

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第62回会合議事録

1. 日時 平成29年3月2日（木） 14:00～17:27

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（ジクロルプロップ）の食品健康影響評価について

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

西川座長、長野座長代理、與語座長代理、石井専門委員、加藤専門委員、
川口専門委員、久野専門委員、篠原専門委員、代田専門委員、高橋専門委員、
中塚専門委員、増村専門委員、吉田専門委員

（専門参考人）

山手専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、関野評価第一課長、橘評価調整官、横山課長補佐、岩船係長、諧係長、
小牟田専門職、高嶺専門職、小田嶋係員、進藤技術参与

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 ジクロルプロップ農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料1 ジクロルプロップ参考資料（抄録抜粋）

参考 「食品安全委員会における抄録審議方法等について」に係る確認書について

6. 議事内容

○横山課長補佐

そうしましたら、第61回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は評価第三部会の専門委員の先生方13名、専門参考人の先生1名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

本日、塚原先生ですけれども、御出席の御予定をいただいていたのですが、本日、急遽体調が悪いということでお休みの御連絡をいただきました。お手元にお配りしている座席表などはお名前が入っておりますが、公表するものからは抜いた上で公表させていただきます。

それでは、以後の進行を西川座長にお願いしたいと思います。

○西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（ジクロロプロップ）の食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料確認をお願いいたします。

○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 ジクロロプロップ農薬評価書（案）、

資料3 論点整理ペーパー、

また、机上配布資料1、こちらはジクロロプロップの参考資料として抄録の確認事項の内容を反映したものの抜粋を御用意しております。

机上配布資料1－1、2、3、それと代田先生から追記した評価書（案）についてさらに御確認を頂戴いたしましてコメントをいただきましたので、その内容を机上配付資料1－4として用意させていただいております。

また、今日は参考資料として「食品安全委員会における調査審議方法等について」の確認書についてということで、太田先生から新たに追記いただいた確認書を御提出いただきましたので、お配りしております。

資料については以上でございます。不足等ございましたら、お申しつけいただければと思います。

○西川座長

よろしいでしょうか。

それでは、続きまして「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事務局から報告を行ってください。

○横山課長補佐

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確認書を確認しましたところ、議事1の農薬（ジクロルプロップ）に関連して、平成15年10月2日委員会決定の2の1に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に太田専門委員が該当しており、太田専門委員から改めて参考資料のとおり確認書が提出されています。また、それ以外については、本日の議事について同委員会決定に規定する事項に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○西川座長

先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、同委員会決定2の5では、2の1に該当する専門委員は調査審議等に参加させないということになっております。したがって、太田専門委員はジクロルプロップの審議には御参加いただかないこととなりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、農薬ジクロルプロップの食品健康影響評価について、経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○岩船係長

資料2を御覧ください。農薬評価書（案）ジクロルプロップでございます。こちらは初版となっております。

審議の経緯を御説明いたします。4ページを御覧ください。

4行目のポジティブリスト制度関連というところでございまして、2013年3月に残留の基準設定に係る食品健康影響評価について要請がございまして、いわゆる暫定基準の見直しに係る評価についての要請を受けております。

7ページを御覧ください。7ページの要約につきましては、後ほどの食品健康影響評価とあわせて御説明いたします。

9ページを御覧ください。5行目に構造式が記載されております。ジクロルプロップ、ラセミ体というものが光学体を有するものでして、*R*、*S*、1対1、*R*体、*S*体が1対1となっている割合がラセミ体となっております。こちらは日本では有効成分として登録されているものでございます。

その下にジクロルプロップP（*R*体）というものがございまして、こちらは海外で主に有効成分として登録されているものでございます。こういった海外で登録されているという

状況でございますので、今回ジクロロプロップPにつきまして、海外で行われた評価をジクロロプロップとあわせて整理して評価書を作成している状況でございます。

12行目の7. 開発の経緯でございます。本剤は、クロロフェノキシ系の植物成長調整剤であり、オーキシシン活性によって植物のエチレン生成抑制及びセルラーゼ活性を抑制し、果実の離層形成を遅らせることによって植物成長調整効果を示すと考えられています。

10ページ、19行目から動物体内運命試験でございます。

まず20行目、ラット①（ジクロロプロップ）でございます。

吸収率に関しましては、単回投与後の吸収率は96時間で大体75～83%となっております。

分布が10ページ、27行目から記載されております。単回投与と反復投与で試験が行われておりまして、それぞれ表1と表2に残留放射能濃度の結果が記載されております。いずれにおいても大体血漿ですとか肝臓、腎臓、また脂肪、皮膚などで残留放射能が認められております。

11～14行目の分布に関する記載ですが、加藤先生から御修文いただいております。単回経口ということを追記しております。

また表1に関しましてですが、18行目のボックス、篠原先生からコメントをいただいております。100以上の値を示す組織を記載するのであれば、生殖腺（102）も入るのではないのでしょうか。上位10組織を記載するのであればこのままで結構ですということを受けてまして、今回、生殖腺（102）について追記しております。

12ページを御覧ください。4行目から代謝でございます。尿中の主な成分は未変化のジクロロプロップで、代謝としましてはジクロロプロップの抱合化を受けるということが考えられております。

13行目から排泄でございます。その下、14行目から尿及び糞中の排泄でございます。単回投与後の尿及び糞中排泄率は25行目の表3に記載されております。

19～21行目の記載につきまして、加藤先生から御修文いただいております。それを受けてまして修正しております。

また、13ページの表の下、1行目のボックスを御覧ください。玉井先生と篠原先生からコメントをいただいております。尿及び糞中の排泄率についてですが、尿、糞中排泄とケージ洗浄液の関係について確認させてください。ケージ洗浄液中は吸収率に含めますが、これは尿中排泄分の回収をよくするためと思っていました。ここでの計算は、ケージ洗浄液は尿中排泄分に入れなくてよろしいですかということと、篠原先生からは、1つ目のコメントとしまして、ケージ洗浄液の分も入れて84.6、ケージ洗浄液の分も入れて90.1、こちらはそれぞれ雄、雌の値ですが、ではないのでしょうかということ。2つ目のコメントとしまして、抄録の代謝の9ページの表1の物質収支の欄及び元のデータ表では84.8、評価書の12ページ、14ページも同様ですが、取り扱いを統一してくれれば差し支えありませんというコメントをいただいております。

こちらにつきまして、【事務局より】といたしまして、各排泄率につきましては、抄録

の代謝の9ページの表1の合計値をそれぞれ記載しております。御確認いただければと思います。

その下、3行目からが胆汁排泄。

○横山課長補佐

すみません、玉井先生から御指摘いただきましたケージ洗浄液を尿中排泄に入れなくてよいかという御質問に関しましては、もともと提出されている抄録で尿（ケージ洗浄液を含む）というように集計されている場合は、今12ページの表3を御覧いただきますと、尿のところにいれるように表自体を作って、あわせていれるような形にしております。今回は別々に集計されておりましたので、欄としても別にして、まず表を作っております。その上で、排泄のところは尿及び糞中排泄率はと明記しておりますので、尿と糞の値だけを足したものを使っております。

一方、吸収率については、ケージ洗浄液、主に尿由来のことが多いこともあるので、計算の際に使ったほうがよいのではないかなという御意見をいただきまして、最近入れるようにしております。入れるときには、ケージ洗浄液も含めて計算したことがわかるように明記して計算するようにしていただきまして、それぞれ文言どおりで入れたり入れなかったりということで整理をしております。

○岩船係長

続きまして、13ページ、3行目からが胆汁排泄でございます。

投与後24時間に胆汁へは40%～51%排泄されています。こちらは6～8行目に関しまして追記していただきまして、玉井先生からのコメント、9行目のボックスでございます。最後に腸肝循環のあることを触れたらいいと思います。胆汁に排泄された。表3の尿中排泄率の結果を合わせると本化合物は腸肝循環を受けて主に尿中に排泄されるものと考えられたというように一文加えたらどうでしょうというのが6～8行目でございます。

篠原先生からも玉井先生のコメントに賛成ですというコメントをいただきまして、追記させていただきました。御確認いただければと思います。

13ページ、13行目からラット②（ジクロルプロップ）の試験でございます。

こちらにつきまして、血漿、尿中ともに未変化のジクロルプロップが大体90%以上認められておりまして、そのほか未同定代謝物などが5%TRR未満認められておることが確認されています。

21行目と22行目に関しましてですが、4%TRRというところを加藤先生から4.0%TRRというように御修正いただいております。

14ページを御覧ください。4行目からがジクロルプロップPのラットの試験でございます。

まず、①吸収としまして、13行目に表4の血漿中の薬物動態学的パラメータが記載されております。こちらは T_{max} が大体2.4時間から5.4時間で $T_{1/2}$ が4.4～16.5時間ということになっております。

15行目が吸収率となっております。ジクロロプロップPの吸収率は大体75.9%～95.5%というようになっております。こちらは加藤先生から御修文いただいております、網掛けの部分でございます。また、篠原先生につきましてもコメントをいただいております、網掛け部分の数字でございます。95.6、89.3、75.8ではというコメントをいただきまして、評価書の後の16～17ページの表6でございます。こちらの値を使うか、もしくは抄録の代謝の20ページの表3から計算すると四捨五入の関係で少しずれるので、こちらについても取り扱いを統一すればよいと思われましてという御意見をいただきまして、抄録の代謝の20ページの表3の値を使いまして95.5、89.3、75.9という値となっております。御確認いただければと思います。

14ページ、24行目、②分布でございます。

15ページの13行目に表5としまして残留放射能濃度が記載されております。分布に関しましては、 T_{max} 付近の投与3時間後で、腎臓などで高い放射能分布が認められています。また、168時間後におきましては、脂肪、皮膚、副腎、また加えて雌では生殖腺で残留放射能が検出されております。

本文中でございますが、9行目のボックスにおきまして、加藤先生と篠原先生からコメントをいただいております、腎臓はそれほど高い値ではないので削除してもよいのではないのでしょうか。しかし、雌の生殖腺の値は皮膚よりも高いので、それは言及しておいたほうがよいかと思います。篠原先生も同様で、雌の生殖腺について記載したほうが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、それを受けまして修正しております。御確認いただければと思います。

また、表5の中でございますが、こちらにつきましても加藤先生と篠原先生から御修正のコメントをいただいております。コメントにつきましては、16ページの3行目を御覧ください。まず、加藤先生からのコメントでございますが、3行目のボックスの中、血漿よりも高い値でよければ、カーカス、肝臓、副腎は必要ありません。これまでの評価書に合わせていただけますと幸いですということで、今回は念のため追記しております。また、篠原先生からのコメントでございますが、血漿と血液の濃度より高いものをリストしていると考えてよろしいのでしょうか。肝臓とカーカスの0.02ですが、入れなくてよろしいのでしょうか。また、2つ目のコメントとしまして、3時間後については、臓器の濃度8.5以上という区切りでリストされているのでしたら、了解します。子宮8.40は雄の肝臓と似たレベルに思えますので確認ですというコメントをいただいております。

子宮につきましては、追記しております。また、肝臓、カーカスにつきまして、肝臓、カーカス、または副腎につきましても追記させていただいております。御確認いただければと思います。

16ページの5行目でございます。③代謝でございます。尿中、糞中について、いずれにおいても、主に未変化のジクロロプロップPが検出されております。未同定代謝物がいずれにおいても4～5種類確認されておりますが、いずれも1%TAR未満という結果となっております。

おります。

15行目、④としまして排泄でございます。尿及び糞中排泄率は24行目の表6に記載されております。

次のページを御覧ください。表の下、3行目のボックスでございます。こちらは【事務局より】といたしまして、最終投与後の120時間後の反復投与群の雄の尿、糞及びケージ洗浄液の値が抄録の代謝の19ページの表2と代謝20ページの表3で異なっていますが、報告書でそれぞれ数値を確認しまして抄録の代謝の20ページの表3の値を使って記載しております。

その下、加藤先生からコメントをいただいております。まず1つ目として、表6の数字で合計を算出していたように思いますが、これまでの評価書と同じように計算していただければ結構ですということに関しまして、表の中の見え消しになっている部分の合計値、99.0と95.5などの合計値につきましては、表の中の値の尿、糞、ケージ洗浄液の合計値としています。

また、2つ目の加藤先生からのコメントとしまして、代謝の20ページの表3の値を合計すると3.50です。確かに生データの値を計算すると3.51です。四捨五入の問題だと思いますが、これまでの評価書と同様にさせていただきますと幸いです。

また、3つ目のコメントとしまして、これも雌の5 mg/kgの糞の3.51と同様の四捨五入の問題があります。6.94か6.95です。それに伴い、0～168時間の合計と回収率の数字が変わりますということにつきましてですが、2つ目のコメントとしましては、0～120時間、もしくは168時間の糞単回低用量の雌と③の単回高用量の雌の6.94につきましては、合計値ではないので抄録の代謝の20の表3の値を使っております。御確認いただければと思います。

17ページの5行目でございます。（4）ラットのジクロロプロップPのエステル体でございます。

こちらは後からお送りしましたEPAの評価書②に記載がございましたので、APVMAの試験条件が判明したため、追記しました。結果としましては、血漿における T_{max} は3時間、 $T_{1/2}$ は約4時間で、吸収率は85%と推定されております。

また、10行目でございますが、投与168時間後に投与された放射能の83% TAR が尿中に、約5% TAR が糞中に排泄されておまして、大部分が投与後12時間に排泄されております。尿中の主な代謝物につきましては、ジクロロプロップPで、未変化のジクロロプロップPのエステル体は尿中には認められておりません、尿中には未同定代謝物が4種類認められておまして、5% TAR 、認められております。糞中には8種類の未同定代謝物が認められております。

18ページの3行目からがラットのジクロロプロップPのアミン塩の結果でございます。こちらにつきまして、血漿における T_{max} は1.2時間で、投与された放射能の83% TAR が尿中に、約4% TAR が糞中に排泄されております。こちらにつきましても12時間で大部分は

排泄されております。尿中の主な代謝物はジクロロプロップPで、ほかには6種類の未同定代謝物が合計で約3% TAR認められております。

17行目、ヤギのジクロロプロップPの試験でございます。分布につきまして、肝臓及び腎臓において未変化のジクロロプロップPが認められています。そのほか、未同定代謝物も認められておりますが、10% TAR未満となっております。

動物体内運命試験までは以上でございます。よろしくお願いします。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、まず11ページからです。ラット①の試験で11行目、単回経口投与であることをはっきりさせるために単回経口を加えた。これは加藤先生の御指摘を踏まえてでございます。

表1につきましては、篠原先生のコメントに基づいて、雌の投与1.5時間後に生殖腺に関する記載を追記したということです。ありがとうございました。

12ページ、排泄ですが、20～21行目にかけて、主に記載整理のようなコメントを加藤先生からいただいております、そのように直っているかと思えます。ありがとうございました。

13ページ、1行目からのボックスに玉井先生と篠原先生から、尿・糞中排泄とケージ洗浄液の関係についてのコメントが出ておまして、最終的には篠原先生の御意見を踏まえて、取り扱いを統一した上で表1の合計値が記載してあるということです。今日、玉井先生は御欠席ですけれども、篠原先生、よろしいでしょうか。

○篠原専門委員

問題ないです。

○西川座長

ありがとうございます。

13ページの6～8行目に、玉井先生からのコメントを踏まえた追記がなされておまして、そのコメントの内容は9行目からのボックスになります。腸肝循環に言及すべきという玉井先生の御意見に対して、篠原先生もそのほうがよいという御意見ですので、お二人の御意見を踏まえて追記がなされているというところでございます。ありがとうございました。

14ページ、ラットの試験ですけれども、吸収率のところでは18～19行目に加藤先生からのコメントを踏まえて数値の修正がなされております。これにつきましては、篠原先生からも同様のコメントが出ておまして、やはり取扱いを統一すればよいということで、事務局から、その上で数値を修正した案が出ておりますけれども、加藤先生、篠原先生、よろしいでしょうか。

○篠原専門委員

はい。

○加藤専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

次が15ページ、分布に関する試験で、8～9行目に加藤先生のコメントを踏まえて、腎臓を削除し、そのかわりに雌における生殖腺の追記がなされております。この点については、篠原先生のコメントも考慮されております。特に問題ないかと思います。ありがとうございました。

表5につきましては、16ページの3行目からのボックスに、加藤先生からは血漿よりも高い値だけでよければ、カーカス、肝臓、副腎は必要ありませんということでしたが、一方、篠原先生からは血漿と血液の濃度よりも高いものをリストしていると考えてよいかということで、そうであれば肝臓とカーカスを入れなくてよいですかという御意見が出ておりますが、結果としては、篠原先生の御意見を踏まえて表5が修正されていると思います。加藤先生、いかがですか。

○加藤専門委員

結構です。

○西川座長

よろしいですか。では、そのように修正したいと思います。

16ページの排泄について、表6については、加藤先生から、17ページの3行目からのボックスにありますように3点ほどコメントが出ておまして、それを総合的に事務局で数値の修正を行ったということですが、加藤先生、それでよろしかったでしょうか。

○加藤専門委員

はい。結構です。

○西川座長

ありがとうございました。

というところで、動物代謝については以上かと思いますが、特にそのほか議論すべきところがなければ次に進みたいと思います。植物体内運命試験から一般薬理試験の前まで説明をお願いします。

○岩船係長

18ページ、29行目からが植物体内運命試験でございます。

植物体内運命試験では、小麦と、19ページの13行目、りんごについて試験が行われております。いずれにおいても、認められた主な成分は未変化のジクロルプロップでして、小麦におきましては代謝物M1、M2が認められておまして、10%TRR未満でございました。りんごにおきましては、未変化のジクロルプロップのほかにジクロルプロップの抱合体が認められております。

19ページの6行目のところにおきまして與語先生から御意見いただいておりますので、

紹介いたします。アリルオキシアルカノエート系除草剤を代謝する遺伝子組み換え作物があります。この化合物は2,4-Dと類似しており、ここでの代謝物M1は2,4-DCPです。また、GM作物に導入する分解酵素AADは、ジクロロプロップも分解するのではと思われます。ただし、今回収録されている植物代謝や作物残留試験にリストされているのは、GM作物ではありませんし、植物成長調整剤は適用作物や処理時期も違うので、ここで検討する必要はないと思いますが、情報として整理しておいたほうがよいでしょうという御意見をいただいております。

20ページの8～10行目に植物体内運命試験のまとめとしまして代謝経路を追記させていただきます。こちらにつきましては、その下、11行目のボックス、吉田先生と與語先生より、植物体内運命試験のまとめの記述は書かなくていいのでしょうかということ。まとめがないのは、小麦だけでしか代謝試験データがないためでしょうかというコメントを受けまして8～10行目に追記しております。御確認いただければと思います。

20ページの13行目からが土壤中運命試験でございます。

14行目、ジクロロプロップPの好氣的土壤中運命試験におきましてですが、認められた分解物につきましては、分解物M1とM3で10% TAR未満でございました。ジクロロプロップPの推定半減期は14日と算出されております。

21ページを御覧ください。1行目からが土壤吸着試験（ジクロロプロップ）の試験が記載されております。こちらにつきましては、吸着係数は有機炭素含有率で補正した値で44.3～137となっております。

21ページの8行目からが水中運命試験でございます。

9行目からが加水分解試験（ジクロロプロップP）の試験でございます。

また、18行目からは水中光分解試験で、こちらもジクロロプロップPの試験でございます。

加水分解試験においては、加水分解せず安定であるということがわかっております。また、水中光分解試験におきましては、光照射下で半減期は10日以内で、分解物としては、M1が認められております。こちらは吉田先生から21行目の波長に関する記載を御修正いただいております。

31行目からがジクロロプロップの水中光分解試験でございます。こちらにつきましては認められた分解物はM4とM5でございまして、推定半減期は8.9日となっております。

21ページの33行目、波長に関しまして吉田先生と與語先生から御修正をいただいております。

22ページの6行目からが土壤残留試験でございます。推定半減期は容器内試験、ほ場試験、いずれにおきましても10日以内と比較的短い結果となっております。

15行目からが作物残留試験でございます。りんご及びなしを用いてジクロロプロップを対象化合物として作物残留試験が実施されまして、最大残留値はりんごの果実で0.038 mg/kgという結果となっております。

植物体内運命試験から作物残留試験までは以上でございます。よろしくお願いします。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、18ページからの植物体内運命試験について、見ていきたいと思います。

まず19ページの6行目に與語先生から、遺伝子組み換え作物への影響について、情報として整理しておいたほうがよいということですが、これは補足説明をお願いいたします。

○與語座長代理

今回の評価書の中であえて議論する必要はないのですけれども、これは今、言いましたように2,4-Dとほとんど類似の構造で2,4-DCPはよく議論された代謝物もできるということがあるので、皆さんの頭に置いておいていただだけでも結構かなと思います。

○西川座長

ただいまの御発言は議事録に残るということで、それでよろしいですか。

○與語座長代理

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、次が20ページの11行目からのボックスに、吉田先生と與語先生から、この植物体内運命試験のまとめの記述がないので、それでいいのかということだったのですが、事務局から、8～10行目にそれを追記したということです。この追記したまとめの文章について、吉田先生、與語先生、いかがでしょうか。

○吉田専門委員

これで問題ないと思います。

○與語座長代理

私も問題ありません。

○西川座長

それでは、あとは環境についても細かい御指摘が21ページの21行目、「以下」を「未満」に、33行目、波長「290」を「300」という修正が吉田先生あるいは與語先生から出ておりまして、そのように修正がなされているかと思います。ありがとうございました。

続いて、一般薬理試験から亜急性毒性試験の前まで説明をお願いいたします。

○岩船係長

22ページ22行目からが一般薬理試験でございます。

同じページ、28行目に表10としまして一般薬理試験の概要が23ページにまたがって記載されております。ジクロロプロップPにつきましては、中枢神経系の一般状態におきまして最大無作用量が30 mg/kg体重というようになっておりまして、こちらが今回のARfDのエンドポイントとなっております。

次のページ、急性毒性試験を御覧ください。

10行目に表11としまして急性毒性試験の概要が記載されておりました、ジクロロプロップPの概要となっております。こちらが26ページまでまたがって記載されておりました、その26ページの8行目に表12といたしまして、ジクロロプロップのトリエタノールアミン塩の急性毒性試験の概要が記載されております。ジクロロプロップPの経口投与でのLD₅₀は500～1,500 mg/kg体重ぐらいの値となっております、表12のジクロロプロップのトリエタノールアミン塩の経口投与でのLD₅₀は1,000～1,500 mg/kg体重ぐらいとなっております。

27ページの11行目に表13としまして、ジクロロプロップPの急性毒性試験の概要が記載されております。こちらは27～29ページまでにまたがって記載されております。ジクロロプロップPのエステル体とアミン塩の経皮毒性または吸入毒性について、EPAの2つ目の評価書に記載されていまして、追記させていただいております。酸とエステルとアミン塩がございまして、LD₅₀は経口投与で500～1,500 mg/kg体重ぐらいで、こちらのジクロロプロップと大体同程度という結果となっております。

29ページの5行目を御覧ください。ジクロロプロップPのラットの急性神経毒性試験でございます。

同じページ、24行目に表14としまして毒性所見が記載されております。本試験におきましては、250 mg/kg体重以上群で自発運動量減少などが認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも125 mg/kg体重であるというように考えられており、急性神経毒性は認められなかったというように記載しております。

30ページの表の下ボックス【事務局より】ということで、EPAの評価書②に記載のあった所見を見え消しで追記しております。御確認くださいということに対しまして、長野先生から、確認しました、オーケーと思いますというコメントをいただいております。

その下、4行目の【事務局より】のボックスといたしまして、本試験において、歩行障害などが認められていますが、APVMAの評価書では中枢及び末梢神経に特異的な影響は認められないとして神経毒性なしとされているため「急性神経毒性は認められなかった」と記載しましたが、扱いについて御検討くださいということに対しまして、川口先生からは、APVMAには、歩行障害などが中枢神経系に特異的な影響ではないという記載はなく、想像することしかできません。恐らく、本試験では、痙攣などの明らかな中枢神経、末梢神経に特異的な症状を伴っていないため、神経毒性なしと判断したと思われます。事務局案でいいと思いますというコメントをいただいております。

長野先生からも「急性神経毒性は認められなかった」ということに同意しますというコメントをいただいております。

また、山手先生から、この解釈でよいと思います。器質的な異常もありませんのでというコメントをいただいております。

久野先生からも、このままでいいと思いますというコメントをいただいております。

高橋先生から、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。

西川先生からは、念のため議論が必要ではありませんでしょうかというコメントをいただいておりますので、御議論いただければと考えております。

続きまして、その下のボックスの6行目、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性に対する試験で、こちらは30～31ページにまたがってジクロロプロップとジクロロプロップP、ジクロロプロップPのエステル体、そして、4つ目としてジクロロプロップPのアミン塩の結果が記載されております。

(2)～(4)につきましては、EPAの評価書に基づいて、今回、追記させていただきました。

4つの化合物の結果でございますが、まず皮膚刺激性に関しましては、ジクロロプロップPとエステル体、またはアミン塩で皮膚刺激性が認められておりまして、眼刺激性につきましてはジクロロプロップPで認められています。また、皮膚感作性につきましては、エステル体とアミン塩で陽性という結果が得られております。

31ページの下ボックス、27行目でございますが、長野先生からジクロロプロップPの眼と皮膚に対する刺激性についての情報を記載したほうがいいと思いますというコメントをいただきまして、今回、追記させていただいております。御確認いただければと思います。

皮膚感作性の試験までは以上でございます。よろしくお願いします。

○西川座長

よろしいですか。ありがとうございました。

一般薬理試験については特にコメントをいただいておりますが、マウスの中樞神経系に関する試験における最大用量が急性参照用量のエンドポイントとなったということです。

急性毒性試験については、特にはコメントがないのですが、ジクロロプロップPについて、EPAの評価書を踏まえて追記がなされたというところです。

あと問題なのは、急性神経毒性試験について29ページ、9～17行目の文章を24行目からの表14にまとめたということです。この試験で問題なのは、最後のところで急性神経毒性は認められなかったとしていいかどうかということについて、30ページの4行目からの

【事務局より】のボックスに、その取り扱いについて検討してくださいということでしたので、5名の専門委員からはそれでよいということで、私は神経毒性を疑う所見もあったので念のため議論が必要としましたが、ほかの皆さんがこれでよいという御意見ですので、あえて議論する必要はないというように考えますので、この急性神経毒性が認められなかったという結論に変わりはないということにしたいと思います。

30ページからの刺激性、皮膚感作性については、31ページの27行目からのボックスに長野先生から、EFSAとかEPAの評価書で刺激性が重度であるとか、そういう記載があるので、ぜひ記載したほうがよいというコメントがありましたので、それを受けて31ページの5～26行目に追記がなされたということです。

長野先生、何かございますか。

○長野座長代理

後で出てくるイヌの試験で刺激性が疑われるので書いておいたほうがいいと考えました。

○西川座長

その文章自体はよろしいでしょうか。

○長野座長代理

いいと思います。

○西川座長

ありがとうございました。

特に、あと議論しなくてはいけないところはないと思いますので、続いて、亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○岩船係長

32ページを御覧ください。亜急性毒性試験でございまして、2行目にジクロロプロップのラットの90日間亜急性毒性試験が記載されております。

12行目の表15に毒性所見が記載されております。表の中ですが、「肝細胞索の解離」を「肝細胞索の乱れ」というように西川先生から御修正いただいております。

また、山手先生からは、単核細胞の門脈周囲性の集簇という御修正をいただいております。

また、久野先生からは、細胞質の均質化という御修正をいただいております。

表の下の13行目のボックス、西川先生から、今、申し上げた網掛け部分につきまして、“dissociation-like appearance”なので「肝細胞索の乱れ」くらいではというコメントをいただきまして、修正させていただいております。

15行目からジクロロプロップ、マウスの90日間亜急性毒性試験でございまして。

33ページの9行目に表17といたしまして毒性所見が記載されております。こちらの所見につきましても、久野先生から肝臓の褐色色素沈着の「肝臓」というところを削除いただいております。

また、本文ですが、3～5行目につきまして、山手先生から「てにをは」の御修正をいただいております。本試験において、1,000 ppm以上投与群の雄及び3,000 ppm投与群の雌で遠位尿細管に上皮多核細胞化などが認められたので、無毒性量は雄で300 ppm、雌で1,000 ppmであるとなっております。

また、表17の下の11行目のボックス【事務局より】といたしまして、3,000 ppm投与群の雄で投与1週以降に体重増加抑制が認められていますが、程度はわずか、対照群プラス2.6 gに対し、投与群プラス1.5 gで摂餌量の減少は認められなかったことから、ARfDのエンドポイントとしませんでした。御検討くださいということに対しまして、川口先生、長野先生、山手先生、久野先生、高橋先生から御同意を得ております。

34ページの1行目からジクロロプロップのイヌの90日間亜急性毒性試験でございまして。

毒性所見につきましては、表18といたしまして、10行目からの表に記載されております。こちらの所見につきまして、山手先生と西川先生から御修正いただいております。まず皮膚壊死性斑というところ、あと褐色色素の貪食クッパー細胞含有というところにつきまして御修正いただいております。

その表の下【事務局より】のボックスといたしまして、EPAの評価書②に記載があったため、次のページの90日間亜急性毒性試験のラット（4）（5）を追記しております。

35ページでございます。90日間の亜急性毒性試験、ジクロロプロップPのラットでございます。本試験におきまして、500 ppm投与群の雄で腎比重量の増加が認められ、2,500 ppm投与群の雌で体重などへの影響が認められたので、無毒性量は雄で100 ppm、雌で500 ppmであると考えられました。

16行目の（5）といたしまして、マウスのジクロロプロップPの90日間亜急性毒性試験でございます。

33行目の一番下のボックスでございます。長野先生から、病理組織学的検査のところの所見での好酸性肝細胞及び尿細管好酸性細胞につきましては、エオジン好染肝細胞及び尿細管上皮細胞の細胞質の顕著なエオジン好染化のほうが良いと思いますというコメントをいただきまして、28～29行目、修正させていただいております。

本試験におきましては、2,500 ppmの投与群の雌雄においてエオジン好染肝細胞などの所見が認められたことから、無毒性量は雌雄とも1,000 ppmであると考えられています。

36ページを御覧ください。3行目からがジクロロプロップP、イヌの3か月間亜急性毒性試験でございます。こちらにつきましてもEPAの評価書に記載のあったところを追記しております。

16行目のボックスですが、その旨について御確認くださいということに対しまして、長野先生からは、確認しました、オーケーと思いますというコメントをいただいております。

10～12行目に雌雄でRBCの減少又は雌でTG減少の発現時期について追記しております。本試験におきましては、525 ppm投与群の雌雄で下痢、RBC減少などが認められたので、無毒性量は雌雄とも175 ppmであると考えられました。

36ページの17行目のボックス【事務局より】といたしまして、下痢については、EPAの評価書①におきまして、投与1～10週に認められたとして、ARfDの設定根拠としていますが、詳細が不明で、APVMA評価書では投与7～10週に認められたとしているため、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということに対しまして、川口先生からは、事務局案に同意します。やはり投与1～7日のデータがないと判断するのは困難ですというコメントをいただいております。

また、長野先生につきましても、事務局案に同意します。理由としましては、その発生は投与7～10週である。また、消化管に対する刺激性と考えるのが妥当ですというコメントをいただいております。

また、山手先生からも御同意を得ております。

久野先生からも御同意を得ておりまして、単回投与の影響かどうか判断できませんというコメントをいただいております。

37ページにおきまして、高橋先生からも御同意を得ております。

37ページ、2行目からジクロロプロップP、ラットの90日間亜急性毒性/神経毒性の併合試験でございます。

毒性所見につきましては、20行目の表22に記載されております。

本試験におきましては、2,000 ppm投与群の雄及び3,000 ppm投与群の雌で体重増加抑制などが認められましたので、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも500 ppmであると考えられました。

38ページを御覧ください。3行目から28日間亜急性経皮毒性試験でございます。

また、同じページの24行目からジクロロプロップPのアミン塩のラットの亜急性経皮毒性試験、39ページの5行目から同じように亜急性経皮毒性試験でジクロロプロップPのウサギを用いた試験でございます。

(8)～(10)、いずれにおきましてもジクロロプロップP、エステル体、アミン塩に関する亜急性経皮毒性はいずれの試験でもドーズが0、10、100～150、1,000 ppmとなっておりまして、いずれの試験においても最高投与群の1,000 ppmで紅斑などの刺激が認められたという結果が得られております。また、いずれの試験におきましても、EPAの評価書では、全身に対する検体投与の影響は認められなかったもので、全身毒性に対する無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量1,000mg/kg体重/日であると考えられております。

長野先生からコメントをいただいております。38ページの21行目のところにボックスがございます。全身性に対する毒性は全身毒性に関する無毒性量のような表現がよいと思いますというコメントを踏まえまして、38ページの17～18行目と39ページの19行目につきまして同じように修正させていただいております。

亜急性毒性試験までは以上でございます。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、32ページからです。まずラットのジクロロプロップに関する90日間について。表15ですが、肝細胞索解離というのは気になったので確認しましたら、“dissociation-like appearance”ということで、別に解離と言い切っているわけではなくて、解離のような状態ということで、通常、肝細胞索の乱れぐらいでいけないかと思うのですが、この点についていかがですか。

山手先生、どうぞ。

○山手専門参考人

結構だと思います。

○西川座長

もう一つが、単核浸潤細胞の門脈周囲性凝集。凝集というのは不適切で、山手先生の御

指摘のように集簇のほうがいいと思います。単核浸潤細胞の浸潤もこの際、必要ないと思いますので、山手先生の御指摘どおりに修正したいと思います。よろしいですね。

もう一つが、久野先生から、肝臓の細胞質均質化について、これは肝臓のところなので「肝臓」を削除して細胞質の均質化ということにするということですね。このほうがよりわかりやすいかと思しますので、このように修正したいと思いますよろしいですか。ありがとうございました。

どうぞ。

○山手専門参考人

今の件で、細かいのですけれども、肝細胞索が主語になるので、これだったら肝細胞質の均質化としておいて「肝」をつけたほうが良いような気がします。

○西川座長

そうですね。久野先生、いかがですか。

○久野専門委員

結構です。

○西川座長

最初に肝細胞索と書いてありますので、肝細胞質にしたいと思います。ありがとうございました。

33ページ、表17についても、久野先生が「肝臓の」というのは余分というかくどいということだと思いますが、これはこれでよろしいでしょうか。ここにも「解離」がありますね。これは先ほどと同じように「乱れ」にしたほうが良いかもしれません。今、気がつきました。先ほどと同様に修正したいと思います。

久野先生の御指摘でよろしいですか。「肝臓の」を削除ということ。

○山手専門参考人

細胞がわからないので、この表現にならざるを得ないかなと思いますけれども、もしわかれば、例えば肝クッパー細胞とか肝細胞と書いてあればいいのですけれども、書いていないので、このままでいいかなと思います。

○西川座長

なるほど。ということで、削除取り消しということでよろしいですか。

○久野専門委員

肝細胞という言葉がかかってくるかなと思ったのですけれども、どちらでもいいかなと思います。

○西川座長

肝細胞に限らず、クッパー細胞かもしれないですしということなので、そういう意味で肝臓を残したということです。いいですね。

○久野専門委員

わかりました。

○西川座長

それでは、33ページの11行目からのボックスには、この試験で認められた3,000 ppm群の雄における投与1週以降の体重増加抑制を急性参照用量のエンドポイントにしないことでよいという事務局からの質問に対して、5名の専門委員からそれでよいという回答が出ておりますので、そのように取り扱いたいと思います。

34ページ、これはイヌの90日試験ですが、ここでも私と山手先生からのコメントですけれども、まず皮膚壊死病斑というわけのわからない聞いたことのない所見が書いてあったので、「病」というのは削除したほうがよい。山手先生は、皮膚壊死斑という御指摘だったかと思うのですが、皮膚の所見として壊死性紅斑という言葉があるのです。それに準ずれば壊死性斑としたほうが少し落ちつきはいいのかなと思いましたけれども、山手先生、いかがですか。

○山手専門参考人

これで結構です。

○西川座長

次が褐色色素沈着したクッパー細胞。これは山手先生の御指摘どおり、褐色色素貪食クッパー細胞という言い方のほうがすっきりしますので、そのようにしたいと思います。ありがとうございます。

○横山課長補佐

すみません、先生、34ページの表18ですけれども、親委員の先生から御指摘いただいた点がございまして、最高用量の1,210 ppmなのですが、雄では全例、雌で4分の3例が死亡しておりまして、非常に死亡が認められるような高い用量での影響ということで、血液生化学的検査結果なども数多く出ております。死亡動物で認められた影響については分けられないかというように御指摘いただきました。ただ、抄録など資料を見る限りでは血液生化学的検査は生きているとき、6週の結果でして、分け切ることができないので、まずその点。それと、少なくとも病理組織学的検査結果ぐらいは死んだ動物でしか認められないものは分けてわかるように書けないかという御指摘をいただきました。病理ぐらいでしたら部会後になってしまいますが、事務局のほうで確認できるかとも思います。どのようにしたらよろしいか、すみません、お願いいたします。

○西川座長

確かに死亡例については、別に所見を記載してきたと思いますので、可能であればやはりそのように整理していただければと思います。

山手先生、いかがですか。

○山手専門参考人

結構です。

○西川座長

では、そのようにお願いいたします。

次は、35ページ、EPAの評価書に基づいて追記したところです。その中で、35ページの一番下のボックスに長野先生から所見についてのコメントが出ておりまして、28行目に当初記載のあった好酸性肝細胞、尿細管好酸性細胞ではなくて、原文に従えばエオジン好染肝細胞及び尿細管上皮細胞の細胞質の顕著なエオジン好染化のほうが良いという御指摘がありましたので、それを踏まえて修正がなされていると思います。

長野先生、追加で説明をお願いしますか。

○長野座長代理

原文では“eosinophilic”なので好酸性でもいいのですが、文章の用語が好酸性肝細胞というのはわかりづらいので変えてみました。あと30行目にも好酸性肝細胞等が残っています。これもエオジン好染肝細胞にしていいただければと思います。

○西川座長

ただいまの長野先生の御意見に対して、長野先生の御指摘どおりの修正でよろしいでしょうか。

山手先生、どうぞ。

○山手専門参考人

“eosinophilic hepatocyte”というのは多分ほかにも表現があって、基本的には「好酸性肝細胞」だと思います。後のほうの“marked cytoplasmic”という表現は長野先生の御提案でいいと思うのですが、“eosinophilic hepatocyte”に関しては好酸性肝細胞という表現を使っているような気がするのですが、いかがでしょうか。

○長野座長代理

わかりました。ほかと同一ということで、了解いたしました。

○西川座長

ここはよろしいですか。

どうぞ。

○代田専門委員

用語の話ではなくて基本的なことで確認をさせていただきたいのですが、(4)の試験では無毒性量が100 ppmになっていまして、その根拠として、雄の腎比重量の増加ということになっております。それ以外のところを見ますと、血液生化学も病理学的な組織学的な変化も認められないという状態で絶対値もないように記載されているのですが、こういった場合も無毒性量の根拠としてとるものなのかどうか。後のほうでもそういうところがあるものですから、御意見を伺いたいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

ただいまの御指摘は非常に重要な点だと思います。その前に、先ほどの用語のところを整理しますと、肝細胞については好酸性肝細胞、腎臓の所見については長野先生の御指摘どおりの修正にしたいと思いますので、よろしいですね。

もう一つは、今、代田先生から御指摘のあった35ページ（4）の試験について、無毒性量が腎比重量で組織変化もないということで、それでよいかということですね。無毒性量を決める上でも重要なところだと思いますので、ぜひ御意見をお願いいたします。

○長野座長代理

私も今、代田先生がおっしゃるように500 ppmで見られた腎臓の比重量の増加については組織変化がありませんので、その毒性としてとらなくてもいいという意見に賛成します。したがって、雄、雌とも無毒性量は500 ppmだと思います。

○西川座長

腎比重量のみの増加は毒性ととらない。したがって、無毒性量は雌雄とも500 ppmになるということです。それでよろしいでしょうか。

高橋先生、いかがですか。

○高橋専門委員

結構です。

○西川座長

山手先生、いかがですか。

○山手専門参考人

過去のルールということはないですけれども、組織変化が確かにないということです。で、比重量のみでしたら、これを毒性所見としてとらないほうが適切だと思います。これは後から出てきた記載ですね。私も見過ごしていましたが、おっしゃられるとおりでと思いますので。

○西川座長

これは部会の直前に追記されたものですので、多分十分目が届いていなかった可能性があります。したがって、代田先生の御指摘、非常に重要だと思いました。ありがとうございます。

○中塚専門委員

すみません、同じ問題なんですけれども、その6行目に血液生化学の異常が高用量で出ているわけですね。とすると、500 ppmではみられていなかったかもわからないけれども、用量を上げると血液生化学的变化がもしBUNとか腎の機能に影響するものであれば、低用量で認められた臓器重量の増加というのも毒性ととっていいのではないかなという気がするのです。

○西川座長

それは例えば肝臓におけるルールでは、同じ群において重量変化と生化学あるいは病理変化があった場合のみ毒性とするというルールがありますので、一応同じ考え方でいきたいと思います。ありがとうございます。

○中塚専門委員

すみません、ついでに6行目の血液生化学はわかるのですけれども、及び酵素というの

は「酵素」は血液生化学に入るのではないではないですか。

○西川座長

そうですね。ありがとうございます。「及び酵素」削除ということにしたいと思います。

○横山課長補佐

そうしましたら、2,500 ppmは何かわからないのですが、一応血液生化学的検査結果に影響があるので、雌の腎比重量はEPAが影響と判断しているので、このまま置いておいてもよろしいですか。いかがですか。

○西川座長

考え方としては先ほど申し上げたとおりですけれども、確かにそういう考えも成り立つと思うのです。高い用量で明らかな血液生化学的変化とか病理変化があった場合、その下の用量で認められた重量の変化も毒性と考えるという考え方もあるので、いかがでしょうか。

○代田専門委員

すみません、雌のほうでは2,500 ppmには体重増加抑制が出ているのではないですか。

○西川座長

そういうことではなくて、腎比重量のみの変動をどのように考えるかであって。

○代田専門委員

同じ用量で出た場合をとるかとらないかということですね。

○西川座長

そういうことです。

どうぞ。

○長野座長代理

2,500における血液生化学というのが具体的にどういう項目が動いているかというのがわからないですね。過去の色々な評価においては、腎臓の場合、肝臓の場合、特に毒性変化が出る臓器では比重量あるいはそのものの絶対重量、それが同時に動いているということと、あと組織変化というのは非常に重要なのですけれども、ないということなので、腎比重量は省いてもいいような気がいたします。あまり強調すべきことではないように私は思います。要するに6行、7行のところで十分評価できるのかなという気がいたします。

○西川座長

私も全く同感です。

どうぞ。

○吉田委員

今まで先生方の御判断にどうこうということではなくて、これはEPAの記載からで、これ以上のことはわからないですけれども、EPAの判断とは違う判断をしたというときは、組織学的変化がないことから当専門調査会としてはこうしたというのを記載していただけると、後から読んだ方がおわかりになるかなというように思いますので、よろしくお願い

いたします。

○西川座長

そうですね。したがって、8～9行目を腎比重量の増加が認められたが、組織学的変化を伴っていないことから毒性と判断しなかったということによろしいですね。

それでは、次に行きたいと思います。36ページからのイヌの3か月試験について、11～12行目に事務局からの修正があります。そのほかにもありますけれども、36ページの16行目、これは先に紹介すべきだったのですが、35ページ以前のEPA評価書からの追記について確認してくださいということで、長野先生からはそれでよいということだったのですが、一部、代田先生からの御指摘にもあったような議論すべきところがあったということでございます。

36ページの17行目からのボックスに、下痢について急性参照用量のエンドポイントとしなくてもよいかということで、5名の専門委員から、事務局案どおり、エンドポイントとしなくてよいという御意見が出ておりますので、そのようにしたいと思います。

38ページ(8)、(9)、39ページの(10)としてEPAの評価書からの追記がなされていまして、これについては、一応直前ではあったにしろ御確認いただいていると思いますが、1つだけ、38ページの21行目に全身性に対する無毒性量。これは変なので、長野先生の御提案では、全身毒性に関する無毒性量に表現を変えたほうがよいということですが、これについては、いかがでしょうか。

○山手専門参考人

「全身毒性に関する」はなくてもいいのではないですか。その前に全身に対する検体の影響は認められなかったので無毒性量はそのまま読めばいいような気がするのです。

○長野座長代理

私が言ったのは、これは皮膚への経皮投与なので、局所に対する毒性と、いわゆるシステミックな毒性を分けてEPAも評価しているのです。そういう意味で、局所ではなくて全身毒性という書き方。

○山手専門参考人

あえて全身という言葉を残したいことですね。わかりました。

○西川座長

よろしいですね。

それでは、特に反対意見がなければ、長野先生の御提案どおりの修正にしたいと思います。既に事務局案ではそのようになっているかと思います。ということで、あと亜急性毒性試験の議論はこれで尽きたかと思います。

どうぞ。

○吉田委員

今回、初版なので、この好酸性に肝細胞が変わることについて、恐らく何らかのPPARのような感じなのでしょうか。

○西川座長

わかりませんけれども、少なくとも肥大はないですね。ありますか。

○吉田委員

あります。

○西川座長

ありますか。肝細胞肥大とは書いていないのではないですか。追記したジクロロプロップPについてです。先ほど好酸性が問題になったのは、35ページの肝細胞の所見ですね。それについては、肥大とは書いていないので。

○吉田委員

それは毒性のプロファイルとして、そういうものはあるのかなと先生方お考えなのかなという私の単なるトキシコロジーという。

○西川座長

どうぞ。

○山手専門参考人

好酸化ということなので、PPARのようなペルオキシソームが増えるパターンとミトコンドリアが腫大するようなパターンとかあると思うので、ただ、これだけでは病理発生としてわかりづらいなという気持ちで読んできました。

○西川座長

ジクロロプロップそのものについては、小葉中心性肝細胞肥大、さらに好酸性があるので、可能性は非常に高いと思うのですが、ただ、Pについては、そこまで言えるかなという。同じようなものかもしれないですが、それ以上の意見は申し上げられないと思います。

36ページのイヌの試験について17行目からの下痢、これは終わりましたので。

○横山課長補佐

39ページの(10)のウサギからですか。

○西川座長

そうですね。これについては、特に全身毒性に関することですね。先ほどの(8)と(9)と同じような修正をしたらよいかという長野先生のコメントが出ておりますので、一応これも同じように取り扱いたいと思います。よろしいですね。

それでは、次に慢性毒性及び発がん性試験について説明をお願いいたします。

○岩船係長

39ページの24行目からが慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

(1) としましてジクロロプロップのイヌの1年間慢性毒性試験でございます。

毒性所見につきましては、表23、34行目に記載されています。本試験におきましては20 mg/kg体重/日投与群の雄で腎近位尿細管好酸性化など、雌で肝臓の小肉芽腫などが認められたので、無毒性量は雌雄とも8 mg/kg体重/日であると考えられました。

40ページ、3行目からジクロロプロップのラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。毒性所見は21行目の表25-1と次のページの表25-2、2行目に毒性所見が記載されております。

こちらの毒性所見につきましてコメントをいただいております、41ページの3行目の表の下ボックスでございます。長野先生から、3,000 ppm投与群の雌の所見として、び慢性肝細胞肥大を追記したほうがよいと思いますというコメントをいただいております。

また、山手先生からは、表23となっておりますが、表25でございます。申し訳ございません。表25では腎臓が入っているため、あるいは表25の腎臓削除というコメントをいただいております、長野先生からのコメントをいただきましてび慢性肝細胞肥大につきまして追記させていただいております。山手先生からのコメントに基づきまして、腎というところで評価書の中を統一させておりますので、腎近位尿細管上皮褐色色素沈着というようにさせていただいております。御確認いただければと思います。

41ページの5行目、(3)2年間の発がん性試験で、ジクロロプロップのラットの試験でございます。こちらはADIの設定根拠試験と現段階ではなっております。

毒性所見は表27、42ページの7行目に記載されているとおりでございます。まず、表の中でございますが、表の下8行目、長野先生から、200又は150 ppm投与群の雄の所見に肝細胞肥大と好塩基性細胞巣を追記したほうがよいと思いますというコメントをいただきまして修正いたしております。

また、所見の中のリンパ節髄質赤血球増加及び組織球増生というところにつきまして、西川先生から御修正いただいております。

本試験におきましては、本文の1～3行目でございますが、200又は150 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制、胆汁うっ滞などが認められたので、無毒性量は雌雄とも50 ppmであるというように記載しております。

長野先生からは、コメントをいただいております、ADI設定の根拠とした試験であり、「体重増加抑制など」は「体重増加抑制、肝臓の胆汁うっ滞など」のようにしたほうがADI設定のエンドポイントを表現できると思いますというコメントを受けまして修正しております。

また、親委員から御意見いただいております、この試験におきまして50 ppm以下におきましても体重増加抑制がみられておりまして、これについてなぜとらないのか、とらないのであれば、その理由も書いたほうがよいという御意見をいただいております。

○横山課長補佐

すみません、もう少し補足させていただきます。体重についてなのですが、具体的な数字を御覧いただいたほうがわかりやすいかと思います。抄録の毒-72をお願いいたします。毒-72に体重の変化がございまして、現在のたたき台ですと体重の影響は最高用量だけを所見としておりまして、50以下は今、無毒性量となっております。一方、この表を御覧いただきますと、特に雌の61週から有意差がついておりまして、試験終了時には

88%というような程度の体重増加抑制が認められておりまして、これをどう考えるのかという御指摘でございます。また、この試験では**50 ppm**、かなり小さい数字でこのような変化が数字としては出ているのですけれども、例えば40ページ、41ページにラットの併合試験がございますが、こちらですと**1,000 ppm**でも体重増加抑制がないというような結果が出ておりまして、もちろんSDラットとFischerラットということで系統も違いますが、試験によってこのような差があるようなこともあり、ここはどう考えたらよいのかという点について、ぜひとも御議論をお願いしたいという御意見でございます。お願いいたします。

○岩船係長

42ページの10行目からジクロロプロップ、マウスの78週間発がん性試験でございます。毒性所見につきましては、次のページ、7行目の表29に記載されております。

表29の下、8行目のボックスの中、山手先生と西川先生から毒性所見につきまして御意見いただいております。300 ppm投与群の雄の網掛け部分の腸管重複というところですが、こちらについては、山手先生から所見の意義が不明ですということ、また、西川先生からは、“bile duct duplication”の意味が不明ですということの御意見をいただいております。そのほか御意見いただければと考えております。

また、この試験におきましては100 ppm以上投与群の雄で肝細胞大小不同、300 ppm投与群の雌で胆汁うっ滞などが認められたので、無毒性量は雄で25 ppm、雌で100 ppmと考えられております。

43ページの10行目からジクロロプロップP、イヌの1年間慢性毒性試験でございます。こちらにつきまして、EPAの評価書②をもとに所見などを追記させていただいております。

毒性所見につきましては、44ページの4行目、表31に記載しております。見え消しの部分に所見の発現時期ですとか所見などを追記させていただいております。

こちらにつきまして、西川先生から御修正いただいております。雌雄の720 ppmの「胃粘膜潰瘍」を「胃潰瘍」に御修正いただいております。

また、長野先生から、本文中でのコメントをいただいております。43ページと44ページにまたがって記載されておりますが、雌で胃粘膜潰瘍などは雌で体重増加抑制などとしたほうがよいと思います。理由としては、雌の胃粘膜潰瘍の発生は少ない、表38と整合性がとれます、という御意見をいただきまして、43ページの23～24行目について修正しております。

44ページの1行目のボックス【事務局より】といたしまして、先ほど申し上げましたようにEPAの評価書②に記載があった所見を追記しております。EPAでは、口の中の所見を毒性所見とせず、無毒性量を雌雄とも240 ppmとしています。御確認くださいということに對しまして、長野先生から確認しましたということ。また、下の表の毒性所見の発現時期の「以降」というところを削除以外オーケーと思いますというコメントをいただいております。

44ページ、6行目でございます。ジクロロプロップP、マウスの78週間発がん性試験で

ございます。こちらにつきましても、45ページの18行目のボックスの中にございますように【事務局より】といたしまして、EPAの評価書に記載のあった所見を追記しておりますということで、御確認くださいということに対しまして、長野先生からは、400 ppm投与群の雄は腎絶対及び比重量増加がないように思います。限局性石灰化は「限局性」という記載が見つかりませんでした。また、LOAELの文章では、石灰化は雌雄と記載されています。こちらにつきまして、腎絶対及び比重量増加などにつきましては、45ページの8～9行目の記載となっております。

その下【事務局より】といたしまして、APVMAの17ページの評価書を御覧いただければと思います。タブは3番となっております。こちらの17ページに“clonic studies”と書いておりまして、パラグラフが2つございますが、1つ目のパラグラフが真ん中ぐらいで終わっているのですが、その終わり上から3行目でございます。右側のところに“focal calcification”というように書いております。御確認いただければと思います。

慢性毒性試験までは以上でございます。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、39ページから、イヌの1年間試験については特にコメントをいただいております。

(2)のラットの2年間併合試験については、表25-1ですが、長野先生と山手先生からコメントをいただいております。1つはび慢性肝細胞肥大の追加。これは長野先生。山手先生からは、近位尿細管云々の冒頭に腎をつけるということですね。

表25-2についても山手先生、長野先生から同様のコメントが出ておりまして、一応そのように直っているかと思っております。ありがとうございました。

41ページ、2年間発がん性試験ですが、ADIの設定根拠となった試験です。

42ページ、表27ですが、ここに長野先生から、肝細胞肥大及び好塩基性細胞巣ですが、これは「肝」をつけたほうがいいですね。好塩基性肝細胞巣の追加。

○長野座長代理

そうですね。

○西川座長

これは私からですけれども、組織球の増殖とあったのですけれども、増殖というのはあまりにも一般的であるので増殖のほうがよいかなと思いましたが、よろしいでしょうか。では、そのようにしたいと思います。

もう一つ、42ページの一番上、1行目ですが、無毒性量の根拠として胆汁うっ滞を追加したほうがよいということで、これは長野先生のコメントを踏まえて修正がなされております。これはこれでよいかと思いますが、いかがでしょうか。よろしいですね。

43ページ、イヌの慢性毒性試験です。これについては、まず所見から見ていきますと、表31、私から胃粘膜潰瘍とあるのですが、胃粘膜の欠損であれば胃粘膜が必要なのですけ

れども、潰瘍というのは胃粘膜以外にあり得ないので、これは胃潰瘍にしたほうがよいのかなというコメントを出しました。いかがでしょうか。

○山手専門参考人

先生、その前にもう一つ、**duplication**が抜けています。

○西川座長

大事というか、大事でもないと思うのですけれども、飛ばしました。すみません。43ページの表29の雄の300 ppmの群に記載されている胆管重複ですね。これは資料を見てみますと、“**bile duct duplication**”。まさに胆管重複なのです。これが投与による影響とはとても思えないので、どのように扱ったらよいかですが、山手先生、何かいいアイデアはありますか。

○山手専門参考人

私もクエスチョン、所見の意義がわからないということなのですけれども、想像するに、肝細胞変性/壊死がありますし、胆汁うっ滞もあるので、恐らくグリソン鞘における小葉間胆管が再生というか増生した像なのかなと思ったのですけれども、通常はグリソン鞘にある小葉間胆管は丸い穴ぼこ状に見えるのですが、それが枝分かれたような形で見えた。それを重複、そういう表現をしたのかなというので、もし、これを残すのでしたら、胆管増生でもいいのかなという気もしました。

○西川座長

そうですね。善意に解していけばそういうことだと思うのですけれども、もう一つの方法としては、原文そのままを括弧書きで「胆管重複（**bile duct duplication**）」と並べる。とても納得はいかないのですけれども、そういう方法もあるかなと思います。いいですか。

○山手専門参考人

それで結構です。

○西川座長

それでは、そのように表の中に括弧で元の所見名を追記するということにしたいと思います。

先ほど途中だったのですが、イヌの所見で胃潰瘍はいいですか。これが43ページの一番下のボックス、44ページの冒頭にかけてですけれども、無毒性量の所見として胃潰瘍よりは体重増加抑制としたほうがよいということで、これは長野先生、追加で説明いただけますか。

○長野座長代理

これは雌で胃の潰瘍になっていますけれども、これは5例中1例しかないのです。あと下のほうの総括の表では体重増加抑制になっているので、そのまま書けばいいのではないかなと考えました。

○西川座長

ありがとうございます。よろしいでしょうか。

それでは、次が44ページの1行目からのボックスで、口腔の潰瘍性/壊死性歯肉炎等の口内炎症を毒性所見とせず、これはEPAの評価書ですけれども、無毒性量を雌雄とも240 ppmとしていることについて確認してくださいという事務局より質問があつて、長野先生からはそれでよいという意見が出ております。よろしいですね。

○長野座長代理

たしかEPAはそういうように書いてあったということの確認です。

○西川座長

わかりました。EPAの判断はよろしいですか。

○長野座長代理

私も刺激性のものをどう扱うかよくわからないのです。多分EPAの言い分は、もしも後で安全係数を100掛けるのだったら局所影響は変わってきてしまうので、そうしたものはエンドポイントとしてとらないという意味かなとは理解しました。

○西川座長

結論には影響ないということによろしいですね。

次が44ページからのマウスの発がん性試験について、45ページの18行目からのボックスに、この試験についてもEPAの評価書の記載を追記したということです。その中で、長野先生から、45ページの8行目からですけれども、腎の絶対及び比重量の増加はないということで、これは削除されているということ。

11行目の限局性石灰化については、先ほど事務局で確認したように、確かに“focal calcification”という記載があつたので、これはよいかと思えますけれども、長野先生、どうぞ。

○長野座長代理

オーケーです。入れてください。

○西川座長

したがって、この部分については、8～9行目にかけての腎絶対及び比重量増加並びにを削除したいと思います。これでよろしかったですか。

それでは、次に進みます。

○横山課長補佐

すみません、42ページのラットの試験の50 ppmの体重をお願いします。

○西川座長

50 ppm群における体重の増加抑制。ただし、試験の後半にみられた所見ですけれども、これを毒性とするかどうかについて、議論してほしいということだったので。御意見をお願いいたします。

長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

毒-72ページ、表2の体重を見ますと、最高用量では最初から最後まで有意差がある。

それに対して、雌の50 ppm群は最後になってまた毒性が出てくるということで、御指摘のように現在の表27に比べて、もう一つ下の50 ppmで体重への影響があったというのは確かに否定できないと思いました。しかし、50をとっていかどうかというのは、私はよくわからないなというところです。それだけでいいですか。

○西川座長

試験の後半にみられた体重増加抑制で、その抑制の率からいけば10%そこそこということとです。

山手先生、いかがですか。

○山手専門参考人

大変悩ましいですね。確かに言われるとおり、後半は下がっていますし、しかも25においても減少気味になっていますので、何らかの検体の影響があったとは言えるのかな。ただ、一方で、200、150 ppm投与でのこれだけの組織所見というものが全く50 ppmではないということを考えれば、毒性として捉えなくてもいいのかなという意見です。

○西川座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田委員

実を申しますと、後半の1年、ずっと体重増加抑制があるのです。それが多分私、5%程度なら申し上げません。5%程度のことは今まであったと思うのですけれども、10%が1年続いている。まず先ほど事務局が説明していただいた、ずっと10%程度、一貫して続いている。一貫して雌だけということはどう考えるかということが1点。

あと、用量を見ますと、この最高用量でもほかではほとんど影響のないような、ほかで出ているのは2,000 ppmとか数千 ppmなのです。それなのに、これは200で、さらに体重増加抑制が激しいので上の用量はさらに体重を下げてしまっているのです。何が起きているのだろと思って、それをぜひ先生方に御議論いただきたいというのが事務局に申し上げた経緯です。これをもし投与の影響としないのであれば、今まで私たちは多くの剤で体重増加抑制は全身への影響としてとってきたと思うのです。確かに数%の場合はいいよねというときもありましたけれども、10%を超えてしまうというのを今までとってきたので、それをとらないとした場合には何かしらの説明が要るのではないかと。病理の所見がなくても血液生化学的が動かなくてもとってきたので、今までと違った判断をこの剤ではすることになりますので、そこを先生方にお伺いしたいというのが私の希望です。

○高橋専門委員

よろしいですか。

○西川座長

少し待ってください。今のお話ですけれども、5%ならいいけれども、10%ということになると、その下の用量だって10%ぐらい体重増加抑制があるのです。そのあたり。

どうぞ。

○高橋専門委員

私もたしか体重増加については用量反応があると認められますし、数%というのは確かにあり得ると思うのですけれども、88%ですから10%以上減っているとなった場合には、しかも後半、蓄積してきた毒性の影響が出てきていると考えられますので、これは毒性影響ではないかと私は思います。

○西川座長

ただ、非常に値が低いのはこの試験だけですね。それを総合的にどういうように考えるかということも大事かと思います。

では、山手先生、どうぞ。

○山手専門参考人

先生方の御意見、私も否定するわけではないのですけれども、体重減少10%はあるというのは重く考えないといけないと思うのですが、これをでは反映するものは何かあってしかるべきだろうと思ったときに、血液データは何も動いていないのです。ヘマトクリット、赤血球。そういう意味では、体重減少を反映した全身状態の悪化というものはないのかな。臓器重量もそれほど影響があるような肝臓、腎臓と言えないのかな。加えて、組織変化がないということを考えれば、決定的なという言葉は語弊があるかもしれませんが、私に言わせれば決定的な毒性変化とは捉えにくいのかなという意見です。ほかの所見とあわせてと御理解いただければと思います。

○西川座長

そうですね。ほかの所見を横並びで見ながらということです。

長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

吉田先生おっしゃるように、ほかの試験に比べると違いますね。2つ前でやった実験では1,000 ppmを投与しても体重への影響がない。それに比べてあまりにも低い50 ppmで体重への影響があるということです。それと試験を実施した施設が違うわけです。ですから、ひょっとしたらば不純物とかそういうような実験条件が違っていただのかもしれないなという気はします。しかし、かといって、今、このデータを見た限り、今の(3)の試験を怪しいからと言って切る理由にはならないかなと思いました。したがって、何かよくわからないけれども、とらざるを得ないということだと思います。

○西川座長

とらざるを得ないということは。

○長野座長代理

この試験データを採用せざるを得ない。

○西川座長

毒性と考えざるを得ない。

○長野座長代理

この試験のデータでADIを決めざるを得ないのかなというように思います。

○西川座長

もうそうでなくても、これはADIの設定根拠の試験なのです。それがさらに下がるということなのです。

○長野座長代理

その可能性も考えた上でということです。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

不思議なことが、EPAがこの試験を使っていないのです。EPAはジクロロプロップPについて評価していて、Pはマウスしかないので、これのブリッジングスタディとしてラットの長期慢性毒性試験を使ったとEPAの報告書にあるのです。EPAのグリーンの④の74分の11ページの2パラのところで3行目にジクロロプロップPのラットの試験はノットアベイラブルだった。でも、クロスフィーディングのジクロロプロップの試験をブリッジング試験。1つ、“a bridzing study”なので、1つしか使っていないのです。EPAが使っているのがF344しか採用していないのです。だから、この試験をEPAは見たけれども、少なくとも評価には使っていないので、見たけれども、評価に使っていないのか、見てもいないのか。これは恐らくEUも同じなのですから、そこが全く私たちはわからないのです。ひょっとしたら初めて日本に提出されたのかもしれないし、そこは全く不明という状態らしいです。

もしEPAが評価して使っていないのであれば、EPAはその理由を書いていると思うのですけれども、EPAは少なくとも評価にはF344しか使っていない。

○山手専門参考人

これは、その時代の流れと言うとおかしいですけれども、長期試験はFischerラットにちょうど移行する時期であったということと、GLPが動き始めるSDラットはその前ですね。1980年。そこら辺での信用性という意味で省いたのかもしれませんが、そういう意味では、10%程度と言うのはおかしいですけれども、その評価は毒性と評価するのは難しいかなという気がいたします。入れる、入れないという問題もあると思います。

○西川座長

多分EPAがこの試験を採用していないという理由が多分必要だと思うのです。もし理由がわかれば参考データにすればいいのです。だから、そうするしか方法がないのではないですか。わからないところで議論しても意味がないのです。事務局でEPAがこの試験をADI設定に使わなかった理由がわかれば教えてください。今日は多分結論が出ないでしょう。いいですか。

○横山課長補佐

EPAの評価書案をもう一度じっくり確認するのと、もう一つのツールとしては、申請者に提出したかどうか尋ねるというものはあるかもしれませんが、理由がわからない可能性もあります。

○西川座長

そこがわからなければ、この試験を使わざるを得ないでしょう。厳密にとれば毒性かもしれない。そんな議論をしても意味がないではないですか。そう思います。

○横山課長補佐

今回、報告書まで出てきていますので、できるだけ。

○西川座長

少し待って。それ以前に、このことを気づいていたら評価書に既書いてあるはずでしょう。書いていないから我々は見過ごしてしまったのです。違いますか。

○横山課長補佐

ですので、まずは報告書まで出ていますので、御覧いただきたいという考えです。その上で、今、御議論いただきましたとおり、何か却下するような理由がどこかにないかというのについては精査。

○西川座長

だけれども、事務局はそれを採用しなかったからこういう評価書ができたのではないですか。違いますか。見落としということなのですか。そこが我々は急に振られても議論の余地がないと思いますけれどもね。事務局はこの所見には気がついていなかったのでしょうか。

○横山課長補佐

こちらの所見につきましては、【事務局より】等で説明しなかったことについては、おわび申し上げます。ただ、抄録のほうに、この所見については10%程度の振れであり、抄録に記載があるのですけれども、そもそも投与前から若干投与群と対照群で差があるので影響としなかったという記載もございまして、それを見た上で50は影響としなくてよいのではないかと。

○西川座長

それを評価書に書いてください。

○横山課長補佐

申し訳ございません。

○西川座長

結局、それを根拠にして採用しないという手はあるのではないですか。違いますか。

○横山課長補佐

今の点ですけれども、抄録の毒71ページに記載がございます。御覧いただけないでしょうか。

○西川座長

そのとおりの議論をしていたのですね。10%程度の体重増加抑制はほかに所見もないし、ほかの所見を横並びで見ても積極的に毒性とする根拠はないねという議論だったのではないですか。それでよろしいのではないですか。

○吉田委員

先生、そういたしましたら、これからもちろんケース・バイ・ケースだと思うのですが、1年間にわたる10%程度の体重増加抑制で、かつ何も毒性変化がない場合は、農薬専門調査会としては毒性としないケースもあり得るという御判断でよろしいですか。これは体重増加抑制しかないというケースは毒性として今までいっぱいあったので、もちろんケース・バイ・ケースで御判断していただいたわけですが、先ほど高橋先生がおっしゃったように後半、慢性毒性というのは1年過ぎてから出てくるということもあるので慢性毒性試験をしていただいているわけなので、私としては、そこも議論した上で、先生方がこれは影響としないと言われるならば、その専門調査会の御判断を尊重したいと思います。そこだけを御確認いただきたいと思います。

○西川座長

それはよくわかるのですが、意見が分かれています。だから、もう決めてくださいと言われても決められないのです。

○吉田委員

そうしたら、今、西川先生が御依頼された、なぜEPAが使わなかったかということと、申請者に聞いてみるということを次回までにするというのは。

○西川座長

そうですね。すぐ結論を出すのではなくて、ワンステップ置いたほうがいいと思います。とりあえずは申請者に確認していただくことにしたいと思います。よろしいですね。

あとどうすればいいですか。続いて審議する必要はないですか。

どうぞ。

○山添委員

今のSDラットとFischerの試験なのですが、確かにSDでは10%ぐらい下がっているかもしれないが、逆にいえばFischerで、後で行われた試験で問題がなかったということを追われているわけですね。

○西川座長

系統差がどこまでカバーできているか。

○山添委員

だけれども、実際、ほかに生化学的にも変化がなくて体重のことで蓄積性もこの薬物はないわけですね。そういったときにその辺を両方あわせて判断をすることはできないのですか。

○西川座長

最終的にはそうせざるを得ないと思うのです。ですから、試験の後半に体重増加抑制、

軽度な体重増加抑制があったとしても、臓器の変化を伴っていない。血液生化学的にも何の異常もない。それを毒性とするには非常に勇気が要るなと思います。したがって、これは先ほど事務局が申請者にとりあえず確認するということですから、それで少し熱を冷ましてから議論したほうがいいかなと思います。よろしいですか。

まだ時間が少しあるので、もしあれだったら、せっかく代田先生、中塚先生には来ていただいていますので、今の点はペンディングにして、引き続き議論を進めたいと思います。よろしいですか。

生殖発生毒性試験について、説明をお願いします。

○岩船係長

45ページからの生殖発生毒性試験でございますが、こちらにつきましては机上配付資料1－4で説明いたしますので、御覧ください。

机上配付資料1－4の1行目、生殖発生毒性試験でございます。まず冒頭に【事務局より】といたしましてボックスを作っておりまして、ジクロロプロップ及びジクロロプロップPの繁殖毒性試験について、APVMAの28～29ページに記載されていますが、試験条件などの詳細が不明なことから、評価書案には記載しませんでした。また、同評価書18ページに1世代の繁殖試験の記載がありますが、用量設定試験でAPVMAの評価でNOELの設定がされていないため、評価書案に記載しませんでしたということに対しまして、中塚先生から、用量設定試験については評価書に記載しないという事務局案に同意しますが、APVMA評価書に記載されている本試験については資料を入手して全て記載する方向で検討すべきと考えます。そちらに記載してあるサイトで入手できるのではということ。試験条件などの詳細も記載可能と思います。以下の生殖発生毒性試験はAPVMA評価書に記載の試験を除いて、いずれもかなり以前に実施されたnon-GLP試験でございます。繁殖毒性あるいは催奇形性の有無に関する総合評価には大きな影響がないと思いますが、APVMA評価書に記載されている本試験については、取捨選択するより、全て記載するほうがよいと思いますということに対しまして、【事務局より】といたしまして、厚生労働省からEPAの評価書②というものが追加提出されましたので、新たに情報が得られたものについて追記しました、御確認くださいということでございます。

また、塚原先生からも評価書案に記載しないことは、用量設定試験については了解です。記載内容についてはAPVMAの28～29ページの内容について試験の条件の詳細が記されていませんが、元のデータの入手は困難なのではないかということですが、試験報告書までは入手できませんでしたので、EPAの評価書をもとに記載しておる状況でございます。

また、山手先生から。

○山手専門参考人

すみません、多分記載間違いだと思います。

○岩船係長

かしこまりました。

続いて、ボックスの下、3世代繁殖試験のジクロロプロップのラットの試験でございます。

2ページを御覧ください。10行目からが表34としまして毒性所見を記載しております。表34の上の中、代田先生からコメントをいただいております。

まず代田先生から1つ目としまして、抄録の毒性の96ページにおいて、F₂の児動物は1,000 ppmとなっておりますが、F_{2a}の児動物は2,000 ppmですねという御意見をいただきまして、その下【事務局より】としまして、一番下の脚注です。こちらの脚注にF₁世代の第2回の交配前から混餌濃度を1,000 ppmに減量したと記載しましたが、抄録の投与方法にF_{1b}の交配前から混餌濃度を1,000 ppmに減量したと記載されておりますので、脚注の記載を修正しております。

そのほか、代田先生から追加のコメントを3ついただいております。

まず1つ目としまして、F_{1b}の交配前ということはF_{2a}が離乳するまではF₁に2,000 ppmを与えていたということになるのではありませんかということですが、F_{1b}からF_{2a}が生まれてくると思いまして評価書を修正させていただいております。この点について御教示いただければと思います。

2つ目としまして、F₁同腹児総重量に関するコメントとしまして、F₁体重の明確な有意差は哺育12日以降に認められているので、同腹児総重量の低下はリッターサイズの減少に起因していると考えられますということに関しましては、表34の児動物のP世代の2,000 ppmについてですが、先生のコメントを受けまして、こちらは削除ということで修正しております。

F₂同腹児総重量に関するコメントとしまして、こちらはF₁世代の児動物の2,000又は1,000 ppmの所見で、同腹児総重量についてですが、体重とリッターサイズのいずれにも明確な影響が認められません。また、2,000 ppmの親動物に投与したF_{2a}では有意差が認められない点から、これを毒性影響としなくてもよいと考えますということで、こちらについても同腹児総重量減少を削除させていただいております。

そのほか、代田先生から、F₂世代の児動物の1,000 ppmの体重増加抑制につきまして追記いただきました。御確認いただければと思います。

3ページの上からのボックスでございます。中塚先生からコメントを2ついただいております。

①としまして、同腹児総重量減少が毒性学的に何を意味しているのか不明です。生存産児数の減少と生存産児の低体重の両方が関係しているように思えますが、この点について、事前に申請者に確認するのは可能でしょうかというコメントをいただきまして、こちらは申請者に確認しまして、回答を得ております。

机上配布資料1-1を御覧ください。7. 繁殖毒性及び催奇形性の(1)ラットを用いた3世代繁殖毒性試験でございます。

こちらの2枚目の毒-94でございますが、児動物の網掛け部分が回答になりまして、同

腹児総重量の減少は出生率の低下及び哺育期間中の死亡率の増加による生存胎児数の減少並びに児動物体重の減少を反映したものであることから、本パラメータの変動については生児出生率の低下、哺育期間中の死亡率の増加及び児動物体重の減少により評価されているものと考えられるという回答を得ております。御確認いただければと思います。

中塚先生の2つ目のコメント、こちらは机上配付資料1－4にお戻りください。②としまして体重増加量の統計検定について、検体投与の影響であることには同意しますが、この注釈にはあまりに杓子定規に過ぎると思います。定型文を利用したいという事務局のお考えは理解できますが、統計にこだわるのであれば申請者に統計検定をお願いしてはどうでしょうかということと、あと塚原先生からも体重増加抑制の検定について、試験方法の解析方法には疑問を感じますというコメントをいただきましたので、申請者に統計検定について確認したところなのですけれども、まず体重増加抑制につきましては試験が古く、生育期間の体重増加抑制のところの個体別のデータはなく、統計検定の実施ができないという回答を得ております。ただし、摂餌量につきましては、統計検定を実施しまして、P世代では有意差が認められないが、F_{1b}及びF_{2b}で統計学的に有意との回答を得ております。

こちらにつきましては、机上配布資料1－1の本文中につきましては、毒－94ページでございます。親動物の体重というところの網掛けのところ、統計学的な検定は実施できなかったというところ。摂餌量につきましては、F_{1b}及びF_{2b}世代の雄の摂餌量の減少は統計学的に有意だったという回答を得ております。

具体的な表につきましては、毒－95というページの親動物の結果を御覧ください。こちらに摂餌量の生育期間のところでは有意差があるという結果が得られております。御確認いただければと思います。

また机上配付資料1－4にお戻りください。3ページでございます。2行目からがジクロロプロップのラットの2世代繁殖試験でございます。こちらにつきましてもEPAの②の評価書をもとに追記した試験でございます。毒性所見は表36としまして、4～5ページに記載しております。

毒性所見につきましてですが、代田先生からコメントをいただいております。5ページ、表の下ボックスでございます。P世代雄では腎絶対及び相対重量の増加400 ppm以上で認められていますが、最終評価では採用されていません。理由は示されていませんが、尿検査、血液生化学検査、病理組織学検査に毒性を示唆する変化が認められず、P世代に限定して認められていることから、毒性と判断しませんでした。表36は所見の追記修正を行い、これは網掛け部分でございます。一般毒性学的変化と繁殖学的変化に分けて記載しましたということで御修正、追記をいただいております。

また、その2つ目、胆管形成というところなのですけれども、こちらについては、胆管上皮過形成でしょうかという御質問をいただいております。胆管過形成につきましては、表の親動物の2,000 ppmの雌の中にある雌の所見で4ページの一番右側のカラムの下から5つ目のところでございます。こちらは胆管過形成ですが、EPAの評価書を確認しました

ところ、EPAの評価書、タブの3番ですが、55ページを御覧ください。

55ページの5つ目のパラグラフで“at 2,000 ppm, absolute and relative”というところから始まる。

○西川座長

すみません、もう一回、ページ数をお願いします。

○岩船係長

タブの4でございます。

○横山課長補佐

タブの4の55ページとのことです。すみません。

○岩船係長

申し訳ございません。

○西川座長

続けてください。

○岩船係長

55ページ、5つ目のAt 2,000 ppmというところから始まるパラグラフでございますが、3つ目の文章の冒頭にある bile duct hyperplasia がございまして、こちらから胆管過形成というようにいたしました。もし間違いであれば御教示いただければと思います。よろしく願いいたします。

また、机上配付資料1－4にお戻りください。5ページの3行目からでございます。ジクロロプロップのラットの発生毒性試験でございます。

本文中の5行目の脚注の125 mg/kg体重/日の3番目の脚注でございますが、中塚先生からコメントをいただいております。この注釈は不要かと思えます。母動物毒性が認められなかった下記のウサギでの発生毒性とは異なり、ラット発生毒性試験では母動物毒性が認められる用量まで投与しているのではということで、こちらにつきましては、削除させていただきます。御確認いただければと思います。

6ページ、御覧ください。1行目のボックスでございます。中塚先生からコメントをいただいております。母動物の体重増加抑制の統計検定に有意差がないということですが、母動物の体重増加量について統計検定を実施していないようです。御確認の上、必要に応じ、削除してください。統計学的有意差にこだわるのであれば、申請者に統計検定を依頼してくださいということにつきましては、こちらにつきましては、【事務局より】といたしまして、申請者に確認いたしまして、回答を得ております。

机上配布資料1－2を御覧ください。1枚目の毒－98ページというところに、本文中には網掛けしております統計学的有意差なしと書いておまして、具体的な表としましては、毒－99ページでございます。こちらは統計学的検定を行ったところ、いずれの投与群、0～125 mg/kg体重/日の投与群につきましては有意差なしという結果が得られております。

また机上配付資料1－4にお戻りください。その下、塚原先生からコメントをいただい

ておりまして、母動物で体重増加抑制が認められ、胎児では検体投与による影響は認められなかったのとしてはいかがでしょうか。本文のところですが、こちらは5ページの6～7行目でございます。としてはいかがでしょうかというコメントと回答を踏まえまして本文を網掛け部分につきまして修正をさせていただいております。

6ページ、2行目のボックス【事務局より】といたしまして、ARfDのエンドポイントの検討でございます。125 mg/kg体重/日投与群の母動物において、妊娠6～9日で体重増加抑制が認められましたが、有意差はなく、当該投与群：+1 gと対照群：+8 gの差は僅かであり、摂餌量の減少は認められなかったことから、ARfDのエンドポイントとしませんでした。御検討くださいということに對しまして、川口先生と塚原先生からはエンドポイントとしないということで同意しますという御意見をいただいております。

また、代田先生からは、こちらの体重増加抑制につきて、一過性の軽微な体重変化でARfDのエンドポイントだけではなく、これを毒性影響とするかどうかについて調査会で意見交換が必要だと思いますというコメントをいただいておりますので、御議論いただければと思います。

6ページの4行目からジクロロプロップのウサギの発生毒性試験でございます。

この試験につきては、母動物及び胎児ともに検体投与に関連した影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量75 mg/kg体重/日であるというように考えられました。

その下、12行目のボックス【事務局より】といたしまして、75 mg/kg体重/日投与群の胎児において、第13肋骨（片側）の有意な増加が認められ、抄録の毒-106ページにおいては、両側では対照群と差がないことから毒性所見としない旨、説明されており、評価書案でも毒性所見としませんでした。扱いについて御検討くださいということに對しまして、中塚先生からは、意味のある変化とは思いません。事務局案に同意します。

塚原先生からは、13肋骨が出現した胎児数を見ると、毒性所見にしてもよいと思いましたが、そもそも検査胎児数に大きな違いがあり、検査数が多ければ確率的に変異数が増加すると思われるので、毒性所見にしないことでよいと思います。

代田先生から、最初の御意見としては、毒性所見となり得ますというように御意見いただいたのですが、昨日いただいた意見としましては、対照群の検査胎児数が投与群の約3分の2なので、検査胎児数を反映した変化と考えられます。したがって、事務局案に同意しますという御意見をいただいております。

その下、7ページの2行目からジクロロプロップPのラットの発生毒性試験でございます。こちらにつきては、EPAの評価書②の情報を追記して記載しております。

8ページを御覧ください。6行目のボックスの中、代田先生からコメントをいただいております。EFSAの評価書におきましてはNOAELが8.3 mg/kgとなった多世代繁殖試験が示され、発生毒性はラットとウサギそれぞれ3試験が行われた旨、記載されていますが、これらの試験は利用できないのですかということに對しまして、【事務局より】といたし

まして、資料は入手できませんでしたという状況でございます。

また、その下のボックス【事務局より】ということで、先ほど申し上げましたように、この試験、EPAの評価書②に記載のあった情報を追記しております。EPAでは、痕跡頸肋は160 mg/kg体重/日の発生率は背景データを超えるとして、毒性所見として、80 mg/kg体重/日以上投与群を毒性とするAPVMAと判断が異なりますが、EPAが80 mg/kg体重/日を毒性としなかった根拠となるデータが示されていないため、APVMAの判断のままとしています。御検討くださいということにつきまして、代田先生から御意見いただいております。一定数の動物を用いて行われた試験なので、対照群との有意差に基づき判断することによりと考えますという御意見をいただいております。

また、その下、中塚先生からコメントをいただいております。10行目のボックスでございます。7行目の本文でございますが、網掛け部分①が8行目でございます。こちらにつきまして、投与終了時というよりは投与終了後ではということコメントをいただいております。

網掛け部分の②としまして、7ページの12～13行目の網掛け部分でございます。こちらにつきましては、厳密には子宮重量ではないのと体重ではなく体重増加量を評価しているので、この文章は削除したほうがよいと思います。体重増加抑制については、前の文章で説明済みですとのコメントをいただいております。

③のコメントとしまして、前のページ、網掛け部分の③は7ページの16行目でございます。これは次に記載の頸肋のことではないですか。御確認の上、必要に応じ修正をお願いしますというコメントをいただいております。コメントを踏まえまして、6～22行目につきまして修正させていただいております。

代田先生からも本文につきましてコメントをいただいております。9ページのボックスの代田先生のコメントの一番下のコメントでございます。ジクロロプロップと比べて詳細に記載されていましてので修文いたしましたという修文案が7ページの24行目から8ページの6行目まででございます。どちらがよろしいか御検討をいただければと思います。

8ページの11行目からが【事務局より】といたしまして、ARfDのエンドポイントの検討でございます。こちらは80 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で妊娠6～15日に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められていますが、APVMA評価書では妊娠6～15日の変化であることしか記載されていないため、ARfDのエンドポイントとしましてませんでしたということにつきまして、川口先生、中塚先生、塚原先生から御同意を得ております。

9ページの一番上のボックス【事務局より】といたしまして、こちらもARfDのエンドポイントの検討でございます。80 mg/kg体重/日以上投与群の胎児で痕跡頸肋が認められ、APVMAがARfDのエンドポイントとしていますが、母動物で体重増加抑制などが認められるため、エンドポイントとしましてませんでしたということにつきまして、中塚先生と塚原先生と代田先生から御同意を得ております。

9ページの2行目からがジクロロプロップPのウサギの発生毒性試験でございます。こ

ちらにつきましてもEPAの評価書をもとに追記させていただいております。

6～21行目につきまして、母動物、児動物の所見とNOAELについて記載しております。

10ページのボックスを御覧ください。記載についての御意見をいただいております、10ページの10行目のボックス、中塚先生から3つのコメントをいただいております。

①としまして、この書き方だと、高用量群の母動物に横臥位などの一般状態の悪化が認められ、そのうち1例が死亡、他の1例を切迫と殺したと読み取れます。御確認の上、必要であれば文章を修正してください。個人的には、母動物では100 mg/kg体重/日投与群の1例が横臥位、無排便及び一般状態の悪化を呈した後、妊娠22日に死亡し、同投与群のほかの母動物1例も同様な一般状態の悪化のため、切迫と殺されたのほうに原文に近いと思いますというコメントを踏まえまして、9ページの8～10行目に修文させていただいております。

2つ目のコメントとしましては、9ページの11行目と12行目の網掛け部分でございます。これも誤訳ではということで、妊娠7及び9日での体重減少ではなく、7～9日の体重増加抑制だと思いますということです、修正させていただいております。

3つ目のコメントといたしまして、本文中9ページの17～18行目でございます。より重篤な死亡について記載したほうがよいと思います。また、体重減少ではなく体重増加抑制ですので、死亡、体重増加抑制などではいかがでしょうかということで、17行目に修正させていただきます。

塚原先生からもコメントを2ついただいております。

①につきましては、前のページの11行目のところの波線部分でございます。体重減少についてというところで、APVMA評価書を読むと、この体重減少は統計学的に有意だと考えられます。後者2項目について統計学的な有意性を論じるのであれば、体重減少も統計学的に有意な体重減少になるのではないのでしょうかということでございます。

また、2つ目のコメントとしましては、18～19行目の波線部分でございます。第13肋骨の発生数について、こちらは発生数ではなく発生率だと思います。数値が背景データを超えて認められているわけですが、統計学的にも有意に高いことが評価書には記載されています。統計学的有意性に関する表記は統一されてはいかがでしょうかということを踏まえまして、修正させていただいております。

代田先生からもコメントをいただいております、11ページの一番下のボックスでございます。ほかの試験と書きぶりを合わせましたという御意見を踏まえまして、9ページの24行目から次のページの8行目まで修文案をいただいております。こちらについても、どちらの案がよろしいか御検討いただければと思います。

11行目からの【事務局より】のボックスの中でございますが、まず①といたしまして、APVMA評価書において、本試験はOECDのガイドラインに則していませんが、acceptableとされていることから評価書案に記載しましたということに関しまして、中塚先生と塚原先生から御同意を得ております。

また②としまして【事務局より】といたしまして、母動物の100 mg/kg体重/日で投与初期に体重への影響が認められたため、ARfDのエンドポイントとしましたということにしまして、川口先生から事務局案に同意します。中塚先生からは、確かに妊娠7～9日に母動物の体重増加抑制（25%）がみられているようですが、単回投与の影響と断定できないと思います。単回投与の影響を否定できませんが、体重測定の頻度を考慮すると仕方がないと思います。これまでの審議と同様、ARfDのエンドポイントとしないほうがよいと思いますという御意見をいただいております。塚原先生からは御同意を得ております。

3つ目の【事務局より】といたしまして、同じ投与群の胎児において、第13肋骨の発生数増加が認められましたが、母動物において体重増加抑制などが認められた用量のため、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということにしまして、中塚先生、塚原先生、代田先生から御同意を得ております。

生殖発生毒性試験は以上でございます。よろしくお願いいたします。

○西川座長

それでは、机上配付資料1－4の1ページから参りたいと思います。

まず、APVMAの28～29ページに記載されている部分ですが、これを実験条件等が不明であることから、評価書案には記載していないけれどもということではいいかという問いかけがなされたのですが、中塚先生からは、できるだけ資料を入手して全て記載する方向で検討すべきということで、したがって、事務局から申請者に確認したのでしょうか。EPAの評価書が追加提出されたので、それを追記したということです。

この部分について、中塚先生、いいですね。このままですか。

○中塚専門委員

はい。

○西川座長

一方、塚原先生からは特に記載しなくてもよいということでしたが、一応確認の上、追記するというようにしております。

次が2ページ、3世代繁殖試験について、6行目からのボックスで代田先生からコメントが出ておまして、結論的には代田先生より追加とあるところで、いずれもこれを削除するという事だったのですが、代田先生、追加で説明をお願いできますか。

○代田専門委員

先ほど事務局から御説明がありましたように、この同腹児総重量というのはリッターサイズと個別の体重とを加味してあらわされたものですので、それを別個に分けて評価することのほうが適切だと考えましてデータを見ましたところ、その必要がなさそうではないかというところと、個別の体重のほうが落ちている時期があるので、それを記載することでカバーができるのではないかとということで削除を御提案いたしました。

○西川座長

3ページの冒頭からのボックスに、中塚先生から同様なコメントを得ておまして、申

請者に確認したところ、このような回答を得たということです。

中塚先生、それについてはいかがですか。

○中塚専門委員

申請者の回答は納得できないのですけれども、削除する方向ですので、代田先生の意見で削除するほうがスマートです。

○西川座長

ありがとうございます。

2つ目が体重増加量についてですが、これは検定をお願いしてはどうかということでしたが、同様のコメントが塚原先生から出ておりまして、【事務局より】というところで申請者に確認したところ、資料が古くて検定はできない。摂餌量については検定した結果、有意差がない。P世代では有意差がないけれども、F_{1b}及びF_{2b}では有意であったという回答が得られたということです。

これについて、中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

統計をひょっとしたらできていないかなとか思っていたのですけれども、ここは申請者のは納得します。統計がなくても評価し得ると思っていますので。

○西川座長

ありがとうございます。それでは、御了承いただいたものと考えます。

次が3ページの2世代繁殖試験についてです。

どうぞ。

○代田専門委員

すみません、1点よろしいでしょうか。私、事務局からの御説明で、つまりはF_{2a}もF_{2b}も親動物に対しては1,000 ppmを投与していたという理解でよろしいということを確認させていただければ。

○西川座長

事務局、お答えできますか。

○横山課長補佐

御確認いただいてもよろしいでしょうか。毒-93ページの抄録の記載を御覧ください。こちらを確認しまして、F_{1b}の交配前からということで、F_{2a}はF_{1b}から生まれているので1,000投与というように考えたのですが、そのようなものでよろしいのか、御確認いただいてもよろしいでしょうか。

○西川座長

代田先生、いかがでしょうか。

○代田専門委員

私が確認したかったのは、F_{2a}とF_{2b}の親動物が投与された検体の濃度が違っていたのか、同じだったのかということを確認したかった。

○横山課長補佐

F_{1b}には交配前から1,000が投与されています。

○代田専門委員

F_{1b}には交配前から1,000が投与されて、そこからF_{2a}とF_{2b}が出生している。

○横山課長補佐

そうです。

○代田専門委員

わかりました。どうもありがとうございます。

○西川座長

よろしいでしょうか。

○代田専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

次が3ページからの2世代繁殖試験ですが、4ページの2行目に細かい記載整理が代田先生から出されております。そのようになっていると思います。

5ページの1行目からのボックスに、これは主に胆管過形成について議論すればよろしいでしょうか。先ほど抄録を見た限りでは、“bile duct hyperplasia”ですから、胆管上皮のほうが正確だと思いますけれども、いかがでしょうか。

○長野座長代理

しかも一般用語は胆管増生とか胆管過形成だけの用語を普通使っているように思います。

○西川座長

意味的には上皮ですね。ということで、別に修正する必要はないということですが、よろしいですか。

○代田専門委員

わかりました。先ほどの議論の中で胆管増生というような、たしかデュプリケーションというところが出てきていたのですが、そういったものではないということでよろしいでしょうか。

○西川座長

一般的なイメージでしたら、上皮が強くなれば過形成しているようなイメージを持ちますけれども、胆管が増生しているということとは多分区別していると思います。

○代田専門委員

わかりました。

○西川座長

この部分はそれでいいですね。あと細かい。

どうぞ。

○代田専門委員

すみません、もう一点、ここの四角のところの一番スペースを多く割いているところなのですが、先ほど私が腎比重量のところでは影響量としないということかどうかというようなお話をさせていただいたのですが、ここにも書いてありますように、ここでの評価書では、本文のほうでは腎比重量、絶対重量ともに400 ppm以上で増加しているとの記載がありました。ただ、最終評価のところでは全く無視というか、とられていない状態でしたので、EPAの判断としては、LOAELが2,000だというように考えておられるということでした。ということで、絶対重量も低下はしているのだけれども、いかななものかというところが1つ。

四角には書いておりませんが、ここでは交尾率ですとか妊娠率というのが低下をしておりますので、繁殖能に対する影響が認められているという点が前の段の3世代とは少し違う結果になっているということをコメントさせていただきます。

○西川座長

ありがとうございます。

専門的なところですから、恐らく資料を確認しているのは中塚先生ぐらいだと思います。今の代田先生のコメントに対して、お願いいたします。

○中塚専門委員

1つ、私、メールのいないところにずっといたので、修正案と修正の資料というのを今朝見ただけなのです。ただ、基本的に代田先生が直されているのはすごく論理的というか、繁殖と一般毒性を分けてというのはすごくいいので、代田先生の修正は全て私、わかりますので、オーケーだと思います。

読んでいて、大したコメントではないのですが、私、3ページの6行目、「なお」以下で、これの意味合いがわかりません。もちろん、書いてあったからかもわかりませんが、要するに高用量では親世代は死亡しているわけです。ですから、nが下がるのは当然で、まして、20匹であればガイドラインはオーケーですね。であれば、これを書いて何を言いたいのかがさっぱりわからないので、この6行目は削除されたほうがいいのではないかなと思います。意味のない文章。

○西川座長

いいですか。代田先生、3ページの6行目。

○代田専門委員

n数をわざわざ記載されている。

○中塚専門委員

n数をハイドーズだけ書いているのは意味がわからない。その下のほうに死亡とか書いてあるので、nが25でないのはわかっているはずです。それと、死亡以外にも生まれた子供の数とかによってn数が変わりますので、これが半分以下の値は意味がありますけれども、これぐらいの減少はほかの実験でも絶対起こっているはずですので、それ以外は代田

先生のお書きになったものでいいのではないかなと思うのと、私はこの試験を追加しろと言ったときに繁殖毒性あるいは催奇形性の有無にはあまり影響しないと思っていたのですが、やはりこれは繁殖毒性、ポジですという形だけ、要約のほうも修正をお願いします。

○西川座長

3 ページの 6 行目、この匹数は意味がないので削除してはという御意見だと思いますが、代田先生、いかがでしょうか。

○代田専門委員

よろしいと思います。

○西川座長

では、削除したいと思います。

代田先生のコメントのもう一つ腎臓の重量が絶対、相対とも低下したのですか。

○代田専門委員

タブの 4、この評価書の 55 ページですが、4 パラの 1 行目のところの少し右側のほう、ここところに腎重量に関する記述がありまして、P 雄で、400 ppm 以上で変化、増加しているというような記載があります。私の理解が間違っていなければ、400 ppm にも腎重量の変化があるように思えます。

○西川座長

そう書いてあります。これを毒性としなくてもよいかについて、中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

重量増加だけなので、400 は毒性ととらない。2,000 は組織学的変化があるので腎毒性ととるとのことですね。

○代田専門委員

EPA はそういうようにとっているんで、私もそれでよろしいかなと。程度がわからないので、これだけではどの程度増えているかというところがよくわからないので、尿検査の成績も血液生化学検査の成績にも異常がない。恐らく病理検査も真ん中の用量もやっているのではないかなと思うのですが、そちらでも何も所見が出てきていないのでとらなくてもいいかなと、EPA の判断に従ってもいいのかなと考えました。

○中塚専門委員

同じ意見です。

○西川座長

では、EPA の判断をそのまま受け入れるということによろしいですか。これをとってしまおうと、少し P 世代の無毒性量は変わりますね。

○代田専門委員

変わりません。

○西川座長

変わらない。400 ppmをとっていないから、これをとると影響が出るということでしょう。だから、とらないという判断であれば変化はないということですね。ありがとうございます。

次が5ページのラットの発生毒性試験について、今日御欠席の塚原先生のコメントを踏まえて記載整理のような細かい修正がなされております。

6ページ、中塚先生から、体重について統計検定を依頼してくださいということで、事務局から申請者に確認し、検定を実施してもらった結果、有意差なしとの回答が得られています。この回答でよろしいでしょうか。

中塚先生、どうぞ。

○中塚専門委員

はい。ただ、有意差なしで、私はそのデータを見るときに体重ですが、毒-99で、アスピリンのポジコンの体重を見ていたので、投与期間を妊娠の6~15ですね。23は明らかに下がっていると思うのです。ただし、この検体の125 mg、最高用量が28なので、これは32に対して確かに4 g下がっていますけれども、統計なしは6~9か。いずれにしても、これは毒性ととるかな。代田先生がコメントされていたものではなかったでしたか。

○代田専門委員

そうです。

○中塚専門委員

私、これはアスピリンのデータを見ていたので、統計がなくても明らかに意味のある変化だと思っていたのですけれども、代田先生のコメントも加えて考えると、本当に高用量の125 mgの6~9、これは8に対して有意差はないですね。意味ある変化と思っていたのですけれども、有意差がないことですね。それと全投与期間の体重増加抑制が有意差もないでしょうし、値的にもどうかなというような値と個人的に思いますので、すみません、5ページの脚注3、私のコメントで消していますけれども、これは残しておいたほうが良いような気がします。要するに、本実験では母動物毒性があまりないのではないかなという。そのための実験の妥当性を書くために用量設定試験で投与量の妥当性を残しておくというのは、これは残しておいたほうが良いと思います。撤回させてください。

○西川座長

ありがとうございます。5ページの脚注を復活するということですね。

○中塚専門委員

それと5ページの6行目で体重増加抑制だけにしなさいという形を私はリコメンドしたのですけれども、体重増加抑制はない。とすると、ここら辺の文章も母動物及び胎児ではいずれもというか、両方変化がなかったという形に修正をお願いします。

○西川座長

125の群では体重増加抑制もないということですので、それを踏まえて修正が必要にな

るかと思います。

6 ページ、2 行目からのボックスで代田先生からは、この変化を急性参照用量のエンドポイントとだけではなくて毒性影響とするかどうかについて議論が必要だということですが、これは毒性ととらないということになるかと思いますが、よろしいでしょうか。

○代田専門委員

そのとおりで、それがよいと思うのですが、ただ、ガイドライン上、親動物には何らかの影響があらわれる量を投与しなければいけないという一応規定がありますので、中塚先生がおっしゃったように予備試験の成績でこの用量がいっぱいだったということがわかるような記載を追記するといいいかなと思います。

○西川座長

そうですね。それを脚注が復活することで残すということですね。ありがとうございました。

6 ページ、ウサギの発生毒性試験、一番高い用量の胎児における第13肋骨の増加。これを毒性としないことについて、中塚先生、塚原先生、代田先生、3名の専門委員からそれによいという御意見が出ておりますので、そのようにしたいと思います。

7 ページ、ラットのジクロロプロップPに関する発生毒性試験ですが、中塚先生から12～13行、16～18行目にかけて修正案をいただいております、そのようになっています。この修正の理由については、8 ページの10行目からのボックスに中塚先生のコメントが出ております。特に何か追加はありますか。7 ページの①、②、③の部分についてです。

○中塚専門委員

結構だと思います。子宮重量を引いたらとかという、あれは代田先生も修文でそれを入れられているので、7 ページの29行目から子宮重量を差し引いた補正体重が統計学的に有意であった、低値であったというのを入れられているのですけれども、これは体重増加抑制と上に書いてあるなら、要らない文章かなという。

○西川座長

それでは、7 ページの6～22行目に対して、24行目から次のページの6行目まで、これは代田先生の修文案ですが、これはどちらをとったらよいかということですね。今の点を踏まえて、代田先生、いかがでしょうか。

○代田専門委員

私が残しましたのは、時々試験報告書を拝見しますと受胎産物を込みで先に重量を測定して、親動物のカーカスに相当するところの重量で親動物のネットの重量、体重を見るといようなことをされている試験も時々お見受けをしたものですから残してもいいかなとは思いましたが、体重増加抑制ということでカバーされますので、あえてこれを書く必要もないかなと思います。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、7ページの6行目から22行目の当初の案で行きたいと思います。ありがとうございました。

8ページの11行目からのボックスに、母動物における体重増加抑制及び摂餌量の減少。これを急性参照用量のエンドポイントとしないことについて、3名の専門委員からそれでよいという御意見が出ておりますので、そのようにしております。

9ページ、胎児における痕跡頸肋をAPVMAはARfDのエンドポイントとしているが、母動物で体重増加抑制等があるので、エンドポイントとしたことについて、3名の専門委員からそれでよいという御意見が出ております。ありがとうございました。

9ページ、ここにも中塚先生と塚原先生から幾つかの修正案が出ておりまして、その修正の理由等については、10ページの10行目からのボックスに記載があります。

まず、追加説明があれば中塚先生、お願いいたします。

○中塚専門委員

追加説明は特にはないのですが、代田先生と少し違っていたような気がしたので、体重増加抑制、9ページの11行目のところで、最初は妊娠7～9日に体重減少がと書いてあったのですが、原文は7～9日の間の体重増加抑制ですね。でないと7日というのは投与開始日なので、投与開始日に体重減少というと投与の影響ではないですね。したがって、絶対それは外していただきたい。ただ、それだけ言いたかったのですが、代田先生が7日というのを残しておられているので、代田先生さえ同意いただければ。10ページの1行目、妊娠7及び9日に体重が有意な低値を示した。妊娠7日の有意な低値というのは全く投与と関係ないデータです。ただ、7～9日というのはARfDのために事務局が書かれたものなので、全体の代田先生の10ページの1行目にある妊娠7から、投与期間だけではないのですが、全体の体重増加量も低値を示したというのを残して、その前の7～9日に体重が有意な低値を示したというのを削除していただければ、代田先生の修文で結構だと思います。

○西川座長

「妊娠7及び9日」ではなくて「妊娠7～9日」の体重増加抑制に変更したほうがよいという御意見でしたが、代田先生、いかがですか。

○代田専門委員

全くそのとおりだと思います。修正をお願いいたします。

○西川座長

それと、ここでも9ページの23行目から代田先生の修文案が出ておりますが、これは9ページの6～20行目の中塚先生、塚原先生の修正案と代田先生の修正案で、多分中身はあまり変わらないと思うのですが、これをどのようにしたらいいか御意見いただけると助かります。

○中塚専門委員

私のコメントに対して代田先生もそれを含めて修文していただいていますので、死亡の

ところ、要するに、その群で症状がみられて、その中の1～2匹が死んだのではなくて、特定の動物だけに症状と死亡がみられたので、代田先生、それに合わせて修正していただいているので、妊娠7～9日の体重減少というものだけ外していただければ、代田先生のほうがいいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、この場合は代田先生の修文案を採用したいと思います。ありがとうございます。ただし、「妊娠7及び9日」ではなくて、「妊娠7～9日に」修正を加えるということになります。

10ページの11行目からのボックスでは、この試験がOECDのガイドラインに準拠していないが、acceptableとされていることから、評価書案に記載したことについて、中塚先生、塚原先生からそれでよいという御意見が出ています。

母動物の投与初期における体重への影響をARfDのエンドポイントとしないことについて、3名の専門委員からそれでよいという御意見が出ております。ありがとうございます。

胎児の第13肋骨の発生数増加、これもARfDのエンドポイントとしないことについて、3名の専門委員からそれでよいという御意見が出ています。ありがとうございました。

では、次に遺伝毒性試験です。説明をお願いいたします。

○岩船係長

遺伝毒性試験につきましては、資料2にお戻りください。資料2の55ページの2行目からが遺伝毒性試験でございます。

こちらにつきまして、まず12行目のボックス、増村先生からコメントをいただいております。コメントとしては、新たに提出されたEPAの評価書②の中の試験について、追記してくださいという御意見をいただいております。

その下【事務局より】といたしまして、①参照11のEPAの②の評価書に8つの試験の概要が記載されていたのですが、*in vitro*の染色体異常試験は抄録と同じ試験でございました。また、ジクロロプロップは表37、56ページで、*in vivo*のSCE試験、見え消しになっている部分を追記しました。ジクロロプロップPについては6試験でございまして、表38、57ページから記載している試験概要でございます。こちらについて追記しております。

②としまして、*in vivo*のSCE試験、こちらはジクロロプロップの表37の追記した試験ですが、陽性の結果が得られているため、ジクロロプロップの遺伝毒性について御検討をお願いいたしました。

試験結果につきましては、まず表37、ジクロロプロップの試験結果概要でございます。*in vivo*のSCE試験につきましては、陽性となっております。また、*in vitro*の染色体異常試験でございますが、こちらにつきましては、陰性と陽性というように－S9で陰性、＋S9で擬陽性と記載していたのですけれども、増村先生からのコメントをいただきまして、56ページの6行目から57ページにかけてでございます。まず1つ目、751 µg/mLで統計学的

に有意な増加（7%）がみられましたが、用量依存性はない。報告書は陰性と判断していますが、細胞毒性の情報はなく、確認試験も行われていないことから擬陽性と考えますというコメントをいただきまして擬陽性といいたしました。

②としまして、一般的な細胞毒性指標を用いていないため、強い細胞毒性を根拠に陽性を否定できないと考えます。報告書でも細胞毒性が認められた処理濃度下で陽性と記載されております。こちらのコメントを受けまして修正させていただいております。

同じく西川先生から55ページのボックスの中の一番下ですが、「偽陽性」の「偽」という字が間違っているのではないかというコメントをいただきまして、ほかの評価書と合わせまして「擬」を使っておりますので、そちらの字を使って「擬陽性」というように修正させていただきました。御確認いただければと思います。

また、試験結果につきまして、55ページの7～12行目に文章を記載しております。増村先生のコメントを踏まえまして、修文させていただいております。御確認いただければと思います。

57ページを御覧ください。2行目からが遺伝毒性試験概要でジクロロプロップPの試験概要になります。表38にその試験結果概要が記載されておまして、57ページと58ページに記載されております。こちらにつきましては、試験結果は全て陰性という結果でして、ジクロロプロップPに遺伝毒性はないものと考えられましたと記載しております。

増村先生から58ページの5行目、5表39ジクロロプロップトリエタノールアミン塩に関するコメントをいただいております。また、ジクロロプロップトリエタノールアミン塩につきまして、試験結果につきましては陰性でございましたが、その投与量につきまして、増村先生からと石井先生からコメントをいただいております。

増村先生からは、試験時の純度の換算の有無が不明です。検体純度が42.5%なので純度換算していなければ最高用量は2,125 µg/プレートになる可能性があります。申請者に問い合わせてくださいということです。

石井先生から、アミン塩は純度が低いので何かしら注意書きが必要ではないかと思いますというコメントをいただきまして、【事務局より】といたしまして、申請者に確認いたしましたところ、回答を得まして机上配布資料1－3を御覧ください。1枚紙となっておりまして、こちらの毒－143ページの網掛け部分の真ん中にトリエタノールアミン塩の濃度が記載された形で修正をいただいております。それを踏まえまして、評価書案の表39の投与量の処理濃度につきまして、エタノールアミン塩の濃度を4.25から2,125 µg/プレートに修正させていただいております。御確認いただければと思います。

遺伝毒性試験については以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、55ページからです。まず12行目からのボックスで増村先生から2つコメントが出ております。

1 つは、EPAの遺伝毒性試験のreferenceが十数件あって、可能であれば追記したほうがよいということで、事務局の説明では、EPAの評価書のうち、ジクロロプロップの*in vivo*、SCE試験、ジクロロプロップPについては6試験を追記したということです。

増村先生、よろしいでしょうか。

○増村専門委員

遺伝毒性試験のところはEPAの評価書からジクロロプロップPの試験等を追記していただいてリバイスしていただいたのですけれども、悩みどころでして、まとめ方としてジクロロプロップで1つ評価をして、ジクロロプロップPでも評価をして並列でまとめた形に評価書になっているのですけれども、そういうやり方でいくのか、全部総合的に考えて評価するののかというところがそもそもどちらにすべきなのかと思っているところです。今の評価書に従いまして個別に評価するという事でいきますと、このようなまとめ方になるかと思います。

個別のところに行ってもよろしいですか。表37につきましては、1試験追加されたのですけれども、*in vivo*のSCE試験で陽性のデータがEPAにありまして、これが入っていますので、*in vivo*の遺伝毒性試験で陽性が1つあるということになっています。このSCE試験はもうほかにはないので、ほかの試験で否定しにくいということになってしまいます。小核試験が1本あるのですが、最高用量はSCE試験のほうが高いのです。SCE試験については、EPAの評価書ですから、元の報告書も見ておりませんし、陽性で残すしかないということになって悩みどころです。

1つは、すみません、これは事務局のほうに事前にお知らせしていないのですけれども、探してみますと、*in vivo*の染色体異常試験をチャイニーズハムスターでやった試験があるようです。なので、その試験を追加するような形にしますと、*in vivo*試験が3つあったうち、SCEのみが陽性で、小核と染色体異常で陰性という形になりますので、陽性の再現性が確認できないという形でジクロロプロップについてまとめることもできるのではないかなと思っているのですけれども、そこについてはデータを事務局のほうにまた追加していただくということが1つ案かなと思っています。

○西川座長

チャイニーズハムスターを用いたSCE試験がもう一つあるということですか。

○増村専門委員

SCE試験ではないのですけれども、チャイニーズハムスターの骨髄を使った染色体異常試験が、これはEPAの資料に載っていないのですが、カリフォルニア州の農薬のデータベースのところに載ってしまっていて、GHSのGerm Cell Mutagenicityのところのドキュメントで、この試験を引用して結論として遺伝毒性はないだろうというディスカッションをしているので、そこからたどれば拾えるのかなと思っています。

○西川座長

では、それは事務局で当たっていただかないといけないということですね。

○増村専門委員

そうですね。

○西川座長

もしEPAが言っていると通りの陰性であれば、結論は変わらないということになるわけですね。とりあえず、それを入手していただくことになるかと思うのです。

○石井専門委員

先生、1点よろしいでしょうか。今日、増村先生に御意見をお伺いしようかなと思っていましたのすけれども、陽性になっている試験の最高用量1,780 mg/kgですが、下に事務局で注意書きを入れていただいているように、死亡例も認められていて、かなり強い急性毒性が出ている用量になります。ハムスターのデータはないのすけれども、急性毒性の試験を見てみると、gavageでラット、マウスで500～1,500 mg/kgぐらいがLD₅₀となると、この1,780というのはかなり高い用量だと思うのです。ただ、中間用量の判断がつかないというのがあるのですが、EPAの報告書の4の62ページの2段落目に記載があるように、3行目から高用量で死亡例と幾つかのトキシックサインが認められたというのが書いてあって、その後に同様の弱いトキシックエフェクトが中間用量であったという記載なのですが、これは事務局が書いてあるように、死亡例も出ているとすると、かなり中間用量も強いトキシックなドーズなのかなと思います。そうすると、個人的には擬陽性という考え方もあると思ったのです。ただ、このEPAの報告書が最終的に用量依存的な変化が認められたという判断にしているのです、どういう理由で、あえてかなり毒性の強い用量も入れてドーズディペンデントな変化があったとしているのか、擬陽性の可能性もあるのではないかと考えたのですが、先生、どうでしょうか。

○西川座長

増村先生、いかがですか。

○増村専門委員

そのようなお話を先ほど受けたのすけれども、私、個人的には1,780は死亡例が出ているということで、ここはとらなくてもいいのかなと思うのですが、その下から用量依存的に上がっているというコメントですので、陽性にとらざるを得ないかなというのがあります。

あと今の脚注だと誤解を与えるかなと思ったのは、今、石井先生がおっしゃったように、EPAの言及されている部分をそのまま訳して脚注にしたらいと思うのです。1,780で死亡等々の影響が見られて、中間用量、280のところでは同様の症状がより軽度に認められたという書き方が原文ですから、今の脚注ですと中間用量でも死亡が出たように書かれてしまっていますので、それはデータを見ないとわからないと思うので、EPAの表現に従って脚注を直していただいて、ただし、結論としては1,780をとらないにしても、これは陽性にとらざるを得ないかなというのが私の見解です。元のデータを見ておりませんので、EPAの評価をそのまま使うということです。

○西川座長

なるほど。脚注の記載をもう少し正確にするということはもちろんだと思うのですが、この試験を陽性にするかどうかですね。280の群でやはり程度は軽いにしても結構な毒性所見が出ている。石井先生の疑問はそこにあったかと思いますが、増村先生は、多少の毒性があっても、これは陽性だという判断で変わりはないということでしょうか。

○増村専門委員

そうですね。*in vivo*試験については、SCE試験が陽性ですけれども、マウスの小核試験で陰性がありますし、優性致死試験の陰性がありますし、あと先ほど私が言ったデータをもし1件入れていただけるのであれば、染色体異常試験のしかもチャイニーズハムスターの骨髄の陰性が入ることになりますので、それを総合的に見て生体にとって特段問題でないという形でおさめることはできるのかなと思います。

○西川座長

よくわかりました。ありがとうございます。

では、御判断は変わらないということですので、追加資料が入手可能であれば、それを踏まえて総合的に判断したいと思います。よろしいですね。

○石井専門委員

すみません、あともう一点、軽微な修正ですけれども、表38のEPAのページが幾つか試験で違っているところがあったので、一度確認していただければと思います。どこがどうだったかは記憶にないのですが。

○西川座長

表38。

○石井専門委員

右側の段の各試験の記載があるEPAのページが記載されていると思うのですが、幾つか試験で合っていないものがあったので、再確認してください。

○西川座長

それでは、確認をお願いいたします。

○増村専門委員

細かいところすみません。先ほどの表38ですけれども、一部、染色体異常試験で単位が抜けていますので、 $\mu\text{g/mL}$ を入れてください。

あと、同じ表38の一番下の*in vivo*の小核試験なのですから、匹数が書いてあるところ、一群雌雄各5匹の後ろ2～3行書いてありますけれども、一群雌雄各5匹で括弧を閉じて残りは削除でいいと思います。

それと右のセルの下から2行目、48時間後、対照群は72時間後というところなのですが、上の行から続いて100 mg/kg体重投与群は48及び72時間後に採取でいいと思います。

あと表39ですけれども、こちらは先ほどの申請者の方の御回答に従って修正ということ

でいいかと思います。

1つ、これは細かい話なのか、もしかしたら大きな話になってしまうかもしれないのが表38の*in vitro*の復帰突然変異試験がありますが、一番上です。用量が5～500と書いてあるのですけれども、これはオリジナルのEPAの報告書も用量が500なのですが、5,000の間違いではないかと疑われまして、ただ、こちらの報告書を見ていないのでわからないのです。もし500だとしたら用量不足の試験でこの試験は使えませんから、ジクロロプロップPについては遺伝毒性の評価はできませんので、これについては確認をしていただきたいと思います。ジクロロプロップPについては、ほかの試験で全部最高用量は5,000ですから、ここだけ500というのは不自然なのですが、少なくともオリジナルのEPAの評価書では500とそのまま書いてありますので、ここは本当かなというところです。

○西川座長

確認した上でこうなっていると思うのですけれども、念のため再度確認をお願いいたします。

あと表38の小核試験について、修正案を示していただきました。事務局、フォローできましたか。聞いていなかったですか。

最後の一群雌雄各5匹で、括弧でくくって、後を全部削除。真ん中の48時間及び72時間後に採取という修正ですね。

○横山課長補佐

大丈夫です。フォローしております。

○西川座長

だから、聞いたときに言ってくれないと聞いていなかったかと思うではないですか。

それと58ページの表39について、先生の指摘を受けて申請者に確認したところ、数値が違っていたので修正したということです。

以上で議論すべきところは終わったかと思いますが、一番肝心のラットの2年間の発がん性試験における体重増加抑制をどのように考えたらよいかという大きな宿題が残りましたので、それについては申請者への照会を含めて適宜対応していただきたいと思います。

どうぞ。

○吉田委員

申請者に聞いていただきたいことがもう一つあるのですが、本当にこの抄録の今回おかしかったというか、非常に低い用量から体重増加抑制の認められた(3)の試験及び(4)のジクロロプロップのほうのマウス、ラットの試験ですけれども、本当にこの投与量は大丈夫でしょうか。報告書を見ると、みんなmg/kgになっているのです。これは本当に報告書の中にどこにも検体摂取量という欄がないので、ppmがmg/kgだとちょうど毒性が合うのです。なので、これは抄録にはこのppmだと書いてあるのですけれども、もう一回、申請者に確認してください。すごく重要なポイントで、もし、これが違っているとすると先生方に余計な時間をとらせてしまったことになるので本当に申し訳ないので、それも含め

てよろしくをお願いします。

○西川座長

1980年、1979年と非常に古い、しかも、非GLPの試験ですので、どこまでたどることができるかわかりませんが、念のため確認をお願いしたいと思います。

○増村専門委員

時間がないところすみません。冒頭のところなのですけれども、評価書の9ページの開発の経緯のところに、今回、題材になっていますジクロロプロップとジクロロプロップPの関係というか経緯をもう少し詳しく書いておいたほうがいいのではないかと思います、例えば欧米とオーストラリアでは登録が全部ジクロロプロップPです。ただ、我々はジクロロプロップを評価するという形で今、進んでいるわけです。USEPAの評価書を見ますと、タブの2番の最初のほう、6ページにオーバービューということで書いてあるのですけれども、その2段落目ぐらいのところに概要が書いてあるのですが、60年代はラセミ体しかつくれなかった。80年代ぐらいにR体がつくれるようになって、それがメジャーなものになって、その後、もう登録も全部R体のみのものに移行したというような経緯が書かれておりますので、この辺を海外での状況と本邦での状況という形で開発経緯のところにまとめていただくと、この評価書の中に2つが何で出てくるのかということがわかりやすいのかなというのと、あと素朴な疑問として、今、国内でジクロロプロップはやっているのでしょうかというのは知らないのですが、海外では全てPになっているのではないのでしょうか。その辺の経緯がわかるといいなと思いました。

○西川座長

ありがとうございます。

2つ指摘があって、1つは、Pのついたものについていないものの関係がわかるような記載を追記したらどうか。現在、流通の実態はどうなっているかということ。

○横山課長補佐

国内で登録されているのは、ラセミのみです。Pはございません。

○西川座長

だから、我が国は違うということですね。

○横山課長補佐

そこも含めて経緯のところに記載するという事でよろしいでしょうか。

○西川座長

そうですね。よろしくをお願いします。

以上で、ほぼ本日の議論すべきところは終了したと思います。食品健康影響評価については、大きなところが残っていますので、その結論が出た後で議論したいと思います。

あと事務局から必要な連絡事項について、お願いいたします。

○横山課長補佐

こちらの評価書につきましては、きょう御審議いただいた内容については反映して、も

う一度、御確認いただければと思います。メールで送付させていただきます。また事務局で確認すべき点については、別途確認させていただきます。ありがとうございました。

○西川座長

その他の連絡事項について。

○横山課長補佐

続きまして、日程でございます。

次回は3月24日金曜日を予定しております。

幹事会につきましては、3月29日水曜日でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○西川座長

それでは、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。

以上