

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第一部会 第16回会合議事録

1. 日時 平成24年5月8日(火) 13:58~17:04
2. 場所 食品安全委員会 中会議室
3. 議事
 - (1) 農薬(テフルベンズロン)の食品健康影響評価について
 - (2) その他
4. 出席者
 - (専門委員)
上路座長、赤池副座長、堀本専門委員、山崎専門委員、義澤専門委員、
若栗専門委員、腰岡専門委員
 - (専門参考人)
林専門参考人、平塚専門参考人
 - (食品安全委員会委員)
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、本郷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、
横山評価専門官、高畑技術参与、工藤係長、南係長
5. 配布資料
 - 資料1 平成24年度食品安全委員会運営計画
 - 資料2 農薬専門調査会での審議状況一覧
 - 資料3 テフルベンズロン農薬評価書(案)(非公表)
 - 資料4 論点整理ペーパー(非公表)
 - 机上配布資料1 テフルベンズロン抄録差し替え部分
6. 議事内容
 - 堀部課長補佐
定刻より若干早いのですけれども、先生方、皆様おそろいでございますので、ただいまから第16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、評価第一部会の先生方6名に御出席をいただいております。それから、専門参考人として平塚先生と林先生にも御出席をいただきました。それから、この4月に農

薬専門調査会委員の改選がございまして、この部会の関係では植物をお願いしておりました田村先生に、他部会へ異動をお願いしたところでございます。また、毒性の関係で津田修治先生に新たにこの部会に加わっていただいたのですけれども、きょうは御都合が合わず御欠席ということでございます。

そのような部会の改編をいたしまして、評価第二部会なのですけれども、新たに植物代謝の腰岡先生に加わっていただきましたが、調査会が初めてということで、まず上路先生の部会で一度調査会の雰囲気とかを見ていただこうということで、本日は腰岡先生をお招きしております。よろしくお願いいたします。

それから、食品安全委員会から4名の委員が出席をされております。

以後の進行は上路先生にお願いしたいと思うのですけれども、開催通知にちょっと間に合わなかったのですが、5月1日から内閣府全体としましてクールビズということで軽装励行でさせていただきます。事務局もネクタイを外すなど軽装の形をとらせていただきますのと、それから、会議室の温度設定が若干高くなる可能性がございますので、先生方もどうぞお楽に、軽装で御審議いただければと思っております。

それでは上路先生、進行をよろしくお願いいたします。

○ 上路座長

改選されて第1回目ということで、これからもよろしく御協力をお願いしたいと思います。

本日の議題はテフルベンズロンの食品健康影響評価でございます。きょう御出席いただきました先生方及び親委員の先生方におかれまして、積極的な御意見をいただければというふうに思います。

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

それでは、事務局のほうから資料の確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、お手元の資料確認をお願いいたします。

まず本日の議事次第、座席表、評価第一部会の専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料1といたしまして、後ほど御説明を差し上げますが、平成24年度の食品安全委員会の運営計画。

資料2でございますが、平成24年5月7日現在の農薬専門調査会の審議状況一覧。

資料3は、本日御審議をいただきます農薬テフルベンズロンの評価書のたたき台。

資料4、これは振り分けのときに用いました論点整理ペーパーでございます。

それから、机上配布資料が2種類ございます。机上配布資料1は、あらかじめ申請者の側に農薬抄録の内容について確認をしましたところ、差しかえ部分が発生をしておりますので、その部分のみまとめてホチキスでとめさせていただきました。審議の際に必要な場合には事務局からも御紹介をしながら進めてまいりますので、その際、適宜御参照

いただければと思います。

それから、机上配布資料 2 でございますが、事務局の手違いで、腰岡先生から随分前にいただいていたコメントが評価書の中に反映できないままになってしまっておりましたものですから、植物代謝、植物体内運命試験と土壌中運命試験の 2 つのパーツについて、上路先生からいただいたコメントも含めまして机上配布資料 2 のほうにそっくりそのままコピーをさせていただいております。植物と土壌の部分につきましては、説明の際にも申し上げますが、机上配布資料 2 を御覧いただきながら説明を進めさせていただきたいと思っておりますので、よろしくお願いたします。

本日の配布資料は以上でございますが、不足等ございませんでしょうか。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。

それでは、続きまして、事務局のほうから食品安全委員会における調査審議方法等についてという事項について報告をお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関します専門委員の先生方等への調査審議の参加に関する事項について御報告を申し上げます。

本日の議事についてでございますが、専門委員の先生方からあらかじめ御提出をいただきました確認書を事務局で確認をさせていただきましたが、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 2 の (1) に規定する、調査審議に参加しないこととなる事由に該当する専門委員の先生はいらっしゃらないということを確認いたしました。

この取り扱いにつきましては、今年度から始めた取り組みでございますので、今後改めて御相談をさせていただければと思っておりますので、よろしくお願いたします。

事務局から、以上でございます。

○ 上路座長

提出いただいた確認書ということで、皆さん方、相違はございませんでしょうか。

なければ、後ほど必要に応じてまた検討するというところでよろしいんですか、事務局は。

○ 堀部課長補佐

本日の分に関しましては、これで確認手続が済んでおります。毎回剤がかわってまいりますので、このような形で確認をさせていただくということになりますので、引き続きよろしくお願いたします。

○ 上路座長

それについてはよろしくお願いたします。

次に、事務局のほうから運営計画についての説明があるというふうに聞いております。よろしくお願いたします。

○ 坂本評価課長

それでは、お手元に資料 1 をお願いたします。本年度最初の部会でございますので、

こちらの資料に基づきましてポイントのみの御説明とさせていただきますが、本年度の食品安全委員会の運営計画についての御説明をさせていただきます。

1 ページをお願いいたします。

第 1 の (2) 重点事項の①にございますように、食品健康影響評価を効率的に実施するため、専門調査会の連携の強化等が重点事項となっているところでございます。

1 枚おめくりいただきまして 2 ページをお願いいたします。

2 ページの (3) に食品健康影響評価に関する専門調査会の開催という事項がございます。必要に応じて、以下に掲げる方策を活用し、専門調査会における食品健康影響評価を効率的に実施するという事で、①として、特定の評価事案については、委員会や専門調査会の下に部会やワーキンググループを設置、②といたしまして、既存の専門調査会での審議が困難な課題や複数の専門調査会に審議内容がまたがる課題については、専門調査会に他の専門調査会の専門委員を招いて調査審議、あるいは関係する専門調査会を合同で開催するということがございます

その下の方の (4) では、専門調査会の連携の確保といたしまして、案件に応じ、委員及び専門委員の間で連絡・調整等を行うための会議を開催するということがございます。

次の 3 ページでございますが、第 3 といたしまして、食品健康影響評価の実施という事項がございます。こちらの 1 では、評価要請された案件の着実な実施ということで、

(1) では、平成 23 年度末までにリスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件につきまして、要請の内容等にかんがみ、評価基準の策定の必要がある場合、評価に必要な追加情報を求めた場合その他特段の事由がある場合を除き、早期に食品健康影響評価を終了できるよう、計画的な調査審議を行うということでございます。専門調査会での調査審議に必要な追加資料を要求したもの等については、必要に応じ、リスク管理機関から資料の提出があるまで調査審議を中断することになるということでございます。

(2) は、企業からの申請に基づきリスク管理機関から要請を受けて行う食品健康影響評価についてでございます。要請事項の説明を受けた日から 1 年以内に結果を通知できるよう、計画的な調査審議を行うということでございます。

2 は評価ガイドライン等の策定でございます。具体的な事例として、農薬の食品健康影響評価における代謝／分解物に関する考え方をまとめるということがございます。

3 は「自ら評価」の関係でございます。

さらに資料を少し先に進ませていただきますと、5 ページには第 4 といたしまして、施策の実施状況の監視、あるいはその下に調査・研究事業の推進という事項がございます。さらに 7 ページにはリスクコミュニケーションの促進という事項がございます。9 ページには緊急の事態への対処、情報の収集、整理及び活用、あるいは国際協調の推進といった項目がございます。

この資料につきましては、ごらんいただき、何か御不明な点等がございましたら事務局までお問い合わせいただければと思いますが、効率的に御審議いただけますよう、事務

局も今後とも努力いたしますので、本年度もどうぞよろしくお願いいたします。

説明は以上でございます。

○ 上路座長

どうも御説明ありがとうございました。

ただいまの運営計画についての御説明、これに対して特に御質問等ございませんね。

それでは、早速ですけれども、テフルベンズロンのほうの食品健康影響評価ということで始めたいと思います。これまでの経緯も含めまして事務局のほうから説明をお願いしたいと——何か。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。先ほど部会の枠組みの話を御説明する中で、幾つか御紹介するのを忘れた事案がございますので追加させていただきます。

○ 上路座長

追加してください。

○ 堀部課長補佐

3月まで副座長として林先生をお願いしておりましたけれども、今回、専門委員の交代に伴いまして、座長には納屋先生からの御指名で上路先生に御就任いただくとともに、上路先生の御指名で副座長として赤池先生にお務めいただくことになりましたので、すみません、御紹介がくれまして申しわけございません。よろしくお願いいたします。

○ 上路座長

よろしくお願いいたします。

それでは、説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

それでは、よろしくお願いいたします。

資料3のほうをお願いいたします。

まず経緯といたしましては、資料3ですと4ページになります。

今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請について、平成24年1月に厚生労働省から意見聴取されたものです。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されています。また、本剤につきましては動物用医薬品の食品中の残留基準の設定についても意見聴取されておりまして、農薬についての御評価をいただいた後、動物用医薬品専門調査会にリレー審議される予定の剤でございます。

では、7ページ、お願いいたします。

テフルベンズロンは、ベンゾイルフェニルウレア系の殺虫剤です。本剤はキチン質合成阻害作用を示すと考えられております。構造式につきましては、同じ7ページの28行目、6番のような構造となっております。

9ページをお願いいたします。

まず、動物体内運命試験、御説明させていただきます。

まず、テフルベンズロンの DMSO 溶液の投与で試験が実施されております。テフルベンズロンが糞中で安定であったので、代謝試験の後に出てくる [1. (1) ③]、これで糞中に検出された親化合物以外の代謝物は消化管から吸収されて体内で代謝されたものとして、糞中放射エネルギーから親化合物を除いたもの、尿中及びカーカスの放射エネルギーの合計から、吸収率は 19.9～21.2%と算出されております。

また、分布につきましては、テフルベンズロンの各組織中からの消失は速やかで、投与終了 5 日後には肝臓で 0.05% TAR 検出されたほかは定量限界以下という結果となっております。

10 ページにまいりまして代謝ですが、代謝物の同定が実施されまして、糞中に排泄された放射エネルギーの大半は未変化のテフルベンズロンで、尿中にはテフルベンズロンは検出されず、代謝物 B、C 及び D が同定されました。しかし、いずれも 1% TAR 以下という結果でした。また、糞中の代謝物につきましても 1% TAR を超える代謝物はないという結果でございました。

排泄につきましては、主要排泄経路は糞中という結果が得られております。

また、10 ページの 19 行目から、こちらもラットの試験ですけれども、テフルベンズロンの水懸濁液を投与して試験が実施されております。

11 ページをごらんいただきまして、血漿中の薬物動態学的パラメータは表 3 にお示しさせていただいたとおりでございます。高用量投与群の C_{max} は低用量投与群の 3～7 倍、AUC の高用量と低用量の比は 7.3～9.7 倍と、投与量には比例してはおりませんでした。

また、11 行目からになりますますが、義澤先生、相磯先生から 750 mg/kg 投与群の T_{max} は雌雄差が見られますということで御意見をいただいております。

13 行目から吸収率になりますが、やはり糞中放射エネルギーから親化合物を除いたもの及び尿中放射エネルギーの合計から算出されまして、吸収率は 3.7～10.3%とされております。

代謝につきましては、糞中における主要成分はテフルベンズロンで、代謝物として G が同定されましたが、1% TAR 未満という結果になっております。

27 行目から排泄の結果ですけれども、やはり主要排泄経路は糞中という結果になっております。

12 ページ、お願いいたします。

こちらもラットの試験で、胆管カニューレを挿入したラットに 25 mg/kg、もしくは 2.5 mg/kg で投与して胆汁中排泄試験が実施されております。比較のために、胆管カニューレを施していないラットでも尿・糞中の代謝物が検討されております。消化管から吸収されたテフルベンズロンの主要排泄経路は胆汁中となっております。また、胆汁中の主要代謝物は、代謝物 E を経由して生成する M という結果となっております。

続きまして、13 ページをお願いいたします。

ラットの試験でして、水の水懸濁液で投与された試験です。体内分布が検討されております。投与 48 時間後、表 7 になりますますが、腎臓ですとか肝臓での残留が高くなっており

ます。

続きまして、14 行目から、やはりラットの試験でして、この試験では、水酸化体である C の存在から、代謝経路の一つがベンゾイル基の水酸化と抱合であることが示されており、フェニル基が水酸化した B、X も微量に検出されています。G の生成から、ベンゾイルウレア結合の開裂がもう一つの代謝経路であることが確認されています。

14 ページの 8 行目からは泌乳ヤギの試験でございます。主要排泄経路が糞中で、糞中放射能の 76.9%TRR が未変化のテフルベンズロンで、代謝物は C が認められています。乳汁中の放射能濃度は、投与 5 日目の夕方に最大となっております。臓器における残留放射能は、肝臓及び肺でそれぞれ 0.486 及び 0.136 $\mu\text{g/g}$ 、胆汁中で 1.30 $\mu\text{g/mL}$ という結果となっており、消化管吸収されたテフルベンズロンの主要代謝経路は胆汁中であると考えられています。胆汁中の放射能は、主に β クルグロン酸抱合体で、主要代謝物は C と考えられています。

32 行目から、やはり泌乳ヤギの 2 本目の試験になっております。乳汁中の放射能濃度は 5 日目に平衡に達しております。糞中の主要成分は、やはりテフルベンズロンで、少量の代謝物 C が認められています。

15 ページの 4 行目から産卵鶏の試験でございます。血漿、卵及び組織からはわずかな放射能しか検出されておられません。消化管吸収されたテフルベンズロンの主要排泄経路は胆汁中であると考えられました。胆汁中の放射能は、主に水酸化物である C を経たグルクロン酸抱合体であったとされています。肝抽出物においてテフルベンズロンが同定されておまして、腎臓抽出物ではテフルベンズロンのほか G が認められています。卵黄抽出物中の放射能の大半及び脂肪抽出物中のすべては未変化のテフルベンズロンという結果になっております。

産卵鶏の 2 つ目の試験が 23 行目からになります。卵黄中、肝臓及び脂肪において同定された化合物はテフルベンズロンのみで、腎臓抽出物ではテフルベンズロンと G が認められています。

動物体内運命試験については以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、幾つか質問がありますが、11 ページの 11 行目、このボックスのところ、義澤先生、相磯先生から、 T_{\max} に関しての雌雄差が認められますということなのですが、これは文中に書いてありますけれども、ここにコメントとして出された、何か真意があるのでしょうか。

○ 義澤専門委員

いや、これだけ違うのはなぜかという単純な疑問なので、薬物動態の専門の先生方に何か示唆していただければというふうに思いました。

○ 上路座長

平塚先生、よろしくお願ひします。

○ 平塚専門参考人

実は私もここに「なぜ」と書いてあるので、こちらのほうにお送りするのをちょっと失念しておりまして申しわけありません。実際にこんなに違うのということについての理由は、申しわけございませんけれども、ちょっとすぐにはわかりません。

○ 上路座長

特別に雌雄差があつて、毒性的に雌雄差が際立ったあれがあるというわけでもなさそうなのですよね。今回はそういうふうに見受けられるのですけれども——と思います。

山崎先生、何かここに関しまして。

○ 山崎専門委員

推測ですけれども、吸収が余りよくない化合物を 50 倍も経口投与するので、徐々に徐々に吸収が進んでいるのが観察された血中濃度の最高値として 24 時間後だったということなので、投与量が余りにも多いということが原因ではないかと思ひます。

○ 上路座長

という予測で、いいですか、義澤先生。

○ 義澤専門委員

はい。では、なぜ雌とこんなに違うのかというのもちょっと疑問なのですけれども、わかりませんよね。

○ 上路座長

平塚先生も、雌雄の差があるというのを、いつも随分御指摘いただひていたのですけれども。

○ 平塚専門参考人

そうですね。とにかく雌は 0.67 時間ですから、今、山崎先生がおっしゃられたように、投与量が 30 倍ですか。高ければ徐々に徐々にということで、 T_{max} の時間が遅延することは容易に予測ができるのですが、ただ、雌が 0.67 ということで、正直言ってちょっとわかりません。本当の理由というのはわかりません。

○ 上路座長

特別にコメントを求めるといふようなものでもないといふふうに……。いいですね。

○ 義澤専門委員

求めても回答が出てこないという気がします。

○ 上路座長

わかりました。では、気にはなつたといふところでとめたいと思ひます。

ほかに、動物体内運命試験でお気づきの点、気になるところ、ございますか。

○ 義澤専門委員

1 点教えていただきたいが、13 ページの表 7 を見てみますと、脂肪に分布をしているように思ひますが、これはこの剤の特徴ではありませんか。

○ 上路座長

どうでしょうか。山崎先生、平塚先生。

○ 義澤専門委員

ちょっと気になったが、褐色脂肪とか白色脂肪とか。こんなものですか。よくわからないので。

○ 平塚専門参考人

むしろ吸収率が非常に低いということで、このもの自身はそんなに高いというものではないと思いますけれども。

○ 義澤専門委員

そうですか。わかりました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

先生、関連ですけれども、情報として、この剤の物理化学的な性状の中で、オクタノール-水分配係数が抄録の 6 ページの、一般の物化性のところに記載されているのですが、下から 4 段目に **Log Pow** が記載されていますが、4.3 より上ということで、比較的油というか、有機溶媒に溶けやすい剤であるということが一つと、それから、**Codex** のほうで既に評価、**JMPR** での評価が済んでおりますけれども、そこでは **Fat Soluble** かどうかということは区別をしますのでけれども、この剤に関しては **Fat Soluble** という判断がなされておりますので、先生御推察のとおりではないかと思えます。

○ 義澤専門委員

ありがとうございます。

○ 上路座長

剤の物理化学性というところで説明できるでしょうということです。
ほかに。

○ 堀部課長補佐

1 つすみません。ちょっと代謝物 **G** というものについて、後から毒性のところでも、先生方から急性毒性が強いようだというようなことがございましたので、少しだけ代謝物 **G** についてだけ見ておいていただいたほうがいいかなと思えますが、ラットの試験においても出てくるには出てきます。ただ、分量的にはそう多くないようなものですが、代謝の過程では出てくるようなものだということは、ちょっと先の審議との兼ね合いで御確認をいただいたほうがいいかと思えます。

○ 上路座長

急毒のところでしたっけ。代謝物の値が親よりも強いですよという指摘もありました。ただし、代謝の中で、あるいは植物体内運命でも出てくることは出てくるけれども、10%を超えないというような、量的には少ないということでまとめられていっているの

だと思っています。

ほかにご覧いませんか。事務局、よろしいですか、ほかに。

それでは、15 ページの植物体内運命試験のほうをお願いします。後ろのほうですね。机上配布のほうを見てくださいということですね。

○ 横山評価専門官

机上配布資料 2 をごらんください。15 ページの 35 行目からになります。

まずはだいたいの試験です。上路先生から何か所か御修正いただいております。

16 ページにまいります、水耕法と葉面塗布法、茎の注入法で試験が実施されております。いずれの処理方法においても処理部位からの移行性は低く、大部分は未変化体のテフルベンズロンのみでした。10%TRR を超える代謝物は認められず、同定された代謝物は G のみという結果になっております。

17 ページ、ごらんいただきまして、りんごの試験でございます。果実または葉に滴下処理で試験が実施されております。処理果実の果皮及び処理葉の抽出性残留物は、ほぼ全量がテフルベンズロンでした。果実及び葉の内部への浸透性はないというふうに考えられております。

表 9 につきまして、数字ですね。記載のミスがございまして、先生方から御修正いただいております。上路先生と腰岡先生からいただいております。

また、23 行目からになりますが、上路先生から御意見をいただいております、本文の 15 行目の波線の部分についてなのですけれども、「葉表面の溶媒抽出」となっているが、葉表面であれば溶媒洗浄ではないか。溶媒抽出に関して、葉の表面と内部の分析方法を示すことという御意見をいただいております。

18 ページへまいります、ばれいしょの試験でございます。茎葉処理または土壌処理で試験が実施されました。茎葉処理区の地上部の溶媒抽出画分のほぼ全量が未変化体のテフルベンズロンで、土壌処理区の地上部及び塊茎中の残留放射能は微量で、成分の同定は不可能であったとされております。

17 行目からほうれんそうの試験で、こちらは散布処理で試験が実施されまして、放射能の残留はほとんどが表面洗浄液中に認められ、内部への浸透はわずかで、10%TRR を超える代謝物は認められず、代謝物の同定はできなかったとされております。

19 ページの 4 行目から後作物の試験です。植物体には主に極性の微量の化合物が多数存在すると考えられました。土壌分解物である G と H のいずれも検出されないという結果になっております。

19 ページの 16 行目から、土壌中運命試験です。

まず、好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験で、テフルベンズロンは好氣的条件において徐々に分解して、処理 343 日後には 29.2% TAR まで減少しております。二酸化炭素と非抽出性画分は徐々に増加しております。テフルベンズロンの半減期は 12~13 週間と算出されております。また、嫌氣的条件においては、処理 59 日後に溶媒抽出性画分が 55.0%

TARに減少して、非抽出性画分が34.5%TARに達しております。半減期は約2週間と算出されております。分解物としてGとHが認められております。

20ページの7行目から、土壌吸着性試験が4種の土壌で実施されておまして、K_{FOC}は1万2,300~1万8,900という結果になっております。

16行目から溶脱試験です。テフルベンズロンは土壌からの溶脱はないと考えられております。

また、25行目についても溶脱試験で、30日間好氣的にインキュベートした土壌では、テフルベンズロンが75.7%TAR、分解物はG及びHがそれぞれ2.1%TAR及び5.6%TAR認められております。溶脱試験後の土壌カラム中には45.6%TARのテフルベンズロン、代謝物Gが3.6%TAR、Hが2.0%TAR検出されております。

上路先生から、抄録の387ページの記載についてなのですが、「代謝処理土壌画分中」はカラムのどの部分か。「土壌カラムの最初の画分1」との関係の説明することという御意見をいただいております。

また、腰岡先生から、抄録の中で代謝物HとGが逆になっている部分があるという御指摘をいただきました。抄録ですと2カ所にHとGについての記載がございまして、その2カ所で残留量の数字が逆になっているところがありまして、評価書はそのうちの片方の情報から記載しているのですけれども、そのどちらが正しいかということについては確認が必要かと考えております。

また、21ページになります。

(5)の土壌表面上における光分解試験でございます。照射区では、放射性成分の大部分はテフルベンズロンで、分解物としてGが認められております。揮発性物質はCO₂と推定されました。非抽出性放射能をすべてテフルベンズロンと仮定して算出した場合のテフルベンズロンの半減期は104日で、東京春換算では約860日に相当するとされております。

続きまして水中運命試験で、まず加水分解試験です。

すみません。まずここ、修正がございまして、21ページの24行目と31行目、標識体なのですが、pyrとあるのですが、これはben、ベンゾイル基標識の間違いでございました。こちらのベンゾイル基標識は、ほかの試験でも使われている標識体で、記載ミスでございました。申しわけありません。

戻りまして、pH 5と7では半減期が1年以上と安定でしたが、pH 9で半減期は約10日という結果になっております。30日後のpH 9.0の緩衝液中には、分解物として、フェニル基の標識体のテフルベンズロン処理ではGが58.7%TAR、テフルベンズロン——親化合物とありますが、こちらは通常テフルベンズロンと記載しておりますので、すみません、修正させていただきます。テフルベンズロンが13.5%TAR、Hが11.5、Fが7.7%TAR認められました。また、こちら、修正していただいて、ベンゾイル基標識体のテフルベンズロンの処理区ではJが59.1、親化合物が17.6、Iが11.4、Fが4.6%TAR認め

られるという結果になっております。

すみません。資料 3 のほうにお戻りいただきまして、22 ページから御説明させていただきます。

22 ページの 3 行目になります。水中光分解試験でございます。照射区で主要分解物として F が認められております。その他の分解物は多数検出されていますが、いずれも 2% TAR 以下という結果になっております。一方、暗対照区では F が 8% TAR 認められております。テフルベンズロンの半減期は約 10 日で、東京春換算で 83 日と算出されております。

16 行目から水中光分解試験で、照射区では代謝物 G が認められ、F が暗対照試料及び試験 0 日の照射試料で検出されております。テフルベンズロンの半減期は 67.3 日で、東京春換算で 414 日となっております。

28 行目から土壌残留試験になります。分析対象はテフルベンズロンと代謝物 G となっております。

推定半減期といたしまして、表 14 に抄録からの数字を記載させていただいております。抄録では親化合物の推定半減期という記載があるのですが、こちら、一方、代謝物 G も分析対象としておりまして、こちらの推定半減期が本当に親化合物のものか、代謝物 G とテフルベンズロンを足したものについての推定半減期であるのか、すみません、ちょっと確認ができておりませんので、こちら確認が必要かと考えております。

続きまして、23 ページ 3 行目からになります。作物残留試験ですが、テフルベンズロンと代謝物 G を分析対象として試験が実施されております。テフルベンズロンは最大残留値としては、茶で 13.1 mg/kg 認められました。また、G はえだまめで 0.005 mg/kg 検出され、ほかの試料ではすべて検出限界未満という結果になっております。

15 行目からは畜産物残留試験で、まず牛の試験です。28 日間混餌投与、または 28 日間混餌投与後、基礎飼料のみを給与して試験が実施されました。テフルベンズロンは筋肉及び乳汁で検出限界未満、その他の臓器及び組織中では 0.05 mg/kg——これ kg が逆になっています。すみません——未満でした。肝臓において代謝物 C は検出限界未満という結果になっております。

28 行目からニワトリの試験です。テフルベンズロンの最大残留値ですが、各組織ではかられたものの最大のは腹腔内脂肪で 0.70 というような結果となっております。肝臓中の代謝物 C が測定されておりまして、残留量は検出限界未満となっております。

24 ページの 4 行目から、事務局からお問い合わせさせていただいておりますが、こちら、JMPR の評価書からの記載になりますが、肝臓の残留値が対照群において、すべての投与群の値より高い数値となっているのですが、評価書での最大残留値は投与群の値を記載させていただいております。上路先生から、試験の信頼性に疑問はありますが記載事項は了解、また、義澤先生、相磯先生からは、なぜ対照群の肝臓で検体が検出されるのでしょうかという疑問の声をいただいております。

御説明は以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。植物体内運命から残留のところまででございます。

15 ページ以降、私から指摘させていただいたところはそれなりに直していただいていますので、これで結構だと思います。

それと、17 ページのところのボックスに書いたのは、15 行目の波線のところなのですが、抄録の分析の方法ですと、処理葉の表面から溶媒抽出区分として回収されたということなのですが、処理葉の表面というところであれば分析方法が変わるのが当然かなと思いました。もしそれであるならば「処理葉の溶媒抽出画分として」というふうに書けば、もう何も必要ない、直しはないなというふうに思います。一応分析の方法を確認していただいて、もしそれであれば「処理葉の」というふうにまとめていただければ、その間、浸透移行性が起こりにくいということになるかというふうに思います。

それと、次のところはボックスのところ、21 ページのカラムを使った、この剤の移動性を示したものです。これについては幾ら考えても、どういう試験をやったのかわからないということですので、そここのところの試験の方法について説明してくださいということをお願いしたいと思います。

それと、先ほど事務局のほうから説明がありましたけれども、何か代謝物のところで G と H が逆になっているというところがあったようです。それについても説明を、もう一遍確認をしていただきたいというふうに思います。

それと、24 ページ、このボックスの中ですけれども、肝臓の残留値の中で対照群のほうが投与群よりも高いというような、非常に不思議なデータなのですが、JMPR でこれを採用して評価しているの、どうもしょうがないなという感覚で私もこういう書き方をしました。義澤先生と相磯先生からもなぜと言うのですけれども、これ以上もう聞きようがないですね。いかがでしょうか。

○ 義澤専門委員

このデータを採用しなければいけないのでしょうか。試験が成立していないではないかと思いますが。

○ 上路座長

そう思います。でも、JMPR がなぜ……。そういう疑問が残るのですけれどもね。ということで、どうしましょう。試験の、なぜというところが残ります。

○ 堀部課長補佐

先生、これ、JMPR の評価書では、わざわざコントロールが高いということを本文中に記載をされていますので、多分、そのコントロールが高いことを除いて、ほかの投与群に関しての傾向をまず見ようということだけをまず企てられて、あとはほかの臓器に関しては見られるでしょうということで多分出されたデータを見られたということにすぎないのではないかと思います。試験に関して、これ以上わからないから、もう事実と事実と

して並べられたのではないかというのが、推察の範囲を出ませんが、書き方から見てそういう印象を持ちます。

○ 上路座長

ということで、「事務局より」というボックスの中、これは評価書として残るわけではないわけですね。ですから、上のほかの臓器での濃度は残るけれどもということで。

○ 堀部課長補佐

なので、もし必要であれば、その JMPR の評価書にもあるように、コントロール群では高い残留が認められたというようなことを何かノータ的に書いておいたほうがいいのか、そのあたりをどう処理すればいいかということになるかと思えますけれども。

○ 上路座長

いかがでしょう。ちょっと試験の精度がわからないのですよね、これは全く。

林先生、何か名案は。

○ 林専門参考人

これ、どうしてもこのデータが要るのですか。もしそうであれば、少なくとも参考資料にして、それで、その参考にした理由として、コントロールの値が異常であり信頼性に欠けるというような言葉をつけて、あとはこの文章をこのまま残しておけばどうでしょうか。

○ 上路座長

ありがとうございます。

もともと畜産物の残留試験で、畜産物のほうの評価を今回していない。しなくていいのですね。だからデータとしてそのまま載せておくと、事実だけを載せておくということにしてよろしいのではないかというふうに思います。今後これが畜産物の評価をするのだったら、ちょっと問題なのかもしれません。そこだけです。

このデータは参考データとしてでよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

我が国では要求されているものではないので、もしそういう御判断をいただくのであれば、それはそれで問題ないかと思えます。

ただ、1点ちょっと先生方、御議論いただいておりますのは、肝臓だけでなくほかの臓器についても、これは残留実態をはかられておりますので、その全部のデータを参考としてリジェクトしてしまうのか、あるいは、肝臓に関してはそういうことがあるよということになるのか。海外評価資料、別な緑のファイルのほうの5番という耳のついてるものの506ページというところの下の表、Table 37というのが、このニワトリに関する試験成績の部分でございますけれども、これ全体を参考資料扱いにするのかどうかという点、この数字もごらんになって、ただ、腎臓に関してはバーがついていたりとか、データとしてどのぐらいの確度なのかというのは、いささか疑問ではありますが、そのあたり、ごらんいただいて、どういう取り扱いをするかだけ御判断いただければと思います。

○ 上路座長

どうでしょう。今言われた 506 ページのデータから見ると、肝臓だけがちょっとおかしい。あとはそれなりのデータだというふうに思いますけれども、でも、どうなのでしょう。肝臓のところだけは参考にしますか。でも、何だか変ですね。

○ 林専門参考人

やはりそこ、肝臓のところがおかしいということであれば、このレポート全体の質がやはり疑われるわけなので、このレポート全体をやはり参考にしたほうがいいのではないですか。

○ 上路座長

そう思います。

○ 義澤専門委員

もう一点、505 ページの牛のデータも、腎臓、それから脂肪にもコントロールで検出されていますよね。そういうことを考えると、このデータも参考データ。

○ 上路座長

上のほうのデータですか。

○ 義澤専門委員

これはいいのですか。

○ 上路座長

505 ページの Table 35 ですね。

○ 義澤専門委員

35 ですね。

○ 堀部課長補佐

これ、両方とも同じ方々のやられた試験のようですね。年代も、それから両方のレポートの著者名が同じなので、両方とも同じ方々がやられていて、もしかすると定量法に何かあるのかもしれないというのは推論ですけども。

○ 上路座長

そうしますと、両方あわせて、23 ページの (2) の畜産物残留試験全体を参考資料とするようなことを考えていいかと思うのですけれども、平塚先生、山崎先生、いかがですか。ここら辺、動物体内運命として。

○ 山崎専門委員

御議論のように、全体がどうもおかしいのではないかということでもいいかと思えますけれども。

○ 平塚専門参考人

本来検出されるべきでないところで検出されていますから、実験そのものがちょっと疑わしいなという感じはしますね。

○ 上路座長

畜産物の残留試験のデータがあるということは事実として掲載しておいても、データの信頼性がないということで、畜産物の残留試験全体を参考資料として扱っていただくということにしたいと思います。

全体を通しまして、腰岡先生、植物体内から環境まで何かほかにございますか、御意見。

○ 腰岡専門委員

初めてやったもので、この膨大な資料をどういふぐあいに読んだらいいのかちょっと迷ったところなので、疑問になった点だけを書かせてもらいました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

ほかの先生、よろしいですね。

それでは次のところ、一般薬理のほうをお願いいたします。

○ 横山評価専門官

24 ページの 6 行目からお願いいたします。

一般薬理試験は表 15 にお示ししたとおり、一般状態、全身症状、血圧、呼吸、心電図について試験が実施されております。結果は表のとおりでございます。

また、25 ページから急性毒性試験の結果を載せさせていただいております。まずテフルベンズロンにつきましては、経口、経皮、吸入とも 5,000 以上、もしくは 2,000 以上、吸入につきましては LC₅₀ が 5 mg/L 以上ということで比較的弱い値となっております。

また、表 17 には代謝物と原体混在物の急性毒性試験の結果をまとめさせていただいております。

27 ページになりますが、相磯先生、義澤先生から御意見をいただいております。代謝物 G と H の急性毒性が、テフルベンズロン原体よりも強いのが気になるという点と、代謝物 J で見られた急性毒性症状の間代性痙攣と振戦は神経毒性を示唆する変化のように思いますという御意見をいただいております。

また、27 ページの 2 行目から、眼と皮膚の刺激性と皮膚感作の試験です。結果につきましては、まずウサギの眼と皮膚の試験ですけれども、眼粘膜刺激性と皮膚刺激性は陰性で、皮膚感作性試験は Maximization 法で陰性というふうにまとめさせていただいておりますが、御意見をいただいております。眼刺激性試験につきましては、刺激性陰性と判断されていますが、投与後 1 時間で軽度の結膜発赤が見られています。投与後 1 時間での刺激性の判定基準の確認が必要というふうに御意見をいただいているところでございます。

刺激性まで、以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

急毒のところですが、27 ページに相磯先生、義澤先生からの代謝物 G と H の急

性毒性、これについては、先ほど動物体内、あるいは植物体内で、それほどこの量が出てきているわけではないというところでありました。それと、何かコメントがありますか。

○ 義澤専門委員

この代謝物 G、H については、後ほど出てきますが、Ames 試験が実施され、遺伝毒性はマイナスということになっています。毒性評価上は特に問題ないと思っています。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それと、2 番目の急性毒性の、いわゆる神経関係のところについて、赤池先生のコメントをいただきたいと思います。

○ 赤池副座長

義澤先生、相磯先生のコメントのとおり、代謝物 J、これは 26 ページになりますけれども、振戦、それから間代性痙攣というものが行動上観察されているということでございます。これらは、いわゆる神経毒性所見としてとらえていいと思います。

ただ、これを、多分義澤先生もこういう書き方をされているというのは、確かにあるけれども、それを文章として書き込むかどうかということでしょうか、御意見は。

○ 義澤専門委員

これは致死量付近ですので、特に文章として書く必要はないと思っていますが、その辺、御意見をぜひ。

○ 赤池副座長

私も全く同意見です。いずれにしても、所見としては神経毒性を示唆する所見ではありませんけれども、非常に高用量で、しかも致死量で見られているということですので、特に記載する必要はないというふうに考えます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、次の刺激性のところでございます。ここについて義澤先生のコメントをお願いします。

○ 義澤専門委員

農薬抄録を見ていると、投与後 1 時間に全例で結膜の発赤が認められています。ガイドライン上、1 時間も観察しなければいけないのですけれども、この 1 時間の取り扱いをどうするかということです。レポート上刺激性はなかったという判断をされているのですが、ふと疑問に思いまして、ちょっと調べました。唯一毒性試験ハンドブックのほうに、投与後 1 時間の観察成績というのは、急性作用があらわれるので、刺激性としては判断する根拠にはならないと、毒性試験ハンドブックのほうには書かれていました。一般にこの取り扱いでいいのかどうかというのをちょっと疑問に思ったので、ここにコメントさせていただきました。今日、ぜひ津田先生にお聞きしようかなと思ったのですが、来られていないのでどうしようかなと思っています。

これまで評価された剤はどうとられていましたか。調べることはできますか。今まで気づかなかったのですが、ガイドライン上は別に何も書いていませんね。林先生、何か御経験……。

○ 林専門参考人

昔、代替法を少しやり始めたころに、何かこういうものを比較したようなことはあったのですが、ちょっと今、もう記憶に定かでないですね。ちょっとよくわかりません、これは。

○ 上路座長

私なんかは門外漢なので、間違っただけを言っているのかもしれませんが、判定基準が確認されないままにやるというのも気持ちが悪いですけれども、例えば投与 1 時間——これ、案としてね。投与 1 時間後で軽微な刺激性が認められたけれどもというのをちょっと書くぐらいでもいいのかなとは思ったのですが、いかがなものでしょうか。

○ 義澤専門委員

そうですね。投与後 1 時間で軽度の結膜発赤が認められたものの、総合的には刺激性は……。そうやって判断したと書いておけば。

○ 上路座長

その程度。基準がわからないので、門外漢の人間がそんなことを言うのは非常に心苦しいのですが、それでよろしければ。いかがでしょうか。

林先生、その点について。

○ 林専門参考人

今のは、要するに観察された事実を書くわけだから、それは全く問題ないのではないですか。だから、全く何もなかったのではなくて、1 時間後にはそういう所見はあったけれども、全体として総合的に見れば刺激性はなかったという……。

○ 上路座長

事務局、よろしいですか、それで。

そうしますと、一般毒性、急性毒性、あと皮膚刺激性のところまで来ました。全体、ここまで何か。よろしいでしょうか。

それでは、27 ページの亜急性毒性から御説明ください。

○ 横山評価専門官

まず、ラットの試験でございます。18 行目からになりますが、1,000 ppm 投与群の雄で AST 及び ALT 上昇が、同群雌で AST 上昇が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm であると考えられております。

所見については 28 ページの表 19 にまとめさせていただいておまして、義澤先生、相磯先生から、肝臓逸脱酵素がかなり増加しているのに、病理組織学的に異常は見られていませんという御意見をいただいております。

続いてマウスの試験でございます。1,000 ppm 以上投与群雌雄で小葉中心性肝細胞肥大などが認められておりました、無毒性量は雌雄とも 100 ppm とまとめさせていただいております。

表 21 の所見についてですけれども、御意見については次の 29 ページにいただいているのですが、雄の 1,000 ppm のところですね。小葉中心性肝細胞脂肪化を御追記いただいております。用量相関性は明らかではないけれども、肝細胞肥大を認める動物にしばしば認められる変化であることから毒性所見と判断していただいたという御意見をいただいております。

続いて、29 ページの 3 行目からイヌの試験で、まず 1 本目の試験になります。

こちらにつきましては、まず 30 ページ、事務局からお問い合わせさせていただいております、AST ですか ALT などの酵素の変動についてですけれども、高用量の各 1 頭の増加なのですけれども、4 頭の試験ですので評価書では影響とさせていただいたというお問い合わせで、こちらの案でよろしいという御意見をいただいております。

また、表 23 の扱いについてですけれども、30 ページの 4 行目からになりますが、義澤先生と相磯先生から御修正をいただいております、まず、肝臓重量についてですが、病理組織所見を伴うので毒性所見と判断して追加したということ、肝臓の肉眼病変は病理組織像の見られた動物の変化なので省略していただいたということ、雄の肝臓の組織変化と、網かけ部分になりますが、エキスパートジャッジで整理していただいていた記載をし直していただいているということですね。それと、胃の幽門部の粘膜リンパろ胞過形成を毒性所見と判断していただいて、所見名で「ろ胞」というのを「リンパろ胞」に修正していただいております。

表 23 に戻っていただきまして、先生方に御追記いただきました雄の肝重量増加ですが、これは絶対重量と対脳比重量の増加ですので、通常、所見を書くときに、どのような増加か具体的に書くこととされておりますので、そのように追記させていただければと思います。また、雌につきましては、肝の比重量と対脳比重量の増加でしたので、追記させていただければと思いますが、御確認いただければと思います。

30 ページで、イヌの 2 本目の試験です。1 本目の 29 ページの試験では 100 から 1 万の用量で試験が実施されておりますが、100 ppm 投与群の雄 1 頭で高用量投与群の肝病変と類似した変化が認められたので、より低用量の 30 と 100 ppm で試験が追加実施されたものです。この試験では、すべての投与群で検体投与によると考えられる所見が認められておりません。したがって、この [10. (3)] というのが 1 本目のイヌ①の試験になるのですが、100 ppm 投与群雄 1 頭の肝臓で認められた変化は偶発的な変化で、本剤投与に起因するものではないと判断されたという結論になっております。

少し戻りまして、29 ページのイヌ①の試験の結論ですけれども、無毒性量は雄で 1,000 ppm、雌で 100 ppm であると考えられたとまとめさせていただいております。

また、すみません、29 ページの 11 行目ですが、「巣状胃炎等」と「等」をつけさせて

いただいたのですが、表 23 で見ますと胃炎しか認められておりませんので、「等」は削除させていただければと思います。申しわけありませんでした。

亜急性については以上になりますが、ここまででよろしいですか。

○ 上路座長

ありがとうございます。

27 ページからの亜急性のところですか。それで、28 ページの上のほうのボックス、これは義澤先生と相磯先生から出ていますけれども、ひとり言ですか。

○ 義澤専門委員

はい、そうです。このラットの 90 日試験では病理検査もきちんと実施されています。GPT がコントロール群の 9 倍、13 倍とか莫大な量に増加しているのですが、肝臓に何ら組織学的に異常が認められなかったという結果になっています。これはひとり言です。本当かなというところもありますが、これは仕方ありません。

○ 上路座長

廣瀬先生、何かコメントはありますか。

○ 廣瀬委員

いや、本当に本当かなという……。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

それと、マウスのほうの試験のところ、1,000 ppm のところの小葉中心性肝細胞脂肪化、これを追加していただきました。用量相関性が明らかではないのだけれどもということを書きながら追記いただきました。よろしいですね。

それと、(3) のところでイヌの①、あるいはイヌの②というところで両方あわせてということになりますけれども、コメントをいただきましたところ、的確に直されていると判断されますけれども、義澤先生、何か追加するところはありますか。

○ 義澤専門委員

事務局の御提案どおり、AST、ALT、ALP、OCT の変化というのが 1 頭であろうが、イヌの場合は個体で毒性を見るべきですので、事務局の御提案どおりでいいと思っています。

それと、先ほどの比重量と実重量の記載の件も、事務局の御提案どおり修正していただいて結構です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

そうしますと、このイヌ、あるいはラットの、あるいはマウスの亜急性毒性試験のところでお気づきの点、ほかにございませつか。

○ 林専門参考人

30 ページの 17 行目から、ちょっと総括的なことが書かれているのですけれども、何か

(3) の試験の考察が (4) の後ろに総合的な判断として書かれているのですけれども、何かちょっと離れ過ぎているのかなという気がして、29 ページのほうでは雄で 100 ppm であると考えられたと結論されているものをもう一度ここで説明していることになるのですよね。だから、何かその辺、何かスマートな書き方がないのかなとちょっとさっきから考えていたのですけれども、思いつきませんでした。

○ 義澤専門委員

(4) のほうの「したがって」からの 2 行、これを省いたらまずいですか。省いて、(4) の試験では何も認められなかっただけにしておけばすっきりするのかなと思います。

○ 林専門参考人

それも、もう省くだけでもいいし、それを 29 ページのほうに持っていくというのはまずいかな。

○ 上路座長

それでもいいですね。両方とも同じと。

○ 義澤専門委員

そうですね。

○ 上路座長

そうですね、それでいい。(4) の 17 行、18 行というのは非常に浮いた形なのですよね。それをつけ加えてもいいし、あるいは 29 ページの……

○ 林専門参考人

13 行目ぐらい。

○ 上路座長

13 行目ですか。「考えられた」。

○ 林専門参考人

「したがって」というのは、ちょっと続きが悪いですかね。その前か。

○ 上路座長

前でしょうね。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。前のほうに来るとなると、表 23 の中に何らかの形で、この 100 ppm で認められた変化が出てこないとつながりが悪いのですけれども、この表 23 のほうで 100 ppm の雄のところには毒性所見がないので、30 ページの 17、18 を (3) 番の末尾のところを持ってくるというのは、逆にかなり唐突感があって、ちょっとすわりが悪いように読めるのですが。

○ 林専門参考人

では、もう単純に 17、18 行目を削除したらいかがですか。

○ 堀部課長補佐

ここの部会の御議論としては、ですから、総合的に御判断をいただいて、これは投与の

影響ではないものだったという御判断をいただいたということが確認できればと思いますので、そのような結論でということですね。ありがとうございます。

○ 上路座長

わかりました。ただし、私は読み切れていないのですけれども、30 ページの 6 行以降、その試験をやった目的が書かれていますよね。だから、これに対する回答がないというのも何となく気になるので、そうすると 17、18 というのは残しておかなくてはいけないのかなと思ったりするのですけれども、いかがなものでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生、もう一つあるのは、これが追加試験という位置づけなのであれば、あえてその試験を 2 つに分割して書くのか、あるいは一連のものとして、(4) 番というタイトルを外してしまって、この例えば 7 行目の頭を「この試験において」として、追加試験までも一連のものとしてストーリーを立てるというのも一つかなと。そうすると、29 ページの 10 行目からの結論のところを最後に持ってくれば、全体としては 100 は偶発的なもので、無毒性量は雄で 1,000 で雌で 100 だというふうに整理をするというのも一つの考えかなと思ったのですが。

○ 義澤専門委員

その場合、検体摂取量は両方記載しますか。数値としては違ってくるのですが。

○ 堀部課長補佐

はい。これはこのまま——ですから、イメージをしていたのは、29 ページの 9 行目まで行って「表 23 に示されている」で、その後すぐに表 23 に飛んで、その後、その表が終わったところが 30 ページの 7 行目につながるといいますので、30 ページの 7 行目の冒頭だけを、「[10. (3)] において」というところを少しつながりがいいように書きかえて、このまま生かして行って、16 行目から 17 行目をつないでしまって、「本試験においてはすべての投与群で検体投与によると考えられる所見は認められなかったことから、100 ppm 投与群雄 1 頭での肝臓に認められた変化は本剤投与に起因するものではないと判断された」としておいて、最後に 29 ページの 10 行目から 12 行目を、その下、今、30 ページの 18 行目の後にこの結論を持ってくると、全体を総合的に判断したような格好にはなるかなとは思ったのですが、ただ、別々の試験として一応やられたものですので、そのような統合が可能かどうか、追加試験とはいえ別々な試験ですので、そのような統合をしていいものかどうかというところは先生方に御議論いただかなければならないかなとは思いますが。

○ 上路座長

全く完全に試験は別だといっても関係はしているし、試験したイヌの種類とか、そういうものが共通していますし、それほど年次も変わっていないし、一連のデータとしてつなげたいかがででしょうか。私はそう思いますけれども、義澤先生、何か。

○ 義澤専門委員

それでいいと思います。同じラボでやられていますし。

○ 上路座長

平塚先生、山崎先生もよろしいでしょうか。林先生、よろしいですか。

御異存がないようですので、これは一括してください。

そのほかに亜急性毒性試験でお気づきの点、廣瀬先生、よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

1 点だけすみません。先ほどマウスの試験のところで、相磯先生、義澤先生から追記をいただいた小葉中心性肝細胞脂肪化なのですが、これは上のドーズでは有意差が認められていないので、このような場合ですと有意差についての注釈が必要なので、10,000 ppm 投与群では有意差は認められないが投与の影響と判断したということをお脚注に追記させていただきます。それだけです。すみません。

○ 上路座長

そうしてください。お願いします。

よろしいでしょうか。もう少し行きましょうか。ちょっと怖いのですけれども、これから。もう少し進めてください。お願いします。

○ 横山評価専門官

それでは、31 ページをお願いいたします。

慢性毒性試験で、まずイヌの試験です。こちらの試験では、検体投与によると考えられる所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験における最高用量である 500 ppm であると考えられております。

13 行目から、ラットの慢毒/発がんの併合試験でございます。こちらは 20、100、500 ppm で試験が実施されております。所見につきましては表 27 にまとめさせていただいております。

32 ページの 7 行目から義澤先生、相磯先生から御意見をいただいております。「肝明調細胞巣」を「肝変異細胞巣（明細胞型）」に修正いただいたこと、あと、腎臓の鉍質沈着と石灰沈着の違いの説明が必要であるという御意見、あと、コメントだけですということなのですが、血中検体濃度が測定されていて、極めてまれであるという御意見をいただいております。

また、9 行目からになりますが、腸間膜リンパ節血管腫と膵外分泌細胞癌に関する本文の記載を簡略化したということ、表 28 を削除したという点について御意見をいただいております。

津田先生からは、表 28 についてですが、統計学的方法について、頻度が 1 ますで 5 未満を含むので、死亡率の検定のように Fisher の方法を用いるべきと思われるという御意見をいただいております。

この 9 行目からの腸間膜リンパ節血管腫と膵外分泌細胞癌に関する内容につきましては、次の 12 行目からのラット②の試験とも関係しますので、ちょっと②の試験まで御説

明させていただいて、後で戻らせていただければと思います。

そして、32 ページの 12 行目から、そのラットの 2 本目の試験ですけれども、1 本目の試験では 500 ppm まで試験が実施されまして、より高用量における慢性毒性及び発がん性を検討するためということで、2,500 と 10,000 ppm の用量で試験が実施されました。

①の試験も②の試験も Wistar ラットを使って実施されました。

御意見をいただいております、まず 33 ページの 20 行目からになります。表 30 の修正についてです。まず、「混合型肝細胞巢」と「好塩基性肝細胞巢」を「肝変異細胞巢（混合型）」、また「（好塩基性型）」に修正していただいております。

次の「肝海綿状変性」につきましては、34 ページのボックスでも御意見いただいているのですけれども、影響と判断するという御意見をいただいております。

肝臓腫瘍の発生頻度に関しましては、34 ページの表 32 にその頻度をまとめさせていただいているのですけれども、投与の影響はないと判断しますということで、表 32 の削除を提案いただいております。

あと、雄の限局性肝細胞過形成、こちらは雄の 2,500 ppm で出ていますが、診断用語はそのまま現在のクライテリアに当てはめることができるかは疑問ですが、オリジナルのままのデータで評価していただいているという御意見です。

また、34 ページのボックスの中の⑤になりますが、こちらは子宮の腺癌についての御判断をいただいております、統計解析を実施すると 10,000 ppm 群で 10%の発生があって、有意な結果になると判断しますということなのですが、背景データとの比較で子宮腺癌の背景、発生率の上限値が、少なくとも先に実施した試験①の対照群で 8%程度の発生があったということで、本試験で認められた約 10%の発生が統計的に有意な増加であるのかは背景発生率の上限値ぎりぎりの equivocal などところに位置するというので、念のため申請者に背景データ、こちらの提示を求める必要があるという御意見をいただいております。

また、この本剤については遺伝毒性がないこと、代謝物などから腫瘍発生メカニズムを推定できない。類似剤での腺癌の報告がないことなどが部会審議で確認されることを仮定した筋書きで御意見をいただいているということで、この仮定の筋書きにのっとっていただいて、33 ページの本文、こちらのほうは修正をいただいているところがございます。

また、このボックスの中の最後で、事務局で類似剤での腺癌の報告例を調べてくださいという御意見についてなのですが、このベンゾイルフェニルウレア系殺虫剤というもので過去に審議されている剤を調べましたところ、評価が終わっているものについては 3 剤ございまして、3 剤とも発がん性についてはなしという結論になっていまして、特にそのうちの 2 剤については全く何も出ておりません。1 剤につきましては、肝細胞癌と血管系腫瘍の発生率がやや増加しているのですけれども、結論といたしまして、まず肝細胞癌につきましては用量相関性がなかったこと、血管系腫瘍については、背景データをやや上回る発生率なのだけれども、血管腫というものが増加していないというようなことも踏まえて、

結論としては投与の影響でないとは判断されているということで、3 剤とも結論は発がん性なしという結論がされているという状況になっておりますので、御報告させていただきます。そういうまず意見をいただいております。

すみません。ちょっと今気づいたのですが、34 ページの表 31 ですけれども、こちらに子宮腺癌の発生頻度をまとめさせていただいておりますが、こちらの用量、0、2,000、10,000 となっているのですが、真ん中の用量は 2,500 でした、すみませんが修正させていただきたいと思っております。申しわけありません。

発生頻度についてなのですが、統計検定の実施が必要という御指摘をいただいているところです。

あと、34 ページの 10 行目からになりますが、事務局からということでお問い合わせさせていただいております。これは非腫瘍性病変の扱いについてで、Peto 検定で傾向検定が実施されておりましたので、正の有意性があったもので、発生頻度が対照群より高い用量のものについて影響とさせていただいて、事務局案としては表 30 をまとめさせていただいております。この点につきまして、義澤先生、相磯先生から、肝海綿状の変性と細胞脂肪肝について御追記いただいたところがございます。

また、②番として抄録の扱いなのですが、慢性毒性/発がん性試験のラット①の試験と本試験の結果を統合して、腸間膜リンパ節血管腫と膵外分泌細胞癌について用量相関性が明確でなくて投与の影響でないとは考察しているのですけれども、事務局の最初の案としましては、実施時期と試験機関、使用動物の亜系統が異なっていたので、評価書案では別々の試験として取り扱いさせていただいたのですけれども、総合した抄録のような考察を行うべきかどうか御検討をお願いしておりました。義澤先生と相磯先生からは、統合した考察を行うべきという御意見をいただいております。一方、津田先生からは、事務局案のとおり別々で行うべきという御意見をいただいております。

また、その下の「事務局より」という御説明なのですが、これは表 32 のところで Peto の傾向検定において正の有意性ありという記載が抄録にございまして、少し具体的に内容を確認しましたところ、Peto の方法で片側検定で傾向検定を実施したところ、雄の肝細胞腺腫については p 値が 0.4251 と、雄の癌については p 値が 0.2207 で陽性傾向を示したというふうに原本に記載があったということが確認されましたので、御説明させていただきます。

津田先生からは、この統計学的方法についてなのですが、Fisher の方法でもよいのではないかという御意見をいただいております。

少し戻らせていただきまして、ラットの①の試験で 31 ページの本文になるのですけれども、このラット①とラット②の試験と、相磯先生、義澤先生のほうから、統合してもよいのではないかという御意見をいただいております。その御意見に基づきまして 31 ページの 22 行目からの本文の記載を修正していただいております。「腸管膜リンパ節血管腫の発生頻度の増加が 500 ppm 投与群で、膵外分泌細胞癌が 500 ppm 投与群雄と

100 ppm 投与群雌でみられ、統計学的に有意な増加と用量相関性が認められた。これらの変化は、より高用量を投与したラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、発生増加はみられず、検体投与の影響とは判断しなかった」というふうに御修正いただいております。

それと、32 行目の記載ですけれども、こちらの「肝明調細胞巢」につきましては、表 27 のほうで御修正いただいております、それに合わせまして「肝変異細胞巢（明細胞型）」、こちらに修正させていただきたいと思います。

ラットの試験につきましては、1 本目と 2 本目、以上になります。

続きましてよろしいですか。

○ 上路座長

ここで一遍休憩です。

幾つか、義澤先生と相磯先生からコメントが出されています。まず、一つ一つのコメントを最初にやって、両者を、ラットの①と②をあわせることが可能であるかどうかということ、あるいは統計学的な考え方、これが妥当であるかというようなことについて御検討いただきたいというふうに思います。そうなりますと、一番初めの 32 ページの真ん中より上のところあたりから義澤先生のコメントをお願いします。

○ 義澤専門委員

まず、どこから言えばいいのか……。まず用語の問題から言わせていただきます。ちょっと古い用語をこのレポートでは使われていまして、肝明調細胞巢とか、そういうふうな言い方をしていますが、現在では部会で使われているように肝変異細胞巢という用語にすべて修正していただきたいと思います。それで括弧して明細胞型とか、そういう形にすべて直していただきたいというふうに思います。

続いて、順番にいきますが、腎臓の鉍質沈着と石灰沈着の違いの説明を要求しますと言っているのですが、要求しても答えは返ってこないと思っています。これらは同じ変化とっていますが、抄録を見る限り、表でも全部分けて所見をとりあげています。疑問に思いますが、もう要求しても返事が返ってこないと思いますので、これはこれで結構です。

○ 上路座長

確認という意味ですか。

○ 義澤専門委員

確認していただければと思うのですが、よろしいですか。

それと、血中濃度が測定されている。私は初めて農薬抄録で見ました。本来の姿であろうと僕は思っていますが、よく血中濃度測定まで実施されていると感心してレポートを見させていただきました。これもつぶやきです。

○ 堀部課長補佐

先生、そこに入る前に 1 個、先ほどの鉍質沈着と石灰沈着のところで 1 つだけ御確認したいことがあるのですが、今、先生、先ほど同じものではないか、一般的には同じもの

と考えられているようだというふうにおっしゃったのですが、そうすると、例えば発生数に関して、今別々に所見としてとられていますけれども、同じものだとすると……

○ 義澤専門委員

足しても有意差は出ないと思います。

○ 堀部課長補佐

そうですか。

○ 義澤専門委員

足してみましたけれども、それほど差はないと。

○ 堀部課長補佐

それは最終と殺群で、ただ鉍質沈着は有意差がついていますよね。抄録の 149 ページをごらんいただければと思うのですが。

○ 義澤専門委員

149 ですよ。そうですね。

○ 堀部課長補佐

結構有意差がついているのに、それから石灰沈着もかなり大きな数を足していくことになるので、これ、どうかなと一瞬思ったのですけれども。

○ 義澤専門委員

雌の対照群が 60。これはかぶっているやつがいるのですね、多分。

○ 堀部課長補佐

そうですね。

○ 義澤専門委員

だからどうなるかわかりませんが、再評価しなければ、一緒に簡単にできるものではないので、難しいのではないですか。

○ 堀部課長補佐

そうすると、これはもう別々のものとしてとって——すみません。有意差は減少傾向ですから仕方ないですね、このまま。すみません。ありがとうございます。

○ 義澤専門委員

ラットの発がん性試験の①で観察されています腸間膜リンパ節の血管腫と膵臓の外分泌細胞癌の、これを影響とするかしないかという判断でございます。このラット①のほうの発がん性試験は、投与量が 500 ppm までで実施されています。一方、その次のラット②の発がん性試験では、最高用量が 10,000 ppm まで実施されています。このラット②の発がん性試験のほうでは、先ほどの腸管膜のリンパ節の血管腫や膵臓の外分泌細胞癌という変化が認められておりません。だから、かなりの高用量で再試験しても認められなかったということから、ラット①の発がん性試験で増加が認められた変化につきましては、検体投与による影響ではないというふうに総合的に判断したいというふうに考えています。

ラット①とラット②の違いなのですけれども、Wistar の亜系ですね。同じ Wistar 系

を使っているのですが、亜系がちょっと違うということです。これはまとめて評価できるというふうに思っています。ただ、ここは津田先生のほうのコメントでは事務局案に賛成しますということなので、別々に評価しようということなのですかね。その真意がちょっとよくわからないのですが、最終的には発がん性の評価をする際には、より高用量でかなりの、500 ppm と 10,000 ppm ですから全然ドーズが違いますので、そこで再現できなかったということは、発がん性としてはこれらの変化はネガティブというふうに判断するのが普通の判断だと思います。

あとは細々とした用語の問題です。

それともう一つ、大きなことがあります、33 ページを見ていただきます。これもちょっと用語の問題とかがあるのですが、肝臓の雄の限局性肝細胞過形成という所見がとられています。この試験が実施された 1987 年というのは、こういう所見を使っていたのですけれども、現在のクライテリアを考えたときに、この中には腺腫が含まれているのではないかと推察をしています。ただ、これは再評価しなければ何とも言えません、今の段階ではこのオリジナルのデータで評価すべきだと思いますので、腫瘍と全然違う過形成というクライテリアで評価しています。

それとあと、もう一つ、子宮の腺癌の発生についてでございます。子宮の腺癌の増加、これは 5 例だけ、50 例中 5 例なのですけれども、これについてはラットの②の発がん性試験で観察されました。ここにも理由を書かせていただきましたが、先に実施したラット①の発がん性試験ではコントロール群で同程度の発生が認められているのです。ということは、この情報から考えると本検体の影響ではないというふうに判断できると思いますが、念のためにこのラボのヒストリカルコントロールデータを確認していただきたいと思えます。この検体は遺伝毒性はないと判断できると思えますし、先ほど事務局から、類似化合物について発がん性は認められなかったという情報もございますので、自然発生の変化ではないかなと私たちも今のところは考えています。

私たちのコメントをピックアップして今説明させていただきました。廣瀬先生、ぜひ御意見をいただきたいのですけれども。

○ 廣瀬委員

まず、腸間膜の血管腫と膵外分泌細胞の腫瘍については、やはり次の試験の高用量で全くそういう所見が見られていないということで、投与の影響と考えなくてもいいと思えます。

それから、子宮の腺癌も 1 つ目の試験のコントロールで発生している。それから、この試験でも発生頻度が低い。それから、ほかにエストロジェニックな作用を示すような所見が得られておりませんので、恐らくこれも投与の影響ではないと想像します。背景データを要求するのはいいと思えます。

それから、肝臓の限局性肝細胞過形成ですけれども、この変化というのはあってもいい変化だと思います。というのは、我々のところで——我々といっても、僕が衛研にいたこ

ろですけれども、トコトリエノールという、これは食品添加物ですね。これの高用量の 2 年間の慢毒/発がん性の試験をしたのですけれども、その際に肝臓の海綿状変性と同時に、全然異型性のない周囲を圧排するような、いわゆる過形成としか言いようのない病変がたくさん出てきておりますので、これも、ここに書いてある限局性肝細胞の過形成というのがそういう変化であれば、あってもいいのではないかなと想像はしております。それに、この症例も肝臓の海綿状変性を合併していますので、そういう変化ではないかなと想像していますけれども、実際に写真を見ていないので何とも言えませんけれども、そんなところでしょうか。

○ 義澤専門委員

ありがとうございます。

○ 上路座長

義澤先生、廣瀬先生から幾つか御意見をいただきましてありがとうございました。

問題は、ラット①と②のところをあわせて発がん性がないということから、この剤に対して発がん性は認められないというような結論に持っていてもいいのではないかという結論と私は聞きました。そうしますと、31 ページの最後のほうに義澤先生が修正していただいた文章になるというふうに思います。この 2 番目と 3 番目の試験を一本にまとめるということになるのですかね。どうなのでしょう。それは別ですか。

○ 義澤専門委員

これは別々にしておいて、総合的な判断としてラットでは発がん性は認められなかったということでもいいと思います。

○ 上路座長

そうすると、ここの 31 ページの 28 行目、これについて、本来はラット②の試験の最後のところにまとめたほうがいいのではないのでしょうか。どうでしょう。高用量を投与したというのは、後ろのデータでそれが説明できたわけですから、そうすると、その文章は後ろに持っていてもいいというふうに思うのですけれども、いかがでしょう。ここで、より高用量を投与したというのが書けないのではないですか、29 行目。

○ 義澤専門委員

どちらが適切でしょうか。ここに書いておいたほうが誤解を招かないような気がします。

○ 上路座長

どうでしょうか。でも、試験の結果の流れとして、そういうふうに考えられますけれども、いかがでしょうか。

○ 林専門参考人

これも先ほどのと少し似ているのですけれども、やはり総合的に評価するという意味では、もう 1 パラグラフ、最後に評価のパラグラフをきちんとつけて、それで、その 2 つの試験を総合的に評価した結果というふうな形で、1 つパラグラフをつくったらどうですかね。

○ 上路座長

そうすると、(2)と(3)の、いわゆるラットの試験の①と②は別々の独立した試験として、それで総合的な結論として(3)の結果の最後に入れると、そういうことになるのでしょうか。

○ 林専門参考人

(3)の最後というか、(3)から少し完全にパラグラフを分けて、スペースでも入ったような形で新しいパラグラフにして、そこに総合考察を入れる。

○ 上路座長

そういうふうになるかと思うのです。そうしますと、33ページの真ん中あたりにある8行目からの、このヒストリカルコントロールデータ、これを確認するというを要求しているのですけれども、これにはひっかかりませんか。

○ 義澤専門委員

先に実施した発がん性試験、対照群では発生頻度はほぼ同じである。ヒストリカルコントロールデータは要求してください。ここの文章中には、これはなくてもいいと思います。それから統計です。ちょっと言うのを忘れていましたけれども、子宮腺癌について統計がされていませんので、これも要求していただきたいと思います。

○ 上路座長

ただし、その子宮腺癌については、義澤先生としては、これは自然発生腫瘍と判断をするけれども統計処理はしてくださいということですね。多分変わりはないだろうけれどもということなのですか。

○ 義澤専門委員

いや、有意差がつくかもしれません。

○ 上路座長

そうなると、ちょっと変わる。

○ 義澤専門委員

いや、ついたとしても、先に実施したコントロールと発生頻度は変わらないということと、ヒストリカルコントロールデータの範囲内であれば、より自然発生と考えるべきだと思います。

○ 上路座長

わかりました。

○ 義澤専門委員

それと、ちょっと廣瀬先生に1点確認していただきたいのですけれども、この表32、これは肝臓のアデノーマとカルチノーマの発生頻度なのです。これは私も相磯先生も、これは本剤の影響ではないというふうに思っていますが、その判断でよろしいですね。

○ 廣瀬委員

確かに統計学的に有意差はつかないのですけれども、この後でプロモーション試験をや

ったわけですよ、46 ページの (2) 。これでポジティブに出ているのですよ。それを考えると、ラットで非常に高用量になれば、発がん性があってもおかしくはないというデータにはなるのですよね。でも、数字的に考えると、これはもう発がん性があるとは……。このデータを見る限りですね。

○ 義澤専門委員

発がん性があるとは思えない。

○ 廣瀬委員

とは言えないと思うのですね。だから、もっと高用量にした場合に出る可能性はあると。

○ 義澤専門委員

だから、この発がん性試験の判断としては、ラットの肝臓はネガティブと考えてよろしいですね。ありがとうございました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

あと、限局性肝細胞過形成という言葉は、廣瀬先生のお考えからして残しておいてよろしいと。

○ 義澤専門委員

もちろん残しておくべきです、オリジナルのままです。

○ 上路座長

残しておくということですね。わかりました。

○ 堀部課長補佐

先ほど御議論いただいていた評価書のまとめ方とも関連するのですが、今、全体の癌に関する御議論を聞いていると、すべての癌が打ち消されたように見えます。①の試験の腸管膜リンパ節血管腫、腭外分泌細胞癌も消えましたし、子宮の腺癌も消えましたし、肝細胞の腺腫癌も消えますので、指摘された癌が全部消えた格好になりますよね。そうしたら、先ほど先生方が御議論いただいていたように、(3) 番の後ろ、(4) 番の手前のところに 1 行あけて、ラットにおける発がん性という形で小見出しをつけて、これはこうだった、これはこうだった、これはこうだったというふうに 3 つ並べて、要するに発がん性の 2 本の試験を考察したときは、これはこういうふうで打ち消されました、これはこういうふうで打ち消されました、最後に、したがってラットにおける発がん性は認められないと判断されたとか何か書けるのかどうか。それが書ければ、発がん性についてという項目を立てると全体がしっくりくるのかなと。個別のところから、両方入れ子にして結局全部評価をしているわけですから、全部抜いてしまえばいいのかなというのが今考えていたことでございます。そんな形でしょうか。

○ 上路座長

非常にわかりやすいと思うのですが、それが書けるかどうかですよ。

○ 義澤専門委員

書けると思います。

○ 堀部課長補佐

はい、わかりました。

それで、義澤先生、1点確認なのですが、膵外分泌細胞癌に関する記載ぶりなのですが、今、先生からいただいている御修文、31ページの26行目以降のところなのですが、これ、抄録にも同じことが書いてあるのですが、抄録の154ページと一緒にごらんをいただければと思うのですが、膵外分泌細胞癌、実は雌のほうは真ん中のドーズで1例出ているだけで、最高用量で出ていないのですね。なのに抄録でも統計学的に有意な用量相関性が認められたと書いてあって、先生方も、多分本文中の記載もそこを引用していただいたのだと思うのですが、ちょっと統計学的な用量相関性は言いがたいので、ここをどう記載したものかなと。これをそのまま後ろに移すとしたとしても、ちょっと用量相関性というのは雌では言えないかなと思ったのですが。

○ 上路座長

それは、事実としてそのところ、もう用量反応性は認められないと。

○ 義澤専門委員

膵臓に関しては統計学的な有意な変化は認められなかった、その記載はせずに、「500 ppm 投与群の雄と100 ppm 群の雌で発生が認められたが」にしておけばと思います。

○ 堀部課長補佐

少しシンプルな形で整理をさせていただきます。ありがとうございます。

○ 上路座長

ということで、一応今、事務局のほうから説明がありましたけれども、すべての関係する発がんと思われるようなところ、それをまとめていただいて、総合的に発がん性はないというような形になるかと思います。

それで、ラット、ほかに先生、いいですか。あと、ほかの先生方、発がんのところ、よろしいでしょうか。

そうすると、慢性/発がん性の併合試験のラットのところまで終わりました。今度は35ページの(4)からなのですが、ここで一休みしますか。大分大きいところは終わったように思います。あともう一つ大きいのがありますけれども、では50分までお休みさせていただきます。

(休憩)

○ 上路座長

よろしいでしょうか。

事務局のほうで、今までの議論の中で文章の大幅な変更がありますので、時間中に修正した文章をつくり直してくださるといところで、少し時間をくださいというお話でしたので、先に進めさせていただきたいと思います。

それでは、35 ページからのマウスのところですか。お願いします。

○ 横山評価専門官

4 行目からのマウスの試験、お願いいたします。こちら、1987 年の試験です。

評価書の 37 ページに御説明させていただいているのですけれども、7 行目からになるのですけれども、この試験につきましては、別の機関で病理組織標本の再診断をやっております。1 つ目は雌雄の全病理標本についての非腫瘍性病変及び腫瘍性病変の検査で、2 つ目が雄の全病理標本についての増殖性病変の検査、3 つ目が雌雄の全病理標本についての腫瘍性変化を中心とした検査というのが行われております。

まず 37 ページのところから御説明させていただければと思うのですけれども、あらかじめ、この 3 つ、再診断をやってありまして、評価書の中では、この 37 ページから 38 ページと、再診断につきましては 38 ページに、再診断①、②、③、あと腫瘍性病変については表 39 で、もとの本試験と再診断①、②、③の結果をまとめて、このようにまとめさせていただいていたのですけれども、この再診断の扱いについて御検討をお願いしていたところでございます。

これにつきまして、37 ページのボックスに戻っていただければと思うのですけれども、義澤先生、相磯先生から、再診断①の採用がベストチョイスという御意見をいただいております。再診断の選択の判断理由ですけれども、再診断①と再診断②は NTP のクライテリアを使用していて信頼性が高いと考えられることと、再診断①は GLP 対応で実施され、報告書の作成年が 1989 年と新しいこと、再診断③は、使用診断基準に関しては一般的でないということで、このような御判断をいただいたということで御意見をいただいております。

この結果、再診断②と再診断③のデータは採用しないということで、再診断①の結果が表 36 にまとめてあるのですけれども、この内容を、少しお戻りいただきまして評価書の 35 ページから 36 ページの表 34、このもともとの試験の結果、こちらに入れかえていただく修正をさせていただいています。つまり、この表 34 の肝臓の所見については削除いただきまして、表 36 の結果を御追記いただいて修正をいただきました。その際、ちょっと御追記いただいたもので、事務局のほうで表 34 の雌雄の、雄ですと 75 ppm 以上、雌ですと 375 ppm 以上になるのですけれども、少し網かけで修正させていただいたのですけれども、肝の病変かどうか記載がなかったものについては記載させていただきまして、あと肝細胞腫大という言葉なのですけれども、再診断①の結果では肝細胞腫大という診断結果になっておりまして、事務局が最初につくりました表 36、腫大と肥大がちょっとまざってしまったのですけれども、腫大が適切なのか肥大が適切なのか、事務局ではちょっとわかりませんが、抄録を確認させていただきまして腫大でしたので、まずは抄録に合わせて修正させていただきました。御確認をお願いできればと思います。

このように、まず再診断の結果につきましては御判断いただいたところでございます。

そして、36 ページに戻らせていただきまして、その上で御指摘をいただいております。

て、まず 1 行目の 1 つ目の義澤先生、相磯先生のボックスなのですけれども、再診断の結果をまず 1 つ目は移動させていただいたということと、あと 2 つ目で病理所見用語の修正をしていただいたということで、こちらは表 34 自体には出てこない病変ということで、抄録で使っている用語が適切ではないという御指摘ではないかなと思うのですけれども、御解説をお願いできればと思います。

また、このエキスパートジャッジで用語を修正された場合の手続的なものというのでしょうか、確認をどのようにするかということで、ちょっと御意見を御提示いただいております。このようなものが適切ではないかということを示した上で確認をしてはどうかという御意見をいただいております。

また、36 ページの 2 行目からの「事務局より」というところですが、このもととのオリジナルの試験、こちらのほうの所見のまとめ方について御意見を伺っていたところですが。というのは、抄録で肝細胞壊死については、は種性と小葉中心性をまとめて総単細胞壊死としていて、肝細胞肥大につきましては、散在性と小葉中心性をまとめて総肝細胞肥大として、毒性所見として、その上で影響がどこからかということで考察されていたのですけれども、事務局のほうの最初につくらせていただきました表 34 は、これらの所見は別々のものにさせていただいた上で 75 ppm 以上を影響ということで記載させていただいていたものでございます。

これに対しまして義澤先生、相磯先生から御意見をいただきまして、雄の肝細胞肥大については両者を合計した所見を採用すべきということと、単細胞壊死の場合も同様で、雌ではグレードも増加した高用量のみを影響と考えるという御意見をいただいております。結論としましては、両者を合計した所見を採用して、単細胞壊死は雄 75 ppm 以上、雌 375 ppm 以上を影響として、肝細胞肥大も同様となりますという御意見をいただいていたところですが。ただ、先ほどの再診断の扱いについての御判断をいただきまして、結局、表 34 の肝臓の所見につきましては、表 36 の所見にそっくり入れかえることとなりますので、表 36 ですと雄の 15 ppm 以上で肝細胞腫大が認められておりますので、このまま 15 ppm、肝細胞腫大が入りまして、このような表の 34 の状態になっているところがございます。

このマウスの試験の 15 ppm、こちら、ADI の設定根拠になりますので、後ほど、もしこの肝細胞腫大 15 ppm で採用していただきますと、NOAEL ではなくて LOAEL ということになりますので、追加の SF の御検討もいただくこととなります。また食品健康影響評価のところでも御検討いただければと思います。

ちなみに海外では、ここの雄で認められたこの 15 ppm、こちらを LOAEL といたしまして、SF については 2 を追加して 200 というような判断を海外ではされているところがございます。こちらについては 37 ページの「事務局より」からの、この 10 行目からのボックスの中で義澤先生、相磯先生からも御指摘いただいているところです。

続きまして、雄の肝細胞腺腫と肝細胞癌についてなのですけれども、38 ページの 13 行

目から御意見をいただいております。雄の肝細胞腺腫と肝細胞癌は、本剤による誘発と判断していただいて本文を修正していただいております。判断根拠といたしましてお示しいただいていまして、それが 39 ページになります。

また、このボックスの中、39 ページの表につきましては、新たに先生に Fisher の検定をかけていただきまして、このようにおまとめいただいているところがございます。39 ページの一番上からになります。雄の肝細胞腺腫の発生は Fisher 検定をかけ直すと 5% の水準で有意となるということですね。あと、肝細胞癌は Fisher 検定でも有意とはなりません。15、75、375 ppm 群で背景発生率の上限値を明らかに超える発生が認められているということをお指摘いただいております。結論としましては、肝発がん性陽性となる用量は 375 ppm と考えられているという旨、御意見をいただいております。

この検定なのですけれども、通常、この所見の扱いを判断するに当たって検定が必要ということであると、この部会のほうでやるということではなくて、求めるということに通常させていただいておりますので、御判断の上で必要ということであれば要求事項とする必要があるかと考えておりますので、また御確認いただければと思います。

結論といたしまして、発がん性につきましては、35 ページにお戻りいただきまして、35 ページの 14 行目からになります。 「375 ppm 群雄で肝細胞腺腫が有意に増加したが、雌では肝細胞腺腫、肝細胞癌の発生は認められなかった」と御修正いただいております。

また、NOAEL につきましては 39 ページに、すみません、行ったり来たりになりますけれども、2 行目からになります。「本試験において 15 ppm 以上投与群の雄及び 375 ppm 投与群雌で肝細胞肥大等が認められたので」——ここは今のですと腫大ですね。すみません。「腫大等が認められたので、無毒性量は雄 15 ppm 未満、雌 75 ppm であると考えられた」と結論いただいております。

それと、すみません。ちょっと戻りますが、同じ 39 ページの先生におつくりいただきました表で、ちょっと事務局、転記の際に、一番下の列の肝細胞腺腫＋肝細胞癌と結節性増生のプラスの入れるところを間違えてしまいまして、ちょっと変な言葉になってしまっておりまして申しわけございません。肝細胞癌＋結節性増生ですね。申しわけございませんでした。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

どこからやったらいいかちょっと迷うのですけれども、まず、38 ページのところの表 39 に書いてありますけれども、本試験と再診断、再診断①、②、③と 3 つ出ていますけれども、これの扱いをどうすべきなのか、これがまず最初だと思います。これについて義澤先生のほうから御意見があったと思いますので、それを最初に言っていただくのと、それと、用語の適正化というのですか、用語の御指摘がありました。それについて、これで

いいのかということ。それと、用語のエキスパートジャッジということで修正したのだけれども、こういうことを申請者にどうやって伝えるべきなのかという手続論的なこと。そういうことを含めて、まずそこら辺からお願いします。

○ 義澤専門委員

上路先生が言われていましたように、まずはここで決めなければいけないのは、再診断が3回行われているのですが、それをどのように採用するかということが一番重要です。それを決めてしまうと、用語の問題もすっきりしてしまいますので。

私たちがまず考えたのは、1つずつお話ししていきますが、まず再診断①というのが、この当時、1980年当時、この剤を開発していたスポンサーの会社で実際に再評価が行われています。これは雄も雌もすべての肝臓について、非腫瘍性病変、腫瘍性病変ともにGLP下で再評価が行われました。これは1989年です。腫瘍性病変の診断根拠、クライテリアにつきましては、米国のNTPで実施されているクライテリアを用いて実施されています。これが再評価①です。

次は再診断②なのですが、1年前の1988年に残留農薬研究所で実施されています。この結果はnon-GLPで実施されていて、肝臓の腫瘍性病変と、雄の肝臓だけ実施されています。残留農薬研究所で実施された再評価につきましては、肝臓の腺腫の発生がオリジナルに比べて顕著に増えています。

それと、あとは再評価の③ですが、これはアメリカのシカゴ大学で、僕も聞いたことがないような腫瘍診断基準を使って1988年に実施されています。

この3つを比べたときに、どれが一番適正に評価できているかということをもまず考えました。NTPのクライテリアを使っているということと、GLP下で実施されているということで、再診断の①のデータを採用するのが一番ベストだろうというふうに私たちは考えています。ただし、一番気になるところが、いわゆるスポンサーレビューというところなんです。本来は再評価というのは第三者、全く違うレビュアーが実施するのがベストです。しかし、いろいろな状況を考えてときに、この再診断の①を採用するのが一番適切ではないかと考えております。

その再診断の①の結果を採用したときにどうなるかというのが表34の修正版です。この結果を見ますと、まず非腫瘍性病変につきましては、雄の15 ppmから肝細胞腫大——これ、肥大に直してください。私たちのチェックミスです。肝細胞肥大が15 ppmから認められているということです。雌につきましては375、高用量でのみ毒性変化が認められたという結果になります。これが非腫瘍性病変でございます。

○ 上路座長

そうしますと、雌のほうの36ページの上のほうのボックスに、肝細胞腫大に事務局が直して下さっていますけれども、これも肥大なのか。

○ 義澤専門委員

肥大です。用語の件はまた後でいろいろお話ししますので、非腫瘍性病変につきまして

は、そういう結果に私たちは考えています。

続いて腫瘍性病変なのですが、腫瘍性病変は表 35、私たちが修正している部分ですが、若干オリジナルとは数字は違っていますが、こういうデータになります。

続いて見ていただきたいのが 39 ページですね。これは雄の肝細胞の腫瘍性病変をピックアップしたものです。肝細胞腺腫、それから肝細胞癌自体は統計をかけても有意差は出てきませんが、通常、肝臓に影響が認められた場合は、腺腫と癌、両方足して統計するのが一般的な方法です。それをやりますと有意差が出てきます。それともう一つ、この当時、試験が実施された当時の判断基準として結節性増生という診断名がありますが、この多くは腺腫が含まれていると現在は考えられています。一応この 3 つを全部足して統計をしても有意差が出てくるということで、雄の 375 ppm については、発がん性はプラスであろうと私たちは判断しました。

まずここで議論していただきたいのは、この再診断の①を採用していいかどうかというのをぜひ御議論いただきたいのです。まず廣瀬先生、御意見を、発がん性の専門家としてお願いします。

○ 廣瀬委員

義澤先生がおっしゃられたように、一番適切な考え方だと思います。というのは、やはり雌雄の全病理標本について、非腫瘍性病変と腫瘍性病変、全部見ているということが非常に重要だと思うのです。例えば腫瘍だけ見るだとか、非腫瘍性病変だけ見るというようなことになると、腫瘍性、あるいは非腫瘍性のクライテリアが違ってくるという可能性もありますので、①のように同じクライテリアでこういうふうに見るとすることは一番重要だと思います。それから、NTP のクライテリアに沿っているということであれば、まずいいと思います。

それから、スポンサーレビューというのは若干ひっかかるのですが、一応 GLP 対応で試験を行っているということも考えると、信頼性からしても一番適切ではないかなと私自身も思っております。

それから、肝臓の腫瘍の処理ですけれども、やはり肝細胞の腺腫、癌、これをコンバインして統計を行うということは常にやっているということですので、これについても問題ないということで、全体的に考えると義澤先生の御意見に賛同するところであります。

○ 義澤専門委員

ありがとうございます。1 点、結節性増生について先生の御判断はいかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

結節性増生は、肝細胞腺腫ということと言わなかった時代に結節性増生という言葉を使っておりました、実際、この言葉は、先ほど説明がありましたように腺腫と同義語に使っておりましたので、ここで腺腫と結節性増生が 2 つ出てくるということに非常に違和感を感じるのです。ひょっとしたら、腺腫の前段階のいわゆる変異肝細胞巢かもしれませんけれども、これは何とも言えないのですよね、実際に写真を見ていないので。でも、腺

腫と肝細胞癌を合計した発生頻度で有意差が出ていますので、肝臓に対する一番高用量での発がん性ということについては、まず問題はないだろうと思っています。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。

それで、義澤先生が疑問に思ったところは一応クリアしたと。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

それとあと、残っているのは、39 ページに統計処理をしていただきましたけれども、ここは物事を今回この部会で検討するための材料とするのであって、事務局のほうで御説明のあったように、申請者のほうに統計処理をやってくれというようなことをお願いしたいということになります。

それと、用語の説明はどうしましょう。

○ 義澤専門委員

先ほど統計処理の件なのですが、結節性増生は除いてください。アデノーマとカルチノーマのコンバインをお願いします。

○ 堀部課長補佐

3つですよ。アデノーマ、カルチノーマ、アデノーマプラスカルチノーマ。

○ 義澤専門委員

そうです。それでお願いします。これで、再審査の①を採用するというので、あとは用語の問題なのですが、「肝細胞腫大」は「肥大」にかえていただくということと、それからあと、「肝食細胞巢」は削除です。表 36 をそのまま持ってきますので、雌の 36 ページに書いてある一番上の「肝食細胞巢」というのは、これは削除していただくということで、だから用語の問題としましては、この「肝細胞腫大」を「肥大」にかえてもらうだけで結構だろうというふうに思います。だから、36 ページのこの真ん中に書いてあるコメントの②番、ここはもうほとんど削除ですね。オミットしていただければというふうに思います。

その 36 ページの下の後半のコメントについても、これは再評価の①を採用しますので、このコメントもオミットということになると思います。それでオーケーですかね。

○ 上路座長

そうすると、表の 34 で 15 ppm のところが肝細胞肥大として、それが ADI にかかるということになりますね。あと、ADI に NOAEL でなくて LOAEL をとったということについては、後からももう少し検討するというにしたいと思います。

そうすると、ほかに。もうそれでいいの、義澤先生。こんなにたくさん書いてあったけれども。

○ 義澤専門委員

再診断①が採用されたら、もう半分以上はオミットになりますので、ほかにないと思います。

○ 上路座長

事務局のほう、それでよろしいですか。

○ 横山評価専門官

1 つだけ念のため、すみません。先ほど私の説明がもしかしておかしかったのかもと思って、再診断①の抄録の記載で「肝細胞腫大」とあるのですけれども、そこはエキスパートジャッジで「肥大」に書き直してよろしいという……。

○ 義澤専門委員

「肥大」にかえてください。

○ 横山評価専門官

ありがとうございます。

○ 義澤専門委員

ほかの試験もみんな「肥大」を使っていて、同じ所見ですので。

○ 横山評価専門官

ありがとうございます。

○ 上路座長

では、慢性毒性、あと発がん性の併合試験、ラット、マウスを通しまして、その両方とも何かコメント等ございますでしょうか。

○ 堀本専門委員

教えてほしいのですけれども、診断①、②、③で、今、その判断基準はそれでいいと専門的判断でしようけれども、ちなみに診断①、②、③での結論はどう違うのですか。そこは全然何か触れていないなと思って、その違いをちょっと明確にしておいて、①がいいところをちょっと聞かせていただきたいのですけれども。

○ 義澤専門委員

診断②が一番厳しい評価になっています。残留農薬研究所で行われている評価、一番厳しいです。

アデノーマの数値が……。

○ 堀本専門委員

最終的に発がん性、ある、なしで見て、要するに、（診断①、②、③での発がん性はそれぞれ）ある、ある、ないなのか、全部ないのかということだけが……。

○ 義澤専門委員

まずは再評価①のオリジナルにつきましては、雄の 375 ppm で良性腫瘍の肝細胞アデノーマの増加が認められているものの、統計学的な有意差は認められなかったということですね。この剤につきましては、再腫瘍性を持つことが疑われるが、その程度は極めて弱いものと考えられるというふう結論づけられています。equivocal な案ですね。

再評価②、これは残留農薬研究所で一番評価が厳しかったのですけれども、これは明らかにポジティブです。アデノーマに有意差がついています。

再表紙の③、これはシカゴ大学で行われているデータですけれども、これにつきましては統計学的に有意差が認められず、この剤のマウス肝臓については再腫瘍性は有しないと考えられたと否定しています。

○ 堀本専門委員

要するに三者三様という結論ということですね。

○ 義澤専門委員

今回、この部会の判断としてはポジだという判断です。

○ 上路座長

非常に灰色みたいな感じがしますけれども。

○ 義澤専門委員

この評価の経過を見ていると、何か再評価のいきさつが何となく推察できそうです。あくまでもこれは個人的な意見です。

○ 上路座長

ほかに何か。

林先生、御意見。何かここら辺に詰まっているのではないですか。

○ 林専門参考人

これは再評価ということですよ。そのオリジナルはどうだったのですか。

○ 義澤専門委員

オリジナルはポジです。オリジナルは統計学的に有意差がついてポジという判断ですね。

○ 林専門参考人

そうしたら、やはり今、堀本先生がおっしゃったように、それぞれの評価のどこがまずかったのか。要するに、どうして再評価①を——本試験が①ですか。

○ 義澤専門委員

違います。

○ 林専門参考人

本試験は、これはどこでやったのだったっけ。

○ 義澤専門委員

これは三菱化成ですね。

○ 堀部課長補佐

本試験は RCC でやっていて……

○ 林専門参考人

RCC、そうですね。だから、今、先生がおっしゃったように、これは GLP でやっていないとか、これは判断基準がよくわからんとか、何かそういうふうなことで、消去法でもいいと思うので、それで最終的に再評価①の結果をもって評価することとしたというよ

うな一文がどこかにあったほうが、やはりフェアではないかなと思ったのですけれども。

○ 義澤専門委員

それをまとめて、データとしては再診断①、GLP でやられたやつを採用したというのを脚注に書いたらまずいですかね。

○ 上路座長

表 35 に書いてあるのですよ、それが。

○ 義澤専門委員

3 回評価されているのだけれども、その中で GLP のデータを採用したと。これは本当に一文しか、表の 35 の脚注にしか書いていないのですけれども、これをちょっとボリュームアップするか。ほかの診断のことを細々と書くと、やはりコンフューズしてしまうところがあると思います。脚注にさらっと書くのが誤解がありません。

○ 上路座長

どうしたらいいですかね。

○ 林専門参考人

GLP 試験であれば、要するに自社開発して、自社でその試験をして、そのデータを提出するというのも、それは当然あり得るので、そのクライアントレビューがだめだというような話ではないとは思うのですけれども、でも、ここでこれだけいろいろな結論が出されていて、それで、この食品安全委員会のこの部会としてこれを採用したというのは、今のこの一文でもいいのかもわからないけれども、これが本当に全く第三者だったら、それですんなりと皆さん、流してしまわれると思うのだけれども、やはり自社での再評価ということになると、やはり何か少し理屈をつけておいたほうがいいのかというふうに思うのですがね。

○ 上路座長

そうしますと、37 ページの 6 行目から①、②、③という書き方で、どういう試験が、非 GLP とか何年にやったとかと書いてあります。この中で GLP でやった 1989 年のデータを評価に用いたとか、そういう書き方を 1 行しておけばいいということになりますか。

○ 林専門参考人

それでもいいと思います。そのデータが一番信頼に足ると考えられたのでということで、それを使ったという書き方にしておけばいいのかと思います。

○ 上路座長

ちょっと事務局、頭を使ってください、このところ。

○ 堀部課長補佐

先生方の議論を伺いながら、困ったなと思っておりました。と申しますのは、評価書を最終的に仕上げていく段階では、試験実施機関ですとか試験年度とか、GLP、non-G の区別というのが全部削除されていってしまうのですね。なので、ここは特別だから、例えば年度と GLP について書いておいたらいいのではないかという御意見が出てくれば、そ

それはそれかなとも思うのですけれども、ふだんの評価書の整理のルールでいきますと、例えば各試験項目のタイトルにある何年 GLP とか何年 non-G とかいう記載は、オープンになるときは削除してしまうものですから、ここだけ GLP であるかどうかということを事細かに書くということが全体の中でちょっと整合性に欠けるなど思った部分がございます。なので、少なくとも義澤先生、相磯先生が加筆をいただいた 37 ページの 3 行目のような形というのは、なかなかちょっととりづらいかな。どこのメーカーがやったというような記載は、まず書きづらいかなと思ったのですね。

それで、例えば林先生がおっしゃったような御意見を踏まえて、それから先生方の御議論を踏まえて書くとすれば、例えば 10 行目の、その前の記載のところに関しては、年度、GLP は、ここはそれが判断にかなり大きく影響するところなのであえて書き残すとして、農薬専門調査会としては、すべての標本について GLP 下で行われた再診断①を評価に用いることとしたとか、何かそういう一文を一言入れる。そのためには、その判断基準として、少なくとも年度はともかくとして、GLP、non-G ということがここではきいてくるので、あえてここは記載ぶりとして残して、そういうような判断をするということが可能ですか。

○ 坂本評価課長

よろしいでしょうか。確認ですけれども、先ほどの理由の一つとして、NTP のクライテリアを採用しているということが重いのかどうかだけを確認させていただければ、そうであれば、再診断③というのはやはりとり得ないという説明は文章的には書けるのかなということなのですが、そこが重いということであれば、GLP であって、かつ NTP のクライテリアを使用してすべての標本を見ているということを満たしていたのは、再診断①しかなかったという消去法的な説明にはなろうかというふうにお聞きしていたのですが。

○ 上路座長

それについては。

○ 義澤専門委員

そこも重い。

○ 坂本評価課長

要件として、NTP のクライテリア、それから病変をすべて見ているということ、それから GLP ということ、それらをすべて満たしていたのが①であったということであるというのであれば、そういう文案を作成してみるという手はあるかと思うのですが。

○ 義澤専門委員

ただし、NTP のクライテリアに関していえば、残農研の評価もそれを引用しているのですね。NTP の Dr. Bob Maronpot の論文を引用しています。

○ 林専門参考人

残農研は non-G ですよね。

○ 義澤専門委員

non-GLP です。だから、先ほど言われたように GLP を含めてということで再評価の①を採用すると。

○ 林専門参考人

気になるのは RCC。あれは G なのですよ。

○ 義澤専門委員

GLP です。

○ 上路座長

そこをどうやって工夫するかです。

○ 堀本専門委員

これ、再診断しているのは肝臓だけですか。

○ 義澤専門委員

肝臓だけです。

○ 堀本専門委員

そうすると、ほかのところの診断は RCC の所見を、要するに本試験の所見を採用しているということでいいのですよね。そうすると、あくまでもメインは RCC の診断を使っていて、肝臓のところだけは三菱化成のデータを採用するということですよね、確認すると。

○ 義澤専門委員

そうですね。RCC のオリジナルのデータは肝臓以外には影響はないという判断ですの

○ 堀本専門委員

それを採用しているわけですよ。

○ 義澤専門委員

そうです。

○ 堀本専門委員

そうすると、何か項を起こすことはできないですかね。この試験の中で、肝臓の病理組織学診断についてという形で 1 つ項を起こして、その中でこういう診断されているけれども、これを採用してというようなことは書けないですか。

○ 義澤専門委員

その場合の表の記載はどうなりますか。だから、表の脚注にそれを書けば——脚注というか、その文章を書けばいいのではないですか。

○ 堀本専門委員

ただ、3 回やられているとか、本試験のものの肝臓の所見というのは、RCC の診断所見が全く消えてしまうということですよね。

○ 義澤専門委員

全く消えてしまうわけでは……。同じ所見を用語がかわっているとか、そういうたぐい

です。

○ 堀本専門委員

肝臓の。

○ 義澤専門委員

はい。肝臓の非腫瘍性病変に関しては。

○ 堀本専門委員

結論的には、でも変わるのですか。

○ 義澤専門委員

NOAELということですか。

○ 堀本専門委員

それも含めて、発がん、発がん性の診断、結論ということは、いけば。

○ 義澤専門委員

変わりません。発がん性は変わりません。

○ 堀本専門委員

1 つわからないので聞きたいのですけれども、義澤先生に。この場合の診断①、②、③、もとの RCC のデータで 4 種類診断しているわけですよ。その場合に評価書の中では、では RCC の診断結果も、ほかの②、③の残りの 3 つに関しては一切何も書かなくていいというか、そういう経緯のことを何も痕跡を残さないで、要するに①を採用したということだけでいいという判断なのですか。

○ 上路座長

結果的にはそうなるのですよ。

○ 義澤専門委員

結果的にはそうなりますが、先ほどのお話で、この①、②、③のこれは書くのですよね。真ん中の 37 ページの 6 行から 10 行目の文章は、ちょっと表現を変えるけれども書くのですよね。そうしたら、いろいろあったけれども、最終的には一応採用したというふうに経過がわかるのではないですかね。それだけではまずいでしょうか。

○ 堀本専門委員

だから、先ほど聞いたのは、結論的な判断が一緒であればというか、問題なければいいのでしょうかけれども、若干三者三様違うというところに関しては、もう、要するにこういう問題があるからそういう判断は全く出さなくてもいいということによろしいのですか、この場合は。

○ 義澤専門委員

その判断は、先ほど課長が言われたような判断で、何かうまいこと文章を書けば。

○ 堀本専門委員

判断というのはそういう意味ではなくて、判断というのは専門……

○ 義澤専門委員

それぞれの判断ということですか。

○ 堀本専門委員

そうですね。それは要らないということですか。その辺の病理の組織に関してよくわからないのは……。

○ 上路座長

あえて言うならば、37 ページの 6 行目のところ、これらの所見について検討するため、雌雄の全病理標本についての腫瘍性病変及び腫瘍性病変検査が行われたと、それ一本だけで、それでもいいわけですよ、最終判断として。

○ 堀本専門委員

最終判断としてはそうですね。

○ 上路座長

最終判断として。だから、診断①、②、③とあったことを全然出さないということもできるわけですよ。どうですか。

○ 義澤専門委員

それが一番すっきりします。

○ 上路座長

どうしますか。

○ 堀部課長補佐

先生、ちょっと、3つなり4つなりを並べてみたタイプと、それから、すっきりするタイプとか、何か書きぶりをこの部会終了後に事務局のほうで何パターンか整理をさせていただいて、先生方にもごらんをいただいて、よりよいものをチョイスしていくというか、私が困ったと申し上げて先生方に御議論いただいているありがたいのですが、そういう形のほうがいいでしょうか。今、多分具体的なイメージがなかなかわきづらいので、なおのこと議論が膠着してしまうような、進まないことになってしまうのも事務局としては申しわけないので。

○ 堀本専門委員

私ども、根本的に、要するに病理組織の所見というのは非常に特殊で、GLP 上でもそうでしょうけれども、再診断をして、そちらのほうをピアレビューなりして、最終的な判断が変われば、そちらが最終的なものになってしまって、前のものというのは消えてしまうわけですよ。その分、こういうふうな場合の判断というのは、それを採用されるのが普通なのか、それとも併記する必要があるのかというところが、病理の組織所見というのは非常に特殊な部分で聞いたかったですけれどもね。

○ 義澤専門委員

難しいところですね。

○ 上路座長

今、事務局から御提案がありましたが、結論的には 35 ページから 36 ページの表 34 が

生きていて、それで 15 ppm というところが、いわゆる LOAEL であるということだけは結論としてはみんな一致であって、その再診断の①、②、③の書き方をどうするかとか、あるいはどの試験だけをとっていくのかというのは、ちょっと整理をしていただいて、どういふものとして評価書に残すかということは事務局のほうから案をつくってもらって検討させていただくということではいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

○ 義澤専門委員

ただ、最終的にはコンフューズするような記載の仕方は評価書の中ではよろしくないと思います。その辺がちょっと難しいかもしれませんが、よろしくお願いします。

○ 上路座長

すみません。よろしくお願いします。ありがとうございました。

それでは、ラットとマウスの発がん性試験、慢性毒性のところ、よろしいでしょうか。

それでは、40 ページの生殖発生毒性のほうをお願いいたします。

○ 横山評価専門官

40 ページから生殖発生毒性試験でございます。

まずラット①の試験でして、内容といたしましては、50,000 ppm 投与群で親動物と児動物、10,000 ppm 投与群の児動物で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 10,000 ppm、雌で本試験の最高用量の 50,000ppm、児動物で 100 ppm であると考えられております。繁殖能に対する影響は認められなかったとされております。

次の 17 行目からのラット②の試験ですけれども、こちら、20 ppm から 500 ppm までの試験で、最高用量で何ら影響が認められていない試験でした。それで、このガイドラインの上で、最高用量は親動物または児動物に何らかの毒性影響が認められるが、死には至らしめない用量とするというような記載がございましたので、事務局のほうで参考資料とさせていただいていたのですけれども、41 ページに堀本先生から御意見をいただきましたので、①のほうの繁殖能試験の児動物の無毒性量が 100 ppm であることを考えると、この試験で児動物の無毒性量として 500 ppm が得られていることは有用なデータであるということ、また、質的にも問題がないので評価資料でよいという御意見をいただきましたので、そういった御判断をいただけるということですので、こちら、参考資料ではなく評価資料にさせていただきたいと思うのですけれども、その場合、ちょっとエディトリアルな問題ですが、まずこの 1986 年の試験を実施してから 1992 年の試験を実施したということで、評価書上の記載順は、まずこの (2) のラット②の試験をラット①の試験としてまず記載して、次に (1) の試験をラット②の試験として記載するというように記載整備させていただければと思います。前後しましたが、②の試験の結論としましては、いずれの用量でも所見が認められなかったということで、繁殖能に対する影響もないという結論になっております。

続きまして 41 ページの 5 行目から、発生毒性試験になります。

まずラットの試験で、こちら、試験が 2 本実施されています。

まず 1 本目は、10、50、250 mg/kg で試験が実施されておりまして、この試験では本剤投与によると考えられる所見が認められていません。また、催奇形性も認められないという結果になっております。

14 行目からのラット②の試験では、100、300、1,000 で試験が実施されておりまして、こちらの試験でも、いずれの投与群でも本剤投与によると考えられる所見は認められておらず、催奇形性も認められないとされております。

21 行目からの事務局からのボックスですけれども、所見の扱いにつきまして御意見を伺わせていただいております、1 つ目は左臍帯動脈の扱いと、2 つ目が心室中隔欠損の扱いで、評価書上影響としてないということについて御意見を伺ったのですけれども、堀本先生から、事務局の判断を支持しますという御意見をいただいているところです。

23 行目からはウサギの試験です。

こちら①と②の 2 本の試験が実施されておりまして、まず 41 ページの①の試験では 10、50、250 mg/kg で試験が実施されまして、所見が認められず、催奇形性も認められないという結果になっております。

2 本目の試験では、1,000 mg/kg で試験が実施されまして、1,000 mg/kg 投与群の母動物で肝臓の断面粗造の発生数が増加しております。胎児では毒性所見が認められておりません。結論として、催奇形性は認められなかったという結論になっております。

少し戻って 4 行目になりますが、事務局から、胸骨分節癒合について扱いについて御意見を伺わせていただいております、堀本先生から、事務局の判断を支持しますという御意見をいただいているところです。

続きまして、42 ページの 16 行目から発生毒性、ウサギの 3 本目の試験なのですけれども、こちら、堀本先生から、催奇形性評価のための対照群が設けられていなくて、(6) の試験で 1,000 mg/kg の無毒性量が得られているので、発生毒性試験の範疇というよりは、その他の試験の項で肝酵素誘導試験としてまとめてはいかがでしょうかという御意見をいただきましたので、評価書ですと 46 ページの (14) のその他の試験の②として場所を変更して追記させていただきました。内容につきましては、その他の試験のところ御説明させていただきたいと思っております。

生殖発生毒性についての御説明は以上になります。

○ 上路座長

堀本先生、コメントをいただきましたけれども、何か追加は。

○ 堀本専門委員

いや、特にないです。

○ 上路座長

小泉先生、何か。よろしいでしょうか。

ほかの先生方、何か。

なければ、43 ページの遺伝毒性にお願いいたします。

○ 横山評価専門官

遺伝毒性の御説明をさせていただきます。

まず、原体につきましては表 42 に、代謝物と原体混在物の結果は表 43 にまとめさせていただきました。若栗先生から記載の修正をいただいております。また、44 ページの 1 行目のボックスになりますが、原体の染色体異常試験の濃度を M の表示ではなく μ g/mL に換算するようという御指示をいただきまして、分子量から換算して記載をさせていただきましたので、御確認をお願いできればと思います。結果といたしましては、すべての試験で陰性という結果が得られております。

また、代謝物と原体混在物の試験で、45 ページになりますが、大腸菌の株のところ WP という記載と WP2 という記載が抄録で混在しておりましたので確認しましたところ、WP2 が正しいということが確認できましたので修正させていただきました。

遺伝毒性試験につきましては以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

若栗先生、44 ページの濃度の換算、これ、確認も含めてお願いします。

○ 若栗専門委員

では初めに、今、換算していただいた数値についてなのですが、確認しまして、数値のほうは事務局で直していただいたとおりで合っておりますので、よろしく申し上げます。

内容としましては、原体では、行われたすべての試験結果が陰性で、遺伝毒性はないものと考えられました。1 カ所修文を忘れていたようなのですが、43 ページの 8 行目から 9 行目のところで、「テフルベンズロン及び試験対象の対象物及び原体混在物に」となっておりますけれども、この「及び試験対象の代謝物及び原体混在物」は削除をお願いいたします。

あと、2 行目のところの「原体の細菌を用いた変異原性 DNA 修復試験」というのがありますけれども、これ、「変異原性」を除いていただいて「原体の細菌を用いた DNA 修復試験」ということでよろしく申し上げます。

あとは、代謝物及び原体混在物につきましても、すべての試験で陰性でございました。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。

林先生、何かコメントは。

○ 林専門参考人

いや、今の修正で十分かと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、46 ページのその他の試験のところをお願いいたします。

○ 横山評価専門官

46 ページの 2 行目からになります。

まず 1 つ目が、(1) 肝酵素誘導試験としてまとめさせていただきました。①としてマウスにおける肝細胞肥大の発生機序の検討がなされております。4 週間の混餌投与で試験が実施されております。雌雄で肝重量当たりの P-450 量の増加、滑面小胞体の軽度な増生及び拡張、雄でミクロソームタンパク量当たりのシトクロム P450 量、肝重量当たりのシトクロム P450+P420 量の増加が認められております。

②といたしまして、こちらが催奇形性試験から移動してきた試験ですけれども、発生毒性及び肝酵素誘導能が検討されておまして、肝酵素誘導能については、肝臓の重量、タンパク、ミクロソームタンパク、ミクロソーム P-450、N-デメチラーゼ、O-デメチラーゼ活性が測定されました。本試験においては、いずれの投与群でも繁殖毒性、催奇形性、肝臓の重量及び肝臓における測定項目に本剤投与の影響は認められなかったとされております。

28 行目から、(2) で肝発がんプロモーション作用検討試験で、こちらはラットを使って試験が実施されております。結果としまして、47 ページになりますが、イニシエーターの N-nitrosodiethylamine とプラス検体投与と、このイニシエーターの投与群は、このイニシエーターとフェノバルビタール投与群と同様に体重増加抑制作用、肝重量増加及び GSTP の陽性細胞巢の増加が認められましたが、その程度は弱かったと結論されております。

義澤先生、相磯先生からは、コメントだけですがということで、マウスで肝臓腫瘍発生が疑われたのに、なぜラットの二段階発がんモデルでプロモーション作用を実験したのかという疑問がわきますという御意見をいただいております。

19 行目の (3) の肝臓 DNA への結合の可能性の試験につきましては、海外の EFSA の評価書にあった試験結果でして、試験方法が不明なため、このデータはなくても評価上問題なく、参考データ扱いを了承しますということで御意見をいただいております。結果としましては、「DNA 結合によりテフルベンズロンが肝腫瘍誘導性メカニズムを示すという立証は得られなかった」という記載になっております。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

46 ページに、堀本先生のほうからの意見に従ってということなのですから、②の試験、こういう形で表現されましたけれどもよろしいでしょうか。

○ 堀本専門委員

ここはもう催奇形性を外してしまって、肝酵素誘導試験というだけにしていただきたいと思えます。

あと、記載のところで「強制経口投与し、妊娠 19 日における肝酵素誘導能」という形

にさせていただいて、「発生毒性」も削除していただいたほうがいいと思います。その「本試験において」の結論のところも、繁殖毒性、催奇形性というところはこの試験では判断できないと思うので、削除していただいていたほうがいいと思います。

○ 上路座長

そうしますと、タイトルのところが肝催奇形性を除くということと、22 行目のところで……

○ 堀本専門委員

19 行目のところのことですね。

○ 上路座長

そのところを追加するというのと、22 行目のところ、活性が測定されたけれども、測定項目について投与の影響は認められなかったということでもいいわけですね。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

一番上が「肝酵素誘導試験」となっていますので、そういうふうにまとめていただいていた方がいいですか。

あとは義澤先生、相磯先生から。いいですね、これも。

○ 義澤専門委員

つぶやきです。

1 点、ちょっと廣瀬先生に確認したいことがあるのですが、このプロモーション作用の結論で、その作用は弱いというふうに記載されているのですが、データを実際見ていただいて、その記載でいいのかどうかを確認していただきたいと思います。抄録の 244 ページ、データ自体は 247 ページに記載されています。実際、GST-P 陽性細胞巢の面積とか数は、フェノバルビタールを投与した群よりも少ないですが、これでその作用は弱いと言っているのでしょうか。ご教授願えますか。

○ 廣瀬委員

その前に、この実験のプロトコルの中に部分肝切除を行ったということが書いてありませんね。それを書いておかないといけないと思いますね。

それと、GST-P 陽性細胞巢の単位面積当たりの数、面積、コントロールが 4。大体この方法ですと 3、4、5 というのが普通ですから、それに比べて倍ぐらいですから、プロモーション作用としては弱いと言っていると思うのですが。

○ 義澤専門委員

弱いという判断ですね。わかりました。

○ 廣瀬委員

ただ、これはマウスの肝細胞腺腫発生頻度増加に対して、そのメカニズム試験をラットで行っていますので、本来ですとなぜラットでこの試験を行ったのかということと、それ

から、その機序を明らかにするための試験ですので、最後にその機序に関する——マウスの発がん機序ですね。それを書かないと、何かしり切れトンボになっていると思うのですけれども。ですから、例えば一番最後に「したがって、マウスにおいても発がんメカニズムとしてプロモーション作用の関与が示唆された」とか、何かそういう文言がないと、これだけでは作用機序の試験にはならないと思うのですけれどもね。そこまで言っているかどうかはちょっとあれですけれども。

○ 義澤専門委員

最後の一言で、マウスの肝臓が受ける肝発がんについてはプロモーション作用が示唆されたということは記載しておくべきなのでしょうね。

○ 上路座長

確かに、マウスで試験をやったといっても、その結果が出てこないのですよね。

○ 義澤専門委員

マウスのプロモーション作用検討試験というのは一般的に行われていると考えてよろしいですか。

○ 廣瀬委員

あります。

○ 義澤専門委員

ありますが、ラットの試験のほうが主体だと思のです。

○ 廣瀬委員

この方法のほうが圧倒的に感度は高いし便利ですね。マウスでやると、例えば 20 週とかかなり、肝部分切除を行わない場合が多いので、大体 20 週以上かかってしまうのですよね。だから、恐らくそういうことを考えて、このラットでの試験を行っただろうと思うのですけれどもね。

○ 義澤専門委員

そうですね。そういう理解でいいですよ。

○ 廣瀬委員

本来、適切ではないですよ、やはり。

○ 上路座長

最終的にいいのかな、それで。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

わかりました。

最後まで一通り来ました。全体を通しまして何か。

それと、堀部さん、修正文書があると言っていましたけれども、それ、今提示されますか。後から皆さんに……

○ 堀部課長補佐

この部会の時間の使い方によるところもあるかなと思ったので、あと残り時間が非常に少ないので、この先を御審議いただくのであれば、ちょっとそちらを優先していただいたほうがいいのかもしいかなと思いますし、どうでしょうか。

○ 上路座長

どっちにしても、先ほどの文章上の問題として残されていますので、それは後から委員に意見を聞くという機会がありますので、それと同時にしていただくという手もあると思います。それで、あとは ADI の決定というところで、先ほどの 15 というところ、それで大体皆さんの意見はまとまったというふうに思います。それで、そうなりますと、一番最後の 49 ページの食品健康影響評価ができるかどうかの判断です。いかがでしょうか。食品健康影響評価ですが、よろしいでしょうか、赤池先生。よろしいですか、義澤先生。林先生、よろしいですね。

それでは、49 ページの健康影響評価のほうをお願いいたします。

○ 横山評価専門官

ラットを用いた動物体内運命試験の結果、吸収率は 3.7～23.0%と算出されております。また、主要な排泄経路は糞中で、糞中放射能の主成分はテフルベンズロンでございました。植物体内運命試験の結果、主要成分はテフルベンズロンで、代謝物はだいたいの処理葉で G が認められておりますが、10%TRR を超える代謝物は認められておりません。作物残留試験の結果、テフルベンズロンの最大残留値は、茶の 13.1 mg/kg で、代謝物 G については最大がえだまめの 0.005 mg/kg という結果になっております。

各種毒性試験の結果から、テフルベンズロン投与による影響は主に肝臓、これは肝細胞肥大、肝細胞壊死、変異肝細胞巣等に認められております。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったとされております。

マウスを用いた発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められました。メカニズム試験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものではなく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられました。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をテフルベンズロンと設定させていただいております。各評価機関の無毒性量等につきましては、すみません、この表 42 というのは間違いで、表 46 で、この後ろのページについておりますが、各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値がマウスを用いた 78 週間発がん性試験の、こちらは修正になりまして、最小毒性量である 2.1 mg/kg であったので、これを根拠として安全係数 200、これは種差 10、個体差 10、最小毒性量を用いたことによる追加係数 2 で除した 0.01 mg/kg を一日摂取許容量 (ADI) と提案させていただきます。

この追加係数についてなのですが、この NOAEL の根拠となった所見が肝細胞肥大だけであったということ、それと、海外でも追加の 2 というのを採用していることなどから、事務局としては 200 を御提案させていただいているところです。御検討をお

願いたいと思います。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。

無毒性量でなくて最小毒性量をとったということと、それと、安全係数 200 と、追加係数 2 であるということ、今、事務局のほうから説明いただきました。その追加係数の 2 のとり方に対して、これでいいのか、あるいはもっとかけるべきなのかというようなことについてコメント等がありましたら、いかがでしょうか。

廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

ちょっと今覚えていないのですが、たしか肝細胞肥大の発生頻度、あるいは程度はコントロールに比べてさほど上がっていなかったと覚えています。そういうことを考えると、私は 2 でいいと思っていますけれども。

○ 上路座長

義澤先生、よろしいでしょうか。ほかの先生方、安全係数 2 で、親委員の先生方、それでよろしいでしょうか。

それでは、安全係数を 200 ということで、ADI を 0.01 という形で設定させていただきたいと思います。これに伴いまして、初めのほうの要約のところも少し書き直しをしていただきたいというふうに思います。一番初めの要約の文章が安全係数 100 で計算したのになっていますので、そこを入れてください。

それと、文章の中で大分削除したり、あるいは移しかえたりしたところがあります。そういうことで、そのところの修正をしていただきたいということです。

それで、ADI が決まりましたので、いろいろあと申請者のほうに統計の処理の仕方とか、幾つか注文がついていたと思います。それは要求事項として出していただいて、その結果については担当者のところのメールで確認をしていただくということでよろしいでしょうか。ただし、文章のかなり大きな大幅な変更、これはやはり評価書の変更になりますので、これは皆さんからの意見を通して最終的な評価書の完成というふうにしたらいいかと思うのですが、林先生、何か。

○ 林専門参考人

それでいいと思います。

ちょっと追加で、49 ページの今の影響評価のところの 10 行目なのですが、ちょっと読んでいて違和感を感じたので、G が認められたが代謝物は認められなかったというような感じになってしまっているのが、処理量で G が同定されたが、G を含め 10% を超える代謝物はなかったという、ちょっと回りくどい言い方ですけれども、正確に書いておいたほうがいいのではないかなと。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 義澤専門委員

それと 19 行目ですけれども、雄で肝細胞腺腫の発生頻度が増加したというのは、これは統計していただきますが、その結果次第で癌も含まれるということで、お願いします。

○ 上路座長

あと、ほかに先生方、よろしいでしょうか。

いろいろなコメントに対する回答をお願いしたいと思いますので、この剤についてはこれで終わりではないということで、これからの御協力もよろしくをお願いしたいと思います。

それでは、事務局から何かございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

大きな評価書の書きぶりにつきましては、抄録修正要求事項をこの後、近々先生方に御確認いただくときには、一たん修文案として、いつも評価書をお送りする段階で御提案させていただければと思っております。それで申請者からの回答を待って、最終的には詰めるという形で進めたいと思います。

あとは次回日程の御連絡のみでございますが、よろしいですか。それでは、次回の開催日程についてお知らせを申し上げます。本部会でございますが、今回は 6 月 8 日金曜日でございます。それから幹事会でございますが、6 月 1 日の金曜日ということで、幹事会の先生方には、1 週間の間に 2 回ということになりまして大変申しわけございませんが、どうぞよろしく願いいたします。

ちょっといろいろと私の不手際で御迷惑をおかけいたしました。事務局から以上でございます。ありがとうございます。

○ 上路座長

ほかに何かございませでしたら、これで今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。お世話になりました。