

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 四 部 会 第 8 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成23年6月7日（火） 14：00～17：10

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （1）農薬（シプロジニル）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）

西川座長、太田専門委員、川口専門委員、玉井専門委員、津田専門委員、
根本専門委員、山手専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員

（事務局）

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、
堀部課長補佐、高橋評価専門官、磯技術参与、工藤係長、藤井係長

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 シプロジニル農薬評価書（案）（非公表）

資料3 シプロジニル論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第8回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

本日は評価第四部会の先生方7名に御出席をいただく予定でございますが、太田先生は若干遅れているようでございます。それでは、食品安全委員会から4名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を西川先生にお願いいたします。

○ 西川座長

それでは、議事を進めます。

まず、本題に入る前に私から 1 つ報告があります。本部会の副座長につきましては、これまで布柴専門委員にお願いしてきたところですが、布柴専門委員から多忙のため副座長を辞退したい旨の申し出がありました。平成 22 年 6 月 1 日農薬専門調査会決定の農薬専門調査会の運営体制に関する事項第 3 条第 6 項に基づき、部会の副座長につきましては座長が指名することとされております。そこで、與語専門委員にお願いしたいと思います。本日は與語専門委員が御欠席のようですが、事務局で受諾していただけるかどうか確認いただけますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

はい。座長のほうからそのような御意向を事務局のほうで承りましたので、先般、事務局のほうから與語先生のほうにその旨確認、先生の御意向を伺いましたところ、與語先生のほうからは受けていただけるという御回答をちょうだいしておりますので、御報告申し上げます。

○ 西川座長

それでは、與語専門委員に副座長をお願いすることといたします。

本日の議題は、農薬（シプロジニル）の食品健康影響評価についてでございます。本剤は幹事会専門委員において事前に調整した結果、この評価第四部会で審議を行うこととされました。本日御出席の親委員の先生方におかれましても、審議に御参加いただき、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料確認をさせていただきます。

お手元、まず議事次第、それから本日の座席表、それから評価第四部会の専門委員名簿、先ほど座長代理、座長のほうから與語先生にということで御指名がありましたので、今後座長代理のしるしを変更させていただきますが、本日は昨日現在での名簿ということで添付させていただいております。

それから、資料 1 といたしまして、昨日現在の農薬専門調査会での審議状況をまとめました一覧、それから、資料 2 が本日御審議いただきますシプロジニル評価書（案）のたたき台、それから、資料 3 といたしましてシプロジニルの論点整理ペーパーでございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

○ 西川座長

よろしいでしょうか。

それでは、農薬（シプロジニル）の食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯も含めて事務局から説明いただけますでしょうか。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、資料 2 に沿って御説明させていただきます。

まず、審議の経緯でございます。4 ページでございますが、まずは 2005 年に暫定基準がポジティブリスト制度の施行に伴い、暫定基準が設定されている農薬でございます。2010 年 8 月に農林水産省から魚介類の基準値設定依頼が厚生労働省のほうにございました。それと、2010 年の 9 月に基準値設定に係る食品健康影響評価についての要請がございました。それから、追って 2010 年の 11 月に高麗人参でございますが、韓国のほうからインポートトレランス設定の要請が来たもので、合わせて 3 本の内容で今回御審議いただくことになります。

それから、6 ページでございます。こちらは食品健康影響評価と共通の事項でございますが、長野先生のほうから肝臓の所見を追記いただきまして、食品健康影響評価、論点整理ペーパー同様に修文をいただいているところでございます。

続きまして、剤の概要でございます。7 ページでございますが、構造式は 6 にございますとおり 2 つの環を有する殺菌剤でございます。メチオニンの生合成を阻害して殺菌作用を示すというものでございます。日本では 1998 年初回登録されております。海外では米国、EU 等約 50 か国で登録がされております。

そうしましたら、8 ページから動物体内運命試験の結果でございます。ラット代謝試験は何本かございまして、まず 1 本目の試験でございますが、血中濃度推移の関係でございます。余り細かな情報はないのですけれども、17 行目から $C_{\max}$ は $0.0834\mu\text{g/g}$ ということで比較的体内の濃度は低いものでございます。 $T_{\max}$ は 0.25 時間以内ということで、玉井先生より測定時間がこの時間でございましたので、そこを明記するような形で修文をいただきました。

それから、こちらに関しまして事務局のほうで抄録のほうに血中濃度推移の 2 相性の消失から「腸肝循環が示唆された」というような記述があったのですけれども、特に記載しなかったということで事前にコメントをさせていただいております。それに対しまして、玉井先生のほうからこの 2 相性のメカニズムに対してコメントをいただきまして、最後のところ、後ろのほうの排泄試験等引用が可能ならば腸肝循環に起因するものと考えられたというような記述もいかがかというようなことでコメントをいただいております。後述の試験を引用することは全く問題ございませんので、後ほど先生のほうから修文案等追加の文書等を御提案いただければ追記させていただきたいと思っております。

それから、すみません、ちょっと前後してしまったのですけれども、根本先生のほうからは今回動物代謝のほうに関しては特にコメントございませんという全般的なコメントをいただいております。別途、根本先生のほうから個別の代謝物について別の項目のところでコメントをいただいております。

続きまして、9 ページ、吸収率でございます。排泄試験から推察しました吸収率は 82.3%でございました。

続きまして、体内分布の試験でございます。 $T_{\max}$ 付近では肝臓、腎臓、甲状腺等、こ

こちらは雄の動物の見つかった試験でございますが、そういった臓器に分布が認められますが、168 時間後には残量放射能はいずれも低くなっております。

それから、22 行目から代謝物の同定・定量の試験でございます。結果、10 ページのほうにまとめてございます。かなり細かな代謝物、それから抱合体までいくというものが数多く認められます。代謝物につきましては、割合が雌雄で少し異なっているかと思われませんが、全体的なプロファイルは特に種類等差がないかと思われま。

続きまして、11 ページ、排泄の試験、まず尿糞中の排泄試験の結果でございます。全体の結果を表 3 のほうにまとめてございますが、尿糞割合、若干尿のほうが多いというような排泄経路かと思われま。48 時間で最大 97%TAR 程度糞尿中に排出されてしま。呼気中への排泄はわずかでございました。性別、投与量、投与回数、標識体による違いは特に、排泄様式に差は認められなかったという結果でございました。

続きまして、16 行目から胆汁排泄試験でございます。結果、12 ページの表 4 にまとめてございますが、胆汁中排泄 39%TAR 程度認められております。それで、1 つ前の尿糞中の排泄試験と比べまして、尿中排泄がこの試験で低くなったということから、単純に排泄された放射能の一部が消化管から再吸収された後、尿中に排泄されると考えられたということでございます。

続きまして、12 ページ 4 行目からラット 2 つ目の試験になります。こちらは雌雄の動物を使って試験が実施されております。

まず、吸収でございますが、こちらの血中薬物動態学的パラメータが算出されております。T_{max}、先ほどと同じく早い結果でございます。ただ、低用量のほうを見ますと、C_{max}の濃度、それから AUC がかなり雌雄で異なっているというのが特徴かと思われま。

それから、こちらの試験から抄録のほうにはいろいろ腸肝循環のこと等を考察しているのですが、特に試験結果から明確なことがわからなかったので数値等の記載のみということにさせていただいております。そこに関しまして、玉井先生のほうから無理に記載する必要はないということでコメントをいただきました。

続きまして、13 ページ、体内分布でございます。表 6 のほうにまとめてございますが、こちらの低用量のほうを見ますと、少し甲状腺、それから肺等で分布濃度が雌雄で異なっているかと思われま。

続きまして、ラット 3 本目の試験でございます。こちらは肝臓、それから腎臓、尿中の代謝物を細かく検索しております。これまでの糞尿中に見られなかったものとしては肝臓の代謝物で R、それから、腎臓で S といったものがこれまでの同定の中でとらえられていなかった代謝物のようでございます。これらまとめまして、ラット体内における代謝反応としまして、まずフェニル環の 4 位もしくは 3 位、それからピリミジン環の 5 位またはメチル基の水酸化によって生じる代謝物、それから、その後の硫酸またはグルクロン酸抱合体の生成、ピリミジン環の開裂、フェニル環の脱離といったような経路が考えられております。

13 行目から畜産物（ヤギ）の試験、こちらも 2 本試験がございますが、今 1 本目の試験でございます。結果、15 ページのほうから記載がございますが、放射能分布としましては肝臓、腎臓に比較的高い分布が認められております。筋肉、脂肪等余り残留が高くないという結果でございました。それから、親化合物は肝臓のみで検出されております。

それから、8 行目でございますが、乳汁中に 0.13 から 0.53% TAR 程度の低用量ですが、その程度、それから高用量でも余り変わらない程度の分布が認められたという結果でございました。

それから、13 行目からヤギ 2 本目の試験でございますが、ほぼ①と同じような結果でございました。ヤギの代謝のまとめとしましては 20 行目から、ヤギではラットで認められた代謝物と同様な代謝物が認められたというような結果でございます。

それから、24 ページからニワトリを用いた試験でございます。こちら、結果 16 ページの上からでございますが、体内分布としましては同じく肝臓、腎臓で高く認められております。卵等特に高い分布は認められておりません。

それから、ニワトリのほうでは肝臓中に親化合物が検出されていない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。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、まずラットの①の試験についてですけれども、玉井先生のほうから 2 相性は腸肝循環に起因するものと考えられるので、その旨を記載する必要があるという御意見でしょうか。

○ 玉井専門委員

腸肝循環はやっぱり大変特別なメカニズムということなので、この結果から見ると、さっき説明がありましたように、11 ページの排泄のデータですね。胆管カニユーレした場合としない場合での回収量のデータ、これも腸肝循環を意味していますし、抄録の m-17 というところを見ていただければと思うのですけれども、後半の m-17 です。この m-17 ページに図 1 というのがあるのですけれども、よろしいでしょうか。その図 1 の中で最初、初期の時間から落ちてきて、そしてまた 10 時間のちょっと手前で一遍上がっているのですね。こういうのはダブルピークと呼ぶのですけれども、これはというのはやっぱり幾つかの原因があって、例えば溶解度の問題とか吸収部位に特異性があるとか幾つかメカニズムはあるのですけれども、その 1 つが腸肝循環ということなのです。さっき言いましたように、排泄データとあわせて考えると、腸肝循環ということは間違いのないと思いますので、先ほど単純排泄のところにもそういう再吸収されているというようなことが書いてあったので、もうこれははっきりと腸肝循環が考えられたと述べてしまったほうがすっきりしていいのではないかという判断をしました。

○ 西川座長

それでは、文章については事務局と先生で御相談の上、決めていただきたいと思います。

次には 12 ページのところの事務局よりというところで、この部分ではデータがないので無理に記載する必要はないと、そういうことですね。

○ 玉井専門委員

はい、それで結構です。

○ 西川座長

はい、どうぞ、根本先生。

○ 根本専門委員

ちょっと教えていただきたいのですが、そのデータがないということですが、抄録の m-28 に血中濃度の推移というところがあるのですが、これがそれに該当するのではないのでしょうか。

それで教えていただきたいのは、高用量のところでは最初のピークより 2 番目のピークが高いというような、そういうパターンが見られるのですけれども、これはよくあることなのでしょうか。

○ 玉井専門委員

いや、よくあるかどうかはわかりませんが、多分高用量のときというのは大体このタイプの剤というのは溶解度が非常に悪いのですよね。だから溶けていないので、低用量のときは大体溶解するような量が投与されていますが、ほとんどの場合、これらの場合には溶けていないので一体何が起きているかよくわからないのですよね、これ。多分上部のほうでは非常に溶けていない部分が多くて、小腸の腸管の下部に移行するに従って溶け始めますので、それがよく吸収されるということは十分あっていいかなと思うのですけれども、ただ、後半のほうが高いピークというのは余りないかもしれませんけれどもね。しかし、ここに確かにダブルピークはあるのですけれども、さっきみたいに排泄もちゃんと解析して、その上で腸肝循環を示唆するデータがないので、ダブルピークというのはさっき言いましたように幾つかのメカニズムが考えられるので、これだけで腸肝循環と言ってしまふ必要はないのではないかと、無理に。そういうコメントになります。

○ 西川座長

よろしいでしょうか、根本先生。

そうしますと、その他動物体内運命試験ではコメントが出ておりませんので、続きまして、植物体内運命試験について説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、16 ページからでございます。全体通じまして、與語先生のほうから修文をいただいております。

まず、10 行目から小麦、これ 2 種類試験がございまして、こちらがピリミジン環標識のもので実施したものでございます。茎葉散布で処理しております。

それで、18 行目のところにこの粃殻、それから子実中の代謝物の同定のために過酷条件下で行ったという表現をしているのですけれども、これがちょっと與語先生のほうから

少しよくわからないということでコメントをいただいております。基本的にはこの有機層、水層を例えば酸加水分解ですとかセルラーゼ処理をして、より細かく代謝物を分析したという表現だったのですけれども、この辺につきましては、また後ほど與語先生のほうと相談させていただければと思います。こういった分析等を実施しまして、代謝物としましては B、E、G、それから M、Q、S、T、それから各種配糖体が認められております。いずれにしても、10%を超える成分は検出されなかったという結果でございます。

すみません、17 ページの表 8 がその詳細を示したものでございます。投与直後にシプロロジニルはかなりあるのですけれども、散布から時間がたつに従ってシプロロジニルが減衰しまして、一方で非抽出画分の放射能が上がってきております。おそらく代謝が進んで植物体内に取り込まれるというような結果かと思われまます。

5 行目から小麦 2 つ目の試験、こちらはフェニル環を標識したものでございます。全体の取りまとめとしまして、表 9 に放射能の分布、それから代謝物等を示してございます。共通して見られたのは代謝物 B でございますが、そのほかこちらのフェニル環標識では代謝物の M、それから Q といったものが認められております。代謝物につきましては、こちらの標識のほうでもいずれも 5%TRR 未満ということで特に高いものは認められておりません。

18 ページの 5 行目からトマトの試験でございます。こちら茎葉散布で実施しております、残留放射能の主要成分はシプロロジニルでございました。結果 19 ページの表 10 にまとめてございますが、かなりのものが表面洗浄液中に抽出されております。

すみません、表 10 のほうからちょっと代謝物のことはわからないのですけれども、シプロロジニルのほかに代謝物 B、それから S といったものが認められておりますが、こちら 10%を超えるものは認められないという結果でございました。

19 ページの 3 行目からトマトの主要代謝経路をまとめてございます。メチル基の水酸化で B の生成、それからフェニル環の水酸化、ピリミジン環の水酸化、フェニル環の脱離等の経路が考えられております。

14 行目からりんごの試験でございます。こちら主用成分はシプロロジニルでございました。代謝物としましては B、E、それから H の配糖体、S といったものが検出されておりますが、10%未満でございました。それから、りんごにつきましては、かなりのものがリグニン、ペクチン、それからセルロース等に取り込まれているというような結果でございます。

20 ページの 15 行目からのばれいしょの試験でございます。結果が 21 ページから 22 ページにかけて放射能の分布と代謝物の内訳等を示してございます。こちらにつきましては、基本的にはシプロロジニルが散布初期のころは認められておりますが、体系等では親化合物は認められないという結果でございました。

代謝経路としましては、この 20 ページの 21 行目から示したようなものでございますが、最終的に配糖体等を形成していくというような代謝経路でございます。

それから、22 ページの 4 行目からものの試験でございます。こちら主要残留成分はシプロジニルということでございます。それから、代謝物 H、それからその H-2 といったようなものが認められております。こちらは古い試験で余り詳細な情報がないという結果でございます。

続きまして、23 ページから土壌中運命試験の結果でございます。こちらは海外評価書にも少し記載がございましたが、詳細なことがわからなかったということで抄録中心に記載させていただきました。土壌中、それから水につきましても與語先生のほうから修文等をいただいております。

まず最初、好氣的及び好氣的湛水土壌中運命試験でございます。試験条件については與語先生のほうから丁寧な修文をいただいております。反映させていただきました。好氣的条件下では CO_2 への分解は経時的に増加したという結果でございます。ただし、滅菌土壌を用いますと、90 日後にもシプロジニルはほとんど分解しないという結果でございましたので、これらから分解には微生物が関与しているということが推定されております。非滅菌土壌を用いた場合の推定半減期 21.4 日という結果でございました。

それから、この半減期の計算に用いたコンパートメントモデルを最初、抄録のほうで 2-コンパートメントモデルを使ったということを記載してあったのですが、一次減衰反応にかかわらず 2-コンパートメントモデルを使っているということで少しおかしいのではないかとということで與語先生のほうから御指摘いただきまして、メーカーのほうから回答が来ております。それで、この一次反応を幾つか組み合わせたモデルということで、「2 相性モデルを用いて」ということで修文をいたしたいと思います。また、用語についてはこの評価書の修正の段階で、與語先生のほうに確認させていただければと思っています。

続きまして、24 ページ 7 行目から好氣的土壌中運命試験でございます。こちら、幾つかの土壌、2 種類の土壌を用いて試験が実施されておりますが、推定半減期最大で 41.7 日というような結果でございました。それぞれの土壌で少し分解経路が違っておまして、壤質砂土ではフェニルアミンが解離してフェニル環が脱離した分解物 S というものができまして、それから、S が水酸化された T とその二量体が認められるというような分解経路をとっております。こちらでも微生物による酵素的分解が考えられました。

それから、フェニル標識の微砂質壤土、それから壤質砂土での分解経路でございますが、フェニルアミンが解離した後、フェノールまたはアニリン誘導体が生成すると考えられたが、抽出画分中には検出されなかった。これらは以下、ちょっと與語先生のほうからどこまで書くかということで少し言われているのですが、これらは土壌中の未抽出残渣に取り込まれると推測されたということで、こちら、どこまで評価書に残すかも與語先生のほうと御相談させていただければと思っています。

それから、25 ページの 10 行目から好氣的土壌中運命試験 2 つ目の試験になります。こちらは前段の試験とほぼ同じような結果でございまして、推定半減期 13 日から 79.8

日というような結果でございました。

それから、26 ページ 1 行目から土壌吸着試験でございます。1 番の與語先生からいただきました修正でございますが、この砂質埴壤土（岡山）というものを 2 か所に書いてしまつて重複しておりましたので、それを削除いただいたものでございます。吸着係数としましては比較的大きなもので吸着しやすいというような性質かと思われまゝす。

続きまして、12 行目から水中運命試験の結果でございます。まず、1 つ目、加水分解試験 2 つ行われておりますが、1 つ目の試験、いずれの緩衝液中もシプロジニルはほとんど分解されなかったという結果でございました。

それから、24 行目からの 2 つ目の試験につきましても、1 本目とほぼ同じような結果で分解が認められないという結果でございました。

それから、27 ページ 1 行目から水中光分解試験でございます。こちら、中段 15 行目から與語先生のコメントがございますとおり、この 2 つの異なる試験、かなり条件が似ていたということで事務局のほう、まとめた記載にしていたのですけれども、異なる試験ということで、それをわかるように記載するというコメントをいただいております。その形、コメントを受けまして、一つ一つの試験にばらした形で 17 行目以下の 2 つの試験に分割した形の評価書を提案させていただいております。

まず、1 本目の試験でございますが、緩衝液を用いた試験でございます。推定半減期 17.6 日というような結果でございました。

それから、25 行目からこちら緩衝液と蒸留水を用いたものでございますが、こちら推定半減期は 28 ページの表 17 のほうにまとめてございます。緩衝液中 8 日ぐらいから 80 日程度、それから蒸留水も 14 日程度から 50 日程度と少し幅がございました。この分割した形につきましても、ちょっと與語先生のほうはまだ御確認いただいておりますので、後ほど評価書の修文とともに御確認をいただきたいと思っております。

それから、28 ページから水中光分解試験、これ多分③にする必要があるかと思うのですけれども、こちらは自然水を用いたものになります。それで、結果としましては推定半減期、10 行目にございますとおり 12.1 日というような結果でございました。照射区では 15%程度が CO₂ まで分解されるという結果でございます。

以上の結果をまとめまして、シプロジニルの水中の主要分解経路としましては、ピリミジン環のメチル基がアルデヒド基、さらにカルボキシ基に酸化されるというもの、それから、フェニルアミンの解離によりフェニル環が脱離した S が生成するもの、それからピリミジン環の開裂といったような経路でございます。

それから、22 行目から土壌残留試験の結果でございます。容器内、圃場と実施されておまして、圃場では 20 日前後の半減期でございました。

それから、29 ページから作物残留試験の結果でございます。作物残留試験はシプロジニルと代謝物 B、B はわかっているものの一部でございますが、それを分析対象とした作物残試験が実施されております。親化合物シプロジニルの最大値としましては、温州みかん

の果皮で 6.57 mg/kg 認められました。代謝物 B はりんごの果実で最大 0.04 mg/kg という値でございました。

それから、インポートトレランスがございました高麗人参の作残の結果でございますが、最終散布 21 日後に 0.03 mg/kg の残留の結果でございました。

14 行目から魚介類における最大推定残留値でございます。ブルーギルの濃縮性試験の結果等から、最大推定残留値は 0.022 mg/kg という結果になっております。

それから、すみません、今回暫定基準があるということで、通常推定摂取量を計算しないのですけれども、ちょっと評価書に入れてしまいましたので、後ほど最終確認いただく評価書からはこれを削除させていただきたいと思っております。

植物、環境等は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。與語先生から幾つかコメントが出て、既に修正が終わっているものもありますし、一応まだ確認が済んでいないものもありますけれども、最終的には與語先生に確認していただいた上で最終化させていただきたいと思います。

きょう、與語先生お休みですので、特に何か御意見ございましたらお願いいたします。

ないようですので、続きまして、一般薬理試験から説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、29 ページから一般薬理試験でございます。結果、次のページ、表 20 にまとめてございます。川口先生から睡眠時間延長のところ、追記の修文をいただきまして、この 1,500 mg/kg 体重以上で睡眠延長ということで明確な所見を追記いただいたところでございます。その他一部一般状態、それから血圧心拍数、摘出回腸等に影響が認められております。

31 ページから、まず原体を用いた急性毒性試験の結果でございます。経口試験のところ、経口毒性試験の SD ラットのところに津田先生から用語が少し不明ということでコメントをいただいております。特にこの 2 行目の赤面という言葉なのですが、今回は抄録評価でございまして、原文等が確認できなかったものですから、申請者のほうを經由して原文の確認をとらせていただきたいというふうに考えております。それから、この正面反射を正向反射ということで修文いただきました。

それから、経口試験では一部死亡が認められております。

それから、一番最後の吸入試験でございますが、すみません、単位が間違っております。長野先生から修文いただいて反映させていただきました。

それから、31 ページ最後から 32 ページにかけまして、代謝物の急性毒性試験の結果でございます。代謝物 B、E、G といったようなものの試験が実施されておりますが、特に親化合物に比べて毒性が強いといったものはないかと思われま。事務局のボックスに書かせていただきましたが、これらの代謝物のうち G、H、Q、T というものは植物または環境中で検出された代謝物ということでございます。それから、H の試験結果につきま

しては、JMPR のほうから転記をしたものでございます。

32 ページ 5 行目から急性神経毒性試験の結果でございます。こちら 2 本、後ろの試験は確認試験でございますが、1 本目の試験でございます。こちら最低用量 200mg/kg で実施されております。最高用量のところでは自発運動量の低下、それから雌でも活動低下、それから 600mg/kg では雌雄で直腸温の低下等が認められました。それから、12 行目でございますとおり、200 mg/kg のところで雌に円背が見られておりまして、雌の無毒性量がとれないという結果でございました。

33 ページのほう、その確認を含めて 200mg/kg を最高用量として少し下まで用量を振った試験が実施されております。こちらの 11 行目でございますとおり、投与 8 日後に直腸温の一時的な低下がございましたが、偶発的というふうに判断されております。こちらの試験では無毒性量としまして 200 mg/kg という結果でございました。これら 1、2 の試験をまとめまして、現在のところの評価書としましては雌雄とも無毒性量 200 mg/kg ということで書かせていただきました。神経毒性は認められなかったという結果でございます。

こちらに関しまして、無毒性量のとり方についてコメントをいただいております。山手先生、川口先生から 200 mg/kg でよいということ、それから津田先生のほうからは各試験はこのまま、それから総合評価を 60 mg/kg ということでコメントをいただきました。

それから、23 行目から刺激性及び皮膚感作性の試験でございます。眼、皮膚に対する刺激性は認められなかったという結果でございました。それから、皮膚感作性につきまして、これは Maximization の試験が 2 回実施されております。それに関しまして、津田先生のほうから修文いただきまして、皮膚感作性試験が二度実施され、軽度及び中等度の感作性が認められたということで修文をいただきました。まとめたことに関して山手先生、川口先生からコメントをいただいております。

急性刺激等、以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

○ 高橋評価専門官

先生、すみません。1 点落としました。34 ページ、川口先生のほうからいただきましたこのボックス、6 行目の少し上のところでございます。本文につきまして、検体濃度あるいは純度の記載は不要ですかというコメントをいただいております。これまで食品安全委員会の評価書は、この純度は企業秘密という扱いをしておりまして、この純度、それから原体混在物の組成等を開示していない評価書を作成しております。こういった経緯でございます。

以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、まず一般薬理試験について 30 ページに表 20 とし

てまとめられておりますけれども、1 つ川口先生から修文の案が出ております。これは具体的に睡眠延長と書いたほうがいいと、そういうことだと思うのですけれども、そもそも試験の種類が睡眠延長になっているので、これは睡眠とすべきなのではないでしょうか。川口先生、御意見をお願いします。

○ 川口専門委員

単純に抄録の t-158 ページに結果の表が載ってしまして、有意差ありという表記もされていたので、記載しておいたほうがいいのかと単純に思っただけです。

○ 西川座長

その一番左のカラムを見ると、試験の種類として一般症状とか体温とか心拍数とか、これを睡眠延長ではなくて睡眠にすれば、睡眠延長ということでもいいと思うのですけれどもね。よろしいですね。

では、そのようにしていただきたいと思います。

それから、次に急性毒性試験についてですが、原体については 31 ページの表 21 にまとめられております。それで、いずれも細かい点ですけれども、まず、正面反射ではなくて正向反射、これは津田先生の御指摘のとおりだと思うのですけれども、津田先生、コメントをお願いします。

○ 津田専門委員

さっきの事務局の御説明のとおりですけれども、赤色化は血液などが付着したステインなのか充血などのレドネスなのかで意味が違いますので確認していただきたいということです。

○ 西川座長

その赤面については申請者に確認するということにしたいと思います。

それから、吸入試験のところ長野先生から単位の修正をいただいております。これはこのとおりで間違いないと思います。

次に、急性神経毒性試験が 2 本実施してありまして、2 つ目は最初の試験の確認の意味で実施されたもののようです。それで、その最初の試験で円背——円背位だと思うのですけれども——を示した動物がいたので、雌の無毒性量がとれないということになったわけですが、確認試験では 200mg/kg の群で同じ症状が見られなかったもので、2 つの試験を合わせて無毒性量を 200mg/kg と総合的に評価するのが事務局案ですけれども、それに対して山手先生、川口先生はそれでよいということです。津田先生は総合評価として 60mg/kg という御提案ですけれども、御意見をお願いします。

○ 津田専門委員

2 つを並べたとき、最初のときに 200mg/kg で出ていますよね。それを次のときの試験でないということで、否定するのは難しいのではないかと。ただ、60mg/kg ではもう出ていませんので、総合的には NOAEL 60mg/kg というふうに判断したらどうかという意見です。

○ 西川座長

どちらの考えも成り立つような気がしますけれども、山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

難しいですね。多分 NOAEL は限りなくこの 200mg/kg 前後にあるのだと思いますけれども、私はこの 1 本目の試験で確かに出たので、2 本目で確認したので、逆にそのときに出なかったということで 200mg/kg でいいのかなという津田先生と真逆な意見ですけれども、これはちょっと議論していただければ。

○ 西川座長

川口先生も 200mg/kg でよいということですが、御意見をお願いします。

○ 川口専門委員

僕も単純に山手先生の考えで、200mg/kg でいいのではないかと思います。

○ 西川座長

そうしますと、この円背位というのが 200mg/kg では再現されなかったという解釈もできと思うのですが、そのあたり、津田先生、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

1 点いいですかね。お聞きしたいのは、この円背が毒性学的にどうかというのをちょっと考えておかないといけないのかなと思うのですけれども、もし津田先生の御意見で何かやっぱりきちっと毒性として見るべきだというのであれば、ちょっとお願いいたします。

○ 西川座長

今の点を含めて津田先生、御意見をお願いします。

○ 津田専門委員

急性毒性ですとか急性神経毒性ではこのような姿勢症状は見るようにということはガイドラインにも記載されておりまして、症状からその原因というものを完全に言うことは難しいのですけれども、一般には消化管などの異常を示すと思います。よく動物にはあらわれて、**Hunched back** と言うのですが、それと一緒に爪先立ち、**high foot position** も出ますが、今までずっと毒性としてとっていると思います。

○ 西川座長

毒性学的な意義が十分あるという御意見です。そうしますと、やはり再現性がないからといって単純に否定できるものではないということですね。

○ 津田専門委員

例えば最初になくて、もう一回やって出たらやっぱりなかったと言うのですか。

○ 西川座長

それが非常に難しいのですよね。ですから、もし御異議なければ雌については津田先生の御意見のとおり、60mg/kg というにさせていただいてよろしいでしょうか。

では、そのようにしたいと思います。

あと、皮膚感作性試験について津田先生のほうから実際は 2 つの試験が実施されてい

るので、正確な記載に修正したほうがいいという御意見で、これはごもっともだと思いますので、そのとおりにしたいと思います。

それから、川口先生から純度の記載が必要ではないかということでしたけれども、先ほど事務局から説明がありましたように、これまで企業秘密としていることも絡んで記載してこなかったという経緯がありますので、今回も記載はしないということにしたいと思います。

続きまして、亜急性毒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

そうしましたら、34 ページの 8 行目からラットの 90 日間亜急性毒性試験の結果でございます。結果そのものは 35 ページの表 23 のほうにまとめてございます。各先生方から修文等いただきました。それで、順番に御説明いたします。

まず、34 ページの長野先生からのボックスでございますが、こちら、長野先生からの後ろのコメントとも関連するのですけれども、雌の無毒性量をどこでとるかということで、長野先生の御提案としては雌を 300 ppm という無毒性量を提案いただいておりますので、この評価書原案の 12 行目から 14 行目を雌 300ppm に修文した形で、それから所見のとり方、少し本剤の特徴が見られるような所見を拾った形で修文いただいております。

それで、その理由としまして、雄の無毒性量は病理変化である肝細胞肥大、下垂体の細胞肥大及び甲状腺ろ胞上皮細胞肥大を根拠にしたほうがよいと考えます。雌の無毒性量については肝細胞肥大と肝重量の増加を根拠として 300 ppm とするのが妥当と考えますというのが長野先生からの御意見でございました。

それから、表 23 に関連しまして、36 ページ、事前に事務局のほうから①から④という形で気になる点、気づきの点を挙げさせていただきました。

まず、①としまして、肝臓の病理学的変化が認められていたので、こちらの絶対重量の記載がこの試験に関しては抄録中記載がなかったのですけれども、12,000 ppm の比重量と対脳重量比の動いた部分を毒性としましたという説明をさせていただきました。

それから、②としまして甲状腺の重量変化が 2,000 から 12,000 ppm で認められております。用量相関性が乏しいのですが、毒性と判断すべきでしょうかという御質問をさせていただきました。

それから、③、④でございますが、こちらが最低用量からつきました雌のコレステロールとリン脂質の増加について、こちらは有意差が認められているのですけれども、どこから毒性ととるかということの御質問でございます。抄録のほう、申請者はこの 50ppm、それから 300ppm のコレステロールの増加は対照群の測定値内ということ、それから、50 ppm のリン脂質の増加も個体ごとでは対照群の測定値内であったということから、無毒性量 50ppm という形で収録しております。これらにつきまして、まずそれぞれの先生方から肝臓の①につきまして山手先生から了解ですということです。長野先生からも同意いたします。川口先生からは毒性と判断してよいと思いますが、絶対重量についての問い

合わせをしたほうがよいと思われますというコメントをいただいております。それから、37 ページ、津田先生のほうからは①のところにはコメントをいただいております。

それから、②甲状腺につきまして、山手先生のほうから毒性と判断してもよいと思います。長野先生からも毒性と判断してよいと思いますということです。それから、川口先生からも毒性と思われます。それから、津田先生からもよいと思いますというコメントをいただきました。

それから、③、④関連するものでございますが、山手先生からは毒性学的には明確でない気はしますがということで、ただ、否定する明確な根拠がないということでコメントをいただきました。

それから、長野先生でございますが、先ほどの修文案のとおり、投与による増加を否定できないと考えます。しかし、コレステロール 50 ppm と 300 ppm 投与群のコレステロール及びリン脂質の増加は薬物代謝酵素誘導等の機能的な変化であり、まだ形態学的変化が認められない段階と考えます。雌の無毒性量は確実な毒性所見である幹細胞肥大と肝重量の増加が認められた 2,000 ppm 以上とするのが妥当と考えますという御意見でございます。

それから、川口先生からこちらでも毒性と考えたほうがよいと思われますと。理由としまして、甲状腺の障害等の可能性、それから、この測定をもう少し採血時間等詳細な情報を得たほうがいいのか等のコメントをいただきました。

それから、津田先生のほうからも雌は LOAEL として 50 ppm というようなコメントをいただいております。

そのほか、所見のとり方としまして、表中に戻りますが、まず 12,000 ppm の、すみません、こちらは川口先生からいただきましたコメント、37 ページのほうで御説明させていただきます。すみません、あちこちいって申しわけございません。

この表中のまず肝臓の細胞質内封入体ということですが、この JMPR の評価書等を加味して、病変の発生の location を加筆したほうがよいということで、幹細胞肥大の見られるという location を追記いただいております。

それから、副腎皮質脂肪滴増加については、JMPR の結果を加味して少し所見名等変更を提案いただきました。副腎皮質脂肪変性を脂肪滴増加ということで提案いただきました。

それから次、幹細胞肥大（門脈周囲）につきましても、location の加筆ということでこの門脈周囲ということをも明記するという修正をいただきました。

それから、下垂体の細胞肥大につきましても、JMPR を加味して「下垂体前葉の細胞（TSH 分泌細胞に類似）肥大」という形で記載したほうがよいというふうなコメントをいただいております。

90 日間のラットは以上でございます。

続きまして、37 ページの 3 行目から 90 日間のマウスの試験になります。結果は表 24

にまとめてございます。こちらにつきましても、表中の修文等をいただきました。この肝重量のとり方をどこからとるかということの修文、それから、脾臓の重量のとり方等の修文でございます。

こちら、37 ページのところに事務局から事前に肝細胞単細胞壊死の所見のとり方について御質問させていただいております。2,000 ppm、6,000 ppm いずれも有意差はありませんでしたが、それぞれ 3 例ずつの所見、3 匹の動物で所見が認められております。いずれの先生からも毒性ととることの同意のコメントをいただいております。

それから、川口先生のほうからこの脾臓の絶対重量、それから比重量の増加について両方動いているので、毒性学的意義は否定できないということでコメントをいただきました。

すみません、ちょっと 1 点確認をさせていただきたいのですけれども、こちらの脾臓の所見、抄録の t-44 ページでございますが、こちらの 44 ページの一番下の表 4 というのが臓器重量の表でございます。雌の所見の脾臓のところを見ますと、2,000 ppm のところから有意差のマークがついているのですけれども、こちらは 2,000 ppm からもしくは 500 ppm からということで、その点、すみませんが 1 点確認させていただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

これらを踏まえまして、無毒性量はまた御審議の結果少し変更のある可能性がございます。マウスの 90 日間試験は以上でございます。

続きまして、38 ページ、イヌの 90 日間の試験でございます。こちら、特に毒性の所見の取りまとめ表はございません。所見としましては、7 行目から 20,000ppm の雌雄の体重増加抑制と摂餌量低下、それから雌での嘔吐等が認められました。それにつきまして、事務局から事前に御質問させていただきました点としまして、7,000 ppm で軽度の摂餌量減少が見られています。具体的な記載でございますが、抄録の t-47 ページにこの摂餌量関係の記載がございます。下から 3 行目にこの 7,000 ppm の雌において投与 1 週に摂餌量の軽度の減少が認められたが、2 例の摂餌量減少が原因というふうに書かれております。具体的な摂餌量の推移でございますが、次のページ、t-48 ページのほうに表 3 としてまとめてございます。雌の 7,000 ppm、1 週目のところで 81%まで下がっておりまして、いずれも有意差のない結果でございました。これらを受けましてどのようにとるかという御質問を事前にさせていただいております。

それから、20,000ppm の雌の脾臓の絶対重量減少につきまして、こちらは体重増加抑制に伴った変化ということで、体脳重比も減少していたということで抄録どおり毒性としなかったというような御説明をさせていただきました。

以上につきまして、先生方からコメントをいただきまして、山手先生から摂餌量につきましては、イヌということも踏まえて個体レベルの変化で影響ありと見てよいと思いますというコメントをいただきました。それから、長野先生からは同意いたします。それから、川口先生から摂餌量に関しましては、大動物であることを加味して、抄録と同様のほうがよいと思われますというコメントです。

それから、脾臓につきましては、山手先生のほうからこの判断でよいと思います。それから、長野先生が同意いたしますというものの、それから、川口先生から絶対重量の変化、事務局案でよいと思われるというコメントをいただきました。

以上がイヌの亜急性毒性試験になります。

続きまして、39 ページの 2 行目から 90 日間の亜急性神経毒性でございます。結果、こちらは表 25 にまとめてございます。川口先生のほうから一部修正等いただきました。事務局から投げかけさせていただきました質問でございます。まず、8,000 ppm の雄の肝重量変化が認められておりましたので、こちらの雄の 8,000 の小葉中心性肝細胞肥大を毒性といたしました。それから、雌につきましては腎臓の重量変化がございました用量の腎尿細管慢性炎症を毒性というふうにしております。それから、8,000 ppm の甲状腺の細胞肥大につきましては有意差がございましたが、抄録で毒性としていたことからたたき台のほうはその形で提案させていただいております。

山手先生からコメントをいただいております。まず、この腎尿細管慢性炎症につきましては、この所見名がよくわからないということのコメントをいただきました。こちらも原文、確認できない状況ですので、必要に応じて申請者のほうに確認をさせていただきたいと思っております。その所見のとり方については事務局の判断でということでコメントをいただきました。それから、甲状腺のほうにつきましては、毒性ととらえておくのがよいということでコメントいただきました。長野先生、いずれの肝臓、腎臓、それから甲状腺につきまして同意いたしますというコメントです。それから、川口先生からもいずれも抄録どおりに毒性と判断したほうがよいということ、それから、津田先生から甲状腺のろ胞肥大につきまして、抄録で毒性としていけば毒性としてよいと思いますというコメントをいただきました。

それから、川口先生から摂餌量の低値につきましてコメントをいただいております。こちら、一過性ということ、摂餌量の低値（一過性）ということで追記をいただいているのですが、抄録 t-57 ページになります。こちらが摂餌量の表 2 のところにまとめてあります。8,000 ppm の 1 週目のところは雌雄とも有意差がつく結果でございました。13 週までいきますと、有意差もなく 100%を超えてくるというような結果でございますので、御議論いただければと思います。

それから、腎尿細管円柱増加ということで、こちらにつきましては t-61 ページのところに取りまとめの表がございます。先生のほうから一部雌雄が明記されていないということとでいただいているのですけれども、こちらは表のほうに恐らく雌雄別に結果が出ているかと思われます。腎尿細管円柱増加については、腎臓の所見の上から 2 つ目のところに、上に発生頻度、下にその評点が記載した形で結果がまとめられております。先生のほうからは一番上の用量での毒性としてとるということで追記をいただきました。

同じく川口先生からいただきました下垂体前葉細胞肥大でございますが、同じページの表の一番下でございます。下垂体の 1 行目のほう、前葉の細胞肥大、こちらにも上に発生

頻度、下に評点が記載してございまして、雄で 5 例、雌で 2 例という結果で最高用量のところを川口先生から追記いただきました。後ほど御議論をいただければというふうに思っております。

原体のラット亜急性神経毒性試験は以上でございます。

続きまして、40 ページの 3 行目から代謝物 [Q] の亜急性毒性試験でございます。ラットの試験でございますが、結果 41 ページの表 26 にまとめてございます。こちら修文等いただいております。修文につきましては、まず長野先生、川口先生から雄の 8,000 ppm のところのものと Ure と T.bil の増加だけのところを記載してございましたところにこの ALP の増加というのを追記いただいております。それから、精巣の所見としまして、精巣状態の精子形成低下を長野先生から精子減少ということで修文いただきました。

それから、雌のほうの所見でございますが、8,000 ppm のこの白血球関係の所見でございます。長野先生からは既存のものに加えまして白血球 WBC の増加を追記いただきました。川口先生のほうからこれに加えまして LUC の増加を追記いただきました。ちょっと 2 段書きになってございますので、どこまでとるのか御議論いただければというふうに思っております。それから、その下のところも追加いただきましたものが少し異なっていたことから 2 段書きにさせていただいておりますが、長野先生のほうから ALP、GGT の追加をいただきました。川口先生からは加えてカリウムの追加をいただいているところでございます。

それから、同じくその下の所見としましてカルシウムの減少を追記いただきました。

それから、事務局のボックス等関係したところでございますが、8,000 ppm の雌雄で認められた肝細胞のグリコーゲン減少の所見をすみません、事務局から毒性と判断したほうがよろしいでしょうかと投げつつ、もう既に表中、入れてしまっていたのですけれども、こちらに関する御質問をさせていただきました。山手先生からは記載しておくのがよいということ、それから長野先生からは栄養状態の不良による変化かもしれませんが、特異的な変化である可能性について申請者に質問する必要があると思いますというコメントをいただきました。それから、川口先生、津田先生から毒性でよいと思われまうというコメントでございます。

それから、42 ページのところに根本先生から代謝物 [Q] に関するコメントをいただいております。こちら、動物代謝で認められず、小麦やばれいしょの代謝物あるいは光分解物の中で出てきたものであるということですが、親化合物と比較しまして、親化合物で見られているような肝細胞肥大、それから尿細管の所見等が認められていないので、これらの毒性の発現にはピリミジン環の開環がかかわってくる可能性があるということでコメントをいただきました。

それから、亜急性最後でございますが、42 ページの 6 行目から代謝物 [S] の試験でございます。こちら、すみません、川口先生からいただきましたコメントの修文を反映させていただいております。6 行目のところから 4,000 ppm の雌雄で体重増加抑制、それ

から 4,000 ppm の雌で甲状腺の重量変化、それから、1 つ下、1,000 ppm の雌で副腎の重量変化があったということで、すみません、ちょっと修文があれなのですけれども、これを受けまして雄の無毒性量が 1,000 ppm、それから雌が 300 ppm というふうになるかと思います。

それから、ボックスの中、川口先生からいただきましたここで使われています比重量という言葉、従前ですと単純に体重比重量なのですけれども、ここでは体重自体に少し補正が加わっているということで、同じ用語でいいでしょうかということをお願いしました。必要に応じて脚注等の対応等を検討させていただきたいと思いますので、御意見、それから修文案等いただければと思っております。

亜急性毒性試験は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、34 ページの 90 日間亜急性毒性試験、ラットの試験について見ていきたいと思います。35 ページの表 23 にその毒性所見をまとめた表が載っております。それで、まず、36 ページの事務局よりというところを中心に議論していきたいと思います。まず、肝臓の重量の増加について絶対重量のそのものの記載がないのですけれども、対脳比重量と比重量のデータだけある。それに基づいて 12,000 ppm の変化を毒性としていいかどうかということですが、山手先生、了解します、長野先生、同意します、川口先生も同意ですが、絶対重量について問い合わせをしたほうがよいのではないかということで、結論としては事務局案のとおりにしたいと思います。絶対重量はやはり問い合わせる必要があるかどうかということと、そもそもあれば最初から書いてきているような気がしますけれども、おそらく余り意味がないと思いますので、これは別に問い合わせしないということにしたいと思います。

それから、2 つ目の甲状腺の重量変化、用量相関性は余り明確ではないのですけれども、これを毒性としていいかどうかということについて、山手先生は毒性と判断したほうがいいと。それから、長野先生も毒性と判断してよいと。川口先生も毒性ということで、津田先生も毒性でよいということですので、この甲状腺の変化は毒性という判断にしたいと思います。

それから、3 つ目、4 つ目のところの血液生化学検査の中のコレステロールとリン脂質の増加については少し意見が分かれています。長野先生だけがこれは特に低いほうの変化は酵素誘導等の機能的な変化であるので、下のほうまではとる必要がないのではないかという御意見です。あと、山手先生、川口先生、津田先生からは、これはやはり毒性としてとったほうがよいと思うけれども、議論が必要だということです。したがって、この点についてまず山手先生から御意見ををお願いします。

○ 山手専門委員

私は 36 ページのところに書きましたとおり、やはり薬物の影響によって 50 ppm 以上でコレステロールと総コレステロールと酵素リピットが上がっているというのは、メカニ

ズムはわかりませんが、毒性学的に何かあるのだなと。はっきりしない機序かもしれませんが、動いている以上、この場合毒性ととらえておいたほうがいいのではないかなと、そういう意見です。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

僕も雌の 50 ppm 以上は毒性ととったほうがいいかと思います。特にコレステロールのほうは摂餌量減少があるのにもかかわらず、これは最高用量分ですけれども、コレステロールの増加があるので、もうちょっと何か脂質代謝異常みたいなことがちょっとメカニズムはよくわかりませんが、あるような気がしますので、とっておいたほうがいいかと思います。

○ 西川座長

津田先生はいかがですか。

○ 津田専門委員

2 人の先生と同じですが、対照群と比較してちゃんと統計的有意差が出ているというのに、対照群の測定値内であったというようなことで否定することは一般的にできないだろうと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうしますと、長野先生は低い用量でのこの生化学値の変化は毒性とするまでもないということでしたが、ほかの方の御意見は皆さん同じで毒性ととったほうがよいということですので、34 ページにありますような無毒性量、雄で 50 ppm、雌で 50 ppm 未満ということにしたいと思います。

あと、37 ページに川口先生からさらに追加のコメントが出ておりまして、まず、肝臓の細胞質内封入体については病変の部位を加筆したほうがよいということですが、ちょっとこの点について川口先生、説明をお願いいたします。

○ 川口専門委員

37 ページのほうに 4 つほどコメントさせていただいているのですが、1 番目と 3 番目が同じ肝臓のことです。肝臓の細胞質内封入体というのは 3 番目の肝細胞肥大に特異的に見られたということが抄録だったかちょっと忘れちゃったけれども、書いてありましたので、それを加筆しておいたほうがより明確じゃないかと思われま。

また、3 番目の肝細胞肥大も門脈周囲に発生していたというふうに英文でありましたので、それも加えておいたほうがいいのではないかと思います。

○ 西川座長

今の御意見に対して、山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

部位がこの JMPR のほうに記載があるということで、川口先生のほうの location を書

いてもらうことによって、この封入体の主体も毒性学的な意味としてよりわかりやすくなると思います。ただ、36 ページのところに私のコメントとして封入体の本体は何かということを書いたのですけれども、要するに封入体というのは病理の総論のテキストによると、細胞質内にないものが蓄積した状態ということで、ウイルスとかあるいは鉛中毒なんかのときのものを封入体と言うのですけれども、そういうものでない限りにおいては封入体という言葉は基本的には使わないほうが、誤解を招くのかなと。使うとしたら封入体用物のほうが適切だと僕は思います。そういう意味では川口先生のその location ですか、部位を入れてもらうと同時に、できれば細胞質内封入体様物とか何かにしておいてもらったほうがいいのではないかと思います。そういう意見です。

○ 西川座長

今の点は申請者に確認する必要がありますか。

○ 山手専門委員

申請者に聞いていただいて。

○ 西川座長

では、今の封入体については確認するということにします。それに加えて発生部位については追記するというにしたいと思います。

あと、川口先生のほうから副腎と、それから下垂体についてのコメントが出ておりますけれども、説明をお願いいたします。

○ 川口専門委員

まず、副腎のほうだったのですけれども、脂肪変性と言われたときにまずピンと来ない用語だなと思ったもので、もともと細胞が脂肪を持っているところでしたので、増加しているあるいは面積がふえているのかなという印象でこのようにしましたが、必要があれば申請者に確認をとったほうがいいのかとも思います。

また、下垂体のほうについてはこれも JMPR ですか、これに英文で記載がありましたので、より明確に詳細を記載したほうがいいのではないかと思います。

○ 西川座長

では、これは申請者に原文を含めて確認するというにしたいと思います。

それから、下垂体について前葉はいいのですけれども、TSH 分泌細胞に類似までは要りますかね。

○ 川口専門委員

括弧は……。

○ 山手専門委員

これは一応免疫染色しているみたいですね。それで、下垂体の前葉の細胞が肥大したので、一応申請者のほうは免疫染色して TSH を分泌しているということを確認しているので、括弧づけでもあったほうが確かに表を見る上ではわかりやすいかなと。川口先生の御意見ですけれども。

○ 西川座長

そうしたら、TSH 分泌細胞に類似というよりも TSH 陽性細胞ですよね、要するに。

○ 山手専門委員

そうです。

○ 西川座長

というような形に修文をしていただければと思います。

では、続きまして、(2) のマウスの 90 日間試験についてです。これも 38 ページに事務局からの当初の気づきの点が記載されておりまして、肝細胞の単細胞壊死、これは有意差がなかったのですが、毒性としていいかという問いかけだったのですが、山手先生、長野先生、川口先生、津田先生からも皆さん毒性でよいという御判断ですので、これは加えていただいて、脚注に有意差がない旨を記載するという形にしたいと思います。

はい、どうぞ。

○ 山手専門委員

1 ついいですか。これは病理の先生方にお聞きしたいことなのですが、Fisher の検定で有意差がないと書いてありますね、ここには。Fisher なのですが、この場合 t-45 の図を見ますと、ゼロで 10 匹中 1 匹もなかったと。それから、2,000ppm で 10 匹中 3 あったということは、Fisher の考え方は 20 匹中 3 で起こるという条件下で 10 分のゼロが 10 分の 3 に下がるかという検定をしたわけ。ところが、コントロールを見ているとゼロも 500ppm もみんなないですから、20 分の 1 以下だろうと考えれば、これは明らかに有意差があるのですね。ですから、用いた統計手法によるものではないかなと思います。

○ 西川座長

最終的には通常の検定では有意差がないけれども、毒性と判断したというこの記載でいいですね。

○ 津田専門委員

いいです。

○ 西川座長

お認めいただいたということにしたいと思います。

それから、川口先生から脾臓の重量についてのコメントが出ておりまして、これは先ほど事務局の説明では 2,000 ppm 以上ではないかという説明があったのですが、それを含めて川口先生、コメントをお願いいたします。

○ 川口専門委員

抄録のほうの t-44 ページのところに表 4 というのがありまして、これ私の単純ミスです。2,000 ppm のところを間違えて 500 ppm とってしまいましたので、2,000 ppm でお願いいたします。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうしますと、肝細胞単細胞壊死が加わったのですが、結論的

には無毒性量は雄、雌とも 500 ppm ということで事務局の原案のとおりということにしたいと思います。

1 つ長野先生から無毒性量の根拠として重量の増加ではなくて肝細胞単細胞壊死を雄の根拠にするということですが、これはいかがでしょうか。山手先生、お願いします。

○ 山手専門委員

この申請者が用いている統計処理という範囲内では有意差がなかったと。ただし、この委員会での今の議論であり、これは毒性としてとらえるべきだろうと。ただし、根拠として残す上では、もうやっぱりこの単細胞壊死に有意差がないという意味では、ここでは記載しておかないほうがいいのではないかなと思います。むしろもとの事務局案のほうで僕はいいのではないかと思うのですけれども。

○ 西川座長

そうですね。私もどちらかというと、そのほうがいいかと思うのですけれども、川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

ここだと思うのですが、t-45 ページですか、一応抄録のほうでは一番最後の文章ですか、「以上の結果から」というところに雄に肝細胞単細胞壊死が認められたと明記はしているのですけれども、それでよろしいのですか。一番最後の四、五行……

○ 西川座長

書いてあるのですけれども、事実として検定結果は有意ではないということですので、津田先生、いかがですか、今の点。無毒性量の推定根拠として有意差のない単細胞壊死を。

○ 高橋評価専門官

先生、すみません。ちょっと 1 点なのですが、これ事務局のミスで混乱させてしましまして恐縮なのですが、この雄のところの肝重量の増加のところは 2,000 ppm のところで今動いているように最初原案はなっているのですが、t-44 ページの表 4 をごらんいただきますと、動いているのは 6,000 ppm のところですので、この肝重量の 2,000 ppm が全部削除になります、申しわけございません。

○ 西川座長

すみません。では議論の余地がなく、単細胞壊死にしくちやいけないということですね。わかりました、どうもありがとうございます。

続きまして、今度はイヌの 90 日試験についてです。事務局からは上から 2 つ目の用量の 7,000 ppm 投与群の雌で軽度の摂餌量の減少があり、これを毒性ととるかどうかということについてです。山手先生はイヌの試験でもあり、有意差がなくても毒性ととるべきであると。長野先生は同意しますということは影響としないということですか。ですよね。それで、川口先生は、これは山手先生と同じようにですよね、毒性とするというのですよね。それで、これは非常に微妙なところで、1 つは体重減少と連動していないという点がありますけれども、それを総合的に評価してもやはり毒性ととるべきであるということ

でしょうか。山手先生、御意見をお願いします。

○ 山手専門委員

やはりイヌの試験ですので、4 例ですから統計処理はできないことはないですが、それ以外にも個体レベルの動きというのが評価するべきで、4 例中半分の 2 例に出ていますので、私としては軽度であっても、この摂餌量の減少は影響ありと見たほうが良いという判断です。

○ 西川座長

この抄録ではどの表に当たるのでしょうか。

○ 高橋評価専門官

t-48 ページの表 3 のところが摂餌量で、1 ページ前の t-47 ページのところに体重の変化の表が表 2 としてございます。

○ 西川座長

t-48 ページの表 3 を見ますと、雌の 7,000 ppm において確かに第 1 週目で 100 に対して 81% となっていて、それ以後はほとんど差がないようにも見え、その前のページの t-47 の体重の変化にはほとんど差がないと見られるのですが、やはりこれも毒性ととるべきでしょうか。

○ 山手専門委員

この t-48 ページの表 3 の摂餌量というのは、これは 4 例の平均ですよ。

○ 西川座長

そうですね。

○ 山手専門委員

この 4 例でこの程度で、さらにそのうち 2 例がひどかったということだと思います。多分個体表に持っていないとわからないと思うのですが、そういう意味では影響ありと見ておいたほうが良いのではないかなと私は思います。

○ 西川座長

あと、その体重にそれが反映されていないということについてはいかがでしょうか。

○ 山手専門委員

そうですね。よく体重との相関を見るべきだという意見もありますけれども、食べなかったということ、忌避行動みたいなのがあったのかもしれませんが、やはり何らかの検体を摂取しにくいような毒性があったと見たほうが良いと思うのですが、体重への反映も異常なポイントだと思いますけれども。

○ 西川座長

今の点について川口先生、いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

確かに体重を伴っていないのですが、今抄録の t-53 を見て気づいたのですが、一番最後のまとめのところで、申請者でこの抄録では 4 行目ですか、7,000 ppm

雌では投与 1 週時に摂餌量の減少が見られ、体重増加抑制が認められたと明言しているのですけれども、ちょっとこれがデータでよくわからないのですが。

○ 山手専門委員

多分この表が 4 例の表が出ているので、個体レベルの表に持っていないといけないと思うのです。ちょっとごめんなさい、今、川口先生が言われた点、気づけばよかったのですけれども、そういう意味では多分、個体レベルでは摂餌量も体重も減少傾向があったという理解をしてもいいと思うのですけれども。

○ 高橋評価専門官

先生、すみません。ちょっとこれも事務局の見落としなのですから、t-47 ページの一番上からこの体重変化のこの文章がございます。その申請者注の 2 行上のところに 7,000 ppm の雌の 1 週時、体重の軽度な減少、この増加量としてマイナス 0.08 kg が認められたという文章だけございました。申しわけございません。

○ 津田専門委員

先生、すみません。t-48 の表 3 の摂餌量には有意差がついていますよね。

○ 西川座長

今議論しているのは 7,000 ppm のところです。そうしますと、個別のデータは確認できるのでしょうか。

○ 高橋評価専門官

申請者のほうに戻せば、確認できると思います。

○ 西川座長

では確認するというところでよろしいでしょうかね。4 例のうち 2 例に摂餌量の低下があって、体重の増加抑制を伴っているかどうかについて、よろしいですか。

○ 山手専門委員

いや、先生、今、事務局が言われた t-47 ページの上を見れば、これ影響を受けているのではないのでしょうかね。そういうことですよ、これ。7,000 ppm の雌 1 週時の体重の軽度な減少、これを反映する形でその 2 例というのは多分それを反映しているのだと思いますけれども。ですから、摂餌量も減少していますし、体重も軽度減少しているというふうにとれると思うのですけれども。

○ 西川座長

t-47 の表 2 についてですか。

○ 山手専門委員

いえ、文章なのですから、上から 8 行目ぐらいに 7,000 ppm というところの 1 週の体重の軽度な減少。

○ 西川座長

これは表 2 と対応しないとおかしいですよ。それよりも低い群のほうがもっと体重が少ないような気がしますけれどもね。いや、だからちょっとこれ、文章と表がうまく…

…。

○ 山手専門委員

申請者に確認するのが間違いないと思いますけれども。

○ 西川座長

確認するのは一つの方法だと思いますし、たしか以前、廣瀬先生、このあたりコメントされていたことを記憶しているのですが、ちょっと振って申しわけないですけれども、何か御意見がありましたらお願いいたします。

○ 廣瀬委員

今まで食品安全委員会では体重でなくて摂餌量の減少があった場合には体重増加の抑制が伴っている場合のみ毒性ととっているという状況だったと思います。ですから、ここで摂餌量は 4 例中 2 匹で少なくなっているということですが、この表を見ると体重減少はなさそうなので、このデータだけから見ると、余り毒性とはとれないのではないかと思います。ただ、先ほど言われておりましたように、この文章と表が必ずしも一致していませんので、それを一応確認するということは必要かと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうしますと、やはり念には念を入れて確認するということにしたいと思います。どうもありがとうございました。

イヌの試験については、あと脾臓の絶対重量の減少があったということで、これを毒性としなかったということについて山手先生はこの判断でよいと。川口先生もこれでよいということですので、脾臓については毒性ととらないということにしたいと思います。

それから、39 ページのラットの 90 日間亜急性神経毒性試験についてです。

これはまず、39 ページの事務局よりというところにありますように、小葉中心性肝細胞肥大を毒性とするということは問題ないと思うのですが、雌で腎臓の重量変化があったことに関連して、腎尿細管慢性炎症を毒性とするということについて、腎臓の重量が動いているので組織所見を毒性ととらえるのはいいのですが、山手先生がおっしゃるように、この用語自体がよく理解できないですよね。だから、尿細管に局限した炎症というのはちょっと考えにくい。何か尿細管に障害があって、それに炎症反応が伴うというのはあるので。

○ 山手専門委員

同じ件です。

○ 西川座長

ですから、ちょっとそれは確認をお願いしたいと思います。

○ 山手専門委員

1 点なのですが、この JMPR でしたか、こちらのほうの表現を見ると **chronic, tubular, lesion** と書いてあって、炎症ということはどこにも書いていないのですよね。要するにこれ、申請者が勝手に想像して訳したのではないかと思うのですが、英

語を見る限りでは尿細管が慢性的に変性を受けているような、そういうようなイメージの記載なのですね。ですから、確認していただければ。これは今の試験もそうですけども、90 日間のラットの評価書の 35 ページのところにもやっぱり同じものがありますので、おわかりになりますかね。35 ページの 2,000 ppm 以上の雄の一番最後のところにもあります。これとあわせてちょっと聞いていただければと思います。

○ 西川座長

そうですね。ほかにも幾つか出てきていたと思いますので、あわせてというか、まとめて用語について確認をしていただきたいと思います。それは置いておいて、長野先生、川口先生からは腎臓の変化も毒性ととったほうがよいと。有意差がなくても毒性とすべきであるという御意見ですので、この辺は皆さん一致した意見だと思います。

それから、もう一つは甲状腺のろ胞上皮の肥大があったということで、これを毒性ととらえるかどうかということについて、山手先生は毒性ととらえるべきであると。長野先生も同意すると。それから、川口先生も毒性と判断したほうがよいと。それから、津田先生も毒性としてよいということですので、これは私も甲状腺の組織変化は毒性ということに判定したいと思います。これも有意差がないので、脚注にその旨を記載するというようにしたいと思います。

それから、さらに川口先生のほうからその他の追加のコメントが出ておりますので、まとめて説明をしていただけますか。

○ 川口専門委員

まず、摂餌量の低値の件なのですが、抄録の t-57 ページの表 2 番に有意な低値というのが明記されています。それで、記載が必要でないかということです。それ以外の腎臓と下垂体の所見については、これたしか有意差がついていなかったと思うのですが、同じ抄録 t-61 ページ、ここに表 6 があるのですが、その下の文章で 6 行ほどあるのですが、「以上の結果から」というところには毒性としてとらえているような書き方をしていたので、これは審議の必要があるのかなと思って上げました。

○ 西川座長

以上ですか。まず、摂餌量の低値、これもさっきと同じような t-57 ページに表 2 があって、そこにやはり第 1 週目のみで雌の高用量群で摂餌量の低値があった。この群の体重を見ますと、それほど減っていない、少なくとも有意には体重が落ちているわけではないですね。

○ 川口専門委員

体重の表がその上のほうの表 1 にあるのですが、雄は体重抑制がかかっているのですかね。雌は有意差がついていないのですが、一応低くはなっているという状態なのですが、1 週目だけの話なのですが。

○ 西川座長

雌はそうですね。雄は両方とも体重と連動して落ちているので、雄の場合に追記するの

はいいとして、雌もやっぱり追記したほうがいいのでしょうね。山手先生、どうですか。

○ 山手専門委員

そうですね。この特に雄の 1 週に関しては体重も摂餌量も落ちていますので、これは一過性の形で残したほうが、毒性ととらえたほうがいいと思います。雌の場合は、摂餌量に関して雄よりもかなり低いですが、体重自身にそんな大きな変動がないので、過去のこの体重と摂餌量の評価からすれば、雄だけとらえておけばいいのかなという気はしますけれども。

○ 西川座長

中間の御意見ですが、川口先生、それでよろしいですか。

○ 川口専門委員

はい。

○ 西川座長

では、ほかに御意見なければ雄については一過性の摂餌量低値をとるけれども、雌については追記しないということにしたいと思います。

○ 山手専門委員

すみません、ちょっと見過ごしたのですけれども、その t-57 の体重の累積体重増加率というのが表 1 にありますけれども、これを見ると雌もやはり減少という影響を受けていると理解できるような気がしますけれどもね。

○ 西川座長

体重そのものでなくて、体重増加量という点からは……

○ 山手専門委員

影響あるので、トータルで判断すると、やっぱり 8,000 ppm の雌雄とも摂餌量減少、体重抑制現象は特性として記載しておいたほうがいいと思います。

○ 西川座長

わかりました。では、川口先生の当初の御意見のとおり、雄、雌ともこの一過性の摂餌量低値を毒性と判定するということにしたいと思います。

それと、次に腎尿細管の円柱の増加で、雌雄が明記されていないというのは、これは抄録には明記されていたということですね。

○ 川口専門委員

下の文章中には明記されていないで、表には雌雄ちゃんと。

○ 西川座長

それで、これを毒性ととらえるかどうかですが、これも有意差のない変化ですが、山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

そうですね。僕もちょっとこれ気づかなかったのですけれども、川口先生の御指摘のように、これはやはり尿細管慢性炎症という言葉はあれですけれども、ほかの病因との兼ね

合いで記録しておくほうがいいと思いますけれども。

○ 西川座長

そうですね。腎臓にかかわる一連の変化として、有意差はないけれども追記することにしたと思います。

それから、下垂体の前葉の肥大ですが、これも同様というか、ちょっと腎臓とか肝臓とどういう関係があるかというのはわからない点があるのですが、山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

この下垂体前葉に関してはちょっと微妙というか、確かに文章としては下垂体前葉肥大という言葉があるのですけれども、これを示す t-61 ページの表 6 ですか、これの一番最後に前葉の細胞肥大、グレード分けをしているのですけれども、雄に関して見ていただくと、コントロールに対しては、これは 10 例中 5 例でグレードが 3.4 ですかね。真ん中 2 つはやっていませんけれども、8,000 ppm で 5 例中のグレードが 3.0 なのですよ。雌も見ると、そんなに大きな差はないのですよね。10 分のゼロですかね、これ。10 分の 2 で 1.0 なので、これに関してはちょっと記載するほどでもないかなと。記載する必要はここではないかなと私は思います。

○ 西川座長

私も下垂体については、これはむしろ記載しないほうがいいかなと思っています。つまり真ん中の用量を調べているわけではないし、その差自体も確かに非常に微妙なところがありますので、これは毒性としないことにしたいと思うのですが、いかがですか。よろしいですか。

○ 山手専門委員

ただ、ほかの試験において甲状腺のろ胞上皮の肥大と下垂体の TSH 分泌細胞の関連が述べられていますので、一応ここでは川口先生の提案がされましたけれども、この試験で下垂体の細胞の肥大がちょっとうかがえると。ただし、この表を見てそこまでは判定していなかったという議事録は残しておいていただいたほうがいいと思います。

○ 西川座長

本文にその旨を略記するという点はあると思うのですけれども、そこまでは必要ないということですか。では、そのようにしたいと思います。

続きまして、(5) の代謝物 [Q] のラットの 90 日試験についてです。まず、40 ページに削除のコメントが川口先生から出ておりまして、精囊のこの 1 例のみの小型化というのは余り確かに書くまでもないと思いますので、これは削除でいいと思います。特に御意見なければこの形にしていきたいと思います。

それから、41 ページの表 26 に毒性所見がまとめられておりまして、まず、事務局から最高用量群の雄、雌で肝細胞のグリコーゲン減少が認められており、それから ALP の増加に有意差がある。こういうものを毒性としたほうがいいかという問いかけに対して、山手先生は ALP 増加とグリコーゲンの減少は記録したほうがよいということです。長野先

生はもう少し突っ込んだ御意見で、このグリコーゲン減少そのものが特異的な変化である可能性について申請者に確認する必要があるのではないかというコメントをいただいております。それから、川口先生、津田先生は、これらは毒性でよいということで、皆さん一致して毒性であるという判断には違いはないのですけれども、1 つ長野先生からグリコーゲンの減少が特異的な変化であるかどうかについて申請者に確認したほうがよいという御意見ですけれども、この点についていかがでしょうか。山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

そうですね。グリコーゲン、長野先生が書かれていますように栄養状態を反映したり、それ以外グリコーゲン等の代謝に関連する変化だと思うのですけれども、変化としてはそれほどシリアスとまではいかない、減少ですから。ふえれば肝臓の細胞がぱんぱんに腫れてきて問題ですけれども、あえて申請者に聞くほどの病変ではないと私は思いますけれども。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうしましたら、川口先生、今の点についていかがですか。

○ 川口専門委員

そうですね。そこまで、山手先生と同じような意見です。

○ 西川座長

そうしましたら、この点については確認するまでもないということなのですが、念のために長野先生にどうしても確認する必要があるかを聞いていただいて、もしどうしても必要であるというようなことであればメール等で皆さんに確認した上で対応していただきたいと思います。

あと、根本先生から代謝物〔Q〕について原体で見られたような所見が見られないことは、その代謝にかかわっているということですか。ちょっとこの点について根本先生、お願いします。

○ 根本専門委員

先ほど事務局から説明のあったとおりなのですけれども、原体で見られないのが代謝物〔Q〕で見られたということで、ピリミジン環が開環しているのは代謝物〔Q〕なわけですけれども、それで資料 3 にありますように、原体の主な所見ということで見られたものが見られなかったということでもあります。

それとあと、ここの先ほど議論がありましたグリコーゲンの減少というのが見られたわけですが、代謝物〔Q〕によって。このグリコーゲンの減少は原体ではマウスで見られているのです。ラットでは見られていないので、そこら辺もかなりピリミジン環が開環することによってかなり毒性発現が変化しているというようなことが考えられたということでコメントいたしました。

○ 西川座長

ありがとうございました。あとはその表に細かいけれども、幾つかの修正が提案されて

おります。これは事務局で確認いただいた上でそのように直していただければと思います。

○ 川口専門委員

1 点だけよろしいですか。表のほうで 8,000 ppm の一番最後、今の議論にもあったところなのですけれども、肝細胞グリコーゲン減少と最初されたと思うのですけれども、抄録の t-181 ページを見ると、これグリコーゲン沈着した動物が減っているということだと思ふのですが、それを単純にグリコーゲン減少としていいのですか。

○ 西川座長

これは例えば雌の所見も変えないといけなくなりますね、そうすると。同じですから。それから、さっきのマウスのところも変えないといけなくなるということが 1 つと、この表自体は動物、毒性所見を持った動物の有意あるいは意味のあるものとして書かれているので、所見名としては肝細胞グリコーゲンの減少でいいかなと思います。

続きまして、(6) の代謝物 [S] のラット 90 日間試験についてです。これには若干数値の修正がありますけれども、ポイントはその比重量が通常的比重量ではないので、その点用語的にどうしたらよいかという川口先生からの御意見ですね。川口先生、説明をお願いしますか。

○ 川口専門委員

今ちょっと表がぱっと出てこないのですけれども、t-190 ページのところに抄録のほうのまとめがありまして、そこで明確に絶対及び補正重量というような文が記載されている、一番最後の 3 行でよろしいかと思うのですけれども、補正重量という言葉が初めてというか比重量でない言葉が出てきたので、このままでいいのかどうかということです。

○ 西川座長

事務局、このあたり、今までどのような扱いになっていたか記憶にありますか。

○ 高橋評価専門官

体重を共変数で何か統計処理したものというのは過去もあって、そのとき補正重量という言葉をつけて上で脚注をつけていた事例があったかと思います。確認して過去の事例に従って修文させていただければと思います。

○ 西川座長

川口先生、それでよろしいでしょうか。

○ 川口専門委員

はい。

○ 西川座長

では、そのように対応していただきたいと思います。

ちょっと休憩したいと思います。4 時 5 分まで休憩したいと思います。

(休憩)

○ 西川座長

再開したいと思います。42 ページの慢性毒性試験及び発がん性試験について説明をお

願いたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、15 行目からイヌの 1 年間慢性毒性試験でございます。こちらの体重の記載のところですが、当初事務局案、この体重増加抑制は余りふだん書かないのですけれども、抑制率等を記載しておりました。そこに関しまして、43 ページのほうでございますが、川口先生から数値を記載するのは不適ということで修文等をいただいて反映させていただきました。

それから、この試験に関しまして、すみません、ちょっと前後してしまって、42 ページの 19 行目から当初の原案では雄で摂餌量低下と肝細胞内色素沈着をとっておりました。それで、ここに関しまして、川口先生から摂餌量低下と肝臓内色素沈着、細胞内色素沈着、雌についても有意差がないけれども記載しておいたほうがよいということでコメントをいただきまして、それを反映しますと 19 ページのところ、雌雄でというふうな修文になるかと思われま。

イヌにつきましては、以上でございます。すみません、あとそれから川口先生からのコメントとしまして、胸腺重量の増加がこれ雌でございますが、2,500 ppm 以上で動いているということ、こちらは t-74 ページでございます。こちらを受けまして雌のところ、2,500 ppm から有意差がうまく上向きについてございます。こちらについて御審議いただければと思います。

続きまして、ラットの併合試験でございます。結果 43 ページの表 27 にまとめてございますが、またコメント以外にこのそれぞれの一般的な毒性のとり方について修文等いただいております。削除、それから追加等、先生からのコメントを反映させていただいた形がこの表 27 の修文の形になります。

それから、事前に事務局から質問させていただきましたものとして、①乳腺繊維線腫の発現率、こちらは 45%出ておりまして有意差はございます。所見としましては t-89 ページのところでございますが、背景データの範囲だったということが記載されてございまして、検体投与の影響とすべきかどうかという御質問をさせていただきました。

それから、②としまして肝細胞がん、こちら 60 分の 2 例でございますが、JMPR のほうに片側で有意差があったという記載がございましたので、こちらについても問い合わせをさせていただきました。それから、③としまして 2,000 ppm 最高用量において雌で卵巣嚢胞が、こちらちょっと数字等がはっきりしない部分がございますが、t-97 ページのところが非腫瘍性病変の全動物の記載でございます。こちらを見ますと、卵巣嚢胞のところ全く数字等の変動もないのですが、t-86 ページに肉眼的病理所見を特に気になったものということで申請者がまとめた表 12 でございます。こちらの卵巣嚢胞のほうですと、最終と殺のところで、9 で有意差がつくという形の結果がございます。後ろの表と追いつけない状況なのですけれども、こういった形の結果につきましてどのように判断するかという形で、むしろ事務局としましては、この t-86 をとらえていいかという形で御質問さ

せていただいております。

それで、まず①に関しましてですが、山手先生からは背景データの範囲ですが、卵巣嚢胞も増加しているということから、性ホルモンとの関連で討議しておく必要があるというコメントをいただきました。それから、長野先生からですが、こちらは背景データの範囲ということで検体影響でないというコメントをいただいております。それから、川口先生からは内分泌障害は明らかではないけれども、本剤が内分泌障害を起こすことが確認されていますということで、毒性としたほうがよいというコメントをいただきました。

それから、②としまして肝細胞がんの関係ですが、山手先生からは記載は要らないということ、それから、長野先生からも 5%未満の腫瘍については評価から除外するのが一般的だということでとらなくていいというコメントをいただきました。それから、川口先生のほうからは片側で有意差があるということで、毒性については議論が必要ということでコメントをいただいております。

それから、卵巣嚢胞につきましては、山手先生のほうから通常無視できるけれども、繊維線腫との関連で議論が必要ということでコメントをいただきました。それから、長野先生からは発生率について対照群と各群に差が認められなかったということで、NOAEL の根拠とすることはできないと考えますということなのですが、ただし、卵巣嚢胞と萎縮の関連性について申請者に確認したほうがよいと思いますというコメントです。それから、川口先生から毒性でよいというコメントをいただきました。

それから、長野先生のほうから、まず雄の病理所見としまして NOAEL の根拠に肝臓の海綿状変性を採用したほうがよいということで修文をいただいております。

それから、雌の NOAEL に関するコメントですが、45 ページのほうでございます。まず、この肉眼的病理所見の嚢胞は根拠にしないほうがよいというコメント、すみません、先ほどとちょっと重複しております。それから、5 ppm の投与群、下からずっと認められているコレステロールの増加というのが雌でございます。こちら、27 週のみ有意差でございました。同じく 75 ppm のリン脂質の増加についても、こちら 27 週のみ有意差があったという変化でございますが、90 日とあわせて投与の影響というふうには考えたほうがよいというコメントです。ただ、しかしということで病理学的変化は伴わないこと、それから、13 週あるいは 27 週だけに認められた変化であることから、NOAEL の根拠とする毒性所見に作用するのは躊躇しますということ、それから、JMPR の評価である「雌については慢性毒性作用の証拠がない」とするのが妥当と考えますが、検討が必要だと思いますというコメントをいただきました。

それから、すみません、これは乳腺繊維線腫につきましては、御議論の結果どのように書くか少し事務局のほうで整理させていただきたいと思います。

ラットにつきましては以上でございます。

それから、長期の最後でございますが、45 ページ、マウスの 18 か月間発がん性試験でございます。こちらにつきましては、長野先生から本文中、それからボックス 15 行目の

ところでございますが、腭外分泌腺の過形成は特徴的な変化であるため LOAEL の所見として記載したほうが良いということで修文を反映させていただきました。

それから、事務局からこの肝腫大のとり方、2,000 ppm、5,000 ppm の肝腫大を影響とすべきかどうかということをお聞きさせていただきました。こちらにつきましては、山手先生から有意差検定が不明ということをお聞きして、有意差検定をさせたほうが良いのではないかと。ただし、肝毒性との関連から採用すべきというようなコメントでございます。長野先生は影響とは判断できないと思いますというコメント、その理由としましては、いずれの病理所見も統計学的有意差がない、絶対重量の増加が認められないということが理由ということでございます。それから、川口先生からは肉眼所見で病理所見に統一性がなく、ここの病理所見に有意差など毒性学的意義が明確でないように思えますということで、抄録どおりの判断でというコメントをいただきました。

以上でございます。

○ 西川座長

まず、イヌの 1 年間試験についてです。体重増加抑制について、体重増加量を数値として記載すると。川口先生の修正が加わっているということで、特に御意見なければこのようにしたいと思います。

それから、胸腺重量の増加についてどうするかということですが、25 ppm 以上の群、明確な用量相関性がないのですが、それを毒性とするかどうかについて御議論をお願いしたいと思います。山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

これは川口先生のちょっと御意見を先にお聞きしておきたいのですけれども。

○ 川口専門委員

抄録は t-74 ページのところの表 13 になります。雌において全投与群に胸腺の重量の増加が見られているような感じ、抄録のほうでも言っていますけれども、毒性学的がないものと考えられていますが、ちょっと目立つのでどうしたものかなと思って、毒性学的がないでもいいかと思うのですけれども、ちょっと判断しかねるところです。

○ 西川座長

t-74 の表 13 です。山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

これを採用する根拠、胸腺の重量というのはなかなか毒性学的に評価はむしろ下がるほうは評価できるのかもしれませんが、高いというのはどう考えていいのかちょっとわからない面もあるのですけれども、ただこれ、もし採用するとすると、一番最低用量 25 ですか、ここも影響あるという雌の場合はなるわけですね。

○ 西川座長

42 ページにはいろいろ相関性が乏しい、違うな、これは 25 ppm についての記載ですね。これで……。この 42 ページの 21 行目を読むと、25 ppm 以上の群の雌で認められた

胸腺の重量変化は最終的に毒性学的意義が低いと、そういう結論ですね。これでいいかどうかということなのですが。

○ 山手専門委員

これも申請者のほうに一度質問したほうがいいような気がします。確かにかなりの数値が上がっていますので、倍以上これ上がっているのですね、1.5 倍以上は。その一方で、では毒性学的にどういう意義があるのかと言われると、ちょっと私もコメントないです。

○ 高橋評価専門官

先生、すみません。t-73 ページの一番下からこの申請者が胸腺重量について申請者中ということで考察をしている部分が 7、8 行ほどございますが、これ以上何かコメントをさせたほうがよろしいでしょうか。

○ 西川座長

73 ページの。

○ 山手専門委員

そうですね。一番考えられるリンパ球系の何か数の増加とか可能性がひょっとするとリンパ腫、そういうものもなかったということです。たまたま偶発的に胸腺重量が上がったという理解でいいのかなと思いますけれども、それにしてもちょっと上がっているなど。私自身はこのコメント、確かにここに書いてありますので、申請者の意見が書いてありますので、これを受け入れてもいいかなと思います。川口先生の御意見をちょっと。

○ 西川座長

そうすると、この確認が終わらないと 1 年間のイヌの試験の無毒性量が決まらないことになるので、そうすると、最終的に ADI までたどりつかないということになってしまいますけれども、やっぱり確認したほうがいいですよ。はい、どうぞ。

○ 川口専門委員

一応山手先生の意見に賛成なのですが、一般的に胸腺の重量がふえるというと、腫瘍性変化かあるいはその炎症性で過形成とかということしか考えにくいので、今回はそういったのは全く見られないということなので、毒性学的が非常に低いというか、ないと言ってもいいのではないかなという気はしています。

○ 西川座長

とすると、ここの事務局が作成した評価書の記載でよいということでしょうか。山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

そうですね。申請者も確かにこの胸腺重量あるいは比重量が上がっているということを気にして、あえて組織検査、血液学的なデータも含めて検討していますので、そこら辺をトータルで勘案したら影響ないと判断していますので、私自身はこれを受け入れてもいいかと思っています。ですから、影響ないと、毒性学的にないという評価を考えています。

○ 西川座長

では、胸腺の重量変化については、毒性学的意義は乏しいという判断で一致したと理解いたします。

あと残りは摂餌量の低下と肝細胞色素沈着について有意差はないけれども、記載したほうがよいという川口先生の御意見ですけれども、山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

すみません、乳腺腺維線腫でしたか。

○ 西川座長

いえ、違います。ごめんなさい、今は 43 ページの一番上の括弧の 2 番目の川口先生からのコメントです。摂餌量の低下及び肝細胞内色素沈着、これは雌においてのことですが、有意差はないけれども記載したほうがよいのではないかと。実際 42 ページにはその旨、その 19 行目に雌の所見としても追記されているということです。

○ 山手専門委員

そうですね。これも毒性学的にどういう意義があるかという議論にはなると思うのですが、これも、これ川口先生、むしろ先に御意見をお聞きしたほうが良いと思うのですが、これも。

○ 川口専門委員

まず、摂餌量のところは t-65 ページ、ここは体重増加のことです。続けて t-66 ページ、ここは摂餌量になるのですが、有意差はついていないのですけれども、まず表 2、t-66 ページを見ていただきますと、雌の最高用量で 52 週目のところで 85 と有意差はついていないのですけれども、減っているのかなという印象はあります。体重はどうかといいますと、表 1 のところで、前ページですか、これも数字だけ、52 週の体重増加量だけ見ると減っているのかなと。有意差はついていないようですが、62 と減っているような印象を受けたので、今回がこれはたしか大動物ということも加味して書いておいたほうが良いのかなと思いました。

○ 西川座長

どちらでもいいような気がしますけれども、雌雄で同じような所見が見られたというようなところで。

○ 山手専門委員

そうですね。申請者も農薬抄録のほうに t-75 ページに摂餌量の軽度な減少とか肝細胞の色素沈着が認められたと書いてありますので、川口先生の御意見、賛同して記録してもいいと思いますけれども。

○ 西川座長

はい。では、そのようにしたいと思います。

次に、ラットの 2 年間……

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。今のところなのですけれども、肝細胞の色素沈着については今、山

手先生御指摘の t-75 においても雄に肝細胞の色素沈着というふうになっておりまして、それから、t-76 ページの病理組織学的所見の肝臓の色素沈着、ちょうど表の真ん中ぐらゐに肝臓があつて、その下から 2 段目なのですけれども、雄では確かに最高用量で 3 例認められておりますが、雌では全部ゼロということになっておりまして、ここは整理が必要かと思いますが、いかがでしょうか。

○ 西川座長

はい、川口先生、どうですか。

○ 川口専門委員

すみません、ここも単純ミスです。勘違いです。

○ 西川座長

すみません、では色素沈着については雌ではないということですね。ありがとうございます。では、そのようにしたいと思います。

次に、ラットの 2 年間の併合試験についてです。まず、1 つが乳腺の繊維腺腫について、山手先生は毒性としてとったほうがよいと。川口先生も毒性としたほうがよいということですが、長野先生だけが背景データの範囲内であるから、その検体の影響とは言えないということです。とはいえ、有意に増えている所見ですので、これは記載する方向にしたいと思うのですが、違った御意見がありましたらお願いいたします。

○ 山手専門委員

この辺はもしよければ川口先生がそういう何か乳腺の腫瘍とかでホルモン関係でいろいろ御自身の御研究をされているので、僕はむしろ川口先生の御意見をお聞きしたいなと思って、性ホルモンと関連で卵巣嚢胞とか腺維線腫とか御意見があれば。

○ 西川座長

手短にお願いします。

○ 川口専門委員

ほかの試験で下垂体がちょっと動いているのがありまして、下垂体から乳腺にというのはよくある内分泌の流れでして、それも考え、本試験では下垂体は動いていない、変化はないですけれども、可能性はあるということで載せておいたほうがいいのかと思います。

○ 西川座長

では、そのようにしたいと思います。

次に、肝細胞がんですが、これは 60 例中の 2 例で、山手先生は記載する必要はないということですね。違いますか。

○ 山手専門委員

記載は基本的にはそれほど注目すべき腫瘍であるとは思わないのですけれども、この JMPR の中では確かに検定してありますので、そこら辺をちょっと含めてこの評価書に記録して残しておけばいいのではないかなと。最終的には影響なしということで表現してもいいのかなという気がしました。そこまで必要ないという御意見でしたら、あえて必要

ないと思います。

○ 西川座長

山手先生御自身は記載するまでもないけれども、JMPR では有意ではなかったけれどもというような記載があるので、それを残したほうがいいという御意見ですね。長野先生は記載するまでもないと。川口先生は書いたほうがいいということですけれども、川口先生、肝細胞がんについて御意見をお願いします。

○ 川口専門委員

その前に確認したいのは、片側だけの場合には毒性ととらないというのがこのルールになるのでしょうか。そういうわけではないでしょう。

○ 西川座長

これは、有意水準は幾つだったのでしょうか。該当する表は何ページでしょうか。

○ 川口専門委員

26 ページ、こっちの薄いほうです。44 分の 26 ページです。ここの表のシャープマーク、trend の 0.05 です。

○ 西川座長

だから trend ですね。60 分の 2 で有意差がつくと思えないので、やっぱりこれ傾向検定なのです。ですから、そもそも意味がないので記載しないということにしたいと思います。

○ 川口専門委員

はい、了解です。

○ 西川座長

肝細胞がんについては結論が出まして、あと卵巣嚢胞についてこれはちょっと記載と表がうまく合っていないというところがありますので、組織学的に見てとてもふえているとは思えないので、肉眼的に卵巣嚢胞と思える病変があったということで、組織学的には長野先生のコメントを見ますと、実際には卵巣の萎縮であったというようなことでありますので、これについては申請者にこのあたりの卵巣の肉眼的な変化と組織学的変化を合わせてどのように考察するかについて確認をしていただければと思います。

あとは大体終わって、長野先生から肝臓の海綿状変性を採用したほうがよいということで、これについては山手先生、御意見ございますか。

○ 山手専門委員

今採用したらどうかということは NOAEL の毒性所見としての、この文章のところですね。9 行のところのお話でしょう。

○ 西川座長

そうです。NOAEL としてですね。

○ 山手専門委員

海綿状変性ですね。そうですね、これは海綿状変性が一体特性学的にどういう意義があ

るのかということはある程度しっかりここで議論しておかないといけないのかなと思うのですけれども、これは JMPR のほうを見ると類洞周囲細胞ですか、いわゆる肝星細胞、いわゆる伊東細胞による海綿状になった病変であると。そこに粘液基質を含んだものということで書いてあるのですけれども、ではこれがこの薬剤によってどういう形で誘発される、毒性としてできた病変かと言われると、私自身その病理発生は明確にちょっと言えないところがあります。そういう意味では、これを根拠とするという記載はちょっと避けたほうがいいのか。毒性としてももちろん表に残すことは問題ありませんけれども、ちょっと明確に病理発生を言えない変化ですので、この文章には残さないほうがいいのかという意見です。

○ 西川座長

長野先生はこの所見は結構重視されていて、先ほどの要約のところにも追記したほうがよいとおっしゃっていますので、できればこの病変について申請者に発生等のことを確認していただきたいと思います。少なくともこれ、1,000 ppm だからかなりの高用量での変化ですので、確認していただくだけでいいと思います。

あとは雌の NOAEL について長野先生のコメントは、少なくとも肉眼的な卵巣嚢胞は根拠にできないと。それから、コレステロールの増加とリン脂質の増加については 90 日試験でも観察された変化であるので、影響と考えたほうがよいということをコメントしています。しかしながら、要するに 27 週だけの変化ということと、組織変化を伴っていないということから、NOAEL の根拠とするのには躊躇するということですね。このあたりについて川口先生、御意見ございますか。

今の点に該当する抄録のページは……

○ 高橋評価専門官

t-82 ページになります。

○ 川口専門委員

一応抄録のほうでは僕もマークはしていたのですけれども、ちょっと関連をそこまで深く読んでいなかったです。

○ 西川座長

では、山手先生、御意見ありますか。

○ 山手専門委員

私もちょっとこれは気になっていました。といいますのは、長野先生が書かれているように 90 日間のラットの試験でリン脂質とトータルコレステロールの影響を毒性ととらえていて、その一方でこれ発がん性試験ですけれども、その中間と殺の動物の 13 週、27 週で動いていると。そういうことは、これは割と亜急性というか中期的な投与で影響が出る変化として見る必要があるのかなと思いつつも、この試験全体、この発がん性試験という流れからすると、あくまでも一過性の変化であると。その一方で、今言いました全体の試験、ほかの亜急性試験も含めると全体の試験での整合性を考えると、とっておいたほう

がいいのかなという印象もあります。その一方で、先ほどこちよつと言いかけてはけれども、発がん性試験という試験でとらえるならば、一過性の所見で実際組織学的な変化がないという意味では、この長期試験、発がん性試験という意味では採用しなくてもいいのかなという印象があります。非常に悩ましい所見には間違いないです。

○ 西川座長

悩ましいけれども、結論的にはこういう血清値の変化は採用しなくてもよいと、そういう御意見ですか。

○ 山手専門委員

あくまでも慢性毒性という流れで見た場合ということですね。

○ 西川座長

やっぱり 50 日以降の変化としてとらえられないと一過性であるということになると思いますけれども、川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

そうですね。一過性というには、ちょっと 27 週というのは長いような気がするのですが、ただ、例えばコール酸とか入れるとコレステロールはこんな感じになってくるのですけれども、コール酸は肝毒性がありますので、肝毒性も少しあるようですから、何かそういう脂質代謝異常が一過性にあったのかちょっとよくわかりません。

○ 西川座長

そうすると、結論をおっしゃったのは山手先生で、山手先生の御意見についてはどのように思われますか。

○ 川口専門委員

そうですね。通常は肝毒性はずっと慢性的に続くはずなので、一過性でそこまで意義がないと考えたほうが普通なのかなという気はします。

○ 西川座長

ということで、この試験でのコレステロールとリン脂質の変化については NOAEL の根拠として採用しないということにしたいと思います。よろしいですね。

続きまして、マウスの発がん性試験について、肝臓の腫大——これはマクロの所見ですよ——について申請者に山手先生のほうからは有意差検定をする必要があるのではないかと。長野先生は影響とは判断できない。それから、川口先生からは投与との関連はないという御意見です。山手先生からは肝毒性がひょっとして疑われるかもしれないということなのですが、御意見をお願いいたします。

○ 山手専門委員

基本的に有意差検定をされていないということ自身、まずきちっと申請者に確認していただきたい。できるものならやっていただきたいということ。それと、肝腫大ということで、これはあくまでも肉眼的に見た範囲内の所見かもしれませんが、この剤全体で肝細胞への影響があるので、大きく否定する根拠はないのかなということで採用したほ

うがいいという意見なのですけれども、その一方で組織学的にそれを示唆する所見がないということもありまして、そこら辺も正直なところ言って悩むところです。基本的にはもし有意差検定をしてあるのでしたら採用してもらいたいなという意見です。

○ 西川座長

では、どちらかという組織変化もないし、毒性とはとらえにくい変化ではあるけれども、念のために検定の結果があるかどうかを確認していただくことにしたいと思います。

あと、長野先生から脾臓の腺房細胞の過形成等が無毒性量の根拠の所見として加えたほうがいいということですので、よろしいですか。では、そのようにしたいと思います。

続きまして、生殖発生毒性試験についてお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、46 ページからでございます。ラットの 2 世代繁殖試験、結果のほうで 47 ページの表 28 にございます。まず、事務局から事前に質問させていただきました事項は、この最高用量の雄の親動物のほうで認められております肝腫大でございます。こちら t-128 ページのところに所見がございまして、いずれの世代でも 11 例、13 例ということで有意差マークがついているものでございまして、肝臓重量との変化とあわせて評価書のほうでは影響としたということで記載しております。そこに関しまして、山手先生から事務局の判断でよいと思います、長野先生からも同意いたしますといただきました。それから、代田先生のほうからは両世代とも約 3 分の 1 の動物で認められ、大きさに反映された重量増加と理解されました。病理学的見地からはいかがでしょうか。90 日間反復投与毒性試験では 2,000 ppm 以上の雌雄投与群で肝細胞肥大が認められていますということのコメントをいただいております。川口先生も事務局判断でよいと思われそうですということでした。

それから、臓器重量の変化につきまして長野先生からコメントをいただきました。腎重量の腎の絶対及び比重量増加を親の P 世代の現在 1,000 ppm のところからとっております。これにつきましては、t-127 ページのところに表がございしますが、こちらを見ますと長野先生のコメントどおり 100 ppm のところから有意差がついております。こちらを反映した形で長野先生から修文いただきまして、100 ppm の雄のところに所見が入っている修文案となっております。

それから、同じくこの部分につきまして代田先生からもコメントをいただきました。腎重量の増加は 100 ppm 以上の雄で認められていますということ。それから、病理変化は 4,000 ppm の雄で認められています、両方増加しているということ、比重量、絶対重量はこの 100 ppm からいずれも増加しているけれども、毒性とみなしているのは 1,000 ppm 以上ということで、ややこの線引きに疑問を抱いてはいらっしゃいますが、100 ppm と 10 ppm の腎比重量に用量相関性が乏しいことから、代田先生のほうは 1,000 ppm 以上を毒性とすべきということを容認できますというコメントをいただいております。

す。

それから、副腎重量につきましては、t-126 のところ、これ重量変化があるのですけれども、本文のところに副腎の絶対及び体重比について病理学的投与に関連した所見は認められずということで、病理から否定をしております。ただ、代田先生のコメントにございますとおり、この繁殖試験の中では脾臓について病理検査をしていないので、この否定の仕方がおかしいのではないかというコメントをいただきました。こちらに関してはメーカーのほうに確認をとったところ、報告書のほうでは一括して偶発的な変化ということのみしか書かれていなかったのですけれども、申請者の考察としましては 1 世代のみで認められた変化であるので偶発的な変化というふうに考えられたということで、少し考察を修文したいというふうな申し出がされております。

繁殖試験は以上でございます。

それから、48 ページの 2 行目からラットの発生毒性試験でございます。母動物で 1,000 ppm 最高用量で体重増加抑制、それから胎児でも低体重等が認められ、それから骨化遅延等が認められました。無毒性量、母動物、胎児とも 200 mg/kg 体重/day でございます。催奇形性は認められておりません。

続きまして、ウサギの発生毒性試験、49 ページ 5 行目からです。最高用量 400 で母動物は体重増加抑制が認められ、胎児では特に影響が認められておりませんでした。母動物のみ毒性量 150 mg/kg 体重/day、胎児は最高用量ということで結論されております。催奇形性は認められなかったという結果でございます。

それから、16 行目から代謝物〔Q〕のラットを用いた発生毒性試験の結果でございます。代田先生のほうから 50 ページのところ、コメントをいただいております。600 mg/kg の用量で外表奇形が認められているということで、表中に追記をいただきました。それで、その次のこの骨の未骨化、不完全骨化、いろいろな骨の部位に出ているのですけれども、当初骨の名前だけを記載していたのですけれども、この未骨化、不完全骨化で分類をした形ということで、代田先生から一部修文案を文章としていただいたのですけれども、表で整理したほうがわかりやすいかと思ひまして、事務局のほうでこの表を新たに作成しまして、胎児の所見としてそれぞれこの骨の未骨化、それから骨化遅延を整理いたしました。こちらにつきましては、この形で代田先生のほうにはまだ御確認いただいておりますので、後ほど評価書の修正を確認いただく際にあわせて確認いただければと思っております。

生殖発生毒性試験は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございました。それでは、まず 46 ページのラットの 2 世代繁殖試験からです。毒性所見のまとめが次の 47 ページの表 28 に載っております。それで、まず問題は 4,000 ppm、P 世代で認められた肝腫大についてです。1,000 ppm 以上で重量変化があったため影響としたことについて山手先生、長野先生、それから川口先生からオーケーとい

う回答が出ております。代田先生については、病理学的見地から見ていたかがでしょうかということでしたが、病理の専門の先生方からオーケーということですので、そのようにしたいと思います。

それから、腎臓の重量増加について雄の P、親動物の 1,000 ppm 群についてですけれども、それより高い用量で組織変化を伴っているから毒性影響としたほうがよいということについてで、これは一番低い用量になりますので議論していただきたいと思うのですが、山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

これはこの分野を専門とされている代田先生の御意見としては、これどういうことになるのでしょうか。ですから、1,000 ppm 以上でみなすべきだということですね。100 ppm の場合は違うのではないかとということですね。

○ 西川座長

そうですね。

○ 山手専門委員

それで、腎臓の重量増加と関連する組織変化としては、この好塩基性の尿細管の変化だと思うのですが、これは 4,000 ppm でしか認められていないということですね。4,000 ppm で。

○ 西川座長

そうですね。

○ 山手専門委員

これも本当にそういう意味では非常に悩ましいところなのですが、これ、すみません、評価書のほうでいえばどの程度 100 ppm で落ちていることになるのでしょうかね。

○ 西川座長

抄録の何ページ。

○ 高橋評価専門官

t-127 ページになります。一番下です。絶対重量が 6%、それから体重比が 4%ぐらいの増加です。

○ 山手専門委員

どうでしょうか。難しいところですね。僕はここに書かれている代田先生の御意見で、用量相関性が乏しいということを書かれているのですが、この見方でいいような気がします。

○ 西川座長

ありがとうございます。確かに用量相関は明確ではないように思われますけれども、川口先生、御意見ございますか。

○ 川口専門委員

今までのルールからいくと、やっぱりとらざるを得ないのではないかなと思いますが。

○ 西川座長

要するに長野先生の御意見に同意するということでしょうか。意見が分かれて非常に難しいのですけれども、どうしましょうね。とりあえず申請者に意見を聞くということにしたほうがいいのかもしいですね。100 ppm、6.73mg/kg になりますので、結構やっぱり低い用量での影響かもしれないということなので、今決められることは、この 100 ppm の変化を毒性ととってしまうという考え方あるいはもう少し考察を加えた上で結論を出したほうがいいのかというどちらかだと思うのですが。

○ 山手専門委員

これはやっぱり専門とされている代田先生にこういう長野先生の御意見がありますけれども、どうでしょうかと投げかけてみる必要があるのではないですかね。どうでしょうかね。

○ 西川座長

いや、それも 1 つの手だと思いますけれども、ではとりあえず長野先生から 100 ppm を毒性影響としたほうがよいという御意見が出ておりますので、それに対して代田先生がどのようにお考えになるかをとりあえず聞いていただくということにしたいと思います。

その他副腎の重量は削除するということですね。それから、脾臓の重量についてその変化を裏づける病理変化がなかったからというのは、そもそも検査の中に脾臓の病理組織学的検査が入っていないので、それは理由にならないのではないかとということで、メーカーからの回答次第で、その点について修正したいということがありますので、このあたりは代田先生を交えて文章のほうを確定していただければと思います。

あとは細かい修文がありますけれども、事務局で確認していただいていると思いますので、特に御意見なければこのままとしたいと思います。

それから、(4) の代謝物 [Q] の発生毒性試験について代田先生からの御意見があつて、外表奇形が認められているので追加したいということですが、表で示したほうがより明確になるという事務局の御提案がありましたので、この点についても代田先生と相談した上で書きぶりを決めていただければと思います。

あと、残りが遺伝毒性試験なので、これともう一つのその他の試験まで終わりたいと思います。お願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、50 ページから遺伝毒性試験でございます。すみません、この 5 行目のところ、「細菌を用いた」がダブっておりまして、山手先生のほうから修文いただきました。復帰突然変異試験等試験が実施されております。in vivo では小核試験が実施されておまして、いずれの試験も陰性の結果でございました。

それから、52 ページのほう、代謝物につきまして、6 種類の代謝物について Ames 試験、染色体異常試験等が実施されておまして、こちらもすべて陰性の関係でございました。

以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、太田先生、御意見をお願いいたします。

○ 太田専門委員

標準的な試験がガイドラインに沿って行われておりまして、いずれの試験も陰性ですので、遺伝毒性については懸念がないと思います。

以上です。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、その他の試験、腎尿細管の細胞増殖能の検討について説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

こちらの 2 世代繁殖試験の P 世代の雄で見られた尿細管好塩基性化の確認試験ということでございます。PCNA 染色等を実施しております。尿細管の細胞核数は特に対照群と投与群で有意差が認められなかったということでございます。それから、尿細管の好塩基性部位における PCNA 陽性尿細管細胞核数は正常な尿細管に対して有意な高値を示したが、尿細管好塩基性化あるいは正常な尿細管の PCNA 陽性標識指数及びその比に検体投与による影響は認められなかったという結果で、病理組織学的検査から尿細管塩基性部位は、ここ長野先生から修文いただきましたが、退行性/再生性の変化と考えられたということでございます。山手先生のほうから、この慢性腎症という所見としては週齢が早過ぎるのではないかとということ、背景データとの比較等必要ではないかとコメントをいただきました。長野先生からは慢性腎症の初期病変とはいえないということで、恐らくそれを受けた修文を提案いただいていると思います。

以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、山手先生、コメントをお願いいたします。

○ 山手専門委員

そうですね。これ、2 世代繁殖試験のラットですので、用いる週齢は具体的に書いてありませんけれども、せいぜい 3 か月から 6 か月以内ぐらいの動物を使っていると思います。そうすると、慢性腎症が出始める場合、早くてもせいぜい 1 年ちょっとぐらい前かなと。それからだんだんひどくなる病変ですけれども、それを考えると、ここに慢性腎症という言葉をもってそれだったということは僕は言えないのではないかなと。もしそれを申請者が主張するのであるならば、背景データとして慢性腎症を実はもう 6 か月、3 か月くらいで出ますよというデータは出すべきだという意見です。

その一方で、長野先生がここに書かれていますけれども、農薬抄録のほうには退行性、再生性あるいは慢性腎症と書いてありますので、確かにあるいは慢性腎症というところは我々この委員会では疑問だということになれば、この長野先生が書かれた退行性/再生性

の変化、これでいいような気がします。

○ 西川座長

ただ、再生性でも細胞増殖能がふえる可能性があると思うのですが、この試験で退行性／再生性の変化と考えられるとしていいのですかね。その PCNA の標識率は増えていないということですね。ちょっとそのあたりが気にはなりますけれども。

○ 山手専門委員

もし可能であるならば申請者のほうにもう一度どういう病変か、この調査会でちょっと疑問があるということで聞いていただければと思います。

○ 西川座長

そうですね。長野先生のこの修正はその後で妥当であればそのようにしたいと思いますけれども、その前にやはり当初の慢性腎症というのは山手先生がちょっと早過ぎるのではないかと、そういう御意見ですので、そのあたりについて申請者に確認するということにしたいと思います。最終的に長野先生の修正案どおりになる可能性もありますけれども、とりあえずはその確認を先にするということにしたいと思います。

以上で各試験のデータについての審議は終わったのですが、どうでしょうね。ちょうど 5 時なので。

○ 高橋評価専門官

先ほどの 2 世代繁殖試験の腎のところが確定しないと、ここがもし先ほどの 100 ppm を毒性とするととなると、その下の 10 ppm になりましてラットの最小値になりますので。

○ 西川座長

そうですね。ですから、本日 ADI を求めるまではいかないということになりますので、では食品健康影響評価から次回行うということにしてよろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

すみません、2 点ほど確認したいことがあるのですが、まず 1 点目はラットの 2 年間の慢性毒性、発がん性の併合試験で表 27 にありますように乳腺の繊維線腫は結局投与の影響ということになったと思います。投与の影響になったということは、これは表にするということによろしいのでしょうか。

○ 高橋評価専門官

通常であれば腫瘍性病変の表を別途つくっている場合が多いかと思います。

○ 廣瀬委員

表にする場合は t-89 の表 17 に乳腺の腫瘍の発生数というのがありますけれども、101 ページの表 19 の 5 の腫瘍性病変というところを見ると、乳腺の腫瘍の中にこの表 17 がない所見、つまり繊維腫と、それから導管の乳頭腫というのがこれ、入っているのですよね。ですから、実際に表にする場合にはその 2 種類の腫瘍も含めた形でやったほうがいいと思うのです。それから、その場合にひょっとしたら統計の有意差が変わってくる可能性もあるかもしれませんので、その辺も確認してほしいと思うのですね。

それから、あともう一つはやはり同じ 2 年間の慢毒、発がん性でコレステロール、それからリン脂質を 27 週のみ増加しているということが抄録ではあったのですが、それを否定した根拠を、これはでも全部無視するということになるのですか、この所見というのは。有意差があるけれども、もう完全に無視しちゃうと。

○ 西川座長

まず、乳腺の繊維線腫については、これは確かに腫瘍性病変なので、非腫瘍性病変とは別に表にすると。その際に関連する腫瘍についても一緒に表にすると。検定についても十分確認するということにしたいと思います。

それから、27 週だけに見られたコレステロールとリン脂質の増加については、これはやはり否定したということを本文に記載したほうがいいと思いますので、その部分を追記したいと思います。

○ 廣瀬委員

そうですね。特に 90 日試験でそれを毒性ととっていますので、ここでとらなかったという理由を書いておいたほうがいいと思います。

○ 西川座長

そうですね。

○ 廣瀬委員

よろしくお願いします。

○ 西川座長

書くべきだと思います。ありがとうございました。ほかに御意見ございますか。はい、どうぞ。

○ 小泉委員長

先ほどの腎の絶対及び比重量の話なのですが、47 ページの親の雄ですね。この 100 ppm のところなのですが、抄録の t-127 の表 2 を見ますと、腎臓のところでは 100 ppm の雄で既に有意差が絶対重量も比重量も有意に高くなっているという所見があって、しかも、これ両反応関係がしっかりしていますので、この書きぶりはそれを残すべきではないかと私は思います。ちょっと見方を間違っていたら……

○ 西川座長

書きぶりというのはどこの書きぶりですか、委員長。

○ 小泉委員長

今、この評価書案の 47 ページの表 28 で、この 100 ppm の腎絶対、比重量の増加が問題になっていたように思ったのですが。

○ 西川座長

そのとおりです。

○ 小泉委員長

そうですね。これの根拠を見ますと、この抄録の t-127 ページの表 2 ですね。表 2 の

ほうの 100 ppm の腎臓の雄のところを見ますと、明らかに絶対、比重量は増加しているので、これでいいと思うのですね。

○ 西川座長

ですから、そういう意見があって、長野先生の意見はそうだったのですよね。

○ 小泉委員長

ですね。何か先ほどこれをとるかからないかで議論があったように思ったのですが。

○ 西川座長

ただし、代田先生は線が引けるのは 1,000 ppm 以上でないかという御意見だったのです。増加量が 4%とか……。

○ 小泉委員長

でも、これ統計学的に有意です。

○ 山手専門委員

代田先生が書かれているのは、この今、先生が見られている表の体重比のところなのですけれども、これ 10 ppm が 0.6122 で 100 ppm が 0.6081 だということで、ここに用量相関性がないということを指摘されて 100 ppm はどうかなという御意見を出されていますので、先ほどの議論ではもう一度代田先生に長野先生の御意見を質問して考えてもらおうということで。

○ 小泉委員長

1 というのは 2S.D.を超えた動物ということですね。そういう意味ではないのですか。

○ 山手専門委員

10 ppm の体重比、腎臓の体重比のところは 0.6122 になっていまして、本来ならばこの 100 ppm のところが 0.6081、もう少し用量相関性があればふえるべきなのがふえていないということで、そのことを代田先生が多分指摘されているのではないかと思いますので、そうですね。

○ 小泉委員長

10 ppm のところ。

○ 山手専門委員

ええ、細かいところなのですがすけれども、多分それで代田先生は 10 ppm と 100 ppm はとらなくてもいいのではないかという御意見だと思うのです。ですから、そこをもう一度長野先生の御意見をぶつけてというか、お聞きしてどうかという。

○ 小泉委員長

何か 10 ppm をちょっととるのは問題……

○ 山手専門委員

10 ppm は僕も問題あると思うのですけれども。ただ、100 ppm のところは確かに言われたように僕も非常に気になります。

○ 小泉委員長

明らかに総括で 30 匹で見るとそうだったので、有意差もあります、両反応もあるので、そこはきっちりと毒性だと私は思います。

○ 西川座長

最終的にそういう結論になる可能性も高いと思うのですが、念のために長野先生と代田先生でディスカッションしていただいて結論を出していただきたいと思います。

そうしますと、本日の審議を踏まえて幾つかの追加資料要求事項を出したいと思います。内容については事務局での整理後に確認したいと思います。

それでは、今後の進め方について事務局より説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、まず最初に今の 2 世代繁殖のところの長野先生と代田先生の御意見を整理した上で、全体コメント等、それから評価書のほうを整理いたしまして、全体の先生方、御確認いただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 西川座長

それでは、そのようにお願いいたします。以上でよろしいでしょうか。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

今後の開催日程の御案内を申し上げます。本部会につきましては、次回は 7 月 5 日火曜日の開催を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。なお、次回幹事会につきましては、6 月 22 日水曜日、午前中の開催ということで予定をしておりますので、あわせてよろしくお願いいたします。

再度申し上げます。次回本部会 7 月 5 日、幹事会は 6 月 22 日午前、部会は 7 月 5 日午後でございます。

以上でございます。

○ 西川座長

ほかに何かございますでしょうか。

ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。