

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 二 部 会 第 24 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成25年5月21日（火） 14：00～17：00

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （１）農薬（シアントラニリプロール）の食品健康影響評価について
- （２）その他

4. 出席者

（専門委員）

吉田座長、松本副座長、泉専門委員、桑形専門委員、腰岡専門委員、根岸専門委員、
藤本専門委員

（専門参考人）

小澤専門参考人

（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、磯部評価第一課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
河野技術参与、南係長、齋藤係長、木村専門職、大田係員

5. 配布資料

資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料 2 シアントラニリプロール農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 1 イヌ1年間慢性毒性試験におけるALPの変化

机上配布資料 2 シアントラニリプロールの確認事項に対する追加コメント及び回答

机上配布資料 3 シアントラニリプロールの農薬評価書

机上配布資料 4 イヌで動脈炎が認められた農薬の例

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二部会を開催いたし

ます。

本日は、部会の専門委員の先生 7 名に御出席いただいております。また、専門参考人として小澤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 名の委員が出席でございます。

開催通知の中にも記載させていただきましたが、5 月 1 日から内閣府クールビズの期間に入っております。昨日までの気候だとクールビズって何？という感じだったのですが、今日は非常にお暑うございます。会議室も温度を設定してもこのぐらいの温度にしないので、申しわけございませんが、クールビズの推進に御理解御協力いただきまして、軽装で御審議いただければと思っています。よろしくお願いいたします。

冒頭でございますが、5 月 16 日付で事務局の組織再編がございましたので、御紹介させていただきます。従来評価課 1 つだったのですが、評価課が評価第一課と評価第二課に分かれました。評価第一課のほうは食品添加物、化学物質・汚染物質、器具・容器包装と農薬の担当、評価第二課のほうは動物用医薬品、肥料・飼料、自然毒・かび毒、プリオン、新開発食品と遺伝子組換えというふうに分かれました。今申し上げたように、農薬の担当は評価第一課のほうに属することになりまして、第一課長でございますけれども、従前の評価課長だった磯部がそのままスライドする形になりました。それから、前田評価調整官ですが、所属上は評価第一課の評価調整官ということになっているのですけれども、一課、二課ともに見るということで今までどおりでございます。

肩書きが変わった人間として、私の隣に座っています横山でございますけれども、評価専門官でございましたが、課長補佐になりました。

それから、係長級でございますけれども、まず木村でございますけれども、評価専門職という形で農薬の仕事を正式にやれと辞令が出ました。

○ 木村専門職

よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それから、齋藤ですが、今回国際共同評価係長ということで、こちらも農薬担当ということがはっきりしました。

○ 齋藤係長

よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それから、この前はあとの残りはなんて言ったのですが、南ですが、残留が取れて、農薬係長に変わりました。

○ 南係長

よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

同じように、大田も残留が取れて、農薬係ということになりました。

○ 大田係長

よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

自分の話をせずに、農薬担当補佐は横山になりましたと堂々と申し上げたのですが、私は国際共同評価担当補佐ということで、農薬の「の」の字も出てきませんが、局長からはお前農薬班だぞと言われたので、農薬班で仕事をする事になりました。引き続きよろしくお願いします。

それから、従前の勧告広報課と情報・緊急時対応課という 2 つの課があったのですが、これも、これが 1 つになりまして、情報・勧告広報課になりました。

それに伴って、従前情報課にあった国際対応の担当ですとか調査研究の担当が総務課にラインとして移りましたので、事務局の中の役割分担がかなり大きく変わっております。ただ、先生方と基本的にお付き合いしてまいりますのはここにあります農薬担当ということとは変わりませんので、引き続きよろしくできればと思っております。

ちょっと長くなりましたけれども、組織再編をまず御紹介いたしました。

それでは、以後の進行を吉田先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 吉田座長

それでは、議事を進めたいと思います。今日の議題は、前回に引き続きシアントラニリプロールの食品健康影響評価についてです。

開催通知で御連絡いたしましたように、本日の会議につい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

本日の資料でございますが、お手元の議事次第、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 は本日御審議をお願いいたします農薬シアントラニリプロール評価書（案）のたたき台。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。

それから、机上配布資料が本日 4 点ございます。机上配布資料 1 でございますが、こちらは前回も配布をさせていただいておりますけれども、イヌの 1 年間慢性毒性試験における ALP のデータが論点になります。松本先生に御整理いただいたものを机上配布資料として御用意させていただきました。

机上配布資料 2 でございますが、こちらは評価書の 14 の 2、甲状腺のペルオキシダーゼ阻害試験に関連して山添先生からコメントが出ておりましたが、それに関連する追加コメントをいただきました。申請者側の回答とともに机上配布資料とさせていただいております。

机上配布資料 3 でございますが、本日御審議いただきますのはシアントラニリプロールという剤なのでございますけれども、2008 年に初回の評価が終了しているクロラントラニリプ

ロールという剤がございます。毒性の出方がやや似ているということで、先ほど座長、副座長から御指摘ございましたので、本日の評価の参考になるものとして御用意させていただきました。

また、机上配布資料 4 でございますが、これはシアントラニリプロールの話ですけれども、イヌで動脈炎が認められるということで、動脈炎が認められた農薬の例ということで所見をまとめたものを御用意させていただきました。

本日の配布資料は以上でございます。途中でいろいろと追加で資料を机上に御用意させていただいた関係もありまして、もしかしたら抜け落ちがあるかもしれません。何かございましたら途中でも結構です、事務局までお申しつけください。

○ 吉田座長

不足はないですか。

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への調査審議等への参加に関する事項について御報告をお願いします。

○ 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いたします。

本日の議事につきまして、先生方からあらかじめ御提出いただいております確認書を確認いたしました。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。

以上です。

○ 吉田座長

御提出いただきました確認書について相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、農薬シアントラニリプロールの食品健康影響評価について審議を始めたいと思います。途中まで行ったのですが、どこまで行ったかということをもう一回復習の意味で、事務局、御説明をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

それでは、資料 2 に基づき説明させていただきます。

前回の御審議では亜急性毒性試験の途中まで、具体的にはげっ歯類の試験まで御審議いただきました。げっ歯類の試験のうち副腎への影響につきましては、1 点確認をいたしまして今回審議いただくということになりました。毒性についてはそこからになります。

また、動物代謝試験についてなのですが、前回審議を終えていただいているのですが、1 点、薬物動態学的パラメータに関連しまして確認事項がございます。回答が出てまいりましたので、まずはそこから説明させていただいてもよろしいでしょうか。

評価書（案）、資料 2 ですが、10 ページをお願いします。この表 2 の薬物動態学的パラメータについてなのですが、AUC は低用量、高用量とも雄に比べて雌が 2 倍程

度の数字が出ているのですけれども、 $T_{1/2}$ に関しては低用量では雌が 2 倍近い数字が出ているのですが、高用量ではそんなに差がないと。この点について回答、説明が出てまいりました。これが 10 ページのこの枠の中の回答の概要というところに要約をさせていただいております。

$T_{1/2}$ は減衰曲線形及びそれから得られた直線の勾配に依存するのですが、AUC のほうは試験期間中の全測定時点における濃度の積分値で、この減衰曲線の形には影響されないということがまず説明されていて、また、この試験では腸肝循環などもあって 48 時間後に第 2 ピークが見られているような動物もあり、その点もあってこのような差が出たと考えられるというような考察が出てきております。

内容について御確認をいただければと思います。

○ 吉田座長

小澤先生に、この回答に対するコメントをお願いします。

○ 小澤専門参考人

今御説明いただいた申請者回答の概要ですけれども、これを読んだだけではなかなか難しいところなのですけれども、言っていることはよくわかります。結局、いわゆる台形公式で血中濃度時間曲線から直線的に減少する部分をできるだけ細かくとってということなのですかね、近似がそんなにずれないような方法で面積を求めて AUC を算出したと。

それで、いろいろな期間、この回答の概要の最初の行に、単調に減少する期間の 3 時点あるいはそれ以上の時点における濃度を線形補間を用いた線形台形公式、今私が申し上げた台形に近似して面積を求めるということをやっているのですけれども、そのときに、血中濃度の減衰をする傾きというのを、原始的な方法だと方眼紙にグラフを書いて真っ直ぐ定規を引くということです。その勾配から半減期というものが求められると、原理的にはそういうことなので、そうすると、勾配のとり方によって半減期がえらく大きく見えたりということは十分あり得るのですね。本当はグラフを自分できちんと見て納得したいところなのですから、ただこの申請者の説明で十分私自身も想像できますし、代謝が基本的に雄のほうが早くて、雄のほうが低用量では見かけの AUC が小さく見えるということで。あとは腸肝循環もあるので、そんなに簡単にいわゆるワンコンパートメントモデルだとかツーコンパートメントモデルだとかで近似ができるような血中濃度時間推移になっていないということもあって、このような方法で AUC を求めたり $T_{1/2}$ を求めたりする以外にないのだということで、私はこの回答を認めてあげたいと思っております。

すみません、長くなりました。

○ 吉田座長

ありがとうございました。前回雌のほうが排泄も遅いというようなことがあって、ちょっと毒性との関連でも気になっていたのですけれども。毒性では何点か雌のほうが一段低くまで毒性が出ているという試験はあるようですけれども、ものすごく違うといったようなプロファイルでもないようですので。この前のこちらも多分同じようなので、本当によ

く似た化合物なのですよ、毒性自体はこちらのクロラントラニプロールのほうが弱いのですが、化学に得意ではない私が見ても違うのはこの OH のところだけだというのがわかるぐらいのもので、同じようなもの、同じような動態をとるのだなと思っていましたので、先生方、お時間の間に机上配布のものを見ていただければと思います。

小澤先生からこの回答を了承したいということで、表 2 はそのままというつもりでしたいと思いますが。山添先生もそれでいかがでしょうか。

○ 山添委員

クロラントラニプロールのデータを出してくださったからよくわかると思うのですが、この化合物で一番不思議な現象は、雌の半減期が低い用量で 117 あるいは 129 時間となっているのに、投与量が多くなると短くなっているのですよね。これは非常に珍しい現象なのですが。実は同じようなことがこの前の化合物にもあるのですね。だから、実際には雌のほうが酵素誘導がかかって半減期が短くなっているのでしょう。

○ 吉田座長

確かにこの剤の酵素誘導は 1 つのキーですので、ありがとうございます。

そういたしましたら、10 ページにつきましては御了承いただいたということで進めたいと思います。

その次は 35 ページですね。では、35 ページのところにつきまして御説明をお願いします。

○ 横山課長補佐

35 ページの 28 日間の亜急性毒性試験ですが、こちらは前回毒性の所見の内容などについては御審議いただきました。事務局のほうから 1 点先生方に御確認がこぼれてしまった点がございまして、35 ページの 30 行目から 36 ページの 3 行目までの記載です。こちら UDP-GT と P450、あと B 酸化に関する記載ぶりにつきまして修正案①、修正案②というような形でわかりやすくさせていただいたのですが、2 案いただいております、どのような記載ぶりにしたらよろしいか御確認をお願いしたいのですが。

まず、35 ページの 30 行目からの記載は、肝の UDP-GT の有意差が認められたもの、2,000 ppm 以上投与群の雄で有意差がございましたので、その点が記載されているというもの。こちらの案①のほうでは B 酸化の誘導はなかったということで触れていないというもの。案②のほうは、この UDP-GT なのですが、有意差があるところはもとより、雄のすべての投与群で増加の傾向があったということと、雌でも雄に比べて軽度ではあるけれども、有意差もないのですが増加もあったということで、そのことを含めて記載されている内容ということと。B 酸化については測定した上で誘導が認められなかったという結果が出ているということを追記いただいているものでございます。どのような内容にしたらよろしいか御確認いただければと思います。

○ 堀部課長補佐

抄録該当ページはⅧ-40 ページになります。

○ 吉田座長

多分この修文②を記載したのは私だと思うのですが。1 点先生方にも考えていただきたい点といたしましては、普通テストガイドラインだとかいう試験をなさйтеということは大体書いてあるのですけれども、例えばこの酵素誘導等については別にガイドライン化しているわけではありませんので、そういった場合、通常ではないようなバッテリーについては記載して、これはあったかなかったかだけの評価書に残しておくことができれば、後からその剤のプロファイルを見るときにいいかなというのを思って記載したというのが私の意図です。

前回で有意差があるのから取りましょうというようなことはたしか決まったと思うので、そういたしますと UDP については有意差があるということで、雄の 2,000 以上を書くということについては私は特に異論はないのですけれども、このデータから B 酸化活性についてもこういうようになかったというように、ほとんど上がってないように私には見えるのですけれども。記載しておくべきかどうかというのをちょっと毒性の項目ではありますが、小澤先生の御意見を伺えたらと思います。

○ 小澤専門参考人

今私伺った吉田先生のお考えに完璧に賛成します。理由があって申請者は B 酸化測っていますし、PBR ですか、そのあたりのことも念頭に置いて毒性を考える上で必要な試験だということで行って有意差がなかったということを行っていますので、これはもう私は吉田先生のくださった修文案②ですか、それに賛成いたします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。よろしいですか、ほかの先生方。
なければ。

○ 堀部課長補佐

今小澤先生、修文案②とおっしゃったのですが。

○ 吉田座長

ではなくて、「全ての」というところから「増加した」というそこは削っていただいて。

○ 堀部課長補佐

それでいいのですよね。

○ 吉田座長

はい。

○ 堀部課長補佐

修文案①に括弧の中から 2 行目の一番後ろの「雌雄とも」というところからをつなげるという格好ですね。だから、すみません、酵素の活性に関しては有意差のあるところをとると。B 酸化に関してはなかった事実を書くという整理をしていただいたということで

すね。ありがとうございます。

○ 小澤専門参考人

失礼しました。それで結構です。

○ 堀部課長補佐

この先の進め方について先ほど座長、副座長と相談をしていたときに御提案をいただいたのですが、先ほど座長からもありましたように、論点として残っているのが亜急性毒性に関しては副腎の変化で、その次はイヌの試験について御覧いただく必要がございます。

まず、先ほど座長、副座長のほうから御提案ありましたのは、イヌは 90 日、28 日、1 年間の 3 試験をまとめて見たほうがいいのかということと、副腎の変化に関してはげっ歯類共通の変化でございますので、副腎の変化は副腎の変化として御審議をいただいたほうがいいのかということでございました。

これらを総合して考えますと、本日の審議順でございますけれども、この後げっ歯類の亜急性の副腎の変化についてまず御議論いただいた後、イヌの試験を 3 本まとめて、90 日、28 日、1 年間で御説明して、イヌの試験について御覧をいただいて、その先げっ歯類の慢性毒性発がん性試験、通常のとおり繁殖毒性、催奇形性、遺伝毒性というような形で順に御審議進めていただければと思いますが、いかがですか。

○ 吉田座長

私はそうしていただけると非常に毒性としてもまとめられると思いますので、よろしいでしょうか、先生方から御異議がなければそのように。

では、副腎の変化、ラット、マウスと続けて審議をして、メカニズム試験もあわせて審議をまず進めたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山課長補佐

それでは、36 ページからの 90 日の亜急性毒性試験ですね。おめくりいただいて 37 ページですが、この試験一通り前回御覧いただいたのですが、37 ページの 6 行目からの記載になりますけれども、副腎束状帯の小型空胞化についての扱いについて毒性影響ととるかとりえないかという点について今日御議論いただくこととなっております。

確認事項といたしまして、38 ページの枠の中になりますけれども、両側性か片側性か確認をしました。こちらは報告書に記載がなかったということで確認したものでございますが、回答としましては両側性のものというような回答がございました。ほかにもび慢性に発生しているものであるとか、その程度が最小限から軽度であるというような説明も追加で出されているものでございます。

また、この副腎束状帯の空胞化につきましては、38 ページの 18 行目、一番下の行からの試験ですね、マウスでも出ておりまして、39 ページになりますが、こちらと同じようにマウスでも出ております。

この副腎に関しましてメカニズム試験が実施されておりまして、まず 52 ページをお願い

いできればと思うのですが。まず、この 14 のその他の試験の (1) になりますが、甲状腺に対する影響でこれは UDP-GT ですか TSH、T₃、T₄ の濃度が測ってある試験の測定とあわせて、副腎に対する影響ということで、ACTH を投与した検討が行われました。

こちら結論としましては、おめくりいただいて 53 ページになるのですけれども、検体投与で副腎皮質に小型空胞の増加が生じたということで。糖質コルチコイド合成用の脂質の貯蔵が軽度に進んだ結果と考えられたが、副腎皮質の構造又は機能への影響は認められなかったというような結論とされているところでございます。

また、もう 1 つ副腎に関する試験がありまして、54 ページの (3) になります。こちらの結果ですけれども、尿中のコルチコステロン量は対照群と同等というような結果。また、電子顕微鏡の検査の結果もございまして、細胞質内脂肪空胞の大きさ及び数、その他の微細構造は対照群と同等というような観察がされておりまして、検体投与に起因した細胞内小器官の変化、細胞傷害又は変性を示す所見も認められなかった。こちらはマウスの試験ではございますが、この先ほど御紹介したマウスの 90 日の試験の最高用量が 7,000 ppm で、その用量で試験が実施されたという結果になっております。

これらの結果をあわせて、こちらラットの 90 日、マウスの 90 日のこの副腎の影響について御審議いただければと思います。お願いします。

○ 吉田座長

御説明ありがとうございます。

ラット及びマウスの 3 か月程度の投与におきまして、それぞれ最高用量に軽度な副腎束状帯の脂肪化がび漫性に両側性で認められたということです。ただ、この変化はラットの 12 か月及びマウスの 18 か月では認められていない。また、もちろん副腎に関する腫瘍性の変化も認められていないということで、この脂肪肝についてということで審議をしたいと思います。

まず、コメントをいただきました藤本先生から御解説をいただけるとありがたいのですけれども。ラットとマウスとメカニズム試験がちょっと違うのですけれども。

○ 藤本専門委員

私コメントというより、多分これ少し言葉を直した程度かと思うのですけれども。ただ、メカニズム試験でもやはりこの短期の投与では軽微な変化は見えているということで、軽微な変化があったことは事実だけれども、メカニズムをしてエステーニアスレスポンスを見ても機能的には変わっていないということで、微細構造的にも問題なかったというようなことですよね。

ただ、1 つ、これは全然直接は関係ないのですけれども、甲状腺の影響なんかを見たときにも、この薬剤非常に短期ではレスポンスが出るのですけれども、長期になると逆に応答しなくなっているというか、その毒性が見えなくなっているということもあるので、長期試験で全く変化がなかったからというのを積極的に毒性がないということの根拠とするのがいいのかなと、これは単なる印象なのですから、というところはあつて。先生の

文章の中でちょっとそこが少し、そこをあまり強調するのはどうかなと思ったというぐらいです。ただ、今申しましたように、基本的にはメカニズム試験を見ても非常に軽微な変化はあるのだけれども、機能的には問題ないということで、毒性影響というのは軽微であったという結論には変わりないと思います。

○ 吉田座長

先生、もう 1 つ。私がお尋ねしたかったのは、ラットもマウスも出ておりますし、実を言うとその後の繁殖毒性でも出てきますので、投与による影響であるということは明らかだとは思いますが、問題は、毒性影響とするべきかどうかというところのポイントなのですが。先生の今のコメントですと、機能には恐らくこのメカニズム試験からだと影響しているという結果は得られていないだろうというようなお考えだと。

○ 藤本専門委員

そうですね、このメカニズム試験ではそういう試験になると思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

松本先生、いかがですか。

○ 松本副座長

今の藤本先生のお話をまとめるということでもいいのではないのでしょうか。何らかの小さな変化はあるかもしれないけれども、毒性影響はないと。

○ 吉田座長

げっ歯類の副腎でのステロイド合成は全くヒトとは違っていて、必ずしもヒトに外挿できないということを何年前に東北大の先生から伺ったことがあります。むしろ一番気を付けるべきは脂肪が全部なくなってしまって、ストレス応答ができなくなったような、いわゆるリピッドが全部なくなって、好酸性のリピッドリディフレーションというような状態になったときは、これは非常に動物にストレスがかかった状態だから、毒性学的に重要な所見として考えなさいと言われたことがあります。確かに切迫殺の動物等を見るとほとんど脂肪がなくなって好酸性化しているなというようにして最近顕微鏡を見ているのですけれども。

私も今、藤本先生がおっしゃったように、この所見につきましては、確かに投与による変化だけれども、機能的に明らかに変化をしているようには見えないし、確かにここに書かれているように若干の糖質コルチコイドの脂質への貯蔵が亢進した結果なのかもしれないのですけれども、細胞障害も認められていないので、これを毒性としなくてもいいのかなというように、私も藤本先生の意見に賛成です。

確かに長期化すると見えにくくなる変化もあるのですが、ただ 12 か月程度ですとほかの腫瘍の変化も出てこない時期ですので。もしこれが糖質コルチコイドの合成の脂質代謝系がものすごい変調なり障害を受けているのだとすると脂肪化が進んでもいいのかなというように思うのですが。12 か月にはないというのは、これは毒性の範疇にし

なくてもいいのではないかなというようにも。投与による影響だけでも毒性にしなくてもいいのではないかなと私は思っておりますけれども。

泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

要するに形態学的な変化は非常に軽微であるし、機能的にもそれほど大きな変化はないということで、毒性としなくてもいいのかなというふうには思いました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、この変化については投与による影響であるということは先生方がお感じになっているところですけれども、毒性の影響はしないということで本文には書き込むけれども、表には入れないということで進めたいと思います。

○ 堀部課長補佐

それで先生、先ほど藤本先生の御発言の中で、吉田先生の修文案の中で、長期の投与で消えないというところをどこまで強く書き込むかというところに関して御意見があったようなのですけれども。例えばラットの場合ですと恐らく 37 ページの 10 行目の一番後ろのほうからのポツからポツまでの、「慢性試験では増加しなかったことから」というところをどこまで書くかということだけ詰めていただければと思いますが。

○ 吉田座長

この剤ではないのですけれども、以前やはり肝臓の脂肪化の大きな脂肪化が一時的に増えたような剤がありまして、幹事会に上げたときに、これは部会では毒性としなかったというときにやはり長期ではどうだったかということを書くべきではないかということが幹事会の毒性の専門家からコメントが出たことがありましたのでこれを付け加えたのですけれども、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

そうですね、最終的な毒性判断というのではやはり長期試験で出なかったということは意味のあるデータですので、おっしゃるとおりかと思います。僕がちょっと不思議に思ったのが、こういうものは長期になるとほかのコントロールの変化が出てきてだんだんわかりにくくなるということはあるのかもしれないのですけれども、非常にスペシフィックに甲状腺影響に関しては短期試験では非常にクリアに変化が起こっているのに、長期ではちょっと。それは不思議に思ったものですから。それはでも、論理的にその 2 つが関係しているわけではないですから、ここに関しては確かに長期試験で出なかったという事実を書いておく。それを強調してこの薬剤による変化が非常に問題ないというか、毒性影響ではないとはとったのですけれども、それについてそれを積極的にとってこの薬剤による作用を否定するような使い方であればちょっと問題かなということで申し上げたのですけれども。先生がおっしゃる今の論旨であればやはり書き込むということになるかと思います。

○ 吉田座長

そういたしましたら、書き込ませていただいて。確かに年取ってくると生理的な肥大が起きたり、非常に副腎はにぎやかな臓器になりますよね。ありがとうございます。

そういたしましたら、この副腎につきましては先生方のコンセンサスが得られましたので、次、今日の山場でありますイヌの毒性試験に移りたいと思います。事務局、よろしくお願いします。

○ 横山課長補佐

イヌの試験は亜急性としては 39 ページの (5) の 90 日の試験、それから 41 ページの (6)、これは用量設定試験として実施されました 28 日の試験がございます。これらの亜急性の試験と、あと 42 ページの 1 年の試験ですね、続けて説明させていただきます。

まず、90 日の試験です。39 ページになります。この試験では、所見については表 37 になります。1 つ論点となりますのが、10,000 ppm の雌雄で出ております多発性動脈炎、これにつきましては 1 年の試験でも、後ほど見ていただきますが、出てまいります。

この多発性動脈炎ですけれども、今日の机上配布資料 4 として準備させていただいたのですけれども、過去の剤で多発性動脈炎または動脈炎という所見があったものについてピックアップさせていただいております。これを見ますと、どのような用量でどの程度の例数に出たかということで、用量に相関しないような場合はやはりイヌで出るものということで自然発生的なものという判断がされているものもあれば、非常に高用量で用量に相関して出ているようなものについては毒性所見ととっているようなものもあるというような取扱いになっているかと思えます。

今回のものにつきましては 90 日については雌雄とも 10,000 ppm で見られているということで、1 年でも雄で、1,000 でも 5,000 でも出ているというようなこともあわせて、扱いについて御審議いただければと思います。

またもう 1 つ論点としまして、血液生化学的検査の結果の ALP と、90 日の試験につきましてはカルシウムの減少についても扱いについて御検討をお願いしているところです。具体的には 40 ページのこの表 37 につきましては、ALP につきましては抄録では ALP 影響ととってなかったのですけれども、この表 37 には有意差があった用量から入れたということ。カルシウムについても同様に、有意差があってアルブミンの減少が認められている用量から毒性所見としてここに整理させていただいております。これらの扱いについて御審議いただければと思います。

また、おめくりいただいて 41 ページになります。こちらは 28 日の試験でして、1,000 以上という非常に高用量で実施している試験ではあります。先ほどの 90 日とは 1,000 ppm 以上で ALP が増加しておりまして、この 28 日の試験でも一番下の用量が 1,000 ということでありますが、この用量で増加が認められております。

また、この試験の中で CYP の P450 の関連のアイソザイムが測定されておりまして、この中で CYP の 2E1 の測定値について 17,173 というのが出ていまして、これが著しく高いので確認することというものでした。

回答ではばらつきがあったということで、具体的にはこの試験は 2 例で測定がなされておりまして、コントロール群で 1 例 17,173 という値が認められまして、2 例のうちのもう 1 例では定量限界以下というような結果が出ておりまして、ばらついているということが説明されています。こちらでも御確認をいただければと思います。

またイヌの長期の試験ですが、42 ページの 21 行目からになります。これは 40 ppm からの用量で試験が実施されております。

動脈炎につきましては雄の 1,000 ppm 以上で認められております。

また、今日この部会の前に三森先生から御指摘いただいたのですけれども、雌の 5,000 ppm 群で 1 例切迫と殺例がございまして、具体的には抄録のⅧ-123 ページに情報がありますが、これについて表 42 に入れなくてよいのか確認してほしいというふうに御意見をいただきました。具体的にはⅧ-123 ページに切迫と殺例についても説明がございまして、123 ページの上のほうですね、一般状態及び死亡率というところなののですけれども。動物番号 140 が該当するかと思いますが。状態の悪化があったということで、消瘦ですとか脱水症状、発熱が見られ、敗血症が切迫状態の原因というふうに記載がございます。

また、この切迫と殺の動物につきまして、Ⅷ-135 の表 1 に切迫と殺動物についての所見がございます。今御検討いただきたいのが雌なののですけれども、5,000 ppm の雌で 1 例切迫と殺の動物がありまして、腕頭動脈ですとか甲状腺に動脈炎が認められたというような記載がございまして、こちらの切迫と殺の動物について検体投与の影響と考えてこの所見の表に入れるべきかどうかという点について御確認いただければと思います。

それと、ALP ですね、これにつきまして有意差が認められているのが雄の 40 ppm からになります。こちらについて御意見をいただいております、机上配布資料 1 になりますが、松本先生からデータをおまとめいただいた上で御意見をいただいたものです。イヌ 1 群 4 匹の試験ですので、コントロール群と比較するのも通常ですけれども、Pre 値も測定されていますので、それと比較した際のコメントということでいただいております。

ただ、成長に伴ってこの月齢による ALP の数値の低下もあるけれども、その点もあるということを考慮した上で検討が必要というようなコメントもいただいております。

具体的にはコントロール群と比べると有意差がつくものだけれども、40 ppm の Pre 値に比べると増えてはいるけれども、そんなに大きな差はないというようなことで御意見をいただいているところでございます。

これらの内容を御確認いただいて、これらの試験での、特に動脈炎、ALP の扱いについて御審議いただければと思います。よろしくお願いいたします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

ではちょっと動脈炎と ALP、ALP はどうも動脈炎の発生とは関連しないようですので、まず ALP、動脈炎を毒性ととるかどうかということについてまず審議をしたいと思います。

28 日では認められていないのですが、90 日及び 1 年ともに動脈炎が認められました。動脈炎の程度はさまざまです、多発性に出てくる場合もあるし 1 か所だった場合もあるということで、この動脈炎自体はビーグルで出るイデオパシクなものだということで 1980 年後半に論文が何報か出ております。ただ、論文によってはヒトの疾患のモデルになるのではないかというようなことがその当時は言われたのですが、それ以後の論文はほとんど出てきませんで、それ以上科学的な追及が進んでいるといった病変ではないというように理解しております。

今までビーグルを毒性試験で使いますので、こちら机上配布で今日お配りしましたように、農薬でもかなりの剤でその動脈炎は認められてまいりました。この動脈炎が 1 例である、あるいは中間用量に出てきた場合は投与の影響ではないというのは非常にクリアに言えるのですけれども、高用量に出てきてしまった場合、イヌは多くても n が 4 程度ですので、投与による影響あるいは投与によってももとは自然発生のものであれども、それが増悪化したことを否定しきれないということで処理をしてまいりました。

ちょっとおもしろいなど今この資料を見ながら思ったのは、スピノネトラムとスピノサドって似ているものではなかったでしたか、スピノメシフェンでしたか、似ているのは。スピノまで似ているからちょっと気になったのですけれども、どうもそれで出ている、剤で特徴に出ているというのは今までなかったように思います。ただ、高用量等で出たものはやはり動脈炎という毒性としては、もしこれが毒性でエンハンスする、増強するのであれば毒性としては程度の強いというものになることから……。

○ 堀部課長補佐

先生、スピネトラムとスピノシンは、スピノサドと構造的にかなり類似の化合物です。

○ 吉田座長

そうですか。そういったことも出てまいりまして。これってマクロライドでしたか。リン脂質が出るやつですね。

今までも高用量で出た場合は必ずしも投与の影響ではないというような断定はしてなかったという経緯があります。

今回の例に戻りますと、90 日だけならばよかったのですが、1 年でも出てきている。さらに 90 日では 1 例死亡し、また 12 か月でもやはり 1 例動脈炎でそれぞれ死亡しているということから、まず口火を切らせていただきますと、私としてはなかなか投与による影響ではないというふうに断定するのは難しい、否定的な意見で恐縮なのですが。もともとの発生は自然発生であろうというように思います。投与によって 1 から起きるものではないと思うのですが、それが増悪化していないということを使うだけの証拠がないというので、これはとりあえず投与によって何らかの形で増強したというように考えざるを得ないのかなというように思っています。ただ、程度は増強していないのですね。そのあたりもありますので、まず先生方の御意見も伺いたいと思います。

松本先生、イヌを扱ったことおありだと思うので。

○ 松本専門委員

今吉田先生言われたように、例えば高用量とかあるいは中用量以上で動脈炎があるという場合は、それは念のためにという言い方も変ですけども、今御説明の増強ということがあったかもしれませんが、影響としてとっておけばどうかなと私も思います。

○ 吉田座長

泉先生、いかがですか。たしか動脈炎があったのありましたよね、何剤か。

○ 泉専門委員

吉田先生言われたとおりで、高濃度で出て、その 2 つの試験データ、これは文句なく毒性とりたいと思います。やはり危険性を回避するというのが役目でもありますので。

○ 吉田座長

三森先生から御指摘のありました 1 年の 43 ページ、表 42 に当たりますが、切迫と殺が雌でも 1 例あるのですけれども、この例が動脈炎に罹患していた可能性があるということで、雌にもこの動脈炎を入れるべきではないかという御指摘ですけども。今もとの報告書から **Summary of microscopic observations** というところを見ますと、確かにあるのですけれども、ほかは全身にパラパラ出ているのですが、これは非常にこの個体については限局的なのですが、多分全身の動脈を見ているわけではないので、やはり動脈炎が 1 か所でもあれば入れておくべきではないかなというように思いますけれども、いかがでしょうか。

ですから、この 5,000 ppm の雌につきましては、まず、雄については 1 例死亡したことがわかりますけれども、雌のまず死亡が書かれていないですよ。だから、それについても書かないと、死因は敗血症ということですが、何でもひどくなれば敗血症になることはあるので、最初から敗血症が原因で死ぬことはあり得ないと思いますので、死亡原因不明として 5,000 ppm にはやはり動脈炎を記入しておいたほうがいいのかと思います。

あと 1 点、40 ページに戻りますが、表 37 の 1)、表外です。死因は「自然発生性」と書いてあるのですが、この文章を読むと、この 10,000 ppm の死亡例はこの自然発生性の動脈炎によって死亡したように見えるのですけれども、実際は投与によってエンハンスしている可能性があるのであれば、この書き方はむしろこの動物には幼若性の多発性動脈炎が認められたとしておくだけでよいのではないかなと思うのですけれども。もしここに特殊なイデオパシックという文献上の一般的な名前がついているならばそれを書いておくことによって獣医病理の人はあの病変だなということがわかると思うのですが。この書き方だと自然発生性でこの動物は死んだというようにはとられないでしょうか。

藤本先生、いかがですか。自然発生性は取ってしまってもいいのではないかなと思っています。

○ 藤本専門委員

そうですね、ここでは特に区別ができないと思いますので、それはそもそもそういう言い方のしようがないと思うのですけれども。

○ 吉田座長

三森先生、2 点、先生から御指摘いただいた点を、慢性毒性の 12 か月の 5,000 の雌に入れるということと、あと、オリジナルは自然発生かもしれませんが、投与によって増強した可能性があるということで、この自然発生性というのを取るというのについてはいかがでしょうか。

○ 三森委員

はい、40 ページの表 37 のことですね。

○ 吉田座長

はい。

○ 三森委員

脚注で自然発生性というのは入れなくてよろしいと思います。幼若型の多発性動脈炎ということで。ビーグル犬であれば 90 日試験で出るとしたら自然発生です。それが増悪化したからこういうことになったということになりますから、わざわざ自然発生性をつけなくてもよいと思います。

○ 吉田座長

最近毒性試験では出てくるのですけれども、論文的には非常に 1989 年以来ぐらいほとんど。

○ 三森委員

もの珍しさがなくなってきたので、症例報告として出す価値がなくなってきたということです。メカニズムがまだわかっていません。あるロットにおいては遺伝性の素因がかなりあるということは昔から言われていますが、そこから先に進んでいません。ですから、症例報告という形であまり出てきていないと思います。鏡検している方たちはこれを見たら、また例の病変と認識されるくらいポピュラーなものと思います。

○ 吉田座長

2 試験続けて高用量に出るというのは確率的にはかなり低いのではないかというように思うのですが。

○ 三森委員

低いと思います。ですから、この 90 日と 52 週間の両方で発現してきていることから、やはり薬剤との関連性は否定できないということだと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、表 42 には動脈炎を加えるということと、自然発生性を表 37 の欄外から取るということでお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先生、確認です。その自然発生性を取るのは脚注 40 ページ 2 行目 1) と 6 行目後ろから 7 行目 3) と両方でよろしいですか。それとも死亡例のほうだけ。1) と 3) の両方に自然発生性という修飾語がついているのですが。

○ 吉田座長

1) だけです。

○ 堀部課長補佐

3) のほうは一致する所見なので自然発生性という言葉がついていてもいいということですか。

○ 吉田座長

自然発生性と一致したが、投与による増悪化の可能性があると考えられたということではないと、後ろの文章とがつかないかと思うのですが。

○ 堀部課長補佐

先ほどの議論を聞いていたら、幼若性多発性動脈炎症候群というのは自然発生性のものだから、わざわざ自然発生性という修飾語をつけなくてもいいのではないかというふうに聞こえたので、そうすると 3) も同じかなと思ったのですが。素人考えですみません。

○ 吉田座長

すみません、私 3) については余り深く考えてなかったのですが、1) の書き方のままだと自然発生性に死んだというのではなくて。

○ 堀部課長補佐

1) はそうですね。で、3) に同じ修飾語がついていたので。

○ 吉田座長

そうですね、そうしたら 1) と 3) をまとめてしまいますか。1) と 3) をまとめてしまっ

○ 堀部課長補佐

1) は死亡例の原因を書いている、3) はこの所見の判断の中身なので、別々には書くのですが、ただ、幼若性多発性動脈炎症候群ということに自然発生性という修飾語をつけないという意味であればそれで統一して全部処理してしまえばいいのかなと思ったのですが。それでよろしいですか。

○ 吉田座長

3) はやはりこのままでないと、幼若性多発性動脈炎症候群というのは自然発生するということも明らかですし、ただ、自然発生するけれども、今回の死因は自然発生で死んだわけではなくて、自然発生で起きた病変が増悪化した可能性が否定しきれないというのがこの 10,000 ppm の 1) ですね。だから、自然発生性のこれで死んだ可能性となると、投与の影響ではないということになりませんか、この表の自然発生性が入ったままだと。

1) については。

○ 堀部課長補佐

1) は先ほどから先生に御説明いただいているとおりで、自然発生で死んだのではなくて投与の影響によることも否定できないので誤解を避けるために自然発生という言葉削除することだと思うのですね。

そうすると、3) のところについて、議論の中で幼若性多発性動脈炎症候群というのはもともとは自然発生のものかもしれないけれども、増悪化していることは否定できないだろうという議論があったのですけれども、そうすると 3) のところにも幼若性多発性動脈炎症候群がそもそも自然発生のものであれば、増悪するのだったら、自然発生性という修飾語を 3) にもつけておかなければいけないのかな、上では削除していて、こっちでは同じものに対してその自然発生ということをわざわざつける必要があるのかなどうなのかなと。自然発生であることが一般的なのであればわざわざ自然発生性ということをして 3) のほうにつける必要がないのかななどと単純に文章だけ読んで思っていただけなのですけれども。あえて自然発生性をつけておいたほうが良いということなのであればこだわらないのですけれども。そこをどう整理したものかと思っただけです。

○ 吉田座長

私としては自然発生性であったほうが良いのかなと、いわゆる原因不明のイデオパシックという言葉でもいいと思うのですが、何かあったほうが良いのかなと思ったのですけれどもね。ですから、今回全く投与の影響ではないという可能性はゼロではないと思うのですけれども、むしろ泉先生がおっしゃったように、可能性を否定しきれないというところでそれを取るということなので。私はあまり深くその自然発生性というのには。幼若性多発性動脈炎症候群というのだけで十分理解されるのであれば、それはそれでいいのかもしれないのですが。問題はイデオパシックということを入れるべきではないかと私は思ってしまったのですが、三森先生、助けてください。

○ 三森委員

この評価書を読む方が専門家だけではないということを考えると、この幼若性多発性動脈炎症候群というこの言葉がわからないという可能性が出てきますね、皆さんの今の御議論を聞いていると。ですから、脚注に 1 つ、この表 37 の場合でしたら 10,000 ppm の雄の多発性動脈炎というところに、これは自然発生性の幼若性の症候群と一致するものであるという文章を入れておいて、あとは座長がおっしゃるような形で自然発生性は消しておけばよいのではないかと思います。2 段構えにしておいたほうが、病理の専門家はわかるかもしれないのですが、そうでない方たちにとっては少し理解に苦しむ言葉にとられかねないと思いますから。もう 1 つ入れたらどうでしょうか。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、1) につきましてもこの「死因は自然発生性の」をイキにして、と一致する所見であったがと入れて、投与による増悪の可能性があると考えられたということをもう一回繰り返してもいいかもしれませんね。そうすると 2 段構えで、病変としては一致しているのだ、でも、投与の影響は否定できないということになりますから。1) にも 3) にも同じことを繰り返していただくというの。1) に 3) と同じことを繰り返していただき、3) からはもう自然発生をあらかじめ取ってしまってもいいのかもしれないです。出てくるのは 2 回目ですから。

あまり大きなことではないと思うので、ちょっと休憩の時間にでも文章化して事務局に御提示したいと思いますが。よろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

1) の文章がつながらなくて混乱しています。

○ 三森委員

1) のほうを先に、多発性動脈炎は自然発生に認められる幼若性の多発性動脈炎症候群に一致するものでありというような形で。それがこの 1) の 10,000 ppm の雄のほうではこれが増悪化することによって死因となったということですね。その文章は後で考えましょう。

○ 堀部課長補佐

休憩時間のうちに詰めていただけるとありがたいです。

○ 吉田座長

はい。そんなに複雑なことではないと思います。

そういたしますと、まずそれでは、いよいよ ALP……。

○ 堀部課長補佐

すみません、先生、もう 1 点なのですけれども。先ほどの 1 年のほうの雌のところに切迫殺の動脈炎を書くということなのですけれども、それ以外にこの雌のイヌに関しての切迫殺の理由をさらにつけ加える必要がないでしょうか。というのは、雄のほうの 5,000 の切迫と殺の場合には動脈炎以外の見られた所見についても記載をしております。雌のほうのこの切迫殺動物についてなのですが、VIII-123 ページというところに消瘦ですとか脱水症状、発熱、あとは敗血症の原因になったと思われるような感染症というような記載がありまして、このへんから切迫動物の理由として何か書く必要があるか、動脈炎だけ書いておけばいいのか、そのへんどういうふうにまとめたらいいかだけアドバイスいただければと思うのですが。

○ 吉田座長

ここについては動脈炎だけでいいです。ですから、雌については 1 例死亡したというのは本文に書いてあって、ただし原因は不明ですね。というのは、動脈炎の程度が低いからです。これが原因で死んだとは思えないという点です。

○ 堀部課長補佐

逆に雄と同じようにほかの症状も書かなくていいでしょうか。

○ 吉田座長

書かなくていいです。原因不明でいいです。

○ 堀部課長補佐

原因不明で。はい。

○ 吉田座長

雄のこの書かれている心筋の壊死、心筋の炎症というようなことは恐らく一義的に出て

くる壊死や心筋の炎症に二次的に出てくる可能性があるのですが、ただ雌の場合は得られている所見が敗血症ですから、これだけからではどうもよくわからないということです。

○ 堀部課長補佐

そうすると逆に関連なのですけれども、雄の例えば所見の中の自発運動低下とか、運動失調、痙攣というようなことを切迫動物の所見として書いておく必要がありますでしょうか。

○ 吉田座長

これは入れなくても特に問題はないと思います。切迫と殺しなければいけないぐらい臨床症状として激しかったということではないかと思います。

では、いよいよ ALP のデータにいきたいと思います。今日の山でございます。松本先生が個別別の表を作ってくださいました。問題は ALP が投与によってどのドーズから増加しているかということです。

先ほどの議論にちょっと戻るのですが、ひょっとしたら敗血症が出るということはあまり飼育環境がよくなかったかもしれません。余り大きな声では言えませんが。

普通だったらそんな状態になる前に、今はちゃんとアニマルウェルフェアがきっちりしているので、敗血症になるようなことにはしないと思います。

では、その ALP につきまして、御専門の松本先生から御解説も含めて、先生のお考えもお聞かせいただければありがたいと思いますが、よろしく願いいたします。

○ 松本副座長

ちょっと確認ですけれども、亜急性からというのではなくて ALP を特別に。

○ 吉田座長

先生からいただいた表から ALP をどう読み込むか。

○ 松本副座長

わかりました。1 年の慢性の試験を見ますと非常に低い用量で 200%を越えるような ALP の上昇があって、投与群で全て有意に増加しているというそういうデータでございました。

それで、若干気になりまして、そこにもお書きしましたが、通常は 0 ppm というコントロールと比較するのですけれども、Pre 値がありますので、投与前の値と見てみたらどうかということと、それとこの剤はすべて同じラボで実験されていて、慢性と 3 か月と 28 日という、結構まとまった数のイヌのデータがありそうなので、個別データをまず拾ってみました。

それで、最初にあるのが 1 年の慢性なのですけれども、これの 0 ppm を見ていただいたらいいのですけれども、まず生の数値から言いますと、雄で 20~30、40 という程度の数字が並んでいるかと思います。ところが、この網掛けの部分、つまり無処置と考えられる部分をずっと見ていきますと、1 年の試験は比較的低い値なのですけれども、3 か月の試験の網掛けを見ていただくと、雄を見ていただいたらいいと思うのですけれども、90

とか 100 とか、中には 200 を超える数字のものもある。そういう数字でございました。

なので、まず 1 つ私が考えたのは、慢性の試験ですけれども、1 年の試験の 0 ppm の動物 4 匹というのはもともとアルカリホスファターゼの値がかなり低い動物が集まってしまった可能性というのはあるのではないかな。ですから、まず比較するのであれば、40 ppm の無処置と比較してみてもはどうだろうか、そういうことで 40 ppm の雄と雌とその網掛けの色の濃いところですけども、それを対照として検定してみたのですね。そうすると、どの週齢でも有意差はありませんでした。

ただ、イヌの ALP は月齢が進みますと生理的にだんだん下がっていくことも加味しなければいけないのですけれども、生の数値を追っていきまると、どう見ても雌で 1 匹だけ減少しているものがありますけれども、雄と雌のほかの値を見るとやや増加しているところがあるかと思います。

ですから、慢性の試験に限っては個体を追っていくとやや上昇しているというふうに見るのが正しいかなという気はいたします。しかし、その程度は私は非常に低いのではないかなと判断しています。

なぜ低いというかと言いますと、ほかのラボあるいは私の経験からイヌの ALP の値を 100 件、200 件見ていきますと、大体 70~80 という数字あたりで平均値として落ち着くのかなという気がいたします。

そういうところからしますと、40 ppm の雄で 60 ぐらいから 90 ぐらいの値が見られるのですけれども、増えているとは言ってもそう大した影響ではないのではないかな、そういうふうに私は思いました。

あと、亜急性試験で 30 ppm という試験がありますし、そのへんの影響を見ながらイヌ全体で ALP を眺めて先生方はどう判断されるでしょうかというつもりでこの表を作って送らせていただいたということです。

ですから 1 年間の試験の 40 ppm についてもう一度言いますと、雄ではやはりこれは上昇しているというふうに見るのが私は正しいとは思いますが、その数値自体は高いものではなく、程度は非常に弱い、そういうふうに考えて、私は影響としなくていいのではないかなというふうに考えたのですけれども、この評価に当たられている特に毒性の先生方、どうお考えでしょうかというところです。

○ 吉田座長

ありがとうございます。私もこの個体別の表を送っていただいてから、こんなにばらつくのだということと、何で対照群だけこんなに低い値のばかりが Pre 値でも入ってしまったのかなと思っていたのですが。ただ一方で ALP が 1 年になると少しずつ下がっていったおさまるものだというようにイメージしたのが、どうも 40 ppm は確かに低いのですけれども、余り下がっていく傾向はないということはむしろ若干だけれども、上がっているということも言えるのかなと思ったりして、非常に悩んでいるところでございます。では、泉先生、この ALP の値について。

○ 泉専門委員

今の松本先生の説明でちょっとわからなかったのは、例えば 0 ppm の雄ですね。52 週で見れば、もともとが低かったのでこれでも低いととらなくてもいいということですか。

○ 吉田座長

さらに。

○ 泉専門委員

さらに減っている。40 では少し増加傾向でありますね。

雌のほうは、先生、どういうふうにと考えたら。雌のほうはコントロールがもともとちょっと高めで、40 ppm のところが低めの動物が入ったということですか。

○ 松本副座長

そうですね、ただこの数字を見る限りでは特段コントロールが高いわけでもないと思います。70、80 ぐらい、というのは平均値で私申し上げているので、もちろん 50 とか 60 ぐらいから 100 を超えるものまでは含まれるという見方の 70、80 なのですけども。ですから、雌のコントロール値のこの Pre 値と言いますか始めの値はそれほどおかしいものではない。40 ppm の雌はやや低いと言え低いかもかもしれません。

○ 泉専門委員

4 匹ぐらいでものを言うというのは非常に難しい、これを見るとよくわかりますね。ちょっと判断できないですね。僕は 40 ppm も実は毒性かなとずっと思っていたものですから。判断できないですね。

○ 吉田座長

ただ一方で表 42 あるいは 90 日のイヌですと表 37 を御覧いただきたいのですが、ALP 以外何の動きもないのですね。ですから、そこも本当にこの表を見ると悩むばかりなのですが。藤本先生、いかがでしょう。

○ 藤本専門委員

影響ととるかどうかに関しては今の御説明を伺うとやはりむしろ、例えば 1 年間の試験で見たときの 40 ppm、確かに Pre 値がもともとかなり群によって違っているということがあって、むしろ Pre 値との比較ということをするとなれば、逆の見方をすると、これは統計的に差が出るのかわからないですけども、コントロールでは有意に、例えば 52 週齢では下がっているのだけれども、40 ppm 下がっていないということであれば、やはりこれは本来下がるところで有意差がつかなくなったということであれば何らかの影響があったというふうにはとれると思うのですよね。ただ、その程度というのがちょっとこのデータではわからないですね。これが松本先生がおっしゃるように 2 倍とかいうところをクライテリアとしたときに、それがどうなのかというのはちょっと難しいなと思いました。

○ 松本副座長

ちょっとよろしいですか。今の藤本先生の御質問のところを少し補うとすると、3 か月

の試験を見ていただくとわかりやすいと思うのです。実は亜急性のイヌの試験で ALP の値をどうしますかという質問をされて、私は事務局の言う 1,000 ppm 以上を毒性としたらいいのではないですかというふうにお答えしました。

その理由というのは、この 3 か月を見ていただくとわかりますように、無処置の値というのはぐっと、これのほうが私が落ち着く数字なのですけれども、80 とか 100 ぐらいの数字が並んでいまして、1 匹だけ 200 というのはありますけれども、それが投与を始めますと 1,000 ppm 以上でやはり 200%を超える個体がもう出てくるのですね。それと、用量相関性にその程度が高くなるというところを読み取れるのです。そういうことから 1,000 ppm 以上を亜急性では毒性としてはどうでしょう。

ただ、私アンダーラインを引いたのですけれども、100 ppm の雄でもやはりかなり高い数字を呈するものが 2 例ぐらい 8 週でありますけれども、これを全体的に眺めると、30 ppm では変化はほとんどなくて、100 ppm では若干 ALP の高値を示す個体が出始めて、1,000 ppm からはぐっと程度が高くなるという、そういうドーズレスポンスと言いますかそういう見方ができると思うのです。こういう見方ができるものというのはやはり毒性影響なのだろうなというふうに私は考えています。

もう一度この 1 年に戻りますと、私は 40 ppm がもちろん下がっているとは言いませんけれども、上昇はしているとは思いますが、はっきりと毒性影響だろうというふうに言える上昇ではないのではないのでしょうかというところが私の見解なのですが。

○ 吉田座長

私も投与によって何らかアルカリホスファターゼの増加にこの剤が影響しているということは恐らく確かだろうというように思うのですが、それが果たして肝臓の重量も上がっていない、肝細胞にも何も影響がないところで毒性かどうかというまた難しい判断をここではしなくていけないということですよ。

今松本先生がおっしゃった 1 年の 1,000 ppm あるいは 6 か月の 1,000 ppm 以上で明らかにアルカリホスファターゼが上がっていることは先生方の御異論のないところであらうというように思います。そう思いますと、28 日も 1,000 で、28 では NOAEL がとれないということになっているのも理解できるのですが。

では 200 をどう考えるかと言いますと、1 年の 200 を見ますとやはり倍程度上がっているというのが例えば雄で言えば 117 番、119 番とやはり投与を重ねるにつれ上がっていつているのかなというように思いますとやはり 200 はある程度 1 年だと影響が出ている可能性もあるのかなと。

また、200 を表 42 から振り返りますと、肝臓の重量は上がってきている。この肝臓の重量が今回は薬物代謝酵素誘導もある剤ですので、ALP だけではないかもしれませんが、重量の変化として何らかプラスアルファの影響が出始めている用量だということもありますと、200 はギリギリ毒性量になってしまうのかなという気もいたします。

ただ、40 を見ますと、ALP が加齢に伴って減少はしていないので ALP の若干の増加

というのはこの剤にとってはあるのかもしれないのですけれども、ではこの 1.何倍かの増加を毒性とするかなというところなのですか。

ちょっと視点を変えて、桑形先生にいきなり振りますが。

○ 桑形専門委員

吉田先生のおっしゃることもっともだと思ってずっと伺っていました。松本先生と吉田先生のお話を聞いていて、私も Pre 値を比較していくと、例えば 1 年で 40 ppm は本来下がっていくべきものが下がっていないとはいえ、その程度はやはり下がっているとも上がっているとも言えない程度ではないかなと私だったら値を読むと思います。

3 か月のほうも先生方がおっしゃるとおりに、100 ppm だとやや上がってくる個体が 2 例いて、1,000 ppm だと明確に上がってくるというふうに私もこのデータを読みます。

ですから、座長とか松本先生がおっしゃる考え方に特に相違はございません。以上です。

○ 三森委員

座長、よろしいでしょうか。

農薬抄録を見ると、統計学的な有意差をつけていますね。それはコンカレントコントロールとの比較でということ。私も松本先生と同じ意見で、イヌの場合は匹数も少ないため、試験開始前の無処置の状態での血液検査をしているわけです。そのときのデータとの比較というのがとても大事だと思うのです。平均値や、さらに今回松本先生まとめていただいたこの数値から、例えば Pre2 週での平均値±SD を出して、それと 13 週、26 週、52 週で統計学的な処理というのはできないでしょうか。これで明らかに統計学的に有意差がついてくるということであれば、Pre2 週のデータと比較した場合にはこういう形で、統計学的に、客観的に評価ができると思うのですが。ただこの傾向だけを見ている限りはどこからとるか、今では 40 ppm は上がっていきそうだけれども、何の尺度も見えないということですから、ここで統計処理をして有意差がつかないのであれば、コンカレントコントロールではなくて、Pre2 週のデータと比較した場合で統計処理して、有意差がついたところから投与と関連した毒性があるのではないかなというような形で進めることができればよいですね。

○ 松本副座長

統計処理してみました。多重比較して有意差ありませんでした。そのことをメールに書いたつもりだったのですけれども。Pre 値と有意差検定して有意差はありませんでした。ただし、月齢に伴う低下は無視しています。本来は考えるべきだと思いますけれども、そういう比較はできませんので。

○ 三森委員

それは 40 ppm についてですね。200 は。

○ 松本副座長

していません。

○ 三森委員

200 で有意差がついたならば、それと言えるのではないのでしょうか。

○ 松本副座長

そうですね。

○ 吉田座長

先生、200 は肝臓重量も上がっているのです、何らかの肝臓の影響は出始めている。

あと 1 点難しいところが、多分加齢に伴う ALP の下がりというのではないけれども、多分投与によって ALP に影響があることはこの剤は確かだと私は思うのですけれども、ではどこから毒性にするかというところが一番難しくて。私は 40 ppm についてはそのほかの器質的な変化が出ていないのでよいのではないかなというように思っております。

あと、ただ 1 点気を付けなければいけないのは、マウスとラットに出てきた毒性のプロファイルとイヌは少し違うという点です。げっ歯類では酵素誘導に伴う変化が非常に強く前面に出ているのですけれども、イヌはそうではなくて、ちょっとプロファイルの違った変化が出てきているので、むしろイヌはこの剤にとって感受性の高い動物ではないかなというように思いますので、そういう意味から言ってもこの ALP をどう考えるかというのは重要なのですが、やはり器質的に何も変化が出ないところをとってしまうというのは少し過大評価ではないのかなというようにも思いますので、私は 40 を。200 は重量が上がっているのです、ここは影響を毒性ととって、40 と 200 の間で線が引けるかなというように思っています。

ですから、これは 3 か月の試験においても、統計学的な有意差は 1,000 のところからしか ALP は上がっておりませんけれども、3 か月のデータとあまりに 1 年のコントロールデータが違うということもありますし、それを思いますと少し厳しいかもしれないのですが、40 と 200 の間なのではないかなというように私は思うのですけれども。

○ 三森委員

松本先生が Pre2 週のデータと比較した統計データを持っていられるのですから、それでもかなりプッシュアップできると思います。それも入れた上で総合的に評価すると、コンカレントコントロールで比較すると統計的な有意差は 40 からついてしまうけれども、2 週間前に、投与開始前に検査したデータと比較するとこうであったというのがやはり重要な要素になると思います。少なくともそれは入れておいたほうがよいと思います。

○ 吉田座長

そういたしますと、三森先生は 40 は投与の影響で増加はしているけれども、それは多重比較、Pre 値と比較した結果有意差がないということと、そのほかの毒性指標もないということから悪影響とはしない。

200 についてはいかがでしょうか。

○ 三森委員

200 はやはりとるべきだと思います。ほかのパラメータが動いてきていますので。ただ、アイソザイム測っていませんので、アルカリホスファターゼがどこがオリジンかわかりま

せんので。そのへんのことがありますので 200 からとっていかなければと思います。

○ 吉田座長

松本先生のジャッジに従いたい。

○ 松本副座長

200 からということで、私も全体像を見ると構わないと思います。ALP の数値だけを見るともう 1 つ上かなという気はしますが、もちろんほかの影響が出ていますので、200 からということで私もよろしいかと思います。

○ 吉田座長

藤本先生。

○ 藤本専門委員

私も毒性影響という点では全く最初から異議を申し上げているわけではないのですが、影響量という、要するに変化が起こったかどうかということについて松本先生がこの表をまとめられなかったら何も思わなかったのですが、これを見ると、コントロールでは確かに Pre 値に対して 52 週では 50%まで下がっているのですよね。これが 40 ppm では下がらなくなっているということを見ると、本来 50%まで下がるべきところが下がらなくなっている、何か影響があったのだろうと。影響というか投与の影響がですね、あったというのだろうというのはちょっと見てとれるということを申し上げただけであって、それを毒性ととるべきだと申し上げているわけでは最初からなくて、表としてはもちろんそれで結構だと思います。

○ 吉田座長

それでは、大分議論をさせていただきまして、まずイヌの 1 年の ALP の考え方につきましては、この 200 のところで ALP の増加をとりたい。なぜこの ALP を 200 からとったかということについては、これは本文中に書き込むべきではないかと思うのですが、表の欄外で今の議論の説明をしたほうがいいかなというように思います。

○ 堀部課長補佐

普段ですと本文中に却下したところを書くことが多いので、この場合ですと 43 ページの 7 行目と 8 行目の間がいいのか、8 行目と 9 行目の間がいいのかちょっと私も今悩んでいるのですが。そこに 40 を却下した要因を書くべきだろうと思っております。

御議論のポイントとしては、1 つは程度が軽微であることと、それから同じ 40 ppm 投与群の Pre 値と比較をした場合にということがもう 1 つあるのだと思います。

すみません、部会の中では歩くルールブックをやらざるを得ないので、ルールブックとしての発言をさせていただきますと、統計処理に関しては基本的に申請者にやらせるというのがルールになっておりますので、松本先生にやっていただいた検定で有意差がないことはまあ多分大丈夫だろうとは思いますが、一応念のために 40 ppm について Pre 値、Pre2 週のところと最終でいいですか。評価書に統計結果を書く場合には、申請者に実施していただかないと、この剤で先生方にやっていただくとほかの剤のときにもまた先生方

に統計処理をお願いするという話になってしまうので、そこは申請者にやらせざるを得ないのですけれども。統計学的に有意差がないと書くためにはそれをやらせざるを得ないのですけれども、そのへんどうしたらいいかだけ御議論いただければと思います。

○ 松本副座長

全部の週でやっていただいたらどうでしょうか。

それと、三森先生さっき言われた、では 200 はどうだったかというのは私もわかりませんので、ついでにそのへんも含めてやっていただいたらどうでしょう。

○ 堀部課長補佐

そうしたら、40 ppm と 200 ppm で、Pre2 週と測定されている 3 つのポイントとの比較ということで有意差検定をしていただいて、有意差がつかないことも補足の要因として、40 ppm を却下するための補足の要因とすると。200 に関しては有意差の有無に関しては今の段階ではわからないので、もしかしたら有意差つかないかもしれないけれども、議論の結果として器質的な変化、ほかの臓器の重量が変わっているので、ここを有意差検定の結果によって動かすことはしないということで、部会としては御判断をいただいていて、それを最終的にサポートするために申請者に統計処理をやらせるという形をとりたいと思います。

○ 吉田座長

よろしくお願いします。ありがとうございます。

そういたしますと、イヌについてですが、1 点、カルシウムのところだけを。ほかの部分についても御議論があればということで、イヌだけを終わらせまして休憩に入りたいと思いますが。

まず、39 ページにお戻りください。カルシウムについて事務局から御質問が出ていますが、松本先生、たびたび振ってすみません。事務局よりの 40 ページの 1) です。カルシウムの減少は Alb 減少による二次的影響ではなく、毒性影響ではないとして、カルシウムの減少をとっていないという点ですけれども。

○ 松本副座長

私もわからないのですけれども。

○ 吉田座長

とりあえず入れておくというのでも。今はすべて理由がついたものだけを入れているというわけではないので、これだけが例えば残ってしまっということならば別ですけれども、あえてすべての理由がつくものだけを上げていったわけではないので、ここは残していただいてと思います。

90 日についてはこのままでよろしいのではないかと思います。ですから、90 日についての 100 についてはとらないということにしたいと思います。

松本先生、90 日の 100 の ALP についてはよろしいですね。

○ 松本副座長

これは先ほど触れましたし、Alb 触れなかったのですけれども、Alb の減少も、Alb という動かない項目でありながら 10%超えているので、有意差があって毒性としたらいいと私は思いました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、28 日につきましてはもうこれは非常に高用量ですし、無毒性量はとれておりません。ここにつきましては前回山添先生から照会事項が出ておりましたけれども、山添先生、この点につきましては、41 ページの CYP2E1 のところですが。

○ 山添委員

恐らくは何らかの測定の問題があったものと思います。このもののデータがなくても何ら結果の判定には影響がないと思いますので、問題としなくて結構です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたらば、28 日も御了承いただいたということで。

1 年につきまして動脈炎と ALP 以外に議論すべき点があれば。

よろしいでしょうか。

イヌだけプロファイルが違うということが気になっております。恐らく似た剤も同じような。イヌはこの剤のほうで毒性が弱かったから、イヌも出てなかったですかね。ALP は確かに上がっていますが、肝臓への影響はあまり出ていないようですので、ちょっとこの点について、非常に構造は似ていますけれども、クロラントラニリプロールとこのシアントラニリプロールはどうも毒性のプロファイルが違うかもしれないという非常に興味深い、毒性学的には非常になぜかなと思うおもしろいところではございますけれども。これは評価ですので、それ以上は詰められません。

そういたしましたら、あとは発がん、繁殖、遺伝毒性と進めたいと思いますので、10 分ほど休憩をしたいと思います。よろしくお願いします。

(休 憩)

○ 吉田座長

それでは、長期毒性試験に入りたいと思います。44 ページ (2)、ラットの併合試験から御説明をお願いします。

○ 横山課長補佐

まず、2 年の併合試験になります。こちらは非腫瘍性病変については表 44-1、44-2 にまとめさせていただいております。こちら 2 枚作っている理由なのですが、幹事会のほうに 1 年までの所見と 2 年経過した後の所見があまりにも違うような場合のケースについて依頼する事項ということでございました。そのときに 1 年間の慢性毒性群と

この 2 年までのこの群の毒性の見方いろいろ議論されていまして、こうしようという結論まで至ることができませんで、まずは今までどおり 2 年間の慢性毒性発がん性併合試験の際に作っていたこの試験で得られた毒性所見を総合的にまとめた表を 1 枚つくとともに、1 年までで認められた所見をまとめてこの評価にどのように反映できるのかというのを確認しましょうということによって提案がございまして、それに沿ってつくらせていただいたものです。

今回はこちら既に藤本先生、吉田先生から特に同じ内容なので 1 枚でいいというような御意見をいただいておりますので、幹事会に上げる際にこの 44-1 と 44-2 の表両方残した上で、部会の判断として 44-2 は不要ではないかという御意見があったというような形で幹事会に上げるという進め方になります。この点について御意見お願いできればと思います。

それと、腫瘍性病変ですね、表 45 になります。こちらは既に御意見をいただいております、ところどころ有意差のあるところもあるのですけれども、用量相関性がないということで、当初 45 ページの 3 行目から 10 行目に投与の影響ではないと考える理由を記載していたものでございますが、そもそも用量相関性も示さないということで記載する必要はないという御意見をいただいておりますので削除しているところでございます。こちらについて御確認いただければと思います。

47 ページにまいりまして、マウスの 18 か月の発がん性試験です。こちらは表 47 ですね、甲状腺の比重量の増加の追記いただきました。これは通常は臓器重量は比重量と絶対重量両方動いたときにとるのですけれども、これはこの剤のメカニズムを考慮して比重量だけもとろうということで加えていただいたのかと考えますけれども、そのような理解でよろしいか御確認いただければと思います。

長期は以上になります。お願いいたします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

44 ページにお戻りください。ラットの 2 年間の慢性毒性発がん性併合試験です。結果は表 44-1 に 2 年間と 1 年をあわせた結果を、表 44-2 に 1 年間だけの結果が記載されております。

この剤につきましては 2 年間まで投与いたしますと、肝臓におきまして変異肝細胞巣及び空胞変性と書きましたが、これ脂肪化だと思いますが、空胞化が増えてきているようです。ただ、用量には 1 段下がるといったことは認められておりません。

あともう 1 点、表 45 におきまして、なぜこちらが最初から入っていたのかがよくわからないのですが、用量相関性が認められていない 2 種類の腫瘍、脾臓と甲状腺の表が記載されておりました。

まず、藤本先生からこの表についての御意見をいただいておりますので、表 44 につきまして記載ぶりから藤本先生から御意見をお願いします。

○ 藤本専門委員

吉田先生が書かれているとおりで私も特に、1 年間の毒性試験で特異的なことが見られたわけではないので、記載のないほうがすっきりすると思います。

○ 吉田座長

ほかの先生方、小澤先生、いかがですか。

○ 小澤専門参考人

特にございません、大丈夫です。

○ 吉田座長

泉先生も。

○ 泉専門委員

はい。

○ 吉田座長

そういたしましたら、この剤につきましては表 44-2 は削除をして、1 つのまとめた表でいきたいと思います。肝臓の影響が長期にわたると肝細胞の変異巣という段階にいくのだということがわかるかなというように思いますけれども。

よろしいのですよね、表 44-1 は。

あと、45 の表ですけれども、私は削除でいいのではないかというように思ったのですが、泉先生の御意見を賜りたいと思います。

○ 泉専門委員

いらないと思います。

○ 吉田座長

いいですか。よろしいのですよね。

こちらについては、では削除ということで。

併合試験ですけれども、表 44-1 に記載されておりますように、2,000 ppm で肝臓への影響が雌雄ともに認められたということで、ここを LOAEL とし、200 ppm は影響がないので NOAEL としたいと思います。発がん性は foci まではできておりますけれども、腫瘍の発生の増加はないということになります。

続きまして、47 ページのマウスの発がん性試験に移りたいと思います。表 47 が認められた結果です。1,000 ppm 以上で肝臓重量の増加と小葉中心性肝細胞肥大が雌雄で認められるということで記載がありまして。私が今回甲状腺への影響もあるというので入れたのですけれども、比重量はいれないということでしたか。それならばそれで特に組織的な変化がないのであればいらないかもしれないですね。私入れましたけれども、今まではこれはとっていたのですよね。

○ 横山課長補佐

基本的には絶対重量と比重量が一緒に動いたときで、病理の組織学的変化が認められるような場合は比重量だけでもとるというようなケースがございまして、ほかの剤でもその

理由を明確にさせていただいた上で比重量だけでもとるというようなことはございました。
ですので、考え方をお聞かせいただければと思うのですけれども。

○ 吉田座長

増加の程度はどの程度でしたか。

○ 横山課長補佐

抄録のⅧの 96……。

○ 吉田座長

すみません、削除です。117 でした。

○ 横山課長補佐

はい。

○ 吉田座長

マウスにおきましては 1,000 ppm で肝臓への影響が見られて、150 では全く何も毒性影響がないというので 150 を NOAEL と雌雄ともとりたいと思います。発がん性はございません。

発がん性試験についてはよろしいでしょうか。

では続きまして、生殖発生毒性試験に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山課長補佐

47 ページからになります。所見については表 49 になります。桑形先生から多分記載があまりにも臓器重量ばかりだったということで整理をしていただいているのかと考えられるのですけれども、通常一般毒性などでは絶対重量と比重量の両方が増えたのか、それとも片方だけなのかというのがわかるように両方書いているのと、脳に対する重量比も情報があれば書くということで、記載した結果このような表になってしまっておりまして、通常の記載の仕方ですと全部書くことになります。書き方について御確認いただければと思います。

あと大きな修正としましては、桑形先生から、雌の F₁ の親動物の 20,000 ppm の摂餌量減少のところですね。哺育期間というふうに修正をいただいております。

それと、吉田先生から、F₁ の親の雌の動物の 2,000 ppm 以上にありました右の副腎の重量ですね、こちらは削除をいただいております。

また、おめくりいただいて 49 ページに御意見を伺っていますけれども、やはり先ほど亜急性のところでも御議論いただきました副腎の影響が出ていまして、この扱いについて同様に扱っていいものかどうかも含めて御確認いただければと思います。

それと、49 ページの事務局よりの最後になりますけれども、甲状腺の重量ですね、親動物の雌の 200 ppm、絶対、比重量伴って増加しておりましたので影響とっておりますが、抄録のほうではとってなかったということで確認させていただいたものです。扱いについて御検討いただければと思います。

今の 48 ページの繁殖の試験では、繁殖能に対する影響は認められなかったという結論

でまとめさせていただいているところでございます。

50 ページ、発生毒性試験、まずラットですけれども、こちらは 300 mg/kg 体重/日以上
の投与群で認められた母動物の投与初期の体重増加抑制について御意見を伺っておりま
して、ごく軽度な一過性の体重増加抑制で影響としなくてもよいという御意見をいただい
ております。催奇形性は認められなかったという結論でまとめさせていただいております。

また、50 ページの下の方になりますが、ウサギの発生毒性試験です。こちら母動物
のほうで非常に著しい体重増加抑制などが 100 mg 以上で出ております。

51 ページをおめくりいただきまして、催奇形性は認められないというふうにまとめさ
せていただいております。御確認いただければと思います。

以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

47 ページにお戻りください。2 世代の繁殖試験です。表 49 に主な毒性所見が記載され、
事務局からの 49 ページの質問に対しまして桑形先生からもコメントをいただいております。

桑形先生、繁殖毒性試験について御説明を。

○ 桑形専門委員

認められている毒性は今まで議論してきました一般毒性とほとんど一緒です。表 49 の
中の器官重量の記載なのですが、私あまり今までのことを考えずに確実に上がっているも
のはもう重量増加というふうにしてしまったのですが、これまでの部会の経緯からすべて
載せるということであれば、今までの一般毒性でもそれについて消しておりませんので、
ここの私が削除したところは、申しわけありませんが、もとに戻してください。

それから、49 ページの四角の中のコメントですが、繁殖毒性でも副腎に一般毒と同じ
ような毒性が出ています。ただ、私は毒性所見としないと判断したにもかかわらず、表
49 で削除を忘れておりますので、吉田先生にコメントいただきましたとおり、副腎につ
いての重量については毒性としないということで削除してください。

そうすると、2 世代繁殖のほうは親動物に認められる毒性というものはそれまでの一般
毒性と同じような所見が見られていますが、これに伴った繁殖毒性というものは認められ
ていないというのが結論になります。

発生毒性のほうを引き続きいきますが。(2) のラットのほう、ごめんなさい。1 つず
ついきますか。

○ 吉田座長

200 ppm で認められた甲状腺については影響ということで。

○ 桑形専門委員

はい、すみません、1 つ飛ばしましたね。200 ppm の甲状腺についても、抄録のⅧ-
149 に一応何%ぐらいというのが出ていて、112 から 128%ぐらい対照群に比べて増えて

いるのですけれども、この毒性機序から考えると、被験物質を投与すると甲状腺が大きくなるというのは影響だというふうには判断できるのですが、この機序からするとフィードバックがかかっているということで、私は病理組織に変化が出た 2,000 ppm 以上を毒性とするというふうに提案いたしました。これについてほかの毒性の先生方から御意見いただければと思います。

(2) の発生毒性試験、ラットですけれども、投与が 6 日から始まって、妊娠 6 日～7 日の体重が一過性に減ったということなのですが、報告書を見てみますと、対照群で妊娠 6～7 日で 10 g とかとても増える動物がいて、その対照群で 6～7 日に増えた動物が 7～8 日で減ってしまったということに起因しているようです。特に毒性ではないというふうに私はその個別のデータから判断しました。

(3) のウサギの発生毒性については特に追加コメントはなく、この評価書案どおりでよいというふうに考えます。

以上です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、表 49 に認められた変化というのは一般毒性で認められた変化が繁殖毒性試験でも主なものだという御説明をいただきました。確かにそのとおりで、それによる繁殖に対する影響は認められていないということですが、200 ppm に認められた甲状腺の絶対及び相対重量、それぞれ 6%から 16%程度の軽度なもので、病理組織学的変化は認められないのですが、桑形先生の御提案だと、病理組織学的変化は認められないので、これは 1 段上げても、1 段上げると認められるのが約 10%から 27%ぐらいということになります。そこに上げてもいいのではないかと。そうすると組織所見もあるしということになりますけれども。

この 200 というのは一般毒性のラットでは影響は認められるのですかね。可能性としてはありますよね、100 ではないけれども、400 では甲状腺が雌でろ胞上皮で肥大しておりますから、200 は可能性としては、あるかもしれないですよ。一連の変化の始まりのところあたりかなというようには思いますけれども、どうでしょう。今までのルールはあまり持ち出したくないのですけれども、ルールだと、両方の重量が上がったときは所見がなくても毒性としてきた臓器もあるのですが、先生としてはここはいいのではないかとこの御意見ですけれども。

松本先生、この甲状腺はいかがでしょうか。

○ 松本副座長

先ほどのターゲットになる可能性という点はどうすればいいですか。甲状腺への影響と言いますか。

○ 吉田座長

これは甲状腺がターゲットの可能性は。

○ 松本副座長

ありますね。程度弱くても両方揃って、比重量と実重量と揃っていたらどうなのでしょうね。とってもいいのかなという気はちょっとしましたがけれども。

藤本先生。

○ 藤本専門委員

そうですね、先ほど御指摘のあったように、以前 90 日間の試験でも可能性があるというような動物でもありますし、メカニズム的にも可能性のあることであり、かつルールに沿っても比重量、絶対重量揃っていますので、あえて削除する必要はないのではないかというふうに私は思います。

○ 吉田座長

確かにヒトへの外挿性ということを思いますと、今回はイヌでは甲状腺への影響はほとんど認められておりませんので、ひょっとしたらこの甲状腺への影響というのは肝臓の影響を介してという可能性が高く、ヒトへの外挿性ということまで踏み込むならば、先生がおっしゃるように確かにヒトへの外挿性のない可能性は私も高いと思っています。ただ、一応今までこの肝臓への影響から発生した甲状腺への影響というのは多分医薬品ではとってこなかったと思うのですけれども、農薬では毒性影響としてとってきたということもありますので、ちょっと後ろ向きではございますが、今回一応これから議論を深めていかなければいけないところだと思いますけれども。

今回イヌでは出ていないから、多分例のサイログロブリンのところが強く効いているのでしょうね。多分 UDP は測ってないからわからない。

○ 山添委員

吉田先生のお考えでいいのではないですか。後で機序的なものとして説明を加えるわけだから、それでいいのではないですか。

○ 吉田座長

繁殖毒性については今回は認められないと。催奇形性もラット及びウサギともにならないという。この剤はですからここまでの毒性のプロファイルから言うと、あまり急性単回暴露の影響というのはどうもなさそうな剤というような感じは今ありましたけれども。

それでは、お待たせいたしました、遺伝毒性に進みたいと思います。事務局、よろしくお願いします。

○ 横山課長補佐

51 ページをお願いいたします。原体につきましては表 50 にまとめられているとおりです。Ames と染色体異常試験と小核試験、陰性という結果が出ております。

また、代謝物 E ですが、こちらは植物及び土壌由来の代謝物となりますが、これについても Ames 試験が実施されておりまして、陰性という結果になっております。

以上になります。

○ 吉田座長

それでは、根岸先生、御解説をお願いします。

○ 根岸専門委員

表 50 に示されているように、最低限のセットではありますけれども、バクテリアと培養細胞とそれから、*in vivo* の試験とすべてしてありまして陰性ですので、遺伝毒性はないものと考えられたで結構だと思います。

それから、なぜ E という代謝物を調べてあるのかちょっとよくわからないのですが、動物でもちょっとは出ている可能性はあるようなのですが、これも復帰試験、バクテリアを使った試験しかやってありませんけれども、これも陰性ですので、体内に入っても恐らく影響はないだろうということで。こちらは恐らく原体だけを対象にすれば遺伝毒性はないものということだと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。今回は遺伝毒性は認められないということで。

すみません、私ちゃんとフォローしてなかったのですが、この代謝物 E につきまして遺伝毒性試験を実施したというのは、これが植物体から出たのですか。

○ 腰岡専門委員

そうですね。水稻で検出されています。

○ 吉田座長

それで急性毒性試験と遺伝毒性をこの代謝物について行ったということですね。

腰岡先生、ありがとうございました。

そういたしますと、続きまして 52 ページからのその他の試験ということで、ラットにおける甲状腺、副腎についてはもう審議を終わりましたので、甲状腺に対するメカニズム試験、免疫抑制試験等について審議していきたいと思います。事務局、よろしくお願いします。

○ 横山課長補佐

52 ページの 14 の (1) の試験です。こちらは TSH 濃度、T₄ の濃度、T₃、rT₃ などが測定されまして、結論としまして 53 ページ 4 行目からになりますけれども、藤本先生に御修文いただきまして、検体投与により肝臓の UDP-GT 活性が増加して、T₄ 代謝が亢進し、血中 T₄ 濃度が低下した結果、下垂体からの TSH 分泌が増加した。これが甲状腺ろ胞上皮細胞を刺激して肥大が生じたものと考えられたというふうに御修文いただいております。

続きまして、53 ページの (2) の *in vitro* の甲状腺のペルオキシダーゼ阻害試験についてです。前回の御審議の折に確認事項といたしましてカルボン酸体の代謝物 M について試験が実施されているか確認することということがございまして、回答が来ております。試験自体は実施されていないということ。また、予備試験的なものからしても影響は認められないと考えるというような回答が出ております。

この回答を受けまして、これに関連しまして本日の机上配布資料 2 として配布させて

いただいておりますが、山添先生からさらに追加のコメントをいただきまして、それに対する回答もございます。追加のコメントですが、これはペルオキシターゼ活性阻害にヨウ素イオンの存在を必要とする化合物と必要としないものがある、この試験系、シアントラニリプロールは必要とするほうに該当すると考えられる一方で、この試験系ではヨウ素が添加されていないということで、確認が求められたものです。

これに対しまして回答といたしましては、基質としてはグアヤコールを用いたもので、半精製したブタの甲状腺組織ホモジネートとともにこの基質を用いて試験を実施したということで。外因性のヨウ素を新たに添加はしていないのだけれども、このもともとの系にヨウ素イオンが存在しているのというような説明がきております。

2 ページ目おめくりいただきますと、なおということで、ヨウ素イオンの測定はどのぐらい含まれていたかということについては測定していないという回答が出されたところでございます。

細川先生、今日お休みされているのですけれども、メールで今日コメントをいただきまして、山添先生の御指摘のとおり、このヨウ素を使っていないということについては御指摘どおりだと考えますというようなコメントをいただいております。ヨウ素イオンが残っていることを前提の説明がされていますが、ヨウ素の測定をしていない状況ですので、ちょっと根拠としては弱いというような御意見いただいたところでございます。

こちら内容について、まずこの試験の扱いについて御検討いただければと思うのですけれども。このコメントの内容について御検討いただければと思うのですけれども。そして、この(2)の試験、例えば何か書き足すであるとか、記載をもっと観点に事実だけを書くであるとか、そういった評価書の記載ぶりについても御指示いただければと思います。お願いいたします。

あと、54 ページの(4)の免疫毒性試験です。(4)がラットで実施されておまして、(5)がマウスです。この実施された試験の条件下ですけれども、免疫毒性は認められなかったという結果が出ております。

以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

まず 14 の(1)につきましては藤本先生から御修文をいただきまして、私こちらのほうがすっきり書かれているかなと思ったのですが。藤本先生、こちらについては。

○ 藤本専門委員

特に修文だけです。事務局が書かれたのは基本的に抄録に沿って書いていただいていたと思いますけれども、非常にちょっとよくわからない結論の書き方だと思うので、少し修文させていただきました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、藤本先生の御修文に沿ってこちらは修正していただくということで。

(2) *in vitro* の甲状腺ペルオキシターゼ阻害試験ですが。ヨウ素は添加していないのではないかという山添先生からの御意見もあって、あっさりと 19 の「したがって」からをデリートしてしまうというのも 1 案かなと、そこまではわからない、ヨウ素の濃度も測ってないしとかも思ったりはするのですが。

山添先生、ここにつきましてコメントいただけますか。

○ 山添委員

確かにアッセイのことをバサッと切ってしまう手もあるのですが、一応彼らはアッセイをしているということです。ただ、結論としては不完全なアッセイ系で、必ずしもこの物質がペルオキシターゼの阻害活性を持たないというふうには少なくとも判定できなかったというようなことを記載するか、そのどちらかだと思うのですね、落としてしまうか、追加で、と思います。

○ 吉田座長

すみません、追加で落とすというのはこの (2) 全部を。

○ 山添委員

いや、落とすわけにはいなくて多分彼らも書いてきていると思うのです。そうすると、最後の 22 行目のところに作用機序はペルオキシターゼ阻害によるものではないことが示唆されたと書いてあるのですけれども、これは彼ら申請者の意見だと思うのですけれども、この専門調査会としてはヨウ素の存在下でのアッセイが行われていないことから、ペルオキシターゼ阻害活性を持たないかどうかについては判断できなかったというような形で書くか。

○ 吉田座長

小澤先生、いかがでしょうか。

○ 小澤専門参考人

山添先生、すみません、ちょっと教えていただきたいのですけれども。ヨウ素イオンを要求するということのメカニズムというのはどういうふうに考えればいいのでしょうか。

○ 山添委員

すごく変わった酵素なのですが、プロピオチオウラシルのようなもの場合は、ちょっと専門的に言いますが、コンパウンドワンと言って最初に過酸化水素を分解してパーオキシデースですが、水を放出して、残りの酸素だけが残るのですね。それは非常にリアクティブな酸素で、通常はそれがパーオキシデース活性の酸素を導入するための状態をコンパウンドワンと言っています。コンパウンドワンの状態でプロピオチオウラシルは反応します。ところが、そのコンパウンドワンにヨウ素イオンが入ってくると、ヨウ素はマイナスイオンなのですが、電子不足の酸素とくっつくことによってプラスチャージ気味になります。そのことが芳香環のような電子密度の高いところにヨウ素を入れられるのでチロシンの残基にヨウ素を入れるから甲状腺の反応がつかれるわけですね。だから、ヨウ素

を入れるためにどうしてもそういう反応で酸素プラスヨウ素イオンの状態をつくるという状態にもう 1 個あるのです。それがサイロパーオキシデースの特徴なのですね。その状態に結合できる化合物と、もとのコンパウンドワンに結合できるコンパウンドの 2 通りがあるのですね。最初に見つかったスルホンアミドというのは実はヨウ素がくっついた状態のものに反応するということがわかっています。そのほかいろいろなものがわかっているのですけれども。だから 2 種類あって、片一方の反応だけでは不完全で、アッセイとして阻害するかどうかというのが現在わかっているところです。

○ 小澤専門参考人

ありがとうございました。

そうだとするとですけれども、申請者の回答の 2 ページ目は非常に苦しそうな答えなのですね。2 ページ目の上から 3 行目のところに、グアヤコールを用いた TPO 活性阻害試験の検出範囲に限界はありますが、本試験で用いた手法は TPO 活性阻害のためにヨウ素イオンの存在を要求する化学物質も検出可能だと言いつけているのですよね。ここがね、それだとはどういう、本剤などはどういう範疇になると考えられるのだという突っ込みを入れることもできるわけですよ。だけれども、それはもういいですよ。

○ 山添委員

多分これで後ろの文章読んでいただくとわかりますけれども、実際そういうことがないと思っていた可能性もあります。だから、それはそれでいいのではないかと思います。

○ 小澤専門参考人

そうですね。

あと、この毒性プロファイルを考えたときに、いくら甲状腺がターゲットオーガンになるとは言え、総合的にこの剤の毒性を判断するときにもっと重要なことがいっぱいあるわけですよ。ですから、ここは先ほど山添先生おっしゃられたように、もう言い切れないのだというトーンがいいのではないのかなと私は思いますけれども。

ちょっと文章が私もうまく、申請者のこの回答を立てつつうまく言い切れないというのを盛り込むような書き方を。ただ、抄録にというか、ペルオキシターゼ阻害によるものではないことが示唆されたという言い方はちょっとやめたいなという部会判断にしたいなと思うのですけれども。あとはもう吉田先生の御判断にお任せします。

○ 吉田座長

すみません、この後食品健康影響評価に進まなくてはいけませんので、今の山添先生のコメントをプラスして修文を考えていただいてもよろしいですか。

○ 小澤専門参考人

わかりました。ぜひ進んでください。

○ 吉田座長

多分 EPA 等だとエンドクリンのことを必ず記載しなくてはいけないのでということできつとこの不完全な試験をやってしまったのだと思うのですよね。なので、今回コメントを

出してくださって、これからはきちっと否定できるような試験系になれば、きっと申請者の人もよりハッピーではないかというように思います。だからといってこの剤が直接甲状腺機能に影響するというようなものには思えませんので、そのところを我々は言っているわけではないということもこの議事録から読み取ってもらえると思いますので、小澤先生、修文をよろしくお願いいたします。

○ 小澤専門参考人

わかりました。

○ 吉田座長

続きまして 54 ページに進みますけれども、この剤におきましてはマウス及びラットともに免疫抑制への影響はないということになります。

これで一応毒性の審議はすべて終わりましたけれども、先生方、前回も含めまして、あとは代謝の先生、植物代謝のところも含めまして、ここは議論がまだ足りていないというところはございますか。

特に先生方の御意見が出ないようでしたらば、56 ページ、食品健康影響評価に進みたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、その前にさっきのイヌのところを詰めてもいいですか。

御報告です。私が一番粘ったにもかかわらず、修文を考えたところうまくいかないことが判明しました。結果、もとのように戻ってしまって恐縮なのですけれども。

1 つは評価書の 40 ページなのですが、表 37 の脚注なのですけれども、1 番のところは、これ死亡例 1 例の死因なのですけれども、心臓及び冠動脈への影響から心不整脈への可能性までいくのを休み時間に吉田先生と話をさせていただいて、少し飛躍しているかなと、不整脈というのまでちょっと言い過ぎかなという話をいただいたので、1) のところは、死因は自然発生性の幼若性多発性動脈炎症候群と一致する所見に起因する心臓及び冠動脈への影響によるものと考えられた、とすれば自然発生性のものということもストレートに落とさずに、一致するという言葉で何とかカバーできないかなと。

その下なのですけれども、この自然発生性という言葉はどこかで何か収れんできないかと思ったのですが、正直言って落としようがなかったのもう 3) に関しては、すみません、私がこだわったのにもとに戻しますと言うのはだったら時間かけるなという話なのですが、もとに戻させていただいて、3) はそのままに。吉田先生に御修文いただいたままでいければと考えているところでございます。

同様に、1 年の試験ですけれども、42 ページからの 1 年の試験の 43 ページの脚注ですが、ここはですのでもう変更せず、そのままにさせていただければと思っております。

また、先ほどの書くべき、40 ppm の ALP を落とした理由としてなののですけれども、少し作文を試みたので、どうしましょう、これは食品健康影響評価を御審議いただいている間にプリントアウトしたものをお配りして、文字で見ていただいたほうがいいでしょ

うか。

○ 吉田座長

読み上げで。

○ 堀部課長補佐

読み上げでいいですか。わかりました。それでは、読み上げさせていただきます。こんな案文でいかがかと思っております。

ALP については、40 ppm 投与群雄においても、対照群と比べ有意な増加が認められたが、試験開始前の ALP が対照群のみ相対的に低値を示したことに加え、40 ppm 投与群の投与前 2 週の ALP 濃度と比較すると差は認められなかったこと、変化の程度が軽微であったこと、臓器重量の変化をはじめとする器質的变化が認められなかったことから、毒性影響とは考えられなかった、というような記載でいかがでしょうか。ただ、器質的变化に何か修飾語をかけるべきなのか、何も言わずに器質的变化がなかったと書けばいいのかというところは迷っています。

○ 吉田座長

単に器質的变化でいいかもしれない。

○ 堀部課長補佐

はい。

そうすると、ファクターとしては対照群の ALP がそもそも低かったことが 1 つ。40 ppm 投与群だけのことを限れば、Pre2 週のもの比べると、統計検定の結果を待ちますけれども、恐らく差はないということ。それから、変化の程度が軽微であったこと。それと、器質的变化がなかったこと、この 4 点でクリアできればと思いますが。

○ 吉田座長

松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

結構だと思います。

○ 吉田座長

先生方もいかがでしょうか。よろしいですか。

では、今事務局から口頭で御修文いただいた内容を盛り込んでください。

そういたしましたら、食品健康影響評価に進みたいと思います。

○ 横山課長補佐

56 ページをお願いいたします。まず、動物体内運命試験の結果ですけれども、吸収率は低用量で 62.6~80.4%、高用量で 31.4~40.0%となっております。排泄は投与後 48 時間ではほぼ完了して、主要排泄経路は糞中となっております。10%~36.5%は胆汁を経由した糞中排泄であったとされております。糞中及び組織中では未変化のシアントラニリプロールが最も高い割合を占めており、尿中の主な代謝物としては水酸化体の K と Q が認められております。

畜産物体内運命試験の結果ですけれども、乳汁及び組織中の主な代謝物としては B、K、Q がそれぞれ最大で 55.6、32.8、11.8%TRR 認められております。卵白及び卵黄中の主な代謝物としては J、B 及び D がそれぞれ 18.7、29.2、12.0%TRR 認められております。

植物体内運命試験の結果ですけれども、10%TRR を超えて検出された代謝物は B、O、S ですが、いずれの植物でも可食部への移行量自体はわずかという結果になっております。

後作物残留試験成績ですけれども、シアントラニリプロールと代謝物 B、O を対象として実施されまして、それぞれの最大値は荒茶のシアントラニリプロールが 20.7 mg/kg、代謝物 B、O がそれぞれ 0.780 mg/kg、1.43 mg/kg という結果になっております。

後作物残留試験結果も実施されまして、いずれの後作物においても検出限界未満という結果になっております。

主なシアントラニリプロール投与による影響ですけれども、主に体重、これは増加抑制、肝臓（変異細胞巣及び小葉中心性肝細胞肥大等）、胆嚢、これはイヌで認められておまして、粘膜過形成、動脈、イヌ動脈炎ですね、及び甲状腺で重量増加及びろ胞上皮細胞肥大に認められております。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性は認められなかったとまとめさせていただいております。

吉田先生から、この食品健康影響評価の主要な影響のところにイヌの動脈炎を記載すべきか議論を願いますという御意見をいただいております。

各試験における無毒性量等につきましては 58 ページの表 54 のとおりになります。先ほどイヌの 1 年の試験ですけれども、60 ページになりますが、無毒性量、雄で「－」になっていますが、先ほどの御議論で裏付けの確認は必要ですけれども、0.96 で無毒性量というふうに御議論いただいております。

57 ページに戻っていただきまして、57 ページの 5 行目に戻りますけれども、ラットの 28 日の亜急性毒性試験では無毒性量が設定できていないのですけれども、それより長期の試験で無毒性量が得られていて、ラットについての無毒性量としては 8.3 mg/kg と判断したという旨の文章を入れました。

また、イヌについては先ほど 0.96 と御審議いただきましたので、この剤の最小の無毒性量はイヌの 1 年の試験の 0.96 となります。ですので、この 9 行目以降の文章については修文させていただきます。

無毒性量がとれておりますので、20 行目からの ADI の提案になりますけれども、イヌの 1 年間の試験で、最小毒性量とありますが、こちらが無毒性量になりまして 0.96。安全係数は無毒性量がとれましたので 100。ADI としましては 0.96 を 100 で除しまして、0.0096 を案として提案させていただきたいと思います。

すみません、暴露評価対象物質ですけれども、飛ばしてしまいました。57 ページの 2 行目、親化合物のみというふうに提案させていただいておりますが、こちらについても御審議いただければと思います。よろしくお願いいたします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、まずこの剤のプロファイルの記述から確認していきたいと思います。
56 ページにお戻りください。まず、動物体内運命試験での記載ぶり、10 行目までですが、小澤先生、いかがでしょうか。

○ 小澤専門参考人

問題ありません。

○ 吉田座長

続きまして、植物代謝及び家畜における動態ですけれども、腰岡先生、いかがでしょうか。

○ 腰岡専門委員

特に問題ありません。

○ 吉田座長

今回の評価対象物質は親のみということで、そちらもよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そういたしますと、家畜及び植物体内運命試験の結果も問題ないということで。

何かありますか。よろしいですか。

続きまして、毒性のところ、32 行目からに移りたいと思いますけれども、今回は若干げっ歯類と非げっ歯類で毒性プロファイルが違うということが特徴であったと思います。非げっ歯類、イヌが一番感受性の高い動物であったということです。げっ歯類では主に小葉中心性の肝細胞肥大あるいは UDP-GT の誘導による甲状腺の影響というようなものが強く出ていたように思います。そのことが体重、肝臓、肝臓は長期の毒性の影響が変異肝細胞巣と小葉中心性肝細胞肥大等、あとはここからはイヌの変化として粘膜の胆嚢の過形成及びイヌの動脈炎、及び甲状腺、甲状腺はげっ歯類だけですけれども、特にげっ歯類のみと書かなくてもいいのかなというには思っております。中を読めばわかることです。

イヌについてはイヌ動脈炎と、私これ前回のコメントだったのですが動脈炎は入れなくてはいけないかなと思ったのです。ALP のことはいかがでしょうか、松本先生。本剤のひょっとしたら特徴の 1 つかもしれないと思うのですけれども。

○ 松本副座長

特徴であるとは思うのですけれども、先ほども議論の中でありましたけれども、アイソザイムというか、どういう理由で測ったかというのがちょっとよくわからない部分もあって。もちろん肝臓は影響している部分があるのでしょうけれども、低用量のところはわからないので、ちょっと書きにくいなと思っているのですけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、ALP には触れないということで。

イヌの動脈炎は単に動脈炎でよろしいですか、それとも例のイヌの多発性動脈炎症候群とするか。動脈炎でよろしいですか。

はい。

○ 松本副座長

ごめんなさい、私ちょっと勘違いしました。吉田先生、今私に振っていただいたのは、こういう肝臓の所見、それから胆嚢の所見、こういうところに ALP を入れるかということですか。

○ 吉田座長

はい、そうです。

○ 松本副座長

それは入れたらいいのではないのでしょうか。

○ 吉田座長

そういたしますと、肝臓のところに ALP の増加（イヌのみ）ということですね。

○ 松本副座長

そうですね。

○ 吉田座長

いかがでしょうか。小澤先生、いかがですか。

○ 小澤専門参考人

松本先生がそうおっしゃるならそれで。

○ 吉田座長

そうですね、今回はそういたしましたら ALP の増加を、肝臓のところでよろしいですね。恐らく肝臓由来の ALP が問題になるということだと思うのですが、臨床カルパソロジーという所見ではなくてよろしいですね。

はい。そうしたら、肝臓のところに ALP の増加と入れて、括弧、イヌだけということとがわかるような書きぶりにしていただければありがたいです。

そして、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性はなしということを記載していただきます。

57 ページをおめくりください。ボックスの中は削除です。

ということで、28 日で無毒性量が設定できなかったかということですが、これどうでしょうね。

○ 横山課長補佐

前回の御審議でこの 28 日の試験について NOAEL が 1 個上がりまして NOAEL とれまして、こちらは記載ミスで必要のないものを書いてしまいました。申しわけございません。削除をお願いします。

○ 吉田座長

ただ、今後ちょっと議題に上げていただきたいのと、90 日で書くのはわかるのですけ

れども、28日は用量設定試験なので、あえてNOAELはとれていないことを書く必要があるのかなというようには個人的には私は思っております。なので、ここについては記載しなくてもいいのであれば記載しないほうがすっきりと書けるかなというように思っています。

○ 堀部課長補佐

参考で1つだけ御意見伺わせてください。28日の試験というのを亜急性の試験として評価に使うべきなのかどうかと問われたらどうお答えになりますか。質問の趣旨としては、90日の試験というのが当然げっ歯類であって、28日という用量設定試験的に出てくるものがあるわけですね。例えばOECDのガイドラインなんかを見ると、90日というのは亜急性のバッテリーとしては記載されているのですけれども、28日というのは正直なところ出てこないというようなこともあります。評価に使うときにどれぐらいのバッテリーを使うのかというとき、28日というのをどういうふうにとらえたらいいいのかなというのを、今その議論を伺いながら困ったなと思っていたのですけれども。

○ 吉田座長

これはあくまで私の意見としては、利用可能な試験は使うというのは農薬の基本ではないかと思っています。だから、28日も、今回1つはnon-GLPのものもありますし、GLPで行っているものもあるし、例えばそこだけできっちり調べているときもあるでしょうから、ショートタームスタディという1つとしては28日は使えると思います。農薬ではありませんけれども、化審法は日本では28日の試験だけで評価をしておりますので、28日も使えたら使うというのでいかがでしょうか。ケースバイケースかも。

○ 堀部課長補佐

そうすると、ADIの設定に係る健康影響評価のところはどう取り扱うか、今の御議論というのは健康影響評価のところを書くかどうかという議論だけであって、評価そのものの話ではないということですよね。当然ながら90日なりもっと長い試験でカバーできるはずなので、高いところでやったような試験でとれなかったからといって28日の試験であまりそれを仰々しくここに書くほどのことでもないのではないのでしょうかという問題提起だということですね。わかりました。

○ 吉田座長

今回は非常に高い用量で行っているのです。

○ 堀部課長補佐

用量設定試験ですからそうですね。

○ 吉田座長

ものすごく例えばいわゆる4HPDDのような試験でももちろん低い用量でチロシンキナーゼがという話、難しい話になってきたときはまたここに書くかもしれませんが、今回のように高い用量でやっていた場合はいいのではないかなと思ったりしたので、申しわけありませんが。

○ 堀部課長補佐

わかりました。そこはケースバイケースで御相談させてください。

ありがとうございます。

○ 吉田座長

そういたしますと、毒性のプロファイルは明らかになったということです。

今回はイヌの NOAEL が 1 年でとれたということで、イヌの 1 年間の試験につきまして 54 ページをもう一度先生方に 1 回用量のところは御覧いただくとありがたいと思います。表 54 の 1 枚めくっていただいて 59 ページのイヌですけれども、1 年の慢性毒性試験で 0.96 という値が一番低い最小の、無毒性量ですね。

○ 堀部課長補佐

NOAEL に変わりましたので。

○ 吉田座長

NOAEL に変わりますね。

○ 堀部課長補佐

はい。「－」ではなくて 0.96 というのが無毒性量に入って、そこが最小値になります。

○ 吉田座長

そういたしますと、この値、近い数字というのが 2 世代の繁殖毒性試験の P の雌と F₁ の雌、1.4、1.9 ということになりますので、ある意味ではサポーティブなデータが繁殖試験からもとれているということになります。ただ、一番低いのが 0.96 なので、0.96 を今回の ADI の設定根拠試験としたいということです。

そして、ですから安全係数は通常の 100 を用いることができるようになって、ADI はそれを 100 で除した 0.0096 mg/kg 体重ということになるかというように思いますけれども。

先生方、この ADI の設定根拠につきまして、あとこの試験につきまして何か御意見はありますか。

よろしければ、では今日御審議いただいた内容でイヌの慢性毒性試験から ADI を設定していきたいと思います。

あと 1 点、小澤先生にお願いしていましたペルオキシターゼのところはいかがでしょうか。

○ 小澤専門参考人

ちょっと堀部補佐からメッセージをいただいて。一応読み上げますか。紙残していただきますけれども。

○ 吉田座長

一応。

○ 小澤専門参考人

では恐縮ですが、53 ページを。ちょっと文章はもうちょっと上手に練り上げていただ

くとしても、53 ページの 18 行目のパラグラフから、甲状腺ペルオキシターゼ活性の阻害は認められなかった、ここまでは生かしていいと思うのですね。そこから先なのですが、しかし、本試験による甲状腺ペルオキシターゼ活性阻害性の検出のためにはヨウ素イオンの存在の問題があるため、本剤による甲状腺への影響をもたらすメカニズムが甲状腺ペルオキシターゼ活性阻害によるものではないとは判断できなかった、というくらいにしておいたらどうですかと思いました。

○ 吉田座長

ありがとうございました。

今小澤先生に作っていただいた文章を 53 ページの 20 行目にはめ込んでいただきまして、もし若干前後と座りが悪い場合は事務局で修正をお願いします。

○ 小澤専門参考人

よろしくお願いします。

○ 吉田座長

神経毒性がないのですよね。

○ 堀部課長補佐

そうですね、神経毒性と免疫毒性と両方書きもらしています。ごめんなさい。なので、今の評価書の 56 ページの 35 行目のところに免疫毒性と神経毒性がなかったと書かないといけないのが落ちていました。すみませんでした。

○ 吉田座長

そうですね、確かに、神経毒性はなかったということで。

この内容は最初の要約にも反映していくと。ありがとうございます。確かに免疫毒性セッかくしたのになかったですね。多分この剤は、主なターゲットは肝臓というところでおさまると思いますが。

剤全体をながめまして、先生方、コメント追加として。松本先生。

○ 松本副座長

すみません、非常にささいなところなのですが、先ほどの最後のまとめで ALP を肝臓に入れるというところで、今までそういうのがあったのでしょうか。ちょっとそこだけ気になった。書きぶりとしてあったのでしょうか、臓器名を出してなんか。

○ 吉田座長

この週齢だと ALP が肝臓だけとは限らないですかね。そしたら、血液生化学的項目、だめですか。

○ 松本副座長

だから血液（ALP）かなとか思ったのですが。

○ 吉田座長

そういたしましたら、そのまま血液生化学的項目で（ALP）。

○ 三森委員

そうですね、やはり肝臓と特定しないほうがよいのではないですか。わからないですものね。だから、血液で、ALP 増加ではないですね。

○ 堀部課長補佐

血液生化学ですか、やはり。血液というところはいつも貧血の所見書いているように思うので、生化学。

○ 吉田座長

クリニカルパソロジーですね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そのほかよろしければ、恐らくこの剤は ARfD は設定せずになるのではないかというように思う剤でございますけれども。

では、事務局にお返ししたいと思います。

○ 横山課長補佐

今日いただいた内容を踏まえて評価書（案）を修正させていただきたいと思います。

1 つ御相談なのですけれども、統計検定の結果なのですが、時間的にはそんなに時間がかからないかと思うのですね。ですので、もしよろしければ事務局のほうから厚労省を通じてこういうのをやるようにとちゃんと確認しまして、その内容を踏まえて評価書（案）を整えて確認いただく、評価書（案）の内容をもう一度書きぶりですね、確認いただくというように手順で進めさせていただいてもよろしいですか。

○ 吉田座長

この点についてあえてもう一度次の部会で審議する必要はないですよ。よろしいですよ。

○ 堀部課長補佐

先生、普段ですとこの部会が終わった後すぐにきれいにしたバージョンでもう 1 回お送りして、それで要求事項を出して、来たものに関してもう 1 回確認するという 2 段階のステップを踏むのですけれども、今の提案は、もうその 1 回目の確認の前に統計処理先に要求させていただいて、はっきりしているので、要求させていただいて、その回答が来た段階で評価書をリファインして先生方に最終確認させていただいて幹事会に上げるという。1 回評価書確認のステップを削減したらどうかと。よろしいでしょうか。

○ 吉田座長

よろしいですね。

○ 堀部課長補佐

それでは、剤終わりましたが、次に進んでもいいでしょうか。

○ 吉田座長

はい。

○ 堀部課長補佐

次回の日程でございます。まことに申し上げにくい日程で恐縮でございます。本部会の次回なのですけれども、間隔が非常に狭くて大変申しわけございませんが、6月14日の金曜日でございます。もう次の剤決まっておりますので、早々にお送りできると思いますので、まことに申しわけございませんが、何とぞよろしくお願いいたします。

幹事会でございますが、来週5月31日の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。

事務局からは以上です。

○ 吉田座長

今回、次回まで大変短いので、先生方いろいろそのほかにも新学期等で御予定があると思いますので、次回については剤は終わらない可能性もあるということであらかじめ申し上げたいと思います。やはり1か月ぐらいは空けていただきたいというのが座長としての希望です。よろしくお願いいたします。事務局のせいではないのですが。

では、先生方、今日はどうも長時間にわたりありがとうございました。

これにて部会を終了させていただきます。