

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第二部会 第31回会合議事録

1. 日時 平成25年12月10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（スルホキサフロル）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、細川専門委員、本間専門委員

(専門参考人)

佐藤専門参考人

(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、前田上席評価調整官、堀部課長補佐、
横山課長補佐、鈴木技術参与、南係長、丸野専門職、木村専門職、齊藤係長、
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 スルホキサフロル農薬形評価書（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31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、評価第二部会の専門委員の先生方9名に御出席いただいております。また、専門参考人として佐藤先生に御出席いただいております。食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を吉田座長にお願いしたいと思います。

○ 吉田座長

それでは、議事を進めたいと思います。久しぶりに雨が降って足もとの悪い中、ありがとうございます。

本日の議題は、農薬スルホキサフロ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、本日の会議につきましては非公開で行いますのでよろしくお願い致します。

事務局より資料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 としてスルホキサフロル農薬評価書（案）、資料 3 として論点整理ペーパーを置かせていただいております。

資料については以上になります。不足等ございましたら事務局までお申し付けいただければと思います。

○ 吉田座長

資料等不足していたらよろしくお願い致します。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

それでは、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。

○ 吉田座長

先生方、相違ございませんか。

ありがとうございます。

それでは、農薬スルホキサフロルの食品健康影響評価について始めたいと思います。今日は久しぶりの新規剤でございます、全ての報告書の整っている試験で、かつ非常にメカニズム試験が多く提出されている剤ですので、なるべく要領よく進めたいと思いますので、事務局、ここは簡単な説明でいいなと思うときは御判断でそのようにしていただきたいと思いますので、よろしくお願い致します。

○ 丸野専門職

それでは、よろしくお願い致します。

8 ページでございますけれども、こちらに開発の経緯がございます。本剤は新規の殺虫

剤で、ニコチン性アセチルコリン受容体を阻害して殺虫効果を示すと考えられております。今回農薬取締法に基づく登録申請、新規でだいこん、キャベツ等と、インポートトレランス設定（小麦、いちご等）の要請がされております。2013年8月に厚生労働省より意見聴取がなされております。

それでは、以下内容の説明をさせていただきます。

9 ページから安全性に係る試験の概要でございます。1 番が動物体内運命試験でございますけれども、(1) ラット①吸収で、血中濃度推移が表 1 のとおり得られております。10 ページですが、こちら吉田先生からいただいたコメントなのですが、毒性試験のところトキシコキネティクスのデータが得られているということで、この結果を追記することといただいております。

このことについて、事務局案としまして動物体内運命試験の項に入れておりますけれども、14 ページの(3)以降にラット③、ラット④とマウス等、(14)まで作表しております。

10 ページにお戻りください。このことについて小澤先生からのコメントでございますけれども、トキシコキネティクスのデータは毒性試験に書かれていますので、動物体内運命試験に書き込むのはちょっと難しいような気がしますとコメントいただいております。

また、たたき台案のほうで(3)以降で示しているものは基本的にパラメータのデータのみを記載しているのですが、小澤先生のほうからいただいているコメントですが、考察部分も入れていったほうがいいのかどうかも含めて御検討をお願いできればと思います。

10 ページの 1. (9)、ラット 90 日間反復経口投与、亜急性毒性・神経毒性・免疫毒性併合試験は小澤先生からのコメントは特になのですが、1. (10)、マウス 90 日間反復経口投与では雄で腎排泄の飽和による血漿中濃度の非線形性、雌で消化管からの吸収が頭打ちとなったということです。ラットの 28 日間反復経皮投与については、高用量の血漿中濃度は投与量比率をはるかに超えています、考察はなくてよいのでしょうかとコメントいただいております。

その下の 1. (15) のところですが、ラットの 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験につきましては、親化合物の血漿中濃度はいずれの検査時期においても投与量に比例して増加し、性差は認められなかったということです。

1. (16) ですが、マウスを用いた混餌投与による発がん性試験は、雄で 750 ppm、雌で 1,500 ppm を上回る用量でデータが非線形性を示した。排泄機能の飽和が示唆された。この試験で PXR/CAR ノックアウトマウスを用いて標的臓器の肝臓の変化に着目しております。さらにヒト PXR/CAR を発現させたトランスジェニックマウスでは肝細胞複製 DNA 合成は生じないとしているということで、本剤はヒトの肝臓発がん性物質ではないと結論しております。詳細にデータを出してくればよいのという気もしますが、示唆に富む記載をしている点を評価したいと思います。これからの肝毒性物質の評価のために

どんな提出データを出すかにつき方向性を示していると思います、とコメントいただいております。

11 ページでございますけれども、イヌの強制経口投与の 1 年間反復経口投与毒性試験では、トキシコキネティクスについて雌雄とも線形性が認められたとコメントいただいております。

1. (19)、ラットの催奇形性試験ですが、こちらは雌ラットの検体摂取量と AUC の対比がされているということで、線形性を裏付けるデータが出ているわけで、この例はすばらしい、ということです。

小澤先生からのコメントとしていただきました、その下にある投与量と検体摂取量と AUC の表なのですが、これは予備試験のデータなのですが、このたたき台案では 15 ページの (7) がその試験に該当するのですが、こちらでは本試験のほうの数値を使って血漿中検体濃度の表を書いております。

また、11 ページですけれども、ラットにおける胎児以上及び新生児生存率に対する影響で、この試験こそトキシコキネティクス試験の本来の意義に近いということで、妊娠 18 日～22 日、哺育 0 日の μg 親化合物/g 血漿のデータが載っているところで、図表にしてあったらすばらしいとコメントいただいております。

データ解析については申請者の仕事ですので、特に要求することはないとコメントいただいております。

その下ですが、細川先生のコメントですが、9 ページの表 1 について、静脈内投与の AUC のほうが単回経口投与の AUC よりも小さくなっています。これでは例えば 5 mg/kg 投与の場合のバイオアベイラビリティは 100%を超えるということで、吸収率と矛盾する結果になっておりますということです。申請者に再計算をしていただければいかがでしょうかとコメントをいただいております。

続いて、11 ページ 2 行目の吸収率のところですが、こちらも細川先生からいただいているコメントですが、表 4 が 13 ページでございますけれども、100 mg/kg 投与の投与後 168 時間で 93.8%が尿中に排泄されているということで、少なくとも 93.8%以上の吸収があったと考えてもよいと思いますとコメントいただいております。

こちらにつきましては本案では表 4 のほうですけれども、5 mg/kg 体重/日投与群、単回投与の雌のほうで、尿 91.8%TAR、組織 0.19%TAR ということで、低いほうの値をとってたたき台に記載しているのですが、どういうふうに記載すればよいか、御検討をお願いできればと思います。

12 ページの②分布でございます。表 2 のとおりデータが得られておまして、組織残留性は低いものと推察されるということです。

③が代謝でございますが、尿及び糞中放射能の主要成分は未変化のスルホキサフロルで、尿中から代謝物 C が少量検出ということです。

13 ページでございます。④排泄、6 行目でございますが、a. 尿及び糞中排泄というこ

とで、表 4 のとおり結果が得られております。

14 ページに (2) ラットの②ということで、ラットを用いた試験ですけれども、組織中残留放射能でいずれの投与群でもカーカスと皮膚の残留量が高いということです。

(3) 以降は先ほど申し上げましたトキシコキネティクスの関係でございます。

続きまして 18 ページですけれども、(14) まだがトキシコキネティクスですが、(15) ヤギで動物体内運命試験がされております。こちらの結果ですけれども、16 行目ですが、投与放射能は主に尿又は糞中に排泄されたということです。また 18 行目ですが、主要代謝物として K が肝臓で 18.3%TRR 検出されたということです。

19 ページ目でございますが、(16) ヤギの代謝物 D を用いた試験でございます。主に尿中に排泄され、総残留放射能の大部分が未変化の代謝物 D であったということです。

20 ページの (17) ですが、ニワトリを用いた試験でございます。12 行目ですけれども、こちらも投与放射能の多くが排泄物中から検出され、主要代謝物として K が肝臓で 14.6%TRR ということでございます。

21 ページ目でございます。3 行目で (18) ニワトリで代謝物 D を用いた試験がされております。これについても投与放射能の大部分が排泄物中から検出されということで、11 行目でございますけれども、総残留放射能の大部分が未変化の D であったということでございます。

動物体内運命試験は以上でございます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

まず先生方、10 ページにお戻りください。本当に珍しく各試験でキネティクスをしているので、それが最初の評価書には記載してなかったので記載してくださいということだったのですが、小澤先生から、個々の試験に記載する方がわかりやすいのではないかと、個々の試験で小澤先生がコメントをそれぞれしてくださいましたけれども、特徴的なことをと、確かにと思うので。

細川先生、いかがでしょうか、それぞれの試験のところに戻して、記載ぶりとしては事務局がつくってくださったキネティクス、例えば表 5 からをずっと入れ込むか、それとも数行でまとめるか。どちらが後からこの評価書をみた人にわかりやすいかということも含めてコメントをお願いします。

○ 細川専門委員

基本的には小澤先生のコメントの内容にあるのですが、要するに表は特に入れなくても、線形性がある部分と線形性がない部分をきっちり書いて、毒性試験とこれを対比させていくときれいなトキシコキネティクスのデータになりますので、全部表を載せる必要は必ずしもないと思いますけれども、この表から得られた中身、例えば線形性がどこまであるのか、かなりこれきれいですよね。今ちょっと計算したのですけれども、かなり線形性があるので、線形性のある部分は線形性のある範囲でこの毒性試験を行っているという形ぐら

いでいいと思うのですが。

○ 吉田座長

そういたしましたら、線形性があるないというのは細川先生が小澤先生のコメントを元につくってくださるのか、そのまま表のコピペだったらそのままなのですが、素人にはなかなかこの数字を見てもどう読み込んだらというのが。

○ 細川専門委員

一番簡単な線形性は $AUC \div$ 投与量で、それが直線になっている部分が線形性で、線形性を失うときに $AUC \div$ 投与量がだんだん上がってくるんですよ。それをみればいいだけなので、それほど難しいことはないですよ、多分。事務局で十分できると思います。

○ 吉田座長

そういたしましたら、今日休みの間にどういうものを作ればいいかちょっと御提示いただけますでしょうか。すみません。もし線形であったとか、そのあたりをそれぞれのところにもし加えるとしたら最初の部分ですかね。試験を行った、次にキネティクスを行ったとか。

○ 細川専門委員

そこでいいと思います。

○ 吉田座長

初めての例になると思うので、その文章は、すみませんが、細川先生、コメントをよろしくお願いします。

では、実際の動物体内運命のほうですけれども、この剤について、動物体内運命試験について特徴的なものというのはあるのでしょうか。

○ 細川専門委員

これは吸収がむちゃくちゃいいということです。ここまで吸収率のいいのって今までなかったと思うのですけれども、吸収がいいので線形性がこれだけ保たれているというびっくりするようなデータなのですが。

ただ残念なことに、表1をみると、これだけきれいな計算しているのに静注と経口で矛盾点が出てしまって。普通は静注のほうがはるかに AUC が大きくて経口が小さいのが普通なのですが、経口の吸収がよすぎるからこんな結果が出てしまったのだと思うのですけれども。後ろの試験と同じ人が見ていれば何かこの矛盾点というのはいちよと考えていいのではないかなと思うのですけれども。

○ 吉田座長

静注のほうが上がってこないということですか。

○ 細川専門委員

基本的に静注の AUC が一番高くなって、同じ投与量であれば、それに対して経口でどのぐらい吸収されたか、 AUC が大きくなったか小さくなったかということでバイオアベイラビリティをみるのですが、これで見るとバイオアベイラビリティが 120%超えて

しまうので、5%ぐらいなら許せるけれども、20%はちょっと許せない範囲かなという気はしますけれども。ほかは試験がきれいだからこれだけちょっと不思議な感じはしますけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。11 ページに先生から再計算をしていただいていたのでしょうかということなのですが、恐らくこの再計算をしていただいても特にその後の評価内容にはそれが大きくは影響しないのですが、申請者の方にこういうコメントが出たのもう一度再計算なり確認をしていただいたほうがいいですか。

○ 細川専門委員

平気で静注の AUC のほうが小さいのを出す神経がちょっとわからないです。普通ごまかすか文章で何か言いわけするか普通はすると思うんですが、堂々と出しているからちょっと不思議な感じがします。

○ 吉田座長

申請者にコメントを求めましょうか。それで細川先生に、質問というよりも申請者からのコメント、質問に対してコメントをいただくというので、メールベースでお知らせできると思いますけれども、いかがですか。

○ 横山課長補佐

では、静脈内投与よりも経口投与のほうで AUC が大きくなっている理由があれば、ということですね。はい、わかりました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、吸収がいい。それで、代謝の経路というのは、ラットでは尿中から最初代謝物 B に変わって C ということですね。特に代謝について、細川先生、何かコメントはありますか。

○ 細川専門委員

特にはないです。あとちょっと吸収のところで、吸収率の出し方なのですが、これは特に統一した見解はないと思うのですが、実際は胆汁排泄試験をしていない限りは吸収率がわからないのですけれども、簡易的に尿までいったものは吸収されたものだというのが基本的な姿勢ですけれども、胆汁排泄の部分が入ってないので、少なくともという形でこういうふうに書いてあるのですが、そのときにどの投与量の尿中排泄率を出すかというのが特に統一した決め手がないのですよね。この場合、5 でやるのか 100 でやるのかで尿中排泄率が変わってくるわけですね。そうするとどっちをみるのか、線形性があれば 100 で見ても 5 で見ても同じということになりますが、大した影響はないのですけれども、どこかで統一的なものを決めておいたほうがいいのではないかなという気はします。

○ 横山課長補佐

この試験では低用量と高用量がありましたので、両方計算してみて一番小さい数字を書

いて少なくとも何々と記載したのですけれども。それと低用量と高用量があつて、高用量でも吸収率が下がっていなかったの、特に低用量でいくつ、高用量でいくつと書き分けなかったのですけれども、その点でもしわかりづらくなっているということであれば低用量でいくつ以上、高用量でいくつ以上という記載の方法もありますし、基本的な書き方としては全部計算して最低であったものを記載して少なくともと書かせていただいているという、一応一定の決まりの下に書かせていただいています。

○ 細川専門委員

これまでの剤だと高用量にすると吸収率が極端に下がってしまつて、そういうときは下のほうも出してしまつたっけ。

○ 横山課長補佐

そのときは低用量で何々、高用量で何々と書き分けることで御説明させていただいたのですけれども。

○ 細川専門委員

この剤珍しいんですね、高用量になつても吸収率は変わらないという珍しい剤なので、ちょっと特殊かなと思つて。低用量、高用量両方入れたほうがいいのではないかなという気はします。

○ 吉田座長

では、低用量と高用量、5 と 100、両方を記載していただいて、いかに吸収が速やかということ、どこまでいっても吸収するということを。

ありがとうございます。

そういたしますと、次が 14 ページから 18 ページのイヌの代謝物 D まではそれぞれの試験に入るということですので、細川先生に書きぶりを御指導いただくとして。

ヤギ、ニワトリでの動物体内運命試験ですけれども、ヤギでは 18 ページ、19 行目、K が肝臓中で 10%以上出ています。そのことが表 18 ですね、18.3%、K が出ています。

19 ページでは代謝物 D をそのまま投与すると未変化だったということ。

次に 20 ページのニワトリでは、21 ページ、表 21 を御覧ください。代謝物 K が 14.6% やはり肝臓で出ています。ですから、ヤギとニワトリで異なるということですね。代謝物 D そのものを投与すると代謝物 D だったという試験です。

動物体内運命試験につきまして、先生方何かコメントは。よろしいですか。

そういたしましたら、植物体内運命試験に続きたいと思つています。よろしくお願ひします。

○ 丸野専門職

それでは、植物体内運命試験でございます。21 ページの 18 行目からでございます。水稻とそのほかレタス、トマトとえんどうで試験がされているのですけれども、まず (1) 水稻でございます。27 行目ですけれども、茎葉処理区では主要成分は未変化のスルホキサフロルで、10%TRR を超えて検出された代謝物は E、玄米で 11.2%TRR ということです。

また、22 ページの 1 行目からですが、土壌処理区では代謝物 D について玄米では 36.9%TRR 認められております。

13 行目からレタスでございます。23 ページをお願いいたします。6 行目でございますが、茎葉処理区では D が成熟植物で 30.8%TRR 認められております。また、土壌処理区では主要成分は代謝物 D で、成熟植物で 49.0%TRR を占めたということです。

18 行目、(3) トマトでございます。25 ページにちょっと飛んでいただきたいのですが、腰岡先生からコメントいただいておりますので、御紹介いたします。①ですが、トマト(品種:9557)ということですが、番号のみの品種名があるとは思えないということで、「トマト(品種不明:ただし米国市販品種)」ではいかがでしょうかというコメントいただいております。

②ですが、代謝物 D が 60.1%TRR 以上を占めたということです。なぜここで以上を占めたとするのかということで、「代謝物 D が最大 72.6%TRR を占めた」という記載を御提案いただいております。

24 ページの 5 行目から結果が示されております。茎葉処理区で主要成分は未変化のスルホキサフロルで、成熟果実で代謝物 D が最大 28.3%TRR、F が最大 14.8%TRR 認められています。

9 行目から土壌処理区ですが、主要成分は未変化のスルホキサフロルで、成熟果実では代謝物 D が最大 72.6%TRR を占めたということで、こちら腰岡先生から修文いただいているところでございます。

25 ページをお願いいたします。4 行目から(4) えんどうでございます。14 行目でございますけれども、茎葉処理区では主要成分は未変化のスルホキサフロルで、さやで代謝物 D 及び E が 13.3%TRR 及び 10.1%TRR 検出されています。

17 行目ですが、土壌処理区では、こちらも腰岡先生から修文いただいているところですが、各試料中残留放射能の主要成分は未変化のスルホキサフロル(つるでは検出されず)、代謝物 D 及び E であったということです。いずれの試料においても代謝物 D が残留放射能の大部分を占め、代謝物 B 及び F は検出されなかったということです。また、代謝物 E が 10.2%TRR 認められています。

26 ページをお願いします。9 行目から 3 の土壌中運命試験でございます。(1) 好氣的湛水土壌中運命試験でございます。15 行目ですけれども、スルホキサフロルは好氣的湛水土壌中で速やかに分解され、主要分解物は D であったということでございます。

27 ページの 3 行目から(2)でございますけれども、好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験でございます。14 行目からですが、好氣的土壌及び好氣的低温条件で速やかに分解され、分解物として G 及び H が生成されたということです。

20 行目ですが、嫌氣的土壌及び好氣的滅菌土壌においてもスルホキサフロルは速やかに分解され、主要分解物として D が検出されたということです。

28 ページの 6 行目から(3)ですけれども、好氣的土壌中運命試験でございます。こち

らについては 29 ページでございますけれども、スルホキサフロルは速やかに分解され、主要分解物は D ということです。スルホキサフロルの推定半減期が 0.32～0.56 日、分解物 D の推定半減期が 1,000 日以上ということです。

13 行目から (4) の好氣的/嫌氣的土壤中運命試験でございます。19 行目ですけれども、速やかに分解され、主要分解物は D ということで、30 ページの 1 行目から、スルホキサフロルの推定半減期は好氣的条件下で 11.9 時間、嫌氣的条件下で 51.3 時間、分解物 D の推定半減期は嫌氣的条件下で 320 日ということです。

9 行目ですが、(5) 嫌氣的湛水土壤中運命試験でございます。スルホキサフロルと分解物 D を用いて試験されております。16 行目ですけれども、嫌氣的湛水条件下でスルホキサフロルは僅かに分解し D が生成されたということです。推定半減期は水中で 71～190 日、系全体で 108～382 日ということです。分解物 D については本試験条件下では減衰はみられなかったということです。

31 ページをお願いいたします。6 行目、(6) 土壤吸脱着試験でございます。表 35 に Freundlich の吸着係数及び脱着係数が示されています。

32 ページでございますけれども、5 行目、(7) で土壤吸着試験がされております。 Freundlich 吸着係数 K_{ads} は 2.51、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{adsoc} は 28.8 であったということでございます。

11 行目から 4 の水中運命試験でございますけれども、(1) 加水分解試験で、pH5、7、9 でいずれの緩衝液においてもスルホキサフロルは加水分解せず、半減期は算出できなかったということです。

20 行目から (2) 水中光分解試験でございますけれども、スルホキサフロルと分解物 D を用いて試験されております。26 行目ですけれども、スルホキサフロル及び分解物 D は光照射で僅かに減少し、微量な分解物としてスルホキサフロルでは B、分解物 D では B 及び J が検出されたということです。

33 ページをお願いいたします。4 行目ですが、(3) 水中光分解試験（自然水）です。11 行目ですけれども、スルホキサフロル及び分解物 D は光照射によって僅かに減少したということです。

22 行目から土壤残留試験がされており、結果が表 38、34 ページですけれども、このとおり示されております。

6 行目から作物等残留試験でございます。(1) で作物残留試験（国内）、(2) で海外の結果が報告されております。

また (3) の家畜残留試験でございますけれども、①乳牛で試験されております。また、35 ページで②産卵鶏で試験されており、結果はこのとおり示されております。

(4) で推定摂取量の計算がされておりました、表 41 のとおり結果が報告されております。

以上でございます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたらば、先生方、21 ページにお戻りください。本剤はまず水稲で 10%TRR を超えた代謝物は E ということで、そのことが表 23 に記載されています。土壌処理区では D ということです。玄米の 36.9%TRR が一番高い値です。

次がレタスです。レタスも D でした、葉に振りかけても土壌から吸い上げても 30～49%TRR 出てくるということですね。

トマトについては腰岡先生から御質問をいただいているのですが、これは事務局案でよろしいですか。トマト、品種名不明で。

○ 腰岡専門委員

それは正しく指摘したようにされているので、いいと思います。9557 は聞いたことないのでどうなのかなと思って書かせていただきました。

○ 吉田座長

やはりトマトも D が、葉に処理しても土壌処理でも結構出ていますね。F が 10%超えて出てきているということで、どうでしょうか、私専門ではないのでもし違っていたら。

腰岡先生の 2 つ目の御質問の 25 ページの②ですけれども、こちらは事務局が修正したということで、この 24 ページの 10 行目についてはこちらでよろしい。

えんどうでも D が出てきて、植物では D だったのですが、植物、次は土壌あるいはその次の水中等を通じまして、何かこの剤の特徴というのは、腰岡先生、いかがなのでしょう。

○ 腰岡専門委員

D がどの作物でも出ているのですけれども、多分もちろん代謝はあるのですけれども、農薬が土壌中で多く D に分解され、しかも D は非常に安定ですよね、環境中で安定なもので、土壌に処理した分はそこから植物に移行したのではないかなと思われま。ですので、植物体内では特に D がたくさん残留していると、そう思われます。

○ 吉田座長

そうすると、スルホキサフロルは速やかに土壌中では嫌気性でも好氣的でも分解して D になる。ただ、先生、水では 32 ページに。

○ 腰岡専門委員

水の場合は加水分解されにくいということなのですから、どうなのですかね、私もそこはもう一つ。

○ 吉田座長

多分これは食品マターではなくて環境中のことなのだと思いますけれども。私よくわからないのですが、33 ページの水光分解試験（自然水）というところがあるのですけれども、これの 14 行目から 15 行目の親化合物あるいは代謝物 D の推定半減期のこの日には結構長いのですか。

○ 腰岡専門委員

そうですね、光分解で 491 日、1 年以上も半減期があるというのはかなり長いと思います。安定だということですね。

○ 吉田座長

安定ということですね。

○ 腰岡専門委員

ええ。それも親化合物も安定だし、代謝物のほうではもっと安定、代謝物というかウレア体になった物質のほうでもっとさらに安定であるということですね。

○ 吉田座長

でも吸収はすごく速やかなのですよね、動物では。これ殺虫剤だからいつまでもそこにあるということですよ。

○ 腰岡専門委員

そうですね。

○ 吉田座長

次に作物残留試験について、特に。

○ 腰岡専門委員

特に気がついたところはありませんでした。それと、書き方なのですが、25 ページの 19 行目ですが、代謝物 D、この部分はほかにも結構の量が残っているもので、81.9%TRR 以上、最大値を書かないでこう書いているのでしょうか、まあこれでもいいかなと思ってそこは修正しなかったのですけれども。その前に修正したところは 60%以上というところからは修正したのですけれども。どうかと、修正するなら両方する必要があるのでどうかとちょっとわからないところです。

○ 吉田座長

そちらのあたりは、ではとりあえず今腰岡先生が御修正いただいたところはこれでいきたいと思います。ありがとうございます。

そういたしますと、動物及び植物の運命試験のところは終わりましたので、毒性に移りたいと。

○ 丸野専門職

それでは、36 ページをお願いいたします。一般薬理試験でございます。表 42 に記載されておりますとおり、一般薬理試験の結果が報告されております。この項につきましては先生方から事前のコメント等は特段いただいておりません。

37 ページでございます。4 行目から急性毒性試験です。(1) 急性毒性試験ということで、スルホキサフロル (原体) 及び 38 ページですが、表 44 ですけれども、代謝物について急性毒性試験が実施され、LD₅₀がこのとおり得られています。G でちょっと LD₅₀が低い値になっております。

8 行目から (2) 急性神経毒性試験 (ラット) でございます。39 ページをお願いいたし

ます。そこに事務局よりとありますけれども、①ですが、7.5 mg/kg 体重投与群の雄で自発運動量減少が認められていました。追加試験で用量設定を変更したところ影響は認められなかったのも、本たたき台では投与の影響としてないということで御検討くださいと記載しております。

これにつきましては佐藤先生から事務局の判断に同意しますということです。松本先生からも事務局案でよいということです。

また、藤本先生から①について、1 回目の試験では不明であったので追加試験をしたという論理だと思えますので、そのように修文しましたということで、1 行目ですけれども修文いただいております。雄 7.5 mg/kg 体重投与群では総自発運動量への影響がなく、減少も僅かであり、投与との関連は不明確であったといただいております。事前にちょっと座長と副座長の先生に御相談していた際に、「不明確だった」というところは「明らかではなかった」という文章のほうがよりよいのではないかとということで御意見いただいていたのですけれども、ここも御検討をお願いいたします。

ボックスに戻らせていただきますが、②のところ、急性神経毒性に対する無毒性量について御検討くださいということで、7.5 mg/kg 体重投与群の追加試験で自発運動量減少がみられませんでしたので、案では一つ上の 25 mg/kg 体重としております。これにつきましては佐藤先生からは、一般状態、体温、自発運動で変化がみられているので、25 mg/kg 体重でよいと思えますといただいております。松本先生からは、症状としては弱いがこれでよいと思えますといただいております。藤本先生からは、たたき台案どおりで OK ですということです。また、急性コリン作動性が高投与群で認められた自発運動量の減少に関与していると考えられるという考察があってもいいのではとコメントをいただいております。

本文に戻らせていただきますけれども、7 行目から、吉田先生から修文をいただいております。7.5 mg/kg 体重投与群で認められなかったことについて、再現性がなかったことに加えて対照群の値が高かったことに起因した偶発的な減少である可能性が考えられるということです。

13 行目から本試験の結果ですけれども、75 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で自発運動量減少が認められ、急性毒性試験に対する無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重ということです。

また 40 ページですけれども、表 45 で吉田先生から御修正いただいております。25 mg/kg 体重に星マークで自発運動量のみ測定ということで、毒性所見なしといただいております。

4 行目ですが、9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。ウサギ眼粘膜及び皮膚に対して軽度の刺激性が認められたということです。また、代謝物 D でもウサギの眼粘膜及びラットの皮膚に対して軽度の刺激性が認められたということです。

急性毒性試験は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。こちらにつきましては急性毒性試験につきましては LD₅₀ が大体 1,000 mg/kg 体重ぐらいなのですが、代謝物ですね、38 ページの表 44 を御覧ください。代謝物 G、先ほど土壌で出てきたものですが、土壌ではそう多くはないのですが、若干出てきたものの、LD₅₀ が 566 という値で低くなっています。このものにつきましてはそのほかの試験も行われておりまして、親化合物より若干毒性が強いという傾向があるようです。ただ、G は 10%を超えて出ているものではないという代謝物になります。毒性学的には concern だけれども、暴露という面では concern でないということになるのでしょうか、ということです。

そしてあと、急性神経毒性試験ですけれども、こちらにつきましては表 45 に関連いたしまして、抄録 VIII の 27 を御覧ください。こちらに自発運動量の表がございますので、こちらを御覧になりながら進めたいと思います。

VIII の 27 ですね。まず、1 回目の試験で行ったところ、自発運動量というのがどうも下がったような結果が得られたということです。特に 750 mg/kg 体重というほとんどもう死に至るような量でありませんと、1,000 mg/kg 体重で死んでいますからほぼ死亡するような用量でないあまり一般状態への異常というのは出ていないのですけれども、75 mg/kg 体重で下がっているように見える。ということで、もう 1 回試験をしたというのがその下の表になります。そういったしますと、なぜか雄も雌も全て、最高用量の 25 mg/kg 体重まで何も出てこなかったというようなことです。

たまたま 1 回目が変わったのか、それとも 2 回目がか何かあったのかということなのですが、まず御覧いただきますと、対照群の値が雄も雌も、特に雄ですね、雄についてはどうも 1 回目の試験が高いということです。雌につきましては恐らく 1 回目の対照群とそうは変わらないので、この 75 mg/kg 体重からのものというのは確かに 2 回目の試験では出てないのですが、1 回目の試験で対照群の 3 分の 1 ぐらいになっておりますので、これは下がっているだろう。雄につきましてもやはり対照群が高めですけれども、750 mg/kg 体重では 3.01 というようなスコアですので、かなりやはり自発運動は下がっているだろうと思わざるを得ないのではないかと思います。

問題の 7.5 ですけれども、1 回目有意差がありますけれども、1 回目も 12.90 ですし、2 回目は有意差がないのでここは打ち消せるのではないかという事務局の御提案で、先生方にも御賛同いただいたところですが、その考えでよろしいでしょうか。

書きぶりなのですが、ある意味では 1 回目がよくわからなかったので再現性を確認するために自発運動を調べたというだけなので、私は先ほど事務局がおっしゃっていたように、39 ページ、藤本先生が御修正いただいたところですが、減少も僅かでありということよりも、むしろ 1 回目は投与との関連は不明であったということのほうがいいのかというように思うのですが、藤本先生、このあたりはいかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

私も 1 回目はデータを実際に見て明確な結論が得られなかったという論理がないとちょっと 2 回目をという意味がないという、そこを指摘しただけなので、書きぶりはいろいろあると思います。

○ 吉田座長

松本先生、いかがですか。

○ 松本副座長

それで結構だと思います。

○ 吉田座長

それでは「減少も僅かであり」は削除するというのでいきたいと思います。ありがとうございます。

次に、39 ページに私が修正したのは今の図のところを少し丁寧に説明させてもらったというだけです。やはりエビデンスはエビデンスなのかもしれないので、1 回目出たということを明確に否定するということが必要かなと思ひましてこのように書かせてもらいました。恐らく何か偶発、雌ですと非常に性周期に影響するものですから、私は個人的には自発運動量は性周期をそろえないとちゃんとしたものが測れないと思っているのですけれども、今回雄ですし、なぜ上がったのかはちょっとわからないのですけれども、少なくとも 7.5 mg/kg 体重については否定できるだろうというように思います。

あと、表 45 中に 25 mg/kg 体重を入れることについてもいかがですか。佐藤先生、いかがですか。この 25 という数字をこの表に入れておかないとこの無毒性量 25 mg/kg 体重というのが本文中をきっちり読まないといけないものですから。ただ 25 mg/kg 体重投与群はほかの FOB をしていなくて自発運動のみということですが。よろしいですか。

○ 佐藤専門参考人

いいと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

続きまして、藤本先生からいただいたコメントなのですが、これはどうですかね。死亡量なので。ちょっと松本先生にコメントをいただいて。藤本先生のこの自発運動の減少の急性コリン作動性というところはいかがでしょう。

○ 松本副座長

ちょっと私はわからないのですけれども。申しわけありません。

○ 吉田座長

藤本先生、どうでしょうか。

○ 藤本専門委員

これは抄録にあったのか、それともこのときは元データのほうまで読んだのでそっちにあったか忘れてしまったのですけれども、それがあったので何かそういった考察があってもいいかな、なくてもいいけれどもというところです。

○ 吉田座長

ただ、この恐らく次に混餌ですけれども、亜急性神経毒性試験を行ってしまして、これらの量では神経毒性はないんですよね、混餌ですから血中濃度の上がりとか違いはございますけれども、ないので。ですから、報告書には書いてあったかもしれないのですが、そこまでは、ということで、亜急性神経毒性の無毒性量は 25 mg/kg 体重ということです。恐らく JMPR はこの量を急性参照用量の設定根拠としています。だからむしろ明らかな神経毒性かどうかというよりも、むしろ一般状態の低下というような形のニュアンスなのかなということですね。刺激性及び感作性については陰性という結果です。

そういたしましたら、急性毒性及び刺激性、感作性についてはよろしいでしょうか。

続きまして亜急性に進みたいと思います。

○ 丸野専門職

それでは、40 ページの 18 行目から、亜急性毒性試験でございます。

(1) で 90 日間亜急性毒性、免疫毒性及び亜急性神経毒性併合試験（ラット）でございます。25 行目から事前に追記いただいております、トキシコキネティクスを実施し、動物体内運命試験に記載されているということについては、先ほどの議論を踏まえ、削除ということになります。

41 ページをお願いいたします。8 行目から吉田先生から、免疫毒性の評価について修正いただいております。1,500 ppm 投与群で体重増加抑制や肝臓毒性が認められていることから、AFC 反応の低下は体重増加抑制に伴う脾臓の絶対重量低下や肝毒性等に対する二次的な影響であり、本剤投与による直接的な免疫系への影響ではないと考えられたということですので。

また、14 行目からですが、神経毒性を評価するために投与開始前及び剖検前に FOB 検査と自発運動量測定が実施されたということで、「用量相関性がない」というところは削除で、この変化は軽度であることから、投与の影響ではないと考えられたということでございます。

18 行目で、「回復群においては」以降を追記で修正いただいているところですが、1,500 ppm 投与群雌雄で観察された投与による影響はほぼ回復したが、雄の肝細胞脂肪化は完全に回復せず、軽微な変化として認められたということでございます。

その下に表 47 がございますけれども、吉田先生から修正いただいているところで、コレステロールの増加を 750 ppm 以上のところにされているのですけれども、42 ページの松本先生のコメントを御紹介いたしますが、コレステロール増加についてはこの報告書の背景データが数件のコントロール群の平均値を用いているため、非常にレンジが狭くて取扱いは要注意ですということですので。

ちょっと 41 ページの 22 行目に戻らせていただきますが、本試験の結論の部分ですけれども、750 ppm 以上投与群の雌雄で「肝細胞肥大、コレステロール増加」というところにつきましては吉田先生から御修正いただいているとおりなのですけれども、いずれに

せよ無毒性量は雌雄とも 100 ppm、雄で 6.36 mg/kg 体重/日、雌で 3.96 mg/kg 体重/日であると考えられ、免疫毒性及び亜急性神経毒性は認められなかったということでございます。

42 ページでございますが、5 行目、(2) 90 日間亜急性急性毒性試験でございます。

次のページをお願いいたします。表 49 で吉田先生と松本先生から修正いただいております。松本先生から、1,500 ppm 以上投与群の雌で Hb と Ht 減少ということで、変化は弱いのですがやや気になり追加しましたといただいております。また、吉田先生からは、用語の統一ということで、「副腎皮質束状帯多巢性空胞化（脂肪化変性を伴う）」となっていたところを、「副腎皮質束状帯多巢性脂肪化」ということで修正いただいております。

また 5 行目から事務局よりということで記載してはありますが、1,500 ppm 投与群雄の副腎は比重量のみの変化ですけれども、体重増加抑制が認められておらず、750 以上で束状帯肥大が認められているので毒性影響としましたということでございます。それに対してですが、佐藤先生からは事務局判断に同意しますということで、松本先生からもこの判断が良いといただいております。

泉先生から疑問ということで、本試験、マウス 90 日間試験、後ほど出てきますけれども代謝物 G を用いたラットの 28 日間試験、また代謝物 D の 28 日間試験で認められた 90 日間の副腎肥大の原因は何でしょうか、ストレスかということをお願いいたします。

また、もう一つの疑問ということで、本試験と代謝物 D のラットの 28 日間投与の試験で、脾髄外造血亢進は骨髄に対する影響のせいでしょうかといただいております。

続いて 44 ページ、(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）ですけれども、こちら検体投与の影響は認められなかったということです。また、吉田先生から 5 行目のとおり、修文いただいております。

13 行目、(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験でございます。こちらその下のところ、27 行目のところから事務局よりということで記載しておりますけれども、肝臓の変化について抄録では適応反応であり有害影響ではないとしております。本たたき台案では絶対及び比重量の両者が増加したことをとって、また病理組織学的変化も認められたので毒性としております。

このことについて、佐藤先生からのコメントで、ここがこの薬剤の毒性のポイントになると思いますということで、事務局判断に同意いたしますといただいております。

また、次のページで松本先生からこれで良いと思います。吉田先生からは現在の基準だとこの判断だというふうにいただいております。

44 ページにお戻りいただきます。18 行目から吉田先生から修文いただいているところでございます。コレステロールが軽度が増加したが、これは対照群の値が背景データの下限值以下であったため、投与の影響とは考えなかったということでございます。21 行目から本試験の結果ですが、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝絶対及び比重量増加並びに小葉中心性/中間帯肝細胞肥大がみられた。雌ではいずれの投与群でも毒性所見は認め

られなかったので、無毒性量は雄で 500、雌で 1,000 mg/kg 体重/日ということでございます。

45 ページをお願いいたします。2 行目から (5) で代謝物 B の 28 日間亜急性神経毒性 (ラット) の試験でございます。いずれの投与群でも毒性所見は認められなかったということで、無毒性量は最高用量ということになっております。

(6)、代謝物 G の 28 日間亜急性神経毒性でございます。23 行目から網掛けされているところでございますけれども、吉田先生から修文いただいているところでございます。雄の各群の肝臓を用いて *CYP2B1*、*CYP2B2* 及び *CYP3A3* の遺伝子の発現を解析した結果、100 ppm 以上投与群で用量相関的にいずれも遺伝子も発現の増加が認められたということで、特に *CYP2B1* が顕著であったということです。

46 ページに松本先生のコメントでございますけれども、この修文を受けてこのとおりいただいております。

次のページの表 53 でございますけれども、これは吉田先生の先ほどの修文に合わせて文中に記載すればよいということで、表 53 を削除というふうに指示をいただいております。

それから、その下、47 ページの 5 行目からですが、事務局よりということで、①で GGT の値については抄録では対照群の値に対する割合が 115%となっており、一方で 1,000 ppm のほうで 300%となっておりまして、低い値となっておりますけれども、報告書を参照して確認したところ、結果の値は 23 u/L ということで正しいことが確認できたので、1,000 ppm 以上を影響としております。

②については雄における甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大について、本たたき台では 100 ppm 以上を影響としましたということでございます。

①のほう、GGT につきましては佐藤先生、吉田先生、松本先生、藤本先生から了解しましたというふうにいただいております。②の甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大でございますけれども、これは佐藤先生から 100 ppm で 2 例みられているから同意ということでいただいております。吉田先生、松本先生、藤本先生からも同じようにいただいております。

泉先生からのコメントでございますけれども、2 番のところでは 1,000 ppm 以上でよいように思いますとコメントいただいております。

ちょっと順番が前後して恐縮ですけれども、その上の 1 番のところですが、泉先生のコメントでございますけれども、1,000 ppm 以上の雌雄の「骨髄赤血球増多」につきましては、erythroid cell hyperplasia の訳として「骨髄赤芽球系細胞過形成」が好ましいというふうにいただいております。

3 番のところも疑問ということで、これは先ほど御紹介したところでございます。副腎肥大の原因及び脾髄外造血亢進についてでございます。

46 ページにお戻りください。表 52 は松本先生に修正いただいております。

本試験の結果につきましては 3 行目からでございますが、100 ppm 以上投与群の雌雄

で肝細胞肥大等及び雄で甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大が認められたということで、無毒性量は雌雄とも 100 ppm 未満であると考えられたということです。吉田先生から修文いただいているところは、事務局より雄の甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大について伺ったところに関連したものでございますけれども、このような結果となっております。

48 ページをお願いいたします。(7) の代謝物 D の 90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)でございます。これにつきましても 20 行目ですが、事務局よりということで、甲状腺及び副腎の重量増加について、絶対及び比重量が増加していることから、本たたき台では毒性所見としております。

佐藤先生からは、代謝物 G でも類似の変化がみられているので、毒性とすると思っています。吉田先生からも影響として良いと思いますと思っています。

次のページのボックスの続きの泉先生のコメントですが、こちらさっきの 10. (2) のところで御紹介したのと同じで、副腎肥大の原因は何でしょうかということです。

48 ページにお戻りいただきまして、10 行目でございますけれども、免疫毒性を評価するために、試験終了時に全動物を対象として抗ヒツジ赤血球抗体産生細胞アッセイが実施されたけれども、検体による影響は認められなかったということで、本試験の結論でございますけれども、5,000 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性/中間帯肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm ということでございます。

49 ページの 2 行目から (8) 代謝物 D の 90 日間亜急性神経毒性(イヌ)でございます。これにつきましてはいずれの投与群にも毒性所見は認められなかったもので、無毒性量は本試験の最高用量 50 mg/kg 体重/日ということでございます。

亜急性毒性につきましては以上でございます。

○ 吉田座長

親化合物と代謝物の亜急性毒性試験、ありがとうございました。

そういたしましたら、40 ページの 18 行目にお戻りください。多分 3 つの試験を合併してなんていうのは今回初めてだと思うのですが、免疫毒性と亜急性神経毒性と亜急性毒性。難しいのは、今回結構はっきりとした毒性が高用量に出てきてしまっているもので、こういうもので免疫毒性を本当にみるのは、特に免疫抑制の場合はみにくいというのが私の今回の感想なのですけれども。神経毒性についてはまだいいのですけれども、免疫は体重増加抑制などがあると非常に影響を受けやすいのでみにくいという結果になっています。

表 47、まず毒性所見の前に免疫毒性のところを片付けてしまいたいと思います。この免疫毒性試験で、普通だと 28 日間で行うのですけれども、今回は 90 日間で行っていて、抗ヒツジ赤血球抗体産生細胞の反応が有意差はないのですけれども 26%低下したということなのですが、影響が認められたのが高い用量であるために、一般毒性が非常に出てきているので、これは直接的な免疫への影響ではないというのが申請者の言い分で、抄録にも書いてあって、それは私もそれは確かにそういうふうと考えてよいのではないかと、その

ものに直接的な免疫抑制作用があるとは考えにくいのですけれども。まず、このものに免疫毒性がやはりあるのだというような考えをしなければいけないかどうかについてお尋ねしたいのですけれども。松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

その AFC の反応にしても統計学的有意差がないという点が一つと、もう一つ、今吉田先生が言われたとおり、かなり高用量のところでは試験をしているのですけれども、例えば脾臓とか胸腺とかリンパ系の病理所見と言いますか変化がない、そういうことを考えて免疫毒性はないという判断で私はいいと思うのですけれども。

○ 佐藤専門参考人

私も同意見です。体重増加抑制あるいは摂餌量の低下がこれらの影響を与えたのだらうと思います。

○ 吉田座長

そういたしましたら、本剤には免疫毒性はないということで評価したいと思います。

続きまして神経毒性なのですが、こちらは私が用量相関性がないからと書いたのですけれども、この自発運動の有意な減少なのですけれども、軽度ではあるのですけれども、恐らくこれは全身毒性に関わる二次的影響だということを免疫毒性と同様に丁寧に書き込んだほうがいいのかと思ひまして。例えば自発運動量の有意ではあるが軽度な減少がみられたが、免疫毒性と同様に体重増加抑制に伴う二次的影響云々であり、本剤の直接的な神経毒性を示唆するものではなかった、というような書き方はいかがでしょうか。自発運動の影響は投与の影響なのですけれども、ここでは、神経毒性にリンクしたものではないということをおかないといけないのかなというように思ったのですけれども。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

あと次に、回復性なのですけれども、若干肝細胞の脂肪化あたりが残ってしまうのですが、かなり回復性はいいように思ったのですが。この事務局案ですと軽微な病理学的所見以外の投与による変化は全て回復したと、ちょっと文章がわかりにくかったので修文をさせていただいたのですが。こちらについては、藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

回復性のところがどこに書いてあるのですかね。

○ 吉田座長

41 ページの 18 行目から 21 行目のところです。

○ 藤本専門委員

わかりました。ですから、そうですね、ちょっと軽微な病理学的所見とか書いてしまうと何かまた言いわけがあるような気もするので、確かになくて完全に回復せずという先生が残されたところでいいと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

泉先生、回復性については、回復はするのですよね。かなりいいことはいいと思うのですが、完璧ではないと思うのですが。

○ 泉専門委員

今数字がちょっと出てこないの。

○ 吉田座長

すみません。

佐藤先生、いかがでしょうか。

○ 佐藤専門参考人

細胞肥大 2 例だけ残っているのですけれども、結構明らかにみられるので、この表現でいいと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

では、コレステロールのところに移りたいと思うのですが、表 47 を御覧ください。多分本剤はコレステロールが動くということが肝細胞のところとか副腎とかではないかなと思っているのですけれども。有意ではないのですがというところで、ちょっと抄録を見ていただいたほうがいいのかもしれないのですが、入れて下に下げてしまったのですが、松本先生からそれは取扱いは要注意ですということなので、専門の先生がそうおっしゃるなら私はいいと言って元に戻そうと思っているのですが、松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

肝細胞の脂肪化があったりしてコレステロールが上昇するというか変化があるのはもうそれはそれでいいのですけれども、数字を見ますと 1,500 ppm でも 2 倍ぐらいになっているのですけれども、実は統計学的有意差がなくて、750 ppm はもっと小さい変化だったと思うのです。その 2 つの群にまたがって有意差のないものをとらなくてもいいのではないのかなというのは今までのここの判断だったから、元へ戻されてはいかがでしょうかと、そういうことです。

○ 吉田座長

ありがとうございます。わざわざコレステロールを下げなくてもそのほかに変化もみられているので、より長期のこともありますし、有意差のあるところをとるということを基本にしたいと思います。よろしいでしょうか。

そういたしましたら、私が一段下げたのは一段上げていただければと思います。

ほかの表にも関わるのですが、今回の肝細胞の空胞化という表現もあるのですが、今回は脂肪を確認していますので、明らかに脂肪化と書いたほうが、脂肪を確認したものは脂肪化と書いてもらったほうがいいのかと思うのですが。そのへん佐藤先生、いかがでしょうか。

○ 佐藤専門参考人

証明されていればいいと思います。先ほどのコメントで肝細胞肥大 2 例残っていると

いうのはちょっと的外れな回答をしてしまったので訂正させてください。脂肪化が残っているということです。すみません。

○ 吉田座長

はい。でも多分肥大もそうです、残っているんですよ。

○ 佐藤専門参考人

すみません。

○ 吉田座長

いや、私は肥大の 2 例も残っていると思います。「空胞化」は全て「脂肪化」と変えていただきたい。肝細胞壊死も、壊死のタイプいろいろあるのですが、元の報告書今回つけていただいているのでそれを見ますと、単細胞という言い方があったので、ここを加えました。多単性かどうかというのは非常に病理の所見としては大きな違いとなりますので、これはできれば抄録にもそういうところは加えていただけるとありがたいなというように思います。

90 日はよろしいでしょうか。この 3 つ一緒というのは 3R のためにはいいのかもしれないのですが、なかなか大変ということになります。

○ 松本副座長

質問。ここに修文にも影響しますがと書いたのですけれども、コレステロールが上に上がったので、41 ページの 22 行目の最後の無毒性量のところで、コレステロールの増加を。

○ 吉田座長

デリートですね、事務局よろしいですか。

○ 横山課長補佐

はい。

○ 吉田座長

そういたしましたら 90 日のマウスです。マウスの毒性は表 49 に松本先生から加えていただきました。松本先生、コメントをお願いします。

○ 松本副座長

今までのこの委員会のとり方として、5%超えていたので、ということが今までのとり方からしても有意差があつていいのではないかと思ったのと。泉先生からもコメントあるのですけれども、上に脾臓の髓外造血の亢進というのがあつて、そういうものも若干私は関係しているのかなと思ってこれを残しました。

○ 吉田座長

これは入れるということでもよろしいですね、この貧血傾向。

あとは事務局からの御質問で、副腎の重量については束状帯の肥大が認められていたので入れたということなのですが、先生方もこの判断でよいということなので、先生方の御意見に賛同なのですが、よろしいでしょうか。

あと、泉先生からの御質問なのですが、何なのでしょう。確かにストレスもあるかも

しませんが、低い用量なので多分このさっきのコレステロールの動きではないかと思うのですが。

ということで多分そうかなという気がいたしますけれども、細川先生、いかがでしょうか。これあまりステロイド系は動かさないようですけれども、コレステロールのところだとやはり副腎は関わってきますよね。

○ 細川専門委員

関わってくると思うけれども、こんなに動くんですかね、ちょっとわからないです。

○ 吉田座長

ちょっと副腎については残念ながらメカニズム試験が行われていない。

山添先生、このコレステロールの動きと副腎は関係するのでしょうか。

○ 山添委員

実際実験されてないからわからないですけれども、これはピリジンですよね。だから、ヘムに配位しますので、ステロイドの産生は抑制されていると思います。それで代償的に多分上がる可能性はあります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。泉先生、原因はわからないようですが。

髄外造血については代謝物 G のところでまたディスカッションしたいと思います。

イヌにつきましては 6 mg/kg 体重/日ではほとんど毒性がない、というのは摂餌量が大幅に減少してしまったので、最大耐量 MTD を超したということで 10 から 6 に下げたら何も起きなかったということで、無毒性量 6 ということで私はよい、6 以下にする必要はないのかな、餌を食べなかっただけなので。さらに長期の毒性試験でこのあたりはカバーされているので、無毒性量 6 でよろしいでしょうか。佐藤先生、よろしいですか。

ありがとうございます。

続きまして、経皮ですけれども、こちらについてはこの肝細胞肥大については一応今までは食品安全委員会では肝細胞肥大につきましては今のところ毒性影響ということでとっておりまして、このあたりは今後変わっていく可能性はもちろんありますけれども、一応ルールということなので、すみません、これで。

あとは、コレステロールのところなのですけれども、これは表はついていないのですね。コレステロールはたまたま対照群が低いので、そういうことに引きずられて上がったようにみえているということだけだと思いますので、投与の影響とはしないというように考えました。ただ、非常に高い濃度、1,000 mg/kg 体重/日でも肝細胞の肥大がみえているので、恐らく経皮吸収して血中に乗るということだと思います。ただ非常に高い用量ですよ、1,000 というのは経口投与したら LD₅₀ の量ですので、高い用量では経皮吸収するということです。

次に代謝物 B、代謝物に入ります。代謝物 B というのはどこに出ていたのですか。代謝物 B はお米でしたっけ。違いましたね、お米は E だ。ごめんなさい。代謝物 B は何

に出ていたんでしたっけ。

○ 丸野専門職

トマトです。

○ 吉田座長

トマト、ごめんなさい。トマト、レタスに出ていた代謝物ですけれども。

○ 丸野専門職

えんどうも、微量ですけれども。いずれにしても 10%TRR は超えていないものです。

○ 吉田座長

よくこういうのもされたと思うのですが、代謝物 B については 28 日間の毒性が出なかった。

次に代謝物 G、これは LD₅₀ が低かった化合物ですけれども、この結果が表 52 に出ています。そういったしますと、こちらと先ほどの 90 日の表 47 を比較していただきたいのですが、親では 100 ppm では毒性が出ていないのですね。だから 100 ppm は無毒性量なのですけれども、代謝物 G、28 日間、短い試験でも 100 ppm では毒性が出ておまして、この試験では LOAEL しかとれていないということです。したがって、代謝物 G は親より毒性は強いだろうということになりますので、これだけしか試験がないと非常に ADI が決めにくいのですが、さらに長期がありますので、最後に長期を見終わってからもう一度この代謝物 G の 28 日間をどう考えるべきかを復習したいと思います。

この剤では肝臓を用いまして CYP 系の遺伝子を測ってしまして、事務局案だと例えば最初ですと 45 ページの 25 行目に CAR 介在性とか書いてあるのですが、もうそのまま書いたほうがいいと思ひまして、私といたしましては松本先生が 46 ページに修文をいただいたこの内容でそのまま書くということです。これは特に酵素誘導に関わるかなという、これは遺伝子の発現だけで蛋白も酵素もちゃんと測っているわけではございませんので、特に表 53 は記載しなくてもいいのかなというのが私の意見ですけれども。

松本先生、この点につきまして。

○ 松本副座長

特にございません。これでいいと思ひます。

○ 吉田座長

あとやはり代謝物 G につきましても貧血傾向があるというような考えでよろしいでしょうか。

表 52 につきましては泉先生からコメントをいただいたのですが、この erythroid なのである意味赤血球系という言葉がないというのがきっと何となく訳としておかしいのかなと思っていたのですけれども、泉先生からの御質問、47 ページの 1 番目ですけれども、いかがでしょうか。泉先生が「赤芽球系細胞過形成」はいかがであろうかという御提案をいただいているのですが。

○ 泉専門委員

赤芽球系でも先ほど言われたのですが赤血球系でも、とにかく赤血球増多となるとちょっとこれはもう言葉の単なる間違いだと思いますので。

○ 吉田座長

そういたしましたら、**erythroid** というのが多分原文なので、赤血球系という「系」を入れていただくということで、松本先生、よろしいですか。泉先生、ありがとうございます。言葉に確かになってないですね。はい、ありがとうございます。

そういたしましたらば、「骨髄赤血球系増多」ということで。

○ 三森委員

すみません、増多ではなくて過形成でしょう。**erythroid cell hyperplasia** ですから、「赤血球系過形成」。

○ 吉田座長

昔は結構 **proliferation** を使ったんですけれども、最近は全部 **hyperplasia** ということでまとめられているので、過形成という言葉で締めたと思います。

特に **G** のプロファイルをみますと、強いのですけれども、親と同じような形かなというようには思っています。体重増加抑制があるので何か萎縮系も出ていますけれども、ほぼ肝臓、あとは副腎も出ています。若干腎臓も出ているようですけれども、メインは肝臓、甲状腺にも変化があらわれているようです。

続きまして 48 ページを御覧ください。次は代謝物 **D** です。代謝物 **D** は先ほど腰岡先生から御説明があったように、土壌中でもかなり長く残っているという代謝物です。こちらの毒性は表 55 です。こちらについて事務局から甲状腺及び副腎の重量について御質問があったのですが、いずれの佐藤先生、あと私からもありということで、毒性としたいのですが。

佐藤先生、コメントは。

○ 佐藤専門参考人

やはり一連で出るのではないかなと思われるので、とっておいたほうが良いと思います。

○ 吉田座長

一応肝臓、続いて甲状腺にきたなという感じですよ。事務局の御提案でよろしいかと思えます。

代謝物 **D** の毒性のプロファイルも、若干雌のほうが弱いようですけれども、**327 mg/kg** 体重/日ですから代謝物 **G** や親よりも毒性は弱いと思うのですが、やはり肝臓、肝臓に引き続いて甲状腺、コレステロールも増加しておりますし、親と同じような毒性プロファイルを示しているなというものだと思います。

続きまして、(8) ですけれども、代謝物 **D** のイヌを用いた亜急性毒性試験ですけれども、イヌにつきましては影響が出ていないということで、ひよっとしたら代謝がイヌとラットと違うかなという。やはりこういうのがあからぜひ代謝の試験は出してほしいなと思っています。

次が長期になるのですが。

○ 丸野専門職

先生、すみません、47 ページのところ、甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大で 100 ppm 以上を影響としていることについてなのですが、これは佐藤先生、吉田先生、藤本先生から 100 ppm でということでコメントをいただいている一方で、泉先生から 1,000 ppm 以上というふうにコメントをいただいております。

○ 吉田座長

そうですね。すみません、泉先生、ごめんなさい、私が飛ばしてしまいました。表 52、代謝物 G のところなのなのですが、300 ppm からというように抄録では書いてあるのですが、100 ppm からあるのではないかとということで、100 ppm というのが事務局の御提案なのですが。泉先生は 1,000 ppm でもよろしいのではないですかということです。

○ 泉専門委員

8 の 259 ページの表の見方だろうと思うのですが。甲状腺ろ胞細胞肥大は雄では軽微なのがこの黒い線で囲まれてあるのが 300 ppm ですが、軽度だと 1,000 ppm ですから 1,000 ppm ぐらいでいいのかなと。雌のほうは軽微で入っているのですか。

○ 吉田座長

雌は軽微。

○ 泉専門委員

雌はこの表には入ってないですかね。

○ 吉田座長

それは入れないですよ。

○ 泉専門委員

ですから、雄も 1,000 ppm ぐらいでいいのかなと、どう判断するかだと思います。

○ 吉田座長

なぜかこの申請者の方は親切にも黒枠で囲ってくれているのですが、私どもは私どもの判断なので、何で 300 ppm の 2 例でとって 100 ppm の 2 例でとらないか。何しろ肝細胞腫れていますから、甲状腺出てもよい量なので、やはりある意味ではホメオスタシスを 1 回超えてしまったということで、毒性としてもよいのではないかと思いますので、できればここは事務局の御提案でもいいのかなと。今まで恐らく甲状腺はとってきたと思いますので。肝臓に影響がありますし。確かに明らかなのは先生がおっしゃるように 1,000 ppm だというのは思うのですが、そうしますと雌は、もし軽微をとらないということになると雌は削除してしまうということですよ。

佐藤先生、いかがでしょう。

○ 佐藤専門参考人

これ 28 日間の短い試験で軽微だけれど、低用量から反応していますし、肝臓の変化と

やはりリンクしていると考えれば 100 ppm からとっていいのかなと思います。

○ 吉田座長

泉先生、いかがでしょうか。いいですか。

○ 泉専門委員

お任せします。

○ 吉田座長

では、短期ということで、この甲状腺の変化については事務局の御提案どおりとりたいと思います。ありがとうございます。

そういたしますと、今日はちょっと長いので、できれば長期までやってしまいたいと思います。事務局、お願いします。

○ 丸野専門職

それでは、49 ページをお願いいたします。11 行目からですけれども、11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

12 行目、(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の試験でございます。26 行目から事務局よりということでボックスがございますけれども、6 mg/kg 体重/日で認められた軟便/水様便は抄録では悪影響ではないとしているのですけれども、本たたき台案では当該用量で特に高頻度で発現していることから毒性影響としております。これにつきましては佐藤先生から事務局判断に同意いたしますということ、松本先生も事務局案ということ。藤本先生からも毒性影響といただいております。吉田先生からのコメントですけれども、個別別表をチェックして、体重等にも影響がないので、投与による悪影響とはしなかったといただいております。

吉田先生からこのことを受けて 17 行目からご修正いただいております。結論としましては 20 行目、22 行目ですが、雌雄いずれの投与群でも検体投与の毒性影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも 6 mg/kg 体重/日、これは軟便/水様便をとらなかったらということ。です。

続きまして、50 ページの 2 行目から、(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) でございます。本試験は ADI 案の設定根拠となる試験となります。21 行目から事務局よりということで、①で 750 ppm 投与群の雌の肝重量について、比重量のみの増加でありますけれども、組織学的変化を伴うことから毒性所見としております。①につきましては 51 ページに先生方のコメントを記載しておりますけれども、佐藤先生、吉田先生、松本先生、藤本先生から毒性所見とするということでいただいております。

50 ページの事務局よりの②でございますが、100 ppm 投与群の雄の 24 か月における精巣及び精巣上体の重量変化について、抄録では検体投与に関連した変化としているが、結論として精巣に関連したこの所見はラットに特有のため、ヒトに対するリスクは無視できるとして、無毒性量を 100 ppm としています。本たたき台案では、精巣及び精巣上体の絶対重量と比重量について有意差がみられたので毒性としました。これに基づき、雄の

無毒性量が 25 ppm ということでございます。

なお、JMPR、EPA では ADI は本試験の 100 ppm でとっております。これにつきましては佐藤先生から②についてということで、nAChR 阻害に起因するライディッシュ細胞の増殖は感受性の高い系統であることによると考察されているけれども、肝臓の肥大もラットで感受性の高い反応と考えれば、ヒトで全く同様の変化がみられない保証がない限り毒性とみなしてよいと思いますというふうにいただいております。

吉田先生からは、LOAEL の変化は精巣重量増加と精巣上体重量低下ですが、いずれも形態学的な影響はありませんということで、JMPR ではラットの精巣間細胞腫はヒトへの外挿性がないという考えに立ち評価していますが、日本は増加した腫瘍のヒトへの外挿性については言及していない状況です。その基準だと事務局案になりますといただいております。

藤本先生からは、ラットの試験結果とヒトへの外挿性の考察は別に議論されるべきであり、抄録の記述の仕方自体がよくないのではとコメントいただいております。

50 ページにお戻りいただきまして、本試験の結果のところでございますけれども、13 行目からになりますが、腫瘍性病変としては 500 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫及び両側性精巣間細胞腺腫の発生頻度増加、また 100 ppm 以上投与群の雄で精巣絶対及び比重量増加等が、750 ppm 投与群の雌で変異肝細胞巣等が認められたので、無毒性量は雄で 25 ppm、雌で 100 ppm であると考えられたということでございます。

51 ページの表 57 でございますが、吉田先生から修正いただいております。先ほど亜急性毒性のところでもあったとおりの修正でございます。

また、52 ページのところですが、作表の仕方についてですけれども、表 57-1 と 2 ということで、2 年間慢性毒性と 57-2 のところで 1 年間慢性毒性試験群で認められた毒性所見を分けておりますけれども、これにつきましては佐藤先生から了解いたしましたということです。藤本先生からは、雄性腺系への影響は 1 年間では現れていないという点をわかるようにしたほうが良いというコメントをいただいております。

53 ページ、2 行目から、(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス) でございます。

54 ページの一番上のところですが、事務局よりということで、1,250 ppm 投与群雌の副腎重量の変化につきまして、絶対重量と比重量の両者に有意差が認められておりますので毒性としております。これにつきましては佐藤先生から代謝物でも副腎の変化がみられているので毒性とする。松本先生からは、マウスの副腎で変化は微妙だが事務局案でどうでしょうというふうにいただいております。

結論といたしましては 53 ページの 13 行目からですが、検体投与に関連した腫瘍性病変としては 750 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫、肝細胞癌の発生頻度の有意な増加、また 1,250 ppm の雌で肝腫瘍発生頻度の増加傾向ということです。また 16 行目からですが、750 ppm 投与群の雄及び 1,250 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm、雌で 250 ppm ということでございます。

54 ページの表 61 につきましては吉田先生から修正いただいております。

また表 61 でございますが、750 ppm 雄の一番下のところの顎下リンパ節髄質索形成細胞増生というところなのですけれども、本部会の前に親委員の先生方から、こちらについては髄質索形成細胞増生ではないだろうかという御意見をいただいたところでございます。

慢性毒性、以上でございます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、まず 49 ページにお戻りください、1 年間のイヌです。これは若干意見が割れておりまして、6 mg というのは 90 日の無毒性量ですけれども、それをトップドーズといたしまして強制経口試験が行われました。そういたしましたら、雄で水様便があったということで、事務局はこれを LOAEL といたしまして、無毒性量雄は 3、雌は 6 としました。佐藤先生と藤本先生からなのですが、若干、私が異議を唱えました。個別表で確かに 4 例中の 2 例で雄でかなり 1 年間にわたってコンスタントに粘液便は出ているのですが、この個体に体重増加抑制がないのですね。あと、病理組織学的な変化も出ていない、ということをもって、イヌというのは何かあるときに下痢を起こしやすい動物ですから、それをもって毒性としていいのかなというのに私は疑問があつて。イヌというのはたった 4 例しかないので、平均してしまうと体重増加抑制があるようにみえてもなようにみえても、前値と比較するというところをすべきだと思ひまして個別別にみたのですけれども、体重は減っておりませんし、この粘液便と水様便が出た個体については出ていませんし。投与量とともに増悪するというような形でもなかったと思ひますので、私はこの 2 例を毒性としなくてもいいのではないかというのが私の意見ですけれども。

佐藤先生、いかがでしょうか、イヌの試験。

○ 佐藤専門参考人

まず、頻度をみるとかなり本当に高いというのが一つ。それから、流涎も出ていますし、もしかするとドーパミンの作用で消化管が亢進して水様便が出ているのかなと思つたので、とってもいいかなと思ひました。

○ 吉田座長

松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

根拠がよくわからないのですけれども、回数みて、例えば軟便は全例にあつて、これ平均しますと 5 日に 1 回ぐらいの確率であつて、あと水様便は 2 匹と個体が限られるのですけれども、これは 2 日に 1 回ぐらいの確率になつてしまつて。ただ、吉田先生言われるように、なぜこれが起きたか、どういう毒性影響がほかにあるかというふうにみると、非常に科学的ではない表現なのですけれども、すごく気になる、そういうことなのですけれども。なぜ起きてどういう毒性かというのはちょっとよく私には説明できない。

○ 吉田座長

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

私もイヌのこれについてはむしろ基準を教えたいぐらいで、下痢もそうなのですけれども、嘔吐も非常にしやすいですね。そういうデータをみたときにどう判断するのか非常にわからないのですけれども。今回非常に頻度が高くて、これ本当にこれで回復試験でもしていればわかったのかもしれないですけれども、そういう試験もないので、やはり極端に高頻度ということをとったほうがいいのかというふうに思いました。

○ 吉田座長

病理の組織的な所見も出てきてないですね、大腸にも何も出てきていないという状態で、もしこれが毒性であるならば、体重が下がってきてもいいと思うのですね、この個体が。そういうこともないですし、摂餌量も下がってないということでもやはり毒性なのでしょう。投与による影響だとは思っています。何かのことで起きているのでしょうかけれども、体重落ちてない、病理もない、この 2 つがあるので本当に毒性としていいのかというのが私の意見です。

○ 佐藤専門参考人

私はやはり投薬に起因しているだろうと思うので、これはある程度の薬理作用を持って、それが影響すれば何らかの形で出るということを考えれば、これは薬ではないので、毒性ととっていいのかと思います。

○ 吉田座長

私は薬か薬ではないかというのはその次の判断で、ハザード ID については同じだと思います。ですから、体重増加が抑制されていたり病理組織学的にカタルのようなものが出てくればもちろんそれについて毒性とすることについて全く異論はないのですけれども。さっきコリンとおっしゃいましたけれども、そういった症状がこの動物に出ていないのですね。特にイヌはどうも代謝が違おうだろうというのは先ほどのほかの肝臓への影響が全く出ていないことから明らかなので。多分このぐらいの用量ではニコチン性コリン、アセチルコリン受容体に関する状況が出てないと思うので、これどうしようかな。多分これは ADI には関わってこないのではないかと思うのですけれども。

○ 横山課長補佐

さっき懸案だったラットの 1 年のところで、もし一つ上に上がるとその間にこの 3 が入りますので、微妙に関わる可能性はあります。

○ 吉田座長

持続的な軟便、下痢をどう考えるかというのはちゃんとした基準をつくっていないので悩んでしまうのだろうというように思うのですけれども。一つは体重、1 年もやっていますから体重増加抑制というのは重要なものだと思うのですね。それが無い。かつ、病理はみる目がちゃんとしてないとみられないということもあるかもしれませんが、病理で何も出てないというので。最終的にはとりたくないけれども、多数決ということにはな

ってしまうのだと思いますけれども、私個人は毒性ととらなくてもよいのではないかな。イヌだということを思いますとよいのではないかなというように思うのですけれども。1年も投与して、投与の影響だけども、毒性とすべきかなというような。イヌは結構ストレスもかかりやすい動物ですし、と思うのですけれども。

○ 山添委員

90日の試験、イヌでありますよね。もしコロナジックな作用であれば90日のときに出てなければおかしいですよね。そっちではないのですよね。ほかの眼とかいろいろな作用も、流涎もないし。そうすると、吉田先生の言うように薬理学的な作用として出てきたかどうかというのはそのへんのところでは判別できないのですが。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そうすると、薬理学的な作用でこれらが起きた可能性というのはどうもわからないということですかね。

三森先生、お願いします。

○ 三森委員

でもやはりこの頻度は高すぎますね。これが説明できればよいのですが。元々イヌは嘔吐したり下痢をしたりということはあるのですが、この頻度が高すぎるのですね、6 mgだけが。その原因がわからないので、体重増加抑制がないから毒性とみなさないと言えるのかなと思うのです。ですから、佐藤先生、藤本先生も同じ意見だと思うのですが、そのところが説明がつけば毒性とみなさないということでNOAEL 6 mgでよいと思うのですが、何らかの文章表現が必要になると思います。

○ 吉田座長

私は一つ体重というのが非常に大きなメルクマールだと思っているのですけれども。もし下痢や軟便がありますと普通は体重が落ちると思うのですね、臨床的には。そういうものが全くないというのがどうも引っかかりまして。実際これを起こしているのは2例だけなのです。2例が繰り返し繰り返し起こしていて、残りの2例はほぼ対照群と同じということだと思いますと、この2例が投与の影響は否定できないけれども、悪性かなと思うのですが。泉先生、メディカルでもいらっしゃるので臨床的なことも。

○ 泉専門委員

僕は基本的に疑わしきは罰すですから、いつも。

○ 吉田座長

先生はやはり持続的なものはとるということですか。

○ 泉専門委員

原因がわからないことはしょっちゅうあると思うのです。そうすると現象でとるしかないというので。もちろんイヌの実験に対する常識が私には全くないし、下痢をするという現象そのものもこの間からここで何回か言われて、ああそうなのかと理解した程度ですから。しかし、疑わしいときは毒性ととるという考えなので。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、この部会の判断としてはこの下痢をとって、雄は 3 mg/kg 体重/日、雌は 6 mg/kg 体重/日を無毒性量にしたいと思います。ちょっとこのあたりは雄 2 例で持続的に認められたということを書いてもらって、その以下の「持続的な」から 21 行目までを消していただいて、本試験においてということにしてください。

続きまして、2 年の発がん性試験です。こちらにつきましてはまず表のスタイルですけれども、私は藤本先生の御意見が非常に適切だと思ひまして、今回ライディッヒ腫瘍が増えているのですけれども、精巣毒性はないようなのですね。そのことが 12 か月をみるとよくわかるので、そのことを記載していただきたい。

ですから、それに関わりまして表 57-1 ですけれども、500 ppm の雄のカラムですが、精巣上体管腔内精子減少、精細管萎縮、そして 100 ppm にいきまして精巣上体の絶対及び比重量につきましてはライディッヒ腫瘍に伴う変化だということを。私実を言うと 100 の個体別表を全部拾いました。拾いましたら、精巣重量が重いあるいは両側性にライディッヒ腫瘍が出ている個体は精巣の atrophy があります。むしろですから精巣に hyperplasia しかないあるいは片側しかライディッヒ腫瘍がないという個体には精細管の atrophy はあっても軽度か軽微です。そういう個体は必ず精巣上体の重量もそんなに低下はありませんし、精巣重量の中の精巣上体管の精子減少も普通は 3+なのがあるいは+なので、恐らくこの精細管の萎縮、精巣上体の精子の減少というものはライディッヒ腫瘍が両側にできているということにリンクしているということが個体別表から確認できましたので、むしろここには※をつけて、この 1 文を本剤による直接的な変化ではないと考えられたとか判断したということに記載しておく、52 週を分けておいたほうがいいのではないですかという藤本先生の意見をコンファームできると思うのですが。藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

ですから、私は、それだと 52 週のほうはなしで言葉だけでもいいのかなというふうにちょっと思ったのですけれども。ポイントはもちろん同じなので、書き方だけの問題なのですけれども。どちらがいいのですかね、きちんと書いてしまえばそれは一番、一目瞭然なのですけれども。

○ 吉田座長

私が申し上げたのは 57-2 は残すけれども、例えば 57-1 をみると精細管萎縮とか出ていますよね。これとライディッヒ腫瘍の関係を書かないと単独で起きたように見えますから。そこは今回はありがたいことに個体別表が全部みられる報告書が出ていますから、それをきちっと書き込んでおくと。今回精巣の間細胞腫のメカニズム試験が行われているので、そこだけにフォーカスすればよくなるので、では本剤には精巣毒性があったのではないですかという御質問に対して、個体別表をみたら精細管の萎縮などはライディッヒ腫瘍

が出る個体とリンクしていたということを書くことによって本剤には直接の精巣毒性はないということを明確にできますので、それは評価として書き込んでおくべきではないかと私思うのですが。

○ 藤本専門委員

むしろこの表を 2 つ出して、それに対して考察を少し書き込むということですね。はい、結構だと思います。

○ 吉田座長

佐藤先生、いかがでしょうか。

桑形先生、すみません、いきなり、精巣なので生殖の先生。やはり精巣毒性はないということ文中にちゃんと記載しておいたほうがいいかなと思うのですが。

○ 桑形専門委員

はい、そのほうが明確になると思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、休憩中に文章は考えますが、文中に書き込む文章を考えたいと思います。

本剤は腫瘍としては肝臓の腫瘍、肝細胞腺腫がまずラットでは最高用量の 500 ppm ですけれども、増えているということが表 58 にみてとれます。そしてこれが F344 なので非常に、普通だったら見逃してしまいそうなのですが、ものすごく丹念に調べていまして、表 59 ですけれども、片側だったか両側だったかということで統計処理をいたしますと、500 ppm 以上では精細管萎縮が増えたということの結果です。

ただ、精巣重量自体は 100 ppm、その 1 個下から上がっているのですね。ということをお考えすると、確かに統計学的に有意に両側性の間細胞腺腫が増えたのは 500 ppm なんですけれども、その芽は 100 ppm からみえているのだというようにみてとれるのではないかなと思うのですが。実際は増えているのは 500 ppm としてしか出ていないけれども、そうでないこの 100 ppm の絶対重量というのは確かに、重量がやはり大きいのは 100 ppm の個体別で見ますと両側に間細胞腫がある個体ばかりなのですね。と思えますと、やはりこの 40 例というところに有意差はついていないけれども、ひょっとしたらそういう形で出始めているのかなというようにも思います。ただ、頻度としては頻度なので一応 500 ppm で切りたいとは思いますが。むやみやたらと精細管がいっぱいあって精巣が大きくなっているわけではないということはそういうことなのかなというように思っています。

よろしいでしょうか、ラット。メカニズム試験のところでもまた腫瘍性の変化についてはディスカッションしたいと思います。

続きまして、53 ページ、18 か月のマウスです。マウスにつきましても事務局から 1,250 ppm の副腎重量を入れましたがということですが、佐藤先生、松本先生は事務局案でよいのではないかとということで、先生方、それでよろしいでしょうか。

先ほど親委員の先生方から顎下リンパ節については適切に修文していただきましたので、修文していただいた内容で修正をしたいと思います。

マウスにつきましても肝臓の腫瘍が出ています。55 ページを御覧ください。マウスもやはり小葉中心性肝細胞肥大が出まして、750 ppm では汎小葉性という、ですからどんどん肥大が出て全ての葉が肥大したような形になっているという所見だと思いますけれども。雄だけですが、750 ppm で肝細胞腺腫及び癌がそれぞれ増えておりまして、もちろん合計も増えていますが、それぞれが増えておりますので、腺腫及び癌が増えたということで今回は考えられるのではないかというように思います。

雌では増えてないようですね。変異肝細胞巢も雄だけで増えています。好酸性及び空胞化ということなので、フェノバノビタールで出てくるようなものは好酸性だというように言われていますのでそういうことなのかもしれませんけれども、これだけではわかりません。

ということで、肝腫瘍のメカニズムにつきましてもまたいろいろと行われていますので、そこで考えたいと思いますが、長期の毒性について何か先生方コメントはございますか。

そういたしましたら、長期までちょっと駆け足ですが、55 ページの 2 行目まで終わったということで、生殖発生毒性、また催奇がいろいろ出てきますので今度は桑形先生にもいろいろ御説明していただきますが。

それでは、4 時まで休憩をとりたいと思います。

(休 憩)

○ 吉田座長

すみません、1 分ほど過ぎました。再開したいと思います。

では、55 ページの 12、生殖発生毒性からお願いいたします。

○ 丸野専門職

それでは、55 ページをお願いいたします。生殖発生毒性試験でございます。5 行目から (1) 2 世代繁殖試験 (ラット) でございます。

56 ページですけれども、事務局よりとして、本試験で 400 ppm 投与群の F₁ 雌親動物で、着床後胚損失率が有意差はないけれども増加しており、毒性影響としておりますけれども、抄録ではこれは生児出産率低下の影響の反映ということで、繁殖能に対する影響とはしないということでございます。

桑形先生からのコメントでございますが、分娩後から生後 4 日までの死亡児数が多く、400 ppm 群では児の生存率に影響がありますということなので、着床数と産児数には顕著な差はないことから、着床後胚損失率の増加は記載不要と考えます。繁殖能への影響はなしという判断でよいですといただいております。

本試験の結果については 55 ページの 20 行目からになりますけれども、親動物で 400 ppm 投与群の P 及び F₁ 雄で肝絶対及び比重量増加等が、児動物で 400 ppm 投与群の F₁ 雄で包皮分離の遅延が、F₂ 雌雄で生児出産率低下等が認められたので、無毒性量は親動

物の雌雄及び児動物とも 100 ppm と考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかったということです。桑形先生から一部修正いただいております。

56 ページの 6 行目から (2) 発生毒性試験 (ラット) でございます。こちら 57 ページの 23 行目から事務局よりということで、抄録では convoluted ureter を尿管屈曲としていますが、たたき台の表では NIHS の用語集に従って蛇行尿管としたということについてですが、桑形先生からのコメントですが、事務局案でよいですということです。また、本文中への異常胎児発現例数の記載は不要と考えますということでございます。

57 ページの 6 行目から 1,000 ppm 以上投与群の胎児で外表異常として前肢屈曲、後肢回旋等がみられておりますが、これらの四肢異常は構造的障害ではなく、出生後速やかに回復することが確認されたということでございます。また、同群の胎児で内臓異常として蛇行尿管、少数例に水尿管を伴うということでございます。

15 行目からですが、本試験の 1,000 ppm 投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で四肢異常等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 150 ppm (11.5 mg/kg 体重/日) であると考えられたということです。母動物に影響の認められる用量で胎児に外表、内臓及び骨格異常が認められております。

25 行目から (3) 発生毒性試験 (ウサギ) でございます。本試験については次のページの 7 行目からですが、750 ppm 投与群の母動物で糞量の減少、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児ではいずれの投与群でも検体投与に関連した異常は認められなかったため、無毒性量は母動物で 150 ppm (6.55 mg/kg 体重/日)、胎児で本試験の最高用量 750 ppm (31.9 mg/kg 体重/日) ということです。催奇形性は認められなかったということです。

14 行目から (4) 発達神経毒性試験 (ラット) でございますけれども、結果については 22 行目からですが、母動物ではいずれの投与群でも検体投与の影響は認められず、児動物で 400 ppm 投与群で生存率低下、低体重、平面立ち直り反応の出現の遅延等が認められておりますので、無毒性量は母動物では最高用量 400 ppm、児動物では 100 ppm ということです。発達神経毒性は認められなかったということです。

31 行目から (5) で代謝物 D の 1 世代繁殖試験 (ラット) でございます。

次のページをお願いいたします。桑形先生から 2 行目、3 行目に関して修正いただいております。

結果につきましては 7 行目以降でございますが、本試験において 5,000 ppm 投与群の親動物の雌雄で肝比重量増加及び小葉中心性/中間帯肝細胞肥大が認められ、児動物ではいずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は親動物雌雄で 2,000 ppm、児動物で本試験の最高用量 5,000 ppm ということです。繁殖能に対する影響は認められなかったということです。

15 行目からは (6) 代謝物 D の発生毒性試験 (ラット) でございます。27 行目からのボックスでございますけれども、事務局よりということで、抄録では 5,000 ppm 投与群

における母動物の妊娠 6～9 日の体重増加量と摂餌量の減少を一時的変化と判断して毒性影響としておらず、また胎児の頭頂骨の骨化遅延につきましても毒性としておりませんが、本たたき台では有意差がみられておりますので、これらの変化は毒性としております。

これにつきまして桑形先生からのコメントが 60 ページにあります。投与開始直後の摂餌量減少を伴った体重増加抑制は、忌避による影響もあると思いますが、それも含めて影響と判断しました。餌こぼしもあると思いますが、摂餌量の割に体重増加量が少ないです。ほかの毒性の先生方の御意見をいただきたいということです。また一方、胎児に観察された頭部構成骨の骨化遅延につきましては、胎児体重に差はなく背景値の範囲内であることから、投与による影響ではないと判断しましたということがございます。

結果につきましては 59 ページの 22 行目から記載されておりますが、5,000 ppm 投与群の母動物で投与開始初期に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 2,000 ppm (152 mg/kg 体重/日) であると考えられたということがございます。

生殖発生毒性試験、以上でございます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、生殖発生毒性試験、55 ページにお戻りください。ラットの 2 世代繁殖試験で認められた変化は 64 ページに記載されております。事務局からの御質問に対して桑形先生からのコメントをいただいておりますが、この剤の生殖発生の特徴を含め、桑形先生からコメントをいただけますか。

○ 桑形専門委員

この剤は今事務局から御説明があったとおりに、繁殖能には直接影響はないのですが、出生児で生後すぐに、後々わかってきますが、分娩日、生後 0 日～2 日までの間に多くの出生児が死亡してしまうという生殖毒性があります。親動物に認められる毒性は今までの一般毒と同じような毒性プロファイル、肝臓の重量が増加といった同じような毒性プロファイルが認められています。

あと、この試験とても機序解明試験がなされていて、出生児死亡が母動物由来のものなのか、母動物の胎生期暴露によるものなのか、あるいは出生後に授乳を介して生後死亡が起こるのか、またその生後死亡がいつの暴露時期によって起きるのかという臨界期の試験も行われています。後々受容体の形態というかサブユニットの型が胎児型と成人型によって異なることから、新生児死亡という生殖毒性が起こっているというふうに抄録では考察がつながっていくこととなります。

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、次に続きますラットの発生毒性も今の先生がお話になったこととつ

ながるかと思うのですが。

まず、では繁殖毒性から締めてしまったほうがいいですね。繁殖毒性ですと母毒性は一般毒性、ほかの繁殖試験以外で認められた一般毒性と同じようなものが認められているけれども、児動物では非常にユニークな毒性が出てきているということで、親の一般毒性に対する無毒性量としては 100 ppm ですね、繁殖能への影響としてはなしということで、子どもへの影響、オフスプリングの影響というのも 100 ppm ということですね。一見みると母毒性量で出ているように見えるけれども、どうも違うメカニズムだろうということが今回のメカニズム試験で非常にクリアになったということですね。ありがとうございます。

続きまして、発生毒性試験につきましてお願いします。

○ 前田上席評価調整官

先生、すみません、ちょっと確認でございますが、この表 64 の親動物の 400 ppm など「多発性肝細胞壊死」という用語が使われておまして、抄録もこの用語なのですが、ここは以前ほかの箇所では「多巢性」という言葉が使われているのですが、これは多発性という用語でいいかどうかの確認でございます。

○ 吉田座長

マルチフォーカルということで多分同じなのですけども、そうですね、ありがとうございます。統一しておいたほうがよろしいでしょうね。専門家の人は多分同じだなとわかるのですけれども、そうでないとわかりにくいので。では、ほかに合わせまして、「多巢性」ということで統一をしていただけますでしょうか。多発性肝細胞壊死は「多巢性」ということでよろしくお願いします。ありがとうございます。

○ 横山課長補佐

すみません、同じ表 64 なのですけども、親動物の F₁ 世代の雌のところに着床後胚損失率増加がそのまま記載してあるのですけれども、桑形先生から御意見いただきまして、不要というふうに御意見いただいていますので、削除させていただいて。そうしますと、親の無毒性量も変わりますので、本文中の記載等整えさせていただきたいと思います。

○ 吉田座長

桑形先生、胚損失についてはよろしいですね、事務局から今御提案のあった。

○ 桑形専門委員

着床後胚損失増加、いかにも子宮内で胎児が死んでいるような言葉なのですけども、実際生データを拾っていくと、胎児期には全く死んでいないので、この文章中の新生児の出生率が低下したということで拾えますので、ここは削除でいいと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。では、こちらは今事務局から御提案のあった削除をお願いします。

続きまして、発生毒性試験ですけども、桑形先生に御修文をいただきまして、こちら

は児動物に 1,000 ppm でいろいろと内臓及び骨格異常、外表異常が出ているということですね。こちらはこのままで。

事務局の御提案に対しても事務局案でよいですということなので、発生毒性試験についてはよろしいかと思えます。

ウサギにつきましては特にコメントはいただいているということで、このままで。ウサギにつきましては母動物では 150 というところで体重が減少してしまっていて、胎児への影響は最高用量までないということで、またラットとウサギと違うのかもしれないということがここでみえてまいります。ただし、ウサギまでキネティクスというのは初めてですよ。多分医薬品では当たり前のことなのでしょうけれども、非常に今後こういう形になればいいなとちょっと思っていますが。

あと発達神経毒性につきましても桑形先生から特にコメントはいただいているのですが、発達神経毒性ありという形になるのでしょうか。無毒性量は母動物が最高用量だけでも、子どもは一段低いところを出ている。これは先ほどのことにまた関わってくるのでしょうか。

○ 桑形専門委員

子どもが 100 ppm に落ちているのは低体重と立ち上がり反応がちょっと遅れていたということ。

○ 吉田座長

発達神経毒性はなし。

○ 桑形専門委員

発達神経毒性ではないということ、普通の毒性。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そうすると、発達神経毒性はなしということですね。ありがとうございます。

続きまして、土壌中にあった代謝物 D を用いて 1 世代の繁殖試験が出ておまして、これも桑形先生に直していただいているのですが、こちらについては雌雄で無毒性量は 2,000 ppm ですから、D は毒性としては弱い形になりますね。児動物は最高用量まで影響がなく、繁殖能に対する影響はなしですね。D については発生毒性試験も行われておまして、これも無毒性量は真ん中の用量の 2,000 ppm ですね、母動物の体重増加抑制があったということですね。胎児も体重が抑制したということで 2,000 ppm ということになるのですか。

○ 桑形専門委員

母動物については、私は摂餌量を伴った体重増加抑制があったので毒性としたのですが、抄録では申請者側はこれは忌避で餌を食べなかったから毒性ではないのだというふうな説明をされていたのですけれども。摂餌量の減少、これは抄録の 271 ページを見ていただきたいのですけれども。VIII の 271、表 1 に結果が出ていますが、上から体重増加量、

妊娠 6~9 日、対照群が 11.3 に対して 5,000 ppm で 5 g しか増えていない。そのときに相当する摂餌量が対照群ではその 2 つ下のカラムですけれども、摂餌量が対照群で 20 g に対して 5,000 ppm で 17 g、申請者はこれは忌避によるというふうに書いていらっしゃるのですが、3 g の差しかない割には体重増加量が 2 倍というのはこの妊娠時期から考えるとちょっと顕著かなと思ひ、私は毒性としたのですけれども。忌避の扱いについてはほかの毒性の先生方にちょっと意見をいただければと思ひてコメントを残しました。

もう 1 点、胎児のほうですが、案ですと頭頂骨に骨化遅延が認められたので、胎児も 2,000 ppm というふうには評価書案ではなっていました、これも抄録をずっと読んでいて生データをみていくと、確かにやや上がっているのですけれども、ここも悩ましいところでしたが、背景値がきちんと出ていて、背景値の範囲内であるということで、最後はこの申請者側が出してきた背景値の範囲内であるということをとって影響ではないとしました。

また、参考までに 1 腹単位で計算してみたところ、ちょっとわかりにくいですが、下にいくつか数字が書いてありますが、対照群、この #1151 というのは母動物の番号で、(1) /13 というのは 1151 番の動物番号に胎児が 13 匹いて、そのうち 1 匹で骨化遅延が認められたというふうな計算になるのですけれども、これを 1 群当たりの 1 腹数で計算をしていくと、対照群が 0.4% に対して 5,000 で 3.1%、1 群から 4 群までいくと 0.4、0.3、0.7、3.1 となって、これを多重比較すると P 値は 0.322 ということで、発現頻度、医薬品とかで使う 1 腹単位の計算をしても有意差がつかない。また、背景値を考慮して胎児の影響はなしということで、胎児への影響は 5,000 ppm と私はあげました。

すみません、忌避についてだけ御意見いただければと思ひます。

○ 吉田座長

忌避についてですが、佐藤先生、いかがですか。

○ 佐藤専門参考人

5%で嫌だったのか、ほかの動物で出てないので何とも言えないので。アクセスが下がるのであれば 2,000 ppm も 1,000 ppm も下がるのかなと思ひるので、毒性でいいのではありませんか。

○ 吉田座長

確かに餌だけだったらウサギというのはときどき。今回はラットなのですからけれども、やはり体重にかなり影響しているのです、私は毒性でいいのかなと思ひのですが。両方減っていくとある意味ではいわゆる急性参照用量の一つの指標になってきますよね、この値も。今回は代謝物 D ですから親ではないのですけれども、私は毒性とした先生の御判断でよろしいのではないかと思ひます。

そういたしますと、親動物、胎児ともに 2,000 ppm ではなくて、胎児は 5,000 ppm に上がりますね。催奇形性はなしということになります。詳細に調べていただいてありがとうございます。やはり腹単位というのが重要だということですね。

ということで、生殖発生毒性につきまして桑形先生に解説をいただきながら。生殖発生毒性につきまして先生方ございますか。

そういたしましたら、お待たせいたしました、遺伝毒性に進みたいと思います。

○ 丸野専門職

それでは、60 ページをお願いいたします。13 番、遺伝毒性試験でございます。表 71 のほうにスルホキサフロルの遺伝毒性の試験結果が示されておりますけれども、6 行目でございますが、遺伝毒性はないものと考えられたということでございます。

また 13 行目からになります。代謝物を使って遺伝毒性試験をされております。

次のページ、61 ページの表 72 にまとめられておりますが、代謝物あるいは分解物 B、D、G、H、K について試験がされておりますが、結果といたしましては 3 行目にありますが、全て陰性であったということでございます。

遺伝毒性試験は以上でございます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、本間先生、私が見ても何かきれいに陰性のようなのですが。

○ 本間専門委員

特に何も言うことはありません。

○ 吉田座長

では、今回例えばラットやマウスで肝臓の腫瘍とかラットで精巣の腫瘍が増えておりますけれども、これは全然関連するものはないということですね。

根岸先生、いかがでしょうか。

○ 根岸専門委員

遺伝毒性に関しては全く白でいいと思います。

一つ確認をさせていただきたいのですけれども、表記の仕方なのですが、こういうときどういうふうを書くのかということだけなのですが。表 71 の *in vivo* 試験、小核試験ですね、抄録のほうに「一群雌雄各 6 匹」というので抄録もあるのですが、実際には 5 匹を使ってデータを出したと書いてあって、この場合はこういう雌雄 6 匹でいいのでしょうか。

○ 横山課長補佐

申しわけありません、5 匹と修正させていただきます。

○ 根岸専門委員

では、今後もそういうことで理解してよろしいですね。

○ 横山課長補佐

はい。

○ 根岸専門委員

では、5 匹というふうに訂正していただければ。

以上です。特に問題はありません。

○ 吉田座長

ありがとうございます。遺伝毒性は今回は親、代謝物全て白ということです。

続きまして、時間が許す限りメカニズム試験に進みたいと思います。62 ページから事務局、お願いいたします。

○ 丸野専門職

それでは、62 ページ、14 番、その他試験でございます。機序試験が出されております。

(1) ですが、肝腫瘍の発生機序検討試験ということで、①マウスを用いた肝腫瘍発生機序検討試験でございます。本文に記載しておりますとおり吉田先生から修正いただいております。

次のページ、63 ページでございますが、表 74 の記載につきまして、表 74 は雄マウスにおける肝腫瘍発生機序検討試験結果概要でございますが、吉田先生と藤本先生から修正案 2 案いただいております。どちらがよいか御検討いただければと思います。

64 ページの②につきましてはラットを用いた肝腫瘍発生機序検討試験でございます。こちらも吉田先生に 8 行目以降のとおり修正いただいております。また、表 76 につきましても先ほどと同じように吉田先生、藤本先生から表の書き方で修正いただいております。

65 ページの 8 行目から③トランスジェニックマウスを用いた肝腫瘍発生機序検討試験ですが、こちらも吉田先生から修文いただいております。また 10 行目ですが、松本先生からの修文として、ヒト化の「化」を削除といただいております。

これらの試験の結論としましては、66 ページの 8 行目からですが、本剤による肝肥大は主としてマウス CAR 及びマウス PXR を介していることが明らかとなった。本剤投与はヒトにおいても同様に CAR 及び PXR を介して肝肥大を誘導するが、肝細胞は増殖させないと推察されたということでございます。

また、表 78 につきましても藤本先生から修正いただいております。17 行目からがまとめのところですが、吉田先生と藤本先生から、こちらも修正 2 案いただいておりますが、吉田先生からは肝肥大は CAR を介したものと考えられ、肝腫瘍の発生にも CAR が関与している可能性が示唆された。藤本先生の案としましては、以上の結果より、本剤の投与で認められた肝臓の変化は、CAR が関与する作用機序によるものと考えられたということでございます。

26 行目から (2) 代謝物 D の肝臓に対する影響検討試験ということでございます。

67 ページお願いいたします。結果といたしましては、吉田先生から修文いただいております。

○ 吉田座長

ここで一回止めて、肝臓だけでいきましょう。

すみません、まずメカニズム試験ですけれども、むしろこれは細川先生の御専門なので、まず先生にお伺いしたいのですが。表 74 から 78、この表が私は CAR 応答性とか書いて

あるのがどうも気になって全部削除がいいのではないかと考えていて。今日は細川先生がいらっしやったので、まずその表の記載ぶりだけを教えてください。

○ 細川専門委員

これはただ mRNA を測っただけで、これで応答性というのはちょっとおこがましいので、CAR 応答性という言葉は削ったほうがいいと、CAR、PXR、PPAR α もそうですが、HR は書いてないのか、応答性というだけはおかしいので、*Cyp2b10* の mRNA、*Cyp3a11* の mRNA の遺伝子発現という形でいいと思います。応答性と書くとそれだけになってしまいますし、多分量が増えていけば CAR と PXR クロストークしますから、どっちもどっちにくっついてしまいますので、応答性という言葉がちょっとおかしいかなという気はします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。先生からお墨付きをいただいて私はほっとしています。

そういたしましたら、この表 74 で全部私がとってしまったのですけれども、それと同じスタイルで全ての表を。

○ 細川専門委員

そのほうがいいと思います。

○ 吉田座長

はい。藤本先生、よろしいでしょうか。

○ 藤本専門委員

了解しました。

○ 吉田座長

事務局、修文をお願いします。

細川先生、すみません、続きましてここもちょっと CAR とか書きすぎているような気がしたので書いたのですけれども。この 62 ページの 20 行目から 63 ページの 5 行目まで私が直したのですが、この文章に対して先生のコメントをいただいて、先生なりに直していただけると一番ありがたいというのが私の心からの希望なのですが。

○ 細川専門委員

かなりすっきりしていいと思いますけれども、事実をやはり書いておく必要があるので、実際に CAR によって起こったのか PXR によって起こったのか、それとも別のものによって起こったのか。多分 CAR だと思われませんが、可能性だけであって、後でノックアウトとヒューマノイドを使っていますので、そこで初めて確認されることで、この段階では確認されていないから、ただ単に事実だけ挙げていけばいいのではないですかね。それで、可能性として最後に考察で少しだけ入れればいいのではないですかね。CAR 及び一部 PXR を介したものでありというような形でいいと思いますけれども。

○ 吉田座長

では、ここではここはもう書かないでということで、ではどのあたりから消してしまっ

たらよろしいでしょうか。「有意な増加が認められた」で切ってしまう。

○ 細川専門委員

ただ、考察が必要なので、考察しておかないと後のノックアウトにつながらないので、先生の修文でいい感じでなっているような気がしますけれども。

○ 吉田座長

先生に前フェノバルビタール型と言って怒られたのですけれども、63 ページにこう書いていいのかわ、これは削除すべきなのかわぜひ先生にお伺いしたいところです。

○ 細川専門委員

僕の個人的な意見ではフェノバルに類似したというのはちょっとピンとこないところがありますけれども、もし毒性のほうでこの表現がずっと使われているのであれば使わざるを得ないと思いますけれども。

○ 吉田座長

実は 2005 年だか 6 年に Hopsapple さんたちがげっ歯類の肝腫瘍について **Mode of Action Framework** というのをつくって、そのときにフェノバルタイプとかいうそういうまた先生の嫌いな言葉を使ってしまったものですから、それが非常に全世界で肝腫瘍を **Mode of Action** のフレームワークとして入ってきてしまうものなのですが。私としてはこのフレームワークはどうもほころびがあるのではないかと思っていますので。先生がフェノバルに類似したというのを削除したほうがいいというのなら、介した肝肥大である可能性が示唆されたというぐらいのことで止めておくというのも十分なのですが。

○ 細川専門委員

もしそれでよろしければ、フェノバルビタールに類似したという場合には、ここに例えば対照群としてフェノバルビタールが入っていればいいのですが、全く入っていないので、入っていないのに関わらずいきなりフェノバルビタールが出てくるというのはちょっとサイエンスとして何か嫌な感じがしますよね。だから、陽性対照群として入っているのであればそういう書き方もあると思うのですが、全く入っていないものに対してライクと言えるのかというと、本当にほかの活性とか動き方がちゃんとしているのかどうか含めて、全部のものを見ないといけないと思うのですが。そのへんちょっと常識的にそうなっているのかもしれませんが、陽性対照にもなっていないのに関わらず入れるというのはちょっとサイエンスとしては嫌な感じがしますよね。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、63 ページからの 2 行目ですが、「PXR を介した肝肥大機序である可能性が示唆された」ですね。「フェノバルビタールに類似した」は削除してください。よろしいでしょうか。お願いします。

○ 山添委員

細川先生が言ってくれたように、最後のところで機序の考察をちゃんとすればいいので、こここのところでは「本剤による肝肥大は、フェノバルビタール誘導型 P450 の mRNA の

増加を伴っていた。」と。

○ 吉田座長

EROD とかはもう言わない。

○ 山添委員

後で言いますけれども、比例して上がっていない。表 76 よく見てもらうとわかるのですけれども、*CYP2B1* の誘導が 1,000 倍になっているのに BROD の上がりが 1.58。

○ 吉田座長

それはかなりさびしい上がり方。

○ 山添委員

矛盾しているのですよ。これをよくみると背景がどうしてかとよくわかるので。だから、mRNA の伴っていたでいいと思います。吉田先生の言いたいのは、別に P450 が上がったことではなくて、CAR を介した機序が活性化されているということを言いたいわけですよね。ですから、今のところでとどめておくのがいいと思って。後でメカニズムに CAR の機序を考察すればいいと思います。

○ 吉田座長

では、山添先生がおっしゃったところで、むしろそういたしましたら 62 ページの PROD、BROD、あとは EROD、確かに上がっているのですけれども、上がりはそう著しくはないので、そこも削ってしまう。

○ 細川専門委員

いや、データは意味があるのでそれはそれで載せておく。

○ 吉田座長

文章はいいですか。

○ 細川専門委員

文章はいいです。ついでに、表 76 の *CYP3A3* という分子種は存在しないので、申請者にこれは何を測ったのですかというふうに問いただしてみてもいいのではないですか。

○ 吉田座長

確かこれは報告書に記載されていたのでしょうけれども、分子種が存在しないということになるとやはり確認をしていただいたほうが。転記ミスかもしれないですよね。ラットも *3A3* は存在しない。ラットの PXR に関わるのは何になるのですか。

○ 細川専門委員

3A1 とか。

○ 山添委員

23。

○ 細川専門委員

3A23。

○ 山添委員

23と1と。

○ 細川専門委員

3A3というのは昔一回世に出たことはあるのですが、幻の分子種で、にせものであったということが後でわかったという。だから、3A3は欠番になっていますので。

○ 吉田座長

そういうものはやはり残したくないですね。

○ 細川専門委員

明らかに間違いとわかっていて。

○ 吉田座長

では、今のようなことを申請者の方に御確認いただけますか。今回は新規剤ですので、JMPRでもそれを記載してしまったのは、代謝の専門家ではないので書いてあるからということでそのまま書いたのだと思いますから。

○ 山添委員

いいですか、ちょっとだけ気になっていることがあって。ときどきこういう報告の際に3A3は今細川先生おっしゃったように、最初にシークエンスが一たん出たのですよ、世の中に。そうすると、その配列をプローブにして mRNA をつる可能性はあって、それが伴っていて3A3と書いている可能性はありうるので、どういう根拠で3A3という表記を使っているのかということをお願いいただければいいと思います。配列を伴ったものをプローブに使ってつり上げている可能性はゼロではない。

○ 吉田座長

マウスだと3a11だけれども、ラットだと3A1か23。

○ 山添委員

いや、実は4つあるのですけれども。

それと、ラットの場合はCYPというのは大文字です。

○ 吉田座長

先ほど事務局と話していて、前小澤先生とやったときに、それはひどくやはりそのときも怒られてちゃんと書きなさいと言われて。

○ 横山課長補佐

すみません、そうです。

○ 吉田座長

どっちがどっちだか。これは。

○ 山添委員

マウスはいい。

○ 吉田座長

マウスはこれでいいのですよね。ラットは。すみません、このあたりも事務局、先生方に教えていただいて御修文をお願いします。

ほぼ今の内容で①はよろしいかと思うのですが。

○ 横山課長補佐

先生、すみません、申しわけございません。今の①のところのまとめのところの記載ぶりを確認させていただいてよろしいですか。先ほど山添先生から誘導型 P450 の mRNA の増加を伴っていたといただいたのですけれども、それは 63 ページの 1 行目の「これらの結果から」につなげるのですか。

○ 吉田座長

そうそう、それでもうそこでオーケーです。

○ 堀部課長補佐

「フェノバルビタール誘導型 P450 の mRNA の増加を伴う」ですよね。フェノバル型という形容詞はついた方がいいですか。

○ 山添委員

いや、毒性の人たちは確かにフェノバルビタール型というものと PPAR とか 3-メチルコランズレン型とかそういうタイプで毒性との関連で議論をしてきた経緯があるので、その人たちにとってもある程度わかりやすくというところで、細川先生にすればちゃんと事実だけだから *Cyp* の何々の mRNA を伴っていたとなるのだろうけれども、ということですよ。

○ 細川専門委員

そうですね。

○ 吉田座長

ありがとうございました。そういたしますと、これはラットもマウスも同じような表現で記載していただくということですね。

○ 堀部課長補佐

ごめんなさい、混乱しています。

○ 吉田座長

マウスについてはよろしいですね。63。次に②ラットがあるのですけれども、ラットにつきましても私がここに 26 から結論がなかったので結論を書いてしまったのですが、ここについてはもうほぼ同じ内容でよろしいかと思うのですけれども。今山添先生がマウスで言ったところを加えるということです。あとそれから、*Cyp* の遺伝子の表現方法を変えるということですよね。マウスはよろしいのですよね。ラットは変える。

○ 堀部課長補佐

文章が「これらの結果から」という主語で始めると、「伴っていた」だと文章的にすごくおさまりが悪いのですけれども。

○ 吉田座長

結果が認められたでもいいかもしれないし、よろしいのではないですか。これらの結果から、フェノバルビタール誘導型 P450 の mRNA 発現が増加していた、これでよろしい

のですよね。「これらの結果が…示すものであった」でもよろしいかと思うのですが、そのあたりの文章のおさまりは、事務局どうですか。

○ 山添委員

「これらの結果から」をなくしたら。

○ 吉田座長

「これらの結果」は特にいらないかもしれない。

○ 山添委員

本剤による肝肥大は何々を伴っていたと。

○ 吉田座長

そうですね、それでいいかもしれない。

○ 山添委員

だったらおさまるのではないですか。

○ 吉田座長

次の試験、いよいよトランスジェニックへいきたいのですけれども。このタイトルが全て肝腫瘍発生なのですけれども、本当に肝腫瘍発生につながるのというのは非常に疑問がありますので、私はむしろ肝肥大としたいぐらいなのですけれども。それは次の③で少しディスカッションしたいと思います。

今回は CAR ノックアウトと PXR ダブルのノックアウトマウスと、それからヒト型の CAR とヒト型の PXR をノックインしたマウス、それを用いまして、投与期間は短いのですよね。7 日間ですね、7 日間という非常に短期投与いたしまして、先ほどのような遺伝子とあとは今度は酵素活性と、あとは 7 日間の増殖を BrdU による肝細胞の増殖をみています。7 日間ですから、もう既に重量も上がりますし肝細胞肥大も出てくるということです。

その結果が表 78 に事務局が非常に要領よくまとめていただいております、少なくとも肝肥大はみんな起きるけれども、増殖は起きない、野生型とヒト型の CAR とヒト型の PXR を入れたマウスでは肥大及び誘導はかかるけれども、CAR 及び PXR をノックアウトしたのではかからないといった、ある意味では当たり前の結果が出ているということです。これが出るということはつまり今回の肝肥大はマウスで特異的な肝肥大であろうということが、げっ歯類で特異的な肝肥大であろうということが示されるのですが。

恐らく申請者の人はこの肝増殖活性のところでは BrdU、ヒト型のものをノックインしたもので肝肥大は誘導するけれども、増殖は上がらないので、腫瘍にはいきませんよというのが意見だと思うのですが。

若干私ども今 CAR だけですがノックアウトと実験をしているので一言コメントをさせていただきたいのですが。今のところ私どもで PPAR α 剤とトリアゾール系のものと、あとフェノバルビタールとかいろいろやってみたのですけれども、肥大については CAR が関与していたり PXR が主だったりいろいろするのですけれども、どうも肥大と腫瘍の形

成というのはリンクしないので、あとやはり 26 週しないとまだわからないのですね。ので、あと肥大には肥大をする、ちょうど肥大がマックスになる 7 日間ぐらいは増殖活性も必ず上がるので、もう少し長い目で見ないとこの BrdU の増殖が持続的にいくものかどうかというのは非常に不明だと思います。事実フェノバルビタールをやっている多くの先生が、一過性に初期には上がるのですが、持続的に調べても増殖は上がらない、一回上がって下がらないというのはラットでもマウスでも多くの先生が御覧になっていると思うので、必ずしも 7 日間で一過性に上がった増殖がそのまま持続的にいつて今回の腫瘍にいったということは言えないだろうということは思いますので。

ただ、私どもまだパブリッシュが遅れていまして、数報しか出ていないので、なかなか Holsapple さんのフレームワークには対抗できないのですけれども。少なくとも肥大はマウスの CAR だろうということは今回の実験でよろしいかと思うのですが。腫瘍については本当に CAR かどうかというのはそこまではまだわからない、この一過性ではわからないのではないかというのが、可能性はもちろん否定できないけれども、ちょっとわからないのではないかというのは私の意見なのですが。

細川先生、いかがでしょうか。肥大については。

○ 細川専門委員

これは肥大に関してはこれで十分説明できると思うのですけれども、腫瘍に関しては全然説明できていないと思いますので、肥大のことだけを言うしかないのではないですかね。それで、腫瘍に関してはさっきの遺伝毒性試験の結果からやるしかないのではないですかね。今までどおりの。

○ 吉田座長

三森先生、フェノバルビタールで増殖活性が一過性に上がるけれども、またたしか下がるのでしたよね。

○ 三森委員

はい、投与初期に上がりますが、それが継続するわけではないですね、一回落ちますので。ですから、このデータから肝腫瘍のメカニズムにもっていくのはきついですね。

○ 吉田座長

これをむしろ二段階発がんモデルでもして、hCAR をしてくれれば結構きれいだねになったと思うのですけれどもね。

泉先生、発がんのほうから、私はこの CAR というのを言うにはこのエビデンスは少し不足しているのではないかと思うのですが。

○ 泉専門委員

そのとおりだと思います。

ちょっと教えてほしいのですけれども。ノックアウトもトランスジェニックという言葉でいいのですか。

○ 三森委員

遺伝子改変なので、ノックアウトもノックインも全て含めて表現してよいと思います。

○ 吉田座長

そういたしましたら、66 ページの 18 行目ですけれども、私が肝腫瘍の発生にも CAR が関与している可能性と書いたのですが、これについてはもう削除いたしますか、どういたしますでしょうか。

○ 細川専門委員

これではわからないので、削除すべきではないですかね、むしろ。

○ 吉田座長

7 日間だけですもんね。

PXR はどうですか、書かなくていいですか。

○ 細川専門委員

ダブルだと。ここで CAR だけ言うとおかしくなってしまいますよね。CAR/PXR と言わないとこの結果からは正確ではないですよ。

○ 吉田座長

恐らくメインに CAR だけれども、きっと用量によって。

山添先生、すみません、アドバイスください、どういった記載ぶりが一番いいのでしょうか。

○ 山添委員

肝細胞の肥大に核内受容体 CAR 及び PXR の関与が示唆されたところまでは言えるのではないかと思います。

○ 吉田座長

腫瘍は。

○ 山添先生

言えないですね。それと、気になるのは、この hCAR/hPXR を入れた表 78 の一番下の表ですけれども、このところでこれ肝肥大が出ているわけですよ。これつまりヒトの核内受容体を入れても出ているのですよね。この解釈をどういうふうにするのか、ここが微妙で、hCAR でいかなければもうあっさりヒトに外挿性はないとここできれいに切れるのですよね。ところが、ここでは肝肥大と代謝系の一部上昇が弱いものも出ているわけですよ。これをどういうふうに評価をするのか。最後の毒性との絡みで、これはげっ歯類に特有の現象であるというふうに片づけるときに、何で余計な記述があるのかなと思っているのですが。

○ 吉田座長

多分マウスを使ったデータがまだ多くはないので、これでフェノバルビタールの実験もされてないですよ。フェノバルビタールの実験をしたのは CAR ノックアウトマウスの山本先生たちの実験だけだと思うので。データが蓄積してないですから、本当にこのノックインマウス自身も本当にちゃんとどこまでバリデーションができていいのかというのは

よくわからないと思うので。問題は何でフェノバルで肝腫瘍ができるのという本当のメカニズムがまだわかっていないというところですよ。ヒトでは長い間の使用歴から肝腫瘍が起きてないのでというそこだけなので、そこは早く学問が進んでくれることを望んで、この評価書といたしましては、ヒトには外挿しないというようなことはとりあえず書かないでおきたいというように思います。

本間先生、何か遺伝毒性のほうからこの核内受容体と肝腫瘍とかいうもののコメントとというのはありますか。ないですか。ありがとうございます。

そういたしましたら、63 ですけども、先ほど申しましたように、18 行目の「肝腫瘍の発生」以下は削除をお願いします。

そして、22 行目の、藤本先生と私が 2 つ出しましたけれども、むしろ両方ともこのままではなくて、先ほど山添先生がおっしゃった「肝肥大は核内受容体 CAR 及び PXR が関与している可能性が示唆された。」ここでもうフルストップで止めるということにしたいと思います。

そういたしますと、タイトルが肝腫瘍発生機序検討試験なのですけれども、そこに肝肥大を入れたいと思います。そうでないとタイトルと結論が一致いたしませんので。その他の試験の(1)は「肝肥大及び肝腫瘍の発生機序検討試験」というようにしていただいでよろしいでしょうか。

続きまして、あと代謝物 D なのですが。すみません、あと 5 分前ですから、きりもいなので、ここで止めたいと思いますが、事務局いかがですか。

○ 堀部課長補佐

お任せします。

○ 吉田座長

そういたしましたらここで止めたいと思います。最後までいくかなと思ったのですが、非常に詳細なメカニズム試験がせつかくされているので、丁寧に見ていきたいと思います。残っているのは精巣腫瘍のメカニズム試験と、あとかなりの部分が生殖発生に対するメカニズム試験です。

あと、先生方に一つ宿題として考えていただきたいのは、ADI の設定根拠のところ。これは既に EPA 及び JMPR で評価が終わっている剤なのですが、日本は日本の基準でももちろんいいということを前置きしておきまして、ラットの精巣のライディッチ細胞腫瘍は今回のメカニズム試験、全てではないですが、ドーパミン作動性であるということで、そのほかのメカニズムが考えにくいということを根拠に、このライディッチ腫瘍の発生はヒトには外挿されないとして、これ以外の根拠で ADI を設定しています。これについて今まで私どもはハザードベースでやってまいりましたけれども、どのように考えるかということ先生方にちょっと考えていただければ何よりと思います。

以上です。

では、事務局に一回お返しします。

○ 堀部課長補佐

これは何も触れなくていいですか。

○ 吉田座長

そうだ、あとすみません、あと 5 分できれいな曲線について、先生のところにはありますか。細川先生に御解説をいただきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

お手元にいつていますか。

○ 細川専門委員

このお手元にいつている表なのですが、これは横軸が投与量というか吸収量、体内に入っている量、縦軸が AUC で、これで直線性があるとその範囲の間では飽和していない、要するに用量反応曲線がちょうどきれいに入っているということで、1 ページ目は全部きれいにいつていますので、すごいこんな高濃度までいくというのはめったにないですね。こんな試験、僕みたことないです。かなり早く曲がってしまいますので。普通は通常はこの 2 ページ目の雄のように曲がります。これは AUC が飽和したという、要するに代謝とか排泄が飽和するとういうふうになに上がります。この雌のほうは逆に吸収飽和しているのでかういうふうになにしまいますけれども。これ雌は吸収が飽和して、雄は代謝か排泄が飽和した形になります。

あとほとんどですね、ものすごく直線性がよくて、3 ページ目はやはりこれは吸収が飽和になにますかね。3 ページの真ん中のほうは吸収がやや飽和している感じになにますけれども、それ以外は、普通この 3 ページの真ん中、こんなようなグラフができたりゆがんだりするのですが、こんなに直線性がいいのは僕みたことがないですね。本当にこれ医薬品だったら最高ですね。本当に。

以上です。

○ 堀部課長補佐

ちなみに、すみません。AUC という御説明があつたのですけれども、表の中に少し経口で摂取した摂取量と血漿の濃度しかわからないものは、ちょっと小さくて見にくいのですけれども、左側の AUC と書いてあるか conc と書いてあるかで、血漿中濃度のものは conc と書き、AUC のデータがあるものは AUC というふうにな区別をいつていますので、全部が全部 AUC のデータとの線形性をみたものにはなつていないことだけ申し添えたいと思います。

すみません、ちょっと私が細川先生にお伝えしなりました。

○ 細川専門委員

すみません、老眼なので小さい文字が見えなかつた。

○ 吉田座長

でもきれいですね。できれば代謝物のデータもあるともっとよかつたですね。

○ 堀部課長補佐

代謝物がその 3 ページ目です。

○ 吉田座長

ではなくて、今回催奇形性がきれいに出ているのですけれども、そのメインの代謝物、例えば尿中とかも測ってもらえるときれいに出たかなというのが希望ですけれども、そこまではなかなか。

細川先生、御解説ありがとうございます。

それでは、次回まで延びてしまいましたので、細川先生にはそれぞれのところを事務局がつくってくださいましたらまたレビューをお願いいたします。

では、本当に事務局にお返しします。

○ 横山課長補佐

今日御審議いただいた内容について評価書（案）はきれいにいたしまして、次回の部会前にそれではもう一度送付させていただきます。それまでに確認することと御指示いただきました、まずラット代謝で静脈内投与より経口投与で AUC が大きくなった理由と、必要があれば再計算もするというコメントについての回答と。あと、*CYP3A3* についての確認ですね。ちょっとどこまで確認できるかわからないのですけれども、まずは聞いてみますので。次回までに何らかの回答が来るかと思しますので、また御確認いただければと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございました。2 点だけ申請者の方に御質問をしたいと思います。

以上、よろしいでしょうか、事務局からほかに開催の予定とか。

○ 横山課長補佐

次回の日程ですが、1 月 23 日、木曜日の開催を予定しておりますので、お願いします。また、幹事会につきましては今週末で 12 月 13 日、金曜日となります。よろしく願いいたします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

ほかに何かございますか。

ございませんでしたら、本日の会議、また途中になってしまいましたが、終了させていただきたいと思えます。

どうもありがとうございました。