

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第三部会 第37回会合議事録

1．日時 平成26年8月27日(水) 14:00～17:15

2．場所 食品安全委員会中会議室(赤坂パークビル22階)

3．議事

(1) 農薬(プロマシル)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、高木専門委員、田村専門委員、中山専門委員、八田専門委員、
増村専門委員、義澤専門委員

(食品安全委員会)

山添委員、佐藤委員

(事務局)

姫田事務局長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
丸野専門官、進藤技術参与、賀登係長、木村専門職、小牟田専門職

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 プロマシル農薬評価書(案)(非公表)

資料3 論点整理ペーパー(非公表)

資料4 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について

6．議事内容

横山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第37回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

なお、内閣府におきまして5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほど、よろしく願いいたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方8名に御出席いただいております。

また、食品安全委員会から2名の委員が出席しております。

また、局長の姫田は公務のため少し遅れて出席する予定でございます。

それでは、以後の進行を三枝座長にお願いしたいと思います。

三枝座長

それでは、議事に入りたいと思います。

本日の議題は、農薬（プロマシル）の食品健康影響評価について行いたいと思います。開催通知でもお知らせしましたがけれども、本日の会議は非公開ということでお願いいたします。

それでは、事務局から資料の確認をお願いします。

横山課長補佐

お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2 プロマシル農薬評価書（案）。

資料3 論点整理ペーパー。

資料4 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件についてといたしまして、急性参照用量の設定に関する評価書の記載について議論されましたので、そちらの資料を御用意させていただきます。

資料は以上でございます。不足等がございましたら、事務局までお申しついただければと思います。

三枝座長

委員の先生方、資料はよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

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等への参加に関する事項についての御報告をお願いします。

横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等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。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、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専門委員はいらっしゃいませんでした。

以上です。

三枝座長

ありがとうございます。

先生方、相違ないですか。

（「はい」と声あり）

三枝座長

ありがとうございます。

それでは、プロマシルの食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯も含めて事務局から説明をお願いいたします。

小牟田専門職

それでは、御説明させていただきます。

まずは資料2の評価書プロマシルの3ページを御覧ください。2行目、審議の経緯がございます。1965年4月30日、初回農薬登録、2005年11月29日、残留農薬基準告示、2013年6月17日、第478回食品安全委員会で要請事項が説明されてございます。

続きまして、6ページをお願いいたします。26行目、開発の経緯でございます。プロマシルはウラシル系の除草剤であり、光合成のヒル反応を阻害し、枯死に至らしめるとされております。

続きまして、7ページをお願いいたします。10行目、1.動物体内運命試験でございます。

13行目、a.血中濃度推移といたしまして、血漿及び血液中薬物動態学的パラメータは表1に示されてございます。こちらの表1に関しまして、永田先生より、AUCの算出を求めてくださいということでコメントをいただいております。今、申請者のほうが準備中でございます。

25行目、b.吸収率でございます。27~28行目にかけて、吸収率は低用量群で少なくとも54.5~57.2%、高用量群で少なくとも60.0~63.7%と算出されてございます。こちらに関しまして、8ページ、2行目、永田先生から、糞中の未変化体の量が1.2~1.8% TARであり、残りが全て代謝産物ならば、吸収率はもっと高く見積もってもいいのではないのでしょうかとコメントをいただいております。

また、中島先生より、7ページの27~28行目の網かけ部分につきまして、どこから来た値かわかりませんでしたということでコメントをいただいております。中島先生のコメントに対しまして、【事務局より】といたしまして、12ページを御確認いただきたいと思っております。12ページの表5におきまして、単回経口投与群の糞を除いた値を合計し、吸収率として算出させていただきました。

続きまして、8ページにお戻りください。13行目、分布でございます。

20行目、消化管、肝臓、腎臓、甲状腺及び副腎に高い分布が認められたと記載いたします。

25行目、永田先生からのコメントでございます。20~22行目にかけての網かけ部分の% TARは、高用量の T_{max} 時なのか、また数値の根拠が抄録の-16には見当たらないので、メーカーに問い合わせてくださいということでコメントをいただいております。

【事務局より】といたしまして、 T_{max} といたしましては、高用量群の C_{max} 到達時点を抄録の-13ページの表2の投与12時間後を T_{max} と記載し、このときの値を抄録の-18ページの表5-2より確認いたしまして、記載してございます。こちらの値といたしま

して、組織合計が雄で 7.0%TAR、雌で 7.2%TAR、消化管内容物といたしまして、雄で 88.0%TAR、雌で 90.4%TAR となっております。抄録 - 16 ページにおける数値の根拠については、メーカーに問い合わせ中でございます。

横山課長補佐

少し補足しますと、この評価書の記載自体は T_{max} 付近の数字になるように数字を確認して記載しているところですが、抄録の - 16 ページの記載がどの用量のものかというのが明確でなかったため、その点については事務局のほうで確認して、適宜、必要に応じて修正するなど対応したいと思います。

小牟田専門職

続きまして、9 ページ、3 行目、代謝でございます。

9 行目ですけれども、尿中の主要成分は代謝物 H であり、その他の代謝物として、A、C、D、I、J、K、L、M、N、O が認められました。糞中においても尿中と同様の代謝物が認められまして、血漿、肝臓及び腎臓における主要成分は未変化のプロマシル又は代謝物 A ございました。

9 行目、中島先生のコメントでございます。代謝物 B のグルクロン酸抱合体ではないと区別できますでしょうか。LC-MS にて代謝物 B と代謝物 C の保持時間が異なるなら区別できると思いますがということ、代謝物 O について、どのような代謝反応由来と考察できるでしょうかということで、申請者に確認いたしまして、回答を準備してございます。

続きまして、12 ページ、1 行目、永田先生よりコメントをいただいております。11 ページの表 4 に関しまして、網かけ部分の未変化体が低用量で認められるのに高用量では認められないのは理解できない。メーカーに説明を求めてくださいということに関しまして、こちら後ほど申請者に御確認いただければと存じます。

続きまして、12 ページ、5 行目、排泄でございます。

8 行目、尿及び糞中排泄率は、表 5 に示されてございます。

9 行目から、投与放射能は、反復投与群の雄において尿及び糞で同程度排泄されたが、その他の投与群では主に尿中に排泄されたとございます。

続きまして、12 ページ、17 行目、(2) ラット でございます。こちらは詳細が不明のため、参考資料としてございます。

18 行目、1 カ月混餌投与を行いまして、尿を採取して、代謝物同定・定量試験を実施いたしました。結果は表 6 に示されてございます。

表 6 の代謝物 A の値につきまして、中島先生から数値の訂正がございましたので、修正させていただきました。

以上で動物体内運命試験は終了いたします。

三枝座長

ありがとうございます。

本日は、永田先生と中島先生は両先生とも御欠席ですので、今、説明されたことを、申

請者からの回答も含めてまとめていただいて、お2人の先生に確認していただければと思いますので、よろしくをお願いします。

それでは、植物体内運命試験のほうに進んでください。お願いします。

小牟田専門職

それでは、御説明を続けさせていただきます。

13 ページ、4 行目、2 . 植物体内運命試験でございます。

5 行目、(1)オレンジの試験が実施されております。土壌処理が実施されておきまして、17 行目、果実において代謝物 R が最大 87.7%TRR (0.062 mg/kg)、代謝物 Q 及び S が合計で最大 20.1%TRR (0.010 mg/kg) 認められてございます。

続きまして、14 ページ、7 行目、(2)パイナップルが実施されてございます。

15 ページを御覧ください。2 行目におきまして、果実中の総残留放射能及び代謝物は表 10 に示されてございます。表 10 を御覧いただきますと、D と B、C、D の抱合体が 10%TRR 以上認められてございます。

続きまして、9 行目、処理 22 か月後の果実におきまして、酵素処理、酸化水分解後に代謝物 B、C 及び D が 12.1%TRR、21.5%TRR 及び 32.8%TRR に増加してございます。

続きまして、16 ページ、14 行目をお願いいたします。(3)オレンジの試験でございます。こちら詳細が不明のため、参考資料として記載させていただきました。オレンジの苗木を ¹⁴C-プロマシルを含む 1L の培養液で栽培し、植物体内運命試験が実施されてございます。

18 行目、苗木に取り込まれた放射能は 5%TRR 以下となっております。

また、15 ページの 18 ~ 21 行目に記載させていただきました植物代謝のまとめの記載でございますが、こちらを 16 ページの 23 ~ 26 行目にそっくりと移動させまして、事務局修正とさせていただきます。

続きまして、17 ページの 3 . 土壌中運命試験でございます。

2 行目、(1)好氣的土壌中運命試験でございます。

8 行目、主要分解物は CO₂ でございます。そのほかの分解物として、A、C、D、G 及び U が認められました。

推定半減期としましては、非滅菌区では 275 日、滅菌区では 1 年以上と算出されてございます。

続きまして、18 ページでございます。2 行目、(2)嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施されております。

10 行目、主要分解物は分解物 G であり、分解物 U、A、C、D が検出されてございます。

21 行目、推定半減期といたしまして、39 日と算出されてございます。

続きまして、26 行目、(3)土壌中運命試験でございます。こちら詳細が不明のため、参考資料として記載させていただきました。容器内試験とは場試験が実施されてございます。

31 行目、容器内試験としまして、CO₂の発生量は 25.3%TAR、土壌中の残留放射能は 47.5%TAR でございました。

35 行目、ほ場試験としまして、ほ場にステンレス管を埋め込み、土壌中運命試験が実施されました。

19 ページの 4 行目をお願いいたします。いずれの土壌層抽出液中においても、未変化のプロマシルが約 90%TRR 認められまして、分解物として A、B 及び D が僅かに認められてございます。

続きまして、19 ページ、10 行目、(4)土壌吸着試験でございます。こちらは 14 行目、吸着係数として 37~73 でございました。

続きまして、17 行目、4 . 水中運命試験でございます。

(1) 加水分解試験としまして、pH 5、pH 7、pH 9 のいずれの pH におきまして、プロマシルの加水分解は認められませんでした。

続きまして、25 行目、(2)水中光分解試験でございます。30 行目、推定半減期は pH 5、pH 7、pH 9 の緩衝液中でそれぞれ、326 日、102 日及び 7 日、太陽光(東京、春期)換算では、それぞれ 857 日、268 日及び 18 日でございました。

続きまして、20 ページ、9 行目をお願いいたします。(3) 水中光分解試験(非滅菌自然水)が実施されてございます。

16 行目、標準水及び河川水中における推定半減期は約 1 か月及び約 2 か月でございました。

代謝物といたしまして、分解物 V、Z、W、X、ZA、Y が生成されると考えられてございます。

続きまして、21 ページをお願いいたします。4 行目、(4) 水中光分解試験(滅菌蒸留水)が実施されてございます。

9 行目、推定半減期は 6.72 時間、太陽光(東京、春期)換算で 52.0 時間でございました。

続きまして、14 行目、5 . 土壌残留試験が実施されております。こちらの結果は表 14 に示されてございまして、ほ場試験の 10 kg ai/ha の水和剤におきまして、洪積・埴土で推定半減期は約 140 日、2.25 kg ai/ha 粒剤で、洪積・埴土におきまして推定半減期は約 26.1 日となっております。

続きまして、25 行目、6 . 作物残留試験が実施されてございます。プロマシルを分析対象として実施されてございます。最大残留値は、処理 97 日後に収穫した温州みかんの果皮の 0.021 mg/kg でございました。

以上で植物、環境を終わります。

三枝座長

どうもありがとうございます。

担当の先生方からは事前にはコメントをいただいていませんけれども、田村先生、久し

ぶりですから何か。

田村専門委員

私は事前にお送りしていたと思うのですが。

横山課長補佐

先生、すみません。コメントなしというメールをいただいていたと思っていたのですが。

田村専門委員

そうですか。そうですね。それで結構です。特にございません。

三枝座長

ありがとうございます。

横山課長補佐

先生、でも、事前でなくても、この場で御教示いただければ。

田村専門委員

ちょっと確認を。

三枝座長

では、田村先生がちょっとパソコンを見られている間に。

田村専門委員

多分そういう連絡をしていたと思います。ぼおっとして、すみません。

三枝座長

中山先生はいかがでしょう。

中山専門委員

いつも事前の連絡がなかなかできなくてすみません。抄訳のほうはあまりなかったのですけれども、こちらの分厚いほうに関してでも大丈夫なのですか。

三枝座長

はい。

中山専門委員

- 36 ページの代謝なのですけれども、ここで2つ気になることがあって、1つは、代謝物 A から Q に行くと。逆に、Q から A に容易に代謝されるだろうということが、今度は - 87 ページの植物、オレンジ代謝試験の最後のほうに書いてあるのですね。パイナップル代謝試験の前、推定されたの前に、3行目かな。これらの抱合体は容易に代謝物 A に逆変換されると考えられたと書いてあるのですけれども、恐らくそれはあまりないと思うのです。植物の代謝だと、物にもよるのですけれども、一回配糖体になったらあまり切れないのではないかと思います。

結局 A に戻るので、A は動物にもあるからオーケーだろうという論理になっているのですけれども、恐らくあまり A には変わらないので、本当は Q の毒性みたいなものを調べるほうがいいのだろうけれども、今までの傾向を見ると、配糖体も一緒に、その前のものと同じような毒性という想定でやっているのですかね。今まで何回かやった感じだと、そう

という意味では、いいのかなと。

あるいは絶対的な残留量が少なそうなので、本質的な結論には変わりはないのだろうけれども、基本的に A に戻ることはあまりないだろうということです。

もう一つは、R から S に行くだろうと書いてあるのですけれども、これも恐らくこの代謝はなくて、S は Q からできるのだと思います。

もう一度整理しますと、A から Q へは一方通行ですね。S は Q からできる。R から S に行くことは恐らくないだろうと。では、R から Q に行くか、S から Q に行くかというところ、これは植物体内ではあまりないと思うのですけれども、人間の胃に入ったときに、酸性条件で2つとも容易に Q に戻るのだと、多分、胃酸の中で Q に変換されるのだろうと。だから、そういう意味では戻るというのはあり。ちょっと複雑ですけれども、すみません。

要するに、植物体内で戻るということはあまりないのだろうけれども、人間の胃に入ったときに、胃の酸で S から Q、R から Q へ戻るという理解でいいのかなと。

三枝座長

今日は申請者が4時から来るということですので、そのときに確認していただけますか。

中山専門委員

わかりました。

私はやはりまだ慣れなくて、この場合、代謝物 A がラットが食べたときにできると。でも、Q はラットは恐らく作っていないのですね。その場合に、実際に TRR が多いのは Q だとしたときに、そのへんの扱いはどうすべきなのだろうと、私も動物のほうはよくわからないので、この際ですから一般的な考え方を教えていただけないかなと。

三枝座長

事務局、よろしいですか。

横山課長補佐

一般論で御説明させていただきますと、配糖体になった場合に非常に水溶性が高まる、極性が高まるので、消化管からの吸収が少なくなると一般的に考えておりました、また、仮に糖の抱合体ですと、腸管内で切れることがあっても、その場合に切れたもとのアグリコンのほうでラットでできるものかどうかというところを検討して、このものの影響というのをいつも御検討いただいているところでございます。

中山専門委員

わかりました。それで、今までも配糖体はもとのものと同じという扱いで。

横山課長補佐

はい。

中山専門委員

わかりました。ありがとうございます。

三枝座長

山添先生、今、動物のお腹に入ったら胃で可逆的になるのではないかというお話があり

ましたけれども、それでコメントをいただけますか。

山添委員

まず最初に、抱合体の取り扱いについては、今の横山さんの話のとおりだと思います。

それから、糖に更に付加をしているこれらの酸がついたものについては、恐らく一部は、今、中山先生がおっしゃったように切れて糖になって、それでグリコシダーゼでさらに切れて A に行くのだらうと思います。もしくはこのままの形で吸収はされないの、今度の場合、利用されないでそのまま糞中に出ていくと考えればいいのではないかと思います。

三枝座長

ありがとうございます。

田村先生、いかがでしょうか。

田村専門委員

私がお送りしたものではありませんが、表 7 と 8 で残留放射能が異なるのは、異なる実験だからでしょうかという問い合わせをしています。例として、果実の 117 日では、表 7 で 0.039、表 8 で 0.090 と 2 倍以上になっているのですけれども、それは実験が違うからでしょうかと、ただそれだけです。大したことではございませんが、そういうのをお送りしているのです。

ただ、御指摘のとおり、問題とするコメント等はございませんと書いているのは正しい、メールの本文にはそう書いていますが、そこに添付している資料に入れていました。申しわけありません。

もう一つは、最後の健康影響評価のところでは化合物の名前を 1 つ入れていました。30 ページの 13 行目に、植物の代謝試験の結果ということで、果実において代謝物 D、D の抱合体、代謝物 A の抱合体 Q/S と、代謝物 A の抱合体という言葉を追加しています。

堀部課長補佐

コメントを入れているので、今日の配付資料とは少しページがずれておまして、今のところは、今日お配りした評価書では 37 ページの 13 行目のところの御指摘です。

田村先生、申しわけありません。

田村専門委員

いえ、私が本文に問題ないと書いたもので、すみませんでした。

三枝座長

では、今、田村先生が御指摘になった数値は確認していただいて、後ほど田村先生に御覧になっていただいて、それで判断していただくということによろしいでしょうか。

田村専門委員

はい。中身については全く問題ございません。

三枝座長

ありがとうございます。

それでは、その数値については申請者に問い合わせてみて、確認した上で修正していた

だきたいと思います。よろしく申し上げます。

堀部課長補佐

多分ですけども、両方のデータ、表7のほうは燃焼法での分析で、代謝物の分析は恐らく液クロでやっているの、試験手法の違いで起こっている。抄録から、表7のほうは燃焼法ということがはっきり書いてあるので、恐らく実験手技の違いがこの結果をもたらしているということだと思います。

田村専門委員

実験が異なるからということですね。異なる実験のせいでしょうかと、ただ確認だけです。

堀部課長補佐

そのとおりだと思います。

三枝座長

田村先生、確認されたということで、よろしいですか。

田村専門委員

結構です。

三枝座長

ありがとうございます。

それでは、次に進んで、一般薬理以降をお願いします。

小牟田専門職

それでは、続けさせていただきます。

22 ページをお願いいたします。1 行目、7 . 一般薬理試験でございます。結果は表 15 に示されてございます。ヘキソバルビタール睡眠の試験がマウスで実施されておりまして、結果として睡眠時間の延長が認められてございます。

続きまして、9 行目、8 . 急性毒性試験でございます。結果は表 16 に示されてございます。表 16 を御覧いただきたいと思います。経口投与のラットにおきまして、雌で 550 から、雄で 701 から所見が現れてございます。また、マウスにおきましては、雌で 860、雄で 931 からとなっております。

続きまして、23 ページ、5 行目をお願いいたします。9 . 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。皮膚に対しては刺激性が認められませんでした。眼に対しては軽度の刺激性が認められました。皮膚感作性試験の改良 Buehler 法が実施されて、皮膚感作性は認められませんでしたと記載させていただいてございます。

以上で一般薬理試験から皮膚感作性まで終了です。

三枝座長

ありがとうございます。

ここまでのところでは、義澤先生、特にありませんか。

義澤専門委員

特にコメントはありません。

三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

高木専門委員

特に。

三枝座長

ありがとうございます。

ここまでは問題ないようですから、亜急性試験をお願いします。

小牟田専門職

続けさせていただきます。

24 ページをお願いいたします。2 行目、10 . 亜急性毒性試験でございます。(1) 90 日亜急性毒性試験 (ラット) 製剤で行われてございます。無毒性量は雌雄で 500ppm と考えられてございます。

23 行目、【事務局より】といたしまして、本試験は 80%水和剤を用いた試験でございます。反復経口投与毒性試験では、80%製剤及び原体を用いて試験が実施されており、両者の無毒性量に大きな差異はないとして、原体を用いた試験に代替可能との説明がなされていたため、評価資料といたしました。本試験の取り扱いについて御議論いただきたく存じます。

続いて、25 ページをお願いいたします。4 ~ 12 行目といたしまして、義澤先生、高木先生、小野先生、三枝先生より、評価資料とするということによいですとコメントをいただいております。

また、三枝先生より、15 行目ですけれども、亜急性毒性試験については、げっ歯類 1 種しか試験をしていません。しかも古い試験結果で信頼性は担保されているのでしょうか。非げっ歯類はイヌの慢性試験で代替できるとの申請者の説明は受け入れられるのですかとコメントをいただいております。

また、19 行目、三枝先生より、表 18 の網かけ部分の写真を拝見したいとコメントをいただいております。後ほど申請者に御確認いただければと思います。

また、25 行目、義澤先生より、原体と 80%水和剤では、無毒性量には大差はありませんが、亜急性、慢性・発がん性試験で異なる毒性が観察されています。特に甲状腺過形成です。慢性・発がん性試験の結果について、評価書への記載は必要ないでしょうか。80%水和物 (製剤) は残り 20%が鉱物質微粉等ですということで、プロマシルの甲状腺発がんに関する論文が EPA の研究者から公表されており、甲状腺ホルモン TSH の変化は見られないようですということでコメントをいただいております。

また、義澤先生から、35 行目といたしまして、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大は雌 2,500ppm (A) (B) で 2/5 例で有意差は見られませんが、影響と判断します。

また、38 行目に、雄で見られている腎臓の尿細管上皮再生に関して、部会で確認させて

くださいということでコメントをいただいております。

41 行目、【事務局より】といたしまして、80%水和剤を用いて実施されました2年間慢性毒性試験のラット及びイヌに關しまして、先ほどの義澤先生のコメントより、評価書の29ページと32ページに追記させていただきましたので、後ほど御説明いたしたいと思えます。

また、ラット3世代繁殖試験及びウサギ発生毒性試験も製剤を用いて実施されておりますが、投与量が1用量又は2用量で実施されていたため記載いたしませんでした。

以上でございます。

三枝座長

ありがとうございます。

まず最初に、表18ですけれども、義澤先生と小野先生から、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大を加えてはどうかという御意見を伺ってしまして、義澤先生はコメントでも触れられておりますけれども、一言御説明願えますか。

義澤専門委員

まず肝臓の小葉中心性肝細胞肥大ですが、雌の2,500ppm(A)と(B)の群ともに、2/5例で観察されています。90日試験では自然発生で肝細胞肥大はなかなか見られることがないので、これは有意差がなくとも、この剤の影響と判断すべきと考えまして、コメントさせていただきました。

三枝座長

ありがとうございます。

この点に関して、高木先生、いかがですか。

高木専門委員

私も同意見で、毒性ととったほうがいいと思います。

三枝座長

ありがとうございます。

それでは、この肝臓の所見を毒性に加えていただきたいと思います。

それと、義澤先生も気にされている腎臓の所見なのですけれども、これは、今日申請者が来ることなので、後ほど確認したいと思えます。

義澤専門委員

はい。

三枝座長

それと、私がコメントで書かせていただきましたけれども、普通はガイドラインによると、げっ歯類と非げっ歯類でそれぞれ試験をとということなのですが、申請者は、げっ歯類は1962年の古い試験だけ、それから、非げっ歯類は1年のイヌの試験があって、その成績から考えると亜急性試験は必要ないのではないかというコメントをしていますけれども、これについて、高木先生、御意見をいただけますか。

高木専門委員

確かに短期の試験がラットだけというのはありますけれども、一応長期ではマウス、ラット両方あるので、あえて新規の試験を要求しなくてもよいのではないかと考えています。

イヌの1年についても、確かに特にこれといった毒性が見られていないので、より短期のところをあえて見る必要もないのかなという気はいたします。

以上です。

三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生、いかがですか。

義澤専門委員

これは、ガイドライン上、げっ歯類は通常ラットと書かれていますね。だから、ガイドライン上は問題はないですね。

横山課長補佐

げっ歯類はラット、それと、非げっ歯類をもう一種。

義澤専門委員

そうですね。通常イヌと書いてあります。だから、ガイドライン上は問題ないということと、90日試験は non-GLP 試験だということですね。信頼性がどうなのかというところがまた問題になってくるとは思いますが、仕方がないという言い方がいいのかどうかかわらないですが、毒性評価は可能ではないかと私は思います。

三枝座長

ありがとうございます。

それでは、亜急性試験はこの成績で評価できるという御判断です。

ただ、事務局としてはアクセプタブルですか。

横山課長補佐

すみません、ちょっとすれ違いですけれども、ガイドライン上は一応、げっ歯類の通常ラットと非げっ歯類のイヌが求められておまして、この試験の場合はイヌの亜急性の試験がございません。げっ歯類につきましては、製剤の試験が1本ございます。製剤の試験につきましては、小牟田からも説明させていただきましたが、ほかの試験との比較などからプロファイルが原体と同じようにとれているのではないかとということ。義澤先生からもコメントいただきましたが、水和剤であって、補助成分が鉍物質微粉等だけであるということから、ラットについては内容を読んでいただけるか御確認させていただいた次第です。

あと、イヌについてなのですが、こちら申請者のほうの説明が少しございまして、説明が漏れておりましたので補足させていただきます。抄録ですと - 33 ページ、34 ページに少し説明がございまして、イヌの1年の試験のほうで、血液学的検査、血液生化学的検査は3か月、6か月も検査しているようで、少なくともこの説明では、3か月の検査結果を見ると特段の影響なども出ていなくて、よって1年の試験をもって何とか読んで

ほしいという説明が出ておりますので、こちらを御覧いただきまして、亜急性の試験が本剤についてはないのですけれども、毒性プロファイルについて把握いただいて、御評価いただくことは可能かどうか、御議論いただければと考えているところでございます。お願いいたします。

三枝座長

今までのところ、高木先生も義澤先生もそれで御納得いただいているようですので、特に亜急性のイヌの試験は要求しなくてもいいということで、この部会の結論としたいと思えます。

納屋副座長

部外者ですけれども、発言してよろしいですか。

三枝座長

どうぞ、お願いします。

納屋副座長

私の守備範囲の外なのであまり口出しはすべきではないと思いますけれども、明らかにガイドラインからは外れていて、イヌの3か月のデータがないのは事実なのですね。ただし、科学で考えて、3か月の時点での血液検査のデータがあるから、まあ、評価ができるよねということは構わないのですけれども、申請者の抄録の何ページかな。1年の試験で代替できるから3か月は要らないよねというのはあまりにも生意気過ぎて、これはおきゅうを据えないといけないのです。

それで、申請者がお見えになるということなので、ちょっとお尋ねしたいのですが、1年の試験の投与量設定が、その前に先行した2年の試験の結果から1年の試験の投与量設定をしているのですね。そのときに、イヌが食べなくなるぎりぎりの用量が625と書いてあって、2年の試験をいきなりやったとは思えなくて、当然そのpilot studyがどこかにあるはずなのです。古いだろうけれども、そこに3か月の試験があるのではないかと私は思うのです。もしもあるのであれば、参考資料でいいから出しておくれよねということ、せっかく申請者の方がお見えになるので、あるのかないのかだけをお尋ねするということはしてもいいかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

三枝座長

ありがとうございます。

私個人としては、実はそれは、納屋先生が御懸念のとおりなのですけれども、今度、事務局で追記してくれました32ページの2年の試験が、これは1966年なのですね。ですから、1966年のこの時点の前で、多分、先生がおっしゃったような試験はされているでしょうけれども、それが出てくるかどうかは申請者に確認したいと思えます。

どうぞ。

堀部課長補佐

今、座長がおっしゃった32ページに追記した試験というのは、抄録の - 165 ページ

からの製剤の試験です。先生は恐らくそこにその2年の設定をするための用量設定根拠があるだろうということなのですが、実は残念ながら - 165 ページでは用量設定根拠は高らかに不明と書いてあるので、よくわからないと思います。

ただ、先生がおっしゃるように、申請者が来るものですから、それはむしろ聞いていただいたほうがきれいかなと思いますけれども、恐らく答えとしては、高らかにわからないということになるのではないかとということまでは申し上げておきます。

納屋副座長

これはデュポンの社内の研究所でやっているのですよ。だから、やったかやらなかったかの根拠ぐらいは資料を持っているはずですよ。ハスケル研究所でやっているのは間違いないので、そこには試験をやったかどうかだけの記録ぐらいはあるはずですよ。間違いのないと思います。用量設定試験をやらなくていきなり2年の試験をやるような、そんな冒険はしません。

堀部課長補佐

先生がおっしゃるように、常識的に考えればそうかなという気はいたしますが、後は申請者にお尋ねいただければと思います。よろしくお願いします。

三枝座長

先生、どうぞ。

田村専門委員

私も門外漢ですが、義澤先生の水和剤を使った実験というのに私も非常に危惧がありまして、要するに、原体の同等性をここで見られるかどうかということですね。原体は不純物を混入しているので、水和剤の試験だとプロマシル 80%で、実際商品化されるときに含まれるであろう不純物の影響はここでは見られていない。この書き方だと、プロマシル 80%、鉍物質微粉等 20%ですから、つまり、原体との同等性というのがここでは明らかに異なっている。それがこのラットの試験で評価できるのかということなのです。恐らくそこを義澤先生は懸念なさっているのだと思いますが、違うのですか。

義澤専門委員

違うのです。

堀部課長補佐

多分、義澤先生の 80%水和剤というのは、プロマシルの原体が 80%で、あとは鉍物質微粉が 2 割含まれている、いわゆる一般に売られている 80%の製剤なので、8 割はプロマシルであって、あとが鉍物質だけだったら使ってもいいねというのが義澤先生の御意見ですね。

義澤専門委員

そうです。それでコメントさせていただきました。

田村専門委員

ということは、私の今の質問とは違いますね。

堀部課長補佐

先生の発想とは逆ですね。

田村専門委員

逆ですね。私の懸念は、原体との同等性がない試験なので、不純物等の影響を見ることができていない試験だということです。

堀部課長補佐

プロマシル 80%というのはプロマシルの原体なので、いわゆる原体の不純物は、ここには考慮されているはずで、それが 8 割と、それ以外にまぜ物が 2 割入っているという形です。

横山課長補佐

先生のおっしゃっている不純物というのは、製剤化するときには原体とまぜる補助成分のことですか。

田村専門委員

違います。

横山課長補佐

そうではなくて、原体の不純物ですか。

田村専門委員

原体を製造するときに、今、規格が決まっていますね。95%以上ですかね。それと、1%以上の不純物が存在すれば、その毒性を見なさいということが決まっているわけです。要するに、市販化するときに製造するであろう原体というのは、不純物も含めた形で毒性試験を行って評価するということです。この抄録の書き方からすると、検体純度 80%水和剤になっているのです。それでプロマシル 80%と書いてあるので、この見方から。

横山課長補佐

この場合のプロマシルというのは、いわゆる原体を 80%使っているということです。

堀部課長補佐

混在物も込みのものが 80%。

横山課長補佐

原体の中に混在物が入っているのですけれども、それを丸ごと使って製剤化していますので、原体同士の同等性は確保されております。

堀部課長補佐

抄録の - 12 ページに原体の成分組成というのがあると思うのですけれども、3 番の表です。原体の成分組成と書いてある、この表の中に書いてあるもの全て入っているものがプロマシル 100%というものなのですね。プロマシル原体。 - 12 ページの 3 番です。これがプロマシルです。これが 8 割なので、原体製造時の不純物、混在物に当たるものは、8 割含まれているプロマシルの中にはこれだけ入っているものを使っています。それがプロマシル原体と称されるもので、それが 8 割に、鉍物質の粉を 2 割混ぜたものという組成

です。

義澤専門委員

だから、製造過程中の不純物込みで 80%ということですね。

堀部課長補佐

込みです。それが 8 割入っているということです。

義澤専門委員

医薬品などであれば厳密に分けますけれども、この場合は分かれていないということですね。

山添委員

田村先生、表記の仕方を変えたらいいですか。例えば 80%水和剤と今書いてあるのを、プロマシル原体を含む水和剤という表記に変えれば意味的には同じになりますね。

田村専門委員

そうですね。例えば抄録の - 28 ページを見ていただくと、検体純度と書いて 80%水和剤と書いてあるのです。純度と書くと purity になってくるので。

横山課長補佐

ここは多分、検体と書くべきところを検体純度と書いてしまった誤りではないかと思えます。

田村専門委員

そうですね。そのように我々が良心的に解釈して見ると。

三枝座長

先生、それは申請者に後ほど確認したらいかがですか。

田村専門委員

わかりました。

中山専門委員

ちょっと頭の中を整理したいのですが、この 80%水和剤の組成は、プロマシルが 80%で、鉱物質微粉等が 20%で、水というのは。

横山課長補佐

これは水和剤で、物としては粉だと思います。水にまぜて使うものということです。

中山専門委員

水に混ぜて使う用で、これは粉なのですね。

横山課長補佐

そうです。

中山専門委員

よくわかりました。

田村専門委員

ここはプロマシル原体 80%。

横山課長補佐

そうです。

三枝座長

では、これは後ほど申請者に確認してということで、よろしくをお願いします。

どうぞ。

中山専門委員

水和剤という書き方と水和物という書き方があるのですけれども、これの 25 ページの 29 行目かな。この違いは何なのですか。

横山課長補佐

すみません、多分これは水和剤のことだと思います。事務局の記載ミスです。申しわけございません。

堀部課長補佐

座長、いずれにしても、先ほどのお話だと、この試験自体の評価は、申請者の回答によって多少変わるかもしれないけれども、製剤の試験でも今のところは恐らく見られるねということで、あとは申請者に聞きましょうということと、納屋先生も、1年のものだけでイヌを見るのはどうよというのが90日のところで論点として上がってくるという理解で、そこは間違いはないですか。

三枝座長

はい。

堀部課長補佐

ありがとうございます。

三枝座長

ですから、90日をなぜ実施していないのかということも含めて申請者に後ほど確認したいと思います。

先ほどからありますけれども、毒性の先生方は、申請者の言っていることで評価できるのではないかということは一方向にありますけれども、なぜやらないかということも確認はしたいと思います。

あと、義澤先生の、ほかの臓器に対することなのですから、これは慢性のときにもう一度議論したいと思いますので、よろしくをお願いします。

義澤専門委員

はい。

三枝座長

それでは、慢性試験のほうをお願いします。

小牟田専門職

続けさせていただきます。

25 ページ、46 行目、11 . 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。(1) 1 年間慢

性毒性試験がイヌで実施されてございます。

26 ページ、9 行目をお願いいたします。無毒性量は雄で本試験の最高用量 625 ppm と考えられてございます。

13 行目、【事務局より】といたしまして、雌で認められた体重増加抑制について、食味の低下によるものと説明されておりますが、雄では摂餌量の減少が認められないため、毒性としました。御検討くださいということに関しまして、17 行目、義澤先生より、食味の低下が雌のみで観察された理由がわかりません。申請者の考えを確認させてくださいということでありまして、申請者は回答を準備中でございます。

20 行目、高木先生、小野先生、三枝先生より、事務局案に同意しますということで回答いただいております。

続きまして、27 行目、義澤先生より、動脈炎が観察されていますと。被験物質投与による影響を否定した根拠を明確にさせていただきたいと思っておりますということでコメントをいただいております。

また、32 行目、義澤先生より、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の軽微な減少が有意差ありで、対照群に比べて 10%程度の減少ということで、こちらも被験物質投与による影響と判断したほうがよいと思っておりますということでコメントをいただいております。

38 行目、小野先生より、同じく赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットの低下についてコメントをいただいております。

27 ページをお願いいたします。1 行目、義澤先生より、雄の被験物質投与群で精巢の精細管萎縮・変性が観察されていますと。こちらは被験物質投与による影響を否定した根拠を明確にさせていただきたいということでコメントをいただいております。EPA のほうには根拠が示されておりましたということでございます。

また、イヌ 2 年間の試験はデータが入手可能でしょうかということでコメントをいただいております。それも申請者が回答準備中でございます。

続きまして、9 行目、(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)でございます。

19 行目、無毒性量は雌雄で 50 ppm であると考えられてございます。発がん性は認められなかったと記載してございます。

28 ページをお願いいたします。3 行目、義澤先生より、52 週の表は、2 年間のものも含めて構わないと思っておりますということで、27 ページの表 21 - 1 と表 21 - 2 ということで記載してございましたが、こちらを表 21 に一本にまとめさせていただきました。これに関しましては、三枝先生より、表 21 - 2 は不要ですと同様のコメントをいただいております。

また、表 21 の網かけ部分のところが報告書からはきっちり読めません。説明をお願いしたいということでございまして、こちらは事務局で確認いたしまして、体重増加抑制の発症時期に関しましては、報告書を確認しましたところ、「週」は「日」の誤りでござい

ましたので、修正いたしました。

続きまして、20 行目、義澤先生より、雄の 2,500 ppm、雌の 250 ppm 以上で、歯の異常所見の頻度が増加しています。被験物質投与による影響として取り上げるべきだと思いますということでコメントをいただいております。

また、28 行目、義澤先生より、一般状態の観察で、雄 2,500 ppm で口腔腫瘍が増加しています。口腔腫瘍の発現時期、解剖時には消失したのかということと、あるいは口腔腫瘍の部位が適切に標本作製されたかどうかの確認が必要ですのでコメントをいただいております。こちらは報告書のほうで口腔腫瘍につきまして確認いたしましたところ、個々のデータがございまして、発現時期、消失時期は個々によってばらつきがございまして、長くても生存中に 20 日程度で消失しているようでしたので、口腔腫瘍が認められるのは一過性のようですと記載させていただきました。

また、38 行目、義澤先生より、血液学的検査で雌 2,500 ppm に赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値の軽微な減少が見られます。赤血球数減少が 18 か月検査では見られないことから、被験物質投与による影響としなくてもよいと思いましたがということでコメントをいただいております。

また、43 行目、 といたしまして、血液化学検査において、3 か月検査で T₄ の有意な減少が見られていますということでコメントをいただきまして、申請者に被験物質投与による影響と考えなかった理由を確認させてくださいということでございますが、こちらに関しまして、29 ページ、7 行目、【事務局より】といたしまして、抄録の - 53 ページを御確認いただきたいのですけれども、こちらのほうでは、T₄ に関しましては、増加に有意差はございますが、減少には有意差及び用量相関性も認められてございませんでしたので、御確認いただければと存じます。

続きまして、10 行目、義澤先生より、 といたしまして、網膜萎縮に関しまして、Historical data の範囲内の頻度であれば、申請者の考えを受け入れられると思いますということです。

16 行目、 といたしまして、 - 75 に記載されている肺の肺芽細胞腫とは何でしょうかということと、18 行目、 といたしまして、EPA の page 9 では”dose-related increasing trends in thyroid C-cell adenoma and thyroid follicular cell adenoma and/or carcinomas combined in the males”と記載されていますが、抄録 - 83 を見る限りは、このようには判断できませんでしたとコメントをいただいております。

また、22 行目、 といたしまして、抄録 - 55 の肉眼変化の結果では、尾の結節の増加が 2,500 ppm 雄で、卵巣の嚢胞、下垂体腫瘍、乳腺腫瘍の増加が 2,500 ppm 雌で観察されています。病理組織学的検査では、これらの肉眼異常に該当する病変・腫瘍の増加が見られないようです。申請者の説明をお願いしたいと思いますということで、こちらも後ほど申請者に御確認いただければと存じます。

続きまして、29 ページ、(3) 2 年間慢性毒性試験 (ラット) (製剤) でございます。こ

ちらは先ほどの義澤先生のコメントに基づき追記させていただきました。

36 行目、本試験において、1,250 ppm 投与群の雄で肝絶対及び比重量増加、甲状腺限局性明細胞過形成及び涙腺限局性萎縮が、雌で体重増加抑制、摂餌量減少及び甲状腺限局性胞上皮細胞過形成が認められたため、無毒性量は雌雄で 250 ppm であると考えられたと記載させていただきました。

続きまして、30 ページ、2 行目、(4) 18 か月間発がん性試験 (マウス) が実施されてございます。

14 行目、無毒性量は雌雄とも 250 ppm でございました。

また、表 24 に関しまして、小野先生から修正をいただいております。

31 ページをお願いいたします。3 行目、【事務局より】といたしまして、腫瘍性病変における肝腫瘍腺腫の発現数が異なっておりましたので、申請者に確認いたしましたところ、30～31 ページにかけての表 25 なのですけれども、31 ページの肝細胞腺腫の数が誤っておりましたので、こちらを修正させていただきました。

続きまして、31 ページ、8 行目、三枝先生より、30 ページの表 24 の網かけ部分の所見及びボーマン嚢肥厚について写真を拝見したいとのことと、精巣萎縮についてはび慢性精細管萎縮ではということ御意見をいただいております、申請者から回答が届いております。報告書には肝細胞融解の所見が報告されているとのことと、こちらを事務局で確認いたしましたところ、白黒の PDF の写真しかございませんでしたので、本日カラーのものを申請者が準備中とのこととございますので、後ほどあわせて御質問いただければと存じます。

また、精巣及び腎臓の写真は報告書になく、試験機関へ問い合わせているということとございます。

また、抄録の精巣萎縮は、報告書の原記載によりますと Testis Atrophy という記載になってございまして、精細管萎縮ではないということと申請者から回答をいただいております。

続きまして、31 ページ、22 行目、義澤先生からでございますが、細胞内赤血球集積をとともなう肝細胞融解という所見はどのような変化でしょうかということ、これも後ほど三枝先生の質問とあわせて御質問いただければと存じます。

続きまして、31 ページ、28 行目、義澤先生よりのコメントといたしまして、心房血栓症、肺の塵埃細胞、肝臓のび慢性水腫性変化、肝臓の血管壁単核細胞集簇、腎臓の乳頭壊死の増加について、被験物質投与による影響を否定した根拠について申請者に確認したいと思っております。ストレスが原因となっていると考えられ、検体の臓器への直接的な影響ではないと考察されていますが、ストレスで起こるような変化ではないと思っておりますということとコメントをいただいております。

また、36 行目に、本剤の肝臓発がん性についての考察、39 行目に、精巣の変化についてメカニズムの考察を申請者に求めたいとしてございます。

43 行目といたしまして、アミロイド症の発現頻度に用量相関性はなくとの記載がありますが、各臓器におきまして発現頻度が増加していると思いますということでコメントをいただいております。

また、32 ページ、5 行目といたしまして、マウス、ラットの毒性試験で観察された肝細胞肥大、ラットの甲状腺変化のメカニズムについて考察が必要だと思っておりますということで、義澤先生からコメントをいただいております。こちら申請者に御確認いただければと存じます。

8 行目、高木先生より、肺塵埃細胞、心房血栓、精巣萎縮等の変化が文献例を挙げて再考察が必要です。腎乳頭壊死、ボーマン嚢肥厚についても毒性としなかった説明が必要で、抄録のボーマン嚢肥厚が2回出てくるので確認願いますということで、小野先生も同じく、ボーマン嚢肥厚が2回出てくることについて説明をお願いしますということで御意見をいただいております。後ほど申請者に御確認いただければと思っております。

横山課長補佐

これは111ページと112ページに2回出てくるのですけれども、片方は雄の所見数だけ書いてあって雌は0・0、もう片方は雌の所見数だけ書いてあって雄が0・0というものであったのですが、それは雄と雌が分かれて書いてあったということで、合体して見ていただければというものです。

小牟田専門職

続きまして、32 ページ、21 行目、(5) 2 年間慢性毒性試験(イヌ)(製剤)を義澤先生のコメントに基づきまして追記させていただきました。

29 行目に、いずれの投与群においても検体投与の影響が認められなかったので、無毒量は雌雄とも本試験の最高用量の1,250 ppm と記載させていただきました。

【事務局より】といたしまして、34 行目ですが、試験報告書に剖検結果が記載されておりましたので、参考資料として記載するかどうかの御検討をお願いいたしますと記載させていただいております。

以上でございます。

三枝座長

ありがとうございます。

順番に検討していきたいと思っております。

まず、1年間慢性のイヌの試験ですけれども、これに関しては、まずいから体重抑制が起きたのではなくて、やはり毒性だろうということでは、皆さん意見が一致しているようです。

義澤先生から動脈炎のことでコメントされていますけれども、ビーグル犬では比較的動脈炎は見られますが、先生、何かこれに関して。

義澤専門委員

ビーグル犬のペインシンドロームという病気ですが、生産ロットによって、あるいは生

産所によって偏りがあるというのがよく知られています。ただ、これは高用量群に、発現部位は違いますが、3/5 例に認められています。だから、安易に化合物投与の影響は否定はできないと思い、コメントをしました。

これは古いの試験なので、ビーグル犬の状況が近年とは異なると考えられ、近年ではビーグル犬にこの病変が認められることは極めて稀と思われる。

三枝座長

1991年の試験ですから。

義澤専門委員

1991年ですか。そんなに古くないですね。

三枝座長

義澤先生は、固有の病気がこの農薬でエンハンスされたのではないかという御懸念ですか。

義澤専門委員

農薬もそうですが、様々な化学物質で動脈炎を起こしますので、化学物質の影響を否定した根拠を確認させていただきたいと思います。

三枝座長

ありがとうございます。これも後ほど申請者をお願いします。

義澤専門委員

はい。

三枝座長

それと、義澤先生と小野先生から、赤血球系に影響があるのではないかということなのですけれども、これが有意差はあるけれども軽微ということで、この点に関して、高木先生はいかがでしょうか。

横山課長補佐

抄録では - 44 ページにデータがございます。

高木専門委員

10%ぐらいで軽微で、しかも9か月だけというのは、私は毒性としなくてもいいのではないかと考えたのです。どちらかという毒性としなくていいほうの意見です。

三枝座長

義澤先生はいかがですか。

義澤専門委員

大した変化ではないと思います。もし申請者へこの変化の毒性学的意義について質問したとしても、恐らく体重の影響の二次的変化だろうと回答すると推察します。

三枝座長

わかりました。

それでは、これはコメントがあったということで議事録に残すという形にしたいと思い

ます。

それと、口腔腫瘍についてですけれども、義澤先生、これはいかがでしょうか。

義澤専門委員

口腔腫瘍という所見自体がなかなか経験するものではないので、これが何で解剖時まで消えてきたのかと不思議に思った次第です。解剖時には認められなかったということで、別に構いません。

三枝座長

私は、これは歯の状態が悪いので、傷つけて、それが口唇とかに当たらなくなったときに軽減するとか、そういうことではないかと類推したのです。だから、腫瘍というよりは腫脹、多分腫れたのですね。

関連して、この歯の影響なのですけれども。

堀部課長補佐

先生、ラットまで行ってしまいました。

三枝座長

ごめん、間違えた。

堀部課長補佐

イヌを片づけていただけるとありがたいです。

三枝座長

イヌですね。すみません。ちょっと先走りました。

精巢のことについては、これも申請者に確認するというでいかがですか。

義澤専門委員

はい。

三枝座長

すみません、ちょっと混乱しました。

次に、ラットに行きたいと思います。ラットについては、先ほどの亜急性でもありましたけれども、甲状腺への影響があるのではないかとということで、これは義澤先生、高木先生からコメントをいただいていますけれども、高木先生、甲状腺に関してはいかがでしょうか。

高木専門委員

2年間のラットの試験ですか。

三枝座長

はい。

高木専門委員

これは影響と考えると、表 21 にあるように考えました。

三枝座長

これは言葉の訂正で。

高木専門委員

字句の訂正です。

義澤専門委員

これは英語ではどのような所見ですか。follicular cyst でしょうか。

三枝座長

事務局、いかがでしょうか。

横山課長補佐

確認します。

義澤専門委員

すみません、私がちゃんと確認すればよかったのですが、cystic follicle か、どちらでしょうか。

横山課長補佐

すみません、多分ちょっと時間がかかりますので、先に進んでください。

義澤専門委員

わかりました。

三枝座長

それでは、歯について、義澤先生はいかがでしょう。

義澤専門委員

歯の異常が対照群も含めて認められているのですが、雄の 2,500 ppm で有意差を持って増加です。それから、雌のほうは 250 ppm 以上で有意差を持って増加しているということです。申請者は、餌を食べなくなったから歯が伸びてきたのだらうと、その理由はよくわかるのですが、雌の 250 ppm は餌の影響が認められていないと思います。そこでもやはり発現頻度が上がっているということで、細かいかもしれませんが、影響として挙げておいたほうがいいのではないかと思います。

三枝座長

これも申請者に後ほど聞きたいと思います。

義澤専門委員

通常こういう異常があった場合は歯の病理検査をしますが、この試験では検査されていないような気がします。

三枝座長

多分やらない。

義澤専門委員

恐らくやっていないでしょうね。その点も申請者に確認したいと思います。

三枝座長

あと、これは私個人的なのですけれども、この剤を餌にまぜることによって餌の硬度が足らなくなる可能性があるかどうかというのを実は申請者に聞こうかと思っていたのです。

義澤専門委員

この試験は固形の餌ですか。粉末ですか。

三枝座長

粉末だったら明らかに歯は伸びますね。

義澤専門委員

伸びますね。

三枝座長

では、固形か粉末かは後ほど確認したいと思います。

あと、口腔腫瘍は先ほどのことによろしいですね。

義澤専門委員

結構です。

三枝座長

それから、血液も。

義澤専門委員

ひとり言ですが、議事録へ残しておきたいと思います。

三枝座長

はい。

T₄、T₃の動きはいかがでしょうか。

義澤専門委員

私が T₃と T₄を間違えてしまい、すみませんでした。

ただ、これは 90 日の試験で甲状腺の組織学的な影響が認められていますので、この剤は甲状腺に対しては影響を引き起こすと考えられます。それを考えたときに、変動の仕方はバラバラですが、T₃も T₄も TSH も減少とか増加とかいろいろな変化を起こしています。だから、これらの変化、T₃、T₄、TSH の変化に関して申請者がどのように考えているかを確認させていただきたいと考えました。

三枝座長

ありがとうございます。

事務局がコメントしていますが、用量相関性がないというところが私は気になって、その点ではいかがですか。

義澤専門委員

甲状腺ホルモンに変動を及ぼすような薬剤の場合、用量相関性を必ずしも認めないということがあります。例えば、私が NTP で評価していたときに、ダイオキシン類の甲状腺ホルモンの値と評価、組織像の評価を担当していましたが、必ずしも一致しませんでした。本来は用量相関性を考慮すべきですが、今回の試験では 1.5 倍とか 2 倍近く上がっていますので、化学物質の影響が疑わしいと思い、申請者に確認をさせていただきたいと思います。

三枝座長

先生に伺いたいのですが、 T_3 、 T_4 のレベルと病理組織変化というのは必ずしも一致しないのですか。

義澤専門委員

ずれてきますね。一致している実験もありますが、ホルモンレベルが上がって行って、組織がマイナスという群も当然あります。特に初期の段階ではそのようなアンマッチングがみられる場合があると思います。

三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、今のところ、甲状腺の影響についてはいかがでしょうか。

高木専門委員

組織学的には甲状腺標的ということで、 T_3 、 T_4 、TSH については、義澤先生がおっしゃったように、必ずしも用量相関がないことも、恐らくネガティブ・フィードバックのようなものがかかってくる可能性もあるので、変化を否定するのは問題かなと考えています。

三枝座長

ありがとうございます。

はい。

山添委員

義澤先生に1つ質問していいですか。私は今ごろふと思ったのだけれども、プロピルチオウラシルというのがありますね。あれの甲状腺の作用機序はどうでしたか。

義澤専門委員

すぐには思い出せません、すみません。甲状腺細胞に対しての直接ターゲットだと思います。

山添委員

これは同じウラシルですね。

義澤専門委員

可能性はあるかもしれません。

山添委員

だから、 T_4 、 T_3 の肝臓での脱ヨード化と関係なくでもいい。

義澤専門委員

可能性はあると思います。

三枝座長

ありがとうございます。

あとは網膜萎縮について、この Historical data というのは、今日は示していただけるのでしょうか。

横山課長補佐

今日はまだ入手できていないということです。調べてもらっております。

義澤専門委員

この網膜萎縮に関しては毒性と判断することは、事務局の御判断でよいと思います。ただ、申請者の回答を見ていますと、いろんな理由により投与の影響ではないと考察されており、申請者に確認をしたかったということです。実際、網膜周辺部の萎縮というのは2年間の試験でよく観察されます。strainによれば、に周辺部の網膜萎縮がほぼ90%以上見られる場合があります。だから、どこから影響と判断するか、そこがポイントだと思うのです。

三枝座長

あと、義澤先生のこの肺芽細胞腫というのは、これは申請者に確認して。

義澤専門委員

はい。聞いたことがありません。

三枝座長

7番目にありますけれども、甲状腺の腫瘍が増えている、総数が増えているというこの表現は、義澤先生の判断では、そうは思えないということですか。

義澤専門委員

わからない。わかりませんでした。

このEPAの9ページの2年間の試験のちょうど真ん中ぐらいに書かれているのですが、この4番です。US EPAの9ページの"Chronic Toxicity and Carcinogenicity"の2つ目のセクションのところですか。"A combined chronic toxicity"というところですが、その後ろのほうの(3)で"dose-related increasing trends in thyroid C-cell adenoma and thyroid follicular cell adenoma and/or carcinomas combined in the males"と書かれているのですが、どこを見てもわかりませんでした。これもひとり言で結構です。実際、データを見てわからなかったの。

堀部課長補佐

多分、trendsという言葉が書いてあるので、何となくそう思ったに近い印象が、増えた雰囲気があるとか、実際に細胞腺腫に関しては、用量相関性がないものも最高用量は何となく増えている、有意差はついていないけれども増えているし、ろ胞細胞の腺腫と癌に関しても、足し算をすると6、3、2、10になるのですね。

義澤専門委員

有意差はつかないですね。

堀部課長補佐

有意差はもちろんつきませんけれども、そのことを trends という言葉をうまく使ってしまったのかなという気がします。

義澤専門委員

製剤試験ではこうした影響が出ていますし、clear cell ですかね、そのへんも上がってい

るから、甲状腺がターゲットであることは間違いないと思います。

三枝座長

ありがとうございます。

では、これについては特に記録は残さないということで。

あと、病理組織変化と肉眼変化の相関は申請者に確認するという事によろしいですね。

義澤専門委員

はい。確認します。

堀部課長補佐

先ほどの甲状腺の言葉ですけれども、cystic follicles。

義澤専門委員

嚢胞状ろ胞ですね。

堀部課長補佐

嚢胞状ろ胞です。

三枝座長

では、これは修正していただいたとおりによろしいということですね。

堀部課長補佐

はい。ありがとうございます。

三枝座長

(3)の2年間のラットの慢性毒性試験、これは追加していただいたものですが、これによりますと、高用量で肝臓と甲状腺に影響が出ているということです。

(4)のマウスの18か月の発がん性試験なのですが、これについては小野先生から修正いただいています。

それと一緒に、高木先生からも、腎乳頭壊死は加えたほうがいいのではないかとということがありますので、これは表に加えていただきたいと思います。

皆さんおっしゃっているのは、ストレスで起こった変化という、この微妙な何とも困った表現なのですが、

義澤専門委員

この変化はストレスでは起きないです。

三枝座長

肺の塵埃細胞が出てくるなどというのは、私が直感的に思うのは、飼育環境が悪かったのではないかと、ただそれなのですが、これについても後ほど申請者に確認するという事によろしいですか。

義澤専門委員

はい。

三枝座長

アミロイドとの関係も、私らはデータをそれほど把握しているわけではないのですけれ

ども、義澤先生がおっしゃるように、アミロイド症が悪化しているというか、この投与によって進んでいるのではないかという、これも申請者に確認したいと思います。

あと、義澤先生にも見ていただいたのですけれども、細胞内赤血球集積をともなう肝細胞融解という、これはあまり見ない所見です。私は、出血があって、その結果ではないかと思うのですけれども、そのことについても申請者に確認ということによろしいですか。

義澤専門委員

はい。

三枝座長

高木先生、これを御覧になっていかがでしょうか。

横山課長補佐

その資料は手持ちのもので、申請者が後ほど準備します。すみません。

三枝座長

そうですか。では、後ほど確認ということで。

義澤専門委員

この変化に関してですが、数年前にアメリカの NTP で発表があった変化とよく似ています。私も論文を持ってくるのを忘れましたが、肝細胞融解という所見ではなく、肝細胞内赤血球集積という表現をされていたと思います。結局メカニズムはわからなかったという発表だったと思いますが、先生がおっしゃるように、実際あまり見ないです。

論文をが手元にないか調べていますが、公表はされていると思います。

堀部課長補佐

何かキーワードがあれば、事務局で少し検索をかけてきますが。

義澤専門委員

NTP シンポジウムの去年かおととの発表で、私も演者の一人です。著者の一人は Susan Elmore です。

三枝座長

あと、事務局に確認したいのですけれども、表 25 の肝腫瘍病変の発生頻度ということで、単に足し算ではないということで、肝細胞腺腫 + 肝細胞癌というのは、その腫瘍を持っていた個体数ということによろしいですか。

横山課長補佐

そうです。

三枝座長

ありがとうございます。

この腫瘍に関しては雄の 5,000 ppm で有意差がついていますが、これは後ほど出てきます変異原性とは関係ないようなもので、特に著しく高いところ出ているということによろしいですか。

あと、32 ページの事務局で追加していただいた 2 年間慢性毒性のイヌ、これは義澤先生

のコメントに基づいて追記していただいたわけですが、これについては1年よりも高いドーズでやっていますが、結果として影響がないと。ですから、先ほどの納屋先生の話に戻りますけれども、2年間で毒性が出ていない、それをさらに低いドーズでやるというところに何か矛盾があるような気がしますので、それは後ほど申請者に確認することをお願いします。

今までの慢性毒性のところ、高木先生、義澤先生、ほかにコメントはございますか。

高木専門委員

特に。

義澤専門委員

特にありません。

三枝座長

ありがとうございます。

それでは、生殖発生毒性のほうに入りたいと思います。よろしくをお願いします。

小牟田専門職

それでは、御説明させていただきます。

33ページをお願いいたします。1行目、12.生殖発生毒性試験が行われております。

2行目、(1)2世代繁殖試験(ラット)で、9行目、2,500 ppm以上投与群の親動物及び児動物の雌雄で体重増加抑制が認められましたので、無毒性量は親動物及び児動物とも250 ppmであると考えられました。繁殖能に対する影響は認められなかったと記載させていただいてございます。

続きまして、19行目、(2)発生毒性試験(ラット)が行われてございます。

34ページをお願いいたします。1行目、母動物では75 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が、胎児では200 mg/kg 体重/日以上投与群で骨格変異が認められましたので、無毒性量は母動物で20 mg/kg 体重/日、胎児で75 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められませんでしたと記載してございます。

7行目、納屋先生より、母動物の体重測定は妊娠1、7、9、11、13、15、17、22日、投与期間中の摂餌量測定は3日ごとです。初回投与の影響を確認することが可能か、部会当日に議論していただきたいと考えますとコメントをいただいております。

また、15行目、【事務局より】といたしまして、抄録では膣栓により交尾を確認した日を妊娠1日とされていますが、評価書では交尾を確認した日を0日として記載いたしましたのことに對しまして、八田先生、納屋先生からは、ラットに関しては了解ですとコメントをいただいております。

また、納屋先生から、ウサギの場合は人工授精ですので、投与は妊娠7～19日ですと御修正いただいております。それに関しまして、34ページ、26行目、(3)発生毒性試験(ウサギ)でございますけれども、投与期間を妊娠7～19日、体重減少の期間を妊娠7～10日ということで修正させていただきました。

続きまして、35 ページをお願いいたします。8 行目でございますけれども、納屋先生から、報告書から、母動物の体重測定が妊娠 7 ~ 20 日の間は毎日実施されていることと、初回投与の影響を投与翌日、妊娠 8 日に確認することができました。300 mg/kg では単回投与の影響ありと判断できるので、急性参照用量の根拠試験として妥当と考えますとコメントをいただいております。

また、13 行目、【事務局より】といたしまして、14 行目、第 13 肋骨の発現頻度の増加による骨格変異を有する胎児の有意な増加が認められました。13 肋骨はウサギに高頻度に認められる所見であり、毒性学的意義は低い旨の説明がされており、検体投与の影響とはしませんでしたということに対しまして、八田先生から、事務局の御判断に同意しますとコメントをいただいております。

以上でございます。

三枝座長

ありがとうございます。

全体的に、納屋先生、コメントをいただけますか。

納屋副座長

そこにコメントしたとおりでございます。追加の補足のコメントはございません。

三枝座長

八田先生はいかがでしょうか。

八田専門委員

私も毒性に関してはあまり。このコメントのとおりなのですが、納屋先生が書いておられるとおりでして、ARfD のエンドポイントをこの試験でというのは、やはりかなり無理があるのではないかなと。定義といいますか、ルールとしてはやはり単回投与で急性のレスポンスを見るというもので、発生毒性の試験、催奇形性の試験で例えば器官形成のクリティカル・ピリオドを狙って単回投与でぼんとして、その後、数日でお腹をあけて奇形を見たりとかというのはものすごくレスポンスがいいと思うのですけれども、例えば 2 世代の繁殖試験とか、ものすごく気の長い先の話で、評価の試験ですので、ちょっとそぐわないかなという気がしました。

納屋先生に調べていただいて、私は気がつかなかったのですけれども、複数回投与していても、投与した翌日に体重を測ってあるのが 1 つありましたので、それは使えると言えば使えるかなと。

ただ、それは、もう一つちょっと今日、お話を前半でお聞きしていたときにあったのですけれども、長期間投与するときの前半のところに出ていないからいいとか、悪いかという話があったと思うのです。それはものすごく都合よく採用していくことにつながると思うのです。なので、そこはやはり、ここかもう一つ上のところかで、ある程度規定といいますか、何かを考えたほうがいいのではないかと思います。これに関してはもうこれで結構だと思います。

三枝座長

ありがとうございます。

今、アキュートリファレンスドーズの話が出ましたけれども、投与の影響がはっきりするという意味で納屋先生が御指摘になっている 35 ページの 8 行目からのところです。これを採用したいと私は思うのですけれども、先生方、いかがでしょうか。はっきりと直接的に影響が見られるというのは多分これしかないのではないかと思いますけれども、先生方、いかがでしょうか。

どうぞ。

納屋副座長

生殖発生毒性の評価ではなくて急性参照用量のお話になってきましたので、あえて議事録に残す目的として、しつこいようですけれども申し上げます。急性参照用量の根拠試験としては、私個人的にはですけれども、急性神経毒性試験が一番いいと考えております。ただし、やらなくてもいいよという除外規定があるようなので、やっていない試験がどんどん出てきますね。そういったときに、いつもいつもラットかウサギの発生毒性試験から無理やり導いてきておりますが、本当にそれが正しいのかなというのをずっと感じております。そういういちゃもんをつけながらコメントさせていただきました。

三枝座長

ありがとうございます。

今の納屋先生の御意見にどなたかありませんでしょうか。

どうぞ。

中山専門委員

後学のために教えていただきたいのですけれども、何でもそもそも制度として、納屋先生がおっしゃる試験ではないものでいいとなっているのですか。

納屋副座長

急性参照用量を設定するということを決めたのが、今年の 4 月以降なのです。今までは、ADI を設定するために必要な試験を持ってきてくださいとお願いしていた。規制当局側に急性参照用量というのは全く概念になかったのですよ。だから、急性参照用量を設定するために最も適したと思われる試験がないままデータセットとして提出されているという状況なのです。

中山専門委員

では、その過渡期にあるというか、現時点ではそういう段階にあるという理解。要するに、新たに急に言われてもというのが農薬会社のほうの言い分という感じなのですか。

納屋副座長

恐らく農薬メーカーさんも今、戸惑っていらっしゃると思うのです。急性参照用量を設定するためにどの試験が一番適切なのかということも、日本国内のメーカーさんは御経験がないでしょうから。海外では既にもうこれは数年前から行われておりますので、海外の

メーカーさんのほうでは随分と御経験があると思いますが、国内のメーカーさんにはあまり御経験はないだろうと思います。

単回投与による影響が一番はっきりわかる試験がどれなのかということがデータとして積み重なってきたら、いろいろと議論できると思うのですが、今はまるっきりデータがないところで、やむを得ず発生毒性試験で初回投与の影響が見られる、見るができるのです。例えば妊娠6日から投与を始めて、翌日に体重の変動を見るとか、あるいは初回投与の後に餌を食べなくなっているのか、いないのかというのが一つのデータとして出てきているので、それを根拠にしています。

なぜ発生毒性試験が根拠試験になったかということ、これは単回投与でも胎児に奇形が出る可能性がある。そういうことがあるから、これも根拠試験にしましょうというのが根拠になってきています。

ただ、根拠試験になっているのだけれども、ルーチンとして全て発生毒性試験を引っ張り出してきていいのかというのはまた別問題で、胎児に対して全く影響がないということがその試験で確認できているにもかかわらず、発生毒性試験で単回の影響が見られるから採用しましょうと今なりがちなので、ここで一言二言、言わせていただいております。

三枝座長

ありがとうございます。

これはここだけの話ではなくて、いろいろなところで悩んでいられると思うので、なるべく早く。ガイドラインができればいいのしょうけれども、そういう意味では、納屋先生がおっしゃったように、単回投与でその影響は見られるという意味で、私は単回経口のドーズを振ったものをやればいいと思っているのですが、なかなかそれができていないので、しょうがなく、今、先生がおっしゃったように、はっきり見られる発生毒性とか、そういうところでお茶を濁しているのが現状だと思いますので、これは将来的に、どこで検討するかわかりませんが、よろしくお願ひしたいと思います。

中山先生、そんなぐあいですがけれども、よろしいでしょうか。

中山専門委員

ありがとうございます。

三枝座長

ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性のほうに入りたいと思います。よろしくお願ひします。

小牟田専門職

続けて参ります。

35 ページ、22 行目をお願いいたします。13 . 遺伝毒性試験でございます。

28 行目でございますが、ヒト末梢血リンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下において弱い陽性であったが、*in vivo* 小核試験を含めてその他の試験は全て陰性であったことから、プロマシルに生体において問題となる遺伝毒性はないもの

と考えられたと記載いたしてございます。

表 30 が結果になってございます。

以上でございます。

三枝座長

ありがとうございます。

増村先生、コメントをお願いいたします。

増村専門委員

特にはないのですが、染色体異常試験で1つだけ *in vitro* で陽性があるのですけれども、*in vivo* 小核試験が陰性ですので、生体において問題となる遺伝毒性はないという結論でいいと思います。

1つコメントというか追加なのですけれども、染色体異常試験が+S9 で弱い陽性と書いてあるのですが、この「弱い」と書いた根拠がちょっとわからなくて、抄録も陽性という評価ですし、EPA のほうを見ましても positive としか書いていないので、どこからこの「弱い」が来たのかなと思って。

数字を見ると弱いのかなという気はするのですけれども、あえてそこまで強調しなくても思ったので、追加のコメントになるのですけれども、表 30 の弱い陽性のところを陽性にしていただいて、本文の 35 ページ、29 行目の弱い陽性のところを陽性としていただいて、結論は変わらずという形にしたらよろしいのではないかと思います。

以上です。

三枝座長

ありがとうございます。

それでは、弱いを削除ということをお願いします。

今まで一通り見てまいりましたけれども、特に毒性の先生方に伺いたいのですが、これで一応毒性プロファイルは明らかになって、ADI 設定は可能かどうかということを知りたいのですけれども、高木先生はいかがでしょう。

高木専門委員

細かいところはありますけれども、大体これで私としては ADI 設定はいけるのではないかと思います。

三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生はいかがでしょう。

義澤専門委員

私も高木先生と同じ意見です。

三枝座長

ありがとうございます。

ガイドラインに沿わない試験の足りなさもありますけれども、毒性プロファイルは明ら

かになっているということで、今までのデータを根拠に ADI を決めていくことは可能だということで、次の食品健康影響評価に入りたいと思います。よろしくをお願いします。

横山課長補佐

先生、すみません。申請者が来ておりますので、もしよろしければ、先に申請者の説明をお聞きいただいて、その後、少し取りまとめて、食品健康影響評価に移っていただくという進め方はいかがでしょうか。

三枝座長

それで結構だと思いますが、何分くらい。すぐ入ってもらいますか。

横山課長補佐

少し準備にかかりますので、16時を目途にお願いできればと思います。

御質問いただく内容なのですが、御審議の中で、では、これは質問というように御確認いただいていますので、質問をいただいている先生方からお願いできればと思うのですが、順番としては、中山先生の植物代謝から始めていただいて、あとは評価書の順番でお願いできればと思います。

また、申請者はこの評価書を持っておりませんので、評価書に書いてある抄録のページ、このあたりに書いてあるこの内容だけけれどもというように、このページの試験の何という用語なのですが、必要があれば事務局のほうで補足させていただきますので、そのようにお進めいただければと思います。お願いいたします。

三枝座長

抄録のページを言ったほうがよろしいわけですね。

横山課長補佐

抄録のページでお願いします。

山添委員

今日の 22 ページの一般薬理試験と急性毒性試験のところとの関連なのですが、急性毒性試験の観察された症状のところには鎮静及び昏睡とかとずっと書いているのですよ。実はヘキソバルビタールの睡眠時間の延長のところでも作用が出ているのも 600 mg で同じ用量なのです。これはヘキソバルビタールの作用を増強したのか、もともとこの薬物が持っている作用なのか、実は区別がつかないのですね。ほかのマウスとかの投与量を見ても、全部このところで同じ表現が出てくるのです。

実はこれは、構造からいうとバルビツールに似ているのですね。多分、脳内に移行性が悪い。だから、投与量が非常に高いところでないとは出ないのですが、高い投与量になると、本来このものが直接の作用として睡眠というような作用を出している可能性もあって、この表現の中樞神経系、ヘキソバルビタールの睡眠の作用延長というのも本当かどうかよくわからないと思うのです。

三枝座長

それも聞いてみたらいかがでしょうか。

山添委員

それなものですから、最後にそのことだけ。

三枝座長

それでは、ここで休憩に入りまして、16時から申請者にいろいろ質問するというところでお願いいたします。

順番は、中山先生にまず代謝のことで質問していただいて、あとは主に義澤先生だと思えますけれども、毒性のいろいろな変化とか、答えはあまり期待できないですが、メカニズムについてとかを質問していただいて、わかる範囲で答えていただき、わからなければ後日ということ。

ただ、確認ですけれども、答えが十分でなくても ADI は出せるのではないかということでは皆さん一致していると思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、4時まで休憩ということにします。

(休 憩)

横山課長補佐

本日は、デュポン株式会社の方にいらしていただいております。

それでは、先生方、質問をお願いいたします。

中山専門委員

中山と申します。

植物の代謝のことについてコメントなのですが、抄録の - 36 と 87 です。36のほうに代謝経路が載っていきまして、87のほうにオレンジの代謝試験、その最後のほうに代謝についての考察が書かれているのですけれども、その最後のほうに、これらの抱合体は有意に代謝物 A に逆変換されると考えられる、また、マロニルグルコース抱合体 R は分解してグルコース抱合体の酢酸塩、すなわちアセチルグルコース抱合体 S に変換されると推定されたと書かれています。

この 36 ページのマップにそれが図として描かれていますけれども、私が思うに、多分 A は Q に行った後に戻らない。基本的に植物体内では糖のままではないかなと。

S は R からできるように書かれていますけれども、恐らくそうではなくて、Q からダイレクトに S に代謝されると思われま。

あと、S が Q になる、R が Q になるというのは、植物体内で起こるかということ、多分それはあまりないのではなからうかと考えます。だから、ある意味で一方通行で流れていって、Q は S と R にそれぞれ代謝されるというのが自然なのではないかなと。

ただ、S と R は酸性状態で容易に Q に加水分解されて変換されますので、恐らく人間なりが食べたときに胃酸で、動物体内で Q に変換されるというのはあるかなと考えておりま

す。

以上が私のコメントなのですが、どうでしょうか。

企業関係者

今、承った件につきましては、試験実施機関と再度協議しまして、お答えしたいと思います。ちょっとお時間をいただきたいと存じます。よろしくお願いします。

三枝座長

山添先生お願いします。

山添委員

一般薬理試験と急性毒性試験の件に関してなのですが、一般薬理試験のところではヘキサバルビタールの睡眠時間に対する影響の試験が行われています。そのところで600 mg/kg 体重投与群以上で睡眠時間の延長ということが記載されています。

それに関連して、急性毒性の試験で、ラットでは、やはり600 mg/kg 体重、ほぼ同じ投与量のところらへんで鎮静及び昏睡ということが記載されています。

そうしますと、ヘキサバルビタールも睡眠を導入しますが、この作用が本来、ヘキサバルビタールの作用を増強したのか、このプロマシル自体の作用なのかをどうやって区別されたのか、そのへんのところについてのお考えをお聞かせいただければと思います。

企業関係者

本件につきましても、少し協議させてください。検討した上で報告いたします。

山添委員

了解しました。

三枝座長

義澤先生。

義澤専門委員

毒性を担当しています、義澤と申します。よろしくお願いします。

亜急性毒性試験、ラットの90日試験について質問させてください。この試験では、雄の腎臓で尿細管上皮の再生という所見が有意差を持って増加しております。単純に匹数からいえば、500ppmの雄で3例、2,500ppm(A)では4/5例と増加しているように見えますが、これを薬剤の影響ではないと判断した根拠を教えてくださいませんかと思います。

また、上皮の再生ですので、その前の段階には上皮の壊死とか脱落という所見があるのではないかと想像できますが、そのあたりも見解をお聞かせ願えればと思います。

企業関係者

報告書に戻りまして、精査の上、報告いたします。

義澤専門委員

ありがとうございます。

続いて、試験が変わりますが、よろしいでしょうか。1年間のイヌの慢性毒性試験について御質問させてください。食味の低下が雌で認められているということですが、なぜ雌

だけでしか見られなかったのかというのが非常に疑問なところですが、その点はいかがでしょうか。

企業関係者

御指摘のとおり、試験結果から見ますと、最初の数週間だけ雌の食下量が統計学的有意差を伴って低下しております。一方、雄については全くそれらの様子は見られておりません。

本件につきましては、試験実施機関に問い合わせたところ、確たる科学的な説明は得られませんでした。恐らく初めて異物、新しい化合物に接した場合に雌のほうが感受性が強く、初期の段階で嫌気現象が発現したものだと言明を受けております。

義澤専門委員

一般に雌で感受性が高いのですか。

企業関係者

いえ、そのようには申しておりません。たまたまこの化合物についてそういう結果だったという以上のことはわかっておりません。

義澤専門委員

もう一度ちょっと違った面で御質問するのですが、2年間の試験を製剤でやられていると思いますが、それでも同じような傾向はございましたでしょうか。

企業関係者

これについては、申しわけございません、まだそこまで比較しておりませんでした。後日報告いたします。

義澤専門委員

わかりました。

企業関係者

ただ、この雌の影響が最終的にずっと尾を引いていたという事実は、ある程度重く受けとめております。

義澤専門委員

あと、イヌの1年間の試験でもう一点確認させてください。625 ppmの雄で動脈炎が認められています。1例は肝臓、腎臓、心臓、ほかの2例は精巣上体に認められているということです。これらの変化について、高用量に偏っていますが、被験物質の影響を否定した根拠というのは何でしょうか。

企業関係者

この件につきましても、試験機関が説明したところによりますと、まず多臓器にいろいろな動脈炎が見られた1例でございますが、この動物は、臨床観察でもかなり苦痛、苦悶の状況が観察されていたということですので、この動物が特異的に、原因は不明ですが、多くの臓器に動脈炎が観察されたものであって、ただし、こういう現象は今までも実験動物ではたまたま見られる例があるということ把握しています。

あとの2例、精巢の動脈炎ですが、この2例につきましては、グレードも1でかなり軽いものでして、特に検体の影響であると決めつけるほどのものではないと考えております。

義澤専門委員

イヌのビーグル犬のペインシンドロームという病気は有名ですが、それを報告書のほうで書かれていると思いますが、薬剤の影響を判断するときに、私も経験があるのですが、高用量に偏った場合は、やはり明確な根拠をもって否定するのだったら否定するというのが基本だろうと思うのです。しかし、今の御意見を聞いた限りではあまり明確に否定の根拠になっていないという気がします。これは単なる私の感想です。

企業関係者

今の段階ではそれ以上持ちあわせておりませんが、さらに機関に、イヌの専門家と協議しまして、御報告できるかと思えます。

ただ、この苦痛が見られたイヌについては、なぜか精巢の動脈炎は報告がないのですね。

義澤専門委員

このようなことはよくあります。薬剤により血管炎、動脈炎を起こす場合はこのようなことがみられます。特に精巢上体は割と見られるところなのです。

企業関係者

承知しました。

義澤専門委員

あともう一点なのですが、この1年間の試験で雄の精巢の萎縮が、両側性と片側性を単純に合計しますと、25 ppm で3例、150 ppm で3例、625 ppm で3例認められています。これの被験物質投与による影響を否定した根拠はということなのでしょうか。

企業関係者

これは、先ほど事務局にお願いしてお配りした補足の資料の4ページ目を御覧いただきたいのですが、ここに所見の両側性、片側性、それぞれのグレード別の頻度を報告しております。この両側性、片側性、それぞれを見る限り、足した場合には3、3、3ということで目立つのですが、それぞれの両側性、片側性を別に見る限りは特に用量相関性も見られないということと、それから、程度が最大でもモデレート、中程度の病変だということで判断したようでございます。

義澤専門委員

あともう一点お聞かせください。この試験では、対照群では全く認められていません。この試験実施場所による背景データ及びそのグレードはどんなものなのでしょうか。

企業関係者

今それは持ちあわせておりませんので、後日提出いたします。

義澤専門委員

そのデータがあれば、今の説明は確たるものになると思います。

企業関係者

おっしゃるとおりだと思います。承知しました。バックグラウンドですね。

義澤専門委員

次々行っていいですか。

三枝座長

どうぞ。

義澤専門委員

では、2年間慢性毒性/発がん性併合試験、ラットのほうに移らせていただきます。

まず、この試験では歯の異常が肉眼的に認められています。これは念のために確認ですが、農薬抄録の説明では餌が減ったための影響だと記載されています。例えば雌の 250 ppm では餌の量が減っていませんが、歯の変化が増加しているということが認められていると思います。念のために、歯は病理検査されましたでしょうか。

企業関係者

今見る限りはしていないようなのですが、改めてこれも試験機関に確認しまして、報告いたします。

義澤専門委員

そうですね。現在の評価レベルでしたら、必ず検査すると思いますが、この当時は多分されていない可能性が高いと思って、念のために確認させていただきました。

企業関係者

この試験、原体の試験と、それからもっと古い 80%製剤でもやっておりますので、それらをあわせて歯の検査をしたかどうか報告いたします。

義澤専門委員

よろしくをお願いします。

もう一点、これはラットの試験だけではありませんが、本剤は甲状腺への影響が認められていると思っています。90日試験では組織学的な変化が認められていたと思います。2年間の試験におきましては、組織学的変化は明らかな変化、cystic follicles という変化は認められていますが、活性が増加したような変化は組織学的には認められていません。ただ、T₃、T₄、TSHの変動、一定の傾向はありませんが、変動が認められているのは確かだと思います。これらの変化の毒性学的意義はどのようにお考えなのか、見解をお聞かせ願えればと思います。

企業関係者

これにつきましては、原体の1年間の試験では組織学的病変は報告されていませんが、80%製剤のほうではもう少しいろいろ報告されております。それから、おっしゃるとおり90日試験でも報告されています。ところが、今度、原体の慢毒では、T₃、T₄、TSHがいろいろ統計学的変化を伴って動いておりますので、これらを総括して試験責任者からのコメントを、試験責任者本人ではなくその後任者になりますが、見解を提出したいと思います。

義澤専門委員

よろしく申し上げます。

あと、私から何度もすみません、この2年間の試験において2,500 ppmで網膜萎縮が増加している傾向があります。これは農薬抄録を見る限り、主に周辺性の網膜萎縮が増えています。この周辺性の網膜萎縮というのは自然発生にも見られる変化なので毒性学的意義はないと記載されていると思いますが、自然発生病変が増えているから毒性学的意義がないという説明はおかしいと思っています。この施設でのHistorical control data等があれば、お考えを受け入れる根拠にもなるかと思っています。可能ならば、Historical control dataをお願いしたいと思っています。

企業関係者

この点につきまして、背景データの存在を既に問い合わせましたところ、残念ながらこの試験機関における背景データは存在しなかったのです。ただし、この症状、特に周辺性網膜萎縮につきまして、他の剤での一般的な文献等の検索は今、作業しております。外部の資料によって何らかの参考データが提出できるのではないかと。

義澤専門委員

よろしく申し上げます。特にSDラットでの報告をお願いします。F344ラットではこの変化は有名です。SDラットはあまり報告がないと思いますので、よろしく申し上げます。

企業関係者

承知しました。

義澤専門委員

もう一点お願いします。肉眼的変化で尾の結節、卵巣の嚢胞、下垂体腫瘍、乳腺腫瘍などの増加が2,500 ppmで観察されていると思います。ただし、病理組織学的検査のデータを見ますと、これらの肉眼異常に該当する病変とか腫瘍の増加が観察されていないように思います。その点をどのように考え、解釈されているかを参考までに確認させてください。

企業関係者

本件につきまして、試験機関からは、そのものずばりではないにしても、組織学的変化等について関連する病変が今、私の手元に届きましたので、もう一回それと試験報告書を照合しまして、きちんとした報告ができるかと思っています。ただ、全てというのは。

義澤専門委員

全ては一致しないと思います。ただ、尾の結節はあまり見られない変化ですので、それが何に該当するのか全くわからなかったのも、そこも含めてよろしく申し上げます。

企業関係者

承知しました。

義澤専門委員

続いて、2年間の製剤の慢性毒性について御質問させていただきます。これは甲状腺の変化

が出ています。甲状腺限局性明細胞過形成、甲状腺限局性ろ胞上皮細胞過形成という変化だと思いましたが、この甲状腺限局性明細胞過形成の明細胞とは何でしょうか。clear cell とは何ですか。これは C-cell hyperplasia のことでしょうか。報告書では明細胞となっています。農薬抄録も。現在ではあまり多分使わない用語ですので、確認してください。

企業関係者

承知しました。

三枝座長

ストレスはいいのですか。

義澤専門委員

そうでした。それはマウスのほうですね。

この試験で、農薬抄録の - 75 のところに肺の肺芽細胞腫という所見が出ているのです。これはラットの2年の試験ですね。すみません。

堀部課長補佐

原体の併合試験ですね。

義澤専門委員

そうです。すみません。

聞き忘れていたので、もう一度聞きますが、 - 75 の肺のところに肺芽細胞腫というのが見られていますが、私は見たことがないのです。教科書にも載っていないと思います。

企業関係者

承知しました。写真がもしあれば、それも含めて提出いたします。

義澤専門委員

続いて、18 か月のマウスの発がん性試験について御質問します。

この試験では、心房血栓症とか肺の塵埃細胞、肝臓のび慢性水腫性変化、血管壁単核細胞集簇、腎臓の乳頭壊死の増加が認められています。これらの変化の一部はストレスが原因になっていると考察されています。ストレスでこのような変化が出てくるのでしょうか。見解をお願いしたいと思います。

企業関係者

本件につきましても、回答は得ておるのですが、まだ報告書との照合が十分でないもので、この場ではお答えできませんが、後日御報告いたします。ただ、確かに御指摘のとおり、ストレスが原因ということで説明するのはちょっと乱暴であったと反省しております。

義澤専門委員

もう一つ、細胞内赤血球集積をともなう肝細胞融解という所見はどのような変化かということで、写真を提出していただいたと思います。これはあくまでも参考ですが、これと類似したような変化が過去に報告されています。その報告によりますと、intrahepatocytic erythrocytes という所見名になっております。参考までに、これは米国の NTP study でこ

ういう変化をよく経験されていて、昨年の学会とかで報告されていますので、それを参考にされればと思います。

企業関係者

たまたまこの時代には写真が残っていたものですから、この1例だけですが、御参考になればと思って提出させていただきました。ただ、本日は病理の専門の担当者が不在なものですから、これ以上私どものほうから今はお答えできませんので、御容赦ください。

義澤専門委員

恐らく病理の専門の先生は御存じだと思います。

あと、アミロイド症が各臓器に観察されていますが、発現頻度に用量相関性はなくと記載されています。ただ、臓器別に見ますと、臓器によりますが、高用量で発現が増加している臓器が幾つかありますので、私が見る限りは、これは高用量で発現増加していると思えました。この点について御見解をお聞かせ願いたいのです。CD-1 マウスの発がん性試験では高用量でアミロイド症が増加するというのはよく聞く話ですので、その点の御見解はいかがでしょうか。

企業関係者

これにつきましても、試験機関と協議しまして、再度、抄録の文章の訂正も含めて報告いたします。確かにおっしゃるとおり、非常に目につくぐらいたくさん出ておりますので。

義澤専門委員

もう一点お願いします。本剤のターゲットの肝細胞の肥大とかラットの甲状腺の変化に関して、今、類推できるところで結構ですので、どのような本剤のメカニズムが起こったのか、もし御見解があればお聞かせください。

企業関係者

本件につきましては、この時代で、補足の試験がほとんどない状況でございますので、根拠がない以上はあまりうかつなことは申し上げられないというのが現状でございます、そのへんは御理解いただければと思います。

ただ、異物を摂取したための適応反応で肝細胞肥大が起きているということぐらいは申し上げられるかと思っております。

義澤専門委員

甲状腺に関しても、甲状腺のホルモンの代謝が促進された上でこのような変化が、フィードバックがかかっておきた結果とお考えでしょうか。

企業関係者

ですから、何らかの関連性はあるのではないかという推察はつきますが、そのへんは専門家のコメントを後に提出させていただきたいと思えます。

義澤専門委員

わかりました。

山添委員

今の甲状腺のことにに関して1つお伺いしたいのですけれども、先ほど、肝肥大のことで、要するに代謝酵素系が増大したために甲状腺ホルモンの代謝亢進が起きたという可能性も考えられると思います。

ただ、もう一つの可能性として、先ほどのところで、甲状腺のパーオキシダーズの阻害が、いわゆるプロピルチオウラシルなどのメカニズムなのですね、ウラシル系の化合物の。アミロイドも出ているところで、いろいろなパーオキシダーゼタイプの活性がこの物質にある可能性もあるのですが、この物質についてのパーオキシダーゼ活性に対する影響を、社内でデータをお持ちであれば、それを含めて1度そのメカニズムを考察していただけるとありがたいと思います。

企業関係者

承知しました。1980年代なものですから、うかつなことは。

山添委員

なかったらしょうがないと思いますが、一応考察されるときに、そういう面も含めて考察していただければと。

企業関係者

そうですね。ペルオキシダーゼについては、かなり昔から測っている試験は幾つもあるものですから、あるいは報告書に載せないで社内でやったものがあるかどうか、そのへんも含めまして報告いたします。

納屋副座長

イヌの試験についてお尋ねします。

イヌの試験が、1年間の試験と2年間の試験が行われております。1年の試験よりも先行して2年の試験が行われていますね。2年の試験をいきなりおやりになられたということは非常に考えにくくて、その2年間の試験を行うに先立って、予備試験を何らかなさっているのではないかと考えています。例えばそれが3か月であるのか、あるいは2か月であるのか、1か月であるのか、それは問いませんが、そういう予備試験の資料が恐らくハスケル研究所の中にはまだ記録として残っていると思いますので、もしあれば、どのような予備試験をやられたのか、そして、その結果がどういうことだったのかということがもしおわかりになればお答えいただきたいと思います。

それから、イヌに混餌で投与をなさっていらっしゃると思いますのでお尋ねしますが、どのような形態で飼料に混ぜられたのか。例えばソーセージのようなものがあって、あるいはバナナのようなものの中にぐじゅぐじゅと入れて苦味を感じさせないような配慮をしたのか、そうではなくて、餌を一回粉末にして、それをもう一回ミックスした後でペレットにしたのか、そのへんのことわかりましたら教えていただければと思います。

企業関係者

承知しました。この試験は1966年報告のものですが、幸い自社の試験機関でございますので、かなり古くまでたどることは可能かと思っております。しかも、これは製剤を使った試

験でございますので、当時としては当たり前だったのかもしれませんが、今はちょっと普通ではないです。

それから、餌への混ぜ方というものは、この当時は恐らく、肉に練り込むとかそういうやり方をしている、とても先ほど先生がおっしゃったような、一回餌を粉碎して調製するというような細かいことはやっていないと推察はしますが、当時の記録をたどって報告させていただきます。

納屋副座長

よろしく願いいたします。

2年間の試験のための予備試験のことをお尋ねしたのは、ガイドラインで求めている3か月の反復投与毒性試験データがないのですよ。1年の試験からわかるよねというコメントをいただいている、確かに科学としては3か月なりの反復投与毒性試験のことは1年間の試験から類推できるのですけれども、恐らく何か予備試験があるよねということがあったので、お尋ねしている次第です。

企業関係者

承知しました。可能な限り探して報告いたします。

三枝座長

ほかによろしいでしょうか。

義澤専門委員

もう一点お願いします。18か月のマウスの発がん性試験で、資料も提出していただいています。腎臓のボーマン嚢壁の肥厚が特に雌で増加していると思います。これはどのようにボーマン嚢壁の肥厚が出てきたのでしょうか。これはアミロイドとはまた別物なのでしょうか。

企業関係者

これはまず、抄録で記載が二重になりまして、混乱を招いて失礼いたしました。

おっしゃるとおり、中用量と高用量で有意差が出ておりまして、この件につきましては、試験機関に諮ってお答えしたいと思います。

田村専門委員

それでは、私のほうから、専門委員の田村と申しますが、表記についてだけです。例えば90日間の反復経口投与試験の抄録の - 28 に記載されている80%水和剤の表記なのですが、検体純度80%水和剤でプロマシル80%と書いてあるのですが、これはピュアなプロマシルが80%なのか、それともプロマシル原体が80%含まれたウエツブルパウダーなのか。これは毒性試験の原体の同等性という観点から、この表記だとわかりづらいということでお尋ねしています。

企業関係者

失礼しました。この件、組成の80というのは農薬登録上の表記に基づくもので、有効成分としてプロマシルがこの製剤中に80%以上含まれているということに基づいており

ます。ですから、この試験の被験物質としては、プロマシル自体、本体が 80%以上含まれている製剤を使ったと御理解いただきたいと思います。

横山課長補佐

それは原体を有効成分が 80%になるようにまぜたということによろしいですか。

企業関係者

そうですね。おっしゃるとおりです。

横山課長補佐

論点は、原体を使って製剤化されているのか、純粋なプロマシルというものを使って製剤化されているのかということがお知りになりたいという意味での御質問です。

企業関係者

失礼しました。使ったものは市販と同等の製剤でございます。特別この試験のために調製したとは読んでおりません。

堀部課長補佐

そうすると、今おっしゃった 80%以上という中には、混在物が入っているものかどうかということですね。

企業関係者

補助成分が 20%含まれている。

堀部課長補佐

補助成分ではなくて、原体を合成する場合に生成する原体混在物が 80 の中に入っていますね。

企業関係者

入っております。

田村専門委員

ありがとうございます。

三枝座長

ほかによろしいですか。

高木専門委員

先ほどイヌの餌の話がありましたけれども、ラットの餌のつくり方で、切歯に異常があるということで、粉末パウダーにまぜたのか、それとも、それにまぜてさらにペレットにしたのかだけ確認したいのです。

企業関係者

調べまして、後日報告いたします。

山添委員

事務局、この表のことについて伺っていいですか。今日の資料について。

堀部課長補佐

出されたものですか。

山添委員

はい。

堀部課長補佐

はい。

山添委員

今日御提出いただいた資料の3ページ目のところで、構造式を描いた図がございますね。プロマシルというのが一番上にある図です。それで真ん中のところに推定中間代謝物、メルカプツール酸抱合体というのを書いてくださっているのですが、これは動物から検出された代謝物ということでしょうか。

企業関係者

そうです。

山添委員

動物から検出された代謝物で。

企業関係者

失礼しました。このメルカプツール酸抱合体自体は、動物の試料からは一切検出されておられません。したがって、推定というようにくくっております。

山添委員

このものはつかまっていない。

企業関係者

はい。

山添委員

そして、その下のところの代謝物 6MS-B というのはどこからとれるのですか。

企業関係者

これはラットの試料から検出されております。

山添委員

チオメチル体はできているということで、尿中からできている代謝物ということですね。わかりました。そうすると、中間代謝物がなくても理屈には合います。これを經由してできてきたということは、代謝経路として一応考えられると思います。

ですが、そうすると、逆に言いますと、このプロマシルのメチル基のところは酸化を受けてヒドロキシメチル体になって、これが leaving loopway で抜ける際にグルタチオンが入るといった代謝経路が考えられるのです。

実はこここのところは活性の代謝物で、 $-CH_2OH$ に一旦なった後、硫酸抱合なりグルクロン酸抱合になりますと、それが抜ける際には $-CH_2^+$ になって、そのかわりにグルタチオンが入るといったのは、ほかの経路でも見つかっている代謝の pathway なのです。ですから、不思議な pathway ではないと思うのですけれども、そうすると、このような酸化反応が、この物質でこここのところが起きると判断していいということですか。

企業関係者

推測の域を出ませんが、そういうことだと思います。

山添委員

代謝物から見ると、そういう経路があるということですね。

企業関係者

はい。ただ、この真ん中のものがつかまらなかったというので、何とも。

山添委員

それは不自然ではないです。わかりました。ありがとうございました。

田村専門委員

今の山添先生の御質問に関連するのですが、抄録の図の1、2は、今日御提出いただいた3ページ目の代謝物は含まれていないですね。

堀部課長補佐

先生、ページをお願いします。

田村専門委員

図の1としか書いていない、ページなしです。土壌とか全てをまとめた抄録のこういうものがありますね。ここには記載されていない代謝物を新たに今日、記載されていないですね。

企業関係者

おっしゃるとおりでございます。この中間体にメルカプツール酸抱合体を推測するというのはつい最近のことでございます。抄録を全部改めさせていただいています。

田村専門委員

そうですね。このMS-Bというのも載っていないですね。MS-Bは載っているのですか。

企業関係者

これは出ております。最後のまとめのところには出ておるのですが、いきなりそこへ行っているのですね。

田村専門委員

わかりました。これを入れるということですか。

企業関係者

はい。抄録を改定する際に、動物代謝の部分と総合的な代謝マップのところはこの推定代謝物を入れたいと思っております。

田村専門委員

そうすると、この図の1の5M6HMB、代謝物Kというものは、これは同定されている。

企業関係者

はい。これは6MS-B。

田村専門委員

代謝物では同定されているということですね。

企業関係者

動物代謝としては確認しております。

田村専門委員

ありがとうございます。

山添委員

あと1つだけ。最初の1ページ目のプロマシルの血液薬物動態パラメータというところで AUC を計算していただいていると思います。これは別に私が質問したものではないのですが、今日専門委員の先生が欠席なのでかわりに質問いたしますが、これで AUC を計算していただいているので、どの程度実際に生体利用率が変化をしたのか、投与量が変わったのはある程度出るようになったと思います。ただし、このところで見たいのは、 T_{max} と $T_{1/2}$ で、これが半減期ですね。その表記がありますが、その3群のところ、例えば血漿のところで見いただくと、 T_{max} が 12 時間、すなわち最高血中濃度に到達する時間が 12 時間なのですね。そこから半減期の計算が 8.5 なり 13 ということになっていまして、この計算をどのようにしてされたのか。

実を言うと、多分この形としては、ゆっくりゆっくり吸収が続いていて、ゆっくり遅れていて、そのために最高血中濃度に到達するまで非常に時間がかかった。低用量と全く違っているわけですね。恐らく一番考えやすいのはそういう考えだと思います。それがもう吸収が終わった段階からゆっくり下がっていくのだと思うのですが、そうした場合に通常は T_{max} にかかった時間よりも長くなるというのが普通なのですね。ですから、この計算がそういう観点で、単回投与の半減期に比べて延長しているのですが、この数値が正確かどうかをきちんと見直していただくと一番ありがたいと思います。

企業関係者

承知いたしました。この半減期の計算は、極めて機械的にデータを対数変換して、それを最小二乗法という古典的な方法で一次式に当てはめて計算しただけのものでして、先生のおっしゃるような深い考察に基づいた結果というよりも、極めて機械的なものでしたので、この辺については AUC もまだ全血の計算が終わっておりませんし、それも含めまして、再度 T_{max} 、 T の半減期のところは再検証したいと思っております。

山添委員

あまり数学に頼らなくても、図のほうでプロットしていただいて、それらしい数値のところをとっていただいたほうが現実には、確認にとってはそのほうがはっきり、大抵の場合は合っていると思いますので、そこも見いただければと思います。

企業関係者

承知しました。

横山課長補佐

そろそろお時間が。

義澤専門委員

1点だけ、すみません。

マウスの18か月発がん性試験でもう一度確認させてください。抄録の - 111 ページの腎臓のアミロイドとボーマン嚢壁肥厚の所見です。特に雌、ボーマン嚢壁の肥厚もアミロイドの沈着も、低用量から有意差がついています。この毒性学的意義をどのように考えるかというのが非常に重要になってくると思います。もし毒性だとするのなら、雌のほうは無毒性量がなくなります。その点の見解を教えてください。

企業関係者

これにつきましては預からせていただきます。今この場ではお答えできませんので、試験機関と諮りまして、お答えいたします。

ただ、これはおっしゃるとおり、発がん性試験ではありますが、NOAEL がなくなるということは重く受けとめております。ですから、特に低用量での有意差がついた頻度ということについて、慎重に検討させていただきたいと思います。

義澤専門委員

よろしく申し上げます。

三枝座長

ほかによろしいでしょうか。

では、私たちの質問は以上です。どうもありがとうございました。

(企業関係者退室)

三枝座長

いろいろ質問していただきましたけれども、予想どおりというか、明確な答えはそれほどなかったです。

先ほども議論しましたけれども、手持ちの材料で一応健康影響評価は議論できるのではないかということだったのですが、今、義澤先生御指摘のように、マウスの発がん性試験の腎臓への影響で一番低いドーズのところでは有意差が出て、これが毒性学的にどれだけ意味があるかということで、これはわからないですね。手持ちの材料があるわけでもないし、申請者からの答えもなかったのです。

横山課長補佐

今の御指摘の部分なのですが、30 ページを御覧いただきますと、このマウスの250 ppm で仮に影響ととった場合、無毒性量が52となります。一方、今、御評価いただいた中で最小のNOAELが、38 ページを御覧いただきますと、ラットの併合試験の1.96となっておりまして、この間に結構幅があるのですね。仮に毒性と評価された場合に安全係数の幅がどのくらいになるか、仮に50必要とか、20ですか。1.96、50だから、25くらい必要になりますか。

堀部課長補佐

追加で 25。その所見の出方を御検討いただいて。

三枝座長

必要ありますか。

義澤専門委員

個人的には要らないと思います。

三枝座長

一つの考え方なのですが、アミロイドーシスとの関連もはっきりしないし、雌だけで見られるということと、マウスの場合にボーマン嚢の形態が雄と雌で大分違うということもあるのです。ですから、そういうことも考えると、それほど重要な変化ではないとも考えられますけれども、義澤先生、いかがでしょうか。

義澤専門委員

一番下のドーズは毒性学的影響はないと判断を、様々な理由から可能だと思います。Historical control data などを利用して否定してもらいたかったと考えています。

ラットの 2 年の NOAEL とは大分離れていますので、問題はないと個人的には思っています。

三枝座長

高木先生、今のところで御意見を伺えますか。

高木専門委員

私もこのマウスの変化については、たとえ毒性ととって safety factor を最大 1,000 とってもまだラットの値が上なので、しかも、最低用量 250 のところは結構マージナルな変化、背景データの範囲内に入りそうなデータなので、私はこのラットのところで ADI を設定すればよいと思います。

三枝座長

ありがとうございます。

毒性の人間の意見は一致しているようですけれども、ほかの先生方で御意見ございますか。

納屋副座長

確認させてください。今のマウスの 18 か月の試験の最低用量は無毒性量ではないと判断されたということですか。そうではなくて、今ここに書いてあるとおりでよいという判断なのですか。その確認をさせてください。

三枝座長

いかがですか。

義澤専門委員

これは私たちの判断ということですか。

納屋副座長

はい。

高木専門委員

私としては、背景データがまだ出ていないので確定はできないのですが、恐らくここはとらなくていいのではないかという印象を持っています。

義澤専門委員

私自身もそう思います。ただ、申請者がどのように回答するか。私が言ったように回答していただけたらと思っています。

三枝座長

私個人としては、事実は事実として。ただ、マージナルなところであるということで、ラットとの比較をした場合にこれはそれほど重大な問題ではないという判断です。いかがでしょうか。

納屋副座長

今日結論を出して、ADIに関する記載をするときに、このマウスの試験をどう取り扱うのかということになると思うのです。今、最後におっしゃったことで、マウスの試験は最低用量が無毒性量にならない可能性がある。もしかしたら LOAEL になるかもしれないという話ですね。LOAEL を仮定として最終的な考察をするのかどうかというところの確認をさせていただきます。

三枝座長

今、申し上げたように、私は LOAEL としてとりたいと思いますけれども、先生方はいかがでしょうか。

義澤専門委員

私は一番下の 250 は影響ではないとは思っていますが、積極的にこれが毒性ではないという根拠が今のところはないのが事実です。Historical control data もありませんし、アミロイドーシスとの関連もわかりませんし、だから、三枝先生が言われたように、今ここで決めるならば LOAEL と判断すべきではないかと思います。

三枝座長

事務局。

横山課長補佐

先生方に御負担をおかけして申しわけありません。申請者がどのような回答を出してくるか、背景データが見つかるかどうかは今の時点ではわかりませんので、回答を見て、もう一度御審議いただくということが、今日は時間ももうございませんし、すみません、私のほうから変な質問を申し上げて申しわけございませんでした。きちんと整えたものを御覧いただいて、ほかの質問内容についても整えて、もう一度御議論いただければと思います。申しわけございませんでした。

三枝座長

ありがとうございます。

先生方、それでよろしいですか。

高木専門委員

それで結構なのですけれども、ADI 設定が一番低い値をとるとというのが一般則なので、その点からすると、たとえ評価がどちらに転んでも、ラットの値を採用するということには変わりないと思います。

三枝座長

ありがとうございます。

それでは、事務局から御提案がありましたように、申請者の回答を待って、それで最終的な判断をしたいと思います。

結論は、今、高木先生がおっしゃったようなことになるかもしれませんが、整った上で再度吟味するというので結論を出したいと思います。ですから、今日は ADI は出さないということで、ここで打ち切りということにしたいと思います。

アキュートリファレンスのほうは、先ほどもちょっと議論しましたけれども、今、手持ちのところでは、明らかかなという意味では納屋先生のコメントをそのままいただいたほうがいいと私は思うのですけれども、先生方、その点に関してはいかがでしょうか。よろしいですか。

では、アキュートリファレンスだけはというわけにはいかないですか。わかりました。

堀部課長補佐

食品健康影響評価の書き方とかも長期の部分で変わってきますので、出てきてからトータルで、もう一回流れを御覧いただいたほうがよいのではないかと思います。ただ、納屋先生の御意見に従って何か、既に繁殖を削除してほかの試験に置きかえるような作業が今の段階でできるのであれば、そこは納屋先生、八田先生とも御相談をして、少し修文案ができるといいなとは思いますが、納屋先生、そのへんはいかがいたしましょうか。

納屋副座長

アキュートリファレンスドーズについては、2世代繁殖試験は好ましくないの、ほかの試験がいいと思っています。そういう観点から見ると、ベストではないとコメントしたように、ベターとしてラット発生毒性試験かウサギ発生毒性試験の初回投与の後の影響が一つの指標になり得るのだらうと思います。より低いほうということで考えますと、ラットだったと思いますね。だから、ラットの試験でよろしいかどうかということをご様が御議論くださって、それでいいということになったときに、追加の係数が必要なのか、必要でないのかということまで今日議論していただけると、後々、次回確認するのは、マウスの 18 か月の試験の無毒性量になるのか、あるいは最小毒性用量になるのかということだけになるので、審議も効率よく進むのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

三枝座長

今、納屋先生から、アキュートリファレンスだけは決めてもいいのではないかと御意見でしたけれども、いかがでしょうか。

事務局、どうですか。いいですか。

横山課長補佐

はい。

三枝座長

今、納屋先生からもお話がありましたけれども、単回投与の影響がより確実にわかるといふ発生毒性のほうの試験を私は採用したいと思うのですが、それでよろしいですか。その際に安全係数を追加する必要があるかどうかということなのですが、形としては割とはっきりしているので必要ないと思います、先生方はいかがでしょうか。よろしいですか。

納屋先生、どうでしょうか。

納屋副座長

事前にメールでコメントをさせていただきましたように、例えばラットの発生毒性試験でしたら、評価書(案)に従って言いますと、妊娠6日が初回投与で、翌7日には体重測定はしていなくて、翌々日、妊娠8日相当日に体重と摂餌量を測っています。なので、2回投与の結果の影響かもしれないという可能性が排除できない。でも、これを1回投与とみなすことができるよと皆さんがお考えであれば、追加の係数は必要ないと思います。そのところの御確認をしていただければと思います。

なくていいのではないかと私も個人的には思うのですが、私の個人的な見解を皆様方に押しつけるのもどうかと思いますので、議論していただければと思う次第です。

田村専門委員

納屋先生に教えていただきたいのですが、このテストガイドラインの急性参照用量のところの31ページの(6)に、今、先生から教えていただいたようなことが書いてあるのですが、そこに妊婦のみに。

横山課長補佐

このガイドラインのタブですと、農薬専門調査会関連資料という後ろから2番目のタブのところの31ページです。

田村専門委員

その(6)に相当する。発生毒性試験における胎児毒性を根拠としてARfDを設定する場合は、その値が妊婦のみに適用されるべきか、他の集団に対して別のARfDを設定するべきかも検討すると書いてあるのです。教えていただきたいのですが、ここのところはどうか考えたらよろしいのでしょうか。

納屋副座長

これは、例えば単回投与によって胎児に奇形が出たりとか、胎児死亡が出たりするようなことが実験結果としてある場合、そのときには妊婦さんが対象の参照値ですということ、それとこれは違います。これは一般的な集団に対しての急性参照用量の根拠試験なのです。それは、単回でどんな影響が出るかということがわかるのが、妊娠動物が対象で

はありますけれども、一般集団に対する根拠であるということになりますので、奇形だとか発生毒性とはまた別の問題です。ですから、今回のケースですけれども、そこは通常のADIの対象集団と同じものになります。

田村専門委員

ありがとうございました。

三枝座長

納屋先生から御提案がありましたけれども、複数回の影響の可能性があるので安全係数を足したほうがいいのかどうかということで御議論していただきたいと思いますが、2回になるのですか。

納屋副座長

2回投与です。

三枝座長

どなたか。

八田先生、いかがですか。

八田専門委員

これはひとり言に近いですが、回数を増やしていったら、要は毒性は強くなっていくわけですね。2回増やしたから安全係数でより厳しく、データとしては厳しいデータが今出ているというように方向としては解釈ができるのではないかと思います。そうすると、そのまま採用しておいても悪くはないといいますが、しょうがないというか、そもそもこのガイドラインに従っていないのです。

ただ、便宜的にするのであれば、これはむしろ厳しい値が出ていると解釈して、そのまま採用するというのが、意見ではなくて感想です。

三枝座長

ありがとうございます。

そういう感想が出ましたけれども、ほかの先生方はいかがでしょうか。

八田先生の御意見に皆さん賛同されるようですので、では、安全係数は掛けずにこのままということで、ラットを採用したいと思います。

それでは、ADIに関しては、申請者からの回答と資料がそろったところで再度、皆さんと議論したいということで、今日はこれで打ちどめにしたいと思います。

横山課長補佐

先生、すみません。1個だけ、先ほど納屋先生から御質問いただいた1965年当時のデータパッケージについてだけ、ちょっとだけ御説明を、休み時間の間に可能な範囲で調べたレベルですが、すみません。

1965年のときに農薬取締法で毒性試験は要求しておりませんでした。薬効薬害データと品質のデータで登録したようです。その後、法改正がございまして、毒性データ、残留データを求めることになったという経緯でございます。納屋先生がおっしゃいました1995

年の残留農薬安全性評価委員会で評価されましたときには、この抄録の - 1 から一覧表がございますが、この網かけのものについて、評価したと。そのときに、御覧いただきますと、 - 4 ページ以降の、今日使えるかどうか御議論いただいた 80%水和剤の長期のデータなども評価されたという記載がございます。

納屋副座長

そうすると、確認ですけれども、1965 年に初回登録されたときの ADI は違った値だったということですね。

横山課長補佐

ADI 自体は毒性試験がなかったので。

三枝座長

ADI そのものがなかった。

横山課長補佐

1995 年までの間に法律の改正などに伴って徐々にデータが出されて、その都度適切に評価されていたと思われませんが、今、調べがつく範囲では、1995 年が最終の評価となっております。

納屋副座長

どうもありがとうございます。

横山課長補佐

すみません、今、資料 4 というものが発掘されまして、申しわけございません。少しだけお時間を下さい。

この急性参照用量に関する評価書の記載部分について、ちょっとわかりにくい部分がございますして、幹事会で議論されました。結論から申し上げますと、設定が今始まったばかりで、これから少しずつ知見を蓄積して、近い将来、なるべく早くかと思うのですけれども、一定の所見が集まった段階で再度見直しをしましょうということで、その中には、先ほど納屋先生、三枝座長からも御指摘あったように、設定方法の考え方ですとか、そういったものも全て含めて検討する必要があると思っております、その中で見やすい資料ですとかを検討していくように考えていきたいと思っておりますので、どうぞよろしく願いいたします。

以上です。

三枝座長

ありがとうございました。

それでは、今日の審議はこれで終わりですけれども、事務局から何かございますか。

横山課長補佐

それでは、今日の評価書につきましては、御議論いただいた部分まできれいにしたものをお送りさせていただきますので、御確認をお願いします。

あと、申請者に出す確認事項につきましては、いろいろ議論もございましたので、事務

局のほうで案をつくります。必要でないものもあるかと思imasので、その場合は削除などしていただいて、御確認いただければと思imas。

資料につきましては、以上です。

続けて、開催日程についてお知らせします。

本部会につきましては、次回は9月17日水曜日を予定しております。よろしく願いたします。幹事会につきましては、9月11日木曜日です。どうぞよろしく願いたします。

三枝座長

先生方から何かございますか。

ないようです。

それでは、本日はこれで終了したいと思います。どうもありがとうございました。