

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第三部会 第29回会合議事録

1. 日時 平成25年9月27日(金) 14:00~17:15

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(キャプタン)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)

三枝座長、納屋副座長、浅野専門委員、小野専門委員、佐々木専門委員、
八田専門委員、増村専門委員

(食品安全委員会委員)

佐藤委員、山添委員、三森委員

(事務局)

姫田局長、磯部課長、前田上席評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
磯技術参与、南係長、丸野専門職、齋藤係長、大田係員

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 キャプタン農薬評価書(案)(非公表)

資料3 論点整理ペーパー(非公開)

机上配布資料1 ホルペット農薬評価書(案)(非公表)

机上配布資料2 ホルペット、キャプタンに関する参考資料

参考資料1 日本における農薬等の急性参照用量設定の基本的考え方

6. 議事内容

○ 横山課長補佐

定刻となりましたので、ただ今から第29回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

なお、内閣府においては5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほど、よろしくお願いいたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方7名に御出席いただいております。食品安

全委員会からは3名の委員が出席しております。

それでは、以後の進行を三枝座長にお願いしたいと思います。

○ 三枝座長

それでは、第三部会の審議に入りたいと思いますけれども、本日はキャプタンの食品健康影響評価について御議論いただきたいと思います。それで、開催通知でも御連絡申し上げましたけれども、本会はクローズドの会ですので、よろしくお願ひします。

それでは、資料の確認をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほかに、資料1として農薬専門調査会での審議状況一覧、資料2としてキャプタンの農薬評価書(案)、資料3として論点整理ペーパー。机上配布資料1といたしまして、今日御議論いただきますキャプタンと非常に構造が似ておりますホルペットについて、去年、この第三部会で御評価いただいた際の評価書をつけさせていただいております。また、机上配布資料2といたしましては、三枝先生のほうでキャプタンとホルペットについての情報についてまとめていただいた資料をいただきましたので、それをお配りさせていただいております。また、机上配布資料3と4につきましては、キャプタンの代謝に関する文献を配布させていただきました。机上配布資料5につきましては、キャプタンとホルペットの遺伝毒性関係の総説、レビューの文献を配布させていただきました。また、参考資料1といたしまして、日本における農薬等の急性参照用量設定の基本的考え方ということで、今日、小野先生に御説明いただくことを予定させていただいておりますが、これに関する資料をお配りさせていただいております。

また、この急性参照用量についての関連の資料、食品衛生学雑誌の資料と、*The Journal of Toxicological Sciences*の資料について、机上に置かせていただいております。

資料については以上になります。不足等ございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○ 三枝座長

先生方、資料はよろしいでしょうか。

それでは、続きまして事務局から、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○ 横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について、御報告いたします。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日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の先生はいらっしゃいませんでした。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、キャプタンの食品健康影響評価について入りたいと思うのですが、実は今日、小野先生のほうから、日本における農薬等の急性参照用量設定の基本的考え方ということで、後ほど説明していただく予定でしたが、審議が長引くおそれもありますので、小野先生、申しわけありませんけれども、先にやっていただきたいと思います。よろしくお願いたします。

○ 横山課長補佐

少しだけ説明させてください。

急性参照用量に関する研究について、昨年度まで実施していただいております、吉田先生に、9月11日の農薬専門調査会の幹事会で、その内容を御報告いただいたところでございます。今後につきましては、事務局でガイダンス案を取りまとめることとなっております。ガイダンス案を取りまとめた後、各部会で評価の際に急性参照用量を御検討いただくこととなります。ガイダンス案については、後日御検討いただくこととなりますが、今日は、先生方の研究成果につきまして、各部会でも一度御説明をいただくことになりまして、共同研究者の小野先生に御説明いただくこととなりました。どうぞよろしくお願いたします。

○ 小野専門委員

それでは、僭越ながら、先ほど事務局から説明いただきましたように、食品安全委員会のほうの研究費いただきまして、衛研の病理部の吉田先生をリーダーとして、急性参照量の基本的考え方について研究を行わせていただきましたので、その内容について御説明させていただきます。

今日はちょっと時間が多分、キャプタンで時間がかかって、説明の時間がないのかなと思っていたので、あまりたくさん話を用意していませんけれども、スライド自体は30枚ほど、これ、吉田先生に準備していただいたものですが、ありますが、全てを説明してしまうと多分キャプタンの議論をする時間がなくなってしまいますので、要点のみ説明させていただきます。

内容としましては、急性参照量の必要性について、それから、研究の中身として、我々食品安全委員会のほうでADI設定がされているものについて、評価書をもとにARfD、急性参照用量設定のシミュレーションを行いましたので、その結果と最終的な結論について、お話しさせていただきます。

まず最初に、急性参照用量とは何か、それは何で必要なのかという話ですが、通常、残留農薬の測定を行うときには、コンポジットのサンプルで測定を行いますけれども、そこで、そこに含まれているユニットの残留農薬濃度は一定でない。そうすると、どう

しても基準値を超えるユニットが出荷されている可能性もある。その場合には、ヒトがいわゆる基準値を超える残留農薬濃度の食品を摂取している可能性が普遍的に存在すると言われています。こういったことがあっても一時的な摂取なので、ADI でそれに対してリスク評価をするのはあまり科学的ではない。もう非常に短期的な影響ですね。

その一方で、これは厚生労働省のホームページですけれども、この赤字でつけたところは残留農薬が基準値をオーバーして回収に至っているものですが、日々、こうやって回収されているものもあると。これらも、たまたま濃度の高いサンプルを測定している可能性もなきにしもあらずです。

そのような観点から、日本ではこれまで ADI しか設定をしていませんが、先ほども説明したように、この ADI で、事故的に暴露を受けたとか、たまたま出荷されてしまったものを一時的に摂取した場合の健康影響の評価をするのは妥当ではないだろうと。それに対して欧米では、やはり同じような考え方から、ADI とは別に急性参照用量というのを設定しております。JMPR だとか EPA だとか、ドイツとかオーストラリアなどでも設定しています。

この急性参照用量とは、消費者が 24 時間以内に摂取しても健康へのリスクがない量、動物試験であれば単回暴露で何も起きない量というふうに考えられます。

この急性参照用量の設定は日本でも必要ではないかと我々は考えて、研究を行わせていただきました。これは研究班で、研究計画としては、農薬における参照用量設定のシミュレーションで、具体的に、現在農薬の登録申請で提出されている資料から急性参照用量の設定は可能であるかというシミュレーションを行う。それから、実際に幾つかの化合物の単回試験を実施して、最終的にガイダンス案、考え方の案を取りまとめさせていただいております。

まず最初にシミュレーションについて。Journal of Toxicological Science のペーパーが細かい結果ですので、ここでは飛ばしながら説明しますので、詳細はそちらを御覧いただければと思います。

シミュレーションの方法としましては、食品安全委員会のホームページから ADI の設定がされた 197 農薬の評価書をダウンロードしてきて、その評価書、それから、農薬抄録が手に入るものであれば農薬抄録のほうも参照して、もともと JMPR で急性参照用量の設定に使っているこの論文、このペーパーの手法を参考として設定してみたと。

その結果として、その論文の中で、急性期の毒性がほとんどないような物質については「Not necessary」、必要なしというふうに設定をすることになっていますが、そういった物質が 61 個。これは物質の数ですね。それから、農薬抄録や評価書にある試験の内容からは、ちょっと設定が難しいと我々が考えたものが 12 個ほどありました。それ以外については設定が可能であった。設定の基準となった試験としては、ここに挙げるような試験ですね。ラットの急性神経毒性試験だとか、それ以外は生殖発生が多かったというのが結果です。

それから、こちらは試験の種類ではなくて、どのような結果から設定が可能であったかというものを示したもので、一番多いのはコリンエステラーゼの阻害。これは急性期でも起きますので、それが起きていれば急性参照用量設定の根拠とし、それから、急性期の試験で評価されている項目は、血液生化学とかは評価されていませんので、結局のところ、一般状態だとか体重だとか、そのへんから、これは急性期で起きるだろうというもので設定されたものがこれぐらい。それからあと、先ほど言ったように、生殖発生絡みの変化は、ウインドがありますので、単回でも起きる可能性があるという判定をして、そういった観点から生殖発生、母動物への影響もしくは胎児・子どもへの影響から設定されたものがこれぐらいというふうになりました。これは我々のシミュレーションの結果ですので、もう一回再評価をすれば多少変わってくると思います。

こちらは、**JMPR** で実際に急性参照用量が設定されている 42 剤の結果。どういった項目、どういった試験セットから設定されているかというのをまとめたものですが、おおよそ、やはり急性期について影響が見られるラットの急性神経毒性試験、もしくは生殖発生というのが多いと。それから、食品安全委員会と多少違うのは、**JMPR** では、ヒトのデータがある場合にはそれを根拠にしますので、それから設定されているものも多少あるといった感じで、おおよそのパターンとしては我々のシミュレーションと変わらないと考えています。

それから、せっかく設定してみたので、では、急性参照用量と **ADI** がどれくらい違うものかというのを、農薬の、これは構造別にちょっと分けてみた。そうすると急性参照用量が、一応構造別に分けていて、この中身は平均値になってしまっているのですが、アミド系の除草剤だったら必ずしも急性参照用量が高いというわけではないのですけれども、大ざっぱに見て高いと。このへん、やはりカーバメートとかネオニコだとか、このへんになってくるとちょっと、有機リンが最も急性参照用量が低くなりますけれども、このへんだと急性参照用量が低いという結果は得られました。

それよりも重要なのは、急性参照用量と **ADI** の比を見たときに、比が大きいものというのは、要するに、**ADI** を超える量を多少摂取しても急性期の影響はないと考えられますけれども、比が小さいもの、**ADI** が高くても急性参照用量も同じぐらいだ、もしくは、このへんだと急性参照用量も **ADI** も両方低いのですけれども、比が小さいものは **ADI** をちょっと超える量を摂取した場合でもやはり危険だろうと。逆に比が大きいものは、**ADI** を超えるものを急性期にちょっと摂取しただけであればそんなに問題ないだろうといった評価が、両方の値が求められていれば、そういった評価ができると考えられます。

こちらは同じように、先ほどは構造別でしたけれども、こちらは作用別に分けてみたやつ。ですが、有機リン系だとかコリンエステラーゼ阻害のところは、やはりこのへん、特異的に反応するような作用の場合には、急性参照用量と **ADI** の比が小さくなるということになります。

この研究班の中では、先ほど言いましたように、単回投与の試験もちょっと実施して、

役に立つか検証しました。というのは、今回参考にした論文のほうには、急性参照用量を設定するために特別にデザインされた単回投与試験は役に立つだろうといった書きぶりで記載されていて、本当にそれが必要なかどうかというのを多少やってみた。投与した物質としては、ここにあるようなもの。

ここはちょっと僕は余り詳しくそれぞれ説明できないですけれども、結果だけ言いますと、メトヘモグロビンだとかハイツ小体があらわれた場合には急性参照用量設定の根拠になると。必ずしも必要ではないですけれども、単回の試験を、もしかしてやるのであれば、血液生化学、血液学的検査などをすると、より正確な値がとれるのではないかと。もしくは、妊娠期の固有の急性影響を考慮するための試験というのも有用ではないかと。

それから、これは必ずしも急性毒性の話に限らないと思いますけれども、溶媒による影響というのはやはり注意する必要があるだろうと。これは長期の試験であっても、溶媒が変わってくれば毒性値が変わってきますので、そのへんは、この急性参照用量の問題だけではなくて、注意する必要があるだろうと私は考えています。

単回投与の試験は、やればそれは有用なのですけれども、我々のシミュレーションの結果からすると、大部分の農薬については、現在提出されている試験セットで急性参照用量の設定ができるというのが我々の結論であって、「問題点はあるものの」と書いてありますけれども、設定は可能であると考えていて、もしも今後、急性参照用量というのを設定していくようになって、例えば、より正確な急性参照用量を求めたほうがメリットがあるという話になってくれば、そのための試験というのを申請者が独自でやってきてもいいのではないかと。ただ、わざわざやってこいと言う必要まではないのではないかと僕は考えています。

こういった結果をもとに、急性参照用量の基本的な考え方というのをまとめさせていただいています。こちらも、具体的な内容については、食品衛生学雑誌のほうに記載されていますので、そちらを御参照いただきたいのですけれども。

原則としては、24 時間経口摂取に対する急性影響指標と。どうしても単回投与の試験というのは LD₅₀ を求める試験しか通常されていないので、急性神経毒性の試験はありますけれども、あまりこのための試験がされているわけではないので、反復投与の試験セットであっても、1 回目の初日の投与のところで症状観察などがしっかりされていれば、それは急性期に起きる可能性があるというふうにして判断することは可能です。

それから、この剤には設定して、この剤には設定しないという話ではなくて、全ての剤に対して評価をして、急性期の影響、急性影響は非常に少ない、ないと判断される場合には「必要なし」という設定、設定というか、「必要なし」という判定をするということがよいのではないかと。

それから、単回投与で発現する毒性のみから設定。

「必要なし」というのはカットオフ値ですね。カットオフ値の設定として、一応、我々の考え方の案では、500 mg/kg よりも高い値になるのであれば、それは「必要なし」と

すべきであると。

それから、全てのヒトを対象とする。基本的にですね。

それから、急性参照用量の設定ではありますけれども、急性期の試験だけを見るのではなくて、全ての試験のデータを見るべきだろうと。

特に発達期や臨界期の暴露による悪影響について注意する。

安全係数のとり方に関しては ADI と同等でよいだろうと。

ヒトのデータの重視というふうに書きましたけれども、もし利用可能であれば、それは重視したほうがよいのではないかと考えています。

注意すべき点として、毒性のプロファイルを考慮した設定をするべきである。

発生毒性試験の場合に注意する点として、ここにずらずらずらと書いてありますけれども、発生毒性の専門の先生方に見れば当たり前のことだと思うのですけれども、こういった点が注意すべき点であろうと。

それから、繁殖の試験、薬理の試験に関しても、経口投与でされている場合には、その一般状態など変化していれば急性参照用量の設定根拠となり得る可能性があるので、データ不足に注意しながら、そちらも使えるのではないかと。

それから、一般毒性に関しては、先ほど言ったように、メトヘモグロビンの形成だとか、測定がされていればということになってしまいますけれども、こういった測定がされていれば、そのへんの情報ももとに設定がされるべきだろうと。

エンドポイントとしては、単回投与により惹起され得る変化。Lowest NOAEL が最も低い試験と書いてありますけれども、要するに NOAEL が最も低い試験から設定をする。

それから安全係数は、先ほど言ったように、通常 ADI と同じ。

カットオフ値は 500 とすればいいのではないかと。全ての試験の LOAEL がカットオフ値であるとき、これは NOAEL がカットオフ値以上だったらもう要らないですけれども、LOAEL が全ての試験でカットオフ値以上の場合には、では本当に必要かどうかというのは、よく考えて考慮すべきだろうと。あまり高い値が設定されてあっても、そこまで摂取してもいいですよみたいな話になってしまうと、それは逆効果ですので、そういう場合には、本当に必要かどうかというのを考慮すべきだろうと考えます。

それから、あまりないケースだと思いますけれども、設定してみた急性参照用量が ADI より低い場合、ADI よりも小さい値が急性参照用量になってしまった場合には、ADI を急性参照用量とする。というより、ADI の設定が本当にそれでいいかを再度検証したほうが良いとは思いますが、この場合は。

あと、代謝物の取り扱いに関しては、ADI の設定と同様でよいのではないかと考えています。

ここまでですかね。このような感じでまとめさせていただいて、先ほどの事務局の説明によりますと、食品安全委員会のほうでもその必要性というのを認識していただいたとい

うことで、今後、設定をしていくということになりそうだという話ですので、ぜひ我々の論文も参考にしながら設定をしていただければと思います。

ちょっと駆け足になりましたが、これで終わらせていただきます。

○ 横山課長補佐

小野先生、どうもありがとうございました。

何か御意見、御質問などはございますでしょうか。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

それでは、キャプタンの審議に入りたいと思うのですが、最初に先生方にお諮りしたいのは、長いこと棚上げになっていますホルペットがございまして、このホルペットと、今日審議していただくキャプタンというのは、かなり類似の構造をしております。それともう一つは、同じような毒性を発揮するというので、ホルペットのほうはいろいろ追加の試験成績とか要求しているわけですが、まだ出切っていないことがあります。今日御審議いただくキャプタンについても、いろいろ追加はあるかもしれませんが、最終的にはホルペットとキャプタンと同じような土俵の上で評価したほうがいいと思います。

それで、一つ御提案なのですが、本日は、このキャプタンについて、評価書について議論していただいて、最終的には、一番の問題はマウスの十二指腸の腫瘍と、それから遺伝毒性との絡みだと思えます。そこについては、できればこの部会で審議したことをベースにして、発がんあるいは遺伝毒性のほかの部会に所属する先生の意見も伺いながらある意味応援を得て、総合的に議論したいというふうに私考えるのですが、事務局、それは可能でしょうか。

○ 堀部課長補佐

はい。以前にも毒性で、ある分野で問題になる懸念があるので、その分野の先生を部会にお越しいただいて評価をいただいたというようなケースはございますし、それから、もう既にこちらの部会にも御報告は申し上げていて、まだちょっと資料が整っていないので審議には入れておりませんが、こちらの部会に、発生毒性の懸念のある剤で、発生毒性のエキスパートをできるだけたくさん呼んで審議をするというようなものも既に予定されておりますので、第三部会にそういうふうに先生方をお呼びして会議を組織するというに関しては、事務局としては何ら問題ございません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今申し上げたような経緯がございますので、本日は、キャプタンについて御説明いただきながら、いろいろ確認をしていただいて、最終的な結論には至らないかもしれませんが、最終的な結論を持っていく段階までは御審議いただいて、最終的な評価をするためには、ホルペットとキャプタンと同じ時期にやりたいと思います。

それで、事務局に伺いたいのですけれども、ホルペットの資料とかはいつごろ揃いそうですか。

○ 横山課長補佐

現在回答案の準備中で、もうすぐ正式に提出されると聞いております。その後事務手続きの関係で、農水省、厚労省を通ってきますので、多分 2 か月ぐらいかかるのではないかなというふうに予想しておりますが、そのような状況でございます。

○ 三枝座長

わかりました。それでは、なるべく早いところに目標を置いて整理していただきたいと思っております。

それでは、今申し上げましたけれども、今日は、評価書について質疑をいただいて、最終的な結論は出ませんが、そのベースになるような議論は活発にしていきたいと思っております。よろしく申し上げます。

それでは、南さんのほうから御説明いただけますか。

○ 南係長

それでは、資料 2、お願いいたします。キャプタンの評価書（案）でございます。

まず、審議の経緯ですけれども、4 ページ、お願いいたします。こちら、適用拡大、ポジティブリスト制度関係、また飼料の関係で、2007 年、2009 年、2012 年と評価要請がございまして、また、追加資料の受理等もございまして、本日初めて御審議いただくものでございます。

10 ページ、お願いいたします。評価対象農薬の概要でございます。本剤、殺菌剤でございまして、6 に示しておりますような構造式でございます。構造式からも、先ほどありましたホルペットと非常に似ているものでございます。作用機序でございますけれども、SH 基の阻害により殺菌効果を示すと考えられております。米国、EU 及びオーストラリア等において登録がなされております。

11 ページにいけますが、本剤、今回はポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値の設定、また、農薬取締法に基づく適用拡大、そして、飼料中の残留基準値設定の要請に伴う評価でございます。

それでは 12 ページ、安全性に係る試験の概要を説明させていただきます。

16 行目から、動物体内運命試験でございます。

ラットの 1 本目、18 行目、吸収率ですが、低用量の単回経口投与群の尿中の放射能から、投与後 72 時間における吸収率は少なくとも 81.5%と算出されております。

23 行目から、永田先生からコメントいただいております。13 ページの上へ移動いたしますけれども、薬物動態のパラメータはないのか確認してほしいと。できれば、シクロヘキセン環の標識とトリクロロメチルチオ基の標識、こちらの両方があることが望ましいと。また、この剤は、ホルペットと同様に、チオホスゲン代謝の中間体として生成し、それに伴う変異原性試験で陽性が出ているところが問題となりますと。また、変異原性試

験が非 GLP であること、抄録のデータも曖昧なことも問題であり、毒性の強いチオホスゲンを経過体として生成しますので、本剤の評価には正確な薬物動態パラメータが必要で、すというコメントをいただいております。

この件に関しまして、本日、山添先生から参考となる文献をいただきまして、それが机上に配布しております机上配布資料 3 と 4 というものでございます。永田先生にこちらはまだ御覧いただけていないのですけれども、本日御欠席ということもございまして、この机上配布資料 3、4 も御覧いただきまして、こちらにヒトのデータやラットのパラメータ等に関するデータが記載されておりますので、こちらの情報で十分であるということであれば、こちらから事務局で評価書の中に追記させていただきたいと思っておりますし、やはりこれでも足りないということであれば、さらに追加の要求等をいただきたいと思いますので、とりあえずはこちらを永田先生に御覧いただいて、どのようにしたらよいか、お伺いさせていただきたいと考えております。

13 ページの 2 行目から、分布でございます。投与 7 日後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 1 に示されております。反復投与によっても、それほど蓄積性というのは認められていない状況でございます。

16 行目から、代謝でございます。代謝物は 14 ページの表 2 に記載しておりますけれども、C と D を含めたもの、また、G、B といったものが検出されております。

11 行目、永田先生からは、代謝物 N がどのような機構によって生成するのか、説明を要求しますというコメントをいただいております。

13 行目、排泄でございます。15 ページにいただきまして、投与放射能は主に尿中に排泄されております。単回及び反復投与群では大部分が投与 24 時間で排泄されたことから、反復投与による排泄パターンの違いは認められておりません。

11 行目から、ラットの 2 本目の試験でございます。

三枝先生から、ラットの系統名といえますか、ブリーダー名につきまして、「Simonsen」と記載しておるのですけれども、系統を記載したほうが適切であろうということで、「SD」としたほうがいいのではないかとというようなコメントをいただいております。こちらは「SD」としてよろしいかどうか、後ほど御確認をお願いいたします。

17 行目でございますが、投与 8 日後では、膀胱、腎臓及び肺以外では、1 $\mu\text{g/g}$ 未満でございました。投与放射能は主に尿中に排泄され、排泄パターンは腹腔内投与と経口投与群ではほぼ同様であって、腹腔内投与後の排泄はやや緩慢でございました。投与後 72 時間の尿中では、未変化のキャプタンはいずれも検出されず、N、P、N の一酸化二硫化物誘導体が検出されております。

16 ページ 4 行目に、事務局ボックスということで幾つか記載しておりますけれども、こちら、まず①としまして、例数が少なく、詳細が不明な部分もございまして、ラットの代謝を考慮する上で重要な試験と考えますので、評価資料とすることについて、永田先生から、標識の位置がトリクロロメチルチオ基の炭素であり、このことから、チオホ

スゲンの代謝経路を予測するには重要なデータということで、評価資料にすることについて御同意いただいております。

②と③につきましては、確認中でございます、回答が得られましたので、それに基づいて必要な部分は評価書を適宜修正させていただいております。

13 行目から、血液中における安定性についてでございます。ヒトの全血にキャプタンを 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で添加したところ、キャプタンは速やかに分解され、半減期は 4 秒でございました。残留放射能中には、未変化のキャプタンのほかに分解物 B が検出されております。

17 ページ 1 行目から、血液中における安定性の 2 つ目の試験でございます。こちらは、ヒト及びウサギの血液にキャプタンを添加した試験でございますが、血液中へ添加したキャプタンは速やかに分解され、半減期はヒトで 0.5~0.9 分、ウサギで 0.3 分でございました。

8 行目から 11 行目につきましては、情報が少ないので削除してくださいということで、永田先生から削除いただいております。

また、この試験と次のヒトの試験については参考資料でよいということについて、永田先生から御同意いただいております。

15 行目、ヒトの試験でございます。

まず、経口の試験でございますが、ヒトのボランティアにキャプタンを単回経口投与して、尿中の代謝物 B 及び P が測定されました。その結果、尿中に代謝物 B 及び P が、それぞれ 1~2%、4~9%認められております。

25 行目、永田先生から、この尿中には代謝物 B 及び P の量がラットと比べて極端に低いと。ヒトでは代謝を受けにくいのか、メーカーに代謝経路の考察を要求しますというコメントをいただいております。

18 ページ 1 行目、経皮の試験でございます。ヒトボランティアにキャプタンを塗布した試験でございますが、塗布後 5 日の尿について代謝物 B の測定が実施されましたが、検出されませんでした。

以下の事務局ボックスにつきましては、事前に確認したことにつきまして記載しております。

19 ページ 1 行目、ヤギの試験でございます。ヤギに経口投与した結果でございますが、最終的投与 4 時間後におきまして、腎臓で最大 2.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ 認められております。投与放射能は主に尿中に排泄され、糞中には未変化のキャプタンが認められております。組織及び乳汁中には、いずれも未変化のキャプタンは認められず、主要成分として代謝物 C 及び D、また B、E、I というものが検出されております。

13 行目から、ヤギの 2 本目でございます。最終投与後 5 日で、約 80%TAR が尿、糞、乳汁中に認められております。回収放射能の 97%TRR は最終投与後 2 日で回収されております。また、組織中び残留放射能はいずれの投与群でも低く、糞、乳汁中では、未変化

のキャプタン及び代謝物 B が主要成分でございました。組織及び尿では、ほとんどが極性成分まで代謝されているということが示されております。

29 行目から、ヤギの 3 本目の試験でございます。最終投与 4 時間後の放射能濃度は、いずれも 1%TAR 未満でございました。20 ページ 4 行目でございますが、最終投与 4 時間後で糞中には 20.5%TAR、尿中には 5.96%TAR、乳汁中には 1.49%TAR 回収されております。尿中の主要代謝物は P でございまして、肝臓、腎臓、乳汁からも P が検出されております。乳汁中の残留放射能は大部分が構成成分に取り込まれていると考えられ、肝臓、腎臓中の残留放射能は、未同定の抱合体の変換、または生体構成成分に取り込まれていると考えられております。

13 行目から、ヤギの 4 本目の試験でございます。最終投与 16 時間後の組織における残留放射能は、いずれも 1%TAR 未満でございました。肝臓、腎臓、脂肪、乳汁及び筋肉中の残留放射能中には同定された代謝物はなく、放射能の糖、有機酸、リン脂質、タンパク質等の生体構成成分への取り込みが認められております。

25 行目から、ニワトリの 1 本目の試験でございますが、肝臓中に代謝物 B、腎臓中に代謝物 P、N、O が存在すると考えられております。また、最終投与後 4 時間で、44.2%TAR が排泄物中より回収されております。

21 ページ 4 行目、事務局ボックスで、この試験につきましては、5.26 mg/kg 体重投与群というも設定されておりましたが、こちらは代謝物同定の試料のため、たたき台へは記載していないことについては永田先生から了解いただいております。

6 行目から、ニワトリの 2 本目の試験でございます。卵黄、卵白、肝臓、筋肉及び脂肪の残留放射能中には未変化のキャプタンは認められず、同定された代謝物は肝臓中に検出された代謝物 P のみで、放射能は、脂肪酸、グリセロール、タンパク質等の生体構成成分へ広く取り込まれていると考えられております。最終投与後 16 時間で、53.9%TAR が排泄物中より回収されております。

22 ページ 3 行目、事務局ボックスでございますが、こちらは、混餌投与と記載することについては永田先生から了解、また、投与量の単位につきましては現在確認中でございます。

5 行目から、ニワトリの 3 本目の試験でございます。結果、代謝物 B が最大で 68.9%TRR、C 及び D の混合物が最大で 26.0%TRR 認められております。最終投与後 4 時間で、67.3%TAR が排泄物中より回収されております。

23 ページ 2 行目、事務局ボックスでございますが、こちら、別の投与群が設定されておりましたが記載していないことにつきましては永田先生から了解というコメントを得ております。また、未変化のキャプタンについて n.d. でよいか、確認したところ、こちら、キャプタンは検出されなかったということでございますので、n.d. のままとさせていただきます。

4 行目から、ニワトリの 4 本目の試験でございます。試験の結果、未変化のキャプタン

は認められず、主要成分は代謝物 B、最大で卵黄中に 73.7%TRR 検出されております。最終投与後 16 時間で 82.8~87.7%TAR が排泄物中より回収されておりました、排泄物中には代謝物 Ct、Dt、B、E、I というものが検出されております。

21 行目からの事務局ボックスにつきましては、混餌投与と記載することについて永田先生から御了解いただいております。また、以下の点について確認中ということがございますけれども、こちら、回答がありまして、抄録のほうも修正されましたので、それに基づいて修正させていただいております。

24 ページ 2 行目から、代謝比較試験、ラットとヤギでございます。

まず、ラットでございますが、投与 8 日後では、測定した全ての臓器・組織の残留放射能濃度は 1 µg/g 未満でございました。投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は、雄で 98.0%、雌で 95.7%であり、投与後 48 時間で 92%が排泄されております。主に尿中に排泄されておりました、尿中には未変化のキャプタンは検出されませんでした。主要成分は代謝物 C 及び B でございました。また、ほかに D、E、F、G、I 及び M が認められており、尿中に検出された代謝物に性差は認められませんでした。

19 行目、ヤギの試験ですが、尿中に検出された代謝物はラットと同様であり、代謝物 C、E、F、G がラットの尿中と同様に認められております。主要代謝物は G でございました。

24 行目から 25 行目につきましては、永田先生から御削除いただいております。

24 ページ 28 行目からの事務局ボックスでございますが、25 ページにいただきたいまして、永田先生からこちら、なぜ pH が異なると代謝量が異なるのか、メーカーに聞いてくださいという要求のコメントが出されております。この違いは主に代謝活性によるものであるということで、文章自体は削除いただいております。

動物代謝、以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。本日は永田先生が御欠席ですけれども、いろいろと追加資料とか、あとは永田先生に御確認いただいた上で修正があると思いますので、事務局、その点をよろしく願いいたします。

では次に、植物体内運命試験に入りたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 南係長

25 ページ 2 行目から、植物体内運命試験でございます。

こちら、植物・環境を通じまして、田村先生から事前にコメントをいただいております。事前のコメントの中で解決したものもございまして、そこはコメントを削除しております。また、事前の田村先生のメールで解決済みであるとか御了解いただいているものもございまして、主に追加の要求でございますとか追記が必要な部分について御説明させていただきます。

まず、3 行目から、トマトとレタスの試験でございます。結果でございますけれども、

残留放射能中の主要成分は未変化のキャプタンで、ほかに B、E、Q というものが検出されておりますが、10%TRR を超えた代謝物は存在しませんでした。非抽出性放射能は、炭水化物、アミノ酸、リグニン等の構成成分へ取り込まれていると考えられております。

18 行目から、トマトとレタスの 2 本目の試験でございますが、こちらでも主要成分は未変化のキャプタンでございます。田村先生から御修文いただいております。代謝物としましては Q というものが最大で 0.3%TRR 検出されております。非抽出性放射能は、炭水化物、アミノ酸、リグニン等の構成成分へ取り込まれていると考えられております。

12 行目から、りんごの試験でございます。18 行目でございますが、果皮及び果肉において、代謝物 B 及び F が 10%TRR を超えて認められております。

27 ページ 6 行目から、りんごとオレンジの試験でございます。13 行目、残留放射能中の主要成分は未変化のキャプタンであり、ほかに代謝物 B、C、D が認められております。10%TRR を超えて認められた代謝物は B でございました。

28 ページ 7 行目、大豆の試験でございます。こちらは、試験の詳細が不明であるため、参考資料としております。結果でございますが、キャプタン製剤で処理した種子と未処理の種子で残留放射能に顕著な差は認められなかったことから、大豆種子の表面を製剤で処理することによって、植物体及び土壌中へはほとんど移行しないということが推測されております。

29 ページ 9 行目から、土壌中運命試験でございます。

まず、好氣的土壌中運命試験の 1 本目でございますが、15 行目、キャプタンの分解は速く、CO₂が投与 1 日後に 46.1%TAR、または 84.5%TAR 認められております。

30 ページ 2 行目から、好氣的土壌中運命試験の 2 本目でございます。8 行目でございますが、キャプタンの好氣的条件下での分解は速く、処理 4 時間後に未変化のキャプタンは 45.1%TAR でございました。推定半減期は 4 時間未満であると考えられております。処理 28 日後に未変化のキャプタンは 0.1%TAR 検出され、CO₂への分解が、処理 3 日後に 58.7%TAR、28 日後に 80.8%TAR 認められております。分解物 S が最大で 1.12%TAR 検出されております。滅菌土壌を用いた条件では、生成した CO₂は、処理 3 日後に 25.9%TAR、28 日後に 39.1%TAR となっております。

19 行目、好氣的土壌中運命試験の 3 本目でございます。23 行目、やはりキャプタンの好氣的条件下での分解は速く、処理 7 日後のキャプタンは 0.94%TAR でございました。CO₂の生成は経時的に増加し、試験期間終了時には 94.2%TAR 認められました。分解物としましては、B、E、F、I、L というものが検出されております。

31 ページ 2 行目から、好氣的/嫌氣的土壌中及び湛水/嫌氣的土壌中運命試験でございます。10 行目でございますが、好氣的/嫌氣的土壌では、処理後 9 か月の CO₂は 9%TAR 以下で、ほかに揮発性分解物は検出されませんでした。湛水/嫌氣的土壌では、キャプタンは処理 7 日後には分解され、検出されなかったということでございます。分解物としては B、L、F、K が、それぞれ最大で 46.4、21.6、36.4、20.8%TAR 認められております。

32 ページ 1 行目、好氣的/嫌氣的土壤中運命試験でございます。結果でございますが、6.1 mg/kg 処理区において、CO₂が 46.1%TAR 認められております。また、4.6 mg/kg 処理区では 85.6%TAR 検出されております。CO₂ のほかに同定された分解物はございませんでした。

15 行目、好氣的/嫌氣的土壤中運命試験でございます。25 行目ですが、キャプタンの好氣的/嫌氣的条件下での分解は速く、主要分解物である CO₂ は、嫌氣的条件に変換後 3 日では 34.7%TAR、試験終了後まで最大 132%TAR ございました。試験終了時にキャプタンは 0.08%TAR 検出され、ほかに水溶性の分解物 S が最大で 6.32%TAR 認められております。嫌氣条件変換後 0~7 日の値から算出した推定半減期は 0.91 日ございました。

33 ページ 3 行目から、土壤吸着試験でございます。こちらは、振とう後の残存率の変化量が 10%以上であり、吸着等温係数 K は得られなかったということでございます。

10 行目、田村先生からのコメントでございますが、こちらは EFSA の評価書の中に関連する情報が記載されておまして、記載したほうがいいのではないかというコメントをいただいております。こちらは、まだ現在記載しておりませんが、参考資料として評価書に記載させていただきたいと思っております。

12 行目から、水中運命試験でございます。

13 行目、加水分解試験ですが、pH5、7、9 でのキャプタンの推定半減期は、それぞれ 11.7 時間、4.7 時間、8.1 分ございました。

34 ページ 1 行目から、水中光分解試験、2 行目、蒸留水及び自然水を用いた試験でございます。結果、キャプタンの分解は速く、半減期は、光照射区の滅菌蒸留水及び滅菌自然水で、それぞれ 12.7 及び 1.8 日ございました。暗所対照区でも 13.0 及び 1.6 日という結果が得られております。

12 行目、緩衝液を用いた試験ですが、キャプタンの分解は光照射区と暗所対照区と同様でございます。推定半減期は約 10 時間ございました。

21 行目から、土壤残留試験でございます。結果は表 14 に示させていただきます。

35 ページ 3 行目、作物等残留試験でございます。

4 行目から作物残留試験ですが、キャプタンの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫されたりんご（果実）の 9.66 mg/kg ございました。

12 行目から畜産物残留試験でございますが、去勢牛を使った試験では、キャプタンはいずれの組織からも検出されず、代謝物 B の最大残留値は、1,200 ppm 投与群の投与 42 日後に肝臓における 14.4 µg/g ございました。

22 行目、泌乳牛を用いた試験では、キャプタンの最大残留値は、腎臓及び筋肉での 0.01 µg/g と僅かでございます。代謝物 B の最大残留値は心臓における 13 µg/g、代謝物 C の最大残留値は腎臓における 0.58 µg/g ございました。

泌乳牛の 2 本目の試験でございますが、36 ページにいただまして、組織中の

最大残留値は、代謝物 B が 0.31 µg/g、代謝物 Ct が 0.27 µg/g、Dt が 0.07 µg/g でした。回復期間後にはいずれの代謝物も検出されませんでした。

10 行目から、ブタ、ブロイラー、採卵鶏を用いた試験でございますが、キャプタンはいずれの投与群においても検出されなかったという結果でございます。

植物・環境、説明は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。田村先生も本日御欠席なので、南さんから御説明ありましたが、ほとんどが回答に対して御了解を得ているということですが、ほかにも追加の資料もあるようですから、それを整えて、田村先生に確認していただきたいと思います。よろしくをお願いします。

それでは、一般薬理以降、お願いいたします。

○ 南係長

36 ページ 18 行目から、一般薬理試験でございます。結果は表 15 に示されております。ICR マウスを用いた試験で自発運動の低下等が認められております。

37 ページ 3 行目から、急性毒性試験でございます。表 16 に結果示しておりますが、LD₅₀ は、ラットを用いた試験で数千 mg/kg 体重と、比較的高い値となっております。

38 ページ 2 行目、高木先生から、吸入試験における LC₅₀ の値から、0.56 mg/L で全例死亡はおかしくないであろうかということで、事務局で確認しましたところ、事務局の誤記でございまして、「全投与群」と記載しておりますけれども、全例死亡は間違いですので、こちら、表の中の「全例死亡」の「全例」を削除させていただければと思います。

4 行目から、キャプタンの代謝物 B を用いた試験でございます。表 17 に結果は記載しておりますが、抄録のデータからは LD₅₀ は 1,470 mg/kg 体重というふうに出ております。

ただ、EFSA におきまして、詳細不明なのですけれども、LD₅₀ が 10,000 以上という結果が記載されておりました。この点につきまして、39 ページの 2 行目から、【事務局より】ボックスでお尋ねさせていただきましたところ、浅野先生、小野先生からは、記載の必要はないのではないかとというふうなコメントをいただいております。三枝先生からは、代謝物 B であるか要確認というコメントをいただいております。こちら、EFSA 資料にはこの 10,000 という数字以外の情報がございませんので、詳細不明ということで、削除でよろしいかどうか、再確認、御検討をお願いいたします。

4 行目から、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。

こちら、文章中、高木先生、浅野先生、三枝先生から御修文いただいております。

結果でございますが、ウサギを用いた眼刺激性試験におきましては、いずれのウサギを用いた試験でも眼に対して刺激性が認められております。モルモット、ヒトを用いた皮膚刺激性試験では、いずれにおきましても刺激性が認められております。

また、皮膚感作性試験につきましては、モルモットでは陽性、こちら、Maximization 法と Draize 法でございます。NZW ウサギを用いた試験では陰性、ヒトでは陽性という

結果が得られております。

急性に関しては以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

吸入毒性については、事務局から御説明ありましたように、「全例」というのを削除すると。

それから、今御説明ありましたけれども、EFSA の 10,000 以上という、これは、小野先生、浅野先生が御指摘のように、出典も詳細も不明なので、削除ということではよろしいでしょうか。

では、これは削除していただきます。よろしくお願ひします。

眼・皮膚に対する刺激性、感作性については特に問題ないと思ひますけれども。

小野先生、何か。

○ 小野専門委員

この Maximization と Draize のつづりが間違っているような気がするのですが、この「Maximi」の後ろの「a」は要らないみたいですね。ドレイズは「Dra」の後ろに「i」と入ると思ひます。

○ 三枝座長

では、スペルを修正してください。

浅野先生、特にないですか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、亜急性毒性に進みたいと思ひます。よろしくお願ひします。

○ 南係長

39 ページ 20 行目から、亜急性毒性試験でございます。

まず、32 または 25 週間亜急性毒性試験（ラット）でございますが、こちらは、供試動物数が少なく、血液生化学的検査が実際されていないことから、参考資料としております。

40 ページでございますが、まず結果から御説明しますと、6 行目から、いずれの投与群においても、10,000 ppm 群の雌雄で体重増加抑制が認められております。

9 行目、【事務局より】のボックスで、こちらは参考資料としてしていること、ただ、ラットを用いた亜急性毒性試験がこの試験のみであること、EFSA におきましては、90 日の亜急性の試験、ラットの試験がなくてもエンドポイントへの影響はないとされ、新たな試験実施の必要はないと述べられております。試験の取り扱いについて御検討くださいとお尋ねさせていただきましたところ、三枝先生、高木先生、小野先生から、いずれも EFSA の見解を支持するという、参考資料として掲載し、追加試験の必要はないと考えます

というコメントをいただいております。

三枝先生からは、「テストガイドラインに沿うためには参考資料で OK ですか?」とコメントいただいておりますが、ガイドライン上は、90 日の亜急性の試験につきましては、げっ歯類 1 種、そして非げっ歯類 1 種となっております。

全般に関することなのですが、本剤につきましては本試験も参考資料となりますし、亜急性の試験が非常に少ないということとなっております。

40 ページ 11 行目、28 日間亜急性毒性試験 (マウス) でございます。

こちら、41 ページにいただきまして、表 20 に結果示しておりますけれども、両方の系統のマウスを用いた試験で、10,000 ppm 以上で体重増加抑制が認められております。

9 行目から、高木先生と小野先生からコメントをいただいております。まず、小野先生のコメントでございますけれども、B6C3F1 の雄では試験最終週において 2,000 ppm 以上でも体重増加抑制が認められておりますということで、実際に、抄録でございますと 174 ページになるのですが、すみません、抄録の 174 ページに、下に表がございまして、確かにこちらの 2,000 ppm の雄におきまして、試験期間 4 週で有意差がついて、こちらは増えているのですね。

○ 小野専門委員

いや、コントロールとの比較ですので、一番上のゼロの 25.7 と比較で減少する。

○ 南係長

こちらは抑制が認められておりますので、この 2,000 mg/kg 体重/日投与群雄についてどのように判断したらよろしいかどうか、御検討をお願いできればと思います。

高木先からは、この試験も血液の検査や血液生化学検査が実施されていないことを記載してくださいとございまして、先ほどのラットの試験は、供試動物数が少ないこともそうなのですが、血液生化学検査等が実施されていないことから、参考資料としております。ですので、本試験についても、こういう血液の検査が実施されていないことをもって参考資料とすべきかどうか、この点につきましても御検討をお願いいたします。

先ほど少し説明しかけたのですが、亜急性の試験が、こちらも参考資料となるかどうかは御議論いただくとしまして、非常にデータが少なくなっております。特にマウスにつきましては、長期で十二指腸への腫瘍が認められておるのですが、短期的に見た場合、中期的に見た場合に、前癌病変、過形成等があるかどうかというデータはあったほうがいいのではないかというふうなコメントも三森先生からいただきまして、今は記載していないのですが、JMPR のほうに 90 日のマウスの試験でございますとか 56 日の試験というのが記載されておりましたので、今後事務局のほうで追記させていただきまして、その内容を御覧いただき、評価資料にするのか参考資料とするのかということについて、改めて御議論をいただければと思っております。

実際の試験の内容につきましては、赤いファイル、海外評価資料を御覧いただきたいと

思うのですけれども、このタブの 6 番、JMPR の 6 番の右上にページ番号があるのですけれども、3 ページの下から、Short term toxicity というのがございまして、こちらにマウスの試験が 2 本掲載されております。この試験では十二指腸に対する影響というものも記載されておりますので、一応こちらのデータを評価書のほうに事務局で追記させていただきまして、その内容を御覧いただいて、評価書に載せるかどうか、参考資料とするかどうか、評価資料として使えるかどうか、御判断いただきたいと思います。

評価書 41 ページ 11 行目から、亜急性毒性試験（畜産動物）について、御説明させていただきます。こちらも詳細が不明であるため参考資料としております。

ウシについては、検体投与による影響は認められておりません。

また、ブタにつきましても、検体投与による影響は認められておりません。三枝先生から、投与期間につきまして御修正いただいております。

42 ページ 1 行目から、21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）でございます。

表 21 に認められた所見記載しておりまして、浅野先生から、皮膚の刺激性に起因した変化を削除いただいております。コメントといたしまして、刺激性に起因した皮膚の変化を本試験での毒性所見ととらなければ表より削除というコメントをいただいております。

三枝先生からは、本文中につきまして、一般毒性の無毒性量と刺激性に対する無毒性量というのを分けて修正いただいております。

この記載についてなのですけれども、机上配布資料 1 で配布しましたホルペットの評価書を御覧いただければと思います。

机上配布資料 1、ホルペットの 32 ページ、33 ページに、こちら経皮の試験、こちらはラットでございますが、実施されておまして、33 ページの表中なのですけれども、こちらでは、同等と扱えるのかのかわかりませんが、皮膚で認められたものというのを表中には所見として記載しておりまして、本文中には一般毒性の無毒性量と刺激に対する無毒性量というのを分けた記載となっております。

両剤の特徴を考えたときに、整合性といいますか、記載を合わせたほうがいいと考えますので、同じように、両方とも刺激性によるものと考えられるのであれば、このキャプタンのウサギの試験の記載ぶりもホルペットに合わせたような形、表中には残して本文中に一般毒性と皮膚の刺激性に対するものを分けて記載するという形がいいと考えますが、そのように考えることができるかどうか、後ほど御確認をお願いいたします。

亜急性毒性試験、説明、以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

では、最後のところからいきたいと思うのですが、浅野先生、いかがでしょうか、この表の表記は。

○ 浅野専門委員

今、ホルペットの内容を確認しました。この記載、きちっと本文中に刺激性試験と一般

毒性の内容が書かれていれば、表中に残して、同様の記載とするほうが良いと考えました。

○ 三枝座長

小野先生、それでよろしいでしょうか。

○ 小野専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

では、表中の皮膚の症状とかは残すということで、本文中は一般毒性と皮膚刺激性ということで記載していただきたいと思います。

戻りまして、これは事務局に伺いたいのですけれども、亜急性の場合に、例えばげっ歯類のうち 1 種類ということなのですから、マウスの 28 日という、この 28 日でもいいのでしょうか。

あと、先ほど南さんのほうから御提案ありましたけれども、JMPR のほうでマウスの 90 日の試験があるということで、それを追記していただければと思うのですけれども。

○ 南係長

ただ、JMPR の 90 日の試験は 1 用量の試験でございますので、その後に 56 日の試験、こちらは 4 用量でございますので、そのあたり、総合的な御判断になると思うのですけれども、評価書に記載した上で両方を参考資料とするのか、どちらかは評価資料として使えるのか。最終的には、長期の試験はございますので、それを踏まえた上で、亜急性がなくても評価は可能となるのかどうかというところは、これは総合的な最後の食品健康影響評価の話になってしまうのですけれども。

○ 三枝座長

これは提案なので、今御指摘のあったようなデータがあるようなので、それを追記していただいて、それを見ながら総合的に判断するというので、先生方、よろしいですか。

○ 三森委員

よろしいですか。

○ 三枝座長

お願いします。

○ 三森委員

short term の毒性試験が実施されているのですが、キャプタンの問題点は、マウスの発がん性試験で十二指腸が腫瘍化しているということですね。その前癌病変も見えているにもかかわらず、28 日間の試験では見られていないということが非常に困るのです。遺伝毒性のところディスカッションに出てくると思うのですが、メカニズム的には、チオホスゲンに刺激性があるがために粘膜を壊していくということです。これがイニシエーターになっているのではないかと思うので、亜急性のデータで何らかの十二指腸の所見を

認めているというものが無いと、最後でまずい方向に行くのかなと思うのですよね。

ですから、先ほど言いましたように、JMPR のデータ、90 日のデータもあり、それには明らかに書いてありますので、そのへんのことを入れた上で最終評価に持っていったほうがよろしいと思います。

○ 三枝座長

三森先生、ありがとうございます。今御助言いただいたように、データがあるものは評価書の中に入れるということで、それで最終的な評価をしたいというふうに考えます。

あとは、後ほど説明があるかもしれませんが、その他の試験の中でも十二指腸に対する影響というものが有りますので、それも含めて考えたいと思いますので、とりあえずは亜急性試験のデータを評価書案の中に入れていただくということでお願いしたいと思います。

浅野先生、そういう方向でよろしいですか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 三枝座長

小野先生、よろしいですか。

○ 小野専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

事務局、よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

すみません、今、南が御紹介した JMPR の試験なのですが、評価書の 75 ページ、76 ページに、1 用量だったので亜急性とせずにその他の試験として、記載はございます。既に先生方には御覧いただいている中身です。

それからもう一つ、先ほど三森先生から御発言のあった、短期での、特に消化管への影響についてなのですが、こちらは別刷り、薄いほうのハードファイル、参考資料という背表紙がついているものなのですが、こちらの 28 ページ。例えばですが、この 28 ページの試験に、マウスでの消化管での経時的变化を 28 日まで、これも 1 用量ではあるのですが、実施した試験があるようなので、むしろ追記するとすると、この 28 ページからの試験、こちらはさっき議論になっていた十二指腸の病理などを見ているので、これを追記することでいかがでしょうか。こちら、すみません、消化管に焦点が当てられている関係で、血液も血液生化学も見られてはいませんが、とられている臓器は消化管ということで極めて限定的ではございますけれども、このデータを書くのかなと。JMPR の評価は、すみません、既に評価書に記載がございますので、こっちを書き足すという形なのかなというふうに考えておりました。

すみません、混乱しまして申しわけありません。

○ 三枝座長

そうしますと、これは消化器に特化しているので、その他の試験の中に入れるところですか。

○ 堀部課長補佐

扱いはお任せいたします。先ほどの 2 本の試験もそうなのですが、今はその他試験に入れていますが、これを亜急性のところを持ってきたほうが評価書のすわりとしていいということであれば、そこも部会の御判断でよろしいかと思しますので、どこに置くかも含めて御検討いただければ、そのようにすることは可能です。求められている亜急性毒性試験とは必ずしもフィットしないものではございます。

○ 三枝座長

その他の (7) は 91 日までということで見えていますので、それは持ってきてもいいかなという気もしますけれども。ただ、特化しているということで、いわゆる亜急性毒性試験とは異なるというふうには思いますけれども。

小野先生、何か御意見ございますか。

○ 小野専門委員

こちらの特化した試験は、ちょっと亜急性試験とは言えないのではないかなと。あくまでもメカニズム試験みたいな形でデザインされていますので、ちょっとそれを亜急性試験として記載するのはどうかなと思います。

○ 三枝座長

ただ、追加のデータという意味では、これは必要。

○ 小野専門委員

このデータ自体は評価には有用ですので、これが評価書に載っているのは重要だとは思うのですけれども。その他のところでは問題あるのですかね。

○ 堀部課長補佐

さっき JMPR の評価を亜急性の項目に入れましょうかという御提案をしたので、どうしましょうかと御相談をしたままで、すみません。というのは、先ほど南からも御説明を申し上げたように、亜急性毒性試験と言えるまともなものがないので、どうしたものかなということとの兼ね合わせだと思います。

ですので、亜急性毒性試験というバッテリーで実施された試験はないのだけれども、ADI をつけるという観点からは長期の試験できちとした試験項目をそろえたものはまずあると。それプラス、本剤の動態だとか体内でのターゲットになるところをはっきりした試験は、今御覧いただいているような試験であるので、一応、亜急性というきちんとしたものがないでも何とか評価ができるということであれば、わざわざ亜急性扱いにしてあげなくても特に問題はないです。評価をできるか否かというところが多分ポイントになってくると思うので、ここでというよりは、もしかしたら、その他の試験までいったとこ

ろでもう一度御確認いただいたほうがよろしいのかもしれませんが。ポイントはそこだけだと思います。

○ 三枝座長

今、堀部さんがおっしゃったことは、委員の方々は多分そう思っていると思ひまして、その一つの回答は、このラットの試験でもいいよと。というか、追加の試験は必要ないと先生方はおっしゃっているので、そういう理解でよろしいと思うのですけれども。

小野先生、浅野先生、どうでしょうか。

○ 浅野専門委員

はい、それでいいと思います。

○ 三枝座長

両先生とも堀部さんと同じような考え方だと思いますので、特に亜急性云々よりは、慢性毒性でも十分補完されているし、メカニズム試験として、その他できちんとやられていると思いますので、ガイドラインに合わないよという話とは別に、ADI とかを検討するには特に問題ないと思いますけれども、先生方、それでよろしいでしょうか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 小野専門委員

はい、結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。データは不足ですけれども、ほかに今御指摘のあったようなデータを追加していただいて、それで総合的に判断するということにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。小野先生からも御指摘いただいた、OECD のガイドラインでは 28 日のげっ歯類の試験はあります。ありますが、我が国の農薬のガイドラインでは一応、規定上は 90 日と定められているというのが正しい情報でございます。

ですので、いつも申し上げていることですがけれども、日本のガイドライン上は 90 日ですけれども、そうでない試験であっても評価に使えるかどうかを御覧いただいて、例え 90 日でなくても亜急性の試験として使えるかどうかという観点で御覧をいただければよろしいかと思ひます。もちろん、OECD のガイドラインにない日数であったとしても、亜急性と判断される期間が確保されていて、それが評価に使えるとなれば、別にそれをガイドラインがないからといって外す理屈もございませんので、そこはそういうエキスパートジャッジ、かつケース・バイ・ケースという、いつもの魔法の言葉を使って締めたいと思うのですけれども、そういうことで御判断いただければと思ひます。

間違ったことを言いかけたことだけ、訂正をさせていただきます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、もとに戻りまして、小野先生から御指摘のあった体重の増加抑制、2,000 以上で増加抑制があるというふうに判断するかどうかなのですけれども、浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

この抄録の 174 ページのところですよ。これ、有意差に関しては私も気になっていたのですけれども、ちょっとよく精査して。

10,000 以上ですと、1 週目から有意差を持って低い値を示しています。5,000、2,000 というのを見てみますと、最後の 4 週のところだけで有意差はついているのですけれども、今までのケースでいくと、最終的に有意差がいたら異常ととろうというケースが多かったのですけれども、この部分で数値的にはちょっと逆転しているのですね、2,000 と 5,000 で。

というところから、私はこのまま 10,000 以上ということでもいいのかなというふうに考えてはいたのですけれども。ここ、ただ、コントロールと比べて完全に有意差があるので、異常ととるといっているのであれば、それに従いたいと思いますけれども。

○ 三枝座長

小野先生、これはとったほうがよろしいでしょうか。

○ 小野専門委員

ちょっと本当は体重のグラフを描いてみればよかったのですけれども、僕も完全には判断しかねたので、コメントとして「認められています」というコメントを書いたのですけれども、実は。

ただ、有意差が、浅野先生が今指摘されたように、Dose Dependency という観点からすると 5,000 と 2,000 が逆転しています。あと、平均体重という形で見ますと、10,000 からはきっちり雌雄出ていますけれども、それより下のドーズであれば有意差がないという観点からは、10,000 以上という形でもいいのかなとは思いますが。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、10,000 以上でいかがでしょうか。

ありがとうございます。

○ 三森委員

高木先生のコメントで、血液、血液生化学検査を実施していないというところもありますね。ですから、NOAEL は出せないということです。しかし、体重増加抑制はここからあったと書いておくだけという理解でよろしいですか。

○ 三枝座長

これは事務局に伺いたいのですけれども、生化学的な検査がしていなくても、これは評価に耐えるとするのか、参考資料とするのか。もし参考資料にすると、評価する亜急性毒性試験がなくなってしまうということになるわけですけれども。これは参考資料とせずに、

高木先生がおっしゃるように、生化学検査はしていなかったと記載するだけでよろしいのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

まず、ないけれども評価に耐え得るでしょうかというのは、逆に私が先生方に伺いたい質問でございます。事務局が参考資料としなかったのは、亜急性の試験のことを一応は気にしましたというのがあります。

ラットの試験は動物数も足りなかったということもありましたので、もうだめよねということなのですけれども、マウスのほうは一応 n が 12 というだったこともあり、1本ぐらいあったほうがいかなと思ったという苦しい気持ちで入れましたが、先ほどの、私の発言とも関連してしまうのですけれども、むしろマウスのこの試験が亜急性の試験として成立していると認めるのはちょっとおかしいよねという御意見をいただいていますので、これが参考資料になることは仕方がないと思います。

その際には、いつもの専門調査会のルールに従えば、所見、要するにハザードのプロファイルはまとめますけれども、エンドポイントはとらないという整理になろうかと思えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

さあ困りましたけれども、浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

いずれにしても、無毒性量をきちっととることは難しいですよ。ですから、ここは参考資料として、データとしてはきちっと確認するということにして。その後、26 か月のマウスになるわけですか。このデータで用量もあるので、こちらのほうをきちっと、non-GLP ではありますけれども、毒性試験として、参考資料ではなくてという扱いがいいのではないかと思いますけれども。

○ 三枝座長

小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

基本的に今の浅野先生の意見に同意します。

ただ、僕の個人的な感想をちょっと追加させていただきますと、ほかのもっと長期の試験とかを見る限り、この剤は血液生化学的検査とか血液学的検査の結果に影響を及ぼすとは思われない。そういった観点からすると、この試験ではそれらの検査、古い試験でもありますし、されていないのはちょっと問題はあるとはいえ、仮にされていたとしても、無毒性量の根拠は今回ここで見られている体重増加抑制なのではないかというふうに推測はされます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 納屋副座長

すみません。

○ 三枝座長

よろしく申し上げます。

○ 納屋副座長

抄録の 174 ページの、この資料のオリジナル報告書というのは、例えば厚労省だとか農水省に届いているのでしょうか。もし届いているのだったら、本当に血液学的検査をやっていないかどうかだけでも確認はできると思うのですが、そのあたりはいかがでしょうか。ここに書いていないだけであって、検査をしているという可能性も否定はできないですよ。

○ 横山課長補佐

確認はできます。

○ 納屋副座長

もしも検査をしていれば、一応求められている検査項目は検査しているということにもなるかもしれないし。

○ 横山課長補佐

確認できますし、あったらあったほうがいいと思うのですが、できれば、もしなくてもというところで御議論いただいております。

○ 納屋副座長

その結論はもう既に小野先生に出していただいたので、なくても評価はできるのではないかと今おっしゃっていただいております。もしかしたらやっているかもしれないから、確認しておいてくれませんかというのがお願いなのです。

○ 横山課長補佐

わかりました。それはすぐできると思いますので、確認させていただきます。

○ 三枝座長

救いの手を差し伸べていただきましたけれども。

○ 横山課長補佐

ありがとうございます。

○ 三枝座長

三森先生、これはいかがでしょうかね。

○ 三森委員

個人的な意見ですが、この 28 日の試験で、標的である十二指腸から胃の変化が病理組織学的にほとんど出ていないということが疑問です。先ほど事務局から説明された薄い抄録の 31 ページ見ますと、3,000 ppm で既に 7 日目から十二指腸に変化が生じていますね。こういうことが起こっていたにもかかわらず、評価書（案）の 40 ページ 11 行目からの 28 日試験が、あまりにもそれに対する記載がないということが気にかかります。こ

ここでは評価はしなくて参考資料でもよいですが、標的はしっかり見ているという形で、その他の試験のところ、十二指腸や胃への影響は評価できるのではないかと思います。

ラットの試験では、匹数が少ないというだめ押しがあるので、参考資料ということはわかります。しかし、血液生化学、確かに標的ではないのかもしれませんが、病理組織で見られていないのか、見過ごしたのか、1978年のデータですので、そのへんもわかりかねます。やはり最終的な発がん性評価のところ、短期投与でも病変は誘発されてきているということを、専門調査会でよく認識しているということをどこかに書きとめておいた方がよいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、検索不十分ということで参考資料にしたいと思いますが、いかがでしょうか。

よろしいですか。浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

そうですね。ただし、三森先生がおっしゃった、より短期間の試験でもそういう長期の腫瘍につながる変化は見られているよというところ、これがさっきのメカニズムの75、76のところの内容というのを加味したものだと思うのですが、これを亜急性のところ、もっと前面に押し出したほうが良いというようなニュアンスの御意見でしょうか。

○ 三森委員

見ているパラメータが限定的で、亜急性毒性試験のところに入れるのは、先生方も躊躇されているので、最後のところにその他の試験があるので、そのところに記載しておいていただければよろしいのではないかと思います。

できましたら、この28日試験の最後のところに、十二指腸・胃への影響についてはその他の試験で記載してあることを書けばよいのではないかと思います。

○ 浅野専門委員

それだと場所もしっかり特定できて、よろしいかと思います。

○ 横山課長補佐

すみません、今の三森先生の御意見ですが、今、血液生化学的パラメータの実施の部分については確認中です。

それとは別として、病理組織学的検査について、抄録によりますと、肉眼的病理検査を実施した動物を対象として肉眼的病変部について検査を実施したということで、そこらへんで検索不十分。ただ……。

○ 納屋副座長

全例について見ていないということです。参考資料ですね。

○ 横山課長補佐

ということで、理由を書いて参考資料ということにして、一番標的になる部分について

の結果というのは先ほど追記しますと言った試験で見られるので、亜急性の毒性を捉えるという観点からは、問題なかったというような先生方の御意見ということでよろしいのでしょうか。

○ 浅野専門委員

ですから、先ほど三森先生がおっしゃったように、亜急性毒性試験のところはそれでいいと思うのですけれども、やはり長期の試験としっかりと、後ろのほうに書いてあるとはいえ、つなげるためにも、亜急性毒性試験の項目のところに、さらに詳細なメカニズムについてはこの部分で確かめられているという記載が必要ではないかなというのが、私は賛成しているところです。

○ 横山課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。そのように追記していただくと、うまく整理できると思いますので、よろしく願いいたします。

では、繰り返しになりますけれども、これは評価の対象としていいかどうかなのですけれども。もしそうでなければ、3行目、4行目が削除ということになります。41ページですね。だから、参考資料とするのか、評価対象の資料とするのかなのですけれども。

参考でよろしいですね。

では、取り扱いは参考資料、それに伴いまして、41ページの3行目、4行目の無毒性量は削除ということでお願いします。

○ 小野専門委員

40ページの最後の行からのB6C3F1の無毒性量も削除ですよ。

○ 三枝座長

ああ、そうですね。

亜急性毒性は評価対象のデータがないけれども、その他の試験で十分補えるということ、ですから、こここのところに追記していただいて、それで、そういう判断のもとに詳細な検討を行ったということにしたいと思います。よろしく願いいたします。

それでは、慢性毒性のほうに進みたいと思います。よろしく願いいたします。

○ 南係長

先ほど、一部説明で混乱を招いてしまい、申しわけございませんでした。

42ページ19行目から、慢性毒性試験、発がん性試験でございます。

20行目、ラットの2年間慢性毒性試験。こちらは、供試動物数が少なく、血液学的検査及び血液生化学的検査が実施されていないことから、参考資料としております。

三枝先生から、21行目、ラットの系統名につきまして、こちらはWistarではないかという御修文をいただいております。

また、投与方法につきまして、小野先生から御修文いただいております、試験開始

24 週以降、10,000 ppm 投与群では 25 週目より半数には原体、半数には再結晶体を投与し、55 週目に全例と殺したというふうな設計となっております。

43 ページ 7 行目から結果記載しておりますが、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められました。10,000 ppm 投与群の原体投与及び再結晶体投与において、体重増加抑制の程度に顕著な違いは認められなかったということでございます。

12 行目から、イヌの 1 年間慢性毒性試験でございます。

こちら、15 行目、今「検体投与による影響は認められなかった」としておりますけれども、19 行目の【事務局より】ボックスで、抄録の中で、嘔吐、軟便/粘液様の便が高い頻度で認められたという記載がございましたので、頻度を提出するように申しましたところ、発生頻度が出てまいりました。

その結果が抄録の 229 ページに記載されております。こちら、昨日差しかえがございましたので、先生方、初めて御覧になるデータでございますけれども、抄録の 229 ページに嘔吐等の頻度が記載されております。こちらにつきまして、実際所見とるべきかどうか、また、その用量としまして、どこからとったらよろしいかどうかというふうな点につきまして、御議論をお願いできればと思います。

44 ページ 1 行目から、イヌの 66 週間慢性毒性試験でございます。こちらは、供試動物数が少ないことから、参考資料としております。300 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制が認められております。

11 行目から、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）でございます。こちらにつきましては、検体投与による発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったということで、発がん性は認められなかったというふうに記載しております。

45 ページに認められた所見を記載しております。表 26-1 につきまして、先生方から御修文いただいております。250 mg/kg 体重/日投与群の雌につきましては、小葉中心性肝細胞肥大というのを御追記いただいております。ただ、この小葉中心性肝細胞肥大、雄の 100 mg/kg 体重/日以上でも認められておるのですけれども、こちらにつきまして、三枝先生は「肝細胞肥大」のみでいいではないかという御修文案、その他の先生方は「小葉中心性」というものをつけた御修文案いただいておりますので、どちらの記載としたらよろしいか、御検討をお願いいたします。

45 ページの 5 行目から、【事務局より】というボックスで、2 点お尋ねさせていただいております。

まず、①としまして、18 か月と殺時に 250 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓及び腎臓の絶対及び比重量増加が認められていて、肝臓では病理所見が認められておるのですが、腎臓では病理所見がない。しかし、重量が両方とも同じ方向に動いておりますことから、影響としていることについて、浅野先生、三枝先生、高木先生、小野先生から、影響としてよいというふうなコメントをいただいております。

②としまして、発がん性につきましては、EPA では雄の腎臓で腺腫及び腺癌の合計が

増加傾向を示しておりますが、2004年の発がん性評価のピアレビューにおきましては、腎臓の腫瘍は投与の影響ではないとされております。2009年のEFSAにおいても発がん性なしとされておるといことで、そういうこと等を踏まえまして、たたき台では、増殖性病変及び腫瘍性病変には用量相関性及び有意差が認められてはいないので影響としておらず、この点につきましては、先生方から御同意いただいております。

三枝先生からは、海外機関の参考資料のうち最新の情報を採用するという幹事会の議論を紹介してくださいというコメントをいただいております。この点に関しまして、先日開催されました幹事会におきまして、海外の評価書、特にJMPRの評価書を使った評価における議論の中で、幾つかの年代のJMPRの評価書があった場合、評価を行うに当たって必要な試験成績は最新版の評価書に内包されているという前提で、その版のみを参照して評価書評価を行うということについて合意が得られております。また、古い版にしか掲載されていない試験結果につきましては、最新のJMPRの評価において評価に用いられなかったものであり、農薬専門調査会においても、基本的にそのようなJMPRの判断を踏まえて評価を行うこととされまして、また、この考え方はEPAやEFSAの評価書においても同様であるといことで、このような議論が幹事会でございまして、このようなことから、最新の情報を採用するというこことで、幹事会では御同意いただいております。

46ページの表26-2につきましては、いずれも先生方から不要というコメントをいただいております。

この2年間のラットの併合試験、また、次の130週間の発がん性（ラット）の併合試験なのですけれども、いずれもラットにおきましては発がん性の変化は認められておりません。

ただ、三森先生から御指摘がございまして、用量につきまして、十分に高用量まで実施されたのか、といいますのも、抄録におきましては用量設定の根拠が記載されておりましたので、ラットには出ていなくてマウスだけに出ている理由として、ラットでは高用量までやっていないから出ていないのではないかというふうなことも考えられると。

ですので、用量設定の根拠を確認したほうがよいというコメントをいただきまして、確認しましたところ、まず、44ページ11行目の併合試験の用量設定根拠につきましては、前に実施された2年間の慢性毒性試験、評価書では42ページの20行目からの試験になるのですけれども、この試験におきまして、例えば10,000 ppmを投与した場合に、52週時の体重が対照群に対して雄では14%低下、雌では22%低下しており、最大耐量を超えているものと判断されると。10,000 ppmの平均検体摂取量というのが339と465であり、次の5,000 ppmの検体摂取量が203と236といことで、この間の250というのを投与量と設定したというふうな回答が得られております。

46ページ5行目からのラットの130週間発がん性試験につきまして、こちらの用量設定の根拠につきましては、以前に実施された試験、こちらは2,000～12,000 ppmまで投与量をふった試験において、全ての投与群で用量相関性のある発育の遅延が認められたと

ということで、そのときの最低用量が 2,000 ppm だったことから、この試験では最高用量を 2,000 ppm とした試験を実施しているということをごさいます。

130 週間発がん性（ラット）の中身でございますけれども、こちらでも腫瘍性病変の増加は認められておりませんことから、発がん性は認められなかったというふうにしております。

18 行目から【事務局より】ということで、2 点お尋ねさせていただいております。

まず、腎臓の髓質部鈣質化が 500 ppm 以上投与群の雄、125 ppm 以上投与群の雌で有意に高くなっている。ただ、抄録には飼料中の無機質の影響とされていること、雌では用量相関性は明らかでないことから、影響とはしないということにつきましては、先生方から了解しましたというコメントをいただいております。

また、②としまして、EPA では子宮肉腫が有意に増加と評価されていましたが、2004 年のピアレビューではラット子宮の腫瘍は投与の影響ではないとされていること、抄録の再検査では有意差が認められていないことから、発がん性はないと評価書に記載していることについても、先生方から御了解いただいております。

47 ページ 1 行目からのボックスでございますが、三枝先生と小野先生から、本試験について、2,000 ppm 投与群の雌雄で体重の減少が認められているのではないかというコメントをいただきまして、実際の体重のデータ等も先生方に見ていただきまして、小野先生から、雌雄とも明らかな体重増加抑制が認められていることから、投与の影響とすべきというコメントいただいております。評価書のほう、46 ページでございますが、そのように御修正させていただきまして、無毒性量は 500 ppm とさせていただいております。

47 ページ 4 行目から、26 か月間発がん性試験（マウス）でございます。

先に、48 ページの 9 行目の【事務局より】のボックスをお願いいたします。以下の点について御検討くださいということで、3 点お尋ねさせていただいております。

まずは、16,000 ppm 投与群の雌雄の死亡率はガイドラインの上限を超えていますが、本試験を評価に用いてよいかどうかということ。こちらについて先生方から、了解、いたし方ないとコメントをいただいております。

②として、十二指腸について、6,000 ppm 以上投与群で粘膜過形成、腺腫及び癌が増加しています。一部で用量相関性が明確でなく、10,000 ppm 投与群の雌雄の腺腫に有意差はありませんが、いずれも 6,000 ppm 以上投与群に影響とすることにつきましても、先生方から御了解を得ております。

③として、6,000 ppm 及び 10,000 ppm 投与群における胃の粘膜過形成につきましては、用量相関性は認められませんが、増加の傾向が示されていることから影響としたこと。こちらについても、事務局案で結構ですというコメントをいただいております。

48 ページの表 29 につきましては、小野先生から腹部の膨満というのを御追記いただいております。

結果としましては、6,000 ppm 以上投与群の雌雄で十二指腸腺腫及び腺癌の増加が認められております。最低用量で認められておりますので、本試験において無毒性量は得られていないということになっております。

49 ページ 3 行目から、22 か月間発がん性試験（マウス）でございます。

こちらにつきましても、先に 51 ページを御覧いただきまして、ボックスから御説明させていただきますと思います。

まず、51 ページの 5 行目のボックス、2 つ目のボックスでございますが、以下の点を御検討くださいということで、①、②につきましてお尋ねさせていただきましたところ、①、②ともに御同意いただいております。①は、先ほどと同様、死亡率がガイドラインの上限を超えていますが、評価資料とすることについて問題ないということ。②としまして、雌雄の平均体重の低下が 94 週ではないのですけれども、EPA と同様に 6,000 ppm 以上を影響としたことについて、同意しますというコメントをいただいております。

6 行目の三枝先生のボックスでございますが、「異型性腺腫」は抄録のみに見られる用語で、これに相当する用語を教えてくださいということでございます。その下に記載しましたのは海外評価書の記載で、こちら、回答として正しくございませんので、確認しましたところ、「異型性腺腫」につきましては、英語としては adenoma with atypia ということになっておりまして、この試験につきましては、腫瘍性病変については adenoma と adenoma with atypia と adenocarcinoma、この 3 つに分類して評価といいますか、検査を実施したということでございます。

51 ページの表 33、こちらは網かけの表でございますが、本試験につきましては、試験が 1983 年に実施された後に、十二指腸の病理標本につきましては 93 年に再検査が実施されておりました、その再検査の結果の表でございます。

50 ページにお戻りいただきまして、表 32 というのが 2 つございますけれども、初めは上のほうの表 32 で評価書をお送りいたしました、再検査の結果の所見名等が修正されましたので、それに合わせて表 32 を修正させていただきます、下の網かけのほうの表 32 を御覧いただければと思います。「リンパ性浸潤」という言葉等が「リンパ球増殖」というふうに修正されております。

全体の結果といたしましては、49 ページの 14 行目に記載しておりますが、6,000 ppm 投与群の雌雄で十二指腸の腺癌及び腺腫に増加傾向が認められたということでございます。無毒性量としましては、雄で 800 ppm、雌で 400 ppm が得られております。

52 ページ 3 行目から、80 週間発がん性試験、ラットとマウスを用いた試験でございます。

まず 4 行目、ラットの試験でございますが、この試験は、試験期間中に投与量を変更しており、投与量と毒性発現の関係が明確でないことから、参考資料としております。

15 行目のボックスでございますが、【事務局より】ということで、まず 1 つ目のポツにつきましては、不明な点がございましたので確認中ということで、確認結果につきまし

ては次のページに記載しておりますけれども、評価書に反映するものはございませんでした。

2 つ目のポツにつきまして、抄録では本試験の対照群は 10 匹で、別に他の試験の対照群をあわせて総合対照群として腫瘍性病変の統計検定を実施しています。この後に説明いたしますマウスについても同様でございますが、このような評価方法につきまして、問題ないかどうかというふうにお尋ねさせていただきましたところ、三枝先生、高木先生、小野先生から、評価は可能と考えますというコメントをいただいております。

試験の結果としましては、投与群において被毛の薄化、脱毛、粘膜の蒼白化、皮膚炎、頻呼吸、血尿、膣出血及び体重増加抑制が認められております。発がん性は認められておりません。

53 ページ 2 行目から、マウスの試験でございます。

先に、54 ページ 5 行目、ボックスの中を説明させていただきます。

①としまして、こちらは 2 用量の試験であり、対照群の構成など詳細に不明な点が多いですが、評価資料とすることが可能かどうか、お尋ねさせていただきます。浅野先生、三枝先生、高木先生からは可能ということでございますが、55 ページ、小野先生からは、参考資料として掲載しておくのがよいと思いますというコメントをいただいております。こちら、評価資料としてよいかどうか、御検討をお願いいたします。

②といたしまして、雄の最高用量群における十二指腸粘膜巣状過形成については、有意差は認められておりませんが、腫瘍性病変も増加していたため、影響としました。雌の十二指腸の腫瘍増加には有意差はありませんが、B6C3F1 マウスにはまれな腫瘍で、EPA では影響とされておりましたので、たたき台でも影響としていることについては先生方から御同意いただいております。

③につきまして、こちらは用語でございますが、表 34 の中で、少し見にくいのですけれども、一番左のカラム、「腺腫/ポリープ」または「腺腫性ポリープ」、こちらはどちらの記載としたらよろしいか、御確認をお願いいたします。次のカラムは「腺癌」ということで御修正いただいております。最後につきましては、初めの修正を踏まえまして、「腺腫/ポリープ」と「腺癌」を加えたような形の記載とさせていただきますので、一番上のカラムの記載、こちら、どのようにしたらよいか、御検討をお願いいたします。

結果としましては、53 ページ 9 行目以降でございますけれども、16,000 ppm 投与群の雌雄で平均体重の低下、雄で十二指腸粘膜の巣状過形成が認められております。また、16,000 ppm 投与群の雌雄で「十二指腸の腺腫/ポリープ及び腺癌の和」、今こちらは「和」と記載しておりますけれども、「和」という言葉は通常使用しないのではないかとコメントをいただきまして、こちらは「合計」というふうに修正させていただければと思います。ですので、「及び腺癌の合計に増加が認められた。」ということでございます。

長期試験、説明、以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、42 ページから順番にいきたいと思います。

この Carworth というのはブリーダーの名前なので、Wistar というか、Carworth の売り物としての主力が Wistar なので、これは多分 Wistar だと思います。

それで、小野先生から修文いただいていますけれども、このほうが的確だと思います。

それで、44 ページ、(4) のラットの試験ですけれども、これは浅野先生のコメントにもありますけれども、表の中では「小葉中心性」というふうになっていたのですけれども、浅野先生が御指摘のように「小葉中心性、限局性、散在性、び漫性」と。肝細胞腫大、いろいろあるよという記載があったので、私はただの「肝細胞肥大」のほうがいいのではないかと思ったのですけれども、この点につきまして、浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

抄録自体異なっているので、確認して、どちらかに決めて、それを記載するのがいいと思いますけれども。

○ 三枝座長

その場合は、全部併記ですか。

○ 浅野専門委員

そうか、表の中では「中心性」しかないのですよね、表に書いてあるのが。そこで例数が書かれていますので、文章にはいろんな出方を示していますので、ちょっとここを確認したいなというふうに思いますけれども。

○ 三枝座長

小野先生、この点はいかがですか。

○ 小野専門委員

僕はちょっと表のほうしか見なかったのですが、「中心性」しか見なかったのですけれども、確かに文章のほうにはそう書いてあるので、確認したほうがいいかもしれないですね。

○ 三枝座長

では、これは事務局のほうから、肝細胞肥大の出方を申請者のほうに確認していただけますか。よろしくお願ひします。

あと、46 ページの表 26 は、これは、私と小野先生は要らないのではないかということなのですけれども、浅野先生、これは。

○ 浅野専門委員

私もこれ、削除の意味で。

○ 三枝座長

そうですか。ありがとうございます。

では、表 26-2 は削除ということでお願ひします。

それから、(5) の 130 週のラットの発がん試験ですけれども、これは、先ほども事務

局から御説明ありましたけれども、皆さんにデータが追加で示されまして、明らかな体重減少がある、抑制があるということで、小野先生の修文に変えたいと思いますので、よろしくをお願いします。

あとは、48 ページの表 29 は、小野先生の追記をそのまま入れていただきます。

それと、(7) のマウスの発がん試験ですけれども、最終的には表 32 と表 33 が残るといふ、この修正の表が残るといふことですね。この表記で、先生方、いかがでしょうか。

小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

よろしいのではないかと思いますけれども。

○ 三枝座長

あと、私、1 つ気になったのは、「リンパ球増殖」というふうに変わっているのですけれども、これは十二指腸の炎症に対する反応ではないかというふうに私は理解していたのですけれども、そうすると「浸潤」のほうがよろしいと思いますが。

浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

はい、私もそう考えます。

○ 三枝座長

では、この「増殖」というのは「浸潤」に戻していただけますか。

あと、先ほど事務局から説明ありましたけれども、「異型性腺腫」、adenoma with atypia ということですが、これは多分、腺腫と腺がんの間に何か入れたくなったのではないかと思うのですけれども。

小野先生、そんな理解でよろしいですかね。

三森先生、何かコメントありますか。

○ 三森委員

座長のおっしゃるとおりだと思います。良性とはとれない、でも悪性までいかないという、そのボーダーのところをピアレビューで入れたのではないかと思うのです。ですから、このままでよいのではないですか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

あとは、マウスの 54 ページの表 34 の言葉なのですが、**「adenoma/polyps」** の表現、日本語で、私と浅野先生は**「腺腫/ポリープ」** と、そのままにしてしまったのですけれども、小野先生、この点、いかがでしょうか。皆さんイメージしているのは一緒だと思うのですけれども。

○ 小野専門委員

どちらでもいいと思うのですけれども、どうですかね。単に腺腫に見えたのとポリープにちゃんとなっていたのを両方あわせてカウントしてあるとしたら、もしかしたらス

ラッシュのほうが良いかもしれないですね。

○ 三枝座長

あともう 1 点は、一番下の行なのですけれども、「腺腫/ポリープ又は腺癌」とするか。私は単に足しただけではないかと思ったので、こういう表現にしたのですけれども、これはいかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

いいですか。これ、前回のホルペットの記載の仕方とおおり。そうですね、このカラムは多分足したものだと思います。ですから、その合計というような言い方を、記載を変えたほうがいいのかと思うのですけれども。腺腫、良性の腫瘍と悪性のカルチノーマを足したものと。ホルペットのほうはそう書かれていますので、それと同じような表のつくりをされたほうがいいのかと考えます。

○ 三枝座長

今、浅野先生から御指摘ありましたけれども、ホルペットと同様の表記をするということで整理していただければと思います。よろしくお願いします。

それで、マウスに対する十二指腸への発がんという意味では、それぞれでかなりはっきりしていると思うので、これはその他の試験でも出てきますけれども、冒頭にも申し上げましたけれども、遺伝毒性とも絡めて総合的に議論したいと思いますので、よろしくお願いします。

それでは、生殖発生毒性のほうに入っていただけますか。よろしくお願いします。

○ 南係長

すみません、2 点ですが、43 ページのイヌの 1 年の試験の嘔吐であるとか、そのあたり。

○ 三枝座長

すみません、積み残しました。抄録の何ページでしたでしょうか。

○ 南係長

229 ページ。

○ 三枝座長

追加のデータです。229 ページですか。この表を先生方、見て、いかがでしょうか。特に傾向はないように私は思うのですけれども。

○ 浅野専門委員

特段毒性兆候としなくていいと思います。特に軟便も、コントロール群でも例数、同等に出ていますので、これが投与による影響というところの数字を捨てるのはちょっと大変だと思いますので、いいと思います。

○ 三枝座長

では、データを見た上で、これは影響ではないという結論になりましたので、そういう取り扱いをお願いします。

ほかにありますか。

○ 南係長

あとは、53 ページのマウスの発がん試験につきまして、こちらを評価資料とできるかどうかにつきまして、55 ページになるのですが、小野先生から「参考資料として掲載しておくのが良いと思います。」とあるのですけれども、こちらを評価資料とするかどうか、御検討をお願いいたします。

○ 三枝座長

小野先生、参考にしたほうが良いという理由は何かございますか。

○ 小野専門委員

なぜ参考にしたほうがよいと書いたかはちょっと覚えていないのですけれども、実は、評価資料ということで結構ではないかと思います。

○ 三枝座長

御理解が得られましたので、評価資料ということでお願いします。

○ 三森委員

先ほど事務局から話がありましたラットの発がん性試験ですが、最高用量の設定根拠を明確にしたおいたほうがよいと思います。用量が低くて十二指腸に発がんしなかったのではないかということの後で憶測されるのも問題だと思いますので。先ほど、確認してくれたのですね。ですから、その簡略版のような文章を入れておいたほうがよろしいと思います。52 ページの(8)、3 行目からの、これが根拠になっているわけでしょう。2 番目の 130 週間の発がん性試験の根拠。さきほどおっしゃっていたと思うのですが。

○ 南係長

(4) 2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験の根拠が、42 ページのラットの 2 年間慢性毒性試験です。

○ 三森委員

44 ページの 11 行目のほうですね。

○ 南係長

そうです、すみません。

○ 三森委員

46 ページの(5)、5 行目からの 130 週間の発がん性試験は、評価資料にすると 52 ページの(8)ですね。これが根拠になったということですね。16,000 ppm まで投与したけれども死んでしまったということです。違いました？

○ 南係長

一応今回答が来ているのは、2,000 ppm から 12,000 ppm まで 4 週間にわたり投与した試験の結果、全例で発育の遅延が認められたということで。

○ 三森委員

では、違うのですね。

○ 南係長

この記載のみから見ると、違う試験なのかなというふうに考えられます。

○ 三森委員

52 ページの (8) から来たものと思っていたのですが、違うのですね。そうでしたら、4 週間の試験があったということですね。

○ 南係長

という回答でございます。

○ 三森委員

いずれにしても、それは書いておいていただけるとよいですね。後で不十分な用量設定であったのかと言われかねない内容ですから。

○ 三枝座長

今までは抄録のところで用量設定の根拠というのがあったのですけれども、ない場合は、今、三森先生が御指摘のように、明記しておいたほうが良いと思うのですけれども、そういうふうに対応していただけますか。今までと体裁が違うのは重々承知の上で言っているのですけれども、抄録のほうでそういうふうに、申請者のほうが抄録にそれを追記してくれるというのも一つの手だとは思っているのですけれども。

○ 南係長

では、そちらのほうがかこれまでと同様な形になりますので、まず、そういう方向で抄録への投与用量の設定根拠ということで記載するよという形ですよ。そういうふうな要求として出したほうがよろしいですか。

○ 三枝座長

それでいいと思います。申請者のほうに、その用量の設定根拠を抄録に明記してくださいというようなことが、そういう要求が可能であればですね。そうでない場合は、申請者からこういう設定根拠の説明があったということは評価書に書かないと。やはりどこかで明らかにしておかないといけないことなので、そのどちらかになると思うのですけれども。事務局としては、どちらがやりやすいですか。

○ 南係長

恐らく、抄録にこういうことを記載するよという要求、その文言の話なのですけれども、そうすると、抄録を修正させることになりますので、そこは文言を工夫して、何かうまくできないか。そこは、要求事項として出すにしても、抄録修正だけを要求するのではなくて、評価に必要なので、こういうデータがありませんかというふうな聞き方であるとか、そこは工夫させていただいて。要求事項、ほかにもございますので、そのときに一緒に確認していただくというふうな形でいかがでしょうか。

○ 三枝座長

形はお任せしますけれども、設定根拠を明らかにしてほしいということで要求。

○ 浅野専門委員

いいですか。

○ 三枝座長

浅野先生。

○ 浅野専門委員

これは GLP 試験ですよ。抄録に通常書かなくてはならない項目だと思うのです、設定の根拠というのを。今までの試験も全部書かれていますので、それは要求してもよろしいかと僕は思うのですけれども。

○ 納屋副座長

発言してよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

どうぞ。

○ 納屋副座長

今、浅野先生がおっしゃったように GLP 試験です。ですから、GLP のファイナルレポートというのがありますし、あるいは、その試験計画書というものも存在しています。試験計画書そのものには投与量設定の根拠をきちんと書いていますので、抄録の 272、資料ナンバー O-3 (A)、これのオリジナルレポートを確認したら投与量設定の根拠が書いてあるはず。それが恐らく農水省あるいは厚労省にあるのではないかとと思われるので、それを取り寄せて中身を確認していただいて、投与量設定の根拠が記載してあれば、そのことをこの評価書の中に書いていただくだけでいいのではないかなと。それが一番簡単な解決策ではなかろうかなと思いますので、まずはそれをやってみていただいて、そこに書いていなければ、今おっしゃったように、この抄録にない、全くないような実験データがあるはずなので、それもここに載せろというふうにお問い合わせいただければいいかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

評価書に投与量の設定根拠を書くとすると、恐らくそこに専門調査会として妥当と判断したかどうかということ、もう一言つけ加えなければいけないように思うのですね。

なので、むしろ先ほど南が御提案しましたように、普段ですと、抄録に明記されていれば、そちらを参照できるということで、評価書にはその点が妥当かどうかの判断というのまであえて書き込んでいないというのが今までの整理なので、むしろ用量設定根拠を明確にしろと言っていて、恐らくそう言われれば抄録に書いてくるだろうと思うので、抄録に書かれれば、もうそれでいいのか、あるいは、この場合には、先ほど三森先生がおっしゃったように、投与量が低い可能性があるから、評価書にちゃんと書き込まなければいけないということであるとすると、抄録の修正ではなくて、専門調査会として、今申し上げたような用量の設定根拠がきちっと説明されたことを妥当と判断したので、これでいいとするということまで評価書に書き込むのか、二通りあるのではないかと思いますので、まずは確認してみたいという形かなというふうに思います。

どのような形で、評価書に書くか書かないかも、根拠がわかって初めて決定できることかもしれないので。すみません。

○ 三枝座長

今の方向でいいと思います。ですから、設定根拠をまず問い合わせさせてみて、それで、その回答が納得いくものであればそれでよし、納得いかなければ、さらに議論の上で、それ以上のものを求めるかということになると思いますので、とにかく設定根拠をまず申請者に求めてください。よろしくお願いします。

あと、今までのところで、ほかにございますか。

時間が押していますので、次の生殖発生毒性のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 南係長

55 ページ 3 行目から、生殖発生毒性試験でございます。

4 行目、3 世代繁殖試験（ラット）でございます。こちら、原体の投与量につきまして、納屋先生から、「になるように飼料中に添加」という修正いただきました。こちらの試験は、3 世代繁殖試験が実施されておるのですけれども、F₁ 世代の 3 産目におきまして、母動物を妊娠 19 日目に帝王切開して、胎児に及ぼす影響も検討されております。結果、表 35 に記載しておりますけれども、繁殖能に対する影響は認められておりません。また、胎児につきましても、低体重は認められておりますけれども、催奇形性というのは認められておりません。

56 ページ 5 行目から、1 世代繁殖試験（ラット）でございます。

57 ページ 1 行目、【事務局より】のボックスでお尋ねさせていただいております。こちら、児動物の 25 mg/kg 体重/日投与群の哺育時の体重増加抑制につきまして、たたき台では影響としていないことにつきまして、納屋先生からは事務局の判断は適切と考えます、八田先生からも御判断に同意しますというコメントをいただいております。

以上を踏まえまして、結果としましては、親動物及び児動物で検体投与による影響は認められなかったということでございます。また、繁殖能に対する影響も認められておりません。

57 ページ 4 行目から、2 世代繁殖試験（マウス）でございます。こちら、交配直前の雄のみに 5 日間投与して実施された試験であり、詳細が不明であるため、参考資料としております。

14 行目の【事務局より】のボックスでございますが、この試験をこの部分に記載することにつきまして、納屋先生から「この試験の趣旨は雄動物由来の変異原性を検出することなので、繁殖試験の範疇ではないように思います。その他の試験に分類し、かつ参考資料とするのがいいように思います。」というコメントをいただいております。こちらを踏まえまして、この試験につきましては、その他の試験の最後に移動しております。八田先生からも参考資料として取り扱うことについては御同意いただいております。

58 ページ 2 行目から、発生毒性試験（ラット）でございます。こちらでは、胎児では骨格変異が認められておりますけれども、催奇形性は認められておりません。

16 行目から、発生毒性試験（ウサギ）の 1 本目でございます。

59 ページを御覧いただけますでしょうか。2 行目から【事務局より】のボックスといたしまして、母動物の体重増加抑制について、抄録から判断できませんでしたので、JMPR と同様の記載としております。こちらについて確認中だったのですけれども、こちら、申請者の回答というのも現在の記載と同様でございましたので、58 ページの記載はそのまま、現在では 25 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、胎児では 60 mg/kg 体重/日以上で低体重が認められたというふうにしております。催奇形性は認められておりません。

59 ページ 5 行目から、ウサギの発生毒性試験、2 本目でございます。表 37 につきまして、八田先生から御修正いただいております。本試験でも催奇形性は認められておりません。

21 行目、ウサギの 3 本目の試験でございます。こちらはコーン油を用いた試験でございます。

60 ページの 15 行目、【事務局より】のボックスでございますが、まず 1 つ目、100 mg/kg 体重/日投与群では、胎児で低体重が認められておりますので、母動物の分娩前の子宮重量減少及び同腹児重量減少は毒性所見としたことにつきましては、次のページで納屋先生からコメントいただいております。同腹児重量減少と胎児体重低下（低体重）は同じですので、母動物からは削除するほうがよいと考えるということで、削除いただいております。八田先生からは「重量」のところを「体重」というふうに御修正いただいておりますが、こちらは削除でよろしいかどうか、御確認いただければと思います。

胎児で認められた所見でございますけれども、60 ページ、表 38 でございますが、本試験では胎児におきまして、外表異常、内臓異常、骨格異常というものが認められております。このうちの内臓異常の所見につきましては、八田先生から、その所見につきまして、語句が少しおかしいのではないかというふうなコメントをいただいておりますので、こちらは確認したほうがよろしいかどうか、御確認をお願いいたします。

結果としましては、母動物に、毒性の認められる用量で内臓異常であるとか外表異常、骨格異常というのが認められております。

61 ページ 3 行目から、発生毒性試験（ウサギ）、4 本目の試験でございます。こちらは詳細が不明であるため参考資料としております。母動物及び胎児ともに、検体投与による影響は認められなかったということでございます。

9 行目から、ハムスターの発生毒性試験でございます。こちらは、母動物では死亡率の増加等、胎児では低体重等が認められております。また、こちらにつきましても、表 39 になりますけれども、胎児で異常の所見が認められております。

62 ページの 5 行目から、【事務局より】ということで、この胎児の所見につきまして、

非常に例数が少ないものもございましたので、どの所見を採用すればよいかというふうにお尋ねさせていただきましたところ、納屋先生からは「胎児所見については対照群でも異常所見が各 1 例観察されているので、2 例以上にみられた所見を取り上げる程度でよいと思います。御検討ください。」というコメントをいただいております。八田先生からは、抄録はリッターベースでの統計解析を行っており、こちらでよいと思います、ただ、念のため、性比及び奇形胎児の出現頻度を申請者に確認したほうが良いと思いますというコメントをいただいております。その下につきましては、八田先生から、性比でありますとか胎児数、御計算いただいた結果を記載いただいております。

63 ページ 1 行目から、ハムスターの発生毒性試験、2 つ目でございます。こちらの試験は、投与期間が十分ではなく、供試動物も少ないため、参考資料としております。母動物では死亡率の増加、胎児では外脳症。こちらは、八田先生から「脳脱出」を「外脳症」と御修正いただいております。胎児では、その外脳症が認められております。

21 行目、発生毒性試験（サル）でございます。こちらの結果は、母動物では 25 mg/kg 体重/日投与群で流産及び吸収胚増加が、胎児では 25 mg/kg 体重/日投与群で死亡胎児が認められたので、無毒性量は、母動物及び胎児とも 12.5 mg/kg 体重/日としております。催奇形性は認められておりません。こちら、JMPR では、この試験と繁殖試験のラットというのを ADI の根拠としておるのですけれども、その根拠とした詳細というのは評価書からでは不明でございました。

64 ページ 2 行目、発生毒性試験（ニワトリ）でございます。こちらは、暴露方法が特殊であるため、参考資料としております。

14 行目から、発生毒性試験（ウサギ）で、代謝物 B を用いた試験でございます。こちらは、表題を納屋先生から御修正いただいております。また、23 行目でございますが、「最高用量で母動物、胎児に対する毒性徴候がないので、最高用量の妥当性はありません。」ということで、本文中、「本実験条件下では」ということを御追記いただいております。結果としては、本実験条件下では催奇形性は認められなかったということでございます。

生殖発生毒性試験、説明、以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

全般にわたって、納屋先生、何かございますでしょうか。

○ 納屋副座長

生殖細胞に対して何か影響があるのではないかというふうな文献がぱらぱら出ていますのですけれども、55 ページの 3 世代繁殖試験、これは、親動物にかなり長期間にわたって投与して、しかも、かなりの高用量まで投与していますが、精子あるいは卵の発達に関して影響がないと。繁殖性に影響がないということがありますので、そういった事実を踏まえた上で、生殖細胞に対して本当に影響があるのかということを見ていく必要があるのか

なと思います。

それで、1つ申し上げたいのは、今 57 ページの (3)、これ、マウスに 5 日間しか投与していないのですけれども、そこで影響があったというふうに言っておりまして、誰が実験をやったかといったら、FDA の人がやっているのですね。果たして本当に実験が適切にできていたのかなと思いつつながら、ここのデータを拝見しておりました。というのがコメントです。

大きなところは大体そういったところで、それ以外のところで何か個別にお尋ねいただきたいようなことに関してはコメントしておりますので、あとは八田先生のコメントをそのまま全部採用していただいて、中枢系の所見なんかは八田先生が訂正されていますので、もう申請者にお尋ねする必要はなくて、八田先生に指摘していただいたような形で修正をすればいいのかなと私は思っております。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

八田先生、用語も含めて、全体的にお願いいたします。

○ 八田専門委員

全体的には、あまり生殖発生毒性のところが目立ったのは出ていないのだなという、納屋先生がおっしゃられたような感じなのですけれども、私は、どうでしょうか、用語は後にしましょうか。

実は、全体的に出ていないということなのですが、62 ページをちょっと御覧いただいたら、ここに、実は私、いつも判定するときのフラストレーションがたまるのが、私の意見の下のところに実は書いてありまして、奇形の、催奇形性の実験というか生殖発生毒性の実験というのは、親に投与して、影響がワン・オブ・ゼムであるという見方をしますので、だから、胎児の一個一個を個別でカウントしていくと、非常に陽性が出やすくなってしまうのですよね。ですから、リッターベースでしろというのがアカデミック、研究のペーパーなんかでも絶対そうだと思うのですけれども。施設施設でとか剤によって、全部ひっくるめてカウントして出して、陽性だとか陰性だとかって、割と都合よく変えているようなイメージがあるのですね。

例えばこの表のこの部分なのですが、これ、抄録の 333 ページの表なのですけれども、総奇形数とかって出てきているところで、総数で比較しているところとリッターベースで比較しているところというのが混ざっているようなのですよ。リッターベースで解析すると陰性になるので、それはもうオーケーだと思うのですけれども。それでは、ちょっとそのデータを意地悪な見方をしまして、333 ページの表から、私は、ここに、表 62 に書いたような数字って割り出せるのですよね。それで見てみると、例えば出現頻度、リッターベースではなくて胎児の総数で見ると非常にきれいに、低いのですけれども、用量相関性が出てくると。そうすると、申請者が用量相関性がないと主張しているのですけれど

も、それはリッターベースを都合よく使っているのではないかなと疑ったりもするのですね。ただ、非常に頻度が低いですし、6%と1%の違いが、投与量400とコントロールで、例えば奇形の胎児の出現頻度が、4匹が13匹になったと、300匹ぐらい、200匹ぐらいいてですね。そうすると、一腹に2匹いてゼロ匹とかというような感じで腹の違いが出てきて、SDがちょっと出てくるとリッターベースでは打ち消されていってしまうので差が出ないと、ということだと思ふのですね。

評価は、私は正しいと思います。ですので、このデータの取り扱いとか評価の仕方については、特に異論はないのですけれども、一応念のため、性比ではなくて奇形の胎児数のところとかというのは、これ、総数でどうも出していますよね、申請者のほうは。ですので、例えば奇形の胎児数が多いとか少ないというところも含めて、その両方できちんと見ていただいたらどうかと。確認だけです。手元にもしかして数字が、ちょっと私、見つけられなかったのですけれども、何か生のデータがあるようでしたら、それで見直してみたら、それで終わりです。

あと、言葉はちょっと私が、例えば申し上げて指摘させていただいたような、「中脳室」という、中脳水道なのか、側脳室なのか、ちょっとわからないような言葉とかがありましたので、そういうところを直していただければ、それで結構かなと思います。

「中脳室」というのはどこから出てきた言葉なのですか。テーブルで2か所ぐらいは出ていますね。私が指摘したの、まだ直し漏らしがあったところが1個ありましたけれども。60ページの表のところにも「中脳室」って出てきますね。

解剖学的には、ちょっとそういうものはない。恐らく中脳水道の拡張か、側脳室の拡張かになると思うのですね。中脳水道が拡張する水頭症というのはものすごく大きなものでして、大抵は、中脳のちょっともう一つ下のところで脳脊髄液が動くのですけれども、そこが大体詰まってくると、側脳室が腫れてくるというのが一般的なパターンですね。

○ 納屋副座長

今の中脳室という言葉は、抄録の355ページの表の中にありますね。

○ 八田専門委員

では、申請者が書いたのですね。

○ 納屋副座長

だから、申請者がオリジナルのレポートを日本語に直すときに間違えたのではないかなという気はします。ただ、確かなことはわからないので、これのオリジナルレポートを確認して、「中脳室の拡張」と書いてあったところがオリジナルではどうなっていたのかということ、いろんな確認事項を申請者にお問い合わせすることがあるので、その一つとしてお願いしてみるというのが一番いいのかなと思います。

それから、ハムスターの試験についてちょっと申し上げたいのですが、あるとき、ハムスターで催奇性を見ようというトレンドと申しますか、はやりがありました、今は廃れています。それから、このハムスターの試験をやった毒物の研究所は、今はも

う存在しておりません、ということだけ申し上げておきます。

○ 八田専門委員

よろしいでしょうか。

○ 三枝座長

事務局、全部フォローできていますか。

○ 横山課長補佐

すみません、念のため、理解できているか確認させてください。

ハムスターの試験なのですけれども、性比と奇形胎児の出現頻度について、リッターベースで統計検定をやり直すようにという。

○ 八田専門委員

いや、違います。リッターベースで統計検定してありますので、だから、一腹当たりに何匹の例えば骨格の異常が出ていたのかというのを、要は出してほしいということですね。ばらつきが本当にすごく出ているのか、どうなのかですね。このままの検定だけで見ると、これ、実は有意差が 0.0003 ぐらいで出てくるのすよね。6%、非常に低いですし、腹の違いでこれぐらいの数だと、SD がちょっと出たらもうすぐ打ち消されてしまうところですし、採用する必要はないと思うのですけれどもね。生のデータを確認するということが、多分恐らくここでは一番大事なことだろうなというふうに思います。

○ 納屋副座長

補足しますと、抄録の 332 ページの資料ナンバーT-5、これのオリジナルレポートの中に奇形の観察に関する表がありますから、それを確認して、八田先生に見ていただければいいのかなと思います。

○ 三枝座長

八田先生、それでよろしいですか。

○ 八田専門委員

はい、いいです。

○ 三枝座長

では、そのようにしていただきたいと思います。

ほかに、生殖発生毒性、ございますか。

事務局、何か。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、今のハムスターの試験なのですけれども、評価書 61 ページの 16 行目が NOAEL の表記でとまっています、この試験の催奇形性の有無に関する判断が、記載が漏れております。このデータを御覧いただいて、どのような表記をすべきかについて、御助言いただければと思います。

○ 納屋副座長

個人的なつぶやきですけれども、最高用量では母体に対する毒性が発現していて、その

ような用量では奇形の増加があるように思えた、ただし統計学的には有意ではなかったというふうな書き方をするのが一番正確なのかなという気はします。

○ 三枝座長

八田先生、いかがでしょうか。

○ 八田専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今、納屋先生のおっしゃったような方向でまとめていただきたいと思います。

それでは、遺伝毒性に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 南係長

64 ページ 25 行目から、遺伝毒性試験でございます。

65 ページ、お願いいたします。こちら、文章につきましては、3~6 行目、事務局案として記載しておりましたけれども、その下、8~14 行目は増村先生から、16~27 行目は佐々木先生から、御修正いただいております。

34 行目、増村先生から、十二指腸の発がんにおける遺伝毒性の関与の有無については、ホルペットとの整合性が必要と考えます。ホルペットでは、十二指腸でのコメントアッセイ陰性結果があった上で、遺伝毒性の関与なしとするにはデータ不十分と懸念されていると。同じ基準で考えれば、キャプタンで十二指腸のトランスジェニック遺伝子突然変異試験を要求することになると思いますというコメントをいただいております。

佐々木先生からは、遺伝毒性はないものと考えられたという結論については議論が必要というコメントをいただいております。

表 40 につきましては、増村先生、佐々木先生から、試験の名称等、御修正いただいております。また、68 ページの優性致死試験につきましては、C3H マウスを用いた試験について、佐々木先生から御追記いただいております。また、脚注の b でございますけれども、こちら、優性致死試験についての結果につきまして、佐々木先生から脚注で、結果について詳細に記載いただいております。

68 ページ 7 行目から、増村先生からのボックスでございますけれども、UDS 試験については削除していいと思います。また、染色体異常試験と小核の試験につきましては同一の文献、陽性の試験については同一の文献由来で、別試験のデータを入手・追加できないでしょうか。染色体異常試験は別試験の追加が望ましいです。小核試験は、陰性 2 試験ありますので優先度は低いですが、可能なら比較的高用量の試験を追加できると思いますというコメントをいただいております。

最終的な結論につきましては、ホルペット等を踏まえてということになると思いますので、ここでの説明は省かせていただきます。

69 ページ 3 行目からですけれども、代謝物 B については、細菌を用いた復帰突然変異

試験が行われておりまして、結果、陰性ということでした。

遺伝毒性試験、説明、以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

本剤につきましては、いろいろ先生方、コメントがあると思いますが、まず、佐々木先生、よろしくお願いします。

○ 佐々木専門委員

今、事務局のほうから御説明ありましたように、いろんなところで陽性の結果が出ております。

私が一番気になったのが優性致死なのですね。私が 68 ページに追記した、脚注 b で追記させてもらったところなのですが、この文章は、これは抄録の 384 ページに書いてあるやつをそのまま写したのです。抄録にも、このように変異原性の可能性ありと書いてあるのです。ですから、やはりこれはちょっと、すごく気になります。

そして、気になったついでに、データを見るとなのですけれども、マウスが 382 ページで、ラットがその前のほうですね。ラットが 380 ページです。これを見ますと、マウスのほうは 1 週目と 2 週目で、キャプタン 200 で星が 2 つもついています。

ちょっと私も、昔、優性致死をやったときの記憶を思い出してみたのですけれども、思い出せなかったのが、納屋先生にお尋ねできればと思ったのですけれども、マウスの精子形成で、1 週間、2 週間前という、どの段階ですか。

○ 納屋副座長

マウスもラットも精子の形成サイクルというのは大体 4 週以上かかりますので、5 日間で精巣の精子細胞が影響して、しかも、それが輸精管を通過して雌と交尾したときに、どういったものが影響するかというのが非常に不明確だと思います。5 日間の暴露期間で、果たして優性致死が本当にきちんと評価できるのかなというのが私の印象です。

○ 佐々木専門委員

いずれにしても、この 1 週目、2 週目ということからすると、精子形成の後の段階かなというふうには想像しているのですけれども。

データを見ると、やはり精母細胞段階で異常が出るとなっているのです。だから、これと符合するのかなという、ちょっと懸念がありますね。だから、これがとにかく私は一番気になった感じです。

それから、そのほかの試験でいきますと、確かにマウスの小核試験とかで陽性のデータもあります。けど、これは陰性のデータもあるので、あるのかどうか、逆に陽性の再現性がないということで、これはいいかな。いいかなと言うのも変なのですが、陽性の再現性がないからいいのかなという感じはしております。

いずれにしても、優性致死の結果がちょっと気になる場所ですね。

それから、ホルペットとの関係でいくと、十二指腸だと思っておりますけれども、十二指腸

の、たしか今回はコメントとかないのですけれども、よくわからなかったのですけれども、この評価書の 73 ページになるのですけれども、マウス小腸陰窩細胞における核異常誘発検討試験とあるのですけれども、これ、方法を見ると、フォイルゲン反応で染めていますので、多分 DNA を染めていると思うのですよ。だけど、本当にこれ、何を見ているのかなという感じはしているのですね。だから、いわゆる小核状のもの、つまり DNA 断片に由来するものを見ているのかどうかなのですね。これがだから、どのくらいの意味があるのかなというの、ちょっとわからなかったです。

私はそんなところです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。1つお聞きしたいのは、遺伝毒性なしとは言えないと。

○ 佐々木専門委員

私はちょっと、これでなしと言うのは苦しいかなと思います。だから、これをなしとするのであれば、まず、優性致死の、さっき申し上げました、その件をどうするのかという、どうすればいいかなというのが、ちょっと頭を悩ませるところですね。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

増村先生、いかがでしょうか。

○ 増村専門委員

非常に悩ましい結果なのですけれども、ちょっと細かいところだけ先に。

65 ページの修文のところなのですけれども、これ、全面的にというか、佐々木先生の修文を採用していただいているかなと思います。具体的に数字出されていますし、私が記載漏れのところも網羅するような形で書いていただいていますので、全体はいいと思います。細かいところの表現については、多分まだ議論があるかもしれないと思います。

あとは、表 40 の一番下の脚注の追加された b のところなのですけれども、優性致死の優性の「性」の字が違っていますので、これは直していただければと思います。

もう一つ、私が指摘した UDS。66 ページに UDS 試験が 2 つあるのですけれども、この 1 本目のほう、ヒト胎児細胞、胚細胞の UDS のところだけ、結果が何か妙な書き方してあって、要するに何なのだということなのですけれども、資料を見ても、特に UDS が誘発されたとかされていないとかということが書いていないので、こちらは UDS、もう 1 本あって、そちらは陰性という結果が出ていますので、この項目は 1969 年の試験ですし、削除してもいいかなという御提案で書かせていただきました。

細かいところはそれぐらいですかね。

あと、全体なのですけれども、3 つぐらい多分ポイントがあって、一つは、*in vitro* の試験につきましてはホルペットのときと同様といいますか、こちら、*in vitro* の試験はかなりの試験で軒並み陽性、UDS 以外全部ですかね、陽性になっているということで、*in vitro* の変異原物質であるということは間違いのないであろうと思います。

in vivo の試験のほうがちょっとホルペットと性質が違ってしまっていて、ホルペットのほうは、*in vivo* の試験は全部陰性だったのですよね。だけど、こちらの試験ですと陽性がぼつぼつと出ておまして、そこで先ほど佐々木先生がおっしゃったところとちょっと絡むのですけれども、*in vivo* 試験で陽性になっているのが小核試験の 1 本目、1987 年、あと染色体異常試験の 2 本中 2 本、これは同じところでやった試験なのですけれども、1987 年と、この 3 つの試験がこの表だと陽性となっている試験なのですが、この 3 つ、全部同じ文献で、同じ施設がやっているのですよね。逆に言うと、それ以外のところは陽性出してきていないのですよね。非 GLP の試験がほとんどになりますので、non-GLP だから落とすという判断がちょっとできないところが苦しいのですが、やっぱりその再現性については慎重に見たほうがいいというふうに考えます。

そこで一つは、*in vivo* の小核試験につきましては、今のところ 3 本試験出ておまして、陽性がこの 1 本だけで、残り 2 本陰性ということですので、再現性ということを考えますと、ちょっと陽性については慎重に考えてもいいのかなというふうに思います。

ただ、染色体異常試験のほうで、こちらの陽性の試験のみしか提出されておられないので、ちょっとこれだけですと、これがそのまま通って、染色体異常が *in vivo* で陽性ということになってしまうので、染色体異常試験、ほかにもしデータがあるのでしたら、ぜひ出していただきたいと。あるのではないかと個人的には思います。というのは、机上配布資料 5 にレビューがあるのですけれども、読んでみると、あるような記載があるので、データが入手できるのであれば、追加していただければいいと思います。というのは 1 つ目の話ですね。

2 つ目の話が優性致死の話で、これが結構、佐々木先生がおっしゃったとおり、問題です。優性致死試験については、3 本試験がありまして、そのうち問題になっている 1 本というのは、ちょっとこれ、私、よく意味がわからないかったのは、優性致死試験としてやって、結果は陰性なのだけれども変異原物質であることが示唆されたという、そういうふうに抄録に書いてあるので、その真意というか、意味をできたら確認していただきたいというふうに思います。

それ以外に 2 本ある。2 本というか、もともと 1 本しかなかったのですけれども、陰性、陰性というふうになっています。そのうち一つは追加資料のほうから持ってきていただいた参考資料 70 ページというやつですけれども、そちらで陰性と。

これも、再現性ということを考えるのであれば、2 つ陰性あるので、1 つ陽性が、陽性というか遺伝毒性が疑われるものがあったらいいのかなというふうに思っていたのですが、先ほど発生のところで、その他の試験に新しく追加されたポリジーン繁殖試験として行われたという、抄録の 388 ページの試験、こちらのデザイン、同じではないのですけれども、優性致死に似たデザインをとってしまっていて、実際、子どもまで産ませているので、ちょっと完全には並べておけないのですけれども、そちらの試験でやはり子どもの数の減少が見られておまして、結論として、本剤は変異原物質である可能性が示唆されたというこ

とになってしまったので、優性致死に関しては、この試験を 1 本入れるとすれば、やはり 2 対 2 になってしまうのですね。その複数の試験で、やっぱり雄のほうに由来する遺伝毒性が疑われるのではないかということが示唆されるというふうに出てきてしまうと、これはもう白とはなかなか言いがたいというふうになってしまうのが 2 つ目のところだと思います。なので、優性致死のほうの表はこのままにして、その他の 10 のところも考慮するという形だと思います。

それが 2 つ目で、3 つ目がいわゆる発がん標的臓器での遺伝毒性という話なのですが、これについては、例えばホルペットのときは、小腸をターゲットとしたコメントアッセイのデータがありましたけれども、こちら、キャプタンのほうについては、今のところ、ここの表には出てきておりません。それに相当する試験として、先ほど佐々木先生がおっしゃったその他の試験の 5 という、73 ページに核異常誘発検討試験というのがあるので、これは実際に小腸の病理の切片つくって、論文読むと、いわゆるアポトーシスですとか小核といった、核のそういう異常なものをカウントする試験で、同じではないのですが、*in vivo* の染色体ですとか小核試験に、エンドポイントとしてはかぶるのかなというふうに考えています。

一つポイントとしては、表 44、74 ページにありますけれども、ここに投与方法が何通りかあって、1 番のところは 7 日間混餌で 16,000 ppm までやっている試験がありまして、それで見て陰性であるというようなデータがあるというところは、ホルペットのときにコメントアッセイが経口単回の直後に見ていて、それで長期に暴露されている、慢性的な暴露の影響がでるのかという議論がありましたので、それに対して、こちらの試験ですと、一応 7 日間とはいえ混餌であって、標的の組織というか小腸を見ている。それで結果的に、小核とかそういったものは出ていないというデータがありますので、これは一つポイントになるかなというふうに思います。

蛇足ですが、これと同じ核異常誘発試験はホルペットのほうでも行われていて、多分、そのうち評価書とかにも追加していただくことになるかと思います。そちらも陰性という結果になっております。

すみません、長かったですけれども、そんなところです。

○ 佐々木専門委員

1 ついいですか。

○ 三枝座長

はい、お願いします。

○ 佐々木専門委員

増村先生の 2 番目の疑問点なのですが、優性致死の場合、優性致死数を調べるのは、卵巣の排卵数、排卵数から着床数を減じていたのです。ですから、着床まで至らないようなグロースな異常をとっていたと思うのですよ。違っているかもしれません。はっきり覚えていないので。昔の教科書で探したのですが見つからなかったのです、すみません。

それに対して、初期胚というのは、着床はして発生が始まったのけれども、何らかの異常、染色体の異常か何かがあって、その段階でとまって吸収されてしまったと。大きさの違いだったというふうに解釈していたと思ったのですけれども、違っていただけです。

○ 増村専門委員

非常に昔の試験なので、さすがにそこらへんの知識というか感覚というのは、ちょっと何とも言いがたいところなのです。難しいのは、この試験、もう今からではできないのですよね。なので、懸念があると言ったときに、ではどうすればいいのかなというところが、ちょっと考えどころだなと思いました。

○ 納屋副座長

佐々木先生にちょっとお尋ねしたいのですが、雄に対して 5 日間しか投与していなくて、そのときの精巣並びに精子に対する影響がずっと続いているというふうに考えて、投与を終了した後も何週間にもわたって交尾をさせていますよね。交尾を続ければ続けるほど、1 回の射精で出てくる精子の絶対数というのは減ってきますけれども、そういったことは考慮しないで、ただ子どもが腹の中で 1 匹でも死んでいるから、これは影響だというふうに見ているのでしょうか。ラットの 3 世代繁殖試験というのは、これよりもはるかに高い用量を長い期間投与していて、なおかつ雄にも雌にも投与していて、生まれてくる子どもを 2 代にわたって見ても影響がないということは、優性致死の評価のときには全く参考にならないということなのでしょう。

○ 佐々木専門委員

納屋先生が言われたことは、たしか考慮していなかったと思います。これは 5 日間打っていますけれども、昔、私らがやったとき、1 発投与です。1 発だけ打って、それが例えば 6 週間後に出てきたら、それは精原細胞だろうというふうに考えていたと思います。

○ 納屋副座長

今回の場合には、投薬をやめて、交尾が 1 週あるいは 2 週のときに変化が出て、それ以降は出ていないという結果なのです。こういったやつは、いつの段階のステージの精子細胞がたたかれているというふうに考えたらよろしいのでしょうか。

○ 佐々木専門委員

私もそれをちょっと調べようと思って、教科書を探したのですけれども、もう古くて出てこないのですよ。たしか精母、減数第二分裂とか、その近辺ではなかったかと思うのですけれども、ちょっとはつきり覚えていません。

実際に、抄録の 401 ページなのですけれども、ここで、下から 2 行目です。リングの転移が認められたとかあるのですよ。これがちょっと意味がよくわからないのですけれども、もしかすると、これは減数分裂を見ているのかなという感じしているのですよ。確かに減数分裂だとそう見えるのです。だから、そうするとやはり、これは減数分裂時かなという気はしています。

何しろ古い試験ですので、私も記憶が相当いいかげんなもので、すみませんけれどもね。

○ 増村専門委員

すみません、1 つ追加情報というか、考慮すべきところとしては、優性致死の 68 ページの表なのですけれども、今、遺伝毒性が懸念されるという形で報告を出してきているのがその一つ、5 日間腹腔内投与のデータで、一つ、その他の試験に今度追加されたポリジーン繁殖試験のものがやっぱり 5 日間投与と。それに対して陰性の報告を出している 2 本というのは、どちらも 8 週間の混餌になっているのですね。なので、投与量というか、投与形態としては、より高用量で長期間混餌されている 2 つの試験のほうが陰性を出していて、一方で、腹腔内投与という形で 5 日間という短期に絞った 2 試験のほうが、最初の F₁ の胎児なり胚のところでは数の減少が見られるという報告を出しているという意味で、何らかの、もしかしたら生殖関連の毒性を反映しているかもしれないですけれども、それがどれだけ遺伝毒性という評価のところではウェートを置くべきなのかというのは、この 4 つの試験を並べてみて、こう考える余地はあるかなということでは思いました。

○ 三枝座長

お二人のお話を伺っていると、限りなく黒っぽく思えてくるわけですが、それに対して、では、これと十二指腸とどう結びつくかというのは、その他の試験がありますけれども、定刻になって、これからの進め方をどうしようかということになりますけれども……。

○ 佐々木専門委員

すみません、1 つだけいいですか。十二指腸と関連なのですけれども、私がすごく気になったのが、これ、毒性の先生方に聞いたほうがいいと思うのですけれども、精巣というと、精巣関門がありますよね。あって、そうそう入らないと思うのですよ。それに対し、そういうところに入っているのであれば、十二指腸だったらもっとやばいかなという感じが一瞬したのですね。十二指腸はそういう関門ないですよね。関門のある精巣で異常が出ているのであれば、十二指腸だとどうなのかなという気はしました。

○ 山添委員

いいですか。今回の化合物は非常に変わっていて、pH が酸性側では安定なのですよね。それで、胃を通過して十二指腸に入ってきたところで、膵液と混じるところで pH の変化が起きて、スポンテニアスに恐らくトリクロルチオメチル部分が切れて、それでホスゲンが発生してくるというので、多分十二指腸がターゲットになってしまっているのだと思うのです。そうすると、*in vivo* で遺伝毒性が出ている、しかも精巣というところを考えると、原因物質は少なくともホスゲン由来と考えることは難しく、精巣に出ているとすれば、フタレートのアナログとか、そのへんのものでの感じを、別のものを考えないと一致しないので、2 つを直接結びつける必要はないような気がします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

実は、この会議の一番最初に三森先生がおっしゃいましたけれども、今の山添先生の御発言と重なるのですけれども、ホスゲンの発生ということが十二指腸の場でかなり刺激的な作用をするというところが一つのポイントだと思います。ですから、遺伝毒性とホスゲンとの関連ということで考えていかなければいけないというふうに私は思っているのですけれども、そういう意味で、冒頭に申し上げましたけれども、遺伝毒性の先生方と毒性の先生方とでそのへんを議論しながら、このキャプタンとホルペットの ADI にかかわる話をしたいと思います。

それで、これは冒頭にも申し上げましたけれども、私の提案ですけれども、幹事会に所属される遺伝毒性の先生、それと毒性の先生に応援をいただいて、それで拡大第三部会といたしますか、そういう形でこの点を議論したいと思うのですけれども、先生方、いかがでしょうか。

納屋先生、いかがですか。

○ 納屋副座長

結構です。異存ありません。

○ 三枝座長

佐々木先生、いかがでしょうか。

○ 佐々木専門委員

大変助かりますので、お願いします。

○ 三枝座長

増村先生もそれで……。

○ 増村専門委員

よろしくお願いします。

○ 三枝座長

小野先生、浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 小野専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 三森委員

座長、よろしいですか。

○ 三枝座長

はい。

○ 三森委員

増村先生にお伺いします。先ほど問題になった小核試験と染色体異常の *in vivo* の試験、

陽性と出ていますが、同じ施設が実施しているものがありましたね。この試験の内容を見ることはできないですか。

○ 横山課長補佐

抄録に載っている試験ですので、報告書の取り寄せは可能かと思います。確認させてください。

○ 三森委員

ここがキーになりますね。*in vivo* で、これが陰性、あるいは実験方法に問題があるのであれば、これは信じる必要はなくなるわけですので、ここが一番大きなところかなと思います。

○ 横山課長補佐

確認して、取り寄せるように、はい。

○ 三枝座長

よろしくお願いします。

それで、これからの会の進め方なのですけれども、これは事務局に伺いたいのですけれども、ホルペットの材料とキャプタンの材料がそろったところで、それから、今日積み残したところも踏まえて総合的にとするのか、ホルペット、キャプタン、別々に扱うのかというところで、事務局はどちらがよろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

事務局、別な御提案をさせてください。

実は、ほかの部会で審議していただいた剤でもあったのですが、途中で積み残して別な議論をやって、また元に戻ったら、そこの積み残したところに関して、さらに要求事項をつけなければいけなくなって、2回、要するに手戻りになってしまったことがあるのですね。

なので、すみません、まだ実は遺伝毒性までで、いわゆる試験成績は最後まで御覧いただいていないという現状を考えると、まずは多分、この14番のところは、この流れで一回御覧をいただいて、申請者側に確認すべき、潰すべきところは潰しておかないと、合同会議に持って行って、では、でき上がったので幹事会に上げましょうという結論がついたとしても、ちょっと待って、まだキャプタン審議が未了なのだよね、という話になってしまうので、そこは、合同の会議を開催する前に、キャプタンの試験成績そのものについては、部会として御議論いただいていたほうがいいかなというのがまずあります。

その上で、両方の剤が似ているということなので、拡大の部会に関しては両方を並べて審議いただくほうがいいのですが、ただ、今日の要求事項の中で、拡大部会で議論すべきところと、無関係とは申しませんが、少し距離感があるような要求事項、キャプタンの要求事項に関しては、回答が返ってこなくても、場合によってはですね。ですから、先ほどの遺伝毒性の論文とか、そういうものは入手できていないと多分議論できないと思うのですけれども、そのほかのところ、例えば病理用語の確認とか、そういうも

のに関して出てこなくても、両方の材料がそろったタイミングで、そこはちょっと出方見て、あるいは、どういうふうに出せるのかということも、申請者側の都合もあると思うので、少し話をしないとイケないとは思いますが、両方の焦点が絞れた段階で、両方並べて審議をいただくというのが恐らくリーズナブルかなと思います。

ただ、この剤のこの評価書については、ちょっと時間は押しておりますので次回かもしれませんけれども、少なくとも 14 の最後までは一回、このタイミングで御覧をいただいております。

先生方、御覧いただいた感じで、この 14 のところについて、要求事項が大きなのがつくかどうかというのを、まず今日の段階で確認をさせていただければ、一旦今日の審議結果をもって要求事項をまとめるということは可能だとは思うのですが、そのへん、どんな感じかなと。審議をしかからでないとまとまらないよということであれば、次回審議の後、全体の要求事項を取りまとめることになるかと思いますが、どんな感じでしょうかというのはお伺いさせていただきます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

ごもっともですが、そこで、もう一頑張りして 14 をやってしまうか、次回に……。先生方の御都合はいかがでしょう。

ざっと見た上では、先生方から特段の御指摘はないように思うのですが、もしよろしければ、14 を一通り見て、今日中に見させていただいてということで、いかがですかね。

○ 堀部課長補佐

逆の提案します。すみません、混ぜ返して恐縮ですが、

幾つか確認的な、今日、要求事項は出ておりますので、次回審議まで持ち越していただいて、次回までにこれ、ここまでのところで評価書を確認できるかどうか関連する資料が入手できたものに関しては一緒に御覧をいただいて、次回もう一度、ですから、その確認できたところも含めて、あるいは、今日永田先生に御確認お願いすると申し上げたところは、永田先生に御覧いただければ結果が判明するかと思いますので、そのようなところも含めて、次回継続で御覧をいただいて。

逆に言うと、座長、今おっしゃったように、大きな先生方からの指摘事項はなさそうなので、今までのところの要求事項をまず申請者に投げて、早いところ確認をしてもらって、できたところまでときれいになった評価書をあわせて、その他の試験を次回御審議いただくほうがもしかしたらいいかなという気もするのですが、あとは先生方にお任せします。

○ 三枝座長

という事務局からの御提案ですが、先生方、いかがでしょうか。

では、事務局の提案を受け入れまして、本日はここまでとしたいと思います。

それで、1つお願いなのですがすけれども、私がたまたま見ていまして、National Library of Medicine のところで、Toxinet というのがあって、そこに Hazardous Substance Databank というのがあって、すごくピアレビューされたデータを羅列してあるので、それを見ていただくとかなり参考になると思います。Genotoxicity についても、Laboratory Study についても、かなり出ていまして、見ていると、ホルペット、キャプタンともに、類似の表記があるのですがすけれども、かなり興味深い記載もありますし、はっきり両方とも Genotoxic であると明言もしています。ただし、発がんに関しては、ホルペットは 2B であり、キャプタンは 3 であるというふうにしています。ですから、そのへんもいろいろ総合的に考えて、Genotoxicity と発がん性というところで十分にお考えいただければと思いますので、よろしくお願ひいたします。

それでは、途中ですけれども、今日はこれで終わりにしたいと思います。

事務局から、進め方とか、いかがでしょうか。

○ 横山課長補佐

すみません、それでは、今日御意見いただいた点については、評価書をきれいにさせていただいて、確認できる部分は確認する、追記するものについては追記して、また部会前に一度送付させていただいて、次回、続きの御審議をいただくというようにお願ひしたいと思います。

次回の日程ですけれども、10月23日、水曜日の開催を予定しておりますので、お願ひいたします。

また、幹事会ですが、10月16日、水曜日となっております。よろしくお願ひいたします。

以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

先生方から何かございますか。

ないようです。

では、本日はこれで終了したいと思います。どうもありがとうございました。