

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第二部会 第36回会合議事録

1. 日時 平成22年1月25日(月) 14:00~17:07

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(エタボキサム)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、泉専門委員、小林専門委員、代田専門委員、根岸専門委員、藤本専門委員、
松本専門委員、吉田専門委員、若栗専門委員

(他部会からの出席専門委員)

鈴木調査会座長

(食品安全委員会委員)

長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

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

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 エタボキサム農薬評価書(案)(非公表)

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

では、定刻になりましたので、ただいまから、第36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、総合評価第二部会専門委員の先生方9名全員に出席いただいております。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。食品安全委員会からは2名の先生が出席されております。

それでは、以後の進行を小澤座長、よろしくお願いいたします。

○ 小澤座長

よろしくお願いいたします。それでは、議事を進めさせていただきます。本日の議題は農薬エタボキサムの食品健康影響評価でございます。

本日御出席の鈴木先生並びに親委員会の先生方におかれましても、審議に御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いただきたいと思います。

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ので、よろしくお願いいたします。

では、まず事務局より資料の確認方をよろしくお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

では、お手元の資料をお願いいたします。上が順に議事次第、座席表、専門委員の名簿になります。

資料1が「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2が「エタボキサム農薬評価書（案）（非公開）」でございます。

その他に参考といたしまして、アメリカの評価書。これはアメリカ国内登録ではなく、輸入品に対応する、いわゆるインポートトレランスのために評価を行ったもので、これを参考として配付しております。以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは「(1) 農薬（エタボキサム）の食品健康影響評価について」を始めさせていただきます。経緯を含めまして、事務局より御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

資料2の3ページになります。「審議の経緯」でございますが、2009年10月に農林水産省より新規申請で規準設定依頼の連絡がございました。2009年11月に厚生労働省より食品健康影響評価の要請がございました。

5ページでございます。こちらは6に示したとおりの構造をした化合物でございます。ここに記載はないですけれども、logPowとしましては2.93弱というような特徴を持った剤でございます。

6ページ「7. 開発の経緯」でございます。エタボキサムは、エルジーライフサイエンス社、こちらは韓国ของบริษัทになります。こちらが開発したチアゾールカルボキサミド系の殺菌剤でございます。具体的な作用機序の特定には至っていないということでございますが、孢子形成の阻害だろうという考察がされております。今回、ばれいしょ、ぶどう等の新規申請がされております。

海外では、米国でインポートトレランスの残留基準値がもう既に設定されております。事前に先生方の方に米国の評価書等をお送りさせていただきました。EUにおきましては、現在審査中でございます。その他、韓国、南米等で既に登録がある状況でございます。

7 ページ「Ⅱ. 安全性に係る試験の概要」ですが、標識体として 2 種類を用いて実施しております。

「1. 動物体内運命試験」でございます。

「(1) 吸収」の「①血中濃度推移」でございますが、結果を表 1 の方に示してございます。単回投与、高用量、低用量と反復投与が実施されておりますが、 T_{max} は高用量群で少し長くなるという傾向でございました。 $T_{1/2}$ につきましては、血球中で長いという結果でございました。反復投与試験では、血球中に高い蓄積が見られたという考察でございます。

吸収率でございますが、胆汁中排泄試験から計算をいたしまして、低用量群で 72%、高用量群で 61% 程度と算出されました。

「(2) 分布①」でございます。結果は表 2 の方にございますが、こちらは投与 120 時間後の結果でございます。残留放射能の高い組織としましては、甲状腺、肝臓、腎臓、血球で分布が認められております。反復投与試験は単回投与試験の濃度の 5~15 倍という結果でございました。

続きまして、9 ページの「(3) 分布②」の試験でございます。こちらにつきましても、120 時間後で全組織はほぼ低用量で $1 \mu\text{g/g}$ 未満、高用量で $8 \mu\text{g/g}$ 未満という結果でございましたが、甲状腺のみこの変化が小さいという結果でございました。

17 行目、残留物としましては、組織に比べ血漿から早く消失するというような考察がされております。

10 ページ「(4) 代謝」でございます。結果は 11 ページの表 4 に示してございますが、代謝物のプロファイルとしましては、性差は認められないという結果でございました。尿中の主要代謝物としまして C と D、糞中では親化合物が主要成分でございました。糞中の主要代謝物としては D、E、F といったものが認められております。肝臓中の主要代謝物は B、D といったものでした。

推定代謝経路としましては、N-脱メチル化で B が生成されて、その後チアゾール環の硫黄原子の酸化で C が生成するという系路。エノール体の加水分解による D の生成、エノール体の硫酸抱合による E の生成、次いで水酸化による F ができるという 3 つの経路が考えられました。

12 ページ「(5) 排泄」でございます。「①尿及び糞中排泄」でございますが、結果は表 5 になります。こちらに示しましたとおり、主要排泄経路は糞中で 66~92% TAR が糞中に排泄されております。尿中には 13~30% TAR の排泄でございました。呼気へはほとんど排泄されないという結果でございます。全体としましては、48 時間で 90% 以上が尿糞中に排泄されるという結果でございました。

17 行目以降「②胆汁中排泄」でございます。結果は 13 ページの表 6 になりますが、胆汁中の排泄率としましては、低用量で 37~45%、高用量で 26~35% という結果でございました。動物は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。特に私から付け加えさせていただくようなことはないですけれども、気になった点は、血球中の分布があるということと、半減期が短くはないので、反復経口投与のときにどうなのかということだったんですけれども、8ページの分布のところで御説明いただいて、12～13行目の「反復経口投与群における臓器及び組織中残留放射能濃度は、単回投与群の濃度の5～15倍であった」というのがあるんです。

ですので、反復投与の投与量が12 mg/kgということになっているんですが、各種毒性試験をやっているときに、単回の10 mg/kgは単回経口の試験の用量から言うと低用量側になるんですけれども、反復しているとかなり組織中濃度が高くなって、10倍くらいになっているということなので、そのことを頭に置いて見たらいいのかなと思いました。それくらいです。ほかの先生方から、何か付け加えていただくようなことがあれば、よろしいでしょうか。

そうしましたら、植物体内運命試験をよろしく願います。

○ 高橋評価専門官

13ページから「2. 植物体内運命試験」でございます。

「(1) ぶどう」を用いた試験でございます。植物代謝、環境中運命等、小林先生から修文等をいただいております。

ぶどうでございますが、結果は表7、表8に示してございます。いずれにしても果実中、葉っぱの部分の残留放射能は経時的に減少するという結果でございました。果実に薬剤がかからないようにした区では、果実への移行は少ないということが見られております。果実及び葉の主要成分としましては、エタボキサムと極性画分でございます。

表8にございますが、代謝物Gが果実で18.4%という量で認められております。その他は7%を超える代謝物はないというような結果でございました。

代謝経路としましては、Gは α ケトカルボン酸でございますが、これに代謝された後、代謝物として生体成分に取り込まれると推定されております。

14ページ「(2) ばれいしょ」でございます。結果は15ページの表9、表10に示しております。収穫時に葉の抽出放射能は最大98%程度まで抽出がされております。塊茎の抽出放射能の主要成分は極性画分で、微量のエタボキサム親化合物が検出されました。こちらにつきましては特に代謝物Gの検出はされておられません。

代謝経路としましては、デンプン分画に取り込まれたということが結果から示唆されましたので、炭水化物の一部として生体成分に取り込まれるということが推定されております。

「(3) トマト」でございます。結果は16ページの表11、12に示してございます。こちらは小林先生から数値等の修文をいただいているところですが、果実の総残留放射能は3日後に最大となりました。収穫時には2分の1から3分の1に減少するということが。薬剤がかからないように保護した果実では移行が少ないという結果でございました。代謝物Gにつきましては、最大で3.9%程度検出がされております。

16 ページ「3. 土壌中運命試験」でございます。

「(1) 好氣的土壌中運命試験」でございます。結果は 17 ページ以降に記載してございますが、土壌における抽出放射能は処理後、速やかに減少したという結果でございました。CO₂が 12 時間以降に検出されております。加水分解によって分解物 H、I といったものが検出され、最終的に CO₂まで無機化されるというのが推定代謝経路でございます。好氣的土壌における推定半減期としましては、1.5~1.8 日という結果でございました。

「(2) 好氣的土壌中運命試験（分解速度検討試験）」でございます。20℃のインキュベートの区では抽出残渣が処理 7~30 日後に最大となって、それぞれの土壌でフルボ酸画分やフミン画分にそれぞれ分布しているという結果でございました。CO₂につきましては、処理 120 日後で最大 46.5%に達するという結果でございました。

最終的にそれぞれの半減期でございますが、20℃の砂壤土、埴壤土、砂質シルト壤土で 0.6、4.4、1.1 日という結果でございます。10℃の区でも 6.1 日ということで、多少は遅くなるという結果でございました。

19 ページ「(3) 水/底質系における土壌中運命試験」でございます。こちらは水相及び底質中の主要分解物としましては、I、H が認められております。ただ、量的にはいずれも 3% TAR 未満という結果でございました。推定半減期としましては、池の方で水/底質系と水相、水/底質系と底質に分けて、それぞれ測定しておりますが、水相の方では 6、湖水の方で 3.3 日、水底質系で 29 ないし 12 日、底質では 81 ないし 49 日という結果でございました。

推定分解経路としましては、加水分解で H の生成、そのアルコール体 J の生成とアルデヒド体の K を経て、最終的には CO₂まで無機化される。もしくは加水分解による I の生成を経て、CO₂へ無機化されるという経路が考えられております。

20 ページ「(4) 土壌吸着試験」でございます。有機炭素による補正した吸着係数としましては、251~903 と比較的吸着するという傾向が認められております。

「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験」でございますが、それぞれの緩衝液中、22 行目に記載してあるとおりで、加水分解に対して比較的安定であるという結果でございました。

21 ページ「(2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）」でございます。こちらは主要代謝物としましては、M といったものが出てきていまして、半減期としましては東京の春季太陽光下に換算して 6.5~6.99 日というような結果でございました。

「(3) 水中光分解試験（滅菌自然水）」でございます。同じく分解物としまして M、半減期としましては 2.96~3.17 日という結果でございました。

(4) は加工条件、パンをつくることを想定した加水分解試験ということで、参考データということで記載いたしました。こちらに示したような結果でございました。

22 ページ「5. 土壌残留試験」でございます。2 種類の土壌を用いて試験が実施されておまして、結果は表 17 にありますとおり、圃場で約 3 日というような半減期でございまし

た。

「6. 作物残留試験」でございます。エタボキサムと代謝物 G を分析対象として試験が実施されております。最大値としましては、エタボキサムにつきましては、散布 7 日後のぶどうの 4.22 mg/kg、代謝物 G としましては散布 21 日後のぶどうの 0.04 mg/kg でございます。

小林先生の方から、最大残留量のところで散布 3 日後のぶどうの 4.6 mg/kg という数字があるという御指摘をいただいておりますけれども、申請が収穫前 7 日までということで、申請内容を従前より記載しておりましたので、今回最大値としまして 4.22 を記載させていただきます。

23 ページ「(2) 推定摂取量」を計算しております。ばれいしょ、はくさい、トマト、きゅうり、ぶどうといった作物の残留量から計算いたしました。ここまで以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。これは小林先生からも幾つか御追加、御修正いただいておりますけれども、そのことも踏まえまして、何か御意見をいただければと思いますので、よろしくをお願いします。

○ 小林専門委員

修正していただいたところは直っているので、このとおりで構いませんし、先ほどの 3 日後に収穫したぶどうのところもそれで結構です。

ちょっと順番を入れ替えたりした 17~18 ページのところは、フミン酸とか土壤中に吸着したものについて、残渣の方をどの画分に吸着しているかを見ているのに、フルボ酸とフミン画分のところを見ているんですけれども、そのサンプリングについては全部をやっているわけではなくて、代表的な最初の 7 日と最後の 120 日をやっていたので、炭酸ガスの発生のところよりも前にそちらの方の文を修正させていただいたのが 1 つです。

全体の代謝経路のところですが、抄録の大きい表ですと M-153 ページで、先ほど御説明がありましたように、ここで A と書いてあるのが動物ですけれども、動物の方では代謝物が図の上方の B から F までです。F は一番右ですけれども、そこまでのルートが主です。その他、植物代謝では代謝物 G が左下の方へ来ているところがあります。それだけです。

土壌代謝の方は、先ほど H と I が検出されると御説明がありましたけれども、土壌の方はエタボキサム、中央の四角で囲んであるところから真下に行った I と、右の方へ斜に行っている H の 2 つが出ています。底質も同様ですけれども、あと加水分解。

一番いろいろとばらばらに分解しているのは、光分解です。光分解はこのエタボキサムと、左の方へ行って P というのがありますが、エタボキサムの方はケト体で、P がエノール体になっているんです。それは自然水だけで起こっているんですけれども、そういうのからばらばらに分解してまして、光分解では主に共通のものとしては、一番下段の左の方にある M です。M が両方のラベルをされているものから出ている。あとは分解された Y

と一番右端の R が出ている。一番右下 (R) と左下 (Y) ですけれども、それがいずれも 33.6% 検出されている。そのように非常に偏って出てはいます。そういうのが代謝のルートです。

先ほどの作物残留ですけれども、代謝実験でぶどうで G、さつき植物では 1 つだけと言ったエタボキサムから左下の方に下がった矢印のところですからけれども、それができていて、それが 18.4% TAR。残留量としても果実中に 0.155 mg/kg 出ております。それで作物残留も測定するようになっているんですけれども、実際の方を見ますと、代謝物に関しましてはぶどうだけで 0.04 が MAX で、あとは日にちが経つと減っていくということになっております。他のばれいしょやはくさいなどは、この G の代謝物は試験期間中にほとんど定量限界の 0.01 mg/kg 以下という結果になっております。補足というか、大体の概要です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。また後で御意見をいただきたいところですからけれども、今、御説明いただいた G のぶどうが 18.4% TAR というところで、毒性の絡みでまた議論をさせていただくと思いますので、よろしく願いいたします。他の先生方から何かございますか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、続きをよろしく願いします。

○ 高橋評価専門官

23 ページ「7. 一般薬理試験」でございます。結果は表 19 に示されておりますが、多分これは薬理のデータ要求の最小のセットで実施されております。特段影響のないという結果でございました。

24 ページの「8. 急性毒性試験」でございます。親化合物エタボキサムと代謝物 G で実施されております。いずれも毒性は弱いという結果でございました。

8 行目以降「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作試験」でございます。刺激性は認められなかった。皮膚感作性も陰性という結果でございました。ここまでは以上です。

○ 小澤座長

何か先生方からございますか。よろしいですか。では、続けてください。

○ 高橋評価専門官

「10. 亜急性毒性試験」以降ですけれども、まず 14 行目の下のところで、吉田先生からコメントをいただいております。この試験ですけれども、比重量が求められていないということなので、すべての試験に共通ですが、これは追加資料要求事項にする必要があるかと考えました。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」でございます。吉田先生から修文をいただきました。結果は 26 ページの表 22 でございます。25 ページの本文中にいろいろと記載しておりますが、いろいろな所見で毒性ではないというような考察がされておまして、それを書き込んだものでございます。

ざっと説明いたしますと、まず脱毛は低栄養に起因するものという考察でございます。

吸収紙の黄染につきましては代謝物が原因でございました。飲水量の原因も摂餌量の減少を反映したものであるということで、投与に関連していないという考察でございます。血液の変動につきましても MCHC の部分だけで、他が動いていないので毒性学的意義がないということでございます。

尿検査につきましては、尿量が減少しておりますが、尿検査値は他に異常がないということで、投与の影響ではないということでございます。肺のうっ血につきましては、対応する病理がないということで、毒性としておりません。

22 行目以降、子宮の小型化と液貯留につきましては、吉田先生から修文をいただきまして、毒性として表 22 の 2,000 ppm の雌のところ追加をいたしております。本剤の毒性としましては、雄の方で精巣への影響、雌が今、追加いたしました子宮の影響、副腎等の影響が認められております。雌雄とも肝臓への重量変化が見られております。無毒性量としましては、雌雄で 200 ppm という結果でございました。

26 ページ、泉先生からのコメントもいただいております。表中の所見の取り方等についてコメントをいただきました。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。こちら吉田先生から修文をいただきました。この試験につきましては、発がんの予備試験ということで実施されていて、病理は肝臓と精巣のみについて実施されたということを追記いただきました。

結果としましては、27 ページの表 24 でございますが、体重、肝臓への影響が認められております。雄の無毒性量としまして 200 ppm、雌の方が 450 ppm という結果でございました。

27 ページの「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。こちら吉田先生から修文をいただきました。結果は表 25 に記載してございます。こちらにつきましても毒性ではないといったような考察を記載しております。尿量につきましては、対照群の変動範囲内ということで、検体に関連していないという結果でございます。ここにつきましては、泉先生から「尿検査において」もしくは「同群の雌雄では」といった文章は省略可能というコメントをいただきました。

下線部、骨髄検査の関係ですけれども、吉田先生から、松本先生の御意見をいただきたいというコメントをいただきまして、その下に松本先生からのコメントを記載しております。下線部のとおり書き方でよいのではというコメントをいただきました。

表 25 の毒性所見でございますが、イヌの方では肝臓への影響、貧血が認められております。こちらの試験ではイヌの 90 日無毒性量は取れないという結果でございました。表の脚注に、切迫と殺の関係に関する脚注を追記いただいております。

泉先生の方からは、幾つか省略可能の所見につきまして、コメントをいただきました。

28 ページの 12 行目以降「(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」でございます。こちらにつきましては、最高用量で雄の方が体重増加抑制と摂餌量減少、雌では特段の毒性所見がなかったということで、無毒性量としましては雄で 600 ppm、雌で 1,500 ppm と

いう結果でございました。神経毒性は認められておりません。

「(5) 代謝物 G の 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」でございます。こちら吉田先生、松本先生から修文をいただいておりますが、結論としましては、いずれの投与群でも毒性影響は認められなかったということで、無毒性量としましては、本試験の最高用量 5,000 ppm ということでございます。

30 ページの 8 行目以降に、親化合物との比較の文章を吉田先生から加えていただいておりますが、こちらは代謝物 G でございます。申し訳ございません。G の毒性は親化合物と比較し弱いと考えられたという考察を追記いただきました。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。各先生からいろいろ御意見をいただきましたけれども、24 ページの辺りから行かせていただきます。まず比重量を加えてくださいというのは、所要所というか、加えられていないところには加えるということによろしいですか。

○ 吉田専門委員

今回は絶対重量と補正体重何とかというので、それも必要なときにだけしか加えていないので、結局、きちんと今まで我々が評価してきたような比重量のデータは一切ございません。全てないので、特に今回はげっ歯類、非げっ歯類とも肝臓は 1 つのターゲットでしたので、ひょっとしたらそれによって LOAEL が違ってしまいかもしれないというので、これは必ず加えないとある意味では評価ができないのではないかと感じておりますので申し上げます。

○ 小澤座長

そうすると、これはかなり困りますね。追加資料要求が出ているわけですから、今日は通ってしまうわけではないので、正直な話をすればそういうことになるので、ゆっくり考えていただければいいということになりますね。それがないと、今までやってきたことと随分違ってしまっていますので困りますということですね。

○ 吉田専門委員

1 つは、一応今回は全部評価をして、一番下の ADI の設定根拠となるような試験が出てきた場合、それに肝臓肥大がどう関わってきたか、肝重量がどうかと関わってくれば、後の追加で何とかなるかもしれませんけれども、そのときに他の肝重量が動いているものについて、これより下回りませんねということが確認されたら、しのげるかもしれません。

○ 小澤座長

そうですね。ありがとうございます。その先に行かせていただきまして、25 ページ以降であります。この辺の書きぶりは吉田先生に主に修文いただいて、泉先生からも 26 ページからコメントをいただいております。

まず 26 ページのコメントは表の修正を求めるということですがけれども、これは意図されたように直っていますでしょうか。

○ 泉専門委員

一応説明しますと、精巣から精巣上体のことがずっと書かれているんですけども、肉眼、組織所見をひっくるめて重なっているようなところもありますので、肉眼的には精巣の絶対重量が増加していて、組織学的には精嚢が萎縮していたら、例えば精巣が萎縮していたら精嚢の絶対重量の減少とか、精巣小型化あるいは暗調化というものは省いてもいいのではないかと、簡単にした方がいいのではないかとということでもあります。

○ 小澤座長

この「(1) 90日亜急性毒性試験(ラット)」に特化させていただきますけれども、随分いろいろ直していただいて、例えば「子宮の小型化」を表に入れていただいたりしますが、吉田先生でもどなたでも、この小型化はどういうものですか。

○ 吉田専門委員

この対応する組織所見がないのでわからないのですが、この時期のラットは性周期がありますので、性周期によって非常に子宮の形は変わります。特に25ページの24行目からありますように、子宮の液貯留については発情前期に非常に液が貯留したような肉眼像を取ります。これにつきましては、私もここに書かれているように、投与との関連はない可能性が高いかなと思ったんですが、小型化については必ずしも否定し切れないので、最高用量群ですし、今後出てきます雄には精巣に非常に重篤な障害が出ておりますので、このところの関連性はわかりませんが、一応入れておいてもいいのではないかと思います。

同じページの4行目の脱毛についても、とりあえず入れておいてもいいのかなと。わざわざ外す必要はないのかなと思いました。

事務局にお願いですが、確かに有意差が出たものについて否定していただけるのは、大変丁寧なのですが、ここはポイントを絞って、どうしても否定しておきたいというものと、これは等にしてしまうのとは重さを変えて書いていただくと、評価書を読んだときに読みやすいのかもしれないと。それは我々もフォローしますので、そうしていただくと読みやすいかと思いました。以上です。

○ 小澤座長

判断が難しいところもあるのでしょうかけれども、書いていただいていないと、そのままスルーしてしまうという難しさもあって、よろしくお願いします。

今の小型化の件は代田先生、御意見をいただければと思います。

○ 代田専門委員

私も詳細が記載されていないと性周期をこういう試験では見ないので、この小型化が単純に性周期の発情休止期のようなものを見て、そう言っているのかどうかはよくわかりませんが、通常は内腔に水が貯留したというのは非常にはっきりわかる変化なので取られる場合がありますが、正常な性周期の中での小さくなっているものを小さいと取るケースはあまりないものですから、ちゃんとした所見を見てみないと、これが異常なのか、あるいは性周期がたまたま偏って、そういう動物がこのグループにたくさん来てしまったということなのか判断が付かないところです。

○ 小澤座長

わかりました。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今の小型化のところは抄録の 25 ページの一番下の表にあって、子宮について小型化と液貯留というのが最高用量群で 3/10 出ている。どちらも 3/10 と書いてあるんだけど、これは代田先生の指摘からも明らかなように、これは違う動物だと思います。

その意味でどう考えるかというのは非常にややこしくて、私も代田先生の意見に大体賛成ですけども、通常その小型化はあまり毒性として取らないことが多いので、これは一体どういう小型だったのかをはっきりしてもらった方がいいのではないのでしょうか。非常に糸のように細くなってしまったりとか、もともと発生異常でそういうものがあつたのか。それとも栄養性か何かわかりませんが、ホルモンの状況もあって、極めて通常の休止期よりも更に小さくなっているということで異常と取つたのか。その程度のところがよくわからない。

その辺のところが性周期に関連するもので、ある程度の小型化を取つたのだとすれば、他の用量群のところにも液貯留と同じような格好で、ある程度は出てきてもよさそうだけれども、そうでもないから何なんだろうかと、よくわかりません。これは一体どのくらいの小型化なのかというのを聞いた方がいいのではないですか。あるいは重量のデータがあれば、もう少しわかるかもしれない。

○ 小澤座長

これは文案というか、代田先生あるいは関係の先生と事務局の間で詰めていただくということで、よろしく願いいたします。そうすると、これも追加資料要求事項の 1 つになってくるかと思えます。

○ 吉田専門委員

泉先生からの御指摘ですけども、やはり重量の変化については記載していただかないといけないかと思えます。ただ、マクロにつきましては、ミクロで補完できるような対応をするような変化については必要がないかもしれません。表 22 につきましては、精囊の絶対重量減少はやはり復活していただいた方がいいのではないかと思えます。

○ 藤本専門委員

抄録の T-25 ページにありますけれども、これは有意差がないということみたいです。

○ 小澤座長

81%で有意差がない。では、いいですね。わかりました。

○ 高橋評価専門官

比重量が出てきたら一度見直すように、要注意。

○ 藤本専門委員

それは前立腺重量などもみんな同じことが言えると思えます。

○ 小澤座長

全部見直さなければだめですね。これは要注意です。でも、吉田先生から一番最初の亜急性の前のところとしっかりと追加資料要求をいただいていますので、この要求を全部適用するというので、よろしく願いいたします。

「(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)」でございます。ここはいかがでしょうか。肝がターゲットになっていることは見て取れますけれども、御修文いただいているところもあります。何かございましたら、よろしいでしょうか。

「(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)」。これはNOAELが取れないようではございますけれども、ここは吉田先生、松本先生の血液に関することなども御意見をいただいておりますが、それ以外でも結構ですが、何かございましたら、よろしいですか。

順番が前後していますけれども、その前に泉先生からいただいているところがあります。「表25に毒性所見が」というところですが、ここは結局、省いていただいているということによろしいでしょうか。

○ 泉専門委員

丁寧に書かれていますので、どうしても省いてくださいという意味ではなくて、ラットのところもそうですけれども、ラットに関しては例えば精巣毒性が中心なので、そこに焦点を絞るとなると、尿量の減少などは別に飲水量が減っているので、なくてもいいのではないかと。同じようなことで、イヌも省いてもいいのではないかと思いますけれども、どうしてもという意味ではありませんので、残していただいても結構です。

○ 小澤座長

わかりました。泉先生の四角書きの下に、これは吉田先生が追加して下さったのでしょうか。「投与終了後に骨髄検査が実施され、100mg/kg体重/日」の部分です。

○ 吉田専門委員

私は骨髄検査にはあまり詳しくないので、ここは松本先生に、これで否定してよろしいですかと伺いたかったんです。

○ 小澤座長

わかりました。松本先生、この書きぶりはよろしいですか。

○ 松本専門委員

はっきりしていなくて申し訳なかったのですがけれども、前赤芽球は出現頻度が非常に低いので、実はこれは2倍以上になっているんです。ただ、2倍以上にはなっていますが、非常にパーセンテージの低いものが2倍になったということと、もう一つ、もし本当に前赤芽球という幼若な血球が増えたとすると、赤血球全体に何らかの修飾がかかっているはずだと思うんですが、それがありません。ですから、上の4行のアンダーラインのところは、こういう意味の取り方でOKだと思いますということです。影響ではないと思います。

○ 小澤座長

わかりました。この修文に関してはこれでよろしいですね。表25の脚注を付けていただ

いていますけれども、これはこれでよろしいでしょうか。これは事務局が付けてくださったものですか。吉田先生ですか。

○ 吉田専門委員

27 ページから書いてくださったのですが、雌の 40 mg/kg 体重/日と 100 mg/kg 体重/日で死亡した 1 例は、抄録によりますと 1 匹ずつですが、投与に関連するのではないかとこの考察をしています。となると、この死亡は投与による影響ということになるので、むしろ表中に加えてしまって、ただ一例だけれどもということ、溶血に見る貧血で脚注にあるような変化があったよというのを記載するのはどうかなど。この中身だけを入れてしまいますと、他の群にも出てきたように思えるので、ちょっとイレギュラーですが、そうすると表 25 を見るだけで、どこに毒性があるのかはわかるのかなと思って、書かせていただきました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうすると 90 日間亜急性は、今のところはここまででラット、マウス、イヌと来ていますけれども、貧血が目立つのはイヌという印象になるのでしょうか。

○ 松本専門委員

そこまで言えないです。はっきり申し上げにくいですが、1 例でこういうことがあったというのは事実として、それでいいと思うんですが、イヌで果たして本当に起こりやすいかということ、よくわからない。

○ 小澤座長

これは 1 例なわけですね。私が勘違いしていました。表の中でも切迫と殺 1 例と書いてある。すみませんでした。

○ 吉田専門委員

今のことに絡みまして、1 例ずつですが死亡するほどの貧血が出ていて、同じような用量で行われている 1 年でも死亡というのも出ていないので、これは本当にこの投与によるのかどうか。死亡は非常に強い毒性ですので、要求事項をもし出すならば、一度ここについての考察をしていただいてもよいのではないかと思います。100 mg/kg 体重/日の雄では髄膜炎が出ておりますけれども、これは偶発的なことも否定はできませんし、90 日の雄で見られた 3 例の死亡と投与による関連性についてはお伺いしたいと思っています。

○ 小澤座長

関連して、泉先生からのコメントで、切迫と殺は毒性でないので省くというのもありますけれども、どうでしょうか。

○ 泉専門委員

毒性なら毒性のところ、所見をきちんと書ければ書いた方がいいので、切迫と殺の言葉のみをこの表に入れるのはどうかと思っただけです。

○ 小澤座長

確かに表現上の問題ではありますね。

○ 泉専門委員

文章の中で、どうして死亡したかというのを書く方がいいと考えます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。吉田先生からも御指摘をいただいたように、死亡するような貧血なのかということで、これは追加資料要求事項の中の1つにしまして、死因について説明してくださいというような聞き方はよくしていると思うのですが、そんな感じの聞き方でいきますか。吉田先生、どうでしょうか。

○ 吉田専門委員

そういうふうに聞いていただければと。体重増加抑制も非常に激しいのですが、そこまでの変化がこの毒性所見やその他の毒性所見からは追えませんので、動物をここまで衰弱させたのは何かなのというのが大変気になっております。

○ 小澤座長

イヌのちょっと難しいところもありますし、はっきりした答えは出てこないのかもしれませんが、抄録その他の資料も含めて、そこから読めないようなことを申請者の方に聞いておくということは、それはそれでいいと思いますので、そのようにさせていただきますと思います。

他に何か御追加いただくようなことはありませんでしょうか。どうぞ。

○ 前田評価調整官

表 25 の雌の部分でございますが、40 mg/kg 体重/日と 15 mg/kg 体重/日で両方とも体重増加抑制が記載されていますけれども、抄録の T-29 ページを見ますと有意差が出ているのは 40 mg/kg 体重/日からとなっておりますが、その辺についてはどうでしょうか。

○ 吉田専門委員

15 mg/kg 体重/日からだけです。ただし、15 では有意差がないです。ですから、書くとしたら、そこに「有意差なし」と入れるか入れないか。ただ、イヌですから N が 4 ですので、体重増加抑制と 15 mg/kg 体重/日の欄に書いてしまってもいいかと思います。

○ 小澤座長

そうすると、15 mg/kg 体重/日以上のところを書いてあれば、それでいいということになりますね。どうもありがとうございました。

他に何か御追加いただけることがあれば、どうぞ。

○ 廣瀬委員

同じようなことですが、表 25 の雄の 15 mg/kg 体重/日と 100 mg/kg 体重/日の両方に Ht、Hb 及び RBC 減少が入っていますので、これはどちらか決めないといけない。

○ 小澤座長

以上ですから、これも同じですね。

○ 鈴木調査会座長

ただ、これも 30 ページの表を見ていただくと、15 mg/kg 体重/日と 40 mg/kg 体重/日のところは有意差がないです。

○ 小澤座長

抄録の T-30 ですね。100 mg/kg 体重/日だけですか。

○ 松本専門委員

雌は 100 mg/kg 体重/日だけです。雄はこれもすべてではないですけれども、Ht、Hb と RBC の減少が 100 mg/kg 体重/日だけになって、下は要らないです。

○ 小澤座長

赤血球は雌は有意差が 40 mg/kg 体重/日で付いていますか。

○ 松本専門委員

RBC だけが 13 週で付いています。

○ 小澤座長

雌の 40 mg/kg 体重/日の欄に「RBC 減少」を書いていただいていますか。

○ 松本専門委員

書いてくれているので、これはいいです。

○ 小澤座長

雌はこれでよくて、100 mg/kg 体重/日に Ht、Hb と書くんですか。

○ 松本専門委員

雄は 15 mg/kg 体重/日のところの Ht、Hb、RBC を消せばいいと思います。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。この問題はそれでよろしいでしょうか。

○ 前田評価調整官

もう一点ですけれども、T.Chol の増加も 15 mg/kg 体重/日と 100 mg/kg 体重/日で両方出ているんですが、抄録の T-32 ページを見ますと、有意差があるのは 100 mg/kg 体重/日のみです。

○ 松本専門委員

100 mg/kg 体重/日だけですね。

○ 小澤座長

これは 15 mg/kg 体重/日の方を削ると。

○ 吉田専門委員

でも、そう言えますか。抄録の T-32 ページは御覧になりましたか。確かに有意差が付いているのは 100 mg/kg 体重/日だけですけれども、6 週、13 週で 15、40 mg/kg 体重/日と有意差がないけれども、いつも増加傾向にあるんです。同じように雌もそうです。これをどう取るかですが、これは一貫しているもので、激しい変化ではないですけれども、この表の書き方でよろしいのではないかと思います。そうなってくると、100 mg/kg 体重/日の T.Chol を外していただくことになると思いますが、有意差がないからと言って、イヌもこれ

で切れるかはわからない。同じように T.Chol の変化は 1 年でも出ていますし、この剤の 1 つの毒性としてはあると思うので、入れてもいいのではないかと思います。肝臓にも変化が出ております。

○ 小澤座長

そうですね。肝臓にも出ておりますし、N が 4 のイヌでもありますし、そこを考えて、今のは残させていただくということですね。100 mg/kg 体重/日を消します。ありがとうございます。

「(4) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」はよろしいでしょうか。ここに関していかかでしょうか。何か御追加等はよろしいですか。

そうしますと、植物の体内運命試験で少し問題になった代謝物 G で、「(5) 代謝物 G の 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」に関しては、修文を何か所かいただいております。吉田先生、松本先生、藤本先生からいただいておりますが、いかがでしょうか。何か御追加等がございましたら、よろしく願います。

誠に小さなことで恐縮ですけれども、B は G に直していただくとして、他にこの修文でよろしければ、ここまでで亜急性は終了ということでもよろしいでしょうか。

そうしましたら、続きをよろしく願います。

○ 高橋評価専門官

30 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。吉田先生から本文表中に修文をいただいております。結果は表 28 に記載してございますが、血液系への影響、肝臓への影響が認められております。この 10 mg/kg 体重/日の「肝細胞肥大」を吉田先生から追記いただいております。抄録の方では、これは適応反応というような記載で毒性としていなかったのですが、ここに追記をいただきました。そこに関するコメントを 31 ページに吉田先生からいただきました。

泉先生から体重の関係の図等についてのコメントをいただきました。毒性の所見に関する整理の関係のコメントをいただきました。

31 ページ「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」でございます。こちらでも吉田先生から修文をいただいております。結果は 32 ページの表 30 に示してございます。こちらでも雄の方では精巣への影響が認められました。若干有意差のないものについても 31 ページの 19 行目以降の本文を削除しまして、表 30 の 300 ppm のところに追加をいただきました。これらを受けまして、無毒性量としましては、雄で 100 ppm、雌で 300 ppm という結果でございました。

31 ページのボックスでございますが、藤本先生から今、削除の提案になってしまっているんですけれども、ここに関するコメントをいただいております。

腫瘍性病変に関してですけれども、32 ページの一番下に示しました表 31 にございまして、精巣間細胞腺腫が 300 ppm 以上で認められました。こちらに関するメカニズム試

験につきましては、これに限らずですけれども、ホルモンの関係とその他試験のところでも実施されております。メカニズム試験は全般に絡みますので、後ほどの御説明ということにさせていただきます。

更にコメントとしまして、32 ページの 13 行目のボックスに吉田先生から、TP の関係のコメントをいただいております。

33 ページ「(3) 18 カ月発がん性試験 (マウス)」でございます。こちらにつきましては、最高用量の 900 ppm の雌雄で体重増加抑制と雌で補正重量の増加が認められたということでございます。

神経線維変性の発生頻度等については、偶発の変化であるという考察がされております。無毒性量につきましては、体重増加抑制が認められましたので、雌雄とも 300 ppm、発がん性が認められないという結果でございます。以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それでは、30 ページの「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」であります。これは吉田先生から、肝細胞肥大を毒性のターゲットとして表に入れるべきではないかということで御意見をいただいております。ここを御説明いただけますか。

○ 吉田専門委員

この抄録において、しばしば申請者の方たちは、肝臓については適応なので毒性とはしなかったという書き方をしています。それは考え方なのですが、この食品安全委員会での今までの農薬の評価では、肝細胞肥大という組織学的変化が出た場合は毒性として取ってきたので、その基準に合わせますと、ここは入れるということになりますので、無毒性量も下がるといったような判断にせざるを得ないと思います。そうしないと、他との剤も横並びが取れないのではないかとということで加えました。以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。非常に妥当な御意見だと私は思ったんですけれども、他の先生方はいかがでしょう。今までの本委員会の審議の経過ともコンシステンシーとも関わることなので、追加をいただいた方がいいかなと思います。特に御異議がなければ。

泉先生から幾つか御指摘をいただいて、まず抄録 T-53 ページの体重曲線は投与濃度と記号が合っていない。私も素人目に見て、全くそのとおりだと思うんです。

○ 泉専門委員

N が 4 の体重曲線というのは見たことがないのでわからないんですけれども、例えば T-53 ページの雄で言えば、一番上のラインが 0、その下が 10 mg/kg 体重/日、その下が 30 mg/kg 体重/日と 5 mg/kg 体重/日で大体同じようなところですよ。例えば 5 mg/kg 体重/日でも体重の増加抑制があるのかなと思うんですが、その評価書の方には体重増加抑制の 30 mg/kg 体重/日のところにある。そうすると 5 mg/kg 体重/日のラインは理解できないと思いました。雌のところで言えば、これも一番上が 10 mg/kg 体重/日、その下が 0、下 2 つが 5 と 30 mg/kg 体重/日。これは本当なのかなと思って本文の方を見てみたら、本文もこう

いうふうな線なので、やはりそう考えざるを得ないのかなと。本当でしょうかという疑問です。

○ 松本専門委員

私も同じところの変だと思ったんですけれども、そのグラフの下に増加量という数字があって、これは 5 mg/kg 体重/日と 30 mg/kg 体重/日が増加量が単に少ないので、これはグラフと合っているようには思います。こうだとすると、5 mg/kg 体重/日をどう評価するのだろうと思ったんです。

○ 吉田専門委員

SDはどうですかね。

○ 小澤座長

14 ですからね。吉田先生、何かわかりましたか。

○ 吉田専門委員

今、松本先生が御覧になっているんですけれども、SD の関係もありますから、これは本当に平均の曲線しか書いていないので、本来であれば、そこを確認してからだと思います。ただ、10 mg/kg 体重/日で影響がないならば、体重増加抑制のように見えたとしても用量相関性がないという判断はできると思います。

○ 鈴木調査会座長

これは非常に珍しいんですけれども、実験をスタートしているのが約 10 か月齢くらいから 1 年間飼っているのもう体重の問題からすると成長期は終わってしまっているから、そんなに大きく増えないところです。さっき SD という話をしていたけれども、群のところで一応平均値でスタートのところは合わせてあるだけけれども、どのくらいばらついていたのかなという話と合わせてみないとわからないのではないのでしょうか。

ですから、トータルで見て、対照群はそれなりに 1.2 とか 1.8 とか増加はあるんですけれども、その他のところが半分くらいしか伸びていないというのは、ちょうどその時期による。加齢による話も相当ありますから、判断が非常に難しいと思います。

○ 小澤座長

これはどうでしょうか。泉先生からいただいたコメントで、次の本文 5 の図も理解しがたいというのは、どれのことになりますでしょうか。

○ 泉専門委員

その図です。もう自分ではわからないので。

○ 小澤座長

ありがとうございます。もう一か所、表 28 の肝臓肥大、暗調化。これは表の記述のことをおっしゃっているわけですね。

○ 泉専門委員

これはこれでいいと思います。

○ 小澤座長

訂正されているわけですね。わかりました。

○ 松本専門委員

今ここで体重の個別の推移を見ていたんですけれども、1年という期間の中で最高用量群は確かに抑制というか、体重の伸びはないんですが、他の群はそれぞれ個体ごとには動きのパターンが違いますけれども、体重は一応上向いているところを考えると、抄録に書いている30 ppmで体重の増加抑制があったということは、それでいいと思いました。

○ 小澤座長

それでは、ここは生データを見ていただいて、そこまでは読めるということなので、それでは仕方がないでしょうか。そうしますと、肝細胞肥大については先ほど先生方の御同意がいただけたということと、今の体重増加に関しては生データまで見ていただいて、これでいいのだろうかということ。表28の30 mg/kg体重/日の雌の記載については、これで直していただいているということですが、ラットの2年間の試験に行ってよろしいでしょうか。ありがとうございます。

「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」に関しては、藤本先生から御修文をいただいていますけれども、1か所消えているところもあります。いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

これも吉田先生が表の方に移されて本文の方を消されているので、基本的には同じ意図ではないかと思うんですけれども、この変化は300 ppm以上のところでは有意差のない変化ではありますけれども、連続性というか、この剤を特徴を表して、かつ300 ppmまで傾向差を持ってあるということで、何らかの形で記載をしておく必要はあると思います。私が修文したのは、単に文章がそういう意味に取りにくかったので、「統計的に有意ではなかったが」という最後にあるところを最初に持ってきたというだけです。その部分も含めて全部消していただいて、表の方にその旨を記載するというふうに吉田先生がされたのと基本的には同じことです。

○ 小澤座長

ありがとうございました。そこはよくて、TPはどうでしょうか。

○ 松本専門委員

私はメールの本文に意見を書かせていただいたので、それがここに反映していないんですけれども、もう一度説明させていただくと、TPの値を全部当たってみました。そうしますと、確かに吉田先生が言われるように、すごく微妙なところで有意差が幾つも付いていましたが、1か所、78週目に全群で有意に高くなったというところがありました。

ただ、それはよく見ますとコントロールだけが低かったということだと私は判断します。となると残るのは、最高用量群の13週と52週で有意差があるので、ここにTP増加と書かれていますけれども、最高用量群は残しておいてもいいのではないかとは思いました。ただ、非常に微妙なので、それを毒性と取るのは、全体を見てからということになると思います。

ます。以上です。

○ 小澤座長

全く素人の考えで恐縮ですが、総タンパク量の増加というのはどうですか。

○ 松本専門委員

実はわからないんです。6~7%くらいしか動いていないのと、今、申し上げなかったんですけれども、血液の血球側のデータを見ますと、この剤でヘマトクリット値が処置群で少し高いんです。ひょっとすると血液濃縮のようなこともあり得るのかなと。けれども、そういうことまで言い出すと切りがないので、最初に言わなかったんです。

○ 小澤座長

わかりました。微妙なというおっしゃりようもありましたし、これをわざわざ振りかざして追加資料を求めるといってもないような気がしますね。ここにさり気なく TP 増加と書かせていただくということでもよろしいですか。

○ 松本専門委員

はい。

○ 小澤座長

よろしければ、座長としてはそれでとりまとめさせていただきたいと思います。鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

血液濃縮の話等々を言われて、脱水とか尿量とかいうところを見ていたんだけど、あまり尿量も変化していないし、これは普通の変動の範囲でいいのではないかと思ってるんです。特にはっきりした毒性的な影響であるというのであれば、取った方がいいと思うんですけれども、全体を通すとあまり意味があるようには見えません。それだけのことです。取っておかれるというのであれば、それはそれで構いません。

○ 小澤座長

ありがとうございました。ここはお二人の委員の御意見を入れさせていただきまして、取らせていただききたいと思います。

「(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)」でございます。これに関してはよろしいでしょうか。

○ 吉田専門委員

非常に細かくて恐縮ですが、表 30 でラットの黄体の消失が増えています。これについてですけれども、抄録を見ますと全動物ということなのですが、中間用量群は特にターゲットでなければ全部調べないといった形なのではないでしょうか。もし 60 例調べていないのであれば、調べてほしいということです。

黄体の消失ですが、これは 100 ppm から見られているので、投与による影響ではない可能性も高いのですが、その場合は形態学的にはどうだったかということを書いて、否定する必要があるのではないかと思います。特にこのように精巢の異常がありますので、やは

り雄があるなら雌はどうなんだということになりますので、そこは否定するにしろ、一言書いておいた方がわかりやすいのかなと思いました。以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。この委員会からの1つの見解の表明ではありますので、これも追加資料要求事項の中に一言入れておいた方がいいような気がします。

○ 鈴木調査会座長

黄体消失はイメージがわからないんですが、どういう形態的な変化ですか。

○ 吉田専門委員

専門なので申し上げます。代田先生にフォローしていただければいいんですが、ラットは2年過ぎてきますと、ほとんど性周期が止まってきます。系統によって若干卵巣の外観とか形態像も違っていて、これはたしかSD系ですから、機能は勿論していませんけれども、どちらかという黄体が残った形で卵巣が両方とも萎縮します。でも、ある一部の系統については黄体があまりはっきりしないような形で萎縮する場合があります。

そうしますと、黄体が残らないような形の場合はパーシステント・エストラス (persistent estrus) で続くような場合があって、そういう場合はどちらかという、ここからは実験結果ですから本剤には関係ないんですが、相対的に高エストロゲン状態で子宮がんが増えたりしますので、黄体が消失というのは、そういう意味では雌の生殖器の毒性をやっているものについては気になる所見ではあるので、よけいに記載してもらった方がいいのかなと思っています。よろしいでしょうか。

○ 小澤座長

代田先生、どうぞ。

○ 代田専門委員

機能的なところで補足をさせていただきます。要するに黄体がないということは排卵をしていないということです。大体ネズミは排卵をしますと、できた黄体が3周期とか4周期くらい形態がわずかに残って行って消えていくんですが、排卵が止まってしまって長く経過しますと、最後に排卵した黄体もだんだん見えなくなってくるので、黄体がないという状態が来ます。加齢をしてくると、そういう所見を示す動物が増えてくるのは確かなので、今、吉田先生のお話のとおり形態になるんだと思います。

○ 鈴木調査会座長

私自身もネズミの雌の繁殖性や加齢性変化については相当いろいろな所見を取っているので、皆さんのおっしゃっていることはわかるのだけれども、実際上は今の代田先生の説明のようなところに行くと、まず成熟卵胞が消えてくるんですね。少なくなってくる。あるいはアトレジア (atresia) が起こる。卵胞閉鎖が起こって、その後で前の周期のところまで排卵していた黄体が徐々に消えていくという話になっていくはずですが。通常加齢性変化のところはです。

その所見の中で黄体消失だけしか取っていないということ自体が私にはあまり理解でき

ないというのは、そういうことです。その上で出てきているのが T-88 ページの表 36 によれば、黄体消失がコントロールで 14 例、以下、投与群のところで 23 例から始まって、650 ppm で 28 例だという話で、28 例だけが有意差が付いている。その辺が私にはよく理解できないよと言っています。

○ 吉田専門委員

形態学的には、ほとんどの個体で黄体は認められます。

○ 鈴木調査会座長

通常は黄体の方が残りますから、黄体は認められるはずですが、ただ、黄体自体が壊れていって、正常な黄体とは違った形になっているはずですから、そういったようなことを言っているのかどうか。その辺のところも私にはこの言葉ではよくわからないということも申し上げたんです。

ですから、その上で加齢性の変化なのか、それとも何かホルモンの変化なのかというのがはっきりわかるような話のところを考察してもらったり、何か証拠を示してもらった話があるのならば、いいかなとは思っています。

○ 小澤座長

まとめさせていただいてもいいかなと思うんですけども、代田先生は詳細を御覧になっていらっしゃるようなので。

○ 代田専門委員

どうぞ。

○ 小澤座長

先生方の御意見をまとめさせていただくと、例えばの話ですけども、黄体消失を毒性と取らない根拠をお示しくださいという趣旨の追加資料要求を出してもいいのではないかなと思うのですが。

○ 吉田専門委員

私もそれが一番いいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。よろしければ、そういう落としどころということでさせていただければと思います。そこはそれでよろしいでしょうか。進みかかって、今の話が出てきましたけれども、ラットがよろしければ、マウスの 18 か月。

○ 前田評価調整官

表 30 のところの 300 ppm で精巣両側性の精細管萎縮が有意差なしの場合は括弧書きになっているんですが、先ほどイヌの試験は 4 匹、こちらのラットは 60 匹ということで、同じ土俵で議論をした方がいいかわからないんですが、有意差のないものを括弧書きで書くのか、それともラットのところだけ有意差がないものを括弧書きにするのかということで御議論をいただければと思います。こういうふうに書いてしまうと、他のところは括弧書きのないものは、みんな有意差があると読み取れるような感じがします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。どうぞ。

○ 吉田専門委員

これは私のコメントですけれども、確かに前は有意差のないものは外に全部出しましょうということで、事務局は多分外に出してくださったと思います。ただ、同じことをここに書いてあるのだとすると、表 30 で見ていただいた方が見やすいのかなというだけの理由です。ですから、別に外に出していただいても勿論いいんですが、藤本先生のように、「増加傾向が見られたから投与による所見である」というのもいいです。これはどうしてもというわけではありません。評価書には一応書いてあるので、どちらでもいいと思います。イヌについてはラットと同じように見るのはなかなか難しいかなと思います。

○ 小澤座長

表現上、悩ましいところがありますけれども、本剤の毒性のプロファイルとして、精巣に対する影響はものすごく重要なものがある。各先生方は資料その他を見ていただいて、表で改めて、あえて変則的なことをしておりますけれども、それでも示したいんだという意向といいますか、注意すべきところがあるんだということだろうと思うのですけれども、どうでしょうか。何か一言入れますか。藤本先生、お知恵を拝借できればありがたいですけれども。

○ 藤本専門委員

どちらでもという感じですけれども、むしろ事務局の方でこれまでと統一ということであれば、私が修文をしたような形で本文を修正していただいて、本文にということでもいいかと思います。

○ 小澤座長

では、二転三転したところもありますが、それでいきますか。そうすると、ここは紛らわしい括弧書きのようなものは表の上ではやめて、本文に書いていただく。混乱していませんので、整理した方がいいですね。鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

300 ppm で有意差がないけれども、精巣あるいは精巣上体の病理組織所見を毒性所見とするということですね。その辺のところがあるような形であればということだけれども、これを本文に書くというと、本文の方では明確に毒性所見とこの文章で読み取れれば、どちらでも構わないという形にはなるんだけれども、何か読み取りにくいのかなという気がしていたんです。その辺で議論をしていただけませんか。

○ 小澤座長

今、鈴木先生がおっしゃるのは、藤本先生の修文（案）ですね。「統計学的に有意ではなかったが」というのを消したとしても、この文章から、本委員会がこれを毒性としてとらえたんだというのが読み取れないのではないかという御意見なわけですがけれども、どうでしょうか。

○ 藤本専門委員

毒性としてとらえるということではないのではないのでしょうか。私はむしろこの剤のプロファイルを表す統計的に有意差のない変化が傾向差として、300 ppm として見られたというのを意図しました。私はそういう意図で残しておいたらどうかという意味合いだったんです。つまり表としては、有意差を基本に考えるべきではないのでしょうか。

○ 小澤座長

ここは議論させていただいた方がいいですね。吉田先生、いかがですか。

○ 吉田専門委員

私は表に入れなくてもいいのですが、そういたしましたら本文に、「これは毒性と考えた」という一文を入れればいいのではないと思います。

○ 小澤座長

そうですね。

○ 鈴木調査会座長

若干解説しないといけないと思います。こういう変化のところは発生頻度に統計的な有意差云々という話だけでは判断し切れないところがあって、明らかに正常の精巢の組織像とはかけ離れた異常組織像ですし、機能的な問題のところも2世代繁殖試験を見ると非常に微妙ですけれども、300 ppm でやってくれてあればいいのだけれども、その下の200 ppm でやったって200は影響は出ていないけれども、上の方では影響が出ているという話になって、この300 ppm での所見はこの2年の話のところ初めて見つかっている話だということにはなっています。

ですから、トータルで考えたときに、その生殖影響ということを考えると、この300 ppm での精巢上体の所見というのは、精子形成障害という形で明白のこの剤の影響でもあるし、悪影響であるとしてとらえる方が正しいのではないかと考えています。その意味では吉田先生の見解と近い。吉田先生は毒性だと思うから表の中に入れて、毒性ですよと言ったんです。藤本先生は毒性でなくてプロフィールだから書いておくだけでいいのではないかとということで、表からは外して本文中というのだけれども、明らかに見解の相違のところですよ。

○ 小澤座長

今の御議論を伺っていると、本文に埋没するのではなくて、表の上で明確に示したいという気はするのですが、その有意差でどうしても引っかかってしまうわけですね。

○ 吉田専門委員

事務局で以前の剤を見ていただいて、ラットの場合は必ず省いていたというならば本文中に書いて、毒性としたとしていただければ、私はこの変化は毒性だということが明らかであれば鈴木先生と同じ意見でよいので、事務局には恐縮ですが、今までと統一を図った書き方でよろしいのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

もうお一方、代田先生にこの病変のところは果たして毒性と取るべきか、それとも毒性ではないとすべきか。その辺の意見をお伺いしたいと思います。

○ 代田専門委員

通常、自然発生でもこういう形態を示す動物の中には出てきますが、やはり例数を見ますと、有意差が認められたのが 17 例、この用量が 12 例、その下になると 5 例ずつということになりますので、やはりこれは毒性としてみなしていいと思います。

この中で毒性だという判断が付けば、表に入れるということでもよろしいのではないかと思います。ただ、有意差がなかったけれども、そういうふうに判断したということが本文にも書かれていれば、御理解いただけるのではないかと思います。以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。書きぶりが難しいところですが、そうすると表はこのままということになるんですね。これらの毒性は 300 ppm では有意差なしですが、藤本先生の御修文でいただいたところに一言、毒性影響と判断したと。代田先生、何かいい言い回しはないでしょうか。300 ppm 以上投与群の雄における精巣云々のところ以降に一言加えるのかな。あるいはその前か。

○ 藤本専門委員

もしそういう結論であれば、やはり最初に吉田先生に修文いただいたところの「*」のところを有意差はないが毒性と判断したとか、そういうふうに明確に書いていただければ非常にクリアーではないでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。先生方、それでいきますか。有意差はないが毒性と判断したと。本文の中の藤本先生の修文はこのように書かせていただいて、表の「*」のところを、「有意差はないが毒性と判断した」というふうを書く。事務局いかがですか。確かに変則的ではあるのですが、審議を踏まえた上で本部会として判断して、こういう評価書をつくったということは、それはそれでありではないかと思うのですが、どうですか。

ありがとうございました。そうしますと「(3) 18 カ月発がん性試験 (マウス)」でございますけれども、ここは特段の御修文その他はないと思いますが、かなり初めの方に吉田先生から御指摘いただいた 10～14 行目「病理組織学的検査では」で、最後「検体投与とは関連性のない偶発性変化であると考えられた」という 5 行があるのですが、どうしましょうか。ここの書きぶりというか、本剤の特徴的なことがありますので、これはこのまま残しておきますか。消すべきだという御意見がなければ、このままということにします。

他に先生方から特に御追加が特にございましたら。よろしいでしょうか。そうしますと、生殖発生毒性試験の御説明をよろしく願いいたします。

○ 高橋評価専門官

33 ページ「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。代田先生から本文中の修文をいただ

きました。

34 ページの表中也幾つか毒性所見とするということで、適正に文言の修文をいただきました。具体的な毒性所見でございますが、ラット親動物の雄では精巣への影響、雌では繁殖指標への影響が認められております。児動物については 35 ページの方になりますが、F1、F2 とも体重増加抑制、F2 では生存児数の減少も認められております。

以上から無毒性量としましては、親動物、児動物とも 200 ppm という結果でございます。

35 ページに代田先生からコメントをいただいております。特に下の方の太字の 3 点につきましては、申請者への考察が必要な事項と思われま。

「(2) 発生毒性試験(ラット)①」でございます。結果は表 35 に記載してございます。母動物では 300 mg/kg 体重/日以上で体重増加抑制等が認められております。胎児の方では 1,000 mg/kg 体重/日のところで内臓異常、骨格異常が認められておまして、100 mg/kg 体重/日で低体重、骨格変異が認められております。

以上の結果、母動物では本試験では 100 mg/kg 体重/日が無毒性量でございます。胎児につきましては、無毒性量を設定できないという結果でございます。

この結果を受けまして「(3) 発生毒性試験(ラット)②」が追加で実施されております。こちら本文は代田先生から修文をいただいております。結果は 37 ページの表 36 でございます。こちらでは母動物の 100 mg/kg 体重/日で飲水量増加等が影響が認められました。胎児の方は逆に 300 mg/kg 体重/日で 14 肋骨等の発生が認められましたが、100 mg/kg 体重/日以下毒性が認められないという結果でございます。

これら①、②を併せまして結論としまして、37 ページの 8 行目がトータルの結論でございます。無毒性量としましては、母動物、胎児とも 30 mg/kg 体重/日が無毒性量と考えられました。6 行目に代田先生からコメントをいただいております。併せまして 10 行目以降にも抄録に対するコメントをいただきました。

14 行目から「(4) 発生毒性試験(ウサギ)」でございます。こちらにつきましては、母動物で 75 mg/kg で摂餌量減少等が認められました。胎児の方は特段、毒性所見が認められないという結果でございますので、無毒性量としては母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で 125 mg/kg 体重/日であると考えられました。ウサギにつきましては、催奇形性は認められないという結果でございます。以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。いろいろコメントも出していただいております代田先生、よろしく申し上げます。

○ 代田専門委員

少し長くなるかもしれませんが、なるべく簡潔になるように御説明させていただきます。初めに 34 ページに私が紋切り調のコメントをしてしまいましたけれども、初めにこの評価書の 2 世代の評価書を拝見したときに、いろいろなはっきりとした影響があるのにそのこ

とが書かれずに、影響がなかったことが先に書かれているので、何となく違和感を覚えてしましまして、用量までは書かなくても、できればこういうものがあつたという概略のハザードを書いていた方がこの流れはいいかなと感じました。ただ、他のところは項目が大体こういう書き方になっているようですので、先ほどの吉田先生の話もありましたけれども、必要などころとそれほど大きく書かなくてもいいところのボリュームを勘案していただくといいかという希望です。

まず2世代繁殖試験からお話をしたいと思います。先ほど鈴木先生がおっしゃったように、200 ppm以下では影響が認められていませんで、恐らく無毒性量はこの試験では得られるのではないかと思います。

ただ、650 ppmのところではかなりはっきりとした変化が認められています。主な変化は雄の生殖に対する影響ですけれども、そのことは後でまとめてお話をしたいと思いますが、1つは雌のところというか、子どもの生存率のところでは気になった点があります。それは影響として、毒性として取っていただいているんですが、新生児の死亡率の増加が認められています。報告を読みますと、胃の中にお乳が入っていなかったというような所見があるんですけれども、母親が育てなくなってしまうということになったのか、子どもの方が具合が悪いのかというような、どちら側に影響がありそうなのかというのがある程度想像できるようであれば、そのことも書いていただくと毒性を理解しやすいと感じました。

次が雄の問題です。Pの動物とF1の動物を比べてみますと、650 ppmで認められる雄の生殖能力に対する影響が少し違っています。違っていると申しますのは、P世代と比べて表34ではF1世代の方が更にいろいろな影響が認められています。P世代のときは精子そのものの異常であるとか、精巣上体の変化が認められているんですが、F1の世代になりますと交尾に影響が認められたり、受精率に影響が認められたりということで、少し変化が厳しい、シビアな状態になっているところが目に付きました。

次の発生毒性のところでは、36ページの表35になります。そこに内臓異常の中の精巣の位置異常で有意差が認められています。この有意差の増加は申請者が改めて統計計算をしたら、こういうところが出てきたということのようですけれども、精巣の位置異常というのは、本来精巣は発生の過程で下降して行って、ラットの場合ですと、生まれた後に陰囊のところへ下降してくるわけですが、帝王切開をしたときの時点ですと大体膀胱の付近に見えるのが通常の状態です。ここで言うところの精巣の位置異常というのは、精巣の下降が悪かったようです。所見を見ると、そういうようなことが書いてございました。

雄性生殖系というか雄性ホルモン、あるいはそういうメカニズムによって起こってくるような変化がここに認められているので、もう少し雄の動物に対する影響をきめ細かく調べていただいた方がいいのではないかと思います。

あと用語で細かいところですが、P世代の精巣上体の異常精子形成細胞増加というところで、精子形成は精巣なので、ここで書いてある精子形成細胞は何か違う用語の方がいい

のではないかとおっしゃったので、そこも確認をしていただいた方がいいと思います。

あとは性成熟の遅延が認められていますので、そこも完了というよりは実際に見たマーカーを書いていた方がいいと思いました。

そういうことで抄録へのコメントとして、性成熟の遅延も含めて、次の世代への影響を考察してほしい。交尾能力についても F1 世代で認められているということについて考察してほしい。新生児の死亡に関しても、母親との関係がわかるようであれば、それを調べてほしいという要求です。

次に発生毒性の①という試験になっております。今、御紹介しました内臓器系の精巣位置異常はお話ししたとおりですが、その他に最高用量で下垂体前葉の変形が認められています。これは報告書を見せていただきますと、ちょうど発生の過程で下垂体の前葉というのは口腔側から形成されていくんですが、袋状になって形成された基のところが本来は脳の骨の内側に入っていくべきものが残ってしまっていて、変形をしているというような状況のようです。それがもっと咽頭のところまで残っていると咽頭下垂体と言われるようなものになるんですけども、ここでは骨と骨の間に残っているという所見が入っていましたので、抄録の方に下垂体変形だけではなくて、もう少し具体的に調べたものがどんなものだったのかを書いていただいた方がいいと思いました。あとは肝臓の分葉異常が増加しております。

この試験では、結果として無毒性量が認められませんでしたので、御紹介のありましたようにもう一つ用量を下げて、②という試験が行われました。こちらの②の試験の方は、精巣ですとか下垂体の所見は認められておりません。ただ、気になりましたのが肝臓の分葉異常のことです。

この分葉異常は有意差はないのですけれども、抄録の T-146 ページのところにサマリーの表があります。それほどたくさん出ているわけではないのですが、胎児数よりも腹数で見ると、やはり増加の傾向が認められます。バックグラウンドデータとの比較をしていただいているんですが、やはりバックグラウンドデータと出るか出ないかのぎりぎりのところになっています。①の試験でもぎりぎりのところになっていて、もしかするとボーダーのところにあるのではないかとということで、申請者の方の最初の考え方ではこちらの 300 ppm は影響はなしという否定はされていましたが、私は①と②を併せて見ると、②の方の 300 ppm の影響もグレーではないかと考えて、こんなふうに直してみました。

ウサギの発生毒性試験については、特にコメントはございません。以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。ただいまの御説明に関しまして、伺っているとすべて御指摘いただいたことは追加要求事項として出して、申請者に確認させてもらった方がいいのではないかと私には思えたのですけれども、先生方から何か御意見がありましたら、よろしく願います。

○ 吉田専門委員

代田先生に教えていただきたいのですが、2世代繁殖試験でPよりF1の親でより生殖器への影響が強くなったということは、やはり投与期間の問題が1つ。

もう一つは非常にクリティカルなポイントで、臨界域でそういったような影響が起きているような所見はこの表34から読み取れるかといった御質問がもう一点。私はそれについてはここからは見つけられなかったんですが、精巣の位置異常等も発生毒性試験からあったので、この2点についてお伺いしたいです。

○ 代田専門委員

Pと比べてF1が影響が強くて、私は何か暴露を受けた期間に関係しているのではないかと、あるいは親動物より若い時期から受けているというような時期があるのではないかと推測をしました。ただ、推測の域を出ません。

しかし、この試験の予備試験が行われていまして、これより高い用量を雄動物に投与して交配をさせて、子どもを取るというような実験が行われております。その用量がほとんど子どもが取れないような用量が一番上だったと思いますが、そういう用量であっても交尾はします。ということでしたので、用量がこのときは低かったとか、高かったとか、そういう餌の摂取量との関係のような検体摂取量の問題よりは、むしろ何か時期的な問題の方を考察した方がいいのではないかとということです。

特に精巣の下降につきましては、テストステロンとか、テストステロンに関連している幾つかの因子が下降を促がすことがわかっておりますし、抗アンドロゲン剤のようなものの暴露を受けると精巣の下降が遅延するということもありますので、念のためにそういうことがないかどうかは確認した方がいいのではないかとということです。

○ 吉田専門委員

それに関連してしまいますと、例えば発生毒性試験は1,000 mg/kg 体重/日ですね。2世代繁殖試験は50 mg/kg 体重/日ほどで20倍違うということなので、この発生毒性試験の用量ならば、そういうことは恐らく起きないだろう。1,000 mg/kg 体重/日というのはある意味では急性毒性試験を毎日しているような量だと、非常に高暴露だと思うんですけども、650 ppmの変化がそのまま1,000 mg/kg 体重/日に出てきた変化に関連していると考えていいのか。その間に20倍の開きがありますが、その用量の関連はどうでしょうか。

○ 代田専門委員

性成熟の時期を見ていますが、見ているのは包皮の分離ですので、精巣の下降はもっと早い時期に終了します。恐らく先生の御指摘のように、こちらの2世代試験の方では胎児を開けてもそういう所見はないんだと思います。ただ、私が発生毒性のことを例に挙げましたのは、可能性として胎児の精巣から分泌されるテストステロンとかに何か影響はないだろうかということが心配だったものですから、そういうことで引用いたしました。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

代田先生の話で大体いいと思うのですが、精巣下降、精巣の位置異常は、まだ生まれて間もないときはお腹の中にありますけれども、通常は左側の方が下の方に下がってきていて、右側の方がまだ上にある。そのところが逆転しているという意味の位置異常だったのか。そうではなくて、もっと両側とも腎臓の近くにあるという形の異常で、多少の遅延を表す程度の話だったのか。

何でこんな話をするかという、2世代試験は2002年の話で、催奇形性試験の方は1997年で、イギリスのSDラットですからチャールズリバーですね。ちょうどそのころ、親動物をごちゃまぜにした時期からそんなに時間が経っていない時期です。2つ目の試験の低用量のところでは全臓器逆位というのが1例だけ出ている。これがまさしくミクシングしたときの1つの大きい原因で、日本ではこの異常が非常に多発しました。全臓器逆位ということになると精巣の下がり方は右左が逆転するわけです。その辺の話をしているのか、そうではなくてホルモンの話のところ、ただ単に遅れているのか。その辺りはわかりますか。ちょっとマニアックな話ですみません。

○ 代田専門委員

報告書には割ときちんと細かく書いてあったので、右か左かはあれですけれども、要するに上部の方に位置している異常であるという記載でした。ただ、右か左かについては、今はちょっと。

○ 小澤座長

ありがとうございます。他によろしいですか。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

親の世代と子どもの世代で、子どもの世代の方がどうも精巣あるいは生殖毒性に関する問題の出方がひどくなっているのではないかという話で、これは臨界的な話とか、そういうようなところがあったらと言われても、そこまではわからないんです。ただ、親の世代と子どもの世代を比べると、親の世代が生まれてから結構年が経ってから、一定期間影響を薬によって起こさせるという形になっています。子どもの方は発生の初期からずっと影響を受けていることになっていまして、その影響が何かあるんだろうということに一応暗黙の了解にはなっているんですけども、今回の場合の影響の出方は、それでは発生期のどこに影響があったのかということになると、必ずしも明解な答えが得られない状況になっていると思います。

もう一つ、用量の問題で繁殖試験の話と催奇形性試験の話があります。これは用量だけではなくて、投与ルート自体が繁殖試験の方は混餌経口投与です。飼育されているすべての期間にわたって動物は暴露されていますけれども、催奇形性試験の方は非常に限られた期間だけ。今回の場合は基本的には器官形成期に限り投与するということがあるので、強制経口で行って比較的大量のものが投与されている。その期間の胎児に対して影響があったか否かを見るという形の話になっています。

その辺で用量であまりにも開きがあるので、ぎよっとされるかもしれないんですが、素

直に単純に用量が違うから何倍くらいどうという話にならなくて申し訳ないと思いますが、しょうがない形になっています。一応奇形が出るか出ないかというハザード評価の中で、その感受性の一番高い時期に投与してという、これは医薬の方のガイドラインに比較的似た形の試験になっていると考えていただけるとありがたいと思います。

○ 小澤座長

鈴木先生、どうもありがとうございました。非常に明解な御説明をいただいたと思うのですが、何か更に問題点の御指摘、その他の御意見。

○ 代田専門委員

とても丁寧に説明していただいて、ありがとうございます。

○ 小澤座長

では、遺伝毒性試験をよろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

38 ページの「13. 遺伝毒性試験」でございます。本文、表中等で修文をいただきました。

結果は 39 ページの表 37 がまず原体の結果でございます。生殖体異常試験の -S9 で陽性で、ここは脚注を若栗先生に追加いただいております。

38 ページの方で、細胞毒性の評価の追加試験が実施されておりました、そのところで根岸先生からコメントをいただいております。トータルとしましては、小核で陰性ということも含めまして、生体において問題となる遺伝毒性はないという結論でございます。

39 ページの 6 行目以降、代謝物 G についての遺伝毒性試験でございます。復帰突然変異試験と染色体異常試験はいずれも陰性の結果でございます。以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。両先生、お待たせしまして、申し訳ありません。遺伝毒性試験について御説明をいただきましたけれども、修文をくださった若栗先生、御修文その他でいかがでしょうか。

○ 若栗専門委員

ちょっとわかりにくいところが幾つかあった試験です。2 つ問題点があったかと思うのですが、1 つ目の方は染色体異常試験で -S9 で陽性反応が出ていたところだと思います。それに関しましては、抄録の T-167 と T-169 ページの数値を見ていただくとわかると思うのですが、T-167 ページでは、-S9 のところが 125 μ g、250 μ g、1,000 μ g でやっております、真ん中の 250 μ g で 4.5% は付いているのですが、1,000 のところでは付いていない。数値的にも 4.5 くらいということです。

T-169 ページの方を見ていただきますと、今度は用量が変わっているのですが、20 μ g、80 μ g、100 μ g とありまして、一番上の 100 μ g で 4.5% とはなっているのですが、下のところできれいに用量相関があるという感じでもない陽性反応を示している剤です。

T-167 ページの方に戻っていただきまして、+S9 の方でも実は統計的には有意差が付いているのですが、169 ページの方とも比べていただいて数字的に見て、溶媒対照が

ゼロのために付いたかなという程度の反応だと思いますので、+S9 につきましてはネガということで初めから問題ないと思います。

−S9 の方の 4.5% で陽性という反応につきましては、染色体異常試験で今までの考え方からしまして、代謝活性化系の非存在下で軽度に出ている、代謝活性化系で陰性であり、かつ *in vivo* の小核試験で陰性でありますので、これはもう生体にとって問題となるような遺伝毒性ではないだろうと考えて問題ないと思います。

もう一つ付け加えさせていただきますなら、この剤はマウスリンフォーマ試験をやっておりまして、これは遺伝子突然変異試験ですけれども、染色体異常も見られるということで知られている試験です。こちらの試験でも陰性が出ておりますので、それほど問題にするような反応ではないと考えていいと思います。

実はもう一つ別のところに難しいところがございます、38 ページの 13 行目以下のところですが、陽性反応が出たことが実は細胞毒性に起因するのではないかということで、メカニズム試験と称して試験をやっております。何が問題かと申しますと、166 ページと 168 ページの表の右から 2 列目、相対分裂指数を見ていただくとわかるんですけども、普通は毒性があるとこの分裂指数は下がるんですけど、この剤は上がる傾向にございまして、しかも 2 回見ているのですが、濃度と相対分裂指数の上がり具合が 2 回であまり合っていない。

あとはどうやったら毒性が見れるかという話になるんですけども、素直に細胞数をカウントするのも手ですが、彼らがメカニズム試験と称して行っている試験が 171 ページに表が載っています。処理するときにはサイトカラシン B を加えますと、細胞質の分裂が阻止されますので、2 核の細胞ができる。分裂するはずだった細胞は 2 核になって出てくるという系です。それを見ますと、この 2 核の細胞があるということは正常に分裂するはずだった細胞ということになりますので、右から 2 つ目の相対出現頻度を見てもみますと 40 μ g くらいのところで明らかに落ちている。

ということは、ここでちゃんとした核ができて分裂するということができなくなっている、ここら辺で毒性が出ているのだろうということですが、その横の一番右側のところを見ていただきますと、今度は相対分裂指数。これはメタフェーズという数ですけども、それはまた全然違う反応を示しております、毒性につきましては毒性のあるところの濃度だったというのも一つあると思いますが、先ほど申し上げましたように、その他のこともかんがみて、陽性反応としては問題がないと言えるかと思いますが、相対分裂指数が極端に上がっているもののメカニズムが不明で、彼らもメカニズム試験と称して試験はしているんですけども、なぜこういうふうになったのかというのははっきり書かれておりませんので、ここにつきましては、もし考察があればと思っています。以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。根岸先生、今の御意見に何か御追加等があれば。

○ 根岸専門委員

表についてですが、若栗先生が説明してくださったので、染色体異常試験で私が修正をしたときには一番上の最初の試験の方で、+S9の方でも統計的に有意差が付けてありましたので、それを+S9でも陽性という表の修正をしたのをお送りしたような気がするんですけども、今の若栗先生のお話で、それは陰性と判断するならば、この表のままでもよろしいかと思えます。

ただ、先ほどからの話で、もし統計的に有意なものを入れるとすれば、そういうふうにして注釈を付けていただいて、ここは陰性として判断してもいいのではないかという表現の仕方に入れていただければいいかと思えます。

もう一つが先ほど御説明していただきましたメカニズム試験ですが、私もこれは抄録での説明があまりにも不備ではないかと思ひまして、そこにコメントをさせてもらいました。確かに分裂機序はM期で止まっている細胞が増えているという判断もできますので、そうしますと遺伝毒性ではありませんが、何か細胞に致死とはまた別な毒性的なものがあると判断されるんです。そうしますと、やはりその説明がもう少しなされてもいいのではないかと思えます。以上です。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

恥をしのんで教えていただきたいと思うんですけども、染色体標本をつくる時にコルセミドとかコルヒチンをかけるというのはチューブリンを切るわけですね。サイトカラシンは有名な薬だけれども、どこに効くんでしたか。それが全然書いていないものだから、素人にはなかなかわかりにくくて、多分それで今、説明されたところで、なるほどという話になるとは思っていたんですが。

○ 若栗専門委員

すぐにどこだったかという記憶が出てこないんですけども、一般的には核が分裂した後の細胞質の分裂のところで止めるので、小核試験でも使うんですけども、2核になっている細胞は処理を始めてから分裂を始めていると考えます。

○ 鈴木調査会座長

多核細胞ということであれば、もしかしたら2回分裂するところの話が影響を受けてしまったという形になるんですか。そうでもないですか。

○ 根岸専門委員

多核細胞というのは2核以上ということですか。サイトカラシンBを処理すれば、その2核で止まっているはずと考えられるのではないのでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

それ以上は進まないわけですね。

○ 根岸専門委員

見ている時間というのもあると思うんですけども、どこで止めて見ているかという。

○ 鈴木調査会座長

わかりました。細かいところは私もまた調べてみたいと思います。生殖毒性のところでは精細管が萎縮して、精上皮のうちの生殖細胞がいろいろなステージで精細管の内腔に脱落していく話があって、一部精細管の中あるいは精巣上体の辺りに多核細胞が出てくるんです。これは御存じのように減数分裂の際は細胞分裂が完全には行われませんで、細胞間橋でつながっているものですから、セルトリ細胞から脱落すると、また元の大きい細胞に戻って多核細胞になる。これらは精巣毒性のときと加齢性の変化のときによく見られる変化であるんですけれども、それとは今回の関係ないということで大体理解はしております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。確かにこのメカニズム試験の解釈が非常に難しいわけですね。

○ 根岸専門委員

メカニズム試験は細胞毒性を見るためにということですが、それについては若栗先生が説明してくださったのでいいと思いますが、マイトティックインデックス (mitotic index) が非常に上がっていることについての説明がなされていないので、その辺りも考察していただいた方がいいかと思いますので、それをこちらから聞く中に入れていただきたいと思います。

○ 小澤座長

これも追加資料要求事項の1つに入れさせていただきたいと思います。サイトカラシンBを用いる毒性研究、メカニズム試験において、相対分裂指数が $20 \mu\text{g/mL}$ くらいから大きく上昇した所見が得られているが、そのメカニズムというとうまくいかないのでしょうか。何かうまい聞き方があればと思うんですけれども。

○ 鈴木調査会座長

どのように解釈するか。

○ 小澤座長

所見について、どのように解釈するか。それは追加資料要求のときに改めて打ち合わせをさせていただければと思います。確かに意図する細胞毒性の評価するためということとは、その目的どおりにはいかなかったということですね。わかりました。ありがとうございます。

先ほどの+S9、-S9の問題に関してはどうでしょうか。+S9の結果をどのように解釈するかということで、+S9を陽性とは考えないというお話だったかと。

○ 根岸専門委員

T-167の1回目の試験は高濃度のところで陽性になっていて、それは今、若栗先生から、陰性対照がゼロなので、それで3.5とか3.0は本来ならば陽性にならないのではないかという御判断だったと思います。今までの行けば統計的に出ているのでということだけで、私は。

2回目の試験はもっと低濃度でやって出ていないということですので、高濃度だとポジ

タイプのデータとしては出ているので、その辺を表に入れていただいて、陰性対照がゼロということなので、書き方を考えて、脚注で加えるかというふうにした方がいいのではないかと提案です。

○ 若栗専門委員

もう一つ付け加えますと、T-166 ページに 1 回目のときの分裂指数データ、T-168 ページに 2 回目のときの分裂指数データが出ているんですが、分裂指数の横に A とか B とか振ってありまして、細胞の毒性を判断しているんですけども、1 回目と 2 回目とで濃度の全然違うところで毒性が出ていますので、濃度の高い低いというのがどれくらい毒性に本当に関連しているのかというのがわかりにくい試験ではあります。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうすると、遺伝毒性試験全体に関して、これから生体にとっては特段問題となる遺伝毒性はないと言い切るには不安を感じるような気もするんですけども、いかがですか。

○ 根岸専門委員

相対分裂指数の話が全く不明なので、そこについて考察がいただければ、数字につきましては中程度の細胞毒性ありですとか、そういうのを見ながら数字を見ていきますと、それなりに少し毒性が出だしているところの濃度範囲で見ているだろうという解釈はできますので、それから判断するならば、少なくとも+S9の方は、私はそれほど問題になるような出方はしていないと思うので、他の試験系との兼ね合いも考えれば、問題にするほどの内容ではないとは考えておりますが、先ほど来言っておりますように、相対分裂指数の話がありますので、それがどのように考察されるかによるのかもしれないです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうすると、ここの部分に関しては2つくらい追加資料要求が出て、1つはサイトカラシン B を使ったメカニズム試験において、相対分裂指数が大きく上昇する所見について再考察してくださいというのが1つ出ると思います。

もう一つは、メカニズム試験ではなくて、本来の染色体異常の試験において、これは相対分裂指数と細胞毒性の関係について複数の試験で不一致が見られるので、その点を再考察してくださいというようなことになるのだろうと思うのですけれども、そういう聞き方でよろしいですか。そのことも含めて、書きぶりなどは各委員と事務局との間で詰めていただければと思います。ありがとうございました。

他に遺伝毒性試験について、何かございますか。

○ 根岸専門委員

表 38 の染色体異常試験の処理濃度ですけれども、私はここを指摘し忘れたのですが、mM で書かれていますので、同じように μ g/mL で表した方がいいのではないかと思います。純度が 92% くらいの試験だったと思うのですけれども、これをあえて mM にされた理由がありますでしょうか。抄録には mM で書かれていたんですが、濃度は μ g/mL で表すとい

うことにされていたと思います。

○ 小澤座長

今のところは表 38 ですね。ありがとうございます。

その他によろしければ、その他の試験の御説明に移っていただきたいと思います。よろしくをお願いします。

○ 高橋評価専門官

40 ページ「14. その他の試験」でございます。雄のラットで先ほど来出ております精巣への影響を調べるためのメカニズム試験でございます。生殖ホルモン濃度と生殖腺の病理検査を実施しております。投与期間は 13 週間、90 日間でございます。血中のテストステロンと LH、FSH が測定されております。

多数修文等をいただいておりますが、まず結果としましては 41 ページの表 39 でございます。2,000 ppm でテストステロンの減少と LH、FSH の軽度な上昇が認められて、精巣への影響も認められております。650 ppm ではホルモンは動いていないんですけれども、精巣の重量変化等が認められました。40 ページの 20 行目以降、ここの関係で吉田先生からコメントをいただいております。代田先生からもメカニズムに関してコメントをいただきました。

41 ページの 1 行目ですけれども、代田先生から、繁殖の方は 650 ppm で影響が出ているんですが、この試験でテストステロンが 650 で動いていないということから、12 の (1) を削除していただきました。

5 行目にテストステロンの減少等に関連した二次的変化ということで、本文の修文を吉田先生からいただいております。

藤本先生から、ここの文章についての修文等のコメントをいただくとともに、このメカニズムに関するコメントをいただきました。

現在のところまで抄録等が記載されている結論としましては、10 行目以降にあるテストステロンの現象によって LH の増加が起り、肝細胞に慢性的な刺激がもたらされたものという考察がされております。以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。非常に重要な試験だと思うのですが、順番に吉田先生から御意見をいただけますか。

○ 吉田専門委員

ここは代田先生から。

○ 小澤座長

では、代田先生、よろしくをお願いします。

○ 代田専門委員

精巣の所見というよりは、ホルモンの動きについてお話をさせていただきます。抄録の T-183 ページに実際の測定結果が示されております。測定してありますのはテストステロ

ンと LH と FSH です。脳下垂体の前葉から分泌される LH と SFH、精巣からのテストステロンと御理解いただければいいと思います。

見ていただきますとわかりますように、2,000 ppm を雄に投与しますと、7日、14日辺りにテストステロンの血中濃度が低下してまいります。その後は多分ばらつきもあると思うんですが、有意差が認められなくなります。テストステロンが低下すると脳下垂体からは LH が出てくるんですけども、そこに書きましたように LH の反応があまりはっきりしていないんです。低下している7日、14日と追っていても LH の動きはあまり見られない。91日のところになって初めて若干の有意差が見られているというところで、本当にこの考察でいいのかどうか、私は疑問に思いました。

もう一つ、FSH が91日目ですけれども、増加しております。ですから、そこにも書いたんですけども、セルトリ細胞のことも少し考えていただいた方がいいのではないだろうかということでコメントをしました。繁殖試験について、このデータからテストステロンに落ちましたというのは、用量からいくと説明が難しいようにも思います。

もう一つ、ヒトへ外挿したりするときのことを考えると、先生方や皆さんがおっしゃっているようにメカニズム、なぜこういうことが起こっているのかを調べていただいた方がよいと思います。

調べていただくに当たっては、勿論精巣の中でのテストステロンの合成分泌のところもそうですし、受容体との関係であるとか、視床下部-下垂体-性腺軸といったようなトータルな見方でも見ていただいた方がいいと思います。

そんなことでこの結果について、値は値として見せていただいて、もう少しメカニズムということを重視した考察なり実験なりが必要なのではないかと考えております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。私はこの表を見せていただいたときに、全く素朴に疑問に感じたので教えていただきたいんですけども、この数値はテストステロンの血中濃度ですね。雄のコントロールの投与前からずっと見ていって、振れ幅というのがあるんでしょうけれども、91日目で1.9となってしまっているんですけども、こういう実験において、これはこういうものなのでしょうか。

○ 代田専門委員

この実験は比較的週齢が高くなった動物を、雄ですと82~86日齢の動物から投与しますので、91日間という結構加齢が進んできますので、少し落ちるといいます。

○ 鈴木調査会座長

それは違うと思います。90日、90日のところで6か月くらいだから、雄からすると最も生殖能力が強い時期ですよ。

○ 代田専門委員

下がってくる時期だと思います。

○ 吉田専門委員

私もこのテストステロンのコントロールの下がり、たしか前に論文で見たことがあると思いますが、生殖能としては落ちないんですけれども、値としてはたしか雄ラットはがたんと落ちていました。

○ 小澤座長

6か月くらいで下がってくるんですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。藤本先生、どうぞ。

○ 藤本専門委員

そこは私も異議のあるところで、必ずしもそうではなくて、雄ラットの場合、成熟して10週くらいでテストステロンは最大値に達するんですけれども、1年を超えるまでは比較的安定していると思うんです。一概には言えないんですけれども、私はこのデータを見たときは測定が悪いと思いました。これは実際に生データまで見ると、ダイレクトアッセイのキットといって、直接血清を入れてステロイドを測るキットですけれども、特にこれはヒト用のキットなので、この場合は動物の血清でかなり影響を受ける。これは特に最終と殺のときは多分血清の取り方が違ったりしていることも考えられるので、そういう影響ではないかと考えられました。少なくとも、こんなに下がることはないと思うんですけれども、もしデータを見せていただけたら。

ただ、これはどういうふうに差し戻しというか、伺うのかというのは、信用できないというのも変な話なので、どう考察するかとか、そういうことかもしれないんですけれども。

○ 小澤座長

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

私はやはり雄の精巣への障害について、ホルモンを含めて総合的に再考察していただいた方がいいと思います。標的がどこかわからない。精巣が障害を受けているのは明らかですけれども、ライディッヒなのかセルトリなのかということです。間細胞腫が2年間で増えているんですが、今まで間細胞腫が増えたものは随分あって、いずれかはLHが上がれば間細胞腫は増えるんですけれども、たしかドーパミンのようなところがずっと刺激が出てくると、わずかなLHの増加が間細胞腫を増やすということもあったと思いますので、この考察は大変申し訳ないけれども、お粗末であろうと思いました。代田先生と藤本先生のお話を聞いて、ますます思いました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

基本的には確かにお粗末な考察だと言わざるを得ない。幾つかあって、例えばLH、FSH

の反応にしても、一番わかりやすいのは去勢をしたらどうなるかという話を見るとわかりやすいんだけど、もっとずっと大きく変動をしますね。それからすると、変動の幅はそんなには大きくはないです。ですから、このデータをもってメカニズムが解明されたというのは言いにくいと思っています。

それよりは病理所見の方からどこに障害があるかを推測する方がわかりやすい。それは少なくとも皆さんがおっしゃっているように、セルトリ細胞に何らかの影響があるだろうという予測が立つところはいろいろなところで障害がありますから、その辺をまずきちんと見ていただいて、セルトリ細胞に対してどういう影響があるのかということになれば、LHなのかFSHなのかという話にしてもそうだし、セルトリ細胞の障害が今回見られている病理組織とかなりリンクするよねという話のところを出してもらいたいというのが一番大きな問題です。

問題があと2つくらいあるんですけども、これは生殖毒性の話はラットだけでしょう。何でそうなるのかというのがわからない。それを考察してもらえないかなど。

もう一つは、代謝と毒性の関係のところ、ラットで代謝の実験をやっているわけですから、その辺のところに関連のあるような所見があるのかどうか。代謝との関係で解釈が付くのかどうかという辺りを2つ足してもらえたらいいかと思いますが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。後者の代謝との関連なのでですけども、どういうふうに聞くかを私はすごく悩んでいます。その代謝物のプロファイルを見ても、毒性代謝物という観点から考察してくださいとやるのがいいのか。あるいは毒性代謝物ではないですね。原体も含め、毒性の本体をどう考えるのかという考察がいいのか、結構悩むんです。

○ 鈴木調査会座長

恐らく多分答えられないです。このデータを見る限りでは、分布からしても精巣に特異的にとか、あるいは下垂体、性腺軸に関してどこか効くのかとか、その辺のところもわからないし、関係があるとすればステロイド代謝で副腎みたいなところは多少であるかもしれないんだけど、それも反応からすると、副腎は小さくなっている方に動いてしまっているから、わけがわからないんです。今、小澤先生が言われたようなところで聞くしかないという感じですね。

○ 小澤座長

今、考えさせていただいて、本剤の毒性発現について、本剤の体内動態との関係から関連で再考察してくださいというところが一番無難なのではないかと思います。何が返ってくるかわからないですが、体内動態という言葉を使っていると、その代謝も勿論含まれてきますし、すべてが入ってきます。

ただ、事務局からメーカーさんに伝達するときに、蓄積性ではなかったですけども、半減期が長くて長期投与では徐々に血中濃度が上がってくることも含めていただきたいと

いうこと。代謝物についても含めていただきたい。そういう意味合いを込めて、追加要求事項を出していただければと思っています。

生殖に関しては、試験がラットだけなわけですね。そこの辺の文案としてはどうでしょうか。

○ 代田専門委員

他の動物の生殖能力について調べた試験がないので、これがラットに固有なのかということは、はっきりしたエビデンスはないわけですが、精巣での所見から行けば、恐らく他の種では出ていないようですので、ラットに固有だろうというふうには推測できません。機能的なところになりますと、なぜかと聞くしかない。テストステロンは落ちていないのに、こういう変化が起こっていることについて説明をしていただくしかないのかなと思っています。

○ 小澤座長

ラットの生殖発生毒性試験において見られた毒性は種特異的なのか、あるいは動物種差、ヒトへの外挿性を含めて再考察してくださいというような文章になるのかなと思うんですけども。

○ 鈴木調査会座長

それに関連して、テストステロン、LH、FSHという話で、この剤は一番最初にどこに効くんでしょうというのがわからない。それも併せてどこかに出していただけると、メカニズムがはっきりするかなと。

○ 小澤座長

本剤の毒性発現機構ですね。

○ 鈴木調査会座長

もう一つだけ解説をしておかなければいけないと思うんですけども、この生殖発生毒性の問題で機序がわからないと、やはり1つはNOAELがきっかりしないよね、ヒトへの外挿が難しいねという判断だと思います。EPAの方はこれに対して精巣におけるライディヒ・セル・チューモア(Leydig cell tumor)との関係で出されてきているテストステロン、LHの変化がコンシステンシーがないという形の評価をしています。

ですから、その辺りのところをどうしますか。病理の方でがんの関係のところでは何か物を申さなければいけないところがあるのだったら、考えてみてください。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

発がんのところでは腫瘍が増えているのはたしか上の2つですから、本当に精巣毒性が出てきた用量と同じでして、一番最後の表で見ますとイヌの方が低くなるんですね。でも、ラットで見られた変化の一番低い量が発がん用量であり、かつ精巣毒性用量であり、私もそれがいつものようにさっさとやってしまっているのかどうかはすごく難しいところで、

ここでちゃんと議論をする必要があるだろうなと考えています。

イヌの1年と比較しても、そう大きな用量の変化が5.5と5ですから、ほぼ同じですね。それはできれば各専門委員のそれぞれの御意見を伺う必要があるようなところではないかと思えます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。追加資料要求事項は極めてたくさん出たので、最初から整理をさせていただいた方がいいのかなと思います。順番で進ませていただきます。

最後のところで出て来ましたが、まず動物体内運命試験のところ、本剤で認められた毒性発現の機構について、本剤との体内動態との関連で再考察してくださいというのが一番最初に来るのではないのでしょうか。先ほど申し上げたような代謝物という側面が1つと、もう一つは半減期が長くて血中濃度が徐々に上がっていくという本剤の性質を含めた考察をお願いしますというのが意図ということになると思います。

今日のところは、暴露評価対象化合物に関しては、メーカーに投げるのはどうでしょうか。小林先生、どうお考えになりますか。

○ 小林専門委員

確かに18.4%と植物代謝では出ているんです。トマトの方でも3.9%といずれもTRR。ぶどう方では実際の値が0.155 mg/kgです。これは代謝物としては非常に高いと思います。トマトは0.045 mg/kgで、0.01が定量限界とすると、その4~5倍。これは代謝で出た値です。

実際の圃場での結果は、ぶどうだけが0.04 mg/kgです。それが公的機関で、社内分析の方も0.02 mg/kg。ですから、そこにポジティブリストだったら引っかかる程度の値が出ています。トマトの方はいずれにしても定量限界未満程度です。ですから、難しいんですけども、親だけでもいいのかなという気持ちはあります。毒性試験も親より低いという結果がありますので。

○ 小澤座長

それがあるので、小林先生からそのような御意見をいただけるのであれば、暴露評価対象化合物は親化合物ということでもいいのかなと思います。そうしますと、その後の一般薬理、次に出てきました吉田先生からいただいた非常に重要な追加資料要求で、全試験について比重量のデータを見直してくださいということになると思うんですけども、文言はうまくやっていただくとして、それは要求することになるかと思えます。

26ページに行きまして、ラットの90日間亜急性毒性試験で、子宮の小型化について追加資料要求が出たと思います。これはラットで90日間亜急性毒性試験で見られた子宮の小型化について、性周期と関連して再考察してくださいといったコメントになるかと思いますが、鈴木先生、よろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

毒性としなかった理由を述べろというのではなかったですか。

○ 小澤座長

毒性としなかった理由は何かですね。ありがとうございます。私たちは毒性としたので、すっかりそのつもりになってしまいました

その次に出していただいたのがイヌの90日間亜急性毒性試験のところに出てまいりましたけれども、溶血による貧血で1例切迫と殺をしたとあるが、その死因の詳細と毒性学的意義についての述べてくださいということだと思いますが、吉田先生、いかがですか。

○ 吉田専門委員

死因と投与との関係。

○ 代田専門委員

切迫と殺なので、死因よりは衰弱の理由の方が。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それでは、次にいただいたのが、これはどうするかなと迷っているんですけども、30ページのイヌの1年間慢性毒性試験のところ、私たちとしては肝細胞肥大を毒性所見として見たんですけども、先ほどの鈴木先生の御指摘を考え合わせますと、毒性としなかった理由は何かと聞いた方がいいですか。

○ 吉田専門委員

それは我々のことなので。

○ 小澤座長

いいですね。では、これは追加資料要求とはしないということで進ませていただきます。

その次が32ページだったと思いますけれども、ラットの2年間慢毒/発がん性試験で、黄体消失のところがあったと思います。黄体消失を毒性と取らない根拠を示してくださいということだったと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

表の精巣両側性の精細管萎縮のところは、毒性と判断したということでもいいわけですね。

次が生殖発生毒性試験のところ、代田先生からですが、メーカーに是非伝えたいと私も感じたところが、代表的なハザードを明確にしてくださいということは、今回の申請内容全部を通じて言えることだと思うので、何となく総論的にどこかに加えていただきたいと思いますんですけども、先生方はいかがですか。どこかに書いておきたいような気もしますが、改めて言わなくてもよろしいですか。

○ 吉田専門委員

これは評価書に対するものだから。

○ 小澤座長

わかりました。それはそうしましょう。

次は35ページで、評価書たたき台で代田先生からコメントということでいただいておりますけれども「抄録へのコメント：→追加資料要求事項」ということで、以下についての考察が必要ですよという3点は、このまま出ささせていただいていいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。雄の性成熟の遅延について、代田先生から文章をいただい

ておりますので、これをうまくメーカーに伝えていただくということではいかがですか。交尾能力への影響並びに新生児死亡の原因という、その3点が出るかと思えます。

その次は36ページ。これはラットの発性毒性試験のところでも少し議論になりましたけれども、観察された内臓異常について、観察した具体的な所見を記載することだったと思えますけれども、代田先生、よろしいですか。

○ 代田専門委員

抄録というよりは、基の報告書に書いてあるものが反映されるようにということです。間違えているわけではなくて、すごく簡単になってしまっているのです。

○ 小澤座長

わかりました。事務局、よろしいですか。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 小澤座長

次が37ページの代田先生のコメント。ここはどうでしょうか。追加資料要求かということでクエスチョンにしてあるんですが、追加資料要求事項といただいた下垂体変形、肝臓の分葉異常、これはどうでしょうか。

○ 代田専門委員

今さっきのもう少し詳しくというところで、1つが下垂体変形のところで、分葉異常については抄録の方は胎児ベースでの発現頻度しか考察されていなかったのでも、腹ベースでの発現頻度についても考察をしていただきたいということです。

先ほどのところでは、あと用語の確認事項が幾つかあったので、それはここに書いてありますので、確認していただければいいと思えます。

○ 小澤座長

わかりました。これは事務局にもかなりお願いするところかなと思えますが、よろしくお願ひします。

次が遺伝毒性試験でいただいておりますのが2つあると思えます。1つは染色体異常試験において相対分裂指数に関して複数の試験で不一致が認められた。相対分裂指数と細胞毒性の関係について再考察してくださいということだったと思えますけれども、先生方、よろしいですか。

○ 若栗専門委員

内容の方は考えさせていただきます。

○ 小澤座長

よろしくお願ひします。私のメモにもう一つあるのが、メカニズム試験、細胞毒性を再評価するために行われたメカニズム試験において相対分裂指数が大きく上昇する所見が見られた。それについて再考察してくださいという要旨になると思えますが、根岸先生、いかがですか。

○ 根岸専門委員

私も少し考えさせていただきたいと思います。

○ 小澤座長

よろしく願いいたします。

それから、メカニズム試験のところでもいただきましたけれども、何から行けばいいか非常に悩ましいです。精巢への毒性が生じていることは明白であるが、その障害の発生メカニズムについて、より詳細に考察してください。伝えるところはセルトリなのかライディッヒなのかということも含めて、勿論伝えていただきたいと思いますが、そういうことが1つあったと思います。

結局は本剤の毒性発現機構について、総合的に考察してくださいということになってしまおうと思うんですが、そういう文言も入るかなと思います。

もう一つは、2世代繁殖試験においてですね。

○ 吉田専門委員

種特異性です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。種特異性においてラットで見られた所見は、ラットに特異的であるのか。毒物種差を含めてヒトへの外挿性について考察してくださいということだったと思います。

もう一つは、発がんとの関連が出たと思います。これはどうするのですか。

○ 吉田専門委員

それは私たちの議論です。

○ 小澤座長

わかりました。それ以外にこの部分で見落とししたところは、テストステロンのメカニズム試験においてでしょうか。雄ラットの生殖ホルモン濃度と生殖腺病理検査。メカニズム試験ということでしょうけれども、それにおいてテストステロンの血中濃度の91日目での低下が見られた。テストステロンの測定法の妥当性を含め、本試験の結果の再考察をしてください。

ここは先生方の御意見が必ずしも一致していませんけれども、どうしますか。聞くだけ聞いた方がいいのかなという気もしますし、そういう実験があるということで申請者が示してくれれば、それはそれでいいかと思うんです。藤本先生がおっしゃられたように、これは全血で測定でしたか。その測定方法とのこともあるので。

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

抽出をしていないで測っているから、誤差は大きいと思うよという話です。

○ 小澤座長

ということも念頭に置いて、測定法の妥当性も含めという文言を入れさせていただいた

んですけれども、藤本先生、どうぞ。

○ 藤本専門委員

そこまでスペシフィックに聞いていただくか、EPAにあったようにホルモンの全体を見たときにコンシステンシーがないということで、されは最初に聞いていただいたことになりすけれども、それについて考察の中に含めてもいいのかなと思います。いずれにしても、本来だとホルモン値である程度メカニズムを外挿できてOKということだと思っておりますが、あまりにも最初に代田先生がおっしゃっていたようにLHの上がり方も非常に鈍く、全体のコンシステンシー自体がないので、そこを考察してほしいというのが本当のところだと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうすると今のところは、代田先生が先ほどおっしゃられたテストステロン、LH、FSHの反応性は表現がうまくできないんですけれども、雄ラットの生殖ホルモン等に対する影響について総合的に考察してくださいという方がいいでしょうか。どうぞ。

○ 代田専門委員

抄録に書かれている内容だけ、抄録には例えば脳下垂体の中でたくさん合成されているんだというような趣旨が書かれていても実際に含量を測定していないから、本当かどうかは確認できないとか、まさにEPAがおっしゃるとおりで、得られた結果が必ずしも現象を説明しているものではないし、考察を裏づけるデータが少し不足しているということはあるので、もうちょっとそここのところは先生方の御意見が入るように御相談をさせていただきます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうすると今、先生がおっしゃってくださったことのたたき台の40ページ一番下のところで、抄録へのコメントで「テストステロン低下に対するLHの反応が鈍く」から始まる4行ですね。

○ 代田専門委員

これはこの結果について言っていることです。結果としては得られたさまざまな影響を説明できるだけの考察が必要である。まだ足りないからもう少し考察してほしいという趣旨を伝えていただきたいと思います。

○ 小澤座長

得られた毒性所見と各種生殖ホルモン濃度との関連について再考察してくださいということでしょうか。その辺はまさにおっしゃられたとおり、先生方の御意見を集約して、まとめさせていただければと思います。

○ 藤本専門委員

そういう大きなくくりの中で、第1段階としては、彼らの論理を受け入れればテストステロンの低下がまずプライマリーな要因ととらえているわけです。確かにLH、FSH、アゴ

ニストのような作用をしているとは全然見えませんので、そうするとこれはテストステロンの低下メカニズムということがあると思うんです。それを実際にデータを見ると、テストステロンの下がり方はちょっと下がって、また上がるとか、よくわからない。それが1点。

その次に、それをプライマリーな要因としたときに、LH、FSHがどう動いているかというところ、これがまたテストステロンと対応がない。ですから、その1点、2点がその中に含まれると思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。要求の出し方が非常に難しいんですけども、これはもう少し案を出していただいたときに、委員間で修文をさせていただければと思います。それで最後でしょうか。

○ 鈴木調査会座長

細かい話としては、根岸先生から出されていた表38のmMという単位を $\mu\text{g/mL}$ にという。

○ 小澤座長

ありがとうございます。他には大体よろしいでしょうか。相当な項目で私も幾つあったのかわからないんですけども、それはまたメールか何かでよろしくをお願いします。

吉田先生、何か御追加はありますか。よろしいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうすると本日は大変多くの追加資料要求事項が出まして、ただいま整理をさせていただきましたけれども、それに基づきまして、各先生方の協力をいただいて、まとめさせていただきたいと思います。先生方、よろしく願いいたします。

今後の進め方を事務局よりお願いします。

○ 高橋評価専門官

コメントのとりまとめになると思うんですけども、どうしましょうか。議事録を待って1週間後以降にお送りするのがいいか、それとも先生方の記憶の新しいうちに、とにかく何かたたき台だけつけて、数日中に投げた方がいいか。どちらがよろしいでしょうか。

○ 小澤座長

私も実は同じことを考えていまして、議事録があった方がいいかなとも思うんですが、そんなにあつという間に明日議事録ができるわけがないですから、なるべく早い方がいいですか。先生方はいかがですか。確かに記憶が新しいうちにとということで、すみませんがたたき台だけでもよろしく願いいたします。

○ 高橋評価専門官

不備があるかもしれませんが、よろしく願いいたします。

○ 小澤座長

こちらこそよろしくお願ひします。そうしましたら、追加資料要求のことについてはこれでよろしいかと思ひますけれども、それ以外で何か御追加などがあれば。

○ 佐藤課長補佐

今後の会議の日程の御案内です。総合評価第二部会につきましては、3月19日に次回を予定しております。幹事会につきましては2月12日に予定しております。以上でございます。

○ 小澤座長

他に何か先生方からよろしければ、本日の会議はこれで終了とさせていただきます。どうもありがとうございました。