

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第一部会 第29回会合議事録

1. 日時 平成25年8月9日（金） 14：00～16：40

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（ベンジルアデニン）の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

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、
義澤専門委員、若栗専門委員

(専門参考人)

林専門参考人

(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、磯部課長、前田上席評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
南係長、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 ベンジルアデニン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 横山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただ今から第29回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

なお、内閣府におきましては、5月1日からクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日は、評価第一部会の専門委員の先生方8名に御出席いただいております。また、

遅れていらっしゃるという御連絡が入っているのですけれども、専門参考人として林先生も御出席の予定となっております。食品安全委員会からは 3 名の委員が出席しております。

初めに、人事について御報告させていただきます。8 月 1 日付で前田が上席評価調整官となっておりますので、御挨拶させていただきます。

○ 前田上席評価調査官

引き続きよろしくお願いいたします。

○ 横山課長補佐

引き続き農薬の評価を担当いたします。

それでは、以後の進行を上路座長にお願いしたいと思います。

○ 上路座長

本日は、暑いところ御出席いただきましてありがとうございます。

それでは、議事に入りたいと思います。

本日の議題は、農薬ベンジルアデニンの食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたしますと思います。

事務局から資料の確認をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料 1 として農薬専門調査会での審議状況一覧、資料 2 としてベンジルアデニン農薬評価書（案）、資料 3 として論点整理ペーパーを御用意させていただいております。

不足等ございましたら、議事の途中でも結構ですので、事務局までお申しつけください。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。揃っていますか。

続きまして、事務局から、専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告をお願いします。

○ 横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員等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。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、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」に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

○ 上路座長

ありがとうございます。

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。

それでは、ベンジルアデニンの食品健康影響評価を始めたいと思います。

評価に入る前にちょっと確認させていただきたいのですけれども、本日のベンジルアデニンというのは、最初にも書いてありますけれども、植物ホルモン様の物質であるということ。それと、最後のほうに出ていますけれども、作物残留試験を見ていただいても、親化合物がほとんど残らないといった特徴を持っています。先生方からいろいろな御指摘をいただきましたけれども、できる限り、評価のときには、ADI と NOAEL に関する質問事項とか、そういうところを集中的にお願いしたいという確認をさせていただきたいと思います。今までもそういう約束だったのですけれども、できる限り先生方の御意見、お考えをもとにして評価書をまとめていきたいと思います。

ということなのですが、何か御質問はございますか。よろしいでしょうか。

抄録等いろいろな不備があることは事実なのだけれども、それを直すということに主な視点を置くのではなく、評価書をよりよいものとするので、ADI と NOAEL を中心にして審議を進めたいと思います。

経緯も含めまして、事務局から御説明願います。

○ 南係長

それでは、資料 2 をお願いいたします。農薬評価書ベンジルアデニンの案でございます。

資料 2 の 3 ページをお願いいたします。審議の経緯です。本剤は、1980 年に初回農薬登録されておりまして、2010 年 4 月 25 日に厚生労働省より要請事項の説明がなされたものでございます。

6 ページに要約がございますけれども、こちらは食品健康影響評価に合わせて修正させていただければと思います。

7 ページをお願いいたします。本剤の用途ですけれども、植物成長調整剤ということで、6 に示しておりますような構造をしております。ベンジルアデニンということで、アデニンにベンジル基がついたような構造となっております。作用機序としましては、サイトカニン類似の植物成長調整剤であり、生体内の核酸に取り込まれ RNA 合成が誘導されることで、タンパク質合成促進効果や成長促進効果が引き起こされると考えております。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されております。

それでは、9 ページ、安全性に係る試験の概要を説明させていただきます。

9 ページ 11 行目、動物体内運命試験でございます。まず、ラットの 1 本目ですけれども、血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示しております。

平塚先生からは、農薬抄録の中の誤記の修正をお願いしますというコメントをいただいております。

ただ、この血中濃度推移の中で、事前に親委員の先生方に御説明させていただきましたところ、幾つか御指摘をいただきました。まず 19 行目から、現在「反復投与期間中の投与直前の」と反復投与について記載しているのですけれども、単回投与については記載しておりません。単回投与と反復投与を比較するというのが重要であるので、単回投与につ

いても記載してはどうかという御意見をいただいております。こちらの修正案といたしましては、19 行目、「反復投与期間中の」の前に「単回投与後の放射能濃度のピークは投与 20 分後及び 24 時間後に見られた」という単回投与の記載を追記させていただければと思っておりますので、御確認をお願いいたします。

また、19 行目の後半、「血漿中での放射能の蓄積はないことが示された」と記載しているのですが、後ほどの分布の試験でも出てきますが、本剤は比較的長時間組織に残留するということが示されておりますので、この「蓄積」という言葉の捉え方ですが、ここでの蓄積はないと記載することで誤解を招くかもしれないというところで、こちら削除させていただければと思います。ですので、先ほどの単回投与の記載の後に、「反復投与期間中の投与直前の血漿中濃度はほぼ一定であり」、そして次に「放射能濃度のピークは」と続けさせていただければと考えておりますので、本日、動物代謝の先生は御欠席でございますけれども、記載ぶりについて御確認いただければと思います。

また、10 ページの表 1、パラメータの表でございますけれども、この中の $T_{1/2}$ の値なのですが、現在、脚注で a としまして、「単回投与では 24 時間後からの半減期、反復投与では 48 時間からの半減期」ということで、申請者が計算した数値を記載しております。山添先生から、この表の中で記載する半減期としては、 C_{max} が得られたところからの半減期を計算して記載するべきではないかといった御意見をいただきましたので、こちら正しいといえますか、より適切な計算を行うよう要求すべきかどうか、御確認いただければと思います。

5 行目から吸収率でございます。経口投与後 48 時間における体内吸収率は少なくとも 86.9%と算出されております。

11 行目から分布でございますが、肝臓、肺及び腎臓で高い値が得られております。また、最終投与 6 時間後以降に放射能濃度は緩やかに減少しましたが、240 時間後においても多くの組織中で検出されております。

また、20 行目から、非妊娠及び妊娠ラットへの反復投与による全身オートラジオグラフィ分析が行われておりますが、この結果、脳を除いて全身に分布しておりました。また、妊娠ラットにおいては、乳腺組織で比較的高い放射能が検出され、胎盤には中程度の放射能が検出されたが、胎児中ではごく僅かであったということでございます。

11 ページ 5 行目から代謝でございます。TLC による検討の結果、尿中から約 9 成分、胆汁中から 11 成分が認められ、尿中成分の一つは、親化合物のプリン環の 2 位または 8 位の水酸化体でございました。

14 行目、排泄でございます。尿及び糞中排泄試験の結果、主要排泄経路は尿中であり、排泄パターンに性差は認められませんでした。

12 ページ 1 行目、胆汁中排泄でございますが、胆汁中には、表 4 に示しておりますが、23.7% TAR 排出されております。表につきまして、平塚先生から、脚注として「投与 48 時間後における放射能残存率」ということを追記いただいております。

11 行目からラットの 2 本目でございます。パラメータは表 5 に記載されておりました、ベンジルアデニンは速やかに吸収され、比較的緩やかに減少したということでございます。

26 行目から吸収率でございますが、結果は 13 ページに記載しております。経口投与後 48 時間における体内吸収率は、低用量で少なくとも 63.4%、高用量で少なくとも 64.0% と算出されました。

5 行目から分布の試験ですが、こちらも肝臓、肺及び腎臓で高い放射能が得られておりました、投与 168 時間後においても多くの組織で血漿中濃度より高い値を示しております。

14 ページの 1 行目のボックスで、平塚先生よりコメントをいただいております。本剤の組織中放射能残留率は投与 168 時間後においても血漿中濃度よりかなり高い値を示しているため、その理由を説明してくださいというコメントをいただいております。

3 行目から代謝でございます。尿中からは主要代謝物として[6]及び[8]が、また少量の代謝物として[7]が同定されております。糞中、胆汁中では[6]のみが同定されております。組織の抽出物につきましては、主要代謝物は[6]で、未変化のベンジルアデニンの存在も確認されました。

19 行目から排泄です。尿及び糞中排泄試験の結果、15 ページに記載しておりますが、主要排泄経路は尿中であり、排泄パターンに性差は認められませんでした。

8 行目、胆汁中排泄ですが、胆汁中では 21.5～22.7%TAR が排出されております。

18 行目からイヌの試験でございます。パラメータは 16 ページの表 10 に記載しております。経口投与後 14 日間における体内吸収率は、低用量で少なくとも 61.8%、高用量で少なくとも 28.6%と算出されております。

13 行目、分布の試験でございますが、肝臓、肺、副腎及び腎臓で高く、投与 14 日後においても多くの組織で血漿中濃度より高値を示しております。

17 ページ 5 行目から代謝でございます。いずれの試料からも未変化のベンジルアデニンは認められておりません。尿中の主要代謝物としては[7]が、少量の代謝物として[6]及び[8]が同定されております。糞中においても尿中と同様の代謝物[7]及び[6]の存在が確認され、組織抽出物中の放射能レベルは低く、代謝物の定量には至っておりません。

表 12 に関しまして平塚先生からコメントをいただいております。高投与量群における代謝物[7]の尿中排泄率が低投与量群に比べて雌雄ともに顕著に低下している理由について説明してください、また代謝物[6]及び[7]の溶解性についても御教示くださいというコメントをいただいております。

20 行目、排泄でございます。尿及び糞中排泄試験の結果は、表 13 として 18 ページに記載しております。

9 行目から、呼気中排泄の試験が実施されておりました、投与後 24 時間で呼気中に 1.8～5.1%TAR が排泄されております。

動物体内運命試験の説明は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

戻っていただきまして、9 ページからラットが始まります。ラットの血中濃度の推移ですけれども、18 行目と 19 行目の間のところで、19 行目はどちらかという反復投与で、単回投与については何のコメントも書いていないということで、ここに先ほど説明されたような文言を入れてはいかがかということ。

それと、10 ページの C_{max} の半減期の求め方。これは、 C_{max} からの半減期という形で計算のし直しをしてほしいということでした。

ここまでは問題ございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

では、先ほど御説明があったような文章をつくっていただいて、そうすると、今日は動物代謝の先生方はいらっしゃっていませんけれども、一応御確認願いたいということにしてください。

それと 14 ページの平塚先生のコメント、血漿中濃度のことと、17 ページの 18 行目の尿中排泄率についてのコメントが入っています。これについて、平塚先生御本人がいらっしゃらないので真意が聞けないのですけれども、こういう質問を出しても、果たしてどんな回答が来るのかということ。それと、この質問が、毒性に関係してくる可能性があるのかどうか。それはどうなのでしょう。

○ 山添委員

平塚先生は、血中濃度よりも高い濃度が非常に遅い時点で出てくると、通常の薬物にないパターンなのでどうということだということで、多分ジェネラルに質問されているのではないかと思います。この物質はちょっと特殊で、恐らくゆっくり切れた場合には、アデニンにヌクレオチド・リボースがついて、生体内のプールの中に入ってしまうのです。そのために、放射能で見ていると、長期間組織に貯留しているということになると想像されます。そのために半減期が後半では非常に長い。最初の時点では、実は半減期は多分 1.5 時間ぐらいで消失しているのです。ですけれども、次のピークがあって、さらに遅いピークがあるというパターンになるのは、恐らく投与したものからベンジル基がゆっくり切れるのと、ほかの代謝経路とが競合しながら両方が進んでいて、内因性のアデニンができてしまうと再度取り込まれるので、遅いピークになっている。そう考えると理解はできます。このコメントをどうしたらいいのかということなのですが、こう話したら納得してくれるのかとは思いますが。

○ 上路座長

このコメントがこの剤の毒性とか、そういうところに関係していくものとは思えないのです。いかがでしょうか。

○ 義澤専門委員

ないと考えていいのですか。なぜこんなに組織残存率が高いのだろうと不思議に思っています。核酸かどこかに取り込まれるからずっと高いままなのかと思ったのですが、それ

は組織への影響はないと考えてよろしいのですか。

○ 山添委員

実は、BBA に論文がありまして、これは細胞のレベルでの話なのですが、HL-60 の細胞にこれを加えたときに、核酸に入るのが、ベンジルがついたアデニンのヌクレオチドができるのか、あるいはアデニンのヌクレオチドができるのかというデータがとられていまして、入るのはベンジルのない、すなわちインタクトのアデニンの形として入り込むということが一応報告として BBA に出ていますので、このデータを見て先ほど僕も、恐らくそういうことであろうとお答えしたということなので。

○ 上路座長

平塚先生のコメントに対してそういうお答えをして、それ以上のコメントに対する回答はもう来ないと予測されますので、平塚先生にはそういうディスカッションがあったということを一応御説明いただいて、このコメントはおろささせていただくことにしたい。

○ 義澤専門委員

今の情報というのは非常に重要な情報だと思うのです。農薬抄録を見ても何もわかりませんか。これはあくまでも個人的な意見ですが、そのあたりはきちんとまとめておくべきなのではないかと私は思いましたが、いかがでしょうか。

○ 上路座長

非常に難しい。それは植物代謝のところでも同じようなものがあるのです。放射能物質が、研究論文で RNA の分画に入ったとか、いろいろな形でほかの生体成分の中に取り込まれていくという文献が抄録の中に入っているのです。

○ 義澤専門委員

植物のほうですか。

○ 上路座長

抄録に入っています、植物には。そういう扱いをしているので、多分動物についてもそういう知見は当然のことながら持っていらっしゃると思いますので、私には思いたいのではございます。

○ 義澤専門委員

それなら、抄録に入れたらどうかと思うのですが、要らないのですか。

○ 上路座長

できる限り抄録も完璧なものということをお願いしているのですが、こういうものがありますということ、いろいろな意見が出てコメントとして出す場合につけ加えてくださいという形をとったらいかがですか。でも、あえて抄録を書き直せということまではいかないのです。私たちはこれをもとにして評価するわけですから、抄録を直すというところまではお願いはできないというのが前提ですよね、よほど間違っていない限り。

○ 横山課長補佐

では、こういった議論があったということ伝える、議事録にも残っておりますし。ということよろしいでしょうか。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 山添委員

逆に言うと、今回の評価書案のところにも今のこの BBA の論文を一つ加えればいいのですね。

○ 上路座長

でも、後から、植物のほうもそうですけれども、申請者が文献の資料だけ出してくるとするのは……。

○ 山添委員

何かおかしいですね。

○ 上路座長

おかしいのです。だから、私も参考資料にしたらいかがですかと書き込んだのですけれども、そういうやり方はあると思うのです。でも、そこまでやる必要があるかどうかと思います。

それと、そこは平塚先生に御同意いただくことにしたとして、その次の 17 ページのところの代謝物に関する尿中排泄率が高用量と低用量では違うのだけれども、この理由について説明してくださいというのですけれども、いかがでしょうか。

○ 山添委員

これは、後でイヌだけに腎臓に出てくるのです。実はアデニンは、三森先生にお答えしていただいたほうがいいのかもわからないのですけれども、毒性は出るのですよね。

○ 三森委員

イヌもローデントも発現します。アデニンは結晶構造物になりますので、腎障害が激しいです。

○ 上路座長

そうすると、先生の今の御意見からいくと、これは毒性の先生方も指摘されるところだと思うのですけれども、イヌの毒性がちょっとほかのものと違ってしますので、そのところとここの代謝のところをくっつけて考察してくださいということは可能ですね。

○ 山添委員

可能です。

○ 上路座長

そういう形をとらせていただければ。そういうことでいいですか。

○ 横山課長補佐

そうしましたら、17 ページの平塚先生の御質問の点も含めて、後でまた御議論いただくかと思っておりますけれども、特に腎毒性のところ、イヌで出ているけれども、げっ歯類で出ないようなことも含めて、その違いが出た理由を考察すること、といった形でしょうか。

○ 上路座長

毒性との代謝との総合的な考察をということでお願いできるかと思えます。

それで、動物のところ、先生方がいらっしゃらないところでやってしまったのですけれども、ほかによろしいでしょうか。

では、19 ページからの植物体内運命試験をお願いします。

○ 南係長

19 ページ 1 行目から、植物体内運命試験でございます。

まず 2 行目、ぶどうの試験、まずは葉面処理の試験です。結果ですけれども、葉面処理された放射能の大部分は葉に存在し、植物体の他の部分への移行はほとんど見られなかった。葉中の放射能のほとんどが未変化のベンジルアデニンであり、代謝物として[9]が少量検出されたということでございます。

18 行目、房への処理の試験でございます。結果、果実中の放射能濃度は 21 日間を通してほぼ一定でございました。果実中放射能のほとんどが未変化のベンジルアデニンであり、代謝物として[9]が少量検出されましたが、10%TRR 未満でございました。

9 行目、上路先生から、以下の (2) ~ (5) の試験につきまして、これらの試験は文献からの結果であること、定量的解析がなされていないことから「参考」扱いにしてはいかかかというコメントをいただいております。こちらは内容等を踏まえまして「参考」とすることがよいか、そうした場合に、こちらはぶどう以外の野菜等へも適用がございませけれども、本剤の植物代謝はぶどうの試験のみで問題ないと考えられるかどうか、そのあたりについても御確認いただければと思います。

20 ページ 11 行目から、だいたいの培養組織を用いた試験でございます。こちらは、だいたいの組織の培養液中に標識されたベンジルアデニン等を添加した試験でございます。放射能は可溶性 RNA 画分に取り込まれ、そのほとんどはベンジルアデニンのヌクレオチド[11]と考えられております。

20 行目から、オナモミの試験でございます。こちら、オナモミの成熟葉をディスクに切って滅菌し、ベンジルアデニン液が入ったシャーレに入れた試験でございます。

その結果、21 ページ 1 行目から記載しておりますけれども、未変化のベンジルアデニンが確認されました。また、ベンジルアデニンは速やかに代謝され、代謝物[2]及び[3]が生成し、ほかに[8]、[9]、[10]、[11]、[12]、[13]及び尿素が少量検出されております。

6 行目から、だいこんの試験、まずはプリン環を標識したベンジルアデニン処理の試験でございますが、こちら、だいこんの苗の根部を切り取って浸漬した試験でございます。根を除いた部分に代謝物[4]及び[5]が検出され、これら 2 つのグルコシドで抽出代謝物の放射エネルギーの約 90%を占めました。

15 行目、ゼアチン処理の試験ですが、主要代謝物は[19]で、主に苗の子葉部分に存在しました。その他の代謝物として[9]、[20]、[21]、[22]、[23]が確認されております。

23 行目、とうもろこし。こちらはゼアチン処理した試験でございますが、主要代謝物は[24]であり、ほかに[9]、[20]、[21]、[22]、[23]及び[25]が認められております。

30 行目から、土壤中運命試験、31 行目、好氣的土壤中運命試験でございます。35 行目、表の番号を修正しておりますけれども、こちらは事務局評価書作成上のミスで、表番号がずれておりました。以降、表番号を修正しております、御説明の際は、修正した後の新しい表番号で読み上げさせていただきます。

試験の結果ですけれども、主要成分は未変化のベンジルアデニンでございました。ベンジルアデニンは土壤中で速やかに分解し、最終的にはほとんどが二酸化炭素として揮散するものと考えられました。推定半減期は、シルト質壤土で 11 日、砂壤土で 7 日と算出されました。

8 行目、上路先生から、表 19 の中の網かけの数字につきまして、抄録で 2 つのパターンが記載されているのですけれども、どちらが正しいか、確認をお願いしますというところで、抄録 204 ページに記載されております合計の値からも、22.5%TAR というのが正しいと考えられますので、こちらは「17.5」というところを「22.5」と修正させていただければと思います。

10 行目、土壤吸脱着試験でございます。吸着係数は 13.8～38.8、補正した吸着係数は 791～1,790、脱着係数は 29.3～60.7 でございました。

17 行目から水中運命試験。まず加水分解試験でございますが、pH 4、7、9 いずれの緩衝液中におきましてもベンジルアデニンは安定でございました。ベンジルアデニンの加水分解における半減期は、いずれの pH においても 1 年以上 (25℃) と推定されました。

23 ページ、水中光分解試験でございます。蒸留水、自然水を用いた試験ですが、10%TAR を超えて検出された分解物は[9]でございました。ほかに少量の分解物として [14]、[15]、[16]、[17]が同定されております。水中光分解におけるベンジルアデニンの推定半減期は、蒸留水中及び自然水中でそれぞれ 22.2～26.3 及び 4.6～6.1 日、北緯 35° 春の太陽光換算でそれぞれ 146～173 日及び 30～40 日でございます。

24 ページ、土壤残留試験でございます。結果は、表 21 に記載されておりますとおり、推定半減期としましては 5～43 日という結果が得られております。

10 行目、作物残留試験でございますが、ベンジルアデニンの最大残留値は、散布 3 日後に収穫したアスパラガス (若茎) の 0.09 mg/kg であり、その他の作物では全て定量限界未満でございました。

植物・環境の説明は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

19 ページからです。植物体内運命試験、ぶどうとそれ以外の細かい試験の結果が出ています。それで、20 ページの 9 行目に入れさせていただきましたけれども、(2) のだいで以降のもの、次の 21 ページのとうもろこしまでは、ここに記載されたデータしか情報は得られておりません。農薬抄録のほうにも全て 1960 年代あるいは 70 年代の引用文献がそこに掲載されております。それで、引用文献からの結果でこれ以上のデータも得られ

ていないということですので、あえてここを残しておくことはいいのですけれども、評価書としては参考文献扱いでもいいのではないかというのが私の考えです。皆様の御意見をください。

あとは環境のほうは 1 カ所直しただけで、それはもうこれで結構です。今の「参考」、20 ページの 9 行目のところの引用文献の扱いについて、いかがなものでしょうか。皆さんの御意見をください。

あと、先ほど事務局から、ぶどう 1 つだけのデータで植物体内運命試験が十分かというお話がありました。ほとんどベンジルアデニンだけなのです。残留試験を見ても、ベンジルアデニンが僅かに残留しているということで、もともと量が少ないものですから、それほど大きな問題はない。ただし、先ほどお話ししましたように、RNA とか、そういう生体成分の中に取り込まれていくといった流れだと思います。それ以上のことは何もないと思っています。問題なのは (2) から (5) までのデータの扱いです。御意見をください。評価書の中には残しておいたほうがいいと思いますけれども、参考文献でもよかろうというのが私の考えです。何か先生方の御意見をください。先生、お願いします。

○ 赤池副座長

御指摘のとおり、引用文献ですので、残すことは残したほうがいいと思いますけれども、参考でよろしいのではないのでしょうか。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 山添委員

ちょっと確認なのですが、20 ページの 17 行目で「ベンジルアデニンのヌクレオチド[11]と考えられた」と、ここで[11]と入っていますね。47 ページのところの[11]を見ると、「AMP」、「adenosine monophosphate」になっていて、その記載の両方が一致していないのです。今気がついたのですが、

○ 上路座長

だいずですね。

○ 山添委員

そうです。だいず 17 行目に「ヌクレオチド[11]」と書いてありますね。抄録の 198 ページです。そのところには確かに、下から 5 行目のところに、6 ベンジルアミノプリン
のヌクレオチドと思われたという表現が書かれています。恐らく、そうすると植物の場合はベンジルが残ったまま入って、そこが動物と違うということです。それはそれでいいと思うのですが、[11]というのは、そうすると構造が違ってきてしまうのです。

○ 上路座長

[11]、今、構造式は抄録の 224 ページ、AMP ですね。

○ 山添委員

それになってしまっていますよね。だから、そのところが本当にどちらを意図して書

かれているか、確認したほうがいいですね。

○ 上路座長

そうですね。そこは確認して。抄録上のことですから、確認してもらえば。それによっては、20 ページに「ヌクレオチド」と書いてありますけれども、それと合わせて後ろの表が変わるかもしれない。

すみません。ありがとうございます。

○ 横山課長補佐

すみません。事務局のほうで、198 ページでは「ヌクレオチド」と記載がございまして、[11]の代謝物だと振り分けたのは事務局でして、事務局の間違いですので、[11]の記載を削除させていただきます、この評価書案から。

○ 上路座長

ちょっと確認してください。

○ 横山課長補佐

そうですね。では、事務局のほうで、評価書の記載の修正だと思うのですが、その点をもう一度確認した上で……。

○ 上路座長

そうですね。確認してください。構造式、後ろの一覧表と文章の中のカラム。

それで、「参考」にしてよろしいですね。

ありがとうございます。ほかの先生方は。

○ 横山課長補佐

そうしましたら、参考資料とする理由といたしまして、代謝物の定量的解析がなされていないことから参考資料としたといった理由を脚注に。

○ 上路座長

引用文献であるということも入れてください。引用文献がそのまま評価資料になるということはありませんか。今までありましたか。

○ 横山課長補佐

元データに戻れないからということですよ。

○ 上路座長

そういうことです。

そうしますと、環境のところまで終わったということになります。よろしいですね。

それでは、24 ページからの一般薬理からお願いします。

○ 南係長

24 ページ 17 行目から、一般薬理試験でございます。結果は、25 ページの表 22 に記載しております。自発運動の抑制等が認められております。この表につきまして、津田先生から、投与量のところ、投与経路のところですが、例えば平滑筋のところ、栄養液に「懸垂」のところを「懸濁」と御修正いただいております。事務局の「懸垂」と記載した趣旨

なのですけれども、一応投与経路を記載するというところで、マグヌス管をあくまで「懸垂」という記載をさせていただきました。ただ、事前に座長・副座長とお話しさせていただきましたところ、*in vitro* の試験でもあるので、そもそもこの投与経路を記載しなくてもよいのではないかという御意見もありましたので、この記載をどうしたらよいか、もう削除にしたほうがよいのか、後ほど御確認いただければと思います。

4 行目から、義澤先生、相磯先生からのコメントですけれども、ACh、His、Epi につきまして、略語で表記していたかどうか、わかりにくいように思いますということなのですけれども、こちらの略称は以前にも評価書では用いたことがございますので、このままとさせていただければと考えております。

26 ページ 1 行目から、急性毒性試験でございます。ラットを用いた試験では、LD₅₀ が約 2,000、マウスを用いた経口試験では 1,300 という値が得られております。

27 ページ 1 行目から、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験の結果、ウサギの眼粘膜に対して刺激性は認められませんでした。皮膚に対して弱い刺激性が認められております。皮膚感作性は陰性という結果が得られております。

急性毒性まで、以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

一般薬理のところ、津田先生から御指摘があったようなところ、これは。

○ 津田専門委員

今までどうなっていましたか。それでいいと思いますけれども。

○ 上路座長

今までは書いていないのです。

○ 津田専門委員

僕も後で、そうかと思ったのですが、書かないほうがいいのかなど。

○ 上路座長

では、削除してください。

それと、25 ページの一番下のボックスのところ、義澤先生と相磯先生からのコメントですけれども、今までこういうことで記載してきたということによろしいですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それと、その表の 22 の一般薬理の結果の概要と、急性毒性、26 ページの「観察された症状」のところ、何かこれはというような不都合はございませんか。

そうすると、その次の 27 ページになってしまうのですけれども、よろしいですか。

では、亜急性のところをお願いいたします。

○ 南係長

27 ページ 9 行目から、亜急性毒性試験でございます。

まず、ラットの 90 日亜急性毒性試験です。結果は 28 ページの表 25 ですが、こちらは相磯先生、義澤先生から御修正いただいております。5 行目からのボックスの中に修正理由等を記載していただいております。

疑問点としましては、血液パラメータ等の変動があるのですが、病理組織学的にはほとんど変化が見られていないといった点を指摘いただいております。

ボックスの中の②、体重増加抑制につきまして、当初の評価書案では 300 ppm の雌雄をとっていたのですが、こちらは 5,000 ppm に体重増加抑制があったということで、5,000 に上げていただいております。こちらは追加なのですが、5,000 に上げていただくことになった場合に、現在、表 25 の 1,000 ppm のところに「摂餌量減少」と記載しておりますが、従来、摂餌量減少については、ラットについては体重増加抑制が見られているところとあわせてとるといった取り扱いをしていることから、体重増加抑制を 5,000 に上げていただくということになれば、摂餌量減少も 5,000 というようにしてよろしいかどうか、御確認いただければと思います。

29 ページ、引き続きコメントですが、病理組織所見につきまして、用語の修正と発現投与量の変更をいただいております。

(2) 申請者への要求といたしまして、血液関係のデータの変動が大きい点、また、それに対応した病理組織所見がみられないことについて説明してください、また、感染症等の背景があるならば、その状況も説明していただきたいというコメントをいただいております。

29 ページ 2 行目から、ラットの 2 本目の試験でございます。所見は表 26 に記載しております。

13 行目からのボックスで、「事務局より」というところで比重量のみの変化につきましてお尋ねさせていただきましたところ、義澤先生、相磯先生からは、雌の 340 の肝比重量増加について、実重量が増加していたかどうか、また比重量だけの変化の場合は、体重減少のデータも確認したいというコメントをいただいております。

また、②としまして、340 の雌で認められました肝臓の円形細胞浸潤のグレードも確認したいというコメントをいただいております。

30 ページ、③のコメントといたしまして、糖につきまして、こちら、増加しているもの、減少しているものがございますので、このあたりにつきまして、検査に絶食を実施したかどうかについても確認したいというコメントをいただいております。

結果としましては、表 26 については、評価書案どおりでございますと、180 以上の雄及び 135 の雌で運動抑制が認められておりますので、無毒性量は雄で 45 mg/kg 体重/日、雌で 35 mg/kg 体重/日であると考えられております。

30 ページ 2 行目から、マウスの 90 日間亜急性毒性試験でございます。10 行目に記載

しておりますが、本試験においては、10,000 ppm 投与群の雌雄において投与初期から死亡例が見られ、雄では投与 13 日までに、雌では投与 21 日までに全例が死亡しております。

31 ページに相磯先生、義澤先生からコメントをいただいております。こちらは先ほどのラットの試験と同様、血液等のパラメータにつきまして御修正いただいております。

こちらにつきましても、その変動の幅が極めて広いというところで、なぜこれほどの変動を招いたのかといった疑問点、また、病理組織学的にはほとんど変化がみられていないといった疑問点をいただいております。

また、②としまして、全例が死亡した死因の記載がないことから、死因を明らかにしてくださいというコメントをいただいております。

31 ページ 3 行目から、90 日間亜急性毒性試験（マウス）の 2 本目でございます。こちらは 32 ページ 4 行目からの「事務局より」ボックスですけれども、まず①といたしまして、雄の肝小円形細胞浸潤について、抄録と異なり、評価書案では 35、一番下の用量でとっていることにつきまして尋ねさせていただいております。このことにつきましては、相磯先生、義澤先生から、発現頻度から考えると、毒性とは思えないといったコメントをいただいております。表 29 を修正していただいております。ただ、申請者は抄録の中で毒性影響とした判断根拠を明確にすべきというコメントをいただいております。

また、「事務局より」の②ですけれども、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌の生化学的影響は抄録からは読み取れなかったことから採用していないということにつきまして、津田先生、義澤先生、相磯先生から、読み取れないというコメントをいただいております。

相磯先生、義澤先生から、その他のコメントとしまして (2) でございます。まず①、肝臓重量の変化は絶対重量のみの変化か、比重量のみの変化かを確認する必要があります。少なくとも雄の低用量は無毒性量と判断しますというコメントをいただいております。こちらは、事務局が初め「絶対重量」と記載していたのですけれども、明確にはそのどちらかというのはわかりませんが、抄録の 78 ページの記載を踏まえると、比重量ではないかと推測されます。

②ですけれども、雌の 600 mg/kg 体重/日群のグリソン鞘の細胞浸潤はその発現頻度から影響と考えますが、肝小円形細胞浸潤とグリソン鞘との違いがよくわかりませんというコメントもいただいております。

33 ページに続きまして、③としまして、肝細胞の腫大/変性について、こちらも薬物代謝酵素の誘導で見られるものなのかどうかといったことを確認したいということ。

④におきまして、以上を踏まえて本文を修正し、雌雄の肝重量については要検討というコメントをいただいております。

32 ページにお戻りいただきまして、表 29 でございますけれども、先生方から、雄の所見につきまして、「肝小円形細胞浸潤」、こちら一番下の所見を削除していただいております。当初の評価書案では、雄の中間用量で肝臓の重量増加について記載しているのです

けれども、こちらは病理が認められないということであれば、こちらの肝重量についても削除としてよろしいかどうか、御確認をお願いいたします。

また、雌の最高用量の肝比重量増加について、現在「絶対重量」と記載しておりますけれども、比重量と疑われるものですが、こちらは肝の病理が認められておりますので、このままの記載でいいと考えます。ただ、その「絶対重量」か「比重量」かというところは確認が必要かどうか、後ほど御議論いただければと思います。

33 ページ 2 行目から、イヌの 90 日の試験でございます。所見としましては、表 30 に記載しているようなものが認められておまして、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で赤血球、ヘマトクリット、ヘモグロビン減少等が、雌で腎血管炎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられております。「/」が抜けております。失礼いたしました。

相磯先生、義澤先生から、17 行目、ボックスといたしまして、抄録 85 ページの血液学的検査のところ、最高用量群につきまして統計学的有意差の矢印がございませんので、矢印の有無について確認が必要というコメントをいただいております。

34 ページ、ラットの 28 日間亜急性神経毒性試験でございます。4,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、前肢及び後肢の握力低下並びに自発運動量低下が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm と考えられております。亜急性神経毒性は認められなかったとしております。こちらは、事前の座長・副座長への説明の際に、握力低下、自発運動量低下等が認められておりますけれども、この試験においては亜急性神経毒性は認められなかったとして問題ないといった御確認をいただいております。

亜急性毒性は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、27 ページに戻っていただきまして、ラットの試験が 2 つ入っています。表 25 のところで大分、削除あるいは所見で濃度の高いところを移すとか、いろいろな修正をしていただきました。義澤先生、相磯先生からコメントをいただいておりますので、まず最初にコメントの内容について、NOAEL あるいは評価書に記載する毒性所見を確認する上で絶対必要なのだという観点からコメントをお願いします。どちらから。相磯先生から。

○ 相磯専門委員

この試験の血液学的検査、それから血液生化学的検査、それと血清タンパクの電気泳動結果、この 3 つについては値がものすごく大きく変動しています。抄録の 71 ページを見ていただきます。まず血液学的検査ですが、検査時期 4 週、この血液学的検査では白血球数 WBC が特に大きく変動しています。検査時期 4 週の WBC では 100 ppm の雌で対照群に対して 138%、200 ppm で 141%、300 ppm 群で 141%。これらはみんな雌の値の変化です。そして 500 ppm になりますと、雌では変化がなく、雄で 123%、1,000 ppm では雌だけに 124%で、5,000 ppm では雌雄とも対照群に対して変化がありません。これ

に対して、13 週間では、WBC は雄 100 ppm で対照群の 76%、24%の減少になっています。そして、雄だけを拾うと、200 ppm で 70%の減少、300 ppm で 63%の減少、500 ppm は 137%、1,000 ppm には変化がありません。5,000 ppm では対照群の 146%であり、全く投与用量に対応した変化がありません。雄の 100、200、300 ppm では対照群に対してかなり減少が見られるということは、この試験の対照群の値が高いといった節も考えられます。そして雌を見ると、13 週では 100 ppm 群で 136%、1,000 ppm 群では 212%と 2 倍強に上がっています。5,000 ppm 群では 133%となっています。雄と雌とでは全く違う反応が出ていて、かつ用量相関がないという結果になっています。

血液生化学的検査結果はその次の 72 ページにあります。検査週の 4 週を見ると、総ビリルビンが 300 ppm で対照群の 44%と、56%の減少。500 ppm 群の雌は対照群の 22%で、78%の減少になっています。1,000 ppm でも 22%、78%の減少。5,000 ppm で対照群の 56%、54%の減少になっています。雌でこれだけビリルビンが下がり、用量変化がないということも何かおかしい現象で、しかも雄では全く変化がありません。13 週になりますと、このビリルビンの変化が全くなくなっています。そのほかの項目も、投与用量に依存した変化がなくて、各群ばらばらな動きをしています。これだけの血液学的検査、生化学的検査で変動があれば、13 週のほうのアルブミンとかグロブリンの各測定値、A/G 比もおかしくなってきたのもこうした動きと関係しているような気がします。

血液学的検査、それから生化学的検査でこれだけ各群それぞれ対照群に対して大きく変動しながら、75 ページの病理組織学的検査の結果を見ると、それに対応した各群での変化がありません。これは非常に奇異なものを感じます。背景に、投与と関係しないような何か大きなファクターが働いているのではないかということを感じました。そこで、血液学的検査と生化学的検査と血清の電気泳動については、これだけ変動が大きければ、データとして拾い出すのは無理だろうと、私と義澤先生は考えました。

病理組織学的検査に関しては、恐らくその病理の診断された方が、背景のノイズがないところで診断されていると思いますので、採用してもいいと思っております。

そういうことで、表 25 の血液学的検査、生化学的検査、それから血清の電気泳動については、所見を全て削除しました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

血液学的所見として書かれていたものを削除するといった御意見がありました。

○ 堀本専門委員

一つ質問ですけれども、このラットとマウスの試験はものすごく古いですよ。試験機関が大学の研究室なのです。これを評価データとしてみなすことはできるのですか。

○ 義澤専門委員

これしかデータがないので、これは使うべきだと思うのですが……。

○ 堀本専門委員

参考扱いにはしなくて、評価資料にするということ。

○ 義澤専門委員

私たちもそう思っているのですが、大学で実施された古い試験ですので、恐らく背景に何かあるだろうと思われま。あくまでもスペキュレーションです。レポートにも多分書いていないと思います。

○ 堀本専門委員

データを見ていると、今言ったように、質的などところで本当に我々は評価資料として扱っているのかどうかというのを最初にちょっと確認したいと思って。今聞いていて、それを前提でやっているのですかというので、本当はないという形でいいのですかというところで判断できるデータですかというところだけを確認してからしたほうがいいかと思って。

○ 義澤専門委員

あるデータを使って評価しなければいけないというのが現状ですよ。

○ 堀本専門委員

古い場合には、本当に評価データにするのか、参考というか、本当に評価の対象になるのかという部分に関しては、評価できるデータだということを前提として評価しないといけないと思うのですけれども。今聞いてみると、血液のデータのところでいけば、特に1970年代の試験ですし、このデータに基づいて評価できるという前提だという形でこの委員会は評価するんだということを確認したかったのです。

○ 義澤専門委員

それはほかの先生方の御意見も聞きたいところです。

例えば、各群雌雄20例で試験が実施されておりますが、途中4週と13週で血液検査をしています。最終的に13週で病理検査をしたのは5例のみです。何かおかしいという気がします。だから、先ほど相磯先生が言われたように、動物がセレクトされた可能性が考えられるかと。

○ 堀本専門委員

だから、それでも要するに評価できていると、この剤の亜急性毒性を評価できているという前提だということに理解していいのです。

○ 上路座長

この部会として、その確認が欲しいというわけですよ。

○ 堀本専門委員

だから、どうもあれだとは思っているのですけれども。

○ 上路座長

でも、こう言うのはおかしいけれども、ラットの試験がこれしかないのです。①と②というのは、これは同じではないですか。

○ 義澤専門委員

違う大学で実施された試験です。

- 上路座長
違う大学。同じではないのですか。
- 堀本専門委員
違う大学です。
- 上路座長
80 ページ以降の試験の場所は書いていないのではないですか。だから、私はずっと、ラットの資料 6-2 というのは同じ大学だと思って見ていたのですけれども、違うのですか。
- 堀本専門委員
何ページですか。
- 上路座長
抄録の 80 ページ。
- 堀本専門委員
抄録の 80 ページ。これはどこか。少なくとも、70 ページと 76 ページのところの試験機関は違います。
- 義澤専門委員
違いますね。
- 堀本専門委員
76 ページの。
- 上路座長
そうですね。すみません。
古いからといって、試験がまずいとは言えないと思っているのですけれども……。
- 相磯専門委員
私と義澤先生も、この試験が採用できるかどうか、随分悩みました。これは抄録に書いてある、申請者が提出してきたデータをどこまで採用できるかということを考えました。この当時、大学レベルでは、感染症等が蔓延してしまっていて、肺膿瘍等がみられる動物が多く、動物実験自体がコンベンショナルな状態で行われていて、動物も今の基準であるような 1 ケージに 1 匹で飼育するのではなくて、1 ケージに数匹、多ければ 10 匹以上まとめて飼っている群飼で行っています。そういう状況では背景が乱れるのはいたし方ない。こうした状況で検査を実施すると、血液生化学データ、血液関係のデータというのは相当ぶれます。ですから、これは正直、データがぶれるのはいたし方ないと思います。しかし、病理に関しましては、できるだけ背景病変のないようなところで毒性を拾い出そうと、当時の病理学者は真剣に標本を見ていると思うのです。したがって、ここにある病理のデータに関しては、ある程度のところは言えるのではないかと考えます。そこで、その疑問点について申請者に確認する必要があると思います。古いデータなので、答えが出てくるかどうかはわかりませんが、それについて一応確認してみようと私たちは考えているところ

です。そういう状況ですから、この評価書の中に、例えば血液データとか血液生化学データについては評価できなかったといった文章も入れるのかどうかというところも検討が必要かと思っていますが。

○ 上路座長

山添先生、こういう血液のデータの変動というのをどう考えたらよろしいのでしょうか。

○ 山添委員

この薬物の持っている性質については、今日冒頭から出てきているサイトカイン様の作用を持っているわけです。先ほど申し上げましたように、HL-60のような細胞の分化とアポトーシスを起こすことは高い濃度でわかっている物質です。これを投与していますから、血液系のパラメータにどれだけの時間、影響が残るかどうかわかりませんが、投与のタイミングなどで結構ばらつくことは想像できる薬物と考えた上で判断しなければいけないかと思います。

○ 上路座長

だから、それは何も、その試験のやり方が悪いとかいいとか、そういうこととは別に、剤の特徴としてそういう血液のデータの変動は予測できると。

○ 山添委員

ある程度起き得ることは想定して判断する必要があるかもしれないということです。

○ 上路座長

という御判断をいただきましたけれども、相磯先生と義澤先生、納得いかないですか。

○ 義澤専門委員

血液のパラメータですね。例えば、アポトーシスですから、リンパ球とか白血球、貧血系とか免疫系への影響が疑われるということです。今回私たちが消去したのは、血液生化学的な変化、アルブミンとかです。大幅にばらついているので、これはバックグラウンドに何かあるのだろうと判断したわけです。血液とかリンパ系への影響に関しては、今回データを見る限りは、血小板には多少変化がありますが、特に捉えられていないのが現状です。

○ 上路座長

もとに戻りますけれども、堀本先生からこのデータが使えるかどうかという質問がありましたけれども、今の相磯先生の御判断、ここの部分は使えるのではなかろうとか、あるいは山添先生の、血液については問題は起こり得る可能性があるということも含めると、このデータは使うということで部会としてはまとめたのですけれども。

○ 津田専門委員

確かに値が動いていて、最終的な表にするには、義澤先生、相磯先生が直されたことは正しいと思うし、それでいいと思うのですが、値そのものは、そんなに変な測定をしていないといった印象が僕にはあります。というのは、ヘマトクリットとかヘモグロビン、RBC というのが、用量依存性はもちろんないからいいのですが、大体数%で統計的に有

意差が出るということは、値そのものはあまりばらついていないということなのです。生化学のほうもそれに等しいのです。上がったり下がったりは常にあるものなのですけれども、例えば感染症が起こって 1 回ボンと上がったとすると、例えば A/G 比などは猛烈に動いてばらついてしまうものだと思うのですが、そういうものは比較的少ないデータなのです。ですから、これは、当時のものですが、このとおりに、用量相関性が少ないこと、それから関連する病理的な変化もあまり見られないこと等を踏まえて、義澤先生、相磯先生が直したような表の方向でやって、データは使えると、これでいいのでしょうか。

○ 上路座長

これで結論が出たような気がするのですが、相磯先生、義澤先生、よろしいですか。

ありがとうございます。そうしますと、そのところを一つクリアした。

その次に、2 つ目の問題ですが、体重増加抑制と摂餌量の減少は同じ用量のところに入るのが妥当なのではないかという事務局からの説明が今あったのですが、体重増加抑制を雄のほうは 500 から 5,000 に持っていった。そうすると、摂餌量減少が今 1,000 というところで、ここはどうでしょうか。あるいは、雌のほうも 5,000 と 1,000 というところなのですが、ここはちょっとデータを見ていただいて。

○ 横山課長補佐

抄録では 70 ページに体重と摂餌量についての情報がございます。

○ 上路座長

これは文章でしか書いていないのですね。

○ 南係長

摂餌量は文章のみで、体重につきましては、数値は 74 ページの表の上から 3 つ目の行に記載されております。

○ 上路座長

5,000 しか出ていないのではないですか。

○ 津田専門委員

すみません。これも、もう相磯先生、義澤先生の案でいいのではないですか。

○ 上路座長

量が違いますけれども、いいですか。

○ 津田専門委員

いいと思います。

○ 上路座長

いいという判断をされました。どうされますか。

○ 義澤専門委員

そうだと思います。摂餌量減少が続けば、体重も減っていきますから。

○ 赤池副座長

ただ、摂餌量減少だけで毒性等は今まであまりとっていないので、体重抑制もセットにならないと、とっていないように思いますけれども。

○ 相磯専門委員

5,000 でいいと思います。

○ 上路座長

そうしますと、NOAEL が変わりますね。

○ 横山課長補佐

雌の NOAEL が 1,000 で、雄が 500 です。

○ 上路座長

そうですね。どうもありがとうございます。

それでは、これで 28 ページのボックスのところはよろしいですね。

それと、申請者への要求ということが 29 ページのボックスの 2 番目のところにありますけれども、これも先ほどの議論がありましたので、これはあえて要求しなくてもいいということで、相磯先生、義澤先生、御納得いただけましたでしょうか。いいですか。要求しますか。

○ 義澤専門委員

私はいいのではないかと思います。これは報告書には書いていないですか。もし確認できなかつたら、これで了解いたします。

○ 横山課長補佐

現時点では報告書は提出されていないので、この場で確認することはできません。

○ 相磯専門委員

ちょっと確認してみたいですね。

○ 上路座長

確認してみたいではなくて、この NOAEL を設定するのにどうしても必要な要求事項ですかという判断でさせていただきたいのですけれども。

○ 相磯専門委員

では、取り下げましょう。

○ 三森委員

座長、ちょっとよろしいですか。

○ 上路座長

はい。

○ 三森委員

病理の検査結果を見ると、もし感染症があった場合、HVJ やマイコプラズマ感染という形で死亡率が変わってきます。死亡率は全然変わっていないので、その可能性は低いと思ってよいと思います。その他、肝臓に小膿瘍がありますから、恐らくティザー病か、

MHVが入っているのかもしれないのです。もし入った場合は死亡率が増えますので、毒性試験としては成立しなくなるわけですが、そこまでの可能性はないと思います。したがって、さらに突き進んだところで、あまり情報は得られないと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、29 ページの下のほうのボックスに移りたいと思います。肝の実重量の増加あるいは比重量だけの増加、表 26 の毒性所見については全く触れる必要はないわけですね、相磯先生。

○ 相磯専門委員

肝臓重量ですけれども、これは比重量だけの増加なのかどうかというのが、もし実重量と揃って増加していれば、そこは取り上げるということになります。

それからもう一つ、これは、肝重量の増加は雌の 340 mg/kg 投与群ですけれども、ここでの肝臓の所見、肝の小円形細胞浸潤、これは通常肝臓に出てくるような変化だと思うのですけれども、この変化が本当に投与の影響かどうかというところを確認する必要があるというところで、これを投与の影響とするならば、肝臓の病理組織所見も揃いますので、肝比重量増加が単独でも毒性所見としてこの表に挙がってくるということになります。このボックスの中の①と②は、連動した質問です。

○ 上路座長

抄録の中ではその情報はとれませんか、今のところ。

○ 横山課長補佐

少し補足させていただきますと、抄録の基本的なまとめ方なのですけれども、影響の認められたパラメータについて抄録に載せるということになっております。比重量については、有意差をもって増加しているという情報が抄録にございまして、実重量についての情報がないので、今確認したいという御意見かと思うのですけれども、少なくとも載っていないということは、有意差はなかったのではないかとすることは考えられます。

○ 上路座長

そうすると、実重量には有意差はない。

○ 相磯専門委員

わかりました。

では、あと病理組織所見になりますけれども、抄録の 83 ページに病理の 3 か月の検査結果が書いてあります。肝臓のところを見ますと、肝臓のほんの一部に円形細胞浸潤が見られるという所見なのですが、雌の 340 ppm 群で 6 例中の 4 匹にこの所見があります。これは 4 匹に見られたといっても、1 匹当たり少しずつ出ている程度なのか、あるいはもっとたくさん出ているのか。1 匹にこういう円形細胞浸潤を認めた病巣がたくさん認められるかどうかということを確認したい。もしこれが本当に少数の病巣が 1 匹当たり出ている程度だったら、これを毒性としてとる必要はないのではないかと意見なのですが。

○ 上路座長

とる必要はないと。その程度によるということですか。

○ 相磯専門委員

はい。義澤先生、いかがですか。

○ 義澤専門委員

これは古いレポートですので、所見に関しては、グレーディングはしていないと思われる。例数から考えて、影響ととらざるを得ないのではないかと思います。たとえ、グレーディングをしてあろうが、してまいが。

私は最初はこのまま残しておけばいいのではないかと考えたのですが、多分確認のしようがないと思うのです。とにかく、よく見られる変化だと思えます。

○ 上路座長

もしも、判断しても、毒性所見として変更する可能性があるのかどうかですが。

○ 義澤専門委員

NOAELには関係ないところになると思います。

○ 上路座長

関係ないですから、このまま残しておく。

○ 義澤専門委員

相磯先生、いかがですか。

○ 相磯専門委員

わかりました。では、聞いても多分わからないということで。

○ 義澤専門委員

得られるものがないだろうという。

○ 相磯専門委員

そうしましたら、この比重量増加も、肝臓の組織所見があるということで、ここに残るといことになります。それで結構です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それと、同じようなことだと思うのですけれども、30 ページの上のほうの質問、これも、聞いても答えが出てこないだろうという予測ですよ、きっと。抄録 81 ページ。

○ 義澤専門委員

恐らく絶食していないと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

そうすると、ここのラットの 1 本目、2 本目は、そういう結論になったということで、まとめさせていただきます。

義澤先生と相磯先生から随分直していただきましたから、これは整理してください。お

願います。

それと、その次のマウスのところですか。その中で、義澤先生、相磯先生から、次のページに入ってきていますけれども、31 ページのところの血液生化学、これも先ほどと同じですね。(1)のところは、疑問点のところも同じだと思います。あと、最後のところの、死因の記載がないのだけれども、死因を明らかにしてくださいというのに対して、死因を知りたい理由は何ですか。

○ 義澤専門委員

普通は、毒性試験で死亡例がこのように出た場合に、死因は書くのが当たり前です。それはこの剤に起因した死亡ですので、そこが一番気になるところです。聞いてもわからない可能性がありますけれども、報告書を見れば書いているのではないかと思います。

○ 上路座長

どちらにしても最後にまとめて出てくるでしょうから、報告書に書いてあるかどうかを確認してくださいということにしたらいかがですか。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

それでは、マウスのところはそれだけだと思います。それでいいですね。

それと、31 ページの(4)、3 行目以降のものです。このところで、10 行目に「肝絶対重量増加等(?)」と書いてあるのですけれども、このところの真意は。事務局のほうでちょっと説明していただけますか。

○ 南係長

こちらは、評価書案を作成する段階で「絶対重量」と記載しているのですけれども、相磯先生、義澤先生からの御指摘がありました。抄録でいいますと 78 ページに表がありまして、こちらは臓器重量の表でございますけれども、その下の「雄の 150 mg/kg」から始まる文章の 3 行目です。「雌の腎臓重量が 200 mg/kg 以上の群で有意な低値を示したが、実測値はいずれも対照群と同等の値であり、毒性影響と考えられなかった」という記載がありますので、ここに記載されている表の中の数値は比重量ではないかと推測されます。ですので、評価書案の段階で「実測値」と「絶対重量」と書いたのが恐らく間違いで、こちらは「比重量」というのが正しいのではないかと考えられるという御指摘をいただいたという「(?)」でございます。

○ 上路座長

評価書には「肝絶対重量」と書いたのだけれども、「比重量」のほうが適切なのではないかという事務局の修正が今入りました。

○ 相磯専門委員

これは申請者に確認していただかないといけないことだと思います。

○ 上路座長

確認していただいて、それによって、ここが「絶対重量」になるか、「比重量」になるかを確認してください。そうすると、そのところの表 29 も同じですね。「比重量」なのか、「絶対重量」か。

あと、32 ページのボックスの中ですけれども、ここの中でどうしても確認しなくてはいけないことはありますか。義澤先生、ここはどこに何かありますか、32 ページの括弧の中。

○ 義澤専門委員

肝臓の小円形細胞浸潤については、この発生頻度から、少し修正させていただきました。表を見ていただければわかりますように、毒性所見という判断は難しいだろうと思っています。あと、文章中の表現と表の表現が違うということなのですが、表のほうは簡潔に書いたのだと思うのです。だから、これはこれでいいですよ、相磯先生。

○ 相磯専門委員

はい。ただ、これは、こちらの意見としては、確認してくださいというだけの話で、別に直してくださいという話ではないのです。

○ 上路座長

わかりました。

○ 義澤専門委員

肝臓の重量の件は確認していただくということですね。

○ 上路座長

これはちょっと確認ですね。はい。

○ 義澤専門委員

その他のコメントの 2 番目のところで、一応毒性所見として考えています肝臓のグリソン鞘の細胞浸潤というのがあるのですが、それと小円形細胞浸潤はどのように異なるのかがわかりません。恐らく出てきている細胞が違うから所見名を分けているのか、部位的、特異的にグリソン鞘にあったから分けているのかと思います。同じ所見かもしれないです。ただ、申請者に質問しても、オリジナルのレポートに書いてあることしかわからないと思うので、仕方がないかと思っています。

○ 上路座長

高用量のところですからね、600 で出ていますので。

○ 義澤専門委員

相磯先生、どうですか。

○ 相磯専門委員

これも、聞いてもしょうがないかと思っています。

○ 上路座長

そうすると、マウスを 2 本やっていますけれども、肝重量のところでもちょっと確認しなくてはいけないところがあるということが一番大きいところですね。それによって文章

に修正等が入るかもしれないと。

○ 横山課長補佐

恐れ入ります。2点よろしいですか。

相磯先生、義澤先生からいただいているその他のコメントの中に、33 ページの上のほうになるのですけれども、ボックスの続きがございまして、抄録には「肝細胞腫大」という記載があって、これは「腫大」か「肥大」か、確認が必要というコメントをまず一ついただいています。

また、肝重量にちょっと戻らせていただきまして、雌のほうは、肝臓に病理所見も出ていますので、絶対重量若しくは比重量のみの変化であった場合、それも含めて肝への影響と御判断いただくケースは多いかと思うのですけれども、雄のほうは、肝臓の病理の所見を削除していただいております、確認の結果、絶対重量のみ若しくは比重量のみの変化、もしくはどちらかしか測っていないといった事実がわかったときに、評価書をどのようにまとめたらよいのかということで御意見をいただければと思います。

○ 上路座長

片方だけだったら、毒性所見にはならないですね。そうすると、その肝臓重量のところは今までは毒性所見として書き込まないのではなかったのでしょうか。

○ 義澤専門委員

雄の場合は、そうなりますね。

これまでの判断の仕方に合わせるべきだと思います。

○ 上路座長

今までのやり方はそうですね。そういう方向でいいですか。

あともう一つは何でしたか。

○ 横山課長補佐

肝細胞腫大です。

○ 義澤専門委員

「腫大」か「肥大」かということですが、オリジナルは、これは薬物酵素誘導が関連する場合は「肝細胞肥大」と表現していましたか。

○ 横山課長補佐

具体的な御判断については、その都度、抄録の記載を御覧いただいて御判断いただいています。

○ 義澤専門委員

この剤が薬物酵素誘導を起こすかどうかというのは全くわかりませんので、用語としてはオリジナルのままとせざるを得ないかと思うのですけれども、山添先生、これは酵素誘導を起こす可能性はありますか。

○ 山添委員

吸収率がいいこと、それから代謝が遅いことを見ると、多少ある可能性はあります。

○ 義澤専門委員

この試験だけであるということもありますので、このままでいいのではないかと思うのですが、どうですか。

○ 相磯専門委員

もうこれはいじれないと思います。この剤を審議するのに、高用量群で見られた肝細胞の変化について、どういう変化なのかという理解をしておいたほうがいいかと。そのためにここで質問したのですけれども、ADI に直接は影響しないと思います。

○ 上路座長

32 ページの表 29 の雌のほうは「肝細胞肥大及び変性」になっていますね。このところは「肥大」ではまずいのではないですか。

○ 義澤専門委員

いや、このままで、「肥大」のままでいいと思います。

○ 三森委員

違うのではないですか。抄録の 79 ページは「肝細胞腫大」になっています。

○ 相磯専門委員

抄録の 79 ページは確かに「腫大」になっています。

○ 上路座長

「腫大」になっていますね。「腫大」と「変性」。ありがとうございます。

○ 義澤専門委員

失礼しました。

○ 南係長

表 29 のほうを「肝細胞腫大及び変性」ということに。

○ 上路座長

「腫大」になりますね。ありがとうございます。「肝細胞腫大及び変性」ということで、それでいいですね。

その次のイヌの亜急性毒性試験。ここは何も入っていません。あとは、義澤先生と相磯先生から、評価書の書き方についての注文だと思いますけれども、血液学的検査の統計学的有意水準の矢印が入っていませんということは、これは、33 ページの下、84～87 ページ、それは……。

○ 相磯専門委員

これは本当に有意でなかったのかどうかという確認をしたほうがいいというコメントです。

○ 上路座長

確認して、それなりに直してくださいということですね、もし有意であれば。

○ 相磯専門委員

直してくださいではなくて、有意かどうかを教えてくださいという意味です。

○ 義澤専門委員

これは、雄の 90 mg/kg でものすごく変動が大きかった場合に有意差はつきませんので、この表が正しい可能性もありますし、単純に矢印を忘れている可能性もありますので、それを確認したいということです。確認しなければいけないと思います。

○ 横山課長補佐

抄録の 85 ページに説明が書いてございまして、85 ページの下のほうに今御議論いただいている血液の結果の表がございまして、矢印がないときは、統計学的有意差はないが、高低の傾向が見られる例を示したとわざわざ断っているのです、統計検定の結果ついていなかったという可能性が高いかと考えられるのですけれども。

○ 義澤専門委員

この数値だけを見ると、何で有意差がついていないのかと思いませんか。30 mg も、変化の程度が強くなっているような気がしますし。

○ 赤池副座長

よろしいですか。わざわざこうやって書いているのをもう一回確認するというのは、意味があるのですか。

○ 義澤専門委員

別に構いません。報告書を見ればわかる話だと思います。ちょっとこのへんも書かれていますと……。相磯先生、いかがですか。

○ 相磯専門委員

私と義澤先生との議論の中で、報告書を確認しましょうというやりとりがあったのです。ここで確認できないのだったら、聞きましょうというコメントになっています。

○ 上路座長

では、一応ここで見ていただいたと。

○ 相磯専門委員

ということで、事務局からそういうお答えがあったということで。

○ 上路座長

あとは、34 ページのラットの亜急性神経毒性については、赤池先生、このまとめ方でよろしいでしょうか。

○ 赤池副座長

一般毒性でも見られる所見ですので、神経毒性ととる必要はないと考えます。

○ 上路座長

亜急性毒性を全部見ました。幾つか確認しなくてはいけないところがあるのですけれども、一応 NOAEL はとれたということになると思います。

ほかに何か亜急性毒性のところの問題はないでしょうか。

なければ、ここでお休みをしていただいて、50 分までお休みしたいと思いますけれども、いかがでしょうか。よろしく申し上げます。

(休 憩)

○ 南係長

それでは、34 ページ 14 行目から、慢性毒性試験及び発がん性試験を説明させていただきます。

まず、イヌの 2 年間の慢性毒性試験でございます。本試験は、1978 年に行われた後に、92 年に病理組織の再検査が行われております。

結果ですけれども、19 行目、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、角膜混濁、痙攣等が認められまして、雌雄各 2 例が投与 17 週から 56 週の間死亡し、残る雌雄各 2 例は切迫と殺されております。これらの動物には腎障害が共通して認められ、腎以外には顕著な病変が認められていないことから、死因は腎不全によるものと考えられております。

28 行目から 30 行目に、10 mg/kg 体重/日投与群につきまして、こちらで認められた腎に関する所見、まとめとしては「自然発生性のものと考えられた」としておりますけれども、こちらは相磯先生、義澤先生から削除いただいております。

35 ページに、本試験に関しまして、相磯先生、義澤先生のコメントを記載しております。①は、先ほどの削除でございます。②につきましては、病理所見名を 90 日試験と統一が望ましいということ。③ですけれども、少しお話が出ましたけれども、イヌの腎毒性は本剤の特徴となることから、イヌでのみ腎臓毒性が観察される理由について、考察を申請者に要求したいというコメントをいただいております。また、角膜混濁、痙攣の原因についても考察してくださいといただいております。

2 行目から、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。13 行目ですけれども、1,000 ppm 投与群の雌雄において白血病の発生頻度に増加傾向が認められました。本試験も再検査が行われておりまして、各症例について病理組織標本及び血液塗抹標本の再検査が行われた結果、本試験で認められた白血病は、アズール顆粒陽性に裏付けられた単核球性白血病が主であったということでございます。その下、網かけの部分でございますけれども、1,000 ppm 投与群における単核球性白血病の発生率は対照群に比べて高い傾向がみられたが、明確な用量相関性がなかった。また、骨髄性白血病、原発巣の識別不能な白血病及び悪性リンパ腫の発生例数は少なく、特定の投与群に偏らないことから、検体投与による特異的な造血系腫瘍の発生を示唆するものではなかったということで、現在の評価書では「発がん性は認められなかった」ということでまとめさせていただいております。

ただ、ここに関しまして、相磯先生、義澤先生から、37 ページにコメントをいただいております。ボックスの中ですけれども、「事務局より」でお尋ねさせていただいておりますのは、この併合試験の表の作成方法について、1 つにまとめてよいか、2 つ記載するかということでございまして、これについては、相磯先生、義澤先生からは、1 つにまと

めていいと思いますというコメントをいただいております。

発がん性の評価についてでございますけれども、先ほど網かけの部分で発がん性はないとしているのですけれども、抄録の安全性の考察のところ、「単核球性白血病の発生を助長させた」ということで、発がんプロモーターと考えていると推測される記載がございます。ですので、申請者としては、ないと考えているのか、プロモーション作用があると考えているのか、そのへんを明確にしたいというコメントをいただいております。

また、白血病の再評価、36 ページの表 34 の結果でございますけれども、こちらは統計解析が実施されておりませんので、必要ではないかというコメントをいただいております。

(3) 死因についてでございますが、死亡例での白血病・リンパ腫の増加の有無も含めて申請者に確認したいというコメントをいただいております。

(4) は、病理所見についての修正のコメントでございます。

37 ページ 3 行目から、2 年間発がん性、マウスの試験でございます。こちらでは、検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったということで、「発がん性は認められなかった」というまとめとさせていただきます。

本試験について、相磯先生、義澤先生から、脳・脊髄の硝子体とはどのような変化なのか、また死因となった病変に白血病・リンパ腫の増加等があったかどうかといったことを申請者に確認したいというコメントをいただいております。

すみません、ちょっと私、説明しそびれたのですけれども、先ほどの 35 ページのラットの併合の試験につきまして、こちらで用いた動物として、4 行目に「Wistar ラット」と記載しております。事前に親委員の方に御説明させていただきましたときに、認められる白血病という病変につきまして、系統によっては自然発生しやすいものもあるということで、「Wistar ラット」というところは、抄録には「Wistar 系」と記載されておりますので、そのブリーダー等を確認して、オリジンを確認したほうがいいのかというコメントをいただきました。

事務局のほうで申請者に確認しましたところ、報告書に明確な系統の記載はないのですけれども、動物の購入先から、恐らく Slc をブリーダーとして購入しているというところで、オリジンとしては Fischer ラットに該当するのではないかと考えられるという回答を得ております。そのあたりも含めまして本試験の発がん性につきまして御検討いただければと思います。

長期の試験の説明は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

35 ページの (2) で用いた、供試した Wistar ラットについて、もう少し詳しくすると、違ったオリジンではなかろうか、それが白血病を自然発生的に起こす種と考えられるという御提案があったということです。そういうことも踏まえて、16 行目からの網かけの部分、これが本当に必要があるのかないのか。それと、37 ページのほう (2) の発がん性の

評価というところにも絡んでくると思うのですけれども、そこについて、義澤先生、何か。

○ 義澤専門委員

まずイヌから……。

○ 堀部課長補佐

上路先生、すみません。この試験の再検査とか、ほかの長期の試験の中で、林先生が今御在職の機関で試験がなされているものがあるのですけれども、林先生の御在職時期を確認しましたところ、林先生が着任されるよりもはるかに昔の話なので、先生に審議に加わっていただいても問題ないですよねということ。今ちょっと抄録を見て気がついてしまったので、全く無関係だということ、大丈夫ですねということ座長に確認いただかないと、この場に林先生がいらっしやるとまずくなる可能性があるのです、すみません、御確認ください。

○ 上路座長

すみません。随分前の試験ですから、林先生にはあまり関係がないと思いますので、林先生にこの場にいていただくことには問題ないと思いますけれども、よろしいですね。

○ 義澤専門委員

もし私たちから申請者にコメントを出した場合に、林先生のところのラボに行く可能性はないですか、再評価したところに。

○ 堀部課長補佐

それはあり得ると思います。

○ 義澤専門委員

その場合でも問題はないと判断できるのですか。

○ 堀部課長補佐

議論の内容は議事録として公開されますので、林先生がここにいらっしやっていたからという理由で何か特別な情報が流れるということはないと思います。想定されることとして、これを再評価して、その後、部会で再審議する際には、もしかしたら先生には外れていただかなければいけない必要性はあるかもしれませんが、今回提出されているデータの審議に関しては恐らく問題ないと思います。先生が御懸念のように、確かに、コメントを出していただいて、その回答をもしここで審議していただくのであれば、そのときには別の判断が必要になると思います。

○ 上路座長

そういう確認をさせていただいたということです。

ごめんなさい。34 ページのイヌのほうからです。イヌのほうに関しましては、35 ページのボックスの③のところ、イヌの腎臓毒性のところ。これについて、メカニズムについて考察を申請者に要求ということなのですけれども、げっ歯類とイヌとの特徴があるように見えます。先ほど代謝のところでも、イヌのもので非常に長いということで平塚先生からコメントも出ていましたので、それも一緒に、ここの申請者への腎臓毒性に対す

る考え方を考察してもらおうということによろしいかと思うのですけれども。

それともう一つ、34 ページの 26 行目に「皮質硬化（線維化？、もしくは瘢痕？）」とクエスチョンがついているのですけれども、これの扱い方について、義澤先生、相磯先生、ここの真意は。

○ 相磯専門委員

この所見は、恐らく今で言う線維化もしくは瘢痕、腎臓によく出てくるものですが、そういうものではないかなということで、皮質硬化といいますと、皮質がかなり収縮しているというイメージを受けますので、これをそのまま用いていいのかという疑問が生じました。

○ 上路座長

「皮質硬化」ではだめだと。より詳細に書いたほうがいいということですか。

○ 義澤専門委員

ただ、古い試験ですので、質問しても回答は返ってこないと思います。オリジナルのままが良いのではないのでしょうか。「瘢痕」か「線維化」のどちらかの変化だと思います。用語の問題だけですので、このままでもパソロジストには意味がわかります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、「皮質硬化」でいいという御意見をいただきましたので、そうしてください。そうすると、イヌのところでは何かほかにありますか。

○ 義澤専門委員

本文の 28 行目から 30 行目までを削除していますが、これは、こういう記載をしなくても、データを見たらわかりますので、記載の必要はないと判断して削除しました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 義澤専門委員

もう 1 点、本来ならば試験間の整合性ということで病理所見を合わせるべきですが、古い試験ですので、そこまでは要求する必要はないと思っています。本来ならば合わせるべきだと思います。

○ 相磯専門委員

それは、ボックスの②ですね。

○ 義澤専門委員

②です。

それから、③のイヌで見られた角膜混濁、痙攣の原因について考察してくださいと書いていますが、最初は気にならなかったのですが、申請者の安全性に関する考察のところ、彼らがわざわざ症状を挙げているのです。これはトップドーズの死亡が出るような用量ですので、動物の病状がものすごく悪化して、死ぬ直前の変化だと想像できますので、これ

も質問しなくて結構です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

そうすると、イヌのところはこれでオーケーということですね、全部。はい。

その次のラットのところは、先ほど言いましたように、供試したラットの系、Wistar ラット系、Slc ですか。Slc は白血病が非常に起こりやすい種だということがコメントとしてありました。そうすることによって、16 行目からのことを記載する必要はないのではなからうかということと、37 ページのボックスの中の義澤先生、相磯先生からのコメントの 2 番目のところが少し答えになってくるのかと思いますけれども、いかがでしょうか。相磯先生、Wistar 系ラットというところにもう少し……。

○ 相磯専門委員

先ほど事務局から御説明いただいたように、この系統は Fischer が入っているということならば、背景としてかなり白血病の発生はあります。この剤がラット特有の白血病の発生率を上げたということ、それが発がん性があるのか、ないのかということが論点になると思います。

○ 上路座長

そうですね。そうすると、先ほど事務局が言いましたけれども、4 行目の Wistar 系ラット何々と、種を入れるということで、試験の特定をしたいということを言っています。

○ 義澤専門委員

これを Fischer に変更、書き直すのですよね。

○ 横山課長補佐

例えば「Wistar (Slc)」と、Wistar で Slc から供給されているものですので、そこまでは特定できていますので。

○ 義澤専門委員

そこからは多分そうだろうということですね。

○ 横山課長補佐

その当時のブリーダーの扱っている動物の状況から考えると、Fischer ではないかということだと思えますけれども。

○ 義澤専門委員

Fischer 系ラットであるということは、書きかえないのですね。

○ 横山課長補佐

今わかっている情報ですと、例えば「Wistar (Slc)」と書くような表記もあるかと思うのですけれども。

○ 三森委員

1978 年代であれば、Wistar (Slc) は Fischer ラットであるという報告もあります。ですから、確認するために少し見ましたが、抄録の 118 ページを見ていただくと、Fischer

ラットは精巣間細胞腫が高率に発生します。同じように発生していますので、118 ページを見てください。全動物の腫瘍性病変の発生例数が出ていますが、精巣のところを見ていただくと、間質細胞腫が 55 例中 30 例に出ています。普通の Wistar や Wistar Hannover では発生しないですので、これから見ても Fischer ラットですね。ですから、疑う余地はないと思います。

○ 義澤専門委員

ということで、抄録もここの文章も「Fischer」に書きかえると。

○ 三森委員

いえいえ、向こうは登録名で「Wistar (Slc)」となっていますので、それを「Fischer」に書きかえるということではできないと思います。

○ 義澤専門委員

どこかにそういう記録は残す必要はないのですか。

○ 三森委員

どこかにというと。

○ 上路座長

議事録しかないでしょう。

○ 三森委員

議事録には今のことが載りますので。

○ 義澤専門委員

わかりました。

○ 三森委員

ほかの剤でもこのようなものが 3 件ほどありました。

○ 上路座長

そういうことで御納得いただけましたか。

○ 義澤専門委員

納得しました。

○ 上路座長

ということになると、16 行目以降の文章も要らないのではなかろうかという判断ということですか。

○ 義澤専門委員

これは、104 週の解剖が 30 例です。現在のガイドラインは 50 例ですから、少ないということです。それで発がん性の評価をしなければいけないのですが、その 30 例の中で、発現がちょっと上がっているのです。そこが気になります、 $n=30$ で、表 34 でも。申請者は安全性に関する考察のところ、「この剤は自然発生性の加齢性病変である白血病を増加させた」と書いてあるのです。

○ 上路座長

「助長した」と。

○ 義澤専門委員

「助長させた」か。ということがあるのです。その文章がちょっと気になっており、プロモーション作用のことを言いたいのかと思いました。それでこのような質問をすべきなのではないかと私たちは考えたのですが、安全性の考察の 5 ページです。「検体の直接的影響よりも、加齢性病変を助長した結果と考えられた」。

○ 三森委員

その下のところを読んでください。ピアレビューしていますね。用量相関性がないということで、否定しているわけです。ですから、申請者としては、初めはそのように思っていたのですが、後のピアレビューの結果からは単核細胞性白血病だけが発生したということで、ほかの骨髄性白血病とかは全然増えていないということで、用量相関性もないから、これは発がん性があるとはみなしていないということです。

○ 義澤専門委員

用量相関性がないからということが大きな理由ですね。

○ 三森委員

そうですね。

○ 義澤専門委員

バックグラウンドで発生する系統であるからということですね。

○ 三森委員

そうですね。

○ 義澤専門委員

そのところを書いておく必要はないですか。

○ 三森委員

申請者に確認する、あるいは本専門調査会でそういう結論を出したということでよいと思います。

○ 堀部課長補佐

関連して、いつも言うことなので、また申し上げますが、安全性の考察はあくまでも申請者の言い分なので、先生方は抄録のデータを見て、これをどう捉えるかを御判断いただければと思います。申請者の言うことに振り回されず、エキスパートとしての御判断をよろしくお願いします。

○ 義澤専門委員

申請者はどう考えているかがやはり気になりました。

○ 堀部課長補佐

ただ、エキスパートとしてどう考えるのかという点をよろしくお願ひいたします。いつも言うことなので、すみません。

○ 義澤専門委員

n=30 は、評価できるという判断をしています、それでよろしいのですね。それしか方法がないですからね。

○ 上路座長

それはもう仕方がない、方法がないですから。

○ 相磯専門委員

いいと思います。発がん性なしで、この試験は評価できると。

○ 上路座長

評価できると。ありがとうございます。

○ 相磯専門委員

それと、この後出てきますけれども、遺伝毒性はもちろんなしですね。

○ 義澤専門委員

そうです。

○ 上路座長

はい、そうですね。

そうすると、発がん性の評価というところは一応終わったということになります。

それと、死因について、これもいいですね。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

病理所見用語、これは「説明を求めます」だけれども、求めてどうなるのか。

○ 義澤専門委員

こんな用語は普通使いませんということです。

○ 相磯専門委員

それは、こんな用語を抄録に書かないでくださいと言いたいがためのコメントです。

○ 上路座長

申請者に連絡するときに、入れてください、そういうことを。

○ 相磯専門委員

本当の用語はどうかと私たちは考えながらコメントしていますから。

○ 横山課長補佐

伝えさせていただきます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

では、それでいいと。

その次に、最後のマウスの試験。これも申請者に確認というのが 38 ページに入っていますけれども、これもいいですね。

○ 義澤専門委員

いいです。

○ 相磯専門委員

いいです。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、慢性毒性と発がん性試験のところは、これでいいと、発がん性は認められなかったという結論になります。

それでは、その次の 38 ページの生殖発生毒性をお願いします。

○ 南係長

38 ページ 7 行目から、生殖発生毒性試験でございます。

まず 8 行目、2 世代繁殖試験（ラット）でございます。本試験は、2 世代繁殖試験なのですが、1978 年に実施されておまして、各世代の 2 産目において、各群 5 または 10 匹の母動物を妊娠 20 日にと殺して、胎児の奇形学的検査も行われております。

この点に関しまして、まず 39 ページの「事務局より」のボックスを御覧いただきたいと思えます。本剤につきましてはラットを用いた発生毒性試験というのは実施されていないのですが、この 2 世代繁殖試験における 2 産目の母動物を用いて、先ほど述べましたような奇形学的検査が行われております。これは当時のガイドラインに沿った手法ではあるのですが、この試験をもちまして、ラットにおける催奇形性の評価が可能であるか、また、ウサギの試験の結果も踏まえまして、本剤の催奇形性について評価が可能であるか、御検討をお願いしますということで事務局からお尋ねさせていただいております。

堀本先生から、報告書等を御覧いただきまして、ラットだけの試験データを見れば、F₁、F₂ あわせて問題になるような所見はないように思えますというコメント、また申請者へのコメントということで、抄録の中には「奇形」、「骨格変異」、「内臓変異」という総合的な記載しかないのですが、どのような所見が何例見られたか、明確になるようにすることというコメントをいただいております。

繁殖試験の結果でございますけれども、38 ページにお戻りいただきまして、16 行目からでございます。親動物では 1,250 ppm 群の F₁ 及び F₂ 雌雄の生育期において体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められております。繁殖能に対する影響は認められておりません。

また、各世代の 2 産目において実施された胎児の奇形学的検査では、いずれの投与群にも検体投与に関連した異常は認められなかったことから、胎児に対する無毒性量は本試験の最高用量 1,250 ppm として、「催奇形性は認められなかった」という記載をさせていただいております。

39 ページ 7 行目から、ウサギの発生毒性試験でございます。こちらは、16 行目からの「事務局より」のボックスで、25 mg/kg 体重/日投与群の胎児で骨格変異の増加傾向、ま

た内耳の蝸牛出血の頻度増加が認められていることについて御確認くださいということでお尋ねさせていただいております。

堀本先生に報告書を御確認いただきましたところ、骨格変異については有意差はないのですけれども、内耳の蝸牛出血には有意差があるということがわかりました。ただ、この所見の毒性学的意義というのが不明確であることから、これを評価書に記載するかどうかにつきましては部会で確認させていただきということ、その他の所見については、催奇形性を評価する上で問題になるような所見はないと考えているというコメントをいただいております。また申請者へのコメントとしては、先ほどのラットと同様、抄録の記載につきまして、各所見についての頻度が明確になるようにすることというコメントをいただいております。

ウサギの発生毒性の結果としましては、「母動物では 12.5 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児では検体投与に関連した異常は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 6.25 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった」としております。

これまでの試験を踏まえすと、この 6.25 というのが lowest NOAEL ということになっております。

生殖発生毒性試験の説明は以上でございます。

○ 上路座長

それでは、堀本先生、コメントをいただいておりますので、御説明をいただいて、どこまで申請者に要求するのかということもあわせて御説明いただきたいと思います。

○ 堀本専門委員

抄録の 145 ページを見ていただきたいのですが、この 145 ページの下半分の表のところは催奇形性の評価をしているデータになります。それで、胎児のデータで、奇形の頻度が対照群 29%という非常に高い値が出ていたので、報告書を事前に送っていただいて、中身を確認しました。

要するに、29%と非常に高いのはなぜかということ、これは 5 腹しかないのに、1 腹にボンと出てしまって非常に高くなったということですが、トータルで見て有意差はなくても、個別で見たときに高用量で特異的な所見が出ていないかどうかというのを見たのですが、ざっと見たところでは催奇形性に関しては問題ないと思います。

でも、抄録で評価をしるということであれば、特に催奇形性をこの試験で、1 世代と 2 世代を合わせても母体数は非常に足りないのですけれども、総合的に見て、ラットでは特に問題はないだろうと判断できるとしました。

○ 上路座長

あと、ウサギのほうは。

○ 堀本専門委員

ウサギのほうは、ここでちょっとどのようにしようかという相談をしたいと思います。

抄録でいきますと 148 ページになります。ここの記載も非常にあいまいな表になっていて、骨格異常のところは、胸骨の骨格異常・融合と、それから肋骨のフローティングという所見が、統計学的有意差はないのに、やや増加と書いてあったのですが、これは特に問題になるほどの出現頻度ではないと思います。

問題は、内臓異常のほうの内耳の蝸牛のところに出血があったという所見ですが、実質的に、これは多分、ほとんどの国内の研究機関では所見として観察していないと思います。背景データを調べても、過去 20 年ぐらいでもどこの施設も背景データの的にも出てきていないので。レポートを見ると、この試験では対照群でも 1 例出ています。ここの研究機関は海外の研究機関ですけれども、これをとっていて、こういう所見はあるのかということで、今、国際的にハーモナイズされた異常所見の用語集を見ると、確かに内耳のところを含めて「赤色物」といった感じのものがああります。または **hemorrhagic** と書いてあって、**reddish material** とか、そういう所見が一応用語集に存在しているので、見ているところは見ているのだと思います。ただ、この試験での出現頻度は、報告書から拾ってここに書いたのですが、コントロール群は 1 例だけなので 3.3%ですが、投与群では 14.7%、12.1%、39.3%という形で、最高用量群だけに有意差がついているという結果になっています。

ただ、これは頭部の所見ですが、頭の部分の検査例数が少ないのです。全例は検査してなくて、ウサギの場合は、内臓を見て、それから骨格標本をつくるというふうに、一つの胎児で両方を見ます。頭部は両方検査できないので、一部分、何腹かピックアップしたもので検査するという形になっていますから、検査母数が少なくなるのですが、母数が少なくてもこれだけ明らかに検体投与に関連したような所見で有意差がついているので、この扱いをどうしようかと。ただ、この所見が増えたからといって、どういう影響があるのか、大きくなったときに内耳に出血ということは、有毛細胞に何か影響があつて、そこで聴覚に影響が出るのかどうかということもわかっていないですし、そういう毒性学的意義のわからない所見が増えたものを毒性ととるかかどうかという判断だと思うのです。

○ 上路座長

福井先生、このへんは、今、堀本先生に御説明いただいた異常所見ですか、それはどう毒性学的に捉えたらいいのか。

○ 福井専門委員

私も、この蝸牛出血というのはあまり知らないのですが、コメントとしては堀本先生と同じようなところで、あまりわかりませんね。

○ 上路座長

ここの所見は、すみません、毒性学的所見として重篤なものなのですか。三森先生、何か。

○ 三森委員

通常は見ないですね。切断するのも難しいと思うのです。内耳の奥にあるものですから、

骨の中に埋まっていますので、通常は催奇形性で見えるわけではないです。しかし、蝸牛の中は、リンパ液が詰まっていて、鼓膜の振動を脳に伝える大事なところなんです。例えば、抗生物質で、ゲンタマイシンやアミノグリコシド抗生物質は、蝸牛の中の有毛細胞を選択的に壊して、耳が聞こえなくなるという毒性もあります。ストマイもそうです。ですから、そういうことから医薬品の場合はそこを選択的に精査することもあるのですが、通常の生殖発生毒性試験ではこのような部位は見ないと思います。ただ、出血しているということは何らかの影響と思うのです。それ以上は情報がないからわからないです。少し嫌ですね、用量依存的に増えているので。

○ 上路座長

あえて毒性的に意味があるとはとりきれないですね、今の。

○ 堀本専門委員

そうですね。ただ、こういう変化が出ているということを実際として書いておくということは大事なのかと思います。

○ 上路座長

でも、そうなってくると……。

○ 堀本専門委員

胎児の無毒性量を一つ下げるという形で 12.5 になります。

ただ、抄録ではこれは生物学的意義がわからないということで、これを毒性所見とみなさないで、無毒性量ととっているということです。

○ 上路座長

どうでしょうか、この判断は。それこそ、ここの部会で。

○ 堀本専門委員

ADI がどうのこうのということにはかかわらない部分なのですが、安全をとるという意味で、一応、今言ったように非常に出方が明らかな部分はあるので、何らかのアラートともとれるかもしれないですし、12.5 にしておくというのも一つの手だと思うのですが。

○ 上路座長

どうでしょうか。必ず、この内耳の何とかという、これの毒性はどの程度なのかと問われますよね、幹事会へ行ったら、きっと。答えられない、私も。

○ 津田専門委員

でも、出血というのは異常でしょう。正常ではないのだから入れておけばいいのではないですか。

○ 上路座長

そういうことにしましょうかね。

○ 堀本専門委員

頻度的にもかなり高く出ているということも含めて。

○ 上路座長

頻度も高いからという意味で、12.5 というところを無毒性量とすると。

○ 赤池副座長

よろしいですか。すみません。誤解して伺っていたのかもしれないけれども、普通は毒性としてとらないのですね、これ。ではなくて、調べないということですか。

○ 堀本専門委員

そうです。ほとんど調べないというのが事実で、だから、調べたら何か意味があるのかもしれないのですが、通常はほとんどそこまでは見ていないということです。

○ 赤池副座長

そうすると、これはたまたま調べてあって、こういった所見が出ているので、毒性としてとりますと。安全性の面からということで、そのようなことで。

○ 堀本専門委員

そうです。

○ 上路座長

わかりました。

では、部会として議事録に残しますし、そういう理由でここに記載するということになります。

○ 南係長

評価書の記載としては、「胎児では 25 mg/kg 体重/日投与群で内耳の蝸牛出血が認められたので、無毒性量を」……。

○ 堀本専門委員

頻度の増加が認められたことから。

○ 南係長

「頻度の増加が認められたことから、無毒性量は、胎児の場合は 12.5 mg/kg 体重/日」。すみません、申請者へこの抄録に所見とか頻度とかを記載させるというのは、求めるということですか。

○ 堀本専門委員

これしかないので、恐らく報告書に戻らないと評価できないので、今のままだと。だからそういう意味ではきちんと書いてもらう。多分、問題なく作れると思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、ラットとウサギの発生毒性で両方とも催奇形性は認められなかったという結論になりますね。

○ 堀本専門委員

それでいいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

福井先生、ほかに何かコメントはございませんでしょうか。

○ 福井専門委員

大したことではないのですが、38 ページの下から 2 行目、「奇形学的検査」というのは、これはいつも使っているのですか、この用語は。

○ 上路座長

38 ページの……。

○ 福井専門委員

下から 2 行目、26 行目です。「胎児の奇形学的検査」と書いてあるのですが、この用語はちょっと聞きなれないので、「催奇形性検査」とか、そのほうが自然かと思ったのですが。

○ 上路座長

今までのものをちょっと見直してみてください、どういう言葉を使っているか。すぐ出てきますか。

○ 横山課長補佐

あまりこういったデザインで試験をされていることがございませんので、できればどのような用語がよろしいか。「催奇形性学的検査」で修正させていただいてよろしいようでしたら、そのように。

○ 福井専門委員

「催奇形性検査」で。

○ 横山課長補佐

「催奇形性検査」で、はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、40 ページの遺伝毒性のところをお願いいたします。

○ 南係長

40 ページ 2 行目から、遺伝毒性試験でございます。

ベンジルアデニン（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いた *in vitro* の染色体異常試験、またマウスを用いた宿主経路試験及び *in vivo* の小核試験が実施されております。

結果は、表 37 に示されておりますとおり、全て陰性であったことから、ベンジルアデニンに遺伝毒性はないものと考えられております。

若栗先生から、表 37、41 ページでございますけれども、処理濃度・投与量のところを修正いただきまして、あと 2 行目にコメントといたしまして、抄録での *E.coli* の株名ですが、こちらには 2 種類の記載があるので、どちらが正しいか確認して修正をお願いしますということで、こちらは抄録には確かに 2 種類ありまして、どちらが正しいかというのは確認しませんとわかりませんことから、確認が必要かと思っておりますので、確認してよ

いかどうか、御結論をいただければと思います。

遺伝毒性は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

若栗先生、追加すべきことがありましたら。

○ 若栗専門委員

今、事務局から御紹介いただきましたように、内容といたしましては、全て陰性で、本剤には遺伝毒性はないものと考えられております。抄録のほうは、株名を 2 種類記載してございまして、どちらかが間違いだと思いますので、これは直していただくしかないかと思っております。お願いします。

○ 上路座長

ありがとうございました。

林先生。

○ 林専門参考人

今の若栗委員のコメントでもう十分だと思います。要するに、内容的には問題ないし、最近使っているものでは、*E.coli* の WP2 で大体は切っているものなので、書き方だけです。これをこう書いても間違いではないので、申請者のほうでこのように書いているのであれば、別にこのまま残しておいてもいいかと思っております。

○ 上路座長

それはちょっと事務局のほうで確認していただいとということになると思います。

全体を通して何か漏れたところ、あるいはもう少し議論すべきところが残ってましたら、お願いします。

よろしいでしょうか。

今のところ、幾つか申請者のほうに要求事項がございます。だけれども、ざっと見て、ADI にかかわるようなところ、NOAEL で問題になるようなところはないと思っておりますので、ADI の決定のほうに移れるのではないかと思います。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、42 ページの食品健康影響評価のところをお願いします。

○ 南係長

42 ページ、食品健康影響評価でございます。

概要を述べますけれども、吸収率は、投与後 48 時間で少なくとも 63.4% ございました。残留放射能濃度は肝臓、腎臓及び肺で高く、投与 168 時間後においても多くの組織で血漿中濃度より高い値を示しております。主要排泄経路は尿中で、尿中の主要代謝物は [6] 及び [8]。尿、糞及び胆汁中において未変化のベンジルアデニン検出されなかったということでございます。

植物体内運命試験の結果、主要成分は未変化のベンジルアデニンであり、代謝物として

[9]が少量検出されたのみで、10%TRR を超える代謝物は認められなかったということでございます。

作物残留試験の結果、最大残留値はアスパラガス（若茎）の 0.09 mg/kg であり、その他の作物では全て定量限界未満でございました。

ベンジルアデニン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加等）及び腎臓（尿細管上皮変性等：イヌ）に認められたとさせていただいております。

20 行目ですけれども、28 日間の亜急性神経毒性試験におきまして、神経毒性はなしとされましたので、こちらに神経毒性を追記させていただきまして、神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったということでございます。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をベンジルアデニン（親化合物のみ）と設定いたしました。

24 行目から 27 行目、マウスの亜急性試験で無毒性量が設定できなかった旨を記載しておりますけれども、御審議の中で御修正いただきまして、無毒性量を設定できることになりましたので、24 行目から 27 行目は削除させていただければと思います。

結果ですけれども、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がウサギを用いた発生毒性試験の 6.25 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.062 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定いたしております。

説明は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

今読み上げていただきましたけれども、何かおかしい表現とかはございますでしょうか。24 行目～27 行目は削除ということになります。よろしいですか。

それでは、最後になりますけれども、修正要求事項については、まとめていただきまして、出していただきたいということです。本日の審議を踏まえまして、ベンジルアデニンにつきましては、一日摂取許容量は、ウサギの発生毒性試験における無毒性量 6.25 mg/kg 体重/日を 100 で除しまして、ADI 0.062 ということで、農薬専門調査会の審議結果案としたいと思っております。ということでよろしいでしょうか。

それでは、事務局のほうで今後の進め方について御説明をお願いします。

○ 南係長

評価書におきましても幾つか修正がございますし、要求事項もございますので、そちらを取りまとめて後日送付させていただきますので、確認のほどどうぞよろしくお願いいたします。

○ 上路座長

それでは、そのほか事務局から何か連絡等ございましたら、お願いします。

○ 横山課長補佐

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本部会につきましては、次回は 9 月 3 日火曜日の開催を予定しておりますので、よろしくお願いたします。また、幹事会は 8 月 21 日水曜日となっております。よろしくお願いたします。

以上です。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。

暑いさなかでございますけれども、皆さん、お気をつけてください。

ということで、本日の会議をこれで終了させていただきたいと思ひます。どうもありがとうございました。