

食品安全委員会 農薬専門調査会

評価第四部会 第1回会合議事録

1. 日時 平成22年9月14日(火) 14:00~16:30

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(シクラニリド及びシヘキサチン)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)

西川座長、太田専門委員、川口専門委員、代田専門委員、根本専門委員、
山手専門委員、與語専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、長尾委員、野村委員、廣瀬委員、見上委員、村田委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、佐藤課長補佐、
高橋評価専門官、山下専門官、磯技術参与、鈴木技術参与

5. 配布資料

- 資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧
- 資料2 シクラニリド農薬評価書(案)(非公表)
- 資料3 シヘキサチン農薬評価書(案)(非公表)
- 資料4 審議農薬の論点整理ペーパー(非公表)
- 参考資料 アゾシクロチン農薬評価書(案)(非公表)

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

では、ただいまから「農薬専門調査会評価第四部会(第1回)」を開催いたします。

本日は評価第四部会の先生方8名に出席いただいております。食品安全委員会からは6名の先生方に出席いただいております。

では、以後の進行を西川座長にお願いしたいと思います。

○ 西川座長

それでは、議事を進めます。本日の議題は「(1) 農薬(シクラニリド及びシヘキサチン)の食品健康影響評価について」であります。

評価部会で審議する農薬は、あらかじめ幹事会でその特徴などを踏まえつつ、審議をお願いする評価部会を決めています。6月28日の幹事会で、この2剤は評価第四部会での審議を依頼されました。また、評価部会では1回に1剤の審議を原則としておりますが、今回の2剤はいずれも旧確認評価第二部会で過去に審議されており、今回、再度審議いただくものでございます。一度審議が終わった部分もありますので、今回の部会では2剤を審議したいと考えております。どうぞよろしくお願いいたします。

本日御出席の親委員の先生方におかれましても審議に御参加いただき、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと思っております。

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

事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、机上の資料をお願いいたします。上から順に議事次第、座席表、専門委員の名簿になります。

資料1「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2「シクラニリド農薬評価書(案)(非公表)」。

資料3「シヘキサチン農薬評価書(案)(非公表)」。

シクラニリドとシヘキサチンの論点をまとめた資料が資料4になります。

そのほかにシヘキサチンの参考資料といたしまして「アゾシクロチン農薬評価書(案)(非公表)」がございます。

そのほかに机上配付といたしまして、シヘキサチンの追加資料で、1枚目が横になっている資料です。

以上でございます。

○ 西川座長

不足等はございませんでしょうか。なければ議題1に入りたいと思っております。

農薬シクラニリドの食品健康影響評価について、その経緯を含めて、事務局から御説明をいただけますでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

それでは、資料4の1ページ。この剤につきましては、旧確認評価第二部会で御審議いただきまして、ADIが決定されております。7月の幹事会に評価結果を報告いたしましたところ、ラットの長期毒性試験のところ、検定について幹事会の先生方からいろいろと御意見がございました。シクラニリドにつきましては評価書評価ということで、もともと海外の評価機関で作成いたしました評価資料しかございませんで、基の詳しいデータまで

たどり着くことができない剤となっております。

資料 2 に戻っていただきまして、今回、事前に先生方からいただきましたコメントを中心に御説明いたします。

5 ページ。要約部分で西川先生、與語先生よりコメントをいただいております。西川先生のコメントにつきましては、後ほどの食品健康影響評価部分、ラットの長期毒性試験部分と一緒の内容でございますので、その部分での御審議をお願いいたします。

與語先生から植物性調整剤の後に「枯凋剤」を入れてはどうかという意見をいただいております。枯凋剤につきましては、6 ページの 30 行目に「7. 開発の経緯」がございますが、31 行目に書いてございます。要約のところは食品健康影響評価の内容をできるだけ入れるという趣旨で書いておりますが、ここに入れるかどうかの確認をお願いしたいと思います。

15～16 ページに「(2) 2 カ月間慢性毒性試験／発がん性併合試験 (ラット)」がございます。ここでは旧確認評価第二部会のときに 60 匹ではなくて 50 匹で、カイ二乗検定を用いまして、部会で独自に検討を行ったことを記述しております。それにつきまして、幹事会の先生方、今回は西川先生の方から 16～21 行目にコメントをいただいております。

16 ページの表 11。この試験で認められました変異肝細胞巣、肝細胞腺腫、肝細胞癌の発生頻度の表につきましても本文と併せまして、60 匹で認められた発生頻度につきましての表に西川先生からコメントをいただいております。

17 ページ。表 12「2 世代繁殖試験 (ラット) で認められました毒性所見」ですが、代田先生から児動物の最高用量 1,000 ppm で雄雌という修文をいただいております。

19 ページ。食品健康影響評価の部分です。13～20 行目まで西川先生のコメントをいただいております。先ほどのラットの長期の毒性試験の部分と関連いたしますので、その御議論をいただいた後にここの修文も御審議いただきたいと思っております。

21 行目のところで修正がございます。「各種毒性試験の結果から、食品中の暴露評価対象物質」となっておりますが、「食品中」ではなくて「農作物及び畜産物」という言葉に修正をお願いいたします。幹事会の方で植物代謝の上路先生から、何と何について暴露評価対象物を明確に決めたのかということがわかるように書き分けてくださいという御用件がございまして、幹事会の先生方から了承をいただいておりますので、こういう修文を部会の段階からもしてくださいということになっております。

先生方から事前にいただいたコメントは、以上でございます。

○ 西川座長

それでは、いただいたコメントについて、最初の方から議論をしていただきたいと思います。

まず 5 ページの要約で與語先生の方から、植物成長調整剤の次に「(枯凋剤)」を加えてはどうかという御意見があったのですが、事務局から御説明があったように、要約の中ではできれば簡略化した記載をしたいということですのですけれども、與語先生、いかがでしょ

うか。

○ 奥語専門委員

事務局の修文のとおりで結構です。

○ 西川座長

続きまして、15 ページ「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の「(2) 23 カ月間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)」についてです。16 ページの表 11 にまとめがありますが、実際に評価書にある検査動物数ではなくて、2 年後に最終と殺した動物だけの動物数で評価したらどうかという前部会での意見があつて、当初 60 匹での評価を 50 匹に直したということです。これは私がコメントしたのですが、そうすると幾つか矛盾点が出るのがわかりました。

1 つは、その母数となる検査動物数ですが、恐らく死後変化が強くて、組織検査ができないという動物もあるでしょうし、ここに挙げられている各病変についても 1 年後のサクリフェイスのときに出てきた可能性も勿論否定できないわけで、いろいろな不確実要素が想定されるわけです。

もう一つは、変異肝細胞巣についても 60 匹のときの数値はそのまま掲げられているのですけれども、これを 50 匹にした場合にこの数値にしても恐らく変更があることが想定されるわけです。したがいまして、これについては元の表に戻して、最高用量の 4 匹に対してコントロールの 60 匹中 0 匹を検定しますと有意差はないわけですので、そういう意味から確かに増加傾向はあるのですが、元の動物数を変更してまで独自に検定して、オリジナルの評価書の結果を変更するようなことは避けた方がいいのではないかというのが私の意見です。

御意見をお願いいたします。

○ 山手専門委員

これは実は前回の委員会で、60 をむしろ 50 にした方がいいのではないかと言ったのは私が提案させていただいたものです。基のオリジナルの海外評価資料を見ると、93/196 ページに、60 匹のうち明らかに 10 匹はインタリムでサクリフェイスしていると。これは 12 か月で処分されているということ。

今、座長が言われましたように、確かに 12 か月以内でもいろいろな病変が出る可能性はあるのですけれども、やはり発がん性試験で実際に用いたメインスタディー、これは 24 か月になっていますので、このときに用いられた 50 匹を母数として考える方がより科学的ではないかということで委員会では提案して、その方向で行きましょうという御意見をいただいて、こういう表になっていきさつがあります。

今の議論のポイントになるのですけれども、となると、できれば個々のデータになりますか。要するに 12 か月以内で死亡した 10 例で肝細胞変性巣や肝臓の腫瘍が何例であったかということ。それ以外の残り 50 匹ではどれくらいの発生があったか。

事務局、この表で行くと追えることができるような気がするのですけれども、追えなか

ったですか。私ももう少し見てくればよかったですけれども、最後の表を見ていると追えるような気がします。もしそこがクリアーになって、12か月以内の10匹にほとんど病変がないという状態でしたら、あるいは全くないという状態でしたら、母数は50で評価するのがより科学的ではないかという気がいたします。

もう一点は、母数にした60ですけれども、これは確かに海外評価書には60で評価された表が載っています。そのときに気になったのは、統計学的には評価していないという一文が書いてあるんです。これがどういう意味合いがわからなかった。むしろ60であっても、例えば肝臓のコンバインド腫瘍が4例。これは統計学にはある程度きちんと評価したものが海外の評価書にあってしかるべきではないかと思ったのですけれども、あえて「not calculated」と書いてありますので、疑うわけではないですが、逆に言えば、よって、これはきちんと50を母数に統計処理をすべきではないかということでその当時委員会で意見をさせていただき、実際にカイ二乗でしかやっていませんけれども、有意差が出たと。そこら辺を考えるとたとえ海外の評価書であっても、この委員会独自の科学的評価をするという意味では母数は50、死亡の状況はわからないので単純なカイ二乗という前提条件で有意差があったと。そのような方向でまとめていただいたものです。

以上です。

○ 西川座長

今の点について、事務局からありますでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

基の評価書の方には、死亡率という形で何%死んだかというのがわかるのですが、どの段階で何匹というのは、そこまで詳細な記述はございません。

○ 山手専門委員

例えばインタリムとか10例の中の病変がどういう病変があったかという表はなかったですか。あれば非常にわかりやすいのですけれども。

○ 西川座長

私もそれなりにざっと見たつもりですけれども、そういう表はなかったように思います。

○ 佐藤課長補佐

表もございませんし、死亡率の方も23か月後。本当に最終のときの死亡率はわかるのですが、1年以内の死亡率の記述はないです。

○ 山手専門委員

118/196 ページに肝臓の病変が幾つか、アデノーマとか載っていますけれども、母数は確かに60になっていますね。そういう意味では、その10例と50を分けるのは、この評価書では難しいという印象です。

○ 西川座長

1年後に中間と殺した10匹のデータまでさかのぼれないということですので、事実上事実として増加傾向があった。仮に肝発がん性があったとしても遺伝毒性がないから閾値は

想定できるというような方向で行きたいと思えますけれども、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

議論はずれるのですけれども、これはインタリムの 10 を入れて母数を 60 にすることは、普通は評価をするんですか。そこは確認をしておかないといけないかと思えます。

○ 西川座長

厳密にはまずいと思えますけれども、そういう評価しかしていないのでやむを得ないとしか言いようがないです。先ほど山手先生から御指摘のあった報告書の中で矛盾した記載があります。例えば 106/196 のディスカッションのところに発がん性はないと書いてあるのですが、その下の 17 ページの下から 2 つ目のパラグラフには、アデノーマとカルチノーマを併せた、その頻度が有意かどうかは別として、単に増加したということは書いてあります。したがって、こういう全体のニュアンスを含めて増加傾向があったみたいになりたいと考えたわけですが、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

前回の委員会でもこの母数について問題になりましたし、今回もう一度審議し直せということで幹事会の方から出てきて、この場所で今、座長が言われましたように、この母数の扱いで、実際に海外の評価書での矛盾点は議論していただいたということで議事録に残りますので、今、提案していただいた座長の方向で私はいいと思えます。

○ 西川座長

それでは、一応この点は解決したということで、次に進みたいと思えます。

次は評価書の 17 ページの表 12 に代田先生から、雄雌の区別を付けてはというコメントです。代田先生、御説明をお願いします。

○ 代田専門委員

御説明いたします。表を見せていただきましたときに、100 ppm 投与群のところでは肝比重量の増加、肝絶対重量減少ということがそれぞれ出ておりました。これがどういう意味があるのかを、このまま読んだときに矛盾した結果になっていますので、矛盾ではないのですけれども、読み取りにくいと思いましたので、性差が性別で違っているのだということがわかるようにした方が意味がよく通じるのではないかと思ひまして、通常は性別は入れないのですけれども、ここは括弧書きで入れてみました。

○ 西川座長

確かにこの方がわかりやすいと思えますが、御異論のある方はお申し出いただきたいと思ひます。

よろしいですね。では、この形にさせていただきたいと思ひます。

今度は 19 ページです。毒性試験の主な影響はどこにあったかということが一つだと思ひますけれども、これは要約のところでは体重増加抑制及び肝臓、括弧して肝細胞壊死等にして、食品健康影響評価のところでも同じ文言にしたのですが、これについてはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

とりあえず、こういう形にしたいと思います。あとは最後に ADI の設定ですが、これは前回までの部会の結論と変更はないということで、ラットの繁殖試験における最小毒性量 1.9 mg/kg 体重/日に対して無毒性量ではなくて最小毒性量ということで安全係数 300 を適用して、ADI 0.0063 mg/kg 体重/日ということにしたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 西川座長

それでは、お認めいただいたということですので、ありがとうございました。今後ですが、本日の審議を踏まえて、シクラニリドの ADI につきましては、0.0063 mg/kg 体重/日と設定することを農薬専門調査会の審議結果(案)としたいと思います。

それでは、ちょっと休憩に入るのは早いですね。

○ 佐藤課長補佐

あと 30 分くらい続けていただければと思います。

○ 西川座長

わかりました。引き続き、2 つ目の剤についての審議に進みたいと思います。その経緯を含めて、事務局から御説明いただけますでしょうか。

○ 高橋評価専門官

資料 3 のシヘキサチンを説明させていただきます。参考資料として置かせていただきましたアゾシクロチンでございますが、こちらは既に 2009 年 3 月 2 日に旧確認評価第二部会で御審議いただきました。評価結果としましては、アゾシクロチン及びシヘキサチンを暴露評価対象物質として 0.0026 mg/kg 体重/日という ADI が決まっております。

審議を含めまして、資料 3 の 3 ページに基づきまして、御説明をさせていただきたいと思います。

審議の経緯でございますが、本剤につきましては 2005 年にポジティブリスト制度に係る暫定基準が告示されております。2007 年にインポートトレランス申請。こちらの残留基準でございますが、後ほど出てくるのですけれども、告示当時の値としましては不検出という値になってございます。その経緯としましては、平成 6 年の薬事・食品衛生審議会の中で催奇形性に関する考察が不十分であるというようなことから、そういった結論になっていると聞いております。

2007 年 10 月にこちらのインポートトレランス申請と併せて暫定基準の食品健康影響評価についての要請がございました。それが横紙、シヘキサチンの追加資料という表にグラフが書いた資料の 1 枚めくっていただきましたところに、食品健康影響評価についてという公文を添付させていただいております。

あまりこういう資料をお付けしたことはないのですけれども、1 枚めくっていただきまして、番号がなくて恐縮ですが 3 ページ。こちらが暫定基準に係る諮問でございます。こちらがアゾシクロチン及びシヘキサチンという形で諮問が来ております。恐らくその経緯

でございますが、分析の中で JMPR 等の資料を見る限りでは、分離して分析がされていないという結果がございます。後ほど総合的な ADI についても御議論をいただくことになるかと思っておりますけれども、後ほどその辺は御説明させていただきたいと思っております。

資料 3 の 6 ページで、本剤の概要でございます。構造としましては 6 に示したような形でございます。アゾシクロチンの方はこの OH のところトリアゾール環が付いたものでございまして、アゾシクロチンの代謝物がこのシヘキサチンという関係になってございます。

「7. 開発の経緯」でございます。そこにありますとおり、シヘキサチンは有機スズ化合物でございます。アゾシクロチンがシヘキサチンとトリアゾールに分解することによって生成するもので、農薬としても使われております。日本では 1987 年に登録が失効しておりますが、2005 年の JMPR で ADI が設定されまして、それを根拠にインポートトレランス申請によって基準値をつくってほしいというような要請が来ております。米国でも 2005 年に評価がされているようございました。

この後は今回 2 回目の審議ということになりますので、主に前回いただきましたコメント、今回いただきましたコメントを中心に御説明させていただきたいと思っております。

7 ページ。今回、根本先生からいただいたコメントでございます。標識の放射性のスズについての同位元素の特定でございますが、当初 ^{119}Sn となっていたのですけれども、前回の審議のときに ^{119}Sn は安定同位体であることからということで ^{113}Sn に修正をしたのですけれども、JMPR の資料等を確認しますと、すべて ^{119}Sn になっています。

まず最初に評価書をお送りしたときに、根本先生から 11 行目からのコメントをいただきまして、その後、事務局から報告書のまた根本先生にお送りして御確認いただきました。その後、7~8 ページについて、根本先生からコメントをいただいたという経緯でございます。

修正をした点といたしまして、8 ページでございます。これは前回、玉井先生からこの剤の特徴として、 T_{\max} のピークが 3 つあるということに記載した方がいいというコメントがございましたので、それを反映したものが 12 行目以降の修文となっております。

9 ページ以降、事務局追記という形で修文させていただいておりますのが、最近の評価書等にならって書いたもの。少し言葉を足した方がよりわかりやすいという観点から一部修正をさせていただいております。動物代謝はほぼ前回御審議いただいた形でございます。

14 ページ。前回の審議の際、玉井先生から 13 ページにございます試験の 8 行目から「a. 血中濃度推移-1」でゼロという群が設定されている意味合い。投与量が不明であるということに対してのコメントをいただいているのですけれども、評価書、インポートトレランス申請に際してメーカーから出された資料には、このデータの記載はございませんでしたので、海外資料のみの記載ということで、これ以上は情報がないという状況でございます。

19 ページの下のところ、與語先生から作物残留試験に関するコメントをいただいております。コーヒー豆、もしくは生豆かということでのコメントですけれども、メーカーからの資料を確認しましたところポルトガル語でございまして、翻訳ソフト等を駆使してみ

たところ、サンプルがコーヒーと、そこまでしかわからない状況でございました。

動物体内運命試験、植物等は以上でございます。

○ 西川座長

それでは、同じように最初の方から行きたいと思います。

まず最初は 7 ページの Sn の表記です。根本先生からコメントをいただいて、根本先生の最終的な御意見はいろいろ問題があるので、放射性 Sn という記載ではどうかと書かれておりますけれども、御意見をいただきたいと思います。

○ 根本専門委員

説明させていただきます。長々と書いて申し訳ないのですが、前回のときに ^{119}Sn というのは安定同位体であるから放射線を出さないから、これを使って代謝等を測ることはできないということで、その文献に ^{113}Sn というのがあったから、それは放射線を出すものであるということで、 ^{113}Sn と直したわけでありまして。

実はスズというのは非常に同位体が多いものということがわかりまして、 ^{113}Sn は確かに放射線を出すのですが、エックス線を出すということですので、エックス線を測って定量化することは難しいということですので、ほかの同位体はどうかということで調べていただいたところ、 ^{119}Sn は勿論出さないのですが、 ^{119}Sn の準安定なものとか、そういうものが出すことはわかったんです。

実際に測定に使われるものは β 線とか γ 線を出すものしか使えないわけです。そういうものを出すものというのを見たのですが、1970 年の文献にあった半減期 275 日と書かれていたのですが、そういったものもなかったんです。

では、スズとはどういうものかと調べてみましたところ、同位体ですごくあるということで、安定なものもいっぱいあるし、放射性のものもある。準安定なものがある。これが 30 種類近くあるという非常に特殊なもので、1970 年当時に使われていたものは、そういったもののミクスチャーではないかと思われまして、どれかわからなかったんです。これはしょうがないということで、 ^{119}Sn というのは本当は正しくないのですが、アメリカの評価書などで使われておりますから、最初の文献をたどっていけば ^{119}Sn だと書いてあるので、これでやるしかないのではないかと考えております。

○ 西川座長

ほかに御意見はございますでしょうか。根本先生も ^{119}Sn ということで御了承をいただけたと思いますので、この記載で行きたいと思います。ありがとうございました。

次が 9 ページの玉井先生から出されたコメントについてです。8 ページにコメントに沿った追記がございます。要するにピークが複数あったということが書かれていると思いますが、いかがでしょうか。

よろしいようですので、続きまして、事務局追記というのがありますけれども、適宜御覧になっていただいて、万が一問題のあるような箇所がありましたら、その都度、御指摘をいただければと思います。

次が 14 ページの玉井先生から出されたコメントで、投与量が不明であるのではないかなというコメントでしたが、事務局で調べていただいた結果、これ以上の情報は得られなかったということで、やむを得ないということにさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

次が 19 ページの與語先生から出されたコメントについてです。先ほど事務局からの説明にあったように、コーヒーとしか記載のしようがないということでしたので、それよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

このままで結構です。

○ 西川座長

それでは、引き続き、一般薬理試験以降について御説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

20 ページ以降でございます。「8. 急性毒性試験」でございますが、前回までの資料に死亡例の記載をしておりませんでした。最近の評価書ですと死亡の認められた用量を記載しておりますので、そこを追記させていただいております。

21～22 ページの亜急性のところは審議済みで、特にコメントもございませんでした。

23 ページ。前のページから来ます「(5) 90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)」に関係したコメントで、前回の追加資料要求事項 1 でございます。こちらで脳のサイズの測定をしておりますが、どういった部分の測定をしたものかというのがコメントでございます。具体的にこの記載は 23 ページの 12 行目のところ。一部、西川先生からも修文をいただいておりますけれども、最大長が減少したという所見がございまして、そこに関連したコメントでございました。

申請者からの回答でございますが、特定の目的で特定の部位を測定したものではないということ。そのため一般的な可塑性や神経変性を調べる目的で実施したものであるということで、詳細なプロトコール等の規定があるものではないようでございます。

23 ページの(6)の試験に関するコメント及び修正点でございます。コメントの内容としましては、24 ページに追加資料要求事項 2 として、2 週間の亜急性吸入毒性試験でと異型検定を実施して毒性評価をなささいというコメントでございます。

統計検定の結果、雄の中間高用量、雌の高用量で BUN、雌雄の高用量でトータルプロテイン、肝臓の酵素につきましては雄の最高用量でのアルカリホスファターゼのみの増加となっております。まず事務局の方で有意差のないものも含めて、4 行目からあります表 17 を修正いたしました。その後、西川先生から有意差のあるもののみということで更に修文をいただきましたので、それを総合した形がここにお示したような結果となっております。

「(7) 3 週間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)」に関係したコメント及び追加資料要求事項でございます。追加資料要求事項としましては、亜急性経皮毒性試験の中で「順応反応」、

「試験技法に関連したマイナーな刺激性に原因」という文言が使われていたのですが、科学的な表現でないので用語を考察することというコメントでございました。

回答としましては、「順応反応」を「防御反応」、「試験技法に関連したマイナーな刺激性に原因」は「検体の処理に必要な準備の作業（刈毛等）によって生じた二次的な病変」ということで修正がされております。

本文中の修文でございますが、10行目でございますとおり、前回、山手先生の御提案の皮膚の変化の効率に認められたという事実を記載するというようなコメントを受けまして、修文したものでございます。その修文箇所について、西川先生から用語の修正をいただき、反応しております。

25 ページの一番下、津田先生は今日は御欠席ですけれども、吸入毒性経皮は ADI に直接関係ないので参考データということをお記してはいかがでしょうかというコメントをいただいております。この参考につきましては、前回ほかの部会でも同じような話があったのですけれども、このまま書かなくても書いてもどちらでも、いずれにしても吸入経皮が食品健康影響評価には使えない投与経路になりますので、そのときは特段明記しなかったというような経緯でございました。

亜急性毒性試験までは以上でございます。

○ 西川座長

それでは、23 ページ。山手先生から脳全体の最大長を測ったということについてのコメントが出されております。山手先生、御説明をお願いします。

○ 山手専門委員

これはもともとは脳の長さを書いてありまして、その長さの意味がよくわからなかったもので、これは修文で脳全体の最大長ということで回答を含めてこういう文章になっていると思いますので、よりわかりやすくなった。

これはアダルトの動物に投与するので脳の大きさを測る意義。新生児とか母体に投与した後の子どもの脳の発育、発達を見るならわかるのですけれども。一つの評価基準なのでしようけれども、意義があるのかなと思ったので質問させていただきました。これで結構です。

○ 西川座長

回答を御了承いただいたものと解釈させていただきます。

次に 24 ページについてですが、これは柳井先生と山手先生から出されたコメントで、正確なデータについて統計検定をした上で毒性と評価をしてほしいということだったので、山手先生、その回答についてはいかがでしょうか。

○ 山手専門委員

これはたしか各群 5 匹、雌雄 5 匹しか使っていないので統計処理をしていなかったんです。5 匹といえども統計処理ができるので、きちんと評価してくださいということで、それが処理されましたので、これで結構だと思います。

○ 西川座長

私が統計学的有意差のないものを削ってしまったのですが、その辺りはよろしいでしょうか。

○ 山手専門委員

きちんと統計学的に有意のあるものを残すという形で、この評価書は進めておられると思いますので、それで結構です。

○ 西川座長

次に 25 ページになります。これは根本先生と山手先生から出されたコメントで、ウサギの経皮毒性試験について、用語が少し不適切ではないかというようなコメントだったのですが、この回答に対しては了承いただけるかどうか、御意見をお願いします。

○ 山手専門委員

私の方から、1つは皮膚の変化に対して「順応反応」という言葉が使われていたので、順応という言葉がいいのかということで質問をさせていただきました。回答としては、防御反応。これもどうかなとも思うのですけれども、言いたいことはわかりますので、これでいいと思います。

○ 西川座長

根本先生はいかがですか。

○ 根本専門委員

これで結構だと思います。

○ 西川座長

最後に、津田先生の方から吸入試験と経皮試験は ADI 設定に直接影響はないので参考としてはどうかという御意見が出ていますが、これは私も全く同感ですけれども、これまでの取扱いとして参考データを付けずに他の試験と同様に併記してきているということがあります。立場が変わったからといって考えを変えてはいけないのですけれども、私はこのままでよいと思いますが、御意見をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

西川座長、幹事会の方に問題提起いたしますか。

○ 西川座長

私はこのままでいいと思っておりますので、御議論がなければ、この形にさせていただきますと思います。ありがとうございました。

それでは、慢性毒性試験及び発がん性試験について御説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

26 ページからでございます。「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)①」につきまして、心臓の病変につきまして、西川先生から修文をいただいております。

「(2) 2年間慢性毒性試験(イヌ)②」でございます。22行目以降のところ、この試験は用量を変えてございましたので、事務局の方でわかりやすい形に修文をさせていただきます。

いております。

32 行目。死因に関する部分を西川先生から修文いただきました。

27 ページ。投与の影響ではないとしている部分について、西川先生から 2 か所修文をいただいております。

(3) も一部、西川先生からの修文をいただきました。

29 ページ。胆管過形成に関連したコメントが前回出されております。こちらは (4) と (5) で胆管過形成の扱いが異なっているというようなこと等から、背景データを示して投与との関連性を考察することというのがコメントでございました。

概要書の中で胆管肥厚という言葉が使われておりましたので、そこについて写真を提示してということでコメントを求めています。

最初の胆管過形成の (4) と (5) に関する回答でございます。(4) は古い試験なので、これ以上の評価がされていないということが述べられております。(5) につきましては、その後この胆管過形成を十分に評価したということ。背景データよりは高頻度であったのだけれども、重症度において処理区と無処理区の間に差が認められなかったというような回答でございます。

胆管肥厚につきましては、胆管過形成という言葉に修文されております。

こちらの回答を受けまして、27 ページの方に事務局で回答を追記。更に西川先生から修文をいただいております。同じく 35 行目以降、西川先生から修文をいただきました。

参考情報でございますが、こちらの 1977 年のラット併合試験につきましては、JMPR での胆管過形成については所見として取っているようでございます。

28 ページでございます。こちら先ほどの回答を受けまして、事務局の修文。更に西川先生の方から修文をいただき、この 10 行目以降の文章としております。

先ほどの座長との打ち合わせの中で、表 19 の肝細胞腺腫の発生頻度について、少し議論をいたしました。29 ページの一番上に西川先生から、3/60、4/60 という記載がお送りさせていただきましたシヘキサチンの概要書の中に数字が出てきませんでした関係から、どこからの記載になるのでしょうかというコメントをいただきました。

こちらは前回の評価書のときに書かせていただいたのですが、JMPR の資料の中にこのような記載がございまして、検定法が不明ですが、一番高用量で 4/60 で有意差が付いたという記載でございました。それに関連した数字の概要書でございますが、農薬抄録シヘキサチンという青いファイルの 152 ページでございます。こちらの数字が JMPR の根拠の資料と数字が合わなかったものですから、先ほどの打ち合わせの中で、こちらは報告書の方が提出されておりますので、そちらまでさかのぼって、今、追加配付をさせていただきます資料の数字を確認いたしました。

こちらの中段のところに肝臓の所見が書かれておまして、カルチノーマまたはアデノーマということで、トータル 4/60 という数字が出てございます。途中死亡の内訳としては、アデノーマのインシデンタルが 1、最終と殺が 3 ということで、合計 4。概要書の

方の数字が間違っている可能性があるのですが、こちらの追加配付させていただきました数字を基に後ほど御議論をいただければと考えておりますので、よろしくお願ひします。

長期毒性まで以上でございます。

○ 西川座長

細かい修文はありましたが、主な点は2年間のラットの併合試験で見られた胆管過形成の扱いと肝細胞腺腫についてのところだと思います。

29 ページに柳井先生と山手先生から胆管過形成と胆管肥厚という、ちょっと聞かない用語が使われていたので、この辺りのことをコメントされています。山手先生から回答について御説明をお願いします。

○ 山手専門委員

まず用語の胆管肥厚は胆管過形成に訂正したということですし、実際に写真が付いていましたので、それを確認させてもらって、胆管過形成という表現に統一したということ有所了解します。

胆管過形成について、毒性学的な統一した評価をなされていない点がありました。それはここに書いてありますように、さきの1977年の試験では胆管過形成が毒性作用のような記載がありました。その後の2004年の試験では、それがそうではないということ。その辺も含めて、申請者の考察で再度の回答と考察、そして提出された写真も見て、これは通常出てくる胆管過形成と同じ病変ですし、それほど意義がないのかなという印象を持っています。そういう意味では申請者の回答を了解いたします。

ただ、私も了解しますと書いたのですが、繁殖試験の方でやはり胆管過形成があるのですが、よくよく考えると使っているラットの週齢でこの過形成が出るのかなということを考えますと、これに関して、これが毒性でないということは完全には言い切れないのかなと、この段階で思っています。

ですから、今の段階では、慢性毒性／発がん性試験の胆管過形成に関しての申請者からの回答については、毒性学的な意義がそれほどあるとは言えないということについては了解いたします。

以上です。

○ 西川座長

ちなみにJMPRでは、2004年の併合試験については詳細な解析を行っており、それに基づいて胆管過形成は有意な毒性はないという評価をしております。発生毒性試験にも確かに胆管過形成という病変が見られており、もう一つ、1997年のラットの併合試験でも胆管過形成は見られておりますが、私としては1977年の試験については詳細な解析は行われていないことから、これはさかのぼってまで削除するような病変ではないと考えましたが、その辺りは山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

1977年の試験の胆管過形成については、どういう扱いということでしょうか。議論がわからなかったのですけれども。

○ 西川座長

JMPR が評価しているように、古い 1977 年の試験については胆管過形成を一応毒性とみなすという考えに立ちたいと思いますが。

○ 山手専門委員

今回の申請者の意見は、2004 年の試験を含めて影響はないという回答ですけれども、西川先生の方では、1977 年に関しては毒性としてとどめておいた方がいいのではないかといいお考えでしょうか。

○ 西川座長

そのとおりです。JMPR の評価もありますし、古いラットの併合試験とともに、発生毒性試験に見られた同様の胆管過形成についても削除しない方がいいと考えます。

○ 山手専門委員

1977 年ですから非 GLP ですので、そこまでさかのぼって細かく追求するのも難しいと思いますし、JMPR がそういう毒性変化としてとらえているということを踏まえれば、正直にこのまま残しておいても大きな問題はないような気がいたします。

○ 西川座長

山手先生には御了解いただいたと思いますけれども、ほかの委員の方で御意見があればお願いいたします。どうぞ。

○ 廣瀬委員

2004 年の慢毒／発がん性試験で胆管過形成を毒性所見として取らないという理由ですけれども、血液生化学検査に関連する変化がなくて肝機能が正常であったということになっていますが、胆管過形成という所見が出て、必ずしも血液生化学検査あるいは肝機能が動くものではありませんので、たとえこれが 7.5 ppm でこういう変化が増加しても、これは毒性と取らざるを得ないのではないかと気がしますが、その辺はもう少しディスカッションが要るのではなでしょうか。

○ 西川座長

ありがとうございます。私も二とおりの意見があると思います。1つは廣瀬先生がおっしゃったように、もともと処置しないコントロール群でも出てくる病変ですけれども、その頻度が増えた。ただし、病変の程度は重篤になっているという証拠はないですから、単純に発生頻度が増えたということについて、どのように考えるかということです。

もう一つは、この回答のように、そもそも自然発生病変だから、その頻度が増えたとしても毒性学的意義は高くないのではないかと。そういう二とおりの意見が当然出てくるとは思います、その辺りは山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

まず胆管過形成が起きるといメカニズムを考えないといけないと思います。1つは単

純に肝臓内での肝内胆管に胆汁がうっ滞して増殖してきているのか、あるいは胆管上皮が薬物によって傷害を受けて、その結果、増殖してきているのか。この剤は胆汁排泄が多いのかどうかも含めて議論するべきと思います。

確かに廣瀬先生が言われたように、胆管の過形成は必ずしも生化学データとは一致しないというのが、確固たる論文やデータを持っているわけではありませんが、何となくそういう印象はあります。そういう意味では申請者が提示した生化学データに異常がなかったら毒性変化とは取らないというのは、根拠としては確かに薄いかなという気がいたします。

かといって一方で、程度よりも発生頻度が増えたというところ。これをこの薬物の毒性作用を含めて、どのように考えるかというのは、今は良い考えが浮かんでこないです。むしろこの剤の代謝に詳しい先生で、胆汁の排泄も含めて御意見があれば、聞かせていただければと思います。

○ 西川座長

体内動態について、お詳しい方の御意見をいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。どうぞ。

○ 根本専門委員

そういった観点で見ていなかったのので、改めて見直してみますと、12ページの18行目に「投与放射能のほとんどは糞中に排泄され、胆汁中の放射能は少なかった。経口投与された放射能の大部分は吸収されることなく、胃腸内を通過したと考えられる」ということで、胆管に直接的に影響しているということはないのではないかと思います。

○ 西川座長

ほとんどが糞中に排泄されて、胆汁中の放射能は少なかったと記載されておりますけれども。

○ 山手専門委員

それを考えると、胆汁の中に排泄されることはほとんどないと考えられると、正直なところ、毒性としてとらえる必要はないのかなという気がいたします。ただ、廣瀬先生が言われた生化学データに異常がないからというのは、根拠としては挙げるべきではないと思います。排泄という面から考えると、胆管への影響は毒性として出ない可能性があるかなと。わかりませんが、そういう印象があります。

○ 西川座長

胆汁排泄の面から見ると、ほとんど胆汁中に排泄されないと書いてありますが、廣瀬先生、その辺りを総合的に評価すると、どのようなことになりますか。

○ 廣瀬委員

これは結局、自然発生病変が有意に増加したときに、それを毒性と取るかどうかということになると思います。今まででも自然発生病変であっても、それが増加したときには毒性と取ってきた経緯はあると思います。この場合にそれを毒性と取らないということになると。それなりの理由を付けないと、後で説明をするときに困ってしまいますので、もし

毒性と取らないという場合は、納得できるような理由を付けてほしいということです。

○ 西川座長

唯一エビデンスとしてあるのは、**JMPR**はこれを毒性として取っていないという評価があるわけです。したがって、**JMPR**の評価を尊重するというような形が一つだと思います。科学的にこれを毒性と取るかどうかというのは、恐らく物すごく議論があると思いますので、なかなか結論に至らない可能性が高いと思います。

私としては部会の判断として**JMPR**の評価を尊重するというような方向で行きたいと思いますが、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

これは申請者の方に、血液生化学データを必ずしも反映する病変ではないということも含めて、この薬剤の薬物の代謝あるいは代謝物を含めて、もう一度考察するようにと言うことはできるのでしょうか。それとも、今日のうちに**ADI**を設定しないといけないのか。

○ 西川座長

そんなことはないです。必要であればもう一度。

○ 山手専門委員

私は見落としていたのですけれども、繁殖試験で若齢にかかわらず胆管過形成があるということが、その加齢性という根拠からすると説明できない面もあるので、そこも含めてもう一度聞けるのでしたら、聞いてみたいという気がいたします。

○ 西川座長

非常に難しい議論になると思いますので、できるだけ慎重に対応した方がいいかと思います。したがって、今、山手先生がおっしゃられたようなことを追加資料の要求として求めたいと思いますが、いかがでしょうか。この胆管過形成を毒性とするかどうかは**ADI**に直接的に関わってきますので、非常に重要なポイントだと思っています。そういう意味でも慎重に対応したいと思います。

残りの問題は肝細胞腺腫についてですが、どうやら28ページの表19にあるデータで間違いないということのようです。**JMPR**はこの数値を使って、ただ文章で高い用量の群の発生頻度を有意な増加と言っているのですが、これはどう考えも有意になりそうもないので、もとのデータに基づいて検定しますと有意差がないということになりますので、扱いとしては先ほどのシクラニリドと同様に肝細胞腺腫の発生頻度の増加傾向はあったが、遺伝毒性はないのでという記載にしいと思いますが、いかがでしょうか。

山手先生、よろしいでしょうか。

○ 山手専門委員

結局のところ、表49の表は正しいということですね。統計学的にというのは確かに付くのかなという気がします。

○ 西川座長

実際にやっていますから。

○ 山手専門委員

わかりました。それでしたら、座長の提案で結構だと思います。

○ 西川座長

では、肝細胞腺腫については、そのような取扱いにしたいと思います。この辺りで休憩を挟みたいと思います。あの時計で 30 分から開始したいと思います。

(休 憩)

○ 西川座長

時間になりましたので、再開したいと思います。

30 ページ「12. 生殖発生毒性試験」から御説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

30 ページ「12. 生殖発生毒性試験」でございます。繁殖の試験につきましては、既に審議済みでございます。

31 ページの 5～7 行目にかけて、西川先生から一部修文をいただきました。

次にコメントをいただいております部分としまして、32 ページの「(4) 発生毒性試験 (ラット) ①」でございます。ここは妊娠 16 日に帝王切開したということのを代田先生から明記していただいております。この試験について、妊娠末期の帝王切開がないということでの代田先生からのコメントを併せていただいております。

「(5) 発生毒性試験 (ラット) ②」でございます。前回、御議論は特になかったのですけれども、こちらは繁殖毒性試験の F1 世代の 2 産目を用いた試験でございました。こちらの試験で母体への影響が 30 ppm 以上で見られていたということから、そこを反映した形での修文をさせていただいております。以上がラットの試験でございます。

33 ページ以降は、ウサギの試験でございます。水頭症の議論等があり、今回はコメントを出すということで、議論はかなりしていただいているのですけれども、結論まで至っていないという状況でございます。

前回の追加資料要求事項 5 としまして、33 ページにあるコメントが出ております。ウサギの発生毒性試験で見られた水頭症に関連して、4 つのコメントがございます。この水頭症の見られたものについて、背景データ、最新の情報を示した上で考察をなさいたいというもの。

2) として、薬物誘発性とした場合には、その閾値があるのかどうかの考察をなささい。

3) として、こちらはこの試験の中で気管・肺に病変が見られているということから、これがどういった影響なのか確認なささいというコメント。

4) として、こちらは有機スズ化合物でございますので、TBT や TPT の類似化合物の知見も含めて、毒性メカニズムの考察をなささいという要点が出ております。

1) の水頭症に関するコメントでございますが、(7) と (8) が Dutchland NZW ウサ

ギを使った試験になっております。こちらでいずれも水頭症の発現が見られております。1986年、1987年の古いデータでございまして、当時このラボの背景データは四角の中の一番下に示したとおり、全体でも1例程度の発生であったということだったのですけれども、この後、学会報告のようですが、こちらの系統に中枢神経の奇形に対して特異的に感受性が高いことが報告されたということで、その後、試験に使用されることがなくなったというのがまず1つ目の回答でございまして。

それと関連しまして、2)のコメントでございまして。DutchlandではNOAELを求められていないのだけれども、その他の試験でほかのHybrid NZW、NZWを用いた試験でこの水頭症が見られていないということから、閾値は存在するというような形でのコメントでございまして。

呼吸器系の障害に関しましては、検体投与時の刺激性に関連したものだという回答でございました。

4)の有機スズ化合物との関連、いわゆる内分泌かく乱物質という観点からの考察でございまして、実際に内分泌かく乱物質の議論の中で、このシヘキサチンが取り上げられた事例はないということ。EU、EPA等でもそういったものにリストはされていないという回答でございました。

この回答に関連して、代田先生の方から、Dutchlandの遺伝的なことを説明した背景の資料が学会の抄録だということコメントいただいております。

このウサギの試験を説明いたしますと「(6)発生毒性試験(ウサギ)①」ですけれども、NZWを用いた試験でございまして、最高用量で母動物の死亡は認められておりますが、特段その奇形等は認められておりません。この試験に関しまして、西川先生、代田先生からコメントをいただいております。評価の対象から外す、もしくは参考データとするべきではないかというコメントでございまして。

「(7)発生毒性試験(ウサギ)②」でございまして。こちらがDutchland NZWウサギを用いた試験でございまして。水頭症の記載でございまして、36ページの11行目に最高用量で8/94例(4/15腹)が見られたということでございました。

「(8)発生毒性試験(ウサギ)③」でございまして。こちらもDutchland NZWウサギを用いた試験でございまして。水頭症、その他の奇形につきましては37ページの表21に出しております。中枢神経系の奇形を有する胎児が0.75 mg/kg体重/日から有意差が付いております。水頭症につきましては3.0 mg/kg体重/日のところで有意差が付いているという結果でございました。前回の議論でも中枢神経系の方の0.75 mg/kg体重/日のところは取らざるを得ないので、無毒性量としては0.75 mg/kg体重/日未満という結論となっております。

「(9)発生毒性試験(ウサギ)④」でございまして。こちらがHybrid NZWウサギを用いたものでございまして。こちらは24行目にございまして、最高用量で1例のみ脳室拡張が認められているのみだという記載でございまして。

38 ページ「(10) 発生毒性試験 (ウサギ) ⑤」でございます。こちらが NZW ウサギを用いております。被験物質としまして、高純度原体、99.7%のもの。工業用原体ということで純度が少し低い 97%のもの。それから、工業用原体を微粉末化したものという三とおりを用いております。

工業用原体を用いた群でございますけれども、26 行目に軽微な脳室の拡張が認められた。ただし、それは背景データの範囲であったというような結果でございました。各検体ごとに所見をとりまとめた 39 ページの表 20 にございます。

「(11) 発生毒性試験 (ウサギ) ⑥」でございます。Hybrid NZW ウサギを用いたものでございます。こちらが標準品の原体、工業用原体を用いた試験でございます。水頭症等に関する所見でございますが、40 ページの 5~6 行目でございます。それぞれ 3 例、片方は脊椎の骨の方でございますが、水頭症が 1 例、脳室拡張または水頭症が 1 例出たというような結果でございました。

(12) と (13) は経皮で実施した試験でございます。こちらも Dutchland NZW を用いた試験でございます。

まず⑦という試験でございますが、40 ページの 22 行目でございますとおり、最高用量で 4 例に水頭症が出ております。皮膚刺激に関するところを前回の議論を踏まえまして、事務局の方で一部修文させていただいております。

41 ページ。こちらは NZW を用いた経皮の試験でございます。こちらは特に検体投与に影響が認められないという結果でございました。

代田先生のコメントは一番下に記載してしまっているのですけれども、「概要書では妊娠 7~19 日ですが、」ということでコメントをいただいたのですが、これは概要書の方に載っていない試験でございまして、JMPR の記載がこのまま 7~19 日となっております。

(14) が Hybrid NZW を用いた経皮試験でございます。こちらも特に有意差のある所見はないということでございました。

以上でございます。

○ 西川座長

それでは、最初が 31 ページですが、これは胆管過形成に関するところですので飛ばします。

32 ページに代田先生のコメントがあります。御説明をいただけますでしょうか。

○ 代田専門委員

説明いたします。今日はウサギのところでは催奇形性の問題がたくさん出てまいるのでございますけれども、その前にラットの催奇形性試験で既に審議済みということでしたが、気づいた点がございましたので、コメントをさせていただきました。

「(4) 発生毒性試験 (ラット) ①」ですが、私がここに帝王切開の時期を追記いたしました。通常は催奇形性試験は妊娠の末期、大体妊娠の 20 日辺りに体重を観察するのが方法として取られるものですが、この試験では妊娠の器官形成期が終わって投与が終わっ

てすぐの時期に胎児を取り出しているということで、観察の時期としては通常のガイドラインにあるようなものとは違う試験が行われています。胎児の観察もされていないということで、発生毒性試験とは書いてございますけれども、試験としては情報量が十分ではないなという印象を持ちました。

②がございしますが、これは先ほど御紹介がありましたように、その前にあります2世代繁殖試験で1産目の子どもをとりまして、その次にもう一回配合させた動物の帝王切開の所見になっています。ですから、これも通常に催奇形性試験とはちょっと違うプロトコルで行われています。

ただ、データがないということで、これで評価をするということであれば、親動物に対する影響量が認められているところで胎児の観察が行われているということで、ある程度、催奇形性について推測ができるのではないかと、このデータを見て思いましたし、恐らく審議をされたときもそういう御判断であったのではないかと思います。ただ、催奇形性試験としてのセットでは足りないなというのが印象でした。

以上、それがラットです。

○ 西川座長

通常の試験とは少し違うので、その点を追記していただいたということです。一応試験として評価できるものと判断してよろしいでしょうか。

○ 代田専門委員

先ほど申し上げましたように、世代試験のF2、2産目を取って見ておられます。投与量としては親動物に影響の出る量で観察をされているということで、胎児に対する暴露がある程度あった条件で見ておられるのだらうと想像できます。

○ 西川座長

続きまして、33ページに柳井先生と大谷先生から追加資料の要求が出されております。要するに水頭症に関するコメントですが、これに対して代田先生の方からコメントが出ています。お二人の方は今日お見えになっていませんので、申し訳ないのですが、代わりに御説明をいただけますでしょうか。申し訳ございません。

○ 代田専門委員

先ほど御紹介がありましたように、この剤ではウサギの催奇形性試験をしますと、高用量、親動物に何らかの影響が出てくる用量ですが、そういう用量の胎児に水頭症がよく認められています。この水頭症の発生について、前回どういった考察ができるのかということで先生方からコメントが出されたのだと思います。

申請者からのコメントでは、初めに使っていたウサギの系統が中枢神経系の奇形に対して感受性が高い。だから、たまたま出てしまったのだらうというニュアンスではないかと思えます。もう一つ、いろいろな系統のウサギを使って、同じプロトコルでたくさんのウサギの試験をやっておられるというのがこの試験の全体像になっております。

最初のウサギの試験①ですけれども、この試験は先ほどのラットの試験と同様、帝王切

開が妊娠の 19 日に行われているようです。そういうこともございまして、西川先生は参考データではないかというようなコメントを出されておりますが、私はこれは評価の対象から外してもよろしいのではないかと考えております。

一つひとつの試験もあるのでありますが、出されているコメントについて見てみますと、系統の問題になっていますが、この系統について参考資料が提出されています。参考資料を見せていただいたのですが、やはりここにも書いてありますように、学会の抄録のようでした。論文として出されているものがないかということで検索をしてみたのですが、残念ながら報告としては出ておりませんでした。そういうことで行きますと、根拠としてこれを大きく使うのはちょっと弱いのではないかと感じております。本来であれば、こういうことが起こったときは分析的な試験をしていただいた方がきっと先生方も評価をしやすと思います。これ時代ですのでこんなことだったのかもしれない。

個々の試験になっていきますけれども、ウサギの試験②、③の辺りは確かに水頭症がバックグラウンドデータよりも高いですし、有意差も付く頻度で認められております。先ほどの考察にありましたように、この系統が特に感受性が高く、たまたま出てきて高頻度に認められたのだらうということで、そういう目で次の違う系統を使っている④以降の試験を見てみますと、確かに頻度はかなり落ちてはいるのですが、ゼロではないんです。水頭症ではなくて、側脳室の拡張とか脳室の拡張とかそれに類した所見が取られているということを見てみますと、この所見に影響ではないと言い切れるものかというのが私も疑問に感じております。

○ 西川座長

そうしますと、ウサギの試験で認められた水頭症については、要するにこの回答では不十分であるというようなお考えだと思いますけれども、それで学会の抄録しかないことから、事務局の方でもその後、論文化されているかどうかについて確認していただいたところ、それが無いということです。情報としてはそれ以上の資料は恐らく出てこない可能性があります。中枢神経系に対する感受性が過度に高いと思われる Dutchland NZW ウサギの試験について、是非御意見を伺いたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 代田専門委員

先ほど言い忘れましたけれども、この評価書のたたき台の 33 ページに、実施研究所における背景データを示していただいております。これを見てみますと、先ほど御紹介がありましたように、この時代には、水頭症の発現頻度は決してこの施設では高くなかったんです。それが高い系統だから出たというところでも矛盾があるかなと感じております。

○ 西川座長

そうですね。今、非常に頻度が低いと見て取れると思いますけれども、この系統のウサギを使った試験について、これをどのように考えるかについてはとりあえず後回しにして、例えば 33 ページの 2) の閾値があるかどうか、呼吸器系への影響とか、この辺りの申請者の回答に対しては、どのようにお考えでしょうか。

○ 代田専門委員

閾値の問題につきましては、どのデータを見て取るかというところが大きい問題になるかと思います。Dutchlandを使った実験と Hybrid などを使った実験では、考え方が変わってくるのかなと。ですから、系統のところをもう少し整理しないと閾値の問題も解決しないのではないかと感じております。

○ 西川座長

呼吸器系に対する影響は刺激性ということで考察しておりますけれども、それはそのとおりだと思いますね。

○ 代田専門委員

結構だと思います。

○ 西川座長

あとは類似化合物の毒性メカニズムについては、結構紙面を割いて回答しておりますので、これはこれとして了承したいと思います。したがって、このウサギを使ったことのは是非といいますか、それについてはある程度はっきりした判断を下さないといけないと思いますけれども、今、代田先生から御意見を伺いましたが、そのほかの専門委員の方で御意見がございましたら、よろしく願いいたします。

○ 山手専門委員

前回の審議は私も一人の委員として参加していて、そのときに発生毒性試験で水頭症が問題になりました。それはここに書いてあるとおりですけれども、一つは遺伝性であるならば遺伝的な背景をきちんと提示し、それに基づいて再度評価しましょうという姿勢で申請者の方に回答を求めました。

今、代田先生を含めて御意見が出ていますように、遺伝的な背景とする根拠が非常に弱いということを考えれば、用量の高いところで高率に出ているということも含めて、水頭症は薬物の影響だととらえる方がいいと思います。

○ 西川座長

そうすると、もしこの系統を使った試験で見られた水頭症も毒性であると認める立場に立てば、これは要するに催奇形性ありという判断になるのでしょうか。

○ 山手専門委員

発生毒性はあるとしていいと思います。

○ 西川座長

事務局にお伺いしたいのですが、催奇形性ありということで ADI が設定されたような農薬はこれまでにあったのでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

覚えている限りですけれども、なかったと思います。

○ 西川座長

私も全部知っているわけではないのですが、知っている限りにおいてはなかった

と思いますので、この辺は非常に重要な点になると思います。それは大きな問題になりますので、ここの問題を先に片づけながら、また最後に戻っていきたいと思います。

35 ページは代田先生に御説明いただいたところですね。これを参考データとするかどうかについてはいかがでしょうか。「(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ①」の結論部分を見ると、用量設定が不適切であるとか、したがって無毒性量が設定することは不可能であるみたいな試験の信憑性に関わるようなことが書かれていますので、私としてはこれは参考データの方がいいかなと思いました。御異論がなければ、参考データとさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 西川座長

では、お認めいただいたということで、次に行きたいと思います。

36 ページは事務局からの修文です。体重に関する記述を削除したということです。概要書に基づいて修正したということですので、この修正で行きたいと思います。特に御異論があれば、また御意見をください。

37 ページに大谷専門委員からのコメントで、中枢神経系の奇形が出ているので、無毒性量は 0.75 mg/kg 体重/日未満とせざるを得ないということですね。これが問題の髄膜瘤等の病変が見られたという試験です。これも大きな問題点とダブりますので、これはそのときに議論をいただければと思います。

39 ページに大谷専門委員から、これは餌の形態についてでしょうか。これは大谷先生からのコメントに対して事務局から回答したということですか。

○ 高橋評価専門官

前回こういう御議論があったという御紹介をさせていただいております。

○ 西川座長

これはもう済んでいるということでよろしいでしょうか。

○ 高橋評価専門官

明確な結論が出ていなかったものです。

○ 代田専門委員

恐らく大谷先生の御意見は、全般的にデータを見てみますと、親動物に対する毒性が顕著に認められているようなところで、胎児に対する毒性も認められるという傾向があるかと思いますが、この試験に関しては剤の形状を変えて、吸収の程度を変えているのだと思います。たしか前に方に吸収を調べているような試験があったと思います。そういうことをしてみた場合に、若干親動物に対する毒性の出方と胎児に対する毒性の出方で一致していないのではないかという御議論ではないかと理解しております。

つまり母体毒性が強くなるのは微粉末化したもので、そうであれば胎児に対する影響も微粉末化したものの方が強く出てもよさそうなものなのというコメントではないかと思えます。

○ 西川座長

それにもかかわらず、事実はそのとおりではなかったということで、しょうがないですね。

○ 代田専門委員

そういうコメントだと思います。

○ 西川座長

これ以上の議論の余地はないと思いますので、次に行かせていただきたいと思います。

あとは事務局からの修文が幾つかあって、コメントについては41ページに代田先生から出されています。妊娠の起算方法が違っているのではないかということですが、事務局の説明では、そのとおりの記載であったということですが、いかがいたしましょうか。

○ 代田専門委員

細かいというわけではないのですが、報告書になっているデータをちょうだいして、それを見たときにそのように書かれているように見えたのですが、もしかすると見間違いかもしれませんので、申し訳ないのですが、御確認をいただけますでしょうか。

○ 西川座長

では、事務局の方で確認をお願いします。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 西川座長

2つのウサギの試験で認められた水頭症を含む中枢神経系の奇形をどのように評価するかという点が残ったと思います。これは恐らく結構大きな問題になると思いますので、できれば遺伝毒性試験とその他の試験を先にやっていただければと思います。御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

42ページ「13. 遺伝毒性試験」でございます。前回の布柴先生からのコメントを43ページに記載してございます。JMPRの方にリファレンスがない等の不備があったのですが、概要書の方の記載を採用していいというようなコメントをいただきましたので、その形で評価書の方には反映しております。

一部、前進突然変異と染色体異常試験、*in vitro*の試験で擬陽性が見られておりますが、いずれも弱いということ。*in vivo*の小核試験で陰性ということで、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという結論でございました。

以上でございます。

○ 西川座長

布柴先生の御意見に従って若干修文したということですが、これについては太田先生、御意見ををお願いします。

○ 太田専門委員

結論としてはこれでよろしいかと思えます。前進突然変異で+S9で陽性となっておりますけれども、詳しい表はないのですが文章で判断しますと、1回目では最高用量の5,000で陽性だけれども、2回目でも陽性になったと言いますが、それは濃度が300と500だけで10分の1以下のところ。同じドーズでの再現性とかドーズレスポンスの再現性はないということで、これもほとんど擬陽性でいいかと思えますけれども、JMPRで一応陽性と書いてありますので、あえて修正するまでもないと思えますが、いずれにしてもそんなに大きな問題ではないと思っております。同じような遺伝子でやったもう一つの試験でも陰性ですので、結論はこの生体にとって大きな問題になるような遺伝毒性はないというところよろしいかと思っております。

○ 西川座長

結論的に生体にとって問題となる遺伝毒性はないという結論でよいという御意見です。

ほかに御意見がないようでしたら、次の「14. その他の試験」について御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

43 ページ「14. その他の試験」でございます。

「(1) 代謝物 D を用いた 90 日間亜急性毒性試験」でございます。こちらの検体投与の影響は認められなかったということでございますが、後ほど與語先生の方から 46 ページでございますが、この D が残留量が多いというコメントをいただいておりますが、毒性試験的にはこういった結果でございました。

「(2) 胆管過形成の発生機序検討試験」でございます。28 日でやっているのですけれども、検討するためにはこの短期間ではわからなかったというような試験でございました。

44 ページの追加資料要求事項 6 としまして、概要書全体にかなり用語の不適切なものがあつたということから、全体を見直すようにということで修正をかけております。別冊として添付されるくらいかなりの箇所が修正されまして、コメントされた先生の方には確認をいただきまして、了解をいただいているところでございます。

以上でございます。

○ 西川座長

その他の試験については、代謝物 D の 90 日試験があつて、投与条件に関する限り影響はなかったということです。胆管過形成の発生メカニズムの試験を実施しております。投与期間が最長 28 日間ということもあつて、メカニズムを解明するには至らなかったという結果だと思えます。

柳井先生と山手先生から概要書の修正をお願いしたことになっておりますけれども、山手先生、了解しますとありますけれども、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

結構です。

○ 西川座長

そうしますと、試験については一とおりに目を通していただいたのですが、2つ問題点と
いうか解決されていない点が残りました。1つは胆管過形成、ラットの2年間の慢性毒性
／発がん性併合試験で見られた胆管過形成。胆管過形成はそれ以外の試験でも見られてお
りますので、その辺りについて追加の資料を要求するというにしたいと思います。

水頭症については議論の途中だったのですが、それ以外の追加の資料要求がありますの
で、この際併せて追加資料を要求してはと思いますけれども、次にどのような資料を要求
するかになりますが、代田先生、その辺の御意見をお伺いしたいと思います。

○ 代田専門委員

今、問題になっておりますのは、恐らく閾値を設定できるかどうかというところになる
のではないかと思います。その場合にどちらのウサギの試験のデータを使うかということ
になるかと思います。

今はこういった文献の学会の抄録のデータしかないのですけれども、もう少し広範にい
ろいろな系統での様子を見ていただくことも可能かと思いますが、それだからといって、
この試験はどうかのだろうかといいところは決めづらいところがあるなど。具体的に何か
資料をくださいと申し上げても、例えば追記で実験をされることはないわけですし、そう
なると既存のデータの中で、閾値を設定できるかどうかを評価できるようなものを思い付
かないのですが。

○ 西川座長

追加資料要求は結構難しいことになるかもしれないと思いますが、1つ思いますのは、J
MPRではウサギの発生毒性事件の②と③については水頭症を取っていますね。ですから、
私が思いますのは、この系統のウサギだから評価しないというスタンスではなくて、水頭
症があったという前提の基に最終評価をしていると理解しております。

そうであれば、同様な評価をすればいいような気もするんですが、何もこの系統のウサ
ギだから感受性が高過ぎて、評価に値しないというスタンスではなくて、JMPRはそうい
うふうに評価していませんか。

○ 高橋評価専門官

JMPRは個々の試験については、例えば水頭症の出た Dutchland も出ましたということ
は記載しているのですけれども最終的な結論としては、アゾシクロチンとシヘキサチンに
催奇形性がないというような結論で、それぞれの催奇形性に関する NOAELとしては 1.5
mg/kg 体重/日というのを JMPR は結論をしております。

○ 西川座長

発生毒性試験に関して、JMPR が考えている無毒性量は 1.5 mg/kg 体重/日ですか。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 西川座長

混乱しているのですけれども、表 24 を見ますと、49 ページにまとめがあります。結局、

表 24 の内容に少し間違いがあったということだと思いますので、JMPR は先ほどの Dutchland NZW ウサギの試験は採用しなかったというようなことになると思います。ですから、その辺りをもう少しクリアーにできる追加資料があるかどうかだと思います。

○ 代田専門委員

そうですね。あとはたくさんの試験を何種類か系統のウサギでやっておられるので、例えば横並びにさせていただいて、有意差があるかないかにかかわらず、こういった注目すべき所見が何例中何例くらいに出ているのかという表のようなものを見せていただければ。有意差があったとかなかったとか、そういうところは勿論付けていただいて結構ですが、わかりやすくなるなど。本当はそういうのをつくって出されればよかったんですけども、私のところでそれをつくるまでは時間がなかったものですから。

○ 西川座長

今のお話ですと、申請者に求めなくても事務局で対応できるということですね。とりあえず、その表をもう一度じっくり見て、JMPR の評価が妥当かどうかを判断することになるのでしょうか。

○ 山手専門委員

1 点いいでしょうか。今回の申請者の回答を見ると、水頭症ということに特化して、それに限ったの評価しか来ていないんです。よく見ると広い意味では、髄膜瘤、脳髄膜瘤とかは脳室の拡張に関連する変化ですね。そこは省いているような回答書ですけども、もし可能であれば、もう一度申請者の方にその辺の脳奇形全般を含めて、今、言われた横並び表も必要ですし、脳のほかの奇形も含めて、水頭症の意義を考え考察してもらうことも必要な気がします。

○ 西川座長

私も山手先生の御意見に同感でして、結局、脳室拡張とか水頭症とか髄膜瘤は一連の親戚みたいな病変と理解していますけれども、その辺りは代田先生、いかがでしょうか。

○ 代田専門委員

脳室の拡張は水頭症と同じグループの奇形をとして評価をしていただいているのではないかと思います。

○ 西川座長

脳髄膜瘤とかはいかがですか。

○ 代田専門委員

脳室の拡張あるいは水頭症。脳室の中に水溶液がたまって拡張して、皮質のところ希薄になっているというような所見になっていますので、髄膜瘤になりますと中枢神経系の奇形ということで一くくりにしていただく場合には、それで取っていただいていると思います。

○ 西川座長

わかりました。そうしますと、中枢神経系の奇形があると見るのか、ないと見るのかと

いう判断になると思いますので、大きくくりではそのような質問を申請者に返していただくのがいいかもしれないですね。その関連で先ほど代田先生がおっしゃられた表についてもつくっていただくというようなことでいかがでしょうか。

もう一つ、胆管過形成についてのコメントは、先ほど山手先生がいろいろとおっしゃられたのですが、その辺は事務局と山手先生で。

○ 山手専門委員

これは先ほど廣瀬先生が言われたように、必ずしも胆管過形成のデータとリンクするものではないということも含めた考察。もう一つは、加齢と言いながらも繁殖試験の 12. (2) ですか。そういう若齢でも出ているということも含めた再度の考察ですね。加齢だけでは一くりに物を言えない。そういうことも含めて、もう一度考察するよということですね。

○ 西川座長

それと関連して、実験動物に自然に発生してくるような病変の発生頻度がただ単純に増えたという現象をどういうふうにか考えるかは、ほかの病変についても関わってくることであり、本当はどこかでそういう判定についての考え方を統一し、決めていかないと評価がばらついてしまうことになっていきますので、ほかにもいろいろなガイダンスとして取り決めなくてはいけないことはあると思いますが、どうすればよろしいですか。この部会だけでそんなことをやっても全く意味がないので、少なくとも農薬の各部会に横断的なそういうことを議論する場が必要かなとは思いますが、事務局の方で何かアイデアはありませんか。

○ 佐藤課長補佐

10月20日に幹事会がありますので、その場でそういう問題があるということをご提案していただいて、幹事会の先生方でワーキンググループをつくるなり、いろいろとやり方はあると思います。

○ 西川座長

わかりました。幹事会もいっぱい処理しないといけないものを抱えていて、そんな余裕はないような気もしますが、とにかく提案して、幹事会から離れたワーキンググループをつくれれば、できないこともないかなと思います。非常に重要なところだと思いますので、自然に出てくる病変が動物に特異的なものであるということがわかっていれば、何ら問題はないのですが、そうでもないようなときにはヒトへの外挿を常に考えないといけないので、次回の幹事会で提案をしたいと思います。その場では議論できないですね。まだ先になりますね。もうちょっと早くそういう動きを取れるといいかなと思います。

○ 山手専門委員

確かに今、言われた点は特に毒性病理をやっている我々にとっては非常に難しい点で、例えばラットの慢性腎症の程度が用量によって上がるとか、あるいは肝細胞の変性巣が用量によって自然発生のものが増加するとか、今回はこの胆管過形成がそうですけれども。一つは評価部会において、剤ごとにケース・バイ・ケースで判断しなければいけない。そ

の剤の特性あるいは剤の代謝を含めてケース・バイ・ケースで検討しないといけないと思うと同時に、もし横並びで特徴を剤ごとに見ていけば、意外とこういう剤にこういう特徴が出るというのがわかってくるような気もいたします。

既に審議が二百以上終わっているんですね。そういうことも含めて提案していただいて、こういう代謝、こういう毒性がある場合は、こういうラットの自然発生病変が増えるとか、そういうのがわかってくれば、より審議しやすくなるのかなという気がいたします。壮大な課題だと思いますけれども、是非とも機会があれば、提案していただければと思います。よろしく願いいたします。

○ 西川座長

審議できるところまでは審議が終わったと思います。追加資料要求事項がありますので、今、内容についても議論をいただきましたけれども、とりあえず事務局で整理をしていただいて、確認をしたいと思います。

今後の進め方について、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

今の2点、胆管過形成と水頭症に関するコメントを事務局の方でまとめさせていただいて、先生の方に御相談させていただきたいと思います。申請者の方にそれを伝えまして、回答が来るまで少しお時間をいただくことになると思いますが、よろしく願いいたします。

○ 西川座長

それでは、そのようをお願いいたします。以上でよろしいでしょうか。その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

今後の会議の日程の予定です。当部会につきましては、次回は10月13日水曜日の開催を予定しております。幹事会につきましては、10月20日水曜日の開催を予定しております。

以上です。

○ 西川座長

ほかに何かございますでしょうか。

ございませんようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。