

# 食 品 安 全 委 員 会    農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 一 部 会    第 11 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 23 年 10 月 12 日（水）      14：00～17：11

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（フェノブカルブ）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

上路座長、林副座長、相磯専門委員、赤池専門委員、平塚専門委員、  
福井専門委員、堀本専門委員、義澤専門委員、若栗専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員

（事務局）

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

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    フェノブカルブ農薬評価書（案）（非公表）

資料 3    フェノブカルブ論点整理ペーパー（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

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

ただいまから第 11 回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

本日は、評価第一部会の先生方 9 名に御出席をいただいております。それから、食品安全委員会からは 4 名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を上路先生、よろしくお願いいたします。

○ 上路座長

それでは、議事に入りたいと思います。本日の議題は、農薬（フェノブカルブ）の食品健康影響評価です。

評価部会で審議する農薬、これにつきましては、あらかじめ幹事会で特徴などを勘案し、どの部会で審議するかというものを調整していただきました。その結果、この剤について評価第一部会、この部会で検討するという事で依頼されたものでございます。本日、御出席いただきました親委員の先生方にも審議に御参加願いたいと思います。よろしくお願いいたします。

それと、毎回ではございますけれども、開催通知等で御案内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お願いいたします。

それでは、事務局より資料の確認をお願いしたいと思います。お願いします。

○ 堀部課長補佐

お手元でございますけれども、本日の議事次第、座席表、それから先生方の名簿のほか、資料 1 といたしまして、農薬専門調査会での審議状況一覧、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フェノブカルブ評価書（案）のたたき台、資料 3 といたしまして、振り分けの際に用いました論点整理ペーパー、資料 4 といたしまして、各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の 1 枚紙、これが両面の印刷になっております。

それから、机上配布資料でございますが、まず、WHO、ILO、UNEP というふうなロゴ入りの机上配布資料と肩に書いてあるものでございますけれども、これは後ほど御説明の際に御参考になろうかと思ひまして御用意したものでございますが、IPCS のほうで検体の摂取量に関して、各動物種ごとに動物のコンバージョンテーブルというのを設けておりまして、これを御参考までにつけさせていただいております。詳細な中身につきましては後ほど御説明を差し上げます。

それから、もう 1 種類でございますが、評価書の遺伝毒性の部分のカラーコピーを御用意してあるかと思ひます。実は若栗先生からいただいていたコメントなのですが、事務局の手違いで本日の配布評価書の中に反映することができませんでした。大変失礼をいたしました。したがいまして、遺伝毒性の部分に関しまして、若栗先生からいただいたコメントを結局、机上配布資料ということで御用意をさせていただいたものでございます。

配布資料は以上でございますけれども、過不足等がございましたら事務局までお申しつけください。

○ 上路座長

ありがとうございます。何か、問題はございませんでしょうか。

それでは、早速、この剤の評価に入りたいと思います。経緯も含めまして事務局のほうから説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

評価書（案）の御審議を進める前に、1 点、座長、御確認をお願いしたいことがございます。本剤の評価に当たりまして事前に評価書を先生方にお送りをいたしましたところ、

田村先生のほうから本剤の申請者でございます日本農薬から奨学金を受けていたという事実が申告をされました。

食品安全委員会におきましては、平成 15 年 10 月 2 日の委員会決定、食品安全委員会における調査審議方法等についての中で、申請等にかかわるメーカーのほうから、そういう金銭的な授受があった場合については基本的には審議の際、退出をします。ただし、座長が特段、必要であると認めた場合にはこの限りでないという規定がございます。

この件を受けまして事前に上路座長と御相談をしましたところ、田村先生は植物代謝が御専門で、上路座長と同じ分野の先生でもございますし、今回はお休みをいただいてはいいかがかという御提案をいただきましたので、田村先生にはその旨をお伝えいたしまして、本日は御欠席という形になっております。

この点につきまして議事録に残す必要がございますので、上路座長からそのような取り扱いでよろしかったかどうかについて、御判断をお願いいたします。

○ 上路座長

今、事務局のほうから御説明がありました。私のところにも御相談いただきまして、事務局のほうのお話があったような結論にさせていただきました。ということで、今日御出席いただきました委員の先生方、御了承いただけますでしょうか。

それでは、そういうことで進めたいと思います。

○ 堀部課長補佐

本日の説明ですけれども、私どもの南係長から説明させていただきます。よろしくお願いいたします。

○ 上路座長

よろしくお願いいたします。

○ 南係長

それでは、説明させていただきます。資料 2、フェノブカルブ評価書（案）、こちらに基づいて説明させていただきます。

5 ページ、要約でございますけれども、こちらにつきましては食品健康影響評価の記載ぶりに合わせて修正させていただきます。

6 ページから御説明させていただきます。フェノブカルブ、こちらは殺虫剤でございます。6 に示しましたような構造式となっております。

7、25 行目から開発の経緯でございますが、こちらはカーバメート系の殺虫剤でありまして、コリンエステラーゼを阻害することにより、殺虫効果を示すと考えられております。国内では 1968 年に初回農薬登録されておまして、海外では、台湾、韓国、中国等稲作地域を中心に登録されています。そして、今回は魚介類への基準値設定の要請がなされております。

では、8 ページ、安全性に係る試験の概要を説明させていただきます。

3 行目ですけれども、各種運命試験につきましてはセカンダリーブチル基を  $^{14}\text{C}$  で標識

したもの、また、フェニル基を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したものをを用いて実施されております。

9 行目から動物体内運命試験でございます。

10 行目、吸収ですが、①、11 行目として血中濃度推移を示しております。結果は表 1 でございますが、15 行目から読ませさせていただきます。 $T_{1/2}$  につきましては二相性を示して、第二相の減衰半減期はおおむね血球の生理学的半減期と一致しました。全血液中放射能の大部分は血球に分布していたことから、残留放射能はグロビンに結合しているものと考えられたとされております。吸収率につきましては 22 行目ですが、[1.(4)]におけます胆汁中排泄試験の結果より 88.7%以上と考えられております。

27 行目から分布でございます。9 ページにいつていただきまして、主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されております。時間経過とともに残留放射能値は減少し、単回及び反復経口投与群の最終投与 96 時間後には、血液に最高の放射能濃度が見られました。全身オートラジオグラムにおいても同様の傾向が見られ、妊娠雌では脂肪への分布及び投与初期に胎児への移行が若干認められております。ただ、これについては 72 時間後には消失いたしました。反復投与群では、単回投与群より多くの臓器に残留放射能濃度の増加が認められ、増加の度合いは血液及び腎臓で顕著でございました。

こちらにつきまして、平塚専門委員よりコメントをいただいております。①ですけれども、こちらは抄録の中の性別の記載等に不整合がありますので、申請者に適切に修正してくださいということでございます。②につきましては、反復投与によって血液及び腎臓で残留放射能濃度が顕著に増加する理由、並びにこの現象に性差が認められるか否かを考察してください。さらに妊娠雌での胎児への残留放射能移行が、反復投与によって大幅に増加するか否かの点についても考察してくださいということでございます。また、反復経口投与における血球の残留放射能濃度が抄録の中に記載がございませんので、こちらについては記載できない理由があるのでしょうかというふうなコメントをいただいております。

(3) 代謝物でございます。21 行目からでございますが、親化合物は尿及び胆汁中に 0.5 及び 0.6%TRR ということで非常に少ない結果になっております。尿中の主要代謝物は[P]、こちらが 11.1%TRR、そして[D]、こちらが 10.6%TRR 認められております。

そして、10 ページ、4 行目、事務局のボックスですけれども、この試験の記載につきまして、抄録においては 2 つに分かれておるのですけれども、一つにまとめて記載させていただいた事由をコメントさせていただいております。

この代謝について、平塚専門委員のコメントとしまして 5 行目からですけれども、投与後 48 時間の尿または 24 時間の主要な胆汁中代謝物として、グルクロン酸抱合体が認められていないか、また、ラット肝のスルホトランスフェラーゼには性差が知られていますが、フェノブカルブの代謝・排泄のプロファイルに性差は認められているかということコメントをいただいております。

7 行目から排泄でございますが、単回投与群では、投与後 24 時間に糞及び尿中に 4.81 及び 75.3%TAR が排泄されたということで、主要排泄経路は尿中であつたと考えられて

おります。

そして、平塚先生のコメントですけれども、単回投与群では投与後 24 時間に糞及び尿中に 4.81 及び 75.3% TAR が排泄されている一方で、投与後 72 時間の胆汁中に 54.7% TAR が排泄され、その後、代謝物の多くが再吸収され、尿中に排泄されると申請者は考察しております。これにつきまして、投与後 24 時間における糞中排泄量 4.81% TAR と投与後 72 時間、各 24 時間の胆汁中排泄量 54.7% TAR のギャップを説明してください。また、抄録の 268 ページに代謝物[K]の尿中及び糞中、ここも胆汁中かと思えますけれども、こちらの排泄量の数値が異なっていますので、これを適切に修正してくださいというふうなコメントをいただいております。

もう 1 点、別紙 1、44 ページを見ていただきたいのですが、こちらに代謝物一覧を記載させていただいているのですが、こちらについて平塚先生よりコメントをいただいております。コメントについては 45 ページをごらんください。こちらの別紙 1 中の略称と化学名の整合性を確認してくださいということ、また……。

○ 堀部課長補佐

すみません、評価書中の後ろのほうの 45 ページでございます。

○ 南係長

また、Q の硫酸抱合体の略称ですが、アルコール性水酸基も硫酸抱合を受けること、代謝物がフェノール性水酸基の抱合体であることから、記号 P の代謝物の命名 (P-S) に倣って P-S-1-OH としてみました。また、OSBP は Ortho-Sec-ButylPhenol の略と思いますが、ほかで使用されている O、B の文字が入っているので気になりますと、そのほかにも略称と化学名の整合性を考慮すると幾つか違和感がありますが、いたし方ないと思いますというコメントをいただいております。

先ほど、座長レクの際に気づいた点なのですけれども、44 ページ、別紙 1 をごらんいただきますと、記号の N と U のところ、こちらは化学名が同じになっておるのですが、抄録のほうの構造式を見ますと、U の命名法が少しおかしいというふうに思われますので、こちらについても適切な化学名に直すというふうに、あわせて申請者にコメントさせていただきたいと思っております。

平塚先生の修正としまして、例えば Q とか R とか S、こちらに修正をいただきまして P-S-1-OH でありますとか、そういうふうに御修正いただいておりますので、こちらにつきまして先生からコメント、もしくは部会でどうするかというコメントをいただければと思います。

動物代謝は以上でございます。

○ 上路座長

説明をありがとうございました。

平塚先生、今、事務局のほうから御説明いただきましたけれども、何かつけ加えて出すところはありますでしょうか。

○ 平塚専門委員

最後の別紙のところで、今、事務局のほうからも御指摘いただきました 44 ページですが、N と U は同一の化学名になっておりますが、実は U の化学名が間違っています。2-(1-hydroxymethylpropyl)-phenol です。そうなりますと、略称名は P-CH<sub>2</sub>OH となるので、そのように修正させていただきました。その他は今、事務局から御指摘いただいたとおりでよろしいかと思ひます。

○ 上路座長

あと、前のほうの文章のほうはいかがですか。

○ 平塚専門委員

特に、今、御説明いただいた内容でよろしいかと思うのですが、一番気になりましたのは 10 ページの 24 時間後の糞と尿中への排泄率、それから胆汁排泄を加味した排泄率との整合性がちょっとないというような気がしますので、その点が一番気になったところです。それ以外につきましては、抄録資料中の齟齬をもう一度確認をしていただいて、直していただければというふうに思ひます。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、抄録の 274 ページのところに代謝分解物の一覧表が書いてあります。この構造式を見ていきますと、評価書の 44 ページの N と U、ここのところの U ですか、この間違いがあるというのがぱっと見て、あれと思ひましたので、こういうところも含めてもう一遍、申請者のほうに間違いがないかどうかを確認してもらうということをお願いしたいと思ひます。それと、平塚先生からいただきました代謝のところ、いろんなコメントが出されていますので、それは事務局のほうからまとめて申請者のほうに要求してください。お願いします。

よろしいでしょうか。何か。いいですか。

それでは、植物の体内運命試験をお願いします。

○ 南係長

それでは、植物体内運命試験を説明させていただきます。

10 ページ、20 行目、まず、水稻でございます。本文につきましては上路先生から修文をいただいております。

説明については 11 ページをごらんください。12 行目からですが、分けつ期及び乳熟期の葉面処理において放射能回収率は急速に低下し、処理 9 日後には 95% TAR 及び 87% TAR が回収できず、未回収放射能の大部分は揮散したと考えられた。最終採取時期の残留放射能は、分けつ期処理で 3% TAR、乳熟期処理で 9.5% TAR で、分けつ期のほうが乳熟期より代謝が活発であると考えられた。

ここまでは上路よりコメントをいただいております、黄色をつけております 11 行目

の蒸散及び 13 行目の揮散につきまして、その根拠やデータを物理化学的特性から説明してくださいということと、もみ表面への塗布処理というのが行われているのですが、こちらの結果について、抄録及び評価書に追加してくださいというコメントをいただいております。

18 行目から代謝物ですけれども、分けつ期の代謝物は、稲わらに[D]が 19.3%TRR、親化合物は 3.32%TRR が認められ、その他については 1.33%TRR 以下でございました。21 行目、乳熟期処理の主要成分ですけれども、こちらは親化合物及び[D]で稲わら、もみ殻、玄米にそれぞれ記載させていただいております量が認められております。植物体全体で見ますと、主要成分である親化合物及び[D]、抱合体を含みますが、の残留放射能は 2.69%TAR 以下でございました。稲におけるフェノブカルブの主要代謝経路はセカンダリーブチル基及び *N*-メチル基が酸化され、生成した代謝物がさらに抱合体化されと考えられたとなっております。

上路先生のコメントですけれども、抱合体の検出等を行っておりまして、農薬抄録の 287 ページの方法、こちらに $\beta$ -グルコシダーゼ及び塩酸加水分解処理を追記してくださいと、②番ですけれども、残留放射能 2.69%TAR と書いておりますが、これはどのように算出されたのか、また、水稻の代謝マップに記載されております[E]、[G]、[I]、[K]について検出量などのデータを示すことというコメントをいただいております。

12 ページ、1 行目からきゅうりでございます。代謝物ですけれども、16 行目から果実の主要成分は親化合物で 6.2~86.4%TRR、[D]が 3.4~14.6%TRR、[C]が 2.4~9.8%TRR で、その他、記載の成分が認められました。こちらにつきましても本文中、上路専門委員より修文をいただいておりますので、26 行目を削除しておりますけれども、これは後ほどいちごを含めた記載とさせていただいておりますので、後ほど説明させていただきます。

13 ページ、いちごでございますが、こちらも本文中、上路先生より修文をいただいております。親化合物等としましては 13 行目からになっております。果実中の主要成分は親化合物で 12.6~98.1%TRR、代謝物では[C]、[D]、[N]及び[J]が認められたが、いずれも 4.7%TRR 以下でございました。

21 行目から、いちごの主要代謝経路について削除しておりますけれども、こちらにつきましては先ほどのきゅうりとまとめまして、14 ページの 3 行目から記載させていただいております。読み上げますが、14 ページの 3 行目、きゅうり及びいちごにおけるフェノブカルブの主要代謝経路はセカンダリーブチル側鎖の水酸化及び酸化、メチルカーバメート側鎖の加水分解、*N*-脱メチル化、並びにグルコース抱合を受けて代謝されと考えられたということでございます。

7 行目から土壌中運命試験でございます。

(1) 湛水及び畑地条件における土壌中運命試験、こちらについて上路専門委員より修文をいただいております。13 行目からでございますが、いずれの土壌においても主要成

分は親化合物で、火山灰・埴壌土では 3.32～55.3%**TAR**、沖積・壤土では 30.8～77.4% **TAR** でございました。分解物としましては[I]、[J]及び[K]で、火山灰・埴壌土では 1.21%**TAR** 以下、沖積・壤土では 1.03%**TAR** 以下でございました。また、各土壌及び各条件においてフェノブカルブの分解は速やかでございました。

22 行目から土壌吸着試験でございます。こちら本文中、上路先生より修文をいただいております。27 行目、**Freundlich** の吸着係数 **K** は 1.83～11.8 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数は 125～661 で、土壌吸着の程度は弱いものと考えられました。

32 行目から、4、水中運命試験でございます。

(1) 加水分解試験の 1 つ目でございますが、本文中、上路先生より修文をいただいております。15 ページ、7 行目を見ていただきますと、フェノブカルブの滅菌緩衝液中の 25℃、**pH** 7.0 及び 9.0 における推定半減期は 566 及び 7.8 日と考えられた。分解物として[K]が 21.1～27.6 mg/L 認められたということでございます。

11 行目から加水分解試験の 2 つ目でございます。15 行目ですが、フェノブカルブは **pH** 2.0 では安定で、推定半減期は 28 日以上と考えられ、**pH** 9.0 では 20 及び 40℃で 17 及び 0.6 日であり、**pH** 10 では 20 及び 40℃で 2.1 及び 0.09 日でございました。**pH** 及び温度の上昇により安定性が低下すると考えられ、分解物としては[K]が認められました。アルカリ加水分解ではエステル結合の開裂が主要分解経路と考えられました。

22 行目から水中光分解試験の 1 つ目でございます。34 行目、フェノブカルブの推定半減期は、滅菌精製水及び河川水中で 60.5 及び 36.8 日、分解物[K]の推定半減期は精製水及び河川水中で 23.9 及び 13.9 日でありました。フェノブカルブ及び分解物[K]の北緯 35 度春における太陽光下の半減期は精製水中で 468 及び 185 日、河川水中で 285 及び 108 日と算出されたということでございます。

16 ページ、2 行目から水中光分解試験の 2 つ目でございます。5 行目、フェノブカルブは **pH** 5.0 の緩衝液中では安定で、推定半減期は 28 日以上と考えられました。

9 行目からは土壌残留試験でございます。こちらは本文中、上路専門委員より修文をいただいております。試験の結果は表 5 に記載されております。結果につきましては表 5 ということで、詳細な説明は省かせていただきます。

17 ページ、3 行目から作物等残留試験でございます。

まず、4 行目、作物残留試験でございますが、結果は評価書の 47 ページ、別紙 3 に記載させていただいております。そちらによりますと 7 行目からですが、フェノブカルブの最大残留量は、散布 45 日後に収穫された温州みかん果皮の 19.2 mg/kg でございました。

12 行目から乳汁移行試験でございます。15 行目、結果でございますが、いずれの投与群においても乳汁中にフェノブカルブは検出されなかったということでございます。

18 ページ、3 行目から魚介類における最大推定残留値でございます。6 行目、フェノブカルブの水産 **PEC** は 4.7 ppb、計算 **BCF** は 41、魚介類における最大推定残留値は 0.964

mg/kg でございました。

9 行目、推定摂取量でございます。別紙 3 に記載させていただいております作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、フェノブカルブを暴露評価対象化合物とした際に、食品中から摂取させる推定摂取量を表 6 として示しております。

植物は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

10 ページ以降、植物体内運命試験を説明していただきました。今、事務局のほうから説明がありましたとおりで、コメントを出させていただいていますので、それに対する回答をいただきたいということです。それで、抄録にも出せない、だけれども、この前、いただいた CD のファイルの中の報告書に入っていたりというようなところもありましたので、ここの評価書に出していただくような結果というものがある程度、抄録にもそれなりの説明があってしかるべきというような感じがして、いろんなコメントをつけさせていただきました。ということで、見ていただいて申請者のほうに連絡をお願いしたいと思えます。

それでは、よろしいでしょうか、動物、植物、環境のところまで全部通しまして。

○ 平塚専門委員

すみません、先ほど尋ねるのを忘れてしまったのですけれども、今回の動物代謝については、妊娠している雌、全身オートラジオグラフィー分布試験だけなのですけれども、雄の代謝試験については詳細に検討されているのですが、雌が出ていないという認識でいいかどうか、その点を確認させてください。

○ 堀部課長補佐

ちょっと CD 報告書を確認させていただきますので、後ほど御回答させていただければと思います。

○ 上路座長

評価書（案）の中、これだけから見ると雌はやっていないと。

○ 堀部課長補佐

抄録上も雄という記載がございましたので雄と書いてございますけれども、報告書を念のために確認させてください。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。

それでは、18 ページからの一般薬理のほうをお願いいたします。

○ 南係長

18 ページ、21 行目、一般薬理試験を説明させていただきます。

こちらの結果は表 7 に示されております。カーバメート系コリンエステラーゼ阻害作用を有するのではないかとこのところ、神経症状などが見られております。

21 ページをごらんいただきますと、事務局からのコメントとしまして、抄録の中で骨格筋試験において 204 ページの本文と 208 ページの表 3 に示されたデータ、また、210 ページの記載に整合性が見られないため、208 ページのデータを記載しましたというふうにコメントさせていただいたところ、相磯先生、義澤先生より承知しましたというふうにコメントをいただきました。また、この一般薬理試験の中でモルモットの表組みが乱れておりましたので、こちらコメントをいただきましたので、修正させていただきました。

2 行目から急性毒性試験でございます。

(1) 急性毒性試験でございますが、結果については、まず、フェノブカルブ原体の結果について表 8 に示されております。

22 ページに、こちらにつきまして相磯先生、義澤先生からいただいたコメントを記載しております。(1) については表中にエラーがありましたので、こちらを修正していただきました。(2) につきましては、申請者への要望事項としまして抄録の 96 ページ、ラットの急性吸入毒性試験の試験結果の肉眼的病理検査のところの浸透性粘液という記載について、こちらはどのようなものかというふうに説明してくださいとコメントをいただいております。

22 ページ、5 行目から代謝物[K]及び原体混在物に②、③、④を用いた急性経口毒性試験でございます。こちらの結果は表 9 として記載させていただいております。

23 ページ、急性神経毒性試験を説明させていただきます。こちらの試験ですけれども、結果は表 10 に示されております。

コメントとしまして 24 ページの 3 行目なのですが、相磯先生、義澤先生より、抄録中の記載につきまして下顎線維束性収縮という記載があるのですけれども、こちらについて説明してくださいというコメントをいただいております。

急性毒性試験、ラットの結果ですが、1 ページ戻りますが、23 ページ、7 行目からになります。本試験において 20 mg/kg 体重投与群の雄で自発運動量の有意な低下、雌で活動数、立ち上がり回数の有意な低下等が認められたので、急性神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 4 mg/kg 体重と考えられたということでございます。

続きまして、24 ページ、5 行目、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございますが、ウサギの眼粘膜及び皮膚に対しては軽度の刺激性が認められました。モルモットにつきましては皮膚感作性試験を行ったところ、感作性は陰性でございました。

急性毒性は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

まず、最初に相磯先生と義澤先生のほうからコメントがありまして用語の説明ですか、これについて出してくださいというのがありましたけれども、これは申請者のほうへそういう形で要求事項として出せばよろしいですか。

○ 相磯専門委員

はい。あと、エラー修正で、(1) ですが、軽度の脾臓肥大となっていますが、ほかで使われている用語と対にして脾臓軽度肥大とするほうがいいかもしれません。22 ページの表 8 の右側、上から 2 行目に脾臓肥大となっています。今、修正した箇所が下から 5 行目、軽度脾臓肥大です。これらは脾臓を前に出して脾臓軽度肥大にそろえたほうがいいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、最近、臓器の臓は、脾臓とか肝臓とかは脾軽度肥大、肝肥大とかいうふうに扱っておりますので臓の字もとらせてください。

○ 相磯専門委員

了承しました。

○ 上路座長

脾肥大ですか。

○ 堀部課長補佐

この評価書が基本、割とそういう肝の何とかとか、臓という字を書いていないような。

○ 義澤専門委員

脾臓も臓をとっていますか。

○ 堀部課長補佐

脾臓もとっております。

○ 義澤専門委員

そうですか。何か変ですね。

○ 堀部課長補佐

変ですか。どちらでも構わないので。

○ 義澤専門委員

いいです。ならわしに合わせてください。どちらでも構いません。

○ 堀部課長補佐

先生方はどちらが自然ですか。逆にもし自然なほうがあるのであれば教えていただければ、そちらで。

○ 義澤専門委員

肝臓では肝肥大は使います。脾臓では脾肥大は余り使わないですね。ただ、ならわしに合わせてください。

○ 相磯専門委員

肉眼的に脾腫などという言葉は使いますが、普通は脾臓肥大ですね。

○ 上路座長

脾臓は残すと。

○ 堀部課長補佐

評価書は変わっていくものですので、適切な言葉を使いたいと思いますので、そういう

御指摘があったということで。ありがとうございます。

○ 上路座長

それでは、相磯先生と義澤先生からのコメントのところは、これでよろしいということですね。

それと、表 9 の急性経口毒性試験、これ全体を見まして、表 8 と表 9、これを見ていただきまして、いわゆるこの剤がコリンエステラーゼ活性という剤ですので、それなりの特徴があるというふうに思います。赤池先生、どこが神経毒性と強く見えるというふうに御指摘いただけるのでしょうか。

○ 赤池専門委員

コリンエステラーゼ阻害薬でアセチルコリン系を亢進したときに、特に急性毒性の場合ですけれども、末梢の自律神経系に対する作用と、それからいわゆる中枢神経系に対する作用というのは、ちょっと区別がしづらいところがありますけれども、いわゆる一般的な神経毒性、特に中枢神経系に対する毒性としてあらわれてははっきりと指摘できるものは例えば間代性けいれん、これは明らかに中枢神経系に対する作用だろうと思います。あと、少し境界的にどちらとは言いがたいですけれども、神経毒性の疑いが非常に強いものとしては、すみません、どれで見るかということにもよりますね。

すみません、もう一回、ちょっと繰り返しになりますけれども、急性神経毒性、21 ページの一番上の表 8 の経口<sup>1)</sup>、SD ラット雌雄各 5 匹と、この例で見ますと、今、申し上げましたように間代性けいれん、それからあと、挙尾、この 2 つは中枢神経系に対する毒性と考えてよろしいと思います。自発運動量低下、うずくまり、横たわり姿勢、異常歩行というのがあります。ここまでは神経毒性なのか、毒性全体が出て、いわゆる動物のコンディションが悪くなったために出たのか、ちょっとわかりづらい部分ですけれども、中枢神経系に対する毒性の疑いがある所見と考えてよろしいかと思います。その次の流涙、流涎、この 2 つについては自律神経系に対する毒性というふうに解釈できると思います。

あとも大体同じような傾向ではないかと思います。出ている所見といたしましては、あと、特徴的なものとしては筋弛緩がありますね。筋弛緩が経皮の SD ラットで雌のほうで出ていますけれども、これは恐らく神経筋接合部、骨格筋に対する作用があらわれているのだろーうと思います。

雑駁ですが、大体、そのぐらいのことで、ですから、いずれにしましても先ほどの御説明にもありましたけれども、ここに出ている症状というのはすべてが絶対にそうだとは言えませんが、コリンエステラーゼ阻害による神経系に対する毒性というものが、かなり全体としてはあらわれているというふうに考えてよろしいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。せっかくですから勉強させていただきました。

それで、そこからいきますと、23 ページの 9 行目の急性神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 4 mg/kg 体重という値が出ています。この値が結構、今日決めようとする ADI

の値に近いのですよね。そうしますと、今まで ADI というのは慢性毒性で決めていましたけれども、今すぐというわけではなのですけれども、急性参照用量 ARfD ですか、そういうものを検討するときに、これからどういう剤にいわゆる ARfD を設定するかというときの一つの剤として、考えてもいいのかなということもあるのですけれども、いかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

カーバメート系でコリンエステラーゼ阻害活性というのは、organophosphates とは違ひまして可逆的なものですので、そういう意味で恐らくコリンエステラーゼ阻害作用そのものは、余り蓄積性がないというふうに考えられますので、そういう意味では、そういった急性毒性というものを考える一つの剤としては適当だろうというふうに思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

今すぐというわけではないですけれども、今、検討している段階で、いわゆるこういうことについては、この剤はそういう可能性があるのだよということを、議事録に残しておいていただければというふうに思っています。ありがとうございます。

それでは、24 ページの亜急性の前までで何か、よろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生、相磯先生、義澤先生のコメントの部分に関して、すべて確認事項として 24 ページのボックスの部分も含めて確認するということでよろしいですか。

○ 上路座長

結構です。お願いします。

○ 堀部課長補佐

それと、一つ、先生、御確認をいただきたいことがございます。急性毒性試験のところで水中代謝物の系について急性毒性がやられているのと、それから原体混在物が幾つか、これも急性毒性試験が行われておりますけれども、これらの毒性について親化合物とちょうど ICR マウスで同じ経口毒性試験がございますので、親と比べた毒性の程度というのをここでまず、一旦、確認をしておいていただければと思います。LD<sub>50</sub> の値を見ますと、数値的には親化合物が雄で 505、それから雌で 303 に対しまして、代謝物[K]あるいは原体混在物の②とか④というものに関しては、数字的にも問題はないのかなと思うのですけれども、ちょっと気になりますのは、原体混在物③というものに関しては数字が比較的近い、ただし、親より強い毒性ではないなという印象を受けるのですけれども、そのあたりはいかがでしょうか。

○ 上路座長

相磯先生と義澤先生、確かに全群で死亡例ありということも出ていますので、今、御指摘のあったような原体混在物の③ですか、これについてはちょっと注意しなくてはいけないという感じはします。ただ、これはどの程度の量が入っているのですか、含有量とし

て、量的なものとして。

○ 堀部課長補佐

0～0.3%で、規格値では1.5%未満です。

○ 上路座長

その程度のものであるという認識を置いておくと。あと、代謝物の[K]というのが出てきていますけれども、これについては親よりも毒性が少し下がっているというふうに思います。

○ 堀部課長補佐

あと、先ほどの平塚先生からの御質問の代謝試験の性別ですけれども、すべて雄で、雌の試験はなかったということを確認しております。

○ 上路座長

それもなぜという質問はされる、今さらできない。

○ 堀部課長補佐

ガイドライン上、性別までは特徴がつけられればよいというふうにはなっておりますので、もし、この剤がどうしても毒性を見ていただいて雌雄差が出るのであれば、あえて聞くというのもあるかもしれませんが、評価書全体を眺めている分において雌雄差が出ているようには感じないのですけれども、先生方の中で、そこを少し頭の中に置いていただいて、もし最後までいってなぜというのを聞く必要があれば、それはお出しいただければと思います。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

それでは、24 ページの亜急性毒性のほうをお願いします。

○ 南係長

24 ページ、12 行目から亜急性毒性試験でございます。

まず、(1) としまして 90 日亜急性毒性試験（ラット）でございます。認められた毒性所見は次のページ、25 ページの表 12 に示しております。

こちらにつきまして、相磯先生、義澤先生からコメントをいただいております。抄録の 113 ページの中に、雄の死亡が 810、90、30 ppm で起きていますが、270 ppm では認められておらず、投与量との関係がない。また、解剖で 30 ppm 群で死亡した雄 3 匹のうち 1 匹は肺炎が強かったが、他例については顕著な病変を呈さず、死因不明となっていることから、参考データ扱いを検討してはどうかというコメントをいただいております。また、申請者への要求としましては、抄録の中の胸腺の退行性変性とはどのような変化か、また、肝実質細胞混濁肥大というのは余り用いない用語ですので、適切な病理用語に変更してください。ちなみに抄録の 117 ページの主要な病理組織学的変化の表では、肝臓の混濁腫大と記載されていますと。評価書（案）につきましては、表 12 の中に肝実質細胞混濁肥大とありますので、これは申請者からの回答を待って修正してはどうか

というコメントをいただいております。

試験のまとめですけれども、24 ページへ戻っていただきまして 22 行目からになります。本試験において 270 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は 90 ppm、雄で 9.3 mg/kg 体重/日、雌 14.5 mg/kg 体重/日であると考えられたということでございます。

25 ページ、5 行目から 90 日間亜急性毒性試験（マウス）でございます。こちらの結果は 26 ページの表 14 に示されております。こちらにつきましても、相磯先生、義澤先生からコメントをいただいておりますので、まず、上の 3 行目のボックスでございますが、部会で検討してくださいということで、評価書の中でも 25 ページの 13 行目から 16 行目にかけての記載、雄の全投与群で認められたヘモグロビン及びヘマトクリットの統計学的に有意な減少は、投与濃度との対応もないことから、こちらは評価書へ取り上げる必要はないのではということで、こちらを本文から削除してはというコメントをいただいております。

また、申請者への要求としまして、抄録の中で「腎臓の尿細管内硝子円柱が 90 ppm 以上の雄及び……」と記載されておりますが、抄録の 121 ページになるのですけれども、こちらの表の中では 30 ppm 群と 90 ppm 群で同じ発生率というふうになっております。ですので、雄の 30 ppm 群の硝子円柱を毒性影響としない理由を示してくださいというコメントをいただいております。

②としまして、この試験で見られた肝細胞の異型化というのはどのような変化か、説明してください、もしくは適切な用語に変更してくださいというふうなコメント、また、この試験では肝臓の病理所見に関して、対照群から混濁腫大や肝細胞の異型化が見られていますというコメントをいただいております。

(3) はコメントだけということですが、心臓重量で量反応関係が異常です。抄録 120 ページの臓器重量の表、心臓重量は雄 20 ppm 群が最も低い値となっておりますということです。

次のボックスですけれども、6 行目、こちらは部会で検討してくださいということで、表 14 の 1,620 ppm 投与群雄で脳及び肝のコリンエステラーゼの減少というのは認められており、血清、血液のコリンエステラーゼは変化なしですが、脳、肝臓のコリンエステラーゼは有意に減少しています。また、薬理試験（ラット）でも 108 mg/kg では変化がとらえられています。この剤はコリンエステラーゼ阻害作用を有するという理解でオーケーでしょうかというふうなコメントをいただいております。

この試験のまとめとしましては、25 ページ、17 行目からですが、本試験において 270 ppm 投与群の雌で肝細胞混濁肥大が、90 ppm 投与群雄で腎硝子円柱が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm、雌で 90 ppm であると考えられたとしております。

先ほどの上のほうのボックス、(2) ①の申請者への要求と関連するのですけれども、現在、雄の無毒性量は 30 ppm としておりますが、こちらの硝子円柱を毒性影響とする、

しないによりましては、こちらの雄の無毒性量は変わってきますので、この辺も含めまして後ほど御検討いただければと思います。

それでは、26 ページ、8 行目から 28 日間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。こちらは後ほどの長期試験で説明します、2 年慢性毒性（イヌ）の予備試験として実施されたものでございます。結果につきまして 27 ページ、3 行目からでございますが、本試験において、最高用量において雌雄とも毒性所見は認められないため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 800 ppm であると考えられたということでございます。

8 行目から、90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）でございます。結果につきましては 17 行目からでございますが、本試験において、1,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制及び食餌効率低下が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量である 1,000 ppm、雌で 300 ppm であると考えられた。亜急性神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 1,000 ppm であると考えられたということでございます。

先ほど、座長レクの際に 14 行目からの記載ですけれども、FOB 試験においてはデータに一貫性がなく、自発運動量の変化も認められなかったと記載しているのですけれども、上路先生より、こちらの FOB 試験においてはデータに一貫性がないというふうな記載が余り明確ではございませんので、FOB 試験においても変化がなければ変化がないと記載するというふうに、こちらの記載については工夫ができるのではないかというふうなコメントをいただいております。

亜急性毒性は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、24 ページに戻っていただきまして、まず、最初にラットのほうの亜急性毒性試験のところです。その次のページの 25 ページの真ん中あたりに、相磯先生と義澤先生からのコメントをいただいております。ここについて参考データ扱いにしてはどうかというコメントも出ていますけれども、ここについての考え方を御説明いただけますでしょうか。

○ 相磯専門委員

この試験は、30 ppm、90 ppm、270 ppm、810 ppm、1,620 ppm の投与で行われていて、そのうちの 270 ppm だけが死亡例がないので、死亡に関して量反応関係は認められません。それから、抄録の記載で 30 ppm で死亡している雄 3 匹のうちの 1 匹は肺炎が強かったと、一番低用量の群ですが、記載があります。ほかの死亡動物については死因不明となっています。こうしたことと、1972 年の試験でもあることから、参考データ扱いを検討してみてもどうかということで意見を出しました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

事務局、亜急性毒性は試験項目として幾つあれば。

○ 堀部課長補佐

原則としてげっ歯類 1 種類及び非げっ歯類 1 種類で、通常はげっ歯類はラット、非げっ歯類はイヌということになっておりますが、この場合にはマウスの試験はあるにはございますので、一応、満たす、かつ、これはガイドラインの前の試験だと思われまして、という感じなのですけれども、ただ、見られる、見られないで判断をいただければよろしいかと思いますが。

○ 上路座長

ありがとうございます。

義澤先生、何かコメントは。

○ 義澤専門委員

現在の水準から考えたら、毒性試験としては質が劣ると思うのですが、当時、いろいろな感染症の発生は仕方がないというところを考えると、これで毒性評価はできていると思いますので、あえて参考データ扱いにしなくてもいいのではないかと考えられませんかでしょうか。40 年前の試験ですからね、いかがですか、相磯先生。

○ 相磯専門委員

私も基本的にそのように考えています。ただ、やはり、この部会でこの状況をきちっと認識して、議論するということが重要かと考えてコメントしました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

この剤自体、私が就職して一番最初に触った剤がこの剤だったものですから非常に思いがありまして、もう 40 何年前のものでありますから、やっぱり、そういう時代の毒性試験であるということもそうなのかなと、そういう判断をしたいというふうに思いますけれども、林先生、このデータを見られまして評価できるという判断をされますか。

○ 林副座長

先ほど義澤先生もおっしゃったように、この時代のデータの割には一応、データはとれているのかなというふうに思いますので、部会として評価可能と考えるというようなことを、議事録として残しておけばいいのかなというふうに思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

平塚先生のお考えはありますか。

○ 平塚専門委員

よろしいのではないのでしょうか。

○ 上路座長

廣瀬先生のお考えは。

○ 廣瀬委員

今、見てみますと、一応、一般状態から臓器重量、血液あるいは血液生化学、コリンエ

ステラーゼの活性もはかってあって、ただ、一つだけ懸念するということは、病理が大丈夫かなというのが若干ありますけれども、今までこの程度のデータでも評価対象の試験として入れてきましたので、よろしいのではないのでしょうか。

○ 上路座長

ありがとうございました。

そういう御判断をいただきましたので、それと申請者への要求として用語の使い方、あるいはその現象についての説明を要求されております。これについては申請者から回答いただきたいということですのでよろしいですね。

○ 義澤専門委員

あと、もう 1 点、よろしいですか。この試験だけではないのですが、ほかの試験もそうなのですが、肝細胞の肥大や重量増加が観察されています。当然、肝臓の薬物代謝誘導による変化と勝手に思っていました、どこにもその旨が書かれていません。だから、申請者のほうにこの変化の意義を問い合わせたほうがよいのではないのでしょうか。相磯先生、いかがですか。

○ 相磯専門委員

そう思います。

○ 義澤専門委員

どこにも書かれていないので、どういう判断をされているかというのを確認していただきたいと思います。回答が難しいかもしれませんが。

○ 相磯専門委員

一応、聞くだけ。どういうことを考えておられるのかと聞いてみたらどうでしょうか。

○ 上路座長

肝絶対・比重量増加。

○ 堀部課長補佐

肝細胞肥大の重量増加について、その意義を考察せよということで。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、25 ページからの (2) のマウスの試験でございます。その中で、26 ページのボックスの中に血液に関して、これに余り有意な差がないので、ここのところは何も評価書として取り上げる必要はないのではないかとということで、25 ページの 13 行から 16 行目までについて削除してはいかがかというコメントだと思います。これについて、そのとおりですね、では、これは削除と。赤池先生、いかがですか。そういう余り生物学的意味がないということをこの評価書に書いておく必要があるのかということで、ないのではないかと。

○ 赤池専門委員

それは削除して構わないと思います。

○ 上路座長

削除しても結構ですと。

その次のちょっとやっかいな(2)のほうの硝子円柱のところ、ここについて相磯先生、義澤先生のほうから、いわゆる腎臓のところで 30 ppm と 90 ppm、これが抄録の 121 ページの真ん中あたりに、雄の 30 と 90 で同じ割合で出ているのだけれども、なぜ 90 だけをとって、30 は毒性影響としないのかという理由、ここなのだけれども、何かありましたか。

○ 堀部課長補佐

121 ページのところに、表中数値の中にグレードの低い変化、プラスマイナスを含むというのがございましたので、現在の報告書を引きまして、そこから数字を拾いました。現データと、それから数字を拾っております。実はこの判断が、++、+、±、- という 4 グレードで判断をし、それを別々にカウントせずに、±以上のものを抄録中には数字として拾っているのですけれども、今、お配りしたデータの右側にありますように、数字をグレード別に整理をすると、明らかに 90 と 30 のところで 90 ppm のほうは+が 4、-が 1 に対して、30 ppm は±が 4、-が 1 となるように見えます。私の手計算ですので念のために左側に生データをつけさせていただいたのですけれども、そういうことから申請者は 90 と 30 で線を引いたのではないかと思うのですけれども、ここのところの取り扱いについて、このデータをごらんいただいた上で、どのように取り扱うか、あるいは確認が必要かどうかということを御審議いただきたいと思います。

と申しますのは、ここの 30 ppm を毒性ととりますと雄のほうで無毒性量がとれないという結果になるということで、ここのところが今の状況ですと、ADI の判断にもかかわってくる可能性があるということもございます。よろしくお願いいたします。

○ 上路座長

お願いします。

義澤先生、ここをコメント。

○ 義澤専門委員

ありがとうございました。本来ならば我々がきちんとチェックすべきと思います。やはり 30 ppm は-ですね、このデータを見る限り。だから、それがわかるように抄録のほうも修正していただきたいと思います。

○ 上路座長

そうですね、抄録修正要求。

○ 堀部課長補佐

こういう何かグレードがきちんとわかるような形でということのほうがいいですか。±を除けということではなくて、グレードをきちんとわかるように整理しなさいと。そうすると病理組織学の変化の表がすごくボリューミーになる可能性はありますが、それはしょうがないですね、ほかのところもこういう同じようなまとめ方がされています、左

側をごらんいただくとおわかりのように、グレードは全部、そういう＋とか±とかというような形で整理がされているので、少しボリューミーになるおそれはありますけれども、それは整理ですので。

○ 義澤専門委員

仕方がないと思います。

○ 堀部課長補佐

では、それをきちんと整理をしろと。

○ 義澤専門委員

相磯先生、どうですか。

○ 相磯専門委員

それでいいと思います。

○ 上路座長

そうしますと、ここの申請者への要求のところは文章が変わりますけれども、そういう形で、そうしますと、今、90 ppm というところが出ましたので、25 ページの無毒性量は雄で 30 ppm というところがとれたということになりますね。ありがとうございます。

その次にあとは 26 ページの②、これは説明してくださいですから、これはいいですね。

その次の 26 ページの下の方のボックスですけれども、血清、血液のコリンエステラーゼは変化なしとの判断ですけれども、ということで、赤池先生、ここにコメントをください。

○ 赤池専門委員

まず、結果としてですけれども、血清、血液のコリンエステラーゼは変化がなくて、脳、肝臓のコリンエステラーゼだけが有意に減少するというのは、少し理由は理解しづらいですけれども、ただ、結果としてそうであるということであれば、コリンエステラーゼ阻害活性がこの実験においては脳とそれから肝臓に所見としてあらわれたと、そういうふうに解釈すればいいと思います。

ただ、先ほどの肝臓のお話があって念のために見たのですけれども、恐らくこれのもとになるデータというのが、抄録の 119 ページの一番下が該当すると思うのですけれども、これで見ていると血清コリンエステラーゼに関しては、むしろ雄では有意に上がっている、雌でも上がっているのですね、活性が。これは、少なくともこの剤の薬理作用から考えるとあり得ない現象で、薬理作用としてはコリンエステラーゼ阻害薬の性質を持っている剤ですので下がる。それが上がっているということは、一つの可能性としては血清のコリンエステラーゼですから、これは基本的にブチリルコリンエステラーゼだと思いますので、肝臓由来の酵素ということになります。

ですから、肝臓に何かの異常が起こって、その結果として、これはあくまで推定ですけれども、ブチリルコリンエステラーゼの発現といいますか、産生が上がっているという可能性はあり得るのかなというのを先ほどの義澤先生の発言から考えたのですけれども、こ

の辺はいかがでしょうか。

○ 義澤専門委員

肝臓の肥大を起こすような薬剤の場合、コリンエステラーゼ阻害剤で、こういう現象は起こりますか。

○ 赤池専門委員

起こります。

○ 義澤専門委員

起こりますか。

○ 赤池専門委員

ちょっと、それはわからない。ただ、少なくとも薬理作用から考えると、活性が上がるということは非常に考えづらい現象です。ただ、このデータ自体は恐らく信頼できるのだと思うので、現象としては、所見としては活性が上昇したという結果にはなっているということですが、

○ 上路座長

せっかくの機会ですから、赤池先生にいろいろ教えて……。

○ 赤池専門委員

あと、極端な言い方をすると上がったというのを無視していいのですか。ちょっと、それが気になるのですけれども、コリンエステラーゼ活性上昇、血清のですけれども、というのは毒性所見としてとる必要はないのかなと思うのですけれども、一応、確認は。

○ 上路座長

今はとっていないですよ、血清のコリンエステラーゼは。

○ 赤池専門委員

変化したとしても、毒性としてはとらないということで無視するというのであれば、それで結構だと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、次、イヌのところはなかったと。

○ 義澤専門委員

先生、マウスの試験でもう 1 点ございます。先ほど始まる前に赤池先生とお話したのですが、毒性所見として脳のグリア細胞浸潤という所見が出ています。この投与量は 810 ppm 以上なのですが、mg/kg に直せば 150 mg/kg 以上になります。投与形態は違いますが、急性毒性試験のほうを見てみますと、同じ ICR マウスで間代性けいれんなどの神経毒性が出る投与量なのです。これは投与経路が異なったとしても、この投与量は神経毒性を誘発する投与量であるといえます。脳グリア細胞浸潤というの、恐らく本剤の神経毒性と関連しているのではないかということが示唆されます。

○ 赤池専門委員

今の義澤先生の発言のとおりだと思います。その神経毒性というのも、神経変性が生じている可能性を示唆する所見だというふうに考えられます。

○ 義澤専門委員

ただ、抄録の 121 ページを見ていただきますと、雌の対照群に 1 例出現しています。その頻度を増加させているという結果だと思います。だから、ここで申請者に質問するならば、「脳グリア細胞浸潤という所見と本剤の神経毒性との関連性について考察せよ」という質問をすべきかなと考えています。ただ、満足いく回答が得られるかどうかはわかりません。いかがですか、相磯先生。

○ 相磯専門委員

脳の神経細胞に障害が起きているという所見が脳グリア細胞浸潤を物語っていると思います。グリア細胞浸潤、抄録 121 ページの雄の 1,620 ppm で 5 例中 3 匹、この辺のところは少し数字が低いのかなとは思いますが、3 匹が少ないというのはどう思いますか、義澤先生。

○ 義澤専門委員

それをどういうふうに考察するのか聞いてみたい。

○ 相磯専門委員

これが本当の変化だったら 5 分の 5 匹……。

○ 義澤専門委員

それはちょっとわからないですね。

○ 堀部課長補佐

先生、ここも、今、お配りしたペーパーの中に生データが入っているのですが、ここもやっぱり土のものまでカウントをしているのですね。テーブル 19 というのが雄のデータなのですが、1,620 ppm のところだと、++が 1 例と+が 1 例と、±が 1 例、-が 2 例と、だから、それをカウントしてトータルで 3 というふうにカウントをしまして、810 ppm のところも+で出ているのは 1 例だけで、±が 4 例、それから 270 ppm で±で 2 例の-が 3、90 ppm に至っては±が 1、-が 0、30 ppm でも±が 2 の-が 0 で、コントロールは全部クリアと。雌のほうはテーブル 20 にありますけれども、こちらも土までカウントしての数字なので、これがどこまで毒性かというのは先ほどと同じように……。

○ 義澤専門委員

難しいですね。

○ 堀部課長補佐

いささか、この辺をどう読んだらいいのかというのは、先生方に教えていただけるとありがたいのですが。

○ 上路座長

そうなりますと、今、おっしゃられたようなことになると、毒性所見としてここに

載せておく意味があるのかどうか、その判断は。

○ 義澤専門委員

ただ、通常の 90 日毒性試験において、+とか++の脳グリア細胞浸潤が自然発生病変として観察されることはないと思います。私の経験上、神経系に影響を及ぼすような薬剤の場合は、投与期間が長くなると脳グリア細胞浸潤（グリオース）だけが確認されることがあります。ただし、大量投与すると神経細胞壊死が出現する場合がございます。だから、申請者にきちんと考察してもらったほうがいいと思います。

○ 廣瀬委員

この脳のグリア細胞の浸潤は、場所がどこか特定の場所ということはわからない。それがわからなかったら、これも聞いてもらってもいいですね、どこの部位かということ。

○ 義澤専門委員

レポートに書いているかどうかですね。例えば海馬とか、梨状葉とかというのが、よく神経毒性の変化が出る部位ですが、多分、この当時は……。

○ 上路座長

ちょっと、ここの扱いについては……。

○ 堀部課長補佐

大脳皮質部へのグリア細胞の浸潤像は雌雄とも V1,620、V810 群で明らかな変化として認めた、M1,620 群では明らかでなかったというのがレポートに書いてあるすべてです。

○ 義澤専門委員

よく見られる部位なのです、実は。

○ 上路座長

そうすると、今の話からいきますとかなり毒性として非常に危うい、士みたいなのところもいっぱいあって果たして毒性所見……これはあくまでも申請者からどういう回答が出てくるかということにもよるのですけれども、それによっては、ここの毒性所見の中に残しておくことが本当に妥当なのかどうかも、ちょっと事務局のほうで見ていただけますか。

○ 義澤専門委員

逆にこれを削ったら駄目だと思います。どこの投与量から毒性所見としてとるかは申請者に判断してもらいたいと思います。++の脳グリア細胞浸潤（グリオース）の自然発生というのは、マウス 90 日試験で私は見たことはありません。

○ 相磯専門委員

義澤先生、そのグレードのとり方については、所見をとったラボのクライテリアによってほんの擬陽性というか、士ぎりぎりのところということで少しあったら、ぱらぱらでもあったら+と、ちょっと目立つなといったら++というぐらいにとっているかもしれませんね。

○ 義澤専門委員

それはわかりませんね。

○ 相磯専門委員

だから、所見をとった施設の当時のクライテリアを見てみないとわからない。

○ 義澤専門委員

多分、見ようがないと思います。

○ 上路座長

50 年、40 年前。

○ 義澤専門委員

これは大阪府の衛生研究所の試験だと思うので、当時、担当した部門は全くおられないだろうと思いますし。

○ 相磯専門委員

何となく感覚なのですけれども、先ほどの事務局からの説明で 810 ppm の雄で+が 1 例というお話があったので、このあたりから何か変化がありそうだなという気はします。

○ 上路座長

では、すみませんけれども、申請者のほうへの要求をしてください。

その次の 26 ページ以下、イヌのところは何もコメントは入っていませんね。

その次のラットの (4) のところです。赤池先生、FOB のあたり、14 行目あたり、この表現が、今、幹事会なんかでもかなり簡略化といったらあれだけでも、自然にぼんと流れていくような文章が要求されているような気がするのですけれども、どこまで記載しておかなくてはいけない内容なのでしょうか、ここは。

○ 赤池専門委員

これは基本的には変化は認められなかったということですね。変化が認められない場合に書く必要があるかどうかということも含めて考えないといけないと思うのですけれども。

○ 上路座長

そうすると、極端なことを言いますと、14 行目の 1,000 ppm 投与群での食餌効率低下が認められた、これしかないわけですね。

○ 赤池専門委員

それでもよろしいのではないのでしょうか。

○ 上路座長

林先生、いいですか。では、そうしましょう。ありがとうございます。

では、27 ページの慢性毒性のところをお願いします。

○ 南係長

27 ページ、24 行目から、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

25 行目から、まず、2 年間慢性毒性試験（ラット）でございます。こちらは相磯先生、義澤先生から「及び発がん性試験」という修文をいただいておりますが、こちらにつきましては (3) とともに絡んできますので、このときにあわせて御説明させていただきます。

所見としましては、28 ページ、3 行目からですけれども、300 ppm 投与群の雌雄で好

中球比率の増加を伴った白血球数の減少が認められた。その他の検査結果では、統計学的な有意差は認められたが、検体投与の影響とは考えられなかった。また、投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったということでございます。

ボックスの中、相磯先生、義澤先生からのコメントでございますが、(1) ①は、この試験に先行して予備試験が行われているのですけれども、その試験の結果とこの試験の結果が若干異なっておりますので、予備の 90 日間の試験と 2 年の試験で、肝臓と腎臓の反応の結果が異なった理由、及び 90 日間試験の MTD を視野に入れた発がん性試験の投与濃度の妥当性について考察してくださいというコメントが出されております。

②としましては、好中球比率の増加を伴った白血球数の減少、この意義は何でしょうかということでございます。

③につきましては、抄録の 136 ページの記載ですけれども、肺に慢性呼吸器疾患として、中等度から重度の気管支拡張症が対照群の雄 6 匹と雌 4 匹に認められています。この点につきまして、この試験に用いた Wistar ラットについて、気管支拡張症について背景発生率等の情報を提示してください。また、この気管支拡張症が多発していた意義について考察してくださいというコメントをいただいております。

④としましては、抄録の中の腹部のホジキン型肉腫というのは、ホジキン型リンパ肉腫のことでしょうかという所見についての説明を求めるコメントとなっております。

(2) 部会で検討してくださいということですが、先ほど少し触れましたが、試験名に「及び発がん性試験」と追記しております。また、本文末に「発がん性は認められなかった」と追記しております。これは後にお話しします 2 年間発がん性試験（ラット）を参考データ扱いとする代案として提案いただいたものですけれども、詳細につきましては(3) 2 年間発がん性試験（ラット）のところで御説明させていただきます。

この 2 年間慢性毒性試験のまとめでございますが、28 ページ、7 行目、本試験において、300 ppm 投与群の雌雄で好中球比率の増加を伴った白血球数の減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm であると考えられたということでございます。

14 行目から、2 年間慢性毒性試験（イヌ）でございます。結果でございますが、29 ページ、4 行目から、本試験において、1,600 ppm 投与群の雄でアルカリホスファターゼの増加、雌でトータルプロテインの減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm であると考えられたということでございます。

9 行目から、2 年間発がん性試験（ラット）でございます。まず、20 行目、事務局からのボックスを見ていただきたいのですけれども、申請者は、本試験が混餌投与であるが、摂餌量が測定されていないため、検体摂取量の計算ができないので本試験が、こちらは間違っており申しわけないのですが、[11.(1)]と同時期に同じ機関で実施されており、検作純度の同じ原体を使用し、投与量も同様であることから、検作摂取量は[11.(1)]と同等と判断して計算しております。また、[11.(1)]では 10 ppm 投与群の試験を中止しているため、100 ppm 群の 10 分の 1 として記載しているということで、検体摂取量について御検

教えてくださいというコメントを投げさせていただいたところ、相磯先生、義澤先生から、検体摂取量について他の試験の摂取量データを用いて計算した値を用いるのは適切ではないと考えます。本試験は検体摂取量を算出できない理由で、参考データ扱いとしてはいかがでしょうか。また、括弧としまして 1975 年の試験ということも参考データの扱いの理由となり得ますというコメントをいただいております。

こちらの試験を参考データとする際の代案としまして、先ほど少し触れさせていただきましたが、11 の (1) ラットの 2 年間慢性毒性試験を発がん性試験として取り扱っていいのではないかと考えます。その理由としましては、2 年間慢性毒性試験（ラット）では、投与量の高い 300 ppm まで評価していること、また、検体摂取量も計算可能であるからということでございます。これを踏まえて、先ほど 11 の (1) に修正をいただきましたように、タイトルを「及び発がん性試験」というふうにさせていただいて、文章の最後に「発がん性は認められなかった」と記載するというふうな代案をいただいております。

(2) は申請者への要求でございますが、①同じ時期、ほぼ同一レンジの濃度設定となっている 2 本の試験、11 の (1) と (3) を実施した理由を教えてください。また、抄録の 138 ページ及び 147 ページの表 1 におきまして、副腎の良性褐色細胞腫を大、中、小に分けて所見をとった理由を説明してください。③としましては抄録の同じ部分ですけれども、乳腺の囲管性線維腺腫とはどのような腫瘍か、説明してくださいというコメントをいただいております。

この試験のまとめとしましては、29 ページ、15 行目からですが、本試験において、投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったのも、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 100 ppm であると考えられた、発がん性は認められなかったということでございます。

30 ページ、2 行目から、2 年間発がん性試験（マウス）でございます。こちら、評価書案をお送りする際に事務局より 4 行目からのボックスのコメントを投げさせていただいております。読ませていただきますが、本試験は、試験の内容が一般的な毒性試験ではなく、メカニズム試験に近いと判断し、毒性所見一覧表には本試験のデータを記載しておりません。本試験の取り扱いについて御検討ください。なお、本試験を発がん性試験としない場合、テストガイドラインを充足しませんということでございます。これに対して、相磯先生、義澤先生からコメントをいただいておりますが、先にこの試験の内容を説明させていただいたほうがわかりやすいと思いますので、先に試験の内容を説明させていただきます。

この試験につきましては 30 ページの 5 行目からですが、酸性条件下にカーバメート系農薬が亜硝酸と共存する場合、N-ニトロソカーバメートを生成することが示され、N-ニトロソカーバメートは変異原性を示し、N-ニトロソカルバリルは胃内に直接投与することにより発がん性が示されている。そのため、フェノブカルブと亜硝酸ナトリウムを同時投与することによるフェノブカルブの発がん性試験が実施されたということでございます。

どういう試験かといいますと、31 ページの表 21 をごらんいただければと思うのですが、試験群としましては、そちらに記載しております C-1、C-2、T-1、T-2 というふうな群がございまして、フェノブカルブと亜硝酸ナトリウムを同時に投与したときにどうなるかというふうなことを見る試験となっております。本文の中も相磯先生、義澤先生から修文をいただいております。16 行目から 20 行目を削除いただいております。

試験の結果としましては、腫瘍性の所見を中心に御説明させていただきますと、まず、31 ページの 24 行目からですが、T-1 及び T-2 群の雌で有意な子宮内膜嚢胞状過形成の増加及び C-2、T-1 及び T-2 群の雌で有意な子宮貯留水症の減少が認められたが、子宮内膜の過形成は老齢マウスによく見られ、嚢胞状過形成と子宮貯留水症を同一カテゴリーの変化として解析すると、有意な差は認められなかったということでございます。

また、32 ページ、1 行目後半部分からでございますけれども、T-1 群の雌で有意な肺乳頭腺腫が認められたが、B6C3F1 マウスにおいては比較的頻繁に自然発症し、発生頻度は 10%とされ、本試験では C-1 群雌の自然発生が認められなかったために有意になったと考えられた。また、T-2 群の雄で有意な皮膚の線維肉腫の増加が認められたが、経口投与による線維肉腫のような間葉系腫瘍の発生の関連は知られていない。T-2 群雄に増加傾向は認められず、B6C3F1 マウスを含めマウスの皮膚線維肉腫の自然発生頻度は 0~1%であるが、8%という例もあるので、まれな肉腫ではなく検体投与の影響とは考えられなかった。胃の腫瘍については、B6C3F1 マウスにおける前胃の扁平上皮がんの自然発生頻度は 0~1%で、T-2 群の扁平上皮がん発生頻度は 2%と若干高い値を示したが、扁平上皮がんの前がん病変は認められなかったので、偶発的な事象と考えられたということでございます。

事務局よりのボックス、17 行目からでございますけれども、肝芽細胞腫の発生頻度、また、肺乳頭腺腫の発生頻度等につきまして、腫瘍を一つの統計単位としてとらえて、いずれかの腫瘍を持つ動物数を集計した結果、有意差はなく発がん性はないという判断をしています。このような統計の処理の妥当性について御検討くださいというふうにコメントを入れさせていただいたところ、相磯先生、義澤先生より、まず、相磯先生から、良性と悪性の鑑別が困難な腫瘍は、良性腫瘍、悪性腫瘍、それぞれの発生頻度での統計結果による判断に加えて、良性と悪性をコンバインした腫瘍発生での統計検定結果を参考にすることがあります。マウスの肝細胞性腫瘍については、申請者が行っているように、肝細胞腺腫、肝細胞がん及び肝芽腫の 3 種類をコンバインした統計検定結果も評価の際に参考にします。本試験で雄対照群での肝芽腫の発生 20%がかなり高い数字であるのが目立ちますというコメントをいただいております。義澤先生からは、しばしば行う解析方法ですので、問題はないと考えますというコメントをいただいております。

試験のまとめですが、32 ページ、12 行から、本試験において、最高投与量においても発がん性は認められなかった。本試験におけるフェノブカルブの発がん性に関する無毒性量は、雄で 0.3 mg/kg 体重/日、雌で 0.27 mg/kg 体重/日であると考えられたとい

うことでございます。

以上が試験の内容ですけれども、初めのボックス、30 ページに戻っていただきまして、こういった試験でございますけれども、この試験をどう扱うかということで、相磯先生、義澤先生からのコメントですが、相磯先生からは、本試験は **BPMC**（フェノブカルブ）がヒトの唾液と反応した場合を想定した発がん試験であり、マウスを用いたフェノブカルブの発がん性試験という位置づけでいいと考えますというコメントをいただいております。

また、義澤先生からは、このマウスの試験は残留農薬安全性評価委員会から要望された試験であり、本評価書には採用すべきです。投与量設定理由に関しても納得できるものと考えますというコメントをいただいております。また、コメントとしまして、後ほどウサギを用いた **N-ニトロソフェノブカルブ** 生成の試験があるのですが、その結果としては、生体内ではこのニトロソ化合物が生成しにくいというふうに主張されています。では、もし、マウスでも生体内で生成しにくいのであれば、この試験のコンセプト自体が矛盾したものになりますというコメントをいただいております。

そして、相磯先生、義澤先生、お二人からのコメントとしまして、ラットの発がん性試験に比べてはるかに低い投与量で実施されています。このマウスの試験が通常のマウス慢性毒性試験・がん原性試験に相当するものとして、受け入れることができるかどうかの問題となります。文献的な考察も含めて、本試験は現在のガイドラインを充足していないが、マウスでの発がん性・慢性毒性を評価可能であると判断できる、しっかりとした説明を申請者に要求しますというコメントをいただいております。

長期毒性は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、27 ページ以降のところです。後から発がん性試験、初めに 2 年間慢性毒性試験ということでやったのですけれども、発がん性試験というものを加えたほうがいいのではないかと御指摘をいただきました。これについては後から検討させてください。

まず、最初に 28 ページのほうの申請者への質問・要求というところで、相磯先生と義澤先生からのコメントをいただいております。これについては、このとおりでよろしいですかね。

それと、一番問題となる、ここ出てくるのが②のところに示してありますけれども、好中球比率の増加を伴った白血球数の減少のところ、これが結局、最後の **ADI** 決定のところにつながっていくものですから、この所見は果たしてどういう意味があるのかというところは気になるころだと思います。

それで、ちょっと逆になってしまいましたけれども、(1) のところから追加コメントがありましたら何かお願いします。相磯先生。

○ 相磯専門委員

これにつきましては、この試験の用量設定の理由として 90 日間試験が行われていまし

て、そこで肝臓と腎臓重量に変化があると。それから腎臓に組織学的に軽度な変化があったと記載されていますが、今回は、この試験ではそういう結果が認められなかったと。用量設定試験とこの試験との結果の違いというのは、どうしてなのかなというところがあります。こういったことはよくあることなのですからけれども、本当に用量設定がこの試験で正しくできていたかどうか、用量が低かったかどうかというところ、そのところを 90 日間試験の MTD も視野に入れた発がん性試験の投与濃度、これについて説明をしてくださいというリクエストです。

○ 上路座長

でも、答えが出てくるのでしょうかね。難しい。聞いてみるだけ聞いてみましょう。

それと、2 番目の……。

○ 相磯専門委員

今の話は、この発がん性試験が発がん性試験として十分な投与濃度で行われたかどうかということの確認をさせていただきたいという意味です。

○ 上路座長

そういう意味ですね。

その後のところはいかがでしょうか。白血球数の減少だけで毒性所見になりますよね。

○ 義澤専門委員

なります。

○ 上路座長

なりますよね。そうすると、好中球比率の増加というのは、それと白血球数の減少というのは何か相関というのですか、毒性が出るときに何か関係するものなのですか。

○ 義澤専門委員

白血球の減少というのが大きな変化だと思います。好中球の比率が上がったということは、それとは逆に、どこかの比率が下がっているわけなのです。それがリンパ球の比率なのかどうかかわからないのですけれども、この辺はちょっとデータが読めてこない。好中球の比率が上がっているということの原因として、恐らく私のスペキュレーションですが、呼吸器系の慢性疾患が関与しているのかもしれない。この変化は対照群も含めて観察されており、何らかの呼吸器感染症が起こっていると思われます。この辺は私の想像もありますので、申請者にどういう変化なのですかというのを確認する必要があります。

相磯先生、追加を。

○ 相磯専門委員

今の義澤先生のコメントと絡んで次の③ですが、対照群の雄 6 匹と雌 4 匹に中度から重度の気管支拡張症が記載されています。こういったものは感染症を疑ったほうがいいと思います。先ほど義澤先生がコメントされているように、これが好中球比率の増加を伴った白血球数の減少に結びつくものだったら、これは剤の影響ではないということになってきます。その辺のところは少し気になりました。

○ 義澤専門委員

そこで白血球の減少ですね。

○ 上路座長

それは毒性所見として残るわけですね。

○ 義澤専門委員

もし白血球の減少だけが毒性所見として残るならば、高用量の 300 ppm の雌雄が影響ということになりますね。

○ 上路座長

この余計な……。

○ 義澤専門委員

これはちょっと申請者のほうに確認していただく必要があります。

○ 上路座長

それを確認して、どう考えるのか。

○ 義澤専門委員

これらの所見は分けたほうがよいと思います。

○ 上路座長

分けたほうがいいのではないかというお考えが出て。助け船を出していただきありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

先生、抄録の 133 ページの血球のデータを見ますと、白血球は 78 週まで動いているんですね。それに対して好中球の減少が見えているのは 25 週で、その先は余り明確には見えていないように思われるので、そうすると白血球のことと好中球のことをリンクさせないほうが多分、判断としてははっきりするということですよ。ここからは確認ですけども、いずれにせよ、白血球の減少については毒性所見として残るので、ここでの無毒性量としては少なくとも 300 ppm というのは残るけれども、その前に好中球との関連について考察をさせましょうという理解でよろしいですね。わかりました。

○ 義澤専門委員

そこは申請者が了承してくれなかったら別問題です。多分、了承してくれると思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

では、そのところは、今、義澤先生が整理してくださいましたので、そこを確認して、でも、いずれにしても、このところの無毒性量というのが、白血球の減少というものが最終的に残ることになります、ということですね。

それと、③のところは相磯先生から説明がされました。そのところでどういう回答が出てくるのか、ちょっと楽しみにしています。

それと、④のところ、これも説明してもらいましょうということですね。

それと、この試験全体を発がん性試験と追記する意味があるかどうか。これは後のほうのラットの 29 ページの試験が、本当に試験として成立しているのかどうかということの関係だと思います。それでこれは事務局のほうで説明してもらったほうがいいと思うのですけれども、摂餌量の測定のところについて扱いを、今日渡していただきましたよね。

○ 堀部課長補佐

そこまでいってしまってよろしいですか。摂餌量の問題が出てくるのは（3）のほうの試験なので、そこまで飛んでしまっていいですか。

○ 上路座長

いいです。（2）は何も先生方からコメントが出ていませんので。

○ 堀部課長補佐

ただ、その前に（1）番の試験について発がん性試験とするかどうかという点なのですが、ガイドライン上も別に一つの試験は併合試験でやってもいいというふうになっているので、（3）の試験の取り扱いにかかわらず、この試験を併合試験として扱うかどうかというのは別個、判断していただくというのも考え方としてはあるのです。別に（3）が成立しないから（1）を併合と判断するかではなくて、それでよろしいかと思えますので、まず、（1）のほうを併合とみなすか、それとも、これはやっぱり長期の慢性毒性の試験だよねというかだけ、そこはこの段階で御結論いただければ、（3）とあえて絡める必要はないと思いますので、それでまず（1）をクリアにさせていただいたほうがいいかと思うのですが。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

それでは、ここのところが発がん性試験として成立するかどうか。ここのところですが、何か先ほどの打ち合わせのとき、今のテストガイドラインと前のテストガイドラインでは試験の数ですか、「n=」のところが違うということを言われましたけれども、そこら辺のコメントを。

○ 堀部課長補佐

前のガイドラインというわけではないのですが、確かに今のテストガイドライン上の発がん性試験だと、n は 50 が必要というふうにはなります。ただ、この試験自体が 1975 年の試験ですので、n=50 には満たないのですが、少なくとも n=30 という数は、比較的、慢性の試験としては多めの動物数は確保されている、少なくとも慢性毒性に今も要求されている n=20 はクリアしているということが 1 点、さらにあとは観察項目から見たときに、発がん性の有無を見るための必要な観察項目が充足されているかどうか、発がん性を判断するに足り得るデータとなっているのであれば、この試験を併合と取り扱ってもいいかと思えますし、それが満たないということであれば、慢性毒性の試験だよねというふうに区別をしていただければよろしいかと思うのですが。

○ 上路座長

ありがとうございます。

そうしますと、義澤先生と相磯先生、今の事務局からの投げかけに関しては。

○ 義澤専門委員

病理検査をやっているのが各群雌雄 20 匹なのですよ、発がん性も見ているのが。ということは少ないですよ。ちょっと気になりますね。相磯先生、どうですか、20 匹です、雌雄。

○ 相磯専門委員

やっぱり少ないですね。

○ 義澤専門委員

これで発がん性試験が成り立つかどうか。136 ページの病理検査のところを見ると、農薬抄録の、ここに病理検査は各群雌雄 20 匹ずつの動物と書かれている。

○ 上路座長

廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

今もこれを見ていたのですけれども、まず、申請者がこれを慢性毒性試験として出しているということが重要だと思うのです。それから、今、お話にあったように病理組織学的検査を行っているのが雌雄とも各群 20 匹、これは括弧して、すべての生存動物と最終屠殺の前に死亡あるいは切迫屠殺した動物、しかししていないと。あと、残りの動物については肉眼的病変部に限定して、病理組織学的検査を行ったというふうに書いてありますので、やはり、20 匹で発がん性が見られるかどうかというのは非常に疑問がありますので、私自身としてはこれは慢性毒性試験として取り扱ったほうがいいのではないかなと思っています。

○ 上路座長

ありがとうございます。

義澤先生と相磯先生、廣瀬先生からそういう意見をいただきましたけれども、いかがでしょうか。

○ 義澤専門委員

ありがとうございます。そう言っていただければ助かります。最初は発がん性試験として評価可能かなと思ったのですが、やっぱり 20 匹の評価は少な過ぎます。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

相磯先生、いかがですか。

○ 相磯専門委員

まさにそのとおりです。

○ 上路座長

そうしますと、27 ページの (1) の試験は、やっぱり慢性毒性試験のみということでお

願いたいと。それでいいですね。

そうすると、あとは 28 ページはいいと。そうすると、29 ページの (3) のところのロットの発がん性試験のところです。これの説明をお願いします。

○ 堀部課長補佐

申請者の側が、これは他の試験からの摂餌量から外挿してきているということなので、こちらから御主張を曲げるとか、そういうことではないのですけれども、他部会でもやはり摂餌量がわからない試験というのが提出をされたことがございます。ここのところ何剂か、そういうものがありました。その際には、申請者はどうやって摂餌量を推定してきていたのか、あるいは無毒性量の計算をどう出してきていたのかということなのですけれども、そこで机上配布しました IPCS の資料の 2 枚つけている裏側、ANNEX 2 というので DOSE CONVERSION TABLE というふうになっているのですけれども、動物種によって右から 2 つ目に  $1 \text{ mg/kg in food} = x \text{ mg/kg body weight per day}$  という、要するには換算係数を用いて投与量の濃度から推定の摂餌量として、このぐらいの数字ということを換算してきているケースがあります。

今回のケースにおいて問題になっている、これを単純に掛け算していきますと、例えば 100 ppm ですと  $5 \text{ mg/kg}$  とか、それから 10 ですと 0.5 というような数字になって、あながち、この推測は間違っていないだろうことまでは理解ができますので、先生方がこの発がん性試験をリジェクトしようとされる理由が検体摂餌量の問題だけなのであれば、例えば申請者のほうに何でこんな外挿をするのだいということは、言わないといけないのだろうとは思いますが、CONVERSION TABLE のような考え方というのは、一つ考え方としてはあるので、検体摂餌量がわからないことだけをもってリジェクトするというのは、他の部会でそういう換算、それを申請者が気がついて換算をしてきているというのが今回とは違うケースなのですけれども、あり得たということだけ、御参考に御紹介をしておきます。

これは一般的に使われている方式で、FDA でもこの方式が使われていて、JMPR でも評価のときにわからないものはこの方式を使っているというふうに聞いておりますので、国際的にはある程度、アダプトできる考え方であることは御紹介ができるかと思いましたが、それを踏まえて、この試験が発がん性試験として成立するかどうか、先ほどの試験は 2 年の慢毒の試験という扱いになりましたので、この試験が発がん性試験になるかどうかというのはすごく重要なところになってきますので、御討議をお願いできればと思っています。

○ 上路座長

というような事務局からの説明がありました。お考えをいただくとありがたいのですけれども。

○ 義澤専門委員

DOSE CONVERSION TABLE の値から見ても、概ね該当するのでしたら、受け入れ

が可能ではないかと、今の説明から思いました。摂餌量ですからね、そこだけがネックだと思います。

○ 上路座長

ほかの試験項目なんかは、観察項目は問題ないですか。

○ 堀部課長補佐

観察項目は実は血液が見えていないので若干足りないのは確か。血液系のいわゆる造血系の腫瘍の観察ができていないのは確かなのですけれども。

○ 義澤専門委員

血液検査がないということですね。

○ 堀部課長補佐

そうですね。血液関係を何も全く見ていないということ。

○ 義澤専門委員

病理検査では血液の臓器はきちんと検査されていて、造血系の腫瘍の発現の有無という評価はできていますよね。

○ 堀部課長補佐

発がん性試験のガイドライン上、これも今のガイドラインなので何ともあれなのですが、血液検査として屠殺時に血液沫標本を作製して、胸腺、リンパ節、肝臓、脾臓の腫大と造血系腫瘍を予想させる例については、塗沫標本を検索するというようなことがあるので、これに該当するような検索はやられていないのかなというところですね。ただ、例えば病理で、それも何せ古い試験なので、どこまで要求できたのか、あるいはそのときにどこまで見ていたのかということと、それを見るべきかどうかということの関連性で、どう見るかということをお判断いただければと思います。

○ 上路座長

相磯先生、何か。

○ 相磯専門委員

この試験の摂餌量をこの DOSE CONVERSION TABLE から算出したとしてはいけないのでしょうか。別の試験のデータを持ってくるのではなくて、摂餌量はデータがないので、この DOSE CONVERSION TABLE から推定したというふうにはできないのでしょうか。

○ 上路座長

他の部会はどうですか。

○ 堀部課長補佐

ほかの部会の場合には、申請者側がそうしましたというふうに抄録に書かれていたもので、抄録にそういうふうな考え方で整理をされていたので、それをそのまま引用しているというケースはあるのですね。要するに農薬専門調査会がそれを行ったというケースは、私は今のところ見たことがないのですけれども、ただ、考え方としては当然、今までも、です

から、申請者が言ってきたからということはあるにせよ、この DOSE CONVERSION TABLE を使っているのは確か、評価書にもそういう表記が出てくるものはあるので、そこはどのように扱いましょうかということなのです。

この部会として、その TABLE で摂餌量を推測したのだというふうに、抄録とは違う見解だけれども、それで推定をしたのだという言い方もできるかもしれませんし、あるいは申請者にその妥当性の見解を聞くというのも一つのやり方かもしれませんし、そこはちょっとどういうふうに整理をするのがいいのかは、先生方の御判断に私はゆだねられればありがたいと思うのですが、少なくともこの考え方は、ですから、ほかの部会でも評価には使っております。ただし、その場合の前提は申請者が言ってきたからというのがまずあったので、今回のように、こちらから踏み込んで御紹介をするというようなことは今までにはなかったです。

○ 上路座長

では、今、申請者のほうでどういう形でこの摂餌量をとったか、わかりませんけれども、こういう考え方、ANNEX の考え方、これについて、こういうこともあるのだよということを紹介して、それで、どうなのでしょう、でも、主体的に食品安全委員会として、うちの部会としてそれを使いなさいということは、何も言う必要はないのではないかな。どうなのだろう。

○ 義澤専門委員

この値を使った場合に、より若干ですけれども、高い投与量で評価できたということになるのですか。実際、向こうの推定ですけれども、例えば 100 ppm だったら 4.1～4.9 mg/kg ですか。この TABLE を使うと 5 mg/kg になるのですよね。

○ 堀部課長補佐

ですから、例えば議論としては幾つか考え方はあるかもしれないのですけれども、外挿されたものの数字などをセットして、これを比較したから、今、申請者が言っているものでほぼ妥当だと思ったという考え方もあるかもしれませんし、あるいはこの IPCS の結果に従って、コンバージョンした値を農薬専門調査会の判断として使うという考え方もあるかもしれませんし、そこはむしろ先生方のエキスパートジャッジの世界で、どのように御判断をいただけるかではないかと思います。

ただ、もともと、この議論というのは先生方のほうで外挿することはおかしいという議論に基づいてきている話なので、そもそも外挿するのがおかしいのではないかというところを CONVERSION TABLE がほぼ同じ数字だから、申請者の出してきたものでいいという判断をするというのが、つじつまが合うのかどうかというのがいささか心配ではあるのですが、それから、先ほど専門調査会として、これを使いなさいというようなことを絞り出すかということなのですから、個人的見解かもしれませんが、大々的に言うということではないのではないかと思うのですが、ただ、コンバージョンした場合には、評価書の中に脚注として必ずコンバージョンしたものの値ですということが明記されますので、

評価書を詳細に読む申請者であれば、それをちゃんと読めば、こういう手があるのかというの、おのずと気がつく可能性はあるなど。

やりなさいと大々的に言うような性質のものではないと思うのですが、ただ、この表自体はお配りしたのも既に市販されている資料ですし、それから JMPR の評価のマニュアルですとか、JECFA のマニュアルですとか、いろんなところにこの数字というのは出ているのですね。なので、知ろうと思えば申請者はだれでも知れる情報ではございます。秘密の情報ではないのですけれども、ただ、大体的に言うとなると、私個人的にはいささか疑問かなという気は。先生方はいかがでしょうか。

○ 上路座長

相磯先生、いかがでしょうか。

○ 相磯専門委員

私は全く別の試験のデータを持ってきて、ここにあてはめるよりは、一般的に使われている考え方を導入したほうがいいかと思いますが、ほかの専門の先生方の御意見、あるいは親委員の先生方の御意見もお伺いしたいなと思っています。

○ 上路座長

評価書の中に書き込むという、これを。

ほかの先生方、いかがでしょうか。

○ 堀本専門委員

これは繁殖試験も同じようにやられているのですね。ほかの試験を持ってきて、同じ試験データを使って、よそのデータを使っているのですけれども、一つびっくりしたのは、逆に言えば、ADI を設定する換算値が ADI を設定する根拠になるわけでしょう。それが本当にそんな値でいいのというところは非常に一つ疑問があるわけですね。ただ単に、ただ換算した値を参考にするのではなくて、ここの評価部会の ADI の値になるのですよね、換算値というのが。もし万が一、換算した試験が ADI に当たる試験であればという考え方からいったときに、本当にそれでいいのかなというのが一番最初に思った、私が出した疑問がそこだったのですよね。

もう一つは、換算しても例えば繁殖試験の場合だと 300 ppm と 30 ppm で換算しているのですが、例えば 300 ppm なんていうのは体重増加抑制が起こっていると、毒性が出ていると恐らく摂餌量は下がっているのではないかなとなると、もっと低い値で本当は評価しているのではないかというような値も出てくるわけですね。そうすると、結果もそのときの変化も換算しないと、単に標準的な食べている量という換算で本当にいいのかなという疑問も一つあるのですけれども、だから、その辺を本当に委員会でどう考えるかというところで、検討したいなと思ったのですけれども。

○ 上路座長

ちょっと難しいですな。幹事会マターなんていったら……いかがですか。

○ 林副座長

幹事会マターでもいいと思うのですけれども、でも、この **CONVERSION TABLE** は結構使われているので、これを使って出てきたデータをこの部会として評価しましたというのは、別におかしくはないと思うのですね。そうであればもう決着はつくわけだし、逆に余り意味のわからない数字を入れるよりは、**CONVERSION TABLE** を使ったと言ったほうが説得力はあるのではないかと思います。

○ 上路座長

一つの考え方ですね。いかがでしょうか。

○ 義澤専門委員

おっしゃるとおりで、だれもが納得するお話だと思います、パブリッシュされている内容です。

○ 上路座長

では、うちのこの部会としてもその **TABLE** を使ったということを明記して、けれども、まず、申請者がこの摂餌量を出した根拠ですか、それを一遍聞いてみて、こういう方法もあるよということなのでしょうけれども、そのつながりはどうしたらいいのかな、どうしたらいいのだろう。

○ 堀本専門委員

本当は、今、言ったように体重曲線が例えばよく似ているとか、あてはめる試験がね、そうすると、こういう一般的な値よりも、むしろ、そのほうが妥当だろうとかという理由があれば、こっちの例えばほかの同時期にやられた試験、同じドーズでやられた試験の妥当性がむしろ一般的な値よりはあるかもしれないのですけれども、そういう根拠を持っているかどうかということをまず確認して、これを我々は推奨するというふうにするのか、そこで納得できなければ一般的に使われているというふうにするのか、というところではないですかね。まずは、ただ単に同時期に、同じドーズでやられたからというだけの理由という、ちょっと、ほかでもそれを受け入れてしまうと、何でもよくなってしまうというような、何か、その妥当性というのを我々がまず受け入れるのであれば、それを確認しないといけないのではないかなと思いますけれども。

○ 上路座長

まずは確認してということ。

○ 堀部課長補佐

今、抄録に書いてあるような理屈では駄目で、摂餌量を測定しなかったところを明確にぼんと一文だけ書いて、だから、こうやって推測しましたとだけ書いてあるので、なぜ、こういうふうな推測が妥当なのかとかいうような、外挿が妥当かと考えたかというようなことも申請者に確認をしないといけないということですね。その回答を見た上で、一体、どんな数字を使うのが妥当なのかとか、そういうことを検討するということになるのでしょうか。どこまででしょうか。

○ 義澤専門委員

それを質問した場合に、申請者はこの **CONVERSION TABLE** を持ってきて、これとほぼ数字が変わらないから妥当なんだという回答は予想されませんか。多分、申請者はエキスパートのはずですからこれを知っていると思います。

○ 堀部課長補佐

ただ、申請者がわざわざ抄録の中で、申請者注として外挿しましたと書いてきているのですよね。なので、それがおかしいと。知っていたら、そのときに書いてきていたのではないかなという気もするのですけれども、書いてこずに全然違うものを持ってきたということは、気づいていないのかなというふうに私は逆に、それは推測の世界なので、ここで議論していても仕方がないので、一度、聞いてみるのがいかがかなというふうに思います。

○ 相磯専門委員

この当時の試験というのは結構、結果が振れることが多いのですね。だから、1975 年当時の試験で同時期にやっているからといって、それをそのまま、摂餌量のデータを別の試験に当てはめるというのはちょっと乱暴かなと思います。やはり、今、堀本先生からおっしゃられたように、体重曲線だとか、ほかのものも全部含めて、大体、整合性があるという考えが示されれば、また、それはそれで納得できる部分はあると思います。

○ 林副座長

この表 19 を見るとわかるのですけれども、雌のほうで 10 ppm が 0.49、30 ppm が 1.5、100 ppm が 4.9、これは結局、今の **CONVERSION TABLE** を使ったのとほとんど同じ値、それも 10 ppm と 100 ppm を見てもらったらわかるのですけれども、0.49、4.9、だから、恐らくこれも何かでコンバージョンした値だろうと思うのですよね。雄のほうについては係数か何かがかかっているのだろうけれども、やはり、10 ppm と 100 ppm は全く同じ 0.41、4.1 という値なので、何かコンバージョンしているのだろうと思うのですね。だから、そういう意味では、今のこちらの **ANNEX 2** の **CONVERSION TABLE** を使うのか、この値を使うのかというようなところはあっていると思うのですけれども、とにかく申請者にどういうふうな計算というか、どういうふうな形で、この数字を出したのかというのは、やっぱり確認するのが一番良いのではないかと思います。

○ 上路座長

そうしますと、そこを確認しないといけないとなると、この試験自体が成立するのかどうかという観点はいかがでしょう。それは構わないですか。それは構わない、成立すると。わかりました。

それでは、がたがたしましたけれども、29 ページから 30 ページまでのところは、コメントに対する回答を要求することにしてください。

それで、30 ページの上のところまでよろしいですか。

ちょっとお休みしましょうか。この時計で 10 分までお休みにしてください。それで、30 ページの発がん性のマウスのところから始めたいと思います。

(休憩)

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。1 点だけ、今、小泉委員長のほうから情報をいただいたので、確認をさせていただいた上で次に復活したいのですけれども、24 ページの急性神経毒性まで戻ってしまうのですけれども、3 行目の相磯先生と義澤先生のコメントの中で、下顎線維束性収縮という言葉があるけれども、これは何ですかというのがあるのですけれども、今、委員長のほうから医学大辞典をお借りいたしまして、委員長のほうからは英語で言うと、**fibrillation** の訳ではないかと。確かに **fibrillation** というところには線維性の攣縮という言葉があつて、要するには筋が震えるのをこういう表現をとっているのではないかとということで、医学大辞典にこの訳語が、線維性攣縮という言葉が当たっているのも、これではないでしょうかということなののですけれども、医学大辞典の用語をもってして、さらに申請者に聞く必要があるかどうかということを教えていただければと。もしかして、委員長、補足があれば教えていただければと思うのですが。

○ 小泉委員長

私どもは神経所見を見るときに、**fibrillation** があるかどうかというのを見ますので、恐らく線維束性という訳は **fibrillation** の線維性のことではないかというふうに思って、ただ、収縮という言葉にこだわっておられるのかなと。むしろ攣縮みたいな要するに震えるような筋肉運動なのですね。中枢か、末梢かと言われるとちょっとわかりかねます、多分、末梢だろうと思います。それと違いますか、化学の筋肉のぐるぐると震える。

○ 相磯専門委員

ありがとうございます。

ただ、これはやっぱり申請者に聞いてみる必要がありますね。それで適切な用語に修正してはどうでしょうか。

○ 上路座長

これが適切なのですか。

○ 相磯専門委員

下顎線維束性収縮という言葉が適切かどうか。聞いたことがないのですけれども、赤池先生、いかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

私もこういう言葉は聞いたことがありません。確かに **fibrillation** で攣縮というふうに考えれば納得はできますけれども、ただ、念のためにやはりこういった用語は余り使われていないと。実際、何を示すのかということを確認はしたほうがいいと思いますけれども。

○ 堀部課長補佐

先生方としては **fibrillation** という言葉の訳であれば訳語が違う、本来であれば線維性

攣縮という辞典上の言葉のようなことを正しく書くべきだし、それと違うものを見ているのだったら、一体、何ですかということだということですよ。だから、やはり、収縮という言葉は変なのですかね、少し。そういうことですね。わかりました。では、そのような格好でいいですか。

○ 赤池専門委員

収縮というと要するに収縮しっぱなしの固縮のような状態を想像させますので、攣縮であれば、今、小泉先生がおっしゃったように震えるような状態、収縮、弛緩を繰り返すような状態になりますので、全く違うことを示しますので、少なくとも収縮という言葉をはめている限りは、もし小泉先生がおっしゃっているような、その可能性が非常に高いと思うのですけれども、所見を指しているのであれば、用語としては間違っていると思いますから、変更していただいたほうがいいと思いますし、実際にそうかどうかは確認をする必要があると思います。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。

それでは、30 ページの (4) になります。相磯先生と義澤先生のコメントを確認させてください。ここに書いていただきましたけれども、いかがなものでしょうか、この試験の妥当性について。一応、この試験も BPMC の発がん試験であるというふうに位置づけていいという。

○ 相磯専門委員

発がん性試験と位置づけていいと考えています。

○ 上路座長

廣瀬先生からのコメントがあったと思います。お願いします。

○ 廣瀬委員

今の亜硝酸とのコンビネーションの試験のことですか。これはやっぱり試験の目的からして、亜硝酸とこの剤と一緒にすると胃の中でニトロソ化合物ができて、それが発がん性を示すかどうかという目的の試験ですから、本剤の発がん性を見ているわけでは全然ないと思うのです。それから、プロトコルを見てもフェノブカルブ単独の投与群が全くな。それから、さっき言いましたようにフェノブカルブと亜硝酸ナトリウムが一緒になって胃の中で酸性になると、また、別の物質ができるという可能性があるわけですから、必ずしもフェノブカルブの発がん性を見たということにはならないと思うのです。ですから、僕はこれはマウスの発がん性試験には、発がん性試験ですけれども、フェノブカルブの影響を見ているということには全くならないのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 上路座長

判断をいただきました。

○ 相磯専門委員

一つ廣瀬先生に質問なのですけれども、確かにここでもしがんが出てきた、プラスになってきた場合の結果の解釈というのは、非常に難しくなると思うのですけれども、今回の場合、一応、結果ががんはふえていないという結論になっているので、そういう場合、亜硝酸ナトリウムというのは、引き上げるほうに恐らく働いているのだと思うのですけれども、その辺はどう……。

○ 廣瀬委員

引き上げるというより別の物質ができるわけですね、胃の中で。ですから、フェノブカルブ単独の影響を見ているということにはどうしてもならないと思いますけれども。

○ 義澤専門委員

このコメントのところの 3 番目に書かせてもらったのですけれども、やっぱり、この剤の投与量がすごく低いんですね。そこが一番問題になると思います。ある程度の投与量、ラット試験の投与量まで上げていたら評価はできていると考えますが、余りにも投与量が低過ぎるので、本当にマウスでの発がん性慢性毒性を評価可能かどうかという疑問が残ります。ぜひ、評価可能であるという根拠を申請者に確認したいと思います。ただ、この試験はここに書いていますけれども、残留農薬評価安全委員会からの要望された試験であるとプロトコールに書いていますので、この試験の結果は必ず評価書のほうには書かなければいけないものだと思います。

○ 上路座長

それは残留農薬として体の中に暴露される量という……。

○ 義澤専門委員

通常が発がん性試験という……。

○ 上路座長

発がん性試験、そういう設定ではなくて、そういう意味でなくて残留農薬として体に入ってくる場合にどうでしょうかと。その量が……。

○ 堀部課長補佐

用量の設定の根拠が抄録にあったので説明するそうです。

○ 義澤専門委員

この試験としては、納得できる投与量設定だと思います。

○ 上路座長

げっ歯類で試験は幾つあるのだけ。

○ 堀部課長補佐

発がん性試験は、げっ歯類は 2 種類です。

○ 上路座長

そうすると、ラットとマウスがなければいけないということですね。

○ 堀部課長補佐

ラットだけでは 1 種類しかない。

○ 上路座長

だから、突き詰めていったら、このマウスの試験が廣瀬先生のお考えで、これはどうしても試験として受け入れられないといった場合には、マウスの試験をやり直してくださいということになりますよね。

○ 堀部課長補佐

2 つ道があってよくあるのでは、当然、やり直しというものもあるかもしれないのですが、それ以外には追加の安全係数で、要するに試験が一つ足りないよということで、追加の安全係数で ADI のほうで御判断をいただくケースもあるかと思います。そこはケース・バイ・ケースだというのは、例えばさっき林先生がおっしゃったようにがんは出ていないが、ラットのほうも含めてがんがどうかということとかとも総合的に御判断をいただければいいと思うのですが。

○ 義澤専門委員

発がん性がない、つまり十分な投与量ではないから評価できていないという、マウスの場合はその可能性があります。

○ 上路座長

今までの評価の事例として、そういうデータの一部欠損という形でやった場合に、追加係数を掛けた事例というのはありましたか。

○ 堀部課長補佐

すみません、ちょっとファイルを探してきます。さっきファイルを用意していたのですが、今、手元で消えてしまったので、すぐ探してきて御回答いたします。

○ 上路座長

そういうことを考えた場合に、廣瀬先生、この試験自体は前の残留農薬安全性評価委員会からのデータだから、そのまま載せるとしても、これをそのまま受け入れるわけにはいかないと。それで、追加の安全係数を掛けて、今までの事例でどれぐらいの安全係数を掛けるかというのは、これからの問題なのではけれども、そういう形でこの試験を見ていくということに関してはいかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

プラクティカルにはそういう方向性で仕方がないかなと思いますけれども。

○ 上路座長

ありがとうございます。

義澤先生と相磯先生、そういう御判断が出ていますけれども、いかがでしょうか、納得しがたい。

○ 義澤専門委員

申請者はマウスの試験に関して発がん性評価ができると考えているのですかね。

○ 上路座長

そうですね。

○ 義澤専門委員

そういう考えなのですか。

○ 上路座長

だって、げっ歯類で 2 つ試験が要求されているというのは当然知っているでしょうから、載せているということは十分評価できているという判断ではないですか。

○ 堀部課長補佐

農薬の過去のケースで、がんの試験ではないのですけれども、例えば発生毒性試験とか遺伝毒性試験の一部が欠如していることを理由として、追加の安全係数 3 をとったケース、あるいは慢性毒性試験に供した動物種が 1 種類であることを理由に、やはり追加係数 3 というのをとっている剤というのは、過去の事例としてあります。

○ 上路座長

今、廣瀬先生に確認していただいて、そういう扱いでよろしいかという考え方をお聞きしましたら、それで結構だというお話をいただきましたので、一応、決してこの 2 年間の発がん性試験のマウスというのが要求されているようなものではないけれども、いたし方ないという形にさせていただきたいと思います。

ということで、あとは 32 ページの相磯先生と義澤先生のコメントが入っていますけれども、これはいかがですか。

○ 相磯専門委員

通常、こういう手法をとります。ただ、ここで肝芽細胞腫と書いていますけれども、これは肝芽腫ではないかと思います。雄対照群の肝芽腫 hepatoblastoma が 20% というのはすごく高い発生率ですね。通常、肝芽腫というのはなかなかマウスでも出にくいと言われているもので、私どもの施設のヒストリカルでも 245 例中、肝芽腫はせいぜい 15 匹ぐらいです。

○ 上路座長

対照群ですか。

○ 相磯専門委員

対照群の発生率です。大体、平均発生率で 0.7% となっています。この試験では、対照群での発生率がかなり高くなっています。

○ 上路座長

試験自体の……。

○ 相磯専門委員

というか、対照群での発生が非常に高いということです。

○ 義澤専門委員

この原因には、診断基準の問題があるのだと思います。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

それともう一つ、いろんな症状とかが書いてありますけれども、先ほど評価書の中でどこまで書き込むかというところがあったと思うのです。ちょっと書き過ぎているような見方もあると思います。これについては義澤先生と相磯先生、もう一遍、この見直しをしていただいて、先ほど赤池先生が指摘されましたように、余り毒性所見として書き込まなくてもいいのではないかとこのところがあるかと思いますが、見直しをお願い、いいですね、お願いします。

それでは、32 ページの生殖発生毒性のところをお願いします。

○ 南係長

すみません、その前に 1 点だけ確認させていただきたいのですけれども、この 2 年間発がん性（マウス）は、マウスの発がん性試験とはしないということですが、ただ、評価書には記載するというので、データの扱いなのですが、ここにこのまま 2 年間発がん性試験（マウス）というふうに書く方法もあるかと思いますが、もしくはその他の試験という方法で記載するという方法もあると思いますが、評価書の中での記載の仕方、参考にするのかどうかも含めて、ちょっと御検討だけいただければと思います。

○ 上路座長

一応、評価書の中で評価の対象にしないのですから、ここにそのまま同じように並べるわけにはいかないですね。どうしたらいいのですか、林先生。

○ 林副座長

よくわからないのですけれども、一つはその他の試験のところに持って行って、亜硝酸ナトリウムとの併用ですか、同時投与試験というようなタイトルで、これをそのまま移してしまうというのはあると思います。

○ 上路座長

廣瀬先生はいかがでしょう、そういう扱いをするということは。

○ 廣瀬委員

よろしいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。では、その他のほうに。

32 ページのほうをお願いします。

○ 南係長

それでは、32 ページ、19 行目、生殖発生毒性試験でございます。

20 行目、まず、3 世代繁殖試験、7 週間毒性試験及び催奇形性試験（ラット）でございます。33 ページを見ていただきまして、表 22 の注釈、アスタリスクの一つのところに、先ほど来、御検討いただいていますように、こちらの繁殖試験につきましても摂取量が測定されていないため、一応、ここで記載している検体摂取量というのは[11.(1)]からとった摂取量になりますので、扱いとしましては先ほどと同じになるかと思いますが、そちらを記載させていただきます。

試験の結果ですけれども、幾つか所見等がありますけれども、各世代の間で再現性が見られていないとありますとか、慢性毒性等で見られていないということから、最終的な結論としましては 24 行目、本試験において 3 世代繁殖試験の無毒性量は本試験の最高用量である 300 ppm、7 週間毒性試験において毒性所見は認められず、催奇形性試験では最高投与量の 300 ppm で、親動物及び胎児に影響は認められなかったので、7 週間毒性試験及び催奇形性試験における無毒性量は 300 ppm であると考えられた。繁殖能に対する影響及び催奇形性は認められなかったとされております。

堀本先生からのコメントですけれども、33 ページ、ボックス、32 行目からですけれども、①につきましては検体摂取量の問題、プラス、また実施時期が古くて非 GLP 試験であること、また用量段階が 2 段階しかないこと等から、この試験の取り扱いについて検討する必要があるのではないかとということでございます。②としましては、抄録の中の胸骨分節の脱臼とはどのような異常か説明すること、また、用語が適切か検討することというふうにコメントをいただいております。

3 行目から、発生毒性試験（ラット）でございまして。10 行目、母動物において 3,000 ppm 投与群で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。胎児では検体投与に関連した影響は認められなかったということでございます。

17 行目、堀本先生からコメントをいただいておりますけれども、この試験は実施時期が古くて非 GLP 試験であり、混餌投与であること、胎児検査も対照群と高用量群しか実施されていないことなど、現行のガイドラインとの相違点はあるものの、試験データから十分評価は可能と判断しましたというコメントをいただいております。また、②につきましては、抄録の中の申請者の記載につきまして、報告書との解釈の整合性があるのではないかとコメントをいただいております。

試験のまとめとしましては 12 行目、本試験において 3,000 ppm 投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められ、胎児には検体の影響が認められなかったので、無毒性量は母動物で 1,500 ppm、胎児で本試験の最高用量である 3,000 ppm であると考えられた。催奇形性は認められなかったとされております。

20 行目から、発生毒性試験（ウサギ）でございまして。本文中、堀本委員より修文をいただいております。35 ページ、10 行目、催奇形性に係る所見でございまして、胎児において、外表、内臓及び骨格異常が散見されたが、用量相関がないか、背景データの範囲内であり、検体投与による影響とは認められなかったとされております。

18 行目、堀本先生からのコメントですけれども、こちらも抄録の中の記載につきまして報告書と異なっておるということで、流産というところと全同腹胎児吸収というところについて、同じ意味か検討することというコメントをいただいております。

試験のまとめとしましては、35 ページ、12 行目ですけれども、本試験において母動物の 20 mg/kg/日以上投与群で、不随意そしゃく、運動失調、運動性亢進、呼吸数増加及び後彎姿勢が認められ、胎児には検体投与の影響が認められなかったので、無毒性量は母

動物の 5 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量の 80 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかったということでございます。

以上、性殖毒性でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、32 ページに戻りまして、堀本先生から幾つかのコメントがございます。それで、一番初めの (1) の試験ですけれども、これについては先ほど来、問題になっている摂餌量ですか、そここのところの説明がありましたけれども、それにプラス何か指摘するべき点は。堀本先生。

○ 堀本専門委員

この試験を今、評価の対象とした場合に、評価書の記載にあえて細かくコメントを入れなかったのですが、報告書にはこのように 3 つの試験を評価したと書かれているので、こういうふうにしたのでしょうけれども、もし修正するとすれば、私はこここのところは 3 世代繁殖試験だけの評価という形に絞って記載されたほうがいいのかと。あえてもし書くのであれば催奇形性試験にしてしまうと、全然、実験条件が違うので、ずっと検体投与したものを妊娠させて胎児を検査したということになりますから、あえて「催奇形性試験」という言葉を使わなくて、むしろ、「催奇形性評価」も行ったという程度のことを一言入れるぐらいでいいのではないかなと。ですから、データも繁殖試験だけのデータで、7 週間毒性試験、催奇形性試験というのを全部削除してもいいと思います。また、修正は後で細かいところはしますけれども、とりあえず、基本的な考え方としては、そういうふうな考えでいいのではないかなと思います。

○ 上路座長

わかりました。

事務局、そういう形も考えられるという御提案をいただきました。

福井先生は今の。

○ 福井専門委員

堀本先生と同じ意見です。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。

そうしますと、堀本先生のほうからお話があった、いわゆる繁殖試験だけでまとめたらいかがかという御提案がありましたので、それで、あと、申請者のほうにそれで納得してもらう。

○ 堀部課長補佐

先生、ここは抄録の中から、うちがどこをとって評価書をつくったかという問題ですので、エキスパートがここは繁殖能に関する評価の部分の評価書にとりましょうということでしたということであれば、そういう御判断をいただいたということが議事録にも残りま

すので、それで問題はないかと思います。あとはこちらでエディトリアルに直していただくの話だと思いますが。

○ 上路座長

わかりました。

そうしますと、文章もかなり 7 週間も催奇形性に関するところもなくなるということになりますよね、16 行目ぐらいから 23 行目ぐらいまで。

○ 堀本専門委員

あと、もう 1 点、このところは 2 段階しか用量設定されていないというところがガイドラインと相違あるのですが、そういう意味では 300 ppm まで何もないというところで、上で押さえられているというところでいいかなと。

○ 上路座長

事務局のほうで修正文案をつくっていただきますので確認をお願いします。

そうしますと、胸骨分節の脱臼というところがなくなってしまうのではないかしら。そうですね、催奇形性だからないですね。

○ 堀本専門委員

評価書の中にはないのですけれども、抄録の中にあって用語としては妥当ではないので。

○ 上路座長

それは申請者のほうにコメントを求めるということにしましょう。

その次に、34 ページのほうの発生毒性試験（ラット）ですけれども、これについてはいかがでしょうか。これも一応、先生は評価は十分可能であるということで、お認めいただいたということになります。

その次の②のところはどういうことでしょうか。

○ 堀本専門委員

抄録の 175 ページにいつていただきたいのですが。

○ 上路座長

申請者注。

○ 堀本専門委員

逆に注が間違っているというか、理解が間違っているということなのですが。

○ 上路座長

そうすると、抄録を見直してくださいということですか。

○ 堀本専門委員

このところの記載が誤っていると。多分、本当に生殖試験のことをわかっていない人が誤解して、こういうふうにされてしまったので、報告書のほうが正しいということです。

○ 上路座長

ありがとうございます。

34 ページからの直しを入れていつていただきました。これはいいですね。

それと、これも報告書のほうがちょっとおかしいのではないかという注文がついています。これはもう一遍、抄録を見直してくださいということでよろしいですね。ありがとうございます。

生殖発生毒性のところは、全体を通しまして、堀本先生、あと、福井先生、よろしいですか。堀本先生、よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

先生、検体摂取量のところは先ほどのがんの試験と同じことをここでも見解を求めるということでよろしいですね。

○ 堀本専門委員

はい、そうですね。

○ 上路座長

お願いします。

それでは、35 ページの 13 の遺伝毒性試験のところをお願いします。ペーパーですね。

○ 南係長

本日、机上にお配りしましたホチキス左上どめ 3 枚の紙、こちらを用いて説明させていただきます。

こちらのページ番号で 31 ページ、一番初めのページ、6 行目、13、遺伝毒性試験でございます。こちらは若栗先生より本文中、また、表の中につきまして、修文、修正をいただいております。

結果としましては 10 行目からですけれども、チャイニーズハムスター肺由来 Don 細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下で有意に染色体異常が増加したが、代謝活性化系存在下では陰性であったこと、マウスの骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験及びその他の試験において陰性であったことから、フェノブカルブに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとされております。

32 ページでございますが、先ほどはフェノブカルブ原体でございましたが、こちらは代謝物[K]及び原体混在物②、③、④を用いた遺伝毒性試験になります。結果は表 25 でございますが、32 ページの 7 行目から若栗先生に加筆いただいております。代謝物[K]は細菌を用いた突然変異試験において、こちらの株で代謝活性化系非存在下で陽性を示したが、別途、行われた細菌を用いた突然変異試験及び誘発突然変異頻度算出試験として行った突然変異試験では陰性であった。その他の物質ではすべて陰性であったというふうにされております。

遺伝毒性は以上でございます。

○ 上路座長

若栗先生のほうから何か追加コメントがございましたら。

○ 若栗専門委員

いいえ、追加はございませんけれども、修文がうまく事務局のほうに届いていなかった

ようでお手数をかけました。ありがとうございました。

今、御紹介いただいたとおりなのですが、内容としましてはまず原体では、染色体異常試験で S9 非存在下で陽性が出ておりますが、代謝活性化存在下では陰性、*in vivo* 小核試験及びその他の試験でも陰性であったことから、原体は生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたと結論しております。代謝物につきましては、代謝物[K]で一部、陽性反応が出ておりましたが、これも TA1535 株の非存在下で陽性が一旦出ているのですけれども、次に行った試験では陰性となっておりまして再現性がありません。その後、誘発突然変異頻度算出試験というのをやっておりますけれども、こちらのほうでも陰性であったという結果でございます。その他の物質ではほかはすべて陰性でございました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

林先生のほうからコメントは。

○ 林副座長

特に追加するところはありません。全体として遺伝毒性については特に問題となるような所見はないということなのですけれども、1 点だけテーブルのところで少し変えたほうがいいかなと思うのは、テーブルの一番左端のカラムに *in vitro* とか *in vivo* とかとありますけれども、そこのところに宿主経路試験というのを書いていただいて、*in vitro* と *in vivo* の間にそれを入れていただくのがいいかと思います。それで、その隣には復帰突然変異試験という言葉が入って、あとはこのままでいいかと思います。これは何をしているかということ、G-46 という株をマウスの腹腔内に投与しまして注射して、それで被験物質をまた投与した後に、その菌を回収してきて *in vitro* でアッセイをしているというような試験系ですので、独立させたほうがよろしいかと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

評価書で時々、*in vitro*、*in vivo* という併記をしているケースが、一番左の欄は *in vivo*、*in vitro* というふうにして、右側に宿主経路試験と書いてあるケースもあるのですけれども、どちらの表記が正しいですか。

○ 林副座長

*in vivo*、*in vitro* 法というのと、一般には UDS、不定期 DNA 合成試験を指すことが多いので、バクテリアを使う場合には宿主経路試験という用語を使ったほうがいいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、37 ページの 14 からその他の試験をお願いします。

○ 南係長

37 ページ、4 行目、その他の試験。5 行目、ラット血漿コリンエステラーゼ、血球コリンエステラーゼ及び脳コリンエステラーゼ活性に及ぼす影響でございます。結果は 38 ページの表 26 に示されております。4 行目からですが、血漿、血球及び脳コリンエステラーゼ活性が 20%阻害される投与量を基準とすると、無作用量は 69.3 mg/kg 体重であると考えられたということでございます。

9 行目から、カーバメート農薬のニトロソ化の解明でございます。16 行目でございますが、水中において pH2 では NO-BPMC、ニトロソ化体でございますが、の生成は時間に比例して増加し、pH の低下に比例して増加した。人工胃液中においては、ニトロソ化体の生成は亜硝酸ナトリウムの濃度に比例して増加し、フェノブカルブ濃度に比例して増加したということでございます。

25 行目からはウサギを用いたニトロソ体の生成についての試験でございます。39 ページ、5 行目ですが、ニトロソ体の生成は 3 匹のウサギとも 1%未満であり、生体内では非常に生成しにくいと考えられ、作物中に残留するフェノブカルブからニトロソ体が生成したとしても、人体内での生成量はごく微量であり、実際上はほとんど問題となり得ないと考えられたということでございます。

その他の試験は以上でございます。

○ 上路座長

このその他の試験の一番最後のところに、先ほどのニトロソ体の発がん試験を追加することになります。

そうしますと、37 ページ以降のその他の試験で、何かお気づきの点はありますでしょうか。よろしいでしょうか。

最後までできました。全体を通しまして、やっぱりここがおかしいとかいう点がありましたら御指摘願いたいと思うのですが、いかがでしょうか。廣瀬先生は何かないですか。

○ 廣瀬委員

特にございません。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。

小泉先生、いかがでしょうか、よろしいでしょうか。

○ 小泉委員長

結構です。

○ 上路座長

それでは、次の段階として ADI を決めるか、決めないかということになりますけれども。

○ 林副座長

その前にここの文章は大丈夫ですか。

○ 上路座長

ADI を決めるから健康影響評価をやるのだから。そうですね、考え方として ADI を決めるということの方向で進めて……。

○ 堀部課長補佐

ただ、先生、今回の場合には恐らく林先生も気にされているのは、検体摂取量の問題が影響出てくるのですけれども、例えば前半の部分をごらんいただくというのは、やり方としては可能だとは思いますが、要するに毒性のところは確かに変わる可能性があるけれども、植物代謝までのところ、毒性以外のところに関してはある程度、見ていただくということも可能ですけれども、そこは頭をリフレッシュして、ここだけやっぱ最後に見たほうがいいのか、いろんなやり方はあると思いますけれども、お任せします。

○ 上路座長

すみません、では、食品健康影響評価の文案、ADI のところまで決定するということ的前提にしながら、ちょっと文章を説明していただけますか。

○ 堀部課長補佐

でも、先生、ADI を決められるかどうかは、確かに御審議いただく必要があると思います。この試験を今、整理しますと、摂餌量のところが片づいていないので、今、御提案している ADI の根拠になっている試験も、実は投与量が決まっていない状況でございます。したがって、少なくとも ADI の数値を決定することは難しいというふうに理解をいたします。

それと、論点として幾つかあるのは、一つは検体摂取量の問題と、それからマウスの発がん性試験を落としましたので、発がん性試験 2 種類のげっ歯類というものの 1 種類がなくなっているというのは確かにございます。したがって、最終的な ADI の数字というのは、ここではお決めいただくことは不可能ですけれども、例えば暴露評価の物質を、化合物どれをフォーカスをして、この評価を進めていくのかという点ですとか、あるいは追加の係数がどれぐらい必要なのか、あるいは要らないのかというような ADI 設定に至る途中の道筋に関しては、御審議をいただける点があるのであれば、その点は御審議をまずいただいたほうがいいのかということで、ADI を決めないけれども、その前の中まで御説明するというのであれば、進めてもいいかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 上路座長

今、事務局のほうから指摘がありました。結局、一番問題なのは摂餌量があれでいいのかどうかというのをまず確認すること、それは当然のことながら、どういう回答をしてくるかということにもよるのだと思います。それを前提にしながら、今、検討している摂餌量のとり方でいいとしたならば、強引な考え方をすれば ADI を決められるのかな

と。ただ、数値はまだ決められないかもしれない。だけれども、決めることはできるかもしれないということだと思います。

それと、先ほど安全係数ですか、それをどうするのかということで、データが不十分だということで、先ほど事務局から紹介していただきましたとおり、100ではなくて安全係数3を掛けるというような御提案もありました。こんなことも前提になるのかなというふうに思います。ということで、最終的に摂餌量のところで摂餌量が決まらないうと……。

○ 堀部課長補佐

具体的に申し上げますと、43ページの3行目のところにADIがございますが、下から2つ目、無毒性量の数字が今の段階では入れられないと。ですので、ADIの数字自体は決定できない、申請者の見解を待たないとできないということにはなります。そのほかの例えばこの段階で食品健康影響評価の文面のほう、40ページのほうを御紹介して、これはもう審議できるということであれば、そこは審議をお願いしてもよろしいかと思いますが。

○ 上路座長

すみません、ありがとうございます。

それでは、今、説明がありました。そのところだけがペンディングということになりますけれども、40ページの食品健康影響評価のところを一遍、確認させていただくことにしたいと思います。事務局のほうから読んでください。

○ 南係長

それでは、40ページ、食品健康影響評価を説明させていただきます。

まず、6行目ですけれども、経口投与されたフェノブカルブの吸収率は88.7%以上であった。8行目ですけれども、主要排泄経路は尿中であったということでございます。10行目後半ですけれども、尿及び胆汁中の親化合物は0.5及び0.6%TRRであり、尿中主要代謝物は[P]及び[D]が11.1及び10.6%TRR、胆汁中の主要代謝物は[D]、[N]及び[T]が15.6、12.9及び12.9%TRRであったということでございます。

植物体内運命試験につきまして15行目からですけれども、15行目の後半、主要残留生成物はいずれも親化合物であった。玄米及びきゅうり果実の10%TRRを超える主要代謝物は[D]であった。こちらは上路先生から修文をいただいております。18行目から作物残留試験等でございますが、フェノブカルブを分析対象とした作物残留試験が実施され、最大残留値は、散布45日後に収穫された温州みかんの果皮で認められた19.2 mg/kgであったということでございます。

21行目、乳汁移行試験の結果、乳汁へのフェノブカルブの移行は認められなかった。魚介類におけるフェノブカルブの最大推定残留値は、0.964 mg/kgであったということでございます。23行目、主な所見でございますが、各種毒性試験結果からフェノブカルブ投与における影響は、主に体重（増加抑制）及び肝臓（重量増加等）に認められたということでございます。25行目、急性神経毒性試験でございますが、こちらは読み上げますけれども、投与当日にFOB検査において、自発運動量低下、前後肢握力低下、活動低下

等が認められたが、いずれも無毒性量が設定されたということでございます。27 行目、遺伝毒性についてでございますが、こちらは座長レクの際に林先生から、陰性であったということは必ずしも書く必要はないのではないかとということで、記載する文章としましては、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたのみでいいのではないかとというふうにコメントをいただいておりますので、こちらは御検討いただければと思います。30 行目、発がん性、催奇形性、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す。

以上より、農産物及び水産物中の暴露評価対象物質をフェノブカルブ（親化合物のみ）と設定したということでございます。

以降につきましては、無毒性量、最小毒性量の表になりますので、取り急ぎ、ここまでとさせていただきます。

○ 堀部課長補佐

すみません、先生、私は間違った説明をしまして、ADI は出るのではないかとおられます。といいますのは、4.1 という数字が 2 年慢毒と発がん性試験と両方にあったので、発がん性試験のほうだと検体摂取量はとれないと申し上げたのですが、2 年慢毒の 4.1 という数字は実測値ですので、これが lowest NOAEL なのであれば、2 年慢毒を根拠にしてとるのであれば、実測値での検体摂取量が出ておりますので、最後まで説明をさせてもいいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 上路座長

それは、結局、28 ページの白血球数の減少、これが 2 年間の慢性毒性の無毒性量、これですね、ここが根拠になるのではないかとというふうに思っていましたけれども。

○ 堀部課長補佐

そういうことです。なので、発がん性試験の検体摂取量は無関係に、2 年慢毒の試験で実測値に基づく NOAEL がとれて、これが lowest NOAEL ですので、ADI の御提案はできると思うのですけれども、させていただいてもよろしいですか。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。私はよろしいと思っているのですけれども、よろしいですか。ちょっと混乱しましたけれども。

○ 林副座長

先ほどのラットのほうの CONVERSION TABLE を使った値というのが必ずこれよりか高くなれば、それでも問題ないと思うのですけれども、今のまま、この CONVERSION TABLE をそのまま使うのであれば 5 になるので、高くなる方向にあるので、今のこの 4.1 という値を使ってもいいのかなと思います。

○ 堀部課長補佐

ただ、堀本先生、繁殖のほうが残りますけれども、こちら摂取量が問題になりますが、NOAEL との関係は大丈夫でしょうか。

○ 堀本専門委員

大丈夫です。上でとれています。

○ 堀部課長補佐

林先生がおっしゃった点ですけれども、CONVERSION TABLE を使うか、それ以外の見解が出てくるということは多分、申請者はこの外挿の数字が出てくるということだろうと思います。これ以上、低い数字が出てくるということは、今の申請者の考え方からは想定はし得ないと思いますので、例えばテンポラリーに ADI を設定して、申請者から違った回答が出てきたら、その際、再審議とか、そういう手もあるとは思いますが、申請者の回答待ちであれば、そういうふうにするというのもあり得るかとは思いますが、恐らく高い数字か、CONVERSION TABLE の答えが出てくるのではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。そうすると 4.1 というのが最小値になると思いますが。

○ 上路座長

そうだと思います。私も 4.1 というのが両方に出ていたのです、2 年間の発がん性と 2 年間の慢性と両方に出ていましたので、そちらのほうを使えば白血球数の減少ですか、これを毒性所見としてとるということで、ADI はとれるというふうに判断されると思います。ということになりますと、今、やっているのは 40 ページの食品健康影響評価ですずっときまして、それで、文章的に林先生が 40 ページの 27 行目、28 行目を削除していいのではないかという御判断をいただいたというところまで出ましたよね。

○ 林副座長

これは、これまでの評価書と同じような書き方でいいと思います。

それと、もう一つ、赤池先生にもお伺いしたいのですけれども、23 行目のところ、各種毒性試験結果からということで、影響は主に体重（増加抑制）ということがまず最初に出てきているのですけれども、神経毒性のほうをやっぱり一番最前に持ってくるのがいいのではないかとと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

すみません、私も気がつくべきでした、そのとおりです。やはり神経毒性を最初に入れたほうがいいと思います。ただ、そこにもしあれだったら、コリンエステラーゼ阻害活性に基づくと思われる、あるいは推定されるですか、神経毒性という、ただ、例のグリオーシスの件がありますね。あれは必ずしもコリンエステラーゼ阻害活性とは関係ないです、単純に神経毒性と言っておいたほうがよろしいですね。

○ 上路座長

わかりました。

それと、25 行目のところ、急性神経毒性において、投与当日に FOB 検査においてということがあったのですけれども、この部分をぱっと消してしまったのですよね、27 ページのところ。ここしかないのではないかしら。それを残しておいていいのかな。

○ 林副座長

今のこの部分はもう少し文章を練ったほうがよくないですか。どっちみち、申請者からの回答を待たないといけないので、その間にほかの部分もあるので、この部分についても少し修文、推敲したほうがいいのではないかと思います。

○ 堀部課長補佐

その際に 1 点だけ、この時点で確認をさせていただきたいのですが、今、主な毒性の一番最初に神経毒性を持ってきたらという御提案をいただいたのですが、そうすると、神経毒性、括弧、何か代表的な所見を今、評価書の中に入れているのですけれども、神経毒性、括弧、どんな所見を入れるのがいいかということだけ、御指示いただければと思うのですけれども、先ほど赤池先生から、中枢神経の毒性としては間代性けいれんとか挙尾とかいうのがあるし、自発運動量とかというのはコンディションによるものかもしれないし、流涎なんていうのは自律神経系かもしれないよというようなことで、先ほど急性のところでは整理をしていただいたのですけれども、その中からどんな所見を括弧の中に代表所見として入れるのが妥当かという点だけ、御指示いただければと思いますが。

○ 赤池専門委員

私の考え方では間代性けいれん、それから書いてある順番で結構だと思いますけれども、間代性けいれんともう一つ、筋肉関係で一つあったと思うのですけれども、筋弛緩、あと、自律神経系に対する作用も神経毒性にはなりますので、流涎、流涙というのも入れて差し支えないと思いますけれども、いずれもコリンエステラーゼ阻害に基づく作用というふうに考えられるものです。

○ 堀部課長補佐

今、お示しいただいた 4 種類、プラス「等」という言葉でまとめたいと思いますので、そのような形でまずここは整理させていただければと思います。あとは林先生の御指示に従って評価書をもう少しスリムアップするようなことを、健康影響評価のところを整理させていただいて、御相談させていただければと思いますが。

○ 林副座長

追加で、先ほど赤池先生のコリンエステラーゼに基づくというのを一応、要らないのではないかとおっしゃったのですけれども、そうすると、ここに全くコリンエステラーゼ活性阻害というのが出てこないの、主としてコリンエステラーゼ活性阻害に基づくというぐらいの文言を入れておいてはいかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

そうしていただいたらと思います。主としてが入れば全く問題ないと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、主に主としてになってしまうのですけれども、どうでしょうか。主が 2 文字で、主に主としてとなってしまうのですが、すみません、また、御修文を御指示ください。よろしくお願いいたします。

○ 林副座長

考えます。

○ 上路座長

あとは食品健康影響評価の 40 ページの文章で、直したほうがいいというような文章はありますか。

○ 義澤専門委員

1 点、教えてほしいのですが、ADI の設定の根拠となった試験の白血球減少という所見は、こういうところには記載しておかなくていいのですか。

○ 上路座長

どこかに入れておかないと何がメインなのかが。

○ 義澤専門委員

共通して見られている変化ではないですが、キーの毒性所見になりますので。

○ 上路座長

そうですね。ただし、急性でないからね。でも、各種毒性試験からだからいいのだ、ここにやっぱり入れないと。それはそうですね。ありがとうございます。

それでは、ここの文章を少し見直ししていただいて、先生方に見ていただくという作業が必要かと思います。

○ 堀本専門委員

すみません、30 行の催奇形生の生は誤字なので。

○ 堀部課長補佐

すみません、間違っています。

○ 上路座長

ありがとうございます。

そうしますと、まだ、最終的に出るまでには時間があると思いますので、見直しをお願いします。それで、今日、いただいたいろんなコメントをもう一遍、申請者に要求していただくという作業があるかもしれません。それはもう一遍、見た段階ということになります。それで、先ほど説明がありましたけれども、いろんな数字の見方がありますけれども、一応は ADI を設定できるような最低のところをとれているのではなかろうかということ、ADI の設定根拠が 2 年間の慢性毒性、27 ページからのいわゆる白血球数の減少、このところですが、これでラット 2 年間の試験で無毒性量が 4.1 mg/kg というところ、それと安全係数が 300、それで、安全係数が 300 になった理由を入れなくてはいいのですよね。データが不足しているということを食品健康影響評価の文書の中に入れていただくということをお忘れなく。ということで、300 ですの 0.01 いくらですか。

○ 堀部課長補佐

0.014 です。

○ 上路座長

0.014 ですか、という値になります。

○ 堀部課長補佐

すみません、0.013 です、ADI は切り捨てですので、すみません。

○ 南係長

ADI を含めまして、食品健康影響評価のところ、ちょっと最後を読ませていただければと思います。安全係数の理由は追記の必要がございますが、42 ページ、2 行目、食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験の 4.1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、ここに安全係数の理由を追記いたしまして、安全係数 300 で除した 0.013 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定したということで、こちらの ADI の 43 ページの部分も安全係数を 300 とし、ADI も 0.013 とするということで記載させていただければと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

今のところまで全部通して何か。

○ 堀本専門委員

表 27 の無毒性量の表ですけれども、これの換算値というところは何か表示しないでいいのですかね。無毒性量の数値が出ていますよね、試験の。

○ 南係長

表 27 のラットの 2 年間発がん試験と繁殖試験のところは、回答を待って摂餌量は修正の必要があると。

○ 堀本専門委員

修正というよりも、注でその値は実測値ではなくて、何かの換算値だということを記載するとか。

○ 堀部課長補佐

それは一般的には評価書の本文のほうで換算をしたときには、この方式で換算をしましたいうふうに脚注をつけておりまして。

○ 堀本専門委員

この表には入れないのですか。

○ 堀部課長補佐

この表には入ってきていないです。

○ 堀本専門委員

それは何か理由があるのですか。

○ 堀部課長補佐

特にはありませんが、ここで一覧表になっていますので、入れたほうが良いということですね、先生。

○ 堀本専門委員

というか、何で、やっぱりこだわったところで、もし、いいのであれば。

○ 堀部課長補佐

それは特に何か決め事があるわけではないので、それでは、同じ文言で表の下にでも記載をさせていただきます。また、引用のほうにこの資料の名前が参考文献にも引用文献として掲載がされますので、そことあわせてごらんをいただければというふうにいたします。わかりました。

○ 上路座長

全体を通しまして、大分、がたがたしてすみません、でも、ADI までたどり着きました。ほかに何か。

○ 相磯専門委員

ちょっと確認したいところがあるのですが、10%TRR を超える主要代謝物[D]になっていきますけれども、原体混在物の……。

○ 上路座長

これにつきましては、[D]というものがラットの代謝物の主要代謝物になって出てきているのです。だから……。

○ 相磯専門委員

わかりました。

○ 上路座長

ほかはよろしいでしょうか。

なければ、長時間、御検討いただきましてありがとうございます。

何かほかに御連絡すべきことがありましたらよろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

資料 4 をお配りさせていただいておりますので、簡単に御報告をさせていただきます。

各部会から幹事会に検討を依頼された案件の審議結果でございます。特に 2 番のほうに関しては、基本的に我々が評価書のたたき台を作成するときに注意すべき点でございますので、後ほどお読みをいただければと思います。整理の仕方をこういうふうに整理をしましたという御報告だけです。

1 番のほうなのですが、今回のケースは慢性毒性試験と発がん性試験が併合試験ではなかったのですが、併合試験で行われた場合に毒性の所見が併合のものと、今、慢性毒性のものが一緒の表の中に入っていることがわかりづらいという御意見が一部出ました。これについては、今、これで 3 つ目の部会なのですが、これについて各部会で御説明をしております、この御説明が終わった後、特に毒性の先生方を中心として、どのような形で評価書を記載していくのが一番評価をごらんいただくに当たってわかりやすいかという観点で、各部会の先生方の御意見を伺うべしというふうに幹事会から御指示をいただいております。追って事務局から先生方に御意見伺いのための御連絡を差し上げますので、先生方の忌憚のない御意見をいただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

まず、事務局から資料 4 に関しては以上でございます。

○ 上路座長

それでは、毒性の先生方に追ってお願いの連絡があるということですので、よろしくお願いします。

それと、あと、ほかに事務局からの御連絡等は。

○ 堀部課長補佐

今後の開催日程のお知らせのみでございます。本部会の次回でございますが、11 月 2 日、水曜日でございます。幹事会につきましては、次回は 10 月 21 日、来週金曜日に開催を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。

それでは、今日はこの形で ADI の決定までいきました。

本当に長時間、どうもありがとうございました。