

# 食 品 安 全 委 員 会    農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 一 部 会    第 25 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 25 年 3 月 6 日（水）      14：00～17：25

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（1）農薬（メパニピリム）の食品健康影響評価について

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

上路座長、赤池副座長、相磯専門委員、津田専門委員、福井専門委員、堀本専門委員、  
山崎専門委員、義澤専門委員

（参考専門人）

林 真（公益財団法人食品農医薬品安全性評価センター理事長（センター長））

平塚 明（東京薬科大学薬学部教授）

（食品安全委員会委員）

佐藤委員、三森委員、山添委員

（事務局）

姫田事務局長、磯部課長、堀部課長補佐、横山評価専門官、高畑技術参与、  
磯技術参与、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      メパニピリム農薬評価書（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

それでは、定刻でございますので、ただ今から第 25 回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

本日は、部会の先生方 8 名に御出席をいただいております。また、専門参考人として林先生、平塚先生にも御出席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。

冒頭でございますが、本日の議題につきまして、一部御報告を申し上げます。

本日の議題は、座長からの先生方へのお知らせ並びにプレスリリース上はフェノブカルブとメパニピリムということで、2 剤の御審議をお願いするという御連絡をしております。先生方にも評価書送付の段階で 2 剤分をお送りしたところでございますが、後になってなんですけれども、フェノブカルブについて、今、概要しかわからないものについて、詳細なデータが出てくる可能性があるという情報が入りました。概要だけで御審議いただいた後、詳細なデータが出てきて、もう一度御覧くださいというのはさすがによろしくないだろうと事務局のほうで判断をさせていただきまして、どれぐらいデータが来るかについては今週中ぐらいに判明する予定になっておりますので、今日はあえて審議を避けさせていただいて、次回の部会の冒頭で御審議いただくことを考えたいと思います。

したがいまして、本日、公開されております議事とは少し違うんですけれども、メパニピリム 1 剤の御審議をお願いできればと思っております。事務局からの御連絡が今ごろになってしまいまして大変申しわけございませんが、御理解いただければと思います。

それでは、以後の進行を上路先生、よろしくお願いいたします。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、本日はメパニピリム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ございます。

事務局から資料確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

お手元でございますが、本日の議事次第、座席表、農薬専門調査会評価第一部会の専門委員の先生方の名簿に続きまして、専門調査会での審議状況の一覧、これが資料 1 でございます。資料 2 は農薬「メパニピリム」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。

不足等ございませんでしょうか。何かございましたら事務局までお申しつけください。

○ 上路座長

よろしいですね。

それでは続きまして、事務局のほうから「食品安全委員会における調査審議方法等について」ということで、専門委員の調査審議に対する参加に関する事項について御報告を願います。

○ 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申し上げます。

本日の議事につきまして、先生方から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、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。

以上でございます。

○ 上路座長

今御報告ありましたけれども、相違ございませんでしょうか。よろしいですね。

それでは、本日の審議のほうに入りたいと思います。農薬「メパニピリム」の食品健康影響評価でございます。

経緯を含めまして、事務局のほうから御説明いただきます。お願いします。

○ 横山評価専門官

資料 2 に基づき説明いたします。

まず、経緯になりますが、資料 2、評価書（案）の 4 ページ、お願いいたします。この剤は、ポジティブリストの制度の導入に伴う暫定基準が設定されているものでございます。また、適用拡大申請に関して、2013 年 2 月に厚生労働大臣から意見聴取がなされたものでございます。

続きまして、7 ページ、お願いいたします。メパニピリムという剤ですけれども、6 の構造式に示したような構造のもので、アニリノピリミジン系抗菌剤で、胞子の発芽管伸長を阻害し、その後の付着器の形成、宿主への侵入に至る病原菌の感染行動を阻害し、灰色かび病、りんご黒星病などに効果を示すものとされております。

動物体内運命試験にまいります。8 ページです。

まず、血中濃度推移でございます。この試験は、フェニル基を標識したものを使って試験が実施されております。薬物動態学的パラメータについては 9 ページに示させていただいております。雄は雌よりも投与後短時間で血中濃度が上昇するというような傾向が見られております。

9 ページの 4 行目、吸収率です。87.9～97.9%と推定されております。

分布につきましては、表 2 に示されておりますが、消化管、肝臓、脂肪、腎臓などで高い分布となっております。

代謝です。10 ページになります。メパニピリムは 10 種以上の代謝物に変換されまして、いずれも微量で、3% TAR 未満という結果です。性別、投与量、投与回数による顕著な違いは認められなかったとされております。

11 ページ、お願いいたします。

ここは情報ですけれども、この代謝物の M-1 と M-46 なんですけれども、カーボンの三重鎖結合のあるものがこれら M-1、M-46 になります。EFSA のジャーナルの情報で、この三重結合を持つものがヘモグロビン分解による Green Liver に関連するというような記載がございました。

あと、この Green Liver につきましては、EFSA ジャーナルの中でもう少し言及されているところがありまして、今日机上にお配りしているグレーの紙の海外評価資料のタブの 7 の EFSA ジャーナルの中の 11 ページになりますけれども、一番上のパラグラフのほ

うに、メパニピリムを投与したラットの剖検で確認されているというような記載もございました。

続きまして、11 ページの下の方から、排泄の試験になります。76.9%~84.1%TAR は投与後 24 時間で排泄されております。主要排泄経路は糞中とされております。また、10 行目以降、胆汁中排泄の結果ですけれども、47.7~72.4%程度が胆汁中に排泄されております。

12 ページの 22 行目から、またラットの試験ですけれども、こちらはピリミジン環の標識体が使われております。

吸収率は 89.4~94.7%と推定されております。

13 ページ、分布の試験結果になります。消化管、脂肪、肝臓、腎臓に認められておまして、フェニル基のほうの標識体を用いた試験と顕著な差はないとされております。

代謝です。13 ページの 13 行目からになります。ラットの生体内で 10 種以上の代謝物に変換されたということで、細かな数字は 14 ページの表 8 になります。

平塚先生から御確認の点についていただいております、この試験ですけれども、スルファターゼ処理しているというような記載が抄録にございましたが、酵素処理として  $\beta$ -グルクロニダーゼ処理は行っているかという点、あと、スルファターゼによって分解されないかなりの量の放射能が無処理・未抽出の原点部分に存在しておまして、この原点部分の代謝物について確認が必要ということと、水溶性代謝物としてグルタチオン抱合体について検討されたかという点についていただいております。

動物の代謝経路ですけれども、14 ページ。こちらの今のピリミジン環の結果とフェニル基の結果がほぼ代謝物が同様であったので、ベンゼン環とピリミジン環の間の結合の開裂は生じていないというふうに推察されております。

すみません、修正させていただきます。13 ページの 5 行目です。「5 時間後で消化管、肝臓、脂肪、肝臓等で」の、4 つ目に出てくる「肝臓」は「腎臓」に修正させてください。

14 ページへ戻ります。8 行目から排泄です。やはり主要排泄経路は糞中という結果です。結果は 15 ページになります。胆汁中排泄も、雄で 71.2、雌で 66.3%TAR ございました。

平塚先生から、この標識体の違いによって尿中と胆汁中への排泄率が雌雄で逆転する理由について、確認が必要という御意見をいただいております。

16 行目から、またラットの試験で、こちらは標識体 2 つ、それぞれ使って実施されております。いずれも糞中の主な成分は未変化のメパニピリムという結果で、細かな結果については表 11 となります。

16 ページについては、重水素で標識して試験が実施されております。尿中には未変化のメパニピリムと 22 種の代謝物、糞中にはやはりメパニピリムと 10 種の代謝物が認められたという結果となっております。

16 ページの下の方から、*in vitro* の試験です。肝 S9 にメパニピリムを添加して試験

が実施されております。3 行目以降、御修文いただきまして、代謝物についてベンゼン環パラ位が水酸化された M-1、ピリミジン環 6 位のプロピニル基が酸化された M-4、ピリミジン環 4 位のメチル基の酸化体並びにピリミジン環 6 位のプロピニル基の三重結合の酸化体は検出されなかったという結果になっております。

平塚先生から、*in vitro* の結果と *in vivo* で実施された試験の結果で、生成する代謝物が異なる結果になっているということで、幾つか御質問いただいております。補酵素類の添加について、インキュベーションの際の P450 の活性の失活がなかったかという点、あと、分析の条件などについてコメントいただいております。

17 ページの 18 行目から、これもラットの試験です。

雌雄ともに、投与 6 時間後に  $C_{max}$  に達したという結果が得られております。

分布につきましても、やはり前の試験と同じように、脂肪ですとか肝臓、消化管で分布が認められております。

やはり主要排泄経路は糞中という結果です。また、18 ページの 18 行目になりますが、呼吸中への排泄率も情報がありまして、雌雄とも 0.1%TAR 未満とわずかであったということです。

動物については以上になります。

○ 上路座長

平塚先生から幾つか御質問がありました。今、事務局のほうから御説明いただきましたけれども、これに加えて何か、平塚先生、何か追加すべきコメント等ございますでしょうか。なければ、このまま申請者のほうに質問していくということになると思いますけれども。

○ 平塚専門参考人

特に私のほうから追加はありません。

○ 上路座長

いいですか。わかりました。

山崎先生、動物体内運命のところで、何か追加すべきところがありますでしょうか。

○ 山崎専門委員

特にありません。

○ 上路座長

では、すみません、出された質問事項について、まとめて要求を出すにあたり、何か事務局として、ここは確かめておくというところ、ありますでしょうか。

○ 横山評価専門官

恐れ入ります、平塚先生からいただいている御意見、大きくは 13 ページ、15 ページ、17 ページになるかと思うんですけれども、それぞれ、どういう点を御懸念されていてこのような質問をいただいているか、御解説いただければと思うんですけれども。お願いいたします。

○ 平塚専門参考人

それでは、13 ページの下ボックスですが、抄録を拝見させていただくと、この代謝物の同定に関してですが、酵素処理という言葉になっているんですけれども、スルファターゼの処理しか記載されていなかったと思うんですね。その前の、ほかの試験のところでは  $\beta$ -グルクロニダーゼとスルファターゼという両者が記載されていましたが、ここではそのように記載されていなかったもので、それを確認させていただきたかったというのがこの下のボックスの①になります。

それから、抄録の IX-62 につきましては、そういった酵素処理をしたにもかかわらず、原点付近の放射能がかなり残っていると思うんですね。したがって、①とも連動しますが、例えばスルファターゼ処理しかしていなくて、 $\beta$ -グルクロニダーゼ処理していなければ一部  $\beta$ -グルクロナイドは残っているだろうし、あるいは、③に記載させていただきましたように、そういった酵素処理では分解しなくて、非常に極性の高いものが放射能として原点付近に残ってはいないだろうかという疑いがあります。

先ほど、事務局のほうからも御説明がありました、**Green Liver** のところでヘモグロビンの分解という御紹介があったかと思うんですが、この剤は構造中に三重結合を持っておりますので、この三重結合が酸化されオキシレンになると、この剤ではありませんが、グルタチオンのような求核剤と結合するという報告が既にありますので、本剤もそういう代謝物が生成する可能性があります。そういった背景から、この原点付近についてお尋ねしました。これが 13 ページです。

それから、15 ページのボックスになりますが、これは 14 ページにも記載されていますけれども、メパニピリムはベンゼン環とピリミジン環の間の結合の開裂は生じないということですので、標識位置がベンゼン環あるいはヘテロ環であっても、代謝物の生成については差異が基本的にはないと考えられます。しかしながら、表 6 と表 10 を比較しますと、雌雄で逆転しているということで、その理由についてお尋ねをいたしております。

それから、17 ページのボックスですが、ここはかなり詳細になってしまったんですが、農薬抄録中に、肝 S9 の *in vitro* 試験方法が記載されていますが、試験系に NADPH あるいは NADPH 産生系が共存していたかどうかの記載はなかったもので、念のため、伺わせていただきました。

実は、この点を伺った理由というのは、この②、③、④とも連動しているのですが、先ほど申し上げました三重結合は P450 によってオキシレンへ酸化されることが知られています。また、オキシレンが P450 を失活するという報告もありますので、申請者が行っている代謝物の分析結果から、*in vivo* で認められているような水酸化体が *in vitro* の系で検出されていなかったもので、P450 の失活との関連性があるのかどうかという観点から、この様な質問をさせていただきました。

それで、③につきましては、*in vitro* での代謝物の分析で、酸化代謝物が生成されているかどうかを当然判断するわけですので、ここで申請者が使っている代謝物標品の分析系

がきちっと完成しているのかどうか。つまり、生成するものが酸化体ですから、水溶性が高くなります。したがって、代謝物の誘導化のメチル化が不十分であったり抽出がいいかげんであると、非常に少量な場合には、生成しているけれども、実は抽出効率が悪くて見えなかったということも当然ありますので、それらに関する記載がなかったので、質問させていただきました。

④につきましては、先ほど申し上げましたように、ここで行っている *in vitro* で生成する酸化的代謝物と *in vivo* で検出されている酸化的代謝物の間で整合がなかったもので、それについてお尋ねしたということです。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

よろしいですね、事務局のほう。

○ 堀部課長補佐

先生、今の最後の点に関連してなんですけれども、*in vitro* のアッセイ系なり分析に関して、もしかすると特に代謝物の検出に関して十分でない可能性があるのかなという。今の先生の御説明伺いながら、水酸化体の検出に関してやや疑義がある可能性があるのかなということを思ったんですけれども、仮にその分析系が不十分だった場合に、この *in vitro* の試験に関して何か評価書上での取り扱いを考える必要があるかどうかという点はいかがでしょうか。

○ 平塚専門参考人

*in vivo* ではきちっと代謝物が分析されているわけですし、それを *in vitro* に持ち込んで、その代謝経路をかなり詳細に、いろんな基質を使って、非常にわかりづらかったんですけれども、検討はされているようです。

ただ、*in vitro* の条件が不十分であるとすれば、その *in vitro* の結果から、代謝物の生成の有無を、やはり議論はできないんだろうなと。もし、そういった部分があるとすれば、削除すべきと思います。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。すみませんでした。

○ 上路座長

それと、相磯先生と義澤先生のほうから、11 ページに **Green Liver** というものが出ておりましたけれども、これ、どういう形で。情報があれば教えてくださいという記載をされているんですけれども、これは。

○ 相磯専門委員

それは、まず、**Green Liver** という変化そのものがどういうものなのかというものを、どなたか御存じの先生方いらしたら教えてください。

それから、この評価書で、どの試験見ても、**Green Liver** という所見が出てきません。

そのへんが気になったものですから、コメントさせていただきました。

○ 上路座長

でも、これは EFSA のほうだけですよね、出ていたのは。抄録のほうには載っていないですね。

○ 相磯専門委員

だから、その抄録での実験では再現性はないということになるのでしょうか。ラットにしても、マウスにしても、イヌにしても。

○ 上路座長

出ていないからね。

○ 相磯専門委員

出ていません。もしヘモグロビンと結合との関係でこういう Green Liver が起こるとするならば貧血が起こってもいいのですが、それほど強い貧血もないという結果になっています。

○ 上路座長

義澤先生、何か。

○ 義澤専門委員

ヘモグロビンが分解して貧血が起こるような薬剤はありますが、Green Liver という状態をこれまで経験したことがありません。

唯一、薬剤そのものが胆汁と結合して、解剖時に肉眼的に肝臓が緑色になっていたという化学物質は経験がありますが、ヘモグロビンとの関連は経験ありません。

○ 上路座長

先生、お願いします。

○ 山添委員

この Green Liver というのは、かなり昔から知られている現象で、一番有名なのはバルビツール系のジアリルバルビツールというのがあります。それを投与して、多分起源としてはそれが最初で見つかったものだと思いますが、投与した肝臓で、あけてみたときにグリーンの色をしているということがあります。僕も今、ずっとこれまでの代謝の経験で2回しか見たことないです、実際に肝臓あけてみて。それで、同じ化合物でも見えるときと見えないときといたら、見えないときのほうが多いです。

多分分解をしたビリルビンの初期の段階のときに偶然あけると、たまたまそういう状態がたくさん出ていた場合にグリーンの色が出てきます。ただし、ちょっと時間がたっていくと、もう胆汁と同じ色になって、変わっちゃっている。酸化されちゃっていますので。だから、見えるチャンスというのはそれほど多くはないんですけれども、ヘムへのアダクトができて直後ぐらいのときには、そういう色をすることがあるというふうに……。

○ 上路座長

ということは、この剤を投与したことによって重篤な肝臓に対する症状というふうには

考えなくてもいいということなんですか。

○ 山添委員

たまたま付加体がジアリルバルビツールの場合は P450 で一定なんですけれども、そのへみに結合したときのアダクトが、投与して比較的早い時間なんですけれども、そのときにあけてみたときに、大量に結合していた場合には色がついているのが見えることがありました。

○ 相磯専門委員

先生、ありがとうございます。この場合、臓器が緑色になる現象は肝臓だけじゃなくて全身臓器に見られるんですか、それとも肝臓だけでしょうか。

○ 山添委員

私の経験では、反応相手が P450 の化合物だったものですから、肝臓でしか見えませんでした。

○ 相磯専門委員

ありがとうございました。

○ 上路座長

御理解いただけましたね。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 堀部課長補佐

抄録上に記載、抄録上にそれっぽいことは書いていないというふうな御意見いただいているんですけれども、例えばなんですけれども、これが直接リンクしているかどうかわかりません。ただ、Ⅷ-75 ページ、ラットの長期の試験の予備試験で、色調変化というような言葉がございます。暗調化も色調変化なので、グリーンなのか暗調化なのかというのはちょっとよくわからない。暗調なり淡明なりとかって、よくわからないところではありますが、色は多少変わっているのは観察されているというのが一つ参考情報としてあるかなと思ったのと、それから、先ほど山添先生から、この前、先生が御経験があるのがジアリルバルビツールだったという話が出たんですけれども、EFSA のジャーナルの中で **Green Liver** に関する記載のあるところには、このもののメカニズムがフェノバルビタールと似ているというような記載がございますので、類似の反応をしている可能性はあるのかなというふうに先生方の議論を伺いながら聞いておりました。補足です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 義澤専門委員

ここの色調変化は、脂肪変性ですので黄色調を呈していると理解しています。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、よろしいでしょうか。動物体内運命のところは終わりということにしたいと思います

それでは、19 ページ以降の植物体内運命試験からお願いします。

○ 横山評価専門官

19 ページ、植物体内運命試験ですが、まず、トマトの試験です。播種 1 か月後の苗に散布処理で試験が実施されております。主な残留放射能の成分は未変化のメパニピリムで、代謝物は 4 種類認められておりますが、いずれも 3%TRR 未満という結果となっております。

続いて、19 ページの 23 行目から、やはりトマトの試験で、この試験は頂葉表面に塗布で試験が実施されております。オートラジオグラフィーで解析がなされております。

上路先生から御質問いただいております。残留放射能の波線のところの数値の根拠ですけれども、表 15 のメタノール洗浄液と植物体中の残留放射能の和をとったものを記載させていただいているところでございます。

21 ページへまいりまして、りんごの試験で、この試験は散布で試験が実施されております。主要成分はメパニピリムです。代謝物は 6 種類認められて、いずれも 1%TRR 以下という結果です。

22 ページ、ぶどうの試験で、こちらも散布で試験が実施されております。この試験では、M-31 という代謝物が最大で 30.1%TRR 認められております。ほかには 10%TRR を超える代謝物は認められておりません。

23 ページ、ぶどうの試験です。これも茎葉散布で実施されております。M-31 が 10%TRR を超えて検出されております。

表 20 なんですけれども、2 点修正させてください。画分の%TRR の数字で、水層画分 28 の点が 2 つありまして、1 個取ります。あと、代謝物の記載で、M-39 の「M」と「39」の間にハイフンがございましたので、追加させていただきます。

続きまして、いんげんまめの試験です。上路先生に試験条件を御追記いただきました。散布で試験が実施されております。やはり M-31 が 10%TRR を超えて認められております。

植物体内における主な代謝経路ですが、ベンゼン環パラ位の水酸化反応、またはピリミジン環 6 位のプロビニル基の酸化反応の後、水酸基の抱合反応であると考えられております。

24 ページの 9 行目から、好氣的土壤中及び好氣的湛水土壤中運命試験です。推定半減期ですが、御修正いただきました。好氣的土壤条件の場合は 2 週間～3 か月、好氣的湛水条件の場合はいずれの土壤でも 2 週間、滅菌土壤ですと 3 か月以上という結果となっております。分解物ですけれども、主要成分は未変化のメパニピリムで、ほかに代謝物が認められております。M-29、M-30 は、後ほど遺伝毒性の試験が実施されている代謝物として出てくるものですが、土壤中で認められる代謝物となります。

25 ページ、好氣的土壤中運命試験です。推定半減期は表 22 のとおりで、50 日～130 日ぐらいとなっております。分解物としては M-41 ほかが認められております。

土壌吸着試験ですが、吸着係数が、Koc が 1,090～5,210 で、移動性は低いとされております。

26 ページへまいりまして、加水分解試験で、いずれの緩衝液中においても分解は認められなかったとされております。また、温度条件なども変えて試験が実施されておりました、11 行目からの試験ですけれども、pH5 と pH7 では安定で、70℃の pH9 の条件ですと半減期が 57 日と算出されております。

水中光分解試験ですけれども、半減期が 35.3 日、東京春換算ですと 150 日と算出されております。

26 ページ下のほうで 32 行目から 27 ページにまいります。水中光分解試験で、分解物は M-29、M-36 などが認められております。半減期は 23.2～23.7 時間、東京の春の換算ですと 6.5 日とされております。

水中光分解試験、蒸留水の試験です。これは、試験条件の詳細が不明のため、参考資料とさせていただきます。分解物として M-1、M-41、M-49 が検出されております。半減期は、水銀灯照射では 26～100 時間、太陽光照射では 7～25 日と算出されております。

21 行目から、やはり水中光分解試験で、こちらも参考資料としています。滅菌蒸留水での半減期が 19.2 日、自然水で 18.2 日という結果です。

土壌残留試験です。結果は表 24 のとおりで、ほ場ですと、メパニピリムと代謝物 M-41 の合計の半減期が 5 日～88 日という結果となっております。

28 ページ 4 行目、作物残留試験で、メパニピリムの最大残留値はものの 44.6 mg/kg、M-31 はぶどうの 3.05 mg/kg、M-36 はぶどうの 0.047 mg/kg、M-37 はトマトの 0.149 mg/kg という結果です。

抄録のほう、記載ミスのようなものがありまして、確認しましたところ、M-36 のぶどうの果実については 0.047 が最大残留値と確認させていただいております。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

20 ページの 7 行目、「残留放射能の」というところ、これの数字、70.2～81.8 というもの、一体どこから計算したのか、表 15 の「表面洗浄液」と「植物体（全体）」というものを足し合わせると 70.2～81.8 になりますので、多分そこからとったんだろうなと思いましたけれども。「植物体（全体）」と書いてあるんですけれども、植物体の中でも処理葉以外に移行もほとんどないということが確認されています。そういうことで、この「70.2～81.8% TAR が」というところは、「処理葉に存在し」ということで、「表面洗浄液」というものを消してください。処理葉に存在するというので全部説明がつくと思

います。

それと、表 15 のほうの左側に書いてある処理時期、「表面洗浄液（処理葉）」と、その次に「植物体（全体）」という書き方、これが非常にわかりにくかったんですけども、洗浄後という、「植物体（全体）」のところ、「洗浄後処理葉」という形に直していただければ文章が通じると思います。そう直してください。すみません。ちょっと分析が必ずしも明確に示されていませんでしたので、多分そういうことだというふうに思いました。

ということで、それ以外のところは、私のほうから指摘したところは直っておりますので、これで結構です。

何か、ほかいいですか。

○ 堀部課長補佐

今御修文いただいた 7 行目なんですけれども、処理 5 日後の数字を足し合わせて範囲をとっているの、7 行目の頭のところに「5 日後」ということを何か明示する必要はありませんでしょうか。

○ 上路座長

そうですね。そうしてください。お願いします。

5 日後に残留放射能の 70.2～81.8%が処理葉に存在すると、そう直してください。ありがとうございます。

それでは、それで終わりにして、28 ページのほうの一般薬理のほうからお願いします。

○ 横山評価専門官

28 ページの 15 行目から、一般薬理試験です。結果は表 25 のとおりで、自発運動の低下などが認められております。

次、29 ページの 6 行目から、原体の急性毒性試験です。数字は、LD<sub>50</sub>は低い値が出ております。

30 ページ、急性毒性試験の代謝物と分解物の試験です。30 ページの結果は親と同程度かと思います。31 ページ、M-31 というのが植物で 10%TRR 以上認められた代謝物になります。親と同等の値となっております。

あと、相磯先生、義澤先生から、M-41、これは「原体よりも毒性が強いのが気になりますが、遺伝毒性試験も実施されており、ADI の設定に支障はない」というコメントをいただいております。植物、土壌、光の代謝物というふうにされておりました。

31 ページの 3 行目から、原体混在物の急性毒性試験で実施がされております。結果は 32 ページの表 28 で、こちらも原体よりも毒性が強くなっております。遺伝毒性試験も実施されておまして、これは Ames 陰性という結果でしたが、ADI の設定には支障はないと考えますという御意見をいただいております。

32 ページの 6 行目から、急性神経毒性試験です。検体投与による影響でないと考えられたという部分、本文中の記載を削除いただいております。

相磯先生、義澤先生から、2,000 mg/kg、自発運動量の低下について、過度の低下が認

められているものがあって、誤投与の可能性を視野に入れた考察が必要ということで、説明を求めますという御意見をいただいております。

また、これは事務局から伺っている点ですけれども、33 ページで、この試験では振戦なども認められておりますので、急性神経毒性に関する無毒性量ということで、雄で 400、雌で 2,000 というふうにまとめさせていただいております。このような扱いでよろしいか、御審議をお願いできればと思います。

相磯先生、義澤先生からは、自発運動量の低下の点と、それと急性神経毒性ではないとする根拠はないので、今のまとめ方でということですので、赤池先生、津田先生の御意見も伺うことという御意見です。

33 ページの 6 行目から、刺激と感作です。眼粘膜に対しては軽度の刺激性、皮膚刺激性試験では軽度の紅斑。すみません、この「紅斑」という字が、間違っておりますので、修正させていただきます。

11 行目から、戻りまして、皮膚感作性試験は Buehler 法と Maximization 法で陰性の結果が得られております。

以上となります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

28 ページ以降の一般薬理と、次の 29 ページの急性毒性試験の①、②、③、ここまでで観察された症状の書き方等、何か不都合はございませんでしょうか。

相磯先生と義澤先生のほうから、M-41 というのが強いんですけども、気になるけれどもと、これはひとり言として扱ってよろしいです？

○ 義澤専門委員

そうでございます。

○ 相磯専門委員

はい、そうです。

○ 上路座長

確かに親より強いですね。でも、ものすごく強いというわけじゃないんで。

それと、I-3 というのは原体混在物ですけれども、この原体混在物については、事務局のほうで後ろのほうの一覧表に書き忘れましたということを今日言っておられました。

○ 横山評価専門官

すみません、評価書の 73 から 74 の別紙 1 の分解物の略称ですね。化学名も記載してまとめておりまして、ここに記載がございました。追記させていただきます。

○ 上路座長

原体混在物という形で書いていただくと。ただし、これは企業秘密らしいんで、最終的な評価書では構造は書かないということになっているようです。

それと、神経毒性のところですので、32 ページのボックスのところ、このところ、

誤投与の可能性を視野に入れたということなんですけれども。

○ 相磯専門委員

この試験、抄録、毒のⅧ-22 なんですが、ここにある表で、観察台上での観察 1 日目の項目で立ち上がり回数が、17%、2,000 ppm になっていて、有意差がついて下がっています。これに対して申請者のほうで、この群の動物 1 匹に過度に自発運動の低下が見られたということをコメントしております。

その下のほうで、観察台上での観察で、8 日目になりますと、有意差のついた自発運動の立ち上がり回数等の低下等の変化も見られません。観察台上で 1 日に対照群比で 17%と低い値というのは、もしかしたら、誤投与の可能性があって、うずくまっているというようなことが考えられるのではないかと思います、コメントをしました。誤投与の影響も考えた上で考察してくださいと。もし誤投与ということが考えられるならば、この動物を n から引いて抄録をまとめてくださいという要求になります。

○ 上路座長

そういう意味ですか。

津田先生、こういうことってあるんですか。誤投与で、こんなふうに 1 匹だけ極端に下がると。

○ 津田専門委員

いや、僕は余り経験がないんですけれども。それから、誤投与かと聞いても多分わからないと思いますけれども。

出てきたものを出てきたものとして考えればいいと思うんですが、これ、そもそも立ち上がりではなくて、活動性のほうじゃないですか。ですから、自発運動を測定器で測定したところ、活動性の 2,000 の 50%は有意差がついたところをしてないんじゃないですか。違います？

○ 上路座長

でも、立ち上がり回数のところが差があるということじゃないですか、これは。

○ 津田専門委員

いえ、これは有意差がついて下がっている。活動性の 2,000 が 50%で何もついていませんね。

○ 上路座長

ついていません。

○ 津田専門委員

これは、1 例を外したとして、ここに有意差がついたものをつけていないんじゃないですか。

○ 堀部課長補佐

先生、抄録のⅧ-22 ページの下のほうの本文を読むと、活動性の低下については、1 匹を除くと有意差が認められないので、申請者としては有意差は外してきたけれども、表

のまとめ方として、統計学的に有意ではなくても注目された変化は書きますと書いてあるので、のっかってきているということだと思われます。

○ 津田専門委員

ですから、ここで統計的に有意差が出たのは、立ち上がり回数の変化の 2,000 ですね。17%下がった。そのままとれば、活動性の 50%も有意差が出ていると。それから、振戦に関しては、どれを使ったかわかりませんが、 $\chi^2$  二乗を使おうと、何しよう、出てこない、ということだと思います。

赤池先生の御意見もあると思いますけれども、僕は、まず活動性は、有意差が出た 2,000 はありとする。なぜならば、特別にそれを誤投与だと決めつけて除く理由はないから。あと、立ち上がりについても有意差が出たものは取る。それから、振戦については出にくいんですが、これも、僕はとってもいいと思うんですが、赤池先生、どうですか？

○ 赤池副座長

いや、私も津田先生の御意見を支持します。やはり、ある程度用量相関的なものも見られますし、安全性のほうにきちっと見るという点では、とって構わないんじゃないでしょうか。

○ 上路座長

といいますと、津田先生の御意見と赤池先生の御意見からすると、表 29 のところの毒性所見の書き方でいいということになりますよね。33 ページの上のほうにありますけれども、この書き方でまとまっていると。

何か、はい。

○ 義澤専門委員

1 点質問させてください。影響は 2,000 ミリだけという判断でよろしいですか。有意差がついていませんが、400 mg の立ち上がり回数は出ますし。

○ 津田専門委員

ええ、これは有意差が出ていないということ。

○ 義澤専門委員

だから影響ととらないという判断でよろしいですね。

○ 津田専門委員

はい。

○ 相磯専門委員

活動性の 50%、それから立ち上がり回数の 33%、400 mg 投与群の、これについても、とらないと、有意差はついていないから、という解釈でいいですね。

○ 上路座長

赤池先生、濃度的なところはいかがでしょう。

○ 赤池副座長

やはり 400 はとるのは難しいと思いますね。2,000 だけ変化があったというふうに見ざ

るを得ないんじゃないでしょうか、ここは。

○ 上路座長

すると、赤池先生、文章のまとめ方なんですけれども、32 ページ 17 行目からの、この書き方でよろしいでしょうか。

○ 赤池副座長

はい。所見としては、やはり神経毒性を示唆する所見が出ています。ここに書かれている所見というのは、もちろん、一般毒性が非常に強くなって致死性の毒性が出ているようなときには、ある程度コンタミとして入ってくる症状、所見ではありますけれども、この剤の場合には LD<sub>50</sub> が 5,000 mg/kg 以上ということで、まだいわゆる死亡する動物が出ていない状態でこういった所見が見られているということです。やはり神経毒性としてとるということで判断したほうがよいと思います。そうしますと、この書き方になる。

○ 上路座長

この書き方でいいというふうに。ありがとうございます。

相磯先生、よろしいですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、今のところまで、薬理から 33 ページの刺激性のところまで、これでよろしいですね。

それでは、33 ページの 15 行目から、亜急性毒性のところ、お願いします。

○ 横山評価専門官

まず、33 ページの試験が 1 本目の試験で、0 と 50、100、200、800 ppm で試験が実施されております。36 ページのほうに 2 本目の試験がありまして、1 本目の試験で 800 ppm まで試験を実施して、2 本目の試験では 1,600 ppm と 4,000 ppm も追加して実施しております。このため、2 つの試験合わせまして、飛んでしまうんですが、39 ページの 3 行目からですが、総合的な判断ということで、NOAEL の数値をここに記載させていただいております。①と②の試験、両方御確認いただいてから、この判断についてはまた御確認いただければと思います。

34 ページにお戻りいただきまして、まず、表 31 ですけれども、津田先生からいただいた、事務局から伺った点についていただいた御意見を反映させていただいたのが表 31 と、相磯先生、義澤先生からいただいた御意見をまとめさせていただいたのが表 31 の下の 14 行目からの表になりまして、御意見が今の時点では分かれていますので、御審議をお願いできればと思います。

いただいている御意見については、35 ページになります。事務局からの問い合わせへの御回答のほかに、相磯先生、義澤先生から、36 ページにも御意見をいただいています。

最終的に、この 800 を無毒性、毒性所見なしと判断されたということです。雌の 800 の肝重量は適応性の変化としてよいというような御意見をいただいているところです。

36 ページの 4 行目から②の試験でして、こちらも所見は 37 ページになります。こちらにつきましても御意見いただいております。

37 ページの下の方からになりますが、まず、血液生化学的検査につきまして、①と②としまして、まとめて御意見をいただきました。

まず、①のほうですけれども、雄の 4,000 ppm のトリグリセリドと雄の 1,600 以上の遊離脂肪酸を影響ととって、ほかは明瞭な影響ではないというような御意見をいただいております。

また、②のほう、アルブミンなどにつきまして、部会での検討をお願いしますという御意見です。アルブミンと A/G 比の増加は投与の影響として雌の 4,000 は採用で、ナトリウムは雌雄ともとらない、カルシウムは今の時点で判断つきかねていらっしゃるという御意見です。肝臓重量については、雄の 4,000 ppm、有意差はないですけれども、表に追記いただいております。また、表 33 の腎臓のタンパク円柱、上皮増生、腎臓の好塩基性変化、腎臓のタンパク円柱のところですが、本当に毒性影響と言えるか微妙だと思いますという御意見で、慢性の尿細管腎症の初期変化として認められるものと同じものであるのであれば、雄については表から削除が適切ではという御意見かと思います。タンパク円柱については、どのような病変かを、程度を含めて考察を求める必要があるという御意見です。

39 ページの 3 行目からは、特に①の試験で御意見分かれていますので、御審議後、修正など必要があればさせていただきたいと思います。

39 ページの 8 行目から、イヌの試験です。イヌの試験も 2 本ありまして、①では 0、15、50、150 で実施されておりまして、40 ページの②の試験でも、15 が実施されておりまして、その下の 7.5 も②のほうでは実施されております。

①のほうの試験について、雄のビーグル犬疼痛症候群について、これを影響と判断した根拠について確認する必要があるという御意見をいただいております。

津田先生からは、事務局から伺っていました——40 ページの上のほうですね——雌の脱毛と雄のビーグル犬疼痛症候群について、ともに毒性としてよいという御意見をいただいております。

40 ページの 3 行目からの②の試験では、こちらは 15 mg/kg 投与群で、肝臓でクッパー細胞のリポスチン沈着などが認められておりまして、7.5 が無毒性量となっております。

両方の試験をあわせると、41 ページの 3 行目からになりますが、無毒性量は雌雄で 7.5 とまとめております。

41 ページの 7 行目からウサギの試験で、この試験では、落屑ですとか紅斑——すみません、この「紅斑」も修正させてください——が認められておりまして、無毒性量は雌雄

とも 300 という結果となっております。

亜急性について、御審議をお願いいたします。

○ 上路座長

33 ページに戻っていただきまして、ラットの①の亜急性毒性試験のところですか。それで、表 31 というところが津田先生の御意見にのっとって直したもの、下のほうの 13 行目以降の表が相磯先生と義澤先生の御意見で直したものというふうになるかと思います。それで、どこからいったらいいんでしょうね。

○ 堀部課長補佐

まず、抄録のページと突合しながらいただくといいと思うのですが、まずは血液のパラメータで、抄録ですとⅧ-26 ページ、こちらが血液の検査の結果になります。ポイントは、200 ppm 以上の好中球とリンパ球の変化と、これが雄の所見ですね。それから、雌の 800 の血小板をどう見るか。ここが、まず先生方の御判断が分かれています。

○ 義澤専門委員

ラットの試験は 2 つあって、最終的にどれを毒性ととるかというのは、やっぱり両方を総合的に考えて毒性試験を考えるべきだろうというのは、見解は合っているんですね。

2 番目のほうは、より高濃度のを投与していますので、より強い変化がくるだろうと推定できますので、やっぱりそのデータを考えながら総合的に毒性を判断すべきだろうというのは。

○ 上路座長

皆さん最後に総合的にまとめるということでよろしいですね。

○ 義澤専門委員

はい。私と相磯先生との考えは、その上の投与量で変動していないパラメータについては、毒性所見と考えるかどうかというのを慎重に判断するというスタンスをとっています。

○ 上路座長

そうしますと、37 ページの表 33 にいろんな所見がありますよね。これを見ながら、超えているものについては、より注意しましょうということになりますね。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

津田先生、御意見は。

○ 津田専門委員

そのとおりだと思います。あとはケース・バイ・ケースで、非常に悩んでいるというのが現状です。

○ 義澤専門委員

実際の数値を考えたときに、毒性所見として考えるべき数値の変動なのかどうかという

ところも加味しながら考えていくべきでしょう。例えば、先ほど言いました雌の血小板の10%減少はどの程度のダメージなんだろうとか、好中球の増加とかはどう考えるべきなのかということも関連すると思います。

まず、好中球からいきましょうか。好中球は、最終的には影響と判断しないほうがいいと考えました。その理由としては、2 番目の試験でもこれは変動していないことからです。

○ 堀部課長補佐

抄録のⅧ-33 ページとⅧ-26 ページを突き合わせていただくとよろしいかと思います。

○ 義澤専門委員

少し動いていますが、そんなに大きな値ではないだろうと思っています。

○ 堀部課長補佐

真ん中のドーズが、有意差がつかないんですよね。

○ 相磯専門委員

それで、好中球とリンパ球に関しては、例えばⅧ-26 では13週の時点での解剖で有意差が少しついて動いていますが、白血球総数に関しては全く変化がないということになっています。Ⅷ-33 で、好中球に変化が出ているのは回復群の数で、好中球が96%で4%のわずかな低下が見られています。今問題にしているのは13週での200 ppm、その動きです。だから、13週での動きを見ていく必要があると思います。

○ 津田専門委員

僕も本当のことを言うと、微妙な白血球分画の増減というのは余り信じていないんです。ただ、ちょっと僕に誤解があったのは、この白血球数の上が13週と思っていまして、ちょうど動いているなと思った誤解があったのもありますけれども、それでちょっとそういう表現をしました。

さっきのやつも、中用量が動いていない。だけど、僕はそれでもなおかつとったのは、同じラットの1年で同じような変化もありますよね。ですから、すごく悩んで、その違うものをどのように考えるかということですが、やはり、その出たものは強いというのか、出たことを出ないことで否定することは非常に難しいので、この場合、とっといたほうがいいんじゃないかという考えですね。

○ 義澤専門委員

これも米国、たしか800 ppmでNOAELにしていますね。そのあたりも気になります。恐らくいろいろ考慮した上での判断だろうと考えています。

○ 上路座長

ということは、①のほうの試験は毒性所見なしと、そういうことになっちゃう。

○ 義澤専門委員

そうじゃないかなと思います。

○ 相磯専門委員

それと、病理組織学的変化でも、炎症が特定の臓器に出てくるという所見が全く出てい

ません。

○ 義澤専門委員

1 年の試験では、腎臓に重篤な障害が出ています。コメントしたかどうか忘れましたが、好中球などの変動は、これらの炎症のパラメータに関連している可能性があるかもしれないと思っています。

○ 上路座長

ということは、血液関係以外のところでの影響というのがそれほど見えないからということですか。

○ 義澤専門委員

そこもありますね、この 90 日の試験に関しては。

○ 相磯専門委員

まず、90 日に関しては、白血球全体での動きがないということ、それから、炎症にかかわる病理組織学的な変化が全く見られないと。それで、その白血球の動きがない中では好中球比とリンパ球比に少し動きがあったというもので、これを説明するだけのエビデンスがしっかりとしたものはないということで、毒性にはしなくてもいいのではないかと思います。

○ 三森委員

よろしいでしょうか。

これは、この毒性試験の試験計画に問題がありまして、ブリッジングしていないのですね。800 を第 2 の試験でも設けていただければよかったのですが、そこを設けていないということで議論が分かれるところだと思うのです。

抄録のⅧ-33 でしょうか、そこの雄の好中球とリンパ球の動きを見ると、確かに 4,000 では好中球は増加してリンパ球は減少しています。しかも回復のときですね。本来であれば投与終了時で同じことが起こっていてほしいのですが。それで、その下の 1,600 では有意な差がないということで、ここで切れてしまうということです。確かに津田先生がおっしゃるように、長期の毒性試験では好中球が増加してくるということがあるのですが、これからは毒性ととるのは難しいのではと思います。

○ 津田専門委員

結構です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

ということになりますと、今の、血液関係のところの解釈は、今御説明いただいたところでいいということになります。

○ 堀部課長補佐

それから、雌の血小板なんですけれども、こちらは、Ⅷ-26 ページですと、雌で 800 で減少の所見が出ています。血小板、同じ高用量の試験のほうなんですけれども、33 で

は血小板は、雌は 13 週のところで 1,600 も 4,000 も 90 で、変動の割合としては、コントロール群に対して 90%というので中用量から高用量、ずっと出てくるという状況です。これをどこからとっていただくかというのが次の論点になろうかと思います。

○ 上路座長

そうすると、雌のデータだけ見ていると、800 からとってもいいんじゃないかというふうに……。

○ 堀部課長補佐

もとれるし、一方で、90、90、90 というので、数的に微々たるものなのか、変動も 10%程度のものなんですけれども、それをどう判断するかというところをジャッジいただきたいと思います。

○ 上路座長

そうですね、用量依存的には変動していないからと。

○ 義澤専門委員

変動率からすれば、大したことないと思います。恐らくヒストリカルコントロールデータの内の変動だと思います。

○ 津田専門委員

確かに値も低いんですが、雄雌で、上がるほうはとらなくていいと思うんですね。これは意味がほとんどない。血小板の減少は深刻にとらなきゃいけないと。その数字がどのくらいかと。用量依存性がどうかということだと思うんですが。難しいんですけれども、やはり全部で出ていると、800 から上に。ということで、僕はとりました。

○ 相磯専門委員

その場合、先生、用量依存性について、800 からすべて 90%ということはどう考えればいいですか。

○ 津田専門委員

上に上げていけばだんだん弱くなるとか、出なくなるんじゃなくて、同じくらいといえ、それは用量反応の曲線の傾きが緩やかであればあり得るということだと思うんですね。

○ 義澤専門委員

雌雄差はどう考えられますか。

○ 津田専門委員

わかりませんが、過去にも雌雄で逆転する例は幾つかあったと思う。

○ 義澤専門委員

血中濃度などで話ができる場合は理由づけできるんですが。

○ 津田専門委員

同じところで片方が上がって片方が下がるというようなときに、雌雄ではやはり差があるから、意味のあるほうをとるということはここでもやったと思っています。

○ 義澤専門委員

逆に、例えば血小板の増加の場合は、どこかに炎症性反応があるときなどに動くじゃないですか。だから、決して意味がないとは限らないですよ。

○ 津田専門委員

もちろんそう思いますけれども、多分、臨床的にかなり動くということでない、余り少量で病態を……。

○ 義澤専門委員

毒性と思われませんか。

○ 津田専門委員

病態を示唆しているものはないと思いますけど。下がるほうは考えたほうがいいのか、うのは最初からの意見です。

○ 義澤専門委員

ちょっと確認したいのですが、より長期になった 1 年の試験、2 年の試験では検査されていましてしょうか。

2 年の試験では変化はないんですか、血小板は、4,000 ppm。

○ 相磯専門委員

VIII-78 ではないでしょうか。

○ 堀部課長補佐

78 ですね。78 の表の真ん中より少しだけ下ですけども、雌、やや減少の変化がある時点もあります。ただし、投与量としては、かなり高用量です。104 まで見たときの一貫性がないので、評価書上は出てまいりませんけれども、途中では変化があるところもあるとは言えると思います。こちらのほうが少し落ち具合としてはきついですね。

○ 津田専門委員

ごめんなさい、ちょっと悩んでいる間に別の話をしたいですか。肝及び腎の絶対及び比重量増加を消された意味は。この場合は、1,600 で出なくて 4,000 で出ているから肝臓の比重量は削ったということですか。

○ 義澤専門委員

腎臓に関しては、試験②のほうで、1,600 ppm のところで腎臓重量変化はなしという判断になっています。腎臓の重量の話でよろしいですか。

○ 津田専門委員

1,600 でなくて 4,000 であるということですね。

○ 義澤専門委員

そうです。だから、この 1 番目の試験のは消しているということです、腎臓は。

○ 津田専門委員

結局、真ん中で出ないことを根拠にして出たことを消したと。

○ 義澤専門委員

投与量は、より上げたところでは出ていないと、1,600 ppm。

○ 津田専門委員

その上ではまた出ている。

○ 義澤専門委員

4,000 は用量相関性がありますよね。例えば腎臓を取り上げるならば、4,000 は腎臓プラス、1,600 はマイナス、800 はプラス、200 はマイナスですね。こういうふうになると思いますが、やっぱり用量を考えたときには、どうなのでしょう。

○ 津田専門委員

この場合は有意差だけを見えていますよね。この実際上の増加はどうなっていましたか。

○ 堀部課長補佐

実際上の重量は、抄録上は出てまいりません。

○ 津田専門委員

ないんだよね。ばらつきの関係で、たまたま上がってはいるけれども有意差が出ていないというようなこと、よくあるんですね。ですから、出ているものを、その上の用量がまた出ていなくて、次が出ているということだけで否定していいかどうかと思いますが。

○ 義澤専門委員

最終的に、試験①と試験②をあわせて毒性評価をするわけですよね。そうすると、そのときに、どう先生は考えられますか。

○ 津田専門委員

値が上がっていても有意差が出ないということになる。ですから、そういう場合には、統計学的に有意差がなくても生物学的には有意差があったかもしれない。そのデータは今のあれではないという。証拠がない。

○ 義澤専門委員

ここは意見が分かれています、相磯先生、お助けを。

○ 相磯専門委員

私も義澤先生と同じように、例えば腎機能に関する BUN ですが、雌は 800 ppm 群だけ、対照群比で 155%です。ただし、投与量群、高用量の試験②では変化がないということで、私と義澤先生はトータルに、BUN でも高用量群で変化がないということで、もう腎臓の変化はとるのはやめたらどうかと考えました。余り強くこれを毒性だと言い張るだけのエビデンスがないと思って、こういう提案をしました。

○ 三森委員

悩ましいデータですが、やはりブリッジングをしていない毒性試験ですので、総合的な評価にかなり難しいところが出てきていますね。

それで、肝臓のほうについては、確かに肝重量が試験②で 1,600 では動いていないのですが、肝の脂肪化という病理組織学的所見は 10 例出ているんですね、全例に。ですから、何らかの毒性が 1,600 と 4,000 では出ていると思うのです。それを考えると、試験①の 800 ppm で肝重量が絶対・相対で動いていることについては、やはり何らかの影響

があるというようにとらざるを得ないのではないのでしょうか。そういう面で、津田先生のおっしゃることに私も納得しております。

○ 義澤専門委員

腎臓はどうですか。

○ 三森委員

腎臓は、病理学的な所見は確かに長期毒性ではあるのですが、ここでは答えられないですね。

○ 堀部課長補佐

腎臓の変化なんですけれども、雄の変化は、1 番の試験、800 ppm のところ、回復群なんです。これも 13 週の試験の結果でないので、先ほどの血液の議論、照らし合わせると、腎臓の重要変化に関して 800 ppm をとることには議論の余地があるかなという気がいたしますが、いかがでしょうか。腎臓。

○ 山添委員

腎臓の話ね。こんなとき出しちゃっていいのかな。これ、*Journal of Toxicological Science* の 1998 年のところに。13 週のデータがないとおっしゃったその、多分これがそうだと思うんです。

○ 義澤専門委員

論文が出ているんですか。

○ 山添委員

論文に出ていて。ちょっと先生、見てください。

○ 津田専門委員

1,600 では有意差はつかないけれども上がってはいるということですね。

○ 相磯専門委員

それは、実重量と比重量、両方で。

○ 津田専門委員

比重量。

○ 相磯専門委員

比重量だけですか。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、その臓器重量なんですけれども、確かに公表論文上そうかもしれないんですが、申請者にはデータがあるはずなので、申請者側の生データを入手したほうが正確性を期せると思うのですけれども。生データを御覧いただくのであれば、そちらのほうがリーズナブルかなと思うんですけれども、いかがでしょうか。

○ 上路座長

そのほうがいいですか。

○ 義澤専門委員

うん、そのほうがいい。

○ 上路座長

そのほかの……。

○ 堀部課長補佐

なので、肝臓と腎臓の重量の判断について、多分、腎臓は恐らくクリアになるのだと思うんですが、肝臓と腎臓の生データをもらった上で重量の変化については判断いただければと思います。それは、1 本目と 2 本目と両方を入手するということにさせていただきます。

○ 上路座長

お願いします。

○ 堀部課長補佐

あと、①番のほうの試験で残るのは血液生化学のパラメータでして、ポイントは 800 ppm での雄のアルブミンと、それから、雌のほうも同じく 800 ppm の尿素窒素、トータルビリルビンと総タンパク、アルブミンの変動です。関連する抄録でございますが、Ⅷ－27 ページとⅧ－34 ページが①番と②番の試験それぞれの項目になりますが。

先生方の整理については 35 ページ、36 ページに記載をいただいておりますので、事務局からあえて御説明することではないですね。すみません、評価書に御判断、記載いただいております。

○ 上路座長

ありがとうございます。

今の、事務局がちょっと言いかけたところで、いずれにしても、相磯先生、義澤先生は、ここは見なくてもいいという結論ですよね。

○ 義澤専門委員

値や変動がものすごく小さいということと、高用量の②番目のほうの試験で明確に動いていないということから、ここは消せるんじゃないかと思いました。

○ 上路座長

津田先生の御意見は、残したらいいんじゃないかというパラメータが……。

○ 津田専門委員

アルブミンは切ってもいいと思いますけれども。

○ 義澤専門委員

タンパクもアルブミンも、わずかなものだと思います。

○ 上路座長

そうしますと、残っているのは。

○ 義澤専門委員

ビリルビンですね。BUN はいいかな。

○ 堀部課長補佐

ビリルビンについて、雌なんですけれども……。

○ 義澤専門委員

155 ですね。

○ 堀部課長補佐

①の試験の 800 ppm 投与群では 155 ということで増加です。抄録 34 ページのほうの②の試験ですと雌ですと減少になるので、ドーズで逆向きですね。

それからあと、残りはアルブミンなんですけど、800 ppm 投与群の変動の幅が、雄で 105、雌で 104。雄は、高用量にいくと真ん中が抜けて、かつイーブンから下向きで、雌は 107、125 ということで、さっき三森先生からブリッジはかかっていないという話はあったんですが、800 からが 104、107、125 と、何となく用量相関はあるかもしれないようには見えますが、どこからが影響なのかということに関しては、その変動の幅からいつて議論の余地はあると思います。

○ 津田専門委員

義澤先生がおっしゃるように、微妙な変化だから、切っていいんじゃないですかね。

○ 義澤専門委員

僕はそう思いました。

○ 上路座長

では、切ります。

○ 堀部課長補佐

アルブミンも上まで切っていいですか、125 も含めて。

○ 上路座長

はい。

○ 堀部課長補佐

わかりました。そうしますと、論点として残ったのは重量の変化のみで、ここは報告書を入手して判断という形にさせていただきます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

それで、表 1 のみに残っている血液と血液生化学に関しては今の段階で削除をしていただけたと思うんですけども、1 点、ちょっと②番のほうにいつてしまつて恐縮なんですけど、今御覧いただいているので、一緒に御覧いただいたほうがいいと思うんですけども、血小板の減少に関して、血小板の減少、さっきの 90、90、90 というのをどう見るかというのはどうなったんでしたっけ。すみません、お考えいただいている間になつていいるのかもしれませんが。

○ 三森委員

申請者に聞くことがいろいろあるようですので、これも背景データを見せてもらいまし

よう。背景データの範囲の中に入ってしまったらカットになりますので、ここで結論出さなくて、背景データをいただいた上で結論出されたらどうでしょう。

○ 上路座長

ありがとうございます。そういう御意見で、それになおかつ、まだそれにプラスして聞かなくちゃいけないことがありましたら。

○ 相磯専門委員

あと、この予備試験、それから試験①、試験②の実際の調製した投与濃度、それから検体の安定性等のデータ等も示していただければ。本当にその設定用量になっているかどうかというのをちょっと確認したいと。要するに、予備試験と①の試験で反応が違うんで、結果的に②の試験を高用量で追加したということになっていますから、そのへんの濃度関係のデータがどうなのかを見てみたいと思います。

○ 義澤専門委員

これ、レポートには載っていますよね。普通は載っていると思うのですが。

○ 相磯専門委員

普通あります。あるはずですね。

○ 上路座長

そうしますと、事務局すみません、臓器の重量変化の生データと、血液関係のデータの変動について生データをいただくということで。

○ 堀部課長補佐

お話を伺っていると、恐らくこの 2 本の試験に関しての報告書を出せと言ったほうが話が早いような気がするのです。というのは、試料調製のプロトコルも恐らくそこに書いてあることが公式に残っていることなので、それをさらにトレースすることは無理でしょうから、試験報告書を出せということで。そうすると、臓器重量に関しても入っていますので、それをもらうことと、あとは、血小板に関する背景データ、試験、脂質による背景データを下さいということで、恐らく収れんしてしまったのかなというふうに感じますが、いかがですか。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでよろしいですか。そうしますと、ここの試験そのものが評価できないことで残りますか。

○ 堀部課長補佐

NOAEL の数字に関しては、ですから、その臓器重量の御判断によって変わってくる。総合判断のところも変わってくるということはありますけれども、いずれにしても、この変化はこの剤の評価の中では比較的高いところでの議論がなされているということを御理解いただいた上で、先にいくというのが一番よいのではないかと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。そうしますと、34 ページに書いてある、「本試験において」

以降のここの項目を少しペンディングにして、だけでも、「無毒性量は」というのは、ある程度それは、このあたりになると。

○ 堀部課長補佐

そうですね。800 と 200 の間には何らかの、少なくとも何らかの境界線があるだろうと。その境界線が 800 より上にいくかどうかはデータ次第ということだと思います。

○ 上路座長

そうですね、はい。それでよろしいですね。

ありがとうございました。では、そういうことで、表 31、32 というところをまとめさせていただきました。

それと表 33 も、ここも同じですね。

それと、37 ページ以降のボックスのところ、これも義澤先生、相磯先生に作っていただきましたけれども、これも一応、今の議論の中に入ってきますよね。

○ 堀部課長補佐

ここは、②の試験でのみ出てくる所見について御議論いただいておいたほうがいいと思うので、まずは血液の脂質関係ですね。①のトリグリセリド、リン脂質、遊離脂肪酸と総ビリルビン、これ、前の試験と違って、もしかすると、もういけるのかもしれませんが、ここの 37 ページのボックス以降のところは御検討いただいたほうがいいかと。

○ 上路座長

37 ページのボックスのところに、相磯先生、義澤先生から「事務局のご提案で OK です。」、「津田先生、宜しくお願いします。」と書いてありますので、津田先生のコメントをお願いします。

○ 津田専門委員

結構です、はい、それで。

○ 上路座長

ありがとうございます。ということですね。

○ 堀部課長補佐

アルブミン、A/G 比等々の血液生化学も同じことでしょうか。大丈夫でしょうか。

○ 上路座長

相磯先生、義澤先生は、a、b ともにオーケーということですね、この御判断は。でも、違うじゃない、ここ。今のところは……。

○ 堀部課長補佐

今、37 ページのボックス、相磯先生、義澤先生のおっしゃっているところの……。

○ 上路座長

a はいいと。

○ 堀部課長補佐

a はこれで。

b のところの①、②、あと③は報告書が出てきますので、それを。③はちょっとペンディングで。ただ、高用量では何か起こっているだろうというのを先ほどからディスカッションにはあったので、高用量はもうとるんだろうとは思っています。

それから c ですね、残るのが。そこを御覧いただいて、何か。

○ 三森委員

座長、よろしいでしょうか。

この c のコメントですが、相磯先生と義澤先生の御指摘のとおりであって、回復群で尿円柱の発生頻度が増えているということです。本来であれば、投与終了後に上がっているべきですが、回復した後に発生頻度が増えてきているということで、少し気持ち悪いなということです。

それで、病変の程度がどのくらいのものなのか。慢性腎症、ラットの持病ですが、これはもともと雄に多いのですが、今回は、雌に尿円柱が出ているということですから、病変の程度はどのくらいなのか、申請者に問い合わせしてみるという形で、ここで結論出さなくてよろしいと思うのです。

○ 上路座長

ありがとうございます。

そうしますと、相磯先生、義澤先生のほうから、38 ページのボックスの一番下のほうの、申請者への考察の要求という形でさせていただくということでよろしいですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

それで場合によっては、表 33 のところの腎臓のタンパク円柱、これの追加、追記が必要になるかもしれないということですよね。いいですか。

○ 堀部課長補佐

これ、報告書は来ますけれども、一緒にグレーディングに関しての考察まで求めたほうがいいですか。もし報告書にグレーディングがなかったら、多分どうしようもないと思うんですよね。出てくれば、逆にきちんと数字で出てくるので、どちらにしても、どうしたらいいかということだけ、何かサジェストいただければ。

○ 三森委員

恐らく最終報告書には載っていないのではと思うのです。ですから、この病変の程度については別途聞いておかなくてはいけないと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

血液関係、血液生化学、いかがですか、先生方。

○ 上路座長

37 ページの 4,000 ppm の。

○ 堀部課長補佐

①、②ですね、その。37 ページ、ボックスの①と、38 ページ、ボックスの②の関係の、相磯先生、義澤先生の御判断で、これでよろしいかどうかだけ御確認いただければ。

○ 上路座長

この表で毒性、①のほうですけれども、雄の 4,000 のトリグリと、あと、雄の 1,600 以上の遊離脂肪酸の増加だけかもしれませんというコメントがついておりますけれども。

1,600、これが。義澤先生、この 38 ページの上のほうのコメントをつけていただいたのは、いわゆる表 33 の 1,600 以上に書いてある所見のことを説明していただいたということになりますよね。

○ 義澤専門委員

そうですね。

○ 相磯専門委員

この①のほうは、雄で増加、雌で減少の項目を集めたら、脂質系の項目、トリグリ、リン脂質、遊離脂肪酸と、それから総ビリルビンが入りました。

そして、②のほうは、雄で減少、雌で増加の項目を集めたら、アルブミン、A/G 比、ナトリウム、カルシウムという項目が集まりました。

○ 堀部課長補佐

先生、1 個ずつ見ていただければと思うんですけれども。まず、1 番のほうのトリグリセリドに関して。

先ほども津田先生からも、雌雄で変動が逆転することは今までもあったよねということをおっしゃっていただいていた、これらのパラメータについて、上がったほうが重いと考えべきなのか、減ったほうが重いと考えべきなのかというのもあると思うんですね。

まず、①番のほうに関して先生方のコメントを拝見すると、恐らく減少よりも、脂質のパラメータは、上がっているパラメータのほうを毒性として取り上げる価値が高いのではないかという御判断をいただいているんだと思うんです。その上で、リン脂質と総ビリルビン、グレーの網がけがかかっている雄については、これは用量相関性が薄いので、これは外してもいいのではないかと、遊離脂肪酸とトリグリセリドに関しては上がり幅がそれなりにあるので、これらは、遊離脂肪酸ですと 1,600、トリグリセリドですと 4,000 で、毒性ととってもよいのではないでしようかと、①のところの 4 つに関してはそういう御提案をいただいていると思います。今、所見の表には入っておりませんが、そのような考え方でよいかどうか、御議論いただければと思います。

○ 津田専門委員

なかなか大変ですけれども、まず、ビリルビンはおっしゃるとおりだと思いますね。下がっているほうは意味がないので、上がるほうが意味があるけれども、これは用量相関性がないから切ったと。

それから、脂質系は、上がっているほうも下がっているほうも、それなりに理由を持っていて、毒性の場合には、その値を見たときは、どれだけできるか、どれだけそこが出ていくかという、そのマスバランスなので、それで影響を与えているときに本当に高くなっているのが毒性で強いのかは、ちょっと僕は自信がないですね。

義澤先生、これ、下がっているのは毒性ないって言い切れますかね。

○ 義澤専門委員

血清脂質に影響を及ぼすような薬剤の場合に、肝臓にたまる場合もあります。今回、肝臓の脂肪化とかが毒性所見として検出されています。だから、一概に消していいのかとも思っています。

○ 津田専門委員

僕は、下げている薬、知っていますよ。それは当然ありますもんね。

だから、これは、雌雄で違うけれども、関連しているか、どうでしょう。

○ 義澤専門委員

私、1,600 から雌雄ともこの4つ、反応違うけれども、影響としたほうがいいのではないかなというふうに思いだしてきました。すみません、ちょっと難しいな。

○ 津田専門委員

もし悩むんだったら、安全性サイドに立って、両方とりませんか。

○ 義澤専門委員

相磯先生、どうですか。

○ 相磯専門委員

今の津田先生の御意見に賛成です。

○ 上路座長

でも、必ず幹事会で、雄雌で全く反対の現象じゃないですか、片方……。

○ 津田専門委員

今までにもそれはあり得るということで、とりましようとした前例があります。

○ 上路座長

あり得るんですか。では、はい。

○ 林専門参考人

確かにあったと思うんですけども、そのときは代謝か何かがもう少し動いていて、性差を何かにおわすようなデータじゃなかったでしたっけ。私もはつきり覚えていないんだけど。

○ 上路座長

平塚先生、代謝にはそんなに雄雌ないですよ、今回、この剤は。

○ 平塚専門参考人

はい。

○ 上路座長

雄雌で、片方がものすごく代謝が進行するとか。

○ 津田専門委員

代謝だったら両方とも、違うものでもできればあれだけど、用量相関もわかんない、ここね。この場合はそういうことを考えず、両方にとって。

○ 上路座長

両方とると、はい。

○ 相磯専門委員

今ここで津田先生とも話していたのですが、トリグリセリドの雌の減少も、用量相関があると。それから総ビリルビンの雌のほうの減少も用量相関がある。ただ、雄のほうは用量相関がわかりません。けれどもこここのところは、判断がつかないのであれば、雌のリン脂質についても用量相関性がありますし、データとして出ていれば、それはそれなりに評価して残しておくのがいいのではないのでしょうか。ここで切ってしまうのはちょっと危険かと思います。

○ 山添委員

今の件に関してなんですが、ペーパーはもう 1 本ありまして、ラットで血漿中の VLDL が下がるという報告があるんです。それで結局、脂質群の運び屋さんですよ。そのところがやはり、この薬物の影響を受けるターゲットになっているということが一つあります。

それで、先ほどのアルブミンとフリーの脂肪酸の逆転の件なんですが、ここからはスペキュレーションですが、結局、今のような脂質の運び屋さんのところがダメージは一応受けているんですけども、そんなに恐らく強くはなさそうなんですね。ただ、フリーの脂肪酸が結合する相手というのは、血中ではアルブミンが一番のキャパシティです。そのアルブミンが雄ではやや減少傾向があって、雌では増えているわけですね。ということは、フリーの脂肪酸を吸収、血漿中で吸収できる能力は雌の方が高くなっている。したがって、フリーの脂肪酸量はそこのところの下がる。それに対して雄のほうは、血漿中のアルブミン量はやや下がっているため、それで実際には運び込む VLDL のほうの機能が落ちているので上昇の傾向がきれいにしてくるというふうに考えると、一応変化としては説明することはできます。

○ 三森委員

脂質代謝異常がこの薬剤にはありますが、そのメカニズムは明らかになっていないのです。ですから、雄と雌でこのように動きが逆転したりすることについて、申請者に考察してもらおうということはどうでしょうか。ほかにもコメントがありますから、一度申請者にここについて考察していただいて、このような動き方について、どのようなメカニズムが関与しているのか、聞いておいたほうがよいと思います。

後ろのほうにメカニズム解明試験がいろいろやられていますが、この脂質代謝異常がよくわかりません。ですから、この亜急性毒性でこういう変化が出たことについても、もう

少し申請者に聞いてもよろしいのではと思います。

○ 上路座長

わかりました。たくさん質問事項がありますから、まとめて答えてくれるかな。

あと、事務局、抜けているところはありませんか。

38 ページのほうの②のほうのアルブミン、これはいいんでしょうか。ナトリウムとカリウムのところは。

○ 堀部課長補佐

すみません、先ほどの血中の話なんですけれども、考察を求めることはともかくとして、その考察がないと、ここを判断できないということですね。

先ほどまでの議論では、全部とりましようかという議論になっていたのですが、考察を求めないと判断できないんだったら、それはそれだと思いますが、考察を求めることとは別の話として、ここを判断できないのか、できるのか。

○ 上路座長

それはできるんじゃないですか。

○ 堀部課長補佐

だとすると、どこでとるのがよくわからない。事務局、話が見えなくなっているのも、先生方、見えていらっしゃると思うので、教えていただきたいのですけれども。理解不足ですすみません。

○ 津田専門委員

基本的には 1,600 ppm 以上で、これらの 4 項目の動いているところはとるという方向だと思います。

○ 上路座長

雄雌違っても、結果、そのままとると。

○ 津田専門委員

やっぱりその理由は申請者に明らかにしてほしいと。

○ 堀部課長補佐

ただ、1 点確認なんですけれども、フリーの脂肪酸の雌の 1,600 には有意差はつかないですね。トリグリセリドは恐らく 4,000 ppm で 3 倍になっているので、ここは恐らく、もうその下から上がっていたんだけど、単にばらついて有意差がとれなかったんだろうと思ったんですが、フリーの脂肪酸に関してそこまで言えるのかどうか、そこだと思うんですけれども。

○ 義澤専門委員

4,000 ppm だけですよね、とるの。

○ 堀部課長補佐

トリグリは雄はどうしましょう。

○ 義澤専門委員

トリグリは雄は上だけです。

○ 堀部課長補佐

わかりました。それから、総ビリルビンの雄は。

○ 上路座長

これ、とるんですよね。

○ 堀部課長補佐

さっき、用量相関性がないとおっしゃったところですが。

○ 上路座長

とらないって、ないからとらないと。

○ 義澤専門委員

変化が頭打ちになっている可能性はありますので。

○ 堀部課長補佐

そうすると、下から。

○ 義澤専門委員

これ、取り上げるべきだと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。そうすると、読み上げで申し上げますと、雄のほうは、トリグリセリドは 4,000 のみ、リン脂質、遊離脂肪酸、総ビリルビンは 1,600 から。それから雌のほうは、トリグリセリドとリン脂質と総ビリルビンが 1,600 からで、遊離脂肪酸が 4,000 のみという整理でよろしいですね。

○ 義澤専門委員

津田先生、例えば総ビリルビンが、用量相関性がないけれども、1.5 倍上がっていますよね、コントロールよりも。これ、影響と普通は考えますよね。

○ 津田専門委員

用量相関がないんで落とすということであればでしたけれども、安全性を見て、とっておいたほうがいいと思います。そして、一応こう決めておいて、今、三森先生がおっしゃったように、いろいろ理由も聞いて、最終的にもう一回判断したらどうでしょうか。

○ 上路座長

はい、考察を見た上でということですね。ありがとうございます。すみません。

それと、①のほうはそれでいいですね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 上路座長

②のほう、アルブミンと、これは小さい変動なんですけれども。

○ 堀部課長補佐

こちらは変動が、アルブミンと A/G 比の雌を除いては、軽微な変動になるんですね、

数字から御覧いただくと。なので、これをどこで切るのか、どういうふう to 処理をするのかという点は論点かと思います。

○ 上路座長

どこで切りましょう。義澤先生、アルブミンと A/G 比の 4,000 ぐらいですか。

○ 義澤専門委員

A/G 比とアルブミンですね。雌の 4,000 だけかなという気がしますが。

ちょっと、一つはここのところで。やっぱりここもヒストリカルコントロールデータがぜひ欲しいですね、その判断根拠の一つとして。

○ 堀部課長補佐

先生、何のパラメータに対して。

○ 義澤専門委員

アルブミン、A/G 比。ナトリウム、カルシウムも。だけど、これ、コントロールデータ範囲内だと思いますが。

○ 津田専門委員

いいですか。カルシウムって動きにくいですよ。このくらいの動きって結構意味持つと思って。アルブミンと連動していますよね。やっぱりこの値で動いているんだというような気がするんですけれども。だから、とっておいたほうがいいんじゃないかな。

○ 上路座長

全部ね、これをね。決して大きくないけれども、変動は。

○ 津田専門委員

はい。

○ 相磯専門委員

ナトリウムもですか。

○ 津田専門委員

そのへんは難しいところ。ナトリウムはやめましょう。

○ 相磯専門委員

私も、ナトリウムはちょっと小さ過ぎるなと思います。

○ 上路座長

カルシウムだけです。

○ 相磯専門委員

あとはアルブミンと A/G 比の 1,600 ppm の 107%というのをとるかどうかなですね。雌ですけれども。4,000 はとると思いますが、この 1,600 をどうするかというのが議論的になると。

○ 津田専門委員

有意差が出ていて一連した変化ですから、とっておきませんか。

○ 林専門参考人

すみません、「とっておきませんか」というのもいいですけども、これはエキスパートジャッジですよ。そのへんはちゃんと責任持って、とるかとならないか、やっぱり決めてください。そうしないと、やっぱりこれ、先に進まないと思う。

やはり農薬のこの評価は、その後、ガイドラインもあって、こういうふうなデータセットで評価しましょうというので決まっているわけですよ。だから、それでやっぱり評価せざるを得ないと思うんですよ。

○ 義澤専門委員

その根拠として、先ほど言ったように、ヒストリカルコントロールデータが欲しいということです。

それを見て、範囲内であった場合には、この 104%とか 101%とかの値がヒストリカルコントロールデータの範囲内であって、数値的にも大したことないという判断をし、毒性所見ではないと判断できると思います。その根拠としてヒストリカルコントロールデータをぜひ見せていただきたいというのが、先ほど私が述べた理由です。

○ 津田専門委員

僕が 107%をとったほうがいいんじゃないかというのは、10%前後というのは、その数字をきっちり決めて 10 だ 9 だということはなかなか言えないということがあって、例えば用量相関性、その次が 125 と動いているとか、それからカルシウムの動きが連動しているとか、そういうことといろいろ絡めながらどうだろうかと。それがエキスパートジャッジというものだと思います。

○ 上路座長

となりますと、全体の 36 ページ以降の 90 日の亜急性毒性、これで全部終わりだと思えますが、いいですか、事務局のほう。

○ 堀部課長補佐

はい。

ちなみになんですけども、先ほどヒストリカルコントロールデータの話があったので、蛇足ながら申し上げますと、Ⅷ-35 ページに、幾つかのパラメータについてのみバックグラウンドが出ております。

ただ、議論になっていたカルシウムに関しては、SD の範囲を幾つでとるかということにもよりますけれども、Mean-SD だと、雄ですとこの実測値は背景データの範囲からやや下、雌ですと、Mean+SD よりもほんのちょっとですが上になります。

ナトリウムに関しては、Mean+SD の範囲に入ってきます。

ビリルビンに関しても、そうですね、入ってくる範囲。ぎりぎりになるかもしれませんが、入ってくる範囲だと思います。

これが、ただ、対照群と最も差が大きい投与群の平均実測値と書いてあるので、どの投与群だっていうこととは。だから、カルシウムですと、雄は 4,000 のデータですね、これが恐らく。雌も、これが 4,000 のデータだと思います。

○ 義澤専門委員

僕は、この値を見る限り大した変化ではないと思います。

○ 上路座長

ナトリウムもカルシウムもですね。

○ 義澤専門委員

個人的には、私はそう思います。

○ 上路座長

義澤先生が先ほどおっしゃられたヒストリカルコントロールのいわゆるデータを要求するというのは、もうこれ以上のプラスの要求を……。

○ 義澤専門委員

いや、これをここに、Ⅷ-35 に出ているヒストリカルコントロールデータは、この試験実施時期のときのデータですので、これが一番比較しやすいデータだと思います。これを、私が数値を見る限りは、ナトリウム、カルシウムとも、そんな大した変化じゃないなと私は思います。アルブミン、A/G 比はないですね。

○ 津田専門委員

カルシウムに関してもそうですけれども、雄と雌が逆転しているじゃないですか。両方とも、割とヒストリカルコントロールはまともじゃないですか。ということは、動いているなど、値は少ないけれども、そう思うんですけどね。

○ 上路座長

相磯先生の御判断は。

○ 相磯専門委員

難しいですね、ちょっと……。

○ 義澤専門委員

カルシウムに関してですけれども、この試験ではないですけれども、これ、たしか 2 年の試験で、いろんなところにカルシウムの沈着があったと思います。それは恐らく、腎臓障害による腎性の上皮小体機能亢進症による変化だろうと私は思っています。だから、この剤のこのカルシウムの変動は、それと関連しているのかどうか全くわかりませんが、少し気になりますね。

○ 相磯専門委員

でも、先生、その場合は慢性腎症ということも考えられますよね。

○ 義澤専門委員

そうです、そのとおりです。だから、余り考慮しないほうがいいかもしれません。

○ 上路座長

どうでしょう、赤池先生。

○ 赤池副座長

まず、整理ですけれども、今のお話で、ナトリウムのほうは変化なしということによろ

しいんですね。ですから、あと、カルシウムを変化ととらえるかどうかということだろうと思いますけれども。そこにちょっと論点絞って、もう一回、3人の先生で整理していただいたらいかがでしょう。

○ 上路座長

はい、ありがとうございます。アルブミンに関しては背景データということを要求してからということになります。

○ 義澤専門委員

VIII-34 のところに、カルシウムを含めてだと思いますが、いずれの変化も背景データの範囲内でわずかなものであり、検体投与の影響等は考えられなかったというのがオリジナルの判断です。恐らく背景データを使って、彼らはそういうふうに判断したんだろうと思います。そこももう一回考慮して。

○ 上路座長

その判断をよしと認めるのか、あるいは、やはりそれをもう一度聞き直す。

○ 義澤専門委員

彼らに聞くかということですね。

○ 津田専門委員

いや、いい。先生が見たので、それでいいと思います。彼らが判断して、これを、我々も悩んでいるくらいですから、そこに背景データの範囲内であると書いてあるんだから、これを信じて、もうそれはとらないと。

○ 義澤専門委員

ということで、私たちの判断も、カルシウムは一応背景データの範囲内ということで、わずかな変動ということで、影響とは考えないという判断するということでいいですか。

○ 相磯専門委員

先生、その場合、雄のカルシウムは確かに背景データの範囲内なんですけれども、雌のほうはわずかにオーバーしていませんか。

○ 義澤専門委員

だから、わずかな変動でありというふうに書いてあるんですね。

○ 相磯専門委員

ということで、いいですね。

○ 上路座長

それは、一応こことしては、抄録で示された判断を認めるということに。はい、ありがとうございます。

事務局、これでいいですか、この試験は。

○ 堀部課長補佐

大丈夫です。

○ 上路座長

すみません、遅くなりまして。

それでは、3 番目、39 ページのイヌのところですけども、これに関しては。

○ 堀部課長補佐

論点は 2 つです。一つは、雌の 50 mg/kg 体重/day 投与群以上で認められている脱毛についてで、ここは、津田先生は毒性としてよいという御判断をいただいています。それからもう一つは、雄の 150 で認められたビーグル犬疼痛症候群なんですけれども、津田先生はジャッジとして毒性ととればよいというのと、義澤先生からは、判断の根拠を申請者に要求する、相磯先生もそれについて同意ということですので、この 2 点、整理していただければと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。そうしますと、雌の脱毛、ここについては毒性としていいということで、義澤先生、相磯先生からはコメントが来ていませんよね。ここはいいですよ。

その次にビーグル犬のペインシンドローム、このところに関しては、義澤先生からいただいていますけれども、このコメントをいただくということでよろしいですか。

○ 義澤専門委員

はい。ペインシンドロームと診断した根拠が全くわからないということです。それと、毒性ではないと判断した根拠も全くわからないということで、そこを申請者に質問したいと思います。

○ 上路座長

津田先生、このところはどう考えられますか。

○ 津田専門委員

いや、もう義澤先生がおっしゃるとおり、いいと思いますけれども。

○ 上路座長

いただくということにしてください。そうしますと、このイヌの 90 日はこれでいいですね。

その次、2 本目の 90 日の亜急性毒性のところが入っています。これについては事務局の御提案で結構ですと。

○ 堀部課長補佐

津田先生、イヌのこの試験で前立腺に。津田先生、1 番のほうの整理はオーケーといただいているんですけども、2 番目の前立腺の変動に関してお返事が。

○ 津田専門委員

そう、難しかったので、義澤先生に聞こうかと思っていたんだ。

あとはもう、義澤先生、相磯先生の御判断を聞こうと思っております。

○ 堀部課長補佐

先生方の御判断はまとまっています。抄録の修正をということなんですけれども、これは、ルール上抄録修正要求するものじゃないので、申請者側に伝えさせていただきます。

以上です。

○ 上路座長

そうしますと、41 ページの 3 行目のところで、イヌの亜急性毒性のところをまとめてあります。両方まとめ、1①と②のデータをまとめて、無毒性量を 7.5 とするということで、これはこのままでいくと思います。

その次の 28 日の亜急性のウサギ、これは何もございませんので、先生方、よろしいですか。では、そこまでおしまいです。

すみません、では、事務局のほうで。

○ 横山評価専門官

それでは、41 ページの 18 行目からです。イヌの 1 年の試験です。ここで出ている論点は、事務局の作成した案では、7.5 mg/kg 以下毒性所見なしというふうにしておりますが、相磯先生、義澤先生から、クッパー細胞のリポスチン沈着の頻度が対照群に比べて高いように見えますということで、抄録ですとⅧ-103 ページになりますけれども、所見グレードのデータがあれば、それをもって判断したいという御意見をいただいています。

続きまして、42 ページの 6 行目、ラットの試験です。こちらは、影響と判断しなかった部分、削除いただいております。

御意見については 45 ページで、確認が必要という事項について幾つかいただいております。45 ページの下の方の枠ですね。要求事項として求めるものとしては③から⑦ですか。腎臓病変の所見のとり方とクライテリアについての確認、全身性の石灰化並びに骨異栄養症との関連性の考察、2,000 ppm 以上の雄で死亡率増加があったことについての考察、慢性腎症の程度も提示を求めると。あと、肝臓病変について、肝臓の細胞増殖巣についての診断、これについての確認。あと、肝臓病変についてピアレビュー実施の有無を確認。

これは後ろの方のその他試験で、評価書の 65 ページ、お願いします。その他試験の説明の際に、ラットの併合試験とマウスの発がん性試験の所見を並べて、どういった影響が見られたかと説明しているところの部分と、この併合試験と発がん試験の本文のところの所見が違ったからという理由ですよね。そういった見直しをしているのであれば、明確にその旨、説明をしておく必要があるということですか。

○ 義澤専門委員

例数が違ったので、恐らく再評価しているのではないかと思います。そういう意味です。

○ 堀部課長補佐

ラット、マウス、両方ですね。

○ 義澤専門委員

両方だと思います。

○ 横山評価専門官

それと、45 ページへお戻りいただきまして、⑦ですね。脂質の病変が認められたというものについて、どのような病変かの説明を求めるというものです。

あと、46 ページ、この試験では、肝臓の肝細胞腺腫が増えていますけれども、傾向検定を行ってはどうという御意見です。

御指摘としていただいているものは以上です。

そして、すみません、43 ページ、44 ページ、御覧いただきまして、この部会では一度御検討いただいたことがあるんですけども、幹事会のほうで、この併合試験の所見の表のまとめ方について議論になっておりまして、43 ページの表 37-1、これが今までどおりつくったものです。すべての動物の所見を見て、今までどおりつくったものが 43 ページの表 37-1 です。44 ページの表 37-2 というのが、52 週の間屠殺群で有意差がついているようなものを見てピックアップしているものがこの表で、2 つ表をまず作って、今後のこの表のまとめ方について検討するということになっております。つきましては、本部会で、この剤の評価に関して表が 2 枚必要かどうかというような点、御意見いただければと思います。

その際に一つお伺いできればと思うのが、43 ページの、いつもどおりに作った 2 年の表 37-1 ですが、この表の雌の 150 ppm、LOAEL の所見ですが、好酸球数の増加をとってまいりまして、これは 104 週のみで有意差がついていました。一方、44 ページの表 37-2、こちらは 52 週のテーブルで、この所見が入っていないんですが、これは有意差が 52 週でついていなかったというものです。このような点について、幹事会でこの表を 2 枚入れるかどうかという議論するときの参考になるかと思っておりますので、この好酸球数なんですけれども、52 週から 104 週の間に加齢性の影響というものをどういうふうに考えたらよろしいか、御意見いただければと思います。

マウスの試験は以上になります。

46 ページ、マウスの発がん性試験です。こちらについては、肝臓の腫瘍、肝細胞腺腫とか肝細胞がんが出ております。コメントは 47 ページにいただいております。「腎臓の骨化生」、これを表から削除いただいております。あとは抄録の確認ですね。数字がわからないところが 1 個、②ですね、あります。それと、これもピアレビューの確認と診断の確認が必要というものです。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、41 ページのほうから戻っていただきまして、イヌの慢性毒性の結果でございます。ここがちょっと ADI に絡むような値になってきていますので、よろしくお願いします。

それで、相磯先生、義澤先生のほうから、クッパー細胞リポフスチン沈着というものに対してのコメントだと思います。義澤先生、ここのコメントをお願いします。

○ 義澤専門委員

抄録のⅧ-103 ページの表を見ていただくとわかると思います。抄録のⅧ-103 ページに肝臓の病理所見の一覧表が出ています。雌のほうを見ていただきますと、雌のコントロールではクッパー細胞が 0 例ですね、リポフスチン沈着が。2.5 mg 以上では 4、3、3 例というふうに匹数が多くなっており、一見、被験物質投与群でややリポフスチン沈着が増えているのではないかというふうに見えます。

文章を読んでみますと、これは抄録のⅧ-102 のちょうど真ん中のあたりですけれども、色素沈着の発生頻度に用量相関性は認められなかったが、150 mg/kg、これ、50 のミスプリなんですけれども、50 mg/kg/日投与群で認められた色素量は、対照群に比較して増加していたと記載されています。この評価に関しては、何らかのグレーディングをしている可能性があります。

ということで、もしグレーディングをしていたら、より用量相関性が明確になりますので、そういうデータを示していただければ私たちも理解しやすいので、それを申請者をお願いしたいと思います。

○ 上路座長

それで、義澤先生、2.5 からとったほうがいいのかという御判断ですか、これは。

○ 義澤専門委員

これは数値だけを見ると……。

○ 上路座長

そんなふうに見えるんですね。

○ 義澤専門委員

見えます。1 年のイヌの試験ではリポフスチン沈着ってよく観察されると思います。だから、意義のあるようなところから所見を多分取り上げられたんだろうと思ってはいますが、そのあたりも含めて彼らに確認したいと思っています。

○ 上路座長

2.5 からの影響というものを、もう少し明確にしろということでしょうかね。

○ 義澤専門委員

彼ら自身は、検体投与に起因するものかどうか明確でなかったというふうに書いてあるのですよね。彼ら自身も迷っていたのではないかなという気がします。

○ 上路座長

こちらも、考察の仕方によってということですかね、判断は。

○ 義澤専門委員

そうですね。

○ 上路座長

そうすると、ここが 2.5 になるかもしれないということ。

○ 義澤専門委員

そうですね。

○ 津田専門委員

先生のおっしゃるとおり、グレーディングをかけてやってみて評価をしたら、あと、用量相関性が出てくるかもしれないわけで。

○ 上路座長

大丈夫ですか。ここが、ADIにかかわるものですから。

○ 義澤専門委員

それから、抄録のミスプリ、これ、直したほうがいいと思います。

○ 堀部課長補佐

申請者に伝えます。

○ 義澤専門委員

投与量が間違っていますので。

○ 上路座長

非常に大きなミスです。

では、イヌの慢性毒性のところはよろしいでしょうか。

それでは、次のラットのところの併合試験のところでは、併合試験のところは、まず最初に、表 37-1 の表と表 37-2 の表、2 つ作っていただきましたけれども、今、幹事会でも両方並べて見ているんですけれども、これはどうするか。事務局は 2 つ作っていただきましたけれども、残しておいたほうがいいという御判断でしょうか。ちょっと出てくるものが最後違ってくるんで。

○ 相磯専門委員

論点は、先ほど説明があった 150 ppm 以上の Eos の減少というところですか。

○ 堀部課長補佐

表 37-2 というのは昔は作っていなかった表なんですね。この剤の評価の場合に、1 年の所見と 2 年の所見というのを区別してまとめたほうがいいかどうかについて、部会のアイデアをまず伺いたいということです。

実際問題として、この剤に関しては、特に血液のパラメータなんですけれども、1 年をとったときと 2 年にいったときで用量が変わるんですね。要するに、1 年の方は、52 週のところの血液のデータを見ていて、それからの用量相関とか出方とか、そういうのをトータルで判断して 2 年まで持っていくと、特に血液の所見に関しては 1 つ上のドーズに上がっていたりとか、そういう変化が見られています。

この場合に 1 枚でいいのか、2 枚のほうがいいのかということに関して、先生方の率直な御意見をまず伺いたいというだけです。評価書をまとめていく論点というよりは幹事会での議論のために、率直な御意見を伺わせてください。

○ 上路座長

今、事務局が説明されましたけれども、血液のほうなんか 2 年と 1 年とで大分違うん

で、2 つに分けておくという意味がそれなりにあるんじゃないかと私は思うんですけども、義澤先生はいかがですか。

○ 義澤専門委員

分けておいたほうが僕はいいと思います。

○ 相磯専門委員

2 年の発がん性まで持っていった動物というのは、自然発生病変がかなり出ますので、血液データもかなりばらつきます。そういったことから考えると、1 年と 2 年のデータはそれぞれ示しておいたほうがいいかと思います。

○ 上路座長

津田先生は、ここのところは分けて両方並べておくということで、御異存ないですか。

○ 津田専門委員

はい。

○ 堀部課長補佐

それで、論点なんですけれども、好酸球の変化というのが、加齢でどれぐらい変化するものなのか。これも論点というか、アドバイスというか。ここが実は、今までのように 2 年の試験成績でとるということになると、1 つ下に下がっているんですが、1 年だけでとると、これが 2,000 になるんですね。なので、この好酸球の変化をどう見るべきかというのは論点として出てくるかと思います。

○ 義澤専門委員

好酸球数の評価をする際には、その絶対数はどうか重要です。好酸球の絶対数は正常では少ないです。だから絶対数がどの程度減っているかというのが一番重要になってきます。ちょっと変動しただけでも、すぐ有意差がついてきます。

だから、まずヒストリカルコントロールデータはどうなのか。正常でもかなり少ないから、0%の、試験によってはほとんどない場合もありますし。だから、この 72%ぐらいなんていうのは、ヒストリカルコントロールデータの範囲内の変化の可能性があり、ちょっと確認しなければなりません。

オリジナルのレポートでも、影響ととらえていないんですね。どこにも文章に書いていないですね、Eos の減少は。書いていなかったと思います。

○ 相磯専門委員

義澤先生、好酸球増大の場合は、アレルギーとかいろいろ問題が出てきますけれども、減少というのは、毒性としてどうですかね。

○ 義澤専門委員

いや、これは、ほかの顆粒系も減っているところもあります。そんなことないな。増えているところもありますね。

津田先生、いかがですか。慎重に考えないといけないと思われませんか、減少に関しては。絶対数が少ないじゃないですか。だから、簡単に有意差がつくことがあると思うんです。

よ。

○ 津田専門委員

ただ、余りにもデータがきれいにそろっている。

○ 堀部課長補佐

先生、生データと背景データをもらいますか。

○ 義澤専門委員

もらったほうがいいと思います。

○ 上路座長

それによって、どこから所見として入れるか。

○ 堀部課長補佐

はい。では、好酸球に関して生データと関連する背景データということで。

○ 上路座長

そうですね、はい。ありがとうございます。

あと何か、このところで。

○ 堀部課長補佐

この先、先生方からいろいろ要求事項をいただいておりますが……。

○ 義澤専門委員

それと、これ、抄録では影響ととらえていないんですね、彼らは。だから、背景データをもらうついでに、その根拠というのも一緒に聞くことはできますか。

○ 堀部課長補佐

考察をさせるということですか。

○ 義澤専門委員

そのほうが僕らも理解しやすいので、お願いします。

○ 上路座長

次、45 ページへいっていいわけですね。一番上のボックスのところに事務局からの質問事項がありまして、それに対して、お返事をいただいております。

○ 堀部課長補佐

津田先生は下の用量から毒性としておいたらよいという御意見で、義澤先生は上からとったらいという御意見で、相磯先生は判断がつかませんという御意見です。

○ 津田専門委員

今、好酸球で背景データ、生データをもらうと言っていましたよね。これ、実際のばらつきがどうなっているかというんで、両方生データを見ることはだめですか。

○ 堀部課長補佐

では、好中球とリンパ球に関しても。好酸球だけじゃなくて、好中球、リンパ球、好酸球に関して。

義澤先生は先ほど好酸球は考察とおっしゃいましたけれども、そこまではいいですか。

好酸球とリンパ球に関しても考察させるのかどうか、御判断いただければ。

○ 義澤専門委員

2年試験なんで、いろんな可能性はあるので、ちょっと難しいと思います。僕は可能性としては、腎臓の病変に関連しているのではないかとコメントしましたが、その明確な根拠はなく、あくまでもスペキュレーションに過ぎません。考察は難しいと思いますが。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

その下、相磯先生、義澤先生からのボックスのところで、「慢性ネフロパチー」を「慢性腎症」にしたというところは。

○ 相磯専門委員

これについては、所見用語が間違えているというわけではないのです。ただ、ほかの剤でも一般的に「慢性腎症」という用語を使っているので、そちらに統一したほうがいいだろうという判断です。

○ 上路座長

よろしいですね。

その次の、下垂体の嚢腫のほうは。

○ 相磯専門委員

これは、嚢腫と嚢胞を特段分けて所見をとった理由があるのかどうかなのですが、それがなければ、嚢胞だけでもいいと思いました。

○ 堀部課長補佐

ですが、先生、分けた理由があるのであれば、所見表上分けて数字が別々に入ってくるものじゃないんでしょうか。まとめて「嚢腫・嚢胞」と書いてあるということは、申請者側も特段区別をしているとは思えないんですけれども、いかがでしょう。

○ 義澤専門委員

多分区別していないと思います。現状では、みんな嚢胞と言いますので、嚢胞に変えたらどうかと。

○ 堀部課長補佐

関連で、これ、下垂体だけでなく、腎臓のところにも「嚢腫・嚢胞」という言葉があるんですけれども、そこをどうしたらいいですか。

○ 義澤専門委員

嚢胞。

○ 堀部課長補佐

嚢胞に統一で、はい。

○ 上路座長

あと、抄録の誤記、これはどうしますか。

○ 堀部課長補佐

これは伝えます。

○ 義澤専門委員

相磯先生、どうですか、嚢胞の話。

○ 相磯専門委員

多分、ものすごく大きいのを嚢腫として、小さなものを嚢胞としたのではないかなという気がします。

○ 義澤専門委員

英語にしたときにものすごく違和感がありますよね。

○ 上路座長

ということで、嚢胞ということによろしいわけですね。

それと、②の「52 週の誤記だと思います。」というところについては確認してください。

3 番目、病理所見について、確認する必要があります、それ以降、全部、確認あるいは考察してくださいという……。

○ 堀部課長補佐

3 から 7 まで確認ということですか。

○ 上路座長

はい。

それと、次のページになりますけれども、事務局に確認のお願いということで入っていますけれども、傾向検定を行えばと、これは。

○ 相磯専門委員

これは取り下げます。既にもう雌の 4,000 で確実にフィッシャー検定で有意差がついていますから、雌はもう傾向検定する必要はありません。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 相磯専門委員

ただ、ここのところでこれを書いたのは、事務局から、その上のボックスで EFSA、ここで、雄で 2,000 ppm 以上、雌では 4,000 ppm で肝臓腫瘍が増加しているというふうに書いています。このデータ見る限りは、雄の 2,000 ppm、肝臓腫瘍の増加がないように思います。

抄録のⅧ-93 でしょうか。腫瘍性病変の 104 週の表になります。肝臓のところを見ていただきますと、肝細胞腺腫、雄では対照群 1 匹、50、150、2,000 ppm で発生がなくて、4,000 ppm で 4 匹発生していて、これは統計的に有意差がないとなっています。雌では、対照群で 1 匹、50 ppm、150 ppm でそれぞれ 1 匹、2,000 ppm で 4 匹、4,000 ppm で 10 匹となっています。これについてはフィッシャー検定で、1%危険率で有意になっているというところなんです。雄に関しては、腫瘍の発生増加というものは増加といえるか疑問で

す。

○ 堀部課長補佐

先生、恐らく EFSA の判断なんですけれども、EFSA のテーブルが、動物数が 50 で分母をとっているのです。104 週だと 50 生きていないので、この表からとっているんじゃないと思うんですね。

全動物のほう、この抄録における全動物の表というのは 52 週の分が入ってしまっているんですけども、ただ、52 週で肝臓に腫瘍性病変がないので、10 匹引いたとしても、恐らく肝臓の、全動物のほうの表の数字がそのまま肝臓の腫瘍として、50 を分母にしたときにとれてくると思うんですね。

その数字と EFSA の評価書の数字を突合すると合っているのです、EFSA の評価書上、雄の 2,000 は、この抄録のⅧ-95 ページと同じ数字が入っているんですけども、雄の 2,000 のところで 2 例というのがあって、4,000 で 4 例となっています。本文中は、雄の 2,000 以上で腫瘍を認められていると書いてあるんですが、有意差がついているのは雌の 4,000 だけというふうに記載があるので、全体として、整合性はとれていると理解をしましたが。

○ 相磯専門委員

ただ、発生率から見たら、このⅧ-95 の表を見ても、対照群で雄の肝細胞腺腫が 1 例で、2,000 で 2 例、これはやっぱり増加とは言えないですね。

○ 堀部課長補佐

ですので、EFSA の判断はそうだったということしか言えないと思います。

○ 上路座長

これは、抄録に対してのコメントですね。

○ 相磯専門委員

雄の 2,000 では増加がないというコメントです。

○ 堀部課長補佐

そうすると、42 ページの 17 行目なんですけれども、2,000 の雌雄で増加傾向ということを書いているんですが、これは書き過ぎということでしょうか。

○ 相磯専門委員

そうなります。

○ 堀部課長補佐

そうすると、4,000 の雌だけということによろしいですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、46 ページの (3) のマウスの発がん性のところです。相磯先生と義澤先生か

ら修正が入っています。これはこれでよろしいでしょうか。それは、47 ページのボックスの中にその内容が書いてあるということになると思います。

ただ、47 ページのボックスのところで 3 番目のところ、肝臓の細胞増殖巣、これについて申請者へ確認してくださいという御意見が入っていますので、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 上路座長

慢性毒性、発がん性のところを通しまして、何か質問ございますでしょうか。

よろしいでしょうか。それでは、47 ページの生殖発生のところ、お願いします。

○ 横山評価専門官

47 ページからです。繁殖試験も 2 本実施してあります。繁殖能に対する影響は認められなかったというまとめになっております。

1 つ目の試験、49 ページにコメントをいただいておりますが、表の脚注をつけるときに統計検定を実施していないか、ここは確認させていただきます。

あと、肝臓で影響が出ておりまして、その毒性をどの用量からとるかということを御検討いただきたいと思います。50 ページの下から 51 ページにかけて表がありまして、これは御検討のための表なんですけれども、①というのが 1 本目の試験で出ている所見で、②というのが 2 本目に出ている所見です。150 ppm、これが②の試験だけで、肝臓の重量ですとか小葉中心性の肝細胞空胞化が出ているというのがありますので、あわせてどの用量で、これらの所見、どの用量からとったらいいかの御判断いただければと思います。

あわせて、51 ページの下の方に、両試験を合わせた、ほかの一般毒性の試験でも書かせていただいておりますが、このようなまとめとしたほうがよいという御意見をいただきまして、記載させていただきました。

これが繁殖試験で、発生毒性試験が 52 ページからです。

まず、ラットで催奇形性は認められなかったという記載です。堀本先生からいただいております。EFSA の評価書に、「母動物で影響の認められた用量で胎児で吸収胚/流産が認められた。」と書いてあったんですが、これ以上の情報がなく、EPA のほうは、探しましたが、特に記載がございませんでした。

ウサギですけれども、こちら本文中、流産、全吸収胚について追記いただきました。

表 46 について、早産は削除していただいております。また、表 46 の母動物、90 mg/kg ですけれども、摂餌量の減少を追記いただいております。これはウサギの試験ということかと思うんですけれども、摂餌量減少を入れるとき、体重増加抑制とセットで入れるようなことがよくありますけれども、ここ、摂餌量減少だけ入れてよろしいか、その心をちょっと、考え方を少し御解説しておいていただけますと、後、幹事会などでも説明しやすいので、どうかお願いいたします。

53 ページにも少し、すみません、堀本先生の御意見として、ウサギで流産とか全吸収

胚を評価するのは大変難しいという御意見をいただいております。

○ 上路座長

いいですね。ありがとうございます。すみません。

それでは、堀本先生、47 ページ以降のところ、コメントいただきましたところを御説明いただければと思います。

○ 堀本専門委員

繁殖試験は①と②の 2 試験があるんですが、①で無毒性量がとれなかったと判断した形で、その下の低い用量を、追加試験として②でやっているということなので、繁殖試験としての無毒性量は①と②をあわせて総合的に評価をすればいいんじゃないかというコメントです。

先ほど三森先生が言われたんですが、この試験では逆にブリッジングをしているために、無毒性量をどうしようかというところになっています。ちょうどブリッジングしている 150 ppm のドーズで肝臓の所見が出ているということで、51 ページの表を作っていただきました。

4 つを見比べながら、150 ppm が無毒性量となるか、それとも、この肝臓の所見を検体投与の影響と判断するのかというのを、ちょっと専門家の先生に聞きたいところです。

○ 上路座長

親の 150 のほうですね。小葉中心性肝細胞空胞化という。

○ 堀本専門委員

そうですね、肝臓重量の変化と小葉中心性の肝細胞空胞化の所見ですね。①の試験では何も出ていないんですが、②の試験で一応出ているということで、どう判断するかというのを、御意見聞きたいというところです。

○ 上路座長

堀本先生からそういう御意見がありましたけれども、毒性の先生方、ここはどう判断したらよろしいでしょうか。

○ 義澤専門委員

まず、ちょっと用語の話、いいですか。生殖試験の①とそれから②の肝臓の所見についてなんですけれども、農薬抄録を見ていますと、細葉周辺性肝脂肪空胞化という所見をとられているんですよ。これを、評価書では小葉中心性肝細胞空胞化にまとめて、こういうふうに用語変更しているんですけども、これ、脂肪沈着なんですよ。ということは、これは毒性です、脂肪沈着しているということは。用語は、これ同じ、ここを変えてしまっていていいんでしょうか。細葉周辺性というのは、イコール小葉中心性でしょうか。

○ 堀部課長補佐

この前、幹事会で同じ議論があって、細葉周辺性：periacinar と小葉中心性：centrilobular は同じでしょうということで。

○ 義澤専門委員

そうになっているいるんですね。

○ 堀部課長補佐

この前そうやって整理していただいた剤があります。

○ 義澤専門委員

わかりました。では、それで小葉中心性の、この場合だったら肝細胞空胞化。この空胞というのは脂肪だったということは言えますね。

○ 上路座長

そうすると、毒性ですか。

○ 義澤専門委員

毒性だと私は思います、脂肪は。

○ 上路座長

相磯先生いかがですか。

○ 相磯専門委員

これ、小葉中心性じゃなくて辺縁性ですね。

○ 義澤専門委員

いや、細葉周辺性、これ、英語では **periacinar** だから、小葉中心性、**centrilobular** だと。

○ 相磯専門委員

VIII-53 の抄録を見ますと、周辺性になっていますね、先ほどの。

○ 堀部課長補佐

細葉周辺性ですよ。ですから、すべて表に出ているのは **periacinar** と書いてあるものですが、幹事会では、それは **centrilobular** と同じでしょうということ、同義語と判断をしましたということです。

○ 義澤専門委員

厳密には違いますが、そうすることなので。

○ 相磯専門委員

はい、わかりました。私も、これ、毒性だと思います。

○ 上路座長

そうすると、150 から毒性所見として採用すると。

○ 堀本専門委員

ただ、そこがVIII-146 のところと、だから、頻度が出ているんですよ。146、147 の、どこからどるかというところだと思うんですが。

○ 相磯専門委員

VIII-152 の表を見ますと、肝臓の脂肪化というのが上がっていますね。これ、150 からとつといたほうが安全だと思いますが。

○ 堀本専門委員

専門家の先生方の意見に従いますけれども。それが私には判断できなかったのです。

○ 三森委員

問題は、Ⅷ－153 ページ、F<sub>2</sub> の子どもの小葉中心性肝細胞脂肪化の発生頻度が 150 で 4.3%ですね。この下が 1.5 というのですが、切った根拠が統計学的に有意差があるということであればよいのですが、そのところを御議論いただけますか。

○ 上路座長

ここのところ、今御指摘のあったのは、153 ページのところの 50 の 1.5 と……。

○ 堀部課長補佐

表の一番下で、F<sub>2</sub> の雌の話です。児の F<sub>2</sub> というのが右側の 3 列の一番下。

0、1.5、4.3 で、4.3 をとるけれども 1.5 をとらないとすると、どこで切る、その理由とはということだと思います。

○ 義澤課長補佐

すみません、私、ちょっと勘違いしていました。Ⅷ－153、この 4.3%、これは取り上げないほうが僕はいいような気がします。

○ 相磯専門委員

この F<sub>2</sub> に関しては、これも、子どもの脂肪変性が大体どのぐらい出てくるのかという、そのヒストリカルというのがあるのでしょうか。

それを出してもらっての判断になると思います。例えば 50 ppm で 1.5%、これ、恐らく 1 匹出るか出ないかという数だと思います。

○ 上路座長

動物数 18 ですからね。

○ 相磯専門委員

1 匹か 2 匹。

○ 上路座長

1 匹ぐらいじゃ。そうでしょう。

○ 相磯専門委員

だから、これ、ヒストリカルを見た上で判断するしかないかなと思いますが、義澤先生、いかがでしょうか。

○ 義澤専門委員

それで、はい。

○ 堀本専門委員

すみません、もう一度お願いします。今横並びでずっと見ていたんですけれども、コントロールで、例えば 146 だと、雌はコントロールで F<sub>1</sub> の時点だと 25%、146 になるんですよね。

○ 堀部課長補佐

今、児動物の話をしているか、親動物の話をしているかが……。

○ 堀本専門委員

だから、横並びの、その背景データの的にというところで。

○ 堀部課長補佐

さっきから話をしていたのは児動物の話をしていたと思ったので、先生が今おっしゃったのは親動物の話で、話が錯綜するかなと思ったんですけれども。児動物だと 147 ページがデータになります。

○ 三森委員

よろしいですか。Ⅷ-147 ページですが、雌の  $F_2$  の子どもの 1,000 と 2,000 は有意差検定していないようですが、半数の動物が脂肪化しているわけですので、これは間違いなく 1,000 から影響ととれると思うのです。その下の 150 はわずかな変動ですね。

では、これが 2 番目の試験でどうかというと、Ⅷ-153 ページの表の右下のところが  $F_2$  の子動物の 150 ですが、4.3%ですね。これをどうとるかということだと思います。

無処置対照群にほとんど発生していないということであれば、その下の 50 も影響ととらざるを得なくなるわけですので、この試験機関では背景データを持っていると思いますので、それを聞いたほうがよろしいと思います。

○ 上路座長

それでは、ここのところの背景データを要求するということではよろしいでしょうか。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

あと、50 ページの表を事務局に作っていただきましたけれども、これは考える上で作っていただいたと解釈してよろしいんですね。

今日討論・討議する上で作ってもらったんであって、まとめてこういう形で抄録に載せる必要はないということですね。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

あと 51 ページのところ、3 行目から、事務局のほうで文章を作っていただきましたけれども、これはこれでよろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

小葉中心性肝細胞空胞化がどこからとられるかによって変わってきますので、今の児動物の背景データが出てきた後、ジャッジをし直していただくことになると思います。

○ 上路座長

そういうことになりますね。

それと、その後の 52 ページ以降で堀本先生から直しをいただいていますけれども、これはよろしいですね。

それと、53 ページのボックスのところ、流産及び全吸収胚については申請者に確認する必要はないという御判断をいただいていますけれども、それでよろしいでしょうか。

○ 堀本専門委員

はい。補足説明しますと、事務局から出されているところで、EFSA と米国 EPA で NOAEL のとり方が違うんですね。これは恐らく最高用量で見られた 1 例の流産と全吸収胚各 1 例を、どういうふうにとるかというところで多分判断が分かれていると思います。ウサギの場合は、流産も全吸収胚も、いろんなファクターで出てくるんで、1 例ずつ出たぐらいでは何とも言えないという非常に悩ましいデータだと思います。

私の判断根拠は、この抄録のⅧ-158 ページなのですが、その用量設定根拠のところで、予備試験を 100、250、500 という高用量でやっていて、そこで体重増加抑制とか着床後損失数が増加したというようなことが出ているんで、とりあえず 90 のこの所見は薬物の影響と判断していいんじゃないかということで 90 をとって、下の早産というのは特に検体投与の影響というふうにみなさないでいいというふうに判断しましたので、早産を切りました。

それとあと、先ほど事務局から質問がありましたけれども、ウサギの場合、ラットと違って、餌が落ちてても体重で有意差がついて落ちるということはほとんどない。体重変動は相当下がらないと有意差がつかないんで、両方つかないと、ということになると難しい部分があります。ウサギの餌の場合、特にこの場合は糞量をわざわざ、有意差もないのにここに入れているので、有意差がついている摂餌量の減少と糞量の減少は、検体投与による変化だということで入れたということです。

○ 上路座長

まだ残っていますけれども、またそれは回答が出てからということになると思います。

福井先生、特に全体を通して見ていただきまして、よろしいでしょうか。

○ 福井専門委員

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。

事務局、ここまで、これはよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 上路座長

それでは、その次の遺伝毒性のほうをお願いいたします。

○ 横山評価専門官

53 ページをお願いいたします。

まず、表 47 が原体の結果になります。一部、表の 54 ページのほうの *in vitro* の染色

体異常と *in vivo* の染色体異常です。陰性という結果ですけれども脚注をつけて、具体的なその判断の内容について、脚注に説明させていただいております。

この判断についてですけれども、林先生から、*in vitro* の染色体異常試験につきまして、結論としては陰性として問題ないものと考えますという御意見。若栗先生からも、初めの試験の S9-では低濃度においても観察細胞数がまちまちであったり、コントロールでの異常細胞の出現頻度が 10%を超えていたり試験自体が少し気になりますが、総合的な判断として陰性ということで了解しますという御意見をいただいております。

評価書のほうは、すべて陰性であったことから、メパニピリム原体に遺伝毒性はないものと考えられたというまとめとなっております。

54 ページの下のほうからになります。代謝物の試験です。

55 ページ、表 48 が結果になります。代謝物の M-11、これについて、*in vitro* の Ames 試験と染色体異常試験で陽性の結果があるのと、*in vivo* では小核試験、1 本は陰性で 1 本は陽性という結果になっております。M-29、これは土壌で認められた代謝物ですが、Ames 陽性の結果です。おめくりいただいて 57 ページ、M-30、これも土壌の代謝物です。Ames が陰性という結果になっております。

代謝物 M-11 については、58 ページに若栗先生と林先生から意見をいただいております。物質として問題ないと考えますという御意見が若栗先生からいただいているものです。林先生から、*in vivo* 陰性でよいと考えますという御意見です。

M-30 についても、林先生から御意見をいただいています。限界用量のみの反応ということです。

評価書のほうは、55 ページに戻っていただきまして、代謝物 M-11 について、生体において問題となるような遺伝毒性はないものという結論。あと、分解物 M-29 と M-30、これは Ames で陽性であったという事実と、あとこれは、29、30 とも土壌中でわずかに認められた分解物であるということを付して、ここに記載させていただいております。

すみません、59 ページ、1 つ忘れていました。58 から 59 で、原体混在物 I-3 です。急毒も実施されていたものですが、Ames 陰性という結果です。

内容について御確認をお願いします。

○ 上路座長

それでは、林先生、全体のコメントをお願いします。

○ 林専門参考人

結論としては、事務局案のとおりで結構です。

それで、最初の *in vitro* の染色体異常ですけれども、これは、実施した年代、1988 年ということで、GLP 試験なんですけれども、いろいろと抄録見た範囲でも、データが悪いという印象を持ちましたので、たまたまですけれども報告書があるということで、報告書まで戻って見せていただきました。

それで、実際に構造異常も出ているんですけれども、構造異常が出ているのは細胞毒性

が出るような非常に高いところなので、細胞毒性によるノンスペシフィックな構造異常というふうに考えることができます。

それからまた、ポリプロイドがかなり高率で出ていたんですけれども、これはもうコントロール群からすべて出ているというようなことで、これも、これをもってポリプロイドが出現したというふうには考えられない。試験の質としてはよくないんですけれども、何とか評価できるだろうと。

さらに、これは *in vivo* のほうの同じエンドポイントを用いた試験、2 本行われていまして、これ、両方とも陰性であったということで、生体にとって問題となるようなものはないだろうと。確かに染色体のほうでもいろいろ細かい点ではあるんですけれども、5,000 mg/kg というのは今の限界用量をはるかに超えた高用量までやった試験での結果です。これは、この事務局案のとおりで構わないというふうに思います。

また、これは多くの代謝物についても試験がなされていまして、この中で問題になりそうなものが M-11 というところです。M-11 につきましては、Ames でも TA98 株で陽性というような結果が出ております。それとまた、*in vitro* の染色体異常でも陽性というような結果があるんですけれども、この Ames のほうについては、コメットアッセイが *in vivo* でされていて陰性、それから、そのもう一つ上に *in vivo*、*in vitro* のほうの UDS が 2,000 までされていて陰性ということで、これも生体にとって問題とはならないだろうというふうに考えております。また、*in vivo* の染色体異常の指標となる小核試験についても、これも 1 つ陽性というのがあるんですけれども、上のほうがデータ自身はよかったというようなこともありまして、仮にあったとしても非常に弱いものだろうというふうには考えることができると思います。

全体として見れば、これはやはり生体にとって特段問題となるようなものでないだろうというふうに考えております。そのへん、若栗先生と多少書き方は違いますが、最終的な結論は同じではないかというふうに思っております。

また、原体混在物につきましては、これはもう Ames アッセイのほうで陰性という結果のみが出ておりますので、これも問題ないだろうというふうに考えますと、全体として、このものにとって特段、生体にとって問題となるようなものはないという結論で間違いのないと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

たくさんの試験がやられておりますけれども、何か質問がありますか。

○ 横山評価専門官

先生、すみません、M-29、M-30 についてもお願いできれば。

○ 林専門参考人

M-30 も、先ほどもまとめて言っちゃったんですけれども、復帰変異試験で、検体が析出しているところまで見ているということがあるんですけれども、これは実際に、もう本

当にレポートかシャーレを見ないとわからないんですけれども、その析出がコロニーの観察に支障を与えたかどうかという、その部分は確かに不明な部分であります。でも、この特に M-30 に関しては、限界用量 5,000 µg/プレートという用量のみで弱い反応が出ていたというようなこともあるので、これも特に問題にするようなものではないというふうに考えています。このへんのところは、試験も少し古い試験ですし、若栗先生も全体を通して見て同じように考えておられたと思います。

○ 上路座長

ありがとうございました。最終的に生体的に問題になるような毒性はないというふうな結論だと思います。

ということで、全体がここまできました。全体通しまして、何か残ったところはありませんでしょうか。

それで、いずれにしましても、かなりの部分のところに申請者への質問あるいはデータの要求あるいはメカニズム等々、いろんなコメントを出しております。それをしないと最終的な結論が出ないというふうに思いますので、健康影響評価のところまでいかないというのが一つでございます。

それで、ここで——はい、何か。

○ 堀部課長補佐

その健康影響評価の前に、実はメカニズム試験が大量にやられておりまして。

○ 上路座長

どっちにしても健康影響評価までいかないの、ここでストップするのが……。

○ 堀部課長補佐

先生、その場合に問題になるのは、その他試験の御審議を、申請者からの回答が来たときについて待っていて、万が一その他試験で申請者に聞かなければいけないところが出てしまうと、またもう一回時間を費やすことになるのですね。なので、今日、この後御審議いただくかどうかは、事務局としては御無理なことは申し上げられないので、そこは先生方でお決めいただくんですけれども、今日止めたとすると、その他試験のところは来月の部会の冒頭で御審議をいただくことになるのですね。出されているのは発がんや脂質代謝に関する試験になっているんですけれども、そのへんを勘案して、いつ御覧いただくのがいいか、先生方の御都合もあろうかと思しますので、そのへん御判断いただければと思います。

○ 上路座長

今、事務局が言いましたように、時間をオーバーしているんですけれども、このその他試験のところを見ていただくという皆様方の時間的余裕はありますでしょうか。もう帰らなくちゃいけないと。よろしいですか。

すみません、時間、御無理言って。

○ 林専門参考人

これって、担当の方がこの部分だけ聞いてほしいというのを 1 週間ぐらいで事務局に出して、先ほどのコメントと同時に聞いていただいて、次回まとめてやるというのはだめなんですか。

○ 堀部課長補佐

それは可能です。もう一つの選択肢としてあり得ます。

○ 義澤専門委員

この肝臓の発がんのメカニズム試験について、DNA の酸化障害、脂質酸化障害、そのあたりを検討されているんですね。その結果、恐らく関係ないだろうというふうに私も考えますが、この領域の御専門家にぜひ意見を聞きたいです。今日御意見聞ければと思っています。

○ 林専門参考人

まず、1 つ言えるのは、8-OHdG のような酸化的障害というのは、これはもう非常に弱いですね。

○ 義澤専門委員

弱いと思います、はい。

○ 林専門参考人

それでも、ELISA ではもう有意差ついていないし、その程度のものなので、ここで、それが何かの悪さをしているということはまずないと考えています。

○ 義澤専門委員

3 日目に少し動いているだけなので、この程度では、僕はそんな肝発がんに影響はないのではないかなと思ったのですが。

○ 三森委員

過酸化脂質の測定をしているんですが、ほとんど投与群で動いていないです。ですから、さきほどの 8-ハイドロキシについても無視してよいと思います。

○ 義澤専門委員

ということは、脂質過酸化それから DNA 酸化障害は肝発がんには関係ないという結論ということでよろしいですね。

○ 上路座長

相磯先生もそれで。

○ 相磯専門委員

はい、それでよろしいと思います。

○ 上路座長

そうしますと、もうこの場でオーケーと。

それで、あとは、このその他試験をどういう扱いをするかということで、林先生は、もしどうしてもこの中で聞いておきたい、申請者に聞いておきたいということを、事務局にこの 1 週間で出せということでよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

事前にコメントいただいた段階では、先生方から特段そういう要求事項はついていないんですね。

○ 上路座長

来ていないです、ええ。

今日の議論を踏まえて何か出るかもしれないし。どうしましょう。

○ 堀部課長補佐

すみません、ただ、1 週間というところ、それ、議論の経緯が何も残らないので、透明性には欠くんですよ。いつも最後に残ったときに、これだけ聞いてくださいということはありませんか。伺っているのはそのせいで、議事録にきちんと残して、こういうことを要求しましょうということを、部会としての合意事項として申請者に出しているということなので。1 週間たってから先生方からコメントをもらったのとなると、透明性の観点からいくと、どこにも残らないので、そういうメールでのやりとりで要求事項を出すということに関しては、事務局はかなり慎重にならざるを得ないものですから、そこをどうしたものかと思っております。

先生方に御覧いただいて、ここはねというのがすぐに出るのであればそれで構わないんですけれども、そうでなければ、次回の 4 月の部会の冒頭で続きをやっていただいて、詰めていただいて、それからまとめて申請者に要求事項を出すという形になるかと思いますが。

○ 上路座長

これはタイムクロックかかっているんですか。

○ 堀部課長補佐

これ、適用拡大なので、タイムクロック対象です。

○ 上路座長

そうすると、余り置いとけないんですね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 上路座長

うちの部会は 4 月の何日でしたっけ。

○ 堀部課長補佐

4 月 26 日です。

○ 上路座長

1 か月半置いとくということで。

○ 義澤専門委員

私からはコメントありません。

○ 上路座長

今、本来だったらこれ全部、事務局に一応こういう内容ですと御説明いただいて、それでコメントありますか、ないですかってことなんですけれども、一応これは見ていただいたということを前提にして、このその他の試験のところでコメントありますかということで、今聞いても、それはいけないんですか。

○ 堀部課長補佐

大丈夫です。

簡単に御説明申し上げれば、ラットとマウスにおいてプロモーション作用があるような試験成績があります。一方で、DNA の酸化障害に関しては、今御議論いただいたように、あっても極めて軽微なもので、ほとんど認められないということです。薬物代謝酵素の活性は上がっていますが、過酸化脂質への影響はありません。また、増殖活性に関しては、ラットで亢進して、マウス、ラットともに細胞の増殖活性が亢進していることがうかがえるという結果になっています。それから、細胞間代謝の共同阻害作用があると考えられます。また、連絡阻害作用に関しては、処理 5 分後以内に最大です。その後、脂質の発現機序に関して整理されていますけれども、幾つかの脂質のパラメータが動いております。

65 ページ 13 行目からにまとめの文章を記載させていただきまして、そのところを先生方から修文いただいております。すみません、65 ページ 13 行目、14 行目なんですけれども、ラットとマウス、動物種を取り違えておりますので、そこだけ取り違いを直させていただきたいんですが、そこだけ直させていただいて、これで先生方には内容を御確認いただいているところでございます。

御説明、以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

先生方、何か御質問は。

○ 三森委員

すみません、時間がないので、62 ページの 7 行目の (5) ですが、ここのところのデータを見させていただきました。20 行目の右端から、「検体投与による脂質代謝への影響による細胞障害」と、これを証明する根拠のデータがありません。ですから、これはしっかり聞いておかないといけないと思います。

○ 上路座長

推察の理由ですか。

○ 三森委員

なぜこういうことが言えるのか。そういうものをはかっていないのです、この試験では。ですから、コメントとしては、それをつけておいていただいて。次回まで延ばすことはできないと思いますので。

○ 上路座長

はい、わかりました。ありがとうございます。

ほかに、先生方、コメント、要求等ございますでしょうか。

非常にはしりましたけれども、よろしいでしょうか。一応これで全体を見ていただいたということになりますけれども、すみません。

それでは、今日出た意見を事務局のほうでまとめていただいて、一遍見せていただくということにしたいと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

なので、コメントが返ってきてから、もう一度御審議をお願いしたいと思います。

○ 上路座長

もう一度御検討くださいということです。すみません、時間をとらせました。申しわけございません。

それでは、事務局、何か御報告等ありますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

次回の日程をお知らせいたします。本部会でございますが、次回は年度が変わりまして4月26日金曜日の開催を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。また、幹事会でございますが、こちらは4月9日火曜日でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

4月26日なんですけれども、年度明けすぐということがございます。先生方の中で、例えば資料の送付先等を一時的に変えてほしい、義澤先生からはもう既にいただいておりますけれども、そのような御要望が、年度末、年度初めにかかりますので、もし何かございましたら、いつでも随時、事務局にお申しつけいただければと思います。

事務局から以上です。

○ 上路座長

どうもすみません、今日はお休みもとらずに、ずっと長い時間御検討いただきまして、本当にありがとうございました。

それでは、これでおしまいにしたいと思います。本当にありがとうございました。