

食品安全委員会 農薬専門調査会

確認評価第二部会 第 22 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 4 月 14 日（火） 14:00～17:06

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（シヘキサチン~~及びプロパルギット~~）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）

柳井座長、今井田専門委員、大谷専門委員、玉井専門委員、
布柴専門委員、根本専門委員、山手専門委員、與語専門委員

（他部会からの専門委員）

鈴木調査会座長

（食品安全委員会委員）

見上委員長、長尾委員、野村委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、
猿田評価調整官、佐藤課長補佐、高橋評価専門官

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 シヘキサチン農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 プロパルギット農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

定刻になりましたので、これから「農薬専門調査会確認評価第二部会」を始めたいと思います。

本日は専門委員の皆様9名のうち8名の先生方に出席していただいております。柳井座長、布柴専門委員、今井田専門委員、大谷専門委員、玉井専門委員、根本専門委員、山手専門委員、與語専門委員の8名でございます。津田専門委員は、本日は欠席となっております。

他に確認評価第三部会より鈴木専門委員が出席されております。

また、食品安全委員会からは5名の委員の皆様方に出席いただいております。

事務的なことですが、4月1日付で人事異動がございまして、私、都築の後任で異動してきました佐藤と申します。よろしくお願いします。

もう1名、渡邊専門官も異動されております。

それでは、以後の議事進行につきましては、柳井座長の方をお願いいたします。

○ 柳井座長

それでは、議事を進めたいと思います。今回から新しく山手先生にも加わっていただきました。

○ 山手専門委員

確認評価第一部会を今まで担当させていただいておりました。他の先生と私の時間の都合がなかなか合わなくて、これから確認評価第二部会の方と一緒に審議させていただきますので、よろしくお願いいたします。

○ 柳井座長

山手専門委員が来られたと同時に、高木専門委員が移られたということでございまして、この体制でこの1年間をやらせていただきたいと思います。

それでは、本題に入ります。

農薬シヘキサチン及びプロパルギットの食品健康影響評価について審議したいと思います。

本日御出席の鈴木先生、親委員の先生方におかれましても、審議に参加いただいて、それぞれの御専門の立場から御意見をちょうだいいただければ幸いです。

開催通知で御案内のとおり、本日の会議につきましては非公開で行いますのでよろしくお願いいたします。

事務局から、資料確認をまずお願いしたいと思います。

○ 佐藤課長補佐

既にお手元の方に配布してあります資料ですが、1枚目が議事次第の1枚紙です。

座席表、1枚紙です。

専門委員名簿。

資料 1 としてこれまでの審議状況を取りまとめた表でございます。

資料 2 といたしまして、「シヘキサチン農薬評価書（案）」でございます。

資料 3 が「プロパルギット農薬評価書（案）」でございます。

資料番号が振っていないのですが、追加資料が 3 つございます。

「シヘキサチン 別紙」1 枚紙があるかと思いますが、シヘキサチンのウサギを用いた催奇性試験における水頭症について、データがいくつかございましたので、取りまとめた表でございます。

次は「プロパルギット 別紙」です。右肩上に資料の名前がついているホチキス留めの資料があるかと思いますが。これは事前にプロパルギットについて、抄録の不明な部分を事前に質問した回答と、そのまとめでございます。

反映できるものは既に評価書の（案）の方に反映はしております。

最後にシヘキサチンの参考資料といたしまして、アゾシクロチンの農薬評価書案を配付しております。

以上でございます。足りない方がいらっしゃいましたら挙手でお願いいたします。

○ 柳井座長

それでは早速ですが、農薬シヘキサチンの食品健康影響評価について進めたいと思います。本日から会議の時間帯が 5 時で終わりということになりましたので、その辺も考えていただいて説明へのコメントは簡潔にさせていただいて、効率的な審議に努めたいと思います。

それでは、高橋評価専門官の方から説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

シヘキサチン資料 2 の方になります。

資料 3 ページ「審議の経緯」にございますとおり、本剤はポジティブリスト導入に伴う暫定基準が設定されております。

5 ページ、剤の概要になりますが、構造式はここに示しましたような形をしております。有機スズ系の殺虫剤（殺ダニ剤）でございます。先ほどアゾシクロチンを参考で置かしていただきましたが、アゾシクロチンが、シヘキサチンとトリアゾールに分解することによって生じるという化合物でございます。

本剤は日本では登録は、1972 年に初回の登録はされておりますが、1987 年に失効しました。現在農薬としての日本での登録はございません。

先ほどございましたとおり、ポジティブリストの基準が設定されておりますが、現在のところ食品において「不検出」とされる農薬の成分等であるというふうに規定されております。

こちらにつきまして、親委員会で厚生労働省の方から要請事項説明をされましたときの説明文でありますが、その経緯としましては、平成6年の当時の厚生労働省の食品衛生調査会での審議結果において、催奇形性の観点から無毒性量は設定できないという評価がなされまして、「不検出」という基準が置かれているものでございます。

その後に、2005年 JMPR の方で、これらの催奇形性について否定がされて ADI が設定され、コーデックスの方でも基準が設定されているということから、今回インポートトレランス申請が併せてされているという状況でございます。

それでは、毒性の方の説明にまいります。

各種運命試験に用いました標識化合物ですが、スズを標識したものと、シクロヘキシル基の炭素を標識したものの2種類を用いて試験を実施しております。

1番、動物体内運命試験でございます。

玉井専門委員、根本専門委員より、修文・コメント等をいただいております。

先ほどございましたとおり、事前に申請者の方から回答が来ましたものにつきましては、評価書の方に反映してございます。

ラットの吸収でございます。

血中濃度推移でございますが、投与72時間までの血中濃度推移が検討されておりました、結果は表1の方に示してございます。

総放射の5.2～6.6%が尿中へ排泄されまして、約10%が血中に吸収されたという結果でございます。

消失半減期は長くて、排泄の遅延が示されてございます。

玉井専門委員からのコメントがございまして、二相性のピークがあるということでございます。これは参照の3、4のデータで示されていますが、ここについて説明が必要ではないかというコメントをいただいているところでございます。

7ページ、血中濃度推移の2つ目の試験でございます。こちらは、シヘキサチンをそのまま投与するもの、微粉末化したものを経口投与するもの、微粉末化したものを静脈内投与するというもので試験が実施されております。

静脈内投与の場合は速やかに組織に分布しまして、34.5%が糞中に排泄されるという結果でした。尿中の排泄率は1%未満でございました。

経口の場合ですけれども、微粉末とした検体が、微粉末化していない検体よりも腸管からの吸収は速やかという結果でございました。

血中のスズ濃度の推移については表2に示してございます。

吸収率でございますが、まず、Wistar ラットを用いた試験ですと吸収率 10%程度というふうに算出されております。

SD ラットの方ですけれども、こちらでも同じく 4.4~9.0%程度の吸収率でございました。

Fischer ラットの試験では、経皮の方をやっておりますが、経皮では、0.77%程度の吸収率というところでございました。

分布でございますが、Wistar ラットを用いた試験でございますが、90 日間の混餌投与をして試験が実施されております。最も濃度が高かったのが腎臓中の濃度でございました。

終了時には、筋肉で比較的緩慢な減衰を示しておりました。

すべての臓器での終了後、80 日後では、すべての臓器で 0.2 mg/kg 未満という濃度でございました。

組織・臓器における半減期としましては、80~115 日というふうに考えられました。

続きまして、分布の試験の 2 つ目でございます。こちらは、単回または反復で試験が実施されておりまして、反復投与の雌を除いて 0.8~4.4%くらいの残留が見られまして、未反復投与の雌では約 23%の残留放射能が認められました。

投与終了時に濃度が高かったものとしましては、肝臓、腎臓というものでございました。

続きまして、代謝物の同定・定量でございます。

Wistar ラットを用いまして試験が実施されております。筋肉中からの代謝物に認められたものとしましては親化合物、それから D といったものが検出されました。

2 本目の代謝物同定・定量の試験でございます。

尿中の代謝物としましては、親化合物、それから、D、E、シクロヘキサノールも尿中から検出されないという結果でございました。

糞中からは親化合物、それから D、シクロヘキサノールといったものが検出されております。

糞中の代謝物につきましては、8 行目「微生物」になっておりますが、14 ページでは「腸内細菌」ということで修文をいただいておりますので、同じかと思いますが、そういったもので産生されたと考えられました。

ラットにおける主要経路といたしましては、スズとシクロヘキシル基の結合部分において酸化がおきて、シクロヘキシル基が 1 つずつ乖離する経路であると考えられました。

糞で認められた種々の未同定代謝物は、シクロヘキサン、シクロヘキサノール、D 及び E の酸化物と考えられました。

排泄でございます。

尿及び糞中の排泄でございますが、Wistar ラットを用いて試験が実施されております。96 時間

までに大部分が排泄されまして、ほとんどの放射能は糞中に認められておりました。尿中の方は 2～3%程度の排泄量でございました。

尿中及び糞中排泄の 2 つ目の試験でございます。

こちらにつきましても、尿中は、5.2～6.0%、糞中に最大 97.4%程度の排泄が認められました。

尿中及び糞中排泄の 3 番目の試験でございますが、Fischer ラットを用いて試験が実施されております。

結果は表 3 の方に示してあるとおりでございます。経皮と経口の試験が実施されておりますが、経皮の方はごくわずかしき体内に入っていないという結果でございます。

続きまして、胆汁中排泄試験でございます。

15 行目にありますとおり、経口投与された放射能の大部分は吸収されることなく、胃腸内を通過したと考えられました。胆汁の寄与も大きくないという結果が表 4 に示したとおりでございます。

続きましてマウスの試験でございます。

こちらは経皮投与して試験が実施されております。

結果は表 5 の方に示すとおりでございますが、肝臓にわずかに分布が認められております。大部分は糞尿中に分布しているという結果でございました。

ウサギを用いた動物体内運命試験でございます。

吸収でございますが、微粉末化したシヘキサチンを経口または経皮的に投与しております。血中濃度推移、表 6 の方、この項の最後の方にまとめてございますが、経口では 119 $\mu\text{g/L}$ 、経皮では 20 $\mu\text{g/L}$ という濃度でございました。

血中濃度推移の 2 番目でございます。

こちらは微粉末化していないもの、または微粉末化したものを経皮投与して試験が実施されております。

血中濃度推移 3 番の試験も、同じく経口投与してまして、結果は表 6 の方を見てもらった方がよかったのですが、こちらに a、b、c、それぞれ結果が示してございます。

これらの一連の試験の結果から、シヘキサチンは経口投与より、経皮投与の方が吸収率が低く、微粉末化した検体の方が、微粉末化していない検体よりもわずかに吸収されやすいと考えられたという考察をしていますが、これにつきましては玉井専門委員の方から、経皮については、表面積との関係があるということで、比較についてはどうかというコメントをいただいております。

血中濃度推移の 4 番目の試験でございます。

こちらはウサギを用いまして試験が実施されております。最高投与量の 3 mg/kg 体重の静脈内投与の試験では死亡が認められております。

血中のスズの濃度推移については、表 7 に示したとおりでございます。

こちらでは特に微粉末化したもの、微粉末化していないものの差は認められていないという結果でございました。

分布でございます。ウサギですが、こちら結構または経費の両方で、試験が実施されております。

こちらは妊娠ウサギを用いた試験でございます。結果は表 8 に示してありますとおり、シヘキサチン及びその代謝物は胎盤を通過するということが示された結果でございます。

分布の 2 の試験でございます。

こちら妊娠ウサギを用いまして、シヘキサチンを投与して試験が実施されておりました、同じく胎盤、羊水、胎児への移行が認められるという結果でございました。

7 日間の回復期間を設けまして、すべての組織において対照群と同レベルに濃度が戻ったという結果でございました。

(4) モルモットを用いた試験でございます。

こちらは経口投与しておりますけれども、胆汁中への排泄はほとんど認められないという結果でございました。玉井専門委員の方から修文をいただいております。

(5) *in vitro* と *in vivo* で代謝試験が実施されております。

in vitro の試験としましてはミクロソームでの代謝を見るため、雄ラットの肝臓を用いて試験が実施されております。

in vivo の試験としまして、マウス、ラット、モルモット、ウサギを用いた試験が実施されました。*in vitro* 試験の結果としまして、シヘキサチンの代謝にはミクロソームと、NADPH の両方が必要であるということが示されております。

総残留放射能の 64% は未変化体という結果でございました。

in vivo の試験の方では、いずれの動物におきましても、親化合物が 52~73% 認められるという結果でございました。

胆汁への分布もほとんどないという結果でございました。

続きまして、ヤギの試験でございます。

混餌で試験が実施されまして、結果は表 9 の方に示されてございます。乳汁への移行はごくわずかでございました代謝物としましては、D、E といったものがごくわずかに認められました。

(7) はニワトリの試験でございます。

結果は組織の方が表 10 で、卵の方が表 11 に残留放射能濃度を示してございます。

大部分が糞中に排泄されるという結果でございました。卵黄中の濃度も%にしますとごくわずか

という移行が認められるという結果でございました。

動物体内運命試験は以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、先ほど説明いただきました箇所につきまして、順番に審議していきたいと思います。

まず、5 ページを開いていただきたいと思います。「開発の経緯」の中で、特に御指摘いただいていることがあります。33 行目のところで、かんきつ類の植物代謝データはないかということとを與語専門委員の方から御指摘をいただいておりますが、與語専門委員、この辺のことを御説明いただきます。

○ 與語専門委員

インポートトレランスということもありますけれども、海外からのオレンジなどがたくさん入ってきているみたいなので、その辺でもしもあればと思って質問なので、無ければ結構です。

○ 柳井座長

無いということですね。

次に 6 ページ、動物体内運命試験で、玉井専門委員の方から 25 行目に御指摘があります。二相性に関する御指摘でありまして、この説明が必要ではないかという御指摘なのですが、玉井専門委員の方から御説明をお願いします。

○ 玉井専門委員

表 1 の、30 mg/kg 体重/日の単回経口投与の場合ですが、雄と雌で、 T_{max} が 4 と 72 と大きく違って、3 mg/kg 体重/日、あるいは 1.5 mg/kg 体重/日の投与と比べても随分違いますので、これは同じように考えていいのですかという質問です。元データは抄録の 277 ページが載っていますが、表 1 というのがあります。ここで、この単回高投与量の 30 mg/kg 体重/日を見ますと、4 時間と 72 時間の間に濃度推移がダブルピークという形で見えてきています。二相性とは違います。

二相性というのは、ピークが 2 つあるという意味になりますので。

○ 鈴木調査会座長

3 つあります。

○ 玉井専門委員

雄の場合 4 時間と少なくとも 48 時間くらい上がっている傾向がありますので、雌の場合でも 12 時間くらいと、下がってまた 72 時間で上がっているという傾向がありますので、やはり何かコメントが必要ではないかと思います。説明はいくつかあります。例えば胆汁中排泄があつて、腸肝循環しているとか、溶解度の問題とかもあるかもしれないし、よくわかりません。ただしそういう指

摘は必要ではないでしょうかというコメントです。

○ 柳井座長

いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

私も説明は必要だと思います。しかし、この剤だと多分腸肝循環はないでしょう。吸収されていないです。

○ 玉井専門委員

でも、10%くらいいっていますから、吸収率が非常に低いので、あるかもしれませんと思っただけで、よくわかりませんので、是非コメントがほしいということです。

○ 鈴木調査会座長

どうしますかね。

○ 玉井専門委員

もう一つは、溶解度の問題で、いつも思うのですが、多分、溶解性も効いていると思うのですが、本当によくわかりません。医薬品でもよくあります。

○ 柳井座長

では、追加するという方向で、文章については、玉井専門委員、お願いできますか。

○ 玉井専門委員

答えはありません。そういうことがごく当たり前のようには書いてあるので、少なくとも高投与量では、3つのピークがありますという文章を入れていただければと思います。

○ 柳井座長

わかりました。文章を考えていただいて、玉井専門委員に御確認をお願いします。

○ 玉井専門委員

わかりました。

○ 柳井座長

続けていきますが、吸収分布については特に問題はなかったと思います。代謝物の同定・定量ということでは、9ページのところでは、用語の訂正のようなものがありましたし、b.の代謝物同定・定量のところは「微生物」というのは「腸内細菌」よろしいということです。

13行目のところには、糞及び尿中というのは糞にすることによってよろしいでしょうか。

胆汁排泄も特にないということと、マウス、ウサギのところで、11ページのところでウサギの吸収という項目で、「血中濃度推移-1」につきまして、玉井専門委員の方から、13行目にありますような御指摘をいただいております。

吸収試験の不明点ということなのですが、玉井専門委員の方からお願いします。

○ 玉井専門委員

これは 11 ページの 6 行目ですが、NZW ウサギで「0 または 3 mg/kg 体重経口は経皮投与」と書いてあるんです。この 0 というデータがどう使われたのかよくわからないで、これはどういうことでしょうか。これが少しわからないので、ここははっきりさせていただきたいというのが 1 つです。

そうすると同じような感じなのですが、B と C について、投与量がどうなっているかをしっかり書いていないので、明記したらどうでしょうかという点。

もう一つ、a の値 119 というのは、私の勘違いで、これは経口投与だと思っていたのですが、経皮投与ですので勘違いで質問しました。削除してください。

○ 柳井座長

これは質問事項なので、今わからなければ調べてください。

○ 高橋評価専門官

確認してみます。

○ 柳井座長

引き続きまして、「血中濃度推移-2」、ウサギを使っておりますが、12 行目のところの一行目のところでは、検出されなかったという表現で修文されるということで、あとは若干同じような修文がありました。9 行目のところで検出されなかったということです。

14～17 行目のところで、「シヘキサチンの経口投与により、経皮投与の方が吸収率が低くなる」という考察がされていますか。玉井専門委員の方から、これについて不適切だという御意見をいただいておりますので、ちょっと詳しくお願いします。

○ 玉井専門委員

経口投与と経皮投与を比較したもので、その吸収量から、経口投与の方が吸収率が高いというふうに受けとめられますが、経皮投与試験をやっているのは、噴霧などをするということですか、経皮投与試験をやっている理由というのは何なののでしょうか。

○ 高橋評価専門官

恐らくウサギの方で、催奇形性が大分多く出たので、そういう関係で少し詳しくやっているのではないかと思います。

○ 玉井専門委員

外から農薬をかぶるとか、そういう意味ではないのですか。これはいかにも経皮投与だと吸収が悪いように聞こえてきますが、実はそれは全然判断できないというのがコメントの主旨です。むしろ「低かった」くらいならいいのですけれども、こういうパッチを使って吸収実験をやっているの

で、パッチの大きさによって簡単に吸収量は変わってきますので、いかにも吸収率が悪いというような書き方をするのは、そうかもしれませんけれども、不適切だろうという指摘です。

それから、この試験では「吸収量が低かった」くらいにしていただければいいかなという気がします。

○ 鈴木調査会座長

事務局の作業に対して、ある意味で敬意を表する話で、ここの部分は、参照 3 の 153 ページ、一番下のパラグラフを訳して付けてあるだけです。実はこの参照 3 というのは、JMPR の 2005 年の評価書です。

○ 玉井専門委員

この表現ならばいいのですけれども、吸収率と書いてあるので、率という表現は、いわゆる吸収性が悪いと聞こえるので、吸収量として低かったということはそれでいいと思うのです。

○ 鈴木調査会座長

言葉は正確に訳し直せという意味ですね。

○ 玉井専門委員

真実は何かということなので、経皮吸収が悪いという意味ではなくて、ここでは経口吸収よりも少なかったというだけですから、私が言いたいのは、吸収性というのはここではよくわからないという意味です。ただし、この条件下では低かったということだけ伝わればいいわけです。だからこの英語はそれでいいと思います。

○ 鈴木調査会座長

吸収は非常に小さかったとしか書いていないので、そう書けという意味ですね。

○ 玉井専門委員

そうです。

○ 大谷専門委員

これを見ていると、資料 3 の 153 ページも、それを受けたこの評価書も「0 または 3 mg/kg 体重」というような量を書いてありますね。これをどういうふう to 実際投与するのか。とにかく量をアブライして、吸収した量がこれだけだということになると、確かに吸収率が悪いということになってしまうのではないのでしょうか。

○ 玉井専門委員

私もよくわからないのですけれども、吸収率が悪いというときには本当に吸収が悪いということになってしまうわけです。私が言う吸収というのは、消化管でも消化管の膜透過性が悪いとか、皮膚の透過性が悪いということなのですが、決してこの検討結果から透過性が悪いということは言え

ないわけです。表面積が影響しますからね。先生がおっしゃいましたように、投与計画がよくわからないので、このパッチの中で、溶けているかどうかわからないわけです。だから、この化合物自身が、本当に膜透過性が悪いかどうかわからないので指摘しているだけです。

この日本語の表現は吸収率がいかにも悪いと聞こえてしまうので、それは合っているかもしれませんが、これでは判断できない。この方法では吸収が低かったとしてくださいという指摘です。

○ 柳井座長

この 14 行目～16 行目のところでは、波線のところなのですが、「シヘキサチンは経口投与より、経皮投与の方が吸収が低い。」以降はいいわけですか。では、そういうことで修文していただきます。

引き続きまして、「血中濃度推移-4」は特にありません。

次のページ (4) モルモットにつきまして、8 行目と 9 行目のところで玉井専門委員の方から修文をいただいております。十分量の胆汁が採取できなかったのも、分析を実施しなかったということも削除するというので、これはよろしいですね。

次は (5) の *in vitro* 及び *in vivo* 代謝試験のところですが、21 行目のところで「64%は代謝されず」というのを「未見変化体であり」という表現を変更されております。あとは一番下の 29 行目のところで、「微生物」を「腸内細菌」に修文されています。玉井専門委員、よろしくお願いします。

○ 玉井専門委員

特にありません。

○ 柳井座長

これでよろしいですか。

それでは (6) のヤギのところで、スズの ^{119}Sn というのが間違っていましたので訂正があります。

あとは大きな御指摘はありませんでした。他に専門委員の先生方、どうですか。

○ 根本専門委員

今の最後のところなのですが、私が指摘したところなのですが、スズの ^{119}Sn というのは、評価資料は全部そうになっていますが、 ^{119}Sn は安定でして、放射性同位元素ではないわけです。だから、英語の方が間違っているわけです。

1 か所指摘ミスをしてしまったのがもう一つあります。8 ページの 9 行目の ^{119}Sn も、 ^{113}Sn であります。

○ 柳井座長

わかりました。これは英文の間違いということは仕方がないですね。他にありませんでしょうか。
なければ、引き続きまして植物体内運命試験、16 ページから説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

植物体内運命試験でございます。與語専門委員の方から修文をいただいております。りんごとぶどうで試験が実施されております。

りんごでございますが、地上部に散布と修文いただきましたけれども、14 日後に収穫して試験が実施されております。5 個の実のなった枝をビニールでおおって、農薬がかからないようにした状態で試験が実施されました。

枝を完全に折ったりりんごからは放射能はほとんど検出されないという結果でございました。

りんごから検出された放射能の大部分は、果皮に認められました。

果実全体のホモジネート中の残留放射能の約 60%が、酸抽出物中に認められるという結果でございました。

果皮中の主要成分としましては、親化合物、それから、無機のスズ、代謝物として D、E といったものが検出されました。

ぶどうでございますが、こちらにつきましても地上散布をしまして、処理後 10 日ないし 28 日後にぶどう収穫して試験が実施されております。

大部分はぶどう果実の表面液から放射能が検出されました。

果実中のホモジネート中には、17.4%TRR が認められました。

主要成分としては、親化合物から代謝物 D といったものが認められております。

環境中の試験でございますけれども、土壤中運命試験のみがございました。こちらは 18 ページの 3 番でございますけれども、分解物として D、E 及び無機のスズといったものが認められております。分解は紫外線により促進されるという結果でございました。

以下、特に参照にした資料に記載がなかったということで、ここまでは以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、植物体内運命試験について確認したいと思います。

16 ページですが、與語専門委員の方からいくつかの修文がありまして、まず 12 行目の方は、「葉面」というのを「地上部」に修文。18 行目のところは、単位が変更されているということと、21 行目のところは果実全体のホモジネート中のというのを修文されております。與語専門委員、その辺を含めてちょっと解説をお願いいたします。

○ 與語専門委員

まず処理方法に関しては、正確を期したというところだけですので、特にありません。

21 行目の、「果実全体のホモジネート中の」というのも正確を期したということですので、基本的な内容としては間違っていないと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。引き続きまして、17 ページのぶどうの 8 行目のところで同じような指摘がありますが、これもよろしいということですね。

○ 與語専門委員

これも結構です。それから、植物全体を見るとわかるように、親化合物が主要成分ですので、基本的にはその毒性で ADI などを判断すればいいと思いますけれども、りんごで御覧になるとわかりになるように、若干 TRR が高いものが、無機スズから D、E の部分までありますので、その辺のところがちっと気になっていて、動物代謝を見ると全く同じ代謝経路をとっている。そういうところが重なると特にとり立てて代謝物を見るというよりも、基本的に親化合物を見ていけばいいのかなというふうに私は判断しております。

○ 柳井座長

一つ質問させていただきたいのですが、本剤の用途としては殺ダニ剤なのですが、これは実際に実にかけて可食部にかかるのでしょうか。

○ 與語専門委員

処理時期にもよると思いますけれども、抄録など見ていると、実があるときにもまいているようになっていますので、直接かかることがあり得ると思います。

○ 柳井座長

わかりました。ありがとうございます。

他に、先生方で追加の御意見はないでしょうか。

○ 大谷専門委員

念のためですが、16 ページの 16 行目の、 ^{119}Sn というのがまだ残っています。

○ 柳井座長

わかりました。よろしいですね。

続きまして、毒性の方に進みたいと思います。特に一般薬理試験と急性毒性試験につきましても説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

一般薬理はございませんので、急性毒性試験からまいります。

柳井先生、山手先生の方から修文等をいただいております。急性毒性試験の結果は、表 14 の方に示しております。傾向の結果を見ますと劇物相当の値となっております。

続きまして、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。

何本か試験がやられているのですけれども、眼に対して重度の刺激がある。皮膚に対しても刺激性を有するという結果でございます。

皮膚感作性につきましては、陰性の結果でございました。

ここで一旦切ります。

○ 柳井座長

今のところでいくつか用語の訂正等がありましたが、山手専門委員、よろしいですか。

○ 山手専門委員

この形で修文してもらえれば結構です。

○ 柳井座長

他の先生方、よろしいですか。

では、引き続きお願いします。

○ 高橋評価専門官

10 番、亜急性毒性試験でございます。

(1) 28 日間亜急性毒性試験(ラット)でございます。結果は表 15 に示してございますとおりで、血液系への影響が認められております。PT の短縮については、山手専門委員の方からコメントをいただいております。

PT の記載に関しては概要書の方がいいのではないかというコメントを 21 ページの方にいただいているところでございます。

(2) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)でございます。結果は表 16 の方に示しておりますとおり、こちらにつきましても血液系の影響性、それから肝臓への影響が認められております。無毒性量は雌雄とも 10 ppm でございました。

(3) マウスの 90 日間亜急性試験でございます。こちらは検体投与の影響は認められなかった。JMPR の記載にしたがってここは記載させていただいております。

無毒性量としましては、10 mg/kg 体重/日ということでございました。

こちらは概要書を見ますと、血液の所見がいくらか動いているという結果があるのですが、特に JMPR の方は影響としてとらなかったという結果でございました。

具体的にこの概要書の中での数値なのですけれども、ヘマトクリットと、赤血球につきましては有意差がありまして、ヘモグロビンにつきましては減少傾向ということでございました。

いずれにしてもこの現象の度合いが小さいということで、報告書の原文の方では影響としてとっているようでございますが、JMPR はとっていないということで、とり方に差異がございます。

(4) イヌの 90 日間亜急性毒性試験でございます。

こちらにつきましては最高投与量について、投与量を徐々に増やすという形で試験が実施されております。

いずれの試験項目につきましても、検体投与の影響は認められないという結果でございました。無毒性量としては 6 mg/kg 体重/日というふうに考えられました。

続きまして、ラットの 90 日間亜急性神経毒性試験でございます。

こちらは 360 ppm 投与群で、死亡、それから体重減少、重度の摂餌量の減少といった症状が認められました。

この症状が認められましたので、一旦基礎飼料に戻しまして、その後徐々に 240 ppm まで濃度を段階的に増やすという形で試験が実施されました。

その結果 180 ppm でも消瘦、体重増加抑制といったものが認められました。

FOB、自発運動量測定等には影響は認められておりません。

その他、脳の平均重量、長さの減少が認められております。山手専門委員からコメントをいただいております。

23 ページ、神経病理においては特に検体投与の影響は認められないという結果でございました。無毒性量としましては雌雄とも 30 ppm というふうに考えられました。

(6) 2 週間の亜急性吸入毒性試験でございます。

結果は表 17 の方に示してございますが、吸入ということで、呼吸器系への影響等が認められております。

無毒性量としましては、0.077 mg/L であるというふうに考えられました。

BUN のとり方について検討する必要があるということで、山手専門委員からコメントをいただいております。

尿中ビリルビンの増加というので、概要書の方はグロブリンになっているのですけれども、原文を確認しまして、尿中ビリルビンということを確認しております。

(7) ウサギを用いた 3 週間の亜急性経皮毒性試験でございます。

ALP の増加が認められております。その他経皮投与ということで反応が認められております。

無毒性量としましては、雄では 1 mg/kg 体重/日、雌では 0.3 mg/kg 体重/日を無毒性量と設定いたしました。

概要書の方では、ALP の増加、毒性学的意義は不明であるという記載がございました。

皮膚の変化は、順反応といたしましたが、順応反応ということで修文いただきました。

27 行目の試験技法に関連した変化というのは、恐らく経皮投与ということで、その試験の方法に

よる結果ではないかというふうに考えているのですが、原文等を確認して適切な表現に必要があれば直したいと考えております。

亜急性毒性試験までは以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、順を追って、20 ページの「10. 亜急性毒性試験」から確認していきたいと思います。

まず「(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)」 なのですが、18 行目のところで山手専門委員の方から御指摘がありまして、PT の短縮の件でありまして、雄では認められておらずということをおっしゃっておられまして、23 行目のところでは雌で PT 短縮が認められた。山手先生の方からは不採用とするという御指摘をいただいております。PT が変動しているということなのですが、同じ 6 mg/kg 体重/日 でも、雄の方では PT が延長していたり、雌では短縮しているというばらつきがあるということに関して、山手専門委員の方から御指摘がありました。山手専門委員、ちょっと御説明をお願いいたします。

○ 山手専門委員

その前にお聞きしたいのですけれども、この評価書としては、JMPR の資料を和訳したものと、農薬抄録を参照していますけれども、これは併記する形になるわけですか。どちらかを採用するわけですね。それでしたら、評価書の記載の方がいいかなと思いました。PT の件も含めてですね。

○ 高橋評価専門官

概要書の記載の方ですね。

○ 山手専門委員

概要書です。概要書というのは農薬抄録のことなのですけれども、こちらの表現をよく使いますか。

○ 高橋評価専門官

インポートトレランス申請の場合ですと、概要書という言葉を使っていまして、登録のあるものが抄録となります。

○ 山手専門委員

PT の件も含めまして、概要書に記載されている記述の方が適切ではないかということです。

そこら辺をまとめていただければいいと思います。

○ 柳井座長

おっしゃるとおり、概要書の方がまとまっているというのは、私も同感でございます。他の先生方、よろしいですか。

特に、PT の件につきましてちょっと読ませていただきますと、「同群の雄に認められた PT 延長、APTT 減少は、雌では PT の短縮が、また APTT は雌では変化が認められず、雌雄間で不一致な変動を示したことから、検体投与の影響ではないと考えられた」ということでよろしいでしょうか。

では、概要書の方を採用するということで、お願いしたいと思います。

他にありませんか。よろしければ次の「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」に進みたいと思います。

これは特に表 16 の毒性所見の中で、山手専門委員の方から細かい用語の修正などをいただいておりますが、評価書案の方は既に修正が反映されているようですがよろしいですか。

○ 山手専門委員

表 16 のところで、この表現と概要書の記述に違いがあったような気がします。

○ 柳井座長

例えば、肝リンパ球及びマクロファージ浸潤というのを御指摘いただいていたいました。もしよろしければ、後で確認いただいて、恐らくそのとおり直っていると思います。

○ 山手専門委員

違うのですよね。例えば肝のリンパ球とマクロファージという意味で、例えばどちらかにマクロファージが入っていなかったとか、そういう記述があります。ですから、概要書の方に統一しておいていただければと思います。

○ 高橋評価専門官

わかりました。確認して修正いたします。

○ 柳井座長

他になければ、「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」に関しましては、22 ページの一番上の一行目のところで、事務局からのコメントと、山手専門委員からの質問事項があります。概要書では、「10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でヘマトクリット、RBC 及び Hb の減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 6 mg/kg 体重/日であると考えられた」と記載されておりますが、10 mg/kg 体重/日の雌の RBC は増加であり、Hb の減少は雌雄ともに認められていません」という事務局からコメントがありまして、山手専門委員の方からは「なぜ、そのような概要書との一致があるのか」という質問なのですが、事務局はよろしいですか。山手専門委員、どうですか。

○ 山手専門委員

要するに、こちらの参照 3 を読んだ内容と、概要書でここに記載されているような、ヘマトクリット、RBC という記述なのですけれども、それが統一されていない。なぜそういうことが起きているのかというのがよくわからなかったのですが、こうなると生データに戻らないといけないのでし

ようけれども、そういう形は難しいと思います。

○ 柳井座長

JMPR の方では、毒性に準拠してたたき台をつくったわけです。その点では毒性としてはかなり変動がありましたので、とっていないということだと思います。よろしいですか。

○ 高橋評価専門官

生の数字があります。

○ 山手専門委員

毒性という表現をとっていないとすればそれはそれでいいと思いますけれども、あまりにも概要書に記載されていることと、参照 3 に書いていることが違うので、そう思いました。

○ 鈴木調査会座長

概要書のできが極めて悪いわけです。素人っぽい間違いがたくさんあって、例えばラットの系統のところで「Wistar」となって、最後のところが「ter」になって、「tar」でなければならないとか、そういうのがかなりあるので、これはどこかで指摘をして直させないといけないと思います。

○ 山手専門委員

概要書のことを言わせていただくと、病理学的用語もたくさん間違いがあります。

結局、大きな変化でなければ、参照 3 の採用でよいと思います。

○ 柳井座長

不一致があるというのは理解していますし、評価書は JMPR の資料に基づいて書いているということだと思います。

確認している間に次に進めたいと思います。

「(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」については特に無いということですね。

「(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」の方では山手専門委員の方からの御指摘がありまして、29 行目のところですが、「脳の平均重量及び長さ」、長さについては、一般毒性ではあまり採用されていない指標なのですが、これについては 神経毒性試験ということで、しばしば参考データとしてとられるということを聞いておりますが、この点については、鈴木調査会座長の方、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

かつて日本先天異常学会で BT といって行動奇形と言われる領域のところ、いつき調べたことがあります。MAM という物質で小頭症が生じるという話のことを使って、さまざまな行動上の変化というのを調べていったわけですが、形態的な変化の方が感受性が高いということで、脳の三次元のディメンションを測定するということが大分定着したのだと思います。重量が非常に

小さいとか、三次元のディメンションに影響が表れるということですが、不思議なことに、行動上の変化というのはあまり伴わなくて、ではこの意義は何なのかという話になってしまうのですが、恐らくこの話のところでは、薬物の影響というのははっきりしたとしても、悪影響というふうにはとりきれないのではないかというふうに読みました。

大谷専門委員、その辺もしよろしかったらサポートしていただければありがたいと思います。

○ 大谷専門委員

非常に微妙だと思いますが、私は基本的には形態学者なので、形に異常が出てくるというのは、何らかの差があるだろう。ただ、脳というのはすごく可塑性があるので、行動ということについてはリカバリーは非常に効くだろう。良くも悪くもといえますか。毒性というのか効果というのか、そういうことではないか。だから、何も無いというわけにはいかないと思いますが、実際上行動的といえますか。機能的には異常がないということであろうと思います。

ただ、それをヒトに外挿したときには、本当に意義がないかどうかと言われれば、なかなか言い切れないだろうと思います。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

○ 山手専門委員

長さの意義というのも今御説明してもらってよくわかったのですが、要するにこの概要書のところでは、脳の重量とサイズを測定したと書いてあるわけです。このサイズの中に長さが入っているのですが、縦横長さを測ったのか。どちらの長さなのかということ具体的に書いた方がいいのではないかとこのことを含めてコメントさせていただきました。縦の方の長さを言っているのか。横の長さを言っているのか。そこら辺が書いていないのでわからなかったのです。もしわかればそれを書いていただければということで、ですから、これはこのまま生かしていただいて結構です。実際に英文も書いてあります。

○ 柳井座長

それでは、次に行きまして、「(6) 2 週間亜急性吸入毒性試験 (ラット)」でございまして、これにはいくつかの議論すべき点がございまして、まず 17 行目の表 17 のところでは、尿中ビリルビンという件に関しましては、先ほど事務局の方から説明がありましたように、概要書の方でグロブリンとなっているのは間違いだったということが確認されました。

あとは BUN なんですが、山手専門委員の方からも、18 行目の表にありますように、低用量の BUN の評価をどうするか検討する必要がありますということなのですが、雌はいいと思いますが、中間

用量からしっかりと有意差が出ておりますが、雄の方は、かなり微妙な数字で、有意差が低用量の方からも認められていますが、一応中間用量の雄もとっているということなのですが、この点についてはどうしますか。

○ 山手専門委員

今、柳井座長は有意差と言われたのですが、統計的に有意であるとはどこにも書いていないわけです。概要書の 74 ページを見てもらうとわかりますが、矢印が上がっているというだけで、変動率と書いてあるだけなのです。要するにこれは統計処理をしてもらえば明確になるという、1つの答えの求め方かなと思います。

もう一つは、どうしてこれは統計処理をしていないのか。書いてあれば有意差があるところだけとればいいわけなので、大した変化ではないかもしれません。

ラットで、ちゃんと一群 5 匹使っていますから、それが私には解せなかったということです。

○ 柳井座長

他の先生方、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

もしこの生データがわかれば見ていただいて、有意差があれば考えないといけないですが、参照 3の方ではとっていないわけです。ひょっとしたらそういう議論もなされて、採用されていないのでしたら、雄の一番低用量のところの BUN は不採用という形で、たたき台の文章を生かすという形でいいのかなと思います。

○ 柳井座長

それでは、申請者に有意差が付くかどうか確認していただいて、影響量は無影響量を出すには、特に大きな変更はないと考えますので、BUN に関しまして、統計学的に有意差がつくかどうかということを申請者に確認していただいて、有意差がつけば一応載せるということによろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは引き続きまして、「(7) 3 週間亜急性経皮毒性試験」について、審議したいと思います。

まず、概要書との差が出ているというのが 6 行目で御指摘があります。ALP の増加が認められた。

概要書の方ですが、根本専門委員の方から若干の修文として、山手専門委員の方から、用語の訂正がありました。根本専門委員と山手専門委員のところで、御指摘のあったところは、「順反応」というところなのですが、山手専門委員の方は「順応反応」と直されています。

○ 山手専門委員

違います。これは概要書に書いてあるのを書いただけで、「順反応」という言葉が間違えて書か

れていまして、概要書を見ると「順応反応」と書いてあるので、ただそれを書いただけです。私の意見を書いたわけではありません。私も正直言ってよくわかりませんでした。

○ 柳井座長

津田専門委員がいらっしゃらないので、難しいのですが、「順応反応」が正しいのか、そういう用語があるのかということにつきまして、鈴木専門委員、他の試験でこういう表現があったのでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

最後のところの表現もなかなかわからないところがあって、概要書では 80 ページのところに出てくるように「試験技法に関連したマイナーな刺激に原因がある」というので、「剖検時にしばしば記録される医原性変性に関係しており」ということが、皮膚の過角化あたりのことなのでしょう。炎症反応が付随されている部分の話のことについて出てきている。これもよくわからない部分があって、順応でそういう話が起るのかというのは私もよくわかりません。あまり見たことはありません。

○ 柳井座長

そうしますと、「順応反応」とはどういうことかということを申請者に質問するということでしょうか。

○ 高橋評価専門官

原文を確認しまして、適切な用語に訂正できれば訂正して、確認が必要であれば確認をいたします。

○ 柳井座長

この用語の意味に付いても可能でしたら、申請者に確認してください。

山手専門委員の御指摘のとおり、試験技法に関連した変化についても、もう少し別な表現方法はないのかということと、意味について確認していただきたいということ、よろしく願いいたします。

あとは山手専門委員の方からもう一点。

○ 鈴木調査会座長

最後の話は、具体的にどんなことを言っているのか。もし御存知の方がいたら教えてもらいたいなと思うのですが、試験技法に関連して、マイナーな刺激というのです。

○ 山手専門委員

私も正直なところを言いますと、鈴木先生が言われたように 80 ページの記載には、全部クエスチョンを書いてあるわけです。よくわからなかったのです。これはむしろこの委員会では「順応反

応」とか「試験技法に関連した」ということは科学的でないという意見にしておいて、高投与群では、このように表皮の肥厚、有核細胞の肥厚とか角化細胞の肥厚があったという事実を書いておく方がいいような気がします。あえて申請者に問いただしてもわからないような気がしますので、この委員会では科学的でないという方向に持って行って、高投与群ではこの変化が高率に認められたという方向が私はいいと思います。議論をしても議論にならないような気がします。

○ 柳井座長

ありがとうございます。それでは、山手専門委員の方から提案がありましたように、22 行目のところは、「これは順反応によるものと見られた」というのは削除するということによろしいですか。

もう一つは、27 行目のところは、「これらの投与群の病変は検体投与によるものではなく、試験技法に関連した変化と考えられた」というところも削除するということにいたしますが、よろしいですか。

○ 山手専門委員

それでいいと思います。ちょっと付け加えさせていただきますと、今の皮膚の変化というのは、一番高用量群の 5 匹中雄雌とも 5 例見られていますので、その事実を書いておくだけでいいと思います。影響があったと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。もう 1 点 25 ページの一番上のところで ALP についてはどちらを採用するのか検討する必要があるという山手専門委員の御指摘ですが、ALP の増加が認められたということで、1.0 mg/kg 体重/日で ALP の増加が認められたということによろしいと思います。

今のところで何か追加の御発言はありませんか。よろしいですか。

それでは、引き続きまして、慢性毒性試験及び発がん性試験について説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

それでは、25 ページ、「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。こちらは検体投与に関連した毒性は認められなかったということで、無毒性量としては 0.75 mg/kg 体重/日であると考えられました。

肝重量のとり方については、特に影響ではないというコメントを山手専門委員と柳井座長の方からいただいております。

続きまして、「(2) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。

これにつきましても、餌の忌避が見られましたので、低用量から 4 週間にわたって用量を上げて、設定濃度まで上げていったという試験でございます。

12 及び 6 mg/kg 体重/日で体重増加抑制が認められました。

2年投与後に、心臓、肝臓といった臓器重量の増加が認められております。

その他、小腸全域にわたる黄褐色化及び少数例において脾臓の黄褐色化が認められ、検体投与の影響と考えられたと JMPR の記載ではなっております。

それらを受けまして、無毒性量が雌雄とも 3 mg/kg 体重/日であるというふうに考えられました。

JMPR の方は、先ほどの 3 mg/kg 体重/日の黄褐色化とか、こういった所見を一応検体投与の影響というふうにはとらえていますけれども、無毒性量は 3 mg/kg 体重/日とっているという記載でございました。

概要書の方につきましては、黄褐色化が見られましたが、病理は認められなかったという記載がございます。ここは根本専門委員の方から修文をいただいております。

こちらにつきましては、概要書の表現の方がいいのではないかというコメントをいただいているところでございます。

「(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」でございます。

12 mg/kg 体重/日投与量におきまして、体重増加抑制とか、摂餌量減少が認められました。

これらが認められましたので、無毒性量としては、雌雄とも 6 mg/kg 体重/日であると考えられました。

「(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」でございます。

こちらにつきましても、3 mg/kg 体重/日以上雌雄において体重増加抑制が認められました。こちらでは全投与群において、胆管過形成の発生頻度が増加しておりました。

これらを受けまして、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日未満であると考えられました。

「(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」の3本目の試験でございます。

一般毒性の方が表 18、肝細胞腺腫の発生頻度は表 19 に示しております。

こちらの試験では胆管過形成の発生頻度が増加していますが、用量相関が認められなかったこと。対照群での発生頻度が低かったということから、検体投与の影響ではないという考察がされております。ここにつきましては、柳井座長の方から、前試験との整合ということでコメントをいただいております。

腫瘍性病変につきましては、表 19 にありますとおり、180 ppm のところで、雌の肝細胞腺腫の発生頻度が有意に高いという結果でございました。

がんに関する考察は、ここに書かなくて総合考察ということで柳井座長の方からコメントをいただきました。

網膜萎縮というのが見られていますけれども、概要書の方では 7.5 ppm の雌の網膜萎縮について、影響としてとっております、無毒性量が雌ではとれなかったというふうになっております。

ここにつきまして山手専門委員の方からコメントをいただいております。

「(6) 2 年生慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)」でございます。

6 mg/kg 体重/日体重で、死亡率の増加が認められました。

腫瘍性病変の発生頻度等には有意差は認められませんでした。

無毒性量としましては、雌雄とも 3 mg/kg 体重/日であると考えられました。

ここまでは以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、25 ページの慢性毒性試験/発がん性試験について審議したいと思いますのですが、まず (1) のイヌの 1 年間慢性毒性試験に関しまして、根本専門委員の方から修文をいただいておりますが、臓器重量の変化は検体投与による影響とは考えられなかったということではありますが、これについても根拠があまりはっきりしないということだと考えますが、よろしいですか。

○ 根本専門委員

はい。

○ 柳井座長

もう一つ、16 行目のところに、事務局の方から問いかけがありまして、0.5 mg/kg 体重/日投与群の肝絶対重量及び比重量増加は影響とすべきでしょうかということなのですがこれは真ん中辺りに表が出ておりまして、御案内のように、山手専門委員からも御指摘がありますように、組織学的な変化がなく、用量相関性と雌雄共通性もなく、影響とはとらない方がよろしいのではないかとということで御意見がありまして、私の方も同じような考えというふうに述べました。

この点につきまして、NOAEL も動くものですから、審議しなくてはいけないと思いますが、いかがでしょうか。影響なしということでよろしいでしょうか。

○ 山手専門委員

私はそれでいいと思います。

○ 柳井座長

引き続きまして、「(1) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)」ですが、これについてもいくつかありまして、大きな問題点としましては、投与群のすべての動物において小腸全域にわたる黄褐色化及び少数例における脾臓の黄褐色化が認められ、検体投与の影響と考えられるということがたたき台の方で 13 行目～16 行目に記載されています。この点につきましては、概要書と異なるということです。

概要書の方は一番下の方にあるわけですが、要点としましては、小腸全域にわたる黄褐色化及び少数例において脾臓の黄褐色化が認められたが、これらの変化に関連する病理組織学的変化が認められなかったために、検体投与の影響ではないと考えられるということで、根本専門委員の方は検

体投与の影響ではないというのを削除すべきだという御意見をいただいておりますが、私と山手専門委員の方では、概要書の方で変化はあったものの、これらは組織学的に裏付けのない、肉眼的な変化であったということで、特に検体投与の影響ではないとした概要書の方がよいのではないかと考えておりますが、この辺いかがでしょうか。

○ 根本専門委員

この表現だとかこういった変化というのは考慮されないのではないかと思います。

○ 柳井座長

検体投与の影響だとしても、毒性的な変化ではないということですか。

○ 山手専門委員

動物代謝の先生にお聞きしたいのですけれども、薬物はどうなのでしょう。消化管から何かが入り込んで、着色するような性質なのか、あるいは腸自身にかなり集まりやすいものなのか、あるいは他の薬剤で物によっては、腸に黄色の変化を起こすような、代謝吸収経路で起こることがあるのでしょうか。いかがでしょうか。

1つ私が心配したのは、組織では出ていないと書いてあるのですが、例えば、リポフスチンとかステロイドのような蓄積するような病気では、いわゆる褐色状というものがあって、腸の平滑筋とか粘膜にいっぱい色素が沈着するわけです。ひょっとしたらそういう消耗性の色素が代謝の上で出てくるのかなというのを心配しております。ここに書いてあるように組織学的変化がないということ信じれば、大した変化ではないかなと思います。ただ、今のような議論をしておく必要があるかなと思いましたので、コメントとして挙げさせていただきました。

○ 今井田専門委員

腸全体にこういうような、黄褐色状の色が付いている。だけれども病理学的な変化がないというのは、例えば所属リンパ節が腫れているとか、所属リンパ節のところに薬剤の蓄積があるとかいう変化を伴っているのであれば別ですけれども、そういう変化の記載がないということです。これは淡々と記載するにとどめておいて、特に毒性というような変化ではないと判断します。

○ 柳井座長

ありがとうございました。他の先生方、よろしいでしょうか。

この変化は毒性とは考えられないということで結論づけたいと思います。概要書に準ずるということでございます。

27 ページ「(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」でございます。これは 1970 年の非 GLP の試験でございます。

山手専門委員の方からも、肝は比重量のみで組織学的な変化が記載されてなく、毒性とはとらな

くてもよいと思いますというようなことで、私の方も、肝臓の変化を毒性とはとらないというふう
に表現をしておりますが、JMPRの方では、6 mg/kg 体重/日投与群の肝比重量増加を根拠として、
雌雄とも 3 mg/kg 体重/日というふうに行っているということですが、この辺のところについては、
一応とらないということによろしいでしょうか。

それでは引き続きまして、28 ページ「(4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」でござ
いまして、これも古い試験でありまして、これについては特に問題になるような箇所はありません。

「(5) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」におきましては、いくつかの問題点があり
ます。

まず 1 つは、29 ページ、胆管過形成について、これらの試験の中で毒性ととっているものととっ
ていないものが混在しているということが 1 つ。

あとは肝細胞腺腫が雌の方で発生しているということと、網膜萎縮が 30 ppm 以上で認められる
という、いくつかの問題点があります。

1 つは最初の件なんですけれども、胆管過形成ということですが、この変化については最初の方
では、この胆管過形成という変化を影響としてとるかどうかということなのですが、山手専門委員
の方から、この辺りをお願いいたします。

○ 山手専門委員

(5) の試験では、胆管過形成を影響ではないという記載になっていることに対して、柳井座長
の方が、とるべきだという御意見ですね。その理由としては (4) の試験では胆管過形成を毒性変
化ととらえているということです。

○ 柳井座長

(4) だけではなくて、たしか 31 ページの 2 世代繁殖試験の方でも、17 行目で肝臓の胆管過形成
というのを拾ってまして、それが 1 つの毒性の根拠ともなっているのですけれども、この点は整
合性をとらなければいけないかなと思います。

○ 山手専門委員

胆管に対して何らかの毒性作用がある印象はあります。アルカリフォスファターゼなども上がっ
たりしています。

○ 柳井座長

申請者の方も胆管過形成については、注意を払っていて、43 ページを御参照いただきますと、「(2)
胆管過形成の発生機序検討試験」というものを行っておりまして、結論としては実験系が短期の経
口投与には適さなかったということなのですが、そういうような結論でしり切れトンボになってい
るのですが、胆管過形成とか胆管増生という変化は、ラットとしては、エイジングに関連してよく

見られる変化ですが、これについてどういうふうにとるか。あるいは整合性をとるかということです。

○ 山手専門委員

影響としてとってもいいと思います。加齢性の変化として確かにありますけれども、対照群は低かったという理由とするよりも、明確に毒性変化としてとっておく方が、今、先生が言われた流れからすればわかりやすいと思います。

○ 今井田専門委員

それでよろしいのではないのでしょうか。

○ 柳井座長

他の先生方、いかがでしょうか。対照群の値が低過ぎたということは、へ理屈のような形になっているので、とるということで統一したいと思います。

肝細胞腺腫の発生頻度については、わずかに雌の方で高くなっている。これは 0.05% の有意水準で、検定方法は記載なしということなのですが、有意差が出てしまっているということですが、これは遺伝毒性ではないメカニズムでということは考えられるのですが、その辺のことを表現がちょっとまずいと思ひまして指摘しました。

29 ページの 4 行目のところに、本試験においてはシヘキサチンの発がん性の明瞭な証拠にはならないと考えられたという、この辺は削除するか修文した方がいいと私の方で指摘をいたしました。

山手専門委員の御指摘のところですが、網膜萎縮に関してはどのような取り扱いにするか。確かに重要な所見と考えますので、山手専門委員の方から御意見をいただきたいと思います。

○ 山手専門委員

これは概要書の 148 ページを見ていただければいいと思いますが、私の意見は網膜萎縮というのは確かに年をとったラットでは、光の照射、照明の位置によって網膜萎縮とか自然発生がありますけれども、148 ページを見ていただくと、全動物の眼の網膜萎縮というのが明らかに有意に増加しています。雄では最高投与群です。雌では最高投与群とその下のところで有意差がありますので、これは毒性ととった方がいいだろうという考えです。

ただ、雌の一番低用量で 7 例になっていますが、これは有意差がないので、これは省いてもいいかなと思います。そういう意見を書きました。

以上です。

○ 柳井座長

無影響量の根拠には変更はないということですが、網膜萎縮を加えるということで、御提案どおりにしたいと思います。よろしいでしょうか。

30 ページのマウスの 2 年間慢性毒性/発がん性試験の方については、特に問題となるような点はありませんでした。他の先生方で、何か追加のコメントがなければ。

○ 山手専門委員

この評価書とは関係ないのですけれども、先ほど言いましたように、病理の用語は、随分ずさんだのです。例として挙げて、ここで述べておいた方がいいと思いますが、132 ページですけれども、これを見てもらうと、切りがないのですけれども、例えばちょうど真ん中辺りに「泌尿器系」とあって、「腎臓」とあります。これを「結石」からずっと見ていただくと、「拡張した骨盤」とか、その下にさらに「骨盤のほう嚢」とか、これはペレビックだから腎盂を間違えているものと思います。

もう少し下がっていただくと、「心臓血管系」のところで、「心臓」とあって、「心房血栓」から見てもらうと、「心筋石化」と書いてあります。これは多分石灰化だと思います。

これ以上言いませんけれども、そういうことも含めてきちっと申請者の方で、専門家にきちっと見てもらってつくるようにということを言っておいていただきたいと思います。

○ 柳井座長

もし可能だったらピアレビューを、病理の専門家などでやっていただければいいと思います。

○ 今井田専門委員

27 ページの「(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」ですけれども、これは発がん性併合試験をやっているので、発がん性はなかったという記載を最後のところに書いておいた方がいいと思います。JMPR の記載の一番下のところにはあるのですけれども、これは最終的に削除されますね。ですので、発がん性はなかったというのを明記しておいていただきたいと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。では、そのようにいたします。

それでは、生殖発生毒性試験についても 1 つ大きな問題がありますので、時間が必要なものですから進めてください。

○ 高橋評価専門官

その前に、表 18 にありますラット③の併合試験なのですけれども、胆管過形成をいずれも毒性とするということになりますと、雄は 30 ppm 以上のところで胆管過形成増加、雌は 7.5 ppm で胆管過形成増加で、雌は NOAEL がとれないという理解でよろしいでしょうか。

○ 柳井座長

いかがでしょうか。一応 7.5 ppm 以上ということになりますが、NOAEL はとれないということの確認なのですが。

○ 山手専門委員

148 ページの胆管肥厚という所見になるのですか。胆管過形成という言葉と肥厚というのは、どこで出てきたのでしょうか。(5) の試験の胆管過形成という言葉は。

○ 高橋評価専門官

JMPR の方で同じ資料の 166 ページになります。参照 3 の 166 ページです。

○ 山手専門委員

166 ページの方は、30 に有意差が付いていないですか。概要書の方には付いています。こっちです。間違いました。付いています。

○ 柳井座長

事務局の方で確認されたように、その辺をどう取り扱うか。鈴木先生、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

今、私も言われたところを見ているのですが、非常に軽微なものから軽度なもの中等度それらを合わせて、全体で見ると有意差が出てくるという話のところ、この場合のミニマムのものとか、マイルドのもので影響と見るのですかね。その辺りが抜けてくると、これは評価が変わってしまうのかなという気がするのですが、いかがでしょう。

○ 山手専門委員

1 つ気になるのは、胆管肥厚と胆管過形成、多分これは同じことだと思うのですが、違うものを見えていないのかなというのが 1 つあります。

加齢性がなくとも結構ディフーズにあちこちに出ますから、それで程度分けできるのかなというのはあります。1 つの切片でも強いところもあれば弱いところもありますので、それだとこれはやはり ADI 設定にかかってきます。

これを見る限りでは胆管肥厚であっても、過形成であっても、雌の一番低用量というのは影響があるかなという気はします。それで多分、対照群がどうのこうのとか、胆管肥厚は毒性でそんなに意義がないとかいろんな理由づけをして来たと思いますけれども、どうしましょうか。

○ 柳井座長

時間の関係もありますので、とりあえずこれは事実として受けとめるしかないと思います。総合的に見たときに、整合性をとるということと、胆管の過形成については、7.5 ppm 以上で影響量だろうという、その意義については若干考察する余地は残っていますが、これは事実だと思います。

○ 山手専門委員

これで進めておいて、最後にまた総合評価のところで ADI も含めて議論した方がいいかなと思います。

○ 柳井座長

生殖発生毒性試験でも大きな問題が出ていますので、説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

30 ページ、「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

「(1) 1 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。こちらは自由摂食と制限給餌を行いまして、摂餌量の影響を見ている試験でございます。いずれにしても、ここの体重増加抑制等は摂餌量が制限されたことに起因するということで、いずれも検体投与の影響はないという結論で無毒性量としましては 30 ppm であると考えられております。

「(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①」でございます。

こちらにつきましても、体重増加抑制は摂餌量減少に起因したものという考察がされております。親動物の 6.0 mg/kg 体重/日投与群で肝臓の胆管過形成、胆管の周囲炎等が認められております。

児動物の方では平均体重の減少が認められておりますので、無毒性量としましては、親動物、児動物とも 0.5 mg/kg 体重/日であると考えられました。

「(3) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②」でございます。

こちらにつきましては、親動物で認められました体重増加抑制は、検体の忌避への摂餌量の減少ということで考えられました。

児動物におきましては、離乳時の低体重等が認められております。

これによりまして、親動物の無毒性量としましては、雄で 30 ppm、雌で 10 ppm、児動物は雌雄とも 10 ppm であると考えられました。

34 ページ、「(4) 発生毒性試験 (ラット) ①」でございます。

こちらは胎児の検査をしておりませんで、母動物で体重増加抑制が見られましたので、無毒性量としまして、1 mg/kg 体重/日であると考えられました。

「(5) 発生毒性試験 (ラット) ②」でございます。

SD ラットを用いまして、2 世代繁殖の動物を使って、実施されております。

検体投与の影響は認められませんでしたので、無毒性量としまして 100 ppm であると考えられました。

「(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ①」でございます。

NZW ウサギを使いまして、試験が実施されております。第 1 試験と第 2 試験ということで実施されておまして、第 1 試験の方は、投与群のすべての動物が死亡・切迫と殺されたという結果でございます。

第 1 試験の方では、4 例に低用量から、全胚吸収が認められております。

第 2 試験の方では、5 mg/kg 体重/日以上のところ母動物で体重減少、高用量の方では全胚吸収

等が認められて、7 分の 4 で全胚吸収が認められております。

胎児数の減少等が認められました。

結論としましては、試験の結果が限られている。これは十分な胎児が得られていないといったようなことだと思います。それから用量設定が不適切であるということから、無毒性量を設定することは不可能であると JMPR の方の判断をここに記載しております。

「(7) 発生毒性試験②」でございます。

Dutchland NZW ウサギを用いまして、バッチ 213445 というものを使っております。こちらの組み合わせであります、36 ページの 5 行目にありますとおり、胎児で水頭症が認められております。

母動物の方でも流産等が認められましたので、無毒性量としましては、母動物が、0.5 mg/kg 体重/日未満、胎児で 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられました。

同じく「(8) 発生毒性試験（ウサギ）③」でございます。

Dutchland NZW ウサギを使いまして、こちらも、バッチ 213445 という組み合わせでやっております。

こちらも母動物で流産等が認められております。

胎児の方では、中枢神経系の奇形が認められております。水頭症を有する胎児が、対照群より有意に増加しているという傾向でございました。

奇形及び水頭症の発生数については表 21 の方に示してございます。

無毒性量としましては、母動物、胎児とも 0.75 mg/kg 体重/日未満であると考えられました。

同じく「(8) 発生毒性試験（ウサギ）④」でございます。

こちらは Hybrid を用いまして、バッチが 243 というものでございます。この組み合わせでやりますと、母動物、胎児とも検体投与の影響は認められなかったという結果でございます。

「(10) 発生毒性試験（ウサギ）⑤」でございます。

こちらは NZW ウサギを用いまして、高純度原体に近い純度のもの、それから工業用検体、微粉化した工業用原体を使って試験が実施されております。

高純度品の検体の投与群では著しい体重減少が認められ流産等が認められましたが、胎児には検体投与の影響は認められておりませんでした。

工業用原体では、母動物に死亡例が認められ、流産も認められました。

胎児では、網膜皺壁の発生頻度増加や、脳質の拡張等が認められております。

微粉末化した原体を用いたものでは、やはり体重減少等が認められました。

本試験における母動物に対する無毒性量としましては、高純度品では 3 mg/kg 体重/日、工業用原体と微粉末の工業用原体では 1.5 mg/kg 体重/日であると考えられました。

考察としましては、粒子径が最小でやる高純度原体で、体重増加抑制等が強く発現したという考察がされております。

「(11) 発生毒性試験⑥（ウサギ）でございます。

こちらは、Hybrid の系統を用いまして、バッチ 243P というものを使っております。

10 行目以降に書いてありますとおり、母動物においていくつか所見は出ているのですけれども、JMPR としましては、無毒性量としましては、3 mg/kg 体重/日であるというふうに結論されております。

(12) Dutchland NZW ウサギを用いまして、バッチの 213445 というものを用いた経皮投与の試験でございます。こちらも胎児におきまして水頭症が認められております。

母動物の方は、皮膚刺激等が認められていますが、そのため母動物での無毒性量が 0.5 mg/kg 体重/日未満、胎児では 1.0 mg/kg 体重/日であるというふうに考えられました。

(13) ウサギの 8 本目の発生毒性試験になります。

こちらは NZW ウサギを用いまして、経皮投与で試験が実施されております。

皮膚反応が出ていますが、基本としまして、催奇形性に対する無毒性量をとっておりまして、催奇形性に対する無毒性量は母動物、胎児とも 3.0 mg/kg 体重/日であると考えられたと結論されております。

(14) Hybrid のウサギを用いまして経皮投与しております。

やはり皮膚反応が認められております。胎児の方では最高投与量の方で、胸骨分節の欠損等がありましたが、いずれも背景データの範囲内ということで、最終的には検体投与の影響ではないということで結論されております。

無毒性量としましては、母動物に皮膚反応がありましたので、0.5 mg/kg 体重/日、胎児の方では、3.0 mg/kg 体重/日と考えられました。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは順に確認していきたいと思います。

30 ページの生殖発生毒性試験「(1) の 1 世代繁殖試験（ラット）」については、事務局の方からは検体摂取量に関するコメントがありますが、特に問題はないと思います。

「(2) 2 世代繁殖試験（ラット）」に関しましては、先ほど問題になりました胆管過形成、胆管周囲炎及び幹細胞内グリコーゲン減少というのが、17 行目の方に親動物の毒性所見として記載されております。

27 行目では、概要書と毒性所見のとり方が異なるというコメントもあります。

「(3) 2 世代繁殖試験 (ラット)」については、特に問題となる点はありません。

とにかく試験の数が多いという印象ですが、(4) (5) の発生毒性試験についても、特にコメントはありませんが、「(6) の発生毒性試験 (ウサギ)」については、35 ページの 3 行目～4 行目ですが、手技的なミスによって、食道の逆流が生じて、呼吸器病変が認められたという所見もあります。

17 行目～19 行目のところでは、試験の結果が限られていることと、用量設定が不適切であることから、本試験において、確実に無毒性量を設定することは不可能であるという結論になっています。

それで追加の試験を行ったのですが、「(7) 発生毒性試験 (ウサギ)」、Dutchland NZW ウサギを用いたバッチ AGR213445 という原体につきましては、これから恐らくいくつかのこの種のウサギを使った試験につきましては、水頭症等の変化が出るということでございまして、「(8) 発生毒性試験 (ウサギ)」につきましても、投与ミスなどもありまして、いろんな問題があります。

最終的には、0.75 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で流産、胎児に水頭症が認められたということです。無毒性量は、0.75 mg/kg 体重/日未満であるという結論になりました。

これが本当にそうなのかという、毒性で発現するのか。それとも手技がおかしくて、維持管理もおかしくて起こるのかということも議論する必要があると思います。

この点、先生方、いかがでしょうか。あまりにも実験のミスが多くて、用量設定もまずいという表現があると、本当にこの発生毒性試験はいいのかということになりますが、大谷専門委員コメントいただけますか。

○ 大谷専門委員

いろいろあるので大変なのですけれども、(1) については問題ない。(2) について、概要書等を毒性所見のとり方が違うという点については、この剤の入った混餌を忌避するかどうか、嫌いだから餌を食べる量が少なくて、だから体重が減るというふうなことを認めるかどうかということで、親動物の方の評価でも、摂餌量が減ったので体重が減ったということで、毒性としてとらえないと評価しておられましたので、それを認めるのであれば、同じ考え方で、概要書は厳しく雌で 0.1 mg/kg 体重/日 を無毒性としてとらえて、たたき台では 0.5 mg/kg 体重/日 としておられますが、私はたたき台の方でいいのではないか。これは食べるのが嫌だったということを認めるということではないかと思います。

(3) も問題ない。

(4) (5) 辺りも問題ない。

(6) 以下、ウサギの強制経口投与については、最初の (6) で「経口投与様ゾンデ」の「様」は「用」ですが、それがまずかったということがありますので、この後の検査にきっちりとそこら辺りを評

価した上で、大丈夫だったものだけが評価に使われているという記載があまりきっちり書いていないわけです。そうすると本当に大丈夫なのかどうかという疑いが晴れないというのが、先ほど座長がおっしゃいましたようにベースにはあります。

(6) は特に不要ではないか。出す必要もないのではないか。出すのであれば、JMPR が、確かに、第 2 試験の方の 5 mg/kg 体重/日でしたか、この知見はとるとして、1 mg/kg 体重/日の方は、有意なものとは考えにくいということで、とるのであれば 1 mg/kg 体重/日はとればいいのではないかと。とらないのであれば、そういう試験に問題があるということで書かなくてもいいのではないかと思います。

(7) 以下も、いろんな問題を抱えていて、本当に有意なものとしてとれるのかどうか。水頭症の記載についても、(7) の発生毒性試験（ウサギ）②についても、水頭症は 3.0 mg/kg 体重/日のところで、8 例、4 腹とありますけれども、ここも有意差がないと書いてあって、これは概要書の方には書いてありますけれども、こちらの方にはその辺りはきっちり明記しなかったように思うのですけれども、どうとらえていいのかというのは、私自身も正直判断しかねるところです。

(8) につきましては、胎児についてはたしか 0.75 mg/kg 体重/日のところで有意差をもって中枢神経系の奇形というのが出ていて、これは明確に数字として出ているのでとらざるを得ないだろう。そうすると 0.75 mg/kg 体重/日未満ということと言わざるを得ないと思いますが、母動物の方はそれに比べると 0.75 mg/kg 体重/日での所見というのは、いちいち丁寧には言いませんけれども、評価書とか JMPR などの参考資料を見ると、特にとらないといけなく感じるものは個人的にはございませんでした。無毒性量は 0.75 mg/kg 体重/日で母動物については問題ないのではないかと思います。

ただし、胎児については先ほど申しましたように、0.75 mg/kg 体重/日未満とせざるを得ないと思います。

(9) も特に問題は感じませんでしたし、(10) も、有意なのかどうなのかということが必ずしも明示されていなくて、判断に苦しむところでした。粉にした方が毒性が強くなるというのを母動物に対して理由づけに使っておられたのですが、胎児に対する影響というのは、実は粉の方が強いということは認められていないのです。

そういうようなこともあって、これもどう評価するのか。非常に難しいなと思いました。

皮膚の方については、(12) 以下については、母動物の皮膚の刺激性の扱いが、(12)、(13)、(14) で異なっている。それは統一しないといけないだろうと思いました。

皮膚に影響があるというので、(12) と (14)、母動物の方は無毒性量が 0.5 mg/kg 体重/日未満と、皮膚をとらえてこれが毒性であるというふうにしている一方で、(13) は「催奇形性に対する

無毒性量は」というふうになんぞ断って、母動物には関係ないので、皮膚のことなので、という記載があるのですけれども、記載そのものが、母動物が奇形を起こすわけではないので「母動物に対する催奇形性」という言葉はちょっとおかしいだろうと思います。また、皮膚は皮膚で、前の方でこれは毒性としてあまり考えないという評価をくだされたのではなかったかと思いますが、皮膚について刺激性はあるけれども、それ以上ではない、次世代に伝わるような毒性ではないということで、落としてしまって統一すればいいのではないかと思います。

39 ページ (11)、概要書では「着床前死胚数」と 15 行目にありますけれども、どうも概要書を見たところでは、概要書の方が正しいと思いました。

といいますのは、概要書の 231 ページにこの実験の結果の概要が書かれているわけなのですが、着床前死胚数というのをどう見ているかということ、恐らく黄体数があって、それから着床数というのが次の行にあって、ここのギャップを見ているのだろう、黄体で排卵された卵が着床をちゃんとしているかどうかということが、3 番の純度 99% のところが、10~8 と 2 くらい減っているというのが、他に比べるとちょっと少ないということを着床前死胚数が工業用原体投与ではわずかに増加したが、このギャップが少し大きくなったがということをとらえて言っているのではないかなと私は思いましたので、概要書の方でいいのではないかと思います。

着床後死胚数というのは、着床数と生存胎児数のギャップで、着床した後、何匹生きているかということのギャップを見て、これが着床後死胚数ということになると思うのですが、コントロールに比べて、検体投与群で特に増えたということはないように見えるので、ここの記載に合わないのではないかな。着床後死胚数ではなくて、着床前死胚数が工業用検体投与群ではわずかに増加したが、標準投与群では減少したということかなと思います。その辺がよくわからないところだったのですが、コメントまでです。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。鈴木先生お願いします。

○ 鈴木調査会座長

非常にたくさん問題があるので、簡単なところからいきます。

(11) 着床前死胚数の話なのですが、確かに概要書の方が記載は正しいのですが、これは書くことは意味がありません。投与が妊娠 6 日以降、12 日間投与しているので、着床する前に起こっている減少だからです。これは抜いて構わないというのが一番簡単な話です。

悩ましい問題なのですが、この剤が検出されてはならないという形の取り扱いを受けたのは、催奇形性試験で水頭症が出て、一番低用量でも出てくるので、閾値が認められないからだという話が、

古い時代にあったわけです。

ところが、その後の JMPR ではその辺りが催奇形性はないという形に評価されていた経緯があるようです。そのときの話で、Dutchland NZW ウサギで実験するとなぜか知らないけれども水頭症がよく出てくるという話があって、NZW ウサギのところでは、比較的に出にくい形になっている。言うなれば水頭症に関して再現性がないという話になっています。

ですから、水頭症がこの剤によって起きたものなのか。それとも何らかの系統に特異的な遺伝的な背景があって出ているのかという話が1つの争点になると思います。

全体のところを見ていきますと、評価書案のところでは、37 ページの表 21 のところに、これは(8)の実験のサマリーとして水頭症の話を含めて出てきていると思いますけれども、それによりますと、括弧内が腹です。ですから、水頭症を有する胎児の腹数という話で見えていきますと、コントロール 0 で 2 腹、2 例。0.75 で 5 腹、7 例。3.0 で 4 腹、9 例という形になります。

奇形を有する胎児の腹とか、中枢神経系の奇形を有する胎児の腹というのは、この水頭症を含めての話になりますから、メジャーな奇形というのは水頭症の話でよいのだと思います。

この腹当たりの水頭症の発生率を見ますと、1 腹当たり 1 ないし 2 という発生率になります。つまり、1 腹の全胎児が水頭症を起こしたという形ではなくて、こういう形になると通常は、誘発性の奇形とは考えにくい。そういうパターンではないという話になることが多いのかと思います。

1つの問題は、Dutchland NZW でそういう話が出てくるということになるので、この系統の方にそういう遺伝的な背景があって、恐らくは常染色体性で、単純劣性で生ずるというふうに考えると、1 腹当たり 1 匹、2 匹というのは、ちょうど4分の1の発生率になりますから、非常に考えやすい。また、コントロールでもあるよというところからすると、そちらの可能性の方が高い。

その他の系統では、出てきていませんから、それもやはり遺伝的な違いを意味している。

もし、ものすごく神経質に考えたとしても、系統で何らかのこの剤による感受性の違いがあるのかなという話になりますが、私はあまり考えにくいのです。そこが一番大きな論点というか、争点になるのではないかと考えています。

この点については、大谷専門委員にもう一度コメントをいただきたいと思います。

○ 大谷専門委員

その点は、総合的にということに残しておきましたけれども、遺伝的なバックグラウンドがあるにしても、最初に先生がコメントされました1 腹当たり 1 個体であるにしても、有意差を持ってコントロールと比べて増えているかどうかということ、認めるかどうかということが非常に大事なところで、これを認めた場合は、系統差があるというのは、いろいろな動物を使うというのは、人間は多様ですので、どこかに引っ掛かるようであれば、これはだめだということを言うためにいろい

ろなものを使うわけですから、どれも OK であるというものでなければ、薬にしる、食物にしる基本的にだめだというのが大原則だろうと思うのです。

例えば、サリドマイド奇形も、マウス、ラットで出なかったけれども、まさにダッチラビットで出た。いくつかのサルで出たということでストップされてきたわけです。

これは Dutchland NZW ラビットしか出なくて、他は出なかったからというわけには、その点はいかないのではないかと思います。

ですから、最初の部分の、これを有意で認めるかどうか。腹当たり 1 個体、2 個体ということで、同じ腹にいっぱい出ないからという議論をどう考えるのかということですが、私はむしろ多くの腹にまたがって出ている。リッターベースで催奇形性というのは考えるのが基本ですので、1 腹に固まって出ているよりは、ばらばらといろんな腹に出てくるという方がより重要性が高いと言わざるを得ないのではないかと。

そうするとこれは、やはり無視できないのではないかと個人的に思います。

以上です。

○ 鈴木調査会座長

若干その辺のところは、意見が食い違ってくる部分があります。基本的にはもし催奇形性があるとする、実験している期間中に、同じような発生段階にあって、それで感受性も恐らく似ているとすれば、1 腹の中での発生というのは比較的高まってくる。一番端的な話というのは、ビタミン A などの奇形だろうと思います。

そういうところからすると、極めて類似した奇形が、発生段階に応じての奇形が、大体は腹の中のほとんどすべてが影響を受ける。そういう状態が腹の問題としても発生頻度が高くなってくる。

それが中間の段階等々に来た場合に、腹の発生率が若干下がって、胎児によって若干、感受性の違うもの、あるいは薬物がどの程度来たのかということにもよるのでしょうけれども、出るものがない、出なかったりということがあってという話になってくるのだと思いますし、それからすると、こここのところに出てきている発症のパターンというのは、私の経験からすると、明らかに遺伝的な根拠のある自然発生のものであるというふうに考えています。

ウサギの場合、遺伝性の根拠を証明するのは、最近非常に難しくなっています。人工受精で精液をまとめて使ってしまうということがあるので、昔のように生の交配であれば父親、母親が特定できますから、その父親について再度実験をするということができるとは思いますが、その辺が難しくなっているので、実験のデータとしてきちんと示すというのは、ウサギの場合難しいと思っています。

幸いなことに、ウサギのこの系統だけの話であって、その他のラットなどではそういう変化も出

ておりません。したがって、その辺りのところでは、仮に誘発奇形だとした場合に、人間がどちらに行くのかという話になるのかなと思いますが、この実験結果からはヒトに対して心配するような話はないのではないかと考えています。

○ 大谷専門委員

議論を尽くした方がいいと思いますので、コメントさせていただきます。

37 ページの、表 21 で、確かに遺伝的なバックグラウンドがあって、それに作用するかどうかということになると思うのですが、表 21 で見ますように、腹当たりの奇形の率というのはドーズディペンデントに増えているわけです。コントロールで腹当たり 3 に対して奇形の数が 3、2 に対して 2 という格好で、1 腹について 1 匹である。それが 0.75 を超えると 1.2 とか 1.3 とか 1.5 とかに増えている。3.0 mg/kg 体重/日にすると、2 以上になっているというドーズディペンデンシーが一応この表からは見て取れます。

ですから、なりやすいというジェネティック・バックグラウンドの下に、こういうエンバイロメンタルなものが加わって、じわじわとそれが出てきているというふうに読めると思うのです。

繰り返しになりますけれども、人は本当に多様なわけで、1 万人のうち 1 人でも、そういうジェネティック・バックグラウンドを持っている人、Dutchland ラビットに近い人がもしあれば、その人は反応してしまうということになるわけで、出ない方がメジャーだからというのはなかなか言いにくいのではないかと私は個人的に思います。

以上です。

○ 鈴木調査会座長

実際上はいくつか議論をまだしなければいけないところがあります。例えばこの話で用量反応的に見えますが、というところを見ると、腹当たりだけで見ていくとそうなのですけれども、腹の中での発生頻度にはそんなに明瞭な変化はありません。

そういう意味で見ていきますと、ここの統計的な話のところで見ると、コントロールの発生があるので、恐らくコントロールに行くまでの間にどこかに閾値があるのであろう。

(7) の話ですと、一番高用量のところだけで水頭症が出ているようです。ということは、どこかに閾値があるということを一方で示している話になります。

この系統の中においてもそういう話が恐らくあるのでしょうということになると、それを基にしていろんな推測をする場合、人間に対しての外挿のときに非常に感受性の高い人についての問題をどう扱うかという話になるのですけれども、そのときに、我々としては、今まで閾値がある物質については、セーフティファクターを個体差と種差それぞれ 10 倍で、100 倍という形で考えて今まで扱ってきました。その中には物すごく感受性の高い非常に少数なポピュレーションというのは入っ

ていないと思います。

それらについてはまた別の形での扱いが、リスクアセスメントの場では行われるはずだと考えておきまして、一般的な問題からすると、ここで閾値があるということになって、なおかつ本当に誘発なのかという話のところは決着がつかない話になると、どちらかといえばというのをどうとるか。これは半分以上ポリシーの問題になってくると思いますが、きっちり科学的に証明ができればいいのですけれども、一応、ポリシーレベルの話で言うと、JMPR は、この話は大丈夫だろうという方向で考えたと理解しております。

○ 柳井座長

意見が分かれてしまったのですが、この場で白黒を付けるということも難しい状況なのですが、他の先生方は何か御意見ございませんか。

○ 根本専門委員

1つ教えていただきたいのですが、この実験におきましては、一番高用量の 3 mg/kg 体重/日では、流産とか吸収排泄が多いということで、結果として表 21 を見てみますと、検査したのは 7 腹なのです。コントロールも最初に使った 27 匹から減少しているのですけれども、トータルの検査胎児がかなり少ない。生まれてきた 1 腹当たりは 7 匹くらいで、大体同じくらいなのですけれども、トータルの数がかなり減少して、水頭症を発生する胎児数から言うと、増加しているということで、このような実験結果をどのように評価したらよろしいのでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

最終的には評価に耐えるだけという例数を求めるというのが一番正しい方向だと思います。ただ、このように母親がこの用量で死んでしまうとか、子どもが体重抑制で死んでしまうという話になりますと、それで、例数をという話は無理になりますから、それ以下の話のところでのデータがどのくらい信じられるかという話でやるしかないと思います。

ちなみに、最初の方の発生毒性 (6) の話などは明らかに投与手技の問題があって、どの群も、評価に値しないという話になっておりますので、その辺りの問題では、評価には値しない話になります。とりあえずそんなところです。

○ 大谷専門委員

最初に申しましたように、この実験で強制経口投与のウサギについて、器官に傷を付けたのではないかというのは、どの程度きっちり見えているかというのがよくわからないのです。これだけ腹数が減ったというのは、3 mg/kg 体重/日投与群では 20 例流産しているわけです。これは何で流産したのかという原因がわからないと、評価のしようがない。流産した中にもっと奇形がいっぱいたかかもしれないという議論はよくされるわけです。

そうすると実際の奇形率はもっと高かったかもしれない。生き残った胎児だけを見たらこれくらいだったということもあり得るわけです。

おっしゃるように、47匹しか取れなかったというのがどうなのかというので、本当はインコンプリート・スタディ的なところがあると言わざるを得ないと思います。

○ 柳井座長

鈴木先生、これは以前の生殖毒性で議論されたときにも、出てきたような問題点なのでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

類似のということですか。

○ 柳井座長

類似の同じような議論をされているのでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

ウサギに関して、こういう大きな奇形が出るがよくあるので、そのときに議論になった剤というのはあります。どの剤だったか記憶にないのですが、この委員会になってから後もあって、実際上は発生パターンの問題等々から、再現性がないということで除外した事例はあります。

○ 柳井座長

以前にこの剤についてです。

○ 鈴木調査会座長

この剤について私は経験はありません。

多分決着がつかないのです。何かコメントを求める形で、今回は決着がつかないということを出す方がいいのではないかと思います。

それに関連して後ほどどうしても指摘しておかなければならない問題がもう一つはあるので、それだけは時間をいただきたいと思っております。

○ 柳井座長

今日の時点ではとりあえず問題点を洗い出すというところにしていきたいと思いますので、(8)のウサギにおける水頭症の発生に関しては、かなり問題と議論があったということで。

○ 鈴木調査会座長

大谷専門委員、これはどういうふうにメーカーに聞きましょうか。ここに見られている水頭症というのは、薬物によって引き起こされたものなのか。そのことについて、きちんとした見解を示せというコメントでよろしいでしょうか。

○ 大谷専門委員

よろしいかと思います。ジェネティック・バックグラウンドと、この剤によるものとどういふ

うに、科学的な根拠を、この実験のみならず、他のバックグラウンド的なものも含めて集めることができるか。理論武装することができるか。我々を納得させることができるか。

それから、先生おっしゃいましたスレッシュホールド、私もスレッシュホールドは設定できないことはないと思います。それがきっちりできさえすれば、安全係数をかければ使えないことはないと思うのです。そこを明確にしないと先に進みにくいのではないかと思います。

○ 柳井座長

今までの議論を踏まえまして、この試験につきましては、メーカーの方にも問い合わせをする。質問を投げかけるという作業をしていただきたいと思います。

本当に時間が押してきたのですが、是非、今回徹底的に問題点を洗い直していきたいと思いますが、引き続きまして（9）（10）とありますが、特に問題になったのは、（11）の発生毒性試験のウサギに関しては、用語の点で着床前の死胚数というのが、正しいということで。

○ 大谷専門委員

それも削除するということです。

○ 柳井座長

わかりました。発生毒性試験のウサギの経皮投与については、特別に扱う必要があるという御指摘がありました。よろしいですか。

生殖発生毒性試験で、手技の問題もあり、系統差もあるということで、非常に問題点があるということを認識したのですが、その他に何か追加で御指摘いただくことはありますか。

なければ、時間が押していますので、遺伝毒性試験について終わらせていただきたいと思います。

○ 高橋評価専門官

41 ページ、13. 遺伝毒性試験でございます。

結果は表 22 の方に記載してございます。前進突然変異試験と染色体異常試験で疑陽性の結果が出ておりますが、その他の前進突然変異試験と *in vivo* の小核試験において陰性であったことから、生体において、問題になるような遺伝毒性はないと考えられたと結論しております。

布柴先生からも、その旨のコメントをいただいているところでございます。

以上です。

○ 柳井座長

布柴先生の方から追加発言をお願いいたします。

○ 布柴専門委員

特にいいのですけれども、ここのコメントにも書きましたように、用量依存性があるとか、再現性が云々というふうにも文章では書いてありますが、実際に数値を見てみますと結構ばらついてい

たりして、評価しにくい部分はあるのですが、それ以外がすべてネガティブですので、これは問題ないだろうというふうに判断しました。

○ 柳井座長

ありがとうございます。他に先生方から遺伝毒性試験に関して、追加発言はありませんでしょうか。

なければ、その他の試験を説明していただきたいと思います。

○ 高橋評価専門官

その他の試験です。代謝物 D を用いた 90 日間の亜急性毒性試験が実施されております。ラットを用いて実験しておりまして、いずれの検査項目においても検体投与の影響は認められなかったという結果でございます。

43 ページ、先ほど柳井先生の方から御指摘がありましたとおり、胆管過形成についての機序試験なのですけれども、短期で経口投与は適さないということが示されております。

以上でございます。

○ 柳井座長

本剤につきましては、今までかなり突っ込んだ議論をしていただいたのですが、特に毒性関係、慢性毒性/発がん性試験、そして生殖関係で、かなりいろいろな確認しなくてはいけないような、事項が目白押しという感じでしたが、生殖毒性試験等についても、閾値が設定できるのではないかというコメントもいただいております。

非常に大きな問題ですけれども、胆管過形成がいろいろな試験に出ています、中でも 2 年間の慢性毒性/発がん性試験で、無毒性量が設定できないという大きな問題も含んでいて、残りの 20 分ですべてを終了するということは難しいと思います。

○ 鈴木調査会座長

その前に、この剤とは別の類似の剤についてお話ししておいた方がいいと思う部分があります。お時間をいただけますか。

○ 柳井座長

よろしくお願いします。

○ 鈴木調査会座長

評価書案の 5 ページを御覧いただくと、シヘキサチンの化学構造が出されていると思います。スズに対して、シクロヘキサンが 3 つ付いているという構造の化合物です。これがもし二重結合があるベンゼン環が付くとどうなるかということ、トリフェニルスズ、TPT と言われている魚網とか船底に塗って使う非常に毒性の強い物質になります。トリブチルスズもしくはトリフェニルスズという

のは、とんでもない話になっておりまして、いわゆる内分泌攪乱のときに貝類に対して、インフォセックスを起こすということで、世を騒がせた経緯があります。

今言ったような、TBT とか TPT などについては、かなりたくさんの哺乳類での実験もあります。その問題については、この専門調査会の委員であった江馬先生が、大阪にいた時代に非常にたくさんの実験をやられておりまして、総説なども出してくれています。投与期間を変えたり、いろいろすることによって、反応が大分違いますよとか、用量反応相関とか、そういったものが出てきております。

当初、貝類のインフォセックスに関連して、非常に内分泌攪乱系の話があるのではないかということでしたが、その後、環境省の研究班でものすごく明瞭な分子基準がわかってきまして、レチノイン酸の X レセプターを介して、奇形なり発生毒性的な影響があるということが明らかになってきました。

このシクロヘキサン環の場合に、フェニル環の付いたものとどのくらい違うのかという話のところが非常に気になるところです。

一応シヘキサチンについて引いてみますと、現状で 6 つぐらいしか論文はありません。作用機序等々について、TBP、TPT との間の類似性を言っているものは 1 つもありません。一番最近のもので、貝などに対しての毒性についての比較を、TBP、TPT を含めてやって、何種類かの剤でやっているのですが、このシヘキサチンが最も弱かったという形の報告が 1 つあるにすぎません。

そういう問題もあるので、神経質にいろいろ見た方がよいと思っていまして、代謝の先生方のところ、ベンゼン環とシクロヘキサン環の違いが、類似の反応を引き起こすのか。それとも全く違うと考えた方がいいのか、その辺りについて言えることがあるのであればお伺いしておきたいなと思っています。

それがなければ、この辺の作用機序等々についても、一番新しい知見を基に何らかの考察をしろということと言ってもいいのかなと思っています。

最初にまず代謝の先生方いかがでしょうか。

○ 根本専門委員

その辺については全くわからないのですが、想像するに、シクロヘキサンとベンゼン環。こちらのシクロヘキサンの場合は、一つずつ外れていくというのが代謝過程だとなっています。そういう過程とベンゼン環が 1 つずつ外れていくというような過程というのは、わからないのですが、スズとベンゼン環が付いた結合がどの程度の強さかというのは、帰って調べてみますけれども、そこら辺が同じように一つずつ外れていくような代謝系があるかどうかということ。

ベンゼン環は平らだし、シクロヘキサンはくねくねしておりますので、酵素が付きやすいか付き

にくいかという問題があると思うのですけれども、今言われましてもわかりません。

○ 與話専門委員

私も帰って調べてみますけれども、TBT との関係は、魚の関係では随分最近遺伝的にも調べられている論文があるはずなので、そちらの方だけ調べてお持ちするようにします。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

決着がつかないので、調べてもらうことで、また集約するのと、メーカーの側に荷がちょっと重いでしょうけれども、今は発生毒性のところが問題になっていますから、その辺りで考えられる分子機序から、その他の類似の化合物との、特に R_3Sn 、要するに有機の構造が 3 つ付いたスズ化合物というのはかなり毒性が強くなるというのが一般的に言われているわけですから、その辺りのことも含めてきちんと作用機序を考察しろという話で、ちょっと難し過ぎるかもしれませんが、大谷専門委員、そのくらい言ってもいいでしょうか。

○ 大谷専門委員

言うべきではないかと思います。

○ 柳井座長

わかりました。かなり時間がないのですが、先ほど鈴木先生の御提案のとおり、代謝の先生方にも、毒性のメカニズムの最新の情報を検索していただくということと、メーカーの方にも、類似化合物等の毒性も含めて、このメカニズムについて、考察するように要望を出すということでよろしいでしょうか。

その他、審議の中でいくつかの要望事項、あるいは質問事項もありますので、それについては、よろしいですか。

○ 高橋評価専門官

まとめたものをコピーして配りますので、先に進んでいただきたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

抄録が非常に悪いというのは、山手専門委員も言われていたのですけれども、「New Zealand White Rabbit」というところが、「ニュージーランド及びホワイトラビット」という感じで書いてあるところがあって、恐らく「ランド」が「アンド」になってという形で、自動翻訳か何かしたのかなという気もするのですけれども、そういうところが非常にたくさんあります。指摘し切れないです。どこかでエディションをかけた方がいいかと思います。これを見て我々が本当にちゃんと評価したのと言われるのも嫌ですからね。

○ 柳井座長

もう少し精度を上げていただかなければいけないので、それも指摘事項として、追加していただきたいと思います。

先ほどの要望事項を含めた問題点を今配っていただいておりますので、最後に整理して終わらせていただきたいと思います。

残り時間が十分少ししかなくなっていますので、先ほどの議論に基づきまして、特に指摘事項にどういうふうに対応したかということについて、取り急ぎ確認したいと思います。

最初に、與語専門委員会からのかんきつ類の植物代謝データはないかということなのですが、これは無いということで決着がつけました。

玉井専門委員の T_{max} に大きな相違が見られるという 2 つのピークに関しては、説明を追記することで、それについては玉井専門委員も相談に乗っていただくということです。

根本専門委員からも、スズ ^{119}Sn とスズ ^{113}Sn の訂正については対応いたしました。

玉井専門委員の方からですが、いくつかのウサギでの吸収試験で、不明点があったということなのですが、これについても、最後の質問を除いては、質問事項として、申請者に確認していただくということにしたいと思います。

12 ページの玉井専門委員の波線の件につきましては、吸収量が低かったということにいたします。

21 ページの山手専門委員の PT に関しては、概要書に記載のとおりということになりまして、21 ページの表 16 については、概要書と異なる部分があるということに関しては、確認して修正することをございます。

22 ページの山手専門委員のなぜ不一致があるのかということについては、大きな変化ではないので、シヘキサチン参照 3 と同様の記載にすることになりました。

山手専門委員の 22 ページの脳の長さについての意義については、サイズということでは記載がなかったということで、このようのことでよろしいということです。

23 ページ、山手専門委員の低用量の BUN の評価はどうするかということに関しましては、統計処理がないということで、生データを確認していただいて、有意差がなければ削除ということにいたします。

24 ページの根本専門委員の御指摘は、順反応、試験技法に関連した変化ということについては、特にメーカーに聞いてもわからないということと、削除した方がすっきりするということで削除させてもらいます。

25 ページ、山手専門委員の ALP については、どちらを採用するかについては、どちらも 1.0 mg/kg 体重/日ということなので修正なしということです。

25 ページ、山手専門委員の割合からすると高いが、組織的变化がない、用量相関性と共通性もないということで、これは肝臓の重量については影響なしということです。

根本専門委員のもとらない方向でということです。

26 ページ、山手先生の小腸と脾臓の黄褐色化の組織学的意義が不明ということについては、毒性とは考えられないということで概要書に準拠するということになりました。

今井田専門委員の方から発がん性は認められなかったという旨を追記するという御意見もいただきました。そのようにいたします。

27 ページは、概要書の表現で行うということです。

28 ページ、山手専門委員の方から肝臓の比重量、組織変化がないということの御指摘なので、肝臓の重量の変化は毒性ととらない。

同じく私の方も、毒性とはとらないということで結論としてはとらないということです。

29 ページ、私の方で前のラットの試験では、胆管過形成が毒性影響としてとられているということなのですが、整合性をとるべきということから、考えて影響とするということになりました。これについては無毒性量が2年間の試験では、とることができなかった。確認を得ることができなかったということになります。

29 ページについては、発がん性とは関連しないというような不明瞭な表現がありましたので、それを総合考察で遺伝毒性との関連を述べて、論理性を持たせて、記載するというようにいたしました。

29 ページ、山手専門委員の方からの眼の網膜萎縮ということですが、重要な所見なので、網膜萎縮を追加するというようにいたしました。

30 ページですが、山手専門委員の方からありました。概要書の病理の専門用語にミスが多いため、申請者に要望事項を出す。特に病理の専門用語中心に、用語のミスを再度チェックして、訂正を行っていただきたいという要望を出すということ。

34 ページ、大谷専門委員の指摘については、大谷専門委員の方からもう一度お願いしたいと思います。

○ 大谷専門委員

1 mg/kg 体重/日をこの結果としてとるか。とらない場合は、これは不完全なので決められないと書かれていましたので、そもそも(6)の記載のついては削除していいのかということであったと思います。

○ 柳井座長

37 ページ、大谷専門委員の方から、(8)の試験については、胎児は0.75 mg/kg 体重/日未満とせ

ざるを得ないという御意見なので、これにつきましては、水頭症の発生は遺伝的バックグラウンドと原体投与によるものかどうかについて、考察のコメントを要求するということにいたしました。

あと、大谷専門委員の御指摘の方で、着床後死胚数と着床前胚数については、概要書の用語が適切であるという御意見でしたが、概要書の方が正しいが記載する意味がないということで削除することになりました。

40 ページ、(12) (13) (14) の記述を統一すべきという御意見がありまして、特に皮膚の刺激性ということなのですが、指摘に合わせて修正するということになりました。

43 ページの布柴先生の指摘については、いくつかの御指摘があったのですが、概要書を採用することでございます。

45 ページ、総合考察のところは触れることができなかったのですが、特に対応は決めておりません。

そういうようなことでございまして、よろしいでしょうか。

○ 山手専門委員

柳井座長が指摘された胆管増生の件、結局、低用量も影響があるという形になったのですが、どこかに書いてありましたように、たまたま対照群の値が低かったとか、毒性学的に意義がなかったということが書いてありますけれども、これに関して、もしコメントを求めることができるのであれば、ラットのそれ以外の発がん性試験とか生殖試験でも、胆管過形成とか、増生がありますね。そういうものも含めて再考察していただきたいということ。

もう一つは、(5) の試験での背景データです。たまたま対照群が低かったと書いてありますけれども、この施設での胆管過形成の背景データを提示して、低用量は本当に影響ないということ否定するかどうかということをコメントとして付け加えていただきたいと思います。これがないとADI 設定にもつながらないわけです。お願いします。

○ 柳井座長

重要な御提案をいただきましてありがとうございます。「(5) 2 年間の慢性毒性/発がん性試験(ラット)」の試験に関して、胆管過形成のバックグラウンドのデータと比較して、たまたま対照群が低かったためかどうかというのを、もう一回検討したいと思いますので、申請者の述べているような論理を補強するようなバックグラウンドデータを提示して欲しいということを要望したいと思います。非常に重要な提案をありがとうございました。

○ 大谷専門委員

ウサギの強制経口投与の実験につきましては、データを取った母獣について、強制経口投与による障害のようなものはなかったかどうか。死んだものについては病理解析をして、経口投与の方法

が障害を与えたんだという記載があるのですけれども、実際にデータを取ったウサギは生きてはいるのですが、何らかの障害的なものがなかったのかどうか。データがないのかもしれませんが、あればそういうデータも一緒にいただいた方がいいと思います。

○ 柳井座長

追加要望事項ということですね。

○ 鈴木調査会座長

皆さんの方からもうこれ以上ないようであれば、一応コメントの部分が完璧にはまとまっていないので、そのことについてちょっとだけお話ししておこうと思います。

一応コメントの話は 37 ページの大谷専門委員のお話の部分しか載っていないのですけれども、山手専門委員とか、大谷専門委員から再度出されておりますので、まとめておかなければいけないと思います。

1 番目は、シヘキサチンの毒性のメカニズムについての問題で、TBT、TPT などの類縁の化合物の作用にも触れながら、最新の知見に基づいて、毒性のメカニズムについて考察せよというのが一番大きいのだろーと思います。

その次に大きいのが、ウサギの水頭症関係の問題でして、それは、37 ページにあるように遺伝的な背景を示しながら、これが誘発性なのか、それとも自然発生性なのかということについて、それなりのデータを示す考察をせよということになるのかと思います。

これに関連しては、この変化がもし誘発性だということになれば、閾値があると考えのかどうかということを示せ。関連してですが、先ほど大谷専門委員が言われたように、ウサギの母動物について、障害といったものがあつたのかなかったのか。それらのことを考えながら、データ整理しろ、ということだと思います。

3 つ目の問題というのは胆管形成の問題として、それは山手専門委員の方から既に言われました。いずれにしても背景データとの比較をせよ。

グレード別の話のところがあつたりしますので、その辺りについても見解を問う必要があると思います。どこから毒性と考えられるのかという、統計処理もグレード別のところはしてありませんから、そういったことも含めてということになる。

それから、言葉が途中で変わっています。胆管の肥厚ということです。病理の先生方はそれで十分だということであれば問題ないのですが、何らかの組織写真みたいなものを見せろというのも手かなと思うのですが、必要ないですか。

○ 柳井座長

そうですね。あつた方がいいですね。

○ 鈴木調査会座長

あれば出してという話にしますか。今、事務局の方と相談してときに、大体そのくらいのことか
と思っているのですが、いかがでしょうか。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。

○ 玉井専門委員

全く関係のないことですが、評価書の 12 ページですが、表 6 のところに、数字に
単位がないので、単位が $\mu\text{g/L}$ というのと時間というのを加えてください。追加をお願いします。

○ 大谷専門委員

もう一度やり直すことになるのかなと思いますけれども、最後のまとめに、48 ページのところ
ですが、私の確認が正しければ、ウサギの経皮投与の記載がこの表から抜けています。

○ 高橋評価専門官

食品ということで、口から入れるものだけを書いています。

○ 大谷専門委員

わかりました。

○ 柳井座長

他にありませんでしょうか。

○ 北條評価課長

鈴木先生がおまとめいただいた申請者へのコメントの中で、類似の構造を持つものとの比較考察
というのがありました。今日お配りしている参考資料で、アゾシクロチンというのがあって、これ
は先生御案内のように体内で分解すると、シヘキサチンにまさになりまして、これもかなり参考
になると思うのです。こういった類似の農薬の特性などを含めて考察をするといいいのではないかな
と思います。

実はこのアゾシクロチンの場合は、あまり毒性の方が強いものが出ていなくて、シクロヘキサチ
ンについては、このアゾシクロチンに近いのかなという個人的な印象ですが、持っていて、両
方とも JMPR の方で評価もなされておりますし、比較考察が多分しやすいと思います。

○ 鈴木調査会座長

最初のアゾシクロチンの話を入れる形にして、考えてくれというふうにすれば少し気が楽になる
のかなという気がします。

○ 柳井座長

類似化合物としては、アゾシクロチンということも考慮してということで付け加えておきます。

他になければ、今日は1剤の議論に終始したわけですが、事務局の方から、この剤の進め方についてお願いします。

○ 高橋評価専門官

今、ほぼコメントをまとめていただきましたので、これを申請者の方に伝えさせていただきたいと思います。ありがとうございました。

○ 佐藤課長補佐

今後の日程ですけれども、本日、2剤の審議を予定しておりましたが、1剤のまだ途中ということとして、本部会については次回は5月8日に開催いたします。7月～9月の開催については、現在日程調整中ですので、メールなどでまた御連絡いたします。

他の専門調査会の開催予定につきましては、4月22日、来週の水曜日に第50回幹事会を開催。

4月28日火曜日には第32回総合評価第一部会が予定されております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。その他になければ、以上をもちまして、本日の委員会を終了したいと思います。

どうもありがとうございました。