

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第88回会合議事録

1. 日時 令和2年2月19日（水） 14:00～17:02

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- (1) 農薬（プロクロラズ）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）

松本座長、平林座長代理、小澤専門委員、久野専門委員、本多専門委員、
増村専門委員、山本専門委員、若栗専門委員、渡邊専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、吉田（緑）委員

（事務局）

小川事務局長、近藤評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、福地専門官、
塩澤係長、宮崎係長、瀬島専門職、藤井専門職、町野専門職、川井技術参与

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 プロクロラズ農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 プロクロラズ参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第88回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方9名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を松本座長にお願いしたいと思います。

○松本座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（プロクロラズ）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、よろしくをお願いします。

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としてプロクロラズ農薬評価書（案）、

資料3として論点整理ペーパー。

また、机上配布資料を3点御用意しております。

机上配布資料1が、急性毒性試験に関して追記いたしました資料、

机上配布資料2が、松本先生から頂きましたイヌの亜急性毒性試験におけるALPの変化に関する資料、

机上配布資料2-1が、ALPに関する個体別の情報を御用意しております。

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

○松本座長

よろしいでしょうか。

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

○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。

○松本座長

先生方、提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○松本座長

ありがとうございます。

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

経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○福地専門官

よろしくお願いたします。資料2をお願いいたします。農薬評価書（案）プロクロラズでございます。

4ページをお願いいたします。審議の経緯でございますが、本剤は国内登録のあるものでして、暫定基準が設定されております。昨年12月に厚生労働大臣から小麦、大麦等の残留基準設定に係る評価要請があったものでございます。

9ページをお願いいたします。本剤の概要でございます。

構造式は28行目のとおりでして、イミダゾール系の殺菌剤でございます。糸状菌に対してステロール生合成におけるC14位の脱メチル化酵素を阻害することにより殺菌作用を示すと考えられているものでございます。

11ページをお願いいたします。

13行目から動物体内運命試験でございます。小澤先生からは特段の意見はない旨、いただいております。

14行目からラット①でございます。

まず、吸収でございます。血中濃度推移ですけれども、結果は表1のとおりでございます。低用量投与群では投与10時間後、高用量投与群では投与10～20時間後にC_{max}に達したという結果でございます。全血及び血漿中のC_{max}及びAUCは雌に比べて雄で高く、性差が認められたとの記載としております。

12ページの2行目から吸収率でございます。投与後48時間の吸収率は、少なくとも72.4%から75.6%と算出されております。

7行目から分布でございます。結果は表2のとおりでございます。消化管、血漿、肝臓、腎臓で高く認められたというものでございます。

23行目から代謝でございます。結果は13ページの表3のとおりでございます。尿中の主な成分として代謝物D、Iなど、糞中では未変化のプロクロラズのほか、代謝物B、C等が認められたという結果でございます。

また、本剤の主要な代謝経路ですけれども、まず、イミダゾール環が脱離して代謝物Bが生成するという経路でして、こちらで認められている代謝物B、C、D、E、F、H、Iは、いずれも2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する代謝物というものでございます。

続きまして、16行目から排泄でございます。

尿、糞及び呼気中排泄ですけれども、結果は14ページの表4のとおりでございます。排泄は速やかでございます。投与後48時間で尿及び糞中に85.8%TAR～94.4%TARが排出されたという結果でございます。

14ページ4行目から胆汁中排泄でございます。結果は表5のとおりでございます。投与直後から胆汁中への排泄が認められまして、投与後48時間で48%TAR程度が排泄されたという結果でございます。投与放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた

との記載としております。

15ページをお願いいたします。ラット②でございます。こちらはJMPRから記載している試験でございます。

分布でございますけれども、結果は表6のとおりでございます。反復投与群における残留放射能濃度は、単回投与群に比べて投与回数に応じた高値は認められず、反復投与において速やかに飽和状態に達すると考えられたとの記載としております。

15行目から代謝でございます。尿中の主要代謝物はD、N、糞中においては代謝物O、Pが認められたという結果でございます。

16ページをお願いいたします。マウスの結果でございます。

まず、分布でございますけれども、雌雄とも肝臓で最も高く認められたという結果でございます。

9行目から排泄でございます。投与放射能は投与後48時間で尿及び糞中に9割程度が排泄されたという結果でございます。

20行目からイヌの試験でございます。

吸収でございますが、結果は表8のとおりでございます。顕著な性差は認められなかったとの記載としております。

17ページの2行目から分布でございます。残留放射能は肝臓で最も高く、次いで腎臓で高かったという結果でございます。

11行目から排泄でございます。結果は表9のとおりでございます。投与後48時間で尿及び糞中に80%TAR程度が排泄されたという結果でございます。

22行目からウシの試験でございます。結果は表10のとおりでございます。10%TRRを超える代謝物として、代謝物B、C、D、E、Jが認められたという結果でございます。

18ページの12行目からウシ及びラット代謝比較試験でございます。

結果はおめくりいただきまして、表11、表12のとおりでございます。2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する代謝物群の含量の濃度は、ラット肝臓中では総残留放射能濃度と同程度であったのに対し、ウシ肝臓中では55%TRRであるとの結果でございます。

19ページのボックスの中に、中島先生からコメントを頂戴しております。網かけ部、また、二重下線部につきまして、2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有さない化合物との記載につきまして、「加水分解されない」または、表11の脚注に合わせ「変換されない」になるのではないかとコメントをいただいております。

また、3行目、4行目の記載ですけれども、1行目、2行目と融合させてもいいかもしれませんとのコメントをいただきまして修文をしております。御確認をお願いいたします。

また、表11の筋肉の部位の記載につきまして、山本先生から表11以降の筋肉の部位の名称について統一したほうがよいと思いますとのコメントをいただきまして、御提案いただいた名称を基に統一しております。御確認をお願いいたします。

続きまして、20ページ6行目からヤギ①の試験でございます。

結果は表13のとおりでございます。乳汁中の残留放射能濃度は、投与8時間後に最大となりまして、臓器及び組織中では肝臓、腎臓で比較的高く認められたという結果でございます。

21ページをお願いいたします。

2行目からヤギ②の試験でございまして、結果は表14のとおりでございます。乳汁中の残留放射能濃度は、最大で0.006 µg/g、臓器及び組織中では肝臓で比較的高く認められたという結果でございます。

17行目から代謝物Bを用いたヤギ③の試験でございます。

結果は22ページの表15のとおりでございまして、乳汁中の残留放射能濃度は投与7時間後に最大となり、臓器及び組織中では肝臓及び腎臓で比較的高く認められたという結果でございます。

12行目からニワトリの試験でございます。

結果は、次のページの表16、表17のとおりでございます。未変化のプロクロラズはほとんど認められず、10%TRRを超える代謝物として、B、D、Fが認められたという結果でございます。

動物体内運命試験まで以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

今、動物体内運命試験について御説明いただきましたけれども、今お話のとおりで、この剤はイミダゾール系の殺菌剤ということで、比較的吸収がよくて、分布としては消化管と肝、腎に分布するということと、あと幾つかの代謝物が10%を超えて臓器とか乳汁中に認められるという御報告をいただきました。

小澤先生からは特に意見はありませんということでしたけれども、何か御追加や気がついたところがもしありましたら。

○小澤専門委員

特にここで申し上げたからといってどうなるものでもないとは思うのですが、全血と血漿の中の濃度でしたか。表6を見てちょっと気がついたのです。これをどうこうしてくださいとは言いませんけれども、例えば表6の単回経口投与で、雄ラットで残留放射能が11.2とあるのです。それに対して全血の放射能が2.93となっていて、随分格差があるなという気もしたのです。だからといってどうということも何も言えないので、これはこれで仕方がないとは思いますが、気がついたことを強いて申し上げればそんな程度です。

○松本座長

ありがとうございました。

これはこういうことにしておこうかと思えます。

そして、御意見いただいたのは19ページの1行目からのところで、記載ぶりについて、

「変換されない」と表現してはどうかということと、文章を2つつなげてはどうかということ
ことで修正いただいています。

小澤先生、これはこれでよろしいですか。

○小澤専門委員

大丈夫です。

○松本座長

ありがとうございます。

それと、表11から後に幾つかあるのですけれども、山本先生から筋肉の部位について名
称を統一したほうがいいのではないかという御意見をいただきました。事務局で先生の意
見に沿って直していただいたと思うのですが、山本先生、何か。

○山本専門委員

結構です。

○松本座長

ありがとうございました。

どうぞ。

○本多専門委員

動物代謝ではなく最初のところなのですけれども、9ページの20行目のCASの英名が最
後に「e」がついていなくて、抄録には「e」がついているのでちょっと御確認ください。
多分「e」がつくのだろうと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

9ページの20行目ですね。

○本多専門委員

ええ。9ページの20行目です。

○松本座長

では、スペルを確認してください。

○福地専門官

はい。ありがとうございます。

○松本座長

ほかによろしいですか。

よろしければ、植物体内運命試験をお願いします。

○福地専門官

24ページの10行目から植物体内運命試験でございます。

11行目から小麦①の試験でございまして、結果は表18のとおりでございます。主要代謝
物として、2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する代謝物群が10%TRRを超えて認められ
ております。

25ページのボックスですけれども、渡邊先生から穀粒について子実でしょうかというコメントを頂戴しております。こちらは抄録では子実と書かれておるところなのですが、原語の“grain”ですが、これまでの評価書で小麦の“grain”は穀粒と記載しております。このままでよろしいか御確認をいただければと思います。

続きまして、25ページの6行目から小麦②の試験でございます。

結果は表19のとおりでして、主要代謝物としてB、C、Cの抱合体が10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

8行目の点滴処理について、「滴下処理」と渡邊先生から修文をいただいております。

21行目から小麦③の試験でございます。小麦におけるプロクロラズ、また、代謝物の土壌からの吸収移行、処理葉からの移行は極めて少ないと考えられたとの記載としております。

29行目のTARを「TRR」に本多先生から修文をいただいております。

26ページの1行目から小麦④の試験でございます。穀粒中への移行は極めて少ないと考えられたとの記載としております。

7行目について、0.01 mg/kg以下と本多先生から御追記いただいております。

11行目から小麦⑤の試験でございます。

結果は表20のとおりでございます。主要代謝物としてBが10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

25行目からなたねの試験でございます。こちらはJMPRから記載をしている試験でございます。

27行目は、渡邊先生から「滴下処理」と御修文いただいております。

結果はおめぐりいただいて表21のとおりでございます。茎葉中の主要成分として代謝物B、Cが10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

10行目からマッシュルームの試験でございますけれども、こちらもJMPRから記載しております。

結果は表22のとおりでございます。10%TRRを超える代謝物は認められておりません。

28ページの9行目から後作物の試験でございます。

結果は表23のとおりでございます。主要代謝物として、C、D、Eが10%TRRを超えて認められたというものでございます。

13行目の試験名につきまして、後作物への影響試験というところですが、渡邊先生から後作物残留試験でしょうかというコメントを頂戴しております。こちらはこれまでの評価書に合わせまして、植物体内運命試験というふうに修正させていただきました。御確認をお願いいたします。

29ページの3行目から土壌中運命試験でございます。

4行目、好氣的土壌中運命試験①でございます。結果は表24のとおりでございます。分解物としてB、E、Kが認められております。プロクロラズの推定半減期が3～5か月と

算出されております。

30ページの3行目から好氣的土壤中運命試験②でございまして、主要分解物としてB、Cが認められたという結果でございます。

12行目について、本多先生から「最大」と追記をいただいております。

19行目から好氣的土壤中運命試験③でございまして、プロクロラズの分解は認められなかったという結果でございます。

31ページの1行目から好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験でございます。嫌氣条件下では、プロクロラズの分解は認められなかった。主要分解物としてB、K、Eが認められたという結果でございます。

2行目の土壤の名称、また、5行目について本多先生から御修文いただいております。

13行目から土壤吸着試験でございまして、結果は表25のとおりでございます。

23行目から水中運命試験でございまして、24行目は加水分解試験でございますけれども、pH9の緩衝液中でプロクロラズは経時的に分解し、分解物としてLが認められたという結果でございます。

【事務局より】のボックスですけれども、抄録に1982年の非GLPの試験が記載されておりますが、分解物の定量結果が示されていないなど、こちらの試験以上の情報はないと考えられましたので、評価書案には記載しない案としておりまして、渡邊先生から御了解をいただいております。

32ページの2行目から水中光分解試験①でございます。分解物としてB、Cが認められております。

14行目から水中光分解試験②でございまして、分解物B、Mが認められております。

27行目から土壤残留試験でございまして、結果は表26のとおりでございます。

おめくりいただきまして、33ページの3行目から作物等残留試験でございます。

4行目は作物残留試験でございますけれども、結果は80ページからの別紙3のとおりでございます。プロクロラズ及び2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する代謝物群の含量の最大残留値として、らっきょうの0.20 mg/kgが得られております。

また、個別に分析されたプロクロラズ、また、代謝物C及びEは、いずれも定量限界未満であったという結果でございます。

16行目から畜産物残留試験でございます。

17行目、ウシの①の試験でございますけれども、結果は34ページの表27のとおりでございます。肝臓及び腎臓で比較的高く残留したという結果でございます。

34ページの3行目からウシの2つ目の試験でございます。

結果は、85ページの別紙4のとおりでございまして、プロクロラズ、また、2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する代謝物群の含量の最大残留値がいずれも肝臓で認められたという結果でございます。

14行目からウシの3つ目の試験でございます。こちらは乳汁について分析がされてお

ます。代謝物Bの最大残留値が最高用量投与群で認められたという結果でございます。
残留試験まで以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

植物体内運命試験について御説明いただきました。

24ページの10行目からですけれども、植物体内運命試験については、代謝物の同定・定量がなされている試験のみを評価書案としましたということで、渡邊先生からは承知しましたという御意見です。

本多先生もよろしいですね。

○本多専門委員

はい。

○松本座長

それでは、最初は、そのページの表18の穀粒のことですけれども、今、事務局から御説明があったとおりですが、渡邊先生、よろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

ええ。こちらは事務局が先ほど御説明したとおりでよろしいと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

そして、25ページですけれども、8行目と29行目に、「滴下」と「TRR」に修文いただきました。これはこれでよろしいですね。

○本多専門委員

はい。

○渡邊専門委員

はい。

○松本座長

本多先生、渡邊先生から修文いただきました。

それから、26ページの7行目も本多先生から「以下」という追記をいただきました。ありがとうございます。

そして、26ページの27行目にも「滴下」という修文をいただきました。

この辺はよろしいかと思うのですが、28ページの13行目に渡邊先生から修文いただいたのですけれども、今の御説明があったとおり、これまでどおりのように書かせてくださいということなのですが。

○渡邊専門委員

はい。結構でございます。

○松本座長

よろしく申し上げます。

あとは、30ページの12行目に本多先生から「最大」と追記いただきました。ありがとうございます。

そして、31ページの2行目、5行目に、本多先生から「シルト質」と「蒸留水で湛水状態とした後」という追記をいただきました。

これはこれでよろしいですね。

○本多専門委員

はい。事務局で御理解いただければいいと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

そして、31ページの下【事務局より】で、加水分解試験が抄録に記載されているけれども、定量結果が示されていないなどあるので、結果以上の情報はないと考え記載しませんでしたということで、これも渡邊先生から承知しましたという返事をいただいています。

次が、34ページに山本先生から先ほどの筋肉の部位の名称のことですけれども修文いただきました。ありがとうございます。

以上、簡単に、修文いただいたところを御説明しましたが、本多先生、渡邊先生、何かの御追加等がありますでしょうか。よろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

いえ、特にございません。

○本多専門委員

ありません。

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、次に、一般薬理試験をお願いします。

○福地専門官

では、34ページの26行目からお願いいたします。一般薬理試験でございまして、結果は35ページの表28のとおりでございます。

36ページの4行目から急性毒性試験でございまして、結果は37ページの表29のとおりでございます。ラットの経口でLD₅₀が2,660から3,240、マウスで1,650から1,780という結果でございます。

また、38ページの6行目から7行目に事務局で追記させていただいております。本剤のARfDの設定の御審議の際の御参考にしていただければと思います。

ページをお戻りいただきまして、36ページのボックスの中の【事務局より】ですが、JMPRにのみ記載されている試験の扱いについて、投与経路、試験実施年度、動物種等を考慮しまして、評価に用いることが可能と考えられた試験成績のみを評価書案に記載する案としておりました。久野先生、平林先生からは御了解をいただいております、山手先生からは、古い試験もありますが、評価可能だと思いますとのコメントを頂戴しております。

こちらのJMPRに記載のある試験を全て追記した案としまして、机上配布資料1を御用意しております。こちらの御確認をいただきまして、試験を追記したほうがよいか御検討いただければと考えております。

続きまして、39ページからお願いいたします。代謝物と原体混在物の急性毒性試験の結果が表30のとおりでございます。代謝物B、C、EがラットでLD₅₀が3,200超、40ページにありますとおり、代謝物IがラットでLD₅₀が800～3,200という結果でございます。

4行目から刺激性及び皮膚感作性試験でございます。眼及び皮膚に対して軽度の刺激性が認められておりまして、皮膚感作性試験は陰性という結果でございます。

刺激性、皮膚感作性試験まで以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

一般薬理試験から急性毒性試験の御説明をいただきました。

表を見ていますと、そう毒性が強い雰囲気はないのですけれども、36ページの4行目からのボックスですけれども、急性のデータについてはJMPR®に記載されているもので、実施年度とか経路とかを考慮して使えるかなと思うものを掲載しましたということが書かれています。この点について山手先生からは、年代が古い試験もあるけれども、評価可能と思うので載せてもよいかと思いますという意見をいただきました。

この点については、今、御説明いただいた机上配布資料1なのですけれども、1ページはラットの試験、そして、ビーグルのイヌの試験とかがあるのですけれども、これを見ていくと、1ページの下段ですけれども、ラットの800 mg/kgという体重のところでは立毛とか下痢が、ラットの下痢ですので、こういうものが認められたという記載とか、次の2ページ一番下でも、例えばヒヒ1匹を使った実験があつて、250 mgで嘔吐と流涎があつたという記載です。ちょっと低いところだけ探しています。あとは腹腔内ですけれども、ラットの100 mgで毒性的な症状がある。こういう所見が含まれています。

そういう目で見ますと、800 mg/kgというやや気になる用量で若干の所見があるので、この資料をまずどうしましょうかという点なのです。

毒性の方で何かお気づきのことはありますか。

久野先生、どうでしょうか。

○久野専門委員

気になる点もあるので、新しいものとデータや症状がオーバーラップするようなものは割愛していくというふうに考えると、元の事務局案でいいのかなと考えます。

○松本座長

ほかに御意見はありますか。

なければ、こういう資料がまずここにあるということをお話ししておいて、次に進めさせていただきます。

修正していただいたのは38ページの6行目、7行目、一番下ですけれども、ここにも雄

の2,372 mgと雌の1,673 mgで死亡例があったということです。

それと、脚注の f は、1,000 mg/kgあたりで雌雄で死亡例が認められたという追記がありました。こういうところの修文がありました。

それと、39ページが一番上の表ですけれども、私から「生殖器」というふうに修正させていただきました。同じ修正が、隣の40ページの箱の2つ目に同じ言葉がありますけれども、こちらのほうが適正だと思います。

急性毒性、一般薬理試験については以上ですが、何か御追加はありますか。よろしいですか。

よろしければ、次に進めてください。

○福地専門官

40ページの11行目からお願いいたします。

12行目から90日間亜急性毒性試験（ラット）①でございます。

結果は41ページの表32のとおりでございます。150 ppm以上投与群の雄で体重増加抑制、600 ppm以上投与群の雌で小葉周辺性肝細胞脂肪化等が認められたことから、無毒性量は雄で40 ppm、雌で150 ppmであると考えられたとの記載としております。

【事務局より】のボックスですけれども、600 ppm以上投与群の雄、また、2,000 ppm投与群の雌で投与初期に認められた体重増加抑制について、投与1週の摂餌量が対照群と比べて低いことから、摂餌忌避による可能性が考えられましたので、ARfDのエンドポイントとしない案としておりまして、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

42ページの2行目から90日間亜急性毒性試験（ラット）②でございます。こちらはJMPR、また、EFSAから記載した試験でございます。

結果は表33のとおりでございます。6 mg/kg 体重/日投与群の雄でHb、MCV減少等が、雌で尿蛋白低下等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも6 mg/kg体重/日未満であると考えられたとの記載としております。

こちらの9行目、11行目の記載を御確認いただきたいのですが、66 mg/kg体重/日投与群の雌雄で肝重量増加、また、小葉中心性肝細胞肥大が認められておりまして、JMPRの評価書では肝重量増加、肝肥大とも毒性所見とっております。今回、事務局で肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化、また、病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化とする案としておりまして、こちらの記載について御確認をお願いできればと考えております。

また、6 mg/kg 体重/日投与群で今認められている所見が血液のパラメータ、また、雌ですと甲状腺重量増加などが認められております。これについて、6 mg/kg 体重/日投与群の肝重量増加、また、肝肥大について適応性変化と御判断いただけましたら、脚注でJMPRはこちらの所見は毒性としているけれども、食品安全委員会は適応性変化と判断したといったような記載をいただけたらと考えております。

また、こちらの所見について、適応性変化ではなく毒性と御判断いただくようでしたら、

こちらの記載は削除しまして、表中に肝重量増加、また、肝肥大を入れていただきまして、脚注でJMPPRではこちらの所見を毒性ととっておりまして、また、得られている情報が少ないことから毒性ととったといった記載をしていただいております。よろしくお願いたします。

また、19行目の【事務局より】のボックスですけれども、2点お伺いをしております。

1点目が、25 mg/kg体重/日投与群で投与初期に認められた下痢についてですけれども、本剤の刺激による可能性が考えられたことから、ARfDのエンドポイントとしない案としておりまして、先生方から御同意をいただいております。

また、2点目ですけれども、6 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で認められている尿AST増加については、毒性学的意義が不明であることから、毒性所見としない案としておりました。こちらについては先生方から御同意をいただいております、おめくりいただいて43ページ目の山手先生のコメントでございますけれども、これが血液生化学的な血清ASTですと、肝重量の増加や肝肥大と関連しますので、申請者に確認しておいたほうがよいのではないかとのコメントをいただいております。こちらは海外評価書からとってきている試験でございます、こちらについては御了承いただければと考えております。

続きまして、2行目から90日間亜急性毒性試験（マウス）①でございます。

結果は44ページの表35のとおりでございます。100 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で門脈周囲性脂肪滴等が認められたことから、無毒性量は雄で29、雌で33であると考えられたとの記載としております。

44ページのボックスですけれども、義澤先生から、門脈周囲脂肪滴は脂肪染色陽性を、また、グリコーゲン消失はPAS染色で確認を記載してはどうでしょうかといただきまして、2行目、3行目に追記しております。

6行目から90日間亜急性毒性試験（マウス）②でございます。

結果は表37のとおりでございます、560 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも140 ppmであると考えられたとの記載としております。

45ページをお願いいたします。ボックスの中ですけれども、義澤先生、山手先生から、560 ppm投与群の雄の脂肪滴浸潤について所見としてはおかしいのではないかとのコメントを頂戴しております。その下の【事務局より】に書いておりますけれども、報告書を確認しましたが、肝臓の所見という以上の情報はございませんでした。

また、同投与群の雌雄で肝細胞内脂肪滴が認められておりますが、脂肪滴浸潤はこれとは異なる雄2例のみに認められております。

こちらにつきまして、山手先生からは、脂肪滴浸潤は肝細胞内脂肪滴と同じ所見と理解します。肝細胞内脂肪滴に含めてもよいと思いますとのコメントを頂戴しております。

義澤先生からは、しばしばラットの肝臓中葉にある脂肪化巣かもしれませんが、脂肪滴にまとめてオーケーだと思います。

久野先生からは、病的意義を含めて詳細不明であるため省略、もしくは現状のままでよ

いかと思いますとのコメントを頂戴しておりまして、こちらの所見については削除とする案とさせていただきます。

4行目から90日間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。

結果は46ページの表38のとおりでございます。7 mg/kg体重/日投与群の雌雄でALP増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも2.5であると考えられたとの記載としております。

46ページのボックスの【事務局より】ですけれども、まず①ですが、投与期間を通じて対照群を含めた雌雄に嘔吐が認められていまして、7 mg/kg体重/日以上投与群の雄、また、20mg投与群の雌で水様/粘液便が認められております。こちらは発生頻度が増加したと考える用量から毒性所見とする案としております。

また、嘔吐が投与1日から認められていますが、刺激による可能性が考えられることから、ARfDのエンドポイントとはしない案としておりました。

また、2点目としまして、7 mg/kg体重/日以上投与群の雄で投与6週に有意なLAP増加が認められております。7 mg投与群の値につきましては投与前値との差がないこと、また、投与13週では認められない変化であることから、毒性所見とはしない案としておりました。こちらにつきまして先生方から御同意をいただいております。

続きまして、47ページの2行目から14日間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。こちらは90日の試験の用量設定試験でございます。

結果は表39のとおりでございます。

48ページの【事務局より】のボックスでございますけれども、JMPRでは、本試験の40 mg投与群の雌雄で投与3日に認められたALP増加を根拠にARfDを設定しております。急性毒性試験の結果から、当該用量の単回投与によりALP増加が生じるかは判断できないと考えまして、ARfDのエンドポイントとはしない案としておりました。こちらについて、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

また、松本先生から、14日の試験のALPの個別データを見ると、投与3日目にALPの増加を示すのは4匹中1例、この試験のデータ数が少ないので、90日の試験のALP、また、肝機能関連項目について確認しましたとコメントを頂戴しておりまして、机上配布資料2に松本先生からALPの上昇の程度についておまとめをいただいております。この剤では、ALPの上昇と肝機能異常との関連例は低いように思いますとのコメントを頂戴しております。

また、あわせて、机上配布資料2-1に90日間の試験、また、最後のページが14日間の試験になりますけれども、ALPの個別のデータについてお配りさせていただきます。

亜急性試験まで以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

亜急性試験は40ページの下の方からですけれども、まず1つ目が、41ページの下に【事

務局より】のボックスがありまして、600 ppm以上の雄と2,000以上の雌で体重増加抑制があったけれども、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ませんでしたという点に、いずれの先生方からもそれで了解という返事をいただきました。これはこれでいいかと思います。

その次の、(2)のラットの亜急性試験ですけれども、まず、下のボックスから説明させていただきます。事務局から、25 mg/kg 体重の投与初期に認められた下痢についてARfDのエンドポイントとしませんでしたという点が1つです。

もう1つは、尿ASTの増加について変化がみられたけれども、毒性学的意義が不明なので毒性所見としませんでしたという点については、まず、下痢については、義澤先生から、この剤の刺激があるのではないかということと、ほかの先生方からもARfDのエンドポイントにしないということいいという返事をいただいています。

2つ目の尿ASTですけれども、確かにこれは意義がよく分からないというふうに私も思いましたけれども、3人の先生方はそれでいいということで、山手先生からは、肝毒性と関係する可能性があるというふうにありましたけれども、これは特に毒性のことは気にしないでいいのかなと私は思います。

そして、事務局から御説明があった9行目から11行目のところですが、この扱いをお考えいただきたいと思います。本文では6 mg/kg 体重の雌雄で肝重量の増加とか肝細胞肥大が認められたけれども、血液の生化学のパラメータとか病理の変化、その他の変化がないので適応性変化と考えられたという文面なのですけれども、先ほど御説明があったように、この結果はJMPRの評価の文章ということになります。先に説明すればよかったです。農薬抄録にはこの詳しいデータはないのです。この点、適応性変化とする点をどう判断するかということなのです。

もう1つ出てくるのは、本試験では6 mg/kg体重/日で血液のHb、MCVの低下等があったり、雌で尿蛋白の低下があったので、6 mg/kg未満という結論になっているのですけれども、この辺をどう記載整備しましょうかということなのです。

平林先生、どうですか。

○平林座長代理

もう一度整理しますけれども、6 mg/kg 体重の肝臓の所見は、もともとJMPRでは表に入っていて、毒性というふうにとっていたのですね。

○福地専門官

はい。JMPRでは肝重量増加、肝肥大ともに毒性ととっています。

○平林座長代理

詳しい情報がこれ以上は、生データが見られない状態だということで、少なくとも雄ではHbが下がっているなどということと、雌で甲状腺の重量が増加していることなどもございますので、これを単に適応性変化としていいかどうかというのはなかなか難しく決め手がないかなとも思いますので、JMPRの評価を受け入れるという案がいかにかと思います。

○松本座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

JMPRは2001年なのです。このときは肝肥大は世界的にみんな毒性ととっていた時代ですということをまずお知らせしていけばよかったです。なので、このときは肝肥大のちゃんとしたガイダンスもまだできておりません。2005年に公表したガイダンスとして整合がとれています。多分、国際的には2010年代になると肝肥大はいいよねという感じなので、そこはあまり先生方はお気になさらずというのが私からのコメントです。

○松本座長

古いデータではあるのですけれども、そういうことでしたら、肝肥大のガイダンスももちろんなかった頃なので、JMPRの判断をそのまま記載するということですか。

○吉田（緑）委員

それはこのデータから先生方が適応性変化だと御判断いただければ、農薬専門調査会はこう評価したというふうに記載していただければいいし、それは平林先生がおっしゃったように、この用量が一段上がるというパターンではないのですけれども、科学がこの20年でリバイスされてきたということを今回インプットして、JMPRはしたが専門調査会はそのとらなかつたと記載していただくのが一番丁寧かとは思うのです。多分その当時はそういう判断の時代なのです。ということだけです。

○松本座長

先ほどの御説明にもありましたけれども、6 mg/kgでHbの減少とか白血球の増加と甲状腺重量の増加があるので、あまり用量を気にしなくてもいいと思うのですけれども、久野先生、いかがでしょうか。

○久野専門委員

病理で小葉中心性の肝細胞肥大というのはこの適応性のパターンだと思いますし、生化学的パラメータも動いていないということを考えると、適応性に落とし込むのはベストかなと考えます。

○松本座長

肝細胞肥大に関する評価の指針もつくりましたし、その辺のことも考えると、特に適応性変化としても、食品安全委員会はこう判断したという内容にしてもいいかなと思うのです。

山本先生、よろしいですか。

○山本専門委員

いいと思います。

○松本座長

それでは、肝肥大に関わる、重量と肥大に関わる部分は適応性変化というように判断するというので、この表自体はこのままにさせていただくということによろしいでしょう

か。

どうぞ。

○横山課長補佐

そうしましたら、**JMPR**では毒性影響と判断しているものについて適応性変化というふうにオーバージャッジしていただきますので、9行目から11行目の記載のところに、**JMPR**では毒性影響と判断しているけれども、食品安全委員会農薬専門調査会は適応性変化と判断した旨の追記をするということによろしいですか。

○松本座長

はい。よろしく申し上げます。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

その場合に、2001年に評価したというふうに入れていただけませんか。現在は**JMPR**のガイダンスも全てつくって適応性変化としておりますので。

○横山課長補佐

JMPRでは適応性変化に係る判断はしていないが、といったな書き方にしましょうか。

○平林座長代理

2001年の報告だからということがいいのではないですか。

○吉田（緑）委員

そうですね。

○横山課長補佐

それだけではちょっとわからないかもしれません。

○平林座長代理

では、判断をされた年代はいつだからそれ以前なのということが分かればいいわけですね。

○吉田（緑）委員

JMPRは2001年の評価ではということですね。

○平林座長代理

そして、肝肥大の評価が出たのが何年ということが。

○吉田（緑）委員

General Considerationを見なければ分からないのですけれども、少なくとも2008年に私が**JMPR**に参加したときは、完全に適応性変化という考えには至っていません。ですから、その前の2007年までについては私は参加していないので、ジェネラルアイテムのところのレポートを全部読めばどこかで出てくるかもしれませんが、どこでジャッジがスタートしたかの資料は私は持ち合わせていません。

そういうことではないのですか。

○平林座長代理

もちろんそういうことで、その年代が分かるともっと丁寧かなと思った次第です。

○吉田（緑）委員

もし時間があればちょっと見てみますけれども。

○平林座長代理

お願いします。

○吉田（緑）委員

8年分を見ないといけないのでちょっとつらいです。

○松本座長

そうすると、JMPR（2001年）によればというふうにするということですか。それはできないのですか。

○横山課長補佐

吉田先生の情報を伺った上で、いつの評価であったからというのは脚注でもいいですか。

○吉田（緑）委員

もちろんです。脚注レベルの問題です。

○横山課長補佐

分かりました。

○松本座長

それでは、年代を整理していただいて脚注に分かるようにしていただくということでもよろしくをお願いします。

この90日のラットの②の試験はそれでよろしかったでしょうか。文字の修正としては、肝及び腎重量の増加という修正をいただいています。

よろしければ次に行かせていただきます。

43ページからのマウスの亜急性試験ですが、義澤先生から、門脈周囲性グリコーゲン消失はPAS染色で確認したことを分かるようにということで、44ページの表35の脚注に染色の追記をいただきました。

久野先生、これはよろしいですね。

○久野専門委員

はい。異存はありません。

○松本座長

ありがとうございます。

次の指摘が、44ページから45ページにかけての表37の脂肪滴浸潤についてですけれども、この点、義澤先生、山手先生、久野先生から御意見をいただいて、脂肪滴浸潤とその上の肝細胞内脂肪滴というのは同じ所見というふうに理解していいのではないかとということで、脂肪滴浸潤だけを削除するというふうに修文いただきました。

久野先生、これはよろしいですか。

○久野専門委員

はい。どこに浸潤しているのかがちょっと分からないので、省略でいいかなとは思いますが。

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、そうさせていただきます。

そして、45ページですけれども、5行目のカプセルを「強制」に事務局で修文していただきました。

そして、90日のイヌの亜急性試験ですけれども、まず事務局より2つの指摘がありまして、投与期間を通じて対照群を含めた動物で嘔吐がみられたということ。発生頻度が増加しているのですけれども、20 mg/kg体重以上については毒性所見としました、扱いについてということ。

それともう1つは、嘔吐をARfDのエンドポイントとしませませんでしたという点がありました。

それと2点目は、7 mg/kg体重の6週でLAPの増加が認められているけれども、投与前値とあまり差がないので毒性所見としませませんでしたという、この2点がありました。

まず、2番目のLAPの増加については、いずれの先生もオーケーということで、毒性にしないでいいということでした。

嘔吐ですけれども、嘔吐についても義澤先生からは、この剤の刺激性があるのでそれが関与していることが考えられるということ。

ただ、山手先生からは、情報がはっきりしないけれども、頻度が増した20 mgは採用しておいたほうがよいのではないかと。ただ、ARfDのエンドポイントにはしないということはその結構ですということでした。

そういうことで、この表のとおり、20 mg/kg体重の嘔吐は毒性として中に残すようにはなっていますけれども、ARfDのエンドポイントにはしないということを先生方から御同意いただいています。

ここはよろしいでしょうか。

次が、14日間の亜急性試験、イヌの参考資料なのですけれども、14日間の試験が行われていまして、実は48ページの【事務局より】というところで、JMPRは40 mg/kg体重の雌雄で投与3日目にALPの増加が認められて、それを根拠にARfDを設定したということなのです。

事務局は、この急性毒性試験の結果から、単回投与でALPの増加が生じるか判断できないと考えて、ARfDのエンドポイントとしませませんでしたということなのです。

義澤先生、山手先生、久野先生、平林先生からはエンドポイントにしない案に賛成ですということで、私もそれでいいと思うのですけれども、JMPRはこれを根拠にしているものですから、ただエンドポイントとしないというわけにはいかないのと、何らかの根拠が必要だと思いALPについて資料をまとめてみましたので、簡単に説明させていただきます。

机上配布資料2です。まず1行目ですけれども、90日の亜急性試験と14日の今問題にしている試験のビーグルは、月齢もほぼ同じで試験実施機関も同じなのです。ですから、同じようなコロニーで実施されている試験ということで、亜急性の用量は半量の20 mg/kgまでしか投与していないのですが、まずビーグル犬のコントロール値がどうなっているかを調べてみました。

具体的な数字は、机上配布資料2-1に載ってまして、Serumのすぐ下にAPとありますけれども、これがALPの値で、1ページから2ページにかけてコントロールの値が並んでいます。これを見ますと、120~130が平均値かなと考えました。そこに書いたのは、コントロールのALPの最大値は206というのがあるって、処置群のプレ値を見ますと257とか270というのがあるので、この試験期間のALPの値というのは平均が130ぐらいで、コントロールの一番高いところは200ぐらいというふうに踏んでいいのではないかと思いました。

その根拠なのですけれども、実は人間の臨床検査の値もそうなのですけれども、正常値という言葉は変ですけれども、バックグラウンドデータとして認められるのは、平均値プラスマイナス2SDぐらいを正常範囲内とする考え方が動物でもヒトでもあります。ALPを調べますと、SDが大体平均値の30%ぐらいなのです。ですから、2SDを60%プラスマイナスというふうにして考えると、平均値が130でその60%というのと大体200ぐらいになるのです。ですから、最大で250とかあるけれども、一応200ユニット以下を変化なしとして、それを超えたら軽度増加。

そして、普通ALPが肝毒性によって増えるときは、最高値の2倍、3倍という量になるので、それを便宜的に500以上と800以上で増加と強増加という表現でデータを見てみました。

亜急性の結果ですけれども、7 mg/kgを見ますと、変化のないのが4例で、軽度増加したのが4例ということで、そう大きな上昇は7 mg/kgではありませんでした。

20 mg/kgを見ますと、3か月投与するのですけれども、全く変化がないのは1例、それから、500未満ですけれども、軽度増加が7例、増加したのが6例、すごく強い増加が2例という感じでしたということです。

これだけではちょっと分からないので、3か月投与後に回復期間を4週間とってあるので、その終了時にどうなっているかという動きを見ました。そうしますと、7 mg/kg群は344という投与期間の後、回復期間に1,091、これは意味がちょっと分かりませんが、こういう動物があった。あとの動物はここに書いたように、そう大きなALPの上昇はなかったということです。

問題は、次の20 mg/kgでして、20 mg/kgを3か月投与しても、1例は全くALPの変化がありませんでした。回復期間の4週間で回復した例が実は7例ありまして、400、500ぐらいまで上がるけれども、回復期間の後では元に戻っていたという例があります。7例あります。そして、改善傾向といいますか少し戻ったというのが4例ほどありまして、逆に投与をやめてもどんどん増加したというのが3例でした。

この中で注目したいのは網かけをしたところにして、実は網かけをした7匹は、最終投与が13週ですけれども、13週に正常値に戻ってしまっているのです。投与を続けているけれども、半分は正常に戻ってしまっているという結果でした。つまり、反復投与しても13週目には値が元に戻ってしまっているという結果だったのです。いずれにしてもALPの値は上がっているということは事実だと思います。

ここで大事なのは、ALP以外の肝毒性の関連の項目は何かということなのですが、ALP、AST、OCT、さっき出てきましたけれどもLAPなど、肝機能を見るときにはALP以外にこういう項目も変化していないかを見るのです。ここに書きましたけれども、関連していたというか、非常に弱い上昇ですけれどもあったのが2例、このぐらいしか7 mg群にはなかったのです。

20 mgもALTの増加が1例、ASTは変化なくて、OCTの増加が2例あった。この程度の増加でしたということなのです。

ですから、ALPが上昇しているというのは事実だと思いますけれども、肝機能に関連するほかの生化学はほとんど動いていないということでした。

こういう結果ですので、20 mg/kg体重では3か月投与してもALPは上がるけれども、肝毒性を意味しているとはほとんど考えにくいという結果でした。

これを基に40 mgの変化を見てみたのですけれども、これも1例が少し上がっているかなという程度でした。ですから、この剤が腸管に刺激性があることから考えると、小腸由来のALPも関係している可能性はあるし、かなり下痢をしていますので腸管を刺激している可能性はあります。それが1つです。

もう1つは、イヌの場合、副腎皮質ホルモンを刺激してALPが増加するという事例があって、投与によってかなりストレスがあると、副腎皮質ホルモンに関連するALPも増加することが考えられると思いました。

なので、ALPの上昇はあるかもしれないけれども、それが肝毒性としての判断に役立つかということ、そうでもないのではないかと思ったのです。病理の変化を併せてということで書かせて頂きました。

久野先生、何か肝毒性との影響というか、病理的な面から何かあるとお考えかどうか。

○久野専門委員

詳細な検討をありがとうございます。肝毒性とは確かに関係がないかもしれませんが。今の議題はARfDにするかどうかでしたか。

○松本座長

そうです。

○久野専門委員

肝毒性が直接関係していないということと、すごく排泄もいい感じもします。もちろん3日目ということが一番重要かなと思っていて、単回投与の影響かということは分からないということで、ARfDのエンドポイントにしなくていいかなと考えました。

○松本座長

ありがとうございます。

平林先生、御追加があればどうでしょうか。

○平林座長代理

特に追加はありません。

○松本座長

実はこれはイヌの250 mg投与した単回投与試験もあってそれでもALPが上がっているというのがあるのです。今の御説明で最後にしたかったのは、ALPはもちろん上昇するでしょうけれども、ARfDを考えるほどの肝障害などはないという判断でいいのではないかなと思ったのです。もしよろしければそういうことでここは収めさせていただこうかと思えます。

ということで、亜急性はそこまでですが、何か追加はよろしいですか。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

ありがとうございます。

そういたしますと、イヌで随分ALPが上がっているというものは今までも多いから、今後はどういうふうを考えるべきかというのを、その毒性学的意義も含めて考えていかないといけないかもしれませんねというコメントです。

○松本座長

ありがとうございます。そういうことだと思います。

それでは、慢性試験をお願いします。

○福地専門官

48ページの7行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

2年間慢性毒性試験イヌでございまして、結果は49ページの表41のとおりでございます。

【事務局より】のボックスをお願いいたします。肝臓の病理組織学的所見について報告書をもとに評価書案に記載しております。3点お伺いしております。

1点目ですけれども、600/1,000 ppm投与群の雌雄で認められた“swelling又はenlargement of centrilobularhepatocytes”について、いずれも肝肥大と考えられますが、評価書案では小葉中心性肝細胞腫脹と記載しておりました。この点につきまして、いずれの先生方からも肝細胞肥大に統一してよいのではないかとのコメントを頂戴しまして、修正させていただいております。

2点目ですけれども、600/1,000 ppm投与群の雌雄で認められている“hepatitis”、“triaditis”又は“mixedinflammatory cells”について、評価書案では肝炎と記載しておりました。この点について先生方から、炎症細胞浸潤にしてはどうかとのコメントを頂戴しまして、修正させていただいております。

3点目ですけれども、135 ppm投与群の雄1例で小葉中心性肝細胞質粗造、また、肝細

胞肥大、それから、多形核好中球浸潤が認められておりまして、報告書では投与による影響とされております。こちらは1例のみの変化であり偶発所見と考えられることから、毒性所見としない案としておりました。

こちらについて、義澤先生から、1例でも偶発所見でみられない所見だと思いますので、投与の影響と判断しますとコメントを頂戴しまして、また、山手先生からは、ほかの試験を見るとこの用量では毒性所見は出ていませんので、採用しなくてよいと思いますとのコメントを頂戴いたしました。

この点につきまして、追加の情報としまして、50ページの上の段の【事務局より】になりますけれども、粗造、それから、肝肥大、また、多形核好中球浸潤について雄1例で認められていまして、多形核好中球浸潤については高用量投与群では認められていないため、偶発所見と考えた点、また、肝細胞質粗造と肝肥大については、検体投与の影響と判断した場合、肝毒性を示す血液生化学的パラメータの変化は認められないことから、適応性変化と整理することについて可能でしょうかという2点についてお伺いをいたしました。

この点について、山手先生から、イヌですので1例の所見でも重視すべきですが、好中球が出ている点はほかの高用量の影響群とは異なること、また、135 ppmが該当する4.47 mg/kgはほかのラット等での試験でも毒性影響は出ていませんので、偶発所見でよいと思いますとのコメントをいただいています。

また、この試験は1981年に行われており、その当時のビーグルはクリーンな状態ではあまり生産されていない点について、コメントを頂戴しております。

また、義澤先生から、135 ppmの1例は好中球浸潤を伴っていることから、偶発所見と判断しましょうといただいております。

久野先生、平林先生からは偶発所見とすることでよいと思うとのコメントを頂戴しております。

こちらの135 ppmの所見ですけれども、JMPRではこちらの所見を毒性所見ととってADIの設定根拠としているところがございます。こちらの135の1例の所見を毒性所見としないと御判断いただいた場合、そちらの毒性所見としなかった理由について、多形核好中球浸潤が高用量群では認められていなかったのも偶発所見と考えられた点、また、粗造と肝肥大については適応性変化と考えられたことから毒性所見と判断しなかった点について、脚注等での記載をしたほうがよいかの御確認をいただければと考えております。

50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。

結果は51ページの表43のとおりでございます。発がん性は認められなかったとの結果でございます。

51ページの24行目の【事務局より】のボックスですけれども、慢性毒性群、それから、全動物の検体投与群の雌雄で有意に認められた小葉中心性肝細胞空胞化、また、最終と殺群の検体投与群の雌で有意に認められた散在性肝細胞空胞化について、明らかな用量相関性がないことから毒性所見としない案としておりました。

一方で、最終と殺群の625 ppm投与群の雌で有意に認められている門脈周囲性肝細胞空胞化、全動物の雌で認められている肝散在性脂肪滴につきましては、用量相関性があると考えられたことから、毒性所見とする案としておりました。

こちらについて、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

義澤先生、山手先生からは、空胞化、それから、脂肪滴の判断は難しいと思いますとのコメントを頂戴しております。

山手先生からは、全て脂肪変性か、あるいは空胞変性の所見だと思います。全て不採用でもよい気がしますが、事務局案で進めていただいても構いませんとのコメントをいただいております。

こちらの試験につきましては、625 ppm以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも150 ppmであると考えられたとの記載としております。

52ページの2行目からマウスの発がん性試験でございます。

結果は53ページの表45、表46にお示ししたとおりでございます。325 ppm以上投与群の雌雄で肝腫瘍の発生頻度の増加が認められております。

53ページの【事務局より】のボックスですけれども、325 ppm投与群の雌雄で認められている肝絶対重量増加について、有意差はございませんが、雌雄で20%程度増加しています。肝腫瘍が認められる用量であることから毒性所見とする案としておりました。こちらについて、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

また、義澤先生、山手先生から、表45の1,300 ppm投与群の雄で認められています好酸性肝細胞変性の所見につきまして、今は好酸性変異肝細胞巣が一般的ですとのコメントを頂戴しまして、修正をさせていただいております。

こちらの試験ですが、325 ppm以上投与群の雌雄で肝絶対重量等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも78 ppmであると考えられたとの記載としております。

慢性毒性/発がん性まで以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

48ページの下からですけれども、慢性試験でイヌの2年間試験につきまして、病理所見についてのことで先生方から意見をいただきました。“swelling”と“enlargement of centrilobularhepatocytes”の訳を小葉中心性肝細胞腫脹としたのですけれども、肝細胞肥大にしてはどうかという御意見だったと思います。

2番目は、“hepatitis”などですけれども、義澤先生から、炎症細胞浸潤にしてはどうかということです。山手先生も同じ意見でした。

3番目は、小葉中心性の肝細胞質粗造と肝細胞腫脹と多形核好中球の浸潤というところについて、この所見は雄で1例だったのだけれども、これをどうするかという質問に対して、義澤先生は、偶発所見でみられない所見だから影響としてはどうかというお返事をいただきました。

山手先生からは違う、採用しなくていいのではないかという意見だったのですけれども、この点について事前に事務局から、偶発的所見と考えた、あるいは適応性変化とすることを考えたというやりとりをしていただきまして、その結果、山手先生も義澤先生いずれも、3番目は偶発所見でいいのではないかということでした。

JMPRの判断のこともあるのですけれども、この点は今、事務局から御説明いただきましたが、久野先生、どういうふうにお考えでしょうか。特に3番かと思います。

○久野専門委員

まず、用語に関してはこのとおりでいいと思います。

3番ですけれども、偶発という考え方は、確かに最初は600とか1,000の肝臓の変化とよく似ているということで、1例だけだけれどもおろそかにはできないかなと考えていたのですけれども、パラメータも動いていないということで、適応性変化の範疇に入るかなと考えまして、これは取らなくてもいいというふうに思います。

○松本座長

ありがとうございます。

ほかに何か御意見はありますか。

平林先生、どうですか。

○平林座長代理

山手先生のコメントが大事なと思うのですけれども、動物の清浄度があまりきれいではなかったというところで、好中球が偶発的に多くなったということは、年代からしても考慮に入れてもいいかなと思いますので、私も偶発所見でよいかと思っております。

○松本座長

ありがとうございました。

そういうことで、3番目の点については偶発所見にすることにさせていただこうかと思っておりますけれども、よろしいですか。どなたか、御意見はよろしいですか。

○平林座長代理

そうすると、JMPRのは多分。

○松本座長

そうですね。JMPRの判断をどういうふうにするかですね。

どうぞ。

○横山課長補佐

この試験に関しましては抄録がありますので、先生方のエキスパートジャッジで評価書を記載していただいて問題ない部分です。

○松本座長

分かりました。

○横山課長補佐

それから、御議論の中で、135 ppmの所見について御議論いただいていたのですけれど

も、偶発所見というのはこの1例で認められた全ての所見について偶発と考えてよろしいのか、好中球の浸潤は偶発なのかをもう一度お聞かせいただいてもよろしいですか。【事務局より】で、肝臓の小葉中心性肝細胞質粗造とか腫脹は適応性変化でももしかしたらいいのかなという案をお伝えしていることもありまして、もう一度お聞かせいただいてもよろしいですか。

混乱させてしまってすみません。

○松本座長

いや、これは最高用量ではなくて、まず135だけだということが一つですね。

○横山課長補佐

好中球浸潤ですか。小葉中心性肝細胞質粗造などは最高用量でも出ていまして、そこを踏まえても135は1例だけの变化なので、全て偶発でよろしいですか。

○松本座長

好中球を含めてということですね。

○横山課長補佐

好中球と肝臓の所見は同じ動物で出ていて、1例だけだからということで全ての所見について偶発という判断をしていただくことも可能かと思えますし、同じ1例での所見けれども、好中球は偶発、肝臓は適応性変化という判断もあるかと思ひまして、念のための御確認です。

と申しますのは、山手先生の御意見は、「好中球が出ている点は」ということで書かれているので、上の用量で出ていないからという御説明は好中球だけの点かなと思ひましたので、そのように伺わせていただいた次第です。

○松本座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

病理という立場で。恐らく、小葉中心性の肝細胞質の粗造も肝細胞肥大に関わる所見だと思うのです。恐らくスムーズのERが増えていて、それがピンクのちょっと濁ったような、いわゆるすりガラス状といったようなパターンになるのではないかなというように、病理学的には想像されます。

それはさておき、135につきましては、肝肥大につきましては肝肥大プラスアルファ、例えば血液生化学的な肝の障害のパラメータが動いたり肝臓の壊死があったりした場合は毒性として肝肥大も捉えるのですけれども、この1例でというのをどうするかということですが、多分考慮すべきは、先ほど平林先生がおっしゃったような、かなりきれいではない環境だった時代ということです。動物が結構ぼろぼろ対照群も含めて死んでいますので、対照群も含めて死ぬぐらいに、その当時の動物衛生環境だから、多分、イヌの肝臓のどこかを見れば、好中球ぐらい出ていても仕方ない時代だと私は想像していました。

なので、肝肥大については事務局が言ったような適応の可能性はある。でも、久野先生

がおっしゃったように、何ら血液生化学的パラメータがこの群についても動いていないので、135でそういったものについては適応と考え、かつ1例の局所的にみられた、多形核好中球の浸潤については偶発と考えるという切り分けではないかと、私はパソロジストとしてはそんなふうに思うのですが、いかがでしょうか。

○松本座長

事務局からの2点の問いかけの部分をそのままということなのですが、今の吉田委員の御説明でよろしいですね。

(「はい」と声あり)

○松本座長

ですから、事務局の書いていただいている多形核好中球の浸潤は偶発所見で、小葉中心性の肝細胞に関する粗造と腫脹は適応性変化というふうに考えて問題ないということでもよろしいですね。

(「はい」と声あり)

○松本座長

ということでもよろしいですか。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

適応性変化に関しましては、本文中に記載いたします。

○松本座長

よろしく申し上げます。

今のイヌの2年間の試験はそれでよろしかったでしょうか。

次にラットの2年間の慢性発がん性試験がありますけれども、【事務局より】が51ページの下にありまして、小葉中心性の肝細胞空胞化については、明らかな用量相関性がないなどがあるので毒性所見としなかった。一方で、625 ppmでみられた門脈周囲性肝細胞の空胞化の所見を毒性所見としました。そのことと、用量的にはJMPRは37.5 ppmの所見を根拠にして評価しているという点がありました。その点について、いずれの先生からも事務局の判断でよろしいでしょうということでした。

この点はよろしいですかね。

そして、もう一つは発がん性試験のマウスですけれども、まず、53ページの表45のボックスの中の「好酸性変異肝細胞巣」という言葉に修正してくださいという義澤先生、山手先生からのコメントがありました。

それから、【事務局より】のボックスで、肝の絶対重量増加について、統計学的有意差

はないけれども、程度が20%以上を超えているので、肝腫瘍が認められている用量であることから毒性所見としましたということで、この点についてはいずれも事務局案に同意しますということでした。

以上が慢性発がん性ですけれども、何か御追加はありますか。よろしいですか。

よろしければ、生殖発生毒性をお願いします。

○福地専門官

54ページの2行目から生殖発生毒性試験でございます。

2世代繁殖試験（ラット）でございますけれども、結果は表48のとおりでございます。

55ページのボックスの中をお願いいたします。栗形先生から、150 ppm以上投与群の親動物の雄で認められている攻撃的行動の期間延長につきまして、コメントいただいております。同等濃度投与の一般毒性では認められないことから、刺激に起因した行動と推察されること、交配直後の雄は攻撃的で、さらに刺激性の強さをうかがわせるほかの一般症状が観察されていること。また、攻撃的行動期間延長の所見ですけれども、報告書では本文中の記載のみとなっております、個別別表等の詳細のデータがないところでございます。これだけで毒性とするには、根拠が足りないと考えますとのコメントをいただいております。

その下の【事務局より】ですけれども、報告書ではP世代の雄で対照群を含めて全投与群でこちらの所見が認められておりました、55ページの脚注のaに記載しておりますけれども、150 ppm以上投与群で攻撃的行動の期間が延長したというところで毒性所見とする案としております。報告書では、交配後の雄をケージで同居させた場合に通常みられる所見との記載がございました。

事務局案では、こちらの所見を基にADIを設定する案としておりました、こちらを毒性所見とするかどうかについて、御検討いただければと考えております。

また、本剤ですけれども、本試験で難産による死亡、また、分娩時間の延長、妊娠期間の延長、全同腹児の損失、また、児動物で同腹児数減少、生存児数減少が認められております。

親委員の先生から、この繁殖毒性について単回で起き得るかという御指摘をいただきました。この点について、事前に栗形先生、山本先生にお伺いいたしました。部会間際ということもございまして、先生方のお手元に報告書がない状態でコメントを頂戴しております、こちらはボックスの中に記載させていただいております。

栗形先生からは、いずれも単回投与にて起こり得る事象ですが、625 ppm投与群で認められている繁殖毒性が、どれぐらいの程度であったか個別表を精査して判断する必要があります。ワンショットで起きていたら、試験自体が成立しないはずだとコメントいただいております。

山本先生からは、妊娠前から投与が始まり、交配、妊娠期間中も投与が継続しています。この期間でみられた難産による死亡、分娩時間の延長等についてワンショットで起きるか

は、類推することは不可能と思いますし、栗形先生がおっしゃっているように、試験自体が成立しないはずです。ラットの発生毒性試験において最高用量で着床率の減少、出生率の低下がみられていまして、出産させていないので確かなことは分かりませんが、繁殖試験でみられた状況を類推する結果ではないかと思えますとのコメントを頂戴しております。

この点につきまして、過去にトリフルミゾールという同じイミダゾール系の剤で評価いただいた事例がございますので、御紹介させていただきます。

2016年にARfDについて御議論いただきまして、その際に、ラットの発生毒性試験の胎児35 mg/kg体重/日投与群で生存児数減少、また、死亡胚胎児増加の所見が認められております。この点について単回で起き得るかという点について御議論いただいております。

トリフルミゾールは、アロマターゼ阻害活性を示すと考えられている剤でございます。このときは、メカニズム試験でエストラジオールも測定されていまして、エストラジオールの上がり方の程度が低いということ、また、繰り返し投与によって無毒性量が強まるということ、また、投与量を勘案しまして、トリフルミゾールの生存胎児数減少、また、死亡胚胎児増加については、単回投与では起きないというふうに御判断をいただいております。

続きまして、56ページの発生毒性試験（ラット）でございます。その上の【事務局より】ですけれども、ラットの発生毒性試験、また、ウサギ①について、妊娠1日から投与が開始されておりますが、動物数、検査項目がガイドラインを充足していることから、評価資料とする案としておりまして、先生方から御同意をいただいております。

発生毒性試験（ラット）でございますけれども、結果は表49のとおりでございます。

事務局から4点お伺いをしておりました。

1点目ですけれども、25 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で認められている胎盤重量増加についてですが、25 mg/kg投与群では着床率、生存率低下が認められておらず、胎盤で酵素誘導が起こる過程でみられる適応性変化であると考えられ、100 mg/kg投与群では有意差はないものの、着床率、生存率が低下していることから、検体投与による影響と考えられる旨の考察が抄録でされておりました。100 mg/kg投与群のみの毒性所見とする案としておりました。こちらの点について、先生方から御同意をいただいております。

また、2点目について、100 mg/kg投与群の母動物で認められた肝重量増加について、90日のラットの試験の結果を考慮しまして、毒性所見とする案としておりました。栗形先生から御同意をいただきまして、山本先生から、90日間投与した結果を用いて、妊娠期間の20日間投与した肝重量増加を説明するのは難しいと思えます。毒性学専門の先生方に御意見をお伺いしたいですと頂戴しております。

3点目ですけれども、25 mg/kg投与群の母動物で妊娠初期から流産が認められておりました。こちらについては刺激による可能性があると考えられましたことから、ARfDのエンドポイントとはしない案としておりまして、先生方から御同意をいただいております。

また、4点目ですけれども、100 mg/kg投与群の母動物で認められた出生率の低下とい

う所見を事務局で記載をしておるところなのですけれども、この試験自体は出産をさせておりませんので、不適切な所見名としてしまいまして申し訳ございません。こちらの所見名について、生存している胎児の割合ということになるかと思えますけれども、どのような所見名に修正すればよいか、御確認をいただければと考えております。

また、栗形先生、山本先生からは、妊娠換算日の記載の修正について御指摘をいただきまして、妊娠1日と記載していたところを妊娠0日と修正しまして、それに合わせて本文、また、表中の妊娠日について修正させていただいております。

57ページの2行目からウサギの発生毒性試験①でございます。48 mg/kg体重/日投与群の母動物で肝絶対及び比重量増加、肝褪色が認められ、胎児ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったことから、毒性量は母動物で12、胎児で本試験の最高用量48であると考えられた。催奇形性は認められなかったとの記載としております。

12行目からウサギの発生毒性試験②でございます。

13行目について、交配というところを松本先生から削除いただいております。

結果は58ページの表50のとおりでございます。

【事務局より】のボックスですが、2点お伺いしております。

まず、①ですけれども、妊娠期間が妊娠6～18日と短い試験でございますが、器官形成期がカバーされていると考えられ、動物数等がガイドラインを充足していることから評価資料とする案としておりまして、先生方から御同意をいただいております。

②ですけれども、160 mg/kg体重/日投与群の母動物で妊娠初期に認められている体重増加抑制及び摂餌量減少についてですけれども、対照群との差が僅かですが、同投与群で胎児吸収数増加が認められていることから、ARfDのエンドポイントとする案としておりました。

事務局案では、こちらのARfDのエンドポイントとする案で、ARfDを設定する案とさせていただきます。

まず、栗形先生、山本先生から、胎児吸収数増加の所見について、事務局案では母動物の毒性所見としていたところでございますけれども、最高用量投与群で胚・胎児吸収数は12例認められておりまして、このうち、胎児期による死亡が9例というところで、栗形先生からのコメントでございますけれども、胎児期による死亡が明らかに増加していることから、母動物側のみ毒性ではなく、胎児自体の発生・発育にも影響があると判断し、胎児の無毒性量は40と判断しますといただいております。両先生方からの御指摘を踏まえ、表の修正をさせていただきます。

また、【事務局より】の②につきまして、栗形先生から、投与開始時である妊娠6日は着床直後であり、胚子期であること。胚子期の死亡は対照群4に対して160 mg/kg投与群では3であることのため、明らかに胎児期で死亡、連続投与により死亡していると考えられます。また、体重と餌の値を見直したときに、妊娠初期、6～11日という期間の中でARfDの対象になる推移ではないと判断しましたとのコメントを頂戴しております。

山本先生からは、59ページにコメントを頂戴しております。山本先生からも同様に、胎児の死亡というのが胎児期で多く認められているということから、ARfDのエンドポイントとなるためには、胚の時期での死亡が必須ですといただいております。胎児死数は本剤の数回の投与の結果と考えられます。また、体重は毎日測定されており、投与後1日目に大きく減少はしていませんので、ARfDのエンドポイントにはならないと思いますと頂戴しております。

また、こちらの【事務局より】には記載しておりませんで大変恐縮でございますけれども、本試験の予備試験が実施されております。投与量としましては200と250で、妊娠6～18日に投与されていまして、28日だと殺されております。この予備試験において、250 mg/kg投与群で6例中4例で死亡が認められております。妊娠10～13日の死亡となつてございましたので、併せて御確認いただければと思います。

生殖試験まで以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

生殖発生毒性試験ですけれども、まずは、55ページに栗形先生から、攻撃的な行動について一般毒性試験で認められていないとかいろいろなことを考えて、これだけで毒性とするのは根拠が足りないと考えますという意見ですが、事務局からは今御説明のとおり、報告書に同居させたらアグレッシブになったとかそういう記載がありましたということです。そういう説明がありました。

栗形先生からのもう1つは、難産による死亡とか、妊娠、分娩時間の延長というのはいずれも単回投与で起こり得るけれども、625 ppmで認められた毒性の所見がどれぐらいの程度であったか。個別表を精査する必要があるということです。これはできていないということです。確認できていないですね。

○福地専門官

はい。

○松本座長

そして、山本先生からも確かなことは分からないというお話なのですが、山本先生、この辺を少し御追加いただけますか。

○山本専門委員

ここの四角の中にあるのは、抄録も全部お送りした後で事務局から御質問があったので、手元に何も資料がないところでした。でも、資料は送っていただいたので、栗形先生がおっしゃるように見なくてはいけないということで、私は一応見たのですが、私としてはそういうことは類推できないなというデータだとは思っておりますが、それは栗形先生にも御確認いただかないといけないかと思ひます。

ただし、2世代の試験は本当に長期にわたって投与されていた結果のデータであつて、そこからワンショットでこれが起こり得るかというのは、なかなか難しいかと思ひます。

あわせて、56ページの(2)の発生毒性試験があつて、投与量が、この2世代繁殖試験は最高用量625 ppmが大体56から58 mg投与されているのに対して、(2)の発生毒性試験は最高用量が100 mgであります。投与期間も短いし、ある程度、ここからはワンショットでも類推できるかもしれませんが、ここで得られたデータは2世代繁殖試験よりは緩い形になっているので、私の意見としては類推するならば、2世代繁殖試験でみられた、事務局がおっしゃったような傾向は、単回の投与では起きえないのではないかと思います。それは私の意見ではあります。でも、栗形先生にも、個別のデータをもう一遍精査していただいた上で、また相談はさせていただきたいと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

再検討したいということだと思うのですけれども。

○山本専門委員

はい。

○松本座長

できますかね。

○横山課長補佐

まずは今日御出席の先生方で一通り御議論いただきまして、その後で本当に栗形先生にもう一度確認して頂く必要のある部分があるかどうかも含めてお決めいただければと思います。

一応、栗形先生も、ワンショットでは起きないのではないかと御意見をいただいています。山本先生と異なる御意見をいただいているわけではありませんので、どのくらい見ていただく必要があるかという点については、一通り全部見ていただいてからかと思えます。

○松本座長

資料を全部見てからということですか。

○横山課長補佐

全部見てからというのは、本日の議論でほかの論点もありますので、急性参照用量を本当に設定する必要があるかないかですとか、ほかにもっといいエンドポイントがあれば、もはやこの議論はする必要がないかもしれませんので。言葉足らずですみません。

○松本座長

分かりました。失礼しました。

山本先生から今、御意見をいただいていますので、そういうことでワンショットで起きていたら確かに成立しないとか、そういうことは私も分からないでもないので、一応、今お答えいただいたARfDのエンドポイントとしないということで、次に進ませていただきます。

この説明で、トリフルミゾールの例も御説明いただいたのですけれども、その点につい

てもよろしいですか。

○山本専門委員

はい。

○松本座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

ちょっと私が捉えていなくて、2世代繁殖の雄の攻撃性の話はもう終わったのでしょうか。

○福地専門官

まだです。

○吉田（緑）委員

というのは、栗形先生からのコメントで、P₀の雄に出た攻撃行動の期間延長というのが、毒性とするには根拠が足りないですねということをお書きになっていたのので、ここは議論していただいて、これはここに置いたままでいいのか、例えば上げるのかどうかということをしていただきませんか、恐らく、これが一番低い用量になるということです。

あとは、先ほどの繁殖毒性についての私の意見といたしましては、ほかの一般毒性は今回は肝臓への影響がメインとしか見えてこないのですけれども、これが唯一、繁殖を見る試験なのです。2世代のラットのこの1つだけの試験です。そうなので、一回立ち止まって、これは単回では起きませんねということを確認していただかないと、windowという問題がございますので、今回は山本先生からそれは起き得そうもないし、栗形先生も可能性としてはあるかもしれないけれども、今回のものでは起きたようにみえないというのは、ここで議論はされたというように思いましたので、そういうところだけです。

○松本座長

山本先生、今のことで御追加はいいですか。

○山本専門委員

大丈夫です。攻撃性のところですね。これは全例でみられたと書いてありますから、事務局としてはここには入れなくするということですか。

○福地専門官

栗形先生がおっしゃってまして。

○山本専門委員

それに対して、対照群も含めて全投与群で認められているとするならば毒性とはできないということですか。

○福地専門官

報告書では通常みられる所見との記載のみです。

○山本専門委員

となれば、ここには入らないですよ。

○福地専門官

でしたら、この所見自体を毒性所見とはとらないという御判断ということでよろしいでしょうか。

○山本専門委員

そうだと思います。

○松本座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

とらないというのならば、とらないという根拠を報告書の脚注なりに書きませんと、つまり読む人は分からないと思うのです。特に、恐らく、これが一番低い無毒性量を上げるということになりますから、なぜ農薬専門調査会はそう判断したかということがないと根拠が理解できないですね。

御提案といたしましては、まず、F₂に認められていないというのは一つの大きなポイントではないかと思うのです。もし、これが本当に毒性であれば、おなかの中からずっと暴露されている150 ppm、F₂世代で出てもおかしくないですね。F₂世代で全く出ない、または150で出なくてもその上の625でも出ないということであれば、恐らく、このP世代だけで起きた何らかのことだったということで、だからこれは毒性としないのだ、毒性学的意義がある所見ではないので毒性とはしないというのは分かるのですけれども、やはりADIを決めるような値のところを、値をどう上げるかというときには、よりある程度のディスカッションが必要かなと私は思うのですけれども、いかがでしょうか。

○松本座長

どうぞ。

○平林座長代理

事務局に確認なのですが、これを毒性所見ととっていたということは間違いはないのですか。要するに、ここの記載ぶりを見ると、毒性所見ととったというふうには読めないのです。

○福地専門官

抄録の8の95、96ページをお願いいたします。こちらの結果の親動物の記載の上から3行目ですけれども、雄では交配後に攻撃的な行動が全群に認められたこと、その期間が150 ppm群では約3週間、その上では約4週間と長期にわたって認められたとの記載がございました。

また、96ページの表に無毒性量に関する記載がございますけれども、150 ppm群のF₀世代の雄で攻撃的な行動期間の延長が認められた、これをもって無毒性量の記載を抄録のほうではされております。これを基にこちらの表では毒性所見と記載しました。

ただ、報告書のほうでは、こちらの所見について検体投与の影響と判断したという記載はございませんで、本文中に攻撃的な行動が認められた期間の記載のみという状況でございます。

○吉田（緑）委員

では、確認したいのですけれども、**study author**はそういうふうに判断していないということですね。

○福地専門官

そうです。

○吉田（緑）委員

これは抄録があくまでも申請者が書いたことであって、試験実施機関の**study author**はそういうふうに考えていないということですね。

○福地専門官

検体投与の影響とも影響でないとも言っていないです。

○吉田（緑）委員

書いていないということですね。

○福地専門官

はい。

○吉田（緑）委員

ありがとうございます。

○松本座長

攻撃的であった期間が延長したというところと、最終報告書にそういう記載がはっきり書いていないということのようですね。結局は栗形先生が言われているような、そういうことだけで毒性とするには根拠が足りないという気もしますけれども、結局毒性としないとするかを決めないといけません。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

交配という一つのアクションが入ったとしても、もし神経毒性のようなもので攻撃性が増したのならば、同じ用量ですから、2年たったら多分手のつけられないラットがいっぱいできたかもしれない。でも、そういうことは今回の剤において、神経毒性を疑わせるような所見はないと考えられるのであれば、それも一つの御判断の補助になるかもしれません。

○松本座長

ありがとうございます。

そうやってトータルで考えて毒性にしないというようなことですかね。そういう一般毒性の所見などを考慮して毒性とはしない。そういうふうにしましょうか。

よろしいですか。

（「はい」と声あり）

○松本座長

時間を使ってしまって申し訳ありません。

どうぞ。

○福地専門官

そうしましたら、こちらを毒性所見としない理由について、一般毒性の試験では認められないこと、また、F₁世代でも認められないことから毒性所見としないと判断したという旨を追記するという形でよろしいでしょうか。

○松本座長

よろしいですかね。

そうしましょうか。100%は分かっていない部分があって、ちょっと気持ちが悪いですけども。

○横山課長補佐

恐れ入ります。一般毒性でみられなかったからという理由がいいのか、例えば時間は延びているけれども、対照群でも全部でみられるもので、交配後の雄でよくみられる所見と栗形先生はおっしゃっていて、このような理由を入れたほうがいいのかということもあるかとは思いますが、ここは一旦、文案を考えまして、もう一度先生方に御確認いただくということはいかがでしょうか。

○松本座長

それで結構だと思います。よろしくお願いします。再確認するというところでお願いします。

それから、1つ忘れていました。評価資料とするかどうかということですが、これはお二人から事務局案で結構ですと、今議論しているところですが、返事をいただいています。

次が、発生毒性のラットの2ですけれども、御意見をいただいたのは、【事務局より】というところで、まず、胎盤重量増加について、25 mgは適応変化と考えられるけれども、100 mgについては有意差はないものの影響にしましたということ。それと、100 mg/kgの母動物でみられた肝重量増加について毒性所見としたということ。それと、25 mg/kgの流涎についてARfDのエンドポイントとしなかった。それから、100 mg/kgのは出生率として記載しましたということです。

まず、1から4全て、栗形先生も山本先生も事務局の案でよろしいですということでしょうか。

○山本専門委員

私はたしか2番目のところでしたか、肝臓に対する肝毒性を示すというのが肝の絶対重量と比重量増加を肝毒性としてもよいですかということに関して、その理由が、事務局では90日間投与したラットの結果を踏まえてここではそれを肝毒性とみなしますとおっしゃっていますが、90日間の結果と妊娠期間の20日間の投与の結果とをそのまま横滑りさせ

てもいいか毒性の先生に聞きたいなと書いてあります。

○松本座長

亜急性のきっちりした試験で、生化学なりが動いて、血液が動いていたり重量の変化があるということがあるので、その辺を考察して判断したということだと思うのですけれども、それでよろしいですね。

○久野専門委員

はい。

○平林座長代理

慢性毒性試験のほうが投与量も少ないですね。

○山本専門委員

少ないのですか。

○平林座長代理

違いましたか。

○松本座長

いや、これは亜急性です。ですから、きっちりした匹数の多いところで確認しているからというところでもよろしいかと思えますけれども、よろしいでしょうか。

○山本専門委員

分かりました。結構です。

あとは生存率です。

○平林座長代理

そうですね。

○松本座長

どこでしたか。

○福地専門官

【事務局より】の④の出生率低下という所見なのですけれども、出産をさせていないので、申し訳ありませんが修正させていただければと思います。

○松本座長

分かりました。今の事務局の説明でよろしいですか。

○山本専門委員

いや、事務局に私が質問したのですが、通常このときはどういうふうに今までは記載されていたのですか。

○福地専門官

生存胎児数減少という所見なのですけれども。

○山本専門委員

でも、インデックスだから生存胎児数減少ではないですね。

○福地専門官

胎児生存率ですか。

○山本専門委員

ええ。それでいいのではないですか。

○福地専門官

分かりました。ありがとうございます。

○松本座長

では、そのように修正をお願いします。

今のところはよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○松本座長

次が、57ページの13行目ですけれども、チンチラウサギという言い方で。

どうぞ。

○山本専門委員

気づいてなかったのですが、こんなところに「交配」と書いてありました。

○松本座長

それと、58ページの2行目からですけれども、栗形先生、山本先生からのコメントでこのように、無毒性量は母動物及び胎児でということで、修正させていただいたということがあります。

次が、58ページの下にあるボックスですけれども、1番目はガイドラインを充足しているので評価資料としましたということと、160 mg/kgで認められた体重増加抑制と摂餌量減少について、僅かであるけれども、胎児吸収数の増加が認められているので、ARfDのエンドポイントとしましたという点について、評価書についてはそれでいいということで、エンドポイントについては、栗形先生はどうでしたかね。

○山本専門委員

両方とも。

○松本座長

両方とも了解ということで、エンドポイントとしないということでよろしいですね。

○山本専門委員

そうです。表50にあります提示されたもので、胎児吸収数増加を最初は母動物の毒性として記載されていましたが、胚の吸収である、着床数のところまでだったら母動物の毒性とみなすけれども、胎児の吸収数の増加であれば胎児の毒性であろうと、私と栗形先生がこちらに移すのはどうかというふうに御提案しています。

○松本座長

ありがとうございました。

私が勘違いしていました。母動物の部分と胎児の部分とを移動させたということで了解しました。ありがとうございます。

それでは、生殖発生毒性はよろしいでしょうか。

○山本専門委員

はい。

○松本座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

先ほど事務局から紹介があったと思うのですけれども、何で表50は160なのだろう。もうちょっと高い値があるのではないかということだと思うのですが、事務局からの先ほどの説明ですと、**dose ranging study**で250では動物がお母さんが死ぬような激しい毒性が出ていてというような紹介があったと思うのです。そして、カットオフ値が500でございますから、カットオフ値以下で起きたことに関して、先生方のジャッジをお願いしなければいけないのではないかなと思います。

○松本座長

ありがとうございました。

書いていて説明を忘れました。今、吉田委員から御説明があったとおりで、予備試験の250 mg/kgで6分の4例の死亡があるということなのです。その辺をどう考えるかということなのです。

○山本専門委員

それをどうするのですか。

○松本座長

そういうデータがありますということなのですけれども、100 mg、160 mgという用量と割合近いところでそういう影響がありましたという報告がありました。それもまた後で一緒に考えることになるかと思えます。

ということで、次に、遺伝毒性試験に移らせていただきます。

○福地専門官

59ページの2行目から遺伝毒性試験でございます。

結果は表51のとおりでございます。*in vitro*の姉妹染色体交換試験で弱陽性の結果が得られておりますが、*in vivo*試験では全て陰性であったことから、プロクロラズに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとの記載としております。

60ページのボックスの中でございますけれども、増村先生のコメントですけれども、1点目ですが、復帰突然変異試験が非GLP 1例のみはいかなることかと思えます。JMPRに記載のある1978年のGLPの情報を追加してくださいといただいております。

また、2点目として、姉妹染色分体交換試験は、JMPRでは+S9も弱陽性なので追記してくださいと頂戴しております。

こちらの2つの試験につきまして、若栗先生から追記いただいております。ありがとうございます。

また、増村先生、若栗先生から、姉妹染色分体交換試験の処理濃度について記載がないのではないかと御指摘をいただいております。こちらは間違っただけで違う試験の情報を記載してしまいました。申し訳ございません。削除させていただきます。

また、表51のUDS試験の対象の欄でございますけれども、「(Flow2002)」という追記を若栗先生にさせていただいております。こちらですけれども、最近の評価書ではこのような記載はしておりませんで、よろしければこちらは削除という形でよろしいかを御確認いただければと思います。

続きまして、60ページから代謝物等の試験の結果でございます、結果は61ページの表52のとおりでございます。全て陰性という結果でございます。代謝物Iの菌株、また、代謝物Lの処理濃度について、若栗先生に御修正いただいております。

遺伝毒性試験まで以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

遺伝毒性試験について、まず、増村先生から、もう少しJMPRの情報があるので追加してくださいということで、追加いただきました。

それと、姉妹染色体の話も弱陽性なので情報を追加してくださいということで、対応されていると思います。

それと、今、事務局から説明ありましたが、60ページのボックスの2つ目ですけれども、チャイニーズハムスターの試験ですけれども、間違いがあったので修正しましたということと、もう1つはUDS試験で若栗先生から御指摘いただいたこれがちょっとないので、削除できるかということなのですけれども、この点について、まず、若栗先生からお願いします。

○若栗専門委員

このUDS試験なのですけれども、原本を見ますと、これは細胞株で試験を行っているようで、例えば、CHOとかL5178Yとか、同じことなので細胞株名を記載しております。

○福地専門官

承知しました。ありがとうございます。

○松本座長

では、これは「イキ」ということでよろしいですか。

○福地専門官

はい。

○松本座長

それと、増村先生、いただいた意見はこれに全部反映されているでしょうか。何か追加がありましたらお願いします。

○増村専門委員

指摘した分について、JMPRからの転記も含めまして修正いただいているとおりでいいと思います。脚注も追記をしていただいているのですけれども、内容もこれでいいと思います。姉妹染色分体交換が唯一弱陽性で出ている試験なののですけれども、*in vivo*の試験を含めて、それ以外の試験が全て陰性ですので、生体において問題となる遺伝毒性はないという判断でよろしいかと思います。

あと、今の細胞株の話ですけれども、そうすると、ここはヒト胎児胚線維芽細胞と書いてあるところは、由来細胞ですかね。胚由来細胞で、線維芽細胞とは書かないですかね。たしか培養細胞の場合、上のCHOなんかはそうですけれども、卵巣由来細胞と書きますので、樹立された株でやっているのでしたら、ヒト胎児胚由来細胞とかになるのですかね。

○若栗専門委員

原本の株名を確認して記載をお願いできたらと思います。

○福地専門官

はい。

○松本座長

では、確認をお願いします。

あと、私が順番を間違えたのですけれども、61ページの表の若栗先生からいただいた株の名前と濃度のところは、これでよろしいですね。特に追加はよろしいですね。

○若栗専門委員

はい。

○松本座長

そうしますと、今確認していただきながら、その他試験に行きましようか。

○福地専門官

62ページの3行目からその他試験でございまして、肝薬物代謝酵素誘導試験でござい
ます。

10行目からラットの試験でございまして。

結果は表53のとおりでして、100 mg/kg投与群で肝比重量増加が認められ、ミクロソーム蛋白量、AH、P450、CYB、NADM活性が有意に増加したという結果でござい
ます。

24行目からマウス①の試験でございまして、結果は63ページの表54のとおりでござい
ます。検体投与群でミクロソーム蛋白量、P450、CYB活性が有意に増加したという結果で
ございまして。

10行目からマウス②の試験でして、結果は表55のとおりでございまして。1,300 ppm投与
群では投与2週間後以降、325 ppm投与群では投与6週間以降で全ての検査項目で有意な
変化が認められたという結果でございまして。

こちらの試験のまとめを、64ページの4行目から記載しております。プロクロラズは、
陽性対照のPBと同様に、肝臓の混合型酸化酵素系の酵素誘導を示した。マウスを用いた発

がん性試験と同じ投与量で実施された試験においても、PBと同等以上の酵素誘導が認められ、マウスで認められた肝腫瘍の発生頻度増加は、酵素誘導に関係しており、PBの発がん性機序と類似したものであると考えられたとの記載としております。

65ページからChE活性影響検討試験でございます。

まず、その上の【事務局より】ですけれども、こちらの試験はJMPRでは神経毒性試験と記載されておりますが、ChE活性のみが測定されている試験のため、評価書案ではその他の試験に記載いたしました。久野先生、平林先生から御了解をいただいております。

2行目からラット、9行目からイヌの試験でございます、いずれも検体投与によるChE活性への影響は認められなかったという結果でございます。

よろしくお願いたします。

○松本座長

ありがとうございます。

その他試験で、肝薬物代謝酵素誘導試験がマウスとラットで行われたということと、もう1つは、ChE活性の影響検討試験で、これは今御説明があったように、ChE活性しか測っていないのでこういうタイトルにしましたということです。

【事務局より】にChE活性の説明がありますけれども、これは私も、久野先生、平林先生と同じで、このとおりでいいと思います。

その他試験で何かありますか。

どうぞ。

○小澤専門委員

開始直前に事務局から御紹介いただきました。表54のマウスの肝薬物代謝酵素活性を御覧になっていただきたいのですけれども、これと表55の比較をしていただくといいと思うのですが、ミクロソーム蛋白の欄を御覧いただきたいのですけれども、「(mg/g liver)」と載せていただいておりますけれども、表54の対照群の値が0.38 mg/g liverになっているのに対して、表55では17.9となっています。これは明らかにおかしいです。ミクロソーム蛋白の2つ下に、「P450 (nmoles/mg protein)」というのがあるのですけれども、この値はそんなにおかしくないのです。表54で0.48と書かれていますけれども、1 nmoles/mg proteinという線かなと私は思って、1から10ですかね、そのぐらいの線かなと想像していたので、低いものもいますのでこんなものかなと思うのですけれども、ミクロソーム蛋白は、多分、g liver当たり100分の1ぐらいかなと。つまり、10 mg/ml/g liver。0.38というのは幾ら何でも低過ぎないかという気がするのです。これは申請者に照会してもどうなるものでもないですね。

○福地専門官

はい。

○小澤専門委員

だけれども、報告書にもこの値が載っていますから、どうしようもないですかね。ミク

ロソーム蛋白が確におかしいと思うのですけれども、比率というか、本剤処理群、PB処理群の比率で見てどうなのかということ考察するので、数値自体はどうしようもないのかなという気はするのですけれども、松本先生、どうしますか。

○松本座長

仕方ないですかね。戻れなければ仕方ないですね。

○小澤専門委員

事前にいただいたのは、報告書ですね。

○福地専門官

そうです。報告書の数値です。

○小澤専門委員

報告書に確かに0.38と書いてあるので、これは変だなと。

○松本座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

御提案ですけれども、マウスの試験は2つあります。この試験は数字が明らかにおかしいということは、申し訳ないですけれども、この試験の信頼性が乏しいということであれば、今、このミクロソーム蛋白の値が通常よりはかなりおかしくて信頼できないのであれば、参考資料に落とす、あるいは使わないというほうがよいのではないかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○小澤専門委員

ありがとうございます。

○松本座長

この変化の方向性というのは同じでよろしいのですね。

○小澤専門委員

方向性はほぼ一致しています。

○松本座長

ということは、今、吉田先生からの話にもありましたけれども。

○小澤専門委員

アドバイスはとてもありがたいことです。

○松本座長

表54の②の試験は1つ除いてもいいかもしれない。

○小澤専門委員

本当は除きたいところですね。何て書いてありますか。②、これこれこういうふうに投与したと。それで、陽性対照はPBを入れたと。それで54に示されているP450及びシトクロムb5の活性が有意に上昇したと書かれています。確かに高用量群では有意に増加している。それが表55でも同じかということです。ドーズレスポンスがあって検定して有意差

が取れていると読めますので、マウスの①試験、1983年非GLPというのは削除してもいいのではないかなという気がします。

○松本座長

ありがとうございます。

全体で見て同じ傾向がみられるということなので、両方非GLPなのですけれども、マウスの①を除きましようか。それでよろしいですかね。

○小澤専門委員

ありがとうございます。

○松本座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

もう1つ。肝代謝酵素誘導のまとめなのですけれども、最後の64ページの9、10と言えるかどうかを、小澤先生にお聞きします。

○小澤専門委員

全くそのとおりだと思います。これは相当昔に書かれていることを和文にさせていただいたと思うのです。64ページの5行目から10行目です。これは報告書が基になっているのですね。肝薬物代謝酵素誘導のまとめです。

○福地専門官

抄録からです。

○小澤専門委員

では、なおのこといろいろ言ってもいいのだなと思いますけれども、まず、混合型酸化酵素系のという言葉は、“mixed function oxidase”という昔使われていた便利な言葉があったのですけれども、最近ほとんど言わないので、肝薬物代謝酵素誘導を示したでいいのではないのでしょうか。

○松本座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

小澤先生には私が期待したとおりのお返事をいただいて、さらにもう一つなのですけれども、発がん機序なのですけれども、BrdUの増殖活性も何にも見ていないのに、発がん機序までここまで結構踏み込んだ記載ができるかということ、先生にもう一回お聞きします。

○小澤専門委員

これはPBと同等と書いてあるのですけれども、確かに増殖活性を見ていないということもそうですし、今のサイエンスの進歩からしたら、例えば核内受容体、CARに対するアクティベーションを見るとか、いろいろなことが考えられると思うのです。確かに昔、CARの活性化とかそういうことが分かっていない時代でしたら、PBと同じパターンになって誘

導が起こるから遺伝毒性もないし、いわゆる肝腫瘍プロモーションの性質を持つ剤なのだと、ということで片づけていてよかったのですけれども、今の水準でしたら、このようなPBを持ち出すようなことができるほどの根拠がこの剤にはないので、ここはやめたほうがいいと思います。こういうふうに記載するのをやめてどうしたらいいかということなのですから、5行目からプロクロラズは陽性対照のPBと同様にと、いうのもちょっと考えてしまうところなのですから、これは事実ですから書いてもいいかもしれません。陽性対照のPBと同様に、肝臓の薬物代謝酵素誘導を示したにしておくのですかね。

それで、マウスを用いた発がん性試験と同じ投与量で実施されたマウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験においてもPBと同等以上の酵素誘導が認められた。これは事実ですから書いてもいいかもしれません。

そこから先なのですから、ちょっと根拠に乏しいというか、ここまで言い切れるか。例えば私がさっき申し上げたように、核内受容体への本剤の作用とか活性化ということが試験としてやっているということがあれば、こういうことを書いてもいいかもしれませんし、吉田先生がおっしゃられるように、肝臓の増殖活性をきちんとBrdUの取り込みなどでしっかり抑えたということがあれば、この3行を書いてもいいかもしれないのですけれども、それはさすがにできないので、PBと同等以上の酵素誘導が認められたで、そこから先は削除だと思えます。それが最近の科学の水準に照らして、最低限言っていることと削らなければいけないことではないかと思えます。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

今の修正の部分は、事務局、よろしいですね。

○横山課長補佐

はい。

○松本座長

変更をお願いします。

ということで、その他試験はそれでよろしいですか。

そうすると、先ほどの遺伝毒性のところはどうしましょう。

○増村専門委員

報告書を確認したのですけれども、結論としてはこのまま残していただくことでいいのかなど。全く同じ言葉をそのまま転記して使っているのですからこのままでいいかなど、さっき、若栗先生とお話ししました。

○松本座長

ありがとうございました。

そのままということをお願いします。

というところで、一応、一通り流れたのですけれども、議論いただきましたが、何か御

追加はありますか。よろしいですか。

続けてずっとやってしまいましたので、どうでしょうか。

○横山課長補佐

あと20分ですので、今日終えていただくのは難しいのかなという気もしますが、多分、急性参照用量のところは御結論に至っていないかと思うのです。

今の状況といたしましては、生殖発生毒性試験のところは特に単回での影響はなさそうだという先生方の御意見です。そうしますと、単回で実施された試験としましては、急性毒性試験以外で特に単回投与の影響とされているものはございません。

ですので、急性毒性試験のところをもう一度御覧いただいて、若干、1,000ちょっとを超えたぐらいのところでは死亡例があったりすることもありますので、毒性がどの程度の強さで出ているかという点なども御覧いただいて、この剤が本当に急性参照用量が必要ないようなものなのかどうか、設定したほうがいいのかどうかというところを、まずは御確認いただけないでしょうか。

今のところ、机上配布資料1にJMPRの評価書などに載っている試験も記載したものを御用意していますので、そちらで御確認いただければと思います。

○松本座長

急性試験のところ以外では、亜急性と慢性のほうでは急性参照用量の設定の根拠になるような判断、結果はなかったもので、急性試験、一般薬理試験から含めて見てみようかなと思います。

そして、一般薬理試験のところはこういうことで比較的用量の高いところしかないもので、急性試験、急性経口試験を見ますと、経口だとそんなに強いところはないので、机上配布資料1を見ていただくと、先ほどこれは御説明したのですが、1ページの真ん中ですが、ラットの試験で800 mg/kg、その下のラットの試験でも800 mg/kgで立毛、下痢が認められるという所見があります。

あと、2ページの一番下は、ヒヒの1匹だけというデータですけれども、250 mg/kgで流涎とか嘔吐があったということがあります。経口はそんなところですかね。

○横山課長補佐

すみません。御説明が漏れておりましたが、急性的な毒性としましては、ウサギの発生毒性試験の予備試験で250まで用量を上げたときに死亡が出たというものがあまして、その情報は抄録ですと8の110にございますので、そちらを御覧いただけますでしょうか。

上から2つ目ぐらいのパラグラフに投与量設定根拠というパラグラフがありまして、交配ウサギ、妊娠ウサギを使ったもので、0、200、250で投与しましたということです。250の6例中4例が死亡しているという記載がございます。

死亡については、妊娠10～13日に死亡がみられているということだそうです。

○吉田（緑）委員

その試験は、投与を開始したとたんに餌も体重もがたと減っていませんか。グラフが

あったと思うのです。

○福地専門官

タブレットのナンバー53のウサギの予備試験になります。

○横山課長補佐

PDFのページですと、112分の43ページにグラフがありまして、その次のページから個別に情報がございます。

○吉田（緑）委員

投与期間と書いてあるところを見ると、200 mg/kgはぐっと減っていますね。でも、最初から対照群が上のほうを走っているという不思議なグラフです。

○山本専門委員

これはすごくひどいですね。投与群はみんな体重が低いという。すごいですね。

○松本座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

今の報告書のほうが、その少し前の112ページ分の29という、ページ数で言うと6のところにもまとめがあるのですけれども、文章です。“MATERNAL DATA SIGNS OF REACTION TO TREATMENT AND MORTALITIES”という英語で始まる下部分ですけれども、MORTALITIESの2行目のところに、4匹の雌で体重が投与のday6の投与のスタートから減っているという記載がありますので、250は少なくとも投与開始から減っていることが分かるのではないかなと思います。

○松本座長

今、どう感じたかなということを知りたいかなと思ったのですけれども、山本先生、どうですか。

○山本専門委員

ここから何を見ればいいですかね。200 mgはとても強い毒性があるということが言えるけれども、そこから後は分からないですね。

○吉田（緑）委員

いっぱいしゃべってすみません。

ウサギの発生毒性試験の160では先生方はないと思われた。そして、この予備試験ではここであるということで、160は単回がないという御判断ができるか、その下でとるか、そのあたりは先生方の、さっき松本座長がおっしゃったようにとてもスティーブなので、250、200、160という非常にスティーブな毒性が出る出ないの用量ですので、そこは先生方の御判断であると思うのですけれども、これらを併せると、少し単回で起き得る変化が500 mg以下でも出てくる。恐らくこれは急毒で800あたりでぼろぼろ動物が死ぬというのと、何かリンクしているのかもしれないと見えるのではないかなとも思うのです。

○松本座長

先ほど来言っている800 mg/kgあたりで症状があるというところも、500 mgという観点からすると何か気になるなという部分はあるのです。JMPRもALPで云々というのも何か探そうとしたところがないのかなど。こういう話をしているのかどうかは分かりませんが、そういう気もします。だから、何とか根拠になる資料があればそれを引きずり出してというか、根拠さえあれば急性参照用量の設定を考えたらどうかなというの、個人的な考えなのです。

どうぞ。

○平林座長代理

用量設定試験である予備試験であっても設定根拠として採用することは可能ですか。それは問題ですか。

○横山課長補佐

予備試験だからといって使ってはいけないということではございませんで、使用動物数ですとか、その結果が信頼のあるものかどうかということで見させていただいて、必要に応じて使っています。

今回の場合は、250でかなり激しい影響が出ていて、評価書に載っている本試験は160が最高用量で、そこでは一応同じように体重の変化ですとか、胎児の吸収数なども増えていますので、そういった強い影響の最初の出始めみたいに考えるか、160だったら絶対に大丈夫と考えるか、というような整理の仕方もあるかと思うのです。だから160は問題ないのでARfDの設定根拠にしよう、NOAELとしようという考えと、そうすると直接は予備試験の値は使わなくていいという整理もできるかとも思うのです。

もしくは、160で若干出始めているので、ここで今回は取りましようという御判断もあるかと思うので、予備試験の使い方は必ずしも値を使っていたかなくても、そういった情報があるというふうに使っていただいてもよろしいかと思えます。

○松本座長

ということで、大分狭まってきたとは思いますが、まとめというか、いろいろな試験を見ていくと、500 mg/kgというのが一つの線になるのですけれども、近いところで何らかの影響があるようにも思えるので、何とか急性参照用量の設定という方向で考えるというか、言い方が変ですけれども、何か拾い出せないかという見方をしていくと、今のウサギの用量設定試験を6例でやっていますので、そこで4匹死亡したというあたりがなかなか大きな出来事だと思うのです。無理に死亡をその根拠にはしにくいですが、今の事務局の説明にあった、先ほど毒性ではないと判断した胎児の本試験での死亡したあたりと組み合わせて考えられるかということですかね。

○山本専門委員

この真ん中のが160のお母さんの体重なので、こうはなるけれども下がってはいないし、ARfDの根拠にはならないというお話をしましたが、これは下がっているの、その点ではARfDの根拠になり得ると思います。

ただ、有意差とか何にも分からないので、グラフでしか判断できませんけれども、皆さんのお話も総合的に判断すれば、250 mgはそのポイントとして成立するのではないかと思われます。

○松本座長

ありがとうございます。

今の山本先生の御説明で、特に何かありますか。

○平林座長代理

ないです。

○松本座長

よろしいですかね。

これをどういうふうにしましょうか。

○横山課長補佐

それでは、今日いただいた御意見を一旦、評価書案にまとめまして、論点はかなり狭めていただいている、この剤は急性参照用量の設定が必要であろうというところまで御議論いただいておりますので、今日いただいた御意見を踏まえて、ウサギのところではこういった議論がありましてこういった点で御検討くださいというのを、事務局よりをもう一度つけさせていただいて、次回もう一度御議論いただければどうかとは思いますが、いかがでしょうか。

○松本座長

私は今の事務局のお話でいいと思うのですが、何かありますか。よろしいですか。

では、これをもう一度整理し直していただいて、また次回にARfDとADIの設定を議論させていただくことにしようと思います。よろしいですか。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

1分だけ。

先ほどの吉田の宿題ですけれども、JMPRがliver hypertrophyのガイダンスを示したのは2005年です。ARfDも1995年から決めているのですけれども、判断がばらつくというか、一貫性がなかったのか、2001年あたりから毎年General Considerationでリバイスをかけていて2004年まで続いていて、2005年にガイダンスを出したというのが歴史のようです。宿題終わりです。

○平林座長代理

ありがとうございます。

○松本座長

それでは、今お話ししましたように、ADIとARfDを決定するところまでは行きませんでしたけれども、評価書をまとめて整理していただいて、次回確認して、ADIとARfDを決めさせていただこうと思います。

以上でよろしいでしょうか。何か御追加はありますか。よろしいですか。時間が過ぎて申し訳ありません。

事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

そうしましたら、評価書案を修正して次の部会の前にまたお送りさせていただくことでよろしいでしょうか。

○松本座長

はい。

○横山課長補佐

次回ですけれども、申し訳ございませんが重版の剤を1剤既に予定しておりまして、その剤の前にこの剤のADIと急性参照用量のところだけやっていただいで、もう1剤やっていただくような形で御準備させていただければと思います。申し訳ございません。

そうしましたら、日程でよろしいでしょうか。

○松本座長

はい。

○横山課長補佐

今回は3月23日月曜日を予定してございます。幹事会につきましては3月5日木曜日を予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

○松本座長

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。ありがとうございました。

以上