in vitro* の染色体異常試験も陰性であるので、別にそれはやるまでもないという考えでよろしいでしょうか。

○ 太田専門委員

はい。骨髓細胞を用いて小核または染色体異常となっておりますので、こちらをやってあれば問題ないと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、14 番のその他の試験について説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

43 ページ 5 行目からその他試験でございます。

1 つ目は、6 行目から甲状腺機能及びチロキシンの肝臓クリアランス試験が行われております。さまざまなところをパラメータがはかられておりますけれども、44 ページ 13 行目のボックスのところで津田先生のほうから、胆汁排泄中の ^{125}I のうちで T_4 -グルクロン酸抱合体の割合がふえていないのではないかというコメントをいただきました。抄録の 199 ページの表の一番下のところなんですけれども、「排泄された量の投与量に対する割合で、 T_4 -グルクロン酸抱合体が対照群に比べ増加し、割合が 54~55%」という記載がございましたので、9 行目、10 行目のところに追記をさせていただいております。

最終的な結果でございますが、18 行目から、プロピザミド投与により甲状腺ホルモンの排泄がより速くなり、補償的に下垂体由来の甲状腺刺激ホルモンが増加した結果、甲状腺刺激ホルモンによる甲状腺への長期的刺激のような二次的もしくは間接的メカニズムにより生じた慢性的な甲状腺上皮細胞の肥大もしくは過形成を誘発し、甲状腺上皮の腫瘍に発展する可能性が考えられたということで、本文の記載は根本先生から修文をいただいたところでございます。

それから、45 ページにまいりまして、今度は精巣における内分泌調節に及ぼす影響試験でございます。

2 本やられておりまして、45 ページに記載しているのは検討のための試験でございます。

した。この結果からは、黄体形成ホルモンや卵胞刺激ホルモン、それからエストラジオールの血清濃度が増加して、それから精巣のホルモン調節が変化したということが示唆されて、その一因としてプロピザミド投与でテストステロン代謝が亢進し、精巣のホルモン調節を変化させる上で何らかの役割を果たしている可能性が考えられたということでございます。

根本先生のほうからのコメントを 29 行目、ボックスに記載しておりますが、「チトクローム」を「シトクロム」に変えた記載ぶりの問題でございますが、英語のつづりを恐らく日本語に直すときにどのようなつづりをするかということだと思うんですが、薬学会、生化学会等の用語解説では「シトクロム」が **recommendable** だということで、変えましたという御意見をいただきました。先生方の合意がいただければ、今後の評価書もこのように反映をしていきたいというふうに考えております。

46 ページにまいりまして、先ほどの検討試験の結果だと思うんですけども、影響試験がもう一本行われております。

時間が来ておりますのではしよらせていただきますが、47 ページ 7 行目に行きまして、プロピザミドは下垂体の性腺刺激ホルモン産生細胞の肥大及び空胞化を増加させ、その反応として黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモンが増加したと。LH 及び FSH の増加は精巣間細胞を過剰に刺激し、間細胞の多発性の肥大や過形成を導いたと考えられた。それから、二次的な間接的ホルモンメカニズムの結果としての慢性の間細胞肥大/過形成は間細胞腫に発展する可能性が考えられたということで、可逆的な変化であったというふうにまとめさせていただいております。

47 ページ 15 行目にまいりまして、肝薬物代謝酵素の誘導能試験でございます。

47 ページの 15 行目からがラット及びマウスの試験、それから 49 ページのほうにマウスの試験が行われておりますが、いずれも結果としてはプロピザミドはフェノバルビタールタイプとペルオキシソーム増生剤タイプの混合型の肝薬物代謝酵素誘導剤である可能性が考えられたということでございます。

全体的に根本先生のほうから修文をしていただいておりますが、特に 49 ページ 2 行目のところで、CYP2B1 とか 3A2 といったような最後の数字を消したということに関しては、その最後の数字というのはどんな動物由来かということを示しているもので、マウスには CYP2B1 は存在しないということから、ここまで細かいことを書かなくてもいいだろうということで、最後の数字を消していただいて、例えば CYP2B というような形にまとめていただいたという御説明をいただきました。

その他試験は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

座長の不手際で時間がもうほとんどなくなってまいりましたけれども、根本先生、津田先生、補足があればお願いいたします。

○ 津田専門委員

ちょっとすみません。よろしいでしょうか。

これは最初の甲状腺機能とチロキシンの仕事を、これはそのまま読んでみますと、抄録を書く人が何でもかんでもグルクロン酸がふえたというように書いているんですけども、表を見ますと、クリアランスが 10 倍くらい、非常にふえているんですね。ですけども、グルクロン酸抱合の割合はふえてはいないです。ですから、グルクロン酸抱合の割合はふえていないけれども、クリアランスが非常にふえて、そして排泄量がふえて、血中のサイロキシシンが減ったために TSH が出ているという動きだという、そのデータに忠実に書いてもらえないだろうか。もし、表を出すのであれば、199 ページの表、3 つがあればそれがよくわかると思うんです。

以上です。

○ 西川座長

ありがとうございます。じゃあ、それも申請者をお願いするということにしたいと思います。

根本先生、何かございますか。

○ 根本専門委員

事務局のほううまく説明していただいたので。

○ 西川座長

ありがとうございます。じゃ、補足は不要ということにさせていただきたいと思います。以上で本剤の審議、本日の審議は終了とさせていただきます。

それで、本日の審議を踏まえて幾つかの追加資料要求事項を出したいと思います。内容については事務局での整理後に確認したいと思います。

今後の進め方について事務局より説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

本日ここで御審議を終了ということでございますので、まず申請者に対しまして要求事項に関しての確認を取りまとめさせていただいた後、先生方に評価書の修正とともに御確認をいただき、申請者のほうに投げたいと思っております。申請者からの回答が参りましたら、また先生方にごらんいただくことになりますので、よろしくお願いをいたします。

○ 西川座長

それでは、そのようにお願いいたします。

その他議題はございますか。

○ 堀部課長補佐

資料 4 でございますけれども、植物体内運命試験の記載方法についての評価第二部会から幹事会へ審議を依頼された結果をまとめておりますが、書き方についての統一ということで、幹事会のほうで與語先生が御審議に参加いただいておりますし、事務局もこの決定事項に沿って評価書をつくってまいりたいと思いますので、後ほど御一読いただけれ

ばと思います。ここで特段説明はせずに終わりたいと思います。ありがとうございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

以上でよろしいでしょうか。

その他事務局から何かございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

今後の開催日程のみお知らせをいたします。本部会の次回でございますけれども、次回は10月11日火曜日でございます。それから、幹事会につきましては来週9月13日に開催を予定しております。次回、評価をお願いする剤につきましては、もうほぼ幹事会メンバーのほうで合意が固まっておりますので、なるべく早いうちに先生方に評価書をごらんいただけるようにお送りしたいと思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局は以上でございます。

○ 西川座長

それでは、ほかにないようでしたら、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。