

2 世代繁殖試験（ラット）における腎臓の重量変化に関する 評価第一部会での議論のポイント

（１）本所見を毒性所見とすべき

- ・ 農薬専門調査会においては、これまで各臓器の絶対重量及び比重量の両方が有意差をもって変動している場合には毒性としており、このルールに従えば、今回の所見は毒性ととらえるべきである。

（２）本所見は毒性所見とすべきでない

- ・ 関連する病理所見が認められていない。
- ・ 本試験（投与量 2,500 ppm）での投与期間は 22 週間である一方、ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（投与量 2,000 ppm）での投与期間は 104 週間である。
投与量の差はあるものの、総暴露量を勘案すると、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の方が総暴露量は多くなるが、併合試験では腎臓に何ら所見は認められない。
- ・ 有意差はあるものの、程度は+9%と軽度である。
- ・ マウス 18 か月間発がん性試験で得られた腎臓の所見は比重量減少、萎縮、線維化及び瘢痕の増加、アミロイド沈着であった。

（参考）腎臓重量の変化

世代		親：P 児：F1				親：F1 児：F2			
投与量(ppm)		0	40	400	2500	0	40	400	2500
腎臓/左(実重量)	雄				↑ 109				
	(比重量)				↑ 109				↑ 111
腎臓/右(実重量)	雄				↑ 109				
	(比重量)				↑ 109				↑ 111

Fisher の直接確率検定法 ↑ ↓ : $p < 0.05$

【吉田専門委員より】

重量でなくまず MOA で毒性かどうかを判断すべきと考える。

〔毒性とする場合〕

比較的近い投与量での反復投与（亜急性や慢性毒性試験）により腎臓への明らかな障害（血液生化学的あるいは形態学的）がラット、マウスあるいはイヌに認められる。

〔毒性としない場合〕

比較的近い投与量で反復投与（亜急性や慢性毒性試験）により腎臓への障害（血液生化学的あるいは形態学的）がラット、マウスあるいはイヌで認められない。

肝臓で薬物代謝酵素誘導がある剤については、尿細管にも薬物代謝酵素が存在するので形態学的

変化がなくとも、腎重量が増加する可能性がある。この場合は、亜急性毒性試験等でも重量増加がある。

(注意すべき点)

腎機能が完成されていない胎生期および幼若期などの発達期曝露により腎毒性に対する感受性が増加している可能性がある。

○ 今回の剤について

(確認すべき点)

- ① 肝臓の薬物代謝酵素誘導の可能性はあるか？
- ② 他の動物種・試験で腎障害の可能性はあるか？

(結論)

薬物代謝酵素誘導の可能性のみであれば、腎重量の増加を毒性とせずともよいと思います。

<吉田専門委員からの「確認すべき点」について>

① (肝臓の薬物代謝酵素誘導の可能性) について

【事務局より】

肝薬物代謝酵素活性の試験が実施されており、この中では **BROD** 及び **UDPGT** が誘導されています。

【小澤専門委員より】

フェノバルビタールのように典型的な肝肥大を生じる薬物であっても、「腎重量が増加する」、を薬物代謝酵素の研究者から正面きって聞いたことがありません。

腎臓は肝臓に次いで、シトクロム **P450** などの含量が高く、誘導がかかることは十分ありうると思います。

吉田先生のコメントにある、「肝臓で薬物代謝酵素誘導がある剤については、尿細管にも薬物代謝酵素が存在するので形態学的変化がなくとも、腎重量が増加する可能性がある。」は、「よく観察されること」でしょうか。

例えばフェノバルビタールの場合、どの程度の腎重量増加があるのでしょうか。

【評価第一部会専門委員より】

14 日間反復経口投与毒性試験（ラット）（肝薬物代謝酵素活性と甲状腺ホルモンの測定）で雌雄とも肝絶対重量増加（雄 **22.2%**、雌 **24.1%**）、**P-450** 増加傾向、**BROD** 及び **UDPGT** 増加が認められていることから、原体 **150 mg/kg** 体重/日、14 日間の強制経口投与でラットの肝臓に薬物代謝酵素の誘導は示されています。

このほか、亜急性毒性試験（ラット、マウス、イヌ）と慢性毒性試験（イヌ）及び発がん性試験（ラット、マウス）で肝重量の増加と小葉中心性肝細胞肥がみられていることから肝臓の薬物代謝酵素誘導は、ラットのみならずマウスとイヌにも起きていると推察します。

(吉田専門委員への質問)

肝臓で薬物代謝酵素誘導がみられたからといって、腎臓でも薬物代謝酵素誘導が起こっている保証はなにもありませんが、尿細管上皮の肥大や腎臓重量の増加が観察される場合には、腎臓での薬物代謝酵素誘導が想定されると考えてよいのでしょうか？

腎臓の重量が増加した場合、組織学的変化が見られないときは、尿量の変化を考えますが、本剤では尿検査も実施されていないので、なんとも言えません。

②（他の動物種・試験での腎障害の可能性）について

【事務局より】

マウス 18 か月間発がん性試験においては、雌 500 ppm 投与群（平均検体摂取量 85.0 mg/kg 体重/日）で腎比重量減少、萎縮、線維化及び瘢痕の増加、アミロイド沈着が見られているが、これ以外の動物種・試験では腎臓に所見は認められない。（今回の腎重量の増加が認められたラット 2 世代繁殖試験における 2,500 ppm 投与群の平均検体摂取量は雄 173 mg/kg 体重/日、雌 196 mg/kg 体重/日）

【評価第一部会専門委員より】

- ・ 90 日間亜急性毒性試験ではラット、マウス、イヌ、いずれの試験においても腎臓への明らかな障害を示唆する所見は認められていません。
- ・ 慢性毒性試験及び発がん性試験では、マウス（18 か月間発がん性試験）で 500 ppm 投与群雌の腎臓に萎縮、線維化及び瘢痕の増加、アミロイド沈着が認められているが、これらの変化が、2 世代繁殖試験（ラット）における腎臓の重量増加と結びつく変化とは判断しがたいと考えます。（腎臓重量の増加が考えられるアミロイド沈着ですが、2 世代繁殖試験でアミロイドの沈着は認められていません。また、萎縮、線維化及び瘢痕は、亜急性試験で先行した腎臓障害があり、それが慢性化した場合も想定できますが、マウスの亜急性試験で腎臓に組織学的変化は認められていません。従って、亜急性試験で先行した腎臓障害が萎縮、線維化及び瘢痕に至ったと考えるのも無理があります。
- ・ イヌ（1 年間慢性毒性試験）とラット（2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①②）には腎臓への明らかな障害を示唆する所見は認められていません。

<結論について>

【評価第一部会専門委員より】

腎臓での薬物代謝酵素誘導の可能性は、本剤については言及できませんが、本剤による腎臓重量の変化を毒性としなくて良いと考えています。その理由として、①関連する病理変化が見られないこと、②同様の投与量の長期試験（ラット）に関しても、重量変化や組織変化がないことから、本試験でみられる変化は、投与による影響であるが、生体に対する影響は乏しいと判断できることがあげられます。

幹事会で絶対重量及び比重量の両方が有意差をもって変動している場合には毒性とするルールを適用するとの判断がされた場合は、その考え方に従います。