

# 食品安全委員会農薬第二専門調査会

## 第8回会合議事録

1. 日時 令和3年2月5日（金） 14:00～16:57

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- (1) 農薬（ベンタゾン）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、稲見専門委員、篠原専門委員、  
清家専門委員、田中専門委員、豊田専門委員、中塚専門委員、野村専門委員、  
森田専門委員

(専門参考人)

堀本専門参考人

(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、鋤柄事務局次長、近藤評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、  
塩澤係長、藤井専門職、町野専門職、瀬島専門職、吉田技術参与

5. 配布資料

資料1 農薬に関する専門調査会での審議状況一覧

資料2 ベンタゾン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 ベンタゾン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第8回農薬第二専門調査会を開催いたします。  
先生方にはお忙しい中、御出席いただき、ありがとうございます。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、新型コロナウイルス感染症のまん延防止のため、Web会議システムを利用して参加いただく形で行います。

本日は、農薬第二専門調査会の専門委員の先生方11名、専門参考人1名に御出席いただいております。食品安全委員会からは2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（ベンタゾン）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

ただいま座長から御説明いただきましたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知り得ることとなった個人の秘密または企業の知的財産については、漏らすことのないようお願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第二専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として農薬に関する専門調査会での審議状況一覧、資料2としてベンタゾン農薬評価書（案）、資料3として「論点整理ペーパー」。

また、机上配付資料を3点御用意しております、ラットの動物体内運命試験、イヌの1年の試験、ラットの2世代繁殖試験の資料になります。

資料については以上でございます。不足等はございますでしょうか。もし不足がございましたら、お知らせいただけますでしょうか。よろしいですか。

本日は、Web会議形式で行いますので、注意事項を3点お伝えいたします。

1点目、カメラは基本的にオンにさせていただきますようお願いします。また、マイクは、発言者の音質向上のため、発言されないときはオフにさせていただくようお願いいたします。

2つ目、御発言いただく際は、お手元の意思表示カードの「挙手」と記載されたほうをカメラに向けてください。万一、映像機能が途中で機能しなくなるなどの障害がございましたら、挙手機能を使用して挙手いただければと思います。

次に、事務局または座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにして、冒頭にお名前を御発言いただいた上で、御発言を開始していただき、発言の最後には「以上です」とおっしゃっていただいて、マイクをオフにするという形で御対応をお願いします。

3点目は、接続不良時の内容でございますが、会議中、通信環境により音声途切れて聞き取りにくい状況になってしまった場合、カメラ表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のカメラのボタンをクリックいただくと、オン・オフができます。それでも状況が変わらず、議論内容が分からない状況が続くようでしたら

ら、お手数ですが、チャット機能等を使用して状況を御連絡ください。

以上、Web会議における注意事項となります。よろしくお願いいたします。

○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。

○浅野座長

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。

それでは農薬（ベンタゾン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯を含めまして、事務局より御説明いただけますでしょうか。お願いします。

○横山課長補佐

座長、すみません。本日の審議の順番、流れにつきまして、1点御相談させてください。

本剤につきましては、今回と次回の2回に分けて御審議いただきたいと考えております。

専門委員の先生方の御出欠の御都合を伺ったところ、今回、できれば生殖発生毒性のパートの御審議を終えていただいたほうがよろしいかと思ひまして、順番といたしまして、動態の試験の次に、通常は一般毒性に入っていただくのですが、今回、一般毒性は後にしていただいて、まず生殖発生毒性のパートを御審議いただければと考えているところですが、よろしいでしょうか。

○浅野座長

先生方、よろしいですか。もし異議のある先生がいましたら。

では、その順番でお願いします。

○横山課長補佐

よろしくお願いいたします。

○塩澤係長

そうしましたら、資料2の農薬評価書案（ベンタゾン）をお手元に御準備をお願いいたします。

まず、表紙に記載させていただきました【事務局より】のボックスをお願いいたします。

本剤は、試験数が多いため、2回に分けての御審議をお願いいたします。

進め方といたしまして、今回は抄録に記載のある試験のうち、動物体内運命試験及び毒性試験、作物残留試験について御審議いただきまして、次回、植物体内運命試験、土壌中運命試験、水中運命試験、土壌残留試験、畜産物残留試験、海外評価書のみに記載のある試験を追記した評価書案を御審議いただきたいと考えております。要約、食品健康影響評

価についても、次回、御確認をお願いできればと考えているところでございます。

そうしましたら、ページをおめくりいただきまして、4ページをお願いいたします。審議の経緯でございます。4行目下からの部分を御覧いただければと存じます。

本剤は、2010年3月に厚生労働大臣からポジティブリスト制度の残留基準の見直しについて、評価要請がなされております。

また、同年、2010年6月に農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に係る評価要請がなされております。

また、2019年9月に厚生労働大臣からパセリ、未成熟えんどう等の残留基準設定に係る評価要請がなされておまして、本日御審議いただくものでございます。

続きまして、13ページをお願いいたします。本剤の評価対象農薬の概要でございます。

2行目は本剤の用途でございますが、除草剤でございます。

また、有効成分の一般名でございますが、ベンタゾンとベンタゾンナトリウム塩の2つがございまして、ベンタゾンにつきましては、脚注に記載させていただいております。国内において1975年5月に初回農薬登録されましたが、2005年5月に有効成分として失効となっているものでございます。

12行目からの化学名は、ページを御移動いただきまして、分子式、分子量、構造式は13～14ページにかけてお示しのとおりでございます。

1点、ベンタゾンの構造式につきまして、今は変更後しか記載させていただいていないのですけれども、野村先生より、最初に事務局で記載した構造式のスルホニル基が下にずれているような構造式で、御確認をお願いしておまして、御指摘を頂戴しております。修正させていただきました。御指摘ありがとうございます。

29行目からの開発の経緯でございます。

ベンタゾンは、ヘテロサイクリック系の除草剤であり、植物の葉緑体中で行われるヒル反応を強く阻害することで光合成を阻害し、枯死に至らしめると考えられております。

日本では、ナトリウム塩として1985年9月に初回農薬登録されておまして、海外では、米国、豪州、カナダ、EU、ニュージーランド等で農薬登録がなされているものでございます。

16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、動物体内運命試験、ラットをお願いいたします。

14行目から吸収についてでございます。

a-1として記載させていただいている試験でございますが、<sup>14</sup>Cベンタゾンと<sup>14</sup>Cベンタゾンナトリウム塩を投与して実施された試験でございますが、血漿中の薬物動態学的パラメータは表1にお示しのとおりでございます。

ベンタゾン及びベンタゾンナトリウム塩の吸収は速やかであり、血漿中放射能は、低用量経口投与群では投与15～30分後、<sup>14</sup>Cベンタゾン高用量経口投与群では投与1時間後にC<sub>max</sub>に達したという結果でございました。

23行目の網かけ部分につきまして、事務局が当初「5～15」ということで記載しておりました点は、篠原先生より、15～30分後ではないでしょうか。抄録の代謝の14ページの表4から読み取る限り0.25、また0.5時間にC<sub>max</sub>があるという旨の御指摘を頂戴しておりました、31行目からの表1のT<sub>max</sub>の値も修正させていただくとともに、23行目の網かけ部分も修正しております。御確認をお願いいたします。

ページをおめくりいただきまして、17ページの4行目からa-2の試験でございます。

結果は表2にお示しのとおりでございます、いずれの投与群でも血漿中放射能濃度は投与後速やかに上昇し、投与後0.5時間でC<sub>max</sub>に達したという結果でございます。

次の試験が、21行目からのa-3の試験でございます。

こちらは<sup>14</sup>Cベンタゾンナトリウム塩を経皮または経口投与して実施された試験でございます、結果は18ページの表3にお示しのとおりでございます。経皮投与における吸収は速やかで、投与1時間後にC<sub>max</sub>に達し、投与後72時間には定量限界未満となった。低用量単回経口投与群では、投与後0.5時間にC<sub>max</sub>となり、その後漸減したという結果でございます。

続きまして、10行目からa-4の試験でございます。

この試験は、放射能標識ベンタゾンと放射能標識ベンタゾンナトリウム塩を経口投与して実施されている試験でございます、結果は表4にお示しのとおりでございます。ベンタゾン及びベンタゾンナトリウム塩ともに吸収及び消失は速やかで、相違は認められなかったとする記載案とさせていただいております。

続けて、24行目からa-5の試験でございます。

こちらは、妊娠ラットを用いてベンタゾンナトリウム塩を投与して実施された試験でございます。

結果は、ページをおめくりいただきまして、19ページの表5にお示しのとおりでございます。いずれの投与方法、投与量でも血漿中放射能濃度は投与後速やかに上昇し、投与後0.5時間でC<sub>max</sub>に達したという結果でございます。

表5中の「投与量」の欄の網かけ部分でございますが、篠原先生より、事務局の誤記で「200」となっていた部分は250ではないでしょうかという御指摘を頂戴しておりました、修正させていただいております。ありがとうございます。

また、12行目下の【事務局より】のボックスですけれども、本試験の単回投与の50 mg/kg体重投与群のT<sub>1/2β</sub>、反復経口投与群の250 mg/kg体重投与群のT<sub>1/2α</sub>の値につきまして、報告書の値と抄録の記載の値が異なっております、報告書に基づく記載とさせていただいた旨を記載させていただいております、平塚先生より確認しましたというコメントを頂戴しております。

14行目からa-6の試験、プロベネシド投与による影響でございます。

結果は20ページの表6にお示しのとおりでございます、プロベネシド及びベンタゾンナトリウム塩併用投与群では、T<sub>max</sub>及びT<sub>1/2</sub>の延長、C<sub>max</sub>の減少が認められ、AUCは2.51

倍に増加した。これらは、プロベネシド投与によるベンタゾンナトリウム塩の胃腸管からの吸収の抑制及び腎排泄の抑制に起因した変化と考えられ、ベンタゾンナトリウム塩の排出が有機アニオントランスポーターを介して行われている可能性が示唆されたとする記載案としております。

続きまして、10行目から吸収率でございます。

ベンタゾン投与後48時間における吸収率でございますが、少なくとも雄で92.7%、雌で81.2%と算出されたとしております。

16行目からが分布でございます。

まず、aの試験でございますが、<sup>14</sup>Cベンタゾンまたは<sup>14</sup>Cベンタゾンナトリウム塩を投与して実施された試験でございますが、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は、表7にお示しさせていただいております。ページをおめくりいただきまして、21ページでございます。

結果といたしましては、反復投与では投与0.5時間後には腎臓、甲状腺及び血漿中に比較的高い放射能分布が認められ、その他の臓器では血漿中濃度を下回ったとしております。また、投与120時間後にはほとんどの臓器及び組織で定量限界未満となったという結果でございます。

ページをおめくりいただきまして、21ページの8行目から全身オートラジオグラフィの結果でございます。

結果でございますが、21ページの12行目から、投与放射能の吸収は速やかで、腎臓では投与1時間後に最大となりました。また、胃では少なくとも6時間後に放射能が認められ、12時間後の胃壁には放射能が残存していたが、24時間後には検出されなかった。肝臓では投与1時間後に最大となり、3時間後には比較的低レベルになったという結果でございます。

続けて、22ページの8行目からの代謝をお願いいたします。

まず、9行目からのa-1の試験でございます。

こちらの結果につきましては、尿中の主要成分として、未変化のベンタゾンが77.8%TAR～91%TAR認められ、そのほかに代謝物Bが0.1%TAR～6.1%TAR、代謝物Cが0.2%TAR認められたという結果でございます。

14行目の網かけ部分、代謝物Bの%TARにつきまして、篠原先生より6.1%TARではないでしょうかという御指摘を頂戴してございまして、修正してございまして、御確認をお願いいたします。

また、18～19行目の結果の記載でございます。肝臓及び腎臓の主要成分として、未変化のベンタゾンのみが検出され、残留濃度は肝臓で雄0.62 µg/g、雌0.27 µg/g、腎臓で雄2.0 µg/g、雌1.7 µg/g、であったとさせていただいていた部分でございます。

篠原先生より、該当する抄録に臓器中の代謝物に関する記載が見当たりません。数値は抄録の表6の投与6時間の組織内分布濃度と一致していますがということで、御指摘を頂

戴しております。

この部分につきましては、報告書を確認いたしまして、認められた成分は未変化のベンタゾンのみであり、肝臓及び腎臓の残留放射能濃度はベンタゾンと関連づけられた旨の記載がされておりましたので、それを引用する形で、そこに基づき記載をさせていただいた部分でございます。報告書の該当ページを机上配布資料1として準備しております。御覧いただければと存じます。

25行目からa-2の試験をお願いいたします。

本試験の結果といたしまして、尿中の主要成分として、未変化のベンタゾンが62.7%TAR～64.0%TAR認められておりますほか、代謝物B、またA-N-Glc、A-N-GlcA、B-GlcA、C、N及びPが僅かに認められたという結果でございました。

ページをおめくりいただきまして、糞中の主要成分でございますが、未変化のベンタゾンが0.86%TARまたは0.68%TAR認められ、そのほかに代謝物Bと代謝物Cが認められたという結果でございます。

また、雄のみで代謝物Oが認められているという結果でございます。

続きまして、a-3の試験をお願いいたします。

この試験の結果といたしましては、尿中及び胆汁中の主要成分に未変化のベンタゾン、尿中では84%TAR、胆汁中では28%TAR～35%TRR認められたということで、申し訳ございません、この部分も事務局の記載に誤記がございまして、篠原先生から35%TRRではないでしょうかとの御指摘を頂戴しております。修正させていただいております。ありがとうございます。

そのほかに認められた代謝物として、A-N-GlcAと推定された代謝物が認められたという結果でございました。

18行目からa-4の試験でございます。

こちらの試験の結果は、尿中の主要成分としては、未変化のベンタゾンが81.4%TAR～85.3%TAR認められたという結果でございます。

その下のボックスを御覧いただければと思うのですが、平塚先生より、抄録の代謝の26ページ、図1のm/e 198のフラグメントイオンの構造が誤っていますので、修正してくださいとの御指摘を頂戴しております。申請者に申し伝えたいと存じます。ありがとうございます。

続けて、26行目からのa-5の試験でございます。

尿中の主要代謝物は表8にお示しのとおりでございまして、主要成分としては、未変化のベンタゾンでございまして、ほかに代謝物Bが投与後24時間で2.2%TAR認められたという結果でございます。

24ページの5～7行目にかけて、ラットにおけるベンタゾンの主要代謝経路をまとめさせていただきます。

①として、フェニル環6位及び8位の水酸化による代謝物B及びCの生成、②として、チ

アジアジン環窒素のグルクロン酸及びグルコース抱合化による代謝物A-N-GlcA及びA-N-Glcの生成と考えられたとしております。

同じページの9行目から、④の排泄をお願いします。

排泄につきまして、まず、10行目からのa-1の試験ですけれども、放射能標識ベンタゾン及び放射能標識ベンタゾンナトリウム塩を投与して実施された試験でございまして、投与後120時間の尿及び糞中排泄率は表9にお示しのとおりでございます。

結果といたしまして、いずれの標識体、投与方法、投与量においても排泄は速やかで、投与放射能は投与後48時間で87%TAR以上が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄されたという結果でございました。

ページをおめくりいただきまして、a-2の試験をお願いいたします。6行目からでございます。

本試験の結果は表10にお示しのとおりでございまして、こちらにつきましても、主に尿中に排泄されたという結果でございます。

続けて、a-3の試験につきまして、結果は表11にお示しのとおりでして、こちらも同様に、主に尿中に排泄されたという結果でございました。

続けて、a-4の試験でございます。

こちらは、放射能標識ベンタゾンナトリウム塩を投与して実施された試験でございまして、結果は表12にお示しのとおりでございます。本試験も主に尿中に排泄されたという結果となっております。

ページをおめくりいただきまして、27ページの2行目からa-5の試験でございます。

こちら放射能標識ベンタゾンナトリウム塩を投与して実施された試験でございまして、尿及び糞中排泄率は表13にお示しのとおりでございます。経皮投与では、尿及び糞中の排泄率は経時的に僅かに増加しましたが、いずれの投与群においても、投与後72時間で2%TAR未満と少なく、投与されたほとんどの放射能が皮膚上に残留した。単回経口投与では、主に尿中に排泄されたという結果でございます。

表13の経皮投与群の12 mg/kg体重投与群の糞の値の網かけ部分でございまして、事務局で「0.18」と記載しておりましたところ、篠原先生より0.08ではないかという御指摘を頂戴いたしまして、修正させていただいております。ありがとうございます。

18行目からはb-1、胆汁中排泄の結果でございます。

結果といたしましては、28ページの表14にお示しのとおりでございます。投与後48時間の胆汁中への排泄は0.24%TAR～1.84%TARであり、ほとんどの放射能が尿中に認められたという結果でございます。

次の胆汁中排泄の試験は、28ページの7行目からでございます。

結果は、投与後40時間の胆汁中に1.0%TAR、尿中に89.1%TAR、糞中に3%TAR排泄され、主に尿中に排泄されたという結果でございました。

続けて、14行目からのマウスの動物体内運命試験をお願いいたします。

こちらの試験は、放射能標識ベンタゾンを投与して、尿を試料として、代謝物の同定・定量が実施された試験でございます。

排泄につきましては速やかで、投与放射能は投与後46時間で95.5%**TAR**が尿中に排泄され、糞中への排泄はほとんど認められなかったという結果でございます。

尿中の主要成分でございます。表15に主要代謝物の結果をお示ししておりますが、主要成分として、未変化のベンタゾンが投与7時間後に76.8%**TRR**、46時間後には55.8%**TRR**認められ、そのほかに代謝物D、E及びFが認められたという結果でございます。

22行目からはマウスにおけるベンタゾンの主要代謝経路でございますが、チアジアジン環の開裂による代謝物D及びEの生成、EからFの生成と考えられたとしております。

ページをおめくりいただきまして、1行目下のボックスをお願いいたします。平塚先生より、ラットとマウスではそれぞれ主代謝経路が異なります。両代謝経路の種差について考察してくださいとの確認事項をお出しいただいております。こちらにつきましては、本日まではまだ回答が提出されておらず、確認中の状況でございます。回答が提出されましたら、御確認をお願いしたいと考えております。

3行目から、(3)のウサギをお願いいたします。14Cベンタゾンを投与して実施された試験でございます。血中におけるベンタゾンの $T_{1/2}$ は2.2時間であったという結果でございます。

残留放射能は、肝臓に0.016  $\mu\text{g/g}$ 、腎臓に0.015  $\mu\text{g/g}$ 、筋肉に0.008  $\mu\text{g/g}$ と僅かに認められたという結果でございます。

尿中の主要成分といたしましては、未変化のベンタゾンが99%**TRR**以上認められ、ほかに代謝物B及びCが僅かに認められたという結果でございます。

排泄率の結果を表16にまとめさせていただいております。排泄は速やかで、投与放射能は投与後24時間で90.3%**TAR**が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄されたという結果でございます。

こちらの試験につきまして【事務局より】として、農薬抄録において、ナトリウム塩を投与して実施されたとの記載となっておりますが、報告書ではベンタゾンを投与して試験が実施されていることを確認して記載する案とさせていただいた旨に、平塚先生より御了解いただける旨のコメントを頂戴しております。

ひとまず、こちらで区切らせていただいて、御審議をお願いできればと存じます。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

いろいろと盛りだくさんで御説明いただきましたけれども、最初に、動態の前の14ページのベンタゾンの構造式の中で、スルホニル基がずれているところを野村先生から御指摘いただいて、正常に直っていると思います。

16ページからが動物体内運命試験ですけれども、数多くの試験に関しまして、篠原先生から数値の間違いのところを適切に修正していただいております。

19ページへ行っていただいてよろしいですか。19ページに関しましては、事務局からの御質問に、平塚先生から確認しましたという内容のお話をさせていただいています。

22ページには、篠原先生から御指摘いただいた内容につきまして、篠原先生、変更も含めてコメントをお願いできますか。

○篠原専門委員

篠原です。

私の見落としです。ちゃんと確認できました。申し訳ございません。

○浅野座長

ありがとうございます。

あとは、本文中のほうは、数値等々を篠原先生に修正していただいたものが反映されていると思います。

23ページに行ってよろしいですか。23ページ数値の誤りを篠原先生に直していただいています。

それから、抄録に関しては、平塚先生より御指摘がありますけれども、これは申請者のほうで修正していただくことになると思います。

事務局から送っていただいていますけれども、机上配布資料1について、何か確認する必要はありますか。

平塚先生、いかがでしょうか。

○平塚座長代理

特にありません。記載されているとおりです。

○浅野座長

大丈夫ですか。

○平塚座長代理

はい。

○浅野座長

ありがとうございます。

それと、ずっと進めさせていただいて、29ページです。それまでは事務局から適切に修正していただいていると思います。

29ページの1行目の下の平塚先生からのボックスですけれども、代謝経路の種差について、今、申請者に確認中ということですので、また回答が来たら、平塚先生、篠原先生、コメントをよろしくお願いします。

○平塚座長代理

平塚です。

了解しました。

○浅野座長

今、見直した中で、追加の御意見または御指摘の部分はありますでしょうか。大丈夫で

すか。

では、平塚先生、お願いします。

○平塚座長代理

24ページの④の上のラットにおけるベンタゾンの主要代謝経路の文章なのですが、②のチアジアジン環窒素のグルクロン酸及びグルコース抱合化というところなのですが、チアジアジン環窒素は2か所ありまして、理論的にはその両方ともがグルクロン酸抱合を受ける可能性がありますので、構造からみると、1位の窒素のグルクロン酸及びグルコース抱合化なので「1位」を入れたほうがいいのかなと思いました。

以上です。

○浅野座長

分かりました。

そうでしたら、24ページの6行目ですね。「チアジアジン環1位の窒素の」という感じで修正と。

○平塚座長代理

はい。そうです。

○浅野座長

よろしいでしょうか。

では、篠原先生、これでよろしいですか。

では、ここは事務局で修正をお願いいたします。

ほかに指摘事項、追加のコメント等がありますか。大丈夫でしょうか。

○篠原専門委員

はい。ございません。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかの先生方からも質問等はありませんか、大丈夫ですか。

そうでしたら、続けて御説明をお願いします。

○横山課長補佐

事務局です。

続きまして、評価書上はヤギ、ニワトリの試験があるのですがけれども、畜産物にしましては、今回、残留試験を評価書に記載しておりませんので、次回にまとめて御審議いただくのがよろしいかと考えております。

したがって、35ページの作物残留試験を御説明させていただいて、その後、よろしければ生殖発生毒性に入っていただくことではと考えておりますが、よろしいですか。

○浅野座長

はい。分かりました。

そうでしたら、続きを。

○横山課長補佐

はい。作物残留試験を説明させていただきます。

○浅野座長

お願いします。

○塩澤係長

ありがとうございます。

そうしましたら、35ページの17行目からの(1)の作物残留試験をお願いいたします。

野村先生より、作物残留試験につきまして、特段の意見はありませんとのコメントを頂戴しております。

作物残留試験でございますが、ベンタゾン及びベンタゾンナトリウム塩を分析対象とした作物残留試験が実施されておまして、結果は96ページからの別紙3に記載をまとめさせていただきます。

ベンタゾンの最大残留値といたしましては、最終散布61日後に収穫した水稻(稲わら)の0.095 mg/kg、ベンタゾンナトリウム塩の最大残留値は、最終散布60日後に収穫した水稻(稲わら)の0.04 mg/kgであったと記載させていただいております。

ベンタゾンナトリウム塩の最大残留値につきまして、清家先生より確認事項をお出しいただいております。0.04 mg/kgは、ベンタゾンまたはベンタゾンナトリウム塩のどちらとしての濃度でしょうかということございまして、抄録にも記載されていないため、判断できません。丁寧に書くと、例えば「0.04 mg/kg (ベンタゾンとして)」となると思います。書きぶりの問題なので、以下、この評価書と同様であればこのままでいいです。別紙3についても同様ですとの確認事項をお出しいただいております、こちらにつきまして、回答が提出されております。

36ページのボックスの下のように記載させていただいておりますが、回答といたしましては、ベンタゾンナトリウム塩の作物残留試験結果として示されている残留値は、試験によってベンタゾンとしての値である場合と、ナトリウム塩としての値である場合がそれぞれあるということございまして、ベンタゾンナトリウム塩としての値で示されている試験結果が昭和49年度の水稲から平成27年度のせりまで列記されているというものでございます。

こちらに記載のない試験結果につきましては、ベンタゾンとしての値であるという回答でございまして、こちらの回答を踏まえまして、97ページからベンタゾンナトリウム塩の作物残留試験結果をまとめさせていただいておりますが、ベンタゾンとして残留値が示されているものに「b」という注を追加させていただいております。

また、35ページの25行目の部分でございますが、清家先生から御指摘いただきましたとおり「0.04 mg/kg (ベンタゾンとして)」という形で追記させていただいております。御確認、御検討をお願いできればと考えております。

○浅野座長

作物等残留試験で、清家先生からいただいた内容に関してですけれども、清家先生、いかがでしょうか。コメントをお願いいたします。

○清家専門委員

清家です。

別紙3の濃度表記がどちらなのか分からなかったのも、こういうコメントをさせていただきました。

結果的に、ナトリウム塩とベンタゾンが混在しているという状態が分かって、それが逆にちゃんと区別がつくように表記されているところもありますので、新たな事務局案でいかと思います。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

野村先生、何かコメントはありますでしょうか。

○野村専門委員

野村です。

特段意見がないとしたのですけれども、1点確認したいことがありまして、ベンタゾンナトリウム塩の最大残留値が「0.04 mg/kg」と記述してあって、確認したら、96ページの残留試験の表の中に、それよりも高い値があるのは確認したのですけれども、そのときに「a」と表記してあるものは、登録または申請された指標から逸脱している場合はというところなので「a」をつけたものは数値を選択しなかったのだと僕は理解したのですが、見落としていたのですけれども、35ページの下に「ベンタゾンについて現在は国内登録がなく使用方法が定められていない」と書いてあるので、使用方法が定められていないのに、なぜこの残留試験の中でこの数値を選択できたのかというのを事務局から説明をいただきたいのです。

○浅野座長

ありがとうございます。

事務局のほうでこれは説明可能でしょうか。

○塩澤係長

事務局でございます。

ベンタゾンナトリウム塩の最大残留値につきましては、今、野村先生に御指摘いただいたとおりの適用の範囲内の中で最大のものを記載する形としております。

ベンタゾンにつきましては、今、御指摘いただきましたように、使用方法が定められておりませんので、今回、全ての結果のうち、最大のものを記載させていただいているところでございます。

○野村専門委員

ベンタゾンナトリウムは使用方法が定められていて、それは逸脱していたから、その水

準は参考にしなかったということですか。

ベンタゾンは定められていないから、適用範囲内での使用法の中から数値を選んだけれども、ベンタゾンナトリウムは定められていて、だから逸脱しているものはその数値を参考にしなかったという別々の解釈ですか。

○横山課長補佐

恐れ入ります。事務局でございます。

今、事務局から御説明したのは、野村先生がおっしゃったとおりなのですが、一方、国内で登録のないものを評価書でどう扱うかというところの整理は、もう一度ほかの剤を確認いたしまして、見直しをさせていただいてよろしいでしょうか。

○野村専門委員

はい。大きな残留値ではないので、大きな問題ではないと思うのですが、数値的にはあるので、そっちの数値を書くのか、書かないのかを統一したほうがいいかなと思いました。そちらの御確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○野村専門委員

そうすると、可食部にも数値があるので、玄米で数値が出ているので、それを選んでいない理由も逸脱しているというところで排除したのだと思うのですが、現在、登録がなく、使用方法が定められていないので排除したのかというところがまだあやふやなので、その確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

申し訳ございませんでした。次回までに確認したもので整えてお送りさせていただきます。

○野村専門委員

僕も前回に気づかないですみません。

前回、僕はその理解で特段の意見がないと申したのですが、登録がないという注釈を見逃していました。お願いいたします。

以上です。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

そうしましたら、事務局のほうで確認して、次回に反映させていただければと思います。

ほかに追加のコメント等がありますでしょうか。大丈夫ですか。

そうしましたら、事務局は次の生殖発生毒性試験の説明をお願いいたします。

○塩澤係長

恐れ入ります。

そうしましたら、65ページをお願いいたします。4行目から生殖発生毒性試験でござい

ます。

まず、2世代繁殖試験、ラットの試験でございます。

本試験で各投与群に認められた毒性所見を表51にまとめさせていただいております。恐れ入りますが、66ページの中ほどからのボックスをお願いいたします。

まず、田中先生より、本剤の抄録、毒の115ページが本試験の資料40で除外データですが、同ページの除外理由に、再試験の結果（資料40）を基に評価をお願いしたいとなっておりますということで、資料番号に誤りがあるのではという御指摘を頂戴しております。続くほかの試験でも同様に、抄録中に記載のある資料番号の整合が取れないとの御指摘を頂戴しておるところでございます。そのような御指摘を頂戴して御まして、事務局でまとめた評価書案記載データが全て正確なものと判断して、コメントさせていただきたく思いますとコメントを頂戴しております。

抄録の記載と整合が取れないものとなっておりますことを申請者に申し伝えたいと思います。

続きまして、4行目下の【事務局より】のボックスをお願いいたします。本試験につきまして、先生方に事前に2点お伺いしていた事項がございます。

1点目といたしまして、3,200 ppm投与群のP及びF<sub>1</sub>世代親動物で認められた体重増加抑制についてでございます。当初の事務局の記載といたしまして、統計学的有意差はありませんが、交配前の期間では、対照群と比較してマイナス10%程度の差が認められることから、毒性所見とする案とさせていただいていた点。

また、2点目としまして、800 ppm以上投与群のF<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>児動物で生後1～21日に認められました体重増加抑制について、800 ppm投与群は腹当たりの生存児数多かったことから、毒性所見とせず、生存児数が対照群と同程度であった3,200 ppm投与群のみ毒性所見とする案として御検討をお願いしておりました。

こちらにつきまして、JMPRにおいては、児動物の体重増加抑制について、F<sub>1</sub>児動物では用量相関性が認められないものの、F<sub>2</sub>児動物では用量相関性が認められるとして、800 ppm以上投与群を毒性所見としていることも併せて記載させていただいて、御検討をお願いしておりました。

ページをおめくりいただきまして、先生方から頂戴しているコメントを記載させていただいております。

67ページの中ほど下から、中塚先生より、1点目の親動物につきまして、毒性所見とする事務局案に同意します。「統計学的有意差はありません」とありますが、報告書では統計学的に有意な変化であると記載されています。報告書のTableに有意差の印がないからか、農薬抄録の該当ページの表には統計学的有意差について記載がなされていません。申請者に問合せするなどして、統計学的有意差の有無について確認をお願いしますとのコメントを頂戴しております。

また、2点目の児動物の体重につきまして、800 ppm投与群での産児体重増加抑制につ

いて、試験責任者は検体投与の影響と判断しています。「腹当たりの生存児数が多かったことから毒性所見とせず」というのは申請者の判断を採用したようですが、生後4日にリッターサイズを調整した後も3,200 ppm群と同様の体重増加抑制がみられています。200 ppm投与群でも腹当たりの生存児数が対照群より多いのに、生下時の体重やその後の体重増加に変化はみられていません。特にF<sub>2</sub>産児については、800 ppm投与群のリッターサイズ 11.0、生下時体重5.9 gに対し、200 ppm群ではそれぞれ11.5、6.0 gとなっている旨の御指摘を頂戴しております。ほかにも理由がありますが、800 ppm以上投与群を毒性所見としているJMPRの判断に同意しますとのコメントを頂戴しております。

また、田中先生より、事務局がまとめた表を御覧いただいているという前提でございますが、①と②とも御同意いただける旨のコメントを頂戴しているところでございます。

堀本先生より、①の親動物につきまして、毒性所見とみなしてよいと考えます。②の児動物につきましては、800 ppm投与群も毒性影響とみなすのが妥当と考えますとのコメントを頂戴しております。

その下の【事務局より】に書かせていただいております、事務局の確認が不十分で申し訳ございませんでした。中塚先生から御指摘いただきまして、報告書を再度確認いたしまして、有意差の追記をさせていただいております。親動物につきましては、統計学的有意差が認められないと注をつけさせていただいていた部分を「哺育1～4日」に修正させていただいたほか、統計学的有意差について修正をさせていただいております。

また、800 ppm投与群での産児体重増加抑制についても毒性所見とする内容に本文中、また表51の記載を修正する案とさせていただきます。扱いについて御検討をお願いいたします。

また、こちらの該当する報告書のTableの該当ページを机上配布資料3として準備いたしました。御覧いただきまして、御審議をお願いできればと考えております。

続きまして、68ページの2行目から3世代繁殖試験、ラットでございます。本試験も11行目下の【事務局より】を御覧ください。

本試験でございますが、最高用量180 ppmで実施されておりました、親動物、児動物ともに検体投与の影響が認められなかったこと、また、より高用量まで投与して実施された2世代繁殖試験、GLPで実施された試験が提出されていることから、こちらの3世代繁殖試験につきましては参考資料とする案として、扱いについて御検討をお願いしております。

中塚先生より、参考資料とする事務局案に同意しますとのコメント、田中先生より、抄録中に記載のある資料番号と整合が取れないとの御指摘と、非GLPで毒性量に至っていないようですので、参考資料とすることに同意しますとのコメントを頂戴しております。

また、堀本先生より、これまでに同じ理由で参考資料としたことがあれば同意します。私の記憶ではなかったとのコメントを頂戴しております、確認いたしましたところ、同様の記載ぶりで参考資料としている前例がございましたところでございます。本試験の

扱いについて、御検討をお願いできればと考えております。

続けて、69ページの2行目から、ラットの発生毒性試験①をお願いいたします。

各投与群で認められた毒性所見は、70ページの表53にまとめさせていただいております。恐れ入りますが、お戻りいただきまして、69ページ目の14行目下のボックスをお願いいたします。

中塚先生より、本文8行目の網かけ部分の「着床後胚損失率の増加」に記載する案としておりました脚注につきまして、御指摘を頂戴しております。予備試験成績がなければ、検体投与の影響とはしないのですか。着床後胚損失率に統計学的有意差がなかったための注釈かと思いますが、胎児吸収数には有意差があり、着床後胚損失率の意味合いを考えると、この注釈は不要だと思います。どうしても記載したいのであれば、定型の「統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた」でないのではという御指摘でございます。また、用いられた統計手法、Fisherの直接確率検定は不適切だと思いますがとの御指摘を頂戴しております。

ページ下の脚注は削除する案とさせていただきます。

続けて、本文の7～8行目の波線部につきまして「胎児吸収数増加、着床後胚損失率の増加」とさせていただいていた部分でございますが、胎児吸収数が増加すれば、着床後胚損失率も上昇するので、それぞれ独立した毒性とは思いません。それより、着床後胚損失率は、母動物毒性というより胎児毒性とする考え方が一般的だと思います。これまでの評価書でも着床後胚損失率を母動物毒性の指標としているのなら別ですが、この部分は「摂餌量減少」に変えたほうがよいと思いますとのコメントを頂戴しております。

同じ部分につきまして、田中先生からも御指摘を頂戴しております。実数と率の計算値の違いで同じことを言っているように思います。どちらかだけを記載すれば十分だと思います。田中先生としては、率の増加だけでいいと思いますとのコメントを頂戴しております。表53の記載をどうするかは判断しかねます。これまでの慣例に従いますとのコメントを頂戴しておるところでございます。

胎児吸収数の増加、着床後胚損失率の増加、生存胎児数の減少につきまして、母動物の所見としていただくか、胎児の所見としていただくかにつきましてですけれども、前例というか、どちらのケースもあるという状況でして、最近ですと、母動物の所見としていただいているケースがあったように考えて、母動物の所見とする御提案とさせていただいたのですけれども、本剤について、どちらの所見としていただくか、御検討をお願いできればと考えております。

また、8行目の二重下線部でございますが、中塚先生より、②のコメントに関連して、低体重とは別の評価項目である着床後胚損失率の増加を先に述べるほうがよいと思います。胎児体重の低下は10%程度の変化ですが、着床後胚損失率は約3倍に上昇していますとのコメントを頂戴しております。

御説明が前後してしまっって申し訳ないのですけれども、母動物への影響としていただく

か、胎児への影響としていただくかと併せて、こちらについても御検討をお願いできればと考えております。

また、田中先生より、抄録の誤りについて御指摘を頂戴しております。毒性の173ページの試験結果の表でございます。40 mg/kg体重/日投与群の生存胎児数/着床数の%の値でございます。10.5となっておりますが、誤りではないかという御指摘でございます。

堀本先生からも同じ部分の御指摘を頂戴しております。

この部分は、報告書を確認いたしましたところ、報告書では91.7%との記載となっております。田中先生、堀本先生の御指摘のとおり、抄録の記載に誤りがあるというところでございます。御確認いただければと思います。申請者には誤りがあることを申し伝えたいと考えております。

また、田中先生から、表53の250 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた所見、点線を引かせていただいている部分でございます。評価書案とは直接関係ありませんが、抄録の毒性の174ページの文章が全体的にすっきりしません。「以上の結果から」「その結果として」「この結果として」と記述されていますが、必ずしも前の部分の「結果として」それに続く考察が妥当かどうかどう判断しかねる部分があります。（無毒性量の判断に影響があるわけではありませんが）とのコメントを頂戴しております。

本試験につきましても、先生方に事前に御検討をお願いしていた事項が2点ございます。70ページの3行目下の【事務局より】をお願いいたします。

1点目といたしまして、250 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められました摂餌量の減少について、妊娠6～11日に有意差が認められますが、妊娠6～11日の平均値の情報しかございませんで、対照群との差はマイナス5.6%と僅かであること、また、体重に有意な差が認められないことから、ARfDのエンドポイントとはしない案として御検討をお願いしておりました点に、中塚先生、田中先生、堀本先生から御同意いただける旨のコメントを頂戴しております。

また、②といたしまして、250 mg/kg体重/日投与群で認められました胎児吸収数増加について、予備試験の400 mg/kg体重/日投与群において、胚吸収が100%認められたことから毒性所見とする案として、また、ARfDのエンドポイントとする案として御検討をお願いしておりました点につきましては、中塚先生より、ARfDのエンドポイントとする事務局案に同意します。予備試験の成績がなくても、本試験の成績だけでも胎児吸収数増加は明らかに毒性所見だと思いますとのコメントを頂戴しております。

田中先生からも御同意いただける旨のコメントを頂戴しております。

堀本先生からは、本試験の結果から毒性所見とし、エンドポイントとするでいいと思います。予備試験はあくまで参考程度と考えますとのコメントを頂戴しております。御検討をお願いいたします。

70ページの5行目からのラットの発生毒性試験②をお願いいたします。ページをおめくりいただきまして、71ページの5行目下の【事務局より】をお願いいたします。

1点目といたしまして、本試験は最高用量でも影響がみられていないこと、より高用量まで投与してGLPで実施された試験が別途提出されていることから、参考資料とする案として御検討をお願いしております。中塚先生より、参考資料とする事務局案に同意しますとのコメント、田中先生からは同意しますとのコメント、堀本先生からは、これまでに同じ理由で参考資料としたことがあれば同意します。私の記憶ではなかったとのコメントを頂戴しております。

前例を確認させていただきましたところ、同じ記載ぶりとしている事例はございませんけれども、最高用量においても毒性影響が認められていないことからということで、参考資料としているケースはございました。この試験の扱いについて、御検討をお願いいたします。

また、2点目でございますが、全ての投与群において、有意な胎盤重量減少が認められましたが、用量相関性が明確でなく、CMC対照群と同程度であったことから、毒性所見としない案として御検討をお願いしております。

中塚先生より、毒性所見としないとする事務局案に同意します。胎児所見に変化がない状態で、胎盤重量が減少していることにどんな意味があるのか分かりませんとのコメントを頂戴しております。

田中先生から、実数値がCMC対照群と同程度に感じられても、僅かな数値の差でも比較するのが統計処理だと思しますので、有意であることは間違いのない事実です。対照群との重量の実数値比較からではなく、用量相関性が認められないことから投与の影響ではないだろうと判断されている点に同意しますとのコメントを頂戴しております。

また、堀本先生からは事務局案に御同意いただける旨のコメントを頂戴しているところでございます。御検討をお願いいたします。

続きまして、7行目からのラットの発生毒性試験③の試験をお願いいたします。

各投与群で認められた毒性所見は、72ページの表55にまとめさせていただいております。4,000 ppm以上投与群の母動物で飲水量及び羊水重量の増加が認められ、8,000 ppm投与群の胎児で低体重及び頸椎椎体化骨遅延が認められたという結果とさせていただいております。

表55につきまして、中塚先生、田中先生、堀本先生から御指摘を頂戴しております。

中塚先生からのコメントを御紹介させていただきます。8行目下のボックスをお願いいたします。

8,000 ppm投与群の胎児で認められました頸肋骨、腰肋骨につきまして、頸肋、腰肋とも用量相関性がないので、検体投与の影響とは思いません。なお、抄録の毒性の170ページにある「頸/腰肋骨変異率」は、腰肋についてのみの値です。修正及び申請者への連絡は事務局の御判断にお任せしますが、抄録の数値に間違いがあることだけは記録しておいてくださいとの御指摘を頂戴しております。

田中先生より、同じ部分について、有意差もなく用量相関性も明確でないので、検体投

与の影響とは言えないと思いますとのコメントを頂戴しております。

堀本先生からも、表55の該当部分の記載を削除するのと、脚注を削除するよう修正をいただいているところがございます。御確認をお願いいたします。

あと、中塚先生より御指摘いただきました抄録の誤りについては、申請者に申し伝えたいと考えております。

続きまして、発生毒性試験、ウサギ①の試験をお願いいたします。

本試験でございますが、14～15行目の母動物では、統計学的有意差がないが、375 mg/kg体重/日投与群で摂餌量減少（妊娠6～19日）及び15例中1例において全胚吸収が認められたという記載案としておりまして、堀本先生より「全胚吸収」の後に記載する案としておりました脚注の削除の御指摘をいただいておりますほか、中塚先生より「全胚吸収を伴う流産」という形に御追記いただいております。

この点につきまして、73ページの3行目下から【事務局より】として、事前にお伺いしていた事項がございまして、御検討をお願いできればと考えております。

375 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められました全胚吸収について、予備試験において450 mg/kg体重/日投与群で着床後損失率増加が認められていることから毒性所見とし、ARfDのエンドポイントとする案としておりまして、御検討をお願いしておりました。

中塚先生よりコメントを頂戴しておりまして、御紹介させていただきます。

ARfDの議論の前に「予備試験において450 mg/kg体重/日投与群で着床後損失率増加が認められていることから、（本試験における375 mg/kg体重/日群の1例に認められた全胚吸収を）毒性所見とし」ということであれば、胎児に対する無毒性量は375ではなく、150となるのでは。先ほど御指摘いただきましたラットの発生毒性①での胎児吸収数、着床後胚損失率に関するコメントを参照してください。本試験の報告書では、胎児に対する無毒性量は150 mg/kg体重/日と判断しています。予備試験でも、着床後胚損失率の上昇を“embryotoxicity”と評価していますということで、母動物への影響か、胎児への影響かということについて御指摘を頂戴しております。

また、本試験につきまして、全胚吸収は375 mg/kg体重/日投与群の妊娠母動物の15例中1例のみ認められており、残り14例の母動物における平均着床後胚損失率3.4%は、対照群と同等であると御指摘を頂戴しております。予備試験での450 mg/kg体重/日投与群においては、妊娠動物3例中の1例に全胚吸収が認められ、残り2例の平均着床後胚損失率45.5%は対照群2例の平均値より明らかに高率ですが、1例の着床後胚損失率が高く、もう一例はゼロ%である。腹単位での平均着床後胚損失率は45.5%ではなく、25%である。要するに、少数例の動物を用いた成績であり、しかもばらつきが大きいということです。JMPRの記載によると、着床後胚死亡率が極めて高かった高用量群の母動物と交配させた種雄は同じ個体であったとのこと。予備試験の報告書には同記載がなく、検証できませんが、交配に用いた種雄ウサギに起因する変化である可能性があります。予備試験が終了してから本試験を開始するまで3か月しかないので、当該種雄ウサギと交尾した本試験375 mg/kg

体重/日投与群の母動物1例に全胚吸収が見られた可能性も否定できません。

また、全胚吸収の認められた母動物が流産したと捉えると、ウサギでの流産は自然発生的に見られる変化であり、チンチラウサギについては経験がないので、よく分かりませんが、ヒマラヤウサギを用いた本剤のウサギ発生毒性試験②では、対照群の1例に流産がみられています。中用量群では2例みられているということも御確認いただいております。

国内の発生毒性試験で多く用いられているNZWやJWウサギでは検体投与に関連しない流産の発生は珍しくありません。データがないので、検体投与の影響を否定するのは難しいことと、チンチラウサギの使用経験が多いと思われる試験責任者が検体投与の影響としているので、今回の1例の流産については検体投与の影響（母動物に対する毒性影響）とすべきと考えますが、胎児毒性があったとは思いません。胎児に対する無毒性量は最高用量であるとする事務局案に同意しますとのコメントを頂戴しております。

また「結論として」として、ラットの発生毒性①での胎児吸収数増加、着床後胚死亡率上昇と異なり、ウサギ発生毒性試験①における375 mg/kg体重/日投与群の1例に認められた全胚吸収をARfDのエンドポイントとするには難しいと思います。また、1例の流産を検体投与に関連した母動物毒性とした場合でも、本剤のプロフィールを考えると、単回投与で流産を惹起するとは思いません。本試験でARfDのエンドポイントとなり得る毒性所見はなかったと考えますとコメントを頂戴しております。

田中先生より、全胚吸収というのが気になるところですが、これを投与による影響と捉えて毒性とするのであれば同意します。有意差のない摂餌量減少だけでは、全体にわたって投与の影響がなく、毒性所見なしの試験になると思いますとのコメントを頂戴しております。

堀本先生より、通常、全胚吸収の個体ですが、流産として処理されますとのコメントを頂戴しております。母動物の体重や摂餌量に著明な影響もなく、また、僅か1例の流産では投与による影響は通常なら否定されると思います。さらに、この群の着床後胚損失率には毒性影響はみられていないこと、予備試験の結果は例数が少な過ぎるために信頼性に乏しいと判断します。450 mg/kg以外は、対照群を含め、各群とも1例が不妊動物だったため、2例しか得られていないことや、報告書に屠殺方法が頸椎脱臼によると記載されていることなどとして御確認いただいております。したがって、ARfDのエンドポイントとする必要はないと考えますというコメントを頂戴しております。

「百歩譲って」ということで、御修文案としておまして「母動物では、統計学的有意差はないが、375 mg/kg体重/日投与群で摂餌量減少（妊娠6～19日）が認められた。このほか、15例中1例に流産がみられたが、投与との関連は明確ではなかった。」との御修文案を頂戴しております。こちらの全胚吸収を伴う流産を毒性所見としていただくか、御審議をお願いいたします。

また、72ページの17～18行目の網かけ部分につきまして、田中先生から、母動物の有意差なしの摂餌量を毒性と捉えて375 mg/kg体重/日としたのでしょうか。むしろ、予備試験

の結果を踏まえての全胚吸収例の出現を毒性と捉えて375 mg/kg体重/日としたと思いますので、それが分かりやすい記述にしたほうがよいのではないのでしょうかとの御指摘を頂戴しております、こちらにつきましても、どのような記載としたらよろしいか、御検討をお願いできればと考えております。

続きまして、74ページの2行目からウサギの発生毒性試験②の試験でございます。

本試験の結果でございますが、いずれの投与群においても、母動物及び胎児とも毒性影響は認められなかったとする記載案とさせていただきます。

こちらにつきましても【事務局より】として、本試験は最高用量でも影響がみられないこと、より高用量まで投与してGLPで実施された試験が別途提出されていることから、参考資料とする案として、扱いについて御検討をお願いしております、中塚先生より参考資料とする事務局案に同意しますとのコメント、田中先生より、非GLPで毒性所見なしなので、参考資料とすることに同意しますとのコメント、堀本先生より、これまでに同じ理由で参考資料としたことがあれば同意しますとのコメントを頂戴しております、先ほどと同様、同じ記載ぶりで参考資料とした前例はございませんが、最高用量における影響が認められていないことからということで参考資料と御判断いただいたケースはございましたところでございます。御検討をお願いできればと思います。

ページをおめくりいただきまして、75ページの1行目から、代謝物Cを用いたラットの発生毒性試験でございます。

こちらの結果といたしましては、9行目から、本試験において、いずれの投与群においても母動物及び胎児とも毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量250 mg/kg体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかったとさせていただきます。

こちらの試験につきましても【事務局より】で先生方に御検討をお願いしていた事項がございます。

40 mg/kg体重投与群の胎児において、胸椎体不完全骨化、胸骨分節未骨化、骨化遅延胎児総数の統計学的有意な増加が認められましたが、明確な用量反応性が見られないこと及び胸骨分節未骨化では、背景データの範囲内の発現頻度であることから、検体投与による毒性影響としない案として御検討をお願いしております、中塚先生より、明確な用量相関性が見られないことから、検体投与の影響ではないとする事務局案に同意します。いずれかの部位に骨化遅延を有した総胎児数の出現頻度では中用量群が最も高く、胸椎体不完全骨化あるいは胸骨分節未骨化を有した胎児の出現頻度に関しても、一見すると高用量群が一番高いようにみえますが、腹単位の発現率ではないのと、胎児の出現頻度に関しては不適切な統計手法を用いています。対照群値が背景データから逸脱しているので、今回の背景データは参考になりませんとのコメントを頂戴しております。

田中先生より、事務局案に御同意いただける旨のコメント、堀本先生からも事務局案に御同意いただける旨のコメントを頂戴しております。

また、75ページの5～8行目の網かけ部分についてでございますが、事務局で予備試験の結果を記載する案とさせていただいていた部分でございます。こちらは、予備試験のデータを御確認いただきまして、本試験の250 mg/kg群の値11.3%、対照群15.7%と同程度と差がなく、強調して記載しないほうがよいと判断しましたというコメントを頂戴し、記載を削除いただいております。こちらも御確認をお願いできればと存じます。

御説明に不手際がありまして、申し訳ございませんでした。

御説明は以上でございます。御検討をお願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございます。すごくボリュームの多い御説明をありがとうございます。

そうしたら、振り返ってみたいと思いますけれども、65ページをお願いします。最初のところです。

2世代繁殖試験、ラット、この剤にしては比較的新しい知見ですけれども、まず、ここで田中先生より御指摘をいただいています。これは抄録のほうで不明確なところが多いところで、申請者へ確認していただきたいというコメントだと思いますけれども、何かそれ以外にも追加のコメントはありますでしょうか。

66ページですけれども、表51はかなり修正されていますね。では、この部分から。

まずは田中先生からコメントをいただいてよろしいですか。

○田中専門委員

田中です。

最初の試験は抄録の資料番号が間違っているところが多くて、あまりちゃんと検討ができなかったので、事務局が出していただいている数値が全部正しいと思って判断していますので、内容に関しては、ほとんどコメントはないです。

以上です。

○浅野座長

分かりました。ありがとうございます。

中塚先生からも3点ほどコメントを出していただいていますけれども、中塚先生、お願いできますか。

○中塚専門委員

僕のコメントは、重要なものは児動物に対する無毒性量で、200 ppmはこのデータを見るとそう感じるというのが一つと、もう一つは大した問題ではないのですけれども、統計学的有意差がないというのはレポートとはちょっと違いますということで、レポートというか、この試験を実施した施設で統計をやっているのは、僕は調べ直そうと思ったのですけれども、DVDが使えなかったので、体重増加量の統計解析はやっているのがあるのかな、何か統計がはっきりしないのです。その結果にしても、書いているサマリーとここがはっきりしないので、要するに統計学的有意差がないということはないと思うのです。

事務局案の表51で、雄には有意差があって、雌には、F<sub>0</sub>、親動物ですけれども、哺育期

間中だけ体重増加抑制があるのですが、哺育1～4日だけしか有意差がなかった。

事務局のやり方として、有意差があったものを書いているのは分かるのですが、一般的に、ここは体重増加抑制として、統計学的有意差がないことは間違いなので、脚注を外すか、あるいは統計学的有意差がないのを書きたくないのであれば、例えば「統計学的有意差がない場合もあった」とか「ある時期は統計学的有意差がなかったが、検体投与の影響と考えられた」ともうちょっとスマートにしたほうが良いような気がします。それだけです。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございました。

今の中塚先生の御指摘は兎動物のほうですか。

○中塚専門委員

まずは親動物の、66ページの一番上の雌のほうです。雄、雌とあって、雄は交配前70日間投与しているので、1～70の累積で体重増加抑制があった。雌は哺育の1～4日間しか有意差がなかった。

確かに有意差はそうかもしれないですが、その他の期間の統計学的有意差がないかもしれませんが、雌で毒性がかなり弱いというほどのものではないと思うので、簡単に書いて、体重増加抑制でまとめて、脚注をなしにするか、あるいは統計学的有意差がないところもあるので、脚注の書き方だけを変えていただければスマートになるような気がします。親のほうです。

子供のほうは「体重増加抑制」と単純に書いていただけているので、考えるのは用量だけの違いです。

○浅野座長

800 ppm以上ということによろしいでしょうか。

○中塚専門委員

はい。

○浅野座長

それと、66ページの一番上の表51の親がF<sub>1</sub>、子供はF<sub>2</sub>の雌のところ「制」としか書いていないのですが、これは何ですか。「増加抑制」でしょうか。

○横山課長補佐

65ページの1行だけ表がありまして、そこの続きで体重増加抑制の「制」です。すみません。

○浅野座長

「体重増加抑制」ですね。これが来ているのか。分かりました。

そうしましたら、中塚先生の御指摘は、先ほどの「哺育1～4日」というのがどうかというところですね。

○中塚専門委員

はい。

○浅野座長

あとは大丈夫かと思うのですけれども、堀本先生、いかがでしょうか。

○堀本専門参考人

堀本ですけれども、今、中塚先生が言われた形で直せばいいのではないかと思います。表の中の雌のところの書き方だけだと思います。

○浅野座長

分かりました。

○堀本専門参考人

兎動物のほうも修正案のほうでいいと思います。

○浅野座長

では、修正の仕方に関しては、事務局は大丈夫でしょうか。

○横山課長補佐

かしこまりました。修正いたします。

○浅野座長

そして、66ページの4行目以下の【事務局より】に入りたいと思いますけれども、ここは先ほどの話のところですね。

この部分で何か追加のコメントはありますか。

これはまず、中塚先生にお伺いしたほうがいいかな。

○中塚専門委員

中塚です。

追加コメントはなくて、表51を直していただければ、僕のコメントは全部受け入れられていると思っています。

○浅野座長

分かりました。

基本的に、800 ppm以上の投与群を毒性所見というJMPRの判断に同意ということでよろしいですね。

○中塚専門委員

はい。

○浅野座長

分かりました。

それから、田中先生からも事務局案に同意していただいています。

堀本先生も800 ppm投与群。ここは今の結論でよろしいのですね。堀本先生、いかがでしょうか。68ページの②です。

○堀本専門参考人

はい。そこはそれでいいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしたら、3人の先生方、この部分で追加のコメントはありますか。大丈夫でしょうか。

では、中塚先生、どうぞ。

○中塚専門委員

追加のコメントではなくて、ポイントは、800 ppm群での産児数が若干多いので、体重が軽くて当然だというのを根拠にして、800 ppmは毒性ではないとしているのですけれども、値を見たら、特にF<sub>2</sub>は用量相関性があって、800まで統計学的有意に落ちているわけですね。F<sub>1</sub>は用量相関性がないとJMPRも書いているのですけれども、F<sub>1</sub>こそ生存産児数が11.9で一番多いのです。そういう形なので、最高用量群よりも800 ppm群のほうが産児体重が軽いのは、産児数の影響があったかもしれませんという形です。

全体的にみたら、そうでないところも、例えば200 ppmは産児数とは必ずしも相関していないので、ちょっと無理がある。追加説明です。

以上です。

○浅野座長

分かりました。ありがとうございます。

ほかの先生方、大丈夫ですか。ほかに追加は特にないですか。

では、次のところに行かせていただきます。

続いて、68ページの3世代繁殖試験です。

11行目にボックスがありますけれども、この部分は、最高用量で動物に影響が出ていないということで、毒性影響がないということで、参考資料ということになると思うのですけれども、これは堀本先生から今までにこういう事例はありますかという話があったのですけれども、実際にあるようなので、堀本先生、よろしいですか。

○堀本専門参考人

堀本です。

ここは最高用量の所見がないからと単純にしてしまうと、今後のことも考えると、その新試験が出てきたときに、全部参考資料にするのということを心配していて、単純にそうも言えないのではないのと。もし過去にもそういうものがあって、では、試験を追加しなければいけないのかということになってしまうわけです。

だから、やるのだったら「かつ」を入れないといけないのではないかと思うのです。要するに、ちゃんと補足する試験をやられているという保証がないと、参考資料にしてはいけない。単純に参考資料にしてしまったら、今度、ほかの剤のときに、もし古い試験でたまたま毒性量が取れなかった、取れるつもりが取れなかった、結果的にそうってしまった場合に、それを参考資料にしてしまったら、評価資料がないから、評価資料を出しな

いということにならざるを得ないのではないかとということに心配していますということです。

だから、そういう意味で、この場合だと「かつ」を入れて、前例としてつくりたくないなと思いました。ポイントとしては、単純に毒性量が取れていないからというところだと思います。

○横山課長補佐

事務局から少し補足してもよろしいでしょうか。

○浅野座長

はい。お願いします。

○横山課長補佐

今回の件では、長期の試験でも180 ppm相当の用量では全く毒性が出ていなくて、用量設定が適切でないのではないかと感じたので、最高用量でも毒性がないからということで評価できないのではないかと考えたのですが、書きぶりがほかの試験もあるからというのが誤解を呼ぶということであれば、最高用量でも毒性影響が認められていなくて、用量設定が適切でないのか、もしそういう御判断をいただけるのであれば、この試験自体に関するコメントを書いていただくことでもよろしいかと思っているのですけれども、いかがでしょうか。

○浅野座長

それは68ページの一番下の脚注のところですね。

堀本先生、いかがですか。

○堀本専門参考人

ほかの試験というのは、このほかの剤で、心配しているのは、用量設定が適切ではなかったということ、また用量設定のデータを見て、要するに、結果的にこれが十分やられているので、上の用量でちゃんとやられているから、理由としては、「かつより高用量でやられているため」という「かつ」を入れなければいけないのではないかと思うのです。両方を満たして初めて参考資料にできる根拠という形にしておかないといけないのではないかと。心配しているのは、その言葉だけが今後、前例として残っていくのでというところですね。

○横山課長補佐

かしこまりました。

最高用量でも毒性が認められていなくて、かつほかにも試験があるからというような文章にするということで、かしこまりました。

○浅野座長

そうですね。

堀本先生、よろしいですか。

そうしましたら、次へ行きたいと思います。

69ページの2行目の(3)発生毒性試験、ラット①です。

ここも修文をいただいています。14行目のボックスの中の中塚先生からのコメントが一番多いのですけれども、着床後胚損失率が母動物というよりも胎児毒性とする考え方が一番メインの御意見ですね。

中塚先生、コメントをお願いします。

○中塚専門委員

中塚です。

おっしゃるとおりです。そこが一番ポイントなのですけれども、先ほどの話ではかつてあったということですね。

僕もそれほど長い経験ではないですけれども、この調査会では、僕には経験がないのです。これは堀本先生にも聞いていただけたのですけれども、一般的に、着床後胚損失率の上昇、あるいは生存胎児数の減少は、要するに妊娠して、受胎産物が最終的に生きずに死んでしまったというのは、今まで本当に母動物毒性と取られていますか。

特殊な例があるのかもしれないです。例えばホルモン剤投与で妊娠の維持ができなくて、子供が死んでしまったというのであれば、確かに母動物に対するホルモン作用でということがあるのかもしれないですけれども、これは原因がはっきりしていないですね。そうであれば、現象としては、母動物の所見ではなくて、解剖して、胎児の様子をみて、初めて分かる所見です。

そういう形なので、これは僕にすれば、一般的には胎児毒性、“embryotoxicity”なのです。あるいは“fetotoxicity”という形なので、全胚吸収が多いから母動物毒性があって、胎児毒性は全くないというのは、僕はちょっと。コメントとして残していただけるというのが最低条件です。

○横山課長補佐

恐れ入ります。事務局です。

前例があったというのは事実ベースで申し上げた話で、前例があるから母動物毒性にしたいということではなくて、先生の御解釈を伺いますと、児の影響であろうということで、事務局が見つめてきた前例は、もしかしたら何か特殊なケースかもしれないので、そこはこだわっていただく必要はなくて、事務局は前例を見て母動物のところに入れてしまいましたけれども、先生方の御判断で修正いただければと考えておりますので、よろしくお願いたします。

○浅野座長

中塚先生の御意見について、堀本先生、いかがですか。

○堀本専門参考人

堀本です。

中塚先生の言うとおりで、従来はそのようにしていたと思うので、その修正案でいいと思います。

○浅野座長

分かりました。ありがとうございます。

そうすると、中塚先生、今、事務局で修文をしていただいていますけれども、69ページの7～8行目の文章は大丈夫ですか。

○中塚専門委員

はい。それと表53の母動物から胎児のほうに持っていかれているので、この修正は、ありがとうございます。

○浅野座長

分かりました。では、ここら辺は大丈夫ですね。

それから、田中先生から表53の破線部の御意見をいただいていますけれども、このコメントをお願いできますか。

○田中専門委員

田中ですが、評価書案をまとめて簡潔に書くべきだと思うので、出たことを全部書くのではなくて、同じことを言っていたら省いたほうが良いと思って、これは率の問題か数値の問題かの違いだけなので、率のほうを残しただけでいいのではないかと考えたということです。

以上です。

○浅野座長

分かりました。

そうすると、破線部の部分は要らないということですね。

本文中の内容ですね。

では、今、ここに記述されている内容については、特に大丈夫ですか。

○田中専門委員

田中ですが、変更後のものでよろしいかと思えます。

中塚先生のコメントも多分同じことを言っておられるのではないかと思うのですが、数値が上がれば率も上がるということだと思います。

以上です。

○浅野座長

分かりました。

それでは、70ページの【事務局より】の1番、2番ともに先生方から同意をいただいています。この部分は特によろしいですね。追加のコメント等がありますか。

69ページの(3)発生毒性試験(ラット)①で認められた内容につきまして、今、事務局案が提出されていますけれども、ここでさらに修文が必要なところが何かありましたら、先生、挙手をお願いします。大丈夫そうですね。

では、この事務局案が進めていただければと思います。

続いて、70～71ページです。71ページのボックスの【事務局より】のところの1番は先

生方に同意していただいています。

ここも堀本先生から、参考資料とした例に関して、堀本先生、この部分に関して何かコメントはありますか。

○堀本専門参考人

堀本ですけれども、ないです。いいと思います。

○浅野座長

分かりました。

では、①は事務局案に同意ということで進めていきます。

②は、胎盤重量減少について、用量相関性がないということで毒性所見としなかった案につきまして、先生方はこれも同意されていますね。大丈夫ですね。

次の試験に行きたいと思います。71ページ、発生毒性試験。これは72ページに堀本先生の修文が表55に反映されています。それから、農薬抄録に間違いがあるということで、中塚先生から御指摘いただいて、毒性所見と言えないということに関しましては、先生方は共通の御意見だと思いますけれども、ここの部分で追加のコメントはありますか。大丈夫ですか。

○横山課長補佐

中塚先生が同意されています。田中先生も同意です。

○浅野座長

ありがとうございます。

続いて行きます。72ページの(6)、10行目のウサギのところ。ここは中塚先生に修文していただいて、堀本先生が最後の脚注を削られて、73ページが長いコメントになるので、事務局からとして、全胚吸収についての部分で、450 mg/kg体重/日で予備試験の結果も含めて書いてありますが、この内容について、毒性所見としてARfDのエンドポイントとしたことについて、中塚先生はこれをしないほうがいいという話ですね。

それから、堀本先生もARfDのポイントとはならない。

さらに、田中先生からも毒性所見なしの試験になると思うということになりますと、ここではARfDのエンドポイントはなくなるという御意見だと思うのですが、まず、中塚先生からかいつまんでコメントをお願いできますか。

○中塚専門委員

中塚です。

この試験は、同じ変化が着床後胚の損失率なのです。ラットは予備試験のデータがなくとも明らかに増えているのは分かるのですが、ウサギの場合が本当に難しい。というのは、これはチンチラウサギを使っているのですが、僕は5種類ぐらいのウサギを使ったことはあるのですが、チンチラだけではないのです。バックグラウンドを知らないのです、本当に自信がないのです。分からない。

普通に考えれば、ウサギでは、JWウサギだろうが、NZWであろうが、ヒマラヤンであ

ろうが、自然流産はすごく多いです。各試験で対照群1例ぐらいは絶対に出てきますというぐらいのリスクを持っているのです。ですから、この1例の全胚吸収が投与の関係からいうと、この予備試験のデータがなければ全く否定すると思います。

ただ、さっきも言いましたように、チンチラの経験がないのとバックグラウンドのデータも全然示していないので、分からないのですという形なので、控え気味に書いたのですけれども、基本的には、個人的には本実験のデータを見ただけでは、全胚吸収1例は投与の影響であると考えられないという形です。

つまり、くどくど書いていますけれども、予備試験の結果は、要するに例数が少なく、ちょっと特徴的な他の要素の影響がある可能性があるという形で、それもデータがないし、分からないので、はっきりとは言わないですけれども、あまり参考にならないデータだと思っています。

○浅野座長

では、これは全胚吸収もそうですけれども、全胚吸収に伴って流産そのものも毒性影響としないほうがいいという話ですね。

○中塚専門委員

いえ、それはないと思うのですけれども、難しいのです。何しろチンチラのデータを持っていないのです。ひょっとしてチンチラは流産しないかもしれません。であれば、1例であっても取るべきなのです。

僕が実験していたら、過去が分かっているので、はっきり言えますけれども、自分の実験ではないので、堀本先生の本に書かれている投与との関連は百歩譲って不明確であるというのが落としどころかなと思っています。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

堀本先生、いかがですか。

○堀本専門参考人

堀本です。我々もほとんどチンチラなんて使わないのが、ここの施設は、多分ヨーロッパにありますので、その品種を使っているのでしょうけれど、こういうものを使っている以上、恐らくそれほど極端な品種だということはないと思うので、多分あっても不思議ではないのかなと思います。そういう意味で、普通なら取らないと思うのですけれども、今回、チンチラウサギは、全体を通して予備試験のデータをやたら引用しているのが気になっています。予備試験なのに、だったら本試験は必要ないではないかということになってしまうので、予備試験はあくまでも何かに迷って本当に分からないときに予備試験をある程度参考にするという程度の位置づけで、あくまでも本試験のデータを重視した評価をするのが大事だと思います。私としては「百歩譲って」、はっきり分からないものは分からないと書かざるを得ないのかなという形の修正案をつくったところです。

多分、心情的には切ってもという感覚はみんな持っていると思うのです。

○浅野座長

そうしましたら、動物種もあって、被験物質の影響は完全に否定し切れないということに関しては、両先生も共通した意見だと思うのですが、田中先生もそんな感じですか。

○田中専門委員

田中です。

メールのほうには書いていたのですけれども、ここが一番悩んだところなのですが、流産はウサギは結構出るので、これだけを見ると、両先生が言うておられるように、予備試験の結果をみて、これを毒性だとみるというのだったら、事務局案に同意なのですが、これだけを見て判断すると、有意差のない摂餌量減少になってしまうのではないかと思うのです。だから、毒性とみるかは非常に難しいと思いますので、堀本先生が書かれているような修正案があれば一番いいのかなと。

それから、僕はここまでデータを見ていなかったのですが、中塚先生が言うておられるように、種雄の問題も確かにあったのかもしれないとなると、毒性ではない可能性がより強くなるかなとは思っています。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

先生方は毒性ではないのではないかという感覚を持ちながらも、完全に否定するのはなかなか難しいと。最終的な案とすると、堀本先生の「百歩譲って」案が一番いいのですか。いかがですか。

○横山課長補佐

田中先生が同意のカードを出されています。

○浅野座長

中塚先生も。

では、事務局のほうで最後の堀本先生の修正案を反映させるということによろしいでしょうか。

○横山課長補佐

はい。かしこまりました。

○浅野座長

お願いします。

それでは、ここまで来て、次が74ページですね。

○横山課長補佐

すみません。中塚先生から挙手があります。

○浅野座長

中塚先生、お願いします。

#### ○中塚専門委員

中塚ですが、堀本先生の案でいいのですけれども、15例中1例に流産がみられたと。

本当に判断が難しいのは、日本以外の世界各国はこれを検体投与の影響と捉えているわけなのです。それが流産というよりも、全胚吸収のように捉えているので、この投与との関連は明確ではなかったと言うのはいいのですけれども、流産の前に、僕の修文の「1例に全胚吸収を伴う流産」だけ入れておいたほうが、全胚吸収を見ていると。

というのは、流産は、全胚吸収はあり得るのですけれども、普通は妊娠末期に起こるわけでしょう。全胚吸収は、胎児まで至らずに、ケージの下に胎盤だけしか落ちていなかったという形なので、要するに胎児が吸収されているので、どちらかという全胎児が吸収されていて、その結果流産してしまったという形が事実ですので、それだけは「全胚吸収を伴う流産」という形にしておいたほうが、ほかの国のあれと合うのではないかと若干思っています。

以上です。

#### ○浅野座長

分かりました。中塚先生は、72ページの15行目に書かれているように「全胚吸収を伴う流産」という表現がよろしいというお話ですね。

先生方、堀本先生、田中先生、それで大丈夫ですか。

#### ○堀本専門参考人

堀本です。全胚吸収にちょっと引っ張られ過ぎているのかなと思っています。全胚吸収だと本当に吸収したことを証明して、流産というのは、要するに所見としてはケージの下に落ちていたことしか報告書には書かれていないわけですね。

多分、その予備試験から持ってきて無理やり引っ張ってきて書いているのではないかと心配しているのは、後で吸収が確認できて、要するに、結局は流産が先か、死亡が先かということでしょう。死亡したから出てきたということ。

だから、その辺が引っかかったので、普通、こういう報告書の所見のときには、流産としかはっきりしたことは書けないのかなと思って、引っかかりました。全胚吸収なら、例えばおなかを開いて、全部死亡していたという形で残っていた、吸収胚があったというイメージで、引っかかっているのはそこのところですよ。

#### ○中塚専門委員

レポートを見てみたのです。そうすると、まず、流産とは書いておらず、要するにみられた所見として、症状観察のときにケージの下に胎盤が落ちていたと言うのです。その胎盤には胎児がなかったという感じだと思ったので、娩出された、流産、早産で結構ですけれども、流産で出てきたのは胎盤だけで、妊娠末期になっておなかを開けたところ、全て全胚吸収されていたという形なので、恐らく死亡していたものを。

#### ○堀本専門参考人

では、この報告書の中に全部末期に殺していない。途中で殺していないのかな。末期ま

でこれを引っ張っていた。

○中塚専門委員

これを末期まで引っ張っているわけです。

○堀本専門参考人

途中で殺してみたのではなかったのですか。

○中塚専門委員

ではない。

○堀本専門参考人

殺していない。

○中塚専門委員

はい。妊娠末期まで持って行って、おなかを開けたところ、全ての胚が吸収されていたという形なのです。

○堀本専門参考人

流産しているから、多分、吸収はないですね。

○中塚専門委員

レポートだと、着床数を併せて見て、恐らく、流産しても胎盤だけなので、生存胎児を娩出していたわけではないので、全て吸収胚だと読み取れるのです。

○堀本専門参考人

全部流れているから全部吸収胚ではないと思うけれども、考え方でいうと当然、着床痕しかないはずですね。

要するに、末期まで持って行って、開けて初めて全部死んでいたら全胚吸収とはっきり言えるけれども、全て明らかに流れているわけですね。

○中塚専門委員

はい。

○堀本専門参考人

今までの経験上、ウサギの場合、一部が流れて最後まで行くことは多分ないと思う。

○中塚専門委員

ないと思う。

○堀本専門参考人

途中で見落としているか何かだというのが発見できていないかもしれないけれども。そういう意味で「全胚吸収を含む流産」と言うと、自分が実験をやっているわけではないからはっきりと書けないけれども、どちらでもいいのかなと思います。ほかの兼ね合いも心配しているのであれば、中塚先生、出してください。

○中塚専門委員

「全胚吸収を伴う流産」にこだわっているわけではなくて、流産が1例出て、何も書かずに、流産1例で明確。

○堀本専門参考人

だから、この剤が本当にウサギに胎児死亡を起こすという所見が非常に重要視されるというのであればいいのだけれども、残っているウサギは全然死んでいないわけでしょう。

○中塚専門委員

はい。

○堀本専門参考人

だから、そういう意味であまり全胚吸収を強調し過ぎてしまうと、胎児致死作用がある剤だと。

○中塚専門委員

いや、1例です。15例中1例。

○堀本専門参考人

だから、そこまで強調する必要はないですね。引っかけりはそこだけです。

○浅野座長

そうですね。しかもこの1例も否定できないからという言い方ですものね。だから、そんなに強調しなくても、堀本先生の修文案でいいということですね。

○堀本専門参考人

そう思ったのです。

以上です。

○浅野座長

中塚先生、そういうことでよろしいですか。

○中塚専門委員

はい。全然構いません。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、次に進めさせていただきます。

書き方に関して、事務局はよろしいですか。

○横山課長補佐

かしこまりました。

○浅野座長

お願いします。

そうすると、74ページの事務局のボックスは全ての先生から同意されています。

堀本先生もここはよろしいですか。

○堀本専門参考人

はい。お願いします。それでいいです。

○浅野座長

ありがとうございます。

それでは、最後の75ページ、発生毒性試験、ラット、代謝物に行きたいと思います。

5～8行目は削除とされています。ここは堀本先生から御意見をいただいたように、強調して記載しないほうがよいという判断で削除されていますけれども、先生方、この辺はよろしいですね。同意をお願いします。

(同意の意思表示あり)

○浅野座長

ありがとうございます。

中塚先生、大丈夫ですね。

○横山課長補佐

中塚先生が挙手されています。

○中塚専門委員

コメントをいいですか。

削除はいいのですけれども、事務局がわざわざこれを入れたのは、代謝物の発生毒性試験がこれだけですね。

○浅野座長

はい。

○中塚専門委員

それで、用量が本体と同じ用量を使っているのも、そういう意味で比較はできるのですけれども、要するにこのGLP試験で母動物毒性が全然みられていないわけですね。用量的に十分いいのかという点を、一般的には予備実験のデータを使うところがあるので、そういう意味で書かれたのかなと僕は思ったのです。

そうであれば、確かに堀本先生がおっしゃるように、僕もデータを見ていなかったのも、胎児の所見は別にして、母動物のほうで体重増加抑制があったので、事務局はこの用量を選んだという意味で書かれているのではないかと。

これがないと、事務局として、この実験だけでつらくないですか。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

そのつもりで事務局は書いたのですけれども、2つの案があるかと思います。こういった内容を脚注に記載して、最高用量を250にしたと記載する方法と、親化合物との毒性の比較を行うために、ラット①の試験と同じ用量設定としたといったことを脚注に書くかのどちらかでいかがかと考えていたのですけれども、いかがでしょうか。

○中塚専門委員

中塚ですけれども、どちらでも構わないと思いますが、何か脚注に入れたほうが良いと思います。

○堀本専門参考人

堀本ですけれども、中塚先生が考えているように、多分、事務局はそういう意図だろうなというのは私も分かるのです。

書くのだったら、この予備試験では着床後損失率の増加をここで取っているのですね。この値を見ると、では、本試験のほうも取らないといけないのではないの、本試験のほうの対照群は非常に高いので、要するに、これの評価は、本来有意差はないという形になっているのですね。

そうすると、そこには何か矛盾が起きるのかなという感じがしたので。むしろ母動物のほうの影響を取るのと、もう一つ、これはもう一本予備試験として用量設定試験をやっていますね。16日で屠殺している試験と、もう一つ別にあって、採用しているのはこっちのほうだけ採用していたのかなと記憶しているのですけれども、事務局、違いましたか。

○横山課長補佐

今、確認していますが、確かに予備試験は2本あるらしいです。

○堀本専門参考人

ですね。

だから、わざわざこっちの予備試験だけを採用しているのは、着床後損失率を言いたかったのかなと思って、ちょっと引かかったのです。脚注に少し出ているという書き方で、本文に書く必要はないと思います。

以上です。

○横山課長補佐

そうしましたら、用量設定の根拠の記載になるように、脚注に記載案をつくってみることでよろしいでしょうか。

○浅野座長

そうですね。それがあったほうがいいと思います。

では、先生方からも同意していただいた。

田中先生もよろしいですか。

○横山課長補佐

田中先生も同意の札を出されています。

○浅野座長

分かりました。ありがとうございます。

ありがとうございます。

そうしたら、これで生殖発生毒性試験のところは全て話をしたと思うのですけれども、先生方、追加でコメント等はありませんでしょうか。

○横山課長補佐

清家先生から挙手がございます。

○浅野座長

清家先生、お願いします。

○清家専門委員

今回、イレギュラーということで、植物のほうの代謝物は何が残るか分からないという状況でして、最後の試験の代謝物Cの発生毒性試験があって、事務局のコメントで軽く何かあったのですけれども、親化合物と毒性の比較という点で、そののところだけを教えてくださいという話なのですが、要は代謝物Cが親化合物に比べて毒性は弱そうだと判断してもよろしいでしょうか。ちょっとお伺いしたいです。

○浅野座長

それでは、堀本先生、いかがですか。

投与用量を見ると低い感じ。そうでもないか。250でやっているのか。

○横山課長補佐

親化合物の発生毒性試験は、69ページで同じ用量で実施されていますので、もしかしたらWistar HannoverとWistarの違いがあるのかもしれないのですけれども、その比較をしていただければと思います。

○浅野座長

そうすると、69ページ、70ページの表53にあるように、摂餌量の減少は、そんなに毒性は強くないのですけれども、目立って代謝物Cが強いわけではないという結論ですね。

○堀本専門参考人

はい。明らかにそうです。その形でいいと思います。

○浅野座長

同等以下ではないかと思えますけれども、清家先生、よろしいですか。

○清家専門委員

はい。ありがとうございます。

多分、来月にこの食品健康影響評価にかかるかもしれないので、ありがとうございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしたら、生殖発生毒性試験は大丈夫ですか。

○横山課長補佐

中塚先生が挙手されています。

○浅野座長

中塚先生、どうぞ。

○中塚専門委員

簡単に1点だけです。

田中先生が心配されている先ほど議論したウサギの試験で、母動物毒性が統計学的有意差のない摂餌量しかないという話なのですけれども、調べてみたら、この実験がなかなか難しいのは、対照群は摂餌量がきれいに全例出ているのですが、高用量群だけ餌のこぼし

があって、要するにデータとして採用できないものが半数以上あるのです。そういう形で、恐らく、統計学的有意差が出ていないのではないかという意味なので、統計学的有意差が出ていないのは事実なので、それは書かざるを得ないと思うのですけれども、摂餌量の影響はやはりあったと考えたほうがいいのではないかというのが個人的な意見です。何かの議事録で残しておいていただければ。

○浅野座長

分かりました。

有意差に関して言えば、田中先生の御意見になると思うので、田中先生、その辺はどうですか。

○田中専門委員

田中です。

去年入ったばかりで、お二人の熱い議論に参加することができていませんけれども、データの読みが甘いというか、資料をあまり細かく見ていないので、餌こぼしの件とかは分からなかったので、数値と統計学的有意差のみを見てしまったので、この意見を書きましたので、一応、出ているデータだけを見れば、有意差なしの摂餌量減少ということになるかと思います。

以上です。

○浅野座長

では、中塚先生の御意見にしたいと思います。よろしいですね。

ありがとうございます。

ほかに生殖発生毒性試験のところでは御意見等がありますか。大丈夫ですか。

中塚先生、いいですか。

ありがとうございます。

そうしましたら、次は一般毒性のビヘービアのところが入るところまでですね。

○横山課長補佐

最初のほうから御説明させていただければと思います。

先生方、お疲れではないですか。御休憩とかはよろしいでしょうか。

○浅野座長

では、5分ぐらい。

お願いします。

○横山課長補佐

それでは、15分まで休憩でお願いいたします。

(休 憩)

○浅野座長

では、お願いします。

そうしましたら、また事務局より、今度は一般毒性でよろしいですね。

○横山課長補佐

はい。一般薬理試験からです。

○浅野座長

それでは、御説明をよろしくお願いします。

○塩澤係長

恐れ入ります。

そうしましたら、36ページの4行目からの一般薬理試験をお願いいたします。

結果は、結構長くなるので、表23にお示しのとおりでございまして、経口投与の試験では「影響なし」といった結果が多いところとなっております。

39ページからの急性毒性試験をお願いいたします。

急性毒性試験でございしますが、まず、ベンタゾンの原体とナトリウム塩の原体を投与した試験がそれぞれ提出されておりました、その結果を表24にまとめさせていただいております。

まず、ベンタゾンの経口のLD<sub>50</sub>でございしますが、約850というものから、雄で2,340、2,470といった結果となっております。

マウスの経口のLD<sub>50</sub>につきましては、雄で1,320、雌で1,130といった結果となっております。

ページを御移動いただきまして、42ページからベンタゾンナトリウム塩の経口の試験でございまして。

ナトリウム塩につきましても、ラットのLD<sub>50</sub>は雄で1,360、雌で1,330または1,480といった結果となっておりますのと、ページをおめくりいただきまして、43ページのマウスの結果といたしまして、LD<sub>50</sub>は雄で1,130、雌で1,090ということで、ベンタゾンと同程度のLD<sub>50</sub>となっているという結果でございまして。

また、44ページの12行目から、代謝物、原体混在物を用いた急性毒性試験の結果を記載しております。

結果は、表25にまとめさせていただいております、提出されているものといたしましては、代謝物B、C、E、F、原体混在物が3種類提出されているものでございまして、まず、代謝物BのLD<sub>50</sub>は5,000超といった結果となっております。

また、代謝物Cに関しましては、LD<sub>50</sub>はラットの雄で5,000、雌は5,000超、マウスにつきましては、5,000超といった結果でございまして。

ページをおめくりいただきまして、45ページに記載させていただいております、E、F、原体混在物につきましては、ベンタゾンまたはベンタゾンナトリウム塩のLD<sub>50</sub>と同程度またはそれより大きな数値となっているという結果でございました。

45ページの中ほどの代謝物Fの症状の部分でございまして。事務局で「及び」が重複した

記載となっております。浅野先生から御修正いただいております。ありがとうございます。

そうしましたら、46ページの急性神経毒性試験、ラットをお願いいたします。

本試験で各投与群に認められた毒性所見を表26にまとめさせていただいております。神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。本試験において、150 mg/kg体重投与群の雄で自発運動量減少が、400 mg/kg体重投与群の雌で探索行動低下、不活発等が認められたことから、無毒性量は雄で50 mg/kg体重、雌で150 mg/kg体重であると考えられたという記載案とさせていただいております。ページをおめくりいただきまして、47ページの【事務局より】をお願いいたします。本試験につきまして、事前に先生方に御検討をお願いしていた事項がございます。

雄で認められた自発運動量減少につきまして、報告書では150 mg/kg体重を無毒性量としておりましたが、測定5～10、10～15、15～20分に有意差が認められることから、150 mg/kg体重における減少を毒性影響とする案として御検討をお願いしておりました。

こちらにつきまして、豊田先生から御同意いただける旨の御意見、赤池先生からも事務局案に同意しますとの御意見、藤本先生から、数値的に400 mg/kg体重投与群で毒性として、150 mg/kg体重投与群では毒性としない理由はないと思いますので、この判断でよいと思いますとの御意見、浅野先生から、事務局案に同意しますとの御意見を頂戴しております。扱いについて、御検討をお願いいたします。

続きまして、47ページ2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。

ベンタゾンの眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験の結果でございますが、皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。眼に対しては刺激性の変化（角膜混濁、虹彩の異常並びに結膜の発赤、浮腫及び分泌物）が投与72時間までに認められたが、投与15日後には消失したという結果でございます。

ベンタゾン及びナトリウム塩の皮膚感作性試験の結果でございますが、ベンタゾン及びベンタゾンナトリウム塩ともに結果は陽性であったという記載とさせていただいております。

急性毒性試験の前まで、御説明は以上でございます。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

今、御説明があったように、ベンタゾン、ベンタゾンナトリウムは、経口の急性毒性はそれほど変わらないですね。あまり大きな変化はない。

ここは御指摘のところも特になかったので、修文だけとしたいと思いますけれども、先生方、一般薬理と急性毒性までコメントはありますか。

○横山課長補佐

清家先生が挙手されています。

○浅野座長

清家先生、お願いします。

○清家専門委員

先ほどの生殖のほうの話と同じで、どうも代謝物B、C、E、Fの試験が行われて、親化合物と比べて、事務局におっしゃっていただいたのですが、同等あるいはそれ以下というか、親化合物より強くないという判断でよろしいでしょうか。

○浅野座長

はい。特にLD<sub>50</sub>を見ていただくと、皆5,000とか2,000以上と高い数字になっていますので、それに対して原体のほうは1,000未満でもLD<sub>50</sub>の数値が出ているというところで、ベンタゾンそのものは1,000以上はありますからそんなに強いものではないですけれども、代謝物はそれ以上に急性毒性的な比較では弱いと思います。

よろしいですか。

○清家専門委員

はい。ありがとうございます。

○浅野座長

それで、47ページです。46ページの急性神経毒性試験に関する【事務局より】の項目です。体重の減少に対してですけれども、150 mg/kg体重の体重における減少を毒性影響としましたということで、これは数値を見ても有意差もちゃんとついているということを考えても、毒性影響とするのは妥当ではないかと思います。

これは豊田先生、赤池先生、藤本先生からも御同意いただいていますので、事務局案どおりとしたいと思います。

先生方、急性の毒性試験までで追加のコメントは大丈夫ですか。

○赤池専門委員

赤池です。

今、座長がおっしゃったとおりで結構です。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

豊田先生はいかがですか。

○横山課長補佐

同意を出されています。

○浅野座長

分かりました。ありがとうございます。

○豊田専門委員

特にありません。大丈夫です。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、亜急性のほうへ続けてよろしいのですか。

○横山課長補佐

はい。お願いします。

○浅野座長

では、亜急性毒性試験の説明をお願いします。

○塩澤係長

ありがとうございます。

そうしましたら、48ページの4行目からの亜急性毒性試験をお願いいたします。

まず、ラット①の試験でございます。

結果といたしましては、12行目から、本試験において、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ことから、無毒性量は本試験の最高用量1,600 ppmであると考えられたとする記載案とさせていただきます【事務局より】として2点、事前に先生に御検討をお願いしていた事項がございます。

1点目といたしまして、70 ppm以上投与群の雄で認められました白血球数及び分葉球数の増加につきまして、白血球数の増加は、報告書及び抄録におきまして、生理値の範囲内とされており、8~20%と程度も僅かと考えられること、分葉球数につきましては、用量相関性が明確でないことから、毒性所見としない案として御検討をお願いしておりました。

また、2点目といたしまして、800 ppm以上投与群の雄及び1,600 ppm投与群の雌で認められたASTの増加につきまして、雄については肝臓重量に変化がみられず、雌については肝臓の重量減少がみられたこと、病理組織学的検査において変化が認められなかったこと、また、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験におきまして、ASTの増加が認められなかったことから、抄録では毒性影響でないと考察されておきまして、評価書案でも毒性としない案として御検討をお願いしておりました。

①、②ともいずれの先生からも御同意、御了解いただける旨のコメントを頂戴しております。

続きまして、18行目から、90日間亜急性毒性試験、ラット②の試験をお願いいたします。

本試験で各投与群に認められた毒性所見でございますが、表29に記載させていただいております。本試験において、1,200 ppm投与群の雄でアルブミン及びA/G比の増加が、3,600 ppm投与群の雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雄で400 ppm、雌で1,200 ppmであると考えられたとさせていただいているところでございます。

事前のお伺いをせず、当日の御検討のお願いとなり、誠に恐れ入りますが、1,200 ppm投与群の雄で認められましたアルブミン及びA/G比の増加につきまして、事務局の御提案は毒性所見とする案として御提案しておりましたが、どちらも増加であることと、本所見が最小毒性量となることもございまして、こちらが毒性学的意義のある変化であるか、改めて御検討をお願いできればと考えております。恐れ入りますが、御検討のほど、お願い

申し上げます。

続きまして、90日間亜急性毒性試験、ラット③の試験でございます。

結果といたしましては、50ページの2行目から、200 ppm投与群の雄1例の精巣に巨細胞または孤在性細精管変性、1,600 ppm投与群の雄2例の精巣に孤在性細精管変性が認められたが、用量相関性が認められず、90日間亜急性毒性試験及び慢性毒性/発がん性併合試験で同様の所見が認められなかったことから、偶発的な変化であると考えられた。本試験において、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する記載案とさせていただきます。

本試験につきまして【事務局より】として、事前に2点御検討をお願いしておりました。

①といたしまして、本試験は、血液生化学的検査の検査項目及び臓器重量の測定臓器がガイドラインを充足していないことから、参考資料とする扱いとして御提案させていただきました点、また、2点目といたしまして、800 ppm以上投与群の雌で腎比重量の増加が認められ、ほかの試験でも高用量では腎臓重量への影響が認められますが、本試験での増加は105~108%と程度は大きくないことから、毒性影響としない案として御検討をお願いしておりました。

豊田先生、藤本先生、浅野先生から、①、②とも御同意、御了解いただける旨のコメントを頂戴しております。御検討をよろしくお願いいたします。

続きまして、11行目からのラット④の試験でございます。

こちらはナトリウム塩とベンタゾン投与して実施された試験でございます、ページをおめくりいただきまして、結果を表32にまとめさせていただきます。

本試験において、ベンタゾンナトリウム塩の4,280 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制、雄でPT及びAPTT延長、雌で腎臓の絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも1,430 ppmであると考えられたとする案としておりまして、ベンタゾン3,600 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制、雄でPT及びAPTT延長、雌で腎臓の絶対及び比重量増加等が認められ、ベンタゾンナトリウム塩及びベンタゾン投与による毒性影響に類似性が認められたという記載案とさせていただきます。

本試験につきましても、事前に御検討をお願いしていた事項が1点ございます。17行目下の【事務局より】をお願いいたします。

本試験の結果、腎臓の病理組織学的検査の結果において、ナトリウム塩投与群、ベンタゾン投与群の雄で慢性腎症が認められましたが、報告書を確認したところ、軽度の変化(grade 2)であったことから、毒性影響としない案として御検討をお願いしておりまして、豊田先生、藤本先生、浅野先生から御同意いただける旨のコメントを頂戴しております。

52ページの1行目から、90日間亜急性毒性試験、イヌ①の試験をお願いいたします。

本試験で認められた毒性所見は表34に記載させていただきます。

結果といたしましては、本試験において、1,000 ppm以上投与群の雄で鎮静等、3,000 ppm投与群の雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雄で300 ppm、雌で1,000

ppmであると考えられたとする記載案としておりまして、こちらの試験につきましても、ページをおめくりいただきまして、53ページの6行目下から【事務局より】として、事前に御検討をお願いしておりました。

内容といたしましては、3,000 ppm投与群の雌雄で肝臓、腎臓、副腎の比重量増加が認められたことについて、実重量のデータがなく、体重増加抑制の影響も考えられますが、有意差の認められた用量における毒性影響とする案として御検討をお願いしておりまして、豊田先生、藤本先生、浅野先生から、毒性影響とすることに同意いただける旨のコメントを頂戴しております。

また、本試験につきましても、追加で御検討をお願いしたい事項がございます。

ページをまたいだ記載となっております申し訳ないのですが、52ページの一番下の1行から53ページの一番上の部分でございます。

1,000 ppm以上投与群の雄で認められました鎮静、また、53ページに記載しております1,000 ppm投与群の雄1例のみで認められました後肢潰瘍及び脱毛につきまして、次の90日間の②の試験とか1年の試験では認められない変化でございまして、毒性所見とさせていただくことでよろしいか、当日の御検討のお願いとなってしまうて申し訳ございませんが、御検討をお願いできればと考えております。

続きまして、90日間亜急性毒性試験、イヌ②の試験をお願いいたします。

各投与群で認められた毒性所見を表35にまとめさせていただいております。

結果といたしましては、本試験において、150 mg/kg体重/日投与群の雌雄でAST及びALT増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも50 mg/kg体重/日であると考えられたとする記載案としております。

続きまして、54ページの1行目から、91日間亜急性神経毒性試験、ラットでございます。

結果といたしましては、一般状態観察、FOB、眼科学的検査、脳重量、肉眼的病理検査及び神経病理学的検査では検体投与による影響は認められなかった。本試験において、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ことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量3,500 ppmであると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかったとする記載案としております。

続きまして、16行目から（8）、21日間の亜急性経皮毒性試験、ウサギ①の試験でございます。

結果といたしましては、本試験において、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ことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量1,000 mg/kg体重/日であると考えられたとしております。

続けて、25行目からの21日間亜急性経皮毒性試験、ウサギ②の試験でございます。

恐れ入りますが、ページをおめくりいただきまして、次のページの5行目下の【事務局より】をお願いいたします。

本試験でございますが、死亡動物の全てでコクシジウム感染による慢性増殖性胆管炎が

認められたこと、GLPで実施された試験が別途提出されていることから、本試験について、参考資料とする案といたしまして、扱いについて御検討をお願いしておりました。

豊田先生より御了解いただける旨のコメントを頂戴しておりますほか、削除にも反対しませんということでコメントを頂戴しております。

また、藤本先生から参考資料とすることです承しますとのコメント、浅野先生からも御了解いただける旨のコメントを頂戴しております。本試験の扱いについて、御検討をお願いいたします。

55ページの7行目から、90日間亜急性毒性試験、ラット、代謝物Cの試験でございます。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量3,600 ppmであると考えられたとする記載案としておりまして【事務局より】として、事前に先生方に御検討をお願いしておりまして、3,600 ppm投与群の雌において統計学的有意なRetの増加が認められましたが、赤血球数、ヘモグロビン等のほかの赤血球系のパラメータに変化がみられないことから、毒性所見としない案として御検討をお願いしておりまして、豊田先生、藤本先生、浅野先生より御了解、御同意いただける旨のコメントを頂戴しております。御検討をお願いいたします。

亜急性毒性試験につきまして、説明は以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしましたら、48ページに戻っていただきます。90日間の亜急性毒性試験、ラットですけれども、ここで赤血球数のパラメータの変化の量とパーセンテージが生理値の範囲内ということも含めて毒性所見とする意義はあるかどうか、しないということについては先生方から同意を得られています。

それから、肝臓の変化で、AST増加がほかの長期の同じ投与量でやった試験でも出ていないということで、これも毒性所見としないという事務局案に先生方は御同意いただいています。

そして、先ほど事務局から追加で、49ページの90日間亜急性毒性試験、ラットの表29の1,200 ppm以上でのアルブミンとA/G比の増加を毒性所見とするかどうかというお話がありました。対照群と比べてどのぐらいかというのを見てみますと、大体1,200でアルブミンが104%で、A/G比で言っても1,200で110%、用量が上がれば上がるのですけれども、ここの部分の増加ということも含めて、アルブミンに関しては、増加ということも含め10%未満の変化ということで、もう一度ここを確認したいと思うのですけれども、豊田先生、いかがですか。ここの部分に御意見をいただけますでしょうか。

○豊田専門委員

豊田です。

今、浅野先生がおっしゃっていたとおり、抄録でいうと毒の68ページになると思うのですけれども、確かにアルブミン増加量は程度としても非常に僅かですし、また、おっしゃ

るとおり、確かに増加でもありますので、この部分に関しては毒性と判断しなくてもよいのかなと思いました。

以上です。

○浅野座長

分かりました。ありがとうございます。

あと、減少した場合、肝臓の変化は気になりますけれども、これは微増で有意差がついているだけの話で、毒性と判断しなくてもいいのかなと思いましたが、これは毒性の所見から外していただいてよろしいですか。

事務局、よろしいですか。

○横山課長補佐

特に異論をおっしゃっている先生はいらっしゃらないようです。

○浅野座長

いないですね。

では、ここは外します。お願いします。1,200 ppm以上の雄のアルブミンとA/G比増加の削除をお願いします。

50ページに進みます。90日間亜急性、ラット③です。古い試験ですがけれども、この部分でガイドラインを満たしていないということから参考資料ということですね。

それから、800 ppmの雄の腎の比重量の増加は毒性影響としていないということに関しましては、先生方から御同意を得られています。ここで精細管の変性等があるのですね。

続いて、51ページに進みたいと思います。51ページでも慢性腎症のgradeが低いということと例数もそんなに上がっていないというのを確認できていますので、これも事務局案どおりでよろしいかと思えます。

次がイヌの試験、52ページが、先ほど事務局から追加で検討というところがありましたけれども、1,000 ppm以上の鎮静と、ページをまたぎますけれども、これは同じ動物だと思いのですが、後肢の潰瘍及び脱毛はこの1例しかない状態です。その上の3,000 ppmではない状態で、イヌの試験に関しましても、ほかではみられていない所見になりますけれども、まず、事務局の提案の53ページの6行目は毒性影響とするところに同意していますが、今の見られる所見の鎮静と後肢潰瘍及び脱毛の1例に関しまして、扱いをもう一度考えたいと思うのですが、今の状況を考えますと、これは3,000でみられていないので除いてもいいのかなと。検体投与の影響と考えにくいのかなと思えますけれども、豊田先生、いかがでしょうか。

○豊田専門委員

豊田です。

これは悩んでいたのですがけれども、おっしゃるとおり、この後の新しい試験がありまして、どちらもNon-GLPなのでありますが、より新しい試験の強制経口投与のものでみられていないということで、確かに削除というか、毒性と判断しないということでもいいのか

などと思います。最初に見たときには、一応3,000 ppmでもみられているということと、神経学的な毒性として判断が難しかったというのがあったのですけれども、今の形で毒性と判断しないという判断に同意します。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、ここは、1,000 ppmに関しては毒性所見から外していくことにしたいと思います。よろしいでしょうか。

何か御意見がある先生がいましたら、お願いします。よろしいですか。

○横山課長補佐

特に御異論はないようです。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、次に進みたいと思います。53ページ、54ページの最後のウサギの試験です。これはウサギ①とあるので、この試験は、①は②があったのでやり直したと思うのですけれども、コクシジウム感染の影響がかなり出てしまっていますので、これは参考資料というのは当然だと思うのですが、豊田先生がおっしゃるように、これを削除しても全く問題ないですね。（8）の試験があればいいと思うのですけれども、これは豊田先生の御意見に賛同したいと思うのですが、豊田先生、よろしいですか。そういう意味でいいですね。

○豊田専門委員

はい。私としては、対照群にも死亡例が出るぐらいなので。たしか以前、別の剤の審議でも空調の不具合でそういった死亡例が出たという事例があって、それを削除されたと思ったので、これも同様に試験として不成立なのかなと思ったので、そのように記載した次第です。

○浅野座長

ありがとうございます。

本当に判断もしにくいと思いますので、この試験は削除したいと思います。これを省いていただきたいと思います。

それから、55ページです。また代謝物Cの毒性試験が行われています。これは最高用量まで毒性所見がなかったということなのですけれども、事務局からはRetの増加が認められて、統計学的有意差はあったものの、ほかのパラメータにないということで、これは毒性所見としなくてよろしいと思いますので、先生方からの御意見も一致していますので、このまま進めたいと思います。

亜急性毒性試験のところにつきまして、追加の御意見はありますか。大丈夫ですか。

○横山課長補佐

中塚先生が挙手されています。

○浅野座長

では、中塚先生、お願いします。

○中塚専門委員

時間がありませんけれども、50ページの議論されたところで、ちょっと単語が気になって、50ページの2行目の200 ppm投与群で「孤在性細精管変性」と言うのですけれども、僕は「精細管」と習ったのですが、名前が変わってしまったということですか。

○浅野座長

そうですね。「精細管」ですね。おっしゃるとおり、これは「精細管」が正しいですね。

○中塚専門委員

こんな言葉はないですね。

○浅野座長

そうですね。「細精管」ではないですね。「精細管」ですね。

ありがとうございます。「精細管」に修正していただければと思います。

ほかはよろしいですか。

そうしましたら、亜急性毒性試験まで確認したということになると思うのですけれども、事務局、いかがでしょうか。今日はここまででしょうか。

○横山課長補佐

そうですね。長期全部は難しいと思ひまして、次回の準備という点で、事務局から長期の1つの試験の分だけ少しお伺いさせていただきたいのですが、よろしいでしょうか。

○浅野座長

はい。お願いします。

○横山課長補佐

61ページの2行目からの(4)のマウスの2年間の併合試験なのではございますけれども、61ページの12行目から腫瘍性病変についての記載をしているのですが、この中で、15行目からの記載で、実施施設の背景データ範囲内であったことから、検体投与による発がん性はないと考えられたと記載したのですけれども、結節性過形成と腫瘍を足しますと22%で、この背景データの肝腫瘍が何を指しているのかが不明なのですが、この記載ぶりで範囲内と言うのはちょっと困難かと思ひまして。元の資料は好発性の腫瘍であるとの考察がされているものであったかと思うのですけれども、次回、この記載ぶりの御審議をお願いしたいと考えているのですが、事務局のほうで背景データをこれ以上確認することができない状況でして、何か調べておくことであるとかそういったものがあれば、今日御意見を賜れますと幸いかと思ひまして、御相談させていただいている次第です。

○浅野座長

分かりました。ありがとうございます。

あと、62ページの表46があるではないですか。この2つ目の項目の結節性過形成と腺腫がプラスで数字が出ているのですけれども、発がん性をみる場合は、過形成の数字は別

にしたほうが良いと思うのですが、いかがですか。

これは腺腫と肝癌で発がん性ありと判断すると思うのですけれども、豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

今、浅野先生がおっしゃったとおり、判断するとしたら腺腫単独か、肝癌だけか、あるいは腺腫・肝癌の合計だと思うので、表が別になってもいいのですけれども、過形成と腺腫を分けたものについても加えていただくとよいと思います。

あと、背景データなのですからけれども、肝腫瘍で13%となっているのは、恐らく結節性過形成を含んでいない数字なのではないかと思うのですが、その辺りを細かくは確認できないということですか。

○浅野座長

そこが確認できれば。

○横山課長補佐

すみません。吉田委員から挙手でございます。

○浅野座長

吉田先生、お願いいたします。

○吉田（緑）委員

ありがとうございます。

多分、ちょうど1980年の前半に、NCIタイプの“Hyperplastic nodule”という一部アデノーマが入ったものからNTPタイプのアルタードフォーサイという形に肝腫瘍のターミノロジーが大きく変わります。この辺りは、実験施設によって“Hyperplastic nodule”という言葉を使っている施設と、さっさとNTPスタイルでアルタードフォーサイとした施設が交じている時期なので、こういう足したというのものもあるかもしれませんが、今、確かに豊田先生、浅野先生がおっしゃっているように、それぞれ分けたデータでも見ていただいたほうがいいのかと私は思っています。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、こちらのほうでも確認しますけれども、過形成と腺腫は分けて考えたいと思いますので、もし事務局のほうでもそれが確認できれば、分けた表を作成していただくとすごく助かるのですが、よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

承知いたしました。

それと、背景データも分けたもので、腺腫に対する背景データがあるかどうかということを確認しておくということで、よろしいでしょうか。

○浅野座長

はい。お願いします。

もしそれで数値が範囲内に収まるのであれば、考察にも反映できると思いますので、よろしくお願いします。

○横山課長補佐

では、そのように準備いたします。

○浅野座長

次回は3月ですね。

○横山課長補佐

3月1日を予定しております。

○浅野座長

3月。

では、またそのときに確認したいと思います。よろしくお願いします。

○横山課長補佐

そうしましたら、今日の御審議はここまででしょうか。

○浅野座長

そうですね。ありがとうございます。

では、ここまでで。思ったより大分進みましたね。

先生方、どうもありがとうございました。

今日はここで。また、次回議論させていただきます。

今日、議論までいかなかった遺伝毒性の先生方も申し訳ありません。次回、またよろしくお願いたします。

では、事務局、御連絡をお願いします。

○横山課長補佐

そうしましたら、日程でございます。

次回は3月1日月曜日を予定しております。本日御議論いただいた内容と、今回、記載されていなかった試験、要約、食品健康影響評価の部分を追記した評価書案をお送りさせていただきますので、引き続き御審議をお願いしたいと思います。よろしくお願いたします。

事務局からは以上です。

○浅野座長

それでは、先生方、今日はどうもありがとうございました。

これで終わりにしたいと思います。

以上