

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第四部会 第31回会合議事録

1. 日時 平成25年10月29日（火） 14：00～17：10

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（カスガマイシン）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)

長野副座長、井上専門委員、川口専門委員、代田専門委員、根本専門委員、
山手専門委員、與語専門委員

(専門参考人)

中塚専門参考人、西川専門参考人

(食品安全委員会委員)

佐藤委員、山添委員、三森委員

(事務局)

姫田事務局長、磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、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 カスガマイシン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

資料4 「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）」に係る確認書について

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは、定刻でございますので、ただ今から第31回農薬専門調査会評価第四部会を
開催いたします。

本日は、お足元の悪い中、御出席いただきましてありがとうございます。

すごく言いにくいのですけれども、10月いっぱいまで、まだクールビズなのだそうできて、今日はクールビズと言っても何のことやらよくわからないと思いますが、よろしくお願ひいたします。

本日、評価第四部会の専門委員の先生方6名に御出席いただいております。また、専門参考人として中塚先生にもお越し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。

冒頭でございますけれども、今日はいろいろ御報告をしなければいけないことがございまして、しばらくしゃべらせていただきます。

専門委員の改選がございました。実は、先生方の多くは来年の3月31日までの任期ということになっているのですけれども、西川先生だけ改選の時期がずれていまして、9月30日までで任期満了という形で、しばらくの間、専門委員の職を外れていただくということになりまして、西川先生の名札が「専門参考人」という形になりました。すみません、ですので、先ほど中塚先生を専門参考人と御紹介しましたが、中塚先生と西川先生に専門参考人でお越しいただいておりますというのが正しいです。

この部会なのですけれども、これまで西川先生に座長をお引き受けいただいていたのですが、農薬専門調査会の規定上、座長は専門委員から選ぶこととされておりますので、西川先生の後任の座長指名というのを幹事会で行っていただく必要があるのですね。ところが、10月の幹事会が10月16日と東京を台風が直撃した日でございますので、農薬幹事会が開けませんでしたので、今の段階で評価第四部会の座長が指名されるに至っておりません。

したがって、農薬専門調査会の規定により、座長に事故があるときには座長代理がその任を務めるということになっておりますので、本日の議事進行は長野先生にお願いするという規定どおりの運用をさせていただきます。

長野先生、一言いただけますか。

○ 長野副座長

では、本日、座長の代理としまして議事の進行を務めさせていただきます。至らぬ点が多かろうと思っておりますので、よろしくお願ひいたします。

これまでの座長を務めていただきました西川先生には、これまでの御経験を踏まえまして、専門参考人として御助言を賜りたいと存じます。西川先生、どうぞよろしくお願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

それから、今の専門委員の改選に関連しまして、部会に新しいメンバーをお迎えいたしましたので御紹介いたします。

10月1日付で井上薫先生が専門委員に任命されまして、委員長の指名により、農薬専門調査会に所属いただくことになりました。農薬専門調査会の中でどこの部会に行くかということは、幹事会の納屋座長のほうから井上先生には第四部会という御指名がござい

ましたので、本日から審議に加わっていただくことになりました。

井上先生、一言お願いできますか。

○ 井上専門委員

国立衛研病理部の井上薫と申します。何しろ評価は今日からということなので、先生方にはいろいろ教えていただきながら進めていきたいと思えます。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 長野副座長

では、井上先生、よろしくお願いいたします。

事務局、ほかに何かございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

運営関係、以上でございますので、以後の進行を長野先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 長野副座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は「農薬（カスガマイシン）の食品健康影響について」です。

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

事務局より、資料確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

お手元でございますが、本日の議事次第、座席表、専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 といたしまして農薬専門調査会での審議状況一覧、資料 2 は本日御審議いただきます農薬（カスガマイシン）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、資料 4 といたしまして、10 月 1 日付で井上先生、新任ということでございますので、後ほど御紹介します「調査審議方法等について」に係る確認書をつけさせていただいております。ほかの先生方の確認書につきましては、去年の 4 月の段階で各部会の冒頭で確認をさせていただいておりますので、その際に公表されているところでございます。

それから、机上配布資料でございますけれども、本日、イヌのデータが論点になりますので、イヌの 90 日、1 年の関連データをまとめさせていただいたものを配布しております。内容につきましては、審議の途中で御覧いただくことになると思えます。

本日の配布資料、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。

○ 長野副座長

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

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

先ほど、配布資料の中でも少し触れましたけれども、先生方から御提出いただいた確認書及び井上先生から今回御提出いただきました確認書を事務局で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でした。

以上でございます。

○ 長野副座長

先生方、提出いただいた確認書について相違はありませんでしょうか。

では、相違なしということで、議事を進行させていただきます。

では、「農薬（カスガマイシン）の食品健康影響評価について」を始めたいと思います。経緯を含めまして、事務局より説明をいただけますでしょうか。

○ 南係長

それでは、資料 2 をお願いいたします。資料 2、カスガマイシンの農薬評価書（案）たたき台でございます。

まず、資料 2 の 4 ページ、お願いいたします。審議の経緯でございますが、本剤については、2012 年、2013 年と、食品安全委員会におきまして、厚生労働省から要請事項の説明がなされております。

6 ページ、お願いいたします。要約ですが、こちらは食品健康影響評価の審議に合わせまして御修正させていただきます。要約にいただきましたコメントにつきましては、食品健康影響評価のところでも記載させていただいておりますので、そちらで御説明いたします。

7 ページ、評価対象農薬の概要でございます。カスガマイシンは殺菌剤でございます、6 に示しましたような構造式をしております。6 の構造式、御覧いただきますと、塩酸塩の形でございますが、現在登録されているカスガマイシンにつきましては、塩酸塩の形で登録されております。

8 ページ、開発の経緯でございますが、本剤はアミノグリコシド系の殺菌剤で、リボソームの 30S サブユニットに結合し、タンパク質の生合成を阻害することにより殺菌効果を示すと考えられております。日本では、1965 年 5 月に初回農薬登録されており、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されております。海外では、アジア諸国、中東諸国、南米諸国、カリブ諸国等で農薬登録がなされており、今回、インポートトレランス設定（トマト、ピーマン等）の要請がなされております。

9 ページから、安全性に係る試験の概要でございます。

8 行目、お願いいたします。こちらは後ほど、毒性試験に関連することなのでございますが、10～12 の各種毒性評価における平均検体摂取量は、検体純度による補正を行い、

カスガマイシン（遊離塩基）としての値を記載しております。こちら詳細は後ほど説明させていただきます。

12 行目から、動物体内運命試験でございます。

まず、ラットの 1 本目ですが、根本先生からコメントをいただいております。評価書における「低用量」、「高用量」という言葉につきまして、現在は低用量を 100、高用量を 1,000 というふうに定義しておりますけれども、実験から得られております実際の摂取量、そちらにつきましては、97.3~104 であるとか、900~1,000 というふうにはばらついております。これまでの評価書におきましては、動物体内運命試験においては、100 mg/kg 体重を目安として、100 mg/kg 体重になるように投与した場合は、いずれも 100 というふうに記載させていただいております。本剤におきましても、これまでと同様に、100、1,000、そして、それを低用量、高用量というふうに定義する現行の記載ぶりによろしいか、やはりばらつきがございますので、根本先生からいただいておりますように、実際の投与量を記載する修正がよろしいかどうか、後ほど御議論いただければと思います。

24 行目から、吸収でございます。

血中濃度推移でございますが、結果は 10 ページの表 1 に記載させていただいております。

こちらの AUC に関しまして、3 行目、【事務局より】というところで、AUC の「0-t」の「t」について申請者に確認しましたところ、以下に記載しておりますような回答が得られました。血中放射能濃度が定量可能な時間帯で算出されているということで、AUC のゼロから無限大の値が既に記載されておりますので、この AUC の「0-t」というのは削除したいということでございました。これに合わせて評価書のほかからも削除しております。

また、以後も同様でございますが、根本先生から、投与量につきましては、全ての実際の投与量を記載した場合は、このような修正がいいのではないかと案をいただいております。

19 行目、吸収率でございます。根本先生と玉井先生から、それぞれ修正案をいただいておりますが、コメントにつきまして、まず 11 ページ、お願いいたします。

11 ページ 2 行目から、根本先生のコメントでございますが、まず、原文での吸収率は、動物の胆管にカニューレを挿入して 2 日間拘束状態で飼育したサンプルを測定して算出しているもので、適切ではないというコメントをいただいております。また、実際のデータを御覧いただきますと、評価書の 14 ページにいただいております。現在の吸収率は、14 ページの 9 行目から胆汁中排泄試験がございまして、表 4 の中の尿とケージ洗浄液、そして消化管及びカーカスという、このデータを使っておりますが、こちら、胆汁というのが 0%ということで、胆汁への排泄は認められていないということも踏まえまして、根本先生から、この試験の結果を用いるのは不適切ではないかというコメントもいただいております。そして、根本先生としましては、48 時間での尿・糞中排泄試験、こちらのデ

ータを用いたほうがいいのではないかというコメントでございます。

ページ、行ったり来たりで恐縮ですが、11 ページにお戻りいただきまして、10 行目から玉井先生のコメントでございますが、現在算出している吸収率の値の中で、消化管及びカーカスというのをを用いているのですが、この値が大き過ぎ、これは消化管からの未吸収分を含んでいるためと判断される。そのために吸収率が高く計算されてしまっていると判断され、実際の吸収率はせいぜい 5%前後と判断されます。これは EPA、カナダの値からも想定される。21 行目に飛んでいただきますが、腸内容物の残存率が 4 時間で 90.5%あるいは 91%と極めて高く、169 時間でほぼ消失しています。胆汁中排泄試験、吸収率の算出に用いたものでございますが、この時間ではまだ消化管内に未吸収分として残存している可能性がある。しかも、この試験では消化管組織の残存量は内容物を含んだ測定を思われます。以上より、14%あるいは 39.3%という吸収率は正確でないと判断した。その結果としまして、28 行目、尿中回収量プラス胆汁中回収量、ケージ洗浄液を合計した値として、カーカスと消化管というのは省いた値というふうにしてはどうかというコメントをいただいております。

根本先生、玉井先生ともに、その値としましては、約 5%程度ということでございますが、データの算出のもととなる試験、現在のように胆汁中排泄試験を用いるのがよろしいか、それとも、根本先生御指摘のように尿・糞中の排泄試験を用いたらよろしいか、御議論、お願いいたします。

12 ページ 3 行目から、分布の試験でございます。結果、10 行目でございますが、 T_{max} 付近には、腸管、胃、腎臓及びリンパ腺に高い放射能分布が認められたということでございます。168 時間後の組織中放射能は腎臓において高値であったということでございます。

13 ページ 4 行目から、本試験について根本先生からコメントいただいております。こちら、 T_{max} 付近での腸管及び胃組織における濃度が高い、しかし吸収率は低いので、カスガマイシンは消化管の粘膜組織に結合するが、一時的なものであり、吸収はされずに徐々に糞中に排泄されるメカニズムが考えられるということでございます。

9 行目から、代謝の試験でございます。糞中にはカスガマイシンのみが、尿、腎臓、肝臓及び血漿中にはカスガマイシンのほかに代謝物[C]、また、肝臓中には代謝物[B]というものが認められております。

18 行目、「及びその後の抱合体の生成」というのは、根本先生から、抱合体の生成を示すあるいは推測させるデータは抄録にはないということで、削除いただいております。

24 行目、排泄の試験。

まず、尿・糞中排泄試験でございます。投与 48 時間におきましては、糞への排泄率が 90.6~94 及び 78.2~88.8%**TAR** ございました。ということで、投与放射能は主に糞中に排泄されております。

14 ページ 9 行目から、胆汁中排泄試験でございます。結果、表 4 に示しておりますが、投与後 48 時間の胆汁中への排泄は見られず、ほとんどの放射能は糞中に認められており

ます。

15 ページ、お願いいたします。1 行目からラットの 2 本目の試験、参考資料として記載しておいたものでございますが、根本先生、玉井先生から削除いただいております。

10 行目から根本先生のコメントですが、まず、表 5 の残留放射能濃度は、投与 168 時間後のデータではなく 60 分後の誤りである。こちら、表 5 の記載を、誤記をしております、申しわけございませんでした。当然、消化管組織以外の濃度は低いと。消化管内組織への濃度が高いという点がこの結果から言えますが、これは、先ほど説明しました表 2 のラットの試験でも示されていると。「なお、この実験では、塩酸塩ではなく硫酸塩が使われた。その当時の臨床試験で硫酸塩が使われた報告があるが、塩酸塩と硫酸塩の間で吸収性や薬理効果に違いがあるかなどは不明である。」というコメントをいただいております。

玉井先生からは、「投与後 60 分の試験であり、ほとんどが消化管中に未吸収で残っている状況と考えられます。このような状況での残存率を算出しても意味がないと考えられます。」ということで、「この項は削除してもよろしいのではないのでしょうか。」ということで、御削除いただいております。

12 行目、【事務局より】のボックスでございますが、こちら、後ほどの毒性試験とも関連するのでございますが、カスガマイシンの有効成分は一塩酸塩とされております。ただ、硫酸塩を用いて実施された試験が幾つか抄録に記載されておまして、それを評価書にも記載しております。

申請者のほうに硫酸塩を用いて試験を実施した理由について確認をいたしましたところ、18 行目からの回答が得られました。内容でございますが、カスガマイシンが発見された当初は塩酸塩及び硫酸塩の両方について検討が行われており、硫酸塩においても基本的な毒性評価が行われた。しかし、経済性などの理由から塩酸塩が選択され、1980 年代以降の全ての毒性試験は塩酸塩で行われていると。なお、硫酸塩を用いた毒性試験の実施年度は、1960 年代から 1970 年代初頭の、いずれも極めて古いものとなっているということでございます。

こちら、ラットの試験については御削除いただいておりますが、後ほどの毒性試験につきましては、現在のところ、硫酸塩を用いた試験、塩が違うことから、参考資料というふうにして記載しております。そちら、個別の試験におきまして、そのまま、塩が違うことで参考資料としてよろしいか、また、削除という手もあるかと思っておりますので、どのような取り扱いがよろしいか、御議論いただければと思います。

16 ページ 2 行目から、ヤギの試験でございます。回収された放射能のうち 93.0%が糞、消化管及び内容物に分布したことから、カスガマイシンの消化管からの吸収は少ないと考えられた。主要成分は未変化のカスガマイシンであり、代謝物は認められなかったということでございます。

16 行目、マウスの試験でございます。こちらは、詳細が不明であるため、参考資料と

して記載しております。結果、表 6 に記載しておりますが、カスガマイシンはほとんどが分解されず、糞から回収されたということでございました。根本先生から、表 6 中の値について御修正いただいております。

動物代謝試験、説明、以上でございます。

○ 長野副座長

では、根本先生、指摘の箇所はかなりたくさんあるのですが、まず、用量の問題なのですが、これにつきましては事務局のほうから、目標用量と実際の用量があるときに、これまで動物代謝等に関しましては、多くの場合、目標用量のほうを記載していたということなのですが、やはり実際用量のほうがよろしいでしょうか。

○ 根本専門委員

低用量及び高用量というのは 100 と 1,000 ということで、それが目標用量ということなのでいいかということなのですが、実際の数値を見てみますと、100 に近いことは近いのですが、例えば胆汁中排泄試験なんかでは、1,000 が目標とすると実際は 900 という、1 割低いというような値があるんですね。それで得られた値、この場合、14 ページにあるような排泄率の数値というのは、こういうような数値が生のデータで出ているわけですね。ですから、評価書の文章の書き方としては、表は実際の投与した数値、そして文章中は表の説明になるわけですので、低用量、高用量という言葉は使ってもいいのではないかというふうに思ったのですが。

○ 長野副座長

僕も賛成です。

表の中で正しい数字を使って、その文章中で、例えば 1,000、100 となるようにというような表現をすることは可能でしょうか。事務局のほうにお伺いします。

○ 南係長

そうですね、文章の中で、例えば 100 mg/kg となるように（低用量）というふうな定義をして、それはどこか総合的に読めるようなところで書いて、各結果の表中には実際の、根本先生に御修文いただいたような投与量を記載すると。

○ 根本専門委員

別に低用量は 100 というふうに文章には記載しなくてもいいのではないかと思います。そういうことで、私、こういうふうに直したらいいのではないかというふうな修文は、最初の定義、9 ページの 26~28、ここは消すと。それ以外のところでは、もう文章は低用量、高用量というのは残しておいたらどうかということで。低用量は 100 だ、高用量は 1,000 だというふうに決めなくてもいいのではないかということです。

○ 南係長

文章的な話になって少し恐縮なのですが、これまでの低用量というところが何の値を指すのかというのをどこかでやはり定義をしないと、低用量が何を指すのかという指摘も過去にあったものですから。そういう意味で、初めに低用量というふうに書くときに

は、このぐらいの値が低用量であるというふうな、わかるような定義を、そこは工夫もできるかと思しますので、こちらでも考えさせていたいと思うのですけれども。

○ 根本専門委員

そういうことでしたら、はい。

○ 長野副座長

では、事務局のほうで、根本先生の御意見を参考にして修文して、表の中は根本先生がおっしゃるように実測値を入れるということで、文章それから表のほうを修正したものを、委員会の後で確認いただくということでどうでしょうか。

○ 南係長

はい。

○ 長野副座長

よろしいでしょうか。

○ 南係長

あと、本剤の取り扱いはそのようにさせていただきます、今後も同じような話が恐らく出てくると思うのですけれども、その場合も、今回は明らかに 900 というふうな 1 割も外れたものがありましたので、そういう外れたものがある場合には正確な値を記載したほうが良いという取り扱いにしたほうがよろしいか、もしくは、実測値が記載されているものはやはりその値を記載したほうが良いということであるか。そのあたりはいかがですか。

○ 長野副座長

僕の考えは、こうした表中の場合、今のように離れた場合もあるでしょうし、近い場合もありますよね。そのときに、どこから書くか書かないかという問題がいつも出てきてしまうと思うのです。そのときには、もう最初からその数値は書くというふうにしておけば、迷わず書くということで、わかりいいような気がします。そうすれば、書いてあれば、近いのか遠いのかというのはわかると思うのですね。どうでしょう。

根本先生、いかがでしょう。

○ 根本専門委員

例えば、私のコメントにありますけれども、低用量というのは 97.3~104 というふうに、そういうふう書いておけばよろしいのではないですか。

○ 長野副座長

事務局、やりづらいですか、それは。作業上ですね。

○ 横山課長補佐

作業上は、これからということでは、不可能ではないのですけれども。まず、抄録の記載なのですけれども、多分かなり設定用量に近い場合などは必ずしも実際の投与量が幾つになったか書いていないケースもありまして、そこまで調べて必ず書くのかどうかですとか、これまで大体この設定用量で投与してということで評価書をまとめさせてきていただいたこともありまして、少し過去のものも含めて整理が必要になるのかなと思ひまして。

というのをちょっと今、どうしたものかと思ったのですけれども。

○ 長野副座長

ほかの部会との並びもあると思うのですね。あるいは、そのところは幹事会のほうに一度上げてみて、書式を決めていただいたらどうでしょうか。

○ 横山課長補佐

では、そのようにさせていただきます。

○ 長野副座長

では、今回に限りましては先ほどの方針どおり、表のほうは数値を記載すると、それから文章のほうは訂正して後で確認していただくということで、よろしく願いいたします。

○ 根本専門委員

よろしいですか。では、次の問題点ですね。

吸収率のところですけども、10 ページの 19 行目以下ですけども、玉井先生と私の修正案が書かれていますけれども、玉井先生は根拠となるものを胆汁中の排泄試験ということで言われているのですけれども、それで計算した値がこのような値になるわけですね。私は、胆汁中の排泄試験というのは、これは胆管にカニューレを入れて、それで動物は拘束状態でやるということで、ストレスが非常にかかっている状態でやっているのだから、ちょっとこれを、この数値を参考に算出するのは適切ではないのではないかというような意見を書いたわけです。

それで、その結果として、この数値が出てきているのですけれども、最初の文章でいうと、高いものでは 39.3%で。これ、非常に高過ぎるというようなことで玉井先生もコメントされているのですけれども、EPA は 5%以下、それからカナダの報告では 1~4%という数値なのですよね。玉井先生が直された数値、6%というのも、これもちょっと高いというようなことがあるので、私は、尿及び糞中排泄試験の結果を参照にしたらどうかということで、この数値を出したのですけれども、ここらへんについての御審議をお願いします。

○ 長野副座長

本日、玉井先生いらっしゃらないので、大変困っているのですけれども。

山添先生、いかがでしょうか。

○ 山添委員

先生方のコメントにもありますように、実際には胆汁には排泄されないのですね。ですから、胆管をカニューレションしたデータでなくても、尿糞中排泄のデータを採用すればいいのではないかと思いますけれども。

○ 長野副座長

では、その④の a の尿及び糞中排泄の試験のデータを使った、根本先生の修正ということで、こちらのほうを採用するというのでよろしいでしょうか。

では、先ほどの文章と同様に、玉井先生にもこの修正案を確認していただいたらどうで

しょう。

○ 南係長

根本先生の案ですと尿及び糞中排泄試験の 48 時間のデータを使用いただいておりますが、現在、評価書中には 168 時間の結果しか記載しておりませんので、こちらは評価書の 14 ページの表 3 なのですけれども、この中に 48 時間の値、表中か文章中に、その根拠がわかるような数値を記載するという事でよろしいでしょうか。

○ 長野副座長

では、表 3 の中に 1 と 2、あるいは表 3 の中に 48 時間のデータも入るような表をつくってください。

○ 横山課長補佐

1 つ質問させていただいてよろしいですか。今、根本先生から 48 時間のデータを使用するようにと御指示いただいたのですけれども、48 時間を使う理由を御解説いただければと思うのですけれども。

○ 根本専門委員

抄録の代謝の 21 と 22 に尿・糞中への時間的な経過がありますね。これを見ますと、48 時間ぐらいでほぼもう飽和されてきてしまうのですね。高用量はもうちょっとかかりますけれども。だから、48 時間ぐらいの、48 時間以内での吸収というふうに考えたほうがいいのではないかなと思ったのですが。

○ 長野副座長

事務局の質問は、168 時間ではいけないのかということですか。

○ 横山課長補佐

そうです。

○ 堀部課長補佐

ふだんですと、排泄の試験で数字が出てきているデータから算出していることが多いので、そのときのつくり方としては、一応排泄試験ですので、最後、データがあるところまで見て、それをまず排泄のほうの試験に載せていて、そこから吸収率を算出しているというのが通例なものですから。

○ 根本専門委員

はい。オリジナルが 48 時間だったものですから、それで計算した。

○ 堀部課長補佐

胆汁が 48 だったからということですよ。

○ 根本専門委員

ええ、そういうことです。

○ 堀部課長補佐

尿・糞中だと 168 までデータがあるので、168 から出したとしても、そんなに大差はないという理解でよろしいですか。

○ 長野副座長

では、表自体は 168 時間のこのままでいいし、文章も 168 時間のほうに合わせて修正するというのでよろしいでしょうか。

では、表はそのままということで、文章のほうの修正を 168 時間に合わせてください。

○ 堀部課長補佐

はい。ありがとうございます。

○ 長野副座長

そのほかの、動物代謝のほうで残っている先生からのコメントで、追加のところ、ございますでしょうか。

○ 根本専門委員

13 ページの 18 行目、抱合体の生成があるというふうに推測されたというのは、確かに抄録には書かれているのですが、それを示すデータはなかったものですから、これは消したほうがいいのではないかとということです。

○ 長野副座長

これは現在の事務局からの修正であります。13 ページの 18 行目の部分ですね。既に修正されておりますので、では、これは修正でよろしいでしょうか。

あと、15 ページの (2)、ラットの試験で参考資料としていた部分ですが、これは、削除ということでよろしいでしょうか。

○ 根本専門委員

要するに投与 60 分後で残留放射能濃度というふうな、それは誤解を招くというようなことですので、このデータは削除したほうがいいということです。

○ 長野副座長

では、削除ということで、よろしくをお願いします。

そのほかの動物代謝関係で、コメントがありますか、ありませんか。

では次、植物体内運命試験のほう、よろしくをお願いします。

○ 南係長

17 ページ 2 行目から、植物体内運命試験でございます。

3 行目、水稻でございますが、4 行目、「室温内で栽培し」というふうに追記させていただいておりますが、こちら、トマトでいただいた與語先生のコメントを踏まえたものでございます。10 行目、「及び代謝物」というのを削除いただけますでしょうか。「主要残留成分は、未変化のカスガマイシンであり、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。」ということでございます。

18 ページ 1 行目から、トマトの試験でございます。7 行目、果実の主要成分は未変化のカスガマイシンであり、8 行目にいっていただきまして、10%TRR を超える代謝物として[B]が 12.0%TRR、0.01 mg/kg 認められたということでございます。茎葉部においても主要成分は未変化のカスガマイシンであり、10%TRR を超える代謝物としてカスガマ

イシンまたは代謝物[B]の抱合体が最大で 12.2%TRR、0.522 mg/kg 認められております。

與語先生から、2 行目にあります網かけ部分、「温室内で栽培した」ということに関しまして、「水稻も温室栽培なので、過去の評価書との関係から記載を統一すること。」というコメントをいただいております。なお、後で出てきます後作物の栽培は屋外であったということでございます。

このコメントを受けまして、本評価書内におきましては、屋外の試験もあることから、水稻の試験におきましても「温室内で栽培し」というふうに追記させていただきました。

19 ページ、3 行目からお願いいたします。レタスの試験でございます。9 行目、主要成分は未変化のカスガマイシンであり、10%TRR を超える超える代謝物は認められなかったということでございます。與語先生のコメントにつきましては、先ほどトマトと同様でございます。

20 ページ 2 行目から、後作物（レタス、かぶ及び小麦）を用いた試験でございます。こちらは、詳細が不明なため、参考資料としております。主要成分は未変化のカスガマイシンでございました。

17 行目から與語先生のコメントでございますが、こちらは、「屋外栽培であるが、これまで記載してこなかったと思われるので、事務局の提案どおりでよいと考える。」、また「参考資料でよい。」、3 番として「forage、hey、straw とともにそのまま英語とする。」ということで、「藁」については「straw」と英語に修正させていただいております。

小麦の hay においては、代謝物[B]が 10%TRR 未滿認められております。

24 行目、土壌中運命試験でございます。

まず、好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験でございますが、31 行目、「カスガマイシンは経時的に減少した。非滅菌土壌では主要成分は分解物[B]及び CO₂ であった。滅菌土壌では CO₂ は検出されなかった。カスガマイシンの推定半減期は非滅菌土壌では 90 日、滅菌土壌では 324 日と算出されております。

21 ページ 1 行目、與語先生のコメントでございますが、先ほどのページで、網かけ部分、プレインキュベートの条件につきまして、インキュベートのものと同じ条件であると、これまでの評価書に合わせて、必要に応じて修正するというところでございますが、これまでの評価書では記載していないものが多いこと、また、変則的なプレインキュベーション条件ではないことから、原文どおりとさせていただきます。

21 ページ 11 行目、好氣的土壌中運命試験でございます。カスガマイシンは好氣的条件下で経時的に減少し、主要分解物は CO₂ であり、366 日後に 55.4% TAR 検出されたということでございます。20 行目、「カスガマイシンの推定半減期は 40.8 日と算出された。」としております。こちらも修文をお願いしたいのでございますが、19 行目の後半部分、「フルボ酸及びフミン酸が認められたが」の「が」以降、こちら、その前半で記載していることと重複しておりますので、「が、」から「主要代謝物は CO₂ であり、366

日後に 55.4%TAR 検出された。」というの削除させていただければと思います。

22 ページ 8 行目、土壌吸着試験でございます。吸着定数は 9.1~30.8、有機炭素含有率で補正した吸着係数は 1,000~1,720 ございました。

15 行目、微生物分解試験でございます。こちらは、詳細が不明であるため、参考資料としております。結果でございますが、カスガマイシンは 10 日後においても残存率が 82~116%となり、これらの微生物によってカスガマイシンはほとんど分解されないことが示されたということでございます。與語先生からは、参考資料でよいということと、本文中、修正いただいております。

23 ページ 1 行目から水中運命試験。まず、加水分解試験でございます。半減期につきましては、與語先生から「推定半減期」というふうに修正いただいております。9 行目、pH4 及び pH5 ではカスガマイシンは安定であり、分解物[B]というものが認められております。12 行目ですが、カスガマイシンの加水分解は、酸性 (pH4 及び 5) 及び中性 (pH7) 条件下に比べ、アルカリ性 (pH9) で速かったということでございます。表 12 につきましては、與語先生から数値の修正いただいております。

24 行目、水中光分解試験でございます。

24 ページ 2 行目から結果でございますが、未変化のカスガマイシンのほかに分解物[B]が最大で 55.6%TAR、分解物[C]が最大で 4.7%TAR 認められております。

與語先生から本文中、「同様であり」を「類似しており」というふうに御修正いただいております。理由としましては、代謝物の比に処理区間で違いがあるためということでございます。

7 行目、光照射区滅菌自然水及び pH5 緩衝液における推定半減期は、東京の春季太陽光換算で、それぞれ 14 日及び 260 日ございました。

14 行目、加水分解試験でございます。こちらは、詳細が不明であるため、参考資料としております。推定半減期は表 13 に記載しており、21 行目、與語先生のコメントでございますが、「参考資料で良い」というふうにコメントいただいております。

28 行目、水中光分解試験、こちらも詳細が不明であるため、参考資料としております。25 ページ 2 行目でございますが、カスガマイシンの水中光分解は水に比べメタノール中で速かったということでございます。こちらも與語先生から、「参考資料で良い」とコメントをいただいております。

12 行目、土壌残留試験でございます。結果、表 15 に記載しておりますが、推定半減期は 1 以下であるとか、最大でも 6.4 日というふうな結果になっております。

26 ページ 1 行目、與語先生から、表 15 の土壌名につきましては、真ん中の「・」は不要ではないかという、ただし、ついていても間違いではないということで、評価書中では記載しているものが多いということで、現在はついたままの記載とさせていただきます。こちら、過去と合わせて適切に修正させていただきます。

26 ページ 5 行目から、作物残留試験でございます。カスガマイシン (遊離塩基) を分

析対象化合物とした作物残留試験が実施されました、最大残留値は、散布 7 日後に収穫したサラダ菜茎葉の 0.48 mg/kg、こちら、その次の「水」というのを削除いただきまして、ありがとうございました。こちら、與語先生から、0.48 というのが適正ではないかというコメントをいただいております、事務局で確認しましたところ、たたき台で誤記をしておりましたので、0.48 というふうに修正させていただいております。

また、與語先生から、サラダ菜については基準が明記されていないというコメントありますが、サラダ菜については、食品分類上、レタスに含まれているというふうに記載させていただいております。

植物・環境、説明、以上でございます。

○ 長野副座長

ありがとうございました。いずれも用語の修正等だと思うのですが、與語先生、今日いらっしゃるっていないので、與語先生の修正に関して、今、事務局のほうから、どこか議論しておきたいというような点がありますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

特にございませぬ。

○ 長野副座長

では、この修正を與語先生のほうに確認していただいて、正式なものとしてください。

○ 中塚専門参考人

すみません、この 23 ページの下から 6 行目の (2) 番、200 年になっています。

○ 堀部課長補佐

すみません。ありがとうございます。

○ 長野副座長

では、修正をよろしくお願いします。

毒性試験のほうをよろしくお願いします。

○ 南係長

26 ページ 24 行目から、一般薬理試験でございます。

まず、カスガマイシンとしまして、結果、表 16 に記載させていただいております。27 ページにいていただきまして、長野先生から、呼吸及び循環器系のところ、結果について御修正いただいております。

28 ページ 1 行目から、カスガマイシン、こちらは硫酸塩を用いた試験でございます、塩の種類が異なることから、参考資料としております。結果は表 17 に記載しております。

29 ページ 5 行目から、急性毒性試験でございます。

11 行目のボックスで長野先生から、こちらの投与量、(1) の投与量は原体でしょうかというコメントをいただいております、【事務局より】ということで、抄録には原体投与量及び遊離塩基換算値が混在しているとの回答がありまして、表 18 のほうを全て遊離塩基の値として修正させていただきました。

急性毒性試験の結果、30 ページの表 18 でございますが、ラットを用いた試験では、LD₅₀ は数千 mg/kg 体重以上という値が得られております。また、川口先生から、吸入試験におきまして、「背を丸めた姿勢」については「円背位」というふうに御修正いただいております。

31 ページ、表 19 の結果は、詳細が不明であることから、参考資料として記載させていただいております。こちらの本文中は申請者から修正が、抄録の修正等ございましたので、事務局で修正させていただいております。

4 行目、代謝物[B]、[C]及び[E]を用いた急性経口毒性試験が実施されたということで、結果は 32 ページの表 20 に記載しております。こちら、いずれの代謝物も 2,000、3,000 より大きいという、LD₅₀ は 2,000 より、3,000 より大きいという値が得られております。

32 ページ 4 行目から、急性神経毒性試験でございます。いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったということで、「急性神経毒性は認められなかった。」とさせていただきます。

12 行目、急性遅発性神経毒性試験、ニワトリを用いた試験でございます。本試験においても検体投与に関連した変化は認められなかったということで、「急性遅発性神経毒性誘発性はないものと考えられた。」としております。

21 行目、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。長野先生から一部御修文いただいておりますが、皮膚刺激性試験の結果、軽度の皮膚刺激性が認められております。眼刺激性試験におきましては軽度の結膜の発赤が認められ、33 ページにいただきまして、非洗眼群では 7 日後、洗眼群では 72 時間後に回復しております。モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）においては、感作性の結果は陰性だったということでございます。

急性毒性試験、説明、以上でございます。

○ 長野副座長

では、最初のほうから確認させていただきます。

まず、26 ページからの一般薬理試験ですけれども、27 ページの部分に修正が入っております。

急性毒性試験に関しましては、用量を全て遊離塩基ということで計算、換算した数字に修正していただきました。したがって、これからあと、動物試験に関しましては、全て遊離塩基に修正した数字が出てまいります。

30 ページ一番下の部分、「背を丸めた姿勢」、これが「円背位」ということで、これでよろしいでしょうか。

31 ページですけれども、事務局のほうで、皮下と静脈内の投与の部分につきまして、所見が追加されております。これについて、特に意見がなければ、これでまいります。

そのほか、急性毒性試験関係、御意見ございますでしょうか。

先生、お願いします。

○ 西川専門参考人

誤植ですけれども、28 ページの表 17、自律神経系の心電図の一番右の結果の概要の最後のところ、「除脈」は行人偏だと思しますので。

○ 長野副座長

「徐脈」に変えてください。

○ 堀部課長補佐

はい。すみません。

○ 長野副座長

そのほかのコメント等、ございますでしょうか。

ないようでしたら、亜急性試験よろしく願いいたします。

○ 南係長

33 ページ 6 行目から、亜急性毒性試験でございます。

まず、ラットの 90 日間亜急性毒性試験でございます。

まず、34 ページのボックスを御覧いただきたいと思います。【事務局より】ということで、①から③まで、先生方にお尋ねさせていただいております。

まず、①ですが、1,000 ppm 雄の盲腸の絶対重量増加につきまして、絶対重量のみ有意差をもって増加しておりますが、本剤のプロファイルから毒性影響としましたということについては、井上先生から、相対重量も増加傾向を示しているの、毒性影響と考えてよいと思いますと、山手先生から「これで結構です。」というコメントをいただいております。

なお、長野先生、川口先生からは、①から③、いずれも事務局案に同意しますというコメントをいただいております。

②でございますが、6,000 ppm 雄の肝絶対及び比重量につきまして、絶対及び比重量がともに有意差をもって減少していることから影響としております。このことにつきましては、井上先生から、血清生化学データから肝機能低下が考えられますが、病理所見を伴っておりません。影響ではありますが、毒性ではないと考えましたと。山手先生からは、減少がどれだけ毒性学的に意義があるかは議論の余地がありますが、採用してもよいと思いますということで、こちらは採用してよろしいか、病理等がないことから採用しないということでよろしいか、御審議をお願いいたします。

③でございますが、3,000 ppm 以上雌の腎比重量増加につきまして、比重量のみ有意差をもって増加しておりますが、用量設定試験、本試験の用量試験、また 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験から、腎臓が標的臓器と考えることから、たたき台では影響としております。これにつきまして、井上先生から、ほかの試験で腎が標的とされていても、この試験のみで考えるべきだと思いたしました。山手先生からは「この解釈で結構です。」ということで、こちらは二次的な影響として削除したほうがよろしいか、やはり影響と考えてよろしいか、御審議をお願いいたします。

川口先生からは、30 行目でございますが、6,000 ppm 雌の塩素増加について「誤植でしょうか？」というコメントをいただいております。山手先生からも、その塩素について、(Cl?) といただいておりますが、こちらは通常、塩素については「塩素」と記載しております。このような記載でよろしいかどうか、御確認をお願いいたします。

また、グロブリンの減少につきまして、つづりにつきましては井上先生から、以降の表についても修正いただいております。

34 ページ 34 行目から、マウスの 90 日間亜急性毒性試験でございます。

35 ページをお願いいたします。9 行目のボックスで、【事務局より】としまして、3,000 ppm 投与群から精細管管腔弛緩——こちらの「弛緩」については、井上先生から「拡張」というふうに御修正いただいております——及び精液瘤が各 1 例ずつ認められました。統計学的有意差はなく、また、精巣比重量も 10,000 ppm 投与群から増加していたため、たたき台では 10,000 ppm から投与の影響としていると。このことにつきまして、長野先生からは、事務局案に同意します。川口先生からも、事務局案に同意します。精細管の管腔弛緩については「精細管の拡張」でしょうか？というコメントをいただいております。ただ、山手先生からは、精液瘤は、出る出ないの所見ですので、たとえ 1 例でも重篤と判断したものと思います、有意差はないが、3,000 ppm にも入れたほうが良いと思います、というコメントをいただいております。井上先生からは用語の修正でございます。ですので、こちらについては、10,000 ppm からでよろしいか、やはり重篤ということで 3,000 ppm も採用すべきかどうか、御審議をお願いいたします。

36 ページ 1 行目から、イヌの 90 日の試験でございます。

2 行目から 3 行目にかけまして、長野先生から御修正いただいております。6 行目、長野先生のコメントとしまして、この試料調製の際に検体純度で補正を行っている場合は、「換算値」ではなく「純度補正した濃度」と記載したほうがよいということで、御修正いただいております。こちらについては、以下の試験におきましても同様の修正をさせていただきます。

また、長野先生のコメントとしまして、12 行目になりますけれども、抄録の毒-47 の投与方法には一塩酸塩、遊離塩基のどちらの純度補正か記載されていない。ADI の設定の根拠になる値なので、オリジナルの報告書に根拠となる記載があることを確認した方が良いでしょう、ということで、事務局で確認しましたところ、申請者から回答がありまして、報告書を確認した結果、一塩酸塩の純度補正ということでございました。こちらは抄録のほうも修正されております。

本試験の結果でございますが、37 ページ、お願いいたします。

37 ページ 5 行目から【事務局より】ということで、300 ppm 雌の排便減少、過剰流涎について、有意差はありませんが、3 例認められたため毒性所見としました。影響とすべきか御検討くださいというふうにお尋ねさせていただいております。こちら、事務局の記載ミスで申しわけないのですけれども、ここで毒性影響としましたとしていながら、表の

中では 300 ppm「毒性所見なし」としておりました、誤解を招いたかもしれませんが、この点につきまして先生方からコメントをいただいております。

まず、長野先生からのコメントでございますが、300 ppm 雌の排便減少、過剰流涎は毒性所見としないと。排便減少や過剰流涎は偶発的に起こり得る症状であり、また、継続的に観察された症状なのか、一時的に観察された症状なのか不明であることから、判断は難しいというコメントをいただいております。

川口先生からは、こちらは毒性と思われましてということで、表のほうも修正いただいております。

山手先生からは、イヌですので、事務局の解釈で良いと思っておりますというコメント。こちら、事務局の記載に不備がありましたので、300 をとるかとらないか、後ほどコメントいただければと思っております。

井上先生からは用語の修正をいただいております、「慢性活性炎症」につきましては慢性活動性炎症だと思っております。また、「口肥大」につきましては、恐らく口唇あるいは口周囲皮膚の肥厚のことでしょうか。病理所見として変な表現だと思いましたが、というコメントをいただいております。

この「口肥大」につきましては、長野先生から、EPA とカナダの評価書等を御覧いただいたということで、「口腫脹」というふうに現在修正いただいております。

こちらの 300 ppm の排便減少と過剰流涎、こちらを毒性所見ととるかとらないかというところ、論点となっております。これに関しまして、机上配布資料 1 としまして、申請者から報告書の頻度に関するデータが提出されましたので、本日お配りさせていただきます。

机上配布資料 1 の 1 枚目でございますが、こちら、90 日の報告書の中から過剰流涎または糞便減少、これが認められた日をピックアップしたものでございます。上が雄、下が雌になっておりました、こちらの頻度等も踏まえまして、300 ppm で認められている糞便減少、また過剰流涎を採用すべきかどうか、御審議、お願いいたします。こちら、この 300 ppm の排便減少、過剰流涎等を採用しますと、NOAEL が設定できないというふうな結果になります。

38 ページ 1 行目、21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）でございます。

本文中、長野先生、井上先生から、用語の御修正いただいております。皮膚の「湿布部位」のところを「適用部位」と御修正いただいております、また、井上先生からは「肉芽性炎症」のところを「肉芽腫性炎症」と御修正いただいております。

結果でございますが、投与部の皮膚におきまして、表皮肥厚、急性炎症及び潰瘍並びに肉芽腫性炎症というものが認められております。ですので、一般毒性に対する影響というのは認められておりませんが、皮膚に対する影響というものが認められているということでございます。

17 行目から、ラットの 90 日間亜急性神経毒性試験でございます。結果、亜急性神経毒

性は認められなかったということでございます。

29 行目、ラットの 90 日間亜急性毒性試験でございますが、こちらは、血液学的検査、病理組織学的検査等に供した動物数が不十分であることから、参考資料としております。結果は 39 ページの表 28 に記載しております。

39 ページ 7 行目から、90 日間亜急性毒性試験、マウスの試験でございます。こちらにも、血液学的検査、病理組織学的検査等に供した動物数が不十分であることから、参考資料としております。

40 ページ、【事務局より】ということで、100 mg/kg 体重/日群の雌雄で BUN 増加傾向が認められたというふうにされておりますが、各群 2、3 匹の血液を合わせて測定が実施されたものであり、毒性所見として採用してよいか御検討をお願いしますと、コメントをお願いしましたところ、長野先生、川口先生、山手先生、井上先生から、いずれも毒性所見とする必要はないというコメントをいただいております。

40 ページ 2 行目から、6 か月の亜急性毒性試験（ラット）でございます。こちらは、塩の種類が異なる硫酸塩を用いた試験であることから、参考資料としております。41 ページに結果を記載してありまして、井上先生から、4 行目、腎の内腔拡張は、恐らく腎盂拡張かもしれませんが、病理所見名としては適切ではないと思いますというコメントをいただいております。こちら、表 29 の腎の「内腔拡張」につきまして、抄録上の記載はこのようなになっておるのですが、「腎盂拡張」等に修正したほうがよろしいかどうか、御確認をお願いいたします。

41 ページ 8 行目から、125 日間の亜急性毒性試験（イヌ）でございます。こちらにも、塩の種類が異なる硫酸塩を用いた試験であることから、参考資料としております。結果は、検体投与に関連した毒性所見は認められておりません。

亜急性毒性試験、説明、以上でございます。

○ 長野副座長

ありがとうございます。

では、33 ページ 6 行目からの亜急性毒性試験のところを順次確認していきたいと思えます。

まず、表 22、表中の塩素ですが、これは、これまでの評価書では「Cl」ではなくて漢字の「塩素」ということでよろしいのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

今ちょっと評価書を確認していたのですが、**「Cl」**はまず記載がありません。尿中だと「クロール」と片仮名で書いているケースが多くて、血中の場合に、「塩素」と書くべきなのか、「クロール」と書くべきなのか、どちらがいいのでしょうか。尿中だと「クロール」と書くことのほうが多いと思うのですが、血中の場合って一般的にはどっちなのかというのが、すみません、今ごろになって迷ってしまったのですけれども。

○ 長野副座長

両方とも存在すると思いますので、これはほかの評価書と合わせて修正をお願いします。
それから、グロブリン、これは井上先生の修正どおり修正、「1」にするということ
ことをお願いします。

それから、34 ページの部分ですが、まず、盲腸の絶対重量の増加。これは、各先生方
とも投与による影響ということでコメントいただいております。それでよろしいでしょ
うか。

では、盲腸の絶対重量の増加は、投与による毒性所見として記載してください。

それから、2 番目の肝臓の絶対及び比重量の減少です。これは意見が分かれております。

まず、井上先生、コメントについて説明をお願いします。

○ 井上専門委員

やはり投与の影響で重量が減少しているので、投与の影響だとは思ったのですけれど、
低下なので、こちらに書いてあるとおり、毒性ではないのではないかなと思っておりま
す。

○ 長野副座長

山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

組織学的に変化がないということだけ捉えれば、なかなか毒性としてとる必要はないの
かなと思うのですけれども、その一方で、薬物によっては、いわゆる過酸化脂質のよう
なものを蓄積して肝臓全体が萎縮すると、褐色萎縮のような状態ですね。それも考えら
れるかなと思ったので議論の余地があるというのが、そういうことです。

私自身としては、後にもあるのですけれども、肝細胞の萎縮とか、ほかの試験におい
てもそういう所見が出てきますので、そこらへんをおしなべてみると、採用しておいた
ほうがいいのかないかなという、私はそういう意見です。

○ 長野副座長

川口先生、いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

山手先生と同じ意見で、ほかの試験でも低下といってもいいような所見が出ていま
すので、安全サイドで、とったほうがいいと思います。

○ 長野副座長

私は、多分、井上先生おっしゃるように、影響であるけれども毒性ではない可能性が
かなりあると思います。しかしながら、先ほど、栄養障害含めて書くというような、安全
サイドから見たときには書いてあってもいいのではないのかなというふうには思ってお
りま
す。

西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門参考人

長野先生の御意見のとおりだと思います。

○ 長野副座長

では、井上先生、毒性所見で採用するという事でよろしいでしょうか。

○ 井上専門委員

はい。

○ 長野副座長

では、毒性所見とするということでいきます。

それから、次が 3 番目、腎臓の比重量の増加であります。これにつきましては、井上先生、いかがでしょう。

○ 井上専門委員

こちらのコメントに書いてあるとおりが私の意見なのですが、ただちょっと評価の経験が少ないので、ほかの試験がどうだったからということを含めるのであれば、それが評価のスタンダードであれば、事務局案でもよろしいと思います。

○ 長野副座長

山手先生、それから川口先生、私とも、影響とするという意見ですが、川口先生、お願いいたします。

○ 川口専門委員

やっぱりほかの試験でも同様な推測できる所見がとれていますので、この場合は安全サイドに立って、とっておいたほうがいいのかと思います。

○ 長野副座長

西川先生、毒性所見ということでよろしいでしょうか。

○ 西川専門参考人

はい、結構です。

○ 長野副座長

では、井上先生、毒性所見とさせていただきます。

あと、川口先生、最後に、塩素増加について「誤植でしょうか？」というところがあるのですが。

○ 川口専門委員

抄録の毒-35 ページのところに、血中の表が、検査の結果の表があるのですが、毒-35 ですかね。そこで雌の 6,000 のところを見ますと、101 例、有意差のマークがついているのですが、お隣の 3,000 で 101 例、有意差がついていないので、こういうことはあってもいいとは思いますが、あと、この試験が GLP だということをちょっとうっかり見落としていましたので、GLP 試験なので、まず間違いがないとは思いますが、という意味の「誤植でしょうか？」というのを、ちょっと安易な質問をしてしまいました。却下してもらっても結構です。

○ 長野副座長

これは、今確かに先生がおっしゃるように 101 で同じ数字ですが、しばしば分布次第ではあるということで、今この抄録を信じるということでいいと思いますが。

ありがとうございます。

○ 山手専門委員

ちょっと 1 点、クロール、塩素に関して、僕も表のところで網かけで書いてあるのですけれども、これ、実は 3 つほど意味がありまして、一つは表現として、先ほど言われましたように「Cl」にするかということと、もう 1 点は書き方として、例えば雌の場合は血液中のトータルプロテインとかアルブミンの後に書いてあるので血液とわかるのですけれども、雄のほうは尿の後に書いてありますよね、塩素というのは。こういう書き方が、尿中なのか血中なのかわからないので、ちょっと工夫したほうがいいかなと。もう一つは意義として、これが塩酸、一塩酸基を持っているということで、これが動くというのは何か意義があるのかなというのは若干議論しておいたほうがいいかなという、そのような意味合いでちょっと書かせていただいたのですけれども。基本的には、現実には動いていますので、表中で尿とか、例えば血中とかを書くようなことも含めて、御検討くださいということ。

○ 長野副座長

まさに山手先生がおっしゃるように、血中なのか、尿中なのか、わかりづらいという点があります。今まで、こうしたものは血液というような書き方はしていなかったでしょうか。

○ 堀部課長補佐

普段ですと、確かに山手先生がおっしゃるとおりで、血中のほかの所見と並んでいることが多いので、雌のような形ですね。余り明確にということはないケースのほうが多いのですけれども、ただ、この場合ですと、御指摘のとおりわかりにくいというのはありますので、そこはちょっと工夫して、何らかの形で、わかるようにいたします。

○ 長野副座長

では、お願いいたします。

実際に機序としては、確かに先生おっしゃるように、塩酸基なので、塩素が増えるということもあり得ますよね。ただ、きっとそのときは、それは毒性ではなくて単なる影響というふうに見たほうがいいと思いますが。

○ 山手専門委員

そうですね。

○ 長野副座長

ただ、今の時点では、そのへんの判断できませんので、出た所見ということで、毒性か、単なる影響か、わからないけれども、安全サイドから見て入れておくということで……。

○ 堀部課長補佐

先生、抄録の、今御指摘あった 35 ページの下のほうなのですけれども、臓器重量と書いてあるところから上に上っていただいて 5 行目あたりに、申請者は少し塩素の増加について考察をしております、血漿タンパクの尿中放出時に陰イオンを伴うために血中に

増加することと、腎障害に伴って変動することが考えられるというような、若干ですけれども考察はされているようでございます。

○ 山手専門委員

私も、一応委員会では議論しておいたほうがいいかなという、ただの提案ですので、結構です。

○ 長野副座長

では、それでいきたいと思います。

次に、35 ページのほうにまいります。

表 24 の記載の修正あるいは追加ですが、まず、死亡例について加えてもらいました。

それから、精細管の管腔弛緩につきまして、井上先生のほうから「拡張」というの修正をさせていただいております。

井上先生、コメントがございますか。要するに、「弛緩」ではなくて「拡張」のほうがよろしいという。

○ 井上専門委員

恐らく実際起きていることは拡張だと思うので、「拡張」としたほうがいいのかなと思っております。

○ 長野副座長

川口先生、よろしいでしょうか。

○ 川口専門委員

はい。

○ 長野副座長

では……。

○ 西川専門参考人

今の点は、この EPA の資料、6 のタグがついている資料の 4 ページ、真ん中の行の右端のところに dilatation という言葉を使っておりますので、したがって「拡張」がいいかというふうに思います。

○ 長野副座長

今、西川先生がおっしゃるように、dilatation なので「拡張」のほうがいいと思います。

では、用語としましては、「弛緩」を「拡張」に変えるということをお願いします。

次に、ボックスの中ではありますが、精細管の管腔の拡張は 3,000 ppm では 1 例だけなのですが、この管腔の拡張の、つまり精巣への影響を 10,000 ppm だけにするか、あるいは 3,000 ppm までにするかという問題であります。現在の意見では、私と川口先生が 10,000 ppm を影響、それから、山手先生が 3,000 ppm 以上という意見が出ております。

井上先生、いかがでしょうか、10,000 ppm か 3,000 ppm かという点についてコメントありましたら、お願いいたします。

○ 井上専門委員

正直申しますと、ちょっと自分では判断できなかつたのですけれども、先生方のコメントを見て、私は長野先生のコメントに同意します。

○ 長野副座長

山手先生、いかがでしょう。

○ 山手専門委員

精液瘤が 3,000 ppm の雄で 1 例あったと、10,000 ppm は 5 例であったと。この 5 例については有意差がついたので、明らかに毒性とか影響であるというのはわかるのですけれども、その 1 例ですけれども、この精液瘤というのは通常、自然発生病変で、この 90 日間の試験のマウスで、まずほとんど出ないと僕は思うのですよね。スポンテニアスな病変ではないという僕はイメージを持っています。そういう意味では、有意差のあるなしにかかわらず、この精液瘤は非常に重篤な所見として考えたほうがいいのではないかなど。そういう意味で、3,000 ppm のところ、1 例ですけれども、*をつけて、有意差がないけれどもというような所見にしておいたほうが。私は、病変としては重要なかなという判断をしました。

○ 長野副座長

西川先生、いかがでしょう。

○ 西川専門参考人

意見が分かれて、非常に難しいのですけれども、安全サイドに立つという点からは、山手先生の御意見を支持したいと思います。

○ 長野副座長

私は、多分 ADI を設定する場合の根拠としては、10,000 ppm で切るという意見ですが、やはり影響かどうかということに関しては、今の山手先生の意見のように、3,000 ppm までであるとしておいたほうがいいのかもしれないというふうに思いつつあります。もしもこれが ADI の設定に関与するということでしたら、それは有意差マークのついたところからだと思うのですが。

川口先生、いかがでしょう。

○ 川口専門委員

山手先生に確認したいのですけれども、精液瘤のみを 3,000 ppm から記載したほうが良いということでしょうかね。

○ 山手専門委員

そういう話になりますと、管腔弛緩とか管腔拡張、これも 1 例ありますので、入るかどうかなりますけれども、より管腔が拡張、あるいはその影響として精液瘤ができたと思えば、精液瘤というものをに入れておいた、いや、精液瘤だけで僕はいいのではないかなと思います。より重篤な変化という意味では、その結果として出ているということで。

○ 川口専門委員

その精液瘤のみというのに同意します。

○ 長野副座長

私の意見としては、精液瘤があって、それから精細管の拡張があって、精細管上皮の変性があるわけですが、精細管上皮の変性があっても精液瘤ができないわけなので、多分、第一の原因は精液瘤だと思います。

そういう意味で精液瘤という書き方はあると思うのですが、抄録の所見として全部書いてあれば、そのまま書くのがいいのかなというふうに私は思うのですが。

○ 山手専門委員

それで結構です。

○ 長野副座長

意見がまとまったようなので、3,000 ppm まで、精細管の管腔拡張と精細管上皮変性と精液瘤という、前の 10,000 ppm に書いてある記載を下のほうにおろして、有意差は 10,000 ppm だけということをお願いいたします。

次に 36 ページ、これ、私からのコメントなのですが、今回の場合、投与量の書き方について、試料を調製する場合に、塩基計算あるいは塩基計算等で調整をかけた濃度で試料をつくっている場合、それからもう一つは、投与試験が終わってから出た数字に対して数値を補正して遊離塩基に変えた場合と、2 つケースがあります。したがって、今回の評価書中の文章としては、試料調製のときに塩基換算等の調整を行ったものは「純度補正した濃度」というような書き方のほうがいいということで提案いたしました。

それから、この 90 日間の亜急性毒性試験のイヌに関しましては、一塩酸塩として純度補正したということで確認していただきまして、これで結構です。

37 ページです。表 26 に移りたいと思います。これは 90 日間亜急性毒性のイヌの所見表です。

まず、表の中の用語であります。1 つ目は、井上先生からも御意見がありますが、「慢性活動性炎症」、これが今「慢性活性炎症」となっておりまして、これは「chronic-active inflammation」なので活動性、「慢性活動性炎症」というのが正しい用語なので、修正させていただきました。

それから、用語として、口の「肥大」という用語が書いてあります。これに関しましては、EPA とカナダの評価書を見ますと「swollen mouth」というふうに書いてありますので、口の腫脹あるいは口腔の腫脹という用語かと思いました。これ、よろしいでしょうか。

○ 山手専門委員

多分「口」というのに非常に違和感があって、僕は、井上先生が言われたように、「口唇」という言葉のほうが適切だと思うのですが、「口唇腫脹」か何かにしておいたほうが。

○ 長野副座長

多分これ、舌の腫脹等もありますので、口唇というよりも口の中を含めた変化かなというふうに私は理解しました。口唇ですとリップとか、そのへんの用語を使われるのかなというふうに思います。ただ、その「口腫脹」というのは何となくおかしいですね。私もそう思います。

西川先生、何かいい言葉ありますでしょうか。

○ 西川専門参考人

解剖学的には変だと思えますけれども、ほかに代わる用語が思いつかないので、この口の腫脹で仕方がないのかなと思えますけれども。

○ 長野副座長

井上先生、いかがでしょう。何かいいアイデアございますか。

○ 井上専門委員

ちょっと実際見ていないので、口唇だったのか、その周りの皮膚だったのかというようなことはジャッジできないので、この表で長野先生が修正されたとおり、口の、「口腫脹」ということでいいと思います。

○ 長野副座長

ありがとうございます。

では、用語としてはちょっとおかしげな用語かもしれませんが、「口腫脹」ということで。

三森先生、何かいい言葉ございますか。

○ 三森委員

困りましたね。「swollen mouth」しか書いていないので、仕方がないのではないのでしょうか。

○ 長野副座長

承知しました。では、「口腫脹」ということでいきたいと思います。

あと、ボックスの中の、排便減少、それから過剰流涎について、どの用量から毒性所見とするかという問題に移りたいと思います。

各先生、いろんな意見が出ておりますので、では、川口先生からコメント等をお願いいたします。

机上配布の資料がございましたので、そちらのほうを見ながらお願いいたします。

○ 川口専門委員

まず、僕自身は、雄の排便減少は 300 ppm からでいいかなと思ってコメントさせていただきました。雌のほうも 300 でいいかなと思ってコメントさせていただいたのですが、今日の机上配布資料 1 を見ますと、雄の 300 ppm は 70 日目に 1 回しか認められていないのですかね。ちょっとこれはとり過ぎなのかなと今思い始めて、雄の排便減少については 3,000 のほうがいいかなと今思っているところです。

○ 長野副座長

では、山手先生、お願いいたします。

○ 山手専門委員

具体的に所見を読んでいかないといけないのですけれども、まず、雄の排便減少ですね。雄に関しては確かに——これ、70日で読めばいいのですね——2例、一過性であるということを考えれば、300の雄は採用しなくてもいいのかなと思います。

一方、雌に関しての排便減少は、これ、4例ですね。それぞれ結構な期間ありますので、ナンバー7に至っては **no feces** と、かなり出ていないという所見もありますので、そう考える。300を雌は排便減少というのは採用してもいいと思います。雌のほうですね。

もう一つは、やはり、なぜこれが起きたかというのちょっと考えないと。毒性のエンドポイントとして考える場合、これが抗生物質であるということと、そういう意味では盲腸の腸内細菌への影響も考えられるのかなと。あとは、ほかの試験で、結腸、大腸でしたっけね、何かそういうところに炎症性の変化が出ているということも含めば、一つの毒性所見としてとれるのではないかなと思います。

そういう意味では、排便減少は、雄は採用しなくてもいいとして、雌では300を採用したほうがいいかなと思います。

流涎についても議論、いいですか。

○ 長野副座長

そうですね、はい。

○ 山手専門委員

流涎、これも非常に難しいところはある。どういう毒性所見なのかというのを考えるのは難しいところあるのですけれども、口唇ですか、口の腫脹、あるいは舌の異常というのを考えれば、それに対する何らかの影響を毒性学的に考える必要があるのかなと。発生頻度からしますと、雌の300、これはないのですね、**excessive salivation**。雄に関しましては、これは非常に悩ましいポイントですけれども、散発的、試験の後半に出ていると。雌ですね。そういう意味では、雄はこれ、多分出ていないのでいいとして、雌に関しては、300は採用しておいたほうがいいのかなという気がいたします。

以上です。

○ 長野副座長

ありがとうございます。

まず、ここでわかった点は、雄に関しては、排便減少、それから過剰流涎、ともに3,000以上でいいという点だと思います。

それから、次に雌のほうですけれども、糞便の減少ですが、多少多いような数字であって、それをどうするかという問題が残ると思います。

それから一方、過剰流涎ですが、例数は少ないということで、今、山手先生は毒性所見としなくてもよろしいという。

○ 山手専門委員

いや、私は、この流涎に関しては、300の雌は採用してもいいのではないかと。

○ 長野副座長

ということは、山手先生は、雌のほうは、流涎それから排便減少、ともに300ということですか。

○ 山手専門委員

はい。

○ 長野副座長

わかりました。

○ 山手専門委員

ただ、この毒性学的意義、これはもう一度議論していただきたいなと思います。

○ 長野副座長

川口先生も、今、山手先生と同様に、雄が3,000、雌は300ということで、両方の組み合わせという。

○ 川口専門委員

そういうことです。

○ 長野副座長

井上先生、今この点についてはいかがでしょうか。

○ 井上専門委員

すみません、過剰流涎についてちょっと伺いたいのですけれども、これが毒性と考えるのか。例えば餌の味だったり刺激性とかによる二次的な反応とか、適応というか、そういうことは考えられないのかなと思っているのですけれども。というのは、動物違ったかもしれないのですけれども、ほかの試験で唾液腺の肥大とかということもあったので、もしかしたら、餌が口に触れることによる反応ではないかなというふうにも考えているのですけれども、いかがでしょうか。

○ 長野副座長

その可能性もあるかもしれません。

僕の意見では、この変化を見て、流涎に関しては影響ではないかなと思っているのですね。それは何故かという、刺激とかいうようなことで、口への影響が何かあってもいいように思うのですが、出ている週齢が93とか後ろのほうですね。普通、刺激がありますと、そうした反応は初期のころに出てまいりまして、時間とともに減っていくという傾向があると思うのです。かなり後ろのほうなので、僕は何となく、この所見というのは偶発的なものではないのかなというふうに私は考えております。

西川先生、いかがでしょう。

○ 西川専門参考人

まず、所見そのものはあまり重篤な所見ではないので、影響か、毒性か、非常に難しいところがあるのですが、より長期の1年あるいは2年の試験で全くそういう所見が認め

られていないということから考えますと、初期の変化でないというような御意見もあったのですが、長い目で見れば、割と初期に見られる変化であろうというふうに思います。

それで、イヌの試験を全体で考えた場合、この流涎と排便減少を毒性と強く判定するということは、ちょっと控えたほうがよいのかなという感想を持ちました。

○ 長野副座長

全くそのとおりだと思います。といいますのは、今この 90 日間の亜急性毒性試験、このイヌの試験が仮の ADI 設定の根拠となる試験となっております。そうしますと、300 ppm 群が毒性影響ありというような判断した場合には、評価としましては、LOAEL が 300 ppm ということで、NOAEL はもっと下というような評価になってしまいます。では、この変化が本当に強い変化なのか、あるいは確実性があるかといいますと、西川先生がおっしゃったように、より長期の試験あるいはほかの試験では全くこうした所見が見られていないのですね。そうしますと、かなりこの所見というものの自体が、この施設でのとり方によるところが大きいような気がします。そうしますと、ADI の設定の根拠としてはやや弱いというのは私も印象として持っております。

三森先生、お願いします。

○ 三森委員

私も、座長、ごめんなさい、長野先生と、西川先生がおっしゃっていることに賛同するのですが、どうしても気になるのは、3,000 ppm で 90 日試験で口腔内に炎症が起こっていますね。ところが、1 年間の慢性毒性試験、同じ 3,000 ppm で何も起こっていないという、この違いがどうして起こっているのか。どちらも塩酸塩と思うのですが、同じものを使っていて、なぜこのように違っているのか。口腔内に炎症が起こっていれば、1 年間の慢性毒性試験でも同様の変化が残っていてよいはずだと思うのです。そのへんのことをどう考えたらよいのかについて御議論いただけたらと思います。

○ 長野副座長

おっしゃるとおりです。私も同じ検体とは思えないような印象があります。亜急性の時点で、特に舌上皮の乳頭消失というような変化がある場合にはかなり大ごとで、上皮自体が壊れたというような変化がないと起きないと思うのですね。ところが、同じような濃度、あるいはより高い濃度で、より長期やっても全く変化は出ていないという結果が出ております。

90 日の亜急性試験のイヌの施設、それから、後で出てきます 1 年の慢性毒性試験は違う施設で行っております。そういう意味で、施設による実験の方法、あるいは投与手技、あるいは餌等の問題がある可能性もありますね。

場合によっては、この試験は ADI の設定根拠にもなり得る可能性がありますので、申請者のほうに聞くというようなこともあるかと思えます。

○ 三森委員

例えば原体の形が結晶状になっているとか、そのへんのことも関与しているのではない

かと思うのです。聞けるのであれば聞いて、そのへんのところをクリアしておいたほうがよいと思うのです。

○ 長野副座長

事務局どうでしょうか。今、スケジュール等のことから、例えば仮の ADI 等を決めた上で質問で確認する、あるいは、ADI の設定等は一応おいておいて、まず、重要な問題なので、そのへんのところを聞くという選択肢があるのですが。

○ 堀部課長補佐

お答えに非常に困っております。

まず、長野先生に御心配いただいた時間の話に関しては、この剤タイムクロックの対象の剤ですので、審議は迅速にお進めいただいたほうが良いというのはありますけれども、審議を慎重に進めるということは当然で、時間に振り回されるというのでは意味がない話なので、そこは慎重に審議をしていただければいいかなと思うのですけれども。

一方で、剤形について、試験に供した剤がどんな結晶体をとっているのか、どういう状態だったのかということに関して、では、申請者に聞いて、報告書に何か書いてあるかというところ、正直なところ、出てこない可能性が高いなというのはありまして、そこをどう捉えるべきなのか。あればということで聞いて、時間を浪費するのであれば、少しやり過ぎ感が出るので、そのへんをどうしたものかなということで、お答えに困っていたところです。

○ 山手専門委員

ちょっといいでしょうか。

○ 長野副座長

どうぞ。

○ 山手専門委員

私、先ほどの排便減少とか流涎、これに関して、毒性学的な意義、発生機序について、最後ディスカッションしてくださいと言ったのは、実は今お話しされている内容にありまして、300 ppm、先ほど言った形で雌のほうは両方あるのではないかということ述べたのですけれども、実際、それを裏づける組織変化という意味では、この 300 ppm にはないのですよね。そういう意味では、毒性試験の毒性評価のエンドポイントとしてとるのには弱いというのは正直なところなんです。ですから、この試験に関しては、300 ppm はなくてもいいのかなと。雌雄どちらもですね、組織学的な裏づけがないということも含めれば。

もう 1 点は、なぜ 1 年間の試験で出ないのかなということなのだと思いますけれども、これ、1 年間の試験は 2003 年、ちょうど 10 年ぐらい前ですから非常に新しい試験で、もう一方は 1993 年、当然この時期も GLP かかって、きちっとした試験はされていると思いますけれども、41 ページの 24~25 行にあえて書いてありますように、舌の病変の再現性はなかったということを意識されていますので、そういう意味では、さきの 90 日間のイヌの試験、これはなぜかというのは非常に解釈しにくい。舌の変化ですね、解釈しにくい面

もありますけれども、より新しいデータで出なかったということを踏まえたほうが良いような気がいたします。

そういう意味では、90 日間では 3,000 ppm 以上で毒性所見がとられていると。300 ppm に関しては重篤なエンドポイントにならないという、この委員会の議論でいいのかなという気がいたします。

○ 長野副座長

ありがとうございます。

では、まず、表 26 なのですが、川口先生、今、山手先生おっしゃるように、今の排便減少、それから流涎に関しましては、毒性所見としては 3,000 ppm 以上ということによるのでしょうか。

○ 川口専門委員

やっぱりトータル、総合的に見るというか、2003 年のより新しい 1 年間のを見て、ほとんど出ていないので、確かに、これをもとに考えると、とりにくくなってきますね。3,000 ppm でもいいかと思います。

○ 長野副座長

では、まず、表としては 3,000 ppm 以上としてください。

その上で、今、三森先生がおっしゃったように、やはりこの試験、試験間での結果の差というものがありますので、申請者への質問をお願いします。すなわち、イヌの 90 日間亜急性毒性試験と、それから 1 年間慢性毒性試験、あとは 2 年間の試験もありますので、ただ、ちょっと古いですが、3 試験の間の所見の差についてコメントがあればしてくださいということで、どうでしょう。

ただし、今回、最後に ADI の評価をするわけですが、その ADI の評価の中では多分ひっかかってこないでしょうから、ADI 評価は評価として行うということでどうでしょうか。

○ 三森委員

申請者に出したところ、何らかの答えが返ってくれたらよいのですが。専門調査会で御議論いただいて、山手先生が、300 ppm に関しては形態学的な異常を伴っていないということで毒性ととらないというところでとめて、そこから先は聞いても聞かなくても同じと思うのですが、いかがでしょうか。私から言い出してしまったのですが、やはりこの 300 ppm をどうやって否定するかが大きなポイントです。3,000 ppm で起こっていることが慢毒と全く違っているということで、質問させていただいたのですが、専門調査会としての結論が出たように思います。もうそこまで聞かなくてもよろしいのではと思います。「わからない」でおしまいと思うのです。

○ 長野副座長

多分 2 つの施設が違うので、両方の意見を聞いても多分答えは出ないのですよね。そういう意味で、三森先生がおっしゃるように、質問自体はやめて、今の議事録でこうした

ことを議論したということだけを残しておきまして、表 26 の表としては 3,000 ppm 以上の所見だけにしておくということで決めたいと思います。よろしいでしょうか。

次に、38 ページに関しまして、(4) の 21 日間亜急性経皮毒性試験に関しては、まず、用語として、「湿布」を「適用」部位に変えました。それから 11 行目、井上先生のほうから「肉芽性炎症」を「肉芽腫性炎症」ということで、これでよろしいでしょうか。

川口先生、山手先生、これでよろしいでしょうか。

では、この修正にしたいと思います。

その後、40 ページにまいります。40 ページの 90 日間亜急性毒性試験のマウスに関しまして、BUN の増加をどうするかという点であります。全員、毒性所見としないということでもとまっております。したがって、毒性所見としないということで行きたいと思っております。

41 ページ、4~6 行目のボックスの部分で、井上先生のほうから、用語として、6 か月間亜急性毒性試験のラットの「腎内腔拡張」という表現ですけれども、これについて、「腎盂拡張」かもしれませんという意見が出ております。井上先生、コメントございますか。

○ 井上専門委員

この所見も、正直、実際標本を見ていないので、どこが拡張していたかというようなことはちょっと確認できないのですが、もし抄録の記載どおりにするのがスタンダードであれば、もう「腎内腔拡張」で仕方がないのかなとは思っています。

○ 長野副座長

私の意見としましては、これ、年代が 1968 年の試験で、かなり古いのですね。それで、腎内腔拡張といった場合、僕、2 つのケースがあるかと思えます。一つは井上先生がおっしゃるように腎盂の拡張、それからもう一つが腎の尿細管の拡張、両方あるかなと。そういう意味で、これはどちらかわからないということで、申請者の資料、これは日本語の資料、日本で行われた試験なので、これに従ったまま書くのがいいかなというふうに思います。

各先生、何か御意見ありますか。

○ 山手専門委員

おっしゃるとおりで、僕も 2 つの可能性があると、尿細管腔と腎盂と。

それともう一つ、あえて言えば、参考資料扱いなので、この用語をそのまま適用しておくほうが、この委員会としては無難かなという気がいたします。

○ 長野副座長

ありがとうございます。では、「腎内腔拡張」のままにしたいと思います。

では、そのほか、今、亜急性試験の部分でコメントございますか。

○ 西川専門参考人

細かいことで、どうでもいいことなのですが、今の試験、6 か月の試験なので、本来亜

急性ではなくて慢性のところに入るべきではないかと思うのですが、扱いについてはどうなっていましたでしょうか。

○ 長野副座長

事務局、お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

農薬のガイドライン上は、長期の試験が1年以上となっていて、亜急性の試験が90日以上と書かれていたので、そうすると、1年未満のものは亜急性なのかなと思って亜急性に入れてしまいました。そこは先生方が長期のほうがいいよということであれば、事務局は全くこだわりません。

○ 西川専門参考人

どちらでもいいのですけれども、今までのやり方でいかないとまずいかなと。

○ 堀部課長補佐

調べて、適切なところに区分しますという御回答でよろしいでしょうか。

○ 長野副座長

では、調べて、適切に区分してください。

○ 三森委員

すみません、気がついてしまったのですが、33ページに戻っていただけますか。表22の表がございしますが、雌の1,000 ppmのところ。 「泡沫細胞集簇」の「簇」という字、これ、草冠になっていますが、竹冠ですね。

○ 長野副座長

おっしゃるとおりです。

○ 三森委員

16行目の本文のところも同じになっています。竹冠に変更したほうがよいですね。

○ 長野副座長

そうです。

そのほか、ございませんか。ないようでしたら、次の慢性毒性試験及び発がん性のほうに移りたいと思いますが。

では、説明、よろしくお願いいたします。

○ 南係長

41ページ15行目から、慢性毒性試験・発がん性試験でございます。

まず、イヌの1年間の試験でございます。

42ページ、お願いいたします。

5行目から【事務局より】のボックスで、まず①ですが、一過性ですが、コレステロールの低下が1,000 ppm以上の雄、300 ppm以上の雌で認められていますと。90日間の試験でも認められておりますが、影響とすべきか御検討くださいとお尋ねさせていただいたところ、長野先生からは、実数のデータを入手して評価したほうがいいと思いますと。こ

ちら、実数のデータにつきましては、下に表として記載させていただいております。川口先生から、一過性であり、雌の 13 週のデータでは用量依存もないため、影響とは考えにくいと。山手先生からは、低下であることも含めて、影響なしでよいというコメントをいただいております。

②尿の比重量についてでございますが、こちら、わずかに増加しておりまして、抄録においても影響とされていまして。この点につきましては、長野先生からは、対照群との差が小さいため影響としないほうが良いと。川口先生からは、血液生化学検査でも腎機能障害が認められているので影響としたほうが良いと。山手先生からは、腎毒性が疑われますので影響としてよいというコメントをいただいております。

また、43 ページでございますが、井上先生からは、尿比重は 1~2%の増加であり、有意ではないと思えますと、毒性所見とするのは言い過ぎかと思えますと、また、腎臓に病変が認められていないということからも、尿量の減少を毒性とするかについても判断が難しいですというコメントをいただいております。

こちら、コレステロールと尿比重量の減少につきまして、どの用量を採用すべきか、御審議をお願いいたします。

43 ページ 7 行目から、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性試験でございます。こちら、試験では、腫瘍性病変が認められておりませんので、「発がん性は認められなかった。」とさせていただきます。

表 33-1 につきましては、井上先生から、先ほど同様、グロブリンの修正と、「鼻腔鼻炎」というものにつきまして削除いただいております。

44 ページの 3 行目からのボックスでございます。事務局からお尋ねさせていただいている点でございますが、まず①、アルカリホスファターゼの統計学的に有意な減少につきまして、現在毒性としておりませんが、長野先生、川口先生、山手先生、井上先生から、いずれも毒性としなくてよい、事務局案に同意しますというコメントをいただいております。

②といたしまして、3,000 ppm 投与群の雄において、26 週のみでトータルプロテイン及びグロブリンの減少が認められましたが、予備試験でも認められたため、毒性所見としましたということにつきましては、長野先生は、26 週でのみのわずかな減少であることから毒性所見としないほうが良いというコメントをいただいております。川口先生からは、90 日間亜急性毒性試験（ラット）においても認められており、関連があると思われますので、事務局案に同意しますと。山手先生も事務局案に同意しますというコメントをいただいております。井上先生からは、影響だと思えますが、毒性とは考えませんでした、一過性であり、3~4%の減少なので毒性としなくてよいのではないかというコメントでございますので、こちら、採用すべきかどうか、御審議をお願いいたします。

③ですが、3,000 ppm 投与群の雌の唾液腺比重量の増加につきまして、本試験においては病理組織学的所見で検査、その結果、変化はないということでございますが、予備

試験におきまして、唾液腺の重量増加及び病理の所見、腺細胞の肥大というのが観察されたことから、毒性所見としております。この点につきましては、長野先生から事務局案に同意します、川口先生から絶対重量の増加及び病理組織学的変化を伴っておらず、体重増加抑制に伴う二次的影響と思われ、毒性所見とするには無理があると思えますと。45 ページ、山手先生からは、組織の変化がないので、また比重量のみですので、採用しなくてもよいと。井上先生からは、予備試験で肥大が認められたとしても、重量増加だけで毒性としないほうがよいというコメントをいただいております。こちら、唾液腺の比重量増加につきましても採用すべきかどうか、御審議をお願いいたします。

45 ページ 7 行目、④ですが、3,000 ppm 投与群雌の卵巢重量減少、肝重量減少、肝細胞萎縮につきましては、体重増加抑制に伴う二次的影響として、毒性としていないということにつきまして、長野先生、川口先生から、事務局案に同意しますと。山手先生からは、二次変化かもしれませんが、そうでない可能性（直接的な影響）もあり、採用しても良いと思えますというコメントをいただいております。井上先生からは、毒性としなくてよいということでございます。この点につきましても御審議をお願いいたします。

最後の井上先生のコメントは、先ほどの鼻腔鼻炎につきまして、対照群にも認められる変化で、顕著に増加しているわけではないので、毒性所見としなくてもよいと思えますということで、削除いただいております。

45 ページ 21 行目から、マウスの 78 週間発がん性試験でございます。こちらでも腫瘍性病変は認められておりませんので、「発がん性は認められなかった。」とさせていただきます。

46 ページ 4 行目から、抄録におきまして、78 週計画と殺における 1,500 ppm 投与群の雌の尾の異常形状の発生頻度増加につきましては、ほかの試験で類似の症状はなく、検体投与との関連性が明らかでなかったため毒性としませんでしたと。このことにつきまして、長野先生、川口先生、山手先生、井上先生から、毒性ではないということでよいというコメントをいただいております。

46 ページ 14 行目から、イヌの 2 年間慢性毒性試験でございます。結果としましては、4,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められましたが、雄ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったということでございます。

長期の試験、以上でございます。

○ 長野副座長

ありがとうございます。

では、最初のほうから確認したいと思います。

まず、42 ページのボックスの部分、コレステロールの低下についての評価であります。これにつきましては、私の意見は、絶対値あるいは前値を調べてからということでありませぬ。川口先生と山手先生は影響としないということで一致しております。

現在の私の意見としては、絶対値を見た場合には、コレステロールの、雄の場合、13

週の 1,000 と 3,000 ppm で有意差が出ておりました、低下しております。しかしながら、前値を見ますと、1,000 と 3,000 では対照群よりも低い値になっておりました、どうも投与群の 1,000 と 3,000 ppm というのは、もともとコレステロールが低い動物だったというふうに思っております。これ、比率にしてみますと、対照群、それから 1,000、3,000 ともに 78%あるいは 79%の低下で、特に投与群と対照群との差はありません。私の今の意見では、このコレステロールの低下につきましては、雄については投与による影響ではないと。それから、雌に関しましても、13 週のところで見ますと、160、106、125、101 ということで、用量に対応した変化ではありません。そういう意味で、雌雄ともにコレステロールは投与による影響ではないというふうに考えております。

井上先生、いかがでしょうか。

○ 井上専門委員

投与前が低かったということと、あと一過性であるということなので、影響としなくてもいいと思いました。

○ 長野副座長

西川先生、どうでしょう。

○ 西川専門参考人

同じです。

○ 長野副座長

では、全員意見一致でありまして、投与による影響ではないというふうに判断いたします。

次に、尿比重ですけれども、これは、私と井上先生が影響としないという意見でありまして、川口先生と山手先生は、やはり腎毒性が疑われるので毒性ととったほうが良いという意見であります。

ちょっと 2 対 2 で分かれておりますので、西川先生、いかがでしょう。

○ 西川専門参考人

先ほど、短い試験でも腎が標的になっているというようなことを考えると、これを採用してもよいのかなと、毒性として見てもよいかなと思います。

○ 長野副座長

わかりました。では私も、今の毒性としてもいいという、安全サイドを含めた意見に変わりたいと。

井上先生、よろしいでしょうか。

○ 井上専門委員

正直、コメントのとおりなのですが、先生方に従います。

○ 長野副座長

では、尿比重につきましては投与による影響ということでお願いいたします。

それから次に、43 ページの表 33 の 1 と 2 ですけれども、まず、表 33-1 ですけれども、

表の中のグロブリンにつきましては、井上先生の指摘どおり修正をお願いします。

それからあと、鼻腔の鼻炎というのがありますが、これは後で井上先生のコメントで出てきますので、そのときに議論したいと思います。

44 ページのボックスの部分、最初の 3,000 ppm 投与群の雌雄におけるアルカリホスファターゼの減少についての判断ですが、これは各先生ともに毒性所見としないということと一致しております。したがって、毒性所見としないということにしたいと思います。よろしいでしょうか。

2 番目に、やはり 3,000 ppm 投与群の雄における TP 及びグロブリンの減少であります。これに関しましては、私と井上先生が影響としない、それから、川口先生と山手先生が毒性所見とするという意見であります。

川口先生、コメントをお願いいたします。

○ 川口専門委員

確かに、抄録の毒-79 ページでは、26 週目のみタンパクとグロブリンが一過性で低値を示しているのですけれども、ほかの試験でも同様な所見が得られていましたので、安全サイドに立って、とっておいたほうがいいのかと思いました。

○ 長野副座長

山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

これは、慢性毒性/発がん性の 52 週のポイントですよ、トータルプロテイン、グロブリンの減少は。そうですね。

○ 長野副座長

26 週だけです。

○ 山手専門委員

ごめんなさい。26 週、そうですね。川口先生言われましたように、33 ページにラットの 90 日間の亜急性毒性試験があって、同じ 3,000 ppm で、やっぱりトータルプロテイン、グロブリンの減少であるのですよね。それを考えると、採用しておくほうが私はいいのではないかなと。毒性所見と考えています。

○ 長野副座長

私は、毒-79 の表を見ますと、26 週だけで総タンパクとグロブリンが 97%あるいは 96%という低下でありまして、一時的であり、かつ弱いということから、毒性所見とはしなくていいというふうに思っております。

井上先生、いかがでしょうか。

○ 井上専門委員

長野先生のおっしゃるとおりです。

○ 長野副座長

西川先生、いかがでしょう。両方の可能性があると思うのですが。

○ 西川専門参考人

非常に難しいのですが、26 週だけの所見であるということを脚注あたりに記載して、確かにほかの試験でも同様の所見が見られていますので、あえて外さなくてもいいのかなと思います。

以上です。

○ 長野副座長

ということは、毒性所見としたほうがいいのかということでしょうか。

○ 西川専門参考人

表の中に入れておいてもよいかと思います。

○ 長野副座長

わかりました。

○ 山手専門委員

要するに、この試験は 2 年間の連続した試験を毒性所見としてとるか、先ほどの 90 日の場合は、そこは最終の試験としてとって評価したという、そこを議論すべき所見ではないかなと思うのですけれども。

確かに井上先生と長野先生が言われたように、この試験の流れでいえば一過性なので、それは、長期を見れば毒性所見ではないだろうという意見は私も賛同します。ただ、全体の試験を見ると、同じようなポイントで下がっているということですので、やはり、今、西川先生が言われたような形での所見の記載が一番無難かなと思いますけれども。

○ 長野副座長

井上先生、よろしいでしょうか。

○ 井上専門委員

ちょっと初めてなので何うのですけれども、この試験でのジャッジということではなくて、やはりほかの試験のことも考えて、ほかで見られたからここでもというのはよくあることなのではないでしょうか。

○ 長野副座長

西川先生、いかがですか。

○ 西川専門参考人

毒性のプロファイルというのを考える必要があるので、ほかの幾つかの試験で同様の所見があった場合、たまたまその試験で有意差がなくても、毒性と考える場合は多々あります。

○ 井上専門委員

よろしいですか。すみません。それで、この試験では例えばとらなくても、ほかのところで見られたところで、ファイナルでそういう変化があつてとるということでよしということではなくて、ターミナルのところで見られたところで、それは毒性と表記するのですけれども、例えばこれのように、途中経過のときに出た場合というのもとるべきなのでし

ようか。

○ 西川専門参考人

厳密にこの試験だけを評価する場合、1年間の慢性毒性試験というのは52週の時点重視すべきだと思うのですよ。ただ、4ポイントぐらいで解剖して、それで見ているわけで、そういう途中に見られた所見というのを他の試験で見られた所見と比較して、非常によく似た所見であれば記載するという方向でいったほうが、毒性のプロファイルはより鮮明になるというふうに思いますけれども。

○ 堀部課長補佐

幹事会で説明することを考えて、事務局はどう判断しようかなと思っていました。

率直に申しますと、私自身、このデータを見たときには、井上先生の手書かれたコメントとフィーリングがよく似ています。というのは、この試験、減少の割合がほんの数%。先ほど山手先生に御指摘いただいた90日の試験では、有意差が強くついていて、かつ5%以上の減少が認められて。

5%というのでも、それがどうかというのは毒性学的意義として、よく幹事会場で議論されるのは、血液の関係なんかだと10%ぐらいの変動は欲しいよねというような発言が先生方から出ることもあるので、その数%の変動というのがどのぐらい毒性学的に意義があるかということも迷うのと、かつ、有意差がついたのが26週というワンポイントで、その後見ていきますと、99、100とかいうような経過もたどっているような場合に、果たしてこれをどうやって毒性所見とするかということ幹事会で問われたときに、本剤のプロファイルとしては、ほかのところから出てくるのでそうなのですからけれども、それと同時にこの試験でどう判断するかということとあわせて考えないといけないのかなと思ったときに、事務局としては、どう説明しようかなというのをさっきからずっと考えていたのですけれども。プロファイルがそうだから、ほんの数%の一過性のものでも毒性ととりましたと言って、幹事会が納得するかなというのをちょっと迷っていたところでございます。先生方のお知恵を拝借できれば非常にありがたいです。

○ 山手専門委員

いいでしょうか。本当に、井上先生の御質問、非常に大事なポイントで、この試験単独で見れば、多分僕は、とるほどの所見ではないだろうというのは間違いないです。

西川先生が言われたように、全体の試験を見ると、この剤のプロファイルというか一つの特徴として浮かび上がってくるのは間違いないと思うのです。ということは、逆に言えば、この試験でトープロ、グロブリンの減少をとらなかったという理由づけのほうが僕はむしろ難しいかなと。むしろとらないという理由のほうが、このプロファイルを考えるときには難しいかなと。ですから、逆の見方をすれば、やはり26週のポイントでの一過性の減少で、軽度であっても、この剤がラットに与えている毒性変化であるという見方をしたほうが僕はいいのではないかなと思います。議論する余地は十分あると思いますけれども、私の考え方です。

○ 長野副座長

では、当初の事務局案を尊重して、かつ、各委員のほうも所見としてとったほうがいいという意見がありますので、安全サイドからして、載せるということにしたいと思います。

次の③の唾液腺の比重量の点です。これの増加ですが、私、長野以外は皆さん、とらないほうがいいというふうに思っておられます。やはり私も、唾液腺の比重量の増加自体があまり意味もないというふうに思いますので、同調したいと思います。したがって、この③は毒性所見としないということにしたいと思います。それでよろしいでしょうか。

④の、卵巣重量、肝臓重量の減少、それから肝細胞の萎縮であります。これを体重増加抑制の二次的影響として毒性影響としていないという意見に対してですが、山手先生は採用してもいいという意見です。私と井上先生は毒性所見としなくていいという意見になっております。

川口先生、いかがでしょう。

○ 川口専門委員

これはラットの試験ですし、基本的には絶対重量と相対重量、両方が動いているものをとるというスタンダードな考え方と、あと、今回体重減少があつての二次的影響が非常に考えられると思うので、相対重量のみの変化であれば、とる必要はないのではないかと思います。

○ 長野副座長

ありがとうございます。

西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門参考人

難しく、どちらでも構わないとは思いますが、先ほど、肝重量の減少というのはあったですね、どこかの試験で……。

○ 長野副座長

先ほどの試験は、比重量と絶対重量と両方とも下がったという。

○ 西川専門参考人

ですよね。ですから、何らかの肝臓への影響があるということ、それから、肝重量の減少という所見も他の試験で見られているということから考えると、どちらかという山手先生の意見に同意したいのですが、それほど強く主張するものではありません。

○ 長野副座長

卵巣重量の減少もそうでしょうか。

○ 西川専門参考人

卵巣重量については、恐らく体重の影響があると思いますので、とる必要はないと思います。

○ 代田専門委員

よろしいでしょうか、すみません。卵巣のところだけ、ちょっと意見を述べさせていた

だきたいと思います。

○ 長野副座長

お願いいたします。

○ 代田専門委員

これは Wistar ラットを使っている試験ですので、割と卵巣が活動しやすい動物かと思えます。データを見てみますと、26 週齢のところでは有意差がついておりました、52、104 あたりはつかなくなっております。減少率としては、20%減っている程度なので、それほど大きいものではないと思うのですが、卵巣は体重の影響を受けにくい、どちらかというと体重の影響を受けにくい臓器になっていまして、下垂体からのホルモンですとか、あるいは排卵して黄体ができるかどうかといったことが重量に大きく反映されております。

そういう目で見てみますと、活動している 26 週での時点で若干の低下がありますので、機能的なものとして何か影響があったのではないかなと。それが重量に反映されているのではないかなというふうに、このデータを見て思いました。絶対重量も相対重量も卵巣重量の場合は減少しておりますので、そういう意味でいけば影響。毒性とまで言うほどの重量低下ではありませんけれども、影響として判断して、それから、ディスカッションとしては、体重増加抑制に起因するというグループからはちょっと外していただいたほうがいいかなというふうに思います。

以上です。

○ 長野副座長

ありがとうございます。

山手先生、どうぞ。

○ 山手専門委員

私が一番ひっかかったのは、体重増加抑制ということで事務局のほうで提案というかコメントされたのですけれども、これ、体重は4%ぐらいの減少ですよ、最低でも。

どこを見るのだったかな。毒-75 ですか。75 ですよ。最高 95 というのがあるのですかね、途中で。その程度ですよ。その 5%程度がひどいかどうかというのと、次の摂餌量ですよ。毒-76 ページになるのですけれども、これもそんなに劇的に落ちているとは僕はちょっと見えなかったのですよ。せいぜい 97、ちょっと低いのがあったかな。そんなものですよ。体重 100 に対して 97、96 があるのかな、全体を流して見ても。しかも、雌にとってみれば、体重も摂餌量も、300、3,000 を見ると、用量相関性の体重減少とか、そんな明確ではないですよ。

それで、私の意見なのですけれども、体重増加抑制ととるのは少し難しいのかなと。

肝臓について述べさせていただくと、肝細胞が萎縮するというのは、体重増加に限らず、やはり薬物の影響によって、酸化ストレスというようなものですよ。脂質過酸化みたいなのは、過酸化物が細胞内に蓄積すればリポフスチンなんかが入り込んできます。それを反映しているわけではありませんけれども、例えば 3,000 ppm の腎臓ではリポフスチン

の沈着って尿細管にあります。肝臓で具体的に調べていないとは思いますが、そういう意味では、薬物の影響で体重減少に限らず肝細胞萎縮が起こることということも毒性所見として十分あるのではないかなど。それを反映して肝重量の減少と。そういう意味では、肝比重量が減少していなくても、これはひょっとすると薬物の影響も十分考えられるのではないかなど。

卵巣重量に関しましては、正直なところ、うまく説明は考えていなかったのですが、今、代田先生のほうで御説明があったとおり、これも必ずしも体重増加抑制とは結びつかないという御意見だったと思うので、そこらへんを含めると、減少、このへんの所見をとっておいたほうがいいのではないかなど、私はそう思いました。

○ 長野副座長

ありがとうございます。

肝臓と卵巣はともに、絶対重量、相対重量、ともに変化がありますね。肝臓は 52 週の時点で絶対重量と相対重量、それぞれ 82%、88%。それから、卵巣は 26 週だけでも、相対重量が 80%、絶対重量が 81%。ということで、そういう意味でいえば、体重増加抑制ではないという言い方がやはり正しいと思います。

○ 山手専門委員

ありがとうございます。

○ 長野副座長

そうしますと、体重増加抑制に伴う二次的影響として毒性所見としないということではないと考えられます。

私の提案としては、3,000 ppm 投与群の雌につきましては 52 週、したがって、全体の総合であります 2 年でもですが、卵巣重量の減少と肝臓重量の減少、それから肝細胞萎縮、これは有意差があったのでしたっけ。

○ 川口専門委員

6 例で有意差はついていますね、3,000 ppm。

○ 長野副座長

では、その肝細胞萎縮というものを毒性所見のほうに載っけたらどうかと思いますが、先生方、いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

いいと思います。

○ 長野副座長

では、そういうことで、載つけるということにしたいと思います。

それから、最後なのですが、井上先生から、3,000 ppm 投与群の雄の鼻腔鼻炎についてということで、コメントをお願いいたします。

○ 井上専門委員

鼻腔鼻炎については、ここにも書いてあるのですが、対照群にも見られる変化で、

顕著に増加していると、統計学的有意差はあっても顕著に増加しているのではないというふうに思ったので、毒性所見に入れなくてもいいのではないかと思いましたが、先生方の御意見をお聞かせください。

○ 長野副座長

表としましては、毒・88 の、例えば投与 104 週の計画と殺を見ますと、コントロールが 9 に対して 3,000 ppm が 19 例ということで有意差があります。それに対して雌のほうは、対照群が 6 に対して 3,000 ppm が 10 で有意差がないという変化ですね。

それから、全動物のほうでは、対照群が 10 例に対して 3,000 ppm がやはり 19 で有意差があります。それから、雌に関しては、対照群が 9 例に対して 3,000 ppm が 15 で有意差はないと。ただし、30 ppm が 18 例で有意差があって増加しているというデータであります。

山手先生、いかがでしょう。

○ 山手専門委員

これがどういう所見かというのが一つのポイントだと思うのですけれども、考えられるのは、混餌投与であるということで、吸引した微細な餌の中の検体が影響を与えているのかなと。

それで、本来ならば鼻腔鼻炎というのは、ある程度グレード分けしてもらった表でもあれば、より私たちは評価しやすいですけれども、そういうことをしていないのですけれども、単純に雄で 3,000 ppm で上がっていると。これ、では、とりましようということになった場合、雌の 30 ppm の 18 はどうするのかという議論になってくると思います。そこらへん、非常に悩ましいところがあるのですけれども、一番上で増えたということを考えればという単純な理由になってしまいますけれども、とっておいたほうがいいのかなど。

ただ、議論としては、この雌、30 のところをどうするかというのは、少し御意見いただいたほうが良いと思います。

○ 長野副座長

私の意見は、有意差があって増加しているという所見であります。

それから、考えられるかどうかで言いますと、やはり肺に泡沫細胞の集簇があるという。それを考えると多分、今、山手先生がおっしゃったように、この中に入った状態で飛んで行って、当然鼻腔に付着しますので、炎症が増えたというケースもあるということだと思います。

したがって、ADI の評価にはほとんどかわりはありませんけれども、こういう所見があったということで、有意差のあった 3,000 ppm の雄に載せておいたらどうかと思うのですが、これでよろしいでしょうか。

○ 山手専門委員

ただ、議論としては、雌の 30 ppm の 18 の、有意差は低いですが、これをどうするかというのを少し御意見伺ったほうが良いと思うのですけれども。

今、長野先生の御意見を参照にすれば、肺の泡沫細胞は雌の 30 ppm では有意差がないと。5 例ですか。それとマッチングする所見であるということを考えれば、雌の 30 ppm の 18、これは有意差としては 0.05 になるのですかね。なりますけれども、雄に比べると、それほど重篤ではないというとり方もできるかなという気がいたしました。かなり飛躍した解釈ですけれども。

○ 長野副座長

西川先生、いかがでしょう。

○ 西川専門参考人

雌の場合は、用量相関性が全くないので所見としてとらないという、そういう理由づけはできると思います。

それで、この鼻腔鼻炎ですが、鼻腔というのは臓器であって、所見は鼻炎ですよ。鼻腔鼻炎でもいいし、鼻炎だけでもいいのかなと思ったのですが、どちらでも。

○ 長野副座長

有意差のある部分だけとったらどうかと思います。そういう意味では、鼻炎が 3,000 ppm の雄だけ、それから泡沫細胞集簇巣が雌雄の 3,000 ということだと思います。

あと、用語なのですが、やはり「鼻腔鼻炎」というのは確かにおかしいですね。「鼻腔の炎症」か、単に「鼻炎」だけだと思います。それで、鼻腔として炎症としたらどうでしょうか。そのほうが素直だと思います。それでよろしいでしょうか。

○ 山手専門委員

「鼻炎」だけでいいのではないですか。

ちょっと炎症というのは、鼻炎というほうが、ここは。

○ 長野副座長

では、「鼻炎」ということで、「鼻腔」を外してください。

次に移りまして、46 ページ 4 行目から 12 行目の間のボックスであります。尾の異常形状、これについて毒性所見とするかどうかという問題ですが、各委員とも毒性所見ではないという意見なので、毒性所見ではないということにしたいと思います。

これまでの慢性毒性あるいは発がん性試験の部分で……。

○ 堀部課長補佐

イヌはもういいですか。

○ 長野副座長

イヌのところは特にコメントないと思いますので。慢性毒性・発がん性試験関係で、ほかにコメント追加等ございますか。

ないようでしたら、生殖発生毒性試験のほうに移りたいと思います。

お願いいたします。

○ 南係長

46 ページ 26 行目から生殖発生毒性試験でございます。

まず、2世代繁殖試験（ラット）でございます。

47 ページ、お願いいたします。47 ページ本文中、代田先生から幾つか御修文いただいております。13 行目には、繁殖能に対する影響のところ「精細管の萎縮等の精巢の異常が増加し」というふうに追記いただいております。本試験の結果につきましては、この精巢の影響プラス受胎率等の低下が認められたので、繁殖能に対する影響もありというふうに記載しております。

48 ページの結果の表でございますが、ちょっと表が 2 つあるのですけれども、上が中塚先生の修正案、下が代田先生の修正案となっております、大きく異なる点でございますが、まずは、親動物の F₁、児 F₂ の欄でございますが、直腸等の病理の所見を一番上に持ってくるか、もしくは繁殖能に対する影響を初めに持ってくるかというところが異なっております。こちらについては、通例というか多いのは、参照したものの資料に記載されている順というのもあるのですけれども、繁殖につきましては、やはり体重、死亡等があって、次に繁殖能に対する影響がありまして、その次に病理というふうな流れで記載されているものが多いのですが、この記載順につきまして、どちらがより適切か、コメントいただければと思います。

また、所見名につきまして、「直腸粘膜潰瘍及び慢性活性炎症」というのがあるのですけれども、こちらにつきまして、中塚先生は、この「慢性活性」を削除いただいております。代田先生からは、こちら、原文を確認してほしいということで、原文を確認しましたところ、「chronic-active inflammation」ということのでございましたので、「慢性活動性炎症」と修正してはどうかというコメントを座長代理からいただいております。

また、「一部間質の浮腫」、水腫ですね。下の表の網かけの部分でございますが、こちらについても原語を確認しましたところ、「some intertubular edema」というふうにいただいております。ただ、「some」というのはほぼもう意味をなさないといいですか、「一部」と訳すのは不適切ではないかということで、ここは「間質の浮腫」または「水腫」としてはどうかというコメントを座長代理からいただいております。こちら、「浮腫」か「水腫」、どちらにしたらよろしいかは後ほどコメントいただければと思います。

中塚先生からは、表の脚注の「雌雄の別不明」というのは削除していいのではないかとコメントをいただいております。

49 ページにいていただきまして、上のボックスの続きでございますが、2 つ目のボックス、代田先生からのコメントとしまして、「カナダの評価書では精巢を毒性標的のひとつにあげています。確かに、繁殖試験では形態、機能ともに影響が認められていますが、一般毒性試験はいかがでしょうか？」というコメントをいただいております。評価書の中では、マウスの試験で少し精巢への影響を毒性として記載しております。また、評価書には記載していませんが、ラットの併合試験、こちらにおいても、現在、評価書中では毒性影響としてとっておりませんが、影響として出ているという事実がございます。

49 ページ 11 行目から、生殖発生毒性試験（ラット）でございます。

本文中、中塚先生から御修文いただいております。まず 17 行目でございますが、胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で第 13 肋骨の短縮又は欠損の出現頻度、こちら、「3.9%」というのを御追記いただきまして、こちらが有意に増加しましたが、当該試験機関における背景データの範囲内であり、骨格変異を持つ胎児の総出現頻度に有意な増加が認められないことから、投与による影響とは考えられなかった、としております。

また、催奇形性は認められなかったということでございます。

27 行目、ボックスでございますが、中塚先生、代田先生から、胎盤重量減少というのを、母動物毒性、少なくとも体重増加抑制等と併記すべき毒性とは思いませんというコメントをいただき、削除いただいております。こちら、胎盤重量減少自体を削除してよろしいか、または、記載場所を変更したほうがよろしいか。または、これまで胎児への影響として胎盤重量減少というのを所見としてとっていることもございますので、胎児としてとったほうがよろしいのか。この点につきまして御審議いただければと思います。

32 行目、発生毒性試験（ウサギ）でございます。こちら、母動物及び胎児にも検体投与による影響は認められなかったということでございます。ただ、用量設定試験においては死亡等が認められているということを記載しております。催奇形性は認められておりません。

50 ページ 6 行目から、3 世代繁殖試験（ラット）でございます。こちらは 2 用量で実施されており、最高用量でも影響が認められなかったことから、参考資料としております。いずれの投与群にも影響はなかったということでございます。

18 行目、発生毒性試験（ラット）でございます。こちらは、塩の種類が異なる硫酸塩を用いた試験であることから、参考資料としております。

中塚先生から、こちら、投与経路の違いと非 GLP 試験であることも参考資料とする理由になるのではというコメントをいただいております。現在は塩が違うということのみを理由としておりますが、この投与経路が違うということ、また、非 GLP 試験であるから常に参考資料としかどうかという点については、各試験において議論が必要ですので、現在は塩が違うことをもって参考資料としております。この点につきまして、現在の理由でよろしいか、やはり理由を追加したほうがよろしいか、コメントをお願いいたします。

51 ページ、表 40、先ほどの本試験の結果でございますが、表中、中塚先生から、また代田先生から、所見について修正いただいております。

また、中塚先生からのコメントとしまして、表 40 の脚注の a について、意味が不明であるというコメントをいただいております。こちら、a は、500 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物の死亡の括弧の後に記載しておりますけれども、こちら、投与群が「以上」となっておりますので、こちらに記載したものは、その上の用量でも出ているというふうに読めますので、この死亡の 7 例というのはあくまで 500 投与群で、1,600/1,000 では死亡は 19 例であるというふうに分けたいという趣旨で記載しましたが、先ほど座長代理からも、こちら、やや不明確になるので、削除していいのではないかというコメントをいただ

いておりますので、削除でよろしいか、御確認をお願いいたします。

51 ページ 8 行目から、マウスの発生毒性試験でございます。こちら、塩の種類が異なることから、参考資料としております。

結果の表中、表 41 中でございますが、中塚先生、代田先生から御修正いただいております。母動物の「生存児減少」等を胎児への影響として記載していただく等の御修正いただいております。

繁殖・発生毒性試験、説明、以上でございます。

○ 長野副座長

ありがとうございます。

では、順を追って議論していきたいと思っております。

まず、47 ページ、代田先生に御修文いただいておりますが、その前に、表 38 の部分について先に議論しておきまして、それから 47 ページに移りたいと思っております。

表 38 について、中塚先生からの修文が上、下のほうに代田先生の修文が入っております。まず、実際的にはかなり近いと思うのですが、ただ、順番がかなり違っているということで、これは両先生に聞く前に事務局のほうから、このへんの、これまでの評価書での表の中の記載の順番について、簡単に説明していただきたいと思うのですが。

○ 南係長

基本的には抄録に記載されているような順番ということで、死亡、体重増加抑制等がある、通常の毒性試験ですと、その後に血液のパラメータ、最後に病理があるのですが、繁殖試験の場合は、死亡、体重等の後に繁殖能に対する影響がありまして、最後に病理という結果で記載していることが多いのですが。ただ、明確なルールがあるというわけではないと私は理解しておりますので、もしこのようにしたほうがいい、やはり繁殖試験なので繁殖が先のほうがいいのか、本試験であれば直腸が先、病理が先のほうがいいのかという御意見等ございましたら、いただければと思います。

○ 長野副座長

では、中塚先生、まず言葉の順番なのですけれども。

○ 中塚専門参考人

僕は、繁殖試験の一つの目的は、普通の動物、親動物に対する毒性と子供の毒性、強い影響が出ているかどうか、あるいは、繁殖にどうか、次世代そのものに及ぼす影響のほう親より強いのかどうかという、多分その比較も重要だと思うので。そうすると、親に書いてあることが子供では一番下にいつているので、ちょっと順序、一般毒性的なものを先に持っていったほうがいいのかないかなと思ったのが一つ。「授精率低下」というのがありますよね。これがあまり僕は聞きなれない言葉で、ガイドラインにもない言葉で、多分実験をしている人、あるいは申請者の独自の表現だと思うので、これを最初に持ってくるよりは、読みなれている所見を持ってくるほうがいいのかなど。こだわりはしませんので、どちらでも結構です。

○ 長野副座長

代田先生、お願いします。

○ 代田専門委員

私も一般毒性学的な影響を先に書くという書き方でよいと思いましたが、そのことについてあえて直さずにお返ししてしまいましたので、考え方としては、一般毒性学的な影響を先に書いていただいて、その次に生殖発生毒性学的な観点での影響を書くということによろしいかと思えます。

○ 長野副座長

順番としては、中塚先生御提案の順番ということによろしいですか。

○ 代田専門委員

はい、結構です。

○ 長野副座長

では、中塚先生に修正いただいた表 38 の上のほうで、これを中心として議論していきたいと思いますが。

○ 中塚専門参考人

すみません、僕はちょっと英語を読んでいなかったのですが、「chronic-active」を、そこまで書く必要ないかなと思っただけなのですけれども。一般毒性で書いていますので、元のままで結構です。

○ 長野副座長

では、一番上の「直腸粘膜潰瘍及び慢性活動性炎症」ということで、ここは修正いたします。

次の「精細管萎縮及び間質の浮腫」というところがあります。

これはまず、「一部」というものは「some」という表現なので、多分「ある程度の」ということだと思いますので、中塚先生の意見のように取ったほうがいいかと思えます。

あと、「浮腫」と「水腫」ですけれども、これはどちらでもいいわけなのですが、西川先生、今までどちら使っていますでしょうか。

○ 西川専門参考人

ほとんど同じ意味として使っていると思います。

○ 長野副座長

ほとんどどちらでも使えるのですが、これは三森先生がいいかもしれないですが、「浮腫」と「水腫」はどちらが今評価書では使われていますでしょうか。

○ 三森委員

どちらも使っていますが、組織学的な用語という意味でしたら「水腫」でよいのではと思います。

○ 長野副座長

了解しました。

では、下のほう、「間質の水腫」ということでお願いいたします。

次に、F₁のところの「授精率」の低下のところに入りますけれども、この用語ですが、今、中塚先生のほうから、ちょっとおかしいという御意見。

○ 中塚専門参考人

この手偏をつけた「授精」というのは、造語的な気がするのですよ。雄の所見として表現しているので。手偏のない「受精」が普通の漢字ですよ。

○ 長野副座長

ああ、そうですか。

○ 中塚専門参考人

これは、雄にとって相手方の雌、ペアの相手を妊娠させなかったということで手偏の「授ける」という、漢字を使った造語だと思います。

ガイドラインにはない言葉なのです。いや、このまま置いといてもいいですよ、意味はわかるので。

○ 長野副座長

代田先生、何かうまくまとめていただければと思うのですが。

○ 代田専門委員

この試験は、結果を見てみますと、恐らく雄に対する影響に起因して子供の数が減ってしまったりしているというようなものだろうということで、雄側に立った表現がここに使われているのだと思うので、私としては、こちらでもいいかなとは思いますが。そういう意味からいくと、従来の、雌雄いずれか原因はよくわからないけれども子供ができなかった、というようなものとはちょっと違うのかなということで、これでもいいかなと思って、そのままにしたのですが。一般的には「受胎率」のほうが、繁殖試験の用語としてはいつも使われている用語になっています。

○ 長野副座長

ということは、今、雌のほうには「受胎率」という言葉を使ってあって、雄のほうに「授精率」が使ってあるという状態ですね。

○ 代田専門委員

そのとおりだと思います。

○ 長野副座長

たしか要約の部分で、中塚先生から「受胎率」1本でいいという提案が来ております。確かにそのほうがすっきりするような気はしているのですけれども、今、「受胎率」1本にしてしまってもいいでしょうか。あるいは、細かく書いておいたほうがいいでしょうか。

○ 代田専門委員

要約のところに話がってしまうかもしれませんが、そういうこともありまして、ちょっと雄の側に影響があるのだということで「授胎率」という形にしてみました。

○ 長野副座長

残しておいたほうが良いという。

○ 代田専門委員

「授精率」という言葉は残さなくても、原因というか標的、毒性の標的がどこにあったのかという用語を残しておけば「授精率」の低下という意味は通じると思いますし、一般的な方、皆さんが、子供ができなかったのだなということをイメージされやすいと思います、「受胎率」のほうが。

「受胎率」にさせていただいて、もう少し雄のことについて本文のところで書いていただければいいのかなというふうに思います。

○ 長野副座長

わかりました。では、まず、「授精率低下」を切るという、この表からはですね。

○ 中塚専門参考人

いやいや、一応最終報告書をまとめた表ですので、ここは残しておいて、少なくともそういうのを要約のほうには書かないほうがいいのではないかなという。

○ 長野副座長

わかりました。

○ 中塚専門参考人

雄の変化を述べてからです。代田先生の意見に従うという。

○ 長野副座長

では、この表 38 の、中塚先生に修正していただいた部分ですが、このところの雄のところを、「授精率低下」と「交配同居日数増加」を含めて、今この状態でよろしいでしょうか。

○ 代田専門委員

はい。

○ 長野副座長

次に、雌のほうですけれども、雌のほうは、まず「直腸粘膜潰瘍及び慢性活動性炎症」で、その次が「受胎率及び妊娠率低下」、それから「交配同居日数増加」で、その後は切るという。これで、中塚先生、代田先生、よろしいでしょうか。

○ 代田専門委員

雌には影響なかったのではないだろうかという私のさっきのディスカッションとは矛盾する結果にはなっていますが、何も処置をしていない動物と交配をしたような実験がないので、雌に対する影響が完全に否定されたわけではありませんから、残しておいていただいたほうが良いと思います。

○ 長野副座長

わかりました。

修正部分、事務局、うまく追いついていきますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

はい、大丈夫です。

○ 長野副座長

では、それに沿って修正してください。

そうしますと、47 ページの文章の修正ですが、まず基本的に、代田先生に修正いただいた部分がありまして、そのほかに今の御意見を酌みますと、このところ、どういうふう
に手を加えたらいいでしょうか。すなわち、主に雄の精巣への影響が主体であるというニュ
アンスですね。

○ 中塚専門参考人

代田先生の書かれている精細管の萎縮等精巣の異常が、というのがあるので、その次に、
受胎率が落ちていると来ると、やっぱり雄の影響かなというような気がしますので。この
文章があれば、授精率というこの表現はいらぬのではないかという。

○ 長野副座長

ということは、ここでは 14 行目の「授精率」は切って、「精細管の萎縮等の精巣の異
常が増加し、受胎率等の低下が認められたので」という。あるいは「受胎率の低下等」で
すか。どっちになるのかな。

○ 中塚専門参考人

受精率、受胎率、妊娠率というのを「等」で。

○ 長野副座長

ああ、なるほど。では、「受胎率等の低下が認められたので」、繁殖に対する云々とい
うことでよろしいですか。

○ 代田専門委員

はい。

○ 長野副座長

では、この文章でお願いいたします。

あと、脚注の「雌雄の別不明」というものは取るという意見で、代田先生、よろしいで
しょうか。

○ 代田専門委員

結構です。

○ 長野副座長

では、取ってください。

では、2 世代繁殖試験についてはこの修正でよろしいでしょうか。

次に、(2) の発生毒性試験 (ラット) の部分ですが、中塚先生、コメントについて、
ちょっと解説していただければと思います。

○ 中塚専門参考人

書き方だけなのですけれども、「胎盤重量減少」というのは一般毒性とかいう範疇では
ないと思うので、少なくともここに載せるのはやめておいたほうがいい。

要するに、胎盤重量をはかっているというのは、胎児に何らかの変化があったときに、胎盤の影響があるかもしれないというので、胎盤についても評価しなさいということなので。胎児のほうに何もないので、胎盤重量の低下というのは意味もわかりませんし、毒性の意味づけもちょっとわかりませんよ。ですから、これについては、いっそのこと削除したほうが良いと、表と一緒に。

○ 長野副座長

ありがとうございます。

では、現在の修文、すなわち「及び胎盤重量減少」を切って、パーセントを入れるという、この修正なのですが、代田先生、この修正でよろしいでしょうか。

○ 代田専門委員

すみません、ちょっとデータの胎盤重量の減少の程度というのを確認させていただきたい。

○ 堀部課長補佐

138 ページ、御覧ください。対照群 496 mg に対して最高用量群 437 で、危険水準 5% で有意差がついています。

○ 代田専門委員

そのぐらいでしたら、入れる必要はないと思います。

○ 堀部課長補佐

1%……。

○ 代田専門委員

1%ですが、460 と 430……。

○ 堀部課長補佐

490、500。

○ 代田専門委員

500……。

○ 堀部課長補佐

496 と 437 です。

○ 中塚専門参考人

いや、それ、性比でしょう。

○ 堀部課長補佐

胎盤重量、一番下の欄です。138 ページ。

○ 中塚専門参考人

すみません、はい、そうです。

○ 長野副座長

では、この文章の修正でお願いいたします。

あと、(3) の発生毒性試験 (ウサギ)、それから 3 世代繁殖試験のラット、これにつ

いてはコメントがありませんが、何かありますでしょうか。

○ 中塚専門参考人

ええ、全然コメントありません。

○ 長野副座長

では、(5)の発生活毒性試験(ラット)につきまして、まず参考資料とした理由ですけれども、これは、投与経路の違い、あるいは非GLP試験ということを入れるかどうかという点ですが、多分、非GLPかどうかというのは、これは年代等の関係がありますので、あまり理由にならないかと思えます。

一方、投与経路の違いなのですが、これについては、事務局としては一般的に使っているか、使っていないか、教えてください。

○ 南係長

使っている例がございます。ただ、使っていない例もありまして、それは、全体の試験の質であるとか、数であるとか、例えばその情報がないとやはり評価できないといえますか、その投与経路が違うデータであっても評価の参考になるといえますか、評価に使用できるという総合的な判断があれば参考資料としていないものもありますので、そこはもうケース・バイ・ケースというのが実態でございます。

○ 長野副座長

今回の評価書、カスガマイシンの場合には、生殖発生試験以外のところでも、投与経路が経口以外のものでも、理由として、単に塩の違いということになっておりましたので、そういう並びからしますと、今回の評価書では、塩の違いということを第一原則にしていいたいと思うのですが、それでよろしいでしょうか。

○ 中塚専門参考人

ええ、はい。

○ 長野副座長

では、その次の表40の修正です。

表40の修正ですが、中塚先生、コメントをお願いいたします。

○ 中塚専門参考人

いえ、僕、全然意味がわからなかっただけなので、誤解を与えるなら省いたほうがいいのではないかなと。

○ 長野副座長

今、脚注の部分ですか。

○ 中塚専門参考人

すみません、脚注でした。

○ 長野副座長

脚注は、そうですね、これは意味ないと思いますので省くかと思いますが、表の中のところ、「摂餌量減少」とか出ておりますが。

僕、わからなかったのは、これ、「摂餌量減少」が 500 と 200 と両方に入っているのですよね。

○ 堀部課長補佐

そもそもはこれ、表は毒-274 ページなのですけれども、一般状態のところ食欲不振というのは 500 mg から出ていて、これが多分、「食欲不振」という言葉が適切ではないということで、500 mg の用語を、まず中塚先生に直していただいたのだと思うのです。しかも、ここは 200 で摂餌量の一時的な減少というのがあって、中塚先生には、こちらにも御覧いただいて、200 にも摂餌量減少を加えていただいたので、かぶってしまっているのではないかと思います。もしどちらかであれば、下でとるのかもしれないのですが。ただ、体重増加抑制があるところで基本的には摂餌量減少をとるというのがルールなので、一般状態としての食欲不振というのを毒性としてとらないのであれば、200 ではなくて、摂餌量減少は 1,600/1,000 のところ、体重増加抑制が出ているところでとるのが今までの一般的なルールだと思うので、これ、どこからとるかは御検討いただければと思います。

○ 長野副座長

今、事務局から説明がありましたように、摂餌量減少は体重減少がある場合だけとることになっておりますので、食欲不振というようなもの、あるいは摂餌量減少は 500 以下ではとらないということなのですが、中塚先生、あるいは代田先生、それでよろしいですか。

○ 中塚専門参考人

いえ、僕は、どこからとるかというのは、それでいい。摂餌量だけだととらないことですよ。それは構わないですし、食欲不振は、おっしゃられたように、言葉だけを「摂餌量減少」にかえただけなので。「食欲不振」、という用語を残されてもいいですけれども。

○ 長野副座長

その場合には、「食欲不振」を含めて削除という。

○ 中塚専門参考人

僕、500 のところでは、死亡も出ているので、母動物に毒性があって着床後の胚の死亡があるのだということがわかるのですけれども、200 以上で胎児だけに影響あって、母動物に何の影響もないということですよ、そうすると。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 中塚専門参考人

とすると、これは選択的に胎児に及ぼす作用があるなどというのを書いているということで。

○ 長野副座長

そうですね。

○ 中塚専門参考人

そういうことになりますよということだけ。

○ 長野副座長

そこはどうなのですか。要するに、生殖毒性として胎児。生殖毒性になるのですか。繁殖毒性か、生殖毒性ということですね。

○ 中塚専門参考人

ええ。ですから、親に対する影響よりも子供に対する影響のほうが強く出る……。

○ 長野副座長

そうですね、おっしゃるとおりです。

○ 中塚専門参考人

農薬だということ。

塩が違いますけどね。

○ 山添委員

塩の違いの話が出ているのですけれども、塩は関係ないと思います。結局、これは皮下に投与していますから、そっち側のほうが大きくて、本来は吸収率が非常に低いものを皮下で入れているので強く出ていると見たほうがいいので、塩の問題よりも、今回は投与経路の違いのほうがやっぱり重要だと思います。

○ 長野副座長

今おっしゃられたように、この試験結果自体は、採用した場合には、胎児への影響として考慮しないといけなくなる。しかし、参考資料とするのだったら、塩は体の中へ入れれば一緒になってしまいますので、理由としてはやはり投与経路の違いというものを載せておいたほうがいいだろうという御意見だと思います。

これも理由として載せてよろしいでしょうか。

では、塩とともに、この試験に関しましては、投与経路の違いというものを載せてください。

その上で、この表についても一回見てみます。

母動物のほうを確認しますと、まず、食欲不振、摂餌量減少、これを切ります。次の腎障害の腎肥大変性、これも中塚先生の指摘どおり切ります。それから、一番最後の生存児数減少云々、これは胎児の所見なので、中塚先生の修正どおり、母動物には毒性影響はなしという結果になります。これでよろしいですか。

それから、胎児への影響ですけれども、500 mg/kg 以上のところで、代田先生が書かれたように、「着床後死亡増加」という、これでよろしいでしょうか。

ですので、参考資料ではあるものの、胎児への影響がより低い用量で出るという結果になると。

中塚先生、これでいいですか。

○ 中塚専門参考人

ええ、いいのですけれども、200 の吸収胚増加と同じことなので。

○ 長野副座長

この関係はどうなっているのでしょうか。着床後死亡増加と吸収胚の問題ですが。

○ 中塚専門参考人

いえ、同じ数字ですよ。同じことを指している。

○ 代田専門委員

少し補足をさせていただきますと、胎児として、形として残っているものも着床後死亡になります。ですから、ここでいうところの後期死亡胎児の増加というのにも含まれた形での着床後死亡増加ということ。吸収胚増加になりますと、胎児としての形がまだ形成されないうちに、胎盤だけ吸収されているものというふうに分類を考えております。

○ 長野副座長

いわゆるアーリーデスか、もっと後ろかという。

○ 代田専門委員

そう。それから本当の死亡胎児、もう形態が形成された後の胎児の死亡ということです。

○ 長野副座長

今、この評価にすると、500 では着床後になってから死ぬ、それから 200 ですと、用量が低いにもかかわらず、それより前から死ぬというような読み方になってしまうと思うのですね。

代田先生の追加と中塚先生の追加が両方入った状態なのですが、このところをちょっと調整いただければと思うのですが。

○ 中塚専門参考人

すみません、その具体的なページはどこですか、数字書いてあるところは。

吸収胚も着床後の死亡なのですよ。初期か後期かに分けるならわかるのですけれども。ですから、着床後死亡には吸収胚の増加も入っているので、実際の数値を見たほうがいい。

○ 代田専門委員

つまり、200 からとるか、500 からとるかという議論になるわけですね。

○ 中塚専門参考人

それと、データが違うのではないかなという。

○ 堀部課長補佐

先生方がどこを御覧になったのか、事務局でたどるわけにはいきませんが、恐らく 274 ページの表ではないかと思うのですけれども。

○ 中塚専門参考人

ええ。これ、両方とも、やっぱり吸収胚数の増加というのが正しいかな。500 からは後期も増えているか。両方、着床後死亡増加でいいのではないですか。

○ 代田専門委員

期間を分けたらどうでしょうか。後期死亡胚と前期死亡、吸収胚の。

○ 中塚専門参考人

そうね、そうしましょうか。

○ 代田専門委員

ええ。前期吸収胚のほうが 200 以上。後期死亡胚が 500 以上ということで、2 つ所見を入れていただければ、このデータを反映できるかなと思います。

○ 長野副座長

それをお願いします。

あと、未成熟児数増加と骨化遅延、これはこれでよろしいですね。

発生毒性試験のラットについてはこれでよろしいでしょうか。

事務局、これでいいですか、今の部分で。

時間が 5 時 5 分になってしまったのですけれども、どうしたらいいでしょう。

○ 堀部課長補佐

もう 1 試験御覧いただければ。今日遺伝毒性の先生はお休みでございますが、発生毒性はあと 1 試験なので、もし先生方がよろしければ、もう 1 試験だけ御覧いただくというのはいかがでしょうか。

○ 長野副座長

では、発生のもう 1 試験だけいかせていただきます。

(6) の発生毒性試験のマウスですが、この修正について、中塚先生のほうからコメントをお願いいたします。

○ 中塚専門参考人

すみません、表をちょっともう一回見直します。

○ 代田専門委員

すみません、よろしいでしょうか。

○ 長野副座長

お願いします。

○ 代田専門委員

私のところで、「前期吸収胚増加」というのを 200 mg のところに書いてしまったのですが、これは書く場所を間違えているようで、500 のところに移動していただくのが適切ではないかと思いますが。

○ 長野副座長

はい。では、移動をお願いします。

母動物のほうにある胎児の所見は全て胎児のほうに移っているということですね。

それから、胎児のほうは、まず、500 が今、「生存胎児数減少」と、それから「前期吸収胚増加」になりました。それから、200 mg のところが、「未熟児数増加」、それから「骨化遅延」という、表 40 と同じような表現になっております。これでよろしいでしょうか。

○ 中塚専門参考人

はい。

○ 長野副座長

参考資料とした理由ですけれども、先ほどの(5)と同じように、投与経路の違いというものを入れておくということによろしいでしょうか。

○ 中塚専門参考人

はい。

○ 代田専門委員

結構です。

○ 堀部課長補佐

すみません、今の試験なのですけれども、やはり500のところ「食欲不振」が出てくるので、これは「摂餌量減少」に直します。

○ 長野副座長

はい、お願いいたします。

○ 山添委員

先生、これ、マウス、「DB4」と書いてあるのですけれども、「DBA」でもないのですか。

○ 長野副座長

中塚先生、いかがでしょう。

○ 中塚専門参考人

いや、ここ、どんな系統かなと思ったのですけれども、「DB4」と書いてあるので。

○ 山添委員

いや、誤植で、「A」の間違いではないかなと。

○ 長野副座長

確かに、「DB4」なんて聞いたことないです。普通「DBA」ですね。

では、これは事務局のほうで確認、お願いできますでしょうか。

○ 山添委員

抄録にも「DB4」と書いてあるから、わからないのですけれども。

○ 堀部課長補佐

確認します。

○ 長野副座長

では、まだ途中なのですが、事務局今後の進め方を説明してください。

○ 南係長

本日、生殖発生まで御審議いただきまして、確認事項、今の「DBA」以外は特に確認事項はなかったかと思えます。

評価書のほうは修正幾つかございますので、次回の御審議の前に修正したものをお送りさせていただきますので、よろしくお願いいたします。

○ 長野副座長

あと、何かございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

開催日程の御連絡をしたいと思います。

本部会でございますが、次回は、11月お休みで、12月3日でございます。

幹事会でございますが、11月19日、火曜日でございます。幹事会の先生方には先ほどメールで御連絡しましたが、幹事会の開始時刻が通常と若干異なりますので、よろしく願いいたします。

また、先生方のお手元に食品安全委員会のジャーナルの表紙の写しと投稿規定を配布させていただきました。現在、ジャーナル創刊号の発刊に向けた最終段階にまいっております。創刊号は紙媒体とオンラインの両方で、また、2号以降はオンラインジャーナルの形で発行させていただきます。先生方の中でもし何か投稿し得るようなものがございましたら、ぜひ御投稿いただければという御案内のために配布させていただきましたので、よろしく願いいたします。

事務局から以上でございます。

すみません、事務局の整理不足で、いろいろと先生方に混乱来しましたことをおわび申し上げます。申しわけありませんでした。

以上です。

○ 長野副座長

では、ほかに何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。よろしいでしょうか。ありがとうございました。