

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 三 部 会 第 27 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成25年7月18日（木） 14：00～16：55

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- （１）農薬（イソウロン）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）

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）

佐藤委員、三森委員、山添委員

（事務局）

姫田事務局長、磯部課長、堀部課長補佐、横山課長補佐、山崎技術参与、南係長、
丸野専門職、木村専門職、齋藤係長、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 イソウロン農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 イソウロン論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 1 イヌ 90 日間亜急性毒性試験血液検査データ（20 mg/kg 体重/日投
与群雌）

机上配布資料 2 マウス 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の群別平均臓器重量

机上配布資料 3 イヌ 90 日間亜急性毒性試験試験における血液学的検査結果

参考資料 1 農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻でございますので、ただいまから第 27 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 日からクールビズの期間中でございますので、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専門委員 9 名に御出席いただいております。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、以後の進行を三枝先生、よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

それでは、これから議事を始めたいと思います。

本日は、農薬イソウロンの食品健康影響評価について行います。開催通知でも御連絡しましたけれども、今日の会議は非公開ということで、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局のほうから資料の確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の配付資料を確認させていただきます。お手元でございますが、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員の名簿に続きまして、資料 1 は昨日現在での農薬専門調査会での審議状況一覧、資料 2 といたしまして、本日御審議いただきますイソウロンの農薬評価書（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、本日、机上配布資料を 3 種類御用意しております。机上配布資料 1 でございますが、イヌの 90 日間亜急性毒性試験の血液のデータでございます。机上配布資料 2 はマウスの併合試験の群別の臓器重量のデータでございます。机上配布資料 3 でございますけれども、先ほど申しました机上配布資料 1 の血液学的検査のデータを事務局で取りまとめさせていただいた表をつけさせていただきました。それから、参考資料 1 でございますが、先月の幹事会におきまして、暴露評価対象物質の考え方についての取りまとめが終了いたしましたので、本日、後半で御説明させていただきたいと思っております。

それから、永田先生からコメントをいただいておりますので、今、事務局のほうで印刷をさせていただいております。でき次第お届けいたしますので、申しわけございませんが、よろしくお願いいたします。

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

○ 三枝座長

先生方、資料はよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、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」に基づき、必要となる専門委員の調査・審議への参加に関する事項について、報告をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関します先生方の調査・審議等への参画に関する事項について、御報告申し上げます。

本日の議事につきまして、先生方から御提出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、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、佐々木先生でございますが、遺伝毒性の試験の一部について、実施機関において試験を担当されたということでございました。利益相反の規定の期間中ではございませんので、佐々木先生の審議の参加について、あらかじめ座長、副座長と御相談させていただきましたが、ぜひ佐々木先生にも本剤の審議に加わっていただきたいとの御要請がございましたので、佐々木先生御自身が担当された試験を除きまして、先生からもコメントをいただきたいと考えておりますが、座長、このような取り扱いでよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

はい、よろしくお願いいたします。佐々木先生、そういうことですので、よろしくお願いいたします。

先生方、確認書に相違はないですね、よろしいですね。

ありがとうございます。

それでは、イソウロンの審議に入りたいと思います。親委員会の先生方にも積極的に議論に参加していただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、横山さんのほうから説明をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

それでは、資料 2 に基づき説明させていただきます。

経緯についてですけれども、資料 2 の評価書（案）の 3 ページにも記載がございますが、2011 年 6 月にポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の見直しに関して、厚生労働大臣より意見聴取がなされたものでございます。

6 ページをお願いいたします。

このイソウロンという剤ですけれども、6 の構造式に示すような化合物でございまして、尿素系の除草剤で、光合成における光化学系の電子伝達を阻害することにより除草活性を示すと考えられているものでございます。

そうしましたら、今日は植物代謝から説明させていただきたいと思います。

13 ページをお願いいたします。

まず、さとうきびの試験です。浸漬で試験が実施されておりまして、結果といたしましては、さとうきびにおける主要な代謝物として、代謝物 I、M が 10%TRR を超えて認められております。

田村先生から御意見をいただいております、このさとうきび 3 本を使った試験で出ている結果なのですけれども、3 本の値と理解してよいのですかという御質問です。報告書の記載を確認したのですけれども、3 本の個別試料を個々に分析したのか、プールして分析したのかについては記載がございまして、抄録に載っていたこの評価書に記載している数字が報告書の数字そのものということになります。

また、次のいんげんの幼苗の試験ですけれども、こちら 5 本使って試験が実施されたと記載があるのですけれども、これにつきましてもさとうきび同様、プール試料か個別の試料かちょっとわからないという状況でございます。

いんげんの試験ですけれども、こちらも浸漬で実施されておりまして、こちらの試験では主要な代謝物として B が 10%TRR 以上認められております。

また、15 ページをおめくりいただきまして、代謝経路図は少し本文と合わないところがありましたので確認しましたところ、本文と合うように図のほうの修正がされております。

15 ページ、小麦と大麦の試験になります。土壌表面に処理をして試験が実施されております。主な代謝物として、小麦のほうで B、H、C が認められております。大麦では C と B が認められて、これらが 10%TRR 以上認められる代謝物となっております。

また、大麦、小麦の品種がわかりませんでしたので確認しましたところ、報告書にも記載がなくて不明というような回答が得られております。

16 ページになりますが、メヒシバとイヌタデの試験です。こちらは雑草を用いて実施されている試験ですので、参考資料とさせていただきます。葉部処理では処理葉の先端方向に移行するということが示されております。根部の処理では、根から容易に吸収されて、24 時間以内に植物全体に移行するというふうに考えられております。

植物代謝のまとめですが、15 行目からになります。田村先生から、代謝経路の「代謝物 F の生成及びそれらの水酸化体の抱合体生成である」というところを御追記いただいております。

16 ページの 20 行目から土壌中運命試験になります。

まず、好氣的運命試験になりますが、非滅菌土壌の推定半減期は 55 日、主要分解物は B、H、J が認められております。滅菌土壌では分解物 B、H、J がわずかに検出されていて、これらの分解物は化学的な反応でも誘導されるというふうに考えられております。

17 ページをお願いいたします。こちらでも好氣的土壌中運命試験になります。

この試験ではイソウロンと分解物の B、分解物 H をそれぞれ添加して試験が実施されております。イソウロンを処理した土壌では推定半減期は約 20 週で、分解物として B、C、D、H、J が認められております。分解物 B の処理土壌では分解物 D が認められております。また、分解物 H を処理した土壌では分解物 J が認められるという結果になっております。

14 行目から、やはり好氣的土壌中運命試験でございます。

こちらではイソウロンを処理して実施されておりまして、分解物 B、C が認められております。揮発物質もわずかに認められているという結果です。

18 ページ土壌吸着試験になります。土壌の土性ですけれども、抄録に記載のある粘土ですとかシルト、砂の含有構成から当てはまる土性と考えたものを記載させていただいたのですけれども、田村先生に正しい土性についてコメントをいただきまして修正させていただきました。ありがとうございました。

これらの土壌を用いて試験が実施されまして、吸着係数は 32.5 から 1,220 という結果になっております。

水中運命試験になります。まず加水分解試験ですけれども、推定半減期は 1 年以上という結果で、分解性は認められておりません。

水中光分解試験ですけれども、精製水または自然水で実施されまして、光照射に対し安定という結果になっております。

23 行目からの水中光分解試験では、蒸留水で光増感剤を使って試験が実施されております。増感剤存在下ですと容易に分解されて、代謝物 B、E が認められたという結果です。

19 ページの 1 行目からのボックスになりますけれども、抄録のまとめの部分に人工光で分解されたというような記載がありまして、この試験の本文中にこのような結果がございませんでしたので確認したところ、人工光での試験がないということで、記載が削除になっております。評価書上の修正はございません。

19 ページの 3 行目から土壌残留試験になります。

半減期については、いずれも比較的短い期間で分解するような結果になっております。

19 ページの本文と表 14 の中、マーカーをつけさせていただいた土性についてなのですが、抄録の本文中と表中の記載が合っていないので確認しました。表中の記載に誤りがあるということで、表中の記載が修正されました。この評価書については、本文中の記載に沿って記載されておりまして、評価書自体の修正はないことが確認できました。

20 ページの 15 行目から作物残留試験になります。

イソウロンと代謝物 B、代謝物 I を分析対象とした作物残留試験が実施されております。全て定量限界未満という結果が得られております。

ここまで、お願いします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

田村先生、加筆、修文いただいていますけれども、それを含めて全体で何かございますでしょうか。

○ 田村専門委員

代謝物で、動物で認められていない代謝物 I と M が 10%TRR を超えたということで、暴露評価対象物質の検討課題に上がるだろうということで、植物をまとめて分析したのか 1 本ずつなのかということで、事務局のほうに問い合わせをいたしました。その結果、古い剤ですので、わからないということで了承しました。

ただ、最後の健康影響評価のところにもありますが、これらの剤は 10%TRR を超えています、作物残留試験で定量限界値未満ですので、まとめて分析したのか、そうでないかということがわからないということであっても、評価については問題ないだろうというふうに考えております。事務局の御提案のとおりで結構です。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは戻りまして、永田先生御担当の動物代謝に入りたいと思います。
よろしくお願いします。

○ 横山課長補佐

それでは、評価書（案）の 7 ページをお願いいたします。

まず、10 行目からの試験ですが、Fischer ラットで試験が実施されております。薬物動態学的パラメータは、まず表 2 に記載がございます。この表 2 についてですが、抄録で血漿中、または全血中の放射能の推移と、 $T_{1/2}$ の値が合っていないように思われましたので確認しましたところ、ちょっと取り違いがあったということで、確認された内容に合わせて、この評価書の表 2 を修正させていただいております。

続いて吸収率になりますが、体内吸収率は少なくとも 84.4%と算出されております。

8 ページの 21 行目から分布になります。

オートラジオグラフィーのところの記載なのですが、ARG と記載して、後ろの別紙 2 の略語表のところ、評価書（案）の 47 ページになるのですが、こちらに記載がありましたので、ARG と書いてしまったのですが、多分わかりにくいという御指摘かと思います。「全身オートラジオグラフィー」と書いて（ARG）という記載にするという御意見をいただいております。

この試験では、まずオートラジオグラフィーの結果ですと、消化管、腎臓の皮質に高い分布が認められ、ほかには肝臓、ハーパー腺などに比較的高い分布が認められております。

また、普通に組織、臓器を取り出して実験したものについては、9 ページの表 3 に結果がございまして、胃ですとか腎臓、肝臓で比較的高い放射能が分布しております。

また、9 ページ 5 行目から胎盤通過性の試験が実施されております。こちらでもオートラジオグラフィーで検討がなされております。胎児への放射能分布は、いずれの時点とも母動物の血液より低く、減衰も速やかで、胎児の特定の組織に分布、蓄積する傾向は認められないというような結果となっております。

続きまして、15 行目から代謝になります。

血漿中の主要な代謝物については 10 ページの表 4 のとおりで、尿では I、F など、胆汁では H などが認められております。また、血漿中の主要代謝物としては H、F が認められております。この表 4 ですが、主要遊離型代謝物というふうに記載したのですが、この遊離型代謝物という記載が不明確な表現ということで、非抱合代謝物というふうに修正をいただいております。

また、本文中にも同様に遊離型代謝物という記載があるのですが、評価書（案）の 9 ページですと 24 行目に遊離型代謝物という記載があるのですが、こちらでもあわせて非抱合というふうに修正いただいております。

また、この試験に関しまして、尿中の代謝産物は 6 時間後までに集めたものから定量されたものですが、排泄は 6 時間後までに 44.6%TAR ということで、実際、168 時間の尿には、各代謝産物は約倍量が排泄されたと考えていいのか、また、代謝物 G は、単離

同定されているが安定なのかということについて、考察を求めるという御意見をいただいております。

表の 4 に関しましては測定時間が抜けておりましたので、そちらも永田先生から追記いただいております。

続きまして、10 ページの 11 行目から排泄の試験になります。

主要排泄経路は尿中という結果になっております。

11 ページをおめくりいただきまして、胆汁中排泄試験も実施されておりました、胆汁への排泄率は 10.6%**TAR** という結果になっております。

11 ページの 7 行目からラット②の試験になります。**SD** ラットを使った試験になります。

この試験ですけれども、試験に供試した匹数について確認しましたが、不明ということです。永田先生から、このデータは削除してよいと思いますという御意見をいただいております。

試験の結果としましては、腎盂ですとか肝臓、腎臓皮質などに放射能が認められております。

11 ページの 20 行目からラット③の試験です。

妊娠ラットの試験で眼窩外涙腺に比較的高い残留放射能が認められたので、こちらに関して放射能分布が検討されたというものです。結果は表 7 のとおりとなっております。眼窩内涙腺及び眼窩外涙腺で、投与 1.5 時間後の雌では投与 2 時間後の雄に比べて放射能濃度が 5 倍程度高いというような結果も出ております。

12 ページの 3 行目からになります。**SD** ラットを用いた試験になります。

排泄の検討がなされておりました、やはり主要排泄経路は尿中とされております。代謝物に関しては未変化のイソウロンは検出されていなくて、イソウロンより極性の高い数種の代謝物が検出されるという結果になっております。

続いて (5) として、イヌ及びサルの試験が実施されております。

血漿中薬物動態学的パラメータと血漿タンパクの結合割合について、次のページの表 8、表 9 に示させていただいております。いずれの動物でも 4 時間後では赤血球よりも血漿中への分布が優位であったが、サルでは 312 時間後に赤血球への分布が優位となっております。

主要排泄経路は尿中という結果になっております。

あと、今の (5) の試験で永田先生からいただいている御意見です。22 行目からの「排泄され、」の「、」から「回収された。」まで削除いただいております。文章としましては、22 行目、「85%**TAR** が排泄された。糞中への排泄は、約 0.05%**TAR** 未満であった。」という修文案をいただいております。

以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

最後のところの確認なのですが、12 ページの 22 行目は、「85%TAR が排泄された。」で、要するに「投与後 24 時間」から「回収された。」までを削除ということです。ありがとうございます。

それでは、永田先生、コメントいただけますでしょうか。

○ 永田専門委員

すみません、送ったつもりが、行っておりませんでした。今日は朝から仙台はすごく涼しくて、寒いぐらいだったので、大分ぼけております。すみません、改めておわび申し上げます。

それで、今お話がありましたように、剤としては非常に吸収が早くて排泄も早いと。大半が尿中に排泄されるということで、動態的には大きな問題はないというふうに判断しております。

それで、私のコメントの分ですが、まず、配ってもらいました案の 8 ページ、そこに赤字で「オートラジオグラフィー」と入れましたが、これは実は迷って、後ろに書いてあるというのはわかっていたのですが、今まであまり見ない言葉だったので入れたほうがいいのかなと思ひまして、入れさせてもらいました。

ただ、抄録のほうはオートラジオグラムになっているのです。ただ、この文章からするとグラフィーのほうが正しいだろうと。こちらの後ろの略称にはフィーになっていましたね。私もグラフィーがいいというふうに思いました。

それから、次のページ、9 ページですけれども、この遊離代謝物というのは、動態でいうと遊離というのはもう一つ意味があって、タンパク結合しているかしていないかという、その意味合いが非常にあって、これだけ見ると非常に違和感を覚えるので、むしろ非抱合代謝産物にすると全体がわかりやすいのかなと思ひまして、それで表中も「遊離」を外して、「型」も外して、「非抱合代謝産物」というふうにシンプルにしたほうがいいのではないかなと思ひましたので、訂正させていただきました。

あと、時間はちょっと記入漏れがあったみたいなので、それを追加させてもらいました。

それから、次のページの 10 ページですけれども、今、抱合、非抱合の話は上に書いておりますけれども、あと、この同定された量が投与後 6 時間後のものを分析したと。その時点では、ここに書いてある 44.6%TAR であったということは、半分以上残っている。そうすると、代謝量とすると倍近くあるのではないかと当然予測されますので、その点をメーカーがどういうふうに考えているかを確認したいということで、このコメントを入れさせていただきました。

それから、G の代謝産物は、一般的にはアミノ基にメチルがついているもののメチル基が水酸化されると、大体そのままメチルがホルムアルデヒドで外れるというのが普通で、ほとんどその中間体はディテクションできないというのが多いのですが、ここでは G が一応検出されていますので、その点、安定か不安定かも含めて、メーカー側にコメントを

いただきたいなというふうに思いまして、出しました。

それから、10 ページの下のラット②の実験ですね。これは匹数も不明だということもありますし、前後に同じデータがあります。2 番のラット②のデータ、毒性とあまりかわらなければ削除するか、参考資料というふうな形で取り扱ったほうがいいのではないかと思います。

あとは訂正ですから、それは先ほど訂正していただいたもので結構だと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、(2) のラットは参考資料ということによろしいでしょうか。そのようにしていただきたいと思います。

それでは、先に進みたいと思います。

では、20 ページの一般薬理からお願いします。

○ 横山課長補佐

一般薬理です。20 ページの 21 行目からになります。

結果は表 15 にまとめさせていただいております。一般状態として自発運動の低下ですとか歩行異常などが認められております。あと、すみません、表中の記載に不備がございまして、先生方に御修正をいただいているところでございます。ありがとうございました。

22 ページの 9 行目から急性毒性試験で、まず、原体のものが表 16 にございます。経口の結果ですと、ラット、マウスとも 1,000 mg/kg 体重/日未満というような結果になっております。

また、23 ページをおめくりいただきまして、表 17 の試験ですけれども、検体の純度が不明であったということと、今回は表 16 の試験が実施されていて、こちらは表 16 ですと試験ごとに所見なども整理されている一方で、表 17 はまとめた観察された症状しかないというようなこともありましたので、今回は参考資料としてまとめさせていただいております。

また、表 17 の表中、死亡例の認められた用量に記載ミスがございまして御修正いただいております。また、観察された症状、昏睡についても削除いただいているところでございます。

表 18 ですが、原体混在物と代謝物 B の結果になります。親化合物に比べて同じくらいか、もしくは弱い程度の毒性が見られているかと思います。

25 ページの 2 行目から刺激と感作になります。皮膚に対して刺激性は認められず、目では軽度の刺激性が認められております。Maximization 法で実施した皮膚感作性試験は陽性の結果が得られております。

以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

小野先生、修正していただいていますけれども、これは直っていますので、特によろしいでしょうか。

○ 小野専門委員

はい、細かい修正ですね、これで結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

浅野先生、よろしいですか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、亜急性のほうに進んでください。

○ 横山課長補佐

25 ページの 9 行目からです。

まず、ラットの 37 日間の試験です。こちらは検体純度が不明ということ、あと、27 ページの 13 行目からの事務局よりも記載させていただいたのですけれども、病理の所見について抄録にどういう所見が出たかは記載があったのですけれども、それぞれの発生例数がなくて、確認したのですけれども、報告書にもなかったというようなこともあり、この試験は参考資料ということでまとめさせていただいております。

三枝先生から、まず 25 ページの 13 行目から、回復群についての説明を追記いただきました。また、表 19 の所見については、先生方から御修正をいただいているところでございます。

この中で先生方の御意見が分かれている点なのですけれども、26 ページの雌雄で、トリグリセリドについて、影響ととると考えていただいた用量が違っております。抄録ですと 213 ページの血液生化学検査のところにデータがございまして、雄ですと一番下の用量の 75 から有意差をもって下がっているのですけれども、用量に相関していないように見えるということ、あと、雌ですけれども、75 では上がっていて、150 から下がっていて有意差がついているという結果になります。これらの数字を御確認いただきまして、どこから影響としたらよろしいか御審議いただければと思います。

また、三枝先生、浅野先生からいただいている御意見ですけれども、27 ページの雌の所見で「小葉中間層から中心層肝細胞肥大及び同領域実質細胞 PAS 陽性顆粒減少」は、150 のみの所見ということで、浅野先生からは削除いただいている、三枝先生からは、150 のみだという点について御指摘をいただいているところでございます。削除でよろしいか、御確認いただければと思います。

続きまして、28 ページのラットの 90 日の試験になります。

こちらについても所見について修正等の御意見をいただいております。28 ページの下のほうから、事務局よりで伺わせていただいていた点なのですが、雄の最高用量の 5,000 ppm ですが、精子形成低減を伴う限局性精細管萎縮の発生について 3/15 例認められておりまして、ほかの用量はコントロール群も含めて発生が認められていないというようなものでした。

抄録では、検体投与の影響でないと言われているということで、扱いについて御確認いただいたところでございます。こちらやはり抄録 73 ページの下のほうに表がありますけれども、軽度な所見で両側のものと片側のものがあるというような情報もございます。これらも含めまして、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、29 ページのマウスの 90 日の試験です。

こちらでは、所見については表 24 のとおり肝臓に影響が出ているのと、脾の髄外造血が出ております。三枝先生から 27 行目のところを修正いただいております、エンドポイントとして認められた所見、肝重量を入れたのですけれども、病理所見が認められているので、「小葉中心性肝細胞混濁腫脹」のほうがよろしいのではないかと御意見かと思っております。

30 ページ、イヌの亜急性の試験になります。

こちらはまず、5 行目、6 行目、8 行目、9 行目になりますが、肝酵素の測定結果についての記載ぶりについて、三枝先生と高木先生と、いずれにしても増えるという結果なのですけれども、記載ぶりを修正いただいております、どのような記載にしたらよろしいか御指示いただければと思います。

また、この試験で事務局より、2 mg/kg 体重/日以上雌のほうで赤血球とヘモグロビンとヘマトクリットの減少が認められておりまして、こちらの扱いについて伺わせていただいております。こちらは、抄録ですと 75 ページにコントロール群に対する割合が出ております。

本日の机上配布資料といたしまして、データが机上配布資料 1、あと、少しエクセルでまとめた情報を机上配布資料 3 として配布させていただいております。机上配布資料 3 ですが、これらはいずれも雌のデータで、赤血球とヘモグロビンとヘマトクリットの値になります。

イヌの試験でしたので、プレ値についての言及が抄録にもございますが、プレ値は 2 回測定しておりますので、その平均を出して、それに対してどのくらいの割合になるかというのをプレ値に対する%ということで計算をしたものがこの表になります。有意差検定はしてございませんが、数値の傾向は御確認いただけるかと思っております。どのパラメータにつきましても、用量に相関して減っていくというような傾向はないようにも見えますが、データも御覧になって御審議いただければと思います。

続きまして、30 ページの 27 行目から、28 日の亜急性神経毒性試験になります。

こちらは、所見は 31 ページの表 26 のとおりになりまして、こちらは「光受容体細胞

小胞変性」というのがちょっと疑問のある所見名ということで、修正として「空胞変性」というふうに御修正を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。

亜急性については以上になります。よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

では、25 ページに戻って、まず(1)のこの参考資料なのですが、先生方も細かく見ていただいたのですが、かなり盛りだくさんの所見で、あとの試験のいろいろなターゲットなどを考えるにはかなりいいと思うのですが、御説明ありましたように、曖昧なところと、あと、匹数がわかっていないということで、参考資料になっています。

まず小野先生から、この結果に対してのコメントをいただけますか。

○ 小野専門委員

認められた所見に関しましては、ほかの試験で認められているような所見があるので、参考資料として載せておいていいと思うのですが、多分、事務局からも説明があったように、トリグリセリドの低下をどこからとるかというところだけ意見が多分割れているので、そこだけ合意すれば、あとはそれぞれの先生の修正を反映した形でいいのかなというふうに思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今、御指摘がありましたトリグリセリドの成績なのですが、先ほど御説明がありましたけれども、抄録の 213 ページのデータからしますと、雄は何となくドーズ・ディペンデントな感じがするけれども、雌は 75 で増えていて、そのあとは同じような値ということで、これをどう扱うかということなのですが、小野先生はどちらを支持されますか。

○ 小野専門委員

僕は多分、一番上のドーズのところに小野専門委員修正と書いてあるので、一番上だけをとるというふうに見たときには判断したと思うのですが、雄の一番上のドーズで 20%ぐらいまで低下してしまっていて、これはかなり激しく低下していますので、明らかに毒性としていいのではないかなと。

若干の低下というのが何%なら若干と言えるのかというのは何とも言えないですが、50%を切らないぐらいならとらなくてもいいのかなという気がちょっとしたので、この場合は一番上だけをとるという形で書かせていただいています。

○ 三枝座長

そうすると、雌の場合はとらなくていいと。

○ 小野専門委員

そうですね。雌のほうは、名前がないから何もしていないですね。一番上だけ残したのですかね。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

私の考え方としては、血糖とトリグリセリド、これをセットで一度考えまして、両方に有意差があつて 10%、微妙なのですけれども、特に雌のほうの 300 というのと 600 は数値的には逆転しているところがあるのですけれども、10%程度の有意差をもった低下があるというところで、その両者、栄養状態の不良を反映する両者のパラメータが有意差をもつて変化しているところということで、雄では 600、そして雌では 300 mg/kg 体重/日のところに、この両方を加えさせていただきました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

何か私は妙に今の御説明で説得しましたけれども、小野先生、それでよろしいですか。

○ 小野専門委員

そうですね、基本的に栄養状態の不良でトリグリセリドが低下していると思いますので、今の浅野先生の提案は非常に妥当だと思います。

○ 三枝座長

それでは、この表の中でトリグリセリドの扱いは、雄では 600 雌では 300 以上ということでしたと思います。よろしくお願いします。

あと、尿中カルシウムは私と浅野先生と同じ意見なのですけれども、小野先生、これはいかがでしょうか。

○ 小野専門委員

この案で結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

あと、先ほど事務局から御説明がありましたけれども、肝臓の実質細胞の PAS 陽性顆粒減少とかというのは、150 ミリだけだったのですけれども、この点、浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

私もこれは消しました。この用量しか出ていませんので。

○ 三枝座長

小野先生、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。

あと、高木先生からのコメントをいただいていますけれども、今日は御欠席なので、このまま反映させていただければと思いますけれども、先生方、よろしいですか。

○ 浅野専門委員

27 ページの脾臓の記載なのですけれども、「脾赤色髄」と書くか「赤脾髄」と書くか、どちらかに統一していただければいいと思います。あと、その前のページに脾臓の「外分泌上皮細胞」とあるのですけれども、これは「脾腺房細胞」のほうが一般的だと思いますので、そちらに修正させていただきました。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

小野先生、脾腺房細胞でよろしいですか。

○ 小野専門委員

はい、脾腺房細胞、それから赤脾髄とするのがいいと思います。

○ 三枝座長

そうですね。これは赤脾髄という言葉で統一していただきたいと思います。

それでは、次に進みまして……。

○ 堀部課長補佐

先生、しょうもないことで、すみません。

事務局のほうで雌の 150 のところに摂水量の飲水の増加を加えたので、恐らく雄の 600 のところにも小野先生、高木先生から水を、摂水量の増加をとっていただいたと思うのですけれども、これをとる必要があるかどうかを今ごろになって事務局が迷い始めています。というのは、普段体重と摂餌量はよく評価書に書いているのですけれども、水は比較的ネグっていることが多かったのと、それから、ほかの試験で飲水に関して動いていないこともあって、腎臓に影響が出るということを考えると、とっておいてもいいのかなという気もしつつも、どうしたものかと思ひまして。すみません、抄録は 209 ページです。御意見をいただければと思います。

○ 三枝座長

これは、では、修正追加された小野先生に御意見を伺いたいと思います。

○ 小野専門委員

これは今の事務局からの説明のとおりで、元の事務局案で雌のほうでは飲水量増加と尿量増加がセットでとってあったので、こちらだけセットでとるのは何だなと思ったので入れたという次第です。

○ 三枝座長

先生、なくてもいいですか。

○ 小野専門委員

なくても結構です。なしにする場合は、両方統一して、なしにしてください。

○ 三枝座長

事務局、よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

雌雄ともなしという意味ですね。

○ 小野専門委員

そうですね。

○ 三枝座長

では、そのように変更をお願いします。

あと、表 20 のヘマトクリット減少は、皆さん、これはなしということでよろしいですか。

次に、では(2)に進みまして、これは記載の仕方なのですけれども、これも浅野先生から腩腺房上皮というふうに、前と同じように修正していただければと思います。

それから、高木先生から修正が入っていますけれども、この表現で、浅野先生、よろしいですか。表 22 の高木先生の資料です。

○ 浅野専門委員

所見はいいと思うのですけれども、腎下部というのが、腎臓の下部というのがちゃんと、これは抄録に入っているかどうか確認させてもらっていいですか。

○ 堀部課長補佐

抄録 72 ページを御覧ください。腎の髄質の下部尿細管、下部集合管上皮変性というような記載のようですが。

○ 浅野専門委員

下部尿細管というのはちょっとひっかかるのですけれども、尿細管集合管上皮変性はいいのですけれども、ちょっとそこを。

○ 三枝座長

小野先生、下部という言葉は削除でよろしいですね。

○ 小野専門委員

そうですね、削除でいいと思います。

○ 三枝座長

では、下部という言葉削除してください。

あと、皆さんから御意見をいただいているのは、限局性精細管萎縮のことなのですが、これも、これは自然発生病変であることから検体投与の影響ではないとされていますが、ということで、2 年の試験で出てくるからということなのなのですが、私個人の意見としては、精細管萎縮はこのラットでは年をとれば出てくると。ただし、こういう早い時期に出てくるのだったら、やはり影響と考えたほうがいいのではないかというふうに考えまし

て、先生方もそういう御意見だと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

今、三枝先生が言ったとおりで、Fischer 系のラットなので自然発生で出てきますけれども、そんなに出てくる時期でもないですし、最高用量群だけ出ているというのは、何らかの投与の影響なのかなということで、残していいのかなと。

○ 三枝座長

浅野先生、それでよろしいですか。

○ 浅野専門委員

はい。最初、ちょっと私が考えたのは、この 90 日では有意差はないのですよね。その程度というのも軽度なのですから、体重の増加抑制とこれはパラレルに来ると思うのです。そして、発がん性のほうの試験になりますと、今度は有意差をもってそれが顕著にあらわれてくるということになりますので、そこで有意差がある分だけ記載すればいいのかなと当初考えたのですけれども、早目にその傾向がしっかり見られているというところを記載してもよろしいかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、この精細管萎縮は、ここに記載してありますように、統計的な有意差はないが毒性所見と判断したということで、残していただきたいと思います。よろしくお願いします。

あと (3) のところで、主な毒性所見として、こういう重量よりは、より組織的な所見がはっきりしているのです、それを記載したらどうかというのが私の意見なのですけれども、先生方、いかがでしょうか。浅野先生、よろしいですか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 三枝座長

小野先生、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。

それと、(4) の P450 以下のこの表現なのですけれども、定量した結果と活性が上がったということで、私はこういうふうに修文させていただいたのですけれども、高木先生と同じ内容なのですけれども、どちらがよろしいでしょうか。表現としては、これは永田先生に伺ったほうがいいかもしれないのですけれども。

○ 永田専門委員

結果的には同じなので、どちらでも構わないと思います。下のほうがよろしいですかね、

肝ミクロソーム薬物代謝酵素というのが明記されていますので。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、高木先生の文章を採用ということで、よろしくお願いします。

○ 小野専門委員

ここの略称の件で先ほどもありましたけれども、後ろのほう略称の表に PNP と入っているのですけれども、後ろの略称のところは *p*-ニトロフェノールとだけ書いてあるのです。何で *p*-ニトロフェノールが略称に入っているのかと思ったら、ここの PNP がそれに多分相当するのだと思うので、後ろのほうを *p*-ニトロアニソール脱メチル化活性とするべきなのですか、ちょっとわからないですけれども。

○ 三枝座長

あるいは PNP を削除して。

○ 小野専門委員

削除するか、こちらの本文のほうでスペルダウンするのであれば、後ろは削除してよいと思います。

それから、あと、ついですけれども、別紙 2 の略称の表ですね。先ほどちょっと出ていたオートラジオグラフィーが 2 回入っているので、1 つ削除したほうがよいと思います。

○ 堀部課長補佐

ARG、AST、APTT が順番がぐちゃぐちゃになっているので、すみません、修正します。正しくは、ALT の後ろが APT で、APTT、ARG、AST、AUC の順番です、すみません。

○ 山添委員

三枝先生、永田先生が高木先生のものを採用されたのですが、それを採用するとなると、9 行目のところのアニソールの「O-脱メチル化」の「o」は、大文字でないとまずいので。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

はい、お願いします。

○ 永田専門委員

今のこの PNP って、要らないと思うのですね。これは 1 回しか出てきませんから。先ほど私は、実はそれをいろいろ考えているのですけれども、とりあえずあれは私にとっては初めて出てきた語句であったので、あえて入れさせていただいたという経緯です。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

あと、ボックスの中にありますけれども、事務局から RBC、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少ということで、小野先生、高木先生からは投与の影響としなくてよいという

御意見で、私はそのデータを確認した上で、基本的には先生方と同じ意見なのですが、データも、データを御覧になって、小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

データを見せてもらいましたけれども、イヌの実験ですのでプレ値がありますけれども、コントロールの群がもうプレ値の段階で高かったのですね。なので、そのままの状態最後まで行っているというふうに判断できますので、ばらばら有意差が出ますけれども、それは、僕がちょっとコメントを書いたように、コントロールが高かったせいだというふうに判断してよいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

浅野先生、それでよろしいですか。

○ 浅野専門委員

はい、そういうことでいい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

ですから、この影響とはしないということで、テキストを直していただけますか。

○ 堀部課長補佐

全投与群、毒性ととらないということでよろしいですか。

○ 三枝座長

はい。

○ 堀部課長補佐

そうすると、本文の修正はありません。と申しますのは、11 行目からの貧血のパラメータは雄の所見として書いてあって雌には何の言及もないので、毒性ととらないということで終わりだと思います。すみません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 納屋副座長

口を挟んでいいですか。

○ 三枝座長

お願いします。

○ 納屋副座長

12 行から 13 行にかかわる無毒性量は、雄 2 mg/kg 体重/日は変わらないですか。

○ 堀部課長補佐

変わらないです。

○ 納屋副座長

6 mg/kg 体重/日が、何があっても。

○ 堀部課長補佐

変わらないです。

確認なのですけれども、今御議論いただいた血液のパラメータは雌の話だったので、雄のほうの貧血はそのまま生きるので、6 mg/kg 体重/日から貧血が出るので、雄は 2 mg/kg 体重/日で、雌は所見がなくて、もともと所見がないと書いていたのですけれども、貧血がないということが確認されたので、やはり所見がなくて、最高用量で NOAEL という整理だという理解でよろしいですね。

○ 小野専門委員

はい。

○ 三枝座長

それでは次に進みまして、(5) のところで、この「小胞変性」という言葉が出てきて、私個人としては小胞変性とは何だろうなと思ったのですけれども、浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

普通の「空胞変性」がいいと思います。

○ 三枝座長

小野先生、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。では、これは空胞変性に統一していただきたいと思います。

今までのところで、ほかに先生方、何かございますでしょうか。

ないようですから、慢性のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山課長補佐

31 ページをお願いいたします。

まず、イヌの1年の試験になります。

この試験では、最高用量の 50 mg/kg 体重/日についてですが、31 ページの脚注にございますように 35 日で投与を中止して、その後は 6 か月間、回復を観察したという試験になっております。ですので、この表 27 については 20 と 50 の間に二重線を入れて、少し 50 のほうは別というまとめをさせていただいております。

32 ページに事務局よりがございますが、確認した事項ですけれども、この 50 のところに記載しておりますが、一般状態の症状について、雌雄どちらのものかわかりませんでしたので、確認しました。抄録が修正されまして、自発運動低下なのですが、これは雌でのみ認められたということで、雄の記載を削除して、整備させていただきました。

また、体重ですけれども、増えた、減ったというような説明しか抄録になかったので、確認しました。抄録の 157 ページになりますが、体重の値の情報が追加されました。い

ずれも有意差はないということで、イヌの試験ですので、開始前の値が少しばらついておりまして、開始前に比べますと、投与群によってそんなに大きく体重の変動もないように見えるのですが、この体重の扱いについて御確認いただければと思います。

また、心拍数についてなのですけれども、こちら抄録の 161 ページに心拍数の群平均値という記載がございまして、これをどのように読み取ったらよいのかわかりづらく、この 10 と 20 の初回投与時に中程度の心拍数の増加というのを取り上げた根拠のようなものを確認したのですけれども、投与前値に比べて、臨床的な観点から増加したと考えられたものについてとったのではないかというふうに説明されております。

今、この心拍数については表 27 に入れておりません。一方、頻脈というようなものが別途出ていることもありまして、この心拍数について、この表に追記する必要があるかどうかも含めて御確認いただければと思います。

また、浅野先生からいただいている臓器重量、肝臓の重量についてのコメントなのですが、50 で絶対重量の差がないということと、病理の変化がないということで削除いただいているのですけれども、50 の臓器重量を測定した時期が 6 か月後となっております。35 日以降は回復期間に入っているのです、50 が出ていなくても 20 だけでとってもいいのかなと考えて、ここに入れた次第なのですけれども、こちら、扱いについて御確認いただければと思います。

イヌは以上になります。

32 ページのサル試験になります。

こちらは、雄の 20 のところに鎮静、これは少数例ですが認められておりまして、高木先生に追記いただきました。鎮静を影響ととりますと、本文中の無毒性量の記載ですが、雌雄いずれも 10 mg/kg 体重/日というふうになります。御確認いただければと思います。

33 ページ、ラットの 2 年の併合の試験になります。こちら所見を修正いただいております。今日、部会前の打ち合わせの際にいただいた御意見として、34 ページの雄の 1,000 ppm、腎ネフローゼという所見名ですけれども、すみません、雌の 5,000 でも出ているのですけれども、最近では慢性進行性腎症という用語を使うので、その慢性進行性腎症という用語のほうが適切ではないかというような御意見も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。

雄の 5,000ppm の「精巣精細管萎縮及び間細胞過形成」について、三枝先生から削除の御意見をいただいております。

35 ページにいただいている御意見で、小野先生からのコメントで、PLT の増加は有意なのではといただいております、すみません、今の評価書の状態で確認しにくくなってしまっているのですけれども、事務局のほうで 1,000 の PLT 増加、有意差はないが毒性影響というようなマークをつけてしまっていたのですけれども、有意差があったので、もとの記載が間違えていました。

ただ、この点については、浅野先生から 1 個上に上げるという御意見をいただい

ます。三枝先生は削除の御意見をいただいています。あと、三枝先生からこの試験のデザインとして、8匹ずつと殺ということで、表の 30-1 と 32 のまとめ方に関連して、御意見をいただいているところでございます。

それと表 31 になりますが、単核細胞性白血病の発生頻度で、雌の 5,000 ppm で有意な結果が出ております。この扱いについて、36 ページになりますが御意見を伺っておりまして、Fischer ラットに好発の病変で、投与の影響としなくてよいという御意見を 3 名の先生方からいただいております。

また、高木先生からは、実施施設の背景データを示して考察してもらいたいという御意見です。文献値で 25%という説明があったのですがけれども、実際の実施施設の背景データは抄録に示されていないことから、このような御意見をいただいたものと思います。あと、表のまとめ方については 1 年のほうの表は必要ないというような御意見をいただいております。

また、高木先生からいただいているコメントで、雄の延髄背索核軸索膨化の有意な増加について、対照群の値が低かったためというような考察がされているのですがけれども、背景データ、文献などから再考察が必要という御意見をいただいているところでございます。ラットは以上です。

マウスは、36 ページの 32 行目からになります。

所見が表 33-1 となります。こちらにつきまして、肝臓と精巣かと思うのですがけれども、重量について小野先生に削除でよいかと思いますがということで、データを見た上でという御意見をいただいております。

机上配布資料 2 としてお配りさせていただいている資料になります。1 ページ目が 52 週の実重量で、肝臓は若干用量に沿って増えているように見えます。精巣はこの 52 週の段階では増えておらず、おめくりいただいて、Table 17-3 というものが 104 週の実重量ですがけれども、肝臓が今度は用量の相関がなくなってきた、精巣は高用量で増えているというふうになっております。

一方、雌ですがけれども、おめくりいただいて Table 18-1 が実重量になりまして、肝臓は 52 週ですと若干増えているようです。Table 18-3 は 104 週で、こちらはまた用量相関がわかりにくくなっているというような結果になっております。データを御覧いただいて、扱いについて御審議いただければと思います。

三枝先生から体重増加抑制ですがけれども、表 33-1 のほうに記載のあるものですがけれども、1,000 ppm 以上としなかった根拠ということで、21 週以降には見られていなかったもので、その上の用量の 5,000 としました。

あと、事務局よりで確認させていただいた点として、脂肪染色陽性とされたという記載があったので、「空胞化」を「脂肪化」に置きかえて表 33 を作成させていただいております。

あと、こちら表が 2 枚ありますので、小野先生から御意見をいただいております、1

年間の表は、この試験でも不要という御意見です。

長期については以上になります。よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、(1) のイヌの試験からいきたいと思います。

これは実験が途中で計画が変更されたというか、50 mg/kg 体重/日は具合が悪くなったので中止してしまって、実質的には 20 mg/kg 体重/日以下の試験が計画どおりに進んだという、そういう実験です。

ですから、50 mg/kg 体重/日の所見というのは回復した後の所見なので、これはあくまでも参考ということになると思うのですけれども、これで小野先生のほうから追記いただいていますけれども、これはこのままでよろしいと思いますけれども、浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

はい、結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

あと、高木先生のほうから MCV ではなくてヘマトクリットではないかという修正をいただいていますけれども、あと、もう一つ、浅野先生から、その絶対重量、比重量の増加は削除ということですが、先生、これはいかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

これは 50 mg/kg 体重/日が途中までというのを、ついこの 162 ページの表で見落としたので、そのまま入れてください。

○ 三枝座長

はい。では、これは残すということでお願いします。

(1) の試験はよろしいですか。

それでは (2) のサルの実験ですけれども。

○ 堀部課長補佐

先生、心拍数の取り扱いと体重変化ですね。すみません。

○ 横山課長補佐

体重変化のほうは、抄録の 157 ページに数字が追記されました。

○ 堀部課長補佐

この示されている数字から体重の増加量を単純に計算すると、雄のほうでは対照群から 20 に向けて、対照群で 3.28 kg、2 mg/kg 体重/日で 2.2 kg、10 mg/kg 体重/日で 3.22 kg、20 mg/kg 体重/日で 2.10 kg。それから雌のほうは、対照群が 3.07 kg、2 mg/kg 体重/日で 2.85 kg、10 mg/kg 体重/日で 2.40 kg、20 mg/kg 体重/日で 1.32 kg ということになります。

○ 小野専門委員

ちょっといいですか。

○ 三枝座長

よろしくお願いします。

○ 小野専門委員

元のこちらの評価書（案）だと 50 のところだけ体重増加抑制が入っていて、今そこを見てわかったのですけれども、50 は途中で投与を中止してしまっていますので、体重の表を見ますと、投与 5 週目ぐらいで、ほかの群と違って下がっているのですよね。ここは明らかに増加抑制どころか体重低下していますので、ここは毒性ありととっていいと思うのです。なので、50 に関しては 35 日までしかやっていないのですけれども、体重抑制があったと。

20 に関しては有意差ありませんし、とらなくていいと僕は判断します。

○ 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

ちょっと 20 の雌が少ないのが気になりますけれども、ただ、全体として増加はしているので、50 mg/kg 体重/日のように減少しているわけではないので、とらなくてよいと考えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

最初の体重が大分ばらけているので、それで増加率などを考えると、私もとらなくていいというふうに考えますので、これは体重はとらない。

○ 横山課長補佐

50 だけですか。

○ 三枝座長

50 の場合は、小野先生がおっしゃったように減っていますので、これはそれに、だからこそ実験を途中でやめているわけですから、これは明らかだと思います。20 mg/kg 体重/日以下は体重に影響はなかったという委員会の結論です。

○ 堀部課長補佐

その 20 なのですけれども、投与 1 週のところがプレ値に比べて減っているのですが、ほんのごくわずかに減っているのですけれども、そこは今の議論と矛盾しないという理解でよろしいですね。

○ 納屋副座長

小野先生は 50 mg/kg 体重/日は体重減少とおっしゃったので、ここは増加抑制ではなくて体重減少というふうに雄も雌も書いたほうがいいと思います。

それから、20 mg/kg 体重/日については投与第 1 週で雄も雌も下がっているの、やはり申請者がここは投与の影響だとおっしゃっていらっしゃいます。申請者がわざわざ化合物の影響だと言っているのを、我々が目をつぶる必要もないようなというのが私の見解です。

○ 三枝座長

事務局、どうぞ。

○ 堀部課長補佐

事務局は物が言いたくなって手を挙げてしまいました。

1 つは、50 mg/kg 体重/日のところですけども、体重は一応増えているのですね。イニシャルに比べて、最終までいくと体重が少なくなっているわけではないので、1 点を捉えて減少ととるのか、最後のところまで行くと 8 で増えている、イニシャルに比べて増えているのですけども、5 週のところで減っているのであれば、評価書には減少（5 週）と書いたほうがいいのかと思ったのですけども、そこはいかがでしょうというお尋ねと、それからもう一つ、納屋先生のおっしゃったことに刃向かうつもりはないのですが、抄録に書いてあるので、専門調査会がひっくり返す必要もないのではないかという説明をすると、ほかの部会では、そうではなくてエキスパートジャッジをしろと発言される先生もおられるので、そのところだけは申し添えておきます。

○ 納屋副座長

よくぞおっしゃってくださいました。エキスパートジャッジについては、むしろ申請者が毒性ではないと言ったものを、いや我々は毒性だと考えるよというのが通常のエキスパートジャッジのやり方ではないのですか。

○ 堀部課長補佐

そういうのもあるのですけども、この前議論であったのは、申請者が書いてきたからこのまま毒性としましょうよとおっしゃったことに対して、ちゃんと見ろよという幹事会メンバーの方からの御発言があったこともありますので、見ていただいた上でジャッジしていただければ、それは構わないと思いますということだけです。すみません。

5 週と書いたほうがいいのか、減少と書き切っているのかだけは御判断いただければと思います。

○ 小野専門委員

その件ですけども、50 に関しては 35 日までしか投与していないので、8 週目までしか投与していないですね。8 週目という、投与 8 週は少し戻っているのか。

○ 三枝座長

戻っているのです。それは投与を終えたから戻った。

○ 小野専門委員

きっと、終えて戻っているんですね。だから、多分、投与を続けていたらどんどん下がって死んでしまうというふうに僕は判断しました。

この実験は、50 は 35 日しか投与していないので、試験が 1 年の試験と全然別なのではないかなと思っていて、ならば 50 は 50 だけの表で、20 以下の表と。1 枠しかない表になってしまいますけれども、分けたほうが実はいいのかなと。でないと、20 のところの所見が 20 以上となっていますけれども、これは 50 では所見としてとっていないのですね。検査していないわけだから。50 と 20 は別々の話になってしまっているの、何かそこがわかるように、35 日後までと書いてありますけれども、分けてしまったほうが実はいいのかなという気はします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

最初の事務局からの説明は、二重線で区切っているよという話だったのですが、今、小野先生が御指摘のように、この実験では 20 mg/kg 体重/日以上というのはないのですよね。実際の試験は 20 mg/kg 体重/日以下でやっていますので、ですから、小野先生の御意見のように参考データとして 50 mg/kg 体重/日があって、実際のこの試験の成績は 20 mg/kg 体重/日以下の表だけでいいのではないかという御意見で、私もそう思うのですけれども、浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

はい、それでいいと思います。

○ 三枝座長

小野先生からも御指摘がありましたように、50 mg/kg 体重/日は 35 日しか投与していないので、これは全く別の扱いのほうがやはり単に二重線で区切るよりはいいのではないかということで、そこを修正していただけますか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 三枝座長

あと、心拍数の増加はいかがでしょうか。

○ 山添委員

いいですか。

○ 三枝座長

先生、お願いします。

○ 山添委員

さっき永田先生がちらっと言ったことで気になっていたことがあって、代謝のところ、G という代謝物で N のメチルの水酸化体が安定に見つかっていて、実は血中濃度を見たら驚くほど高いのですよ、その血中濃度。これは、ホルムアルデヒドでリーチしますね。それが 2 時間で結構な濃度があって、6 時間である程度下がっているのですけれども、まだ、かなり出ているのです。だから、ホルムアルデヒドの遊離したものが作用している可能性はあると思います。

○ 三枝座長

その場合に心拍数が 160 が 165 になったとか、その程度でよろしいのでしょうか。

○ 山添委員

僕は、ホルムアルデヒドというのは気がつかなかったので、要するにメタノールと同じですよ。それで目なんかに来ているのもみんなこれだと思うのですけれども、そこで場合によっては心臓に対して刺激が出ている可能性はあると思うのです。

○ 永田専門委員

ホルムアルデヒドは上がります。

この構造を見るとメチルがいっぱいついてますね。この 2 つ、3 つ、要するに外れて、あとは今言ったホルムアルデヒドでできますから、可能性は否定できないですね。

○ 山添委員

それと、これは安定なホルムアルデヒド体なので、その組織に運び役に行って、そこで外れているので、こういう作用が出ているのではないかと思うのです。

○ 三枝座長

心拍数は、この 161 ページのデータでいいわけですよ。これを見ますと、増えたと言っても、1 分間に 5 とか 6 とかなのですけれども、これをどうとりますか。

○ 納屋副座長

3 か月までしかとっていないということですね。

○ 三枝座長

そうですね。

○ 納屋副座長

6 か月、12 か月がどうなったかというのはわからないので、最終的な判断はできませんよ。

○ 三枝座長

3 か月は逆に減る傾向にあるので。

○ 小野専門委員

その後、毎月 1 回ですね。

○ 堀部課長補佐

小野先生がおっしゃったとおり、多分毎月測ってはいるのですけれども、本文の下の方にあるように、3 か月までには臨床所見として投与による有意な影響は見られなくなつたと書いてあるので、その先のデータは省略されたものではないかと思えますとしか言えません。

○ 小野専門委員

この有意な影響は見られなくなつたと書いてあるということは、この 3 か月目というか、1 週目とかは有意差があるということなのですか。

○ 堀部課長補佐

有意差は認められないが臨床的な観点から増加したと判断したと推測されると書いてあるので、そもそものところも有意差はないのだけれども、臨床的な判断として意味があるよねと思ったところを書いていて、3 か月目からはそれすらなくなったというふうにしかなれないのですけれども。すみません。

○ 三枝座長

あのデータからすると 3 か月目は、むしろ下がっていますよね。それに対するコメントはなかったのですか。

○ 堀部課長補佐

ここに書いてあるのが全てです。

それと、参考になるかどうかわかりませんが、薬理の試験でウサギの試験で心拍数を見ているのですけれども、そちらでは影響なしという情報が 1 つあります。評価書の 21 ページに記載がございますけれども、薬理試験では影響ありません。ただし動物はウサギです。

○ 三枝座長

いかがいたしますか、このデータからするとそれほど重要ではないと思われすけれども、小野先生、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

一応、文章のほうには 50 では重篤な頻脈が見られたと書いてあるので、50 は頻脈をとってもいいのかなと。ただ、心拍数自体は、この数字で、どれだけ増えたら毒性なのかというのは、ちょっと。これで有意差があるとかというのであれば、また話は別なのだと思うのですけれども、そういうわけでもないですし、これはとらなくてもいいのかなという気がします。ただ、また、本剤の影響でありそうだという今の山添先生の意見もありますので、50 で頻脈があったというのをとっておけば、そういう作用もあるという記録は残ると思うので、その程度でよいのではないかなと。

○ 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

これは心電図はやっていないのですよね。イヌの試験では、大体心電図も、でもデータとしては全然出ていないので、今、小野先生の言った判断で、心拍数に関しては今のでいいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは 50 mg/kg 体重/日はこの頻脈という表現は残しますけれども、20 mg/kg 体重/日以下では特に言及しないということでもとめていただきたいと思います。

次に、サルに進みたいと思います。

○ 堀部課長補佐

すみません、先ほど納屋先生の体重増加抑制を事務局が遮ったまま、結論をいただいております。申しわけございませんが、御検討をお願いします。157 ページです。

○ 三枝座長

私は個人的にはさっきお話ししたように、最初の体重のばらつきとかを考えると影響はないというような結論を出したつもりだったのですけれども、先生方、どうでしょうか。

小野先生、どうですか。

○ 小野専門委員

私は納屋先生の指摘した 20 での初期の体重低下を実は見落としていた部分もあるのですけれども、本来だと個体値を見たいところではありますけれども、ここは 20 に関して体重増加抑制をとってもいいのかなと。

50 のほうに関しては、さっき言ったように体重減少と記載していただければ。

○ 三枝座長

浅野先生、それでよろしいですか。

○ 浅野専門委員

はい、いいです。

○ 三枝座長

では、結論としては 20 mg/kg 体重/日で増加抑制ということをお願いします。

○ 堀部課長補佐

はい、ありがとうございました。

○ 三枝座長

あと、(2) のサルの実験では高木先生が鎮静ということを加筆していただきましたけれども、雄の場合にこれを入れるとすると、雌雄ともに無毒性量は 10 mg/kg 体重/日ということになりますけれども、浅野先生、それでよろしいですか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 横山課長補佐

抄録ですと 145 ページにございます。

○ 浅野専門委員

これに関しては 50 mg/kg 体重/日を最後まで投与していますよね。

○ 三枝座長

はい。

○ 浅野専門委員

これはどうなのでしょう。これは、私は入れない方向で考えますけれども。

○ 三枝座長

小野先生、いかがですか。

強いて言えば試験の後半で1匹ずつ、多分同じ個体でしょうけれども、50 mg/kg 体重/日の場合は後半で出ていないですね。

○ 小野専門委員

ちょっと匹数が少ないというのかもしれませんが、雌のほうに関しては死亡が2例あるせいもあって、50で1匹しか出ていないけれども、鎮静だとか呼吸緩徐とか、そのへん全て多分同じ1匹なのではないかという気がしますけれども、とっているというのはあるので、それと合わせるという意味では、ここは20の1匹も多分同じ1匹だと思いますけれども、とるのかなと。

ただ、その場合だとその1匹、同じ1匹かどうか断定できませんけれども、20のほうではかのもろもろの所見も20の1匹で見られていますので、それは20からとるということになるのかなと。

○ 三枝座長

事務局を悩ませるわけではないのですが、今これをデータを見ていたら4匹のはずが3分の1になっているので、データによっては4分の1であったり、3分の1であったりしているので。

○ 小野専門委員

50の雄に関しては、投与開始日に1匹死んでいます。

○ 三枝座長

20は死んでいませんよね。

○ 小野専門委員

20に関しては、雄は2例死んでいます。1例は事故死、窒息死と書いてあります。雌では50で2例死亡。ただ、いつ死亡したか、ちょっとわからないのかな。

また、ちょっと気になるのは、投与開始日にいきなり死亡した1例、50ですけれども、1例は何で死んだのかというのがちょっと気になる部分であります。

○ 堀部課長補佐

抄録上、事故死を除く雄の死亡例は、直接の死因は肺出血と書いてあるので、投与後1時間前後で嘔吐と吐血を呈し、その後、急性死の経過をとっていること、剖検に、肺、心臓で急性的、劇的な変化とあるので、このへんが死因との関連を伺わせる記載にはなっております。

○ 小野専門委員

経鼻カテーテルが……。

○ 納屋副座長

ということですね。投与ミスです。

○ 三枝座長

投与ミスですね。

○ 納屋副座長

だから、やっぱり死亡と書いたほうがいいかなとも思ったのですが、投与ミスのことがあるので、やっぱり鎮静剤かなと。

○ 三枝座長

変な言い方になりますけれども、この結果は ADI にあまり影響しないので、入れても入れなくてもよろしいかと思えますけれども、いかがいたしましょうか。

一応、高木先生の御指摘なので、ここで入れるということによろしいですか。

では、これは高木先生の修文を尊重したいと思います。

○ 堀部課長補佐

そうすると、先ほど先生が御指摘いただいたように、雄の横臥だとか伏臥姿勢だとか、50 に書いてあって 20 にも見られている所見は、20 におろしたほうがいいですか。

○ 三枝座長

これも、おろしてください。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

では、次に進みたいと思います。

(3) の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ですが、これも所見は盛りだくさんですが、先ほど事務局から御指摘のあったように、腎ネフローゼというのはラットでは使わない言葉なので、事務局が御提案していただいた慢性進行性腎症という言葉でいきたいと思います。

それで、いろいろ所見はあるのですが、小野先生のほうから 1,000 ppm の PLT、Ret 増加は有意なのではという。これ先生、コメントいただけますか。

○ 堀部課長補佐

117 ページです。

○ 小野専門委員

この 5,000 ppm のところの横棒は何でしたか。そうですね。多分というか、たしか 5,000 ppm は途中で全部死んでしましまして、この検査がされていないですね。なので事実上 1,000 がトップドーズに雄の場合はなっていて、雌のほうも 5,000 で上がりますので、多分 5,000 検査ができれば上がっていたのだろうなということで、1,000 で、ここに数字があるので有意差はあるということだろうと思いましたので、1,000 以上で有意という形なのかなというふうに判断いたしました。

○ 三枝座長

浅野先生、この点はいかがでしょう。

○ 浅野専門委員

雄はそうなのですね。雌は 1,000 で有意差がないですね。私は、雌のほうは 5,000 のほうに入れ直したのですが、有意差というようなところで入れていいのではない

かと思います。

○ 小野専門委員

こちらに事務局で書いてくれたのが 1,000 雌のとなっていました。僕は雌のほうにコメントしましたので、雄のほうではなかった。

○ 横山課長補佐

御意見は雌にいただいていた気がします。事務局の記載が間違えていまして、52 週では血小板の 1,000 で有意差があるのですね。なのですけれども、有意差がないというマークがついていたので、そこに御指摘いただいていたものと思われま。

○ 小野専門委員

そうです。

○ 横山課長補佐

すみません。

○ 小野専門委員

雌のほうは今、浅野先生が言ったように 5,000 が有意だというふうにとっていただければいいのではないかなと思います。

○ 三枝座長

私はこのデータを見て、雌のほうの低いドーズで 1 割以上上がっていますが、121 と 118 で多分。技術的な意味も含めて雄は要らないのではないかなというふうに思ったのですが、小野先生、それはいかがでしょうか。

先生のおっしゃるのも、よくわかるのです。ただ、雌の場合に低いところでの上がり方とあまり変わっていないということがあるのですが。

○ 小野専門委員

数値的に確かにそのとおりです、で終わってしまうわけにはいかないですね。血小板の数字だけ見るとそのとおりなのですが、雄の 1,000 ぐらいで最終的には有意差がなくなってしまうのですが、血液系への影響があるというふうに見たので、その流れで血小板数の増加も起きているのかなというふうに判断した次第です。

もちろん数値的にはそれほど、120 でするので大したことはないのですが、削除という形でも構わないと思います。

○ 三枝座長

浅野先生、いかがいたしましょうか。

○ 浅野専門委員

用量依存性が認められる部分で有意差がある部分だったら、とったほうがいいと思うのですね。5,000 は雄のほうではないのですが、121 と 118 の差が少ないのは少ないのですが、ここはやはり影響ありとして、雌のほうではしっかりと 5,000 で 148 まで上がっていますので、この値もそう大きく突拍子もない異常ではないのですが、有意差ありとしてとったほうがいいのではないかと考えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

では、雄のほうの血小板は小野先生の御意見を反映して、残したいと思います。

それで、網状赤血球も有意差はないですけども、同じような意味で残したいと思います。

これは後ほどの議論でもいいですけども、この表の作り方は幹事会でも議論されまして、これはぜひ納屋座長にお願いしなければいけないのですけれども、考え方の整理を幹事会のほうでもんでいただいて、私は言い出しっぺの一人なのですけれども、1年の所見と2年の所見で異なる場合がある。1年のときに見えていたものが2年目で見えなくなることもあるし、1年でなかったものが2年目に出てくることもあるので、それをどういう違いがあるかというのをはっきりさせたいという意味で御提案したのですけれども、ただ、今回のように途中に計画殺が入ってきたりすると、では、その自然死の部分も含めてどういうふうに表現したらいいかというのはちょっと複雑になってきますし、そのへんも含めて幹事会でもんでいただければと思うのですけれども。

今回、先生方からは1つでいいのではないかという御提案を受けていますけれども、その項目によってはあつたりなかったりということがあるので、そのへんをどう整理するかというところを、幹事会でだめだったら、毒性の人間を集めて議論するという機会を与えていただければと思うのですが、よろしくお願いします。

○ 納屋副座長

幹事会の座長に話を振られましたので、来週の幹事会では皆様に話題提供として申し上げたいと思っておりますが、そもそもこの第三部会で審議した剤が発端となって2つの表を作ることになりました。そのときは、1年の投与量と2年間の投与量が違っていて、1つの表にできないというふうな事情があったので、作っていただいたと。最初は三枝先生が御自身で表を作ってくださいって、そのときに我々はそれを見せていただいて、いろいろ評価して、こういうケースだったら2つの表が必要ですねということになって、幹事会に提案して、幹事会で御了承いただいた上で、そのようになりました。

ところが今、事務局のほうで必要がある場合と必要がない場合を判断するのが大変だから、機械的に1年の表と2年の表を作ってもらっていて、それが部会で2つが必要かどうかと、必要なければ落としましょうという形で今進んでおりますが、各部会でその2年間の試験、1年間の試験、あるいは発がん性評価と、それから無毒性量を出すというところの考え方に微妙な温度差があつて、今整合性がとれないような状況になっております。

それで、私は個人的な考えではありますが、発端となったように、実験計画が丸きり違うような場合には2つの表が必要でしょう。それ以外は作るのをやめようと、原則を改めてみたいなと思って、それを次の幹事会に提案したいというふうに思っております。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 浅野専門委員

質問させていただいていいですか。

1 年間の試験と 2 年間の試験は、今先生がおっしゃったように、投与量が違うのだったら毒性の出方も違うというのはわかるのですけれども、医薬品の ICH のところでも 9 か月か 1 年かという慢性毒性試験を決めるときに、それほど所見も出ていなかった。実際に農薬の場合というのは変わってくることはあるのですか。例えば同じ投与量で試験した場合、そういう事例があったらぜひ教えていただきたいなと思ったのですけれども。

○ 納屋副座長

むしろ私は、変わるもののほうが少なく、基本は、ほぼ 1 年も 2 年も共通して、その毒性所見は出ているのではないかなと考えております。ですから、今言ったような形でもう一度軌道修正をして、各部会での混乱を生じさせたところのあれを、また元に戻したいなというふうに考えております。早く、それぞれタイムクロックをもってやっていますので、余計なところで労力を使わずに、化学的な審査ができるようなお手伝いをしたいと考えております。

部会の先生方にも御協力、御理解を賜ればと思います。よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

三森先生に伺いたいのですけれども、先生はたくさん御経験があるので、1 年と 1 年以上というか、2 年とでそれほど変わらないことが多いのでしょうか。

○ 三森委員

蓄積性のある薬剤の場合には全然違ってきます。52 週ではほとんど出てきませんが、24 か月では発現してくるということは今まで何回も経験しております。52 週に出て 104 週も出るということは結構ありますが、蓄積性がないようなものでは、大体同じ病変と考えてよいと思います。

話は変わるのですけれども、明日の専門調査会で審議するものを事前に見ているのですが、問題点は、その併合試験で 52 週間、104 週間で、52 週間にサテライトで動物を殺しているのですが、そこでは血液生化学検査もフルヒストパソロジーもしているのですが、104 週のほうは発がん性試験だけを見て、発がん性を見ているために血液生化学を見ていないのです。

それで腎重量が上がって、52 週では BUN が上がってきているのですが、104 週では BUN は見れないわけです。そのような場合は、もともと発がん性試験なので、血液生化学検査をしなくてもよいということになっているためにこのようなことが起こっているわけですが、そのような場合にはどう評価するかについては、また問題になるのですね。全部 1 つの表にまとめてしまうと消えてしまうわけで、そのへんのこともあるので、幹事会でその点も含めて御議論いただいたほうがよいと思っています。最終的にはサイエンスですので、それを見失うような形の評価は、やはりよくないと思います。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

貴重な御意見を賜ったので、そういうことも踏まえて表の作り方とか、先生方にいろいろ意見を言っていて考えたいと思いますので、よろしく願いいたします。

ですから、今日は表が 1 つでいいとか 2 つにしようとかという議論は特にしないで、審議を進めたいと思います。

それでは、この試験で問題になったのは白血病のことなのですが、先生方は投与の影響でないというふうで意見は一致しているのですが、高木先生のほうから背景データを示して考察してもらえということがありますけれども、これは必要でしょうか。

Fischer ラットのこの話は結構有名なので、特にコメントを求めなくていいということでもよろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、(4) のマウスの試験。

○ 堀部課長補佐

すみません、今の関係で、そうすると表 31 は残さなくてもいいですかというのが 1 点と、それからもう 1 点は、33 ページの 12 行目のところが「有意に増加した」となっているので、ここは **Fischer** ラットに好発のものなので毒性所見とはしなかったとするということでもいいですか。また、発がん性は認められなかったと書いてもいいでしょうか。

以上、3 点お願いします。

○ 三枝座長

お答えします。

表 31 はデータとして残しておいてください。それで事実だけを記載するということで、発がん性はあった、なかったということは、特に言う必要は……いや、ごめんなさい、白血病は出たけれども、これはこのラットの固有のものであるというような記述がいいと思います。先生方、よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

発がん性なしという判断でいいですか。

○ 三枝座長

いいと思いますけれども、よろしいですか。発がん性なしということで。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 八田専門委員

先生、すみません、非常に細かいことでして。多分これは誤字というか、書き間違えだと思うのですが、表 30-1 のほうの 5,000 の中ほどのところに脳の脈絡膜ということがある。脈絡膜は眼球のほうですし、これは多分間違っていると思うのですよ。雄も雌も。同じのが次の表の 30-2 の 5,000 のところでも出ていまして。脳には脈絡膜はないということです。

何か、目ですね。水晶体は網膜からずっと見てきて、そうすると脈絡膜ですので、虹彩の周辺のところということで脈絡膜なのかなと思ったのですが、その下からまた脳の話が出てくるので脈絡叢なのかなと、ちょっと判断がつかないですね。

ただ、今の文章ですと、解剖学的にこういうものはありませんので。

○ 納屋副座長

抄録の 132 ページに、そのとおり書いてある。

○ 八田専門委員

このとおりですね。

○ 納屋副座長

「叢」でよろしいですか、脈絡叢。

○ 八田専門委員

脳であれば脈絡叢。

○ 納屋副座長

間違いなく脳の箇所を書いてありますからね。

○ 三枝座長

この脈絡膜を……。

○ 堀部課長補佐

「膜」ではなくて「叢」、細菌叢とかの叢ですね。

○ 八田専門委員

そうです。

○ 三枝座長

それでは、(4) のマウスの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験ですが、これについては、小野先生からコメントをいただいていますけれども、精巣のことについて、小野先生、よろしくお願いします。

○ 小野専門委員

元の事務局案では絶対及び比重量増加となっていた肝臓と雄の精巣に関しては、実際に比重量のみが有意であったので、今まで通常比重量のみであればとっていなかったのですが、多分これは体重低下によって比重量が有意になったのだろうと。ただ、肝臓に関しては病理のほうで腫大とかが見られていましたので、実際に重量増加もあったかもしれないということで、一応、念のため、元データを見せていただきたいというふうをお願いをして送ってもらったものを見ますと、肝臓に関しては、雄では最終解剖のときに実重量で 1 g ぐらい増えていますので、雌ではそこまで増えていないのですが、実際、実重量のほうも増えているというふうに見えますので、高木先生が書いてあるように、肝臓比重量増加、絶対重量は増加傾向という形でとってもいいのかなと、病理所見も伴っていました。

精巣に関しては、精巣も一応、病理所見はあるのですが、実重量で増えていると

はっきり言えるほど増えていないので、精巣のほうは書かなくていいのかなというふうに判断します。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

浅野先生、それでよろしいですか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 三枝座長

それでは、精巣の比重量増加は削除ということで、肝臓の比重量増加で、括弧して絶対重量は増加傾向という、この高木先生の御提案を採用するということでお願いします。

○ 堀部課長補佐

書き方ですけれども、いつもの書き方で肝の絶対のところマークをつけて、脚注に有意差はないが投与の影響と判断で、及び比重量というのを通例の書き方に合わせさせていただいていいですか。

○ 小野専門委員

結構です。

○ 堀部課長補佐

それは、あと、先生、すみません、肝臓は雌雄ともに同じということでよろしいですね。

○ 小野専門委員

はい。

○ 三枝座長

あと、私のコメントは忘れてください。これで結構です。

あと、脂肪染色してあるので、脂肪変性ということは両先生とも御同意されていますので、今の事務局の案でよろしいと思います。

今までの慢性のところ、先生方、ほかに何かございますでしょうか、よろしいですか。

それでは、生殖発生毒性のほうに進んでいきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山課長補佐

38 ページをお願いいたします。

まず、ラットの 2 世代繁殖試験になります。所見は 39 ページの表 35 になります。

一般毒性としては体重増加抑制など認められております。また、最高用量の 1,800 ppm で着床数の減少が見られておりますので、それに沿って、一般毒性に対する無毒性量と繁殖能に対する無毒性量ということでまとめさせていただいております。

39 ページの 9 行目からラットの発生毒性試験になります。母動物で 60 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で、摂餌量の減少ですとか体重増加抑制が認められておりまして、胎児では

200 ppm で小眼球が認められております。

まとめといたしましては、母動物に影響の認められる用量で胎児に小眼球が認められたというふうに、19 行目に記載させていただいております。

39 ページの 22 行目、ウサギの試験になります。

こちらは流産と死亡について納屋先生に御追記いただきまして、母動物の毒性としまして摂餌量減少、流産、死亡を毒性と判断いただいております。八田先生からも、これは体重増加抑制を伴わない摂餌量の減少について扱いを伺ったのですけれども、こちらは影響としてよいというふうに御意見をいただいております。

ウサギのほうでは催奇形性は認められないという結果になっております。

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、納屋先生からコメントいただけますか。

○ 納屋副座長

2 世代繁殖試験につきましては、親世代だけなのですが、着床数の減少がありました。F₁ を交配させたときにはないので、程度は軽いのだろうとは思っておりますけれども、やはりこれは繁殖毒性の指標として考えるという事務局の御判断は適切だと思ひまして、ここには修正は一切入れておりませんということです。

それから、ラットの発生毒性試験につきましては、最高用量でわずかな体重増加抑制などがお母さんにあって、そのような用量で子供に小眼球が出た。これは、小眼球が 5 例出ているのですね。それは、やはり検体投与の影響であろうと考えるべきですので、母体に影響の出るような用量で小眼球が出たという御判断も適切であると考えました。

それから、ウサギに関しましては、最高用量で体重には変化はありませんけれども、摂餌量の減少があり、また、流産が 3 例出ていると。さらに死亡も 1 例出ているということから、最高用量が毒性用量であるということは間違いないというふうに判断しております。ただし、ウサギに関しては奇形はなかったので、催奇性なしという御判断は適切だと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

八田先生、よろしくお願いします。

○ 八田専門委員

私も納屋先生がお話しされたことでほとんどそのとおりでして、ラットのほうに関しては体重増加抑制が基本で、最高用量のところで F₁ で着床数が減少したというのを採用されて載せていると、これもそのとおりだと思います。

小眼球症については有意差の問題よりも、むしろ出たというのを最高用量で記述すると

いう、そちらを採用するという、そういう考え方で正しいと思います。

ウサギに関しましては、これは体重が減らないですけれども、摂餌量は減ってきているということで、それを所見としてとるという事務局の御提案で、これについてもそのとおりだと思います。

納屋先生は死亡例、胎児の死亡ですね、流産と死亡というのを追記されていらっしやいました。これも丁寧でよろしいかなと思いました。

1 点、納屋先生にちょっと教えていただきたいのですが、流産と死産という用語、人の場合は 22 週でよく使い分けますけれども、動物の場合、流産と死産の定義というのは私は実はよくわからなくて、胎児死亡と、途中で死んだものは全部流産というふうに扱うのかなと思って、この表をちょっと見ても、そういうような細かいことは多分書いていなかったと思います。いろいろ見てみますと、大体何でも途中で赤ちゃんが出産前に死んでしまっている場合は、全部流産という扱いをするということでよろしいのですか。すみません、多分言葉の問題になると思うのですが、抄録にはそう書いてあるのですよね。

人間に関していうと、流産と死産の定義が赤ちゃんを助けられるかどうかで決まりますので、今 21 週から助けられるのです。そうすると、それよりも後のタイミングで産まれてきたら、死産というところで書類を出さなければいけませんし、という人の用語とごちゃごちゃに私はなってしまうものですから。動物は多分違うと思うのですよ。どうせ助からないから、やっぱり全部流産という言葉で統一してしまっておいていいのかなというふうに思ったのですね。これについては僕は全くそのとおりでいいと思うのですが、納屋先生が御存じかなと思ひまして。突然振りまして申しわけありません。

○ 納屋副座長

この化合物のこのウサギの発生毒性試験に関しての流産というのは、子供は間違いなく生きていたのだと思います。ですから、妊娠 29 日あるいは 30 日ぐらいに通常は分娩をするのですが、その前に早期に出産をしたという場合で、これは流産ですね。

早産と流産の違いを、私は以前自分が毒性試験をやっていたときには使い分けておりました。それは、妊娠 25 日から 28 日ぐらいまでの間で、子供が先に出ている場合には流産、28 日から 29 日ぐらいにかけて出てくるものは早産というふうな言い方をしておりました。

死産というのは全く違ひまして、死産というのは分娩試験の中でちゃんと分娩をさせたのだけれども、生存児ではなくて死亡例を娩出したというのが死産だというのが、生殖毒性の世界では共通語として使っております。

○ 八田専門委員

わかりました。ありがとうございます。

すみません、先生。

○ 納屋副座長

ここの、私が 39 ページから 40 ページのところにかけて書いた死亡（1 例）というのは、あくまでも母体のことを対象に書いておりまして、これは胎児が死んでいることを意味しているものではありません。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、遺伝毒性に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山課長補佐

40 ページをお願いいたします。

まず、原体の結果は表 36 のとおりです。おめくりいただきまして、41 ページの一番上のカラムにある *in vitro* の染色体異常試験で+S9 で陽性の結果が出ておりますが、ほかは全て陰性となっております。

あと、事務局よりでございますのは、染色体異常試験の処理濃度を $\mu\text{g/mL}$ に換算した値した値を記載したという点です。増村先生から、小核試験の使用動物数は 15 匹だったのですけれども、標本観察は 5 匹ということで御修正いただいております。

あと、単位の換算については了解ということと、10mM というのが限度用量ということでコメントをいただいております。

また、表 37 が原体混在物と代謝物の結果になっておりまして、Ames で陰性の結果となっております。

40 ページに戻りまして、本文で、原体について生体において問題となる遺伝毒性はないというふうにまとめさせていただいているところでございます。

以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

では、まず増村先生、よろしくお願いします。

○ 増村専門委員

遺伝毒性試験については、事務局のほうから説明がありましたとおり幾つか修正がありましたが、それ以外はこの案のとおりで結構と思います。追加のコメントはありません。

○ 三枝座長

1 つだけ陽性というこの結果について、コメントをいただけますか。

○ 増村専門委員

in vitro の染色体異常試験で、+S9 ミックス条件のみ陽性が出ておりますけれども、*in vivo* のほうの小核試験で陰性が出ておりますので、総合的な評価として、事務局案のとおり生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという表現で結構と思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

佐々木先生、よろしくお願いします。

○ 佐々木専門委員

その陽性が出ている試験については、一切コメントいたしません。立場上できませんので。それ以外については、事務局御報告のとおりでよろしいかと思います。確かに陽性が出ておりますけれども、ターゲットが同じ小核試験、*in vivo* のほうが陰性ですので、生体に対しては影響がないと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

特に問題はないということで、遺伝毒性を終わりたいと思います。

それでは、食品健康影響評価に入りたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山課長補佐

動物体内運命試験の結果ですけれども、吸収率は少なくとも 84.4%、主要排泄経路は尿中、尿、胆汁、血漿中の主要代謝物は、代謝物 I、F、H 及び C で、いずれも抱合体を含むというものが検出されております。

植物体内運命試験では、10%TRR を超える代謝物として、代謝物 B、C、H、I、M が認められております。

また、作物残留試験では、イソウロン、代謝物 B、I とも定量限界未満という結果が得られております。

各種毒性試験結果から、イソウロン投与による影響ですが、主に「神経」、こちらはいつも「神経系」というふうに記載しておりまして、すみません、神経系に修正させていただいてもよろしいでしょうか。それと、この部会の前の打ち合わせで、今「脊髄神経節外套細胞空胞化」と記載しているのですけれども、本剤でより典型的な症例として「脳脈絡叢の上皮細胞空胞化」はどうかというふうな御提案もいただいております、すみません、こちらどのように記載したらよろしいか御確認いただければと思います。

また、体重増加抑制が認められておりまして、肝臓で小葉中心性肝細胞腫大等、眼で角膜混濁等、血液で貧血等に認められたというふうに記載させていただいておりますが、全体的に御確認お願いいたします。

また、生体において問題となる、すみません、「ような」は不要です、削除させていただきます。生体に問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

あと、発がん性試験についても、先ほど投与の影響でないと御審議いただきましたので、発がん性もなしというふうに記載させていただきたいと思います。

20 行目から 22 行目は削除させていただきます。

23 行目になります。2 世代繁殖試験において、着床数の減少が認められております。

ラットを用いた発生毒性試験についてですが、母体毒性の認められる用量の胎児で小眼球が認められたとさせていただいております。ウサギでは発生毒性は認められなかったと

いう旨も記載させていただきました。

26 行目からが暴露評価対象物質の選定に関しての判断の考え方を少しまとめさせていただきました。植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として B、C、H、I、M が認められておりまして、代謝物 M がラットにおいて検出されなかったものでしたので、残留性について記載しました。作物残留試験の結果、イソウロンのさとうきびにおける残留が定量限界未満であることから、代謝物 M の残留もわずかであると考えられた。これは、直接代謝物 M の定量はしていなかったのですが、代謝試験における親化合物と代謝物の量の関係から考えて、作物残留試験のほうで、親が定量限界未満であったという結果を受けて記載させていただいたのですが、妥当性について御審議いただければと思います。

以上の結果から、暴露評価対象物質をイソウロンと設定したというふうにまとめさせていただきました。

各試験における無毒性量については表 38、43 ページからにまとめていただいております。すみません、先ほどサルについて 45 ページのサルの雌雄が 10 に修正されましたが、最初の無毒性量については、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.74 となります。この 1.74 を根拠といたしまして、安全係数は 100 を御提案させていただいております。ADI としては 0.017 mg/kg 体重/日という数字を提案させていただいているところでございます。

御審議のほど、よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

最初に田村先生に伺いたいのですが、先ほどの議論でもありましたけれども、10%を超えるけれども、かなり微量であるという、ここの表現でよろしいでしょうか。

○ 田村専門委員

私はそのように理解します。

○ 三枝座長

あと、事務局から神経系の病変をどういうふうに、この脊髄神経節外套細胞空胞化等と、これでよろしいか、あるいは先ほどちょっと話題に上がりましたが、脈絡叢の上皮及び結合式の細胞空胞化をとるかということで、浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

最初の 37 日からもう脈絡叢が出ていますから、そちらをメインに書かれてもいいと思います。

○ 三枝座長

小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

浅野先生の案で結構だと思います。

○ 三枝座長

それでは、神経系の病変としては、脈絡叢の病変を記載するということをお願いします。

それで、今までいろいろ御審議いただきましたけれども、特に問題となるようなことはないと理解しております。

それから、永田先生、コメントは要求されていますけれども、それがなくても ADI を決定してもよろしいですか。

○ 永田専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、今事務局からありましたけれども、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.74 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.017 mg/kg 体重/日というのを ADI としたいと思えますけれども、先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、本日は結論が出ましたけれども、事務局から、はい、どうぞ。

○ 堀部課長補佐

ADI には直接関係がないところなのですが、長期の試験、ラット、マウスで高木先生からのコメントで、延髄背索核軸索膨化という所見について、マウスのほうでは結構たくさん出ていまして、ラットのほうで対照群が低かったから、これは毒性ではない、所見とはしないという考察がおかしいという御指摘をいただいております。この点について、実はマウスの表、37 ページの 5,000ppm の雄の一番下、あるいは雌では、これを所見としてとっています。

こちらは抄録の表は 99 ページにございまして、マウスの場合には、99 ページの一番下に延髄の所見があるのですけれども、雄ではグレード分けしない場合には有意差が付きませんが、グレード分けをされたもので 2 プラス以上のものと 5,000 ppm で有意差がついています。雌のほうは全体の程度、グレード分けしないものでも 5,000 ppm 有意差がついていて、2 プラス以上でも有意差がついているので、ここを所見とっております。

一方で、ラットなのですけれども、高木先生が御指摘されているラットは、抄録の 131 ページでございます。こちらは、雌では発生頻度がほぼ同等程度なのですけれども、雄のほうは対照群がゼロでございまして、雌のほうは 16/80 対照群でも出ているのですが、雄のほうは 0/78 ということで、そこから見ますと 5 とか 7 とか 8 とかという数字でも、全て有意差がついてきてしまうということがございます。ラットとマウスの所見を見比べていただくのと、それから発生頻度を御覧いただいて、どういうふうに毒性ととるべきなのか、ここだけ。

高木先生からは、背景データとか文献データで、マウスのほうの発生頻度を否定しなさいという御要望だと思うのですけれども、エキスパートジャッジで判断していただけるも

のなのかどうかなのも含めて、多分マウスは決着済みだと思うので、マウスの所見を横目に見ていただきながらラットをどう考えればいいのかだけ、すみません、審議漏れになっておりましたので、御検討をお願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

主に抄録 131 ページのこのデータを見てということだと思いますけれども、先生方に見ていただいている間に、私個人の意見を先に言わせていただくと、雄の場合は用量相関がないと。たまたまコントロールがゼロであった可能性もあるのですが、慎重に言えば背景データとかということになるでしょうけれども、ここまで見ているのって、背景データとしてあるかどうかちょっと、三森先生、こういうところはふだんは見ますか。

○ 三森委員

発がん性試験の場合には、脳の切る場所が決まっていますので、延髄のところはちょうど知覚神経上行枝の一番上のところなのです。その神経終末のところは背索核なので、エージングすると出てくる変化です。この軸索膨化は、大体 10%ぐらいは普通出てきても当たり前で、Fischer ラットでするので出てくると思うのですが、雌はちゃんと出ていますね。ですから、座長がおっしゃるような形でよいと思います。

○ 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

はい、結構です。

○ 三枝座長

小野先生、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

たまたまコントロールが出なかったという感じなのだと思います。ちょっと病理のグレードみたいなのがないので、多分一番グレードの低い程度の所見なのだと思いますけれども、これは投与の影響としなくてよいと考えます。

○ 三枝座長

この件に関しては結論が出たようですので、ほかにございますでしょうか。

それでは、一応、この剤については審議を終了したいと思います。

事務局から、次の進め方についてお願いします。

○ 横山課長補佐

この剤につきまして、今日要求事項を永田先生からいただいていますので、文言のほうをまとめまして、評価書（案）の修正をしたものと一緒にメールでお送りさせていただきますので、御確認をお願いします。

また、回答が出てまいりましたら、まずはメールで内容について御確認いただきたいと

思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

その他について、事務局からよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

本日、剤の審議はここまでなのですが、参考資料 1 といたしまして、暴露評価対象物質に関する考え方を幹事会でおまとめいただきましたので、各部会に御報告をということでございます。簡単に御報告させていただきます。

参考資料 1 をお願いいたします。

暴露評価対象物質に関する考え方については、昨年の春の幹事会で中間的な取りまとめを御報告いただきまして、その後、各部会でその考え方に沿って選定を進めてみて、問題がないかどうかを検討した上、最終的なガイダンスめいたものを作成しようということになっておりました。今回、幹事会におきましてガイダンスを御決定いただいたところでございます。

この暴露評価対象物質の選定に関する考え方は、当時の評価第一部会の先生方に中心となって御検討いただいたのですが、当時、田村先生は評価第一部会のメンバーでいらっしやいまして、この検討には田村先生にも加わっていただいて、内容の御確認も起草段階からの検討に加わっていただいたものでございます。

本体部分の考え方については、去年の中間的な取りまとめのときに御報告した内容から、基本的に大きく変わってはおりません。書きぶりに関して、先般のものは検討の取りまとめだったものをガイダンスの形に直したものでございますので、ポイントといたしましては、ちょっと飛んで恐縮ですが、6 ページを御覧いただければと思います。別紙 1 にありますが、暴露評価対象物質の選定の考え方をフローに記載したものでございます。

今日の剤でもそのような形でストーリーが構築されておりますけれども、まず、各種の体内運命試験の成績がございしますが、この中で植物や家畜に固有の 10%TRR を超えるような代謝物が存在するかどうかというのがチェックポイントになります。ラットとの共通代謝物は、この検討から外されていきます。

そういう固有の代謝物があつた場合には残留試験、作残ですとか家畜残留試験の結果から、相当量の残留が見られるかどうかということをお検討いただきます。この「相当量」について、ワーキングの中でも、それから幹事会でも何か数字を示せないかということがあつたのですが、ここは何か数字を示してしまうと、その数字だけがひとり歩きしてしまうおそれがございまして、あと、剤の特徴によっても変わってくるケースがございしますので、なかなか数字で示すことは無理だという御結論をいただきました。ここだけは相当量ということで、御判断の際にケース・バイ・ケースで御検討いただくということで御容赦いただければということでございます。

相当量の残留が見られると判断されますと、それに対して各種の毒性試験の結果を見て

いくことになります。ワーキングの中でも御議論になりましたが、基本的に代謝物の毒性試験が行われるとしても、急性毒性試験と、それから遺伝毒性試験がやられているのが精いっぱい、それ以外、亜急性までやってあればいいほうという状況でございます。

ガイドラインの本体のほうには書いてございますけれども、既存の例えば化合物のデータベースなどでもし利用可能な情報があれば、そういうものも活用しながら毒性の判断をしていくということになります。例えば親化合物でも非常に強いなど代謝物の毒性に懸念が生じるような場合、あるいは親のプロファイルと代謝物のプロファイルが全く違うような場合であれば、それは暴露評価対象物質に含め、ADI の検討に進めていくべきであろうという御判断をしていただくことになります。

その部分がちょうどステップ 2 とステップ 3 の間に書いてあることでございますけれども、ADI の設定に当たっては代謝物も含めて検討していくわけでございますが、親化合物より強い毒性がある場合、あるいは親化合物との毒性の程度をまず比較をしていただきまして、例えば親化合物より強い毒性が認められる場合でしたら、場合によっては親化合物と代謝物、別々に ADI をつけていただく場合がございます。

一方で、代謝物の NOAEL を基にして、親化合物プラス代謝物の ADI をつけていただくというケースもございます。一方、親化合物と同程度の毒性で親化合物の NOAEL でカバーができると判断される場合には、親化合物の NOAEL から、親化合物プラス代謝物の ADI を設定していくというような場合もございます。

いずれも下に剤の名前が書いてございますけれども、このような剤では既に ADI のつけ方として、ここに書いたような御判断をしていただいておりますので、そちらのほうを踏まえながら、今後検討していただくことになろうかと思います。

それで、ワーキングに課されていたもう一つの宿題としまして、暴露評価対象物質に関するの評価書の記載例を整理するということがございましたので、そちらが 7 ページ、別紙 2 にまとめられております。先ほども食品健康影響評価の中で御説明した流れが既にこのガイダンスに沿った形で記載、作成させていただいておりますが、まずは動物体内運命試験においては吸収率、それから排泄経路を書くほかに、主要成分として認められたものとして代謝物がどんなものがあつたかということ、ラットの体内での特徴がわかるように記載をするということにさせていただいております。

それから、家畜体内運命試験の結果がある場合には、こちらは先ほど申し上げたように 10%TRR を超える代謝物かどうかということが 1 つの判断基準になりますので、家畜体内運命試験の結果としては、10%TRR を超える代謝物については、必ず食品健康影響評価に列記をしていただくということになります。

それから植物体内運命試験も、こちら家畜と同じで、10%TRR を超える代謝物については検討の対象になりますので、10%TRR を超える代謝物は列記していただくということが必要になってまいります。

それから、その次はステップの 1 の途中でございますが、残留で代謝物が認められる

場合には残留量の判断が必要になりますので、作残試験の結果に関しては、親化合物の最大残留値を記載していただくのはもちろんでございますが、代謝物についての分析がなされている場合には、そちらの最大残留値も明記していただくことになります。同じように畜産物の場合にも、親化合物と、それ以外に代謝物が測られている場合には、そちらの双方の最大残留値を御記載いただきます。

魚介類に関しては、最大推定残留値、これは計算値にしかありませんので、こちらも推定残留値を記載していただきますが、すみません、8 ページに説明が移っておりますが、代謝物等について何か検討がなされている場合には、その情報も併記していただく必要が生じます。

ここまでは今まで書いてきたものをほぼ文言として落とさせていただけるのですが、8 ページの上のほうから、選定に関しての記載例ということで、今まではさらっと各種試験結果から暴露評価対象物はこうしましたと書いてあったところに、少し考え方のプロセスを明確に記載することになりました。

(1) は代謝物等を暴露評価対象物質に設定しない場合でございますが、一番簡単なのは代謝物がない場合でございます。こちらは何も書かずに、今までの書き方と同じですけれども、暴露評価対象物質は親化合物のみですと記載していただくだけとなります。

それから、先ほど申し上げたように、ラットとの共通代謝物の場合には、そもそも暴露評価対象物質の選定から除外されますので、その場合が四角囲みの中の真ん中ですがけれども、動物の代謝物はこういうものが認められたが、これはラットと共通代謝物であったという事実を書いていただいて、暴露評価対象物質は親のみと設定するというような結論を御記載いただきます。

それから、3 つ目でございますが、先ほど申し上げた残留試験で微量と判断されたために範疇から除外する場合でございますが、こちらは本日の剤もこのパターンに当てはまったわけですがけれども、代謝物 10%TRR を超えるものがこんなものはあったのだけれども、残留量が低かったことから暴露評価対象物質は親化合物のみと判断するというので、このような判断の考え方を記載していただきます。

一方、代謝物と暴露評価対象物質として設定する場合、これは最後まで行ってしまった場合でございますが、こちらは例えば植物で 10%TRR を超える代謝物としてこんなものが認められて、これはラットでは出なかったと。それから、例えば急性経口毒性はこの程度であったとか、遺伝毒性の情報がこうであったとか、そういう毒性の情報も記載していただき、それから、必要に応じて残留性が高いというようなことも記載していただいた上で、農産物中の暴露評価対象物質を親化合物と代謝物 B ですとか、こういうふうに代謝物を入れた理由を記載するというようになります。

それから、ADI 設定に当たっての記載例につきましては、その下にまとめておりますけれども、親化合物と代謝物それぞれの ADI を設定する場合には、代謝物の ADI を設定する理由を明記していく。

9 ページにまいりまして、代謝物等の NOAEL を基にして、親プラス代謝物の ADI を設定する場合には、例えばですけれども、代謝物のほうが毒性がより強くあらわれるので、こちらを適用するのが適当と判断して、代謝物の ADI をもって親化合物も含めた ADI とすることとしたというような書き方で、少しずつ明確にしていくということでまとめていただければと思っております。

こちらの考え方に沿いまして、事務局としても評価書作成の段階から注意を払って記載するようにいたします。恐縮でございますが、先生方も、特に食品健康影響評価を御覧いただく際には、この点にも御留意をいただきまして、評価書を確認いただければと思っておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

ただいまの御説明で何か御意見、あるいは質問等ございますでしょうか。

先生、お願いします。

○ 山添委員

ふと思ったのですが、8 ページのところです。

代謝物を暴露評価対象物質で設定しない場合の動物と共通の代謝物の場合というので、ここで 2 行目のところにわざわざ「ラットにおいても検出される代謝物」とあるのですけれども、例えばこれは動物ではダメなのですか。

○ 堀部課長補佐

あくまでも記載例なので、すみません。単純にそれだけです。

○ 三枝座長

ほかにございませんでしょうか。

私が聞きたいのは、親化合物プラス代謝物等の ADI というのは、これは例えば親化合物で ADI が幾つ、それから代謝物で ADI が幾つ、プラスというのはどういう意味ですか。

○ 堀部課長補佐

ここに書いたのは、親化合物プラス代謝物の単に包含するという意味でして、この前評価であったもので、親の lowest NOAEL が 1.7 で、代謝物の lowest NOAEL が 2.0 で、ほぼ近接している値なのですけれども、親化合物のほうが lowest NOAEL を示した場合に、その ADI の設定に関し、まず暴露評価対象物質は両方を並べるということで、暴露評価対象物質は親とその代謝物を暴露評価対象物質として、ADI は親化合物の lowest NOAEL で代謝物の分も包含できるだろうという判断で、ADI を 1 つにして、ADI は 0.017 というふうに設定していただいたケースというのが、プラスというのが数字を足すとかそういう意味ではなくて、両方の込み込みの ADI がこれですよという意味を示しております。

一方で、ここに書いてありますフルオピコリドのケースというのは、代謝物 M という

ものの NOAEL が親化合物の NOAEL に比べて非常にかけ離れて低いところにありまして、その代謝物 M を無視できなかったのですが、代謝物 M と親化合物の lowest NOAEL があまりにもかけ離れていたため、代謝物 M の lowest NOAEL をもって親化合物の ADI も規定してしまうのはちょっとやり過ぎだろうという御判断をいただきまして、その場合に、暴露評価対象物質は親化合物及び代謝物 M と設定をいただき、かつ、ADI として親化合物の ADI はこれ、代謝物の ADI はこれというふうに別々に設定していただいたものがございます。

ですので、そこはそれぞれのという記載をしていて、プラスと書いたのはどちらかで、その数字的には包含できてしまうという意味合いでして、数字の足し算という意味ではありません。ちょっと言葉足らずで、すみません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

先生方、よろしいでしょうか。どうもありがとうございました。

それでは、今後の予定とか、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

スケジュールを御確認いただければと思います。お願いします。

本部会の次回でございますが、8 月 27 日火曜日でございます。よろしくお願いいたします。

それから、幹事会は来週 7 月 25 日木曜日でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

以上でございます。

○ 三枝座長

それでは、本日はこれで終了いたします。

どうもありがとうございました。