

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 四 部 会 第 11 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成23年10月11日（火） 14：00～16：59

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（1）農薬（キノクラミン）の食品健康影響評価について

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

西川座長、與語副座長、川口専門委員、津田専門委員、根本専門委員、山手専門委員

（専門参考人）

長野専門参考人（元中央労働災害防防止センター日本バイオアッセイ研究センター副
所長）

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、野村委員、廣瀬委員

（事務局）

栗本事務局長、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、
工藤係長、南係長

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 キノクラミン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 キノクラミン論点整理ペーパー（非公表）

資料4 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について

机上配布資料 キノクラミン抄録差し替え部分

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、ただ今から第 11 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、第四部会の先生方 6 名の先生に御出席いただいております。また、長野先生
にも専門参考人として御出席いただいております。食品安全委員会からは 4 名の委員が

出席されております。

それでは、以降の進行を西川先生にお願いしたいと思います。

○ 西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（キノクラミン）の食品健康影響評価についてです。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いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

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、資料確認をお願いいたします。

本日の議事次第、それから座席表、それから評価第四部会の専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 といたしまして、農薬専門調査会での審議状況の一覧。資料 2 といたしまして、本日御審議をお願いしておりますキノクラミンの農薬評価書の案。資料 3 といたしまして、本剤の振り分けのときに用いました論点整理ペーパー。資料 4 といたしまして、評価部会から幹事会に検討を依頼された案件についての御報告のペーパー。

それから、机上配布資料でございますけれども、キノクラミンの抄録に随分誤記などがございましたので、評価に先立ちまして差しかえを申請者のほうにさせたところでございます。差しかえは、抄録の中で入れかえるのが本来でございますけれども、ちょっと時間的余裕がございませんでしたので、申しわけございませんが、別刷りという形で御提供させていただいております。なお、差しかえ部分につきましては、既に先生方のところにはメールでも別途お届けしていたかと思います。

本日の配布資料は以上でございます。不足がございましたら、事務局までお申しつけください。

○ 西川座長

それでは、農薬（キノクラミン）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、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

御審議に先立ちまして、1 点、御報告と座長確認をお願いしたいことがございます。本剤の評価に当たりまして、事前にたたき台と資料を御送付いたしましたわけなのですが、その際に、遺伝特性を見ていただいております太田先生のほうから、一部の遺伝特性の試験に御自身が関与していたということで、その辺の取り扱いについてどうしたらいいのでしょうかという御報告をちょうだいいたしました。食品安全委員会におきましては、平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定といたしまして、「食品安全委員会における調査審

議方法等について」という中で、試験に関与された先生につきましては、座長が特段意見を聞かなければならないと御決定にならない限りにおいては審議の場から退出しなければならないというルールがございます。したがって、事前に西川先生のほうに御確認いただいたところ、そこまでの特段ではなくてもよろしいのではないかとということで一応メールの段階では御確認いただいているところでございますが、座長のほうから改めてその旨を御確認いただければと思いますが、いかがでしょうか。

○ 西川座長

太田先生には御欠席いただくということで、了解をいただいております。

○ 堀部課長補佐

それで、この剤の遺伝毒性全体の評価なのですけれども、そのような事態が生じたので、あらかじめ農薬専門調査会の林副座長と御相談いたしまして、林先生に内容を御確認いただいております。詳細につきましては後ほど御説明申し上げますが、遺伝毒性の部分の評価についてはそのような形で終了していることを申し添えさせていただきます。

それでは、剤の概要について御説明させていただければと思います。資料 2 に基づきまして御説明させていただきます。

6 ページをお願いいたします。5 ページの要約につきましては、食品健康影響評価がまとまってから、また修正をさせていただきたいと思います。

6 ページ、評価対象農薬の概要でございます。キノクラミンという除草剤でございます。ナフトキノン化合物でして、茎葉部に接触及び吸収され、光増感物質の蓄積による過酸化効果によって光合成反応を阻害することによって除草効果を示すものと考えられております。国内では、非常に古い剤でございます、1968 年に初回農薬登録が行われております。海外では、EU、韓国等、13 か国で登録がございます。今回は、魚介類への基準値の設定要請、それからポジティブリストでの暫定基準がございますので、この見直しに係る評価要請が来たものでございます。

7 ページにまいりまして、安全性に係る試験の概要でございます。7 ページ 11 行目から、動物体内運命試験の結果でございます。まず 12 行目から吸収で、13 行目から血中濃度推移についてまとめさせていただきました。2 種類の標識体を用いまして試験がなされているのですけれども、この評価書の中では、たくさんのデータが記載されているナフトキノンの 2、3、5、8 位の炭素をカーボンラベルしたもの、[nap-¹⁴C] と書いてありますけれども、こちらの結果を中心にして取りまとめられていまして、必要に応じてキノン環の炭素をカーボンで均一に標識した [qui-¹⁴C] キノクラミンというものについての成績も評価書中に出てきているという状況でございます。

まず、血中濃度推移でございますけれども、[nap-¹⁴C] キノクラミン投与による全血中と血漿中薬物動態学的パラメータを表 1 にまとめさせていただきました。まず、29 行目あたり、全血中のデータでございますけれども、低用量投与群と高用量投与群での T_{max} にかなりの差異がございます。特に雌では、低用量投与群では 0.25 時間、すなわち

15 分であったのに対しまして、高用量投与群では 21 時間で $T_{\max}$ ということで、かなり時間的な開きがあるように見られます。血漿中の $T_{\max}$ の動態は全血中とほぼ類似しているような状況でございました。

ここで、27 行目のボックスでございますが、玉井先生から、組織分布がどうかは不明、排泄が速くても $T_{\max}$ は小さくなる。高用量では消化管内で溶解しておらず、徐々に溶解するために吸収が遅く、 $T_{\max}$ が大きくなると考えられるということで、修文とコメントをちょうだいしております。

8 ページにまいりまして、吸収でございます。キノクラミンの経口投与後の吸収率は、雄で 85.8%、雌で、玉井先生から数字を直していただいておりますが、82.6%と算出されたということでございます。

7 行目のボックスにあります、先生がお示しいただいた計算式で、私も後からもう一度抄録で確認しましたところ、この先生の御修正のほうが正しいように見受けられました。申しわけございません。

それから、9 行目からは分布でございます。結果は、9 ページの表 2 にまとめておりますけれども、組織内濃度推移はいずれの組織においても血漿中の濃度変化に比例しております、低用量投与群では 24 時間、高用量投与群では 96 時間で、95% TAR 前後が組織・臓器から消失しておりました。蓄積の傾向は見られません。

なお、組織内残留放射能濃度が血漿中濃度を超える組織といたしましては、消化管以外では、雌雄で膀胱、腎臓、肝臓でございました。また、低用量の群では副腎でも若干高めの結果が出ておりました。膀胱や腎臓、肝臓というところは、後ほど毒性のほうでもかなりの所見が見られるところでございますので、分布の傾向と毒性の出方が一致しているのかなといった印象を受けております。

9 ページにまいりまして、代謝でございます。尿、糞、それから胆汁中の代謝物については表 3 に示させていただいております。親化合物については、低用量投与群では雌の尿と胆汁中で多い傾向にございましたが、高用量投与群では雄のほうが多いという傾向が見られました。主要な代謝物としては、硫酸抱合体である M というもの、それからそれ以外の硫酸抱合体とか、グルクロン酸抱合体といったものも見られております。

ラットにおける主要代謝経路は、キノンの水酸基への還元、水酸基のグルクロン酸抱合及び硫酸抱合、アミノ基のアセチル化といったものであって、抱合の位置や種類の違いで複数の代謝物が生成しているということでございます。また、還元を受けずにクロルの置換が起きたメルカプツール酸抱合体あるいは加水分解体といったものも生成したということでございました。

10 ページの 4 行目にまいりまして、事務局からあらかじめ質問をさせていただきました。2 本の試験がなされているのですけれども、同定された代謝物が試験実施機関・時期の違いによって異なっているということで、その評価書の中での主要代謝経路の記載は 2002 年の試験を参考に記載しているということに対してコメントをいただきました。

根本先生からは、1978 年の試験では TLC だったのに対して、2002 年の試験では液クロだったということで、2002 年のほうがより正確な同定手段がとられているのだろうと。TLC 解析の結果としては、原点上とか未同定、極性代謝物の量が多くて、それらに抱合体が含まれていると思いますと。代謝物一覧表の中での「 β -グルコシダーゼ」は間違いで、「 β -グルクロニダーゼ」ではないかということでございました。尿中の代謝物などを解析する場合に用いる市販の β -グルクロニダーゼはピュアなものではなくて、sulfatase などがコンタミしているので、この β -グルクロニダーゼで加水分解されるものはグルクロン酸抱合のみではないので、このような推察となったものと思われる。

それから、2002 年の試験結果である代・26 ページの代謝物一覧表では、多くの未同定成分がそれぞれかなりの割合で観察されているのだけれども、これらが 1978 年の試験で観察された代謝物ではないかと推察されますが、申請者に確認されたらどうでしょうかと。主要代謝物の記述が、先生のコメントでは 10 ページ 11～14 行となっておりますが、整理した結果、9 ページの 12～15 行目あたりになるのですが、この経路についてはこれでよいと思いますということでした。與語先生からも、根本先生と同様の意見ですということ、代謝が大きく異なるのは試験方法の違いによるのではないかというコメントをいただきました。

事務局から、2002 年の試験の代謝物を確認させていただきましたが、1978 年の試験で出てきていた B、C、D、G というものは含まれていなかったということが、申請者からの回答として得られております。

長くなりましたが、次に 11 ページ 2 行目から排泄試験でございます。168 時間後の尿及び糞中排泄率については、表 4 にまとめさせていただいております。資料の採取時期について、抄録の中で不整合がございましたので、あらかじめ確認を求めましたところ、修正がなされましたので、それに基づいて表の 18 行目、19 行目の注釈等を修正させていただいております。

単回経口投与後の排泄では雌雄には顕著な差がなく、低用量投与群では投与後 24 時間で 8 割以上が排泄されるということで速やかでして、低用量投与群では主要排泄経路は尿中でした。高用量投与群では 48 時間で 6 割～8 割が排出されておりまして、この場合には主要排泄経路は尿と糞でそんなに差がないということで、尿糞中ということになりました。いずれにしても 168 時間後には 90% TAR 以上が尿糞中に排泄されております。

12 ページ 2 行目にまいりまして、胆汁中排泄試験でございます。48 時間後の結果が表 5 に示されております。胆汁中の排泄率は雌雄間でほとんど差がなく、[nap- 14 C] キノクラミン投与群では 20% 程度、それから [qui- 14 C] キノクラミン投与群で 40% 程度でございました。[qui- 14 C] キノクラミン投与群では、尿・糞中排泄試験に比べて胆汁中排泄試験で尿中の排泄が少ないということから、胆汁排泄の一部は腸肝循環を受けて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。

12 行目から、玉井先生から「胆管カニューレ時の尿中回収量は胆管カニューレを施さない時に比べて低下する傾向がみられ、一部が腸肝循環を受けているものと考えられた」ということで加筆をいただいております。

12 ページの 19 行目から、事務局からあらかじめ御質問させていただきました。ここでは腸肝循環についての記載がありますが、この辺の記載についての御検討をお願いいたしました。根本先生からは、抄録の 2 つの表から、雄では腸肝循環の可能性がないけれども、雌ではその可能性を否定できないが、まとめのところにある「大部分が腸管で再吸収され」というのは断定的であるので、修文が必要だと思いますというコメントでございます。玉井先生からも、[qui-¹⁴C] ラベル体については、この点はオーケーだけれども、[nap-¹⁴C] ラベル体については、尿中排泄は雄では胆管カニューレの有無で差がなくて、雌で少し胆管カニューレ時に尿中排泄が減っているという程度であって、ある条件では腸肝循環があると言ってもいいけれども、すべての場合に適合するものとは結果からは言えないということで、先ほど読み上げたような修文をいただいたところでございます。

それから、13 ページ 1 行目のボックスでございます。根本先生のほうから、抄録にはもう 1 本試験が含まれておりまして、これは糞中とか尿中での放射線の活性だけをはかっている、何か中での安定性を見たような試験がもう一つ抄録には含まれておりました。これについて、先生からは、放射能の測定のみで、親化合物の分解などを見ていないので、観察した意味がわからないので、削除したらどうでしょうかという御提案をいただいておりますが、抄録の中に申請者が何を入れてくるかというのは、ある意味、テストガイドラインに載ったものが含まれていれば、それで構わないのですけれども、この食品安全委員会の評価書の中からはその部分は評価に用いておりませんので、あえて記載しておりませんが、このような取り扱いでよろしかったどうかの御確認をいただければと思っております。

動物代謝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、まず動物体内運命試験から始めたいと思います。本日欠席の玉井先生から幾つかコメントが出ておりますけれども、コメントのとおり修文されていると理解しております。

あと、根本先生、與語先生からコメントが出ておりますけれども、補足がありましたらお願いいたします。

○ 根本専門委員

では一つ、HPLC の 2002 年の試験ですが、それで B、C、D、G は含まれていないというのが申請者から言われたわけですが、これは、この代謝物というか、抱合体の構造を見ますと、これまで B、C、D、G 等は同定されたのですけれども、それ以外の可能性もかなりありますので、それはそれとして、表では未同定のものとなっておりますの

で、それはそれでいいと思います。

それから、最後のところですけども、抄録の代-13～15 ページの試験なのですけども、これは評価書にも何も取り込まれていないわけですし、試験としては、飼料及び糞尿中での安定性ということなのですけども、放射活性をはかっているわけでありまして、単なる測定誤差の試験ですし、これは抄録にはむしろ入っていないほうがいいと申請者には意見を述べていただきたいと思うのですけれども。

○ 西川座長

まず最初の点については、御了解いただいたと理解しております。2 つ目の点については、抄録から削除という御意見ですけども、事務局、もう一度、先ほどの説明を踏まえて、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

抄録というものの性質の問題と絡んでくるのかなと思うのですけれども、当然のことながら、この農薬の登録申請に当たっては、各試験の成績、個別のレポートというのがございまして、農薬抄録というのは、それをもとにして、この剤の概要がわかるように申請者側が申請者の責任で取りまとめたものという位置づけになっております。ここの農薬専門調査会のタスクというか、ここで与えられている仕事というのは、農薬抄録を修正させることではなくて、提出された試験をもとに内容について評価を行って、その評価書を取りまとめる。要するに、農薬抄録を参考資料としてこの評価書たたき台を評価書に仕上げていっていただくというのが、ここでの専門調査会の役割であろうと理解しております。したがって、抄録の中から抜くかどうかはあくまでも申請者の判断であって、もしも、例えば専門調査会がそれを評価しなかったことを何か明確に残しておかなければいけないのであれば、むしろどこかに、この試験はこういう理由で評価には使っていないということ宣言していただくか、あるいはそこはもう評価に使っていないのであればあえて何も記載しないとするか、そこはこの評価書の中での取り扱いを御議論いただければと思っておりまして、抄録の取り扱いについては、できればもう申請者側から出されたものとして、そこを見なかったというのであれば、それはそれで専門調査会の御決定としては問題ないかと思うのですけれども、そのあたりはいかがでございましょうか。

○ 西川座長

いかがでしょうか。

○ 根本専門委員

確かにそういうことはわかるのですけれども、このデータを出してくることはちょっと恥ずかしいのです。こういう全然意味のないものを出してくるというのは。ですから、申請者さんは取り下げたほうがいいのではないですかというサゼスションなのです。だから、それでも出しておくという判断を申請者がなさったら、それで結構です。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうすると、今の御意見は、申請者に対するコメントの一つと

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、與語先生からもコメントが出ていたようですけれども、補足はありますでしょうか。

○ 與語副座長

私からは、特に補足はございません。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、植物体内運命試験について説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、13 ページ 3 行目から、植物体内の運命試験でございます。植物体内の試験は、イネとれんこんの 2 本について行われております。

1 本目は、4 行目から、イネの試験でございます。主要な代謝残留物を分析されておりますけれども、分析の部位として、イネの根と、それから茎葉部だけでございまして、例えばお米での代謝物がどうかとか、そういうことを見られた試験ではございません。オートラジオグラムがとられているのですけれども、オートラジオグラムの結果としては、親化合物は根から吸収されて葉のほうに移行するということでございました。いろいろと根をつける深さが変わっているのですけれども、浸漬深度でも差がないといった結果が得られております。

代謝でございますけれども、イネでの代謝は速くて、親化合物は 2 日後には半分ぐらいいまで減少しております。根で 48%TRR、それから茎葉部でも 27.7%TRR まで減少しているということでございました。可食部ではないのですけれども、主要な代謝物として、茎葉部で G (ジヒドロキシナフタレン) というのが多く生成されておりました、37% TRR 見られておりました。そのほかの代謝物についてはすべて 10%TRR 未満ということでございます。

それから、13 ページ 20 行目から、れんこんでございます。れんこんの葉、種子、地下茎における残留放射能濃度が表 7 にまとめられております。ここでは、やはりれんこんでございますので、地下茎部のところを中心に見るべきだと思うのですけれども、地下茎部での主要放射能残留物としては、フタル酸で 3.2%TRR でございまして、それよりも多いような化合物は出てきておりません。親化合物も検出されなかったという結果でございました。

それから 14 ページ 17 行目にまいりまして、土壌中運命試験でございます。19 行目から、まず湛水土壌での土壌中運命試験が行われております。湛水土壌中ではキノクラミンは経時的に減少しておりました、処理 30 日後には 4 割程度が分解しておりました。主要代謝物としては E、G、F で、土壌中微生物で分解生成されたものと考えられております。

31 行目から、好気性土壌の結果でございます。こちらのほうでは、好気性条件下での

半減期は砂土で 28 日、砂壤土で 20 日、以上が 1 次反応、それから壤土で 28 日、腐植質砂土で 25 日、以上が 1.5 次反応であったと、與語先生から加筆修正をこの部分でいただいております。

それで、15 ページの 17 行目でございますけれども、抄録の中で「ふしょく」という言葉について漢字が土への殖と、それから木への殖と両方が使われておりましたので、與語先生とも御相談して、申請者にも確認したところ、木への殖で全体を統一することで行ったので、ここの評価書の中では木への殖で記載させていただきました。

それから、16 ページ 2 行目から、嫌気性土壌での試験結果でございます。嫌気性土壌におきましては、水相での減少に伴って土壌で経時的に増加しておりまして、土壌に移行したキノクラミンは急速に結合残留物へと変化しておりました。大部分はフミン質でございます。親化合物の推定半減期は 4 日という結果でございます。

16 ページ 20 行目のボックスでございますが、與語先生から修文をいただいた中で一番最初、3 行目の頭なのですけれども、「砂壤土（詳細不明）」と書いていたところを「高有機質砂土（ドイツ）」と直していただきました。時々この土壌の試験の中で Speyer 何とかというので、ここでは 2.2 と書いてあったのですけれども、2.1 とかというものがある場合もありまして、そのまま記載しているケースもあるのですけれども、ここは先生のほうでお調べいただいたので、この土壌の指数で記載するというので、修正をかせせていただいております。

それから、事務局からですけれども、抄録との記載ぶりについて確認して、必要があれば修正しますということで、記載が合っていないので、ここについては確認した上で修正が必要かなと考えております。

駆け足で恐縮ですが、17 ページ 6 行目にまいりまして、土壌吸着試験の結果でございます。吸着係数は 20.7～88.0、それから有機炭素含有率により補正した吸着係数は、すみません、ここはいつも有効数字 3 けたですと申し上げながら、有効数字 4 けた目が記載されております。修正させていただきまして、最後のけたが両方とも 0 になりますので、1,180～4,050 ということで修正させていただければと思います。申しわけございません。

17 ページ 14 行目にまいりまして、水中運命試験の結果でございます。まず 15 行目から、加水分解試験の結果が記載されております。分解物については、表 11 に記載したとおりでございます。分解速度が pH に依存しておりまして、酸性では非常に分解が遅くて、アルカリ性にいくほど分解が速いという傾向にございます。pH 4 では分解が遅く、半減期が求められておりません。pH 7 では 50℃で 116 日、それから pH 9 では 50℃で 9 日、62℃で 63 時間、74℃で 18 時間ということでございまして、この結果から、20℃における半減期は pH 9 で 360 日と推定されております。

それから、18 ページの 7 行目にいきまして、もう 1 本の加水分解試験でございます。

こちらのほうでは、25℃における推定半減期が pH 7 で 767 日、pH 9 で 147 日였습니다。與語先生から加筆でございますが、分解速度は pH 及び温度に依存し、どちらも高くなるにつれて速くなったと記載をいただいております。

17 行目のボックスでございますが、「記載されていたデータが少ないので参考データにしました。御検討ください」ということで、與語先生からは、コメントとしては参考データとして残してもよいというコメントをいただいていたのですが、先ほど座長・副座長レクの中で、このデータをなぜ参考データに落とさなければいけないのかと、あえてそこまでする理由が、データが少ないというだけなのか、ということと言われまして、場合によっては、與語先生のほうからも、参考データではなくて本データのままだ残してもいいのではないかという御提案をいただいておりますので、後ほどコメントをいただければと思います。

それから、18 ページ 19 行目から、水中光分解試験の結果でございます。光分解における放射能分布を表 12 に示させていただきました。キノクラミンは光照射下で速やかに減衰しておりまして、11 日後にはほぼ半分まで減っております。分解物は最大でも 5.7%TRR でございました。キノクラミンの推定半減期は、19 ページ 2 行目でございますが、12～14 日、東京の春の太陽光換算で 37～43 日という結果でございました。

それから、19 ページ 11 行目から、水中光分解試験、もう 1 本でございます。推定半減期は田面水で 31 日、それから滅菌蒸留水で 60 日という結果でございました。ここも先ほどと同じように、データが非常に少ないので参考データとさせていただきますが、17 行目ボックスで與語先生から、FAMIC の試験方法に準拠しているのもこのまま残すというコメントをちょうだいいたしました。

この FAMIC の試験方法というのが何なのかということで、先ほど調べたところ、この試験は旧農薬検査場が 1990 年に農薬の成分物質等の水中での光分解試験というもので、テストガイドラインが出る前に検査部のほうで当時の農薬検査場で作成した暫定の指針であるということございまして、ガイドラインにのっとりた試験としては、先ほどの 18 ページの (3) の試験が今のガイドラインに沿った試験であるということございまして、先ほどその旨も座長・副座長レクの際に御報告しましたところ、参考データのままだでもよいのではないかという御提案をいただいております。

19 ページ 19 行目から、土壌残留試験の結果でございます。結果は表 13 に示したとおりでございます。非常に速い半減期を示していると思われました。

20 ページの 5 行目から、作物等残留試験の結果でございます。キノクラミンと、それからイネの茎葉で出てきました代謝物 G とを分析対象として作物残留試験が行われておりますが、キノクラミン、代謝物 G ともすべて検出限界以下ということございまして。

それから、20 ページの 14 行目から、魚介類における最大推定残留量でございますが、0.014 mg/kg という結果でございました。

ここまでは以上でございます。

○ 西川座長

植物体内運命試験から作物等残留試験まで説明していただきました。與語先生から幾つかコメントが出ておりまして、既に評価書に反映されているように見受けられますけれども、與語先生、補足がありましたらお願いいたします。

○ 與語副座長

今丁寧に説明していただきましたので、特に補足ということもないのですが、先ほどちょっとコメントをといた部分だけ少し言いますと、18 ページの (2) 加水分解試験ですけれども、私は、これを削除するかどうかと聞かれたという考え方で、このまま残してもということだったのですけれども、もう一度よくよく抄録のほうを見てみますと、確かに書いてある内容は少ないのですけれども、しっかりポイントだけは押さえた試験でありますし、先ほど言った OECD テストガイドラインにのっとっているということもありますので、この「(参考データ)」の記載を削除してもよいと考えます。

それから、同じく 19 ページの (4) ですけれども、これも先ほど事務局から説明がありましたけれども、これはいわゆる旧薬研の試験であることはあるのですが、あくまでも暫定的な方法だということでございますので、それから考えますと、これはそのまま「(参考データ)」という記載を残すということによろしいかと思えます。

あともう 1 点だけですけれども、20 ページの 6 の (1) 作物残留試験のところで、先ほどこれも説明がありましたが、G のところを分析して、検出限界以下であったとあります。それで、さかのぼりまして 13 ページのところで、実はこの G というのはイネの茎葉部なのですけれども、37% 出ているのですが、最終的にこの作物残留試験で検出されないということです。そういう意味でいきますと、後で出てくる暴露評価対象物質としてはこれを含めなくていいのだろうと考えます。

以上です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、特に御意見がなければ、続きまして、一般薬理試験から刺激性及び皮膚感作性試験まで説明をお願いします。

○ 堀部課長補佐

20 ページ 21 行目から、一般薬理試験の結果でございます。結果は表 14 にまとめさせていただいております。長野先生と津田先生から、いろいろと用語の使い方についての御修正をいただきました。特に用語の修正とか用語の使い方以外のところで、22 ページの一番上の摘出子宮の運動性に関して、長野先生からは、ACh、それから 5-ヒドロキシトリプタミンによる子宮の収縮に対する検体の影響は明らかでないと思いますというコメントをいただいております。

それで、23 ページにまいりまして、あらかじめ事務局から幾つかの点について先生方に御判断をお願いいたしました。一つは、22 ページのさっきの子宮の下の摘出回腸の試

験についてなのですけれども、抄録では検体の直接的影響については極めて軽微な変化で用量相関性もなかったということでございましたので、評価書においても直接作用なしと記載しましたけれども、長野先生からは、作動薬なしのデータが抄録に記載されていないので、直接影響について判断できない。川口先生からも、判断困難というコメントをいただきました。この点については、津田先生から「直接」という言葉を「単独作用なし」として用語を直していただいております。

2 番目としては、その次の 22 ページの 3 つ目の試験、炭末輸送能の試験でございますけれども、これについて 300 mg/kg 体重でのみ炭末移動率の低下が認められているけれども、偶発的变化としておりまして、評価書でも影響なしとしたことについては、長野先生、川口先生とも、同意というコメントでございました。

それから、22 ページの一番下の試験で、尿排泄の試験について、抄録での最小作用量が 100 mg/kg 体重となっていましたけれども、カリウムには用量相関性のある変化がないということでしたので、評価書では最小作用量を 300 mg/kg 体重、最大無作用量を 100 mg/kg 体重としたということについての御判断をお願いいたしました。長野先生からは、カリウムへの影響はない、それから塩素、カルシウム、クレアチニン排泄量についても用量相関性が不明瞭と考えますというコメントをいただいております。川口先生からも、事務局判断に同意するというコメントをいただきました。津田先生からは、3 つの点について表中で御修正をいただいております。尿排泄のところについては、「塩素及びカルシウム排泄量の極めて軽度の増加」と修文いただいたところでございます。

それから、23 ページの 5 行目にまいりまして、急性毒性試験の結果でございます。結果は表 15 に示させていただいております、山手先生、長野先生、津田先生から、内容を修文いただいております。

先に 25 ページのボックスのほうですけれども、1 つは Wistar ラットの経口投与、表 15 の上から 2 つ目の試験ですけれども、雄での投与量が 500 mg/kg までなのに対して、抄録の LD₅₀ が 2,000 mg/kg までとなっていたので、申請者に確認中ということでございましたが、申請者からは LD₅₀ を 500 mg/kg 以上と訂正いたしましたとなっております。この点に関しましては、抄録の毒の 8 ページにこの試験の結果があるのですけれども、雌では実は 2,000 mg/kg まで投与しているのですが、雄では 500 mg/kg までしか投与量が設定されておられません。先ほど座長レクをしておりましたときに、この投与量をなぜ雌雄で変えたのかということに関して、理由を問い合わせる必要があるかもしれませんねという御意見をいただいております。500 mg/kg で死亡例が出ているのですけれども、そこで投与をとめてしまっているという試験状況になっておりました。

それから、25 ページの 1 行目、2 つ目のボックスでございますが、川口先生のほうから、「無気力」とか「だらしない行動」というのは用語として不適切ではないかと。それから、抄録の 8 ページの中で、「無気力」という言葉が前のほうにも出てきて、後ろのほうにも出てきて、「無気力」の記載が 2 回あるのに意味があるのかとか、それから、

その次のページの記載でも用語不適切なもの、例えば「暗色内容物」、「暗色化」、「腹腔内の結合組織」、「肺に暗所部位」など、不適切なものが多く見られるという御指摘をいただいております。同じような御指摘は、例えば腹腔内のマウスの試験のところでも、「全身衰弱傾向（死亡例）」というところについて、山手先生から、わかりにくい。あるいは吸入試験のところの「鼻擦り行動」にも津田先生からクエスチョンマーク。それから先ほどの経口の Wistar ラットの試験でも、「疲弊」という言葉とか、これが「衰弱」と同じではないのかといったことで、用語に一部適切でないような所があるようでございます。この点については、もう一度原語を確認させるなり、取り扱いを御検討いただければと思います。

それから、25 ページの 3 行目にまいりまして、刺激性・皮膚感作性の試験結果でございます。ウサギでの眼刺激性の試験の結果、軽度の眼刺激性が認められました。それから、ウサギにおける皮膚刺激性は認められておりません。モルモットにおける皮膚感作性試験結果では、開放経皮試験法では陰性、Maximization 法では陽性という結果でございました。

ここまで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、まず大まかな点ですけれども、用語の使い方に非常にまずいところが多いので、まとめて、適切な用語を使用するよう申請者に伝えてください。

それから、あと問題になったところが、一般薬理のところですが、摘出回腸の試験で、長野先生からは判断できない、川口先生からも判断は困難であるというコメントが出ておりまして、これについて津田先生から既に修正案が出ておりますけれども、皆さん、補足がありましたら御意見をお願いいたします。長野先生、いかがでしょうか。

○ 長野専門参考人

今回の回腸の試験ですけれども、このデータを見ると、作動薬を投与して、そしてそれでの影響を書いてありまして、作動薬がない状態でのデータがないのです。したがって、単独作用というものは判定できるわけがないということです。

○ 西川座長

ありがとうございます。

川口先生はいかがですか。

○ 川口専門委員

同じ意見です。

○ 西川座長

そうしますと、津田先生、いかがですか。

○ 津田専門委員

「直接作用」という言い方をこういうところであると、筋肉に対する直接作用で、神経

系を介さないとまずとられます。なので、そのところは、バリウムに対する抑制作用があるからそういうことになるかもしれないけれども、単独作用は調べていて、影響がないということなので、僕も単独作用で良いかなと。ただ、弛緩はわからないですね。トランスデューサーにそれをつけると、基本的には収縮はわかりますけれども、弛緩はわからないので、非常にわかりにくいとは思いましたけれども、このように書いてあるので、僕は「単独」に直せばいいかなと思ったわけです。

○ 西川座長

津田先生の御意見では、「直接作用」を「単独作用」に修正すればどうですかという意見ですが、長野先生、いかがでしょうか。

○ 長野専門参考人

その前の摘出子宮の運動性がありますね。こちらのほうは直接あるいは単独作用は見ていると思うのです。それに対して、摘出回腸のほうに対してはデータが書いていない。ただ、文章上にそういう記載がありますので、申請者のほうにそれはあるのかということ聞いたほうがいいかもしれません。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、この点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。

○ 堀部課長補佐

そうすると、長野先生、今の子宮の摘出試験のところもコメントをいただいているのですけれども、ここの取り扱いはどうすればよろしいでしょうか。

○ 長野専門参考人

子宮のほうに関しましては、抄録の 210 ページのデータを見ますと、アセチルコリンをやって、それからハイドロキシトリプタミンをやって、それぞれ収縮があるけれども、その次に検体だけですとその反応がなくて、その後またアセチルコリンとハイドロキシトリプタミンを作用させているのですが、そうすると最初の処理と同じようなデータが出ておりますので、作用はないというデータだと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それから、2 点目の炭末輸送能については事務局案に同意するという意見が出ておりまして、そのようにしたいと思います。

それから、3 つ目の尿排泄の試験について、最大無作用量を 100 mg/kg 体重とするという意見に対して、同意するという意見が出ております。さらに津田先生から修正案が 22 ページの表に出ておりますけれども、この津田先生の修正案に対して、長野先生、御意見をよろしくお願いいたします。

○ 長野専門参考人

これは抄録の 212 ページのデータなのですが、どうもこのデータ自体が、全体に余り

一貫性のあるデータではないような気がしております。そういう意味で、多少用量反応関係があるとしても、それは極めてわずかなところかなと思います。したがって、まずカリウムはとも言えないと思いますし、ほかのものも今津田先生が修正されたように「わずかな」という表現かなと思います。

○ 西川座長

津田先生の修正案に賛成ということですか。

川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

同じ意見です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

次に、24 ページの急性毒性試験の経口投与による試験の 2 つ目について、雌では 2,000 mg/kg 体重まで投与しているにもかかわらず、雄では 2,000 の群がないので、LD₅₀を 500 mg/kg より上という記載にしてあるのですが、これについて御意見はありますでしょうか。川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

事務局の確認のとおりでいいかと思いますが、先ほどの雌雄差がというものですか、抄録のほうの雌雄差も、西川先生の言われるように、確かに何で雌雄差があるのかなと思います。

○ 西川座長

雌雄差について確認したほうがいいということですか。

長野先生、今の点について、どうですか。

○ 長野専門参考人

そう思います。同感です。

○ 西川座長

では、雌雄差の理由について説明をお願いするということにしたいと思います。

以上でこの部分は終了……。

○ 山手専門委員

先生、今、雌雄差について申請者に問い合わせると同時に、この用語もきちんと整理して提示させるようにしたほうがいいと思います。

○ 西川座長

用語ですね。用語については、一番最初に言いましたように、まとめて適切な用語を使うようにというコメントを出したいと思います。

○ 山手専門委員

これも含めてですね。わかりました。

○ 西川座長

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。

○ 堀部課長補佐

それぞれの毒性試験の御説明に入ります前に、まず 1 つだけ全体として問題提起をさせていただきます。26 ページの 3 行目のボックスのところに記載しておりますが、事務局よりの①なのですけれども、ここから先の毒性試験全体において、尿の着色とか体毛の着色というものが結構所見としてとられておりました。この所見の取り扱いについて、全体としてどうするかということを後ほど御検討いただければと思います。と申しますのは、抄録上に、毒とか代とかついていない一番最初から 3 枚目のところに、有効成分の物理化学的性状というのがあるのですけれども、この一番上のところに、この剤の色調について、黄赤色の色がついているということが述べられております。出てきます毒性の所見も、オレンジ色とか黄赤色の着色尿、あるいは黄赤色の体毛の着色といったものでございまして、恐らく原体の色がそのまま出てきている可能性が高いのかなと見受けられます。つきましては、着色尿とか体毛の着色ということを毒性として扱うべきなのかどうかについて、後ほど御議論いただければと思っております。

それでは、戻りまして 25 ページ 11 行目から、亜急性毒性試験でございます。90 日間のラットの試験が 3 本やられておまして、まず 12 行目からは 1972 年にやられた試験、1 本目でございます。毒性所見につきましては 26 ページの 1 行目、表 17 にまとめさせていただいておりますが、肝臓とか腎臓の重量変化、それから脾臓のヘモジデリンの沈着、それから腎の尿細管硝子滴変性、先生方のほうから修正をいただいておりますけれども、このような所見が見られております。

本試験においては、200 ppm 以上投与群の雌雄で脾のヘモジデリン沈着等が見られましたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm であると考えられております。

先ほど御説明しました 26 ページ 3 行目ボックスの②、下のほうでございすけれども、1,000 ppm 投与群の雄で見られた A/G 比の低下は 50 ppm 投与から有意差が見られているけれども、抄録では用量相関がないので毒性ではないとしておりました。評価書では肝臓重量の変化が見られたところで、最高用量では毒性と取りましたけれども、この点の取り扱いについて、また雌でも A/G 比の低下が見られたとされております。けれども、所見が偶発的とされていたので、この取り扱いについてあらかじめ御意見ををお願いいたしました。山手先生からは、雌でも A/G 比の数値について申請者への確認が必要という御意見。長野先生からは、1,000 ppm 投与群を含めて、A/G 比の影響があったとは言えない。津田先生からは、用量依存性がないとは言えないと思いますというコメント。川口先生からは、記載が確かに紛らわしいので、よくわからないというコメントをいただきました。

それから、27 ページにまいりまして、一番上のボックスですが、川口先生のほうからは、毒-32 ページの病理の検査について、統計処理ができるのではないかという問題提起をいただいております。

27 ページの 2 行目にまいりまして、ラットの 2 本目の試験でございます。こちらの結

果は表 19 にまとめさせていただいております。こちらでは、脾臓とか顎下腺の重量増加、そのほかに腎細胞浸潤とかを記載していたのですけれども、この点については、後ほど先生方のほうからボックスでコメントをいただいております。下の用量では、雄のほうでヘマトクリット、ヘモグロビンの低下、ALP の増加、それから肝臓の重量変化、また雌では体重増加抑制、赤血球の低下、総蛋白の増加といった所見が見られております。

本試験においては、300 ppm 投与群の雄でヘマトクリット、ヘモグロビンの低下と、雌では体重増加抑制等が認められておりまして、無毒性量は雌雄とも 60 ppm であると考えられております。

先ほど申し上げましたコメントでございますが、16 行目のボックスで、山手先生から、腎細胞浸潤と脳神経膠質の所見を申請者に確認したほうがいいと。長野先生からは、この部分については、投与との関連が不明瞭であり、削除したほうがよいと思います。理由は 1 例の所見であるためということでございます。それから、脳神経膠質というのは gliosis 神経膠症でしょうかという御質問をいただきました。

川口先生からのコメントが 28 ページの一番上にありますけれども、腎細胞浸潤と脳神経膠質は毒性なのかどうか、いずれも 1 例なので、確認が必要と思われましてということでございました。1 行目のボックスに、申しわけございませんが、事務局からこのようにしたいと思っておりますという御提案をしておりますが、この中身についてはまさにこの調査会で御議論いただくべき趣旨のものでございますので、一つのアイデアとして、こういう言い方もあるのではないのでしょうかということでおとらえいただければと思います。以後このような記載がございましたけれども、すべてちょっと事務局の勇み足の部分がございます。大変失礼いたしました。

28 ページの 3 行目にまいりまして、ラットの 90 日間試験の 3 本目でございます。この試験が一番新しい試験でございました。毒性所見については表 21 に示されておりますが、先生方のほうから、多くの所見用語について、意味が不明なので確認が必要だということで、多々コメントをいただきました。ありがとうございました。

それで、ボックスの中身の御説明からいったほうが良いと思うのですけれども、29 ページの 2 行目のところについて、事務局から御質問でございます。評価書の中では赤血球の容積については Ht（ヘマトクリット値）で表記するという整理をしております。また、網状赤血球の略号は使わないということで、この辺はほかの評価書との統一感を持たせるために、ルールどおりに整理させていただきました。

それから、抄録中の略語で RETA というのがあって、A がついているのですけれども、これは RET で A がないのではないかと思いますけれども、この点を確認すべきかどうかについて御検討いただければと思います。

それから、29 ページ 3 行目からでございますが、あらかじめ御質問その他です。体重増加抑制というのが 800 ppm 投与群の雄と全投与群の雌で見られているのですけれども、抄録では本剤の食味が悪いことに伴う摂餌量減少の影響であるとして毒性影響とはされて

おりませんが、これについて有意差が認められましたので毒性といたしましたということに対してコメントをお願いいたしました。長野先生からは、食味による摂餌量減少が原因であれば、毒性としないほうがよい。津田先生からは、摂餌量減少よりも体重増加抑制が強く出ているので、事務局案でよい。川口先生からも、事務局案に同意というコメントでございました。

それから 2 つ目は、800 ppm 投与群の雌で見られたヘモグロビン分布幅減少は 200 ppm の雌雄及び 800 ppm の雄の所見と逆に動いております。これは抄録の毒-42 ページの本文中の記載の話でございますが、ここについて、抄録中に詳細な言及がないということで、この点をどのようにとらえましょうかという御質問をさせていただきました。長野先生からは、30 ページになりますが、抄録の表の中での数値が 124 ということで、増加だと思います。血液学的検査値の分布幅について評価しているけれども、一般的に分布幅は毒性評価には使わないと思いますというコメントでございました。津田先生からも、分布幅の低下に毒性学的意味があるかどうかは不明。川口先生からも、毒性的意義はな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、全投与群の雌で胸腺の絶対重量・比重量の有意な低下が見られたけれども、抄録では、これを 50 ppm 投与群各動物の胸腺重量のほとんどが背景データの範囲内にあり、鏡検においても検体投与の影響と考えられる変化が認められなかったことから、本投与群の変化は検体投与による影響ではないとしておりますけれども、評価書では毒性として記載しております。これについての御判断をお願いしたところ、長野先生からは、50 ppm での胸腺重量の変化は投与による影響を否定できない。ただし、食味による摂餌量減少に伴う変化である可能性があります。それから、津田先生からは、毒性としてよいと思いますということ。川口先生からは、抄録のとおりで 200 ppm 以上の毒性変化で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。判断が分かれておりますので、御検討をお願いいたします。

それから、山手先生から、1 行目のボックスのところですが、先ほど申し上げたように、表中にある所見の意味が不明なものが非常に多いということで、申請者に再整理させる必要があると思いますということで、現段階では評価できませんというコメントをいただきました。

2 行目のボックスは長野先生からですが、肝尾状葉壊死は、対照群にも 1 例の発生がある。これは抄録の 48 ページの表の中にあるのですが、雄の対照群でゼロに対して 800 ppm 投与群で 2 例ということでございました。真ん中のドーズではゼロ、ゼロという結果でございます。これについては、抄録で記載されているように偶発所見と考えたほうがよいと思いますというコメントでございました。

それから、川口先生からは、4 行目のボックスですが、毒-41 ページの詳細な状態観察のところ、検体投与の影響について、自発運動の抑制と過剰活動というのが記載

されているけれども、どの群の雌雄どちらのという記載がないので、申請者に確認が必要と思われるというコメントをいただいております。

いろいろとわからない点はあるのですが、現段階での結論としては、200 ppm 投与群の雄で脾臓の絶対及び比重量の増加と、それから 50 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められておりますので、無毒性量は雄で 50 ppm、雌で 50 ppm 未満と考えられております。

30 ページにいきまして、マウスの試験も、亜急性の試験が 2 本行われておりますが、6 行目から 1 本目の試験でございます。

結果につきましては表 23 にまとめさせていただいております。長野先生、川口先生から修正をいただきました。

まず事務局からあらかじめ御検討をお願いした点としまして、31 ページ 15 行目のボックスの①でございますが、血液学的検査での有意差が見られたものについては、申請者としては、すべて正常値の変動範囲内の変化であって、検体投与の影響ではないとされているものの、評価書では、全投与群の雌の白血球の増加、それから 200 ppm 以上群雌のリンパ球の低下、それから好中球の増加は毒性としておりますということで御検討をお願いいたしました。

まず、正常値の変動範囲内ということについて、山手先生から背景データを含めて申請者の見解を提出させる必要があるというコメントをいただきました。また、長野先生からは、それぞれのデータについて、白血球の増加については投与による影響とは言えない。それからリンパ球についても毒性として記載する必要はない。一方で、好中球については、投与による影響を否定できないと思いますというコメントをいただきました。川口先生からは、抄録で否定されているので毒性として取り上げないほうがよいと思いますというコメントでございました。

それから、2 つ目の事項でございますが、1,000 ppm 投与群の雌雄で肺胞中隔肥厚が多目に見られているということで、統計処理に関しての記載がないのですが、対照群より増加傾向にあったことから評価書では毒性としておりますが、この点についてのコメントをお願いしました。山手先生からは、なぜ有意差がないのに採用したのか、剤の毒性和絡めて申請者に聞く必要があるというコメントでございました。長野先生からも、申請者への確認事項。津田先生からは、先生の御計算では差はないと思いますが、確認したほうがよいでしょうということでございました。川口先生からは、統計処理が必要と思われるが、事務局案、すなわち毒性とすることに同意するというでございました。

32 ページの 1 行目のボックスについても、少し勇み足な記載がございまして、申しわけございません。

2 行目のボックスでございますが、川口先生から、抄録 53 ページの臓器重量に関する説明が不適切。例えば、比重量のみの変化を毒性としているとか、脳の重量変化の否定根拠が不十分。抄録 54 ページの病理の検査では、50 ppm 投与群雌の脾のヘモジデリン沈

着を重量変化がないことで否定するのは不適切と思われますが、まず統計処理が必要ではというコメントをいただきました。

今の脳の臓器変化の否定根拠が不十分ということを受けて、表 23 の中で、雄の 50 ppm で「毒性所見なし」としていたところに、「脳絶対及び比重量増加」というのを川口先生のほうから追加していただいております。当初の案文と、それから血球のデータを含めて、長野先生から修文をいただいたものでは、無毒性量は雌雄ともに 50 ppm となりますし、川口先生の御意見のように、雄の 50 ppm での脳の絶対重量・比重量の増加というのを毒性ととると、無毒性量は雄で 50 ppm 未満、雌で 50 ppm と結論が変わってまいります。この所見の取り扱いについて御議論いただければと思います。

32 ページの 4 行目にまいりまして、マウスの 2 本目の試験でございます。毒性所見は表 25 にまとめさせていただいたとおりでございます。

33 ページ 6 行目にまいりまして、事務局からあらかじめ御検討をお願いした点でございます。抄録の毒-58 ページのところに血液のデータがあるのですけれども、この中で 200 ppm 投与群の雌の赤血球数の増加については、200 ppm ではふえているのですけれども、1,000 ppm では空欄ということで、対照群と比べて有意差がないということでしたが、抄録において有意な増加と見られるからということで毒性ととられていましたので、評価書でも毒性と取りましたが、これについて申請者から確認をとったところ、1,000 ppm での増加率が対照群に対して 119%、有意差なしということから、赤血球の増加に用量依存性がないので、検体投与の影響ではないと考えられるというコメントをいただきました。ちなみに、200 ppm での増加率は 128%、有意差がついているという状況でございます。

山手先生からは、他の試験では赤血球の低下、それからヘモグロビン、ヘマトクリットの低下もあって、赤血球の増加という所見と整合性がとれない。血液毒性がうかがわれることから、この剤の血液毒性について申請者の見解を聞く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。長野先生からは、用量相関性がないので、投与による影響とは考えられません。津田先生からは、申請者に確認が必要ですが、1,000 ppm では変化がないように見えます。もしないとすると、用量相関がないので、200 ppm の変化はとらなくてもよいと思いますということでした。川口先生からも、毒性として取り上げないほうがよいと思いますというコメントをいただいております。

それから、33 ページ 7 行目のボックスでございますが、川口先生から、病理組織学的検査の中で、抄録の 60 ページになりますけれども、脾のヘモジデリン沈着を毒性とする根拠が不十分。ヘモジデリン沈着が見られたと書いてあるだけで、それ以上の根拠が何も書いていないということで、特に雌の 1 例については本当に毒性でしょうかと。1,000 ppm 投与群で、表 25 にも記載しておりますけれども、雄では 3 例ですが、雌では 1 例という結果でございました。まず統計処理が必要ではというコメントをいただきました。

本試験の結論でございますけれども、1,000 ppm の雄、それから 200 ppm 以上の雌でヘマトクリットの低下等が見られておりますので、無毒性量としては雄で 1,000 ppm、雌で 50 ppm であると考えられております。

33 ページ 9 行目にいきまして、イヌでの 90 日間試験の結果でございます。毒性所見は表 26 に示したとおりでございます、貧血の症状とか、髄外造血、それから腎臓、膀胱の所見、甲状腺とか肝臓の所見等が見られておりました。

ここにつきましても、34 ページの 5 行目で、あらかじめ事務局から御検討をお願いしたことがございました。1 つ目は、雌の肝の比重量増加について、10 mg/kg 体重以上投与群でのものではございますけれども、抄録では有意差が見られているけれども、体重減少に起因するということで毒性ととっていないのではございますけれどもということに対し、川口先生、長野先生から、同意しますというコメントをいただきました。

それから 2 つ目は、病理の所見について、有意差検定がないのではございますけれども、どこから毒性所見とするか、見てくださいということをお願いいたしました。山手先生からは、イヌの試験ですので、ラットやマウスの所見をもとにして、重要な所見は 1 例でも残す必要があると思います。膀胱動脈炎については、膀胱に他の変化があることから記載されていると思いますけれども、申請者に見解を聞いてもよいかと思いますというコメントでございました。長野先生からは、高用量群で対照群の発生に比べ 2 例以上の発生増加が見られる所見だけを毒性所見として記載したらどうでしょうかという御提案をいただきまして、それに基づくと、いろいろな所見について記載する、しないの御判断をいただいております。それから、抄録の毒-67 ページの中で、雌の 100 mg/kg 群の胆管増生は、67 ページでは 1 例と記載されているのではございますけれども、別表のほうでは 2 例となっていて、整合性がとれていないという御指摘をいただきました。それから、35 ページにまたがっておりますが、川口先生からは、この病理の所見について、抄録に合わせて、事務局案でよいと思いますというコメントでございます。

3 つ目でございますが、摂餌量低下について、抄録では有意差はないものの対象群より低かったとあることについてですが、山手先生、川口先生から、これは毒性ととるべきというコメントをいただいております。

それから、35 ページ 1 行目のボックスですけれども、着色尿、着色便は、どの用量まで発生したかが抄録には記載されていませんという御指摘をいただいておりますが、これについては抄録上には 30 mg/kg 投与群の動物で最も高い発現率が認められたという記載のみがございました。

今の結論でございますけれども、10 mg/kg 体重投与群の雌雄で肝類洞細胞内色素沈着等が見られておりますので、無毒性量としては雌雄とも 3 mg/kg 体重/日であると考えられております。

35 ページの 3 行目にいきまして、ラットでの 21 日間の経皮の毒性試験でございます。これについては、山手先生、長野先生からの修正を受けますと、毒性所見は表 27 に示さ

せていただいておりますが、山手先生、長野先生の御指摘を踏まえると、1,000 mg/kg 体重投与群の雄で、「T.Bil 及び Glu 増加の低下」という文章は変なのですけれども、これを消していただいているので、先生方全体の御意見を踏まえると、トータルビリルビンとかグルコースの増加といったものをどう取り扱うかということをもまず御議論いただいた上で、無毒性量をどうするかということになってくると思います。雄のほうでは、この所見が消えますと、あとは尿の色調の変化だけになりますので、そうしますと、最小毒性量がないという可能性が出てまいります。

36 ページの 2 行目にまいりまして、山手先生からのコメントですけれども、300 mg/kg 体重/日以上雌の AST 低下について、他の試験では AST は増加しているので、申請者に肝毒性との関連で見解を聞く必要があると思いますとのコメントでございました。

長野先生からは、以下の所見は毒性所見としないほうがよいということで、表 27 の中で削除した点の理由を記載いただいております。1 つは、1,000 mg/kg 体重/日の塗布部位皮膚の表皮肥厚/角化亢進について、1 例のグレードが増加しているだけなので、これは毒性所見としないほうがよい。それから、雌の脾の絶対重量・比重量の増加について、脾臓の重量測定がやられていないようなので、消したほうがよい。それから、雄の血小板分布幅の低下と雌の AST 低下は、用量依存性の変化ではないから、消したほうがよいということで、削除いただいております。この点、所見の取り扱いによって NOAEL が変わってくる可能性がございますので、御検討いただければと思います。

亜急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。

非常にたくさんコメントが出て、うれしい悲鳴なのですけれども、まず大きなところで議論していただきたいのは、着色尿と体毛の着色を毒性とするかどうかについてです。先ほどの事務局の説明では、そもそも原体にオレンジ色というか、そういう色がついているということで、それを反映した変化であろうと考えられます。したがって、これは組織変化を伴っていなければ毒性ではないという判断をすべきかなと思いますけれども、御意見をお願いいたします。

○ 山手専門委員

私も基本的には、剤のそういう色調を反映する所見だとは思いますが、申請者はある用量からとったり、とらなかつたりしていますよね。ということは、着色した尿とかその変化を毒性と絡めて何か申請者が特別考えていることがあるのではないかなという気がしますので、その辺はやはりきちんと一度聞いておく必要があると思うのですけれども、それも私の意見です。

○ 西川座長

わかりました。念のため、申請者にその旨を確認するということですね。

ほかに御意見はございますか。川口先生はいかがですか。

○ 川口専門委員

同意見で、基本的には参考所見でいいような気がするのですが、一応確認をとられたほうがいいと思います。

○ 西川座長

そうしますと、本日はとりあえず毒性ととらないという方針でよろしいですか。あるいは、やはり申請者の見解を待ってからのほうがよろしいでしょうか。山手先生、どうぞ。

○ 山手専門委員

この試験全体を見る上において、この所見が、ある用量からとってあったり、とっていなかったり、申請者のこの抄録なのですが、そこに何か意図があるような気もするし、僕自身はないと思うのですが、やはり確認して進めたほうが僕はいいような気がいたします。完全に毒性がないとするよりも、申請者が意図するところはあるのかもしれないので、そこはとにかく気になります。

○ 西川座長

では、そのようにしたいと思うのですが、幸い、無毒性量につながる試験は少なかったかと思うので、その辺もちょっとにらみながら審議を進めたいと思います。

長野先生、今の点について御意見はありますか。

○ 長野専門参考人

やはり、被験物質による色でしたら、基本的には毒性として考えないほうがいいというのがまず基本かなと思って、ただその上で一応は聞いてみるということですね。

○ 西川座長

わかりました。では、一応そのような方針で進めたいと思います。

あとは用語に関する指摘がたくさん出ておりまして、これは先ほどの薬理試験とか急性毒性試験とも一括して、適切な用語を使用するようにしていただければと思います。

あとは個別の点ですが、26 ページに A/G 比の低下について御意見が寄せられています。それで、これは影響でないというお考えと、よくわからないので申請者に数値を確認する必要があるという意見が出ております。

山手先生、御意見をお願いします。

○ 山手専門委員

A/G 比というのは、肝臓の機能と関連して動く重要な一つのパラメータだと思うのですが、要するにこれは農薬の抄録を読んだときに、雄では A/G 比の有意な低下が用量相関的であったと。しかし、雌においても同様な傾向があったという記載があるのと同時に、また偶発的な変化であったといった、要するに何が言いたいかわからない、そういうことです。そこを申請者に確認してくださいということだけですけれども。

○ 西川座長

これも最高用量の変化でして、無毒性量には影響しないと思いますけれども、念のため、数値を確認するということですね。そのようにしたいと思います。

それから 27 ページは……。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。今の A/G 比なのですけれども、1,000 ppm だけではなくて、50 ppm から実は雄で動いておりまして、抄録の毒・30 ページの表をごらんいただきますと、A/G 比は雄の 50 ppm で、対照群 100 に対して 76%、200 で 75%、1,000 で 69% となっていて、とる、とらないによってここの毒性量が変わってくる可能性がございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。ちょっと勘違いしました。50 ppm から用量に相關した形で増えているようにも見えるということなので、この点についてはぜひ確認したいと思います。ありがとうございます。

その次は、ラットの 90 日試験の②で、27 ページに表があります。ここでは言葉の問題についてコメントが出ておりまして、しかもこれは 1 例ずつの変化のようです。ですので、基本的にこれは表から削除して、意味のあるものであれば本文に追記するという形に本来していると思います。その前にこの言葉の意味について確認していただければと思います。

では続きまして、ラットの 90 日試験の③で、ここにも明らかに不適切な用語の使用がありますので、これは強く修正を求めたいと思います。

29 ページに体重増加抑制について、摂餌量の減少の影響であるために毒性はないという判断がなされているのですが、それについて 3 名の方から意見が出されております。毒性としないほうがよいという方が 1 人と、事務局案でよいというのは、毒性とするということですね。そういうお考えが 2 人みえます。

それで、まず長野先生から御意見ををお願いします。

○ 長野専門参考人

こういう食餌にまぜた試験のときに、摂取量が下がって、そして体重が落ちているときに、毒性なのか、あるいは本当に食味による影響なのか、よくわからないのです。そういう意味で、もしも食味ならば、毒性としないほうがいいわけですし、あるいは毒性があつて食欲が減退すれば毒性だろうしということで、結局はいつもよくわからない点なのです。そういう意味で、今のほかの委員の方のように、毒性としたほうがいいという意見があるのですけれども、それは否定し得ません。しかし、食味というものがあるかどうかというのは、それこそ申請者への質問のところかなと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

飼料の食味と申請者が判断した根拠がよくわからないのですけれども、ほかの経口投与

試験でもこういうのはなかったと思うので、一応有意差が見られたものは毒性ととっていったほうが良いと思って、一応食味は無視して、データで毒性と考えました。

○ 西川座長

津田先生、いかがですか。

○ 津田専門委員

長野先生がおっしゃるように、非常に難しいのですけれども、まず体重減少というのは非常に重要な毒性だということ。それから、一般的には、食味の問題ですと、第 1 週目はすごく強く出るのですけれども、かえって後になると戻ってくる。それから、食べないということのほうが強く出てくるような気がしたのですけれども、割と後半まで抑制が続いていることと、体重増加抑制のほうが摂取量の抑制よりも大きいように一見見えたので、この場合はとったほうが良いのではないかなと思いました。

○ 西川座長

そうしますと、データを吟味した場合に、毒性ととったほうがよいのではないかという御意見ですけれども、よろしいですか。

○ 長野専門参考人

わかりました。

○ 西川座長

ありがとうございました。

続きまして、ヘモグロビン分布幅の減少についてですが、これはそもそも「分布幅」という言葉の使い方に問題がありそうなのですけれども、津田先生、いかがですか。

○ 津田専門委員

ヘモグロビンの分布幅はないですね。ですから、平均赤血球ヘモグロビン量が平均赤血球ヘモグロビン濃度の分布幅ならあり得るので、ちょっとこれは何だろうという気がしました。

○ 西川座長

それでは、この内容について申請者に確認をするということにしたいと思います。

○ 川口専門委員

先生、今のところで 1 点だけ、いいですか。

○ 西川座長

どうぞ。

○ 川口専門委員

抄録の毒-42 のところで、たしかこれは長野先生でしたか、指摘があった、雌の 800 ppm の HDW ですか、その分布幅の矢印が上下逆になっているのですかね。124 にアンダー、たしか何か指摘があったような気がするのですけれども、その確認もされたほうが良いかと思います。

○ 西川座長

そうですね。矢印がひょっとして間違っている可能性があるので、間違いがないか、確認をしてください。

それから、30 ページのところで③、全投与群の雌で胸腺の重量の有意な低下が見られたが、背景データの範囲内であることから投与の影響とはされていないということについて、長野先生からは、影響は否定できないと、津田先生からは、毒性としてよいと、川口先生からは、毒性変化でよいと、3 名の方がいずれも毒性あるいは影響を否定できないということです。そのようにしたいと思うのですが、背景データの範囲というのは、記載があったのでしょうか、具体的な範囲というのは。

○ 堀部課長補佐

数字の記載はございません。抄録の 45 ページ、文章中なのですけれども、「背景データの範囲内」とだけは書いてあるのですが、これ以上のことは記載されておられません。

○ 西川座長

そうすると、これはやはり、こういう背景データの範囲であるからということを理由に否定するのであれば、その背景データの範囲を具体的に示していただく必要があるかなと思いますけれども、山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

要するにこの試験は 2003 年に行われていて、結構新しいのです。その割には、今言いましたように病理学用語に限らず、そういういろいろな所見の用語が非常にわかりづらいというか、不適切な表現があるということと、先ほどから問題になっています、食味と言いながらも、同じ用量を混餌投与したほかの試験があって、体重減少が起きているのですけれども、それとの整合性がとれていない。事務局から出された①、②、③、これはとても今の段階で評価できない。やはり、この用語の整合性も含めて、もう一度この試験はきちんと申請者に見直させて、新たに評価させるべきではないかと私は思うという意見です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

そうですね。これは、2003 年で比較的新しい GLP の試験であるにもかかわらず、明らかに不適切な用語が使われていますけれども、これは何か翻訳の過程でのミスなのでしょうか。そもそもそのもとの英語が間違っているのですか。そのあたりはやはりきちんと確認しないといけないと思いますので。

あとは、30 ページのところで、長野先生から、肝尾状葉壊死は、対照群にも 1 例の発生がある。これは当然、削除でいいと思います。

それから、統計処理は申請者が行ったということで回答が来ております。

それから、川口先生から、自発運動の抑制等という記載があるけれども、どの群の雌雄どちらかなのかという記載がないので、これを確認してほしいということですが、これはどういう群の所見でしょうか。

○ 川口専門委員

抄録の毒・41 ページを見ていただきますと、詳細な状態の観察というのが一番最初に書いてありまして、その中ほどをずっといきますと、最後に評価しているのですが、「対照群に比べて自発運動の抑制及び過剰活動が見られた動物が多く見られ、検体投与の影響と考えられました」という一文があり、ただ、これの群とか雄雌どっちがというのがよくわからない。その表も出ていないので、よくわからないという状況です。

○ 西川座長

そうですね。「検体投与の影響」と記載してありますので、この辺については、どの群の雌雄どちらかということについて回答を求めたいと思います。

続きまして 31 ページですが、マウスの 90 日試験についてです。まず、真ん中ほどのボックスのところに川口先生からコメントが出ておりまして、脳の重量について、体重増加抑制があるので、無毒性量は 50 ppm 未満ではないかということですがけれども、これについては、川口先生、補足をお願いします。

○ 川口専門委員

抄録の毒・53 ページのところに臓器重量の表が載っておりまして、この脳を見てみますと、各群、雄ですがけれども、脳の絶対及び比重量が有意に増加している。これについてコメントがなかったような気がします。例えば、背景データの中に含まれるとか、そういうので否定してくれるといいのですがけれども、何もなかったので、このように書きました。

○ 西川座長

わかりました。確かに抄録の表を見ると、川口先生の御意見のと通りの動きに見えます。これについては、申請者に、これを毒性としなかった理由について、見解を求めたいと思います。

続きまして、今のマウスの試験での血液学的検査についてですが、正常な変動範囲内の変化であるので検体投与の影響ではないとしていますけれども、山手先生から、背景データを含めて、申請者の見解を提出させる必要があるという御意見が出ております。

山手先生、補足はありますか。

○ 山手専門委員

ちょっと毒性試験に関する病理所見の総括的なことを言うてしまうのですがけれども、この剤に関する亜急性から慢性あるいは発がん性試験を含めて、肝毒性あるいは骨髄毒性ですか、血液毒性、あるいは腎を含めた泌尿器系にもいろいろな変化が出ているのですが、そういう観点からさまざまなパラメータが動いていて、それをどのように毒性として評価していくのかと考えたときに、申請者の見解がどこにも書かれていないのです。そういう意味で、正直なところを言って、この剤は、全体試験を見ていて、途中で何かすごく評価しにくいなという。そういうことも含めて、本当に背景データとするならば、やはりこういう細かいものであってもきちんとデータを提示して、否定したり、あるいは採用したりするということを出していただきたいというのが、現在この場で評価する大きな基準になるのではないかと書いて書かせていただきました。

○ 西川座長

ありがとうございます。

長野先生からは、好中球の増加については、毒性というか、投与の影響は否定できないということですが、今、山手先生の御意見のとおり、背景データを踏まえて、見解を提出していただきたいと思います。

川口先生、いいですか、それで。

○ 川口専門委員

はい。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、32 ページに、これは事務局からの提案ですが、病理組織学的所見について統計処理を行うこと、それから、1,000 ppm 最高用量群で肺胞中隔肥厚が多めであるけれども、それについて考察することということです。

川口先生から、病理組織の統計処理は必要ではないかというコメントが出ておりますので、事務局案のとおり、統計処理について回答を求めたいと思います。したがって、肺胞中隔の所見についても、この統計処理の結果を踏まえて考察すればよいと思います。

それから、「臓器重量」の説明が不適切。これは川口先生からですが、ちょっとこのあたりを補足していただけますか。

○ 川口専門委員

こちら、先ほどの抄録の毒-53 ページのところに臓器重量の一覧表が載ってまして、その下に解釈とか評価があるのですが、ここが調査会では比重量だけでは毒性としてとらないとかあったと思うのですが、それにのっとってされていないような気がします。先ほど言いましたが、脳の重量変化についても否定根拠が明らかでないと言っています。

○ 西川座長

では、これについてもあわせて申請者に伝えるということにしたいと思います。

それから、33 ページ、マウスの 90 日試験の②です。これについては赤血球の増加という所見があるのですが、何名かの方から御意見が寄せられておまして、多くは影響ととらなくてもよいのではないかという御意見ですが、山手先生からは、これについても申請者の見解を聞く必要があるという御意見です。

山手先生、よろしくお願いします。

○ 山手専門委員

私も基本的には、これは毒性所見ではない、とらなくてもいいというのが基本の考えですが、先ほどから言っていますように、この剤全体を見る限りにおいては、造血毒性、貧血を起こす剤かなと。その一方で赤血球が増加したということを取り上げているのは、何か申請者の意図するところがあるのかなということで、聞いておいたほうが

いいかなということです。

○ 西川座長

では、念のため、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、川口先生から、脾臓のヘモジデリン沈着を毒性とする根拠が不十分であるということですが、これは雌の 1 例の所見でしたでしょうか。

川口先生、補足をお願いします。

○ 川口専門委員

こちら抄録の毒-60 ページのところに病理所見の一覧表が載っておりまして、脾臓のところのヘモジデリン沈着が 1,000 ppm のところだけで雄が 3 例、雌が 1 例とありまして、まず有意差検定していませんので、とらえにくい、毒性と判断しにくいというのと、雌は 1 例だけなので、これは本当に毒性なのか。それを言いますと、先ほどのマウスのときもちょっと 1 例のみでとっていたような気がするのですけれども、その辺、統計処理を含めて再検討されたほうがいいと思います。

○ 西川座長

この表の 25 の脚注に「有意差は見られないが投与の影響と判断した」というマークがついているのですけれども、これはどこに……。

○ 堀部課長補佐

雌の 200 ppm の赤血球増加は消していただいたところですが、赤血球のところにマークがついておりました。

○ 西川座長

ということは、これは統計処理をしているということですか。

○ 堀部課長補佐

抄録の上では、例えば血球とか血液生化学とか臓器重量に関してはわざわざ表の欄外にスチューデントの t 検定がやられていると書いてあるのですけれども、病理のところにはその記載がないものですから、ここが統計処理されているかどうかはよくわからない。多分されていないのではないかと推察いたします。多分そういうことだと思うのですが。

○ 西川座長

わかりました。

問題は、この脾臓のヘモジデリン沈着 1 例を毒性とするかどうかですけれども、基本的に今はどちらでもいいですね。ほかの試験で確かにヘモジデリン沈着をとっているところがありますので、そういう意味からとってもいいような気がしますけれども、厳密に統計処理した後有意差がないので、削除するとか、そういう手もあると思うのですが、山手先生、どうしましょうか。

○ 山手専門委員

多分、申請者の立場から言わせると、ほかの試験で、溶血毒性というのですか、やはりヘモジデリン沈着の沈着は脾臓あるいは肝臓の類洞細胞にあると。その辺を踏まえると、

1 例であっても、雄の 3 例であっても、毒性として記載するほうがいいのかというところでその当時、これは 1972 年の試験ですか、判断されたのか、あるいはその後再度見直して判断されたのか、そこはわかりませんが、そういう所見だと思います。これも、先ほどからちょっと私は言いかけているのですけれども、この剤の毒性試験に関しては、統計処理をしてとったものとか、あるいはそうでない所見を突然とったりとか、あるいは先ほどのように肺の中隔の肥厚など、この剤の毒性としてはとる必要もないようなものもあえてとっているような、そういう全体の流れが、きちんと整合性がとれていないというのが正直なところです。ですから、これも申請者にとっては古い試験だし、今さら細かいところまでのデータ評価はできないという回答が来るのかもしれませんが、この剤の肝臓あるいは胆管上皮に対する毒性とか、あるいは造血系の毒性、あるいは腎臓とか膀胱を含めた泌尿器系、その辺を含めた所見の整合性をもう一度やってほしいというのが、この試験全体に対する私の正直な意見です。

○ 西川座長

やはり、後からでも統計処理できるものはやっていただくということにしたほうがすっきりすると思います。

それでは、あともう少しですけれども、イヌの 90 日試験について、10 mg/kg 体重以上投与群の雌での肝臓の比重量の増加は抄録において有意差ありとしているが、体重の減少に起因するものとして毒性所見としていない。これは、事務局案のとおりでよろしいかと思います。

それから、今 34 ページですけれども、②の病理組織所見については有意差検定がなされていない。どこからを毒性所見とするかについて検討してほしいということですが、膀胱動脈炎の 1 例を毒性とすべきかどうかについて等です。山手先生からは、1 例でもイヌの試験であるので、単純に削除するのではなくて、申請者にとりあえず意見を聞いたかどうか。それから、長野先生からは、2 例以上の発生増加がある場合には毒性としてもいいのではないかと。さらに、毒-67 ページの表と 68 ページの別表に例数について齟齬があるのではないかと御意見が出ておりますので、とりあえずその齟齬についての確認を申請者にさせていただくということと、さらに、この膀胱動脈炎についても、その毒性学的意義について申請者に聞いていただければと思います。

あとはよろしいですかね。

35 ページですけれども、長野先生からの着色尿、着色便については、先ほど議論したとおりでよいと思います。

それから、ラットの 21 日間の経皮毒性試験ですが、これは基本的に ADI の設定に関係しない試験でありますので、余り細かい議論は必要ないと思いますが、川口先生から、AST の低下について、これを無毒性量の根拠にしてはというのですが、AST の低下というのは毒性でしょうか、川口先生。

○ 川口専門委員

すみません。抄録を今日見直しまして、長野先生からいろいろとコメントをいただいておりますけれども、その案に同意しまして、僕の案は却下というか、間違いでした。

○ 西川座長

ありがとうございます。

そうしたら、山手先生は、AST の低下について、とりあえず他の試験で AST の増加があるので申請者に見解を聞いてはどうかということですが、聞く必要はありますか。

○ 山手専門委員

要するにこれも同じことで、ほかの試験では上がっていて、下がったものをあえてピックアップしているというのは何か意図があるのかと、ちょっと申請者に対しては厳しい意見になるのかもしれませんが、どういうことなのだといい、その辺の整合性をもっとしっかりとりなさいという意味で、聞いてみたらというだけのことです。これは毒性所見としてとる必要はないと思いますけれども。

○ 西川座長

そうですね。では、これはいいですね。

○ 山手専門委員

座長の判断にお任せします。

○ 西川座長

では、そのようにしておきます。

あと、長野先生からは、経皮の試験ですが、塗布部位の表皮の肥厚、角化の亢進があったということで、1 例のグレードが増加しているだけであるので、これは毒性ととらないほうがいいという御意見ですが、長野先生、補足はありますか。

○ 長野専門参考人

これは、抄録毒-76 ページの表です。塗布部位の主要な所見のところの雄のほうで、雄の「表皮肥厚/角化亢進」とありますが、雄のほうのコントロールが、軽微が 5 例に対して、1,000 mg ですと軽微が 4 例に軽度が 1 例と、これでしたら差がないと考えたほうがいいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

そうですね、これは見るからに差がないと判断されますので、この皮膚の変化については毒性ととらないことにします。

それから、脾臓の重量増加ですが、重量測定は実施されていないということは、これはどういうことですか。

○ 長野専門参考人

やはり抄録の 74 ページの臓器重量のところを見ますと、測定したのが副腎、肝臓、腎臓、卵巣、精巣、精巣上体と書いてありまして、脾臓が書かれていない。

○ 西川座長

ひょっとして記載ミスかもしれないですね。でも、これは見過ごせないことですので、確認したいと思います。

それから最後に、AST の低下はいいとして、血小板の低下について、これも用量に依存した変化でないので、採用しないということですね。

川口先生、よろしいですね。

以上で亜急性毒性試験についてのところまでを……。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、1 点だけ。今の表 27、引っ張って申しわけないのですが、1,000 mg のところの雌雄のトータルビリルビン、グルコースの増加とか ALP の低下についても、これも削除でよろしいでしょうか。

それから、尿の淡黄色化が「(参考所見?)」となっているのですが、この取り扱いを御判断いただければと思います。

○ 西川座長

尿の淡黄色化については、これは削除でいいと思います。

あと、ビリルビンの増加、グルコースの増加については、これは抄録のどの部分になりますか。

○ 堀部課長補佐

抄録 73 ページの表の中です。ALP は雌の 1,000 mg/kg で対照群比 80%まで低下、それからトータルビリルビンは 1,000 mg/kg の雄で 143%、グルコースでは 134%の増加、いずれも有意差がついております。

○ 西川座長

これはいずれも高用量群のみの変化ですね。これについては、特にビリルビンの増加などはとってもいいような気はしますが、長野先生、いかがですか。

○ 長野専門参考人

僕もこれは消す理由はないのかなと思います。

○ 西川座長

ほかに御意見はありますか。どうぞ。

○ 川口専門委員

抄録の毒-73 ページの一番最後の 1 行で「毒性学的優位性はないものと考えられた」と一括して書いているのですが、それを鵜呑みにすれば、毒性ととらないのかなと。

○ 西川座長

もちろん鵜呑みにするわけにはいかないのですが、念のため申請者に確認するということで対応したいと思いますけれども、山手先生、よろしいですか。

○ 山手専門委員

ええ。私は、これは毒性所見として、むしろこの調査会では採用すべきだと思います。雄のトータルビリルビンとグルコースの増加ですね。

それともう一つ、ちょっと気になったのは、これは経皮投与というのは、必ずしもこの試験の一連の中にパックとして入れる必要はないと思うので、参考所見といった扱いにしたほうがいいのではないかと思うのですけれども。それと同時に、経皮でありながらも、尿にこういう剤の色が出るというのは、先ほどのいろいろな試験を含めて何かドラスティックな変化だなと思いますけれども、どう毒性を考えていいのかということもちょっと…

○ 西川座長

経皮試験は、食品健康影響評価にそのまま採用するということはありませんので、農薬のガイドラインに必須の試験として挙がっていますので、それで参考データとはしないと前に聞いたことがあります。したがって、同じような取り扱いでよろしいかと思えますけれども、よろしいでしょうか。

では、ちょっと時間が余りなくなってきましたけれども、5分ぐらい休憩したいと思います。あの時計で4時からということにしたいと思います。

(休憩)

○ 西川座長

時間ですので、再開したいと思います。

○ 堀部課長補佐

では、慢性毒性試験から説明させていただきます。評価書たたき台 36 ページ 5 行目からでございます。

まず 6 行目から、ラットの 2 年間の慢性毒性試験の結果でございます。毒性所見については、表 29 にまとめさせていただいておりますが、体重増加抑制と血球の変動と、先ほどから出ております着色尿というのが出ておりました。

37 ページのボックスでございますけれども、幾つか先生方に御質問を投げかけさせていただきました。1 つは、血液生化学の変化についてなのですが、申請者はいずれも一過性の変化あるいは用量相関性がない、対照群の測定値に偏りが見られるなどの理由から偶発的な変化であるとしておりましたけれども、トータルビリルビンについては、数字としては抄録の 84 ページに表がございますが、ここを見ますと、用量相関が見られたので、毒性といたしました。この点についての見解をお願いいたしましたところ、山手先生からは、先ほどから御意見をいただいているとおりで、この剤と肝毒性についての見解を聞く必要があるだろうと。西川先生からは、高度の貧血に伴って見られることがあるけれども、このケースでは該当せず、投与の影響かもしれないが、毒性ではない可能性が高い。長野先生からは、一般的に毒性所見とは言えない。津田先生からも、ビリルビンの低下は毒性学的意義に乏しく、ほかに関連した変化がなければこの程度の低下は毒性ととらなくてもよい。川口先生からは、事務局案でよいと思うけれども、申請者の否定根拠の

確認も必要と思われる。同様に、血液学的検査もすべて影響ではないとしているけれども、事務局案でいいと思うけれども、申請者の否定根拠の確認も必要と思われるというコメントをいただきました。

それから、雄の LOAEL 所見、トータルビリルビンを否定していただくと、雌もそうなるのですが、最低が着色尿になってしまうということで、この部分については先ほどの全体の確認の中で山手先生から御指摘のあった、特別にこのドーズから毒性ととっている理由がなければ削除になるのかなと思いますが、その場合ですと、結論が変わってこようかと思います。ですので、この部分の取り扱いによって NOAEL が変わってくるという格好になろうかと考えます。

着色尿を毒性ととらないということでありますと、結論としては、36 ページ 18 行目のボックスにありますけれども、500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制が見られますので、無毒性量としては雌雄とも 125 ppm となるかと思います。

38 ページにまいりまして、2 年間慢性毒性試験（ラット）の 2 本目でございます。こちらの毒性所見は表 31 のほうに示させていただきました。こちらでも、体重とか摂餌量、それから血液のパラメータ、それから先生方から要確認となっておりますけれども、膀胱漿膜のオレンジ化ということですので、これは粘膜ではないかということで、確認要求が出ております。それから、腎臓・膀胱の所見が出ておりました。

また、38 ページ 9 行目にございますが、検体投与に関連する腫瘍性の病変として 676 ppm 投与群の雌雄で膀胱移行上皮乳頭腫の増加が見られておりました。

結論でございますけれども、52 ppm 投与群の雄で膀胱の移行上皮過形成等、それから 676 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められておりますので、無毒性量は雄で 4 ppm、雌で 52 ppm であると考えられたとしております。乳頭腫は 676 ppm の雄で、過形成がその下で出ているということで、そのように結論がついております。それで、39 ページのほうに先生方からのコメント等々をまとめておりますが、まずは 2 行目のところの事務局からですけれども、676 ppm 投与群においては、検体投与終了時に尿量の増加傾向と比重の低下が認められておまして、これを毒性ととっていることについて、長野先生から、同意しますというコメントでございました。

また、山手先生からは、表中にクエスチョンマークでつけていただいておりますけれども、例えば尿のオレンジ化、それから膀胱の漿膜のオレンジ化というのが粘膜ではないか、それから腎の上皮過形成というのは、腎盂なのか、尿細管なのか、部位をはっきりさせるといったことを申請者に確認してくださいとのことでございます。

それから、長野先生からは、先ほど読み上げましたけれども、膀胱の移行上皮乳頭腫の発生についても、投与による影響と考えますということでしたので、文章を追記させていただきました。また、山手先生と同じように、腎の上皮過形成について、部位がちゃんとわかるようにしなさいという御指摘でございます。

それから、5 行目のボックスで、川口先生からは、病理の検査については、統計処理が

必要ではないかという問題提起をいただきました。ここも、先ほど、できるものについてはちゃんとやりなさいという御指摘がございましたので、全体で統計処理をやっていただく方向なのかなと考えます。

39 ページの 7 行目にまいりまして、ラットの 3 本目の試験でございます。これは、非常にデータが少ないこと等を勘案しまして参考資料としておりますけれども、最近の各部会の考え方としては、評価が可能なデータがそろっているのであれば本データとする、評価に足りないけれども残しておくべきであれば参考資料、評価する必要もないと判断すれば全体を削除ということで、3 段階のグレードに分けて御判断をいただいておりますので、この参考資料という扱いについて後ほど御判断をいただければと思います。いずれにしても、結論としては、毒性所見が認められておりませんので、無毒性量は最高用量である 500 ppm で、雄だけの試験ですので、雄で 500 ppm であると考えられたという結論になっております。

川口先生からは、13 行目のボックスですけれども、検体の投与方法についてですが、餌としてペレット状にしたのか、粉末状なのか、どちらでしょうかという質問。それから、なぜか屠殺時期が 25 ppm で早くなっているのですけれども、この理由が不明であって、途中屠殺ではないように見えるけれども、実験として成り立っていない可能性が高いということ。それから、血液、血液生化学ともに雌雄の明記がないということだったのですけれども、これは雄だけの試験なので、雌雄の表記がございました。それからもう一つ、全体に肺炎が多く発生していて、実験として成り立っていない可能性があるとの御指摘もございました。

39 ページ 15 行目から、イヌを用いた 2 年間の慢性毒性試験でございます。結果、毒性の所見につきましては、表 33、40 ページのほうにまとめさせていただきました。こちらでも、これまでの試験と同様に、血液の生化学、それから貧血、それから肝臓とか腎臓とか胆嚢、副腎、胸腺といったところに毒性が認められておりまして、そのほかに幾つか肺にも所見が見られているということでございました。

41 ページのボックスでございますけれども、事務局からの御質問として 1 つ目は、50 ppm 投与群の雌雄の AST の増加は ALT と連動していないことから抄録では投与の影響とされていないけれども、用量相関が認められておりますので、評価書では投与の影響としておりますとしましたが、山手先生からは、この剤は肝毒性が疑われるのに、なぜこれを毒性として採用しなかったか、肝毒性との関連で、申請者に見解を聞く必要があると思いますというコメント。長野先生、川口先生からは、事務局の見解に対して同意をいただいております。

それから、2 つ目ですけれども、1,000 ppm 雄の肝門脈周囲線維化についてなのですけれども、250 ppm では 1 例しか認められなかったことから、1,000 ppm のところで毒性をとるとしましたけれども、山手先生からは、有意差はないけれども、1 例でも記載しておくべきということで、委員会で検討願いますということでございました。長野先生から

は、事務局判断、すなわち 1,000 ppm ということで同意をいただいております。川口先生からは、表 33 をごらんくださいということで、川口先生の御見解でいきますと、250 ppm 以上で毒性をとるとということで、山手先生と同じ御意見と見受けられました。

それから、体重増加抑制について申請者にデータを再提出いただきまして、それをごらんいただいた上で、川口先生から、体重増加抑制は雌雄の 1,000 ppm のみだと思いつとの御意見。川口先生の欄には、すみません、ちょっとコメントが抜けてしまったのですが、事務局の判断に同意しますというコメントをいただいております。

42 ページの 1 行目、川口先生からさらに、ボックスですけれども、こちらのほうも試験の投与方法について、ペレットにしてあるか、粉末か、混餌の方法について。それからもう一つは、病理の報告の全体の総括がまとまっていないので、先生のほうで表の中から毒性と思われる所見をピックアップしていただいております。この点については申請者の見解を再確認する必要があるでしょうかという投げかけをいただきました。

結論といたしましては、50 ppm 以上投与群の雌雄で AST の増加が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm という結果でございました。

42 ページにまいりまして、2 年間発がん性試験（ラット）でございます。毒性所見については表 35、それから膀胱移行上皮乳頭腫の発生頻度が表 36 に示されております。

まず、非腫瘍性病変としましては、これまでと同じような臓器に所見が多々見られている状況でございました。

それで、43 ページにまいりまして、ボックスでございますけれども、まずは①として、676 ppm 投与群の雌雄の摂餌量低下、それから雌の食餌効率の低下については、統計処理はなされていないのですけれども、対照群と比べて低下と抄録に記載されていたので毒性としましたということに対しては、山手先生、長野先生、川口先生から、同意しますということでございました。

それから、2 つ目ですけれども、676 ppm 投与群の雌の下顎リンパ節反応性過形成について、52 ppm、下のドーズで有意差があつて、676 ppm のところでは有意差はないのですけれども、数字としては 9/37 ということで、676 ppm のところで所見としましたということなのですが、山手先生からは、この所見の毒性学的意義がわからないので、申請者に見解を聞く必要がある。長野先生からは、統計学的解析の結果について申請者に確認の必要があるということでした。川口先生からは、事務局案に同意というコメントをいただきました。

それから、同じ群の脾ヘモジデリン沈着についてなのですけれども、こちらも 676 ppm で毒性をとっているのですけれども、これについて、山手先生からも、先ほど来出ておりますので、造血系の毒性が疑われております。溶血性変化も疑われるということで、脾臓のヘモジデリン沈着は毒性変化だと思いますので、採用したほうがよいと思いますが、調査会で検討願いますというコメントです。長野先生からは、統計学的解析の結果について申請者に確認が必要。川口先生からは、676 ppm で毒性をとることに同意ということ

でございました。

44 ページ、頭のところは、これは山手先生が先ほどからおっしゃっていることと関連しているのだと思うのですが、剤の特性と、例えば着色ですとか、膀胱移行上皮過形成・乳頭腫、腎・尿管障害の関係を申請者に聞く必要があると思いますと。それから、上皮小体過形成とか肺動脈石灰沈着の毒性学的意義について、申請者の見解を聞く必要があると思いますというコメントでございます。

それから、長野先生からは、統計学的解析について、方法と結果に疑問があると。抄録の 140 ページあるいは 142～152 ページでは、Peto 検定を使って統計解析がなされたと書いてありますけれども、Peto 検定というのは発生頻度の傾向検定であって、発現率とか生存率の統計解析には使用できない。あるいは、腫瘍の発生頻度についても 2 群間の差の検定には使用できない方法ではないか。それから、対照群に比較して明らかに増加している所見に有意差が示されていないところもあるという御指摘をいただいております。

それから、腫瘍性病変については、表 36 に示させていただきました。本文のほうでも 42 ページの 12 行目に、「676 ppm 投与群の雌雄で膀胱移行上皮乳頭腫の増加が認められた」と、西川先生、長野先生から修文をいただいております。

本試験においては、52 ppm 以上投与群の雌雄で腎上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 4 ppm であると考えられたとしているのですが、先ほどの 2 年間のラットの慢性毒性試験の 2 本目でも同じように、腎上皮過形成という表現に対して、山手先生のほうから、これも腎盂か、尿細管か、どちらなのかという御指摘がございました。今朝廣瀬委員と事前にお話ししていたときに、この 52 ppm 以上の腎上皮過形成についても、腎盂なのか、尿細管なのか、はっきりさせるべきではないかという御意見をいただいております。両方とも同じ部分ですので、きちんとさせた上で、NOAEL のところも「腎上皮過形成」と書いてあるところは記載を変更できればと考えております。

それから、44 ページの 6 行目にまいりまして、マウスの 18 か月間発がん性試験でございます。結果は、表 38 のほうに非腫瘍性病変の表を取りまとめさせていただきました。45 ページのところですが、事務局からまずボックスで投げたこととしまして、臓器重量については比重量のみの変化であることから毒性としていないことについて、各先生から同意、ただし川口先生からは、何が毒性で、毒性でないのは何なのか、記載が不明で不親切であるという御指摘をいただきました。

それから、悪性リンパ腫についてなのですが、表 39 のほうに発生頻度を取りまとめさせていただいておりますが、本文としましては 45 ページの 1 行目にございますように、悪性リンパ腫の発現率が 3 ppm と 300 ppm で有意に増加しているのですがけれども、真ん中の 30 ppm では頻度が減少しております。というのは、これが対照群 3/50、それから 3 ppm で 11/50、30 ppm 群で 7/50、300 ppm で 12/50 ということで、真ん中で頻度が減少していること、それから頻度が背景データの範囲内であったことから、検体投与の影響ではないとしているのですが、これについて、山手先生から、背景デー

タの提示、そしてそれを評価書へ記載することが必要であろうと。長野先生からは、用量相関が明確でないのと、申請者によると背景データの範囲内ということで、投与による影響とは言えないと考えますというコメントをいただきました。

それから、3 つ目は雌の胃の角化亢進についてですけれども、これの毒性のとり方、同様に雄でも、胃の角化亢進、慢性炎症、胃上皮過形成等についてもコメントをお願いしたところ。山手先生からは、これらを毒性とする根拠を申請者に問う必要がある。混餌投与なので、物理的な刺激か、あるいは毒性かといったコメントをいただきました。長野先生からは、この点についても統計方法に疑問があるということでございました。川口先生からは、表 38 の川口修正分を御参照くださいということだったのでございますけれども、表中に幾つかコメントをいただいているところでございます。

それから、体重増加抑制については 300 ppm に記載したことについて、事務局案に同意をいただきました。

長野先生からは、さらに統計学的な解析については、先ほどと同じように、方法と結果に疑問がある。それから、「副腎褐色萎縮」とはどのような病変か、申請者に確認したほうがよいというコメントでございます。

それから、川口先生からは、いろいろな所見について、脾ヘモジデリン沈着、それから胃慢性炎症、心筋線維化、肝慢性炎症、肝褐色色素沈着等、評価書あるいは抄録の誤植ではないかという御指摘をいただきまして、事務局のほうで再度抄録を確認して修正していただいた上、記載を改めております。

結論でございますが、45 ページの 4 行目に戻りまして、30 ppm 以上の雄で胃慢性炎症等、それから雌では副腎褐色萎縮、これは何ですかということで、先ほど長野先生からもコメントをいただいておりますが、髄質の褐色細胞の萎縮ではないかという御指摘をいただいております。申請者に確認の上、用語は適正にしたいと思いますけれども、無毒性量としては雌雄ともに 3 ppm であると判断されて、それから背景データで悪性リンパ腫の発現率は否定されておりますので、発がん性は認められなかったという結論をつけております。

長期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 36 ページのラットの 2 年間の慢性毒性試験についてです。これは ADI 設定にかかわる試験ですので、重点的に見ていきたいと思うのですけれども、とりあえず雌の 5 ppm 以上で見られたビリルビンの低下、これを毒性ととるかによって無毒性量が変わってくるわけです。多くの方の意見は、ビリルビンの低下は毒性ではないという判断をされているようですけれども、これについて御意見をお願いいたします。

山手先生は、一応、見解を聞いてはどうかという御意見ですが。

○ 山手専門委員

これもちょっとビリルビン増加と勘違いした点があるのですけれども、これも含めて、トータルビリルビンとか、先ほどの AST とか、あるいは赤血球が多い少ないという、すべての試験において何か整合性がとれていないので、そういうことを含めて、肝毒性、胆管に対するこの剤の影響をきちんと、申請者がどういう意識でこの毒性試験を行ったかというのを聞いていただきたいと思います。

○ 西川座長

変動が逆になるような所見について、まとめてそれを聞くということですね。

○ 山手専門委員

はい。

○ 西川座長

では、そのようにしたいと思います。

そうしますと、ビリルビンの低下は毒性でないという多くの意見がありますので、それを採用しますと、次に無毒性量にかかわる所見として着色尿というのが出てきますけれども、これは最初に議論しましたように、毒性とはとらないという判断をしたいと思います。したがって、事務局の説明にありましたように、この試験での無毒性量は 125 ppm ということになります。よろしいでしょうか。

御意見がないようでしたら、続きまして 38 ページのラットの 2 年間慢性毒性試験②についてです。これについても、幾つかの表の修正がありますけれども、膀胱移行上皮乳頭腫についての追記をしたということです。川口先生から、病理組織検査の統計処理が必要ではないかということです、これも一括して、統計処理ができるものはやってくださいというお願いの一つにしたいと思いますので、よろしいですか。

それでは次に、ラットの慢性毒性試験の③について、これを参考資料とするか、あるいは必要ないから削除するかという事務局からの説明があったのですが、川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

まず、肺炎がやたら多いなと思ったのです。それで、混餌の方法が粉末のままであったのか、吸入毒性試験ではないですけれども、そういうアクシデント的なことがあったのかを確認したいというのが主目的でして、それでない理由で肺炎であれば、ちょっと実験自体がまずかったのかなと思われます。

○ 西川座長

では、この試験については、混餌の与え方について確認して、その回答次第で、参考資料として残すか、あるいは削除するか、どちらかにしたいと思います。

次に、イヌの 2 年間の慢性毒性試験について。これも表についていろいろ修正があります。これについては事務局案どおりという回答が多かったと思うのですけれども、1 つは、1,000 ppm の雄に見られた肝門脈周囲線維化について、250 ppm の群では 1 例しか認められなかった。これを採用するかどうかですが、長野先生、川口先生は、事務局案の

とおりのことですね。それから山手先生は、1 例でも 250 ppm のところは記載しておいたほうがよいということですが、山手先生、お願いします。

○ 山手専門委員

これも、基本的にはこの剤が胆管、想像するにグリソン鞘の小葉間胆管に何らかの影響を与えているという印象を僕は持っています。そういうことも踏まえると、この胆管周囲の線維化というのはこの投与期間では起こり得るのではないかなと。それで 1 例でもとおいたほうがいいのかということです。ただ、これも含めて、申請者にこの胆管に対する毒性、肝臓に対する毒性という見解はきちんと聞いておいたほうが良いと思います。

○ 西川座長

長野先生、いかがですか。

○ 長野専門参考人

やはり申請者に確認したほうが良いと思います。

○ 西川座長

では、この肝門脈周囲線維化についての意義について、申請者に確認をお願いいたします。

それから、10 ppm の雌雄の体重増加抑制についてですが、申請者から体重の表が提出されまして、長野先生からは、1,000 ppm だけの群をとれば良いのではないかなということです。川口先生の同意しますとは、どの部分に同意するということですか。

○ 川口専門委員

1,000 ppm。

○ 西川座長

長野先生の意見と同じということですね。

○ 川口専門委員

はい。

○ 西川座長

では、一応そのようにしたいと思います。

それから、42 ページのラットの 2 年間発がん性試験について。これも、膀胱移行上皮乳頭腫について、分母が 50 という修正がなされておりまして、ここにも幾つかコメントが出ております。まず下顎リンパ節の反応性過形成について、山手先生からは、この所見そのものの意義がわからないので、申請者に見解を聞いてほしいと。長野先生からは、統計解析の結果について確認したほうが良いと。ということで、川口先生の、同意しますというのは、これはどういうことですか。

○ 川口専門委員

676 ppm 投与群の所見としたということでいいと思います。

○ 西川座長

なるほど。そうすると、山手先生、長野先生は、意義がわからないので、それでは不十分という理解でよろしいでしょうか。

○ 山手専門委員

この下顎リンパ節の反応性過形成という所見ですね。僕は、正直なところを言って、取り上げなくてもいい所見だと思うのですけれども、申請者があえて取り上げているから、何か毒性学的に重要だと思っているのではないかということで、先ほども 1 例でも取り上げたり取り上げなかったりというところがあるので、ちょっと一応聞いておいたほうがいいかなという考えです。

○ 西川座長

では、念のため、統計学的解析を含めて申請者に確認するという事で、よろしいでしょうか。

それから、脾臓のヘモジデリン沈着について、これも同じような意見が出ていまして、山手先生からは、造血系への毒性がうかがわれるので、この点については採用したほうがいいと。長野先生は、統計学的解析の結果を確認したほうがいいと。さて、これは毒性として採用すればいいということなのでしょうね。ほかに御意見はございますか。

それでは、要するに事務局案のとおりということにいたします。

それから 44 ページ、山手先生から、尿の着色とか膀胱の過形成・乳頭腫等、申請者に聞く必要があるということですが、そうですね。これは腫瘍ですので、どういう関係があるかについて、申請者に確認するという事。それに恐らく関連していると思われる上皮小体の過形成とか、肺動脈の石灰沈着の意義についてもあわせて見解を聞くということにいたします。事務局、よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

すみません、ちょっと……。申しわけございません。

○ 西川座長

今 44 ページの一番上のところで、これは山手先生のコメントのとおり、申請者に聞くということにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。すみません。

○ 西川座長

それから、長野先生から、これは一貫して指摘されているところですが、統計学的解析に関してのことで、特にこの点、この試験では Peto 検定を実施しているのですが、傾向検定であって、これは本当の有意差検定、その頻度の差を見るものではないので、このあたりについて確認するという事にしたいと思います。なぜフィッシャーの検定を使わなかったかということですね。

それから、マウスの 18 か月の発がん性試験について、これはほとんど事務局案のとおりですが、悪性リンパ腫の増加について、背景データの範囲内であるから有意な変

化ではないとしていることについて、山手先生から、背景データを提示してほしいということ。長野先生からは、投与による影響ではない、用量相関性が明確でないということ、それから背景データの範囲内ということも理由に挙げられていますけれども、背景データが示されていないということであれば、その背景データを示していただくということになるのかなと思います。山手先生、よろしいですか。

○ 山手専門委員

はい、そうですね。通常、こういう試験をやって、背景データという限りにおいては、やはりきちんとしたその当時の、これは 1993 年ですから、もう GLP 規制がかかっていますので、そういう姿勢でこういうデータを提示してほしいということです。

○ 西川座長

幾つかコメントは出ていますけれども、まとめられるところはまとめて、指摘として出したいと思っております。

それから、雌の胃の角化亢進について、これを毒性とする根拠を聞く必要があると、長野先生から、統計の方法にも疑問があるということで、この胃の変化が出てきた根拠については申請者に聞く必要があると思いますので、統計……。長野先生、統計に疑問があるというのはどういうことなんですか。

○ 長野専門参考人

Peto 検定では非腫瘍性病変の検定ができるわけがないんです。そういう意味で、やはり全部確認した上で判断したほうがいいと思います。

○ 西川座長

なるほど。先ほどの Peto 検定のところとも関連するということですね。だから、そういうところも、まとめられるところはまとめて、指摘として出したいと思っております。

それから、最後の体重毒性については、これは事務局案でよいということです。

それから、46 ページの真ん中の四角に「副腎褐色萎縮」という病変があるのですが、これについて確認したほうがいいと。死亡についてはありますよね、「褐色萎縮」という言葉は。

○ 長野専門参考人

はい、そうです。

○ 西川座長

副腎については聞きなれない用語であるので、それを確認していただくと。これも用語の確認の一環と言えば一環だと思うのですが、そのようにしたいと思います。

あと、川口先生から幾つか出ておりますけれども、要約して補足していただけると助かります。

○ 川口専門委員

抄録の毒-157 ページに、非腫瘍性病変というのがちょうどページの真ん中あたりにローマ数字の i から viii まででまとまっているのですが、そこの記載の整合性がとれ

ていないということです。確認をいただければと思います。

○ 西川座長

この毒-157 ページの部分ということですね。

○ 川口専門委員

真ん中に非腫瘍性病変の記載が箇条書きになっています。アルファベット数字の i から viii と、その記載が、特に雌雄のところなのですが、整合性がとれていないと思います。

○ 西川座長

これに対して事務局から、「抄録確認要求にて修正していただきました」というのは、これはどういうことですか。

○ 堀部課長補佐

お手元の机上配布資料のほうの一番後ろに毒-157 ページというのがあると思うのですが、雌雄について、どうやら表のほうが正しくて、この箇条書きのほうの要約が間違っていたということのようです。例えば、一番最初の i 番のところだと、もとの抄録では「30 ppm 及び 300 ppm 投与群雌雄」となっていたのですが、修正版では「雌において」という形になっていて、表を確認していただいて、それを要約のほうに直していただいていますので、それを踏まえて表のほうも確認をさせていただいておりますので、雌雄に関しては、これで整合性がとれたと思います。

○ 西川座長

川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

問題ありません。

○ 西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、慢性毒性試験、発がん性試験については、一応審議を終了したということにしたいと思います。

あと残り、生殖発生毒性と変異原性試験ですけれども、とりあえず先に遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、評価書、飛びまして 52 ページ 6 行目でございます。遺伝毒性試験でございます。冒頭申し上げましたように、太田先生のほうからコメントをお出しいただけない状況でございましたので、林先生に御確認をいただいたものでございます。

結果は、表 45、53 ページに記載させていただいております。in vitro の下から 2 つ目のヒトリンパ球細胞における染色体異常試験で、2 例中 1 例の+S9 で弱い陽性と抄録に記載がされておりました。

林先生からのコメントでございますが、7 行目のボックスに記載しておりますが、染色体異常試験における+S9 で見られた「弱い毒性」については、本来「陰性」と言っても

いい程度のものであるけれども、抄録で「弱い陽性」と書いてあることもかんがみて、「疑陽性」と記載したと、「疑陽性」というのは、陽性かどうかよくわからない、「弱い陽性」というのは明らかに陽性であるということで、そこに言葉を使い分けましたと先生は補足されていました。この場合にはむしろ“inconclusive”としてもよい程度のもので、「弱い陽性」、「陽性であった」と言うよりは、「疑陽性であった」と言うほうがまだ妥当だろうと。

そういう非常に弱い、毒性かどうかともわからないようなものが出ているだけなのでということで、結論のところの修文をいただいております、52 ページの 11 行目、一番最後の行から次のページにかけてなのですが、「ヒトリリンパ球細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下において疑陽性であったが、最大耐量まで試験したげっ歯類を用いる小核試験を含めその他の試験ではすべて陰性であり、キノクラミンには問題となる遺伝毒性はないものと考えられた」という文章でいいのではないかとということでございました。

この全体を一応太田先生にもごらんいただきましたが、全く同感ですという、補足的ながら、一部の試験については太田先生が関与されていますが、全体としてごらんいただいたところ、問題はないというコメントはいただいておりますので、両者の御見解に相違はないこともあわせて御報告させていただきます。

遺伝毒性は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

2 人の専門家は、遺伝毒性はないという評価をされております。特に御意見がなければ、最後の生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、戻りまして 47 ページから生殖発生毒性試験でございます。まず 6 行目から、2 世代繁殖試験（ラット）でございます。毒性の所見は表 41 のほうにまとめさせていただいておりますが、体重の変化と、それから児動物で生存産児数の低下が見られているのでございます。ただ、47 ページ 13 行目からございますけれども、500 ppm 投与群の F₂ 児動物で肺灰色嚢胞が多く見られているということで、感染性肺炎の初期症状と考えられ、検体投与との関連はないと判断されたとされております。

48 ページの 3 行目のボックスで、事務局からですけれども、統計処理に関しての記載がなくて、例えば 500 ppm の F₁ 親雌の妊娠率とか、この辺は抄録に「低下」と記載されていたので評価書でも毒性所見ととったところですが、代田先生からは、抄録に基づく評価では、統計解析はやはり必要ですというコメントをいただいております。また、この試験では、肺に膿瘍が形成されている動物が対照群を含めて認められており、抄録にも感染が示唆されている。抄録上は体重増加抑制以外の影響は記載されていないけれども、不健康な動物を用いた試験成績の評価は難しいと思うので、他に資料がなければ、申請者に新

たな試験を求めてもよいように考えますとのコメントをいただいております。本試験の成立の可否についての御判断をいただければと思います。

今のところ、結論としては、500 ppm の雌雄の親動物・児動物で体重増加抑制等が認められておりますので、無毒性量としては、親、児動物ともにすべて 25 ppm、繁殖能に対する影響は認められないという結論にさせていただきました。

48 ページ 5 行目から、発生毒性試験（ラット）の試験 1 本目でございます。所見は、表 42 にまとめさせていただいておりますが、こちらでは児動物のほうで骨化遅延、骨格変異等が認められているのと、それから高用量投与群で無名動脈欠損というのが認められております。

49 ページのボックスにまいりまして、まず 1 番上ですけれども、脾の腫大についての扱いですが、これについては代田先生から、抄録では触れられていないので、投与との関係性をきちんと考察させた上で、影響とするかどうかを判断する必要があると考えられますということです。ここも「抄録修正要求事項」と書いてありますけれども、この言葉も適切ではないので、この「→」以降は削除させていただきます。

それから、2 つ目ですけれども、代田先生から、無名動脈欠損というのは腕頭動脈が欠損する奇形ですと。奇形が例えば抄録によると 75 mg/kg 投与群で 4 例、20 mg/kg 投与群で 1 例出ているということで、これが本当に正しいかどうか、申請者に再確認し、もしも正しいのであれば、投与の影響についてきちんと考察が必要だということでございました。

3 つ目ですけれども、これは記載ぶりの問題ですが、トラガントゴム、溶媒についてなのですけれども、日本薬局方の記載ぶりで整理させていただいたというだけでございます。

結論でございますが、母動物では、20 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で脾の肥大傾向、それから同群の胎児で骨化遅延等が認められておりますので、無毒性量は母動物、胎児とも 5 mg/kg 体重/日と考えられております。それで催奇形性は認められなかったとしているのですが、先ほどの代田先生のコメントにある無名動脈欠損とは腕頭動脈が欠損するという奇形と分類されておりますので、これが本当に正しいとすると、催奇形性は認められなかったという結論がつけられない可能性がございます。

それから、49 ページの 4 行目で、発生毒性試験（ラット）の 2 本目でございます。こちらも代田先生から表等を直していただいております。

50 ページのボックスに、まず 1 つ目は、鼻骨の骨化不全について先生にコメントをお願いしましたところ、骨化遅延の原因というのは発育遅延だろうとは考察できるけれども、骨化に影響が認められる発育遅延なので、毒性所見から除外する理由はないと考えますということでございました。これによってこの 2 本目の試験では胎児の無毒性量が得られなくなるのですけれども、もう 1 本のほうの試験では骨化遅延は認められているけれども、5 mg/kg 投与群では胎児に影響は認められていないので、ラット胎児における無毒性量は 2 本の試験の総合的考察から確保できると考えられますというコメントでございま

した。

それから、母動物のほうでは、高用量群で平均着床数の低下に有意差がついているのですけれども、これについては抄録でも毒性ととっていないので、評価書でも毒性ととらなかったということで、代田先生からも、これは申請者の考察のとおりでよいというコメントをいただきました。

それからもう一つ、2 行目のボックスですが、水腎症については、ラットの系統によって比較的よく見られることもあるということで、腎盂拡張といった関連の内臓変異の発生頻度も含めて、申請者に、影響についての考察をしていただいてはどうかと考えますというコメントをいただきました。

結論でございますが、本試験において母動物では 20 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、摂餌量の低下、胎児では 5 mg/kg 体重/日以上投与群で発育の遅延による骨化遅延等が認められたので、無毒性量としては、母動物は 5 mg/kg 体重/日、胎児は 5 mg/kg 体重/日未満であると考えられたということになると思います。

それから、50 ページの 4 行目にいきまして、ラットの発生毒性試験の 3 本目です。この試験については参考資料扱いとさせていただいております。

51 ページのボックスで、代田先生からもコメントをいただいておりますが、この試験は、発生毒性試験、催奇形性試験のカテゴリーに入るようなプロトコールではやられていないという御指摘をいただいております。それから、その考え方で実際のプロトコールを反映した形での修文をいただきました。また、この動物と同じ試験では、肺に感染性の病変が観察されていて、感染がなければ、参考とする価値はあるのだけれども、この試験は評価から削除したほうがよいのではないかと思いますというコメントもいただいております。

結論としては、500 ppm 投与群の母動物で着床率の低下と着床後胚死亡の増加傾向、胎児では投与による影響がないことから、無毒性量は母動物で 25 ppm、それから胎児では本試験の最高用量である 500 ppm であると考えられ、検体投与に起因する奇形は認められないということで、普段とは少し言い回しを変えていただきました。

51 ページにまいりまして、発生毒性試験、今度はウサギの 1 本目でございます。こちらでは、22.5 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、胎児では骨化遅延が認められておりますので、無毒性量は母動物、胎児ともに 7.5 mg/kg 体重/日であると考えられ、催奇形性は認められておりません。

代田先生からは、この抄録の表について、胎児体重、骨化遅延ともに有意差のマークがついていないので、申請者に確認ということで、ここも統計処理の有無の確認が必要だということだと考えております。

それから、ウサギの発生毒性試験 2 本目でございます。こちらの毒性所見は表 44 に示しておりますけれども、母動物では体重増加抑制等、胎児動物では着床後後期死胚率の増加、それから平均生存胎児数の減少等が認められております。

52 ページ、ボックスでは、事務局から、体重増加抑制の考え方について、毒性のとり方をお伺いしましたが、代田先生からは、抄録では毎日の体重のみが示されているので、投与期間中の体重増加量をきちんと算出して評価し直した上で影響の有無を判断したほうがいいというコメントでございました。

それから、児動物のほうで水腎症を初めとする奇形の発生に上昇傾向が見られていますけれども、この系統のウサギに自然発生することがよく知られていて、それから発生率に用量相関性が認められないので、検体投与の影響ではないとされておりまして、評価書でもそのとおりにとっているのですが、その点についてお伺いしました。代田先生からは、腎盂の拡張の発生頻度は、傾向検定でも有意差の認められている用量相関性のある変化で、投与との関係が疑われます。「通常認められる所見」とか「例数が極めて少ない」というのでは根拠が乏しいので、影響について考察させたほうがいいということ。これは肝臓過剰とか胸腺頸部遺残も同様ですということでした。それから、申請者註の変異の増加に関する考察は理解できないので、科学的根拠に基づいて考察し直すよう御指示ください。それから、大仙門の長型と前頭骨の骨化不全についても、考察されていないので、考察させるということで、評価書の記載はその上で見直すことにしてはいかがでしょうかという御提案でございました。

また、用語の修正等の理由について追加をいただいた上、30 mg/kg 体重/日投与群の母動物の毒性所見については、上のような抄録の再確認をさせた上で所見追加の可能性があるというコメントでございました。

結論としては、母動物、胎児ともに、無毒性量は 5 mg/kg 体重/日、催奇形性は認められないということですが、ここも奇形等が出ると結論は変わるかもしれません。

発生毒性は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

慢性毒性、発がん性試験でも、たくさんコメントが出たのですが、何とか ADI に到達できるかなと思ったのですが、この生殖発生毒性試験でクリアしないといけない幾つかの点がありますので、残り時間は少ないのですが、そのポイントについてのみ議論していただければと思います。

まず 47 ページの繁殖試験について、代田先生の御意見では、肺に膿瘍等があつて、感染症があつたので、評価が難しいのではないかという御意見ですが、この点について御意見をいただければと思います。

○ 津田専門委員

よろしいですか。そのような膿瘍のデータは毒-173 ページにありますけれども、親、それから F₁ を皆比べてみても、生殖発生に関係する妊娠率あるいは生存率等に余り正常と差がありませんので、これはこれで採用していいのではないかなと思いますが。

○ 西川座長

はい。それと、肺の膿瘍のあった動物というのはそんなに多くはなかったのですね。動物の数ですけれども。

○ 津田専門委員

3、3、1 ですか。

○ 西川座長

そうですね。そういうことも考慮すれば、完璧な試験ではないけれども、評価はできるような気がしますけれども、いかがですか。

ほかに御意見はないようですので、この部会での方針としては、この試験を評価に用いるという形にしたいと思います。それはともかく、代田先生には申請者に対する照会の確認をお願いできればと思います。

それから、2 つ目のラットの発生毒性試験①ですが、ここで無名動脈の欠損があって、これは催奇形性ありという評価をすべきではないかという代田先生の御意見ですけれども、この点について御意見がありましたらお願いいたします。

では、これは最終的な評価にもかかわることですので、代田先生の御指摘どおり、申請者に聞いていただければと思います。

それから、49 ページのラットの発生毒性試験②について、胎児の動物で鼻骨等の骨化遅延があったということで、これは母動物に毒性のないレベルでの発現ですので、そこを問題にされているわけですが、この点について御意見がありましたらお願いいたします。

この点につきましても、代田先生の御指摘をそのまま申請者に投げるという形にしたいと思います。

あと細かい点は幾つかありますけれども、同様に代田先生の御指摘を申請者に確認することにしたと思います。

あと、50 ページのラットの発生毒性試験の③について、これは削除してもいいのではないかという代田先生の御意見があったわけですが、この点について御意見をお願いできればと思います。その根拠は、これも感染があったということと、催奇形性を見るに適した投与時期ではなかったといったことが指摘されていたと思います。御意見をお願いいたします。

そうしましたら、催奇形性を検出できない条件で行われた試験であれば、これは代田先生の御意見どおり、削除ということにしたいと思いますが、いかがですか。よろしいですか。

では、そのようにしたいと思います。

もう残り時間はほとんどないので、本日の部会のまとめをさせていただきます。本日の審議を踏まえまして、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。

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。

○ 堀部課長補佐

全般にわたる多々の御指摘をいただいておりますので、事務局ですべて取りまとめた上で先生方に御確認をいただき、その上で申請者側に修正をさせ、追加資料の要求を出したいと思います。回答が提出されましたら、また本部会において御審議をいただくことになりますので、引き続きお願いいたします。評価書案につきましては、現段階までの修正部分について反映させていただきたいと思います。

以上でございます。

○ 西川座長

それでは、そのようにお願いいたします。

本日の審議事項は以上ですが、その他の議題はありますか。

○ 堀部課長補佐

まず、資料 4 でございますけれども、評価部会から幹事会への検討依頼に関する案件の審議でございます。1 番と 2 番にまとめております。まず 2 番のほうにつきましては、数字の丸め方の問題でございまして、事務局のほうで評価書作成の際に注意してやらせていただければと思っております。

それからもう一つなのですが、1 番のほうで、今回の試験は 2 年間の長期と発がん性の試験が別々の試験だったのですが、併合試験でなされたときの毒性所見が非常に見づらいものがあったということで、表のつくり方をどのようにしたらいいですかということについて検討してくださいということで、第三部会のほうから御意見が上がりました。これにつきましては、各部会への御説明終了後に追って、毒性の先生方を中心にしてどのような形がいいかということで各部会の毒性の先生にアンケートをとりなさいという御指示が出ておりますので、アンケートをとらせていただきます。その際は御協力をお願いしたいと思います。

幹事会での審議事項については以上でございます。ここまでで何かございましたら。

○ 西川座長

よろしいでしょうか。

それでは、ありがとうございます。その他、事務局から何かございますか。

○ 堀部課長補佐

今後の開催日程のみお知らせをさせていただきます。本部会の次回でございましてけれども、11 月 4 日金曜日を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。すみません、飛び石が真ん中に挟まってしまって恐縮なのですが、よろしくお願いいたします。

次回幹事会につきましては、10 月 21 日、来週の金曜日の開催を予定しております。

事務局からは以上でございます。

○ 西川座長

ほかには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す。

