

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 総合評価第二部会 第 12 回会合議事録

1. 日時 平成 19 年 6 月 15 日（金） 14:00～16:08

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（フルセトスルフロン）の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

（専門委員）

小澤座長、石井専門委員、江馬専門委員、太田専門委員、津田（修）専門委員、  
西川専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

野村委員、廣瀬委員

（事務局）

齊藤事務局長、日野事務局次長、國枝評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、  
渡邊評価専門官

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 フルセトスルフロン農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 12 回「農薬専門調査会総合評価第二部会」を開催いたします。

本日は、9名のうち7名の総合評価第二部会の専門委員に御出席いただいています。

また、親委員会から廣瀬委員、後ほど野村委員に御出席いただくこととなっております。

○ 小澤座長

それでは、本日の議事を始めたいと思います。本日の議題は、フルセットスルフロンです。時間内に審議ができますよう、御協力をお願い申し上げます。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議は非公開で行います。まず、事務局から資料の確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

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として「農薬専門調査会での審議状況一覧（H19年6月14日現在）」。

資料2として「フルセットスルフロン農薬評価書（案）」を配付させていただいております。

○ 小澤座長

それでは、審議に入ります。本日は、親委員会の先生方にも御出席いただいておりますので、是非御審議に参加いただきまして、それぞれ御専門の立場から御意見を賜りたいと思います。

「(1) 農薬（フルセットスルフロン）の食品健康影響評価について」の審議に入ります。

まず、経緯を含めまして、事務局から御説明よろしくをお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料2の3ページを開いていただけますでしょうか。フルセットスルフロンは、農薬取締法に基づく新規の農薬登録の申請がされている剤でございます。2007年5月22日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。適用申請されている作物は、イネです。水田除草剤になります。今回が初回の審議でございます。

評価資料につきましては、事前に先生方にお送りしております。担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。

農薬評価書のたたき台につきましては、それぞれの先生方からさまざまな御意見をいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

また、予備の生データのフルセットを、そちらのテーブルに並べておりますので、必要なファイルがございましたら、お申し付けください。

○ 小澤座長

それでは、フルセットスルフロンの審議を始めたいと思います。まずは、動物代謝から審

議を行いたいと思いますが、各分野の先生とも御説明を 5 分から 10 分程度でお願いいたします。迅速な議事の進行のために、御協力よろしくお願いいたします。

それでは、まず動物代謝について、私から説明をさせていただきます。

今日配布いただいた評価書たたき台の 7 ページからでございます。動物体内運命試験ラットということでございますけれども、本試験は Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に 2 種類の標識体を用いて、高用量、低用量の 2 つの用量を設定して、動物代謝試験が実施されてございます。

低用量は 5mg/kg 体重、高用量が 150mg/kg 体重でございます。

その前に標識体でございますけれども、1 ページ前の 6 ページに本剤の構造式が出ております。原体中組成という※がありますが、*erythro* 体と *threo* 体という 2 つの異性体がありまして、これは 50 対 50 ではなくて、原体組成値として偏っておりまして、*erythro* 体というのが多く入っております。

その構造の説明は、抄録の 256 ページを御覧になりますと、*erythro* と *threo* の違いが載っております。これを御参照いただいて考えていけばよろしいかと思えます。

ちなみに、*erythro* 体、*threo* 体は更に対掌体、鏡で写したようなイメージかと思えますけれども、そういう異性体が 1 対 1 ずつ存在している化合物でございます。

試験に戻りまして、評価書たたき台 7 ページから見ますと、低用量は 5mg/kg 体重という無影響量を取っておりまして、高用量の 150mg/kg 体重は最低影響量というものを取っているようでございます。

そういった濃度で単回経口投与を行いまして、これは比較的早く  $T_{max}$  に達するようではありますが、0.5 時間で最高値に達しております。

濃度については、このとおりで結構でございます。

排泄ですけれども、これはやはり低用量、高用量ともに排泄試験をやっておりまして、投与後 24 時間及び 120 時間後の糞中並びに尿中の排泄率を出しまして、たたき台 8 ページに表 2 が出てございます。数値等はこれで結構かと思えますけれども、一見しておわかりいただけるかと思えますが、本剤の主要排泄経路は尿と考えてよろしいかということがあります。

「(3) 胆汁排泄」というところですが、これは文章中にも書かれておりますが、胆汁中には表 3 の一番上の行を御覧になっていただくとよくわかると思えますが、%TAR にして大体 10%程度ということでございます。

あまり胆汁には出ないかなということで、後ほど腸肝循環の寄与は小さいということが、

どこかに書いてある。もしかしたら抄録だったかもしれませんが、考察として腸肝循環の寄与は小さい剤と考えてよろしいかと思えます。

「(4) 体内分布」でございますが、これはやはり先ほど来の 2 種類の用量で単回経口投与して体内分布試験が行われておりますが、これは表 4 に数値が書かれております。この剤は、排泄もなかなかよくて、組織残留も目立ったものはない。肝臓と腎臓はほとんど当たり前のように、どの剤でも出てきますけれども、肝臓と腎臓にしか 24 時間、120 時間程度では残留が見られないということでございます。

「(5) 代謝物同定・定量」をやっておりますけれども、いろいろ書いてありますが、要点は B と F ということとあります。B と F は、抄録の 342 ページを御覧いただきますと、比較的簡単に書かれてはおりますが、動物代謝でできてくるものを書いてあります。342 ページの一番上にフルセトスルフロン原体 A と書かれておりますが、そこから動物代謝の場合は A の経路でございますので、真っすぐ下に行く経路がほとんどということとす。met-1(B)というのが真ん中辺りに書かれておりますが、そこから左下、右下に行く経路辺りから、アニマル、すなわち A、動物が関わる経路が見えてまいりますけれども、代謝物としては B と F が多いということとございます。

代謝物のパターンとして、評価書たたき台の 10 ページの 13 行目～17 行目にまとめられておりまして、このとおりで結構かと思うのですが、構造式と見比べていただくとはつきりするかと思いますけれども、フルセトスルフロンのエステル基部分の加水分解で B が生成して、その後ピリミジン環メトキシ基の 1 つの脱メチル化により F が生成するというので、あとはマイナーな代謝経路ということですが、これで十分であろうと思えます。

サマライズしますと、全体に排泄が早く組織残留も少ないということで、ファーマコキネティクスからというか、代謝動態の面からはあまり問題になるようなことはなさそうだという印象があります。

最後の方で、胎児移行ということが出てまいります、そのぐらいであります。

以上です。

何か御質問等ございましたら、お願いいたします。よろしゅうございますか。

それでは、植物から、石井先生、よろしくお願いいたします。

○ 石井専門委員

これは、登録申請は水稲用の除草剤として申請が出ているようです。用途は除草剤です。スルホニルウレアの除草剤というのは、今、世界的に使われている、非常に少量で効果があるもので、試験としては水田使用と畑使用の両方をにらんで試験をしておりますが、

植物代謝は水稲のみの試験です。これは除草剤ですから、初期に田植えをしてすぐに使うような使い方で試験がやられております。収穫期の可食部、コメの中には放射能としては多少 ppb オーダーで検出はされておりますけれども、代謝物を同定するほどの濃度ではないので、玄米の中の化学形態ははっきりしませんが、いずれにしても親化合物換算で ppb のオーダーですので、それ以上は同定が難しかろうと思います。

試験としましては、茎葉散布といたしまして、田植えして、その後に全面的に液剤を散布するような形と、粒剤の形で土壤に施用するという両方の試験がやられておまして、通常日本で使われているのは、土壤施用、いわゆる粒剤とは限りませんが、そういう形にして、湛水、水の表面にまくという使い方をするんですが、そういうふうにしますと、ほとんど親化合物は、ワラなどは比較的接触しているので、残りやすい方なんですけれども、それでも親化合物はわずかしこ検出されませんで、残留量そのものがこの表 6 に書いておりますように、収穫期には非常に低いオーダーになっております。

あと茎葉散布の場合は、直接植物体表面に付着したものが残りますので、親化合物そのものが多少残っておるようなことが、結果として表れております。

12 ページ、表がずれておりますけれども、収穫期のところを見ていただきますと、植物体の下にわらが、茎葉散布で 0.1 ~ 0.2 mg/kg ぐらいなんですけど、土壤施用しますと、それが 1 けた下ぐらいのオーダーになっております。玄米はこのようにほとんど残留していません。

わらからは、代謝物としまして B とか F、B というのは側鎖のピリジンの方に付いているエステルが切られたような形の代謝物です。

F というのは、スルホニルや、更にそれが今度はピリミジンの方のメチル基が取れたようなものが微量ですけれども、検出されております。

植物代謝は以上です。

今度は、土の中ですが、これは 2 つの試験がありまして、水田の状態の場合と、畑にまいた場合を想定した試験がやられております。

それから、先ほど言い忘れましたけれども、いわゆる異性体がありますね。ここでは、e と t というふうに書いてありますけれども、植物体の残留実態からいくと両者には何の差もございません。

土壤の方に戻りますが、土壤では好氣的な湛水状態ということで、やはりその 2 つの異性体の分解を調べておりますけれども、わずかに差があるように見えますけれども、いずれにしても、非常に分解が早いものですから、例えば 12 ページの 23 行目辺りに、系とし

での半減期が 2.2 ~3.1 日と書いてありますように、親化合物そのものは非常に早く分解する。代わって B ができてくるんですが、B は親に比べれば長く残るといいますか、分解が緩やかになってきます。

私、余計なことを言い過ぎたものですから、28 行目のところで下線が引いてある文章があるんですけども、これは 34 行目の文章などと合わせると重複しますので、下線の部分を取ってもらってもいいかなと思います。

今のは好氣的な条件ですが、滅菌土壌でやりましたが、かなり速やかに分解しております、この分解は、どうやら土壌中の分解は非生物的な分解、加水分解などで速やかに分解されるということを示しております。

13 ページの畑の状態での試験なんですけれども、これも非常に分解が早くて、例えば 11 行目のところに書いてありますように、1 日以内に 90% ぐらいがもう既に分解していきまして、半減期を計算しますと 0.1 日ぐらい、そんな感じになってしまうぐらい、畑の状態では非常に分解が早い。

分解物としましては、水田と同じように B とか C というのが主に出てきます。この B の場合は、非常に早く、むしろ親がすぐに分解するのは B になる過程が早いということなんです、その後の B の半減期は、やはり親に比べれば長い。49.3~60.8 日と書いてありますように、長いようです。

滅菌状態の畑で試験しますと、この場合も半減期は 10 日ぐらい、好氣的条件に比べれば遅いんですけども、それにしましても生物が関与しない状態でも比較的速やかに分解しております。それが土壌の試験です。

次に土壌吸着試験、これは水に溶けやすいという性質がありまして、36 行目に吸着係数が書いてありますように、1 よりも小さいということは、かなり水に溶けて移動しやすいということを示しております。

次に 14 ページの水中運命の加水分解試験をやっておりますが、これはガイドラインに沿って pH4、pH7、pH9 で行われております。これが面白いのは、pH によって分解される場所が違うということなんです。pH4 の酸性では、スルホニルブリッジという真ん中の  $\text{SO}_2\text{NHC}$ 、ここの部分が切れる。いわゆるスルホニルウレアのブリッジが分解されるのが主たる経路でして、pH7 とか 9 になりますと、今度は先ほどのピリジン環の側鎖のエステルが加水分解されるというのが主要な経路になっております。だから、pH によって分解経路が異なってきます。

水中の光分解試験なんです、これは、光に対しては比較的安定でして、結論は 15 ペ

ージの 5～6 行目に書いてありますように、光を当てても当てなくても、分解速度に差がなかったということで、光の影響がほとんどなかったということを示しております。

土壌残留試験、これはいわゆる通常の畑で薬をまいた場合と、容器の中で同じ土を採ってきてまして、それに添加してやった試験をやっております、これも先ほどのアイソトープを使った試験で見られるように、非常に分解が早いんです。この場合は、さすがに 0.1 日ということはないんですけれども、ほぼ 1～2 日のところで分解している。ただ、先ほどありましたように、分解物の中には長いのがありましたので、分解物を合わせますと多少半減期は伸びるということです。

作物の残留試験ですが、これは水稲での試験で、田植え直後に使うような剤ですので、いわゆる可食部に残留するようなことはなくて、親化合物、主要代謝物の B とか F を分析しておりますけれども、いずれも検出限界以下という結果になっております。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

石井先生に 1 つ教えていただきたいのですが、B というのは、やはり植物や土壌でかなり出てきているんですね。これは、エステルの分解なのですけれども、ラットなどで動物体内でしたら、カルボキシルエステラーゼという立派な薬物代謝酵素があるので、そういう活性が高くて切れるんだろうというのは、容易に想像付くんですけれども、植物にもそういうエステラーゼというのは、かなりあるんですか。あるいは微生物ですか。

○ 石井専門委員

これは植物そのもので酵素が関与しなくても化学的にもあまり安定ではないみたいですね。

それから、スルホニルウレアの場合、イネに対しては除草効果がないのは、イネ自身が分解酵素を持っておりまして、ベンスルフロンメチルという一番有名なスルホニルウレアがあるんですけれども、その場合の解毒作用は、このメトキシのメチルを取る作用が非常に強いというか、そういう作用を持っております。今回の剤はむしろピリジンの方のエステルが切られて失活しているので、今まで私が思っていたものとは、この薬はちょっと違う点があると思いますけれども、いずれにしても、植物の中でそういう酵素を持っていて解毒をしております、その差がどうも除草作用の差、水稲は強いんですけれども、ほかの植物は弱いという差になっていると思います。

○ 小澤座長

この剤のように、ピリミジンにメトキシが付いているスルホニルウレアというのはたくさんありますね。

○ 石井専門委員

たくさんあります。

○ 小澤座長

この脱メチル化というのは、植物の P450 にそういうものがあるんですか。

○ 石井専門委員

酵素の種類は今、記憶にはないですけども、これは初期のスルホニルウレアではよく研究されておりまして、そこが切れることによって除草活性を失ってしまう。それで、イネが活性が強いということです。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それはすごく興味深いお話をいただいたと思います。

ほかになれば、一般薬理試験に移りたいと思いますが、よろしくお願いします。

○ 津田（修）専門委員

一般薬理試験ですが、その前に急性毒性試験の方を見ていただきますと、非常に急性毒性が弱くて、経口の場合は 5g/kg をやっても症状がない。経皮の場合には 2g/kg で症状がないということです。吸入は、5mg/L をやって過呼吸、鼻周辺及び下顎の被毛湿潤・白色物付着と書いてありますが、5mg がリミットで、これ以上やったときには、タルクをやってもこういうことが出ますので、症状としてはあるけれども、剤による毒性とは考えられないだろうと思います。

今までに出ました代謝物 B、C、F についてそれぞれやっておりますが、基本的にはほとんど症状がない。C で一過性の運動低下というのがありますが、そのほかにはほとんど何もない。

こういうものですので、戻りまして、一般薬理の方にいきますと、Irwin で見ても、2g までやって何もない。ラットの呼吸・血圧に対しても何もない。イヌは 1000 までやったんですが、血圧低下というのは、書くなら軽微な数%、差が出たといってももうほとんど意味がないだろうと。

心電図、PR 間隔も測定 of 最初の点が低過ぎたと思うぐらいで、上がったとしても、ほとんど影響がなさそうだという程度の、一応ここに書いてありますから抜くことはないかもしれませんが、その程度だと思います。

それから、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性ですが、眼は軽度にあつたといいま



すか、これは結膜だけで可逆的ですので、問題ないと思います。皮膚に対する刺激はない。

皮膚感作性試験は、Maximization 法で陰性ということで何も無いということです。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

ほかの先生から、何かございませんか。よろしいですか。

それでは、亜急性毒性試験ということで、吉田先生、よろしく申し上げます。

○ 吉田専門委員

申し上げます。亜急性毒性試験が、ラット、マウス及びイヌで行われています。評価書たたき台の 17 ページからです。

まず、Wistar ラットを用いまして、0、200、900、4000ppm で 90 日間の亜急性毒性試験が行われております。

平均検体摂取量は表 12 のとおりで、認められた毒性所見が表 13 にまとめられております。

いろいろな変化が、最高用量群の 4000 及び 900ppm で認められているのですが、激しい変化というのはございませんで、若干の体重増加抑制ですとか、自発運動の低下、あるいは血液系への軽度な影響程度です。

同じように雌雄で認められております。

一番申し上げなければいけない変化は、900ppm 以上で認められた精巣の変化でして、これは、まず精巣及び精巣上体の絶対・比重量低下が認められておりますし、900ppm 以上で精子数の減少の重篤化及びダメージを受けた精上皮が精細管からはがれて、精巣上体内に認められるといった変化が、恐らく管腔内変性精細胞出現という表現になっていると思いますが、そういったものが 900ppm 以上で認められております。

抄録の 79 ページを御覧いただきたいのですが、同じく精上皮の減少というものが 200ppm の雄で 1 例、900ppm の 1 例で認められているのですが、グレード別に分けますと、これらは非常に軽微なものが各一例で、かつ変則性だったということから、私はこれは一般的に精巣の変化というのが片側性に認められることは少なく、ホルモンを介しての変化ですから、両側性に認められることが多いので、これらについては申請者がおっしゃるように、影響ではないということで否定できるのではないかと思います。

ただ、900ppm の 1 例で認められた重度の精上皮の減少につきましては、投与の影響ではないかと考えております。

ラットの亜急性毒性試験については、以上です。

続きまして、19 ページの (2)、ICR マウスを用いまして 90 日間亜急性毒性試験が行われております。投与量は、0、320、1600、8000ppm です。

認められた毒性所見が表 15 にまとめられております。こちらにつきましては、若干血液系に変化が認められていたり、肝臓の重量が最高用量群で上がっていたりということですが、ほぼ雌雄とも同じなのですが、特に雌だけといたしまして、重篤な変化ではないのですが、副腎皮質 X 帯の空胞化の重篤化、これは対照群、コントロールでも認められるのですが、その頻度が重篤化した所見が認められております。

引き続きまして (3)、ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いまして、0、15、80、500/250mg/kg 体重/ 日をカプセル投与した、90 日間亜急性毒性試験が行われております。

この変化の結果が、20 ページの表 16 に記載されております。変化といたしましては、雄では 80mg/kg 体重/ 日以上、雌では最高用量群のみに認められております。認められている変化は、どちらかというといヌが一番短期間なんですけど激しい変化でして、80mg/kg 体重/ 日以上で精巣の変化が認められております。

また、最高用量群では、耳介の脱毛、一般状態の悪化、耳介の変化等々が認められております。ただ、80mg/kg 体重/ 日の雌では毒性所見は認められておりません。この最高用量を 500 から下げたのは、たしか結構初期に状態が悪化して一匹切迫と殺をせざるを得なくなったということで下げているのですが、若干複雑でして、5 週間投与したところ、一匹そういう形で切迫と殺をしたので、最高用量群だけ 3 週間休薬をして、一般状態が戻ってから更に 250 に下げて 13 週間投与したという変則的な用量の下げ方をしております。

ただ、それによって 8 週間、コントロールと最高用量群の計画時期が伸びたわけですが、それによって特に評価できないという結果はないのではないかとこのように、私自身は思っております。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

今の吉田先生からの御意見に関して、何かございますか。お願いします。

○ 津田（修）専門委員

まず最初にラットなんですけど、総合的には先生のおっしゃったことだと思うんですけど、例えば握力が減少しているんだけど、背景データとしてコントロールが大きかったということで切っているんですけど、わずか 4 例の背景データというものを、concurrent なときに有意差が出たのに、非常に簡単に背景データの範囲内といっているんですけども、

もうちょっとこの辺りは真剣に考えた方がいいんじゃないかと思って、私はこの握力に関しては、雌の 4000 と 900 、雄の 4000 で出たのは一応影響だろうと思っています。

なぜかという、体重が減ってしまっていて、普通は餌をやらないと体重が減るだけで、握力は衰えますから、自発運動も落ちているので、神経毒性学的に意味を持って別の実験をしなければいけないというのは、そういう性質のものではないけれども、少なくとも背景データというものをもって無視できるとは思わない。

もう一つ、下にまたあるんですが、200ppm の投与群で、例えば WBC ですとか、ヘマトクリットだとか、いろんな変化のことを言っていると思うんですが、これはもう背景データの 90% 変動で、その背景データの 90% 変動範囲内であればいいのか、悪いのかとか、その辺りがクリアでないのに簡単に片付けて、こういう文章に入れることはちょっと問題があると思うんですが、書くのであれば用量相関性が明確でなく、値も軽微であったので、毒性学的に有意ではないと思われた。そういう書き方がいいんじゃないかと思っています。

○ 小澤座長

吉田先生、今の点いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

申し上げにくかったのですが、実を言うと脱毛等がかなりコントロールでも多く出ていて、群飼しているんですけども、こんなに長い試験ではなくて、亜急性毒性からそんなに脱毛するような、状態がよくないような動物を使わざるを得ない試験だったのかということで、ちょっと気にはなりました。津田先生のおっしゃることは入れていいと思います。

ですから、脱毛についても申請者の方は否定しているんですけども、事務局の方では入れてくださっているんで、これについては私も入れたいと思っています。

○ 津田（修）専門委員

私もお聞きしたいんですけども、こんな 10 例中 7 例にコントロールで最初から脱毛あるなんて考えられないですね。

○ 吉田専門委員

普通ではないですね。

○ 津田（修）専門委員

非常に不思議だと思います。

○ 小澤座長

この試験自体の質が悪いということですか。

○ 吉田専門委員

普通は検疫をいたしまして、健康な動物を選ぶようにガイドラインでなっておりますので、特にそれで痂皮があったり、感染症ということはなかったと思いますけれども、普通はあまりそう多くはないと思います。

○ 小澤座長

この試験は、抄録の 70 ページからですから、古い試験ではないわけですね。しかも GLP 対応となっていますから、これは試験自体をどうのこうのということはちょっとできないでしょうが、津田先生のおっしゃられた抄録の書き方、考察の仕方というのは、私は非常に妥当な御意見だと思いましたが、いかがですか。抄録の書き方についても、事務局から指導していただいた方がいいのではないかと思ったのですが、いかがですか。

○ 都築課長補佐

先生の御指摘であれば、それは申請者に伝えたいと思います。

○ 小澤座長

よろしく申し上げます。どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

私も言いにくかったのでだまっていたんですけども、これは予備試験でもそういうことがあったということが書かれてはいるんです。やはりこの実験の質全体で、やはり異常なことですので、もしあれでしたらその原因は何かということ、聞いてもしようがないかもしれませんが、コントロールで最初の週から 10 例中 7 例が背部脱毛があるとか、雄ですと頭部に 3 例ずっと続いているというのは、こういう中で増えたからといって、しかも、初めはこんなにあるので、何か皮膚感作性とかを心配したんですが、それは全くないようで、最初から出ているというのは変ですので、どうなんでしょうかね。

○ 小澤座長

72 ページの抄録の表を見ると、雄のコントロールというのは 1 週、2 週と経時的にだんだん減っていくように見えるので、これも変ではないですか。

○ 津田（修）専門委員

変なんです。

○ 小澤座長

これ聞きますか。いかがですか。

○ 吉田専門委員

データを見ますと、ステンレスケージに匹飼いをしているので、群飼をしているから、

そういうケイジ内での争いということかなとも私は思っていたのですがけれども。

○ 津田（修） 専門委員

だったらやめましょう。評価に耐えないようなことはないと思います。ほかのデータはちゃんと出ていると思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、その点はやめるとしても、考察の仕方があまりにも乱暴という気がしますので、先ほどの津田先生の御指摘のように、指導していただきたいと思います。ありがとうございます。

お願いします。

○ 西川 専門委員

今の点ですけれども、用量相関性が明確でなくて、軽微な変化だから非特異的なものと判断した点について、いずれの変動も背景データの云々と書いてあるのは、恐らくコメントが出たときにそういう回答をした方がいいということ、にらんで書かれているのではないかと思うんです。

ですから、あっても別におかしくはないと思います。

○ 小澤座長

そうすると、この記述を西川先生としては残してもいいのではないかと。

○ 西川 専門委員

別に残しても問題はないと思います。

○ 小澤座長

どうでしょうか。

○ 津田（修） 専門委員

そうすると、こういうもので、ここから出るものが、例えばコンカレントコントロールとで差があったとしても、コントロールが背景データを超えていれば、これは除いていいとか。

○ 西川 専門委員

ですから、背景データ云々というのは、1つの採用しなかった理由であって、それ以外にも理由が並べられているわけですね。

○ 津田（修） 専門委員

すみません。一番先の **grip strength** のところをまず最初に挙げたんです。

○ 西川 専門委員

握力ですか。

○ 津田（修） 専門委員

はい。

○ 西川 専門委員

握力の点についてはわかりません。申し上げているのは、血液とかなの変化です。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 津田（修） 専門委員

そうすると、背景データの 90% 変動範囲内というのは、先生はどのようにお考えになりますか。

○ 西川 専門委員

多分そういう回答をしてくれば、了承しなければいけないことになると思うんです。ですから、例えば 90% をとって、背景データの変動範囲内であったということにとどめれば、別に書いてあってもおかしくはないと思います。

それ以外に、精巣上体の重量の変化が、900 ppm 投与群の雄でと書いてあるんですが、これは 900 ppm 投与群以上の雄に認められ、とすれば、追記した 4000 ppm 云々のことは書かなくてもいいことになります。つまり、900ppm 以上の群で見られたと書けば、4000 ppm の群でも見られたという記載は要らないわけです。

更に続けますと、その下に 200 及び 900 ppm 投与群雄のと書いてありますけれども、上に 900 ppm に影響があったと書いてあって、また 900 ppm が出てきて影響がなかったとの記載では、関連する変化と考えたけれども、偶発的なものと考えたというつながりになってしまうので、一番いいのは「200 及び 900 ppm」を削除すればいいと思います。

各 1 例と書いてありますけれども、各を取って 200 ppm の変化は偶発的なものと判断されたという書き方にした方がいいと思います。

○ 小澤座長

お願いします。

○ 吉田 専門委員

前半部分は西川先生の意見に賛成です。ですから、これでいきますと、7 行目の 900ppm から 11 行目の考えられたまでは削除してしまうということですね。

○ 西川 専門委員

もう一回言ってください。

○ 吉田専門委員

7行目の900ppmの投与群の雄でということから11行目の考えられたまでは削除してしまっただ、200及び900ppmは、各1例でないと、900ppmは2例認められておりまして、1例は変化として否定できるだろうということがあって、もう一例は入れなければいけないので、900ppm自体は残していただきたいと思います。

○ 西川専門委員

ですから、上の文章で900ppmで投与に関連する変化があったと言いながら、次の文章で900 ppm群の1例は変化とはとらなかったとなると、非常にconfusingな話ではないですか。900 ppmの各1例にあったのは、投与に関連したものと偶発的なものと両方あったにしろ、200 ppmが偶発的だったということが大事なわけです。ですから、200はいいとして、「及び900ppm」を取って、各1例の各を取ればすっきりするのではないかと思います。

○ 吉田専門委員

前の文章は残すんですか。

○ 西川専門委員

勿論そうです。

○ 小澤座長

吉田先生、それでよろしいですか。

○ 吉田専門委員

今までは、毒性変化を全部表に入れてしまおうということだったから、これはダブリますね。

○ 津田（修）専門委員

私が思っているのは、難しいところがあって、これでいろいろ議論があるのは毒性所見だということなので、途中にも本当の変化なのか毒性なのかを審議して、認められたものは基本的にこの表に残すと。ただ、今、言ったように一旦出たんだけど、こういう理由でもって、これは考えられなかったとか、大きな理由だということを、そこの説明としてここは載せるという表現ではないんですか。

そうであれば、出たものについては、ここは書かなくていい。そうでなければ体重増加抑制だとか、摂餌量だとか、そういったものをみんなにここに書き込んでいくことになると思います。

○ 西川専門委員

正確を期するために文章を読みますと、7行目から、900 ppm 以上投与群の雄で認められた精巣及び精巣上体の絶対・比重量低下、小型化、精巣の精上皮減少、精巣上体の精子数減少及び管腔内変性精細胞出現は1~2例の少数例で認められ、投与に関連する変化と考えられる。

続いて、200ppm 投与群、雄の1例で軽微の精上皮減少が認められたが、軽微かつ片側性の変化であったために、偶発的なものと判断された。

○ 吉田専門委員

同じことが900ppm の表にも入っておりまして、そもそも今まで。

○ 西川専門委員

900 ppm の1例は投与に関連する変化ということではないですか。

○ 津田（修）専門委員

違う言い方をしますと、ここにある表13と表現の redundancy はなくそうということになっているということです。

○ 吉田専門委員

そうですね。

○ 西川専門委員

もう一回言ってください。

○ 吉田専門委員

今、7行目から11行目の記載が表13の900ppm のところにも記載されていますね。

○ 西川専門委員

200 は書いてないですよ。

○ 吉田専門委員

200 は書いてないですけども、7行目から11行目は900ppm のことですね。

○ 西川専門委員

ですから、これは900 ppm 以上にしないと意味が通らないわけでしょう。表ではそうになっているではないですか。

○ 吉田専門委員

はい、そうです。ただ、重なりはやめようということで、投与による変化を全部この表にまとめようということで今までやっております。

○ 西川専門委員

ですから、それが正しくはないと思います。



○ 吉田専門委員

更に文章も必要だということですか。

○ 西川専門委員

文章も同じでしょう。

○ 吉田専門委員

すみません。私の理解がよくないのかもしれませんが。

○ 小澤座長

ここは事務局に助けをいただいた方がいいと思いますけれども、評価書のつくり方のポリシーとして、ちょっと説明して差し上げたらいかがですか。

○ 都築課長補佐

従来は、なるべく毒性所見として認めたものについては、この表の中のみで説明をして、文章の部分では所見として見られたんですけれども、毒性所見として取らなかったものを、その理由を合わせて記載していくという方針で進めてまいりました。

ですから、もともと事務局がつくった文章が誤解を与えてしまったんですけれども、所見として表 13 に載せたものを半端な形でこちらの文章に載せてしまっていたので、そこを先生方に御指摘いただいた内容を踏まえて、もう一度整理した形で先生方に御覧いただいた方がよろしいかと思えます。

○ 小澤座長

そういうことなので、今の御説明いただいたポリシーともここは齟齬があるといえはあるんですね。西川先生、それでよろしいですか。

○ 西川専門委員

よくわからないのですが、理解は一緒だと思うんです。なぜこういう議論になっているのかよくわかりませんが、事務局で整理いただけるなら、わかりました。

それから、表 13 で、例えば 4000 ppm の下から 3 行目に尿素の増加とあるんですけれども、尿素窒素の間違いですか。確認の上、そうであれば修正をお願いします。

20 ページにイヌの 90 日間試験の文章があるんですが、上から 4 行目に側頭筋の減少と書いてありますが、これは萎縮か何かの間違いではないかと思えます。確かに抄録を見ると減少と書いてあるので、これも確認の上、萎縮の方がより正確であれば、そのように修正した方がいいと思えます。

○ 小澤座長

評価書たたき台 20 ページの上から 3 行目～4 行目、雌で側頭筋の減少が認められたとい

うことで、そこが萎縮ではないかということです。これは基が英語ではないですね。

○ 都築課長補佐

報告書があるので、ちょっと確認をいたします。減少は確かにおかしいと思います。

それから、先ほどの尿素窒素とするかどうかなんですけれども、どうやら測定しているのは尿素そのもののようで、そういうことであれば尿素と記載してもよろしいですか。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。そうしますと、ここは表現を整理していただくということですが、ほかによろしければ、次に行きたいと思います。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

イヌの亜急性毒性試験期間のことはよろしいですね。

○ 小澤座長

term ではなくて organization の方ですね。

○ 吉田専門委員

term です。

○ 都築課長補佐

休薬期間を設けて、その後 13 週間試験をしたということかと思います。

○ 小澤座長

ここはどうしますか。

○ 吉田専門委員

この抄録と表を拝見する限り、そう大きな影響はないのですが、問題はイヌの精巢に影響が出ていて、この時期はすべてまだプラス 3 週間経っても成熟していないので、同じように評価できるかと思って、私はいいのではないかと思ったのですが、ほかの毒性の先生方が特にそれでよろしいということならば結構です。

○ 小澤座長

先生方、いかがでしょうか。要するに、これは評価書たたき台脚注のところのことをおっしゃっているわけですね。

これは仕方がないと言えは仕方がないのですが、どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

そう思いますし、同じようなものがある下で出ているので、非常にクリティカルなところにならないので、あえて問題にしなくてもいいのかなと思いました。

○ 小澤座長

わかりました。

西川先生は、いかがですか。

○ 西川専門委員

問題ないと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それでは、次に進んでいただきたいと思いますが、よろしいですか。

○ 吉田専門委員

申し上げます。評価書たたき台 20 ページから、イヌの 1 年間の慢性毒性試験、2 年間のラットの慢性／発がん性試験及びマウスを用いた 18 か月間の発がん性試験について申し上げます。

まず (1)、ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いまして、0、5、25、125mg/kg 体重/日のカプセル投与で、1 年間の慢性毒性試験が行われております。認められた変化は表 17 にまとめております。変化は、上の 2 群に認められておりまして、雄ではやはり亜急性毒性試験と同様に、精巣の小型化なり重量が低下して、精細管の変性といった精巣への影響が認められております。

それと、雌雄共通の変化といたしまして、胸腺の退縮及び萎縮の重篤化、雌では若干貧血傾向が最高用量群に認められております。

雌では、25mg/kg 体重/日では影響が認められず、雄では 5mg/kg 体重/日で影響が認められなかったことから、無毒性量は雄では 5mg/kg 体重/日、雌では 25mg/kg 体重/日となっております。

続きまして、21 ページ (2) の 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験が Wistar ラットを用いまして、0、100、550、3000ppm の混餌投与で行われております。

認められた変化は、表 19 に記載されております。それにつきましても、これは最高用量群の 3000 のみで影響が認められておりまして、550 以下では毒性所見は認められておりません。

認められた変化としては、亜急性毒性試験と同様に体重増加抑制や血液への軽度な貧血傾向が認められておりますが、やはり雄では精巣への影響が認められておりまして、精巣

の重量が低下しただけではなく、2年間投与の結果、精巣の間細胞腫の前腫瘍状態であり、間細胞の過形成及び間細胞腫の増加が認められております。この前腫瘍性の病変と腫瘍の変化の発生頻度は、表 20 にまとめていただきました。

また、副腎の髄質の過形成等が雄に認められ、雌では胆管過形成及び胆管周囲炎という肝臓への影響を示す所見が認められております。

550ppm では影響が認められなかったことから、無毒性量は 550ppm となっております。

(3)、ICR マウスを用いまして、0、320、1600、8000ppm の混餌投与による 18 か月間の発がん性試験で認められた結果は、24 ページの表 22 にまとめられております。マウスでは精巣への影響は、亜急性では認められていなかったのですが、18 か月間の投与で 1600ppm 以上の雄では、やはりラットとイヌと同様に精細管の変化が認められております。

精細管の上皮の空胞化というのは、一般的に顕微鏡で認められる変化ですが、電顕的には調べないと確定的なことは言えないのですが、一般的にはセルトリの影響を示すことが多いといった変化でございます。

そのほかに、やはり肝臓への影響を及ぼすようなクッパー細胞の色素沈着等、あるいは前立腺の変化、あとは皮膚の影響が雌雄に認められ、また雌につきましては、前胃及び腺胃の境界部の肥厚ですとか、上皮の過形成、腺胃の扁平上皮化生とあって、胃への影響が認められております。

また、この発がん性試験だけですが、雄では最高用量群だけ、雌ではその下の用量群までリンパ節等が腫れていまして、これはかなり皮膚等の影響が認められておりますので、恐らくこれとの関連性かと思われまます。

マウスにつきましては、特に発がん性は認められておりません。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました、今の御説明に関して、ほかの毒性の関係の先生から、何か御意見、その他ございませんでしょうか。

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

まず、20 ページからのイヌの 1 年間の慢性毒性試験ですけれども、21 ページの真ん中、13 行目から、5 及び 25 mg/kg 体重/日投与群の雌における胸腺退縮は、毒性学的意義が低いという結論になっているんですけれども、これは軽度であることに加えて、胸腺重量の有意な減少はないということも追記した方がいいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。いずれも軽度であり、の次に、胸腺重量の変化も軽度であったという旨を加えるということですね。

○ 西川専門委員

有意な減少がなかったということです。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。

ほかに、どなたか、よろしゅうございますでしょうか。

吉田先生、ちょっと確認をさせていただきたいのですが、24ページの表22のところですけれども、マウスの18か月の8000ppmのところ、ずっと上から見ていて、精巣のことは、何か御説明を加えていらっしゃいましたか。

○ 吉田専門委員

精巣につきましては、1600ppm以上で精巣への影響が認められていて、精細管萎縮なので、今まで亜急性ではマウスで認められていなかったのですが、18か月で認められるようになりました。

○ 小澤座長

ありがとうございました。そうですね。

もうちょっと前に追加すべきところだったのですが、鈴木座長からコメントをいただいております、別紙で先生方に配られておるかと思いますが、90日間の亜急性毒性試験のイヌのところ、評価書20~21ページ、今の評価書とはページ数はずれますが、この項目で、精細管空胞化とは、どのような病変かというのがあります。今の評価書たたき台で言うと19~20ページのところです。

ここに幾つか、鈴木座長からの伝達事項があって、最終的に最終行のところに「精細管のセルトリ細胞に精子が脱落した腔が観察されていれば、この見解の裏付けになる」という、この見解というのは、その上の「セルトリ細胞機能低下がプライマリーな変化であり」というところからが肝心なんでしょうけれども「精上皮細胞が脱落する変化が後発すると考えると合理的な説明がつくように思う」というコメントをいただいているのですが、これの取扱いはどうしましょうかということをお話すべきだったのですが、いかがいたしましょうか。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

申し上げます。これは、この精巣毒性の機序について追加試験をされていたと思うのですが、それで CYP 17 のところに少し低いというのがありますので、それが恐らく関連しているのだと思うのですけれども、まず鈴木先生の御質問に一つずつ答えていきたいと思えます。

まず精細管の空胞化につきましては、電顕等では調べてないのですが、恐らく一般的に精子形成が得られてきますと、どこが先だったかというのはなかなかわかりにくくなっておりまして、特に 90 日間も投与しておりまして、全部のサイクルを回ってしまっていますので、一般的にはセルトリ細胞の空胞化という形で、精細管の空胞化ということと呼ぶことが多いと思えます。

その次の間細胞腫、間細胞増殖というのは、私は一緒にしたくないとは思っておりますので、ここではコメントは控えさせていただきたいと思えます。

あと間質水腫、精細管萎縮というのは、恐らくこの精細管の空胞化とも関わるような、精子形成が障害を受けたときに、非常に一般的に認められる所見であると思っております。

また、途中にあります、間細胞増殖ということですが、確かに著しく精細管がダメージを受けたときは、見かけ上、その間にあります間細胞が増えているように思うのですが、イヌの 90 日ではそれらの所見は認めることができなかったのも、これは鈴木先生が勘違いされているのかなと思えました。

間細胞の過形成という表現があるのは、ラットの長期の試験です。

○ 小澤座長

ということは、間細胞腫、間細胞増殖の記述は。

○ 吉田専門委員

これはラットです。

○ 小澤座長

それでは、その下ですね。精細管が萎縮するために、見かけの間細胞増殖があるように見えることがあるので、今、勘違いがあるとおっしゃったのはここですか。

○ 吉田専門委員

特にイヌでは間細胞の増殖という表現は抄録等には認められないので、ここまで考えなくてもいいと思っております。ターゲットが、鈴木先生は 1 つは間細胞ではないかとおっしゃり、最後の方にセルトリ細胞機能低下がプライマリーな変化でありということで、やはり間細胞もセルトリもすべて精子形成に非常に重要に関わっておりますので、直接精子形成ではないというようにこれから説明される変異原性の試験等からも思うのですけれども、

これだけでは何とも申し上げようがないというのが1つです。

先ほど、ここはちょっと置いておきたいと言った、間細胞腫と過形成につきましては、1つコメントを出させていただいたのですが、長期にこのように障害を受けますと、下垂体生成系のコントロールがずれてくるので、ひょっとしたらゴナドトロピンが増えて間細胞なりが上がったのかと私は思ったのですが、それはやはり申請者に一度考えていただければと思って質問させていただきました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今のゴナドトロピンのことに関しては、鈴木先生の次の項の「その他の試験(1)の③」のところに、ちらっと触れられています。ですから、関連することでお二人の先生方から、同様な点に着目された御意見が出ているということになるかと思いますが、書きぶりはちょっと考えることにしてと思われま。

ほかの先生方から、特段、何か御意見がおありであれば。これに関してはよろしいですか。

そうすると、最終的な本調査会としては、このコメントについては、どう扱いますか。取り立てて出さない。ただ、一般的に精子形成に関連する機構に対して本剤が影響を与えているということは、たしかですね。

○ 吉田専門委員

それはもうメカニズム試験でやっています。

○ 小澤座長

それはやっていますね。

鈴木先生が本当におっしゃりたいところは、セルトリ細胞の機能低下というか、形態的な変化としてとらえられないのかということも含めておっしゃっているのではないかと、これは私の推察なのですが、その辺りはどうですか。そこまでは読めないものですか。

○ 吉田専門委員

もしそこまでするならば、今回、原因の1つとしてCYPのことが書かれておりますし、直接的なホルモン様作用ではないということも、もしある程度納得できる内容であれば、精巣へのダメージがあるということはたしかだけれども、直接に、どの細胞のどういうものでというところまでは必要かどうかというのは、私としてはそこまでの要求は難しいと思います。

○ 小澤座長

わかりました。そうすると、セルトリ細胞という具体的な名前を出して、ここについてはどうなんだという聞き方はしない方がいいのではないかということですね。

西川先生、何か御意見ありますか。

○ 西川専門委員

吉田先生の意見と全く同じです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうすると、本調査会ではその辺は議論をして、セルトリ細胞という項目を挙げてコメントするのは、ちょっと難しいのではないかということにしたいと思います。

ありがとうございます。

それでは、見過ごしてしまった鈴木先生のコメントは、これで済ませまして、慢性毒性／発がん性試験にもう一度戻って、ほかに何かございますか。どうぞ。

○ 西川専門委員

あまり細かいことは言いたくなかったんですけども、24ページの表22の8000 ppmの雄の真ん中辺りに「下顎リンパ節の細胞数及び形質細胞増加」とあるんですが、この細胞数というのは何だろうと思って抄録を読みましたら、やはり細胞数と書いてあるんです。大元の報告書を読みますと、increase of cellularityということで、細胞密度の増加と思いますが、それでよければ細胞数よりは細胞密度の方がいいと思います。

○ 小澤座長

ほかの先生方、それでいいですか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

ありがとうございます。これも抄録に書かれているのであれば、やはり指導していただくことになりますね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 小澤座長

そうすると、ここで吉田先生から追加資料要求事項として、23ページに出されておりますが、それはこれでよろしいですね。

○ 吉田専門委員

はい。



○ 小澤座長

もう一つおっしゃられていた、ゴナドトロピンのことに関しては、明確にここでは書かれていますか。お願いします。

○ 吉田専門委員

それは、申請者の方はそこまで考えてらっしゃるか、そういうことは今回はないと考えてらっしゃるか、ということだけなので、この質問で申し上げたいと思います。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。

それでは、これで追加資料要求事項のことは、この周辺では整理されたということで、生殖に移ってよろしゅうございますでしょうか。

江馬先生、よろしく願いいたします。

○ 江馬専門委員

生殖発生毒性、修文したんですが、低いドーズから文章を書いていっているのので、今までどおりに直してください。

もう一つは、離乳後のラットの指標については、親動物のところに書いていたと思うんですが、性成熟については、そちらに移してください。包皮分離と膣開口については、親動物の所見に移してください。

2世代繁殖試験では、抄録の152ページを見ていただくと、性周期が載っていますけれども、それほど明確な影響は出ていない。ラットはWistar Hannoverなんですが、私はWistar Hannoverを使ったことがないので、どんな性周期かわかりませんが、例えば性周期が伸びたというのは、ここでは4日周期が5日周期になったのが対照群で0%に対し、最高投与量で21%になった。その横を見ていただきますと、F1のところでは対照群8%、1500ppmは8%。これを見るとP0で0%から21%が増えたのかどうかというのは、判断しかねるところです。

その下の不規則の性周期を見ていただくと、コントロールで0%、1500ppmで18%、これは18匹中の5匹でP値が0.01と微妙なところ。その横を見ていただくと、F1のところは500ppmで4例、不規則の性周期が出ている。

一番下、これは多分偽妊娠か何かですが、ここもP1のところでは対照群4%、1500で11%と増えているように見えますが、F1で見ますと対照群8%、1500ppmで8%、これもどうも疑しい所見です。

妊娠期間の延長、152ページの性周期のところの5つぐらい下ですが、対照群が22.5

日、1500ppm で 23.1 日、0.6 日、これは多分半数ぐらいの動物が 1 日延びるという計算ですが、これもそれほど著明ではないという結果です。

153 ページの性成熟、表の一番最後ですが、包皮分離が雄の性成熟ですが、対照群では 46 日に包皮分離が完了しています。最高投与量も同じですが、対照群に比べ 1500ppm では子どもの重量が有意に低い。低いけれども包皮分離が起こった。要するに、accelerate したということかもしれません。

膣開口、これは対照群で 34 日が 1500 ppm で 36 日になって、遅延したように見えますが、体重を見ても有意差がない。ということは、体重低下に起因するということと言えるのではないかと思います。

いずれにしても、ぱらぱらと影響は出ているんですが、それほど著明な影響ではないというような感じがします。

50ppm 以上で、兎動物では脾臓の絶対、相対重量の増加、F2 では生後 1 日に子どもの数を数えているんですが、これが減少していますので、ここでの NOAEL は 50ppm になるかと思っています。

発生毒性ですが、SD ラットを使った 1 つ目の実験では、12.5mg/kg 体重/日から 200mg/kg 体重/日の投与量で行われておりまして、200mg/kg 体重/日では母体の毒性は見られませんが奇形が出ている。これは、催奇形性があるという結果になると思います。

一番下の 12.5mg/kg 体重/日のところでも、骨化の不全が出ていますので、ここでの NOAEL は設定できておりません。

次に発生毒性の追試を行ったと思うんですが、これを最高用量 10mg/kg 体重/日までやりますと、これは影響が全く出ていないので、NOAEL が 10mg/kg 体重/日になるという結果であります。それから、10mg/kg 体重/日まででは催奇形性は認められないという結果になります。

コメントを出したんですが、この発生毒性の②というのが、三菱安科研でやっておりまして、最初の実験①が Huntingdon でやっている。ラボの背景データも違うわけですし、チャールズリバーは一緒なんですけど、イギリスのチャールズリバーと日本のチャールズリバーなので繁殖値が違うので、追試であれば、これは同じところでやるべきであるというふうに思います。

発生毒性試験（ウサギ）ですが、10～100mg/kg 体重/日で行われておりまして、最低用量の 10mg/kg 体重/日で母体重の増加抑制、これは妊娠の初期、投与開始の 6～12 日で行われておりまして、同じく最低投与量で胎児の胸腰椎数の過剰、胸腰椎数の変化、その後

ろの胸椎分節と書いてあるのは胸骨です。胸骨分節の過剰が、これが変異が出ていますので、有意差を持って出ていますので、ここが LOAEL になると思います。したがって、NOAEL は設定できないということになると思います。ウサギでは、催奇形性は認められないという結果になると思います。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

これは、施設が異なるという問題と、何となく用量設定もちょっと変だというか。

○ 江馬専門委員

少なくとも、施設を変えてやると、奇形変異の形態学的な検査の見方が違うのと、背景データが違うのと、勿論試験責任者もテクニシャンも違う、それからラットが違うということがありますので、影響が出る用量をかぶせてやるというのが、よりいい方法ではないかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。これはもう申請者にコメントを追加資料要求事項の②として出させていただいていまして、もうこれに尽きるかと思いますが、ほかの毒性の先生方から、何か御質問、コメント等ございましたらお願いいたします。よろしゅうございますでしょうか。

事務局からの質問がありますが、これは 26 ページの真ん中の修文していただいたところの下ですが、これはいかがですか。

○ 江馬専門委員

これは、私が見落とししたというか、事務局と私の解釈が若干違うということで、事務局のおっしゃることはよくわかりました。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。

それでは、追加資料要求事項 3、ここはウサギですね。前肢屈曲、これは。

○ 江馬専門委員

前肢屈曲、オリジナルの報告書だったと思いますが、羊水が減って、どうのこうのというふうに書いてあります。例えば湾曲足、clubfoot などは、物理的な要因でなることがあるんですが、そういうことかなと思ったんですが、よくわからないので、どういうものか聞いてみたいと思います。

それから、背景データがどのぐらい出ているのかということも知りたいと思ひまして、ここに書きました。

○ 小澤座長

背景データも併せて示せという文章を入れた方がいいですね。

○ 江馬専門委員

はい。

○ 小澤座長

それでは、その点、よろしくお願ひいたします。ありがとうございました。

それでは、お待たせいたしました。遺伝毒性試験、よろしくお願ひいたします。

○ 太田専門委員

評価書の 28 ページから記載されております。本剤に精巢毒性があったということで、少し遺伝毒性の方も通常のパターンよりも試験を追加して細かく検討しております。

まず、Ames 試験は陰性であります。

29 ページ、*in vitro* の染色体異常試験、①と②と 2 つ行われております。ドーズがちょっと違いますけれども、これは①番の試験は、データがよくなかったとか、怪しいデータとか、そういう意味で②をやったわけではなくて、①の試験では用いた原体の異性体の存在が明確にわかっていなかったということで、②の方で試験をやり直したということになっております。

データの的にも、いずれも全く問題なく陰性でありまして、染色体異常は認められておりません。

*in vivo* 試験におきましても、小核試験で陰性。

念のために、DNA 損傷性について、不定期 DNA 合成試験とコメットアッセイにおいて、肝細胞をターゲットにして調べておりますが、そういった DNA 損傷性は検出されていないということです。

表 28 の方は代謝物です。通常は、Ames 試験だけが行われますけれども、ここではすべてにおいて *in vitro* の染色体異常試験と小核試験を併用しております。

代謝物 B、C、F、いずれも染色体異常、突然変異、コメットアッセイは陰性でありまして、本剤及び代謝物に遺伝毒性はないと判断して問題ないと思ひます。

表に加筆しましたけれども、代謝物 F の一番下のカラムのところ、24 時間間隔で 3 回と書いてありますが 2 回でしたので、ちょっと修正しておいてください。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

押さえておかなければならない遺伝毒性は、特段ないということで、ほかの先生方よろしゅうございますか。

それでは、その他の試験、30ページの14項に進ませていただきたいと思います。これは、吉田先生、御説明くださいますか。すみません。

○ 吉田専門委員

(1) だけ、まず精巣毒性の発現機序の検討試験として、①、②、③という3つの試験が行われております。

まず、①はアンドロゲンレセプターバインディングアッセイ試験でして、アンドロゲンレセプターコンペティターアッセイキットというキットを用いて、フルセトスルフロンの原体と主な代謝物であるBとFのアンドロゲン受容体に対する結合能を測定しておりますが、いずれも陰性であったということで、この原体及びその代謝物はアンドロゲン受容体を介したのではないという結論になっております。

引き続きまして②ですが、ラットを用いまして、今度は *vivo* の試験でして、本剤の混餌投与による Hershberger 試験が行われております。

これは、*vivo*におけるアンドロゲン能を見るために、精巣を取って、そのものを投与して前立腺ですとか、アンドロゲン依存性の臓器の重量を測るといった試験ですが、3000ppmの用量はラットにおきまして、影響の出ている900ppmを超えて4000ppm以下ですけれども、これを混餌投与した結果、特異臓器重量に影響はなかったということで、アンドロゲン受容体を介した作用ではないということ、*vitro* 及び *vivo* で確認したということになっております。

③は、リアルタイムPCR法を用いたH295R細胞におけるP45017(CYP17)mRNA発現量への影響確認試験が行われております。

これは、ヒト副腎皮質癌由来のステロイド産生細胞株H295Rに、この原体と代謝物B、Fを書かれているような用量で処理して、リアルタイムPCR法を行って、CYP17mRNAの発現量を測定した*vitro*の試験になります。

その結果、本体及び代謝物Bの最高用量群、1000µg/mL処理群におきまして、mRNAの発現が減少したということから、この系において、本剤及び代謝物BはCYP17のmRNAの発現を抑制するのではないかという書かれ方をしております。

これにつきましては、この書き方がいいかどうかはわからないのですが、この試験のタ

イトルが精巣毒性発現機序検討試験なので、精巣毒性の発現機序がどこだったかということ、やはり書いておいた方がいいと思ったので、抄録を見ながら、このように追記したのですが、先生方の御意見を伺えればと思っております。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。これらに関して、まず毒性の先生方から、何か御意見がございましたら、よろしく願います。よろしゅうございますでしょうか。これは、アンドロゲンレセプターに対する影響ということで、*vitro* と *vivo* で見たということだと思いますけれども、本薬のアンドロゲン受容体に対する細胞は肯定的なところは出てこないということで、3番目の H295R 細胞を用いて、CYP17、テストステロンの生合成酵素をコードする mRNA の発現レベルが下がったということでもあります。

事実はこちらで、考察として吉田先生に修文いただいたように、アンダーラインしたところがそうですね。

○ 吉田専門委員

そうです。抄録をそのままコピーペーストしました。

○ 小澤座長

ということで、事実に基づけば、こういう記述になるかと思います。

何かございますか。これは、*dose dependency* をきちんと見ておまして、1000 $\mu$ g/mL という濃度を使っておりますが、吉田先生、副腎由来の H295R というのは、何か特別な細胞株ですか、そんなことはないんですか。

○ 吉田専門委員

私もわかりません。

○ 小澤座長

一般的なものなんですか。

○ 吉田専門委員

はい。あとこれだけの *vitro* の試験で、そういうことを言っていないかということ自体が、実際にテストしていないことを測っているわけですし、視床下部とかに影響がないということで、LH 量を測っているわけではないので、あと私が 1つ書き写し間違いといたしまして、アンダーラインのところ B 及び F と書いてしまったんですけれども、F はなくて B だけですね。なければ F は削除してください。

○ 小澤座長

2つの代謝物をやっていたような気がしまして、抄録を見た方がいいですね。抄録の194、代謝物3はDesmethyl Met-1ですからFではないですか。

○ 石井専門委員

Fです。

○ 小澤座長

Fですね。ですから、私はいいと思っていました。

そういうことですが、今、動物代謝のところをちらちらと見させていただきまして、血中濃度で見るとはいいのですが、この剤は蓄積性というのは特別になさそうということですし、果たして5mg/kg体重/日、150mg/kg体重/日という濃度で1000µg/mLという濃度が達成できるのかということ、それはとても言えないのではないかと思います。100µg/mLでもちょっと無理ではないかと。本当に最初の高用量投与の最初のところで、原体がそれぐらい行く程度ですので、なかなか難しいのではないかと思いますし、100µg/mLという濃度では、このmRNAのレベルの検証というのは、ほとんどないというしかないのです。吉田先生に書いていただいたように、可能性が示唆されたという明確でないものとか、そういう文章になっておりますけれども、もうそれしかないかなど。事実は事実なので、これを書くことは結構かと思うのですけれども、これで説明できるとはとても思えないので、メカニズム試験の一環として、こういう事実があったということにとどめることでいいのではないかと思います。

ありがとうございました。

その次の(2)と(3)のところですが、その前にここで鈴木先生からまたコメントをいただいております、いろいろと書いてくださっておりますが、その他の試験(1)の③、下垂体からのゴナドトロピンレベル、血中テストステロンレベルの測定をまず行うのが常識である。それはそうだと思いますが、アンドロゲン受容体への影響がなかったことはわかった。では、精巣毒性はどのように生じたのかは説明されてはいない。

まず、形態分析で精細管内腔のセルトリ細胞で生殖細胞の脱落があるか否かを調べる必要がある。セルトリ細胞機能障害がプライマリーに起こる可能性について文献考察するか、状況によっては何らかの追加実験を求めるということですが、これは先ほどのイヌのところ、セルトリ細胞と名指ししてコメントを出すのはどうかという御意見が多かったかと思うのですけれども、江馬先生あるいはほかの先生、いかがですか。何かありますか。

○ 江馬専門委員

特にないのですけれども、文献考察をしてもらうのはいいと思うんですが、追加実験と

なると具体的にこちらから示さないと、できないと思うんです。

それが示されるかというのと、ちょっと考えがないので、できることはこれらの所見を我々が慎重に評価するということになると思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかに何か御意見のある先生はおられますか。確かに実験を求めるとするのは、ちょっと難しいだろうと思いますし、この(1)の③は、事実はどうだったというだけで、これからどうだということは何も言えないと思いますし、血中テストステロンレベルの測定を行ってもらおうというのは、勿論、妥当な発想ではあると思うのですが、この辺りどうしますか。今まで持っているサンプルからということをお聞きしますか。

○ 吉田専門委員

血清が残っていれば、比較的ステロイドホルモンは麻酔の影響を受けにくいので、測定ができるのではないかと思います。ちゃんと測れる系をお持ちならば。

○ 小澤座長

確かに、それはそうですので、テストステロンのレベルぐらいは測ってくれということはおかしいですか。

○ 吉田専門委員

これだけ何回も試験をしているのに、なぜ1回も測らなかったかというのは、確かに鈴木先生がおっしゃることはわかります。精巣間細胞腫が増えることも十分予想されたでしょうに、なぜ、そのようにならなかったのかと思うので、まず、血清が残っていれば、可能かどうかを伺うのがよろしいのではないのでしょうか。

○ 小澤座長

事務局、そういう対応でいいのでしょうか。

○ 都築課長補佐

とりあえず、どういう状況か聞いてみます。その上で、ごく簡単に測れるということであれば、やっていただいた方が一番明らかなだと思いますので、お願いしたいと思います。

○ 小澤座長

もう一つ、追加資料要求事項1、吉田先生からの文章の中には単語としてゴナドトロピンというのは書かれていませんけれども、ゴナドトロピンというのも簡単に測れるものですか。

○ 吉田専門委員

私は、ゴナドトロピンは断頭以外には測ったことがないので、果たして出たデータがも



のすごくばらついた場合に、かえって解釈が難しいのかなとも思うんですが、それは内分泌の専門の方の方がいいのかもしれませんが。

○ 小澤座長

毒性の先生から、どなたか何か御経験があるとか。それでは、テストステロンだけに絞って見てもらえますか。

それでは、そういう対応で、申請者側に状況を尋ねてみていただいとということ、よろしく願いいたします。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 小澤座長

それでは、その他の試験の「(2) 繁殖毒性機序検討試験」ということで、エストロゲンレセプターのバインディングアッセイをやっています。これは私から御説明します。

エストロゲンレセプターのコンペティターアッセイキットを用いて、原体と代謝物 B、F のメジャーな代謝物について、エストロゲン受容体に対する親和性を測定したとありますが、50%阻害も起こらなかったということで、ラットで見られた性周期の延長と性成熟の遅延というものが、少なくともエストロゲン受容体を介した作用ではないということが示唆されたということでもあります。

これはもうこれで事実としてしようがないだろうと思いますが、ここは実は鈴木座長からのコメント、御意見がありまして、雄の実験と同じでという意味は、テストステロンの先ほどの実験と同じことですが、エストロゲン受容体を介する影響ではないことはわかったが、なぜ性周期延長と性成熟の遅延が起きたのかは説明されていない。データに基づいて再考察する必要があるという御意見ですが、このデータに基づいて再考察できるのでしょうか。その辺り、何か感触がありますでしょうか。お願いします。

○ 江馬専門委員

先ほどの鈴木先生の真意はよくわからないんですが、私はあまりデータがはっきりしていないので、メカニズムまで言うのは無理かなという感触を持っています。

データに基づいてとおっしゃるのは、データがわかりにくいということも含めると、もう一度性周期についてデータの解析をし直す。あるいは妊娠期間の延長については、例えば妊娠 21 日のものが何匹、23 日のものが何匹というような、ちょっと評価書のまとめ方とは違う視点でまとめ直してもらおうということになれば、こちらにも新たな見方ができるかもしれないと思います。

性周期のまとめ方については、非常にわかりにくい。これは **Huntingdon** でやった仕事で、訳した人が本当に理解しているのかどうか疑しいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

江馬先生、これをまとめ直していただいて、このデータを御覧になって、これはということが出るものなんでしょうか。

○ 江馬専門委員

例えば 152 ページのところに性周期が出ています。まず最初に、**Wistar Hannover** で性周期、正常な未処置の動物で正常と言える性周期は、例えば 4 日だけが正常なのか、4 日の性周期を示すものが何%あるのか。4 日あるいは 5 日の性周期を示すものが何%あるのか。5 日の性周期を示すものが何%あるかということで、何を正常としたか。正常というのは、5 日も入っているんです。この表を見ると 4 日から 5 日を正常としていて、性周期の延長を 5 日周期も含めて延長と言っているんです。これは正常の範囲も含めて延長したと言っているんです。これは多分対照群がたまたま P で 0 だったから有意差が出たんですけれども、一方で背景データを引用して影響ではないといい、一方では、たまたま 0 だったものを比較して影響があったと言っているという矛盾があるので、そういう評価はやめてもらいたいと思います。

まず正常な性周期は、何日から何日までなのか。不規則な性周期というのは、どういうものなのか。発情期の延長は、何日ぐらい続いたのか。あるいはそれを日にちに直すと、例えば 6.5 日±幾つになるか。そういう集計をしてもらえれば、もうちょっとはっきりした結果が導き出せるのではないかと思います。

○ 小澤座長

わかりました。これは、かなり緻密にやり取りをして、調査会として求めることを申請者に伝達しないと、恐らく何も出てこないというか、ただ時間の無駄になってしまうのではないかと思います。

○ 江馬専門委員

後でまとめて事務局に渡しておきます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。やはりそれが一番よろしいかと思いますので、そのようにお願いしたいと思います。

31 ページの (3) のところでございますが、胎児毒性機序検討試験ということで、本薬

の妊娠ラットにおける胎児移行性があるかどうかということを試験しております。31 ページの 25 行目から書かれておりますように、SD ラット（一群雌 2 匹）の妊娠 19 日目に原体 200mg/kg 体重/日、溶媒はカルボキシメチルセルロースを強制経口投与して、0.5 ～24 時間で母動物及び胎児の血液と血漿及び羊水を採取して、親化合物並びに代謝物 B 及び F の濃度を測定しております。その結果を表 29 と 30 に示しております。

それによりますと、確かに胎児に本剤が移行しているということがわかってきました。また、代謝物もそうだとすることで、明らかに胎児移行性があるのだということがわかった。

どのくらい移行したかということに関して、29 行目から書かれておりますが、胎児の血漿中最高濃度は、母動物の最高濃度の約 0.4 倍であった。しかし、投与後 4～24 時間における胎児血漿中濃度は、母動物の 1.3 ～8 倍であったということであります。

恐らく胎児の最高血中濃度というのは、4 時間よりちょっと前、母動物ですと妊娠しているから何ともわかりませんが、正常の動物ですと、たしか 0.5 時間ぐらいだったと思いますが、それと 4 時間の間ぐらいだと思いますけれども、投与後 4～24 時間における胎児血漿中濃度は、母動物の 1.3 ～8 倍に上ったということであります。周産期における胎児移行性は高く、母動物と同程度以上が胎児に移行しているということでありますが、本剤は代謝、排泄が比較的速やかな剤でありまして、抄録には多分そのことに触れていると思うのですが、ちょっとお待ちください。198 ～201 ページですが、移行しているものと考えられた、までしか書いてないんですね。羊水中濃度は、投与後 0.5 時間で定量限界以下、これは抄録の 200 ページですが、投与後 0.5 時間では定量限界以下であったが、投与後 1 時間移行は時間とともに増加して、12 時間で最高濃度を示し、24 時間では 12 時間とほぼ同水準で消失の遅延が認められたとあります。

その血中濃度、時間推移が 201 ページに述べられておりまして、胎児はグレーのラインのような分布になっているということでありまして、消失はきちんとしているということでありますが、AUC を取ってみるとどうかはわかりません。これは意外と近いところになるかもわかりませんが、間違いなく胎児には移行しているということが示されております。これはこれで、試験としては非常に納得できる試験かと思えます。

②～③をまだ説明しておりませんでした。ラットにおける単回経口投与時の胎盤・胎児移行性試験ということで、これは抄録の次から行われております。

ここは、妊娠 13 日の SD ラット 6 匹または妊娠 19 日の 6 匹であります。ここに 200mg/kg 体重/日で強制経口投与ですから、同じです。それで、結果が 31 に示されております。

それは次のページになります。

母体と胎児で比較していただくわけですが、32 ページの本文中のところですが、8 行目以降、妊娠 13 日の投与では、胎児を含めて投与後 4 時間後に、肝臓、腎臓、胎盤、胎膜、卵黄囊液に分布していた。投与 4 時間で  $C_{max}$ 、ほかの組織は投与 1 時間で  $C_{max}$  を示したということでありませう。

分布組織は、肝及び腎で高かったということで、これは非妊娠のラットと似ております。

各組織からの消失は、母体血漿と同様に速やかだった。先ほどここのところを先取りして申し上げてしまったわけでは。

重要ポイントが、17 行目～18 行目に書かれておまして、胎児に移行した放射能は、放射能が胎児内に残存する傾向はないものと考えられたとあります。

ちょっと飛ばして、27 行目から、周産期における胎児移行性は、器官形成期より高く、母体組織と同程度の放射能が胎児へ移行している。胎児に移行した放射能は、母体血漿や胎盤と同様に消失して、胎児内には残存傾向がないと考えられたということでありませう。

33 ページで代謝物分析が行われておまして、これは基本的に非妊娠時のラットのパターンと同様で、主要代謝物が B 及び F であったということでございます。ほかの代謝物は検出されなかったということでは。

妊娠時のラットの胎児を含めた分布まで、よく検索してくれていると私は思います。

結果についても、特に疑義はないものと考えませう。

以上でございます。

以上の審議から、本日は幾つかのコメント、追加資料要求が出ましたので、それを整理させていただきたいと存じませう。

まず、追加資料要求事項 1 は、吉田先生から、23 ページにございますが、雄で精巣間細胞腫の発生が増加したことについて、考えられる発がん機序を精巣毒性との関連性を言う文献考察をしてくださいということでありませう。

2 番目は、次のページのところで、これはきちんと触れなかったかもしれませんが、24 ページの表 22 の 8000ppm 群の雌の一番下のアンダーラインの引いてあるところ、卵巣嚢胞の減少というところでは、吉田先生からこれは何であるか説明してくださいというコメントをいただいていたかと。違いましたか。

○ 都築課長補佐

鈴木座長が、これはどんな所見なのかなということでは、先ほど小澤先生と打ち合わせしたときに、吉田先生がいるから聞いてみようかという話をしておませう。

○ 小澤座長

そうですか。これに関しては、どういうものかということに関して、御意見ございますでしょうか。

○ 吉田専門委員

原文を見たのですが、cyst というような形で書かれていたのではないかと思うのですが、マウスに非常によく認められる所見なのですが、ただ、普通、毒性所見が減少した場合は、変化として入れないのですが、もともとあるものがこういうようにホルモンを動かす可能性があるもの場合は、体重増加だけではない可能性もあるので、とりあえずは入れておいてもいいかなと思いました。本当はもう少し cyst の頻度が高いはずなのが、今回ほとんど雌に影響はないようなのですが、あえてそれを削除する必要はないと思いました。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。

それでは、この剤のホルモン作用というか、生殖毒性というか、そういうことと関連して入れたけれども、特別追加要求を出すことはないということですね。

○ 吉田専門委員

発生機序もよくわからない。

○ 小澤座長

発生機序もよくわからない。ありがとうございます。

そうしますと、江馬先生からの追加資料要求事項 2 ということで、27 ページです。ここにきちんと書かれておりますか。

○ 江馬専門委員

これは「期間」が「機関」です。

○ 小澤座長

そうですね。それで、ここは疑問が解決したということでございますが、これが追加資料要求事項 2 ということでございます。

次の 28 ページの江馬先生から追加資料要求事項 3、これが 3 になります。

その他の試験に関して、2 つ出ております。まず (1) の③に関して、③そのものに関してではないんですね。生殖毒性発現機序検討試験の一環で、血中テストステロンのレベルの測定データが得られるかどうかということ、これを事務局レベルでまず聞いていただいて対処するという事です。調査会としては、血中テストステロンレベルの測定を行って

いただきたいという気持ちはあるということであります。そういう趣旨で聞いていただければと存じます。

その他の試験の繁殖毒性機序検討試験の(2)の①、ここがなかなか難しいところではありますが、データがはっきりしないので、ここは江馬先生と事務局との間で打ち合わせをしていただいて、具体的な問い合わせ項目について詰めていただいた上で、申請者に問い合わせいただくということで、以上のように聞いていただく項目が、どうぞ。

○ 都築課長補佐

あと追加で、胎児の心室中隔欠損と胎児移行の関連については、よろしいですか。

○ 小澤座長

了解しました。ちょっとお待ちください。どこですか。

○ 都築課長補佐

胎児への移行試験をやっているということに関連して。

○ 小澤座長

わかりました。心室ですね。評価書たたき台で言うと、26～27ページですね。私の思ったところは、胎児への移行と心室中隔欠損症と胎児毒性との関連性について考察をしてくださいということですが、いかがでしょうか。こういうコメントを出したらいいかと思っただけですけれども。

○ 江馬専門委員

答えは難しいと思います。

○ 小澤座長

聞くだけは聞いた方がいいんじゃないかと。答えはしょうがないかもしれませんが、ほかの重要なコメントも幾つかありましたので、移行性をこれだけきっちりやってくれたということで、何らか出てくればと思いますので、聞いてみたいかと思ひます。難しいとは思いますが、よろしいですか。

○ 津田(修)専門委員

答えは、可能性は否定できないとか。

○ 小澤座長

そうかもしれませんね。ここは一応出させてください。

そうしますと、以上6項目ぐらい出てくるかと思ひます。

ほかに、毒性の先生から何かございますか。

西川先生、お願いします。

○ 西川専門委員

今の指摘事項の1番目に、精巣の間細胞腫の発生が増加した機序を考察することとありますが、この指示を出すのはいいとしても、そもそもラットの精巣間細胞腫というのは、極めてラットに特異的な変化であって、ヒトにはあまり外挿性がないわけです。それで、考察で好きなことを言えばいいということになり、果たしてそれが評価に影響するのかという気もするんです。

だから、今回どういう回答が来るか楽しみにしたいと思いますが、以後はあまり強く求めるようなコメントではないと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうしますと、今のままの文章が行くとすると、雄で精巣間細胞腫の発生が増加したことについて、一般的にラットのこの減少について、どう考えるかという考察を求めていることになるわけですね。

そうすると、どうしましょうか。

○ 吉田専門委員

私が申し上げたかったのは、間細胞腫の増加については、上の方からの、つまり中枢からドーパミンなどの変化はなかったのか、ということです。ラットの間細胞腫は確かにヒトには外挿されないのですけれども、中枢からの刺激でLHが持続的に上がった状態で間細胞腫がおきたということは否定できるかどうかということ、一言もう少し考察で、最初から加えてくだされば、もうあえて言わなくて済んだのですけれども、ということです。全部精巣に持ってきているのですけれども、幾つかドーパミンを動かすようなものでは、精巣間細胞腫が増えておりますので、もう文献もいっぱい出ているので、考察をしていただきたいということを思いました。ヒトには外挿性はないと思います。

○ 小澤座長

今のような御趣旨だということですが、西川先生、いかがですか。何か注釈を付けて申請者に伝達した方がいいような気がします。

○ 西川専門委員

そうすると答えを誘導することになるので、このままでいいのではないかと思います。

○ 小澤座長

わかりました。それでは、そういうことにいたしましょう。

そういうことで、全部6つほど、また改めて事務局から整理をしていただいて、委員に回覧をしていただいて、最終的に伝達事項として、追加資料要求事項としてまとめていた

だくということになるかと思えます。

ほかに何か委員の先生方から、よろしゅうございますか。

それでは、追加資料要求事項については、整理していただくように、よろしくお願いたします。

○ 都築課長補佐

それでは、議事が以上ということであれば、事務局からその他の事項ということで、今後のスケジュールを御紹介させていただきます。

まず、来週 6 月 19 日に第 5 回確認評価第三部会を予定しております。

6 月 20 日の午前中に第 20 回及び第 21 回幹事会を予定しております。

6 月 25 日に第 7 回確認評価第一部会を予定しております。

7 月 4 日に第 22 回幹事会及び第 13 回総合評価第一部会を予定しております。

次の本部会につきましては、7 月 27 日を予定しております。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

それでは、ほかになければ、今日はこれで閉会としたいと思います。どうもありがとうございました。