

# 食 品 安 全 委 員 会    農 薬 専 門 調 査 会

## 第 15 回 会 合 議 事 録

1．日時    平成 16 年 8 月 18 日（水）    14:00 ～ 16:50

2．場所    食 品 安 全 委 員 会 中 会 議 室

3．議 事

（ 1 ） 農 薬（チアメトキサム、~~フルフェノクスロン~~）の食品健康影響評価について  
フルフェノクスロンは次回以降に審議することとされた。

（ 2 ） その他

4．出席者

（ 専 門 委 員 ）

鈴木座長、石井専門委員、江馬専門委員、  
太田専門委員、高木専門委員、武田専門委員、  
長尾専門委員、平塚専門委員、廣瀬専門委員、吉田専門委員

（ 食 品 安 全 委 員 会 委 員 ）

寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、見上委員

（ 事 務 局 ）

齊藤事務局長、一色事務局次長、村上評価課長、木下課長補佐

5．配布資料

資料 1：チアメトキサム安全性評価資料

~~資料 2：フルフェノクスロン安全性評価資料~~

6．議事内容

○鈴木座長    それでは、定刻となりましたので、ただいまから、第 15 回「農薬専門調査会」を開催いたします。

本日は、10 名の専門委員に出席いただいております。

お知らせしましたように、本日の会議につきましては、非公開で行いますので、よろしく願います。

まず、事務局より、資料確認をお願いいたします。

○木下課長補佐    では、配布資料につきまして確認させていただきます。

お手元に議事次第、農薬専門調査会専門委員名簿、座席表がそれぞれ1枚で、チアメトキサム、フルフェノクスロンの農薬評価書たたき台を配布してございますので、御確認願います。

本日の会議には、食品安全委員会から寺田委員長、寺尾委員長代理、小泉委員、見上委員が出席しております。

また、関係省庁からオブザーバーとして、厚生労働省、農林水産省、環境省の担当の方も出席しておりますので、あらかじめ御報告申し上げます。

○鈴木座長 それでは、早速審議に入らせていただきます。

議題1の農薬チアメトキサム、フルフェノクスロンの食品健康影響評価についてですが、経緯を含めまして、まず、事務局より御説明いただけますでしょうか。

○木下課長補佐 本日、御審議いただきたい農薬は、チアメトキサム、フルフェノクスロンの2品目でございます。いずれも農薬取締法に基づく適用拡大申請中の品物であります。平成16年8月3日付けで、厚生労働大臣より意見聴取されたものです。これらの評価資料につきましては、事前に送付いたしまして、各分野ごとに御確認いただいております。

また、農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方からいろいろな御意見をいただきまして、見え消しにして配布してございます。

また、いただいた御意見のうち、追加資料を求める形のものにつきましては、たたき台の最終ページに表にしてございます。

なお、いつものように予備の生データフルセットは、後ろのテーブルにございますので、必要なファイルがございましたら、お申し付けください。

また、参考として、農薬登録申請に係るガイドランを各テーブルに置いてございます。よろしくお願いいたします。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。

チアメトキサムの適用拡大ということで、ネオニコチノイド系、昆虫の中樞神経のニコチン性アセチルコリン受容体作動薬ということで、作用部位はここだということの薬なんです。まず動物代謝の方から、お願いいたします。

○平塚専門委員 それでは、動物代謝の方から、チアメトキサムについて御説明申し上げます。本剤は1ページの6番に構造式が記載されておりますけれども、この化合物の標識体としまして、チアゾール環を $^{14}\text{C}$ で標識したものをTh- $^{14}\text{C}$ -チアメトキサム、それからオキサジアジン環、構造は向かって左ですけれども、ここを $^{14}\text{C}$ で標識したものをOx- $^{14}\text{C}$ -チアメトキサム、以下、そのように略称されております。

いただきましたたたき台について、 $^{14}\text{C}$ 標識についての記載を変更させていただきました。左肩付き $^{14}\text{C}$ というのが一般に用いられますが、いただきましたたたき台では、右肩付き $\text{C}^{14}$ になっておりましたので、一応、代謝の部分につきましては、そのように変更させていただきました。

したがいまして、以降の植物代謝等での記載、できれば整合性を持たせていただきたい。左肩付きがよろしいのではないかというふうなことで変えさせいただきました。まず、御報告申し上げます。

それでは 2 ページ目の「ラットにおける動物体内運命試験」についてですが、ここではチアゾール環とオキサジアジン環を  $^{14}\text{C}$  でラベルした、それぞれの標識体を低用量といたしましては 0.5 mg/kg 体重、高用量といたしましては 100 mg/kg 体重の用量で、それぞれ単回経口並びに単回静脈注射を行っています。ただし、たたき台にも記述されておりますように、単回静脈注射は低用量群のみでございます。また、反復経口投与も実施され、それぞれの標識体の放射能を測定することによって、体内運命試験が行われております。

12 行目からですが、チアゾール環を標識したチアメトキサム、それからオキサジアジン環を標識したチアメトキサムの単回投与時の血液中の放射能の動態について、12 行目から 17 行目に記載されておりますように、両標識部位間におきまして、低用量それから高用量群、並びに静脈内投与につきましては低用量群のみですが、標識部位間でチアメトキサムの動態に大きな差が認められなかったということでございます。

それから、排泄系ですが、18 行目から 21 行目でございますが、投与 168 時間後までの排泄系は、ここに記載されておりますように、高用量投与群において、尿に投与放射能の約 95.5 ~ 99.2%。それから、組織並びにカーカスには、投与放射能、TAR と略されておりますが、0.3 並び 0.7 程度の放射能が検出されております。このように本剤はほとんどが尿中に排泄される剤であると言えます。

また、反復投与群においても、単回投与の結果とほぼ同様でして、尿にほとんどの放射能が排泄されます。

22 行目から 24 行目ですが、先ほど申しましたように、経口投与された剤は、尿中に非常に早く排泄されるという剤でございます。投与後 24 時間以内に、ほぼ全量に近い量が尿中から排泄されます。

それから、糞中からは 2.4 ないし 6.2 % の放射能しか排泄されず、先ほどの繰り返しになりますが、本剤は尿排泄型の剤であるということでございます。

次に 25 行目から 28 行目でございますが、チアメトキサムの組織中の放射能残留量についてでございます。

まず、組織中の消失半減期ですが、2.4 から大体 5.7 時間程度です。

また、低用量の経口投与群につきましては、投与 7 日後、すなわち 168 時間後ですが、組織残留量は肝臓で最大で、その他の組織では検出限界に近い値で、非常に低い残留性を示す剤でございます。

高用量投与群におきましては、ここに記載されておるような血液中並びに肝臓に分布する以外は、すべての組織で血液の値よりも低く、したがって本剤の組織移行性は低いものであると言えます。

最後に尿中の代謝物についての検索結果でございます。29 行目から 33 行目ですが、先

ほど申しましたように、本剤は、尿中排泄が非常に速く、そしてほとんどが尿中に排泄されるものでございますが、その大部分が未変化体として、およそ投与放射能の 80% 前後が尿中へ排泄されます。

また、代謝物といたしましては、事務局から脚注 1 という形で、クロチアニジンについての解説を追記していただきましたが、本抄録中では、代謝物 B というものに該当するものであると思います。構造式は農薬抄録の方の 315 ページの記号 B に該当するもので、このものが代謝物として尿中から検出されています。

そのほかの代謝物は極めて微量であったということでございます。

それから、胆汁中からは未変化体のチアメトキサムが投与量の大体 1%。それから、ただいま申しました代謝物 B のクロチアニジン、それから代謝物 G、抄録 316 ページの一番上の構造式で、オキサジアジン環が開裂したものですけれども、これら代謝物がそれぞれ 0.2 %、並びに 0.1 % 検出されたという結果でございます。

以上の代謝経路について、34～36 行目、そして次のページの 1 行目にまとめられています。

確認いたしますと、チアメトキサムの主要代謝経路はオキサジアジン環の開裂、それからニトログアニジン基の開裂、グアニジン基の加水分解、グアニジン基の脱メチル化、グルタチオンによるチアゾール環塩素の置換、そして、チアゾールとオキサジアジン環間の開裂であるということでございます。

以上でございます。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。代謝の委員方で、ほかにコメント等々は。  
○平塚専門委員 ただいまご報告した内容は、すでに小澤委員との意見調整等を行ったものでございます。

○鈴木座長 ありがとうございます。問題としては、代謝物 B、クロチアニジンの話なんですけど、これは毒性の方では、どういう扱いになっているんですか、急性毒性はやってあるんですね。もともとは、チアメトキサムから出てきたものについての話ということで、どう考えるか、あるいは、クロチアニジンそのものが実は農薬として登録もされているという状況がありまして、ちょっとややこしいなと思うんですけれども、動物の代謝の方では、チアメトキサムからクロチアニジンに尿中の値で見た場合に 10% 内外がクロチアニジンが残っているということなんですけれども、そのこと自体が毒性上問題になるか。

もう一つは、実際に作物に投与した場合に、どのくらい代謝変換されているのかというようなこと等々も考えないといけないとは思いますが、どうでしょうか、植物の方の話をお伺いした上で、もう一度考えるということにしますか、その方がわかりやすいですかね。結構、ややこしい問題が生じそうなので。

それでは、植物の話の方に移って、多分、石井委員の方から解説されるんじゃないかと期待しておりますので、よろしくお願いします。

○石井専門委員 それでは、私の方からざっと植物代謝を説明します。

その前に、この剤は、結構広く世界的に使われておりまして、いろんな作物に使用されております。もともと水溶性が高くて、必ずしもたたき台の案どおりには説明しませんが、修正すべきはしていただいておりますので、そこはいちいちやると時間がかかりますので、もう既に1回評価されているものですので、ある程度飛ばしていきますけれども、水溶性が非常に高いということで、水1リットルに4グラムぐらい溶ける、そういう剤ですので、使い方としましては、種の消毒用とか、それから稲の場合は、苗の箱育苗と言いまして、箱に土を敷いて種をまいて、発芽させて苗をつくるわけですが、その状態で粒剤のような形で散布します。それに合わせたような試験をされております。

もう一つは、散布剤としまして水和剤を散布しますので、そういう形の残留代謝試験を行っております。

1つはトウモロコシ、国際的にはどうもトウモロコシにも結構使っている、国内の登録はないようですが、トウモロコシの試験をやっております、この場合は、種を浸漬する、要するに漬けるということですね。そうしますと結構入ります、種に0.4%ぐらい、4,000ppmぐらい付いております、それを土にまくわけですが、そういう状態でやったものと、それから土に処理をしまして、そこに種をまいてという、2つの試験があるのでございますが、いずれにしても収穫期になりますと、百数十日経っておりますので、トウモロコシの食べる部分そのものには、ppbのオーダーでしか残っておりません。玄米の場合も、0.03ppmぐらい、多くても、そのぐらいの残留しか放射能としては認められておりません。やはり、散布しますと、ナシの場合、0.1から0.2ppmぐらいの残留が見られております。

親はそういう形なんです、問題の代謝物Bというのですが、これもレベルから行きますと、親化合物と同じぐらい出てきます。ちなみにトウモロコシの種、穀粒の場合は、いわゆる1ppbから7ppb、ppmでいうと0.001から0.007ですね。

玄米も大体同じppbのオーダーで出てまいります。ナシの場合は、やはり親化合物と同じレベルで、0.1をちょっと超える程度、これは親と同じぐらいのレベルで残留しております。

これが主要な残留物なんです、そのほかに10%を超えるようなものは、それ以外はあまりなくて、小さな代謝物は幾つも出てまいります、やはり先ほどの話からあるように、代謝物Bをどういうふうに取り扱うかということになるかと思います。

もう一つ、この話のほかに、植物特有の代謝物があります。それは何かというと、いわゆるPというものとYというものなんです、ここでなかなか記号だけで言うと、わかりにくいんですが、PとYのPというのは、チアゾール環骨格を持っている方の代謝物、それからYというのが。

○武田専門委員 351ページです。

○石井専門委員 Yというのは、いわゆるグアニジンそのものが切れて、真ん中の骨格、2つの環をつないでいるところで切れまして、YとPというふう最終的には分かれていく

んですけれども、そういうものが植物体では出てきている、量的には非常に少ないんですけれども、量は少ないからそれほど問題にすることもなかろうとは思いますが。

それから、先ほどの話に戻りますが、代謝物 B をどういうふうにするかということなんです、当然、どちらも活性成分ですので、いわゆる規制の対象の化合物にはなると思いますし、農薬としても登録されております。

これと同じような話は農薬ではいっぱいありまして、活性成分がアセフェート、メタミドホスというのもそうですし、日本ではメタミドホスというのはないんですけれども、国際的にはメタミドホスというのは農薬として使われております。アセフェートを散布しますと、メタミドホスが出てきます。

要するに、活性成分が同じもので、最初の形態の違うものは幾つも例はありますので、カルボフランもそうですね。そういうものは幾つも例があるので、それをどう考えるのかと、どういうふうに規制していくのか。

これはどなたが考えるのかという話になるんですけれども、例えば、代謝物とみなして、親化合物に換算して、親化合物の規制値としてやるのか、だから ADI は当然親化合物として出してありますので、その親化合物に換算してやれば、それはそれで済むんですけれども、単に市販のものを分析したときに、代謝物が出てきた場合、それはもとの化合物をまいたために出てきたのか、農薬として使ったのかというのがわかりませんので、よく調べれば親も残っているから、これは親をまいたなというのはわかるんですけれども、そこまで気を使うかどうかは別としまして、そうすると、別々に規制してはどうかという考え方もあります。

一般的に代謝物の場合は、活性がなくなっているケースが多いんですが、そういう場合は、親化合物にモル比で換算して、親化合物があったとみなしてやるというのを今まではやっていたように思うんですけれども、これから農薬としてある場合の考え方、これはどちらがその辺の考え方を取り仕切るか、この委員会がやるのか、厚生労働省さんがやるのか、その辺の管理の問題か、評価の問題かという話になろうかと思っておりますので。

私は、どちらでもいいと思うんですけれども。

○鈴木座長 今の点について、どちらが扱うかの点、事務局の側とか行政当局としては、定評のある話というのはあるんですか。

○木下課長補佐 最近の国際的な考え方を申し上げますと、代謝物の取扱いについては、国際的なしっかりとしたルールはなくて、今、石井委員がおっしゃるようなところで各国やってきたんですが、OECD の方で近くガイダンスをつくらうという話がありまして、私も国際会議に出ておりまして、まだドラフトの段階なんですけれども、A が B に変わる場合というのをどこの国も考えておりまして、今のところは、A の定義は A プラス B、B の定義は B、B は 2 回評価される。というのが例として挙げられています。

もう一つ、マネージメントかアセスメントかという話なんです、そういう会議では、明らかにアセスメントに使う場合はこうしましょう、マネージメントに使う場合はこうし

ましようというふうに考えを分けて議論されます。

勿論、アセスメントにおいては、その残留がヒトの健康にどう影響するかというための暴露評価に使うときには、こういう考え方でやりましょうと。

また、規制に当たっては、モニタリングの仕方だとか、効率だとかいう問題があるので、それはまた違ったガイダンスがつくられてしかるべきだというふうに分けて議論されております。

これは、まだ決まった話ではないので、今、こういうふうな議論がされているという情報だけをお伝えいたします。

○鈴木座長 決着はついていないということのようで、ただ、今、サジェストされたように、Aという化合物がBに変わる場合で、Bに活性がある場合、Aを評価する場合はAプラスB、それからBを評価する場合はBのみという形で、その点はあまり変わっていないようなんですが。

○木下課長補佐 日米欧、JMPRの代表が参加していたのですが、皆さんあまり異議はなかったようです。

○鈴木座長 チアメトキサムの場合に当てはめるとして、これをどう考えるかということなんですが、どなたか更に御意見のある方は。

どうぞ。

○武田専門委員 結果的にどっちを使ったかというのは、食品衛生サイドに来るとわからないわけですよ、親化合物で、農水省に申請するデータをみるとときには親と書いているわけですから、それはわかりますね、まず、間違いなくAをまいてBが出たと。

だけど、市場に出たときにはわからないんですよ。だから結果的に、実用的なBがあるならAとBを別々に規制するよりしょうがないというケースを厚生省でやったのは事実です。

もう一つは、石井委員がちょっと言いかけましたけれども、これは化合物が構造的に全く違うわけです。だけれども有効成分は同じなんです。そうしますと、まいたら同じものを分析することになるんです。さてどっちになるかと。別に私が厚生省のときに言ったのは、基準値の厳しい方でやられてしまうよと。

それから、それと同じようなもので、例えば、ジチオカーバメート剤は要するに塩が違っただけなんです。これ等は全部、現在の分析法では、二流化炭素ではかるわけですね。そうすると、全然区別がつかないわけです。すると、結果的に規制値の一番厳しいもので規制されてしまうと。そうしないために、一生懸命分析の方は苦労していますけれども。現実は何を使用したかわからないわけです。その場合はしょうがないのかなというようなことは、多分国際会議なんかでも議論になっていくんだろうと思います。

○鈴木座長 どうでしょうか、今の話だと、マネージメントの段階でのことですね。それについては、この委員会は、とりあえず関知しないということ দিয়েよろしいですかね。それで、厳しい方でやってもらって一向に差し支えないという立場で行くしかないで

すね。

そうすると、リスクアセスメントとして、例えば A 剤から A も残るけれども B というようなアクティブな化合物が出てきた場合、リスクアセスメントとしてこれをどう扱うのか、特に B の取扱いということについてどうするのかというところが一つ問題になるかと思うんですが。

○武田専門委員 もう一つ、今、石井委員が言われたんですが、要するにカルボフランの場合、日本に 2 剤、その誘導体が許可されています。だけれども、カルボスルファンとかがあるんですけれども、現実には検出されるのはカルボフランと代謝物、代謝物も作用があるわけです。ですから、日本の場合は、カルボスルファンと主要代謝物 3 種のうち、カルボフランを含め 2 つを対象にしています。他の 1 つを対象にすると分析法が複雑になり、残留量が最も少ないので規制から除外されました。国内はそれで済むわけです。

そうだけれども、今度は輸入品が入ってきた場合、外国ではカルボフランを許可しているわけですね。そうすると、こっちにとってみれば、カルボフランを使ったのか、スルファンを使ったのかわからない。国際的にはそういう問題がこれから出てくるわけです。現実には、例えばアメリカではパラチオンを許可していますからね。これは日本では農薬ではないわけです。現実には輸入品を見るとパラチオンがちょくちょく出てくるでしょう。そういう問題も輸入品が多くなれば、これからぼろぼろ出てくるはずですよ。

○鈴木座長 結構、一般化するのが現状ではかなり難しいこともあるので、とりあえず、今、言われたような事情は事情として、ある意味では先送りするしかないと思うんですが、とりあえず、チアメトキサムの話で具体的に考えていくしかない。

この場合、先ほどの石井委員のお話だと、各国で使われていてというような話もございましたね。それで、今、武田委員の言われるような問題が起こる可能性はあるんですか。

○石井専門委員 そうでしょうね。これは多分 B というものも使われていますし、そうすると、B が外国で使われているかどうか知りませんが、チアメトキサムそのものは外国で広く使われていますので、当然分析すれば B が出てくるといえることがあるでしょうし、それは確かにどっち側を使ったかわからない。

だけど、この場合は、我々のここにあるのは、チアメトキサムのデータしかないわけですから、チアメトキサムで評価するしか多分ないんでしょうね。だけど、B の方の代謝物についても既に評価済み、1 回は評価していますので、ADI でもってわかるわけですので、ADI はどっちが大きいんですか、どうなっているんでしょうね。

○木下課長補佐 クロチアニジンの方がやや大きいらしいです。

○石井専門委員 それはドーズの取り方だけじゃないの。

○木下課長補佐 その可能性もあります。生データをフルセット見ていないので、何とも言えません。

○鈴木座長 マネージメントのところは、先ほどから言っているように、この委員会としては、とりあえず他のところに任せるとして、もし、今のような議論のところで問題が出

てくるとすれば、リスクアセスメントのところ、つまりどのような毒性が出てくるかというところで、チアメトキサムとクロチアニジンがどの程度毒性に関与するのかといったところで、特に見ておかなければいけないところがあるのか、ないのか。

その際に、多分、急性毒性のところではクロチアニジン、このところでは出てきているんですが、要するにクロチアニジン自身が登録された農薬でもあるので、データを見ようと思えば見ることはできるわけですね。

○木下課長補佐 登録されていますので日本政府内にはデータはあります。要請することは不可能ではありません。

○鈴木座長 この委員会として見せてくれということはできますね。だめですか。

○木下課長補佐 できます。

○鈴木座長 必要であればということなんですが、その辺について、これは絶対にクロチアニジンについてもいろいろちゃんと見た上で評価する必要があるというようなところで、特に指導的な発言が毒性の方の方であればと思うんですが。

どうぞ。

○高木専門委員 私たち毒性の立場からすると、代謝物が親化合物に比べてより強い毒性を持っているかどうかというのは是非知りたいと思うので、できれば見せていただきたいと思います。

○鈴木座長 廣瀬委員は、いかがですか。

○廣瀬専門委員 いえ。ちょっと考えさせて下さい。

○鈴木座長 では後ほどということで、吉田さん。

○吉田専門委員 やはり、5.1 ~ 13.1% 出ているので、概要だけでも知っておく必要があるのかもしれないですね。そう思いますけれども。

○鈴木座長 どうするか、どこまでということにするか、今、言われたパーセンテージは、尿中に出てくる、つまり体に投与された場合、ラットの場合と思うんですが、チアメトキサムが投与された場合に尿中に出てくる代謝物のうち、クロチアニジンが 13% ぐらいということなんです。ですから、これは実際、体の中でかなり早く代謝されるというふうに読み取れるデータですね。

そうすると、ここも動物側の方の話と、もう一つは、植物の代謝の方で親化合物とほぼ同じぐらいの量が残留するということからすると、クロチアニジンとして体内に入ることが相当あるぞという問題、そのところがちょっとややこしいわけです。

○武田専門委員 そのときに、クロチアニジンで、親化合物はそっちに換算されますからね。もう一つは、国内で使う可能性があるんですね、B は登録を取っておるんだから、では B は使ったって、食品衛生サイドからの立場から言えばわかりませんので、全部こっちに換算される可能性は十分ある。わからないんだから。だから、セーフティーの方へあれをかけるわけですね。するとさっき私が説明したのと同じこと。

○鈴木座長 その場合、念のためというか、ここできちんとクロチアニジンによるの毒性

というのがどうかというのをある程度見ておかないと、チアメトキサムの安全性について担保できないのかどうか、その際に、高木さんが言ったみたく、代謝物としてチアメトキサムの代謝物としてクロチアニジンが出るとして、それが親化合物よりも毒性が強いんだったら問題だと、強くなければ問題ではないのか、要するに弱毒化されるような話であれば、別に問題ではないと。ただ、ややこしいと、クロチアニジンというのが農薬でも現実に使われているわけですね。それ自体は、ほとんど同じような形で殺虫剤として使われているわけですから、どうしたらいいんですかね。私としてはどうするべきだという意見はないんですけれども、事務局で何か。

○石井専門委員 私なんかは、どうせ両方とも ADI を評価されて、それぞれ基準をつくられるんですから、一番簡単なのはそれぞれやるしかないんじゃないですか、換算するとか、換算しないとかではなくて出てきたら出てきただけに、多分、今でも基準値の ppm は決まっていますので、それはそれでその基準値に照らしていいか、悪いかと別々にやるのか一番簡単ですね。悩まなくて済みます。

○鈴木座長 実際に 2 つのものがあって、それぞれについてリスクアセスメントというか、毒性試験の評価をやっているわけですから、特にそのところで仮に体の中でクロチアニジンが出てくるからといって、このところを必ずしも分けてみる必要はないですね。

事務局の方で何か問題になるようなところがございましたら指摘していただきたいんですが。

○村上評価課長 当然、チアメトキサムの安全性評価をして、チアメトキサムについての ADI を決めていただくのが一点ですが、ただ、御審議の過程の中で主要な代謝物について、その主要な代謝物についての毒性も評価しなければならなくなれば、それも評価していただくことになるのは、ほかのものでも同じですね。

たまたま今回の主要代謝物が、それ単独でも我が国として使われるというだけの話で、だからチアメトキサムの評価をするときには、チアメトキサム及びチアメトキサムの代謝物の安全性評価をするんじゃないですか。その主要代謝物が、たまたま農薬で使われるかどうかというのは、それは別の話ですから、だからチアメトキサムを投与したときの毒性評価のデータを基に、チアメトキサム及び代謝物の評価をしていただいて、それに基づいて ADI をどのように設定するのが適切なのか。

○鈴木座長 チアメトキサムの毒性評価をすれば、代謝の結果出てきたクロチアニジンについても入っているのであるから、少なくともチアメトキサムに対する毒性評価は可能であるという形で、従来の考え方は多分そうになっていると思うんですが、その形で行けばよろしいと。一応、代謝物 B がクロチアニジンという登録された農薬であるということをこの委員会では認識したという形で進めるしかないかと思うんですが、それでよろしゅうございますかね。

○武田専門委員 毒性はそれで済んでしまうんですね。

○鈴木座長 はい。

- 武田専門委員 今、石井委員が言われたように、植物特有の対策、それをやはりしておかないと。
- 鈴木座長 それも一つ問題ですね。それは、このところで合意が取ればよいような気もするんですけども、PとYという代謝物については、先ほどのお話ですと、問題にするような大量は出てきていないと。
- 石井専門委員 1ppb 程度でできていれば、その程度ですね。
- 武田専門委員 基準値が、大体何とか ppm とか、零コンマ何とか ppm であればね、もし、そうなるならですよ。
- 石井専門委員 ニコチン剤は、今、基準値が決まっているものでも大きいでしょう。1ppm ぐらい、今、基準値は幾らですか。
- 鈴木座長 そういった状況から考えると、経験的に見ても、さほど問題にすべき大量が出ているわけではないという形で、例えば急性毒性の試験とか、そういったものを特に要求しなくてもいいだろうと。
- 石井専門委員 この出ている量から見てですね。
- 鈴木座長 これは、特に御異論がなければ、少量であるからということで、植物代謝に特有の化合物 P とか Y、Y というのはどうもメチルグアニジンそのものだというようなことなんですけれども、問題にしなくてもよからうという議論で処理したいと思いますが、それでよろしゅうございますかね。
- 武田専門委員 ちょっと、またこの前の代謝経路のことなんですけれども、おかしいんですよ。例えば、351 ページを見てもらったらわかるんですけども、E から下に代謝経路がいくつも出ていますね。その中で E から P に直接行くようになっていますね。P はカルボン酸ですよ。示された範囲内で考えると、R が検出されていますから、E と G から R を経て P へ行くのがリーズナブルと思います。
- 鈴木座長 この矢印はどう読むんですかね。
- 武田専門委員 だから、これから全部降りるということでしょう、それからもう一個は上から。
- 鈴木座長 普通横でつながっているというのは、いずれからも来るよということなんですか。
- 武田専門委員 だから、E から P に行くよりは、むしろ R に行って R から E に行った方がリーズナブルで、いわゆる代謝の常識から言って、一遍にカルボン酸になるわけではないですからね。これらはほぼ ADI は関係ありませんから、これまでと同じ原理。
- 鈴木座長 要するに、日本の科学水準を特に評価書が英文で出されるようなときに、こういったような話が。
- 武田専門委員 抄録や報告書作成に当たってもう少し慎重に熟考して欲しいものです。
- 鈴木座長 ただ、多分、議事録と農薬抄録、これは企業の同意によりということなんです、それと評価書の日本語と英語、これがホームページに載っていますね。抄録のとこ

ろ、皆さん御覧になりましたか、ノバルロンとかピリダリルとか。

○石井専門委員 公開するとおっしゃるからどの程度やられるのかなと思ってみたら、何だこんなものかと。

○鈴木座長 実は、代謝マップとか、その辺のところでべたっと消していたんですね。そうすると、今、武田委員が言われたような話は、実は見えないんですよ。

○武田専門委員 ホームページはね、私が心配しているのはその先ですよ。JMPRですよ。JMPR でまともに行きますよ。

○鈴木座長 JMPR は、どういうことになるのかな、日本語に書かれたもの。

○武田専門委員 英語が行きます。これの英語版が行くわけでしょう。多分、この中で行った人はあるんじゃないの。

○石井専門委員 あれは提出するのは、企業が出すんでしょう。

○武田専門委員 出すんでしょう。

○石井専門委員 だけど、これは行かないと思うよ。

○鈴木座長 そうすると、私らが心配してあげることではなくて、企業の方たちが。

○武田専門委員 私は、おかしいことをおかしいと指摘しないということが問題なんです。

○鈴木座長 そうすると、それはどうしましょうか、ここの委員会として、あなたたち、ここはちゃんとしておかないと、後で困りますよということで。

○武田専門委員 向こうが先に出て後から見んならいいんですよ。向こうより先にここで見て、英語を読むなり、日本語を読むかは別として見たことになっているんです。

○鈴木座長 まさしく、そのとおりです。

○武田専門委員 IPCS とか、私は行きましたけれども、ああいうところとか、JMPR は行ったことはありませんけれども、ああいうところで出たときに、日本でも審査したことがわかるわけですね。

○鈴木座長 それはそうですね。日本の審査機関は、これを丸としたんだと言われかねないよということですね。

○武田専門委員 だからあえて言っているんです。ADI には関係あるとは思いません。

○鈴木座長 まさしくそのとおりのことなんです、どの辺りまでとどめておきましょう。確かに、この委員会として、これを審議したのかという話になるんですが、さればと言って、石井委員、これはどういうふうにすれば、一番リーズナブルですか。

○石井専門委員 そう言われると困るんですけども、こういう構造式の変化は、推定がかなり入っていますので、点で見出したことを線でつないでいますので、ある意味で、その意味では無理があるところもあるんですけども、推定がかなり入っていますので、確かにこっちからも行くじゃないかという話も出てきますし、それをあまり書くと今度はややこしくて、わけがわからなくなるということもあるし。

○武田専門委員 いや、化学構造ははっきりしています。取っていないものから推定しなさいと言っているんじゃないですね。一応、申請者がこんなものを取りましたというもの

を常識的につなぐわけですよ。

○鈴木座長 そのときに、あまりにも不合理なラインになっているという指摘ですね。

○武田専門委員 そのとおりです。尿中代謝物等から代謝経路を検証している研究者には代謝物から代謝経路をある程度推定できるわけです。要するに、その経路が合理的か否かということです。

そのときの感じとしては、例えば加水分解されたときには通常ダイレクトにカルボン酸にはなりません。普通は加水分解によって先ずアルコール体が取れるわけです。現実にはRが取れています。だからR経由でPが常識的ですよと言ったわけです。

○鈴木座長 わかりました。非常に、前から委員の言われることは、ごもっともだと思っているんですが、実際に世界的に見て、植物系の代謝物等々について、どの程度正確に代謝マップというのはできているのかというところがあるうかと思うんですが、今回、あるいは前回から問題にされているような話というのは、世界的な水準からすると、どのぐらいのレベルにあるものということになるんでしょうか。

○武田専門委員 だから、農薬だと言っても、みんな代謝経路を各申請者の責任で提出されています。それも結果的には申請者の担当者が検討して、取ったものをつないでいくのだと思います。例えば、学会誌等ではいわゆる審査委員とか編集委員の先生方も提出された経路がリーズナブルならばちゃんと認めている。当然、この分野は全部代謝ということで全部統合されているわけですから。

○村上評価課長 事務局といたしましては、農薬抄録というのは、基本的に会社が作成したものでありまして、農薬抄録に書いてあることのすべてを全部この委員会で一言一句まで御審議いただいて、言ってみれば、農薬抄録の校正をこの委員会で行うという必要はないんじゃないかと考えています。

○武田専門委員 それは私もちゃんと理解しています。私は同定された代謝物の範囲内でリーズナブルな経路を推定して欲しいと言っているんです。新たに実験を追加しろとは言っていない。はっきり言って、これと同じ部分が報告書に載っているんですよ。

○村上評価課長 勿論そうです。ただ、委員がおっしゃっているように、大きな間違いとか、明らかに間違っているということを指摘するというのは必要だろうと思うんですが、恐らく委員が御指摘になったところ以外にも間違えたところはあるかもしれないと思いますし、それを全部ちゃんと見て、本調査会としてそれを裏書きできるのかというと、そんなことまで専門調査会にやっていただくのは非効率なんではないかと思うんですけれども。

○鈴木座長 本末転倒なところもあるだろうと。

○村上評価課長 ですから農薬抄録の、これはちょっとひどいよとか、この点については改訂しておいた方がいいんじゃないのかということは御指摘いただくとして、それを議事録に残して、事務局の方から会社には確実にお伝えをするということで。

○武田専門委員 代謝経路へのコメントから始まったことです。まあ、私の言い方が悪かったのが誤解されたようです。要するに、私の言いたいのは、言わなければ直らないと言

うことです。また、私はこの問題が課長が言う小さな間違いとは思っていません。

○鈴木座長　そういうこともあって、事務局の側から申請の側の方に改善方申し入れてもらうと。

○武田専門委員　今、課長が言っていたけれども、これは抄録の問題で、別の話になりますけれども、例えば植物の処理法を読んでいったときに、浸漬しますと、液に漬けましたとしか書いていないんです。それでも抄録ですかと言いたいですね。70%の製剤の液に漬けましたと、70%の製剤は水和剤ですから粉末ですね。それに水を入れたらしいんですけれども、そのときに中に何%薬剤が入っているかは全くわからないんです。報告書を探して、これで30分ぐらいかかるわけです。

○鈴木座長　細かい点を理解しようとする、確かに私も辞書を引いたり、何だかんだりして。

○武田専門委員　それはなぜ大切かというと、それによって残留値が違って来るわけです。ものすごく基本的なことです。これは動物に薬を飲ます量が違って来るのと同じですね。直接口には入りませんが。

○鈴木座長　そうすると、その点も含めて、要するに正確を期すために、もう少し各申請者は努力すべしという話。

○武田専門委員　要するに、抄録は誰が見てもわかるように最低限のものは記載すべきです。

○鈴木座長　それは事務局の方の側からきつく言うのと、関係する窓口省庁等々にもお願いして、今後のところで、事前にきつく審査していただくというようなことをお願いしたいと思いますが、それでよろしゅうございますか。

○木下課長補佐　わかりました。

○鈴木座長　ちょっと議論が、本質とは違うところで展開しましたけれども、一応、植物代謝までのところで、特にクロチアニジンのことに関しては違う農薬で審査をされているので、ここではとりあえずチアメトキサムのところ、代謝物が出てきているにしても、それも含めて評価しているという立場で、特に問題としないという形で進めたいと思います。土壌と、それ以降の問題について、若干説明していただけますか。

○石井専門委員　その前に1つだけ校正を、今見つけたがあるので、356 ページ抄録の第1表があるんですが、この通常処理の土壌中の濃度が、10センチか20センチのところ、これは間違っているんですね。どう見てもおかしいから原本をずっと読んでいくと、0.006じゃなくて0.066なんです。これだけは修正を、忘れるといけないかなと思って、それは大したことではないです。全体を見ればわかることですけれども。

○鈴木座長　修正ということですね。

○木下課長補佐　修正いたします。

○石井専門委員　では、環境中の動態の方に移ります。

これも事務局でつくられたものをそんなに大きく直しているところはありませんが、全

体を申し上げますと、水を張った状態、湛水状態の土壌試験、それから畑の状態の試験、それから嫌気の状態というのは、これは水を張って窒素気流を流して嫌気の状態にした、この3つの試験を土壌ではやっております。

この剤は、水が入りますと非常に短くて、半減期が大体52日だとか、90%の消失期限になりますと160とか170とかという数字になっていきます。土の中では、湛水状態では、主たる分解物としてCというニトロ基が取れたものだと思いますが、ニトロ基がとれたものが分解物として出てきます。

これは、親化合物に比べまして、かなり安定でして、試験によって少し違った数字が出ていますが、160~300日を超えるような期間、親よりは安定な状態を示しております。90%消失期間になりますと、長い場合は1,000日を超えて、計算上そうなります。

あまり炭酸ガスには分解されなくて、2~3%が炭酸ガスにまで分解されているということで、最終的には土の中の有機物層に取り込まれていくという形です。好気的な状態は、水がある状態より非常に長くて、やはり300日前後、それを超えるような半減期、これは滅菌をいたしましても、あまり分解は変わっていないくて、菌がどこまで関与しているかなど、菌がなくても結構分解しているのかなというような要素が見えております。

嫌気的な状態にしますと、これでも結構分解しておりまして、やはりできてくるものは、代謝物、分解物Cというものの、土の中ではC、そのほかにDとかGとかQとかFとかというようなものができている、これは量は少ないんですが、主たる分解物としては、ニトロが取れてしまった形のCができてきております。

この状態で、特にそれだけのことで、ニトロが取れたCについては、特にこれが後でどういう影響をするかについては、これだけではわかりません。作物の吸収試験ということも特にやられていなかったと思うので、それ以上のことは、ちょっと言えません。

それから、加水分解につきましては、これは中性で非常に安定で、半減期は1,000日を超えるような状態になっています。アルカリ側、酸性側いずれに偏りましても分解が早くなっております。

分解物としては、FとかNというようなものが、形を見ないとなかなかわかりにくいんですけれども、できていると思います。

それから、光が当たりますと、これは光に弱いんですね。光を当てますと非常に早く分解しておりまして、蒸留水とか河川水を使いましても4時間ぐらい、キセノンランプのエネルギーにもよりますけれども、非常に早く分解しております。できてくるものは、WとかCとか、Cというのは、先ほど土の中で脱ニトロしたものです。

もう一つ、緩衝液の中でやりますと、pH5辺りでやっておるんですが、これもキセノンランプでやりますと、2日とか3日ぐらい、できてくるものは、やはりFとかWとか、それからそのほかに小さい、いわゆるB、C、Gというのができてきております。

こういうような状況で、特に土の中のCの問題はあるんですが、ちょっとそれはここではそれ以上のことはわかりません。

次に順番に行きます。

吸着試験というのが1つ抜けましたけれども、これは先ほども申しましたように、水に溶けやすい物質なものですから、土に対する吸着係数が1よりも小さいような場合もありまして、土の中の縦移動、垂直移動が起こり得る可能性はあります。

ただ、水田の中では非常に分解が早いようです。それから、畑の状態かどうかというのは多少懸念するところがあります。

それから、作物残留性については、これはたくさんのデータがありまして、たたき台の8ページからずっとものすごい量を書いてあるんです。

分析は、先ほどから議論してあります代謝物B、クロチアニジンも一緒に分析しております。

ここでずっと見ていただきますと、例えば、8ページの一番下に玄米の2002年のデータがありますけれども、これは親が、例えば7日前、平均値0.072に対して、クロチアニジン0.036というような数値として、親よりは多少少ないけれども、同じレベルで出てきております。

そのほか、多いものは12ページの一番下のハウレンソウ、これは2回散布して3日後1.54に対して0.72ですか、ここでも半分ぐらいでしょうかね、そのぐらい出てきております。そういうようなことで、やはり代謝物Bというのは、どうしても農薬であろうが、なかうが、暴露評価の対象にしないといけないというふうにはなると思います。

あと、推定摂取量を事務局で計算していただいているから、私はチェックをしていますせんが、大丈夫でしょう。

それから、18ページのところの土壌残留性、これはコールドの試験が行われておりまして、これは国内の土の何種類かでやっているんですけれども、なんか極端な数字がありまして、短いものは1日なんて書いているのもありますし、長いのは48日だとか、容器内試験が多少これより長くなるのは普通でして、特にこのぐらいでしたら、長く残留するというわけではありませんで、普通の状態というふうに言えると思います。

以上です。

○鈴木座長 事務局の方からの指摘として、8ページの一番上のところでしょうか、揮発性物質について何か記載があるところをどうしようかという話ですが、これについては。

○木下課長補佐 この部分を解説しますと、この前のページの文章で、揮発性物質の中で主要な硫化カルボニルだとかをメインの方のところに移していただいたわけですね。その後の0xの方から来るものの1.5%が浮いてしまいますので、「揮発性物質」という用語を残さないと後ろが読めなくなるので、残してよろしいでしょうかと。

○鈴木座長 確かに文章的に移っているんですが、0x-<sup>14</sup>C-チアメトキサムのところというのが、この形だけだと何ともわからない、主語が要るだろうと。残して差し支えない「揮発性物質は」ぐらいでよろしいですか。

○石井専門委員 結構ですよ。

○鈴木座長 それが1つと、それから作物残留についての抄録上間違いが多いという指摘についてはどういうふうに扱いましょうか。

○木下課長補佐 書き切れなかったのを簡単に書いておきましたが、最後の要求事項のところにちょっと簡単に書いています。3つぐらい例を挙げているんですけども、実際は転記ミスですとか、代謝物があるものですから、合計のミスですとか、換算ミスですとか、10か所ぐらいあるものですから、全部書き切れなかったのを、総摂取量の方には大きく響くような間違いではありませんが、これは数字が少し変わりますということです。

○鈴木座長 どうなるのかな、修正してもらえば済むことになりますかね。ADIを設定するに当たって、この資料が直ってこないと評価できないというものでもない。

○木下課長補佐 変わるような数値ではありません。

○鈴木座長 そうしますと、もう一つ残っているのが、推定上の摂取量の問題なんですが、これはどなたが、事務局でしたか。

○石井専門委員 これは、事務局で計算していただいているので、私は計算のチェックをしていませんのが、大丈夫だと思います。

○鈴木座長 では、一応、動物代謝、植物代謝、土壌、その他の代謝について終わりましたので、毒性の方に移りたいと思います。

まず、急性毒性からです。

○高木専門委員 SDラット及びICRマウスを用いた急性経口毒性試験、それからSDラットを用いた急性経皮毒性試験、それから急性吸入毒性試験が実施されております。急性経口のLD50はラット雌雄で1,563mg/kg体重、マウスの雄で783mg/kg体重、雌で964mg/kg体重となっております。また、経皮LD50はラット雌雄で2,000mg/kg体重より大、吸入LC50はラットの雌雄で3.72mg/Lと書いてありますけれども、実際には3.72mg/Lより大と直していただくようお願いいたします。

次に、クロチアニジンのWistar雌雄ラットを用いた急性経口毒性試験が実施されております。それで、急性経口のLD50は雌雄とも2,000mg/kgより大ということになっております。毒性から見る場合、いきなりクロチアニジンと入ってくるとわからないので、「代謝物B」を入れてあれば親切かなと思いました。

○鈴木座長 これはどう書きますか、代謝物B(クロチアニジン)というふうに書けということですか、そうじゃなくて、代謝物クロチアニジンと。

○高木専門委員 何でもいいです。わかればいいんですが。

○鈴木座長 どうぞ。

○高木専門委員 続いて、SDラットを用いた急性神経毒性試験が実施されております。投与量としては、100～1,500mg/kg体重で、1,500mg/kg体重群では、雌雄とも眼瞼の閉鎖、ケージからの取り出しやすさへの影響、体緊張の活性化、硬直、振戦、覚醒状態低下等の影響が見られております。雌では死亡例が見られております。その他、体温低下、活動低下、流涙が観察されております。500mg/kg群では、雌雄とも直腸体温低下、自発運動量低

下、雄で呼吸異常、歩行異常、前肢握力増加が見られております。

100mg/kg 体重投与群では影響は見られておりません。この結果から、病理組織学的でも 1,500mg/kg、最高用量で影響が見られていないということから、本試験の神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 1,500mg/kg 体重であるとしております。

1 つコメントとして、持続性の神経毒性は見られていないんですけれども、短期回復型の呼吸異常とか、自発運動量低下、直腸温低下、振戦等々が 500、1,500 のところで見られております。NOAEL を 1,500mg/kg 体重とした場合に、もう少し説明があった方がいいんじゃないかと思いました。

○鈴木座長 今の点については、どういうふうにしますか。これは、急性神経毒性試験ということで、1 回だけ投与するワンショットの後、14 日間観察をして、その途中で確かに神経毒性的なと言いますか、作用が見られているわけですね。だけど、14 日間見た場合は、雌で若干死んだのがあったのかな、ほとんど死亡もないし、病理的な変化というのはなかったから、この試験における神経毒性として取る無毒性量については 1,500 だという主張なんだけれども、中間で見られた神経症状をどう扱うのかということなんですけれども、これはいろんな薬物の試験で、こういう試験をやられるんですが、この急性神経毒性に関するコンセンサスみたいなものは何かあるんですかね。

○江馬専門委員 500mg/kg でいろんな変化が出てきているのに、なぜ NOAEL 設定の根拠としないんですか。

○鈴木座長 最終的には出た変化が消えるからという意味だと私は解釈していたんですけれども、だからその点がおかしいんじゃないのと高木委員も言うので、どうだったんだろうという話を聞いているわけです。

○高木専門委員 2～3 時間後にはそれらの症状は消えると書いてあります。

○鈴木座長 いわゆる急性毒性試験などで、50% 致死量を目安にした場合、例えば、神経症状が 50% 致死量として計算された用量よりも低いところが出る場合があるんですけれども、エンドポイントとしての 50% 致死量、LD50 はいくらであるという形で、症状の記載は実際に入ってくるんですけれども、目安として使う部分の LD50 というのは、本当に 50% 致死量のところしか使わないというところがあって、急性神経毒性としてのエンドポイントとは一体何なんだというところだと思うんですけれども、何かありますか。

○吉田専門委員 急性神経毒性なのか、急性毒性症状なのかということだと思うんですけれども。

○鈴木座長 でも、例えばこのところで流涙とか体温低下、硬直、振戦、その辺りは急性毒性の中の特に神経症状ですね。

平塚委員、この症状ですが、今、言っていたような体温低下とか、流涙などというのは、どちらかというと迷走神経系の興奮というふうに考えていいのかしら。

○平塚専門委員 ちょっと専門外でよくわかりませんが、ただ、体温中枢に対する影響だと思うので、要するに神経症状がどうかということでの御質問ですか。

○鈴木座長 基本的には、昆虫の場合の中樞神経のニコチン性と書いてあるので、ニコチン作動性という意味だと思うんですが、リセプターに作用部位があると。

この症状からすると、動物と昆虫のリセプターも同じかどうかわからないんだけど、その辺を刺激しているというふうに見えるんですけども、その場合、実際に作動薬になるのかね。よくわからないんですよ。そうだとすると、明らかに神経症状だとして間違いはないと思うんだけど、それをどういうふうにするか、NOAEL との関係でどうするかということだと思うんですけども。

○吉田専門委員 そういたしましたら、なぜ、申請者側が神経毒性は 1,500mg/kg 以上とした、こういう症状が 500mg/kg で認められるにもかかわらずということを一度聞いてみたらいかがでしょう。

○鈴木座長 そうすれば簡単ですね。私が知らないだけかもしれないんだけど。

○吉田専門委員 2~3 時間で消えたとしても、やはり出ることは確かですし、それをなんで毒性としてしかとらえないのかということですよ。

○鈴木座長 500mg/kg で明らかな神経症状が認められるにもかかわらず、無毒性量を 1,500mg/kg とした、その根拠は何かということで、ちょっとコメントを出すことにいたします。

では、眼の方をお願いします。

○高木専門委員 白色ウサギを用いた眼一次刺激性試験、皮膚一次刺激性試験が実施されております。眼及び皮膚に対して刺激性は認められておりません。

それから、モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されておまして、ごく軽度の皮膚感作性が認められております。

○鈴木座長 特に問題はないですね。そうしますと、亜急性毒性試験の方に移りたいと思います。

○高木委員 90 日間の亜急性毒性試験が SD ラットを用いて行われております。原体を 25、250、1,250、2,500、5,000ppm で混ぜて 90 日間混餌投与しております。

表 4 のところに、所見の一覧がありまして、主として血液系、それから腎臓に対する影響が見られております。

5,000ppm 投与群の雄では RBC の増加、HDW、これはヘモグロビン濃度分布幅の略です。それから血小板増加傾向、血漿中尿素増加、血漿中コレステロール増加等、それから血漿中カルシウム増加、尿細管好塩基性細胞増生、精巣の絶対重量の減少が見られております。5,000ppm 群の雌では、ヘモグロビン濃度増加、ヘマトクリット増加、単球増加、肝比重量増加、腎比重量増加、副腎比重量増加、肝細胞肥大が見られております。

2,500ppm 以上群の雌雄では、血漿中ナトリウム低下が見られています。それから、肝リンパ球組織球浸潤が見られております。

2,500ppm 投与群の雄では、血漿無機リン増加、心比重量増加、脾比重量増加、尿細管急性病変、肝細胞肥大。

2,500ppm 投与群の雌では、単球比増加、血漿中グロブリン増加、肝リンパ球組織球浸潤、尿細管慢性病変、副腎皮質脂肪化が見られております。

1,250ppm 群の雄では、体重増加抑制、摂餌量低下、血糖値低下、血漿値クレアチニン増加、血漿中クロール減少、尿細管硝子滴沈着、尿細管慢性病変が見られております。

1,250ppm 群の雌では、好中球比増加、リンパ球低下。

250ppm 以上の雌で、リンパ球比低下、非染色性大型細胞比増加というものが見られております。

リンパ球 250ppm 以上の投与群で見られたリンパ球の減少傾向や、非染色性大型細胞比増加、それから 1,250ppm 投与群の好中球比増加、リンパ球数低下については、背景データの範囲内にあることから、投与に関連した変化ではないと考えられ、無毒性量は雄で 25ppm、雌で 1,250ppm であるとしております。

この点、内容について吉田委員の方から指摘が挙がっております。

○鈴木座長 そうですね。ちょっと疑問な点があるようですから、吉田委員の方から、ちょっとその趣旨を説明してください。

○吉田専門委員 まず、ちょっと疑問に思いましたことが 2 点ございます。

1 点目は、要望に絡むんですけれども、尿細管急性病変と慢性病変という所見があるんですが、慢性病変につきましては、解答書で写真が出ておりますが、これらはどういった病変を差すのかということを、やはり抄録で記載しておくべきではないかと思えます。

恐らく、慢性腎症の初期変化である尿細管が好塩基性になって、再生性の尿細管となった所見だと思えますが、しかし、急性病変については何も記載されておりませんので、これと、やはり慢性腎症との関連性について、一言抄録内で定義すべきと思ひましてコメントをいたしました。

○鈴木座長 それから、2 つ目は。

○吉田専門委員 2 つ目が問題なんです、亜急性毒性の抄録の 131 ページを見ていただきたいと思ひます。

腎臓の所見で、25ppm を雄で無毒性量とした根拠といたしまして、2 件所見が認められておりまして、1 つ目が腎臓のところの 1 行目にあります尿細管の硝子滴沈着が 250ppm で、有意差は付かないけれども 4 例認められているということ。

もう一つが、尿細管の慢性病変が、やはり 25ppm で 1 例、250ppm で 3 例認められている。しかし、有意差は付いていないということなんです、このたたき台にも書きましたように、1 点目の硝子滴沈着につきましては、その後の追加試験などでラットの雄に特異的に現われる  $\alpha 2\text{U}$  グロブリンであるという証明がされております。この所見は、今回、雄の対照群は 1 例なんですけれども、有意差が付いていない病変についても 4 例だからといって、投与による変化としてよいかということがもう 1 点。

さらに尿細管の慢性病変を慢性腎症の初期変化とするならば、これもラットには自然発生性に雌雄とも出る病変です。現に雌では、コントロールでも 4 例認められています。こ

れが、コントロールでゼロで、250ppm で 3 例だからといって有意差が付いていないのに、これを投与によるものとしてよいかどうかということが 2 点。もし、250ppm 群のこの 2 つを投与によるものとしなないということになりますと、これを基に毒性量がこの剤では決まっていますので、無毒性量に変更される可能性があるということで書きました。

私個人といたしましては、この 2 つはこの剤で特異的な変化ではなく、ラットの雄に好発する病変、あるいはラットにおきまして好発する自然発生性にかなり好発する病原であることから、有意差が付かないものについて、投与とするのはいかがなものかと考えております。

以上です。

○鈴木座長 非常に重要なことになるんだと思うんですけども、最初の問題は、とりあえず本当に慢性腎症の初期病変かということになると、必ずしも証明されていないのではないかと私は前から思っていたんですけども、いずれにしても、急性病変との関係では、慢性腎症との関係を論ずるのならば、何かどこかで書いておいた方がいいでしょうというのは問題ないと思います。

次の  $\alpha$  2U グロブリンの話と関連する尿細管の変性の件なんですけれども、ほかの病理の委員方に、まず、意見を伺おうと思うんですが、今ので、例えば有意差を持って出てきた場合のところ、発生が高まった場合のところは、薬物の投与による影響であるとして、それは悪くないんですね。

そうすると、問題は 250ppm のところで見られた硝子滴変性の 4 例というのを、多分申請者は念のためというようなことでしょうかね、安全を見てというようなことでしょうか。恐らく、1,250 以上のところで、非常に明瞭に増えてきているので、この 4 例について有意差はないものの影響として見た方がよいのではないかという考え方だと思うんですけども、そういう考え方にするのか、統計的に有意差が付かないのだから、それから対照群にもそういう例があるし、これは有意差がない以上影響と見なくてもよいのではないかと、どちらかに分かれるんだと思うんですね。

その点について、まず、病理の委員方に御意見を伺おうと思います。

どうぞ。

○廣瀬専門委員 まず、尿細管の硝子滴沈着ですが、先ほど説明があったように、250ppm では有意差はないのですが、増加傾向がみられています。ただ、これは  $\alpha$  2U グロブリンによるものだということが証明されておりまして、このような場合には、一般的にはヒトに外挿されないということで、毒性にはとらないのが多いんではないかと思うんですね。

○鈴木座長 今のは、250ppm の有意差が付かない部分についてということですね。

○廣瀬専門委員 全体にですね。

○鈴木座長 全体にということになると、生物学的に。

○廣瀬専門委員 この沈着は、ネズミにとっては重要なことでしょうけれども、ヒトにとっては全く外挿できないということで、これは  $\alpha$  2U が証明されているという前提がありま

すけれども、そういう場合には、あまり毒性としてとる必要はないんじゃないかなと思っています。

○鈴木座長 私はその点は同意見なんですけれども、生物学的に見てネズミについて影響があるということは認めた上で、ヒトについて外挿ができないという解釈を併記する方が客観的ではないかと思うんですけれども、いかがなものでしょう。

だから、その場合に問題になるのは、もし私の意見に同意してくださるのだったら、問題になるのは 250 ppm の症例をどう見るかということだと思います。

○廣瀬専門委員 ですけれども、尿細管の硝子滴沈着に関しては 250 ppm で増えていますけれども、有意差がないことも考え合わせると毒性学的には意識はないと思っています。尿細管の慢性病変も増加してますが、これについてはコントロールでゼロが 250ppm で 3 例、その上の 1250ppm では 6 例で有意差がついていますけれども、250ppm ではやはり有意差がないということと、それから、2 年間の長期の試験を見てみますと、500 ppm でも腎臓に対する影響がほとんど出ていないことを考えると、やはりこれも毒性的にはあまり意味のあるものではないだろうと考えています。

総合的に考えると、やはりこの 250 の用量を毒性ととるにはちょっと無理があるのではないかと考えています。

それから、もう一つ疑問点は ADI のところですが、以前は、たしか 2 世代の繁殖試験をもって 0.018 というところだったと思うんですけれども、今回の資料を見てみますと亜急性毒性試験を根拠に 0.017 になっているんですが、これが変わった理由は为什么呢。事務局の方はいかがですか。

○木下課長補佐 機械的に小さい数字を入ただけで、これは勿論、試験期間の長い方をとりましょうという議論になるのではないかと思います。

普通でしたら案 1、案 2 で並べて書いているんですが、ミスで、1 つだけ低い方が書かれてしまいました。

○鈴木座長 厳密に、せっかくこういう形で出てきましたから、後ほどその点については議論した方がいいと思います。

そうしますと、もう一人、高木委員に今の件についてちょっと御意見を伺いたいんですが。

○高木専門委員 私も廣瀬委員と同じ意見です。

○鈴木座長 私もこの場合は、総合的に考えて 250 ppm の硝子滴変性、あるいは慢性病変に有意差がついていないということから、このところは毒作用というふうに見る必要はない、見なくてもよいのではないかという意見に合意します。

そうしますと、ここで変わってくるんですね。NOAEL が違うでしょう。

そうすると、先ほどの 1.74 の話が消えてしまうんですけれども、いずれにしても、NOAEL のところが無毒性量、雄で 250 ですか。250 ppm ということになりますと、摂餌量がどれだけになりますかね、17.64、そういう形に修正したいと思います。そうすると、ここは

吉田委員からのコメントのところはどこかに入ってきたのかな。消えますね、後ろの硝子滴変性、あるいは慢性腎症の評価に関してのあれが消えて、NOAEL が雄で 250 になって、括弧内の投与量が 17.64 という形になります。

それで、残るのが急性病変と慢性病変の関連性について定義してほしいというコメントが残ることになります。それでよろしいですか。

ついでにやっておきますと、一番最後の 31 ページのところで、ラット 90 日間亜急性毒性のところの雄の投与量が 17.64 というふうに変わります。

そうしますと、必然的にこの ADI の設定根拠というのが変わってくることになります。ここの ADI については、また後ほど議論したいというふうに思います。よろしいですか。それでは、イヌの亜急性の方に移ってください。

○高木専門委員 ちょっとその前に 1 つだけ、表 4 のところにもあるのですが、非染色性大型細胞比増加とよく出てくるんですけども、これはちょっと何のことか、私はわからなかったんですけども。

○鈴木座長 非染色性大型細胞比。124 ページのところの表 1 に、14 週群のところの項目の中に非染色性大型細胞比というのが出てきます。

これは、病理の方は御存知の話ではないんですか。

○廣瀬専門委員 聞いたことないですけども。

○吉田専門委員 血液塗抹のところだと思うのですが。

○鈴木座長 何のことを言っているんですか。

○高木専門委員 骨髓由来の細胞なのか、何なのかと思ひまして。

○鈴木座長 これはちゃんと別のわかる言葉に置き換えればわかるのでしょうか。よくわからないんですが。

○高木専門委員 英語を直訳している。

○鈴木座長 細胞比というのは、何に対する比なんですか。よくわからないんですけども。

○吉田専門委員 恐らく、例えば数百 個数えてパーセントで出した場合と絶対数ということなのではないかと。

○鈴木座長 そのパーセンテージの方のこと。

○吉田専門委員 だと思ふんですけども。

○鈴木座長 パーセントか、パーミリか、何かその辺のところの。そうすると、その非染色性大型細胞は何かということですか。

○高木専門委員 多分、ただ形態を言っただけだと思うんですけども、オリジンは何由来なのかと。

○鈴木座長 これについて、それでは明確に定義することということで見せてくれというふうに言いますか。多分、雌で 250 のところで増えているという形になっているんですが、NOAEL の設定の根拠のところからは消えていますね。リンパ球比低下、あるいは非染色性大型細胞比増加というような話が、これはいずれも背景データの範囲内だということで消

えています。これを表 4 のところに残す必要というのはあるんですか。

いずれにしても、説明書きが書いてあるんだから、残したとしても問題はないんですが、とりあえず、非染色性大型細胞なるものについてどういうものかというのをもう少し細かく教えていただければと。

それでは、調べていただいている間に 90 日間のイヌの毒性に行きましょう。

○高木専門委員 ビーグル犬を用いた混餌投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施されております。検体は 50、250、1,000、2,000 ~ 2,500 ppm で当初スタートしております。2,500 ppm 群に関しましては、著しい飼料摂取量の減少と体重減少が認められましたので、19 ~ 25 日の間は投与を中断しております。15 ~ 18、それから 16 日目以降は投与量を下げた 2,000 ppm を投与しております。

結果については、表 5 に載っております。

最高用量の 2,500 / 2,000 ppm 投与群雌雄で、単球比減少、それから単球数減少、血漿カルシウム減少が見られております。

それから、最高投与群の雄で、更にプロトロンビン時間の延長、血漿リン脂質減少、アルブミン減少、クレアチンキナーゼ増加、精巣比重量の減少、それから、精子形成低下が見られております。

最高用量の雌では、ヘマトクリット値の低下、MCHC 増加、白血球数減少、好中球比減少、好中球数減少、好酸球比増加、好塩基球数減少、リンパ球数減少、A / G 比減少、それから、心重量減少、腎比重量増加、卵巣比重量減少、血漿カルシウム減少が見られております。

1,000 ppm 以上投与群の雌雄では、摂餌量の低下と MCH の低下。

1,000 ppm 以上の雄では、血糖値の増加、アルブミン減少、それから GPT の減少。

1,000 ppm 以上の雌では、プロトロンビン時間の延長が見られております。

250 ppm 以上の雄では、GPT の減少。

50 ppm 以上投与群の雄では、好塩基球比減少、それから甲状腺比重量増加（250 ppm 群を除く）が見られております。

50 ppm 以上の雌では、MCV の低下が見られております。

この 50 ppm 以上投与群雄で見られた好塩基球比減少は、対照群の値が高かったことによるものであり、雌で見られた MCV 増加はほかの赤血球の項目に変動が見られないことから、投与とは関連しないものと考えております。

それから、250 ppm 投与群の雌で見られた GTP の減少、これは GPT の間違いです。GPT の減少及び 50 ppm 以上投与群雄で見られた甲状腺比重量増加は、背景データの範囲内にあることから、投与の関連はないものとしております。

無毒性量は、結果から雌雄とも 250 ppm であると考えてしております。

○鈴木座長 今、ちょうど先ほどの非染色性大型細胞というところの記載が見つかりまして、ディファレンシャルカウントといって、塗抹上で白血球の分別をするところに出てくるんですが、ラージ・アンスティンド・セルズとなっているんですが、わかりますか。塗

抹でこういうのは出ますか。

○廣瀬専門委員 わかりません。

○吉田専門委員 分類不能ということでは。

○鈴木座長 分類不能のことを言っているのかな。

○吉田専門委員 それは一度お尋ねになったらよろしいんじゃないでしょうか。

○鈴木座長 聞きますか、これは何のことを言っているのですかね。それで、その話が出てくるのがやけに雌の方が多いですね。私、あまり見たことないんですけども、その上でいろいろ見ますか。そうしましょうか、幾ら言ってもわからないものね。

すると、非染色性大型細胞というのは一体何なんですかと。写真か何か見せてもらいますか、そこまでなくても説明してもらえばいいですね。

○高木専門委員 写真があれば、それに越したことはないですけども。

○鈴木座長 念のために、見せてくださいとやりますか。いずれにしても、このままの記載ではわからないので、ちょっと教えてくださいという意味でコメントを出すことにします。

それで、今、イヌの 90 日間の試験成績の説明があって、そこではたと気がついたことがあったんですが、その前の表 4、表 5 の、表 4 も同じでどうしようかと思うことなんです、たしかこうした毒性の所見を表にまとめた方がわかりやすいですねという議論があって表にまとめるようになってきたんだと思うのですが、いずれもデータの中で有意差がついたものというのを丁寧に拾い上げてきておいて、いや、その中でこういうものは対照群の出現頻度と変わらないから、背景データの範囲内にあるから、これは省くというような形で除外するという手口で NOAEL 設定に持っていく形がとられているんですが、どうしましょうか、この形の方が丁寧は丁寧なんです、わかりにくいというか、煩雑ですね。だから、一応、これやれば確実に議論をしたという証拠は残るんですけども、どうしましょう。

○木下課長補佐 以前は、明らかに必要のないものはそのまま消していただいて、考察を付けることに意議があるものだけ表の下に書くという方式だったと思いますが。

○鈴木座長 あまりにも煩雑になり過ぎる印象があって、そうすると、先ほどの表 4 のところのリンパ球比低下、非染色性大型細胞比増加といったようなものが、ここで背景データの範囲内であるというようなことであれば消えてくるわけで、そうすると、250 ppm の雄のところの尿細管硝子滴変性が消えたようにここも消えてしまうから、もうちょっとすっきりする形にはなりますね。イヌの方に関しても同様だと思います。

特に、この中で議論をしなくてはいけないものがあればなんですが、ト書きに書いてあって消されているものについては、この場合に限っては消してもいいのではないかと。

高木さん、その辺はどうですか。

○高木専門委員 私もちっと表の中にいっぱい書き過ぎかなと思って、指摘しようと思っていたところです。

○鈴木座長　とすると、今後のところの表のつくり方のところにも関連することなのですから、この場に持ってきてもう一度確認した上で消すというふうにするか、それとも、あらかじめ消してしまうか、どちらかなんですけれども。

○木下課長補佐　事務局で判断がつかなかったところは、まず書かせていただいて、それで、この場で消していただく、もしくは事前送付した際にメモで消しを入れていただければ、早いかなと思います。

○鈴木座長　わかりました。今のよう形で、ある程度事前に処理ができるような形で作業を進める形に変えたいと思います。

それで、ここの NOAEL に関しては、問題はございませんね。

それでは、90 日間神経毒性ですね。

○高木専門委員　その前に、甲状腺の。

○鈴木座長　今のところですか。

○高木専門委員　今のところで、比重量の増加が 140 ページにありまして、背景データの範囲内にあることから投与との関連はないものと考えられるとありますけれども、特にラットの慢性の甲状腺のデータを見ても、やはりちょっと比重量大きくなっているの、何らかの甲状腺の影響があってもおかしくはないので。

○鈴木座長　簡単に消せない。

○高木専門委員　毒性ではないと思うんですけれども、影響ではないというのは言い過ぎではないかと思いました。

○鈴木座長　どういうふうにしておけばいいかな、一応、変化を認めたという形にして、特にコメントを付けない形にして残す格好にしますか。

どうぞ。

○吉田専門委員　甲状腺比重量なんですけれども、1 回 250 ppm で消えているんです。そういうものについても、何らかの投与による影響の可能性があるともしもよろしいのでしょうか。

○鈴木座長　これはどうなのかな、これは平均値でしょう、個別データの幅がどうだったのかというのと、これはどういうことですか。

141 ページの表 10 に、雄の甲状腺重量という表がありますね。ここで平均値と範囲という数値が出されているんですけれども、これがよくわからなくて、範囲というのはどれも同じになるのかと思ったら、各 ppm 群のところで範囲の幅が違っているんだけれども、これはどういうふうに読めばいいんですか。

○吉田専門委員　恐らく、この 1 群 4 匹でしたか、その中で、例えばコントロールの場合は。

○鈴木座長　実際のデータとしてという意味ですか。

○吉田専門委員　実際のデータの値だということだと思うんですが。

○鈴木座長　そういう意味ですか。それで、背景データは一つ全体として 0.78 ~ 1.35 の幅

の中で、平均値が 1.07 であるということなのね。

これは、何となくですけども、用量反応あるように見えることは見えますね。250 のところが、有意差はないけれどもということになるんだけど。

○廣瀬専門委員 12 か月の慢毒を見ると、甲状腺重量は、特に増えているという記載はないので、そういうふうにと考えると、このデータはたまたまコントロールが低かったのかなと思うんですけども。

○鈴木座長 偶然の変動で見かけ上、用量反応があるように見えただけではないかと。

今の慢性毒性とのつながりで見るというところで説得力があるように思うんですけども、どうでしょうか。であれば、甲状腺に関する記載というのは消えてきますから、当然、ここのト書きのところというのもなくなってきます。それで、甲状腺比重量増加が背景データの範囲内にある、一つはそれが言えると思うんですけども、それから、慢性毒性との連続性を見た場合に連続的な変化がないからということで、薬物の影響とは見ないと結論していいかなと思うんですが、それで納得されますか。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 それでは、甲状腺に関しての議論は終わりにして、亜急性の神経毒性。

○高木専門委員 CD ラットを用いた混餌投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施されております。投与量は、雄では 10～1,500 ppm、雌では 10～3,000 ppm となっております。

特に、検体投与に関連する変化は神経毒性は見られなかったということから、無毒性量は雄で最高用量 1,500、雌で 3,000 ppm としております。

○鈴木座長 この点については、90 日間の亜急性毒性、先ほどやった試験と用量は若干違うわけですけども、それでは、無毒性量も若干低いところに設定されているんですけども、これは亜急性毒性でやったときのような細かい指標は設定せずに神経系の話だけ見てということですから、その意味で本試験での無毒性量と言っていいんですか。

これは神経毒性に関する無毒性量ですね。ちょっとその言葉を入れておかないと、若干 90 日の毒性試験との問題で問題視されるかもしれません。「神経毒性に関わる無毒性量は」ということで、雄で 1,500、それから雌で 3,000 というふうにしたいと思います。

問題がなければ、慢性毒性、発がん性のイヌから。

○高木専門委員 ビーグル犬を用いた混餌投与による 12 か月間慢性毒性試験が実施されております。用量は、25、150、750、1,500 ppm です。

結果は表 6 にまとめられておりまして、1,500 ppm 群の雄では、非染色性大型細胞数減少、好塩基球数減少、RDW 増加、好中球比増加、リンパ球比増加、GPT 減少。

1,500 ppm 群の雌では、MCV の減少、単球数減少、アルブミン増加、A/G 比増加、GGT 減少、無機リン減少、クレアチンキナーゼ増加。

750 ppm 以上投与群の雌雄で、尿素増加、クレアチニン増加。

750 ppm 投与群の雌で、プロトロンビン時間延長。

150 ppm 投与群の雄で、プロトロンビン時間の延長が認められております。

750 ppm 投与群の雌、それから 150 ppm 投与群雄で見られたプロトロンビン時間延長は、投与後の値と投与開始前の値の比較がそれほど大きな差ではないことから、投与に関連した変化とは考えなかったとしております。

この結果、無毒性量は雌雄とも 150 ppm 群であるとしております。

○鈴木座長 毒性の委員方、何か追加、その他。

○高木専門委員 プロトロンビン時間の延長に関しては、3 か月試験でも同様の変化が見られているので、投与に関係ないとは言えないのではないかとというのが私の意見です。

もう一つは、750 ppm 以上の雄で精細管の萎縮が見られていて、これは後の生殖発生毒性試験のところにも絡む可能性があるのでは、それを記載していただきたいと思います。

○鈴木座長 これは、750 ppm 以上の雄という枠をつくらないといけいんですね。

それから、プロトロンビン時間についてはどうでしょうか。

何ページになるんでしょうか。それが 149 ~ 156 。

確かに、表 5 のところを見てきますと、1,000 ppm 以上の雌、それから、2,500 / 2,000 のところの雄でプロトロンビン時間の延長がある、イヌの 90 日のところでですね。

それで、12 か月間飼った場合について、いずれの群でも、雌の場合は 750 ppm 以上、雄の場合は 150 ppm 以上でプロトロンビン時間の延長があるということなんですが、これは、用量は違うんですが、90 日間のイヌの試験のところの延長の様子と、それと今回のところの話がどの程度重なるのかといったようなことも含めて、ちょっと解説をしていただかないといけいのではないかと思います。

○高木専門委員 90 日間試験のところのプロトロンビン時間は、抄録 136 ページのところの 13 週のところ、一番下ですけれども見ていただくとわかると思うんですけれども、雄では最高用量が 2,500 と 2,000 のところで 114 プラスと、これは有意差がない、増加傾向ですね。

それから、雌では 1,000 ppm のところを 125 で有意に上がっていると。2,500 でも 119 % 増加傾向があるという値が出ておりまして、12 か月試験のところは 151 ページの表 1 で、13 週のところでは雌雄とも 150 、750 、1,500 から下がって、雌が 750 ppm から下がっていて、更に長期になると有意なのは 26 週では雄の 1,500 ppm と、それから 52 週の 1,500 ppm という値になっております。

○鈴木座長 再現していないですね。基本的に 90 日のところでは、プロトロンビン時間、つまり血液凝固が抑制されているというか、コントロールよりも若干遅延するんですけども、慢毒でやったときの 13 週の話だと、実はプロトロンビン時間はかえって早くなっているという話になっていて。

○廣瀬専門委員 プロトロンビンの活性。

○鈴木座長 だから、私が問題にしているのは、13 週という時点での変化が、要するに最初の 13 週試験では長くなるのに、慢毒でやっているところの中間試験では短くなっている、

再現していないと。

ここの話を見ると、どうしてこうなってしまうかという、大体どちらもプラスマイナス 10% ぐらいの範囲で、ということは、コントロールの値がどうだったかによって、そのくらいずれてしまうというふうに解釈しないと話がつながりませんと私は思うんですけれども。

○吉田専門委員 私も指摘をしなかったのですが、たたき台の表 6 の「プロトロンビン時間延長」ではなくて、抄録からいきますと活性の低下ですね。むしろ、プロトロンビン時間でいくと短縮になってしまいますが、この言葉が違うのかもしれないと思うんです。

○木下課長補佐 プロトロンビンの活性が落ちると時間が延びるというふうに理解して「プロトロンビン時間延長」を使いました。

○鈴木座長 ここは時間ではなくて、プロトロンビン活性ですか。

○吉田専門委員 慢毒は活性をはかって、活性化という表現をしていて。

○鈴木座長 だとすると、同じぐらいの意味になって。

○高木専門委員 ではないかと私は思ったんですけれども。

○鈴木座長 時間ではなくて、活性ではかっている。

○木下課長補佐 今、生データをお返しします。

○鈴木座長 それで、測定していることがそもそも違っている可能性があるわけですね。それでは、これもデータを見た上で決着をつけましょう。

もし、プロトロンビン活性ということでそれが低下すると、プロトロンビン時間は延長するという話であるとすれば、同じ現象を見ているということになるわけですね。

○吉田専門委員 ただ、52 週は 13 週のみで、ですから、確かに鈴木委員がおっしゃったように、その前のデータがどうかということがあります。

それで、26 週、52 週で、150 及び 750 ppm ではプロトロンビン活性の低下は認められていないんですね。

○廣瀬専門委員 活性は普通どうやってはかるんですか、知りませんけれども。

○鈴木座長 プロトロンビン活性はどうやってはかるんですか。

○吉田専門委員 レポートには活性という表現ですね。

○鈴木座長 プロトロンビン時間ではないかと思うんだけど、違いましたか、調べてみればいいんだけど、160 ページの表のところでは、27 週時のところで、これは違うかな、間違えました、全然関係ないです。

もし、同じようなことであれば、これは影響と見る形になるんですかね。プロトロンビン時間が 10% 程度延びたとして、重篤な問題とはちょっと思い難いところがあるんですけれども。

見つかりましたか、プロトロンビン時間でしょう。だから、これは基本的に、それを活性と表しているわけですね。やはり、はかっているのはプロトロンビン時間ですよ。

だから、勿論、既出の比色分析ではかるという形にはなっているんだけど、プロト

ロンビン時間だから問題ないですね。具体的なデータが出てくればわかるんだけども。悩ましいですね。今、調べてもらっておりますので、いずれ、今、見たところでは、材料方法のところにはプロトロンビン時間と書いてあって、既出の呈色反応で調べたと書いてあって、その現象の記載のところには数値は、今、表を調べてもらっているんですが、別のところにはプロトロンビン活性の低下という表現があります。実際は投与前の値と、それから、投与後の値というのが比較されているところの個別表は見つかったんですけども、単位がなんとも書いていないので、ちょっとわからない。

どうでしょう、ちょっと別の形で、この方法自体を調べた上で評価しなければわからないですね。

○吉田専門委員 私、見てみます。

○鈴木座長 ちょっと見てくれますか。それについては、引用論文があるんですけども。

○吉田専門委員 続けていただいて。

○鈴木座長 ちょっとごちゃごちゃするので、委員に調べてもらっている間に、それでは24 か月の方と、ラットの慢毒、発がんの話です。

○高木専門委員 その前に、先ほど精細管の萎縮のところですけども、有意差は156 ページの表6を見ていただくとないんですが、グレード別に見ると、154 ページの下4分の1のところに書いてありますけれども、750 及び1,500 ppm 群では精細管萎縮の頻度に軽度増加が認められた。精細管萎縮は対照群及び低用量群にも観察されたが片側性で、少数の精細管の変化、グレード1だった。

一方、750 及び1,500 ppm 群では対照群よりもやや多くの精細管に変化、グレード2が観察され、1,500 ppm 群の2例と750 ppm 群の1例は両側に見られたということから、申請者は、この精巣750 と1,500 ppm 群は精細管萎縮の頻度増加が認められたと結論して、それをNOAELを取るのに使用しております。

ですから、有意差はないもののグレード付けをすると差が出ると。それで両側性であるというところが。

○鈴木座長 非常に問題だと思うんですけども、対照群にも類似の変化があって、例えば156 ページの表の辺りで精巣の所見を見ると、どの群にも4分の1ないし4分の2の発生があって、精子細胞の細胞化なんていうのはコントロールが一番高いというようなことからすると、ちょっと薬物の影響かどうか判定するのは非常に難しいと思うんですね。

だから、NOAELを設定する際に、このことが根拠になったんではたか。違う影響ではなかったかな。プロトロンビンでは出ていなくて。

○高木専門委員 それ以外に、体重の減少、それから摂餌量の減少と、もう一個ありますけれども。

○鈴木座長 ちょっと待ってください。そうすると、表6にNOAELの設定根拠になった所見というのは入っていないんじゃないですか。

○木下課長補佐 750 ppm の尿素とクレアチニンは有意差があったので、それを拾ってお

ります。

○鈴木座長 それがあって、そうすると雄雌で 150 ということになると。それ以外には、あまり注目すべき変化というのは病理所見としてもとるべきものはなかったということですね。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 これはどうでしょう。神経質に、記載は確かに 154 ページ以下表 6 に、行われた病理所見が示されているんだけど、精細管の萎縮については、そのほかに認められた病理組織学的変化はということで、わからない書き方がしてありますね。上に精細管の萎縮の所見は書いてあって、何々で見られたと書いてあるんだけど、これが薬物投与に起因するものとはその場所では書いていないんですね。

でも、その次のページのところで精巣重量の軽度の減少と、それから、精細管萎縮の頻度増加というのを 750、1,500 でと言っているんで、これは薬物による変化だという意味で書いてありますね。それで、そのほかの変化は偶発性だということになっているんだけど、どうしましょう、廣瀬委員、これはどう考えられますか。

○廣瀬専門委員 体重は特に変わりはないんですね。

○鈴木座長 群によって、特に変化はなかったのではないかな。体重増加量は、いずれの投与群においても対照群と同等であったというのは 150 ページに書かれています。

○廣瀬専門委員 若干、変化している。

○鈴木座長 ただ、対照群にもやはり同じような変化は認められる。それで、グレードの問題からすると、多少、用量によって変化があるかもしれない、あるいは両側性に見られるようなものがある。これは、私は偶発性だと思いますけれども。

○吉田専門委員 一般的に、薬物で出るなら両側性に出ると思います。

○鈴木座長 ただ、精巣の重量低下とかそういったような話のところで書いてあるのが、コントロール群を含めて 4 分の 1 から 4 分の 2 というような記述で出ているから、ここで使ったイヌのコロニーのところ、何かその手の偶発性のものを持ったものかもしれないというふうには思っているんですけど、どうしますか、背景データか何か要求しますか。どのくらいこういうのについて影響があるんだと。でも、それはあれば書きますね。

○吉田専門委員 もし、これを投与による変化だとしなければ、なぜしなかったかという理由を添付していただければよろしいかと。

○鈴木座長 ここではしているんでしょう。

○高木専門委員 しています。

○鈴木座長 だから、しているから、それをそのまま素直に書けばいい、だけど有意差もないところを私たちはどうするかというところで議論をしている。

それで、有意差はないんだけど、さっき言ったようにグレードで見ると用量が増えるとたまたま、たまたまかどうか知らないけれども、高くなっていますとか、両側性に見られるようなものが高濃度の方にありますということになっていますと、そういう話をし

ているんですね。

生殖毒性の方で、215 ページ、表 C、D というのがあるんですけども、精細管の萎縮の発現頻度というのがラットの場合の毒性試験で出てくるんですけども、この辺について、ちょっと話が飛んでしまうんですが、江馬委員から。

○江馬専門委員 ラットでは病理組織学的検査で生殖系への影響がなかったことから、申請者は生殖系への影響はないとしていますし、追試試験でも精子に影響はなかったとしています。

○鈴木座長 繁殖性も影響はなかったということですね。

○江馬専門委員 はい。繁殖性にも影響はありません。

○鈴木座長 そうすると、イヌの方はそういう追加的な話とか機能的な話ではないので、なんとも悩ましいんですけども、先ほどもちょっと議論をしていたんですが、統計的に有意差がない話というのに無理をしてここのところで影響だと、あえて言う必要もないような気はするんですけども。

○江馬専門委員 統計というのは、頻度とグレードを加味した統計ですね。それで影響がなければならないということではないかと思います。

○鈴木座長 グレードの場合のところがどういう、微妙な書き方なんです。百何ページでしたか。

○高木専門委員 156。

○江馬専門委員 グレードを加味して行っていないなら、グレードを加味した統計処理の結果を出してもらったらどうでしょうか。それで判断したら。

○鈴木座長 多分、統計はしていないんでしょう。片側性で少数の精細管変化というのが、これは 750 と 1,500 の話で、対照群と低用量群では変則性で少数の精細管の変化、グレード 1。750 と 1,500 では、対照群よりもやや多くの精細管に変化があった、つまりグレード 2 だと。

それから、1,500 ppm の 2 例と、750 ppm の 1 例、つまり 750 では 2 例中の 1 例がということなんですが、両側性に認められたとしか書いていなくて、これが薬物の影響だここには明瞭には記載がない。だけれども、最終的に 150 ppm を NOAEL とするときの根拠の中の言葉として 750、1,500 ppm で精細管の萎縮の軽度増加が認められたという話なんです。

それで、統計検定は結果がないんですね。統計検定した結果、明らかにということであればそういう書き方はすると思うんですけども。

○長尾専門委員 よろしいですか。

○鈴木座長 どうぞ。

○長尾専門委員 確かに、今、委員がおっしゃったように 154 ページのグレードの件と、それから 155 ページ、特に 155 ページの 5 行目、6 行目の雄ではというところから認められた、これを私は読んでいて、本当に影響があると判断して書いたのか、その判断をこち

らに委ねているのか、あるいはこういうふうに書いた方が評価上安全だという感じで書いたのか、ちょっとはっきりしないんです。

ですから、ここは統計処理と言ったって4群ですね。私、匹数が少ない場合に統計処理がグレードに関してできるのかどうかはちょっとわからないんですけども、これは本当にあると判断して、それで無毒性量をこのようにしているのか、ちょっとその辺がはっきりしないので、この雄での精巣毒性、精巣重量の軽度減少、それから精細管萎縮の頻度増加、これを薬物投与の影響と見るのかどうか、ちょっとその辺、もう一度明らかにしてほしいと。

○鈴木座長 そう言うしかないですか。

○長尾専門委員 これは、こちらでどうこう判断する問題ではないと思います。

○鈴木座長 実際、相当、それでも判断しにくいんだろうけれども、多分、先ほど事務局から話があったように、尿素の増加とかクレアチンの増加が750 ppm以上で認められているのでNOAEL自体は変わらないんだと思うんだけど、精細管の萎縮の問題のところは薬物の影響なのか否かという点についてはちょっとはっきりしないんですね。だから、それはどう考えますかというのをもう一度聞きますか。その上で、NOAELに変更はないということですね、それでいいですか。

○長尾専門委員 ただ、その後の生殖毒性のところの評価にも少し関係してくるかもしれませんが、個人的には、この精巣重量の軽度減少とか、精細管の萎縮、これは薬物による影響ではないというふうに判断しているのですが。

○鈴木座長 頻度からするとね。

○長尾専門委員 そうですね。

○鈴木座長 今のようなところで、とりあえず決着をつけるしかないだろうと。これもちょっとコメントを求めましょう。

それで、先ほど調べていただいていたプロトンビンの件なんです。

○吉田専門委員 英語の報告書を拝見しますと、両方ともプロトンピンタイムとなっています。

○鈴木座長 すると、矛盾する話なんですね。

○吉田専門委員 それで、計測をした機械の種類が3か月と12か月と違うので、表現すればユニットが一つは秒で、もう一つはREL.L又は1というような表現なので、両方ともプロトンピン時間というように訳していただいていた方がよいのではないかと思います。活性というような表現は、英語の報告書からは読み取れませんでした。プロトンピンタイムと、項目に書いてあります。

ですから、最初に鈴木委員がおっしゃった、3か月ではプロトンピンタイムが長くなり、もう一つは短くなっているというようにしかとれないんですけども、どうしても言うならば、申請者へもう一度確認をしたらいかがでしょうか。

○木下課長補佐 ヒトの血液検査などを見ると、国際単位で割って、それに比較して1.

幾つとかいうの見たことがあるんですけども、そういうものではないでしょうか。

○鈴木座長 たまたま、この血液凝固系の話の専門の人がいないんです。だから、ちょっとわからない。

ただ、測定の項目のところで、既出の比色定量をやっているという話だから、そうなる  
と時間ではかっていないんです。それで、確かに項目のところはプロトロンビン時間と書  
いてありますね。だから、ちょっとその辺を神経質に見ないとわからないので、これは聞  
く方がいいのではないかなと思うんですけども。

○吉田専門委員 ただ、3 か月は単位は秒に。

○鈴木座長 最初の方はそうでしょう。それは明らかなんですけれども。

○吉田専門委員 聞いてみた方がいいかもしれませんね。意味が違う。

○鈴木座長 ちょっと具体的に説明してほしい。活性なのか、時間なのか、どのような方  
法ではかっていて、活性と時間との関連がどういう関係になっているのかというのを説明  
してもらった方がいいような気がしますね。

正確を期するためにそういう形にして、それでないとちょっと判断つかないですね。で  
も、それでも悩ましいのが、いずれも、その対照に対して 10% 前後の変化でしかない。そ  
れで、出血傾向が非常に強まっているとか、肝機能の具合が悪いとかというような話にな  
るのかということとは思うんですけども。

一応、聞いた上で判断をするということにします。プロトロンビン時間です。

○木下課長補佐 亜急性のところを絡めて比較検討するということですね。

○鈴木座長 はい、絡めてお願いします。

それで、結局、ラットの 24 か月にまだ入っていないんですね。それでは、そこから。

○高木専門委員 SD ラット( 1 群雌雄各 80 匹 ) を用いた混餌による 24 か月間慢性毒性 /  
発がん性試験が実施されています。

投与量は、雄で 10、30、500、1,500 ppm。雌で 10、30、1,000、3,000 ppm となっ  
ております。

表 7 の方に、非腫瘍性の病変の一覧表があります。3,000 ppm 投与群の雌では、体重減  
少、ヘマトクリット値増加、好酸球比増加、リンパ球数増加、クレアチニン増加、A / G 比  
減少、血漿ナトリウム増加、心臓重量減少、肝比重量増加、肝変異細胞巢が見られており  
ます。

1,500 ppm 投与群の雄では、摂水量増加、ヘマトクリット値増加、血漿尿素増加、クレ  
アチニン増加、GOT 増加、ALP 増加、甲状腺比重量減少、腎リンパ球浸潤増加、慢性腎症の  
増加。

1,000 ppm 以上投与群の雌では、赤血球数増加、リンパ球比減少、好中球比増加。

500 ppm 以上投与群の雄では、リンパ球比減少、好中球比増加、血漿ナトリウム減少。 30  
ppm 以上投与群の雌では、甲状腺比重量増加。

10 ppm 以上投与群の雌では、副腎比重量増加が認められております。

1,000 ppm 以上投与群の雌で見られた赤血球数増加、リンパ球比減少、好中球比増加並びに 10 ppm 以上投与群雌で見られた副腎比重量増加と、それから 50 ppm 以上投与群の雌で見られた甲状腺比重量増加は組織学的所見も観察されず、背景データの範囲内であったことから投与によるものとは考えなかったとしております。

その他の変化についても、3,000 ppm 群の雌の体重変化、1,500 ppm 群の雄の摂水量増加以外は用量相関性がなく、あるいは変動の程度が小さいことから毒性学的に関連するものとは考えられないとしております。

それから、雌で認められた変異細胞巢のほとんどが明細胞性の細胞巢であったということです。

それから、1,500 ppm 投与群の雄で見られた腎臓の変化は $\alpha$ 2U グロブリンの蓄積によるものとしております。

それから、腫瘍性病変は下の表 8 にまとめられておりますけれども、脳の悪性星状膠細胞腫が雄で 50 例中 2 例で有意に増加しております。

それから、皮膚と皮下脂肪腫が同じく 1,500 ppm 群の雄で 3 例と有意に増加しております。

ただし、これらの増加はいずれも背景データの範囲内であって、投与に関連するとは考えられないとしております。

この結果から、無毒性量は雄で 500 ppm、雌で 1,000 ppm と結論しております。

○鈴木座長 追加して説明されるようなところはございますか。

発生毒性とのつながりとか、そういう点で矛盾する話はないんですね。

○高木専門委員 細かいことですが、脳の星状膠細胞腫の発生率が背景データ範囲内ということですが、ラボの背景データは 0~3.3%。これに関しては、この表 8 では 50 例中 2 例で 4%ですから少し超えていますけれども、文献の背景データというか、文献データでは最高で、SD ラットでは 6%という報告があるので、背景データ内であるというふうに結論しております。

○鈴木座長 そうすると、発がん性といえますか、腫瘍という点では催腫瘍性はこの剤にはないとして問題はないですね。ラットはそう大きな問題はない。それから、 $\alpha$ 2U グロブリンの話の問題も、雄については亜急性の話と延長線上で考えられることであるということとでいいですね。

それでは、マウスの方を。

○高木専門委員 ICR マウス(1 群雌雄 60 匹)を用いた 78 週間の発がん性試験が実施されております。

投与量は、5、20、500、1,250、2,500 ppm です。

非腫瘍性病変に関しては、表 9 にまとめられております。

腫瘍性病変に関しては、表 10 で肝臓に腫瘍が見られておりまして、500 ppm の雄雌で肝細胞腺腫が有意に増加しております。

それから、肝細胞癌が雄の 2,500 ppm 群で、それから雌では 1,250 と 2,500 ppm 群でそれぞれ有意に増加しております。

変異細胞巢に関しては、雄では 1,250 ppm 群以上で、雌でも 1,250 ppm 群以上で有意に増加しております。

この結果から、無毒性量は 20 ppm であるとしております。

○鈴木座長 実際には、この問題は催腫瘍性といいますか、その辺についてはどういうふうに考えたらよいということになるのでしょうか。24 ページの表 10 の解釈ですね。

○高木専門委員 催腫瘍性に関してはあるということで、そのメカニズムに関しては後の方の「13. その他の試験」のところの、特に 2, 3 だと思うんですけども、肝細胞の増殖能、それから、肝臓のアポトーシスの組織化学的検査が実施されておりまして、この剤によって肝臓のアポトーシスが誘導される。それに伴って、肝細胞の再生が増加して、その繰り返しのることによって、その間に DNA の変異が生じることによって。

○鈴木座長 がん化すると。

○高木専門委員 がん化する。それで、変異原性については後で出てくるとは思いますけれども、一応、陰性なので、ノンジェノトキシックな発がんであると。

○鈴木座長 わかりました。

そうすると、ここの試験からはマウスでは肝細胞について発がん性が認められるということにはなるわけですね。そう解釈していいわけですね。

そうすると、31 ページの「表 13 各種試験における無毒性量」のところが、「発がん性は認められない」と書いてあるのは、どういう。

○木下課長補佐 間違いです。

○鈴木座長 間違いですね。これは何も書かないということですね。

○木下課長補佐 はい。

○鈴木座長 そうしますと、病理の委員方、これについて何か御追加ございますか。

○廣瀬専門委員 以前審議したときに一件落着ということになっていきますので特に問題はありませんが、先ほど説明があったように、酵素誘導がフェノバルタイプに似ているということに加えて肝細胞の障害性が関与しているということです。

ただ、肝細胞の障害性については、どうして起こるのかはわからない。一応、酸化ストレスの関系の試験を行っておりますけれども、結果は陰性で酸化ストレスの原因ではないということです。ですから、これ以上、特にやることはないのではないかと思います。

○鈴木座長 要するに、遺伝毒性もないしということですね。わかりました。

それでは、生殖発生毒性を。

○江馬専門委員 ラットの 2 世代繁殖試験が 10、30、それから飛んで 1,000、2,500 ppm の投与量で行われていまして、2,500 ppm では体重増加抑制等いろいろな影響が出てきていまして、1,000 ppm 以上で雄の尿細管硝子滴沈着等が出ています。

児動物では、1,000 ppm 以上で体重への影響が出てきていまして、NOAEL が 30 ppm とな

っています。精子の運動性の低下が 10 ppm 以上で出ていまして、それから、30 ppm 以上で胸腺重量の変化が出てきていますが、これらは投与に関連した影響ではないとしています。追試試験も含めまして、投与に関連した影響ではないというふうに結論しています。

私はコメントありませんが、長尾委員の方からあれば。

- 長尾専門委員 私の方も、この 2 世代繁殖試験は別にコメントはありません。
- 鈴木座長 先ほど、イヌの精巣の変化のところと併せて議論をしたのですけれども、もう一度確認しますが、ラットの生殖試験で見られたものについては、そこに書いてあるように、特に形態の変化もないし、受精率の低下もなかったので問題はないだろうとする見解で問題はないということです。
- 江馬専門委員 はい。投与に関連した形態が病理組織学的な変化もない。それから、実際の交尾行動自体影響がないということです。
- 鈴木座長 わかりました。

それでは、発生毒性のラットとウサギのところ、何か。

- 高木専門委員 生殖発生の専門ではないんですが、この F0、それから F1 で精子運動能の減少が認められていて、その追試試験では 28 ページのラットに 10 週間投与すると、精子の運動能に影響はなかったということで、これはこのとおりだと思うんですが、F1 の方の精子運動能、あるいは精巣重量の方の減少に対するところの追試というのはなされていないので、F1 に関してのまだちょっとグレーなというか、完全にネガティブと言い切っているのかどうかというのはちょっと疑問になったんですけれども。
- 鈴木座長 どうぞ。
- 江馬専門委員 その前に、精子の運動性の変化は、非常に個体差が大きいということと、それから精子のほかのパラメーターにも影響がなかったということから 2 世代繁殖試験でも投与の影響ではないという判断をしましたが、念のために追試試験をやったということだと思います。その結果、P 世代に当たる動物に影響はなかったということです。

総合的に判断して、2 世代繁殖試験で見られた精子への影響は投与の影響ではないという判断がされております。

- 鈴木座長 具体的に言うと、219 ページの表のところに精子検査の項目があって、親の世代と F1 の世代での精子運動率というのが数値になっているんですけれども、ゼロのところの数値が非常に低いし、やはり測定上の何かの問題があるというふうに私は見るんですが、親の世代についてやり直したところ、今度は差がなかったという成績が得られたということからすると、F1 で見られた問題がグレーというよりは、やはり測定上の問題がかなり大きくて、偶然にこういう精子の運動性が低いという結果が得られたんだと解釈して悪くはないというふうには思います。

江馬委員、あるいは今の点について、もうそれ以上いいですね。

- 高木専門委員 はい。
- 鈴木座長 それでは、発生毒性をお願いします。

○江馬専門委員 ラットの発生毒性は、一番高い用量の 750 mg/kg で活動量の低下等が出ていまして、200 mg/kg 以上で体重への影響、摂餌量への影響が見られております。

胎児につきましては、一番高い投与量の 750 mg/kg で低体重、あるいは骨格の変異、あるいは化骨不全等が観察されておまして、これらの結果から無毒性量は母体で 30 mg/kg、胎児で 200 mg/kg と判断されております。催奇形性は認められないということになっておりますが、長尾委員。

○長尾専門委員 いや、私からもコメントないです。結構です。

○江馬専門委員 ウサギの催奇形性試験では 150 mg/kg で、出血だろうと思いますが、膣からの血液様の物質が観察されておまして、体重減少、それから 50 mg/kg でも体重と摂餌量に影響が見られております。

胎児動物では、一番高い投与量で低体重、それから、骨格の変異、あるいは化骨不全が見られております。

これらの結果から、無毒性量は母体で 15 mg/kg、胎児で 50 mg/kg、催奇形性は認められないという結果になっております。

○鈴木座長 長尾委員、よろしゅうございますか。

○長尾専門委員 はい。

○鈴木座長 細かいことですが、たたき台 25 ページの「妊娠ロシアンウサギ」となっているんですが、これは「ン」が要るんですか。

○江馬専門委員 ロシアンとスペルアウトされていたので、そう書いていたわけです。

○鈴木座長 本当は、どうなんでしょうか。実験動物では。

○江馬専門委員 以前はこう書いていたように思います。

○鈴木座長 それでは、そう問題はないですね。

大変お待たせしました。太田委員、遺伝毒性の方を。

○太田専門委員 遺伝毒性につきましては、表 11 にまとめてあります。

細菌を用いた復帰突然変異試験、それから、チャイニーズハムスターの培養細胞を用いました遺伝子突然変異試験と染色体異常試験。

それから、先ほどお話ありましたように、マウスで肝細胞腫瘍があるということで、遺伝毒性の方でもラットとマウス、それぞれの肝初代培養細胞を用いまして不定期 DNA 合成試験をやっております。

それから、*in vivo* の試験としましては、マウスを用いた小核試験。いずれも結果が陰性となっております。ということで、この原体に遺伝毒性はないと考えてよろしいかと思います。

それから、代謝物 B でありますクロチアニジンについても復帰突然変異試験をやっており、試験結果は陰性となっております。特に問題ないと思います。

○鈴木座長 そうすると、遺伝毒性的には問題がないということですね。

「13. その他の試験」についてのところ、先ほど大筋説明はあったのですけれども、発

がんが絡むところが最初の①から④までのところなんですけど、再度、もう一度説明していただく方がいいのか、どうでしょうか、あれで足りているという形で終わってもよろしければ。

○廣瀬専門委員 特にあえて、説明する必要があるあればあれですけども。

○鈴木座長 マウスで発がんが見られるんだけれども、遺伝毒性はない。それで、薬物代謝酵素の誘導があってフェノバルビタールに類似するものであるというようなこと。

それから、肝細胞増殖能の検討の問題があって、BrdUの標識率増加がある。

それから、アポトーシスの件も、勿論これがあって、そうすると何らかの形で傷害性あって、その後増殖するんだろうということで、その傷害性に関しては過酸化物質についての話がやられているんだけれども、これについてはあまり明瞭な変化が、確定的な影響がつかまなかったということなんですかね。

だけれども、そのような形で何か傷害性あって、次に続いて増殖が起こるというふうに考えるしかないだろうということで、それ以上の話を要求しても恐らく答えが見つからないだろうと。ですから、一応、閾値があるだろうと思われる変化だという形で、ここの委員会ではよいということになると思います。

それから、「(2)ラットの精子に対する検討(ラット)」も、先ほど話があったというふうに思います。

免疫毒性に関する問題については、まだ話できていないんですが、生殖の方から。

○江馬専門委員 胸腺重量の変化が30 ppm以上で出ておりましたことから投与の影響が考えられたわけです。変化は背景データの範囲内であったということではありますが、それに関して追試を行って免疫学的に検討したところ、投与の影響はなかったという結果です。

○鈴木座長 わかりました。それらについて特に御追加することは。

どうぞ。

○高木専門委員 記載のことなんですけれども、「②肝細胞増殖能の検討(マウス)」のところ、肝細胞のBrdUのデータというか、記載がないので、それを入れていただくようお願いします。BrdUを測定して、その結果、増殖があったというふうな結論だと思うんですけども、その肝心のBrdUについて何も触れていない。

○鈴木座長 27ページの②にありますね。

○高木専門委員 失礼しました。古いバージョンを見ていました。

○鈴木座長 大丈夫ですね。

○高木専門委員 新しいバージョンではありました。

○鈴木座長 新しいバージョンでは大丈夫だと思います。古いバージョンだったようですね。

○高木専門委員 済みません。

○鈴木座長 特にないですね。

○高木専門委員 ないです。

○鈴木座長 そうしますと、総合評価といろいろ出てくるところがあるんですけども、どうでしょうか。これは、コメント幾つかもらってからもう一度やり直す方がよろしいんでしょうか。

○木下課長補佐 それで結構です。

○鈴木座長 それと、一応、31ページの表13のところだけは、一応修正するべきところは修正しておいた方がよいと思うので、確認します。

31ページの「表13 各試験における無毒性量」のところですが、マウスのところが「備考」で「発がん性は認められない」と書いてある部分、これは削除。

それから、ラットの90日間亜急性毒性試験の雄のところのNOAEL、「無毒性量」が17.64 mg/kg というふうになります。

それと、一番下のADIのところが大幅に変わってまして、「ADI設定根拠資料」というのが2世代繁殖試験になります。

動物は「ラット」。

2世代のところですが、期間は書かない。それで、混餌経口でよくて、「無毒性量」が1.84。

発がん性とか、子どもに対する影響というのは認められませんから、「安全係数」は「100」のままでよくて、そうすると、ADIが0.018になります。

そこまでの修正は、とりあえず今日の議論のところで指摘されたところだと思います。最終的な総合評価のところは、恐らく現時点でお気づきの点があればしていただかなければいけないと思うんですが、いずれにしても、コメントに対する回答が返ってきて、例えばプロトンピン時間等との問題点がどんなふうになるかとか、いろんなところを見た上で、もう一度若干修正しなくてはならないところが出るかもしれませんから、今日のところは特に大きな問題が指摘されれば別ですが、なければ、これはスキップしたいというふうに思います。

本当は2つやる予定だったんですが、時間的には大分オーバーしてしまったので、今日のところは1剤だけということになります。残念なんですが、これで今日の審議は終わりたいというふうに思います。

事務局の方からお知らせ等ございますか。

○木下課長補佐 次回ですが、予定では9月1日水曜日2時からを予定しています。

○鈴木座長 ということで、どうも御苦勞様でした。これにて会議を終わりにいたします。