

# 食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第一部会 第10回会合議事録

1. 日時 平成23年8月30日(火) 14:00~18:00

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(シモキサニル)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、林副座長、赤池専門委員、田村専門委員、平塚専門委員、  
福井専門委員、堀本専門委員、義澤専門委員、若栗専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、中島次長、坂本評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、  
高橋評価専門官、磯技術参与、工藤係長

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 シモキサニル農薬評価書(案)(非公表)

資料3 シモキサニル論点整理ペーパー(非公表)

資料4 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について

机上配布資料1 植物体内運命試験の表

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから「第10回農薬専門調査会評価第一部会」を開催いたします。

本日は、第一部会の先生方9名に御出席をいただく予定でございますけれども、義澤先生が今所用でこちらに向かわれているとのことでございます。到着まで1時間少々かかるかというような御連絡をちょうだいしております。そのため、審議順等々につきましても後ほど座長先生の御指示で順番を返したりとかというようなことが起こるかもしれ

ません。あらかじめ御承知おきくださいませ。それから、食品安全委員会からは 4 名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を上路先生よろしくお願ひいたします。

○ 上路座長

第一部会、何が因果か知りませんが、今月 2 回目でございます。暑いときに本当に御苦労さまです。よろしくお願ひいたします。

それでは、本日の議題は「農薬（シモキサニル）の食品健康影響評価」です。評価部会で審議する農薬につきましては、あらかじめ幹事会でその特徴などを踏まえまして審議をお願いする評価部会を決めております。本剤は、幹事会専門委員において事前に調整した結果、この剤を評価第一部会で審議するということが依頼されました。先ほど事務局のほうからも言われましたけれども、親委員の先生方にもぜひ審議に御参加いただきたいというふうに思います。よろしくお願ひいたします。

それと、開催通知で御案内いたしましたように、本日の会議は非公開でございます。ということでよろしくお願ひしたいと思ひます。

事務局のほうから資料の確認等をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

お手元の資料確認をお願いいたします。お手元でございますが、まず農薬専門調査会評価第一部会議事次第、本日の座席表、それから評価第一部会の先生方の名簿に続きまして、資料 1 といたしまして昨日現在での「農薬専門調査会の審議状況の一覧表」、資料 2 として本日御審議をお願いいたします「シモキサニル農薬評価書（案）」のたたき台、資料 3 といたしまして「シモキサニルの論点整理ペーパー」、資料 4 といたしまして「8 月に評価部会から幹事会に検討を依頼された案件の審議について」ということで大変申しわけありません。資料 4、日付が 8 月 22 日となっておりますけれども、8 月本日付の資料でございます。資料 4 は 1 枚の片面印刷のものでございます。

それから、机上配布資料 1 といたしまして、「植物体内運命試験のところの抜粋版」がついています。最後のページはございませんので、5 ページものでございます。これは後ほど説明いたしますけれども、田村先生のほうからの御指示を得まして、事務局で作成をしたものですが、先生方に事前に御確認をお願いするには時間が足りなかったこと、それから評価書に反映させるにも時間が十分でなかったことから別途机上配布資料とさせていただきます。

本日の配布資料は以上でございますが、不足等ございましたら、事務局にお申しつけくださいませ。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、すべてそろっていますでしょうか。

それでは、シモキサニルの食品健康影響評価のほうを始めたいと思ひます。経緯も含めまして、事務局のほうから説明願ひたいと思ひます。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の剤の中身につきましては高橋専門官のほうから御説明をさせていただきますが、それに先立ちまして、本剤に特有の事情につきましてだけ私のほうから簡単に御説明させていただきます。

本剤に関しましては、私どものほうに農薬抄録を提出しているのはデュポン社でございます。評価書の 9 ページのボックスを御覧いただければと思うのですが、資料提出機関はデュポン社、こちらがオリジナルの原体製造メーカーでございます。それ以外に後発のジェネリックのメーカーとしてイタリアの Oxon 社というところからも同じシモキサニルを使った剤が出ておりまして、こちらでも毒性試験等が実施されておる状況でございます。

海外の評価書の中では EPA、あるいは EFSA の評価にはこの Oxon のデータもデュポンのデータと同等に評価に用いられております。我が国に来たときには、データとしてはデュポン社のデータが届いたのですが、海外の評価書をチェックしているうちに Oxon というメーカーの試験の結果があるということが判明いたしまして、デュポン社のほうに Oxon のデータが入手できないかということを知照したところ、北米、それからヨーロッパでは Oxon のデータをデュポンが契約上使用権を買っているのです、両方のデータをデュポン社から提供することが可能なわけですが、日本ではそういう使用契約を今のところ結んでいないので、デュポン本社には要するに Oxon のデータはあるのだけれども、日本の国内での評価用だったとしても、今日本国内に提出できる状況にはありませんので出せませんということでございました。

一方、これに代わるものとしてデュポンのほうから提出されたのがお手元の机上配布資料でございます CLH レポートというかなり分厚い海外の評価書が 1 冊完全に別刷りでついていようかと思いますが、この CLH レポートというものでございます。これは EFSA の評価結果なのですが、EFSA の中のクラシフィケーションとラベリングのための評価書らしいのですが、これはもう既にウェブ上に公開されておるもので公表データとしてデュポン社が入手したものでございます。

デュポン社ではもうデータの入手可能性は全くないのかということ、Oxon のデータに関してはもう全く日本には出せないのでしょうかというについては、まず今までの段階では、本社に対して日本当局から要求があったと言えないので、今の段階では出せる状況にはありません。ただし、日本当局、評価をやっている食品安全委員会から正式に「何らかの形で正式にそういうデータが出せないか」というような問いかけがあれば、「データが出せるかどうかはわからないけれども、詳細にデータを出すために本国にネゴシエーションする可能性はあります」ということのような感じでした。したがって、海外評価書に書いてあるものに関しては、「基本データは入手できないのでこれだけでやってください」というのがいつものお願いになるのですが、この剤の場合には入手できるという確約もできないのですが、「入手できません」と言い切るには少し語弊がある。

入手できるかもしれない。可能性はあるので、もし、どうしても確認をしなければいけないようなことがあるということであれば、そこも照会事項として出していただいて、出るかどうかはわからないのですけれども、照会事項としておまとめをいただいて、デュポン社のほうに一度ぶつけてみるということは可能な状況にあるということでございます。

なお、この評価書の中では Oxon 社のものには網掛けがしてあります。網掛けのしてある試験、あるいは成績に関しては Oxon 社のデータ、何もないものは基本的にデュポン社のデータをまとめておりますので、そのような形で御覧いただければと思います。

それから、ではデュポンと Oxon の原体の同等性をどう見るのか。我が国でもジェネリック農薬を扱う場合にも、原体が同等でないというから基本的には新規登録申請扱いにしていって、全く別物と取り扱うことになっておりますので、この場合にも、もしジェネリックである Oxon 社のものとデュポン社のものが全く違うものであるとなると、去年御審議いただいたグリホサートのように別原体として扱わなければいけないという可能性もあります。そこに関しては、ですが、Oxon の細かいスペックがわからないので、我々では正直言うと判断するすべはありません。ただし、本日の海外評価書としてお送りしております JMPS、これは農薬のスペシフィケーションを定めている FAO と WHO のジョイントの機関なので、その JMPS の評価結果によりますと、先ほどの 9 ページのところにも書いてあるのですけれども、「Oxon の product には 1 g/kg 以上の新規の不純物は含まれるものの、デュポン社と Oxon 社の原体は生体と環境への影響は同等であるというふうに判断がなされています」。一応国際機関では影響としては同等という判断はされておりますけれども、全く同じ原体であるという保証はここにはございません。

ここまでが評価する前に先生方の頭の中で御整理いただきたい事項でございます。評価の中身とは全く関係がないことですので、事前に申し述べました。

ここままでまず質問がございましたら。

○ 上路座長

すぐには御理解いただけないような難しいことだと思いますけれども、特に堀本先生のところでも O 社と D 社で大分違うようなデータが出てきていると思うのです。今言われたような前提があるということも含みに入れながら評価をお願いしなくてはいけないのではないかというふうに思います。

O 社と D 社との関係について何か質問がございますでしょうか。後々またわからなくなるということもあるかもしれませんが、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 堀本専門委員

このような場合に資料だけ先に送られてきて評価してくれと。終わってから、何かいざやろうかというときに、こういう背景がやっと理解できて何か資料を見るというのと、全くこの資料だけがぼんと送られてきてというと、非常に読んでいても、何も向上もなくて、資料を見ていけば見ていくほどすごく混乱していて、非常にすごく困ったのですが、その

辺のところは何か改善できないのですか。

○ 堀部課長補佐

評価書上には一応 9 ページのところとかちよこちよこ記載はさせていただいていたのですが、ただ背景を全部説明したわけではなかったのが実際のところでございます。ただ、今回のことを教訓にして、このような場合には次回以降、前もってこういう細かい背景情報も先生方にお知らせをした上で評価書を見ていただけるように留意をしてみたいと思います。大変後手に回っていて申しわけございませんけれども、本日のところはこれで御理解いただければと思います。申しわけございませんでした。

○ 上路座長

先生何か。

○ 林副座長

今の O 社からのデータの提出の件なのですが、これはとにかくもう 1 つずつやるといよりは、持っているデータを一度きちんと出してくださいというのをこの委員会として、部会としてはっきり申し入れるべきだろうと思います。だから、そうしてそれで入ってこなかったら、またそのときに考えるというぐらいで、とにかく入ってくるということを前提にして今日は話をしていけばいいのではないかと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。前提として非常に難しいことがあるということ。それと私も一番初めに事務局にお話ししたときにジェネリックと登録取れた農薬、これの扱いをどうするのかというところで、やはり幾らジェネリックといえども、きちんとした科学的な評価ができるならば、それは 2 つ別のものでなくて、まして O 社のほうは一応海外での評価もあるのだから、それも加えてきちんと評価できればいいねと。科学的評価を前提にしましょうということでこの評価に当たったということが実情でございます。

それで、先生方から評価書に対するいろいろな質問事項がありました。それと、今事務局から話がありましたように、評価書もそうですし、D 社と O 社との間のデータの整合性が非常に悪いとか、いろいろな問題もあります。そういうこともありますので、今日 ADI を直ちに決めるということとはできないというふうに思います。最初からそう判断しました。

先ほど事務局のほうから説明がありましたように、1 つずつの項目について先生方からのいろいろな質問を整理して、それで D 社のほうへ、それについての要求事項をきちんと出してこれというように形でまとめていくということになりますので、今回は ADI を定めるというよりも、どちらかという ADI を決めるための、本当はこの評価書を書く前の段階なのかもしれませんが、そういうところから始めざるを得ないということだと思います。そういうことですので、先生方にはぜひこういうところがわからないとか、はっきり出していただいて、きちんとしたデータを出していただくような方向をとって

きたいなというふうに思います。

それでよろしいでしょうか。ADI は今日は決めないと。決めないということを前提にして言うのはいけないのですけれども、そのほうが皆さん、話がすごく進みやすいと思いますので、そうさせていただきたいという思います。よろしいでしょうか。

○ 林副座長

今日の場合は、もうここまで来てしまっているのですけれども、今回もメールでのやりとりをいろいろ見せていただいていると委員の先生方はかなり大きな負担をかけている。要するにデータが不十分なるがゆえにプラスアルファの作業をしていただいたりしているというようなこともあるので、何かこの部会でこのデータを要求しましょうという——もう少し前の段階で何かこういうふうにデータが非常に不十分な場合には、申請者のほうに要求できるような仕組みのようなものは何かつくれないのでしょうか。それがつくれれば、そのデータもまとめた上でたたき台がつくられると委員の皆さんも見るときに頭の整理がもう少しできるのではないかというふうに考えます。

○ 上路座長

ごもっともだと思うのですけれども、例えばこれが O 社と D 社が全く違ったものだったらよかったですよね。O 社のものが評価書評価だったら、もうそれしかないのだという限定版、限定つきの評価ができた。それがなまじ D 社のものが出てきてしまった。それも D 社が日本で使われて登録が取れていて、それで、その剤の海外では同等性があるという意味で 2 つ一緒に並べてやるというところに問題が出たのではないか。だから、事務局もすごい苦労されたと思います。こういうことがあまり起きてほしくないというのが実情。今後こういうものが出たときの対応もよろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

実際には評価書を書く前にでも、例えば抄録の中身について、もう明らかな不整合があるとか、書き手のほうでチェックをした段階でもよくわからないところに関しては事務局のほうから事前に照会事項という形で抄録の内容を確認するということはやってはいるのですけれども、ただ、この手の詳細なデータを求めるというような格好になりますと、やはり部会としての何か御意向がないということもございますので、そこは今後の課題として検討させていただきたいと思っているのと、それからもう一点なのですけれども、Oxon の生データがございまして私が説明をしているのでこういう流れになっているのは自分でもわかっているのですけれども、本来、今までの評価であれば、この CLH レポートというものがあれば、これは評価書評価用の評価の資料としては十分なデータはそろっておりますので、これだけで見ることというのも可能なだろうとは思っています。ただ、今回の場でそういうジェネリックともとの原体と違うものが——今までだと 1 つの剤に関しての評価書の情報と例えば抄録の情報を一緒にしてというふうにお取り扱いいただいていたのですけれども、今回の場合にはちょっと 2 つの剤が、性質が違うようなものが 1 つになってきているように、ほかの国の評価書でも 2 つが一緒になった形で評価

がなされているので、そこが若干今までと違うのかなということでございます。本来であれば、シモキサニルという剤の評価は今出ているもので評価ができる状態の資料はこれまでの評価であれば整っている状況にはあるとは思いますが、ただ、非常に混乱するところではございますので、また審議の途中でも逐一御確認をいただきながら進めていただければと思います。ちょっと冒頭で混乱を来す発言をしてしまって申しわけございませんが、よろしくお願ひいたします。

○ 上路座長

どうもありがとうございます。厄介なことになってしまいました。

それでは、早速動物のほうからやりたいと思います。

全体の経緯、今かなり説明がありましたけれども、剤そのものについての経緯等について高橋専門官のほうから御説明をお願いしたいと思います。

○ 高橋評価専門官

それでは、資料 2 に基づきまして御説明させていただきます。

まず初めに 3 ページを御覧ください。

まず本剤の審議の経緯でございます。

初めに、本剤につきましては 1996 年に農薬の初回登録が行われております。今回、2011 年 1 月 24 日に厚生労働大臣から残留基準に係る食品健康影響評価について要請がございました。また、同じく本年の 1 月 27 日に第 364 回食品安全委員会におきまして、要請事項説明が行われております。

続きまして 4 ページ目の要約でございますが、こちらにつきましてはこれまでどおりのことですが、食品健康影響評価の内容が固まりましてから後ほど修正をかけさせていただきたいと思ひます。

また、25 行目のボックスのほうに相磯先生、義澤先生のほうからイヌの毒性試験における胸腺の変化についてのコメントがあります。これにつきましては亜急性なり慢性毒性のときにコメントをいただくということにしたいと思ひます。

少し飛びまして 7 ページ目になります。本剤対象農薬の概要でございます。

初めに、3 の化学名のところで田村先生のほうから修文をいただいております。ありがとうございます。

7 の開発の経緯でございますが、本剤はアメリカのデュポン社によって開発されたシアノアセトアミド系の殺菌剤で DNA 及び RNA の合成並びに菌体内の代謝機構に作用し、菌糸の伸長及び胞子の発芽を抑制すると考えられております。

海外におきましては、アメリカ、EU、アジア諸国、中南米諸国、南アフリカ等で登録されているということでございます。

今回、インポートトレランスの設定の要請、レタス、ホップ、たまねぎ等ついてなされておりますし、またポジティブリスト制度の制度に伴う暫定基準が設定されております。

続きまして 9 ページ目から安全性に係る試験の概要でございます。

初めに 14 行目、動物体内運命試験の吸収の試験でございます。こちらにつきましては、次の 10 ページに各投与群における血漿中放射能の薬物動態学的パラメータを示してございます。こちらを見ますと、 $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 、 $T_{1/2}$ 、 $AUC$  とも雌雄間での差は見られないという結果になってございます。

こちら 8 行目のボックスでございますが、平塚先生のほうからコメントをいただいております。初めは、まず抄録の IX-5 の供試動物の誤植です。あとは抄録 IX-7 ページ表 1 の高用量投与雌の血漿中濃度の確認・修正というコメントをいただいております。

また、低投与量群の血漿画分の  $T_{2/1}$  及び血漿・全血比推移が雌雄でほぼ変わらないというにもかかわらず、低投与量群の全血中の  $T_{2/1}$  のみが雄が 132 時間に対し、雌が 72 時間と差が出ているということで、その理由についての考察ということでのコメントをいただいております。これらについては、いずれも申請者への要望事項にさせていただければと思っております。

続きまして、同じく 10 ページの 10 行目から吸収率でございます。こちらのほうは胆汁中排泄試験の結果から推定された吸収率は、雄で 75.6%、雌で 75.5% ございました。

15 行目の分布でございます。こちらにつきましては、次のページに主要組織における残留放射濃度が示されております。こちら表 2 のほうを見ていただきますと、 $T_{max}$  付近におきましては、低用量群、高用量群、また雌雄にかかわらず、血漿が一番高い値ということになっておりまして、その後、96 時間後には、ほぼほとんどの臓器において減少しているということで、このことから特定の組織への残留はないと考えられております。

続きまして、4 行目の代謝でございます。

まず初めに、ラット①の試験の *in vivo* の試験でございますが、こちらにつきましては、先ほどの体内分布試験とあと胆汁排泄試験で採取された試料を用いまして行われた試験でございます。投与後の 48 時間の尿及び糞中にシモキサニルはごく微量ということで、尿中には代謝物 A が 6.5~33.0% TAR、糞中には極性成分が 8.5~13.1% TAR で、A は 0.1% TAR 未満。また、胆汁中につきましては、代謝物 A が 2.1~2.8% TAR 認められております。

このことから、シモキサニルはラット体内で代謝物 A やシモキサニルの閉環体 C を経て、H、グリシン及び極性アミノ酸抱合体の極性成分へと代謝されると考えられております。

16 行目のボックスでございます。こちらのほうは、また平塚先生のほうからコメントをいただいております。抄録の IX-18 でございますが、「W3595 【A】及び未同定代謝物 A が検出された」という文章中で、代謝物の略がともに「A」というのは大変紛らわしいと。ほかとの整合性を図りつつ、違う略号に変えるべきであるということでございます。こちらにつきましても、申請者への指摘にするかどうか、御指示いただければと思っております。

続きまして、18 行目、ラットの 2 番目の *in vitro*、*in vivo* の試験でございます。こち



らのほうはラットの肝ミクロソーム画分に  $^{14}\text{C}$ -シモキサニルを添加しまして、代謝物同定・定量試験が実施されております。

処理 4 時間後におきましてシモキサニルは認められておらず、主要成分としては代謝物 H 及び H 由来のペプチドが検出されております。

またもう一つ SD ラットを用いまして、 $^{14}\text{C}$ -シモキサニルを反復経口投与した試験も行われておりまして、こちらのほうにつきましては、尿中にはシモキサニルは認められておらず、主要成分としては代謝物 H と H 由来のペプチド及び馬尿酸の H を含む成分というものが認められておりました。

こちらのほうも 12 ページの 8 行目のボックスでございますが、平塚先生からコメントをいただいておりまして、1 つ目としまして、IX-21、結果の記述が *in vitro* と *in vivo* で混在して非常にわかりにくいということで整理して修正してくださいということ。

また、IX-21 ページの下から 5 行目の文章で、「以上より、ラットにおいてシモキサニルは急速に代謝され主としてグリシンを生成し、その後ポリペプチド類に取り込まれるか、あるいは馬尿酸及びフェニルアセト尿酸と抱合体を形成し、排泄されることが示された」という説明がありますが、馬尿酸は内因性の安息香酸とグリシンの酵素的縮合反応によって形成されるアミノ酸抱合体ですが、フェニルアセト尿酸の構造を示すとともに下線について説明してくださいということのコメントをいただいております。

こちら 2 つにつきましても、申請者への要求事項とさせていただければと思います。

続きまして、10 行目の排泄です。

まず初め、尿及び糞中の排泄試験でございますが、投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 3 に示しております。

放射能の排泄は速やかであり、主要排泄経路は尿中と考えられます。また、投与後 96 時間で 63.8~74.8%**TAR** が尿中、15.7~23.6%**TAR** が糞中に排泄されておりました。

続きまして、24 行目の胆汁中排泄試験でございます。こちらにつきましては、13 ページの 6 行目のほうに表 4 ということで、投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率を示しております。

こちら主要排泄経路は尿中でありまして、投与後 48 時間で 62.6~65%**TAR** が尿中へ排泄されておりました。また胆汁を介した糞中排泄というのは約 6~8%**TAR** ございました。

続きまして、8 行目の畜産動物、ヤギの試験でございます。

この試験につきましては、初め 23 行目に書いてございますが、EPA の 2008、EFSA の 2007 及び EFSA の 2008 の結果をもとにいたしまして、そこから数字というものを得まして、入れております。そちらの数字を引用しております。

こちら泌乳期ザーネン系ヤギ、こちらを用いまして体内運命試験が実施されております。放射能は尿中に 23.6%**TAR**、糞中に 18.3%**TAR** が排泄されており、可食部の残留放射能としましては、カーカスに 6.54%**TAR**、肝臓に 3.5%**TAR**、腎臓に 0.13%**TAR** が認めら

れております。また、乳汁中につきましては、1回目投与後72時間で2.64TARが検出されておりますが、シモキサニルは認められておりません。また、筋肉及び脂肪中の残留放射能はわずかであったということでございます。

こちら20行目なのですが、こちらはEFSAのまとめのほうから引用したところでございますが、シモキサニルは、ヤギ体内において速やかかつ広範に代謝された後、最終的に脂肪酸等の生体中構成成分に取り込まれると考えられたということございまして、こちら英文をそのまま日本語にしたので、意味が難しくなっているかもしれませんので、後ほど御検討いただければと思います。

以上、動物体内運命までの試験の結果でございます。

○ 上路座長

それでは、9ページに戻りましてラットからです。平塚先生のコメントが10ページと11ページ、12ページに出ています。これについては、今事務局から説明されましたけれども、それでよろしいでしょうか。

○ 平塚専門委員

はい。それで、大変恐縮なのですが、10ページのところのボックスの中で高用量投与雌の血漿中濃度04.6というのと、それから同じカラムの下の8時間のところも09.2ということで、いずれにしてもこれも確認をしていただきたいということで、御追加いただきたいと思います。本質的な問題ではないのですが、確認いただきたいということでお願いいたします。

ということで、あともう一点については御説明いただいたとおりでございます。

○ 上路座長

あと事務局が最後に13ページの20行目に言ったことなのですけれども、「ヤギ体内において速やかかつ広範に」という言葉なのですけれども、「rapidly and extensively」でしたっけ。

○ 堀部課長補佐

先生方、申しわけございません。海外評価書のファイルの耳が9というのが引用した原点でございまして、EFSAの2008年の評価の中のページが11/116というページ。

○ 上路座長

違う。ここ？ちょっと待ってください。EFSAの……

21ページの2番目のパラグラフ。

○ 堀部課長補佐

21ページですね。申しわけございません。

21ページの2つ目のパラグラフ、1個行が切れているところで、「Based on this study It was concluded that cymoxanil is rapidly and extensively metabolized in goat」という、ここの「rapidly and extensively metabolized」というところをそのまま日本語に訳したものが評価書文中にございます「速やかかつ広範」ということなのですけ

れども、日本語だけを読んでしまうと、「広範」という言葉が広範な臓器で代謝をされたのか、広範な代謝物に代謝をされたのか、両方の意味にとれてしまうおそれがございまして、こここのところに関して、何かもうこの「広範」という言葉を取ってしまうということも場合によっては文脈が変わらないのであれば可能かなというふうに考えますので、御審議をお願いできればと思っております。

○ 上路座長

平塚先生、どうでしょうか。

○ 平塚専門委員

これグリシンになった後、いろいろな生体内成分の中に取り込まれていくのですね。

○ 上路座長

そうです。ええ。

○ 平塚専門委員

ですから、「広範に代謝され」というのは、ちょっと違和感があります。

○ 上路座長

だから、「速やかに代謝された後」で、そういう話は。

○ 平塚専門委員

「種々の生体中構成成分に取り込まれる」ということになるのだと思うのですけれども。

○ 上路座長

だから、「かつ広範に」は要らないと。

○ 平塚専門委員

要らないのではないかと思います。

○ 上路座長

要らないと。よろしいですね。ありがとうございます。

それでは平塚先生、ほかに動物のところはございませんか。

○ 平塚専門委員

先ほど御説明いただいたとおりなのですが、先ほど追加で CLH レポートのほうの、これはこちらのほうで 37 ページのマンマリアンにおける代謝パスウェイがまとめられているところの代謝物 C というのが右上のところに実は書かれているのです。37 ページです。この INU-3204 というこの代謝物の構造に注目していただきたいのですが、農薬抄録の IX-22 ページの U3204[C]というのと構造式が違っているのです、恐らくこの CLH レポートの構造式が違うのではないかなというふうに思うのですが、そこのところ指摘だけをさせていただきたいと思います。

CLH レポートの 37 ページのボックスの中の右上の INU-3204 というこの代謝物の構造式と農薬抄録の IX-22 の代謝分解経路右上の構造ですね。同じものを本来指しているものと思うのですが、恐らく CLH レポートのほうが違うのではないかなというふうに思うのですけれども、もし、そうでないとすると、話が非常に混乱してきてしまうので、

一応指摘だけさせていただきたいと思います。

○ 上路座長

違いますね。

○ 堀部課長補佐

それでは、先生ここは同等なものかどうかという確認とどちらが正しいのかという両方になりますか。

○ 平塚専門委員

そうですね。そうしていただいたほうが正確かと思います。よろしく願いいたします。

○ 上路座長

ありがとうございます。

では次、植物のほうをお願いします。

○ 高橋評価専門官

それでは、14 ページ目から植物体内運命試験のことについて御説明させていただきます。

まず初めに田村先生のほうから各作物とも残留放射能に係る作表の御依頼を受けておりまして、これにつきまして時間等の関係から大変申しわけございませんが、たたき台に反映させることができませんでしたので、今回机上配布資料 1 ということで机の上に置かせていただいております。申しわけございません。

それでは、そちらのほうの机上配布資料もあわせて御確認いただければと思うのですが、説明のほうは資料 2 に沿って説明させていただきたいと思います。

まず初めに、14 ページ目 3 行目のぶどうからでございますが、ぶどうにつきましては、処理 10 日後の果実中の総放射能は 2.4 mg/kg で、酸加水分解により H が 23.0%TRR、その他のアミノ酸が 5.6%TRR、酢酸が 9.2%TRR、糖が 14.4%TRR 認められております。こちら上路先生の修文をいただいております。

事務局のほうからは抄録の IX-24 の表中につきまして間違いがあったということで御説明させていただいております。また、田村先生のほうからは 15 行目のボックスでございますが、23 ページの表トマトの品種の追記と 26 ページ 4 行目の総放射能の「ソウ」という字の修正ということでコメントをいただいております。これにつきましては、申請者への要望事項にさせていただければと思います。

また 16 行目のボックスでございますが、上路先生のほうから、抄録 IX-29 ページの推定代謝分解経路と本文中結果に不統一が見られるので、整理してくださいというコメントをいただいております。こちらにつきましても、申請者への要求事項にさせていただければと思います。

続きまして、18 行目ばれいしょでございます。こちらのほうも上路先生、田村先生から修文をいただいております。

最終処理 10 日後の塊茎の総残留放射能は 2.41 mg/kg でした。酸加水分解後に H が

57.8%TRR、その他のアミノ酸類が 10.7%TRR、デンプン及びグルコースが 14.0%TRR 認められております。

これにつきましても、15 ページ目の 3 行目のボックスになりますが、上路先生のほうから抄録のIX-27 ページ表 5 ということで、デラウェア州での結果と示されていますが、供試植物に相当するものがないということで要確認というふうなコメントをいただいております。

続きまして、トマトでございます。

トマトにつきましても上路先生のほうから修文をいただいておりますが、総残留放射能は散布 7 日後の 7.9 mg/kg から散布 37 日後には 2.6 mg/kg まで減少しております。残留放射能成分中にシモキサニルは認められておらず、主要成分として H が認められております。

こちらにつきましても上路先生、田村先生からコメントをいただいております、15 行目のボックスにあります、抄録のIX-29 ページの推定代謝分解経路中の代謝物 A は上記の①②③の試験で検出されたのか確認してくださいということがまず上路先生のほうから。

続きまして、田村先生のほうから同様にIX-29 ページのマップの代謝物 A は、3 作物で同定されていませんので、推定代謝物として表現するのではないのでしょうかと。

またIX-29 ページに代謝物 C から A への反応の根拠を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。こちらをあわせて申請者への要求事項とさせていただければと思います。

続きまして 17 行目、レタスの①の試験でございます。

こちら上路先生、田村先生から修文をいただいておりますが、最終散布 3 日後の総残留放射能のうち 64%TRR が抽出液画分、7.5%TRR が表面洗浄液、27.9%TRR が抽出残渣に認められております。

抽出液画分の主要成分は H、グルコース、I、D でした。

続きまして、16 ページ 6 行目のレタスの②、2 つ目の試験でございます。こちらのほうでは、総残留放射能は 1.07 mg/kg で 67.9%TRR が抽出液画分に認められました。また、抽出液画分中にはシモキサニルが 1.4%TRR、A が 18.1%TRR、加水分解後に H が 13.0%TRR 認められました。

ちょっと初めに説明すればよかったですのですが、6 行目ですが、レタス②2003 年、GLP の次に O 社というふうなことが書かれております。この O 社という試験につきましても先ほど堀部補佐のほうから説明がありました後発品の Oxon 社ということになりまして、これも試験につきましてもこの「O 社」というのがついているものはすべて Oxon 社ということで区別しておりますので、よろしく願いいたします。

続きまして、17 行目 (4) ばれいしょ①の試験でございます。こちらにつきましても、最終散布 3 日後の塊茎について分析が行われており、塊茎中の総残留放射能は 0.69

mg/kg でした。酸加水分解後に H が 78.5%TRR 認められております。

続きまして 29 行目、(5) ばれいしょ②の試験でございます。こちらが Oxon 社の試験、O 社の試験になります。

こちらのほうの総残留放射能は 17 ページの 1 行目に書いてございますが、1.05 mg/kg で加水分解処理後に H が 27.0%TRR、0.282 mg/kg 認められております。こちら、田村先生のほうから修文をいただいております。

続きまして、5 行目 (6) トマトの試験でございます。こちらのほうの最終散布 3 日後の果実中の総残留放射能は 1.10 mg/kg で、抽出画分中にシモキサニルが 1.1%TRR、H が 65.2%TRR、糖類が 9.56%TRR 認められておりました。

以上の結果から田村先生のほうからの修文をいただいております。18 行目になりますが、シモキサニルの植物体内運命試験における代謝経路は、ぶどう、ばれいしょ及びトマトにおいてシモキサニルは速やかに代謝され、シモキサニルの閉環体 C を経由して H となり、糖を初めとする天然成分に取り込まれると考えられました。レタスでは、そのほかに C の巻直しによる I を経由し、開環体 D に代謝されると考えられたということでございます。

26 行目のボックス、田村先生からのコメントでございます。同定された代謝物から判断すると、シモキサニルはレタスとその他の供試植物とでは代謝経路が異なるようですので、修文をしました。それに伴い、62 ページのマップを修正するように申請者に御連絡ください。少なくとも代謝物 I は、括弧を取り除き、D への推定経路に P を追記するというところでございます。

また、全体を通してということでコメントをいただいております。評価書内での表現をこれまでと同じようなスタイルに統一してはどうでしょうか。また、抄録等に記載がある場合には以下の点を明記するように御検討くださいということで、総投与放射能の何%が回収されたのか、総残留放射能のうち、抽出画分に何%TRR、抽出残渣に何%TRR、代謝物にそれぞれ何%TRR ということでございます。これについて後で御検討いただければと思います。

続きまして 18 ページ目、土壌中運命試験でございます。

こちら初めの 1 行目の事務局からのボックスにありますとおり、環境中の運命試験につきましては、海外評価書に明確な試験方法の情報がなかったので、D 社原体について農薬抄録の試験結果を中心に記載させていただきました。

3 行目のまず土壌中運命試験でございます。

4 行目の (1) 好氣的土壌中運命試験でございますが、こちらにつきましては滅菌及び非滅菌処理区でシモキサニルは速やかに分解され、推定半減期は滅菌土壌で 26.6 時間、非滅菌土壌で 13.7 時間であったという結果になっております。

また、土壌中の主な分解物は C 及び E であり、CO<sub>2</sub> は滅菌区では 1.0%TAR 以下で、また非滅菌区では経時的に 30.8%TAR まで増加が認められたということでございます。

こちら 18 行目のボックスでございますが、上路先生のほうから次の点を整理してくださいということで、抄録の IX-44 ページで土壌中での分解物として C、E、F が同定されたと記載されていますが、B について抄録の IX-45、46 の表に数値が記載されており、B は同定されたのか、抄録 IX-47 ページの推定分解経路及び評価書案 67 ページの分解物略称には未記載であり、B の扱いを整理してください。なお、IX-62 ページの分解経路に B の構造式が示されていますが、P→B に「S」も入るのか要確認してください。

2 つ目としまして、D について定量されていますが、IX-47 ページでは推定分解物扱いになっております。F について、IX-47 ページ及び 44 ページの文中で同定分解物とされていますが、定量はされなかったのでしょうかというコメントをいただいております。

また、田村先生からも同様なことで、代謝物 B 及び D は、滅菌及び非滅菌処理区ともに、代謝物 E より多く存在しています。特に滅菌土壌では代謝物 C から B 及び D に変化しているように思えます。非滅菌土壌でも、代謝物 C から B 及び D から二酸化炭素への代謝が示唆されます。B 及び D を追記した修文をお願いします。また、抄録のデータには、オキサム酸 (F) と G は検出されていません。IX-44 ページの分解物の同定の書きぶりを含め、申請者に B 及び D を除外する理由と代謝経路を推定した根拠を御確認ください。

おそらく C を経て、それぞれ B と D へ分岐し、二酸化炭素へ分解しているのではないのでしょうかということが 1 つと、2 つ目として表 1 のタイトルの誤字、また 3 つ目として抄録 IX-62 ページのマップの修正ということでございます。こちらにつきましても確認した上で修文させていただければと思います。

めぐりまして 19 ページ目、(2) でございます。土壌吸着性試験でございます。こちらのほうは 4 種類の土壌、軽埴土とあとシルト質埴土を用いまして実施されております。Freundlich の吸着係数は 0.74~5.45、有機炭素含有率に補正した吸着係数は 56~534 という範囲でございました。

続きまして、13 行目 4 の水中運命試験でございます。まず初めに加水分解試験の緩衝液の試験でございますが、こちらのほうにつきましては、15℃における推定半減期は pH0.1 で 200 日以上ですが、pH に依存して反応速度は上昇し、pH7 で 4.6~7.7 日、pH8 で 0.84 日、pH9 の半減期は分解が早かったために求められなかったということでございます。また、pH7 では 60℃の条件下では分解速度は急速に上昇したということで、分解物、pH7、8、9 におきましては、分解物 A、C、E 及び F が認められ、アルカリ条件下で環化、転位・分解反応が起こると考えられたということでございます。

続きまして 28 行目 (2) の加水分解試験 (緩衝液) の試験で、こちら O 社の試験でございます。こちらのほうは次のページの 20 ページ目の 1 行目の上に事務局からということですが、こちらは詳細が不明でしたのですけれども、O 社原体の物理化学的性質を示すものなので記載させていただいております。ということで、上路先生のほうから参考資料でどうでしょうかと。あと田村先生のほうからたたき台のとおりで結構ですというコメ

ントをいただいております。

戻りまして 19 ページ目、28 行目の加水分解試験ですが、推定半減期は、pH4 で 1 年以上、pH7 で 2.2 日、pH9 で 1.2 時間で行いました。

続きまして 20 ページ目 2 行目の水中光分解（緩衝液及び自然水）の①の試験でございます。こちらの推定半減期につきましては、表 6 に示してございます。

pH5 の緩衝液でキセノン光で 1.8 日、自然水で 5.2 時間ということで、pH5 緩衝液中の主な分解物は E であり、ほかに C 及び F が認められております。

こちら 10 行目のボックスでございますが、上路先生から抄録の IX-56 ページに記載されている G、D は定量されたのか。また、IX-62 ページ目の分解経路と合致していないので要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、田村先生のほうから、親化合物の減少量と分解物 C 及び E の生成量の物質収支が著しく異なりますが、他の分解物が関与しているのではないのでしょうかということで、こちらにつきましても申請者への要望事項とさせていただければと思います。

15 行目（4）水中光分解試験でございます。こちらは O 社の試験でございますが、光照射区の推定半減期は 3.02 日、太陽光換算では 12.1 日で行いました。暗所対照区では照射 6 日後に 92% TAR であったという結果になっております。

21 行目、5、土壌残留試験でございます。結果につきましては、次のページに表 7 で示しております。こちら、圃場試験につきましてはシモキサニルの推定半減期は約 4 日から 5 日という結果になっております。

6 行目のボックスですが、事務局から C の半減期が記載されていないということで申請者に確認しますというコメントを出しましたところ、上路先生のほうからシモキサニルと分解物の含量値で半減期を求めることが一般的という、また田村先生から了解しましたというコメントをいただいております。

続きまして、8 行目、6、作物等残留試験でございます。こちらは、まずばれいしょ等を用いた作物残留試験の結果は別紙 3 に示しております。こちらのほうではシモキサニルの最大残留値は散布 1 日後に収穫されたミニトマトの果実で認められた 0.31 mg/kg でした。

また、海外におきましては、その結果を別紙 4 に示しております。こちらシモキサニルのほうの最高値は最終散布 1 日後に収穫されたリーフレタスの 13.5 mg/kg でございました。

ここまでの環境関係の試験でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、まず田村先生のほうからコメントをいただいたボックスの中で今事務局から御説明ありましたけれども、何かそれに追加するようなところはありますでしょうか。

○ 田村専門委員



ございません。

○ 上路座長

それともう一つ、机上配布していただきました表をつくってくださいという先生からの御要望がありまして、つくっていただいたのです。こういう形になっているのですけれども、これは必要ですか、必要でないですか。代謝物がはっきり言ったらグリシンだけなのですよ。それで、みんな植物体内に入ってしまった、いわゆる天然成分に入ってしまったのですよね。そうすると、果たしてこの表が要るのかなどうかなと私も疑問があります。

それで、もしこの表を入れるとなると、14 ページ以降の文章が大分書き直しをしなくてはいけないということを言われています。いかがなのでしょう。もうほとんどグリシンと天然成分だけなのです。

○ 堀部課長補佐

先生、書き直したものが机上配布の形になるので、表をつくるのであれば机上配布の形に植物代謝のところこそっくりそのまま差しかわるというイメージでお持ちいただければと思います。

○ 上路座長

差しかわる。ああ、そうですか。

そうすると、こういう細かい——机上配布のところの糖にはという形でこういうことが全部入るということになりますけれども、そこまで必要ないのではないかというふうに私は判断するのですけれども、いかがでしょうか。

○ 田村専門委員

私は、できるだけこれまでのスタイルと同じようなスタイルのほうが良いと思って、事務局には表があったほうが良いと思ってお願いしました。

それともう一つは、最後のところで、TRR 何%かをお願いしたのですが、それはテストガイドラインの植物代謝のところを求めています。つまり、各部位にどれだけ残るかというのをきちんと出さない。その上で何 mg 以上のものだったら同定しないと求めていますので、表としてそういうのがわかるような形のほうが良いと思ってお願いしたのですが、上路先生が代謝物がほとんどないので、もう表として……

○ 上路座長

文章中に、一番初めに提出された……

○ 田村専門委員

十分だというお考えであればもう。

○ 上路座長

文章でいいのではないかな。天然成分というのが非常に厄介。

それと、17 ページの田村先生から全体を通してというところでいただいたコメントですけれども、総投与放射能 (TAR) の何%が回収されたのかって、これは出ないと思う

のです。今までも総残留量として **mg/kg** という形は出てきます。そこのところは、いわゆる動物体内運命試験とかいって全部体の中に入り込むとか、そういうことがわかっているといいのですけれども、植物の場合は茎葉散布だったり、あるいは土壌散布であって、もう最初の投与量が決まらないというので、そこは要求していないと思うのですよね。

○ 田村専門委員

それは先生の御指摘のとおりですが、海外評価書を見たときにその記載があったので。

○ 上路座長

そうですか。

○ 田村専門委員

はい。今回の剤については。すべての作物ではなかったのですが。もし、拾うことができたなら載っていたほうがいいのかなどと思って記載させていただきました。

○ 上路座長

残留という観点であれば、体内運命試験という観点であれば要らない、ただ **mg/kg** という量的なものは必要だと思います。

○ 田村専門委員

そうですね。

○ 上路座長

それで、その下の **TRR** のこれは分布ですから必要だと思います。

それで、まだ中途半端になっているのですけれども、17 ページの上の 18 行目から 22 行目までの代謝経路に関してですけれども、21 行目の、これは田村先生と平塚先生にお尋ねしたいのですけれども、農薬抄録の IX-33 のところにマップが書いています。それで、レタスのところに入っている I、いわゆるレタスで「そのほかに C の巻戻しによる」という表現があるのです。ここの「C の巻戻し」という言葉が妥当なのでしょうか。ちょっとこれがわからないのですけれども。

○ 田村専門委員

それで括弧書きにしているのです。

○ 上路座長

もう少し鮮明にしていかななくてはいけないのかなと。C というのは、IX-29 ページにあります。先ほど平塚先生から指摘あった化合物です。その C から「C の巻直しによる I を経由し」って、この I ですね。これは五員環になっていますけれども、これ C から I に行くのですか。

○ 高橋評価専門官

先生すみません、IX=62 ページのほうに代謝分解経路……

○ 田村専門委員

そうです。すべてまとめた代謝マップが IX-62 ページにあり、それが括弧で 1 回 C が開いて、それから巻直して I に行っているというのを書いているのです。これは植物で起き

ているとは書いていないのですが、おそらく I ができるとすると、私もここに記載されているように C が 1 回開いてそれから巻直すだろうと思ったので、こういうふうにしたのですが。

○ 上路座長

だけど、C はどこにある。

○ 高橋評価専門官

C はシモキサニルの P のすぐ下でございます。

○ 上路座長

これが C ですね。C から I。I が中間代謝物を入れて、I になっている。「巻直し」という言葉は使うのですか。一遍開環してしまっていて、六員環だったのが五員環になっているんですね。これちょっとわからないのです。

○ 田村専門委員

「巻直し」という表現は使われると思いますが、6 から 5 に行ったときに使いました。

○ 上路座長

6 から 5 に行くのですね、これは。

○ 田村専門委員

6 から 6 で巻直しというのは……

○ 上路座長

でも 6 から全部開環していますからね。だから、五員環になる可能性はあるのです。平塚先生と田村先生、終わるときまでにこれを解決しておいてください。お願いします。

それはいいです。それと残っていた、いわゆる植物机上配布していただいた表をつけるかつかないか。要るか要らないか。全部ここの部分が文章中に書き込まれているのですよね。それほどたくさん問題になるような代謝物が出てきていないというのが頭にあったものですからいいかなと思ってやったのですけれども、いかがでございましょうか。

平塚先生、どう思われますか。動物のときには、こういう形で代謝物として見つかったものが並べられていますけれども、こういう動物のときには……。

○ 堀部課長補佐

先生、先ほどこれまでの慣例に従ってということだったので、整理の考え方をお話すると、代謝物の数とかが多いときですと表に一覧でまとめてしまうことがわりかし多く、代謝物が少ない場合ですと、動物でもさらっと文章で書いてしまうこともございますので、ポイントになるのはこの評価書自体が見やすいのがどちらかという観点で御検討いただければいいと思っております、事務局としては当初は代謝物の数も少ないことから文章でのまとめをさせていただいていたのですけれども、表も既にできておりますので、どちらに変えるかだけの議論にはなりますので、この評価書を一貫して御覧いただいたときにどちらのほうがいいでしょうかということだけで御結論いただければと思うのですが。

○ 上路座長

ありがとうございます。動物のほうに関しては、ラットに関しては今回は代謝物の一覧表はないのですね。

○ 平塚専門委員

一つよろしいですか。「代謝物」という言葉の使い方なのですが、原体のシモキサニルが酸化を受けたり、あるいはそれが閉環をしたり開環をしたりして、基本になる母核がどういう形で体外に排泄されていくのかというのが代謝物 A であったり B であったりという、そういう感じがするのです。この剤の場合には、その中から代謝されたグリシンが取り込まれていく、再取り込みされた物質を果たして「代謝物」と呼んでいいかどうかについては、私は正直言って違和感があるのですけれども、そういう感じはしています。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

というような御判断もあるということなのですね。

○ 田村専門委員

私は、そういう意味では、代謝物のところから生体構成成分の糖とか酢酸とかポリカルボン酸とかというのを除いて代謝物——本来我々がこれまで議論しているような代謝物——を入れていただくと、作物間で代謝物が違っているというのが文章を読まないで事務局のほうで作成していただいた机上配布物の表を見ればすぐわかると思いますけれども。

○ 上路座長

どの程度——平塚先生のおっしゃられたような言い方しますと、糖とかそういうところに入ったものは代謝物と言えるかどうかという観点であると、どれだけ残るかと言ったら本当に少なくなってしまうのですね。

○ 田村専門委員

そうです。

○ 上路座長

そういう観点で多分動物代謝のほうは、動物の今回の 11 ページの代謝物のところに代謝物 A とか C とかそれしか、文章としてしか記載していないのです。多分、それに合わせて植物のほうも書いてくださったのではないかというふうに思います。

ということになりますと、評価書全体として合わせるのだったらそのスタイルに合わせてもいいのではないかというふうに判断するのですけれども、よろしいでしょうか。

○ 高橋評価専門官

ということは、表は要らないということでもよろしいですか。

○ 上路座長

要らない。ただし、先ほど言いましたように、代謝マップのところの逆、巻直し、そのところを本当にその表現、「C の巻直しによる」というようなところは検討して、今日帰るときまでに検討していただくことにしたいと思います。

それと田村先生、もう一つある。環境の土壌中運命とか、それはここに書かれたような

ところでまとめていただいていますから、これはこれでいいですね。

○ 田村専門委員

はい。

○ 上路座長

結局代謝マップとデータが食い違っていますよということだけだと思いますので、その視点で要求事項をまとめていただきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

ですから、全体として代謝マップと本文中の整合性を図るといような大枠の要求事項でよろしいですね。一つ一つの試験でこうだあだということではなくて、そのような形でよろしいですね。

○ 上路座長

結構です。

○ 堀部課長補佐

それと今 1 点確認なのですが、今の平塚先生と田村先生の御議論からいくと、生体構成成分である例えば脂肪酸類ですとか、糖類というのは、この代謝の本文のほうにも代謝物としてこういうものが、生体成分の名前が幾つか挙がってくるのですけれども、これらの取り扱いはいかがいしましょうか。先ほど平塚先生がおっしゃったのがすごく明快な定義のように私には感じたので、それであればいわゆる構造が同定されているシモキサニル由来の代謝物のみにして、生体構成成分の記載を全部削除するというのが妥当かと思いますが。

わかりました。それでは、また後ほど修文させていただいて、審議後に御確認いただくという形でよろしいですか。わかりました。

それと申しわけありません。動物のところで 1 点、こちらからお問い合わせをしておいて結論いただかないままに先に行ってしまうところがございますので、確認させていただきます。

11 ページの 16 行目の代謝物の記号の振り方なのですが、未同定のものにも「A」というのがついていて紛らわしいというような御指摘がございました。これは A だけではなくて土壌のほうでも Unknown の B とかそういうものがまだ出てくるのですけれども、この辺は抄録を直させる必要があるのか、あるいは我々が評価書中を読むときに気をつけて読むという性質のものなのか、抄録直させるのであれば要求事項として出すことができると思うのですけれども、本部会としてどのように取り扱えばいいかという点について御結論だけいただければと思うのですが。

○ 上路座長

平塚先生。

○ 平塚専門委員

私の代謝の部分では、多分 1 か所だけだったと思うのです。ですから、こういう書き

方をさせていただいて、全体的にということになったときには、上路先生いかがでしょうか。やはり同じシンボルというのは非常に紛らわしいなというふうに思いますので、変えていただいたほうが私はいいと思いますけれども。

○ 上路座長

そうですね。そこも申請者のほうにそういう方針で書き直せと、略号のつけ方について整理してくださいという形で出せませんか。

○ 堀部課長補佐

ということは、抄録全体としてそういうことを直しなさいよというようなことでよろしいですか。

○ 上路座長

結構です。

○ 堀部課長補佐

林先生、何か。

○ 林副座長

この部会では抄録の訂正をしているところではないので、この評価書がきちんと間違いなく読めれば、我々のところで別の記号なりを使って読みやすくしておくだけでもいいのではないのかなと。

○ 上路座長

どっちが事務局として手間がかからないかということだと思う。

○ 林副座長

多分、もし今ここで読めるのであれば、未同定、UnknownA、UnknownB とかというような書き方だけでも構わないのかなと。だから、多分もう一度申請者に戻して、全部すべてチェックさせるのはいいのですけれども、それだけでまた結構時間がかかってしまうし、また間違いが起こったりすると、余計無駄になるのかなという気はします。

○ 堀部課長補佐

評価書の作成の際には基本的に未同定のものというのは、ほとんど評価書には出てこないです。同定されていないものなので特徴づけができていないので、よっぽど何か特徴のあるものでない限り、未同定のものというのは出てこないのは確かなのです。なので、例えばそういうところがありましたよということを申請者にはお伝えをして整備はしていただくのだけれども、うちはうちで割り切ってやっていただくということで、要求として——ですから、直しなさいよということは問題ないと思いますので、出した上で。ただ、うちはもうこれで走りますよということの御了解が得られるのであれば、それが一番事務局としては——先生方の抄録が余り整備されていないねということに対する御指摘の回答にもなり、かつ今林先生がおっしゃったように、ここは抄録を直す場でないことも踏まえつつ、評価書がちゃんと見れるということを全部合わせますと、UnknownA と代謝物 A というのは紛らわしいので何とかしておいてください、全体として何とかしておいてくだ

さいねということまでは要求事項として出せば、それだけでもいいのかなという。それですと、事務局もそうそう手間にはなりませんので、それがよろしいかと存じますが。

○ 田村専門委員

よろしいですか。今の点で私が 18 ページにコメントさせていただいているのは、代謝物 B とか D もです。これは実は抄録では評価できないです。どうしてかという、IX-44 ページのところを見ていただくと、44 ページに申請者は抄録に「2 種の未同定代謝物及びオキサム酸 F であった」と書いてます。ところが 45 ページには「代謝物 B、D」というのがあって「オキサム酸」がないのです。オキサム酸を同定したと言っておきながらオキサム酸はないし、2 種の未同定というのが恐らく代謝物 B、D だろうと私は推測するのですが、しかし、それがその他なのか、非結合性残渣に入っているのかというのがわからないのです。それをもとに事務局のほうでたたき台をつくってくださっているのです、それが本当に正しいかどうかというのを申請者に確認していただきたいというのが私のコメントの趣旨です。

○ 上路座長

そうですね。そのとおり、本当に表とマップが合わない。これが苦しみましたね。

○ 堀部課長補佐

それであれば、個別の Unknown の記号を直せとかいう、そういう事項ではなくて、すべてにおいて代謝物が本文中、表中、代謝マップで整合性を欠いて、統一性を欠いていると見受けられることから、全体を見直して、全部ばっちり整合性をとってくださいというような要求事項にすると。その際に未同定のものについても、ほかのものときちんと識別できるようにしなさいよということをつけると、全部が落ちるのではないかと思いますので、そのような要求事項で進めさせていただければと存じますが。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでちゃんと答えが返ってきてくれることを期待したいと思います。

それでは、すごく時間食ってしまいましたので続けさせていただきたいと思います。

それでは、21 ページの一般薬理のほうからお願いします。

○ 高橋評価専門官

それでは、21 ページの 17 行目 7、一般薬理から始めたいと思います。

ラット、マウス、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施されておりまして、結果は 22 ページの表 8 に示されておりまして。

こちらのほうにつきましては、中枢神経系の一般症状としまして、300 mg/kg 体重で自発運動の低下ですとか、300 mg/kg で睡眠延長の有意な延長。また、100 mg/kg 体重以上で間代性痙攣の発現が有意に上昇といったところが見られています。これを受けまして、5 行目のボックスでございますが、相磯、義澤先生よりコメントいただいております、中枢神経系への影響についてのコメントということで、本剤はコリンエステラーゼ阻

害を有さないようですが、中枢神経抑制作用があるように思います。ただし、マウスの 300 mg/kg 体重では、推定 1000 ppm を超える用量で評価書に記載する必要があるかは、赤池先生に御意見をいただきたいと思いますということで、後ほど赤池先生のコメントをいただければと思います。

続きまして、同じく 22 ページ、7 行目 8 の急性毒性試験でございます。結果につきましては、23 ページに表 9 ということで示させていただいております。

こちらのほうなのですけれども、7 行目のボックス、事務局より記載してございますが、こちらのほうは D 社、デュポン社の原体と O 社、Oxon 社の原体の結果をまとめて記載しております。この網掛けのかかっているものが O 社の原体の結果になってございます。こちらを見ますと、例えば経口の SD ラットで O 社と D 社におきましては、LD<sub>50</sub> 値が異なっていると。また、観察された症状につきましても異なっているといたところがございます。

また、O 社の試験につきましては雌雄、匹数が不明ということで、こちらは相磯先生、義澤先生のほうから修正をいただいておりますが、LD<sub>50</sub> 値が O 社、雌雄別ではなく一本で記載されております。

また、7 行目のボックスでございますが、相磯先生、義澤先生から経皮試験と吸入試験は雌雄、動物数ともに不明で、参考データ扱いとするべきではないかと考えますというものと、もう一つラットの経皮試験が参考データ扱いとなってしまいますが、何か支障ありませんでしょうかというコメントをいただいております。

こちらにつきまして、お手元の農薬テストガイドラインの局長通知というところの項目の 15 ページ、2-1-2 の試験でございます。急性経皮毒性試験のほうを見ていただきますと、2 の供試動物でラット、ウサギ、モルモット等のほ乳動物のうち 1 種類以上ということになってございますので、今回 SD ラットが参考データになったとしましてもウサギのデータがございますので、ガイドライン上は特に問題ないかと考えております。

続きまして 24 ページ 1 行目の 9、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。こちらにつきましても、デュポン社と Oxon 社の試験結果をそれぞれ記載しておりますが、まずデュポン社につきましては 3 行目からのところで、眼の刺激性、皮膚に対する刺激性とは、眼に対する刺激性は認められておらず、皮膚に対しては弱い刺激性が認められておりました。また、皮膚感作性につきましては Maximization 法で陰性でございました。

続きまして、O 社の原体というものは 10 行目から記載されてございますが、こちらは眼、皮膚とも刺激性は認められておりません。また、皮膚感作性についても Maximization 法で陰性ということでございました。

以上が一般薬理と急性毒性試験に関する部分でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、一般薬理のところの 22 ページの 5 行目、中枢神経



系に対してのコメント、赤池先生からの御意見をいただきたいということですので、お願いいたします。

○ 赤池専門委員

結論から言いますと、相磯先生、義澤先生が書かれているとおりなのですが、中枢神経抑制作用については特に記載する必要はないと考えます。といたしますのは、一般薬理試験概要を見ますと、自発運動量の低下などの中枢抑制作用を示唆するような行動上の変化があらわれてはいますけれども、かなり高用量での作用です。この量、あるいはさらに少し上げると 1000 mg/kg ぐらいですと死亡例も見られていますので、そういった高用量、しかもいわゆる死亡例が出るような用量での自発運動量の低下も含めた中枢抑制的な作用というのは、中枢神経系に対する直接作用であるかどうかを判断することは非常に困難です。逆に言うと、そうでない可能性も非常に高いということで、特に記載する必要はないのではないかとこのように考えます。

あとは電撃ショックによって誘発される痙攣の閾値が優に上昇するというような変化も記載されていますが、このような実験は現在には行われていないということもあり、また単独では特に痙攣等の変化というのはないようですので、これについても特に外に記載する必要はないのではないと考えます。

○ 上路座長

そうしますと、そのこのところの結果の概要のところの「痙攣の発現が有意に上昇」という概要が書いてありますけれども、このところのコメントは入れる必要はないということになりますか。22 ページの中枢神経。

○ 赤池専門委員

いや、すみません。表の外に書く必要はないということです。ですから、結果の概要のところにはもちろん記載する必要はありますけれども。

○ 上路座長

わかりました。これはこのままでいいと。

○ 赤池専門委員

はい。

○ 上路座長

義澤先生よろしいですか。

○ 義澤専門委員

はい。神経系の影響はまたラットの 2 年の試験のところ赤池先生に御意見を伺う予定です。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

それでは、その次の 23 ページのところの表 9 に関したところですか。ここでも義澤先生のところからコメントが出ています。これについて参考データ扱いとなっていますけれども

もということですがけれども、これは参考データ扱いでいいということ、今事務局のほうから説明がありましたけれども、それでよろしいですね。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

それでは、あとほかの方々から 24 ページまでの刺激性、皮膚感作性のところまで何かありますでしょうか。よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

9 の刺激性、感作性試験のところなのですけれども、3 行目からと 10 行目からで原体が違うものが全く区別できない、同じ書きぶりになってしまっているの、何か識別できるようにして——多分両方違う成績なので残す格好になると思うのですが、例えば別な原点を用いて行われた試験においてはどうか何か接続詞を入れて 2 つを並べるという格好でよろしいでしょうか。

結果が若干違うのでまとめることが難しいということ、今読んでいて気がついてしまったのですけれども、この部分、どのように取り扱えばよろしいですか。

○ 上路座長

結果が違うのですか。試験方法が違うのですか。

○ 堀部課長補佐

試験方法はおそらく同じなのですから、デュポンのほうのところ皮膚に若干の刺激性があるものですから、Oxon 社のほうは全部きれいなので、同じ試験結果としては一本の文章としては多分書きづらいのかなと思うのですけれども、ここはどうすればよろしいでしょうか。

○ 上路座長

今事務局のほうから説明があったように何々社、何々社ということは書けないのだよね。

○ 堀部課長補佐

書けないです。「別の原体を」とか。

○ 上路座長

別な原体。どういう表現にしたらよろしいのでしょうか。

○ 義澤専門委員

「別の原体である」ことを事務局からの提案のように記載するか、それか影響の強いほうの結果だけを記載するのか、のどちらかが良いと思います。

○ 上路座長

でも、影響が……。そういう手がありますか。

後ろのほうに JMPS の評価書評価とかそういう表現がありますよね。そういう形に仕分けをしているところもありますけれども、44 ページ以降。それと 45 ページ。

○ 堀部課長補佐

ここは、この JMPS と EU とか、44 ページ以降のところは、エンドポイントの判断が違っているので、ここで審議の結果、どちらか一本になっていきますので、2 種類を書き分けた上残るということはないです。なので、例えば抄録の——ですから、ここは例えば逆に 9 のところは書き分けるということも可能ですけれども……

○ 上路座長

一本で。

○ 堀部課長補佐

一本で行きますか。

○ 上路座長

今義澤先生がおっしゃられたような強いほうを書くと。

○ 堀部課長補佐

それであれば上のほうが——、一応刺激性が認められているのは上の 3 行目から 6 行目までの記載のみですので、こちらを残すという格好でよろしいですか。

○ 義澤専門委員

不純物が入っているのは O 社のほうでしたか。

○ 堀部課長補佐

未同定の新規の不純物が入っているという情報がありましたというだけです。

○ 義澤専門委員

なるほど、わかりました。

○ 堀部課長補佐

デュポンのほうにも当然原体による不純物は若干は入っていますけれども、ですから、よくわからないのは O 社のほうだったというだけです。

○ 田村専門委員

上路先生、教えていただきたいのですが、供試動物が違うのですけれども。そうではないですか。ウサギとモルモット。これは一緒なのですね。

○ 上路座長

一緒です。両方ともウサギも下のモルモットも同じ種使っています。

○ 田村専門委員

今 24 ページの 9 の話ですよ。

○ 堀部課長補佐

眼と皮膚の刺激性の試験にはウサギなのです、両方とも。感作性の試験にはモルモットなのです。ですから、3 行目のところと 10 行目のところが同じ試験で、5 行目と 12 行目と同じ試験で供試動物も同じもので、結果が皮膚の刺激性が 1 個だけ認められているところがあるというところだけが違うというだけなのですね。

○ 上路座長

「皮膚に対して弱い刺激性があったと認める」、違いはここだけですよ。それを残し

ますか。

○ 義澤専門委員

影響のあったほうは残すべきだと思います。

○ 上路座長

そうですね。それを消す必要はないですね。

○ 坂本評価課長

情報が 2 種類の原体のうちの 1 種類で出たということと合わせて書かないと、後で両方出たような形になってもまずいので、2 種類の原体についてこういう試験をやって、片一方の原体でこう出たという形で書けば、モルモットのほうは両方同じですので、それは 2 種類の原体ともこうだったという形になれると思いますので、文章を工夫させていただいて、後で確認いただければと思いますが、いかがでしょうか。

○ 上路座長

ただし、その原体が違うということが今までの評価でそういうことやったことないですね。それをどう考えるのか。

○ 坂本評価課長

ただ、試験で 2 種類の原体をやって、1 種類で出たという情報なしで片一方だけ書きますと、何年かしますと、どちらの記載かわからなくなるということも問題あると思いますので、この場合には「2 種類の原体についての試験が提出されており」とか、少し前例も確認してみて文章を工夫してみたらいかがかとは思いますが。

○ 上路座長

ありがとうございます。あまりこういう例ないですね。原体が違うというのは。

○ 林副座長

原体が違うというようなことをあまり強調してしまうと、一本で評価するということが自身が少し難しくもなってくるようにも思うので、原体というよりは「違う試験で」という表現では弱いですか。

○ 坂本評価課長

2 つの試験成績が提出され、一方はこうで一方はこうだったと、そういう言い方でございますか。ほかのものの書き方も見て検討させていただければと思います。

○ 上路座長

お願いします。

では、その次の亜急性毒性試験のところをお願いします。

○ 高橋評価専門官

それでは、続きまして 24 ページ 16 行目 10 の亜急性毒性試験でございます。

まず初め、17 行目の (1)、90 日亜急性毒性試験のラット①ということで、こちらデュポン社の試験でございます。

こちらにつきまして、各投与群で認められた毒性所見は次のページの表 10 に示してお

ります。

3,000 ppm 投与群で精巣関係の毒性所見が見られております。また、雌のほうでは体重増加抑制が見られております。また、1,500 ppm 以上で雌雄とも摂餌効率低下というのが見られております。

戻りまして、24 ページ目の 22 行目になりますが、3,000 ppm 投与群の精巣で精細管内、核濃縮及び好酸性顆粒状細胞質を持つ長円形精子細胞の変性増加が見られ、精子サイクルのステージⅦ～ⅩⅣ及びⅠ～Ⅳで影響が見られたということでございます。また、その程度は軽微から軽度であり、精細管の構造自体に異常は見られなかったということでございます。こちらは相磯先生、義澤先生のほうから修文をいただいております。

また、FOB 及び神経病理検査では検体投与による影響は認められませんでした。本試験において、1,500 ppm 以上の投与群の雄で体重増加抑制等、同群の雌で摂餌効率低下が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 750 ppm であると考えられました。また、神経毒性については認められておりません。

こちら事務局のほうから EFSA の結果ということで、雄の 3,000 ppm 投与群の Mon の減少ですとか、1,500 ppm 以上投与群の WBC 及び Lym 減少、またその他の 750 ppm 以上投与群での長円形の精子細胞変性の増加ということについて記載しております。それにつきまして、相磯先生、義澤先生のほうからコメントがございまして、精巣・精巣上体の変化に関して、まずは「基本的には発現頻度に有意な変化が見られた投与量から化合物の影響と判断する」という農薬調査会の取り決めから、3,000 ppm 以上から影響と判断することを了承いたします。ただし、申請者は「精巣・精巣上体の影響は両方に変化が見られた 1,500 ppm 以上と判断する」としてございまして、1,500 ppm を影響とするかどうかということは毒性担当者によって判断が分かれるところであることを御了承くださいというコメントをいただいております。

また、この剤につきましては、「精子の成熟過程」に影響を及ぼしています。このような変化が見られた場合、同時に、精子の通り道である「精巣上体管」に細胞残渣や精子数の減少が見られます。ただし、精巣の「濃縮核及び好酸性顆粒状細胞質を持つ長円形精子細胞変性」という言葉がどのような変化であるのか。また、細胞サイクルの特定のステージの変化にそのような意味があるのかについて疑問が残ります。この点も含めて、後述のイヌの毒性のところで、精巣上体の変化に関する申請者への質問をまとめて記載しましたというコメントをいただいております。

また、赤池先生への質問ということで、ここで見られた程度の体重増加抑制によって、神経毒性パラメータの変化（着地時の開脚幅・相対前肢握力減少）が見られますでしょうかということがございましたので、後ほど赤池先生、よろしくお願ひしたいと思います。

また、相磯先生、義澤先生のほうから申請者への要求事項といたしまして、まず 1,500 ppm 投与群の白血球及びリンパ球の減少について、再考察を要求したいと思います。また、抄録のⅧ-22 ページでございまして、1 行目～3 行目に記載されてございます白血球

数の減少について下記の記述を再考察してくださいということで、「これらの減少は検体投与に起因したものではなく、げっ歯類のリンパ球数の一般的な原因である内生糖質コルチコイドの放出増加のためであると考えられた。」ということで、適切な文献を引用してくださいと。また、本試験で認められた単球の減少も糖質コルチコイドの放出増加によるものですかということ。さらに、本剤のマウス 90 日試験でも、雄の各群で 18 か月の検査でリンパ球数の変化が見られていますが、「糖質コルチコイドの放出増加によるリンパ球減少はラット特有として考えられておりますか」ということでいただいております。

また、適切な用語ということで、「内生糖質コルチコイド」は「内因性糖質コルチコイド」と推測しますということで、適切な用語かどうかということの質問。

それから、本試験での糖質コルチコイド放出増加を示すデータを提示していただきたいということで、「げっ歯類のリンパ球数の一般的な原因」と記載していますが、「げっ歯類のリンパ球数減少の一般的な原因」のことですかというようなことのコメントをいただいております。後ほど御解説いただければありがたいと思います。

続きまして、26 ページの一番上のボックスになりますが、抄録の VIII-21、自発運動量のところでございますが、これについては「3,000 ppm 投与群の雌雄の体重が対照群と比較し有意に減少した。同群は……、これらは減少の影響と考えられ、神経毒性の影響ではないと判断された。」という「体重減少」を「体重増加抑制」に修正というコメントをいただいております。

また、抄録の VIII-17 ページでございますが、「検体投与に関連した肉眼的病理所見は観察されなかった」ことを「検体投与に関連した病理組織学的変化には観察されなかった」に修正してくださいということで、こちら文言の修正というようなことでよろしいのでしょうか。後でコメントいただければと思います。

また、1 のボックスでございますが、相磯、義澤先生より、その他のコメント（試験成績提出除外）についてということで、VIII-17 ページ目ですが、「検体投与に関連した肉眼的所見は観察されなかった」ということで、「検体投与に関連した病理組織学的所見は観察されなかった」ということに訂正ということだと思っておりますが、具体的理由として、コリンエステラーゼ阻害性を有さないためということですが、これらに具体的なデータ、あるいは明記しているページを記載すべきというコメントをいただいております。

また、続きまして、3 行目 (2) 90 日の亜急性毒性試験（ラット）②ということで、先ほどのデュボン社のものでしたが、次、こちらのほうは O 社のものになります。こちらにつきましては、2,000 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められております。そこで、無毒性量は雌雄で 1,000 ppm であると考えられました。こちら相磯先生、義澤先生のほうから修文をいただいております。毒性所見については、15 行目の表 11 に記載されているとおりでございます。

27 ページ目になりますが、またこちら事務局のほうからですが、O 社の原体試験については、海外評価機関で設定された NOAEL のうち、最小の NOAEL を事務局から提案

させていただいております。

ですので、最小値がどれかということにつきましては、参照ページにマーカーを付してございます。例えば、先ほどの 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の②の試験ですと、26 ページの 13 行目になりますが、JMPS の 17 ページですとか、EFSA の 2011 の 63～67 を参照しているということでございます。以下同様にしておりますので、よろしく願いいたします。

また、EFSA の 2011 によりますと、1,000 ppm では、雄の腎比重量増加のみで有意差があり、他に LOAEL の所見として何を取るべきかわかりませんでしたということで、本文には 66 ページの conclusion を引用しております。

それにつきまして、相磯先生、義澤先生よりコメントをいただいております。

EFSA の判断は、血液学的・血液化学的検査での影響をごまかしてははっきり明記していません。血液化学的検査の変化は、いずれも背景データ内の変化であり、対照群の値と比べても微々たる変化と思います。したがって、「本剤による血液化学的変化はなし」と判断してもよいと考えます。また、血液学的な影響は、事務局の判断でオーケーだと思いますということと、肝臓比重量の変化に関しましても、病理組織学的に変化がないこと、肝臓機能に関連した血液化学的明らかな変化が見られていないことから、本剤の影響ではないと判断しています。したがって、肝臓比重量の変化を表から削除しましたと。

また、腎臓比重量に関しましても、病理組織学的に変化がないことから削除しましたといったコメントをいただいております。

これらを踏まえまして、先ほどの修文ということになります。

続きまして、27 ページ、2 行目の (3) 90 日亜急性毒性試験（マウス）①の試験でございます。こちらにつきましては、デュポン社のものになります。

各投与群で認められました毒性所見につきましては、表 12 に示させていただいております。

まず、こちら 7,000 ppm 投与群ですが、こちらは 15 日目までに死亡しておりまして、そのため、死亡、または切迫と殺されておりまして、そのため、こちらに書かれている所見というものは、死亡解剖時のものでありということになります。ですので、7,000 ppm と 3,500 ppm のところには二重線で分けて記載しております。

こちら 3,500 ppm 投与群を見ますと、雄では WBC ですとか、Neu、Lym の減少が、雌でも WBC、Lym の減少が見られております。また、500 ppm 以上の雄では体重増加抑制が見られております。このことから、無毒性量につきましては雄では 500 ppm 以上投与群の体重増加抑制、雌では 3,500 ppm 以上での肝、絶対及び比重量増加等が認められておりますので、無毒性量は雄で 50 ppm、雌で 1,750 ppm であると考えられました。

28 ページの 6 行目のボックス、相磯先生、義澤先生のコメントをいただいております。

こちらにつきましては、先ほどの表の部分でございますが、「3,500 ppm 以上」という表記ですが、これらの変化は 7,000 ppm での記載はないということで、「3,500

ppm」に修正したということでございます。

また、8行目のボックスでございますが、事務局より500～3,500 ppm 投与群雌の体重増加抑制には有意差がないので、たたき台では影響としておりませんというコメントにつきまして、相磯先生、義澤先生のほうから、500～3,500 ppm の雌の体重増加抑制を採用しない件は了承しましたといったコメントをいただいております。

また、事務局から3,500 ppm 投与群の雄のWBC、Neu、Lym 減少について、有意差はないけれども、同群では有意な脾臓の重量変化が認められていたため、影響としましたということでコメントを記載しましたところ、相磯先生、義澤先生のほうから、脾臓の比重量増加は病理組織学的に脾臓に変化が見られないときは、WBC、Neu 及び Lym 減少という所見とダイレクトに結びつけるのは困難です。したがって、雄の脾臓の比重量増加は削除すべきと判断しますということで、3,500 ppm 以上の脾の比重量増加というものは削除してございます。

また、相磯先生、義澤先生のほうから、VIII-26、申請者注についてということで、750 ppm 群の雄1匹及び3,500 ppm 群の雄2匹の死因を軽微な炎症を伴うび慢性肺浮腫としています。マウスはこの記載にある程度の肺疾患で死ぬことはないと考えます。試験報告の質が問われると思います。というコメントをいただいておりますが、この取り扱いについても後で御指摘いただければと思います。

また、相磯、義澤先生より申請者への要求ということで、抄録の33ページの表ですが、「脾臓腺房細胞変性・壊死」、「腸間膜リンパ節のリンパ節炎」及び「脳出血」が毒性として観察されています。そのメカニズムを考察していただきたいと思っております。

こちらについては、もう回答もいただいておりますということになるのですが、想定される回答としましては、「腸間膜リンパ節のリンパ節炎」は脾臓の変化に由来する変化、「脳出血」は死戦期の新鮮な血管周囲出血ではないかと考えます。また「脾臓腺房細胞変性・壊死」はマウスの長期試験でも観察されていますということで、こちらは多分18か月の発がん性マウスのほうの話ではないかと思っておりますが、そちらのほうに観察されているということでございます。

続きまして、29ページ2行目(4)90日間亜急性毒性試験(マウス)②の試験でございます。こちらはO社のものの試験でございます。

各投与群で認められた毒性所見は表13に示しております。1,350 ppm 投与群の雌雄で肝細胞空胞化等が認められましたので、無毒性量は雌雄で450 ppm と考えられました。

続きまして、14行目(5)90日亜急性毒性試験のイヌの①ということで、こちらはデュポン社のものになりますが、各投与群で認められた毒性所見は表14に示しております。

250/500 ppm 投与群につきましては、まず雌のほうで切迫と殺が1例認められております。

また、雌のほうではRBCですとか、Hbの減少、MCVの増加等も見られております。

一方、雄のほうにつきましては、精巣上体絶対及び比重量の減少ですとか、精巣の未発



達、無精子症などが見られております。

29 ページの 21 行目からになります。本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で RBC の減少等、雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm、雌で 100 ppm 未満であると考えられましたとなっているのですが——すみません。申しわけございません。初めに、表 14 の 100 ppm 以下の雌のところでございますが、こちら体重増加抑制ということについて、こちら 5 行目のボックスのほうで義澤先生、相磯先生からのコメントを踏まえまして、記載を追加してございます。初めに 5 のボックスを読ませていただきますが、100 ppm の雌の体重増加抑制及び摂餌量低下には有意差がなかったことから、たたき台では 200 ppm 以上としていますということで、相磯、義澤先生のほうから 100 ppm 雌の体重増加は対照群の 1/2 しかなく、しかも試験期間中を通じて傾向が観察されています。有意差がないものの、体重増加抑制が認められたと判断しますということで、ただし、抄録Ⅷ-37 ページ対照群の雌の 1 匹の体重増加が大きかったことから 100 ppm に差が見られているように見えること。100 ppm では機能的に病理組織学的に影響が見られなかったことから、雌の NOAEL が 100 ppm と判断します。体重増加量の個体変化を確認することは可能でしょうかということで、こちらにつきましては申請者からデータを取り寄せまして先生に御検討いただいております。

そうしましたところ、先生のほうは次の 31 ページの 2 行目のボックスにあります。イヌ 90 日の体重変化ということで、比較表をつくっていただいているところでございます。この個別データを確認をということで、30 ページの 5 行目のボックスに戻りますが、250/500 ppm の雄及び 200 ppm の雌の体重減少を追記と 100 ppm の雌の体重増加抑制は疑わしいですが、申請者の見解を受け入れることにしますということで、100 ppm の雌の体重増加抑制ということで有意差はないですが、投与の影響と判断されたということで記載してございます。

その結果、先ほどのまとめ、毒性量のところに戻りますが、本試験において 200 ppm 以上投与群の雄で RBC の減少等、また 100 ppm 投与群の雌においては体重増加抑制が認められましたので……。

○ 義澤専門委員

今しゃべっていいですか。最終的に確認して 100 ppm 投与群の雌はマイナスと判断すべきと思います。

○ 高橋評価専門官

そうですね、すみません。どうも勘違いしていました。

○ 上路座長

そうすると、これは体重増加抑制のところはないと。

○ 義澤専門委員

ええ、100 ppm 投与群の雌はマイナスと最終的に判断します。

○ 上路座長

ということになると、ここが無毒性量……。

○ 義澤専門委員

雌雄とも 100 ppm。

○ 上路座長

そうすると、ここが変わりますよね。無毒性量のところが。

○ 堀部課長補佐

はい。表 14 も、ですから、雌は 100 ppm は毒性所見なしというのが——生き返るといことですね。

○ 義澤専門委員

そういうことになります。

○ 高橋評価専門官

すみません、大変申しわけございません。

ということで、そうしますと体重増加抑制ということの部分で「本試験におきまして無毒性量は雌雄とも 100 ppm であると考えられた」というふうに修文させていただければと思います。

では、続けて行かせていただきます。

また (5) のボックスの下の真ん中のところの事務局よりですが、試験終了時の体重及び摂餌量の平均値についてということで記載がありますということですが、相磯先生、義澤先生のほうからは影響とは判断しませんが、雌 100 ppm、200 ppm も摂餌量が対照群に比べ低いということで、体重増加抑制の判断の参考になりましたというコメントをいただいております。

続きまして、相磯先生、義澤先生から申請者への要求事項ということで、「250/500 ppm 群の死亡動物の死因について、農薬抄録を見ても全く記載されていません。この動物に見られた変化並びに死因の考察が必要です」と。また、「この動物では消化管や肺に肉眼変化が見られます。病理組織変化でどのような所見だったのかを明確にしてください」というのと、もう一つ、「一般に、イヌの毒性試験で体重増加抑制などが見られた高用量群で「無精子症」などが観測された場合、薬剤性を疑わざるを得ません。病理所見の取り方としては、オリジナルのように無精子症、未発達、萎縮など、同じ病態であっても表現を変えることがあります。それは意図的に自然発生病変を連想させる所見名を使用することがあります。さらに、農薬抄録では、顕著な体重減少に起因する精巣発達遅延に起因する変化と考察されていますが、後述のイヌの 1 年試験では、体重の影響が見られず、精巣・精巣上体の変化が観察されています。したがって、単純に体重減少の影響であると考察するのはまずいと思っています。したがって、申請者への質問として以下の質問を投げかけたいと思います」と。

「本剤は、ラット並びにイヌの毒性試験において、精巣・精巣上体の所見が観察されています。その毒性学的意義と推定されるメカニズムについて、データを整理して考察して

ください。その際に、適切な文献なども引用していただきたいと思います。所見名に関しては幾つかの用語が使用されており、それぞれの関連性についても言及してください。」と。

また 3 つ目としまして、「貧血」が影響として観察されていますが、そのメカニズムを考察してください。こちらにつきましても想定される回答として、体重増加抑制に継発した栄養不良性貧血です」ということでコメントをいただいております。

また、31 ページ 1 行目ですが、事務局より表 14 について、90 日の亜急性マウス及び 18 か月の発がん性マウスでは死亡例で認められた所見を記載しておりましたので、同様に記載したということで、14 ページの一番初めの「切迫と殺」というところを記載させていただきます。

また、2 のボックスにつきましては先ほど御説明しましたとおり個体データを相磯先生、義澤先生にまとめていただいております。その表でございます。

続きまして、32 ページ、2 行目 (6) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②、O 社のものがございます。こちらのほうにつきましては、11 行目の事務局からのボックスに書いてございますとおり、海外評価機関で設定された NOAEL のうち、最小 NOAEL のアメリカを記載してございます。まず、アメリカの評価書でございますが、本試験においては 200 ppm 以上投与群の雌雄で胸腺重量減少、あるいは萎縮が認められましたので、無毒性量は雌雄で 200 ppm 未満であると考えられました。こちらについては相磯先生、義澤先生のほうから胸腺重量に関しては、要約を参照ということのコメントをいただいておりますので、後ほどよろしくお願ひしたいと思ひます。

また、13 行目からは同じく今度は EU の評価の記載を書いております。

こちらにつきましては、各投与群で認められた毒性所見は 33 ページの 5 行目からの表に記載してございます。こちらのほうにおきましては、400 ppm のところで雌雄とも体重増加抑制というものが見られ、また胸腺の萎縮というものが見られてございます。その結果、無毒性量につきましては雌雄で 200 ppm であると考えられております。

相磯先生、義澤先生のほうから MCV は用量相関性が明らかでないので削除しましたというコメントと、カルシウム・クロールの変化も背景データ内の軽微な変化であることから削除してもよいと思ひます。肝臓の比重量についても、肝臓に病理変化がないので削除しましたというコメントをいただいております。

また、8 行目のボックスですが、こちら要約に記載していただきましたもののうち、90 日亜急性のイヌの部分抜粋して記載しております。後ほどコメントのほうお願ひしたいと思ひます。

ということで、以上で亜急性の試験の部分でございます。

#### ○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、24 ページに戻っていただきまして、義澤先生、申しわけございませんけれども、今先生方からいただきましたコメント、事務局のほうで説

明していただきました。それで、どうしてもここを説明しておいたほうがいいというところがありましたらお願いします。

あと申請者に質問するというのについては、後からまた、今日は先生いらっしやいませんでしたけれども、ADI は決定しませんので、ADI 出すための申請者にどういう形で要求事項をまとめるかということで今日はこの部会を進めたいと思っていますので、そういう意味で事務局のほうで申請者に質問するというのを言ったものについては、それでいいのかどうかというような形で御説明いただければというふうに思います。

お願いします。

○ 義澤専門委員

非常にたくさんのコメントを書かせていただいて申しわけないと思います。まずラットの 24 ページから 26 ページにかけてですが、ラットの 90 日亜急性毒性試験です。ここで問題なのは、精巣と精巣上体の毒性所見が出ているということです。一応事務局の判断として 3,000 ppm から毒性判断するということには了承しております。ただ、ここにも書かせていただきましたけれども、毒性の担当者によっては、その下の 1,500 ppm から影響と判断する場合があります。ただ、農薬調査会の取り決めで有意差が認められているところから影響ということなので、3,000 ppm から毒性影響であると判断することで良いと思います。

ちなみに、農薬抄録のほうでは、精巣と精巣上体の両方に変化が認められているから、投与量から毒性影響だと判断し、1,500 ppm から影響にしております。私としては、あえて、このような議論をしたということを議事録に残しておきたいと思います。

この試験以外にイヌでもそうですが、精巣に影響が出てきています。精子は作られていますが、精子の成熟過程に影響を及ぼしているように思われます。いろいろ細かく取り上げると、少しおかしい所見なども見受けられますが、後ほどイヌの試験のところではラット・イヌの精巣への影響について申請者のほうに質問したいと考えております。

それから、この 90 日のラットの試験において神経毒性のパラメータに変化が認められているのですが、赤池先生、この辺はどう考えたらよろしいですか。

○ 赤池専門委員

ただ、これは有意差が見られていないのですね。たしかこちらの農薬抄録のほうで……。

○ 義澤専門委員

そうです、有意差はなしです。

○ 赤池専門委員

ですから、先ほどの話とかぶりますけれども、有意差のないものは取り上げないという——よほど何か特筆すべき点があれば別ですけども、この程度で、しかも有意差がないということでしたら、わざわざ記載する必要はないのではないかと思います。

○ 義澤専門委員

一般にどうなのですか。私の個人的な質問ですが、体重減少が見られたときに、このよ

うな症状が見られることがございますか。

○ 赤池専門委員

いや、ただ、確かに体重——特に増加の、体重増加量が減少しているということですので、ですから、それが原因であるとはちょっと言いにくいかなとは思いますが。

○ 義澤専門委員

気がつきましたので質問させていただきました。

○ 赤池専門委員

ただ、逆にこれもうわかりませんが、個々の例で考えれば、ごく少数で有意差が出ない程度で一部にこういう神経毒性的なパラメータといいますか、具体的には前肢の握力が減少したとか、着地のときの姿勢が悪くなるということが起こっているということは、少し抑制量がさらに、体重抑制の影響が強くなったような個体でコンディションの悪いものにそういった変化が出たという——これはあくまで可能性ですけれども、というようなことは考えられるかなと思います。ただ、少なくとも平均値で見ると、この程度の体重の変化が直接神経系に影響を出すということは考えられませんので、農薬抄録のほうに書かれている考察というのは私もちよっと納得しがたいです。ただ、絶対駄目だとも言いにくいかなと思います。

○ 義澤専門委員

考察ですから。

それから、もう一つこの試験に関しては、1,500 ppm 以上で白血球、リンパ球の減少とかが認められています。農薬抄録のほうを読みますと、「これらの減少は検体投与に起因したものではなく、げっ歯類のリンパ球数の一般的な原因である内生糖質コルチコイドの放出増加のためであると考えられた。」と考察していますが、この考察を裏づけるようなデータは全くありませんので、オーバーディスカッションだろうと思われそうです。

そこで、この点を質問させていただきたいと思い、コメントをいろいろ書かせていただきました。「体重増加抑制や体重減少が認められた場合にリンパ球減少や白血球減少が見られることがありますが、その場合はストレスが関与している変化だと一般に言われています。しかし、そのような場合は同じ個体に胸腺の萎縮が認められたり、糖質コルチコイドを分泌する副腎皮質の肥大が見られたりします。この試験では、これらの変化は認められておらず、オーバーディスカッションではないかとコメントさせていただきました。

○ 林副座長

1 つ質問なのですけれども、今のところは有意差はついているのですか、その減少というのは。

○ 義澤専門委員

有意差は……

○ 堀部課長補佐

ついております。抄録のVIII-21 ページの表、血液学の表ですけれども、リンパ球ですと

例えば下から 3 つ目で 1,500 ppm と 3,000 ppm の 90 日のところで下向きの矢印。これは有意差がついて、Dunnett 検定での 0.05 の危険水準で有意差のついたものに矢印が入っておりますので、有意差がついて減少です。

○ 義澤専門委員

表に挙げるべきですね。コメントするの忘れていました。この農薬抄録のほうでは、検体投与に起因したものではないというふうに考察していますので、影響として挙げていないということですね。ただ、これは申請者の回答次第だと思いますが、考察を変更するのであれば表に挙げるべきだと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 義澤専門委員

先生、よろしいですか。

○ 上路座長

はい、次。あと先生、その 25 ページのボックスの中がまだ。

○ 義澤専門委員

25 ページのボックスは、一応説明済みと思います。

○ 上路座長

あとは用語の説明。

○ 義澤専門委員

用語の問題ですね。

○ 上路座長

これはあちらに。

○ 義澤専門委員

はい。それと 26 ページ、続きですけれども……。

○ 林副座長

すみません、ちょっとその前にもう一つ教えてください。

26 ページのラットの②の試験の場合、これはここには精巣関係の影響が全然出ていないですね。それは投与量が少し違うというその問題だけと考えていいのか。私なんかは、本当の重篤な影響だと試験間の再現性がもう少しあってもいいのかなというふうに思うのですが、その辺はどういうふうに考えたらいいのですか。

○ 義澤専門委員

まず 1 つは実施している試験機関が違うということです。ということは、**pathologist** が違うため、どこに視点を置いて標本を観察するかということが違っている可能性があります。また、**dose** が少し違いますが、再評価した場合に（同じ視点で観察した場合）、影響と判断される変化がとらえられる可能性はあるのではないかと疑っています。これは胸腺についても同じことが言えます。私ども毒性担当が毒性評価する場合にいつも

気をつけなければならないことは、実施機関あるいは実施しているラボが違う場合に、いかに統一してターゲットの毒性を評価するかという点です。

○ 上路座長

ラットの種類が違ってはいますが、そこはあるのですか、反論が。SD ラットと Wistar ラットになっているのですね。

○ 義澤専門委員

それはありますね。SD と Wistar ラット。

○ 林副座長

いろいろなファクターがあって、当然違う試験だから所見変わってもそれは仕方ないと思うのですが、やはり重篤なものというか、本当にここできちんと取り上げないといけないようなものというのは大体とれるのではないかと。どこのラボでもとるのではないかと思いたいのですが、やはりそうではないですか。

○ 義澤専門委員

そのように思いたいのですが、所見をあげないこともあるように思います。先生も御存じのように精巢毒性が近年物すごく問題になってきており、そういう観点からこの D 社のほうは——古い試験なのですが、詳細な所見の取り方を実施したものと思います。この観点はアメリカのほうは早くから問題意識していましたので、きちんとした所見の取り方をしていると思いました。

○ 上路座長

ありがとうございます。そうしますと、あと義澤先生の 26 ページのほうのコメントもよろしいですか。

○ 義澤専門委員

26 ページのほうは農薬抄録のほうの用語、表現の問題ですね。間違っているところを指摘しました。修正していただきたいと思います。

○ 上路座長

わかりました。その次の 27 ページ。

○ 義澤専門委員

26、27 の Wistar ラットの 90 日試験ですね。こちらのほうは、事務局の問い合わせに対してのお答えですが、それぞれ事務局の御提案どおりでいいと思います。腎臓重量につきましては、両方とも病理組織学的に変化がないこと。それから関連した血液学的なパラメータの変動がないこと。それから、もちろん実重量にも変化がありませんので、影響としてとらえる必要はないという判断です。

続けてよろしいですか。

○ 上路座長

結構です。28 ページのほう。

○ 義澤専門委員

マウスの90日試験ですね。ICRマウスを使った90日試験です。

まず1つは表の記載ですが、7,000 ppmの死亡の記載がなかったので追記しました。当初「3,500 ppm以上」というふうに表が書かれていたのですが、「以上」を削除しました。

その次は、事務局の体重の影響についての判断については了承しております。それから、あと事務局のほうの問い合わせに対する回答をさせていただきましたということです。

それから、28ページが一番最後ですが、750 ppmの雄1例と3,500 ppmの雌2例で肺の浮腫が出ていて、これが原因で死亡したと考察されていますが、この程度の病変では至りません。「別に死因があるのではないかと疑問に思いましたが、これは申請者に質問する必要はありません。質問したとしても何も回答できないと思いますので、こういう指摘をしたという記録にとどめたいと思います。

それと、このマウス試験に関して、それぞれ主要な毒性変化について何らかの考察が欲しいと思っています。質問したとしても、適切な回答が返ってこない場合も考えられるのですが、申請者には考えていただきたいということでコメントさせていただいています。私が考えられる、想定する回答も書けるところは書かせていただきました。今回、げっ歯類の毒性データを見ていると、おそらくこの脾臓の変化も含めてですが、血管系への影響がまず一番最初に起こっているのではないかと推察します。これはあくまでもスペキュレーションですが、申請者がどう考えてくるかは別問題です。

○ 林副座長

ここでもう一つ質問なのですけれども、要するに、今ここに並んでいる所見というのは、これは要するに切迫とか死亡の動物で見られた所見ですよ。だから、その辺のところって、本当に毒性学的にきちんと考察できるのかなというのが私の素朴な疑問なのです。

○ 義澤専門委員

死亡動物で死因となった変化が脾臓の変化とリンパ節の変化なのですが、後述の長期試験でも出ている変化ですので、考察は可能だろうと思います。実は、私が昔経験した化学物質（NTP試験）では、それは腸間膜の血管炎から波及して、いろいろな部位に変化が起きました。文献的に調査すればわかると思います。

○ 林副座長

あとこれはラボというよりかメーカーで全体を眺めて、それで考察をしていただきたいというようなことですよ。

○ 義澤専門委員

はい。D社はものすごく大手の会社だと思いますので、その辺のことは考えるべきだろうというふうに思っています。

次に行ってよろしいですか。

○ 上路座長

イヌのところですね。



○ 義澤専門委員

イヌの 90 日試験です。

○ 上路座長

はい、結構です。

○ 義澤専門委員

今回、イヌの試験については本当に悩まされました。まず表 14 には切迫と殺の動物については記載されていませんでした。これは殺したのですから、非常に重篤な毒性ですので記載しておくべきだろうということで追加していただいています。

それから、体重の 100 ppm の雌の体重増加抑制につきましては、実際にデータを確認させていただき、雌の 100 ppm は申請者の見解を受け入れようと判断しております。

あと申請者への質問としましては、これも 250 と 500 ppm の死亡例について、死因が全くどこ見ても書かれていないのです。何によって死んだのか、これは考察すべき重要な事項だと思いますので、ぜひとも死因について考察をしていただきたい。

解剖時の肉眼変化も記載されてますが、それが病理組織学的にどういう変化であったかというのも通常は記載すべきだと思います。その辺も記載していただきたいというふうに思います。

その次に、イヌの精巣の変化についてコメントをさせていただきます。申請者への質問としましては、「ラット及びイヌの試験で精巣・精巣上体の所見が認められていますので、その毒性学的意義と推定されるメカニズムについてデータを整理して考察をしていただきたい」と。その際に必要ならば、適切な文献なども引用して行ってほしいということです。

ラットとイヌで所見名がばらばらです。いろいろな所見名が使われているのです。その辺の関連性についても言及していただきたいと。とにかくデータを整理して考察してほしいということでございます。

それから、あとは簡単なものです。もう一つ質問としましては、貧血傾向が認められています。これは想定する回答も書かせていただきました。体重影響増加抑制に関連した変化ではないかというふうに考察されると思います。

続いてよろしいですか。32 ページ、90 日の亜急性毒性試験です。同じデータを用いて米国と EU で評価していますが、データを見ていて表を修正させていただいています。背景データ内の変化であったり、非常に軽い変化の場合は影響として考える必要ないだろうと考えました。

続いて、33 ページに胸腺のデータを記載させていただきました。これは一番最後にイヌの一連の試験も含めて胸腺のお話をさせていただきます。

胸腺に関しては、一番ネックなのは D 社でポイントとなる胸腺の重量の変化、重量が測定されていないという点です。そこが非常に困りました。古い試験なので仕方がないのかもしれませんが、そこがネックです。

それと、EU と EPA の判断、どこから影響としてとるかという判断がまるっきり違うということです。そこが悩みました。またそれは後でお話しさせていただきます。

一応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す。いろいろな問題点が指摘されましたけれども、ほかに今御説明いただいたところで御質問等ありますでしょうか。

廣瀬先生何かありますでしょうか。

○ 廣瀬委員

少し前に戻るのですけれども、ラットの 90 日試験で、これは 24 ページの 10 番目のやつになるのですけれども、これの農薬抄録の VIII-24 ページを見ると、このボックスの中に鼻腔の後に炎症・壊死（歯）というのがあって、これは途中の用量は検査していないのですけれども、コントロールでゼロが雌、3,000 ppm で 4 例と有意に増加しているのです。それで、ここの考察を見ていると、このページの下から 4 行目ぐらいのところにあるのですけれども、同群雌で見られた歯周囲の炎症、壊死の有意な増加については、本系統のラットで一般的に見られる所見であり、生物学的、あるいは毒性学的に有意ではないと判断されたということですので、こういう歯の周囲の炎症・壊死が 90 日でそれほど自然発生に見られるとは思えないですね。それから、ラットではより長期の試験を見ていると、いろいろところで炎症が起こってきていますので、ひょっとしたら炎症と、それから白血球の減少という所見もありますので、ひょっとしたら、これは影響としてとっていいのではないかなと今思っていたのですけれども、いかがでしょうか。

○ 上路座長

歯のほうの炎症、これは……。

○ 義澤専門委員

一般的に見られません。おっしゃるとおり、僕もここマークしていますね。マークしていましたが、コメントとして挙げませんでした。歯の変化は一般的には見られません。

○ 上路座長

そうすると、これは症状として、所見として入れておかななくては、3,000 ppm ですか。

○ 義澤専門委員

そうですね。入れておいたほうがいいです。おっしゃるとおりだと思います。

○ 上路座長

3,000 ppm のところに入れておくと、3,000 ppm の雌でしたっけ、そうですね。そこに入れておくと。

○ 義澤専門委員

90 日の試験ですからね。2 年間の試験なんかだったらわりと観察されると思いますが。

○ 上路座長

あと今廣瀬先生がおっしゃっていたほかのところではいろいろな炎症があるようだけれどもというのですけれども、ほかに……。

○ 廣瀬委員

いいですか。繁殖試験のほうでも何か乳房炎だとか、しっぽが壊死しているとかという所見がこういうので出ているのですよね。やはり何らかの形でそういう炎症性なのか何かそういう……。

○ 義澤専門委員

免疫抑制作用などが考えられるのでしょうか。

○ 廣瀬委員

なのか、本来ならば見られないような所見が見られているので、ちょっとは気にはなっている。

○ 義澤専門委員

尾の壊死の場合、例えば、血管系、動脈炎を起こすような化学物質で尾にこの変化が生じた場合は、尾の壊死が観察されるでしょう。

○ 堀本専門委員

すごく何かそういうところの影響が……。

○ 義澤専門委員

おそらく血管系への影響や、免疫系への影響が背景にあるのではないかと疑ってしまいます。メカニズム研究しているわけではないのですが、背景にありそうな気はします。

○ 上路座長

他に先生方よろしいですか。

それでは……。

○ 堀部課長補佐

先生、1個確認をさせてください。

先ほどイヌの試験のところ、30ページの義澤先生、死亡動物の死因ということがあったのですけれども、この死亡動物というのは、先ほどの切迫と殺のイヌのことではないかと思うのですけれども。そうすると、死亡前の症状は書いてあるけれども、直接的な死因が何だったかということの考察を求めるという理解でよろしいですか。

○ 義澤専門委員

はい、レポートを見ると多分書いてあると思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。義澤先生と相磯先生からいろいろなコメントが出てきましたけれども、何かほかに。

○ 堀部課長補佐

先生、切迫と殺の動物なので、弱ってきて殺していますよね。死因は……。

○ 義澤専門委員

死因というか、弱った理由ですね。

○ 堀部課長補佐

弱った——そうですね。瀕死に至った理由。

○ 上路座長

そうですね。そのとおりです。死因までいかない。たくさん質問とかありましたけれども、事務局のほうで今の整理していただいて、あと見ていただくという手順をとってください。

それで、まだたくさんあります。ちょっと 5 分ほど、25 分までお休みさせていただきます。

(休憩)

○ 上路座長

それでは、34 ページの慢性毒性のところからお願いします。

○ 高橋評価専門官

それでは、34 ページ 2 行目の慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

初めに、まず 3 行目の 1 年間の慢性毒性試験（イヌ）①の試験でございます。こちらにつきましては、初めに 35 ページの 2 行目のボックスで相磯先生、義澤先生のほうから毒性所見の表を作成してくださいというお話がございましたので、20 行目に毒性所見をまとめた表を作成してございます。

こちらのほうにつきましては、雄では 200 ppm 投与群で RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少が、雌では検体投与による影響は認められませんでしたので、無毒性量は雄で 100 ppm、雌で本試験の最高用量である 100 ppm と考えられましたということでございます。

ということで、こちらにつきましては事務局のほうから抄録では 100 ppm 投与群の雄の体重増加抑制を LOAEL として NOAEL 設定がされておりますということで、また EFSA においては検体投与が体重及び摂餌に与える影響はないとしていますということで記載をしましたところ、相磯先生、義澤先生のほうからコメントをいただきまして、雌の 100 ppm は有意差が見られない変化ですが、イヌの場合個体での変化も確認する必要があります。ぜひデータを確認させてくださいということで、こちらにつきましても申請者からデータを取り寄せまして御確認いただきましたところ、100 ppm 雌の体重増加抑制は明確でないと判断しますので、事務局の御提案でオーケーですというコメントをいただいております。

こちらにつきましても、次のページの 36 ページですね。1 年のイヌの体重変化ということで、相磯先生、義澤先生に表を作成していただいております。

続きまして、35 ページの事務局からなのですが、雄の胃のリンパ過形成について用量依存的増加が見られました。これらについての検体の影響につきましては、相磯先生、義澤先生のほうから雄の変化は自然発生病変と判断しますということでコメントいただい

ております。後ほど解説いただければと思います。

続きまして、事務局のほうから同じく雄の前立腺の過形成が認められるということで、最高用量での前立腺が認められています。自然発生的で毒性学的意義は小さいということでもよろしいでしょうかということにつきましても、相磯先生、義澤先生のほうから、イヌの 1 年生試験などでは、時に前立腺の過形成が自然発生として見られますということで、本試験の終了時ではイヌの年齢は 1 歳 6 か月ですので、腺腫の発生は希と言わざるを得ません。こちらについては、診断根拠が **pathologist** によって違う可能性があり、**pathologist** によっては過形成と判断するのではないかと推察します。したがって、「自然発生的で毒性学的意義は小さい」と判断いたしますというコメントをいただいております。

また事務局から 90 日間の亜急性試験においては、最高用量で精巣及び精巣上体の変化が見られておりますが、それが 1 年の試験では再現されなかったのは、投与量が低かったためと **EFSA** では結論に記載していますということに記載していましたところ、相磯先生、義澤先生から、**EFSA** の判断を支持します。体重にも変化が見られず、精巣への影響が見られなかった理由は「投与量が低い」ことが原因であろうというコメントをいただいております。

また、2 行目のボックスにあります。相磯先生、義澤先生から用語の修正を求めますということでもいただいております。こちら表 1 ということでございますが、こちら全体的な用語見直しということにしたほうがよろしいのではないかとということについてコメントをいただければと思います。

続きまして、VIII-83 ページのイヌの 1 年生試験の表 1 でございますが、こちらについて「精巣上体の動脈周囲炎」が毒性でない根拠を示してください。その理由は、ラットで動脈炎が毒性所見として観察されているからですというコメントをいただいております。

続きまして、(2) の 1 年生慢性毒性試験の (イヌ) ②ということで、こちらは O 社のものになります。こちらにつきましては、先ほどの 90 日の亜急性の試験と同様ですが、まず初めにアメリカの評価書評価のほうからいきますと、50 ppm 以上投与群の雄で胸腺の絶対及び比重量減少、25 ppm 以上投与群の雌で胸腺重量減少が認められましたので、本試験の無毒性量は雄で 50 ppm 未満、雌で 25 ppm 未満であると考えられたということでもございます。

また、14 行目から EU の評価書評価でございますが、こちらにつきまして各投与群で認められた毒性所見というのは 38 ページの 8 行目の表に示しております。こちらにつきましては 200 ppm の雄でやはり胸腺の絶対重量減少ですとか、精巣上体の小型化、肥厚、その他精巣上体管内の細胞残さ及び萎縮、また 100 ppm 以上で精巣の萎縮等が見られております。

このことから、EU の評価書につきましては、本試験の無毒性量は雄で 50 ppm、雌で検体の影響が認められておりませんので、最高用量である 100 ppm だと考えられたとし

ております。

37 ページに戻りますが、12 行目のボックスで相磯先生、義澤先生よりコメントをいただいております。こちらにつきましても後ほど解説いただければと思いますが、参考までにということで、胸腺の病理組織学的変化は観察されていませんと。イヌの場合は、生理的な退縮が必ず見られ、その程度が個体によってばらつきがあるため、どの程度の組織像から異常所見としてとらえるかが、ラボによって、また pathologist によって異なってくる可能性がありますということで、試験間（特にラボ）の評価の違いを是正するために、主要な毒性試験でのターゲット器官においては、統一した病理評価が必要になりますというようなコメントをいただいております。

また、38 ページ目に進みますが、9 行目のボックスとして相磯先生、義澤先生より水晶体変性ということで、EFSA の 2011、87 ページには投与との影響は否定できなかったと記載していますので、表に追記しましたというコメントをいただいております。

また、申請者への要求事項としまして、90 日試験では、精巣・精巣上体の変化は体重の影響と考察されていますが、今回の 1 年試験では体重の変化は全く見られていません。前述しましたように、精巣・精巣上体の変化に対するメカニズムの再考が必要ですよというコメントをいただいております。

また、12 行目のボックスですが、こちらにつきましては要約に記載いただきましたコメントのうち、1 年間慢性毒性試験の部分につきまして抜粋して記載させていただきます。

続きまして、39 ページ 2 行目の (3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①の試験でございます。各投与群で認められた毒性所見につきましては表 15 に示しております。2,000 ppm につきましては、雄では肝の比重量増加、精巣上体の多核精細胞増加、雌では体重増加抑制、脾絶対及び比重量の増加のほか、肝臓の門脈炎症ですとか、肺の組織球症ですとか、さまざまな毒性所見が雌においては見られております。

また、700 ppm 以上の投与群の雌では、坐骨神経軸索/ミエリン変性が認められておりますが、神経病理変化は認められておらず、神経症状も観察されなかったということで、こちら相磯先生、義澤先生のほうから修文をいただいております。また、投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変も認められてはおりません。

本試験におきましては、700 ppm 以上投与群の雄の精巣変化や雌雄で網膜萎縮等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm であると考えられました。発がん性は認められておりません。

40 ページのボックスに事務局よりということでございますが、EPA の Hazard Characterization では、併合試験（ラット）では、過剰反応、攻撃性増加及び網膜萎縮が認められたと言及しており、本試験で認められた所見については、どのように判断すればよろしいでしょうかというところを記載しましたところ、相磯先生、義澤先生のほうからは本剤はコリンエステラーゼ阻害は有さないようですが、中枢神経系・末梢神経系を及ぼしているように思います。過剰反応、攻撃性増加、網膜萎縮、坐骨神経軸索/ミエリン

変性は神経毒性と判断すべきではないかと思えますということで、専門家の御判断が必要でということ、また後ほど赤池先生のほうからコメントいただければと思えます。

また、対照群でも見られるように、アルビノラットの網膜萎縮は加齢性病変として見られます。中間と殺群から 700 ppm 以上で有意に網膜萎縮が見られ、2 年投与群でも 700 ppm 以上雌雄で有意に網膜萎縮が増加しています。この結果は、加齢性変化を考慮しても、化合物による影響と判断すべきだと思えますというコメントをいただいております。

続きまして、また事務局からですが、2,000 ppm 投与群の雄では、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、また小葉中心性肝細胞脂肪化が有意差ありとして増加しておりますが、抄録におきましては、肝の解毒反応によるものと考察し、毒性としておりませんということで、表中におきましては、病理組織学的変化を伴う比重量変化なので毒性として表中に記載しましたということの記載をさせていただきましたところ、相磯先生、義澤先生のほうからは毒性所見と判断すべきということで、「脂肪化」は過剰な肝の解毒反応が続いたために起こった変性所見と考えます。抄録修正を要求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 40 ページの一番最後ですが、事務局より 700 ppm 以上投与群の精巣の変化が認められていること、また 2,000 ppm 投与群の精巣比重量増加についてということで、影響と判断されますかということをお聞きしましたところ、相磯先生、義澤先生のほうからは精巣の病理変化は重量減少に結びつく変化です。2,000 ppm 投与群の精巣比重量増加は体重増加抑制が影響している可能性がありますので、記載する必要はないと思えますというコメントをいただいております。

また、さらに事務局から 2,000 ppm 投与群の雌の膀胱、胃、肝、骨髄、及び 700 ppm 投与群の肝臓の炎症について申請者は炎症は二次的変化であり毒性と判断していませんが、有意差があり、18 か月間発がん性試験で胃及び膵臓での炎症所見は毒性としていましたので、表中に加えましたということで、2,000 ppm 投与群雌の空腸、回腸、結腸の多発性動脈炎等も表中に記載しましたということで、ただし、これらにつきましては有意差が見られておりませんということに記載しましたところ、相磯先生、義澤先生のほうからは事務局の判断に賛成です。これらの多くは多発性動脈炎に関連した、あるいは波及して起こった変化と思われれます。なぜ「毒性と判断しない」のか不思議でなりませんというコメントをいただいております。

以下、相磯先生、義澤先生……。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。先ほども義澤先生から要求事項、御自身の言葉でお話しいただいたりしておりますので、評価書の本文のほうの御紹介だけさせていただいて、義澤先生よろしければ、後で要求事項解説していただければと思えますので、よろしく願います。

○ 高橋評価専門官

ということで、では相磯先生等の申請者要望事項については、後ほどよろしく願います。

たします。

続きまして (4) 2 年間の慢性毒性/発がん性併合性試験 (ラット) ②、O 社のものがございます。

各投与群で見られた毒性所見につきましては、表 16 に示しております。本試験におきましては、500 ppm 以上で雄では体重増加抑制、直腸のリンパ過形成が見られており、また雌では 1,200 ppm 投与群で結腸のリンパ過形成が認められておりますので、無毒性量は雄で 100 ppm、雌で 500 ppm と考えられました。発がん性は認められませんでした。

続きまして、17 行目 (5) 18 か月間発がん性試験 (マウス) ①でございます。こちらにつきましても、毒性所見につきましては、43 ページの表 17 に示しております。

投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められておりません。本試験におきましては、300 ppm 以上投与群の雄で精巣上体の頭部精巣上体管拡張等、雌では十二指腸の腺嚢胞/拡張等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm と考えられました。発がん性は認められませんでした。

では、あとボックスのほうは飛ばさせていただきますので、よろしくお願ひします。

続きまして、44 ページの 2 行目 (6) 18 か月間の発がん性試験 (マウス) ②の O 社の試験でございます。こちらのほうにつきましては、まず初めに JMPS の評価書評価でございますが、こちらにつきましては無毒性量が雌雄とも 120 ppm と考えられました。また、発がん性は認められませんでした。

続きまして、45 ページ 2 行目の EU の評価書評価でございますが、こちらにつきましては、各投与群で認められた毒性所見につきましては下の表に示しております。本試験におきましては、1,200 ppm 以上投与群の雌雄で摂餌量低下等が認められましたので、無毒性量は雌雄で 600 ppm と考えられました。また、発がん性は認められませんでした。

以上で慢性毒性の部分でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、34 ページに戻っていただきまして、義澤先生のほうからポイントとして要求事項としてまとめて要求することを中心にして御説明願ひしたいと思います。

○ 義澤専門委員

まず 34 ページと 37 ページまでですか。イヌの 1 年間の慢性毒性試験について、私どもからのコメントを説明させていただきます。

34 ページの体重のお話ですが、これは事務局の御提案どおりでオーケーです。データを確認させていただきました。

続いて 35 ページの一番初めは、これは事務局からの問い合わせですね。胃のリンパ過形成は影響としなくていいのですかということで、影響としなくていいですよという回答をさせていただいています。ちなみに、化学物質の影響でこういう変化は認められることがあります。特にイヌやサル毒性試験ですが、一応情報提供ということで書かせていた



いただきました。

続いて、イヌの前立腺の過形成と前立腺の腺腫ですが、これは申請者の考察のように自然発生で毒性学的意義は小さいと考えてよろしいですかという御質問があったのですが、申請者の考えのとおりです。自然発生的で毒性学的意義は小さいと私も判断いたしますと回答しています。

それから、あと 35 ページの後半ですが、農薬抄録を見させていただいて用語がおかしいところとか、漢字の間違いとかがありましたので、ここは直したほうがいいですよということでチェックさせていただいています。

一番最後に農薬抄録のⅧ-83 のところですね。このイヌの試験で精巣上体の動脈の周囲炎が認められています。高用量で認められている変化ですが、影響というふうに申請者はとらえておりません。確かにまれですが、自然発生で認められることがあります。しかし、本剤は、ラット試験でも同様な変化が毒性所見として認められていますので、毒性でない根拠をきちんと説明すべきであるということでコメントさせていただいています。ラットで認められていなかったら、適切な文献を引用して否定するのもリーズナブルかなと思いますが、ラット毒性試験が認められていますので、説明すべき事項だと思います。

体重のほうはいいです。

続いて、37 ページのイヌの 1 年間の試験、O 社の試験を説明させていただきます。

ここでは胸腺重量——胸腺重量もまた後ほどお話をさせていただきます。胸腺の病理組織学的変化がこのイヌの試験では全く異常が認められていません。すべてマイナスとなっています。一方、D 社のほうでは病理組織学的に変化が認められているということです。同じような投与量で、なぜ片方で毒性変化が認められて、もう片方では何の変化もないのかという矛盾点について、私の考察をここに記載させていただきました。これがおそらく現状だと考えています。これは申請者に言っても仕方ありませんので、私の個人的な見解であり、参考までにとということで記載させていただきました。

続いて、38 ページです。このイヌの毒性試験、1 年の毒性試験で認められた精巣、それから精巣上体の変化についてのコメントです。90 日の試験では体重の変化による二次的な変化ではないかと考察されていますが、今回の 1 年の試験では体重の変化は認められていません。ただし、精巣・精巣上体に変化が認められていますので、この点は先に述べましたように、メカニズムを含めてきちんと再考察が必要であるということをお述べていただいています。

続いて、イヌの胸腺のお話をさせていただきます。

前のほうに戻っていただきたいのですが、4 ページ、5 ページ、イヌの胸腺について 90 日試験と 1 年の試験、O 社、D 社のデータをピックアップしてまとめさせていただきました。これで何かわかったかという、D 社の試験では 90 日試験、それから 1 年間の試験で胸腺の重量測定が全く行われておりません。それと病理組織学的には胸腺はすべて異常はなしという所見になっております。試験を実施したのが 1994 年と古い試験ですので、

胸腺重量測定しなかったのは仕方がないのかなと個人的には思っています。これに対して、O社のほうの試験ではきちんと胸腺重量が測定されています。こちらでは、比較的低い投与量から影響としてとらえられているのですが、EUの評価とそれからEPAの評価が全く違うのです。EPAの評価はものすごく厳しく評価されています。一方、EUのほうは、網掛けをしたdoseから影響ととられています。私の個人的な見解になるかもしれませんが、一般的にイヌの胸腺を評価する際にはEUの評価方法をとるのではないかと思っています。それに比べてEPAの評価は何でこんなに厳しくとっているのだ。有意差はあまりイヌの場合は参考にならないので、個体のデータを見て評価したのではないかと思っています。イヌの場合、ちょうど1年間の試験ぐらいの時期は、胸腺が自然退縮してくる時期と一致します。人でいうと高校生から大学生ぐらいの年齢でしょう。そうすると、人間でもそうですけれども、胸腺は生まれたときから大きいのですが、だんだん自然退縮していく。そういう時期と重なってしまうので、重量というのは個体によって大変ばらつくのです。組織学的な変化も個体によって違ってきます。その辺をどれぐらいばらついていくかというデータを見ながら胸腺は評価していくのです。ただし、今回の場合、それぞれ個体のデータが確認できないので、そこまでは私たちは判断できませんでした。おそらくEPAのほうもその辺を評価してこういう厳しい判断したと思わざるを得ないなと考えています。EPAの判断を否定する根拠が私たちにはないのです。ということで、今の段階で、今与えられているデータで評価する際には、EPAの厳しい判断を支持せざるを得ないというふうに思いました。ただ、先ほどお話を聞きしたのですけれども、O社のデータももしかしたら入手できるかもしれないということですか。入手できれば、きちんとした評価ができると私は思います。

○ 上路座長

そのとおりですね。ここところがADIのところ、それも1,000倍掛ける。そのところに引っかかってくるすごく大切なデータなので、ぜひこのO社のデータをいただけるように努力してみてください。お願いします。

○ 堀部課長補佐

調査会のほうから強い要請があったということで、申請者のほうに要求することといたします。出てこなかった場合には、確かにこの評価書で御評価いただくしかないのですが、そのときはそのときで御判断をいただくということで、要求をしてみたいと思います。

それから、1,000倍というのは今事務局の案ですので、安全係数はまた御議論いただくところだと思いますけれども、ただ、今の状態ではLOAELの所見になるということは間違いがないかなというふうに思います。ありがとうございます。

○ 義澤専門委員

よろしく申し上げます。

○ 上路座長

ちょっと言い過ぎたかな。でも、データが欲しいなと切に思いました。

それと、イヌのところはこれでいいのかしら。

○ 義澤専門委員

イヌは一応全部説明をさせていただきました。

○ 堀部課長補佐

ですので、確認ですけれども、このイヌ、90日も1年もそうですけれども、評価書のほうでEUの判断にのっとったような書きぶりになるのか、EPAの判断にのっとって——今先ほど両括弧で囲んであるところがありましたよねという話があったのですが、それは次回以降データを御覧いただいてからどういうふうな書きぶりにするかも御検討いただくということで、これらのところはペンディングという理解でよろしいですね。わかりました。

○ 上路座長

それでよろしいですね。

それでは、ラットのほうの慢性について。

○ 義澤専門委員

まずラットの2年間の試験の①番のほうのお話をさせていただきます。

40ページの四角の枠のところを見ていただけますでしょうか。この試験では、事務局からの記載もありますように、過剰反応や攻撃性の増加、それから網膜萎縮、それから坐骨神経軸索/ミエリン変性などの神経系への影響を示唆するような所見が認められております。これらの所見から神経毒性だと思っておりますが、ぜひとも赤池先生の御意見をお聞きしたいのですが。

○ 赤池専門委員

そのとおりです。行動のほうはなかなか判断が難しいかもしれませんが、少なくとも組織学的に坐骨神経と網膜の萎縮というのは有意差をもって増加していますので、これは神経毒性ととるべきだろうと判断します。

○ 義澤専門委員

ありがとうございました。あとコメントとして、ラットのアルビノラットの網膜萎縮というのはこんなものですよということをお話ししていますが、自然発生での頻度に比べたらはるかに層化していることから、明らかに化合物の影響ですということに記載させていただいています。

それから2番目ですけれども、肝臓の変化、組織学的変化についての事務局からの判断があります。事務局の判断どおりでいいと思います。申請者は肝臓の小葉中心性の肝細胞脂肪化というのを肝臓の異物代謝に基づく変化で毒性というふうに判断しておりませんが、この脂肪化というのは過剰なこのような反応が起こったために、起こった変性所見と考えられますので、これは明らかな毒性ですということです。

続いて事務局からの問い合わせで精巣のお話です。

精巣重量、精巣の比重量が増加していますけれどもという毒性と判断すべきですかとい

う問い合わせがあったのですが、この dose では精巢の病理変化自体は逆に重量減少に結びつく変化だと考えられますので、精巢の比重量増加というのはここでは表には記載する必要がないと判断しております。

続いて、種々の病理変化が 2,000 ppm、あるいは 7,000 ppm で炎症性の変化ですがけれども、認められております。申請者のほうでは、これらの変化は、二次的なものなので直接影響ではないというふうに農薬抄録には記載されているのですけれども、とんでもない。これは多発性動脈炎に起因した、あるいはそれが波及した変化ですので、二次的であろうがなかろうが、これは毒性所見と判断すべき内容でございます。事務局の判断に大賛成です。

それから、続いていろいろ用語の問題がありまして、病理所見の用語の問題がありまして、次の 1 番、2 番は用語の問題と判断の問題です。例えばこの 1 番の農薬抄録の VIII-44 の 1 番のところを見てみましたら、肉眼的には「腸間膜リンパ節の肥大」、腸間膜リンパ節が大きくなっていますよという、肉眼所見です。これに対して病理所見は小さくなっていますよという所見です。矛盾している内容なのです。その辺、ちょっと考えて記載しなければいけませんよというコメントです。

それから 2 番目は肝臓の変化についている記載、コメントです。

それから 3 番目、これはちょっと難しいと思うのですけれども、網膜萎縮、多発性動脈炎、肺のリン脂質症、それから坐骨神経の変化、それぞれの推定されるメカニズムで結構ですから考えていただきたいなというふうに思います。おそらく回答は難しいと思っています。けれども申請者は考えてくださいよと。

4 番目は、肝臓の小葉中心性の脂肪化が中間層殺群でも有意ではないのですが、変化が認められています。農薬抄録ではこれ影響と判断していませんが、小葉中心性の脂肪化ってこんな頻繁に見られるような変化ではありませんので、毒性を否定した根拠をきちんと記載すべきであろうというふうに思っています。

5 番目もそうです。肝臓の炎症性変化には多発性動脈炎が関連していますよということです。この辺も再考察すべきでしょうと。

6 番目と 7 番目については、6 番目については用語の問題です。7 番目につきましては、農薬抄録には脾臓の重量増加は随外造血、造血亢進を反映していると考察されているのですが、それを裏づけるようなデータが全く記載されていません。根拠となるデータを本来は示すべきだと思います。その辺もコメントさせていただきました。

続いて、2 年間のラットの試験の 2 番目です。O 社の試験に当たります。これは、あまり記載がないのですが、これについては特にコメントはございません。先ほど堀本先生からもお話ありましたけれども、いろいろなところで炎症が起こっていますよということを考えてときに、ここでも化膿性気管支肺炎が起こっていますので、免疫機能が落ちて何か感染している可能性がないかと思ったりしますが、データはございません。

それからもう一つ、大腸リンパの過形成という病変が出ています。これは全く原因がわ

からないのですが、あまり経験するような変化ではございません。特に、これはコメントにしていますが。

続いて、5番目の18か月のマウスの発がん性試験のお話をさせていただきます。

ここでは、農薬抄録にも表17にも記載されていたのですが、脳の絶対重量の減少というのが影響として記載されていますが、特に毒性学的意義はないと判断しましたので、まず表からも削除していただきたいというふうに思いました。肝臓の重量については先ほどと同じコメントでございます。

あと特にコメントすることは——あともう一つ統計のところです。病理検査については、いずれの病理検査についても傾向検定による有意差でFisherによる有意差検定は行われておりませんという事務局からの指摘です。これは相磯先生からのコメントなのですが、通常、非腫瘍性病変については、Fisherの直接確立法による検定と、ここに書かれているように傾向検定を評価します。所見の程度を加味した場合の評価についても申請者に行ったかどうかを確認していただきたいというコメントが出ています。

次に、これも病理所見用語のお話です。部位名、用語の和訳が間違っているところがありましたので、それを指摘させていただきました。

44ページの2番目のコメントです。過形成性胃疾患及び膿疱性腸症というのが農薬抄録にも表で書かれていますが、こんな所見は普通取り上げません。取り上げませんというよりも、こういう表現をしません。具体的にどういう変化なのかというのを記載していただきたいというのが要求です。それに伴って推定できるようなメカニズムというのでも記載していただきたいということでございます。

よく見られる変化としましては、胃の過形成性胃疾患、病変というのは、例えば胃粘膜への刺激性物質ですね。胃の特に前胃の扁平上皮が過形成の病態になることをよく経験します。恐らくそういう変化ではないかと思えます。

あとは膿疱性腸症、こういう用語はあまり使用しません。これもスペキュレーションですが、よく萎縮性の胃炎とか萎縮性の腸炎とか腸粘膜が萎縮してくると残っているところが嚢胞状に拡張したりします。おそらくそれではないかなというふうに思えます。その辺はどういう病態なのか考えてよということですね。もう普段使うような用語ではないので、これは両方とも。これもこうしておくのはちょっとおかしいと思えます。

あと3番目は骨髄の鬱血がストレスによるものだというふうに考察していますので、とんでもありませんよというお話。循環不全ですよということです。

続いて、44ページの(6)、O社のほうのマウスの発がん性試験についてお話をさせていただきます。

これについては特にコメントできるような内容はございませんでした。

一応以上です。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。いろいろな問題点があるということですね。それで、

義澤先生からコメント等いただきましたけれども、何か御質問等ありますでしょうか。よろしいですか。

廣瀬先生何か。

○ 廣瀬委員

特に。

○ 義澤専門委員

廣瀬先生、消化管の所見名は使いませんよね。

○ 廣瀬委員

聞いたことないです。

○ 義澤専門委員

聞いたことないですね。

○ 堀部課長補佐

先生、確認事項ですけれども、先ほどイヌの胸腺のところに関しては O 社のデータ待ちということにしたのですけれども、マウスの 18 か月発がん、44 ページ (6) のところに関しても JMPS の評価と、それから後ろ、47 ページのほうに EU の評価書評価と両方併記をしております。JMPS のほうはもう何も所見がよくわからないのですけれども、120 というかなり厳しい数字をとっているという事実だけがございましたが、EU のほうですと、その評価書の中で所見もとった上で少し高めの dose での NOAEL をとっておるのですけれども、この部分に関してはどのような取り扱いをさせていただければよいかということ部会としての御判断をいただければと思うのですが。

○ 義澤専門委員

これデータ入手可能ですか。

○ 堀部課長補佐

ここも聞いてみるということになると思いますけれども、聞いてみるのであれば、ここも追加的に要求しないといけないと思います。

○ 義澤専門委員

きちんとした評価をする上ではデータを見て評価すべきだというふうに思います。もし、できなかつたらこのまましかしようがないと思うのですけれども。

○ 堀部課長補佐

そうすると、その場合には厳しいほうでいくということになるのでしょうか。それとも……。

○ 義澤専門委員

厳しいほうに。

○ 堀部課長補佐

はっきりしているほうではなくて、厳しいほうでとるということですね。

○ 義澤専門委員

安全性を考えた場合は厳しいほうです。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 林副座長

本当にそれでいいですか。

○ 義澤専門委員

駄目？

○ 林副座長

今ほかのところでもその議論が非常に起こってしまっていて、化学物質の化審法絡みのところなのですけれども、データの質を優先するのか、厳しいデータを優先するのかということで、今非常に議論が沸騰しているところでもあり、その辺は我々としてもうちよつと慎重に考えたほうがいいのではないかというのが私の個人的見解です。

○ 義澤専門委員

この場合、両方とも GLP スタディーですので、きちんとした試験系がなされて評価されているというふうに判断できると思うのです。だから、厳しいほうかなというふうには、これは1つの考え方だと思います。

○ 上路座長

1つの試験の方法についてきちんと守りなさいだけであって、本当のデータ、精度という面で見たら、必ずしもそれを保証するものではないのではないですか。そういう言い方してはいけないのでしょうかけれども、GLP というのはいわゆる実施した試験方法がきちんと書いていって、だれでもそれを後追いできる——まずいかな。

○ 林副座長

いや、本当そのとおりなのですけれども、今 GLP で保証しているのはインテグリティを保証しているだけでクオリティーは保証していません。

○ 上路座長

そうなのです。だから、そう言われると GLP でやっているから本当にいいのだというのは1つの目安かもしれませんが。

○ 堀部課長補佐

それと先生、もう一つはこれは恐らく同じ GLP スタディーの結果を用いて違う評価機関が評価をしたら違う結果が出たということなので、先ほど義澤先生がおっしゃったように、データをまず入手できればハッピーなのですけれども、そうでない場合にどうするかというのは確かにあると思います。先般別な部会でも同じような議論が起こりまして、その場合には違う試験だったので、同じイヌの試験同士で同じ長期の試験同士で2本の試験があって、片方は抄録で細かいデータがかなりとられている。もう一方は EPA の評価書でもほんの10行のところを和訳しただけというもので、やはりそのときにも EPA のよくわからないもののほうが厳しいところでエンドポイントが来てしまったという事案が

ございました。同じその部会においてもその二本があったとき——試験が違うのですけれども、それでもよくわからないものでエンドポイントとして判断することの妥当性というのが議論になりまして、まだその部会でも結論が出ておりません。ですので、恐らくこういう評価書での評価の場合にこういう事態というのは今後出てくる可能性がございますので、いずれにしても、この剤に関してはもう一度御審議いただくチャンスがございますので、その際にもディスカッションしていただいた上、他部会でも同じようなことが起こっておりますので、場合によっては幹事会で御検討いただくことを想定したほうがいいのかなというふうに、これから評価書評価を進めていく上では同じようなことがどんどん起こってくると思いますので、幹事会での判断——こちらでは部会の御審議が終わった後、幹事会へ上げていただく事案として御検討いただくのも一つの手かなというふうに考えます。

○ 上路座長

何となくケース・バイ・ケースでやってきたような気もしないでもないという気もします。

それでは、慢性毒性、発がん性試験まで、これで一応終わったということによろしいでしょうか。

それでは、45 ページの生殖発生毒性のところをお願いします。

○ 高橋評価専門官

それでは、45 ページ、13 行目から 12 の生殖発生毒性試験でございます。

初めに、まず 2 世代繁殖試験（ラット）①でございますが、各投与群で認められた毒性所見につきましては表 18 のほうに示しております。

親動物におきましては、500 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量の減少が見られております。また、1,500 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められております。児動物につきましては、500 ppm 以上で低体重児が見られております。無毒性量につきましては、親動物の雄で 100 ppm、雌で 500 ppm で児動物につきましては雌雄とも 100 ppm であったと考えられております。繁殖能に関する影響は認められませんでした。

続きまして、47 ページの 2 行目、(2) 2 世代繁殖試験（ラット）②ということで、O 社のものがございます。こちらにつきましては、各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示しております。

こちらのもののうち、親動物につきましては、堀本先生のほうから F<sub>1</sub> の 450 ppm 以上で体重増加抑制というのは削除ということのお話がございましたので、NOAEL 等につきましては 4 行目の事務局からのボックスにあるかと思うのですが、「本試験において、親動物では 1,350 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等、また 450 ppm 以上投与群の雌で摂餌量低下が認められ、児動物では 450 ppm 以上投与群で低体重が認められましたので、無毒性量は、親動物の雄で 450 ppm、雌で 150 ppm、児動物では雌雄とも 150 ppm であると考えられました。また、1,350 ppm 投与群で黄体数減少等が認められましたので、繁殖能に対する無毒性量は 450 ppm と考えられました。



続きまして、48 ページ、6 行目発生毒性試験（ラット）①でございます。こちらにつきましては、49 ページのほうの 11 行目、表 20 のほうに毒性所見を示しております。

本試験におきまして、母動物では 25 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量低下、胎児では 25 mg/kg 体重/日以上投与群で腹あたりの平均変異胎児率増加等が認められましたので、無毒性量は母動物及び胎児ともに 10 mg/kg 体重/日であると考えられたとしております。

続きまして、50 ページの（4）発生毒性試験（ラット）②でございます。こちらについて、各投与群で認められた毒性所見につきましては表 21 に示しております。母動物では 120 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児につきましては 30 mg/kg 体重/日以上投与群で後頭骨の未骨化等が認められましたので、無毒性量は母動物で 60 mg/kg 体重/日、胎児で 30 mg/kg 体重/日未満であると考えられました。

続きまして、51 ページ（5）発生毒性試験（ウサギ）①でございます。こちらにつきましては、胎児では 32 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂、8 mg/kg 体重/日以上投与群で腹あたりの椎骨及び肋骨の変化が認められております。本試験におきましては母胎、母動物では検体投与による影響は認められず、胎児では 8 mg/kg 体重/日以上投与群で腹あたりの椎骨及び肋骨の変化が認められましたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量である 32 mg/kg 体重/日、胎児で 4 mg/kg 体重/日であると考えられました。

駆け足でいきますが、52 ページ 2 行目（6）発生毒性試験（ウサギ）②の試験、O 社の試験のものでございます。

母動物では 25 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量低下が胎児では 25 mg/kg 体重/日投与群で内臓異常、13 浮遊肋骨増加及び骨化遅延が認められました。動脈管遺残が 15 mg/kg 体重/日投与群の胎児 1 例で認められましたが、用量相関は認められませんでした。

本試験の無毒性量は、母動物及び胎児とも 15 mg/kg 体重/日であると考えられました。

続きまして 15 行目、（7）発生毒性試験（ウサギ）③でございます。こちらにつきましては、母動物及び胎児では検体投与による影響は認められませんでしたので、本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量である 16 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められませんでした。

53 ページの 1 行目（8）発生毒性試験（ウサギ）④でございます。こちらにつきましては、母動物及び胎児では検体投与による影響は認められませんでした。本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 32 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められなかったということでございます。

続きまして、（9）発達神経毒性試験（ラット）でございます。こちらの試験におきましては、母動物では 100 mg/kg 体重/日投与群の哺育 1～4 日の全児が死亡した母動物数の増加、50 mg/kg 体重/日投与群では体重増加抑制、摂餌量及び摂餌効率低下が認められております。

また、児動物では 100 mg/kg 体重/日投与群で死亡又は喰殺された児動物増加、児動物生存数減少及び腹あたりの生存児数減少などが認められております。児動物につきましては、脳重量及び肉眼的検査、受動回避試験、水迷路試験、自発運動量、聴覚驚愕反応及び肉眼的検査が実施されておりますが、検体投与による影響は認められませんでした。本試験におきまして、母動物では 50 mg/kg 体重/日以上での体重増加抑制等がありましたし、児動物では 100 mg/kg 体重/日投与群で生存数の減少等が認められましたので、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、児動物で 50 mg/kg 体重/日と考えられました。発達神経は認められませんでした。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは堀本先生、すみませんけれども、45 ページからお願いたします。

○ 堀本専門委員

私は評価書をレビューするときにはこの CLH のレポート、これにデータが一番入っていて、すべての試験を非常に網羅しているので、これに基づいて書いてある内容が正しいかどうかというのをコメントしました。この CLH レポートの中にも記載誤りがあるので、どこまでこれが本当かというのは非常に疑わしいところはあるのですが、これしか今のところ頼るところの情報がないというので、これに基づいて判断しております。最初に表 18 のところなのですが、これが該当するのがこの CLH レポートの 148 ページのところの体重、親の体重、F<sub>0</sub> の雄の体重のところですが、この表を見ていただくと、1,500 ppm は平均体重も体重増加も有意差はついているのですが、500 ppm のほうは、平均体重は最終 110 日目、それと増体量 (body weight gain) も有意差はついており、摂餌量も有意差がついているということで、500 ppm 以上は体重増加抑制と摂餌量の低下があるだろうというふうに判断しました。

F<sub>1</sub> のほうは 1,500 ppm しかないということで書いておりません。それと、精巣重量のところですが、これ有意差はないが投与の影響と判断したと事務局記載しているのですが、155 ページのところの Table109 で F<sub>1</sub> のアブソリュートのウエートは 3.548 g で有意差がついているのではないかと思うのですが、事務局で確認願います。いろいろな資料があるから。

○ 堀部課長補佐

いろいろな資料があって申しわけございません。今確認したところ、作成者のほうでこの有意差マークを見落としていたということですので、この有意差はないがという § マークは外させていただきます。申しわけありません。

○ 堀本専門委員

それで、この精巣重量について、先ほどから出ていますように、比重量増加というのは、多分体重増加抑制が起こっているの、これは特に問題ないと思う。むしろ、ほかの試験

でも出ているように絶対重量低下のほうを重視した形で所見をとったほうがいいのではないかとということで入れました。あと尾部の末端のところの壊死、潰瘍というのも雌のほうも出ているのではないかとということで追加しております。

あとそれから生存率の減少について、それに該当するところは 152、153 ページのところになるのですが、F<sub>0</sub> のほうの F<sub>1</sub> ジェネレーションでいくと 97.7 で有意差がついているということで影響をとっているのですが、ここは本来背景データ等を参考にした形で検討しなければいけないのだと思うのですが、この値というのはたまたま対照群が 100% であるので有意差が出ているので、この程度であれば本来とらなくて妥当だろうというふうには考えています。この辺は申請者のほうに問い合わせるなら、そういう形でコメント出してもいいのですが、あえて私の判断でもうこれは要らないだろうというふうにはしていません。1,500 ppm は有意に低下していると。

それと、あと 500 ppm だけで出ているという F<sub>1</sub> の 153 ページのデータですが、99.3、96.8、92.6、98.2 というところで、これも特にとる必要はないのではないかと判断して削除をしています。

○ 堀部課長補佐

先生すみません、雌の尾部の欠損ですけれども、それはどこを読めばいいのでしょうか。CHL の 156 の Table110 だと、雄のほうには Tail missing が出てくるのですけれども、雌のほうはこの Table の中で確認ができないのですが。

○ 堀本専門委員

147 ページか何かで……。

○ 堀部課長補佐

ございました。すみませんでした。ありがとうございました。

○ 堀本専門委員

データを探すのは非常に難しい。パズルのようにになっているので、なかなか難しいと思います。

○ 林副座長

すみません、1 点また教えてください。一応農薬の部会では臓器重量を見るときは絶対と相対と両方動いている場合に一応毒性というふうに見ようということになっているのですが、今先生おっしゃった精巣の場合は絶対のほうを重視すべきということで、精巣重量なんかの場合には相対が動いていなくても絶対が動いておれば毒性というふうにとるほうがよろしいのでしょうか。

○ 堀本専門委員

ケース・バイ・ケースでしょうけれども、私の経験的には精巣重量というのは体重で小さくなるということではなくて、むしろ影響を受けにくい臓器だなと感じてはいるのですね、経験的に。ですから、かなりそういう意味では体重増加抑制が起こるとかなり比重量の増加という変化が出やすくなると思います。ただ、逆に両方小さくなって消えてしまうので

すね、影響が。体重も抑制してしまうとこのような可能性があるので、精巣重量の場合は特にこの実重量を気にしてチェックはしていますけれども、ほかの先生はどうですか。

○ 福井専門委員

同感です。

○ 上路座長

そうすると、片方だけでもいいということですね、絶対重量だけで。精巣の場合はということですか。

○ 堀本専門委員

精巣の場合は特に気にしないといけないのではないかと思います。ただ、機械的にやるのは危ないのではないかなというふうに感じていますけれども。

○ 義澤専門委員

体重増加抑制がこの場合は認められているから、その影響が比重量には影響しますので、ということだと思います。必ずしも重量だけの問題ではなくて、そういうトータルでの判断。

○ 林副座長

だから、今の場合はエキスパートジャッジということでいいと思います。

○ 上路座長

そうですね。

あとすみませんけれども、堀本先生、ほかのところ。

○ 堀本専門委員

あと義澤先生のほうのところのやつは……

○ 義澤専門委員

これは堀本先生に教えていただきたいのですが、健康状態悪化でこんな感染症起こりますか。

○ 堀本専門委員

これは多分、やはり先ほどの免疫か何かの影響で、普通は何か——私は経験していませんけれども、福井先生どうですか。

○ 福井専門委員

ないと思います。

○ 義澤専門委員

ないですね。農薬抄録にはそういう考察されていたので本当かと疑問を持っただけです。

○ 堀部課長補佐

再考察必要でしょうか。

○ 義澤専門委員

いや、特に要らないと思います。

○ 堀本専門委員

もとはそうかもしれないですけども、ただ、それが本来なら起こらないのが免疫能が落ちているからこういう形で炎症が出ているというふうに考えてもいいと思います。

次が繁殖試験の②の試験ですが、これはですから、F<sub>1</sub>のほうの体重増加抑制ですが、これは CLH159 ページに当たりますが、データです。F<sub>1</sub>のほうの、これ記載間違いで time of investigation (days) ですが、これ多分 week なのでは。そうすると、これでいきますと、もう 4 週——158~159 ページの表ですが、最初からもう有意差がついている状況でスタートしているのです。こういう場合にキャッチアップしないのですね、ずっと。それで body weight gain を見ますと、これ 364 g で有意差はついていないということで、450 ppm は体重増加抑制とみなさなくていいだろうというふうに判断しました。

あと F<sub>0</sub>の雌のほうの体重のところ、Table113 のところは餌に有意差ついているのですが、450 ppm で。これは餌だけの場合に毒性所見ととらないというのであれば、体重増加はぎりぎり有意差はついてなくて、平均体重でちょこちょこついているのですが、ぎりぎり出たり出なかったりということで、体重のところはとっていないというところなのですが。

○ 上路座長

どこをやっていたかよくわからなくなってしまったのですが、48 ページのボックスのところ、事務局から文章案が提示されましたよね。これはどういう位置づけ。

○ 堀部課長補佐

先ほどの堀本先生のほうからの F<sub>1</sub>の雄の体重増加抑制のところを雌の LOAEL を摂餌量低下とした場合……。

○ 堀本専門委員

補足しますと、体重増加抑制がなくて餌だけの有意差がついている場合ということでは中毒量にならないのではないかということですよ。

○ 堀部課長補佐

そうですね、47 ページのほうは。ですから、そこをとっていないのですけれども、ここを毒性ととるならば、48 ページのボックスのほうに表現ぶりが変わることなので、この F<sub>1</sub>——親、P 世代の雌の 450 ppm の摂餌量低下というのを毒性ととるべきかどうかという結論が出れば、おのずとどちらの文面をとるかということが変わってくるのだと思います。すみません。

○ 上路座長

そうすると、ここの摂餌量低下はそのまま毒性として所見としてとるということですよ。

○ 堀本専門委員

そうです。ここは検討していただいて意見を聞きたいのですが、159 ページの Table113 のところの 450 ppm の雌のほうの欄を見ていただきたいのです。ここで平均体重が 3 週と 5 週で有意差がついているというのですね。だけついでいて、そのほかの期

間は有意差がない。ゼロから 10 週の body weight gain も有意差がつかないというデータ、これを増加抑制とみなすかどうか、ここで判断が分かれるのではないかなと。

○ 上路座長

450 ppm がね。果たしてこの程度でね。1,350 ppm だったら幾らか有意差がある。

○ 堀本専門委員

だから、摂餌量が出ているから、そういう意味ではこれはぎりぎり体重増加抑制も起こるというふうにみなすということもできるし、有意差がないからということで、というところで判断が分かれるところではないかなと思う。

○ 上路座長

福井先生の御判断は。

○ 福井専門委員

私は堀本先生と同じでいいかなと思いますけれども、摂餌量。

○ 上路座長

摂餌量低下という形でとると。

○ 福井専門委員

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。義澤先生は、このところは摂餌量低下というふうな、有意差ありと認めて……。

○ 義澤専門委員

摂餌量低下は低下していますよね。体重どうするかですね。微妙ですね。

○ 上路座長

微妙ですね。

○ 義澤専門委員

毒性レポートは多分影響と書いているでしょう。多分。難しいな。

○ 上路座長

廣瀬先生とられますか。

○ 廣瀬委員

言えることは摂餌量の低下だけでは毒性にとらないと。これは大体この委員会でそうしてきているのです。ただ、この体重を見ると、450 ppm で一過性ですよね。ただ、平均体重はずっと低いのですよね、結構。

○ 堀本専門委員

そうですね。3 週と 5 週だけで……。10 週になると、もうほとんど変わらなくなってしまふのですよね。だから、とらなくてもいいのではないかなという。

○ 上路座長

ということになると、摂餌量低下自体もとらないということになりますね。

○ 堀本専門委員

そうですね。ただ、6週とか7週の平均体重なんか見ると、1,350 ppm とほとんど変わらないのですよね。たまたまここで有意差がつくつかないで分かれるというところがあって、非常に微妙なところということなので。

○ 上路座長

とらないということ判断するということによろしいですか。

○ 堀本専門委員

うん、いいと思います。そんな大きなあれではないと思うので。

○ 上路座長

大きなあれではないですからね。では、そこは消していただくと。

あとは……

○ 堀本専門委員

次が3番のラットの発生毒性試験の①なのですが、これは妊娠7～16日というところをアンダーライン引いて、6～15日となるというのは、これは起算日がこの試験だけ妊娠1日起算になっているからです。ほかの試験は妊娠0日起算なのですが。前もあったのですが、これはやはり起算日が特定していない場合は、他の試験に合わせて6～15か何かに変えないと横並びで試験として評価するのは難しいのかなと思います。

○ 上路座長

そうですね。そんなのありましたね、確かに。

○ 堀本専門委員

昔の試験はよく分かれている場合があるということです。

○ 上路座長

それは見直してみてください。

○ 堀本専門委員

それと、ここで平均の奇形胎児率だとか変異胎児率というふうな形ですべてまとめた形で頻度を出しているのはちょっとまずいかなと思います。少し細かく見ないといけないのではないかと。

○ 上路座長

これは個別データを要求するというので、後から見れますよね。

○ 堀本専門委員

かなり細かくはこっちのCLHレポートでも出てはいます。167ページのところから169にかけて細かく例数が出ています。

○ 堀部課長補佐

このところは、日本語でも抄録のほうのVIII-95ページというところにもかなり細かいデータが——こっちのレポートほどではありませんけれども、それなりに細かいデータにはなっているというふうに見受けられます。

それで、個別の所見ごとにとっていくと有意差がついているものは、この抄録の表上は見受けられない状況でございました。

○ 上路座長

そうしますと、この「平均奇形胎児」、こういう書き方はちょっと望ましくないというふうに判断されますか。判断してよろしいのでしょうかね。

○ 堀本専門委員

そう思います。

あとそれから、抄録のところでもちょっと確認しないといけないのが 1 腹あたりの椎骨及び肋骨の変化というカラムがあるのですが、変異のところ。ここは有意差がついていると。VIII-99 ですか。

○ 堀部課長補佐

VIII-99 はウサギの試験です。

○ 堀本専門委員

VIII-99 は違いましたっけ。すみません、それはウサギですね。

○ 堀部課長補佐

変異、胎児、ラットの場合はVIII-94、95 ページですので、ここでは一番下の 1 腹あたりのところ以外には有意差は見受けられないと思います。

○ 堀本専門委員

それで奇形の場合は頻度だけじゃなくて、奇形の種類というのが非常に重要なのですが、ここで引っかけたのが椎骨の半椎と肋骨癒合というのが高用量とその下だけで出ていて、その下は出ていないと。それで、25 mg/kg で出ている奇形というのが非常にたくさん出ているのですが、これは多分合併しているのだと思うのです。1 つの胎児の中で複数の奇形が。この辺のところはチェックしないといけないのではないかと思います。これに合わせた形で全部の頻度が出してあるので、意味合いがかなり違うのではないかなというふうに思うので。

○ 堀部課長補佐

これは、見られたものを延べでカウントしている形になっていて、胎児ごとに観察したものではなく、合併して同じ子に違うのが出ていても 3 つとかとカウントしていることになっているからですね。

○ 堀本専門委員

はい。それとあと出ているのが、複数で出ているのは同腹子なのか、違う腹から出ているのかによってもかなり意味合いが違ってくるので、この辺は個別のデータを少しチェックしないといけないということです。

○ 上路座長

それは要求事項として、そこのところを判断していただくということでもよろしいですね。

○ 堀本専門委員



はい。

○ 上路座長

あとは一番最後のところまで行ってよろしいですね。

○ 堀本専門委員

49 ページの一番下のところの事務局からの問いかけに関しては、これは判断としてとっていない資料もあるのですね、EPA だったかどちらか。これは両方、餌も体重も両方有意差がついているというので、これは両方にとっていいのではないかなというふうに思います。

○ 上路座長

あと 50 ページのほうのラットの 2 番目の……。

○ 堀本専門委員

すみません。これ表を直すのになかなか手間だったので、中途半端な形でしかコメントをつけていないのですが、細々したものの羅列は全部もう削除してしまっているのではないかと。骨化遅延という形でまとめて、それにどこの骨があるのかというのと、その骨化遅延以外の場合で胸椎椎体の分離の増加という形で垂鈴型から全部これは削除していいのではないかと思います。

○ 上路座長

そう思います。

○ 堀本専門委員

それで垂鈴型は、これは下から出ているというふうな形で 30 mg/kg のところ以上という形で、これ 60 mg/kg も出ているというふうに判断しました。

○ 上路座長

以上ですか。

○ 堀本専門委員

これは試験、順番が。

○ 堀部課長補佐

CLH174 ページあたりですよ。Table133 の 2 ページ目にまたがったところの表の下のほうですね。それで、6/13 というところだと 30 mg/kg から有意差がついているというようなところですね、先生。

○ 堀本専門委員

そうですね。ここの評価資料の中で有意差があつて、なおかつ背景データよりも高い頻度が出ているというのと、毒性学的な意義が関連しているだろうと判断しているというのに脚注、2) と 3) がついているものという形でいくと、Dumb-bell shaped の胸椎椎体の 6 番目があるというのでいいだろうというふうに判断しました。

○ 上路座長

そうすると、先生、これ無毒性量はここに出ている……。

○ 堀本専門委員

LOAELになると思います。

○ 上路座長

そういうふうになるのですね。

○ 堀本専門委員

はい。このCLHのレポートもそういうふうに判断しています。

○ 堀部課長補佐

先生、ここなのですけれども、これいつもよく——私も素人のうろ覚えなので先生方に教えていただきたいのですが、母動物は120 mg/kg 体重/日のみで毒性が出ていまして、母動物の毒性の出ない用量で骨格変異が出ているという状況になっております。催奇形性に関する記載等をどうしたらいいかということをお示しいただければと思います。

○ 堀本専門委員

非常に難しいと思います。出ている奇形とか変異とかの種類によるのだと思うのですね。前からいつも言っているように、奇形とか異常の種類分け方がこの場合はマイナーアノーマリーだとかバリエーションだとか、いろいろ施設によって違うのですね、レポートによっても。ですから、ここに関しては、書き方として非常に分かれるのではないかなと思うのですが、福井先生どうですか。

○ 福井専門委員

今おっしゃったようにバリエーションとそれから奇形との判断が施設によって少し違うかなという気はしますけれども。

○ 上路座長

多分、これ事務局のほうで質問されたのは、これを要約の中にまとめていくときに、変異性とかそういうものがあるのかどうかというのを書かなくてはいけない。その表現がすごく困って苦労しているのです。それだからお問い合わせがあった。小泉先生、御意見としてこちら辺は。

○ 小泉委員長

私は骨化遅延とかそういったものは、そもそも体重抑制とかそういうのが、低栄養状態があれば起こり得ることだと思うので、それほど私は重視しませんけれども。

○ 上路座長

そういう御判断をいただきました。

○ 堀本専門委員

その判断についても種類としてはですね。ただ、これを剤として見たときに、最終的に今のところはちょっとまたほかの試験との関連の結果があるので、ウサギの試験だとかほかの試験があるので、そのところはまた最終的な結論は別にしても、ただこのところに関してはこういう変異がふえましたというところ。それをだから明確に——その種類は明確にしておいたほうがいいのではないかなと思います。

○ 上路座長

ここのところは事実だけを出して、あと最後の健康影響評価のところはどういう表現をするかというのは、まだこの剤、今日だけではないのです。後にもう一遍やるということにさせていただきたいということにします。これはペンディングにさせてください。

○ 堀部課長補佐

そうすると、「この試験では催奇形性は認められなかった」とは、しつこいようですけども書けないということですか。

○ 堀本専門委員

書かないほうがいいのではないかなというふうに考えます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

○ 義澤専門委員

堀本先生、ちょっと教えていただきたいのですが、腎盂拡張の意味合いというか。

○ 堀本専門委員

要するに、発育遅延かどうかということですよ、この場合はふえていますけれども。必ずしもすべての場合の発育遅延というのですか——ではない。そういう場合も当然あると思います。キャッチアップする軽度のものもあれば、キャッチアップしないものもかなりあるので、その辺で両方含まれているのではないかなと。

上路先生、いいですか。

○ 上路座長

ウサギのところはいかがでしょうか。その次の——ごめんなさい、50 ページ。ラットから来てウサギのところ。

○ 堀本専門委員

ここは修文というか、ここ波線を引いた部分と、それからここは水頭症は消してもいいのではないかなと判断します。これは、182 ページです。

○ 上路座長

どちらのですか。

○ 堀本専門委員

CLH のレポートの 182 ページの Table142 というところで、hydrocephaly がコントロール 4 mg で 1 例、32 mg で 2 例というふうに出ているので、これは特に取り上げるというのは難しいのではないかなと。

ただ、cleft palate に関しては、2 例最高しか出ていなくて、ウサギの場合の自然発生的な cleft palate というのは非常にに出にくいというふうに感じていますので、むしろこの辺は書いておいたほうがいいのではないかなと。

あと腹あたりの椎骨及び——これ先ほど質問したやつですが、抄録に出ているのです。VIII-99 です。これは申請者に聞きたいのは、この意味合いがよくわからなかったので、算

出方法と出した根拠というのですか。

○ 上路座長

あとその後のウサギからウサギの試験が 4 番目までと。あと発達神経毒性試験のラットがありますけれども、ここまで。

○ 堀本専門委員

ウサギの 2 番の試験のところでコメントしていなかったのですが、動脈管遺残があったけれども、用量相関はなかったということを書く必要があるかどうかというところは、私は切ってもいいのかなと考えています。

それともう一つ、逆に聞きたいのですけれども、発達神経毒性の場合の評価書の 53 ページの 100 mg/kg 投与群雌で小脳皮質高の増加云々が人為的な要因と推察されるというのは、この辺、どうなのでしょう。

○ 義澤専門委員

要するに、測定方法がまずかったということでしょう。ここの記載はオミットしていいのではないですかと僕は思ったのですけれども。

○ 上路座長

そうですね。ここの 100 mg/kg 以下のところは。

○ 堀本専門委員

これは本当に人為的なあれでいいのですかね。よくわからないのが、その辺がこの意義があるのに切っているのか、それとも本当のというのが全く……。

○ 上路座長

確認していただいただけ確認してもらって、もしそれで人為的だったら、もうこれは削除するという方向でいかがですか。いいですか、事務局のほう。

○ 堀部課長補佐

これはそうすると、人為的な要因とは何なのか。どういう意味かということをもう少し詳細に説明しなさいということですね。

○ 上路座長

そうですね。はい、お願いします。

発生毒性も非常にたくさんの繁殖試験がありました。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、1 点確認を。先ほどちょっと飛ばしたのですけれども、2 世代の繁殖、先ほどの 48 ページのところですが、摂餌量の低下だけで 450 ppm のところを毒性ととらないということですので、雌のほうの摂餌量の低下は 1,350 ppm のところに上がるということですね。

それから、53 ページのところ、参考データなのでいいのですけれども、8 番の下のボックスで堀本先生のほうから体重増加抑制が確認できますということで、これは確かに文章を読んでみると体重増加抑制ありますので、文章を修正させていただきたいと思います。

すみません、確認はそこまでです。

○ 上路座長

ありがとうございます。福井先生、ほかに全体を通してよろしいですか。何か。

○ 福井専門委員

些細なところなのですけれども、先ほど切ると言ったところで、53 ページの 22 行目のところで、100 mg/kg 体重/日のところで小脳皮質高増加というのは、これはあまり聞いたことないのですけれども、どういうことを言っているのでしょうか。

○ 義澤専門委員

測定方法を確認しなければいけないのですけれども、例えば僕なんかやるのは、小脳を切りますよね。実際に小脳皮質わかりますので、それで厚さをはかるだけだと思うのですけれども。それが厚かったということだと思います。

○ 福井専門委員

わかりました。

○ 上路座長

どんなものか聞いてみてもいいような気は。

○ 義澤専門委員

赤池先生、どうだと思えますか。

○ 赤池専門委員

多分、これホルマリン固定というのが灌流固定ではないのですよね。灌流固定でなければ、結構、脳の大きさがいろいろ変化してしまうので、多分そういったことで起こっているのだらうとは思いますが、聞いてみたほうが一番はっきりすると思います。

○ 堀部課長補佐

何をはかったものですかということですか。わかりました。

○ 赤池専門委員

あと人為的というのがどういう意味なのかということ。

○ 堀部課長補佐

両方を申請者に確認をした上で、もし用語の変更が必要であれば、そこは御相談させていただきたいと思えます。ありがとうございます。

○ 上路座長

今のところまでで何か。なければ、53 ページの遺伝毒性のところをお願いします。

○ 高橋評価専門官

それでは 53 ページ、33 行目から遺伝毒性試験でございます。こちらにつきましては、DNA の修復試験、復帰突然変異試験、また遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、UDS 試験とあと小核試験が実施されております。

結果につきましては、表 22 に示されているとおりでございます。細菌を用いた DNA 修復試験の代謝活性化系非存在下及び存在下で弱陽性、またヒトリンパ球を用いた染色体

異常試験において、代謝活性化系非存在下及び存在下で陽性。ラットの初代培養肝細胞を用いた UDS 試験において陽性ということでしたが、細菌を用いた復帰突然変異試験及び *in vivo* での小核試験、染色体異常試験並びに UDS 試験ではすべて陰性であったことから、生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられました。

以上で遺伝毒性でございます。

○ 上路座長

若栗先生、コメントをお願いします。

○ 若栗専門委員

これらの一連の試験では 3 か所で陽性、弱陽性反応が認められております。初めに、細菌を用いた DNA 修復試験で弱陽性の結果が得られておりますが、その下の 3 回行われている復帰突然変異試験ではすべて陰性、その下のチャイニーズハムスターの細胞を使った遺伝子突然変異試験でも陰性が出ております。

また *in vitro* の UDS 試験で陽性が出ておりますが、*in vivo* の UDS 試験では陰性が出ていることから、これらの DNA を傷つけるような試験については、生体において問題となるようなものではなかろうと考えることができると思います。染色体異常試験のヒトリンパ球のところでも陽性が出ておりますが、これにつきましても *in vivo* の染色体異常試験及び 2 回行われております小核試験でいずれも陰性の結果が出ておりますので、これの陽性につきましても生体において問題となるような遺伝毒性はないであろうと考えます。

試験の結果以外のところで、抄録について幾つか申請者のほうに確認をお願いしますということでコメントを出しておりますので、それらにつきましても確認していただけるとありがたいというのと、あと 1 か所、コメントを忘れたところで抄録Ⅷ-117 ページの表中の検体濃度のところなのですが、おそらくミリかマイクロかどちらかだと思いますが、それが抜けておりますので、そのところの確認もお願いしたいと思います。

○ 上路座長

はい。検体の、そうですね。マイクロですか、ミリですか。

○ 林副座長

多分、文字化けして四角になっているのでマイクロだろうと思います。

○ 上路座長

わかりました。林先生、つけ加えていただければと思います。

○ 林副座長

内容的には今若栗委員のほうから言っていたことで問題ないと思います。小さなことですが、53 ページの一番下、「チャイニーズハムスター卵巣細胞」ではなくて、「卵巣由来細胞」、「由来」を入れてください。

それから、あとこれももう大分昔から言っているのですが、試験の並び方、並べる順番を一応今までここで決めていたので、それに合わせたような形に並べかえたいと思います。UDS がもう少し上に上がるということになるかと思っています。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、この遺伝毒性、ほかに。

よろしいでしょうか。

それでは、その他の試験 2 つありますけれども、これについて説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

それでは、55 ページ 4 行目 14、その他の試験でございます。

まず初めに 28 日間の反復経口免疫毒性試験でございます。免疫試験、ラットの試験でございます。こちらにつきましては、ヒツジの赤血球を用いまして反復経口免疫毒性試験が実施されておりますが、1,600 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、同群の雌で摂餌量低下、800 ppm 以上の投与群の雌で体重増加抑制が認められております。

いずれの投与群におきましても、SRBC-IgM 特異抗体並びに脾臓及び胸腺の重量変化は認められておりません。

無毒性量につきましては、雄で 800 ppm、雌で 400 ppm であると考えられました。

続きまして、56 ページ、7 行目の (2) 28 日間の反復経口免疫毒性試験 (マウス) の試験でございます。こちら先ほどと同じような試験を行っておりますが、いずれの投与群におきましても SRBC-IgM 特異抗体並びに脾臓及び胸腺の重量変化を含め検体投与による影響は認められませんでした。

本試験の無毒性量はいずれも最高用量の雄で 1,200 ppm、雌で 2,400 ppm であると考えられました。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。この 2 つの試験について何かコメント等。

よろしいでしょうか。

全体を通しまして何か質問等ありますでしょうか。

○ 堀本専門委員

すみません、1 つ言い忘れたのが発生毒性のところでは評価書の 50 ページのラットの②の試験なのですが、CLH レポートだと、173 ページを見ていただいて、表 132 のほうのところなのですが、これの上のところの腎盂拡張がこれラットの試験出ているのです。これが slight と moderate に分けて、なおかつ hydronephrosis が出ているのです。ここは精査しないと、都合よく分けて有意差が出ないような形でしないとその例になっているので。それで hydronephrosis は上へ出ていてというところで、これデータを見ないといけないので、この試験は O 社の試験なので、ここはレポートをきちんと見たほうがいかなというふうに。

○ 上路座長

それも要求事項として出していただくと。ありがとうございます。

残っていました 17 ページのほうに田村先生から出ていたいわゆる代謝マップのところの 17 ページの 21 行目、これはどういう決着が。

○ 田村専門委員

括弧書きは外していただいて。

○ 上路座長

21 行目、その中に。

○ 田村専門委員

はい。「レタスでは、I を経由し、D に代謝される」というふうに。

○ 上路座長

よろしいですね。

すみません。どうも遅くなってすみません。

ほかにございませんか。

なければ、本当にすみません、こんなに時間を食ってしまって申しわけございませんでした。いろいろな形で事務局のほう取りまとめていただいて、それで D 社のほうに O 社のほうからのデータをきちんと出してくださいということを要求してください。

今日出た要求事項を全体的に見直していただいて、もう一遍そのデータをもとにして評価書を書き直しになるかもしれません。その点はよろしくお願ひしたいと思います。

本当に申しわけございません。本当に約束どおりの 6 時になってしまいましたけれども、御協力いただきましてありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

資料 4 は、植物の書き方の問題ですので事務局で注意をしますけれども、植物の先生方とお読みいただければと思います。また、資料に関しましては提出され次第確認をいただきますので、よろしくお願ひしたいと思います。

今後の日程でございますけれども、今回は 10 月 12 日水曜日、本部会 10 月 12 日までお休みでございますので、よろしくお願ひいたします。幹事会は来月 13 日でございます。

以上でございます。

○ 上路座長

どうも遅くまでありがとうございます。長時間御協力いただきました。