食品安全委員会農薬専門調査会
第 8 回会合議事録

1．日時　平成 16 年 3 月 10 日（水）　14:00 ～17:00

2．場所　食品安全委員会大会議室

3．議事

（1）農薬（フェンアミドン~~、オリサストロビン~~）の食品健康影響評価について

※オリサストロビンは次回以降に審議することとされた。

（2）その他

4．出席者

（委員）

鈴木座長、石井専門委員、小澤専門委員、武田専門委員、津田専門委員、

長尾専門委員、林専門委員、平塚専門委員、廣瀬専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

寺尾委員、見上委員

（事務局）

一色事務局次長、村上評価課長、宮嵜評価調整官、木下課長補佐

5．配付資料

資料 1　フェンアミドン安定性評価資料

~~資料 2　オリサストロビン安定性評価資料~~

6．議事内容

○鈴木座長　定刻となりましたので、第 8 回の農薬専門調査会を始めさせていただきたいと思います。

　まず、開催通知でお伝えいたしましたように、本日の会議も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。

○宮嵜調整官　お手元の資料を確認させていただきます。議事次第、それから本日の座席表、それから調査会の委員の名簿のほかに、安全性評価資料といたしまして、フェンアミドンとオリサストロビンの農薬評価書（案）を配付しておりますので、御確認いただければと思います。

また、本日の会議には、オブザーバーとして食品安全委員会からは寺尾委員と見上委員が出席しております。また、関係省から厚生労働省、農林水産省、環境省の担当の方も出席しておりますので、あらかじめ御報告申し上げます。

以上でございます。

○鈴木座長　どうもありがとうございました。確認いたしますが、本日、御欠席は江馬委員、太田委員、高木委員、出川委員、4名でよろしゅうございますかね。そうしますと、残りの方々の御出席をいただきましたので、審議できるというふうに思います。

それでは早速本日のフェンアミドン、オリサストロビンについての、食品健康影響評価についてですけれど、さらに配付資料等々を含めて、事務局より説明いただけますでしょうか。

○木下課長補佐　本日御審議いただきたい農薬は2品目ございまして、いずれも農薬取締法に基づく登録申請中の品物でございます。本年2月3日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。

評価資料につきましては、事前に御送付いたしまして御意見をいただいております。いただいた御意見をもとに、たたき台という形で本日、評価書のたたき台を配付させていただいております。従来どおり、予備の生データ、フルセットは後ろのテーブルにございます。担当者がおりますのでお申し付けください。また、登録申請に係るガイドラインについても、各テーブル1つぐらいに置いておりますので御利用ください。よろしくお願いいたします。

○鈴木座長　どうもありがとうございました。それでは、早速、審議を始めさせていただきます。

今、事務局の方からも話がありましたけれども、一応、資料等々については、事前に配付され、Eメール等で、それなりの意見交換があって、評価書案のところにも反映されておるようでございますから、前にもお話いたしましたけれども、なるべく効率的で迅速な審議を心がけたいというふうに思っております。議論のし残しがあってはまずいわけで、十分にというふうに思っておりますけれども、各専門のところで、できる限り5分ないし

10 分程度というようなところで御説明願いますようにお願い申し上げます。

それでは、まず動物代謝の方からお願いいたします。

○小澤専門委員　それでは、フェンアミドンの動物代謝から説明を始めさせていただきます。本剤につきましては、たたき台の 1 ページに構造式が載せられております。向かって左側のベンゼン環を標識したものが CP 標識であります。それから右側の窒素にベンゼン環がついておるベンゼン環がありますけれども、これが NP 標識体という二通りの標識体が使われております。

早速、動物体内運命試験について御説明させていただきますけれども、本薬は 3mg/kg 体重、これを低用量、それから 300mg/kg 体重、これを高用量の用量で単回経口投与して動物体内運命試験が行われております。高用量群は CP 標識体のみで行われているようです。この剤は投与後 168 時間で CP 標識体の方が尿中に投与量の 13%弱、今のは雄ですが、雌では 40%弱が排泄されています。かなり排泄量に差がありますけれども、それを代償するように、糞中には雄の方が排泄率が高くなって 81%程度、雌では 52%程度ということになっております。それから高用量については、やはり数字が出ておりますが、記載のとおりで結構であります。それから反復投与では、やはり尿中に雄、雌 11 から 31%程度排泄されて、糞中に 85%程度、それから雌では 61%程度排泄されております。

それから投与後 168 時間の NP 標識体の低用量単回投与では、尿中に雄で 30%弱、雌で 40%強、糞中には雄で 64%程度、雌では 50%程度が排泄されております。反復投与では、尿中排泄が若干上がってまいりまして、雄では 40%程度、雌では 47%程度となっております。

19 行目以降に書かれておりますけれども、反復投与における尿中排泄率が雄では単回投与の場合に比べて増加して、雌では変化しなかったとありますけれども、これは本剤が薬物代謝酵素を誘導するという実験が別にありまして、そういうことによるようであります。それから、21 行目以下は胆汁排泄のことが書かれておりますけれども、この糞から検出された大部分の放射能は、胆汁排泄によるものと考えられたという記述がありますので、本剤はよく吸収されているのかと考えられます。

それから、投与後の血中濃度に関しましては、ここに書かれておるとおりで結構かと思います。それから 29 行目まで飛びまして、組織の残留放射能が書かれております。投与後 168 時間で CP 標識体と NP 標識体で分けて書かれておりますけれども、CP 標識体ですと甲状腺の残留放射能がかなり高くなっておるようです。ただし、それは CP 標識体だけに見い出されて、NP 標識体ではそれほど高くはないということなので、これは CP 標

識体特有の代謝物が甲状腺に残留するということだと考えられます。

次のページにいきまして、この剤の原体は CP 標識体の高用量群の糞中から雄で約 50%、雌で約 70%程度、尿中では非常に検出量は低く、0.1 から 0.3 %程度となっております。それから代謝物としては、B、C、D、F など、各種抱合体が検出されたとありまして、この剤は速やかに代謝を受けるようであります。代謝経路としては様々ですので、この 6 行目に酸化／還元／加水分解に続き、抱合反応を受けるというように書かれておりますけれども、非常に広範な代謝物ができるということであります。毒性との絡みの問題点というのは、また後で議論をしていただければと思いますけれども、先ほど少し触れましたように、CP 標識体特有の代謝物、CP 標識体に由来する放射能を含む代謝物が甲状腺に残留しているということが甲状腺毒性との関連で問題になる可能性があります。本剤は動物代謝では、こういうようなプロフィールを示す剤であります。

以上です。

○鈴木座長　どうもありがとうございました。代謝のことについて追加はございますでしょうか。

○平塚専門委員　特にありません。

○鈴木座長　一応、今、特に CP 標識体、フェノールのところの標識体で甲状腺に比較的残留がある。毒性との関連について、もしかしたら可能性があるかもしれないということなんですが、今、ここでということではなくて、毒性のところで出てくると思いますので、そのときに議論させていただきたいと思います。

それでは、特にないようですから、植物の方に移りたいと思います。よろしくお願いします。

○石井専門委員　植物につきましては、4 種類の作物を使って試験をやられたわけです。ぶどうですが、ぶどうにつきましては、試験の方法がぶどうの実だけをねらっているようでして、ほかの情報がないんですけれども、ガイドラインとの関係もあるとは思うんですが、それは後でということで、ぶどうでは、最終散布から 24 日ぐらい経ったものをとってやりますと、ほとんどがメタノールで 3 分の 1 ぐらいは落ちるんですけれども、それは 22 行目あたりに書いてあるんですが、果皮、果肉ともに大体ほぼ同じぐらいの量が残留している。ということは、果肉にかなり入っていっている。この薬は浸透性があると言われておりますので、割合果皮を透過しやすい性質を持っているようです。主要な代謝物といたしましては、残留物としては主に親化合物が 5、6 割残っていまして、代謝物 G というのは、メチルチオ基が外れたものができるんですが、それが 17% ぐらい残っているという

ことです。

トマトにつきましても、葉っぱの情報は全然やっていないんですが、果実の中では、最終散布から7日、これは短いんですが、洗浄液は表面に3分の1ぐらいついていまして、あと7割が中に入っているという、これも中へ、果肉に入りやすいという性質を示しております。残留物としましては、親化合物が7割5分ぐらい残っておりまして、先ほどぶどうと同じ代謝物Gという、これはメチルチオ基がとれたものなんですが、これが10%弱残っております。そのほかに細かいことを言えば、水酸基の入ったものもあるようなんですが、それはわずかです。

レタスにおきましては、これはものすごく残りやすいものでして、これも最終散布から7日後のサンプルをとって、いわゆる添加している外の葉っぱと結球している部分とに分けて分析をしております。この残り方は当然、結球部分は少なくて、展開している葉に多くて、ほとんど展開している方の葉にくっついているんですけれども、4ページの16行目、レタス全体としましては 10ppm ぐらいの量が残っております。最終散布ではないですが、最終散布の場合はその下です。何が残っているかというと、ほとんどは親化合物です。9割以上が親化合物でして、先ほどトマトと同じようにGというメチルチオ基がとれたものが多少、ほんのわずかですけれども、1%以下ぐらいですが出ております。それから、ちょっとおもしろいのは、アニリンの3位の方にニトロが入ったようなものが出るんですけれども、これは土壌の方にも出てくるんですけれども、多分、土から来ているのかなと思ったりしているんですけど、非常に微量です。

それから、ばれいしょにつきましては、当然、これは葉っぱの部分にまきまして、それがいもの方に移るかどうかということを見ております。これも簡単に言えば、いもの方に余り移らない。先ほどのトマトやぶどうのように、表皮から果肉の方へ移るというような現象は見られておりませんで、やはり葉っぱからいもまでは余り移らなくて、そういうことからいけば余り残留性はないと。放射能は多少入っておりますけれども、大したことはないということで、いもの中には親化合物としまして、34行目のところに2.28～5.77、この程度のほんのわずかです。そういうことでほとんどは代謝されたものが残っているということになります。

残っているものとしましては、親と、あとCとかDとかという代謝物が、どこか見なければいけないんですが、わずかで大した話ではないんですけれども、糖抱合体、アニリンの方の環に水酸基が入ったものが、いもの方ではほかの作物に比べれば目立って残っているということが言えると思います。

植物を総じて言えばそんなことで、主要なものとしては、親化合物が主に残っていて、あと、メチルチオがとれたGというものがよく出てくる。いもの場合は、多少水酸化されたものに抱合体になったものがあるんで、この辺をどうするかということがあります。総残留量の10%を超えて残っておりますので、これをどうするかという問題はあると思います。ただ、これを入れると分析がややこしくなるので、余り入れたくない感じがしますけれども、残っているということだけは言っておきたいと思います。

○鈴木座長　大筋では、植物として問題になるのは、親化合物とGという化合物。

○石井専門委員　これはどの作物も共通で出てきます。

○鈴木座長　これは多分、急性毒性をやってあるんですけれども、最後のじゃがいものところで問題になっていたDとかCとか抱合物ですね。

○石井専門委員　水酸化されたものですね。親化合物の水酸化されたもの、それから代謝物Gの水酸化物、それがいもの場合、特徴的に残っているようですね。

○鈴木座長　これは急性毒性とか、その辺のところではデータが出てきていましたか、あるいは、変異原性でしょうか、そちらの方でデータは出ているんでしょうか。

○林専門委員　変異原性はGだけやって、CとかDとかというのは、たしか動物の方でも出てくるので、それはin vivo の試験で一応カバーされている、と考えます。

○鈴木座長　担保されているという形で考えてよさそうですかね。

○石井専門委員　CとかDとかの水酸基の位置が、こんなことを言うと長くなるんですけれども、アニリン環についていると言っているんですけれども、どうしてそう思ったのかについては何も書いていないんですね。

○武田専門委員　代謝の研究としては不完全ですよ。

○石井専門委員　動物の方でわかっているかなと期待して、アニリン環についたというふうに彼らは決めて書いてあるのでね、理由が書いていない。

○鈴木座長　動物代謝の方、その点ではどうなんですか。DとかCとかのアニリン環のところの水酸化は確実なものなんでしょうかね。

○小澤専門委員　はっきりしたことはちゃんと書いていないと思います。申し上げるのを忘れたんですけれども、確かに動物の体内でアニリン類縁体が、代謝物で言うとBが出ますので、もしかしたら血液毒性と関連することがあるのかもしれないなとは思ったんですけれども、はっきりしたことはわかりません。

○鈴木座長　僕も今、瞬間的に血液毒性のところと関係があるのかなと思ったんですが、もしそうだとすると、代謝の関係で何かもうちょっとちゃんとしておかなきゃならないこ

とがあるということになるんでしょうか。
○小澤専門委員　問題の B ですか、B という代謝物がどのぐらいできているかとかそういうことに関しては、糞試料中にどのぐらい出てくるとか、そういうことは書かれているんですけれども、例えば、血中にどのぐらい残っているかとか、トキシコキネティック的なことに関しては余り考察がないので、もし毒性で血液ということがかなり出てくるようでしたら、そういうことはそのときにと思いますけれども。
○鈴木座長　何か考えましょうということになりますかね。
○武田専門委員　代謝の担当者に動物の代謝について聞きたいんですけどね、アミノ基ができるということは、その前のニトロ化が起こるわけですね。動物体内のニトロ化というのは非常に珍しいと思うんですが、生成の可能性についてはっきりと説明してくれないと困ると思うんですよ。
○小澤専門委員　実は私も代謝経路のことについて述べているときに、そのことも聞いた方がいいのかなとちらっと思ったんですけれども、平塚先生どう思われますか。
○平塚専門委員　多分、これは腸管に出てからバクテリアでニトロ化が起きて、それで再吸収されて還元が起きているんだと思うんです。たしか、これは資料に何かにありませんでした？
○鈴木座長　恐らく、そのあたりはあったような印象もあるので、ちょっと調べていただけますか。
○平塚専門委員　恐らくニトロからアミンに行くときにヒドロキシルアミンを通っていきますから、先ほど委員がおっしゃられたような血液毒性というのは、当然その中間体だと。
○武田専門委員　だと思いますね。
○鈴木座長　どうしましょう、事務局の方、今すぐわかります？
○木下課長補佐　3 番ではないでしょうか。
○小澤専門委員　追加資料というのがありまして、それの 3 番のところに明確に書かれています。これは動物体内運命において、その存在が確認されていないことから、腸内細菌の作用によりアミノ体である、いわゆる代謝物記号「B」に急速に還元されたと考えられるというふうに書かれていますね。
○鈴木座長　わかりました。そうすると、そこのアミノ基の話の増加、その後の変化、これについては、科学的な問題としてはほぼ解決されているだろう。恐らくあと問題になるのは血液毒性との関係なんだろうけれども、それの全体の毒性の中でいかほどのものかというのがわかってこないと、これ以上さらに問題にすべきかどうか、今の時点では決着は

つかないということでよろしゅうございますかね。
○小澤専門委員　それで結構だと思います。
○鈴木座長　では、また後ほど話になれば、そのときにしたいと思います。武田先生は今の議論でよろしいですか。
○武田専門委員　細かく言えばきりがないので、例えば常識的に言って、化学構造から考えてSメチル基の酸化体があってもいいんじゃないかとか考えます。これは動物の方にも出ていないんですけれども、要するにオキサイドからスルホンへの経路があるのでは。S-メチル基の酸化体ができるんじゃないかと思うんですけれども。もう1つの問題は、運命の抄録の51ページの下から3行目のところに、代謝物記号を「H」と書いてある。これは「I」の誤記じゃないかなと私は思います。RPA407599の代謝物記号を「H」と書いていますが、つじつまを合わせるなら「I」だと私は思うんですけれども。
○鈴木座長　これは事務局の方から確認していただくということで。
○武田専門委員　それは事務的でよいと思います。
○木下課長補佐　下から3行目と同じ項目で、下から4行目、1行上ですね、どちらも「I」に直すようにいたします。
○鈴木座長　植物に特異的な代謝で、特にそのほかに問題になるようなことはありますでしょうか。
○武田専門委員　さっき言いましたように、植物は取込みますと動物のように排出しませんので、よく動物では抱合体で大抵終わっちゃっているんですが、植物の場合は抱合体が問題になります。抱合体は植物体とともに食べますから。腸内のβ－グルコシターゼによって切れますと、もとの代謝物ができますので。さっきも座長に話したんですけど、植物というのは昔の和風の家屋と一緒だと。親化合物と代謝物を体の中に一緒に持っています。そういうことで単に抱合体で片づけてもらったら困るんです。代謝物の化学構造をきちんと決めてもらわないと。ただし、これは今回の例じゃありませんよ。
○鈴木座長　わかりました。一応、そうしたものを含めて摂取するのであるということで、それらが原体の毒性試験の中で担保されているかいないか。動物代謝の中で共通するものがあって、代償できるということであれば話は前に進むんだと思うんです。今回のは特にその意味では問題ないということなので、先に進ませていただきます。
　土壌の方をお願いします。
○石井専門委員　土壌では、好気的な土壌中というのは、分解できると思うんですけれども、一言で半減期は、親化合物は7ないし10日ぐらい、分解物の方がちょっと長いんで

すね。Cという分解物ができるんですけれども、これは55日、Kは、私はニトロが入ったやつだと思うんですが、こういうのが120日とか130日と非常に長いんですね。ただ、たくさん、最終的に炭酸ガスになってはいくと思うんですけれども、炭酸ガスは1年の試験をやっていますけれども、8%からそんなものですので、結構いろんな形で土の中で残ってしまっているということが言えると思います。親がそんなに長く残るわけじゃありませんので。

土壌吸着試験ですが、25行目のところにK＝と書いてありますが、これが試験の総括でして、これは、2とか6とかという数字は、土壌中で移動、縦浸透しやすい可能性があるので、地下水汚染の可能性があるかもしれないというので、その下の3番の試験とか4番の試験とかというのをやっておるんですけれども、3番の試験ですが、Dという化合物、これも浸透移行しやすいんじゃないかと思ってやっているんですが、実際やってみると、そんなには動かないということが言えると思うんです。4番につきましても、これは土をまた変えて試験をやりまして、次の6ページに移りますけれども、これも30cm以上、実際には 20cm 以上は動いていないということで、実際は汚染を心配することはないだろう。

5番目は、これは土壌中に落ちた薬が光分解で特別なものに変わっていくんじゃないかというような試験をやっておるんですけれども、これもいわゆるできてくるものは、別に特段珍しいものができてくるわけじゃありませんし、そういうことで今までの土壌の試験の範囲で考えていいと思います。

水中運命なんですが、これは要するに水の中で光分解、1つは加水分解ですね、加水分解するかどうかなんですが、中性付近、5ないし7という20行目のところなんですが、ここではほとんど分解しない。ところが、酸性かアルカリによりますと分解してくるということで、環境中では、そういう意味では5から7あたり、8ぐらいまで、水田なんか9ぐらいはいきますけれども、そういうことで余り加水分解は期待できないんじゃないかという印象を受けます。

それから光分解なんですが、これは結論は34行目のところに書いてあるんですけれども、半減期、25.7時間、これは実際の自然界に換算し直しますと、夏のフロリダで5.0日ぐらいの半減期を持っている。ちょっとこれは事務局が書いてある北緯20°～50°というのは、原著に書いてあるんですよね。そんな 20～50 といういい加減な話はないと思って、文章はフロリダと書いてあるんですけれども、どっちが正しいのかなと思いながら、フロリダと書いてあったからフロリダというふうに訂正してみたんですが。

○鈴木座長　その辺のところ日本での登録ですよね。フロリダというのでいいんでしょう

かね。
○石井専門委員　どこかに東京の 35°と書いてありました。というのは、こういう太陽のエネルギーの数値が、アメリカではこういう数値が簡単に手に入るんですよね。計算しやすいんですけれども、日本はそういう数値が出ていないものだから、なかなか計算しにくいという問題があります。申請者の責任とばかりとは言えない。
　水中の光分解を今の CP、NP 両方でやっているんですけれども、これはできるものはちょっと違うので、NP の方では PHOTO-H という、これは代謝物 N というものでわかっているんですけれども、こういうものができてくる。これは標識位置の問題で。6 行目、7 行目に「北緯 35°の 4 月～6 月の」というふうに書いてありますけれども、これが大体 9 日ぐらいの、フロリダよりは少ないですから長くなるということです。
　それから、自然水の中でやっているのもありますが、これも特段目新しいことはなくて、半減期はやはり自然水でやるとちょっと早いんですね。3.7 日ぐらいで分解しています。これも北緯 35°という計算をしてありまして、これはちょっと長くなっていますね。
　それから代謝物、S 体、要するに光学異性体があるんですけれども、その S 体を使っておるものですからけれども、それが活性成分なんですが、環境中でそれがほかへ変わるか、R 体になるかということですが、それは変わらないということを言っております。
　以上、土壌代謝です。
○鈴木座長　ちょっとここで一応切って、武田委員いいですか。
○武田専門委員　結構です。
○鈴木座長　特に、そうすると、ここの土壌、水の代謝に係わるところ、光が係わるところに関しては特段問題になるような点はないと理解してよろしいですね。
○石井専門員　そうですね。特に問題ないと思います。
○木下課長補佐　フロリダのところは北緯 35°で再計算して記載し直すことも可能ですが。
○石井専門委員　レポートがフロリダと書いてあるからそのままで。できれば、日本に合わせたものに、もとのレポートで書いてくれるといいんだけれども。
○武田専門委員　あっちは亜熱帯だしね。
○鈴木座長　実際はその辺の話というのも、太陽光換算で計算するということだから、実際は半減期 25.7 時間と、そこが実験データですよね。
○石井専門委員　ええ。
○鈴木座長　今後のところでもちょっと検討するような形にして、今回は報告書にあるので、それをとりあえずという形にしておきますか。

すみません、作物残留のところを。

○石井専門委員　作物残留も、これはぶどう、はくさい、きゅうり、メロン、すいか、たまねぎで試験をやっておりますけれども、直接かかるぶどうは高い残留性を示しておりまして、14 日後で 1ppm を超えています。そこで代謝物 G を分析しておりまして、G ができてきております。ほかの作物では、すいかとか、たまねぎなんて、すいかも中の実だけを分析しますので、外側にかかっても中にはこれでは入っていないということなんですが、メロンもそうです。きゅうりなんかが意外に低いなと思いながら見ていたんですけれども、はくさいもサンプルの外側の葉っぱにはたくさんついているんですけれども、ちょっとそれをむいてしまうとこんなに低くなってしまうと。ぶどうだけ代謝物 G が、それも比率からいうと 1 割あるかないか、そうでない場合もあるんですけれども、ちょっとそれが出てくるので、代謝物 G は対象化合物に入れるのかなというような感じがします。

○鈴木座長　そこで植物代謝がやってあったじゃがいも、ばれいしょの話が出てきていないのは。

○石井専門委員　日本では登録申請がないんでしょうね。

○武田専門委員　登録のときには当然残留試験の結果は出てきますから。

○石井専門委員　日本では何で登録申請していないのかわからなんですけれども。

○鈴木座長　トマトもないでしょう。

○石井専門委員　ないですね。そのうち登録申請が出てくるかもしれませんけれども。

○木下課長補佐　海外での使用状況の簡単な表が抄録の 1 ページに出ています。それによるとヨーロッパの方でトマトですとか、ばれいしょとか出るようです。

○鈴木座長　フランスでトマト、ポーランドでばれいしょ、ルーマニアでトマト、ばれいしょ、その他海外で使用例があるということで、国内ではそれは登録には関係ないということですかね。

○武田専門委員　日本とは今のところ関係ない。

○鈴木座長　了解しました。

○石井専門委員　土壌残留も大したことなくて、容器内試験、圃場試験、いずれも非常に短いということが出ております。代謝物を含めまして大したことはない。要するに現場では、残りやすいということはないということが言えると思います。以上です。

1 つだけ代謝の試験のことで、レポート全部、大体もとを見ますと、EPA とか、EC のガイドラインに沿ってやりましたと書いてあるんですね。日本のガイドラインと少し合わないところがあるんですよね。EC と EPA のガイドラインを手に入れてもらえますか、ど

うなっているのか。
○木下課長補佐　下の事務所にありますので、後でコピーいたします。
○鈴木座長　ガイドラインの相異から、特に問題になるというようなところは。
○石井専門委員　問題になるというわけではないんですけれども、葉っぱの方が代謝情報が多いんですよね。果実は大体あんまり代謝されない。浸透移行なんてこの剤は言っているのに、浸透移行についてはほとんどわからないので、そういうところがあるもので、本当は葉っぱと実の比較とか、あるいは葉っぱに散布して実に移行するかとか、ADI には余り関係ありませんけれども、特に何を分析するかということを決めるときに、そういう情報は貴重だと思うんです。
○鈴木座長　食物を通じての農薬の毒性を見る上では、やはり見逃すわけにはいかないだろうと思います。後ほど、よほど大きな問題があれば、また指摘していただかなきゃならなんと思うんですけど、とりあえず、今までのデータで見る限りは、そう毒性との関係では大きくこれが問題だというふうにはならないだろうと考えてよろしいですか。
○石井専門委員　はい。
○鈴木座長　それであれば、毒性の方の評価に移りたいと思います。急性毒性からお願いいたします。
○吉田専門委員　そういたしましたらば、急性毒性から御説明いたします。急性毒性は OF1 マウス及び SD ラットを用いて行いました。マウスの急性経口では 2,000mg/kg 体重以上、ラットにつきましては、雄は 5,000mg/kg 体重以上ですが、雌では 2,028mg/kg 体重以上となっております。また、経皮につきましては、雌雄とも 2,000mg/kg 体重以上、吸入の急毒では、雌雄とも 2.1mg/Ｌ以上となっております。また、ウサギを用いて、皮膚及び眼刺激毒性試験を行いましたが、刺激性はなし、モルモットの皮膚感作性試験につきましても感作性はなしとなっております。また、SD ラットを用いた神経急性毒性につきましても、投与 4 時間で粘液便等が出ておりまして、雄については 500mg/kg 体重、雌では 125mg/kg 体重となっております。
○鈴木座長　今、ラットの雌のところ、細かいところですが、雌で 2,028mg/kg 体重以上と言われたけれども、多分、2,028mg/kg 体重。
○吉田専門委員　2,028mg/kg 体重です。以上じゃないです。すみません。5,000 と 2,000 で死亡が出ておりますので。
○鈴木座長　では、続けてお願いします。
○吉田専門委員　亜急性毒性試験について御説明いたします。

ラットでは2回行われておりまして、SDラットを用いまして、1回目は50、 150、500、5,000ppmで、2回目は60、150 、1,000 、5,000ppmで混餌を行っております。まず、1 回目の試験ですが、主に毒性は 5,000 だけに認められておりまして、体重の低下、摂餌量の低下、及び軽度ですが貧血傾向が5,000ppmで雌雄とも認められております。また、臓器重量では肝重量が上がっております。この肝につきましては、形態学的にも肝細胞の空砲化、胆管の過形成などが主に雄で認められております。また、重量では申請者は変化としておりませんが、胸腺及び胸腺重量の低下及び甲状腺重量の増加が認められております。この5,000のみで変化が認められたということから、影響量を5,000ppmの無毒性量を500ppmとしております。

続けて亜急性毒性だけ御説明します。

次に 2 回目に行いましたラットの亜急性毒性試験ですけれども、こちらにつきましては、やはり主な毒性は5,000ppmに集中しております。まず、5,000ppmで体重の増加抑制、摂餌量の減少、やはり軽度な貧血傾向が雄で5,000ppmに認められております。血液生化学ではほとんどないのですが、トータルコレステロールの増加が雌雄ともに認められております。また、グルコースが低下しております。臓器重量は前回と同様に雌雄で肝臓重量が増加しておりまして、また1,000ppmで雄の肝臓重量が相対重量で増加しているのですけれども、これを申請者側は影響ではないというように記載しております。また、甲状腺重量が雄の5,000ppmでやはり増加しておりますが、これについても、影響ではないのではないかと記載しております。病理では肉眼的に肝の暗調化が雌雄で認められ、また、組織学的検査が肝のすり硝子様の細胞質が5,000ppmの雌雄、及び有意ではないものの雄の1,000ppmで認められております。この結果をもとに雌では5,000ppmを影響量、雄では肝臓の所見をもとに1,000ppmを影響量としております。

続いてマウスですが、マウスはC57BLマウスを用いまして、90日の亜急性毒性試験を行っております。濃度は50、200 、1,000 、5,000ppmです。体重及び摂餌量には影響は認められておりません。影響が認められておりますのは、肝臓重量が5,000ppmで増加しております。また、肉眼的に肝の淡色化が5,000ppmの雄で7例、1,000ppmで5例と認められているのですが、これはそのほかの濃度でも200ppmで5例、50ppmで3例、0でも3例という形で認められておりまして、これをどこから影響とするのかはちょっと難しい点だと思います。また、組織学的には、肝細胞の小空胞化が雌雄とも認められておりまして、特に雄では5,000及び1,000ppmでは10分の8例と大多数の動物に認められております。雌では低頻度ですが、やはり5,000ppmで2例、1,000ppmで5例認められてお

りますが、これもやはり対照群でも認められておりますので、非常に解釈が難しいところです。申請者では、この肝臓の変化をもちまして、1,000ppm を影響量としております。

次にイヌですが、ビーグル犬を用いまして 13 週の強制経口投与を行っています。ドーズは 10、100 、500mg/kg です。この実験で影響が認められたのは、血液のトータルコレステロールの増加が雌で認められております。また、臨床症状として舌の赤色化が雌雄で、流涎が最高用量群の 500mg/kg 体重群に認められております。この変化をもちまして、500mg/kg 体重を影響量としております。

あと、90 日の亜急性の神経毒性試験も続けて申し上げますと、投与量としては、150 、1,000 、5,000ppm で行っております。この用量は 2 回目のラットの亜急性毒性試験のドーズと一番低い用量を除いてはほぼ同じです。結果といたしましては、やはり摂餌及び体重の増加抑制が 5,000ppm で雌雄ともに認められております。神経毒性の指標としては、申請者は神経毒性はないと書いてあるのですが、5,000ppm 群で活動回数の増加、立ち上がりの増加が雄で認められておりますし、前肢の握力低下が雌で 8 週時の検査時で認められております。

亜急性毒性についてはざっとなんですが、このような状況です。

〇鈴木座長　どうもありがとうございました。幾つか議論しなければならない点が残っているかと思います。最初の 2 つのラットの亜急性毒性試験、ここのところでは、若干甲状腺の問題、肝臓の問題が指摘されているようでございますが、これについてもう一度説明していただいて、毒性のほかの委員からもコメントを求めたいというふうに思っています。

〇吉田専門委員　申し上げます。まず、10 ページの最初の 90 日間亜急性毒性試験ですが、これにつきまして影響量が変わるというものではないのですが、5,000ppm 群で胸腺重量が相対及び絶対ともに低下しているということですので、これについて、これを影響ではないとする根拠は特に見当たらないのではないかということと、あと、甲状腺重量が雌では相対重量だけですが、雄では絶対及び相対重量ともに増加しております。これからも出てまいりますが、本剤におきまして、甲状腺は標的臓器の 1 つですし、濾胞の肥大ということが出てきますので、組織に異常の記載が出てこなかったとはいえ、これを影響ではないとあえて否定する根拠はないのではと考えまして、このように書きました。

〇鈴木座長　甲状腺のところについて、特に薬剤の影響ではないかという話が出てきているんですが、これはどういうふうにするんですか。影響ではないと考えた根拠を聞くとかそういうふうに持っていくのか、それとも、代謝の実験とか、その他ほかの毒性のことと併せた場合に、やはり、この委員会として明らかに影響であるというふうに断じてしまう

のか、どちらの方向で行けばいいのかしらと思っているんですけど。
〇吉田専門委員　実を申しますと、これから申し上げます慢性毒性がん原性試験も同じ用量で行っていまして、これは確かに1年の実験の後でも濾胞の肥大が認められておりますので、私は、この用量は影響として、この重量増加は影響としてもよいのではないかなと思うのですが。
〇鈴木座長　その点については、あと残りの毒性の委員方はいかがでしょうか。廣瀬先生何か。
〇廣瀬専門委員　それはこの剤による影響と考えていいと思うんですけれども、10ページの記載をながめていると、特に否定しているという書き方でもないんですね。10ページの上から1、2行目に5,000ppm投与群の雌雄で肝臓及び甲状腺比重量の増加ということが入っていますので、これはこのままで特にコメントする必要はないかなと思います。
〇鈴木座長　影響が認められているという表現になると、表現上の問題だと考えていたんですけれど、津田委員いかがですか。
〇津田専門委員　廣瀬委員と同意見です。特に否定もしていない、記載にとどまっているので、有意差も出ていないわけですから記載の程度でいいと思います。
〇鈴木座長　今のような意見で一応は影響として認められているとの記載だから、特にコメントする必要はないんじゃないかという意見が多いようですけど、それでよろしいですかね。それから、それが済んだとすると、胸腺重量についても、同じように影響として記載がしてあるということになるんですけれど、そうすると、それでよろしいですか。その2つ目の亜急性毒性試験のところの肝臓のところでしょうか。
〇吉田専門委員　そういたしますと、抄録で影響ではないと書いてあったものですから、あえてどうなのかなと思ってこちらに書いたのですが。
〇鈴木座長　その点は、もし抄録に書いてあるのであれば。
〇吉田専門委員　資料では、特に投与に関連した影響ではないというように。
〇鈴木座長　そのとおりなんですよね。ですから、この場合、今さっき議論になった甲状腺の問題、胸腺の問題、それらともども組織学的に影響がないからというような話で、薬剤の影響ではないというふうに、この点についてはいかがでしょう。一応、客観的に有意差がついた部分とか、そういったものがピックアップして記載はされているんですけれど、最終的な考察と結論の中で違うよと言ってしまっているよという点なんだけれども、これを認めるか認めないか。認めないんだとしたら、影響であるというふうに書き直すべきだろうということになるんですが、もう一度伺います。廣瀬委員いかがですか。

○廣瀬専門委員　もし、それを影響として申請者がとらえていないのならば、やはり、その理由が何であるかということをはっきりさせた方がいいと思います。吉田委員が言われるように、本剤は甲状腺に対して影響があるということは確実ですので。

○鈴木座長　小澤委員、これは肝臓で薬物代謝酵素誘導も起こるらしいと考えていいですか。そうすると肝臓についても、やはりこの剤が何らかの影響を持つというのは当然と言えば当然なんですか。

○小澤専門委員　そうだろうと思いますけれども、メカニズム的なことは、よく発がん性というか、プロモーション作用などと混同して言われますけれども、肝肥大なんかと薬物代謝酵素誘導とが合理的にまだつながらないんですよね。ですから、ストレートにそうだと言ってしまうのもちょっと何かと思いますけれども、何らの関係はあるかもしれないと思います。

○鈴木座長　機序はわからないにしても、臓器重量はかなり増えていますから、それが影響であることは間違いないだろう、毒性学的には思っていますけれども、そのことを参考にした上で、そうするとどう扱いますかね。これはどうも肝臓にしても、甲状腺にしても、胸腺にしても、薬物の影響ととらえるべきだろうという意見が強いように思うんですが、津田委員は。

○津田専門委員　これの安全試験をやっているのだったら、その記載は要ると思うんですけれども、ここではADIを問題としているわけで、しかも、これは1,000ppmというのはハイドースですね。1,000ppm以上じゃないですか。

○鈴木座長　実際上は先ほども指摘にありましたけれど、NOAELの設定に関しては、多分問題は生じないんですが、ここで起こった現象をどう解釈するかという点でちょっと問題があるかなということになっているんですね。

○津田専門委員　たしかにこのドーズでは、こういう変化はあるんですけれども、1つは、明らかな有意差がないということ、それから、今言ったように、やや低いドーズでは起こっていないということで、ここでこれを時間をかけてディスカッションするまでのことはないというのが私の考えです。

○鈴木座長　それはちょっと違うかもしれない。有意差は、多分、ないというのは低用量のところでないという意味ですね。

○津田専門委員　いや、ここの変化も有意差はないんです。

○鈴木座長　そうかな。ちょっと僕、混乱してきたんですが。

○吉田専門委員　胸腺につきましては、抄録によりますと、正常な範囲内ということがあ

るんですが、これは体重も増加抑制がかかっていますので、直接というよりも、むしろ、そういう影響もあるかもしれないんですが、少なくとも甲状腺につきましては、投与による影響と考えるべきではないかと思うんですけれども。

○鈴木座長　有意差があると思うんですけどね。

○木下課長補佐　抄録の訂正だけの問題でありましたら事務的にそういう指導ができますので、もしこちらの結論として、もうこれは有意差も出ていますし、影響でないという抄録の記述のみについて、これ以上御議論いただくことはないかと思いますが、いかがでしょうか。

○鈴木座長　わかりました。特に、この試験に限っての NOAEL の設定については問題は生じない、抄録の表現に関しての問題であるということ、その点での指摘として前に進んでよろしいかな、いいですね。

　とすると、その次のところが 90 日間の亜急性、マウスのところは、これはやはり肝臓の所見のところのことでどう考えるかという話が提起されているようなのですけど、これについては、毒性の関係の方々で解説と議論をお願いしたいと思います。肝細胞と小さな空胞化が 1,000ppm 以上の群で増加しているようだという話があって、それをもとに、多分 1,000 が薬物の影響であってというふうに結論しているんですけれども、実際はこの影響はそれより低い群でも結構見られるぞと、それから対照群で出ていますよというので、コメントについては、どこで線を引くのかという問題だと僕は解釈したんですが。

○吉田専門委員　よろしいでしょうか、このマウスにつきましては、抄録の 37 ページと 38 ページの部分ついて、私、書かせていただいたのですが、有意差は一見高用量群で増えているようには見えても、低用量群でも認められている変化なので、本当にこれは投与による影響かどうかというところで、もし投与による影響ではないということになったとしても、肝臓重量が 5,000 では上がっておりますので、最高用量群が影響だということはいいかと思うんですが、そうしますと、1,000ppm を影響量とした根拠がマウスについては変わってきてしまうので、ほかの毒性の委員方の御意見を伺えればと思ったわけです。

○鈴木座長　今ので、肝臓の肉眼病理所見、あるいは組織所見のところが対照群にも出てくる変化であるし、他の群にもあまねく出ていて最高用量のところは有意差がつく可能性があるんだけれども、1,000 のところでは消えてしまうようだ。だとすると、申請者が、1,000 以下、200 を NOAEL とした。つまり、1,000 のところに毒作用が見られるとする根拠が消えるんじゃないか。どうしますかね、残るのは……。

○吉田専門委員　雌で 1,000 ではコレステロールが減少しておりますので、雌については

1,000 というのがエフェクトレベルということは、コレステロールを指標とするならば言えるかもしれないのですが。

○鈴木座長　コレステロールの低下を毒性所見としていいんですか、よくわからないんですけど。助け船はないですか。

○廣瀬専門委員　コレステロールの減少は、今までも恐らく肝臓に対する影響、あるいは何らかのコレステロール代謝に障害があるのではないかということで、毒性等には入れていったと思います。

○鈴木座長　そうすると、それはとってもよい。そうすると残るは雄なんですが、表で見ると、36 ページの肝臓の対脳重量比というのが上がるという話にはなっているんですけど。

○廣瀬専門委員　今まで対脳重量比で有意差がついているからとったということはないと思います。ほとんどの場合が対体重比でとっていますので、雄の場合は 5,000 で肝臓の体重比では有意差がつきますけれども、ほかの所見では有意差はないということになるかと思いますけれども。

○鈴木座長　そうすると、特に雄で 1,000ppm で有害作用が認められるとする根拠はこのデータの中には見当たらないと。

○廣瀬専門委員　ないと思いますね。

○鈴木座長　そうすると、ここの NOAEL が少し変わってくるよということになるわけですか。雌は 200 として、雄の方が 1,000 という形になるという、そういう表現でよろしいんですかね。それとも、何かここで 1,000 を毒性量とした根拠を聞かないといけないですか。どうしましょう、どっちもあると思うんですけど。

○吉田専門委員　拝見した資料で見る限り、今、鈴木先生がおっしゃったように私も思うのですが、ただ、申請者の方が 1,000 を影響量だとしているわけですから、一度それを伺ったらいかがでしょうか。

○鈴木座長　戻して、なぜかというのを聞くと。特にこれに反論をする委員の方、それは必要ないんじゃないかと言われる方、どなたかございますか。

　ないようですから、とりあえず、1,000ppm を毒性量とした根拠を一応申請者の方に伺うことにしようと思います。

　それから、イヌの亜急性毒性はこのままでよろしいですね。それから、神経毒性のところなんですが、これは別の委員からコメントが出ておりまして、説明されたとおりなんですが、これはどういうふうに解釈するということになるんですか。事務局、何か細かいことをさらに伺っておりますか。

○木下課長補佐　どこですか。
○鈴木座長　90 日間の亜急性神経毒性のコメントですね。
○木下課長補佐　高木委員よりは、この部分のほかにも、繁殖の方で意見が入っているかと思いますが、併せて考えられるのがよろしいんじゃないでしょうか。
○鈴木座長　脳との関連でということですかね。今のような報告がありましたので、ここは後ほど審議するということで、もし、慢性毒性試験及び亜急性のところでこれ以上意見がなければ慢性の方に移ろうと思います。よろしいですか。
○吉田専門委員　では、1 年間のイヌの慢性毒性試験及びラットの 12 か月の慢性毒性、発がん性試験、あとマウスの 80 週の発がん性試験について御説明いたします。
　まず、1 年間のイヌですが、10、100、1,000mg/kg の強制経口投与を行っております。その結果、最高用量群のみに変化が認められておりまして、ALP の増加が雌雄で幾つかの検査時期に認められております。また、組織学的に胆管の増生が雄で 4 分の 4 例認められております。あとそれから症状といたしまして、流涎及び嘔吐が全例に認められております。これらの指標をもって雄の影響力を雌雄とも 1,000mg/kg としております。
　次に SD ラットを用いまして、1 年間の慢性毒性及び 24 か月の発がん性の併合試験を行っております。濃度は、これは実際は 2 回の試験を行っておりまして、1 回目に 0、60、150 、1,000ppm の混餌を行っておりますが、実を申しますと、この試験では、さらには 8,000ppm という高用量を設けてあったのですが、体重減少があったため、途中で最高用量群は除外しております。さらに追加といたしまして、0 及び 5,000ppm という実験を別仕立てで設けております。
　この結果は、併せて申し上げたいと思います。
　まず、体重増加抑制が 5,000ppm 群で雌雄に認められております。生存率あるいは摂餌量に影響は認められておりません。血液では、やはり最高用量群の 5,000ppm で若干の軽度の貧血が認められております。血液生化学的検査では、AST、ALD、ALP 等の減少が認められておりますが、特に影響というように申請者はしておりません。臓器重量ですが、やはり亜急性毒性と同様に、肝臓の重量増加が 5,000ppm 及び 1,000ppm の 2 ドーズで認められております。また、腎臓重量の増加が 5,000ppm で認められております。及び甲状腺重量の増加が 5,000ppm の雄で、子宮重量の増加が 5,000ppm の雌で認められております。
　病理の項目では、変化が主に肝臓と甲状腺に認められております。肝臓は 5,000ppm の雄で小葉像が明瞭という肉眼所見が認められておりまして、組織学的には、5,000ppm 群で有意差が認められたのは、肝臓の門脈周囲性の泡沫細胞質が雄で、あと小葉中心性の肝

細胞肥大及び空胞化が 5,000 の雌で有意に増加しております。また、核内封入体という変化が 52 週の慢性毒性試験のみですが、雌の 5,000ppm で有意に増加しております。甲状腺ですが、甲状腺は肉眼的にも 5,000ppm 及び 1,000ppm の特に雄で肥大という形で認められておりまして、組織学的には濾胞細胞の肥大、濾胞径の増加、限局性の濾胞の過形成及びコロイドの塩基性といった所見が 5,000ppm あるいは 1,000ppm の雄又は雌で認められております。この影響量なんですが、濾胞細胞の肥大という所見が 150ppm で雌雄それぞれ 2 例ずつに認められていることから、この所見は 60 及び 0ppm には認められなかったことから、この所見を影響として 150ppm 影響量としております。腫瘍性の変化については特に有意な増加は認められていないということになります。

ラットが以上です。マウスですが、マウスにつきましては、70、350、3, 500、7,000ppm の混餌投与が行われております。体重が 3,500 及び 7,000 で雌雄ともに増加抑制が認められております。血液ですが、やはり軽度ですが貧血傾向が認められております。また組織学的には、肝臓の細胞質の好酸性化あるいは好酸性小球といったものが雄あるいは雌で認められております。3,500 あるいは 7,000ppm で認められております。これらの体重及びこれらの組織学的所見をもって 3,500ppm を雌雄ともに影響量としているようです。マウスは、甲状腺には 80 週では影響が見られていないようです。腫瘍の増加はマウスにも認められないという結果になっております。

長期の試験については以上です。

○鈴木座長　最後のところの 80 週齢のマウスの試験では、毒性量は 350ppm の肝重量の増加をポジティブと見て、70ppm を NOAEL というふうにしていると評価書にはなっていますが、それでよろしゅうございますか。

多分、3,500ppm 関係の話は腫瘍性病変の話のところの影響だと思うんですが、全般的な影響としては、肝臓重量の増加をとって 3,500ppm 以上で影響があると。

○廣瀬専門委員　これは、腫瘍性変化は増加していませんけれども、350 以上の雌雄で肝臓の比重量が増加しているということですね。

○鈴木座長　確認できました？　今の廣瀬先生の説明で……。

○吉田専門委員　肝臓の重量が 350ppm 以上の雌雄でそれぞれ上がっているということです。すみません。

○鈴木座長　そうしますと、今の慢性発がん性試験全般に関して少しいろいろに議論する必要があるのではないかというふうに、1 つは、甲状腺の変化についてどう考えますかという点をちょっと毒性の関係の方でまとめて、よろしいですか。

○吉田専門委員　ちょっと不勉強で大変恐縮なんですが、抄録の 81 ページにマウスの臓器重量が出ていると思うんですが、体重補正値というのは、今回、体重の絶対重量値は上がっているのですが、対体重比というのはどの項目も上がっていないんですね。その下の体重補正値というのがあるので、私、ちょっとその意味がよく理解しきれていないのですが。
○津田専門委員　多分パーセントでしょう。体重比、パーセント？　100 に対して 109 だという意味じゃないですか。
○廣瀬専門委員　いやいや、それだったら体重比になるんですが、体重比のところが真っ白けなんですね。何も書いていなくて体重補正値が……。
○鈴木座長　統計も、これは多分、除外検定をやった上で何かやっているんですよね。
○廣瀬専門委員　僕はこれが意味があるんだと思っていたから。
○鈴木座長　今議論しているところはマウスの、つまり、この項目、(3)80 週で発がん試験、マウスのところの肝臓の重量についての関連事項でして、抄録の 81 ページの表ナンバーがついていない。対照群と比べて統計的有意差の見られた項目をというところの部分で肝臓について、絶対重量対体重比、体重補正値というのがあって、しかも、その下に肝臓（A）というのがあるんですけれども、そういう悩ましい表があるので、これをどうとらえるか実は悩んでいるのだという話が指摘されているわけですね。その A のところは、外れ値を除外した場合の臓器検定ですから、多分スミルノフかなんかの棄却検定をやったんだと思うんですけど。
○吉田専門委員　相対重量比、それが増加していることであれば、これは明らかに毒性だと思いますので、そこを伺えれば、これをエフェクトレベルにすることについて何ら依存はありません。
○鈴木座長　これは申請者はどういうふうに評価しているのかというのは、多分、申請者は NOAEL を 350 としていると書いてありますね。ここはどうしてこういうふうに変わってしまったのかな。申請者注というのがありますね。84 ページです。そうしますと、最初のところでは、84 ページの一番下のパラグラフとその次なんです。「以上の結果から」と最初のこの毒性試験を実施したところでは、NOAEL が 350 というふうに言っているんですが、申請者の方は、その下に注をつけていて、肝臓重量の増加に基づいて 350ppm 投与群の雌雄の話で、70ppm にするよと、こういう裁定をしているわけですね。ですから、そうすると、81 ページの表のところで、肝臓の相対重量で 350ppm の増加を有害作用というとったということなんですよね。これはそちらの申請者の側の NOAEL70ppm という

のを採用してよろしいんじゃないかと思うんですけどね。

一応、そうするとそこまではよいんですが、先ほど来ちょっと問題になっているところがあって、甲状腺にこの剤の CP 標識なんですが、それがたまるというようなことからしても、亜急性のところでも重量が増加するというようなこともあって、慢毒でもある程度影響が見られてきていると、こういうことなんですが、イヌとラット、マウス、これらを全部見た場合に、この影響はどういうふうに考えたらよいだろうかというのを 1 つ意見を伺いたいというふうに思っているんですけれども。

もう 1 つは、これも先ほど来代謝の方からも問題になっているんですけれども、貧血というか、血液毒性をどう見るのかということですね。その上で、それらがもし何らかの形で問題になって、NOAEL としてここで設定している部分というのが影響を受けちゃうのか、受けちゃわないのか。影響を受けないとした場合に、さらにこれ以上の何らかの追加の資料を求めるのか求めないのかといったところにもっていきたいと思っているんですが。

○吉田専門委員　よろしいでしょうか。血液毒性に関しましては、確かにラットの亜急性及び慢毒等で軽度な貧血傾向が認められますが、これが果たして血液毒性と言えるようなものかどうか。特に骨髄などには変化が認められていないことから血液毒性と言えるようなものでは、断言できるようなデータは毒性のデータからは拾えないのではないかと私は考えております。

○廣瀬専門委員　先ほど代謝の方でアニリンが出るとかというような話があったんですけれども、この血液毒性に関しましては、一番高用量で軽い貧血がある程度の問題で、それも先ほども吉田先生のおっしゃったように、骨髄や脾臓の反応を余り伴っていないし、髄外造血もないですし、網状赤血球がどうのこうのという話もない。ですから、程度としては非常に軽いものであろうということが言えると思います。

○鈴木座長　特に血液毒性に関してというか、それについては神経質に考えてなくてもよさそうだという結論になりましょうかね。

ちょっと解説していただけますか。肝臓のところの。

○津田専門委員　余り普通やらないことをやってあるので、生データを再確認してみると、この体重補正値というのは、やっぱり、ここの上に 109 と書いてありますね。これは体重比を出しまして、パーセンテージを、そしてコントロールに対する比です。２回比をとっています。ですから、もっと単純にコントロールを出しておいてくれればいいんですけれども、コントロールをなるべくインク代節約のために何も書きたくないから書いて、それをもとにすると、体重比が９％増えている。もともと体重比を出してあるんですよ。具体的

にいいますと、0 群が 1.46、そして 350 が 1.59、これは割り算をやりますと 1.09。
〇鈴木座長　であれば、これはごく普通の考え方をすると、体重比が増加していると考えていいわけですね。
〇津田専門委員　親切にコントロールと比べて出してくれたという。
〇鈴木座長　わかりました。そうすると、やはりこれは申請者が修正したように、マウスの場合は 350ppm を影響量と見ると、70ppm を NOAEL とするというので間違いはないようですね。今、その間に血液毒性のことと、甲状腺の変化についてちょっと議論をしていただいたんですが、血液毒性に関しては高用量で見られる問題だとか、あと関連の見られるべき臓器での影響がなかなか一貫性がないとか、軽度だろうということで、これはアニリン系の代謝物の存在というのは、指摘はされているものの、さほど神経質に考えなくてもよいのではないかという意見でお二人のところはまとまりそうなんですか、いかがでしょうか。
〇津田専門委員　言葉ですけれども、いいですか。
〇鈴木座長　はい、どうぞ。
〇津田専門委員　この 80 週のところの背景データというところがあるでしょう。
〇鈴木座長　15 行目、16 行目ですよね。これは C57BL/APK 、これのところで肝細胞腺がんの発生率に関する背景データというふうに呼んでいたんですが、どこかに引用なりあるのかな。言葉だけで済ませちゃっている。そうは思わないんですが、多分 84 ページあたりでしょうか。肝細胞腺腫の発生頻度及び試験期間における背景対照データ範囲というのが表になっているんですけれども、83 ページにもありますね。
〇津田専門委員　試験期間における持っているデータですね。
〇鈴木座長　そうです。
〇津田専門委員　それはそれで書かないと、背景データなんて世の中に幾らもありますから。
〇鈴木座長　正確に書けと。ということは、ここに試験期間での背景データと書けば、それで済みますか。
〇津田専門委員　だけれども、ラットでは対照群と比べてきちっとやってあるので、これも対照群と比べてという議論をここに書けばもっとすっきりするんですけれども、どうしてこんなややこしく書いたかちょっとわからないんです。対照群と比べてやればいいんです。それで、有意差が出たときには、背景データを持ってくるというのが普通なんですけれども、この言葉がいきなり背景データでやっているのはちょっとおかしいと。

○鈴木座長　83ページの腫瘍性所見のところで、一応、先ほど指摘のあった表だと、対照群から投与群全部挙げてあって、その次のページもやはり同じようにしてあります。そうすると，対照群はいずれも0で、3,500と7,000で最初の表は4と1、あと次の表がやっぱり対照群は0なんですが、雄で肝細胞腺腫瘍は7,000で65分の1、雌で3,500、7,000ともに65分の1と、こういうふうになっているんですね。
○津田専門委員　だからないんです。それでいいと思うんです。
○鈴木座長　特に、要するに背景データと比較する必要は何もないじゃないかと。
○津田専門委員　と思いますね。ただ、恐らく背景がこのネズミで0というのはおかしいと疑われるのが嫌だから予防線を張っただけだと思うんですけれども、ここではそこまでやることはないと思います。
○鈴木座長　結論としては、この腫瘍というのは、この剤によって生じたものではないというところは変わらない。これはどうしましょう、今後の評価のために、こういうもって回ったようなことはする必要がないと、もっと単純明快にいこうという話をして、ここの表現はどうしますか。
○津田専門委員　対照群と比べて有意差なしでいいと思います。0だからやれないと、0というのは統計できない。
○鈴木座長　それは恐らくフィッシャーの直接確率かなんかでやれば大丈夫だとは思うんですけれども。
○津田専門委員　0と4ですから。
○鈴木座長　分母がでかいですよね。
○木下課長補佐　これは確認しました。これは有意差はつきません。
○津田専門委員　そしたらそれでいいんじゃないですか。
○鈴木座長　そうすると、そこにつかないということになると、書く必要もないということにはなるんですがね。3,500、7,000ppmで肝細胞腺がんが認められているが、対照群との間には有意差がなくて、肝腫瘍の発生は本剤に起因するものではないと考えられたぐらいの表現でおさめますか。事務局の方、今の話でまとめていただけますでしょうか。
○木下課長補佐　はい、書き取りましたので、修文いたします。
○鈴木座長　それで残っているのは甲状腺の問題ですが、イヌでは認められていないんでしょう。ここら辺はどういうふうに考えますか。確かにラットでは一見ターゲットのように見えるんですけれども、特にラットの慢毒のところで、NOAELの根拠になるところが甲状腺の変化をもとに設定するわけでしょう。御存知のようにラットの場合、サイキロシ

ンバインディンググロブリンがないものですから、薬物代謝酵素誘導なんかが起こったときに非常に強調して反応が出てくるというようなことと、ラットでもしその系が動いて影響が出るんだとすると、人間には直ちに外挿できないといったような話があるんですよね。今回の問題がそういう形の問題で解決がつくのかどうか、ちょっと僕はわからないんですよ。多分、これはイヌで代謝のデータがないですよね。

○小澤専門委員　ありません。ですから、種差を含めてメーカーに尋ねるのがいいのかどちらがいいかなと思うんですけれども。

○鈴木座長　毒性の方、その辺のところで何かサジェスチョンはないでしょうか。

○廣瀬専門委員　甲状腺がどうして肥大過形成を起こすかという理由は、はっきりしていないと思うんですね。

○鈴木座長　追加の資料はなかったですか、ないんだね。

○廣瀬専門委員　甲状腺の肥大過形成の原因を考察したものがたしかあったと思うんですけれども、実験を追加してどうのこうのという話でなかったと思うんです。ですから、申請者の方は、単に考察しただけで終わってしまっているという状態なんですよ。肝臓が肥大があるから、恐らく UDP-GT が上がっているんじゃないかという考察だけで、実際に測定していないんですね。そういう問題点があります。

○鈴木座長　評価書 16 ページの 14 の試験のところが実際にラットでやった肝臓の薬物代謝酵素誘導の話なんだと思うんですが、ここでは UDP-GT はやっていないですね。そうすると、この考察ではちょっと訳がわからない。最終的に ADI を選定するときにちょっと問題が出る可能性が高いというふうに僕は考えているんですけれども、どうしますかね。

○廣瀬専門委員　代謝の方でも、甲状腺にかなり蓄積というか、代謝物、CP 標識体が残留しているわけですね。ですから、ひょっとしたら肝臓の酵素だけではなくて、甲状腺に対する直接的な影響が何らかあるかもしれないですよね。そう考えると、やはりこういう考察だけではなくて、メカニズムをもっとはっきりさせた方がいいのではないかなと思うんですけれども、今更また新たにこういう実験を課すことが妥当かどうかですね。

○鈴木座長　ちょっと違う観点から疑問が出たというふうには思うんですけれど、先ほど代謝の方から言われたように、種差を考えた場合に、この変化をどうとらえるかというところで考察といったってデータがなくて考察できないものね。解釈を示せというふうに言うしかないような気もするんですけれど、代謝の方、その辺のところで何かいい知恵はありませんか。

○小澤専門委員　イヌのデータは恐らくないと思いますので。

○鈴木座長　イヌで代謝実験やれというのもちょっとつらいよね。

○小澤専門委員　それはちょっと無理じゃないでしょうか。ですから、ラットの甲状腺毒性の機序がラットのみであらわれる根拠を示してくださいとか、そういう言い方ぐらいしかできないんじゃないかなと思うんですけれども、それから、酵素誘導の問題で言えば、この剤は CYP の 2B というグループのシトクロム P450 を誘導するんですけれども、この場合、UDP-GT も同時に上がっているという可能性はかなりあると思うんですね。そういう観点から聞くのがいいのかなと思うんですけれども、ちょっとイヌと代謝の種差を比べてというのはちょっと無理じゃないかと考えます。

○鈴木座長　そうすると、ラットの代謝の特殊性を論ずることができるような話をしろというしかないかな。

○小澤専門委員　そう思います。

○鈴木座長　一応今サジェストされるのは、CYP2B 群の酵素誘導が UDP-GT とも絡んでいるだろうしというところで、もう少し甲状腺ホルモンの代謝に関係したところを考察しろということになるんですかね。

○小澤専門委員　そうですね、それぐらいしかちょっと言いようがないかなと思うんですが。

○鈴木座長　恐らくそれをやっても、結局、最終的にはわからないままのことになってしまってという、表現は悪いんですけれども、どつぼにはまっちゃう可能性がかなり高いと思っているんですけど。ここでその辺が言えないんですが、一番低い NOAEL がどこになりますかね。このラットの慢毒でしょう。2.83 で、この根拠が甲状腺だと。頭痛いな。

○廣瀬専門委員　甲状腺だけではない。150 では有意差がない。

○吉田専門委員　ないんですが、コントロールが 0 なんです。

○鈴木座長　評価書案の 12 ページの表 4 のところでまとまっている所見のうち、下から 3 行目以下、150ppm 以上の雌雄で、「腎比重量の増加、甲状腺びまん性濾胞細胞肥大／過形成（150ppm は有意差なし）」。

○廣瀬専門委員　2 年間の発がん性試験では有意差がつかないわけだから、やはり、ここでは 150 では有意差がないというように。

○吉田専門委員　有意差が出現していないですよね。

○鈴木座長　ちょっと非常に混乱した表ですよね。本当はどういうふうに直せばいいんですか、ここのところは。

○廣瀬専門委員　僕自身は、甲状腺のびまん性濾胞細胞の肥大は 1,000 以上の雄、それか

ら 5,000 の雌ですね、そこに移さないといけないと思うんです。それから、過形成の方が 1,000 以上の雄、というように直した方がいいと思うんです。

○鈴木座長　全部消えて、150ppm が毒性量だとする根拠は、腎比重量の増加……。

○廣瀬専門委員　それからヘモグロビン、ヘマトクリットの低下、この一番下にある 60ppm 以上の雌の赤血球数の減少というのは、これは 52 週の話ですか。

○吉田専門委員　これは 52 週しか恐らく……。12 か月だけです。

○廣瀬専門委員　これも赤血球だけでヘモグロビン、ヘマトクリットが全く動いていないということ、それから 2 年のがん原性の試験では、赤血球数の減少は認められていないということを考えると、この 60ppm 以上と見られた雌の赤血球の減少というのは、削除してもいいんじゃないかなと思うんですね。

○鈴木座長　そうすると残るのが、150ppm 以上雌雄の腎比重量の増加と……。

○廣瀬専門委員　ヘモグロビン、ヘマトクリットの低下、これは有意差があります。

○鈴木座長　だとすると、やはり甲状腺の毒性らしきものがこの NOAEL 設定に寄与している度合いというのはかなり下がってきますよね。

○廣瀬専門委員　はい。

○鈴木座長　そうすると、今言ったような種差とか、メカニズムはこうでないと安全性が担保できないとかというような極端なことを言わなくても、一応その安全性は担保されていると。

○廣瀬専門委員　腫瘍までいっていないから。

○吉田専門委員　メーカー側の背景データで甲状腺の濾胞細胞の肥大というのは、がん原性試験で今までどのぐらい出現していたか、今回コントロールが 0 なんですね。もしコイトロールに 1 でも認められれば、ここは否定的に考えられると思うのですが、この背景データとの比較ということを行っていただくというのも一案だと思うのですが。

○鈴木座長　多分、恐らく 150ppm で甲状腺の変化というのが問題ないというふうになったので、それに寄与する甲状腺の変化というのは減ってきてはいるんだけれども、なお、念のために、甲状腺の腫瘍化に関する背景データを示して、それとの関連でもう一度考察をしろと、併せて先ほどのラットでの特殊な代謝の問題のところについても、さらに UDP-GT の活性亢進があると思われる点について、念のため考察をしておけと、そういう 2 つつないだ格好で聞いてよしにしますかね。それ以上のことはちょっと無理だろうと。

　そうすると、ラットの次の代謝酵素との関係でいろいろ申請者が議論しているところで、肝臓に変化がない場合、甲状腺の変化に対する考察も 150ppm の方で加えろというような

ことも今の話の中で含まれてしまうような気がしますが、今言っているのは12ページの評価書の最後の行のコメントのところについてなんですけれども、よろしいですかね。すみません、ちょっとごたごたしました。

それでは、慢毒・発がんについて、僕が勝手に甲状腺と血液というふうにしてしまったんですが、そのほか議論しておかなきゃいけない点の指摘がありましたら御指摘いただいて。

○廣瀬専門委員　議論じゃなく、書きぶりのところですが、マウスの80週間の発がん性試験のところで、一部は直っているんですけれども、実際は減少なのが、増加ととられるような表現がありますので、ちょっと注意しておきたいんですけれども、例えば、副腎皮質のセロイド色素は減少ですね、これが4行目と上から6行目にありますけれども、これは減少で、それからもう1つ、8行目に雌で髄外造血亢進が認められたというふうになっていますけれども、脾臓の髄外造血亢進の減少、髄外造血の減少と言った方がいいかもしれないです。

○鈴木座長　これは難しいね。髄外造血亢進の減少というのは、髄外造血に減少が起きるのと大分違いますね。

○廣瀬専門委員　コントロールで髄外造血の亢進となっているから非常に困るんですけどね。

○鈴木座長　病理学的な所見として長期間飼った場合に、マウスの場合で髄外造血というのは亢進するのが普通なんですか。対照と比べての表現だと、確かにこういう形になるのかもしれないけれども、本当はどうなんですかね。訳がわからないな、これはどうしようか。

○吉田専門委員　恐らく、発生頻度として有意に減少したということなんですけれども、もともとかなりの例数でラット及びマウスに加齢とともに髄外造血は認められます。

○廣瀬専門委員　あるんだけれども、それが「亢進」という表現になるのか。

○吉田専門委員　実はその上の行の「発生頻度の低下」と加えたのは、恐らく私だと思うのですが、やはり、それで「発生頻度」という言葉を入れてしまったのですが。

○鈴木座長　なるほど。もうちょっと単純化することをとりあえず考えるしかないので、対照群で髄外造血が亢進しているという表現が許されるのかという話があって……。

○廣瀬専門委員　また、ほかのところでも副腎皮質の過形成が投与した群で減っているとか、たしかそんなのもあったと思うんです。また言い出すときりがないので。

○鈴木座長　申請者に問い合わせをしないと絶対わからない話なのか、ここのところで表現をいじるだけで済むのか。

○廣瀬専門委員　その方がいいんじゃないですか。混乱が生じるということで、意味が通じないということでもありませんから。
○鈴木座長　これは事務局預かりにしていただいて、事務局に知恵を出してもらう。
○木下課長補佐　ほかのところで、低下であって毒性的所見ではないので書かないという選択肢もありましたよね。この分野ではいかがなものなんですか。よってこれは括弧がかけてあるんですけど、その観点で議論いただいて、必要ないのであれば消しますし、必要であれば、わかるような表現に変えます。
○鈴木座長　これは毒性評価上この話が……。
○廣瀬専門委員　意味がないですから、「減少」というのは書かないでもいいんじゃないかと思うんですけどね。「セロイド沈着の減少」だとか、「リンパ節の血液の充満した洞」というのは、これはどういう意味があるかがわからないんですけれども、これも特にここに書いておく必要はないと思いますけど。
○鈴木座長　「腸間膜リンパ節の血液の充満した洞」というのは、どこかでリンパ流路で出血があったことを意味すると。
○津田専門委員　こういうわかりにくいのを書いてくる自体が問題でして、まともにこれを読んだら全然わからない。ですから、こういうのは、ちゃんと書き直させるということをしないと、幾らでも出てくると、これからもっと時間がつぶすことになると思うんです。コメントに、病理のところだったら、例えば、毒性病理学専門家のタイトルを持った人がきちんと見ることが望ましいぐらい付けて返してやった方がいいと思います。ここで時間ばかりつぶしますと、僕は軽く読み直したんですけれども、よく見れば全然日本語になっていない。ここのところは誰が読んだってわからない。「腸間膜リンパ節血液の充満した洞が」と、それで終わって、次の違うことが雌で MCHC の減少といって、その次に違うことを言っているんですね。日本語としてつながっていないですよ。これは単にめんどうくさいからぱぱっとつないだんですよ。こういうのが出てくると、これで通して直してもらえると思うと、ここで時間ばかりつぶすので、返して、これが一番後になるぐらいにやった方がいいと思います。
○鈴木座長　そうですね。前のときにも類似の用語の問題についてきついコメントを出したことがありましたよね。ですから、これについても、それなりの対応はして……。
○津田専門委員　こういうのを添削するのに貴重な時間を使うことはないと思います。
○鈴木座長　確かにそうですね。
○林専門委員　私も津田先生の御意見に全く賛成で、こういう単なる文章の推敲というの

は、ここでやるのは時間的にももったいないと思います。もっと評価のところに時間を費やすべきだというふうに思います。
○鈴木座長　それは恐らく、皆さん評価に時間を費やすべきであって、こうした瑣末な表現の上の問題ところで混乱を来すのは本意ではないと、だから、これは一応差し返してそれできちんと。事務局の方で処理して下さい。
○木下課長補佐　表現ぶりについては、わかりやすい表現に変えるようにいたしますが、少しだけ検討をお願いします。例えば、皮質セロイド沈着 65 匹中、対象群では 65 匹出るんですね。それが投与群で 50 だとか 40 に減るという、このような現象についてどう考えるかだけちょっとここで考えていただけないでしょうか。
○鈴木座長　これは副腎皮質セロイド沈着というのは、加齢性の変化の 1 つではないのですか。そうすると、対照群に固まってある程度の頻度が出るんだけれども、投与群の方でかえって減ってしまうというようなことについては比較的よく起こり得る現象ですか。
○廣瀬専門委員　わからないですけれども、肥大だとか過形成があれば、そういうところの色素は恐らく減ってくると思うんです。
○鈴木座長　多分、薬物を投与すること等によって何らかのストレスが生じたり、かえって、栄養性の問題として、コントロールが過栄養の状況になっていたときに、投与群でちょうど適正な影響になってきたとかということになると、加齢性の影響が投与群で減少して見えることというのは比較的あるかもしれないなと思ってはいるんですけれども、そういう場合、これを病理所見上どう扱うのかといったようなことについて一般論はあるんですかね。ないんだとすると、特殊な問題として、その都度申請者なり何なりがコメントをつけなきゃいけないことになりますね。
　どちらとも今のところ言いがたい、試験ごとにそれなりに考えなきゃいけない問題のようだという印象なんですが、沈黙だということはですね・・・。
○廣瀬専門委員　申請者にこのような有意差がついている理由について、何らかのコメントを。
○鈴木座長　そうすると、事務局からのお尋ねで、ここの委員会ではどう考えるのというのについては、一般的にはベーシック化されたものはないので、この際その問題についてはメーカーに尋ねようという意見になると思いますが、それでよろしゅうございますか。
　そうしますと、ここでは所見の表現上の問題と、特に副腎皮質のセロイド沈着が対照群では多く、投与群で低いことについてどう解釈するのかについてコメントしなさいという形のコメントになります。

もうほかにはないでしょうか。大分時間が延びているんですか。なければ、それでは生殖発生毒性の方に移りたいと思います。

○長尾専門委員　生殖発生毒性試験の中から、まず2世代繁殖試験について説明をいたしますが、この試験はSDラットに検体60、1,000、5,000ppmの濃度で親世代からF2世代の離乳まで投与を、混餌なんですが、継続して親世代と次世代の繁殖性の及ぼす影響を検討しております。

その結果、5,000ppm、最高用量ですが、親世代、F1世代において体重増加抑制と肝臓・脾臓重量の増加、それから親世代において腎臓重量の増加、それから1,000ppm以上の群の親世代において摂餌量の減少と食事効率低下が見られております。次の世代の子供では、5,000ppmのF1世代において体重増加抑制と各種の発達指標の完成時期の遅延、それから膣の開口遅延、それから1,000ppm以上の群のF2世代ですけれども、哺育期間中の体重増加抑制が見られております。それから1,000ppm以上で、これはF1の雌、F2の雌ともにですが、脳の実重量の減少が見られています。

このことから本試験における無毒性量というのは、親世代、子供、ともに60ppmであるというふうに結論をしておりますが、繁殖に対する影響というのは認められておりません。これが概要です。

ここで幾つか問題があって、最初、脳の実重量の有意な減少を、どうとるかということなんですが、これは先ほど問題になった90日ラットの亜急性神経毒性試験ですが、ここでの問題とも関係してくるんですが、この雌で見られた脳の実重量の有意な減少を毒性と見るかどうかという問題が1つ。これが一番大きな問題だと思うんですが、それから、もう1つは背景データの扱いですね。これが眼瞼開裂、角膜反射とか瞳孔反射、そういう指標について背景データの範囲内であると、そういう遅延に対応しているんですが、この背景データの扱いに少しまずい点があるのではないか。もう少し具体的にいいますと、ここで用いている背景データの値というのは、いずれも個体値だと。個体値というのは、最も小さい値を示した個体と最も大きな値を示した個体、それを最大値と最小値というふうに背景データとして提示しておりますが、そのような示し方をしますと、多くの場合、実験値はその中におさまってしまうというようなことで、背景データの提示の仕方がまずいのではないかということです。

それから、この概要には書かれておりませんが、1例だけ難産が見られているんですけれども、この難産が投与に起因した変化かどうかということについては、考察がされておりませんので、これについては考察が必要ではないか。

それから3つ目に、これは対照群の値が余りにもF1とF2で違うということで、この対照群の値の正確性に疑問が出てくる。やはり有意差ということが、一応ですが、評価の基準にはなりますので、この対照群の値の大きな差を確認しておかないと、このデータというものが本当に正確かどうかということが心配になってきますので、その辺、そこに表がついていますけれども、これについてちょっと説明いたしますが、これは新生児の哺育期間中の体重を示しているんですが、生後21日、F1の雄とF2の雄を見ていただきたいんですが、F1の雄は32.7g、F2の雄は41gということで、10g弱の差がここである。ただ、生後12日には実際にどうだったのかというと、両者には、それほど大きな差はなかったということで、この生後12から21日の間に何かあったのではないかというような疑いも当然出てきますから、対照群の値ですね、これが本当に正確かどうか、まずそこを押さえないと評価ができない。実験値を出されても、それについて評価ができないということで、③については確認をしていただきたいというのが繁殖試験についてです。

○鈴木座長　脳の重量のところで、亜急性の神経毒性との関連もあるようですから、一旦ここで切って、奇形の方は別扱いという形でちょっと議論をしておいた方がよいかと思います。よろしいですか。

○長尾専門委員　はい。

○鈴木座長　F2、F1の親とF2のこの雌で1,000、5,000の脳重量の減少について、毒性ではないと申請者がしている点についてクレームがついております。この毒性だというか、あるいは単にそういう現象が見られたという形でとどめても構わないのですが、あえて、毒性でないとする根拠というのは何かあるんですかね。それは長尾先生、どういうふうに思っていますか。

○長尾専門委員　私の方からコメントは出してはいないんですけれども、私はこれを毒性とはみなしてはいないんです。まず、神経毒性との関係から言いますと、神経毒性は雄で、これを神経毒性と言うかどうかもまた問題なんですが、活動回数と立ち上がり回数の有意な増加が認められているということで、雄で変化がある。だけれども、脳重量では雄では変化がないということで余り関連性はないということ。それから、抄録の103 ページに相対重量は増加しており、検体投与と関係がないということで、恐らくそれについて的確に考察されていたような記憶がありました。これは毒性とはみなしてはおりません。

○鈴木座長　僕もどちらかというと、今の委員の意見にこの点については賛成でして、十分に検討していないから問題かもしれませんが、発達神経毒性的な所見というのが、哺育期間中あるいは離乳後といったようなところで、特に記載されているわけでもないことか

らすると、まず、脳の重量に影響が出て、その上で行動上の問題とかというような話には至っていないのだろう。ただ、一説によると、脳重量、あるいは重量で差が出るという方がずっと鋭敏だというような話もありますから、一概にそうは言えないんでしょうけれど、機能的な問題を指標にすると、今、長尾委員が言われたように、影響だと見ない方がごく一般的な解釈だというふうには思っています。それはそれでよろしいですか。

○長尾専門委員　はい。

○鈴木座長　欠席の委員からも特に問題は感じなかったと、聞いておりますので、それはそれでいいと思うんですが、90 日間の亜急性神経毒性の方の話を、これをどう見るか、雄で活動回数及び立ち上がり回数の増加が約 300 ぐらいというか、3 倍ぐらいに増えているということだったんですが、それも 5,000ppm だけ、吉田先生、何かその辺コメントしてもらえませんか。

○吉田専門委員　私、余り行動毒性は専門外なので、むしろ、このあたりは長尾先生に立ち上がり反射とかについて、コメントをいただければと思うのですが。

○長尾専門委員　非常に難しい問題ですが、もしこれを毒性とするということであれば、どうして雌では、活動回数それから立ち上がり回数に影響が出ていないのかと、そういう性差の問題ですね。それをうまく考察できるかということが出てきますので、余り性差がないのであれば、これは偶発的な変化ではないかというふうにしか現時点ではコメントできませんが。

○鈴木座長　この 90 日間亜急性神経毒性で、雌は性周期をそろえて実験していましたかね。それがしていないと、もしかすると雌で影響がつかめないよということになるのかもしれないんですけれども、一般的には、性差の問題等々についてうまく説明がつかなくて、雄だけでというようなことである場合には、必ずしも神経毒性の対照にならないと僕も思いますけれども、この試験でも 5,000ppm で雄だけで脳の絶対重量が低下しているというデータはあるんですよね。これは 25 ページの表に載っているんですけど、ただ、この場合、体重が相当に低下していますから、恐らく、この比率からすると相対重量では差がないという形になると思います。雌においても同様の体重の変化が認められてはいるんですが、脳には変化がない。ただ、握力の低下が 8 週齢であって、活動回数については余り差がなかった。特に、細かい試験の生殖器をそろえたどうのという話はなくて、試験開始が 7 週齢ですから、それ以降のところで見ると、明らかに性周期は回帰しているところなので、この書き方からすると、例数から見て性周期はそろえていないよね。

○長尾専門委員　そうですね。

○鈴木座長　そうすると、本当のことはわからないぞと。結論が出せない以上聞くしかない？　脳重量の変化と亜急性神経毒性で見られた行動上の変化というものについて、やはり毒性なのか否かもう一度再考察せよという形でコメントを出すしかないような気がしますね。それでよろしいですか。
○長尾専門委員　そうですね。ただ、申請者の方は自発運動量に変化がないことから、この活動回数と立ち上がり回数の有意な増加は検体の影響ではないというふうにしているんですよね。
○鈴木座長　単なるばらつきである、実験上のばらつきであると。これは決着がつかないな。ばらつきであるなら、ばらつきであるで、何らかの文献考察なりデータの蓄積なり、そういったようなところで答えてもらうよりしょうがないんじゃないでしょうかね。そうすると、これは脳重量、それから行動について影響か否かもう一度再考察しろという話にします。その次の個体値の扱い方の問題です。
○長尾専門委員　これは個体値に限らず私が言いたかったのは、この背景データの出し方ですが、背景データというのは年度ごととか、月ごとの背景データというのが非常に重要になってくる。季節での変動をどのように見るかとかそういうことが大切になってきますので、抄録にあるような、ただ１つの表で最小・最大値だけを示されても、何をもって我々としては背景データとすればいいのかちょっとよくわからないから、背景データの出し方といいますか、どのようなものを背景データとしているのか、それを示していただきたいなと。ですから、個体値とか群平均とかという、そういうこと以前の問題だというふうに私は思っております。ただ、背景データの範囲内にあるからということだけで、我々としては、その表現をうのみにせざるを得ないけれども、その背景データの出し方が適切であれば、それはいいんですが、そうでなければ、すべての評価において問題だから。
○鈴木座長　その意味で、もう一度適切かどうかを判断する上で、背景対照値について、今、データが出てくるわけね。その上でちょっと議論をした方がいいのかもしれない。いずれにしても、様々なパラメーターについて、背景の蓄積データがあると思うので、そのパラメーターの特性に従って、ある程度見ていかないと具合が悪いという事実はあると思います。今回のこの発達指標について話というのは、何回か実験を繰り返したときに、平均値としてどのくらいのところにおさまっているという経験があるのか、あるいは個体として、どのぐらいの範囲にあるのか。
　それから、さらに細かいことを言い出せばきりがないのですが、いったいエフェクトといったようなものはどんなふうにあるといったようなことを含めて見た上で、大筋正常と

考えられる範囲にあるよという考察になればいいのですけれど、ここの話では、示されたものが単に個体として最低、最高の範囲を示しているだけなので、ちょっとずさんではないかという指摘だと思います。そうだとすると、やはり、それなりの対応ができるデータを示してくれというふうになると思います。

それから、2 番目の分娩困難、難産の話というのは、これはちょっときついかなと思っておりまして、というのは、1 例だけの話のことなので、実際上いろんなやり方はあるんですが、フィッシャーの直接確率検定法みたいなものでやったとしても、恐らく、この差は出てこない話になりますし、普段どの程度の確率事象で、低頻度事象として起こっていることが、例えば 25 例の母親の場合に、1 回起こるというのはどのくらいあるかというような話を統計的に検証すればいいんだというふうには思っています。直観的にはそう問題はないと思うので、もし、データを要求したとしても、クリアするのはそんなに難しくはない。これはどちらで出してもよいだろう。

それから、3 番目の発育の問題なんですが、実際上は F1、F2 で哺育成績がかなり食い違うというようなデータは繁殖試験の中では結構よく出てくる事例です。それについて、ここでは対照との比較をしているだけで、何でこの試験で F1、F2 のところの発育がそれだけ違ったのかということについて触れていないという点に不満がある、そういうことですよね。

○長尾専門委員　実際の値に大きな差があるということも不満ですが。

○鈴木座長　値に差があるのは、僕は、これはよく起こるという現象だと認識しているんですけどね。

○長尾専門委員　ただ、例えば生後 12 日で差がなかったと。21 日で大きく 10 g の差が出たと、その間で死亡率とか、そういう生存性に差があるのであれば……。

○鈴木座長　105 ページあたりのデータとして、離乳率、パーセントというのがあります。F1 と F2 と比べて、ここのデータが低いでしょう。つまり、あなたが指摘するように、12 日以降、それは何で言えるかというと、4 日目の生存率は 90%を超えているんですよ。その離乳率で見ると 70%ぐらいになっちゃう。何かこの間にあったというのは間違いないですね。だから、それの反映として F1 のところでは体重が離乳時点でこのくらいまでしかいかなかった。F2 の方は、それに対して離乳率が 90 から 98.9 ぐらいまでの話になっているので、比較的良好な発育が見られた。

○長尾専門委員　離乳率の算出方法が 4 日目の生存児数分の離乳児数ですね。ですから、今、委員がおっしゃったように、4 日から 21 日の間に F1 ではかなり死ぬと。にもかかわ

らず F2 ではほとんど死なないと、そういう現象は確かに F1 と F2 でその値が違ってくるという現象は多々あるんですけれども、これだけ大きく違うと。
○鈴木座長　いやいや、それも実際上はあって、例えば、F1 のところで何かの薬物投与による影響とか、そういう特異的な影響が群によって起きたんだとすると、この値は群間でもっと大きくばらつきます。だけど、いずれの群、つまり 0、60、1,000 のこのデータを見ると、ほぼ似たような数値になっていますね。ということは、何か共通する作因が飼育上で関わっていた。それが何かはわかりません。だから、一応その意味で、本当はここが 100 に近いデータであった方が評価しやすいのは当然なんですけれども、繁殖試験をやっていますと間々こういうことが起こるので、対照群と投与群との間でこういう指標に差がなければ、発育関連のところは同時並行の対照群と比較して物を言うしかないという解釈でよいのではないかな。
○長尾専門委員　はい。
○鈴木座長　そうすると、3 番目の話は、今の解釈で一応言えて、その意味で結論として、繁殖には影響がなかったという形で解決はつきそうですね。そうすると今の脳の話……。
○林専門委員　今の背景データというのは、その分布なりがはっきりしていないと評価には使えないと思います。単に最小値と最大値だけでは、背景データとしての意味は余りないと思うんです。そういう意味では、背景データで考察するのであれば、もう少しきちんとした分布を出してもらわないと考察のしようがないと思います。
○鈴木座長　今のデータを見ますと、確かに 188 腹と書いてはあるんだけれども、使われているデータが 30 日から 44 日というような話になってきて、腹ごとの平均で見た場合に、そんなにばらつくはずはないよねというのは合理的な疑問だと思うので、そうすると、最小と最大を個人の個体のベースでとったかもしれない。そういう話だと、林委員の言われるように、分布もはっきりしていないし、そんなに簡単に結論は出せないんじゃないかと、その意味で、より精密な議論をしろという話にせざるを得ないと思います。一応データを確認した上での話ということになりますから、この点は次の分娩のところの障害の問題、やはり、これも低頻度ではあるけれど起こる現象なので、類似の扱いで、より精密に考察をしてくれという話でよいかと思います。いいですね。
○木下課長補佐　確認します。背景データについては、標準偏差等の分布のわかる詳細なデータをとるということですね。難産の方はどういうデータをとるんでしょうか。
○鈴木座長　これは、対照群で分娩遅延が例えば 100 分の 3 とか、あるいは 1,000 分の 10 とかというような比率で起こったとします、対照群のデータがね。そのときに、ここの

ところはたしか1群が28匹なので、同じ比率で起こるとすれば、28分の1というのは、どのくらいの確率で起こることなんだということを計算しろということだけですよ。
○木下課長補佐　こちらも背景データをもとにということでよろしいですね。
○鈴木座長　そういうことです。そうしますと、一応、繁殖毒性の話のところの1つが終わりました。次の発生毒性試験、いわゆる催奇形性試験について、それでは引き続きお願いします。
○長尾専門委員　ラットにおける催奇形性試験について説明します。
　これもやはりSDラットを使っておりまして、妊娠の6日～15日に25、 150、1,000mg/kgを強制的に経口投与として、母動物への影響と胎児の発生に及ぼす影響について検討しております。その結果、1,000mg/kg群の母動物では体重増加抑制と摂餌量の減少が見られておりますが、妊娠維持には影響は見られておりません。1,000mg/kg群の胎児では体重の低値が見られましたが、胚・胎児致死及び胎児奇形の有意な増加はありませんでした。これらから、無毒性量は母動物及び胎児のいずれに対しても 150mg/kg体重/日と判断されております。
○鈴木座長　引き続いてウサギの話をしてしまって、その後で意見のところを。
○長尾専門委員　ウサギの催奇形性試験ですけれども、ニュージーランド白色ウサギの妊娠6日から28日に検体を10、30、100mg/kgを強制的に経口投与して母動物への影響と胎児の発生の及ぼす影響について検討しております。その結果、100mg/kg群の母動物では体重増加抑制と摂餌量の減少、30mg/kg 以上の群で肝重量の増加が見られておりますが、妊娠維持には影響は見られておりません。胎児では、いずれの投与群においても、発育、それから胚・胎児の生存性には影響もなく、それから胎児奇形の有意な増加もなかったことから、本検体には催奇形性を含む発生毒性はないというふうに考えられております。
　以上から無毒性量は母動物に対しては10mg/kg体重/日、胎児に対しては 100mg/kg体重/日と判断されております。
○鈴木座長　それで御意見が出ておりますが。
○長尾専門委員　まずラットの方ですが、この胎盤重量の減少も、検体投与の影響ではないと判断しているんですが、先ほどの背景データの問題とも関係あるんですが、胎盤重量に関しては、資料の16ページと21ページにそれぞれ胎盤重量の背景値が示されておりますが、やはり大きな差があると。したがって、胎盤に関する背景データの詳細を確認してから、胎盤に対する影響があったかなかったかを判断すべきではないかというふうに考えております。

○鈴木座長　これはもしかして、代謝の委員方がある意味で薬物代謝酵素誘導がある場合の共通的な現象として、胎盤重量に影響が出る、出ないというようなことについて、何か御存知の点があれば。ない？

○平塚専門委員　すみません、ちょっとわかりません。

○鈴木座長　　実際は胎盤の重量というのは、性差があるというのは極めて有名なことでして、論文も出ていると思います。雄の胎児の方が雌の胎児よりは胎盤重量が大きくなる。胎盤での薬物代謝酵素誘導というのも現実にありまして、誘導が起こると、胎盤重量は大きくなります。そのことからすると、今回見られているのが胎盤重量の減少ということなんですよね。

○長尾専門委員　そうです。

○鈴木座長　それをどう見るかという話なんですが、特に出生した胎児の体重に大きい影響がありました？　胎児体重がどうだったんだろうね。

○長尾専門委員　1,000mg/kg で体重の低値が見られてはいますが。

○鈴木座長　胎盤重量の変動と必ずしもパラレルにはなっていないんですね。

○長尾専門委員　そうですね。

○鈴木座長　雄雌ともにという話になっていますから、僕が見るところ、実験の単純な変動だろうというふうに思っていますけれども、どのみち、いろいろなコメントも付いておりますし、薬物代謝との関係もありますからちょっと神経質に考えて、これだと背景データは聞くことになるんですかね。

○長尾専門委員　そうですね。

○鈴木座長　先ほどの繁殖試験のときの背景データの聞き方の問題と併せて、胎盤重量の変化というのも加えていただけますか、それでよいですか。

○長尾専門委員　はい。

○鈴木座長　もしそれで済めば、ラットの方の話はよしとして、ウサギの方の奇形の発生率のところなんですけれど。

○長尾専門委員　これもそれほど大きな問題ではないとは思うんですが、対照群の胎児に奇形が幾つか見られているということで、その頻度が背景データの範囲内であるということなんですけれども、見られた奇形が中軸骨格系の異常、それから心血管系の異常を中心としているということで、自然発生奇形だとは思いますけれども、何かほかの要因があった可能性も否定できないということで、これもやはり同じように奇形に関する詳細な背景データを見せていただきたいと。

○鈴木座長　実際は対照群の変化の方が大きくて、投薬群の方では、統計的には影響が出ない形になっていますね。
○長尾専門委員　そうです。
○鈴木座長　その場合に神経質に考えて、投薬群のところでの変化が影響ではないのかという疑問を持った場合に、それをクリアするのは難しいというので、今のような話になったのだと思いますが、幾つか問題があって、ここの問題については、あえて背景データをというのは、ちょっと言いにくいところが実際にはあります。例えば、対照群よりもある程度発生頻度が高くて、それを自然発生奇形だよというふうに表現している場合などについては、わりと背景データの提示を求めるのは論理的にはしやすいんですけれども、対照群以下であるというときにちょっとしにくいんですね。これはいろんな考え方があるかと思うんですけれども、一応、催奇形性の試験をやるときに、遺伝的な問題で自然発生の奇形が生ずる場合が確かにあるというのはよく知られていることでして、その場合の背景値を 1,000 とか 10,000 とかというような形でとりますと、発生頻度が非常に低くなってしまうんですね。それに対して、実験群のところというのはパーセントオーダーで出てくるような形になりますから、逆に自然発生頻度が大きく超えてしまうというようなことになって、そうすると、自然発生頻度というのが、背景値というのがうまく利用できないというようなことになっていることが多いんですけれど、ファウンダーズ・エフェクト、すなわち創始動物効果とか、そういったようなことも含めて遺伝的なものと、それから誘発のものというのを分けるような統計式も出てきておりまして、それらを使った評価というのも過去においてはなされてきたと思います。ですから、その点で考えた場合に、ここに出てきているウサギ、ウサギというのは比較的こうした自然発生奇形で、しかも大きい奇形が多い動物なんですけれども、その点からすると、投与群でこの頻度を超えるものがなかったというようなこと、薬物特異性もないし、時期特異性といったものもないので、問題にする必要はないのではないかと思うんですが、今のような意見を言った場合に、この件に関してその背景データをさらに求めますか。
○長尾専門委員　私、個人としては……。
○鈴木座長　この点についてはよしにします？
○長尾専門委員　そうですね。というのは、やはりどういう動物を使って、どういう背景でやったかと、そこが確認されればいいというような気持ちでコメントを求めておりましたので、今、委員がおっしゃったように、これが処理群の方で高くなってということであれば、また問題というか、背景データの提示もしやすいかと思うんですが。

○鈴木座長　まだこれから先いろいろな機会がきっと出てくると思うので、そのほかのエンドポイントで背景のデータについての話をしていますから、ここはよしとしてもよいかということでよろしゅうございますね。
○長尾専門委員　はい。
○鈴木座長　そうしますと、遺伝毒性試験のところです。どうもお待たせいたしました。
○林専門委員　遺伝毒性試験です。フェンアミドンの遺伝毒性に関しましては、細菌を用いた DNA の修復試験と復帰突然変異試験、分離ラット肝、初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、それからマウスリンフォーマ TK 試験、ヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験、Wistar ラット肝細胞を用いた in vivo／in vitro 不定期 DNA 合成試験、それから CD1 マウスを用いた小核試験が実施されております。かなり広範囲な試験が実施されております。その中でマウス TK 試験で S9mix の存在下において、突然変異頻度の上昇が認められておりまして、特に染色体異常誘発性の指標となります小さなコロニーの発現頻度の増加が顕著であったということです。さらにヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験では、S9mix の存在下及び非存在下ともに染色体異常を有する細胞の増加を示しており、in vitro で染色体異常誘発性を示すということが明らかになりました。その他の試験は、先ほど言いましたようにいろんな試験が行われているんですけれども、すべて陰性の結果だったということです。

それでフェンアミドンは、培養細胞に対して染色体異常の誘発を示しますが、ガイドラインで求めている限界用量 2,000mg/kg を 2 回投与した小核試験の結果が陰性であったということ、またラット肝細胞の用いた in vivo /in vitro 不定期 DNA 合成試験においても陰性であったということから、生体においては、特に問題となるような遺伝毒性の発現はないものと考えられます。

それから、先ほど植物の代謝のところで話題が出ておりました代謝物の G を用いまして、細菌を用いた復帰突然変異とマウスを用いた小核試験が実施されておりまして、その結果は、いずれも陰性であります。ということで、代謝物 G、植物体で特に認められる代謝物 G には、遺伝毒性はないものというふうに考えることができると思います。

修文をまえもって事務局の方に渡しておりませんでしたけれども、後でお渡しいたします。以上です。
○鈴木座長　どうもありがとうございました。毒性の方のがん原性その他が認められていないので、変異原性が一部陽性なものがあったということなんですが、これ自体は問題ない？

○林専門委員　in vitro で陽性になったものは、その指標は遺伝子突然変異ではなくて、染色体異常の誘発性ということです。それと同じ指標を in vivo で試験したのがこの小核試験でありまして、十分高用量まで検討されていて陰性ということです。もちろんこの試験のターゲットは骨髄細胞だけですけれども、これまで大体それで代表してきておりますので、同じ指標で見て陰性であったということから、生体では大丈夫だろうというふうに考えることができます。
○鈴木座長　どうもありがとうございました。毒性の関係の方、特にコメントはないですよね。
　残りがその他の毒性試験ということで、薬物代謝酵素誘導から細胞周期に関する試験の話があるのですが、どなたにこれは解説をお願いしましょうか。代謝の関係の方でここのところを、vivo の薬物代謝酵素誘導についての話をしていただけますか、それから、細胞周期の PCNA の話のところは毒性の方かなとも思うんですけれども、それで、この話は先ほど多少議論をしておりまして、これでは話が多分つかないんじゃないのという話になっていたんだと思うんですけれども、念のためにもう一度確認をしてみたいと思うんですが。
○小澤専門委員　前半部分の肝薬物代謝酵素の誘導能ということですけれども、これは SD ラットを用いて、検体を 0.5%の CMC の水溶液に懸濁させて、0 と 30、100、300、1,000 mg/kg 体重/日で 14 日間投与しております。それで、最終屠殺群では、1,000ppm 投与群の雄でビリルビン、総蛋白、総コレステロールの増加、肝比重量の増加、それから小葉中心性肝細胞肥大、300ppm 以上の投与群で ALP の減少、100ppm 以上の投与群の雄で肝肥大、雌で甲状腺濾胞上皮細胞過形成があった。それと関連して肝薬物代謝酵素の誘導を調べているんですけれども、先ほど来出たように、甲状腺毒性はそれほど問題にはならないということになりましたので、余り強調しなくてもよいのかもしれませんけれども、UDP-GT の酵素活性については調べられておらず、シトクロム P450 だけ調べられております。
　その結果、投与により、分子種の名前でいうと、CYP2B というグループのシトクロム P450 の分子種が誘導されておりまして、こういう場合に UDP-GT が誘導されるということが起こるケースが多いので、もし甲状腺毒性が問題になるのでしたら、そのあたりを聞いた方がいいかと思いますけれども、それほどじゃなければ、UDP-GT のことは余り強調はしなくてもいいかもしれません。それで、この CYP 分子種の誘導というのは、蛋白量そのものもウエスタンブロットで検出していますし、特異的基質を用いて活性の変動も調べられておりまして、ともに CYP2B の誘導と推察するに合理的な結果が出ているという

ことでございます。あとは、細胞増殖性のことでの PCNA 関係は廣瀬先生の方ですか、お願いします。

〇鈴木座長　どうぞ。

〇吉田専門委員　そういたしましたらば、まず PCNA なんですが、これにつきましては、肝臓についてホルマリン材料から PCNA の陽性率を調べたところ、中間層殺群で上がっていて、最終層殺群ではまた戻っていたということなのです。雄で 1,000mg/kg 体重/日、雌で 300mg/kg 体重/日ということなのですが、これについては、この実験自体が若干問題があるかと思うのですが、よろしいでしょうか。まず、この PCNA のところなんですが、PCNA の染色で G1、S 期、G2 期というのは、私は区別ができないのではないかと思うのですが、これ自体が非常に、どういった根拠でこのように分けることができたかということが 1 点。

　もう 1 点は、今、代謝の委員がおっしゃったのですが、これに伴っていろいろ組織も調べておりまして出ているのですが、これは先に申し上げました 90 日試験で、このような小葉中心性の肝細胞肥大、あるいは雌における甲状腺の濾胞上皮細胞の過形成といった所見は、このドーズでは認められていないので、90 日で明らかなかけ離れた所見が認められているのですが、これについては、ぜひなぜかということを伺いたいと思っております。

　この 2 点です。

　まず 1 点は、PCNA のデータで……。

〇鈴木座長　細胞周期の各ステージのところがどのようにして分けられたのか 1 点と。2 点目が。

〇吉田専門委員　この評価のたたき台の 16 ページの 14 番の 2 つ目のパラグラフのところですが、これを 90 日のデータと比較していただければおわかりのように、90 日で出ていない所見というものが低いドーズから認められるので、これについてなぜかということの 2 点です。

〇鈴木座長　これは具体的には、ここに挙げられた項目ですか。

〇吉田専門委員　特に病理所見なのですが、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が 1,000ppm の雄で認められているのですけれども、これは 90 日では認められていません。小葉中心性肝細胞肥大といった所見が毒性所見としては出てきていません。もう 1 つ、雌で濾胞上皮の過形成という所見があるのですが、これについても 90 日の毒性試験、5,000ppm でも認められていません。

〇鈴木座長　これは多分、投与群等がちょっと違うかな。90 日試験の方は混餌だよね。こ

れは強制経口でしょう。
○木下課長補佐　16 ページの混餌とあるのは強制経口の間違いです。
○吉田専門委員　これは mg/kg 体重/日ですね。
○鈴木座長　そうすると、それは大丈夫だね。僕は別のものを見ていたのかな。僕が見ていたのは 142 ページのその他ラットを用いた 14 日間毒性試験というところを見ていたんです。それは強制経口でやったもので。
○吉田専門委員　これは理解しました。これは ppm じゃなくて、mg/kg 体重/日ということで、かなり用量が高いということで理解しました。
○鈴木座長　そうするとここのところは、表記が変なのね。144 ページの表にいくと、ppm 表示になっちゃっている。どっちが本当かというと、多分、これは mg/kg 体重/日の投与でしょう。
○木下課長補佐　生データ確認をお願いします。
○林専門委員　抄録の間違いでついでに確認中に、遺伝毒性のところも 128 ページですけれども、マウスを用いた経口投与の小核試験という表題がありますけれども、これは腹腔内投与の試験が実際には行われているようですので、訂正をお願いします。
○木下課長補佐　何ページですか。
○林専門委員　毒性の 128。
○木下課長補佐　抄録の方ですか。
○林専門委員　抄録の訂正です。
○木下課長補佐　代謝酵素誘導能及び周期の影響評価試験ですけれども、生データを確認したところ、強制経口の mg/kg 体重 の方が正しいようなので、評価書と抄録、併せて整理いたします。
○鈴木座長　そうすると、吉田委員の言っていた 2 つ目の疑問というのは、とりあえずは消えました？
○吉田専門委員　濃度については、かなり高用量なのでということなのかもしれませんが、とりあえずは、投与経路と濃度が違うということで。
○鈴木座長　そうすると、PCNA の染色で細胞周期の G1、G2、S 期というのは、本当に分けられるものなんですかね。
○廣瀬専門委員　分けた話は聞いたことないですね。
○鈴木座長　僕も見たことがない。
○吉田専門委員　初めてです。

○津田専門委員　新しいテクニックなんですか。
○鈴木座長　これは聞かなきゃならないところですね。一応、以上でこのフェンアミドンのところの議論は終わったんですけれども、せっかく植物代謝等々については時間を随分短くしていただいたにもかかわらず、こういうことになってしまったという点ではちょっと反省しなくちゃいけない。一番混乱を招いたのは、津田先生の指摘にあったように、本来、この席上で議論しなくてもいいような用語上のことで議論しなくちゃならなかったというところになっているので、これは改善を要するだろうというふうに思います。
　それはさておいて、どうしましょうか、今出てきたコメントについてもう一度確認いたしますか。それとも……。
○木下課長補佐　時間も押してしまったので、このコメントを確認して、1 剤ということでいかがでしょうか。これからもう 1 剤やると相当な時間になりますので。
○鈴木座長　できれば、コメントの確認も、事務局の方にお願いしようかと思っていたんですけど。それはいけないんですね。
○木下課長補佐　それで結構でございます。
○鈴木座長　それでいいですか。
○平塚専門委員　すみません、終わるところで。先ほど言い忘れた代謝のところなんですけれども、抄録の中で運命の 25 ページ、それから 26 ページ、その 2 点で見ていただくとわかるんですが、ここで抱合代謝物はグルコース抱合体というのと、グルクロン酸抱合体というのが入り乱れているんです。これは植物の方では糖抱合体が出ているということで、構造式も指定されているんですが、動物の方では、恐らくグルクロン酸抱合体がメインかと思うんですが、それを確認していただくともに、訂正する必要があれば、訂正していただきたいということです。
○鈴木座長　非常に合理的な疑問だと思います。これは確認しないといけないですね。
○木下課長補佐　こちらで公式にコメントを出しますか、確認だけですか。
○鈴木座長　事務局だけの確認で済むのかという。
○平塚専門委員　もし確認ができれば。
○木下課長補佐　では、事務局の方で確認いたします。
○鈴木座長　そうすると、大体それでよかったんですが、コメント対応的な部分が一部総合評価の中では取り込まれているので、どうしましょうかと思うんですが、多分、19 ページの 2 行目の貧血所見等々は、本日の議論の中で触れられたと思いますので、7 行目以下のところのアニリンを含む一般な芳香族血液毒性の物質が関与しているかもしれないけれ

ども、弱いのではないか。これは説明があったと思いますし、甲状腺の話というのももう一度コメントが出てきます。2 世代のところはまた同じように背景データ等々について話が出てくると思いますので、特にこの中でもう一度確認しておかなきゃならない点はないかと思うんですが、よろしゅうございますか。

なければ、この次のところでコメント対応がされてくる時点でもう一度きちんと対応するということにさせていただきたいと思います。

ほかに、特にこの際御発言しておきたいと言われる方はございますか。

○木下課長補佐　事前に評価書のたたき台を見ていただいているところですが、本日ご指摘いただいたように抄録の間違いも相当出てくるものですから、御意見をいただくときに、「抄録何ページに間違い有り」とかというのもいただいておけば、また、それは表にしておくことができるので、よりスピーディに話ができるかなと思いますので、御協力お願いいたします。

○鈴木座長　次のときにはもう少しスピーディーに議論できることを期待して本日の会議を終わりたいと思います。どうも御苦労さまでした。