

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第56回会合議事録

1. 日時 平成28年9月7日(水) 14:00~17:36
2. 場所 食品安全委員会中会議室(赤坂パークビル22階)
3. 議事
 - (1) 農薬(スピネトラム、ブプロフェジン)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、納屋座長代理、杉原専門委員、高木専門委員、根岸専門委員、
八田専門委員、福井専門委員、本間専門委員、義澤専門委員
 - (専門参考人)
永田専門参考人
 - (食品安全委員会)
佐藤委員長、山添委員、吉田委員
 - (事務局)
川島事務局長、関野評価第一課長、堀部課長補佐、横山課長補佐、濱砂専門官、
小牟田専門職、高嶺専門職、岩船係長、諧係長、小田嶋係員、海上技術参与、
吉田技術参与
5. 配布資料
 - 資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧
 - 資料2 スピネトラム農薬評価書(案)(非公表)
 - 資料3 ブプロフェジン農薬評価書(案)(非公表)
 - 資料4 論点整理ペーパー(非公表)
 - 机上配付資料 スピネトラム-J及び-Lの予想代謝分解経路(非公表)
6. 議事内容
○ ○○

それでは、定刻となりましたので、第56回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

内閣府におきまして、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、評価第二部会の専門委員の先生方9名と、専門参考人として永田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、3名の委員が出席でございます。

申しわけございませんが、局長の川島は所用により少し遅れて参る予定でございます。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は、農薬（スピネトラム、ブプロフェジン）の食品健康影響評価についてです。

開催通知でも御連絡しましたが、今日の会議は非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局から資料の確認をお願いします。

〇 〇〇

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、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、スピネトラム農薬評価書（案）、資料3として、ブプロフェジン農薬評価書（案）、資料4として、論点整理ペーパー。

また、机上配付資料としまして、スピネトラムの代謝分解経路図を御用意しております。

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いただければと思います。

〇 〇〇

資料はよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

続きまして、「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。

〇 〇〇

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はいらっしゃいません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

先生方、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、農薬（スピネトラム）の食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯も含めて、事務局から御説明をお願いします。

○ ○○

それでは、スピネトラムについて説明を始めさせていただきます。

10ページを御覧ください。本剤はマクロライド系の殺虫剤でございます。スピネトラムという剤はスピネトラム-J及びスピネトラム-Lの混合物で、原体中にそれぞれ58.1及び8.4%以上、2成分の合計で83.0%以上が含まれます。スピネトラム-Jとスピネトラム-Lそれぞれの構造式は6ポツにございます。今回は適用拡大について申請がなされております。

12ページ、1. 動物体内運命試験についてです。動物体内運命試験についてはJMPRの評価書をもとに、ヤギ及びニワトリの結果について追記したほか、最近の評価書のまとめ方に従い、一部記載を修正いたしました。

動物体内運命試験はスピネトラム-Jとスピネトラム-Lのそれぞれについて試験が行われておりまして、まず、スピネトラム-Jのほうの説明から入りたいと思います。

13ページ、分布の試験です。【事務局より】といたしまして、「胃腸管、消化管はいずれも内容物を含むため、最近の評価書の整理にあわせて削除しました」としてありますが、

○○から意見をいただきまして、168時間後の結果ということですので。

○ ○○

すみません、168時間後の結果なので、内容物がそんなに残っているわけではないのではないかとということ。あと、この剤はマクロライド系の殺虫剤ということで、過去に同様のマクロライド系の殺虫剤で、排泄に消化管のトランスポーターが関与しているのではないかと考えられるような剤がありまして、もしかしたら、この剤も同様ではないかという御意見をいただきました。そうすると、この剤は最近の整理ぶりに合わせて単純に整理するというよりは、消化管と内容物も含めてどの程度あるかという情報も重要になってくるので、削除しないほうがいいのではないかと御意見をいただいたところです。

削除しないで整理してもよろしいかどうか、申しわけございませんが、再度御確認をいただければと思います。もしこの記載を戻すとすれば、脚注に内容物を含むということを明記した上で記載することになるかと思いますが、御確認をいただければと思います。

○ ○○

次に代謝の試験です。15ページの23行目から、ラットの体内における代謝経路の書きぶりについて、○○と○○より記載整備の修正をいただいております、そのとおりに修正してございます。

17ページ、4行目から排泄の試験がございました。

8行目に尿及び糞を用いた排泄試験が実施されたとありますが、こちらはもともと「投与後168時間の」と記載をしておりましたけれども、試料採取が経時的に行われていることを報告書等で確認しましたので、削除しました。○○より、抄録のページ番号について御修正をいただいております。

18ページの7行目から、(2)スピネトラム-Lについての試験です。こちら、分布の試験におきまして、胃腸管と消化管には内容物を含むということで削除をしていたのですが、こちらについても同様に御確認をいただければと思います。

22ページの9行目からは、スピネトラム-Lのラット体内の代謝経路についてですが、スピネトラム-Jと同じく、○○と○○の御指摘に従い記載整備を行いました。

24ページの3行目からは、ヤギの試験の結果となります。こちらはJMPRの評価書に基づき、新たに記載をいたしました。各試料における残留放射能及び代謝物は表13に示されているとおりで、組織中放射能濃度は全体的に低く、その中では脂肪が最も高いという結果でした。また、乳汁中組織中において主要成分は未変化のスピネトラムであり、代謝物としてB、Cがそれぞれ検出されたが、いずれも2%TRR未満でした。投与放射能は主に糞中に排泄されたという結果となっております。

14～20行目の網かけの箇所に関しましては、○○より記載整備の修正をいただきましたので、そのとおり修正しております。

25ページの4行目からは、ニワトリの試験になります。こちらと同じくJMPRの評価書をもとに今回追記しております。各試料中における残留放射能分布及び代謝物は表14に示されているとおりで、投与放射能の大部分は排泄されており、また、卵中放射能は投与期間中に増加するという結果でした。

卵及び組織中の主要成分として、未変化のスピネトラムが認められたほか、代謝物F、G、Pが10%TRRを超えて認められています。

12～19行目にかけての網かけ部分は前項のヤギと同じく、○○より記載整備をいただいております。

表14の上から2段目の網かけの数字がございましたけれども、スピネトラム-Jの肝臓の総残留放射能の数字についてです。○○から、これは0.526ではなく、0.535ではないかと御指摘をいただきましたが、事務局より○○に事前に確認をいたしまして、表14の数値については、全て参照69というJMPRのEvaluationの評価書にございましたTable 5の数字を引用いたしましたと事前に御説明いたしましたところ、原案どおり0.526でよいとのことのお返事をいただいております。

動物体内運命試験については以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

まず最初に、事務局から御説明がありましたけれども、表4あるいは表9もそうですが、168時間後ということで、内容物を含んだ胃腸管のデータを残しておきたいという○○からのサジェスションもあったわけですが、この点について、○○はいかがですか。

○ ○○

先ほど説明がありましたように、この剤は一度吸収されてから腸管から排泄されるという体内動態をとる薬物と思われるので、内容物を含んだ記載は残しておいたほうがいいかと思います。

今、○○も言われていたのですけれども、12ページの23行目です。その前の22行目から、「経口投与されたスピネトラム-Jの一部は、吸収された後、未変化のスピネトラム-Jとして」、そこに「糞中に」というのを入れておくかかと思っています。

同じものが、スピネトラム-Lのほうが19ページの8行目のところにありますので、8行目のちょうど真ん中あたりに、未変化のスピネトラム-Lとして糞中に排泄されたというのを入れておけば、吸収率がよくて、でも、糞中にいっぱい出てくるのは腸管排泄があるからだというのが明らかになっていいかかと思っています。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

私はちょっと違って。

このところの胃腸管というのは何ですか。あとは消化管になっているのです。2時間後のものはね。2時間後のものは、私はこの消化管はとっていいかかと思っています。今、言ったように、これを残すと言ってもいいかかと思うのですが、腸管に排泄されるというデータは先ほど話があった18ページの尿中、糞中のところで静脈注射をしたときに、これだけ糞中に出てくるというのはこれでわかりますので、あえて入れなくてもいいのかなというのは私の意見です。

○ ○○

ありがとうございます。御意見が分かれました。

○ ○○

胃腸管というのは何ですか。これは胃も入っているのですか。それとも小腸全部、腸管全部をもって何ぼという、そういう値なのですか。

○ ○○

事前のレクで、**gastrointestinal tract**ということらしいです。ですから、言葉は胃腸管と消化管のどちらかに統一したほうがいいかかと思うのですけれども、**gastrointestinal**

tractとなると消化管でもいいのかと思います。

○ ○○

文言は恐らく後のもので、例えば、表5とか短い時間でのものは省いていいと思うのですが、統一したほうがいいのではないかというのが1点です。そういう意味で168時間というのは、先ほどの静注をしたときにかなり糞中に出てくるというのがわかっていますから、残してもいいと思いますが、そのへんのところをはっきりしていただければ結構だということです。

○ ○○

では、残すということによろしいでしょうか。どうもありがとうございます。

そのほかに○○にいろいろ修文をいただいていますけれども、この書きぶりでいかがでしょうか。

○ ○○

いろいろ直していただきまして、ありがとうございます。1点、書けていないところなのですが、12ページの表3で、静脈内投与で C_{max} が雄雌で差があるのです。Jのほうはいいのですが、18ページのLのほうの血中濃度推移で表8の静脈内投与のところで C_{max} がやはり雄雌で差が出ています。それに関する文章で、18ページの15行目のところに T_{max} 、 C_{max} 及び $T_{1/2}$ に性差は認められなかったというのがありまして、Jのほうでは C_{max} が抜いてあります。Lのほうも C_{max} は静脈内投与で性差が出ていますので、抜いておくといいかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

先生の御指摘のように、かなり差があるので、 C_{max} を削除ということによろしいですか。事務局、よろしいでしょうか。

○ ○○

理屈上の話ですけれども、静脈内投与をすると投与直後に最高血中濃度になって下がっていくので、理論的には C_{max} は測れないはずですが、それはサンプリングをしている時期が雄と雌で単に違っていただけで、ここの項目は静脈内投与のときの C_{max} は棒線を引っ張って、出さなくていいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。全く先生のおっしゃるとおりです。

○ ○○

すみません。評価書の記載のJとLの平仄が合っていなかったのですが、その点について、まずおわびしたいと思います。この評価書は食品健康影響評価なので経口投与に主眼を置いてまとめておりますので、経口投与においてどうだったという書きぶりでまとめるということによろしいですか。

○ ○○

それでよろしいと思いますけれども、〇〇、〇〇、いかがでしょうか。

○ 〇〇

結構です。

○ 〇〇

それでは、そのようにしていただきたいと思います。よろしくお願いします。

今までのところで〇〇、何かほかにございますか。

○ 〇〇

私は後出しで出したもので、前のものを見て、私はもう答えなくていいなと思って。

確認しておりますので、結構です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇は、ほかには何かございますか。

○ 〇〇

結構でございます。

○ 〇〇

ありがとうございます。

それでは、植物のほうへ進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 〇〇

26ページの5行目から、2. 植物体内運命試験でございます。個々の項目についての御指摘は特にいただいておりません。また、新しく追加されたデータもありますが、最近の評価書のまとめ方に従い、一部記載を修正したほか、代謝経路については植物としてまとめて最後に記載しております。その植物全体の代謝経路について御意見をいただいております。

32ページの2行目から、植物全体の代謝経路がまとめられています。〇〇から記載整備をいただいております。

その下のボックスになりますが、〇〇から代謝経路について御意見をいただいております。机上配付資料を御覧いただけますでしょうか。表面の図2「スピネトラム-Jの予想代謝分解経路」を御覧いただきますと、この図ではスピネトラム-Jから、スピネトラム-D、スピネトラム-Bが、それぞれ別の代謝経路で生成することになっておりますが、〇〇からは、スピネトラム-Dというのはスピネトラム-Bを経由してから生成されるのではないかというような御意見をいただいております。

その点については、〇〇に事前に御確認させていただきましたところ、〇〇からもその可能性が高いのではないかというコメントをいただいております。したがって、32ページの3行目に「スピネトラムのホロサミン糖部分のN-脱メチル化による代謝物B及びCの生成とその後のN-ホルミル化による代謝物D及びEの生成が考えられた」と修文をしております。

続きまして、土壌中運命試験、水中運命試験、土壌残留試験については、追加データも先生方からの御意見もいただいております。

38ページから、6. 作物等残留試験です。まず、作物残留試験の国内のものは一部追加データがありましたが、最大残留値は変わっておりません。

39ページの9行目から畜産物残留試験が、このほどJMPRの評価書をもとに追記しております。結果が別紙5のほうに示されてございます。

40ページの6行目から推定摂取量ですが、今回変更がありましたのと、申しわけございませんが、1点修正がございませぬ。畜産物の暴露評価対象物質を設定しない案とこの評価書ではしてございましたけれども、推定摂取量の計算に畜産物が含まれておりましたため、削除しております。申しわけございませんでした。

89ページの最後のほうになるのですけれども、別紙6につきまして、〇〇から記載の修正をいただいております。

残留試験までは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

本日は植物の先生がいらしていないので、事務局案を先生方に確認いただいて、それでまとめていただければと思います。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

先ほど、先生方から代謝経路について御意見をいただいていたところは、事前にお送りして、お二人ともこの代謝経路でよいと御回答をいただいているところです。

〇 〇〇

ありがとうございます。

植物の先生には御承認をいただいているようですので、このまま進めていきたいと思っております。

それでは、一般薬理以降をお願いします。

〇 〇〇

40ページから7. 一般薬理試験でございます。結果が表25に示されているとおりです。

【事務局より】といたしまして、腎機能の試験において、報告書を確認したところ、ナトリウムイオンとカリウムイオンの比については記載がありませんでしたので、削除しました。また、自発運動量の試験において、2,000 mg/kg体重投与群で自発運動量減少が認められたため、ARfDのエンドポイントといたしました。この2点について、先生方より御賛同いただいているところでございます。

42ページから8. 急性毒性試験です。

43ページの【事務局より】といたしまして、今回はJMPRの評価書から一部追記しているのですけれども、JMPRの評価書には抄録に記載されているのと違う組成のスピネトラム-Jとスピネトラム-Lについての試験も載っております、そちらを追記をしております。

表の4段目、吸入試験で網かけになっております被毛の汚れというのが、暴露中には被毛の汚れ、暴露後に身体の汚れとなっており、区別する必要はないと考えられたため、削除いたしました。こちらの2点につきまして、先生方より御賛同いただいております。

そのほかについては特に御意見はいただいております。

44ページの14行目から、9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。

25行目から、JMPRの評価書に基づき今回、原体②ということで新たに項目を追加いたしました。〇〇から26行目に御修正をいただいております、JMPRの評価書には、この原体の皮膚刺激性の試験の記載もあるといただいております。御指摘を確認しまして、事務局のほうで皮膚刺激性試験についても追記するとともに、眼刺激性の試験に関しては原体の組成が不明であったため、削除いたしました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

これまでのところは特に問題はないと思いますけれども、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

結構です。

〇 〇〇

〇〇、いかがでしょう。

〇 〇〇

結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、次に進んでください。

〇 〇〇

45ページから10. 亜急性毒性試験でございます。

ラットの①の試験ですが、45ページの21～23行目の記載につきまして、〇〇と〇〇からコメントをいただいております。

46ページが一番下のボックスになりますけれども、〇〇からは、下線で示した部分の考察は削除すべきではないか。〇〇からは、下線部の後半の四角の部分は削除してはどうかと御意見をいただいております。

それを受けまして、もし修正を行うとすれば、下線部を「また、この色素は90日間投与群では認められない」として、事実のみの記載にとどめるという案も可能かと思っております。

〇〇からもう一点いただいております、表29の2,000 ppmの雌と1,000 ppmの雄でそれぞれ、骨格筋（喉頭部）筋線維変性と網かけがしてある所見ですけれども、骨格筋の変性はリン脂質症と関連していないと申請者は考察していますが、喉頭周囲の筋肉はリン脂質症の好発部位の一つで、骨格筋の変性壊死を誘発した記憶しています、と御意見をいた

だいております。

ラットの90日の試験の①に関して、47ページの5行目から【事務局より】といたしまして、2,000 ppm投与群の雄及び4,000 ppm投与群の雌で投与1週に見られた体重増加抑制は摂餌量の減少も認められたことから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたとして、先生方から御賛同をいただいております。

48ページの1行目から、ラットの90日の試験②になります。こちらはGLP不明と書いてございますけれども、JMPRの評価書を確認しましたところ、GLPで行われた試験でございました。申しわけありませんでした。

この試験で認められた毒性所見は表32に示されているとおりです。

48ページの18行目から、マウスの90日間の試験です。こちらもJMPRの評価書をもとに今回は記載しております、GLP不明と書いてございますが、GLPで行われた試験でございました。申しわけありません。

毒性所見については表34に示されているとおりです。【事務局より】といたしまして、450 ppm投与群の雄で投与1～8日に認められた体重増加抑制及び摂餌量の減少については、僅かな差と考えられることから、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。先生方より御了承いただいております。

表34の網かけのになっている部分、細胞質空胞化につきましては、〇〇と〇〇より御意見をいただいております、50ページの1行目からのボックスに、この所見が観察されている臓器はわかりませんかとお問い合わせをいただきまして、その下に【事務局より】として、認められた臓器について記載をしております。

50ページの3行目から、イヌの90日間の試験でございます。まず【事務局より】といたしまして、300 ppm投与群雄及び900 ppm投与群雌で投与1週に認められた体重増加抑制は有意差がなく、僅かな変化であると考えられることから、ARfDのエンドポイントとしませんでした、ということで先生方から御賛同をいただいております。

51ページの3～5行目にかけての記載で〇〇から御意見をいただいております、下線部の記載は必要ないように思いましたといただいております。こちらが記載された経緯については【事務局より】でお示ししているとおりにしておりますが、そもそもこの150 ppm投与群の雄で認められたマクロファージの空胞化については、毒性所見であるかどうかについての議論がこれまでなされてこなかったという経緯があります。

〇 〇〇

すみません。今の【事務局より】を御覧いただければと思うのですが、もともとの評価書では、血液及び血液生化学的検査項目並びに臓器重量に変化が認められないことから毒性変化ではないと考えられたと一旦判断をいただいていたのですが、評価書の中の記載ぶりの修正ということで、その後、記載ぶりが変わったということなのですけれども、今ここを御覧いただくと、また、さらにわかりにくいという御意見もいただいておりますので、もとの判断がこういった内容ですので、再度修正すべきかどうかを御確認いた

だければと思います。

それと、亜急性は以上なのですけれども、45ページの試験で2点御説明が抜けた部分がありまして、申しわけございません。まず、46ページの表29ですけれども、中に骨格筋筋線維変性という所見が幾つかあるのですが、例えば2,000 ppmのところでは骨格筋（背中）とあるのですが、背中というよりは背部という表現のほうがよいのではないかという御意見。その隣、雌の2,000 ppmに喉頭とあるのですけれども、喉頭部に直したほうがよいのではないかという御指摘を〇〇からいただいていますので、そのように修正してもよろしいか御確認をいただければと思います。

もう一点、45ページの29行目、後ろのほうに「空胞の存在が示唆された」というような記載がございまして、ここの検査ですけれども、電子顕微鏡を用いて実施されているということで、単なる空胞ではなくて、何か例えば、小胞とか記載できるのであれば、という御意見もいただいております。

原著、報告書の記載を調べましたところ、読み上げますと、**vacuoles within tubular epithelial cells that contained a flocculent material or membranous whorls**というのがありまして、これをどのように表現したらいいのかがさっぱりわからないので、御助言いただければと思います。

亜急性については以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、順番に進めていきたいと思います。今、御説明のあった45ページのところですが、29行目「上皮細胞内に不定型物質又は膜の渦を含有する空胞」というのは、含んでいるのに空胞はおかしいということだと思えます。

〇 〇〇

今、タブレットのほうで、報告書の〇〇が読み上げたところを通知させていただきましたが、通信エラーが起きているようです。

〇 〇〇

スタンドアローンのほうですと、まず一番下の丸ボタンを押していただきますと、最初のアイコンが幾つか浮かんでいるような画面に戻るかと思えます。

スピネ5-1亜急性毒性試験 [ラット] というのがございまして、そこをクリックしていただくと、全部で646ページございます。646ページあるうちのPDFの4枚目、ページ番号は3なのでややこしいのですけれども、PDFの4ページ目です。4/646です。

〇 〇〇

右肩にページ3/3と書いてあります。

〇 〇〇

そのページの2段落目になります。Electron microscopic evaluation of kidneysから始まる段落です。

○ ○○

この原文のままです。

○ ○○

空胞ではないほうがいいですか。

○ ○○

これがライソゾームだということがわかればよいので、層板状、ライソゾームと言ったら、もう大体何がたまっているかというのはわかると。

○ ○○

使う用語は層板状構造です。

○ ○○

そうですね。膜の渦よりは層板状構造にしますか。

○ ○○

そのほうがわかりやすいです。

○ ○○

では、これは原文どおりということで、それと、○○と○○からコメントをいただいている22行目からのところですが、事務局の御提案で、この色素は90日間投与群では認められなかったと事実だけを述べたらどうかという御意見です。

○ ○○

そのほうがいいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、この表現でいかがでしょうか。

○ ○○

それで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、事務局の御提案のように、90日間投与群では認められなかった、で止めて、その後は削除ということをお願いします。

46ページの表29の中にある骨格筋の表現のほうは、御指摘のあったように背部とか、統一する意味では喉頭部と、こういうふうに統一すればいいと思うのですがけれども、私が想像するに、ここの表の中に残っているというのは、○○が御指摘のように、多分、部会では毒性ととったと。

○ ○○

毒性だと思います。

○ ○○

それで、この表に残っていると思うのですがけれども、そのへんの経緯は事務局でわかり

ますか。申請者はそうではないと言っても、多分、部会では毒性だとして、表に残っているとします。

○ ○○

私もそう思いました。これを読んでいて、申請者は違うと書いてあるのに、あるのは何でかなというのが疑問でした。ここの部分というのはリン脂質症がよく出てくるのです。あくまでも独り言で書かせてもらっています。

○ ○○

病理という立場からよろしいですか。○○、もしリン脂質症の総論みたいなものが実験動物なりであるならば、肝臓とか肺とか、そういうところはずく想像がつくのですけれども、筋肉で、かつ、こういうところにあるという総論的な文献がもしあれば。

○ ○○

文献を探してみます。よく出るのは腓腹筋と喉頭筋と、致命的なものは横隔膜とかに出てくるようです。

○ ○○

文献が見つかったら、私にもいただければと思います。

○○、この点についてはいかがでしょうか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

そのほかには、49ページの表34の細胞質空胞化ということで、○○と○○から臓器を明らかにしたほうが良いという御意見ですけれども、事務局のほうから、こういうデータがありますということでしたので、これを表の欄外にでも示す形にしたらいかがかと思えますけれども。

○ ○○

そうですね。表を見ていたら、精巣上体は上皮で、肝臓、縦隔リンパ、腸管膜リンパ、脾臓はマクロファージと書かれているのですね。だから、欄外にでも書いておけばと思います。線維芽細胞の記載が表にはなかったのが気になったのですけれども、欄外に臓器を書いておけば、問題ないと思います。

○ ○○

○○、それでよろしいでしょうか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、欄外に臓器を示すということでお願いします。

もう一点、〇〇の独り言で下線部の記載は必要ないということなのですが、これは先ほども御説明がありましたが、経緯が【事務局より】のところにありますけれども、もともと部会で示された内容を記載していただいたほうがわかりやすいと思いますが、いかがでしょうか。

○ 〇〇

そうですね。単純に生理学的免疫応答の範囲内と考えられたというのは、なぜかなというのは単純な疑問で思ったもので。

○ 〇〇

平成20年7月に部会で審議された結果がここに示されていますけれども、この表現でいかがでしょうか。

○ 〇〇

それでいいと思います。

○ 〇〇

〇〇、これでよろしいですか。

○ 〇〇

それで結構です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

今まで亜急性毒性のところでもいろいろと議論をしてきましたけれども、全体で〇〇、何かございますか。

○ 〇〇

特にありません。

○ 〇〇

〇〇、いかがですか。

○ 〇〇

ないです。

○ 〇〇

ありがとうございます。

それでは、慢性毒性のほうに進んでください。

○ 〇〇

52ページの4行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

まず、イヌの1年間の試験です。53ページの5～8行目にかけて、下線部の記述について、〇〇より下線部の考察が気になりましたというように御意見をいただいております。こちらについては、この下線がされている記述そのものが、初版の審議をされたときにこの文章を記載してはどうかということで議論になりまして、記載されたという経緯がございます。御指摘の背景データにつきましては、抄録の177ページの表2に載っており

ます。

53ページの15行目から、ラットの2年間の試験でございます。

まず【事務局より】といたしまして、24ページの1～3行目の網かけの部分について削除をしてよいか御検討くださいといたしましたところ、先生方より削除で結構ですと御意見をいただいております。

表39の雌の750 ppmの結果の2ポツ目で、網膜変性及び空胞化という結果がございます。こちらについて〇〇より御意見をいただいております、55ページの上から2つ目のボックスに記載しております。「申請者はリン脂質症の関与はないと考察されているようです。網膜でもリン脂質症は起こります。本試験では雌でリン脂質症が強いことから、否定できないように思いました」といただいております。

慢性毒性については、その他の試験について御意見はいただいております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

53ページの下線ですけれども、抄録の177ページに精巣上体の病変の頻度は増えていないけれども、グレードが少し高くなっているという、これが多分、前の部会での表現だったと思うのですが、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

これで結構です。精巣上体はたまにあります、これはいろいろなところに出てきますので、ちょっと気になったのです。これで結構です。

〇 〇〇

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

これで結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

あとは事務局の問いかけに対して、先生方からは特にはないのですけれども、もう一点、〇〇の網膜変性及び空胞化に関しては、これも表の中に残っているので。

〇 〇〇

問題はないと思います。申請者の御意見が気になりました。独り言です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

慢性毒性は特に問題ないと思います。

それでは、生殖発生毒性のほうに進んでください。

〇 〇〇

56ページの15行目から12. 生殖発生毒性試験でございます。

まず、ラットの2世代繁殖試験です。56ページの25～27行目にかけて、【事務局より】といたしまして、58ページにございますけれども、網かけ部分について、この変化に対応する病理組織学的変化も特に認められないため、意義は不明とされています。どのように扱えばよいか御検討ください、としておりました。

それにつきまして、〇〇からは、初版審議において肝重量増加に関する議論は行われていない。その後の審議においても議論がない。また、申請者からの新たなデータの提示もないことから、意義不明のままでよいと考えます。

〇〇からは、病理組織学的変化は認められなかったまですらにもよいように思います。

〇〇からは、網かけ部分はそのまま残しておくのがよいと思います、といただいております。

こちらの試験ですと、表44にございますとおり、難産、着床後、胎児死亡率増加等の影響が認められていますが、JMPR等の評価を参考にARfDのエンドポイントとはいたしませんでした。御検討ください、としております。〇〇と〇〇からは御同意をいただいております。〇〇からは、ARfDのエンドポイントに設定しなくてよいのかという御質問をいただいております。

56ページの28行目、29行目に「血清中TSH、T₃及びT₄レベルには、投与に関連した影響は認められなかった」という記述がございます。こちらについて、〇〇から御意見をいただいております。抄録ではT₄の低値並びにTSHの高値が認められたとありますが、読み違いでしょうかといただいております。

こちらにつきましては、初版の審議がされました際にT₄の減少を毒性影響とすべきかどうかについて議論があつて、程度が僅かであることから毒性影響とはしないこととされました。また、その際に甲状腺ホルモンの減少は子供の脳の発達に悪影響を及ぼすのではないかという観点からも議論がなされておりましたけれども、F₁世代において、脳の重量や形態に変化が見られていないことから、そのような影響も考えにくいとされました。こちらの記載について御検討いただければと思います。

表44につきまして、58ページの上のほうですけれども、75 mg投与群の親PとF₁の雌の一番下のポツです。子宮筋層肉芽腫性炎、慢性活動性炎ということで、炎というのは〇〇からの御指摘で、抄録にあるように炎症としたほうがよいと思います。といただいております。原語を調べましたところ、inflammationということでした。御検討いただければと思います。

59ページの2行目から、ラットの発生毒性試験です。【事務局より】といたしまして、妊娠6～9日で認められた体重増加抑制、摂餌量減少については、いずれも統計学的有意差はあったものの、僅かな差であると考えられたことから、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたとしております。〇〇と〇〇からは御了承いただいております。〇〇からは、根拠は何でしょうかとお問い合わせをいただいております。

ウサギの発生毒性試験が16行目からございますけれども、こちらについても【事務局よ

り】で、投与初期に認められた体重増加抑制、摂餌量減少については、いずれも僅かな差であると考えられたことから、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたとしております。〇〇と〇〇からは御了承いただいております、〇〇からは、根拠は何でしょうかとお問い合わせをいただいております。

また、〇〇より、60ページの7行目からのボックスでございますけれども、「抄録217ページの表に動脈幹遺残が2例あります。この心奇形では心室中隔欠損が必発ですが記載がありません。この内臓検査は内臓の外表面だけの観察ですか？心臓の内腔は観察していますか？ただし動脈幹遺残があれば心室中隔欠損は必ず合併しているので併記の必要はないと思います」といただいております。

報告書の原文では、externalとinternalで観察が行われているということですが、個別別内部観察結果では、心室中隔欠損は所見としては記載されておられません。その下ですが、申請者に問い合わせたところ、〇〇の御指摘のとおり、心室中隔欠損を含めた異常所見として動脈幹遺残として記載しているのではないかとのお返事がございました。

生殖発生毒性については以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、順番に行きたいと思います。56ページの25行目からの表記ですけれども、網かけの部分で、全文を残すか、毒性学的意義は不明であるというの残すか。〇〇は残してもいいという御意見だと思いますけれども、先生、いかがでしょうか。

〇 〇〇

どうしようかと聞かれたから、どうしようもないよねというお答えをただけですて、〇〇の御提案のように、ここの毒性学的意義は不明であったというのをとってしまって、事実だけを記載するというのが一番いいのかなと個人的には思います。

〇 〇〇

〇〇、この点はいかがでしょう。

〇 〇〇

〇〇の御意見でいいと思います。

〇 〇〇

では、〇〇に伺うまでもなく、〇〇の表現で。

〇 〇〇

私はどちらでも実はいいのですけれども、ただ、書きぶりを統一されたらいいのではないかという気がいたしまして、病理のほうからずっと。このたたき台を拝見すると、割と積極的に考察をしていますよね。なので、その流れで、こういう言葉が出てきているのかなと。今までの議論で、そういうのが何回かあったと思います。統一する必要はないのかもしれないのですけれども、そういう感じです。

〇 〇〇

当時の評価書はわりとこういう考察が書いてあったことが多くて、それが今も生きていくというのが実際だと思います。最近まとめている評価書はあまりそういう考察まで行くということではなくて、事実を淡々と述べるということなので、先生方がここまで書かなくてもいいのではないかとということであれば、今風にちょっとだけモデルチェンジをしていただくのも手かなと思って議論を伺っておりました。横入りですみません。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、病理組織学的変化は認められなかったと、そこで止めたいと思います。よろしく申し上げます。

TSH、 T_3 、 T_4 レベルについて、○○から御意見がありましたけれども、抄録と違うという御指摘ですか。

○ ○○

抄録ですと、こういう増加が認められたという記載があって有意差がついているところもあるので、という御指摘だと思います。具体的には、前の審議では軽微な変化と判断されたということなのですが、抄録ですと205ページに結果がございまして、205ページの真ん中くらいに T_3 、 T_4 、TSHがありまして、有意差が少し散見される用量があるのですけれども、 F_1 と F_2 で再現性が認められないような変化であったりというようなものになっているのですが、程度などを御確認いただければと思います。

検体投与の否定をするということで、今の書きぶりだと否定の理由がないので、もしかしたら、わかりにくいのかなという点もあるので、軽度な変化なのでとか一言加えてもよいようでしたら、何かコメントをいただければと思うのですが、この剤の毒性を考える上で、あまり毒性所見の発現に意味がないと御判断いただけるのであれば、この部分を全部消してしまうという選択肢もあるのかなと思います。御検討いただければと思います。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

私はその数字を拝見しても、これはあえてとらなくていいように思います。投与量に対して、かなりばらついていますよね。なので、恐らくばらつきの中に収まってしまわないかと思いました。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

私もとらなくていいかなとは思いますが。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇、どうでしょう。

〇 〇〇

影響がないと書いたので、〇〇が気にされたのですよね。だから、僅かな変動が見られたけれども、それは検体投与の影響とは判断しなかったという言葉に変えたほうがわかりやすいのかなという気はしました。御検討いただければと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

先生方、明らかな影響ではないということで、今、〇〇の御提案がありましたような表現にしたいと思いますが、先生方はいかがでしょう。

〇 〇〇

〇〇、確認させてください。私もホルモンの影響でないと思うのですが、28行目で、甲状腺ろ胞上皮細胞細胞質空胞化が認められたが、となっていますが、ろ胞細胞の空胞化は先ほど一般毒性で認められていた、いわゆるリン脂質症のことで認められたというところでフルストップとして、ホルモンの影響だと例えば、上皮の丈が高くなったとか、そういうことなので、ここは分離されるというのはいかがでしょう。

〇 〇〇

今の〇〇からの御提案は、この甲状腺の変化はホルモンの変化とは関係ないのではないかということで、こういう1つの文章にするよりは、空胞化が認められた。血清中のこれらのホルモンは若干変動しているけれども、という表現にしたらいかがかということです。

〇 〇〇

空胞化は表に入っていますよね。

〇 〇〇

ありがとうございます。今、〇〇がおっしゃったのですが、甲状腺ろ胞上皮細胞の細胞質空胞化は表44に既に毒性所見としてとっているんで、あえてここに特出しをする必要はなくなっているのかなと感じました。その上で血中の甲状腺ホルモンに関しても、これはあえて書く必要があるのかどうかというところを確認いただければ、ろ胞細胞の空胞化に関する本文中の記載が消えることもあり、消してしまったときにホルモンだけを書くかどうかというのはあるのかなと思いました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇 〇〇

ホルモンは今回、PTUとかをポジコンにして測っています。ホルモンをはかることはガイドライン上、必須ではないです。プラスアルファとして行われたことなので、私はこれはあったほうがいいかな、というのが独り言です。

〇 〇〇

〇〇はいかがですか。

○ ○○

なくてもいいし、あってもいいし、どちらでもいいです。2世代繁殖試験で測らなければならない項目として求められているものではないですね。先ほども○○から何で測ったのでしょうかと聞かれて、私はわからないから申請者に聞いてくださいねと言ったくらいなので、なければなくてもいいのですが、甲状腺ホルモンを測ったということが、やはり申請者として毒性評価で何か気にはなっているということがどこかにあるのであれば、この試験では測ったあるけれども、大きな変動はなかったという形で残すのも1つの手で、丸っきりなくてもいい。どちらでもいいので、私は特にこだわりませんし、私はそもそも初版をいじくることは好きではないので、できるだけ前版を尊重するというスタンスでやってきましたので、あってもなくてもどちらでも構いません。お任せします。

○ ○○

ありがとうございます。

今、いみじくも○○がおっしゃいましたけれども、初版の見解を尊重するという事は非常に重要なことなので、この際、これを残したらいかがかと思えますけれども、先生方はよろしいでしょうか。

それでは、生殖の先生方には御賛同を得られましたので、この成績だけは残す。それから、表現はどうでしょう。「空胞化が認められたが」と言うと、この関連がどうしても類推されるので「認められた」で止める。

○ ○○

そちらは毒性所見なので、その所見は削除してしまって、今の議論はホルモンの記載の部分だけを残すという議論かと思えます。

○ ○○

表に入っているからいいということですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

わかりました。それでは、病理変化をテキストの中から除いてしまうということですね。

○ ○○

56ページの27行目、28行目の病理変化についての記載は削除すると。その後のTSH、 T_3 、 T_4 レベルについては、これらが測定されたが、検体投与に関連した影響とは判断されなかった。判断ということで書けばということですね。

○ ○○

有意差があるだろうとか、矢印が書いてあるではないかという議論とは違うよということがわかるようにしておけばいいかなと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

今のような扱いで○○、○○、よろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

どうもありがとうございます。

あとは58ページの表の中で炎症としたほうが良いという、これは○○に聞いたほうが良いと思うのですけれども、表現としてはいかがですか。

○ ○○

英語はinflammationでしょう。炎症でいいのではないですかね。慢性活動性炎症でもいいと思います。英語でchronic active inflammationです。

○ ○○

肉芽腫性炎症。

○ ○○

直訳すれば、そうですね。

○ ○○

普通は炎で止めませんか。

○ ○○

どちらでも良いような気がします。

○ ○○

○○はいかがですか。

○ ○○

私もどちらでも。先生方の御判断で。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、この表現はいかがですか。

○ ○○

皆さんがよく使われているほうに統一したほうが良いと思います。

○ ○○

では、せっかくの御指摘ですから、炎症としてください。

そのほかの部分では、○○、○○は事務局に同意ということですが、○○から僅かな差であるという、その根拠を示せと。これはなかなか難しい質問であると思うのですが、事務局はどう答えますか。

○ ○○

エキスパートジャッジです。

○ ○○

この試験のでの体重300 gのうち、差が8 g、7 gとかですよ。妊娠ラットの対照群で17 gに対して、投与群で9.6 g増えていました。差は300 gのうちの7.4 gですので、エキスパートジャッジをお願いします。

○ ○○

あと、特に減少もないというようなこともつけ加えてよろしいですか。

○ ○○

○○に説明してくだされば、結構です。

○ ○○

ここから若干余談になるのかもしれないですけども、僅かというときに、数字的に示すのはやはり難しいという理解でよろしいですよ。例えば1割減ったらとか、よく血液でも何パーセント減ったらというのは、それが独り歩きをするからあまりよくないよと○○がおっしゃるのと同じように、減り方の度合いがこれだけだから、ではなくて、様子を見て判断をしたのだよということを御説明するしかないということですよ。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

どうぞ。

○ ○○

これは出ているから採用するという気持ちも実は少しわからなくもないのですが、この次の剤で実は有意差がないけれども、とっているのがあります。摂餌量と体重のグラフをずっと書いてみると、次の剤のところでは摂餌量が変わらないのに体重だけがぽんと乖離して落ちてきていて、それは反応としては毒性ととっていいと思うのです。だけれども、これは非常にきれいにパラレルに落ちて、また上がっていますので、毒性があるとしたら摂餌量に対してであって、体重はそれに付随するものではないかなと考えるのが自然で、その摂餌量がこの量は本当に毒性かという、判断はできないと私は考えて、事務局に同意しました。

○ ○○

ありがとうございます。

この点に関して、○○はいかがでしょうか。

○ ○○

事務局案でいいと思います。

○ ○○

どうもありがとうございます。

では、事務局から説明するときは、今、○○がおっしゃったような感じで説明していただければと思います。ありがとうございます。

この心臓奇形のほうは○○に申請者の回答を示していただいて、それで評価していただ

くということでもよろしいでしょうか。先生方、それでよろしいですか。ありがとうございます。

この動脈幹遺残については、今、申し上げましたけれども、申請者の回答を〇〇に確認していただくということで、先生は申請者の回答に何か御意見はございますか。

〇 〇〇

60ページの下から4行目「上記の胎児2例においても心臓内側からの観察において心室中隔欠損の発現が確認されていると考えております」は、申請者からの答えですか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

これは申請者の要するに推測ですよ。根拠はないと思います。実際にオリジナルでは記載がないわけですね。ということは、内側から見ていないのではないですか。

〇 〇〇

観察自体はinternalとexternalを実施しているということなので、もし異常があれば、見つかっているということではないでしょうか。

〇 〇〇

そこで異常がないということは、見落としているか、見ていないかのどちらかですね。

〇 〇〇

それで、この心室中隔欠損が仮に出ている、動脈幹遺残とあわせて所見とされているのではないかと〇〇もおっしゃっています。

〇 〇〇

〇〇の捉え方は恐らく外から見た所見だけで判断したのではないかとということで、こういうコメントをされたら私は想像するのですけれども、もし内面から見れば、必ず見つかるはず。見落としか、見ていないかのどちらかだと思います。最終結論としては、私はほかしたほうが良いと思いますけれども、動脈幹遺残で所見としては必ずVSDがあるということであれば、記載して。しないほうがおかしいかなと思います。

〇 〇〇

このタブレットのウサギの原著のページ20と書いてあるところを見ていただければと思います。

〇 〇〇

通知します。左側に1つタブが出ていれば押してください。

〇 〇〇

このページ21と書いてあるものがあります。21/353です。これの真ん中くらいのところにStaples (1974) ですか、もう一つはStuckhardt and Poppe (1984) というのが内臓検査に関する引用文献になっているところでして、ここを見ますと、通常、毒性の研究で行われている内臓異常の検査をやっているということがわかります。ですから、外

から見て動脈幹遺残を見ているだけではなくて、心臓のところも切って内部もちゃんと確認して、心室中隔欠損があるということも、多分これは確認していますよということの根拠になります。この部分の実験方法のところが。

○ ○○

記載する必要はないから書かなかったということによろしいですね。

○ ○○

そういうことになります。

○ ○○

わかりました。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、表現としては心室中隔欠損を入れなくてもよろしいですか。

○ ○○

心室中隔欠損という所見も含む動脈幹遺残という一つの所見で、大きくくくられたということになります。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

1つだけ補足しますと、今の所見は最低用量で2例出ていて、あとの用量は全て0例で、評価書に出てくる所見ではないので表現ぶりがどうのこうのというのは、○○が御指摘されていたのは抄録なり報告書なりが適切かということだと思いのですけれども、評価書にはいずれ影響はないと思いますので、念のために補足です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性のほうにお願いします。

○ ○○

61ページ目から13. 遺伝毒性試験になります。

○○からは、この剤についての御意見は特にいただいておりません。

○○からは、表45と表46について記載の修正をいただいておりまして、そのとおりに修正しております。

また、【事務局より】といたしまして、抄録に載っていない試験がJMPRの報告書に書いてありまして、復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験というのがあったのですけれども、こちらは純度と原体成分の組成が不明であったため記載しませんでした。なお、この3つの試験はいずれも結果が陰性でした。○○からは、表45に同様の試験が記載されているので十分だと思いますといただいております。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございます。

○○、修文はこれでよろしいでしょうか。

○ ○○

遺伝毒性に関しては問題ないのですが、表の記載が随分違っていたようなので直したの
で、事務局で確認していただいて修正いただければ、それで結構だと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、全体で何かございますか。

○ ○○

今の○○の指摘以外に特にはないです。

○ ○○

どうもありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価に入りたいと思います。よろしく申し上げます。

○ ○○

食品健康影響評価は63ページからになります。全体を通して、特に御意見はいただいて
おりません。最近のまとめ方に事務局のほうで記載を修正している箇所がございます。

【事務局より】といたしまして、24行目から、水稻試料において代謝物Cが10%TRRを
超えて認められましたが、植穴処理後7日の試料でのみ認められ、当該使用方法是登録さ
れている使用方法と異なるため、代謝物Cを10%TRRを超える代謝物とはいたしませんで
した。

64ページの16行目から、暴露評価対象物質についての記載がございます。こちらはニワ
トリを用いた動物体内運命試験において、ラットで認められた代謝物Pが10%TRRを超え
て認められましたが、そもそもニワトリを用いた家畜残留試験が実施されていないことか
ら、畜産物の暴露評価対象物質は設定しないという案としました。いずれも御意見はいた
だいておりません。

64ページの27行目からはADIについてですが、前版までと変更はございません。

ARfDについては、スピネトラムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響
に対する無毒性量のうち最小値はラットを用いた一般薬理試験の600 mg/kg体重であり、
カットオフ値以上であったことから、設定する必要はないと判断する案としております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今、御説明がありましたけれども、事務局からの御提案に対して、先生方からは特に御
意見はないようです。したがって、今回の審議の中でARfDについてですけれども、
最小値はラットを用いた一般薬理試験の600 mg/kg体重ということで、カットオフ値より

も上であるということから、急性参照用量は設定の必要はないということでございます。
先生方、それでよろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。そうしますと、ADIについては前回と変化なく、イヌの
1年間の試験をベースにして、無毒性量2.49 mg/kg体重/日を根拠に安全係数100で除した
0.024 mg/kg体重/日。ARfDにつきましては、設定の必要なしということで、本委員会の結
論としたいと思います。先生方、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ ○○

どうもありがとうございます。
事務局から何かございますか。

○ ○○

今日は少し御修正をいただいたのですけれども、もう一度、先生方に御覧いただいたほ
うがよろしいですか。

○ ○○

特に必要はないと思いますけれども、先生方、御覧になりますか。
必要ないようですから、事務局にお任せいたします。

○ ○○

それでは、別途、○○には御議論の内容を御連絡させていただいて、もし万一何か問題
が起きるようでしたら、座長、座長代理に御相談させていただいてよろしいでしょうか。

○ ○○

はい。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

本剤はよろしいですね。それでは、5分休憩したいと思います。あの壁の時計で3時半
から、また始めたいと思いますので、よろしくお願いします。

(休 憩)

○ ○○

それでは、時間になりましたので、次の剤に進みたいと思います。

次は、ブプロフェジンについて審議したいと思います。○○さん、よろしくお願いま
す。

○ ○○

それでは、資料3をお手元に御用意ください。ブプロフェジンですけれども、今回で第3版となっております。初版の審議は部会からで、第2版目は幹事会からで、今回が第3版となっております。追加された試験といたしましては、国内と海外の作物残留試験の試験成績と周産期及び出産後の発育に及ぼす影響試験、ラットの試験となっております。

12ページ、構造式は6ポツに示すような構造式となっております。こちらは日本農薬により開発されましたチアジアジン環を有する殺虫剤でございます。

14ページ、【事務局より】のボックスといたしまして、動物体内運命試験につきまして、今回新たに追加されたデータはございませんが、JMPRの評価書にウシ及びニワトリにおける体内運命試験、牛における畜産物残留試験が記載されていたため、評価書に追記するとともに最近の評価書のまとめ方に従い、一部記載を修正してございます。

それでは、1. 動物体内運命試験でございます。こちらは試験群が多岐にわたっておりまして、前版のままではわかりにくいような表記になってございましたので、試験群を表1として整理し直しまして、表中に試験群といった形で追記いたしてございます。

15ページの17行目の〇〇からの御意見といたしまして、AUCを算出することを求められず、今に至るのでしょうかということで、こちらは抄録のほうにAUCが算出されてございませんでしたので、今回改めて申請者のほうにAUCの算出を求めましたところ、算出して提出されましたので、そちらの値を追記してございます。

24行目、〇〇より①といたしまして、吸収率の数値の記載ですけれども、こちらはカーカスの入っていない値になっていきますよということで、こちらはカーカスを含めた値といたしまして計算し直しまして、〇〇が御提案くださった雄40.3%、雌48.0%でございましたので御報告させていただきます。

〇〇から②としまして、抄録C-1～4の資料No.と評価書の表1の試験群No.が異なり、評価書でのまとめりはよいのですが、元データの確認が難しいですということで、こちらは抄録のほうに非常にわかりにくい記載となっておりますので、今回、評価書のほうではわかりやすいように試験群を改めて入れさせていただいたような状況でございます。

②分布の試験でございます。16ページの28行目より〇〇から、組織中放射能分布で膀胱(14.3 µg/g)を取り上げないのは内容物のせいでしょうかということで、こちらは報告書を確認しましたところ、膀胱の内容物の有無が不明でございましたので、最近の評価書の記載ぶりに合わせまして、前版の表記のまま、記載していないような状況でございます。

③代謝の17ページをお願いいたします。〇〇より20行目のボックスといたしまして、なぜここで代謝物Pに触れる必要があるのか理解できませんでしたがということで、こちらは代謝のまとめの記載で代謝物Pが突然ここでぽんと出てくるのですけれども、代謝物Pにつきましては、22ページを御覧ください。ラットの3本目の試験があるのですけれども、こちらで代謝物Pの記載が出てまいりまして、〇〇はラットの一番最後のほうにこの代謝物の記載を移してはどうでしょうかという御意見でございましたので、23ページの8～11行

目に先ほどのラットの代謝物の記載のまとめを移動させている状況でございます。

続きまして、お戻りいただきまして、18ページのb. 胆汁排泄試験のところです。13行目、〇〇より、試験群5は試験群7ではないかということで、こちらは確認しまして、試験群7でございましたので修正いたしました。大変失礼いたしました。

19ページ、26行目、〇〇から、こちらは19ページの6～7行目に網かけ部分で記載させているところの文章ですけれども、抄録のC-38ページの液-液分配でのデータは表示していないので削除でよいと思いますということで、こちらは抄録のC-38ページには代謝物分析結果のデータが載っているのですけれども、そちらのデータを評価書に記載していないので、そもそもこの2行は要らないのではないのでしょうかといった御意見でございます。

〇〇から、網かけ部分の数値に関しまして、%TRRではないのでしょうかというところで、こちらは申請者に確認しましたところ、%TARとの回答でございました。こちらの2行について、記載をこのまま残すかどうかについて御検討いただけましたら幸いです。

20ページ、③排泄の試験でございます。こちらは〇〇から、試験群の記載は不要でしょうかと御意見をいただいております。ラットの2本目の試験に関しましては、試験群が2つしか設定されてございませんので、特段混乱を来さないとしまして、現在、試験群を用いた表記の記載整備はしてございません。

21ページ、12行目の〇〇の御意見でございます。胆汁排泄のことではないので、網かけ部分は削除でよいかと思いますということで、10行目の記載を削除してはどうでしょうかといただいております。

これに関して、〇〇からは表5との比較で、胆汁中と糞中の合計が表5と違うということの説明にもなりますので、ここの記載はあってもいいのではないかと思いますと御意見をいただいております。こちらの記載について、削除するか残すか、御検討をいただけましたら幸いです。

続きまして、ラットの3本目の試験でございます。①の*in vitro*の試験の7～8行目にかけてまして、〇〇から代謝物Pの生成量に性差が認められたといった一文を御追記いただいております。〇〇からもこちらの追記に同意しますということで御意見をいただいております。

また、〇〇から、二重かぎ括弧内の数値につきまして、酵素速度論を無視したもので、定量値とは言いがたいということで御意見をいただいております。こちらの数値につきましては、前版で抄録C-49ページに記載しています10分後の肝ミクロソームの代謝物Bの値を記載している状況でございます。

22ページの20行目ですけれども、こちらは〇〇から、単位が違うのではないのでしょうかということで、単位の修正と記載整備をいただいている状況でございます。

26～27行目にかけてまして、〇〇から「自然に代謝物Qを経由して」という記載につきまして、「自然ではなくて非酵素的に代謝物Qを経由して」といったことで記載整備をいただいております。

30行目の植物代謝のまとめの記載のところ、32ページをお願いいたします。32ページの一番上のボックスの植物代謝のまとめの記載のところ、〇〇より、チアジアジン環のメチレン基の水酸化による代謝物Oの生成と動物のほうで記載されていますけれども、こちらでチアジアジン環のエチレン基の水酸化物は単離・同定されていませんので、チアジアジン環のメチレン基の脱離・開環による代謝物Oの生成としてはいかがでしょうかということで、植物のほうは現在そういった形で修正させていただいておまして、あわせて動物のほうも今回こういった形で修正しているような状況でございます。

23ページの一番上の〇〇からの御意見といたしまして、こちらでも試験群の記載は不要でしょうかということで、先ほどと同様にラット③の試験でも試験ごとにそれぞれ1つか試験群が設定されていないため、特段、試験群の整備は行ってございません。

23ページ、(4) 泌乳牛の試験でございます。

1つコメントを飛ばしてしまいました。申しわけございません。23ページの一番上のボックスの〇〇からの記載の②のほうでございますけれども、表7につきまして、こちらは代謝物が生成量の順番になってございません。特に代謝物Dということでございまして、こちらは改めて記載のほうを整備し直してございます。御確認いただきましたら幸いです。

23ページ、(4) 泌乳牛の試験でございます。こちらが今回JMPRのほうから追記した試験となっております。

①分布といたしまして、24ページの4行目から、主要組織、乳汁、血液及び発生物における放射能分布は表8に示されてございます。投与放射能の45.6%TARは糞中に、18.8%TARは尿中に認められてございます。残留放射能度は肝臓で最も高く、乳汁及び筋肉では0.03 µg/g未満でございましたとなっております。

18行目から②代謝といたしまして、肝臓、腎臓、乳汁及び排泄物中における代謝物は表9に示されてございまして、24行目からといたしまして、可食部において10%TRRを超える代謝物として、B及びLがそれぞれ肝臓及び腎臓、乳汁で認められているような状況でございます。

また、こちらの②代謝の試験といたしまして、後の産卵鶏の試験のほうで〇〇より「有機溶媒相抽出分画について」ということで御追記いただいておりますので、こちらでもあわせて追記をしている状況でございます。

25ページ、8行目から、〇〇からの御意見といたしまして、肝臓、腎臓及び乳汁における代謝物の回収率が低いということで、表9に有機溶媒相抽出率を〇〇のほうで御追記いただいております。こちらは現在その回収率が低いということがわかるような形で表が作成されているような状況でございます。こちらは次の産卵鶏で出てくる表10の試験についても同様でございます。

25ページ、10行目、(5) 産卵鶏の試験でございます。こちらでも今回JMPRから追記した試験でございます。

①分布といたしまして、16行目から、投与放射能の79.6%TARは排泄物及び胆汁中に認

められてございます。また、卵における放射能度は0.1%**TAR**未満となっております。

②代謝でございますけれども、29行目からといたしまして、代謝物として肝臓及び卵黄では**J**、卵白では**G**が最も多く認められたが、いずれも10%**TRR**未満でございました。表10につきましては、先ほど〇〇から御修正をいただいているとおりでございまして、〇〇からも一部記載整備のほうをいただいているような状況でございます。

以上で動物体内運命試験の説明は終わります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いろいろと指摘されていますけれども、この事務局の修正でいかがでしょうか。

〇 〇〇

最初のほうからでしょうか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

恐らく21ページでしょうか。21ページの10行目を記載するかどうかというところは、初版、2版とずっと書いてあったので、別に残っていても大丈夫かと思えます。確かに〇〇の言われるように、比較であってもいいかと思えます。

〇 〇〇

順番に行きますと、15ページのほうは、事務局の回答でよろしいですか。

〇 〇〇

吸収率の修正はこれで結構だと思います。どうもありがとうございます。

〇 〇〇

16ページの先生の問いに対する、前版のままとしましたということで、これはいかがでしょうか。

〇 〇〇

内容物が不明ということで、いいかと思えます。

〇 〇〇

あとは19ページの網かけの部分です。

〇 〇〇

このところで、いろいろな抽出方法とかで行われている実験で、その中に液-液抽出というのがありまして、C-38ページのところですけれども、それに関してのデータになって、それはこちらのほうでは記載されていないので、何か前後の関係から、すごくわかりにくいので、なくてもいいかなと指摘させていただきました。

〇 〇〇

どうぞお願いします。

〇 〇〇

このところは、実際の定量値が下にあるので、液相がどちらに行くのかは要らないと私は思います。ついでに言うと、このTARはTRRでないとおかしいと思います。尿と糞を足しても130%になりますよね。普通水相に来た場合は尿中になるから、これはTRRでないと。省くのならいいですけども、これは正直おかしいと思います。コメントはそうだと書いてありますけれども、これはそう考えると、やはりおかしいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

今、○○から御提案がありましたけれども、省けば一気に問題が解決するような気がします。両先生とも省いたほうが良いという御意見ですので、この網かけの部分は削除ということをお願いします。

21ページのところは、既に○○から残してもよいということですけども。

○ ○○

私は、これは残したほうが良いと思います。全体としてどこにどうなっているかというのが把握できるので、私としては残したほうが良いと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

では、この網かけの部分は残すということをお願いします。

22ページのかぎ括弧の中の○○の御意見が、素人にはわからないのですけれども。

○ ○○

普通、*in vitro*の実験をやるというのは代謝産物を定量して、例えば、要するにmgタンパク/mLとか、普通は定量値を表して、そういうふうに表示します。これはパーセンテージを表しているのですけれども、実はこれは代謝を見ると、10分くらいにすると、ほとんど基質が3割くらいしか残らなくなってしまう、そういうレベルです。そうすると、これをトータリックに合わせても、代謝の元の基質がなくなってしまうわけですから、要するに代謝は次のフェーズに変わって行って、結果的に正確に値が比較できない状況です。

恐らくこの申請者は下の*in vivo*、普通、*in vivo*の場合はTARで表すことが多いのですけれども、その感覚で単純にそれに合わせて量ったと思われれます。だから、残してもいいのですが、これが正確に値として本当に反映しているかというところが非常に疑問であるというのは私のコメントです。

○ ○○

ありがとうございます。修正するとなると、どうしたらよろしいでしょうか。

○ ○○

もうこれは単純に*in vitro*の試験でも代謝産物が認められたとか、あるいは主な代謝産物であったというほうが、私としてはいいかなと思います。これだけあったというのは、数値のほうが一人歩きする可能性があるのですが、要するに主な代謝産物はこれこれで、それ以外にこういうものが代謝されてきたという表現のほうが良いというのが私の意見です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、今の○○の御意見はいかがでしょうか。

○ ○○

この *in vitro* のところで前に○○も書かれていましたように、代謝物として *in vivo* のほうで捉えられていないPが出てきているということで、その代謝経路がはっきりするとうものになったので、そのへんの記載はあれなのですけれども、その代謝物ができてきた量をパーセンテージにしているというのが残念なところで、数値的に出ると思うので、もしも数値が出れば。でも、酵素反応的には無理があるのですね。そうしたら、*in vitro* の実験として代謝物BとPが認められたというような記載でいいかと思います。

○ ○○

主要代謝物としてBとPが認められ、その間にはある程度性差があったというのはいいと思います。ほかには少量の代謝産物のこれこれが認められたという表現でよろしいかと思ひます。それから、インキュベーション時間を通じて各代謝物の比率はほぼ一定だという、これは消してください。成立していないですから、これは入れない。

○ ○○

ありがとうございます。

今、両先生から御指摘がありましたけれども、主な代謝物はB及びPであって、代謝物Pの生成量には性差が認められたと。数字の部分は削除ということと、10行目のインキュベーション時間云々というのも削除ということをお願いしたいと思ひます。

もう一点は、○○から御指摘のあった代謝の表現ですが、水酸化及びその後の脱離・開環という、このへんのところの表現はいかがでしょうか。32ページに○○のコメントと絡めて、○○はいかがですか。

○ ○○

代謝マップを見ると、メチルとか酸素が入らないと、基本的に恐らく開裂に行かないと思ひます。ここの書きぶりとしては、水酸化され、その後という表現はそんなにおかしくないと思ひます。ただ、先ほどの植物代謝のところの書き方が水酸化脱離と書いてある。ここは表現の仕方が違うということでしょうかね。私としては水酸化された後、脱離・開環するというのは、表現としてはおかしくないと思ひます。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、このへんの表現はいかがですか。

○ ○○

植物のほうをよく見ていないのですけれども、C-54ページに動物体内における代謝分解経路が書いてありまして、ちょうど真ん中のちょっと上のところに、もとのブプロフェジンがAというのであって、その右側のほうに行く経路のことがここで述べられていて、

その水酸化体は捉えられていないのですけれども、そこを経由して、やはり出てきていない代謝物Oのほうに行くという経路が示されておりますので、この経路でいいのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、一言いただけますか。

○ ○○

記憶が正しければ、○○は前回か何かのときに開裂という表現を使っていたらっしゃったのかなと思って、それで用語を統一したほうがいいかなというのをおっしゃっていたような気がします。ただ、今、○○がおっしゃったC-54ページの代謝マップを見ていきますと、それでは、まず酸化的反応があって、水酸基が入って、その後、それから異性化をする際に環が開いて、それでホルムアルデヒド基が脱離して、結局、開環された代謝物が生成しているということです。したがって、○○はメチレン基の水酸化及びその後の脱離・開環でいいのではないかとおっしゃっていたのだと思います。

これはそれぞれの分野で用語の使い方に違いがあるために、こういう表現が出てきている。今回の場合は比較的、どういうふうにして環が開いたのかというのがメカニズムを出されていますので、一応このままの表記でいいのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、22ページはもとの表現で「メチレン基の水酸化及びその後の脱離・開環」という、この表現は残したいと思いますので、よろしくお願いします。

そのほかに○○、全体的に何かございますでしょうか。

○ ○○

後半の乳汁の何でしたか。

○ ○○

回収率が低い。

○ ○○

結局、先ほど腸管内の内容物が大半だということのも一応残していただきたいとお話したのは、書くところでデータはあるのですけれども、最終的な全体の剤の流れが見えないというデータが多くて、そのためにこれは何だろうかという気も湧いたのですが、先ほど私がお願いしたところを入れていただければ、その中で回収率があるので、理論的には納得のいくデータになるかと思っておりますので、修正していただいたということで結構かと思っております。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、全体的に何かございますか。

○ ○○

結構でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、植物体内運命試験に進みたいと思います。よろしく申し上げます。

○ ○○

それでは、26ページ、2. 植物体内運命試験でございます。

9行目、【事務局より】といたしまして、植物体内運命試験につきましては、今回新たに追加されたデータはございません。最近の記載ぶりに従いまして、内容のほうを修正してございます。また、植物における主な代謝経路をまとめて、(7) 5植物種における代謝比較試験の後に記載してございます。

○○からは、特に意見はございませんということで御意見をいただいております。

27ページ、(2) 水稲②の試験が18行目からございます。こちらは稲の黄熟期と登熟期に稲体を採取となっていますけれども、登熟期のうちの一期間が黄熟期でございましたので、抄録の表に合わせて、黄熟期及び成熟期に修正いたしてございます。

29ページ、6行目の(4) トマトの試験です。こちらはオートラジオグラフィーを追記してございます。

30ページ、(5) レモンの試験の表16ですけれども、こちらは○○より代謝物Fの処理70日後の値のところで御修正いただいております。

②といたしまして、TLC原点+残渣から遊離した放射能値と代謝物J~原点の合計値が一致しておりませんということで御意見をいただいております。こちらは確認いたしましたところ、水性残渣の記載のほうが入ってございませんで、合計値のほうが合わないような状況でございましたので、もう一度、表のほうを修正しているような状況でございます。

31ページ、こちらは植物代謝のまとめの記載ですけれども、先ほど御議論がございましたとおり、メチレン基の記載の部分につきましては、動物のほうと合わせまして、メチレン基の水酸化、その後の脱離・開環による代謝物Oの生成といった形で、こちらのほうも修正させていただければと思います。

以上で植物は終わりです。

環境のほうは特段追加のデータはございませんで、コメントをいただいております。

35ページの6. 作物等残留試験でございます。こちらは新たに国内で追加された作物残留試験としまして、ねぎ、にら、くるみがございましたが、最大残留値は前版と変更なく、荒茶の73.6 mg/kgでございました。

また、新たに海外の作残の試験が追加で提出されてございまして、こちらは結果のほうは別紙4に示してございます。ブプロフェジンの最大残留値は最終散布10日後の収穫した дайずの0.02 mg/kgでございまして、代謝物G及びJは全て定量限界未満となっております。

す。

36ページで、JMPRの評価書のほうから今回追記いたしました5行目の(3)畜産物残留試験(泌乳牛)の試験でございます。

13行目としまして、結果は別紙5に示されてございます。乳汁及び脱脂乳中のブプロフェジン並びに代謝物G及びLは、全ての投与群で投与期間中、定量限界未満または定量限界付近の値でございました。

18行目といたしまして、1,190 mg/頭/日投与群で腎臓周囲に脂肪にブプロフェジンが0.10 µg/g認められてございまして、こちらが最大値となっております。

37ページ、13行目から(6)推定摂取量でございます。今回新たに畜産物における暴露対象評価物質ということで設定した案を提示させていただいておりますので、こちらは畜産物を含めた値で再計算した値を現在記載している状況でございます。

以上で植物は終わります。

○ ○○

ありがとうございます。

今日は植物の先生がいらしていないので、○○は特にコメントはございませんけれども、○○からの問いに対しては事務局から御連絡して、確認していただければと思います。

それでは、一般薬理以降をお願いします。

○ ○○

それでは、7. 一般薬理試験に移ります。

38ページの一般薬理の表のほうをお願いいたします。表の一番上の一般状態のマウスの経口の試験で見られました1,000 mg/kg体重以上で自発運動低下傾向、上から3つ目の体温の項目ですけれども、こちら1,000 mg/kg体重以上で投与2～3時間後に1.5℃低下との記載がございまして、こちらは39ページをお願いいたします。先ほどの2点につきまして、ARfDのエンドポイントとしましたということにつきまして、各先生方から御賛同いただいている状況でございます。

続きまして、8. 急性毒性試験に移りたいと思います。40ページをお願いいたします。こちらは表22の経口の試験、ラットの試験が3本とマウスの試験が1本、42ページのほうマウスの経口の試験ですけれども、こちらはそれぞれ用量別に記載をいたしまして、認められた所見も用量別に再整理をしております。それぞれ最低用量から所見のほうに認められてございまして、無毒性量はとれていない状況でございますけれども、ARfDのエンドポイントとして後ろの表のほうに入れてございます。

43ページの代謝物の急性毒性試験の表でございますけれども、こちら先ほどと同様に用量別に所見を分けて記載している状況でございます。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験に関しましては、特段コメントをいただいております。

以上で急性までの御説明を終了させていただきます。

○ ○○

ありがとうございます。

表がいろいろと、ドーズによつての記載が充実して非常にわかりやすくなったと思います。事務局からの問いに対しては先生方から特に異議はないようですので、次に進みたいと思います。亜急性試験のほうをお願いします。

○ ○○

続きまして、10. 亜急性毒性試験です。46ページをお願いいたします。

3行目から【事務局より】といたしまして、雌雄の5,000 ppm投与群で有意な体重増加抑制が投与1週以降に認められてございますが、混餌投与の試験で摂餌量減少も認められたため、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということにつきまして、各先生方から御同意をいただいている状況でございます。

このボックスの一番下の○○より、1,000 ppm以上投与群における雄の核小体大型化は雌と同所見の核小体肥大ではないですかということでコメントをいただいております。こちらは核小体肥大でございましたので、そのように修正をしている状況でございます。

また、○○より、表25中で所見の網かけ部分の所見につきまして、下垂体前葉好塩基性細胞の空胞化ということで、塩基性の「性」を御追記いただいている状況でございます。

同じく5,000 ppm投与群の雌の所見につきまして、甲状腺腫大については肉眼所見のため、事務局のほうで削除している状況でございます。

45ページの12行目ですけれども、こちらは代表所見を肝比重量増加ではなくて、甲状腺ろ胞上皮細胞に事務局で修正している状況でございます。

46ページ、(2) 90日亜急性毒性試験(イヌ)でございます。

47ページの9行目から【事務局より】といたしまして、一般症状につきまして、300 mg/kg体重/日投与群で見られました鎮静や軽度歩行失調などを追記して、こちらが投与1週からということで現在追記している状況なのですけれども、報告書を確認いたしましたところ、1時間後から認められた旨の記載がございましたので、ARfDのエンドポイントとしてございます。こちらにつきまして、各先生方から御同意をいただいている状況でございます。

②といたしまして、イヌの2年間の慢性毒性試験につきまして、200 mg/kg体重投与群の雌雄では上記のような症状は認められてございませでしたので、単回投与により生じる可能性のある影響に対する無毒性量につきまして、2試験の総合評価といたしまして、現在、46ページの網かけ部分につきまして、単回投与の総合評価といった形で現在、記載しているような状況です。

これにつきまして、○○から、この文章は食品健康影響評価のほうに記載したほうがよいのではないのでしょうかということ。

○○からは、あえて総合評価をしなくてもよいのでは。公比も6で、最終的にARfDも変わりませんということで御意見をいただいております。

○○からは、総合評価はもっと後のページに記載すべきではということで御意見をいた

だいている状況でございます。

こちらの総合評価につきまして、JMPRの評価書を確認いたしましたところ、JMPRのほうでは90日の試験と1年の試験で同じような所見、一般症状が認められてございませんで、総合評価は行われていない旨の記載がございましたので、あわせて御紹介させていただきます。

48ページのボックスの真ん中らへんの〇〇からの独り言としての御意見でございます。好酸性変異肝細胞巢とは、細胞質内の好酸化体のことですね。イヌでは、好酸性変異肝細胞巢という用語は一般的に用いられないので、違和感を持ちましたということで、こちらは薬物代謝酵素誘導に伴う滑面小胞体の凝集・増生による場合は硝子体という所見が記載されていますということで御意見をいただいております。

このことに関しまして、〇〇からは、肝細胞の硝子化として、まとめてしまってはどうでしょうという御意見をいただいております、一番下に【事務局より】といたしまして、抄録での記載と報告書での原文を現在、記載させていただいております。

48ページの2行目、(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)でございます。

49ページをお願いいたします。こちらは5,000 ppm群の雄で投与0～1週に有意な体重増加抑制が認められていますが、同時期に摂餌量も有意に減少してございましたので、ARfDのエンドポイントとしましてはということにつきまして、各先生方から御同意いただいております。

(4)につきましては、特段コメントをいただいておりますので、省略させていただきます。

50ページ、(5) 28日間亜急性毒性試験(ラット)(代謝物O)でございます。こちらは51ページをお願いいたします。〇〇より独り言ですということで、200 mg/kg体重/日投与群の雌の網かけ部分の腔変化という所見につきまして、適切ではありません。オリジナル所見のムチン含有上皮細胞、上皮細胞のアポトーシス増加を記載すべきではないかと思いましたがということで御意見をいただいております。

これを受けまして、〇〇からは腔の萎縮性変化としてまとめてしまってはどうでしょうということで御意見をいただいております。

【事務局より】といたしまして、原語のほうを御紹介させていただいております。

以上で亜急性までの御説明を終了させていただきます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほとんど問題はないのですけれども、いくつか意見を求められています。1つは、ARfDの根拠になるイヌの試験ですけれども、これは総合的評価をするか。あるいは〇〇がおっしゃるように、これは必要ではないというか、あえてしなくてもいいのではないかということがありますので、これは後ほど議論をしたいと思っております。

intracytoplasmic eosinophilic bodiesとなっているので、これは〇〇の御指摘のように、細胞内の好酸化物質とか、そういう表現のほうがいいと思うのですが、〇〇、独り言ではなくて。

○ 〇〇

オリジナルと用語を変えているので、前回までにいろいろと討議があつて変えられたのだと思います。ただ、今、使っている用語は違和感を覚えました。教科書を調べてみると、硝子体という用語が毒性病理学の教科書に記載されています。これが適切かどうかはわかりませんが、それなら、オリジナルのままでもいいような気がしたのです。〇〇はいかがですか。

○ 〇〇

少なくとも巢はだめですね。これですと、いわゆる前がん病変のaltered fociと同じになるので、〇〇の訳そのままでもいいかなとも思います。

○ 〇〇

そのほうが誤解がないように思います。

○ 〇〇

そうですね。

○ 〇〇

これは事務局からお示しになったようなeosinophilic bodiesということなので、細胞質内の好酸化物質、好酸化体、どちらでもいいと思いますけれども、そういう表現にしていただけだと思います。

そのほかについては、51ページのボックスで示されている腔変化というのは事務局からこういうふうに細かい説明がわかっているので、これもまた表の欄外に細かい説明があるとわかりやすいように思いますけれども、〇〇、それでよろしいですか。

○ 〇〇

それで結構ですし、〇〇の萎縮性変化というのも納得はいきます。

○ 〇〇

萎縮性は違うのではないかと思いますので、私は〇〇のほうがよいのではないかと。mucificationは萎縮性ではないので、E/P比の変化だけですから。

○ 〇〇

〇〇、それでよろしいですか。

○ 〇〇

それで結構です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

亜急性全体で、総合評価をするかどうかは別として、ほかに何かございますか。よろしいですか。

ありがとうございます。それでは、慢性のほうに進みたいと思います。

○ ○○

それでは、11. 慢性毒性試験及び発がん性試験に移ります。

51ページの(1) 2年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。こちらは先ほどの90日の亜急性等を含めて総合評価するかどうか、後ほど御検討いただければと思います。

52ページ、(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)でございます。こちらは53ページを御覧ください。【事務局より】といたしまして、2,000 ppm群の雄で投与初期から有意な体重増加抑制が認められていますが、対照群と2,000 ppm群の差は投与1週で6g、2週で9g、3週で10gと僅かで、摂餌量も僅かですが有意な減少が認められてございましたので、エンドポイントとはしませんでしたということにつきまして、各先生方から御同意をいただいている状況でございます。

○○から2つ目の御意見といたしまして、2,000 ppm投与群の雄の肝、甲状腺腫大は肉眼所見なので削除すべきですということで、削除してございます。

53ページ(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)における肝臓及び甲状腺の病理組織学的再検査でございます。最近の記載ぶりに合わせまして、54ページの9行目に「腫瘍性病変の有意な増加は認められなかった」ということで、事務局のほうで追記している状況でございます。

慢性毒性試験は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

特に問題はないと思うのですが、肉眼所見を削除することは全然問題ないと思いますが、○○、何か。

○ ○○

何もないです。

○ ○○

○○も慢性毒性はよろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、生殖発生毒性のほうをお願いします。

○ ○○

それでは、12. 生殖発生毒性試験に移ります。

56ページの27行目、【事務局より】といたしまして、無毒性量の記載について、最近の記載ぶりに合わせまして再整理をしてございます。こちらにつきまして、先生方から御了承をいただいております。

57ページの(2) 2世代繁殖試験(ラット)②でございます。こちらは21行目の〇〇からの御意見といたしまして、2世代繁殖試験ラット①では親雌の無毒性量が100 ppmになっていますが、こちらでは親雌1,000 ppmになっていますが、100でなくてよいのでしょうかということで、1,000 ppmで肝臓の絶対重量と副腎重量が増加していますということで、抄録B-118ページでは、副腎重量のほうが絶対重量と比重量ともに有意差を持って増加している状況なのですが、副腎の病理組織学的検査が検体投与に関連した変化が見られていなかったことから、前版までの審議において影響とされなかったということで考えてございます。

58ページの(3) 発生毒性試験(ラット)でございます。

18行目から【事務局より】といたしまして、800 mg/kg体重/日投与群の母動物においては、妊娠7日から摂餌量減少が認められ、妊娠8日からは有意な体重増加抑制も認められていたため、ARfDのエンドポイントとしましたということにつきまして、各先生方から御同意いただいております。

59ページ、②といたしまして、母動物で毒性が認められた用量で、胎児に矮小児等の所見が認められていますが、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたということにつきまして、〇〇、〇〇からは同意します。

〇〇からは、体壁と臓器の空隙は胸水、腹水貯留を示唆する所見なので追加してはどうでしょうか。その他コメントはございませんということで、58ページの11~12行目にかけて、現在、「体壁と臓器の空隙の発生頻度の増加が認められ」ということで追記している状況でございます。

また、ここでおわびを申し上げます。こちらの7行目の摂水量の増加につきまして、今は投与7日以降と書いているのですが、こちらは妊娠7日以降の間違いでございます。同じく、9行目の摂水量の増加につきましても、妊娠8日以降でございましたので、大変申しわけございませんでした。

摂水量の増加につきましては、初回の審議の際にJMPRの評価を参考に毒性とされていたものでございまして、こちらは摂水量の増加を毒性とするかどうかについて御検討いただければと思います。

13行目に200 mg/kg体重/日投与群で、頭頂間骨の骨化遅延が増加したということで、前版までの審議で評価されていることにつきまして、こちらをARfDのエンドポイントとしなくてよいかどうか、念のために確認したほうがよいのではないのでしょうかということで、〇〇から御意見を承っておりますので、御紹介させていただきます。

59ページの2行目(4) 発生毒性試験(ウサギ)でございます。こちらが今回の評価書(案)でARfDの設定根拠試験とさせていただいている試験でございます。

12行目の【事務局より】といたしまして、250 mg/kg体重/日投与群の母動物で妊娠6~10日に認められた体重減少については有意差がなく、僅かな変化ですが、強制経口投与の試験でございまして、摂餌量も減少していたことからエンドポイントとしましたというこ

とにつきまして、〇〇、〇〇からは御同意いただいている状況で、〇〇からはコメントはございませんといただいております。

以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

事務局からの御提案に対して先生方からは特にございませんけれども、〇〇から副腎重量、肝臓の絶対重量が増加ということでコメントをいただいておりますが、この点に関して、〇〇はいかがでしょうか。

〇 〇〇

初版を審議された最初の部会の御判断を私は尊重しておりました。今回はこの試験は新たに追加されたものでもなく、内容について再吟味をすることはふさわしくないと考えております。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はいかがですか。

〇 〇〇

私もここは触れなくていいのではないかと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

お二人の先生と同意見です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それと、ARfDの対象として、今、事務局からございましたけれども、発生毒性試験、ウサギの50 mgというところが出てきましたが、これが発生毒性の中では一番低いということですね。先ほど来ありますけれども、イヌの試験で亜急性のときは50 mg、慢性のときは200 mgという数字がありました。その数字を並べてみると、あえてイヌの総合判断をしなくてもいいのではないかというような気がしますが、その点について〇〇はいかがでしょうか。

〇 〇〇

私も〇〇と同じで、あえて一緒にまとめなくて、そのままの判断でいいのではないかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はいかがですか。

〇 〇〇

それでオーケーです。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そのほかの先生で特に御異論はないようですので、先ほど亜急性のところでは総合判断の文章がありましたけれども、それは削除ということでお願いしたいと思います。

それでは、遺伝毒性に入りたいと思います。よろしくお願いします。

〇 〇〇

すみません、生殖のところではコメントをさせていただいてよろしいですか。58ページの(3)発生毒性試験(ラット)で〇〇からコメントをされていて、体壁と臓器の空隙が追加されていますが、これは発生毒性学的に見て意義があることなのか、あえて今回追加で記載しなければならないことなのかということについて、生殖の御専門の先生方にお伺いしたいと思いますけれども、いかがでしょうか。

〇 〇〇

では、〇〇はいかがでしょう。

〇 〇〇

〇〇のコメントですけれども、胸水、腹水の貯留を示唆すると言い切っているのかなという気はします。だから、アーティファクトの可能性もあるし、いろいろな条件で空隙というのは出るので、〇〇のおっしゃったように、必ずしも入れなくてもいいかなとは思いますが。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はいかがでしょう。

〇 〇〇

私は、この(3)の試験と(4)のウサギの試験の両方で実は感じていたことがあるのですけれども、摂餌量が特に(4)などはすごいのですけれども、(4)ですと摂餌量が60%くらいまで下がってしまうのです。でも、親の体重はそんなに下がらないというのが体重の減少で、そういうような状況はカロリー制限の試験とは全く違う発生学的な検査になります。それから出てくるのは、低体重の胎児は普通に出てくることが多いですから、これの毒性であるかどうかという判断はできません。そこであえて、例えば臓器が小さいから胸壁との間に隙間が空いているのだとかというような、臓器の大きさにしても隙間の大きさにしても両方の検査をしていないのです。見たときの肉眼的な印象として隙間があるということだったのだらうなと思うのですけれども、それをここであえて、この剤に対する毒性として取り上げる必要があるかということ、恐らくその根拠は今の段階ではないので、あえて触れないほうが私にはいいのではないかという気がいたします。

浮腫かもしれない、胸水、腹水ではなくて、要はばんばんに膨らんだ胎児ですね。それを見ることはありますから、そうすると、それが胸水、腹水というか、体液が貯留した状態ですよね。ということもあり得ますので、ちょっと言い過ぎというか、誤ったニュアンスを与えてしまうような印象があるものですから、〇〇と〇〇の御意見と一緒に、ここにあえて入れなくてもいいのではなかろうかと思うのですけれども、いかがですか。〇〇、どう思われますか。

〇 〇〇

ありがとうございます。私は初版の判断を最大限に尊重するという立場ですので、今回新たにこれを入れるのであれば、よほど重要なメッセージが必要だろうと思います。そのことを私自身が感じていなかったのも、どうして入れたのかなど。入れる必要はないのではないかなということ、皆様方にお諮りしたかったのです。

〇 〇〇

検査の結果で内臓が小さいとか、そういうのがなかったと思います。アンバランスな状態になっているのか、体液が本当にそこに多いのかという所見も検査結果もないですね。だから、浮腫までとどめておいたほうが、私はいいような気がいたしますし、これが最初の書き方ですよね。

〇 〇〇

ありがとうございます。

3人の先生方の意見が一致していますようすし、〇〇がおっしゃるように、あえてこれを入れる根拠というか、特段のものはないと思いますので、この「体壁と臓器の空隙」は削除したいと思います。よろしくお願いします。

今の議論で思い出しましたが、骨化遅延がADIの根拠になるかという事務局からの御提案がありましたけれども、〇〇はいかがですか。

〇 〇〇

私は急性参照用量のエンドポイントとは考えないという立場なので、幾ら何回お尋ねになられても、私は考えませんとしか、お答えできません。

〇 〇〇

〇〇はいかがですか。

〇 〇〇

具体的にどういう所見なのでしょう。

〇 〇〇

このページです。これが最初の報告書の中で、このあたりにimcomplete ossificationというのがありまして、これ以上のことは情報としてはないのです。

〇 〇〇

これですと主観的な所見なので、〇〇のおっしゃるようなことでいいと思います。

〇 〇〇

〇〇はいかがですか。

〇 〇〇

私の立場はというか、これもまた受け入れられるかどうかはわかりませんが、先生がおっしゃられたのと結局は平行線になってしまうのですが、低体重児を奇形ととるかかどうかという問題と一緒にして、それは奇形ではないと思います。発育遅延であります。ですけれども、例えば代謝の酵素がどこかでぼんとたたかれて、その異常の形態を示すというものとは根本的に違うということだと私は理解していますので、例えば、矮小児とかそういうのも、よほど小さいパターンの場合でなければ、奇形としてはとらない。催奇形性はないと言い切りますし、そこは見解の相違みみたいな形になってしまうのですけれども、〇〇がおっしゃられた立場に私は近いです。

〇 〇〇

そうすると、1つの提案ですけれども、この理由として「胎児に骨化遅延が認められたので」という58ページの16行目の最初の部分を削除というのではいかがでしょうか。

〇 〇〇

すみません。事務局から伺ったのは急性参照用量なので、この部分はそのままだと思います。

〇 〇〇

このまま触らないですね。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

それがある、なしにもかかわらず、急性参照用量はほかのファクターで決められるので、あえてここで挙げなくてもいいように思います。

〇 〇〇

ウサギの発生毒性試験の骨化遅延がそのエンドポイントになるのではないかというお話だったのですか。ラットですか。

〇 〇〇

ラットです。

〇 〇〇

ラットは親動物に毒性が出ていて、体重増加抑制や摂餌量低下が出ていて、胎児体重の低下も出ています。そういう状況で骨化遅延があるので、これを急性参照用量のエンドポイントとはしないというのが、急性参照用量に関する基本的な考え方にたしか書いてあったような気がしますけれども、違いましたか。

〇 〇〇

実を申しますと先生方にお伺いしたかったのは、ラットの発生毒性試験で58ページの15行目からですけれども、200 mgで認められているのは変化としては、これは表になってい

ないので、母動物の毒性が強いのですか。摂水量の増加なのですよ。

○ ○○

ガイドラインにない項目ですよ。

○ ○○

でも、結構増えているのです。10 mgくらい。

○ ○○

何で測ったのかね。

○ ○○

それはわからないのですが、それで骨化遅延が出ているということ。何かちょっと複雑なのが1つ。あとは議事録に残りますので、先生方に御意見をいただきたいのは、今回さらにその上の量ですけれども、低体重が出ていて、その最後のほうになりますけれども、メカニズム試験として甲状腺への影響を調べている試験があるのですが、この変化は母動物の毒性による最高用量ですよ。200ではなくて、最高用量800で出た子供の変化というのは母毒性による二次的なものなのか、それとも甲状腺によるものが現れている可能性があるのかということを残していただきたいと思っています。

私は、ほかの毒性試験からも、このメカニズム試験的には直接的な甲状腺への影響という感じは、なかなかしないのですけれども、そこは専門家の先生方で御議論していただければと思っています。よろしくお願ひいたします。

○ ○○

今の御質問の確認ですが、ラットの発生毒性試験の中で甲状腺に対する影響と飲水量に対する影響をどう判断したかという確認ですか。この中に甲状腺は測っていますか。

○ ○○

甲状腺は測っていないのですが、遺伝毒性の後にその他の試験として63ページ以降、甲状腺の一般毒性として、ろ胞上皮のいわゆる肥大、増生が起きているものですから、いろいろと調べていて、ただ、それが甲状腺の直接作用だとまた違うことがあるので、議事録として残しておきたいなというだけです。

○ ○○

ですから、58ページのラットの発生毒性試験の中で、どういうふうに甲状腺に対する影響を評価したかということではないのです。

○ ○○

違います。

○ ○○

このラットの発生毒性試験では飲水量を測っていて、それが増えているのが問題だということを提案されたということですか。

○ ○○

私は今2つ御質問させていただいて、1つは200は母毒性量での骨化遅延と考えてよい

のかということがまず1つ。これはいわゆるNOAELをどう考えるかだけです。もう一つ別のこととして、非常に高い用量は800ですけれども、矮小児等が出ているというのは、母毒性がこの量では明らかに出ておりますので、これは母毒性による二次的な変化と考えてよろしいですね。甲状腺による一次的变化とは、ほかの毒性から考えにくいのですけれども、それでよろしいですかということを御確認したいということの2点でございます。

○ ○○

今ありましたけれども、この試験においては甲状腺云々という話は全然できないので、それはしなくていいと思います。飲水量の増加が認められたということは、これは再三出てきますけれども、最初の審議において、これは毒性として認められていますので、あえてこの部会で取り上げる必要はないと私は判断しますけれども、先生方はいかがでしょうか。

○ ○○

初版で飲水量の増加を毒性所見としてとっていますので、今これをわざわざ削除する必要はないと思いますが、どうしてとったのかね。それこそガイドラインにはないのですが、ガイドラインは飲水投与したときには飲水量を測ってねとは書いてあるのですが、強制経口投与をやった試験で飲水量を測ろうというのはないのです。でも、ここはなぜか測られて、結果として有意差があったので、そのまま残っているだけですね。だから、喉が渇いているのかもしれませんが、本当のところはよくわからない。ただ、結果としては飲水量の増加というのは残っているので、それを削除する根拠は今のところは何もないですよ。としか申し上げられませんが、それでよろしいでしょうか。

それから、250 mgで頭頂骨のところで見られた骨化遅延を毒性所見としてとるのかということでしょうか。これは違いますか。

○ ○○

250はウサギです。

○ ○○

200 mgですね。

○ ○○

今、先生が200の飲水量の増加は毒性ですよと御判断されたので、私はそれが伺いたかったのです。

○ ○○

それだけでいいのですね。初版で書いてあるので、それを私はここで否定するつもりは全くございません。部会の御判断を最大限尊重するという私の立場からすれば、これを削除してくださいということは口が裂けても言えないということです。

○ ○○

すみません、司会が不手際だったのですけれども、要するに追加の体壁と臓器の空隙は入れないということと、そのほかについては初版の御判断を尊重するという結論に

したいと思います。

あとは先生方からのコメントはないようですので、遺伝毒性に進みたいと思います。

○ ○○

続きまして、13. 遺伝毒性試験でございます。

60ページの25行目、○○からの御意見といたしまして、「ブプロフェジンは*in vivo*で小核を誘発する可能性は否定できません。2つめの試験は定量性には問題はあるものの、小核の誘発には再現性があります。また、1つめの試験でも散発的に小核の誘発が認められます。ただし、本剤には発がん性はありませんので、この陽性反応は発がんとの関連としては偽陽性です。遺伝毒性試験は感度を高めるようにデザインされていますので、発がん性がなくても遺伝毒性があることは、毒性学的に何ら問題はありません。」と御意見をいただいております。本文のほうも小核に関するものとDNA損傷性が見られなかったとされた一文のところにつきましても、○○より削除していただいております。整理されている状況でございます。

20行目の網かけ部分につきましては、○○から削除していただいております。御確認いただきましたら幸いです。

続きまして、ボックスの下の部分で○○から「各検体について、菌の生育阻害と検体の析出に関する注釈が必要ではないでしょうか？」ということで、こちらは表38と63ページになるのですが、表39のところに○○の御指摘いただいたものを現在追記している状況でございます。こちらは最近の記載ぶりでは試験結果のほうに影響があるようなものについては脚注をつけているのが多いかと思うのですが、こちらは全ての脚注が必要かどうかということにつきまして御確認をいただきましたら幸いです。

以上で遺伝毒性のほうを終わります。

○ ○○

ありがとうございます。

まず、○○から修文をいただいておりますけれども、明確にボックスの中で示されているのですが、これを少し解説していただけますか。

○ ○○

さっきの議論で初版の内容を変える云々を言われたので非常に抵抗がありますが、また、前回どういった形の議論をされたのかはよくわかりませんが、実際のデータを見る限り、小核の誘発は再現性がなくはありませんので、これはやはり陽性ととるのが筋ではないかということで、そういった形で修文しました。

ただ、小核が陽性であっても、もともと発がん性はありませんので、発がん性がなければ、基本的には遺伝毒性は不問です。発がん性のデータが間違いだということであれば、議論が必要ですが、どうですか。ですから、遺伝毒性があったって別に問題ありません。要はそういったことです。

ただし、次世代の影響とか、そういったことまで議論をするのであれば、また別ですけ

れども、遺伝毒性はもともと発がん性のスクリーニングですから、発がん性データがある場合には、はっきり言って遺伝毒性の結果は不問であり、必要ないというのが私の考えです。もちろん発がん性があった場合、そのMOAをどう考えるかということは重要なので、それはここでよく議論しています。発がん性がなければ、特に遺伝毒性に関して議論をする必要はありません。発がん性のデータの信頼性だけが問題となります。

2番目の16行目以降を削除した理由というのは、別に特に考えていないです。表にその試験の記載がないため、よくわからないので削除しただけであって、特に必要性はないと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

○○、小核の件で確かに出ているのは出ているのだろうと思うのですが、1つ気になるのは体温の低下。本体を投与した試験でも、2,000 mgで体温がかなり下がっているということ。もう一つ、代謝物の2つ、これはフェニルウレアなので、いわゆるバルビツール系です。その2つの代謝物も体温低下作用があって、結局、体温低下で小核が出ますよね。その影響で出ているのではないかということの懸念はないですかということを確認です。

○ ○○

体温変化が起きたら必ず小核が出ると私は思っていませんけれども。特に最初の試験は、かなり小核の頻度が高いです。20%くらい出ていますので、それだけでは説明しにくいのではないかと思います。もちろんその考察はできますけれども、出ていることには変わりませんので、それは何とも言えません。たしか幼弱赤血球の比も低下していますよね。従って、普通の小核の反応とそんなに大きな違いはないのではないかと判断します。体温低下の考察を書くことはもちろん可能です。いずれにせよ、先ほども言いましたが、特に発がん性とは関係ないと思います。必要であれば、そのような記載をしてもいいかもしれませんが、最終的な結果には影響を与えないのではないかと思います。

○ ○○

腫瘍の頻度としては増えてはいないのですが、55ページの表34を御覧いただきたいのですが、この部会の御判断としては発がん性はないという御判断なのですが、私も腫瘍が増えていないという御判断でよろしいかと思うのですが、腫瘍の前腫瘍性変化と捉えられている変異肝細胞巣がマウスで雌では2,000、雄では5,000から頻度としては増えているのです。こういう言い方は食品安全委員会はしませんけれども、EPAなどが採用しているポテンシャルとしては出てきてしまう可能性があるのです。

ただ、これはさっき○○がおっしゃったようにバルビツール系なので、恐らくCAR、PXR、そのあたりがかかっている可能性は極めて高いと思うのですが、これについてはエビデ

ンスがないので想像の域を脱しないので、それで先生が発がん性がないからと言ってくださったのですけれども、そういうこともあわせ考えまして。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

○○の結論を伺いましたので、それはそれで出ている率も高いし、発生頻度も出ているものが、高い用量のときは出ているのだらうと、先生の意見を聞いて私も思います。だけれども、そのときに過去の記述と大きく変わっているのですけれども、過去のときに再現性がないと書いてあった根拠のときに、例えば体温とか、そういうこともあって判断ができないとされた可能性もあるので、そのことも考えられるけれども、発生頻度が非常に高いので、これについては否定できないとか、そういう形でまとめていただくことは可能でしょうか。

○ ○○

さっき議論になった体温の低下も含めた議論をここですということですか。

○ ○○

ですけれども、先生がおっしゃるように20%というのは、小核の出現率としては非常に高い頻度だと思いますので、それは否定できないというのは私も賛成します。ですから、そういう議論の過程で、前のときにいろいろな判断が非常に振れているような雰囲気の根拠にならないのか。そういう記載に変えることはできるかどうかをお伺いしています。

○ ○○

もともと初版には体温の低下についての議論の記載はありませんので、さらに新たにそれを加えて考察をつくるということに関しては別に問題ないと思います。いずれにせよ、発がん性とは関係ないということです。

○ ○○

ここで○○、一言いただけますか。

○ ○○

私は最初に拝見したときに、○○が削除されていますけれども、再現性がないということではなくて、確かに再現性はあります。その部分は非常に高用量ですね。10,000 mgというようなすごい濃度で、毒性についてが1匹は死んでいる例がある量なので、そのほうが問題で、そういう毒性が出るような非常に常識的ではないような濃度でやられた場合には出ています。

6,000くらいのもも出ていることもあるのですけれども、その場合は低いし、そのへんの議論でこのようなことが書かれているのかなと感じたのですが、確かに発がん性なしとされている場合には、○○の御議論のような、こういう書き方、削除でもいいかなと思います。特にそこにあえて触れていなくて、もしそこを削除するならば、この部分は重なるから要らないよという意味で削除させてもらったので、先ほどから議論されている最初の判

断を入れてもらうとすれば、再現性がなく、というところは削除すべきだと思うのですが、陽性をどう捉えるかは、非常に高濃度での陽性あるいは濃度相関性がないというような、そのあたりで議論できるのではないかと思うのです。

○ ○○

ありがとうございます。

かなりの高濃度でやっているところが問題はあると思うのですけれども。

○ ○○

2回目の試験は2,000 mgまで試験し、小核が出ています。1回目は確かに高濃度で死んでいます。再現性があるほうの2回目の試験は2,000 mgで小核の誘発が認められ、こちらが通常のスタンダードの方法です。ただ、小核の出方が、1回目が20%、2回目が3.4%、かなり差はありますが、それに関してもマイトマイシンのような陽性対照に関しても1回目は強くて、2回目が低く出ていますので、必ずしも2回目は再現性がないというわけではないのだと思います。実験の差ですから、出ていることで間違いはないと思います。

○ ○○

そうすると、○○が修正していただいた9～11行目に関しては削除のほうがよろしいわけですね。あと16行目以降はいかがでしょうか。

○ ○○

参照11というのは学术论文のデータです。今までこういった形で評価書に入れたことがあったのかなというのがありますし、見てもそれほど重要な記載ではないし、特に記載の小核が誘発されて細胞傷害性が認められたとかというのも違和感があります。そもそも細胞傷害性があつたら細胞は分裂しませんので小核など出ません。そもそもこれは小核試験ですから、DNA損傷性を見る試験ではありませんから、違和感があつて、要らないのではないかと思って削除しました。

○ ○○

私も、もしこの資料を入れるとすれば、表の中に遺伝毒性試験として何かの形で入れるべきだろうと思って見ました。

中は読めなくてアブストラクトしか読めなかったのですが、単純に遺伝毒性試験として使えるものではないようなcytogenetics、そんなことが書いてありまして、この部分は削除してもいいのではないかと判断します。

○ ○○

16行目ですか。

○ ○○

16行目のシリアンハムスターの実験です。

○ ○○

そうすると、やはり○○が修正していただいたように、再現性がないというのは間違っただけの表現ですし、今、○○が御指摘のように、これも重要な論文ではないということとなる

と、〇〇に修文していただいたとおりになるような気がします。先生方でどなたか御意見はございますでしょうか。事務局に伺いますけれども、私個人としては〇〇の修文はすごくいいと思うのですけれども、何か不都合はありますか。

○ 〇〇

前のときに発がん性はないと判断されているのですよね。そこが問題にはなっていないのでしたら、もう一つつけ加えるのなら、ほかの遺伝毒性試験は陰性であったし、ということが入るかもしれませんが、〇〇の御判断でいいのではないかと思います。

○ 〇〇

〇〇のおっしゃることは確かなのですけれども、このような書かれ方をしたのは今までありましたか。

○ 〇〇

あると思います。必ずこういった指摘をしています。発がん性とは関係ないという表現は何回かしているはずです。

○ 〇〇

質問したいのですけれども、発がん性との関連性は低くというのは何がですか。小核の誘発がですか。

○ 〇〇

そうですね。それしか陽性のものはないですから。

○ 〇〇

関連があるものはたくさんあると思いますので、この場合はということですよ。

○ 〇〇

その根拠になっているのはどういうことですか。私はよくわからないのですけれども。

○ 〇〇

発がん性がないということが絶対です。発がん性がないということであれば、遺伝毒性があっても今のスキームでは、それは全て偽陽性の扱いになります。そのような化学物質は山ほどあります。

○ 〇〇

門外漢が口を挟んで恐縮ですが、表38の *in vivo* の小核試験というのは2つあって、もう一つは陰性。これは間違いないということでしょうか。BDF₁マウスを使った10,000 mg/kgまで投与した試験は陰性だったというのは事実として受け入れてよろしいのでしょうか。

○ 〇〇

散發的に陽性の反応はありますけれども、〇〇が指摘しましたように、死んでいるようなときもありますし、それは本当に再現性もなく、用量相関性もないし、上がり方も微妙ですので、これは陰性で問題ないと思います。抄録の報告書も陰性と判断しています。2番目のほうは、この抄録に関しては、結論はあまりちゃんと書いていません。否定はでき

ないと思います。

○ ○○

わかりました。そうすると、一方の10,000 mg/kgまで投与した試験では陰性であったというのは淡々と書いておけばいいと。それだけ2つ書いておくだけではいけませんか。

○ ○○

それは一応書いてはあります。2試験のうち、1試験においてという形で書いてはあります。

○ ○○

○○、ここで発がん性のことを記載されなくても、最終的な食品健康影響評価のところでは遺伝毒性はこうだと。しかし、発がん性は認められていない。こういう理論になるということも、そういう書き方でもよろしいですか。それとも、ここで先生としては発がん性の結果を持ち出されたいですか。

○ ○○

それもロジックの問題で、小核試験が陽性なのに、この発がん性との関連性は低いということを除いて、遺伝毒性はないということはなかなか言いにくい。その文がないと厳しいのではないかと思います。評価書の構成は最初に発がん性が出ますから。これが逆だったら、それはまた変わるかもしれません。それは部会によって違いますね。

○ ○○

事務局、固まっていますけれども、表現の問題としてはいかがですか。

○ ○○

表現の過去の例があるかないかは、今、確認しておりますが、もはや事務局が何か内容について申し上げるレベルでなくなって固まって、電池が切れそうになってしまいました。一応、論点についてはもう議論を尽くしていただいているので、本剤について遺伝毒性についての懸念もないし、発がん性もないということは議論を尽くしていただいているので、それについては議事録に残っているので、あとは書きぶりの整理。

○ ○○

遺伝毒性はあります。

○ ○○

ごめんなさい。遺伝毒性はその発がん性がないことを踏まえると問題がないというようなことについての議論は尽くしていただいているので、あとは書きぶりの整理で、ただ、御専門の先生の御修文から何か直すというような知恵もないので、いかがしたらよろしいかということですのでけれども。

○ ○○

時間も迫っていますので、この書きぶりについては後で検討するということで、今おっしゃったように、生体にとって遺伝毒性はないという結論はいいと思いますので、書きぶりについては後で検討するということで先に進みたいと思いますけれども、いかがでしょ

うか。

〇〇に1点伺いたいのは、63ページの書きぶりによろしいですか。

〇 〇〇

何か前の評価書の記載とあわせると注釈が要るのではないですかと言ったら、こんなに複雑になってしまったので、今は影響がなければ書かないのでしたら、なくてもいいかなと思うし、あるいは析出が見られたけれども、菌体の生育阻害の有無は確認できなかったというのがあるのですけれども、これは析出の場合は析出したというだけを書いてあって、そういうのはなかったように思うので、もうちょっと整理できれば整理して書いていただくか、前のようになくてもいいのかなと思います。ただ、今日やった前の剤も析出については書いてありましたので、いつも書いてあるような気はしましたので、お話をしたのですけれども、これだけ複雑には要らないかなという気がしています。

〇 〇〇

さっきの剤は古い剤で見つかったのを全部書いていたのかもしれないですけれども、最近検査もできないほど析出しているような場合は、その用量はもう見なかったということで省いていて、結果に影響があったねというような特段の御判断をいただいたとき以外はこんなになってしまうので、あまり書いていないという状況です。

〇 〇〇

わかりました。では、これはなしにしてもらってもいいかなと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、この欄外のところはもう一度整理して、それで〇〇に確認していただくということで対処したいと思いますので、よろしくお願いします。

では、その他の試験のほうに入ってください。

〇 〇〇

それでは、14. その他の試験です。63ページから十二指腸に関する試験が全部で3本行われておりまして、こちらの試験に関しまして、一般症状がARFDのエンドポイントに当たると思いまして、現在、一般症状について記載のほうを追記している状況でございます。無毒性量等はとれておりません。

68ページ、(3) 周産期及び出産後の発育に及ぼす影響試験(ラット)でございます。こちらが今回追加された試験でございまして、15行目、〇〇より「内容に異存ありませんが、2007年の確認第二部会の審議時に提出されていなかった理由を申請者に確認してください」ということで確認しましたところ、申請者から、提出漏れでございましたということで、今後このようなことがないように再発防止に向けて社内にて注意喚起いたしますということで回答をいただいております。

こちらは周産期の試験に関しまして、11行目から、生後7週までの児動物の性比、身体発育分化といった記載がございます。こちらの記載につきまして、先ほど〇〇から生後7

週までの性比という記載に違和感があるとの御意見がございましたので、こちらは母動物、児動物ともに現在は各試験項目の結果をまとめて記載しているような状況でございます。観察期間が記載されておりましたので、冒頭のほうに観察期間を試験ごとに分けて記載して、さらに一番最後のほうでは何も影響が認められなかったといった一文で締めくくるような形で修正案をお認めいただければ、作成したいと考えてございます。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

その他の試験については先生方から特にコメントはございませんし、最後の周産期の提出漏れのことについては申請者も謝っていますから、御容赦いただきたいと思えます。

それと、最後に事務局から説明がありましたけれども、この書きぶりですね。書きぶりは要するに生後7週までにそれぞれ観察して、解剖して、その結果、何ら異常はなかったというような、そういう理解でよろしいですか。そんな書きぶりに変えていただけるということですね。

○ ○○

一番上のパラグラフのこういう試験が実施されたというところに妊娠期間、出生率、生存率、哺育率のほか、母動物では何々、何々について分娩1日から25日まで、児動物については何々、何々について生後1日から7週にそれぞれ検査が行われたというのを明示しておいて、試験結果の部分では何も認められなかったということだけ書いて整理してはいかがかという提案です。

○ ○○

ありがとうございます。

それで結構だと思いますけれども、先生方から何かございますか。それでは、そのように修正していただければと思います。

それでは、食品健康影響評価について、お願いします。

○ ○○

それでは、Ⅲ．食品健康影響評価です。

69ページ、15～17行目のところに畜産物を用いた動物体内運命試験の結果を記載してございます。

27～30行目のところに畜産物残留試験の結果を追記してございます。

32行目の代表所見につきまして、甲状腺のほうを追記している状況でございます。

35行目からといたしまして、畜産動物体内運命試験の結果、代謝物B及びLが10%TRRを超えて認められたが、これらの代謝物はラットにおいても認められていることからということで、畜産物のほうも暴露評価対象物質をブプロフェジンということで含めて設定しているような状況でございます。

ADIにつきましては前版と同じ、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量0.90を

根拠といたしました0.009 mg/kg体重/日。

また、ARfDのほうにつきましては、ウサギの発生毒性試験と先ほどイヌのほうを別々に評価するというごさございましたので、イヌの亜急性の試験を根拠といたしまして、無毒性量50を100で除しました0.5 mg/kg体重ということで設定させていただいてございます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今、御説明がありましたけれども、ADIについては、前回の審議そのもので結構だと思いますし、ARfDにつきましては、ウサギの発生毒性試験とイヌの90日間亜急性毒性試験の結果から50 mgというところで、0.5 mg/kg体重ということにしたいと思います。それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ ○○

どうもありがとうございます。

それで、一応審議は終わるのですが、先ほどの遺伝毒性の書きぶりについて何かありましたか。

○ ○○

データベースを検索した結果では、とっさには出てまいりませんでした。事務局の整理不行き届きです。すみません。

○ ○○

それでしたら、○○と御相談しながら文案を練っていただけますか。

○ ○○

問題は、私の修文に先ほど○○がおっしゃった体温の低下による影響の考察を入れるかどうかという、そのポイントですよね。それでいいということですか。それ以外はいいですか

○ ○○

発がん性がないからいいですよというような文章の持っていく方がもう一点。その2点だと思います。

○ ○○

そこがなぜ問題なのかがわかりません。

○ ○○

すみません、1つだけ補足をさせていただいてもいいですか。ブプロフェジンに発がん性もないことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたというのは

前回幹事会で相当議論していただいていますので、これについては、もうセットとの文案です。なので、今回は申しわけございません。「発がん性との関連性が低く」と入れたことについて、今回は重版でもあるしということであれば、そこは議論可だと思えるのですけれども、もとの文については了解されていますので、すみませんが、そこについてはこれ以上、〇〇が修正する必要がないとおっしゃる以上は難しいと思います。

○ ○○

今の御説明では、「発がん性との関連性は低く」という文章は要らないということですか。

○ ○○

私は判断できません。

○ ○○

そこだけを読むと、その修文になってしまうのだけれども、前回のときは、遺伝毒性試験のところでは再現性がなくて、小核について、むしろ否定的な見解を述べた上で結論のほうに行っているのですね。今回のときは、小核試験は陽性ですという判断のもとで発がん性がないからというので持っていつているので、後から見ると文章的にはかなり変わってしまっているのです。表現は同じなのですけれども、そのところを事務局がそれでもいいと言うのならいいですけれども、かなりニュアンス的には違うので、後からこれだけを見た人にとっては、かなり捉え方は違う可能性があるので、気をつけたほうが良いと思います。

○ ○○

今の〇〇の御説明ですと、さっき少し御意見をいただいた体温の低下で何かもし考察を書けるというようであれば、少し状況は変わるということですか。

○ ○○

小核が出ている理由について、この試験そのものはプラスに出ている、陽性対照との差は出ているというのはもう事実なのだから、それは事実だと思うのです。そのときに出ている理由がどの程度確かなものかということはある程度ニュアンスとして入れておくのも一つの方法かなと申し上げています。さっき20%と言っていたけれども、実際に次の試験は3%なのですか。

実を言うと、これまでにほかの専門調査会で実はペラジンとか、そういうものについてプラスだったのだけれども、実は体温の問題で、これは問題はないと実は食品安全委員会は幾つか判断しているのです。そういうこともあって全体として見たときに、こことここが違うではないかということが出てくるというのが私は少し懸念をしているので、そういう可能性もあるけれども、今回の試験はそうではなくて陽性ですと言うのなら陽性でいいです。それはそういう形として議論をした上で判断をしたということの一つ残しておく必要があるのではないかと思ったのです。

○ ○○

多分、私とほかの人の違いというのは、皆さんは何となくこの遺伝毒性をアーティフィシヤルなものと考えたいというようなニュアンスを私は受け取ります。でも、これはアーティフィシヤルではない。遺伝毒性はあっても構わないのだというのが私の前提です。これがAmes試験であれ、トランスジェニック試験であれ、どんな試験で全て陽性であっても発がん性が陰性だったら問題ないというのが基本的なスタンスです。要は遺伝毒性があっても構わないです。

○ ○○

○○がかたく信じてくれている発がん性がないということの結果なのだけれども、先ほど○○もちょっとお話になったけれども、この薬剤は実はフェノバルの誘導というか、酵素活性で見ると20倍上がっています。P450で言うと活性として、かなり強い。実を言うと、げっ歯類で。だから、げっ歯類に関しては、かなりCAR dependentの活性が疑われる。証拠はないので。そうすると、必ずしも用量とかいろいろな状況下によって、今後、発がん性の結果が覆る結果で出る可能性をゼロだと、私は本当にそう言えるかどうかのことがあるので、少し心配も。それも含めて、あまりそういう形で強く、発がん性に関して。

だから、いいではないかと言い切っておくのが得策かどうかというのがあります。

○ ○○

それだったら、この評価書からそう読むことはできません。

○ ○○

私の考えですと、これは重要なポイントなのですけれども、総合評価としては生体にとって問題となる遺伝毒性はない。その結果の一つとしては発がん性がないということに入ることになるということですよね。となりますと恐らく、この遺伝毒性のところ書き込むのかどうか、いいのかがわからないのですけれども、発がん性では一つが陽性だった。もう一つは陰性だったということは、これはもう確かだということで書く。でも、食品健康影響評価としては総合的には多分こういう表現を使うのが初めてになるかもしれないのですけれども、全ての毒性の評価を総合的には、今回のものについては生体にとって問題となる遺伝毒性はないという書き方とするかどうか。書くということに今の議論からだとすると思うのです。

ある意味では、これは幹事会の今までの議論を変えるということになります。それについては、そのときはぜひ○○にも出ていただいて、もう一回議論をするということになるのではないのでしょうか。○○の考えは多分、遺伝毒性の考え方というのはこれから変わっていくというか、リニューアルされるはずなので、かたくなにお題目のように今まで陰性、陰性ということにしてきたところから、もう少し科学的に総合的に判断するということになるのであれば、1回、幹事会に上げるというのも一つのマターかなというように思うのですけれども、先生方はいかがでしょう。

○ ○○

今まで生体にとって問題となる遺伝毒性はないという状況というのは、*in vitro*で陽性で

あっても、*in vivo*で陰性だったからということで、そういった表現を使ってきたのです。

○ ○○

ハイドーズで。

○ ○○

ハイドーズです。でも、この場合は*in vivo*で陽性なので、それを否定するようなものはもうありません。もちろん、エンドポイントの重要性はあります。例えば、小核試験よりもトランスジェニック動物突然変異試験のほうが上ですから、それで否定するということはできますが、データがありません。ですから、これは生体にとって問題となる遺伝毒性はないという表現を使うには、発がん性の陰性結果を引用して説明をするしかありません。それは当たり前だと思うのですけれども、その何が問題なのかが私にはわかりません。

○ ○○

その点に関してはあまりにも大きいので、もし別途の機会が設けられればということで、一旦預らせていただいていた方がいいですか。

今、○○から過去の事例が届いたのですけれども、*in vitro*の染色体異常試験と*in vivo*のマウスの小核試験で陽性の結果が得られたものについて、小核の誘発は低体温のものだということで、しかしながら、マウス骨髄での小核の誘発は低体温に起因する可能性もあり、いずれにせよ、本剤の発がん性は認められないことから、これらの遺伝毒性陽性反応は発がん性と無関係であると考えられ、ADI及びARfDの設定は可能と考えられたと要約でまとめているものがありますので、○○が入らせていただいた文章は過去に事例はあります。

ただ、○○もおっしゃったとおり、その前段の書きぶりでもっとイメージが変わる可能性があって、もし○○が低体温による影響について御相談に乗ってくださるのであれば、少し文案を練らせていただければと思うのですけれども、いかがですか。

○ ○○

先ほど言ったように、なぜか皆さんは遺伝毒性陽性を出したがないので、何らかの口実が欲しいみたいなのが私としては納得がいきません。

いつも言っているように、遺伝毒性はあっても構わないのだということを言っています。それが私の根本的な考えで、ただ、どうしても、この遺伝毒性はあまり実際には生体にとって関係ないというようなことを言いたいのであれば、今後、本当にはっきりとした遺伝毒性が出た場合に説明がつかないよということです。そういった化合物は結構あります。そのときにどうするのですかということです。

○ ○○

ありがとうございます。

議論は尽きませんが、一応これは座長判断としまして、○○の修文をそのままいただいで、このまま幹事会に投げかけて、そこでまたディスカッションするというふうにしたいと思います。それでいかがでしょうか。皆さんがそれぞれ意見はあると思いますけれども、ここでではなくて、幹事会で土俵に上げて、そこでまたディスカッションすると

いうほうが私はよいと思いますけれども、先生方はどうでしょうか。よろしいですか。

では、遺伝毒性試験に関しては〇〇の文章をそのままいただいて、それで部会の結論としまして、それを幹事会上げるようにしたいと思います。よろしくお願いします。

○ ○○

座長、すみません。その際に部会から幹事会で議論をしてほしい事項ということで、こういう議論がありましたと。

○ ○○

部会でこういう議論があつて、あえてこの結論をもって幹事会の御意見を伺いたいと、そういう段取りでいいと思います。

○ ○○

承知しました。

○ ○○

すみません。座長の不手際で長くなりましたけれども、本日はこれで終わりにしたいと思います。事務局から何かございますか。

○ ○○

そうしましたら、遺伝毒性の部分以外の修正は全て確認いただいていますので、取り急ぎ幹事会に送れるように整備して、9月の幹事会に間に合うようにやったほうがいいですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

その際に、幹事会にどのように問いかけるかというところだけを急ぎまとめて、先生方に一度、少し時間がないので、数日間で御確認いただくことは可能ですか。例えば、あしたとかにお送りして、来週の初めくらいまでにとということで御確認いただくことは可能でしょうか。

○ ○○

先生方、いかがでしょうか。休日明けだったら大丈夫だと思います。

○ ○○

少し検討してみます。

○ ○○

先生と目が合ったので少しだけ御紹介します。

小核試験は陽性になった農薬評価書を調べてきたのですが、今までに3つしかありません。そのうちの1剤に関してはリレーを受けたもので、農薬専門調査会としてはあまり明確な判断をしていないものです。

もう一剤に関しては、小核試験で陽性だったものを、ほかの機関でもう一度補足試験をやって陰性が出たからいいでしょうと言って、結果的にクリアにしたという、そういう剤

です。

もう一剤は、先ほど〇〇が御紹介した低体温で考察をした剤で、小核陽性というのはその3つだけでした。

○ ○○

その真ん中のものは発がんが陽性だったのですか。それは重要です。

○ ○○

この剤は、ラットで甲状腺に腫瘍が出ます。〇〇が御紹介した例では腫瘍は全く出ませんので、今回のケースにぴたっとはまるような事例はなかなか見出せない状況でした。

○ ○○

いろいろと短時間で調べていただいて、ありがとうございました。先ほども申し上げましたように、この部会としての結論はそのまま幹事会に投げかけて議論していただくということで、今日はこれで締めたいと思います。どうもありがとうございました。

○ ○○

日程だけ。本部会は、次回は10月7日金曜日、幹事会は9月28日水曜日の開催を予定しております。どうぞよろしく願いいたします。