

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第一部会 第27回会合議事録

1. 日時 平成25年6月7日(金) 14:00~17:15
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
 - (1) 農薬(フェノブカルブ、プロメトリン)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)
上路座長、赤池副座長、相磯専門委員、津田専門委員、堀本専門委員、義澤専門委員、若栗専門委員
 - (専門参考人)
林専門参考人、平塚専門参考人
 - (食品安全委員会委員)
佐藤委員、三森委員、山添委員
 - (事務局)
姫田事務局長、磯部評価第一課長、堀部課長補佐、横山課長補佐、進藤技術参与、南係長、木村専門職、齊藤係長、大田係員
5. 配布資料
 - 資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧
 - 資料2 フェノブカルブ農薬評価書(案)(非公表)
 - 資料3 プロメトリン農薬評価書(案)(非公表)
 - 資料4 論点整理ペーパー(非公表)
 - 机上配布資料1 フェノブカルブ農薬評価書(案)(修正前)
6. 議事内容
 - 堀部課長補佐
定刻でございますので、ただ今から第27回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。
内閣府におきましては、5月1日からクールビズということでございますので、御理解、御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日は、評価第一部会の先生方 7 名に御出席をいただいております。また、専門参考人として林先生、平塚先生にもお越しいただいております。食品安全委員会からは 3 名の委員が御出席でございます。

冒頭でございますけれども、事務局の体制が再編になりましたので、簡単に御紹介したいと思います。

5 月 16 日なのですけれども、従前の評価課が 2 つの課に分かれまして、評価第一課と評価第二課になりました。評価第一課のほうには、食品添加物、化学物質・汚染物質、器具・容器包装、農薬のラインが、評価第二課には、動物用医薬品、肥料・飼料添加物、プ
リオン、自然毒・カビ毒、新開発食品、遺伝子組換え食品というふうに分かれました。今申し上げたように、農薬につきましては評価第一課に属することになりまして、評価第一課長は評価課長の磯部がそのままスライドいたしました。

○ 磯部第一課長

どうぞよろしく申し上げます。

○ 堀部課長補佐

それから、農薬なのですけれども、もう既に座席表等を御覧いただいておりますが、私の後任の横山補佐でございます。

○ 横山課長補佐

引き続きどうぞよろしく申し上げます。

○ 堀部課長補佐

それから、4 月の調査会のときに、人が増えましたと言って名前だけ紹介した係長が何人かいたかと思ひます。

まず、木村係長でございますけれども、正式に農薬班の評価専門職になりました。

○ 木村専門職

よろしく申し上げます。

○ 堀部課長補佐

それから、齊藤係長も、今回正式に国際共同評価係長ということになりました。

○ 齊藤係長

よろしくお願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

それから、南係長ですけれども、今まで残留農薬係長だったのですが、今回、残留の文字がとれまして、農薬係長に肩書が変わりました。

○ 南係長

引き続きよろしくお願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

同じく大田さんについても、残留農薬係から農薬係に肩書が変わっております。

○ 大田係員

よろしくお願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

私の肩書は国際共同評価担当の補佐という形になりました。農薬班と一緒に仕事をしろということなので、調査会には顔を出すということになります。しばらくおつき合いいただければ幸いです。どうぞよろしくお願ひいたします。

それから、情報・緊急時対応課と勧告広報課という 2 つの課が 1 つになりまして、情報・勧告広報課という新しい課になりました。それに伴って、今まで情報・緊急時対応課にありました国際係と、調査研究の担当が総務課にラインごと移っております。業務の所掌が若干変わっておりますので、調査研究の事業に応募したいとか、そういうことがある場合には、担当課が今までと違う可能性がございますので、少し頭の隅にとどめていただければと思います。もし何かございましたら、農薬の担当のほうにお尋ねをいただければ御案内ができると思いますので、お知らせいただければと思います。農薬は 2 人の補佐を中心にして従前どおり回していきますので、よろしくお願ひいたします。

それでは、以後の進行を上路先生、どうぞよろしくお願ひいたします。

○ 上路座長

新しい体制を御紹介いただきましてありがとうございます。今後ともよろしくお願ひいたしたいと思ひます。

それでは、本日、第 27 回ということですがけれども、議事に入っていきたくと思ひます。

本日の議題ですがけれども、農薬のフェノブカルブ、これは先日御審議いただきましたが、先週、幹事会がございまして、食品健康影響評価のところ少し修正が入りましたので、それにつきましてどんなふうになったのかを御報告していただくということ、それともう一つ新しい剤で、プロメトリンの食品健康影響評価ということになっています。

開催通知で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願ひいたします。

事務局のほうから資料の確認をお願いします。

○ 横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほかに、資料 1 といたしまして、農薬専門調査会での審議状況一覧。資料 2 といたしまして、今、上路座長から御説明いただきましたフェノブカルブ農薬評価書（案）、こちらは幹事会での修正を踏まえて修正が済んだものを用意させていただきました。資料 3 としまして、プロメトリン農薬評価書（案）、今日御審議いただく剤です。資料 4 といたしまして、論点整理ペーパーになります。また、机上配布資料 1 といたしまして、フェノブカルブ、今修正があったと申しあげましたけれども、前回、4 月の部会の際に御審議いただいた際の記載内容のもので、今回修正のあった部分についてマーカーをつけたものを御用意させていただきました。

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

思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

何か資料の不足ございませんでしょうか。

なければ、続きまして、事務局のほうから、調査・審議方法等についてということで、いつも御報告いただいていますけれども、御報告をお願いします。

○ 横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告させていただきます。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員の先生はいらっしゃいませんでした。

○ 上路座長

今御報告ありましたけれども、相違ございませんよね。ありがとうございます。

それでは、早速議事のほうに入っていきたいと思います。

最初に、フェノブカルブにつきまして御説明いただきたいと思います。お願いします。

○ 横山課長補佐

このフェノブカルブですけれども、4 月の本部会で御審議いただきまして、その後、5 月 31 日の幹事会で審議されたものでございます。その際に、部会で御判断いただいた審議内容、評価結果の内容については支持されたのですけれども、食品健康影響評価の書きぶりについて修正がございましたので、その内容を御報告させていただきたいと思います。

資料 2 と机上配布資料 1 を御覧いただければと思います。

該当箇所が、資料 2 の 34 ページになります。この資料 2 と机上配布資料を見比べていただければと思います。

机上配布資料の 24 行目から 25 行目の記載になりますけれども、各種毒性試験結果から得られた主な所見の記載についてになります。24 行目からの記載ですけれども、「主に神経（ChE 阻害に基づく間代性痙攣、挙尾、筋痙攣等）」という記載をいただいていたところなのですけれども、幹事会のほうで、これら「痙攣」ですとか「挙尾」などの症状が必ずしも ChE の阻害だけにに基づくものとは判断しがたいのではないかという意見が出まして、その結果、資料 2 の記載のように、具体的には、神経の括弧の中で「ChE 阻害、間代性痙攣…」というふうに併記をするというふうにされました。

次の点ですけれども、資料の 34 ページの 38 行目からの記載になります。本剤は、マウスを用いた発がん性試験がガイドラインに充足した方法で実施されたものではなくて、発がん性に供した動物種がラットの 1 種類ということになってしまいました。このことから、安全係数 3 を追加いたしまして 300 という御判断をいただいていたところがございます。この安全係数の記載について修正がございました。

安全係数 3 を追加して 300 とするという、この部会の御判断については支持されているところでございますが、この書きぶりといたしまして、ラットのほうで長期の試験がございまして、90 日の試験と 2 年の試験の無毒性量を比較すると、2 倍ともう少しぐらいの 9.3 と 4.1 という開きがある。マウスのほうを見ますと、亜急性の結果がラットよりも少し小さくなっているということもありまして、仮にこのマウスで長期の試験をやると、ラットの無毒性よりも小さい数字が出る可能性があるということをお考えいただいたなど御審議いただいた上で、この 3 というあたりが適切なのではないかなというような御判断をいただいたところで、そのような内容を理由として評価書に記載させていただいたところなのですが、このまま数字を書き並べて書いておきますと、少し理解しにくいというような意見がございました。ラットとマウスで見られた所見が全く同じであれば、この比較もすんなり理解できるのだけれども、ラットとマウスで得られている所見が少し違うようなところもあって、単純に比較してこのように数字を書き並べるというのはやや強引な部分もあるのではないかなというような議論がございました。ただ、1 本試験がないので、安全係数 3 を追加するという点についてはいいのではないかとということで、であれば、ここの部分、数字を比較して書くところを削除して整理してはどうかということになりました。

それで、修正したものが、資料 2 の 34 ページから 35 ページの記載で、動物種が 1 種類となったので、追加係数 3 を適用するというような記載にさせていただいたものでございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

今、幹事会での検討の状況について御説明いただきました。

結論としては、ADI の数字、あるいは安全係数、これ自体は問題ないのだけれども、そこに持っていき方が少しわかりにくい、必ずしもそれが正しいのかどうかという疑問が呈されました。今説明があったように、文章を簡単に切ってしまったということで、この形で幹事会は了承されました。そういうことで修正されたものが今日この部会の中で御報告されたということになります。

よろしいですね。非常に、なぜ 3 を掛けるのというのを何回もやった記憶があるので、何もこここのところを書き換えるものをこの部会にもう一度持つてくる必要はないというふうに私自身判断させていただきまして、幹事会の修正をこのまま報告するという形とさせていただきます。よろしいですね。

○ 堀本専門委員

1 つだけ質問ですけど、この文章を見ていると、発がん性試験が 1 種類だから追加係数 3 というふうにだけ残っていますよね。そうすると、これからほかの剤で、発がん性の試験が 1 種類の場合、この係数は 3 という形で前に適用しましたねという考え方を使ってしまわないのかということの確認です。本剤は 3 が妥当だという考え方の記載がなくな

ったことで、後々この文章だけが残ったときに、1種類だから機械的に追加の安全係数が3だというふうに理解してしまわないでしょうか。

○ 横山課長補佐

その内容については、幹事会でも、個々の剤ごとに出ている毒性の状況とか違いますので、それは剤ごとに判断していくということで、ケース・バイ・ケースのエキスパートジャッジをいただくということで確認されました。

○ 上路座長

今先生おっしゃったデフォルトみたいな形で、常に3を当てはめるのではなく、やはり検討の上ということになると思います。

よろしいですね。それでは、この剤については御確認いただいたことにします。

その次に、プロメトリンのほうに入りたいと思います。

経緯も含めまして事務局のほうから御説明いただきたいと思います。お願いいたします。

○ 南係長

よろしくお願いいたします。

資料3をお願いいたします。プロメトリン農薬評価書(案)でございます。

まず3ページ、審議の経緯を御覧いただきたいと思います。

この農薬ですけれども、1963年に初回農薬登録されております。2013年2月4日に厚生労働省から評価要請されたものでございます。

5ページ、要約ですけれども、こちらは後ほど食品健康影響評価の記載と併せて修正等をさせていただきます。

6ページですけれども、本剤、除草剤でございます、25行目の6.構造式にあるような構造をいたしております。

作用機序としましては、29行目にありますけれども、植物の光合成電子伝達系を阻害し、炭水化物の生合成・蓄積を阻害することによって除草効果を示すと考えられております。海外では、米国及び豪州等で登録されております。

今回、ポジティブリスト制度に伴う暫定基準が設定されておまして、それに伴う諮問がなされております。

実際の中身、8ページから安全性に係る試験の概要を説明させていただきます。

11行目から、動物体内運命試験でございます。

今回、試験群が幾つか設定されておまして、試験群を表1に記載しておりますけれども、平塚先生から、試験群Vについては、非GLP試験でもあり、標識体の標識位置が不明、動物数n=2であるので、削除してはどうかということで、Vについては削除させていただきました。

9ページ、1行目、(1)吸収でございます。

血中濃度推移については、薬物動態学的パラメータは表2に記載しておりますけれども、9行目で【事務局より】とございますが、当初、 $T_{1/2}$ につきましては $T_{max/2}$ というふ

うな記載がされておりましたので、この定義等を確認しましたところ、半減期について修正されましたので、新たに 13 というふうに $T_{1/2}$ を修正させていただいております。

11 行目から吸収率でございますが、プロメトリンの吸収率は少なくとも 91.6%と算出されております。

16 行目、分布でございます。

残留放射能等は表 3 に記載しておりますけれども、この剤は、主に赤血球に分布しております。

性差は認められず、分布パターンに用量差も認められておりません。赤血球を除く組織への残留性及び蓄積性は認められないということが考えられております。

その次の試験群 V に係る記載については、平塚先生より削除いただいております。

10 ページの 5 行目、相機先生、義澤先生からコメントとして、「肝臓・腎臓・肺・脾臓での分布が高い理由は、赤血球の結合が高いこと」に続く申請者の考察というのは妥当でしょうかというコメントをいただいております。

11 ページお願いいたします。

1 行目の平塚先生のコメントですけれども、投与量のカラム中の (M-01) 等の記載はこれまでも記載していないということで、当初、たたき台では簡易化のために記載いたしましたけれども、不要な情報ということで削除させていただきました。

3 行目から代謝でございます。

主要代謝物は、表 4 に記載されております。

こちらの表 4、網かけで修正しておりますけれども、こちらの数値、当初は %TRR で計算されたものが抄録に記載されておったのですけれども、こちら %TAR に計算し直したものが申請者より提出されましたので、値を %TAR に修正させていただいております。

また、脚注に試料のサンプル採取時間等修正がございましたので、そちらも修正させていただきます。

11 ページの 14 行目に平塚先生からのコメントということで、ラットの代謝経路につきまして、現在の推定代謝経路としている根拠が不明な点もございますので、この代謝経路について、現在の記載とした根拠について御教示いただきたいというコメントをいただいております。

13 ページお願いいたします。

7 行目から平塚先生のコメントですけれども、①は先ほどと同様、削除と試料採取時間等を脚注に記載しております。②なのですけれども、こちらはグルタチオン抱合体 C については検出されておるのですが、A が検出されていない等ございますので、その理由について考察してください。また、③につきましては、その分別定量法並びに、そこに記載されておる構造ですとか、糞中のグルクロン酸抱合体と尿中代謝物として同定・定量している S-グルクロン酸抱合体 A との相違についても説明してくださいというコメントをいただいております。

9 行目、排泄でございます。

10 行目、尿及び糞中排泄ですが、試験群Ⅱ及びⅢにおいて、投与後 168 時間には尿及び糞中に合計で 86~98%TAR が排泄され、尿及び糞への排泄放射能濃度はほぼ同じでございました。

14 ページの 5 行目、こちらは胆汁中排泄ですが、結果は表 6 に記載しておりますけれども、プロメトリンの主要な排泄経路は胆汁中でした。

動物代謝は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

平塚先生、かなりのところ事務局のほうで直していただいていると思います。それで、申請者のほうに要求事項として出すところを中心に何かコメントがありましたら付け加えていただきたいのですが。多分 11 ページの下のボックスと 13 ページの真ん中のボックスだと思います。

○ 平塚専門参考人

今、座長のほうから指示がありましたように、申請者のほうにお尋ねしたい以外の部分については、特段私のほうでは追加はありません。

それで、11 ページの下のボックスの中になりますが、これは農薬抄録、代謝-25 ページにプロメトリンのラットにおける推定代謝経路ということで取りまとめがなされております。それぞれ尿中、胆汁中あるいは糞中で検出された代謝物についてのプロメトリン A からの代謝の経路を矢印でつないでいるといういつもの図になりますが、ボックスの中に書きました、特に教えていただきたい点といたしましては、代謝-25 のプロメトリン [A] の代謝経路の中の、[A] → [F] → [G] → [P] → [S] という経路で、特に [G] → [P]、すなわちメチルスルホンからチオールへの還元を経て、ジスルフィド [S] を形成する、なぜこういう推定代謝経路としたのかという点についてのお尋ねが 1 つです。これは括弧の中に書きました。特に [G] → [P] とした根拠について伺いたいということです。

それから、プロメトリン [A] の脱アルキル代謝物として [B]、[C] というのがあるわけですが、真ん中の代謝経路になりますけれども、[C] の抱合体、これは六位の位置がグルタチオンに置換した抱合体になりますが、この剤の特徴としては、六位の位置にグルタチオンが結合して、そして、そのペプチドが段階的に加水分解を受けて、そして N-アセチルシステインになるという経路が主代謝系路の一つになるわけですが、その第一段階目のグルタチオン抱合反応ではグルタチオンと六位のメチルスルフィドが S を介した置換反応で交換していることになるわけですが、その場合、反応性から考えますと、メチルスルフィドがスルフォキサイドになったのち、グルタチオンのチオール基との置換反応が起きると考えるのが、妥当ではないかと考えました。しかしながらこの図では、必ずしもそういう記載にはなっておらないので、その点について教えていただきたいとい

う、そういった内容のものです。これが 11 ページの下のボックスということになります。

それから、13 ページの 7 行目からのボックスになります。

ここでは、先ほど代謝系路のところでも御説明いたしましたけれども、この剤の主要排泄経路として、胆汁中排泄が非常に高いということになります。先ほども御説明がありましたように、申請者は、尿中、胆汁中、そして糞中の代謝物について分析をされているわけですが。その中で、主要な代謝物として、先ほど御説明いたしました A のグルタチオン抱合体であったり、C のグルタチオン抱合体、並びに C のシステイン抱合体、あるいは E のアセチルシステイン抱合体、これらのものが定量されています。

それから、先ほど説明はしませんでしたけれども、プロメトリン A のメチルスルフィドが脱メチル化を受け、その SH に対してグルクロン酸抱合を受けた A の抱合体 4 と記載されている S-グルクロナイドも、この A の特徴的な抱合代謝物の一つです。それらの代謝物の分析方法というものについてここに書かれているような観点からお伺いしたいというのがもう一つの質問になります。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

今御質問されたところについて、申請者のほうへ考え方を示してほしいということですよ。

山添先生、今、平塚先生がおっしゃっていたことに何かコメントすることはありますか。

○ 山添委員

多分この剤はある程度古いので、平塚先生がおっしゃったところの経路とかあのへんのところの経路がわかる前の時代のデータなので、ひょっとすると昔のままの記載で更新していない可能性もあると思うので、一応確認のために聞いていただければいいのではないかと思います。

それと、13 ページのところでは平塚先生がグルクロナイドの分析方法とかを聞いていらっしゃるというのは、ついている位置が本当に S なのか N なのか、通常の方法ではなかなか判別がつかないのにどうやって判別したのと、そういう意味ですね。

○ 平塚専門参考人

はい、そういう意味です。

○ 山添委員

わかりました。

○ 上路座長

たくさんの抱合体ができてくるのだけれども、今の山添先生のお話ではないですけども、果たしてきちんと回答がされるかどうかというのは疑問というところですね。でもそれは、よろしくお願いします。

動物のほうは、ほかにいいですか。もう一つありましたね。

○ 義澤専門委員

1 点、10 ページにコメントを書かせていただいておりますが、この点は平塚先生に御教示いただければ幸いです。農薬抄録の安全性への考察の 8 ページのところ です。

○ 堀部課長補佐

オレンジのタブの 8 ページです。

○ 義澤専門委員

この剤は、赤血球の濃度がものすごく高いということで、血液還流量が多い臓器で分布が非常に高くなっていますと申請者は考察をされています。一般的にこういう考えでいいかどうか御教示いただけませんかでしょうか。

○ 平塚専門参考人

実際のところは不明ですが、先ほど代謝のところでも御説明した部分とも関連があるかと思いますが、この剤 A の六位の炭素に結合したメチルスルフィドは、例えばグルタチオンの S と置換するといった特徴を持っています。私が先ほど質問したのは、スルフォキサイドという形になってから置換したほうが置換しやすいのではないかという観点だったのですが、ここで申請者が「赤血球への結合が高いこと」というのは、実際に分布データを見ると、赤血球に高く、高濃度に集まっています。また、グロビン等の SH 基と S-トリアジン代謝物が結合するという事は、この剤ではありませんけれども、既に知られています。したがって、血液のあるところにこの剤が放射能として高濃度に分布するというのは考え方としては間違いではないと私は思います。

○ 義澤専門委員

ありがとうございます。

この剤の特徴として、赤血球に結合しやすいということです。毒性の観点から言えば、この剤によって貧血が誘発されています、恐らく溶血性貧血だと思うのですが。この変化と赤血球結合性に関連がないのか気になっています。

○ 平塚専門参考人

私は毒性学的事項については専門ではありませんが、先ほど言った、この剤の代謝物の化学的な性質からすると、グロビンの SH 基との結合の可能性は非常に高いと思われます。そして、関連の農薬類でも、それが過去に証明されています。したがって、この修飾が貧血につながるかどうかという、そのところまでの流れはわかりませんが、ただ、先生方が毒性として問題があるということであれば、確かにポイントとしては重なってくるのかなと思います。

○ 義澤専門委員

それは毒性のところでも議論させてください。

○ 上路座長

そうですね、事実としてあったということだとめたいと思います。

それ以外に、動物体内運命試験のところはございませんでしょうか。

では、14 ページ以降の植物体内のところに移ってください。

○ 南係長

では、14 ページ、12 行目から、植物体内運命試験でございます。

13 行目、稲ですが、19 行目、青刈り茎葉における主要代謝物は I で 6.4~14.0%TRR ございました。

植物体内運命試験ですとか環境全般についてですけれども、上路先生から御修文等をいただいております。

15 ページ、20 行目、セルリーですけれども、結果の概略としましては 16 ページの 2 行目、有機相における主要代謝物は C で 15~20%TRR、そのほかに未変化のプロメトリン等が認められております。

水相における主要代謝物は I の側鎖アルコールの構造異性体 (P2/P4) であり、ほかに C 及び J が認められております。

網かけの部分につきましては、申請者より抄録が修正されましたので、そちらの数値を追記いたしております。

17 ページ、1 行目、わた①でございます。

結果の概略として 8 行目でございますが、50%成熟試料の有機相において、主要成分は未変化のプロメトリンで 40%TRR、ほかに少量の F が認められております。水相では I の側鎖アルコールの構造異性体 (P2/P4)、H、J、I が認められております。

こちらの網かけ部分についても先ほどと同様、追記、修正させていただいております。

18 ページ、2 行目、わた②の試験でございます。

9 行目、クロロホルム相の主要成分は未変化のプロメトリンでございます。

水相の主要成分は I で最大 3.6%TRR ございました。ほかに D、H、J、P5 が認められております。また、成熟茎部にはプロメトリン又はその代謝物のグルタチオン抱合体が存在すると推定されております。

19 ページ、5 行目、わた③の試験でございます。

13 行目ですが、土壌処理区においては、処理 23 週間後に未変化のプロメトリンが葉部及び茎部に 16%TRR 及び 34%TRR、代謝物として微量の H が認められております。種子には残留放射能は認められなかったということでございます。

23 行目、わた及びだいでございます。

結果、20 ページの 10 行目に飛びますけれども、わた及びだいで、茎葉部及び根の主要成分は未変化のプロメトリンで、H がわたの茎葉に 10~21%TRR、だいの茎葉に 13%TRR 認められております。

16 行目、土壌中運命試験でございます。

17 行目、好氣的湛水土壌運命試験ですが、29 行目からですけれども、池水処理区において、水相における主要分解物は H で最大 7.6%TAR、土壌中における主要分解物は H で最大 10.5%TAR、河川水処理区において、水相における主要分解物は H で最大

11.1%TAR、土壌中における主要分解物は H で 6.8%TAR でございました。

24 行目の事務局よりボックスでございますけれども、網かけの添加濃度、現在 397 µg/実験ユニットというところについて、乾土あたりの処理量を確認したのですけれども、報告書で確認できなかったという回答を得ております。

22 ページに飛んでいただきまして 5 行目、好氣的及び好氣的/嫌氣的土壌中運命試験でございます。

20 行目から、好氣的条件下において、主要分解物として F が最大 22.6%TAR、H が最大 31.1%TAR 及び S1 が最大 20.6%TAR 認められ、そのほかに I が最大 9.0%TAR と認められております。

好氣的/嫌氣的条件下においては、主要成分は未変化のプロメトリンで、ほかに F が最大 2.1%TAR 認められております。

プロメトリンの推定半減期は好氣的条件下で 20.6～121 日、好氣的/嫌氣的条件下で 1,040～1,070 日でございます。

24 ページ、10 行目に行っていただきまして、好氣的、好氣的/嫌氣的及び無菌的土壌中運命試験でございます。

こちらの土性につきまして、16 行目のボックスで事務局より、含量から砂壤土と判断して記載しておくことについて、上路先生から了承しましたというコメントをいただいております。

結果につきまして、25 ページ、3 行目からでございますが、好氣的条件下における主要分解物は H で最大 26.2%TAR、好氣的/嫌氣的条件下及び滅菌条件下では、プロメトリンの分解は僅かであり、代謝物として H 及び B が認められました。

8 行目、好氣的条件下におけるプロメトリンの推定半減期は 286 日でございます。

15 行目、土壌吸着試験ですが、18 行目、Freundlich の吸着係数は 3.67～228 であり、有機炭素含有量により補正した吸着係数は 171～13,400 でございました。

22 行目から、水中運命試験でございます。

23 行目、加水分解試験ですが、結果は、26 ページ、4 行目から説明させていただきますが、処理 7 日後を除き試験期間を通じて 90%以上がプロメトリンであり、プロメトリンはいずれの pH においても 25℃、30 日間のインキュベートで安定であると考えられました。処理 7 日後に代謝物 Z が 0.5～17.9%TRR 認められたが、汚染によるものと考えられたとされております。

事務局よりのボックスですけれども、汚染と考えた理由について申請者に確認したところ、原因は不明であるが、7 日目のサンプルを採取した後、採取したサンプルのみが汚染されたと考えられるとの回答を得られております。

9 行目、水中光分解試験（滅菌蒸留水/自然水）でございます。

プロメトリンの推定半減期は、滅菌蒸留水で 3.9 日（東京春季太陽光換算値で 18.4 日）、滅菌自然水で 5.3 日（東京春季太陽光換算値で 26.5 日）でございます。

18 行目、水中光分解試験（緩衝液）でございます。

プロメトリンの推定半減期は 59 日（東京春季太陽光換算値で 440 日）でございました。照射区においては、未変化のプロメトリンは処理 36 日後に 64%TAR であり、ほかに分解物として B が最大 6.79%TAR、H が最大 9.08%TAR、Q/Z が最大 7.44%TAR 認められております。

31 行目の事務局よりボックスですけれども、こちら試験区 A と B の試験結果がありましたが、同じ試験であるのか、平均値について追記されましたので、評価書中の数値を修正しております。

27 行目、2 行目、水中光分解試験（自然水）でございます。

プロメトリンの推定半減期は 7.1 日（北緯 35 度の春季太陽光換算値で 35 日）でございました。

自然水中での未変化のプロメトリンは処理 8 日後に 48.8%TAR であり、分解物として B が最大 19%TAR、そのほかに H、I、W2+C、または Z+W1 が認められております。

19 行目、土壌残留試験でございますが、結果は、表 17 に記載されております。

推定半減期につきまして、申請者から、各土壌中における推定半減期の追加の提出がございましたので、表 17 を修正しております。

28 ページ、3 行目、作物残留試験ですが、プロメトリンの最大残留値は、最終散布 41 日後に収穫した稲わらの 0.24 mg/kg で、また、可食部では全て定量限界未満でございました。

植物・環境の説明は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

今、事務局のほうから御説明のあったとおりでございます。この剤、除草剤ですから、土壌中あるいは水というところの環境でのデータが非常に多くなっているという特徴がございます。ある程度親が残りながら、いろいろな形で分解、動物と同じような形で分解していく。それと、暴露評価対象物質に関係してくるのですけれども、できてくるものはほとんどラットと同じであるということも結果としてわかってきていると思います。

植物体内運命試験あるいは環境のところでは何か御質問等、よろしいでしょうか。

なければ、次に移ってください。28 ページの一般薬理からです。お願いします。

○ 南係長

28 ページ、9 行目、一般薬理試験でございます。

表 18 につきまして、津田先生から、表中の御修正をいただいております。

結果としましては、マウスで落下例の増加でありますとか、イヌで呼吸数及び心拍数の増加等が認められております。

29 ページ、4 行目、急性毒性試験でございます。

こちらの表も、津田先生から、「失調性運動」というところを「運動失調」というふう

に御修正いただいております。

結果としましては、経口投与では比較的高い数値でございます。腹腔内では3桁というふうな数値が得られております。

30ページの3行目の事務局よりのボックスでございますけれども、EPAの資料中にあった記載について評価書には記載していないということについて、相機先生、義澤先生から了承しますというコメントをいただいております。

5行目から、代謝物Hを用いた急性毒性試験が実施されておまして、結果は、次のページ併せた表20に記載しておりますけれども、LD₅₀の値としましては2,000 mg/kg以上ということになっております。

31ページ、3行目、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。

結果でございますけれども、眼粘膜に対してごく軽度の刺激性が認められ、皮膚に対して弱い刺激性が認められた。皮膚感作性試験につきましては、経皮投与による感作性は認められなかったが、皮内投与による惹起においてのみ感作性が認められたということでございます。

10行目の相機先生、義澤先生のコメントですけれども、本文中の「ごく軽度」という表現につきまして、こちら抄録の記載をそのまま記載させていただきましたが、「ごく」という記載が恣意的のように感じるということで、評価結果の判断基準（評語）を申請者に確認してくださいというコメントをいただいております。

急性毒性等は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

一般薬理のところ津田先生に直していただいたということで、これは直していただいたとおりでよろしいですね。

○ 津田専門委員

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それで、31ページの刺激性、感作性のところですが、「ごく軽度」という記述、これでよろしいのですかというのは。

○ 義澤専門委員

一般に、刺激性試験では陽性対照物質と比較してどうなるかという比較を実施いたしますが、恐らく実施したラボにそのようなデータはあると思います。それと比べてどうなのかという記載だと思いますが、軽度よりもちょっと軽いということで「ごく軽度」にしたのだらうと思っています。明確な基準がわかれば教えていただきたい。

昔のことだから、わかるのかどうかわかりませんが。

○ 上路座長

もしもわからなければ、ここは「軽度」だけでいいのですか。

○ 義澤専門委員

そのように思いますが、津田先生いかがですか。

○ 津田専門委員

これは、3例が3例とも1なのですよね。4例か3例のうち1例少しだけ高くて、ほかは0だったというような状況だったら、本当に「ごく」でいいのかもしれませんが、3例全てで1と出たら、「軽度」と書くのが普通ではないかなと思います。

○ 義澤専門委員

基準があれば納得するのですが、申請者の気持ちが入っている表現かなとも思えますので。

○ 横山課長補佐

すみません、今、津田先生からも1が並んでいて、「ごく軽度」というのはちょっと判断するのはどうかなという御意見もありまして、もしこの部会の御判断としては「軽度」ということでよろしいようであれば、そのようにご判断いただければとも思ったのですが。

○ 義澤専門委員

皮膚は弱い刺激性と書いていますよね。

○ 上路座長

「軽度」と「弱い」という差は何ですか。

○ 堀部課長補佐

眼の刺激性の場合、普段から「軽度」「中程度」「重度」という言葉をよく使っていて、皮膚の場合には、「弱い」という言葉は、評価書でも一般的に出てくる用語です。なので、今、御提案させていただいたように、「ごく」という、ある意味、申請者の気持ちが入った言葉をエキスパートジャッジで外していただくとか、「弱い」という修飾語に関しても、データを見ていただいて、弱いと言えるのかどうか御判断いただければと思ったのですが。

○ 上路座長

では、まず眼に対しての刺激性は軽度でいいかどうか。今、津田先生がお示しいただきましたけれども、毒-24ですか。

○ 赤池副座長

このデータを見る限り、津田先生の御説明のとおりで結構ではないのでしょうか。本文には、確かに「ごく軽度の紅斑が認められたが」と書いてありますが、これはレーティングの問題ですから、やはり1というのがしっかりついていますし、普通は「軽度」と解釈して差し支えないと思いますので、評価書の本文の「ごく」というのを省いて、「軽度の刺激性が認められ」ということでよろしいように思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、「ごく」という字を除いて「軽度の」ということにしたいと思います。

皮膚に対して「弱い」、これはいいのですね。ありがとうございました。

31 ページの刺激性のところまで終わりました。よろしいでしょうか、ここまでは。それでは、亜急性のほうをお願いします。

○ 南係長

31 ページ、12 行目から、亜急性毒性試験でございます。

13 行目、90 日間亜急性毒性試験（ラット）でございます。

まず、32 ページの 3 行目からの事務局よりボックスを御覧いただければと思います。

まず、①でございますけれども、500 ppm 投与群雄の体重増加抑制及び摂餌量減少を毒性所見とするかどうかということについてお尋ねさせていただきました。現在の表 22 では 1,000 でとっておりまして、500 は記載しておりません。

この点につきまして、津田先生から、毒性としてよいと思います。相機先生、義澤先生から事務局案を了承するというので、こちらは毒性としないということでコメントいただいております。

実際の体重変化につきましては、有意差が認められているのは 1 時点のみというふうな状況で、毒性とするべきかどうか、こちらは後ほど御審議をお願いいたします。

ボックスの中の②でございますけれども、赤血球関連パラメーターの変化につきましてお尋ねさせていただいております。

こちらについて、津田先生から、体重増加抑制が貧血の原因となることについては？とコメントをいただいておりますが、毒性としてよい。相機先生、義澤先生からも、事務局案を了承するというコメントをいただいております。

③ですけれども、5,000 ppm 投与群の雌における腎比重量の増加、また BUN の減少についてお尋ねさせていただきましたところ、津田先生からは、オーケーということで、現在の表 22 の BUN の減少、腎比重量の増加をとるということ。一方、相機先生、義澤先生からは、BUN の減少というのは毒性学的意義に乏しいということ、腎比重量増加については体重増加抑制による見かけ上の変化と考えられることから、毒性とはとらないということで表 22 を修正いただいております。こちら、毒性ととるべきかどうか、御審議をお願いいたします。

まとめとしましては、31 ページの 21 行目ですけれども、本試験においては、1,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等、雌で RBC 及び Ht の減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：32 mg/kg 体重/日、雌：40.0 mg/kg 体重/日）であると考えられたとさせていただきます。

33 ページ、1 行目、90 日間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。

まず、16 行目からの事務局よりボックスをお願いいたします。

①で、2,000 ppm 投与群雌の体重変化につきましてお尋ねさせていただいております。

その結果、相機先生、義澤先生からですけれども、雌の 2,000 の体重につきましては、軽度な抑制であるということで、毒性としなくてよいではないかということ。34 ページの上のほうのポツでございますけれども、雄の 2,000 ppm につきましても、この体重については非常に抑制率が僅かであるということ、それを踏まえて摂餌量についてもともに毒性影響ではないということで、表 24 では所見を削除いただいております。

34 ページのボックスの真ん中、事務局よりで表を追加させていただいておりますけれども、こちら、抄録ではグラフしか出ておりませんでしたので、申請者から、体重の変化率について数値が出されましたので、こちら参考として記載させていただいております。

ボックスの下のほう、②でございますけれども、本試験の統計処理は 2 機関で行われていますというお尋ねでございます。

こちら、具体的には抄録の毒-51 ページ等を御覧いただければと思うのですが、まず、毒-51 ページをお願いいたします。こちら、表の 1-1 と 1-2 というのがありますが、統計検定をやられた機関が異なっておりまして、1-1 は申請者による統計解析、表 1-2 については、オリジナル報告書の統計解析ということで、2 つの機関の結果が出されていることについて、どちらを採用したらよろしいかというふうなお尋ねをさせていただいております。

その結果、相機先生、義澤先生からは、こちらの 1-1 のほうですね、こちらが記載されている臨床医学研究所というところの検定結果になるのですけれども、より多くの項目で有意差が示され、かつ尿沈渣と病理組織学的検査に関して統計検定を行っているのはこちらだけとなっていること等を踏まえて、臨床医学研究所の結果を採用してはどうかというコメントをいただいております。

現在の評価書 33 ページの表 24 では、2 つの結果を併せたような記載としておるのですけれども、臨床医学研究所のものだけを採用するということになりまして、幾つか消える所見がありますので、まずはどちらの結果を採用するかということについて御審議をお願いできればと思います。

関連して、35 ページのボックスに続くのですけれども、相機先生、義澤先生からは、そのような解釈、つまり臨床医学研究所で実施したほうを採用するという、そちらが申請者の見解であるという解釈でよいかどうか、また、その結果のとりようですね、これらについて申請者に確認してくださいというふうなコメントをいただいております。

その下、1 行目からのコメントですけれども、相機先生、義澤先生から、雄の 2,000 ppm の Ht の低下を毒性影響として追加したということ。

2 つ目のポツについては、雄の 2,000 ppm で認められた線維化を伴う限局性肝細胞壊死というのがあるのですけれども、こちら雌の 20 ppm でも 2 例認められております。この雌については、対照群と 200 と 2,000 では認められていないのですけれども、20 でだけ 2 例認められておりまして、これらの病変の程度に違いがあるかどうかというのを申請者に確認してくださいというコメントをいただいております。

また、顆粒細胞浸潤というのは、顆粒球浸潤もしくは好中球浸潤と同義でよいかを申請者に確認してくださいともいただいております。

結果のまとめとしましては、33 ページの 8 行目に戻っていただきまして、現在は、本試験における 2,000 ppm 投与群の雌雄で、「体重増加抑制」を削除いただきましたので、事務局のほうで「Ht 減少等」とさせていただいておりますが、認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：8.26 mg/kg 体重/日、雌：8.13 mg/kg 体重/日）であると考えられたとしております。

35 行目、3 行目から、28 日間亜急性毒性試験（マウス）でございます。

こちらの結果としましては、30,000 ppm もしくは 10,000 ppm で円背位でありますとか体重減少という一般症状が認められておまして、3,000 ppm 以下では毒性所見は認められておりません。

15 行目からのボックスで、相機先生、義澤先生より、この試験はマウス発がん性試験の投与量設定試験でしょうかというお尋ねいただいております。

事務局で当初見落とししておったのですけれども、こちら、EPA だけではなくて、抄録の毒-277～278 にも記載されておまして、その記載と発がん性の部分の記載を見ますと、用量設定根拠試験としてこれが使われておるとということが推察されましたので、恐らくマウス発がん性試験の投与量設定試験であると考えられます。

36 ページ、1 行目、21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）でございます。

結果としましては、「検体投与の影響は認められなかったので、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。」としておりますけれども、6 行目のボックスで、相機先生、義澤先生から、この試験は以下の理由で参考データとしてはどうでしょうかといただいております。こちら、「感染症が各群でみられていること」の次に、「病理検査臓器が限られていること」また「ガイドラインで要求されていない試験であること」とあるのですが、こちら、テストガイドライン、緑の冊子、机上に配布しております、農薬テストガイドラインというものの局長通知というタブがあると思うのですが、その 35 ページに、一応この登録に当たってのテストガイドライン上は、一応この試験は要求されているということと、37 ページに、病理組織学的検査に当たっての記載がございまして、標的については、例えば、③のオ等を見ていただきますと、肝臓、腎臓ですとか肉眼的病変部が認められたものということで、ガイドライン上通常のものよりは観察するところは少なくともよいという記載にはなっておりますので、参考資料とする場合の理由としては、感染症が各群で認められておるといふふうになるかと考えられますので、このあたりどう取り扱ったらよいか御意見をお願いできればと思います。

亜急性は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

前に戻っていただきまして、31 ページから亜急性毒性です。

まず最初に、ラットの 90 日の試験でございますけれども、32 ページのボックスのところで御意見が分かれています。500 ppm 投与群での体重増加抑制を毒性所見とするのかということです。相磯先生、義澤先生は、入れなくてもいい、津田先生は、毒性としてよいと思いますとの御見解ですので、御判断ください。まず津田先生。

○ 津田専門委員

ちょっと悩んだのですが、500 ppm の雄ですよね。確かに有意差が出て下がっているのは一時期ですが、その上と 1,000 と 5,000 では明らかに体重の抑制があつて、値としては 500 では全体として低くて、後ろのほうで 1 カ所有意差が出ている。非常に初期だけ出て、戻ってしまうようであれば、忌避だとかそういうことになるでしょうけど、500、1,000、5,000 とある中で一番軽度ではあるけれども、体重増加抑制があるというように思えました。逆に言うと、これを切るという明確な理由も存在しないということであつていいのではないかと思いました。

○ 義澤専門委員

微妙なところだと思います。最終的には有意差がついていないですね。毒-38 の表です。9 週だけ有意差が認められています。実際値としては対照群より 30 g 低いですが、500g くらいの 30 g、95%ですか、微妙なところですね。

○ 相磯専門委員

これ微妙なところですけども、中間用量ですね、500 ppm で 9 週だけの低下ですね。そうすると、これを毒性影響とするという強い根拠もないような気がしますが。

○ 義澤専門委員

これを、毒性影響ととると、無毒性量が 50 ppm になるのですよね。

10 分の 1 になるわけですね。そこまで強く主張すべきかどうかですが。

○ 津田専門委員

もっと理由があつたような気がする。

○ 義澤専門委員

あと、ラットの 2 年の試験では、体重の変化はこの用量では影響は認められていませんね。300 ppm で影響なしか、1,000 では影響が出ていますか。難しいな。

○ 津田専門委員

もう一つ理由があつたのですけど。抄録を作成した人が毒-45 に 500 ppm 群では雄で軽度な体重増加抑制と飼料摂取量の軽度減少が認められたというように、やっている人がそれを評価して無毒性量を 50 としているということも評価の中に僕は入れた。

○ 義澤専門委員

抄録の記載を尊重すべきだということですよ。

○ 津田専門委員

はい。

45 ページの考察にそのように報告書が書いてあるので。

○ 林専門参考人

専門ではないのですけれども、確かに実際に見ている人がよく見ているとは思いますが、そういう人の意見を参考にするのはいいけれども、やはり今ここは食品安全委員会の場所で、この部会のエキスパートの先生たちが判断してお決めになるのがいいのではないのでしょうか。

○ 相磯専門委員

次の 90 日のイヌの試験でも、申請者のほうは、かなりシビアに体重抑制を判断しているようですね。

毒-47 の体重変化のところですか。やはり 2,000 ppm の雄で体重増加が僅かに減少し、摂餌量の減少も認められていることから、検体投与の影響と考えられると申請者は考察しています。

それで、事務局から資料を追加していただいたわけですが、評価書の 34 ページの中ほどの表、追加提出していただいた表を見ますと、2,000 ppm 群の雄で、このデータですと投与 1 週から 14 週まで体重増加抑制があるとは判断できないように思います。相当この申請者は体重増加抑制についてはシビアに判断していると思われま。もとに戻りまして、ラットの試験についても、申請者はそう言っているけれども、私は、500 ppm、途中 9 週だけの有意な低下というのは、一過性の変化として体重増加抑制はないとしておいてもいいと思いますが、いかがでしょうか。

○ 上路座長

ありがとうございます。そういう相磯先生からのデータを見ての御判断をいただきました。津田先生のほうから、やはり毒性として認めるべきだ、毒性所見とすべきという御意見があった。

○ 堀部課長補佐

上路先生、すみません、先ほど津田先生から、毒-45 ページには、500 ppm の雄での体重増加抑制が記載されているという御指摘だったのですが、実は体重変化に関する毒-38 ページというところでは、500 ppm の雄の体重に関しては、投与に起因した体重変化は見られなかったと書いていて、38 ページと 45 ページで抄録の中で自己矛盾を起こしているのです。こうなってくると、申請者がこう言ったというのがどこまで信憑性を持つのかということについて、かなり？をつけざるを得ないかなと思ひまして。そうすると、38 ページに記載されている実データを御覧いただいた上で、どこから取るかということ、先ほど林先生からも御提案ありましたが、エキスパートが見ざるを得ないのかなというのが、この抄録を見た限りにおいての率直な感想でございます。お願いします。

○ 上路座長

そうですね、確かに片方には毒性所見に見える、片方には重量変化はないというような矛盾をしていますので、その考察を採用するわけにはいかんと。そうすると、毒-38 の体重変化、表 1 のデータからジャッジをしていただきたいと思いますということです。

○ 三森委員

オリジナルのデータを見ていないですね、抄録だけを見ているわけです。

ですから、この表現が毒-38 と最後の結論で矛盾していることを言っており、どちらが正しいのかは、抄録だけではわかりません。個人的には、この 500 の 1 回、9 週時に体重が落ちている有意差がついているぐらいですので、それぐらいはよしとしてよいと思います。

しかも、これは有意差がありますが、ばらついているのですね、見たら。だから、僕が試験責任者でしたら、影響とはとらないだろうと思います。

○ 上路座長

エキスパートジャッジということで、そのような御判断をいただいたと。あえて言うならば、申請者の中に、抄録の中でこういう矛盾があるけれどもということにもなりますけれども、それはやめましょう。

②のところは、津田先生、相磯先生、義澤先生の御意見で事務局案を了承しますということですので、赤血球関連パラメーターの変化、これは所見として入れるということにしたいと思います。

それと、その次の③のところ、5,000 ppm のところ、これについて……

○ 津田専門委員

これは僕の勘違いです。僕は上がっていると思っていました。すみません。

○ 上路座長

わかりました。では、ここのところは終わったと思います。

○ 相磯専門委員

先ほどの②のところですが、赤血球関連パラメーターですね、このボックス内です。「赤血球関連パラメーターの変化は、検体投与による直接影響ではなく、体重増加抑制に関連した二次的变化と考えられた」と、抄録に記載されています。

抄録の 40 ページの表を見ていただきますと、表 4、血液学的検査の表です。赤血球数が 5,000 ppm で、雌雄とも下がっています。ヘモグロビン濃度、Ht 値も下がっている。こういう状況で、この剤が血液に対する直接影響がないと申請者は考察しているのですが、これでいいのでしょうか。先ほどの赤血球への影響のところ、これ直接影響があるのかどうかというのを伺いたかったわけですが。

○ 上路座長

これは申請者のほうへ。

○ 相磯専門委員

まず、専門の先生に、赤血球にたくさんくっつくと、そういった場合、これはやはり毒性として捉えていいのかどうかという見解をお伺いしたい。

○ 上路座長

毒性というのと、貧血の原因。

○ 相磯専門委員

溶血性貧血、膜の透過性が変化して、赤血球が溶血してしまうことが多いのですが。

○ 義澤専門委員

薬剤が赤血球にくっただけで毒性とは判断できません。幾らでもそういう薬剤あります。そこで赤血球の膜に影響を及ぼして溶血性貧血を起こす薬剤もありますし、それも薬剤の性質によって違うと思います。だから、この剤がどのようなメカニズムで貧血を起こしているのかわからないですが、この試験だけではなくて、ラットの2年間試験でも体重増加抑制が認められていないところで赤血球系の影響が出ていますので、私自身、この剤が直接影響しているのだろうと思っています。そのあたりも申請者にどう考えるのかコメントを求めたらどうかと思います。貧血の毒性学的意義とそのメカニズム、メカニズムまでは考察するのが難しいかもしれませんが。

○ 津田専門委員

あるのではないですか。これは小球性貧血ですよ。だから、溶血したのではないですか。そう思いますよ。

○ 山添委員

実は、これ、トリアゾールではなくて芳香環だったらアニリンの誘導体だからあっさりしているのですよね。ところが、トリアゾールというのは、実は水酸化体ってほとんどできないのです、実は。できないというのではなくて、できていると思うのですが、検出できないのです。これだけではなくて、ほかの化合物でも実はそうなのです。N-オキサイドが一部できるのと、ヘモグロビンとの反応は起きていて、多分引き金になっていると思います。トリアゾール環を持っているものは、ある程度血液への作用も出ているので、Sとの反応性については、ヘモグロビンのグロビンのタンパク8か所、SH持っていますので、くっついてはいるとは思いますが、先ほどもおっしゃっていたように、必ずしもそれが原因になっているかどうかはわからない。けれども、ヘムとの反応性はあることは確かなので、多分、その薬剤が作用しているというふうに考えてもおかしくはないと思っています。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 津田専門委員

網状赤血球が上がった、小球性貧血を体重の変化にするのはおかしいよね。

○ 義澤専門委員

体重の変化が関連するという考察はおかしいと思います。

○ 津田専門委員

体重変化がずっと続いて、貧血が見られることはあるんですけども、この剤の場合はおかしいと思います。

○ 上路座長

それではすみません、33 ページのイヌのほうです。ここは、相機先生、義澤先生のほうから書いてあって根拠が示されていますので、これはこれで受け入れられますね。

それと、体重変化については事務局のほうで 34 ページのほうにまとめていただいたということで、これでオーケーということになると思います。

○ 津田専門委員

ちょっと教えてください。僕はここの体重が結局よくわからなかったのですが、今、申請者から出たのも、1 例のコントロールを引いた値ですか、それとも全部入った値ですか、これ。

僕、勘違いしているのかな。毒の 47-1 とここに書いてある表は同じものですよ。それで、これは、ただし、異常な 1 例を除いていない値でしょう。それを引いたら差が出たと言っているデータを見たかった。

○ 横山課長補佐

すみません、この抄録 47-1 という枝番のところは新たに今日追加した部分です。

○ 津田専門委員

でも、これは全部入っていない。1 例高いのが……。その体重の低下が見られたことを考慮して評価しているので、そっちの表が欲しかったのではないかな。

○ 上路座長

2,000 のところで……。対照群で体重変化がある、そう書いてありますよね、ここで。

○ 津田専門委員

47 ね。しかし、オリジナル報告書は「対照群の雄 1 匹で体重低下が見られたことを考慮すると」というので、それがどのくらいのもので、どうだったのかというのがわからないので、何ともコメントできなかつた。違うかな、勘違いしているのかな。

○ 上路座長

1 匹を除く。体重低下が見られた 1 匹を除く。13 週で、ここを除いて……

○ 相磯専門委員

先生、毒-47 の申請者註の真ん中あたりですね、ここを読みますと、括弧内です。投与 13 週時の平均体重は、これ前例を見ると対照群ですね、8.9 kg。

○ 津田専門委員

はい。

○ 相磯専門委員

そして、1 匹を除いたものが 9.27 kg である。そのときの 2,000 ppm の体重平均値が 9.1 kg。

○ 津田専門委員

なるほど、そうか。

○ 相磯専門委員

そこから計算すると、この評価書の 34 ページのボックスの中に私のほうで書き込んで

おきましたが、この計算値で、仮に申請者のように体重低下のあった対照群 1 匹を除外したとした場合、対照群 9.27 kg、2,000 ppm、9.1 kg で、そうすると、抑制率が 2%になります。これは体重 2%程度で、体重増加抑制と言えますかと。私はこれは抑制とは判断しないでいいと思います。

○ 津田専門委員

そういうことなんだ、わかりました。

○ 上路座長

2,000 のところで削ったということですね。

今のところは終わったということで、その次に、34 ページのボックスの下のところの検定結果。臨床医学研究所の検定結果の表がありましたよね。

○ 南係長

実際の表は毒-51 ですね。

○ 上路座長

どちらのデータを使うのか、両方使うのかという判断をしてください。

相機先生と義澤先生からは、申請者による統計解析という上のほう、これが臨床医学研究所の検定結果ですか、これを使ってはどうかというふうにまとめられたのだと読めるのですが、そういうことですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

義澤先生、それでよろしいですか。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

ということで、こちらの上の部分だけを使ってくださいということです。

○ 津田専門委員

それでいいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、先生方 3 人が合意されたところで事務局が疑問を呈するのは極めて失礼なのですが、GLP でやられたもので、後から別の機関で統計解析やりましたというのはいないのでしょうか。

○ 上路座長

根本的な質問ですね。

○ 林専門参考人

アmendメントがついてあればオーケーかなとは思いますが。

○ 堀部課長補佐

申請者註のところ、なぜやられたかよくわかりませんというのがコメントとしてついでるので、あえて伺った次第でございます。

具体的に申し上げますと、毒-46 の申請者註なのですけれども、「臨床医学研究所において同時期に別途統計解析を実施した経緯は不明であるが、いろいろなことがやられているので」というような記載がございまして。こういうのが、すみません、別にプロトコールに縛られるつもりはないのですけれども。しかも、統計の幅を増やしてやっけて有意差がたくさんつきましたという話なので、あえて何かのパラメーターの毒性を消そうとしたわけではないのは百も承知なのですが、これは本当によろしいのでしょうか。あるいはアmendメントが実際の報告書にないかどうかを確認しないことには、どちらで評価をするかが判断できないものなのか、あるいは、それでもたくさん毒性をとってあるからいいよねというのも、それはそれで一つの判断だとは思いますが、そのままでいいと言うにはなかなかちょっと辛いかと思います。

○ 三森委員

結局、1995 年の修正 1 をしたときは、オリジナルに統計処理されていなかったから実施したということですが、病理組織学的検査については実施していないということですね。だから、申請者が、臨床医学研究所が全てのパラメーターについて統計処理をしたということですね。

そうなった場合に、先ほどの毒-51 ページのところの検定がなぜ変わったのでしょうか。同じデータで、なぜ有意差が……違いますか、これ同じものですよね。同じデータから統計処理をしているのですよね。

○ 堀部課長補佐

ダンとダネットって同じ統計手法でしょうか。何か違いますよね。だから、統計手法が違うのかなと思ったのですか。

○ 三森委員

ダンって何でしょうか。

○ 堀部課長補佐

私もそれがわからなかったのですが、毒-51 の上はダネットの検定になっていて、下はダンの検定となっているので、私も最初両方ともダネット検定だと思ったのですが、下はダンと書いてあるので……

○ 三森委員

上のほうはダネットですから、多重比較ですね。今も通用する統計処理ですが、下のダンというのはわかりません。

○ 堀部課長補佐

そうなのです。だから、結果が違うのは、もしかしたら手法の違いに基づいて……

○ 三森委員

本来であれば、林先生おっしゃるように、GLP 適用であれば、全てプロトコールのア

メンドメント、最終報告書の修正をかけた上でやっているはずですが、それをしていなかったら、これ GLP 違反になりますからね。

○ 堀部課長補佐

そうですね。それだったら、先ほど申し上げたように、経緯不明なんということが出てくるわけないと思ったのですが……

○ 三森委員

おかしいです、それは。

○ 堀部課長補佐

そのへんどうお考えいただくのかと思ったのですが。

○ 相磯専門委員

あともう一つよろしいでしょうか。毒-53 の表 2-1 と表 2-2 を見比べていただきますと、13 週の ALT (GPT) とあります。雌の 2,000 ppm で、これ対照群比の値が 155 になっています。その下の表の ALT、これを見ますと、13 週の雌 2,000 で 150。対照群比は、拾い上げる動物が同じであれば必ず同じになると思うのですが、これ何か除外した動物がいるという状況が発生しているように思うのですが。だから、検定対象とした動物を何かで除外しているか、何か操作があるような気がします。

○ 上路座長

今おっしゃったのは、この表 2-1 の検定と表 2-2 の検定は、検定の手法が変わったとしても、この値は一定でなくてはいけないということですね。

○ 相磯専門委員

対照群と投与群との比ですから。

○ 上路座長

そうか。どうやって扱いますか、これは。

○ 相磯専門委員

そこは申請者に聞くしかないですね、これは。

○ 義澤専門委員

相磯先生がおっしゃるとおり、同じでなかったらおかしいです、数値的には。そこは矛盾があるから、申請者に、この数値はどっちが本当なのということを確認する必要がありますね。

○ 相磯専門委員

そういうところが幾つかあります。だから、全体に洗い直しをお願いするしかないと思います。

○ 堀部課長補佐

そうしたら、全部包括的に聞くような形にしましょうか、なぜ 2 種類の解析をやったのかということと、数字が違うのはなぜなのかということと、全体を考えて、申請者はどっちが正しいと……ここでエキスパートがどっちを採用されるかは別問題として、申請者

は何をもって正しい値だと思っているのですかというところあたりを包括的に聞かないとどうしようもない感じですか。

○ 上路座長

そうしますと、今おっしゃられたような形に持っていく。体重変化に関しては、申請者の回答待ちになるかもしれませんね。ただし、その体重増加抑制というのが、どう見ても2,000のところだけが問題で、200のところは大丈夫なのですよね、ここは。

○ 津田専門委員

そうですね。

○ 上路座長

ですから、無毒性量は200であるということは問題ない。ただ、問題になっているのは、2,000のところの体重増加抑制が本当なのかどうかと言ったらおかしいけれども、それを毒性所見として書き込めるのかどうかは、今の問いかけをしてから判断するということになるのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

むしろ先生、体重増加抑制だけではなくて、血球のパラメーターとかも統計解析が2種類やられているので、具体的には評価書の表24の2,000 ppmの所見のどれが採用されて、どれが採用されないのかが、今の段階では全て未確定なのだと思うのです。ただ、先生方がもしこの2,000と200の間に線が引けるかどうかというのをどうご判断いただくかによっては、座長おっしゃるように、NOAELに影響がないと言えるのかもしれないのですけれども、先生方がどうお考えなのかというのは議論の余地があるかと思います。

○ 上路座長

そうですね。このところでは、2,000と200の間。

○ 堀部課長補佐

実際にはどちらのデータを見ても、用量相関性を持って変化していて、200のところでは変化しているのは、血液生化学のコレステロールの低下だけなのですけれども。それも変化の度合いは用量相関性を持っていないのです。なので、2,000と200の間で線が引けるのかなと素人的には思いますが、そこが議論の余地があるところだと思います。

○ 義澤専門委員

どちらの統計結果を見ても、線は引けると思いますが、200は無毒性量だというふうに僕は思います。

○ 上路座長

という、最終的には2,000の毒性所見の項目をどこまで入れ込むのかは回答待ちになりますが、無毒性量は200という判断をします。いいですね、それで。ありがとうございます。

その次、いいですか。その下の相機先生のコメントですけれども、限局性肝細胞壊死について、申請者に確認をしてくださいと。これは20 ppmで出ているのですか。

- 横山課長補佐
抄録の毒-56 ページに表がございます。
- 上路座長
雌の 2 例で、これが出ている。でも、用量相関はないのですね。では、ここはこのまま申請者に確認をしてくださいということで、いいですか。
- 相磯専門委員
はい。
- 横山課長補佐
すみません、この 20 の 2 匹なのですけれども、御確認をいただいて、これが影響と判断される可能性があるということですか。
- 義澤専門委員
影響とは判断しません。上の投与量でも何も出ていませんので。
- 上路座長
2,000 も。
- 義澤専門委員
ベースだけ見たら、やはり気になりますが、恐らく、病変の程度に差があるのだろうと信じています。
- 横山課長補佐
そうしましたら、確認するのは 20 だけではなくて、何かとの比較、対照群との比較か何かで。
- 義澤専門委員
いや、雌の 20 と雄の 2,000 で上の病変で差があるのかどうか。
- 横山課長補佐
ありがとうございました。
- 上路座長
あと用語も確認をしてくださいということで、それもいいですね。
- 相磯専門委員
はい。
- 上路座長
その次に、マウスのところですが、これに関して、これは参考資料、いわゆる検体の純度と詳細が不明なため参考資料としたという書き方をされていますけれども、これ、参考資料でいいですか、そういう意味で。今までそうしていましたか。
- 南係長
そうですね、同様の理由、また詳細が不明であることから参考としたという書き方は過去にもございます。
- 上路座長

それでは、これは参考資料という形で、そのまま置いておくということにします。

9 行目のところに、一般症状として円背位が認められたということが書いてあるのですけれども、こういう書き方、今までありませんでした。

○ 義澤専門委員

削ったらどうですか、これ全例死んでいるのですから。

○ 上路座長

そうですね、上の 30,000 のところから限定されていたというところだけで、そのあと一般症状から体重減少が認められたまでを削ってください。

その下の 12 行目の、その一般症状の発現、このところも消してください。それでいいですね。

あと何か過不足はございませんでしょうか、この文章。いいですか。

それでは、亜急性毒性試験はここまでですけれども、全体を通して亜急性毒性でまだ残っているところ……

○ 赤池副座長

まだウサギが残っています。

○ 上路座長

そうですね、ウサギの試験、これを参考データにしてはどうかということなのですが、感染症が各群で見られているという、このところだけが問題であって、ほかのところはガイドラインを満たしているというふうに事務局からの説明がありました。ということになると、感染症の程度にもよるのかもしれませんが、どうでしょうか。

○ 義澤専門委員

質的にはよろしくないと思います。

○ 上路座長

でも、質的に悪いという理由で落とすときには、これを参考資料として感染症が各群で見られたということを理由にするのでしょうか。そんなひどい感染症ですか、これは。

○ 義澤専門委員

群は 10 mg、下の投与量ですが、切迫と殺されています。感染症による状態悪化が原因です。だから、試験の質としてはよろしくないと思います。

○ 上路座長

はい。試験の質がよいとは言えないですね。では、参考資料とさせていただきます。

それでは、ここまでいいですか。

どうもありがとうございました。

では、時間を費やしましたが、ここでお休みさせていただきます。50 分まで 5 分間のお休みにしてください。お願いします。

(休憩)

○ 上路座長

よろしいでしょうか。後ろが詰まっていますので、始めさせていただきます。

36 ページ以降の慢性毒性・発がん性試験です。

それで、慢性毒性・発がん性試験のところで見たいことは 2 つございます。

1 つは、普通は原体を使わなくてはならないのだけれども、製剤を使って試験をやっている試験が幾つかあります。それと、今のガイドラインよりも少し匹数が少ないということがございます。そこのところをちょっと注意して聞いてください。そこの御判断が結局全部にかかってくるということになります。そういうことでよろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

先生、そうすると、もしかしたら、そこをまず、その話を聞くに当たって一般的な何か御質問があれば先に伺っておいたほうがいいのかもかもしれません。今、座長がそこを聞いてくださいとおっしゃったのですが、それだけの情報で大丈夫かどうかというのはいかがでしょうか。

一般的に言うと、製剤の試験というのは、原体の試験があれば評価には使わないことが多いです。原体の試験があれば、です。それが 1 つと、それから、座長が先ほど、匹数は「今の」とおっしゃいましたが、この試験が行われた当時は今ではないです。というのだけ申し上げておきます。

では、説明させます。

○ 上路座長

お願いします。

○ 南係長

36 ページ、8 行目から、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

9 行目のボックスで事務局よりお尋ねさせていただきました。こちら上路座長からもお話ございましたけれども、製剤を使った試験が実施されておりました。通常であれば、その製剤に含有される成分等不明という点もございますので、製剤については評価書には記載していないということが多いのでございますけれども、ただ、今回の場合は、申請者の文章でも、原体を用いた試験と製剤を用いた試験の結果から、急性毒性及び慢性毒性で出ている毒性影響でありますとか程度、そういったものが異なることはないと言われております。また、EPA では、この製剤を使ったイヌの試験というのが ADI の設定根拠というふうにされております。こういったバックグラウンドをお伝えしまして、この資料を評価資料とすることが可能かどうかということについてお尋ねさせていただいております。

先生方のコメントとしまして、津田先生より、例数が気になりますが、それがクリアできれば可能だと思います。相機先生と義澤先生からも、評価することは可能であると思っておりますというコメントをいただいております。

座長から例数についてのコメントございましたけれども、事務局より記載しておりますが、現在のテストガイドラインでは、慢性毒性の例数については、げっ歯類では一群あたり雌雄各 20、非げっ歯類では一群あたり各 4 匹とされておりますけれども、試験が実

施されたのは 1965 年ということでございまして、当時はガイドラインそのものがなかったという状況がございます。また、その次に記された 1970 年代のガイドラインでは、明確な例数というのは明記されておらず、「十分な」というざくっとした記載になっております。そういったバックグラウンドも踏まえまして、例数についても御検討をお願いいたします。

実際の試験ですけれども、11 行目、2 年慢性毒性試験（ラット）でございまして、

こちら、50%水和剤を用いた試験でございまして、結果は 37 ページでございまして、

4 行目に、肝臓の軽度な脂肪変性についてたたき台では記載しておりましたが、相機先生と義澤先生から、こちらは毒性所見とは判断しませんというコメントをいただいております。そうしますと、本試験においては、影響が認められませんので、もし評価資料とするということであれば、無毒性量は 1,250 ppm ということとなります。

事務局よりのボックス 6 行目につきましては、こちら発がん性に関する記載があったのですけれども、例数が足りないということから、発がん性については記載していないこと、こちらについては先生から了承されております。

②につきまして、下垂体重量の増加でございまして、肝比重量増加について、毒性所見としていないことについては津田先生、相機先生、義澤先生から了承されております。

7 行目の相機先生、義澤先生のコメントですけれども、1 つ目は、先ほど御説明いたしまして、2 つ目については、用量設定の妥当性を確認する必要があるといただいております。

事務局にお尋ねしますとあります、無毒性量を記載していないということについては、参考資料については無毒性量を記載しないというふうな取扱いとさせていただいております。

38 ページ、2 年間慢性毒性試験（イヌ）でございまして、

こちらは 80%水和剤、製剤を使った試験でございまして、

評価資料とするか、参考資料とするかというのは、後ほど御検討いただければと思いますけれども、検体摂取量につきまして、農薬抄録の毒-148 を御覧いただければと思います。

毒-148 の上、表 4、検体摂取量というのがあるのですけれども、通常の記載ぶりと異なりまして、8 kg の場合、9 kg の場合、10 kg の場合というふうな記載がされております。現在の評価書では、評価書 38 ページの 11 行目のボックスですけれども、安全側というのを考慮して、10 kg の値というのを記載しております。ただ、EPA では 8 kg の値ということで値が設定されております。

この点に関しまして、津田先生からは、実際の体重の平均値でよいのではないですかというコメントをいただいております、実際の体重というのが抄録に記載されておりましたので、事務局で 13 週～104 週の平均体重を計算した値というのが、その下に記載しておる数字となります。

また、例えば通常検体摂取量が不明な場合、EHC240 に記載されておりますコンバージョンテーブルというのをを用いて検体摂取量を計算して評価書に記載している場合もございまして、その換算値を使いますと、イヌの場合は 0.25 となりますので、EPA と同じ値というふうになります。そういった状況もございまして、この検体摂取量をどうしたらよいかということについて御審議をお願いいたします。

なお、相機先生、義澤先生からは現在の事務局案、つまり 10 kg というふうに仮定した場合の値を了承するというコメントをいただいております。また、病理所見についても御修正をいただいております。

13 行目から、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）でございまして。

すみません、先ほどのイヌの試験ですけれども、現在のところ、本試験において 1,500 ppm 投与群の雄で慢性肝細胞色素沈着、腎臓尿細管変性、同投与群の雌雄で骨髄萎縮が認められたということで、現在、無毒性量を記載しておりませんが、評価資料ということになりますと、無毒性量は 150 ppm、3.00 mg/kg 体重/日ということになります。

13 行目、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット①）でございまして。

39 ページを御覧いただきまして、まず、8 行目の事務局ボックスですが、こちらは、発がん性に関する結果も記載されておまして、例数も満たされておることから、抄録では慢性毒性試験となっておりますのですが、併合試験というふうに評価書に記載することについて相機先生、義澤先生から了承しますといただいております。

その併合試験とした場合、毒性所見の表の作成方法なのですが、幹事会のほうで、通常記載しておる全群の表に加えまして、52 週と殺群の表というのも別途記載することと、両方の表を作成して見やすいほうを採用してはどうか。どちらを採用するか、表の記載ぶりについては実例をまとめて検討していきましょうということになりましたので、今回も 40 ページに表を 2 つ、2 年間の表と、慢性毒性試験群の表を作成しております。

これについて、相機先生、義澤先生からは、今回については、ターゲットは 1 年と発がん性試験は大きく異なることはなく、1 枚に整理して差し支えないとコメントいただいております。

その下、9 行目のボックスでは、申請者へのコメントとして、腎臓のコロイド変性、また、その下に記載しておりますような各臓器の細胞浸潤とはどのようなものか説明してくださいというコメントをいただいております。

結果としましては、発がん性は認められておりません。

1,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等、同群雌で赤血球及び Hb 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：11.1 mg/kg 体重/日、雌：12.6 mg/kg 体重/日）であると考えられております。

40 ページ、6 行目、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。

中身は、41 ページから具体的に記載しております。

こちら作表につきましては、先ほどと同様で、相機先生、義澤先生からは、1 枚に整

理して差し支えないと考えますとコメントいただいております。

実際の所見につきましては、まず、表 30-1、30-2 について、津田先生からは、腎臓の脳重量比の「脳重量比」を削除していただいております。

13 行目からの事務局ボックスにつきましては、摂餌量の減少については、体重に変化が認められませんので毒性としていないこと、また、精巢上体の絶対・比重量の増加について影響としていないことについてお尋ねさせていただきましたところ、相機先生、義澤先生から了承しますというコメントをいただいております。

こちら発がん性は認められておりません。

1,500 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量については雌雄とも 750 ppm (雄 : 29.5 mg/kg 体重/日、雌 : 37.3 mg/kg 体重/日) であると考えられております。

42 ページの 2 行目から、2 年間発がん性試験 (マウス) でございます。

まず、事務局より申しわけないのですけれども、11 行目から 12 行目にかけて網かけで削除しております「1,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が」とございますが、たたき台の作成の段階で表には記載しておりませんで、毒性とはしなかったのですけれども、こちらの本文の削除をし忘れましたので、こちらは削除いただければと思います。

津田先生から、12 行目の後ろに、「雌で 10」の「10」を追記いただいておりますけれども、恐らくこの事務局の削除ミスが原因かと思っておりますので、こちら御確認いただければと思います。

43 ページにボックスがございまして、1 つ目のボックスについては、発がん性なしという判断について、相機先生、義澤先生から、本試験では発がん性なしと判断してよいと考えるということ、2 行目からのボックスについては、3,000 ppm 群の各臓器で好塩基球浸潤というのが検出されております。この好塩基球浸潤という言葉が不適切ではないということで、これは肥満細胞の可能性等がありますので、この臓器で観察されている好塩基球浸潤について写真を要求しますということ、また、それを踏まえて、恐らくこの評価書から削除も検討する必要があるというコメントをいただいております。

②については、抄録に記載されている病理所見を正しく修正すべきではないかというコメントをいただいております。

結果ですけれども、42 ページに戻っていただきまして、発がん性は認められておりません。

本試験において、3,000 ppm 投与群雌雄で、こちら修正が必要かもしれませんけれども、現在、肝好塩基球浸潤等が認められたので、無毒性量は、こちら表 32 をもとに申しますと、雌雄で 1,000 ppm (雄 : 145 mg/kg 体重/日、雌 : 134 mg/kg 体重/日) であると考えられたということでございます。

慢性毒性、発がん性は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、36 ページに戻っていただきたいと思います。

まず最初に、ラットの 2 年間慢性毒性試験です。それで、ここで問題になっていました製剤を使った試験を評価に用いていいのかどうか、それを参考資料にするべきなのかということなのですが、津田先生あるいは相機先生、義澤先生のほうから慢性毒性試験として使うことに可能だというふうに回答が来ているというふうに読み取りましたけれども、よろしいでしょうか。

ほかの先生方よろしいですか。

そうしますと、製剤の試験で参考資料になったものについて、評価資料として取り扱うということになります。これに伴って、無毒性量は幾らということを書き加えてください。そうしますと、ここからいくと 1,250 ppm ですから、雄雌で 259.1 と 12.6 ですか。

○ 南係長

こちらは所見が認められていないことになりますので、最大の 1,250 ppm になります。

○ 上路座長

それだけですね、このところ。

○ 横山課長補佐

すみません、先生 1 つだけ。製剤の試験を評価資料として使ってもよろしいということについて、こういうふうな考え方をしたらいいよという何か。

○ 上路座長

よろしくお願いします。

○ 林専門参考人

それは私も今お願いしようとしたのですが、これを評価資料とするというときに、やはり今の新規剤だったら絶対だめなわけですよ。だから、やはりこれ、製剤でも評価できたのだというのは何か一言要と思うのですよ。

○ 上路座長

どういう文章でしょうか。

○ 林専門参考人

それで、どういうふうな文章がいいのかはよくわからないのだけれども、堀部さんが来たからいい文章を作ってくれるのではないかと思って。

結局、ほとんど重篤な毒性は出ていないわけだし、それで、一応十分な高用量まで実施されているし、古い試験でもあることだし、いろいろそういう状況を総合的に勘案すれば、今の部会で評価することが可能であると考えたので評価をしたというふうな文章が一文あればいいのではないか。

○ 上路座長

そうですね、事務局のボックスの中に、急性毒性と慢性毒性の、いわゆる製剤と原体と

比較してみたら、そこに大きな差異がないというような理由づけが書いてありましたので、それをもって使えるというような形にしたらいかがですか。それが理由になりませんか。

いいですか、ほかに。

○ 山添委員

この薬剤、ほとんど定量的に吸収されるのですよね。log Pow が 3 なのです。だから、水和剤を入れても実質細胞に受動輸送で入るといった影響はほとんどないということがある程度推測されるということも一つの条件だと思います。

○ 上路座長

体内吸収性も水和剤になっても影響がないというようなことも入りますね。一応そういう理由づけを入れていくことにします。

ということで、製剤を使ったデータも評価に使います。

その次の 38 ページのイヌのところですか。これに関しまして、参考資料にした理由が 2 つあって、このときは製剤を使ったということと、試験動物数の 2 つが引っかかってきています。製剤のほうは一応クリアした。匹数のことについて御判断をください。

○ 義澤専門委員

農薬のガイドラインでは一群雌雄各 4 匹と書かれていますが、この試験 3 匹しか使っていません。しかし、私は評価可能だろうと考えます。例えば医薬品の場合でも、一群 3 匹で実施されていますので、毒性評価は当然可能だと考えます。

○ 上路座長

可能はいいのだけど、その理由づけが。

○ 義澤専門委員

3 匹で評価可能とする理由づけですか。

○ 上路座長

はい。

○ 林専門参考人

そのへんの理由づけも、これはちょっとやはり全体として考えないといけないので、幹事会マターにはなると思うのですけれども、要するに、こういう現行のガイドラインに従っていないようなデータというものを、どういうふうに使っていくかというのは、ケース・バイ・ケースで判断しないとイケないのだけど、ある程度のラインのようなものは考えておいたほうがいいのではないのかなというふうに思うのですよね。だから、今の場合も、今、義澤先生おっしゃったように、今までのエキスパートとしての経験上、この程度の匹数でも評価することは、評価してきた経験もあるので評価可能ではないかというような、そのへんのところ、それから、やはり実際に中身の問題で、それで本当にいろいろなものを示唆するような所見があるのであれば、もう少し見直さないといけないでしょうけれども、あまりそういうものがないのであれば、使えるというようなことでまとめていけばいいのではないかなというふうに思います。

○ 上路座長

わかりました。だから、古いデータで、今のテストガイドラインが適用される前のものであったということ。そういうことなのかもしれない。

○ 堀部課長補佐

すみません、毒性の先生方に先入観なしに質問にイエス、ノーで答えていただければと思うのですが、イヌの試験で $n=3$ というのは、毒性を判定するためには十分かと聞かれたら、当時の水準で、です。65年です。

○ 義澤専門委員

現在でも3か月試験などは $n=$ 雌雄3で毒性試験が実施されています。だから、十分可能だと私は思います。

なぜこれを4匹にしているかという、長期間投与の場合、投与ミス、特に経口投与など、何が起こるか可能性はわからないので、 $n=4$ ぐらいは使用しようというのが土台にあると思うのです。だから、結論としては、 $n=3$ で評価は可能だというふうに私は思います。

○ 堀部課長補佐

そこについて先生方のコンセンサスがまずいただきたいですし、なぜ、このような質問をしたかはすぐに背景を御説明したいと思うのですけれども。

○ 津田専門委員

例数の問題で一番嫌なのは、この個体に起きたか起きないかということを検討するときに、3例で頻度を比べると、例えば、Fischer のテストをやっても非常に निकくなくなってしまう。だから、そこが難しいのです。それ以外の平均値を比較するような場合ですと、微妙なところでない限りは大きな間違いをすることは無い。このデータを見る限り、頻度が問題になるところがないのです。平均値で見ても、これは1例増やさないとどうにも評価ができないというところがない。だから、現在これを見る限りは評価できるだろうと思います。僕は4例あったほうが良いとは思っていますけど、これについて、一般論はもうやめて、ガイドラインもあるので、これについて言えばいいのではないかな。

○ 義澤専門委員

評価可能だと思います。

○ 上路座長

ケース・バイ・ケースということですか。

○ 津田専門委員

そうですね。

○ 義澤専門委員

イヌの毒性試験を評価する際には、投与前値と比較して、投与の経過がどういうふうに変動していくかというのを検査できるわけなのです。その点も含めて毒性の判断をするというのが基本になっています。だから、先ほども言われましたように、統計には影響す

るかもしれませんが、私は $n=3$ でも評価は可能だと考えます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 相磯専門委員

今、義澤先生からの御意見で納得しました。 $n=3$ でもイヌの場合は評価可能だと思います。

○ 堀部課長補佐

事務局が、なぜこの質問をしたかということだけ御説明しておきますと、実は農薬のガイドライン、一番最初に出されたのは昭和 43 年、すなわち 1968 年が一番最初です。そのときの記載ぶりというのは、慢性毒性試験の動物数について、「毒性を判定するために十分な数の雌雄両性」というアバウトな記載ぶりになっております。47 年のガイドラインになりますと、「4 匹から 8 匹使うのが望ましい」という規定になっていくのです。ですので、この試験が 1965 年の試験である、すなわち昭和 40 年、ガイドライン前の試験であって、「十分な数」という漠とした書き方がしてある以上、それを先生方がジャッジしていただいて、これで判断できると言われれば、ガイドラインが出る前で、もう適切な、適切とは言わないけれども、しようがない数はやられているよねというふうに妥協していただければ評価に使えると言えるのかなと思ったので、あえてその周辺情報を伏せてお話をいたしました。先生方は、この剤に関しては大丈夫だろうと言っていたので、問題がないなというふうに。これは議事録に残っておりますので、議論はしていただいたということになるかと思っています。

○ 上路座長

ありがとうございます。それともう一つ、このところで問題になっているのは、実際の検体摂取量を計算するときの体重をどこに設定するのかということになります。それで、先ほど抄録の毒-148 のところに検体摂取量のところで 8 kg、9 kg、10 kg という値が載っていて、一番安全側に立つと 10 kg というもので計算すると、こういう体重、検体摂取量になるのだという説明がありました。ここについてどうするのか、EPA では 8 kg を使っているという言い方でしたけれども、どうでしょうか。いかかですか。

○ 義澤専門委員

これは本来ならば津田先生が言われるように、実際の体重を使って用いるべきだと思います。

○ 三森委員

この抄録には載っていないですが、摂餌量が測定してあるわけですね。ですから、摂餌量のデータさえあれば、平均体重も出てきているので、計算できるのではないですか。

○ 義澤専門委員

そのとおりです。

○ 三森委員

ですから、摂餌量のデータをいただければ、それで計算できると思います。

○ 堀部課長補佐

もらうのではなくて……。

○ 義澤専門委員

これは申請者にしていただくのですよね。

○ 横山課長補佐

要求事項の一つとして確認することは可能かと思います。

○ 上路座長

はい、わかりました。

○ 三森委員

やはりこれが **Lowest NOAEL** になる可能性がありますので、**ADI** 設定の根拠ですから、その換算はしっかりとしておいたほうがよいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、仮に出てこなかったらどうでしょうか。例えば、データが古くてないとか、散逸してしまってわからないとか。も

そこは次回もう一回見てからでもいいかとは思いますが、そこが結局問題点としては残りますということです。

○ 上路座長

ええ、結局、三森先生おっしゃられましたけれども、**ADI** の設定根拠になりそうなので、そのデータがないと困るのですよね。だから、データを出していただきましょう。

○ 三森委員

もし、出てこなかった場合、**1965** 年のデータですので、**GLP** 適用ではないですから、出ない場合のことを考えたら、事務局が言っている **Environmental Health Criteria** のコンバージョンテーブルがあります。**0.25** 倍ですね、それを掛けることによって換算できますから、それを使うというのも一つの方法だと思います。

○ 上路座長

はい、ありがとうございます。

○ 横山課長補佐

すみません、今落としどころの考え方として三森委員からも御発言があったので、そのように次回また御議論いただくのかと思うのですが、御検討の際の一助として、今、抄録のほうに **8 kg** の場合、**9 kg** の場合、**10 kg** の場合ということで検体摂取量がいろいろ書いてあるのですが、これ何に基づいて出してきた数字か念のために確認しておく必要はありますか。

○ 上路座長

そうですね。

○ 横山課長補佐

では、それも併せて。一番いいのは、検体摂取量が計算で出ればよくて、併せて根拠も聞いておくということによろしいでしょうか。

○ 上路座長

そうですね、お願いします。

その次に、相機先生、義澤先生から病理組織所見を修正していただきました。

その次に、38 ページの下のほうのラットのデータです。これについても事務局案でいいということ。それと、表も 1 本にしてもよろしいですよということ。それと、39 ページの下のほうのボックスは、申請者への要求ということで、ここは聞いてみてください、それだけでいいですね、何か追加するものはないですね。

その次に、41 ページのところ、これも表の統一、それと、その次に表 30-1 は津田先生から、「脳重量比」というところを消していただいたということ。これでいいですよ。

42 ページのところ、これは事務局が修正を消すのを忘れていたということで、津田先生がここ書いてくださいましたけれども、これは削除でよろしいですね。

43 ページの 2 番目のボックスのところは、好塩基球浸潤のところについての写真等を提出してくださいということですか、義澤先生、相機先生。

○ 相磯専門委員

ラット・マウスで、こういう好塩基球の浸潤像を見ることはまずないのです。この好塩基球浸潤というのが、この剤の毒性所見として特徴的な所見になっていきます。非常にまれな変化ですから。しかも、これは評価書の本文のほうに、3,000 ppm 群雌雄で好塩基球浸潤等がというような NOAEL の判断基準にされていますので、このところはしっかりとその所見が正しいかどうか確認した上で、もしこれが確認できない場合は、この所見は外しておいて、ほかの所見をこの本文のところに持ってくるのが適切かなと思っています。

○ 上路座長

42 ページの 11 行目ですね、わかりました。それは確認をしてからということにしてください。

それと、43 ページの真ん中のボックスのところ、②のところですが、農薬抄録で使用されている病理所見の専門家による見直しをする必要がありますということで、これはどうなのでしょう、先生方が見ておかしいよということなのですか。

○ 相磯専門委員

そうです。多々ありますので、もう一度チェックしておいてくださいということです。

○ 上路座長

申請者に確認すると。

○ 相磯専門委員

はい、専門の方にチェックしていただいたほうがいいですよということです。

○ 上路座長

はい。いいですか。

○ 堀部課長補佐

アドバイスとして伝えさせていただきます。ありがとうございます。

○ 上路座長

それで慢性毒性と発がん性のところが終わりましたけれども、何か忘れているところがありますか。

○ 三森委員

1点よろしいでしょうか、御検討いただきたいです。42ページの2行目からの2年間発がん性試験（マウス）ですが、もともと発がん性試験のガイドラインにあわせて実施されているわけです。したがって、3,000 ppm とコントロールは全例、病理組織学的検査を全ての臓器で実施しているのですが、10 ppm と 1,000 ppm については肉眼的な異常部位しか実施されていないのです。それで、発がん性は 3,000 ppm で発がん性はない、これはもう間違いないと思いますのでよいのですが、42ページの表 32 のところは、3,000 ppm のところに毒性所見が載っています。これ、ほとんどが病理所見なのです。発生頻度で増えているわけですので、もしこれで無毒性量を求めるのであれば、3,000 ppm の下の 1,000 ppm と 10 ppm での病理検査を標的臓器についてはしなければいけないです。農薬のガイドラインは発がん性試験ですので、ゼロと最高用量を検査すればよろしい。もし発がん性があった場合には、その下の用量を見なさいというような指針になっているわけです。しかし、これはマウスの発がん性試験から NOAEL を出しているわけですが、これ論理的ではないです。

例えば、表 32 の 3,000 ppm にいろいろな病理組織学的な変化が載っていますが、これらはすべて発生頻度で増えているわけですので、本来は無毒性量を見るのであれば、その下の 1,000 ppm でどうなのか、10 ppm でどうなのか、そこまで精査しない限りは、本来の無毒性量は出てこないはずですよ。これについて御議論いただきたいと思います。

○ 義澤専門委員

おっしゃるように、無毒性量は記載できませんね。これ見落としていました、すみません。

○ 相磯専門委員

私も見落としていました。これでは無毒性量は評価できません。

○ 上路座長

ありがとうございます。できません。

そうすると、「病変は認められなかった」で終わってしまうわけですね。

○ 堀部課長補佐

いえ、11行目の「本試験において」の後ろが削除になって、14行目の「。」までが削除になって、「本試験においては発がん性は認められなかった」だけ。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 赤池副座長

すみません、その場合、表 32 の書き方はどうすることになるのですか。ここを毒性所見なしと書けなくなりますね。

○ 三森委員

書けない。

○ 堀部課長補佐

例えばなのですけれども、この表を外してしまって、本文中で 3,000 ppm でこんな所見が認められましたとだけ書いておく。なお、1,000 ppm 以下については病理がやられていませんと書いて。多分、赤池先生が気にしていただいているのは、「毒性所見なし」と書けないのでということなのだろうと思うので、3,000 ppm で認められた毒性所見の事実は淡々と書いて、1,000 以下では病理の検査はやられていませんと書いておけばいいのかなと、それが一番きれいかなと思います。何か林先生の顔が微妙なので。

○ 林専門参考人

いや、前の幹事会でも、がん原性試験で一般毒性のパラメーターをどう扱うかというのは議論をされているところなのですよね。そのへんで見ると非常にディスカッションをしていることと、今やろうとしていることと何か中途半端のような気もするのですけれども、どうしたらいいのですかね。要するに、今ここで全体の評価をしようとする、ある情報を全て使わないとだめなわけですよね。だから、そのときに、今、事務局のほうからあったような形ででも、こういう変化はあったよというのは述べないといけないのだけど、その下については見ていない。

○ 上路座長

見ていないですね。

○ 林専門参考人

だから、あるかないかもわからないわけですよね。でも、多分見るといっても、もうこれは……。

○ 義澤専門委員

しかし、3,000 ppm で見られている病理変化というのは、肉眼所見では観察できないものばかりです。だから、私はやはり事務局の御提案のように、検査しなかったという事実を書いておいたほうが、後日、誤解がないと思います。

○ 林専門参考人

誤解ないのだけれども、では、ADI を求められなくなる。

○ 津田専門委員

やはり事務局の案でいいのだと思いますが。これは発がん性試験ですので、少なくとも体重増加抑制、その他一般の所見は最大用量で認められた。そういう最大耐量までやったところで発がん性はなかったというのが重要です。ADI を決める NOAEL に関しては慢

性毒性その他があるわけですから、それを使って評価すればいいのではないかなと思います。

○ 三森委員

事務局、慢性毒性は 1 種類のげっ歯類と非げっ歯類の NOAEL でいいのでしょうか。げっ歯類が 2 種類要るのですか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 三森委員

ラット、マウスでなければいけないのですか。げっ歯類 1 種でいいのでしょうか。慢性毒性から ADI を持っていく場合には、非げっ歯類とげっ歯類 1 種類でよかったですのではないですか。

○ 堀部課長補佐

慢性毒性はそうですね。すみません、2 種で、ラット及びイヌでいいとなっているので、マウスが抜けたからといってガイドライン上逸脱にはなりません。

多分議論が錯綜するといけないので、交通整理をすると、慢性毒性のパラメーターはラットとイヌの試験で見ている。発がん性に関しては、ラットとマウスの試験で見えて、そのマウスの発がん性の判断はできるので、発がん性はラットとマウスと揃っている。慢性毒性のほうは、ラットとイヌの試験があるので、慢性毒性も、評価に必要なものは揃ったものがあって、マウスの試験は、その慢性毒性の判断には、今回の場合には使わないほうがいいのではないかというのが今の議論の本筋だと思うので、恐らくそれが自然の姿でしょうというのが今ここのおおむねの理解にはなっているとは思うのですけれども。

○ 上路座長

ということで生物の試験数、種類はこれで評価に耐え得るだけのものが揃っているという判断をさせていただきますということでした。

これでいいですか、慢性と発がん性。何か。

○ 義澤専門委員

結局この書きぶり、表とかどうするのですか。

○ 上路座長

表は消す。ただし、文章上で最高用量でこういう症状がありましたということは書く。ただし、それ以下については測定がない、観察されていない、そういうことを書く。

○ 義澤専門委員

所見はここに書いていますね。

○ 津田専門委員

ただし、表は削除して文章の中に書き込むという。

○ 上路座長

そういうふうに私も理解しました。

○ 林専門参考人

それは、そのときの 3,000 ppm の所見はもう消して書かない。

すみません、先ほど事務局のほうでおまとめになったのは、慢性毒性はラットとイヌだったっけ、それでがん原性のほうが……。

○ 上路座長

マウスとラット。

○ 林専門参考人

マウス、ラット。それで、がん原性のほうに関しては、ラットのデータとマウスのデータだけど、それはがん原性を見るターゲットだけを見ることにするという事だったと思うのです。そうすると、表 30 に書いてあるような、こういう非腫瘍性病変というのは、今回は何も書かない、見ない、見なかったというふうに整理しておかないと、要するに、下の 1,000 とか 10 ppm で何が起きているかわからないではないのという質問も出てくる可能性はあるので、それをやはり封じ込めるためには、がんしかここでは評価しなかったということで、この 14 行目の発がん性は認められなかった、ストップで私はいいのではないのかなというふうに思いました。

○ 三森委員

急性毒性試験でマウスが参考資料になっているのです。毒性の特徴がわからない状態ですね、現時点で。発がん性試験でも、発がん性は評価して、最高用量の 3,000 ppm の非腫瘍性病変が、毒性病変として出ていることも消してしまうというのは、この剤の毒性学的な特徴を消してしまうことになりませんか。

○ 林専門参考人

それだったら、低用量の試験をやらせるべきですよ。

○ 堀部課長補佐

ガイドライン上、発がん性試験なので、高用量では腫瘍性病変以外にも、非腫瘍性病変も見なさいと書いてあるので、それは事実として書くべきだと私も思います。

このガイドラインには、病理は腫瘍性病変だけを見ろとは書いていないので、非腫瘍性病変に関しても、実際にはこの剤でも過形成が出ていますから、そういうことを考えれば、高用量ですとハザードとしてこういうことが起こったよということは、動物をかなり使ってみている事実でもありますので、キャラクター化のための情報としては、高用量のイベントを書いておくというのは情報としては必要だと思います。だからこそ、先ほど私が御提案したのは、低用量で検査がやられていないので、これは高用量で起きていることだけど、下のほうで起こるかどうかわからないということも含めて下のほうについてあえて言及をしておいたほうがいいのではないかと考えたのですけれども。

多分、林先生と私、今、頭の中で全く真逆のことを考えているので。

○ 三森委員

発がん性試験ですけれども、発がん性を見るには前がん病変も見なければいけないです

ね。ですから、今の過形成性の病変も見ない限り評価できないわけですので、必然的に非腫瘍性病変も検査せざるを得ないです。そういう変化もここには載っているわけですので、それも一切消すということはやめたほうがよいと思うのです。

○ 津田専門委員

やはり書くべきだと思うのです。用量設定というものは、十分高用量をやって発がんがなかったということを示すためにあって、ここにもありますように、最高用量は腫瘍以外の原因で対照群に対して有意に死亡率が増えた。何らかの毒性影響がちゃんとあったよ、そこでがんがなかったよということを書くべきだと思いますので、事務局案に賛成します。

○ 上路座長

林先生、それでよろしいですか。

○ 林専門参考人

御専門の先生方がそういうふうな判断であれば、それに逆らうことは全くありません。あとはパブコメで変な質問が来ないのを祈るだけです。

○ 上路座長

では、事務局が提案してくださったようなまとめ方をしてくださいということをお願いします。

○ 堀部課長補佐

先生、そのときに、すみません、それでですけれども、この表 32 に入っている所見を全部並べるべきかどうかというのは、確かに一考の余地はあるかなとは思いました。要するに、今の先生方のお話を伺っていて、1 つは、過形成という前がん病変に関連するようなことを書いたほうがいだろうことは理解できます。それからもう一つは、津田先生おっしゃるように、十分な最高用量までやったのだよということを示すという意味でも、3,000 で何らか認められたことを書くべきだという御意見はそうだろうと思います。そのときに、表 32 の 3,000 ppm に並んでいる十幾つの所見を並べるかどうかという点については、いかがでしょうか。そうすると、例えば、過形成と雌のほうで何か目立った所見を拾っていただければ、もう少しぎらつかなくて済むのかもしれないし、あるいは、体重増加抑制というのは、雌をずっと観察してわかっていることなので、これは事実として書いてもいいのかもしれないし。後ほど先生方から御意見をいただいて、こういうのを本文に書いたらどうだというのが御提案いただけるようであれば、それはそれかなと思ったのですが。

○ 上路座長

そうですね、この剤については、もう一度きちんと摂餌量のところでやらなくてはいけないので、そのときにまとめていただいて、そのときの先生方の判断に従うということにしたいと思います。それでいいですね。

それでは、43 ページの生殖発生毒性試験をお願いします。

○ 南係長

43 ページ、4 行目から、生殖発生毒性試験です。

5 行目、2 世代繁殖試験（ラット）でございます。

認められた所見は、44 ページの表 34 に記載しております。

本試験において、親動物及び児動物で、750 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 10 ppm（P 雄：0.63 mg/kg 体重/日、P 雌：0.70 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：0.65 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：0.72 mg/kg 体重/日）であると考えられました。また、繁殖能に対する影響は認められませんでした。

44 ページ 7 行目のボックスなのですけれども、こちらは製剤を用いた試験についてのお尋ねで、先ほど評価可能ということでしたので、9 行目からの 3 世代繁殖試験（ラット）については、製剤を用いたという理由で参考資料ということは削除させていただきたいと思えます。

実際の中身につきましては、13 行目から、本試験において、100 ppm 投与群の P 世代の雄で体重増加抑制、同投与群 F₁ 児動物で離乳児平均体重の低体重、F₂ 及び F₃ 児動物で死産数の増加が認められたということで、当初、参考資料としておりましたので、無毒性量は記載しておりませんが、評価資料ということであれば、無毒性量として 50 ppm の値を記載させていただければと思います。ただ、堀本先生から 45 ページにコメントいただいておりますので、こちらのデータに関する統計処理が行われたか否かが不明であるため、先ほどの網かけの所見を裏づける客観的な判断根拠が不明瞭であるとコメントいただいておりますので、このまま記載すべきか、もしくは、何か補足するデータが必要であるか、後ほどコメントいただければと思います。

45 ページ、2 行目、発生毒性試験（ラット①）でございます。

まず、9 行目、10 行目の網かけですけれども、堀本先生から 13 行目のボックスでコメントいただいておりますので、こちらの所見についても、統計学的有意差がないのに検体投与の影響と判断した客観的かつ明確な根拠（背景データ等）を示す必要があると思えますというコメントをいただいております。

14 行目からの事務局ボックスで 3 つ質問させていただいておりますので、①心臓位置異常が最高用量で 1 例認められているということについてお尋ねさせていただいたところ、堀本先生から、こちらは 1 例しか認められていないので、検体投与との関連性については薄いと思えます。ただ、抄録内では、これについては触れられていませんというコメントをいただいております。

②の 100 mg/kg 体重/日投与群で「水頭症及び上顎形成不全」が 1 例認められたことについて、現在、毒性所見としていないことについて先生からは、事務局の判断でいいと思うというコメントをいただいております。

また、③の母動物における 100 mg/kg 体重/日投与群の摂餌量減少、こちらは体重に変化がないことから、毒性としないことについても事務局案に賛成というコメントをいただいております。

現在の記載ですけれども、母動物で 250 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。8 行目から胎児の記載がございますが、心位置異常につきましては、検体投与の影響では考えられないのではないかとコメントいただいておりますので、こちらを削除しまして、胎児で 250 mg/kg 体重/日投与群で胸骨分節不規則骨化が 4 例に認められ、あとは網かけの記載になります。

現在のところ、無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 25 mg/kg 体重/日であると考えられたとしております。

なお、催奇形性の有無についてですが、心位置異常というのは影響ではないというふうにいたしますと、こちら催奇形性は認められなかったというふうに記載してよろしいか、御確認をお願いいたします。

16 行目から、発生毒性試験（ラット②）でございます。

まず、本文中ですけれども、20 行目から 21 行目の流涎については、堀本先生から、特記すべき所見ではないということで削除いただいております。

23 行目からの腎乳頭短小化につきまして、堀本先生、福井先生から、ともに腎盂拡張というほうが一般的であるということで用語の修正をいただいております。また、骨化遅延等につきまして、御修正いただいております。

46 ページ、8 行目からの事務局ボックスですけれども、この内臓異常としての腎盂拡張、こちらの高用量での有意な増加について、催奇形性の有無について御検討をお願いしますとお尋ねさせていただいたところ、堀本先生より、対照群の発生頻度も通常よりかなり高値を示している。この変化が検体投与によるものかは、背景データ等を勘案して考察することを求めたいと思いますというコメントをいただいております。

こちら、腎盂拡張について影響とするかどうかで無毒性量は変わってきますけれども、現在のところは 250 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が胎児で腎盂拡張等が認められたので、無毒性量は母動物及び児動物とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられたとしております。

後に続く記載ですけれども、腎盂拡張を所見とするかどうかによって、こちらは変わってきます。

46 ページ、10 行目から発生毒性試験（ウサギ）でございます。

まず、13 行目からのボックスで、堀本先生から、EPA の資料では、投与期間が 6～19 日となっておりますが、確認は可能ですかということで、申請者に確認したところ、報告書では、抄録と同じ 7～19 日となっているという回答を得ております。

23 行目、堀本先生のコメントですけれども、母動物で死亡が認められておまして、抄録では、この原因について触れられていない。ですので、この検体投与との関連について考察する必要があると思います。また、用量設定根拠となった予備試験でも 100 mg/kg 以上で死亡、流産が認められているというコメントをいただいております。

先に 47 ページの事務局よりというボックスを御覧いただきたいのですけれども、72

mg/kg 体重/日投与群で水頭症が 1 例認められておまして、この所見の取扱いについてお尋ねさせていただいたところ、堀本先生より、内臓検査で水頭症が対照群を含み各群で認められているので、検体投与との関連を考える必要はないかと思えますというコメントをいただいております。

これを踏まえまして、46 ページに戻っていただきまして、18 行目の「水頭症 (1 例) 及び」というのを御削除いただいて、その他所見等についても御修正いただいております。

20 行目からですが、本試験において、72 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等、同投与群胎児で骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 12 mg/kg 体重/日であると考えられたとしております。

水頭症について削除いただいておりますので、こちらの試験についても催奇形性は認められなかったという判断でよろしいか御確認をお願いいたします。

生殖発生毒性試験の説明は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

戻っていただきまして、ラットの 3 世代繁殖ですけれども、これは参考資料という扱いをしていたのですけれども、製剤の試験についてオーケーという話が出ましたので、これは評価資料とする。ただし、次の 45 ページのところに、堀本先生のほうから、客観的な判断根拠、統計処理が行われたのかどうかというコメントがありますので、申請者に求めるということになるかと思えます。それでよろしいのですね、堀本先生。

○ 堀本専門委員

はい。抄録を見ていると、ほかの試験は全部表のところには下に統計のことが書いてあるのですけれども、この試験の概要表の下だけには何も書いていないのですよね。ということは、統計処理がされていない可能性もあるかと思えますので、確認をしたいと思えます。この所見の判断が非常に微妙で、明らかな変化でもない気もするので、はっきりとした根拠を確認したほうがいいのではないかと思います。

○ 上路座長

その結果をもってこれを所見とするかどうかを確認するということですね。

○ 堀部課長補佐

この資料、製剤の試験ですけど、評価に使えると御判断をいただいたところで、また事務局がひっくり返して恐縮なのですが、投与の用量が 50 と 100 と 2 用量しかありません。3 用量になっていないのですが、評価に使っていいのでしょうか。

○ 堀本専門委員

前、2 用量でだめだということにしましたか、参考資料にしましたよね。

○ 堀部課長補佐

今の段階では、今のガイドライン上は 3 用量なのです。これはまた 66 年なので、今のガイドラインではとわざわざ言ったのですが。しかも、2 世代のちゃんとした試験があ

るので、こちら2用量なので、参考とするほうがスマートかなと思います。

○ 堀本専門委員

いいんではないですか。

○ 上路座長

そうですね。では、そうしてください。これはそういう理由づけをして参考にする。

その次の3番目の発生毒性試験、これも堀本先生から、検体投与の影響と判断した根拠を示してほしいということ、それともう一つ、先ほど事務局のほうからありましたけれども、催奇形性が認められたか、認められなかったか、ここの記載はどう考えますかという問いかけがありますけど、これはどういたしましょうか。

○ 堀本専門委員

まず結論から言うと、催奇形性はないという形でいいと思います。

○ 上路座長

コメントはコメントとして要求されるわけですね。

○ 堀本専門委員

ええ、毒-219を見ていただきたいのですが、抄録の219です。219の表で100以上で統計学的有意差はないが、骨化遅延の増加が認められたという所見をとっています。この一番下の骨化遅延率のデータから見て、100から上で骨化遅延が出ているというところの判断は何をもってしたのかというのがわからないということです。

○ 上路座長

はい、わかりました。

それともう一つ、14行目以降のボックスで、最高用量での心臓位置異常、これを外しましたということね。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

その次の(4)のところ、「腎盂拡張」という言葉に直していただきました。それから「骨化遅延」を付け加えていただいたということで、堀本先生、福井先生のほうから修文をいただいています。ここについても、堀本先生から、検体投与によるものかどうかということで回答を待つて変更になる可能性もあるということですか。

○ 堀本専門委員

毒-223を見ていただきたいのです。表の中ほどの内臓異常というところなのですが、そこに、腎乳頭短小化というのと、腎乳頭欠損という所見があるのですが、恐らく腎乳頭欠損と短小化というのは一連の変化の程度の違いで、恐らくひどいのが欠損で、もう少し程度の軽いのが短小化という形で所見とられているのではないかと思うのです。対照群でも、短小が37例出て、欠損が5例出ているというデータなのですが、通常背景データの的には欠損だとほとんど出なくて、腎盂拡張も、背景データの的には0.幾つぐらいしか出な

いような所見なのですが、ここはかなり厳しくとっているのか、よくわからないのですよね。非常に異常なデータで、それが最高で 54 で有意差がついた。腎乳頭欠損はもっとひどいのですが、それが 50 のほうでは 11 例も出て、倍以上出ているような所見で、非常にきれいではないデータなので。なおかつ、次の 224 ページを見ていただくと、その胎児が出ている腹数が示されているのですが、短小化は、対照群から 14、14、15、18、欠損は 2、3、5、2 という腹数でいけば、私が試験責任者ならば、これは検体投与の影響ではない、腹で偏りがあるということで、あえて申請者には聞かなくて、エキスパートジャッジで、これは外すということも考えてもいいのかなと思っています。

○ 上路座長

はい。では、外しましょうか。

あとは、ウサギのほうのコメントは。

○ 堀本専門委員

ウサギのほうは、毒-231 を見ていただきたいのですが、ここで抄録に何も触れられていなくて、死亡率というのが 12 の群で 1 例、72 の群で 2 例出ていて、72 では流産が 2 例出ているというデータですが、この死亡に関しては、いつ、どういう状況で死亡したかということが何も触れられていないのですね。普通、この程度なら気にはしないのですが、毒-229 ページのところに戻っていただきたいのですが、真ん中のところに用量設定根拠という項目があるのですが、そこに、0、100、200 及び 400 の用量で予備試験を行ったその結果、全検体投与群において死亡並びに流産が認められたことから、この試験の用量を設定した根拠になっていることを考慮すると、非常に用量相関的に本試験の高用量と中間用量で流産が出て、死亡が出ているというのに、一言も触れていないということがちょっと気になったので、そのことを確認したほうがいいのではないかなと思います。

○ 上路座長

そうですね、わかりました。そのところは申請者のほうへお願いします。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 堀本専門委員

ただ、結論的には、催奇形性はないという形でいいと思います。

○ 上路座長

事務局、大丈夫ですか。

それでは、その次の 13 番の遺伝毒性をお願いします。

○ 南係長

47 ページ、2 行目から、遺伝毒性試験でございます。

結果は、表 35 に示しておりますけれども、全て陰性でございましたことから、プロメトリンに遺伝毒性はないものと考えられたとさせていただいております。

48 ページの 1 行目、事務局よりというボックスで、EPA 資料で記載されていた試験に

ついて、詳細が不明であることから、評価書への記載についてどうしたらよろしいでしょうかということでお尋ねさせていただきましたところ、若栗先生から、幾つか EPA と同じと考えられる試験があるのではないかと御指摘をいただきまして、事務局で確認しましたところ、Ames 試験については同じものがありましたので、EPA の詳細不明なものは削除しましたが、DNA 修復試験につきましては、同じものという確認がとれませんでしたので、こちらは現在記載を残しております。

また、UDS 試験については、若栗先生から、EPA で評価されているので、評価書に記載して問題ないと考えますというコメントをいただいております。

48 ページの 3 行目からなのですけれども、動物、植物及び土壌中由来の H についての細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されたということで、結果は、表 36 に記載しておりますが、陰性でございました。

遺伝毒性の説明は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。若栗先生のほうで修正をいただきましたけれども、コメントをお願いします。

○ 若栗専門委員

今、事務局のほうから御紹介いただきましたように、EPA で行ったのと抄録中の試験が同じと考えられるものが幾つかありましたので、同じ試験は外していただいたということです。残りました DNA 修復試験と UDS 試験なのですが、詳細がほとんど EPA のほうには載っておりませんが、EPA のほうで評価されていたということで残していただいております。

1 カ所修正ができていなかった部分がございます、そちらのほうの修正をお願いしたいのですが、EPA の DNA 修復試験の濃度が「1,000 µg/プレート」だけ書いてあるのですが、これは一番上の用量というか、彼らが評価した一番上の用量なので、その前に「～」という印をつけていただければと思います。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 林専門参考人

内容的には、遺伝毒性なしで問題はないと思います。

それで、あまり情報がはっきりしなくて、きちっと行われた試験が別にあるものは外してもいいのではないかなとは思っています。これまでも残っていたこともあるので、それほど強い意見ではございません。

もう一つ、これも前から言っていることなのですけれども、試験の並べ方の順番が少し異なっているので、それだけはできたら統一しておいていただきたいというふうに思います。

それと、核異常試験って何ということなのですからけれども、これは本当に一時期チャイニーズハムスターの細胞ではなくて動物自身を使った試験なのですからけれども、投与して核の形が変わったとか、ドラムスティックとって少し突起ができるような、そういうふうな核が出てきたとか、それから、ハウエルジョリー、今でいう小核なのですからけれども、そういう核の断片があったという非常にあいまいなエンドポイントを総称したような形の試験で、現在ではほとんど行われていません。

それで、この場合には、一番下に 1998 年の GLP で行った小核試験がありますので、この核異常試験というのは、これまでも評価書に残したこともあるのですけれども、削ってしまってはどうかというのが提案でございます。

○ 上路座長

若栗先生、今、林先生から御提案ありましたけれども、いかがでしょうか。

○ 若栗専門委員

私も実は、この核異常試験というのはほとんど聞いたことのない試験で、結果を見ると、どうも小核という言葉が書いてありますので、それでしたら、下にちゃんと GLP で小核試験をやられておりますので、そちらでいいかなという気はしております。

○ 上路座長

では、この欄を削るという方向になるかと思うのですけれども。

何か事務局、首ひねっていますけれども、いかがですか。

○ 堀部課長補佐

今まである試験は書いてきたのと矛盾しているから困ったなと思っています。

○ 上路座長

小核試験がきちんとやって、きちんとした *in vivo* 試験が行われていれば、省いてもいいだろうという御判断だと思いますので。

○ 山添委員

僕が質問したのは、核異常試験というのは中身がよくわからないから質問したので、場合によっては、その中身をちょっと記載していただいて、当時行われていたこういう試験というのを記載していただくのだったら構わない。

○ 林専門参考人

正直なところ、中身がわからないのです。というのは、要するに、何を見ているのかがわからない。だから、小核試験なら、それは一応小核のできるメカニズムがわかっている、それは染色体異常だというのはわかるけれども、核がちょっといびつになったりしているようなのは、アーティファクトの可能性もあるわけですよね。だから、そういう意味からすれば、本当に何を見ているのかわからない。染色体異常を主に見ているのであろうというぐらいなのです。

それで、多分これまで残してきたというのは、これしかなかったからではなかったですか。もし、これしかないのであれば、残っていてもそれは仕方ないと思うのです。

○ 堀部課長補佐

何を見ているかわからない試験であれば、削除しても問題はないかと。今までだと、その詳細がよくわからなくても、ある提出された試験であれば、全部並べてきたので、それとの関係から大丈夫かなと思っただけなので、これは削除でいいかなと思います。すみません。

○ 上路座長

では、今後、遺伝毒性試験で出てきた場合には削除をする場合もあり得ると、そういう方向でいくということになるかと思います。

それで、全体を見ていただきまして、何か疑問残ったところありますでしょうか。

○ 横山課長補佐

先ほどのイヌの製剤の試験の扱いについて、林先生から、この部会で評価資料と扱うことにした理由をいただきまして、今読み上げさせていただきます。

「製剤を用いての試験であるが、本部会としては、以下の理由により評価可能な試験と判断した。」ということで、1つ目の理由が、「製剤に含まれるその他成分による影響は認められていない。」2つ目、「EPA が評価資料として用いている。」という案をいただきました。これについて、御確認いただければと思います。

また、先ほど先生方にいただいた御意見からしますと、製剤の試験をいつも使うということではなくて、ケース・バイ・ケースで御判断いただくものかなと理解したのですけれども、御確認いただければと思います。

○ 上路座長

何も製剤を使ったから統一的に使っていいか、使って悪いかということではなくて、ケース・バイ・ケースで判断するということですか。

○ 堀部課長補佐

前半読み上げたところについては、評価書のどこかに記載することになるかと思えます。後半で確認をさせていただきたいと申し上げたところについては、幹事会では口頭で、例えば、議論の結果、こういう議論がありまして、前例とはしないケース・バイ・ケースで判断すべきものだという意見が出ておりますので、何が何でも製剤でも評価できるとかできないという議論ではありませんという報告は必要かと思っています。

○ 上路座長

はい、わかりました。そういう事務局が今まとめていただいたような方向でよろしいですか。御異存がなければ、この線でいきたいと思います。

ほかになければ。

それで本来は、すみません、ADI までいくということを狙ったのですけれども、やはり無理があります。いろいろ申請者のほうに問いかけなくてはいけないところをまとめていただきまして、一度委員のほうに確認をしていただいて出していただく、今までどおりということでやらせていただきたいと思います。その結果を見てまた評価書に反映してい

ただき、またすみませんけど、部会で審議するという手順になると思いますけれども、そういうことで御同意いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 上路座長

ということであれば、そこで今後よろしくお願ひしますということにしたいと思ひます。私のほうからはそれだけなのですけれども、事務局のほうから何か。

○ 南係長

ほぼ今、座長に御発言いただいたことなのですけれども、本日出されました要求事項について取りまとめて、評価書の修正案とともに先生方に後日確認の御送付をいたしますので、またその際よろしくお願ひいたします。

○ 上路座長

ありがとうございます。

事務局から何かありますでしょうか。

○ 横山課長補佐

それでは、今後の会議の開催日程についてお知らせさせていただきます。

この第一部会については、次回は7月19日金曜日を予定しております。よろしくお願ひいたします。

幹事会につきましては、6月27日木曜日の開催を予定しておりますので、これもよろしくお願ひいたします。

○ 上路座長

ほかに何もなければこれで終わりにしたいと思ひます。

どうもありがとうございました。