

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第四部会 第21回会合議事録

1. 日時 平成24年10月9日（火） 13：58～16：24

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（クロルフルアズロン）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

西川座長、長野副座長、川口専門委員、代田専門委員、根本専門委員、
森田専門委員、山手専門委員、與語専門委員

(食品安全委員会委員)

佐藤委員、三森委員

(事務局)

姫田事務局長、本郷事務局次長、磯部評価課長、前田評価調整官、
堀部課長補佐、横山評価専門官、河野技術参与、工藤係長、南係長

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 クロルフルアズロン薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻より若干早いのですが、先生方皆様おそろいでございますので、ただいまから第21回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

外は若干寒くなっているのですが、内閣府は規定によりクールビズの期間中でございます。御理解、御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日は、評価第四部会の先生方8名に御出席をいただいております。食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

冒頭でございますが、事務局に人事異動がございましたので、御紹介させていただきます。

す。

評価課長でございますが、10月1日付で坂本が異動いたしまして、後任として磯部が着任しております。御紹介いたします。

○ 磯部課長

ただいま御紹介いただきました磯部でございます。10月1日から坂本の後を継いでこちらにまいりました。いろいろ勉強させていただきたいと思っておりますので、よろしく御指導のほどお願いしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

それでは、以後の進行を西川先生、どうぞよろしくをお願いいたします。

○ 西川座長

それでは、議事を進めます。本日の議題は、農薬クロルフルアズロンの食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくをお願いいたします。

事務局より資料確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

お手元でございますが、本日の議事次第、座席表、評価第四部会の先生方の名簿に続きまして、資料1といたしまして農薬専門調査会での審議状況の一覧、資料2は本日御審議をお願いいたします農薬評価書、クロルフルアズロンの評価書案たたき台、資料3は振り分けの際に用いました論点整理ペーパーでございます。

不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

○ 西川座長

続きまして、事務局から食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○ 堀部課長補佐

本日の議事に関する先生方の調査審議等への参加に関する事項について、御報告をいたします。

本日の議事につきまして、先生方から御提出をいただきました確認書を事務局であらかじめ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いません。

なお、本日の議題、「クロルフルアズロンの食品健康影響評価について」でございますが、太田先生のほうから本来利益相反の規定に定められた3年間の間に関わった試験ではないのけれども、以前この剤の試験資料作成にかかわられたということで、先生のほうから審議の参加を御辞退したいという旨の御連絡をいただいております。この件につきましては、座長の事前確認が必要でございます。座長、このような取り扱いでよろしいか

どうか御確認をお願いします。

○ 西川座長

太田先生の件については了承いたします。

ほかの先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生すみません、これから議事を進めていただくのですけれども、先ほど座長レクの際に座長・副座長のほうから、本日の評価に当たりまして、少し毒性に関して一覧の資料をまとめたほうがよいという御指示をいただきましたので、私、申しわけございませんが、中座させていただいて、その作業をさせていただきます。御理解いただければと思います。

○ 西川座長

よろしくをお願いします。

それでは、農薬クロルフルアズロンの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ 横山評価専門官

それでは、資料2をお願いいたします。

まず、経緯ですけれども、資料2の4ページも記載がございますが、2012年7月に畜産物の残留基準値設定に関しまして、厚生労働省より意見聴取がなされたものでございます。また、ポジティブリスト制度の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。

6ページ、お願いいたします。要約につきましては、全体を御覧いただきまして最後に食品健康影響評価とあわせて御確認いただきたいと思います。

そうしましたら、7ページから御説明させていただきます。

クロルフルアズロンですけれども、7ページの6ポツの構造式という項にお示ししたような構造のもので、ベンゾイルフェニル尿素系殺虫剤で、作用機構は昆虫のキチン生合成過程を阻害することにより脱皮・変態に異常を来すと考えられているものでございます。

9ページから動物体内運命試験について御説明させていただきます。

まず、9ページの13行目からになります。吸収率でございます。吸収率につきましては、低用量で40.3から63.2%、高用量で12.8から21.2%と算出されております。

また、分布につきましては、残留放射能濃度は脂肪に一番高く認められております。この吸収と分布に関しまして、玉井先生、根本先生から御指摘いただきまして、本文中を修正させていただいております。

10ページにまいりますが、代謝に関しましては、糞中、尿中で代謝物G、F、E、Dが認められております。また、肝臓では代謝物Bというものが認められております。

11ページにまいりまして、排泄になります。主要な排泄経路は糞中となっております。

12ページになります。玉井先生からカーカスという表現が適切でないという御指摘

をいただきまして、組織に修正させていただいております。これに伴いまして、9 ページの 14 行目ですね、カーカスという記載も組織に修正させていただいております。

12 ページの 6 行目から血中濃度推移ですけれども、薬物動態学的パラメータは表 4 にお示しさせていただいているとおりでございます。玉井先生から低用量投与群の雄の T_{max} について 8~12 というふうに御修正いただいております。

12 ページの 18 行目から吸収率です。こちら、1 ページおめくりいただきまして、13 ページにございますが、玉井先生から吸収率の計算について御指摘いただきまして、内容物をとった後の消化管と胆汁と尿の和で再計算させていただきました数値をここに記載させていただいております。すみません、いただいたものを 12 ページに記載させていただいております。

続きまして、分布になります、13 ページ 6 行目からになります。脂肪と皮膚ですね、こちらに高い残留を示しております。脂肪と皮膚に高い残留を示していることについてなのですけれども、14 ページにやはり玉井先生から御意見いただきまして、血漿中の濃度を記載することでよりその状況が評価しやすくなるということで、表 5 に血漿中の濃度を追記させていただいております。

14 ページの 4 行目からの代謝ですけれども、代謝物としては B、C などが認められております。

14 ページの下の方から尿糞中排泄の試験になりまして、こちらでも主要な排泄経路は糞中になっております。

15 ページ、胆汁中の排泄試験で、こちらの試験で胆汁中の排泄率はわずかというような結果となっております。

16 ページ、まず、ヤギの試験になります。主要排泄経路は糞中で、代謝物としては E が検出されております。

16 ページの下の方から産卵鶏の試験になります。1 ページおめくりいただきまして、各組織、卵黄、排泄物中の放射能の分析では、未変化体のクロロフルアズロンが検出されております。こちら、9 行目ですね。根本先生から 67.4~99.4%TRR がクロロフルアズロンというふうに御指摘いただいていたのですが、抄録の記載で内臓脂肪のうち 100% TRR がクロロフルアズロンという記載がございましたので、67.4~100%TRR と修正した上で、本文の修正をさせていただいております。

また、18 ページに根本先生からの御指摘がございまして、この 16 ページから 17 ページにヤギと鶏の動態の試験というふうに記載させていただいているのですけれども、こちら、畜産物への残留性を見た試験なので、評価書の後ろの方、27 ページになるのですけれども、こちらに畜産物残留試験という項目がございまして、こちらと一緒にくくって整理してはどうかという御意見をいただきました。この 16 ページ、17 ページのヤギと鶏の動態として整理させていただいた試験なのですけれども、一応この試験では各組織への分布を検討しているということと、代謝物としてどういったものが残留しているかという

点にも着目して試験が実施されておりますので、通常の慣例ですと、こちらの動態というふうに扱って記載をさせていただいているのですけれども、こちらはどのように整理したらよろしいか先生の御意見をいただければと思います。

動物の試験につきましては、以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

玉井先生と根本先生から幾つかコメントが出ておまして、玉井先生のコメントについてはそのとおり修正されているということです。本日、玉井先生は御欠席ですので、もしあれば根本先生から御自身のコメントを含めて補足をお願いできればと思います。

○ 根本専門委員

9 ページの 27 行目、修正しましたのは、これは確かに脂肪に一番多く残留していそうなのですけれども、これ濃度でしか出ていないものですから、表 1 は。そうしますと、文章としては、この原文から想像されるのは、トータル量として脂肪が一番多くというようなことなのですけれども、あくまでもこれは、表 1 は濃度ですので、表 1 のデータに沿った記述に変えてはどうかということです。

それから、玉井先生が 10 ページの 17 行目の農薬抄録の 269 ページまでというのを 268 ページというふうに訂正されているのですけれども、269 ページではそれまでの未同定の代謝物について同定したということが抄録には記されておりまして。ですから、私は 269 というのをそのまま生かしたらどうかとは思いますが。

それから、細かいことで申しわけないのですけれども、11 ページの 8 行目の 168 以下を 7 日間、それから、表 3 も 7 日間というふうに訂正したのは、その前の記述が日にちの単位で記されているのですね。だから、同じ実験ですので、それと一緒にしたらどうかということなのですけれども、後ろのほうでは 7 日間を 168 時間というふうに書かれているので、そこらへんは実験ごとですので、この抄録でいいますと、264 から 268 ページの実験では 7 日間という日にちの単位を使ったほうがいいんじゃないかということでもあります。

それから、玉井先生がカーカスということについて述べられておりますが、これに同意いたします。

そして、14 ページの 11 行目、雌雄とも原点物質のみ認められたということですが、多分これは薄層クロマトグラフィーで調べたと思うので、それで原点から動かなかったというようなことなのでしょうけれども、そこまでここで書くことはないので、そこを消したということですね。それから、その後ろ、酵素加水分解処理ということですが、抄録を見ましても、どんな酵素を使ったかわからないので、抄録の記述全体からいうと多分抱合体を切るような酵素を使ったと思うのですけれども、どういう酵素か記述していないので、このまま残したということです。

それから、残留ということですね。残留としてまとめたらどうかということですが、

も、確かに 16 ページから 18 ページまでですか、これは%TAR で表 8 及び表 9 が出ているのに対しまして、後ろのほうでは 27 ページですか、あれは残留濃度で出ているということでもありますので、ちょっとそこらへんが違うので、どうしたらいいかということをおもわからないものですから、ただこういうことがありましたよということ述べておきました。事務局としては代謝物もこの前のほうでは調べられているので、前のほうに残しておいて、後のほうは濃度で示されているから、後ろの 2 つ、27 ページにはそれでいいんじゃないかと、そういうことでしたらそれでも結構です。

以上です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

まず、10 ページの 17 行目、農薬抄録のページは玉井先生の修正ではなくて、もとのほうがよいのではないかと御意見です。確かにそう思われますので、玉井先生にその旨を確認していただけますか。

それから、11 ページの 8 行目に 168 時間を 7 日間と修正するというコメントですけれども、時間的には同じことなのですが、これは通常どちらを使っているのですか。

○ 横山評価専門官

基本的には、その試験の結果としてまとめられた数字を使うことが主に多くなっておりまして、根本先生から御指摘いただきましたように、この 264 から 268 ページの試験については 7 日間というふうにまとめている部分もございますので、そちらで整理させていただきたいと思います。

○ 西川座長

では、7 日間ということにしたいと思います。

それから最後の点は、27 ページにある乳牛と産卵鶏における残留試験についてですが、これを動物体内運命試験のほうに移してもよいのではないかと御意見が根本先生から出ておりましたけれども……。

○ 根本専門委員

いや、残留のほうに移してはどうかということです。

○ 西川座長

すみません。

○ 根本専門委員

代謝に出ているほうを残留のほうに移すと。

○ 西川座長

動物体内運命試験にある試験を残留のほうに移してはどうかという御意見があったのですが、事務局の説明のように、一応目的が違うということと、そういう切り分けをしているということですので、そうであれば根本先生も御了解いただけるということですので、それでよろしいでしょうか。

では、そのようにこの部分については評価書案のままといたします。

続きまして、植物体内運命試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

申しわけございません、動物体内運命試験の 12 ページになるのですけれども、19 行目でカーカスという記載が残っておりまして、先ほど長野先生からも御指摘いただいたのですが、こちらは組織に修正させていただきます。

○ 西川座長

玉井先生のコメントはそのまま採用していることを根本先生にも確認していただくという意味にしましたので、含まれていると思います。

○ 横山評価専門官

すみません、そうしましたら、18 ページから植物体内運命試験、説明させていただきます。

こちら、まずキャベツの試験です。塗布で試験が実施されまして、放射能の大部分が未変化体のクロルフルアズロンと同定されております。この試験以降、網掛けをつけている部分でございますけれども、與語先生から御指摘いただいて、抄録の本文中から記載を書き出しているものですが、抄録中にこの記載の根拠となるような数字が具体的に述べられていないものでございまして、もし評価をする上で数字が必要というものに関しましては、申請者に照会をして確認する必要が出てまいりましたので、そこらへん、どのようにしたらよろしいか、ここからほとんどすべての試験で御指摘いただいているのですけれども、そのへん御指示をお願いできればと思います。

18 ページ、20 行目からになります。キャベツの試験です。土壤に混和して試験が実施されております。こちらでは次のページをおめぐりいただきまして、19 ページまでの結果で葉部への放射能の移行はわずかというような結果になっております。

20 ページ、ワタの試験でございます。こちらは散布処理で試験が実施されております。子実中の放射能は水層抽出物及び抽出残渣の割合が高かったことから、多くは代謝されたものが残留しているというふうに考えられております。土壤中では標識体とも上層のほうに局在していて、移動は少なかったというような結果になっております。

21 ページ、ワタの 2 本目の試験になります。こちらでも散布で処理がされて、試験が実施されております。子実では水層抽出残渣に放射能が回収されておりまして、広範に代謝されていることが示唆されております。また、土壤中放射能についても移動は少なかったというような結果になっております。

與語先生から何点か御確認をいただいております。本文中の有機層というものを削除していただいたということ、あと、網掛け部分の 19 行目の 14%TRR という記載ですけれども、どこから判断したのかという御意見ですけれども、抄録中の記載で子実中の約 14% というふうな記載がありまして、そこから TRR ではないかというふうに記載させていただいたものでございます。

続きまして、22 ページ、ばれいしょの試験です。こちらにも茎葉散布で試験が実施されております。植物体の内部への浸透移行性は低いものと考えられております。主な代謝物としては B 及び D が検出されております。

23 ページ、土壌中運命試験、御説明させていただきます。

クロルフルアズロンの分解速度に関しましては、土壌の種類、処理濃度、水分条件による差は認められないというような結果が得られております。こちら、20 行目からの事務局よりで御説明させていただいておりますが、分解物の数値を確認しておいたものですが、抄録の修正がなされましたので、本文中の数字、16 行目になりますけれども、記載の修正をさせていただいております。また、処理濃度につきましても、何の濃度かわかったものについては追記などさせていただきます。

24 ページ、土壌における溶脱の試験でございます。まず、1 本目の試験ですが、この試験で下方への移行性が少ないというような結果が出ております。

24 ページの 17 行目からになります。溶脱試験の 2 本目の試験で、こちらは水で溶出しておりますが、溶出した放射能はわずかというような結果が出ております。

25 ページにまいりまして、4 種類の土壌で吸着試験が実施されておまして、吸着係数の計が 120 から 1,600、KOC が 51,000 から 100,000 という結果になっております。

25 ページの 8 行目から水中運命試験です。半減期が 33.3 日から 155 日、主な分解物質としては C 及び D が認められております。

18 行目から光分解試験で、主要な分解物として C 及び D が認められております。

33 行目から水中及び土壌表面光分解試験で、こちら、26 ページになります。結果といたしましては、蒸留水中での光分解は極めて穏やかという結果です。土壌については、いずれの土壌でも約 30 日の半減期で分解したという結果になっております。

26 ページの 10 行目からですけれども、與語先生から投与量についての御質問をいただいたところですが、抄録に記載のあったとおりの記載として、メタノール溶液として 82 µg 添加ということで、クロルフルアズロンの量ではないかと考えて記載したところでございますが、詳細の情報についてはやはり報告書に戻って確認する必要があるかと思っております。これにつきましても、どのように対応したらよろしいか御指示をお願いいたします。

26 ページの 12 行目から土壌残留試験です。分析対象としましては、クロルフルアズロンと B、C、E を対象として分析が実施されております。推定半減期としては 100 日から 150 日という結果が出ております。

23 行目から作物残留試験の結果で、クロルフルアズロンと B と C を分析対象として試験が実施されております。まず、クロルフルアズロンは荒茶で 5.04 mg/kg という値が出ておりますが、代謝物 B と C についてはいずれもわずかな残留量という結果になっております。

27 ページの 5 行目から、畜産物残留試験で、まず乳牛の試験です。腎の周囲脂肪で最

も高い残留が認められております。この網掛け部分ですけれども、11行目から12行目になりますが、投与40日目までにほぼ最高値というような記載ではないかという御意見です。12行目の組織についても、42日目までにほぼ最高値というような記載でよろしいか御確認いただければと思います。

27ページの21行目から鶏の試験で、やはり脂肪で最も高濃度の残留が認められたという結果になっております。

御説明は以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

事務局よりという修正案が出ておまして、それに対して與語先生からコメントが出ております。全体を通して與語先生、補足をお願いいたします。

○ 與語専門委員

まず、最初に質問のあった網掛けでデータが確かに抄録には書いていなくて、それに対する処理をどうするかですけれども、基本的にはこの植物体内運命試験全体を見てもらうとわかるのですが、動物体内の代謝と全く同じか、その中に含まれるような形での代謝であることがまず1点。それからあと、代謝物が10%TRRを超えるものがまずないというその2点から考えると、それを抄録よりさらにさかのぼって確認する必要は、全体としてはないと思います。まず、それが1点ですね。

それ以外は、事務局のほうで修正いただいたところはほとんどそれでよいのですが、一応コメントしたいところは、21ページの19行目、14%TRRとなっている部分ですけれども、これは確かに文章だけでなかなか読みづらいのですが、表とあわせて見ると、14%TRRというふうにするのは妥当かと思しますので、このままで結構です。

それからあとは、23ページですが、この土壌中運命試験の修正ですけれども、抄録に追加とかがあったということで、それは先ほど確認させていただきました。この事務局のほうの修正のままで結構です。

それから、25ページですけれども、26ページの10行目に私からのコメントがあるのですが、これに関しては確認してもらったほうがいいかなと思うのですけれども、可能でしょうかね。これに関しては、37、8行目ですけれども、クロルフルアズロンをメタノール溶液として82 µg 添加というのは、ちょっとそれがクロルフルアズロンと読みづらかったものですから、そこだけ細かいですけれども、確認していただいたほうがよいかというふうに思います。

それと、多分最後になると思うのですが、27ページ目の11行目、12行目で、今さっきの御説明ですと、この網掛けのところ、最高値の前に「ほぼ」をつけるとか、そういうような形で書いてはどうかという御提案でした。両方ともに「ほぼ」をつけるというのはいかがでしょうか。そういう御提案です。

以上です。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうしますと、幾つか根拠となるデータを確認できないかというコメントが出ていたのですが、1 つを除いてそれは必要ないということですか。その 1 つといたしますのが 26 ページの 10 行目からの括弧の中の部分で、この AB どちらかということですね。では、それについては確認をお願いします。

ほかに御意見ございませんようでしたら、次に一般薬理試験から亜急性毒性試験まで説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

それでは、28 ページをお願いいたします。

まず、一般薬理試験になります。中枢神経系と呼吸循環器系の項目で試験が実施されております。事務局より記載させていただいておりますが、呼吸循環器系の試験のほうで、結果といたしまして投与 1 時間後の最低血圧及び平均血圧の軽微な低下というものが見られておりました。抄録で申請者の説明ですと、これらの変化について毒性学的に意味があるかどうか疑わしかったというような記載になっておりました。こちら、出た結果ということで評価書には影響として記載させていただいておりますが、どのように扱ったらよろしいか、影響としたほうがよいのか、しないほうがよろしいのか御指示をいただければと思います。

続きまして、急性毒性試験になりまして、29 ページからでございます。

急性毒性については、まず原体が表 17 になりますが、いずれも弱い結果となっております。表 18 には代謝物と原体混在物の結果をまとめさせていただいておりますが、いずれも数字としては大きい数字が得られております。C は代謝物であり原体混在物であるもの、K については原体混在物となっております。B、C、E とも動物で見られている代謝物となっております。

30 ページの 8 行目から刺激性と感作の試験です。日本白色種ウサギを用いた眼刺激性試験では、刺激性は認められておりますが、物理的な刺激も考えられるというふうにされております。NZW ウサギの結果では、刺激性は認められておりませんでした。皮膚刺激性はいずれの試験でも認められておりません。

31 ページになりますが、皮膚感作性試験は Maximization 法で実施されまして、陰性という結果でございます。

31 ページ、5 行目から亜急性の試験になります。まず、ラットの 1 本目の試験になります。ラットにつきましては、この 31 ページの試験と 32 ページに②、33 ページの③というふうに変量を変えながら試験を実施してございます。

まず、31 ページの①の試験になりますが、所見につきまして表 20 に取りまとめさせていただいておりますが、雌の 500 ppm 以上でまず総コレステロールとエステル型コレステロールの増加は認められております。こちら、用量に相関がないように見られましたが、ほかの試験でも認められているということもございまして、こちらの扱いについては御審

議をお願いしたいと思います。

あと、肝比重量と腎比重量ですが、こちらでも通常絶対重量を伴って増加した場合に影響ととる場合が多いかと思いますが、このコレステロールの増加もございましたので、評価書では念のため頭出しという意味で所見の表に入れさせていただいておりますが、こちらをどのように扱ったらよろしいか御審議をお願いできればと思います。

また、32 ページの②の試験ですけれども、①の試験を補足するように 50 ppm という下の用量と 50,000 ppm という上の用量で試験が実施されております。こちらの試験では、病理組織学的検査が実施されておられませんので、この試験の扱いをどのようにしたらよいか、場合によっては参考資料とするようなことも含め御審議いただければと思います。

また、32 ページの下のほうに事務局より記載させていただきましたが、肉眼所見といたしまして、肝臓の軽度暗褐色化という所見がございまして、こちらの扱いについてどのようにしたらよろしいか御指示いただければと思います。

続きまして、33 ページになりますが、ラットの 3 本目の試験になります。こちらは最高用量に関しまして、通常の実験とさらに純度の高いものを高純度原体というふうに評価書上、整理させていただいておりますが、両方の原体で試験が実施されております。こちらにつきましても、表 23 になりますが、所見をまとめさせていただいております。雌では 4,000 ppm 以上で肝の比重量の増加が認められておまして、こちら先ほど御説明したものと同じように、コレステロールの増加も見られていることもあり、このコレステロールの増加をどうするかということも含めて肝重量の増加をどのように扱ったらよろしいか御審議いただければと思います。

34 ページの 2 行目から 4 行目についてですけれども、現時点で、各試験で得られている NOAEL の状況から、総合的に判断したラットの亜急性試験の無毒性量についてまとめさせていただいております。こちら、各試験の所見をどのようにとるか御審議いただいた後で整理させていただければと思います。

34 ページの 6 行目からマウスの試験になります。マウスはこの 34 ページの①の試験と、35 ページ②の試験の 2 本が実施されております。

まず、1 本目の試験ですけれども、長野先生から御指摘いただきましたが、評価書の 34 ページの 13 行目に雌で血液の影響ですね。RBC、Hb、Ht の減少ということで見られているのですけれども、こちらについては用量相関性がないということで投与による影響とは言いづらいというふうな御意見をいただいております。

1 ページおめぐりいただきまして、こちら肝比重量の扱いです。こちら、現在この評価書では肝比重量のみの影響で、この前の試験ではコレステロールなどに有意差がついておりましたので、比重量でも入れてよろしいかどうかというふうに御意見を伺ったところですが、この試験ではコレステロールなどほかの肝臓の影響が認められておられませんので、現時点では影響として入れておませんが、あわせてこの試験についても肝臓の重量をどのように扱ってよろしいか御判断いただければと思います。

また、川口先生からですが、雄の最高用量の 10,000 ppm で白血球数が増加しているということで、こちらは毒性ではないですかという御意見をいただいているところでございます。これらの扱いについて御審議をお願いできればと思います。

35 ページの 2 行目からマウスの 2 本目の試験です。こちら 1 本目の試験よりも下の用量の 50 ppm と上の用量の 50,000 ppm で追加的に試験が実施されております。この試験でも病理組織学的検査が実施されておりませんで、この試験の扱いについてラットの②の試験と同様に御審議いただければと思います。

事務局よりということで 36 ページで御意見を伺わせていただいたものは、肉眼所見の軽度暗褐色化と小葉構造明瞭化についてでございます。こちら所見ととってよろしいかどうか御判断をお願いできればと思います。

36 ページの 3 行目から 6 行目になりますが、この 3 本の試験で得られています NOAEL に基づきまして、総合の評価として記載させていただいたところでございますが、マウス 1 でも御意見をいただいていることもございますので、こちらの御判断をいただいてから記載を整備させていただければと思います。長野先生からは、無毒性量を示している用量とその上の最小毒性量、すみません、こちらではないですね。申しわけございません。長野先生からの意見で最高用量の 10,000 ppm でも毒性を示す明らかな結果が出ていないということで、こちら全体的に御判断いただいてから整理させていただければと思います。

続きまして、36 ページの 8 行目からイヌの試験になります。

この試験も 1 ページおめぐりいただきまして、37 ページになりますが、総コレステロールが増加しておりますが、やはり用量との相関がないということで、こちらの扱いについて御審議をお願いできればと思います。

37 ページの 7 行目からの亜急性神経毒性につきましては、いずれの投与群でも毒性所見が認められておりませんで、亜急性神経毒性は認められなかったという結果になっております。

20 行目からウサギの経皮の試験が実施されております。こちらの試験では、1,000 mg/kg 投与群の雌雄で副腎絶対及び比重量の減少が認められております。

亜急性については以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、28 ページの一般薬理試験からいきたいと思います。

表 16 のところで呼吸循環器系の結果の概要に投与 1 時間後の最低血圧及び平均血圧の軽微な低下が認められたという所見を加えてはどうかという事務局からの追加の案です。一般薬理試験ですから、毒性かどうかという判断までは必要ないと思いますので、こういう事実があったということに対して記載してもよいのかなと思いますが、いかがでしょうか。長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

一応記載しておいたほうがいいんじゃないでしょうか。

○ 西川座長

ほかに御意見ございますか。いいですか。

○ 山手専門委員

29 ページの急性毒性のところの経口の NZW ウサギのところ、LD₅₀は 5,000 ですが、観察された症状のところに鎮静とか呼吸困難とかありますので、やはりこの 28 ページのところに薬理試験ですけれども、記載しておいたほうがいいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。では、そのようにしたいと思います。よろしいですか。

あと、急性毒性試験、眼・皮膚に対する刺激性、皮膚感作性試験についてはコメントが出ておりませんので、評価書案のとおりとしたいと思います。

次に、亜急性毒性試験ですが、まず、31 ページのラットの 90 日試験、①というものです。表 20 についてですが、ここに雌の所見として腎比重量の増加、それから肝比重量の増加、コレステロールの増加という所見があるのですが、これについて比重量だけの増加であるので腎臓については、これは削除でいいと思います。山手先生、長野先生からもそのような御意見をいただいております。

それから、肝比重量はコレステロールの増加をとるかとらないかによって違ってきますので、先にコレステロールの増加についてですが、長野先生からは用量相関性がないので、これは投与に伴う毒性影響ではないということ、一方、山手先生からは、この試験以外の試験でもコレステロールの増加というのはそんなにクリアではないのですが、多くの試験で見られるので、毒性指標と判断すると。川口先生からは、投与に起因する変化とは考えにくいと。あと、山手先生と同様に他の試験でも見られるので、結論としては毒性所見として見られるということで、今、堀部さんに試験全体を一目でわかるような表を作ってもらっていますので、最終的にはそれを見て判断したいと思います。現段階では、腎比重量の増加は削除、それから、コレステロールの増加についても、これはほとんど用量相関性がないといえないのですよね。なので、私としてはこれも採用する必要はないと思うのですが、最終的には堀部さんが作ってくれる表に基づいて判断したいと思います。

次に、32 ページの (2) のラットの 90 日試験②ですが、ここで問題になるのが病理組織学的検査を実施していないということで、試験をしたのが①の試験を補完するような形というか、追加試験のような形で実施されていて、用量が 50 ppm と 50,000 ppm とものすごい開きのある試験です。少なくとも病理組織学的検査を実施していないということは記載すべきだと思いますし、これは長野先生の指摘にもあります。

もう一つは、これを余りにも用量が離れた病理検査をしていない、病理組織学的検査を実施していない試験であるので、参考データとするという考え方もあると思います。そのあたりについて御意見をいただければと思います。

長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

このラットの②というのは、①の試験で行って、どうも毒性がはっきりしないということで 50,000 ppm を追加してやってみた。それから、もしも何か毒性が出てきたときには、一番下の影響が出ていない量を調べようというので 50 ppm をやってみたということで、試験自体としてかなり毒性試験としてはイレギュラーな試験だと思います。それで、この結果が使えるかといいますと、病理検査をやっていないという問題点がありまして、例えばここに出ています肝臓の重量あるいは肝臓の軽度な暗褐色化という変化も、変化かもしれないけれども、病理検査をしていないということでなかなか判断できないということだと思います。

そうしますと、やはりこの試験の位置づけとしては、ADI の設定には使えない試験ということで、参考という扱いのほうがいいかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。病理組織学的検査をやっていないということと、用量が余りにも開いているという点から参考データとすべきではないかと。山手先生はいかがですか。

○ 山手専門委員

最終的に参考データにするということには同意いたします。私、そのほかの試験も含めてこの亜急性毒性試験を中心に見てみると、本当に比重量の増加のみで毒性をとっていいのか、あるいはトータルコレステロールの上昇程度で毒性をとっていいのか。全体に本当に整合性がとれていないのと、あと、この委員会では基本的に臓器の絶対重量と比重量の増加を毒性ととりましょうという方針もあるので、そこらへんはちょっと整合性をとる必要があるのかなと思います。先ほどちょっと座長のほうから言われた一覧表ということも出てきますので、そこらへんをちょっと横に置いて見ながら判断すべきかなと。ただ、この②の 90 日の試験に関しましては、組織検査されていないことも含めて、長野先生の御意見に私は従います。いいと思います。

○ 西川座長

川口先生はいかがですか。

○ 川口専門委員

長野先生の御意見に同意します。

○ 西川座長

では、それでは、この 32 ページのラット②の試験については、参考データとするということにいたします。

それで、認められた所見、マクロ所見の肝臓の軽度暗褐色化については参考データですから、記載を残してもよいかと思いますけれども、山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

長野先生が言われているように、組織検査をしていないということを記載した上で残す

ということには同意いたします。

○ 西川座長

ありがとうございます。川口先生、それでいいですね。

○ 川口専門委員

はい、同意します。

○ 西川座長

ありがとうございます。

続きまして、33 ページのラット 90 日試験の③です。ここでも肝比重量の増加が問題になってくるわけですが、ただし、この場合、コレステロールの増加を伴っているということなので、肝臓に関連する血液生化学的な値の増加があるということで、この場合は残してもいいような気もいたしますが、山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

今の問題点は、要するにコレステロールの増加を伴っているので肝比重量は毒性としてとったほうがいいのではないかとという座長の御意見、これに関しましても、先ほどちょっと言いましたように、この委員会は当初から比重量と絶対重量の双方が変動するということの一つの基本にしていますので。ただ、剤によってはケース・バイ・ケースで考えないといけないということを含めれば、コレステロールの代謝にかかわる肝臓の比重量、採用してもいいかなとは思いますが、非常に難しいところです。

○ 西川座長

はい、そうですね。長野先生は用量相関性がはっきりしないので、投与による影響とはいずれと、これは肝比重量とコレステロールと両方のことなのでしょう。

○ 長野副座長

コレステロールはやはりはっきりしてはいないのですけれども、ただ、やや増加傾向はあるかなと思います。肝臓の重量に関しまして、この雌のほうはやはり用量相関性がないと思います。それは、この抄録の 138 ページの下のほうにある重量のデータなのですが、雌のほうでは肝臓の相対重量の中で用量が 50、4,000、20,000 ですが、一番高いのが 4,000 ppm ということで、逆に 20,000 ppm になりますと下がってきます。そういう意味でちょっと用量相関性がないのかなと思います。それからあと、雄のほうなのですが、雄のほうは絶対重量と相対重量増加と書いてあるのですが、これは 4 週では上がっているのですが、13 週はまた戻ってしまうということで、これも本当にどうなのかなと思います。判断が難しいと思います。

○ 西川座長

今、肝比重量についてのデータを解説していただきました。確かに雌では用量相関性をはっきりしないし、雄の場合は、増加はないということですかね。失礼しました。4 週するときには最高用量、高純度のものでない検体において、これは相対肝重量が上がっているということ、それから、絶対肝重量も上がっている。これはいいとして、雌の場合は

4,000 ppm 以上で肝比重量の増加があるということに表中はなっておりますけれども、これは用量相関性がないということで、やはりこれは幾らコレステロール絡みとはいっても、区別してもいいような気がしますけれども、山手先生はいかがですか。

○ 山手専門委員

私はもともと絶対重量は増加していないので、比重量だけの増加というのに疑問を持っていましたし、今御説明がありましたように、用量相関性がないし、あとはタイムディペンデントな増加も明瞭でないということを考えれば、肝臓の比重量は除いてコレステロールのところは採用してもいいかなと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。川口先生はいいですか。

○ 川口専門委員

山手先生に同意します。

○ 西川座長

そうしますと、表 23 の中の雌 4,000 ppm 以上で見られたとされる肝比重量の増加は削除ということにしたいと思います。ありがとうございます。

そうしますと、この試験での無毒性量は雄 2.97 mg/kg 体重/日、雌 3.24 mg/kg 体重/日というこの値については、変更はないということになります。

それから、34 ページの (4) マウスの 90 日試験についてです。ここでも肝比重量の増加ということが問題になっていて、山手先生は一貫して比重量だけの増加は毒性ととらないという方針、それから、長野先生も同様ということです。川口先生は少し違うのですかね。ちょっと説明をお願いいたします。

○ 川口専門委員

今のラットの流れから判断して、やっぱり毒性ととらないほうが比重量のみの変化なのでいいかなと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、事務局案のとおり肝比重量の増加はとらない、採用しないということにします。

それから、血液学的な所見の中で貧血が見られたとあるのですが、これについても用量相関性ははっきりしないということですね。抄録の 140 ページですか。

○ 横山評価専門官

141 ページになります。

○ 西川座長

141 ページですね。一番上の表で雌のところの下向きの矢印がついているのですが、用量が全く相関していない。赤血球にしる、ヘモグロビンにしる、ヘマトクリットにしる。ヘマトクリットが一番低い用量だけですね。したがって、これはやはり毒性ととらないほうがいいと思いますが、山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

私もこれは毒性試験としてとる必要はないと思います。たしか貧血という所見で事務局は書かれていないか、たしか最後の評価のところではちょっと貧血という言葉が使われていましたけれども、この剤全体の試験でこれが動くのならばともかく、この試験に限っているということもありますし、この試験においても用量相関性が明確ではないということを考えますと、採用しなくてもいいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それから、川口先生からも白血球減少の低下をコメントいただいておりますけれども、今の点をあわせて補足をお願いいたします。

○ 川口専門委員

赤血球、貧血等は山手先生の意見に同意します。白血球は抄録の 141 ページを見ていただきますと 66.9、これは案外低いのかなという印象がありますが、実数値でないのだからちょっと何とも言えないのですけれども、とっておいたほうがいいのかと思います。

○ 西川座長

そうですね。確かに 10,000 ppm の群では下がり強いというふうに思います。山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

もしコレステロールが上がったりするのであれば、むしろ白血球は上がるような気がするのですけれども、それに比べて下がっているということは、どう考えていいのかというのがありますけれども、とらなくてもいいような気がするのですけれども。

○ 西川座長

説明はつかないということになりますけれども、この場合は最高用量だけの変化ですし、ちょっと想定できないような影響があったかもしれないというようなことを考えますと、安全サイドに立って、この所見を採用してもいいような気もしますけれども、いかがですか。長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

はっきりした変化ではありませんけれども、最高用量ですので、記載しておいてはいかがでしょうか。

○ 西川座長

それでは、山手先生はいかがですか。

○ 山手専門委員

これはまた最後の討論になるのでしょうかけれども、この剤の毒性というのが非常につかみづらいとか軽微であるということから、器質的な変化もないということを含めると、確かに座長が言われたように最高用量であるし、安全サイドということになれば、動いたものは載せておくというほうがこの委員会の今の討議としては、そのほうがいいのかと思います。

いますので、採用していただいて結構です。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうしますと、この試験についての無毒性量は変わりますね。ちょっと事務局、お願いします。

○ 横山評価専門官

そうしましたら、雄の 10,000 ppm で白血球数低下が認められたので、雄の無毒性量は 2,000 ppm で 326、雌が最高用量の 10,000 ppm でも影響が認められなかったので、2,330 mg/kg という事でよろしいでしょうか。

○ 西川座長

はい、いいと思います。ありがとうございます。

ほかになければ次にいきたいと思います。35 ページの (5) マウスの 90 日試験②です。これは先ほどのラットの試験と同じように、マウス①の試験を補完するといえますか、①の試験よりもさらにより低い量、より高い量を試験したものであります。同様に病理組織学的検査を実施しておりませんので、先ほどのラットの試験と同じように参考データにしてはどうかと思いますけれども、いかがでしょうか。長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

参考でいいと思います。

○ 西川座長

山手先生はいいですか。

○ 山手専門委員

参考でいいと思います。組織検査が行われていないということを明記した上で、参考データということで。

○ 西川座長

川口先生はいかがですか。

○ 川口専門委員

同意します。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、この試験については参考データとして、無毒性量は記載しないほうがいいですね。

先ほどのラットはどうしましたかね。つまりこれ、1,000 倍の開きのある試験で無毒性量を出すのは意味がないと思いますので、「雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められた。」で切ってしまいたいと思います。

ちょっと先ほど言い忘れたかもしれませんが、32 ページのラットの試験についても同様に「肝比重量の増加及び肝臓の軽度暗褐色が認められた。」で、それ以降は削除ということにしたいと思います。

○ 横山評価専門官

あと、マウスとラットのこの②の試験につきまして、参考資料として脚注に病理組織学的検査が実施されていないため参考資料としたというふうな記載でよろしいでしょうか。

○ 西川座長

そうですね。参考データとした理由を脚注に書いていただければと思います。

それから、次が 36 ページの (6) の 90 日のイヌの試験です。これについてもやはりコレステロールの増加が問題になっておりまして、これも用量相関性が明確でないということです。抄録の 126 ページですか、127 ページですね。御確認いただきましたでしょうか。やっぱりこれはどう考えても用量相関性はないですね。川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

なくていいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

イヌの 90 日間の試験ですね。コレステロールのところ。

○ 西川座長

抄録の 127 ページに。

○ 山手専門委員

わかりました。これはトータルコレステロールの増加を用量相関性、ほかの剤とのちょっと横並びで正直言って見たいところはあるのですけれども、確かにトータルコレステロールが動くというところが何かこの剤の毒性とはちょっと言いづらいのですけれども、あるのかなという気がいたします。そうなると、用量相関性までいかななくても例えば 200 ppm からプラトーになって動くということもその場合考えられないことはないのですけれども、先ほどから言われました一覧表というのを見て判断するほうがいいような気がするのですけれども。

○ 西川座長

最終的にはそうしたいと思うのですけれども。

○ 山手専門委員

僕自身は、ちょっとこの数に関しては 200 ppm 以上でほぼ同じような値で推移していますけれども、もうちょっと検討すべきじゃないかと思います。用量だけでは片づけられないような気がします。

○ 西川座長

最終的には今作ってもらっています表に基づいて結論を出したいと思うのですけれども、一番用量相関性で気になるのが 200 ppm と 50,000 ppm でほとんど同じというか、反応が非常にぼんやりした反応であるということはありませんよね。

○ 山手専門委員

そういう意味では、この薬物というか、この農薬の生体内での代謝なり何かそこらへん、

動物代謝の先生でコレステロールに何か影響を与えるようなものだというような情報、どうでしょうかね。ちょっとお聞きするのですけれども、構造からして考えられない。最終的にはちょっと何かコレステロールの関係で、ちょっとホルモンにも何か影響を与えているかなというような病理所見が慢性発がん性ではあるのですけれども、その意義を討議しておいたほうがいいかなという気がするのですけれども、特に代謝の先生のほうで何か御意見があれば、むしろ教えてほしいなと思うのですけれども。

○ 西川座長

どうぞ、川口先生。

○ 川口専門委員

私、高コレステロール食で動脈硬化をつくっているのですけれども、コレステロールは大量に与えてもある一定のレベルまでしか血中濃度は上がらないのですね。どんなに大量にあげても。なので、これがコレステロールというわけじゃないのですけれども、今思いつきましたが、プラトーだということのもいいかもしれないです。

○ 西川座長

あと、その肝臓の組織変化を伴っていないコレステロールの上昇だけを毒性と見るのか、単なる影響と考えるのかというそういう議論もありますので。表はもう完成ですか。

○ 堀部課長補佐

今、印刷にかけていますので、もう間もなくお手元に。

○ 西川座長

わかりました。では、続けさせていただきます。ということで、最終的には表を見ながらということになりますけれども、やはりこれは明らかに用量相関性がないので、現時点では、これは採用しないという方向でいきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、今表ができ上がったのと、ちょっと先走りますけれども、長期のイヌのところも含めて別ペーパーを 2 枚お配りしております。上にコレステロールに関してまとめたものがあると思います。審議の前に、すみません、この表の見方を御説明したほうが早いと思いますので。

○ 西川座長

お願いします。

○ 堀部課長補佐

お手元の表を御覧ください。これは本剤のコレステロール、特にトータルコレステロールの変化にのみ着目をして整理させていただいた表でございます。この表に挙げられた試験におきまして、コレステロールに何らかの変化が認められたということで記載があったものを抄録から拾い出しました。性別と、それから投与に当たっての ppm 濃度と、それから実際の平均検体摂取量で、ここはドーズとしては上との用量相関性は一切考慮せず、一番低い有意差のついたドーズというのをピックアップしたのが真ん中の総コレステロー

ルという欄の記載でございます。それで、右側の備考のところですが、これは対照群を 100 としたときの変化について、各ドーズ例えば 3 用量でしたら 3 用量の変化について記載をしたものでございますが、ここ用量をフォローできる表にはなっておりませんので、もしもその用量など御確認をいただきたいときには右側に抄録というところ、これ抄録のページ数を記載しております。ここに実データがございます。

そのように御覧いただきますと、今御議論いただいていたイヌの 90 日の亜急性毒性は下から 2 段目になりますけれども、このような変化をしておりますということでございます。何か途中でまた確認事項等ございましたら、随時お尋ねをいただければと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、長期試験を終わってから最終的にこれを確認したほうが良いと思いますので、亜急性毒性試験まで終わっていますので、続きまして、慢性毒性及び発がん性試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

38 ページをお願いいたします。

まず、イヌの 78 週の試験になります。この試験ですが、表 30 の脚注に少しお示しさせていただきますしておりますが、一番下の 200 ppm につきまして投与 44 週までがこの数字となりまして、45 から 52 週までは 50 ppm で、53 週以降は 20 ppm で投与がなされております。検体摂取量につきましては、当初 200 ppm に対しては 7.07、7.28 が対応する数字ですが、45 から 52 週の 50 ppm については 1.38 と 1.57、53 週以降は 20 ppm に対して 0.54、0.58 mg/kg という数字になります。このような途中で摂取量が下がるような設定にした試験が実施されております。

この下げた理由というのは抄録に余り詳しくは書いていなかったのですが、記載があったものとしては、155 ページで、全投与群に総コレステロール値を示す傾向が見られたが、そのために試料中検体濃度を引き下げた。ただ、コレステロールに関しましては、抄録では一貫した有意差と用量相関性を示すものではないというふうな説明がございました。この試験では、表 31 にお示しさせていただいたような所見が得られております。こちらについてもコレステロールに関しましては、用量相関性がなかったということで、所見としては記載してございません。

この試験について先生方から、山手先生から少なくとも用量を下げた理由を記載する必要があるということ、あと、グルコースの値の扱いについて御意見をいただいております。また、長野先生からも軟便と下痢をエンドポイントとする場合のこの無毒性量の数字ですね、これについて御意見をいただいております。川口先生からもイレギュラーな投与ということで御意見をいただいております。ちょっと説明が不十分ということで御意見をいただいているところでございます。

コレステロールの数字につきましては、抄録の 154 から 155 ページに数字がございますので、その上の用量での動きなどともあわせてこの 154 から 155 ページに比較的短い刻みで測定がなされておりまして、用量を下げたのが 44 週ですけれども、45、46、48 というふうに測定が実施されております。この経過、また上の用量の相関の関係など御覧いただきながら、この扱い、どのようにしたらよろしいか御検討いただければと思います。

続きまして、39 ページ、ラットの併合試験になります。

この試験では、評価書の 39 ページの 10 行目から 13 行目に記載させていただいておりますが、甲状腺の C 細胞腺腫または C 細胞腺腫及び C 細胞がんの合計の発生頻度が有意に増加しているのですけれども、最高用量の 10,000 ppm 投与群で有意差が認められなかったこと、あと、用量相関性が少し用量相関と言うには難しいのではないかというようなことから、偶発的なものというふうな記載をさせていただきました。このような扱いでよろしいか御確認いただければと思います。

この試験につきましても、非腫瘍性の病変につきまして 40 ページの上のほうの表 33 になりますが、まとめさせていただいております。こちらでも雌で総コレステロール増加ですが、こちらでも抄録ですと 160 ページになりますが、用量相関がないということで全体的な御議論とあわせて扱いについて御審議いただければと思います。

続きまして、マウスの併合試験です。40 ページの 4 行目からになります。

この試験では、41 ページ、1 ページおめくりいただきまして、まず、非腫瘍性病変として表 35 にお示しさせていただきましたが、雌で副腎皮質変性抑制という言葉で抄録に記載がございましたが、このような影響と副腎皮質 X 帯セロイド消失というものが認められております。これの扱いについて御審議をお願いできればと思います。また、腫瘍性の病変といたしまして、表 36 のとおり、子宮内膜間質肉腫が最高用量で有意差を持ってふえております。ポリープに関しましては、減っているというような結果が得られております。こちらについても扱いについて御審議をお願いできればと思います。

長期については以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず 38 ページのイヌの 78 週間試験です。ここで問題となるのは、一番低い用量の 200 ppm の投与群で用量を 2 回減らしているという点であります。したがって、最終的には低い用量が 20 ppm となりますけれども、これをそのまま使うわけにはいかなないので、一つの提案としては、200 ppm の群は参考として、この試験は最小毒性量が求められるというまとめ方もあると思いますけれども、その前に用量を段階的に下げたその理由を記載する必要があると山手先生からコメントいただいておりますので、今の事務局の説明ですと、コレステロールが上がりそうだったから下げたというようなことの説明があったのですが、山手先生、いかがですか、その点。

○ 山手専門委員

やっぱりトータルコレステロール、コレステロール代謝がこの剤としてはエンドポイントとしてとるのか、毒性としてとるのかという問題になると思うのですけれども、結局のところ、でも、コレステロールの低下傾向があったけれども、それについてはやっぱり明言を申請者自身もしていないというような記載だと思うのですよね。これ、申請者に一度このコレステロールの動態をどう考えるかというような、そういう問い合わせはできないのでしょうかね。ちょっとそこらへんのかまえ方が申請者のほうも何かあいまいですし、この委員会もそこをちょっと明確にしないとなかなか判断しにくいというのが私の正直な意見なのですけれども、器質的な変化が全くないので、ちょっと一つの提案なのですけれども、それも含めてちょっと御検討願えればと思います。

○ 西川座長

大事なポイントだと思います。長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

今回のデータを見ましても、このイヌの試験のコレステロールの変化もじわじわと上がったのだから変わらないのかよくわからないというデータです。そういう意味で、はっきりしたエンドポイントでない状態で用量を変えていったという意味で、この 200 ppm 自体に有効性は余りないと思います。特に用量が 200 から 20 まで 10 倍の幅で下げておりますので、そういう意味では、今回の ADI を決めるというような目的では使わないほうがいいと思います。

それからあと、コレステロールの意味については、やはり山手先生がおっしゃるようにちょっと聞いてみたほうがいいと私も考えます。

○ 西川座長

川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

同じ意見です。

○ 西川座長

そうしますと、用量相関性のはっきりしないならだらとした、上がっているのかどうかよくわからないようなコレステロールの変化が各試験を通じて上昇傾向にあるというようなことが伺われますので、その点について申請者に見解を聞いていただきたいと思います。

それは置いておいて、この試験での 200 ppm の群は段階的に用量を落としてというようなことがあって、やっぱりこれは 200 も 20 も低い用量としては認定できないと思いますので、その点について川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

200 ppm のところは参考値としてももう取り上げないという、西川先生に同意します。

○ 西川座長

コレステロールが上がりそうだったから下げたというのは、やっぱり本来好ましくない

やり方でもありますし、この試験全体を参考データにという考えもあるのでしょうかけれども、できるだけイヌの長い試験を残したいという考えに立てば、用量を下げた一番低い用量だけについては、その量を認めないということにしたいと思います。

○ 山手専門委員

ちょっと1点いいでしょうか。

○ 西川座長

どうぞ。

○ 山手専門委員

もしこの200 ppmを採用しないという、私、今の方向でいいと思うのですけれども、そうなる则ちこれ、報告書は評価書にその理由を書かないといけないと。

○ 西川座長

それをどうするかですけれども……。

○ 山手専門委員

ええ、それをどうするか非常に、ちょっと申請者がトータルコレステロールの意義をしっかりと持っていないということは、我々もそれをしっかりと持たないとちょっと書きづらんじゃないかと。

○ 西川座長

用量を下げた理由は明記しないとけないと思います。

○ 三森委員

農薬抄録 157 ページの一番下のパラグラフにトータルコレステロールの上昇についての申請者の見解が記載されていますが、結局毒性学的な意義はないという結論を出しています。このコレステロールの最終的な判断については、皆さんが考えていらっしゃるように用量相関性がないという形の御議論でよろしいのではないかと思います。

もう一点は、200 ppm のこの有効性ですけれども、やはり毒性試験として許されるものではないですね。ですから、その上の2,500 ppmからはGLP試験で実施されていますので、そこからは有効なデータであると思います。200は評価できないという形でいざるを得ないと思います。御検討ください。

○ 西川座長

ありがとうございます。一応三森先生の御指摘のように157ページに見解が載っていますけれども、山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

これは確かに申請者の意見の一つだと思うのですけれども、ほかのところの試験でもとったりとらなかつたりしていますよね、申請者として。だから、そこも含めて毒性とらえないのでしたら、この農薬は、では一体生体にどういふ影響があるのかということも含めてというのをちょっと聞いていただきたいなという意見なのです。

それとあと、ちょっとほかの試験の話になってあれなのですけれども、子宮のポリープ

と肉腫ですね。これもちよっと後で意見を言わせていただきますけれども、コメントがありますので、そこも含めてちよっともし聞ける機会があるならば一度ちよっと聞いておいていただきたいなというのが私の意見です。

○ 西川座長

そのコレステロールについての申請者の見解というのは、157 ページ以外にもあったのですか。

○ 堀部課長補佐

基本的に抄録に記載されているのは、それぞれの試験においてトータルコレステロールの変動について毒性学的に意義があるかないかという、一つ一つの試験については今と同じような解釈というのはあると思うのですが、恐らく山手先生が問い合わせたほうがいいとおっしゃっているのは、この剤全体としてコレステロールに対してどういう影響を与えているのか、与えていないのか、全体としてどう考えるかということで、多分個々の試験の解釈とはややお尋ねの内容が異なっているかなというふうに思ったので、そこは先生方のほうで御議論いただいて、解釈させるべきかどうかということは御判断をいただければと思います。

○ 西川座長

どうぞ。

○ 三森委員

農薬抄録の最後の方でイヌにおける慢性毒性試験でのコレステロールの動きについても、やはり毒性学的な意義はないという形で申請者は言っております。その次のラットの慢性毒性ですか、2-1-1 についてもやはり用量相関性がないということで毒性学的に重要なものではないと申請者は既に記載していると私は理解していたのですが、山手先生の御提案はもう少し深い考察を申請者に求めたいということなののでしょうか。

○ 山手専門委員

確かに各試験で評価はそれぞれ異なった見解をすべきなのでしょうけれども、一部ではエンドポイントとして取り上げているわけですよね、申請者のほうが。それで、一つそのところを今日事務局で作ってもらった横並びの表があるのですが、こういうようなことを含めて全体で意義がないのか。確かに三森先生のほうから言われたように、一部では確かに意義がないと書いてあるのですが、それでいながら別の試験では取り上げたり肝臓の比重量との関連を述べたりしているので、そこらへんがもう一つ私自身も理解できなくて消化不良になっているところがあるので、そこらへんを聞いていただければということなのなのですが。

○ 西川座長

山手先生のおっしゃることはわかりました。先ほどのラットの亜急性の試験③では、コレステロールの変化をとっていますので、慢性毒性だけじゃなくて、やっぱり全体を眺めてコレステロールの変化をどういうふうに考えるかということについて申請者の意見を聞

いてみたいと思います。よろしいですか。

それで、イヌの 78 週間試験について一番低い用量の群は有効な群とは認めないということにしたのですが、次に、エンドポイントについて、まず、山手先生からグルコースの増加は採用してもよいか。

○ 山手専門委員

あえてとるならばということで、これ議論していただいて、私自身は正直言ってとるほどではないというのが一番の意見です。

○ 西川座長

削除してもよいということですね。

○ 山手専門委員

はい。

○ 西川座長

長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

私は、このデータとしては 155 ページの表の中の上から 2 つ目の段落の 3 群の 118、4 群 119 ということで……。

○ 堀部課長補佐

グルコースは抄録 153 ページのちょうど真ん中にデータがございまして、雌のほうでは確かに 26 週以降上向きの矢印がついているところもあるのですが、あとは用量との関わりとかを御覧いただければと思います。

○ 長野副座長

153 ページの中段ぐらいのところですね。今、この 3 番が 2,500、4 番が 50,000 ppm なのですが、ほとんど差がないのですね。そういう意味で余り用量相関性があるとは言えないと僕は思っております。そういう意味で採用するのはきついなというのが意見です。

○ 西川座長

そうですね。積極的にとるほどでもないというような気もしますが、川口先生、いかがですか、グルコースについて。

○ 川口専門委員

ちょっと抄録の不備があったのでしょうか、自分の配付のものが、はっきり読めなかったのですが、今話を聞いていると、とらなくていいかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、グルコースについては削除ということにしたいと思います。

それから、事務局よりというところで、貧血とコレステロールの変化についても用量相関性がないから毒性所見としないと。したがって、表 31 には記載されていないということですが、それについてもよろしいですね。特に長野先生からはそれでよいという

コメントが出ております。表に載っている所見としては、軟便と下痢ということが残りま
すけれども、長野先生、この所見についてコメントをお願いいたします。

○ 長野副座長

軟便と下痢、これが毒性かどうか私はよくわかりません。ただ、所見としてはとらざる
を得ないのかなということで、影響ですけれども、これを表にせざるを得ないのかなとい
うふうに思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

よろしいですか。では、軟便と下痢については毒性所見とするということにいたします。

あと残っているのは、これでいいですね。川口先生からのコメントは抄録の記載ですか。
試験項目が 2 回出てくる。

○ 堀部課長補佐

当初お送りした抄録に一部不備がございまして、いろんなデータのコピーが 2 回つ
いていたりとかというのがありまして。今御用意しているのは抄録、きちんとしたデータに
なっていると思います。

○ 西川座長

わかりました。では、これはもう解決ということですね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 西川座長

それから、39 ページの (2) のラット……。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。それで、その 78 週のイヌについてどのような書きぶりにするか
という、山手先生からもきちんと書いたほうがいいという御指摘がございましたので、それ
を受けて先ほど座長、副座長とも御相談をして、仮に 200 のところを採用しないとなっ
た場合の案文について、先ほど別紙でもう一枚配付をさせていただいております。そちら
の今ちょっと LOAEL の所見が変わりましたので、またさらに変わりますけれども、特
に上のほうの本文とそのほか検体摂取量等の取り扱いについてはここで詰めていただ
いたほうがいいかと思えます。追記をしましたのは、別ペーパーの 4 行目のところす
けれども、理由としてとりあえず抄録から拾えるのはこの程度の話なので、とりあ
えずこれを拾ってみたのですが、「本試験においては、トータルコレステロールの増加傾
向が認められたため」という理由を少し付記した上で、「ドーズが下がった」という事
実を書き、「農薬専門調査会は 200 ppm 投与群の検体摂取量が不明確である」、ここ
に何か農薬専門調査会としてのジャッジが必要だと思ったので、検体摂取量がト
ータルとして何だかよくわからないというふうに書いてみました。不明であること
から「200 ppm 投与群の試験成績を評価に用いることは不適切であると判断した」と
いうふうにして、一応その 2

行目のところの投与量の記載、最初のところに関してはプロトコール上 200 ppm というのが存在をしましたので、原体：0、200、2,500 というふうに記載はさせていただきましたが、それ以下、表 30 以降に関しては 200 ppm は評価に用いないということで 200 ppm に関する記載を削除し、表 31 のほうはこれも所見が軟便のみになりますので、表 31 の存在価値はなくなりますので、15 行目のところから削除になって、16 行目のところにすぐに飛んで、本試験において今御判断いただいたのをもとにしますと、2,500 ppm 以上投与群の ppm が抜けています、すみません。雄及び 50,000 ppm 投与群の雌で軟便及び下痢が認められたので、無毒性量は雄で 2,500 ppm 未満（85.2 mg/kg 体重/日未満）、雌で 2,500 ppm（80 mg/kg 体重/日）であると考えられたというふうに整理をするのがいいかなと思います。2 点あって、その 4 行目のところにどんなことを書くかということと、農薬専門調査会としてなぜ不適切と判断するかというその点だけ御審議をいただければと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。この本日配付された 1 枚紙についての説明をしていただきました。今の説明について御意見ございましたらお願いいたします。

今の説明を伺う以上、適切にまとめられていると判断しましたがけれども、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

この調査会では、申請者が書いているようなトータルコレステロール云々というのは、それこそまた不確定な議論なので書けないと思います。この文章はこういう内容で私も同意させていただきますけれども、その一方で、申請者が 200 ppm を用いたという理由が全くまだわからないのですよね。申請者は 200 ppm をあえて用いているわけですね。そこらへんもその理由が何かあるのだったら、書いていただければなど。申請者のほうの農薬抄録に書いておいていただければわかりやすいかなと思いました。これも参考までです。

○ 西川座長

あとの点については、ほかの試験もみんな同じなのですね。公比をとっていないのですよね。ですから、この試験だけそれを聞くのはちょっとどうかなと思いますので、200 ppm の群で用量を段階的に下げたということについて理由を書けばよいかなと思います。よろしいですね。川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

同意します。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、このイヌの試験については以上で、結果としては雌雄ともですか。

○ 堀部課長補佐

雄は 2,500 が LOAEL になり、雌は 2,500 が NOAEL になります。

○ 西川座長

そうですね。ありがとうございます。ということになります。

それから、次の 39 ページ、(2) のラットの慢性毒性発がん性併合試験について、ここで問題となったのが甲状腺の C 細胞腺腫及び C 細胞がんの取り扱いについてです。これも用量相関性が認められないので、偶発的な所見であろうという当初の事務局案の記載が書いてあります。それに対して、山手先生からはこれでよい、長野先生からも事務局案に同意すると。川口先生も事務局案でよいという皆さん事務局案に同意されていますので、C 細胞の腺腫及びがんについては毒性影響とはしないということにしたいと思います。

○ 山手専門委員

ちょっと今の C 細胞の腫瘍について、雄に関しては、私も偶発的な変化だと思うのですけれども、雌の 10,000 ppm、農薬の抄録の 163 ページになるのですけれども、雌の 10,000 ppm の全動物数のところでは明らかに有意差がついているのですけれども。

○ 西川座長

過形成ですね。

○ 山手専門委員

すみません、過形成です。過形成のところですね。

○ 西川座長

腫瘍性病変については用量相関性もないし、ということでとらないにしても、過形成については表 33 に書いてありますように、一番高い用量の雌で記載が……。

○ 山手専門委員

わかりました。ちょっと誤解しておりました。

○ 西川座長

よろしいでしょうか。

○ 山手専門委員

残っているということで。

○ 西川座長

それから、この試験についてもコレステロールの増加をどうするかということになりますけれども、長野先生からはやはり用量相関性がないので毒性所見としては採用しがたいというコメントが出ております。これについては最終的に先ほど作成していただいた表を見ながらまた検討したいと思いますので、とりあえずは申請者の意見を尊重して、これは毒性とはしないという方向で進めていきたいと思います。最終的には表で結論を出したいと思います。

次が 40 ページのマウスの併合試験についてです。ここでは子宮内膜間質肉腫が統計学的に増加しておりますので、そのメカニズムはよくわからないけれども、一応統計学的に有意であるので、この腫瘍性変化の増加は投与に関連するものというふうに判断したいと思います。

それから、問題は副腎の所見でして、副腎皮質の変性抑制とありますけれども、この用語自体が少し理解しがたいところがありますけれども、長野先生、このあたりいかがですか。

○ 長野副座長

まず、副腎皮質の X 帯のセロイド消失、これは一般的にはいわゆる X 帯が退縮したときに色素が出てくるという所見だと思います。その上の副腎皮質変性抑制というこれは、X 帯とは書いていないのですが、多分そのような X ゾーン自体の退縮が抑制されているというような記載なのだと思いますが、そこがちょっとよくわかりません。

○ 西川座長

そうすると、変性という言葉は適切ではなくて退縮という言葉のほうがよろしいでしょうか。

○ 長野副座長

X 帯での変性は退縮ということだと思います。

○ 西川座長

それから、もう一つの X 帯のセロイドの消失について、これをどのように考えるかということですが、毒性所見として採用しているような文献等も余りないように思いましたけれども、そのあたりもいかがですか、長野先生。

○ 長野副座長

僕も調べたのですが、よくわからなくて、ほかの先生方の御意見を聞きたいなというふうに思っております。

○ 西川座長

山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

このマウスの X 帯は性成熟の前には明瞭にあって、その後性成熟につれてなくなることがテキスト的には書いてありますので、私自身はこの X 帯の所見の中でも多分そこに脂肪顆粒を持った細胞が出てくると思うのですけれども、それがなくなっているということで、この剤がコレステロールの代謝を含めた脂質代謝に影響があるということでしたら、とっておいたほうが良いかと。ただ、これが本当にセロイドかどうかという証明がどの程度なされているかというのは、これはちょっと疑問なのですけれども、そういう意味では副腎 X 帯の縮小、退縮という表現が良いんじゃないかと思います。セロイドという言葉は、この委員会では実際ちょっと申請者の生のデータを見ていませんけれども、ないのであれば X 帯の消失あるいは退縮という記載で残したほうが良いんじゃないかと思いますけれども。

○ 西川座長

毒性学的に言えば、十分わからないけれども、被験物質との関連からいって否定できないところもあるので残したほうがよいと、そういう御意見だったと思います。川口先生、

いかがですか。

○ 川口専門委員

基本的に山手先生と同じ考えです。ただ、用語の使い方が西川先生のおっしゃられたように、変性というのがちょっと想像できないので、確認をとるのだったらしたほうがいいかなと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、副腎皮質の X 帯のセロイド消失については残すということで、副腎皮質の変性抑制というのはやはりちょっと問題かなと思いますので、このあたりについては、小さなことですが、確認をお願いしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、先ほど山手先生から X 帯もセロイド消失ではなくて退縮のほうがいいのではないかとという用語を御提案いただきましたが、そこはいかがいたしましょうか。

○ 山手専門委員

セロイドというものがやはりどの程度証明されているのかわかりませんが、確かに脂肪顆粒を含んだ細胞がああたりに出ますので、それがすべてセロイドだとは、私は理解していないのですが、そういう意味では副腎皮質の X 帯の退縮というほうがいいのではないかと提案です。

それと、副腎皮質の変性抑制というのは多分老齢のマウスの副腎皮質を見ると、エオジンにべたっと詰まるような結節性 **nodule** のような変性が出るので、それがむしろ出ていないですよという加齢性変化に出てくるものが目立たないですよという所見だと思うのですが、ただ、これをもし申請者に確認できるとしたら確認していただきたいと思いますが、

○ 西川座長

では、用語の問題ですが、確認をお願いしたいと思います。

それで、コレステロールのところは繁殖試験にも出てくるんですね。ということで、ちょっとまた後にしたいと思います。生殖発生毒性試験について……。

○ 山手専門委員

すみません。その前に子宮の間質の腫瘍のことなのですが、多分由来がはっきりしない子宮の腫瘍、これを間質腫瘍・間質肉腫ととっていると思うのですが、私の経験では、ポリープが肉腫になるということはないと思うのですが、そういう意味でポリープが減って肉腫が増えたということ、これはあえて申請者が取り上げているということの一つも聞けるのだったら聞きたいなと。それと、肉腫というものの中には今言いました間質の由来不明なものと、これはマウスですので、ひよっとすると組織球性肉腫のようなそういうものも混在していないのかなと。そうすれば分けて考えることもできるのかなという気がいたしました。ここはちょっと討議していただいて、必要なければ特に

聞いていただく必要はないですけれども。

○ 西川座長

その子宮内膜間質ポリープから肉腫に行くという考えとインディペンデントなものであるという考え方両方あると思うのですよね。それで、仮にポリープから肉腫に行く可能性があるという前提に立ったとしても、肉腫はより悪性度の高い腫瘍ですので、それが可能性としては促進されているという考え方もできますので、したがって、肉腫が統計学的に増加したということは、それが事実かどうかは完全にはわからないけれども、安全サイドに立ってとっておいてもいいような気がしますけれども、いかがですか。

○ 山手専門委員

とるのには構わないのですけれども、このあいまいな腫瘍の名前の肉腫というところを申請者の方はどのように考えられたのかなど。とる必要がないと言われればそれで結構です。

○ 西川座長

子宮内膜間質肉腫というのは、用語としては確立されたものだと思いますけれども、三森先生、何か御意見ありますか。

○ 三森委員

山手先生が御懸念になっているのは、子宮内膜の間質肉腫の中に組織球性肉腫が入っているのではないかということだと思っておりますが、そこを聞いて何が変わるかというほどのことではないと思うのですね。ですから、発生頻度においてこの子宮内膜間質肉腫が増加しているということで、さらにメカニズム解析は難しいと思いますので、後で議論されま

す遺伝毒性で問題がなければ、そこでよいのかなという感じがいたします。

○ 山手専門委員

一応議論していただきましたので、これで了解いたします。ありがとうございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

すみません。今、山手先生からポリープが肉腫になることというのは考えづらいという御発言があったのですけれども、表 36 の中でこのポリーププラス肉腫の合計という数字を入れているのですが、申請者側はこういう足した数字を入れてきているのですけれども、ここの専門調査会としてこのような数字を評価書に入れておく妥当性を御検討いただいて。普段だと申請者が言ってきたことを記載しているケースが多いのですが、あり得ないのだとすると、これを足し算することが果たして妥当なのかというのは御議論いただいたほうがいいのかと思います。

○ 西川座長

子宮内膜間質ポリープというのは、ポリープという名前が多分悪いと思うのですよ。あくまでも両性の腫瘍性変化という意味合いが強いと思うのですよ。それで、マクロ的にも

非常によく似たような所見を呈することがあるので、僕はこれ、まとめてもいいと思いませんけれども、三森先生、いかがですか。

○ 三森委員

山手先生と意見が同じで、ポリープから子宮内膜肉腫には行かないと思います。ですから、ある人は、このポリープは非腫瘍性病変ということで分けてしまって、腫瘍はこの間質肉腫からという方もいらっしゃるようですので、これは分けておいたほうが解釈はしやすいのではないかと思うのです。

○ 西川座長

わかりました。長野先生はいかがですか。

○ 長野副座長

やはり僕は子宮内膜間質ポリープの場合は、肉腫に行かなくて、やはり合計してはいけないというのが一般論だと思います。ですから、この合計はないほうがいいと思います。

○ 西川座長

わかりました。川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

合計はないほうがいいと思います。

○ 西川座長

それでは、この表 36 から子宮内膜ポリープを削除ということで、違う、合計ですね。ポリープは残すのですか。

○ 山手専門委員

合計のところだけとっていただければ、今出た意見は反映されると思うのですけれども、ポリープと肉腫別々に評価しておくということで。

○ 西川座長

でも、表 36 のタイトルが子宮内膜間質腫瘍と書いてありますよね。

○ 堀部課長補佐

タイトルは、それでは子宮内膜間質ポリープ及び間質肉腫の発生頻度とか、具体的な書きぶりは対応させていただきます。

○ 西川座長

それでいいですね。では、そのようにしたいと思います。ありがとうございます。

それでは、続きまして、生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

41 ページ、お願いいたします。下のほうの 10 行目からになります。

まず、2 世代繁殖試験で、本試験では各世代 2 回の繁殖が行われ、F_{2b} 児動物については離乳後 13 週間投与を継続して生育状況が確認されております。

42 ページになりますが、20,000 ppm 投与群の F₁ 世代において、F_{2b} 妊娠期間の有意な延長及び F_{2b} 児動物の生後 4 日生存率の有意な低下が認められたというふうにされてお

ります。現状で繁殖能に対する影響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いますが、この 20,000 ppm の F_{2b}に見られた影響ですね、妊娠期間延長などの所見がございましたので、この扱いについて御検討をお願いした次第です。

代田先生から F₁ の 2 産目の妊娠期間延長は、有意差は認められていますが、問題となる程度のものではないというふうな御意見をいただいております。また、この動物の受胎率について、低くなっているということで、有意差はないのでしょうかという疑問をいただいたのですが、抄録では 198 ページになりまして、この表で有意差のついているものについては、有意差検定を実施したということは確かかと思うのですが、この受胎率について本当にこの脚注に記載のある統計検定が実施されたかどうかというのを確認するためには、報告書のほうに戻って申請者に確認する必要があるかと思いますが、こちらをどのように対応したらよろしいか御指示をいただければと思います。

また、42 ページの 16 行目からですが、まず、ラットの発生毒性試験です。

この試験では、胎児で過剰肋骨の発生頻度増加が認められております。無毒性量は母動物で最高用量の 1,000 mg/kg、胎児で 100 mg/kg、催奇形性はないというふうにまとめさせていただいております。

43 ページ、ウサギの発生毒性試験です。

1,000 mg/kg の胎児で内臓変異として血液の希薄、水様の有意な増加が認められておりましたが、1 腹に集中しているもので、偶発的なものであると考えられております。母動物では毒性所見は認められておりませんで、胎児でこの 1,000 mg/kg で肋骨肥厚の発生頻度増加が認められておまして、無毒性量は母動物で最高用量の 1,000 mg/kg、胎児で 100 mg/kg、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。

以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず、41 ページからのラットの 2 世代繁殖試験についてです。42 ページの 14 行目から事務局よりというところで検討してくださいというところがあります。それで、F₁ の 2 産目の妊娠期間延長については、有意差はあるけれども、特に問題となる程度のものではないというコメントが代田先生のほうから出ております。一方、受胎率が低くなっているのもので、その有意差はあるのかないのかということを確認してほしいということです。代田先生、補足をお願いいたします。

○ 代田専門委員

ただいまの座長の御説明のとおりなのですが、抄録の 198 ページのところに妊娠期間の記載がございまして、平均値としてこんな値が出てはいるのですが、確かにほかの世代あるいはほかの用量で見ますと、平均値そのものは高めの値ではありますが、恐らく生のデータを見ると 22 日から 23 日あるいは 24 日が 1、2 匹入るぐらいの程度のそういうものだったのだらうと。そうしますと、こういった試験の中で観察する妊娠期間の中に

入っているのではないかと考えまして、これはこの範囲でよろしいのではないかというふうに判断いたしました。

その上の F_{2b} の受胎率のところなのですが、対照群もこの世代ですと 87%ですので、なくてもいいのかなとは思ったのですが、その次のページの生存率の記載があります。4 日の生存率のところに対照群が 100 に対して、この世代ですと 89.4 で有意差がついているので、程度的にはちょっとこちらのほうが少しだけ程度としては大きいようにも見えたので、有意差はどうだったのだろうかということでもっと疑問を出させていただきました。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうしますと、これについては報告書までさかのぼらないとわからないということだと思いますので、申請者に確認をお願いしたいと思います。

その他、ラットとウサギの発生毒性試験がありますけれども、特に問題はないということでもよろしいでしょうか。

○ 代田専門委員

はい、そのとおりです。

○ 山手専門委員

ちょっと 1 点、43 ページのウサギの発生毒性試験の 5 行目になるのですが、内臓変異としての血液希薄・水様というのがちょっと意味がつかめなかったのですが、これ農薬抄録のほうの 205 ページを見ると、内臓変異の個体がいて、その中で血液の希薄・水様の個体もいたという表現なのですけれども、ちょっとこれ、文章を検討していただければと思うのですが、いかがでしょうか。内臓変異が血液の希薄・水様というふうにとれてしまうのですが、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

これは抄録の 208 ページのほうで胎児動物の観察の中で申請者が変異の中に血液の希薄・水様というのを一番下の行になるのですが、こういうふうに分類してきたので、それを受けて作文をしたのですが、何かいい文章があればいただけるとありがたいのですが。申請者側がこういうふうに変異としてこういうものが認められたというような記載になっていたものですから、それを再現いたしました。

○ 西川座長

代田先生、いかがでしょうか。

○ 代田専門委員

私も名称としてはちょっとこういう形で所見をとるのかなとは思ったのですが、この抄録を見てみますと、この試験施設ではこういった形で所見をとって分類して、頻度として意味のあるものとして出しているのですが、具体的にどういうものかというはおもんばかって書くにはデータがないものですから、このとおりでよいのかなというふうに考えた次第です。

○ 西川座長

変異はともかく、内臓変異が問題だということですね、山手先生。

○ 山手専門委員

いえ、私は内臓の変異として、その中の一つに血液の希薄・水様とあったので、通常こういう変異といったら病態、病変というイメージなので、血液のことはあえて入らないのかなと。それでもし御了解を得るのでしたら、内臓変異としてという言葉は抜けばいいんじゃないかと思うのですけれども、一つ提案です。

○ 西川座長

適切かと思えますけれども、代田先生、いかがですか。

○ 代田専門委員

分類として多分先天異常、奇形と、それから変異という分け方、奇形以外のものの変異というふうにくくっておられると思いますので、今の山手先生の御意見のほうがわかりやすいと思いますので、私はそれでよいと思います。

○ 西川座長

それでは、「内臓変異として」の部分を削除したいと思います。

ほかになければ、次に遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

43 ページをお願いいたします。

表 38 には原体の試験結果、表 39 には代謝物と原体混在物の試験結果をまとめさせていただきました。森田先生から、まず表記について御指摘いただきまして、この菌のところにつきましては、ちょっと順番が入れかわってしまって申しわけございません。最初はフルで書いて、2 回目からは例えば *Bacillus*、*Escherichia* を *B*、*E* と略すというような形で確認して修正させていただきました。すみませんでした。

あと、WP2 というものの記載につきましては、御指示いただきまして修正させていただいております。A の型のマイナスですけれども、これ修正しているのですが、ちょっとまだ残っているように見えますけれども、消すということで修正させていただいております。結果については、いずれの結果も陰性という結果が得られております。

御説明は以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。若干の修正がありますけれども、森田先生、補足ありましたらお願いします。

○ 森田専門委員

遺伝毒性に関しましては、農薬抄録等も確認しましたところ、その内容を見ましても適切に実施されていまして、いわゆるクリアネガティブということで問題はございません。染色体異常試験のチャイニーズハムスターを使ったところで処理用量が極めて低いわけですね。最高用量でも 50 µg 程度、それに比べまして、*in vivo* の小核試験ではいわゆる最

高用量の 2,000 mg/kg までやられておりました、なぜなのだろうかというふうになんと確認しましたところ、その *in vitro* 試験では処理培養液中に沈殿が出てくるために処理用量が低くなっているということで、毒性等とは関係ないところでの最高用量の設定ということで、通常の用量設定は確実にされているということが確認できましたので、いわゆるこの剤はクリアネガティブというふうに判断いたしました。

○ 西川座長

ありがとうございます。特に遺伝毒性はないという結論です。

御意見なければ、コレステロールの変化について総合的に判断して結論を出したいと思います。先ほどつくっていただいた総コレステロールの変化についてまとめという 1 枚紙の表があります。これを見ていただいて……。

○ 堀部課長補佐

すみません、先生。イヌの長期の試験、一番下の試験なのですけれども、これちょっと私、45 週の一番下の投与量をはっきりしているところで記載をしてしまったので、もしその後の先のデータに関しては抄録の 155 ページに記載がございますので、あわせて御覧いただければと思います。すみません。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それで、コレステロールの増加というのは各試験用量相関性がないということと、その上がり方が一見プラトーになっているような傾向を示しているということ、そういうことから積極的に毒性としなくてもよいのではないかという御意見があります。1 つだけコレステロールの増加を毒性ととった試験がラットの……。

○ 山手専門委員

90 日ですね。

○ 西川座長

90 日ですね。③の試験ですね。これだけで、あとはとりあえずコレステロールの変化は毒性としないという評価をしてみました。この上がり方は本当に非常にわずかで、しかも、用量がけた違いに違っているケースもあるのですが、上がり方あるいは逆に最高用量で下がっているというケースもあって、本当の毒性と見るにはちょっと厳しい面もあります。ちょっとまだ作っていただいてじっくり見る時間がないので、少し時間をとりたいと思いますけれども。

○ 堀部課長補佐

休憩されますか。

○ 西川座長

休憩したほうがいいですね。その間に見ていただいたほうが、5 分では足りないですか。5 分でいいですか。

では、あの時計で 15 分まで休憩といたします。

(休憩)

○ 西川座長

それでは、再開したいと思います。

このまとめの表について御意見ございましたらお願いいたします。非常に上がり方がだらだらして、申請者が言っているように、ほとんどの試験では毒性とはとりたくないような傾向がありますけれども。どうぞ。

○ 山手専門委員

ちょっと今の点で、ちょっとざっとしか見ていないのですけれども、申請者がトータルコレステロールを毒性だとエンドポイントでとったのが 90 日間のラットの亜急性試験、これは雄雌ともとっています。あと、イヌの 90 日間亜急性、雄ですけれども、これはとっていますね。その一方で、2 年間の発がん性、マウス、ラット、それとイヌの 78 週間の慢性、これはコレステロールは毒性でないという表現をしています。そういう目で見ながらも、例えばラットの 2 年間の慢性発がん性試験の雌の 52 週のところを見ると、ちょっと用量相関性があるとうかがえるかなど。そういう意味で先ほどちょっと御提案させていただいたように、申請者自身がどう考えているのかというのは、ちょっと彼ら自身も明確な答えを持っていないかもしれませんけれども、一度聞いていただければというのが私の一つのコメントです。

○ 西川座長

ありがとうございます。その上がり方が通常の毒性とは違ってプラトーのような形とか、最高用量で逆に下がっているとか、そういうパターンが多いのですが、山手先生のほうからは念のためコレステロールの増加についての申請者の意見を聞きたいということであります。丁寧に審議したいと思いますけれども、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

私も山手先生の意見に同感です。

○ 西川座長

川口先生はいかがですか。

○ 川口専門委員

申請者に確認する方向でいいと思います。あと、もう一つこういう関係が見ていただけないかわからないのですけれども、ラット、マウス、イヌすべてコレステロール代謝抵抗性動物なので、もともと上がりにくい動物だとは思っているのですけれども、そのへんも少し申請者のほうは何か参考にというか、少しコメントをもらえるといいかなと思います。

○ 西川座長

コレステロールの増加に抵抗性があると。ヒトはどうなのですか。

○ 川口専門委員

感受性です。

○ 西川座長

そうすると、実験動物でヒトと同じくらいの感受性を持った動物というのはどんなのがありますか。

○ 川口専門委員

ウサギとブタです。

○ 西川座長

ウサギとブタですか。ただし、ウサギの試験が発生毒性試験でやられていますが……。

○ 堀部課長補佐

先生、発生毒性試験ではコレステロールがはかられていないので。私も入れようと思ったのですが、コレステロールをはかっています。

○ 西川座長

そうですか。残念ですね。では、そういうところはちょっと不明確なところがありますので、コレステロールの増加について、試験全般についての申請者の見解を確認したいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。それでは、全体として本剤で認められるコレステロールの変動について総合的に考察することと。その際、川口先生がおっしゃったような動物の感受性の問題とか、それから、山手先生がおっしゃったように、ある試験ではとって、ある試験でとらなかったとか、そのへんを申請者側にこういうことも入れて考察しなさいというのをどの程度まで入れるかということが鍵になるかと思うのですが。

○ 西川座長

山手先生がおっしゃるように、1つの試験だけではコレステロールの増加を毒性として採用していますので、ほかの試験でとらなかったその理由とかそのへんについては、やっぱり含めて確認したいと思います。

あと、動物の感受性についても必要かなと思いますけれども、川口先生、どうですか。

○ 川口専門委員

そういう意見があったぐらいを、意見というか感受性動物とかという話が議論であったぐらいを申請者に伝える程度でどうでしょうか。

○ 堀部課長補佐

それでは、議事録は当然公開になりますので、見ていただけるとと思いますし、何か機会があれば申請者の側にはそういう議論もありましたよということはお伝えするようにいたします。ありがとうございます。

○ 西川座長

それでは、最終的には ADI 設定までいかなかったということになります。

それでは、本日の審議を踏まえ、幾つかの追加資料、要求事項を出したいと思います。内容については事務局で整理していただいていますので、確認したいと思います。

今後の進め方について事務局より説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

今日御審議いただいた部分までの評価書案の修正をさせていただきまして、その内容についてまずメールで御確認をお願いしたいと思います。

あと、今、堀部が口頭で御確認させていただきましたが、申請者に確認する事項の文言についても文案の御確認をお願いしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○ 西川座長

そのようをお願いいたします。

それでは、以上でよろしいでしょうか。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

日程の御連絡を差し上げます。本部会は、次回は11月1日木曜日を予定しておりますので、よろしく願いいたします。また、幹事会につきましては、10月26日金曜日の開催を予定しておりますので、よろしく願いいたします。

なお、来年1月から3月のスケジュールでございますが、先般、先生方に予定を確認させていただきまして、日程が決まりました。先ほど大田のほうから先生方にメールでもう既に御連絡を差し上げておりますので、御確認いただきまして、もしメールがついていないようであれば、また御連絡をいただければ幸いです。

事務局からは以上です。

○ 西川座長

ほかに何かございますでしょうか。ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

お忙しいところ御参集いただきまして、どうもありがとうございました。