

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 一 部 会 第 24 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 25 年 1 月 29 日（火） 14：00～16：31
2. 場所 食品安全委員会大会議室
3. 議事
 (1) 農薬（ベンゾフェナップ）の食品健康影響評価について
 (2) その他
4. 出席者
 (専門委員)
 上路座長、赤池副座長、相磯専門委員、津田専門委員、福井専門委員、堀本専門委員、
 若栗専門委員
 (参考専門人)
 林 真（公益財団法人食品農医薬品安全性評価センター理事長（センター長））
 (食品安全委員会委員)
 佐藤委員、三森委員
 (事務局)
 磯部評価課長、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 農薬専門調査会での審議状況一覧
 資料 2 ベンゾフェナップ農薬評価書（案）（非公表）
 資料 3 論点整理ペーパー（非公表）
 机上配布資料 1 ベンゾフェナップの農薬抄録確認事項に対する回答書
6. 議事内容
 ○ 堀部課長補佐
 先生方おそろいでございますので、ただ今から第 24 回農薬専門調査会評価第一部会を
 開催いたします。
 今日は、評価第一部会の先生方 7 名に御出席をいただいております。また、専門参考
 人として林先生に御出席いただいております。食品安全委員会からは 2 名が御出席で
 ございます。
 今日はいつもと場所が違うのですがけれども、実は隣の部屋で別の専門調査会をやってお

りまして、このような形になっております。いつもとちょっと光景が違うのですけれども、よろしくお願いいたします。

それでは、以後の進行を上路先生、よろしくお願いいたします。

○ 上路座長

それでは、今年最初の部会ということで、よろしくお願いいたします。

本日の議題は、ベンゾフェナップの食品健康影響評価でございます。

開催通知で御連絡いたしておりますように、非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局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、資料確認をお願いいたします。

お手元でございますが、本日の議事次第、座席表、農薬専門調査会の専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 は昨日現在での農薬専門調査会の審議状況一覧、資料 2 は本日御審議をお願いいたしますベンゾフェナップ農薬評価書（案）のたたき台、資料 3 は振り分けの際に用いました論点整理ペーパー。それから、机上配布資料 1 でございますが、評価書作成の段階で色々と確認をするべき事項がありまして、抄録確認事項を出させていただきましたので、抄録提供者側から出されました回答書をそのままコピーしたものを机上配布資料として配布させていただきました。

本日の配布資料は以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

○ 上路座長

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」ということで、調査審議等への参加に対しての報告をお願いしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関します専門委員、専門参考人の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。

本日の議事につきまして、専門委員、専門参考人の先生方から御提出をいただきました確認書をあらかじめ確認いたしましたが、平成 15 年委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員、専門参考人はいらっしゃいません。

なお、抄録の一部の試験で林先生が今御所属の機関でなされたものがございますけれども、林先生御自身は着任される前の試験ということで、この規定に引っかかるものではないというふうに理解しております。林先生、もし不都合がございましたらお申し出いただければ幸いです。途中でも、もし必要がございましたら御宣言いただければと思いますが、事務局としてはその必要はないものと考えておりますので、座長、確認をお願いいたします。

○ 上路座長

わかりました。確認書については相違ないものと思います。よろしいですか。

早速、本日の議題に入っていきたいと思います。

事務局のほうから、経緯も含めまして御説明願いたいと思います。

○ 横山評価専門官

資料 2 をお願いいたします。

経緯につきましては、資料 2 の評価書（案）の 3 ページにも記載させていただいておりますが、ポジティブリストの制度導入に伴う暫定基準が設定されておりまして、2010 年 9 月に厚生労働省より意見聴取がなされたものでございます。

6 ページをお願いいたします。

ベンゾフェナップという剤ですけれども、6 ページの 6 番の構造式のところに示させていただいておりますような構造のもので、ピラゾール系の除草剤で、主にクロロフィルの生成阻害によって植物に白化現象を誘起させ、枯死させるものと考えられているものでございます。

それでは、8 ページから動物体内運命試験を説明させていただきます。

まず、8 ページの上のほうの 5 行目から 6 行目の記載なのですが、試験に用いた標識体ですが、重水素を用いたものも使われたということがわかりましたので、追記させていただきました。その追記した部分の「 ^2D 」という記載なのですが、一般的でないという御指摘をいただきまして、トリチウムで ^3H というのを記載することもありますので、それと区別がわかりやすくなりますように、平塚先生から御指摘いただいているように、H で左肩に小さい 2 をつけるというような記載に修正させていただければと思います。

8 ページの 14 行目から、まずラットの血中濃度推移の試験でございます。Wistar ラットを用いて試験が実施されております。薬物動態学的パラメータですけれども、標識位置の違いによって差はないような結果が出ております。

続きまして、9 ページ、吸収率ですけれども、少なくとも 40.3%というふうに算出されております。平塚先生から御意見をいただいております、抄録の記載についてですけれども、「その大部分が吸収され、一部は未吸収のまま尿・糞中へ排泄され、」という記述の正当性について説明が必要という御意見です。

9 ページの 8 行目から分布になります。投与 72 時間後にはほとんどの臓器に分布が認められないというような結果となっております。消化管、肝臓、腎臓、肺などに分布が認められております。この表 1 について、高用量の結果が提示されましたので追記しております。

続きまして、胎盤透過性についての検討で、胎児への移行性は低いということで、母体内の分布は雄と近似していて、胎児の体内分布に母体との差は認められなかったという結果となっております。

10 ページ、代謝になります。こちらでは、代謝物といたしまして B、C、E などが認め

られております。

こちらについても平塚先生からコメントをいただいております、まず 1 つ目としまして、尿中代謝物の同定において、重水素標識体を用いた理由並びに重水素効果の影響の有無について説明が必要というもの。2 つ目が、グルクロン酸抱合体がベンゾフェナップ還元体の代謝物 E からのみ生成することが記載されているが、E のグルクロン酸抱合体の単離・同定方法について説明が必要というもの。3 つ目としまして、尿・糞並びに胆汁中の主要代謝物の B、C、D ですが、これらのグルクロン酸抱合体の生成の有無について、単離・同定法を検証して考察する必要があるというものです。

また、こちらの評価書（案）には記載しておりませんが、平塚先生から、抄録の誤記などお気づきの点について、例えば Wistar 系ラットの Wistar のつづりが違うとか、記載整備の必要な部分について別途御連絡いただいております、そちらについては抄録の作成者のほうにお伝えさせていただきたいと考えております。

また、山崎先生からは、こちらの評価書の案ですが、確認しましたということで御意見をいただいております。

10 ページの 22 行目から尿と糞の排泄の試験になります。結果は 11 ページになりますが、低用量、高用量とも投与後 48 時間で 90%以上が尿及び糞中へ排泄されたという結果です。また、胆汁中にも 35.3 から 40.5%TAR が排泄されたという結果が出ております。

20 行目からの乳汁中移行の試験ですが、移行性は低いと考えられております。

12 ページで、4 行目から、ラットの 2 つ目の試験で、先ほどの試験は Wistar でやっております、こちらは Fischer で試験が実施されております。この試験でも、Wistar ラットの結果とほぼ一致する結果が得られているというような説明がされております。

分布ですが、こちら、主要分布臓器は肝、腎、肺、また消化管というような結果になっております。

おめくりいただきまして 13 ページ、ヤギの試験も実施されております、主な排泄経路は糞中となっております、残留放射能は消化管、肝臓、腎臓、ラットと同様に認められております。また、乳汁にはほとんど移行しないということが示されております。また、腎臓、肝臓における主要代謝物は B、C、H、尿中においては C という結果になっております。

14 ページの「事務局より」に説明しておりますけれども、ヤギの試験で見つかった H、この代謝物はほかのラットなどの試験に出ておりませんので、H ということで別途整理しているという説明です。

動物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。本日、平塚先生、山崎先生がいらっしゃっていませんので、これ以上のことはと思うのですが、何か、今御説明いただいたことに対して御質問、御意見等々ありますでしょうか。

平塚先生から、9 ページあるいは 10 ページについて申請者のほうへの質問事項が出ておりますので、これはそのまま質問事項として出していただければよろしいかと思います。

あと、ほかに何かお気づきの点ありますか。

なければそのまま進めてください。お願いします。

○ 横山評価専門官

それでは、14 ページからの植物体内運命試験を説明させていただきます。

水稻で試験が実施されております。3 葉期の苗の根の部分に溶液に浸漬又は 2 葉期の苗を試験物質で処理した土壌に移植して、湛水して試験が実施されております。

15 ページになりますが、水耕液の試験では、浸漬時間に応じて植物体内に吸収される放射能が増加しておりまして、茎葉部への分布率は約 7.2~14.3%TRR となっております。土壌混和では、試験初期に茎葉部への分布が 36%TRR となっているという結果です。

代謝物としましては、フェナシルエーテル結合の加水分解により代謝物 B が、フェナシルケトン部位の還元により E が生成して、B はさらに代謝を受けて高極性の水溶性代謝物となり最終的に非抽出性残渣に至り、E のベンゾイルケトン部位の還元により F が生成するものと考えられております。実際試験で検出されている代謝物としては E と F となりますが、いずれも 10%TRR を超えるものはないという結果になっております。

16 ページ、こちら土壌中運命試験で、まず好氣的土壌中運命試験になります。主要分解物として E が認められております。

また、17 行目からの記載ですけれども、E の可逆的酸化によりベンゾフェナップの再生成が起こる可能性が示唆されたという考察があるのですけれども、上路先生から、この内容について想定される根拠を示す必要があるということ、また、湛水・畑地での処理 180 日以降のアセトン抽出物及びリン酸/アセトニトリル抽出物の放射能の変動について解析が必要という御意見をいただいております。

また、20 行目からのボックスの中にも御意見を記載させていただいておりますが、CO₂ の生成量ですが、処理何日後のデータか、処理直後から何日後までのものかという御質問かと思うのですけれども、抄録の情報では確認できませんので、確認が必要かと考えます。

17 ページをお願いします。好氣的土壌中運命試験ですけれども、上路先生から修文をいただいております。半減期は 6 から 32 日と算出されております。

土壌吸着試験ですけれども、こちらは水への溶解性が低くて土壌吸着係数を求めることができなかったとなっております。

18 ページの 5 行目から加水分解運命試験で、分解物 B が認められております。推定半減期は 15.7 日という結果です。

水中光分解試験ですけれども、主要代謝物として B 及び G が認められております。北緯 35℃の春の半減期は 0.3 日と算出されております。

32 行目ですが、土壌残留試験は、参照した資料に記載がございませんでした。

作物残留試験ですが、水稻を用いて、分析対象化合物としてベンゾフェナップ、代謝物 B、代謝物 E を対象として試験が実施されております。最大残留値は、19 ページになりますが、水稻の稲わらで 0.30 mg/kg というものが認められております。これはベンゾフェナップの最大残留値です。ほかの代謝物についてはいずれも検出限界未満という結果となっております。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。抄録を見ていきますと、考察が、何を根拠にしてそうなったのかというのがよく見えないところが何か所かありましたので。多分そういう意味で平塚先生もコメントを出されたのだと思います。

例えば 16 ページの 18 行目以降のボックスのところですけども、可逆的酸化について。分解したものがまた酸化して親になるというような説明、これについて根拠が明確ではない。ただ単に親化合物の量が試験が終わるところになって増えたというだけでそう説明されても、その分析のデータが本当に正しいのというようなところが疑問になりましたので、確認をさせていただきたいという思いで質問させていただきました。

あと、17 ページの好氣的土壤中運命試験は参考資料になっているからいいのですが、えっと思って。空中散布で放射能を使うということは、日本では毛頭考えられないので、外国であるのかなと思って確認したのですけれども、放射能を使った形跡はないので、ここは削除させていただきました。

ということで、評価書に幾つか手を加えさせていただいたということでございます。

ほかに何かお気づきの点がなければ。

○ 堀部課長補佐

先生、1 つだけ確認させてください。

植物体内運命試験なのですけれども、今ごろ事務局が言い出す話ではないのはわかっていながら伺います。稲の試験なんですけれども、代謝の試験で穀粒に関してのデータが何もないのですね。

○ 上路座長

そうです。穀粒データはない。

○ 堀部課長補佐

サンプリングされていないようで、穀粒のデータがないのではないかと思います。ただ作残の試験で代謝物、代謝経路の途中のものがはかってあって、親化合物も含めて穀粒には一切出ないということなので、そこで何とかできるものかどうかというところを先生の見解を伺いたかったのですが。

○ 上路座長

穀粒のデータがあるかどうかは確認をしてください。だけど、この水稻の日数が短いから。

○ 堀部課長補佐

そうなのです。すごく短いので。

○ 上路座長

だからとれなかった。収穫する時期が、とてもではない、穀粒までなっていなかったというふうに読むのではないですか、これは。

○ 堀部課長補佐

ですから、本来であれば植物体内運命試験の趣旨からいくと、可食部でどんな代謝物が出るかということ判断するものなので、すごく四角四面なことを申し上げると、恐らく、穀粒をとるところまで育てなければいけなかったのではないかと思えるのですけれども、作残で親化合物も代謝物も一応出ていないというデータがあるので。それともう一つは、幼苗の試験でもそんなに、代謝物がたくさん生成しているわけではないですよ。サンプリングはすごく短いところですけども。ということから考えて、試験成績がないのは余りよろしい話ではないけれども、妥協できる範囲なのか、よくないと判断せざるを得ないのか、いかがですか。

○ 上路座長

一応は、まずそのデータがあるかないかということを確認して、多分、今おっしゃったように、試験の期間中に穀粒が収穫できなかったということでデータはないという答えだと思うのです。それしかないのではないですか。

○ 堀部課長補佐

そのときに、評価としてはもう仕方がないというふうに見ていただけますか。

○ 上路座長

作物残留試験で、後ろの試験で見るということでいかがですか。

○ 堀部課長補佐

わかりました。そこは議論しておかないと、データがなかったのにとというのが後で起こると嫌だなと思って。

○ 上路座長

すみません。見落としました。

○ 堀部課長補佐

私も今気がついてしまって、すみません。

○ 上路座長

お願いします。

ほか、よろしいでしょうか。

なければ、19 ページの一般薬理試験のほうをお願いします。

○ 横山評価専門官

19 ページの 6 行目からになります。

一般薬理については、表 8 にお示しさせていただいたとおり、中枢神経系の項目につ

いて試験が実施され、投与による影響はないという結果となっております。

15 行目から下ですけれども、まず原体の急性毒性試験です。こちらはラット、マウスとも急性毒性は低い数字が出ております。また、20 ページ、代謝物 B と E、これは動物・植物共通の代謝物ですけれども、B のほうで急性毒性が高い、144 と 100 という数字が出ております。

こちらについて確認が必要な事項といたしまして、21 ページになりますけれども、この試験で使われた CMC 水溶液の濃度の記載がございませんでしたので、こちらは確認の上、評価書も修正するようという御指示をいただいております。

21 ページの 4 行目からですけれども、まず眼と皮膚の刺激性につきましては、いずれも軽度の刺激性が認められたという結果です。また、モルモットを用いた皮膚感作性試験では、弱い皮膚感作性が認められております。

急性毒性は以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

急性毒性の表 9 あるいは表 10 のところで、観察された症状というところで、これで問題がないかどうか御確認ください。

おもしろいですね。代謝物 B の、真ん中が切れたほうが毒性がすごく高くなるというようなことで、あと思ったのですけれども、特別に問題になるとは思えませんが。

あと、相磯先生、義澤先生から御指摘のあった CMC のところは、確認して、表 10 のところの書き方ですか、欄外の書き方、これは書きぶりを修正するというところでよろしいですね。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。21 ページ、9 番の 8 行目のところに「系統」の「系」という文字を入れていただいたのですけれども、農薬の評価書一般的なルールでは、「系」という言葉を書かずに今まで、Hartley なら Hartley モルモットというふうに書いてきているのですが、どうでしょうか。

○ 上路座長

今までこれで。

○ 堀部課長補佐

「系」がない形で今まで全部まとめてきたという経緯があって、Hartley は Hartley モルモットというふうに今まで書いてきていたものですから、ここであえて入れる必要があるということであれば入れるのは、事務局としては先生方の御判断だと思っているのですが、今までは入れていません。

○ 上路座長

どちらが一般的なのか。

○ 堀部課長補佐

実は Wistar の書きぶりについて、前に幹事会で御議論いただいたことがあって、Wistar の場合には、Wistar という系統が余りにも広過ぎて、既に「系」という言葉をつけるのが適切ではない状態になっていることもあって、「Wistar 系」と書くのはやめましょうという結論になって、それに倣って、ほかの動物に関しても基本的に「系」という字は使わずに評価書はまとめてきているのですね。

○ 上路座長

なるほどね。

○ 相磯専門委員

幹事会の趣旨、了解しました。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

それでは、8 行目の「系」は外してくださいということで。

では、12 行目の亜急性毒性のところからお願いします。

○ 横山評価専門官

まず、ラットの試験になります。

所見については表 12 のとおりとなっております、相磯先生、義澤先生から、まず雌の肝重量、絶対重量と比重量を 100 ppm 以上の所見として追記いただいています。また、雌の 2,500 ppm 投与群の子宮内膜、筋層の委縮と卵巣黄体数の減少については、このまま毒性所見としておきたいというお考えについて御説明いただいております。

こちら、先生方から肝絶対と比重量の御追記をいただきまして、このような御判断となりますと、無毒性量ですが、雌雄とも 100 ppm 未満となりまして、いただいている現状の御意見を踏まえて 21 ページの本文は修正させていただいております。この重量につきましては、抄録ですと毒-24 ページに記載がございますので、こちら御確認いただければと思います。

続きましてマウスの試験ですが、こちら表 14 に所見がございますが、おめくりいただきまして 23 ページ、相磯先生、義澤先生から御意見をいただきまして、こちら雌の肝重量を 500 ppm 以上から 100 ppm 以上に御修正いただいております。また、卵巣重量の減少、卵巣黄体数の減少の扱いについても御意見をいただいております。このまま毒性影響としておきたいという御意見をいただいております。マウスにつきましても、臓器の重量については毒-28 ページにデータがございます、後ほど御確認いただければと思います。

23 ページの 4 行目からになりますが、イヌの 28 日の亜急性の試験です。こちらは 2 匹の試験であるということと、認められた所見について、抄録に実験手順による二次的なものと考えられたという説明がありまして、この試験成績の扱いについて御意見を伺わせていただきました。相磯先生、義澤先生から、評価資料として扱ってよいという御意見で、病理組織所見が細気管支肺炎以外に認められていなくて、ネガティブなデータ、所見が出

ていないデータとして評価可能ということで御意見をいただいております。津田先生からは、2 例でやった試験ということもございまして、参考にしてはどうかという御意見をいただいているところです。こちらについても御審議いただければと思います。よろしくお願いいたします。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、21 ページのラット、あるいはマウスのところでも同じなのですが、抄録の毒-21 から 25 というところで見ただいて、ラットの 100 ppm、マウスも 100 ppm、ここのところの肝臓の絶対と比重量の増加というところを毒性としてとるかどうかということ、ここを御検討いただきたいと思います。

それで、相磯先生、義澤先生が追加してくださったということなのですが、そのところのデータの読み方を御説明いただきたいと思います。お願いします。

○ 相磯専門委員

毒-21、抄録の 24 ページです。この表を見ますと、肝臓の重量、雄、絶対重量が対象群の 110%、体重比が 107%と、それほど大きくはないのですが、肝重量、絶対、比重量ともに増加しています。それからあと、その上の用量、500 ppm、これも絶対重量、比重量とも増加しています。それから 2,500 ppm、この群についても絶対、比重量とも増加して、用量相関性が見られています。

雌についても、100 ppm で肝の絶対重量が対象群の 108%、体重比で 109%、これもそれほど大きな増加ではないのですが、絶対重量、比重量とも増加しています。500 ppm 群、これも肝絶対重量と比重量がともに増加。2,500 ppm 群では、体重比だけが対象群の 139%で増加していますが、この群、体重減少があるということなので、実質的には肝重量は絶対重量も増加しているのではないかと考えています。

臓器重量で絶対重量と比重量ともに増加した場合は毒性影響とするという取り決めから、ここのところは毒性影響として押さえておいたほうが良いと考えます。

○ 上路座長

同じようなことですが、マウスのほうも次のページから、抄録でマウスのところが出ていますよね。ここの部分のマウスの 100 のところも同じことですが、それが毒-28 ですね。

○ 相磯専門委員

はい。100 のところは雌ですか。雌は 100 ppm で絶対重量が 109%、体重比が 104%で、統計的に有意な増加が示されています。

○ 上路座長

ありがとうございます。

津田先生、ラットの 100 あるいはマウスの 100 のところを毒性としてとるかどうか。余り大きな変化ではないような気がするのですが、とったほうが良いと判断されま

すか。

○ 津田専門委員

非常に難しく、ちょっと判断がしにくいのですが、少なくともマウスのほうは、この報告書でも 500 以上をとっていますよね。であったら、同じような値で、それから全て上まで影響が、用量依存性が明確とは言えないけれども、ずっと出ているということを考えれば、これは整合性の意味からいって、とっておいて当然かなと思います。

ところが、ラットのほうはちょっと、今、相磯先生の御説明にありましたように、2,500 で体重がかなり、70%減っているから、そこで比重量が 139 に増えているので、増えているのではないかという判断ですよ。

○ 相磯専門委員

そうですね。

○ 津田専門委員

増えていなかったら、これは用量依存性がないのでということになりますので。この数字はわからないのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

報告書を取り寄せるしかありません。今手元ではわからないのですが、抄録をつくった方に聞いてみるというのにはあり得ると思います。

○ 津田専門委員

もし可能ならば、これがたとえ有意差が出ていなくても、数値的に、110 以上といいますか、その程度の数字が出ているのであれば、相磯先生のおっしゃるようなことになるだろうし、そうでなくて、本当に出ていなければ、これはとってもいいのかなと思います。とってもというのは、削っても。

○ 上路座長

削っても。用量反応的ではないと判断するので。

○ 津田専門委員

削ってもいいのではないかと。

○ 上路座長

ラットのほうですね。

○ 津田専門委員

そうです。

もう一回言いますと、もし値が高くなければ、ラットのほうは雄、雌は変化があったとは見ない。それから、マウスのほうは基本的に相磯先生、義澤先生がおっしゃるように 100 からとると。

○ 上路座長

マウスのほうは、雌も 100 からとるのですか。

○ 堀部課長補佐

雌を 100 から。雄はそもそも 100 にはないので、雌の 100 をとる。ですので、マウスのほうは、表 14 の、今、相磯先生と義澤先生が修正をされたとおりでいいのではないかということで、ラットのほうは、雌の 2,500 の絶対重量がどうなっているかによって、雌は一切書かないか、この表 12 のとおりになるか、どちらかでしょうということですよ。

○ 上路座長

相磯先生、それで。

○ 相磯専門委員

津田先生の御意見、ごもっともなものですけれども、ラットの場合、雄のほうはどうなりますか。雌の値いかにかわらず、用量相関性ありと見るか、なしと見るか。

○ 津田専門委員

僕は雄はとおいていいと思っています。用量相関性があるということ。

○ 相磯専門委員

それでは、雄は 100 からとってよろしいでしょうか。

○ 上路座長

そうですね。

○ 堀部課長補佐

毒-24 ページです。

○ 津田専門委員

両方、用量相関性がありますので、雄に関しては 100 からとっていいと思います。

○ 上路座長

雌は、2,500 のところの数字いかにによって、用量相関性によって、その部分のところかとれるかとれないかを判断するということ。

○ 堀部課長補佐

最近、幹事会でよく言われるのが、10%以下ぐらいの変化、用量相関性はあるのだけれども、今のラットの、例えば 100 ppm の雌雄というのは、変化の程度が 10%未満ぐらいの増加ということで、この程度の軽度な重量変化を毒性ととるべきかどうかということについて、今までみたいに機械的にとっているというよりは少し慎重に見ている傾向がありまして。これは同じことがマウスの雌の 100 ppm にも言えるのですけれども、いずれも 10%以下ぐらいの上昇なので、これをどのように見るか、念のために先生方の御意見をいただければと思います。

○ 相磯専門委員

この件につきまして、ラットの雄でも実重量が 110%、体重比 107%、これは非常に軽い変化で、判断に苦しみました。でも、一応ルールに従ってということで、毒性影響とするというコメントを出したのですけれども、最近、幹事会でそういうことが言われているという……。

○ 上路座長

言われているんですね。

○ 堀部課長補佐

具体的に何%と言ってしまうと、またその数字がひとり歩きするからということで、何%というような明確な基準はないのですけれども、この程度だったらどうなのでしょうねという議論は時々起こっているのですね。

○ 相磯専門委員

正直言って、これはあまりとりたくないような。毒性としては……。

○ 上路座長

今の議論からいくと、ラットの場合は雄が 500 以上、雌はなくなってしまうのではないですか。

○ 堀部課長補佐

雌は、津田先生おっしゃるように 2,500 のところも出てくるのかもしれないですが。

○ 上路座長

そう、2,500 が。

○ 堀部課長補佐

なぜ雄の 100 に書いたかという理由ですけれども、110 なので、一応 1 割に乗っていたので、ぎりぎりでとった。雌の 100 をとらなかったのは、1 割を切っていたのでとらなかったということで、そこは事務局的には何らかの機械的操作をせざるを得なかったもので、雌も 500 のところは絶対重量 110 ということで、10%の増加のところで機械的に切っただけなのですけれども、ただ、9%の増加と 10%の増加が何が違うのと、それを言い始めると、2 割と 1 割と何が違うのという話になっていくので、どこで切るかというのは非常に難しいのですけれども、先生方に見ていただいて、どのへんかなというふうに。これを議論していただいた上で、結論がどうなるかは事務局がコントロールするつもりはないのですけれども、そのへんがないと、幹事会で、これは何でとったのと言われたときに、説明がつかないと困るなと思って伺いました。

○ 津田専門委員

赤池先生、コリンエステラーゼのときに似たような議論があつて、20%とるとかというときには、全体の毒性症状であるとか、そういうものと比べてみながら、どのくらいその原因があるかをして数字を一応決めましたよね。決めるとその数字がきっちりというか、ここでも決まっていると思うのですが、今、病理の先生方、三森先生、例えばどのくらいほかに影響があるかと、これが明確でないと思うのです、僕はそんなには。その状況で、今、数字を決めてしまうのは、かえって後々問題があるので、10%程度ということは考慮しながらその場その場で、10%程度がもし、僕もそう思うのですが、余りほかに影響がなければ、大したことはないと思えば、後で総合的に判断するときに、その範囲のところにあるだろうと。例えば未満であるといってもというような判断で、今のところはしておい

たほうがいいのではないですか。

○ 三森委員

コリンエステラーゼ阻害とはちょっと違うと思いますので、10%だから安全という議論にはいかないほうがよいと思います。今回のラットのほうでは、雄には肝臓に脂肪変性という病理所見が出ておりますので。抄録の 35 ページに肝臓の病理組織検査で肝細胞の脂肪変性が 2,500 から、発生頻度で有意に、500 から上がっていますね。その下の 100 でも 3 例ほど出ていますので、何らかの毒性影響が出ていると考えて、津田先生がおっしゃるように総合的に評価されたほうがよいと思います。ですから、10%にこだわらないほうがよろしいと思います。

○ 上路座長

数字ではなくて、ほかのパラメータ、所見として認められるので。

○ 三森委員

ほかのパラメータで動いていたならば、何らかの影響がありそうだという、エキスパートジャッジになるのではないかと思います。

○ 上路座長

相磯先生、それで。

○ 相磯専門委員

わかりました。そうしましたら、肝臓では 100 から脂肪変性が出ています。そして、肝重量が 100 ppm の対象群の 110%というところで、ここからとってよろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

それは雄ですよ。

○ 相磯専門委員

雄です。雌のほうは脂肪変性がないのです。

○ 堀部課長補佐

ないです。

○ 上路座長

そうすると、雄だけ。

○ 相磯専門委員

とにかく、今決まるのは雄ですよ。雌は申請者からのデータ、答え待ちです。

○ 上路座長

答えを見て。

○ 堀部課長補佐

同じラットなのですからけれども、もう一つ、100 ppm の雄、腎臓の所見も、これも上がり具合としては、肝臓の真下にあるのですけれども、絶対重量 108、比重量 105 で、ここは関連するような病理の所見は一切ないので、この 100 をどう見るかとい

うのも、今の議論で少し関連してきてしまったので伺います。

○ 上路座長

特段に何もなければ。

○ 堀部課長補佐

病理がなくて重量だけで、比較的軽微な変化をどう見るかなのですが。

○ 津田専門委員

やはりこの場合は同じような変化ですから、とっておいていいのではないですか。何かあるだろうということ。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 上路座長

それでは、ラットのところは、事務局でまとめていただいたところで、それに 100 の雌のところは申請者からの回答待ちということになると思います。それでいいですね。

それでは、その次のマウス……。

○ 三森委員

よろしいですか。津田先生のお考えに私も同意しますが、慢性毒性試験で、ラットでは雄で慢性腎症が 300 ppm で増えておりますので、やはり何か腎障害があるという形で評価せざるを得ないのかなと思います。そうすると臓器重量で。

○ 上路座長

当然、肝臓も腎臓も同じように毒性として。

○ 三森委員

とっておいたほうがよいのではと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それと、相磯先生と義澤先生から、22 ページのボックスの②のところ、雌の 2,500 のところの子宮内膜等々、ここはそのままということで、残すということでいいわけですね。これはそのままでもいいですね。

○ 相磯専門委員

はい。残してください。

○ 上路座長

これでラットのところは終わりですね。

マウスのところ、これも同じ議論ですけれども、もう一度確認をしてください。マウスの抄録の 28 ページですか。これは……。

○ 堀部課長補佐

これも先ほどの議論を考えると、病理のほうで肝臓の細胞核の大小不同が出ている、肝臓に何らかの異常が、100 ppm 投与群で雌は 1 例ではございますけれども、何らかの変

化があったと捉えて、今の議論を応用すると、雌は 100 からとるということになるのかなと思うのですが、そういう理解でよろしいですか。

○ 相磯専門委員

それでいいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。津田先生、よろしいですね、そこも。

○ 津田専門委員

はい。

○ 上路座長

それでは、23 ページのイヌのところですよ。これは、2 例だから参考にしてはいいかという扱いの考え方について、相磯先生、義澤先生は評価資料として扱ってよいというお考え、津田先生は、2 例だから参考でいいではないかという御意見です。

○ 相磯専門委員

では私のほうから。この試験の細気管支肺炎です、肺炎ではなくて。これにつきましては、申請者のほうはカプセルの投与による誤嚥を言っていますが、もう一つ可能性として考えられるのは、細菌感染とか感染症が考えられると。いずれにしても、これは直接の投与の影響ではないということで、肺には原体の毒性は出ていないということで、実験自体は陰性の、ネガティブデータと見ていいと思います。雄、雌合わせて 4 匹、これはいずれも肺に毒性がなく、ほかの臓器にも毒性がないということで、一応、データとして採用してもいいのではないかと思います。本文中にも雌雄各群 2 匹ということを書いていますから、使用動物数も明記されていますし、それでよろしいのではないのでしょうか。

○ 上路座長

ありがとうございます。

事務局、亜急性毒性の場合に、試験の数としては、げっ歯類と非げっ歯類と、その数はどうなんですか。

○ 堀部課長補佐

亜急性の試験に関しては 2 つファクターがありまして、1 つは日数が 90 日の試験ということと、供試動物に関しては 2 種とだけ書いてあって、げっ歯、非げっ歯の別は今のところ区別はされていないのですが、通常はラット及びイヌという記載はございます。ただ、このガイドラインだけを平たく読むと 2 種類ということですので、ラット、マウスでも 2 種類にはなっているというのが 1 つ。

それからもう一つは、テストガイドラインはあくまでも農薬登録のための要件として必要とする試験成績なので、イヌの試験に関して、ここに出てきているのは 28 日の試験なのですが、例えば 1 年の試験はきちんとしたものが出されているので、すぐ下、23 ページの 11 の (1) のところなのですが、イヌの 1 年の試験はあるので、イヌの毒

性に関してはこちらで見ているから、評価に大丈夫であるということであれば、亜急性のイヌの試験がないから評価できないということであれば、特にこの試験の扱いがどういう形になっても大きな問題にはならないと。ここで考慮していただくべきは評価ができるかどうかなので。

○ 上路座長

ありがとうございます。ということは、評価書としては、これは残しておいても参考にしてもいいということになりますね。

○ 堀部課長補佐

どちらでも構いません。

○ 上路座長

相磯先生は、そうではなくて、ネガティブデータだけでも残しておいていいのではないかという御意見ですね。

○ 相磯専門委員

そうです。

○ 上路座長

津田先生、どうしましょう。

○ 津田専門委員

基本的に無毒性量が 250 だとしっかり書くということは、こういった試験において毒性が認められなかったと書くことになると思うのです。そうするためには、通常はイヌでも 4 例くらいないといけない。だから 2 例で本当にどうかということはわからないので、2 例においてはなかったという参考にしたらどうですかということです。

○ 林専門参考人

皆さんの御意見を聞いていて、みんなもっともだとは思いますが、これは GLP で行われている試験なのですね。だから、GLP だからその品質が保証されているというものではないのですけれども、GLP の試験を評価に用いないということになると、用いないということに関する理由をもう少しきっちり述べておかないと、今後、GLP 試験というものの自身の位置づけが少し困ってくるのではないかなというふうには思います。

○ 津田専門委員

GLP というのは試験の整合性を保証するものです。ガイドラインと含めながら、科学的に評価できるかどうかをして、こういうところに記載するものだと思います。

○ 林専門参考人

それは十分承知した上での発言です。

○ 上路座長

それで、亜急性毒性のときに、GLP でやるときに頭数は幾らとか、そういう規定はありますか。

○ 堀部課長補佐

ガイドライン上、**n** は 4 以上となっていますので。

○ 上路座長

ということは、**GLP** と言いながらも……。

○ 堀部課長補佐

GLP というのは、津田先生おっしゃったように試験の品質の話であって、ガイドラインに沿っているかと言われると、ガイドラインには沿っていない試験成績であるということにはなります。

○ 林専門参考人

これは日本の試験ではないですね。

○ 堀部課長補佐

カナダですけれども、ただ **OECD** のガイドライン上、ノンローデントの試験は **n= 4** 以上というふうに記載されています。これは日本もそうですけれども、日本だけでなく、カナダは **OECD** の加盟国ですから、**OECD** のガイドラインに準拠した試験であれば、カナダの試験であったとしても、**n** は 4 以上、本来であれば担保されるべきと考えます。

○ 林専門参考人

これは **GLP** の試験なので、そのへんはどのガイドラインに従ったというのは書いてあるはずなのですね。だから、それがカナダのガイドラインなのか、**OECD** のガイドラインなのか、そのへんでひょっとしたら書きぶりが違うのかもしれないなと思って。

○ 三森委員

やはり私も、2 匹で評価をする、このデータから **NOAEL** を設定するというのには無理があると思うのです。農薬抄録の毒-18 ページの一番初めに、慢性毒性試験の用量設定のための予備試験として実施されたと書いてありますので、予備的な検討で、最高用量まで慢性毒性試験ができるかどうかということで実施したパイロットスタディというような形ではないかと思うのです。動物数 2 匹で **NOAEL** を出すというのは、かなりリスクもあると思います。もっと長い試験が実施されていないということでしたら、これまた議論が必要かもしれませんが、現に 52 週間のしっかりしたものがありますから、参考資料という形で、**NOAEL** を出さないような方向でどうでしょうか。

○ 上路座長

わかりました。ということになりますと、相磯先生、それでよろしいでしょうか。

○ 相磯専門委員

はい。それで結構です。

○ 上路座長

では、津田先生から御提案のありましたように、7 行目の「影響は認められなかった。」ということで切ってください。それで参考資料ということにします。

何か情報がありましたか。

○ 堀部課長補佐

先ほど私が申し上げたことに不正確な点があったので、訂正をさせていただきたいと思います。

OECD のガイドラインで定められているのは、あくまで 90 日の反復投与の試験であって、28 日の試験に関するプロトコルはございません。非げっ歯類の亜急性試験としては、90 日の試験がガイドライン上掲載されていて、その 90 日のガイドライン上の動物数は雌雄とも n が 4 以上ということが正しいので、28 日のガイドラインで n が 4 だという記載は、OECD のガイドラインにはありません。

1 つ、お願いをしたいのは、参考資料にということであれば、その参考資料にした理由が脚注として必要になりますので、そこは n が 2 であることと、試験期間が短いことは考慮すべきでしょうか。

○ 上路座長

今までどうですか。亜急性 28 日でとったこともゼロではなかったのではないですか。

○ 堀部課長補佐

ラットだとあるのですけれども、イヌの 28 日というのは余り記憶にないです。イヌだと、ライフスパンを考えたとき、28 日で亜急性の毒性を見られるかというのは少し……。

○ 津田専門委員

今の言ったことが説得力あるのですが、予備試験として行われた試験であり、2 例であるのでと書けば、それで十分だと思います。

○ 上路座長

そうですね。どうもありがとうございます。

それでは、亜急性でラット、マウス、イヌを通して何か。

なければ慢性のほうに移ります。23 ページ以降、お願いします。

○ 横山評価専門官

23 ページの 14 行目からになります。

まずイヌの 1 年の試験です。所見につきましては表 15 となります。こちらの所見ですけれども、「事務局より」で少し説明させていただいていますが、最高用量の 1,000 では動物数が 2 匹で試験を実施してございまして、それより下の用量は 4 匹なのですけれども、1,000 は 2 匹ということで、統計検定が実施されておりました。血液生化学的検査については、有意差のあるものだけ、当初、抄録に情報がありまして、有意差検定していなくて情報が何もなかったのですけれども、確認いたしまして、有意差の有無にかかわらずコントロール群に対する割合を提出してもらいました。それが机上配布資料 1 としてお配りさせていただきました資料の 40 ページ、通し番号が一番下についておりまして、その 40 ページに表がございまして、真ん中のもの、雄の 1,000 と、41 ページは雌の 1,000 につきまして、2 匹だけなのですけれどもデータが出ておりまして、これを確認するなどして所見をまとめさせていただきました。

これに対しまして先生方から御意見をいただいております。まず、24 ページのほうに

記載させていただきました相磯先生、義澤先生の御意見は、クレアチニンの低下の用量を 1,000 に上げていただくというものです。雄の 250 の ALP の増加と、雌の同じ 250 の TP 増加というのは、1,000 の出具合を見て事務局で削除させていただいているものです。

ほかに、皮膚の変化、これも 25 ページの「事務局より」に説明させていただいているのですけれども、皮膚の変化ですとか、病理組織学的検査で化膿性肉芽腫性皮膚炎などが認められておりまして、これは投与動物が糞に接触したことによるものというような説明がございまして、それを踏まえて扱いについて御意見を伺っていたものです。24 ページの表 15 では、相磯先生、義澤先生から、肺の化膿性肉芽腫ですとか化膿性肉芽腫性リンパ節炎、皮膚炎などについては影響ととるということで、表に追記をいただいております。

また、25 ページを御覧いただければと思いますが、こちらの表は津田先生からいただいた御意見となります。1,000 mg のほうは 2 頭ということからの御意見かと思うのですけれども、群ごと削除という御意見をいただいております。

相磯先生、義澤先生から、26 ページのボックスの中になっておりますけれども、皮膚などの病理所見に関連しまして、イヌの飼育舎の床材の確認が必要ということと、趾間部の病理組織検査を実施したのは、肉眼的に変化が見られた動物だけか、全頭なのかという点は確認が必要という御意見をいただいております。

この試験については、この所見のとり方を御審議いただければと思います。この所見のとり方の考え方とあわせまして、24 ページの本文中の記載についても、先生方から御修正をいただいているところでございます。

また、次に 26 ページのラットの併合試験になります。この試験では、検体投与により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。

おめくりいただきまして 27 ページになります。今回、非腫瘍性病変の表につきまして、表 17-1 と 17-2 ということで 2 つ作成させていただきました。これにつきましては、52 週の慢性投与群と最後まで実施した発がん群で見られた所見が異なるような場合に、所見の表をどのように記載するのがよいかという点につきまして、部会から幹事会に検討を依頼する案件として出されまして、89 回の幹事会でその内容について審議されました。そのとき、やはり 1 年のものと発がんで最後まで見たもの、最終と殺群を分けて書くべきという御意見ですとか、まとめて一括して全部を見るべきという御意見、いろいろいただきまして、まずとりあえずは、今までどおり 2 年間見た上での、最終と殺動物まで全部見ていただいた上での所見の表と、別途、1 年間の慢性毒性群の所見について 1 つ表を追記して、どのように今後考えればよいかということについて御意見をいただくというような形で審議されました。それを受けて、今回、表 17-2 といたしまして、1 年間の所見をまとめたものを記載させていただいております。こちらについて御意見をいただければと思います。

所見といたしましては、雌のほうで尿中のビリルビンの陽性などが認められておりまして、こちら、NOAEL の設定根拠になっております。

28 ページ、マウスの併合試験です。こちらにつきましても、表としましては 2 つ作成させていただいております。あらかじめ御意見を伺っていた事項といたしまして、雌の 3 ppm 投与群以上で認められました肝細胞核大小不同の扱いについて御意見をいただいております。

29 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、一番下の 3 ppm の 22/62 例で発生しておりますが、こちらは背景データの範囲内ということで、3 はとらなくて、その上の 30 から影響とすべきというような御意見をいただいているところでございます。

慢性につきましては、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。

それでは、もとに戻っていただきまして 23、24 ページからです。まずは、表 15 のところから整理していただきたいと思います。今、事務局のほうから、机上配布として出された、後から申請者から出されたものに依じて直しましたということですから、それは見ていただいたということでもいいかと思います。

それと、問題になっていたのは、まず 1,000 のところの一群 2 頭のため統計学的検定は実施されていないのだけれどもというところで、これは津田先生のほうから、このデータ自体を参考資料にするというのか、どう扱うべきなのかということでコメントが出たのではないですか。

○ 津田専門委員

どこですか。

○ 上路座長

24 ページの下のほう、23 行目に「津田専門委員修正案」として出ていますので。

○ 津田専門委員

そういうわけではなくて、この場合には 250 まだが 4 例されているのですが、1,000 が 2 例なのですね。ですから、事務局はそのことを苦勞したと思うのですが、勘案して、250 まで統計学的に意味を持って変化しているもの、それを挙げて、さらに 1,000 では数値的にそれを裏づけているものを影響ととっていると、この原則に従えば 1,000 だけ出てくるはずはないですね。そういう意味で、この場合はこのように評価しようということであれば、250 以上ということのほうがいいのではないかということです。

○ 上路座長

1,000 は記載せずに。

○ 津田専門委員

以上の中に含まれますけれども。

○ 上路座長

250 以上になるから、1,000 というものに対しては、ここに記載したものはあえていい

と。それと、頭数が少ないですね。ここについてのコメントは何かつけておいたほうがいいのかという御判断ですね。

○ 津田専門委員

そうです。ですから、1,000 については統計学的処理がされていない。

○ 上路座長

相磯先生の考えは。

○ 相磯専門委員

これも動物数のところで悩ましいところですけども、これ抄録の最初のところに、用量設定のところでしたか、250 で影響がないので追加したと書いてありますね。用量設定の根拠で。だから、そもそもこれは動物が違うのですね、もともと 250 までの動物と 1,000 の動物とが。だからデータが、追加で出てきたデータが、250 までのデータと 1,000 のデータで少し動きが違うことになっていると思います。

○ 上路座長

そうなんですか。

○ 相磯専門委員

違いますか。後で 1,000 だけ追加しているのではないのでしょうか。2 匹を途中から。250 までやったけれども、悪影響がなかったから、後で追加したのではないのでしょうか。

○ 上路座長

そういうことなんですね。

○ 相磯専門委員

だから、もともと同じような遺伝的背景の動物、生まれた当時ですね。同じ腹から生まれたとか、そういうものではなくて、別の腹から生まれた動物を 1,000 ppm 群として使ったと。だから動物が、250 ppm までと 1,000 ppm とは違うのではないかと思います。

○ 上路座長

そういうふうを読むのですか。

○ 堀部課長補佐

試験期間の書き方は、同じときにやったようにも見える書き方になっているので、ここは確認が必要かもしれません。どういうふうに行われたかわかりづらいですね。

○ 相磯専門委員

今、抄録を読み直してみて、そうだったのかと気がついたのですけれども、だから生化学データだとか血液データの動きがちょっと変だなと。用量相関がないように見えるのですけれども、ただ、やはり n の問題で、先ほどの問題で、2 匹というのは少し問題があると。津田先生がおっしゃられるように、250 からその傾向があるのだったら、250 で影響として押さえておくのもいいのかなと思います。

○ 上路座長

ということになると、1,000 以上は……。

○ 堀部課長補佐

整理の仕方として2つやり方があると思っていて、1つは、250以上の中にカバーされるから、1,000の群というのは評価書に掲載しないというやり方もあり得ると思うのです。

もう1つは、例えば、今、相磯先生が御指摘になったように、1,000の群は別試験として行われたのであれば、その表15の250と1,000の間に二重線を引いて、1,000のところは1,000のところで見られた所見として整理をし、所見は250以下の所見として整理して、脚注に1,000のところは後から追加されたもので、一緒にやられていないから別な所見として整理しましたといったことを書いて、それからnが2なので、1,000のところだけ参考資料扱いにするとか。1,000の2匹の子たちも一応毒性所見をとるために見られた子であるということはどう見るかだと思うのですけれども。

と申しますのは、毒性の出方が変なのですけれども、例えば1,000のところでは雌の貧血など見えてこないことになってしまうので、250以上で、津田先生が整理していただいたようにすると、貧血の所見みたいなものが消えてしまうというのがありまして、そのへんをどう整理したらいいかというところで、場合によっては1,000のところは別なものとわかるようにして、かつ、nが2なので参考資料という扱いというのも、評価書の整理としては可能かなと思ったので、御検討いただければと思います。

○ 相磯専門委員

それから、毒-39の病理の所見の表を見ていただきますと、肺の化膿性肉芽腫という所見がございます。これは雌では1,000しか出ていないのですね。もしこれを毒性所見として、病理所見として重要、記載するのだったら、やはり1,000しか出てこないということになります。そういった面から考えて、1,000だけを別に分離して記録しておくというのもいいのではないかと思います。

○ 上路座長

同じ表に全部の濃度を、試験を全部通した形で書くということ自体に無理があるということですか。試験の期間が違うから。

今、事務局のほうから提案をいただきました。1つは、1,000のところは全く記載しないほうがいいのではないかとということ。もう一つの方法は、1,000以上については別個やられた試験で2頭しかやっていないのであれば、250と1,000との間に二重線でも引いてという言い方をされましたけれども、違う試験であって、2頭だけであるという断り書きをつけて、参考資料とするというような提示の仕方があるのではなかろうかということでしたけれども、いかがですか。

○ 津田専門委員

今、1,000のことについて気づいていなかったのですみませんけれども、通常、もし後からやるのであれば、コンカレントなコントロールも同じ数を置いているはずなのですね。同時適合対照を置かなければ実験ができないはずなのですが、これを書いてない。このところは予測ですが、書いてないということは、追加という言葉がどのような追加なのか

わからないですが、2 例は、この抄録を書いた人は、というか、この実験者は、共通にコントロールが使えると判断をしている。共通のコントロールが使えると判断しているということを認めれば、これは同じ表に書くべきですね。ただ、いろいろな違いもあるということで、今、ちょっと悩んでいます。

○ 堀部課長補佐

そうすると、このまとめ方に関しては、先ほどの追加試験、1,000 の群をどういうふうなプロトコルで試験をしたかということを確認して、その上で、同じ試験だと判断できるのであれば、この表の中に置いておくことも一つの手段だし、もしも全く別の試験とみなさざるを得ないような試験設計になっているとすると、対照群も置かれていない 1,000 だけの試験ということになるので、何かもう少しまとめ方を変えないとまずいよねということで、抄録をつくった人にまず聞いてみてからまとめ方を考えるほうがいいのかないかなというふうにうかがえたのですが。

○ 津田専門委員

まとめ方は、悩んでいます。確かにわからない。ただ、これを見ますと、少なくともコントロールから 250 までの試験としては完結していて、ここに一部だけ影響がなかったと書いていますけれども、影響が出ていますので、これを影響と見て、きっちり 250 まで出れば、1,000 の扱いをどのようにするにしても、NOAEL 等の判断はできていると思っています。

○ 上路座長

そうですね。判断はできるのですけれども、1,000 のところの書き方をどうするか。

○ 津田専門委員

それは聞いてから決定するとして、今ここですることは、250 以下を判断してしまいませんか。そして、それで判断できなかったときには持ち越しになるだろうと。

○ 上路座長

わかりました。今のお話からいきますと、250 までというところであれば、15 では毒性所見はないので、NOAEL はとれるということになります。

相磯先生、何か。

○ 相磯専門委員

それで、落としていたのを追加していただきたいのですけれども、机上配布資料 1 の資料 5 の毒-34。

○ 堀部課長補佐

机上配布資料 1 の、一番下の通しページで言うところの 38 という数字で間違いないですか。

○ 相磯専門委員

そうです。ここに血液学的検査の表が出ています。まず通し番号 38 ページに雄、その次の 39 ページに雌が出ています。白血球を見ていただきますと、雄の 250 ppm で 26 週、

39 週、52 週と白血球の増加があります。それから 1,000 ppm でも、250 よりも数値は落ちていますけれども、多少上がっています。これは 250 に、病理組織学的にも皮膚の皮下組織で化膿性肉芽腫、皮膚炎等がありますので、炎症性反応が出ているということで、白血球の増加を 250 以上に入れてください。

それから、雌についても同じように、通し番号の 39 ページ、次のページになりますけれども、白血球の増加が 250 ppm と 1,000 ppm で見られています。

○ 上路座長

250 以上で。

○ 相磯専門委員

はい。白血球の増加は入れてください。

○ 上路座長

そうすると、今おっしゃられたような皮膚でのいろいろな症状がここに書いてありますけれども、相磯先生から加えられたものは、そこに載せていくということになりますか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

表 15 のほうの……。これでいいんですよね。

○ 堀部課長補佐

化膿性皮膚炎とかリンパ節炎に関しては、津田先生と御意見が異なっていて、ここは議論の余地があるところですので、御議論いただかないといけないと思います。

○ 上路座長

はい。ありがとうございます。

津田先生、化膿性肉芽腫について。

○ 津田専門委員

これがまさに相磯先生、義澤先生と違うところというか、僕自身が判断つかなかったところなのですが、本当にここの化膿性肉芽腫性皮膚炎だとか炎症性の病変が投与によるものであるということであって、だから WBC の増加もそうであるという判断をするのか、あるいはここの報告書に、僕はわからなくて、されたという非常に曖昧な書き方をしたのですが、それを信じて、炎症性に関連があるだろうとも WBC は除くのか、そのあたり、僕は病理的なところの判断がつかないのですが、三森先生、どうなのでしょう。

○ 三森委員

やはりこの報告書を読むと、糞をなめたことによって、それでこういうところに炎症が起こるということなのですが、もともと皮膚刺激性は軽度です。もしそういうことが起こるのであれば、原体を投与されている胃や腸に刺激性の変化が起こってしかるべきだと思うのです。しかし一切それがないということです。

○ 津田専門委員

代謝されて糞から出たものに関してそういうものがあるということは、ないのですか。

○ 三森委員

その可能性は否定できないかもしれませんが、まず考えるとしたら、直接的な影響を考えたほうがよろしいかと思います。

○ 津田専門委員

わかりました。であれば結論は簡単ですね。入れるということ。

○ 上路座長

ということになりますと、相磯先生、義澤先生が修正して下さった表 15、24 ページの表を採用するということになります。先ほど言われました白血球の増加のところだけは追加すると。よろしいですね。

そうすると、上のほうの、24 ページの 5 行目、6 行目のところについては、6 行目の「炎症等の病変が認められた」で切れますよね。そういうことですね。

○ 津田専門委員

はい、そういうことです。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 三森委員

24 ページの 4 行目ですが、「肺並びに血液学的検査の白血球系項目に」、何か抜けてしまっていないですか。

○ 津田専門委員

「項目に、化膿性」です。

○ 上路座長

続くのではないですか。

○ 三森委員

項目に。

○ 上路座長

今、相磯先生が説明された文章なのですね、ここが。白血球系項目にそういう炎症を証明するような……。

○ 相磯専門委員

「炎症等の病変が認められた」につながっていくのですね。

○ 上路座長

そうですね。つながっている。

○ 堀部課長補佐

ただ主語が、「白血球系項目に」となっているので、白血球系項目に炎症等の病変がというふうには係り結びが変なので、ちょっと工夫させてください。うっかりしていました。

○ 上路座長

それはちょっと見直してください。

それと、13 行目以降の「本試験において」という、これはいいですね。

○ 堀部課長補佐

これは、津田先生が肉芽腫性のリンパ節炎などを削除していただいて修文いただいたものになっているので。ここは 15 mg/kg 体重/日以上のところではリンパ節炎とか皮膚炎というのが認められ、無毒性量が 1 というふうに結論が変わりますので、ここは無毒性量 1 で、根拠は化膿性肉芽腫性の炎症ということを記載することになると思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。そうすると、1 ですか、ここのところが。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 上路座長

わかりました。

○ 三森委員

もう 1 点よろしいですか。24 ページの表 15 の 250 mg/kg 体重/日以上のところの雄ですが、肺の化膿性肉芽腫がございますね。これが、農薬抄録の毒-38 を見ると、なぜ起こったのかということについて報告書作成者のコメントが載っています。毒-38 ページの下から 11 行目ぐらいのところからですが、肺の化膿性肉芽腫は薄い褐色物質の沈着に集中しており、動物が皮膚をなめたときにケラチンを吸入したことによる二次的な影響と考えられたと書いてあるのですが、相磯先生、これはちょっと考えにくいと思うのです。

○ 相磯専門委員

これは、まずこういうことは起こりにくいと思います。鼻から吸い込んだ場合、5 μ ぐらいの直径のものは鼻腔あたりで全部トラップされて、肺には 2 μ よりも小さなものしか入ってきません。だから、ケラチンを吸い込んだとした場合、大体みんな鼻あたりでトラップされると思います。

それからあと、カプセル投与でまれに、誤嚥という、投与ミスということも考える必要があると思います。このものを肺の中に直接入れ込んだために化膿性肉芽腫が起こった可能性もあります。

○ 上路座長

申請者自身は、いろいろな皮膚炎に対しては、毒性的な所見ではないという判断なので、そこは違うのではないかという考えですね。

○ 相磯専門委員

誤嚥の可能性もあるのですけれども、そうでないこともあると。そうでないというのは、本当の毒性ということもあり得ます。

○ 三森委員

もう 1 点は、化膿性肉芽腫が皮膚に起こっていますね。そうすると、空気中の雑菌を

拾って、そこに細菌のコロニーがはびこるわけです。それが血中に入って、まず一番近いリンパ節に行って同じ病変を起こすのですね。何とか細菌をトラップしようとするわけですが、細菌の増殖率が高い場合には、リンパ管や血中を通して肺に行きやすいです。ですから、そのような二次的な変化で、原発巣から肺にそのような病変が発生したという可能性もあると思います。報告書を作成している方の推察は少し納得がいかないですね。

○ 上路座長

ということになりますと、ここにももちろん毒性所見として取り上げながら、申請者のほうに、毒-38 のところに書いた考察の見直しというのですか、それを求めるということとはできます。

○ 三森委員

直接 NOAEL の判定には響いてこないのですが、ここはわかりませんが、投与との関連性は否定できないということではいかなるを得ないと思うのです。

○ 上路座長

全然 NOAEL に関係ないのですけれども、どうですか、そこは聞かなくてもいいですか。

○ 三森委員

私は専門委員の先生方の御意見に従います。

○ 上路座長

相磯先生。

○ 相磯専門委員

恐らく聞いても無理でしょう。三森先生のおっしゃるような細菌感染ですね、肺のほうまで広がったということも十分考えられますし、あとウイルス感染というの也被えられるし、いろいろなことが考えられるけれども。

○ 上路座長

それはわからないと、期待しないということにしましょうか。わかりました。どうもありがとうございました。

それではイヌの。

○ 堀部課長補佐

イヌのところを幾つかお願いします。

先ほど三森先生から指摘があった 3 行目以降のところなのですけれども、もともとは、3 行目からの文章というのは、化膿性肉芽腫性の炎症を否定するための文章として書いてあったものなのですけれども、今回、毒性としてとっていただいたので、表 15 の中に入ってしまうので、3 行目から 12 行目まではあえて書く必要はなくなっておりますので、3 行目から 12 行目まで一切削除させてください。それが 1 つです。

それから、関連するのですけれども、化膿性肉芽腫性炎症をエキスパートのジャッジとして毒性ととっていただいたので、26 ページのボックスにある、例えばイヌの飼育舎の

床材ですとか、試験のプロトコル、観察した対象の動物ですとか、それからリンパ節の所見の発生数の記載ぶりですとか、この辺を先方に改めて問う必要があるかどうかについて御判断をいただければと思います。

○ 上路座長

相磯先生。もう何となく結論が出てしまったみたいですがけれども。

○ 相磯専門委員

わかりました。取り下げます。

○ 上路座長

ありがとうございました。そうなりますと、表 15 に関係したところ、これはこれでよろしいですね。

あと何か残っていますか。

○ 堀部課長補佐

あとは、先生方から御指摘のあった 1,000 のところの試験のプロトコルが一体どうなっていたかということだけ確認をして、1,000 の取り扱いを、もし全く別の試験であれば、ここに 1,000 はなかったという扱いでよいかと思いますし、一緒の試験であれば、そこは区別する、そこだけ参考資料にする形でまとめるというような理解でよろしいですか。ほかに何か、もし先生方、まとめ方に御意見があれば。それは見ってから考えるというのであれば、それでも結構です。

○ 上路座長

もともと参考資料ですからね。

○ 堀部課長補佐

もし同じ試験だと判断される場合には、参考資料としてまとめてみて、先生方に御覧いただくという形でよろしいですか。

○ 上路座長

そうしてください。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 上路座長

それでは、イヌのところはこれでおしまい。

それでは、26 ページ、ラットのところ、これは表 17-1 と表 17-2 を 2 つに分けてみたけれどもということで、先ほど幹事会での検討の状況も説明いただいて、どうしましょうかということなのですからけれども、本剤では必要ないという相磯先生、義澤先生の御意見でしたけれども、事務局としては、2 つ並べて幹事会で考えてみてよということにしたいのですか。

○ 堀部課長補佐

部会としては、今御判断をいただいているように、これは 1 枚で十分ではないかと。

要するに、1年で見たと見たと2年で見たと見たとというのがおおむね変わらないものが挙げられているので、別なものとして切り分ける必要はないだろうという御判断をいただきました。と言いつつ、幹事会で議論することになっているので、ですから部会としては表 17-1 だけで大丈夫という話になるのかなと思っていたのですが、そういう御提案です。と、幹事会には2枚のまま上げるのかなと。これはケーススタディ的に各剤、各部会で御検討いただいているものなので、幹事会にはこのままの形で上げるけれども、部会としては2枚は要らないという御判断をいただきましたという御報告をできればいいかなと思っておりました。

○ 上路座長

相磯先生、事務局はそういう取扱いをしたいとのことですが。

○ 相磯専門委員

わかりました。

○ 上路座長

部会としては1つでいいという判断。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 上路座長

それでは、その次の3番のマウスのところでございます。ここについては、肝細胞核の大小不同のところですね。これは背景データの範囲と同じかどうかということで、濃度的に30あるいは3なのかというところです。これは相磯先生と義澤先生から御提案がありましたけれども、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生方の御意見としては、3は背景データの範囲で、30でいいのではないかという御提案だと思います。

先ほど机上配布させていただいた通し番号49ページのところに背景データが掲載されています。

今回の雌の3 ppmの発生が22/62で35%、今回提出された背景データの範囲は、1試験ずつ見た場合、8から92%、非常に広いのですが、その中ですので、35は入っているということと、8試験合わせると127/400ですので……。

○ 上路座長

30。

○ 堀部課長補佐

そのぐらいですかね。

○ 上路座長

すごく動きますね。

○ 相磯専門委員

よろしいですか。それについて見ますと、通し番号の 49 ページの今の背景データの表で、試験 No.1 から 8 まで、それぞれ背景データを試験ごとに示しています。雌を見ていただきますと、試験番号 4 番、これが 46/50 で 92%の発生率、それから試験番号 7 番が 32/50 で 64%の発生率になっています。この 2 つが飛び抜けて高く、それ以外はおおむね 8%から 24%の幅の中にあります。大体 30%未満というふうに背景データを見ていいのではないかと考えています。3 ppm、35%というのは境界ですね。背景データのぎりぎりのところにあって。

○ 上路座長

いいですね。

○ 相磯専門委員

これは範囲内、equivocal と見てよろしいのではないのでしょうか。

○ 上路座長

津田先生、これは 30 でよろしいですか。

○ 津田専門委員

今、相磯先生からいろいろ伺いまして、納得しています。

○ 上路座長

ではそれで。1 ランク上げるということで。そうすると無毒性量も変わりますね。

ということになりますと、マウスのところまで全部終わったということになります。慢性毒性/発がん性試験のところではほかにお気づきの点、ございませんか。

○ 堀部課長補佐

今の肝細胞核の大小不同に関してなのですけれども、2 試験が余りにも飛び抜けているので、それは背景データの範囲の中に使わないほうが判断としては正しいというような御意見ですね。そういう理解でいいですか。だとすると、今、相磯先生がおっしゃったように、24%が上限になってしまって、35%というのが背景データを超えてしまうので、背景データの範囲内という理由で大小不同が消せないのですね。3 ppm の肺の大小不同はなぜ所見ととらなかったかと言いわけを評価書の中に書かなくてはいけないのですが、その言いわけを何としましょうかという点を。

というのは、逆に、背景データの範囲内だったということで、上のほうの高いのも入れてしまうと、30 にしても 300 にしてもその範囲内に入ってしまうので、全部消えてしまうということがあって、今回の場合には、背景データだからというのが理由として使えないだろうなとは思ったのですけれども、そのへん、どう捉えればよくて、どう言いわけをしたらいいかという点、御意見を下さい。

ちなみに、8 試験合わせて 127/400 は 31.75%にはなると思うので、それにかかなり近いのは確かなのですけれども。

○ 津田専門委員

理由をどこかにつけなければいけないのですか。

○ 堀部課長補佐

有意差がついた場合には、本文中に否定をしていることが基本多いので。

○ 津田専門委員

相磯先生のことを僕が受け売りで説明しますと、2 例は極めて高い値があったけれども、それを除いてもほぼ 20%台はバックグランドの値であるので、ここで見られた 35%はほぼそれと同等であろうと思われるから、50%以上に認められたものについては、特別高い 2 例を除いた場合には、明らかにバックグランドデータよりも高いという判断をして値を採用したと、こういうことではないかと思うのですが。ですよね。

○ 相磯専門委員

はい。ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

3 は背景データを少し超えていたけれども毒性とは考えなかったという、よく評価書に……。

○ 津田専門委員

とるには至らなかったと。

○ 堀部課長補佐

投与の影響とは判断されなかったみたいなのわかりました。

○ 上路座長

ちょっと工夫してください、事務局のほうでそれは。

○ 堀部課長補佐

今申し上げたことしか書けないと思います。すみません。

○ 上路座長

それでは、半分以上来ましたが、お休みをとりますかとりませんか。

○ 堀部課長補佐

お任せします。

○ 上路座長

では、50 分までお願いします。

(休 憩)

○ 上路座長

始めさせていただきます。

それでは、29 ページの生殖発生からお願いします。

○ 横山評価専門官

まず、29 ページの 4 行目、2 世代のラットの試験からです。

こちらは、繁殖能に関する影響としましては、親動物の受精率低下が認められております。

堀本先生から御意見をいただいています。腎盂拡張について、農薬抄録に発生頻度の記

載がありませんので、発生頻度と統計処理の結果を記載する必要があるというのがまず 1 点目。

2 点目としまして、児の離乳時の生存率の低下について、出生児の死因に関する考察が必要という御意見です。そのときに腎盂拡張が増加していることとの関連についても考察しておく必要があるという御意見です。

3 つ目といたしまして、こちらはコメントということですが、死亡例が各群 3 例認められていて、投与によるものでないという記載しかなく、具体的な理由がよくわからない状況です。この点について、本来であれば死亡例と検体投与との関連について明確にする必要があるという御意見です。

続きまして 31 ページになります。ラットの発生毒性試験です。こちらは、やはり堀本先生から御意見をいただいています、腎盂拡張が対照群に比べて増加していて、用量によっては有意差がついているものもあるのですが、用量相関性がないという理由で検体投与による変化ではないと判断されています。一方で、先ほどの繁殖試験ですが、20 ppm 以上の群で腎盂拡張の有意な増加が認められているということがありますので、この点を勘案して考察が必要という御意見がまず 1 点目です。

2 点目といたしまして、骨化遅延についてです。抄録では 40 mg/kg 以上を影響としていますが、有意差がつくのがその上の 200 mg/kg 以上ということで、ここは確認が必要という御意見です。

したがって、この御意見の中の 1 番目の腎盂拡張について確認が必要という状況ということで、催奇形性の判断については網かけで、要確認ということかと思うのですが、そういった御指摘をいただいているところです。

31 ページの 12 行目からですが、ウサギの試験です。こちらは御修正いただきまして、肋骨末端部肥大については骨格変異ということで追記いただいています。催奇形性は認められなかったという記載とさせていただいております。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

まず最初に、堀本先生のほうから、腎盂拡張増加について統計処理をお願いしたいということですね。それと、2 番目のほうも同じように、腎盂拡張増加について、出生児の死因との関係、こういうものについて考察しなさいということなのですが、コメントをお願いします。

○ 堀本専門委員

腎盂拡張については、抄録の毒-76、77 の表になるのです。このところで、F₁ の出生児については F_{1b} のほうで腎盂拡張が増加していると。病理組織学的検査は F_{1b} しか実施していないと思いますけれども、20 ppm 以上で出ているというところ。それから、F₂ でいきますと、病理組織学的検査で 20 ppm 以上で腎盂拡張の増加という、こっちは雄、

雌で分けた形で書いてあって、F_{1a}、F_{1b} という形で書いていないのですね。報告書で当たっていくと拾うことはできるので、頻度がどのぐらいかというところ、5 ppm でどのぐらいでということも含めてきちっと示して評価したほうが良いと思います。本当に統一性があるのかなのかということのもよくわからない部分があって、こうやって（数値ではなく言葉で）書いてあると安易に、20 ppm 以上が腎盂拡張の増加を示したかというふうに判断しやすいのですが、実際もう少し数値を当たってみないといけないのではないかと考えています。実際見ると、F_{1a} の対照群なんかでも、腎盂拡張の例数が非常に高い数値が出ていたりするんですね。だから、本当に再現性という意味でも、もう少しきちっと評価したほうがいいかなと感じています。

○ 上路座長

ここは統計処理をなささいというのが要件に入っていたのですでしたか。

○ 堀本専門委員

基本的には、増えていないという気はするのですけれども、この場合、統計処理をしていないような感じもするのですね。実数値だけで見て判断している感じが多いので。

○ 上路座長

はい。では、それは申請者のほうへ要求すると。

○ 堀部課長補佐

その際の統計手法、留意点はありますか。

○ 堀本専門委員

お任せします。

○ 堀部課長補佐

群間検定ができればいいですか。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

それと、2 番目のところ。

○ 堀本専門委員

2 番目の離乳時の生存率のほうが引っかかりはしているのですが。毒-76 の F₁ のほうは有意差はついていないのですが、離乳時生存率というところを見ていただくと、20 ppm は F_{1a} 児のほうで少し低いのです。100 ppm は 77、76、73、80%というふうに出ていて有意差がないという形なのですが、70%というのは、4 日後以降の離乳時の生存率からいくと、むしろ非常に低いですね。ほとんどの場合、ここに書いてあるように 90 何%とか、90%前後になるはずなのですが、F₂ になるとこれがもっと悪くて、50%を切る生存率になっているのですね。毒-77 のほうを見ていただきたいのですが、F_{1a} のほうが 100 ppm 群だと 50%を切る。でも F_{1b} のほうになると 100%というふうになって、a と b の出生児のデータに非常にばらつきが大きい。

4 日後以降離乳までの間に死ぬというのは、普通であればそんなに死ぬことはないのですね、4 日以降の出生児が。そうすると、やはりこれは要因を明確にする必要があるのではないかと。

○ 上路座長

検体投与の影響と言えるのかどうか。

○ 堀本専門委員

も含めてですね。F_{2b} はほとんど死んでいないので。

○ 上路座長

A と B で全然違うのですね。

○ 堀部課長補佐

先生御指摘のように、親の授乳率との関係が結構想定されるのでしょうか。

○ 堀本専門委員

というか、当然授乳率に反映されてしまうのですね。ですからこのへんの関連も含めて。多分、報告書を見ると死亡例の剖検もしているようなので。

○ 堀部課長補佐

授乳率も、A だけが低くて B はそんなに悪くないという感じで、剖検しているとする、胃の内容物が見えていれば、お乳の跡があるかどうかとか、そういうのもわかるというような理解でよろしいですか。

○ 堀本専門委員

いいと思います。基本的には、腎盂拡張が生きていた出生児で増えているのに死んでいる出生児では出なかったら、別の原因だということになるでしょう。そのへんが関連しているのかしていないのか明確にしておかないとまずいと思います。

○ 上路座長

あと、福井先生、ラットの 2 世代繁殖の、今の堀本先生の御指摘も含めて何かコメントありますか。

○ 福井専門委員

特にないのですけれども、死因についてわからないので、どう判断していいのか、何らかの検討が必要だと思います。

○ 上路座長

堀本先生のほうは、死亡例のところは回答は期待できないので、コメントだけにしますという御意見なんですけれども。

○ 堀本専門委員

これは P 世代も F₁ 世代も親世代のところの死亡例の表を見ていただきたいのですが、一番上から 3 つ目のカラム、死亡動物数が各群 1 例ないし 2 例死亡しているのですね。

○ 上路座長

対照群でも出ているのですね。

○ 堀本専門委員

ですから問題は、ここに書いてあるように、普通はほとんど出ない。出ても 1 試験に数母体出れば、ぐらいなのですが、各群均等に死亡すること自体が、試験自体のクオリティーに関して非常に心配するところがあるのですけれども、多分それを言ってもわからないので、ただ、こんなに死亡しているところをきちっと。

○ 上路座長

そこも一緒に。

○ 堀本専門委員

こちら側としては気にしているのだけれども、この試験自体のクオリティーの部分に関して。出生児のデータを見てもそうですし、きちっとした一貫したデータがとれていないところがあるので。ただ、それを言っても仕方がない部分があるのでということです。

○ 上路座長

一方はこちらの気持ちだけでも伝えておきますか。こういう感想を持ちましたと。

○ 堀本専門委員

催奇形性の死亡例のほうを事務局が確認していますよね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 堀本専門委員

そっちを心配するよりも、こっちの試験の死亡例のほうがむしろ私としては気になったということです。

○ 上路座長

それと、31 ページのラットのほうも同じような考え方ですね、ここの考察の要求は。

○ 堀本専門委員

そうですね。発生毒性のほうの腎盂拡張に関しましては、単独で評価する場合にはこういう判断でいいと思うのですが、繁殖試験と発生毒性試験で横並びに見たとき、同じ腎盂拡張がどちらの試験でも結果的に増えているようなデータが出ているときに、本当に関連があるのかないのかというところを通した形で判断する必要があると思いまして、こういうコメントを出させていただきました。

○ 上路座長

それと、骨化遅延のところ。

○ 堀本専門委員

これは、毒-81 の化骨遅延という表のところ、真ん中あたりのカラムですが、200 mg/kg 群は有意差がついているのですが、40 mg/kg 群のところに関しては、このデータからでは化骨遅延がわからないので、ほかの骨のところに出るのかどうかというところ。抄録の本文には 40 mg/kg 以上の群で化骨遅延という形で書かれているのですが、この表との整合がとれていないので確認が必要かなと思います。

○ 上路座長

はい。そこは確認してもらえば、本文と表が合っていないという意味で。

○ 堀部課長補佐

そうすると、その答えによっては、31 ページの 5 行目の骨化遅延の記載のドーズが 1 ドーズ上がる可能性があるということですよね。5 行目の後半、「胎児で骨化遅延」というところは、200 に上がる可能性がありますよね。

○ 堀本専門委員

はい。ですから、40 以上の場合はここの部分は削除されるということになります。

○ 上路座長

40 ではなくて 200 になる可能性もあるということです。

○ 堀本専門委員

骨格変異の増加とか低体重というのは、40 以上。

○ 堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございます。その場合に、200 で骨化遅延が起きたということは、この文章には要らないですか。

○ 堀本専門委員

いいです。40 以上の変化で。

○ 上路座長

それと、私はよくわからないのは、催奇形性は認められなかったと書いてある、ここはどういうことに。

○ 堀本専門委員

ここは回答待ちということになると思うのです。トータルで見たときに、この検体として催奇形性があるのかないのかというところがどういうふうになるかということです。毒-81 の表を見ていただきたいのですが、腎盂拡張が対照群は 3/165 例、8 mg/kg が 13/176 例で、40 mg/kg が 9/152 例、200 mg/kg は 9/178 例という形で、パーセントにしますと 1.8%、7.4%、5.9%、5.1%というふうな形になるのですが、本来これであれば、例えば腹でどういうふうな出方で出るかとか、そういう点も含めて考察し、ないならない、偶発的な変異だという部分。本来であれば、背景データがどのぐらい出るからこの範囲内だとかいうふうになるというところの評価も本当は入ればいいのかもしれませんが、多分難しいと思うので。

○ 堀部課長補佐

これは抄録を作った人が腎盂拡張の変異というふうに分けてきているので、そこがあるのだと思うのですが、本来は腎盂拡張というのは変異に分類すべきものでしょうか。そもそも論かもしれません。

○ 堀本専門委員

難しいと思います。骨の場合は変異と、異常という形ではっきり分けて分類するのです

けれども、内臓の場合はそれぞれ分かれている部分が、統一されていないところがあります。特に気になっているのは、普通は胎児の場合だと、一時的な遅延でちょっとあいていて、離乳時の発育が遅れているか、あってという、それである程度キャッチアップしますよというような部分が、離乳時の段階でも非常に増えているというところに関しては、むしろこの時点ではないけれども、離乳の時点では増えてくるということになるというような判断になってしまいます。ここでないということは、そういうふうな判断になってしまいますから、繁殖試験と、出生児の所見と胎児の所見をトータルで考えたときに、出生児にどういう影響、腎臓に関しての発育というところを、本来通した形で判断しないといけなくなってしまうので、どちらも偶発的に何もないというのであれば、それはそれでいいのでしょうけれども、どちらかに何かがある、両方あるのかというところだと思います。

○ 上路座長

それと、この奇形のところ、水頭症とか脳ヘルニアとか書いてありますよね。これは毒性影響ですか。

○ 堀本専門委員

いや、これは恐らく、低用量で偶発的に自然発生的なものと判断して。

○ 上路座長

自然発生的にあり得るのですか。

○ 堀本専門委員

はい、あります。ただ、水腎症は腎盂拡張のひどいものという形になれば、腎臓への何らかの影響ということも考えられるのですが、それはわかりません。

○ 福井専門委員

確認なのですが、腎盂拡張の増加が肉眼的病理検査と病理組織学的検査、両方に入っていますよね。何でこれを2つに分けているのでしょうか。

○ 堀本専門委員

報告書を見ると、出生児何例かは病理組織をつくっているのですね。病理組織学的に判断している所見が別にあるのですね。ですから、F₁のほうだと、肉眼的所見は腎盂拡張が100 ppmしか出ていないのですが、病理組織学的な判断をすると20も出ていますよという形で、病理組織学的には20 ppm以上増加という形で表にはなっているということです。ただ、軽度なものをどういう判断でとっているかわからないのですが。

○ 堀部課長補佐

今、肉眼所見の話が出たので、事務局のチェックミスで恐縮ですが、繁殖の試験、30ページの表21の中に幾つか肉眼の所見が入ってしまっているのですが、これらを残しておくべきかどうかという点について、これはもしかしたら病理の先生方かもしれませんが、ほかの所見の出方との関連で、例えば親:P、児:F₁の親動物、100 ppmの胃の粘膜の暗病巣ですとか肺の斑点、それから親動物F₁、F₂の雌の胃の粘膜の暗病巣、これも同じですね。それから児動物の肺の腫瘍、これら肉眼の所見になるので、普段だと

これ、そういえばとっていないなと思ったので、この剤の特徴と関連して、あえてとっておくべき肉眼的な所見があるかどうか御検討を。今ごろになって言い出してすみません。

○ 上路座長

普通はとらないのですね。

○ 堀部課長補佐

肉眼の所見は書いていないことが多いです。

情報は抄録の毒－76、77 ページです。

○ 上路座長

堀本先生、どうですか。ここを残しておく必要は。

○ 堀本専門委員

私は切ってもいいのではないかと思います。はっきりわからない。所見としてとられているだけで、肉眼的な所見として、ここで特筆しなければいけないというようなものではないと思います。

○ 上路座長

ほかの死亡例とかいろいろなことを考える上でも、それほど参考になるものではないと。ということで、これは外してください。お願いします。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 上路座長

それで発生毒性が全部終わったと。

それでは、13 番の遺伝毒性のほうをお願いします。

○ 横山評価専門官

31 ページの 22 行目からになります。

まず、原体ですけれども、結果は表 22 のとおりで、全て陰性の結果となっております。また、小核試験につきましては、末梢血塗抹標本を使用したということが確認できましたので、修正させていただいております。

32 ページの下のほうになりますが、表 23 ですけれども、動物、植物土壌由来の代謝物 B と E について試験が実施されておまして、結果としましては、全て陰性という結果となっております。

以上です。

○ 上路座長

若栗先生、お願いします。

○ 若栗専門委員

今、事務局のほうから御紹介いただきましたように、原体に関しまして、遺伝毒性試験は全て陰性となっておりますので、遺伝毒性はないものと考えられたということでございます。

また、代謝物の B と E に関しましても、行われました試験は全て陰性という結果でありました。

以上です。

○ 上路座長

林先生、お願いします。

○ 林専門参考人

ちょっと気に入らないのもあるのですが、結論としてはこれでいいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。いいですか。何か。

○ 堀部課長補佐

「ちょっと気に入らない」が引っかかっただけです。

○ 林専門参考人

これは小核試験に末梢血を使っているのですね。それで 24 時間後で見ているので、ほとんどのものは見られるのですが、ピークは大体 48 時間後ぐらいになるので、どうして 24 時間後でとったのかなというのが気になったというだけでございます。しかし、*in vitro* でも出ていないので、それほど気にすることはないだろうと思います。

○ 上路座長

それでは、34 ページのその他試験のところをお願いします。

○ 横山評価専門官

ラットとマウスの尿中アセト酢酸の測定試験というものが実施されております。こちらは、毒性試験のほうで、尿中ケトン体の試験紙検査で陽性の結果が出たものがあったということで実施されております。

ラット、マウスとも試験紙検査では陽性を示しておりますが、アセト酢酸は検出されず、ケトン体陽性反応は偽陽性反応であったということです。尿中代謝物についての解析では、ベンゾフェナップの *p*-メチルアセトフェノン部分が開裂し、フェニル環が水酸化されたと思われる代謝物の存在が示唆されております。アルカリ分解物のうち試験紙で陽性反応を示す物質を解析したところ、*p*-メチルベンゾイックギ酸が検出されたという結果となっております。

○ 上路座長

こちらへんは、先生方から、コメントは出てきていませんか。

○ 堀部課長補佐

特段コメントはございません。

○ 上路座長

ありがとうございます。何か、ここはよろしいですか。

それでは、全体を通しましてお気づきの点を整理してください。それで、申請者にいろいろなことを聞かなくてはいけないということは重々承知の上なのですが、いろいろ

ろ聞くということを前提にしながらも、食品健康影響評価のところまでいってもいいものかどうかという判断でございます。

それで、動物体内運命、ここのところに関しては、平塚先生の御質問のとおりということになります。それと、植物のところはなくて、あとは環境のところも幾つか質問をさせていただいているということになります。それと……。

○ 堀部課長補佐

毒性に関しては、まず代謝物の急性毒性試験で使用された溶媒の CMC の濃度。それから亜急性は、ラットの試験での雌の肝臓重量の変化に関して傾向がとれるかどうかというデータの確認。それから、慢性毒性のイヌの試験ですけれども、1,000 の用量群に関しての試験プロトコルの確認。発がんの試験関係は全てクリアになりましたので、繁殖の試験での腎盂拡張の統計処理が必要なのと死因との関係の考察。それから腎盂拡張に関しては、発生毒性試験と繁殖試験との両方での総合的な考察とかそのあたり。それから、骨化遅延に関してどこから出たのかの出具合の確認というのが相手方への確認事項だと思います。

○ 上路座長

どうもありがとうございます、整理していただきまして。

それで、今のところをずっと見ていただきますと、いろいろな所見の考察のところですが、私がざっと見る限り、もちろん亜急性毒性で NOAEL がとれていないところはあるのですけれども、もっと長期の、例えばマウスの 90 日のところで無毒性量がとれていない、あるいはラットのほうも無毒性量がとれていないのですけれども、長期のほうでももう少し低濃度のところで NOAEL がとれているという事実もあります。ということになると、今日の今までの検討の結果、食品健康影響評価までいってもいいのではないかと私は判断するのですけれども、先生方の御判断はいかがでしょうか。

よろしいですか。福井先生、堀本先生。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

林先生もよろしいでしょうか。

○ 林専門参考人

はい。

○ 上路座長

相磯先生、よろしいですか。

○ 相磯専門委員

はい、いいです。

○ 上路座長

あと、津田先生もオーケーしていただきますね。

○ 津田専門委員

はい。

○ 上路座長

もちろん、要求事項はちゃんとして出すということにさせていただきます。

○ 堀部課長補佐

1 点、念のための確認は、先ほど、ラットの催奇形性に関して、今のところまだ催奇形性の有無の判断がしづらい状態になっているという状況です。ただ、この催奇形性に関する判断、先ほど腎盂拡張が出ているのが 40 以上ということで、8 よりも上のところで腎盂拡張が出ているということで、8 のところは恐らく何らかの線が引けるのかもしれないのと、それから、繁殖の試験と両方考え合わせたときには、繁殖の NOAEL がもっともっと下のところにあるということから、発生毒性試験の判断が直接 ADI にかかってくるような数字ではないので、催奇形性の有無の判断にかかわらず先に進められるのかどうかというところだけ確認ができればと思っておりました。

○ 上路座長

いずれもラットのほうがずっと低いところで押さえていますね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 上路座長

それでは、健康影響評価のところをお願いします。

○ 横山評価専門官

35 ページをお願いいたします。

まず、ラットを用いた動物体内運命試験の結果では、体内吸収率は少なくとも 40.3% と算出されております。

植物体内運命試験の結果、水稻における放射能の主要成分は未変化のベンゾフェナップで、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、最大残留値は稲わらの 0.30 mg/kg という結果です。

各種毒性試験結果から、ベンゾフェナップ投与による影響は主に体重増加抑制、肝臓、これは重量増加等、及び血液の貧血に認められております。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められておりません。

15 行目に「神経毒性」と記載してしまいましたが、神経毒性の試験が実施されておられませんので、削除させていただきます。

また、17 行目からになります。2 世代繁殖試験においては受精率の低下が認められております。催奇形性については認められなかったと今の記載ですけれども、先ほどの確認事項がございますので、そこを踏まえますと、ここについては記載ぶりが変わる可能性がございます。

18 行目からになります。農産物中の暴露評価対象物質をベンゾフェナップと設定したとさせていただきます。

各試験における無毒性量などは、表 24、評価書で 37 ページ以降になります。こちら、既にいただいた御意見を反映して修正している部分もございますが、イヌにつきましては、38 ページですけれども、NOAEL 15 となっておりますが、これは 1 に先ほどの御議論で変更になります。認められた所見についても修正させていただきます。

この中で確認しますと、ラットの 90 日の亜急性毒性試験とマウスの 90 日の亜急性毒性試験で NOAEL が得られておりません。35 ページに戻っていただきますと、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験において無毒性量が設定できなかったが、より長期の試験であるラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験でより低い用量まで試験が行われており、無毒性量が得られております。マウスでも同様に、長期のほうでより低い用量まで試験が行われており、無毒性量が得られております。

これらを踏まえまして、32 行目になりますが、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性の併合試験の 0.203 mg/kg 体重/日となりますので、これを 100 で除して 0.002 という値が ADI になるというふうに記載させていただいております。

また、海外の状況ですが、豪州の評価結果がございまして、これも 37 ページから御覧いただいたほうがよろしいかと思いますが、オーストラリアのほうでは、繁殖の試験を一番小さい NOAEL として 0.4 mg/kg を採用しております。これは 37 ページのラットの 2 年間の慢性毒性/発がん性試験をごらんいただければと思いますけれども、日本の評価結果では 0.203 という NOAEL をとっておりますが、豪州のほうでは 2 という NOAEL となっております、この関係でより小さい 2 世代繁殖試験の 0.4 をとっているということかと考えられます。

以上になります。御検討をお願いいたします。

○ 上路座長

ありがとうございました。

今、見ていただきましたとおりなのですが、結局、最終的にラットの慢性毒性/発がん性試験のデータを使うということになるかと思います。何か御異存ありますでしょうか。いいですか。

それでは、ADI の根拠として、慢性毒性/発がん性併合試験、ラットで 2 年間の試験で、0.203 という無毒性量を安全係数 100 で除して 0.002 という値に、この部会としては決定させていただきたいということになります。

あと、申請者に対する要求事項をたくさん出していますけれども、これの扱い方、出してから、出した先生方の中だけで終わるのか、あるいはもう一度部会で、修正をいただいたものをもとに見直すのか、そこのところはどうでしょうか。メールだけで終わらせるのか、いろいろ手があるかと思いますが、堀本先生の答えが来てどうしようかといったときに、みんなで見てくれというのか、御自分で、福井先生と御判断いただいて、いいという判断を出していただけるのか、あるいは毒性のほうもありましたけれども、津

田先生の質問は津田先生個人で結論を出してしまうということで、よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

例えばですけれども、一般毒性の質問に関しては一般毒性の先生方に御覧いただくとか、繁殖の部分は繁殖の先生方に御覧いただいて、御検討いただき、評価書の修正案も含めて御覧いただいた上で、もしほかのジャンルの先生も含めてコンセンサスが必要な中身があれば、そのときお申し出をいただければ部会に乗せるという形のほうが。今、回答が想定できない中では先生方も判断にお困りだと思いますので、どのような取り扱いにするかについて、回答案を御覧いただくときに先生方から御指示をいただければ、事務局のほうでその御指示を取りまとめさせていただいて、部会にもう一回かける必要がありますとか、このまま幹事会で大丈夫ですというようなことを御報告できればと思いますので、そこは回答待ちという形でいかがでしょうか。

○ 上路座長

はい。

○ 堀部課長補佐

それと、さっき私、申し上げていた要求事項の中で 1 つ忘れていたのが水稻の穀粒の分析をやったかどうか、言い忘れたところがありましたので、議事録に残す観点から申し上げておきます。すみません。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでよろしいですか。

では、そういう扱いをしてくださって、要求事項をまとめてください。

ということで、今日はこれでおしまいですけれども、事務局のほうからお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

あとは、開催日程のみになると思うのですけれども、よろしいでしょうか。

次回の開催日程でございますが、本部会は 2 月はお休みです。次回の開催は 3 月 6 日水曜日でございます。それから、幹事会ですけれども、その直前で恐縮ですが、次回の幹事会は 2 月 28 日の木曜日を予定しております。また剤等に関しましては御連絡を差し上げます。どうぞよろしくお願いいたします。

事務局からは以上です。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。