

食品安全委員会農薬第三専門調査会

第31回会合議事録

1. 日時 令和6年9月12日（木） 13:59～17:04

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

- (1) 農薬（プロパモカルブ）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）

平林座長、山手座長代理、久野専門委員、小嶋専門委員、佐能専門委員、
中島専門委員、渡邊専門委員、渡辺専門委員

（専門参考人）

小澤専門参考人、栗形専門参考人、杉山専門参考人、豊田専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、祖父江委員、頭金委員

（事務局）

及川事務局次長、横山室長、栗山室長補佐、
柴田室長補佐、糸井専門官、鈴木専門官、中井専門官、駒林係長、
鈴木係長、山守係長、藤原専門職、貞廣専門職、柳澤技術参与

5. 配布資料

- 資料1 プロパモカルブ農薬評価書（案）（非公表）
- 資料2 公表文献リスト [プロパモカルブ（疫学以外）]
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料 プロパモカルブ参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

では、定刻となりましたので、ただいまから第31回農薬第三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、Web会議システムを併用として、登庁又はWebにて参加いただく形で行います。

本日は、農薬第三専門調査会の専門委員8名、専門参考人4名に御出席いただいております。

また、食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

皆さん、こんにちは。

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（プロパモカルブ）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とおり、本日の会議につきましては、非公開で行いますので、よろしくお願ひします。

事務局より資料確認をお願いします。

〇 〇〇

ただいま〇〇から御説明いただいたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知ることとなった個人の秘密又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、座席表、農薬第三専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、プロパモカルブ農薬評価書（案）。

資料2として、公表文献リスト〔プロパモカルブ（疫学以外）〕。

資料3として、論点整理ペーパー。

それから、机上配布資料として3点ございまして、1つ目、2つ目がプロパモカルブの資料ということで、1つ目が確認事項に対するリスク管理機関からの回答、2つ目が適合性なしと分類された文献のリストでございます。また、3つ目として、前回の調査会で御審議いただいたプレチラクロールの評価書の修正案、また、それに付属して参考資料を2つつけてございます。

こちらの机上配布資料3以降につきましては、昨日の夕方に電子ファイルを送付させていただきます。

資料は以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

本日はハイブリッド形式で行いますが、注意事項についてはWeb会議形式の際と同様となりますので、よろしくお願ひいたします。

〇 〇〇

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。

○ ○○

それでは、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します。

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でした。

○ ○○

先生方、提出いただいた確認書につきまして、相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、農薬(プロパモカルブ)の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含めて、事務局より説明をいただけますでしょうか。

○ ○○

事務局でございます。よろしくお願いたします。

それでは、お手元に資料1を御用意ください。

表紙に記載してございますが、前回の調査会におきまして、Ⅰ．評価対象農薬の概要まで御審議いただきました。今回は毒性試験以降の内容について御検討いただいた上で、Ⅱ．安全性に係る試験の概要から引き続き御審議をお願いするものでございます。

ページをおめくりいただきまして、5ページを御覧ください。

審議の経緯について記載してございます。この剤につきましては、2024年の2月に評価要請を受けまして、前回、2024年の8月に初回の御審議を専門調査会でいただいた後、本日御審議いただくものとなっております。

途中に追加資料を受理してございまして。そちらを本日机上配布資料1としてお送りしてございます。後ほど御紹介いたします。

続きまして、10ページからが評価対象農薬の概要でございます。

用途は殺菌剤でございまして、構造式は24行目のとおりでございます。

前回、物理的・化学的性状につきまして御確認をいただきました。

本剤の作用機構ですが、11ページの5行目に記載してございますが、プロピルカルバマート骨格を有し、病原菌の菌糸細胞膜に作用して、細胞内容物の漏出を引き起こすものでございます。

では、12ページから本日審議をお願いする部分に入っております。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要でございます。10行目下に記載してございますが、本剤につきましては、2社の申請者からデータセットがそれぞれ提出されてございます。それぞれの試験におきましては、標識位置が異なる標識体を用いられておりますが、評価書内においては、まとめて同じ[amp-¹⁴C]プロパモカルブ塩酸塩としております。

この件につきまして、○○より確認しましたといただいております。

それから、分解物Dにつきましても標識体を用いた試験が今回提出されてございますの

で、追記をしてございます。

12ページの12行目からが1. 土壌中動態試験に関する内容でございます。新しく提出された試験としては5つございまして、追記をしてございます。それから、新しい評価書の標準的記載順序に基づき記載を修正してございます。

〇〇より確認しました、追加でコメントはございませんといただいております。

13ページから御紹介してまいります、(1) 好氣的土壌中動態試験の①が今回追加された試験で、認められた分解物としてはF及びCO₂が認められてございます。

(2) 好氣的土壌中動態試験②でございます。以前から記載されていた試験でございますが、分解物としてはCO₂が認められてございます。

14ページをおめぐりいただきまして、2行目からが(3) 好氣的土壌中動態試験③、こちらも追加された試験でございます、認められた分解物はCO₂でございます。

また、10行目から、(4) 好氣的土壌中動態試験④を記載してございますが、こちらも認められた分解物としてはCO₂で、15ページに参りまして、(5) 好氣的土壌中動態試験⑤につきましても、認められた分解物はCO₂と記載してございます。

それから、24行目からが(6) の分解物Dの好氣的土壌中動態試験でございます、今回追加された試験ですけれども、認められた分解物はCO₂と記載してございます。

それから、16ページに参りまして、(7) 及び(8) が嫌氣的湛水土壌中動態試験①、②になります。①のほうの試験では認められた分解物をCO₂と記載してございまして、②につきましても同様でございます。

続きまして、17ページの15行目からが土壌吸着試験でございます。試験としては(9) 及び(10) の2本出されていまして、評価書案のとおり記載してございます。

18ページに参りまして、13行目からが土壌表面光分解試験でございます。(11) の①及び(12) の②の2つ試験が提出されてございまして、①のほうは認められた分解物としてCO₂、②のほうは分解物Dと揮発性物質が認められたとしてございます。

この土壌表面光分解試験の②に関しまして、〇〇よりコメントを頂戴してございます。19ページの2行目下に記載してございますが、(12) の試験で認められた3種類の未同定物質のうち、一つが分解物D(N・オキサイド)であったとされていますが、揮発性物質(二酸化炭素)は本試験では確認されていませんとお寄せいただきました。

【事務局より】でございますけれども、こちらは報告書に記載のあったとおり、そのまま評価書案に記載していますということで、特段修正はないかと思っておりますが、御確認いただければと思います。

続きまして、2. 水中動態試験でございます。3行目下の【事務局より】ボックスに記載してございますが、水中動態試験につきましても今回新たに追加された試験成績はございません。〇〇より確認しましたといただいております。

各試験につきましても、(1) 及び(2) 加水分解試験につきましても19ページ及び20ページに記載してございまして、認められた分解物はなし、推定半減期も算出されずとい

った結果でございました。

20ページの20行目からの【事務局より】に記載してございますが、pH 4の緩衝液につきまして、報告書の記載を基に評価書案を修正しましたとしておりまして、〇〇より単純な記載ミスをしていると理解しましたといただいております。

20ページの22行目からが（3）～（5）水中光分解試験①～③でございまして、認められた分解物としては、①のほう分解物M、それから、22ページに参りまして、水中光分解試験②のほう分解物なし、③の試験につきましては分解物の分析はされていないということで記載を整えてございます。

23行目からになります、（6）好気的水系環境動態試験が前版より記載されてございまして、認められた分解物はCO₂ということで記載してございます。

続きまして、3. 土壌残留試験につきましては23ページの13行目下より記載してございまして、新たに提出された試験がございましたので、そちらを追記してございます。〇〇より確認しましたといただいております。

具体的には24ページを御覧ください。

4行目からの（1）が今回追加された試験ということで記載してございます。

それから、12行目からの（2）が前版から記載されている試験につきまして新しい記載様式に更新したものでございます。この表20の中の二重下線を引いている、容器内の20 mg/kg処理、同じく容器内の48 mg/kg処理のうち火山灰土・軽埴土、ほ場の16 kg ai/ha処理の試験につきましては、前版で記載されていたのですけれども、今回試験成績報告書が提出されておらず、ドシエに記載がございません。この二重下線を引いた試験を提出していた申請者は、今回新たに（1）の土壌残留試験①を提出してございましたので、より詳細な情報が得られると考えまして、（2）の二重下線部の試験を削除してよろしいか、御検討くださいとしておりました。〇〇より事務局案で結構ですといただいております。

環境中動態の試験につきましては以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、お戻りいただきまして、まず1. 土壌中動態試験です。〇〇からは特に追加がないということではございましたが、19ページ、表12のところの揮発性物質が評価書案ではこう書かれていたのもそのままにしてありますという事務局案に対して、〇〇、これでよろしかったでしょうか。

〇 〇〇

先ほどいただいた事務局の説明で結構かと思えます。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それから、2. 水中動態試験でございまして、この緩衝液の記載については、〇〇、いかがでしょうか。

○ ○○

こちらも特に問題ないかと思えます。事務局の説明でよろしいかと思えます。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、3. 土壌残留試験でございますが、これは新しい試験が出されていて、古いほうの試験が出ていないということで削除してよいかという御質問をさせていただいて、○○から了解ということでございましたが、何か追加はございますか。よろしゅうございますか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、ここまでで次の説明をお願いします。

○ ○○

事務局ですが、よろしいでしょうか。

では、進めさせていただきます。25ページからお願いいたします。

4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験でございます。

(1) 植物代謝試験につきましては、複数試験が提出されてございますが、今回新たに追加されたのは28ページの6行目、⑤レタスー2の試験になります。

ほかのところコメントをお寄せいただいているところもございますので、順番に御紹介いたします。

25ページ5行目からがまず①トマトでございます。認められた代謝物としてはBとFがあるのですけれども、成熟果実からは最大で3.6%TRRといったところでございました。

それから、これに関して、26ページでございますけれども、【事務局より】としまして、ドシエを基にHPLC保持時間から推定された未同定代謝物に関する情報を追記しましたとしてございました。具体的には25ページの22行目のところでございます。未同定代謝物のうち、UK-4は代謝物B、UK-6は代謝物Fであることが示唆されたといったところでございますが、この点に関して○○より了解しましたといただいてございます。

続きまして、26ページの7行目からがばれいしょでございます。ばれいしょは②と③の2つ試験がございまして、②のばれいしょー1のほうは代謝物としてはB、D、Fが認められているところでございます。

こちら29行目下に記載してございますが、【事務局より】としまして、標準処理区において認められた代謝物の情報を追記しました。5倍処理区の茎葉の水抽出液中の放射性物質の特徴づけについて検討されていますが、分析の結果が非可食部かつ水抽出液のみの結果で限定的であることから、評価書案には記載しませんでしたとしてございまして、○○より了解しましたといただいてございます。

27ページに③ばれいしょー2を記載してございまして、認められた代謝物としては代謝物Dがございました。

続きまして、21行目からが④レタスー1でございまして、こちらは2002年に実施されたものですが、代謝物としてはB、Dが認められたといったところでございます。

28ページ、今回追加されたものが6行目からの⑤レタスー2ですが、こちらは前版に記載されていた試験を基に再検討されてございますので、先に19行目の⑥レタスー3、それから、29ページの⑦レタスー4について御紹介いたします。

まず⑥レタスー3の試験、28ページでございまして、こちらは茎葉に散布しまして、認められた成分としては未変化のプロパモカルブ、それから、未同定代謝物が認められたといったところでございました。

事務局からは、試料中の残留放射能濃度につきまして、平均値の記載がなかったので、採取した2点の試料の濃度を幅で記載していますと修正してございまして、〇〇より了解しましたといただいております。

29ページの⑦レタスー4の試験でございまして、こちらにも認められた成分としては未変化のプロパモカルブと未同定代謝物でございまして、⑥レタスー3と⑦レタスー4で認められた未同定代謝物が人為的分解物であるかどうかについて検討したというものが新しく追加された⑤レタスー2の試験の内容でございまして、検討が行われているのですけれども、結果として、レタスを用いて実施した代謝試験において認められた分解物は、人為的分解物と考えられたという記載にしてございます。特にコメントはお寄せいただいております。

続きまして、29ページの18行目からが⑧たばこの試験でございまして、未変化のプロパモカルブが検出されたといった内容が記載されてございます。

30ページに参りまして、事務局から1点、評価書案を修正していますので、そちらについてお伺いしてございまして、第1期試験時の日数の記載につきまして、ドシエを基に修正しましたとございまして、〇〇より了解しましたといただいております。

続きまして、30ページの3行目からが⑨ほうれんそうー1の試験でございまして、代謝物としてC、D、F、Pが認められてございます。

それから、23行目としては⑩ほうれんそうー2の試験を記載してございまして、こちらのほうは未同定代謝物が認められたといった内容になってございます。

こちらの試験につきまして、31ページの5行目下、事務局から1点評価書案の修正について記載してございました。土壌中の残留放射能濃度につきまして、報告書を基に修正していますと記載してございます。〇〇より了解しましたといただきました。

31ページの7行目からが⑪きゅうりの試験でございまして、こちらは未変化のプロパモカルブ塩酸塩が認められたといった内容になってございます。

21行目からがプロパモカルブ塩酸塩の植物における主要代謝経路について記載してございます。前版におきましては各作物の最後の段落に記載されてございましたが、植物と

してまとめてこちらに記載しました。〇〇より、植物体内の主要代謝経路の書きぶりは事務局案で結構だと思いますといただいております。

続きまして、31ページの27行目からが(2)作物残留試験でございます。

ページをおめくりいただきまして、32ページの6行目下に【事務局より】ボックスを作っております。作物残留試験につきましては、前版に記載された試験成績の一部が提出されておらず、ドシエにも記載されてございません。たまねぎについては、提出された試験成績よりもPHIが長く、PHIが登録の範囲内のデータよりも残留値が低いこと、はくさいについては現在適用作物として登録されていないこと、きゅうり、しょうが、レタスについては適用作物から削除を申請中とされていることから、削除する案としました。

2つ目としまして、複数の分析機関で実施されている場合の分析結果を追記、残留値の結果が異なる試験は個別に記載するなどの修正を行っています。

〇〇より確認しましたといただきました。

続きまして、推定摂取量につきましては、評価後にリスク管理機関から当評価結果を踏まえた推定摂取量報告を受けることとするため削除しましたとしてございまして、〇〇より了解しましたといただきました。

植物における代謝、残留試験と推定摂取量に関する記載につきましては以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今のところ、たくさん事務局からのボックスがあり、修正等がされていましたが、いずれも〇〇からは了解しましたというような御趣旨であったかと思いますが、何か追加はございますでしょうか。

〇 〇〇

先ほどの事務局からの説明でよろしいかと思っております。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、事務局、次に進めてください。お願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、引き続き5. 動物体内動態試験に参りたいと思っております。33ページからでございます。

33ページの【事務局より】ボックスの2つ目を御覧ください。今回2社から試験が出されてございまして、申請者ごとに(1)ラット①、(2)ラット②と試験をまとめてございます。提出された試験は、2つ目の【事務局より】ボックスのところ、今回追加された試験と四角囲みで囲っている部分になります。

まず、ラット①については、2つ試験が出されてございまして、OECD TG417との相違

点はなく、要求を満たしていると記載されてございました。

続きまして、ラット②ですが、(1)から(8)までございまして、OECD TG417との相違点についてドシエ内では検討されていませんでした。

これらの試験の取扱いについて御検討をお願いしたところ、〇〇よりこれらの試験から評価可能と考えますといただいております。

また、33ページ下の【事務局より】ボックスですが、〇〇より特段の修正をお願いする点はありません、〇〇より追加でコメントはございませんといただいております。

34ページからが試験の内容になります。

まず(1)ラット①の試験ですが、血中濃度推移につきまして前版から記載されてございました。表21を御覧いただければと思いますが、今回、血液のデータを追記したのと、AUCに関する情報を追記してございます。

こちら、本文につきまして〇〇よりコメントを頂戴いたしました。14行目下でございまして、「血漿中濃度推移」はなく、 C_{max} としたほうがよいと考えますといただいております。それを受けまして、10行目から12行目にかけて修正を行ってございます。

当日申し上げるということで恐縮ですが、7行目から12行目にかけては、前版から記載をほとんど変えてございませませんが、今回血液のデータも追記したということで、7行目の血漿中薬物動態学的パラメーターのところの「血漿中」は削除させていただければと思います。

それから、10行目のところですが、検体の検出について記載された文章で、投与12時間後には検体は検出されなかったと書いていますが、この「1 mg/kg体重投与群の雄の血漿のみ24時間後」というふうに「血漿」という情報を追記させていただければと思います。こちらはドシエの1ページから8ページに該当する部分でございまして、併せて御紹介いたします。

続きまして、18行目から吸収率に関する情報を記載してございまして、c. 吸収率(ii)につきまして今回追記を行ってございます。吸収率は87.7%~93.4%と記載してございます。

続きまして、35ページからが分布に関する内容でございまして、内容としましては、各組織における放射能濃度に顕著な性差は認められず、血漿と血液の濃度は同等で、腎臓と肝臓において比較的高値を示したと記載してございます。

続きまして、36ページでございまして、代謝について記載してございまして、13行目になります。まずa. 代謝物同定・定量(i)の試験では、尿中からは主要代謝物としてH、B、これらを含めて、尿及び糞中から合計9個の代謝物が同定されたと記載してございます。

それから、37ページにつきましては、b. 代謝物同定・定量(ii)の試験を11行目から記載してございまして、こちらは37ページの表23の脚注を御覧いただければと思うのですが、各試料の未同定代謝物の中に極性物質が認められてございまして、尿中の極性

物質に関しまして、LC-MSによる代謝物の構造決定が実施されたといった内容でございました。その結果、代謝物KとLが新たに同定されたと記載してございます。

38ページを御覧いただければと思います。

④として排泄の試験を2つ記載してございます。いずれも主に尿中に排泄されたと記載してございます。

続きまして、39ページからが(2)ラット②の試験でございまして、血中濃度推移につきましては、表を39ページの下の方に表27として記載してございます。こちらも血液の情報を追記してございます。

それから、C_{max}の情報も追記してございまして、本文に関しましては10行目から記載されているのですけれども、〇〇と〇〇より二重下線部につきましてコメントを頂戴しました。

〇〇からは、二重下線部、「本剤は、二相性の減衰を示すことが予想」と書いてあるのですが、そのように予想される理由も説明に加えたほうがよいと考えますといただきました。

〇〇からは、この二重下線部につきまして、二相性を示したのは事実で予想ではないですが、この文章はなくても次の文章のみで十分理解できるように思いました。次の文章というのは16行目から17行目にかけてのことかと存じます。あわせて、波線部、試験期間と書いてあるところは投与後のほうが意味が伝わりやすいと思いましたがと頂戴してございまして、こちらは〇〇のコメントに基づき事務局で修正してございます。

この二重下線部のところの記載につきましては、報告書に文章による記載がございまして、グラフのページを御紹介しております。報告書では65、66、69、70ページにそのグラフが記載されてございますので、こちらの二重下線部の記載についていかがしたらよろしいか、御検討いただければと思います。

それから、40ページに参りまして、吸収率の記載につきまして今回3つ追記をしております。

それから、②分布の試験が24行目から記載されてございます。1つ目のa. 分布(i)一単回投与の試験が今回追加された試験でございまして、臓器及び組織中の残留放射能濃度は肝臓で最も高く、血中ではほかの臓器及び組織に比較して低かったといった記載にしてございます。

41ページからが同じく分布のb. 分布(ii)一単回投与の試験でございまして、6行目に「両投与群とも投与放射能は速やかに広範な組織に分布し、速やかに減少した」と記載されてございました。この「速やかに減少した」につきまして、〇〇より「速やか」と記載する理由を説明したほうがよいと考えますと頂戴してございます。事務局から報告書を基に修正案を作成いたしました。ちょっと長くて恐縮なのですが、実際に何時間後に何 $\mu\text{g/g}$ 未満であったというような内容を追記してはどうかと考え、作成しましたが、こちらはどのように修正したらよろしいか、御検討いただければと思います。

あるのですけれども、以前から資料としては提出されていた試験で、予備試験として記載されてございましたが、胆汁中排泄の情報が入っていましたので追記した次第でございます。

特段コメントはいただいておりますが、もし追記するというのであれば、15行目の予備試験と記載があるところ、記載は不要と思いますので、予備試験の文字を削除させていただいて、このまま本文は記載ということでいかがでしょうか。御検討いただければと思います。

動物体内動態試験につきましては以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

では、まず34ページにお戻りいただきまして、当日の御提案ではございますが、7行目の「血漿中」を削るということ、それから、10行目の「雄のみ」というところを「雄の血漿のみ」としたいということでございますが、この点については、先生方、よろしゅうございますか。

○ ○○

○○ですけれども、いいですか。

今おっしゃられたことで、2つの箇所はよろしいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、○○もよろしゅうございますか。ありがとうございます。

そうしましたら、その次は39ページの(2)のラット②で、①の吸収のところ、15行目ですか。二重下線の引かれている「二相性の減衰を示すことが予想されるため」というところの記載でございます。これは、○○からはここを削除して、それから、「試験期間」とその後に書かれているところを「投与後」と修文してはいかがかというような御提案を頂戴したところでございますが、まず○○、追加のコメントはございますか。

○ ○○

いえ、記載したとおりです。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○のコメントも読ませていただいて、○○の御意見の形がいいのかなと思いました。

○ ○○

○○もよろしゅうございますか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、事務局、○○の御意見で修文をお願いいたします。

そうすると、その次が41ページの6行目、「速やかに減少した」というところの記載ぶりでございますが、事務局から修正案が枠の中に書かれています。

○○、いかがですか。

○ ○○

ありがとうございます。「速やか」という表現について分布と排泄で2か所指摘させていただいて、こちらはその根拠となる表現をつけていただいたのですが、修正案に「速やかに広範な組織に分布し」という言葉が最初にあって、その後、48時間後と72時間後のデータが追記される修正案をいただいたのですが、これを「速やか」と表現を残す必要はあるのでしょうかというのは少しやはり懸念としてあるのですが、いかがですか。

○ ○○

どうしよう。○○。

○ ○○

私はどちらかと言えば、どちらでもいいというのは言い過ぎですけども、むしろ○○の意図されることを確認していただいたほうがいいのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

○○はこれは速くないのではないということをおっしゃりたいのですよね。

○ ○○

速いと断定ができないのではないのかなと。次のコメントの「速やか」につきましては24時間と48時間のデータが出ておまして、24時間と48時間で排泄が両方ともされているというデータなので、そちらは私は全然何も思わないのですが、こちらはもう24時間更に遅れた形で出ておまして、ここで「速やか」という表現を残すと、速やかという言葉が私は安全性に関わる抽象的な表現といいますか、すごく安全性が高いという状態を示しているということを示唆する言葉に聞こえるので、取扱いは慎重にされたほうがいいのかなと思って、客観的なデータを記述するだけでもいいのかなと思ったのですが、これは私の意見なのです。

○ ○○

でも、修正案は広範な組織に分布するのは「速やか」と書かれていますけれども、その後の修文は書かれていないのではないのですか。

○ ○○

そうですね。ごめんなさい。勘違いしておりました。組織に分布したことが速やかですね。先生がおっしゃったとおりで、勘違いしておりました。これで全く問題ないと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もよろしゅうございますよね。

○ ○○

結局は修正案の数字が出てくるということですか。

○ ○○

うるさいですか。

○ ○○

でも、○○はこの数字が出たところという話だったのでよね。

○ ○○

この数字が欲しかったのですよね。

○ ○○

つまり、分布が速やかなのと消失が速やかという言葉があったと思うのです。

○ ○○

最初の6行目のところの文章ね。

○ ○○

速やかに分布が行って速やかに減少したというところがあって、「速やかに分布する」というところは私はあまりこだわっていなかったのですけれども、「速やかに減少した」という表現については、表を見たときに経時的なデータがなかったので、何をもって速やかに減少するのかということ表現しておかないと、安全性に関わる言葉だからと思って、慎重に根拠を述べておいたほうがいいのかと思った次第です。

○ ○○

だそうですねけれども、○○、どうでしょうか。

○ ○○

ここも経時的に何時間だと幾つでとかと書いてしまうとまたうるさくなるので、ここは信じてこのままの文章で大丈夫ではないかと思いました。後ろのほうのさっき○○がおっしゃった24時間と48時間のところの数字を見れば速いということは分かるので、そこも併せて減少は速やかなのだなと信じていいのではないのでしょうか。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

薬物動態の観点からみますと、速やかに消失するというのは排泄を含めてデータを見て鑑みるものなので、確かに最後までちゃんと排泄のデータまで見たら、結果的には速やかなのは分かるのですが、そのページに行く前に書かれていたのでそう思った次第ですが、この辺は私もこれまでどのようにされてきたのか分からないところもあるので、かけさせてもらっているのですけれども。

○ ○○

分かりました。つまり、分布のところの試験なのに、減少までここで言及していることがすごく居心地が悪いという御意見ですよね。

○ ○○

この言葉は必要なのかと。こだわっていてすみません。

○ ○○

○○、まとめてください。

○ ○○

要するに、41ページのb. 分布(ii)ですか。ここの説明があって、その根拠資料が表なのですよ。表では $T_{\max}0.5$ 時間後と最終試料採取時間の2点のことしか出ていないので、これをもって速度を言うのは問題ではないかというのが○○の御意見なのではないかと思うのです。

そこは、修正案で書いていただいたように、投与48時間後にこれだけ少なくなったよということを出していただいているので、ここはこれでいいのではないかと思います。速やかな分布というのは○○は御同意いただいているので、このような形で直していただければよいのではないかと思います。

要するに、表から速度を示すようなことを言うてはいけないのではないのという意味に私は解釈しましたけれども、○○、それでいいですか。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。そのとおりでございます。

○ ○○

○○。

○ ○○

その修正案で先生方がよろしければ、私はよろしいですよ。

○ ○○

では、ここは事務局が示してくださったこの修正案に置き換えるというところでもよろしゅうございますでしょうか。

○ ○○

○○ですけれども、それでいいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

ということです。事務局、よろしくお願ひします。

そうしましたら、その次が43ページでございます。表30です。ここはコメントはござい

ませんでした。事務局から説明のあったとおり、消化管における内容物の有無について記載がなかったということでございまして、表29の脚注、42ページの1行目ですけれども、そこに書かれている脚注をこのままここに入れたいということでございました。それについては特によろしゅうございますか。

〇〇がうなずいてくださったので、よいことにしましょう。

そうすると、その次はずっと来て、47ページですけれども、また「速やか」の話でございまして、これについては修正案が書かれていて、〇〇、これでよろしゅうございますか。

〇 〇〇

ありがとうございます。この形でオーケーだと思います。

〇 〇〇

これは〇〇、よろしゅうございますか。

〇 〇〇

よいと思いますが、追加してくださった表の有効桁数が小数点以下3桁までなのですが、ほかと合わせていただけたらと思います。

〇 〇〇

桁がまちまちなので、そうですね。

手を挙げていますが、大丈夫ですか。

〇 〇〇

事務局です。よろしいでしょうか。

【事務局より】内の表は、今回審議のときに御参考いただきたいと思って報告書からの数字をそのまま持ってきたもので、評価書案には残す予定はなかったのですが、評価書案に残したほうがよろしいでしょうか。尿及び糞中排泄率については、今のところ評価書案では表34に72時間のデータだけ載せていまして、一部48時間も載せていますが、もし24及び48時間の情報も評価書に残すべきということでございましたら、表34に埋め込む形で整えさせていただければと思います。

〇 〇〇

表なしで修正案、文章だけでよければ、それで大丈夫です。

〇 〇〇

〇〇、それでよろしゅうございますか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

〇〇もいいですか。

〇 〇〇

結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、表は載せない。修文案だけここを入れ替えるということにさせていただきます。
ありがとうございます。

そうすると、あとは48ページの15行目、胆汁中排泄の予備試験の「予備試験」を消すという御提案を頂戴していますが、これについてはいかがですか。特段異論はない。よろしゅうございますね。

ありがとうございます。

そうしますと、動物体内動態のほうは終わったので、次の説明をお願いします。

○ ○○

事務局でございます。

では、引き続き毒性試験に参りたいと思います。

49ページの3行目下をお願いいたします。本剤はARfDが未設定でございますので、毒性所見の発現時期を追記してございます。それから、新しい評価書の標準的記載順序に基づきまして、幾つかの試験を後ろのほうにまとめてございます。

追加された試験としましては、ラットの急性経口毒性試験、90日間亜急性毒性試験、それから、マウスの18か月間発がん性試験でございます。

○○より承知しました、○○より上記了解ですといただいております。

試験数が多いので、細切れに確認させていただければと存じます。

まず、49ページの4行目からが6. 急性毒性試験でございます。

追加された試験としましては、50ページの2つ目のカラムのWistarラットを用いた試験でございます。

その他の試験も今回提出されてございまして、51ページからガイドラインとの相違点につきましてドシエの考察とともに御確認をいただいております。

先生方からは、52ページにいただいたコメントを記載してございますが、評価資料としてよい、考察は受入れ可能といった御意見を頂戴してございます。

ARfDの検討を事務局からお願いしてございまして、Wistarラットで認められた所見、自発運動低下、間代性痙攣、歩行失調、それから、鎮静、立毛、活動性低下、呼吸困難、それから、ICRマウスで認められた自発運動低下、間代性痙攣などにつきまして、いずれも所見が認められた用量についてはそれぞれの試験の最小毒性量でございまして、死亡が認められる用量又はその用量に近いですが、ARfDのエンドポイントとしましたということで伺ってございます。先生方からは事務局案について同意、了解といった御意見を頂戴してございます。

それから、2つ目の事務局からお伺いしている点としまして、SDラットの1995年の試験です。ページで言いますと49ページになります。それから、Wistarラットの今回追加された2001年の試験につきまして、原体濃度のままの記載にしてございますが、今のところ、各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうちの最小値とならないと想定されることか

ら、有効成分換算値を算出しませんでしたとしてございました。先生方より同意、御了解をいただいております。

続きまして53ページ、一般薬理試験①でございます。①の試験につきましては、経口投与で実施された試験でございましたので、所見が認められた用量を追記してございまして、ARfDの検討につきまして2点お伺いしてございます。

54ページの5行目下に【事務局より】ボックスを記載してございますが、マウスを用いた一般状態観察試験において、自発運動の亢進又は抑制、探索行動の亢進、散瞳及び触反応の亢進が認められています。自発運動、探索行動、触反応につきましては、影響の現れ方に幅があるものの、より高用量を投与した群でも同様の影響がみられることから、これらの影響をARfDのエンドポイントとしましたとお伺いしてございまして、先生方からは同意します、了解しますといった内容でいただいております。

それから、2点目としまして、ラットを用いた腎機能に対する作用を調べた試験におきましては、影響が認められていますが、毒性学的意義が不明と考え、ARfDのエンドポイントとしませんでしたとしてございまして、先生方より同意をいただいております。

続きまして、55ページからが一般薬理試験②でございまして、ドシエの記載に基づきまして投与方法の追記を行いました。〇〇より承知しましたといただきました。いずれも経口投与はございませんでしたので、ARfDの検討は行ってございません。

短いですが、急性毒性試験につきましては以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

【事務局より】ボックスが幾つかございましたが、いずれも先生方からは御同意を頂戴したところでございますので、何かお気づきの点がなければ次の説明に移っていただこうと思っておりますけれども、よろしゅうございますでしょうか。

では、続いて説明をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、引き続き57ページから7. 亜急性毒性試験に参りたいと思います。ラットの試験が3本、それから、予備試験がラットとマウスについて幾つか提出されてございますので、お伺いしてございます。順番に参ります。

まず、57ページの4行目から(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)①でございます。回復群の記載がございましたので、評価書案に追記してございます。先生方からは承知しましたといったことをいただいております。

58ページの7行目からテストガイドラインとの相違点とその考察が記載されてございまして、先生方からは評価資料としてよい、受入れ可能といったことでいただいております。

続きまして59ページ、事務局からお伺いしていた点がございました。②のところを御覧

いただければと思うのですが、前版の評価書において、6,000 ppm投与群雌における肝臓及び副腎の絶対重量減少が毒性所見とされています。なお、同投与群では体重増加抑制が認められ、肝臓及び副腎の比重量に有意な変化は認められていないことから、削除してよろしいか念のため御確認くださいとごさいました。先生方からは削除に同意、体重増加抑制に伴う変化として扱うことでよいという御意見を頂戴してごさいます。

続きまして、59ページの2行目からが(2)90日間亜急性毒性試験(ラット)②でごさいます。こちらは今回追加された試験でごさいます、事務局のほうで60ページに体重増加抑制と摂餌量減少を毒性所見と記載して無毒性量の記載をさせていただきます。

60ページの7行目からがテストガイドラインからの相違点及び考察ですが、この点につきまして、②の血中甲状腺ホルモンを測定していない、病理組織学的検査を行っていないという点について、ドシエではほかの試験成績からも本被験物質の甲状腺に対する影響は認められていないと考察されていましたが、この点につきまして、〇〇よりほかの試験成績とはどの試験のことか具体的というコメントをいただきましたので、61ページの【事務局より】ボックスの中ほどに甲状腺の検査実施状況をまとめて記載しました。こちらを御確認いただきまして、〇〇より確認しました、受入れ可能と思いますとごさいます。ほかの先生方からは、評価資料としてよい、評価可能と考えますということで頂戴してごさいます。試験の内容につきましては、特段コメントは頂戴してごさいません。

それから、冒頭にいつもの記載が漏れてしまったのですけれども、こちらは体重増加抑制と摂餌量減少が投与初期に同時にみられていますので、摂餌忌避の可能性を考えまして、ARfDのエンドポイントの検討は行いませんでした。

61ページの2行目からが(3)90日間亜急性毒性試験(ラット)③でごさいます。こちらは現時点でこの評価書内において一番小さい無毒性量となる試験でごさいます。脳ChE活性に関する測定がなされていなかったので、評価書案にその旨を追記してごさいます。先生方に承知しました、了解しましたといったコメントを頂戴してごさいます。

それから、62ページ10行目下にテストガイドラインとの相違点を記載してごさいます、こちら血中甲状腺ホルモンを測定していない点につきまして、〇〇より、ドシエで考察されているほかの試験というのがどの試験のことかといったコメントを頂戴してごさいます、先ほどの表で御確認いただきまして、〇〇より受入れ可能と思いますとコメントを頂戴いたしました。ほかの先生方からも、この試験につきまして評価資料としてよい、評価可能と考えますとごさいます。

試験の具体的な内容につきましては、63ページの【事務局より】ボックスの2つ目のところを御覧ください。全部で3点お伺いしてごさいますが、1点目は先ほど御紹介しましたので、②を御覧ください。雌における体重増加抑制について、前版の評価書で1,000 ppm以上投与群における毒性所見とされていますが、最大で4.1%の体重増加抑制、体重増加量も5.5%の増加抑制となつてごさいます、ドシエ及び報告書では有害作用とは判断しなかったと考察されておまして、この点につきまして毒性所見とするかどうか、念のため御

確認をお願いしてございました。

先生方からいただいたコメントは64ページの上の【事務局より】ボックスに記載してございます。②のところですが、雌の1,000 ppm投与群の体重増加抑制につきまして、用量依存性がある、有意差があるといったことで、毒性所見とすることでよいというコメントを頂戴してございます。

それから、63ページの③として事務局からお伺いしてございました5,000 ppm投与群の雄及び1,000 ppm以上投与群の雌で認められた飼料効率の低下につきましても、それぞれ3.0%、5.3%の低下となっていますので、毒性所見とすることでよろしいか御確認をお願いしてございまして、先生方からは、こちらにつきましても体重増加抑制もみられているし、用量相関性をもって減っているということ、有意差があるということ、毒性所見とすることでよいというコメントを頂戴してございます。

続きまして、64ページの1行目下の【事務局より】ボックスから幾つかの予備試験につきまして、扱いについてお伺いしてございました。

1行目下の試験はラットを用いた5週間亜急性毒性試験です。こちらは不足している検査項目が多いということで、評価書案に記載しない案としまして先生方より御同意をいただいております。

それから、65ページになりまして、ラットを用いた発がん性試験や繁殖毒性試験の予備試験として28日間亜急性毒性試験が2本提出されてございまして、こちらもガイドラインを充足していないということで評価書に記載しない案としたところ、先生方から御同意をいただいております。

それから、65ページの2行目下の【事務局より】ボックスを御覧いただければと思いますが、マウスを用いた18か月間発がん性試験の予備試験として2つ提出されてございまして、こちらもガイドラインを充足していない、試験項目が未実施の部分があるということで記載しない案としましたところ、先生方から御同意をいただいております。

亜急性毒性試験のラット及びマウスにつきましては以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

詳細に説明いただきましたが、先生方皆さん事務局案に御同意ということではございますので、このまま説明を続けたいと思っておりますけれども、何かお気づきの点はございますでしょうか。よろしゅうございますか。

では、続けて説明をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

続きまして、66ページからが(4)90日間亜急性毒性試験(イヌ)①でございます。イヌの試験は90日間が2本、それから、1年間のラットの試験を挟んで1年間のイヌ、2年間のイヌと所見も似たようなものが続きますので、まとめてイヌについて御説明するとい

うことでいかがでしょうか。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、順番に説明いたします。

66ページの2行目からが(4)90日間亜急性毒性試験(イヌ)①です。この試験では上皮空胞化が認められていまして、認められた所見を表45に記載してございます。表45の胃底部空胞変化、それから、眼底の変性及び反射性低下、尿中カリウム及びクロール増加といった所見に下線を引いていますけれども、これらにつきまして先生方にお伺いしていました。

その前にテストガイドラインからの相違点につきまして御紹介いたします。67ページ3行目下、テストガイドラインからの相違点及びドシエでの考察を記載してございまして、先生方から評価可能、考察は受入れ可能といただいています。

○○より、胆嚢は必要に応じて行われるかもしれませんが、一般的に胆嚢及び上皮小体の臓器重量を測定することは聞いたことがないのですが、この考察は受け入れてもよいかと思えますといただいております。

事務局からお伺いしていた点が、ちょっと長いのですが、67ページ下から69ページにかけて記載してございます。具体的には68ページの【事務局より】ボックスの上3分の1辺りにあるところ、①、②と記載してございまして、報告書及びドシエで、眼底の変性及び反射性低下という所見があったのですけれども、こちらは前版のとおり、タペタムの細胞変性及びタペタムの低屈折性の所見でよろしいかどうか、お伺いしてございます。

この点に関しては、先生方よりいただいたコメントを69ページの【事務局より】ボックスの中ほどより下に記載してございますが、眼底の所見についてはタペタムの変化でよいと言ったコメントを頂戴しています。

なお、○○から、慢性毒性試験でも触れられたとおりに、外挿性なしとして削除してよいのではないのでしょうかともいただいておりますので、こちらを御検討いただければと思います。

それから、事務局からお伺いしていた2点目としまして、68ページの②のところ、胃底部の空胞変化、尿比重、尿中クロール及びカリウム増加について、前版のとおり、毒性所見としなくてよろしいかお伺いしてございます。

先生方からいただいたコメントを御紹介いたします。

○○からは、胃底部の空胞変化は毒性と考えます。尿の比重、クロール、カリウム増加は意義が不明ですので、毒性としなくてよいと思えますといただいております。

○○からは、尿の変化については、用量依存性がはっきりしないこともあり、前版のとおり、毒性所見としなくてよいと思えます。胃底部については、軽微な所見は毒性としな

いとのほかの上皮空胞化の所見の取り方に統一するなら、雌の軽度とされた1例については追記してもよいのかもしれないといただいております。

〇〇からは、この剤は浸透圧への影響があるようですので、これらの所見は毒性所見として採用するほうがよいと思いますといただいております。

〇〇からは、事務局案に同意しますといただいております。

続きまして、〇〇からは、胃底部空胞化については、上皮空胞化と同じ機序で生じたものと推定され、毒性所見とする案に同意します。尿検査値については、尿量が少ないことによる濃縮（毒性影響ではない）の可能性が気になりましたといただきました。

眼底の所見については、タペタムの記載でよいという御意見を多くいただきましたので、67ページの表45の眼底の変性及び反射性低下という所見につきましては削除してまいります。

この試験につきましては、〇〇から追加でコメントをいただいております。70ページを御覧ください。

〇〇より、上皮空胞化は気管・肺・舌下腺で3,000 ppmでも認められており、この用量から毒性所見と取るべきと考えます。NOAELは雌雄とも1,000 ppmとなりますといただいております。

上皮空胞化がみられた部位につきましては、表にまとめました。3,000 ppmで認められているところを太字にして記載してございますので、御検討の際に御参考いただければと思います。

続きまして、(5) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）②でございます。71ページを御覧ください。

前版から記載されていますが、コリンエステラーゼ活性の測定がなされているので追記してございます。それから、記載整備を行ってございます。

テストガイドラインとの相違点につきましては、14行目下の【事務局より】ボックスに記載してございまして、先生方から評価資料としてよい、評価可能、考察も受入れ可能といただいております。

〇〇からは、前回、原体の純度が不明で幾つかの検査項目もされていないので、この試験は参考資料としてはどうでしょうかといただいたのですが、今回、原体の純度は不明でも有効成分は明確となっているので、評価可能と考えますといただいております。

〇〇から御指摘いただいた点は71ページの脚注に記載してございまして、原体は純度不明ですが、ドシエの記載に基づきまして、有効成分換算値の値を入れてございます。

あと、72ページの1行目下でございますが、イヌの慢性毒性試験の予備試験として28日間の試験が提出されていますが、供試動物数が雌雄各1匹であることから評価書に記載しない案としまして、先生方より御同意をいただいております。

では、ラットの1年間の試験は飛ばしまして、76ページから同じイヌの試験について参りたいと思います。

76ページの2行目からが(2)1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。認められた所見は表49にまとめられてございまして、まず、テストガイドラインからの逸脱については特段記載がございませんでした。

事務局からお伺いしていた点として2点ございまして、まず1点目、10,000 ppm投与群の雌雄各1例において自発運動の低下が認められていて、これが恐らく検体投与の影響であると報告書に記載がございました。前版の評価書と同様、現在、毒性所見としていませんが、同様に毒性所見としなくてよろしいか、念のため御確認くださいとてございました。

〇〇からは、毒性を否定できませんが、断定もできませんので、前版同様でよい。

〇〇からは、事務局案に同意します。

〇〇からは、前版に倣うことでよいのかもしれませんが、イヌ試験でのこの所見の位置づけについては、〇〇の御意見などを伺えればと存じますといただいております。

〇〇からは、発現機序は分かりませんが、1例であっても毒性所見として採用しておくほうがよいと思います。調査会で議論願いますといただいております。

〇〇からは、高用量群の雌雄に長期にわたって観察され、申請者も投与の影響と判断しているようです。毒性所見として採用すべきだと思いますといただいております。

それから、事務局から2点目でお伺いしていた点がございました。77ページの上のほうにお戻りいただきまして、報告書によると、10,000 ppm投与群の雌雄全例、それから、2,500 ppm投与群の雄2例で網膜変性と反射性低下が認められ、被験物質投与に関連すると考えられ、被験物質のキレート化作用による亜鉛欠乏に起因すると考えられた、眼底の反射性低下はタペタムの変化に起因すると考えられたが、タペタムはヒトに存在しないことから、ヒトにおいて意義のない変化と考えられたとの記載が報告書にございました。

初回の審議におきましては、この所見につきまして評価書案に言及がありましたが、2回目の審議で記載が削除されまして、前版の評価書においても記載はございません。

初版の評価書においてタペタムに関連する所見が毒性所見とされている部分もございしますので、念のため御確認をお願いしてございました。90日間の試験は2本あるのですけれども、そのうちの②の試験では眼科学的検査が実施されていませんので、その点、御留意いただければと思います。

この網膜の変性及び反射性低下の所見につきまして、いかがいたしたらよいか、念のため御確認をいただければと思います。

この点につきましては、〇〇より、タペタムの病理所見が90日間亜急性毒性試験(イヌ)①と同様であれば表49への記載が望ましいと思います。

〇〇からは、90日試験や2年の慢性毒性試験と記載をそろえることが妥当と考えます。

〇〇からは、90日間亜急性毒性試験(イヌ)でタペタムの細胞変性及びタペタムの低屈折性の所見を採用するのであれば、初回審議後の評価書案での記載ぶりの記述をイヌ特有という点を含めて残しておくほうがよいかと思っております。

〇〇からは、外挿性なしということで、毒性所見としない案に同意しますといただいております。

78ページを御覧いただければと思うのですが、イヌで眼科学的検査が実施されている試験につきまして、タペタムの所見の発現状況を報告書より抜粋して表にまとめました。90日間亜急性毒性試験①、1年間慢性毒性試験では、網膜の変性、低反射性という所見が認められています。2年間慢性毒性試験では、タペタムの脱色、低反射性、それから、タペタムの病理組織学的検査の結果を記載してございます。御議論いただく際に御参考いただければと思います。

〇〇から、本試験につきまして追加でコメントをお寄せいただいております。上皮細胞の空胞化は雌雄ともに多くの臓器で1,000 ppmから認められています。申請者は程度が軽微等の理由でいずれの臓器も毒性学的意義なしとしています。そのように判断してよいか議論が必要と思っておりますといただいております。

79ページから病理組織学的検査の結果を抜粋して記載してございます。1,000 ppmで認められている部分につきまして太字で記載してございますので、御検討の際に御参考いただければと思います。

なお、申し訳ございませんが、確認しましたら、2,500 ppm投与群で所見が認められていないものが76ページの表49でありましたので、2,500 ppm投与群で認められなかった所見は削除して、1つ上の用量に毒性所見として移動させています。こちら、1,000 ppm投与群の扱いについて御検討いただいた後、きれいに整えさせていただければと思います。

失礼しました。御紹介が漏れてございました。76ページの14行目を御覧ください。

この1年間のイヌの慢性毒性試験につきまして、今回、その他の試験のほうに機序解明に関する試験を追記してございます。ページとしては141ページを御覧いただければと思います。

このイヌを用いた1年間慢性毒性試験で認められた空胞病変形成への機序解明のために、対照群と高用量群の雄を使って、脳はないのですが、気管、肺、胃及び十二指腸について検索を行ってございまして、そちらの内容を記載してございます。検索の方法としては組織科学的あるいは電子顕微鏡的手法を用いたということで、結果としましては、11行目以降に記載してございますが、検体投与により種々の腺組織に認められた空胞は、検体投与に伴い何らかの機序で分泌顆粒などの細胞内容物が細胞外へ漏出したため、浸透圧等の不均衡が生じ、一時的に液体成分が細胞質内へ流入し、その結果、遺残した顆粒限界膜内腔に液体成分が取り込まれ、嚢胞状の構造が形成されたものと推察されたという記載をしてございます。併せて御検討いただければと思います。

81ページからが(3)2年間慢性毒性試験(イヌ)でございまして、回復試験の内容を追記してございます。先生方からは承知しましたということでいただいております。

82ページの9行目下にテストガイドラインとの相違点及びその考察が記載されてございまして、いずれの先生からも評価資料としてよい、考察は受入れ可能というような内容

でいただいております。

それから、表51を御覧いただきまして、1つ脱字がございましたので、〇〇に修正をいただきました。

83ページに参りますが、事務局からお伺いをしてございました。②を御覧ください。前版の評価書において、10,000 ppm投与群の雄でBUN増加が有意に認められ、毒性所見とされていますが、報告書で確認しますと、有意差はあるが偶然で、通常の生物学的変動の範囲内とされてございまして、この所見につきまして、前版の評価書同様、毒性所見のままとしてよろしいか御確認をお願いしてございました。

〇〇からは、毒性としてよい。

〇〇からは、生物学的変動の範囲内であり、21か月では有意な増加も認められていないため、毒性所見としなくてよい。

〇〇からは、腎糸球体硬化症もみられていることからこのまま毒性所見としておいてもよいように思います。

〇〇からは、BUNの増加は確かに軽微ですが、最高投与群に認められており、有意差もあり、腎の組織変化もありますので、毒性所見として残してよい。

〇〇からは、雌雄で糸球体硬化症も認められており、毒性所見とする案に同意しますといただいております。

イヌの試験につきましては以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

では、お戻りいただきまして、イヌの最初の試験は66ページからでございます。

まず、空胞化のほうから先に行きますか。胃底部だけでなくあちこちに空胞化が認められて、これを毒性所見とするかどうかというところで、〇〇から御提示いただいたもので事務局が表にまとめてくれています。70ページのところが90日間の試験の結果ですかね。それから、もう一つが79ページのところ、これが1年間の試験のところということでございまして、空胞の形成については追加の試験が行われていて、141ページにその内容物等の検査項目が書かれているというようなところでございます。

まず〇〇、御意見を申し上げます。

○ ○○

〇〇です。

まとめていただいた表がすごく見やすいと思うのですが、70ページの表と79ページの表はどちらも共通しているのですが、70ページのほうですと、気管と肺と舌下腺、いずれも3,000 ppmの個体で雌雄で認められているということなのです。低い用量から軽微な所見が始まってきて、それが用量が高くなるにつれて軽度や中等度の所見が増えてくるというのが、70ページと79ページの表の両方に共通してきれいな傾向が認められているということと、もう一つ大事なのは、対照群では全く認められていないということです。79

ページの表のほうでは、80ページですか。子宮と膣に対照群でも少し認められていますけれども、これは性周期に伴う偶発的なものだと思いますので、それ以外の臓器では一貫して全く認められていないという所見ですので、このように用量相関性をもって毒性影響として機序の分からない所見として現れているものなので、軽微な部分だけ切り捨てて毒性としないのは少しおかしいのではないかなと考えた次第です。どちらの試験でも軽微なものについても毒性と取ったほうがいいのではないかというのが私の考えです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

どうでしょうか。○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

実は重みづけをして検討が必要かなとも思ったのですけれども、そこまではしなくてもいいのかなと思います。10,000 ppmは確実にありますし、軽微なものはやはり排除する。○○に意見するようで申し訳ないのですけれども、軽いものは申請者も毒性と取っていませんので、それを受けて、この場合は10,000 ppmだけでいいかと考えました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はいかがですか。

○ ○○

○○です。

私は病理の専門家ではありませんが、ほかの剤ですが、イヌの試験で空胞化がみられる試験というのは経験していて、程度で切り分けたりすることはあるので、程度で分けた評価でいいのではないかなと。

あと、申請者のほうも空胞は意識して、追加試験を実施しています。141ページのほうで空胞に対しての特殊染色とかもやって、考察もされているということから、このままでもいいのではないかと思いました。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

非常に悩ましいところだと思います。まず、この剤の特徴、農薬なので薬理作用という言葉を使ったらいけないのですけれども、生体に対して大なり小なり、申請者も同じように考えているのだと思うのですが、この薬（剤）はもともと病原菌の菌体の細胞膜に作用

して、細胞内容物の漏出を引き起こすという浸透圧への影響が基本的にあるのだということだと思えます。

これも例としていいかどうか分かりませんが、例えばある薬物を打って、肝細胞が腫大する。その場合、非常に軽度なのか、中度なのか、毒性と取る場合はALT、ASTとか、そういう指標が動く。動かなければ軽度の腫大の場合は適応範囲として毒性影響として取らないことがこれまでもあったかと思えます。

そういう意味では、軽微というのはどの程度の軽微かというのも考える必要がありますけれども、私としては、この剤のいわゆる薬で言えば薬効の安全マージンの一番低いところが出ているという気がします。

それと、電子顕微鏡等で観察されていますけれども、結局のところ、何か水溶性成分が入り込んできて腫大しているということで、それが細胞の機能異常として現れているというのが今回のこの毒性所見ではないかと思えます。

そういう意味では、この軽微というのとは、先ほども言いましたけれども、この剤の作用機序の非常に軽微な影響であって、私は取らなくていいかなと。ただ、それ以外の投与のところは、毒性所見がほかにありますので、空胞を形成するという以外にも幾つか読み取れますので、そこら辺を含めて悩ましいところですが、申請者の出された案でいいかと思えます。

答えになっていないかもしれませんが、よろしくお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、先生方の御意見を伺って、改めていかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

私としては、ラットのほうでは脈絡叢のほうにも影響が出ていたりということで、対象臓器は違っても同じ機序で起きているのだらうと思うのです。多臓器での空胞化というのと、リン脂質症が最初に思い浮かぶのですけれども、電子顕微鏡での検索でみられたようにそうではないということで、結局、何が蓄積しているのかとか、機序も浸透圧に関係するものと推察されていますけれども、その機序については分からないという考察ですので、そういう正体の分からないような病変を程度だけで切っていいのかという懸念はあるのですけれども、皆さんほかの専門家の方々がここで切ってもそんなに大きな懸念はないだらうということで一致しているのであれば、私からそれ以上どうしてもとは申しません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと、軽微のところは取らない、軽度のところから所見を取るという方針で整理させていただければと思いますが、それでよろしゅうございますか。先生方、よいです

か。

○ ○○

結構です。

○ ○○

では、空胞化についてはそのとおりの整理にさせていただいて、そうすると、この90日間の試験については、ほとんどが軽微で、だから、最高用量のところの軽度のところは所見として残すというようなことでよかったですでしょうか。

事務局、それでよかったですか。

では、空胞化については整理ができましたので、その次がタペタムですね。タペタムの変化については、まず○○、イヌの試験については御経験が豊富なので、まず説明をお願いできますか。

○ ○○

結局、所見としては、これは眼底検査による屈折の異常と空胞化という所見だと思います。これはほかの先生も書かれていますけれども、イヌの試験全般にタペタムの所見がありますので、ある試験で取って、ある試験で取らないのもあれなので、これは共通してまず取ってもいいのではというのが一点。

それと、ヒトへの病変にタペタムは外挿できないというような記述もあるのでありますが、このタペタムというのはもともと脈絡膜が特殊化したものですので、確かに夜行性の動物では目立ちますけれども、ヒトにも当然脈絡膜はありますので、これはヒトへの影響がない、外挿できないというのは私は言えないのかなという気がします。

そういう意味では、この所見は残しておいて、イヌ独特の構造物であるけれども、タペタムにこういう変化がありましたという形で残すほうがいいかと思います。

ざくっとした意見になりましたけれども、以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

こちらの90日間の試験と慢性毒性試験で表記が分かれていたので、統一したほうがいいというのは同意で、私は慢性毒性試験で以前に削除したように外挿性なしとの判断で削除していいのではないかという意見を申し上げたのですけれども、今、○○がおっしゃられたように、必ずしも外挿性はないと言い切れないのであれば、両方残しておくということで私も同意いたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇もよろしゅうございますか。

〇 〇〇

〇〇です。

〇〇の意見と同意見です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はいかがですか。

〇 〇〇

私も〇〇と同意見で、これは残すということによろしいかと思えます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうしますと、タペタム所見については記載を残す。それから、イヌ特有の組織ではあるけれどもというような記載もきちんと残した上で、90日間でも1年間でもその所見が書かれているところについては所見を統一して記載する。そういうことにさせていただきますが、それによろしゅうございますか。

事務局も問題ないとのことで、オーケーですね。

その次ですかね。あと、残っているのが、BUNを毒性とするかどうかというところについては、取らなくてもよいということをおっしゃった先生はいたかな。

〇 〇〇

BUNに関しては83ページでございます。

最初のほうに戻りますか。

〇 〇〇

まだ抜けているところがあったのではなかったかしら。

〇 〇〇

90日間のほうで御検討をお願いしていたのが68ページの②、先生方のコメントでいいますと、69ページの②になります。

〇 〇〇

尿の比重ですね。尿比重と尿中クロール、カリウム増加について毒性としなくてよいですかというところでは、〇〇は毒性所見として採用するほうがよいとなっていますが、〇〇。

〇 〇〇

確かにこれも悩ましいというか難しいところだと思うのですが、この剤が浸透圧への影響という意味でイオン系への影響が何か危惧されるのではないかという点と、もう一つは、私が見ていて気になったのが、53ページの一般薬理の一番下のところに尿中の電解質というのがありますよね。ここの一番下のところに500 mg/kg体重以上でナトリウム、

カリウム及びクロールの増加というのが一応載っているということと、もう一つは、58ページの90日間のラットのところで、これは6,000 ppmなのですがすけれども、尿中のナトリウムの減少というのが毒性で取られているので、そこら辺を踏まえると、除くのは難しいかというのが私の意見です。

今のところ、お分かりになったでしょうか。

○ ○○

何とかフォローしました。

先生方、フォローできましたか。皆さん、大丈夫かな。

○ ○○

もう一度言いましょうか。一つは53ページの一番下の薬理試験です。腎機能のところに500 mg/kg体重でというのが一番最後の3行、ナトリウム、カリウム及びクロールの増加というのがあるのと、もう一つは58ページの表41のところですか。ラットですけれども、6,000 ppm、これは尿中ナトリウムの逆に減少なのですがすけれども、そういう影響があるので、これを外すとすれば、その辺りの所見を含めてどう考えるかと。私としては入れておくのがいいということです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、フォローできましたか。

○ ○○

○○です。

大丈夫です。ラットの影響について似たような影響が出ているという話ですね。

○ ○○

逆だけでもね。

○ ○○

そうですね。

あと、私のコメントについて話して大丈夫ですか。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

中途半端なコメントになってしまって申し訳なかったのですがすけれども、この試験だけ見ると、雌雄のラットで尿量が高用量群だけ少ないのです。特に雄はすごく少なくて、その影響で濃縮がかかっているのかなという懸念がちょっとあったのです。ですけれども、今、○○が言われたラットの影響もありますし、1年か2年の試験で同じ用量でBUNの増加と糸球体硬化症というのがあって、腎臓に影響を与える可能性もあるということなので、これは毒性所見として残してもいいのかと今は思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、改めていかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

○○の御説明は非常によく分かりました。先生の意見に同意いたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はいかがですか。

○ ○○

○○です。

イヌの尿中のカリウム、クロールはあまり経験がないのですけれども、54ページのラットの尿中のカリウム、クロールとかはやはり毒性学的意義が不明で取らないとか、こういう流れで来たので、これを取るのはどうなのかなという疑問もあるのですが、確かにイヌは例数が少ないし、毒性として取るというところでもいいのかなという気もしますし、はっきりとは言えない感じです。総合的に考えて取るというのもありかとは思いました。

○ ○○

○○の御意見では、これまでの経緯からしても、ラットの試験にしても、毒性学的意義がはっきりしないということで毒性には取らないという脚注がついていたりしているので、あるいは毒性と取らなくてもいいのではないかと。ただ、先生が御指摘のとおりのものであるので、あと、イヌの試験ということで例数も少ないということもございますので、そこは取ってもいいかもしれないし、なかなか決め難いというような御意見でございました。

○○、それでよかったですよね。

○ ○○

はい。ありがとうございます。

○ ○○

どうしましょう。○○。

○ ○○

後半部分の御意見を私としてはお願いというよりかは、毒性として取ってもいいのではないかと。

あと、○○が言われましたように、腎臓の組織変化がイヌには出ていますので、あと、ラットと違ってイヌの場合はヒトと同じようにしっかり尿が採れますので、そういう意味では尿検査というのは割と正確かなと思います。毒性所見として取るほうがいいのかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、○○は決めかねているとはいうものの、○○も○○も総合的に判断してよろしかろうというような御意見でもございますので、ここは毒性として所見を記載するという方針でよろしゅうございますでしょうか。

では、そのようにさせていただきたいと思います。

お願いします。

○ ○○

事務局です。

今の御議論に関連して、53ページの一番下からの腎機能の試験ですね。こちらは54ページの脚注ですと、毒性学的意義が不明なのでARfDのエンドポイントにしないということ一旦御議論をいただいたのですけれども、今の御議論を踏まえると、エンドポイントから明確に外してしまうほどではないということですか。

○ ○○

○○、どうでしょうか。ラットとイヌで、イヌは総合的に判断して毒性と取っておいたほうがよからうというようなことでございまして、ラットは皆さんそこまではというような御意見だったかとは思いますが。

○ ○○

私もこれを根拠にイヌの件を毒性と取るべきという主張をしましたがけれども、ラットの場合は採尿の仕方がイヌほど正確でないというのは言い過ぎですけれども、そこら辺を考えると、腎臓が投与してすぐおかしくなっていて、そのために逆にARfDのエンドポイントにしないといけないのだというのは言い切れないと思いますね。イヌのように、何度か投与していくと腎障害と腎臓にどうも影響があると。単回投与でもラットの場合はこういう変化があるけれども、これがラットの毒性かというところ難しいなというところですね。ARfDのエンドポイントにしないということでもいいと思います。

○ ○○

イヌの所見はあくまでも反復投与の結果でございまして、ラットでみられた単回でのARfDのエンドポイントにするかどうかというところはまた論点がずれていて、そこはしないというところで整理させていただければと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。

そうすると、ここで68ページの話が終わり、その次に残っているのは、タペタムも終わったから、あとはBUNの話がまだ残っていたのでしたか。83ページのBUNの所見をどうでしょうかというところで、これは皆さん毒性にしてよいという御意見だったので、ここは割れていないからこのままですね。

そうすると、イヌでまだ残っているところはありましたか。

○ ○○

事務局です。

76ページ、77ページにかけましての自発運動の低下をお願いいたします。

○ ○○

自発運動ですね。77ページ、1匹おとなしくなったという話だったと思いますが、まず○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

自発運動の低下ということで、まず一つは最高投与群で起きている。もう一つは、やはりイヌですので、1例であってもそれをしっかり評価するべきだということと、それぞれ雄22週雌11週から出ているということですね。期間が長いということ。あと、自発運動の低下という意味では、もちろんラットなどでも起きますけれども、ラットの自発運動の低下を観察するよりも、やはりイヌの場合は獣医師さんが中に入って、イヌの元気のよさというのは恐らく一頭一頭と触りながら、これはどうも筋肉の緊張もないし、触っても元気がない、鳴かないというのをみているはずですので、これは1例であっても取ったほうがいいと思います。自発運動の低下、最高投与群の雌雄1例、毒性だと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はいかがですか。

○ ○○

イヌで具合が悪いというのは、最高ドーズで1例とか、個体差が大きいのでそういうことはよくあるのですけれども、具合が悪くなっているということは確かで、毒性所見として前版では書いていないのですよね。

○ ○○

ただ、評価書のほうでも一応probablyということではあるけれども検体投与の影響であると書かれていて、ただ、前版ではこれを毒性としなかったけれども、そのままでもいいですかというのが事務局の質問なのです。

○ ○○

投与の影響で毒性と書いてしまってよかったとは思いますが。ほかに理由がなければ、書いてしまうということで問題はないと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○は毒性と取るということでしたよね。

○ ○○

〇〇です。

私はこれは取ったほうがいいのではないかと思いました。〇〇がおっしゃられたとおりですけれども、申請者は実際に毎日観察していた中で投与の影響だろうと報告書に記載していますので、非常に長期間にわたってみられているということもあるので、取ったほうがいいかなと思います。

以上です。

〇 〇〇

〇〇は決め難いということでしたけれども、今のお話を伺っていかがでしょうか。

〇 〇〇

お二方の説明を聞いて、コミュニケーションが取れる動物がぐったりしているということで、毒性だろうという意見に合意できると思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうしましたら、これは毒性ということで記載をしていただければと思います。

事務局、よろしゅうございますか。

それで、イヌでお伺いしなければならない点は全部終わりましたか。

〇 〇〇

イヌの試験につきましては、以上、まとめて御審議いただいたかと思えます。

〇 〇〇

では、記載整備をよろしくお願いします。

続けて説明をお願いします。

〇 〇〇

では、続けて73ページにお戻りいただければと思います。

慢性毒性試験のラットとマウスについて、いただいた御意見とともに御紹介いたします。

3行目からが(1)1年間慢性毒性試験(ラット)で、こちらは前版におけるADI設定根拠となった試験でございます。脳のコリンエステラーゼ活性が測定されていますので、結果とともに追記をしてございまして、無毒性量は雄で84 mg/kg体重/日、雌で29 mg/kg体重/日という結果でございました。

こちらにつきまして、74ページにテストガイドラインからの相違点及びドシエでの考察について記載してございまして、先生方から評価資料としてよい、考察は受入れ可能といただいております。

事務局からは2点お伺いしてございました。

1点目が体重増加抑制についてでございます。この試験では体重増加抑制は雌のほうで認められていますが、雄のほうでは毒性所見とされていませんでした。詳細にみたところ、投与1~2週に有意な増加抑制がみられていましたけれども、僅かな変化と考えまして、

前版同様、今回も雄については毒性所見とせず、ARfDのエンドポイントともしないという形でいかがでしょうかということで先生方にお伺いしてございます。

こちらにつきまして、先生方からは、毒性所見としない、ARfDのエンドポイントとしないということについて御同意をいただいております。

2点目は75ページの下半分あたりのところに記載してございまして、前版の評価書において、6,000 ppm投与群の雄で腎比重量増加が毒性所見とされていますが、関連する血液生化学的パラメーターや病理組織学的変化が認められていないことから、削除することによりよろしいか念のため御確認くださいますとございまして、先生方からは削除でよい、御同意ということをお願いいたします。

続きまして、ページが飛びまして、83ページをお願いいたします。

前版まで慢性毒性／発がん性併合試験として出されていたものですが、今回発がん性試験として評価をお願いしてございます。記載整備を幾つか入れてございまして、中間と殺群の情報を追記、それから、発生頻度の増加した腫瘍性病変が認められなかった旨を追記してございます。

84ページの17行目下からテストガイドラインからの相違点、ドシエでの考察を記載してございまして、先生方から評価可能、考察は受入れ可能といただいております。

ハーダー腺の病理組織学的検査を実施していないということについて、ドシエでは眼の検査を実施していると記載してございまして、〇〇から、この点につきまして、眼がハーダー腺の代わりになるとは思いませんが、本試験を評価に用いることは可能と考えますといただいております。

85ページの2つ目の【事務局より】ボックスを御覧ください。事務局から2点お伺いしてございました。

1点目が、最初に御紹介しましたが、今回、慢性毒性／発がん性試験とあったもの、テストガイドラインは発がん性試験と比較をしまして、試験名を修正ということで記載してございます。この点につきまして、先生方から承知しました、了解しましたといただいております。

②としまして、涙腺の上皮空胞化を2,000 ppm以上投与群で毒性と雌雄ともに取っていたのですが、報告書を確認しましたら、2,000 ppmの雌では0例でしたので、5,000 ppm以上投与群の所見に修正させていただければということでお伺いしてございました。先生方から御同意をいただいております。

続きまして、86ページからが(5)2年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)②でございまして、こちらは前版までは評価資料とされてございました。

87ページを御覧いただければと思います。

テストガイドラインからの相違点とその考察が記載されてございまして、先生方から評価は可能、考察は受入れ可能といただいております。それから、中間と殺群の記載が漏れておりましたので追記しまして、この点につきましても先生方より御了解をいただいております。

す。

〇〇から、試験表題を参考資料と今まで〇〇からいただいたのを追記していたのですが、こちらは今回削除いただいています、次の慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）③のところでもまとめて御紹介させていただければと思います。

続きまして、88ページの2行目からが（6）2年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）③でございます。こちらは前版の評価書においてもともと参考資料とされていたものでございます。平均検体摂取量であるとか、発生頻度の増加した腫瘍性病変が認められなかった旨を追記してございます。

89ページを御覧いただければと思います。

テストガイドラインからの相違点を記載してございまして、臓器重量が幾つか測定されていなかったということですが、先生方から評価資料としてよい、考察は受入れ可能といただいております。

90ページから、事務局から2点お伺いしてございました。

1点目は試験の扱いについてでございます。前版の評価書では、86ページの②の試験が評価資料となっていて、ここの試験で86ページから87ページにかけて肝細胞変性／壊死の発生頻度の増加、肺の血管うっ血／浮腫の発生頻度の増加、それから、87ページに参りまして、皮下組織の線維肉腫の発生頻度増加が認められていますが、いずれも検体投与の影響ではないと判断されています。

この点につきまして、パブリックコメントにかけたときに根拠となる試験の詳細が不明という意見が出されたことを受けまして、この②の試験自体はなぜ検体投与の影響とされなかったかの記載はされているのですけれども、さらに高用量で実施した88ページの③の試験では②の併合試験で認められたような所見が認められませんでしたということを示すために追記されたものでございます。

なお、なぜ最初から記載されなかったかと申しますと、最初出されたデータセットを見ましたら、脳の脈絡叢の空胞化が認められた試験が1社の方になかったもので、以前の調査会で所見が認められないことをリスク管理機関に問合せましたら、所見が認められている試験がありますということで出されたのがこのラットの③の試験でございました。ですので認められた所見としては、脈絡叢の上皮空胞化が認められた旨、19行目に追記してございます。

そういった経緯がございまして、初版の審議時から出されていた試験なのですが、参考資料として出されていたものを扱いについてどうするかということでお伺いしています。

扱いを変更する理由としては、90ページの【事務局より】ボックスの一番下の行を御覧ください。このラット③の試験は、ラット②の試験に比べてテストガイドラインとの相違点が少ないであるとか、より新しい実施年である、それから、GLP試験であるという点を踏まえて、このまま参考資料の扱いでよろしいか、念のため御検討くださいとお伺いしてございました。

この点に関して、最初にこの評価書案をお送りしたときに、〇〇のほうから、②を参考資料にして③を評価資料にしてはどうかというような御提案をいただいています。今回はほかの先生方からのコメントを御覧になった上でいただいたものと思いますが、〇〇からは、②は参考資料に変えるのではなくて評価資料のままでよいですといったコメントをいただいています。

ほかの先生方からは、ラット③の試験について、評価資料としてよいということでコメントを頂戴してございます。

〇〇からは、86ページの②の試験を参考資料として、その参考資料とした理由を追記してはどうかということでコメントを頂戴してございます。

いただいたコメントを基に、88ページの【事務局より】ボックスの3つ目の一番下の行を御覧ください。参考資料とする理由を脚注に記載してはいかがかということでいただきましたので、血液生化学的検査及び病理組織学的検査の検査項目が不足していること、より実施年が新しい試験により評価可能と考えられたことから参考資料としたという案文をつけまして、試験の扱いにつきまして、ラット②と③について御検討をお願いできればと考えております。

それから、ラット③の試験に戻りまして、91ページの【事務局より】ボックスの②を御覧ください。上から3行目のところになりますが、このラット③の試験で脳の脈絡叢の上皮空胞化が認められてございまして、この上皮空胞化についての考察が補遺として提出されてございます。ドシエにも記載があるのですが、作用機作が考察されているのですが、構造が類似したほかの物質に関する試験を基になされた考察のみであることから、前版の評価書と同様追記しませんでしたとしてございまして、先生方からは同意しますということでいただいています。

〇〇からは追加でコメントをいただいています。追記しないことでよいかと思えます。ただ、プロパモカルブ塩酸塩による脈絡叢上皮の空胞化は、ほかの剤の考察から、「プロパモカルブ塩酸塩によって体液の恒常性に対する限局性の影響が誘発された可能性もあるものと考えた。脳に機能的、構造的な影響は認められなかった。高用量の長期間のばく露はヒトでは起こりえないことから、ヒトに対するこのリスクは極めて小さいものと考えられた」との記載があり、この辺りを調査会で議論していただければと思いますといただいています。

91ページの2行目からが(7)18か月間発がん性試験(マウス)①でございます。

92ページに参りまして、発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった旨を追記してございます。テストガイドラインからの相違点は12行目下に記載してございまして、先生方から評価可能、考察は受入れ可能ということでいただいています。

事務局からお伺いしていた点は93ページの2つ目の【事務局より】ボックスに記載してございまして、ARfDのエンドポイントについてお伺いしてございます。体重増加抑制が認められていますが、いずれも対照群と比較して差が大きいと考えまして、ARfDのエン

ドポイントとしませんでしたとお伺いしたところ、先生方から御同意をいただいています。

93ページの2行目からが(8)18か月間発がん性試験(マウス)②でございまして、こちらは今回追加された試験でございます。

94ページに参りまして、テストガイドラインとの相違点及び考察が提出されました。凝固腺及び子宮頸部について病理組織学的検査を行っていないということでしたが、それぞれ関連又は近傍する臓器の検査で影響が認められていなかったもので、試験結果を妥当性が損なわれることはないと考えられていまして、先生方から評価可能、考察は受入れ可能といただいています。

この試験につきましては体重増加抑制がみられていますが、どの用量で体重増加抑制とするか御検討をお願いしておりました。その内容が95ページになります。本試験は2社から同じ試験報告書が出されていまして、雌で認められた体重増加抑制についてどこの用量で毒性所見とするか御検討をお願いしてございまして、一社のほうでは840 ppm投与群以上で毒性とするとされてございます。もう一社のほうでは、840 ppm投与群は毒性とせず、6,720 ppm投与群で毒性という記載になってございました。

差が生まれた原因として、この試験では対照群が2つあって、2社で対照群の取り方が異なるといった点からこのような差が生じているものでございまして、先生方に御検討をお願いしたところ、〇〇、〇〇、〇〇からは、対照群2群を合わせた比較でよい、つまり、6,720 ppm投与群から毒性ということによりよいといった趣旨のコメントを頂戴しています。

〇〇からは、対照群1と2は同じ飼育環境であることから、対照群2群を合わせた統計検定の結果を用いた考察を用いることによりよいというようなコメントも頂戴してございます。

それから、〇〇からは、体重はやや低下しているものの、840 ppm投与群では対照群2群を合わせた検定では有意差が認められないことから、無影響量でいいと思いますといただいております。

〇〇と〇〇からは、840 ppm投与群以上で毒性としたほうがよいという趣旨でコメントを頂戴しています。

〇〇からのコメントを御紹介いたしますと、対照群2群を合わせた統計学的検定結果では有意差がなくなるとはいえ、約1年後から一貫して低値を示し、533日以降は10%超減で、6,720 ppm投与群との差も数パーセントにとどまることも踏まえると、840 ppm投与群以上で毒性とする見解を採用することによりよいようにも思います。評価値に関わる判断になろうかと思しますので、当日御議論いただければ幸いですと頂戴しています。

〇〇からは、対照群を2群置いた理由がよく分かりませんでした。840 ppm以上の体重増加抑制を毒性所見としたほうがよいと思いますといただいております。

なお、対照群を2群置いた理由につきまして、報告書から参考となりそうな記載を抜粋しまして、96ページに記載してございます。御参考ください。

続きまして、(9)2年間発がん性試験(マウス)でございまして、96ページになります。記載整備を行っていますが、テストガイドラインとの相違点は18行目下に記載してござい

まして、いずれの先生方からも評価可能、考察は受入れ可能といただいています。

〇〇からは、病理組織学的検査が実施されていなかった幾つかの臓器について明示していただきかったですといただいておりますので、事務局で確認しまして、涙腺、子宮頸、直腸、凝固線、精巣上体、ハーダー腺、膣、胸腺、胆嚢、精嚢が病理組織学的検査が行われていなかった旨を追記してございます。

慢性毒性試験及び発がん性試験につきましては以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、まず73ページにお戻りいただきまして、8. 慢性毒性試験及び発がん性試験で(1) 1年間慢性毒性試験(ラット)でございます。

ここにつきましては、事務局からのお伺いに先生方皆さん御同意でしたので、時間もありますので、先に進めさせていただければと思います。

そうすると、イヌが終わっているから、その次が86ページですかね。86ページに(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②の試験、それから、次の88ページに(6) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)③の試験がありまして、それぞれの扱いについて先生方に御検討いただいたところでございます。これは②を参考資料にして、③を評価資料にするというところで、先生方、御同意をいただいたということでもよろしかったですか。

それから、記載整備等がございますが、何か追加でコメントはございますか。なければ次に行きますが、また思い出したら言ってください。

そうすると、ラットが終わり、91ページの(7) 18か月間発がん性試験(マウス)①で、これについても事務局案に御同意というところでございます。その次は(8) 18か月間発がん性試験(マウス)②ですね。マウスの②は対照群が2群設けられていて、2群を一緒くたにして比較すると有意差が出なかったというところで、840 ppmにするか6,720 ppmにするかというところでした。先生方は対照群2群を合わせた形でいいだろうというような御意見で、〇〇だけ2群置いた理由が分からなかったということでもございましたが、事務局からそこに相当するような理由として96ページの冒頭に書かれていますが、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

理由を記載いただき、ありがとうございます。ただ、これを読んでもよく分からないというのが正直なところでして、私の経験不足かもしれませんが、このように対照群が最初から100匹という形ではなくて、群1、群2に分けて50匹、50匹を置いて、場合によって1で統計検定をしたり、2で統計検定をしたり、合わせて統計検定をしたりというのは普通にあるのかどうかというところ、もし御存じの先生がいたら教えていただきたいのです。もしそういうのが普通にあるということであればいいのですけれども、そうでは

ない場合、都合よく対照の群を選ぶ懸念があるのではないかというのが一つ。

あと、この群の場合は、報告書の表が分かりやすいと思うのですが、840 ppmの雌の群、報告書の209ページですけれども、70週以降一貫して対照群2と比べて有意な変化が出ているのですけれども、10%を超えるような週が結構続いていて、そんなに無視できない数字ではないかなと思うので、むしろ統計学的有意差がなくてもこれは取ってきたようなレベルではないかなと私は考えているので、対照群が適切かどうかはさておき、これは毒性と取ったほうがいいのではないかと考えていたところです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

御指摘のとおりでございまして、有意差は横に置いておくとしても、1年後からかなり一貫して低値を示しているというところがありましたので、これは本当に毒性と取らなくていいのかなというのが私も疑問でございまして、皆様方の御意見を伺いたいと思ってコメントをさしあげたところでした。

まず、○○の御質問の100匹ではなくて50匹を2群わざわざ置いてというようなことは行われるものですか。○○。

○ ○○

○○です。

ないです。弊所で過去に経験があるのは、使用する系統であまり背景データを持っていないときとかは、背景データを取る試験として別に立てて一緒に流しておく。背景データとしては取っておくけれども、一緒にまとめて統計処理するということはしないです。発がん性試験なので、きっと自然発生かどうかとか病理のほうで背景データとして使いたかったというのが最初の目的だと思います。何も書いていないので読み取れませんが、想像するにそうかと思います。なので、○○が言うように、統計処理をわざわざ一緒にしてかけるというのはちょっと強引という感じはしました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

普通、実験を組むときにはちゃんと最初に群の数を設定してやるべきですし、統計自体は途中で数を増やしたものの、計画していないものを統計検定にかけてはいけないと学生時代に習いましたので、そのとおりだと思うのです。

実際に対照群に対して、多分これは対照群の1だと思うのですが、これが正式だと思われます。迷ったときには厳しいほうを採るとというのがセオリーかなと思いますので、

840 ppmを毒性と捉えるのがいいのかなと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

一つは対照群を2つ置いたということですね。今言われていましたように、対照群を2つ置くというのはいろいろな意味で、うがった見方をすれば、いいほうを取るというような可能性もゼロでないという疑いを持ちつつ、評価しないとイケないのかなと思います。

ただ、私は、2つ対照群を設けたのであるならば、それを合わせた評価をされているので、それだったら840 ppm投与群の体重の低下は毒性とまで取る必要がないという意見です。

ただ、今いろいろ御意見をお伺いしていると、やはり対照群の取り方、2群置くというところにクッションがあるという御意見もあったので、対照群が2群であっても1群であったときの有意差、840 ppmを毒性と取るほうが調査会としてはいいのではないかなというのが私の意見です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

○○、何か御意見はありますか。

○ ○○

すみません。ありません。

○ ○○

コントロール2群を置くって、ちょっと普通では。

○ ○○

それに関しては○○がおっしゃるとおりで、私もうなずいていました。ただ、それ以外は特にありません。検定はきっとやりたくてやってしまったのではないのかと思ったような気もします。いろいろ多分やっているのではないかと。追加の群も入れたり入れなかったりしているのではないかなと私も推察していましたが、これでよろしいですか。

○ ○○

ありがとうございます。

やはり○○も御指摘のとおりで、都合のいいほうを取るというのもどうかと思いますし、これは840 ppmから毒性と取るというところで先生方の御同意もいただけたところでございますので、そういうふうにさせていただければと思います。

○ ○○

今の方針で結構です。840 ppmを毒性と取るということで了解します。

以上です。

○ ○○

では、事務局、そのように整理していただけますか。

ありがとうございます。

そうすると、これでここまでおしまいですか。

ありがとうございます。

どうしますか。まだ続けますか。まだもうちょっと行けそうね。お願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、引き続きまして9. 神経毒性試験に参りたいと思います。

急性神経毒性試験が2つ、それから、90日間亜急性神経毒性試験が2つ提出されています。

ここで、前回の審議で確認が必要な点につきましてお伺いしまして、2点確認事項を出しておりました。そちらを資料で御紹介いたします。

まず、評価書案のページでは102ページになります。

90日間の亜急性神経毒性試験のところで、○○からいただいたコメントを基に確認事項を出したものでございます。この剤、複数の試験において脳脈絡叢における上皮空胞化が認められていますので、当該所見が認められた試験を挙げた上で、脳脊髄液の流れに影響がないのかを含め、本所見と神経毒性の関連について考察することと出しておきまして、その回答が参りました。

机上配布資料1を御覧ください。

2社から出されていますので、1ページ目は1社目から出された回答でございます。2ページ目、3ページ目、4ページ目は2社目から出された回答でございます。

概要を御説明いたしますが、まず、1社目のほうからは、脳の脈絡叢における上皮空胞化が認められた試験が、ラット90日間亜急性毒性試験、ラット28日間亜急性毒性試験、ラット28日間亜急性経皮毒性試験、ラット1年間慢性毒性試験、ラット2年間慢性毒性試験、ラット2世代繁殖毒性試験、ラット急性神経毒性試験、ラット90日間亜急性神経毒性試験で認められたと回答がありました。

考察についてですが、脳脊髄液は脳の脈絡叢で産生され、何らかの原因で脳脊髄液の循環障害が起きると、脳室内に脳脊髄液が貯留して脳内の圧力が高まり、水頭症を引き起こす。また、水頭症は脳室の拡張と脳の萎縮、それらに伴う脳の機能や発達障害を引き起こすことがヒトでもよく知られており、実験的水頭症モデルラットにおいても運動能力、認知能力が大きく低下することが知られている。しかし、脳脈絡叢における上皮空胞化が認められた、いずれの試験においても、歩行障害又は認知障害を示す所見は認められなかった。すなわち、脳脈絡叢における上皮空胞化によって脳脊髄液の循環に影響が及んでいる

とは考え難く、本剤において脳脈絡叢における上皮空胞化と神経毒性にも関連性はないものと考えられるとの考察がなされています。

2社目のほうですが、2ページからになります。少し長いので、概略を御説明いたしますと、まず、脳脈絡叢の上皮空胞化がみられた試験は2年間の慢性毒性／発がん性併合試験のみでございました。本日、参考資料の扱いから評価資料にするとご判断いただいた、高用量で投与した試験でございます。

そこでみられるように、脳の脈絡叢上皮空胞化は一番上の用量でみられましたとしてございまして、この試験の補遺として出されていた内容を再度持ってきて、まず脳の脈絡叢の上皮空胞化がみられるような物質とか要因としては、エックス線照射やホウ素中性子捕捉療法などがあるといった文献検索の結果を出しています。第三級アミンの投与後に脳の脈絡叢空胞化がみられるといったことも記載してございまして、本剤も第三級アミンを構造中に持つので、このような所見がみられることは予想されていたというような記載がされています。

脳脈絡叢の空胞化がみられると報告されている幾つかの第三級アミンの化合物で認められた随伴所見などをプロパモカルブ塩酸塩と比べた結果、マレイン酸ピペラミドが参考になると考えたということで、このマレイン酸ピペラミドについての文献について言及されていまして、ここでも脳の脈絡叢の空胞化が認められて、脳脈絡叢の容積が増えると、脳脊髄液の循環の減少がみられる、長期の投与によって水頭症が形成されると報告されていると記載されてございます。

2社目の試験成績の中では水頭症は確認されていないが、このマレイン酸ピペラミドで認められた空胞と、本試験で認められた脳の脈絡叢上皮細胞について比較をしまして、マレイン酸ピペラミドのメカニズムとしては、脳脈絡叢での脳脊髄液の生成過多あるいは脳脊髄液の脳室内での流れの障害が関連しているのではないかと推察されていたと記載されています。

プロパモカルブ塩酸塩の話に戻ってまいりまして、これらの文献検索の結果から、脳脈絡叢での脳脊髄液の生成過多あるいは脳脊髄液の脳室内での流れ、循環に何らかの障害を及ぼす可能性が考えられたとしてございます。

ただ、試験の結果としては、脳の組織に壊死、有糸分裂活性の増加などの随伴病変は認められず、90日間の亜急性神経毒性試験でも高用量において神経毒性に関わる神経行動学的検査や脳組織の影響は認められなかったとしてございまして、結果としましては、作用機作としては脳脊髄液の分泌、流れ、循環、すなわち脳脊髄液の恒常性に関する限局性の直接作用と推察されています。神経毒性はみられない、用量としてはヒトのばく露では起こり得ない用量で認められている、ヒトにはリスクは低いというまとめがございました。

こちらを踏まえまして、各試験を御覧いただければと思います。

後で時間の都合で御紹介が漏れてしまうかもしれないので、今のところで御紹介します。今御説明した机上配布資料1の一番最後の5ページは、発生毒性試験で前回確認事項とし

て出されたものの回答でございます。投与期間が短い点について、妊娠後半で投与を受ける可能性について、具体的な臓器を挙げて考察することと出されたものでございまして、こちらにも回答が来ています。また、詳しい内容については、発生毒性試験の項目で御紹介させていただければと思います。

評価書案に戻っていただきまして、神経毒性試験でございます。

(1) 急性神経毒性試験(ラット)①でございます。こちらは以前から記載されている試験でございまして、逸脱につきましては97ページの14行目下に記載してございまして、先生方から評価資料としてよい、考察は受入れ可能といただいております。

事務局から4点お伺いしてございました。

まず、評価書案の記載ぶりにつきまして記載整備を行ってございます。先生方から承知しました、同意しますといったコメントを頂戴しています。

それから、評価書案の97ページの10行目のところですが、前版までは立ち直り反射が認められたと記載されていましたが、報告書を確認しまして、立ち上がり回数減少に修正してございます。具体的な報告書の表は98ページの中ほどに記載してございます。先生方からも承知しました、同意しますといったコメントを頂戴しています。

それから、事務局から、③としてEPAでの記述を引用しまして、神経毒性について御確認をお願いしてございました。EPAでは、神経毒性試験を含めた複数の毒性試験において自発運動低下や脈絡叢空胞化が認められ、神経毒性ありとされていますが、その影響は明確なNOAEL、LOAELによって特徴づけられており、選択されたエンドポイントによって保護されることから懸念は低いとの評価がなされています。神経毒性について、先ほどの申請者からの回答も併せまして御検討いただければと思います。

4点目としまして、200 mg/kg体重の雄の自発運動量減少、それから、2,000 mg/kg体重の雌で認められた自発運動量減少などの影響をARfDのエンドポイントとしています。こちらは報告書から表を抜粋してございまして、99ページに記載してございます。投与1時間後からいずれも認められてございますので、ARfDのエンドポイントとするかどうかお伺いできればと思います。

なお、こちらをARfDのエンドポイントとする場合、最も低い値となります。今のADIの設定値が29 mg/kg体重となっており、この200 mg/kg体重の雄の自発運動量減少をARfDのエンドポイントと取った場合、ARfDの値が20 mg/kg体重になりまして、ARfDのほうが低くなるというようなこととなります。

なお、海外における評価値につきましては150ページから151ページに記載してございまして、神経毒性試験を使ってARfDを設定しているのはJMPRと米国になりまして、いずれも急性神経毒性試験の無毒性量を200 mg/kg体重としております。

続きまして、神経毒性とARfDのところにつきまして、先生方からいただいた御意見を御紹介いたします。

〇〇からは、神経毒性に関してはあまり顕著ではない印象です。ARfDのエンドポイント

につきましては同意しますといただいています。

〇〇からは、事務局案に同意しますといただいています。

〇〇からは、神経毒性に関しては、亜急性神経毒性試験において、神経病理組織学的検査の結果、所見が認められていることを踏まえ、神経毒性の専門の先生の御意見を伺いたく存じますといただいています。ARfDのエンドポイントにつきましては、事務局案に同意しますといただいています。

〇〇からは、神経毒性に関しては、脈絡叢空胞化の機序が不明であることから、記載されるEPAの考察に同意したく思います。ただ、あえて言えば、ほかの試験ですが、脳組織の器質的変化がない点はconcern is lowの根拠の一つになるかもしれません。調査会で議論願いますといただきました。ARfDのエンドポイントに関しては、行動への影響という点でARfDの根拠になると思いますといただいています。

〇〇からは、ARfDのエンドポイントに関しまして同意といただいています。

続きまして、2行目からが(2)急性神経毒性試験(ラット)②でございます。投与量については有効成分換算値のみ記載することとしました。先生方より御了解をいただいています。

それから、2点目としまして、ARfDのエンドポイントについてお伺いしてございまして、被毛の汚れについてエンドポイントとするということで案を記載しました。先生方より御同意をいただいています。〇〇からは、被毛の汚れの原因が不明ですが、一つの急性症状ですので、ARfDの根拠に同意しますといただいています。

急性神経毒性試験につきましては以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうしますと、97ページにお戻りいただきまして、(1)急性神経毒性試験(ラット)①でございます。ガイドラインからの逸脱については御了承いただいたというところでございます。事務局から4つ質問がありました。記載ぶりを最近の記載ぶりに書き直して雌雄を書き分けたというのはそれでよくて、それから、②です。②が立ち直り反射ではなくて立ち上がり回数の減少だったということで、それを直しましたということで、これについても御同意いただきました。それから、立ち上がり回数の減少、体温低下をARfDのエンドポイントとしたという④についても御同意いただいております。

問題は③の神経毒性についてでございます。これをどう評価するかというところです。追加の資料などもいただいたところで、これをあえて取らなくてもいいのかなと私は書きましたが、そういうような気もしてきたところではございますけれども、まず〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

今のは③に対する意見ということですね。結局、この剤はあちこちの上皮細胞に空胞化を起こす。先ほど〇〇からも御意見があったように、その辺りをどう取るかということに

もつながります。EPAの記載ですけれども、この急性毒性試験で自発運動量減少とか立ち上がり回数減少がみられている。体温低下、恐らくこの辺と先ほどのイヌの試験ですけれども、最高投与群で元気がないよという所見がありました。そこら辺を考えると、神経毒性というまで言えないのでしょうけれども、ちょっと気になるというのが正直なところですよ。

これに対して空胞形成を起こしたということで、申請者のほうから私がコメントしたことに対しての御意見が来ているのですけれども、確かに脳脊髄液が増量するという水頭症のような所見はないと思いますし、実際に脳の組織検査で異常所見というか器質的な所見は認められていないので、そういう意味では神経系への影響はないかと思います。器質的な影響はないかと思います。

ただその一方で、逆の見方でヒトの場合は脳脊髄液減少症がありますよね。その場合は立ちくらみが起きたり、気分が悪くなったり、元気がなくなるという、そういう症状が出ますよね。当然そこら辺まで調べるというのは無理だと思うのですけれどもそれを考えると、EPAが書いているように自発運動低下、脈絡叢の空胞化を含めると、神経毒性がありとは言えないのですけれども、ちょっと危惧される。ただ、器質的な変化がないので、それは低いだらうというのが私の意見です。

議論がずれていましたか。以上です。

○ ○○

いえ、大丈夫です。ありがとうございます。

○○はいかがですか。

○ ○○

○○です。

こちらはなかなか難しいところだと思うのですけれども、脈絡叢に空胞化があって、脳脊髄液への影響があり得るということであれば、程度が強くなれば神経毒性のポテンシャルはあると思うのですが、ただ、高用量でもそこまでには至っていないという結果になりますので、確かにconcern is lowということにはなるかと思います。

この試験で急性神経毒性があるかないかという判断はなかなか私には難しいと思って、より専門の先生の御意見を伺いたいのですけれども、投与後1時間でみられた自発運動量の低下を急性神経毒性ありとしていいのかというのは私は判断しかねているところでして、どうしたらいいのかというところです。

○ ○○

総合的に判断すると、少なくとも積極的に神経毒性だというようなところではないが、懸念が残るというようなところなのかと思っていますのですけれども、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

一般毒性でもいいような所見かと思っていますし、やはり急性神経毒性というと痙攣とか失

調がひどくなるとかというのを思い浮かべてしまうので、そういう意味では、神経毒性としてはかなり懸念は低いという感じだと思います。ただ、ARfDのエンドポイントとしては一応それなりの所見があるので、ここの200 mg/kg体重は取らないといけないのかと感じました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

やはり先生方のおっしゃるように難しいですね。でも、自発運動低下だけで神経毒性があるかと言われたら、それはそう言えないので、先生方の御意見に同意します。ARfDのエンドポイントとしては取るけれども、神経毒性というのは分からないというところですね。

○ ○○

申請者の追加のコメントも含めると、かなり高用量でもはっきりとした神経毒性といえるような所見がなかったというようなこともございますので、ここの所見をもって神経毒性ありとは判断しないということにさせていただいて、ただ、これは所見としては所見でございまして、ARfDのエンドポイントにはなるというようなことは既に御同意いただいているところでございますので、そういった整理をさせていただければと思います。

事務局、よろしゅうございますか。

○ ○○

ありがとうございます。

今日の御審議を受けてお伺いしたいと思っていたのですけれども、ほかの農薬専門調査会に神経毒性を御専門とされている先生がいらっしゃいますので、脈絡叢の空胞化が出るといった所見が発現しているのですけれども、こういったものについて、御見解をいただくことができますかということで御照会申し上げるというようなことをやってみることでよろしいですか。

○ ○○

ぜひよろしくをお願いします。

○ ○○

承知いたしました。

○ ○○

そうすると、皆さん喜ぶと思います。

○○。

○ ○○

〇〇です。

今回の2社の回答で、やはり私自身もちょっと不足しているかと思うのは、この1社目の回答ではいわゆる水頭症というのに焦点を当てて記載していますよね。ただ、その一方で、先ほど言いましたように脳脊髄液減少ということも起こり得ると思うので、そこら辺が記載、考察が足りない。私としては不足しているというのが一点。

もう一つ、2社目のほうはなぜか取り上げているのが慢性毒性/発がん性併合試験だけですよね。その点の理由がよく分からないということだけこの専門調査会で述べておく必要があるかなと思います。基本的にはここら辺も含めて神経毒性の専門の先生に聞いていただくということで結構かと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

事務局、よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。

そうしますと、あと御説明いただいたのは(2)急性毒性試験(ラット)②の試験でございましたが、これについては事務局からのエンドポイントとするというようなことについて皆さん御同意いただきましたので、これは特に問題はないかと思います。

御説明いただいたのはここまでかなと思いますが、よろしゅうございますか。

〇 〇〇

では、プロパモカルブにつきましては、神経毒性に関係する先生の調査も含めまして事務局で対応いたしまして、本調査会にて本日の続きから御審議いただきたいと思います。

農薬評価書案につきましては、本日御指摘があった事項等を踏まえて修正させていただきます。

〇 〇〇

お願いします。

そうしますと、途中になってしまいましたが、次回またこの続きをさせていただければと思います。

そうすると、事務局。

〇 〇〇

では、事務局からよろしいでしょうか。

前回の調査会で御審議いただいたプレチラクロールの件でございますが、先日評価書の修正案の御確認を先生方をお願いいたしまして、一部の先生方から既に御回答いただいているところではございますけれども、先日、〇〇に御相談したところ、本日の調査会がせっかくございますので、内容の補足説明をすると分かりやすいのではという御意見を頂戴いたしましたので、本日机上配布資料3など御用意しているところでございます。補足の説明をさせていただければと考えてございます。

○ ○○

では、事務局から説明させていただければと思います。

お手元に机上配布資料3、そして、参考資料①、②を御準備いただければと思います。

机上配布資料3につきましては、先日、確認のために修正を送らせていただきましたブレチラクロールの評価書案のうち、2年間慢性毒性/発がん性併合試験のマウスの抜粋でございます。

これについて、24行目以降に修文案を記載させていただいているのですけれども、修正の方向性について御説明させていただければと思います。

まず、参考資料①を御準備いただければと思います。

修正なのですけれども、前回の調査会で御審議いただいたのが肝細胞腺腫の発生頻度の計算を80匹で行っていたところ、正しい動物数の70匹で計算すると背景データを超えるのではないかというような話があり、その結果について回答をもらったものについて御説明さしあげまして、70匹で計算すると背景データを超えるけれども、その超える割合は僅かということと、B6C3F1マウスにおいては肝細胞腺腫は好発する腫瘍であるということから、発がん性は認められないというようなことで御審議をいただいたかと思えます。

改めて御説明さしあげますけれども、参考資料①の下のほうの資料で肝細胞腫瘍の発生頻度の表があると思えますけれども、こちらは前版、初版の審議の際に提出されたものでございまして、誤った動物数80匹で計算されたものでございます。こちらでは肝細胞腺腫、表の中では腫瘍性結節となっておりますけれども、全動物の雄の1,000 ppm投与群、全動物で33と書いているところで有意差が認められていて、雌のほうでは全動物の3,000 ppm投与群のところ有意差が認められているという状況でございました。

こちらの内容を基に、前版では、評価書の机上配布資料3のほうですけれども、15行目から16行目にかけて全動物では1,000 ppm投与群の雄及び3,000 ppm投与群の雌では有意に増加したと記載されておりました、その後発生頻度と背景データの情報を書いているという状況でございました。

次に、参考資料②をお願いいたします。

参考資料②の2ページ目の表1で全動物70匹で再度統計学的検定を行った結果が記載されておりまして、肝細胞腺腫のところですと、全動物でもともと有意差が認められていた雄の1,000 ppmの全動物では有意差がなくなりまして、雌の3,000 ppmの全動物でも有意差がなくなったというような状況でございます。一方で、発生頻度については背景データを超えるというような状況でございます。

最終と殺群のほうでいきますと、104週のほうを見ていただきますと、参考資料①の104週と殺群のほうでは雌の1,000 ppm投与群と3,000 ppm投与群で有意差が認められていたものが、70匹で計算した参考資料②のほうでいきますと、最終投与群ですと3,000 ppm投与群だけが有意差が認められているというような状況になっております。

こちらは、いずれの統計検定もFisher's exact testで行われているという状況でござい

ます。

こういった内容を踏まえまして修正をさせていただいております、机上配布資料3の25行目以降のところ、もともと書いてあった全動物で有意差が認められたというような表現は削除させていただいて、腫瘍性病変において肝細胞腺腫が全群で認められ、3,000 ppm投与後の雌において最終と殺群では有意な増加が認められたということを記載し、その後、全動物では統計学的有意差はないものの、背景データを僅かに超える増加が認められたというところで記載をさせていただいております。

あともう一点、その次のページ、机上配布資料3の2ページ目の【事務局より】ボックスの①の内容は今お伝えした内容でございます、②で記載させていただいている内容は、肝細胞腺腫及び肝細胞がんの合計についても改めて統計検定をするように、リスク管理機関に回答を求めておりました。

これについて、結果については、参考資料②の表1の下のほうに合計の値があり、ここに記載してありますとおり、全動物では雌のほうで1,000 ppm以上投与群で有意差が認められている状況でございますけれども、一方で、肝細胞がんのほうは有意差が認められていない。又は、リスク管理機関からの回答の中で、雌雄で認められた肝細胞腺腫、肝細胞がんは投与の影響とは考えられませんでしたというような考察もされてあることも踏まえまして、本文にはその合計については特に記載しないというような案にしております。

分かりにくくて恐縮ですけれども、御確認をいただければと思います。よろしくお願ひします。

○ ○○

先生方、フォローできましたか。

○○、フォローできましたか。

○ ○○

○○です。

御説明はよく分かりました。合計は本文中には書かないということでよかったのですか。今までも書いていたような気がしましたけれども、そういう運用になったということですか。

○ ○○

事務局、どうですか。

○ ○○

合計の増加、もしくは増加しなかったことに関して意義がある場合は記載していただくのかなと思うのですけれども、今回の場合はどのように判断したらよろしいですか。

○ ○○

○○です。

有意差があるので、意味はあるのではないのでしょうか。結論はこれでいいと思うのですけれども、肝細胞腺腫が有意差を持ってみられたけれども、背景データを僅かに超える範

困だから、ほかのその他もろもろの理由で影響とは判断しなかった。その合計についても併記してよろしいのではないかと思います。逆に有意差がついているのに何で触れないのかと思いました。

○ ○○

表はそのまま載せないということでしたよね。

○ ○○

評価書の記載の一般的なおまとめ方法としましては、影響と取るときは表を書くのですが、影響と考えなかったというときは表はつけていただかないということで、整理していただいています。

今回、影響と取らないという判断ということなので、文章で整理するというので、今の○○の御意見を反映するとしますと、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の最終と殺動物群の1,000 ppm以上で有意差がついたけれども、これについては肝細胞腺腫の増加を反映したものでありといった今御確認いただいた考察、こういったことを記載して、検体投与の影響とは考えなかったという内容で結ぶというような内容に修正という御指示ということによろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

今おっしゃられた内容でよいかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの毒性の先生方、よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

では、そのように修文をしていただくというところで確認をしていただいたということになるかと思います。

事務局、あとはお願いします。

○ ○○

では、プレチラクロールにつきましては、○○からいただいた合計の部分を追記しまして修正を反映して、食品安全委員会のほうに報告したいと思います。よろしくお願ひします。

○ ○○

ありがとうございます。

ちょっと時間を過ぎてしまいました。すみません。

そうすると、今日のところはここまでということで、今後の進め方について事務局から説明いただくのでいいですか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会については、次回は10月10日木曜日、午後の開催を予定してございます。

以上でございます。

○ ○○

以上でよろしゅうございますでしょうか。

そのほか、事務局から何か追加はございますか。

○ ○○

ほかにはございません。

○ ○○

では、本日の会議を終了させていただきます。

先生方、本当にどうもありがとうございました。

以上