

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 三 部 会 第 19 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成24年8月22日（水） 14：00～17：22

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- （1）農薬（ホルペット）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

三枝座長、納屋副座長、浅野専門委員、小野専門委員、佐々木専門委員、
田村専門委員、永田専門委員、八田専門委員、増村専門委員

（食品安全委員会委員）

熊谷委員長、佐藤委員、三森委員

（事務局）

栗本事務局長、本郷事務局次長、坂本課長、堀部課長補佐、横山評価専門官、
磯技術参与、工藤係長、南係長、大田係員

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 ホルペット農薬評価書（案）（非公表）

資料3 ホルペット論点整理ペーパー（非公表）

資料4 農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について

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、ただ今から第19回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

内閣府におきましては、5月1日よりクールビズということで仕事をさせていただいております。御理解、御協力のほど、どうぞよろしくお願いいたします。

本日は、評価第三部会の先生方9名に御出席をいただいております。また、食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

それでは、以降の進行を三枝先生、よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

皆さん、こんにちは。お暑い中をお集まりいただきまして、どうもありがとうございます。

本日は、ホルペットについて議論したいと思いますので、よろしくお願いします。親委員会の先生方にも積極的に議論に参加して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。

それでは、資料の確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先生、その前に本日の会議の公開、非公開をお願いします。

○ 三枝座長

毎度忘れてすみません。本日は非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料確認させていただきます。よろしくお願いいたします。

本日の議事次第、それから座席表、評価第三部会の専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 といたしまして農薬専門調査会での審議状況の一覧、資料 2 は本日御審議いただきます農薬ホルペットの評価書（案）、資料 3 は振り分けの際に用いました論点整理ペーパー、それから資料 4 といたしまして、先月 24 日に開催されました幹事会におきまして決定をいただきました「農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について」でございます。

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

○ 三枝座長

皆さん、資料はよろしいでしょうか。

よろしいようですから、それでは審議に入りたいと思いますけれども。

○ 堀部課長補佐

本日の調査審議に関する先生方の参加についての確認をさせてください。まず事務局のほうから御報告をさせていただきます。

先生方から御提出をいただいております確認書を確認させていただきましたが、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生はいらっしゃらないということでございます。

御報告、以上です。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。先生方、相違ないですね。よろしいでしょうか。

それでは、ホルペットの審議に入りたいと思いますけれども、本日はデータもかなりありますし、いろいろと議論がある点が予想されますので、積極的に議論していただきたいと思います。

それでは、事務局のほうから説明をよろしく願いいたします。

○ 横山評価専門官

資料 2 に基づき御説明させていただきます。

まず経緯について御説明させていただきます。経緯については、資料 2 ですと 4 ページに記載がございます。

このホルペットですけれども、2006 年 5 月に新規申請に関しまして厚生労働大臣より意見聴取がなされております。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されているものでございます。

本剤につきましては、2006 年 12 月に確認評価第一部会、2007 年 6 月に幹事会、2009 年 10 月に幹事会で審議され、ADI が設定されまして、2009 年 11 月に親委員会に報告がなされて、その親委員会において催奇形性についての意見が出されまして、再度、農薬専門調査会での審議をすることとなったものでございます。

そうしましたら中身の御説明をさせていただきます。

まず、8 ページの「要約」になりますが、この点は、全体の御審議をいただいてから御確認いただきたいと思います。

10 ページをお願いいたします。

ホルペットですけれども、「6. 構造式」というところにお示ししたとおりの構造でして、フタルイミド環の構造を有する殺菌剤でございます。日本では 1969 年に登録され、1985 年に失効しておりますが、先ほど御説明したとおり、2005 年 2 月に農薬取締法に基づく農薬登録申請がなされたものでございます。

そうしましたら、11 ページから、まず動物体内運命試験でございます。

血中放射能濃度推移に関しまして、結果が表 1 にお示しさせていただいたとおりでございますが、単回投与と反復投与で顕著な違いは認められていないというような結果でございます。

12 ページ、吸収率は、少なくとも 89%と算出されております。

また、分布ですけれども、消化管、肝臓、腎臓などで残留濃度が高くなっております。

a.と b.は標識の位置が違う試験でございまして、b.の試験でも、やはり腎臓ですとか消化管などで放射能の濃度が高いという結果になっております。

また、13 ページ、こちらはカルボニル基の標識で、反復投与が実施されておまして、やはり消化管ですとか腎臓、肝臓で高いという結果です。また、全身オートラジオグラフィも実施されております。

13 ページの下の方になりますが、代謝物の同定・定量試験が実施されております。

14 ページになりますが、ラットの体内における代謝反応としましては、トリクロロメチルチオ基の加水分解による代謝物 B の生成、代謝物 B から C への加水分解、代謝物 C から D への酸化というふう考えられております。また、中間生成物として代謝物 L、こちらチオホスゲンというものですが、それが生成されと考えられております。

代謝物の同定・定量につきましては、14 ページ 9 行目から、20 行目からも実施されておりまして、同様の代謝物が認められております。

28 行目から排泄の試験になりまして、投与後 24 時間で 84.4～97.1% TAR が尿及び糞中に排泄されております。

15 ページにまいりまして、こちらはフェニル環の標識で試験を実施してございまして、こちら主要排泄経路は尿中という結果になっております。

15 ページの 14 行目から、こちらはまた標識の位置を変えて反復投与で試験が実施されておりまして、こちらの試験でも、やはり主要排泄経路は尿中となっております。

16 ページに永田先生から御意見をいただいております、農薬抄録の 360 ページ以降のトリクロロメチル基の排泄のデータ、こちら CO₂ の排泄の情報が重要なのでということとでいただいております、御指摘いただいた 360 ページの抄録の情報自体は、本剤のホルペットではなくて、類似化合物のキャプタンというものの情報でございしますが、ホルペットに関しましては、評価書ですと 70 ページになります。少し飛びますけれども、その他試験のところに収載させていただいているんですけれども、トリクロロメチル基標識のホルペットで実施した試験の結果、こちらに記載させていただいているのですけれども、わかりやすさの点などから、こちらの代謝のほうの項に移したほうがよろしいということであれば、御指示いただければと思います。

また、16 ページの 3 行目からになりますが、畜産物の動態もやっております、ヤギの試験です。こちらの試験では、やはり呼気中の排泄が多いという結果になっておりまして、代謝経路につきましては、17 ページの 11 行目からになりますが、代謝物 B 及び C の生成、代謝物 I 及び L——L はやはり推定の間接代謝物なのですが——の生成、CO₂ への排出や生体成分への取り込みというふうに考えられております。

動物については、御説明は以上になります。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

永田先生からコメントいただきたいのですが、最初に、今、事務局から説明がありましたけれども、70 ページの胆汁中排泄のデータは前のほうに持ってきたほうがよろしいかどうかから説明していただけますでしょうか。

○ 永田専門委員

簡単に言うと、これは前に持ってきたほうが良いと思います。

最大の理由は、化合物の代謝のパスウェイを見ると、中間体にチオホスゲンがあると。本当にチオホスゲンが単立するか、要するに生成するかというのは、毒性の関係で非常に重要だと思うのです。

もう一つは、最後に説明があると思うのですが、GSH の濃度が非常に高くなると。これは恐らく、そこを反応させるために、腸管上での濃度が非常に高くなるのであろうと思うのです。だから、この剤の代謝は、評価書に載せてあるフローは、あくまでも反

対側の部分だけで、要するに骨格の部分だけですけれども、本来は反対側のチオホスゲンの中間体を經由して呼気にどれだけ行くかとか、そこら辺の代謝率あるいは代謝物の生成量をきちっと明確にする必要が私はあると思います。

そういう意味で、先ほどの評価書の 70 ページの胆汁中への排泄というのが載っておりますけれども、これを前に持ってきて、それでチオホスゲンの反対側はこういう形で代謝されて排泄されるというのは、はっきり明記しないと、後ほどの私のコメントに書いてありますヤギのところで、突然、呼気中に 20 何%の排出量があったというふうに出てきますので、その辺の説明が全くないところでそういう数値が出ると、非常に違和感を感じるということがありますので、これを前に持ってくることをお勧めしたいと思います。

○ 三枝座長

あと、内容的には。

○ 永田専門委員

内容的には、剤の動態に関しては、今お話があったように、比較的吸収、かなりいくのですが、排泄も早いということで、動態的には大きな問題はないと思いますが、今言った点と毒性との関係がどこまでかかわってくるかというのが、もうちょっと先の毒性のところのディスカッションで何かサジェスションがあればというふうに思います。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。今日一番の問題の腸管の影響ということで、また永田先生には議論に加わっていただきたいと思います。よろしくお願いします。

それでは、植物のほうに移っていただけますか。

○ 横山評価専門官

17 ページをお願いします。

まずトマトの試験でございます。こちら未同定代謝物に関する情報を 29 行目から田村先生に御追記いただいております。主な代謝物は代謝物 D と C が生成しております。

18 ページになりますが、田村先生から御指摘いただきまして、未同定代謝物生成量が多いということで、こちらの表 8 に追記させていただきました。あと、田村先生からの御意見として、代謝物 Q の暫定的な経路と推定代謝物は不要ではないでしょうかという御意見をいただいております。

18 ページの 5 行目から、ばれいしょの試験です。こちら代謝物の情報につきまして、未同定代謝物の情報を含めて田村先生に御追記いただいております。代謝物 C と D が主な代謝物になっております。

19 ページからぶどうの試験です。この試験でも、やはり B と D の抱合体が主な代謝物として認められております。

20 ページの 11 行目からアボカドの試験も実施されておまして、代謝物 B、D が主要な代謝物として認められております。

小麦も同様に、同じような代謝物が認められております。

22 ページ、キャベツです。こちらは代謝物 C、D が認められております。

22 ページの 21 行目からになりますが、植物体内における代謝経路としましては、加水分解により代謝物 B が生成し、さらに加水分解されて C、D が生じ、これら代謝物の一部は抱合体の形で存在していると考えられております。

22 ページの下の方になりますが、田村先生から、気になる点ということで、抄録の記載につきまして御意見をいただいているところでございます。

23 ページから土壌中運命試験です。

まず好氣的土壌中運命試験で、こちらは半減期は 2 日と短くなっておりまして、分解物は B、C、D が検出されております。田村先生から、やはり抄録の記載について御意見をいただいております。

次に、23 ページの 16 行目から好氣的土壌中運命試験、2 本目の試験です。半減期は 75.4 日と算出されております。

30 行目から、評価書の記載につきまして、22 行目の田村先生の御修文に関してですが、評価書の記載で、処理 12 か月後までの累積につきましては、「処理後 12 か月」というふうに記載させていただいております。12 か月目のワンポイントを指すときは「処理 12 か月後」というふうに記載を区別させていただいているところでございます。御確認いただければと思います。

24 ページ、嫌氣的土壌中運命試験でございます。こちらは主要分解物として D が認められております。また、二酸化炭素も多く認められております。

19 行目から好氣的/嫌氣的土壌中運命試験で、分解物 B、D が認められ、半減期は好氣的条件下では 2.3 日、嫌氣的条件下では 14.6 日となっております。

25 ページ、こちら水中運命試験です。

まず、加水分解試験が実施されておりまして、pH が高くなるほど半減期が短いという結果が出ております。(1)、(2)ともそのような結果かと思っております。

22 行目から、田村先生に、代謝物というところですが、「推定分解物」ということを明記していただきました。また、抄録につきましても、未同定化合物につきましては、括弧や破線などでその旨わかるように記載すべきではないかという御意見をいただいております。

25 ページの 27 行目から水中光分解です。光分解は遅くて加水分解反応が主要であるというふうに考えられております。

26 ページの 22 行目からになりますが、田村先生からの確認ということで、暗対照区の分解の時間が pH 3、pH 4、これは (3)、(4) の暗対照区の結果のことを指されているのかと思うのですが、それが親化合物の半減期 pH 5 よりも長い理由はということでございます。

26 ページの 24 行目から土壌残留試験です。結果につきましては表 16 にお示しさせていただいております。比較的短い時間で分解がされております。

27 ページの 3 行目から作物残留試験です。こちら、数字について先生から御修正いただいております、8 行目の代謝物 B の最大残留値は最終散布 60 日目が最大ということで、「45」から「60」に修正させていただきたいと思います。申しわけございませんでした。また、ぶどうにつきまして、登録の申請の内容が収穫 45 日前まで 2 回散布という内容になっておりまして、その範囲内の最大の残留値を記載するというところで、まとめさせていただいているところです。御確認いただければと思います。

説明は以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

田村先生、修文いただいておりますけれども、言葉の統一も含めて解説をお願いいたします。

○ 田村専門委員

もう、今御報告いただいたとおりで、私のほうから特にないのですが、気になるのは、先ほど動物代謝のところでも出ていましたが、ホスゲンが反応性が高い化合物ですので、それについてはトレースされていないというのは同じことですが、それとは別に、そもものところで気になるのは、2005 年に農薬登録申請があずきときゅうり等でされるということですが、植物代謝試験のデータはないのですね。ここは確認ですが、登録失効したときの代謝のデータが出てきていると考えてよろしいのでしょうか。ガイドライン上からいくと恐らく、カテゴリーの中に入っているものが既にされているので、新たにする必要がないということなのかなと理解したのですが。

○ 堀部課長補佐

農薬登録の失効は 1985 年なので、1990 年代以降、ですから具体的に申し上げますと、ばれいしょの試験ですとかぶどう、アボカドの試験、小麦、キャベツ、これらすべて失効後の試験になりますので、失効前にやられた試験とは無関係だというふうに思います。

○ 田村専門委員

ここで議論することかどうかわかりませんが、それはポジティブリスト制度に伴う暫定基準という理解でいいのですか。

○ 堀部課長補佐

恐らくですけれども、海外での登録もございますので、海外の登録申請のときに用いた代謝の試験の結果がそのまま出てきているものと……。

○ 田村専門委員

ここに出てきているということですね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 田村専門委員

我が国には 2005 年 2 月に申請されている。その対象の作物の作物体内運命試験はされ

ていない。

○ 堀部課長補佐

先ほど先生おっしゃったように、そのガイドライン上は、作物群に含まれていれば読み替えが可能だということになりますので、特段、例えばきゅうりの申請があるからきゅうりの試験をやらなければいけないという規定にはなってございませんので、きゅうりの試験というのはやられていないということだと思います。

○ 田村専門委員

そうなのですけれども、ウリ科ですよ、きゅうりは。この作物の体内運命試験では、ウリ科はほかにはないのです。あずきもそうです。

○ 堀部課長補佐

ウリ科ではなくて果菜類というカテゴリーに入ってしまうので、ルール上の話をして恐縮なのですけれども、トマトと同じグループになってしまいます。

○ 田村専門委員

それで先ほど、ここで申し上げてもと言ったのですが、そもそも論として非常に引がかかります。ほかの部会ของときもこういう議論が出たのですけれども。

私のコメントというか、印象は以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。これは追加の試験を要求するということは多分難しいと思うのですけれども、今、すごい重要な発言を田村先生がされたので、これは重要な議論としてここで取り上げられたという議事録だけはしっかり残していただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 納屋副座長

幹事会に上がってきてもめると嫌なので、確認させていただきたいのですけれども、該当する大豆だとかのデータがなくても ADI を決めてもいいのですよね。そういうふうに事務局は考えていますね。これは議事録にしっかり残しておきたいのですけれども。

○ 堀部課長補佐

逆にそこを今、私、先生方にお伺いしようと思っていたのですが。この作物がないことによって大きな問題が生じますかということ、逆に私は田村先生にお伺いしようと思っておりました。

○ 田村専門委員

いつも困るのですね。

○ 堀部課長補佐

いつも先生が気にかけていただいているのは、私も事務局として十分承知しておりまして、いつも私が申し上げるのも同じ答えで、ルール上はこれで大丈夫です、ルール上はこうなっておりますとしか申し上げられないのですけれども。どこの部会でもよく議論になることですが、このデータで評価ができるかどうかということは、テストガイドラインの

規定とは少し距離がある話でございますから、評価ができるかどうかというのは、まさにここでお決めいただくものだとは私は理解しておりますので、先生方の御判断、なかなか追加の試験というのは難しいというのも一方ではございますけれども、ここで評価ができるかどうかという意味で、ガイドライン上の問題とは少し切り離して御見解をお伺いできればと思います。

○ 三枝座長

今までの議論からすれば、対象の作物でやっていないのはやはり問題があるのではないかというのは、先生方の御意見だと思うのですけれども、坂本課長、何かございますでしょうか。

○ 坂本課長

基本的には代謝物の関係というふうに理解しますので、先走ってしまいますが、いわゆる暴露評価対象物質について、新しいといえますか、今データのない植物中で毒性の強いものが出そうだというような感触があるのであればということになるのかなと、補佐の発言を少し別の言葉で言っているようなところがあるのですが、今のところは、この評価書（案）たたき台では、親化合物のみということで、これは今後の御審議でございますが、逆に専門の先生にまさにお聞きしたいのですが、この手の構造のものは、先ほど出た何々科の植物ではこういう代謝が予測できるみたいなお話があるのであれば、ちょっと別になるのですが、そうでないのであれば、納屋先生が御指摘の ADI は毒性のデータから求められるわけですので、そうすることもそれは可能ではないかというふうに思います。まさに代謝物として特に危険性のあるようなものが出そうかどうかという、そういうところの御議論になろうかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。そういう意味では、動物でも話題に上がりましたけれども、ホスゲンの話が。

○ 田村専門委員

そうです。そっちのほうですね。

○ 三枝座長

それが植物でも出るという可能性というか、途中でですね。

○ 田村専門委員

まさしく植物体内運命試験は、今、課長がおっしゃったように、ほかの作物のときに代謝が異なるかというのですが、異ならないと思うのです、このデータは。代謝物としても動物代謝とほとんど同じものが出てくる。メインのものはフタル酸であるということで、そんなに問題にはならないかもしれない。

ほかの作物で行っても同じようなものが出てくだろうというふうに推測はできるということですが、ただ、チオホスゲンが出てきた、チオホスゲン側からの推測はデータがないのでできないということですね。それに関しては、ほかの作物で異なるかどうかという

のはわからないということです。

もう一つは、ここで申し上げる議論かどうかはわかりませんが、ウリ科の作物というのは、御存じの先生もいらっしゃるかもしれませんが、塩素系の農薬を吸い上げてウリ科の果実に、可食部にためるという独特な挙動を示したりもしていますので、土壌中の代謝物をウリ科の作物が吸い上げて、果実中にためるというようなことがあるかどうかというのは、実はこれはそういう試験をしていないのでわからないです。

したがって、ほかの作物の時に代謝が異なるかということに関してはわからないということです。

○ 三枝座長

先ほどの納屋先生の話に戻るのですけれども、この部会としてはどうか、これから対象物質での試験はしてほしいという要望を出すということによろしいでしょうか。それは事務局に伺いたいのですけれども、こういう要望があったというのを出せますか。

○ 坂本課長

評価の必須事項とするというようなレベルでございましょうか。それとも、現実に農薬のガイドラインのどういうところで手当てをして担保するかとかいう議論にもなりますので、その前の段階として、とりあえず関係省庁のほうにこういう議論があったということ伝えて、検討を依頼するということではできるとは思うのですが、どういう回答が返ってくるか、今この場でなかなか言えませんし、もしそれが本当に必要であるのであれば、科学的に必要だから、今後それがないと評価をしないという形までいくかどうかというところにもなりますので。先ほどの御議論ですと、それがなくても一定の評価ができるものもありながら要求するとなると、過剰要求ではないかという反応も当然想像できますので、そのトーンをお教えいただければ、とりあえず関係省庁のほうにも、こういう要望があったので検討をという話であれば、事務方としても打診はできるかとは思いますが、それがないと進まないというようなところまで座長が言われたということでございましょうか、確認なのですが。

○ 三枝座長

いえいえ、そこまでは考えていませんでした。手順としては、部会でこういう要望があったのだけれどもということで、幹事会で議論していただく必要があると思うのですけれども、その結果を待ってから、事務方を通じて関係省庁に要求を出すかどうかというのを決めたいかがかと思うのですけれども、納屋先生、それでよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

補足ですけれども、作物群、どういう作物を選ぶかというようなことに関しては、OECD のテストガイドラインにも果菜類ですとか根菜類の中から 1 つ選ぶようにという記載がございまして、我が国の規定というのが、あながち世界のスタンダードと外れた規定ぶりにはなっていないので、関係省庁に伝えたとしても、例えばそれを受けるほうの側として、なぜそこが必要なのかということがよほど明確でないと、外れていないものから

踏み込む議論になってしまうところが、少し事務方として懸念は持つところではございます。

○ 三枝座長

それでは、繰り返しになりますけれども、第三部会でこういう議論があって、それを幹事会のほうでもう少しもんでいただきたいというところで止めたいと思います。納屋先生、よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先生、先ほど評価に使いますかということに関して念押しの確認ですけれども、田村先生から御指摘いただいたパスウェイに関してなのですが、評価書にも出てまいりますように、今の試験系から見た限りにおいては、B から C、D にいくということで、環の開裂という代謝経路が想定されております。動物の代謝経路ではチオホスゲンになる推定代謝経路は出ているのですけれども、このところは今のところは見えてはいないということは、実験結果からはわかるということだけ確認をさせていただければと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。田村先生、それでよろしいでしょうか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 納屋副座長

事務局にお尋ねしたいのですけれども、4 ページの「審議の経緯」というのを見せていただきますと、2005 年に新規登録の申請があったと考えていいですね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 納屋副座長

このときに、「あずき、きゅうり等」というふうに書いてありますが、あずき、きゅうり以外にも何かがあって、それらの中には、今やっている植物体内運命試験のデータが何か関連づけられるようなものがあるのでしょうか。全くなくて、過去のデータをそのまま使って新規で申請してきたということなのですか。

○ 堀部課長補佐

今回の登録申請でございますが、「等」の中に含まれる作物を明確にいたしますと、あずき、きゅうりのほか、トマト、メロン、たまねぎ、ぶどうがございます。評価書の中にございますように、トマトですとかぶどうの試験というのは、申請の範疇のものを対象として作物の代謝試験をやられております。

○ 納屋副座長

そのところをもうちょっと詳しく書いてあったら、私もそんなに引っかけなかった

のですけれども、あずきときゅうりしか書いてなくて、植物体内運命試験を見たらどこにもそれが出てきていないので、こんなので本当にいいのと思ったのがお尋ねしたきっかけなのですけれども、ここをもう少し詳しく書くことはできるのですか。

○ 堀部課長補佐

ルールの話ばかりで申しわけないですけれども、作物について、違ったタイプの作物を2つ列挙していたのですけれども、少し注意をさせていただいて、例えば植物代謝の試験があるような作物が登録の範囲にあるようであれば、ここに逆に前に出してしまうというような入れ替えは、余り作物を並べてしまうと評価書が長くなってしまうのですけれども、少し工夫させていただきます。ですので、ここもトマト、ぶどう等というふうに差し替えをさせていただければ、4ページの御指摘のところですが、そのほうがわかりやすいということでございますので、そうさせていただければと思いますが、いかがでしょうか。

○ 納屋副座長

田村先生、いかがですか。それでお許しいただけますか。

○ 田村専門委員

はい。ありがとうございます。結構です。

○ 三枝座長

ではそのように整理していただけますか。そうしますと、先生方の御懸念も少しは減ると思いますので、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

それに付随して、要約ですとか食品健康影響評価のところの植物代謝の試験も書き替えさせていただきます。ありがとうございました。

○ 三枝座長

それでは、急性毒性のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

評価書の27ページをお願いいたします。

一般薬理試験は、27ページの表17にまとめさせていただいたとおりでございます。

28ページの表18にお示しさせていただきましたとおり、原体では急性毒性は低い値となっております。

あと、この表18につきましては、浅野先生から吸入の症状を御修正いただいております。また、吸入試験ですけれども、SDラットを用いました1993年の試験が抄録に記載のございました試験で、その次の1988年の試験はEPAの評価書に記載のあったものを記載させていただいております。「0.43」というのは「0.48」の数字の間違いでございました。申しわけございません。そして、次の1991年の試験はJMPRの評価書から抜粋して記載させていただきました。こちらにつきましては、雄0.39、雌0.43という結果が出ております。

29 ページにまいりまして、眼・皮膚の刺激と感作性についてです。眼粘膜については中等度の刺激性、皮膚に対する刺激性は認められておりません。Maximization 法で皮膚感作性が認められております。あと、参照につきましては、この内容を参照させていただいたのは、2006 年の評価書に基づいて記載いたしております、誤記がございました。申しわけございませんでした。

急性については以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

浅野先生、訂正とかいろいろ加筆していただいていますけれども、これでよろしいでしょうか。

○ 浅野専門委員

はい。結構です。

○ 三枝座長

小野先生、修正はこれで、データとか、よろしいでしょうか。

○ 小野専門委員

結構です。

○ 納屋副座長

事務局にお尋ねしたいのですが、27 ページの一般薬理試験、これは今回の申請を意図したわけではないでしょうが、2002 年に日本国内で実験をやっています。当然、農薬ガイドラインに合致するような形でやっているとと思っていたのですが、中身を見ると、中枢神経系は見えてなくて、ただ一般状態観察しかやっていないです。農薬抄録の中を見ますと。それで中枢神経に及ぼす影響がないと判断したのですね、事務局案は。

それから、腎機能についても、一般薬理というか、生体に影響を及ぼす試験として検討するようになっているけれども、これは毒性試験のどこかで腎臓に対する影響はほとんどないというふうに判断したから、これでよしとしたということよろしいですか。これはお尋ねです。今すぐ返事ができないかもしれませんが……。

○ 堀部課長補佐

とりあえず御返事を差し上げたいと思います。それで御納得いただけるかどうかは私には…。まずとりあえずのお答えです。

テストガイドライン上なのですけれども、急性毒性が 2,000 を超えるような弱い毒性物質の場合には、一般状態の観察と呼吸と血圧の試験を実施するというのが一般薬理試験の最小のバッテリーになっていまして、今回の場合には、LD₅₀ が 2,000 を超えておりますので、最小のバッテリーを実施してきたということでございますので、これもまたガイドライン上は合致しているということでございます。ここの薬理がないと毒性が判断できないということであれば、それは評価という意味では別問題でございますが、事務局といたしましては、ガイドライン上の規定には合致した試験成績が提出されていると判断をい

たしました。

○ 納屋副座長

局長通知のほうを見ると、そういうふうなことは書いていないのですが、課長通知のほうに書いてあるということですね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 納屋副座長

わかりました。

○ 堀部課長補佐

63 ページです。

○ 納屋副座長

結構です。ありがとうございます。

○ 三枝座長

それでは、亜急性毒性のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

29 ページからで、まずラットの試験になります。

所見につきまして先生方から御意見をいただいております。御意見が分かれているものですが、表 20 の中の BUN、クレアチニン、クロール、あと ALT の減少についてですが、影響をとるべきかどうかというところで御審議をお願いできればと思います。

この剤としましては、2,000 から前胃のび慢性過角化症などが認められておりまして、無毒性量は得られておりません。

また、ラット 2 本目の試験ですが、31 ページになります。この試験につきましては、まず評価書本文の 11 行目から 12 行目、こちら回復群についての情報です。こちらは三枝先生に御追記をいただいております。また、所見につきましては表 22 にまとめさせていただいております。雄の 3,000 ppm の脳絶対重量減少についてですが、こちらは高木先生からも御指摘をいただいているのですが、相対重量はむしろ増加しているというようなものなのですが、脳の絶対重量が減少しておりまして、この扱いについてお伺いさせていただいているところでございます。こちらについて御確認いただければと思います。

また、32 ページの 3 行目からになりますが、この試験では、先生方から御指摘いただいておりますが、300 から 3,000 ppm、雌雄で若干用量が違いますが、抄録ですと 70 ページに情報があるのですが、胃の病理検査を実施していない用量がございまして、その点から、この試験を評価資料として用いていいか、場合によっては参考資料とする必要があるかどうかという点について御審議いただければと思います。

また、33 ページになりますが、浅野先生から用語の確認ということで御意見をいただ

いておりまして、まず **acanthosis** につきましては、この評価書の中ではなるべく局細胞増生というものを使い、**hyperkeratosis** につきましては過角化症というのを使っているのですけれども、評価書の 41 ページの記載で、表 32 と本文になるのですが、「前胃の角化亢進」という用語を使っております、こちら報告書ですと **hyperkeratosis** というふうになっておりまして、「過角化症」に統一してよろしいかどうか、御意見をいただければと思います。

続きまして、33 ページ、イヌの試験になります。こちらにつきましては、**500 mg/kg** で認められた症状につきましては、三枝先生から、全例で認められた所見ではないですかということで確認を求めるという御意見がありましたので、14 行目からのボックスの下のほうの「事務局より」からに御説明を記載させていただきました。嘔吐につきましては雄 1 例、雌 3 例、退色便と歯肉からの赤色分泌物につきましては全例で認められた影響となっております。

また、三枝先生からの御意見で、33 ページの一番下からになりますけれども、**20 mg/kg** の用量での所見なのですけれども、小葉中心性幹細胞空胞化が認められているということで、具体的には抄録ですと 74 ページになるのですが、**20 mg/kg** で雄で 4 分の 1 例、雌で 4 分の 2 例認められておりまして、こちらの扱いについて御意見をいただいております。所見とすべきかどうか御審議いただければと思います。

また、34 ページの 2 行目からになりますけれども、経皮毒性試験でございます。こちらは、まず「事務局より」ということで 35 ページになりますけれども、トリグリセリド、総コレステロールの扱いにつきまして御意見を伺っているところでございます。こちらにつきましては、先生方から御意見をいただいております、34 ページの 12 行目から 14 行目の記載、こちらについては、こういった試験は余りないのではないかとということで削除いただいております。残すか残さないかという点につきましては、表 24 のほうに御意見をいただいているところでございます。トリグリセリドと総コレステロールを残すかどうかについて、御確認いただければと思います。

続きまして、36 ページの 90 日の亜急性神経毒性試験です。こちらは、腎臓の病理組織学的検査結果が示されておまして、**10,000 ppm** の御修正をいただいたのですけれども、散在性囊胞状尿細管拡張と、**5,000 ppm** の限局性好塩基性尿細管萎縮というのを記載させていただいているのですけれども、こちらにつきましては三枝先生からは、ほかの試験で指摘されていない所見で、偶発的ではないかという御意見をいただいているところでございます。神経毒性に関しましては、亜急性神経毒性は認められなかったというふうに考えられております。

亜急性についての御説明は以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは順番に議論したいと思いますけれども、まず最初のラットの 1 番目の試験で

すけれども、これで 1 つの問題はクロールを残すか削除するかという、これについて先生方からは、残してもいいし、どちらでもいいという。浅野先生、何かこの点についてございますか。

○ 浅野専門委員

2 番目ですね、「事務局より」の。

○ 三枝座長

そうです。

○ 浅野専門委員

これは非常に判断が難しかったのですけれども、同意していますね。はっきりと自信はないのですけれども。

○ 三枝座長

ADI に関係ないと言えればそれまでなのですけれども、微妙な変化でもありますし、それほど重要な変化とは思われないと私は思います。小野先生も多分そうだと思うのですけれども、どうでしょうか。

○ 浅野専門委員

今、確認しましたが、102%、すごいわずかな変動ですので、私も同意したいと思います。

○ 三枝座長

あとは③のところなのですけれども、病理変化はないのだけれども、アルフォスの減少、これについては、小野先生から栄養不良による可能性があるという御意見ですが、この点はいかがでしょうか。

○ 小野専門委員

ちょっと、アルフォス減少だと判断が難しいと思うのですけれども、栄養不良で下がることはありますので、ほかの試験とか見ていると、本剤は腸管に影響して栄養吸収を阻害しているのではないかと、要するにトータルたんぱくが下がったりとか、そういうのが下がってくるのが認められているので、その可能性がなきにしもあらずなのかということで。無毒性量に影響がない、どちらでもいいと言うとどちらでもいいのですけれども、ここは残してもいいかなと思ったという次第です。

○ 三枝座長

いい機会なので毒性の先生方に伺いたいのですけれども、ほかのデータ、腫瘍などでは、バックグラウンドデータとかよく話題に上がるのですけれども、こういう逸脱酵素とかそういう場合には、その試験のたびにコントロールに比べてどうだということで、前にも議論に出ましたが、それが減少したときにどれだけ意味があるのだという、それがコントロールに比べて減ったのが果たして意味があるのかどうかという、そういうことを私は前から不思議に思っていたのですけれども、その辺について、小野先生、何か御意見ございますか。

○ 小野専門委員

個人的には、逸脱して上がってくる現象をとらえるパラメータですので、今、三枝先生が言ったように、下がっているほうは基本的にはとらないというのが通常なのですが、そういう意味で、ほかの先生方が削除ということであれば、もちろん削除でも結構です。

○ 三枝座長

浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

ALT、AST に関しては、特に減少は入れる必要はないと思うのです。ALP に関しては、長期になってくると胆管が増生したりすると下がってくるというのがありますけれども、対応する病変があるものについて、どちらかというと上がるほうが毒性学的に意義があるものに関しては、入れていなかったことが多かったものですから、この部分でも、90 日間で特に病理の変化もない、そして栄養不良によるものと推測されますけれども、その部分に関しては体重増加抑制とかその辺の、より多い投与量で出ているものですから、この部分は削除してもいいのかなというふうに考えています。

○ 三枝座長

わかりました。どうもありがとうございます。

では、ALP の減少については削除ということでお願いします。

あと、浅野先生から後のほうでの御指摘もありますけれども、*acanthosis* の訳語として、それから *hyperkeratosis*、これは先ほど御説明ありましたけれども、*acanthosis* のほうは棘細胞増生、それから *hyperkeratosis* のほうは過角化症ということで統一したいと思いますけれども、それでよろしいでしょうか。

○ 浅野専門委員

ここに書かせていただいたのは、国立衛試の病理用語集ですね、これに日本語訳としてこの両方が選択されていますので、統一されればいいと思うのですが、個人的には、*hyperkeratosis* に関しては角化症という、症候群の「症」という用語を所見用語として用いるのか…。「角化亢進」というのがほかの剤の場合でも結構、通常用いられていますね。ですから、どちらに統一するか、どちらも正しいと思いますけれども、個人的には「角化亢進」で統一したらいいなという感じは持っています。

○ 三枝座長

ここで三森先生に御登場願いたいのですが、*hyperkeratosis* の訳語はどうでしょうか。

○ 三森委員

病変名としては角化亢進でしょうね。「症」という名前をつけるのはちょっとおかしいような感じがしますので、浅野先生の御意見に賛成します。

○ 三枝座長

ありがとうございました。では、hyperkeratosis は角化亢進ということで。

acanthosis はこれでよろしいですか。では、acanthosis のほうは棘細胞増生ということで、よろしくお願いします。

次に進みまして、ラットの 2 番目の試験ですけれども、これで小野先生も指摘されていますけれども、病理の検査が途中のがしていなかったりということで、私も結論はこの試験からは出ないと思うのですけれども、小野先生、その点に関してよろしくお願いします。

○ 小野専門委員

一応、最高用量で所見が見られたら中低用量で検査するのはガイドライン上決まっていると思いますので、そういう意味でガイドラインからも逸脱していますので、これは評価できないというのが正直なところです。

○ 三枝座長

そうしますと、これは参考資料扱いでよろしいでしょうか。

○ 小野専門委員

そうですね。

○ 三枝座長

浅野先生、それでもよろしいですか。

○ 浅野専門委員

はい。同意いたします。

○ 三枝座長

あと、脳の絶対重量の減少ですけれども、これは非常に考えにくい現象なのですけれども、それで私、背景データをとお願ひしましたけれども、どうもそれはなさそうだということなので、これについて、浅野先生も考えにくいとおっしゃっていますが、この点いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

直接脳に影響を及ぼすというような変化ではないと思うのです。だから、全体の栄養状態によるものと考えますので、毒性学的意義は低いと考えて判断すればいいと思います。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。脳重量の減少については削除ということですが、先ほども議論がありましたように、検査の仕方が不十分であるということで、この試験に関しては参考資料として評価の対象にしないということで、お願いします。

○ 堀部課長補佐

その際、いつもお尋ねすることですが、脚注として参考資料にした理由を明記することになっております。この場合には、検査項目が足りないということを記載すればよろしいですか。

○ 三枝座長

そうですね。検査項目というか、検査が不十分であると。要するに 300 から 3,000 ppm の範囲での病理検索が不十分であると。

○ 堀部課長補佐

わかりました。明確に記載させていただきます。

○ 三枝座長

次に進みまして、90 日のイヌの実験ですけれども、これに関しては、分泌物のほうで先生方から修文いただいていますけれども、この修文でよろしいでしょうか。小野先生。

○ 小野専門委員

はい。

○ 三枝座長

浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 三枝座長

私のほうで気になったのは、小葉中心性の空胞化について、4 匹のうち 1 匹といえども見られたということ、これは影響ではないかと思ったのですけれども、この点について、浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

完全に否定はできないと思います。

○ 三枝座長

小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

今見ると、雄で 1 匹、雌で 2 匹出ていますので、これは影響としてとらえてよろしいのではないかと思います。

○ 三枝座長

そうすると、この試験の無毒性量というと、20 mg 未満ということだと。

○ 小野専門委員

はい。

○ 三枝座長

では、これは 20 mg 未満ということでお願いします。

それから、次の亜急性の経皮毒性ですけれども、これはちょっと私、奇異に感じたのは、ラットの試験では皮膚に刺激性はないとしてありましたけれども、こういうふうに経皮毒性をやったらかなり皮膚に傷害ができたということで、それによっていろいろとネズミの状態が悪くなったと思うのですけれども、それは別としまして、高木先生のほうから御意見をいただいているのですが、今日いらしていないので御意見を伺えないのですけれども、これに関して、高木先生の御意見に対して、例えばトータルコレステロール減少について

は毒性として残しておいたほうがよいというような御意見もありますけれども、これに関しては、先生方はそれほど意義を感じていらっしゃらないようですけれども、浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

トリグリの増加も含めてですね。

○ 三枝座長

はい。

○ 浅野専門委員

ですから、所見として残してよいと思います。

○ 三枝座長

小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

これもちょっと悩んだのですが、どちらでもいいと言えばどちらでもいいですが、メカニズム的な部分を何とも判断できませんし、そういう意味では、程度からするとトリグリの増加は 188%、コレステロールの低下は 48%、半分になっていますので、程度的にかなり過激ですので、そういう意味では残してもいいのかなというのが僕の判断です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。では、これは残すということでお願いします。

あと、これは皮膚、経皮毒性ですので、食品安全のほうの観点から違うのですが、結論的には、体重増加抑制が見られたので、一般毒性は 1 mg/kg、それから皮膚に対する毒性は 1 mg/kg 未満ということになりますけれども、先生方、この結論でよろしいでしょうか。浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

1 mg 未満ということですよ。

○ 三枝座長

はい。

○ 浅野専門委員

この毒性試験に関して言えば、認められている所見は検体の影響と考えられますので、結論はこれでよいかと思います。

○ 三枝座長

小野先生もよろしいですか。

○ 小野専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、5 番目の亜急性神経毒性試験は、亜急性毒性はないという結論で、あと表で浅野先生に修文していただいていますけれども、「散発性」と「散在性」というところがイメージとして、ちょっと説明していただけますか。

○ 浅野専門委員

これも私の感覚なのですが、腎臓の切片で見た場合に、ところどころに病変があるというのが散在性というふうに、散発という場合は個体ごとに発生頻度が違うという、そういうイメージでとらえていましたので、ここは「散在性」とあえて書いてみました。

○ 三枝座長

あと、私の個人的な意見として、ここにも書きましたけれども、ほかの試験で腎臓の所見がないというのが気になって、この試験だけなので、ほかにもいろいろラットで試験されていますけれども、この試験だけだったので、偶発的ではないかという印象を受けたのですけれども、小野先生、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

三枝先生が言うように、全体を見渡して腎臓は余りターゲットとは考えにくい剤なのですけれども、これが偶発的に起こるような所見なのかどうかというのが判断できませんでしたので、むしろ浅野先生の御意見とかもお伺いしたい。

○ 三枝座長

浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

程度にもよるのですが、余り細かく内容を見ていないのですけれども、90 日間ですよ。偶発的に出ると言えば出る所見の内容ではあると思います。有意差がない変化ですよ。だからほかの試験と、特に長期の試験も考え合わせますと、加齢性に拡張してくるのが出てきますので、長期になるとまた増えてくるのかもしれませんが、それはコントロールとの比較になりますけれども、有意差がないという観点からして、しかも雄だけに認められているところからしても、5,000 にも認められるのは気になるのですけれども、削除してもいいのかなと今考えています。

○ 堀部課長補佐

抄録のデータは 84 ページに記載がございます。限局性好塩基性尿細管萎縮のほうは、ドーズが上がるに従って程度的にも少し増悪しているようにも見えますが、先生御指摘のとおり、有意差がつくような話ではないということです。

それから、嚢胞状尿細管拡張については、最高用量群と低用量群で、最高用量群のほうの数的には少し多いのですけれども、発生をしているという状況のようです。

○ 三枝座長

多分、「脚注の投与の影響と判断した。」というところなのだと思いますけれども、この結果が投与に関連するかどうかというところが非常に……。考えられなくもないと。いかがいたしましょうか。

それでは、ADI とは余り関係ないので、こういう所見があったということで記録として残すという形で、いかがですか。では、そういう判断でよろしくをお願いします。

○ 堀部課長補佐

議事録に残すために整理をさせていただきますと、これらは、腎臓の所見というのが他の試験においては出てこないもので、偶発的なものの可能性も考えられるけれども、数字と程度を確認した結果として有意差はつかないものの、ここでは毒性の所見として残すべきだろうという御判断をいただいたという整理でよろしいですか。

○ 三枝座長

上手にまとめていただいてありがとうございます。そのようにお願いいたします。

それでは、慢性試験のほうに移りたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

37 ページから、まずラットの 2 年の慢性試験です。

所見の表の表 28 につきまして御意見をいただいております。まず三枝先生から、雄の肝臓の散発性限局性細胞変性、マーカーがつけてあるところです。それと、雌雄の亜慢性肝炎、甲状腺のろ胞細胞過形成、こちらは用量相関性がないので不要と考えますと御意見をいただいております。

ほかに、高木先生から御追記、小野先生から御修正、浅野先生からも御修正いただいております。38 ページの 4 行目からの三枝先生からと浅野先生からの御意見で、肝臓の散発性限局性細胞変性は、三枝先生は削除でという御意見なのですが、浅野先生から修正、肝臓の変異細胞巣という御修正の御意見をいただいております。また、「前胃のび慢性扁平上皮過形成」と案で書かせていただいた用語ですけれども、こちら、お二人の先生から違う御修正をいただいております。原文のほうを確認しましたら、**squamous epithelial hyperplasia** という、すみません、読み方が変かもしれないですが、原語がございましたので、どのように修正したらよろしいか御指示いただければと思います。

この試験は以上でして、次に 38 ページの 6 行目からイヌの 1 年間の試験です。

まず、38 ページの一番下ですが、所見の御修正をいただいております。それに伴って、「BUN」削除で「TP」というふうに御修正いただいております。表 29 の中にも、血液生化学的測定値の御修正をいただいております。

精巣につきましては、病理組織学的変化を伴って絶対重量の減少が見られている 1,300 の雄を、重量の減少を影響ととらせていただいたことについて御意見をいただいております。小野先生から、影響としてよいと思いますと御意見をいただいております。40 ページの上のほうのボックスの、小野先生がお二人いらっしゃるのですけれども、小野先生と浅野先生から御意見をいただいております。浅野先生からも毒性所見として記述というふうに御意見をいただいているところでございます。

あと、三枝先生から、マーカーの部分の記載について、13 週のみの影響で、用量相関性はないのではないですかという御意見をいただいております。御確認い

ただければと思います。

40 ページの 4 行目からイヌの 2 本目の試験です。こちらは 1 本目の試験よりも低用量で試験が実施されております。

こちらは、表 30 ですが、雌の 120 ppm のところ、所見の見られた時期について、三枝先生に御追記いただいております。

この試験につきましては修正は以上で、1 本目の試験で NOAEL がとれていなかったのですけれども、2 本目の試験で、10 mg は毒性所見なしというふうになっております。

41 ページ、2 年間の慢性/発がん性併合試験です。

こちらは、慢性群と発がん性群の投与時期について、三枝先生に御追記いただいております。

あと、表 32 の所見につきましては、「胃」と記載しておりましたが、「前胃」というふうに御修正いただいております。そうしますと 11 行目も「前胃」かと思います。

20 行目から、三枝先生から御意見をいただいております。途中死・切迫と殺例に認められた病変と対照群の病変、こちらに質的な差異はなかったかという御意見です。

41 ページの 22 行目からになりますが、ラットの発がん性試験です

まず、非腫瘍性病変につきましては表 34 になります。雄の精巣絶対重量と比重量の増加につきましては削除いただいております。あと、網かけのあります食道のび慢性軽度過角化症につきまして、用語については直させていただきますが、「軽度」という程度、今回評価書では削除させていただいております。こちらでもあわせて削除させていただきたいと思います。

あと、次のページになります。43 ページですけれども、乳腺の良性線維上皮腫瘍と甲状腺 C 細胞腺腫の発生頻度になります。こちらは Peto の検定が実施されておまして、一番右から 2 番目のカラムが雌で傾向検定で有意差があるとされたもので、乳腺と甲状腺、両方ですね。雌雄あわせて検定したもので、乳腺のほうは有意差があるという結果になっております。

ちょっと戻りますが、42 ページの 5 行目、「乳腺における良性線維上皮腫」という記載ですけれども、「良性線維腺腫」というふうに御修正いただいております。

こちらの 2 つの病変についてですけれども、評価書の 5 行目から 11 行目になりますが、背景データと比較しまして、検体投与による影響とは考えられなかったというふうに考察されております。結論といたしまして、評価書では、現在発がん性は認められなかったというまとめにさせていただいております。

43 ページになりますけれども、この用語についてですが、御意見をいただいております。線維腺腫かどうかということですので、報告書の記載、「事務局より」ということで記載させていただいております。御確認いただければと思います。

43 ページの 6 行目から、マウスの 2 年間の発がん性試験になります。

まず非腫瘍性病変ですが、45 ページの表 37 になります。こちらは御修正いただいております。

りまして、十二指腸の限局性慢性活動性腹膜炎、3,500 から 7,000 ppm に上げていただいております。あと脳の重量、雌の 1,000 ppm で削除いただいております。腫瘍につきまして、前胃粘膜、十二指腸のほうの腫瘍発生頻度が増加しております。

1 ページお戻りいただきまして、44 ページになります。14 行目からと 20 行目から、三枝先生と浅野先生にそれぞれ文言につきまして修文いただいております。どのように修正させていただけばよろしいか、御指示いただければと思います。

また、44 ページの 27 行目からの網かけの部分です。こちら、このデータは農薬抄録に記載されていないという御指摘を三枝先生からいただいております。この記載につきましては JMPR の評価書の記載を持ってきたもので、以前の幹事会での審議で入れるようにという指示があって、そのままこの評価書に残していたものですが、肉眼的な所見でのこと、あと報告書のほうも確認させていただいたのですが、ここに書いてある文章の事実関係が事務局では把握することができなかったということもございまして、この記載をこのまま残してよろしいか、もしくは削除がよろしいか、御判断いただければと思います。

続きまして、またマウスの 2 年の試験で、46 ページの 6 行目からになります。

こちらにつきましても、まず非腫瘍性病変の表 40 につきましては御修正いただいております。小野先生から、1,000 ppm の雄の摂餌量低下、1,000 ppm に入れていただいております。有意差のある変化ということで入れていただいているかと思うのですが、摂餌量の低下、体重増加抑制を伴っている用量から言えることが多いようにも思いますので、この用量からでよろしいか、申しわけありませんが、念のため御確認だけいただければと思います。また、本文ですが、5 行目から 7 行目、用量のほうを記載いただいております。

また、腫瘍性病変に関してですが、表 41 になります。胃のほうも追記という御指示をいただきまして、数字を入れさせていただきました。あと、高木先生からは、腎についても、腺腫と腺癌を合計したもので統計計算する必要があるのではというように御意見をいただいているところでございます。表 41 のとおり、十二指腸の腺癌、腺腫及び腫瘍合計の増加、あと空腸の腺癌、空腸の腫瘍合計、雌で空腸の腫瘍合計に増加が認められたというふうに評価書にまとめているところでございますが、胃と腎、こちらはどのように扱えばよろしいか、御審議いただければと思います。

48 ページの 6 行目からになります。マウスの発がん性試験です。

こちらにつきましては、50 ページに三枝先生から御意見をいただいております。死亡率が雌雄で高いということでいただいているところでございます。雄で 70%以上、雌で 65%以上という数字でございます。

長期につきましては、御説明は以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

このデータの評価についてはいろいろ難しい点もありますので、順繰りにやっていきたいと思いますが、まず 2 年間の慢性毒性、ラットですけれども、これについては、わかりやすい用語のほうからいきますけれども、先ほどの前胃のび慢性扁平上皮過形成、これが **epithelial hyperplasia, squamous** とつきましたか。そうすると **acanthosis** と同じ意味なので、どういたしましょうか。浅野先生のほうから扁平と括弧でちゃんと入れていただいているので。

○ 浅野専門委員

英語の報告書のほうでは、たしか「**Diffuse hyperplasia of the non-glandular**」という記載だと思うのです。ですから、棘細胞を除けばいいと思います。上皮でも……。

○ 三枝座長

上皮でもいい。

○ 浅野専門委員

はい。いいと思います。

○ 三枝座長

non-glandulars の表現はどうしましょうか。ネズミであれば扁平上皮になるのだけでも。

○ 浅野専門委員

三森先生、いかがでしょうか。

○ 三森委員

前胃の扁平上皮でよいのではないですか。

○ 三枝座長

では、これは浅野先生の案を採用したいと思います。

あと、肝臓の変異細胞巣、これは浅野先生の案でいいと思うのですけれども、先生、よろしいですね。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 三枝座長

小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

浅野先生の案でよろしいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

表 28 は先生方から修正していただいていますけれども、修正案でよろしいと思いますけれども、小野先生、よろしいですか。

○ 小野専門委員

特に気になるところはないので、結構です。

○ 三枝座長

浅野先生、よろしいですか。

○ 浅野専門委員

結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

次に 1 年間のイヌの試験なのですけれども、これに関しては、データが途中のものと最後のものとがあるのですけれども、順番からいって、上 2 つ、小野先生の意見になっていますけれども、上が浅野先生ですか。40 ページの。

○ 浅野専門委員

下です。

○ 三枝座長

下が浅野先生ですか。

○ 浅野専門委員

そうです。

○ 三枝座長

私もこの試験では 51 週を重要視すればいいと思うのですけれども、小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

私も基本的には、1 年間投与後の影響を見る試験ですので、最終的に影響として出ている部分を見ればいいのではないかと。

○ 三枝座長

ですから、私がマーカーのところで 13 週だけにあるというのは、削除してもよろしいですか。では、これは削除ということをお願いします。

結論的には、325 mg 未満ということで、これで結論はよろしいですね。ありがとうございます。

次のイヌの 2 番目の試験なのですけれども……。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。雌の LOAEL の評価書に記載すべき所見は、尿量減少でよろしいですか。

○ 三枝座長

さっきの話からすると、12 週のみなので、雌の場合は 325 ということになりますけれども、先生方、よろしいですか。では、雌は 325 ということをお願いします。

○ 堀部課長補佐

そうしますと、整合性の観点から幾つかお尋ねなのですけれども、雄の 650 mg の投与群の先生から御指摘をいただいた尿の pH の低下なのですけれども、これも 650 の投与

群 24 週という御指摘をいただいています、この所見が 1 段上に上がるかどうかという点と、もう 1 点、雌のほうで同じ尿の pH の低下は 1,300、最高用量群にあるのですけれども、これも投与 12 週後というふうに先生から御追記をいただいているのですが、これらの所見の取り扱いについて御検討をお願いします。

○ 三枝座長

これは 12 週のみ、途中でしか見られていないので、削除でいいと思うのですけれども、先生方、それでよろしいですか。

では、それは削除ということで、ですから雄の pH のやつが 1 段上がるということをお願いします。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

それで、雌の代表的な LOAEL の所見、評価書本文中に記載する所見ですけれども、650 のところ、嘔吐、下痢、体重増加抑制というような所見が認められておりますが、何か特筆すべき所見がございましたら御指摘ください。

○ 三枝座長

今までの流れからすると体重増加抑制でいいと思うのですけれども、先生方、いかがですか。ではそれをお願いします。

それで、今の試験で NOAEL が決まらなかったの次試験があるわけですが、これについては、結論としては、体重増加抑制が認められたことで 10 mg ということで、これは全然問題ないと思います。よろしいですか。

では、次にラットの 2 年の慢性/発がん併合試験ですが、これについては、私が気になったのは、コントロールでも出ているのですけれども、前胃のところで、びらんとか潰瘍が結構、コントロールを見なければ、ドーズ・ディペンデンスがありそうな印象があったのですけれども、それでお伺いしたのは、コントロールと投与群で病変の質的な差があったかどうかということなのですから、御回答では二言でまとめられているので、何とも質的な評価ができないのですけれども。

○ 堀部課長補佐

報告書のほうにそれ以上の記載があるかどうかを確認させていただきたいので、先に進めていただいて、少しお時間いただければと思います。

○ 三枝座長

わかりました。ではそれを確認していただければと思います。

次のラットの 2 年発がん性試験ですが、これについては修文がありますけれども、乳腺の、多分、Fibroadenoma だと思うのですけれども、これを benign fibro-epithelial tumor、同じものではないかと思うのですが、浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

私は Fibroadenoma と考えてということで、こういうふうにしたのですけれども、線

維腺腫という判断をしました。

○ 三枝座長

小野先生、いかがですか。fibro-epithelial tumor というのは、私は余りなじみがないのですけれども。

○ 小野専門委員

Fibroadenoma と基本的には同じではないですか。ちょっと僕もそこまで用語が。

○ 三枝座長

ここで三森先生に助けていただきたいのですけれども、いかがでしょうか。

○ 三森委員

恐らく線維腺腫のことだと思うのですが、英文が benign fibro-epithelial tumor となっているので、それを訳しておいたらどうですか。限定しているわけではないと思うのですけれども、中立にしておけばよいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、事務局案をそのまま残すということで。でも、上皮腫というのはおかしいですね。

○ 三森委員

epithelial ですので、乳腺良性線維上皮性腫瘍ですね。「性」を入れる。42 ページの表 35 のところにありますね。良性線維上皮性腫瘍。

○ 三枝座長

あと、この実験で精巣のことなのですからけれども、これは Fischer ラットということで、私は精巣が大きくなるのは自然発生腫瘍だと思ったのですけれども、これに関して、小野先生、いかがですか。表 34 の雄の精巣絶対重量及び比重量増加ですね。

○ 小野専門委員

一応、投与の影響としてとらえていいのではないかと私は思います。

○ 三枝座長

浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

表 34 ですね。

○ 三枝座長

はい、表 34 です。

○ 浅野専門委員

1,000 と 2,000 の部分ということで、用量に依存性は認められないという、ここがちょっと気になるところで。

○ 堀部課長補佐

データは抄録の 116 ページです。下の表の一番下に精巣の重量がございすけれども、中用量群では絶対重量、比重量ともに対照群 130 で、上のドーズは 124、123 というこ

でございます。

○ 三枝座長

このデータからすると、用量相関はないと思うのですけれども。

○ 堀部課長補佐

上のドーズで精巢の嚢胞が認められておりますが、それとの関連は何か考慮する必要がありますか。

○ 三枝座長

小野先生、何かありますか。

○ 小野専門委員

関連が完全に否定はできないのですけれども、関連があると完全に言えるかという、それもちょうと……。

○ 三枝座長

小野先生の今の御発言が一番正直なところだと思うのですけれども、浅野先生、いかがですか。一応、所見として残すということで。

○ 浅野専門委員

そうですね。完全に否定できないという観点からすると、そうなるかと思います。投与していない群と比較すると増加はしているのですね。特に最高用量。嚢胞に関しては、精嚢の腫大と嚢胞に関しては最高用量で多くなっていますし、所見として残してもいいのかなというふうに思います。

○ 三枝座長

三森先生、お願いします。

○ 三森委員

精嚢の嚢胞化は、抄録を見ると 4 例ということで大した頻度ではないですね。でも否定する理由がないので残しておくけれども、精巢重量は、Fischer ラットですから、精巢間細胞腫が多く発生しますので、これは毒性学的な意味はないと思います。削除でよいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、表 34 の 2,000 ppm の精嚢の嚢胞は残しておいて、精巢の絶対及び比重量増加は削除ということでお願いします。

次にまいりまして、ここからが十分議論していただきたいところなんですけれども……。

○ 堀部課長補佐

先生、そこにいく前に、先ほどの前胃のびらんと潰瘍に関する所見の情報ということだったのですが、報告書上はこの所見名に対して何例、何例という記載のみで、例えば程度の情報といったようなものも報告書上は確認できません。また、病理の写真があるかというお尋ねがくるかと思ったのですが、そのような写真も確認はできません。ただ、これもまた私、毎度申し上げていることで恐縮ですが、本剤は報告書が出ておりますので、こ

れ以上のものを要求しても、なかなか物は出てこない可能性が高いかなというふうに考えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、私のこの質問は忘れていただいて結構です。

次からが一番重要なといいますか、私の印象を先に言ってしまうと、マウスで十二指腸にこういうがんができるなんていうことは、非常に珍しいというか、余り先生方、御経験がないと思うのですけれども、結果として出たことには間違いはないと思いますけれども、マウスの①のほうで、浅野先生と私の文章はほぼ同じことを言っていると思うので、これは浅野先生の文章を採用していただければと思います。

あと、表 37 で小野先生に修文いただいていますけれども、この訂正でよろしいでしょうか。

○ 小野専門委員

結構です。

○ 三枝座長

あと、脳の重量については、先生方、同じような意見なので、これは削除ということでお願いします。

それで、先ほど御説明もありましたけれども、マーカーのついたところ、これは、JMPR には文献を引用して記載があるのですけれども、抄録ベースではこの記載がなかったことと、このディスカッションがそれほど重要ではないように思うのですけれども、小野先生、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

私もこの記載に相当するところは見つけられなかったのですけれども、今の話だと、ないということなので、削除ということでよろしいのではないかと思います。

○ 三枝座長

浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

私も同じ意見です。

○ 三枝座長

すみません、これはいきさつが、私、存じないのでけれども、幹事会でこれを入れたということだったのですが、そのときはどういう状況でこれが入ったのでしょうか。

多分、この審議が終わった後で幹事会に上がったときに、どうして削除したのだとまた叱られるかもしれませんけれども、そのときに考えます。

○ 堀部課長補佐

念のために確認をもう一度入念にはとりますけれども、根拠がなかったのかということですが 1 つ大きな理由としては説明できるかと思います。また、経緯に関しましても、我々が調べた限りにおいて、なぜ途中で入ったのかというのが完全に把握し切れていない、

よくわからない状態になっておりますので、それも再確認をして、御説明できるようにいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。そのようにお願いします。

この試験では、NOAELは決められなくて、1,000 ppm 未満ということで、次の試験があるわけですが、そこにおいては、マウスで十二指腸の発がんが認められまして、それでここでもまた NOAEL は決められていません。小野先生に修文いただいていますけれども、47 ページのドーズをはっきりとさせていただいた、これでいいと思うのですけれども、よろしいでしょうか。

○ 小野専門委員

はい。

○ 三枝座長

あと、腫瘍の発生頻度で、事務局のほうで胃の乳頭腫も加えていただきましたけれども、これは参考になるデータと思うので、加えていただいてよかったと思うのですけれども、先生方、よろしいでしょうか。

それと、2 年間の発がん性試験で、これはまたマウスなのですからけれども、これについては……。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。2 番目の今の試験なのですが、高木先生の御指摘で、腫瘍性病変の表に腎臓の腺腫、腺癌もという御指摘があるのですけれども、この取り扱いはいかがでしょう。

○ 三森委員

何ページですか。

○ 堀部課長補佐

抄録の 148 ページです。ちょうど真ん中辺に腎の所見があるのですけれども、腎の上のほう、リンパ肉腫と尿細管の腺腫のところで、特に尿細管の腺腫で 0、1、0、4 という数字がありますので、このあたりを御覧いただければと思いますが。

○ 三森委員

全然発生母地が違うので、リンパ肉腫と尿細管の腺腫を一緒にする必然性はないです。高木先生がおっしゃっている腺腫、腺癌というのは何ですか。腺癌が出ていますか。その下に 1 例出ているのですね。

○ 堀部課長補佐

下に腺腫、腺癌が別なところで求められています。腺腫のほうが 0、1、0、4、腺癌が 0、1、0、1 です、雄で。それから雌のほうは……。

○ 三森委員

12,000 ppm で 5 例になるということですか。

○ 堀部課長補佐

腺腫、腺癌、足すと 5 例になります。

○ 三森委員

75 例中の 5 例で、有意差はつかないのではないですか。

○ 堀部課長補佐

79 分の 5 ですね。

先ほどの胃と同じで、この剤の毒性プロファイルを把握する上で重要な所見であるということであれば、有意差がつかなくても記載するというのはあり得ると思いますけれども、記載の必要性について御判断をいただければと思います。

○ 三枝座長

腎臓の所見ですけれども、一連の流れとしては、消化器の腫瘍ということで、胃の乳頭腫とかというのは意味があると思うのですけれども、突如、腎というふうに言われても、関連性が乏しいと私は思いますけれども、小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

ほかの試験のときもコメントしましたがけれども、この剤は腎臓はターゲットになると思えないので、ここの腺腫、腺癌、合わせて 5 例というのは、余り参考としても必要がないのではないかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

全く同じ意見です。取り上げる必要もないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、欠席されていますけれども、一応、こういう意見で入れないということで、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

議論の概要はお伝えいたしますので。

○ 三枝座長

それで、最後の試験ですけれども、これは私が気になったのは、先ほども御説明にありましたけれども、余りにも死亡率が高過ぎるというか、最終的に検索した動物数が少なく、これで評価できるのかというのが私の率直な意見なのですけれども、浅野先生、この辺はいかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

結局、最後に生存した動物数というのがかなり少なくなってしまうわけで、30%と35%ということで、発がん性に関する評価というのはかなり難しいのではないかと思います。用量設定ということ自体で問題があると考えます。

○ 三枝座長

小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

浅野先生の意見に同意です。

○ 堀部課長補佐

すみません。またテストガイドラインを持ち出すのは恐縮なのですが、一応規定上は、マウスの試験ですと、投与開始後 18 か月時点での生存率が 25%を下回ってはならないという規定になっているので、一応、70%あるいは 65%の死亡率であれば、規定上はクリアはできております。

○ 三枝座長

これは、例えば微生物モニタリングの結果とか、そういうものは要求できますか。

1994 年時点で……。

○ 横山評価専門官

事前に先生に御意見をいただいておりますので問い合わせまして、とりあえず現時点で、飼料、餌のほうはモニタリングはきちんとやってあったということで、データについては入手できている状況なのですが、そのほかの情報についてはまだ、今のところは未入手となっております。

○ 堀部課長補佐

餌のデータからは、感染症につながるような懸念を示すデータ、まず餌はなかったということだけ、今の段階で確認はできているということでございます。例えば試験舎がどうだったかとか、そういうことに関しては、今の段階では確認はとれておりません。

○ 三枝座長

動物実験する立場からして、1990 年代に入ってこれほど死亡率が高いというのは考えにくいというか、そういう懸念がありますので、ぜひ微生物モニタリングの結果が手に入れば教えていただきたいと思います。

堀部さんがおっしゃるように、ガイドラインには合っているということですが、それだけの数で発がん性を評価できるかどうかということは、また別問題だと思います。

○ 堀部課長補佐

今、それを私も申し上げようと思っていまして、先ほどと同じで、ガイドライン上の問題はクリアしているけれども、これで評価ができるかということは、ここでお決めいただければと思います。ただ、この試験が低用量で、ほかのマウスの 2 本の試験というのが NOAEL がとれない試験、かなりの高用量でやられていて、この試験というのが比較的低用量群が設けられているという、少しほかの試験とは条件設定は違っているということは御理解を。なので、逆に言うと死亡率が高いのは変なのですが、そのような条件設定にはなっておりますということだけ申し添えます。

○ 三枝座長

参考資料にする理由はないのですけれども、先生方、この試験の取り扱いはいかがいたしましょうか。

浅野先生、何かいいお考えはありますか。

○ 浅野専門委員

生存数が多い、用量の低いところで判断するしかないのかなというふうに考えます。

○ 堀部課長補佐

生存数は、ほぼ各群とも同じぐらいでございまして、抄録 152 ページにありますけれども、雄は 7 割超ぐらいの死亡率、それから雌は、対照群で 55 なのですから、投与群では 65 から 67 ということで、死亡率が用量と全く関連しておりません。

○ 三枝座長

最終的には 20 匹いるかいらないかくらいなのですね。だから、どのように死亡していったかによって、発がんする前に死んでしまったとか、そういう懸念が大分あるので。

○ 三森委員

通常、ICR マウスですと、アミロイド症がかなり発生してくるのですね。死亡率が高くなっている一番の原因はそれだと思うのですが、抄録を見るとその病変が記載されていません。ですからちょっと信じられないですね。座長がおっしゃるように、肺炎で感染性の、HVJ にかかったとか、そういう背景的なものを知りたいですね。90 週以上まで生きた動物が非常に少なく、これで発がん性を評価するというのは難しいものがあります。50 週ぐらいのところでばたばた死んでしまったら、本来評価できないですね。しかし、今の抄録を見ている限りわからないので、それは評価要請者に聞いたほうがよいと思います。

○ 堀部課長補佐

これは報告書を確認させてください。抄録に載っているのは主なものですので、これがすべての所見ではないので。関連するような何かあれば、今、報告書を押さえますので。

○ 三枝座長

今、調べていただいていますけれども、ほとんどの試験でアミロイドーシスがあった場合は記載が今まであったと思うのです。あえてそれが無いということは、もっとほかの原因で死んでしまった疑いがあるので、それで微生物学モニタリングのお願いをした次第です。

○ 堀部課長補佐

まず報告書上のアミロイドーシスの発生について確認をさせてください。

○ 三森委員

肺炎も。

○ 三枝座長

あと、まずないと思うけれども、肝炎ももしあったら。

はっきりしている事実、十二指腸にほとんど見ないような腺癌が出るという、これは

かなりインパクトの強い結果だと思います。これにつきましては、後ほど遺伝毒性の先生方にも御意見を伺いながら、もう一度、総合評価のところで議論したいと思います。よろしくお願いします。

それでは、発生生殖毒性試験のほうに入りたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

50 ページからになります。

○ 納屋副座長

すみません。今の発がん性試験のところで、41 ページ、ラットの試験が 2 つ書いてございます。両方とも 1985 年に行われていて、(4) のほうは GLP で (5) は非 GLP です。この時期、GLP で十分できたはずなのに、なぜ (5) のほうが非 GLP で行われていたのか、申請者に聞いていただけると非常に助かります。

○ 堀部課長補佐

1 つですけれども、まず (4) の試験はアメリカの試験機関で行われたものでございまして、(5) の試験はイスラエルの試験機関で行われたものです。GLP の受け入れの歴史的なことを考えますと、1985 年、アメリカで GLP でやられたというのは当然のようなことではございますが、ではイスラエルで GLP の試験をやっていたかということになると、イスラエルが国際的な GLP を受け入れていく過程を考えると、昭和 60 年という年代はやや厳しいのかなと思ったりもしたのですけれども、見ていますと、1986 年の試験で同じ機関で GLP でやっているのがあることを見つけてしまったので、確認をさせていただきたいと思います。

○ 納屋副座長

ぜひお願いします。生殖の 51 ページの (2)、これは同じイスラエルの同じ研究所でやっているのですが、こちらは 1986 年は GLP でやっているのです。1985 年に GLP でできない理由はないだろうと思うのです。ただ、その研究所が 1985 年までは非 GLP でやって、翌年から GLP で動くようになったのかもしれないので、それを申請者に聞いていただけると助かります。

○ 堀部課長補佐

納屋先生、確認ですけれども、これが非 GLP であるということが評価に影響するということではございませんよね。

○ 納屋副座長

非 GLP だから評価しないということを言っているのではなくて、同じ 1985 年にやっていて、一方、アメリカでは GLP でやっていて、イスラエルでは非 GLP でやっているということがあったので、当然、この申請者はそれを知った上で申請書類を出してきていますよねと。だから、十分その事情は御存じでしょうから、事情を教えてくださいと聞いているだけです。評価には影響しません。

○ 堀部課長補佐

事実関係の確認ということで、確認させていただきます。

○ 三枝座長

それでは、生殖試験のほうをお願いします。

○ 横山評価専門官

50 ページになります。

内容につきましては、1 ページおめくりいただきまして 51 ページ、所見をまとめさせていただいておりまして、親動物、児動物とも体重増加抑制が認められております。繁殖能に対する影響は認められなかったとさせていただいております。

もう 1 本、51 ページの 12 行目から 2 本目の試験です。こちらでは、親・児動物では体重増加抑制のほか、親で腎尿細管好塩基性細胞巢が認められております。有意差がありましたので所見に入れさせていただいております。繁殖能に対する影響は認められなかったとされております。

続きまして、52 ページの 12 行目から発生毒性試験で、まずラットの 1 本目になります。

53 ページをおめくりいただきまして、納屋先生から死亡例ですとかラッセル音、こちらについて御追記いただいております。

胎児では、索状尾ですとか側脳室の軽度拡張その他見られております。ただ、こちらの 6 行目から 8 行目に書かれているものについては、偶発的な影響だというふうにされております。また、骨格検査につきましても、種々の変異が観察されておりますが、用量相関性が認められず、検体投与による影響とは考えられなかったとされております。催奇形性は認められなかったというふうにまとめさせていただいております。

また、53 ページの 22 行目からになります。

こちらは、まず 28 行目、八田先生に用量を御追記いただきました。また、54 ページになりますが、納屋先生から所見につきまして御追記いただいております。また、「毒性所見は表中に示す」ということで、評価書のほうを簡略化ということなのですけれども、余りにも不親切というふうに御指示いただいております。今後、記載方法については検討させていただきたいと思いますので、御指導のほどお願いいたします。

あと、小型化です。こちらが胎児で 550 mg/kg 以上で認められておりまして、これがどういうものか記載したほうが良いというふうに八田先生に御意見をいただいております。こちらの試験では、54 ページの納屋先生の御修文で、「3 g 未満または同腹児平均より 0.5 g 下回る胎児」というふうに記載いただいているところでして、特段に追記などしなかったのですけれども、脚注にも追記したほうがよろしいかどうか、御意見をいただければと思います。

あと、55 ページの 5 行目からラットの 3 本目の試験でして、こちらは母動物で体重増加抑制、摂餌量の減少が認められ、胎児では検体投与による影響は認められておりません。催奇形性は認められなかったとされております。

続きまして、ここからウサギの試験で、55 ページの 17 行目です。

事務局のつくりましたたたきの 23 行目から 56 ページの 3 行目につきまして、八田先生からと、納屋先生には 56 ページの 6 行目から御修文をいただきました。八田先生からは水腎症という御修正をいただいたのですが、納屋先生の御修文からは削除されていて、ここら辺の扱い、水腎症の扱いについて御意見をお願いできればと思います。あと、こちらの試験でも催奇形性は認められなかったという結論になっております。

表 51 の中につきましても御修文をいただいております。また、八田先生の御指示の胎児の小型化、こちらは脚注での説明とさせていただいております。

57 ページ、ウサギの 2 本目の試験です。こちらにつきましても納屋先生に御追記をいただいております。こちらの試験では、水頭症とドーム型の頭部ですとか、これは外表観察で認められたものですが、内臓観察で側脳室拡張として認められているものが、20 mg/kg で 1 例、60 mg/kg で 2 例、生存胎児で 2 例、死亡胎児で 1 例認められていて、これは検体投与の影響と考えられたというふうにいただいております。59 ページになりますが、八田先生から、ドーム頭とは頭蓋の変形でしょうかというふうに御質問いただいているところでございます。

あと、59 ページ、パルス投与の試験が実施されまして、妊娠期間中の器官形成期の各 3 日間に強制経口投与で試験が実施されております。用量が前のウサギ②の試験の最高用量で実施されております。

こちらの試験につきましても御修文をいただきまして、まず納屋先生から御修文いただいた内容で、妊娠 6～28 日の投与の最高用量の 60 mg/kg を 3 日ごとに分割投与していて、このような実験系では胎児に対する影響を確認したことにはならないと判断したという結論でいただいております。また、八田先生からも、60 mg/kg を参考に投与量を数段階（高濃度側）に振って検討すべきで、試験のデザインに問題があるというふうに御意見をいただいております。高木先生からも同様に、これで再現できないことで判断は難しいというふうに御意見をいただいているところでございます。

説明については以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、最初のほうの 2 世代繁殖試験では、ほぼ問題ないと思いますけれども、それでよろしいですか、先生方。

発生毒性のところから、納屋先生、修文いただいておりますけれども、これで何かございますでしょうか。

○ 納屋副座長

ラットの発生毒性試験については、ちょこちょこ文章をわかりやすくただけで、特にこれ以上のコメントはありません。

ウサギについては、また後ほど一括して御説明したいと思います。

○ 三枝座長

八田先生、ラットの発生毒性ではいかがでしょうか。

○ 八田専門委員

結構です。

○ 堀部課長補佐

先生、そうすると、納屋先生からラットの 2 番目の試験に関して、54 ページの 9 行目から 18 行目まで記載をしていただいておりますけれども、これが 53 ページ、28 行目から 54 ページの 4 行目までのところを完全に置き換えるというような形でよろしいですか。

○ 納屋副座長

そのつもりで書きました。これ、もともと 3 年前の幹事会用に出てきた文章をほとんど持ってきているのです。そのほうがわかりやすかったのですね。ところが今回、余りにも文章が欠落しておりまして、結果は表に書いてあるだろうから、お前ら、それを見ればわかるだろうというような感じだったので、これはちょっとひどいのではないかとということで、昔の文章をそのままここに復活させていただけです。

○ 堀部課長補佐

そうすると、今後も少し、評価書を作成するときに、特筆すべき所見については、表にもあるけれども、書いたほうがいいというお考えだということでしょうか。

○ 納屋副座長

結果は表に書いてあると書いてあって、毒性量はと、いきなりそういうふうな形で書いてあったのですね。なので、それではわからないよねと思ったので書き替えただけです。御参考になればと思います。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 三枝座長

八田先生、今の表現のところで何か御意見ございますか。

○ 八田専門委員

私も、そんなに長いことこの委員をさせていただいているわけではないですが、今回のここの部分、今までになく特別に短い印象がありまして、結果の解説というか、結果のテキストになっていないですね。ですから、病理のところとかは全部丁寧に書いてあったような気がするのですが、発生毒性試験のところだけではなくて、私はそれで抵抗して用量だけ書き加えたのですが、納屋先生がいっぱい書いてくださって、これがいいのではないと思うのです。報告書といいますか、書類の体裁としては、最低のポイントは書いておいたほうがいいと思いました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。今、両先生から御指摘がありましたけれども、所見の重要なところは忘れずに記入していただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

事務局は抵抗するつもりは全くないので、白旗を上げているところでございますが、1つだけ申し上げておくと、先ほど八田先生からも、今までになくさらっとという御発言があったのですが、整理の基本的な、本当に基本的な考え方として、毒性の所見は表に示すと。本文中には、所見として認められたけれども却下したような所見の理由については、表に入らないので本文中に基本的に記載をして、毒性の所見と認められたものは表中でというような整理の方針で整理をしてしまいましたので、このような記載ぶりになりましたが、先生方の御意見を参考にして少し検討いたします。ただ、そうすると一般毒性のほうも同じようなことが起こるかなというのは若干ございますので、書きぶりは先生方に御指導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。

○ 三枝座長

よろしくお願いいたします。

それでは、ウサギの発生毒性について、納屋先生、よろしくお願いいたします。

○ 納屋副座長

2009 年の幹事会で差し戻しになった発端がウサギの試験なのですね。なので非常に神経を使って、なめるように報告書を拝見いたしました。どこかの試験で、①かな。①はそんなに気にはならなかったのかな。57 ページのウサギの②でいろいろと問題があって、その原因を解決するために 3 番目の試験が行われたのですが、基本的には私も八田先生も、3 番目の試験は 2 番目の試験の補足にはならないと。全く評価できないということです。

2 番目の試験でいろいろと出ています。基本的にはここの試験を行った CRO さんでも、水頭症、水頭症というのは自然発生でもほとんど出ない。自分のところの発現頻度はこのぐらいだということまで、もとの報告書には全部書いてあるのです。それを受けて次のパルス試験なるものをやっているのですが、結局はウサギで何が起こったのか、それをどう判断するのかということになったときに、ウサギでは、水頭症などがあって催奇形性ありという判断をいたしております。ただし、それは閾値のある変化であって、親動物に毒性が出ないような用量では胎児には出ていないということが理解できています。

3 つ目の試験は、もっと誠実にやるのであれば、八田先生がコメントされたように、水頭症が出るような時期、これは 16 日から 18 日でやめるのではなくて、もうちょっと後まで投与を続ける。しかも 60 mg/kg というような低い用量ではなくて、もっともっと高い用量でやって、本当に感受性の時期がどこにあるのか、いわゆる臨界期ですね、臨界期投与試験というのをきちんとやるべきなのです。

しかも、2 番目の試験を行った施設というのは、世界でもとても一流の生殖試験に特化した毒性研究所です。そこでプランニングした 3 つ目の試験というのは余りにもずさん過ぎます。よくこれを EPA あたりが受け入れたなと私は非常に驚いております。そういうことで、この 3 つ目の試験というのは全く評価に値しません。ただし、奇形に関する

閾値はありますということで評価をいたしました。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

八田先生、いかがでしょうか。

○ 八田専門委員

私も、これはデザインがそもそも全然違うものでして、だから最初の試験を否定するものにはなっていないです。ただ、3 つ目の試験を否定する根拠もないわけです。ですから、2 つが二項背反のような形になっていますので、こちらがおかしいからこちらがおかしいという、後のが出なかったから、前の試験の結果は黒ではなく白であるというような物言いがしてありますね。それは明らかにおかしいと思います。

あと、これは水頭症の発現というか、でき方といいますか、メカニズムに関してだと、私は、妊娠初期のウサギで 7 日からのところでの臨界期を見てというデザイン自体が私には理解できないです。脳脊髄液の循環が始まる時期というのはもっと後ですし、ですから本当にそういうことを言うのであれば、16 日以降のほうが明らかに、水頭症の実験を普通にするのであれば。ただ、それは今言ってもどうしようもないことだと思いますので、全く違う試験で、このデザインの中で出た結果としてはこういう結果だったということで、お互い中立した結果として扱うべきではないかと思いました。納屋先生が書かれた内容で私は完全に同意です。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

それでは、八田先生が今御発言されましたけれども、納屋先生の修文を生かすという形でよろしいですか。

○ 納屋副座長

発言してよろしいですか。先ほど御説明いただいたときに、55 ページの(6)、ウサギの①で、私と八田先生のコメントが違うから、きちんとそこの整合性をとってくださいというコメントがございましたので、ここは八田先生の修文どおりにしていただければよろしいかと思います。

○ 八田専門委員

私が直したのは、ここは私が完全に間違っているといえますか、水腎症を採択するかしないかという問題で、先生は必要ないという御判断です。これは私、同意いたします。私が直したのは、「水腎」という言葉が「水腎症」と使うべきではないかというので悩みまして、そこだけです。ですので、これは私のミスといえますか、データの採択に関する数が少ないといえますか、3 例ですよ。関連性ははっきりしないので、水腎症をあえて書く必要はないということです。

○ 三枝座長

そうすると、55 ページの 23、24 の 2 行を削除ということによろしいですか。

○ 八田専門委員

はい。

○ 三枝座長

では、それは削除ということをお願いします。

○ 堀部課長補佐

納屋先生から、母動物の体重増加抑制を 1 段下でとっていただいております。56 ページの 1 行目からの無毒性量に関しても、納屋先生に御追記いただいたとおり、母動物の無毒性量が 1 段下がりますので、親も胎児も 10 mg というところに落ちます。ですので、八田先生に合意いただけるようであれば、納屋先生が書いていただいた 56 ページの 6 行目から 14 行目までをそっくり、前のページの 23 行目から 56 ページの 4 行目までと置き換えるという形にさせていただければと思います。

その中で八田先生、肋骨のところに「第」という字を入れていただいています。これは胸椎とか胸肋とかも、同じ「第 13」という表現のほうが正しいということでしょうか。

○ 八田専門委員

胸椎は「第」がつくと思います。胸肋というのは 13 番目の肋骨ですね。だから第 13 肋骨。ですけれども、胸肋が 2 個出ることもあるのですね。そうすると、どうでしょうか、納屋先生、いかがですか。「13 胸肋」という言葉はないと思います。「第 13 肋骨」で、胸肋というのは 13 番目の肋骨ですね。肋骨は生物によって違いますので、マウスだったら 12 番目までを肋骨という定義をしてあるだけですから、13 番目は、別に出てきて異常ではないのですけれども、それを胸肋と……。どうでしょう。私も「13 胸肋」という言葉は聞いたことないし、「第 13 胸肋」という言葉も聞いたことがないですね。

○ 三枝座長

納屋先生、いかがですか。

○ 納屋副座長

これは多分、2009 年のをそのままここにコピー・アンド・ペーストしてしまったからこうなったので、56 ページの 10 行の「第 13 肋骨（腰肋）」、そこまでにしておいて、「などの発現が対照群に比べ有意に増加した。」というふうにしたほうが良いと思いますが、八田先生、それでよろしいですね。

○ 八田専門委員

はい。

○ 納屋副座長

2009 年の資料をもとにカット・アンド・ペーストをしてしまったようでして、ここらあたりに不整合が出てしまいました。お許してください。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございました。

○ 三枝座長

それでは、ウサギの発生毒性については、納屋先生、八田先生、御納得いただけたよう
ですから、遺伝毒性のほうに入りたいと思います。

○ 堀部課長補佐

すみません、何度も申しわけありません。そうしますと、先ほど納屋先生がおっしゃっ
たように、ウサギの②の試験では、母動物に毒性が出るところでは催奇形性があったけれ
ども、そこには閾値があったということ。それから、3 番目のパルス試験については、
いわゆる無毒性量を決めるための試験としてデザインが不適切なのということだと、セ
パレートとして、これは評価書にはこのまま残すけれども、水頭症の発生を否定するよう
な根拠には使えないという御指摘があったということ、そういう理解でよろしいですね。

○ 納屋副座長

以前の 2009 年の評価書（案）では、ウサギの 2 つ目の試験のすぐそばに、新たな項立
てをしないでパルス試験のことをついでに書いてあったのです。だから、この試験の中で
追加試験を、パルス試験というものをやったような書き方がしてあったので、これはいけ
ないなと思っていたら、さすがに今回、事務局がきちんとされていて、別の項立てをされ
て独立した試験として、3 つ目の試験としてパルス試験を書いてくださったのです。だか
ら、2 番目の試験と 3 つ目の試験というのは全く別物です。3 つ目の試験というのは、よ
く言えば一生懸命解析しようとした、その誠意だけは見てねという試験ですが、あそこの
優秀な生殖の研究者たちがよくこんなずさんな実験計画を立てたなというぐらい、不誠実
なものです。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

60 ページの 6 行目から 7 行目ですけれども、「確認したことにはならないと判断し
た。」という、この結論で、八田先生もよろしいでしょうか。

○ 八田専門委員

はい。

○ 三枝座長

この納屋先生の文章を生かしていただければと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

それでは、遺伝毒性をお願いします。

○ 横山評価専門官

遺伝毒性は 60 ページからになります。結果は次のページ、61 ページからの表 54 にま
とめさせていただいております。

こちら、*in vitro* の試験で陽性が認められております。*in vivo* の試験でマウス十二指腸窩細胞を用いたコメットアッセイが実施されまして、2,000 mg/kg まで投与されて陰性の結果が得られております。その結果をもって、「生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示す可能性は低いものと考えられた。」とまとめられております。また、EFSA のほうの判断についても従前の評価書で記載がございまして、そのまま残させていただいております。

増村先生から、表の記載ぶりについて御修正をいただいております。また、*in vivo* の染色体異常試験については、抄録の表の記載の修正が必要というふうに御意見をいただいているところでございます。

また、1 ページおめくりいただきまして 63 ページ、こちらは原体の混在物の試験、エームスが実施されまして、こちらは陽性という結果になっております。

遺伝毒性の御説明は以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

陽性という結果が散見されますし、十二指腸の発がんに関連して、佐々木先生、コメントいただけますか。

○ 佐々木専門委員

ホルペットは、私がこの委員会で拝命して間もないころに 1 遍当たったやつでございます。2 回目でございます。

それで、今回も報告書を、あのときの記憶を思い出しながらい見したのですけれども、まず 1 つ、どうしても報告書で納得いかないところがありまして、表ですと 62 ページになります。ヒトリンパ球の染色体異常試験です。これが抄録ですと 227 ページからになります。228 ページの第 1 回試験、これをごらんいただきますと、これは明らかにポジです。有意差がついていきますので、これはポジになります。それで、もう 1 ページめくっていただいて 2 回目、これはネガなのですね。つまり 1 回目がポジで 2 回目がネガという結果なのです。

そういう結果で、227 ページに戻っていただきますと、一番下のところに、以上の結果より、検体は代謝活性化を含む 1 回目及び 2 回目の試験条件下によって明らかな染色体異常を示さなかった、とあります。つまり 1 回目はポジで 2 回目がネガ、どちらの方向にも再現性がないのです。私はどう見てもこれはインコンクルーシブではないかと思うのです。少なくとも陰性とは判断できない。むしろ、62 ページの 1 つ上のチャイニーズハムスター染色体異常、これはポジです。条件は違います、もちろん細胞腫も違います。条件は違いますが、そういう色眼鏡で見てしまうと、これはポジではないかという気がするのです。むしろ、もう一遍同じ条件でヒトリンパでやって、本当は決着をつけるべきだと思うのです。

ですから、ここは増村先生は陰性とされていますけれども、私はこれはむしろ判定不能、

つまりインコンクルーシブだと思います。ポジでもないしネガでもない、ヒトリリンパ球に関しては。

○ 三枝座長

この試験に関して、増村先生、いかがですか。

○ 増村専門委員

最初の事務局案では、染色体異常試験②というやつは 2 つの条件で試験がなされているのですが、1 つ目と 2 つ目でそれぞれ、陰性、陰性というふうに最初の評価書（案）に書いてあって、私は最初の段階で、最初の試験は陽性で 2 つ目の試験は陰性というふうに書いたのですね。その後、原報告書を読ませていただいて、総合的にこの試験全体で、この試験施設は陰性と判断しているわけなのですが、今、佐々木先生のコメントにありましたように、1 回目の条件と 2 回目の条件、かなり違って、片方で陰性だったからといって、最初の試験の陽性を否定できないということは、確かにもっともだと。そうなりますと、結論としてインコンクルーシブになるわけですね。ですので、もし総合的に判定しろと言われると、インコンクルーシブとしか言いようがないと思います。

もう一方の染色体異常試験でやはり陽性が出ていますので、さすがに、②のほうでインコンクルーシブだったから陰性ではないだろうというのは、非常に妥当な御意見だと思いますので、それには賛同いたします。

ですので、そうしますと、ここにインコンクルーシブをどう書けばいいのかという問題が 1 つと、あとは、61 ページの 3 行目から 4 行目の「ヒトリリンパ球を用いた染色体異常試験の結果は陰性であったが、処理濃度が十分でなかったと考えられた。」というところも、変えないといけなかなと思います。2 つの条件で行われていると言いましたけれども、2 つ目の条件で行われたほうが処理濃度が十分でなかった可能性があるというふうには考えますけれども、1 本目の陽性と思われる結果を出した試験のほうは最高用量までしっかりとられていますので、そう見てしまうと、そちらのほうの重みがちょっと強くなるのかなと。そうしますと、*in vitro* の試験はオール陽性ということになってくると考えます。

○ 佐々木専門委員

あと、61 ページの一番下なのですが、チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）の遺伝子突然変異試験です。これのデータが抄録の 231 にございます。私はこのデータを見て、どう見てもこれは陰性に見えないのです。

というのは、まず一番下のほうの S9 ミックスがあるほうを御覧いただきますと、上から見ていきますと、コントロールから 3.1、0.9、6.4、4.2、10.3、11.4。どう見ても用量依存的に上がっているように見えるのです、私には。

では S9 なしはどうかといいますと、これがまたちょっと、溶媒対象の 6.6、これが変なのです。私もこの試験を、V79 を使った実験をやったことがありますけれども、6.6 は高過ぎると思うのです、陰性対象の。ですから、このラボの陰性対象のバックグラウンド

データがないと、これが本当に陰性と見ていいのか、よくわからないところです。だから、そういう意味で見ると、これもポジ臭いなという気がするのです。

そうすると、*in vitro* では軒並みポジということになります。ですけれども、V79 の試験に関しては、これはあくまでも個人的な意見にとどまりますので、おかしい、私はそう見えるというだけですから、これは陰性でいいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。少なくとも染色体異常試験②のほうでは結果がポジとネガとあるので、これだけではインコンクルーシブだというお二人の御意見なのですけれども、事務局、これはもう一度やってくれという要求はできるのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

これで判断ができないということであれば、要求ができなくはないです。

○ 増村専門委員

もう一つ、染色体異常試験があるわけですが、そちらは陽性ということなので、染色体異常試験の②がかなり変則的な処理条件で行われている試験でして、このとおりにもう一回やるぐらいであれば、現在のスタンダードでやり直したほうがいいと思うので、それでしたら、染色体異常試験は 1 つあって陽性というものがあって、もう 1 本は、変則的な条件であって、その条件だとインコンクルーシブというところまでではないかと思ったのです。一応 GLP にはなっているようなので。

○ 佐々木専門委員

GLP なので隠すわけにはいきませんので、ここは陰性にせずに、判定保留、インコンクルーシブにしていればいいのかと思うのです。レポートは確かに陰性になっていますけれども、むしろもう一遍試験をやってもらうよりは、1 回目がポジで 2 回目がネガで、何で合わせて総合がネガになるのだということをやった人に聞いてもらいたいです。その判断根拠ですね。普通ならもう一遍やると思うのです。

○ 三枝座長

そうですね。

○ 佐々木専門委員

今さら聞けるかどうかわからないけれども。何年ですか、これ。

○ 増村専門委員

1987 年です。

○ 三枝座長

1987 年ですからね。

○ 納屋副座長

ちなみに、この施設は別の CRO さんに吸収合併されまして、別の名前が変わっておりまして、今はここにはないです。ですから、当時の試験責任者が今もまだ吸収合併された新会社にいるかどうかというのは、極めて可能性は低いと思います。

○ 佐々木専門委員

私としては、*in vitro* はオールポジかなという感じがするのです。

○ 納屋副座長

それでお二人の先生方にお尋ねしたいのですが、*in vitro* はポジティブ、ただし *in vivo* は陰性で、しかもコメットまで追加要求してやってもらって陰性だったという結果があって、総合的に考えて遺伝毒性の判定ができるかどうかというところなのですが、そのあたり、いかがでしょうか。

○ 佐々木専門委員

それは非常に難しいところだと思うのです。結局、小核試験と申すのは、今の問題になっている発がん標的臓器ではないのですね。ですから、そこでネガだったからどうだと言われても余り意味はないかなと。例えばニトロソアミン系の肝臓にがんが出るやつでも小核試験はネガですから、ですから小核試験がネガだからという議論は成り立たないと思うのです。ではコメットアッセイで十二指腸で、確かに十二指腸のクリプトで陰性になっています。だから、これ 1 本で本当に大丈夫かと言われると、絶対大丈夫とはちょっと言い切れない。結局、エンドポイント 1 個だけですから。かといって、TG マウスでやれと言う必要もないと思います。どうでしょうか、増村先生。

○ 増村専門委員

私としては、コメットアッセイのネガティブな結果というのは結構強いと思っていて、結果的に発がんの標的組織がわかった上で、そこをエンドポイントに決めて行われて、しかも最高用量まで行われている試験ですから、初期損傷を見る試験を *in vivo* でやった結果、標的臓器で DNA 損傷性については確認できなかったというデータが 1 つあると。それは通常、*in vivo* の小核試験が一般的にバッテリーでやられていますけれども、そちらでネガティブだったときに、*in vitro* でポジだけでも *in vivo* でネガで、総合的に生体に影響があるような遺伝毒性がないという判断を今までしてきているわけですから、それよりも 1 段強い *in vivo* のネガティブな結果がついているというふうに私は考えます。

ほかに何かやりようがあるかといってもなかなか難しく、トランスジェニックに関しては、恐らくコメットよりも感度は低いと思われますので、これを見た感じだと、剤自体には *in vitro* では DNA 傷害性があるのだけれども、*in vivo* で投与した場合には、十二指腸に関しては DNA 損傷性は見られないという解釈は 1 つ成り立つのではないかと考えます。

○ 三枝座長

三森先生、お願いします。

○ 三森委員

さきほどの十二指腸発がんに関連してくるのですが、マウスで十二指腸腫瘍が発生してラットでは発生しないという例があります。過酸化水素です。H₂O₂ を投与すると、マウスでは十二指腸腫瘍が誘発されてきますが、ラットでは誘発されません。その原因の 1 つ

としては、もともとマウスはカタラーゼ活性が低く、ラットはもともとカタラーゼ活性が非常に高いということがあって、それによって動物種差が発現してくるというデータがあります。

今回の場合、ICR マウスは、マウスはラットに比べればカタラーゼの活性は低いほうなのですが、それでも高いほうだと思うのです。例えば C3H 等、もっとカタラーゼ活性が非常に低い系で *in vivo* のコメットアッセイを行い、陰性であったら、更なる検討は不要ではないかという気はいたします。

一番困っているのは、遺伝毒性なのか遺伝毒性ではないのかであり、最後の ADI 設定のところにいけませんので、佐々木先生がどちらにしようかとおっしゃっているのはその辺のこともあると思うのです。何かもう一つデータがあれば納得できるのかなと思うのですが。

○ 佐々木専門委員

私が一番不安なのは、コメットアッセイの感度の問題なのです。*in vitro* では染色体異常のほうで感度は高いのです。ですから、これは消化管粘膜ですから、裏からではなくて表からやっているのであれば、*in vitro* に極めて近い条件だと思うのです。とすれば、もしかするとコメットがかかっているだけなのかもしれないのです。染色体異常なら出るかもしれないのです。だから、その辺がもう一つ心配と言え、コメットだけで大丈夫かなという心配はぬぐえないです。

○ 三枝座長

佐々木先生の今の御意見からすると、あと何があればよろしいですか。

○ 佐々木専門委員

と言われてもなかなかないのですけれども……。三森先生とちょっと意見が違うのですけれども、コメットアッセイをやるにしても、例えば発がんと同じように混餌で 1 週間ぐらい食わせてみるとか、そういうほうがむしろ評価できるかなという気はするのですけれども。

○ 三森委員

反復投与がよいと思います。1 回投与よりも。

○ 佐々木専門委員

結局、遺伝毒性というと、普通、*in vivo* の場合は大抵、急性投与なのです。けれども発がん性は混餌です。ですから土俵が違うのです。だったら同じ土俵で評価したほうがいいかなという感じがするのですが。

○ 三森委員

増村先生にお伺いしますけれども、*in vivo* の十二指腸の遺伝子突然変異を見るという方法がありますね。例えば *gpt delta* マウスがありますね。

○ 増村専門委員

gpt delta に限りませんが、トランスジェニックで、現在、もう OECD のガイド

ラインはできましたけれども、そちらのほうは 28 日間混餌が推奨のモデルになっております。コメットアッセイが投与後数時間になっているのは、初期損傷を見るということで短期になっているので、トランスジェニック動物突然変異試験のようにジーンミューテーションを *in vivo* で見る場合は、28 日間の混餌投与というのが基本です。

○ 佐々木専門委員

三森先生に聞いたほうがいいのかもかもしれませんが、強制経口して胃の中まで突っ込んで、そして物が十二指腸に行くまでどのくらい時間がかかっていますか。すぐですね。

○ 三森委員

胃で停滞してもすぐ十二指腸に行きますからね。ただ、酸性の状態とアルカリ性になる状態、それがどのくらいかかるかによるかと思うのです。したがって、餌で食べさせた場合と強制経口はちょっと意味合いが違ってくると思います。1 回投与と反復投与では全然意味が違うと思うのです、こういう剤に関しては。

○ 佐々木専門委員

私が何を言いたいのかといいますと、コメットアッセイというのは一般に初期損傷を見ているというふうに言われているのですが、実は違うのです。これはあくまで修復過程とか除去修復とかの過程でできる DNA の切断を見ているのです。ということは、もし、これは 2 時間とか 6 時間で見えていますので、あっという間に十二指腸まで行ってしまっ、見たときに治っていれば何も見えないのです。そういう不安がどうしてもあるのですね、*in vitro* に近い条件ということを考えれば。そういう意味で、混餌か何かでやったほうがいいかなという感じはするのですけれども。

○ 三森委員

心配なのは、この親化合物にキャプタンがありますね。同じようなことではないですか。結局、どちらも代謝されて出てくるのはチオホスゲン、ホスゲンですね。これが本当にいたずらしているかどうかはわからないのです。JMPR も評価して ADI 設定していますけれども、そのところは見えません。ですから、ある面では推察しながら評価しているというところがどうしても納得できないのです。

○ 佐々木専門委員

先ほど事務局からもらったのですけれども、チオホスゲンもエームス、ポジですね。

○ 堀部課長補佐

先ほど午前中に少し佐々木先生とお話しする機会がございましたので、その際にチオホスゲンの遺伝毒性はどうかなというような御疑問をいただきまして、事務局の中でとりあえず調べられたデータベースの結果というものを引いてみたのですけれども、詳細は全くわからない。1982 年の、これはミューテーションリサーチですので、学術論文ではないかと思いますが、単に 1 行、データベースの中で出てきたのは、” Thiophosgene was mutagenic when tested using histidine auxotroph *Salmonella typhimurium*.” ですよ

で、エームスの試験では遺伝毒性があるというようなことが 1 文ちらっと書いてある。それ以上の情報はまだ、とっさのことでございましたのでわかりませんが、そういう情報はございました。

○ 三枝座長

今、ホスゲンの話が出たのですけれども、永田先生に伺いたいのですが、最初のほうの議論でホスゲンができるのではないかという、その辺のところはいかがでしょうか。

○ 永田専門委員

実は、ここに山添先生の代謝パスウェイのスキームをもらって、あのときは言わなかったのですけれども、はっきり言って推測でしかないですね。確かに評価書には、腸管内で分解して、それから吸収されるような書きぶりなのですね。ところが、山添先生のスキームもそうですし、私は、吸収された後に、ホスゲンが、山添先生はグルタチオンでコンジュゲーションされて、それで分解してホスゲンが出るというふうなパスウェイを考えられていますけれども、私はそこまではどうかわからないですが、もしこれ、コンジュゲーションを、先に行って分解するのであれば、途中にアクティブ体ができる可能性は非常に高いと思うのです。だから、今言っているミューテーションは、恐らく中間体の分解するときにアクティブ体といいますか、ラジカル等の物ができて、ひょっとしたら変異を起こすのかなというふうに予測はできるのですが、結果的に予測のレベルでしか物は言えませんので、ある意味、チオホスゲンのほうの代謝とか、最初に言いましたように、そこをもうちょっと明らかにするというのが、この剤にとっての評価を左右するのではないかと思います。だから、あわせてメーカーのほうにその辺をもうちょっと明確にするような仕様といいますか、あれをしたほうがいいのではないかと思います。

○ 三枝座長

今、永田先生から御意見がありましたけれども、メーカーのほうにそういう要求はできますか。事務局、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生方のお手元にはない資料の中なのですからけれども……。

○ 永田専門委員

S ラベル体の実験が、別の冊子といいますか、見たような気がするのですけれども。

○ 堀部課長補佐

はい。申請者の側も、pH の高い十二指腸に達したホルペットの一部は、加水分解によりフタルイミドを経て最終的にフタルアミド酸として尿中に排泄されますが、大部分はチオール基、主にグルタチオンとの反応によってフタルイミド及び……。申請者の側も、要すればチオホスゲンが生成するということは認めていまして、概略のところに関しては、お手元の抄録の安全性の考察、22 ページ、最初のほうの「安全性の考察」という青いタブの 22 ページのところに、記載がございます。最終的にはチオホスゲンを生成し、そのチオホスゲンというのが二酸化炭素への酸化または加水分解、グルタチオン抱合によるチ

アゾリジン-2-チオン-4-カルボン酸の生成、それから亜硫酸塩との反応により、ジチオビス、メタンスルホン酸の生成によって解毒されますと。これは JMPR の記載にもあるということで、そういうふうなことが書いてございまして、チオホスゲンができた後、解毒をされるのではないかなというような考察はしてきております。これは十二指腸腫瘍の発現メカニズムの中での科学的性状の解釈として出されたものでございます。

○ 田村専門委員

よろしいでしょうか。御参考になれば、抄録の 446 ページを御覧いただきますと、そこに、今、永田先生がおっしゃった S のところをラベルした加水分解試験の結果が載っています。現在議論になっています S のところが出てくる炭素をラベルして、加水分解をした結果の推定経路が 446 ページに載っています。

その前のページの 440 ページのところは、炭素のところですが、先ほどから議論になっています十二指腸でアルカリ性でどのくらい早く壊れるかということですが、抄録の 438 ページを御覧いただきますと、pH 9 で 67 秒なのです。だから、アルカリ性が高ければ、より早くチオホスゲンは出てくるであろうということは推測されるのですが。

○ 永田専門委員

そうなりますと、結局、この剤の最初の代謝は、出てくるのがフルタミドとホスゲンという形になりますね。それはモル分子量でも同じですから、むしろ、もしそうであれば、そのままホスゲンが吸収されるということは、それなりの毒性が出ているのかなと。ただ、解毒のグルタチオンが反応して、それでかなり抑えられているのではないかなというのがほかのデータ、グルタチオンの濃度等のデータで見られますので、その辺のところの、最終的にどの程度それが生体の中で機能して毒性を軽減しているのか、あるいはそれをすり抜けて毒性にあらわしているかというのが、今のこの評価の中では予測するしかないという段階といえますか、データしかないということですね。

○ 堀部課長補佐

先生、グルタチオンの話が出てまいりましたけれども、後ろのスペシャルスタディでグルタチオンに関するいろいろなスタディが出てきていますので、そこまで御覧いただいて、もう一度ディスカッションに戻られるというのもよろしいかと思いますが。

○ 三枝座長

ありがとうございます。今、座長が立ち往生状態で審議が止まってしまいましたけれども、いろいろと追加の試験もありますし、それも経口でやっていますので、それについてデータを見ながらまたディスカッションしたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

評価書（案）の 63 ページになります。その他試験としてまとまっているものでございます。

まず 1 つ目、21 日間混餌投与のマウスの試験で、こちらの試験では十二指腸粘膜上皮の CDK 及び PCNA が対照群の約 2 倍の増加で認められております。

次の(2)の試験は 24 行目からですが、こちらも混餌でマウスの試験で、こちらは混在物のほうの試験も実施されていまして、PCMM が混在物ですが、PCMM 投与群では検体投与による影響は認められていなくて、ホルペットのほうでは CDK 活性増加が認められたという結果になっております。

64 ページの 12 行目から、こちら混餌のマウスの試験です。結果につきましては、次の 65 ページをおめくりいただきまして、PCMM 投与群では、十二指腸の PCNA 濃度に関して明瞭な影響は認められなかったとされております。

また、14 行目から、これも混餌の試験で、BrdU をマーカーとした場合は、十二指腸でホルペット誘発性の増加が認められておりませんで、今回、動物が若齢であったため、マウスで S 期細胞が高率に認められたことに起因すると考えられたとされております。

また、66 ページからは複数の試験が実施されておりますが、まず 1 つ目、67 ページ、①の試験、これは肝及び消化管各部位における脂質過酸化に対する影響ということで実施されておまして、マロンジアルデヒド濃度が十二指腸で減少したというような結果が出ております。

68 ページ、2 つ目の試験で、肝及び消化管各部位における GSH ペルオキシターゼ活性に対する影響が検討されております。ラットでは、総 GSH ペルオキシターゼ活性に対する影響は認められなかったとされております。マウスでは、回腸で総 GSH ペルオキシターゼ活性の上昇も有意に認められたというふうにされております。

17 行目から③の試験です。こちらは血液、肝、消化管各部位における GSH 濃度に対する影響で、ラットでは、胃の組織における GSH 濃度は 5,000 ppm 投与群で顕著に減少しております。マウスでは、肝における GSH 濃度は 5,000 ppm 投与群で顕著に減少しておりますが、同群における十二指腸、空腸、回腸における GSH 濃度は有意に増加したとされております。

69 ページ 3 行目から、肝及び消化管各部位における GST 活性に対する影響で、この結果としましては、GST の活性につきまして、ラットでは全臓器で有意な増加、マウスでは肝を除く全臓器で有意な増加を示したとされております。

15 行目から⑤の試験で、肝及び消化管各部位におけるモノオキシゲナーゼ酵素系に対する影響が検討されておまして、十二指腸及び空腸由来の粘膜細胞におけるミクロソーム酸化酵素活性は、上昇が示唆されたとされております。

29 行目から、消化管におけるホルペットの分布、代謝の試験です。「胃内容物の大部分は親化合物であったが、胃以外の部位の内容物及び消化管壁抽出物中の代謝物は、同定できなかった。」という結果になっております。

⑦は排泄で、尿中、糞中、呼気中、胆汁中の排泄について確認されております。呼気中に随分多くのものが排泄されているということで、こちらは先ほどの代謝の部分で若干議論になったものでございます。

71 ページ 5 行目から、こちらは、尿から抽出したホルペットの放射活性代謝物の分析

ということで検討されておりまして、チアゾリン-2-チオン-4-カルボン酸に類似するバンドが観察されたということですが、同定には至っていないということです。

続いて 11 行目、消化管内の pH の測定が実施されておりまして、結果については表 69 のとおりです。ラットの空腸、マウスの十二指腸、空腸の pH が有意に低下したという結果が得られております。

22 行目から、消化管各部位の粘膜 DNA へのトリチウムチミジンの取り込みが検討されておりまして、こちらの検討では、ホルペット投与による影響は認められなかったとされております。

72 ページの 10 行目から、⑪の試験ですけれども、肝及び消化管各部位の GSH 濃度に対する影響で、まず単回胃内投与試験ということで実施されております。GSH 濃度についてですけれども、ラットでは肝臓で減少が認められております。十二指腸では、まず直後に減少して、6 及び 24 時間後には増加が認められております。空腸でも直後は減少し、その後増加が認められております。回腸では増加が認められております。マウスでは、肝臓で減少が認められ、十二指腸、空腸、回腸で直後には減少して、その後、6 時間、24 時間で上昇というふうになっております。

また、73 ページにまとめがされておりまして、ホルペットの排泄経路は尿、呼気、糞の順であるということ。あと、GSH がホルペットの分解及び無毒化に関与している可能性が示唆されているということ。あと、まとめとしては、十二指腸の発がん性機序を示唆するデータは得られたものの、解明には至らなかったというふうなまとめがされております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

印象としては、とても発がん性機序を示唆するデータとは思えないのですけれども、これは余りはっきりした説明するデータにはなっていないような、そういう印象を受けましたけれども、永田先生、何かございますか。

○ 永田専門委員

やはりポイントは、十二指腸でグルタチオンの濃度が非常に高くなっているというところと、因果関係ははっきりはわかりませんが、先ほどの発がん性が多いというのは、やはり何かの関係があると思うのです。化学物質の発がん性は大体代謝活性化が、先ほどの遺伝毒性の話でもありましたように、代謝活性化が基本ですから、グルタチオンというのが解毒というふうに、抱合体は普通は解毒という形ですけれども、先ほど言いましたように、それが途中で外れる場合、中間体の活性化体ができて、比較的、抱合体の発がん性を示すというものは、例えばアセチル体にしろ硫酸抱合体にしろ、外れて、カルボニルイオンとかそういうものができますので、グルタチオンも若干そういう報告があったと思います。だから、実験してみないと明確なことは言えませんが、この濃度は解毒イコ

ール、逆に代謝活性の可能性もあるというデータとして、そのままは受け入れられませんけれども、可能性としてはあるというふうに私は考えています。

○ 三枝座長

佐々木先生、混餌で与えた結果をごらんになって、何かコメントございますか。

○ 佐々木専門委員

これに対するコメントは特にはないのですが、この混餌でやったときに、これで十二指腸をとってコメントをやってくればよかったかなという気はします。

これもスペキュレーションなのでしょうけれども、もしチオホスゲンが悪さをしているということであるとすればですけれども、さっきの十二指腸での半減期が非常に短いですよ。そんなに早くチオホスゲンができていて、それが悪さをしている、表から悪さをしているとすれば、2 時間後だったら多分、もう修復が終わっていると思います。だからかからない可能性があります。そういう意味では、混餌のようなやつでやったほうが、かかるものはかかるのではないかと。混餌でもかからなければ、ないのだと思うのですが。

○ 三森委員

もう一つ考えなければいけないのは、マウスはグルタチオンが枯渇しやすいということです。投与したらすぐその薬剤に反応して、グルタチオンがどんどん消費されてしまうという、そういう系だから出やすいわけで、ラットは出ない理由は、もともとグルタチオンをたくさん持っていて枯渇しにくいということです。それでは、人間はどちらかかを考えなければいけないと思うのです。したがって、人間が胃の粘膜から十二指腸にかけてグルタチオンをたくさん持っていて、ラット型であればそれほど心配することはないと思います。動物に種差があって、マウスに腫瘍が誘発されるだけであって人間には外挿できないという議論も出てくると思うのです。その辺のデータがもう一つ欲しいというところです。

しかし、遺伝毒性は決着をつけてもらわないと先に進めないのです。佐々木先生がおっしゃったように、DNA 損傷でまずコメントで引っかかってくるかどうかです。それが反復投与で出てくるとなった場合は、少し危ないですね。遺伝子改変は難しいでしょうか。

○ 増村専門委員

技術的にはできます。

○ 三森委員

お金がかかりますよね。

○ 増村専門委員

お金と時間は大変かかります。

○ 三森委員

ミュータマウスとか、そういう系でも、マウスの十二指腸をとってくればできますね。

○ 増村専門委員

そうですね。十二指腸全体でやるということ。

○ 三森委員

それで陰性であれば、いいわけですね。

○ 増村専門委員

そうですね。同じ動物でできるかもしれないですけども、コメントを。

○ 三森委員

一緒に。でもそれは申請者が考えることですね。

○ 増村専門委員

そうですね。

○ 三枝座長

今の段階では結論はなかなか出ないと思うのですけれども、今、佐々木先生がおっしゃったように、混餌でコメントアッセイをとにかくやっていただいて、その結果を見て考えるというのが 1 つの考え方としてあると思うのですけれども、それは先生方、いかがでしょうか。

事務局、この要求は申請者にできますか。どうしても遺伝毒性のところで疑問があるので、最後の結論を導くためにこの試験が必要であるという理由なののですけれども。

○ 坂本課長

経緯のあることでもありますし、評価も 1 回はある程度進んできているものですので、要求する場合には、言葉をどう選ぶべきか今考えているのですが、申請者に対してどういう試験をやればということをはっきりさせないと、試験をする側としても、1 度コメントを行った上で、これが必要ということなのかとか、やりとりの的なところが発生する可能性もございますので、その辺の要件だけ、ポイントは詰めていただく必要があろうかと思います。そこがはっきりしているのであれば、この部会としてはそこがないと判断できないというエキスパートジャッジということであれば、それを、実際にはやれないとか、回答は予測できませんが、もう少しその条件、コメントを混餌で実施と言っても、混餌の条件とかそういうところが伝えられるような御議論をしていただければと思います。

○ 三枝座長

佐々木先生、先ほどの話では、強制的に入れた場合と持続的なもので違うのではないかという話と、それから、時間的にもうちょっと継続的にホルペットを与えて、それで反応を見る必要があるということだったのですけれども、その辺を解説していただけますか。

○ 佐々木専門委員

まず発がん性と同じ土俵の上でという。それと、一番気になるのは裏からではなくて表からなのですね。表からということであれば、血中濃度は関係ないですから、ネズミが食べ続けて、恐らく夜食べているとすれば、常時、何時間食っているか私は知りませんが、でも、例えば 3~4 時間食い続けているとすると、その 3~4 時間の間、ずっと物が十二指腸に滞留して、そういう状態になりますよね。そういう条件でどうなのかなというのが。ですから、強制経口投与の場合は、確かに血中濃度は一発で上がるのですけれども、それは裏からの場合だったらいいと思うのですけれども、もし表からという、チオホスゲンみ

たいなものがあって表からということを考えるのであれば、常時その物に触れているという条件のほうが、出るものは出るのではないかという気がするのです。それでも出ないのであれば出ないだろうと思いますけれども、別に出るのを望んでいるわけではないですから。

○ 三枝座長

坂本課長、今のようなお話でよろしいでしょうか。

○ 坂本課長

今のコメントアッセイでは何が足りないかというと、接触時間が短いのではないかと思います。

○ 佐々木専門委員

はい。それから、これもスペキュレーションで、チオホスゲンが悪さしているとすればの話なのだと思いますけれども、違うなら話にならないのですけれども、十二指腸での分解時間が秒の単位ですよ。そうすると……。

○ 田村専門委員

ちょっとよろしいですか。今、私は間違った発言をして、71 ページの表 69 を御覧いただくと、十二指腸の pH が 6.0 ですので、先ほど秒の単位で分解するのは pH が 9 です。pH が 6 だと 50% ぐらい分解するのが 1 時間ぐらいだと思います。それは pH 5 と 7 の結果しか、先ほど先生方に御覧いただいたところの表にはありませんので、6 で半減期が幾らかという正確なことは言えません。抄録の 438 ページを御覧いただくと、pH が 5 と 7 での加水分解のデータがあり、pH が 6 というところの間に、5 と 6 の間ですが、1 時間の値を御覧いただくと、ホルペットが pH 7 で 50%、pH 5 だと 3 時間で約半分になりますので、1 時間から 3 時間の間に pH 6 が入ってくる。直線的にいくとすると 2 時間ぐらいかもしれません。これは推測ですが、訂正させていただきます。

○ 三枝座長

基本的には、佐々木先生がおっしゃるのは、継続的にホルペットに暴露されていたときの細胞の反応を明らかにしたいということですね。

○ 佐々木専門委員

そうですね。

○ 三枝座長

ですから、1 回の強制で入れた場合では、一過性の暴露はあるだろうけれども、継続的に暴露されたのとは反応が違うだろうと、そういうことが根拠になって混餌でコメントしていただきたいと、そういうことでよろしいですか。

○ 佐々木専門委員

そうですね。ですから、やるとすると、TG の場合は 28 日間でしたっけ。TG と同じぐらいの 28 日間ですか。そしてドーズは発がん性が出ているドーズですね。それでやればいいと思うのです。そして、できれば、と殺するのは、ネズミが物を食べてまだ時間がた

っていない、朝方がいいと思います。

○ 三枝座長

食べて、まだ胃の中にたくさん残っているような状況でということですね。

○ 佐々木専門委員

そうですね。最後に食ったやつがまだ残っている状態であれば、当然、十二指腸にもまだ接触して間もないころですから。コメットという方法の性格を考えると、DNA 損傷が治ってしまえばネガです。DNA 損傷の修復というのは意外と早いですから。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

坂本課長、それでよろしいですか。

○ 坂本課長

少し確認というか、教えていただきたいのですが、提出されているコメット試験は、一般的な手法で実施されているものという意味では評価に足るものということでしょうか。

○ 佐々木専門委員

それは十分だと思うのです。

○ 坂本課長

今回の場合は、一般的に通常要求している遺伝毒性の試験セットでは不十分であるので要求するということ、その辺をはっきりさせないと、かみ合わないか、あるいはこの試験で評価が可能ではないですかという回答を返したいとか、そういうこともあると思うのですが。

○ 佐々木専門委員

普通の場合ですと、腸管から吸収されて、それが体内に回って、裏からの場合を想定していますけれども、この場合はそうではなくて表からを想定しているのですという、つまり消化管の内側から、管腔側から直接作用している、*in vitro* に近い条件を想定しているのです。ですから、*in vivo* なのではけれども、極めて *in vitro* に近い暴露のスタイルの可能性があるということです。

○ 坂本課長

そういう試験というのは、よく行われているものですか、コメット試験として。

○ 佐々木専門委員

というか、遺伝毒性自体がほとんど急性の一発投与でやっていますから、TG 以外で混餌でやることはほとんどないですね。だから、求めているのは決して一般的な話ではないです。だから、もしやってもらえるのであれば、エンドポイントが違う TG のほうがいいかなという気はするのですけれども。

○ 三枝座長

増村先生、今のことで何かコメントいただけますか。

○ 増村専門委員

個人的には、コメットアッセイの現在出ているデータの最高用量というのは 2,000 mg/kg 体重ですので、発がん試験でマウスで使われている 10,000 とか 12,000 ppm の用量よりも高いですね。その投与直後というか、2 時間後と 6 時間後ですけれども、そこでコメットをやってネガという結果なので、私はこのネガはしっかりした結果ではないかとは個人的には思っているのですけれども。あえて混餌ですとか反復の投与の影響を見るということであれば、エンドポイントを変えて、トランスジェニックの突然変異試験をスタンダードな 28 日間の反復投与のプロトコルでやって、十二指腸を標的にすると。それで遺伝子突然変異をエンドポイントにした試験をやって、それでネガであればネガというのは 1 つ、そのときのドーズに関しましては、マックス 2,000 mg/kg で投与できればいいですし、できなくてもマウスの発がん試験の最高用量と同じ用量、その場合、混餌でやるか強制経口でやるかという、その違いはありますけれども、それは 1 つ、エンドポイントを変えた *in vivo* の試験という意味では、選択肢だと思います。

○ 三枝座長

今、2 つの選択があると思うのですけれども、増村先生の話の伺うと、TG を使ったほうがより明確に結果は出るような気もするのですけれども、いかがでしょうか。

○ 増村専門委員

コメットの反復投与での最適なというか、ある程度、レギュレーション的にもまれたプロトコルというのは恐らくないですよ。だから、デザインしたとして、それが妥当であるということの検証がなかなか難しいということはあると思うのです。その意味では、遺伝子突然変異のほうは蓄積していく変異を見ますので、ある程度の一定期間の、28 日間というスタンダードなプロトコルはありますけれども、そちらの間に蓄積していったものを後にサンプリングポイントを設定すれば、一応見られるということになっていますので、そういう意味ではプロトコル上は立てやすいのかなということだと思います。

○ 三枝座長

今お話を伺っていて、同じ 28 日間であれば、同様の試験をもう一度やるよりは、最新の方法によってより明らかにするほうが、申請者に要求する場合もしやすいような気もするのですけれども、佐々木先生、そういうのでよろしいですか。

○ 佐々木専門委員

はい。やはりエンドポイントを変えたほうがすっきりすると思います。

○ 三森委員

結局、問題になっているのは遺伝子傷害ではなく、遺伝子変異ですので、28 日間反復投与した上で遺伝子変異が起こっているかを見て、陽性であったらこれは遺伝毒性発がん物質ということになります。発がん用量は 5,000 ppm ですから 500 mg/kg ぐらいですね。ですから、2,000 mg/kg 投与したら十分だと思います。幾つか用量を振ってやっていただいて、それで陰性であったら、遺伝毒性についての疑念はなくなるということになると思

います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今、いろいろ議論してきましたけれども、トランスジェニックを使って混餌でやっていただいて、それで遺伝子の傷害があるかどうかというのを確認していただくと。それによって変異原性があるかないかの最終的判断をしたいので、その実験をぜひともやっていただきたいというところに落ちついたようなのですけれども、そういう要求をしていただけますか。

○ 坂本課長

確認をさせていただきたいのですが、OECD で 2011 年に出ているガイドラインに沿った試験を要求しているという言い方で間違いはないでしょうか。

○ 増村専門委員

基本的にそれで問題ないと思います。TG488。

○ 坂本課長

照会といいますか、資料要求を出して、それに対してこれで評価可能であるという回答をしたいとかという話がある可能性はあるとは思いますが、部会の御議論を踏まえて、文言については少し御相談をさせていただきたいと思うのですが、そういう形で照会を出すということで、事務局で整理をさせていただこうと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。よろしくお願いします。

時間も大分過ぎてしまいましたけれども、今日のところでは、遺伝毒性が結論が出ないということで、とても ADI の話はできませんので、この辺で今日の審議は終わりたいと思います。

それでは、事務局から何か、今後の進め方でありますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

今のところについて、申請者のほうにバックするための準備を早急にさせていただきたいと思っております。

剤に関しては以上でございます。

○ 三枝座長

その他のことで、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

先ほど冒頭で私、後で御説明しますと申し上げました資料 4 についてですけれども、時間が押している関係もございますので、恐縮でございますが、先生方にまずは御覧いただければと存じます。

特に、資料 4 の 2 ページ以降、評価部会の役割ですとか評価部会のルールめいたことというのを幹事会でおまとめをいただきましたので、例えば、本部会は、特に生殖発生毒

性の疑いがある農薬をということで、今回の剤も催奇形性で差し戻しになって本部会に振られたのですけれども、実は全然違うところが論点だったということがございました。ただ、各部会、御専門の先生方がいらっしゃるということでございますので、他の論点についても御議論いただけるものと思っていますところでございます。

それから、審議の基本的な考え方としては、基本的には提出された試験成績の範囲で専門委員が専門家として判断を行うものであって、それからもう一つは、農薬抄録を修正する場ではないので、農薬抄録のここが間違っているから直しなさいというようなことは、要求事項としては出さないと。ただし、そのことが評価書の作成に及ぶような場合には、その内容の確認等はするというので、申請者側にフィードバックして確認させる事項と、それからエキスパートジャッジによって判断ができる事項をきちんと振り分けていただくということを評価部会の大原則としていただければということが大きいところでございます。

あとのところに関しましては、長くなりますので説明ははしらせていただきますけれども、ぜひ、お戻りいただいてからでも御一読いただきまして、何か御質問等ございましたら、いつでも事務局にお尋ねいただければと思います。

とりあえず資料4の御説明は以上でございます。

その他は日程でございますけれども、先に進めてよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

はい。

○ 堀部課長補佐

それでは、次の開催日程について御案内いたします。

ちょっと間がなくて恐縮なのですが、本部会の次の開催は9月12日水曜日を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。また、幹事会につきましては、大変申しわけございませんが、明後日、24日金曜日でございます。どうぞ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。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

先生方から何かございますでしょうか。

座長の不手際で時間がかなりオーバーしまして申しわけございませんでした。

それでは、本日の審議はこれで終わりたいと思います。

どうもありがとうございました。