

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第82回会合議事録

1. 日時 令和元年6月7日(金) 14:00～17:00

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

- (1) 農薬(プロフラニリド)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)

浅野座長、平塚座長代理、赤池専門委員、篠原専門委員、清家専門委員、
藤本専門委員、中塚専門委員、森田専門委員

(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、永川課長補佐、横山課長補佐、
宮崎係長、塩澤係長、福地専門官、瀬島専門職、藤井専門職、町野専門職、
清水技術参与

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 プロフラニリド農薬評価書(案)(非公表)

資料3 論点整理ペーパー(非公表)

机上配布資料 プロフラニリド参考資料(非公表)

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、第82回農薬専門調査会評価第一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、評価第一部会の専門委員の先生方8名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を浅野座長にお願いしたいと思います。

○浅野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（プロフラニリド）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、プロフラニリド農薬評価書（案）。

資料3として、論点整理ペーパー。

また、机上配布資料を2点御用意しております。

机上配布資料1が、確認事項に対する回答資料。

机上配布資料2が、本剤は副腎の空胞化が出ておりまして、それに関する参考資料になります。

資料は以上でございます。

不足等ございましたら、事務局までお申し付けいただければと思います。

○浅野座長

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。

以上です。

○浅野座長

先生方、提出いただいた確認書につきまして相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○浅野座長

それでは、農薬（プロフラニリド）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含めて、事務局より説明いただけますでしょうか。

○藤井専門職

資料2を御覧ください。農薬評価書（案）プロフラニリドでございます。

審議の経緯でございますが、3ページをお願いいたします。本剤につきましては、本年2月に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請があったものでございます。

6ページをお願いいたします。本剤の概要でございます。

用途は殺虫剤となっております。構造式については7ページの1行目から記載のとおりでございます。

開発の経緯でございますが、本剤は新規骨格を有する殺虫剤でございまして、昆虫のGABA受容体に作用し、クロライドイオンへの神経細胞への流入を疎外することによって、殺虫活性を示すと考えられているものでございます。

今回、農薬取締法に基づく新規登録申請及びインポートトレランス設定の要請がなされているものでございます。海外では、まだ登録はされておられません。

8ページをお願いいたします。安全性に係る試験の概要です。

まず、ラットの動物体内運命試験について、11行目から記載をしております。①吸収です。まず、単回投与の血中濃度推移について、14行目からの記載となっております。パラメータについては表2のとおりです。b-ベンゼン環プロフラニリド投与群では投与4～12時間後、c-ベンゼン環標識体投与群では投与0.5～2時間後にC_{max}に達したというところで、いずれの標識体投与群においても、C_{max}及びAUC_tについて、用量比に応じた増加は認められなかったという記載としております。

ページをおめくりいただいて、表2ですが、血漿中のパラメータについて網をかけさせていただいております。T_{1/2}とAUC_tにつきまして網をかけさせていただいております。

この点につきまして、平塚先生、篠原先生からコメントをいただいております。

平塚先生から、この部分につきまして、雄が雌に比べて大きいという性差について、その理由を御教示くださいというコメントです。

篠原先生からも、この部分につきまして、性差がここだけ極端に大きいというコメントをいただいております。ドシエ43ページの表においては、雄は24～120時間で血漿中に放射能が認められるが、全血ではNDである。報告書のTable 15につきまして、48時間以降の血漿値のRSDが28%～110%であり、極端な高値のデータが入っている可能性があ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。

ここの性差につきまして、申請者のほうに確認をいたしまして、回答が出てきております。机上配布資料1を御覧ください。1枚目は表紙となっております。おめくりいただいた右上に別紙と書いているところが回答となっております。

回答の概要としましては、ページ1/2と書かれた一番下のところ、今回、性差が認められたことにつきましては、（1）高用量投与群の血漿中放射能濃度の定量限界、（2）とし

て血漿中放射能濃度の平均算出方法の2点が影響しているという考察でございます。

その次のページですが、表2としまして、高用量投与群のラットの血漿中放射能濃度の個体別、またその平均の値が記載されております。表2におきまして、高用量投与群の雌雄のラットのデータが示されております。48時間以降の雄では、0.678～1.800 $\mu\text{g eq./g}$ でしたが、定量限界未満を示す個体も認められたというところではあります。

一方、雌では定量限界未満を示す個体が多いものの、定量値を示す個体では0.560～1.780 $\mu\text{g eq./g}$ という結果でして、値だけ見ますと雄と同等の放射能が認められたというところではあります。

一方、本試験における高用量投与群の血漿中放射能濃度の定量限界につきましては、約0.6 $\mu\text{g eq./g}$ でございます。この値につきましては、48時間以降の血漿中放射能濃度と近いということから、48時間以降の雌雄で定量限界未満を示した個体の血漿中放射能濃度につきましては、実際は0.6 $\mu\text{g eq./g}$ を下回る程度であって、定量値を示した個体の放射能と大きな差はなかった可能性があるという考察がなされております。

また、その下に「また」としまして、平均の算出方法について記載がされております。各測定時点において定量限界未満を示す個体が50%以上ある場合、定量値を示す個体の数値にかかわらず平均を定量限界未満とし、当該測定時点の平均放射能濃度を0とした処理がなされております。

このため、雄と比較して、定量限界値を下回る血漿中放射能濃度を示した個体が多かった雌におきまして、 $T_{1/2}$ 、 AUC_t が小さく計算され、雌雄で差が認められたという考察となっております。

この回答につきましては、事前に平塚先生、篠原先生に御確認をいただきまして、申請者の回答については了解をいただいております。

また、あわせて、この回答の表1のパラメータに括弧書きがあると思っております。この括弧につきましては、パラメータ算出時の許容基準を満たしていないいわゆる参考値で記載がされているものですが、平塚先生、篠原先生から、この括弧を評価書案にも同様に記載をしてはどうでしょうかというコメントをあわせていただいておりますので、扱いについて御確認をいただければと思っております。

評価書案にお戻りいただきまして、9ページの5行目から反復投与の血中濃度推移でございます。こちらの結果は表3のとおりでして、投与4時間後に C_{max} となったというものでございます。

10ページの3行目から、吸収率でございます。投与後48時間の吸収率は、b-ベンゼン環標識体投与群では16.3%～22.9%、C-ベンゼン環標識体投与群では、低用量投与群では14.2%～18.8%、高用量投与群では2.27%と算出されております。

その下、10行目から分布です。まず、単回経口投与①ですが、結果については表4のとおりでして、腹部脂肪、副腎、甲状腺、肝臓、脾臓、精巣上体及び卵巣で比較的高い残留放射能濃度が認められております。

11ページ、表4の中ですが、篠原先生から、b-ベンゼン環標識体投与群の雌の投与4時間後のところ、子宮と全血の記載が重複しておりまして、削除の御指摘をいただいております。

12ページの3行目から、単回経口投与②の分布の試験です。結果は表5のとおりです。

こちらにも腹部脂肪で比較的高く認められ、また、雄に比べ雌で全体的に高いという傾向が認められております。

この試験につきまして、主要臓器及び組織における残留放射能の合計については、報告書から参照しておりまして、その点について、篠原先生から了解しましたとコメントをいただいております。

13ページの4行目からは、反復経口投与の分布の試験です。結果は表6のとおりでございます。

篠原先生から、10行目にコメントをいただいております。最終投与168時間後における残留放射能の合計につきまして、「消化管（内容物を含む）」を含めるのであればこのままでよいですが、もし除くのであれば数字が変わるところでございます。

通常、主要臓器及び組織における残留放射能濃度につきまして、内容物を含む消化管については記載をしていないところがございますので、本文中につきましても、今回消化管の値は除いたものとして、事務局で値を確認し、修正を行っております。御確認をいただければと思います。

14ページをお願いいたします。2行目から代謝の試験です。まず、単回経口投与の試験ですが、結果については表7、表8に示されているとおりでございます。血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中における主要成分としては、b-ベンゼン環標識体投与群では未変化体のほうか、代謝物B、E等が、c-ベンゼン環標識体投与群では、肝臓で未変化体が認められたほか、代謝物B、C/I及びG/Hが認められたところ です。

その後ですが、篠原先生から、「血漿及び腎臓中において」の後に、「代謝物B及びC/Iのほかにも」という言葉を補っていただいております。

また、18行目からですが、尿、胆汁中で未変化体は認められず、尿中では代謝物F、糞中では未変化のプロフラニドのほか、代謝物B及びCが認められたという結果でございます。

15ページをお願いします。表8の胆汁、尿及び糞中の主要代謝物をまとめた表の中でして、b-ベンゼン環標識体投与群の雄の①の糞の代謝物のところの記載です。未同定代謝物の数値に誤りがございまして、平塚先生、篠原先生から御修正いただいております。

また、16ページの10行目からの【事務局より】にありますとおり、微量代謝物について推定構造式が示されておりますが、特定されていないということから、評価書案では未同定代謝物とする案としておりまして、その点、平塚先生、篠原先生から御了解いただいております。

12行目からは、反復経口投与の代謝の試験です。こちらは糞中の代謝物について確認さ

れているもので、主要成分としては未変化体のほか、代謝物B及びCが認められております。

17ページの9行目から、排泄の試験です。まず、単回経口投与の尿及び糞中排泄でして、結果は表10のとおりです。排泄は比較的速やかで、主に糞中に排泄されたという結果でございます。

また、18ページの1行目から反復経口投与の試験について記載をしております。表11のとおりでして、こちらも主に糞中に排泄されたという結果です。

13行目から、胆汁中排泄試験について記載をしております。結果は表12にまとめているとおりでして、この胆汁中排泄試験と尿及び糞中排泄試験における糞中排泄率から、投与放射能は主に胆汁を介することなく糞中排泄されると考えられたという記載としております。

動物代謝について以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

そうしましたら、動物代謝を最初から見直していきたいと思えます。

8ページから始まりまして、9ページに表2があります。表2で単回経口投与の右端の雌雄の血漿中濃度の差が激しいというところですね。これに関しまして、平塚先生、篠原先生より質問が出て、申請者のほうに確認をしていただいた結果が机上配布資料に載っています。

この数値の差が大きかったということに関しましては、申請者のお話でよいでしょうか。

○平塚座長代理

結構だと思っています。

○篠原専門委員

それで納得しました。

○浅野座長

ということは、高用量投与群の血漿中放射能濃度の定量限界や血漿中放射能濃度の平均参照法の2点が影響するという事によろしいですね。

ありがとうございます。

そして、その中で、机上配布資料の1/2の表1、血液中の薬物動態パラメータの表に関しまして、括弧づけの表全体に関する取り扱いに関しましては、どのようにお考えになっているか、お話しいただけますでしょうか。

お願いします。

○平塚座長代理

先ほど事務局のほうから御説明いただきましたように、別紙の1/2の表1の括弧で記載されている欄外の注に書かれているような数値でありますので、したがって、評価書の表2についても、それと同様な記述が必要ではないかと考えました。

○篠原専門委員

私もそれに賛成です。

○浅野座長

では、記述方法等に関しましては、事務局のほうで修正するという事で大丈夫でしょうか。

どうもありがとうございます。

続いて、11ページの表中や、幾つか数値や記載に誤りがあるところを、篠原先生に修正していただいております。

13ページの15行目も、「消化管（内容物も含む）」を除いた値で修正されていますので、篠原先生、この数字でよろしいでしょうか。

14ページ、15ページの表中のあたりも、篠原先生に正しい値に修正いただいております。

16ページの16行目、【事務局より】というところで、事務局からの提案に関しまして、平塚先生、篠原先生から、ともに了解をいただいているところです。

この部分は大丈夫ですか。

○篠原専門委員

はい。

○浅野座長

今、御指摘いただいているところはそのぐらいなのですが、追加でコメント等がありますでしょうか。

○篠原専門委員

ございません。

○平塚座長代理

特にありません。

○浅野座長

ほかの先生方は、この点、特に気になるところは大丈夫ですか。

どうもありがとうございました。

そうしましたら、植物体内運命試験の説明をお願いします。

○藤井専門職

19ページの5行目から植物体内運命試験です。

その前に、【事務局より】としまして、植物体内運命試験全体的に用いられた製剤の剤型につきましては、評価書案ではフロアブル剤という記載としておりまして、その点、清家先生から了解しましたとコメントをいただいております。

6行目から水稻の試験ですが、結果は表13のとおりでございます。いずれの試料においても、主要成分として未変化のプロフラニリドが認められております。ほかに代謝物B及びCが認められておりますが、いずれも10%TRR未満という結果でございました。

20ページの10行目から大豆の試験でございます。結果は表14のとおりでして、この試験におきましても、茎葉部、乾燥茎葉における主要成分として未変化のプロフラニリドが認

められており、代謝物B及びCが認められていますが、いずれも10%TRR未満という結果でございました。

21ページの表14の中、大豆の試験の結果ですが、清家先生から、b-ベンゼン環標識体の1回目散布35日後の表面洗浄液におけるブロフラニリドの値につきまして、御修正いただいております。

21ページの6行目から、大根を用いた試験です。結果は表15のとおりでございます。この試験でも、結果としまして葉部における主要成分としては未変化のブロフラニリドが認められており、代謝物B及びCについては認められていますが、いずれも10%TRR未満という結果でございました。

また、この葉部において、処理放射能の大部分は表面洗浄液中に認められたという結果でございます。

23ページの3行目から、キャベツの試験です。結果につきましては表16のとおりでございます。こちらも処理放射能の大部分は表面洗浄液中に認められており、主要成分として未変化のブロフラニリドが認められております。やはり代謝物B及びCが認められていますが、いずれも10%TRR以下という結果でございました。

24ページの3行目から、トマトの試験です。結果につきましては表17のとおりでございます。この試験におきましても、成熟期の葉部及び果実における主要成分として未変化のブロフラニリドが認められており、代謝物B及びCについては10%TRR未満という結果でございました。

25ページの6行目から、お茶を用いた試験です。この試験については、移行性確認試験もあわせて行われております。結果については表18のとおりでございます。主要成分として未変化のブロフラニリドが認められており、代謝物B及びCについては10%TRR未満という結果でございました。

また、茶樹における処理放射能の移行性については低いと考えられたという結果でございます。

26ページの16行目からは、植物における主要代謝経路のまとめを記載しております。

27ページをお願いいたします。4行目から土壤中運命試験です。

まず、好氣的土壤中運命試験①です。結果については表19のとおりでございます。複数の未同定分解物が認められているという結果で、推定半減期としては、b-ベンゼン環標識体投与群で137日、c-ベンゼン環標識体処理群で169日とそれぞれ算出されております。

清家先生から、20行目の102%TARと記載をしておりますが、その点について104.77%TARではないでしょうかというコメントをいただいております。改めて報告書を確認いたしまして、この滅菌土壤区における試験終了時の抽出各群の総残留放射能は104.77%TAR、そのうち未変化のブロフラニリドにつきまして102.39%TARであることを確認いたしました。御確認いただければと思います。

また、28ページの4行目から好氣的土壤中運命試験②でございます。結果は表20のとおり

りで、こちらはa-ベンゼン環標識体を用いておりますが、推定半減期は348日と算出されております。

29ページをお願いいたします。3行目から土壌吸脱着試験です。結果につきましては、表21のとおりでございます。

こちらの試験、国内土壌の採取地につきまして、報告書から確認をしております、清家先生からその点、確認をいたしましたコメントをいただいております。

また、15行目から水中運命試験です。まず、加水分解試験につきましては、表22のとおり、結果がまとめられております。加水分解に対しては安定であると考えられたという結果としております。

30ページの3行目からは、緩衝液を用いた水中光分解試験です。こちら、光照射区では分解物C及びDが認められております。暗所対照区では、未変化のプロフラニドは試験終了時に90%TAR以上認められたという結果でございます。

31ページをお願いいたします。6行目から土壌残留試験です。結果につきましては表25のとおりでございます。

15行目から、作物等残留試験でございます。まず、作物残留試験ですが、今回、国内と海外の試験について、それぞれ提出されております。国内においてはキャベツ、白菜等を用いて、プロフラニド並びに代謝物B及びCを分析対象化合物として行われております。

結果は別紙3のとおりでして、69ページからとなっております。

79ページを御覧いただきたいのですが、別紙3につきまして、最大値及び含量については、報告書から参照しております。その点について、清家先生から了解しました、特にコメントはありませんとコメントをいただいております。

31ページにお戻りいただいて、作物残留試験の結果ですが、プロフラニドにつきましては、採集散布1日後に収穫されたサラダ菜の6.13 mg/kgという結果でございます。

代謝物Bについては0.02 mg/kg、代謝物Cについては、こちらも大根の葉での0.01 mg/kgという結果でございます。

海外では、ばれいしょを用いた試験が行われております。結果は別紙4のとおりでございます。

また、32ページの7行目からは推定摂取量について記載をしております。結果については表26、別紙5のとおりでございます。

作物等残留まで以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

19ページに戻っていただきまして、製剤の剤型につきましては、評価書案ではフロアブル剤と記載されているということで、清家先生から御了解いただいているところでございます。

21ページ、数値の間違いを正していただいているところです。

次にコメントがあったのが、28ページの2行目です。清家先生から、27ページの20行目の数値に関しまして、104.77%TARではないでしょうかという御質問がありましたけれども、これは事務局に御確認いただいたところで、この数字どおりということを確認されています。

清家先生、ここはよろしいでしょうか。

○清家専門委員

私の確認不足でした。

トータル104、未変化のプロフラニリドは102ということが確認できました。ありがとうございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

29ページ、国内土壌は埼玉県内が採取地であったということ、清家先生も確認されています。

清家先生、追加でコメント等がありますでしょうか。

○清家専門委員

この剤は、いずれの植物でも代謝物B、Cはできているのですけれども、若干できているというか、10%TRR以下というところで、基本的には親化合物が残っていると思っていただけだったかと思えます。

○浅野座長

それから、分布も表面洗浄液に多いということですね。

○清家専門委員

この剤は、分子量も600を超えているという点、あるいはフッ素やハロゲンが置換しているというところがあって、結構、疎水性の物質でありまして、その場合、移行性は少なくなってくる。あるいは土にも吸着しやすくなってくるという性質になっていまして、それどおりの結果にはなっていると思えます。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

ほかの先生方から、追加でコメント等がありますでしょうか。大丈夫ですか。

ありがとうございます。

そうしましたら、毒性の部分の説明をお願いいたします。

○藤井専門職

32ページの17行目から、一般薬理試験でございます。

まず、赤池先生からは、毒性の部分で全体的に修正等のコメントはありませんといただいております。

一般薬理試験について、結果は表27のとおりでございます。いずれの試験でも影響なしという結果でございます。

33ページの4行目から、急性毒性試験です。

まず、原体を用いた急性毒性試験の結果ですが、表28のとおりでございます。経口のLD₅₀は5,000超となっております、症状及び死亡例は認められておりません。

また、17行目から代謝分解物B、C、D並びに原体混在物1、2、3、4を用いた急性経口毒性試験が行われており、結果は表29にまとめているとおりでございます。

いずれの被験物質におきましても、LD₅₀は2,000超となっております。

34ページの4行目から、ラットを用いた急性神経毒性試験でございます。いずれの投与群におきましても毒性影響は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量2,000 mg/kg体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかったという記載としております。

また、その下の13行目から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。結果としまして、眼刺激性試験では、投与0.5～4時間後に結膜の浮腫、発赤及び分泌物が認められておりますが、24時間後には全て消失したというものでございました。

皮膚刺激性は認められておりません。

また、皮膚感作性試験の結果も、いずれも陰性であったというところでございます。

亜急性の前まで以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

この剤は急性毒性、一般薬理でも大量投与の急性毒性試験におきましても、症状も認められないという状況で、比較的、急性毒性的には安全な剤なのではないかという特徴を示しています。

この部分に関しましては、先生方から特にコメントはないのですけれども、赤池先生、いかがですか。

○赤池専門委員

特にコメントはございません。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

そうしましたら、亜急性毒性試験の説明をお願いします。

○藤井専門職

35ページからでございます。

まず、この剤でございますが、以降、亜急性毒性試験、ラット、マウス及びイヌを用いた試験です。また、ラットの2年間の併合試験、マウスの発がん性試験におきまして、ブロフラニド及び代謝物Bの血漿中濃度の測定が行われております。今回、その結果につきまして、35ページの3行目から、まとめの記載を入れることとしておりまして、この点につきまして、藤本先生、浅野先生、豊田先生から、了解しました、また、事務局案どおりでよいと思いますというコメントをいただいております。

事務局から1点、御確認をお願いしたいのですけれども、血漿中濃度の測定につきましては、今、申し上げましたとおり亜急性の試験、2年併合試験、発がん性試験で行われておりますが、生殖発生毒性試験では行われておりません。血漿中濃度につきましては、投与量とプロフラニリド及び代謝物の血漿中濃度に一貫した線形性がなく、投与量が増すにしたがって吸収が飽和するということが考えられておりますが、生殖発生毒性試験では血漿中濃度が測定されていないということから、吸収の飽和の有無については明らかとならなかったということを含めまして、事務局のほうで修文をさせていただいております。

このような記載でよろしいか、御確認をいただければと思います。

また、この血漿中濃度につきましては、今、申し上げましたとおり、吸収の飽和が、用量が増すにしたがって認められているという試験でございます。いずれの試験におきましても、プロフラニリドに比べて、代謝物Bの血漿中濃度が高かったことから、プロフラニリドは生体内で迅速に代謝されると考えられたという記載としております。

また、プロフラニリドと代謝物Bの血漿中濃度につきましては、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験では、プロフラニリドが雄に比べて雌で高く認められておりますが、その点を除いて全体的に顕著な性差は認められなかったという記載案としております。

その下、16行目からの【事務局より】を御覧ください。以降の反復投与毒性試験、2世代繁殖試験におきまして、副腎皮質細胞質の空胞化や卵巣間腺細胞の空胞化が認められております。ドシエにおきましては、後ほど御説明をいたしますメカニズム試験において、検体投与における副腎皮質機能への直接的な影響が認められていないということ、また、卵巣につきましては、変性／炎症や増殖性変化等が認められていないことから、いずれも毒性影響ではないと考察がされておりますが、それぞれ臓器重量の増加を伴うということも考慮して、評価書案ではいずれも毒性所見とする案としております。

この点につきまして、藤本先生、浅野先生、豊田先生から、事務局案に同意しますというコメントをいただいております。

また、これに関連しまして、机上配布資料2としまして、副腎の空胞化に関する情報を御用意させていただいております。

iPadの一番最後、参考1、参考2、参考3としまして、過去に評価された剤の中で、今回と同様に副腎の空胞化、卵巣の空胞化等が顕著に認められている剤、あわせてメカニズム試験が行われているようなものもございましたので、参考までにiPadのほうに御用意をさせていただいております。

この副腎と卵巣の空胞化の扱いにつきましては、全体的なところも含めて御確認、御検討いただきたいと思いますと思っております。

36ページの1行目から、亜急性毒性試験の記載になります。

まず、ラットの90日の試験でございます。プロフラニリドと代謝物Bの血漿中濃度につきましては、表31のとおりでございます。豊田先生から、代謝物Bの雄の投与14日の1,500 ppmの数値につきまして御修正をいただいております。

また、この試験では、骨髄検査が行われております。

1,500 ppmでは、投与期間終了後に4週間の回復期間が設定されたというものでございます。

36ページの16行目、一番下の【事務局より】で、プロフラニリドと代謝物Bの血漿中濃度の単位の記載につきまして、御確認をお願いしております。平塚先生、藤本先生、浅野先生から、いずれも事務局案に了解しましたとコメントいただいております。

37ページをお願いいたします。本試験で認められた毒性所見につきましては、表32にまとめていただいております。この試験では、FOB、骨髄検査では検体投与による影響は認められておりません。

38ページの2行目からの【事務局より】をお願いいたします。この試験につきまして、事務局から事前に4点、御確認をお願いしております。

まず、①ですが、雌雄で認められた網状赤血球の増加、比重量増加及び脾臓の髄外造血亢進につきまして、いずれも用量相関性が不明確なところがあり、また、中～高用量群では、血漿中の親化合物、代謝物Bの濃度の増加も明らかではなく、各投与量における所見の程度に相関性が認められるということとを考慮しまして、網状赤血球増加、比重量増加については雌雄とも500 ppm以上投与群、脾臓の髄外造血亢進については、所見の程度の増加を考慮して、雄では500 ppm以上投与群、雌では1,500 ppm以上投与群で毒性所見とする案としております。

こちらは、いずれの毒性の先生方からも、事務局案に同意しますという旨のコメントをいただいております。

次に、②としまして、コレステロールの増加につきまして、雌雄とも背景データの範囲内でありまして、毒性所見としませんでした。肝重量増加を伴っているということと、この後の2年の併合試験、また2世代繁殖試験でもコレステロールの増加は認められておりまして、扱いについて御確認をお願いしておりました。

こちら、いずれの毒性の先生方からも、事務局案どおり、毒性所見としない案でよいというコメントをいただいております。

浅野先生からは、長期試験では明らかに数値が大きくなっているため、投与期間との兼ね合いも考慮して、この90日の試験では背景データの範囲内で毒性所見としないという結論でいいと思いますというコメントをいただいております。

続きまして、③としまして、5,000 ppm以上投与群の雄における尿量増加傾向、尿比重量減少につきまして、毒性所見としない案としております。

こちら、いずれの毒性の先生方からも、事務局案どおりでよいというコメントをいただいております。

最後、④としまして、1,500 ppm以上投与群の雌で心絶対及び比重量増加が認められております。この後の2年の併合試験においても同様の所見が認められていることから、毒性所見とする案としておりました。関連する病理所見を伴っていないということにつきま

して、扱いについて御検討をお願いしておりましたが、いずれの毒性の先生方からも、事務局案どおり、毒性所見とする案でよいというコメントをいただいております。

浅野先生からは、病理の所見に明らかな変化は認められないものの、心臓に対する所見として、試験間で共通しているので、毒性所見とすることに賛同しますというコメントをいただいております。

全体的なところで御確認、御検討いただきたいのですけれども、この剤につきましては、貧血を示唆されるような所見がこの後も認められております。ただ、90日の試験のところでは、赤血球のパラメータが動いていない中で、網状赤血球や髄外造血亢進を毒性所見とする案としておりますが、このような扱いでよいかというところを、全体的なところを含めて御検討いただきたいと思っております。

現状としましては、この試験におきましては、500 ppm以上投与群の雌雄で網状赤血球増加等が認められたということから、無毒性量は雌雄とも500 ppm未満であると考えられたという記載としております。

38ページの4行目から、マウスの90日亜急性毒性試験でございます。こちら、血漿中濃度につきましては、表34にまとめておりでございます。

また、この試験については、発がん性試験を用量設定試験として行われておりますが、評価内容は概ねガイドラインを充足しているということも含めまして、評価資料とする案としております。その点、いずれの毒性の先生方からも、了解をいただいております。

毒性所見としましては、表35のとおりでございます。雄では、いずれの投与群でも毒性影響は認められず、雌では7,000 ppm投与群で副腎皮質細胞質の空胞化、重量増加が認められております。

39ページの13行目から、イヌの90日亜急性毒性試験です。こちら、プロフラニドと代謝物Bの血漿中濃度につきましては、表36のとおりでございます。

毒性所見は表37のとおりでございます。

事務局から1点、1,000 mg/kg体重/日投与群の雄におけるTG増加について、毒性所見とする案としておりますが、背景データの範囲内ということもあり、扱いについて御確認をお願いしておりました。

いずれの毒性の先生方からも、毒性所見とする案でよいというコメントをいただいております。

この試験の結果につきましては、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓の重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも300 mg/kg 体重/日であると考えられたという記載としております。

豊田先生から、9行目の肝絶対及び比重量の「量」という字が抜けておまして、その点、御修文をいただいております。

41ページをお願いいたします。2行目から、ラットの90日間亜急性神経毒性試験でございます。こちらは、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったという結果で

ございます。

亜急性神経毒性は認められなかったという記載案としております。

その下、15行目からラットの28日間亜急性吸入毒性試験でございます。最高用量投与群については、暴露期間終了後に4週間の回復期間が設けられております。

毒性所見は表39のとおりでございます。

【事務局より】としまして、42ページの10行目からのボックスにありますとおり、最高用量投与群の雌でのGGT増加につきまして、扱いの御確認をお願いしておりましたが、いずれの毒性の先生方からも、事務局案どおり毒性所見とすることに同意しますというコメントをいただいております。

また、森田先生から、この吸入試験、その次の亜急性の経皮毒性試験を含めましてコメントをいただいております。吸入暴露の試験、経皮暴露の試験について、食安委でどのように評価するのでしょうか。結果の扱いについて、コメントをいただいております。

【事務局より】として書かせていただいておりますが、亜急性の吸入または経皮毒性試験については、通常、その結果を直接食品健康影響評価に用いることはないのですけれども、農薬登録申請のために、テストガイドラインに基づいて実施された場合等であって、リスク管理機関から提出された資料に記載がある場合、これまでも評価書案に記載をしているところがございます。御確認をいただければと思います。

亜急性吸入毒性試験につきましては、無毒性量として、雌雄とも0.03 mg/L未満という記載案としております。

43ページの2行目からは、亜急性経皮毒性試験です。森田先生から、5行目の投与期間の誤りについて御指摘をいただきまして、事務局で修正を行っております。

結果としましては、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったというものでございます。

43ページの13行目からは、原体混在物4を用いた亜急性毒性試験について記載をしております。こちらは、1,000 mg/kg 体重/日投与群について、投与期間終了後に2週間の回復期間が設けられております。同投与群の雌で前胃の境界扁平上皮過形成が認められておりますが、回復群では認められなかったという結果でございます。

【事務局より】としまして、②のところですが、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で、前立腺の限局性リンパ球性炎症細胞浸潤が認められておりましたが、対照群でも認められているものでございまして、また、統計学的有意差がないということも考慮して、毒性所見としない案としておりますが、背景データを越えた発生頻度でありましたので、扱いについて御確認をお願いしておりました。

この点につきまして、いずれの毒性の先生方からも、程度が軽微であるということと、有意差がないということも含めて、毒性所見としないことでよいというコメントをいただいております。

亜急性は以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

35ページに戻っていただきまして、このプロフラニリドに関しましても、先日評価した剤と同じような感じで、吸収の飽和が認められるという特徴があります。そこで、反復投与毒性試験の前に、事務局のほうで入れていただいた文章、非線形であるということを一言入れるというのは非常に有効だと思いますので、これは同意したいと思います。

さらに、血漿中濃度が測られていないのが生殖発生毒性試験です。これに関しましては、血漿中濃度が測定されていない旨、記述されているという内容になります。

反復投与毒性試験の前にこのような記載を加えることに関しまして、毒性、生殖の先生からいかがでしょうか。

中塚先生。

○中塚専門委員

書いてあることは間違いではないのですけれども、測っているということは取り立ててあまり必要性を感じないのです。残すということでも結構です。

あまり意味がないですね。

○吉田（緑）委員

先生方の御記憶に新しいと思うのですけれども、先日、この部会で評価していただいたほかの剤ではかなりきっちりと測られていて、確かに今までの評価では測っていなかったのですけれども、例えばそういうものを測ることによって、本当に生殖発生についても丁寧に測られていましたね。御記憶はありますね。

そうすると、胎児に行っているのか、あるいは兎動物に行っているならば乳汁中はどうかということによって、本当にそのもののインターナルエクスポージャーですね。そういうものをこれからは見ていく時代なのだろうということで、私はこれについても測ってほしかったと思うのですけれども、測っていないので、事務局にこう書いていただいたのはいいのかなと思ったりしたのです。

○中塚専門委員

私も生殖毒性でTKは、今は普通医薬品ならするので、農薬についても私は測るべきだと思うし、この剤については強制経口投与は生殖毒性を必ずしますから、それでリミットドーズの1,000ミリまでやっても、親も子供も何の変化もないのです。ですから、この剤については、もしこれが医薬品でしたら、TKは絶対に求められます。ただ、農薬は、ガイドラインには必須の項目ではないので、ましてや、測っていたら書くべきですけれども、測っていないことをわざわざ書くのは何でかなと。これで何を言いたいのか。測るべきだったというのを言いたいのか。

○吉田（緑）委員

それも、この前の剤において、ADIの設定にこのことがすごく響いてきたのです。全て測ってあるから、こうだからこう、こうだからこうと言ってADIを設定していただいたと

いうステップなので、今回の場合はリミットドーズまで影響がないという剤ではないですから関係はないかもしれないのですけれども、もしこれがリミットドーズまで何もなければ、生殖発生毒性を測っていれば、そうやって最後のADIの設定まで非常に議論をしなければいけないのですけれども、もし何もなくても、測っていなかったらそこでストップになりますね。最近この剤だけではなくて、血中濃度が測ってある剤が結構多いのですけれども、今回のように一部で測ってあったり、一部で測っていなかったりすることもあるので、丁寧にこのように事務局から記載をしていただくことによって、そのうちきちんとどういう考え方をすべきかということ、こちらとしても提示ができるのか。これが書いていないと、測ったのか、測っていないのか、それをどう評価したのか。

そういうことは書かないと、この部会がどのように考えたかということをお判断できないのではないかと考えているのですけれども、血中濃度なんて要らないんだよというようなことでしたら、それは先生方の御判断なのですけれども、私は中塚先生と同じ考えで、測るということはこれから、そして私たちは残留農薬の評価をしているので、我々は、血中濃度が飽和するような高い量の残留農薬に食品を介して接することはないですね。そういうこともあるので、これからは血中濃度は、国際的には測っていくという流れにはなっていると思います。

○中塚専門委員

個人的には書く必要はないのかなと思いますけれども、残しておいても全然文句は言いません。ただ、これで何が言いたいのですか。結論が、吸収の飽和があったかどうかかわらないというだけの話ですね。

何か素直な書き方ではないような気がします。要するに、吉田先生の言われることならば、この文章ではないなという感じがするのです。

○吉田（緑）委員

実を申しますと、私はこのことではなくて、動態の先生にも考えてもらって、大体どのあたりからキネティカリーに、最大になっているのだろうかということ、90日からずっといろいろな試験で測っているのですけれども、今回は考えていただけたらなど。

これは前回と違うところでございまして、前回はリミットドーズまで何もなかったのですけれども、今回は発がん性のところで出てくることにおいて、例えば、今まで私たちは用量相関性あるいは用量依存性という言葉を使ってまいりましたけれども、こういった血中濃度をはかったものに関して、どのように書き方というか、書きぶりというか、評価の考え方というのを、こういうデータをもとにしたときに考えていくのかということもありまして、血中濃度のことは、しばらくは丁寧に書かせていただいたほうがいいのではないかと、私はいろいろな部会を拝見していて思ったので、ぜひ先生もその議論に参加していただけるとありがたいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

いずれにしても、先生方が共通して考えていらっしゃることは、どれだけ暴露されたというデータをきちんと残されていることが非常に大事なことで、その中で、この剤においては、どの試験で暴露がしっかりと確認されていますというところだと思います。

それから、特に線形性がないような剤の場合には、前の剤のときもそうでしたけれども、このように反復投与毒性試験の前に、このような総括的な項目を入れるというのは非常にいいことだと思うのです。

中塚先生がおっしゃるように、ここの最後の文章がどうなのだというのがありますけれども、ただ、生殖発生毒性試験で、血中濃度が問題となるような毒性が出ているわけではないので、必要ないとおっしゃれば確かにそうなのですけれども、全ての反復投与毒性試験の中で、何に対して血中濃度を測ったという定義というか、示す内容に関して最初にまとめてあるということもいいのかと思いました。

もし、この明らかにならなかったところの文章の書きぶりにより適切なものがあれば、そこは修正も大丈夫だと思うのですけれども、大丈夫ですか

○中塚専門委員

少なくとも親動物については、同じような混餌の濃度ですね。ですから、明らかにならなかったが、吸収の飽和があったのではないかというのは書いてもいいのかと思いますけれども、同じ濃度ですね。混餌の15,000、用量はよく似ていますね。

問題は、上に行くとも線形性はなくというよりも、線形性より下、“less than dose proportional”ということですね。それは亜急性と同じように、生殖毒性についてもそれがあつたのではないかというのを入れてもいいような気はします。

要するに、明らかにならなかったというよりも、どちらかというとも生殖毒性でははかっているのだけれども、反復投与毒性と一緒に吸収の飽和があつただろうということをお願いではないですか。

○吉田（緑）委員

ここは多分重要なところでして、それはエビデンスベースだと思うのです。エビデンスがないのに、むしろ飽和したところではなくて、飽和していないところで、本当に乳汁を介してはどうだったのか。脂肪組織に一過性に分布したりすることもありますので。

○中塚専門委員

私は、反復投与毒性は絶対書くべきだと思いますけれども。

○吉田（緑）委員

それで、繁殖毒性で重要なところというのは、今回、児動物に何も出ていなければいいのですけれども、児動物にも出て、児動物の濃度はどうなのかというのは、何もほかの90日では予想ができないですね。

いかがでしょうか。私はそう思うのですけれども。

○中塚専門委員

ただ、座長が言われたように、すごく繁殖毒性に特徴的な変化というよりも、一般毒性

的な変化ですけれども、生殖発生毒性の繁殖毒性をみられているわけですね。母動物について体重増加抑制と書いてある。一般的にみられる毒性ですけれども。

ですから、この所見に対して、とりたててTKあるいは飽和があったか、なかったかという必要性は、私はあまり感じないのです。ましてやデータがないわけですから。

○吉田（緑）委員

ですから、なかったと書くべきなのではないか。もしこれがあれば、例えばどの程度インターナルエクスポージャーがあつて、この児動物の毒性あるいは、この程度の暴露があつたけれども催奇形性は出てこなかったかということはわかるわけですね。

違いますか。

○中塚専門委員

先生、繁殖毒性のことを言われているのですね。催奇形性ではないですね。

○吉田（緑）委員

催奇形性も繁殖毒性も両方ですね。

○中塚専門委員

発生毒性のほうは、催奇形性のほうは確かに先生と同じアイデアで、リミットドーズまで投与しても、変化が親動物も全く出ていないので、TKをはかるべきだと思います。

ただ、繁殖毒性のほうは、一応反復毒性と同じような毒性が親動物にも出ていて、子供のほうにも、一般的な毒性ですけれども体重増加抑制が見られているということで、繁殖毒性でTKをはかっていないから何とかというのは、私はあまりわからないのですけれども、検体投与の影響で、これは暴露されているわけですね。

○吉田（緑）委員

長くなってしまいますけれども、ぜひ前回この部会で評価した剤の評価書案が出ますから、お時間のあるときにぜひそれを見ていただくとありがたいと思います。

○中塚専門委員

前回というのは違う剤のことを言われているのですか。

○吉田（緑）委員

以前評価したものです。

○浅野座長

いずれにしても、発生毒性試験のほうで飽和ということは不明なところがありますので、この文章に関して、これは残しても特に問題はないのではないかと思います。

○中塚専門委員

意味はないと思いますけれども、残してもいいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、どの試験で暴露までしっかり見ているということを明確にするという意味でも、このまま残していきたいと思いますので、よろしくお願いします。

そうしましたら、その次です。35ページの一番下、【事務局より】のところですか。毒性影響がないという考察を申請者のほうでしているのですけれども、各臓器重量と所見の程度の増加を伴うということも考慮して毒性所見としたということに関しまして、毒性の先生方から同意されていますので、藤本先生、これによろしいですね。

○藤本専門委員

はい。

○浅野座長

それから、36ページの表31は、豊田先生に正確な数字に直していただいております。

36ページの最終行からの【事務局より】のところは、mg/mLをmg/Lに統一したということですね。これも問題ないと思います。

38ページに4つほど、事務局からの確認事項がありますけれども、いずれも毒性の先生方からは同意ということをお願いしております。

最初が、貧血にかかわる内容ですね。網状赤血球の増加と、脾臓の髄外造血亢進と重量の増加について、しっかりと認められている部分に関して毒性所見としたという内容です。

それから、コレステロールの増加に関しましては、肝臓の重量増加を伴っているということです。ほかの試験でも同様の増加が認められているということから、背景データの範囲内であるということは、この試験に関しては毒性所見としなかったということですが、それに関しましては皆さんから同意を得られています。

3番目が、腎臓の臓器重量に変化がなかったということ。それから、血液学的には腎臓の毒性所見に関する所見がなかったということで、重量増加に関しましては毒性所見としないということです。

それと、最後が心臓の絶対及び比重量につきまして、これは病理組織学的変化を伴っていないということなのですが、心臓の機能に影響を及ぼして重量が増加することもありますので、この毒性所見とすることには皆さん賛同されているという内容になります。よろしいですか。

次は39ページの90日間亜急性毒性試験のマウスです。ここでの【事務局より】が11行目にありますけれども、これを評価の一端に加えるということに関して、皆さんから同意を得られています。

40ページに豊田先生の修文があった後に、90日間のイヌのところですか。TGの増加につきまして、これも毒性所見とするという判断が、皆さんから同意を得られているという内容になります。

あとは亜急性毒性試験の吸入のほうの毒性試験です。42ページに【事務局より】とありますけれども、これは毒性所見としたという内容の項目です。

これは有意差が認められている内容ですので、毒性所見とすることに皆さん同意されています。

森田先生からは、吸入暴露の試験も食安委で評価するのですかという御質問がありまし

たけれども、事務局の回答がそこに書いてあります。しっかりとテストガイドラインに基づいて、実施された場合等で評価書に記載しているものが多いということで、これが直接ADIの評価に入っていくわけではないですけれども、載せているということでよろいでしょうか。

その次が43ページの5行目です。森田先生に、投与期間の日数を修正していただいています。

今度は43ページの25行目です。回復群における病理組織学的検査、28日間亜急性毒性試験、ラットの原体混在物です。これは報告書を参照しましたということで、皆さん同意しています。

それから、1,000 mg投与群です。雄で認められた前立腺限局性リンパ球性炎症細胞浸潤について、無処置のラットにおいても観察される軽微な変化ということで、偶発所見であるということに関しまして、皆さんから同意が得られています。

亜急性毒性試験に関してコメントをいただいているところは以上だと思うのですが、このほかに、これも含めて追加のコメント等がありますでしょうか。

藤本先生、いかがですか。

○藤本専門委員

結構です。

○浅野座長

これで大丈夫ですか。

○吉田（緑）委員

大変恐縮なのですが、90日のラットのエンドポイントが貧血になっているのですが、本剤の毒性のプロファイルを思いますと、副腎あるいは卵巣の所見のほうが適切ではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○浅野座長

それは37ページの表に書いてあるものですね。

○吉田（緑）委員

はい。

○浅野座長

エンドポイントといいますと、本文中の書きぶりですね。

網状赤血球数増加等だけで終わっていますから、そちらの副腎皮質細胞質の空胞化とか、こちらのほうを重視すると。無毒性量の決め手の毒性のところの書き換えをよろしく願います。

ほかの試験でも認められている本剤の一番の特徴でありますので、吉田先生、ありがとうございました。

ほかに何かありますでしょうか。大丈夫でしょうか。

そうしましたら、慢性毒性試験のほうをお願いします。

○藤井専門職

44ページの2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、イヌの1年の試験です。毒性所見は表40のとおりでございます。事務局からとして3点、事前に御確認をお願いしておりました。

44ページの16行目からのボックスですが、まず、①としまして、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄におけるALPの増加についてです。

こちらは統計学的有意差がありまして、また、90日の試験におきましては、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄でALP増加、雌雄で肝重量増加が認められているということから、毒性所見とする案としておりました。

しかし、本試験で肝重量増加は認められていないということと、また、ドシエでは副腎の変化に関連したイヌ特有のコルチコイド誘発性ALP誘導に起因する変化であるという旨の考察がされており、扱いについて御確認をお願いしておりました。

この点は、いずれの毒性の先生方からも、毒性所見とする案でよいというコメントをいただいております。

藤本先生からは、副腎の皮質細胞肥大、重量増加だけから、コルチコイド誘発性ALP誘導と考察するのも無理があるように思いますので、毒性所見とするのでよいと思いますという旨です。

浅野先生からも、有意差が認められ、短期の試験でも認められた変化であるので、毒性所見としてよいと思いますということです。

豊田先生からも、副腎炎の影響を毒性とみなしているもので、毒性所見とする判断に同意しますとコメントをいただいております。

また、その次の②としまして、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌における投与26週での尿比重量減少及び尿量増加につきまして、こちらは用量相関性が不明確ということと、尿路系に対する投与の影響が認められないということから、毒性所見としない案としておりました。いずれの先生方からも御同意をいただいております。

豊田先生からは、尿量につきまして、52週の時点でも300 mg/kg以上投与群で高値の傾向であり、少なくとも投与の影響ではあるように思いますが、ほかに関連する所見がないので、これだけで毒性所見とはしなくてよいと思いますというコメントをいただいております。

また、③としまして、雌雄における副腎皮質細胞内微小空胞化について御確認をお願いしております。こちらは対照群で雌雄とも各2認められておりました。所見の発生頻度、また、程度の増加に明確な用量相関性が認められないと考えられまして、毒性所見としませませんでした。

ただ、ラット、マウスを用いた試験では、この副腎の変化については認められているということを含めて扱いについて御検討をお願いしておりました。こちらでもいずれの毒性の先生方からも、事務局案どおり、毒性所見としなくてよいというコメントをいただいております。

ります。

浅野先生からは、対照群でも認められた変化であり、検体投与の影響がはっきりしないので、事務局案に同意しますというところです。

豊田先生からは、雄の100 mg/kg体重/日以上投与群、また、雌では1,000 mg/kg体重/日投与群で、グレード2への進展があるようにも見えますが、雄の1,000ミリではグレード1のみです。90日亜急性毒性試験でも認められていないということから、イヌでは長期投与によって空胞化ではなく肥大として影響があらわれるのかもしれませんがというコメントをいただいております。

この試験の結果としましては、44ページにお戻りいただいて、7行目からの記載のとおり、無毒性量として雄で100 mg/kg体重/日未満、雌では100 mg/kg 体重/日であると考えられたという記載案としております。

続きまして、45ページの2行目から、ラットの2年間慢性毒性発がん性併合試験でございます。こちらもプロフラニドと代謝物Bの血漿中濃度がはかられており、結果は表42のとおりでございます。

豊田先生から数字の修正と、また、注釈で定量限界未満に係る記載が誤ってございまして、それぞれ御修正をいただいております。

この試験で認められた毒性所見A、非腫瘍性病変については表43、また、精巣、子宮及び卵巣における腫瘍性病変の発生頻度は表44のとおりでございます。

まず、48ページの4行目からの【事務局より】を先に御説明させていただきます。事務局から事前に4点御確認をお願いしております。①としましては、15,000 ppm投与群の雄で認められた尿沈渣移行上皮細胞出現について、毒性所見としないということ。②としましては、1,500 ppm以上投与群の雌で認められた比重量の変化につきまして、慢性毒性群では15,000 ppm投与群で、赤血球系パラメータの変化を伴っていることから、脾臓の絶対及び比重量増加について、毒性所見とする案としておりますが、発がん性群では比重量の絶対及び比重量減少が認められてございまして、扱いについて御確認をお願いしておりました。

③としましては、15,000 ppm投与群で、有意差のある非腫瘍性病変が幾つか認められておりますが、いずれも偶発的变化であるとの考察がされており、評価書案では毒性所見としない案としております。

④の説明が漏れましたが、卵巣の生殖索間質由来腫瘍の合計数につきましては、報告書から参照して記載しております。

以上4点につきまして、毒性の先生方からは、いずれの点につきましても事務局案に同意しますという旨のコメントをいただいております。

浅野先生から②脾臓の重量の変化につきまして、本化合物がラットで、貧血を誘発するという事。また、ラットでは線形性が乏しいことから、赤血球系パラメータの変化を伴っているものについては毒性所見としたほうが良いと思いますという旨のコメントをいただいております。

本文の46ページにお戻りいただきまして、8行目から腫瘍性病変について記載しております。15,000 ppm投与群の雄で精巣間細胞種、また、雌で子宮内膜腺がんの発生頻度増加が認められ、子宮内膜腺がんにつきましては、発生頻度が背景データの範囲内でありましたが、300 ppm以上投与群の雌で子宮腺状過形成が認められていることから、検体投与による影響であると考えられたという記載案としております。

事務局から1点御修正をお願いしたいのですけれども、この11行目の子宮腺状過形成につきまして、原語の確認をいたしまして、通常は子宮腺過形成という用語が正しいかと思われまので、よろしければ子宮腺過形成に修正をさせていただきたいと思っております。

続きまして、1,500 ppm以上投与群の雌で、有意差はありませんが卵巣の生殖索 - 間質由来腫瘍の合計、また、いずれかの腫瘍を有する動物の増加が認められたとしております。

13行目も記載の修正をお願いしたいのですけれども、まず、1つ目が卵巣の生殖索 - 間質由来腫瘍の「-」につきまして特に記載は要らないという御指摘を親委員の先生からいただきまして、よろしければ削除させていただきたいと思っております。

また、括弧書きの中なのですが、黄体腫の後に卵胞膜腫と書いておりますが、こちらは原語を確認いたしまして、莢膜細胞腫というのが一般的かと思われましたので、よろしければこちらを莢膜細胞腫に修正させていただきたいと思っております。

また、47ページと48ページの表44をあわせて御覧いただきたいのですけれども、各所見名につきましては今、御説明したとおり、用語の修正をさせていただきます。

また、子宮内膜腺癌につきまして、今、15,000 ppm投与群のところでは統計学的有意差がありまして、その点について所見とする案としておりますが、1,500 ppm、具体的には48ページの表の上のところですが、最終と殺動物では28分の6例、全動物では50分の11例という結果でございます。統計学的有意差はないのですけれども、300 ppm投与群に比べまして、パーセントとしては大きく上がっているというところがございますので、この子宮内膜腺癌をどの用量からとるのかというところで、改めて御確認をさせていただきたいと思っております。

また、非腫瘍性病変につきましては、表43-1が2年トータルの結果、表43-2につきましては、慢性毒性群で認められた所見について記載しております。

この試験については、慢性毒性群では30 ppmという用量設定がございますが、発がん性群では30 ppmについては試験が行われておらず、100 ppmからとなっております。

こちらをあわせて御確認、御検討をいただきたいのですけれども、表43-2を御覧いただくと、雄のところでは、100 ppm以上で副腎の空胞化という所見が出ております。この試験においては、副腎の重量増加は300 ppm以上から慢性毒性群では認められているという結果でございます。

その上の表、2年トータルの結果になりますと、同じく副腎の重量増加は300 ppm以上から出ておまして、100 ppm以上のところでは、副腎の空胞化という記載は入っておりますが、こちらは慢性毒性群で認められた結果でございます。発がん性群では、この100

ppm投与群のところ、副腎の空胞化というのは出てきておりません。今のところ、この試験からADIを設定する案としておりまして、この雄の副腎空胞化の扱いは今のままでよろしいかどうかということも含めて御確認、御検討いただきたいと思っております。

ちなみに、雌につきましては、慢性毒性群では300 ppm以上で卵巣の間質性細胞の空胞化等が認められており、2年になりますと、卵巣の空胞化は100 ppm以上から認められたという結果でございます。

また、卵巣の空胞化の程度につきましては、軽微から、1,500 ppm投与群でも中等度というものでございます。

49ページをお願いいたします。マウスの発がん性試験でございます。こちらプロフラニリドと代謝物Bの血漿中濃度につきまして、表46のとおりでございます。

この試験においては、腫瘍性病変については発生頻度が増加したものは認められなかったというものでございます。

事務局からは、7,000 ppm投与群の雌における副腎の重量増加について、毒性所見とする案として御確認をお願いしておりまして、いずれの毒性の先生方からも、了解しますという旨のコメントをいただいております。

無毒性量としましては、雄で本試験の最高用量7,000 ppm、雌で1,500 ppmであると考えられて、発がん性は認められなかったという記載としております。

生殖発生の前までは以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

まず、44ページのイヌの1年間慢性毒性試験のところから振り返ってみたいと思います。イヌではラットやマウスと違って、副腎の皮質細胞の空胞化ではなくて肥大という所見が目立ってきています。重量の増加は同じように上がってきていますね。

【事務局より】の①、ALPの増加につきまして、これが肝重量の増加を伴っているような毒性所見としたというところです。ただし、申請者は副腎の変化に関連したイヌ特有のコルチコイド、誘発性ALP誘導に起因する変化というふうにして毒性所見としていないということだったのですけれども、この点は藤本先生、いかがですか。

○藤本専門委員

書きましたとおりなのですが、コルチコイドは実際に、別の試験で、後で測定しても上がっていないという事実もありますし、この試験からは、少なくとも肥大重量増加ということだけがあるので、スペキュレーション過ぎるかと思いました。

○浅野座長

ありがとうございます。

今、藤本先生から御説明をいただいた点も含めまして、毒性の先生方から、毒性所見とするということに関して、判断に同意するという内容になっています。

今、藤本先生もおっしゃったとおり、申請者の考察というのはスペキュレーションが強

過ぎるという感じがしますので、純粹にALPの増加に関しまして、毒性所見とするという結論で進めたいと思います。よろしいでしょうか。

2番目の部分は尿比重、これは先ほどもありましたけれども、尿量が増加したり、それに伴って比重が減少しているということに関しましても、尿路系に対する毒性所見がほかの検査で認められていませんので、これを毒性所見としないということに関しましては、皆さん同意されていることだと思います。

3番目は、副腎皮質細胞内微小空胞化が対照群で認められている変化ということもありまして、イヌで認められたところということで、これに関しましては毒性所見としないということに関して、皆さん同意されています。

ここはよろしいですか。特に追加のコメントはないですか。

○藤本専門委員

はい。

○浅野座長

46ページのところは、表中の数字を直していただくのと、注意書きは豊田先生に修正いただいています。

所見の内容として、11行目の子宮腺過形成。「状」を取り除くということ。

それから、13行目の生殖索の「ー」を除いて生殖索間質由来腫瘍。この中で、卵胞膜腫というのは莢膜細胞腫に変更するというので、これは問題ないと思います。

46ページの体重を随所に、18、19、20行目に豊田先生に入れていただいているということに関しては、よろしいかと思います。

表の43-1の脚注のところでは、3行目の比重量というのは必要ないということで削除されています。

【事務局より】のところを見ますと、48ページのところですけれども、15,000 ppm投与群の雄の尿沈渣移行上皮細胞出現も先ほど、この剤は尿路系に関しまして何らかの影響を及ぼすのかもしれませんが、毒性所見とまでするようなパラメータの変化がないということで、これも一貫して毒性所見とはしないということで皆さん同意されています。

2番目は比重量の変化です。これは1,500 ppm以上のところです。これに関しては用量相関性が不明確ということ、それから、病理組織学的に変化が認められていないというところで、豊田先生と藤本先生は偶発的なのというとり方をしています。

私自身は、軽度ではありますけれども貧血を誘発するというので、ラットでは線形性が乏しいということから、赤血球のパラメータの変化に伴っているものに関しては毒性所見としたほうがいいのかと考えたのですけれども、これは藤本先生、いかがですか。

○藤本専門委員

血液系のパラメータのほうがもう出ているので、どちらでもいいというのが本当のところですけれども、実際の比重量の重さ、211ページを見ると、100 ppmのところ結構有意差がついて、かなりばらばらに動いているように見えるので、最初に話がありました飽

和ということを考えても、100 ppmはまだ代謝物が飽和しているレベルではないと思います。

そうすると、かなりランダム性がひどいので、15,000のところだけを血液学的パラメータと対応して、ここをとるといのもどうかなというところも感じたので、血液学的パラメータということでもう出ているので、それがあるといことで、こちらはとらなくてもいいのではないかと思います。

○浅野座長

ありがとうございました。

血液学的パラメータに関しましては、しっかりと有意差のあるところが挙げられているということで、そちらだけを毒性所見として、今、藤本先生がおっしゃったところに関して、重量に関しましては毒性所見から除くという事務局案に同意したいと思います。

3番目は問題ないですね。

4番目の部分、15,000 ppm投与群で統計学的有意差のある非腫瘍性病変に関しましては偶発的な所見ということが多いので、これについても毒性所見としないということに、全ての先生方が同意されていると思います。この事務局案どおりで進めていきたいと思います。よろしくお願いします。

それから、ここの部分で、先ほど事務局より確認がありましたのが、47ページと48ページの精巣、子宮及び卵巣における主要性病変の発生頻度ということで、最初に子宮の腺癌の部分で、15,000 ppmで14例で有意差がついています。

それから、その下の1,500 ppmに関しましては11例、有意差はないのですけれども、その下の300と比べると明らか。300は0 ppmと同じですから、コントロールと同じですから、ここからすると1,500 ppmも腫瘍発生度、この用量から腫瘍発生とみていいのではないかとこの事務局の提案がありましたけれども、これについて藤本先生、いかがですか。

○藤本専門委員

とらなければいけない理由があるのかなということがありますけれども、有意差があるところととるしかないのではないかと思います。

○吉田（緑）委員

今回の剤で考えていただきたいのは、どこから血中濃度が飽和しているかということで、例えば、1,500 ppmと15,000 ppmは数字だけを見れば10倍差があるように思えますけれども、本当にどのあたりから血中濃度が飽和しているのかというのを、90日のデータもありますから、私は動態の専門家ではありませんけれども、1,500も15,000も同じようなイベントが、普通は10倍下がったらかなり毒性にクリティカルに差ができそうなのに、そうではないということは、この所見を見ても、どうも血中濃度は、少なくとも1,500ぐらいというのは飽和している可能性が動的にあるかどうかというのをまず動態の先生なり、薬学の先生にお伺いしたいというのが1点です。

もしそれがあるといならば、私が気にしたのは、“preneoplastic lesions”である子

宮の過形成が見られているのが300なのです。そういう芽は、この線形をする下のあたりから出ていて、多段階だとすると、確かに有意差はないかもしれないけれども、子宮腺癌というのは投与期間とともに、年をとればとるほど増えるというものでございますから、1,500は若干、最終と殺の動物は少ないのですけれども、頻度としては、パーセントとしては対照群に比べて増えているように私は思うのです。

まず、動態の先生に、どのあたりから飽和していると考えられるのか、飽和はいつごろから、90日の時点で飽和しているのか、それともどうなのかということをもつてから、発がん用量ということを議論されてはいかがでしょう。

○浅野座長

ありがとうございます。

今、御指摘のように、48ページの腫瘍の数、腺癌の数は、明らかに1,500から大きく変化しています。

これに関しまして、血中濃度がしっかり出ています。46ページのところです。投与期間51週というのは約1年なのですけれども、投与2週から51週までの間というところで、この後はもう投与量はあまり関係ないのですね。血中濃度だけの比較になると思うので、これを見て、どの辺から大きく差があるのかというのを、平塚先生、御解説をお願いします。

○平塚座長代理

数字を見ていただくしかないのですけれども、まず、非常に代謝物Bでプロフラニリド原体というのは検出されなかったということですので、ここは代謝物Bの投与量と、そのときの血中濃度が、いわゆる用量比に依存して増えているかどうかというところでしか判断はできないのだと思うのです。

したがって、例えば100、300、1,500ですから、300と1,500で、代謝物Bの投与量として5倍差がありますので、そのときの血漿中の濃度というのは、線形性があれば単純に5倍になっている。そうでなければ、ここで言うところの用量比には達していないとすれば、単純に言えば2,600が1,500ですから、13,000ぐらいですか。その下が13,000ぐらいということで、1,500のところを見るとそこまで増えていませんので、出てきていると単純にはみることができると思います。

これは代謝物ですから、代謝酵素が要するに脱メチル化反応なのですが、その対象酵素がどこで飽和になっているのかというのは、代謝物の推移から判断することしかできないのです。

もう一つ、この代謝物Bが本当にこの毒性をあらわしているのかというのはわかりませんので、単純に主要血漿中代謝物がBであるからということで、それをメルクマールに見ているので、それでもしよろしいのだったら、そういう判断しかできないと思うのです。

○吉田（緑）委員

ということは、代謝物Bは、1,500は既に線形から横になっている可能性があるということ

ですか。

○平塚座長代理

この表の見方なのですが、ここで言うところの代謝物Bというのは、プロフラニリドの投与量が300から100、300、1,500になったときの代謝物Bの生成量で見ているわけですね。

したがって、プロフラニリドが血漿中で認められないというのは、30とか100とか300だったらわかるのですが、1,500、15,000で検出限界以下というのはよくわからないのですけれども、検出されていないということは、完全に原体で吸収の飽和が起きているということと考えますと、そこから生成するところの代謝物Bというのは、線形性があれば、先ほど言ったように比例していくのですけれども、恐らくプロフラニリドの吸収の飽和というのがかなり低いところで起きていますから、当然のことながら、代謝物Bの生成量は減ってきてもいいとは思っています。

ですから、それ以上のことはよくわからないのです。

逆に質問なのですが、代謝物Bがここで毒性を示すということは間違いないのですか。

○吉田（緑）委員

私はわからないのですけれども、代謝経路でいくと、親からダイレクトに行くのがBですね。なので、単回投与によってBが出るというのは、TRR上は35、半分ぐらいがBに行っているんで、素人だけでも、Bに行くパスウェイが一番多いのかなと思うと、むしろこの剤の毒性というのは親というよりも、むしろBの毒性を、親を投与することによって見ているのかというように何となく見えてくるのですけれども、そのように見ていいかどうか、私はキネティクスの専門家ではないので、むしろ、それはもう一度平塚先生にお返ししてしまうということになるのです。

これが幾つか経路があった先だとすると、ほかの経路もと思うのですけれども、このBというのは、直接行くのはB、C、Dということが概要書に記載されているので、一番多いのはBとなると、Bの毒性が主なのかと私は思ったのですけれども、そういう見方ではないのですか。

○平塚座長代理

すみません。話がかみ合っていないのかもしれないのですが、原体の毒性を評価するという意味ですけれども、原体の濃度依存性というのを見れば、原体の影響ということ。確かにプロフラニリドの血漿中代謝物というのは、脱メチル体の代謝物Bですけれども、それ以外にも代謝物というのはできている。例えば、Bがさらに代謝されたものもあるわけですね。

そうすると、専門ではないのでわからないのですが、代謝物Bの毒性というのを見るのだったら、代謝物Bを投与して、その代謝物Bのここに出てくる毒性が発現するという形で評価しないと、その毒性がどの化学物質によって誘導されているのかというのは、本来よくわからないのではないかと思います。

そういう意味で、代謝物Bが飽和している、していないということを、毒性との関係で

どう評価するかというのは、とても難しいのではないかと個人的には思うのです。

○吉田（緑）委員

もし親がずっと代謝されないものであれば非常にシンプルだと思うのですが、今回のように、大体の場合は、結構体の中では代謝が速やかに進むものが多いようなので、そうなってくると、このものはかかったのでは結局検出できないわけですから、次のメルクマールとして申請者はこのBをはかってきたのだらうと思うのです。もしBをはかっていることが的外れだということであれば、それはその指摘であると思うのですが、50%近くのものがあるというものにおいて、一つのことにおいて、投与したものがどのような代謝物にしる、血中の濃度が直線ではなくて、飽和しているような線形でないパターンになっているということが、Bを通じて見られるかどうかということだと思うのです。

確かに高用量群においては、親も含め、Bも含め、血中の濃度というものは飽和しているかもしれないということが予測できるのではないかと御質問したのです。

○平塚座長代理

とすれば、原体のプロフラニリドが、吸収の飽和というのが起きていると思うのです。そして、吸収された最大血中濃度から代謝物Bへ代謝されていくわけなので、その基準で考えたときに、その代謝が飽和していれば、代謝物Bのここで言うところの生成量もプラトーになってくる。いわゆる線形成が失われてくる。ですから、その時点が飽和と考えることができるのかなと。そういった意味では、先ほどの単純な濃度比、用量比から推定すれば、かなり飽和されて落ちてきているのだらうと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしますと、例えば46ページのBを対照にして濃度を見た場合に、1,500 ppmと15,000 ppmというのはかなり飽和で、投与用量ほどの血中濃度が出ていないという解釈をしてよろしいでしょうか。

○平塚座長代理

ここに出ている数値そのものの濃度が暴露されているということになっているのです。

○浅野座長

もう一つ質問すると、その下の300と1,500、つまり、1,500からかなり腫瘍数が増えてきますので、ここで血中濃度の観点から、300から1,500は割と差があって、1,500から15,000 ppmのところはほぼ飽和、プラトーに達していてあまり差がないということが考察できるかどうかということについて教えていただいてよろしいですか。

○平塚座長代理

数値そのもので、私も先生がおっしゃったように思います。

私はそのように判断します。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうすると、先ほどの48ページの腫瘍の発生ということを考えて、一つ、300と1,500の間に線が引ける。つまり1,500 ppmまでは割と血中に入って暴露されているというところから、15,000までというのはそれほど、300か1,500ほど血中濃度の増量がないということになると、1,500で見られた11例の子宮の腺癌というのも、その上の15,000 ppmの子宮の腺癌14というのも、有意差というのは出ていないのですけれども、同等の評価をしているのではないかという考えが出てくると思うのです。

藤本先生、いかがでしょうか。

○藤本専門委員

今までの議論で、そういう代謝物の飽和ということも考えて判断しなければいけないということについては、非常によくわかりました。同意いたします。

ただ、1,500 ppmと15,000 ppmは10倍も離れているので、これがもし3倍ぐらいだったらきつともうちょっとわかりやすい議論になったのかと思うのですけれども、そうすると、実際には、例えばこの2つのドーズで、他のパラメータが本当に同じレスポンスを示している、ほとんど飽和しているような、生物応答が全て飽和しているようなデータがあるのであれば、そうですねとなるのですけれども、実際のBの濃度というのは、飽和というよりはまだ線形性が失われているところですね。かつ、実際の生物応答を見ても、その2つがほとんど同等ということではないようですので、判断はもう少し、つまり、これは数学的なのか、それともエキスパートジャッジなのかちょっとわかりませんが、そこは難しいなという気はどうしてもします。

○吉田（緑）委員

ここからなのではけれども、結局、私たちは残留農薬の評価をしていて、我々は残留農薬を血中濃度が飽和するような用量で食品を介して摂取することはないのです。これはかなり血中濃度が飽和した、つまり、先ほど中塚先生がリミテッドドーズとおっしゃいましたけれども、そういうイベントで、ある意味ではこういう発がんというのが起きている可能性があるのではないかというのが、私はこの血中濃度の表を見たり、発がん性も一見10倍もあるように見えるけれども、血中濃度は今まではかっていなかったからわからなかったのです。発がんというのは、低い用量からは発がんしなくて、大体高い用量で発がんしている。そういうことを、こういう血中濃度が提出されてきたときに、我々はこれから少しずつ考察することを始めるのかなというのを思ったのです。

高用量が有意差もあるしというのも先生方の御見識だし、それは一つのお考えだと思いますけれども、私はそういう新しく出てきたデータを思うと、そのように何が何でも高用量に抑える必要はないのではないかと、その発がんの芽がエキスパートジャッジであると見たならば、そこを発がん用量としてもいいのではないかと、この血中濃度のデータがあちこちのメーカーから出るようになって私は考えるようになったのですけれども、これはあくまで私の考えであって、先生方と違うというのはわかりませんが、私はそのように考え

ているというのが、コメントです。

○浅野座長

ありがとうございます。

ただ、速やかに代謝物Bに移って、今は代謝物Bしか見ていないではないですか。これが原体と代謝物Bの濃度ということで、そのBを見ると、先ほどの46ページにあったように、1,500と15,000というところでそれほど大きな差はないのですけれども、発がん性の評価の仕方というところに関して言うと、藤本先生がおっしゃるように、有意差があるところで切るべきというような意見も捨てきれないところがあるのですけれども、非常に難しいですね。

ほかの先生方はいかがですか。

森田先生、いかがですか。

○森田専門委員

個人的には、発がん性試験はかなりの高用量暴露でやり過ぎているという印象が基本的に農薬の場合があるので、医薬品ですとそんなにまで高い用量をやらずに、AUCで臨床で切っていますけれども、非常にヒトにおける評価がやりやすいところもあるのですが、そのギャップはこういうデータを見ていても感じます。最終的にどこをどうとれば、残留農薬としての食品の評価に直結するかというのは、私としてはいい提案ができないのですけれども、ちょっと考えていかななくてはいけない内容ではあるとは感じています。

○浅野座長

ありがとうございます。

○中塚専門委員

1つ質問があるのでありますが、例えば遺伝毒性の場合は、ある基準を設けて、少なくとも統計学的有意差とかいう数字的根拠を設けていますね。

私は普通の一般毒性で、例えば重量増加とか何とかというのは、必ずしも統計学的有意差がなくても、あるいは、生殖発生毒性の場合は特にそうなのですから、1例であっても、統計学的有意差がなくても投与に関係すると思いたいと思っている人間なのですから、発がん性の場合にははっきり統計学的有意差がないものを発がん性ありとしないのではないですか。一般的な話ですけれども。

ここの1500の11例というのは、15,000の14例でもバックグラウンドの範囲内だと書いているわけですね。1500でそれより下回っていて、統計学的有意差がないのを、ここの用量でもがんが出ますというのは、吸収の飽和の問題は別としても、言い切っているのかと。

何か発がん性は統計学的に有意でないにとらないとかいうのはないのですか。

○吉田（緑）委員

ありません。2例であっても、前は1例であってもとったことはあります。

それは発がん機序をどう考えるかということで、それは最近の考え方と全く同じだと思います。

○中塚専門委員

自然発生的によく出るものでもですか。1例でも。

○吉田（緑）委員

あと、この申請者は確かに背景データとおっしゃいますけれども、非常に考えが甘くて、実を言うと、なぜ対照群としか比較してはいけないかという、遺伝的な背景とか、そのときの環境状況というのが比較できるのは対照群だけですね。

普通は、食安委で出されるのは、単にレンジだけ出ていますけれども、本当にメジアンといえますか、平均値はどのあたりにあるのかということは全く示されていませんね。もう少しヒストリカルコントロールデータをどう考えるか。例えば、同じ施設、同じ餌、同じ投与方法、何年以内というふうに、もう少し厳しくできる場合もあるでしょうし、そうでなくエキスパートジャッジでする場合もあると思いますので、必ずしも発がん性を、統計学的有意差があれば全て投与の影響とする、あるいは、有意差がないものは発がんとして一つの根拠には確かにしてきたとは思いますが、そこはエキスパートジャッジだと思うのです。

今回、前腫瘍状態というのが300から認められているということもあります。あと、また今、平塚先生に御解説いただいたような、代謝物Bを介してですけれども、血中濃度ということもございます。

それから、今回は非常にステロイド系の臓器に対する空胞化ということもございます。あとは300までというのは、出ているのがせいぜい10%以下なのです。そういうところにおいて、最終と殺群ですけれども、そこで20%以上、30%に近いですかね。そのようなものはどうなのだろうか。

実を言うと、Wistar Hannoverは比較的子宮腺癌が出る系統ではありますけれども、使ってきた歴史が比較的まだ浅いので、もう少しコンクリートな、FischerあるいはSDのような背景データはそうは出ていない可能性もありますし、私は発がんということの重要性を思うと、個人的にはあえて否定する必要もないのかな、可能性としては考えてもいいのかと思いますけれども、それはこの専門調査会の御判断ですので、この専門調査会で御判断していただければいいのかと思います。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

あと、先ほど藤本先生から御提示いただいた内容で、有意差という観点ですけれども、1,500 ppmまで認められている所見と、15,000 ppmまで行ったところに出てくる所見が若干違うというところも気になっているというお話がありましたけれども、非線形とはいえ、1,500と15,000の間では、15,000のほうが暴露されている濃度が若干高いというのは実際この数値から見るとれますので、それが有意差となって、上の投与量で出てきたのではないかと推測できるのではないかと思います。

先ほど、吉田先生がおっしゃっているように、300 ppmでも前がん病変として子宮腺過形成が出てきているのです。この所見が出てきているということにも非常に注意しなければいけないのかなとは個人的には思っています。

非常に難しい判断ですけれども、1,500 ppm、15,000 ppmというところでの線引きとなると、300と1,500というところで線が引けるのかという感じもするのですが、いかがでしょうか。

これは重要なところなので、いろいろな御意見をいただきたいと思います。

中塚先生、いかがですか。

例えば、この剤のラットにおいて、これだけ大量に投与された場合には、子宮において発がん性が認められるというのはよろしいですね。

その用量として、代謝物Bを対象とした血中濃度の比較ですけれども、線形性のない動態を示す化合物に関しまして、1,500と15,000というのはそう大きく、投与量ほどは変わらないような用量、そういったところに出てきた所見の認められた癌の数というのがかなり近いし、その下の300からは線が引けるのではないかというところを、皆さんがどう考えられるかということなのですけれども、いかがでしょうか。

非常に難しい判断になると思います。

せっかくこうやって、発がん性試験の中で血中濃度も測られているところも重要なポイントだと思うので、そういったところも含めて考察したという内容で、藤本先生、いかがですか。

○藤本専門委員

そのように考えてくると、だんだんそうなのかなというふうに思います。

状況証拠的にはおっしゃるとおりで、濃度もかなり近いわけですし、300ppmでの前がん病変的な変化ということも考えると、そうだとわれればそうなのかなという感じも。

ただ、最初に申しましたように、今日、こういう濃度も含めた判断をこれからしていくということでお話しいただいたのですけれども、そういうことに関してもう少し、結局経験を積みということなのかもしれないのですが、どういうふうに判断していいか。今のよな感じで考えると、そうなのかとも思えるのですけれども、もう一つ、論理としてこうなのだとか、何かその辺があるといいなというのは非常に思いますが、結論的には、確かに300と1,500の間は少し線引きができるといえばできるのかもかもしれません。

○浅野座長

ありがとうございます。

非常に難しい。

赤池先生、何かありますか。

○赤池専門委員

私はがんの専門家ではないので、なかなかはっきりとした判断はできません。今までの検討、議論を伺っていると、藤本先生がおっしゃったことをなぞるだけのことかもしれ

ませんけれども、少なくとも1,500ではっきりとした傾向があつて、15,000で有意差が出たということだろうと思います。

ですから、議論されていて、その線引きを、濃度の変化等も含めてそこで線を引くのか、最初に議論されていたように、有意差があるから15,000と1,500の間で線を引くのか。結局、そのどちらをチョイスするかということかだと思います。申しわけありません。がんの専門家ではないので、それ以上ここで私がエキスパートとしてはジャッジでせきませんので、そういう整理をしたというところで、それ以上のコメントは控えさせていただきたいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

森田先生、いかがですか。

○森田専門委員

一つは、かなり難しい状況というか、数字的にも難しいところだと思うのです。こういった所見が次に出てきたときに、ぶれずに判断ができるかということが大事だと思うのです。ぶれずに判断する最適なものは、例えば統計学有意差に基づくというのはぶれようがないのです。

こういった傾向的なものがあつて、その中間的な用量で反応があつたときにどうするかというのがあります。絶対にぶれないかどうか、ケース・バイ・ケースによって分かれてくると思うのです。そこに確信を持って、ここはこうしようというふうに、その都度適切な判断として部会が下せればいいのですけれども、それがどうなるかというのを気にします。

○浅野座長

ありがとうございます。

本当に有意差ということでしっかり切れればぶれないのです。一番判断は簡単なのです。機械的でもあります。血中濃度がないときであればまさにそうなると思います。

血中濃度のデータがあるというところで、1,500と15,000のわずかな差というのが11と14の差のような気がするのです。事務局や吉田先生にも確認したいのですけれども、有意差がないところでも、こういった我々のディスカッションの間の判断というところで、ここから腫瘍が剤の影響で増加している、発がん性のあるドーズはこれだという結論にしても特に問題はないわけですね。有意差だけではなくて。

今、まさに森田先生がおっしゃったところは自分でも迷ったところなのですが、これだけいろいろな状況を確認した上で、逆に11と14に差があるのかというと、私はその下の6よりも11のほうが差があると思うのです。あとはそこで血中濃度から見ると、多少は15,000のほうが高いですけれども、投与量ほどそう変わりはないということからも判断して、私の提案としては、ここは1,500 ppmから腫瘍が発生しているのではないかという判断を今回下したいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○森田専門委員

基本的には賛成します。なぜこの試験で、こういう用量設定をされたのかという確認はしていないのですけれども、何か書いていましたでしょうか。

○藤井専門職

ドシエの196ページに用量設定のことを書かれているのですけれども、結論としては90日の試験から最高用量を15,000としたということです。

○吉田（緑）委員

その設定根拠としては、この剤全体に少し高用量に振れていますね。もう少し低い用量であればイヌでも無毒性量がとれたでしょうし、ラットの90日では無毒性量がとれたかもしれないのに、全体的に上振れしているという感じが、この試験の設計自体にありますけれども、赤池先生、いかがなのでしょう。

○赤池専門委員

これもあくまで想像ですけれども、もしかしたら、いわゆる単独の投与のときにほとんど毒性が見られなかったので大丈夫だと思って高めに設定されたのではないですかね。

○浅野座長

まさにそうだと思います。

単回でかなり大量に投与したのに、症状も出ないような剤だったので、反復投与しても、逆に言うと、あまりちゃんと予備試験ができていなかったのかと思います。症状をとる、毒性をとる意味です。

それでは、今の部分に関してかなり時間を割いてお話したのですけれども、もしどうしてもという御異論がなければ、1,500 ppm以上の投与群で子宮の腫瘍が増加したといった結論にしてよろしいでしょうか。

異論がなさそうなので、そうしたいと思います。よろしくお願いします。

○藤本専門委員

異論はないのですけれども、今の議論は、ここで議論したという記録が残ればいいので、文章的にももう少し書きこむことができればいいかなと思います。

○浅野座長

まさにおっしゃるとおりだと思います。

これは有意差ないのはどうだということになってしまうと思いますので、こういう考え方からというのはちょっと追記してもらってよろしいですか。

○横山課長補佐

46ページの8行目から11行目に今、記載がございまして、最高用量でもそもそも背景データの範囲内であったが、300 ppm以上投与群の雌で過形成が認められていることからというのがありまして、そこに、300 ppmから1,500 ppmの間で、代謝物Bの血中濃度が線形でなくなっているようなことも考慮してという一言を入れるようなものをつくってみます。

○浅野座長

お願いします。

血中濃度の考察が入るので、ぜひ平塚先生にも確認していただいて、進めていきたいと思えます。よろしくをお願いします。

ありがとうございました。

そうしたら、次はこの部分で、先ほど事務局から言われた47ページの100 ppm以上の副腎皮質細胞質の空胞化というところですね。これがまた記載はないけれども、新たに提案されたところでしたでしょうか。

これはもう一度、確認をお願いします。

○藤井専門職

今、この試験の慢性毒性群、表43-2のほうですけれども、このNOAEL、30 ppmというところがADIの設定根拠としているところではあります。

慢性毒性群で、100 ppm以上で認められた副腎の空胞化については、2年投与した発がん性群では100 ppmでは出ておらず、300 ppm以上で出ている変化になります。

また、この試験の中では、副腎の重量増加と空胞化の用量がそろっていないといえますか、重量増加が伴わないところから空胞化が認められているということもございまして、副腎の空胞化の所見は今ままでよろしいかどうかという御確認等をいただければと思っております。

○浅野座長

ありがとうございます。わかりました。

どちらかという、43-2の1年間投与した慢性毒性試験群のほうで、100 ppmのところに書かれている空胞化というのが、もう1ドーズ上に上がるかというところ、重量増加とあわせて所見をとるかというところですね。

藤本先生、ここはいかがですか。

○藤本専門委員

これは一応、病理所見で100 ppm以上出ているということで、このままでいいのではないのでしょうか。

○吉田（緑）委員

12か月はn数が10匹ですね。2年は50いますけれども、そこで出ないけれどもこれをとったということはきっちり脚注なりに書いていただかないと、それは一貫性ということではとれないのかと。先ほど、ほかでは出なかったから、これは引き下げましようといった所見も先生方おありだったと思うので、そこはしっかり、もし2年には出なかった、1年だけの10匹で出たものをとるというのならば、副腎は今回のターゲットですから、それはそれでこの判断だとは思っています。

ですから、そこは記載をしていただかないと、読み手にはおわかりにならないのかと思います。

○浅野座長

結局、副腎の絶対重量及び比重量の増加とあわせて認められた部分にこの所見を書くという判断をすれば大丈夫ですか。そうすると100 ppm以上のところは認められないのですね。

ただし、これは有意差をもって100 ppm以上で、1年で認められていますね。しかもこの所見は全ての試験で認められている所見ですので、発がん性試験群2年では有意差がなかったというのがありますけれども、結局、所見としては出てきている内容ですので、個人的にはこのままでいいような気もするのですけれども、いかがでしょうか。

ここはつまり、慢性毒性群で認められた所見として100 ppm以上が認められているので、藤本先生がおっしゃったように、このままの所見で、このままの毒性所見として考えてよろしいのではないかと考えますけれども、いかがですか。

○吉田（緑）委員

もしそうなら、その旨を、なぜそれをとったかというところは脚注なりに、毒性所見としたということは記載が必要なのではないかと思います。

用量を見ますと、繁殖毒性では100 ppmで出てきましたでしょうか。

○中塚専門委員

100 ppmで出ています。

○吉田（緑）委員

それはペアレントですか。

○中塚専門委員

ペアレントです。

○吉田（緑）委員

それならばとれると思います。

用量の問題なのですけれども、これがADIの設定になるということと、この下の用量が2年ではございませんので、比較のしようがないという部分があるのです。LOAELになる可能性があるのです。

○浅野座長

2年で認められるかどうかはわからない。

○吉田（緑）委員

そうです。でも今回は1年でとったとなれば、1年のその下の用量と比較する。LOAELでとれるということは一つ言えるのかと思います。

○浅野座長

先ほどありました生殖毒性でも同じ所見が認められていますし、ここもしっかりと有意差が認められている内容ですので、表の43-2に関しまして、このとおりに進めていきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

最後は78週間発がん性試験、マウスのところですか。ここは特に問題となることはない

と思いますので、それ以外に慢性毒性試験に関しまして、追加のコメント等は先生方からありますでしょうか。

○中塚専門委員

すみません。2つ。

一つは簡単なのですけれども、48ページの先ほどの子宮腺癌の脚注のFisherのスペルが間違っているというのと、それはいいのですけれども、47ページの表の43-1と43-2に両方書いているのですけれども、病理所見がないとか、その他の理由で、コレステロールの増加というのは90日間ではとらなかったのですね。慢性毒性ではこれはとるということですか。

○吉田（緑）委員

用量相関性はないです。

○中塚専門委員

これは慢性ではとるということですか。90日ではとらなかったのですね。

○吉田（緑）委員

増加している程度ではないですか。

○中塚専門委員

こちらは程度がひどいということですか。

○吉田（緑）委員

普通は、例えば数パーセントであればとらないですね。数パーセントの増加であれば多分、今までとってこなかったと思います。用量はどのぐらいの上がりぐあいという、上がる程度を一回確認していただいたらいかがですか。

○浅野座長

あと、重量の増加というのは、肝臓の変化を伴っているのですね。これもあわせて。

○中塚専門委員

90日はなかったのでしょうか。

○浅野座長

はい。

○吉田（緑）委員

どうでしたでしょうか。覚えていないです。

○中塚専門委員

90日も肝重量は増加していますか。わかりました。

○吉田（緑）委員

90日は何ページですか。

○中塚専門委員

90日でもラットで肝重量の増加はありました。

○浅野座長

90日の場合は背景データの範囲内ということで、これはとらないという提案があったので、毒性の先生方が同意したというところでもあります。

○中塚専門委員

わかりました。

○浅野座長

ほかはよろしいですか。

もう一度確認したほうがいいですね。

それでは、次の生殖発生毒性試験のところに進めてください。

○藤井専門職

50ページをお願いいたします。2行目から生殖発生毒性試験でございます。

まず、福井先生から、生殖のところでも全体的にコメントはありませんといただいております。

まず、ラットの2世代繁殖試験でございます。毒性所見については表48のとおりでございます。

中塚先生から、ここでコメントを1点いただいております。50ページの20行目からのボックスでございます。

この評価書案の全体的なところかと思いますが、副腎の細胞質空胞化という記載と、卵巣については細胞空胞化という記載がされております。統一したほうがよいのではないのでしょうかというところで、病理の先生方の意見に従いますが、個人的には「質」は削除したほうがよいと思いますといただいております。こちらはどのような書きぶりがよろしいか御確認をいただきたいと思っております。

51ページをお願いいたします。2世代繁殖試験につきまして、事務局から1点御確認をお願いしておりました。15,000 ppm投与群のF₁親動物の雄における精巣の精子数減少についてです。

こちらは背景データの範囲内で毒性所見としない案としておりましたが、同投与群で精巣の絶対及び比重量増加は認められておりました。扱いについて御確認をお願いしておりました。

中塚先生から、12%程度の変化であり、ラットにおいては毒性所見とは思いませんし、検体投与の影響とも思いません。毒性所見としないという事務局案に同意します。精巣重量と精巣上部尾部の重量がともに増加している状況で、精子数の減少を疑わせる雄動物の繁殖能低下や、病理組織学的変化が認められない場合、精巣の精子数が減少していたとは考えにくいと思っておりますというコメントをいただいております。

また、堀本先生からも、病理所見に影響がないことから、こちらは重量増加も含めて、いずれの変化も毒性所見としないことで問題ないと考えますといただいております。

今のところ、事務局案として表48の中に精巣または精巣上部、精巣上部尾部の絶対及び比重量増加という記載を入れておりましたが、堀本先生からは、この重量増加も含めて毒性

所見としなくていいというコメントをいただいておりますので、どのような判断としたらよいか御確認をいただきたいと思っております。

また、52ページの2行目からは、ラットの発生毒性試験です。また、11行目からウサギの発生毒性試験について記載をしておりますが、ラット、ウサギとも、いずれの投与群でも毒性影響が認められず、また、催奇形性は認められなかったという記載としております。

生殖発生については以上となります。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、最初の50ページの四角です。副腎皮質細胞質の空胞化は、細胞質の「質」が要らないのではないかとということですね。

副腎の細胞質空胞化は普通に使われますので、全部の細胞について統一するという必要はないと思うのですが、副腎皮質細胞に関しては細胞質の空胞化という所見のとり方をしているのが多いので、このままでいいのではないかと思います。

次が51ページです。F₁動物の雄で認められた精巣の精子数減少についてですね。これは背景データの範囲内であって、毒性所見としないということ。これは毒性所見としなくてよいという先生方からの御意見ですが、これはよろしいですね。

それと、もう一つ。精巣上体及び精巣上体尾部の絶対及び比重量の増加は毒性所見としなくてもいいのではないかとということですね。これはいかがですか。中塚先生も同じ御意見ですか。

○中塚専門委員

これは20%以下の変化で、個人的には私だったら絶対書かない変化ですけれども、ただ、それは約束ごとがあったのです。これをとらないのであれば、ほかのものもとらないのがかなりあるのです。先ほどのコレステロールとか、胸腺の重量増加とか。

ただ、今までこういうことを指摘しても全然認められていなかったもので、私は書かなかったのですけれども、堀本先生も言われているのであったら、精巣、精巣上体については外してください。

○浅野座長

これはそれぞれの毒性の特徴を見て決めていますので、先ほどのコレステロールというのは本当に変化に乏しいところに有意差がついたので、毒性をしなくてもいい。ほかの変化も乏しいということで決めています。

ですから、この場合も精巣上体、病理に異常はなくて、重量が増加しているという方向で、しかも増殖性の病変がないわけですので、毒性ととらなくてもいいという判断はいいと思いますので、そういう決め方をしましょう。

○中塚専門委員

胸腺はどうですか。胸腺も重量的には大した変化ではないし、同じ用量で一般毒性では全然認められていない変化ですけれども。

○浅野座長

どこでしたでしょうか。

○中塚専門委員

ごめんなさい。胸腺は兎動物だけですか。そうであれば組織はやっていないので、胸腺はだめですね。

○浅野座長

大きい小さいというのも重要だと思うのです。例えば精巣などは全身状態が悪くなっても小さくなりますし、精巣毒性があれば細胞数が減ってきて小さくなるということは毒性学的意義がもっと大きいのです。

ですから、この部分で、先ほど先生も御同意いただいた精巣、精巣上体に関する記載は削って問題ないと思います。

兎動物の胸腺の重量の減少というのは、通常、毒性学的にも意義のある変化として考えられていますね。ですから、これは残していきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○中塚専門委員

臓器重量はお任せします。

○浅野座長

それでは、よろしくお願ひいたします。

それから、発生毒性試験のほうは先生方から御意見をいただけていないのですけれども、これでよろしいですか。追加のコメント等がありましたら、中塚先生、よろしくお願ひいたします。

大丈夫ですか。

○中塚専門委員

ないです。

○浅野座長

ありがとうございました。

それでは、遺伝毒性試験の説明をよろしくお願ひいたします。

○藤井専門職

52ページの20行目から遺伝毒性試験でございます。まず、原体を用いた試験について、表49のとおり結果がまとめられております。

まず、森田先生から、この表中の処理濃度の記載についてコメントをいただけております。実際の観察、評価濃度に基づいた記載としたほうがよろしいというところで、それぞれ数値の修正をいただけております。

次の原体混在物等を用いた試験の、表50につきましても同様の修正をいただけております。

その点につきまして、石井先生から森田先生の修正案を確認し、賛成しますとコメント

をいただいております。

また、事務局から1点、遺伝子突然変異試験の扱いの御確認をお願いしておりましたが、こちらは森田先生、石井先生ともに陰性の判断でよいというコメントをいただいております。

原体については、結果はいずれも全て陰性であり、プロフラニリドに遺伝毒性はないものと考えられたという記載としております。

また、代謝物、原体混在物を用いた結果については、表50のとおりでございます。こちらは原体混在物4について、染色体異常試験で陽性が認められておりますが、復帰突然変異試験、小核試験はいずれも陰性という結果でございました。

先ほど御紹介したとおり、森田先生から表中の記載の修正、また、石井先生から原体混在物4について、プレインキュベーション法という記載を復帰突然変異試験のところに追記いただいております。

また、森田先生からは、55ページの表の注釈です。2行目、3行目のところで修正をいただいているところがございます。

遺伝毒性については以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

遺伝毒性の各試験の表に関しまして、森田先生と石井先生から修文をいただいております。

修正項目に関しましては、先生、よろしいでしょうか。

○森田専門委員

これでいいと思います。

なぜ実際に観測した用量で書くのが大事かといいますと、例えば、53ページの表49の上から2つ目の遺伝子突然変異試験になるのですけれども、マイナスで5,000までやっていて、それを同じように、プラスでも5,000となると、5,000では細胞毒性がなくて観察できた、評価できたというふうにとってしまう。しかし、実際は5,000マイクロでは、細胞毒性その他では観察できていませんので、ちゃんとここまで観察できたという数値であらわすのがいいかと思っています。

○浅野座長

ありがとうございます。

基本的なところを伺っていいですか。

53ページの表の一番上で、TA98、TA100は、昔から使われている一般的なフレームシフトと置換型のものですね。

この1535と1537というのも同じなのですか。

○森田専門委員

1535という株にプラスミドを入れたのがTA100で、昔は1538という株が使われていまし

て、それにプラスミドを入れたのがTA98というものです。いずれも、ここに書いてある98、100、35、37というのは昔から使われている古典的な菌株です。

○浅野座長

そのプラスミドというのは薬剤耐性のことですか。

○森田専門委員

そうです。

○浅野座長

ありがとうございます。

それと、53ページの事務局よりの内容に森田先生、石井先生から御同意いただいているのですけれども、ここは森田先生、説明していただいてよろしいですか。

○森田専門委員

この事務局が書かれている説明、データを見て、そのとおりだと納得できたのでということ。内容ははっきり覚えていないのですけれども。

○浅野座長

ありがとうございました。

そのほか、遺伝毒性に関する項目で、追加項目や追加の御意見はありませんでしょうか。大丈夫ですか。

ありがとうございます。

そうしましたら、その他の試験をお願いいたします。

○藤井専門職

55ページの6行目からその他の試験です。

まず、(1)として、精巣、子宮及び卵巣腫瘍発生機序検討試験について記載しております。

具体的には56ページの3行目からの①になります。まず、血中及び尿中ホルモン濃度測定並びに副腎、卵巣機能に対する影響検討試験が行われております。

まず、豊田先生からです。9行目のところです。衛星群の「星」が間違っておりまして、御指摘をいただいております。

この試験の結果、認められた影響は表52、また、血中のホルモン濃度については表53、尿中アルドステロン、クレアチニン比が表54、また、ACTH刺激試験が行われておりまして、結果は表55にそれぞれ示されております。

こちらも豊田先生から17行目のところ、エストラジオールの動きについて修正をいただいております。

この試験の結果としまして、まず、性周期が採血、採尿、及び剖検時に行われておりますが、検体投与の影響は認められなかったというものです。

血中ホルモン濃度測定の結果ですが、15,000 ppm投与群の雄と雌、発情休止期の雌について、また、500 ppm以上投与群の雌でLHの増加、500 ppm以上投与群の雄で投与10日に

テストステロンの増加、投与45、また、91日にテストステロンの減少が認められております。

また、500 ppm以上投与群の雌雄で、尿中アルドステロン、クレアチニン比の増加が認められております。

他のホルモンに検体投与の影響は認められておらず、また、ACTH刺激試験の結果、血中コルチコステロイド濃度に投与の影響は認められなかったというものでございます。

57ページの表53を御覧ください。こちら豊田先生から、性別のところの記載に誤りがございまして、雌と書くところを雄と記載しているところがございまして、御修正いただいております。

続きまして、59ページの9行目から②としまして、下垂体の免疫組織学的検査の結果でございまして。こちらは先ほどの試験で得られた下垂体の標本を用いまして、免疫組織化学的染色により、下垂体前葉におけるLHの発現状況の確認が行われております。

また、標本につきましてはピアレビューが実施されているというものです。

表56に下垂体前葉におけるLH陽性細胞の割合、また、ピアレビューの結果について、表57にまとめております。

試験結果としましては、500 ppm以上投与群の雄でLH陽性細胞の割合、また、その陽性反応の強度の低下が認められております。ピアレビューにおきましても同様の結論が得られているというものでございます。

雌ではいずれの投与群においても、LH細胞に検体投与の影響は認められなかったというものです。

この試験につきまして、藤本先生からコメントをいただいております。LH陽性細胞の減少につきまして、必ずしもLH合成及び分泌の亢進を意味するわけではないので、注釈をつけたほうがよいのではないかとこのところ、59ページの21行目から、藤本先生からのコメントに基づきまして、事務局のほうで修文をさせていただいております。

また、この試験のまとめ方で1つ御提案なのですけれども、23行目の最後のところ、LH合成及び分泌が亢進されると考えられたと書いているのですが、分泌が亢進される可能性が考えられたぐらいの記載としてはいかがかと思っておりますので、御確認、御検討いただきたいと思いますと思っております。

また、60ページの7行目から発生機序検討試験のまとりについて記載しております。雄ラットにおける精巣間細胞腫についてはステロイド合成阻害によるテストステロン減少、また、それに伴うネガティブフィードバックによるLH分泌増加によるものと考えられた。雌における卵巣の生殖索間質由来腫瘍の発生頻度増加につきましても、卵巣の間質に脂肪編成が認められているということから、同様にステロイド合成阻害に続くネガティブフィードバックによるLH分泌増加によるものと考えられたという記載としております。

また、子宮内膜腺癌については、検体投与による持続的なホルモン不均衡に起因するものと考えられたという記載としております。

その下の18行目からラットの免疫毒性試験ですが、免疫毒性は認められなかったという結果でございます。

その他の試験については以上となります。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、まずは56ページです。血中及び尿中のホルモン濃度のところの試験、ラットの試験ですけれども、幾つか誤りの文字を豊田先生に修正していただいています。

その次のページは57ページです。ここも豊田先生にしっかり見ていただいている、雄、雌の違いを指摘していただいています。

60ページの一番上に藤本先生から御指摘があった内容というのが59ページに加えられていますけれども、この部分はさらに、23行目のところは、亢進される可能性がと加えて、この文章を完成させるというのはいかがでしょうかということがありましたけれども、藤本先生、いかがでしょうか。

○藤本専門委員

組織化学的な変化というのは、本当にリバーシブルな変化が見えているということで、非常に状況証拠なので、そのぐらいのほうがいいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

可能性がというのを加える文章として、修正をお願いいたします。

○吉田（緑）委員

こんなに毒性が出ているのに、もう少しちゃんとメカニズムをしてくるべきだというのが、まず私の最初のコメントでございます。

まず、御提案といたしましては、最初の試験ですけれども、20行目、性周期検査はしておりません。というのは、連続して見ていないのです。それで性周期に異常がないなどとよく言うなという感じなので、これは削除です。

ですから、性周期は、採血する前に1回見ているだけです。それで性周期とは、中塚先生、言わないですね。

ですので、これは削除です。

○中塚専門委員

言わないですけれども、同じ用量を使って繁殖能試験で性周期が動いていないので。

○吉田（緑）委員

いえ、いいです。それはそうですけれども、これというのは、不思議なのは、主群が16匹なので、発情休止期と表53に書いてありますが、それが大体、いつも13匹とか14匹いるのです。そのようなことはないですね。

そもそも、発情は。

○中塚専門委員

性周期を見たのは、ステージングをするだけなので、意味のない変化です。

○吉田（緑）委員

実を言うと、ラットの性周期というのは非常に各期でドラスティックに変わりますので、それで普通、16匹だったら大体、どんなに多くても半分ぐらいしか同じ性周期は示さないはずなのです。同じケージで同期化したとしていても。

申しわけないですけども、なのに、よくこれで発情休止期だなどとおっしゃるというのが私の感想です。

ですから、これは性周期を考慮したというように一見なっているけれども、そういうのはちゃんと性周期をチェックした上で言っていたきたいというのが私の雌についての感想です。

まず、性周期については削除。

もう一つは、事務局が53ページの下に、脂肪染色の結果、例えば空胞の同定の結果があるのですが、これは各試験に共通した重要な所見だと思うので、むしろ表出しをして、本剤の空胞が副腎及び卵巣の空胞化については脂肪であると考えられたということは、むしろ本文中に入れたほうがいいのではないかと。例えば、今まで表中に記載しているのは、ヘモジデリンとかそういうことでしたけれども、今回は共通しているのというのを御提案いたします。

あと、もう一つ重要な部分なのでですけども、多分このメカニズムで一番重要な、ACTHを投与してどうだったかというのは、56ページの29ページから31行目の記載ですけども、この試験から、このように言っているのならばよろしいのですけれども、これによろしいかどうかというのを先生方にお聞きしたいというのが私の意見です。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

今、56ページの29行目のところですね。その前に57ページの表の話を先に決めたいと思います。表52の脚注のところ、ここで空胞状に認められたものというのがちゃんとオイルレート、脂質だということが確認できたということは、本文中に記載するようにしてください。

それから、発情休止期という表現が表中に書かれていますけれども、これに関しても注意が必要だということになりますね。これも注を書き出して、今、この試験で言えることに関する正当な表現をしたいと思います。

それから、戻りまして、56ページです。以上のことからというところ、この結論ということが、この試験で言えるかどうかということに関しまして、中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

ここの文章のどこがおかしいのですか。

○吉田（緑）委員

これは、この実験全体のことなので、おかしいというよりも、この結果から、この剤の全体に関して、これで大丈夫ですとおっしゃればそれはいいのです。そこは、今回のメカニズム試験の一番の肝だと思しますので、先生方に御確認をお願いするというのが私のお願いでございます。

○中塚専門委員

一般毒性、反復毒性はよく覚えていないのですけれども、束状帯だけに限った変化でしたでしょうか。あるいは、球状帯。アルドステロンで何でこれをやっているのだろう。

○吉田（緑）委員

両方です。球状帯も束状帯も両方にあつたと思います。

○中塚専門委員

反復毒性で球状帯も束状帯に関連する変化が見られているとしたら、この文章で副腎の機能的には変化がないということをお願いしたいのではないかと思います。そうであれば、反復毒性の所見と一致しているかというのだけ確認していただければ、私は正しい文章かなと思います。

○浅野座長

反復投与で見られているのは、副腎の細胞質の空胞化というのがこれに対応しているのです。

○中塚専門委員

皮質だけで、束状帯とかいうのは書いていないわけですか。

○浅野座長

そこまでは見ていないですね。書いてはいないのですけれども。

○中塚専門委員

皮質に影響がなければ、束状帯にも影響がないという形で、副腎皮質に影響が病的にあつただけけれども、この文章は、機能的には影響していなかったということをお願いしたいわけでしょう。ですから、個人的にはいいのではないかと思います。

○吉田（緑）委員

あと、1点、イヌなのですけれども、イヌは肥大なのです。恐らく肥大はこれではなくて、多分ストレスだろうとは思っています。というのは、先ほどお示ししたので書いてありますけれども、ハイパートロフィーとファティーチェンジは違うメカニズムなので、そこは少し違うのかと私は思っています。

○浅野座長

まず、56ページの結論のところにつきまして、藤本先生のほうから御意見をいただいてよろしいですか。

○藤本専門委員

タイトルは、基本的にはホルモン測定をしているということなので、あまり突っ込まな

くて、ホルモンへの影響という形でまとめるほうがいいのかという気もしますが、この、以上のことからというところは、確かにこの後ろが、ほかの血中ホルモンの影響については上にだらだらと書いてあるわけですね。その辺のことは何か無視されて、以上のことから、糖質コルチコイドとだけ書いてあるというのが印象というか、まとめとしてよくないのかと思うのです。それではどうするかということについて、副腎皮質ホルモンに関しては産生に影響を及ぼさなかったということが一つあって、もう一つは、この試験の中では卵巣機能はあまりあれなのかな。結局動いたのは、LHが動いているのが言いたいのですかね。そこはわかるように書くほうがいい。

しかし、テストステロンが上がったりしているのもちょっとよくわからないのですが、いろいろあって、だんだんまとまらなくなってくるのですけれども。

○浅野座長

結局60ページの精巣、子宮及び卵巣腫瘍発生機序のまとめにつながる試験項目の最初のまとめとして書かれているわけですね。その点についての妥当性を。

○吉田（緑）委員

浅野先生、もし中塚先生が、29行目からの場合はいいですとおっしゃったので、加えるとしたら、軽度ではあるが雌雄で軽度のLHの増加が認められた。これは事実ですね。それだけを記載すればよろしいのではないですか。以上のことから、軽度ではあるがLHの増加が雌雄で認められたというだけで、いかがでしょうか。

○浅野座長

わかりました。

そうすると、60ページにもつながると思います。

○吉田（緑）委員

ごめんなさい。雄はまだ可能性はあるのです。ただ、雌のストローマの腫瘍はFSH依存性で、LHではございませんので、レセプターがあるのがFSHなので、これは明らかに結びつかないので、私の御提案としては、ステロイド合成阻害等の関与が考えられたぐらいの弱いことで、私はLHが結びつくようにはとても思えません。むしろこういうケースはあまりないと思います。FSHだと思えます。

○浅野座長

それでは、文章に関してはもう一度見直して、見てから再検討するという事でよろしいですか。

それでは、こここのところは、もうちょっとこの内容に関して、特に専門の先生方の御協力をいただきながら文章を完成させていただきたいと思います。中塚先生、藤本先生、吉田先生もよろしくお願ひいたします。

28日間免疫毒性に関しましてはいかがでしょうか。特に問題、御意見はないですか。

ありがとうございます。

そうしましたら、食品健康影響評価のほうをお願いいたします。

○藤井専門職

62ページをお願いいたします。食品健康影響評価です。4行目から動物体内運命試験の結果について記載をしております。

また、11行目から植物体内運命試験の結果を記載しております。

14行目から作物残留試験の結果でございます。国内と海外の結果について、記載のとおりでございます。

また、21行目から各種毒性試験の結果に関する記載でございます。ブロフラニリド投与による影響として、主に体重増加抑制、血液、貧血、こちらはラットで認められたものです。また、副腎として重量増加、皮質細胞質空胞化等、卵巣については重量増加、間質腺細胞空胞化等、ラットです。及び、子宮として腺上皮過形成がラットに認められた記載としております。

神経毒性繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかったという記載としております。

中塚先生から先ほどと同じコメントをいただいておりますが、こちらは細胞質と細胞という書き分けとさせていただきたいと思っております。

また、27行目から、ラットを用いた2年間併合試験の結果につきまして、雄で精巣肝細胞、雌で子宮内膜腺がん及び卵巣の生殖索間質由来腫瘍の合計の発生頻度が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することが可能であると考えられたという記載としております。

32行目から暴露評価対象物質でございますが、今回、植物体内運命試験で10%TRRを超える代謝物が認められなかったことから、農産物中の暴露評価対象物質を親化合物のみと設定する案としております。

この点は清家先生から、事務局案に同意しますというコメントをいただいております。

63ページに参りまして、ADI、ARfDに関する記載です。

まず、ADIですが、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験及び2年間併合試験の発がん性群において、無毒性量が設定できなかつたとしております。

2年の併合試験の発がん性群における最小毒性量で認められた卵巣の間質性精細胞空胞化の程度につきましては、軽微から中等度の範囲であること。また、発生頻度を考慮しまして、この最小毒性量を根拠にADIを設定した場合の追加の安全係数は3が適当であると考えられ、雌における最小毒性量5.9 mg/kg体重/日を根拠として、ADIは0.019 mg/kg体重/日と算出されます。

また、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の雄での無毒性量も設定できなかつたところですが、最小毒性量は100 mg/kg体重/日でございました。

こちらは認められたのが、副腎の皮質細胞質肥大等ございまして、程度としては軽微であり、また、病理所見を1例のみに認められたものであるため、最小毒性量を根拠にADIを設定した場合の追加の安全係数には2が適当であると考えられ、ADIは0.5 mg/kg体重/

日と算出されます。

この点については浅野先生から、安全係数を同様の理由で2とした過去の事例があれば教えてくださいというコメントをいただいております。一応、農薬の評価の中では、過去にこういった同様の事例として、最小毒性量で認められた所見の発生数、程度を勘案して、追加の安全係数を2としたような事例もございます。

これらの最小毒性量を根拠にしたADIと、ラットを用いた2年間慢性毒性発がん性併合試験のうち、慢性毒性群の無毒性量を根拠にした場合の0.017 mg/kg体重/日を比較しまして、ADIを0.017 mg/kg体重/日と設定することで、安全性は担保されるものと考えられたという記載案としております。

また、ARfDにつきましては、今回、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、設定の必要なしという案としております。

平塚先生から、このADIに関して、25行目のところからの、期間の記載について、2年間ではないでしょうかというコメントをいただいているところでございます。

食品健康影響評価について以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

62ページですね。最初の御指摘が、中塚先生の細胞空胞化のところです。先ほど細胞質というのは両方あると言ったのですけれども、副腎皮質細胞空胞化のほうがしっくりきますね。

先ほどの意見を撤回したいのですけれども、中塚先生の御指摘どおり、副腎皮質細胞空胞化というのが適切なような気がしますので、申しわけないのですけれども、質は全部除いてください。細胞質が空胞化するのですけれども、核の空胞化と分けているのですけれども、これは皮質細胞空胞化のほうがよろしいですね。

吉田先生、いかがでしょうか。

○吉田（緑）委員

はい。

○浅野座長

そうしたら、次に行っているのですかね。

清家先生からいただいております。暴露評価対象物質の設定につきまして、これでよろしいでしょうか。

○清家専門委員

はい。一応、代謝物10%TRRを超えるものはなかったので、親化合物のみでいいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

この剤に関しましては、無毒性量がとれていない、最小毒性量を根拠にしている試験が

多いのですけれども、その中で途中コメントさせていただいたのが、イヌの試験です。イヌの試験で、最小毒性量が100 mg/kg体重で、出ているのがすごく軽微な変化ということで、事務局の御提案では、安全係数2というふうにさせていただいたのですけれども、2というのはあまり見たことがなくて、先ほど事務局との打ち合わせの中でも御提案はあったのですけれども、これは100というかけ離れた数字になっていますし、イヌの毒性試験の最小毒性量を根拠にした場合にも、ラットの次の試験でADIを決定しても問題ないという、先ほどの検討結果の文章にしたほうがいいような気がするのですけれども、この2というのをどうしても除きたいということがあります。

それでよろしいですか。

あとは設定根拠に関してはよろしいかと思うのですけれども、先生方から御意見はありますでしょうか。よろしいですか。

○吉田（緑）委員

先ほどの先生のコメントのところは、恐らく4桁ぐらい十分マージンがあるということですね。

○浅野座長

まさにそういう内容です。

○中塚専門委員

すみません。ここのところではないのですけれども、7行目のADIは0.019。これは17でなくてもいいのですか。

○横山課長補佐

ここは5.9を、3を追加して仮に算出すると0.019になってというところですよ。

○浅野座長

それで最小無毒性量を根拠にした0.017よりも高い数字だということですね。

ほかはよろしいでしょうか。

○中塚専門委員

ちょっとさかのぼるのですけれども、56行目の20行目を削除するということなので、9、10、11行目も削除してもいいのではないですか。周期検査が行われたというのは要らない。

それと、何かここも要らないような。

○浅野座長

ここの一連の項目に関しましては中塚先生、藤本先生、吉田先生の御助言をいただきながらすっきりさせるということにしていますので、後ほどお願いします。

○中塚専門委員

すみません。それと、大した問題ではないのですけれども、一番下の投与したというものは3点あるのですけれども、1、2で脚注前にあるからですか。

同じページです。56ページの9行目に。

○横山課長補佐

脚注は、全体を通してつけています。

○中塚専門委員

全ページということは、1、2があるということですか。

○横山課長補佐

はい。そうです。

○浅野座長

よろしいですか。ほかにありますでしょうか。

それでは、まとめに入ってよろしいでしょうか。

本日の審議を踏まえまして、プロフラニリドの1日摂取許容量、ADIにつきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性、発がん性併合試験のうちの、慢性毒性群の無毒性量である1.7 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI、0.017 mg/kg体重/日、また、急性参照用量につきましては、単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響が認められなかったため、ARfDの設定は必要なしとするをしたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

抄録の内容に関しましては、先ほどの追加試験、メカニズム試験も含めて、修正または御提案いただくことがありますので、それらを整理したところでまた確認をしたいと思います。

今後の進め方について、事務局より御説明をお願いします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

評価書案をもう一度先生方にメールでお送りさせていただきますので、御確認のほど、よろしく願いいたします。

引き続き、日程をよろしいでしょうか。

本部会は、次回は7月26日の金曜日の開催を予定しております。幹事会につきましては6月20日の木曜日、7月12日の金曜日の開催を予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

○浅野座長

ほかに何かございますでしょうか。

ございませんでしたら、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