

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

## 第58回会合議事録

1. 日時 平成31年1月11日（月） 14:00～17:07

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（カルタップ、チオシクラム）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）

本間座長、長野座長代理、與語座長代理、乾専門委員、川口専門委員、代田専門委員、高橋専門委員、玉井専門委員、中島専門委員、西川専門委員、根岸専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

（事務局）

川島事務局長、中山評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、宮崎係長、一ノ瀬専門職、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、山本専門職、海上技術参与

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     | カルタップ農薬評価書（案）（非公表）     |
| 資料3     | チオシクラム農薬評価書（案）（非公表）    |
| 資料4     | 論点整理ペーパー（非公表）          |
| 机上配布資料1 | カルタップ及びチオシクラム参考資料（非公表） |
| 机上配布資料2 | カルタップ参考資料（非公表）         |
| 机上配布資料3 | チオシクラム参考資料（非公表）        |

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第58回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

本日は、評価第四部会の専門委員の先生方11名に御出席いただいております。

食品安全委員会から3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を本間座長にお願いしたいと思います。

○本間座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（カルタップ、チオシクラム）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として農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2として、カルタップ農薬評価書（案）、

資料3として、チオシクラム農薬評価書（案）、

資料4として、論点整理ペーパー。

また、机上配布資料を6点御用意しております。

机上配布資料1-1、1-2、まず1-1がネライストキシンググループの3剤でございますが、これらがこういったものか御説明した資料。

1-2が次回以降御審議いただく予定となっておりますベンスルタップの評価書（案）の素案でございますけれども、御参考に置かせていただいております。

机上配布資料2は、2-1と2-2と2-3がございまして、カルタップの資料になります。

机上配布資料3は、チオシクラムの確認事項に対する回答の資料になります。

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

○本間座長

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

○横山課長補佐

本日の議事に関す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、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。

○本間座長

先生方、提出いただいた確認書について、相違はないでしょうか。

(「はい」と声あり)

○本間座長

それでは、議題に移ります。

公表した議事とは異なる順番となりますが、本日の審議は、チオシクロラム、カルタップの順に行いたいと思います。

それでは、農薬（チオシクロラム）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯を含めて、事務局より説明をお願いいたします。

○山本専門職

お手元に机上配布資料1-1を御用意いただけますでしょうか。「カルタップ、チオシクロラム及びベンスルタップについて」とございまして、これらはいずれもネライストキシンという共通の代謝物に代謝されるということで、総合評価可能かどうかについても含めまして、今後、御審議いただきたいと前回御説明させていただいたものでございます。これら3剤のうち、前回の御審議の際に、チオシクロラムについて御審議をいただいております。

では、資料3をお願いいたします。表紙に記載してございますが、前回の部会では、このチオシクロラムについて、生殖発生毒性試験の前まで御審議いただいております、引き続き御審議をお願いいたします。また、一般毒性試験のところでは、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験について、生殖発生毒性試験では3世代繁殖試験、ラットの試験につきまして、要求事項が出されまして、そちらに対する回答も提出されておりますので、御審議をお願いしたいと思っております。

8ページをお願いいたします。動物体内運命試験でございます。こちらにつきまして審議済みでございまして、先生方より追加のコメントはない旨、御連絡をいただいております。

続けて11ページをお願いいたします。植物体内運命試験から環境、作物残留等につきまして審議済みでございまして、こちらから先生方から追加のコメントはない旨、いただいております。

17ページをお願いいたします。毒性試験でございまして、川口先生、高橋先生より、今回追加のコメントはない旨、いただいております。

飛んでいただきまして、27ページをお願いいたします。ラットを用いた2年間の併合試験でございます。こちらにつきましては、確認事項が出されておりました試験でございます。16行目を御覧いただきますと、前回の御審議の際に、100 ppm投与群の雌雄で間質性肺炎が認められておまして、こちらについて、28行目のボックスのところ、検体投与と

の関連を所見の内容も含めて考察することということで確認事項をお出しいただいております。こちら、投与群では間質性肺炎が認められており、対照群では認められていなかったのですが、一方、対照群では肺炎という所見が認められていたということもありまして、所見の内容も含めて確認するよう御指示いただいたものでございます。

回答の概要といたしましては、病理組織検査の資料中に、病理報告書責任者の作成した診断基準を記載した文書があり、その中に「間質性肺炎及び肺炎は同義語であり、慢性呼吸器疾患に対応する」との記載があったというものでございました。それを踏まえまして、間質性肺炎、肺炎及び慢性呼吸器疾患の所見を取りまとめて統計検定を実施したところ、有意な変化は観察されなかったという回答でございました。

回答に基づきまして、27ページの21行目から、間質性肺炎を毒性所見としない場合の記載案を作成して、御検討をお願いしておりました。こちらについて長野先生から、事務局の作成した修正案（間質性肺炎を毒性としない場合）がよいと思いますとコメントいただいております。理由として、提出された回答からみて、間質性肺炎は信頼性の低い所見であり、無毒性量のエンドポイントとして不適切と考えますといただいております。

また、あわせまして、本試験で雌では最高用量群でも毒性所見が認められなくなることから、発がん性を評価することの妥当性がなくなるのではないかというコメントもいただいております。こちらにつきましても御審議いただければと思います。

慢性毒性試験までにつきましては以上でございます。よろしくお願いいたします。

○本間座長

それでは、今、27ページの確認事項につきまして、回答に関しては、長野先生のほうからは毒性所見としないということを同意いただいておりますけれども、川口先生、西川先生、どのようにお考えでしょうか。

○川口専門委員

長野先生と同じで結構です。

○本間座長

西川先生は。

○西川専門委員

高橋先生はいいのですか。

○本間座長

高橋先生もお願いします。

○高橋専門委員

結構です。

○西川専門委員

回答の中で、間質性肺炎と肺炎が同義語であると、これは大きな間違いだと思うので、本来、考察し直してほしいのですけれども、どちらにしても投与と関係しない所見であるとは考えられますので、何らかの回答は得られたということで、一応これで了承してもよ

いと思っております。

○本間座長

事務局の文案に関しても、これでよろしいですか。

○西川専門委員

私はこれでいいと思います。

○本間座長

皆さんもよろしいですか。ありがとうございました。

では、確認事項1はこれで解決したということで、お願いします。

では、続けてお願いします。

○山本専門職

29ページから生殖発生毒性試験でございます。

1つ目の3世代繁殖試験につきまして、前回送付の際に【事務局より】といたしまして、29ページ、20行目のボックスのところですが、最高用量で毒性所見が認められておらず、用量設定根拠について記載されていないのですけれども、他の試験で最高用量を100 ppmに設定したことについて説明がございまして、繁殖能についても評価可能とする案として、扱いについて御検討をお願いしておりました。

そのときに代田先生から、より新しく行われている90日間亜急性毒性試験では、600 ppmを投与しても死亡が認められていないということもございまして、現在、この繁殖試験の用量設定でガイドラインに沿った評価と同等の評価を行うことは難しいのではないかと御意見をいただいております、確認事項2として30ページの下のほうのボックスですけれども、2点出されておりました。

1点目としましては、最高用量がガイドラインでは親動物又は児動物に体重増加抑制等何らかの毒性影響が認められる用量とされていますが、本試験では最高用量で毒性影響が認められないことから、用量設定の妥当性について説明すること。

また、2点目といたしまして、ほかの試験で認められた所見等を踏まえ、本剤の繁殖能に対する影響について考察することというものでございました。

回答といたしまして、1点目につきましては、1978年の古いほうの90日間亜急性毒性試験で100 ppmでは毒性影響が認められず、ただ、400 ppm投与群では雌雄とも10分の4例が死亡したということで、3世代繁殖試験で100 ppm以上を最高用量とした場合には、世代を継ぐのが困難となったおそれが考えられ、100 ppmを最高用量としたことが全く不適切であったとは考えられないという回答でございました。

2点目につきましては、反復経口投与の試験で認められた所見についてまとめられておまして、これらの試験でラットに対して繁殖毒性の発現を示唆するような変化は観察されていない、確認されなかったという回答でございました。

こちらの回答につきまして、31ページ、下のところ、代田先生からコメントをいただいております。回答は繁殖試験が計画された当時の考え方を示されたものと考えられますが、

新たに行われた亜急性毒性試験、亜急性神経毒性試験の成績と矛盾があり、現行のガイドラインにおいて最高用量が適切であるとの回答には同意できませんということ。

2点目のほうにつきましても、ラットの反復投与試験と発生毒性試験の成績から、繁殖毒性の発現を示唆するような変化は観察されなかったという回答でしたが、交配、分娩、泌乳、哺育、出生児などへの影響の有無はこれらの試験から推測するのは困難です。確かに繁殖能に対する無毒性量は得られていますが、繁殖能に対する影響の有無については限定的な評価になるのではないのでしょうかというコメントをいただいております。限定的な評価というようなご意見もいただいております。ここまでは判断できるというようなところがあるかということも御審議いただければと思っております。

また、こちらに関連して、同じネライストキシンをリード化合物とする剤がほかに2剤ございますので、そちらの全体3剤を御覧御覧いただいたときに御判断いただけることがあるようでしたら、そちらも御確認いただければと考えております。

32ページ、ラットの発生毒性試験でございます。こちらは胎児では、いずれの投与群においても毒性所見は認められず、母動物では60 mg/kg体重/日で死亡、流産、体重増加抑制傾向、摂餌量減少等が認められたという結果でございました。催奇形性は認められないというふうに記載しております。

次のウサギの発生毒性試験でございますが、こちら、母動物では30 mg/kg体重/日投与群で5例が妊娠6から17日に死亡、また、切迫と殺が2例というような結果でございました。

また、10 mg/kg体重/日以上投与群で体重減少/増加抑制傾向が認められております。胎児では、いずれの投与群においても毒性所見は認められず、催奇形性は認められなかったというような試験でございました。

こちらの試験につきまして、31行目のボックスのところですが、事務局から、まず、体重減少/増加抑制について、30 mg/kgの体重減少/増加抑制をARfDのエンドポイントとし、10 mg/kgについては変化の程度からARfDのエンドポイントとしないという案で御意見をお伺いしておりました。また、33ページの②ですけれども、30 mg/kgの母動物で立毛、円背位姿勢、不規則運動/体位が認められておりますが、こちらは発現時期が不明であることから、ARfDのエンドポイントとしないという案にしております。こちら、先生方より御同意のコメントをいただいております。

また、代田先生から2つ目の点につきましては、姿勢の異常などは死亡日の投与後に認められているようですが、排便量の減少や冷たい耳介についてはそれ以前から観察されているようで、出現時期が示されていないので、エンドポイントとしないことに同意しますとコメントをいただいております。

生殖発生毒性試験については以上でございます。よろしくお願いいたします。

○本間座長

説明ありがとうございました。

それでは、29ページに戻っていただいて、前回、生殖発生毒性試験の（１）３世代繁殖試験（ラット）を審議して、そこで確認事項として事業者に回答を求めたことが30ページにあります。この回答に対する意見として、代田先生から同意できないという意見がありますが、簡単なコメントと、今後の対応をどうすればいいか考えていただきたいと思います。

○代田専門委員

この試験が行われた当時の考え方としては適切であったのだろうと思うのですが、繰り返しになりますが、今の時点で、ちょうどこの後の②のところでいろいろな結果についてきれいにまとめて書いてくださっているところを見ますと、神経毒性があるから、ちょっと高くなると神経毒性が出て、そこが落ちるともう何もなくなるのですよという話ですが、かなり高い用量を投与している神経毒性試験でも神経症状がなかったという結果が得られているので、統一的にその解釈を受け入れるというのはなかなか難しいなというのが感想です。

だから、全く不適切だとは申し上げていませんけれども、これが適切だったというふうには言えないだろうというのが私の意見です。

それから、その後の、これで評価ができないかどうかという点に関していえば、そこに書いてありますように、ほかの試験から類推できる内容としては、確かにそういう部分がある。それから、この試験の中では無毒性量が得られているという点では、この用量範囲までだったら確かに影響はないぞということは言えると思います。ただ、そういう性質がないのだというところについては試験をやっていないので、高いところで試験をやっていないので、そうだ、ないよというふうに限定的には確定できないなということです。

ですから、対応としては、先生方の御意見を伺ったほうがいいと思うのですが、最後の影響評価のところで、「繁殖能に対する影響はなかった」というところに何か一言、もう一つ、「この用量範囲では」とか、あるいは「用量が必ずしも高い用量までは確認されていないけれども、行われた範囲ではこうだった」とかいうようなことをつけていただけると、いけるのではないかなというのが意見です。

○本間座長

中島先生、どのような御意見でしょうか。

○中島専門委員

今の御意見のように、一言ここで、「この用量範囲内で」という言葉をつけていただくと非常にはっきりするのではないかと思います。

○本間座長

それでは、29ページの18行目にある「繁殖能に対する影響は認められなかった」というところの文章を少し変えるという形でよろしいでしょうか。代田先生も。

○代田専門委員

ここと、あと、最後の食品健康影響評価のところで。

○本間座長

それだけでいいでしょうか。ここはそのままでもよろしいですか。

○代田専門委員

ここは結果として、この試験の中ではなかったわけですので、この試験ではなかったということでよろしいのではないかと思います。

ただ、食品健康影響評価のところでは、繁殖能に対する影響はなかったというふうにするところにもう一つ用量設定、高用量が十分に高くはなかったけれどもとか、そういったことをつけていただけないか。

○本間座長

わかりました。ここはこのままにして、後でまた食品健康影響評価のところで文言を考えるということで、事務局もそれでよろしいでしょうか。

あと、確認事項ですけれども、29ページの中島先生から最高用量での体重等の測定値が上下変動している、この問題に関しては何か回答がありますでしょうか。

○山本専門職

失礼いたしました。

中島先生から体重について測定値が上下変動していますということで御指摘をいただいております。こちら、事務局案では、最高用量群で対照群に比べて体重が下がっている時期も上がっている時期もあったということで一貫していなかったということと、用量相関性も低いかなと思ひまして、毒性所見としない案としていたのですが、どのように扱ったらよいか御確認いただければと思います。

○中島専門委員

これはデータを見てもとかなりばらつきがありますので、毒性ということよりは、むしろきちんと行われていたのかなと思ってしまったのですけれども、それでこういうことがあるのかなというのでちょっと書いてみたけなのです。

○本間座長

今の説明に納得されたというか、しょうがないと考えてよろしいということでもよろしいですか。

わかりました。ありがとうございます。

あと、生殖発生毒性に関しては、今の確認事項に関してはまた後で食品健康影響評価のところで議論するということです。

2番目の発生毒性試験のラットについては、特にコメントはなしということで、発生毒性試験のウサギに関しては、事務局のARfDのエンドポイントに関することに関しては、中島先生、代田先生よりも事務局案に同意するということですので、これでよろしいですか。

わかりました。ありがとうございます。

それでは、次に、遺伝毒性試験のほうをお願いします。

○山本専門職

33ページ、2行目から遺伝毒性試験でございます。

こちらの実施された試験につきまして、34ページ、7行目のボックスのところ、本間先生から、Ames試験の1試験で再現性のある陽性反応が認められます。その後に行われたGLP試験では陰性、構造活性相関から変異原性の可能性は低いと判断されましたので、全体で陰性の結論で問題ないと考えますと全体についてコメントいただいております。

また、2点目といたしまして、1976年の復帰突然変異試験で、Ames試験と酵母を用いる体細胞組換え試験が混在していますと御指摘いただきました。

根岸先生からは全体について、遺伝毒性に関する判断に修正等の意見はありません。ただ、本間先生から御指摘のあった復帰突然変異試験の酵母の扱いについて、評価書本文に加筆してはどうかということで、33ページの4行目の部分、復帰突然変異試験について、細菌及び酵母を用いたというふうに御修文をいただいております。

また、遺伝毒性試験の中で34ページの9行目から、代謝物Aのシュウ酸塩の細菌を用いた試験が実施されておりますが、こちらは35ページに記載してございますけれども、ベンスルタップの農薬抄録にも代謝物Aのシュウ酸塩を用いた試験の記載がございまして、ベンスルタップを評価いただく際に、これらのデータもあわせて評価をいただければと考えているものでございます。

遺伝毒性試験については以上でございます。よろしくお願いいたします。

○本間座長

ありがとうございました。

事務局から説明があった、私と根岸先生の修文に関しても、根岸先生はこの形でよろしいでしょうか。

○根岸専門委員

やはり細菌と酵母は違うので、このように書いたほうがよろしいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○本間座長

ですから、33ページの修正案でよろしいですか。細菌及び酵母を用いたということで。

○根岸専門委員

はい。そのように記載してもらったほうがいいと思います。

○本間座長

表も直したほうがよろしいですか。

○根岸専門委員

いや、表はどうですかね。

○本間座長

このままでよろしいですか。

○根岸専門委員

表は、本間先生が言われるようにこのままでも、一つの試験として表を抄録に書かれていましたので間違いではないと思うのですが、もし区別するならここに線を引くとか、何かあったほうがいいかなとは思います。

以上です。

○本間座長

ちょっと古い試験ですので、このままでもよろしいのではないかと思います。決して間違いではないと思いますので、これで多分、陰性ですし、特に問題はないのではないかと思います。よろしいでしょうか。

○根岸専門委員

本文のところに一つ入れていただいたら、それで間違いではなくなるのではないかと考えました。

○本間座長

わかりました。では、根岸先生の修文案を支持します。ありがとうございました。

あと、35ページの事務局からありました代謝物に関する評価ですけれども、これは同じ代謝物ですね。今回のチオシクロムの代謝物Aに関しては、陽性という形で出ていますけれども、もう一つのベンスルタップのほうの代謝物に関しては、同じものですが、ネライストキシンを示しています。こちらに関しては、陽性という判断になっていますけれども、ベンスルタップのほうの評価を考えるのと、あと構造を考えて、私としては陰性で問題はないと考えますけれども、根岸先生。

○根岸専門委員

私も同じように考えます。

○本間座長

特にこの評価書には代謝物に関しての記載が、結果は示されていると書いていますけれども、結果は書いていませんけれども、これで特に問題ないですか。何か結果を書いたほうがよろしいですか。

○横山課長補佐

もし可能であれば、今、おっしゃっていただいたような、もう一個のほうの試験の結果とあわせて考えると、問題となるようなものではなかったというようなものを、もし書けるようでしたら記載を。

○本間座長

では、その形で。

○横山課長補佐

よろしいですか。そのときの理由として、もう一つの試験、同じような用量でやったもので再現性がなかったからというような理由でよろしいですか。ちょっと細かいところを御教示いただきたいのですけれども。

○本間座長

最初の陰性がどんな感じの陰性か、私は思い出せないのですけれども、根岸先生、何か。

○横山課長補佐

失礼しました。細かい資料を多分御覧いただいていないと思いますので、次の剤をお送りするときにこちらの資料、詳細なものをお送りしますので、その際に御覧いただければと思います。お問い合わせをまた次の剤にもつけておきますので、お願いいたします。

○本間座長

わかりました。では、文章に関しては、今のような形で書いていただければと思います。よろしくお願いします。

それでは、全部、遺伝毒性まで終了しましたけれども、これまでのことについて何か追加でコメント等はないでしょうか。

それでは、食品健康影響評価に移りたいと思います。よろしくお願いします。

○山本専門職

では、36ページ、食品健康影響評価でございます。

14行目から各種毒性試験で認められた主な影響の記載がございまして、現在、体重（増加抑制）及び神経系（流涎、後肢痙攣等：イヌ）に認められたと記載がございしますが、こちらにいて長野先生から、主な影響について、神経系のイヌは削除してよいと思いますといただいております。理由として、ウサギの発生毒性試験で不規則運動などの神経症状が発生しているためといただいております。

また、ラットの間質性肺炎については先ほど毒性所見としないというふうに御審議いただきましたけれども、慢性進行性腎症及び副腎皮質異型細胞巣、こちらすみません、所見名を変更いただいておりますが、腎臓と副腎の所見について、投与との関連に疑問を感じる所見だが、ADIのエンドポイントに採用しているということから、記載の可否について検討すべきとの御意見。また、マウスの前胃と膀胱の所見については、投与との関連について確実性が高い所見であることから、こちら主な影響に加えることの可否について検討したほうがよいとコメントをいただいております。

また、15行目から「発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった」という記載にしておりますが、繁殖能につきましては、高用量では試験が実施されていないということを踏まえて修文させていただきたいと思えます。

18行目から暴露評価対象物質に関する記載でございます。植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてJ及びKが認められました。代謝物J及びKがラットでは認められていないが、それぞれだいこん（根部）及びりんご（果実表面洗浄液）のみで10%TRRを超えて認められ、残留量は低かったということで、また、代謝物Aは植物体内運命試験において10%TRRを超えて認められなかったが、急性毒性が親化合物より強いということ、また、作物残留試験の結果から、暴露評価対象物質をチオシクロラムシュウ酸水素塩、チオシクロラム及び代謝物Aと設定するという案にしておりました。

こちらについて、まず與語先生から、急性毒性が強いというところ、経口の結果であるということを追記するようコメントいただきまして、22行目に追記しております。

また、2つ目の点といたしまして、22行目の最後のほうなのですが、作物残留試験における残留値が高いことが懸念されるというふうに御修文いただいております、代謝物A単独の値があれば、懸念されるとあえて記載しなくてもよいと思いますというコメントをいただいております。こちらは作物残留試験の結果が別紙3に記載されておまして、例えば45ページを御覧いただきますと、だいこんの試験ですと、チオシクロムシュウ酸水素塩と代謝物Aそれぞれ別に測られておまして、代謝物Aのほうが高いという結果もあるかと思ひまして、記載ぶりについて御検討いただければと思います。

また、同じところ、乾先生から具体的な数値などがあつたほうがわかりやすいのではないかとコメントいただいております。こちらは最近の記載ぶりですと、食品健康影響評価に余り具体的な数値を書いていないものが多いかと思ひまして、こちらをあわせて記載ぶりをどのようにするのがよろしいか、御議論いただければと思っております。

ページをおめくりいただきまして、37ページ、ADIとARfDに関する記載でございます。ADIにつきましては、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験を根拠とした0.012 mg/kg体重/日、ARfDにつきましては、ウサギの発生毒性試験を根拠とした0.1 mg/kg体重を設定するという案にしておりまして、先生方からこちらについて特段のコメントをいただいております。

また、カルタップとベンスルタップの評価も今後行っていただきますので、それらを踏まえまして、3剤総合評価可能かどうかも含めて、3剤みていただいた後に御審議いただければと考えているものでございます。

食品健康影響評価については以上でございます。よろしくお願いいたします。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、まず、長野先生の神経症状について、御意見をお願いできますか。

○長野座長代理

今、15行目には神経系としてあつて、流涎、後肢痙攣等でイヌということで、イヌに限定されているようですが、ほかの動物、この理由ではウサギについて書きましたが、マウス、ラットにしろ、急性毒性試験では痙攣とか振戦あるいは運動失調が出ておりますので、イヌという限定はしないほうがいいのではないかと思います。

あと、今、流涎と後肢痙攣等と書いてあるのですが、全体的に見てみると、一番共通しているのは運動失調が共通の症状かなと思ひました。

○本間座長

ありがとうございます。

ほかの毒性の先生、今の神経症状に関してはどのように。

西川先生、お願いします。

○西川専門委員

今の長野先生の意見に全く同感で、一般薬理試験とか急性毒性試験でもラット、マウスに痙攣等の神経毒性を疑う所見が出ていますので、イヌに限定しないほうがいいと思います。

それから、もう一つ、イヌに限定した当初の案で「後肢痙攣」とあるのですが、後肢を削除して、「痙攣等」にしたほうがもっと一般的になるかと思いました。

以上です。

○本間座長

高橋先生、どうでしょうか。

○高橋専門委員

長野先生の御意見のとおりで、作用機序的にも神経系からの作用を発揮するもので、全ての動物種にみられているので、イヌは削除で結構だと思います。

○本間座長

川口先生。

○川口専門委員

同意します。

○本間座長

それでは、あと追加で西川先生から意見があった、後肢という部分を削除するということに関しては、長野先生、よろしいでしょうか。

○長野座長代理

そうですね。あと、流涎が書いてあるのですが、イヌ以外は流涎がないので、単に痙攣等にしたらどうでしょうか。そのほうが一般的かなと思います。

○本間座長

わかりました。では、イヌを削除して、括弧内も痙攣等だけにすることにしします。ありがとうございました。

次に、先ほど問題になりました16行目の繁殖能に対する影響に関して、これはどういった形で修文されたらよろしいでしょうか。代田先生、お願いします。

○代田専門委員

問題点は用量の設定が問題になっているので、用量設定上、何と書いたらいいかな。用量設定が問題である中で、問題であったけれども、どうしたらいいかな。すみません。なかなかいいアイデアが。

実はここは私もコメントを書こうと思って、どういう修文案がいいかいろいろ悩んだあげく、もう少しほかの試験でもこの用量設定のところで何かひっかかりが出てくるようであれば、それとあわせて一緒に考えたらどうかと思っていたもので、ちゃんと考えていなくて申しわけございません。

○本間座長

どうぞ。

○西川専門委員

多分、食品健康影響評価のところで試験条件においてというような注釈はむしろなくて、試験のところでやはり記載したほうがいいかなと思いました。一つの案としては、29ページですが、試験条件下において繁殖能に対する影響は認められなかったとして、食品健康影響評価はこのままではいかがでしょうか。

○長野座長代理

私は、この食品健康影響評価のところに書いたほうがいいのかと思ったのです。というのは、今回のチオシクロラムの試験のデータを見ていくと、かなりの試験がデータの信頼性にちょっと疑問があるということで、最終的には3剤まとめて評価したときに答えが出てくるのかなと思います。そうしますと、この部分はチオシクロラムとして評価したときに、試験を実施した用量では繁殖能に対する影響、あるいは催奇形性等が出なかったということを書いておいたほうが、3剤まとめたときにいいのかなというふうに思いました。

○本間座長

どうぞ。

○西川専門委員

今の点ですけれども、例えばラットの発がん性試験で雌のほうで最高用量でも何もなかった。つまり、そこにおいても厳密に言えば試験条件に問題があったということになりますね。一々書きますか。

○長野座長代理

私もそう思って、今ここの文章のときに、生殖毒性と同様に発がん性についても同じように頭書きを入れておいたほうがいいのかというふうに思います。すなわち15行目の発がん性の前に、試験を実施した条件ではというような言葉が一つ入るといいのかなと私は思いました。

○本間座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

私は、どちらかというと西川先生の御意見に賛成です。今まで随分古い剤も扱ってきました、全てはこの実験条件下でということはあるのですね。ですけれども、今回は全体がかなり古い試験が多いという場合は、例えば書き込むとすると、最初のところに、こうではあるが、この実験条件下で評価可能として本専門調査会は判断したというようなことを記載していただくことによって、ほかの剤との横並びもありますけれども、いろいろな試験を今まで先生方に評価していただきましたが、あまり食品健康影響評価には記載してこなかったようにも思うのです。これは今までの経緯でございます。

○長野座長代理

私は今の意見に賛成します。

○本間座長

代田先生はどう考えますか。

○代田専門委員

概略として用量設定上幾つか問題点というか、問題点と言っていいのかどうかあれなのですけれども、ある中で評価可能と判断して、以下のような結論が得られたというような形で示していただければ、全くこの試験をやって、この試験で繁殖能はありませんでしたと言い切りましたというふうにはならないかなと。ほかの試験も含めてですけれども。

吉田先生の御意見に賛同します。

○本間座長

それでは、食品健康影響評価に関しては、この文章はそのままにするということで、そして、先ほどに戻りまして、29ページの18行目の文章を少し直すということでよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

はい。

○本間座長

ここに関しては、それでは、本試験条件下においてはとか、そういったような文章を前につけるということで。

○横山課長補佐

わかりました。まず、29ページの試験の部分には、本試験条件下においてというのを記載すると。さらに、先ほど吉田委員から御意見があった点をもし記載するとしたら、食品健康影響評価の36ページの比較的冒頭の部分に、十分な用量まで実施されていない試験が、これこれがあったが、こういった理由で評価可能と考えたというようなものを書くような御意見があったと思います。もし書くとしたら、できればほかの剤も見ていただいて、例えばこういったほかの剤を見ても特段に問題もないとか、そういった文章を入れることも今後検討するというので、宿題で持っているというような形でよろしいでしょうか。

○本間座長

今、事務局から説明があった食品健康影響評価の条件に関しては、ほかの剤を検討した上で追加の文言をつけるかどうかということにして、とりあえずはこのままにするということですか。よろしいですか。

29ページの18行目に関しては、本試験条件下においてはという文章を頭につけるということで、それでよろしいでしょうか。

○代田専門委員

そうですね。最高用量で何も影響が認められていないけれどもと書くとかどいかもしれないですね。

○本間座長

いや、ここにいろいろくどくても入れることは問題ないと思いますけれども、ではそう

しまししょうか。

○代田専門委員

そうしていただいたほうが、なぜそのように言ったのかがわかって、あとのところで、最後の食品健康影響評価のときに、この試験はそういったところで少し難ありかなということがわかると思います。

○本間座長

わかりました。

では、今の代田先生の意見がありましたように、18行目、最高用量においては影響がなかったかと。

○代田専門委員

最高用量においても何ら影響が認められなかったということを一言入れていただくと。

○本間座長

わかりました。では、よろしくお願いします。

どうぞ。

○西川専門委員

そうすると、発がん性試験のところも同じような記載をしないとまずいのではないですか。

○本間座長

戻りますか。

○西川専門委員

これは長野先生が既にコメントされたところですので、長野先生の御意見を尊重したいと思います。

○長野座長代理

できれば書いておいてほしいと思います。ただ、雄のほうは変化が出たという所見になってしまっているんで、雄は満足したということにせざるを得ないということで、雌だけの文章を加えるというのはまたちょっとくどいかなという気がします。

○本間座長

今のことはどの部分になりますか。

○西川専門委員

今のは27ページの26行目のところですか。

○本間座長

発がん性は認められなかった。

○西川専門委員

はい。それを雌については最高用量でも影響がなかったんで、かなり限定的なということにはなると思うのですけれども。

○本間座長

今までもこういった形で全部やってきていましたかね。

○西川専門委員

多分そこまで細かいことは書いてこなかったように覚えております。

○代田専門委員

最高用量で何も影響がない場合に時々ありましたのが、予備試験をやったときに近傍の用量で毒性が強く認められていたのだというようなことをつけ加えた試験は幾つかあったように記憶しております。

○横山課長補佐

今、代田先生におっしゃっていただいたとおり、予備試験を御覧いただいて、繁殖試験の場合は予備試験から用量設定が必ずしも妥当とは言い切れないということでしたので、いつも書いていないような判断を記載していただいたというものです。

もし同じように発がん性についても何か御検討いただくということであれば、発がん性試験の用量設定が適切であったか、また、雄では出ていますけれども、この剤はそもそも雌雄差があるのかということも御検討いただいた上で、そういったことを記載いただくことになるかと思いますが、いかがでしょうか。

○長野座長代理

用量設定の理由としては、予備試験からは出てこないですよ、この用量というのは。そういう意味では、繁殖試験と同様に、やはり用量設定としての根拠は薄い試験と思います。

○本間座長

吉田先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員

今回、90日で400で10分の6、死亡が出ているのですね。それで無毒性量が100ということで、これは90日ですから、今のテストガイドラインですとなぜ用量設定をこうしたかというのを明確に書かなければいけないということがあります。これはPre-GLPの時代です。そういうことはないですけれども、これは先生方の御専門性から御判断いただきたいのですが、死亡するような用量は通常、発がん性試験の最高用量には持っていかないということもあります。実際にやってみたら今回のように、雌では何もでなかったというようなパターンの毒性試験の結果になってしまったらというように、この状況でもいかなのかなと。

90日で死亡が出ているという、その上の400という用量で出ているということで、普通、試験を実施する側だと、400は多分最高用量には持ってこないだろうということですね。ですから、そのあたりからみると、400と100 ppmという差についても、明らかに低いのか、残念ながらちょっと低い程度なのかということもあるので、今まではこういうことがあったとしても、両性に出てこなかったような場合は記載をしていたと思うのですけれども、先ほど長野先生がおっしゃったように、雄については毒性所見が、機序はわからない

としてもとりあえず捉えられている場合は、そのままの記載であったように私は思うのですが、あえてこの場合のみ記載する必要があるかどうかということは、先生方、今までの御経験を踏まえて書き込んでいただければいいのかなと思っております。

○長野座長代理

私は、雄だけでも一応最高用量でも変化が出たということになっているので、吉田先生が言われたように、特に追記しなくてもいいかなという意見であります。

ただし、この用量、100 ppmが適切かということ、今の400 ppmで死んだ試験というのは23ページの(2)の試験ですけれども、これは今の本試験の発がん性試験とはかわりがない試験なのですね。それより後の試験。かつ、系統も本試験はSDですけれども、Wistarということですか。

SDでの試験で何が信用できるかということ、最初のSDの試験では、25ページの90日間亜急性神経毒性試験を行っていて、これはトップドーズを400までやっているのですけれども、体重増加抑制が出るという試験です。したがって、もしもこれから試験をやるとしたら、最高用量は400 ppmというのが妥当な用量だと思います。

ただし、今の発がん性試験のところにただし書きは別にしなくても構わないという意見には同意します。

○本間座長

西川先生、いかがでしょうか。

○西川専門委員

発がん性については余計なことは書かないほうがいいと思います。

○本間座長

わかりました。

ほかの先生もよろしいでしょうか。では、発がん性のところはなかったことに。

それでは、その後の22行目以降の與語先生からの意見ですけれども、これはまだ修文されていないのですか。どうぞ、よろしくお願いします。

○與語座長代理

これに関して、22行目の急性経口の経口はそのまま入れていただいて、最後の行の「が懸念されること」は、もとの文章どおりということでこれを削除していただければと思います。それで、事務局からも説明がありましたけれども、別表3になるのかな。45ページにはだいこんとはくさいですね。それから、46ページと47ページにお茶のほうで代謝物A、ネライストキシンの残留値が高いというのが出ていましたので、この「が懸念されること」というのは削除していただければと思います。

それから、いずれにせよ、私の理解が間違っていなかったら、分析のほうもこの2つを多分まとめてやったりすることもあるのですね。なので、それも考えて、いろいろなことを考えると、今言った懸念されるというのは外してもらえればと。

○本間座長

わかりました。

これに関しては、乾先生はよろしいですか。

事務局のほうも、これを削除でよろしいですね。わかりました。

あと、乾先生から数値に関しては、先ほど事務局から少し説明があったと思いますけれども。

○乾専門委員

これまでの書き方に合わせるということで承知しました。

○本間座長

ありがとうございます。

お願いします。

○西川専門委員

36ページ、長野先生のコメントの後半部分で「また」以下についての議論がなされていないと思います。

○長野座長代理

説明させていただきます。今、ここの14行目から16行目までの文章の中で、主な影響の中に、ADIの根拠にしたがん原性試験の慢性進行性腎症と副腎皮質の形態変化でしたか。あと、マウスの発がん性試験での前胃と膀胱の所見。これも入れたほうがいいのかという気がして、議論したほうがいいのかという提案をしました。

○本間座長

西川先生、どう考えますか。

○西川専門委員

間質性肺炎については考慮しないということで、これはいいと思うのですが、慢性進行性腎症、これも本当はあえて書かないほうがいいと思うのですが、やはり長野先生の御指摘のように、これがADIのエンドポイントになっているということで、一応これは加えてもよいかなと思いました。

あと、副腎皮質異型細胞巣ですか。これはどうもよくわからないような病変であるので、これはやはり書かないほうがよいかなと思いました。

あと、マウスの前胃と膀胱に関する所見、これは高い用量だけの変化ですので、これもあえて書く必要もないかなと思いました。

したがって、書くとしたらラットの慢性進行性腎症を加えることもありかなというふうに思いました。

以上です。

○本間座長

高橋先生、いかがでしょうか。

○高橋専門委員

間質性肺炎は除いて、西川先生がおっしゃるように、ADIのエンドポイントとなってい

る慢性進行性腎症というところについては記載したほうがいいと思います。

○本間座長

マウスの前胃と膀胱は。

○高橋専門委員

これは削除していいと思います。

○本間座長

川口先生はいかがでしょうか。

○川口専門委員

西川先生の御意見を支持します。後の表27とも整合性が、そのほうがとれるかと思えます。

○本間座長

長野先生、今のはよろしいですか。

○長野座長代理

慢性腎症だけということで了解しました。

○本間座長

では、ここの中にはラットの慢性進行性腎症を加えるということで、お願いします。よろしいですか。ありがとうございました。

ほかにコメントはありますでしょうか。

これは全体の評価書にも関連すると思うのですが、代謝物Aという形で全て書いてありますが、これは最初に説明がありましたように、これ自体はネライストキシンですので、括弧してネライストキシンという形で書いたほうがほかの3剤と比較するときによりわかりやすいと思いますので、そういった形で修正してください。よろしくお願いします。

それでは、これで食品健康影響評価が終わったということです。

本日、チオシクロラムの一日摂取許容量（ADI）及び急性参照用量（ARfD）の設定についても御審議いただきましたが、次の議題として、カルタップについて、また次回以降の本部会で、ベンスルタップについても審議を行います。ADI及びARfDについては、これまでの関連の農薬との評価結果も踏まえて設定したいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局より説明願います。

○横山課長補佐

そうしましたら、今日いただいた御意見を踏まえて評価書案を修正いたします。

次の剤をお送りする際に念のため一緒に修正したものもお送りさせていただきますので、

もしお気づきの点がありましたら、御意見をお願いいたします。ありがとうございました。

○本間座長

それでは、そのようにお願いします。

それでは、最初の剤のチオシクロラムについては、これで審議を終わります。

少し休憩しましょうか。それでは、10分まで休憩しますので、よろしくお願いします。

(休 憩)

○本間座長

それでは、時間になりましたので、続きまして、農薬カルタップの食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯を含めて、事務局より説明をお願いいたします。

○町野専門職

よろしくお願いします。資料2を御覧いただければと思います。カルタップでございます。

審議の経緯としましては、3ページに記載しております。こちらは2017年3月と2018年11月に農林水産省から適用拡大ということで、てんさいとねぎの依頼があったということと、2018年12月に飼料中の残留基準値設定に係る要請がございまして、今回、御審議いただくものとなっております。

剤の概要でございます。6ページをお願いいたします。こちらは殺虫剤でございまして、有効成分としましては、登録上はカルタップ塩酸塩ということになっております。

構造式としましては、26行目に記載のとおりでございます。

開発の経緯ですけれども、カルタップ塩酸塩につきましては、ネライストキシンをリード化合物とする殺虫剤としまして、昆虫の中樞神経シナプス後膜に存在するアセチルコリン受容体に結合して効果を示すと考えられているものとなっております。

国内では、1967年に初回農薬登録されておりまして、海外では中国、インド、ブラジル等で使用されているというものでございます。

ページをおめくりいただきまして、4行目、残留農薬基準としましては、カルタップ（カルタップ塩酸塩を含む）と設定されておりまして、各試験はカルタップ塩酸塩で実施されているという状況でございます。評価書としましては、カルタップ塩酸塩を評価するような形で整理しております。

続けて8ページを御覧いただければと思います。試験の概要に入らせていただきます。

まず、動物体内運命試験でございます。8行目にボックスを設けておりまして、こちらは抄録のほうに評価書に記載しているもののほかに、硫黄を標識したカルタップ塩酸塩のラットとマウスの試験がありますけれども、雄のみで実施されているというところですか、ガイドラインに基づいて実施されておりますほかの試験がございましたので、そちら

について評価書案には記載しない案としておりました。こちらにつきまして、加藤先生、玉井先生からは、記載しないことで問題ないということで御意見いただいております。玉井先生からは、基本的に評価書に採用した内容と同じ特徴であるということも確認いただいております。

試験の結果に入らせていただきます。10行目からラットの試験でございます。

まず、吸収でございます。血中濃度推移につきまして、結果としましては、表1に記載しております。低用量、高用量ともに $T_{max}$ につきましてはおよそ0.5から2時間の間、半減期につきましても3時間から5時間程度ということで、速やかに推移するものとなっております。

9ページ、4行目から吸収率でございますけれども、単回投与後の吸収率としましては、低用量、高用量ともに90%程度のものとなっております。

続きまして、分布でございます。主要臓器の残留放射能濃度につきましては、表2にまとめております。投与量や性別による顕著な差等は認められておりませんで、主に胃、小腸、腎臓、甲状腺等で高い結果となっております。それから、投与168時間後における放射能としましては、ほとんどの臓器で定量限界未満という結果となっております。

続きまして、10ページに代謝の結果でございます。結果としましては、尿、糞につきましては表3、血漿、腎臓、肝臓につきましては表4にまとめております。

まず、表3を御覧いただければと思いますけれども、尿及び糞につきまして、カルタップにつきましては、いずれの試料からも認められないという形になっております。主な代謝物としましては、まず尿ですけれども、代謝物E、Eのシュウ酸塩、F及びM等が認められております。また糞中では、代謝物としましてはA、D、E、Fが僅かに認められるような結果となっております。

血漿内と臓器につきましては、表4にまとめておりますけれども、こちらにつきましても、カルタップにつきましては定量限界未満となっております、主な成分としましては、代謝物E、Eのシュウ酸塩、F等が認められております。

主要な代謝経路としましては、10ページの11行目から記載しておりまして、チオカーバメート結合の開裂及び閉環による代謝物Aの生成に始まりまして、記載のとおりとしております。

続きまして、11ページ、5行目から排泄でございます。結果は表5にまとめておりまして、いずれの投与群におきましても、24時間で約90% TARが尿中へ排泄されるような結果となっております。

動物体内運命試験につきましては以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

特に事前にコメントはないようですが、玉井先生、何か追加でコメントはありますでしょうか。

○玉井専門委員

特にありません。

○本間座長

ありがとうございます。

それでは、植物体内運命試験のほうに移ってください。

○町野専門職

12ページをお願いいたします。植物体内運命試験でございます。

こちらにつきましても、冒頭のところを事前に確認していたところございまして、抄録のほうに硫黄を標識したカルタップ塩酸塩を用いた植物体内運命試験ですとか、標識の土壌及び水中運命試験等が記載されておりました。ですけれども、こちらの試験につきましては、代謝物、分解物の定量もされていないということでして、ほかにテストガイドラインに基づいて実施された試験もあるということでして、評価書案には記載しないということにしておりました。乾先生からは、承知しましたとコメントをいただいております。

試験の結果に入らせていただきます。

2行目から水稻の試験でございます。こちらはまず、粒剤と水溶剤を用いて実施した結果でございます。4行目からのところ、與語先生に御修文いただいております。粒剤の「粒」の字が抜けておりました。申しわけございませんでした。

結果としましては、表6に記載しておきまして、粒剤処理区では根部で、水溶剤処理区ではもみ殻で高いような結果でございまして、玄米やわらにおきましては、カルタップは1%TRR未満ということでして、代謝物としてRが認められておりますけれども、10%TRR未満という結果になっております。

ページをおめくりいただきまして、3行目、はくさいの試験でございます。結果としましては表7に記載しております。結球部及び外葉における残留放射能の主な成分としましてはカルタップでございまして、結球部において代謝物A及びQが10%TRRを超えて認められているような結果になっております。

表7のところ、與語先生から修正をいただいております。外葉のところですが、「抽出液＋抽出残渣」ということで記載しておきまして、その欄の数値が抽出液のみの値ですということで、抽出残渣の値が一番右側にあるということで、次の表8のお茶の試験についても同様ですということでコメントをいただいております。

こちらは御確認いただきたいのですが、抽出画分のところは抽出液の値を確かに記載しておきまして、ただ、総残留放射能のところは抽出画分の値と抽出残渣の結果を合計した値を記載しておきましたので、そのあたりをどのように修正すればよろしいか、御確認いただければと思います。

続きまして、お茶の試験でございます。結果につきましては、14ページの表8に記載しております。こちらは主な成分としましては、代謝物A及びSが認められておりますけれども、いずれも10%TRR未満という結果でございます。

12行目から植物体内における主要代謝経路を記載しております。

続きまして、土壤中運命試験でございます。まず、好氣的土壤中運命試験でございます。結果としましては、15ページの9行目、半減期につきましては、カルタップの半減期は数日で、試験の中で認められました分解物Sの推定半減期は約42日と算出されたとしております。

続きまして、13行目から好氣的湛水土壌中運命試験でございます。結果としましては、好氣的湛水土壌中におけるカルタップの半減期としまして31行目に記載しております。数十分と推定されております。また、分解物Aにつきましても推定半減期が算出されております。約44日という結果でございます。

続きまして、35行目から土壌吸着試験でございます。結果は37行目、38行目に記載のとおりでございます。

続きまして、16ページをお願いいたします。3行目から水中運命試験でございます。こちらは本文中の11行目のところ、與語先生、乾先生から、pHの値について御修文いただいております。ありがとうございます。結果としましては、13行目に記載しております。pH 4、7、9の緩衝液におけるカルタップの推定半減期としましては、それぞれ約47時間、0.13時間及び0.2時間未満と算出されてございます。

続きまして、18行目から水中光分解試験でございます。結果としましては、おめくりいただきまして、17ページの3行目からカルタップのクエン酸緩衝液及び自然水中の推定半減期としましては、それぞれ20及び0.06時間、東京の春季自然太陽光換算でそれぞれ31.9及び0.08時間と算出されております。

続きまして、8行目からの土壌残留試験でございます。結果としましては、表9に記載してございまして、推定半減期につきましては、1日から11日の間と算出されております。

続きまして、17ページの19行目から作物等残留試験でございます。

まず、作物残留試験でございます。こちらはカルタップ塩酸塩及び代謝物Aを分析対象化合物としまして作物残留試験が実施されております。

24行目から25行目のところで乾先生からコメントをいただいております。最大残留値のところ、作物残留試験の中でキウイフルーツ（果皮）で18.2 mg/kgの値があるということで御指摘をいただきまして、そちら、本文中に記載しております。

また、当初記載しておりましたお茶の結果につきましては、可食部においてはということで修正させていただいております。

続きまして、18ページ、5行目から乳汁移行試験、ウシの試験でございます。乳汁中のカルタップ塩酸塩及び代謝物Aの含量としまして、全て定量限界未満ということで記載しております。

続きまして、12行目から畜産物残留試験になります。まず1つ目の試験としまして、ウシの試験でございます。分析対象化合物としまして、カルタップ塩酸塩及び代謝物Aの試験となっております。まず、乳汁中の結果ですけれども、カルタップ塩酸塩及び代謝物A

の含量としましては、投与4回後に最大0.045 µg/gとなっております。それから、組織中の結果でございますけれども、最大残留値としましては、腎臓、肝臓、筋肉でそれぞれ0.049、0.014、0.018 µg/gとなっております、脂肪ではいずれも定量限界未満という結果でございます。

こちらの試験につきまして、19ページの1行目、先生方にコメントいただいております。まず、乳汁中の最大値につきまして、與語先生からコメントをいただいております、抄録の値というのが平均値ですねということでございます。評価書の中では、報告書に個体ごとのデータが載っておりますので、そちらを記載しております。御確認いただければと思います。

また、加藤先生からは、肝臓の0.014 µg/gは10 mg/kg飼料投与群と記載しているのですが、その下の用量、2 mg/kg飼料投与群でも同一の値があるということで、低い投与量の値を書いたほうがいいのではないかとコメントをいただいております。

玉井先生からも、加藤先生のコメントにある点は低用量でも検出されたことがわかってベターですということでございます、そちらに合わせまして、ページをお戻りいただいて18ページの22行目からのところを修正しております。

また、玉井先生からは、各投与群での最大値を記載するというのもいいかと思っております。ということで、御修文案をいただいております、18ページの28行目からのところ、投与群ごとにそれぞれの飼料で幾ら認められたかというまとめ方を記載しております。

また、玉井先生からは、脂肪の定量限界につきまして、0.030 µg/gではないかということで御指摘をいただきまして、評価書案の中、それに合わせて修正しております。こちらの記載ぶりにつきまして、どちらがよろしいか御確認いただければと思います。

19ページにお戻りいただきまして、3行目からブタ、12行目からニワトリの試験でございます。こちらの試験、分析対象化合物につきまして、資料中ではカルタップとの記載しなかったということで、代謝物A等が対象になっていないか問い合わせをしております。その結果、カルタップ及び代謝物Aを代謝物Aに変換しまして、含量で測定している旨の回答がございまして、回答としては机上配布資料2-1としてお配りしております。そのような回答でございましたので、評価書案につきましては、そのように踏まえて、例えば6行目のところ、カルタップ及び代謝物Aというふうに代謝物Aを追記してございます。

試験の結果でございますけれども、まず、ブタにつきましては、8行目からのところ、組織中のカルタップ及び代謝物Aの含量の最大値としまして、小腸で0.021 µg/gで、ほかの臓器等につきましてはいずれも定量限界未満という結果でございました。

12行目からのニワトリの試験でございますけれども、結果としては、20ページの2行目から記載しております、最大値としましては、小腸の0.007 µg/gで、ほかの臓器でしたり卵黄の結果につきましては、定量限界未満という結果でございました。

作物残留試験等まで、以上でございます。

○本間座長

御説明ありがとうございました。

それでは、12ページに戻っていただいて、最初に事務局からの提案がありましたけれども、これは乾先生は承知しましたということですが、與語先生はこれでよろしいですね。

○與語座長代理

これで結構です。

○本間座長

ありがとうございます。

あと、與語先生から一部修正がありますけれども、とりあえず土壌残留試験までの修正について、少しコメントをお願いできますでしょうか。

○與語座長代理

12ページはそのまま修正いただくとして、13ページの表と14ページの表ですけれども、これは事務局が最初に描いたほうに戻していただいて、私が削除にしていますけれども、これをもとに戻していただいたほうがいいと思います。これは実を言うとチオシクロラムも同じ表がありまして、同じ構成になっていますので、それに合わせてこれをしたほうがいいかなと思います。ですから、それは戻していただくということです。

あとは、私がコメントしたところでは、水中運命試験は乾先生も指摘されていますけれども、これは間違いであったので、直していただくというところぐらいでしょうかね。

○本間座長

ありがとうございました。

土壌残留試験まで、ほかには、乾先生は特にコメントはありますか。よろしいですか。

○乾専門委員

ございません。

○本間座長

それでは、17ページの作物残留試験について幾つか修正意見が出ています。

最初の18ページの乾先生からのコメントについては事務局のほうで修正したと書いてありますが、これでよろしいですね。

あと（3）の畜産物残留試験ですけれども、こちらについては加藤先生、玉井先生からのコメントに基づいて事務局修文案が出ています。さらに、玉井先生からは御自身で修文案を作成されていますけれども、こちらについて、どちらの修文案がよろしいかということを少し御議論いただきたいと思います。

まず、玉井先生の修文案について。

○玉井専門委員

修文案のほう、私のところではない22行目からの、この部分でもいいのですが、ちょっとこれはややこしくないですか。わかりにくくないですか。投与量が10なのか、2なのか、ちょっとややこしい感じがして、実際に2を投与したときのデータしかないのかどうかという感じもするので、そのまま書いておいたほうが何となくわかりやすいような気がする

のです。内容的には基本的には同じことなので、そのほうがわかりやすい感じがしますというのが意見です。

○本間座長

乾先生、どうでしょうか。

○乾専門委員

今の玉井先生の御意見でよろしいと思います。

○本間座長

與語先生は。

○與語座長代理

玉井先生が書かれている28行目からの修文案でよろしいかと思います。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、22行目からの文は、28行目の玉井先生の修文案のほうに差しかえてください。

それで、ほかは事務局の対応で特に問題ないですね。議論する必要のあるものはないと考えますけれども、よろしいでしょうか。

先ほどありましたように、代謝物Aに関しては、括弧してネライストキシンを加えるということをお願いします。

それでは、作物残留試験まで何かほかにコメント等がありますでしょうか。

よろしいですか。ありがとうございました。

それでは、20ページ、一般薬理試験に行ってください。

○町野専門職

20ページ、8行目から一般薬理試験でございます。今回、ラット、マウス、サル等を用いて実施されたものが提出されております。

結果としましては表10に記載しておりまして、まず、マウスの試験を最初に記載しております。結果としまして、症状ですと、振戦や痙攣等が認められておりまして、結果の概要として記載しております。こちらの症状につきまして、川口先生のほうから発現時期について御記載いただいております、波線部で示しております。また、30 mg/kg体重以上の所見につきましては、30と100の発現時期を踏まえた記載を事務局のほうで確認しまして修正しておりますので、御確認いただければと思います。結果としましては、マウスの最大無作用量は10 mg/kg体重ということでございます。

また、その下、サルの試験でございますけれども、こちら所見としましては振戦等が認められているような結果でございます。こちらにつきましても、川口先生から発現時期について記載いただいております、50 mg/kg体重以上のところは事務局のほうで確認して記載、修正しております。ページをおめくりいただきまして、21ページ、死亡例のところにつきましても、川口先生のほうから発現時期について記載をいただいております。

今、御紹介した2つの試験につきまして、事前に御確認しておりました。2つの試験に

ついてARfDのエンドポイントとするかどうかについてですけれども、21ページの3行目のボックスに記載しております。

まず、マウスを用いた一般状態観察につきましては、雄のみで実施されている試験ということなのですが、この後御説明しますマウスを用いた急性毒性試験で所見の発現用量が不明ということもございまして、ARfDのエンドポイントとする案としておりました。また、サルにつきましては、一群2例で実施された試験ということもありまして、ARfDのエンドポイントとしないということで案としておりました。そのことにつきまして、川口先生、長野先生からは、いずれも御同意の御意見をいただいております。

続きまして、22ページをお願いいたします。急性毒性試験でございます。

まず、急性毒性試験ですけれども、各種試験を表11にまとめて記載しております。経口の試験でございますけれども、ラットではLD<sub>50</sub>値は300 mg/kg体重程度です。それから、マウスにつきましては150から190 mg/kg体重という結果でございます。みられている症状としましては、振戦や間代性痙攣、強直性痙攣等が認められております。

23ページ、6行目から急性神経毒性試験を記載しております。認められた毒性所見につきましては、表12にまとめております。神経病理組織学的検査において検体投与による影響は認められなかったということですけれども、認められた所見としましては、60 mg/kg体重で死亡ですとか、そのほか30、また17 mg/kg体重以上のところで流涎のほか、自発運動量減少、振戦や後肢開脚幅減少等が認められております。無毒性量としましては、雄で17 mg/kg体重、雌で10 mg/kg体重ということで記載しております。

続きまして、24ページから刺激性、感作性試験でございます。まず、2行目からの眼及び皮膚刺激性試験でございまして、こちらは抄録に今回、検体を用いた試験というのが収載されておりませんで、製剤を用いた試験がございましたので、参考資料として記載しておりました。15%水溶剤の試験でして、刺激性は認められなかったという結果でございます。そのことを踏まえて、製剤で実施した試験ということで参考資料としておりました。そちらにつきまして、長野先生、高橋先生から、事務局案に同意しますということで、長野先生からは、結果が陰性であるということを考慮すると、水溶剤をさらに10%に希釈して適用していることも参考資料とする理由になると思いますということでコメントをいただいております。

また、川口先生からは、カルタップ75%水溶剤の25%は結合剤等ということで、この結合剤等が刺激性のないものであれば評価はできるのではないのでしょうかということでコメントをいただいております。この結合剤ですけれども、刺激性等についてはわからないということもあり、参考資料とする案としたところもございまして、そちらを御確認いただければと思います。

続きまして、7行目からの皮膚感作性試験でございます。こちらの結果としましては、陰性の結果でございます。

感作性試験まで、以上になります。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、20ページの一般薬理試験に戻ってください。こちらのほうでは一部、川口先生からの修正意見が出て、それについて事務局案で修正しています。

21ページ、3行目から、事務局から、マウスの一般症状をARfDのエンドポイントとし、サル的一般症状観察をしないといった提案がありまして、これに長野先生、川口先生は了解したということですが、ほかの毒性の先生、高橋先生、西川先生、よろしいでしょうか。

○西川専門委員

今回、ほぼ全てオーケーで、これもオーケーです。

○本間座長

高橋先生。

○高橋専門委員

よろしいです。

○本間座長

ありがとうございます。

急性毒性試験に関しては特になくて、それと、今、話がありました24ページの2行目の眼及び皮膚刺激性試験のウサギを参考資料とするかしないかということです。川口先生からは評価できるのではないかという意見が出ていますけれども、どうでしょうか。

○川口専門委員

今、事務局から説明がありましたけれども、刺激性についてはよくわからないということなので、事務局案の最初の案の参考資料にするで同意します。

○本間座長

わかりました。

ほかの先生もこの試験に関しては参考資料とするということでよろしいですね。

ありがとうございます。

それでは、24ページの亜急性毒性試験に行ってください。

○町野専門職

24ページ、12行目から亜急性毒性試験でございます。

まず1つ目の試験としまして、ラットの①の試験でございます。こちらの所見としましては、ページをおめくりいただきまして、表14に記載しております。所見としましては、体重増加抑制等が認められてございます。無毒性量としましては、雌雄とも30 mg/kg体重/日という結果でございました。

続きまして、9行目から90日間のラットの②の試験でございます。こちらは検体投与の期間が週6日ということで、連続投与されていないということがありましたので、参考資料とする案としておりました。先生方からは、そのことについていずれも御同意いただいております。

結果としましては、13行目に記載しておりまして、60 mg/kg体重/日投与群の雌雄で死亡が認められております。

続きまして、17行目からラットの③の試験でございます。こちらにつきましても参考資料とする案としておりまして、血液生化学的検査が一部のみということでして、参考資料としておりました。先生方からは、そのことについて御同意いただいております。

結果としましては、26ページの2行目から記載しておりまして、50 mg/kg体重/日の雌雄で死亡ですとか、50 mg/kg体重/日投与群の雄、100 mg/kg体重/日投与群の雌で体重増加抑制が認められております。

続きまして、4つ目の試験としまして、8行目からマウスで実施された①の試験でございます。結果は表16に記載しておりまして、こちらでも体重増加抑制等が記載のとおり認められております。無毒性量としましては、雌雄ともに45 mg/kg体重/日ということでございました。

こちらはページをおめくりいただきまして、3行目から事前に御確認をお願いしていたところがございます。まず1つ目としましては、160 mg/kg体重/日の雌における摂餌量減少につきまして、抄録では雌雄で投与1及び2週に有意な低値と記載されているのですが、報告書で雌では有意差がないということを確認しまして、毒性所見としない案としていました。

また、②としましては、135 mg/kg体重/日以上投与群で、雄のほうで投与1週から摂餌量減少が認められているのですが、こちらは摂食忌避による可能性が考えられたということで、ARfDのエンドポイントとしない案としておりました。こちらにつきまして、いずれの先生からも御同意の御意見をいただいております。

ページをお戻りいただきまして、こちらの試験につきまして御確認をお願いしたいところがございます。表16を見ていただきますと、135 mg/kg体重/日以上投与群のところ雌雄ともにWBCの減少が認められております。その上の用量、160 mg/kg体重/日のところ、雌雄ともにNeu（桿状核球）比増加と記載しているのですが、こちらは毒性としていいものか、所見として炎症等が認められていないということもございまして、御確認いただければと考えております。よろしく願いいたします。

次の試験に移らせていただきます。

27ページ、5行目からマウスで実施された90日の②の試験でございます。こちらは結果としましては、900 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制が認められておりまして、無毒性量は雌雄ともに300 ppmという結果でございます。

こちらにつきまして【事務局より】ですけれども、900 ppm投与群の雄で認められた腎ボーマン嚢腔内滲出物様好酸性物質につきまして、BUN値、尿検査値及び腎重量に影響がないということから毒性としない案としておりました。こちらにつきまして、川口先生、長野先生からは、毒性所見としないというふうに同意いただいております。高橋先生からは、報告書には100 ppm投与群でボーマン嚢にエオジンに好染する滲出物とあるというこ

とです。900 ppm投与群でも腎重量の低下が認められており、幾つかの病理組織所見が記載されていますということでコメントをいただいております。

所見につきましては、抄録の146ページにまとめられておりますので、そちらを御確認いただければと思うのですけれども、中ほどに病理組織定期検査をまとめた表がございまして、そちらに腎臓の所見を記載しております。今、議論になっております腎ボーマン嚢腔内滲出物様好酸性物質ですけれども、900 ppm投与群で6例認められておりまして、こちらは有意差がついております。100 ppm投与群でも3例認められるという結果となっております。

また、腎重量につきましては、その前の145ページにまとめられておりまして、下の表になりますけれども、腎臓の右と左の重量が記載されております。雄の900 ppmでは左の絶対重量に有意な低値が認められておりまして、比重量につきましては差がないという結果でございます。このような状況を御確認いただきまして、御議論いただければと思います。

評価書にお戻りいただきまして、28ページの2行目からになります。こちらはサルで行われました4週間亜急性試験でございます。こちらの試験につきましては、動物数が雌雄各1例ということ、それから病理組織学的検査が実施されていないということも踏まえまして、参考資料とする案としておりました。

また、これによりまして、非げっ歯類で実施された亜急性毒性試験がこちらのサルの試験しかございませんけれども、この後、慢性毒性試験のところで御紹介いたしますサルを用いた2年間の試験が実施されておりまして、そちらで投与12週又は13週のところで生化学的検査、血液学的検査、尿検査等各種検査が実施されておりますことから、本剤の評価を可能とする案としておりました。そちらにつきましては、先生方から、参考資料とすること、評価可能とすることについて御同意の御意見をいただいております。

また、②としまして流涎につきましては、抄録と報告書で雌雄の記載が異なっておりましたので、評価書案では報告書に合わせまして、流涎を雌で認められた結果ということで記載しております。試験の結果としましては7行目から記載しておりまして、40 mg/kg体重/日の雌雄で体重減少、摂餌量減少等が認められたという結果でございます。

続きまして、29ページ、90日間亜急性神経毒性試験、ラットで実施された試験でございます。

結果としましては、まず9行目のところ、神経病理組織学的検査においては検体投与による影響は認められなかったとしております。また、所見としましては、1,130 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、同投与群の雌で自発運動量及び後肢握力減少が認められましたので、無毒性量は雌雄とも450 ppmという結果でございました。

こちらにつきましては【事務局より】で事前に御確認させていただいております。1,130 ppm投与群の雌雄では投与4日以降に認められた体重増加抑制につきまして、同時期に摂餌量減少が認められたということでして、摂食忌避の可能性が考えられることから、ARfD

のエンドポイントとしない案としておりました。こちらにつきまして、川口先生、長野先生、高橋先生からは御同意の意見をいただいております。

また、高橋先生からは、報告書では1,125 ppmと記載されておりますということでした、評価書案では有効数字3桁で記載しておりましたので、御確認いただければと思います。

また、こちらの試験につきましても1点追加で御確認いただきたいところがございます、13行目からの結果のところ、亜急性神経毒性は認められなかったとたたき台では記載しておりましたけれども、こちらについて、所見でも後肢握力減少等が認められておりまして、症状がこのような神経毒性は認められなかったと記載してよいものか、体重増加抑制に伴う二次的なものなのかどうか、念のため御議論いただければと思いますので、申しわけございませんがよろしくお願いいたします。

亜急性毒性試験につきましては以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、24ページの亜急性毒性試験からですけれども、特に大きな問題はなかったと思います。

(2)の90日間亜急性毒性試験(ラット)②と(3)の90日間亜急性毒性試験(ラット)③ですけれども、こちらに関しては、②のほうは6日間投与で連続投与されていないということ。③に関しては、血液検査項目が限定されるということで、3名の先生からは参考資料とするということで同意いただいておりますけれども、西川先生、よろしいでしょうか。

○西川専門委員

先ほど申し上げたとおり、これもオーケーです。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、26ページの(4)の90日間亜急性毒性試験(マウス)①に関してですけれども、こちらのほうも事務局案に関しては3名の先生が同意されていて、恐らく西川先生も同意されていると思います。

○西川専門委員

そうです。

○本間座長

追加で意見がありました表16の135 mg/kg体重/日以上白血球数の減少についてですけれども、これに関して長野先生、少し説明いただけますでしょうか。

○長野座長代理

白血球数の減少が135 mg/kg体重/日以上にあって、ところが、160 mg/kg体重/日のところに好中球桿状核球比の増加が雄雌とも入っているのですけれども、白血球数自体が減っているので、この比が増加しても意味がないので、160 mg/kg体重/日のところにある雄雌の好中球の桿状球比増加は削除したほうが良いと思います。

○本間座長

西川先生、どうぞ。

○西川専門委員

今の意見とはちょっと違って、杆状核が増えるということは、より未熟な白血球が増えるということで、これは恐らく白血球の減少に伴う代償的な変化のような気がするのです。したがって、関連があると思われるので、これは残してもよいのかなと思いました。

○本間座長

川口先生、どう考えますか。

○川口専門委員

西川先生の説明を支持します。

○本間座長

高橋先生。

○高橋専門委員

私も西川先生の御意見を支持いたします。

○本間座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

総論的なことなのですが、普通、**STAB**が増えるというのは左方移動があるということで、どちらかというと炎症などが起きていて白血球が増えているというふうに私は習ったのです。多分、長野先生もそういうこととおっしゃったのではないかと思います。炎症が起きているというような所見もないし、特にこの剤で骨髓等というのはないように思っているのです。

次の試験が比較的低い用量であるので、そこで押さえはきいていますから、ここで比較的高い用量の試験の毒性所見を云々というのは、古い試験ですし、ないのかもしれないのですけれども、私は長野先生の御意見は、少なくとも好中球に関してはと思ったのですが。

○西川専門委員

よろしいですか。高い用量群における雌雄に共通してみられる所見ですから、そういう点からも、これは残してもよいかなと思います。

○本間座長

意見が割れました。長野先生、追加の意見を。

○長野座長代理

多分、あまり気にしないでいい所見だと思うのです。そういう意味で、どちらになってもいいのかなと思います。

○中島専門委員

これは**160**でも白血球が減っているのですよね。そうしたら、併記しておいたらどういう状況かわかるのではないのでしょうか。西川先生が言われたような状況も、白血球の減少

があつて。

○西川専門委員

これは表では135以上、白血球の減少という記載ぶりですので、あえて書く必要はないかなと思います。

○長野座長代理

残したほうがいいという意見が多いので、残してはどうでしょう。

○本間座長

わかりました。最初の長野先生がそういう意見ですので、では、このままにいたします。ありがとうございました。

あとは、27ページの(5)の90日間亜急性毒性試験(マウス)②ですけれども、こちらのボーマン腹腔内滲出物に関しては毒性としないという意見ですが、高橋先生もこれは毒性としなくていいという意見でよろしいですか。

○高橋専門委員

報告書を見ますと、最初のところには差がなかったと書かれてはありますけれども、ここがちょっと強調されていたように私は思いましたので、一応書かせていただいたのですが、オリジナルの報告書では病的には差がなかったというふうにはされていますので、ないということでもいいと思います。

○本間座長

西川先生、どうお考えですか。

○西川専門委員

唯一この点についてコメントしようと思ったところです。これは腎臓における病理学的変化なので、9ページの動物代謝の分布を見ますと、腎臓への分布が消化管を除けば結構高いです。したがって、何らかの投与の影響が示唆されるわけですが、血液、尿において腎障害を疑う所見がないし、腎重量の増加にしても絶対重量だけで相対重量への影響はないということで、恐らくこれは投与の影響の可能性は否定できないけれども、毒性とは言えないという考え方でよいかと思いました。

○本間座長

毒性とはとらなくてよろしいということですね。

○西川専門委員

毒性とはとらなくてもよいと思います。

○本間座長

では、事務局案どおりでよろしいということですか。

○西川専門委員

はい。

○本間座長

ありがとうございました。では、事務局案どおりをお願いします。

28ページのサル試験ですけれども、こちら動物数が少ない等々で参考資料とするということにはほかの先生も、多分西川先生も同意されていますので、特に問題ないと思います。

29ページの90日間亜急性神経毒性試験です。こちらに関しては、特に事務局案に皆さん同意したということですが、先ほど事務局からありましたように、この試験から亜急性神経毒性は認められなかったという形でよろしいかどうかということですが、これについては事務局のほうからさらに追加の説明はありますか。

○横山課長補佐

失礼いたしました。事務局のほうで案を作ったときに、この剤の神経毒性がどういった方向で出るものなのかというところをちょっとつかみかねまして、体重の変化などが出ている用量でしたので、もしかしたらそういったものの二次的な変化かと考えまして、このように記載した次第ですけれども、この剤の主要な毒性として神経毒性があることも踏まえまして、念のため神経毒性なしのままで大丈夫かどうか御確認をお願いしたいと思ひまして、お願いいたします。

○本間座長

長野先生、御意見をお願いできますか。

○長野座長代理

亜急性神経毒性があるというのを記載するのは、どういうケースでしたっけ。

○横山課長補佐

そのものの薬理作用によって何らかの神経毒性が、必ずしも病理組織的な変化がなくても何か出ている場合にあると判断していただいているというものです。

○長野座長代理

この一番高い用量が77とか84 mg/kgですね。これは混餌投与の場合と。一方、単回毒性を見ると、23ページに急性神経毒性試験があって、このときは30 mg/kg以上で単回投与と神経毒性様の作用、例えば運動量の減少とか間代性痙攣が起きるということです。そういう面から見ますと、こちらのほうは混餌投与でゆっくり入るという要因はありますけれども、その割に同じような用量が入っているにもかかわらず、出ている症状は自発運動の減少とか運動量の減少、後肢の握力減少という症状ですね。そうしますと、特に投与が長く続いたからといって神経毒性が強くなるというような感じはないので、余り亜急性神経毒性があるというような表現はどうかと思うのです。

○吉田（緑）委員

多分、事務局の問い合わせは、亜急性神経毒性という定義が私は全くわからない人間なのですけれども、単回によって神経毒性が出るのか、繰り返しによって神経毒性があるのか。この剤のこのみられた変化が神経毒性ですか、それとも体重による二次的ですかということは記載をしていただいたほうがいいのではないかとというのが、多分、事務局の御提案だと思うのです。

といいますのは、今までFOBで出るような握力の低下等は神経毒性の指標として測定しているわけですから、それに何らかの有意差が出た場合、亜急性は別として、もしこれが反復投与による神経毒性ではないとしたらば、これは例えば体重増加によるものと考えられたということを、この専門調査会で追記していただきませんか、この影響をどう考えるかということになると思うというのが、多分、事務局からのお尋ねだと思います。

○本間座長

どうぞ。

○西川専門委員

神経毒性試験で結論的に神経毒性があるかないかについてですが、23ページの急性神経毒性試験については、所見のみで、そういう最終的な結論は書いていないのです。したがって、亜急性についても最後の一文を削除するのがよいのかなと思ったのですが、それを記載する必要があるとしたらまた違った記載にしないといけないのかなと思って聞いていました。

○横山課長補佐

すみません。評価書の一般的な記載ぶりについて御説明しますと、神経毒性がなかった場合に「神経毒性は認められなかった」と書いていただいていて、神経毒性がある場合は、いろいろな所見が出ていますので、出た旨がわかるということと、無毒性量もそれに対して設定いただくということで、特段に特記すべきことがない限りは、なかったことだけ記載しています。

○本間座長

ないと言っていいかどうか。

○横山課長補佐

そうですね。ですので、今の記載はないと言い切っているのですけれども、ないと言い切ってしまうといいかというところを御確認いただいたら、記載ぶりは事務局のほうで考えます。

○本間座長

どうぞ。

○高橋専門委員

この試験系のこの用量設定ではなかったという結論で、私はいいのではないかと思います。

もう一つ、先ほど長野先生もおっしゃいましたけれども、投与が混餌ですよ。そうすると作用機序がアセチルコリン受容体へということになると、あるスレッシュホールドを超えない限り、そこのところは出てこないような毒性ですよ。亜急性で出てくるのは、そういう場合もあるかもしれないですけれども、例えば有機リン剤みたいに投与して長期間にわたって初めて出てくるようなものが検出されたら神経毒性があったと言えると思うのですけれども、少なくとも作用機序と投与条件と試験系のドーズファインディング、設定か

らいくと、神経毒性は認められなかったというような記載になると私は思うのです。

○吉田（緑）委員

そういたしましたら、握力低下が認められたが、これは神経毒性ではないと考えたと記載していただかないと、これは神経毒性のエンドポイントですので、そこは御判断をいただかないと事務局としては書き込みにくいのかなと思います。

あと1点ですが、有機リン剤はワンショットでも出る可能性があります。これは有機リン剤の特徴でございますので、御説明申し上げます。

○本間座長

どうぞ。

○西川専門委員

この観察された所見が亜急性神経毒性なのか、あるいは体重増加抑制等による二次的な影響なのか、わからないところはあるのですが、問題はそういう状況の中で亜急性神経毒性が認められなかったと断じていいかどうか、私はよくわかりません。もし書くとしたら、明らかな亜急性神経毒性は認められなかったとぐらいしか書けないのかなと思いました。

○本間座長

神経毒性専門の先生にお聞きするという考え方もあるかと思いますが、どうでしょうか。

○横山課長補佐

評価書案をお送りする前に十分検討すべきことであるので大変申しわけないのですが、30ページのサルの試験がございまして、こちらの試験ですとコリンエステラーゼ活性阻害の影響がなかったと評価書案をまとめさせていただきまして、31ページの【事務局より】で、20%を基準にして、20%以上の阻害がなかったので問題ないと考えたけれどもということでお問い合わせさせていただいて、高橋先生からは、そのパーセントについての御意見もいただいているような次第なのですけれども、そもそもこの20%という基準がコリンエステラーゼ活性阻害剤に対する農薬専門調査会でおまとめいただいた考え方の基準でして、この剤はシナプスへコリンが届くのをブロックすることによって薬効を発揮している、そういった作用機作を持っているものでして、そのこのところを十分整理できていないままに先生方に評価書案の御確認をお願いしてしまったということもありまして、その点も含めて、この剤の評価をどういった目でしていただくべきものなのかどうかというところを、もし必要があれば御専門の先生に御意見をいただくとか、御指示があれば事務局のほうでと考えていたところなのですけれども、いかがでしょうか。

○本間座長

どうぞ。

○高橋専門委員

作用機序としてアセチルコリンとの競合拮抗ということですか。それがメカニズムということ。

○横山課長補佐

シナプス後膜のブロッキングということで、競合拮抗かどうかまでは、ちょっと今、御説明できません。

○高橋専門委員

運動神経のアセチルコリン受容体の拮抗の仕方は幾つかあるのですけれども、では、とにかくそのようなメカニズムというか、そこは詳しくはわからないけれども、そういうことだということですね。

ということは、アセチルコリンは生体のほうからの、どうかかわからないのですけれども、使える状態にはあるということですね。

○横山課長補佐

失礼いたしました。今の件で、今回、チオシクロムの2世代繁殖試験のところの回答で出てきた説明によりますと、中枢神経においてシナプス後膜のアセチルコリン受容体と結合し、神経興奮の伝達を遮断と説明されています。申しわけございません。

○本間座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

今、事務局からの説明があったように、本剤の特性ということだと、今まで私たちが数多くしてきたカーバメートあるいは有機リン剤での基準やメカニズムの考え方ということから、御専門の先生に一度コンサルというのも、今後、まだもう一剤ございますし、先生方のリマインドも込めて、いかがかなと思います。

やはりこういう剤ということに対して、少し先生方のベースとしてのことを事務局も含めて理解するのがよいことではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○本間座長

これからのほかの剤のこともありますし、ここで神経毒性について専門の先生に一回意見を聞いておくというのもいい方法だと思いますけれども、それに関して、ここの部分に関しては一旦これで蹴りをつけて、専門の先生のほうに事務局のほうでお願いするという形でよろしいでしょうか。

どうぞ。

○西川専門委員

もちろんそれでいいと思うのですけれども、専門の先生というのは幹事会にいらっしゃるのですよね。だから、幹事会でそれについて議論していただくという手もあるかなと思いました。

○本間座長

そうすると、まだ戻すことになるかもしれませんので。

○西川専門委員

結論には影響しないところですから。要約には神経に影響と書いてあるのですよ。だか

ら結論には影響しない。

○吉田（緑）委員

実を言うと、このネライストキシシンというものを評価するのは15年の歴史で初めてのことでございますので、多分、事務局の提案としては、まだもう一剤ございますので、その間に一回、文書なり何なりで先生方に情報を共有するということを事務局は今、申し上げたのだと思うのですけれども。

○西川専門委員

私はどちらでも構いません。より慎重にやっていただくのがいいかなと思います。  
以上です。

○長野座長代理

今回の3剤ですけれども、どうも見てもエンドポイントがはっきりしないのですね。そういう意味合いで、今、どうも共通しているのは、神経毒性様の症状が出ているということで、やはりこれは一度聞いておいたほうがいいと私は思います。

○本間座長

では、そうしましょう。事務局のほう、よろしくお願いします。  
一旦この部分に関してはこれでペンディングにして、次に行きます。  
29ページの慢性毒性試験からお願いします。

○町野専門職

29ページの18行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

まず1つ目の試験としまして、19行目から2年間慢性毒性試験、サルを用いた試験でございます。こちらの結果としましては、次の30ページの表19に記載しております。認められた毒性所見としましては、30 mg/kg体重/日投与群で雌雄ともに死亡でしたり嘔吐、体重増加抑制、摂餌量減少等が認められておりまして、雄のほうでは精巣、前立腺の重量減少や未成熟等を記載しております。

こちらにつきまして、事前に事務局から御確認していたところがございます。31ページを御覧いただければと思います。【事務局より】としまして2点確認いただいておりますが、1点目につきましては、先ほど御説明のとおりですので、今回は議論しないということをお願いしたいと思います。

②ですけれども、30 mg/kg体重/日の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、一般状態の変化等が認められていますけれども、いずれも4又は13週ごとにデータがまとめられておりまして、投与初期に発現しているかが不明であるということから、ARfDのエンドポイントとしない案としてお伺いしておりました。

先生方からは、いずれも御同意の御意見をいただいております。

また、ページをお戻りいただきまして、所見のところにつきまして、先生方から幾つかコメントをいただいております。まず、30ページの9行目、川口先生からコメントをいただいております、その上の4行目から6行目のところです。精巣及び前立腺の重量減少

であったり、所見につきまして、体重増加抑制に伴う二次的な影響と記載しておりました。そちらにつきまして、抄録等を確認いただきまして、心臓、肺、脾臓、精巣の絶対重量の減少が体重増加抑制の直接的な結果と考えられたと抄録では記載されておりました、精巣、前立腺の重量変化や組織所見は体重増加抑制の二次的影響でしょうか。被験物質投与の影響は考えなくてよいかということで、当日御審議お願いしますということでいただいております。

重量につきましては、抄録の196ページにまとめられておりました、そちらを見ていただきますと、絶対重量につきましては御指摘いただいたとおり心臓、肺、脾臓、精巣に影響、有意な減少が認められておりました、比重量につきましてはいずれも影響がないということで結果が出ておりますこと等を踏まえまして、二次的な影響と判断してよいか等、御議論いただければと思います。よろしくお願いいたします。

それから、精巣の所見につきましては、表19で長野先生からもコメントをいただいております、そちら、精巣の未成熟と精子形成低下、前立腺未成熟につきまして、毒性所見として記載するかどうかにについて議論したほうがよいということでございまして、理由としましては、31ページの上のところでございますが、精巣未成熟と前立腺未成熟が各1匹に認められた所見ということと、精子形成低下はほかの1匹に認められた所見ということで、さらに精巣の精子形成は中程度であるが、精巣上体の精子数が減少しているという所見ということでして、こちらについても御議論いただければと思います。よろしくお願いいたします。

次の試験を御説明いたします。31ページ、3行目から2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。こちらにつきまして、結果としましては、40 mg/kg体重/日投与群の雄で体重増加抑制や摂餌量減少等が認められておりました、また、雌では20 mg/kg体重/日以上で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められております。無毒性量としましては、雄で20、雌で10 mg/kg体重/日という結果でございました。発がん性については認められなかったと記載しております。

こちらの試験につきまして、事前に御確認いただいているところが2点ございまして、まず①ですけれども、この試験につきまして、中間と殺群は設定されていないのですけれども、慢性毒性試験の試験項目がおおむね充足されているということもありまして、併合試験とする案としております。また、供試毒物につきましては、ガイドラインを満たしておりますけれども、最終生存率や個体数というところを踏まえまして、発がん性についても評価可能とする案としておりました、扱いについてお伺いしております。

それから、2つ目としまして、40 mg/kg体重/日投与群の雄、20 mg/kg体重/日投与群以上の雌における体重増加抑制と摂餌量減少につきましては、13週ごとにデータがまとめられているということで、投与初期に発現しているかわからないということで、ARfDのエンドポイントとしない案としておりました。

そちらの2点につきまして、川口先生、高橋先生、長野先生からは御同意の御意見をい

ただいております。

続いて、その下の9行目からマウスの発がん性試験でございます。結果としましては、ページをおめくりいただきまして、33ページの表22に毒性所見を記載しておりまして、雌雄ともに、雄では20 mg/kg体重/日以上で、雌は40 mg/kg体重/日で体重増加抑制が認められておりまして、無毒性量が得られております。発がん性に関しましては雌雄とも認められておりませんので、発がん性は認められなかったと記載しております。

こちらの試験につきましても、供試動物数についてガイドラインを満たしていないということでございましたけれども、最終生存率や個体数から発がん性について評価可能とする案としておりまして、試験の扱いについてお伺いしておりました。川口先生、高橋先生、長野先生からは、いずれも発がん性について評価可能ということで御同意をいただいております。

慢性毒性試験まで、以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

では、29ページの慢性毒性試験及び発がん性試験で、最初のサルの試験ですけれども、31ページの事務局からのことに関して、最初のコリンエステラーゼ活性に関しては、20%をどうするかということに関して、これも先ほどありました神経毒性の専門の先生に意見を聞くということですのでよろしいですね。

2番目のARfDのエンドポイントとしませんでしたということに関しては、3名の先生から同意するということですので、西川先生もこれに関してはよろしいでしょうか。

○西川専門委員

オーケーです。

○本間座長

ありがとうございます。

ページをもとに戻っていただいて、川口先生と長野先生から少し議論が必要だということをお伺いしています。これは同じ部分でしょうか。精巣、前立腺の、ちょっと違うのですか。

川口先生のほうから最初の二次的な影響と捉えてよろしいかどうかということについて、少し説明をお願いしますか。

○川口専門委員

事務局からもありましたけれども、抄録の196ページに臓器重量の表があります。それを見ていただきますと、下のほうに精巣、前立腺とありまして、絶対重量、それぞれ有意な低値。すみません。絶対重量に有意差を持って低下しているのは精巣だけですね。ただ、体重比、そのほか前立腺の重量も減少しているということで、これは絶対重量も相対重量も減っているので、被験物質投与の影響を考えたほうがいいのかということで、まず提案させていただきました。それから、組織所見も認められているので、被験物質の影響は否定できないのではないかと考えました。

○長野座長代理

私のほうは、今の４行目から６行目までの文章は、精巣と前立腺の重量が下がったと、それから組織変化があるということで、二次的な影響という文章を作ったのです。ところが、表19の中では重量の減少あるいは組織変化ともに毒性所見として入っている。ということは、上の４行目から６行目までの文章はどういう意味なのかなということです。つまり、毒性影響とするのかしないのか、わからないという疑問で提起しました。

○本間座長

ありがとうございました。

要は、この部分を毒性影響とするかどうかということが論点だと思いますけれども、ほかの毒性の先生、どのようにお考えでしょうか。

西川先生、どう考えますか。

○西川専門委員

高い用量の変化であるので、これを表に残してもよいというような気もしますが、ただし、その説明として体重増加抑制に伴う二次的な影響であると明記してあるので、削除してもよいかという考えもあるし、どちらでも結構です。

○本間座長

高橋先生はどうですか。

○高橋専門委員

私も、これを体重増加抑制の二次的な影響だけと捉えるのは難しいような気もしていますね。なので、やはり被験物質の影響ではないかというふうにも考えられると思います。

○本間座長

一つは文章の整合性がとれないということと、もう一つは、これが本当に毒性影響なのかどうかということだと思いますけれども、後者の部分に関しては、毒性の先生、これは毒性ととるべきかどうかということをまず考えていただきたいのですが、どうぞ。

○西川専門委員

メカニズムを考えると、前立腺とか精巣に影響が来るとは思われませんが、先ほど申し上げましたように高用量の変化でもあるし、別に残しても大きな問題はないかなと思いました。

以上です。

○本間座長

ということは、二次的な影響ということをもしろ削除したほうがよろしいということですね。

○西川専門委員

そうですね。私はどちらかというとそちらのほうがいいかと思います。

○長野座長代理

私は、重量に関しては有意差はほとんどないのですけれども、３例の試験ですから、別

に統計は関係なくて、絶対重量と比重量が両方とも下がっているので毒性影響とせざるを得ない。それに対して組織影響、組織所見ですけれども、精巣の未成熟と前立腺の未成熟、これは両方とも1匹なのですね。3匹中の1匹だけの変化で、その動物が実は重量が低いので絶対重量と比重量の減少も実は起きているのです。

それから、もう一つの変化の精子形成の低下と書いてあるのですけれども、精子形成の低下はコントロールは2匹精子形成の低下があって、ただし、片側性ということで自然発生。それに対して高用量のほうは1匹だけ精子形成の低下と書いてあるのですが、これの所見は組織所見を見てみると、31ページに記載しましたように精巣の精子形成は中程度であるけれども、精巣上体の精子数が減少しているという所見が書いてあるだけなのですね。右か左かも書いていないし、一側性かどうか書いていないという所見なので、特にこれが精子形成の低下というような所見をとるまでもないような変化だなと思いました。

ですから、ここに関しては、精巣と前立腺の重量の減少、これだけは表19に残しておいて、それ以外は取ってしまったほうがいいのかと。あと、この文章自体も要らないと思いました。

○本間座長

長野先生としては、この表から精巣未成熟及び精子形成低下と前立腺未成熟を削除すると。

○長野座長代理

あと、4行目から6行目の文章も要らない。

○本間座長

これも全て削除。

西川先生、それはどうですか。

○西川専門委員

私もそれでいいかなと思います。基本的にはどちらでもいいのですけれども。

○本間座長

川口先生、いかがでしょうか。

○川口専門委員

3例中1例だということを見逃していましたし、ひょっとしたら、たまたま3例中1例が未成熟であったというか、成長し切らなかっただけかもしれないので、直接影響ではない可能性も長野先生が言うとおりにあると思います。なので、長野先生の意見で結構です。

○本間座長

高橋先生はいかがでしょう。

○高橋専門委員

すみません。私の意見より、代田先生の御意見をお伺いしたいのですが。

○本間座長

そうですね。代田先生、お願いします。

○代田専門委員

あまりサルの仕事はしたことがないので正確なことをお伝えできるかどうかはわかりませんが、報告書を見ますと、このサルは2.5歳以上のものを使っていると報告書に書かれているので、2年間というと、解剖の時点で4.5歳ぐらいになるかと思うので、正常であればみんな性成熟しているのだろうと思います。所見として、精巣に精子がなかったという所見と、精巣上体のほうになかったという所見が1例ずつありました。これは無関係な所見というよりも、想像するに、精巣で産生された精子が精巣上体に到達するのにある程度の時間がかかるので、そこのところが遅れていて、つまり発達が遅れていたりすることと同じようなくくりになるのかなと思います。

それから、重量も低下しているので、かなりシビアな影響が個体全体にあったのだろうということは想像がつきます。

あと、体重そのものも対照群の3分の1ぐらい、半分以下になっているので、かなり厳しかったのかなと。そうすると、2年間にわたりそういった厳しい状況が続いて、発達すべきものがなかなかうまくいかなかったという理解になるかと思います。それを二次的な影響と言い切れるかどうかはちょっと自信がないのですが、被験物質の影響としてそういったものはあるかもしれませんが、それは恐らく精巣をアタックするというよりは、全体的に発育、進行すべき性成熟を抑制したと理解するほうがわかりやすいかなと思います。

いかがでしょうか。

○本間座長

中島先生。

○中島専門委員

すみません。サルは全くわかりません。2歳のサルと言われても全然想像もつきませんので、申しわけありません。

私はちょっと思ったのですが、アダルトになってから体重増加抑制があつて、それで精巣の重量は変わってくるものなのですか。

○吉田（緑）委員

変わります。

○中島専門委員

それは全体的に小さくなるということですか。

○吉田（緑）委員

大きくなる。

○本間座長

では、これは長野先生の意見ということでよろしいですか。

では、長野先生が最後に言いましたように、4行目の1パラグラフの3行を削除。そして、表19の30 mg/kg体重/日の下2つの項目を削除ということでよろしいですか。

ありがとうございます。

アセチルコリンに関しては、後でまた意見を専門家に求めるということにします。

○横山課長補佐

先生、恐れ入ります。親委員の先生からいただいたコメントが1点ございまして、説明させていただきます。

○町野専門職

今のサルの所見なのですけれども、1点御確認いただきたいところがございまして、雄の体重についてなのですが、こちらはデータを机上配布資料2-3という形で御用意しております、御確認いただければと思います。

配布した資料につきましては、まず、サルの雄の体重のグラフを御用意しております。それから、裏には個体別の体重のデータを記載しております。

グラフのほうを御覧いただければと思うのですけれども、こちらはそれぞれの投与群の体重の推移を表したグラフですが、一番下の30 mg/kg体重/日のデータにつきましては明らかに下がっているということで、こちらは毒性所見としております。

3 mg/kg体重/日投与群のデータにつきまして、その上の線がその結果になるのですけれども、こちらは最終のところでも体重としまして少し低下しているような状況でして、増加量としますと3 mgのところは対照群と比べまして78%のデータとなっております、20%以上増加量が低下していることもございまして、3 mg/kg体重/日投与群の雄につきましても毒性としたほうがよろしいか、念のため御確認いただければと思います。よろしくお願いいたします。

○本間座長

今の机上配布資料2-3のグラフを見て、4匹と言っていましたか。

○町野専門職

4例です。

○本間座長

この3 mg/kgの僅かな減少を毒性ととるべきかどうかということですが、毒性の先生、御意見をお願いします。30は明らかに抑制されていますね。これは雄だけです。

○長野座長代理

私は、1群4匹の試験ですから、はっきりした30 mg/kgだけの変化、体重増加抑制だけ記載すればいいように思いました。これは平均値ですが、個体別のグラフが別にあります、それを見るとかなりばらついているのです。コントロールでも一番低いのは3 mg/kgの平均値と同じぐらいのデータなので、特にこの3 mg/kgまで体重増加抑制があるという評価までしなくていいと思いました。

○本間座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

申しわけありません。私が先生方に考えていただきたいなと思いましたが、30 mgの次が3 mgで公比が10あるということと、30が雌雄ともにリーサルドーズなのですね。雄は1匹死んでいて、雌も2匹死んでいるということで、どのあたりが実際の最小毒性量なのだろうかということもございまして、3とみましたら、このテーブルで見ますように1 kgぐらいずつ各個体とも対象群に比べて低いような感じでして、トータルとして1 kgというのはどう見るか。

今、長野先生がおっしゃったように、確かに個体別に見るとそういう御意見もあるかもしれないし、ここはこの値がこの剤についての多分一番低い用量ということで無毒性量になってくるので、health-based guidance valuesにはねてきますので、ここは今日決定できないとしても、サルということの重要性と、体重増加抑制というのはほかの剤につきましても共通してみられる毒性所見だと捉えられますので、先生方に一回見ていただいてと思ひまして、事務局に用意してもらいました。

○本間座長

どうぞ。

○高橋専門委員

コントロールに比較して20%ぐらいですよ。そうすると普通は影響だと思います。私は影響かなと思います。

○西川専門委員

私も、20%以上の体重増加抑制ですから、毒性としても間違いはないかなと思います。

○本間座長

川口先生、どうですか。

○川口専門委員

42ページ、43ページに表26で無毒性量の一覧がずらっとあるのですがけれども、ざっと見て無毒性量は大体2桁で書いてあるのです。サルの無毒性量が0.3ということになるのですかね。飛び抜けて低くなってしまっているのですがけれども、それも加味して、何かちょっとまだ頭が混乱しています。

○本間座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

川口先生の御懸念につきましては、この試験は公比が10という大きな試験でもありますので、ネライストキシンの3剤を最後に全部終わった後で横並びに見ていただいて、エンドポイントで一番センシティブなのは何かあったとか、そういうことも含めて最後にどれを選ぶかということは、また先生方で御議論いただくマターかなと私は思っています。現在は、どこから影響があるかというのをまず先生方の御忌憚のない御意見をというように思いますが。

○本間座長

ADIの根拠にするかはまた別としておいて、毒性ととるかかどうかということですね。

長野先生、どう考えますか。

○長野座長代理

私は、これは要するに4例という例数から考えて、きついかないと。ADIの根拠としてかなりきつくなると思います。

○本間座長

ADIの根拠はまた考えるということですので、ただ、それが毒性の影響かどうかということをお考えください。

○長野座長代理

毒性とは言えない。

○本間座長

どうぞ。

○川口専門委員

今、抄録の188ページで摂餌量を確認したのですが、雄の3.0では、一応摂餌量も有意に減ってはいますというところだけ見つけましたが、それをどう考えていったらいいか。

○本間座長

そんなに大きな減少ではないですね。

○吉田（緑）委員

あともう一つは、もしこれを影響だとしても、全くそのほかの影響がみられない、あるいは、恐らく無毒性量と毒性量の近い値にあると、もし3.0を毒性量とした場合に、これはすごくシビアな毒性所見なのか、それとも、サルですから血液検査も繰り返ししておりますし、ほかの検査項目も、そのほかには何もないということですね。病理の所見も最終解剖でないという、そのあたりも含めて先生方に総合的な御判断ということになるのかなと思うのですけれども。

○中島専門委員

サルの成長曲線はないのですか。

○本間座長

どうぞ。

○高橋専門委員

玉井先生にお伺いしたいのですが、この物というのは、よくサルの試験では吸収がばらつくことがあるのですが、どう思われますか。動態的に、例えば腸管での吸収、CYPで壊される可能性が高いとかそのようなところ。

○玉井専門委員

代謝はちょっとはつきりわかりません。ただ、ラットの試験などで言うと、結構腸管に高濃度にありますね。今それを見ていたのですけれども、そういうところからのダメージ

があつて、そして吸収がよくなくなるとかはあるのかなと思って見ていたのですけれども、その辺の関連は今、何とも言えません。

○本間座長

ネライストキシンの出方については、3 剤ともかなり特徴があると聞いていますけれども、何かその辺の情報はあるのですか。

○横山課長補佐

すみません。もう一度お願いします。

○本間座長

今、3 剤あるではないですか。最終的にはネライストキシンになるのだろうけれども、その出方というか、代謝の速さとかそういったようなもの。先ほどの表に何か書いてありましたか。

○横山課長補佐

動物体内運命試験の、例えば今日御審議いただいているカルタップを御覧いただくと、ネライストキシン自体は、親化合物のカルタップは基本的に血漿中からは出ていませんで、ネライストキシンも体の組織などからは非常に僅かなものしか出ていません。ただ、そのネライストキシンの後に代謝してくるようなものが比較的高い割合で残っているのかなと思つていまして、それは既に審議していただいているチオシクロラムのほうも同様であつたのではないかと思います。また改めて代謝の先生の御意見をいただければと思います。

○本間座長

ありがとうございます。動物体内でも違う。

さて、では、毒性所見ととるかどうかということですが、ADIのことはまた別に考えて、ここは重要なポイントではないかと思つています。

今、長野先生としては、これはばらつきが多いのでとる必要はないと。ほかの3 人の先生は、20%ぐらい差があるということで、投与による影響と考えてよろしいのではないかということだと思つています。どうしましょう。

○長野座長代理

個体表を見ますと、コントロールが4 匹いて、3 匹は結構順調に上がっているのですね。1 匹はやや低迷しているというグラフなのです。それで、3 mgの4 匹というのは、その一番低い動物とほかの3 匹との間ぐらいのところをずっといつているのです。そういう意味で、やや低いかなという気はしますが、特に何かの要因で下がったというふうには私はみえていないということです。

この3 mgの特徴としては、試験の中間ぐらい、1 年目ぐらいからほかの群に比べて、ほかの群という対照群と0.3 mgに比べて増加の程度がやや鈍ってくるかなという傾向はあります。

○本間座長

はい。

○西川専門委員

このラット、マウスの試験を見ても、体重への影響は結構目立っているのです。したがって、このサルの試験の3 mgのところだけ毒性にしないというのはどうかなと思います。印象ですけれども。

○吉田（緑）委員

事務局にお伺いしたいのですが、今日の机上配布資料だと、プレドージングと104週の最終の個体を机上配布してくださったのですけれども、今、西川先生がおっしゃったように、ちょうど投与して半年過ぎ、40週ぐらいから伸びが悪くなっているような平均したグラフなものですから、こういうのはいわゆる本当にクロニクエフェクトと言われると、確かにというパターンでもあります。

なので、私は、これはひょっとしたら毒性かなと思って事務局に用意していただいたのですが、サルでばらつきが多いということはありますけれども、やはり途中で伸びが若干鈍くなっているというのは否めないかなと、確かにこのグラフは表しているようには思います。

○高橋専門委員

先ほど西川先生もおっしゃったように、体重への影響はやはりあるということと、もう一つは、サルの場合はばらつきが大きいと長野先生がおっしゃって、そのとおりだと思います。ただ、例数が少ない場合、統計的に難しいとなった場合は、それはもう診断学に持っていくしかないかなと。とすると、その中で幾つかの動物の伸びが低くなっていていっているのは影響としてあって、その差というのは、私は動態的にサルの場合、よく入る、入らないというのがあるのです。入る、入らないというのは、要するに吸収のされ方が個体によってすごく差がある場合があるので、そういう影響も幾つかあって、このような影響になっているのではないかなと。

診断した場合は、何例かの中でこのような体重増加抑制が出ているので、やはりこれは影響としたほうがいいのかないかなというのが私の印象です。

○本間座長

どうでしょうか。ADIの根拠にするかどうかというのはまた別の議論にすることということで、投与による影響ととっていつてよろしいでしょうか。

○長野座長代理

188ページの体重の増加の割合について、一番上の表の雄の3 mgの78%、これが今、問題になっているのだと思うのですけれども、雌のほうを見ると逆に131%ですね。3割増えている。それを考えると、このぐらいの差というのは、私はバリエーションとしてあるような気がするのです。

○本間座長

確かにね。

○横山課長補佐

先ほど中島先生からサル成長曲線の話もありましたので、個体別の体重のグラフがありますので、念のため先生方に御覧いただければと思います。タブレットのファイルがいっぱい並んでいる画面を御覧いただきたいのですが、「カル027慢性毒性試験サル」というファイルです。このファイルのページのうちの124分の57ページから情報がありますので、御覧ください。まず、57ページが雄のコントロールで、どうもコントロールのほうでもすごく大きくばらついているようですので、御覧ください。

○吉田（緑）委員

長野先生、よろしいですか。今、事務局からのグラフを拝見していると、3 mgの雄というのはほかの群に比べて、比較的ばらつきがないのですね。例えば、これは影響量ではないですけども、雌の0.3の1匹などはほぼ横ばいだったりする。だから、サルはそのぐらいのものということなのですかね。なるほど。

○本間座長

もともと個体差があるので、ゼロからの増加率で計算したらどうなるのですか。そういったことはあまりしないですか。

○高橋専門委員

多分それでいいと思うのですが、これは途中で変わってきているので、そのところで何か移動平均みたいな感じでゲインをとらないとわからないと思います。

○横山課長補佐

そうしましたら、今、増加率というお話がありましたので、増加率でもう一度整理して、統計検定までやりますと申請者のほうに確認することになりますけれども、次の部会までに準備いたしましょうか。

○本間座長

どうでしょうか。ほかの先生、それは特に意味がないですか。

○高橋専門委員

ゲインをとって、多分これは時間的な部分も入れないとならないと思うのですが、それは結構大変な作業ではないですか。どうもこれを見ていると、3の場合は50週を超えたぐらいのところからの変化がある、そこに変曲点があるようなので、結構大変な作業ですね。最初と最後だけだとわからないかもしれません。

○中島専門委員

使っているサルの週齢というのは、スタートポイントは全部同じ週齢を使っているのですか。

○吉田（緑）委員

違いますよね。それだけを集められませんし。

ただ、このラボは、イヌもサルも比較的実績のあるラボではあろうと。pre-GLPですけども、そういうことでデータは比較的信頼できるデータというふうに私は思っています。

○中島専門委員

そうすると、でも、成長期がずれてしまうようなサルを使っている場合、なかなか比較は難しいですね。

○吉田（緑）委員

でも、それは多分、 $n=4$  しかできないサルとかイヌについては全て同じですので、そこはもう先生方のエキスパーティーズで、決めていただくしかないというパターンになりますね。ばらつきのあるものというのは、いつもいつも同じですね。

○中島専門委員

1 歳違ったら随分。これは2.5から3.5歳と書いてありますから。

○吉田（緑）委員

そう。1 歳違いますから、成長曲線がね。

○中島専門委員

キャッチアップの時期がずれてしまうと、比較の時期はなかなか難しいですね。

○佐藤委員長

サルは個体ごとにケージで飼うのですか。

○吉田（緑）委員

多分そうだと思います。

○佐藤委員長

そうすると、いじめはないのね。

○横山課長補佐

高橋先生の話に戻りますと、時間、週ごととか月ごとの経時的な増加量を表にして、検定結果は例数が少ないので、そこを採用するかどうかはエキスパートジャッジでやっていただくのですが、まずは量を御覧になりたいということで、一度、そういう集計ができるか確認するという事でよろしいでしょうか。

○高橋専門委員

私は結構でございます。

○吉田（緑）委員

今、サルのエージが1 年違うので、それもあるんで、そこで結論が出ますかね。1 年違うと成長曲線が違いますよね。

○中島専門委員

サルはちょっとわかりませんが、人の発達に外挿してみると、やはりスタート時点が5 歳の子供と7 歳の子供を比べるというのはあまり意味がないような気がします。すみません。サルだと1 年の差というのがどのぐらいなのか、ちょっとわかりませんが、せめてこの個体は何歳だったかとか、スタート時点が何歳だったかというのがわかれば少しは情報になるのかもしれない。

○横山課長補佐

開始時点の年齢ですとか増加量といったものを踏まえて、検体投与の影響についてどう

考えるか、申請者のほうに考察を求めてもよろしいでしょうか。

○本間座長

そうしましょう。そうでないと進みませんから、とりあえず申請者にどう考えるか、どう評価できるかというのを聞いてみましょう。いろいろな解析をお願いするということで。

○中島専門委員

グラフも何歳からスタートして、そして何か月から何か月の間に投与したというのがわかれば、もう少し。

○横山課長補佐

開始時の年齢が違うことに懸念があるということと、増加量をみたいと思っているということを伝えて、説明の仕方は申請者の方で考えていただくということでもよろしいでしょうか。

○本間座長

では、今の点に関しては申請者に問い合わせるということにいたします。

本日は時間がありませんので、もうこれ以上進みません。33ページの生殖発生毒性試験からは次回にしたいと思います。

○玉井専門委員

先ほど高橋先生から動態の質問というかコメントをいただいたので、これはラットで吸収が90数%もあるということで、ほぼ100%吸収されて、吸収がいいので、そういう化合物は種差があまり出ない可能性が高いと思うのが1点。ただ、これは分解されているので、そこをどう評価していいかは全くわからない。

あと、ラットの場合には1 mg/kgと25 mg/kgと結構ドーズを変えてやっても、普通、多くの剤はドーズを上げると溶解度が悪くなって吸収が下がるのですが、この場合はいずれのドーズでも高い吸収を示しているので、多分、30まで上げたとしても溶解していて、同じような吸収動態が起こっているのではないかと、ここからは推定しますというコメントです。

○高橋専門委員

溶解度がいいので、種差は出にくくて、あとCYP。

○玉井専門委員

溶解度がいいのは、ドーズを変えても同じような吸収率が期待できるのではないかと思います。もともとの吸収率が非常に高いので、吸収自身は差が出にくいのではないかと想像します。それだけです。

○高橋専門委員

ありがとうございます。

○本間座長

ありがとうございました。

では、事務局から。

○横山課長補佐

生殖発生毒性試験の部分で、あらかじめ事務局のほうで次回までに調べておくようなことがございましたら、御指示ください。

○本間座長

代田先生、中島先生、何かありますか。

○代田専門委員

コメントに書いたのですけれども、妊娠の起算日が精子確認日が1日だったので、シフトして表記していただいた。そうすると、いつもの発生毒性試験と比べると1日前になってしまったようにもみえるのですが、そうすると終わりの部分、最終日のところがかかるかどうか、いかがなものなのかというところについて、申請者に確認をしていただけますでしょうか。

○横山課長補佐

妊娠何日からの投与であったかというところ。

○代田専門委員

というのは報告書を私も見たのですけれども、事務局がおっしゃっているとおり1日としっかり書かれていたので間違いないのだろうと思うのですが、そうすると、シフトすると、ほかの報告書と比べていただくとわかると思うのですが、発生毒性試験の投与の最終日の妊娠日が通常の発生毒性試験より1日早くなっている。早く始まって、早く終わっているということになっているものですから、それについては次回またこちらで評価したいと思いますけれども、何か特に、ほかの試験でそういったものがあるかどうか見ていただければ。ちょっと早目に終わった試験でも評価されているかどうか。

○横山課長補佐

わかりました。まずは次回の部会で御紹介させていただきます。

○本間座長

よろしくお願いします。

申しわけありません。座長の不手際で、今日は途中までとなってしまいました。

その他、事務局から何かございますか。

○横山課長補佐

日程でございます。本部会につきましては、次回は2月6日水曜日、幹事会につきましては1月25日金曜日を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○本間座長

ありがとうございます。

何かほかにありますか。ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。

以上