

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 四 部 会 第 24 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成25年2月14日（木） 14：00～15：45

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （１）農薬（フェノチオカルブ）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、長野副座長、川口専門委員、玉井専門委員、根本専門委員、
森田専門委員、與語専門委員

（専門参考人）

太田専門参考人、中塚専門参考人

（食品安全委員会委員）

三森委員、山添委員、佐藤委員

（事務局）

姫田事務局長、磯部課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、横山評価専門官、
鈴木技術参与、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 フェノチオカルブ農薬評価書（案）（非公表）
- 資料３ 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻でございますので、ただ今から第 24 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、専門委員の先生方 7 名に御出席いただいております。また、専門参考人といまして、太田先生、中塚先生にもお越しいただいております。食品安全委員会からは 3 名の委員が御出席でございます。

それでは、以後の進行を西川先生、よろしくお願いいたします。

○ 西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（フェノチオカルブ）の食品健康影響評価についてでございます。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議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

冒頭申しそびれました。この部会、本年最初の部会でございます。本年もどうぞよろしくお願いいたします。

それでは、資料確認をお願いいたします。

お手元でございますが、本日の議事次第、座席表、専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 はいつもの資料でございますが、農薬専門調査会での審議状況の一覧。資料 2 は、本日御審議いただきます農薬フェノチオカルブの評価書（案）たたき台。資料 3 は、振り分けの際に用いました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、続きまして事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき必要となる、専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関します先生方の調査審議等への参加に関する事項について、御報告差し上げます。

本日の議事について、先生方からあらかじめ御提出いただきました確認書を事務局で確認させていただきましたが、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定に規定する、調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生はいらっしゃいませんでした。

御説明の際に評価書（案）のほうに出てきますけれども、代田先生から一部の試験に関しまして、利益相反規定で規定する期間ではないのですけれども、試験を担当されたということで、その部分についてはコメントを控えるというお申し出がありましたので、あわせて御報告申し上げます。

以上でございます。

○ 西川座長

提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

相違なしと判断いたします。

それでは、農薬フェノチオカルブの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

資料 2 に基づき説明させていただきます。

まず経緯ですけれども、資料 2 の評価書（案）の 3 ページにも記載させていただいております。

本剤ですが、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されておりまして、2010 年に厚生労働省より意見聴取がなされたものでございます。

5 ページをおめくりいただきまして、要約にも御意見いただいておりますが、こちら最後に全体通して御確認いただいた後、食品健康影響評価とあわせて修正などをさせていただきたいと思っております。

6 ページになります。

このフェノチオカルブですけれども、6 ページの 6 番に示させていただきましたような構造のものです。チオカルバメート系の殺ダニ剤で、生体内で変化したスルホキシドが酵素等をカルバモイル化し、種々の代謝経路を阻害すると考えられているものでございます。海外では、中国ですとか台湾で登録されているということでございます。

おめくりいただきまして、7 ページお願いいたします。

ラットの動物体内運命試験になります。

まず 1 本目の試験になります。こちら、薬物動態学的パラメータについて表 1 ですけれども、AUC、48 時間までのものですけれども、情報が得られましたので追記させていただきました。

体内吸収率ですけれども、89.6～93.9%と算出されております。

8 ページにまいりまして、残留放射能の分布ですけれども、雌雄ともに胃腸管、肝臓、腎臓などで高い値が認められております。

この表 2 の内容についてですけれども、まず根本先生から「胃腸内容物」について削除いただきました。

また、玉井先生からのコメントで、表 2、雄は投与 24 時間、雌は投与 48 時間のデータを書いておりました。これにつきましては、雄で 48 時間以降のデータがなかった一方で、雄のほうで投与 48 時間後には大部分の臓器から放射能がなくなったというような記載がございまして、その点から、雄は 24 時間、雌は 48 時間というふうに比較できないような内容で記載させていただいておりましたが、御指摘を受けて評価書のほうは 24 時間で合わせて修正させていただきました。

また、続きまして 9 ページですが、こちら根本先生から酵素名を御修正いただきました。

また、5 行目、「有機溶媒で抽出」という点、ほかの試験との関係からわかりやすくなるように御修正いただきました。

主要代謝物といたしましては、O、F、O のほか、F、H、I などが検出されております。

9 ページの下の方になりますが、この表 3 の中身、数字の確認ができましたという御説明をさせていただいております。

10 ページをお願いいたします。

排泄の試験で、主要排泄経路は尿中という結果が出ております。また、胆管カニューレを挿入したラットで試験が実施されておりまして、胆汁中に 50%程度以上の排泄が認められております。この点を踏まえた評価書（案）、18 行目からの記載が不適切ということで先生から御指摘いただいております。腸肝循環が考えられたという点が明確になるような修正をということで御意見を受けて修正させていただきました。御確認をお願いできればと思います。

11 ページをお願いいたします。

こちらにも腸肝循環の検討がなされております。こちらについても評価書（案）、6 行目から 7 行目、腸肝循環の可能性について明確になるように修正させていただきました。

11 ページの 14 行目からラットの 2 本目の試験です。

1 本目の試験は、1988 年に実施されたもので、やはり Fischer でやったものです。この試験、1982 年の Fischer の試験ということで 2 本記載させていただいております。

12 ページにまいりまして、やはり AUC のデータが得られましたので、追記させていただきました。この試験は雄のみで実施されております。

吸収率ですけれども、69.0%と算出されております。

分布ですけれども、表 8 の「胃腸内容物」については削除させていただいております。この試験では、雌の妊娠動物を使った試験も実施されております。

表 8 の下の段になります。胎盤ですとか、胎児、羊水のほうにも放射能が若干認められているという結果になっております。

13 ページにまいりまして、代謝の試験です。代謝物として、D、I、O が同定されております。尿中が主要な排泄経路という結果でございます。

胆汁中の排泄も検討されておりまして、こちらは腸肝循環されると考えられたという結論が記載されております。

14 ページの 8 行目からのラット③というのですが、こちらは 2 年間の併合試験で得られた臓器中の濃度を測ったものです。体脂肪に比較的多くの残留が認められるという結果になっております。

14 ページの 18 行目からは、*in vitro* で肝酵素による影響を検討した試験になっております。こちらは、根本先生から記載を修正していただいております。

抄録のほうで数値が読み取れないというような部分などは削除いただいております。

結果については 15 ページ、反応液の組成条件と、それに対応する代謝物の出方について表にまとめさせていただいております。

動物につきましては、以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

おおむねいただいたコメントに沿って修正されていると思いますが、2～3 確認すべきところがあります。

まず 8 ページの表 2 において、現在の事務局案は雄雌とも投与 24 時間後のデータにするということですが、玉井先生いかがですか。

○ 玉井専門委員

コメント書きましたように比較できていいかと思うのですが。

○ 西川座長

そうですね。では、事務局案のとおりといたします。

それから、もう一つが 11 ページの 6 行目からのところで「腸肝循環を受ける」ということを明記するということですが、玉井先生、このような表現でよろしかったでしょうか。

○ 玉井専門委員

ええ、これで結構です。

ただ、1 か所、7 行目の「腸管」の「管」を「肝臓」の「肝」に変えてください。

○ 西川座長

ありがとうございます。

確認すべきところは、それだけでしたか。

どうぞ。

○ 玉井専門委員

確認したいのですが、7 ページの表 1 の新しく加えられた「AUC」なのですが、AUC の単位は、「 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/g}$ 」でよかったですか。「/g」のところは「mL」ではないということ。

同じことが新しく加えられた 12 ページの表 7 の一番下の「AUC」でも「 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/g}$ 」になっていますが、血中濃度の上は「 $\mu\text{g/mL}$ 」になっているので、これ確認していただいて。場合によっては、血液を重さで測ることもあるのですが、上と齟齬があるので、確認して「mL」か「g」か統一したほうがいいと思いました。

○ 西川座長

ありがとうございます。では、今の 2 点、事務局で確認してください。

あとよろしかったですね。根本先生も特にコメントどおりに修正されていますでしょうか。

○ 根本専門委員

はい、結構です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。9 ページの 4 行目の根本先生からいただいた処理酵素の名称ですけれども、恐らく先生に推測いただいた酵素名なのだろうと思うのですが、実は抄録はもともと評価書に記載した名称で記載されていまして。ここは念のために確認をしておいたほうがいいですか。あるいは先生の御判断で、これでもういいということであれば、あえて先方に確認せずとも変更してしまうというのも 1 つは考えられるのですが。

○ 西川座長

いかがでしょうか。

○ 根本専門委員

明らかに誤っていますので確認しなくてもいいと思うのですけれども。

○ 西川座長

ありがとうございます。では、根本先生の御修正どおりということにします。ありがとうございました。

○ 與語専門委員

1 点だけ教えてもらっていいですか。

11 ページの 2 行目の c のところですが、「腸肝循環」のところだけ「の検討」と入っているのです。これは「腸肝循環」の場合は、タイトルにこうやって入れるのでしたっけ。

○ 西川座長

これまでの記載は、どのようになっていたでしょうか。

○ 堀部課長補佐

確認して統一させていただきます。すみません。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、続きまして植物体内運命試験から一般薬理試験の前まで説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

15 ページをお願いいたします。

なつみかん、みかんで試験が実施されております。

まず 15 ページの 5 行目から、なつみかんです。

塗布処理で試験が実施されておりまして、処理部分からほかの部分への移行はわずかという結果になっております。

14 行目から、みかんの試験です。散布で試験が実施されております。

あと品種のところ、與語先生に御修正いただいております。

代謝物ですけれども、葉におきまして主要成分として I、こちら 31%、F などが認められております。

果皮では 10%TRR を超える代謝物は認められないということです。

また、果肉ですが、こちらは 10%TRR を超える代謝物は認められないのですけれども、F が認められたという結果になっております。

また、9 行目、本文についても與語先生に御修正いただいております。表 14 についても御修正いただきました。

17 ページから土壌中運命試験になります。

まず、好氣的土壌中運命試験です。こちらでも御修正いただいております。分解物といたしまして、N ですとか D が認められております。半減期につきましては 8 日から 30 日程度と短い結果になっております。

滅菌状態の土壌では分解が低下して半減期は求められないというような結果が出ております。

18 ページをお願いいたします。

土壌吸着試験ですけれども、吸着係数は 750~1,500 という結果になっております。

18 ページ、9 行目、薄層板上での光分解試験ですけれども、まず、こちら 10 行目の単位を修正させていただきました。分解物としては、B、C、D、K、N、P が同定されております。

続きまして、19 ページ、水中運命試験になります。まず、3 行目から加水分解試験でして、こちらでも修正いただいております、いずれの緩衝液においても、分解はみられなかったという結果です。

続きまして、12 行目から水中光分解試験ですけれども、推定半減期は、滅菌蒸留水と模擬自然水で、それぞれ 578 時間及び 277 時間という結果になっております。

土壌残留試験ですけれども、結果は表 17 のとおりで、推定半減期は 7~28 日という結果になっております。

作物残留試験ですけれども、フェノチオカルブのほか、代謝物 B、D、I についても分析されております。最大残留値は、いずれも果皮で認められておりまして、それぞれ 11.1、0.34、0.34、0.15 mg/kg という結果になっております。

20 ページの 14 行目から乳汁移行試験です。

経口投与後の泌乳牛の血液、乳汁中で検出されたものの大部分が E という結果です。こちらでも修正いただきました。

21 ページをおめくりいただきまして、こちらは畜産物の残留試験でフェノチオカルブ、D、E、L を分析しております。やはり乳汁中や組織から検出が認められるという結果になっております。

以上になります。

○ 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いて、事務局からも少し追記されているというところ です。

與語先生、適切に修正されていますでしょうか。

○ 與語専門委員

事務局のほうで適切に修正されていますので、問題ないと思います。

それで、事務局で 16 ページの 3～4 行目あたりに説明がありましたけれども、植物、みかんの葉などで 10%TRR を超える代謝物があるのですけれども、実際よく見ていくと、そのほとんどが抱合体であったりとか、それからあと動物でもあるような代謝物であるということがありますし、先ほど説明のあった作物残留試験でも検出される代謝物はわずかでし、これも動物でみられるものであることから、植物のほうから見る限りでは暴露評価対象物質は親化合物でいいかなというふうに判断しています。

○ 西川座長

ありがとうございます。

ほかに御意見なければ、続きまして一般薬理試験から亜急性毒性試験の前まで説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

22 ページをお願いいたします。

一般薬理試験につきましては、表 20 のとおりになります。

一般症状のほうで自発運動の抑制など、呼吸・循環器系では心拍数の低下など、あと消化器系、炭末輸送能の低下などが認められております。

23 ページ、急性毒性試験になります。

まず原体についてです。表 21 に結果をまとめさせていただいておりますが、経口ですとラットで 1,000 程度、マウスですと、一方雄で 7,000、雌で 4,860 というような結果が出ております。

25 ページにまいりまして、代謝物、原体混在物の結果になります。

ラットの結果になりまして、親と比べて毒性が強くなっているというような数字ではないかと考えられます。

25 ページの 9 行目から急性遅発性神経毒性です。

こちらにつきましては、体重の低値ですとか摂餌量の低下などが認められておりますが、遅発性神経毒性を示す臨床症状ですとか、病理所見は認められなかったという結果です。結論といたしまして、急性遅発性神経毒性は認められなかったと記載させていただいております。

26 ページの 12 行目から、目刺激・皮膚刺激とも陰性という結果で、皮膚感作性試験についても Draize 法で実施されておりました、陰性という結果になっております。

以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

この部分については、特にコメントいただいておりますけれども、特に何かございま

したら、お願いいたします。

ないようですので、亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

26 ページの 20 行目から、まず 90 日のラットの試験になります。

所見につきましては、27 ページの表 24 のとおりとなります。事務局から御意見を伺っていた事項が 2 つございまして、この試験で雌 300 ppm 以上投与群で脳のコリンエステラーゼが有意に低下しております。ただ、用量相関性がないことですか、雄で同様の傾向が認められていないことから影響としていないということ。

2 つ目ですけれども、これはラットの試験ですが、この試験のほかにマウスの亜急性、ラット、マウスの長期の試験でも血漿のコリンエステラーゼの増加が認められておりまして、この扱いについて御意見を伺っております。

まず、脳のコリンエステラーゼにつきましては用量相関性がないというような点を踏まえまして、影響でないということで同意しますという御意見を先生方からいただいております。

一方、血漿のコリンエステラーゼの増加については、肝臓への影響に関連した変化である可能性があるけれども、毒性所見とするかどうかについては議論が必要という御意見をいただいているところでございます。

この試験につきましては、ヘマトクリットの減少など血液の変化が認められておりますので、無毒性量は雌雄で 100 mg/kg というふうにまとめさせていただいております。

27 ページ、ラットの 2 本目の試験になります。90 日の試験で、所見につきましては 28 ページの表 26 のとおりとなります。

この試験では、腸間膜リンパ節のほうの所見がありまして、28 ページの下のほうになりますが、山手先生から御意見をいただいております。この腸間膜リンパ節の所見について、表中に下線部をつけさせていただいておりますが、毒性学的な意義が不明ですという御意見です。これらの所見について検討してくださいということです。

ただ、明確な意義がわからなくても、所見として抄録に載っているものですので、表 26 は、このままでいいという御意見かと思えます。

また、川口先生からも脾臓の髄外造血のところ、御修正をいただいております。

NOAEL につきましては、無毒性量、雌雄で 30 ppm というふうにまとめさせていただいております。

29 ページまいりまして、マウスの 90 日の試験です。

こちらは、所見が表 28 のとおりで総コレステロールの増加などが認められております。無毒性量は雌雄とも 100 ppm というふうにまとめさせていただいております。

29 ページの 16 行目からイヌの試験です。

「事務局より」からで御説明させていただいておりますが、匹数が 2 匹ということ、あと病理組織学的検査が実施されていないということもございまして、ほかにイヌの亜急

性の試験もないということで、参考資料として、ここに記載させていただいております。

また、ラット、マウスについても、イヌと同様に 6 週間の試験が予備試験として非常に高用量で実施されたものがございましたけれども、こちらは 90 日の試験があるということで、評価書には今のところ記載してございません。これの扱いについて御意見を伺っておりますが、扱いについては、これでよいという御意見をいただいております。

あとこの試験で得られた所見ですけれども、8 mg/kg 体重の雄の 1 匹なのですけれども、振戦ですとか強直性の痙攣、歩行困難などが認められたというような症状についての結果が得られております。

30 ページになりますが、2 行目からラットの亜急性神経毒性試験です。こちらでは、臨床症状ですとか、神経病理組織学的所見は認められておりません。摂餌量の減少などが認められておりまして、無毒性量は 300 ppm となります。亜急性神経毒性は認められなかったというふうにまとめさせていただいております。

30 ページの 17 行目から、28 日の吸入の試験になります。結果は、おめくりいただいて 31 ページになります。

この試験では、3 用量のうち、一番上の 360 mg/m³ の用量では、ほとんどの動物が死亡しておりまして、得られている所見も死亡動物の所見ということですので、表としては分けまして、360 と 120 の間に二重線を入れてまとめさせていただきました。

生存動物で認められた影響といたしましては、120 mg/m³ のところに記載させていただいておりますとおり、ALT の増加ですとか、あとヘモグロビンの減少などというような所見が認められております。

また、この 120 の雄なのですけれども、脾臓の絶対重量、比重量・脳重量比の減少が認められておりまして、長野先生に御追記をいただきました。

亜急性については、以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

まず最初は 27 ページのところです。ラットの 90 日試験について、脳のコリンエステラーゼの低下は用量相関性がない等によって影響としないということで皆さん御同意いただいているところです。

一方、血漿のコリンエステラーゼの増加について、長野先生のほうから影響と考えたほうがよいが、毒性所見とするかどうかは議論する必要があるということです。

長野先生、補足をお願いいたします。

○ 長野副座長

血漿のコリンエステラーゼは、ほかの試験でも一貫して上がっておりまして、影響とは思いません。ただし、肝臓の組織変化がありませんので、毒性影響としなくていいと思います。

○ 西川座長

ほかに御意見ございますか。

明確な毒性所見ではないと思いますので、影響であるかどうかはわからないにしても、表に加える必要はないということにしたいと思います。

それから、28 ページの表 26 で腸間膜リンパ節の組織変化について、山手先生のほうから、これについても同じようで、明確な意義はわからないにしても、この所見は残したほうがよいというような御意見が出ております。

長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

多分、非特異的な影響、あるいは偶発的な影響だと思います。ただし、消す理由もないと思いますので、表に残しておいてはどうでしょうか。

○ 西川座長

ありがとうございます。反対意見がなければ、そのようにしたいと思います。

あと川口先生から若干の追記があります。

それから、29 ページのイヌの 6 週間試験についてですが、これは 1 年の試験の予備試験として実施されたものですが、ほかにイヌの亜急性試験がないので、参考資料としてここに記載するということです。ただし、病理組織学的検査はやっていない等によって参考資料とするということです。

皆さんからは、それでよいと。マウス、ラットについても予備試験はあるけれども、長野先生からは、特に評価書に記載するまでもないという御意見です。

ですので、皆さん一致していますので、一応このような扱いにしたいと思います。

それから、31 ページ、ラットの 28 日間亜急性の吸入試験について、黄色でマーキングしてある部分について、雄雌共通してみられたものかどうかという事務局からのコメントがあったのですが、確認の上、雌雄両方にあるということで、この記載に修正したいと思います。

一部事務局から削除の修正案も出ております。

それから、あとは事務局からの検討してほしい事項、3 つありますけれども、ほかに死亡例とそうではないものを分けて、300 と 120 のところに二重線がありますけれども、このような作表にするということについて、皆さんから同意するということです。

それから、臓器重量については、長野先生からコメントが出ております。補足いただけますでしょうか。

○ 長野副座長

脾臓の重量が実重量、それから体重比とも下がっていますので、記載したほうがいいのかと思います。

○ 西川座長

これは 120 以上で動いているということですか。

○ 長野副座長

そうです。

○ 西川座長

わかりました。では、それはそのようにしたいと思います。

ほかになれば、次に進みたいと思います。

慢性毒性試験及び発がん性試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

32 ページの 3 行目からイヌの 1 年の試験になります。

所見は表 31 のとおりで、一般状態といたしまして、振戦ですとか、よろめき歩行など認められております。また、体重減少も認められております。無毒性量は体重減少など認められておりまして、雄で 1.5 mg/kg 体重、雌で 3 mg/kg 体重というふうにまとめさせていただいております。

また、表 31 の中なのですけれども、統計検定実施されておりませんので、所見について有意差は認められないが投与の影響と判断したというマークをつけさせていただいて整理させていただきました。

33 ページの山手先生のコメントに対応させていただいております。

33 ページの 2 行目から 2 年間の慢性/発がん性試験になります。

まず長野先生、この試験で「肝内門脈枝の内膜肥厚」が認められておりまして、長野先生から特徴的な変化であることも踏まえて、このエンドポイントのところの記載に追記いただいております。

表なのですけれども、34 ページになります。

こちら少し御説明させていただきますと、通常、表 33-1 というものを作らせていただくのですけれども、幹事会のほうに、ほかの部会からなのですけれども、併合試験の場合に 52 週でみられた所見と 104 週でみられた所見が異なっている場合があって、そのような場合、どのようにまとめるのがよいのかという疑問の提起がございまして、幹事会でそもそもこの表、どのようにまとめるべきかについて議論いただきました。

その際に、慢性試験と発がん性試験というのは、求める結果というか、目的が違うこともあるし、52 週で認められる、例えば血液の変化などが評価するに当たって一番鋭敏な反応をつかめるのではないかと。

また、52 週で認められた影響が 2 年間実施している間に加齢性の変化とあわさってしまつてわかりにくくなるのではないかとというような、いろいろな御議論をいただきまして、まずは今まで作っていた表にプラスして、1 年ではどういう所見が得られていたかという表をもう一個追記して、事務局のほうでこういった資料を作ってみて、部会のほうでどういうふうにしたらよいか御意見をいただいて、もう一度幹事会で御議論いただくというようなことになりました。

今回、いつも作っている表 33-1 に加えまして、表 33-2 というのを 1 年の結果に基づいて作らせていただきました。

西川先生から御質問いただいているのですが、これは 2 年のものだけをまとめたものと、1 年のものだけをまとめたものとはなっておりませんで、今御説明したとおり、2 年までの経時的な変化ですとか、そういったものを事務局なりに追いまして、例えば、表 33-2 ですと、雄の 30 ppm でグルコースの減少が出ておりまして、2 年までの試験で認められた全てのものを表 33-1 にまとめたとすれば、当然、このグルコースの減少というのが 33-1 の 30 ppm に載ってくるはずなのですが、実際には 52 週では有意差が認められたのだけれども、この試験、78 週、104 週と測定ポイントがありまして、78 週、108 週では有意差がなかったので事務局なりに考えて、この表 33-1 には載せていないというような、そういったまとめ方をしたものでございます。この扱い、御議論いただければと思います。

山手先生は御欠席ですが、35 ページのほうに御意見をいただいております。2 つに分けたほうが評価に使いやすいという御意見をいただいております。

内容といたしましては、長野先生から尿ケトン体及びビリルビンの増加について用量を 1 つ上の 1,200 に上げていただくという修正をしていただいております。

今の状態で表 33-2 ですと 30 ppm のところに所見が残っているのですが、表 33-1 のまとめに基づきまして、33 ページの本文で無毒性量は雌雄とも 30 ppm というようなまとめとさせていただきます。御議論をお願いいたします。

35 ページにまいりまして、マウスの試験になります。

この試験についても、表は 35-1 と 35-2 の 2 枚となっております。

また、36 ページになりますが、事務局からあらかじめ 2 点御意見を伺わせていただきました。

1 つは、肝の脂肪変性について、どの用量からとったらよいかというものです。2 つ目は、この表の扱いについて御意見を伺っております。

山手先生から御意見をいただいております。脂肪変性につきましては、背景データと比較することが難しい所見であるということです。ただし、生化学的パラメータの変動などもあわせて御検討いただくと、最高用量の 5,000 ppm の雌雄で採用してはどうかという御意見かと思います。また、あらかじめお伺いした肝の脂肪変性以外に前胃の粘膜角化亢進についても御意見をいただいております。雌の 5,000 ppm で採用するのがよいという御意見をいただいております。

長野先生からは脂肪変性について 5,000 ppm でという御意見です。また、食道粘膜の角化亢進について雌の最高用量に御追記いただいております。

川口先生からは、肝の脂肪変性については、雌雄 2,000 ppm というふうに御意見をいただいているところです。

以上になります。お願いします。

○ 西川座長

ありがとうございます。

まず、32 ページのイヌの 1 年間の試験については、微修正で、イヌの試験ですから、有意差のないものを影響と判断したということを詳しく追記したということです。

それから、33 ページのラットの 2 年間の併合試験については、15 行目から長野先生からのコメントで、肝内門脈枝の内膜肥厚、これは、この剤の特徴的な所見でもありますので追記したほうがよいということで、これはごもつともな御意見だと思います。

それから、34 ページの表 33-1 の雄で認められた尿のケトン体及びビリルビンの増加を 600 ppm 以上から 1,200 ppm に移動させたということですが、長野先生、これは補足をお願いいたします。

○ 長野副座長

表を見ますと、1,200 ppm だけだと思います。

抄録 148 ページの表ですが、投与 52 週ですと 600 ppm からですが、投与開始後 78 週、あるいは 103 週のほうを見ますと、1,200 ppm が多いと思います。

○ 西川座長

そうすると、これも先ほどのグルコースの減少と同じような形で 52 週では 600 ppm 以上であったけれども、78 週、あるいは 103 週では有意ではないので削除すると、そういうことですね。

○ 長野副座長

表の作り方の問題です。僕は、この表 33-1 というのは、全体のところから 52 週を全部引いてしまったのかと思ったのですが、残っているわけですね。そういう意味ではわかりました。

○ 西川座長

どちらでもいいのですが、これは通常どういう取り扱いをしていたのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

この場合には事務局としてはデータを見て、52 週のところで下の用量からケトン体が出ていたので、ここから 1 枚の表、要するに全動物の傾向として把握するのだったら、ここからかなと事務局なりに書いたというのが真相です。

ケトン体、例えば 52 週では下から出ているのだけれども、それが経時的に見ると消えているということもあらわしているのです。そこで全動物の傾向を見ると 1 個上だと御判断いただくのか、下から出ているよと御判断いただくのかというのは、事務局なりには下からと思ったのですが、先生方の御判断をお願いできればと思います。

○ 西川座長

できるだけ表 33-1 と 33-2 は整合性がとれたほうが良いと思いますけれども、いかがですか。

○ 長野副座長

2 表に分けた場合には、時間経過を知るためには、表 2 は 52 週の部分だけのものがある、それで、さらにもう一つのほうは 2 年のデータというほうがデータとしては読み

やすいのかなというふうに思いますが。

要するに、両方が混在していますと、結局混乱したままだというふうに思います。

○ 西川座長

ルールを決めないといけないと思うのですけれども、とりあえずは長野先生の修正案としていいですか。

○ 堀部課長補佐

それは先生方の御判断にお任せいたします。

○ 西川座長

川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

もう一度整理したいのですけれども、表 33-1 は全てのデータを反映しているということですか。

○ 堀部課長補佐

基本。

○ 川口専門委員

五十何週も含めて。

○ 堀部課長補佐

全てについて、経時的な変化などを事務局なりに考えてみた結果です。基本的には 52 週から全て考慮した上で、例えば先ほど申し上げたように 52 週だけで消えてしまったものは、後に続かなかったから消したりとかという多少の操作は加えておりますが、基本的には全部の動物で認められたものを全体として考えてみた結果です。

○ 川口専門委員

表 33-2 が 52 週のところだけで切ったデータ。

○ 堀部課長補佐

1 年間のところをその中から切り取った形です。

○ 西川座長

そうすると、表 33-2 の 30 ppm の群での所見が消えているということになりますが、これはデータをよく見れば、例えば雌のアルカリフォスファターゼの減少は毒性学的に意義がないので消せると思うのです。

それからもう一つ、雄のグルコースの減少も用量相関性がないので消せると思うのです。

したがって、この表 33-2 においては、30 ppm の群では所見はないということによいと思うのです。

○ 堀部課長補佐

わかりました。先生、関連で質問させてください。

アルフォスの減少に関しては、そうすると、全て減少ということで毒性ととらないとすると、表 33-2 表の雄の 600 ppm のところにアルフォスの減少があるのと、表 33-1 も

雌雄ともに 600 のところに同じ所見があるのですけれども、これらは全部毒性学的意義がないということで削除できますか。

○ 西川座長

僕はそれでいいと思うのですけれども、反対の御意見があれば承りたいと思いますけれども。

よく見ると、表 33-2 の雄の 1,200 ppm の群で BUN の減少というのもありますけれども、これも毒性学的意義はないと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 西川座長

よろしいですか。

細かい点はともかく、この試験における無毒性量は 30 ppm であるということは、結論づけられると思います。

今後の問題ですけれども、表 33-2 のような 1 年間の試験のみの表を——僕は表が必要であるかどうかというのは違和感があるのですけれども——僕の考えでは、これは必須だと思うのです。なので、それを含めて、今後の検討課題にするということですね。

○ 堀部課長補佐

幹事会の後に同じようなことをほかの部会でも御検討いただきました。その場合には、実は 1 年間の所見が 2 年の所見と全部かぶってしまっていて、2 枚あえて書き分ける必要がないような 2 枚になってしまったという剂がありまして、その部会の御判断としては、この剂に関しては 1 枚でもいいのではないかという御提案になりました。

いずれにしても、まだこれは幹事会でもう一度検討していただくことになっているので、本部会としては、この剂に関しては 2 枚あったほうがいいだろうという御判断をいただいたという情報を付して、幹事会のほうに御報告したいと思います。

先ほど長野先生から少し御意見いただいた 1 年のものと 2 年のもので切ったほうがいい。1 年のものだけをまとめ、2 年のものだけをまとめたほうがいいという御提案に対して、事務局が若干の懸念を持っておりますのは、死亡動物ですとか切迫殺をした動物ですとか、そういうものが 2 年だけとなってしまうと 2 年にも満たないので、どこにもその所見が——1 年の表には計画殺したものを記載し、もう 1 枚は 2 年で認められた所見のみをまとめた表となってしまうと、その間に死んだものの所見とかがどこにも書けないというのがあります。それで表 33-1 というのは、従来死亡動物等も含めた全動物でまとめたという経緯があって、そのへん、もし先生方から何か御提案いただけるようであれば、それも含めて幹事会のほうに報告をさせていただければありがたいのですが、いかがですか。

○ 西川座長

2 年間の試験においては、当然死亡動物が出ているはずですから、血液検査については

生存例の中から通常 10 匹程度をピックアップして検査するわけですが、よく考えると、死亡動物のほうが症状は当然重いわけで、それを全部無視しているわけです。それにどれほど意味があるかというのは問題だと思いますし、非腫瘍性病変、病理学的な組織所見においては通常癌原性と同じような評価といいますか、死亡動物含めた全動物で評価するのは普通ですよね。

そうすると、死亡率にもよるのでしょうかけれども、投与時期が全然違うものをひっくめて評価するというのは、余り適切なやり方ではないというふうに思います。

そんなようなことを幹事会に上げていただければと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 西川座長

どうぞ。

○ 長野副座長

2 年の試験のデータなのですが、死亡・瀕死は 2 年のほうに属するのだと思うのです。普通は試験を計画したときに、52 週でと殺予定動物とそれ以外の 2 年までもっていく動物というふうに分けるわけです。したがって、そのときに 2 年までもっていく予定とした動物のデータは、途中で死亡しても、それは 2 年の表に入れたほうがいいと思います。

したがって、データとしては、最初から 52 週でと殺予定だった動物のデータが下の表、もう一つの表が 2 年まで実験をする予定だった動物のデータという、そういう分け方かと思います。

○ 西川座長

2 つの表というか、3 つの表ですか。

○ 長野副座長

2 つです。

○ 堀部課長補佐

今、長野先生がおっしゃったのだと、恐らくそもそものプロトコルを決めたときの主群として飼う、例えば $n=50$ なら 50 の動物の情報は主群の情報としてまとめると。52 週で計画と殺をする——基本は $n=10$ だと思いますけれども、 $n=10$ の分、衛星群として最初に計画された動物の情報は、別な表として 2 枚に書き分ける。

ですから、 $n=50$ の動物がどこで死んでも、それは最後まで飼う予定だった動物の所見なので、それは主群の情報としてまとめるという御趣旨という理解でよろしいですか。

○ 長野副座長

そうです。

○ 西川座長

質問したのは、この試験では 78 週の時点でもと殺が行われています。そうすると、3

つになるかなというふうに考えたのですけれども。

そのあたりは、今後の検討課題にしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

52 週と 104 週の間に、まだそれ以外に計画殺のものがあつたときの取り扱いとかという点について問題が提起されましたよということも含めて、御報告できればと思います。どうもありがとうございます。

○ 西川座長

よろしくお願いします。

それから、次が 35 ページ以降のマウスの 2 年間の併合試験について。

議論すべきは、肝臓の脂肪変性と前胃、あるいは食道における粘膜上皮の角化亢進ということです。

それで、肝の脂肪変性については、山手先生、長野先生から 5,000 ppm の群のみでよいのではないかということ。

それから、食道粘膜の角化亢進については、長野先生から追記したほうがよいという御意見が出ておりまして、一方、川口先生のほうからは肝の脂肪変性については、もとの事務局案のとおり、2,000 ppm 以上でよいのではないかという御意見です。

長野先生から、お願いいたします。

○ 長野副座長

脂肪変性の表は、抄録 135 ページの投与開始後 104 週の計画と殺のところの上から 5 行目のところに脂肪変性がありますけれども、100 ppm と 2,000 ppm が同じ 20 例なのです。それで、5,000 ppm だけが 26 例ということで増えておりまして、その 100 ppm と 2,000 ppm、用量としては 20 倍違いますけれども、発生率が変わらないということで、影響としては 5,000 のみとしたほうがよいと思いました。

○ 西川座長

ありがとうございます。

今の件について、川口先生いかがですか。

○ 川口専門委員

自分が表を見落としていまして、104 週のほうで長野先生おっしゃるように 2,000 ppm で特に雄は変化が出ていないので 5,000 でいいかなと思ったのですが、それよりも抄録の 133 ページのところに申請者が肝臓脂肪変性についてコメントをしているのですけれども、このコメントの文章が理解しにくくて、結局、申請者は脂肪変性を毒性ととられているのかとられていないのかよくわからないという文章が。行数でいきますと、ちょうど真ん中ぐらいなのですが、上から 16 行目ぐらいから、結局、申請者の意向がはっきりわからないというような書きぶりになっていまして、一応申請者に確認をしたほうがいいのかと思われるような文章になっていると思います。

データから言えば、5,000 でいいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

山手先生のコメントの中に、要するに肝細胞の脂肪変性はそれほど重要な所見ではないであろうという判断をされておりますし、あえて申請者に聞く必要はないと思いますが、いかがですか。

では、そのようにしたいと思います。

それから、食道粘膜の角化亢進について、長野先生から補足をお願いいたします。

○ 長野副座長

抄録 135 ページの表ですけれども、104 週の部分の下から 2 行目のところに食道粘膜の角化亢進という項がありまして、雌のほうでは 5,000 ppm で 14 例出ておりまして、このところではゼロということで記載し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。これは、増殖性病変と考えたほうがいいのか。そのあたりはいかがでしょうか。

○ 長野副座長

まだ角化亢進ですから、刺激性の変化だと思います。

○ 西川座長

必ずしも増殖性病変ではなくて、刺激による反応性の変化であろうという御意見です。ほかにないですか。

なければ、続きまして、生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 中塚専門参考人

ちょっと素人ですけれども、32 ページのイヌの表 31 について、体重減少については「有意差は認められないが投与の影響と判断した」。これを入れるのはいいのですが、それ以外の所見は一般状態の変化ですよ。例数の少ないイヌで「有意差がないが投与の影響と判断する」というのは、僕ちょっと理解できないのですが。

○ 西川座長

それは事実ですから、しょうがないでしょう。統計学的な……。

○ 中塚専門参考人

いや、統計やっていないわけですよ。

○ 西川座長

これやってあるのでしょうか。「認められないが」というのは。

○ 中塚専門参考人

一般状態の変化について統計学的に処理したということですか。

○ 西川座長

だから、イヌですから、各群の匹数が 4 匹です。ですから——そういうことですね。有意差検定してあるのではないですか。

○ 堀部課長補佐

すみません、事務局の書き過ぎです。抄録の 163 ページを御覧いただければと思いますが、一般状態に関しては、統計検定の有無は記載されていないので、中塚先生がおっしゃるとおりで、「統計検定がなされている」という記載があるわけではないので、「有意差がないが」という注釈をつけるのは、やや書き過ぎです。

○ 西川座長

こういう場合は、通常どういう記載をしていたのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

要するに、16 行目の脚注の書きぶりというのは、有意差検定が行われているものに関して有意差がない場合ですから、イヌの場合、よく起こるのですが、有意差はないけれども、明らかに例えば体重が減っているというような場合には、これは投与の影響と判断したとしていますが、一般状態の場合にはあえて書かないことも多いです。

○ 西川座長

脚注の追記した部分を削除すればいいということですか。

○ 堀部課長補佐

そうですね。

○ 西川座長

それでは、今までどおりの記載ぶりに。

○ 堀部課長補佐

はい、整理させていただければと思います。すみません、ありがとうございます。

それで、事務局が確認させていただきたいのですが、この剤に関して、マウス・ラットともに発がん性はないという判断でよろしいのでしょうか。議事録に残す意味も込めて、だめ押しのすみません。

○ 西川座長

特に発がん性はないと思いますが、よろしいですね。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。すみません。

○ 西川座長

ないと思います。

次に、生殖発生毒性試験について、説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

37 ページの 3 行目からラットの 2 世代繁殖試験です。

この試験では、37 ページの 6 行目から少し記載させていただいておりますが、各世代の 2 産目の母動物の一部について、妊娠 21 日に帝王切開して胎児の奇形学的検査を行っております。

所見については、39 ページの表 37 になります。

この試験では、着床所見もとることができておりますので、認められたものについては、括弧つきで入れております。胎児についても同様です。

38 ページにお戻りいただきまして、中塚先生からのコメントで、着床率などの低下が認められているので、これは「繁殖能に対する影響は認められなかった」というのはおかしいという御意見です。

あと既に本文中に修正をいただいているのですけれども、無毒性量として各世代の雌雄に対する最も低い用量を記載すればよいのではないかとということで、かなり記載を整理していただいております。具体的には、例えば何 ppm として、括弧の中で P 世代、F₁、F₂ ということで、それぞれの検体摂取量を記載しておりますが、その中で一番低いものを選んで記載いただいているというものです。

事務局のほうで作成させていただいたものというのは、従前からやっている記載方法のものでして、御意見いただければと思います。

また、今回繁殖に対する影響があるということで御意見いただいている、既に中塚先生にもその旨、この本文中に追記いただいているのですけれども、その場合の通常の記載ぶりを御説明させていただきますと、既に見え消しになっているのですけれども、まず 38 ページの 7 行目のところで、まずこの無毒性量、体重増加抑制などは一般毒性に対する無毒性量ですので、体重増加抑制などが認められたので、一般毒性に対する無毒性量ということで、このように全部書いていて、12 行目、「であると考えられた」のところなのですが、ここ 1 回、点のところで文章を切りまして、また 200 ppm で着床率の低下等が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 50 ppm として、中に P 世代とか F 世代の検体摂取量を書くというような感じで繁殖能に対する影響がある場合にはまとめさせていただいております。書きぶりの点になりますけれども、御確認をお願いできればと思います。

また、代田先生からも御意見をいただいております、黄体数は排卵数を反映しているので、黄体数の減少は繁殖への影響を示唆するものと考えますということです。

また、対照群との差異はわずかですが、Fischer ラットは本来の排卵数が少ないので、明瞭な影響が表れにくいと考えられるということ。出生前から暴露を受けていた F₁ での変化なので、影響と考えるのが妥当という御意見です。

また、この試験で Fischer ラットが使われていることに関しましても御意見をいただいている、繁殖性が低くて、繁殖試験に用いられないということだそうです。繁殖試験のガイドラインに示されている特性を備えているとは言い難い系ということで御意見をいただいております。

また、一腹当たりの生存産児数が対照群も含めて 7 前後の動物について、生後 4 日に各腹の生児数を 8 匹に揃えて実験を行うことはできないはずということで、対照群を含めたリッターサイズのばらつきが評価の精度を低下させていないかどうかという疑問をお持ちということです。

身体的分化の遅速、これは観察されているものですが、この系統の背景データから、評価方法は適切かどうか。

また、性周期の間隔が他の系統と比べて長く、個体間でのばらつきも大きいこの系統を用いたことにより生殖能力に対する影響評価の精度が低下しないかという御意見をいただいているところです。

次に、39 ページのラットの発生毒性試験になります。

こちらの中塚先生から修正の御意見をいただいております。

外形と内臓、骨格観察での母数がそれぞれ異なるので、合算して評価すべきではないという御意見です。本文中、削除いただいております。

また、観察されている奇形の中で「脳瘤」が 3 腹から 4 胎児に認められている点について懸念があるということで、背景データの確認が必要ということです。

また、腹壁破裂、胸壁破裂についても同じ胎児に認められた異常かどうかを確認が必要ということで、オリジナルの報告書の入手が必要という御意見です。

また、代田先生からも催奇形性の有無については、確認を行った後で判断してはどうかという御意見で、まずこの脳瘤についてですが、腹単位の統計検定が実施されていないので、この腹単位で検定を要求してくださいということです。

その際に、脳瘤が観察された胎児に、脳瘤に関連した内臓あるいは骨格所見があれば示して、それらの程度が、脳瘤の認められていない胎児で認められたのと差異があるかどうかを確認するように要求して、その上で催奇形性について判断する必要があるという御意見をいただいております。

41 ページにいただいていただきまして、ウサギの発生毒性試験です。

こちらについては、検査項目については現行ガイドラインに定められた項目について検査が行われているのではないかと考えられたのですが、若干使用匹数が少ないのではないかと思いますので、この試験の扱いについて事前に御意見を伺いました。

中塚先生からは、評価資料とすることに同意しますという御意見をいただいております。代田先生からは、この会議冒頭でも御説明させていただきましたが、この試験に関与された経緯があるということで、コメントは差し控える旨の御連絡をいただいております。

この試験自体、中塚先生から本文の御修正をいただいた上で催奇形性は認められなかったという結論になっております。

以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず 37 ページのラットの 2 世代繁殖試験についてです。

ここで問題となっているのは、この試験における繁殖能に対する影響があったかなかったかということ。

それからもう一つは、この試験で使用されたラットが Fischer ラットであって、繁殖能

を評価する上で、ある意味不適切でないかというコメントも出ておりますけれども、それが2つ目。

もう一つは、38ページの5行目から13行目における書きぶりの修正。

その3点について見ていきたいと思います。

まず、これは着床率等の低下があるので、繁殖に対する影響はあるという御意見があるのですが、中塚先生いかがですか。

○ 中塚専門参考人

これは代田先生も同意されていると思うのですが、どうも申請された方が繁殖能のパラメータとしては妊娠率と交尾率と出産率、何かそういうレポートの繁殖に及ぼす影響というところの最初に書いてあるものだけしかとられていない。実際上は、子供の数が少ないとかというのは、明らかに繁殖能に及ぼす影響ですので、これは問い合わせするというよりも、これは明らかに影響があると。数式的にも各世代にわたってありますので、これはありとしないわけにはいかない。

○ 西川座長

そうしますと、本文には「黄体数の減少及び着床数の減少」とありますので、繁殖能に対する影響と考えるべきかと思うのですが、さらに「繁殖能に対する影響があった」と明記すべきですか。

今までどういう記載をしていましたか。

○ 堀部課長補佐

先ほど横山から御説明しましたが、一般的には一般毒性に対する無毒性量はここ、繁殖能に対する無毒性量はここということを書くことで、「繁殖能に対する影響あり」というセンテンスは入れないで、繁殖能に対する無毒性量を一般毒性とは別なところに無毒性量がありますよということで——すみません、これ言葉はよくないのですが、暗示的に「繁殖能に対する影響があった」という記載にかえているので、恐らく西川先生がおっしゃっているのは、「繁殖能に対する影響がある」と明確なセンテンスを入れる必要があるかどうかというお尋ねだと思うのですが。そこはすみません、事務局の御説明不足ですので、今申し上げたように、繁殖能に対する無毒性量を別につけることによって、繁殖能に対しても影響があったのですということを示すということにさせていますので、それで中塚先生が御了解いただけるようであれば、そうさせていただければ、整理はできると思います。

○ 西川座長

いかがですか。

○ 中塚専門参考人

ええ。

○ 西川座長

いいですね。

削除された部分では「繁殖能に対する影響は認められなかった」とあるのですが、これは違って、「繁殖能に対する無毒性量はこれくらいである」という記載ぶりにするわけですね。

○ 堀部課長補佐

はい、そうです。

○ 西川座長

それから 2 点目ですが、繁殖試験に用いたラットが **Fischer** ラットであるのは余り適切ではないということですが、そのあたりはいかがですか。

○ 中塚専門参考人

それは僕も感じていたのですけれども、他の剤を調べてみますと、農薬の繁殖試験では **Fischer** は案外かなり使われているのです。

ただ、僕それよりも繁殖毒性そのものよりも一般毒性に使っているということ自体知らなかったもので、判断がつかねるのです。

ただ、成績上は F_0 、 F_1 、 F_2 、繁殖能に及ぼす影響というのは一定して出ているようですので、**Fischer** を使ったことがだめだとは言い切れないと思うのです。ただ、代田先生のおっしゃっている、実験のプロトコールを作成するときに、子供の数が少ないのに子供を間引く必要がないのは事実なのです。恐らく、多分この試験報告書を書かれた施設がルーチンの例えば **SD** ラットを使ったときのプロトコールを書かれて、結果としては、実際上は淘汰の必要はなかったのだけれども、淘汰したようになっているのではないかと想像はするのですけれども、これ後ろの催奇形性試験と同じで、僕は申請者のサマリーではなくて、オリジナルの報告書で当たらないと、どういう方法をとったのかというのは実際にはわからないのです。

あるいは代田先生のように、淘汰できないところを淘汰しているのではないかという質問を投げかけて、實際上どうしたのかというのを聞くのも 1 つの手かだと思いますけれども。

○ 西川座長

一応評価には使えそうだという御判断ですね。

○ 中塚専門参考人

ええ。

○ 西川座長

ただ、できれば確認というか、もとの試験報告書ですか。それは手に入るものなのか。

○ 堀部課長補佐

持っていないのは変で、持っていると思われますので手には入ると思います。これから要求させていただくことになります。

○ 西川座長

それでは、もとの報告書を求めるべきですね。

○ 中塚専門参考人

ええ。それと、代田先生からの試験方法の妥当性について、申請者にコメントを求めるというのはされたほうがいいと思います。

○ 西川座長

そうですね。それとあわせてコメントを出したいと思います。

○ 堀部課長補佐

ちなみに、プロトコール上の話で、今 OECD のガイドラインを少し確認してみました。ラットが 2 世代繁殖試験にとっては最適な動物であることは書いてあるのですが、そこから先、系統がどうだということは、OECD のガイドライン上も明確な規定にはなっていないようではございました。

○ 中塚専門参考人

ただ、ガイドラインからいきますと、いい繁殖能を持つ系統を使いなさいということなのです。そうすると、その点で純系というか、インブレッドを使うことは代田先生が書かれているようにガイドラインとは反している。

○ 堀部課長補佐

わかりました。それでは、Fischer を使った理由について。

○ 西川座長

聞いてください。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 西川座長

それから、3 点目については、38 ページの 5 行目から 13 行目の書きぶり、これは通常こういう書きぶりをしていきますので、先ほどの繁殖能に対する無毒性量はこれこれという記載とあわせて、できれば従前どおりの記載方法にしたいと思うのですが、いかがですか。

○ 中塚専門参考人

前のだと、ほとんど同じ数字の羅列が世代、3 世代ですよ。それも雌雄ありますよね。数字が 6 つあるわけですよ。特に違いのある数字と思えなかったのも、一番少ないのを持っただけですので、特にこだわりはございません。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、次に 39 ページからのラットの発生毒性試験について、ここで問題となるのが最終的に催奇形性があつたかどうかということになりますけれども、認められた所見としては脳瘤とか腹壁破裂、胸壁破裂という所見がありますが、これが同じ腹であるかどうか、そのあたりを確認しないといけないということですね。中塚先生も代田先生も。したがって、これも申請者に求めるべきですよ。

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。

中塚先生、すみません。このドーズなのですから、脳瘤とか腹壁、胸壁の破裂が出ているドーズというのは、母動物にも何らかの影響の出ているドーズであることは間違いないでしょうか。そういう理解でいいですか。抄録データ、182 ページになると思いますが。

○ 中塚専門参考人

いや、それも個別データがないとわからないのですよね。

○ 堀部課長補佐

そうすると、母動物との関係も含めてということですか。弱っている母動物……。

○ 中塚専門参考人

いや、そういう意味ではなくて、単純に脳瘤 4 (3) というのがありますよね。3 腹から 4 匹なのです。普通、この数字はというと、統計は別にしまして、意味のある数字なのです。

ただ気になるのは、この「脳瘤」という言葉を、どういう所見を脳瘤ととっているのかというのがまず 1 つなのです。ターミノロジーの点と——いや、本当にただ単に頭が膨らんでいるだけとか、そういうものと、encephalomeningocoele、本当の病的なものとは違いますし、もう一つは、この脳瘤を持っていた胎児の例えば脳を観察したときにどういう所見があったのかというのが、このサマリーでは全然読み取れないのです。

ですから、胎児所見の個別データが欲しいということで、確かに母動物の毒性はかなり出ているので、多分毒性は出ているドースでの変化というのはアグリーするのですけれども。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 西川座長

では、それは確認したいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 西川座長

それから、次は 41 ページのウサギの発生毒性試験についてです。

この試験、母動物の数が少ないということですか。その扱いをどうするかということで、すけれども、中塚先生のほうからは評価可能であるという御意見が出ております。

中塚先生、補足をお願いできますか。

○ 中塚専門参考人

12 匹というのは、確かにちょっと少ないようではあるのですが、あるいはほかのガイ

ドラインですと、16 匹では十分だとかというのがありますし、匹数は十分だと僕は感じます。

それと、胎児の数。これは 81 年ですので、その当時のやり方としては普通のやり方だったと思うので、特にこれを資料としない理由はないと思います。

結果として変化が何にもないので、毒性試験としての評価そのもの、ちょっと危ないかなと思ったのですけれども、予備実験をやられた上でのこの結果ですので、僕は十分評価に耐えうる資料だと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

この試験についても 7 行目から 15 行目を削除するということで試験を実施したけれども、母動物及び胎児ともに毒性所見はなかったと、そういう結論ですよね。

よろしいですね。では、そのようにしたいと思います。

積み残しがなければ、次にいきたいと思います。

遺伝毒性試験について、説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

41 ページからになります。

原体につきまして、結果は 42 ページの表 39 になります。

in vitro の染色体異常試験、S9+で陽性の結果、*in vivo* の小核試験で陽性の結果が得られております。

森田先生、太田先生から御意見をいただいております、御議論をいただければと思います。

森田先生からは、まず ADI の設定自体、閾値の設定自体は可能かもしれないけれども、さらなる検討ですとか考察が必要ということで、その内容についてピックアップしていただいた御意見をいただいております。

太田先生からは、染色体異常試験が代謝活性化条件下で認められているということで、45 ページ、表 40 です。こちらに代謝物の復帰突然変異試験のデータがございまして、こちらは全て陰性の結果なのですが、こちらは復帰突然変異の結果であって、知りたいのは染色体異常ということでして、この動物の代謝物に関して小核試験で確認が必要ではないかというようなコメントなどもいただいているところでございます。御議論をお願いしたいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。遺伝毒性試験については、*in vitro* の染色体異常試験での S9+で陽性、マウスの小核試験で陽性という結果が出ていて、少しじっくり議論しないといけないところだと思います。

森田先生から結構長いコメントが出ておりますので、補足説明をお願いできますか。

○ 森田専門委員

長いコメントになってしまいましたけれども、ここに記載されている所見は矛盾というほど大げさではないのですけれども、相反するような所見が記載されています。

というのは、*in vitro* で染色体異常が認められているわけですが、それは S9 が存在するときのみ陽性となっています。しかも、その陽性は、強いものではありません。10%を超える異常が認められている濃度では、かなり細胞毒性もあり、細胞毒性がない用量での異常は 6%程度です。弱い反応なので、場合によっては細胞毒性のある状況下での染色体異常誘発というふうにも考えられます。

ところが、マウスの小核試験では、最高用量 2,000 mg/kg でやられているわけですが、マウスの LD₅₀ 値が雄で 7,000 ぐらいのところを 2,000 という限度用量でやっているわけです。このマウスの小核試験では 1%を超える小核の誘発が認められているわけです。強い、十分な反応が得られていますが、そのときの骨髄への影響もかなりあり、骨髄毒性がかなり認められているところで 1%を超える所見がみられたものです。骨髄への影響がさほど認められていない 1 つ下の用量、1,000 では 0.6%ぐらいの異常頻度であったものです。

in vitro では S9 の存在下でわずかな影響しか認めないものが、マウスの *in vivo* 骨髄小核で、強い反応を示すというのはまれなケースで、もし代謝活性化が必要であれば、肝臓での遺伝毒性が強い可能性があるわけです。

そういうことから考えますと、まずマウスとラットで急性毒性もかなり違いますので、代謝が違うのではないかとということも考えられますし、マウスの小核誘発が本当に遺伝毒性によるものかどうかとも考慮する必要があります。例えば、体温低下による小核の誘発が例えば、レゼルピン、クロルプロマジン、フェノールなどでみられていますが、そういった体温への影響が小核を誘発したのではないかと考えられます。要するに、遺伝毒性とは関係ない二次的な作用で小核の誘発が認められた可能性もあるわけです。

あともう一つの矛盾点といいますか、整合しない点は、このマウスの小核試験を実施するときに、予備実験として 3,000 mg/kg で投与して、24 時間、48 時間、72 時間で 2 匹ずつ小核の出現頻度と多染性赤血球の頻度を調べたとありますけれども、特にその内容については触れていません。しかし、最終投与処理 24 時間において、いずれの変化もなかった、抄録の 196 ページですが、そのように記載されておきまして、予備実験と本試験でかなり反応に差があるのではないかと思います。そういった反応の違いというのも、遺伝毒性によらない二次的な影響によることを支持している可能性があり、本当に遺伝毒性なのかどうかということを調べる必要があります。もし、これが本当に遺伝毒性作用と考えられるのであれば、肝臓への影響や、ひいては生殖細胞への影響というのを評価しなければいけない状況だとは思いますが、とにかく、この *in vivo* でポジティブというものを現状ではないがしろにはできない、そういう観点から、申請者には何らかの考察、あるいは追加の検討というのが必要ではないかというふうに考えます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

とりあえずは精査して、いろいろな要因を確認してもらおうということですね。その後十分な回答が得られなければ、いろいろな追加試験を求めるということになると思うのですが、とりあえずは精査確認を求めたいと思います。

次に、太田先生、コメントをお願いいたします。

○ 太田専門参考人

私、最初 *in vivo* で陽性であったので、どういった代謝物が原因かなというところがわかれば、その生成量とかで——と思ったのですが、それは確かにいろいろあると大変ですので、データがネガティブだったら次はどうするのかと、いろいろなことがありますので、では、どうしたら、この剤の生体での問題が大きいかと言えるのだろうかと考え、1 つには、ラットの小核試験をしてもらって、これがネガティブであれば、かなり生体にとって大きなものではないと言えるのではないかなとは1 つ思います。

もし、ラットで有意差がついた場合、では、次は何があるかという、DNA の反応性です。損傷性です。Ames 試験は代謝物もたくさんやっております、突然変異、誘発性は全くないと、そういう兆候もみられません。ですから、ひょっとしたら、DNA 損傷性、アダクトをつくらずに、そういった染色体の分配とか、そういうところに影響を与えている可能性もありますので、それを1 つの傍証としては、ラットの肝臓を用いた UDS 試験でネガティブのデータがあれば、かなり安全というか、問題がないと言えるのではないかと考えています。

そのときに、コメントもありますけれども、細胞毒性を考えると、きっとコメントをやると、何かまた判断に困るようなデータが出てくるのではないかなと思って、できれば、UDS のほうがクリアカットな結果が出るのではないかと推定しております。

最初に考察等でやっていただいても結構ですけれども、もし——森田先生、たくさん挙げられておりますので、これ全部やるのはとても大変ですので——優先順位をつけるとしたら、今言ったようなことがいいのではないかなと考えております。

○ 西川座長

追加試験については、先ほども申し上げましたように、次のステップにしたいと思いますので、とりあえずは、いろいろな要因を精査して確認していただくというのが先決かと思っています。

それで、42 ページ、5 行目から 7 行目にかけてですけれども、森田先生の修文案、「発がん性や催奇形性は認められていないので、遺伝毒性発がん物質ではないことから、ADI の設定は可能と考えた」。これは一般的な考え方なのでしょうか。

○ 森田専門委員

催奇形性は修飾的文言ですが、発がん性がないということは、*in vivo* 遺伝毒性物質ではあるけれども、遺伝毒性発がん物質ではないわけです。基本的にレギュレーションの中では遺伝毒性発がん性物質には閾値がないということで、ADI の設定は基本的にできな

いというのが現状の標準的なスタンスだと思います。ただ、このスタンスは発がん物質ではないということに依っており、*in vivo* 遺伝毒性物質（ジェノトキシン）の閾値の有無をどう評価するかというのは、極めて難しいところです。実際に、生体内で、それに伴う影響というのが明確に認められていない状況では、閾値がなく ADI を設定できないと判断してレギュレーションをかけることも無理があるのではないかと考えています。

○ 西川座長

ありがとうございます。

こういう考え方が多くの遺伝毒性の研究者に受け入れられていれば可能だと思うのですが、そのあたりはいかがですか。

つまり、例えば、この剤ではラット、マウスに癌原性はないという 1 つの結論出ているのですけれども、ヒトで本当に大丈夫かという、そういう視点に立って考えると、いかなものでしょうか。

○ 森田専門委員

いろいろな物質で発がん性はないけれども、*in vivo* ジェノトキシンと言われているものはあるわけです。それは現状では発がん性に対するフォールス・ポジティブという意味合いでとられていることが多くて、実際に発がん性がない *in vivo* ジェノトキシンが問題になっているというものは基本的にないのです。生殖細胞への影響があるかないかの評価が現状では進められるわけです。例えば、農薬のベノミルは小核を生殖細胞で誘発しますが、発がん性はありません。その生殖細胞で小核を誘発するというのは、ベノミルの場合は異数性によるものということで、閾値による判断ができるとされています。ただ、このフェノチオカルブについては、本当に小核の誘発が遺伝毒性によるものとしても異数性によるものか、それとも構造異常によるものかということが明らかではないというのが現状です。

○ 西川座長

質問したのは、動物種差の問題であって、ラット、マウスで非常に感受性は低いけれども、ヒトのほうが感受性が高いという可能性だって否定できないわけですよね。そのあたりは大丈夫かということですけども。

多分いろいろな議論があるところだと思いますけれども、とりあえず、これも申請者にデータの精査、確認をしていただいて、場合によっては最小限の追加試験ということになる可能性もあるのですけれども、それは次のステップにしたいと思います。

それでは、次に、その他の試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

45 ページからになります。

一般毒性のほうの試験で肝内門脈枝の内膜肥厚が認められまして、種々の検討試験が実施されております。

まず 45 ページの 10 行目、発生試験ということで試験がされております。

肥厚内膜の組織性状について、各種染色法を用いて検討されております。膠原線維の増殖が主体で、動脈硬化症の場合に知られているカルシウム、酸性粘液多糖類や脂質の沈着、平滑筋細胞の増殖は認められなかったとされております。

脾臓についても検体投与の影響は認められなかったという結論になっております。

次に、25 行目からは回復性試験が実施されておまして、回復期間を設けて観察がなされております。回復の傾向が認められたというふうにされております。結果は表 41 のほうにまとめてございます。

46 ページの 18 行目から、これは系統差を検討しております。Fischer と Wistar と SD ラットで実施されておまして、発生頻度は Fischer で最も高かったという結果が得られております。

結果は、47 ページの表 42 になります。

47 ページの 3 行目から、これは生体機能に及ぼす影響が検討されております。こちらでは、肝内門脈枝の内膜肥厚ですけれども、循環器系に及ぼす影響はないというふうに結論されております。

次に、22 行目からは、今度はイヌで検討がなされまして、イヌでは異常は認められなかったという結果が得られたという結果です。

48 ページ、こちらは軽減作用が検討されておまして、抗動脈硬化剤のエラスチームを投与して試験が実施されております。

この投与で線維密度が軽減されるものと考えられたとされております。

49 ページ、山手先生からコメントをいただいております。

「その病理学的意義は結局のところ不明です」とされております。ただ、検討自体は一通りされているということ、循環機能とは関連しないということ、イヌにはなくてラット特有ということは、試験でわかったのではないかということで、この追加検討試験の評価自体は受け入れますというコメントをいただいております。

以上です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

この剤の特徴的な誘発病変である肝内門脈枝の内膜肥厚について、いろいろなメカニズムの試験がなされております。

ラットでは再現性よく誘発されるのですが、イヌでは誘発されないということ等の結果が出ております。

ラットにおけるこの病変の発生メカニズムについては不明のままですが、これ以上の追記は難しいかもしれないというのは、山手先生の御意見です。

長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

この病変がどういうものかということ自体が私はよくわからないのですけれども、これ

以上やっても、ヒトへの影響を含めて答えは出ないのかなというふうに思います。

○ 西川座長

川口先生はいかがですか。

○ 川口専門委員

特に毒性に関連して思いつくようなコメントが浮かばないのですけれども、大変難しい所見かなと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、ほかになれば、一応資料の要求も出ておりますし、食品健康影響評価と要約については、その回答を待ってからということにしたいと思います。

それで、本日の審議を踏まえて、幾つか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、事務局で整理していただきますので、確認したいと思います。

今後の進め方について、事務局から説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

今座長から御説明いただいたとおり、まず要求事項がございますので、どういう要求事項の文言などにしたらよいかという内容をメールで案について御確認をお願いします。

あと評価書案も今日までにいただいた内容について修正をいたしまして、その内容も送らせていただきますので、御確認をお願いしたいと思います。

○ 西川座長

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

今後の開催日程をお知らせしたいと思います。

本部会、次回までの間隔が非常に短くなってしまいまして、大変申しわけございません。次回の部会でございますが、3月8日金曜日でございます。近々次の評価書をお送りしますので、要求事項の確認と評価書の確認が同時並行になってしまうおそれがございます。大変申しわけございませんが、御協力をよろしくお願いいたします。

それから、幹事会でございますが、幹事会は2月28日の木曜日でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

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。お忙しい中、ありがとうございました。