

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 総合評価第二部会 第13回会合議事録

1. 日時 平成19年7月27日（金） 14:35～16:38

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（アミスルブロム及びシロマジン）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

小澤座長、石井専門委員、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

（他部会からの専門委員）

鈴木調査会座長

（食品安全委員）

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員

（事務局）

日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官、  
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 アミスルブロム農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 シロマジン農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

- 都築課長補佐

それでは、ただいまから第13回「農薬専門調査会総合調査第二部会」を開催いたします。

本日は9名のうち6名の総合評価第二部会の専門委員が御出席されています。

また、親委員会から廣瀬委員、長尾委員、見上委員長に御出席いただいております。

それから、本日、太田専門委員が御出席の予定なんですけれども、少し遅れていらっしゃるということで御連絡をいただいております。

事務局の幹部の異動がございましたので、御紹介させていただきます。7月6日付けで國枝課長が厚生労働省基準審査課に異動いたしまして、後任として北條課長が着任しました。

○ 北條評価課長

北條評価課長でございます。よろしく申し上げます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それでは、本日の議事を始めたいと思います。

本日の議題はアミスルブロム及びシロマジンでございます。時間内に審議ができますよう、御協力よろしく申し上げます。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては、非公開で行います。

まず、事務局より資料確認をお願い申し上げます。

○ 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」。

資料2として「アミスルブロム農薬評価書（案）（非公開）」。

資料3として「シロマジン農薬評価書（案）（非公開）」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。本日は鈴木農薬専門調査会座長、親委員会の先生方に御出席いただいております。是非審議に御参加いただき、それぞれ御専門の立場から御意見をちょうだいしたいと考えております。

まず、資料3の「農薬シロマジンの食品健康影響評価について」を始めます。

「経緯」を含めまして、事務局から御説明よろしく申し上げます。

○ 都築課長補佐

順番は「シロマジン」からやるということでいいんですね。「シロマジン」から御説明

させていただきます。

「シロマジン」は農薬取締法に基づく適用拡大申請が平成 17 年 3 月 17 日付けでなされておりました、適用拡大申請を受けて、うちが要請を受けたのが 3 月 31 日、適用拡大申請されている作物はチンゲンサイ等、ここに書いてあるとおりです。

併せてポジティブリスト制導入に基づきまして、暫定基準が告示されておりました、この点につきましても、平成 18 年 7 月 18 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されています。

これまで、平成 17 年 8 月の第 35 回農薬専門調査会、それから第 7 回総合評価第二部会の審議を踏まえまして、今年の 6 月に追加資料が提出されましたので、今回の会議の開催となりました。今回で 3 回目の審議となります。

評価に使う資料につきましては、事前に先生方に既にお送りしておりました、担当分野ごとに御確認をいただいております。

農薬評価書のたたき台につきましては、先生方からいただいたさまざまな御意見を見え消しにした形で作成しております。

また、審議に必要な予備の生データのフルセットをこ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。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それでは、「シロマジン」の審議を始めさせていただきたいと思います。追加資料要求事項は毒性関係の項目が 1 項目でございまして、評価書たたき台では 27 ページに出ています。担当の委員の先生方から 5 分ないし 10 分程度で簡単に御説明をお願いしたいと存じます。

27 ページ、前回審議時に出された追加資料要求事項ということで、これは廣瀬先生、吉田先生からいただいたものであります。

慢性毒性試験（イヌ）の 3500 ppm 投与群雌雄における心筋炎について、下記に挙げる事項について十分に考察してくださいということで、5 項目をいただいております。

1 は、心臓毒性がある他剤との比較。

2 は、炎症はどの範囲まで及んでいるのかという点。

3 は、心筋には好中球を含めた炎症性細胞浸潤が強い。また、出血の存在を示すヘモジリン沈着も認められる。さらに投与を続けた場合はどうなっていくのか。最終的に心不全になるのかということ。それが 3 項目目です。

4 項目目は、心筋の広い脱落があるが、この病変の可逆性についてはどう考えるか。

5番目が人に対する影響はどう考えるかという、この5点について追加資料要求が出されたものでございます。

それでは、毒性の先生から御意見を賜りたいと思うんですが、吉田先生よろしいですか。

○ 吉田専門委員

申し上げます。これは恐らく廣瀬委員が心臓だということで、大変気になさって、各項目を挙げて質問して下さったことだと思います。もし、不足のところがあれば是非フォローをお願いいたします。

まず1つ目は、同じような類剤はないかということだったのですが、構造等から、あるいは文献的に調べられているが、それに該当するものはなかったということでございます。

続きまして、心臓毒性が出る薬剤というのはいろいろ知られているわけですが、それについて、それらとの比較はどうだったかということで、例えばアレルギー性の心筋炎ですとか、そのほか炎症が起こるようなものについて、いろいろと回答書の中では比較していただきましたけれども、まず、心臓の毒性のメカニズムは3つに分かれる。

1つは、薬理作用が著しく増強された場合に発生する心毒性で、アドレナリン様β作動薬とかジギタリスなどで認められるものです。心肥大から心臓の壊死が起こるものもあるということなので、今回のものとは違うようです。

2つ目につきましては、アドリアマイシンなどで出るような、長期投与したような場合に出るものなんですけれども、その場合に心筋障害が生まれて、脈管の周囲や線維束の浮腫、筋細胞の顆粒状の変化、あるいは筋変性が認められ、ビーグル犬では、特徴的には、心筋細胞空胞変性が認められるということで、これについても今回の所見とは違うだろうということだと思います。

3つ目は、免疫系を介する、いわゆる過敏反応による心毒性で、ペニシリン、スルホンアミド、メチルドーパなどで起きるものということなので、今回は慢性毒性試験で認められておまして、90日では認められていないことがあります。この所見からいって、どうも違うだろうということです。

それ以外のものとしても、例えば塩酸キナクリンですとか、ビス2-クロロエトキシメタン等で起きるものについても、書かれております。

結論的には、29ページの上から11行目からを読みますが、「シロマジンとは、上記3つのメカニズムのいずれにも当てはまらず、シロマジンと同様の変化を示すような特定の化学物質もなかった。また、後述の2)に示すように、シロマジンによる心の病理組織学的変化は、心が損傷を受けたときみられる典型的な変化に似ており、特定の作用機序の特徴を備えたものではないかと考えられた」ということで、結論としては、はっきりした機序は

わからないということになるのではないかと思います、少なくとも既存のメカニズムが知られているような心毒性を示すものとは違っているという回答です。

3つ目といたしましては、活動性の炎症像が組織写真から読み取れたので、最終的には心不全というものに進展するかということをお聞きいたしました。

2)といたしまして、炎症がどの範囲まで及んでいるのかということについて、回答が寄せられております。それについては記載されておまして、組織標本になるのは一部ですので、これについて記載していただきました。再鏡検をされたようです。

3)として、今、申し上げましたように、最終的には心不全になるのかどうかということですが、これにつきましても、30ページの最終結論を読みますが、以上のことを勘案すると、右心房/右心耳の炎症性反応が右心室、あるいは心の他の部位に拡大する可能性は極めて低く、心全体に至ることはないと考えられたということで、場所的なことからそう広がることはないんじゃないかということの回答でした。

これは組織写真上は一部しか私たちは拝見していないので、この内容を信ずるしかないのかなと思います。

4)可逆性について御質問したところ、かなり線維性の結合組織も増えているということで、恐らくこれが完全に回復することはないだろうという回答でした。

最終的に人に対してどのように考えるかということですが、30ページの下から6行目からを読みます。

「ヒトに対するADIに関し、シロマジンを製造している各国の工場(英国、コロンビア、ブラジル、スイス、米国)で実施した医学的監視の記録によれば、過去10年以上にわたり、健康への有害な影響は認められていない。中毒の発生事例も報告されておらず、公表文献にもそのような事例は報告されていない」ということで、恐らくヒトが食品や暴露事故によってシロマジンを大量に摂取しても、心臓に影響を及ぼすことはないのではないかといったような結論になっています。

私としては、結局、シロマジンの投与によって心臓への影響が出ることは確かだろう。それは投与による影響だろうと思うのですが、恐らく発生機序としては、残念ながらこのまま不明のままではないかというように思います。

ただ、果たして実際にこのくらい大量のものを暴露されるかということをお考えすると、それらの暴露によってこのような激しい心臓への炎症が起きる可能性は低いのではないかなということから、この回答を了承せざるを得ないのかなと考えております。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

まず、御出席のほかの毒性の先生方から御意見がありましたら、いただきたいと思えますけれども、いかがでございましょうか。

○ 西川専門委員

こういう回答くらいしかできないと思いますが、回答を少し縮めて、評価書に盛り込むのはいかがでしょうか。

○ 小澤座長

この回答を少し要約して盛り込むということですね。事務局、いつもはどのようなふうにしておりましたか。これは入れていましたか。

○ 都築課長補佐

メカニズムがわかったということであれば、こういうメカニズムで所見が出たということ載せやすいんですけれども、今回は工夫はしてみますけれども、あまりきれいな形の文章を事務局で書けないかもしれません。ただ、御指摘いただきましたので、一度書いた上で、幹事会にもし出すのであれば、その段階でまた御覧いただければありがたいと思います。

○ 小澤座長

わかりました。それから、この評価書を見せていただいて、今の部分に誤字などが結構散見されるんですが、この申請者から上がってきた回答資料には誤字がないみたいなので、これはワープロ打ちしていただいたんですね。

○ 都築課長補佐

事務局が書きました。

○ 小澤座長

そこは事務局の方で御対応いただければよろしいかと思えます。何かほかに毒性の先生からありますか。廣瀬委員は何か御意見おありでしたらいただきたいと思えます。

○ 廣瀬委員

結論的には了承するということによろしいです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

1つだけ動物代謝の専門委員として、教えていただきたいのですが、これはイヌに特異的な毒性だと思うのですが、動物代謝を研究している者からすると、イヌに特異的な心毒性に関連する代謝物が出るということや、例えばβ作動薬のようなものと、恐

らく種差は出ないのではないか。どの動物にも出るだろうと考えられる。

アドリアマイシン、これも redox cycle で代謝というよりは恐らく溶存酸素で redox cycle によって比較的、reactive intermediate が出て心筋を構成する細胞のタンパクと結合するということが考えられていると思うのですが、これも恐らく種差はあまり出ないのではないか。そうすると、免疫系を介する過敏反応というところ、これは発展仮説のようなものを想定するのであれば、代謝活性化反応というものがあって、その結果、reactive intermediate 出て、それがイヌに特異的な代謝者、reactive intermediate で何かが起こると考えたらいいのかなと思ったのですが、今の吉田先生の御説明によれば、この病理所見等々を勘案すると、メカニズムとして違うのではないかと。こういう理解でよろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

私も小澤先生と同じような線から考えていたんです。もしかしてイヌで何か特殊な、心臓に毒性を示すようなものが代謝物として出てくるのかなと思ったりもしたのですが、化学物質の構造とか、一番目の回答と比較してみると、あまりそれは考えられない。変だなと思って、今、抄録をもう一度見直しているんです。

そうしたら、長期毒性の方はノバルティススクロッププロテクション社で 1977 年にスイスで行われている。6 か月のイヌの毒性が 1980 年にヘーゼルトンで行われている。

それでヘーゼルトンの方から先にお話ししますと、結構感染症が出ているという話のところ非常に特徴的な話になります。

スイスの話のところも、読んでみるとよくわからないんですけども、皮膚などに結構いろいろな傷ができたり、これはカプセルではなくて、餌に混ぜて投与しているんですけども、嘔吐が結構出ていたり、外傷脱毛、皮膚変化、嘔吐・血便といった話のところがあるということからすると、イヌの心臓の変化というのは、もしかしたら毒性ないんじゃないかという気もしてきているんですけども、そういう可能性はないですか。毒性の先生方に教えていただきたいんです。

○ 吉田専門委員

恐らくイヌの心臓すべてを標本にはしていないとは思いますが、GLP であればこの部位を採材するかということは必ず一定の部位を採材して、かつ異常臓器は採っているはずですので、それでこれだけの頻度が出るというのは、確かに環境というのは重要なファクターですけども、心臓にそういったことが出るというのは考えにくいのではないかと。思うんです。

○ 鈴木調査会座長

このデータからすると、相当強い感染症があるようには見受けられるんです。だから、最初の方の書き方とすると、肺血症で死んだという表現です。その辺ちょっと割り引いて見ないといけないのかと思ったりはするんです。

○ 西川専門委員

そういう可能性もあるのですが、最高用量群だけに見られておりますので、毒性でないということは言えないと思います。

○ 鈴木調査会座長

最高用量群だけではなくて、途中死亡のものは、雄の 200 mg/kg/day で心臓で炎症が認められています。

○ 西川専門委員

要するに、どっちでもいいと思うのですが、それを決められないから、毒性かもしれないという立場に立って評価すべきじゃないでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。いろいろな議論が出まして、今の私の代謝活性化と種差、イヌ特異的という問題も回答を思い当たるところがなかなか難しいということですが、3500 ppm、すなわち平均 100 mg/kg/day という投与量がかかなり ADI に影響を与えるものよりはかなり高いところであるということを考え合わせて、これを申請者らの回答を、ここは認めるということしかないかなと考えるものでありますが、いかがでございますでしょうか。それしかないということであれば、ここは認めて、本剤は ADI を決定する作業に入ってもよろしいかと思いますが、いかがですか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それでは、評価書の 39 ページ、表 29 に「各試験における無毒性量及び最小毒性量」という表がございます。これを見ますと、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量を 1.81 mg/kg 体重/日と、これが一日摂取許容量の根拠となりますということであります。これを安全係数は特段の問題がないことから、100 を用いてよろしいだろうと考えるならば、0.018 mg/kg 体重/日、これを ADI と設定するというのが一案かと思われませんが、先生方、いかがでございますでしょうか。何か御意見があればどうぞ。

よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

ありがとうございました。

それでは、今のようなことで ADI は本委員会は 0.018 mg/kg 体重/日と設定することを審議結果とさせていただきたいと存じます。

今後の進め方について事務局から御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

本日 ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果の（案）といたしまして、農薬専門調査会幹事に報告させていただきます。農薬評価書につきましても、先ほどの先生の御意見を踏まえまして、少し修文（案）を考えてみた上で、また御覧いただきたいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、そのようをお願いいたします。どうもありがとうございました。

それでは、引き続きまして、「アミスルブロム」に入りたいと思います。

「農薬アミスルブロムの食品健康影響評価について」開始させていただきます。

まず、「経緯」を含めまして、事務局より御説明をよろしくをお願いいたします。

○ 都築課長補佐

資料 2 の「アミスルブロム評価書（案）」3 ページを開いていただけますでしょうか。「アミスルブロム」につきましては、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請がされている剤でございます。平成 18 年 4 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。

適用申請されている作物はばれいしょ、だいず等です。

第 3 回総合評価第二部会で一度審議を行いまして、その審議結果を踏まえて、今年の 6 月に追加資料が提出されました。今回が 2 回目の審議となります。

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。各分野ごとに御確認いただいております。

農薬評価書のたたき台につきましては、先生方からいただいた様々な御意見を事前に見え消しの形で入れさせていただいております。

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

ありがとうございました。

それでは、「アミスルブロム」の審議を始めたいと思います。追加資料要求事項は全部

で 2 項目ございます。

1 項目めが動物代謝関連。その他 11 項は毒性関係でございます。まず動物代謝について審議を開始したいと思います。各先生方とも御説明を簡潔にお願いしたいと存じます。

まず、動物代謝の追加資料要求事項でございますが、評価書たたき台 12 ページに「追加資料要求事項 1-1」とございまして、これは農薬抄録中で、肝臓中代謝物の中に量的に不等号が記載されているのですが、その記号の意味がよくわからないということでありま

す。これについては、回答が来ていまして、検出限界未満であるということでもあります。放射能を実際に測っているわけですので、その放射能のバックグラウンドとの兼ね合い

ということがありますので、それを目安にグループ分けをしているということでもあります。この回答は出川先生から出た追加資料要求ですが、了承いただいたということですし、私もこれで結構かと思

います。もう一つは、15 ページのところに、「追加資料要求事項 1-2」とありまして、これは腸肝循環の表があったのですが、Y という代謝物の値が実際にはなかったということ

でございますが、これは定量値を追記してくれたということで、これも結構だと思います。これで動物代謝が終わりになりますので、毒性関係に進ませていただきたく思います。評価書たたき台 26 ページに「追加資料要求事項 2」とございまして、吉田先生からいただいたものでありまして、6300 ppm 投与群以上の雄で観察された肝臓比重量の増加と 200

00 ppm 群の腎比重量の増加について、GGT など、肝障害を示す生化学的項目が本試験の高用量で認められ、同様の結果が慢性毒性/発がん性試験でも認められている。腎臓の BUN の増加も認められている。しかしながら、これらの増加を投与の影響とし

なかつたということで、その理由を示してください等々、3 項目御指摘をいただいております。

それでは、吉田先生、よろしく願いいたします。

○ 吉田専門委員

いっぱい質問をしてしまつてすみません。まず、抄録の 8-20 を御覧いただきますと、ラットの亜急性毒性の臓器重量の表になります。本剤は肝臓への影響が認められたのですが、90 日ではあまりはつきりせず、2 年間投与いたしますと、胆管系に出てくる。これは恐らく本剤が胆汁系に排泄されるということ

ことで、かつ眼への刺激性等があるものですから、そういったこともありまして、胆管増生と胆道系に影響があるということが、長期になると明らかになってくる剤でございます。私が気にいたしましたのは、この GGT というのが、8-20 は臓器重量ですが、その 1 ペ

けが 400%ですから、恐らく 4 倍も上がっているということで、なぜこれを毒性としなかったのかということが大変気になりました。肝臓の比重量も上がっております。これらについて説明してくださいということで、まず申し上げたところ、組織学的な変化が出ていないということです。小葉中心性の肝細胞肥大が出ているんですが、これは GGT の増加とは関係しない、薬物代謝酵素誘導によるものなので、これらの肝臓重量については影響としないといった回答でした。

確かにこの後に薬物代謝酵素誘導等の試験を追加でなさっておりますので、肝臓重量はそういうことがあるのかもしれないのですけれども、やはり一番上の 20000 ppm につきましても、GGT が上がっているということを根拠に、やはり毒性と取った方がいいのではないかと思います。

腎臓の重量につきましても、BUN が上がっているのですが、これは確か大きな上がりではなかったと思います。

○ 津田（修）専門委員

30%くらい上がっています。

○ 吉田専門委員

しかし、腎重量の比重量は上がっているのですが、組織学的変化は一切認められてこないということから、この時点で本当に BUN と腎比重量はどうかというように思いました。統計学的有意差については、記載していただきましたので、この時点でまだ腎臓についてはいいのかなと思ったことが 1 点。

肝臓につきましても、申請者の方は投与による影響ではあるけれども、毒性ではないとしていますけれども、やはり 20000 ppm については、これは影響ではないかと思います。

3)に移りますが、小葉中心性の肝細胞肥大の発現について、性差がございます。これについては、動物体内運命試験等から何か示唆されるものはないですかという質問があったのですが、ありませんということで、これは了承せざるを得ないかなと思います。

1)~3)までは以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかの先生方から何か御意見をいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。ちょっと考えていただく時間を取らせていただきまして、先にその動物体内運命試験と関連しまして、私から評価書たたき台 28 ページに反映していただいておりますので、説明をさせていただきたいと思います。

この申請者の回答なんですけれども、27 ページの回答の下から 3 行目ですか、つまり「小葉中心性肝細胞肥大は肝臓における薬物代謝酵素誘導に起因する変化と思われるが」云々

というところではありますが、上記のことからというのは、要するに暴露量が若干違うということを言っています、肝臓中濃度が若干ですが、雌に比べて雄でやや高くなるという可能性を考えているようです。

しかしながら、その結論は暴露量の差というよりは、むしろ薬物代謝酵素の誘導の差に起因したものであるということを考察してくれていますけれども、抄録の 8-130 を御覧いただきたいのですが、これはラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験ということで、2005 年の試験、ウイスターラット 5.5 週齢で投与期間 7 日間ということになっております。200 ppm と 20000 ppm で飼料に混ぜている。陽性対照群はフェノバルビタールであるということでありまして、8-134 に表がありますけれども、この括弧内の EROD という項を横に見ていただきますと、括弧内だけ見ますと、1.00 が 200 ppm で 1.22 倍になり、20000 ppm で 3.17 倍になって有意に上がったと。一番重要なところはフェノバルビタール型というところを意識していることが多いので、そこに注目してみますと、これは 20000 ppm で 14.8 倍に上がっている。これは雄の話ですが、今の 2 項を雌について見てみますと、それぞれ EROD が 4.76 倍、それから PROD が 13.0 倍ということで、雄雌あまり誘導倍率に差はないではないかという気がするわけです。

132 ページのことも書きましたけれども、これはマウスなので、ここはちょっと私が勘違いしておりますので、抄録 8-130 のラットの薬物代謝酵素誘導能の結果は、決して誘導能に性差があるということは示していないので、ここは記載を改めていただかなければいけないというよりは、この点では回答は納得はできないということになってしまいます。

しかし、追加資料要求として差し戻すほど科学的に意義がある問題ではないので、申請者にこの点を確認していただければよろしいのではないかと考えております。

結局、結論はわからないということになってしまうのだと思いますけれども、確かに小葉中心性肝細胞肥大というのは、薬物代謝酵素誘導と並行して起こる現象であることは間違いなくと思いますけれども、性差と結び付けるのは恐らくできないので、性差の説明は薬物代謝酵素誘導並びに動態からははっきりとしたことは言えないという結論にさせていただきたいと考えております。

しかしながら、ほかの毒性の試験項目で追加資料要求事項が更に出なかった場合には、事務局からこの点を申請者に確認していただくという方策を取ればよろしいかと私は思っております。

もう一つ、申請者の回答の論理の進行で、小葉中心性肝細胞肥大は肝臓における薬物代謝酵素誘導に起因する変化と書いてありますけれども、別に小葉中心性肝細胞肥大は、薬物代謝酵素誘導が原因である現象では決してないので、というかわかっていない。少なく

とも言えることは、並行して変化することがあるということで、私は随分修正文案に慎重な言い方をしたのですが、小葉中心性肝細胞肥大と肝薬物代謝酵素誘導とは並行した変化を呈する場合もあるという程度の言い方に改めていただきたいということも併せて申請者に指示いただければと思っております。それが 3)の動物体内運命試験での体内分布の性差を考慮して考察することということに関する答えに関して、私の意見でございますが、元に戻りまして、1)、2)について、何か毒性の先生から御意見があればちょうだいしたいと思います。

○ 津田（修）専門委員

意見というより教えてほしいんですけども、これは胆管系に病理所見は全くなかったんですか。

○ 吉田専門委員

その試験では見つかってないんです。でも、2年間の慢毒でははっきりとした毒性所見が全体的にも出てまいります。

○ 津田（修）専門委員

先生がおっしゃったように4倍に上がっていて、そこに肥大があって、いかにもそういう感じなんですけど、そこに全く触れていなくて、そして無視していると、アダプテーションも本当は毒性なのかどうかという非常に微妙なところがあると思うんですけど、毒性でないと言い切っているのは、どうなんでしょう。病理の先生方。

○ 吉田専門委員

少なくともこの最高用量群でGGTが上がっている分については、やはり毒性と取らなくてはいけないように私は思います。

○ 小澤座長

そうだと思うのですが、あえて申請者がGGTに触れない理由というか、私、毒性の部分を全部フォローアップできていないので、教えていただきたいのですが、ほかの試験、あるいはサテライトの試験を含めて見ていただいて、GGTの400%という試験結果が必ずしもアーティファクトと言っていいかどうか問題ですけども、一貫して見られないということはないのですか。これはもう間違いなくGGTは上がるんですか。

○ 吉田専門委員

その後、慢性/発がん性のところでも申し上げるのですが、評価書たたき台案の37ページを見ていただきますと、「追加資料要求事項7」というところで、肝障害変化というところが出てくるのですが、回答書には記載がないのですが、どんな毒性が見られたかという、すみません。もう一度戻っていただきまして、34ページの表29、そこには胆

管の拡張とか、いろいろ出てまいりまして、たしか GGT も上がってまいりますので、ここに変化があるのは明らかだろう。この回答の中では恐らく 37 ページの①の肝障害変化では小葉中心性の肝細胞肥大と胆道系の障害というのは別だろうという回答しております、私はそうばかりは言えないのではないかと思うのですけれども、その辺りの考え方の違いが、ひょっとしたら亜急性毒性のところへも来ているのかもしれないなと思うのです。私は少なくとも 20000 ppm は毒性としないといけないと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。20000 ppm というのは投与量にすると、1 g/kg/day を超えるくらいですか。

○ 鈴木調査会座長

そうですね。

○ 小澤座長

そうすると、申請者にその点は考え直していただくということに当然しなければいけないという結論になっていますけれども、西川先生、いかがですか。

○ 西川専門委員

肝細胞肥大の話をしていて、いきなり胆管の話に移ったので、戸惑っているんですが、90 日の試験において、組織学的に胆管の病変があったのですか。

○ 吉田専門委員

90 日ではないです。

○ 西川専門委員

ないので、何を議論しているのか、よくわからなくなったんです。

○ 吉田専門委員

言葉が不足ですみません。90 日の試験で認められた変化というのがこの抄録たたき台（案）の 25 ページの表 19 に記載されているとおりで、今申し上げましたように、胆管への変化は認められておりません。肝臓で認められているのは、肝の比重量の増加と小葉中心性の肝細胞肥大と、雄だけですが、GGT が 4 倍にも上がっているといった変化です。

GGT というのはその後の 2 年間でも変化として出てくるので、これをもし毒性と取るならば、肝臓への影響ということが認められることになりまして、重量を一概に、影響ではあるけれども、毒性ではないというように言えないのではないかと考えて質問をしました。ひょっとしたら、形態には影響は出てこないけれども、GGT が 4 倍にも上がってくるというのは、これから何か胆道系に変化が出るということの一つの前ぶれというか、変化として既に形態より先に表れているのかと思ったものですから、質問をしたんです。それが肝

臓の変化と GGT とのつながりということになるんですけども、説明不足ですみません。

○ 西川専門委員

ですから、90 日でも GGT は毒性影響と取っているわけですね。

○ 吉田専門委員

私どもはそう思うのですけれども、どうも申請者の方は GGT に関しては、全く触れていないので、よくそこはわからないんです。質問を要求事項にもしたんですが、GGT という言葉は確か回答資料にも表れてこなかったんです。

○ 西川専門委員

だから、これを毒性影響でないとする何の証拠もないので、毒性影響として取るしかないと思います。

○ 吉田専門委員

私もそう思います。

○ 鈴木調査会議長

何でこれは 20000 ppm という非常に高い用量の話のところでは起こっている変化なのに、影響がないという形の論理展開をするのか、私もちょっと理解できないところがあるんです。

これだけ高濃度の話のことで、なおかつ GGT の問題が上がっている話等、あるいは長期のところでも類似のところに影響が出てくることを考えると、これはちょっと薬物の影響ではない。もしくは毒性ではないというのは、暴論というか、あまりにも問題だと思っているので、ここの調査会として専門委員の皆さんが、やはり問題だということであれば、ここで 20000 ppm のところはやはり影響があるという話を出していいんじゃないか。それでこういうことだけれどもというので、メーカーに伝えて、更にそうではないと反論するのだったら聞くけれども、実質的にここで 20000 ppm を毒性としても、全然最終的なところで影響がないはずなのだと思うんですけども、そんな対応をしてみた方がいいんじゃないかなと思うんです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。全くそのとおりだと私も思いますので、ここは 20000 ppm は毒性と取るべきであるという、毒性と取らないのであれば根拠を示せという言い方をすれば追加資料要求ということになりますが、どうしますか。

○ 吉田専門委員

もし、それで申請者の方がそれに賛同して毒性とさせていただきますればそれでいいとして、抄録というのは申請者の方が出した資料であって、私たちが評価するのはそれに基づいた報

告書ですから、その間に差があっても致し方ないのかなと。少なくとも私はこれは毒性と取りたいと思います。追加は要らないと思います。

○ 小澤座長

追加資料要求はしないで、これは毒性と取るぞという見解にすると。わかりました。ありがとうございました。

そうすると、この点での議論はそれでよろしいかなと思いますが、次に行かせていただいてよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

ありがとうございます。

次は「追加資料要求事項 3」「亜急性毒性（マウス）において、肝臓障害を疑う所見が得られているにもかかわらず病理組織学的検査を実施しなかった理由」。これについて吉田先生お願いいたします。

○ 吉田専門委員

申し上げます。亜急性毒性試験については、既にラットとイヌで行われているので、もうこれで 2 種ということの基準は満たしますので、マウスについては付属として出したということです。更にこのマウスの資料というのは、発がん性試験の予備試験として行ったということなので、病理組織学的検査はしなかったということです。これはこれで認めざるを得ないのですが、それについて何ら抄録に書かれていなかったの、わからなかったの、もし、このデータが不十分であれば、これは例えば抄録の中でマウスの発がん性試験の予備試験のところに加えるということで、私どもの評価書からはマウスのデータは削除してしまうということでもよろしいのかなと思います。申請者の回答については了承するということです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これはいかがいたしましょうか。吉田先生の説明は、私は合理的ではないかと思ったのですが、よろしゅうございますか。

そうしますと、これは吉田先生にいただいたように、この 2 点考慮していただくということで、よろしければ追加資料要求事項の 4 に進ませていただきたいと思います。

それでは「追加資料要求事項 4」、30 ページでございますが、これは亜急性毒性試験、これはイヌでございます。

報告書には体重値しか記載されていないということですが、体重変動が以前の資料ではわかりにくくなかったという経緯があったかと思います。それで出てきた質問かと思うの

ですが、体重値の群ごとの表では有意差がなく、体重のグラフにおいても増加抑制がわかりにくい。データを加えることということで回答をいただきました。吉田先生、お願いします。

○ 吉田専門委員

申し上げます。抄録 8-27 を御覧ください。ここに体重増加量の推移、雄・雌のグラフがございます。こちらを御覧になると、1000 mg/kg/日は雌雄とも体重増加抑制がはっきりとしてまいりましたので、これで回答を了承したいと思います。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。回答を了承くださるわけですね。ただ、30 ページの御意見ですと、1000 mg/kg/日は雌雄ともほぼ全投与期間について抑制があると思います。この点はいかがですか。

○ 吉田専門委員

申請者の方は、雄は最初の投与 4 週までで、雌についても 3 週までと書いてあるんですが、このグラフを拝見しますと、どうもほぼ雄ですと 2~10 週過ぎまで低い値と取らざるを得ないですし、雌はむしろ最後の 12 週辺りまで低いように思われますので、初期というよりも、全般にわたってということで、括弧の中の 2 週や 3 週は取っていただきたいというだけです。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。投与 2 週までとかというのは取っていただくということですが、ほかの先生方、御意見よろしいですか。申請者は結局 13 週で追いつくということをして見られるのですけれども、それは通らないよということでしょうか。これはグラフを見る限り、1000 mg/kg/日群では雌雄ともほぼ全投与期間にわたり抑制があると考えという見解を委員会として出すよということでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

ありがとうございます。附帯意見がいっぱい付く審議になってしまいますが、追加資料要求事項 5 に進ませていただきたいと思います。

これは 3 項目ありまして、雄の体重増加抑制を毒性の根拠にしているが、有意であるかを確認してくださいということ。

それから、表皮過形成の増強を、投与方法に起因した物理的刺激としているが、これはどうかという。発生原因を考察してくださいということ。

それから、雄 100 及び 300 ppm の病理検査動物数が、1 及び 2 例しか実施されていない。この理由を示すことということでございます。これも吉田先生、よろしく願います。

○ 吉田専門委員

申し上げます。まず、体重増加抑制が認められてということをも毒性の根拠にしていますが、有意な差というのはどうなのでしょうかとことを伺ったところ、かなり体重増加量が低くなっており、生物学的に、統計学的な有意差はないけれども、やはり餌も下がっているし、体重も下がっているの、これは毒性影響と取るという御回答ですので、了承したいと思います。

2)につきますとは、皮膚毒性で変化が対照群にも認められているので、どうしてかなと思いましたが、最初に薬剤を塗るときに、手技が荒っぽかったのか、コントロールにも皮膚の変化が出てしまったというので、皮膚に障害を起こす、コントロールにも残すような方法というのが問題なのかもしれませんが、内容としては了承いたします。

3)といたしましては、病理の検査数が 1、2 例だった理由はいかがでしょうかとことなのですけれども、これは肉眼所見が認められたという動物ということなので、内容的には了承したいと思います。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかの先生方から何か特段の御意見ございますか。

○ 西川専門委員

回答については問題ないと思いますが、ちょっと無知な質問をさせていただきますと、経皮試験というのは、農薬の評価に必須のものなのでしょうか。

○ 小澤座長

これはガイドライン上ではどうなっているんですか。

○ 西川専門委員

ついでにさっきのシロマジンですと、吸入試験まで評価しています。試験の扱いはきちっとした方がいいのかなと思います。

○ 鈴木調査会座長

一応ガイドラインとしては、取ることにはなっているんです。ただ、ADI を決める際には直接影響はない。一応は大量被曝の問題とか、使用者の問題とかも考えて、ガイドライ

ン上では決まりがございます。

○ 西川専門委員

吸入試験はどうでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

吸入も同じです。

○ 西川専門委員

一応入っているわけですか。わかりました。

○ 小澤座長

よろしゅうございますか。ありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

ちなみに皮膚感作性の実験とかいうことについても同様でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうしますと、ここでの回答は、ちょっと手技的な問題はありませんけれども、了承ということで、特段の御意見がなければ次に進ませていただきたいと思います。

追加資料要求事項の6でございますが、7ですか。

○ 都築課長補佐

順番が入れ替わっているんです。

○ 小澤座長

順番でいきますと7になります。たたき台37ページでございますが、これは慢性毒性/発がん性併合試験ラットに関して、以下に挙げる各変化の発生機序並びに投与との関連性について考察してくださいということで、肝臓の障害性変化と、ここで胆道系の変化ということが出てくるわけでございます。それと肝細胞の変化との関連性という、先ほど少し議論に上がった問題。

それから、腸管膜リンパ節洞赤血球増加症、角膜炎、甲状腺、前胃炎というところでございますが、これは吉田先生お願いいたします。

○ 吉田専門委員

いろいろ質問してすみません。ラットの2年間慢性毒性/発がん性試験は、最高用量群が亜急性毒性と同じ用量でございます。2年になりますと、先ほど申し上げましたように、表29、たたき台(案)34ページから2ページ半にわたっておりますけれども、非常に多くの毒性が認められてしまったという結果でございます。

いろいろ毒性が認められましたので、その毒性の発現についてはどう考えるかというこ

とで質問しました。

まず、1点目は、先ほども申し上げましたが、胆道系と肝細胞の変化についてはどうかということをお願いしたところ、37ページ①の「肝障害変化」の最後のパラグラフの1行上からですけれども、先ほども申し上げたように、申請者の方は胆道系及び肝細胞の変化は異なる機序であろう。胆道系については、この剤が胆道系を介して排泄されることから影響が出てきたものであり、肝細胞の変化は薬物代謝酵素を誘導したのものでそれぞれだろうといった御回答です。

もう一つ、脂肪沈着も認められているのですが、これにつきましては、この部位の何らかの代謝が介入している。かつ、一番下から2行目にも書かれておりますが、比較的良性の変化であり、毒性に重要な変化ではないということで、それぞれ別個のものというふうに書かれておりますが、私はなかなかそうは考えにくいのではないかと思います。

と申しますのは、やはり胆汁をつくるのは肝細胞でつくるわけですから、はっきりした機序はわかりませんが、このようにそんなにすっきりと3つがばらばらに起きているということは考えにくいと思いますが、恐らくこれ以上の回答を引き出すことは無理かと思っておりますので、申請者がこのように考えられたということで、これ以上の質問をするものではありません。

○ 小澤座長

ちょっとよろしいでしょうか。私自身がこの追加資料要求事項に対する回答を読んだときに、小葉中心性肝細胞肥大と胆管過形成とが必ずしも常に同一個体で起こるわけではないということをごどこかに書いてあったように思うのですが、その点はいかがですか。

○ 吉田専門委員

それについては了承いたします。個体別に見たときに、必ずしも胆管の増生がある個体に小葉中心性肥大があったというわけではない。恐らくそれは、この内容については了承するのですが、全く肝細胞の変化と胆管の変化と脂肪というのが、多分、別にそれぞれ起きているのかどうかというのはメカニズム試験をしているわけではないですから、確かに薬物代謝酵素誘導もあるし、全く別かどうかということは、わからないのではないかと思います。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。それは確かにおっしゃるとおりかと思っております。

つまり、胆道系への影響と肝細胞への影響というのは、それぞれドーズレスポンスというものがあって、確率の問題になりますから、ある動物では1匹について見たら、たまたまの確率で肝細胞しか起こらなかったとかということはある得るわけで、そういう現象だ

けを盾にして、2つの現象が独立した事象であると考えるのはやはりおかしいかもしれないですね。ありがとうございました

○ 津田（修）専門委員

これも質問で、吉田先生、教えてほしいんですが、ここの今のところですが、どちらかというと、ここに書いてあるように胆管の過形成の方が早く起こって、それから肝細胞の方は後で起こるということですね。そっちの方があると考えると、しかもさっきの $\gamma$ -GTPの増加であるとか、それで私は胆管の病理を聞いたんですが、何か胆道うっ滞みたいなのと、その関係があって、最終的にその原因になるということは、病理の専門の先生の立場からは考えられないのでしょうか。

○ 吉田専門委員

ラットは例えば胆汁がうっ滞しても、よほど激しくなれば serum を取れば黄色くなったりして出るので、この胆道系の方がもし先行したという回答が正しければ、3か月で既に出てきてもいいのに、やはり出てこない。

例えばこれは薬剤でイソシアネート系の胆管増生を起こすことで有名な薬では、胆管増生も起こしますけれども、肝臓への影響もありますので、胆管だけというのは、それなりの根拠がないと難しいのではないかなという気もするのですが、それはすべてが同じ剤ではないので。

○ 西川専門委員

今の議論を聞いていて、胆道系の変化と肝細胞の変化が何かリンクしないといけないような印象を受けますが、どういう意図でこの質問をされたのですか。

○ 吉田専門委員

質問の意図としては、関連性はあるのでしょうかという、そこだけです。

○ 西川専門委員

ですから、こういう回答になってしまい、あまり意味がないと思います。

○ 小澤座長

なるほど。ありがとうございます。ここに私たち調査会から、ここは違うんではないかとか、これは毒性と取るべきであるという附帯意見は特にはないと思われまので、この点はそれでいいかもしれません。もしよろしければ、次の腸間膜に進ませていただきたいと思います。

よろしくお願いします。

○ 吉田専門委員

腸間膜のこのように書かれた変化というものが、最高用量群で上がってまいりましたの

で、この変化の毒性学的意義で質問しました。そちらでは、一番最後に前胃の炎症等も起きてまいりますので、申請者の方は 38 ページの最後の段落ですけれども、消化管を介した高用量のアミスルブロム暴露による特徴的訴えを反映したのかもしれない云々で、増血系への影響がないことから、毒性的な重要な変化とは考えられないと書いています。

この内容については、前胃の炎症等がありますと、腸間膜リンパというこういった変化も出ますので、直接的な影響ではないのではないかとこのので、これはそのまま了承したいと思います。

○ 小澤座長

ほかの先生よろしゅうございますでしょうか。

では、次の「角膜炎」をお願いします。

○ 吉田専門委員

本剤は眼の刺激性が若干あったものですから、2年の慢毒だけで角膜炎が起きましたので、この意義についても伺いました。

この角膜炎の原因としては、全身状態の悪化が原因だったのではないか。全身状態の悪化と身づくろいの欠如で角膜炎が起きたのではないかと書かれていまして、これについても、私は混餌で長期にしたことによって、眼への刺激性があったのかなと思ったのですが、それはないということなので、これはそのように取るということです。

○ 小澤座長

1つ教えていただきたいんですけれども、混餌でと今おっしゃったことの根拠は、これは刺激性は若干あるんですね。

○ 吉田専門委員

あります。

○ 小澤座長

それを根拠としていらっしゃるということですね。ありがとうございます。何かほかにもございますでしょうか。よろしいですか。

そうしましたら「甲状腺」、よろしくをお願いします。

○ 吉田専門委員

本剤においては、甲状腺における濾胞上皮細胞の過形成が増加してきましたので、この意義というものについて質問しました。

こちらについては、P450の薬物代謝酵素の誘導は測っておりますけれども、UDPGTなどについては、測っていません。ですが、この結論といたしましては、38ページの最後のパラグラフになりますけれども、恐らくこの甲状腺変化は肝臓の薬物代謝酵素誘導に付随

してということで結論して、ただ、ヒトではこういったことは起きないんだという説明になっています。

○ 小澤座長

1つ教えてください。UDPGTは測らなかったというのは、回答資料などか何か読めますか。

○ 吉田専門委員

測っていなかったと思います。

○ 小澤座長

測らない理由というか、測らない根拠というのは何かあるんですか。

○ 吉田専門委員

恐らくP450でフェノバルパターンなのでということではないかと、私の推測です。回答書(案)にはそういった表現はされていないと思います。

○ 小澤座長

そうすると、基礎的な教科書にもよく書いてあるようなことでよろしいですか。T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>の解毒が進み過ぎている。

○ 吉田専門委員

本来ならばきちっと測っていただくのがいいのかもしれませんが、特にこれで腫瘍が増えたと、過形成までで止まっていて、腫瘍が増えたというわけではないので、これ以上要求しても、それ以上は出ないのかなというのが私の考えです。

○ 小澤座長

わかりました。確かに本剤はフェノバルビタール誘導型のCYP2B依存性の活性を、一番誘導倍率を高く上昇させますので、そういうふうを考えるのは、足りないような気がしますけれども、まあ、いいでしょうと私も思います。ほかの毒性の先生方から特に御意見がなければ、次の前胃の炎症をお願いいたします。

○ 吉田専門委員

本剤の2年間の慢性毒性試験においては、今まで認められなかったような変化といたしまして、前胃の炎症が認められました。こちらにつきましては、39ページの表30に前胃の扁平上皮乳頭腫の発生の頻度等が記載されております。有意差は認められておりませんが、最高用量群と10000 ppmで雌だけで認められております。

この回答によりますと、38ページからになりますけれども、炎症刺激というものが持続した結果、起きたのではないかと回答になっております。恐らくそういうことかなと思いますし、特に悪性度が高まっているというようには思えませんので、このような前胃

の腫瘍性変化が持続性の炎症で出るということは、時々遭遇いたしますので、回答内容を了承したいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかの先生方、この点はそれでよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

そうしますと、事務局からの質問で 36 ページに戻っていただきたいのですが、表 29 の囲み線内の所見は、毒性変化と取るか、再度確認をお願いいたします。前回の調査会では十分検討されていませんでしたということなんですけれども、これは吉田先生は囲み線内はすべて削除ということですね。

○ 吉田専門委員

今回に關しまして、減少ですので、削除してよいかと思ひます。

○ 小澤座長

私もそれでよいかと思ひますが、よろしいですね。

○ 西川専門委員

私も囲み部分は削っていいと思ひますが、もっと削るべきものが幾つかあります。例えば 1000 ppm 以上の腎の暗調化、これはマクロの所見であって、恐らくその下に記載されている組織の変化と関連する変化なので、それだけでは毒性かどうかわからないものは削った方がいいと思ひます。

あと細かいのは幾つかありますけれども、省略します。

○ 小澤座長

では、その点は事務局と西川先生との間でやりとりいただくということで、よろしゅうございますか。

廣瀬先生どうぞ。

○ 廣瀬委員

四角で囲ってある所見を全部削除するということなんですけれども、35 ページの一番上の欄の下垂体、乳腺の所見も削除するということですか。これは後で出てくるんですけれども、内分泌に対する影響があるということもあるので、この辺は削除しなくてもいいのではないかなと思ひますか、それに 36 ページの 2000 ppm 以上の雌の欄で乳腺の肥厚が減少、乳腺嚢胞減少だとか、雄でも下垂体腫瘍減少、これそのまま入っているんですね。だから、統一性を持たすということと、それからもし内分泌に対する影響があるようであれば、これは残しておいてもいいのではないかなと思ひます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。吉田先生。

○ 吉田専門委員

確かに廣瀬先生がおっしゃるように、減少であれば何でも削っていいかとおっしゃいますと、確かにそうでない部分も多いと思いますが、恐らくは今回のこの下垂体腫瘍の減少と書いてあるのは、恐らく下垂体の前葉線腫だろうと思いますので、その減少というのはどこかありましたか。多分、それが減少したから、恐らくラットの場合下垂体腫瘍のほとんどはプロラクチノーマなので、乳腺の分泌活性が減少したのかというふうに私は思ってしまったので、1つではなくて、もし削るならば両方削った方がいいのかなと思ったのですが、確かに廣瀬先生がおっしゃるように、減少はすべて毒性とは関連しないから、載せなくてもいいというものではないと思うのですが、私は今回のこの2つに関しては、よろしいのかなと思うのですが、それは事務局とも御相談をしてというわけにはいかないのでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

この表はとりあえず毒性所見の表なので、大筋は吉田専門委員の言っている話で、この部分は除外して、毒性とはちょっと考えにくいなという形で離してよいと思います。

もし、これらが薬による影響であるということであれば、一応ホルモンの方の関係のところとの部分を見た上で、ト書きで加えるかという話にして、この表からは抜いた方がいいと思っています。

35 ページのところの 10000 ppm 以上の発がん性の部分にある雌の方で乳腺腫瘍減少というような項目とか、36 ページ先ほど廣瀬先生から指摘がありましたけれども、雄の下垂体腫瘍、あるいは雌の乳腺肥厚減少、その次の乳腺嚢胞減少というものも、毒性所見から除外した方がいいのではないかと考えています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

○ 廣瀬委員

これは後で内分泌系のことをディスカッションしてからということではなくて、全く削除してしまうということですか。

○ 鈴木調査会座長

毒性所見としては削除しておいて、内分泌のところの議論で、ここの表の中にはなく、加えるべきであれば、脚注にするとか、文言を足せばよいという意見です。

○ 小澤座長

廣瀬先生、それでよろしゅうございますか。

○ 廣瀬委員

ただ、こういうのもエストロジェン、そういうようなホルモンに影響がある場合には、それを反映した変化になりますので、必ずしも十把一絡に削除するというものでもないと思います。

○ 西川専門委員

確かに内分泌攪乱に関連する影響かもしれないということなのですが、この書き方がちょっと問題だと思います。乳腺の腺房過形成が減少したということは、コントロールで過形成があるということになり、確かに抄録の 8-77 ではコントロール群で 26 例あって、それが高用量群で下がっています。

つまり、この過形成と言っているものは、正常なのであり、過形成という書き方が問題だと思います。

○ 廣瀬委員

恐らく加齢で。

○ 西川専門委員

それは病変ではないと思います。

○ 廣瀬委員

病変は病変になるだろうと思うんだけど、加齢性で起こってくる変化と、それが同じものなのか。

○ 西川専門委員

コントロールで出ているので、毒性所見ではないと判断します。

○ 小澤座長

確かにコントロールで出ているわけですね。26-9 です。

○ 鈴木調査会座長

一応廣瀬先生も言われているように、外傷である程度の比率で加齢性の変化としてこういうものが出てきて、このことは若い時代の正常乳腺の上皮の変化と比べると、やはり変性もしくは病変と考えてよいのだと思います。それが投与群では逆に減っているということで、その減っている現象が偶発的なものなのかもしれないし、本当に薬物によるものかもしれないんですけども、少なくとも統計検定すると、明らかに減っているという話になっている。これを逆に減ったからと言って、薬物による悪影響と見るのかという話は非常に悩ましいことで、私は悪影響とはとりあえずは見なくていい。

○ 西川専門委員

それに加えて、コントロール群で見られた組織を過形成という言葉で表現していることが間違いではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

それは悪くはないと思います。明らかに加齢性の病変ですから。

○ 西川専門委員

過形成の減少ではなくて、例えば萎縮の増加みたいな表現であれば、当然取るべきだと思うのですが。

○ 小澤座長

ここはどうでしょう。

○ 廣瀬委員

一つ付け加えますと、20000 ppm というのは、かなり体重減少があるんですね。そうすると、そういう影響で乳腺の分泌活動が減ったり、過形成が減少したりということもあり得ないことではないと思います。もうちょっといろいろ総合的に考えて判断した方がいいかなと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今の御意見が非常によろしいところかと思いますが、少しここは先に進めさせていただいて、過形成という言葉の問題は、申し訳ないですが、先送りにさせていただきまして、次にいきたいと思います。

追加資料要求事項の 6、41 ページでございますが、盲腸の変化でございますが、吉田先生。

○ 吉田専門委員

今回 800 ppm 以上、ですから、一番低いドーズのその次のドーズでマウスで発がん性試験で変化が認められたというので質問しました。認められた変化というのは、その表現が私もそういった所見を見たことがないので、盲腸血管暗調化、盲腸粘膜細胞内色素沈着といったような表現ですので、この所見はどういった毒性学的意義があるのかということで質問しました。

その回答ですけれども、まず、盲腸壁に認められていて、ヘモジデリン、胆汁色素、リポフスチンではなかった。恐らく申請者の方は、検体の腸管内における分解産物である可能性もあるということです。

また、色素沈着が盲腸に限定していたことから、その産生は腸管内細菌の関与もあるのではないかとあって、文献を引用しています。

しかし、そのほか、直接変性や腫瘍性という変化という増殖性変化に結び付かなかったこ

とから、毒性学的に重要ではないということでした。

これについては、特に組織所見の写真等が付いてきたわけではないので、いまだもってこの盲腸血管、腸管膜が一体どういうふうに見えるのかというのは非常に病理としては興味があるところなのですが、恐らく一定の色素ではなく、何か検体によるものだという内容を了承せざるを得ないのかなということ、確かにこれで盲腸に特に障害が出ているわけではないので、毒性学的には極めて重要ではないということは了承したいと思います。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ここは了承ということで、先生どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

これも私素人なのですが、意味がよく通じないような気がしたんです。上で3種類のもので実施したのは決定的ではなくて、ほかの色素かもしれない。色素は胆汁の存在を示唆としているという表現があるんで、原文に戻って見たんですが、原文では、3つのものに染まったんだけど、1つだとは言えなかった。そのうちのどれか。ここだとそれ以外みたいに書いてあるんですけども、そのうちのどれかは同定できなかつたけれども、このうちのどれかかもしれない。胆汁が一番あるかなと、こういうことだと思いますが。

○ 吉田専門委員

組織所見等は確かこれについては写真等いただいていないので、何ともそれぞれの特殊染色結果もいただいていませんし、わかりません。

○ 鈴木調査会座長

そのうちのどれか1つに該当するのであろうと考えるという表現で、特定できない。

○ 津田（修）専門委員

特定はできなかつたです。

○ 小澤座長

よろしいですか。

○ 廣瀬委員

胆汁やヘモジゲリンが盲腸だけに沈着するというのは考えられないですね。これは結局は色素の由来はわからないということだと思います。

○ 津田（修）専門委員

わかりました。

○ 小澤座長

わからないということでした承るしかないかなと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、次に追加資料要求事項の 8、44 ページ、これは 2 世代繁殖試験ですが、これは吉田先生からいただいているのかな。お願いいたします。

○ 吉田専門委員

44 ページの要求事項 8 ですが、2 世代繁殖試験におきまして、性周期が持続発情を示しているという点が非常に気になりました。持続発情が続くというのは、アダルトの場合は外から大量のエストロジェン様物質を入れたときに起きることが一般的に知られております。子どものころからの投与ですと、一番気になることが、例えば視床下部・下垂体系の制御機構を壊して、卵巣の無胚芽という状態を起こした結果、持続発情が起きることがよく知られておりますので、そういった可能性はないのでしょうかということで質問しました。

その結果、恐らく視床下部・下垂体系を不可逆的に障害しているということはないのではないということを回答資料で書いてくださいましたので、視床下部・下垂体系については恐らくないということでもいいのですが、なぜ持続発情が続いたかということについては、原因が不明であったということなので、この点については不明なままなので、もし、生殖の先生から解説をいただければ私はありがたいと思います。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これは江馬先生からは何かいただいていますか。

○ 都築課長補佐

コメントはいただいていません。

○ 小澤座長

鈴木先生、何かありますか。

○ 鈴木調査会座長

一応この回答の論旨を見ると、視床下部・下垂体系の雌型の周期の喪失というような話ではないということなので、そういう発情の部分のところと、生殖器のところ、もし発情してあるのであれば、もうちょっと肥大してもよいだろうという話のところ、必ずしも一致していないので、その辺は不思議だなと思うのですけれども、これはそれ以上のことはわからないと思います。何回かやって再現性があれば、また考えなければならないでしょうけれども、そうも思えない部分もあるので、要するに一番大事な視床下部・下垂体系のアンドロジェン感作による雄化ということはなかったということで、とりあえずよかったですねと見るしかない。

○ 小澤座長

ありがとうございます。非常にリーズナブルな御意見かと思いますが、ほかの先生よろしいでしょうか。

それであれば、江馬先生からいただきました追加資料要求事項 9、45 ページでございますが、奇形については、奇形の型ごとにまとめて表に記載と統計処理を行ってくださいということ。

それから、これらの発現が投与の影響によるものではないとするならば、それらの型の奇形の発現頻度が背景データの範囲内であることを示すことということであります。

これについては、追加資料が添付されていまして、統計処理を回答の一番下のところですが、発現頻度について行ったところ、有意な増加は認められなかったとありまして、これの回答に対してはいかがですか。

○ 都築課長補佐

江馬先生から回答を了承するというコメントをいただいています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかの先生方から何が御意見がなければ、次にいきたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

それでは、追加資料要求事項の 10、その前に 49 ページに吉田先生から肝腫瘍発生に関する結論について、後ろの方に移動した方がわかりやすいということですが、一応すべての追加資料要求事項をやってから考え直した方がよいかと思いますので、そのようにさせていただきます。

53 ページでございますが、追加資料要求事項 10、この背景ですが、8-OHdG ですが、これは本薬の遺伝子毒性に関連しまして、8-OHdG を免疫組織化学的方法、つまり免疫組織化学染色ですね。これは 52 ページに書いてございますが、そういう試験をやっていました。

結果が今ひとつよくわからないということもありまして、今の御時世ですと、8-OHdG を例えば高速液体クロマトグラフィーのような方法で化学的に測るということができるはずなので、それをきちんとお願いしてはどうかということになりました。

私からとなっておりますが、ほとんどの先生方から 8-OHdG の生成に関して、試験方法を以下のように改めた上で評価すること。ラット及びマウスに本剤を 7 日間連続投与し、8-OHdG を HPLC 等を用いて実際に測定することということになります。

ここには数値はないのですけれども、実験方法はかなりのディスカッションをした上で申請者に指示をして行ってもらったものでありまして、本条件下では、53 ページの表にご

ございますように、0 及び 10000 ppm という投与量を 7 日間混餌投与で化学的に誘発が認められなかったという回答をいただきまして、これを私は了承したいと思います。ほかの先生方よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

そういうことで、非常に大きな懸案だったことが解決できてよかったなと思っております。特によろしければ、次の 11、12 に行きたいと思います。

○ 廣瀬委員

ちょっと待ってください。53 ページの表で 8-OHdG は誘発されていないのですが、ROS が産生、増加したとなっています。この ROS というのは、リアクティブ・オキシジェン・スピーシーズということですね。

○ 小澤座長

そうです。

○ 廣瀬委員

そうすると、具体的にはどういう活性酸素が誘発されたかという結果は出ているんですか。

○ 小澤座長

すみません。ちょっと時間をください。

酸化ストレスの追加検討試験ということがございますか、この 8-OHdG の機器分析試験に供した雌雄ラット及び雄マウスより摘出肝臓したマイクロゾームを調整し、蛍光色素である dichloro fluoestlin diacetate を用いて活性酸素種を測定したということになっております。方法論的にはこういう方法です。

○ 廣瀬委員

OH ラジカルとかいうことはわからないんですか。

○ 小澤座長

わからないと思います。私の個人的な考えが正しいかどうかという問題ですが、局所的に活性酸素種が発生して、それが肝臓の DNA に 8-OHdG として検出されるダメージを与えることと、リアクティブ・オキシジェン・スピーシーズの発生とが必ずしもパラレルになる必要はないのではないかと私は考えますが、その点、いかがでございますか。

○ 廣瀬委員

何か ROS が増加していて、8-OHdG が誘発されていないと、何か話がちょっとおかしいかなとも思うんです、必ずしもパラレリティーがないということだったらいいですけれど

も、例えば ROS の量が少ないとかいうことですか。

○ 小澤座長

これは蛍光の値が生値として示されていますので、結局のところは蛍光とリアクティブ・オキシジェン・スピーシーズの量という問題になってくる。ドーズレスポンスの問題になってくると思うんですけども、0 対 10000 の蛍光の数値の比は 1.5 倍なんです。0 が 29000 という相対的蛍光強度だと思うんです。励起波長 488 nm、蛍光波長 525 nm で 29016 という数値の値が出ています。10000 ppm 投与群では  $39154 \pm 6622$  なんです。フェノバルビタールですと、 $66879 \pm 14157$  となります。これは確かに有意差は 5% で付いているんですけども、私はパラレルティーがなくてもいいと思っています。

○ 津田（修）専門委員

活性酸素を出すもので有名なものにパラコートがございます。私は ROS をダイレクトに測っていないんですが、パラコートを目いっぱい、死ぬまでやって、脂質過酸化が起こっている条件で、DNA 損傷も 8-OHdG も増えていないことを経験しています。そういうことがありますので、必ずしもパラレルでないと思います。

8-OHdG が問題だったんですが、そうじゃないということで、先生がおっしゃるように ROS の同定はしていないのでわからないんですが、例えば過酸化水素だと MAP カスケードの活性化とかいろいろあったり、あるいは一般的な酸化ストレス状態で、例えばセルサイクルを調整している蛋白のシステイン残基の酸化還元状態が変わるとか、metal cofactor の酸化還元状態が変わるとか、あるいはアポトーシスの抑制があるとか、DNA のメチレーションがどうのこうの、そういうことが cyp 以外でもたくさんありますので、トータル的に見れば、納得できるんじゃないかなと思っています。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

○ 西川専門委員

8-OHdG の測定に戻りますが、この追加資料の回答書では、測定にフェノバルビタールをコントロールに置いていることについて、当然結果でわかるようにこれはポジコンではないわけです。どういう目的でフェノバルビタールを置いたのかちょっと理解できません。

○ 都築課長補佐

申請者は当初、ポジティブコントロールのつもりでフェノバルビタールをやったところ、先生方からポジティブコントロールとしては、あまりにも不適切なので、初めここは陽性対象群と書いてあったんですけども、そこをフェノバルビタール群というふうに名前を改めさせていただきました。そういう経緯はございます。

○ 小澤座長

何が適切であるかというのも、問題だったんじゃないんですか。よろしいですか。

○ 西川専門委員

よろしいです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかに何か御意見がなければ、11と12ですが。

○ 吉田専門委員

今のところで53ページの表39ですけれども、このマウス8000 ppmでのところで、陽性率変化なしということで、増加傾向はというのは削除したのは私なので、説明をさせていただきます。

これにつきましては、抄録等には申請者の方は有意差はないけれども、増加傾向とずっと書いていらっしゃるのですが、今回HPLCで測っていただけてない。前回にも私は申し上げたと思うんですが、非常にばらつきの大きいデータでして、このようにばらつきの大きいものについて、平均値だけを見て増加傾向というのは、やはり科学的ではないだろうと思います。

また、免疫化学的染色というのは、やはり何かをサポートするために行うことが多いので、今回のデータで決定打となるようなものではありませんので、この変化は変化でないと考えた方がよろしいかと思って、このように書かせていただきましたが、これについては、先生方からもし御了解いただければ、このままとしたいと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

先生、このままというのは消すという意味ですか。

○ 吉田専門委員

消すということです。

○ 小澤座長

私はそちらに賛成しますが、ほかの先生方はいかがですか。削除ということでいいですか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

ほかによろしゅうございますか。よろしければ11の繁殖成績低下に関する検討試験に関して、ラットを用いたホルモン測定試験において、測定時期が性周期のどのステージに当たるかを明記せよということ。

それから、子宮肥大抑制確認試験について、なぜ子宮肥大抑制試験しか実施しなかったのかという、この2点。吉田先生お願いします。

○ 吉田専門委員

まずホルモンにつきましては、性周期によって全く異なる値なので、きっちり書く必要があるということで伺いました。そのときに発情後期という回答が得られましたので、了承したいと思います。

もう一つにつきましては、今回子宮等については、萎縮をしていたのですが、持続発情を起こしたということで、先ほど鈴木先生もおっしゃったように、本来ならば子宮肥大抑制をするならば一緒に肥大試験をすれば1回で済んだのにと考えたので、肥大作用という抑制試験だけではわかりませんので、なぜしなかったのかということですが、萎縮という変化だったので、エストロゲン様変化は考えられなかったからということで回答が得られましたので、本剤につきましては、先ほど申し上げたように、一番気にしていたのは、視床下部・下垂体系への影響ですので、本剤からほかの試験からも、エストロゲン様作用を疑わせるような変化はないということなので、本来ならばしていただきたいのですが、この回答内容を了承したいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。ほかの先生方、何か御意見ございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、12番、繁殖影響に関する考察について、農薬抄録を修正することとありますが、修正しましたということでよろしいと思います。

以上なのですけれども、先ほど8-OHdGのときに太田先生の御意見を是非伺いたいと思っておりましたところ、うっかりしまして、いかがでございましょうか。

○ 太田専門委員

たしかこれは最初のときは、申請者が遺伝毒性がないプロモーション作用と言いたかったんだけど、その理由として投与群で8-OHdGが増えて、それでプロモーター作用があったから、遺伝子毒性はないという矛盾したことを言っていたので、8-OHdGを免疫染色法ではなくて、HPLC-ECDで測ってくださいというのが経緯です。それで8-OHdGの増加がないということがわかったので、問題ないと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

次に55ページ、1週間混餌投与によるコメントアッセイが追記されていたということで、これは太田先生お願いいたします。

○ 太田専門委員

これも任意で追加してくれた実験ですが、前回単回投与で DNA 損傷はないことは示したんですけれども、念のために確認した 1 週間投与でも DNA 損傷がないので、問題ないと思います。

○ 小澤座長

津田先生いかがですか。よろしいですか。

○ 津田（修）専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

以上で追加資料要求事項に関してはひととおり終了かと思えますけれども、やり残したところ、内分泌の関連という問題がありますけれども、これはどういたしましょうか。毒性の先生方、何か御意見があれば、結論を出す前に伺いたいと思います。

○ 吉田専門委員

一番懸念しておりました中に、2 世代繁殖試験における視床下部への影響がどうかということだったのですが、それはどうもないということなので、恐らく今回に関しては、乳腺の変化が減少したということは、視床下部等での乳腺の分化が抑制されたということではないということで、表から削除しても私はよろしいのではないかと思います。

○ 廣瀬委員

それでいいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

鈴木先生何かありますか。

○ 鈴木調査会座長

特にありません。

○ 小澤座長

そうしますと、大体において認められるというか、仕方がないものを含めてなのですが、これ以上調査会として追加資料を要求することはないようですが、ただし附帯意見が幾つかあるということでございます。この状況で ADI 設定という作業を行った上で、附帯意見についてはメーカーと確認して、委員各位に連絡をいただき、各位からの意見をフィードバックして事務局にまとめていただくという段取りにさせていただいてよろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それでは、ADIを決める作業に移らせていただいて、表 43、62 ページでございますが、各試験における無毒性量及び最小毒性量を見ていただきます。ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験、雄で無毒性量が 11.1 mg/kg 体重/日、これが一番低い最小値ということになるかと思えます。それでよろしゅうございますでしょうか。これはちょっと時間をかけて御確認いただきたいと思えます。

○ 都築課長補佐

若干補足させていただきますと、この試験、トータルの試験期間は 2 年間なんですけれども、慢性毒性試験の群に関しましては、1 年間で行われております。

したがって、この NOAEL が取れております 200 ppm、11.1 mg/kg 体重/日というのが、1 年間の慢性毒性試験だけで設定されている投与群ですので、ここの部分については、ラットへの経口投与期間 1 年間になっております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。よろしければ安全係数、これも特段マージンを大きくしなければいけないという理由はないかと思えますが、いかがですか。よろしゅうございますか。

よろしければ今回の審議を踏まえまして、アミスルブロムの一日摂取許容量、ADI につきましては、ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験ですが、投与期間は 1 年間の部分のみということです。11.1 mg/kg 体重/日、これを根拠といたしまして、安全係数を 100 とし、0.11 mg/kg 体重/日を一日許容摂取量、ADI として当農薬専門調査会の審議結果といたしましたいと思えます。よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

それでは、各附帯意見を整理させていただきたいと思えます。

恐縮ですが、前にめくっていただきまして、代謝の部分は特に問題はなかったかと思えますが、追加資料要求事項 2、26 ページです。これの回答の 1) に関するところですが、真ん中辺りのパラグラフ、「同様に、雌の 6300 ppm 及び」というところ、20000 ppm のところですが、これは毒性とすべきであるという意見を附帯意見として付けたいと思えます。これでよろしゅうございますね。

次のページの 2000 ppm と以上の胆管増生というのは、吉田先生これはよろしいんですか。

○ 吉田専門委員

20000 ppm です。

○ 小澤座長

20000 ppm だからこれは含まれている。

それから、私が出しました文言の修正というか、小葉中心性肝細胞肥大は肝薬物代謝酵素の誘導に起因するわけではないので、改めてくださいということです。

それから、これは解釈の間違いだと思いますが、抄録の 8-130 の誘導倍率に顕著な差が認められていないので、結果の考察を改めてください。これはかなりの major revision だと思いますけれども、これはよろしく願います。

次 29 ページ、追加資料要求 3、これは吉田先生の御意見をそのまま反映させていただきたいと思います。

本試験が発がん性試験の予備試験であるならば、その旨を抄録に記載すべきであるということ。

それから、病理組織学的検査が不足しているため、評価に使用できないのであれば、発がん性試験の予備試験の結果にまとめ、この試験は評価書から削除した方がよい。この 2 点、よろしいですね。

○ 鈴木調査会座長

削除すると同時に、抄録の方もこの部分、90 日間亜急性毒性試験として独立させるんじゃないかと、慢毒の予備試験の話でまとめた方がいいと思います。

○ 小澤座長

そうですね。いかがですか。

上記のことと同様なことが言えるということですね。発がん性試験の予備試験であるという項目に記載すべきであるということです。

次が追加資料要求の 5 はないですね。

内分泌の関連は今ディスカッションさせていただきまして、7 のところもよろしいわけですね。

追加資料要求事項 6、41 ページも特にない。

44 ページの 8 もありません。

45 ページの 9 も OK です。

53 ページのところもよろしいかと思います。

55 ページのコメントアッセイも追記していただいたということでよろしいです。

以上が専門調査会からの附帯意見ということになります。ADI に関しては、先ほど申し

上げたとおりに設定されたということになるかと思います。

何かございますか。

○ 吉田専門委員

しつこいようですけれども、53 ページ、私は 8-OHdG の免疫染色の結果について、申請者の方は増加傾向とされていますが、それはいいのではないかとということもお伝えした方がよろしいかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。非常に重要なポイントかと思うので、化学的により信頼できると思われる結果が出ておりますので、これは申請者に伝えていただきたいと思います。よろしく願いいたします。

ほかにもございますでしょうか。よろしゅうございますか。

どうもありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局から御説明をよろしく願いいたします。

○ 都築課長補佐

ありがとうございました。

本日 ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果の（案）として農薬専門調査会に報告させていただきます。

いただきました附帯意見については、申請者に確認の上、再び先生方に御覧いただきたいと思います。

農薬評価書の（案）につきましては、本日御指摘いただきました事項を踏まえまして、修正させていただきます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。ほかにもないようでしたら、今、西川先生と先ほど問題になった過形成の言葉のタームの問題をお話しさせていただいたのですが、今後の専門委員同士の打ち合わせ、事務局とのやりとりがあると思いますので、その時に含めていただくということで御了解いただきましたので、その点、事務局にはお含みいただきたいと思います。よろしく願いいたします。

ほかにもございませんようでしたら、本日の会議はこれで終了させていただきたいと思えます。

どうもありがとうございました。

○ 都築課長補佐

今後のスケジュールだけ紹介させていただきます。

今後の農薬専門調査会の開催予定でございますけれども、来週 8 月 1 日に第 24 回幹事会、第 14 回総合評価第一部会を、

8 月 24 日に第 25 回幹事会及び第 14 回総合評価第二部会を、

8 月 28 日に第 8 回確認評価第一部会を予定しております。

したがいまして、次回の本部会につきましては、8 月 24 日を予定しております。

9 月の予定は、9 月 21 日に予定をしておりますので、よろしく願いいたします。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

それでは、これでよろしければ、本日の会議は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。