

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第67回会合議事録

1. 日時 平成29年8月30日（水） 13:59～17:26

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（ジメテナミド、スピノサド）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)

浅野座長、堀本座長代理、相磯専門委員、小澤専門委員、桑形専門委員、
清家専門委員、豊田専門委員、林専門委員、平林専門委員、本多専門委員、
森田専門委員、山本専門委員、若栗専門委員

(専門参考人)

赤池専門参考人

(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、吉田評価第一課長、横山課長補佐、濱砂課長補佐、岩船係長、
諧係長、小林専門職、高嶺専門職、星川専門職、山本専門職、河野技術参与、
進藤技術参与

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 ジメテナミド農薬評価書（案）（非公表）

資料3 スピノサド農薬・動物用医薬品評価書（案）（非公表）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 ジメテナミド参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

おそろいですので、ただいまから第67回農薬専門調査会評価第一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、評価第一部会の専門委員の先生方13名、専門参考人の先生1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名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を浅野座長にお願いしたいと思います。

○浅野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬ジメテナミド、スピノサドの食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料の確認をお願いします。

○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、

資料1、農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2、ジメテナミド農薬評価書（案）

資料3、スピノサド農薬・動物用医薬品評価書（案）

資料4、論点整理ペーパー

机上配布資料を3点御用意しております。

机上配布資料1が、ジメテナミドの代謝物に関して確認した内容

机上配布資料2が、同様にジメテナミドのラットの併合試験の評価書の記載の修正案

机上配布資料3が、ジメテナミドの肝薬物代謝酵素誘導試験の修正案でございます。

資料は以上になります。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。

○浅野座長

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いて、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

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、御報告申し上げます。

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。

○浅野座長

先生方におかれましては、提出いただいた確認書につきまして相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

それでは、農薬ジメテナミドの食品健康影響評価について始めたいと思います。経緯も含めまして事務局より説明いただけますでしょうか。

○横山課長補佐

資料2をお願いいたします。

まず経緯でございますが、5ページをお願いいたします。今回、第2版に関連して審議をお願いするものです。適用拡大に関連いたしまして、2017年6月に厚生労働大臣から評価の依頼があったものでございます。

10ページ、ジメテナミドでございますが、6ポツにありますとおり、ジメテナミドというものとジメテナミドPというものがありまして、ジメテナミドがS体とR体が1対1のラセミ体で、PがそのうちのS体のみのもとなっておりまして、いずれも現在、農薬として使われているものでございます。

開発の経緯のところ、2行目から御覧いただきますと、チオフェン環を有する酸アミド系除草剤ということです。経緯のところ、今回少し情報を追記したのですが、もともとラセミ体として1996年に農薬登録されておりまして、6行目からのところ、その後、防除効果は主としてジメテナミドの光学異性体の1つであるジメテナミドPによることが発見されたので、その後、2010年にPも農薬登録されたものでございます。今回はPのブロッコリーの適用拡大というものでございます。

今回重版の御審議をいただくということで、主に今回追加された資料の部分とコメントをいただいた部分、あと、急性参照用量の部分を中心に説明させていただきます。

11ページ、13行目から動物体内運命試験でございますが、その上のボックス内を御覧いただきまして、小澤先生から、今回S体の体内運命試験が追加提出されているのですが、ラセミ体とS体の体内運命が大きく差異があることもなさそうですし、特段の問題点はありませんというふうに御意見をいただいております。

11行目から血中濃度推移の試験でございます。

12ページの表1を御覧いただきまして、今回、AUCの値、最近の評価書の記載ぶりに合わせて追記いたしました。平塚先生から数字の丸め方が抄録の数字そのままではないということをお問い合わせをいただいております、評価書上では3桁、有効数字が3つになるようにまとめているということでございます。

17ページ、3行目からのラットのS体の試験が今回追加されました。10 mg/kg体重と250 mg/kg体重投与群で試験が実施されておりまして、吸収率は低用量で94.0%、高用量

で84.6%と算出されております。代謝物につきましては12行目からでございますが、結果は表6のとおりとなっております。主要代謝経路でございますが、17行目からの記載です。グルタチオン抱合を初発反応として加水分解によるシステイン抱合体の生成、それに続くC-S結合開裂により生成したメルカプタンからの二量体形成、酸化及びグルクロン酸抱合が考えられたということで、平塚先生から文章の適正化をしていただいております。

18ページの9行目から排泄でございます。結果は表7のとおりで、尿中と糞中に大体同じぐらいの量の排泄がされておまして、投与後120時間ぐらいまでにはほぼ全量が排泄されているものでございます。ラセミ体と同様の結果でございます。

19ページ14行目から(3) *in vitro*の試験でございますが、22行目からの主要代謝経路の記載ですけれども、平塚先生から記載の修正をいただいております。また、この*in vitro*の試験で出てきますM33という代謝物なのですが、抄録の中で構造式の整合性がとれていないということで御指摘をいただきまして、場合によってはその生成メカニズムまで説明してもらう必要があると御意見をいただいております。

回答について机上配布資料1を御覧ください。代謝物M33ですけれども、構造といたしましては一部誤りがありまして、表のページに記載のとおりであることが確認されました。また、生成メカニズムということで御指摘いただいております。簡単に下の3行に説明がありますとおり、*in vitro*のこの試験でのみ認められていて、ほかの試験とか植物体内運命試験など、ほかの動態の試験から確認されていないということで、*in vivo*では代謝経路に直接的に関連して生成しているものではないのではないかという説明が出てきておまして、裏のページを御覧ください。M33、一番上の情報ですけれども、化学名も構造式も修正されております。評価書案は化学名の修正が間に合っておりませんので、後ほどきちんと修正させていただきます。この内容につきましては平塚先生にあらかじめ御確認いただいております。御了解いただいているところでございますが、御確認いただければと思います。

21ページをお願いいたします。7行目からのアガロースゲルでのヘモグロビンの電気泳動の試験ですけれども、11行目、記載整備をいただいております。「共役結合」を「共有結合」に御修正いただいております。

23ページの26行目からヤギの試験でございます。今回追記した試験です。海外評価書に記載がありまして追記したものでございます。結果は24ページ、25ページにございますが、10%TRRを超える代謝物といたしましてM7、M17、M25が認められております。

25ページの3行目、ニワトリのラセミ体の試験。これもやはり海外評価書にございましたので追記したのですが、代謝物としてM3、M8が認められたほか、21種類の未同定代謝物が検出されていますが、いずれも10%TRR未満という結果でございます。

動物については以上です。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

そうしましたら11ページ、12ページに戻っていただきまして、12ページの表1が平塚先生からの御指摘。記述もありますけれども、有効数字3桁としているということによろしいですね。

あとはところどころ修文をしていただいて、先ほどの構造式の確認もしていただいたところですが、動物体内運命試験につきまして小澤先生、追加のコメントはありますでしょうか。

○小澤専門委員

特にありません。AUCについては3桁ということでもいいと思います。

○浅野座長

ありがとうございました。

林先生、お願いします。

○林専門委員

今のところ、3桁ということで全然問題はないのですが、表記方法として今後もうこういう形の表記を使うのか、使って全く問題ないのかどうか、その辺だけ小澤先生、教えてください。

○小澤専門委員

包括的なことを私が言える立場にはないのですが、3桁というのは事務局のポリシーと言うと変なのですが、慣例的にそのようにやってきたという意味ですか。

○横山課長補佐

農薬の評価書を作成するときに、ある時点で申し合わせていただいたということで、厳密に科学的に言いますと定量限界とか、色々な考慮すべきところはあるはずなのですが、ADIも2桁に切り捨ててまとめていることもありまして、そこも含めて数字は3つ。桁と言うとまた10の何乗とかつけるべきだと思いますので、数字は3つ。ADIとか急性参照用量は2つで切り捨て。普通の数字は四捨五入というふうに申し合わせされたと聞いておりまして、そのとおりやっております。

○小澤専門委員

まあいいでしょう。実験精度の問題なので、AUCを出すのだったら血中濃度がそれぞれ有効数字3桁で測れているかどうかという問題で、そんなに桁が多過ぎるとは思いませんし、3桁が妥当かなと思います。

○浅野座長

有効数字につきましては、適切な統一した桁数で表しているということによろしいでしょうか。

そのほか動物体内運命試験に関しましてコメント等ございますでしょうか。

では、次に植物体内運命試験について御説明をお願いします。

○横山課長補佐

植物体内運命試験です。25ページから記載がありますが、今回追加された試験が27ページ25行目からの大豆のS体の試験がございます。結果は28ページに表19がございますが、M27が10%を超えて、葉っぱですけれども、認められたというものでございます。

29ページ、代謝経路は植物のものをまとめた記載となっております、一部記載の整理などしております。

20行目から今回追記した試験になります。これも海外評価書にございまして、後作物のラセミ体の試験でございます。後作物の試験でして一部修正いただいております。26行目、小麦の「春小麦」、「夏小麦」を「冬小麦」、「春小麦」ということで御修正いただいております。清家先生からシンプルに小麦で統一してもというふうにいただいているのですけれども、春小麦と冬小麦で条件が最初に投与してからの日数が倍半分ぐらい違ったので、分けたままでいいのかなと思ってそのままにさせていただきました。御確認いただければと思います。

結果については30ページにありますとおり、10%TRRを超える代謝物としてM27、M30が認められております。これはほかの植物代謝試験でも認められているものでございました。

土壌と水中については、追加された試験等ございませんでした。

36ページ、作物残留試験成績でございます。今回、S体のブロッコリーですとかとうもろこしの試験が追加されましたが、本文中の結果はいずれも定量限界未満であったという結果に変更はございませんでした。

残留まで以上になります。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

そうしましたら29ページ、今回追記された試験の後作物（ラセミ体）の部分の小麦の種類になりますけれども、これは本多先生に御修文いただいたとおりでよろしいでしょうか。

○清家専門委員

今回の案で結構でございます。

○浅野座長

このほかに追加でコメント、質問等ございますでしょうか。本多先生いかがでしょうか。

○本多専門委員

特にございません。

○浅野座長

清家先生もよろしいでしょうか。

ありがとうございました。

そうしましたら、毒性の説明をお願いします。

○横山課長補佐

36ページをお願いいたします。今回追加された試験の御説明と、急性参照用量を設定いただくに当たって毒性所見の発生時期などを追記しているということ。あと、このものについてはマウスを用いた発がん性試験のLOAEL所見が肝肥大の所見だったので、ほかの試験も含めて肝肥大のガイダンスに沿った見直しをしているものでございます。

37ページ、一般薬理試験でございます。今回、追加された試験はございません。

まず表27ですけれども、記載ミスがありまして、ヘキソバルビタールの結果の概要のところを御修正いただいております。

37ページがラセミ体の試験で、38ページがS体の試験でございます。同様の所見などが認められているかと思えます。

40ページ、急性毒性試験でございます。今回どの用量でどういった所見が出たかというのを追記したのですけれども、申しわけございません。豊田先生に御修正いただいております。ありがとうございました。

御修正についてなのですが、42ページの一番上のカラム、観察された症状のところをお願いします。SDラットの経口試験の症状なのですが、**“abdominal gripping”**というところ、豊田先生に御追記いただきまして、英語でそのままの記載なのですが、過去の事例を調べましたところ、シペルメトリンの際に**“abdominal gripping”**を「腹部締めつけ」と訳していただいたこともありますので、この所見、腹部締めつけで括弧の中に英語を入れるというふうにしてはどうかと考えましたが、御確認いただければと思います。

あと、粗毛の**“unthrifty coat”**につきまして、これはやはりシペルメトリンのときに御審議いただいて、幹事会でもこういった訳でいいのではないかと見ていただいたような経緯もありましたので、今回も括弧の中は要らないのかなと思ったのですけれども、御確認いただければと思います。

43ページの表の脚注も御修正いただきました。ありがとうございました。

毒性ですけれども、ラセミ体の表が表29でございまして、41ページぐらい御覧いただきますと、低い値ですとラットの経口で300～400という数字も出ているようなものでございます。一方、44ページの表31がS体の試験でございまして、LD₅₀が400～500ぐらいの値が出ております。

45ページ、(3)の急性神経毒性試験でございますが、今回追加提出されたものでございます。表32のとおり所見をまとめさせていただいております。事務局よりからで、600 mg/kg体重で認められた所見について毒性所見としているのですけれども、そのほかにも振戦、強度縮瞳、自発運動量減少も認められてはいたのですが、用量相関性がないのでそれは所見に入れていませんというふうにお問いかけさせていただきまして、佐藤先生から、振戦は2例あるので所見にしておいたほうがいと御指摘いただきまして、追記しております。

急性は以上になります。

○浅野座長

ありがとうございます。

まず37ページ、一般薬理試験の表中の修正を豊田先生からいただいています。ありがとうございます。

先ほど事務局より説明していただきましたようにラセミ体と*S*体、急性毒性のLD₅₀の比較では大体同じような数値が得られているということと、表中の41ページ、ここも豊田先生に細かく見ていただきまして修文していただいています。

42ページの所見なのですけれども、**abdominal gripping**、腹部の締めつけという前例もありますので、ここは「腹部締めつけ (**abdominal gripping**) 」という記載にしたいと思います。よろしいでしょうか。

先ほどの**unthrifty coat**は粗毛という前例も幹事会で共通の認識がありますので、ここは粗毛でよろしいかと思えます。そのようにさせていただきます。

そのほか豊田先生にしっかり見ていただきまして修正していただいています。

43ページも表中の修正をしていただいたものと、44ページ、45ページは追加された試験。この部分で先ほど説明がありましたように**600 mg/kg**体重、最高用量、45ページの表32です。この中で振戦、強度縮瞳、自発運動量減少について用量相関性がないことから毒性所見とされていませんでしたけれども、佐藤先生からの御指摘によって**600 mg/kg**体重、最高用量で雌2例の振戦が認められているということで、これを毒性所見として入れたほうがいいのではないかという御意見がありました。毒性の先生方、それでよろしいでしょうか。反対意見等ございますでしょうか。

○相磯専門委員

ちょっと難しいところです。抄録の毒58を見ますと振戦。確かに雌600で2匹出ているのですけれども、対照群でも1匹出ているのです。その辺のところをどう考えるかというのが非常に難しいです。

○林専門委員

すみません、専門外なのですけれども、事務局にお聞きしたいと思ったのですが、事務局よりのこういう御質問で6名の先生方からの回答で、そのうち5名が事務局案どおりでいいですとおっしゃって、誰がどうという話ではないのですけれども、1名の方だけがより厳しい方向への御意見を出された。このような場合には事務局の整理としては、より厳しい意見を採用されるということなんでしょうか。

○横山課長補佐

すみません、私の説明不足でございました。今、相磯先生からも御指摘いただきましたとおり、事務局で案を作ったときには対照群で1匹いて、この投与群で2匹だったので、そのようにしたのですけれども、こういう御意見があったので御審議くださいと申し上げるべきところ、説明が不足しておりました。申しわけございませんでした。

○相磯専門委員

今の毒58の抄録を見てみますと、その1匹をとるなら雄の60 mg/kg投与群でも1匹出ている。これもとらざるを得なくなってきました。これは振戦が出るとはなかなか理解しにくいので、この1匹を外すのだったら雌で2匹最高で出ているとしても対照群に1匹出るので、これは外しておいたほうがいいのかと私は判断しました。

○浅野座長

個人的に私も全く同じ意見なのですけれども、ほかの先生方、所見としては外すということではよろしいでしょうか。

○赤池専門参考人

振戦は普通の場合でも出るケースはありますので、そういう意味ではとらなくていいと判断します。

○浅野座長

例数も特段顕著に上がっているわけでもありませんので、振戦は除くようにしてください。

そのほかに急性毒性試験に関しましてコメント、御意見ございますでしょうか。

○赤池専門参考人

すみません、私が混乱しているのかもしれないかもしれませんが、43ページ、修正が入りまして先ほどの経皮の試験でラットからウサギに修正されたのですが、これはその下のウサギと全く同じ記述になるのですが、これはどういう整理になりますでしょうか。

○横山課長補佐

これはラットもウサギも2本ずつ試験が実施されているものです。

○赤池専門参考人

説明は全く要らないのですか。全く同じものが2つ並んだように見えてしまうのですが、年が違ふとまだいいのですが、年も一緒で、全ての記述が一緒というのと、私と同じような誤解を生む方が読んで出てくるケースがあるのかなと思うのです。何か2本行われたぐらいのことを注記に入れるとか工夫をしたほうがいいかなとも思う。絶対にしろという意味ではないのですが、ただ、このままだと誤解を招きかねないかなと思います。

○浅野座長

これは例えばウサギの試験1、2とか、そのように区別できますか。過去にこういう同じ年で同じ試験の事例はないかもしれないのですけれども。

○林専門委員

前回の幹事会でも遺伝毒性のところでも発言させていただいて、試験に番号がついていたのですけれども、備考の番号と紛らわしいし、番号を消していただいたという経緯もあるのです。そのときにもほとんど同じ試験かなと思われるようなものがあったので、今と非常に近い状況だと思うのですけれども、今、赤池先生おっしゃるように脚注にで

も2本の試験が走ったんだという記載があれば、あまり混乱は起こらないのかなと思います。

○横山課長補佐

参照番号がついていますので、それで区別するというのはいかがでしょうか。

○浅野座長

では参照番号で区別するという事でよろしいでしょうか。それで混同することはないと思います。

○赤池専門参考人

いずれにしても2つ同じものが並んでいるということではないことがわかれば、どういう書き方でも結構だと思います。

○浅野座長

そのほか急性の毒性試験に関しまして、コメント等ございますでしょうか。

では続いて亜急性毒性試験の御説明をお願いします。

○横山課長補佐

亜急性でございます。46ページの下の方からでございます。まずラットのラセミ体の90日の試験でございます。おめぐりいただいて47ページになりまして、表34が結果の表になります。まずこのもの、先ほど最初に御説明させていただいたとおりADIの設定根拠が肝肥大の所見ということもありまして、全体的に肝臓の所見の見直しをお願いしているものでございます。

事務局よりの①が、雌で認められました小葉中心性肝細胞肥大と肝補正重量増加についてお伺いしているもので、この用量でコレステロールの増加があるので毒性所見のままとしていますということ。あと②は投与初期からの体重増加抑制なのですけれども、その程度からしてエンドポイントとしなかったという点で御意見を伺っています。先生方からは、基本的に御同意の御意見をいただいております。

48ページの2行目から、今度はラットのS体の試験でございます。49ページの下の方になりますけれども、事務局よりがございまして、投与初期の体重増加抑制についてお伺いいたしております。これは飼料の嗜好性の問題などもあるような剤だということで、混餌投与ということもありまして、急性参照用量のエンドポイントとはしなくてよいと御意見をいただいているものでございます。

また、表36の中の肝臓の所見につきましては、雌のほうについてはほかに肝毒性を示唆するようなパラメーターの動きなどがなかったため、削除させていただきまして、48ページの16行目から、これらのものを適応性変化と考えたという旨の文案を追記させていただいております。

この点についてなのですが、評価書の73ページを御覧いただければと思うのですが、72～73ページにラットにおける肝薬物代謝酵素誘導の検討というものがございまして、こちらで酵素誘導について検討されていることもございまして、49ページにお戻

りいただきまして、1～4行目の記載にその他の試験で肝酵素誘導が認められていることもあるのでという理由を追記してはどうかと親委員の先生から御意見をいただいたところでございます。追記について御検討いただければと思います。

また、ラットの肝薬物代謝酵素の試験なのですけれども、再度確認しましたところ、抄録と報告書で有意差がついている用量が違ったこともありまして、机上配布資料3を御覧いただければと思うのですが、もともとの前版までの御審議では本文だけの記載だったのですけれども、表57、どのくらいの程度で増えているか減っているか、今回肝臓の所見を見直していただくこともありまして、表を作ってみました。さらに有意差がついている部分が違っていることもありまして、本文の12行目からの記載、〇〇がどの用量で有意だったというような文章でしたので、ここの文章を結果に合わせて修正させていただきました。内容について御確認いただければと思います。

亜急性試験に戻ります。続いて50ページをお願いいたします。2行目からのマウスのラセミ体の試験でございます。今回、JMPRに記載がありまして、マウスの試験の亜急性の試験、抄録に記載されている試験がございましたので、参考的に御覧いただけるかと思ひまして追記をさせていただきました。その点について51ページに説明させていただいております。

50ページにお戻りいただきまして、この内容ですけれども、まず参考資料とした理由ということで、脚注に用量設定のための試験で血液学的検査、血液生化学的検査が実施されていないので参考資料にしたという旨を記載させていただきました。

内容については12行目からありますとおり、体重増加抑制、摂餌量減少、700 ppm以上投与群で肝臓の重量がみられているという結果でございます。病理組織学的変化はなかったというものでございました。御確認いただければと思います。

51ページの2行からイヌの90日の試験でございます。こちらにつきましてはまず表39の中の所見ですけれども、最近の評価書のまとめ方に従ひまして肉眼所見だけの所見については削除しております。

また、52ページのボックスの事務局よりですけれども、やはり投与初期の体重についてお伺ひしてございまして、急性参照用量のエンドポイントとしなくてよいと御意見をいただいているものでございます。

52ページの3行目から、今回、追加された90日の亜急性神経毒性試験でございます。S体のものでございます。

おめくりいただきまして、影響といたしましては体重増加抑制、腎絶対及び比重量増加が認められているというものでございます。亜急性神経毒性は認められなかったという記載にさせていただいております。

53ページの8行目からのボックスを御覧いただきまして、やはり投与初期に体重に低値があったということで、急性参照用量のエンドポイントにしてよいかということでお伺ひしたものでございますが、餌こぼしなどがあって摂食忌避が考えられるということ

で、エンドポイントにしなくてよいのではないですかという御意見をいただいているところでございます。

54ページ、21行目からの(8)の試験、M23Pという代謝物でございます。これはP体由来の代謝物でございます。結果につきましては最高用量でトリグリセリドの有意な増加が認められたけれども、その他の検査で異常所見が認められないことから、毒性学的に意義のない変化と考えられたという記載ぶりで案を作らせていただいております。

55ページ2行目(9)の試験をお願いいたします。M27の試験でございます。こちらは最高用量まで影響が認められなかったという内容です。

その下の16行目から(10)の試験、今度は代謝物M31でございますが、内容といたしましては事務局よりのボックスを作らせていただいております。事務局よりで1,200 ppm投与群雌とお伺いさせていただいたのですが、これは最高用量の12,000 ppm投与群の雌の所見で間違いがございました。申しわけございません。子宮の絶対及び比重量減少が認められておまして、これについてお伺いしたものでございます。

抄録のほうでこの変化ですけれども、各群、各個体の性周期の変動と一致していて、この投与群では特定の性周期の個体は偶発的に偏ったものと説明されておまして、検体投与の影響としないという案を作ったものでございます。先生方からは了解しましたという御意見をいただいていたのですが、もともとの事務局のお伺いした内容の用量を間違えていたということもございまして、申しわけございませんが、確認いただければと思います。

亜急性は以上になります。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら最初が47ページの表からです。まず15行目、事務局よりのところですが、毒性所見の肝薬物代謝酵素の誘導が認められるこの剤におきまして、肝細胞肥大と肝補正重量増加、さらには血液生化学パラメーターが動いておりますので、これを毒性所見のままとしたことに関しましては、全ての先生方から御了承をいただいております。

体重増加抑制の件なのですけれども、このデータをもってして急性参照用量の設定根拠とするのは困難であろうという先生方からの御意見、全てだと思っておりますけれども、この部分で反論がある先生はいらっしゃいますか。急性参照用量とはしない、エンドポイントとしないということによろしいでしょうか。

48ページの90日亜急性試験です。豊田先生から削除をいただいているところです。

48から49ページにかけての文章ですけれども、ここは肝絶対重量の変化ということで認められている。それから、小葉中心性肝細胞肥大というものが認められている。これが肝毒性を示唆する血液生化学的パラメーターとの変動とか、病理等の変化がみられなかったことから、先般、決められましたガイダンスから適応性変化であると考えて毒性

から外すという内容に関しての文章の中で、これは追加試験で肝の酵素誘導もしっかりみられているものです。

先ほど机上配布資料で正確な表とあわせて説明していただきましたけれども、表57、酵素測定結果というところを見ますと、分子種によってかなり違いますが、大きな変動もあるものがあります。これは小澤先生、かなり酵素誘導がかかる剤と考えてよろしいですか。

○小澤専門委員

物質はピンからキリまでありますので、何十年も前の物質を考えれば、そういうものから見れば大したことないということになりますし、近年、激しく肝薬物代謝酵素誘導がかかる。つまり5倍にもなるとか、10倍にもなるとかいうのは、そうは出てこないもので、そういうものから見ればそこまで強くはないということなのでしょうけれども、でもERODは3倍弱になっていますし、PRODなんかは結構来ていますので、ですからこれはやはりこういう表を付けていただいて、文章も正確に記述いただく。それでいいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

これは試験があって、こういったデータがしっかり付いていますので、先ほど事務局から御提案いただきました49ページの上の部分、1行目のところで肝比重量増加、その他の試験において酵素誘導が認められるという追記の文章を入れていただくという御提案をいただきましたけれども、それを入れた文言としたいと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

次に90日間亜急性毒性試験（マウス）（ラセミ体）、今回追加された試験。これに関しましては51ページのボックスにありますように、これを参考資料としてマウスの試験が少ないということもありますので、参考資料として追加していることに関しましては皆さんから同意をいただいております。

52ページのボックスになります。表39は肉眼所見を外したのと、体重増加抑制が初回投与の影響かどうかははっきりしないという点もありますし、あと摂餌投与ということがあるのです。この剤というのは色々な試験を見ていると摂餌忌避が認められる剤ですので、そういったことも含めて所見に関しましては、ARfDのエンドポイントとしないことに関しましても皆さんから御同意が得られております。

今回、追記された試験、52ページの下（5）に関しましては、53ページの四角になりますけれども、4,500 ppm、投与群の雌雄で投与2日（Day 1）の平均体重に統計学的に有意な低値が認められることから、ARfDのエンドポイントにしましたということを事務局から御提案があったのですが、これに対しても毒性の先生方から皆さん同様の理由で摂餌忌避等があったということもありまして、エンドポイントするべきではないという御意見もいただいておりますが、これに関してARfDのエンドポイントとしないこと

ということの決定でよろしいでしょうか。異論がありませんので、ここはエンドポイントとしないということでもよろしくお願ひいたします。

55ページの一番下、28日間の亜急性毒性試験（ラット）の代謝物M31の試験におきまして、最高用量の12,000 ppm、最初に事務局から1,200 ppmという記載がありましたけれども、12,000 ppmの子宮の所見に関しましては、これは毒性所見としないということに関しまして、用量が変わっていますのでもう一度確認なのですが、毒性所見としないということでもよろしいでしょうか。皆さん、12,000という認識でいたのではないかと思うのですけれども。

ほかに亜急性毒性試験に関しまして追加でコメント等ありますでしょうか。大丈夫ですか。

○吉田委員

忌避についてなのですけれども、先生方に丁寧に見ていただきましたし、急性参照用量の設定においてエンドポイントとしてきてしまったものもあるので、忌避ということの評価書の中に書き込んでいただくと、次から見た先生もわかりますし、ここではちゃんと忌避ということを御判断いただいたのだなとあって、次からそういった目でほかの専門調査会の先生も見ていただけると思いますので、ぜひそこを書き込んでいただければありがたいと思うのですが、いかがでしょうか。

○浅野座長

そうですね。また報告書に戻るという状況になってしまいますので、今の吉田先生の御意見は非常に賛成なのですけれども、毒性の先生方もよろしいですか。それを明記していただくようお願いできますか。

そうしましたら、慢性毒性試験及び発がん性試験のほうをお願いいたします。

○横山課長補佐

56ページをお願いいたします。長期の試験、まずイヌの試験でございます。表45を御覧いただきますと体重増加抑制がございまして、これについて57ページ、ボックスでお伺いしております、投与1週の体重増加量の差が僅かということで、急性参照用量のエンドポイントとしなかったということで御同意いただいております。

57ページの3行目からのラットの併合試験でございます。こちらにつきましては所見の表が表47になりますが、雌の肝補正重量増加については適応性変化ではないかということで削除の上、57ページの13行目から理由となるような文章を提案させていただいております。こちらにも肝酵素誘導が認められたのでという理由を入れるということで承っておりますので、もしこのような整理でよろしければ、そのように修正させていただきたいと考えております。御確認ください。

また、58ページのボックス内でございますが、やはり体重について急性参照用量にするかどうかということで、しなくてよいということで御意見をいただいております。

あと、ラットの併合試験ですけれども、初版の審議の折に御議論いただいた内容では

あるのですけれども、57ページの16行目から腫瘍性病変の記載がありまして、肝臓と卵巣、甲状腺と乳腺癌についての記載がありまして、いずれも検体投与の影響ではないと58ページの4行目から10行目のところで説明されているのですけれども、これにつきまして親委員の先生から御意見をいただきまして、御意見は大きく2点になるのですが、まず58ページの1行目からの甲状腺の腫瘍と乳腺癌については、700 ppm投与群と100 ppm投与群で認められたもので、高用量で増加していないこともありまして、最近はそのような用量相関性のないものについて評価書内で論じていないのではないかということ。それと58ページの5行目の一番後ろから6行目のところ、卵巣管状腺腫についてなのですけれども、腺腫及び過形成の合計の発生頻度に有意差がなかったと否定しているのですが、最近、過形成を足して有意差のあるなしで論じることはない。あまり正しいことではないということで御指摘をいただきましたので、修正案を机上配布資料2として御用意させていただきました。

この案ですと、肝臓の腫瘍と卵巣管状腺腫の発生頻度が傾向検定で有意差のあるような増加であったということをもまず記載しまして、「しかし」以降で肝臓の腫瘍についてはFisherの群間の検定では有意差がなかったということ。卵巣管状腺腫についてはピアレビューが実施されておりまして、そのピアレビューの結果では傾向検定で有意差がなかったということで記載をしてみました。

データにつきましては、ジメテナミドPの抄録で御覧いただきますと、毒112ページになります。2冊あるうちの厚いほうの抄録になるのですけれども、ジメテナミドPと記載されているほうです。肝腫瘍については表A、傾向検定で有意差がIARC解析法というもので有意差があったけれども、Fisherは有意差なしとなっております。また、卵巣のほうは毒113ページで、オリジナル診断とピアレビュー診断がございまして、ピアレビュー診断のほうで傾向検定なしという結果がございまして、記載について御検討いただければと思います。

続きましてマウスのほう、59ページ(3)のマウスの試験に移らせていただきます。ラセミ体の試験でございまして、結果の表49を御覧いただきまして、300 ppmで認められた所見が肝肥大の所見でありましたので、見直しの案を提案させていただきました。事務局よりの①にございまして、マウスでは血液生化学的検査が実施されておりませんので、肝臓の重量が増加している用量に合わせて所見とするという案を作成させていただきました。前版の審議ではこちらの試験がADIの設定根拠となっていることでもありますので、御検討をお願いしていたものでございます。

また、2つ目は体重です。体重増加抑制を急性参照用量のエンドポイントとしなかったということで、いずれの案についてもそれでよいという御意見をいただいているところでございます。

この所見につきまして、59ページの11～13行目に適応性変化であると考えられた理由の案を作成しました。肝毒性を示唆する変化が認められなかったというような理由にさ

せていただいております。御確認いただければと思います。

また、ラットにつきましては肝酵素誘導の試験が実施されているのですけれども、マウス自体の試験はないのですが、この剤では肝酵素誘導がラットで確認されているのでという理由を、11～13行目に追記する必要があるかどうかをあわせて御検討いただければと思います。

長期は以上になります。お願いします。

○浅野座長

ありがとうございます。

では長期の最初の試験、57ページをお願いします。イヌの慢性毒性試験に関する事務局よりの御提案ですけれども、この体重の変化に関しましては非常に僅かな変化であることからARfDのエンドポイントとしないことに関しまして、全ての毒性の先生方から御同意が得られています。

その下のほう、57ページの13行目、これも先ほどと同様、肝臓に対する所見について肝毒性が示唆される血液生化学的パラメーターの変化と病理変化がないということで適応性変化にしていますけれども、ここにも酵素誘導がみられることも追記していただくことになっています。

58ページの腫瘍に関する記載の部分なのですけれども、結論として発がん性は認められないという前版からの指摘どおりなのですが、書きぶりを事務局案として出させていただきましたので、この文章でよいかどうか毒性の先生方から御意見をいただきたいと思えます。腫瘍性病変として雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度が、雌で卵巣管状腺腫の発生頻度が増加し、傾向検定で有意差が認められた。しかし、肝腫瘍についてはFisher検定で有意差が認められず、卵巣管状腺腫については病理組織学的な再評価が実施され、傾向検定で有意差が認められなかったため、これらの変化は検体投与の影響ではないと考えられたという文章を作っています。

この文章について御意見をいただきたいのですけれども、相磯先生、いかがですか。

○相磯専門委員

この修正案で結構だと思います。

○浅野座長

ほかの毒性の先生方もよろしいですか。

あと先ほどお話がありました乳腺癌は用量依存性が全くありませんので、これは文章からも外していくということでもよろしいですね。最近の記載に沿った修正案になると思います。では、このとおりにお願いします。

58ページの下事務局よりのところです。これもラットの慢性毒性なのですけれども、ARfDのエンドポイントとしない。体重増加抑制の部分で、これは単回投与の影響とはっきりわかりませんので、全ての先生から御同意いただいているところです。

59ページ、マウスの発がん性試験です。これに関しましても肝臓の所見の見直しがさ

れて、60ページの表49の中にありますように、300 ppm以下が毒性所見なしとなります。肝臓の重量が増加したのと病理の肝細胞肥大を合わせた1,500 ppm以上で毒性所見となります。これに関しましても取り扱い、全ての先生から御同意いただいています。また、体重増加抑制も同様に、ARfDのエンドポイントとしないことに関しまして全ての先生から御同意いただいています。

59ページに戻りますけれども、文章の書きぶりの中でマウス、肝臓に関する所見、適応性変化であるという文章が加えられておりますが、ラットで肝臓の薬物代謝酵素誘導が認められていることもありという文章を入れるかどうかということに関して、これはいかがでしょうか。実際にはマウスでは測定されていないのですけれども、同じようなメカニズムであろうという推測はできると思うのですが、この一文を入れるかどうかという点について御意見をいただけますでしょうか。豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

その他の試験はラットでの試験になるので、そちらのラットの試験にそういう記述がひもづけられてわかるようになっていきますので、読む人がここだけ見てそれをそのように考えないということはありませんかと思うので、あえて違う動物種で書くのかなと。これまでに書いているような前例があれば問題ないと思うのですが、この所見だけ、この剤だけ突然書くのもどうかなと思いました。

○浅野座長

ほかの先生方も同様の意見ですか。

○相磯専門委員

マウスでの酵素誘導は確認されていないので、やめておいたほうが良いと思います。

○吉田委員

ここはぜひ小澤先生に伺いたいのですが、こういうパターンというのは前いた先生は、フェノバルパターンと言うと、それはパターンと言っはいけないということを随分議論したと思うのですが、この酵素誘導のラットの結果から一番見えてくるのはCARですね。ということは恐らくマウスはやっていないけれども、マウスでも用量とかいろいろなことはあるけれども、この誘導はいわゆるCARメディオートの可能性が高いというようなことをできれば、確かにやってはいませんが、そこはエキスパートジャッジのところがあるので、例えばその他の試験のところでもどういうパターンと言っはいけないのかもしれないですけれども、特徴があったかということを一言加えていただくと、マウスのところにも振りかえられるのではないかと思います、いかがでしょうか。小澤先生に先ほどの薬物代謝酵素誘導の検討のところをもう少し深く、もう一言踏み込んでいただく文章を追記していただくことによって、マウスには書き込まないとしても、こういうパターンの酵素誘導だったことがわかると、非常に読み手にはわかりやすいと思うのですが。

○小澤専門委員

そうですね。私は毒性試験をやったことがないのですが、一般的に豊田先生がおっしゃられるようにマウスの項目の中にやっていない動物種の実験を、肝薬物代謝酵素誘導を書き込むというのは確かに抵抗を覚えるのです。

そこで出てきたのが吉田先生の名案で、その他の試験ですかね、先ほど少し修正案が出ましたけれども、そここのところに本剤が一時期フェノバルビタールタイプという言い方はしないという方向にはなっていました。核内受容体のCARの刺激の作用を通じて薬物代謝酵素誘導が起こる。それと腫瘍プロモーションの作用等が並行していることは、ぴったりバイオマーカーとは言い切れないとは思いますが、ある程度確かなことではあるし、明らかに毒性プロフィールの一端を現すものではあると思うので、そういうことを書き込みするのはいいと思うのです。

場所はやはりその他の試験の先ほどのところがいいのかなと思いますので、その方向で文案を私がということなのです。わかりました。では少し考えさせていただきます。

○浅野座長

解決方法まで言っていただいております。そのラットのその他の試験の中での追記は小澤先生に考えていただきまして、59ページのところは特にラットに関してという文言は入れないで、このまま進めていただくということでよろしいでしょうか。

ほかに慢性毒性に関してコメントがある先生はいますか。大丈夫ですか。そうしましたら生殖発生毒性試験をよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

60ページの下の方から、まずラットの2世代試験でございます。所見について表51が61ページから62ページにかけてございまして、親動物の500 ppmで肝比重量の増加がありまして、これにつきまして肝毒性を示唆する病理組織学的変化がなかったということで、この用量については毒性としないという案で作成しております。

61ページの3行目から5行目にその旨を記載しておりまして、他の一般毒性試験の結果も考慮してということで作成させていただきました。山本先生から、雄の肝比重量はこの用量では有意に増加していないという御指摘をいただきまして、確かにそのとおりでございまして、ただ、毒51の表では前回の審議で毒性所見と一旦判断いただいていたこともありまして、このような記載にしたのですけれども、有意差のあるところに忠実に修正を、今回、表の所見を消してしまいますと、有意差のあるなしも全くわからなくなってしまいますので、有意差の有無に忠実に書き直したほうがよいかどうか御検討いただければと思います。

62ページの3行目からラットの発生毒性試験。まずラセミ体の試験でございます。事務局よりのところを御覧いただければと思うのですけれども、母動物で体重増加抑制がございまして、215 mg/kg体重以上ですと妊娠6～9日ですが、215 mg/kg体重では減少まではないのだけれども、増加抑制があるということ。425 mg/kg体重では減少もして

いるような状況でございまして、これを急性参照用量のエンドポイントとしたとお伺いさせていただきますのでございます。

②の流涎につきましては、妊娠9日以降に観察されているからということでお伺いさせていただきました。まず①の体重については、おめぐりいただいて63ページのところにあるのですけれども、桑形先生に妊娠6～7日の増加量なども御確認いただきまして、先生方から御了解という御意見をいただいております。

流涎につきましては62ページにお戻りいただいて、妊娠9日から認められたのが215 mg/kg体重で、その上の用量ですと山本先生から御指摘いただいたとおり、2例で妊娠7日から認められたというものでございます。二十何例中の2例で7日からあったということもありまして、こちら425 mg/kg体重での扱いになるかと思うのですが、御確認いただければと思います。

評価書案は、このままですと全ての用量で流涎が妊娠9日以降に認められたように見えますので、脚注など利用してわかるように明記したいと思っております。御検討いただければと思います。

63ページの2行目からのラットの試験で、これはS体のものがございます。

64ページの事務局よりを御覧いただければと思うのですけれども、やはり150 mg/kg体重以上で体重増加抑制が認められております。150 mg/kg体重では検証まではしていないのですけれども、増加抑制がありまして、その上の用量ですと妊娠6～9日で若干減少も認められるということで、急性参照用量のエンドポイントとしたことにつきまして問題ないですというふうに御意見をいただいております。

②になりますけれども、一般症状の変化が300 mg/kg体重の母動物で出ておりまして、大部分の症状が妊娠9日以降に観察されたということで、急性参照用量のエンドポイントにしませんでしたというふうにお伺いさせていただいたのですけれども、一部妊娠6日から出ている所見もありますということで御指摘いただきまして、表52のとおり体温低下、自発運動量低下が妊娠6日から出たものであることがわかるように、また、皮膚の暗桃色が8日というふうに記載分けをさせていただきました。

まず記載整備をさせていただいたのですけれども、堀本先生からの御意見の②にありますとおり、ほとんどの所見が妊娠9～10日の単発的な所見で、投与期間を通してずっと認められたものではないという御指摘を受けまして、まず毒性所見とするかどうかというところに少し疑問が残ります。ただ、毒性所見とするのであれば、妊娠6日とほかのものを分けるようにという御指摘をいただいたものでございます。

御確認いただければと思うのですけれども、お手元のタブレットで左上の赤いところを押していただきますとデータが出てくるかと思っております。60ページを御覧いただいてよろしいでしょうか。これを御覧いただきますと動物番号が一番左にあるのですけれども、この所見が妊娠6日だけに出ていたり、9日だけに出ていたり、投与期間ずっと継続してあるようなものではなくて、この点について本当にこれは毒性なのか、一過性では

ないのかという御指摘かと思imasので、この所見を毒性にすることについては前版でも御議論いただいていた内容ではあるのですけれども、急性参照用量のエンドポイントにするかどうかということもありますので、念のため御確認いただければと思います。

ウサギについては次のページにあります。投与初期に起きたというような所見もございませんでした。

発生については以上になります。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら少し戻っていただいて、最初に61ページの四角の中、山本先生から雄の肝比重量が有意に増加していないのではないのでしょうかというところがあります。これはもともと毒性所見ではないとしてしまうと上の文章が要らなくなるのですけれども、事務局の説明ですと有意な増加が認められるのがP雌のみなのですが、増加傾向が認められるということで、全体としてこのような文章を入れたという内容になります。この点についていかがでしょうか。

○山本専門委員

どうでしょう。私もどうしたらいいかわからないのですが。

○浅野座長

前回、全体として毒性と判断したのですよね。ですからそれに対して毒性がない、適応性変化という判断に改めているので、これで傾向と有意差をあわせてこの文章でよろしいのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○山本専門委員

結構です。

○浅野座長

では、事務局案でお願いします。

そして61から62ページにかけてが表51の内容についてなのですが、これも肝臓の変化についての所見です。肝臓の毒性所見というものが500 ppmの部分なくなっているのですが、これは全ての先生から御同意いただいています。追加でコメントはよろしいですか。大丈夫ですか。

続いて62ページ3行目の発生毒性試験（ラット）（ラセミ体）なのですが、これは強制経口で行われている試験。これはもともと一般毒性のほうでも摂餌忌避があるぐらいの薬物ですので流涎というのもその影響も考えられると思うのですが、この毒性所見としての妥当性も含めて事務局よりのところ、体重増加抑制をARfDのエンドポイントとすることに関しましていかがでしょうかというところ。この部分について堀本先生、いかがでしょうか。

○横山課長補佐

体重は先生方皆様それでよいとおっしゃっていただいているので、あとは最高用量の

流涎だけです。

○浅野座長

流涎をエンドポイントにするかということですね。どうでしょうか。

○堀本座長代理

流涎をとる必要があるのかなど。何日以降とか書くと結局、毒性所見の形ですね。この文章に入っているということは。今までみたいに何日以降とか書かなければ抵抗はないのですけれども、ぽつんと6日だけとか、○日以降で出てくるとなると、むしろ第2版なのでなるべくはいじりたくないなというところがあるのですが、細かく見ると6日でぽつんと出たりなんかしていると、むしろその辺はエキスパートジャッジで、体重だけにフォーカスしたほうが私はいいのではないかと思います。

○浅野座長

ほかに御意見ありますか。体重にフォーカスしていいか。

先ほどちょっと言いましたけれども、この剤の特徴として混餌で投与した場合には摂食忌避があるぐらいのもので、流涎というものをあえてクローズアップしたポイントとしないほうがいいと思うのですが、一般毒性の先生方いかがですか。前にもやはり流涎というのがARfDのエンドポイントとすべきかどうかというのがありましたけれども、体重増加抑制というものがちゃんとみられていますので、これをポイントとして流涎に関してはARfDのエンドポイントとしないほうが適切ではないかと思うのですが、御意見をお願いいたします。

○吉田委員

先生方への情報として、軽度の刺激性がこの剤にはあるということが書かれていますし、この剤は神経毒性のプロファイルはないということは評価書から十分読み取れると思います。

○浅野座長

平林先生、いかがですか。

○平林専門委員

そういうことであれば、あえてとる必要はないだろうと思います。

○浅野座長

よろしいですか。ARfDのエンドポイントとして流涎をとると積極的におっしゃる先生はいないので、これはエンドポイントとはしないということをお願いいたします。

続いて63ページ、発生毒性試験（ラット）（S体）です。これがARfDのエンドポイント、今回の設定根拠になっているところなのですけれども、これが色々ありましたね。実際に報告書を見ていただいて、個別のデータを見ていただいたところなのですが、まず事務局の御提案。統計学的な有意差が認められているということから、①が強制経口投与による体重増加抑制及び摂餌量の減少、これをARfDのエンドポイントにするかどうかという決定につきまして御意見をいただけますでしょうか。

○桑形専門委員

①についてですけれども、体重の判断はARfDのエンドポイントにしていいと思います。Tableは3日間の表示ですが、Appendixのほうを確認しますと、Appendixは毎日体重を測っている推移が確認できました。そうするとやはり確実に対照群に比べて体重増加抑制はあると判断できましたので、体重についてはARfDのエンドポイントとしていいと思います。

一般状態についてですけれども、記載してあることを確認していたら6日、投与初日に出ているのがわかって、毒性と判断している一般状態がありますけれどもという記載をしたのです。確かに堀本先生がおっしゃるとおりに短い投与期間でもその間、単発的に認められていますけれども、データから見ると毒性ととられたものが6日にありました。、いかがでしょうか。

○浅野座長

最初のARfDのエンドポイントなのですけれども、25 mg/kg体重投与群では毒性所見なしで、150 mg/kg体重の体重増加抑制に関しては、初回投与の影響として判断できるという結論でよろしいですね。そうしましたらARfDのエンドポイントとしては変わらないと思うのですが、あとは毒性の所見として残すべきかどうかという点だと思うのですが、これに関しまして堀本先生の御意見のように散見されるものもあるということで、毒性と判断できるものとして63ページの表52に残したのが、その所見と考えてよろしいですか。堀本先生、御意見をお願いします。

○堀本座長代理

私が最初にひっかかったのは9日以降と事務局が案を作られたので、どのくらい出ているのかなと思って個別別データを見ると9日にぼつんと出ていて、それも同じ動物で続けてではなくて、色々な動物がぼつぼつという形で9日だけに所見が出ていてという、続けても10日ぐらいまでというように、ある1日だけぼつんと出てくる所見を毒性所見としていいのかなというところがひっかかったのです。第2版なので、もしいいじらないのであればもう少し正確に書いたほうがいいのかなと思ったのですが、一般毒性の先生方、こういう出方の所見を本当に毒性所見としてとるのかどうか、お聞きしたいのですけれども。

○浅野座長

では豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

詳細にデータを見ていないのですけれども、対照群でとられていないのであれば、毒性として判断するべきではないかと思うのです。対照群でも散発的に出ているような例であれば、先ほどの振戦と同じく。出ていませんか。

○堀本座長代理

明らかに高用量群で有意に増えているのです。だからあくまでも薬物による症状だと

思うのです。偶発的ではなくて。ただ、こういう所見が本当に1日だけぽつんと出て、その所見をとって、症状をとった人の感覚で所見をとったときに、それが本当に毒性所見としていいのか。データを見るとそのような感じで毎日毎日投与しているのに、その日だけぽつんと出るという形。ある動物は6日でとられているし、ほかの動物は9日でとられているというような所見の出方なのでひっかかったのですが、一般毒性の先生はその辺のところで薬物投与によるものは明らかだと思います。ただ、この所見自体がそういう毒性所見として、この剤の特徴も含めてのところになるのでしょうかけれども、毒性のプロファイルとしての所見としていいのかというところで確認したかったところ

○浅野座長

ほかにどうですか。相磯先生、お願いします。

○相磯専門委員

私も堀本先生のおっしゃることは気になります。例えば症状観察する人が何人かいて、ある人がその所見が非常に気になる人がたまたまぽつぽつ回ってきたとか、その辺のところはわからないです。何とも言いようがないです。

○浅野座長

ただ、毒性所見として報告されている内容です。それにあと内容として見てみますと投与に慣れてきて、収まってくるという所見もありますし、これはARfDとはまた別の意味で毒性所見、先ほど豊田先生おっしゃられたように、対照群に認められていない異常所見としてとられたものを前版でも毒性所見としてとっていると思いますので、ここはいじらないでそのまま毒性所見として残すということでしょうか。

○吉田委員

その御判断でよろしいかと思うのですが、重要なポイントは皆さん多分お気づきのとおり、そんなに強い変化ではないですね。ということは頭に入れていただいて、最後のARfDの御判断をいただければと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしたら、その次の65ページのウサギは微妙な修正だけですので、先ほどの63、64ページの発生毒性試験（ラット）（S体）というのが一番重要な試験になると思います。

まず毒性所見としては、先ほど来いろいろ確認できるというか、一応、毒性と判断できるものに関しては残しておくということで、今の所見でいいと思います。

それから、単回投与で出てくる影響としては150 mg/kg体重の、これは全ての先生方が御同意いただいている事務局案どおり体重増加抑制、摂餌量減少をARfDのエンドポイントとしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

そうしましたら、生殖発生毒性試験について追加の御意見等ありますか。大丈夫ですか。

遺伝毒性をお願いします。

○横山課長補佐

65ページをお願いいたします。先生方から御意見をいただいているのですけれども、まず67ページ、所見の表については条件などを追記いただいたり、修正いただいたりしています。ありがとうございました。

UDS試験なのですけれども、67ページの中ほどにありまして、3つ試験があって、そのうちの1つで陽性ということで、まずその点について御意見をいただいております。

66ページの上のほうのボックスにございますとおり、森田先生から3回のうち1回の陽性で、ほかに実施されている細胞毒性試験からも処理濃度は極めて低く、妥当性が示されていませんという御意見。林先生から、エキスパートジャッジも含めて意味のある陽性のみについて評価の対象とすべきということで、まず67ページの脚注に、陽性知見がより高濃度で試験したほうでは確認されず、総合的に*in vitro* UDS試験の結果は陰性と判断されたとまず整理した上で、65ページの14行目からの本文についても、森田先生から、UDS試験自体、陰性と判断してしまっ、結論も遺伝毒性なしとするという修文案。林先生からは、ほかの試験で陰性であったこと、また、*in vivo*の試験でも陰性であったことを考慮して、遺伝毒性はないものと考えられたという文章にするという2つの案をいただいております。

68ページに記載整備について御指摘いただいております。細胞毒性試験については通常遺伝毒性の試験としてまとめていないので、記載しないか、記載するとしてもその他の試験に記載してはどうかというもの。試験条件の記載。それと若栗先生から抄録の記載の不備など御指摘をいただきまして、これは申請者に伝えさせていただきます。ありがとうございました。まずこれがラセミ体についての御意見でございます。

69ページ、表55のAmes試験、一番上の試験なのですが、TA100のみ-S9で陽性という記載がありまして、それについて森田先生から御意見をいただいております、この陽性知見については本文中で触れるほどの内容ではないということで御修正いただいた上で、ジメテナミドPに遺伝毒性はないというような修正をいただいております。

遺伝毒性については以上の御意見をいただいております。お願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

今回、先生方の御意見がたくさんありますけれども、最初に65ページ、遺伝毒性試験（ラセミ体）、今回一部追加された試験ということで、表とあわせての修文をいただいているところだと思いますが、まずUDS試験の結果に関しては、どのように判断すればよろしいか教えていただけますでしょうか。

○林専門委員

私の意見は、第2版であることを意識し過ぎて、変えるならきちんとこの際、変えてしまったほうが良いと思いますので、森田専門委員の修文案とか、この方向でよろしい

のではないかと思います。

要するに、これはもう陰性と判断してしまっていて、このもの自身、生体にとってとかそういう枕詞なしで、遺伝毒性はなかったと言い切っているのではないかと思います。

○浅野座長

わかりました。

若栗先生、いかがでしょうか。

○若栗専門委員

私は67ページの表53の中で一言入れさせていただいておりますけれども、UDSの2つ目の試験なのですが、陽性と判定が初めにされていますが、データを見ますと濃度の低いところだけで出ていて、しかも再現性がないので、この試験から陽性と言い切るのはいかがかと。この試験はequivocal、判定不能として、残りの試験では陰性で、*in vivo*のUDS試験でも陰性ですので、試験結果としてはUDS試験としては問題がなかったと考えてもよろしいかと考えております。

○浅野座長

ありがとうございます。

では森田先生の修文案が一番良さそうなのですが、森田先生、ちょっと教えていただきたいのですが、先ほど若栗先生からもありましたUDS試験の表がありますね。これは陽性だったのが陽性と判定できないということでequivocalという表現の仕方というのは、陰性とはできないのでしょうか。または陰性として注意書きをすれば、この部分の表現方法をお願いします。

○森田専門委員

この表の一番右側にある各試験結果の箇所は、農薬抄録の記載に基づき「陽性」としました。さらに、アスタリスクをつけて複数の知見を考慮した総合的な*in vitro* UDSの試験としては、このように考えるということを脚注に記載させていただいた次第です。

○浅野座長

そうしましたら、ここはどうしましょう。陽性としてアスタリスクにするのか、判定不能とするのかという感じですよ。いずれにしても森田先生につけていただいた脚注の部分は重要なことだと思いますので、この表現方法、書き方について教えていただけますか。

○林専門委員

確かに表中を変えるというのはあまり好きではないのですが、この場合、判定不能、*inconclusive*なのです。それで森田専門委員の脚注の文章も生きてくると思うので、この陽性を判定不能と書きかえていただければと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

事務局よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

脚注のところは「本試験では陽性の結果が得られたが・・・」として、
表の中を判定不能にしておいて、脚注の「本陽性知見は」を削除してしまうか、「本試験では陽性の知見が得られたが」、でも判定不能ですよね。

○森田専門委員

簡単に「本知見」だけにしてはどうでしょうか。

○横山課長補佐

それか先ほど若栗先生に教えていただいたように、この試験では低用量でしか陽性が出ていないとか、少し書いてみたほうがいいのでしょうか。

○森田専門委員

そういった知見を書き加えることが可能なら、もちろんそのほうがいいと思います。要するにinconclusiveというか、判定不能となった背景の情報を少し書き足せばよりいいかと思います。

○横山課長補佐

ちょっと考えてみます。

○林専門委員

そうしたら、その前の部分「本陽性知見は、」を消してしまえばいいのではないですか。

○吉田委員

林先生の御提案なのですが、遺伝毒性を知らない者が読むと、いきなり「高濃度で」と書いたら、確認されないのだったら陰性でいいのではないのみたいに思えてしまえるので、先ほど浅野座長がおっしゃったように、ちょっと加えていただいたほうが、読んだ方が遺伝毒性のことをあまり御存じない方もわかるようにしていただけるとありがたいと思います。森田先生、よろしくお願いします。

○森田専門委員

はい。

○浅野座長

森田先生、ありがとうございます。

あと、細胞毒性試験は削除でよろしいですね。そのほか形質転換試験に関しましても、これは表から削除となると思います。

○横山課長補佐

こちらはその他の試験に移しております。

○森田専門委員

細胞毒性試験なのですが、UDS試験と関係しているようでありながら、その関連性がよくわからないのです。1992年に行われているのですが、*in vitro*のUDS試験は86年から90年にかけて行われています。つまり、この細胞毒性試験が何を目的となされ

たのかよくわからないのです。この時系列から察すると、少なくとも*in vitro* UDSとは直接関係がありそうもないので、これは削除のほうが良いと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

あと表中に時間を記述していただいたり、修文をいただいています。この部分もほかにはよろしいですか。

65ページに戻っていただきますと、前半の部分、17行目ぐらいから若栗先生から修文、森田先生からも削除の部分をいただいています。修正案として森田先生に書いていただいた文章を採用するということによろしいですか。若栗先生よろしいですか。ありがとうございます。

68ページの3行目から、若干修文が入っています。

69ページの表中M32の部分が林先生から削除していただいた部分が入っています。

69ページ、70ページに修正案を林先生からいただいているのですけれども、この部分に関しましてほかの先生方よろしいですか。70ページの9行目からです。御確認していただけますでしょうか。

○林専門委員

これもシンプルに森田委員の御提案でいいのではないかと思います。一番これがすっきりすると思います。

○浅野座長

では、それで事務局もよろしいですか。森田先生の御提案ということで。

71ページ、72ページまで含めて、そういったことで。

あと、表中の細かいところも森田先生、若栗先生に修正していただいていますので、この部分もよろしいですね。この修正どおりで大丈夫でしょうか。71ページ、72ページのところです。

72ページの小核試験のところ、-S9で陽性という部分も注で森田先生から追記していただいている部分がありますが、それでよろしいですか。

○森田専門委員

そうですね。ここの部分の内容を確認したところ、最高用量だけで反応が出ていたもので、用量依存性が明確ではないことから、単なる陽性とは違うということがわかる形が良いと思い、追記させていただきました。

○浅野座長

ありがとうございました。

追加で、そのほか遺伝毒性に関するコメント等ありますでしょうか。

事務局もそれで大丈夫ですか。どうもありがとうございました。

そうしたら、その他の試験をお願いいたします。

○横山課長補佐

72ページの下のほうからです。(1)の試験については先ほど内容を御確認いただいています。

(2)の免疫毒性試験、今回追加された試験で、結論としては本試験条件下で免疫毒性なしという結論でございます。陽性対照のところを森田先生に削除していただいている、確かに遺伝毒性試験など陽性対照を使っているけれども特に記載されていないこともあるのですけれども、免疫毒性試験では慣例的に書いていることもありまして、御意見に沿って削除をさせていただきました。特に陽性の試験結果との比較などしつつというのがなければ要らないのではないかと整理でよろしければ、削除でよろしければと思いましたが。

形質転換試験については、遺伝毒性の表から移したものでございます。

以上になります。

○浅野座長

ありがとうございます。

72ページ最初の(1)の試験に関しては、先ほどの机上配布資料に小澤先生に追記していただくことになっています。よろしくお願いします。

73ページの免疫毒性試験、先ほど事務局よりありましたように、陽性対照群は特に比較して何かという記載がないので、森田先生の御提案どおり削除ということでよろしいでしょうか。

そのほかの部分、森田先生と若栗先生に74ページの修文をいただいています。

追加で何かコメントはありますでしょうか。大丈夫ですか。

そうしましたら、食品健康影響評価の御説明をお願いします。

○横山課長補佐

75ページからになります。

一部、今回追加された試験に合わせて追記等をしております。

まずラットの動態の試験については、9～10行目に吸収率の情報を追記しています。

13行目は記載整備をいただいたものでございます。

主要代謝物の記載を17行目から追記しております。それとともに19行目の後ろのほうからですけれども、ラットを用いた動物体内運命試験の結果、吸収、体内分布、代謝、排泄パターンはジメテナミド、これはラセミ体のほうです。それとほぼ同様であったという記載を追記させていただいております。

21行目からは、畜産動物の情報を追記しております。

植物のほうも最近の記載に合わせて、10%TRRを超える代謝物がわかりやすくなるような記載としております。

32行目からは後作物の試験が追加されましたので、その内容を追加しております。

37行目から各種毒性試験で認められた主な所見でございます。体重増加抑制、強制経口投与の試験で急性参照用量のエンドポイントにさせていただくようなこともありまして、

追記しております。混餌のほうでは忌避の多いということなのですけれども、今回、追記したのですが、御確認ください。

肝臓につきまして、門脈周囲性肝細胞肥大と記載したのですがすけれども、親委員の先生から御意見をいただきまして、高用量でほかに重量の増加もありますので、単純に肝細胞肥大だけにしてはどうかといただいております。確認ください。

76ページは1行目、免疫毒性の試験に追加があったので追記しています。

1行目の生体において問題となるというところは、今日の御議論を受けて削除になります。

2～4行目のところ、ラセミ体と*S*体の比較から両者の動態及び代謝は同等であり、毒性プロファイル及び毒性の程度もほぼ同等であると考えられた。これは前回までの審議でADIの設定をいただくときに、このような確認がされたものでございます。今回、追加されたデータなど、今日の御議論を踏まえてこのままで大丈夫かどうか、念のため御確認いただければと思います。

暴露評価対象物質につきまして6行目から9行目、追記しております。10%を超える代謝物が認められたのですがすけれども、いずれもラットで検出されるものであるということで、暴露評価対象物質は親化合物のみというもので、今回、畜産物のデータが出てきておりましたので、「農産物及び畜産物」というふうに畜産物を追加した案としております。

ADIについてなのですが、今回見直しをいただきまして評価書の80ページ、81ページを御覧ください。

まず81ページを御覧ください。前回までの設定根拠であるマウスの94週間発がん性試験、3.8という無毒性量が40.8に上がりまして、最小の無毒性量がイヌになるのですがすけれども、イヌは90日と1年を総合評価をして、もう少し用量が上がって9.1になるというものでございます。

その次、そうしますと80ページを御覧いただいてラットの2年間の5.1が最も小さい値になりますので、これを根拠とした案を提案しております。

82ページからが単回投与の表でございまして、混餌投与の試験、83ページの中ほどの90日の亜急性毒性試験をエンドポイントにしていますが、これはいずれもエンドポイントにしないということで御議論いただきましたので、削除いたします。

結論としましては、83ページの中ほどにある発生毒性試験、ラセミ体と*S*体がありまして、これらが最小のエンドポイントの値になります。事務局のほうで最初提案させていただいた案が、一番小さい25を根拠に*S*体の25 mg/kg体重の体重増加抑制を根拠にさせていただいたのですがすけれども、親委員の先生からも御指摘いただきまして、このもの、ラセミ体と*S*体、先ほど体重等を確認いただいたのですが、ラセミ体ですと215以上で体重増加抑制があり、*S*体では150以上であるというもののなのですが、いずれも軽度な変化であったということ。ラセミ体と*S*体は基本的には毒性が同等というような評価をされて

いることもありまして、このラセミ体と*S*体の結果、用量設定の差はあるのですが、総合的にオーバーオールで御評価いただくことはできないかと御意見をいただきました。

ちなみにJMPRでは、これらの生殖発生毒性試験としてオーバーオールで検討して、無毒性量50としているような情報もございます。この扱いについて御検討お願いできればと思います。

説明は以上となります。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、食品健康影響評価、75ページのところからです。最後のところで平塚先生の修文が反映されていて共有結合は直っていると思います。

37行目、各種毒性試験の結果からというところ。主に体重増加抑制というのでいいと思いますけれども、肝臓の所見、小葉中心性というのが一般的に多かったような気がするのと、薬物代謝酵素の誘導というものがそこから始まると思いますので、単純に肝細胞肥大等ということではよろしいかと思うのですが、いかがでしょうか。特に反論がないようなので、肝臓（肝細胞肥大等）にしたいと思います。

76ページ1行目、免疫毒性及び「生体において問題となる」を外して、遺伝毒性は認められなかったということになります。

それから、今日の毒性プロファイルを見ていただきますと、ラセミ体と*S*体というのが両者の試験から、両者の動態及び代謝は同等。毒性プロファイル、毒性の程度もほぼ同等であると考えられたという、これは前回の初版の文言と同じですが、これに関して異論はなさそうですか。大丈夫ですか。このまま使わせていただいてよろしいですか。では、このままいきたいと思います。

あと少し修文があって、肝臓の変化、毒性の所見というのが適応性変化と判断されま

す。
イヌを用いた90日間亜急性毒性試験における無毒性量が4.72 mg/kg体重/日。これに対して1年間慢性毒性試験においては9.1というのがとれていますので、より長期に低用量で実施された1年間慢性毒性試験9.1 mg/kg体重/日がイヌの無毒性量と判定されました。

また、無毒性量のうち最小のものをみますと、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の5.1 mg/kg体重/日でありましたことから、これを根拠として安全係数100で除した0.051 mg/kg体重/日をADIと設定すると今回、変更したいと思います。

ARfDに関してですが、先ほど事務局からお話がありまして、あと、親委員の先生から御意見がありまして、*S*体とラセミ体の毒性プロファイルはほぼ一緒ということ、それから、83ページの急性参照用量の発生毒性試験、2つラセミ体と*S*体があります。この用量の設定の関係からラセミ体では215で体重増加抑制が認められて軽度な変化が認められている。そして*S*体では150 mg/kg体重から認められているということで、その下を見ますと無毒性量、用量設定の影響からラセミ体では50、*S*体では25と

いうことになっています。これは総合評価をして50 mg/kg体重がこの剤のARfDにおける無毒性量、NOAELという判定をしてよろしいのではないかと御意見をいただいておりますので、この部分を確認したいと思いますけれども、実際にほとんど同じような毒性所見ということもありますので、50 mg/kg体重を採用したいと思いますが、御異論のある先生はいらっしゃいますか。大丈夫ですか。林先生、どうぞ。

○林専門委員

50を採用することに全く異論はないのですけれども、それを説明するとき、要するにラセミ体とS体が同じような挙動を示すからということであれば、どうして低いほうをとらなかつたんだという反論が当然出てくると思うのです。それを何かきちんと説明できるようなことは考えておいたほうがいいと思いますし、この表の中にも書いてあるように、摂餌量についての25のほうは明確に減少という記載がありますので、それで上のラセミ体の50を最終的にARfDの根拠としたというような考え方だけを第一部会で共有しておくのがいいのかなと思います。

○浅野座長

事務局に伺いたいのですが、総合判定の場合に無毒性量が得られている2つの試験において、ほぼ毒性の内容が同様の場合には、同等のものの試験の比較の場合には、全く同じもの場合には、用量設定の影響から上のものをとりますよね。今回はラセミ体とS体の代謝、毒性のプロファイルがほぼ同等ということが今回も、それから、全体の議論のところも言われています。76ページの3行目、4行目に書かれていますので、これを根拠にして同等と考えられた2つの試験を比較して、より用量の大きい無毒性量50 mg/kg体重をとったというのでは、これでよろしいのではないかとと思うのですが、いかがでしょうか。

○吉田委員

今までも同等だと考えられてきた場合は、むしろウサギの例えば発生毒性試験で複数頭の場合は、一番高い無毒性量をとってきたと思うのです。一番低い無毒性量をとったことはほぼないと思いますので、ただ、今回ラセミ体とそうでないものがありますので、そこは両方から動態学的にも毒性学的にもほぼ同等というように判断してといた今、浅野座長がおっしゃったような丁寧な説明をすることによって説明ができると思います。より低いほうをとったということは、私の記憶する限りあまりなかったように思うのですが、いかがでしょうか。

○浅野座長

ですから76ページにまた、くどくなりますけれども、28行目からその根拠ももう一回、同等と判断してという文章を入れたほうがいいですかね。それだとよりわかりやすくなると思うのですが、事務局それでよろしいですか。

ではARfDの設定根拠はラセミ体の50 mg/kg体重/日として、100で除した0.5 mg/kg体重を急性参照用量と設定したいと思います。よろしいでしょうか。

そうしましたら、本日の審議を踏まえまして、ジメテナミドの一日摂取許容量（ADI）につきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である5.1 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.051 mg/kg体重/日。また、急性参照用量（ARfD）につきましては、ラットを用いた発生毒性試験（ラセミ体）の無毒性量である50 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.5 mg/kg体重としたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。ありがとうございました。

○横山課長補佐

そうしましたら評価書案を修正して、これはもう一度御覧いただいたほうがよろしいですね。メールでお送りさせていただきます。御確認をお願いします。

○小澤専門委員

すみません、たたき台の12ページの表1の薬物動態学的パラメーター、今ごろ言って申しわけないのですが、私が好きでよく参照する血中濃度の時間とともに推移する図がないので、よくわからないのですが、表1の T_{max} なのなのですが、静脈内投与で雄72時間、雌4時間、これはちょっとという気がするのですが、すみません、御確認いただけないでしょうか。

○横山課長補佐

該当なしでもいいですか。

○小澤専門委員

4はいいかもしれないけれども、 T_{max} ですからね。しかも静脈内投与でしょう。なので確認してください。

もう一つ、先ほどの宿題なのですが、今日の机上配布資料3を御覧いただいて、つけ加えてちょうだいということですので、僭越ながら申し上げます。

これはあくまでもラットにおける肝薬物代謝酵素誘導の検討という試験項目なので、要するに肝毒性のプロフィールというか、肝毒性との関連で少しだけ最後に物を言わせていただく案をということです。

18～20行目までに休薬により回復傾向がみられたことから、これらの変化は簡略的なものであると考えられた。そこで結んで、その次にPRODの誘導倍率の最も高く、UDPGAの誘導、ERODの誘導等も見られる本薬の薬物代謝酵素誘導プロフィールは、核内受容体CARの刺激作用を通じた肝薬物代謝酵素誘導に類似している。また、この薬物代謝酵素誘導プロフィールは、肝腫瘍プロモーション作用と関連すると考えられてきたというのを一文入れる。そういう前振りをしておいて、最後に、何で最後にしてくださいと言ったかという、先ほどの肝臓に対する影響をどうまとめるのか、肝細胞肥大等ということでしたね。だからそのことを最後に言って、本試験の肝薬物代謝酵素誘導プロフィールは、げっ歯動物に対する本薬の肝細胞肥大等の影響の発生メカニズムとの関連を示唆するものであると言って結べばいかがですか。吉田先生、こんなもので文案としてもう少したたきますけれども、こんなところかなと。

○浅野座長

ありがとうございます。完璧だと思います。

大変すばらしい、全てに説明がつきやすいいい文章だと思いますので、それを入れ込んだ文章をお願いいたします。

では、前半終わりました。10分ほど休憩して、後半できるところまでということで、4時20分にまた始めたいと思います。よろしくお願いします。

(休 憩)

○浅野座長

先生方、皆さんおそろいの方ですので、次の剤に進みたいと思います。

農薬スピノサドの食品健康影響評価について始めたいと思います。経緯も含めまして事務局より説明していただけますでしょうか。

○星川専門職

では、資料3をお願いいたします。スピノサド（第3版）でございます。今回は農薬の適用拡大、さやえんどう及びにんにく及び急性参照用量の設定について御検討をお願いしております。追加された試験は作物残留試験2試験と免疫毒性試験になります。

5ページ、第3版関係の経緯でございます。本年5月におきまして厚生労働大臣から要請を受けたものでございます。

12ページ6. 構造式でございます。

その下に開発の経緯ございまして、こちらマクロライド系の殺虫剤でございます。作用機構としましては、ニコチン性アセチルコリン受容体の活性化に関与する働きやGABA受容体の機能に影響し、神経伝達系に関与し、不随意筋の収縮を引き起こし、死に至らしめると考えられております。

13ページからが安全性に係る試験の概要でございます。

10行目から動物体内運命試験でございます。動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。記載整備を行ってございます。

その下のボックスにつきまして、小澤先生より特段御意見ございませんということでいただいております。

13ページの下、表1でございます。AUCが抄録に記載されておりましたので追記いたしました。

15ページ、事務局よりというボックスでございまして、甲状腺の再試験の結果を記載させていただいております。これにつきましては平塚先生から了承しますということでお返事いただいております。

次のページに行きまして事務局よりということで表3、15ページの下でございます。こちらの代謝物のうちRの記載についてなのですけれども、抄録ですとか報告書を見ま

してRについては代謝物Sと考えまして、修正しております。こちらについても平塚先生から確認しましたというお返事をいただいております。

17ページ、排泄の部分でございます。こちらも最近の記載ぶりに修正した旨、記載させております。平塚先生より了承いただいております。

動物代謝については以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

動物代謝に関しましては小澤先生、平塚先生より修文も含めて、また、記載整備も含めて特段御意見はないという御連絡をいただいておりますけれども、小澤先生、追加で大丈夫ですか。

○小澤専門委員

結構です。

○浅野座長

では、植物体内運命試験をお願いします。

○星川専門職

21ページ18行目から植物体内運命試験でございます。

まず事務局よりというボックスがございまして、今回新たに追加されたデータはございませんけれども、一部、記載整備を行っております。また、植物体内運命試験の結果、主要代謝経路につきましてはほぼ同じと考えられましたので、記載されておりました代謝経路を植物体内運命試験の最後にまとめて記載しましたということで、こちら清家先生より問題ないと思いますということでお返事いただいております。

25ページ、一番上のボックス、事務局よりということで掲載させていただいております。こちら24ページのキャベツの試験に関する記載なのですけれども、代謝物B及びEの記載につきまして報告書等を参照して記載しましたということで、こちら清家先生より問題ないと思いますというお返事をいただいております。

27ページより土壌中運命試験でございます。こちらについては新しく追加されたデータはございませんので、一部、記載整備を行っております。同様に29ページに水中運命試験、30ページに土壌残留試験についても今回、新たに追加されたデータはございません。記載整備を行ってございます。

31ページ、6. 作物残留試験でございます。こちらにつきましては今回、さやえんどう及びにんにくの作物残留試験が提出されましたので、こちらも追加してございます。

最大残留量につきましては19行目でございます。最終散布1日後に収穫したすいぜんじなどとなっております。また、21行目につきましては、清家先生より御修文いただいております。

32ページ、(2) 推定摂取量でございますが、こちらについても提出された試験成績をもとに再計算をしてございます。

15行目、家畜体内薬物動態試験及び残留試験でございます。その上に【事務局より】というボックスを作りまして、こちらにつきましては動物用医薬品専門調査会において作成、審議されたものでございまして、前版の記載のままと基本的にしております。今回ヤギを用いた薬物動態試験につきましては、暴露評価対象物質の検討に必要な情報として代謝物分布の表を追記いたしました。御検討いただければと思います。また、新たに追加された試験はございません。こちらにつきましても清家先生より特段のコメントはございませんということで御返事いただいております。

35ページ23行目、平塚先生より鶏の試験で一部修文をいただいております。

41ページ表28、こちらヤギのスピノシンA投与後の残留分布の結果でございます。こちらにつきましても網かけ部分、本多先生より修正いただいております。

残留までは以上になります。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

植物運命試験の部分に関しまして本多先生、清家先生より一部修文いただいて、それ以外は問題ないというコメントをいただいておりますけれども、追加で何かありますでしょうか。

○清家専門委員

特段のコメントはありません。

○本多専門委員

非常に細かいことですが、31ページの脚注の構造を書いているのが、*R*と*S*が正体になっているのでイタリックに変えておいていただければ。

○浅野座長

ありがとうございます。

事務局よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

そのほかに追加のコメントはありますか。大丈夫でしょうか。

そうしましたら毒性の説明をお願いいたします。

○星川専門職

47ページをおめくりいただきまして、13行目から毒性の部分でございます。まず一般薬理試験でございます。その上に事務局よりといたしまして、ボックスを作っております。今回、毒性についてはADIを御設定済みでございますが、記載整備を行っております。また、ARfDを設定いただくに当たりまして、毒性所見の発生時期、用量等を追記しております。また、本剤につきましてはADI設定根拠であるラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験のLOAEL所見に肝細胞肥大に関する所見が認められないこと

から、肝肥大ガイドランスに沿った見直しは行っておりませんということに記載させていただいております。また、赤池先生からは、修正等のコメントはございませんということで御返事いただいております。

48ページ、表37、一般薬理試験の概要でございます。おめくりいただきまして49ページの一番上、表37の続きでございます。こちら血液系の試験のラットの種類につきまして浅野先生及び豊田先生から御修正いただいております。

続きまして4行目から急性毒性試験でございます。表38、急性毒性試験の結果の概要でございます。こちらLD₅₀は5,000以上となっております、毒性としては弱いということが言えます。また、50ページ2行目からボックスを作っております、豊田先生より抄録とJMPRの②からは腹腔内の試験の記述を見つけられませんでしたというコメントをいただいております。こちらにつきましては動物用医薬品専門調査会における審議時に追加された試験でございます。

51ページ、急性神経毒性試験でございます。16行目より、事務局よりとボックスを作っております、評価書案で体重増加抑制が認められたとされております投与1日後という記載なのですが、こちらは抄録の2日目に該当しますと記載しております。こちらについて平林先生より承知しましたとお返事いただいております。

また、体重増加抑制なのですが、本試験では投与の1、7、14日後に測定されております、体重増加量の低下が認められましたのは投与1日後。その下に体重変化の表を報告書より抜粋して記載しております。その2日目でございます。こちらだけでございますが、前版までの審議でこの体重増加抑制は毒性と判断されておりますが、ARFDの設定根拠となりますため念のため御確認くださいということでお問い合わせさせていただいております。

こちらにつきまして、相磯先生からは毒性影響とするだけの証拠はなく、NOAELは海外評価書の判断と同じ2,000と考えます。630 mg/kg体重以上の投与雌雄で認められた体重増加抑制は僅かであり、8日目と15日目の体重は対照群の値とほとんど同じである。ARFDのエンドポイントにしないほうがよいと考えますという意見をいただいております。

浅野先生からも、報告書及び抄録では一過性の体重増加抑制を毒性所見としておりますが、有意な差ではないようです。90日以上 of 反復投与試験では、50 mg/kg体重/日程度の用量で繰り返し投与されることで体重増加抑制が認められてきます。この試験では大量に単回投与しておりますので、初回からその傾向が現れていると考えられますが、有意な差ではなく2,000 mg/kg体重群でもFOBで対照群との差がないと判断しておりますので、積極的に毒性所見とするまでの変化ではないように思いますと御意見をいただいております。

藤本先生からは、報告書を見ると投与による体重の減少はないです。サマリーの記載は誤りのようですと御意見をいただいております。

豊田先生からは、有意差はなく悩ましいのですが、単回投与による毒性と判断し、ARfDのエンドポイントとする案に同意いたしますと御意見をいただいております。

佐藤先生からは、僅かな変化ですが、強制経口による単回投与翌日の変化なのでARfDのエンドポイントとしてよいと思えますと御意見をいただいております。

平林先生より、用量依存性が認められておりますし、前版での判断を覆す理由も乏しいと思えますと御意見をいただいております。

急性毒性までは以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

薬理試験、急性毒性試験、まずこの剤の特徴としては全体的に毒性が非常に弱い。LD₅₀が非常に高い剤となります。50ページ、豊田先生からJMPR②から記述が見つけれませんでしたというところ。これは49ページの参照のところには79という数字が入りますね。そこは79が対象になりますので。

○豊田専門委員

すみません、ありがとうございます。

○浅野座長

あと修正していただいているところもあると思えますので、それは直っていると思います。

急性神経毒性試験の体重増加抑制をARfDの設定根拠とするかどうかというところで意見が分かれていると思えます。この部分、相磯先生、藤本先生、積極的にARfDの設定根拠とするものではないという考え、私自身もそうなのですが、前版で体重増加抑制が毒性所見として考えられたということなのですが、これはよく数字も見ていますと、毒性所見にすべきかどうかもう一度考えておく必要があると思うのですが、相磯先生、いかがでしょうか。

○相磯専門委員

コメントしていますが、毒性所見とするほどの数字ではないと私は判断しました。

○浅野座長

これについて変化量としては用量依存性があるような感じなのですが、有意差に関してはどうなのでしょう。事務局のほうでコメントできますか。

○星川専門職

こちらなのですが、報告書を確認しましたところ測定日、日数と投与群の2つのファクターを用いて統計をかけたところ、投与1日後につきまして有意差があると記載されております。ただし、そこに雄雌ですとか性差を加えると有意差はないという結果になっておりますので、厳密に有意差があるないとはっきりとは言えないところになっております。

○吉田委員

事務局に確認したいのですが、今の方法だと雄で比較し、雌で比較して有意差はあったのですか、ないのですか。

○瀧砂課長補佐

タブレットの左上をタップしていただきますと、“source of variation”のところで“treatment”と“control comparison”というのがありまして、“treatment×day”というものと0.001とか0.01程度。さらにそれに性まで入れて行くとP値としてはかなり高くなっているといったものでございます。性差まで考慮したものではないかと。

○吉田委員

普通は雌雄一緒にしないところですよ。だからそれぞれではないというように理解してよろしいのですね。

○浅野座長

そうですね。このデータを見ると雄だけで検定した場合には有意差がない。雌だけで検定した場合も有意差がないという結果ですよ。

○横山課長補佐

すみません、統計方法について事務局のほうで確認しますので、先に進んでいただいてもよろしいですか。

○浅野座長

わかりました。

そうしましたら急性毒性試験の問題になるところ、議論が分かれるところはそこだけです。次の亜急性毒性試験の説明をお願いします。

○星川専門職

53ページをおめくりいただきまして、4行目から亜急性毒性試験でございます。

54ページ、表42の下、12行目でございます。こちら親委員の先生よりコメントをいただいております。また、本剤はリン脂質症を起こすほかの化合物と類似した化学構造を持っていることより、リン脂質症と同様のメカニズムで多くの臓器及び組織における細胞質内の空胞化をもたらすものと考えられたという文でございますが、こちらにつきまして「リン脂質症と同様のメカニズムで」を削っていただきまして、多くの臓器及び組織における細胞質内の空胞化の後に「はリン脂質症によるものと考えられた」と修文してはどうかというコメントをいただいております。

その下でございます。表43、90日亜急性毒性試験（マウス）の結果の表でございますが、450 ppm以上の結果のところでございます。豊田先生のコメントに基づいて事務局修正を行っております。

おめくりいただきまして55ページ、豊田先生よりコメントをいただいております。1,200 ppm群も1週目から体重増加抑制があるようですということで確認いたしまして、記載したところでございます。

56ページ、事務局よりということでボックスを作っております。

①としまして、1,200 ppm投与群の雌雄、こちら豊田先生より修文いただいております。投与1週から認められました体重増加抑制につきまして、1週ごとに測定が実施されておりました、投与1週では増加抑制が認められるものの減少まではしておりませんので、ARfDのエンドポイントとしませませんでしたということでお問いかけさせていただいております。

こちらにつきましては豊田先生、浅野先生、相磯先生、佐藤先生、平林先生、藤本先生より御同意いただいております。豊田先生におかれましては、検体摂取量をどのようにして求められたのでしょうかということで御質問をいただいておりますので、その下に事務局よりということで御回答させていただいております。

②としまして、150 ppm投与群の雄で認められました小葉中心性肝細胞肥大につきまして、ほかに肝毒性を示す所見等認められませんので、ADI設定根拠のラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性試験のLOAEL所見が肝臓の所見でないため、見直しを行っておりません旨を記載しております。こちらにつきましては浅野先生、豊田先生、相磯先生、佐藤先生、平林先生より御同意いただいております。藤本先生からは、意図がよくわかりませんが、見直してよいのではないのでしょうかというコメントをいただいております。

亜急性毒性試験については以上でございます。

○浅野座長

イヌとか特にコメントはないのですね。ありがとうございます。

そうしたら亜急性毒性試験の54ページ、構造的にもリン脂質症を誘発する化合物ということでありまして、12行目から記載の部分、類似した化学構造を持っていることより多くの臓器及び組織における細胞質内の空胞化は、リン脂質症によるものと考えられましたという文章に修文したほうが適切と親委員の先生からいただいておりますので、このように変えたいと思います。よろしいでしょうか。

それから、表の中、450 ppmのところ、豊田先生から修正いただいております。肉眼所見は、最近の記載方法にのっとなって削除しているということになります。

55ページ、豊田先生からの内容で、これも修正されています。豊田先生、よろしいですか。

○豊田専門委員

大丈夫です。

○浅野座長

56ページも1,200 ppm投与群の雌雄、豊田先生に修文をいただいております。事務局の提案に対しましては、各先生から御同意をいただいております。

②の150 ppm投与群の肝細胞肥大について、これは最近の肝の所見についての見直しがありました。これについての見直しというのが特に行う必要がないという意味で見直

しませんでしたと書いてあると思いますけれども、57ページ、藤本先生のほうに伝わっていませんでしたので、最近のガイダンスに従って、それに合致しなかったために直さなかったということですよ。そういうことになると思います。

あとの試験に関しましても肉眼所見で事務局削除以外はないのですけれども、追加してコメント等ありますでしょうか。大丈夫ですか。亜急性毒性試験までよろしいですか。

所見として体重増加抑制が出てくるのがないですね。54ページの90日間亜急性毒性、これは投与し始めて1週以降、1,200 ppm、110 mg/kg体重投与群で増加抑制傾向が出てきたということになります。

では次の慢性毒性試験に進んでよろしいでしょうか。お願いします。

○星川専門職

59ページから慢性毒性試験でございます。2行目から記載してございます。

おめぐりいただきまして60ページでございます。表50、2年間慢性毒性/発がん性試験で認められた所見につきましては、最近の記載に伴いまして肉眼所見のため削除等してございます。

61ページ、こちら事務局よりとしてボックスを作っております。1,000 ppm投与群の雌雄で1週から認められました体重増加抑制につきまして、摂餌量の減少は認められておりません。また、その体重増加量の差は僅かであることから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということでお問い合わせさせていただいております。こちらにつきましては全ての先生方から了解しました等々、同意いたしますの御返事をいただいております。

62ページ、18か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた所見です。こちら3行目から事務局よりということでボックスを作っております。360 ppm投与群の雄で投与7日以降に認められました体重増加抑制につきまして、測定が7日以降であり、また、こちらも体重増加量の差が僅かであることから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということでお問い合わせさせていただいております。こちらにつきましても全ての先生方から御同意いただいております。

63ページ、（4）18か月間発がん性試験（マウス）（補足試験）でございます。こちら14行目、15行目につきまして豊田先生より御修正いただいております。また、その下、表54でございます。こちらの240 ppmのカラムでございますが、雄の部分、豊田先生から御修正いただいております。

64ページに事務局よりということでボックスを作っております。240 ppm投与群の雄で投与1週以降に認められた体重増加抑制につきまして、1週後での測定であり、体重増加量の差が僅かであることから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということでお問い合わせさせていただいております。こちらにつきましても先生方より御了承いただいております。

慢性毒性については以上でございます。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

慢性毒性試験の各項目につきましては、記載整備と一部、修文をいただいている部分以外は特にコメントはないのですけれども、事務局からの問いかけにもARfDのエンドポイントとするものがなかったのですが、この部分もよろしいですね。体重増加抑制についてのコメントを求めているところなのですけれども、毒性所見としてはありますが、ARfDのエンドポイントとするものではないということで共通した認識だと思います。

○濱砂課長補佐

1点だけ追加でお伺いしてよろしいでしょうか。63ページの18か月間の発がん性試験の14行目、15行目のところで、これはもとのほうだと腺胃粘膜の肥厚とか、腺胃に関する所見を特記していたのかなと思っておりまして、今回、肉眼所見を削除ということで体重増加抑制と追記いただいたのですが、所見自体は11行目のところで表54で示されているというふうにありますので、14行目、15行目を今回修文いただいたような形でよいのか、もしくは表の中で読めるということで特記しないということでよいのか、どうまとめたらいいかと思っておりまして、そこの部分だけ御検討いただけたら幸いです。

○浅野座長

胃の変化ですよ。

○濱砂課長補佐

そうです。

○浅野座長

雌で腺胃の過形成が認められている。ここで肉眼所見を残したところ、わざわざではないかという意味ですか。

○濱砂課長補佐

それで今回、肉眼所見削除でしたので、雄のほうは体重増加抑制ということで腺胃に関するものではなくなったので、ここをどうまとめられるのがいいのかなと思っております。

○豊田専門委員

通常、補足試験とかの書き方として、どのように書いていましたっけ。通常、所見まとめを書いて、正規の試験ならNOAELも書いて、最後に発がん性は認められなかったと書くと思うのですけれども、この補足試験の場合に雌雄の所見のまとめも書かなくていいということですか。

○濱砂課長補佐

さらに何か特記して書くような事項がある場合は書いて、こちらの補足試験にはNOAELとかはないのですけれども、発がん性を見る上で雌のほうで発がん性を見ているので、その結果を書いているといったものになってございます。

○浅野座長

では1つ提案なのですけれども、これは重版ということもあって、補足試験の前の発

がん性試験を受けて行っている試験と考えてよろしいわけですね。ですからターゲットがその前の段階で前胃又は腺胃の病理変化が起こっているわけなので、その部分を注目したということで、この補足試験に関しては肉眼所見を残す、前版どおり残すというのでもいいのかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○豊田専門委員

肉眼所見については削除するという方向だと思うのですけれども、雄の所見についてはそれが残っていたので削除したということなのですが、雌で要するに腺胃だけ注目しているかのような書き方がおかしいということですか。それでしたら240 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたという書き方にしてはだめなのではないでしょうか。

○横山課長補佐

補足試験ということで前の試験で認められたものの補足をしているので、腺胃まで着目して、雌では240 ppmで腺胃の過形成等が認められたというところだけ書いて、雄については体重増加抑制だけなので、特に特記しないということではいかがかと思ったのですけれども、よろしいでしょうか。

○浅野座長

という今このルールにのっとって書けるわけですね。それですっきりしますね。それでお願いします。

そのほか慢性毒性試験に関するコメントはありますか。では生殖発生をお願いします。

○星川専門職

64ページの2行目から生殖発生毒性試験でございます。

65ページ、2世代繁殖試験（ラット）でございます。こちらの毒性所見の表でございます。100 mg/kg体重/日のカラムに記載しておりました摂餌量減少なのですけれども、投与初期に認められた摂餌量減少について削除してよろしいでしょうか、御検討くださいということでお問い合わせさせていただいております。

こちらにつきましては山本先生より、資料をチェックしましたが、P世代では雌雄とも摂餌量は減少していないのではないのでしょうかと御意見をいただいております。桑形先生より、前版の審議結果を支持します。摂餌量減少も軽度ですし、同時期の体重増加抑制もみられていません。毒性所見とせず削除してよいと考えます。堀本先生からは、削除して問題ないと考えますという御意見をいただいております。

続きまして、(2)発生毒性試験（ラット）でございます。こちら14行目より事務局よりということでボックスを作っております。200 mg/kg体重/日投与群の母動物におきまして妊娠6～9日に認められました体重増加抑制について、こちらも体重増加量の差は小さく、減少はしておらず、6日及び9日それぞれの測定値には対照群と比較して有意差がなく、妊娠12日で有意差が認められるため、複数回投与の影響と考えられましたので、ARfDのエンドポイントとしませませんでしたということでお問い合わせさせていただ

いております。

こちらにつきまして山本先生から、何とも言えませんが、体重増加が抑制されているのは確かです。これまで、このような場合、影響ありと判断したのではないのでしょうか。御意見を伺えれば幸いですと御意見をいただいております。

また、桑形先生からは、事務局案を支持します。対照群では全例が6～9日の間に体重が増加しているのに対し、200 mg/kg体重/日投与群の4例では体重値が減少しています。したがって、体重増加抑制はあると考えられますが、1日で体重増加抑制がみられるかと判断できるだけの顕著な数字の変動ではないことから、ARfDのエンドポイントにする明確な根拠はないと考えますと御意見をいただいております。

堀本先生からは、桑形専門委員の判断を支持しますと御意見をいただいております。

67ページ2行目からウサギの発生毒性試験でございます。こちら21行目から事務局よりのボックスを作ってございまして、50 mg/kg体重/日投与群の母動物におきまして妊娠7～10日に認められた体重増加抑制につきまして、体重増加量の差は小さいということから、ARfDをエンドポイントとしませませんでしたということでお問い合わせさせていただいております。

山本先生からは、事務局の見解で問題ないと思いますという御意見をいただいております。桑形先生も、事務局案を支持しますということで御意見をいただいております。

堀本先生より、確かに50 mg/kg体重/日の妊娠7日と10日の平均体重値を見ると大きな変動はありません。上記の体重増加量には有意差がみられていること、また、個別別のデータを確認すると約半数がマイナス値を示しているということから、これをエンドポイントとみなすかどうかを検討しました。予備試験においては100 mg/kg体重/日以上群より摂餌量及び体重の減少が続き、この剤に対してウサギはラットに比べて明らかに感受性が高い動物であることがうかがえます。本試験の50 mg/kg体重/日投与群でも、投与直後から体重減少又は増加抑制が認められるものの、その変化は軽微であり、妊娠10日以降の体重増加を示していること、また、感受性の高いウサギの所見であることなどを勘案すると、この所見をエンドポイントと見なす必要があるかどうか会議で確認したいと思いますという御意見をいただいております。

生殖発生については以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

64ページから摂餌量減少というのが100 mg/kg体重/日で認められておりますけれども、事務局の提案で、これを削除することに関して専門委員の先生方からは問題ないという結論でよろしいですね。

(2)の発生毒性試験(ラット)になります。これに関しましても減少の程度が低い、差が小さいということ。複数回投与の影響と考えられるのでARfDのエンドポイントとしない。これについて桑形先生、堀本先生はエンドポイントとしなくてもよいというお話

でしたけれども、山本先生、これはいかがでしょうか。

○山本専門委員

必ず投与翌日に体重が減少していないデータがないのは確かですけれども、これまでこういった場合でもエンドポイントにしたことがあると思っていたので、なのに今回はどうなのかなと思っていましたが、ほかの先生たちが要らないとおっしゃっているので構わないです。

○浅野座長

堀本先生、お願いします。

○堀本座長代理

悩ましいところです。要するに急性毒性として考えた場合には、下がっているからと、単純にとるというわけではなく、その意味では程度も含めて判断したときには、この場合はとる必要はないのではないかと判断したということです。

○浅野座長

よろしいですか。ケース・バイ・ケースになると思いますけれども、そこでエキスパートジャッジできればよろしいかなと思っています。

次のも難しいのです。ウサギの判断というのが。ウサギの試験が67ページにあります。これもウサギのほうがより感受性が高いというような傾向にあると推測できるのですけれども、これもARfDのエンドポイントとしないということで、山本先生、桑形先生は問題ないと言うのですが、堀本先生の御意見を。

○堀本座長代理

事務局からの判断の根拠が「体重増加量の差が小さいから」ということですが、どの程度をもってすれば小さくていいよとできるのかがひっかかって、この場合、片や対照群では増加を示しているのに50の群では減少しているとみなしたときには、小さいというだけでいいのかというのが発端であって、今、高用量を使っている予備試験のデータを見ると、高用量の100、200、400の群では、本試験の報告書ではわからないですけれども、要するにDay13から、どんどん減少して行って、餌も全く食わなくなってしまうようなウサギ特有の、抗生物質とか抗菌剤のような変化、この場合は用量相関性がすごくきれいに出ている変化ですけれども、そういう意味では本当に毒性所見なのかなと。この剤の毒性所見かなというところがひっかかったので、ウサギが感受性の非常に高い動物種と考えた場合には、ここにこだわる必要はないのではないかとということで、私はエンドポイントとしてみなさなくていいという判断をしたということです。

○浅野座長

ウサギの特性も考えあわせた上で、逆に毒性を見誤ってしまわないためにもこれはエンドポイントとしないという御意見でよろしいですね。

○堀本座長代理

私はそうです。

○浅野座長

ほかの毒性の先生方がいかがでしょうか。先ほどの急性神経毒性試験に関連してくるのですけれども、例えば51ページを見てみると2日目というのが投与初日のデータですね。1日目からすると、どの群も全部増えているわけです。ただ、増加の量が抑制されているということ。今、有意差が雄だけ、雌だけというところで見てもらっていると思うのですけれども。

○横山課長補佐

説明させてください。完全には理解できていないかもしれないのですけれども、グラフのページを御覧いただくのがいいのかなと思いました。

Day2では有意な変化があるらしいのですけれども、全体の傾向を見て、日にちのファクターも考えると有意差がなくなっていくというのと、両方の性を考えてもなくなっていくというような考察がされていまして、Day2を除いてしまえば差はないということが書いてあるのです。この報告書としてはDay2には変化があったという結論をしまして、ここら辺を程度も含めてどう読み解いていただくかということかと思うので、御確認いただけないでしょうか。

○浅野座長

全体を通して考えてみると、程度の問題なのです。決定的な大きな、これで毒性ととっていいのかというぐらい、個人的にはそう思っている所見なので。

○相磯専門委員

51ページの評価書案の表を見ますと、2日目の2,000 mg/kg体重投与群の減少は対照群に比べて約3 gです。これはどのぐらいの量減っているのかという程度の問題だと思うので、うちのデータを見てきました。そうしますと2週試験で最終的に解剖するときに1日絶食をあげます。そうしますと1日の対照群の絶食で20 gぐらいすんと落ちます。雄で20、雌で16 g。そうしますとこれは一番高用量群なので、何か検体に変なものが餌に混じっているぞという餌の選り好みというか、食が悪くなってこのぐらいの体重減少が出たのではないかと。私は想像してこういうコメントをしたわけです。

○浅野座長

それで体重減少ではないのです。増加が抑制されているだけで、そんな大きな変化と判断したくないのです。しかも2,000 mg/kg体重投与群でFOB、一般状態の変化も対照群と比べて毒性の所見としていないわけです。ですからそれも含めると、その部分というのはここだけでARfDの設定根拠としてしまうのはすごい抵抗があったものですから、それに加えてほかの世界中どこも海外評価書では一切、毒性と判断していないわけですよ。前版もあるのですけれども、ここはこのグラフを見て毒性と判断できるだけのデータではないと私自身は思っているのですが、いかがですか。平林先生どうですか。

○平林専門委員

確認なのですけれども、この試験は1日絶食をした後の体重の増加というか、回復に

差があったというデータになっています。急性参照用量ですので単回投与での毒性を見るということを考え、前半でも毒性ととったということ、あとはドーズレスポンスがあって有意差もあるということから、積極的に覆す理由がないかなと思ってそういうコメントをしております。

確かに微妙ではありますし、海外の評価書等を考えますと、これをとるのかということについては何といたしましょうか、難しいかなと思いますけれども、一方でほかの反復投与毒性試験につきましては、絶食をしてから投与するということは多分通常しないということからすると、何か特別なものが見えたというようなことも否定はできないかなということをおもったものですから、そのようにコメントをいたしました。

○吉田委員

平林先生に御説明したいのですが、この急性参照用量というのは混入事件のためのものではなくて、たまたま例えば季節のくだもの等で比較的大きな、例えばスイカとかメロンとかりんごとか、そういうものでたまたま基準の残留値を超えてしまうためカバーするものというように御理解いただければいいと思いますので、単回投与でも本来、人がそれを食べるというのは実際は食事を介してなのです。なので本当は強制経口だと見やすいのではありますけれども、実際に人が直接農薬を食べるということを設定しているものではないのです。というのをまず御説明したいということと、あと報告書の195ページに個別別の細かいデータがあるのですが、これを見ますと私は相磯先生のおっしゃっていたことのおりなのかなと見るので、そこもあわせて先生方に御覧いただいて、絶食であれだけ一晩で下がってしまうのにといいところですよ、相磯先生。

○相磯専門委員

そうです。

○浅野座長

それで先ほどのウサギの件もありましたけれども、非常に難しい判断ではあると思うのですが、ラットの急性神経毒性試験での体重の増加抑制を単回での毒性所見ととるかどうかというところ、もう少し議論しますか。

○豊田専門委員

私も最初の判断は平林先生と同じで、前版での審議で毒性ととっているというところをまず前提に考えると、単回投与で投与翌日にみられているという点は、まさにARfDのエンドポイントに合致する、とらざるを得ないようなことだと思うのです。

ただ、有意差に関しましては雌雄別々にといい、通常の統計方法ではたしか私の見た限り有意差がなかったと思いますので、最初の審議でしたら、そもそもどこをとるかなという疑問は非常にあります。なので前版の審議にとらわれないという立場で言うのであれば、そもそも全投与群で見られた体重増加抑制をとらないということで、ですからARfDのエンドポイントもとらないということなら私も納得できるというか、理解できることだと思えます。

○吉田委員

前版のことに先生方大変気にされているのですけれども、前版のときはARfDを設定することにストレスをかけて全く考えていないときの審議だということを強調したいと思います。ARfDを始めたのは、たかだかこの2年ぐらいのことでございます。

○平林専門委員

でもARfDを根拠にしないとしても、毒性と判断されたのではないかと思うので、そのところに少しどうなのかなということを考えていたのですけれども。

○吉田委員

当時のことですが、ADIを決めるということに95%ぐらいのフォーカスが絞られていたと思います。

○林専門委員

統計学的には実際どうだったのですかというのをまず聞きたいのですけれども、これは恐らくANOVAはされているのですよね。ANOVAをされていたらどの群とどの群とで比較したときに有意差があるとかないとか、そういう答えは出てこないのです。だからばらつきを評価していますので、そのばらつきにコントリビュートしているのが、ここで言う何日という日であったり、投与量であったり、雄雌というファクターでどれが絡んでいるかというのを検定しているだけで、実際の大きさの評価はしていないのです。だからもしこれで統計学的に決着をつけたいのであれば、もう一回、申請者に頼んで統計をやってもらい必要があるのかなと思うのです。

○桑形専門委員

私も混乱しているのですけれども、Two-way ANOVA、Three-way ANOVAをやっているから、何でポストホックしなかったのかなと私も思うのです。それはそれで統計の結果はなしとして、先ほどの平林先生のお話なのですけれども、生殖試験でも一般状態6日が出ている。でもそれは毒性として残すけれども、ARfDの判断にはエキスパートジャッジでしなかったとなっているから、今回も体重増加抑制は毒性として残して、でもARfDのジャッジとしては、これはしなかったという落とし方ではダメなのですか。生殖試験も同じことだったなと思ったので、毒性とするしないという確かにADIを決めるときはこれを毒性ととっていたのでしょうから、でも毒性だけれども、ARfDとはしないという今回のジャッジという考え方では行ってはいけないのでしょうか。質問で申しわけないのですけれども。

○浅野座長

ただ、今のお話ですと毒性として所見をとって単回、1回しか投与していないですね。例えば生殖発生なんかの場合は出てくる所見が2日目、3日目だったらARfDとしない。毒性だけでARfDとしない。ただし、単回で出てきてしまって、それを毒性と判断しているのであると、通常でしたらARfDと判断してしまいますね。だからやはり有意差検定が必要なのかな。どうなのでしょう。

○吉田委員

個別別の表を見ていると、これも最終的にはエキスパートジャッジになりますけれども、非常に僅かな差についてARfDとするかどうかというのはエキスパートジャッジだと思います。もちろん申請者にお尋ねになって先生方が判断されるのはいいと思うのですが、有意差があるからといって必ずしも毒性とは限らないということはいっぱいありますので、そのあたりはエキスパートジャッジをしていただくというのが私はいいのかなと思いますけれども、それでも有意差があれば、例えば有意差というのは対照群のばらつきでも十分出るというのはあります。Nが10あるわけですから、もちろん統計的にとっていただいてもいいと思うのですが、でも統計学的に有意差がつけば全て毒性とするかというのは、少しそれは毒性の評価とは違うのかなというのは私個人的には思っています。

今回の剤というのは非常に脂肪等の蓄積が高い。だから1日たつてすとんと脂肪に行つて、それが飽和したときに溶け出してリン脂質というようなものを起こすというように判断される剤です。なのでそう思うと1日だつて蓄積するだろう。でも今回は24時間のことですから、そういうことを考えなくて単回投与によって置きますかということをお判断いただければいいのかなと。エキスパートジャッジをしていただければ一番ありがたいですが、いやいややっぱり統計学的事業をしていただいた後で判断しようと先生方がおっしゃるならば、それはそれだと思いますし、それはどちらにするか先生方に御判断をいただきますと多分、次に進まないのかなと思いますが、いかがでしょうか。

○浅野座長

だからそもそもこれが毒性なのかということ自体も大事なのではないですか。

○豊田専門委員

いまだにわかっていなかったのですけれども、統計学的検定をして有意差がなかったというふうに、雄と雌で通常の検定を分けてかけたときに、有意差がなかったものと考えていたのですが、そういうわけではない、そもそもしていないということなのですか。全体がANOVAしかされていないとか、そういう意味だったのでしょうか。そうするともう少しきちんと統計をして、有意差がなかったということであれば、エキスパートジャッジをするのであれば、これはそもそも毒性ととらないという方向が一番妥当なのかなと思います。

○横山課長補佐

統計についてもう一度、左上のタブのところを押していただいでよろしいですか。

○濱砂課長補佐

Table2-4と出ていますでしょうか。“Body Weight”という表です。

○横山課長補佐

用量で“630 vs control”というのと“2,000 vs control”というので、P値がもともと定めたものに合致しましたというような情報は出ています。

○豊田専門委員

この“×sex”というのが性差を考慮して、性別で統計をかけているという意味なのでしょうか。

○横山課長補佐

はい、性差を考えると有意でなくなるということです。性別のばらつきもあるので、両方の性のことを考えると有意差がなくなるという意味かと拝見したのです。

○豊田専門委員

通常の毒性試験でするのは性別に分けていると思いますので、この試験では体重増加抑制は有意ではないということになるのではないのでしょうか。

○山添委員

この統計の仕方は本来ノーマルなものか、そうでないかを見ていただいて、通常の試験でされない特殊なことをやって出たからといって、それを取り上げる必要があるかどうかを先生方に判断していただければいいのではないですか。

○浅野座長

わかりました。通常の検定を行ってもらおうということですね。今は完全に分かれてしまっていますからね。グラフの動きで毒性と判断しなくてもいいという先生と。

○吉田委員

繰り返しますけれども、相磯先生がおっしゃったように、こういう場合は1回絶食をかけますから、絶食をかけたときにかなり体重のばらつきというのは大きくなりますので、急性毒性試験をされた方はよく御存じだと思うのですが、そういうエキスパートジャッジを何時もしていただきたいというのを強く先生方をお願いしたいと思います。以上です。

○浅野座長

例えば有意であっても差が小さいとか、そういったことで今まで判断してきました。だから杓子定規に変化があるから、差があるからというのではなくて、毒性学的に意味があるかという判断をしたいと思うのですけれども、それも前版にとられる必要はないですね。

このデータを見ますと、そもそもコントロール群というのは少ないのです。平均値としても。それでも増加分を考えると差があるように見えますけれども、平均値の体重としてもそんなに差はないし、そもそも毒性と判断する体重増加抑制とドースごとにあるかという判断自体も考えてなくしてもいいのではないかと思うのです。これが毒性と判断しているからこそ単回で出るでしょうということになるではないですか。だからこれは今、データを実際に見て、グラフの動きから見て毒性と判断するまでもないではないか。例えば2,000 mg/kg体重/日投与しているのです。これでこの差でしかないわけなので、やはりこれは毒性と判断する必要はないのではないかと考えると、海外評価書と同じ扱い、考え方になると思います。先ほどのウサギもそうですけれども、毒性と判断し

ない場合には急性参照用量の設定の必要なしという判定になると思うので、私個人的にももともとそういう意見なのですから、それでどうでしょうか。

ですからここをもし直すとすれば、平林先生がひっかかっているのは前版で体重増加抑制、それから、検定という意味もあります。ただ、検定というのは検定しなきゃ答えが出ないというのではなくて、今まで検定して有意差があったけれども、毒性と判断しなかったものはいっぱいありますから、これも先ほどのウサギもそうですが、毒性と判断しない。つまりこの13行目、体重増加抑制が認められたということ自体もなくして、急性参照用量の設定の必要はないとしたいと思うのですけれども、いかがでしょうか。よろしいですか。

そうしますと今この例えば51ページの部分では、投与による影響とは考えられない。無毒性量が2,000、つまり海外と同じ扱い、判定になります。それから、67ページの生殖発生毒性試験も、この場合には体重増加量に関しましてはARfDのエンドポイントとしないということによろしいでしょうか。

○山添委員

65ページの表56のときの児動物のデータなのですが、実はこの物質、マクロライドでGABA様の作用を持っています。前にもあったのですが、実は生まれて数日の間だけ血液脳関門が完成していませんので、この時期だけ脳に入ってしまうのです。低体温が出ているのも恐らくそれだと思っているのですが、この100という数字を考えなくていいのかどうか。発生毒性の先生方、いかがでしょうか。

○吉田委員

それについては先ほども申し上げたように、これは非常に脂肪に蓄積するというのがありますので、そういうことも考慮して海外はARfDの設定根拠にしていきたいと思います。

○山添委員

だからアダルトには何も絶対に起きないはず。

○吉田委員

多分アバメクチンのような、ただ、アバメクチンとは全く毒性のプロファイルが違いますね。

○山添委員

低体温が出ているということは、GABAnergicが出ていますので、脳には入っていません。

○吉田委員

それが単回投与で起き得るかどうということを先生方に。

○山添委員

だからそれを見てくださいということを今、聞いています。

○浅野座長

毒性としてはとっていますけれども、ARfD、単回で出るかどうかというところも。

○山添委員

そこを見て、今日すぐと言っているわけではなくて、もう一度考えていただければと思います。

○横山課長補佐

アバメクチンのときにヒトへの外挿性みたいなものも含めて御議論いただいたのですが、今、持ち合わせていないのと、ほかにも遺伝毒性のところがありますので、次回までに事務局で調べておいて、事前にもう一度先生方にその情報も含めて御連絡申し上げるというようなものでいかがかと思うのですが、いかがでしょうか。

○浅野座長

では、それでよろしいでしょうか。よろしく願いいたします。

この低体温が単回で発生し得るかどうかというところも1つのポイントということですね。ではお願いします。

○横山課長補佐

そうしましたら、今日御審議いただいたところまでこの剤はきれいにしまして、今、山添先生からいただいた御質問に対する情報を入れて、先生方にもう一度御意見を伺うということで整理させていただきたいと思います。

日程でございます。次回ですけれども、本部会は9月27日水曜日、幹事会が10月12日木曜日を予定してございます。どうぞよろしくお願いいたします。

不手際でいろいろ申しわけございませんでした。ありがとうございました。

○浅野座長

今日は座長の不手際で一部残してしまいましたけれども、ほかには何かございますでしょうか。

では、事務局より情報をいただいて、積み残した部分を考えていきたいと思います。

そうしましたら、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。

以上