

# 食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第四部会 第34回会合議事録

1. 日時 平成26年3月20日（木） 14：00～17：00

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（フルアジホップ）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)

長野座長、山手副座長、井上専門委員、川口専門委員、代田専門委員、森田専門委員、  
與語専門委員

(食品安全委員会委員)

三森委員、山添委員

(専門参考人)

中塚専門参考人、西川専門参考人

(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、磯技術参与、丸野専門官、南係長、木村専門職、齋藤係長、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 フルアジホップ農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料1 確認事項への回答等

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34回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

本日は、評価第四部会の専門委員の先生方6名に今御出席いただいております。代田

先生は遅れていらっしゃるという御連絡をいただいております。また、専門参考人として、中塚先生と西川先生に御出席いただいております。玉井先生ですけれども、御出席いただく予定だったのですけれども、今日急遽御出席がなくなりましたという御連絡をいただいているところがございます。また、食品安全委員会から 2 名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を長野座長にお願いしたいと思います。

○ 長野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬フルアジホップ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、よろしく申し上げます。

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 としてフルアジホップ農薬評価書（案）、資料 3 として論点整理ペーパー、また机上配布資料 1 といたしまして、事前にいただいております確認事項などに対する回答などに関する資料を配布させていただいております。

資料については、以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○ 長野座長

では、続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」、平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○ 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。

○ 長野座長

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

では、相違なしということで議事を進めさせていただきます。

それでは、農薬フルアジホップの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経過も含め、事務局より説明をいただけますでしょうか。

○ 南係長

それでは、資料 2 をお願いいたします。フルアジホップの農薬評価書（案）でござい

ます。

前回長期毒性の途中まで御審議いただきまして、また確認事項が幾つか出されております。その回答も評価書に追記させていただきました。今回は、審議済みのところは、回答の確認、あとは引き続きの御議論をお願いできればと思います。

まず資料 2、評価書（案）の 12 ページをお願いいたします。

12 ページ、24 行目と 25 行目でございます。吸収率につきまして、根本先生から「単回投与後 7 日間又は 10 日間の」というふうに御修正いただいております。

動物体内運命試験は以上になりまして、次 42 ページをお願いできればと思います。

42 ページ、8 行目のボックスでございますが、前回與語先生から湛水していないことから、閉鎖系でも好氣的としてよいかというコメントをいただいております。確認事項として好氣的か嫌氣的か確認することというふうに要求させていただきましたところ、回答としては、好氣的条件であると考えたということですので、評価書（案）は現状のままとさせていただきます。與語先生から事務局の提案どおり、修正なしで結構ですというコメントをいただいております。

なお、本日玉井先生御欠席でございますが、評価書（案）に対して特段のコメントはないというふうなコメントをいただいております。

動物、植物、環境まで以上でございます。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、與語先生、42 ページの部分ですけれども、閉鎖系だけでも好氣的ということでもよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

はい、ここに書いてあるとおり、修正なしで結構です。

○ 長野座長

ありがとうございます。

そのほか動物から植物、残留まで含めまして、特にそのほかコメントございますでしょうか。

○ 與語専門委員

事前に資料を確認させていただきましたけれども、特にコメントはございません。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、毒性のほうに移ってください。

○ 南係長

それでは、53 ページ、亜急性毒性試験をお願いいたします。

53 ページ、2 行目から 90 日の試験でございます。こちら審議済みですが、20 行目のボックス、事務局よりです。

ウロビリノーゲンについては、これまでも「尿中」は記載しておりませんでしたので、「尿中」は記載しませんでした。前回ウロビリノーゲンの前に「尿中」とつけるかどうかという御議論がありまして、過去の例を確認して修正することということでございましたので、「尿中」は記載しないということにさせていただいております。

54 ページ、1 行目からイヌの 90 日間の試験でございます。

表 55 の中の網かけの所見、「精細管精上皮成熟障害」、こちらにつきまして 16 行目の確認事項 1、こちら所見名が不適切といたしますか、不明瞭でございますので、原語等詳細がわかる資料、可能であれば写真も提出することという確認事項を出させていただいております。

回答でございますが、報告書の原語、こちら下に記載させていただいております。写真については、現在のところ入手できておりませんということでございましたが、55 ページ、山手先生からは、写真の提出がないので、このまま採用するしかないと思います。井上先生から、入手できたら判断できると思いますが、できなければ違和感が残りますが「成熟障害」でよいと思いますというコメントをいただいております。

先ほど座長・副座長のレクの際に、「成熟障害」とあるのですけれども、過去の評価書の中で「成熟抑制」という言葉を使っているものがありますので、そちらに合わせてはどうか。「成熟抑制」としてはどうかというコメントございましたので、そのように修正することでよろしいかどうか、御確認お願いいたします。

亜急性までは、以上になります。ここで一旦切らせていただいでよろしいでしょうか。

○ 長野座長

承知しました。

では、まず 53 ページの 20 行目のところですが、ウロビリノーゲンにつきまして、「尿中」は、これまでの評価書では書いていない。よろしいでしょうか。

○ 川口専門委員

はい、問題ないです。

○ 長野座長

ありがとうございます。

次に、54 ページの表 55 の中の「精細管精上皮成熟障害」という言葉ですが、大もとの報告書では、「maturation arrest」という用語だそうです。先ほど事務局のほうから話がありましたように、「成熟抑制」という言葉をほかの評価書で使っていた例があるということですが、井上先生いかがでしょうか。

○ 井上専門委員

「成熟障害」も「成熟抑制」も……。もし、よろしければ、繁殖毒性の先生方、何か。

○ 長野座長

中塚先生、いかがでしょうか。

○ 中塚専門参考人

いや……。

○ 長野座長

代田先生、いかがですか。

○ 代田専門委員

「arrest」だから停止だとは思いますが、成熟段階がどこかで進んでいないという表現だと思うのですが、写真がないということで何とも適切な言葉が見当たりませんが、でも、今まで「抑制」という言葉を同じような所見で使われていたのでしたら、今回も「抑制」というものを当ててもよろしいのではないかと思います。

○ 長野座長

ありがとうございます。

たしか前回、動物、イヌ自体がまだ 1 年未満ということで、十分に成熟していない状態なのでというのを考慮するべきという意見はありました。それで、実際的には写真もありませんし、はっきりしないということで、僕は過去の用語の使用経験に従っておけばいいというふうに考えております。それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、亜急性試験までは、これで終了だと思います。

亜急性試験まで、何かそのほか御意見ございますでしょうか。

では、ないようでしたら、次に進んでください。

○ 南係長

それでは、60 ページお願いいたします。

60 ページ、20 行目、1 年間のイヌの試験でございます。

こちら脂肪酸生合成の関係で確認事項が出されております。

まず、本文中ですが、26～28 行目にかけて長野先生から代表的な所見、現在「副腎皮質空胞変性等」と記載しておりましたが、「切迫と殺」のほうがいいのではないかとということで修正いただいております。

また、雌の無毒性量についても、表に合わせた御修正いただいております。

61 ページ行っていただきまして、表 64 の中ですが、長野先生から 125 mg/kg 体重/日投与群の雌におきまして、「肝クッパー細胞ヘモジデリン貪食増強」と、こちらの用語のほうが適切ではないかというふうなことで御修正いただいております。こちらの修正でよろしければ、あわせて雄のほうも修正させていただければと思いますので、用語について御確認お願いいたします。

61 ページ、5 行目から確認事項 7 としまして、このイヌに認められている白内障でありますとか、後半の眼に出ている毒性に関連しまして、本剤の作用メカニズムは、植物の脂質生合成阻害と考えられているが、動物の脂質生合成への影響について知見があれば示すことというふうに確認させていただきました。

回答でございますが、本剤は、アセチル CoA カルボキシラーゼの阻害を一次作用点と

しておる。動物の試験の中でコレステロールの減少というものも認められておまして、恐らくは同様の作用点であろう、そういう可能性が考えられますが、実際の知見はなかったということでございます。

山手先生からは、回答を受け入れますというコメントをいただいております。

62 ページ、2 行目から、フルアジホップブチル、ラットの 2 年間併合試験でございます。前回、この試験の途中まで御議論いただきました。その議論の中で、63 ページ、7 行目からの事務局よりのボックス、①でございますが、本試験、感染症が疑われる死亡が多いということで、評価資料としてよろしいかどうかという議論がなされました。一部で 25%を下回っている生存率があるのですけれども、一定の動物数は担保されており、特徴である腎病変等認められておりますので、評価資料としていいのではないかとというような議論がされておりました。

ただ、本試験につきましては、全動物の結果というのが抄録に記載されておられませんので、全動物の結果を要求して、最終的にはそれを見て判断しようということになっておりました。

63 ページ、表 66-2 の中、先生方から御修正いただいております。

まず、250 ppm の雄に関しまして、長野先生から「精細管精上皮萎縮」というのを削除いただいております。こちら前回の議論の中では、この精巣の変化につきましては、本剤の毒性プロファイルであるとかほかの試験も踏まえると毒性所見としていいのではないかとコメントが出されましたが、最終的には全動物の結果を見て判断するとされておりました。

66 ページをお願いいたします。66 ページの上、ボックスの中なのですけれども、長野専門委員より「1) 精細管精上皮萎縮」というところですが、こちら削除していいと思います。左右を合わせた検定でも 52 週の間と殺以外は有意差が認められない。また、52 週の間と殺は 4 匹のみの所見であるというコメントでございます。

確かに、52 週中間と殺では有意差が認められておるのですが、今回出された全動物の結果では有意差が認められていないという結果でございます。こちらの全動物の結果と、前回の審議どおり毒性プロファイルであるとかほかの試験の結果を考慮して、この精細管精上皮萎縮、250 ppm を残したほうがいいのかどうか御議論お願いできればと思います。

また、63 ページの表 66-2 の中のですけれども、井上先生から「死亡率増加」に関しまして、「感染症による」というふうな追記をしたほうがいいのではないかとコメントをいただいております。

実際のコメントですが、こちらも 66 ページをお願いいたします。

66 ページの 1 行目の上のボックス、「井上専門委員より」というところ、「表 66-1 について」と。死亡率については、投与の直接影響による死亡ではなく、呼吸器感染症による死亡が投与により増強されているため、「感染症による死亡率増加」としたほうがいいのかと思いますとコメントいただいております。こちらこのように追記したほうがよろしいか

どうか御検討お願いいたします。

また、関連したコメントといたしまして、65 ページなのですが、1 行目の下のボックスでございます。こちら前回の審議の前に要求事項として出させていただいたものでございます。まず①、真ん中付近ですが、53 週以降の生存・死亡動物には感染症の症状、病変は認められなかったか可能であれば確認すること。また、血液学的検査及び血液生化学的検査において感染症罹患個体の検体を除外した結果であるか可能であれば確認すること、②としましては、腎症と慢性腎症の違いを説明すること。

回答でございますが、①の回答、①の下から 3 行目ですが、「主に試験期間の前半に感染性呼吸疾患が多発したことがうかがえる。また、当該施設の血液学的検査及び血液生化学的検査については、感染症疾患個体の検体を除外したものではない。」という回答でございます。

こちらにつきまして、山手先生からは、回答を受け入れますと。

井上先生からは、投与用量に相関し持続的に認められた有意な変化は雌 250 ppm の  $\alpha 1\text{Glob}$  だけのようです。ADI 設定のためにこの試験を採用する必要があるのであれば、感染症による死亡率が高かったが、感染症による影響を除外し投与による影響を評価した結果…というふうな記載を追記したほうがいいのではないかというコメントをいただいております。

回答の②に関しましては、「加齢性腎症」という回答をいただいておりますが、長野先生、井上先生から、こちらの腎症の用語につきましては、「慢性腎症」に統一したほうがいいのではないかというコメントをいただいております。表の中修正させていただいております。

65 ページの 2 行目から確認事項 3 でございますが、こちらは先ほど来説明させていただきました全動物の結果を提出することという要求でございます。

回答の結果、卵胞/黄体のう胞が有意に増加していたということで、こちらは表中に追記させていただいております。

また 66 ページ、1 行目の上の井上先生のコメントでございますが、2 つ目の「腎症」のところでございます。前半は「慢性腎症」としたほうがいいということで、下から 3 行目ですが、また、慢性腎症の二次的影響と考えられる変化（上皮小体過形成、骨線維性異栄養症、鉍質沈着）は、投与の直接影響ではないので、それがわかるように記載したほうがよいと思いますというコメントをいただいております。

これまでの評価書におきましても、二次的な影響と考えられる場合に、例えば本文中等で、「この所見は二次的影響と考えられた」という記載をしているものもございます。

先ほど座長・副座長とお話しさせていただいたときに、本文に書くという手もありますし、例えば、表の脚注として記載してはどうかというコメントもございましたので、この二次的影響と考えられた旨をどのように記載したらよろしいか、記載の有無も含めて御検討お願いできればと思います。

ですので、本試験につきましては、前回の審議のとおり、評価資料として使用すること  
でよろしいかどうかということ。その場合に、井上先生御指摘のような用語を追記したほ  
うがいいかということ。あとは精細管精上皮萎縮、これを取るべきかどうか、二次的影響  
の記載をするべきかどうか、その点につきまして御議論お願いいたします。

66 ページ、4 行目から、マウスのフルアジホップブチルを用いた併合試験でございま  
す。

67 ページ、お願いいたします。

67 ページ、15 行目、事務局よりのボックスでございしますが、①は試験期間、②は試験  
名につきまして記載しておりますが、長野先生、山手先生、川口先生から了承されてお  
ります。

③ですが、雄では、肝細胞癌が増加していますが、発生頻度が背景データの範囲内であ  
り、有意差のある増加ではありませんので、たたき台では影響としておりません。

このことにつきまして、長野先生、山手先生、川口先生から了承しますというコメント  
をいただいております。

④ですが、こちら抄録 307 ページに供試動物がセンダイウイルスの感染症により切迫  
と殺されたとの記載があり、対照群の死亡率が 75%以上である。また、EFSA の DAR で  
は「無毒性量の評価には用いない」とされておりますが、こちらの試験を評価資料として  
よろしいかどうかお尋ねさせていただいております。

68 ページ行っていただきまして、68 ページ、上のほう、④、長野先生からは、センダ  
イウイルスの感染症は参考資料とする理由にしなくてよいと思いますとのコメントです。

また、こちらマウスの試験でございしますので、78 週での死亡率から判断したほうがい  
いのではないかというコメントをいただきまして、申請者に確認しましたところ、下に記  
載しております修正後のほうに「78 週の死亡率」というのが追記されました。こちらを  
踏まえまして、長野専門委員より、今回審議前ということで、78 週での死亡率は約 50%  
なので参考資料としなく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。

井上先生から、④につきましては、参考資料にしてはいかがでしょうかというコメント  
をいただいております。また、これまで同様の例がございましたらというお尋ねいただ  
いておりましたので、その下に事務局よりということで、これまでの評価剤で感染症が認め  
られた際の記載例を記載させていただいております。

69 ページ行っていただきまして、川口先生からは、④につきまして、可能であれば、  
本試験は参考資料としたいところですが、当日審議をお願いします。山手先生からは、感  
染症は試験成立において問題ですが、評価できる匹数はあるのではないのでしょうかとい  
うコメントをいただいております。こちらの試験、評価資料としてよろしいかどうか、御確  
認、御検討お願いいたします。

69 ページ、3 行目から、ハムスターを用いたフルアジホップ P ブチルの発がん性試験  
でございします。

70 ページ、11 行目の事務局よりのボックスは、補正重量の定義について確認結果を脚注に記載したということでございます。

12 行目、井上先生からのボックスでございますが、3,000 ppm 雌雄の Hb 及び RBC の減少、750 ppm 以上の雌の Ht の減少、こちら他の試験でも同様の変化が認められておりますが、本試験では有意差はあるものの数%のごく軽微な減少であるということで、毒性として明記しなくてよいと思います。議論の結果、明記するなら（投与 53 週時）と追記する必要がありますということでございます。

こちら、実際の抄録としては 331 ページでございますが、こちらの議論の際に数値御確認いただきまして、影響とするかどうか。あと「53 週時」と追記したほうがよろしいかどうか御確認お願いいたします。

71 ページお願いいたします。

引き続き本試験に関するコメントでございますが、71 ページ、7 行目から長野専門委員よりということで、まず表 71 について、合計の説明として脚注に追記したほうがよいということで、こちら追記させていただいております。

2) ですが、全動物だけを記載すればよいと思いますということですので、こちら表 71 につきまして、「死亡・切迫殺」でございますとか、「最終と殺」を削除して「全動物」だけとしてよろしいかどうか御確認お願いいたします。

8 行目からの事務局よりのボックスでございますが、①は試験期間に関することでございます。

②、③とありますが、先に③について説明させていただきます。

③ですが、本試験では、対照群が 2 群設けられており、この 2 群の合計値との比較において良性生殖巣/間葉組織腫瘍に統計学的な有意差が認められておりますが、対照群①及び②それぞれに対しては統計学的な有意差は認められないとしています。また、ほかの試験施設における、ハムスターの 77~91 週間試験における卵巢の生殖索/間葉組織腫瘍の背景データは 5~10%、こちら評価書案にも記載しておりますが、であり、本試験結果はこの背景データの範囲内であり、文献値も 7~11%であることから、発がん性はないと結論されていますということにつきまして、長野先生、川口先生、山手先生からは、発がん性なしでよいというコメントをいただいております。

井上先生からは、72 ページのボックスの真ん中のほう、井上専門委員よりというところの③でございますが、こちら 3,000 ppm では過形成の発生頻度の増加が認められております。確かに、背景値や文献値の範囲内ではありますが、本腫瘍は投与の影響であると考えますということでございますので、こちらの良性腫瘍につきまして、影響とすべきかどうか御検討お願いいたします。

先ほど飛ばしました 71 ページ、8 行目の事務局よりボックスの②でございますが、慢性腎症、胆石、精細管変性（片側性）については、対照群と背景データに対してともに有意差が認められている用量をたたき台では毒性としております。このような整理でよいか

御検討お願いいたしますとさせていただきます。

長野先生からは、対照群との有意差に基づいて評価したほうがいいと思いますということ。

72 ページに引き続いていただきまして、精細管変性につきましては、片側と両側を合わせた匹数で統計検定をしたほうがいいと思いますというコメントがございまして、こちら確認事項で出させていただきます。

長野専門委員より、その下、今回審議前でございますが、まず慢性腎症については、雌は 200 ppm まで慢性腎症の増強があると思いますというコメントをいただいております。

井上先生からは、慢性腎症については、雌は記載のとおりでいいと思いますが、雄については雄の対照群の発生頻度が低いいため判断が難しいですというコメント。

山手先生は、たたき台のとおりでいいのではないかとコメントをいただいております。

胆石につきましては、井上先生からは、雌雄とも 200 ppm 群以上で有意差の有無にかかわらず、背景データ値及び対照群の発生頻度を上回る値が出ていることから、投与の影響である可能性があると思いますというコメントをいただいております。

精巢の精細管変性に関しましては、72 ページの 2 行目のボックス、確認事項 4 でございますが、こちらで合計した例数の統計検定を求めています。

73 ページに長野先生のコメントがございまして、こちら精細管変性は 200 ppm まで投与による影響としたほうがいいと思いますというコメントをいただいております。

山手先生は、回答を受け入れますというコメントでございます。

こちらの慢性腎症、胆石、精細管変性につきましては、抄録ですと 334 ページをお願いいたします。

こちら 334 ページの中ほどに表がございまして、こちらは、まず慢性腎症の程度別発生頻度ということでございまして。統計検定の結果、下のほうに記載されておりますが、そこに c、d、e、f とありますが、下に脚注がございまして、それぞれ対照群との比較を行ったのか背景データとの比較を行ったのか、あと Fisher の直接確率か又は傾向検定の結果かという脚注でございます。

慢性腎症につきましては、長野先生の御意見ですと、対照群との比較をしたほうがいいということですので、200 ppm から影響が出ているということでございます。こちら、このデータも踏まえまして、どの用量から採用したらよろしいか、御確認お願いいたします。

335 ページ、次のページでございますが、こちらには精細管変性のデータが記載されております。

まず、上は片側のみの結果でございます。統計検定のところは、先ほどと同様、どのような検定を何を対象に行ったかということでございまして、片側では対照群との比較では、200 ppm から影響が、有意差が出ていると。その下の表は両側のものがございます。こ

ちらですと、3,000 ppm の b と d です。3,000 ppm で対照群と比較したところ、直接、傾向ともに有意差が出ている。3,000 ppm のみだけです。

次のページ、335A というページがあるのですけれども、こちらには片側と両側を合計した解析結果が記載されております。こちらでは、対照群との比較ですと、200 ppm から有意差はついているということでございます。

精細管変性につきましては、この片側、両側、また合計の値を踏まえて、どの用量から採用したらよろしいか御確認をお願いできればと思います。

336 ページに行きますと、こちらには胆石の発生頻度が記載されております。こちらは Fisher の検定のみでございまして、雄の場合は対照群との比較であれば 200 ppm から有意差が認められている。雌では、750 では有意差ございませんが、200 と対照群、3,000 ppm は対照群と背景データに対する有意差が認められているということでございます。こちら実際のこのデータを踏まえまして、いずれの所見についても、どの用量から採用したらよろしいか御検討お願いいたします。

評価書に戻らせていただきまして、73 ページ、2 行目からでございます。こちら代謝物 D、フルアジホップ酸を用いたラットの併合試験でございます。73 ページ、25 行目、事務局よりとありまして、74 ページに続きますが、以下について御検討くださいと。

①でございますが、抄録では、3.0 mg/kg/日投与群で精巢の絶対及び比重量減少について、関連する病理所見がなく、偶発的であるとされておりますが、有意差をもって減少していることから影響としました。この点につきましては、長野先生からは、影響としたほうがいいと思います。井上先生からは、本試験では病理所見が認められていないため、削除していいと思います。川口先生も病理所見が伴っていないこと、また最終計画殺で再現性がないことより、影響ではないと思われま。山手先生は、影響はあると思いますということでございます。

こちら病理の有無等含めまして、採用すべきかどうか御検討お願いいたします。

②でございますが、生存率が 25%を下回っておりますが、発がん性の評価は可能であるかというお尋ねをさせていただきました。

長野先生からは、ある程度の評価は可能だと思います。前腫瘍性変化の増加も観察されていません。

井上先生からは、テストガイドラインに適合していないため、参考資料としてはいかがでしょうか。

川口先生からは、規制上は評価できません。当日審議でお願いします。

山手先生からは、組織検査で前腫瘍性変化がなく、発がん性なしは評価できると思いますというコメントをいただいております。

こちらの試験につきましても、先ほど来でございます試験と同様、評価資料としてよろしいかどうか、御検討お願いいたします。

73 ページ、表 73、脚注でございますが、こちら井上先生から、臓器重量の変化について

ては 52 週目の変化であることを明記してくださいということですので、脚注で「慢性毒性試験群のみで有意差あり」というふうに追記させていただいております。

74 ページ、2 行目からのボックスでございますが、確認事項 2 として、前回、本試験の用量設定根拠を示すことというふうな確認事項が出されております。

回答でございますが、原報告書には、用量設定に関する記載はなかったということで、不明ではあるのですけれども、申請者としては以下のように考えているということでございます。

概要でございますが、ラットを用いたフルアジホップエチルの 30 日の試験というのが先だっで行われているということ、また 74 ページの最後ですが、雌マウスを用いたフルアジホップエチルの 11 週間反復経口投与試験というのがなされておまして、これらをもとに用量設定をしたとあくまで推察されるという回答でございます。山手先生からは、回答を受け入れますというコメントをいただいております。

この試験につきましては、発がん性は認められておりません。

75 ページ、2 行目から、こちら代謝物 D を用いたマウスの併合試験でございます。75 ページ、18 行目からのボックスでございますが、①は、投与期間について修正させていただいております。②は試験名について併合とさせていただいております。こちら長野先生、川口先生、山手先生から、了承、了解ですというコメントをいただいております。

③ですが、抄録 269 ページに「63～76 週間にティザー病に感染した」という記載があります。死亡率が 75%を超えておりますが、EFSA では評価資料としています。本試験を評価資料としてよろしいかどうか御検討をお願いしますとしましたところ、長野先生からは、発がん性がないことを証明する試験としては十分とは言えないと思いますが、ティザー病への感染が試験の後期であること、前腫瘍性変化の増加も観察されていないことから、EFSA の「発がん性なし」という評価を支持してもいいと思いますというコメントをいただいております。

井上先生からは、参考資料としてはいかがでしょうかというコメントを前回いただいております。今回追加で発がん性については「なし」でいいと思います。評価資料としての取り扱いについては、当日審議でお願いしますというコメントをいただいております。

川口先生からは、可能であれば、本試験は参考資料としたいところです。当日審議でお願いします。

山手先生からは、試験終了近くに感染したこともあり、組織検査で前腫瘍性変化がないようですので、これらを勘案し、発がん性なし、でよいと思いますというコメントをいただいております。

こちらの試験につきましても、評価資料としてよろしいかどうか御検討をお願いします。

76 ページ、1 行目の井上先生のボックスでございますが、肝細胞の「好塩基性消失」が実際どのような変化かわかりませんでした。評価書には小葉中心性肝細胞肥大のみ記載

したほうが良いと思いますということで、75 ページ修正いただいております。

76 ページ、2 行目からのボックスですが、事務局よりで、こちら全動物の結果が追加されたということで、下に表を記載させていただいております。雌の 3.0 mg/kg 体重/日のところ、一番下、脾臓ですが、髄外造血の亢進が有意に増えております。こちらは、抄録では関連する影響が認められていないことから投与の影響ではないとしておりまして、そういうことでよろしいか御確認をお願いいたしました。

長野先生からは、影響としないということで同意しますと。

山手先生からは、他の試験で造血系への影響（貧血傾向等）があることから、採用してはどうでしょうか。

井上先生からは、脾臓の髄外造血亢進は、肝臓におけるティザー病病変（肝細胞壊死）の発生頻度と一致していない群がありますが、恐らく本病による影響ではないでしょうか。投与の影響である可能性は低いと思いますということでございます。

こちら毒性所見として採用したほうがよろしいかどうか、御確認お願いいたします。

こちら現在のところ、発がん性は認められなかったとさせていただいております。

長期、御説明以上でございます。

○ 長野座長

ありがとうございました。

では、60 ページから確認してまいります。

60 ページの 26～27 行目の部分ですが、前回の議論の中で雌の副腎皮質の空胞変性が 25 mg/kg 以上から 125 に移りましたので、私のほうから毒性のエンドポイントが「副腎皮質空胞変性」ではなく、一番上に書いてあります「切迫と殺」のほうにしたらどうかという提案をしております。

この点について、いかがでしょうか。このような修正でよろしいかどうか、御意見をお願いいたします。

○ 西川専門参考人

切迫と殺の原因というのは、感染症ですか。であれば、無毒性量の所見としては不適切かなと思います。

○ 長野座長

表 64 のところに出てまいります。切迫と殺、5 例、2 例ありますが、これは運動能力低下、食欲欠乏、蒼白、脾臓触知等でありまして、私は感染症とは違うように思うのですが、どなたか確認のコメントをいただければと思うのですが。

一応抄録をしてみます。245 ページの下の方の段、一般状態及び死亡率のところを見ますと、上から 2 行目の部分ですが、死亡例についての記載の中で、これらの動物の一部には、さらに蒼白、脾臓の触知云々がありまして、検体投与の影響と考えられたが、同群のほかの生存動物には検体投与に起因すると見られる変化はなかったと記載されておりますので、特に感染ということではなくて、投与による影響と見たほうが良いと私は思い

ます。

○ 西川専門参考人

この感染症自体を僕はよく知らないのですけれども、主たる症状、所見というのは、どんなのがあるのでしょうか。

○ 長野座長

イヌでは、特に何か感染症ありましたか。

○ 西川専門参考人

すみません、何か勘違いしてしまったみたいです。イヌは感染症ないのですね。わかりました。

それにしても、切迫と殺を無毒性量の根拠の所見にするのはどうかなと思いますので、目立つのは貧血と肝障害であって、肝障害による死亡が一番可能性は高いと思うのですけれども、それを切迫と殺のかわりに出したほうがいいのではないかと思います、いかがですか。

○ 長野座長

西川先生、私も躊躇しながら「切迫と殺」を書きまして、何かいい原因があればと思うのですが、表 64 の項目を見ても、確かに「BSP 停滞」というところあたりで肝障害あたりが一番影響がありそうだなという気はしておりますが、特に決め手がなくて、とりあえず「切迫と殺」という書き方をしました。何かいい御意見があれば、教えていただきたいと思えます。

○ 山手副座長

表 61 の表を見る限りでは、確かに肝障害の酵素値は上がっていますが、組織学的な所見がないということ、その一方で造血器系への影響、貧血を示唆する所見というのは、もうかなりあると思うのですけれども、むしろ、そういう貧血を示唆する「貧血に関するパラメータの変動等」とかという表現はできるのでしょうか。事務局、そういうざくっとした表現とかというのは、過去されていきましたか。あるいは、もう何かどれか具体的なものを挙げて、「脾臓の髄外造血等」とかという形でもいいと思いますけれども。挙げるとしたら、組織が一番間違いないと思いますけれども。

○ 代田専門委員

抄録を見ますと、一般状態の悪化によって切迫と殺をしているということですので、一般状態の悪化として、この運動能力の低下云々というところをつけると、動物を見た所見になるのかなと思うのですが、ざっくりし過ぎているでしょうか。

○ 長野座長

ありがとうございます。例えば、「一般状態の悪化等」で括弧して「運動能力の低下」というような書き方ですか。あるいは「運動能力の低下等一般状態の悪化」——「等」がまた重なってしまいますか。「一般状態の悪化等」で括弧で「運動能力の低下等」ということではいかがでしょうか。

お願いいたします。

○ 井上専門委員

もし、あれでしたら、一言で「一般状態の悪化」だけでもいいのかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 長野座長

ありがとうございます。では、「一般状態の悪化等が認められたので」ではいかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。一般状態の悪化が認められているのが切迫と殺された動物だけのようでして、雌で生存動物がいるのですけれども、そちらでは一般状態の悪化というのが見られていないようなのです。

事務局的に申し上げますと、ここに書くべきところとして、この剤の特徴がなるだけわかるような何か特徴的な所見があれば、そちらを入れていただけるほうがいいかなということで今までまとめてきたというのがあって、一般状態の悪化がこの剤の特徴であれば、それはそれなのですけれども、どのように捉えたらいいのかなと思って今悩んでいたところでして、先ほど山手先生から御質問あった血液に関してざっくり書くことは可能でしょうかということなのですけれども、例えば、血液学的パラメータの変動とか、あるいは脾臓の髄外造血とか、そのようなものを書くことは可能だとも思いますので、どのようなことをここに書くべきなのかということをお指示いただければと思うのですけれども。

○ 長野座長

では、山手先生、代わりに何かいい言葉を。

○ 山手副座長

ざっくり造血系への影響を記載できるとするのでしたら、「貧血系のパラメータの変動等が認められたので」ということになると思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 長野座長

では、「貧血を示唆する血液パラメータの変化等」ではいかがでしょうか。

○ 山手副座長

はい、それで結構です。

○ 長野座長

これではいかがでしょうか。よろしいですか。事務局のほうもよろしいでしょうか。ありがとうございます。

○ 中塚専門参考人

表 64 の「クッパー細胞」について雌を直されているので、雄も直しておいたほうがいいような気がします。

○ 長野座長

先ほど事務局のほうから説明がありましたが、この用語の変更自体、「肝へモジゲリン

「食食クッパー細胞増強」から「肝クッパー細胞ヘモジデリン食食増強」という用語への変化なのですが、これでよろしいでしょうか。あるいはほかにコメントございますでしょうか。「増強」がちょっと気にはなっているのですけれども。

では、コメントないようなので、では、雄、雌ともに「肝クッパー細胞ヘモジデリン食食増強」ということで、変更をお願いいたします。

次に、61 ページの下にある確認事項 7 ですが、前回中塚先生のほうから、特に植物の中では脂質合成に絡まっているので、動物でもそうした脂質合成への影響があるのかという確認事項を提出しました。それについて回答がありまして、植物での脂質の生合成への影響があるので、動物に影響がある可能性あるけれども、それを証明する証拠はないという回答が来ております。中塚先生、いかがでしょうか。

○ 中塚専門参考人

証拠がないなら、しょうがないですね。

○ 長野座長

ありがとうございます。ということで、頭の隅っこに置いておくという程度だと思います。

では、1 年間慢性毒性試験（フルアジホップブチル、イヌ）に関しまして、そのほかに何かコメント等、あるいは御意見ございますでしょうか。

では、次の試験に移ります。

62 ページ、(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（フルアジホップブチル、ラット）であります。

これに関しましては、まず、65 ページの部分に書いてある要求事項のところからまいります。

まず、感染症があるため、この試験の評価ができるかどうか。すなわち、参考資料とするか、あるいは評価資料とするかという問題であります。これにつきまして、井上先生、川口先生のほうから、やはり考えたほうがいいのかという御意見をいただいております。それから、私と山手先生のほうからは、使ってもいいのではないかという意見があります。

まず、井上先生のほうからコメント等、よろしくをお願いいたします。

○ 井上専門委員

こちらにも以前コメントしたとおり、感染症がある試験というのは、今では余り考えられないのですけれども、これがないと評価できないということであれば、事務局のほうにほかの試験のところ、ほかのケース、今までのケースについて調べていただいて、ケース・バイ・ケースというふうな感じだったようなので、今回は納得できないけれども、採用して評価できるところは評価するというでよいと思います。

○ 長野座長

ありがとうございます。川口先生、いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

井上先生に同意します。

○ 長野座長

ありがとうございます。山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手副座長

私は、この試験を評価に入れておかないと、これにかわり得る試験がないということで、もちろん、ほかの先生が言われた点は懸念していますけれども、含まざるを得ないと考えています。

○ 長野座長

私も山手先生と同意見です。西川先生、いかがでしょうか。使ってよろしいでしょうか。

○ 西川専門参考人

この感染症の主たる症状、それから所見というのは呼吸器だけですか。わかりました。であれば、それを除く所見として、投与の影響と考えられる所見も見られておりますし、評価に値するものだと思います。当然完璧なものではありませんけれども。

○ 長野座長

ありがとうございます。今回のこのラットの感染症に関しましては、肺の可能性、気管支肺炎等がございますので呼吸器系の感染症ということで、今回のこの試験における主な標的臓器であります腎臓に関しましては、特に影響がないというふうに考えてもいいかというふうに私は思っております。

ということで、評価には不十分であるけれども、使うようにするというだけでいきたいと思えます。

○ 井上専門委員

多分この後も出てくると思うのですがけれども、以前私がコメントしたとおり、感染症による影響と投与による直接影響というのがはっきりわかるように記載したほうが、この試験に関しても、この後出てくる感染症があった試験に関しても明確に区別したほうがいいと思えます。

○ 長野座長

ありがとうございます。この表の書き方なのですが、死亡率の増加について原因を書いたほうがよろしいという井上先生からの意見です。私も、例えば、さっきのイヌでの死亡の原因、あるいは今度のラットでの死亡の原因、これは投与との影響については差があるわけですから。そういう意味で、書いたほうがわかりいいと思えます。

しかし、事務局にお伺いしたいのですが、こういうような場合、原因について書くことが多いのでしょうか。

○ 横山課長補佐

まず、この所見の表の中には、検体投与の影響による毒性を所見ととっていただいていますので、仮に感染症が原因だということがはっきり御評価いただけるのであれば、この

表ではなくて、例えば、この試験で感染症が認められて死亡率が上がったけれども、こうこういう理由で評価に用いることは妥当と判断したというような別の書き方をしていたようなケースはあるのではないかなと思います。直接のお答えになっていないかもしれませんが。

○ 長野座長

ありがとうございます。ということは、今回の試験では、死亡率の増加というのは、特にここに書いてあります所見、肺の所見からすると、これは全て感染による影響、所見であって、投与による影響ではないわけです。すると、ここに入ってくるのは、余りよくないというふうに理解してよろしいのでしょうか。

○ 横山課長補佐

そうですね。余りこの中には記載いただけていないです。

○ 長野座長

では、そうしますと、今井上先生からのお話で、事務局のほうで「感染症による」という用語をつけましたけれども、ここの部分は「死亡率増加」から最後の「癒着」までの部分、これを外して本文の中に、今の「感染症による死亡の増加があったけれども、評価には使った」というような文章を入れるということによろしいですか。各先生の御意見を聞きたいのですが。

○ 山手副座長

確かに、この後の試験では、センダイウイルスとかティザーとか、その感染症自身が問題になる死因があるのですけれども、この試験に関しては、農薬抄録の 282 ページに書いてあるのですけれども、それと今回のメーカーからの回答書にも書いてあるのですけれども、「日和見感染が慢性腎症に伴って増加した」というような表現になっているのですよね。ですから、この感染症自身が直接の死因というよりも、その背景に検体による慢性腎症があって、その後に感染症も増悪されたという、おわかりになると思うのですけれども、282 ページの真ん中あたりのところにそういう記載があるのです。

となると、表現としては、ここらへんの文章を尊重するというか、これをうまく利用して、「検体の影響による慢性腎症が認められ、そのもとで日和見感染も」——「日和見感染」と書いていないので、それは避けたほうがいいと思いますけれども、「呼吸器の感染症が増悪した」、「増加した」、「悪化した」ですか。「それによる死亡数の増加があった」という表現がよりいいと思うのですけれども。

○ 長野座長

だんだん文章が長くなってまいりましたが、中塚先生、何かいいアイデアございますか。

○ 中塚専門参考人

いや、全然。

○ 長野座長

川口先生、いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

井上先生がコメント書かれていらっしゃいませんでしたか。64 ページのちょうど中ほどぐらいに「今回審議前」で。

○ 井上専門委員

一文を加えたらどうかという。

○ 川口専門委員

それと同じことなのではないのですか。

○ 井上専門委員

この試験全体に関する頭というか、そういうことだと思います。死亡率云々だけのことに限らず。

ただ、今、死亡率が増加したことに關しては、さっき山手先生がおっしゃったとおり、慢性腎症の高度化に伴って、より死亡率が高くなっているということがわかるような記述にしたほうがいいと思います。

○ 長野座長

事務局にお伺いします。今のように、この試験における感染症というのは、慢性腎症という要因があって、それによって、その感染症が高くなって、そして高用量が特に動物の死亡が高まったということです。これについて、文章の中で全部それを書くか、あるいは一部、表の中には「死亡率増加」という、このままの状態にしておいて、それについての説明を本文に入れることはできますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

幾つか先生方の御見解を伺いたいなと思ったのは、今のお話だと、この「死亡率増加」というのももとの要因、原因となった一番の原因は慢性腎症の増悪化ですから、慢性腎症自体を投与の影響ととっていただいていることを考えると、この死亡というのは検体投与には関連していると捉えるほうがいいということですよ、まず。まず、その理解によって、多分表現ぶりが変わってくると思うのです。

○ 長野座長

今の資料では、そういうことになっております。

○ 堀部課長補佐

そういうことですね。その次なのですけれども、死亡の直接的な所見として呼吸器系に原因が出ているということなのですけれども、この呼吸器系への要因というのは、検体投与の影響とどれぐらいの距離感があるのでしょうか。

○ 長野座長

私は、かなり大幅に離れていると思います。

○ 山手副座長

いや、僕はあると思います。離れていないと思います。といいますのは、慢性腎症がもしひどいのでしたら、それによって、いわゆるウレミアですよ。尿毒症になります。そ

うなると、いわゆる尿毒症性肺炎というのが基本的に起きます。そうなると、二次感染が非常に起きやすいです。そういう意味では、日和見感染が起きてても全くおかしくないです。

ですから、井上先生も提案されましたけれども、この「感染症による死亡率増加」、この「感染症による死亡率」という、これは僕は要らないと思います。表です。というのは、実際は慢性腎症が死因になっていますので、検体投与による。それが1点。

もう一つは、井上先生がほかの試験も含めて——ほかの試験はほかの試験でいいのですけれども、この試験に関して感染症による影響とそうでない検体の影響を分けてくださいと言われたのですけれども、この試験を冷静に見ると、慢性腎症という検体の影響によるものが基本になっています。だから、感染症というのは、あくまでもその延長線上にあると理解していいと思います。私の意見です。いいでしょうか。

○ 長野座長

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

そうすると、整理の方向としては、表の中は、まず単純に死亡率の増加があつて、その死因としては呼吸器系への影響があつたということをも1つ書いておいて、かつその事柄が感染症により増悪化している可能性があるということをも本文に一文つけ加えるというような、「死亡率の増加」、「慢性腎症に伴う死亡率増加」という表現がいいのかどうかよくわからないのですけれども、例えばですけれども、「慢性腎症が認められ、それに伴って死亡率の増加が起こり、かつそれが感染……」——難しい。どうしよう。感染症ということも多分二次的な要因ではないのでしょうかけれども、そうすると、結局関連はしているのですよね。ただ、死因の直接的な要因は慢性腎症なのですよね。

○ 山手副座長

直接となると、やはり感染症だと思う。その背景としては慢性腎症があるという考え方ですけれども。

ですから、こうしたらどうでしょうか。表ですけれども、基本的には「死亡率増加」。その後に「慢性腎症」という言葉を入れる。この後「上皮小体過形成」とか、これも慢性腎症の影響ですので、ここのところに並列で「肺の感染症の増加」ですか、「肺の感染症増加」になりますね。そこに括弧づけで肺のいろいろな所見を入れていただいて、その横にポチをつけて、「それは慢性腎症による二次的な影響」でもいいと思いますけれども。ですから、肺の所見がこの「上位小体」、「線維性骨異栄養症」、「鉍質沈着」と意味合いとしては並列になりますけれども、私自身はウレミアな状態なので、十分日和見感染が起こり得るかなとは思って見ていたのですけれども。

○ 長野座長

では、今の山手先生の御意見に私も従いたいと思うのですが、ここの部分では、「死亡率の増加」という文章だけがあると。それから、その次に行が変わって、「肺の感染症の増加」というものがあると。

○ 山手副座長

いえ、その前に「慢性腎症」、表には入れてもらったほうがいいと思います。「死亡率増加」の後に「慢性腎症」。

○ 長野座長

そうですね。2番目が「慢性腎症」。その次に「肺の感染症の増加」。そのほか「尿蛋白増加」等がその後に続くということですね。

○ 山手副座長

はい。

○ 長野座長

そして、その上で、これから幾つかの病変、すなわち、慢性腎症の影響によるものについては印をつけて脚注に「慢性腎症による二次的変化とする」ということではいかがでしょうか。西川先生、いかがですか。

○ 西川専門参考人

基本的に感染症の所見と投与の影響をごちゃごちゃにしないほうがいいと思います。慢性腎症があっても、必ずしも日和見感染が起こるわけではないのですよね。

○ 山手副座長

僕は起こると思います。尿毒症性肺炎の場合は、肺泡中隔が脆弱になりますので、これは実際鉍質沈着が起きていますので。

○ 西川専門参考人

幾つかの評価書を見ても、こういう感染が起こったというのは、そんなに多くはないですよ。したがって、必ずしも起こるわけではないということは言えると思うのです。したがって、それを二次的な影響だからという観点から全部一緒にするというのはいかかなものかと思うのです。

○ 山手副座長

先生、僕は必ずしもという言葉が 50%なのか 80%なのかわかりませんが、かなりの確率で尿毒症性肺炎の場合は二次感染が起きるというのは——通常飼ってればです。もちろん、飼育状態が悪いというのは前提にありますけれども、加えて、実際 282 ページにそういう申請者からの記載がありますので、「二次的」という言葉にひっかかりはあるかもしれませんが、起こり得るとは思います。

○ 長野座長

多分西川先生おっしゃられているのは、慢性腎症があったからといって、例えば現在の試験条件下でやれば、ほとんど感染症はありませんので、こうした変化は出てこない。そういう意味では、所見として一般性がないのではないかと。確かに、この試験としては、たまたま感染症というベースがあったので、こうした所見が出てきたけれども、常に一般論として、要するに毒性を一般化するときには、あくまでも特殊なケースであるので書かないほうがいいのではないかとこの意見だと思います。

○ 西川専門参考人

そのとおりです。二次感染というのは、たまたま起こったことであって、それは当然基礎的な病変があったから起こったのでしょうけれども、必ずしも感染が起こるわけではないということは当然言えると思いますので、感染が起こったという事実をどこかに記載して、「にもかかわらず、評価は可能であった」というようなことを書けば、表の中に感染による所見と投与の所見をまぜこぜにしないほうがいいと思います。

○ 長野座長

では、まず方向として、「死亡率増加」、あるいは肺の所見があります。これを表の中に残すか残さないかという、その点について選択したいと思うのですが、西川先生は残さないという意見ですね。

○ 西川専門参考人

いや、残してもいいのですけれども、脚注に感染による影響であることを書けばいいし、書き方はいろいろあると思います。

○ 長野座長

わかりました。では、何しろ死亡率増加の原因が感染症だということを明らかにしておくことが必要だという。

○ 山手副座長

いえいえ、先生、感染の影響によって死んだのではなくて、この記載によると慢性腎症があって、その後に感染症を受けたと書いてあるのです。ですから、多分西川先生と方向は僕も同じだと思います。基本的には「死亡率増加」というのは、それでいいと思います。「慢性腎症」はそれでいいと思います。もし、書くのだったら、その下に「呼吸器系の感染症」、「上皮小体過形成」、「骨線維性骨異栄養症」を書いていって、「上皮小体過形成」、「骨線維性骨異栄養症」、「鉍質沈着」は、慢性腎症の二次的な影響というのを脚注に入れてもいいと思います。感染症に関しては、下に慢性腎症の増悪による呼吸器系への影響が疑われているか何か、そういう 2 つの脚注にしてもいいかなと思いますけれども、いかがでしょうか。そういう提案なのですけれども。もちろん、本文にもそれは少しつけ加えておくということです。

○ 代田専門委員

1 つ教えていただきたいのですが、ここの抄録のところには、群を問わずに感染症が起こっているということが上のほうに書かれているのですが、ベースに感染症があって、結果として、そういう慢性腎症があったことによって症状が悪化したという、そういう考え方でよろしいのでしょうか。

○ 山手副座長

あくまでもこれは死亡率増加のディスカッションになるかなと思いますけれども、80 ppm の雄と 250 ppm の雌と。「死亡率の増加」というところで、私は今議論しています。全てという意味ではないことです。

○ 長野座長

では、「死亡率の増加」括弧「肺の線維素性化膿性気管支肺炎等」という、この文章ですが、これはそのまま残した状態にしておきまして、これに脚注をつけるということはどうでしょうか。脚注の内容としては、「慢性腎症の増悪による感染症による死亡の増加」という、これではいかがですか。

あと同時に、ほかの慢性腎症による所見も出ております。これについては、井上先生から、二次的な変化については、それがわかるようにしたほうが良いという意見が出ておきまして、例えば、上皮小体過形成、あるいは骨線維性骨異栄養症、あるいは鉍質沈着ですが、こうしたものに、例えば脚注等で注釈をつけるということはいかがでしょう。よろしいでしょうか。

○ 山手副座長

ええ、それは先ほど。

○ 長野座長

西川先生、よろしいでしょうか。

○ 西川専門参考人

いいです。

○ 長野座長

では、2つ目として、この中で、1つは、上皮小体過形成、それから尿タンパクの増加、それから骨線維性骨異栄養症、それから鉍質沈着、そのほかに何かありますでしょうか。

以上のものにつきまして、脚注で「慢性腎症による二次的変化」という記載をしてください。それでよろしいですか。

○ 井上専門委員

すみません、「尿タンパクの増加」は意味合いが違うから脚注からは外して、今のよう  
に別に書いたほうが良いと思います。

○ 長野座長

脚注から外すという。ただし、何か……

○ 山手副座長

いや、表の中に置いたままで、脚注にはチェックで入れないということです。

○ 長野座長

脚注には入れないという。わかりました。では、「尿タンパクの増加」は採ると。脚注はなしと。

ありがとうございました。

○ 山手副座長

このところは、1度事務局で整理していただいて、また関連するところで見せていただければと思うのですけれども。

○ 長野座長

大分何か複雑な状態ですが、うまくつくれますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

はい、やってみます。

○ 長野座長

ありがとうございます。

次に腎臓の病変ですね。今の慢性腎症ですけれども、これの用量等について確認したいと思います。

データは何ページでしょうか。

○ 南係長

腎症と慢性腎症のデータは、抄録 290 ページの A というところがございます。ここにグレード分けがされたデータがございます。

○ 長野座長

220 ページの A ですが、まず死亡・切迫殺 52 週までのところの 80 ppm と 250 ppm に有意な増加が出ております。この検定は、これは Mann-Whitney ですから、程度を含めた検定です。それから、雌では一番高い 250 ppm で程度を含めた検定で有意差は出ています。その後中間と殺では、雌の 250 ppm だけで程度を含めた有意差の増加が出ております。死亡・切迫殺 53 週以降では出ておりません。最終と殺では、10 ppm が有意差がありますが、これは低下です。それから、あと雌のほうも 10 と 80 ppm では有意差がありますが、これも低下であります。全動物で見ますと、増えているのは雌の 250 ppm だけであります。

こういう結果であります。今このデータの中の 52 週までの死亡・切迫例の慢性腎症の増悪、それから雌での 250 ppm での慢性腎症の増悪、これを毒性所見としております。これについて、御意見を聞きたいと思います。

川口先生、この用量のとり方でよろしいでしょうか。

○ 川口専門委員

僕はいいと思います。

○ 長野座長

ありがとうございます。

井上先生、いかがでしょうか。

○ 井上専門委員

私もいいと思います。

○ 長野座長

山手先生。

○ 山手副座長

はい、結構です。

○ 長野座長

西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門参考人

結構です。

○ 長野座長

では、雄は 80 ppm 以上、それから雌は 250 ppm という、先ほどの感染症と同じような記載です。

では、次に、精巢の精細管上皮萎縮、これについて確認したいと思います。これは、抄録の……

○ 南係長

全動物の結果は、294 の B というところがございます。52 週中間と殺については、292 ページに記載されております。

○ 長野座長

これにつきましては、全動物、左右両方というのを見たいのですが、まず 292 ページの上の段が 52 週までの死亡・切迫殺でありまして、これについては精巢は一番最後の部分、精上皮の萎縮と書いてありますが、これについては有意差がありません。

それから、52 週の間と殺、一番下ですが、雄のコントロールが 0 に対して 250 ppm 群は 4/4 匹出ておりまして、これで有意差が出ております。

それから、53 週以降の切迫と殺ですけれども、一番下です。ここでは、精上皮の萎縮は有意差が出ておりません。

それから、最終と殺ですけれども、ここでは 294 ページの下から 2 つ目のカラム、精巢ですが、ここでも有意差が出ておりません。

それから、全動物ですけれども、294 の B の下から 2 つ目のカラムですが、全動物でも出ておりません。

このように、有意差が出ましたのは 52 週の 4/4 匹というデータであります。

これにつきまして、井上先生いかがでしょうか。

○ 井上専門委員

今回、紙上でコメントさせていただいたように、これが 52 週の間と殺でのみ見られた変化だったので、これは投与の影響ではあるけれども、毒性とはとらなくていいと思います。

○ 長野座長

川口先生、いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

これは精巢の重量に関してもあわせて今審議中なのでしょうか。所見だけですか。

○ 長野座長

重量は減っておりまして、250 ppm のところで中間と殺で減っているというデータです。

○ 川口専門委員

それは残すのですね。

○ 長野座長

そうですね。

○ 川口専門委員

再現性がなくなってくるわけです。最終と殺で重量が変わらないので。

○ 長野座長

そうですね。あわせて考えたほうがいいですね。

○ 川口専門委員

でも、再現性がないという意味では両方否定になるのかなという印象がありますが、ほかの試験でも精巣に対する影響があるので、それを加味するとおいたほうがいいのか、悩みどころです。

○ 長野座長

私もどちらにしてよいかわからない状態なのですけれども、山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手副座長

52 週の間と殺、わずかな数しか見ていませんけれども、4 例中 4 例。しかも、川口先生が言われたように、絶対と比重量も減少している。そこら辺を勘案すると、この 52 週に関しては、ほかの試験との関連も含めて精巣上皮の萎縮は残しておいたほうがいいと思います。

○ 長野座長

ありがとうございます。私は、前は、これは載っけるべきだということで押したのですが、今回合わせた重量が出てきまして、左右、片側と両側です。そうしましたら、52 週以降のものは有意差がなくなったので自信がなくなりまして、切るような方向にしたのですけれども、代田先生、中塚先生、このへんのところは後で繁殖試験で出てくると思いますので、コメントいただければと思います。

○ 代田専門委員

繁殖試験で測定していたりする週齢と比べますと、かなり進んだところでやっている試験だと思います。

気になりますのは、週齢が進むことによって、最終と殺のときに対照群の重量が落ちてきて差が見えなくなっているということはないのかなというのだけは気になります。ただ、組織学的な所見が見えてこないというところは、今のような考え方は否定する根拠になるのかとは思いますが。

○ 長野座長

今回、これではラットで出た変化は、精巣重量の低下と、それから組織の精細管の上皮萎縮が連動しております。繁殖では重量だけになってしまうのですけれども。

中塚先生、何かコメントいただければ。

- 中塚専門参考人

繁殖試験でも組織見ていなかったでしたっけ。重量だけでしたっけ。

- 三森委員

精巢の組織は見ています。

- 長野座長

見ているけれども変化がないということではないかと。

- 中塚専門参考人

ただ、僕個人的には 52 週というのは意味あって、先ほどアレストが出ましたよね。僕はアレストも変性も萎縮も一連の変化だと思うので、そうであれば 52 週はとっていいのではないかな。時代がたっていくと、それがキャッチアップということはないですけども、何かそんな印象を受けるのですけれども。

- 長野座長

ありがとうございます。

今、ほかの試験との合わせ技と言いますか、ほかの試験を見てみますと、かなり精巢への影響というものは考慮しないとイケないと思う。その中では、52 週しか出ていないけれども、長期ではほかの要因も加わって見えなくなってくる可能性のあるというようなものを考慮しまして、採るという方向にしたいと思うのですが、いかがでしょうか。すなわち、250 ppm では、精巢の絶対及び比重量の減少と精細管の上皮萎縮を残すということできたいと思いますが、それでよろしいですか。

ありがとうございます。

あとこの試験に関しましては、卵巣の黄体のう胞と卵胞のう胞の増加があるという追加データが出てまいりました。何ページに書いてありましたか。

- 南係長

294 の A に全動物の結果がございまして、294 の A の一番下の欄でございまして。

- 長野座長

この変化について、事務局案として、66-1 のほうの表に黄体と卵胞のう胞が加わりました。これについて、これでよろしいでしょうか。

では、追加するというごことをお願いいたします。

あとこの 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験のフルアジホップブチルのラットですが、これについて、そのほか何かコメント等で議論し忘れているものはありますでしょうか。

事務局のほう、どうでしょうか。何か議論し忘れているものはありますか。

- 南係長

ございません。

- 長野座長

では、(2) のラットの試験ですが、そのほかにコメントがないようでしたら、次の試

験に移りたいと思いますけれども、いいでしょうか。

では、66 ページから (3) 98 週間慢性毒性/発がん性併合試験（フルアジホップブチル、マウス）です。

これにつきましては、67 ページの下に事務局よりということで、まず試験の期間ですが、これが 97 週と 98 週なので、長いほうの 98 週にしましたということ。

それから、2 番目に、名前を「血液生化学的検査」等がありますので、「慢性毒性/発がん性併合試験」とすること。

それから、3 番目に、肝臓の肝細胞癌が増加していたけれども、背景データの範囲内であって、また有意差のある増加でなかったので影響としなかったということについて事務局から質問が来ておまして、山手先生、それから川口先生は了承するということです。井上先生もこれでよろしいでしょうか。

○ 井上専門委員

はい。

○ 長野座長

では、事務局よりの 1、2、3 は、全て事務局案で了承ということです。

次に、4 番ですけれども、この試験もセンダイウイルスによる感染があったということで、対照群の死亡率が 75%以上である。これで、この試験を評価に使えるかどうかという点であります。

井上先生、川口先生は、参考資料も考えたほうがいい。それに対して、山手先生と私は使えるのではないかという意見であります。

では、ほかの試験と同じなのですから、井上先生、川口先生、コメントいただければと思います。

○ 川口専門委員

確認というか、抄録の 317 ページに非腫瘍性病変の一覧がありまして、センダイウイルス発生がどの群にどのぐらいいるのかというのは、ここでしか見られないのかなと思って見ていたのですけれども、山手先生、ここでよろしいですか。このちょうど真ん中ぐらいに肺というのがあって、血管周囲リンパ球浸潤というのがあって、これで想像するしかないのかな。各群どれぐらいの発生数があったのかというのは、たしか記載がなかったと思うのですけれども。

○ 長野座長

おっしゃるとおりで、僕が見た中では、感染による死亡についてだけ書いてありまして、それが雄が 14 匹、雌が 6 匹、それもどの群かということではなくて全体でという、この記載しかなかったと思います。おっしゃるとおりです。

○ 川口専門委員

僕は 317 ページのやつをもう一回見直して、そんなに肺の所見は多くは出ていない。動物数に比較して多くは出ていないと思うので、それを加味すると、センダイウイルスの

発生しない動物で十分評価できるのではないかなと想像したのですが。

○ 長野座長

ありがとうございます。ある程度評価できるという。

○ 川口専門委員

はい。というふうに思います。

○ 長野座長

井上先生、いかがでしょうか。

○ 井上専門委員

評価できるということであれば、それを採用して、ただし、この試験ではそういう感染症が見られたということをごどこかに明記しておいたほうが良いと思います。

○ 長野座長

ありがとうございます。山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手副座長

同意見です。評価できると思います。

○ 長野座長

私も評価できると思います。特に、これは 68 ページに新たに 78 週の死亡率が出てきているのですが、50%近く 78 週の時点で生き残っていますし、1 群、50 匹ですので使えるというふうに思いました。

西川先生、採用するということによろしいでしょうか。

○ 西川専門参考人

はい、それでいいと思います。

○ 長野座長

それからもう一点、あと事務局のほうにお伺いしたいのですが、感染症があったという記載を入れたほうが良いということですが、それは可能ですか。

では、感染症はあったけれども、十分評価に使用したということをお願いいたします。ただ、感染の数が少ないのですよね。

○ 川口専門委員

と想像できます。

○ 長野座長

ですから、例えば、「少数の動物に」というような頭書きを入れてください。それでよろしいでしょうか。

そのほかに、このマウスの試験ですけれども、何か議論等したほうが良いというような点がございましたら、お願いいたします。事務局のほう、議論し忘れた点ございますか。

○ 南係長

こちらはございません。

○ 長野座長

承知しました。では、98 週間の慢性毒性/発がん性併合試験のフルアジホップブチルのマウスについて、これで終わります。

次に、69 ページ、(4) 83 週間発がん性試験（フルアジホップ P ブチル、ハムスター）の試験に移りたいと思います。

これにつきましては、70 ページについて、まず井上先生のほうからコメントが出ております。ヘモグロビンと赤血球数の減少ですが、井上先生、コメント、あるいはデータを説明していただければ幸いです。

○ 井上専門委員

以前コメントしたとおり、有意差はあるけれども、数%のごく軽微な変化であるので毒性としなくてもいいのではないかと考えています。ただ、先生方の議論で、ほかの試験でも赤血球系の値の影響が出ているから採用すべきということであれば、こちらに書いたように、それが投与 53 週時に見られたものなので、それを明記したほうが良いと思います。

○ 長野座長

評価書、抄録では 331 ページにデータが出ております。すなわち、3,000 ppm では 96%、あるいは 98%、それから有意差が出ているヘマトクリットが 53 週で 97%、それから赤血球数が 96%、97%というのは低下です。あと雌のほう、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数が 94~95%の値に低下しているというデータです。井上先生のほうから、少ないので重要な所見ではないということでした。これにつきまして、山手先生、コメントいただければと思います。

○ 山手副座長

私は、コメントは書いていないですけれども、基本的にはほかの試験に血液系の影響がありますので、とっておいたほうが良いかなという意見です。確かに、変動は非常に軽微です。ほかの試験との兼ね合いでとるほうが良いかなという意見だということです。

○ 長野座長

私も山手先生の意見に賛成ですが、川口先生、いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

山手先生の意見に同意します。

1 つ、井上先生に確認とりたいのが、「投与 53 週時」という記載が必要なパラメータというのは、雄のヘマトクリット 3,000 をとるならばということですか。

○ 井上専門委員

血液検査の結果は 331 ページに表になっているのですけれども、血液検査の文章のところの頭に「投与 53 週時に」とあったので、私それで 53 週とってしまったのですけれども、53 週だけに見られたものについては、それを書いておいたほうが良いのかなと思います。

○ 長野座長

331 ページを見ますと、ヘモグロビンは両方あります。それから、ヘマトクリットが

53 週だけです。あとは逆に、雌のヘマトクリットは 83 週だけになっております。表にしたときに、川口先生が心配されるように、複雑な格好になるような気はします。

○ 川口専門委員

今のところ、雄の 3,000 のヘマトクリットの 53 週はとらないという方向になっているみたいなので、もし、このままでいいのであれば、53 週のコメントをつけなくていいということになろうかと思えます。

○ 長野座長

ありがとうございます。井上先生、それでよろしいでしょうか。

では、今の事務局案のままでいくということで行きます。

次に、71 ページであります。下に事務局よりという枠があります。まず、1 番ですが、これは試験期間の表記の問題で 83 週としましたということでありました。各先生から了承という回答が来ております。

次に、慢性腎症、胆石、精細管変性についてですが、これについての議論をしたいと思えます。

まず、慢性腎症ですけれども、これは抄録の 334 ページですが、これは下のほうに統計検定のデータが出ております。最初の c と d が頻度の発生率としての Fisher 検定です。対照群は、まずは 1 番目の c は、この実験のコントロール、102 匹のコントロールです。それに対して d は、右のほうに書いてあります 51 匹の背景データ値がありまして、これとの比較のデータです。それから、e と f が程度を加味した Mann-Whitney 検定の結果です。e は、この試験の対照群 102 匹と比較、それから f は背景データ値との比較であります。

そうしますと、雄では c と d に対して 200 ppm は有意差が出てまいります。すなわち、本試験の対照群と比較した場合だけに発生頻度が Fisher 検定で有意な増加、それから程度を含めた Mann-Whitney 検定がこの試験の対照群 102 匹と比較した場合のみ有意な増加が出ています。

雌のほうは、ほとんどこの試験の対照群のデータと背景データ値に近い数値です。したがって、c と d の発生頻度に関しましては、この試験の対照群に比べた場合に、3,000 ppm で発生率の増加が出てまいります。それに対して、程度を加味した検定、e と f ですが、これはこの試験の対照群、それから背景データ値と比べた場合でも、200 ppm まで全ての群で有意差が出てくるというデータであります。

これについて、どの用量までとるか、あるいは全くとらないかということについて意見をいただきたいと思えます。

川口先生、いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

私は 750 ppm 以上をとったらどうかと思っています。その 1 つの理由としては、有意差検定がよりシビアに出ているということと、重量の変化も伴っているというところでは

か。たしか雄の精巢の重量の低値が 750 から有意に認められていますので、そこもリンクしているので、このへんからとっておくのが無難かと思っております。

○ 長野座長

今慢性腎症。334 ページ。

○ 川口専門委員

ごめんなさい、勘違いしました。見直しますので、後に回してください。

○ 長野座長

では、井上先生いかがでしょうか。334 ページの慢性腎症です。

○ 井上専門委員

以前コメントしたとおり、雌は 3,000 で影響としていいと思うのですけれども、雄については、コントロールがもしかしたら低いのではないかなと思っていて、雌のコントロールが 83%普通に出ているのに雄が 35%というのは、普通より低いのかなとっているので、果たしてこれがどの用量からとるかという判断が難しいというのが……。すみません、答えが出ていないのですけれども。

○ 長野座長

わかりました。雌はトップドーズだけ、雄に関しては全く影響ではないかもしれないという。

○ 井上専門委員

全く影響がないとは言わないのですけれども、対照群との差が明らか、有意差がある 200 ppm からとるかどうかというのが、ごめんなさい、判断つけられないです。

○ 長野座長

ありがとうございます。山手先生いかがでしょうか。

○ 山手副座長

これ書かれているように、背景データ、あるいは対照群と類似の慢性腎症である。そういう意味では、どことどのように比較するのが本当に科学的に評価できるのかというのは、正直なところ非常に迷います。

そういう意味では、事務局が提案された対照群とか背景データ、これらに対して、ともに有意差があるというのが一番説明しやすいのかなということで、表のとおりというのは私の意見です。

○ 長野座長

まず、雄のほうは背景データとの差はありませんから、全くなしという。

○ 山手副座長

雌の 3,000 ppm だけの採用ということです。

○ 長野座長

すると、先生、特に慢性腎症の場合だとグレードが関与すると思うのですが、グレードづけで検討しますと、e も f も、すなわち背景データと比べても本試験のコントロールと

比べても、Mann-Whitney 検定では一番下の 200 ppm まで有意差出ていると思うのですが。

前回、最初の資料では、e がなかったのですが、今回新しく提出されたものでは、e、すなわち、この試験との比較検定でも出てきております。そういう意味では、程度については背景データと、それからこの試験のコントロールとの間に有意な増加が下の 200 ppm から出てくるというデータですが。

○ 山手副座長

確かに慢性腎症の場合は、程度分けをして詳細に評価するというのも重要な評価ポイントだと思います。そうすると、200 以上の雄ということになるのでしょうか。

○ 長野座長

雌ですか。

○ 山手副座長

雄もそうですよね。

○ 長野座長

はい、そうです。

○ 山手副座長

雄が 200、雌は 3,000 ですよ。

○ 長野座長

はい。ただし、雄のほうは背景データと比べると、程度、あるいは発生率ともに出てこないというデータです。

○ 山手副座長

先ほど言ったように、私は一番雌の 3,000 だけでいいのかなと思います。ハムスターでは、よく見られる加齢性の変化だということも勘案すると。

○ 長野座長

雄のほうのデータから言いますと、背景データと比べると確かに出てこないのです。ただし、背景データと言っていないながら、検査動物数は 51 匹しかいないということで、この試験のコントロールは 102 匹いまして、こちらのほうと比較するのが本来の筋かなというふうに思います。

そうしますと、この試験のコントロールと比較すると発生率、それから程度ともに有意な増加が出てきますので、200 ppm までとったほうがいいというふうに思いました。

それから、雌ですけれども、雌は発生率自体は 49 匹という匹数、80%以上ですから、ほとんどの動物に発生があるのです。そうしますと、発生率は、とても有意差が出てくるデータではありません。

したがって、程度で本来比較するということになります。そうしますと、e と f、すなわち、背景データ、あるいはこの試験の用量と対照群と比べても有意な増加が出てくるので、雌についても 200 ppm まで変化があると思いました。

特に、この試験では、最低用量が 200 ppm なのです。これは、ほかの試験と比較しますと、大変高い量で、例えば、(3) のマウスの試験ですと、最高用量が 80 ppm です。それから、その前のラットの試験でも最高用量が 250 ppm で、ここで慢性腎症増加が出ております。特に雄のほうで 80 ppm 以上で出ておりますので、この 200 ppm というのは、もともと用量設定自体が高いので、下まで出てもおかしくはないというふうに私は思いました。

西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門参考人

まず確認したいのは、評価書案の 69 ページに動物の匹数が書いてあるのですが、発がん性試験群、1 群、雌雄各 50 匹はコントロール 100 匹なのですか。

○ 長野座長

コントロールだけ掛ける 2 でやっているようです。つまり、50 掛ける 2 です。

○ 西川専門参考人

だから、コントロールを 2 群設けたということですか。

○ 長野座長

そのようです。コントロールが 2 群のようです。ただし、データとしては、コンバインして 102 匹というふうになっております。102、あるいは 103 匹ですか。

○ 西川専門参考人

だから、まずまとめる前に各対照群と比較して差があるかどうかを見るのが普通ではないですか。なぜいきなり合わせたコントロールと比較したのでしょうか。

○ 長野座長

そのへんがわからないのですが、データ自体はコントロールとして 1 群として 102 なのですか。それとも、2 群で 51 掛ける 2 の……、ここ何でしたか。

○ 南係長

抄録の 328 ページ、上のほうの供試動物というところがあるのですけれども、4 行目です。対照群を 2 群設置し、統計検定には 2 つの対照群の合計値と検定投与群比較したということで対照群は 2 つあるのですけれども、統計検定は合わせたものと比較したという。

○ 長野座長

西川先生、そういう状態です。

○ 西川専門参考人

仮に、それぞれのコントロール群と比較しても、結果は同じでしたか。

ここに記載してあるように、コントロール群を 2 群設けたと言っているのですよね。各コントロール群と比較するのは、最初の検定ではないかと思うんですけれども。

○ 南係長

現在の抄録では 2 群まとめられてしまっていますので、原著レベルでどのような解析

が行われているかというのは、手元の情報では不明なところでございます。

○ 西川専門参考人

それから、2点目は、ハムスターは、ほとんど試験に出てこない動物なのですから、なぜこれを使ったかという、そういう動物種の選定に関する理由というのはあったのですか。

○ 南係長

こちらは、抄録の230ページにハムスターの90日の試験が記載されておりまして、一番上のほう、申請者注というところでハムスターの実施理由が記載されておりまして、マウスやラットで肝のペルオキシソーム増殖活性というのを有しているということで、より明確に影響を見るためにラット、マウスではないハムスターを用いたと、そういうことでございます。

○ 長野座長

後で、その他の試験の中で、ペルオキシソームの増生についての試験がありまして、マウスが一番強い。それから、次がラットで、ハムスターが一番弱いということだそうです。そういう意味でペルオキシソームの増生を頭に入れているようではあります。

○ 西川専門参考人

非常に迷うのですが、僕は結論的には山手先生のお考えを支持したいと思います。背景データの範囲内であるからマウスについては毒性ととらない。雌については、高い用量群だけを毒性とするということがすっきりするのかなと思いますけれども。

○ 長野座長

では、川口先生、今の西川先生、あるいは山手先生の御意見では、対照群について背景データとこの試験の対照群と両方で出たところを生物学的に有意な変化ととると。したがって、雄では投与の影響はない。雌については200 ppm までですか、あるいは一番トップだけでしょうか。

○ 山手副座長

3,000 だけです。

○ 長野座長

という意見が出ているのですが。

○ 川口専門委員

雄はいいと思います。ただ、雌のデータを抄録の334ページ見ると、山手先生や長野先生が言われるとおり、雌の例えば750 ppm とかのほうが、より程度が高いほうに数字が動いていっているような気がするのです。これを反映するデータの出し方として、程度をスコア化して評価するという方法が1つあるとは思うのですけれども、そういった検定はされていないですね、これは。

○ 長野座長

これは e と f は Mann-Whitney ですから、いわゆるノンパラメトリックの順位検定で

す。したがって、程度を加味した検定になっております。したがって、発生率は変わらないけれども、程度が上がっているという今川口先生の印象どおりの検定結果が出ていると思っております。

○ 川口専門委員

であれば、それを考慮すると 200 からになりますか。f ですよ。f の検定がそうだと  
いうことですよ。

○ 長野座長

そうです、はい。e と f ですね。

○ 川口専門委員

はい。

○ 長野座長

井上先生いかがですか。

○ 井上専門委員

さっき私のコメントで雄のコントロールの発生数が低過ぎて判断できないというふう  
に言ったのですけれども、対照群 2 群合わせても今回に関しては 35%しか発生しなかつた  
ということが事実なので、それを踏まえた統計結果ということで考えて、今先生方のお話  
を伺って、程度が投与によって上がっているということは重要な所見だと、変化だと思  
いますので、それを考えますと、雌雄ともに 200 以上という長野先生がおっしゃったジャ  
ッジでいいのかなと今は思っております。

○ 長野座長

山手先生、雌のほうなのですが、発生率はほとんど変わっておりませんので、グレード  
としては 200 ppm まで上がっていると思うのですが、これについても 3,000 だけという  
判断のほうがいいでしょうか。

○ 山手副座長

背景データ、数少ないと言われたら少ないのですけれども、そこも含めて評価すると、  
雌の 3,000 だけかなと思います。ただ、ほかの先生方言われているように、グレード分  
けという観点から見ると、200 以上をとっておくというのも 1 つの評価には違いないと思  
います。200 でも結構——結構という言い方、200 という判断もできるということで。雌  
雄ともです。

○ 長野座長

雌は 200 ppm まででもいいかもしれないけれども、3,000 ppm という話もございます。  
それから、雄のほうは 200 ppm までとるという意見と全くとらないという 2 つの意見が  
出てきました。三森先生、いいでしょうか。

○ 三森委員

難しいですね、これ。Mann-Whitney の U 検定を実施した意味合いを尊重しなければ  
いけないと思うのです。総合の発生頻度でいくと、ほとんど差がないわけですが、

Severity が上がっているという評価をするのが Mann-Whitney の U 検定で、これで上がってきているということは無視できないと思うのです。

ですから、座長がおっしゃるような形で 200 から有意差ついている限りはとらないと、逆にどうやって否定するのかというところが難しくなるのではと思うのです。

この後、精巢の精細管萎縮についても同じような議論が出てくると思うのですけれども、確かに用量が高いところで実施しています。200 ppm から上のところで実施していますので、出ても仕方がないとは思いますが、私は、先のほうを考えていて、食品健康影響評価でどうするのかということです。ハムスターの試験は LOAEL になってしまうので、ADI 設定はどうするのかというほうに頭をめぐらせていました。そこが気になりますが、評価していく上では、Fisher の検定だけではなく、Mann-Whitney を実施して、200 から有意差がついてしまったということは無視できないのではないのでしょうか。

○ 長野座長

ありがとうございます。今三森先生がおっしゃったように、一番下の用量が 200 ppm です。そうしますと、雌の場合ですと 12.1 mg/kg。後から出てまいります全体の中で一番低い無毒性量が 0.44 mg/kg ですから、かなり上です。30 倍ぐらい上の量だと思います。そういう意味で、後で事務局のほうで何かそのへんのところは処理してもらえないかというふうに期待しております。

西川先生、今三森先生の御意見を取り入れまして、下の 200 ppm というのはよろしいでしょうか。

○ 西川専門参考人

先ほど申し上げたように、非常に迷います。座長にお任せします。

○ 長野座長

山手先生いかがですか。

○ 山手副座長

僕は、もう先ほど言ったとおりです。

○ 長野座長

本来ならば、雄のほうはなしですか。

○ 山手副座長

いえいえ、先ほど僕が言いましたのは、そういう考え方でしたけれども、雌雄とも 200 ppm でいいのではないのでしょうか。

○ 長野座長

すみませんでした。では、雄、雌ともに最低用量の 200 ppm まで慢性腎症を記載するように……。何ページでしたか。

その場合、今回の場合、例えば、「慢性腎症の増悪」とか「増加」とかというような書き方はどうでしょうか。「増強」ですか。

今「慢性腎症」という言葉だけ書かれておりますけれども。

○ 山手副座長

その表現、どのようにしましょうかという。

もし、三森先生が言われたように、**Mann-Whitney** というのを前面に出すのでしたら、**200 ppm** 以上であったという「慢性腎症の程度の増加」というのを入れてもいいかなと思いますけれども。

○ 長野座長

ありがとうございます。事務局のほう、どうでしょうか。こういう程度のときには、「程度の増加」というような書き方でよろしいですか。あるいは「増加」、「増強」、「増悪」、いろいろとありますが。

○ 南係長

例えば、先ほどのラットの併合試験ですと、こちらも **Mann-Whitney** の検定で有意差が出ていたところをとったのですが、そのときは「慢性腎症」のみ記載しております、これまでも程度を加味した所見であっても、最終的にはケース・バイ・ケースになるかと思っておりますけれども、「慢性腎症」だけ記載されているものが比較的多いかなとは思いますが。

○ 長野座長

わかりました。では、それまでの、今までのやり方に従いまして、では、「慢性腎症」という言葉だけ **200 ppm** まで入れてください。

それから、次の所見としましては、胆石ですか。胆石は、抄録の **336** ページです。

**336** ページの上に胆石の程度別発生頻度と書いてありますが、実際的には程度が書いてありません。単に発生率。

そうしますと、検定が **b**、これは **Fisher** の直接確率検定で、この試験の対照群との比較、それから **c** が背景データ、**51** 例との比較になっております。

そうしますと、この試験と比較すると、雄では **200 ppm** から増加、それから背景データと比較すると **750 ppm** 以上で増加、それから雌に関しましては **3,000 ppm** では背景データとそれからこの試験の対照群と比べて両方とも有意な増加、ただし、**200 ppm** に **1** つだけ、この試験と比べての増加があるというデータであります。

これにつきまして、では井上先生からお願いいたします。

○ 井上専門委員

以前コメントしたとおりなのですが、対照群との有意差がついている雄ですと **200**、雌も **200**。ただし、**750 ppm** 群では有意差ついていないのですが、明らかに対照群よりも高値であるので、雌雄とも **200** 以上でいいのかなと考えております。

○ 長野座長

ありがとうございます。川口先生いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

こちらは何も無いのですか。

○ 長野座長

こちら側は、70 ページの表 70。現在の事務局案では、表 70 ページに書いてありますように、雄では 750 ppm 以上、それから雌は 3,000 ppm です。すなわち、これは背景データとそれからこの試験の対照群、両方に有意のあるところをとっております。

○ 川口専門委員

これについて何か事務局からコメントがあったのですか、胆石について。

○ 長野座長

コメントは、71 ページの事務局よりという枠がありまして、その②に入っております。

○ 川口専門委員

わかりました。

ちょっと後回しにしてください。

○ 長野座長

承知しました。

では、山手先生いかがでしょうか。

○ 山手副座長

これは、胆石、程度分けの評価できないということで、これは事務局が提案された対照群かつ背景データ、これとの間での有意差がある雄では 750 以上、雌では 3,000。これが非常にはっきり説明できるかなと思いますけれども。

○ 長野座長

ありがとうございました。

私は、さっきの慢性腎症よりさらにわからなくなってきました。発生率でいいますと、確かに雄のほうはだんだん上がっているみたいに見えるのですけれども、ただ、750 ppm も 3,000 ppm も余り変わっていないですよ。それで、雌のほうは 3,000 ppm だけぽこっと上がっているというデータで、多分雌のほうは 3,000 ppm、これは言えるのではないかと思うのですが、雄のほうはどうも判断できなくて困っております。

それで、選択肢としては 200 ppm 以上なのか、あるいは全くないのかという、どちらかの選択かなというふうに思いました。

今のところは、私は背景データが 51 例なので、できるだけ余り比較したくなくて、そういう意味では、その考え方を通すとすれば、今井上先生と同じように、雄に関しては 200 ppm。ただし、雌に関しては用量との相関を考えて 3,000 ppm だけというのが私の意見です。

西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門参考人

雌は最高用量だけ。

○ 長野座長

そうです。

- 西川専門参考人

雄は、どこからとるのですか。

- 長野座長

750 からです。両方とも有意な部分ですから、750 からです。

- 西川専門参考人

b と c、両方でということですか。

- 長野座長

そうです。b がこの試験の対照群との比較です。それから、c が背景データとの比較です。今回は程度が書いてありませんので、単に発生率だけです。

- 西川専門参考人

皆さんがそれでオーケーであればいいと思います。

- 長野座長

今意見が分かれておりまして、川口先生いかがでしょうか。

- 川口専門委員

今まで背景データと比較したのは余り重要視していないような気が前回腎症のときにはしたので、長野先生の意見のほうがいいのかなと思います。要するに、雄は 200 からというのがいいかなと思いますけれども。

- 長野座長

雌は 3,000 でしょうか。

- 川口専門委員

はい。

- 長野座長

ありがとうございます。

西川先生、いかがでしょうか。

- 西川専門参考人

今の川口先生のお考えは、先ほど長野先生がおっしゃったことですよね。いいと思います。

- 長野座長

山手先生、どうでしょうか。

- 山手副座長

わかりました、結構です。

- 長野座長

井上先生、雌の 750 のところは用量相関がないので外してしまうことになってしまうのですけれども。

- 井上専門委員

私の判断は、対照群との比較を重要視して、先ほど言ったとおり、750 有意差なしだけれども高値なのでというところをとったのですけれども。

○ 長野座長

つまり、750 のところは有意差がないけれども高いということで。

○ 井上専門委員

そうです、はい。

○ 長野座長

すみませんが、では多数決ということで、雄は 200 ppm 以上、雌は 3,000 ppm だけということで、まずは行きたいと思います。

事務局、それでよろしいですか。

では、次に 3 番目は精細管の変性です。これは、抄録の 354 ページにございます。

○ 南係長

335 ですか。

○ 長野座長

失礼しました。335 ページになります。

335 ページの上のグラフが片側だけ、それから下のグラフが両側に精細管の変性のあるもの、それから 335 ページの A に片側だけと両側だけを両方合わせた検定が出ております。

そうしますと、今回両側を合わせた検定を要求して出てまいります。その結果、両側合わせますと、これは今度はグレード分けしてございまして、ただし背景データにグレードがありません。したがって、まず b ですけれども、これはこの試験の対照群と比較した場合での発生率としての検定です。そうしますと、200 ppm から有意な増加が出ております。

それから、2 番目のカラム、c です。これは背景データと頻度を比べた場合、これでは 3,000 ppm だけで有意な増加が出ております。それから、d は、これは Mann-Whitney で程度を加味した検定です。

そうしますと、これは背景データはグレード分けしてございませぬので、この試験と比べますと、200 ppm まで程度を加味した有意な増加がみられるというデータであります。

これについて、現在の評価書では、表 70 ですけれども、評価書では、背景データとそれからこの試験の両方で有意差のある 3,000 ppm、ただし、これは片側だけと両側だけという検定ですが、これをもとに 3,000 ppm だけを投与による影響としております。

井上先生、お願いいたします。

○ 井上専門委員

精細管の変性については、片側、両側合計の有意差は 200 以上から出ているのですけれども、ほかの変化、例えば精巣重量ですとか、あと 333 ページの恐らく解剖時の肉眼所見ですけれども、そこで精巣小型、あるいは精巣上体小型というのが 750 以上から有

意に見られているということもあわせて考えて 750 以上で毒性とってはいかがかと思っております。

○ 長野座長

ありがとうございます。川口先生、いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

井上先生に同意します。

○ 長野座長

山手先生、いかがですか。

○ 山手副座長

私は事務局案で雄の 3,000 の精細管ということで意見を述べてきたのですが、ただ、さっきの 2 つの所見から統一性を持たせるのでしたら、これは明らかに 200 以上という形でこの調査会は判断していくべきではないかと思っております。

○ 長野座長

私も今までの流れからすると 200 ppm 以上になってしまうなというふうに思いました。西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門参考人

同じです。

○ 長野座長

では、200 ppm まで精細管の変性ということにしたいと思えます。

では、次に表 71 の卵巣の生殖索/間葉組織腫瘍の発生についてです。これについて、投与に影響するかどうかという問題です。

私は、一番上の良性腫瘍では確かに有意差が出るけれども、悪性を合わせると統計学的な有意差が出てこないということで影響とはできないのではないかというふうに考えております。

井上先生、過形成があるので注意したほうが良いという意見だと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 井上専門委員

お時間いただいていいですか。ごめんなさい。

○ 長野座長

山手先生、どうでしょうか。

○ 山手副座長

この剤の影響が生体にどのような形であられるかというのを考えたときに、特に卵巣ですので、何らかの性ホルモンの影響を考えざるを得ない。その際、この評価書に書いてある点から評価しますと、あとトータルコレステロールの合成抑制などもありますので、ひょっとするとホルモン合成の影響も考えられるのですが、そのほかの試験のところにホルモンへの影響を否定するようなデータが出ていますので、それも含めると、この

ハムスターの卵巣、特に間葉組織です。セックス行動のところの変化というのは、たまたまというか、偶発的な変化ではないかなと。その背景データも含めて申請者より評価していますので、それを考えると、私は影響とは見ていないということです。

○ 長野座長

ありがとうございました。川口先生どうでしょうか。影響ではないという意見でよろしいでしょうか。

○ 川口専門委員

影響出ないと判断しております。

○ 長野座長

ありがとうございます。西川先生、いかがですか。

○ 西川専門参考人

これも難しいですね。積極的に影響とするまでもないのかなぐらいの意見です。

○ 長野座長

積極的に入れなくてもいいのですか。入れたほうがいいのでしょうか。

○ 西川専門参考人

入れないほうがいいのかなと思います。

○ 長野座長

ありがとうございます。

井上先生、どうでしょうか。

○ 井上専門委員

私は 3,000 ppm で過形成及び良性腫瘍が出ているので、投与の影響というふうを考えているのですが、発生率は非常に高いというわけではないので、影響はあるとは考えていますが、先生方の意見に倣って。

○ 長野座長

ありがとうございます。では、卵巣の腫瘍に関しては影響ではないという判断にしたいと思います。

あと表なのですが、合計のところ「良性、あるいは悪性のいずれかを有する個体数」というものを入れたいと思います。

あと死亡・切迫、最終というのは切って全動物だけのほうがわかりいいと思いますので、それでよろしいでしょうか。いいようでしたら、ハムスターに関しまして、これでよろしいですか。そのほか何かありましたでしょうか。

○ 南係長

事務局からはございません。

○ 長野座長

ほかに御意見ないようでしたら、次の試験に移ります。

○ 中塚専門参考人

すみません、統計で質問があるのですけれども、僕は最後の卵巣の所見をとる、とらないには、僕は全く意見ないのですけれども、統計を見ていると、腫瘍の発生頻度は申請者ではなくて、実験を実施した施設で統計をやっているわけですよ。それはいいのですけれども、要するに、今までの話は、統計、特に Fisher—Mann-Whitney でもいいのですけれども、対照群と比較してという話で、それで結論づけられている、最後の卵巣以外はあるのですけれども、どうも僕は、わざわざ 2 群設けているのに、合計だけ有意差出てきているのに基づくというのは、統計の考えとしてはおかしい。試験計画と逸脱した統計手法ですので、何か余りにも間違った統計にとらわれ過ぎているような気がします。

○ 長野座長

最後の表 71 は、確かに今おっしゃいましたように、対照 1、対照 2、それから合計、3 つ数値を出していますよね。にもかかわらず、1 と 2 に対してしか有意差検定をしていないという。

○ 中塚専門参考人

いえいえ、合計に対して有意差検定ですよ、それ以外のやつは。

○ 長野座長

はい。

○ 中塚専門参考人

卵巣については、これは合計で有意差出ても、とらなかったですよ。それはいいのですけれども、そういう考えであれば、それ以前のものも 200 についている有意差はあくまで合計の対照群ですので、個別にすると有意差出ないのではないかな。可能性もあるので、であれば、余りにも統計に縛られて投与との関連を評価されているのが気になるのです。

○ 長野座長

今回の我々のもらっているデータは、卵巣以外は合計のしか有意差検定のデータはないですよ。

○ 中塚専門参考人

申請者ですよ。要するに、試験実施した人は統計しなくても評価できるのだという意識でやっていると思うのです。申請者は、統計を使って——統計やってもいいのですけれども、そのやり方が最後の検定のように、個々、対照群個々との比較が必要ではないかなという。

○ 横山課長補佐

非常に苦肉の策で御評価いただいた後でこんな御提案を申し上げるのは申しわけないのですけれども、今御指摘で対照群が 2 群あるのにまとめておくことについて妥当ではないのではないかという御意見は御議論の中でも何回かいただいておりまして、今日いただいた結論は結論で、念のため報告書のほうのともとの発生数、各群の数に当たって再度検定をやり直させるという選択肢もあるかと思っておりますので、もし、御支持いただけるよう

でしたら、そのように対応いたしますので、念のため、その可能性についても御提案を申し上げる次第なのですけれども、御検討をお願いします。

○ 長野座長

ありがとうございます。先ほど西川先生も対照群についての疑問点が出てまいりまして、中塚先生もいただいております、山手先生、いかがでしょうか。再度分けた群での検定を要求するということについては。

○ 山手副座長

今中塚先生の御質問は、先ほどの所見はトータルで評価している。

1 個の対照群と投与群の評価はしてあるのではないかということですか。その一方で、卵巣の腫瘍も一応トータルでの評価ですよ。

○ 中塚専門参考人

いやいや、有意差がついているのはトータルで、個々の対照群と比較すると、有意差がない。結論的にも、この有意差は意味のない有意差だという結論なので、僕個々の対照群と比較しないと、合計でやってしまうと  $n$  数が変わってしまうので統計として成り立つのかなというような気がするのです。

○ 長野座長

私、対照群を 2 群とるとというのは、そもそもおかしいと思っているのです。GLP の試験の場合、最初から統計の手法を決めないといけないのです、対照群を 2 群つくりますと、必ず合計をつくりたくなりますよね。そうすると、判断の基準が幾つも出てくるのです。そういう意味で、僕は最初から対照群を 2 群つくること自体が、本来は試験計画で間違っていると思うのです。多分、これ要求出したときに、また 1 つ違ったデータが出てくるのです。A のコントロールと比べると出るけれども、B は出ない。そのときにどう判断するかですよ。結局、僕はこれは材料が増えるだけで、実は判断が難しくなるというふうに私は思っております。

○ 三森委員

背景データが少ない場合に、無処置対照群を 2 群を設けるということは、昔からやっけてきていることです。historical control data の蓄積があれば、こういうことは絶対しないのですが、ハムスターで実施してきたということで、コントラクトラボでも背景データが少なかったために、無処置対照群での変動がわからないから、このようなことをやっけてきているのでしょう。だから、これは仕方がないと思います。

ただ、個別に無処置の 50 例中何例という形での統計処理をするのは、筋だと思いますが、最終的には両者を加えて 100 例中何例という形で統計処理するのもやられているわけですから、最初に比較するのは、コントロール 1 群と投与群との比較というのが大事だと思います。

○ 長野座長

ということは、三森先生、今回の場合、今事務局のほうから各対照群、それぞれの群に

ついでに検定結果を要求したほうが良いという提案いただいたのですが、これについては、そういう方向でデータを要求したほうが良いのでしょうか。

○ 三森委員

それが一番よいと思います。ただ、Fisher 検定を見ている限りは、コントロール 1 群と比較しても大して変わらないと思います。有意差は変わらないと思います。

○ 長野座長

そうです。今回の場合、卵巣腫瘍に関しては、最大出てくるのが 5/51 に対しての 1/51 ですか。1 対 4 ですから、5%で有意差が出ないですね。

○ 山手副座長

基本的には、僕変わらないと思います。

○ 長野座長

そういう意味では、この卵巣に関しては、出るべき答えは見えているのですけれども、ほかの病変を含めて考えたほうが良いという。

○ 三森委員

事務局に伺いますが、時間的にはよろしいのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

時間のことは、審議をちゃんとやっていただくことのほうが重要なので、必要があることはちゃんとやらせるべきだと思います。

○ 三森委員

前回コメントしていない状態でここへ来てからですので、いいですか。

○ 堀部課長補佐

ここは未審議の部分ですので、審議をして。

○ 三森委員

よいですね。ここはしていなかったのですね。

○ 堀部課長補佐

ここは、今回初めて審議をしているところですから、前回の分はちょっとした確認という形になるので、そこはもう仕方がないと思うというのが 1 つと、あと時計に関しても、これは時計はかかってはおりますが、審議に慎重を期すというのは当然のことですので、必要があることまでネグってまで急いでやる必要はないと思います。

○ 長野座長

では、そのお言葉に甘えまして、特に今回まだ生殖毒性にはもっともっと大きな問題を抱えておりましたので、この時間を見ておきますと、30 分では、とても終わらないなという不安がありましたので、では、今の事務局からの提案を含めまして、コントロール 2 群それぞれの検定を含めてやっていただく。そのときに、かつ精巣等の場合には右左合わせた今回と同じような検定をしてもらうということで要求事項に入れたいと思います。それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

○ 横山課長補佐

すみません、検定の再実施をやらせる所見は、慢性腎症と精細管変性と、あと胆石はもうよろしいですか。

○ 長野座長

いや、胆石もお願いいたします。

○ 横山課長補佐

胆石も、はい。

○ 長野座長

ほかの項目で必要なものはありますか。

あとは精巣の腫瘍なのですが、出ないのはわかっているのですが、一応やってみよう……

○ 堀部課長補佐

卵巣ですよ。

○ 長野座長

卵巣です。

○ 堀部課長補佐

でも、卵巣は対照群 1、対照群 2 と……。検定ですね、すみません。

○ 長野座長

出ていますか。

○ 堀部課長補佐

いや、検定は……。検定は合計ですよ、これ。

○ 中塚専門参考人

いや、有意差検定はやって、有意差が出ているのは合計だけですよということなのです。ですから、同じ手法でほかの非腫瘍性の変化についてもやってくれということ。

○ 長野座長

結果は、どうですか。

○ 南係長

337 ページ、抄録なのですが、337 ページに卵巣の腫瘍の結果がありまして、脚注、2 行目 Fisher ですけれども、申請者実施、対照群のそれぞれの個別値並びに合計値として一応評価をして、有意差は合計値のみに認められたということですので、卵巣腫瘍は個別に対してもやっているという。

○ 長野座長

わかりました。

では、これは既にデータ出ておりますので、ほかの 3 点、精巣とそれから胆のうと、それから腎臓ですね。

ほかの所見はよろしいですね。

わかりました。

では、ハムスターは、そのほかにコメント等ないようでしたら……

○ 中塚専門参考人

すみません、これ本当にバックグラウンドない状態で発がん性試験やったということですか。それ確認していないのではないですか。していますか。

○ 三森委員

50 例しかない。バックグラウンドが少ないです。

○ 中塚専門参考人

背景データが 1 群しかない。

○ 長野座長

この 50 というのは、外国で評価したときに出てきたデータですよ。企業が持ってきたデータではなくてという。

○ 堀部課長補佐

卵巣は、これ文献値なので、卵巣腫瘍に関してのデータは、337 ページ見ると、背景データは文献値なのですよね。ヒストリカル……

○ 中塚専門参考人

ヒストリカルデータは、こちらは入れていないということですね。

○ 堀部課長補佐

こちらは出てきていないです。それで、非腫瘍性病変のほうは同時期にやられた——どうも別な剤のハムスターを使った試験のコントロール群のデータ。

○ 中塚専門参考人

背景データがそれしかないのかということ。

○ 堀部課長補佐

申請者はそう言ってきていますので、それはちょっと何とも。

○ 中塚専門参考人

よくそんなので実験するなと思うのですけれども。偶発所見出たら、どうするつもりなのだろうか。

○ 長野座長

でも、その施設で初めてやる動物数、あるいは試験のときには、そうなるのですね。

○ 中塚専門参考人

ヒト実験ぐらいですよ。

○ 長野座長

長くやっていると、だんだんこなれてきてわかってくるということだと思います。

では、次に、73 ページ、(5) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (代謝物 D、ラッ

ト) であります。

これにつきましては、74 ページの初めから事務局よりということで 2 点質問が来ておりまして、まず精巢の絶対重量と比重量について、投与による影響かどうかということでもあります。このデータは、どこにありましたか。

○ 南係長

抄録の 260 ページをお願いいたします。

○ 長野座長

260 ページの部分の精巢の重量ですが、中間計画殺の一番下のカラムのところに絶対重量と相対重量の低下が 3 mg、それから体重比だけが 1 mg、ただし最終計画殺ではないというデータであります。

これについて偶発かどうかという点ですが、井上先生、よろしいですか。

○ 井上専門委員

以前コメントしてあるとおり、3 mg/kg 群で有意な精巢重量、絶対、相対ともに減少していますが、病理学的な所見を今回は伴っていないようなので、とらなくていいのかなと思っております。

○ 長野座長

ありがとうございます。川口先生も、それでよろしいでしょうか。

○ 川口専門委員

はい、同意見です。

○ 長野座長

私は、ほかの試験で出ているので影響ありというふうに思っているのですが、山手先生いかがですか。

○ 山手副座長

絶対と比重量、それぞれが動いていれば組織変化なくても、一応とるという方針で動いていると思うのですけれども、そういう意味では組織所見なくても、この 3.0 の精巢の絶対、比重量の減少は、ほかの試験も含めると毒性所見としてとっておいたほうがいいと思いますけれども。

○ 長野座長

今までの原則からすると、今山手先生がおっしゃったようにとるべきだと思います。ただし、用量がかなり低くて 3.0 mg なので本当かなという気はします。ただ、今までの食品安全委員会でのとり方の原則に従えば 3.0 mg ということになると思いますが、西川先生、どうでしょうか。

○ 西川専門参考人

山手先生のおっしゃるとおり、ルールどおりでいけばいいと思います。

○ 長野座長

ということで、川口先生、井上先生、ルールどおりということでとりたいと思います。

次に、②の部分です。生存率が 25%を下回っていますが、発がん性の評価は可能でしょうかということでもあります。井上先生と川口先生から、参考資料、あるいは評価できないというコメントをいただいております。それから、山手先生と私は、内容は問題があるけれども、この用量では発がん性がなしという評価自体は使えるのではないかという意見であります。

井上先生、川口先生、いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

もう一度ルールを確認したいのですけれども、75%以上死亡率になったら基本的にはだめということでしたか。対照群がでしたか、それとも投与群がでしたか。

○ 長野座長

たしか対照群、あるいは最低用量だと思います。

○ 川口専門委員

これは、抄録の 255 ページを見たらよろしいのでしょうか。抄録の 255 ページの一番下にある表を今もう一回見直したのですけれども、これでいくと最終死亡率が投与群——すみません、対照群はどちらも 60%なので 75 は超えていないということで、ルール上はオーケーということになるのですか。そうではないのですか。

○ 南係長

ガイドライン上は、緑の農薬テストガイドラインという冊子を御覧いただけますか。こちらの局長通知というタブの 52 ページの 5 番の (1) の④です。原則としてラットは 24 カ月時点、マウス 18 カ月時点の生存率は 25%を下回ってはならないと。ですので、どの群がというふうには特に記載をされていないかなと思います。

ただ、先ほど来の試験でも 25%を下回っているものはあったのですけれども、それでも開始の動物数も基本ガイドラインは 50 匹以上となっていますけれども、試験によっては 60 匹等もありますので、そこは残った動物数等も加味して原則はこうなっておりますけれども、その周辺情報も踏まえて御判断、御議論お願いできればと思います。

○ 長野座長

私の意見は、今回の場合、今の 255 ページなのですが、最終では確かに 75%以上の死亡率の部分もあります。ただし、ハムスターの試験で 80 週の時点を見てみますと、コントロールでは 15/60 しか死んでおりません。すなわち、1 群 60 匹使っていますので、45 匹残っております。そういう意味では、かなり試験の後半まで多くの動物について評価できているというふうに思っております、評価していいというふうに私は考えております。

山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手副座長

私も座長と同様の意見です。評価できると思っています。

○ 長野座長

西川先生、どうですか。

○ 西川専門参考人

評価可能だと思います。

○ 長野座長

ありがとうございます。

今までの試験に準じまして、試験の質としては多少問題があるかもしれないけれども評価するという方向で行きたいと思います。

しかし、この試験は、投与用量が最高で 3 mg なのです。それにつきまして、用量の設定根拠について示すように確認事項が出ております。74 ページの一番下の枠です。本試験の用量設定根拠を示すことということで出ております。

それでは、ラットを用いたフルアジホップエチルの 30 日間反復投与試験等のデータを使って出したのではないかというような推測のコメント、回答が来ております。

事務局にお伺いしたいのですが、これはちゃんとしたはっきりした代謝物 D についての予備試験はなかったということなののでしょうか。

○ 南係長

そうですね。報告書のほうにも用量設定の記載がないということですので、そういうことだと考えられます。

○ 長野座長

ということで、この代謝物 D のラットとマウスの試験なのですが、根拠についてはっきりしないのですが、かなり低い用量で実施していると思います。そういう意味で、私にしろ、山手先生にしろ、発がん性はないというようなことは言えるというふうには言っておりますが、実際的にはこの用量ではなかったというのが正しい表現だというふうに思います。

三森先生、どうでしょうか。用量設定根拠について、三森先生、前回もちょっとおかしいというような御意見だったと思うのですが。

○ 三森委員

本来であったら、推測だけで用量設定はできないわけですので、GLP の時代、1981 年ということですから仕方がないと思いますけれども、何にも出ていない。最高用量の 3 mg で何にも出ていないということであれば、これは難しいと思いますが、一応の所見はとれているので、生存率から言っても問題はないと思います。評価してよろしいのではないかと思います。

○ 長野座長

ありがとうございます。この試験として評価するというのでいきたいと思います。

そうしますと、代謝物 D のラットの試験に関しましては採用する。あと所見についても井上先生のほうから意見いただいたのだと思うのですが、b として慢性試験群のみで有意差という評価、脚注を加えるということにしております。

これ以外に、代謝物 D、ラットについてのコメントございますでしょうか。

ないようでしたらば、次の代謝物 D のマウスのほうに移りたいと思います。

まず、75 ページ、下のカラムに事務局からのコメントがあります。

まず、試験の期間ですけれども、これが 83 週+5 日との回答があったということで、83 週に変わっております。

それから、2 番として、血液生化学試験等が行われておりますので、慢性毒性/発がん性併合試験になっております。

あとは、この試験ではティザー病が発生しているということで、死亡率が 75%超えているということで、これについて評価できるかどうかという点について質問が来ております。

3 番の評価に使えるかどうかという点について、まず確認しておきますが、これにつきましては、井上先生と川口先生からは議論の必要があるということ。それから、私と山手先生のほうからは、一応使えて発がん性なしという評価には使えるだろうという意見であります。

ほかの試験と同じ流れかなということで、やはり問題があるけれども使うという方向で行きたいと思います。

その上で、76 ページの真ん中あたりに井上先生からのコメントがあります。それは、肝細胞について、所見として「好塩基性消失」という記載がしてあるけれどもというコメントがあります。

井上先生、コメントいただけますでしょうか。

○ 井上専門委員

この「好塩基性消失」というのが顕微鏡で見たときに青っぽさがなくなっているということだったのだろうけれども、どんな変化かというのがわからなくて、恐らく予想するに、好酸性が上がっていて、ふだん見られる好塩基性の色調が消えてしまったのではないかと予想されるのですけれども、言葉としておかしいというか、何が起きているかわからないというのがあったので、この言葉は削除しておいたほうがいいのではないかと考えています。

○ 長野座長

ありがとうございました。

○ 山手副座長

井上先生言われたように、これペルオキシソームに増やすということですので、間違いなく好酸性の肝細胞肥大、小葉中心性だと思います。肝細胞肥大が残っておけば所見としては大丈夫と思います。

○ 長野座長

わかりました。では、75 ページの 12 行目からの「及び小葉中心性肝細胞好塩基性消失」という、これを取って、そのかわり「小葉中心性肝細胞肥大等」ということではないかと考えています。それでよろしいでしょうか。

○ 川口専門委員

「等」が入るのですか。

○ 長野座長

はい。「等」にしておけばよろしいのではないかと思います。

それから、次に 76 ページの下の枠、事務局よりというところで、今回、病変が新たに追加されてきました。それは、肝臓でのティザー病の病変、それから小葉中心性の肝細胞の空胞化、それから脾臓の髓外性造血であります。

これについて、ティザーは別に議論しなくていいと思うのですが、小葉中心性肝細胞の空胞化については、特に有意な増加ではありません。かえって下がっているのではないかと思います。

一番下の脾臓の髓外性造血、これについて所見とするかどうかという点であります。井上先生からは、これはティザーによる影響の二次的な変化ではないかという意見をいただいております。

あとは私は雄のほうは用量に対応していない。雌で確かに増えているけれども、かなり低い用量なので血液への影響が出ていないので、投与による影響としないというのには私は同意しております。

山手先生は、貧血等がほかの試験であるので、採用したほうがいいのかという意見です。

この場合、先生、雄、雌両方ともですか。それとも、雌の最高用量だけでしょうか。

○ 山手副座長

井上先生書かれていますように、ティザー病が確かに投与量を増すごとに感染率が増えている。その点も含めると、髓外造血ですけれども、確かに検体の影響として捉えることができますけれども、ティザー病のことも含めて考えるべきだなと今思っています。そういう意味では、採用しなくてもいいかなと考えています。

○ 長野座長

川口先生、いかがでしょうか。髓外造血の亢進だと思うのですが、これについては採用しなくていいという意見が。

○ 川口専門委員

今回、投与量もたしかほかのに比べると少なかったと思うのですが、なので、積極的にとらないほうがいいのかと思います。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、脾臓の髓外性造血、これについてはとらないということでいきます。

今、ちょうどほぼ時間近くなってきたのですけれども、やっとなんか性まで終わった状態なのですが、どうしましょうか。これから生殖のほうに足がかりつけておくか。あるいはやはり生殖のほうで、そのほかに質問事項等何かありましたら、それを再度前回から

今回までの間に、何か出ているかどうかを確認したいと思うのですが。

代田先生、中塚先生、追加の質問、申請者への質問等、何か出ておりますでしょうか。

○ 中塚専門参考人

申請者にはもうもう結構です。

○ 長野座長

もう 2 回行きましたので、次回には終わりたいと思いますので、もうないような状態で行きたいと思うのですが、そのほか代田先生、何かございますか。

○ 代田専門委員

恐らく今日が任期の切れ目になるのではないかと思いますので、次は御審議は別な、また新たなところでやっていただくということになるのでしょうか。そのへんのところがよくわからないので。

○ 堀部課長補佐

部会の構成については、4 月にまた全体の調査会の中でということになると思いますけれども、余り審議に停滞が生じないような形ではいきたい。審議がまた一からやり直すようなことにはならないように部会分けも配慮してやろうかなとは思っているのですが……。

すみません、あと事務局御提案なのですけれども、時計見ると、あと数分あるので、できましたら、生殖、すごいボリュームなので御覧いただくの時間かかるのですけれども、森田先生、よろしければ遺伝毒性を見ていただければと思ったのですけれども。

○ 長野座長

承知しました。では、お願いいたします。

○ 南係長

94 ページの 1 行目から遺伝毒性試験お願いいたします。

まずフルアジホップブチルの試験でございますが、本文中は森田先生から修文いただいております。全て陰性ということで遺伝毒性はないものと考えられております。

95 ページ、2 行目からフルアジホップ P ブチルを用いた試験ですが、こちらも全て陰性であったことから、遺伝毒性はないものと考えられております。表中、森田先生から御修正いただいております。

96 ページ、3 行目から、代謝物と原体混在物を用いた試験でございます。

6 行目なのですけれども、「主として動物」ということで、代謝物 I はマウスでも出ておりましたので、こちら「動物」というのを事務局追記させていただいております。

I の試験につきまして、11 行目から少し記載しております。復帰突然変異試験では陽性、ただ、ラットを用いた UDS 試験、マウスを用いた小核試験では陰性であったということでございます。

森田先生から、本件について（代謝物 I）の評価は記載されていませんが、必要ないという理解でいいですかということで、通常代謝物、原体混在物については Ames のみであるとか、通常の遺伝毒性について評価できるバッテリーが出てくる場合が少ないですの

で、そのような場合は結果のみを記載しております。

ただ、出された成績、バッテリーから遺伝毒性について評価が可能であれば、その際は記載していただいているという実態でございます。

97 ページは、代謝物、原体混在物の結果でございますが、網かけの部分は、回答をもとに匹数を修正させていただきました。

遺伝毒性、説明は以上でございます。

○ 長野座長

ありがとうございます。では、森田先生、94 ページから幾つか修正事項等がありますが、これでよろしいでしょうか。あるいはコメントいただければと思います。

○ 森田専門委員

このとおりで結構です。

一般的にマウスリンフォーマ TK 試験というのは、マウスリンパ腫の L5178YTK<sup>+</sup>細胞を使う試験に対して一般的に使われる用語なのですけれども、今回の試験は P338 の TK<sup>+</sup>細胞ということなので、いわゆるマウスリンフォーマ TK 試験というのではなくて、より一般的なマウスリンパ腫細胞を用いた試験というふうに変えさせていただいております。

95 ページ目の修文は、ヒトリンパ球を用いた試験というものも表 95 にありましたので、それを加えさせていただきました。

代謝物 I の細菌を用いた復帰突然変異試験で一応陽性結果が得られているのですけれども、その陽性反応は 2,000 µg/プレート以上で TA1535 で 5 倍に至らないもの、TA100 では 2 倍に至らない程度の弱い反応で、しかも用量も強いということと、あと抄録を拝見させていただいたのですけれども、純度に関する記載が代謝物 I については、復帰突然変異試験についてはなかったものですから、いろいろな可能性も考えられるということと、要するに混在物だとか夾雑物だとか代謝物 I 以外の不純物による影響の可能性も否定できないということと、代謝物 I 全体の知見としては UDS 試験も陰性、小核試験も陰性、なぜかこの 2 つの *in vivo* の試験は純度 0% というふうに書かれていたのですけれども、それらで陰性ということで、いずれにしても、そんなに問題となるような、暴露において問題となるようなことはないというふうに考えております。

以上が説明になります。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、遺伝毒性試験は、現在の修正案でオーケーということで。

では、途中なのですが、本日は申請者への質問として、先ほどの対照群の 2 群に分けて、それを行うという、申請者へのコメント要求を加えるということで、次回以降の部会でやっていただくということになります。

では、そのほか事務局から何かございますでしょうか。

○ 横山課長補佐

では、今座長から御説明いただいたとおり、確認事項については事務局のほうで取りまとめを要求するような形で対応させていただきます。

評価書（案）ですが、今回、今日の御審議でかなり御修正いただきましたので、取り急ぎ事務局のほうで修正しまして、御審議いただいたところまで修正したものをメールでお送りさせていただいて御確認いただいてもよろしいでしょうか。

○ 長野座長

では、それをお願いいたします。確認させていただきます。

○ 横山課長補佐

お願いいたします。

○ 長野座長

ほかには何かございますでしょうか。

○ 横山課長補佐

今後の開催日程ですが、年度内については今回が最後でございます。ありがとうございました。

また、改選がございまして、改選後、第1回目の農薬専門調査会ですが、4月23日予定ということで、先生方には昨日メールで御連絡差し上げたところでございます。どうぞよろしくをお願いいたします。

部会の日程につきましては、日程のほうお伺いしているところでございますが、また調整させていただきたいと考えておりますので、どうぞよろしくをお願いいたします。どうもありがとうございました。

○ 長野座長

では、ほかには何か。

○ 横山課長補佐

すみません、あと改選がございまして、多くの先生方には再任いただくのですけれども、今日御欠席の根本先生、今期限りで御退任ということになりましたので、お知らせさせていただきます。大変感謝申し上げたいと思います。

○ 長野座長

では、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。