

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第64回会合議事録

1. 日時 平成29年5月15日（月） 14:00～16:19

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（プロベナゾール）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、小野座長代理、納屋座長代理、腰岡専門委員、杉原専門委員、
高木専門委員、中山専門委員、根岸専門委員、本間専門委員、美谷島専門委員

（専門参考人）

永田専門参考人、松本専門参考人

（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、横山課長補佐、濱砂課長補佐、岩船係長、
諧係長、高嶺専門職、星川専門職、山本専門職、河野技術参与

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 プロベナゾール農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第64回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

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お願いいたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方10名、専門参考人の先生方2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は3名の委員が出席でございます。

最初に人事異動について御報告させていただきます。4月30日付で専門職の小林が着任しております。

○小林専門職

4月30日付で着任いたしました小林です。よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

どうぞよろしくお願いいたします。

また、本日、三枝座長の御都合により、以後の進行を小野座長代理にお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

本日も私が代理で進行を務めさせていただきます。

本日の議題は、農薬（プロベナゾール）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 プロベナゾール農薬評価書（案）（非公表）、

資料3 論点整理ペーパー（非公表）。

また机上配布資料が3点ございまして、机上配布資料1が代謝マップ。机上配布資料2と3が垂急性の試験の報告書を印刷したものを御用意させていただきました。

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事務局までお申しつけいただければと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

先生方、資料はありますでしょうか。

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

○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、御報告申し上げます。

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。

以上です。

○小野座長代理

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。ありがとうございます。

それでは、農薬(プロベナゾール)の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料2をお願いいたします。

まず経緯を御覧いただければと思います。3ページ、このものでございますが、2010年に評価依頼がございまして、2011年に旧第三部会で御審議いただきまして、そのときに要求事項が何点か出まして、その中には試験の実施も含まれておりまして、そういった試験を実施した結果の回答書が提出されましたので、今回、御審議いただくものでございます。

8ページ、構造ですけれども、5行目の6番にありますとおりの構造で、ベンゾイソチアズリン系殺菌剤で、宿主の病害抵抗反応を誘導することにより防除効果を発揮すると考えられているものでございます。暫定基準が設定されているものでございまして、今回、魚介類の残留基準値設定の要請がされているものでございます。

9ページ、先ほど御説明させていただいたとおり、初回、1回目の審議がなされておりました。審議済みの部分については審議済というマークがついております。今日は今回新たにコメントをいただいた部分と、要求事項が出ていて回答が出てきた部分、それと前は急性参照用量の御審議をいただいておりますので、今回御設定いただくこととなりますので、その点を中心に説明させていただきます。

動物体内運命試験ですけれども、10ページをお願いいたします。16行目から17行目にかけて記載整備をいただいております。168時間後には組織に約10%TAR残留していたという文章になります。

おめくりいただいて12ページをお願いいたします。代謝試験について要求事項が出されておりました。まず1)の要求事項ですけれども、今、読み上げました10%の残留放射能が認められていることに関しまして、このものの主要代謝物、11ページを御覧いただければと思いますが、尿中に出てくる代謝物は主にM2、こちらはサッカリンになるのですけれども、そちらは排泄が比較的早目だと考えられるのに対して、168時間の時点で10%も組織にあるのはどういうことですかということでコメントが出されました。

12ページのボックスの中の要求事項1に対する回答のところにありますとおり、1)サッカリンとして血液骨格筋及び皮膚に分布していると考えられるという考察で、それを示すようなデータは出てまいりませんでした。また、要求事項2)として代謝物M5とM6の構造について確認すること、確認の根拠となった資料を提出することということで、今回、

構造の推定のデータが出てきたというものでございます。また、3) 動物体内における代謝物M4の生成の可能性、4) としてはM4が動物から検出されるとされた場合には、その毒性がどういったものか示すことという要求事項が出されました。これは植物代謝でM4という代謝物が10%TRRを超えて認められるということで、動物で出るかどうか、毒性の情報はどうかということで要求事項が出されたものでございます。

これに関しまして回答の部分をご覧いただきますと、ラットでは出る可能性は極めて低い。仮に生成してもごく微量しか生成しないのではないかとということで回答されまして、あわせて急性毒性試験とAmes試験が新たに実施されました。こちらについては評価書に追記しておりますので、その部分にまいりましたら御説明させていただきます。

ラットについては以上になります。

○小野座長代理

ありがとうございます。

ただいまのような経緯ですが、永田先生、回答案に対するコメントが「当時」となっていますけれども、これはどういうことですか。

○永田専門参考人

当時は回答案を見まして、代謝産物の机の上に配られているマップを見ると、M5とM6の後、突然ここに窒素が入るといのは普通理解できなかったのですが、一応マウス等で同定していることを踏まえて、途中はわからないのですが、これ以上は仕方がないのかなと思ひまして、私は一応、了解して受けるという回答をしたと思ひます。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

杉原先生から何かコメントがございましたら。

○杉原専門委員

いや、別にありません。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、代謝の先生は御同意いただける、受け入れ可能ということですので先に進んでください。

○横山課長補佐

そうしましたら13ページ以降、植物の代謝試験にまいります。

まず要求事項ですけれども、14ページ、水稻の試験②につきまして定量的な記載がないので、定量データを抄録に記載することということでいただいたのですが、おめくりいただいて、この試験自体、定量的な結果がないので、これ以上は難しいですという回答でございます。

また、15ページの1行目、2つ目のボックスに事務局よりがありまして、24 min代謝物

というのが14ページの表6にありますとおり、未同定のままであったことについて確認いただいております、こちらは構造が推定されたということで、表中の記載を修正しています。

これは16ページの表8に色々な代謝物がありまして、代謝物として同定がされていない22.5 minの代謝物、23 min、24 min、29 minというものがございまして、これらについて生成量が多いので、構造の推定をきちんとすることということで要求事項が出されまして、確認されたものでございます。先ほどの水稻の24 minというのは、キャベツの24 minと同じものでしたという説明がなされています。

こちらの代謝物ですけれども、机上配布資料1を御覧いただければと思います。1枚紙の1ページのものなのですが、こちら代謝マップとなっております、24 minの代謝物というのが代謝マップの左上にあるもので、M12、M10、M9というのが右側の下のほうにあるものになります。また、暴露評価対象物質を設定するかどうかという点でも、後ほどまた御議論いただければと思います。

18ページ、追加資料要求事項4になります。これは構造式の誤りについて見直しをすることというもので、見直しがなされました。田村先生からも当時、要求、確認がなされておりまして、抄録の記載整備などがなされておりまして。

環境につきましては審議済みでして、特段のコメントなどもいただいておりません。

24ページ、作物残留試験でございます。今回、前回の御審議以降、新たに追加されたデータはないのですけれども、最近の評価書の記載ぶりに沿いまして、7行目のとおり、可食部以外、飼料に用いる部分についても最大残留値について記載をいたしております。

また、追加資料要求事項5ということで石井先生からいただいていたものですが、やはり代謝物M2、M4が植物代謝で相当量検出されておりまして、M2は作物残留試験で測定されているのですが、M4が測定されていなかったので実施することというようなコメントがありましたが、先ほどラットの代謝の試験のところでも御覧いただきましたとおり、新たに毒性の試験とAmesの試験を実施しまして、毒性が弱いということがわかったことから、作物残留試験成績は追加しませんでしたというような回答がござっております。

25ページ、乳汁移行試験、魚介類における最大推定残留値は特に変更などございません。残留まで、以上になります。

○小野座長代理

ありがとうございます。

腰岡先生は特に気になる点はありませんでしたというコメントですが、よろしいですか。

○腰岡専門委員

ええ、中山先生の意見がありましたところ以外は特に気になるところは。

○小野座長代理

ありがとうございます。

中山先生、要求事項への回答について、これら受け入れ可能ということでよろしいです

ね。

○中山専門委員

これは大丈夫だと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それから、暴露評価対象物質についてですが、これは後ろのほうでの議論のほうが良いですか。

では、先に進んでください。

○横山課長補佐

それでは、25ページの下のほうから一般薬理試験でございます。

結果は26ページに概要が示されておりまして、中枢神経系が経口投与で実施されております。マウスの試験が多数ございますが、投与量が100までで、100までではマウスでは影響は出ていないという結果です。また、ラットの体温の試験がありまして、こちらは100で影響があつて、50ではないという結果でございます。

27ページに、まず体温の件なのですけれども、4行目からのボックスの中に体温のどの程度影響があつたかという推移を記載させていただきました。100 mg/kgで120分と180分は有意差がありまして、投与前の体温が38.2℃に対して、30分後には38.4℃までいって、その後、下がってきて、120分で37.7℃、180分の最終地点では37.5℃になっているというような結果でございました。こちら急性参照用量のエンドポイントにしないという案にしたのですけれども、これに対して御意見をいただいております。義澤先生からはほかの試験でどうだったか確認してくださいということで、マウスの薬理試験の報告書を確認したのですけれども、体温を測定している試験はございませんでした。また、小核試験でより高用量まで投与があつたのですが、こちらでも体温に関する記載が特になくて、変化があつたかどうかわかりませんでした。

松本先生からは、エンドポイントとしなくてよいという御意見。美谷島先生からは、ラットの体温のみを取り上げてエンドポイントとする必要はないと考えますが、マウスで体温を確認している試験がないので、ラットの100 mg/kgでも大丈夫というのは理由にはならないという御意見をいただきました。高木先生からは、エンドポイントにしたほうがよいという御意見です。こちらについて御議論いただければと思います。

27ページの上のほうに戻るのですけれども、要求事項がありまして、こちらは用語の修正がありまして、それに沿って抄録などは修正されております。

28ページ、急性毒性試験。こちらは今回、代謝物の試験が追加されたものでございまして、追加された試験は30ページの表20、M4の試験でLD₅₀が2,000超という結果でございます。症状といたしましては軟便ですとか肛門周囲の被毛の汚れなどが認められております。

また、30ページの4行目からのボックス、追加資料要求事項でございまして、腹腔内投与後に観察された具体的な中毒症状について、抄録中に記載することというふうにいただ

きまして、修正がなされまして、それに沿って29ページの下から2つ目の腹腔内の試験、呼吸に関するもの、下線がついている用語を追記しましたが、御確認いただければと思います。

31ページの眼・皮膚刺激、感作性については特段変更等ございません。

急毒については以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

まず初めに、薬理試験として実施されましたラットの体温の検査で有意差が認められていることについて、本日欠席の義澤先生はマウスでは体温の測定は実施されていないので、急性参照用量のエンドポイントを考慮するべきかもしれませんということですが、それ以外、松本先生と私はとりあえずエンドポイントとしない。美谷島先生も一応、事務局案どおりですがという感じですが、美谷島先生、どうですか。

○美谷島専門委員

基本的に同意しているのですけれども、たまたま有意差はついていますが、これは変動範囲内の値ではないかと思ったので、あえてエンドポイントにするほどのことがあるのだろうかというのを感じた次第です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

高木先生は考慮したほうがよいという意見ですね。

○高木専門委員

マウスで影響が認められていないからエンドポイントとしませんでしたというのが同意できなかったのも、このように書いたのですけれども、内容的にはほとんど有意差がつかつかないぐらいのところの変化なので、あえてARfDにとらなくてもいいかなという考えです。

○小野座長代理

ありがとうございます。

三枝先生はコメントをいただけていないのですが、どうですか。

○三枝座長

記載を忘れました。

この程度の変動だったらしくなくていいと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、程度からしても一応有意差はついていますが、変動の範囲内であろうと考えられますので、これについては急性参照用量のエンドポイントとしない。理由をもし聞かれたら、マウスで認められていないとかではなくて、通常の変動の範囲内だと判断されることからということにしたいと思います。

○横山課長補佐

今の点は脚注にでも書いておきますか。

○小野座長代理

そこまでは要らない気がするのですが、吉田先生、そもそも体温低下というのは急性参照用量のエンドポイントとするべきなのですか。

○吉田委員

そもそも薬理試験が提出されているのは日本だけですので、これはNOELであってNOAELではないので、急性参照用量ではアドバースかどうかということ判断するので、ただ、記載していただいたほうが次のときに、このときのこの剤ではしなかったなというのを先生方が御覧になれるので、多分、評価書的には記載をしていただいたほうが今後ありがたいかなと思います。

○小野座長代理

ありがとうございました。

それでは、脚注に記載をお願いいたします。

先をお願いします。

○横山課長補佐

それでは、31ページからお願いいたします。

まず2006年のラットの90日の亜急性毒性試験でございます。①の試験になります。こちらは表22に所見がございまして、最近の記載ぶりに合わせまして肉眼所見を削除しました。また、APTTの「減少」とあったものは「短縮」に御修正いただいております。

33ページのボックスになりますが、体重増加抑制と摂餌量が投与初期からあるのですが、摂餌量も一緒に変動している混餌の試験ということで、エンドポイントとしなかったということで御了解いただいております。

33ページの7行目からラットの90日の試験②でございます。この試験は前回の御審議の中で血液学的検査ですとか、血液生化学的検査、尿検査などの検査項目がガイドラインに充足していないということで、参考資料とされました。こちらは脚注にそのように記載があったのですが、今回この試験は強制経口投与で実施されていて、比較的投与初期から毒性の所見が認められておりましたので、急性参照用量の評価には用いることができるのではないかと考えまして、事務局案を作成させていただいております。そういった点から33ページの10～12行目に、その点を追記させていただいております。内容について御確認いただきたいと思いますが、1点、12行目の記載ぶりで急性参照用量の設定には用いたと書いてしまったのですが、急性参照用量の評価には用いたぐらいのほうが適切ではないかと思っておりますので、まずは御評価いただくに際しまして、用語としてこちらのほうがよろしいのではないかと思いたしましたので、御提案させていただきます。

また、34ページの表23の中身を御覧いただければと思うのですが、400ですと全例が死亡しまして、200でも死亡が出てまいります。投与初期、本当に投与開始日以降に

認められるのは摂餌量の減少で、体重増加抑制は摂餌量の減少が起きたその後起きてくるというようなもので、具体的な時期は脚注にございますが、400 mg/kg体重/日では投与1週以降、200 mg/kg体重/日では投与21日からその後で、100 mg/kg体重/日ですと投与84～91日あたりでまず雄では出るというもので、雌のほうは脚注のbとcを御覧いただければと思うのですが、400ですとすごい0～7日から変化がありますが、200では14日以降に出てくるというようなものでございます。

また、摂餌量減少の後ろの括弧の中に、いつから認められたというものを書いていたのですけれども、投与開始日以降ということで、美谷島先生の御意見を受けて修正させていただいております。

33ページの脚注のところに参考資料とした理由を記載していたのですけれども、今回、本文にまた記載をしたということで、本文に記載をして使ってもよいという場合は脚注の修正になります。御確認いただければと思います。

また、34ページの16行目から追加資料要求事項が出されておまして、体重の変化に関する抄録での用語の使用がまちまちであったということで、統一することということで、一定の考えに基づいて抄録の記載が統一されました。評価書の記載はそれを確認した上で確認しております。

35ページをお願いします。1行目からの事務局よりのボックスは、先ほど説明させていただきましたとおり、この試験ですと400で死亡、200で摂餌量が投与初期から起きているということ。あと、この後ラットの③の試験、36ページのマウスの①の試験、②の試験がございまして、どれもほぼ同様な形で影響がございまして、強制経口で実施された試験ですので、反復投与の試験ではございますが、急性参照用量の設定に利用しましたということで、事務局案としましては400を単回投与の影響としましたということで、御意見を伺っております。

三枝先生からは、200も単回投与の影響、急性参照用量のエンドポイントとしたほうがよいという御意見をいただいております、ほかの先生からは200はエンドポイントとはしなくてよいのではないかというような御意見をいただいているところでございます。

これらの4つの試験については、机上配布資料の2と3で報告書を御用意しておりますので、後ほど御議論いただく際に摂餌量の変化の時期ですとか、体重増加抑制の時期など御説明をさせていただきたいと思っております。

37ページからイヌの試験でございます。所見の表につきましては表24のとおりでして、やはり肉眼所見は削除させていただいております。

要求事項といたしまして38ページにございますが、まずクッパー細胞の色素沈着についてどういったものかということで確認がされまして、鉄染色などされまして、ヘモジデリン及びリポフスチンであることが確認されました。脚注にその旨を追記しております。

亜急性については以上になります。

○小野座長代理

ありがとうございます。

90日の亜急性のラット①に関しては、全ての先生方、事務局案を同意ということでよろしいかと思えます。

ラットの②、③、マウスの①、②、いずれの試験もガイドラインを満たしていないということで参考資料となっておりますが、これらをもとに急性参照用量の決定に用いたということで、事務局から本文の記載ぶりについて「設定には用いた」というところを「評価には用いた」というふうに変更すると提案がありましたが、それはそのほうがよろしいと思えますので、先生方よろしいですか。では、そのように変更をお願いします。

実際の内容ですが、事務局案では400 mg/kg体重/日をエンドポイントとして、急性参照用量の無毒性量は200という案でしたが、三枝先生からは200もエンドポイントとしたほうがよいという意見でしたが、その辺の説明をお願いします。

○三枝座長

強制経口投与ですから、単に摂取を忌避するというよりは、強制経口投与を受けた段階で、これは私の憶測ですけれども、体調が悪くなって食餌量が減ったのではないかと考えたので、これをARfDにしてもよいと考えました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

ほかの先生方は、松本先生、200はエンドポイントとしないとした事務局案でよいということですが、どうでしょうか。

○松本専門参考人

どちらかというところ、反復投与の影響のように私は見えました。

○小野座長代理

美谷島先生は。

○美谷島専門委員

400と200で何に差があるかというところ、出るタイミングだと思うのですけれども、200で測定してひっかかってきたのが14日目というところからすると、急性参照用量にしづらいなという印象だったものですから、200はあえて載せる必要はないのかなと考えました。

○小野座長代理

高木先生はどうでしょうか。

○高木専門委員

私も美谷島先生と同じで、200はあえてとらなくていいかと思いました。

○小野座長代理

多くの先生が200は投与初期、単回の影響ではなくて、反復して出てきた影響ではないかという判断だと思うので、私もそのようにみましましたので、ここは事務局案どおり400ということにしたいと思えますが、三枝先生、よろしいでしょうか。

○三枝座長

はい、結構です。

○納屋座長代理

専門外のところで口を挟んで恐縮なのですが、参考資料の場合はADIの評価のときには、その試験は外しますね。急性参照用量だけは評価に用いるという理由は何なのでしょう。

○横山課長補佐

事務局案でそのようにさせてもらった当初の考えは、参考資料にされた理由といたしまして、血液学的検査ですとか、検査項目が十分でないという1回目に御審議されていまして、体重ですとか摂餌量、一般状態については確認されていまして、そういった観点、急性参照用量ではそういった点が主に重要な点になるので、使えるかもしれないというふうに考えまして、このような案を御提案させていただいた次第です。

○納屋座長代理

体重だとか摂餌量は評価できるんだということをどこかに記載しておいたほうがいいのではないですか。でないと、将来このことを忘れたら、また同じことを確認される部会が出てくるとも限らないのですけれども、いかがでしょうか。

○横山課長補佐

そうしましたら、33ページの10～12行目のところに急性参照用量の評価には用いたという案を書いたのですが、ここに体重ですとか摂餌量、一般状態の観察はなされていたためという理由を追記するというところでよろしいでしょうか。

○小野座長代理

はい、そのようにしていただけるとよろしいかと思えます。私、最初に多分これ確認すべきでした。この試験をそもそも用いて急性参照用量の議論をしてよいかどうかというのを確認せずに始めてしまったのを申しわけございません。

再確認ですが、これらの試験を根拠に急性参照用量の評価に用いるということによろしいでしょうか。では、同意がとれましたので、本文にそのように記載をお願いします。

それでは、先をお願いします。

○横山課長補佐

すみません、先ほど1点、説明を忘れた点がありまして、37ページ、38ページのイヌの試験でして、この試験は38ページの表の50 mg/kg体重/日のところを御覧いただきますと、軟便、水様便が出ております。軟便と雌の水様便が投与1週以降でありましたので、念のため38ページの下の方に1週から認められるのですけれども、対照群でも認められる影響のため、急性参照用量のエンドポイントにしなかったという旨を先生方に御確認いただいております。

○小野座長代理

こちらは全ての先生が事務局案、急性参照用量のエンドポイントとしないということに同意していますので、それでよろしいかと思えます。

○横山課長補佐

そうしましたら39ページをお願いいたします。長期の試験でございます。

まず、(1) 2年の試験になります。要求事項といたしまして、40ページを御覧ください。まず1) から4) までありまして、1) は本試験における無影響量について、抄録では2 mg/kg体重/日、これは50 ppmを抄録では無影響量としているのですが、前回御審議いただいた内容では、そこは影響としなくてよいのではないかという議論がありまして、申請者に念のため確認することというもの。

2) は投与期間です。合っていなかったということで確認するということ。

3) は匹数の確認。

4) が病理の所見で、膵細胞萎縮は細胞を構成するどの細胞かということで確認がなされました。

まず2) と3) は適切に修正がなされました。4) は膵腺房細胞ということで確認されました。1) については抄録を御覧いただきたいと思います。156ページに病理の表がありまして、52週と104週の結果がありまして、要求事項を出すきっかけとなったのが雌の100 ppmの肝細胞空胞化、用量相関というか100で1例しか出ていないということで、これを何でとっているのか説明を求めたかったのだと思うのですけれども、特段に説明はなかったのですが、エキスパートジャッジで100は影響としないといただいております。御確認いただければと思います。

また、この表を確認して見つけてしまったのですけれども、投与104週の雄の100 ppm、雌の500 ppmなのですが、肝細胞の泡沫増加と膵臓の腺房細胞の委縮なのですけれども、用量相関性はあるのですが、20例ぐらいの中で1例ずつしか出ていないので、念のためこちらは一度御審議いただいているのですけれども、影響としてよろしいかどうか御確認をお願いできればと思います。

この試験なのですけれども、39ページの4～5行目を御覧いただければと思うのですが、40匹で試験を始めておりまして、52週に8～10匹を中間屠殺しているというような試験でございまして、初回の審議のときには2年間の慢性毒性試験と整理をいただいたものでございます。ただ、この試験は先ほど御覧いただいた表によりまして、最後まで20匹程度生き残っていたということで、前回の審議では発がん性が認められなかったと、発がん性についても御評価いただいているところでございます。発がん性の評価をもししてもよろしいということでしたら、こちらの試験、2年間慢性毒性/発がん性併合試験としてもよろしいかどうか、2回目の審議で申しわけないのですけれども、御確認をお願いできればと思います。

40ページの(2)の試験をお願いいたします。②の試験ですが、こちらは使用動物数が12匹と少ないということで、参考資料とされている資料でございます。

41ページをおめぐりください。7行目からのボックスになりますが、事務局よりであらかじめお伺いさせていただいたのですけれども、肺炎と胆管炎、胆管周囲炎、慢性腎盂炎なのですが、こちら影響とされているのですが、発生頻度に用量相関性がないように思わ

れましたので、念のため御確認をいただきました。

高木先生からは、程度の強さを加味して前回、影響と判断されたので、あえて変更する必要はないと御意見をいただきまして、ほかの先生方からは特段に用量相関性がないなどで、影響としなくてよいと御意見をいただいているところでございます。

具体的には抄録の145ページを御覧いただければと思うのですが、上のほうの表ですけれども、肺と肝臓と腎臓の影響の表がありまして、用量に沿って所見の数が増えるというわけではなくて、報告書でも腎臓については若干その影響が強まるように思われたという記載があるのですけれども、グレード分けについては記載はございませんでした。審議済みのところではございますが、念のため御確認いただければと思います。

続きまして、41ページの9行目からのマウスの2年間の試験でございます。こちら10行目を御覧いただきますと、先ほどのラットの試験と同じで各群40匹で試験が開始されておりまして、途中で10匹屠殺という試験のデザインになっておりまして、こちら併合試験にしてもよろしいかどうか、御確認をお願いできればと思います。

また、42ページに要求事項がございまして、立毛ですとか削瘦、被毛光沢消失、運動不活発というような症状があるのですけれども、対照群でもあるような影響であったのもう一度整理して、どこから影響とするかということで確認がなされました。回答といたしましては500 ppm以上を影響とするという回答がございましたので、それに沿って評価書案を修正してございます。御確認お願いいたします。

43ページ、こちらはマウスの試験でございます。参考資料としていただいております。使用動物数が少ないため参考資料ということで御判断いただいております。こちら要求事項といたしまして16行目からございまして、肝臓の所見について用語ですね。どのようなものか確認がなされまして、肝臓の炎症性単核細胞の集簇巣であるということです。写真の確認がなされまして、そのように説明がなされました。御確認いただければと思います。評価書案はそのように修正してございます。

43ページの18行目からイヌの試験でございます。こちらの所見については表31のとおりで、やはり肉眼所見を削除しております。あと、25 mg/kg体重/日の雄の中ほどにある網かけの部分、骨髄の造血亢進（大腿骨）ですとか、部位がわかるように松本先生から御修正をいただいております。

また、肝グリコーゲン沈着と記載されているのですが、肝グリコーゲン蓄積のほうが適切かと思っておりますので、肝グリコーゲン蓄積にさせていただければと思いますが、これは食品健康影響評価のところに添付されているNOAEL、試験の一覧表のところには肝グリコーゲンの所見があるのに、こちらになかったということで、小野先生に御指摘いただきまして確認いたしまして、追記をしてございます。

また、雄の5 mg/kg体重/日、肝小肉芽種という所見がございまして。こちら抄録に色素沈着を伴うという情報がございましたので、その情報を脚注に記載してもよろしいかどうか御確認いただければと思います。具体的には抄録の171ページの下の方に表がござい

して、肝臓の所見、小肉芽種のところ、1番という脚注がありまして、脚注に色素沈着を伴うというものがございまして、評価書案も同様に記載してよろしいかどうか御確認いただければと思います。

長期については以上になります。

○小野座長代理

ありがとうございます。

まず初めに(1)のラットの2年間の試験と、(3)のマウスの2年間の試験について、これを併合試験扱いとしてよいかというふうに事務局から確認をお願いされましたので、そのあたりでコメントをいただきたいと思いますが、美谷島先生、どうですか。

○美谷島専門委員

発がん性の評価はなされていると思うのです。匹数的にガイドラインを満たしているところがいけていけば大丈夫かなと思ったのですけれども。

○小野座長代理

匹数的にはガイドラインを満たしていませんよね。

○美谷島専門委員

だから内容的には試験は成立していると思うのですけれども、匹数を満たしていないので大丈夫かなというのを心配していたわけです。

○小野座長代理

これは事務局の先ほどの説明だと、タイトル自体を併合試験としてよいかということでしたが、併合試験と書いてしまうとガイドラインを満たしていないので、例えば併合試験ではないがというのも変ですけれども、発がん性の評価に用いたということをわかるように記載する形で、タイトルは今ままでどうですか。いかがでしょうか。ほかの先生もよろしいでしょうか。では、そのような形にさせていただきたいと思います。

それから、(1)の2年間の試験については、前回のときの追加資料要求事項というものが出されておまして、回答に対して三枝先生から(1)について、500 ppm投与群雌では肝臓の病変なしについて言及がないというコメントがあるのですが、説明をお願いしますか。

○三枝座長

これは私の印象では肝臓の病変のほうが重要だと思うのですけれども、根拠として膵の細胞のことしか述べていなくて、考察が不十分だと思ったからです。

○小野座長代理

それは抄録のほうの話ですか。報告書ですか。

○三枝座長

抄録だったかな。膵腺房細胞の委縮は通常、加齢による変化であるが、雌の。要するに膵腺房細胞の委縮を根拠にしているのですけれども、肝細胞のほうのことに言及していないので、この評価の仕方は不十分ではないかと感じた次第です。

先ほど事務局からお話がありましたが、エキスパートジャッジとして肝細胞を根拠にして500の雌では病変はないけれども、とりましょうという議論が前にあったと記憶しています。

○小野座長代理

500の雌で病変はないけれども、100で出ているので、これを採用しようという。そうではないですか。肝細胞のほう。雌の100の肝細胞空胞化もとったほうが良いということですか。そうではなかったですか。

○横山課長補佐

すみません、私の説明が悪かったです。部会では今、雌のほうのNOAELが議論になっていると思うのですが、100を部会のほうではエキスパートジャッジで無毒性量にいただいたのですが、抄録では無毒性量は50になっていて、念のため確認をしたところ、申請者からはあまり説明はなかった。ただ、御判断は前回はしていただいていたという説明で、説明が悪かったです。

○三枝座長

すみません、勘違いです。

○小野座長代理

それでしたら、この要求事項の回答はこれで受け入れ可能ということではよろしいでしょうか。

事務局からは、先ほど抄録の156ページの雌の100の肝細胞空胞化は1例だけスポットで出ているので、これはエキスパートジャッジで採用しないということではよい。先生方に御同意いただけたと思いますが、雄の100 ppmで肝細胞の泡沫増加と膵腺房細胞の萎縮が1例だけみられていて、これは1例のみの所見を毒性としたほうがよいのか。さらに言えば500の雌の膵腺房細胞萎縮も1例のみですが、このあたりどうお考えになるか御意見をお聞きしたいと思います。

美谷島先生、どうでしょうか。

○美谷島専門委員

この中で膵臓の腺房細胞の萎縮というのは、割とバックグラウンドでも出てくる所見でありますので、その一例を取り上げるというのは難しいかなということで、私はこれを影響ととらなくていいのかなと考えます。ただ、肝細胞のほうは程度だったり、肝細胞の空胞化かということで、よくエイジングで出てくるものと一緒かどうかというところがこれだけでは読み取れないので、そこを見極めたいなと思っていたのですが、ということで膵臓のほうはアグリーです。

○小野座長代理

ありがとうございます。

高木先生はどうでしょうか。

○高木専門委員

その背景データの範囲内ぐらいにあるような変化であれば、あえてとらなくていいと思います。

○小野座長代理

背景データは特に示されていないですが、三枝先生、どうでしょうか。

○三枝座長

私は100まででいいと思います。100はとらない。

○小野座長代理

松本先生はどうでしょうか。

○松本専門参考人

あまりよくわからないのですが、1例というのはとらなくていいように思います。というのは、この試験は1980年ごろの試験で、その前のラットもそうなのですが、このころは肺炎があったり色々なことがあって、1例というのはとりにくいのかなど。漠然としていますけれども、そう思いました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

もしこの1例、肝臓をとるという選択肢もありますけれども、データの質などを考えると1例はとらないということにすると、100 ppmの根拠がBUNの増加のみになってしまいますが、このBUNの増加自体をとるべきかどうかというのもまた議論したほうがよいのかなど私は思うのですけれども、事務局、このデータはタブレットで出ますか。

○横山課長補佐

左上のタグが赤くなっているかと思しますので、そこを押していただいてよろしいでしょうか。52週ですと赤く囲んであるところですが、雄では100で有意差があつて、500は有意差なしで、1,000が有意差ありになっていまして、今度は104週ですけれども、そうすると今度は50から有意差がついて、有意差のp値が50と100の間に切れ間があるのですが、このような結果になっております。

報告書を見ますと、全体的にこの試験では腎臓の病理はないのですけれども、50は病理もないし、そもそもBUN、加齢性のものではないかという考察がなされておりました。御確認いただければと思います。

○小野座長代理

今のような説明でしたが、どうお考えになるか御意見を聞きたいと思います。

松本先生。

○松本専門参考人

BUNは比較的有意差がよく見られるのですが、それはばらつきが大きいからなので、結局、幹事会から肝肥大の考え方が出されましたけれども、生化学にしても臓器重量にしても病理所見にしても、特に生化学1つだけの変化をもって、毒性と考えましたというのは、評価としてはあまりよろしくないと思います。あえてBUNを腎臓の毒性の指標として捉

える場合は、かなりな数値の変動がないと使いにくいのではないのでしょうかというのが私の考えです。

○小野座長代理

BUNなので腎臓だと思うのです。今、腎臓については上の表まで全く所見がないので、そういう意味ではこのBUNだけのパラメーターでとるべきかどうかというところを美谷島先生、御意見をいただけると。

○美谷島専門委員

我々の経験なのですけれども、やはりBUNが動いて、例えばクレアチニンあるいは病理組織学的検査が伴うと、それは毒性学的に意義がありますというジャッジをすると思いますが、今回の場合、BUNの上昇だけで有意差はついてはいますが、値としてはそんなに何倍にもなっているわけでもないというところからすると、なかなか毒性学的な意義は低いのかなと考えました。

○山添委員

皆さんメカニズムがどの物質によるものかよくわからないから判断がつきにくいのだと思うのですが、今回の代謝で一番欠けているところの一番のポイントは、アリアルアルコール、炭素3個の二重結合、これがメーンの代謝物なのです。なのでアクリロニトリルができるわけです。グルタチオンの濃度が高いラットでは毒性が出にくくて、だからイヌが強い。そういうバックグラウンドも含めて、実際に出てくるのはラットの場合は1例しか出ていないわけです。だからそういう量的に多分相関する毒性のメカニズムだと思うので、その出現頻度で判断すればいいように私は思います。

○吉田委員

今、山添先生がおっしゃったのは、どちらかというターゲットは肝臓だろうという。

○山添委員

アリアルアルコールを投与したときの毒性のターゲットはラットです。しかも雄のほうがセンシティブです。だからそれをこの場合には一致していますので、今回についてはほとんどがサッカリンになるのですけれども、サッカリンになるということは逆に言うと片方は切れて同じ量だけアリアルアルコールが出ていますので、ただ、これは測っていないからわからないだけで、実は出ているわけで、それを考えればいいのではないかと思います。

○小野座長代理

三枝先生はどうでしょう。

○三枝座長

私は古い人間ですから、BUNだけで評価するというよりは、やはり何か組織学的変化とか、それとラットを考えると加齢性の影響というのは否定できないので、このBUNは無視していいのではないかと思います。

○小野座長代理

高木先生はどうでしょう。

○高木専門委員

私も組織学的変化を伴っていないので、毒性学的意義は低いものと思います。
以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、今までの議論を総合しまして肝細胞の泡沫増加、脾臓、腺房細胞の委縮、今、雄の100 ppmに書いてある所見は、その1用量上の500 ppmから毒性とするという形でよろしいかと思えます。

それから、BUNの増加に関しては皆さん御同意で、これだけをもって毒性とするというのは昔はともかく、最近のやり方ではやはり病理が伴っているとか、腎臓の重量変化が伴っているとか、そういうものがあれば別ですけれども、そうではない単なるバイオマーカーですので、今回は毒性としないということで、雄雌とも削除でよろしいのではないかと思います。それでよろしいでしょうか。そういうことにしたいと思えます。

続きましては、(2)のラットの2年間慢性毒性試験、参考資料となっておりますが、本文中の記載で本試験において500 ppm以上投与群の雌雄で肺炎、胆管炎、胆管周囲炎及び慢性腎盂腎炎の発現増加が認められたと以前の評価書案には記載されていたのですが、抄録の表を見ると、どうも発現例数の増加は認められていない。皆さん御同意いただいていると思いますが、高木先生からは程度の強さを加味して判断しているので、あえて変更はないと考えていますというコメントをいただいておりますが、その辺、追加で御意見をいただければと思います。

○高木専門委員

特に追加することはないのですけれども、前回の判断が程度を加味して判断したことなので、今回、発生率だけを見て、それを取り消すのもどうかと思って、そういうコメントをしました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

ほかの先生方は、私もですが、投与の影響ではないのではないかというコメントが多いと思いますが、美谷島先生、どうでしょうか。

○美谷島専門委員

所見の質からいって、割と自然発生的にも経験しているようなものかなと思ったものですから、かつ、頻度がこの程度だとなかなかとりづらいなというので、むしろあえてとる必要はないのかなと考えました。

○小野座長代理

三枝先生はどうでしょうか。

○三枝座長

当時の座長として責任を感じるころですけれども、先ほど事務局からお示しがあつた

ように、申請者は程度の差があると言っていますが、それを示す根拠がないので、これはあえてとる必要はないと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

松本先生はどうでしょうか。

○松本専門参考人

先ほど少し申し上げた、試験された年代が古いので、こういうことは日常茶飯事あったのではないかと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

例数自体に用量に従う増加も認められていませんし、文章では僅かながら強い傾向が認められたと記載はされておりますが、それを示すエビデンスというものがあるわけではないので、ここは投与の影響という形では記載しないということにしたいと思いますが、高木先生、それでよろしいですか。

○高木専門委員

はい。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、この部分は削除でよろしいのではないかと思います。

○納屋座長代理

発言してよろしいですか。1群10匹ですので、41ページの2行の雌雄に関する評価についても評価できないはずなのです。ここの文章もないほうがいいのではないかとあって、余計なことを申し上げました。

○小野座長代理

ありがとうございます。確かにそのとおりだと思います。

そうすると何かこの試験自体が、参考資料だけれども、何も記載することがなくなってしまふ気がするのですが、ここは記載自体なくてもよいかという気もしたのですけれども、事務局どうでしょうか。

○濱砂課長補佐

参考資料の場合だといつも結果だけ書いていたのですが、腫瘍性病変は評価できないということですので、書くとしたら「本試験においていずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった」というだけになるかなと思いました。

○小野座長代理

わかりました。では、そのような記載をお願いします。

○納屋座長代理

検体投与の影響が認められなかったというのは、2年間の試験なので、非腫瘍性変化に

ついて評価をしたように誤解をされるから、そうではないことだけははっきりと書いていただけのだったら同意します。

○瀧砂課長補佐

失礼いたしました。「非腫瘍性病変については」とかですかね。

○納屋座長代理

いや、余計なことは書かない。

○小野座長代理

どうぞ。

○吉田委員

評価に使えないということですね。

○納屋座長代理

はい。

○吉田委員

なので、そういう場合は削除。

○納屋座長代理

参考資料としてこういう試験があるということだけを紹介するのか、あるいは紹介しないで全部を削除するのか、どちらかだろうと思うのです。どちらかになさったらということです。

○小野座長代理

恐らく多少なりとも評価の参考になるから参考資料というのであって、何の参考にもならないものは参考資料ですらないと思うのですが、どうでしょうか。

○横山課長補佐

議事録に残りますので、削除をお願いします。

○小野座長代理

では削除ということをお願いします。

(3)の試験についてですが、これは一般症状について適切に修正することという追加要求が出されて、そのとおり修正されたということですが、これは要求事項を出した三枝先生、これでよろしいでしょうか。

○三枝座長

はい、結構だと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

(4)の試験について、これは当時の津田専門委員から肝臓の単核細胞集簇性増殖について、写真を提出しつつ説明をせよという要求が出されておりますが、写真はないがという回答で、炎症性単核細胞の集簇巣と修正がされておりますが、これも参考資料ですが、美谷島先生は了解しましたとなっております。

○美谷島専門委員

これはそのとおりなのかなと思ったのと、あまりこういう要望をあえて当てることもなかったで、当時の試験なのかなと思った次第です。

○小野座長代理

これはこれ以上議論のしようがないと思いますので、これでよろしいかと思います。

それから、(5)のイヌの試験については、所見の修正がされておりますが、事務局から肝小肉芽種について色素沈着を伴うという記載を脚注にということですが、これはそのとおり脚注に記載していただけたらと思います。先生方、それでよろしいですね。では、そのようにお願いします。

どうぞ。

○納屋座長代理

もう一回、コメントさせていただきます。

43ページ(4)のマウスの②なのですが、例数が少ないのだけれども、腫瘍性病変は認められなかったと書いてございますが、これはこのままでよろしゅうございますか。

○小野座長代理

削除してください。

○納屋座長代理

これはコメントを以前、津田先生がつけられているので、つけた上に全部を削除するというのは甚だ心苦しいのですが、残っていてもいいですか。この試験。

○小野座長代理

一応この試験は肝臓の所見が認められているので、参考になるのではないかと思います。私はそう思ったのですが。

○納屋座長代理

結構です。

○小野座長代理

ということで、この試験については参考資料ということで残していただいてよろしいかと思います。

○横山課長補佐

すみません、41ページのマウスの2年の試験なのですが、こちら先ほどラットで40匹で同様にやられた試験について、発がんの評価には用いたと書いて処理したものと同じようにしてよろしいですか。

○小野座長代理

これも同じで処理してください。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○小野座長代理

それでは、生殖発生毒性の部分の説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

44ページをお願いします。下のほうから、12行目から始まっている2世代繁殖試験がございまして、こちらは今回、要求事項に対応して追加された試験でございます。結果についてはおめくりいただきまして表33のとおりになります。児動物で包皮分離遅延ですとか陰開口遅延がございしますが、こちら体重増加抑制も認められている用量でございまして、本文中の45ページの3～5行目に、これらについては体重増加抑制による全身状態、栄養状態の悪化に由来する二次的な変化と、こちら抄録にあった内容を踏まえまして、このように記載させていただいております。

ほかには体重増加抑制ですとか、児動物は産児数の減少などといった影響が出ております。

この試験に関しまして45ページの14行目からの事務局よりでございますが、体重増加抑制につきまして、雄では親動物は投与1週から認められているのですけれども、その程度が対照群で44 g増加しているのに対して、800 ppmでは39 gの増加であった。5 gの差ということと、僅かですけれども投与初期から摂餌量の減少している混餌の試験でもございしますので、急性参照用量のエンドポイントとしませんでしたということで御意見を伺っています。

納屋先生、八田先生からは御同意のコメントをいただいております、中島先生から、46ページのほうになりますけれども、抄録の情報ですとほぼ全期間にわたって雌雄の親動物の平均体重増加量に対照群と比較して有意な低値が認められたとあります。そういうことを考えると、表33で今、投与1週以降又は雌ですと2週以降というふうに時期が書いてあるのですが、それでよいかというのが1つ目の御質問で、2つ目はほぼ全期間にわたって体重増加抑制があるならば、急性参照用量のエンドポイントになるのではないかとということで御意見をいただいております。

これに関しまして、先ほども御説明させていただいたのですが、その時期につきまして【事務局より】からでございますとおり、体重の増加量が雄では0～1週、雌では0～2週になって初めて有意差がつくというものであるということで、雄は1週からついているということですが、変化量は僅かということで取らなかった旨、再度御説明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。

46ページのマウスの試験ですけれども、こちらは前回の審議の際に、マウスを使った試験であるということと、特に母動物の例数が少ないと御議論いただいていたのですが、現行のガイドラインは充足していないため参考資料としたというような脚注をつけて、参考資料にさせていただいております。御確認ください。

扱いについて47ページで【事務局より】でお伺いしております、納屋先生、中島先生から参考資料でよいと御意見をいただいているところでございます。

47ページの2行目からラットの発生毒性試験でございます。こちらにつきましては事務

局よりで御意見を伺っていた点がございしますが、47ページの下のほうです。200 mg/kg体重/日の胎児で胸腺頸部残留というものがあつたのですけれども、母動物で体重増加抑制などの影響が認められる用量での変化であるということと、抄録でこの影響については胎児の発育遅延に起因するというような記載がございましたので、急性参照用量のエンドポイントとはしないということで御意見を伺っておりました。

48ページのとおり、この点については先生方から支持するという旨の御意見をいただきました。また、中島先生のコメントのうちの②ですけれども、抄録では体重増加抑制が妊娠12日以降ということが確認できないということでコメントをいただいております。こちらにつきましては今から通知します。タブレットの左上のタブを押していただくと、画面に行きますか。母動物の体重なのですけれども、こちら妊娠7日から投与していきまして、7日以降、若干数字自体は対照群に比べると小さい傾向はあるのかもしれないのですが、体重で有意差が付き始めるのが12日からということで、妊娠12日以降ということで評価書は整理させていただきました。体重が今のような状況になっております。

先ほど90日のほうで200をとるか400をとるかという御議論もありまして、こちら強制経口投与のラットの試験でしたので、念のため体重も御覧いただいた次第です。

そうしましたらウサギの試験、48ページの2行目でございます。こちら本文の6行目、7行目に流産ですとか体重増加抑制、摂餌量減少がありますが、これはいずれも初期のものではないということで、急性参照用量のエンドポイントにしないということで、先生方から御了解のコメントをいただいております。

生殖発生毒性は以上になります。

○小野座長代理

ありがとうございました。

本日欠席の福井先生から、特段のコメントはございませんというコメントをいただいております。

八田先生も、基本的には事務局の判断に同意しますというコメントをいただいております。

本日は、生殖発生毒性関係は納屋先生しかいらっしゃらないのですが、納屋先生、全体を通してコメントをお願いします。

○納屋座長代理

古い試験がマウスの繁殖試験があつて、これはだめだからやり直してねとお願いしたら、やり直してくださって、とてもいいデータが出てきたということでございます。発生毒性試験はやはり古いのですが、ラットもウサギも内容としては十分評価ができるものだというところでございます。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それから、中島裕司先生からは幾つかコメントをいただいておりますが、これは事務局から中島裕司先生に確認をお願いいたします。いずれも恐らくは事務局案で特に問題はないと考えます。

それでは、続いて遺伝毒性試験の部分の説明をお願いします。

○横山課長補佐

49ページをお願いいたします。遺伝毒性につきましては表36の中の2012年に実施されたAmes試験と染色体異常試験が追加されました。新たに実施されました。50ページの2行目からのボックス内、追加資料要求事項がございますが、復帰突然変異試験につきましては、原著での判断基準が明確でないということで試験が実施されました。また、染色体異常試験につきましては、判定基準の妥当性を示すことというふうコメントが出まして、これらを受けまして両試験につきまして再実施がなされたものでございます。

また、M4につきましては急性経口毒性試験と同様に試験が実施されまして、表37のとおり陰性の結果が出ております。

表36にお戻りいただきまして、Ames試験と染色体異常試験の古いほうの試験なのですが、今回、参考資料とさせていただいたのですが、よくよく考えましたら要求事項の内容が判断基準について説明することというものでございまして、今の表36の中の古い試験の記載なのですが、陰性という結果もあわせて記載してしまっておりまして、参考資料ということでこのような記載にしてもよろしいのか、もしかしたら判定基準がいま一つということでしたら、表には書かないとか、そういったこともあるのかと思いましたが、もともと参考資料という案で御提示させていただいたのですが、申しわけございませんが、御意見いただければと思います。お願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

今の事務局からの古い試験の取り扱いも含めて本間先生、コメントをお願いします。

○本間専門委員

染色体異常試験の古い試験は、ここの表に入っていないですね。ヒトリンパ球のものが古い試験ということですか。ヒトリンパ球のこれは参考資料ですね。これは同じように括弧というか、参考資料と書けばよろしいのではないかと思います。

○小野座長代理

それは多分、次のページに飛んでしまっていないですか。

○本間専門委員

すみません、それで構いません。

ただ、私が気になるのは、基本的には私は発がん性が問題なければそんなに遺伝毒性はこだわっていません。今回、Ames試験と染色体異常試験を改めて実施させたということはどういう理由なのか？また、同じようにこれは*vivo*の試験がありません。間違えました、この*vivo*の試験は参考資料ではないのですね。いいのか。これを私は参考資料を間違えま

した。いずれにせよ *in vitro* 試験を要求をしたというのは、それが絶対に必要だということですか。

○横山課長補佐

少なくとも染色体異常試験については、再実施の必要までは述べていなくて、判断基準について聞いていた模様です。また、Amesにつきましても何らかの報告書をきちんと見て、申請者から説明ができればもしかしたら必ずしも再実施は必要なかったかもしれないのですけれども、当時の議論の中で。

○本間専門委員

わかりました。先ほど言ったように発がん性が問題なければそんなにこだわっていませんので、特に大きな問題はないです。そこまでやっていただけることに関しても、それがそちらの判断であれば全く問題ないです。

○吉田委員

前回の追加資料でAmesについては実施して、新しい試験にしなさいとリクエストというか、それがなければ評価しませんよというような強い言い方になっていますね。それで私の御質問は、表39の参考資料というものの陰性もこの中に含めてしまうとややこしくならないでしょうかというので、例えば参考資料は参考資料としてカラムを1段変えて下に寄せるとかしておいたほうが、今、本間先生さえも間違えられたように、読み手が紛らわしいのであれば、これは参考資料だよということがわかりやすいようにされたらいかがかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○本間専門委員

これまでの参考資料というのは、私の記憶では科学論文みたいなものを扱っていたような気がします。こういったケースは今までどういう扱いをしていたのか私はよくわかりません。ちゃんとした試験があればなくてもいいのです。もしそれをすっきりさせるのだったら、少なくとも非GLPの復帰突然変異試験に関しては必要ないかもしれません。

ただ、2番目のヒトリンパ球試験に関しては、参考資料とするには理由がはっきりしません。特に新たに要求する必要があるのかどうか。私も申しわけないけれども、ヒトリンパ球試験が本当にガイドラインに合致していないかどうか確認していません。少なくともそのときには判定基準に関して明らかにするということでしたけれども、結果に関しては特に大きな問題はないかと思しますので、これは参考資料ではなくて、2つこれチャイニーズハムスターとヒトリンパ球で違う試験ですから、2つ並列して参考資料を取ってもいいかもしれません。

○小野座長代理

根岸先生、コメントをお願いします。

○根岸専門委員

私も参考資料としてのこういう表の中での取り扱いというものは初めてなような気がするのですが、本間先生が言われたように、ほとんど同じ試験ですよ。全く同じ試験な

ので、以前の試験について、データを見たのですけれども、そんなに問題なのかよくわからなかったのですが、問題があると判断されて、陰性として判断していいかどうかということで問題にされたのでしたら、新たに出てきたのがきっちりした陰性のデータであれば、前のはなくていいのではないかと思います。

染色体異常のほうは、違うものでやってあるということで、どう扱っていいかですけれども、参考資料とするか判断しにくいところですが、するのでしたらこのままの状態でもいいかなと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

遺伝毒性試験の場合は、ガイドラインに準拠していないようなものでも評価には普通に使っているのですか。

○本間専門委員

いや、少なくとも染色体異常試験に関してはGLPでやっていますし、恐らく結果に大きな問題はないと思います。

○小野座長代理

あえて参考資料と記載する必要はないですか。

○本間専門委員

今までの経緯から見ても、結果に対する疑問はないと思いますので、参考資料を外して、最初のAmes試験はnon-GLPで、しかも古いですから削って、参考資料はなしですっきりするのが私は一番いいのではないかと思います。

○小野座長代理

ということですので、Ames試験の古いほうの試験は新しい試験、きっちりしたものが出されていますので、ここは記載を削除と。それから、ヒトリンパ球の試験は参考資料という記載を削除して、通常のとおりで載せるという形をお願いします。事務局よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

今ごろなのですけれども、染色体異常試験の判断基準がわからないというところで、当時の議事録で述べられていたことがわかりました。

こちらの判断基準なのですが、陽性、陰性の判断基準が報告書で染色体異常を有する細胞の頻度5%未満が陰性、5~10%が偽陽性、10%以上が陽性となっていますが、この判断基準というのはチャイニーズハムスターのCHL/IUという細胞のものではなく、この試験はヒトリンパ球なので、これでいいかどうか確認を求めてほしいというようなコメントがあって、確認するかわりに試験を行ったというもののようです。

○本間専門委員

確かにそのルールは化審法でもいつも問題になりますが、ヒトリンパ球の場合、バックグラウンドは非常に低いのです。そのために違うルールとか統計的なことをすることがあ

りますが、チャイニーズハムスターの細胞のルールでだめだということはありません。恐らく統計的な処理をして何か示せばいいのでしょうかけれども、今度はあまり低いと統計的な処理ができない場合もありますので、それはケース・バイ・ケースです。

○小野座長代理

ということですので、当時はそのようなコメントがあったと思いますが、今日お二人の先生方の御意見をいただきましたので、この試験は参考資料という記載をなくして、試験として載せておくことにしたいと思います。ありがとうございました。

○本間専門委員

すみません、余計なことですけれども、先ほど気になることを聞きまして、山添先生からこれが代謝を受けてアリルアルコールになる。そして、アクロレインになる。アクロレインって遺伝毒性物質です。この代謝が *vivo* の S9 条件下で起きるかどうにお聞きしたいのですが。

○山添委員

vitro では起きないです。

○本間専門委員

ということは、*vivo* のデータが非常に重要になるわけですね。その *vivo* のデータが小核試験で十分に担保されているかどうか、御意見をいただきたい。肝臓でやる必要があるのかどうか。小核試験だけで十分なのかどうか。

○山添委員

今日、後でも植物との残留の判断の基準になるかもしれないですけれども、このプロベナゾールから分解というのは非酵素的に起きていると私は思っています。だから植物でも光でも何でもいって、結果的に今日の机上配布資料 1 のプロベナゾールの真ん中にあるものから右下におりていく M1 というものがありまして、これが非酵素的にできている反応です。炭素のところのエナミンですので自然にゆっくりと分解します。これができて、先ほど言ったアリルアルコールが、エステルですので切れた場合にアリルアルコールができてしまうわけです。そのアリルアルコールが生体内で酸化されるとアクリロニトリルになるわけです。その酸化がいくかいかないかというステップが 1 つ *in vitro* の系であるかないかということになります。

そのところで、この加水分解はどの細胞でも起きているのだと思うのです。だから最後のアルコールがアルデヒドになるステップがどの程度 *vivo* の骨髄小核のところできているかということなのですが、*vivo* でやった場合には恐らくアルコール、脱水素酵素系が働いて、多少なりともいっています。若干、研究にもあります。だからゼロになることはないので、それが検出できる程度に骨髄のところに行っているかどうかだけの問題だろうと思います。

○本間専門委員

特に *vivo* で十分評価されていると考えていいということですね。陰性で問題ないという

ことでいいですね。

○山添委員

これを使っているのがマウス、ラット、げっ歯類ですよね。そうするとグルタチオンの濃度が十分あれば解毒系のほうが働いていて出ていないとみるほうが素直で、だから毒性でもイヌのところではグルタチオンの少ないところだけセンシティブだと考えればいいのではないかと思います。

○小野座長代理

ありがとうございました。

それでは、食品健康影響評価の部分について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

こちらは未審議ですので簡単に説明させていただきます。

52ページ、4行目から行きます。ラットを用いた動物体内運命試験の結果ですが、低用量では T_{max} が1時間、高用量では6～8時間、AUCは用量依存的に増加しております。吸収率は77.9～88.1%と算出されておりました、主に尿中に排泄されております。膀胱、前立腺、胃、肝臓、腎臓を除くほとんどの組織中濃度は、血漿とほぼ同程度かそれより低く推移したとあります。

9～10行目は記載整備をいたしておりまして、投与24時間後までに大部分が尿中に排泄されたが、組織からの消失は緩慢であったというふうに杉原先生からコメントをいただいております、それに基づき修正しております。コメントは12行目からのボックスのとおりです。排泄は遅くないけれども、一部、血球に取り込まれたものが出てこないようですということで、このような記載となっております。

14行目から植物でございます。10%TRRを超える代謝物といたしまして、新たに同定、構造が推定されましたM9、M10、M11、M12を追記しております。ほかの部分は最近の記載ぶりに合わせて修正いたしました。石井先生、初回審議時にM4につきまして結球部で結構M4がたくさん出ているので無視できないということです。作物残留試験成績の測定対象としてM4を含めるべきであったという御意見、また、M2につきましては作物残留試験で分析の対象とされているのですけれども、その際にM2の抱合体を測定したかどうかを確認する必要があるといただいております、こちらは要求事項にはされていなかったのですが、作物残留試験の分析を見ますと加水分解等の操作は入っておりませんので、親だけを分析したのではないかと考えられます。

また、52ページの22行目は作残の結果になります。

53ページをお願いいたします。3行目から各種毒性試験結果から主要な影響ですけれども、肝臓（絶対及び比重量増加、肝細胞空胞化等）、血液（貧血）が挙げられております。また、発がん性、神経毒性、遺伝毒性は認められなかったとされております。また、今回2世代繁殖が実施されましたので、繁殖能に対する影響がなかったという記載になりますように4～5行目に追記しております。

あわせて8～10行目、繁殖能に対して評価できなかったという記載があったのですけれども、そこを削除しております。

6行目からは発生毒性試験で、母体毒性の生じる最高用量で胸骨核等の骨化遅延と胸腺頸部残留が認められたが、胎児の発育遅延に起因するものと考えられた。ウサギにおいて催奇形性は認められなかったという記載でございます。

11行目から暴露評価対象物質に関しまして、こちらももとの記載が11～15行目でした。今回まず植物体内運命試験で新たに同定された代謝物もございますので、16行目から代謝物M2、3、4、9、10、11、12が10%TRRを超えて認められた代謝物として挙げられます。これに関しまして54ページのボックスにありますとおり、まず事務局よりで上から1つ目、2つ目のパラで暴露評価対象物質の案について御提案させていただいたのですけれども、中山先生からコメントをいただいております。

まず事務局よりからで、これらのM9、M10、M11、M12の代謝物はサッカリンのM2を経由して代謝されると考えられるので、暴露評価対象物質をプロベナゾールのみと考えたというふうに案を作ったのですけれども、この代謝は動物では生じていなくて、この理論には無理があるという御意見をいただいております。修正案といたしまして、まず農薬抄録350ページにあるM10とM12の代謝につきましては、M4がグリセリン酸とエステル結合した代謝物としてM12、M10のほうはM4がセリンとアミド結合した化合物であるので、M1から順次代謝されたものではなく、どちらもM4から代謝されたと考えるほうが理解しやすいという御意見です。

修正案としましては、M9、M11、M12は、M4を経由してというふうにいただいたのですけれども、その前段の文章を拝見しまして、代謝物M9、M10、M12というふうに修正いたしました。これらについてはM4を経由して代謝された化合物であるという点、あと、M9は10%を超えたのはキャベツの外葉部の中間採取だけであったということで、親化合物だけでいいという御意見をいただいております。

また、腰岡先生からは、その下にございますけれども、M1からM12への代謝は単にOが3原子増えているだけなので不自然で、M10にはM4からで、M12もM4からの代謝であると考えたほうが妥当性があるという御意見をいただきました。

この内容を踏まえまして、53ページの17行目から文案を記載してみました。まずM2ですけれども、これはラットでも認められる。M3については代謝物M2の抱合体、ラットでも認められる代謝物の抱合体であるということ。M4は急性経口毒性試験の結果とAmesの結果が出てまいりましたので、18～19行目のとおり記載しました。また、M9、M10、M12につきましては、M4を経由して代謝された化合物で、ここら辺は中山先生からいただいたおりの代謝経路を記載し、M4により水溶性が高いということ。あと、M9についてはキャベツの外葉部の中間採取でのみ認められたということを記載しました。また、M11につきましては、中山先生から修文をいただいていたので、23行目から事務局のほうで作文をしてみました。代謝物M11はプロベナゾール側鎖の酸化反応により生成する化合物

であることから、水溶性は高いと考えられたと追記しました。これらのことから暴露評価対象物質をプロベナゾール、親化合物のみと設定したという案文にいたしました。御確認、御検討いただければと思います。

また、中山先生からM3の構造式の結合しているグルコースの構造について御指摘いただきまして、これは申請者に伝えております。修正されるということでございます。ありがとうございました。

ADIにつきましては54ページの5行目からになります。イヌを用いた試験の無毒性量1 mg/kg体重/日が最小の無毒性量でしたので、55ページを御覧いただきますと、こちらを根拠とする案としております。

また、急性参照用量ですけれども、54ページの一番下に案①という記載がありまして、55ページの1つ目、単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、先ほど御覧いただいた90日の亜急性試験の200 mg/kg体重/日であったという御議論をいただきましたので、案①で200を100で割った2 mg/kg体重という案になるかと思っておりますので、御確認いただきたいと思います。

59ページを御覧いただきまして、急性参照用量の表になりますが、こちら薬理の体温については入れないということと、90日の400を単回の影響ということで、200を無毒性量ということで整理した表でございます。

ただ、先ほど親委員の先生から御指摘いただいたのですけれども、亜急性の試験の設定根拠に関連するエンドポイントとして体重減少、摂餌量減少及び死亡と記載したのですが、この剤はまず摂餌量と体重が減って、その後、死亡ということで、単回で死亡が必ずしも出るということでもないということと、死亡は急性参照用量のエンドポイントにすべきではないという御意見から、死亡というのは書かないほうがよいのではないかとということで御意見をいただきまして、よろしければ死亡は削除させていただければと思いますが、御確認いただければと思います。

御説明は以上になります。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございました。

それでは、最初に暴露評価対象物質の部分の議論に入りたいと思います。この剤は植物体内運命試験で10%TRRを超える代謝物がM2、M3、M4、M9、M10、M11、M12と非常にたくさん認められておりますが、最終的には親化合物のみと設定したという事務局案ですが、この点について中山先生、説明とコメントをいただけるとありがたいです。

○中山専門委員

最初の評価案に書いているものと違って、M10とM12の代謝が恐らくM4から来るのだろうと。そのほうが自然かなと考えました。

それで、この評価案には最初はM10とM12というのはM2から来ると書いてあったのですが、植物の代謝なので動物の中でこの代謝が起こっているわけではないので、この

理論は通じないかなと思いました。

M4から代謝されたものと考えて、なお極性がM4よりも恐らく少し高い。M10とM12は高いだろうと考えられることから、よりM4よりも安全だろうという議論のほうがりっくりいくかなと考えました。

あと、先ほど左上にあるM11はどうかということと言われたのですけれども、この構造がどうやったら植物の代謝で出てくるのか、素直な代謝の案が先ほど腰岡先生とも話したのですけれども、思いつかなくて、本当にM11の構造が合っているのかなというのが今、2人で話して思ったところです。最初は無視していたのですけれども、先ほど言われてから気になり出しまして、今、ペンディングになっているところです。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

そうすると、机上配布資料1の矢印がM10とM12は間違っているというか、M4から矢印があるべきなのですか。

○中山専門委員

だと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

腰岡先生、追加でコメントいただければと思います。

○腰岡専門委員

私もM12、M10はM4から来ている。今、中山先生が言ったように、M11についてはどこからそういうものが出てきたのかというのがもう一つよくわからないところなのです。だからこの代謝物M11以降の文章については、こうは書けないだろうというところなのです。

○小野座長代理

お願いします。

○杉原専門委員

ラットというか動物のほうもなののですけれども、M1からM4の経路ですが加水分解、エステラーゼなんかでエステル結合のところが切れてM4ができる。M4からM5もM6も生成するし、植物でみられているM12とかM10とかも生成するのではないかということです。プロベナゾールが非酵素的にM1になって、その後、M2ができるのとM4ができるので分かれていくのだと思います。ということで代謝マップの書き方でM1とかM5、M6の間にM4を入れてほしいということです。

○小野座長代理

ありがとうございます。

M1からM2とM4が別々にできるのですか。

○山添委員

要はM1が多分非酵素的にできると、そこでエステルが切れるか切れないかで、そのときにエステラーゼが切れる際に閉環をしてしまうとM2に行くし、エステルが切れるとM4に行きます。この過程は結局コエンザイムAが入ると、そこでタウリンが来るとそれがコンジュゲートして、後で閉環し直すとM5になるし、ほかのセリンが結合してくるとM6になってアセチレーションを後で受けている。それで多分M6に行く。だからコエンザイムAができるのは動物も植物も基本的に同じだと思うのです。それでアミノ酸抱合をすると結局、M10、M12はグリセリンとコエンザイムAができる点は一緒なのだけれども、その中間体が安定か不安定かということになるのだと思います。

M11はできる経路を考えると、これは一番上のアリルアルコールのところのダブルボンドのところのエポキサイトになって、そのところが開裂を起こした結果、片一方がカルボン酸になってできるのがM11なので、これは植物体内の中で酸化的な代謝を受けないと思いきいと思います。

○腰岡専門委員

でも、そのNのところ還元されているから。

○山添委員

それは動物ではなかなか起きにくいけれども、植物でも起きにくいけれども、この辺のところは同定がどの程度確かになのか、その辺のところは1つはあると思います。

○小野座長代理

物が間違っている可能性があるということですか。

○山添委員

それはそうだとは言いきいにくいので。

○永田専門参考人

同定して測っているのであれば、最終産物はそんなに間違っていないかもしれないですけども、最初の化合物がM5、M6に突然行くという反応は考えられないですね。私も山添先生の御意見についてすぐ納得できなかったのですが、これはやはり土壌とか光分解して比較的不安定で、だからM1というのは普通でもできているわけでしょう。

○山添委員

そうです。

○永田専門参考人

だからここから発生して、上のほうにM6、M5ができる。これは納得できるのです。タウリンがくっつくというのは納得いくわけで、だから全体的にそのようにすると、むしろ直接この剤がM2に行くというのはあまりなくて、今のパスウェイで行くというほうが理論的かなと。そうすると全体的にある程度説明できるかなと思います。

ただ、M11がどうしてできるか。これが実はこの二重結合が酸化されてカルボン酸になりますかね。これはわからないですよ。だからそこら辺のところは結局、これだけの

データではスペキュレーションの域を出ないというのが現実だと思うのです。

○小野座長代理

ありがとうございます。

どうぞ。

○中山専門委員

恐らくこの原体からM2というのは、側鎖が加水分解したときにOHであったものがぱたっとケトンになった。だからこれは不自然ではないような気がするのです。あと、M11の構造をどうやって決めたかという資料がもしあれば教えていただきたいのですけれども、今すぐには出ないですよ。もしかしたら何か間違っているのかなという気もする。不自然な代謝が2か所なのです。普通は炭素が2個切れて酸になるのに、これは1個しか切れていない。もう一つは、なぜ還元されているのか。この2つを合理的に説明できにくいので、もし構造のデータがあれば後でも見せてもらえないかなと思います。

○山添委員

ここでの問題は、M11というものは比較的脂溶性が高いので、これを毒性学上無視できるか、あるいは毒性とそれなりに評価をしなければいけないかのポイントで、この代謝物がもし構造が正しいと仮定しましょうよ。その上でこれを無視できる代謝物なのか、あるいはもう少し何らかの評価が必要なのか、その辺のところ植物の先生含めていかがですか。

○吉田委員

私たちは農薬を直接振りかけるのではなくて、植物を介して食べているので、暴露評価対象物質の選定というのはとても私は重要であると思っています。私は全く素人なのですが、M11で見ると玄米にも僅かですが出たり、色々な資料のところにM11はぼろぼろ出てくるというので、ここはぜひ植物や動物代謝の先生も含めて先生方で少し慎重に考えていただければありがたいかなと思っています。本当に動物で出ないのであればということです。データがないので。データがあれば判断ができます。

○小野座長代理

M11は動物では全く出ていないですか。M11の構造が合っているのかというところがそもそも必要な部分ではあるとは思いますが、これがもし合っているとして、この物質は脂溶性が高いという判断でよろしいですか。

○横山課長補佐

リテンションタイムからしますと、24 minとか23 minとか同じぐらいのところに出ますので、先ほどそんな問題ではないのではないかとおっしゃっていただいたM10などに比べると、同じぐらいではないかと思われれます。

○小野座長代理

構造が合っているかどうかという何か資料はあるのですか。構造決定に使われた資料。ないですか。

○杉原専門委員

一応、追加資料の最初のページの3番のキャベツにおける代謝運命というところの右側に、LC/MS/MSスペクトルで測定して推定構造を決定したになっているのは出ています。

○山添委員

これはフェノキシ酢酸の誘導体なのです。農薬でいうフェノキシ酢酸、別の構造から見ると。この量、それが特に極性もフェノキシ酢酸に比べると低い。水溶性が高い。フェノキシ酢酸としての毒性を考えた上に量的なものを考えたら、このものを評価する必要があるかどうかというのも1つの方法かなと。

○小野座長代理

ということで、今までの議論を総合して毒性の評価をすべきかどうかというのも御意見をいただけたらと思うのですが、中山先生、どうでしょうか。もしくは何か追加の資料を要求するとか、そういう必要があるということであれば、それでもよいと思います。

○中山専門委員

すみません、まだ考えがまとまっていなくて、もう少し時間をください。

○小野座長代理

腰岡先生はどうでしょうか。

○腰岡専門委員

調べられれば調べたほうがいいのだけれども、極性が高いということと、出てきた場所が玄米で出ているのだけれども、量的には少ないということを見ると大丈夫かなと思うのですが、実際に動物に出ていないもので何とも言いようがないところですので。

○山添委員

わからないのだったら、1つは申請者のほうはこの代謝物の安全性についてどう考えているのか意見を聞くというのも考え方です。

○腰岡専門委員

今、山添先生が言われましたように、ぜひお願いいたします。

○小野座長代理

中山先生はいかがですか。

○中山専門委員

そうですね。やはり構造を出したもとなったデータも見てみたいですね。それで判断したいと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

であれば、申請者にこの構造が合っているのかというのは変ですけども、この構造のもとになったデータを提出するというのを要求すると同時に、この物質の毒性についてどう考えているのかということをお願いしたいという形にしたいと思います。よろしくお願いします。

暴露評価対象物質については、その回答をもって考えるということになると思うのです

が、ADIも今日議論してしまったほうがいいですね。

それでは、ADIについてはイヌの1年の慢性毒性の1 mg/kg体重/日を根拠という事務局案になっていますが、先生方これでよろしいでしょうか。

それから、急性参照用量に関しましては、本日の議論で事務局案で言う①という形になるとと思いますが、ラット、マウス90日の亜急性毒性試験を根拠に無毒性量200 mg/kg体重/日を根拠に安全係数100ということになっていますが、これでよろしいでしょうか。どうぞ。

○吉田委員

36ページに体重減少、摂餌量減少、4行目、投与開始日以降となっていますけれども、いいのですか。100でなくて。

○小野座長代理

摂餌量減少。

○吉田委員

200で摂餌量減少がと書いてあるのですが、ここはもう議論されたのでしたっけ。

○三枝座長

先ほど議論は終わりました。

○吉田委員

では、これは急性の影響だとはとらないということですね。

○三枝座長

そういう結論だった。

○吉田委員

どうして。

○三枝座長

私は200の根拠としては、体調が悪くなるので摂餌量がすぐ減るのではないかという話だったのだけれども、ほかの先生方はそうではないということで。

○吉田委員

体調が悪くなるというのは、投与して体調が悪くなるのですよね。

○三枝座長

いや、そういう話は先ほど出ました。

○吉田委員

ごめんなさい、別のところだと思って、もう一回、議論を戻させていただいてよろしいですか。申しわけないのですけれども、多分100~200の間だろうというのは、先生方が全員200でよろしいと言うならば私はかなり高いところですが、よろしいかと思うのですが、もう議論は済んだということでもよろしいのですね。

○三枝座長

それは先ほど済んだと思います。

○小野座長代理

先生方どうでしょうか。一応、先ほど議論したと考えてはいますが、念のためにもう一度確認したいと思います。

高木先生。

○高木専門委員

私はもう確認したと思っています。

○小野座長代理

松本先生は。

○松本専門参考人

今、吉田委員がおっしゃったのは(3)のところの話ですね。先ほどの議論というのは、その前の(2)のことではないですか。今の御指摘は36ページの4行目の開始日というところの御指摘だと思いますけれども、この開始日という話は(3)の話であって、200 mg/kg 体重云々という議論をしたのは(2)の試験ではないでしょうか。

○横山課長補佐

そうしましたら、今、御指摘のあった(3)の試験報告書を御覧いただけますか。机上配布資料3をお願いします。

ラットとマウスの試験がございまして、今、御指摘があったのがまずラットになります。摂餌量については15ページを御覧いただきますと、右下に手書きで書いてあります。こちらは200から0日から数字がプラセボに比べまして減っています。一方、体重なのですが、12ページ、13ページを御覧いただきますと、今、200か400かという話なのですが、200も400も最初から有意差があるわけではなくて、7日以降で有意差がついていく。これが雄で、雌が13ページで400は7日からだけれども、200では14日からということでございます。

ついでにマウスの②になります。この同じ机上配布資料3に入っていて、摂餌量が10ページ。摂餌量については御確認いただいておりますが、ゼロの時点から数字自体、下がっています。体重なのですが、7ページは雄になりますが、200と400をお比べいただくと、200のほうは有意差がついてくるのが28日、400ですと7日目、雌は8ページ、200、400とも7日目からついていくというもの。

あと、念のため机上配布資料2、マウス①の試験、摂餌量は9ページです。200でも0日から減っています。体重は雄が6ページです。アラビアゴムに比べると最初のほうはむしろ増えているぐらいで、無処置対照群に比べますと7日目ぐらいから若干減っていて、有意差はアラビアゴムとの間の比較なので、数字だけで確認いただいたほうがよろしいかと思いますが、アラビアゴムとは比較できない状況で、無処置対照群に比べると7日目ぐらいから減っている。雌が7ページ、200と400を御覧いただいて、200だと14日、400だと7日あたりからついていきます。

ラットは先ほど確認いただいたラット②の試験が同じ資料に入っていて、摂餌量か

ら御覧いただくと13ページ。こちらも摂餌量はすぐ減り始めます。体重は10ページ、11ページで、やはり有意差がついてくるのは一呼吸置いてからですか。

データについては以上になります。

○吉田委員

今回でわかったのは、少なくとも最初の測定が7日後だから、もうスペキュレーションでしかないということですね。翌日測っていないので。なのでそうであれば私200ということでもよろしいかなと思うのですけれども、その場合は例えば投与開始以降と書くと、さも開始日の翌日から下がっているような印象を受けるので、例えば7日の初回測定日とかでない、7日間測っていないのです。それはこの2つの試験は同じだということですね。だから同じように考えなければいけない、同じように書かなければいけないというので、そのあたりの書きぶりについては座長の先生と事務局とでそろえるようお願いしたいと思います。そうでないと誤解を招くと思うのです。さもこれは1回目のように私は読んでしまったものですから。御説明ありがとうございました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

測定が7日だという話ですけれども、それに関連して机上配布3の手書きの2ページ目を見ると、検査項目が実験期間中、一般状態について観察し、毎日体重、摂餌量を測定したと書いてあるのです。データがない。多分ないのだと思いますけれども、先ほど代謝物の関係で申請者にコメントを要求することになったので、ないと思いますけれども、あったら提出してくれないかというのを追加で聞いてみてもらえないですか。もしあればそれは非常に有用だと思いますので。

ということで、これは多分最終にならないと思うので、急性参照用量はデータがあるかないか確認してもらって、それがなければない状態で評価するしかないと思いますけれども、もしあればそれを見て検討するという形にしたいと思います。先生方、それでよろしいでしょうか。そういう形にしたいと思います。ありがとうございました。

それでは、この剤については本日の審議を踏まえて幾つか追加の要求事項を出すことにしたいと思います。内容については事務局で整理してもらって、後でこれは先生方に確認しますか。

○横山課長補佐

要求内容は事務局のほうで整えて、確認します。どのくらいかかるかによって次回いつ御覧いただくかというのについては、また御相談させていただきます。

○小野座長代理

では、ありがとうございます。

それでは、この剤の審議はこれで終了ということでもよろしいでしょうか。

そのほか事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

日程でございます。本部会におきましては、次回は6月23日金曜日、幹事会は次回までに2回ありまして、5月19日金曜日と6月15日木曜日でございます。よろしく願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

先生方ほかに何かございませんでしょうか。特にないようでしたら、本日の会議を終了させていただきたいと思えます。どうもありがとうございました。

以上