

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

## 第 36 回会合議事録

1. 日時 平成 26 年 6 月 12 日（木） 14:00～17:05

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル 22 階）

### 3. 議事

- (1) 日本における農薬等の急性参照用量設定の基本的考え方について
- (2) 農薬（マンデストロビン）の食品健康影響評価について
- (3) その他

### 4. 出席者

（専門委員）

上路座長、赤池副座長、相磯専門委員、浅野専門委員、篠原専門委員、清家専門委員、平塚専門委員、藤本専門委員、堀本専門委員、山崎専門委員、吉田緑専門委員、若栗専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員、三森委員

（事務局）

姫田事務局長、東條事務局次長、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、丸野専門官、磯技術参与、賀登係長、齊藤係長、木村専門職、小牟田専門職

### 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     | マンデストロビン農薬評価書（案）（非公表）          |
| 資料 3     | 論点整理ペーパー（非公表）                  |
| 参考資料     | 日本における農薬等の急性参照用量設定の基本的考え方（非公表） |
| 机上配布資料 1 | イヌ 1 年間慢性毒性試験（体重）              |

### 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、ただいまから第 36 回「農薬専門調査会評価第一部会」を開催いたします。

なお、5月1日から内閣府においてクールビズを実施しておりますので、御理解と御協力のほど、よろしくお願いいたします。

本日は、評価第一部会の専門委員の先生方、11名に御出席いただいております。

まず、専門委員の改選がございまして、4月から新任の先生として、篠原先生、清家先生にお加わりいただいております。

また、他部会から藤本先生と浅野先生に本部会にお加わりいただくこととなりました。

また、今後、今日から部会で御審議いただく農薬につきまして、急性参照用量を設定していただくこととなりますので、本日、評価第二部会から吉田緑先生に御出席いただきまして、農薬等の急性参照用量の基本的な考え方について御説明をいただく予定としております。よろしくお願いいたします。

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、以後の進行を上路座長にお願いしたいと思います。

○上路座長

本日、第1回目の審議になると思いますけれども、皆さんの御協力をよろしくお願いいたします。

それでは、今日の議題ですけれども、マンデストロビンの食品健康影響評価についてです。開催通知等で御連絡いたしましたけれども、本日の会議は非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局のほうから資料の確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料1「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2「マンデストロビン農薬評価書（案）」。

資料3「論点整理ペーパー」。

また、参考資料として、農薬等の急性参照用量設定の基本的な考え方の資料。

机上配布資料1としまして、イヌの1年間の慢性毒性試験の体重の資料を御用意しております。

また、今日お配りしている座席表ですとか議事次第、林先生が急遽御欠席になりまして、変更がございまして、今お配りしているものは修正前のものですので、修正させていただきたいと思います。

資料は以上になります。不足等がございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○上路座長

資料の過不足はございませんでしょうか。

続きまして、事務局から、「食品安全委員会における調査審議方法等について」ということで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いたします。本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

以上です。

○上路座長

問題ないということで、次に進めたいと思います。

それでは、先ほど事務局から説明がありましたけれども、急性参照用量の設定の基本的考え方ということで、今回の剤、私どもの部会で初めてARfDを設定することになります。それで、吉田先生からその考え方について御説明をいただきたいと思いますので、よろしくをお願いします。

○堀部課長補佐

先生のお手元にプレゼンファイルのハードコピーを御用意しておりますが、スクリーンがちょっと小さいのですけれども、あちらにも御用意しておりますので、どちらでも見やすいほうでお願いいたします。

○吉田専門委員

先生方、こんにちは。国立衛研の吉田です。今日は、これから日本でも設定することになりました急性参照用量（Acute Reference Dose）、以下ARfDと略しますけれども、設定するに当たり、どのように考えていったらいいかということ、こちらの内閣府食品安全委員会に委託研究費をいただきまして行いましたので、その研究の結果をお話ししたいと思います。

今日は、なぜ急性参照用量を設定する必要があるかということ、をまずお話ししまして、今回つくりましたガイダンス、2つ目ですけれども、その目的や結果ということで、この委託研究では、今まで食品安全委員会農薬専門調査会で審議をいたしました約200の農薬の評価書、抄録ではなくて評価書を使ってシミュレーションいたしまして、このようにしたらできるのではないかという大体の枠を決めました。しかし、その中でもやはりもう少し詳細に決めたほうがいいかなという部分につきましては、最後の3ポチの「日本におけるARfD設定の基本的な考え方」の中に盛り込みましたので、実際のプラクティカルなメインとしては3番目になるのかもしれませんが。

まず最初に、何で必要かということなのですが、実を申しますと、私はこの分野専門ではなくて、むしろ上路先生が御専門なのですが、農薬の残留分析をする場合に線をどのように引くかということになりますと、大きな果実、例えばメロンとかそういったものに関しては、どうしても残留基準を超えてしまう必然的に出てくるということに

なります。ですから、そういうものについてどうするかということを考える必要があります。つまり、今は ADI という生涯食べても大丈夫という基準値しかないのですけれども、一時的に残留基準を超過した農作物を摂取した場合、これは本当に大丈夫なのでしょうかと、ということを消費者に言われたとき、そういった判断の基準がないということになりますので、短期影響によるヒト健康影響指標での対応が必要となってくるということになります。

実際、これは少し前のデータになりますけれども、厚労省のホームページを見ましても、丸で囲んでいますが、色々な野菜で基準値を超えてしまったというような公表がされているという現実でございます。

日本では今まで、ADI というのは農薬専門調査会でも決めていたのですけれども、短期間の影響についての目安というのは、先ほど申し上げたように日本では存在しませんでした。1つあるのが急性毒性試験なのですけれども、急性毒性試験というのはエンドポイントが個体の死ですから、こういうものをヒトが一時的に摂取しても健康上の影響はないという基準値のエンドポイントとして用いるわけにはいかない。つまり、日本では今まで、こういった急性暴露に対する基準値はなかったということになります。一方では、欧米あるいは国際農薬の評価機関である WHO と FAO の農薬の評価会議などではどうかといいますと、既に EPA などでは 20 年も前からこのような基準値を設定してきたということがありまして、日本は既に 15 年ぐらい欧米に遅れているということになります。

欧米あるいは国際機関では、この急性参照用量、これは珍しく同じ名前が使われておりますけれども、それが設定されている。そして、この基本的な考え方というのが比較的共通しておりまして、定義は「消費者が 24 時間以内に摂取しても健康へのリスクがない量」となっております。ですから、日本においても設定すべきということになります。

その目的ですけれども、ここに書いてあるようなメンバーでこの委託研究を行いました。先生方もおわかりのように、全員が農薬専門調査会のメンバーとなります。

まず、この研究の計画としては、先ほど申し上げましたように、農薬評価書を使ってシミュレーションいたしまして、ガイダンスを作るということを行いました。

これは委託研究を始めるに当たり作ったポンチ絵なのですけれども、最初にガイダンスを作っても、実際それが使えるかどうかということがわかりませんので、まず、いろいろな農薬のデータ、といっても評価書と、あとは一部抄録が FAMIC から公開されておりますので、これらを基にしました。考え方については、2006 年に Solecki らが ARfD の基本的概念を公表しておりますので、それをもとに大体決めていこうと。更に、評価書の中からこの値が ARfD に使えるのではないかと決めていくのに、もう少しコンファームすべきものがあるかないかと統合して、日本におけるガイダンスをつくらうというのが流れ図となりました。

次に、シミュレーションの結果です。これは本当に公開されたものしか使っておりません。トータル 197 です。

そういたしますと、公表している評価書というのは、あくまで ADI 設定のための評価書

ですし、抄録もそのようなつくりになっておりますので、一つ一つの生データから起こせるような適切なものでないものも多いです。もちろんポジティブリストによるような、評価書評価のようなものも含まれております。ただ、これで見ますと、約3分の1は設定しないでもいいというものが、やはりこの評価書に基づく判断でも出てきたというのは非常に特記すべきではないかと思えます。JMPRでも約30%は not necessary ということになりますので、大体同じくらいの割合です。

あとは、これは生殖発生を担当の先生を脅すわけではないのですが、結構な率がウサギあるいはラットの生殖発生毒性、つまり胎児のほうが親よりも毒性が強いといった、非常に保守的なのですが、そのエンドポイントで決まる場合が多いです。そのほかには、単回投与ということで急性神経毒性、これは日本では必ずしも提出が必要なバッテリーではないので提出されていないことが多く、なかなか使えないのですが、提出されているものにつきましては、結構使える場合が多いということになります。

次に、では、どんなエンドポイントで決めていたかということなのですが、一番多いのは見動物の影響ということになります。その次は、やはり農薬ですので、コリンエステラーゼということになります。

2011年までですが、JMPRでも大体同じような試験になっているということになります。

これは、せっかく ARfD をシミュレーションで出したので、ADI と比較しました。こういたしますと、この一番下は、ADI と ARfD が近いということを示しておりまして、上は、かなり ADI と ARfD がかけ離れているということを示しています。それは、構造別及び作用機序別に見ても大体一定の傾向がつかめるかなというのは非常におもしろい結果でした。

これが作用機序です。

もし全くどのエンドポイントもないときのために、単回投与毒性試験というものをやってみました。使ったのが、ピコリナフェンとインドキサカルブ、メフェナセットというものです。あと、オリサストロビン。今日審議される剤もストロビルリン系なのですが、これは若干毒性のプロファイルが違う剤です。

このピコリナフェンとメフェナセット及びインドキサカルブというのは、メトヘモグロビン血症が出まして、これが最もセンシティブなエンドポイントとなり得るのではないかとということでやりました。確かにメトヘモグロビンは非常にエンドポイントとしてはセンシティブなものもあるのですが、もともと血中にあるものですので、非常に評価は難しいなという面がありました。

インドキサカルブにつきましては、同じ毒性でもむしろ妊娠動物で強く出るということがありましたので、またこれは生殖発生を担当の先生にプレッシャーをかけるわけではないのですが、毒性のエンドポイントとして、母毒性は一般毒性として扱いますが、強く出るというときも注意が必要なかもしれません。

また、溶媒によって急性毒性、このオリサストロビンというのは、一般の毒性がそんなに強くないのに急性毒性が非常に強く出たのは溶媒の影響だということで、評価に当たっ

てどのような溶媒を用いたかということも注意すべきかもしれません。

ということで、何とかシミュレーションでできるのではないかとということがシミュレーションの結果です。

次が、ARfD の原則です。これは基本的考えにも盛り込ませていただきましたけれども、ここに書きました9つがポイントで、1つは 24 時間以内に摂取するものに対する影響だということです。

2つ目は、例えばどうしても短期投与による影響を見るべきなのだから短い試験を重視すべきで、慢毒の試験結果などを考慮する必要はないのではないかとということもあります。まず全ての、この剤はどういうプロファイルかということをしっかり把握してから設定していただきたいということです。

一方で、3つ目ですが、これはあくまで単回投与によって起きるものです。どんなに毒性が強くても、発がん性が強くても、それは急性参照用量のエンドポイントにはなりません。例えば低体重があったとしても、単回暴露で起きないというものであれば、これはエンドポイントには入りません。ですので、比較的、肝臓や腎臓の影響が反映するということは、そういう結果から、反復投与によって毒性が強くなるようなものは、この急性参照用量のエンドポイントとならないということになります。

4つ目はカットオフ値です。これは ADI とは違いまして急性暴露なので、ある意味ではものすごくたくさん、信じられないほどたくさん食べるということはありませんので、カットオフ値が設けられています。このカットオフ値は欧米でも同じように設けられていまして、500 mg/kg 体重がカットオフ値となります。ですから、ARfD を決める試験の NOAEL が 500 以上であれば設定する必要はないということになります。ただ、これは公比によって決まりますので、例えば 499 はだめで 500 ならばいいということはありませんので、これはケース・バイ・ケース・ベースになると思います。

次が、発達期・臨界期暴露による悪影響に留意する。例えば有機リン剤あるいはカーバメートによるコリンエステラーゼの阻害といったようなものが非常にわかりやすいのですが、いわゆる内分泌かく乱化学物質問題を受けまして、発達期あるいは臨界期におきましては、たった1回の暴露で不可逆的な影響が出るということがわかってまいりましたので、ここに注意をするということが重要になります。

また、安全係数は ADI と同様です。

#### ○堀部課長補佐

すみません、吉田先生は体調不良の中、無理をして来ていただきまして、私のほうで続きをかわらせていただきます。間違っていたら多分、吉田先生が途中で補足していただけるものと思っております。

最後の原則のところでございますけれども、ARfD を設定する際にもヒトのデータがある場合、最近、ヒトの試験というのはなかなかしづらうございますけれども、過去のものでもヒトのデータがある場合に、それが評価に使えるようであれば、そちらも重視して

設定をしていくということが挙げられております。

留意すべき点について、今、原則で挙げられた点を少しさらにかみ砕いていただいたような形で記載をいただいております。最も強調すべき点といたしましては、毒性プロファイルを考慮した形できちんと ARfD の設定をすることが重要だということです。ですので、先ほど吉田先生からもございましたが、反復の試験は見なくていいのではなく、全体を鳥瞰していただいた上で、このエンドポイントを選ぶのが適切だねということを確認していただく必要があるというところを強調させていただきたいと思います。

まず、急性毒性試験でございますけれども、急性毒性試験というのは、先生方御承知のとおり、基本的には LD<sub>50</sub> を求めるための試験設計になっています。個体の死というものがエンドポイントになる試験でございますので、急性毒性試験そのものの値が ARfD の根拠になるということはなかなか難しいものがあるかと思えます。ただし、急性毒性試験における致死量が、先ほどおっしゃっていただいた ARfD のカットオフ値と近い場合には、いくらほかの試験がカットオフ値以上だから大丈夫だねといっても、ARfD の設定を検討しなければならないケースがございます。ケース・バイ・ケースでその点を御確認いただく必要がございます。

それから、何度も吉田先生からも強調いただいておりますが、急性神経毒性試験というのはまさに単回投与で影響を見る試験でございますし、しかも、エンドポイントは個体の死ではないということから、ARfD の設定には非常に重要な試験と捉えられております。

それから、発生毒性試験を評価していただくときの留意点でございます。

まず1つ目、母動物に現れた影響が急性影響であるのか、あるいは反復投与によるものであるのかという点をきちんと判断していただく必要が出てまいります。

2つ目でございますが、胎児の低体重ですとか骨化遅延、矮小といったような発育遅延に関するパラメータについては、急性の影響であるということが言い切れるときは別にして、そうでないときには急性参照用量の設定指標にはなりにくい指標でございます。

3つ目でございますが、胚・胎児死亡、骨格変異、内臓変異といったものについては、単回投与で起こり得る場合には ARfD 設定根拠の一つとするということです。ある特定の時期に投与したことによって死亡するようなケースが考えられるのではないかと思います。

4つ目でございますけれども、母毒性量が非常に重篤な場合、この用量で何か発生毒性に関する影響が発現しているというときには、お母さんからの二次的影響でないかどうかということも考慮していただく。母体が弱っていることに起因する二次的影響の場合には、胎児の重篤な影響であったとしても、ARfD のエンドポイントにはなり得ないケースがあるということでございます。

このスライドの最後でございますが、胎児の肛門生殖突起間距離の変化については、暴露の時期によっては単回投与でも起こり得る変化であるとして、ARfD 設定根拠として考慮していただく必要が出てまいります。

繁殖毒性試験でございますが、こちらにも臨界期の暴露の影響、先ほども出てきました新

生児の肛門生殖突起間の距離、あるいは出生児死亡、成熟期の遅延や早発、特に早発かもしれないけれども、このような場合には十分留意することが必要になってまいります。成熟後であっても、このような変化の場合には、ARfD の設定に関して考慮していただく必要がございます。

5. でございます薬理試験、我が国で特有の試験でございます、海外ではなかなか薬理試験を用いて ARfD を決めるというのは少ないケースかもしれません。経口投与の試験がございますので、こちらでの一般状態の変化というのは確かに ARfD の設定根拠になり得ます。ただ、先般幹事会で議論していただいた剤もそうだったのですけれども、n が 3 であって雄だけの試験であったような場合、急性毒性の試験ですと基本的には n が 10 とかという数字があると思うのですけれども、データが必ずしもエンドポイントを見られる試験設計になっていない場合がある。薬理効果を見る試験で、趣旨が違うケースがありますので、データ不足がないかどうか注意をしていただく必要がございます。

一般毒性試験の中身に関しまして、メトヘモグロビン血症については先ほど吉田先生のグループのケーススタディーで御紹介いただいたとおりでございます。また、赤血球、脳におけるコリンエステラーゼ活性阻害、こちらは単回でも出る可能性がありますので、重要な指標になってまいります。

さらに、これまでは我が国ではあまり使われておりませんが、血中あるいは脳内のグルタミン酸合成阻害というのも海外では ARfD の設定根拠の一つとして用いられているようでございまして、この点も今後考慮していく必要があるのではないかと御提案いただきました。

実際の設定です。まず、エンドポイントの決め方。ADI の場合には、全ての毒性所見の中から一番低いものをとるとするのが ADI の考え方ですが、ARfD の場合には、そこが全てではなく、単回で起き得る毒性変化をエンドポイントとする、ここがポイントになってまいります。その中から Lowest NOAEL をとり得る試験が ARfD の設定根拠になる。です。先ほど先生からもありましたけれども、一番下の用量で肝臓の重量変化があったという場合には、それは ARfD の設定根拠になり得ない可能性がありますので、高いところにエンドポイントが来る可能性があるということです。

安全係数の考え方に関しましては、ADI と基本同様でございます。通常は種差、個体差で  $10 \times 10$  の 100 でございます。ヒトのデータの場合には種差が 1 になりますので、10 ということになります。追加係数に関しましては、出てきたエンドポイントを検討していただいて、毒性が重篤な場合ですとか LOAEL の場合には追加係数が係るという点も同じでございます。

カットオフ値に関しましては、先ほども御紹介がございましたが、500 mg/kg 体重。ただし、全ての試験の LOAEL がカットオフ値以上であるときに本当に要らないかどうかは一度検討し直していただく。それでも要らないねということであれば、そうですねということなのですけれども、毒性の出方などを、やはりケース・バイ・ケースで御判断いただ

く必要がある場合がございます。

対象者。先ほども御紹介がありましたが、全ての人を対象になります。ただし、胎児の毒性から設定する場合には、お母さんの影響だけを見る場合があります。その場合には、一般のヒトと妊婦あるいは妊娠している可能性のある女性限定の ARfD という別立てになる場合がございますので、そこは出てきた所見によってどう設定すべきかということをお検討いただく必要が出てまいります。

5番目、ADI との比較でございますが、一般的にというか、今まで私が見てきた中ではと言ったほうがいいのかもかもしれませんが、ADI と ARfD を比較しますと、ARfD の値のほうが高いケースが多いです。ただ、それがひっくり返ってしまった場合、ADI よりも想定される ARfD の数字が低い場合には、ADI を高い値でつけられるかということそうではなくて、1回その量を食べても急性影響が出てしまうかもしれないわけですので、ADI の数字が ARfD、より小さいほうに引張られる可能性がある。そこも慎重に御検討いただく必要が出てまいります。ですので、エンドポイントがここだから全部いいよねと言っているも、実は単回投与でほかの影響が出てくるとすると、小さいほうに行ってしまう可能性がありますので、御留意いただければと思います。

それから、代謝物の取り扱いです。これは ADI と同じですけれども、ケース・バイ・ケースで判断していく必要があると思いますが、もし代謝物に関しても急性の影響がある場合には、親化合物と同様に評価をしていただくことになります。その際には恐らく暴露評価対象物質のガイドラインの考え方というのが、一つの考え方のベースになってくるのかなと思っております。

内容の説明は以上です。最後は謝辞だけになっておりますので、先生、閉じてもいいですか。

○上路座長

どうもありがとうございました。

吉田先生、大丈夫ですか。

○吉田専門委員

大丈夫です。

○上路座長

今、吉田先生と堀部さんのほうから御説明がありましたけれども、何かここはぜひ聞いておかななくてはいけない、わからなかったというところがありましたら。

私自身が初めて今日この設定をするので、この審議の最中にどういう形で、急性毒性のところ、ここは1つずつ確認しなくてはいけないのだよというようなことを多分やっていかななくてはいけないのだと思うのです。そういうやり方でいいのですよね。もちろん最後にも一覧表があって、その中で毒性の一番低いもの、先ほど説明がありましたけれども、そういう形も最後のまとめの中ではやるのだけれども、審議の最中は、やはり急毒があって、急性神経毒性があって、そういうところで1つずつ詰めていくというやり方でよろし

いですか。

○吉田専門委員

おっしゃるとおりだと思います。例えばこの影響は単回投与で起きる可能性がありますかというところは、その試験ごとに詰めていったほうが多分やりやすいかもしれません。あとは、今、先生がおっしゃったように、最後にもう一度おさらいということで、ADIと同じような感じで事務局が表をつくってくださっていますし。

○上路座長

わかりました。やってみないとわからないですね。あと、先生方、ほかに聞いておかなくてはならないことはありますか。

○堀本専門委員

単回投与で起こり得るところが非常に鍵になったときに、恐らく出てくるデータでは非常に限られているので、本当に単回で起こるのかどうかというところを判断し切れない場合は、追加要求というような形も考えるということですか。

○吉田専門委員

恐らく新規剤であれば、例えば神経毒性試験がないなら出しなさいとか、あるものは出していただくというのを申請者の方をお願いしていいかもしれないのですが、できれば与えられた中で決めざるを得ないものも、今まで先生方も、恐らく皆さん大変な思いをされながらADIも決めていらしたようなことがあるのだと思うのです。基本、例えば奇形とかそういったものは、ワンポイントずつのヒットであるというセオリーだと思うので、そこが単回投与で起き得るということになるのだと思います。

○堀部課長補佐

今、吉田先生がおっしゃったように、新規の剤ですと報告書が来るので、割と詳細なことまでデータから拾える可能性も出てくるのかもしれませんが、特にポジティブリストの剤で抄録しか来ないものは特にわからないということになるのだと思います。今、企業側とも調整をしまして、可能な範囲で報告書を出していただけるようお願いしておりますので、例えばこのへんの報告書が見たいというようなことがございましたら、事務局にもお知らせいただければ、可能な限り手配をさせていただくようにいたしますので、その点は何なりとおっしゃっていただければと思います。

○上路座長

ほかによろしいでしょうか。

○赤池副座長

聞き逃したのかもしれませんが、26枚目のスライドになるのでしょうか。「ARfD設定に際して注意すべき点 その3」の一般毒性試験で、最後に「血中あるいは脳内のグルタミン酸合成阻害について」ということが新たに加わったようなお話だったのですけれども、グルタミン酸が特に注意されている理由というのは何かありますでしょうか。

○吉田専門委員

グルホシネート・アンモニウムは非常に神経毒性が強い剤です。既に農薬専門調査会では審議は終わってしまいましたけれども、これが FAO と WHO の会議で評価されたときに、ほぼ日本と同じ資料が JMPR でも出されたのですが、そのときに脳内のグルタミン酸の合成の酵素を測っていて、それが下がっている。たしか 50%以上下がっていたのをアドバースとしてとって、これを ARfD の設定根拠としたといった、恐らくかなり厳しいとり方をしたのだと思うのですが、それがありませんでしたので、今後そういうこともあるのかなと。だから、必ず測りなさいということではなくて、その農薬に関しては、スペシャルスタディーをもとに ARfD が決まったというので御紹介しておいたほうがいいのかと思います、入れました。

○赤池副座長

どうもありがとうございます。

○上路座長

ありがとうございます。

ほかになれば、早速今日の剤に入りたいと思うのです。先ほどもお話ししてはいますが、何分にも新しいことですので、かなり混乱するかもしれません。よろしく願います。

それと、今日は吉田先生に御出席いただいておりますので、発がん性のところでももしかすると御意見をいただくことになるかもしれませんので、御協力をお願いいたします。

それでは、農薬（マンデストロビン）の食品健康影響評価について、始めたいと思います。経緯も含めまして、事務局から説明をお願いします。

○横山課長補佐

剤の説明の前に 1 つ。本日、幹事会での決定、これは平成 25 年 11 月に決定いただいたものなのですが、企業関係者を招致しまして質疑応答の時間を設けることとしております。質疑応答はおおむね 16 時ごろから開始できればと考えて、御審議の進みぐあいにもよるかと思うのですが、16 時過ぎぐらいを予定しております。議事の進行について、御理解、御協力のほどお願いいたします。

企業に入ってもらう前に、ちょっと事務局のほうで、こういった点で御質問が必要だというような御意見が出たものについては取りまとめて、こんなものがありましたと御紹介して整理するような形を考えておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○上路座長

ありがとうございます。

これもまた初めての試みですので、それに対する時間的な配分についても御協力いただきたいということ、今日、コメントをお出しいただきましたけれども、その中でやはり直接企業のほうからの御意見を聞きたいというようなことは、今日の審議の中で先生方からの御意見をいただきながら整理していくということになるのではないかと思います。

それでは、早速入りたいと思います。事務局お願いします。

○木村専門職

それでは、農薬マンデストロビンについて説明させていただきます。

要約につきましては、食品健康影響評価に合わせまして修正させていただきます。

まず、評価書、8ページをお願いいたします。こちらの剤、5行目6. 構造式にあるような新規の殺菌剤でありまして、ミトコンドリア内チトクローム系に作用し、電子伝達を阻害することにより細胞の呼吸阻害を引き起こし、殺菌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農薬登録申請（新規：非結球あぶらな科葉菜類、りんご等）がなされております。

続きまして、9ページ、1行目から安全性に係る試験の概要となります。各種運命試験は標識体がいくつかあるということで、用いた標識化合物は表1に示させていただきます。

10行目から動物体内運命試験となります。

まず、ラットの試験、①吸収の血中濃度推移となります。結果は表2に示されてあり、明らかな性差等はありませんでした。

続きまして、24行目、吸収率となります。単回投与24時間後の尿及び胆汁の放射能から推定した吸収率は、少なくとも雄で97.0%、雌で94.7%でありました。すみません、こちらは少なくともという文言を雄での前に入れさせていただければと思います。

続きまして、10ページ、4行目から②分布の試験となります。結果は表3に示されているとおりとなります。分布に性差、用量及び標識化合物の違いによる顕著な差は認められませんでした。また、蓄積性も認められなかったとさせていただきます。

続きまして、13ページ、2行目から③代謝の試験となります。まず、尿及び糞中の代謝の試験となります。いくつかの化合物が認められておりますが、いずれも残留量は僅かだったという結果となっております。

続きまして、25行目、今度は胆汁の試験となります。胆汁中には未変化のマンデストロビンは認められず、代謝物Fのグルクロン酸抱合体が投与6時間後に雄で33.2%TAR、雌で36.7%TAR認められております。

続きまして、14ページから組織及び臓器中の試験となります。こちらは血漿、肝臓、腎臓を用いて実施された試験でいくつかの代謝物が認められておりましたが、残留量はいずれも僅かだったという結果となっております。

27行目、④排泄の試験となります。まず、尿及び糞中排泄の試験となっておりますが、単回投与後の排泄率は表4、反復投与後の排泄率は表5に示されており、ともに主に糞中で排泄されたという結果となっております。

次の15ページ、5～6行目にかけてですけれども、篠原先生から修文をいただいております。

続きまして、16ページ、2行目から胆汁中排泄試験となります。結果は表6に示されているとおりで、投与後24時間の胆汁、尿及び糞中への排泄率は、雄で98.1%TAR、雌で

96.2%TAR で、主に胆汁を介して糞中へ排泄されると考えられております。性別による排泄パターンの違い、胆管カニューレシジョンの有無による尿中排泄への違いは認められませんでした。

17 行目からラットの 2 本目の試験、マンデストロビン *R* 及び *S* を用いた試験となります。

22 行目から分布の試験となります。臓器及び組織中の残留放射能の合計は、0.1～0.9%TAR と僅かでありました。比較的高く認められたのは、*R* 投与群では肝臓、*S* 投与群では盲腸という結果となっております。

17 ページ、6 行目から②代謝の試験となります。投与後 3 または 4 日の尿及び糞中の代謝物は表 7 に示されているとおりとなっております。*R* 投与群の主要代謝物は *Q*、*S* 投与群では *F* という結果となっております。

18 ページ、4 行目、③排泄の試験となります。尿及び糞中排泄率は表 8 に示されているとおりで、主に糞中へ排泄されております。

15 行目、(3) 肝ミクロソームによる代謝試験、こちらは *in vitro* の試験となっております。

22 行目、ラット及びマウスの肝 S9 画分を用いた代謝試験となっております。こちらは、マウス肝 S9 画分では、マンデストロビン *R* 及び *S* 添加により代謝物 *D*、*E* 及び *F* が検出され、代謝物 *E* への変換が顕著だという結果となっております。

19 ページ、8 行目から②ラット P450 バキュロウイルス発現系ミクロソームを用いた代謝試験となっております。マンデストロビンの代謝には、主に CYP2C6 及び CYP2C11 が寄与していると推測されたという結果となっております。

19 行目から、ラット肝 S9 画分に CYP 抗体及び阻害剤を添加した *in vitro* 代謝試験となっております。結果は表 9 に示されているとおりとなっております。

34 行目、ボックスで篠原先生からコメントをいただいております。「CYP2C11 抗体による雄の 64.8→60.7」、こちらは表 9 のマンデストロビン *R* の雄で見られた代謝物 *F* のところですが。コントロール血清が 64.8、こちらから CYP2C11 の 60.7 は阻害というような文章となっており、雌の代謝物 *D* の CYP2C6 とコントロールの差、28.9 から 24.1 というのは阻害ではないのかと。抗体は *S* 体の *E*、*F* への変換を阻害しているのかというコメントをいただいております。

また、20 ページ、表のほう、*E* と *F* の代謝物の記載が逆だということで動物代謝の先生方から御指摘いただいております、修正させていただきます。

7 行目から結論部分になりますが、9 行目からは平塚先生からの修文案、13 行目からは篠原先生からの修文案をそれぞれいただいております。どのような記載ぶりがよいか御教示いただければと思います。

20 ページ、20 行目、こちらはヤギの試験となっております。組織及び乳汁中の残留放射能濃度は表 10、代謝物は表 11 に示されているとおりとなっております。

21 ページ、表 11 をご覧いただければと思うのですけれども、今回の毒性のターゲットと考えられる肝臓、腎臓で、ほかに比べると若干高いというような結果となっております。

22 ページ、6 行目、今度はニワトリの試験となります。結果は表 12 に示されており、こちらも肝臓で、やはり若干ほかに比べると高いというような結果となっております。

動物代謝は以上になります。

○上路座長

ありがとうございました。

それでは、御指摘をいただいたところを中心にしてやっていきたいと思います。篠原先生からいただいた 19 ページ。

○木村専門職

先に 15 ページをお願いします。

○上路座長

ごめんなさい。15 ページの上のほうの 5~6 行目、ここに対してどういう先生の思いがあってこう書かれたのか。今までこの文体がこれで来ていたものですから、事務局のほうではそれで来たと思うのです。何かこのように書いたほうがいいよということで。

○篠原専門委員

そんな大きな意味があって書いたのではないのです。単に読んでいて、「大半が」みたいな言葉が入らなくて日本語としてちょっと不思議な感じがしたのでコメントしてただけで、訂正という意味ではございません。

○上路座長

ありがとうございました。それでは、事務局の前のおりでよろしいですね。

○篠原専門委員

はい。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、その次の 19 ページの表 9 に関連したところだと思うのですけれどもいかがでしょうか。

○篠原専門委員

抗体で落ちている分の割合で、いくつ以上だと有意に阻害されていて、何%以上だと阻害されていないかという目安がどこかよくわからなかったので、表でさっき申しました 64.8 が 60.7 になるということと、28.9 が 24.1 になるということで、片方は阻害と書いてあって、片方は特に書いていないのはなぜでしょうかという質問をコメントとして出したつもりだったのです。

○上路座長

山崎先生、何か御意見はありますか。お願いします。

○山崎専門委員

ラットの 2C6 と 2C11 はかなり類似性が高くて、多分抗体がお互いにクロスしているものと思われます。なので、抗体の記載のところを 2C6 及び 2C11 と「及び」で書いていただいているのですが、これを「又は」に変えていただければ、どちらかが阻害するので問題なく解釈ができると思います。

○上路座長

わかりました。では、事務局、その文言を「又は」に変えてください。

○山崎専門委員

双方にクロスしている可能性がありますから、用いた抗体はどちらかという意味で「又は」にさせていただければ意味がとれると思います。

○上路座長

ありがとうございます。

そうすると、そこまではいいとして、20 ページの表 9 の E と F は間違い、逆だということは、御指摘のとおりだということです。

その次の 10 行目の平塚先生から修文いただきました「ラット肝 S9 画分における」、これは事務局でも入れたほうがいいのかという、入れ忘れたという説明がありましたので、それはそのまま入れることにしたいと思います。

それと、その 11 行目からの削除、これも平塚先生の御意見ですね。

○平塚専門委員

そうです。ここまで具体的にそれぞれ書き込めないのではないかとということで、ここまで書く必要はないのではないかとということで消させていただいたのですが。

○上路座長

その下のところに、篠原先生の御指摘は。

○篠原専門委員

それは今お聞きしたのでわかりました。「又は」ということで。

○上路座長

では、「又は」ということで。

そうすると、11 行目の平塚先生が消された部分、何もそんなに詳細に書く必要はないのではないかと御指摘でしたが、山崎先生はどうお考えですか。

○山崎専門委員

平塚先生の意見に一致しております。

○上路座長

では、そのようにしてください。お願いします。

あとは動物のところ御指摘いただいたところはないのですけれども、全体を通しまして、動物体内運命試験のところ抜けているところがありますか。よろしいでしょうか。

それでは、植物のほうをお願いします。

○木村専門職

それでは、23 ページをお願いいたします。10 行目から植物体内運命試験となります。

まずはレタスの試験となっております。残留放射能の分布は表 13、試料中の総残留放射能及び代謝物は表 14 に示されているとおりとなっております。本文の文言、また表の数字を上路先生に修正いただいております。こちらは 10%TRR を超える代謝物は認められておりません。

続きまして、24 ページ、11 行目から小麦の試験となります。こちらも残留放射能の分布は表 15、試料中の総残留放射能及び代謝物は表 16 に示されているとおりとなっております。上路先生、清家先生から表の数字の修正をいただいております。こちらは表 16 中、可食部では上のベンゼン環を標識しているマンデストロピンの穀粒の代謝物 I です。こちらは 60.6%TRR、残留量は 0.054 mg/kg ということで認められております。

26 ページ、5 行目から、上路先生からボックスでコメントをいただいております。代謝物 I のフェニル基の標識のほうです。こちらは全て ND ということで、検出されないので削除しましたということでコメントをいただいております。

26 ページ、7 行目から、なたねの試験となります。残留放射能の分布は表 17、2 回処理区の青刈り及び種子中の総残留放射能及び代謝物は表 18 に示されているとおりとなっております。本文、表の修正を上路先生、清家先生からいただいております。こちらは表 18 中、可食部になるのですけれども、フェニル基標識の種子の F の糖抱合体で 14.5%TRR、0.068 mg/kg ということで認められております。

続きまして、27 ページ、15 行目から土壌中運命試験となります。

16 行目、好氣的土壌中運命試験、1 本目の試験となります。こちらはマンデストロピン R を用いた試験となっております。推定半減期は表 19 に示されているとおりで、S 体は検出されなかったことから、R 体から S 体への異性化は起こらないと考えられたとさせていただきます。

28 ページ、15 行目から、上路先生から、抄録 473 ページ、表 7 の「両異性体」、こちらは両標識体のことですが、と記載された半減期及び R<sup>2</sup> の算出方法はということで、下の【事務局より】のボックスで説明させていただいております。

17 行目から、好氣的土壌中運命試験、2 本目の試験となります。こちらはマンデストロピン S を用いた試験となっております。推定半減期は表 20 に示されているとおりで、こちらについて R 体は検出されなかったことから、S 体から R 体への異性化は起こらないと考えられたとさせていただきます。

続きまして、29 ページ、9 行目から、好氣的土壌中運命試験、3 本目の試験、こちらは代謝物 K を用いた試験となっております。推定半減期は表 21 に示されているとおりとなっております。

26 行目、嫌氣的湛水土壌中運命試験、マンデストロピン R 及び S を用いた試験となっております。推定半減期は、ベンゼン環標識のマンデストロピン R が 14 年、S が 1.5 年、

フェニル基標識のマンデストロビン *R* が 17 年という結果となっております。*R* 体と *S* 体の変換は起こらないと考えられたとさせていただきます。

30 ページ、16 行目からのボックス、上路先生からのコメントで、*R* 体と比較して *S* 体の推定半減期はかなり短い結果です、その差について、好氣的土壤中運命試験結果も加味して考察してくださいというコメントをいただいております。

18 行目から土壤吸脱着試験となります。結果は表 22 に示されているとおりとなっております。

28 行目、土壤表面光分解試験、マンデストロビン *R* 及び *S* を用いた試験となっております。結果は次のページ、推定半減期は表 23 に示されているとおりとなっております。本文、表中に上路先生から修正いただいております。

続きまして、31 ページ、29 行目、水中運命試験となります。

30 行目から、加水分解試験、マンデストロビン *R* 及び *S* を用いた試験となっております。マンデストロビン *R* 及び *S* は、いずれの緩衝液中においても安定で、分解物は検出されなかったことから、25℃における加水分解半減期はともに 1 年以上と推定されたとさせていただきます。

32 ページ、10 行目から、水中光分解試験の 1 本目の試験となります。こちらは自然水の試験で、マンデストロビン *R* 及び *S* を用いた試験となっております。推定半減期は表 24 に示されているとおりとなっております。本文中「滅菌自然水」ということで上路先生から修正いただいております。こちら *R* 体と *S* 体の変換は認められず、暗所対照区では、*R* 及び *S* ともに分解は認められなかったという結果となっております。

続きまして、33 ページ、水中光分解試験、2 本目の試験、こちらは緩衝液を用いた *R* と *S* の試験となっております。推定半減期は表 25 に示されているとおりで、結果としては、自然水と同じく、*R* 体と *S* 体の変換は認められず、暗所対照区では、*R* 及び *S* ともに分解は認められなかったという結果となっております。

続きまして、33 ページ、26 行目、土壤残留試験となっております。結果は表 26 に示されているとおりとなっております。

34 ページ、5 行目から作物残留試験の結果となっております。マンデストロビン *R* 及び *S* の合計の最大残留値は、たかなの 29.6 mg/kg、代謝物の最大残留値はいずれも茶（荒茶）で、代謝物 D が 0.38 mg/kg、F が 1.75 mg/kg、I が 0.52 mg/kg という結果となっております。

下の 15～17 行目、上路先生、清家先生から文章が重複していたものを削除いただいております。

20 行目、後作物残留試験となっております。結果は別紙 4 に示されているとおりで、マンデストロビン *R*、*S*、代謝物 I、F、D、J 及び K は、いずれも検出限界未満という結果となっております。上路先生から本文中に追記をいただいております。

続きまして、35 ページ、5 行目、推定摂取量となっております。作物残留試験の分析値

を用いてマンデストロピンを暴露評価対象物質とした際の推定摂取量は、表 27 に示されているとおりになっております。

植物、環境は以上となります。

○上路座長

ありがとうございます。

植物体内運命試験、23 ページからです。清家さんのほうから直しが入っていますけれども、それは的確に直されていますでしょうか。

26 ページの 17 行目、清家さんが「で」を加えてくださった、これは「%TRR」ということですので、外してください。

あとほかに気がついたことはないですか。

○清家専門委員

ないです。

○上路座長

ありがとうございます。

私のほうも、植物のほうに関しましては直していただきましたので、それで結構です。

土壌のところの 28 ページ、ここも事務局のほうから御説明いただいていますので、それで結構です。

30 ページのところちょっと引っかかっているのですが、*R* 体と *S* 体に関しまして、植物体内運命試験でも *R* 体と *S* 体の代謝の差異とかは認められていません。

それと、嫌氣的の湛水条件なのですけれども、*S* と *R* で半減期が 10 倍ぐらい違うのですね。その差がちょっと気になるところです。好氣的土壌中は *R*、*S* でほとんど同じなのに、なぜ嫌氣的でこんなに差があるのかというのが気になります。それほど毒性には関係ないと思うのですけれども、例えばですが、多分企業のほうから返ってくる回答は、嫌氣的条件になると特異的に *S* 体を食う微生物の分布が多くなるのかなというような気がします。土壌中でこういう残り方をしたものが、果たして植物体内に吸収されるかということまでいくとどうなのだろうという質問が出てきます。ですから、そこをまとめて聞いていただければと思います。

それと、平塚先生、動物体内で *R*、*S* で代謝がちょっと違うのですね。できてくるものは同じなのですけれども、*R*、*S* の代謝物の量がちょっと違うような気がするのです。

○平塚専門委員

ラセミで投与された場合には非常に判断が難しいのですが、*R* 体と *S* 体を単独でやった場合には、いわゆる 4-ヒドロキシ体のグルクロナイドが *S* で主にできていて、*R* 体ではそうではなかった。そういった差はあるのですが、でも、トータルで見るとあまり差がないという評価でいいのかなと個人的には思っているのです。細かく見ると、確かに代謝物一つ一つは違うと思うのですが。

○上路座長

余計な話なのですが、*R*、*S* で活性が違うのですかというところは見えていないのでしょうか。ラセミで製剤投与するのでしょうかから、*R*、*S* の活性の差というのは調べていないのでしょうか、そこまでは。

○平塚専門職

活性というと、何の活性。

○上路座長

毒性とか。

○平塚専門職

代謝の中では *R* と *S* を使って *in vivo* で試験をされていると思うのですが、毒性試験はラセミでやっておられた気がします。

○上路座長

わかりました。それほどくどい質問ではないのですが、ちょっと気にはなるデータだと思いました。

ということで、環境と植物体内運命のところは、こちらからコメントを求めたものは直っているということです。ほかの先生方、お気づきの点はございませんでしょうか。なければ次のところに移りたいと思います。

35 ページの一般薬理からです。お願いします。

○木村専門職

それでは、35 ページをお願いいたします。15 行目、一般薬理試験となっております。ラットを用いた一般薬理試験が実施され、結果は表 28 に示されているとおりで、循環器系、呼吸器系の試験がされておりますが、ともに影響なしという結果となっております。

続きまして、24 行目、急性毒性試験となります。マンデストロビン（原体）を用いた急性毒性試験の結果は表 29 に示されているとおりで、非常に高用量の投与であります、単回の経口投与の影響ということで、ラットで 2,000 mg/kg 体重で肛門周囲の汚れ及び白色物質を含む液状便が見られております。

続きまして、代謝物 D、F 及び I 並びに原体混在物 1 及び 2 を用いた急性経口毒性試験が実施され、結果は表 30 に示されているとおりとなっております。原体混在物 1 以外は全て 2,000 mg/kg 体重より大きい LD<sub>50</sub> という結果となっております。表中、代謝物 I 部分、相磯先生から「呼吸不規則」という文言を「不整呼吸」ということで修正いただいております。

続きまして、37 ページ、2 行目、ラットの急性神経毒性試験の結果となっております。こちらは単回経口投与された試験でして、結果は表 31 に示されているとおり、2,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で総自発運動量低下が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重であると考えられたとさせていただいております。

14 行目、【事務局より】ボックスで「急性神経毒性試験は認められなかった。」という文言について御検討くださいということで、相磯先生、浅野先生からは、了解しました、オー

ケーですという回答をいただいております。

37 ページ、16 行目、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験の結果です。眼刺激性に関して、ウサギの試験ですが、眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められ、また、洗眼効果が示されたという結果となっております。皮膚に対して刺激性は認められなかったという結果となっております。また、モルモットを用いた皮膚感作性試験については陰性であったという結果となっております。

急性毒性試験は以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

35 ページからの一般薬理からです。先生方からここについて何もコメントが入っていませんけれども、先ほどから言われている急性暴露という観点から見て、浅野先生、何もコメントなしでよろしいですか。

○浅野専門委員

私のほうからは特にコメントはなかったのですが、2,000 mg/kg 体重で自発運動量の低下というところが急性参照用量の一つの指標になると思います。

その後に、相磯先生が御指摘になった「呼吸不規則」というのを「不整呼吸」に直されていますけれども、私もそれに同意します。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、今、御説明がありました一般薬理、急性毒性のところまで見ていただきました。37 ページの急性神経毒性のところの確認をさせていただきたいのですけれども、赤池先生、こういうまとめ方でよろしいでしょうか。

○赤池副座長

はい。これで結構です。

○上路座長

ありがとうございます。

ほかの毒性の先生方、一般薬理から 37 ページの刺激性、感作性まで、よろしいですね。

それでは、亜急性のところに移ってください。

○木村専門職

37 ページをお願いいたします。25 行目から亜急性毒性試験となります。

まず、26 行目はラットの 90 日間亜急性毒性試験となります。

38 ページ、表 32 ですが、相磯先生から、平均検体摂取量のところなのですが、具体的な数字となっていますということでコメントいただいており、下の【事務局より】で、これまで検体摂取量等を有効数字 3 桁で整理しているということから、特段強い理由がなければ、これまでどおりの整理とさせていただければと思っております。結果は表 33 に示されているとおりになっております。

次の 39 ページ、1 行目に相磯先生からコメントいただいております、最初のポツ 3 つについては事務局の提案でオーケーという御意見なのですが、最後、4 ポツ目について、 $\alpha 2\text{u}$ -グロブリンの軽度な沈着について  $\alpha 2\text{u}$ -グロブリン腎症とするのは適切ではないということで修文の提案をいただいております。

戻っていただいて、38 ページ、8~12 行目のもとの文章を削除して、12 行目途中からの「雄の腎臓において 20,000 ppm 投与群で認められた硝子滴沈着は免疫組織化学的に雄ラットに特異的な  $\alpha 2\text{u}$ -グロブリンの沈着であることが確認された。」という修文をいただいております。

こちらはちょっと事務局からお願いというか提案なのですが、これまで  $\alpha 2\text{u}$ -グロブリンの沈着についてはヒトへの影響が考えられないということで、ヒトに対する毒性学的意義は低いと考えられたという部分は、これまでの並びに合わせて残していただければと思っております。御検討をお願いいたします。結果につきましては、4,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm という結果となっております。

また、表 33 の 20,000 ppm 雄の投与群です。結論に毒性学的意義が低いと書いておりながら、腎臓の硝子滴沈着が残ってございましたので、こちらもよろしければ削除させていただければと思います。

続きまして、39 ページ、3 行目から、マウスの 90 日間亜急性毒性試験となっております。こちらは相磯先生から同じように有効数字についてコメントをいただいております。

下の 21 行目、浅野先生からコメントいただいております、雄の肝絶対及び比重量増加については、病理組織学的変化を伴わないため削除でということで修文案をいただいております。これまで肝臓の絶対と比重量両方動いているものはとっているという経緯もありますが、どのように取り扱ったらいのかということを議論いただければと思います。

続きまして、40 ページ、6 行目、イヌの 90 日間亜急性毒性試験となります。結果は表 36 に示されているとおりとなっております。

40 ページ、下の 22 行目から【事務局より】で 2 点お問い合わせさせていただいております。①は ALT 及び ALP の所見のとり方について、②は筋緊張低下について問い合わせさせていただいております、藤本先生、篠原先生、相磯先生、浅野先生からは、事務局の提案で了解ということでコメントいただいております。結果は、40 ページに戻っていただいて、14 行目から「12,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝小葉中心性変性等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 4,000 ppm」という結果となっております。

続きまして、41 ページ、2 行目から、ラットの 90 日間亜急性神経毒性試験となります。こちら相磯先生から有効数字についてのコメントをいただいております。結果としましては、15,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められ、雌では検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雄で 5,000 ppm、雌で 15,000 ppm であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかったとさせていただいております。

42 ページ、9 行目から、ラットの 28 日間亜急性経皮毒性試験となります。こちらはいずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったということで、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられたとさせていただいております。

亜急性毒性試験は以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

まず最初に、数字の丸め方に関して相磯先生から直していただきましたけれども、相磯先生。

○相磯専門委員

これは直したつもりではなくて、丸め方が、その四捨五入が一定していなかったところがあったので、ちょっと注意喚起で。

○上路座長

ということは。

○相磯専門委員

丸めてくださっていいのですけれども、これはどこだったかな、その四捨五入がうまく合っていないなというところがあったので。

○藤本専門委員

表 32 の一番上の右側のところですね。

○上路座長

これは 1544.6 なのですよ。だから、四捨五入したら 1540 なのです。非常に微妙な数字なのです、先生。

○相磯専門委員

わかりました。すみません。了解しました。

○上路座長

非常に見にくい数字で。ということで、3桁で出してくださっている。

○相磯専門委員

それでどうなのかなと思って具体的な数字を挙げてみたのですけれども。

○上路座長

数カ所いろいろなところで御指摘いただいておりますけれども、そういうことだということです。

それと、亜急性毒性の 38 ページの先ほどの  $\alpha 2u$ -グロブリン沈着に関して。

もう一つ、事務局のほうから、この剤がヒトに対する毒性学的意義は低いと考え、これは残してほしいという注文をいただきました。

○相磯専門委員

ラットの  $\alpha 2u$ -グロブリン腎症、これは尿細管への  $\alpha 2u$ -グロブリンの過剰蓄積によって尿細管上皮が変性壊死を起こして管腔内に脱落してキャストをつくるというもので、過剰

蓄積という症状がこの実験では硝子滴、雄の 20,000 ppm でも 12 例中の軽微なものが 2 匹、軽度なものが 8 匹、中等度が 2 匹で過剰蓄積と言えるような状況ではない。単にこれは  $\alpha 2u$ -グロブリンが近位尿細管の中に、ライソゾームの中に沈着が認められるというだけのもので、腎症という言葉を使うのは適切ではないと思います。それで修文しました。

事務局御提案のヒトに対する毒性学的意義は低い等の文言を入れる点については了解します。

○上路座長

浅野先生の御意見は。

○浅野専門委員

今の相磯先生の御意見に同意いたします。

○上路座長

そうすると、先ほど言われた  $\alpha 2u$ -グロブリン腎症、これはそこまで言う必要はないと。

○浅野専門委員

はい。相磯先生の御修文に、ヒトに対する毒性学的意義は低いという文言を追加する、それでいいと思います。

○上路座長

藤本先生、よろしいですか。

○藤本専門委員

結構です。

○上路座長

では、今の修正を加えていただきたいということで整理してください。

そうしますと、39 ページの相磯先生のボックスについてはどうですか。

○木村専門職

すみません。表 33 の 20,000 ppm の雄のポツ 3 つ目は削除ということでよろしいかの御確認をお願いいたします。腎臓の硝子滴沈着です。

○上路座長

すみません。表 33 の腎臓の硝子滴沈着、これは削除でよろしいですね。

○横山課長補佐

毒性学的な意義が低いと御判断いただけるということであれば、毒性所見の表からは外すという整理でということで、ほかの部会などでも整理いただいていますので、御提案させていただいたのですけれども。

○上路座長

それは、毒性学的にそれほど重篤なものではないからということですか。

○横山課長補佐

ラットの雄に特異的な  $\alpha 2u$ -グロブリンの沈着によるものということで、本文中に今、記載ぶりについて御検討いただいたところなのですけれども、それでヒトに外挿されないも

なのでと御判断いただけるのであれば、毒性所見からは外すという整理で整理させていただきたいという御提案です。

○相磯専門委員

剤によっては  $\alpha 2u$ -グロブリンの蓄積で腎臓に腫瘍ができたりしますね。そういったときには、やはり表中に硝子滴沈着という結果を示しておいて、本文中でそれを否定したほうがわかるような気もしますが、調査会のルールがそうなっているのだったら。

浅野先生、いかがでしょうか。

○浅野専門委員

その後の長期の試験でもそれは所見として認められていませんし、腫瘍につながっているものでもありませんし、やはりヒトで出るものではないので、毒性所見として並べるのは不適切だと思いますので、表からは削除して、ただ、そういう所見があったという記載を従来どおりに記載して、ヒトに毒性学的意義はないという記載をするのでよろしいのではないかと思います。

○相磯専門委員

了解しました。

○上路座長

ありがとうございます。

表 34 の数字もこれでよろしいですね。

あと、先ほど事務局で説明がありましたけれども、39 ページの下のほうの肝絶対重量、比重量、両方増加していれば、今まで幹事会でもこれは毒性としてとってきたのですが、浅野先生の御意見を。

○浅野専門委員

これはちょっと確認したかったのですが、前回いた部会では、たしか血液データまたは病理変化を伴った場合にとるというような感じがあったものですから。あと、これは最初のうちは適応性変化ですね。薬物代謝酵素の誘導ということもあったので、それでどうかなということで、幹事会のほうで、両方きちんと動いている場合にはそこから毒性をとるという決まりでしたら、それでアグリーします。

○上路座長

吉田先生、何かコメントしていただけないか。

○吉田専門委員

適応性変化なのでありますが、農薬専門調査会ルールでは毒性となっているということで、これは今、多分オンゴーイングなので、今後改良になりますね。

○浅野専門委員

絶対重量と比重量、これはともに有意差がついていけば毒性所見としてとると、そこからとるということでよろしいですか。

○上路座長

今まではそうになっていました。

○浅野専門委員

わかりました。では、それで。

○上路座長

それでよろしいですか、先生。

○吉田専門委員

ルールを変えるときには一斉に変えないといけなくなりますが、これは緊急に再考しなければいけないという認識は、多分皆さん持っていることだと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

ということになりますと、ここはそのまま所見として記載させていただくということにさせていただきますと思います。

40 ページの上の 3 行目のところは、藤本先生から御指摘がありましたけれども、これは後ろの参考の試験のところのタイトルから「甲状腺」を外したということで、ここを消したということですね。

○藤本専門委員

はい。マウスではこの所見が出ていないので、「甲状腺」は外すということです。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。

その次の亜急性のイヌの試験でございます。事務局のほうから御質問があった ALT、ALP に関しましては、基本的に先生方の御意見は同じだと思うのですが、全て ALP も雄では 12,000 ppm で上がっているというようなことですね。それでいいと思うと。

藤本先生のほうから、これもほかの先生方からの御意見と基本的に同じですね。

○藤本専門委員

はい。基本的に同じことをどの先生も書かれていると思いますので、私もそれでアグリ一します。

○上路座長

それと、相磯先生のほうからも同じ結論ですね。

○相磯専門委員

同じです。

○上路座長

ありがとうございます。

となりますと、42 ページまでの亜急性は全部終わったということなのですが、それでよろしいですか。

○横山課長補佐

亜急性の試験で、反復投与の結果ですので御判断は大変難しいと思うのですが、

ご覧いただいた範囲で、単回の投与で生じるのではないかという疑いを持たれるような所見がございましたら、少し御議論いただければと思うのですけれども。ピックアップをお願いできればと思います。

○上路座長

でも、亜急性というのはその日数だけ、継続ではない。違うのですか、吉田先生。

○吉田専門委員

例えば投与1週間以内に起きたクリニカルサインですとか体重増加抑制、摂餌量の減少というものは急性の影響がありますので、そういった臨床症状がなかったかということはチェックしていただきたいと思います。

○堀部課長補佐

具体的には、まず38ページの表33をご覧くださいますと、こちらで出てきている所見は、脂質代謝関係の血液生化学のパラメータの変動と肝臓の所見、甲状腺の所見です。これらについて、まず、単回である、ないと聞かれたときに、起こり得るかどうか。これは特に全てが最終と殺時のものですので、単回であったかどうかはよくわからないということになってしまうのですけれども、可能性のあるような所見があるかどうかという目でご覧いただければということだと思います。

○上路座長

まずそこからですか。38ページの表33というところで、この所見について単回投与あるいはそういう影響と見られるかどうか。

○浅野専門委員

この所見は全て肝臓の、甲状腺も含めて肝臓での酵素誘導から始まっていると思いますので、単回でこれが起こるということではなくて。

○上路座長

そのようには考えなくてもいいと。

○浅野専門委員

そうですね。そう思います。

○上路座長

ありがとうございます。

吉田先生、何か御異存ないですか。ありがとうございます。

○堀部課長補佐

次はマウスの試験なのですけれども、単に肝重量の変化だけですので、これは多分、単回では起きないということになると思います。

○横山課長補佐

イヌなのですけれども、イヌも多くは重量の変化ですとか肝臓の変化ですので大丈夫かと思うのですが、問題になり得るとすれば削瘦と体重増加抑制などが認められているのですけれども、この削瘦につきましては、体重増加抑制ですとか摂餌量の減少などとあわせ

て起きているのではないかというような説明となっております。

体重増加抑制なのですけれども、5 週目ぐらいから抑制が出ているということで、投与初期からというものではないのではないかと考えられます。

○上路座長

今、事務局から説明がありましたけれども、いかがでしょうか。

○浅野専門委員

削瘦とか摂餌量減少、体重増加抑制となると、その前にやはりクリニカルサインで自発運動抑制とか、そういうのが捉えられたら 1 回目の投与から影響ありと判断したほうがよろしいですか。

○吉田専門委員

投与の翌日から明らかにクリニカルサインが出るようであれば、それは投与による影響という可能性はあると思います。ただ、体重の場合は忌避というのもあるので、必ずしも体重減少が急性影響でないときも多いので、体重が落ちたときは忌避なのかどうかというようなことも、多分そういうのは比較的抄録に書いてあることが多いと思うのですけれども、そういう点も見ていただきたいです。

あと、イヌではわかりにくいかもしれないのですけれども、げっ歯類等だと、どういう臨床症状だったかによって、恐らく赤池先生のテリトリーですけれども、これは急性で起き、単回でも起きるよということを判断していただければと思います。

○上路座長

赤池先生、何かコメントを。

○赤池副座長

例えば今の例で自発運動量の抑制というお話がありましたけれども、そういった行動上の変化が出た場合、まずそちらのほうで当然、急性の毒性と見ないといけないと思いますので、判断できると思います。

○上路座長

この剤自体はそういう所見が出ていないですね。

○赤池副座長

この剤は関係ありません。

○上路座長

ありがとうございます。

あと何か亜急性で気がついたことは、いいですか。

○吉田専門委員

ラットの 90 日の表 33 ですけれども、ここに肝細胞肥大と書いてあるのですが、どこの部位が肥大していたかということは、どうも抄録を見てもわからないのです。今回、フェノバルビタールの類似の CYP の誘導があったということなので、これが書いてあると、むしろそれを記載されたいかがでしょうかという御提案ですが。

○上路座長

表 33 の肝細胞肥大のところですか。

○吉田専門委員

どこの部位が肥大していたかということを明確にできないでしょうか。

○堀部課長補佐

報告書がございますので、今、報告書に書いてあるかどうか確認させていただきます。

○上路座長

ここは、もし書いていなければ、企業に聞くということでもいいのですか。

○堀部課長補佐

ただ、報告書に書いていなかったら、なかなかわからないですね。

○吉田専門委員

病理の先生もいらっしゃるので、多分確認をしていただけると思うのですが、どこの部位が肥大しているかによって、それが適応かどうかということはあると思うのです。今回、CYP の誘導があるので、多分小葉中心、あるいはび慢性というように思いたいのですが。小葉周辺性が腫れるということは普通はなかなか酵素誘導パターンではないので、報告書があるならば確認していただければ、それを書くことによって肝肥大のプロファイルがより明らかになるのではないかと思ったわけです。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○堀部課長補佐

今、検索中ですので、後ほど御説明します。

○上路座長

わかりました。どうもありがとうございます。では、調べてみてください。

では、一通り亜急性のところは終わったと思うのですけれども、抜けているところはありませんか。

それでは、42 ページの慢毒をお願いします。

○木村専門職

それでは、42 ページをお願いいたします。18 行目から慢性毒性試験及び発がん性試験です。

19 行目、イヌの 1 年間慢性毒性試験となります。こちらは原案では ADI の設定根拠となる試験となっております。結果は表 39 に示されているとおりとなっております。

次の 43 ページをお願いいたします。一番上、ボックスで相磯先生から、肝細胞肥大は要約にも取り上げられている重要所見ですので、本文中に記載してはどうかということで、こちらは浅野先生からも同様の意見だと思うのですけれども、同じような修正案をいただいております。

下の【事務局より】ボックスですけれども、通常は LOAEL で認められた所見を記載し

て、その後にそれぞれの NOAEL を記載するというような整理をしておりますが、ここの記載ぶりをどのようにしたらよいかということをお議論いただければと思います。

続きまして、3 行目からの【事務局より】ボックスで 3 つお問い合わせさせていただいており、まず 1 つ目としては、8,000 ppm の雌で見られた体重減少を伴った消瘦を影響としなかったことについてです。藤本先生からは、体重減少は毒性影響ととるべきだという意見をいただいております。篠原先生からは、具体的な事実を示してはどうかということだと思っておりますが、修文案をいただいております。浅野先生、相磯先生からは、同意します、了解ですというコメントで、相磯先生からは、脱毛が目立つ個体であり、体重からは消瘦と判断できず、摂餌量もほかの動物と変わらないということから、脱毛が目立つものをやせているとってしまったのではないかとこの考察をいただいております。

本日、机上配布資料 1 として配付させていただいているものに、こちらの試験のイヌの体重の表、個体別表です。下から 4 つ目、5F、37 というのがこちらの体重になるのですが、スタートが 8.93 ということで、周りから比べたら多少低いということになっております。

次に、裏の 52 週、一番右端の下から 4 つ目、37 では 8.32 ということで、ほかに比べるとこの個体だけが唯一体重が減少しているということで、藤本先生の体重減少というのはこちらのことだと思われまます。こちらの表も踏まえて、どのように扱ったらいいか御議論いただければと思います。

評価書に戻っていただいて、43 ページ、【事務局より】ボックスの②としては、筋緊張低下を影響としなかったことに対して、藤本先生からは、一般状態の低下による非特異的なものと考えられると、オーケーということかと思われまます。浅野先生、相磯先生からも、同意します、了解ですということでコメントをいただいております。

続きまして、③ALP、4,000 ppm 以上を影響としたことについては、藤本先生、浅野先生、相磯先生から、オーケーということでコメントをいただいております。また、相磯先生からは、作表もしていただいた上で御解説をいただいております。個体間のばらつきが多く、動物数も少なく、投与前値との比較でも統計検定は信頼できないのではないかとこのようなコメントもいただいております。

結果としては、42 ページへ戻っていただいて、27 行目からです。4,000 ppm 以上投与群の雄で ALP 増加、8,000 ppm 投与群、これを雌とするか雌雄とするか御議論いただければと思いますが、それで肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 800 ppm、雌で 4,000 ppm とさせていただいております。

続きまして、45 ページ、2 行目から、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験となります。毒性所見の結果は表 41、卵巣腫瘍の発生頻度は表 42 に示されているとおりとなっております。本文中原案では、生殖索-間葉腫瘍の発生は検体投与の影響ではないと考えられたとさせていただいておりますが、次の 46 ページの 8 行目からのボックス、相磯先生からなのですけれども、雌の 15,000 ppm で認められた良性卵巣腫瘍は投与の影響と考

えられると、確かに発生しやすいロットであるとは思いますが、6匹では値が大き過ぎるということでコメントをいただいております。

また、良性莖膜細胞腫、悪性顆粒膜細胞腫というものが少ないながらも発生しているため、現在の表にこれらの2つをコンバインした統計検定をしたほうが良いということで、こちらを申請者に要求したほうが良いというコメントをいただいております。実際に相磯先生から、次のページに作表もいただいております。結果の予想としてということで、結局は同じ結果になるのではないかとこの予想もしていただいておりますが、実際に確認する必要があるということでコメントをいただいております。また、雌の15,000 ppmで認められた良性生殖索・間葉腫瘍の発生頻度についても、47ページで御解説をいただいているところです。結果としましては、45ページへ戻っていただいて17行目から、7,000 ppm以上投与群の雄及び2,000 ppm以上投与群の雌で肝細胞好酸性化/肥大等が認められたので、無毒性量は雄で2,000 ppm、雌で400 ppmであると考えられる。原案は、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。こちらの文言についても御確認いただければと思います。

続きまして、47ページ、2行目から、マウスの18カ月間発がん性試験となります。こちらは、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められず、発生頻度の増加した腫瘍性病変も認められなかったということで、無毒性量は7,000 ppmとなっております。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。

慢性毒性/発がん性は以上となります。

○上路座長

ありがとうございました。

それでは、42ページに戻っていただきまして、イヌの慢性毒性のところです。浅野先生と相磯先生のほうから、いわゆる肝細胞肥大のところの表の書き方ですけれども、42ページの28行のところ、雌雄で肝細胞肥大等が認められたという形で浅野先生が書き加えてくださったのですね。

○浅野専門委員

雄を加えました。

○上路座長

相磯先生、それでよろしいですか。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

では、そのように直してください。

その次に、【事務局より】という3行目からのボックスのところですか。体重減少を毒性影響ととるべきかどうかというところなのですが、相磯先生から非常に細かいコメントをいただきました。毒性影響ではないだろうというお考えを出していただきましたけれ

ども、このところで藤本先生は毒性影響ととるべきだという御判断をいただいたのですが、いかがでしょうか。

○藤本専門委員

私は、前部会でもいつも言いわけをしていたのですけれども、イヌは経験がなくて本当はよくわからない、お教えいただきたいということをまず申し上げて、感じとしては、こういうデータが出ると、やはり運悪く最高用量群にそういう個体が紛れ込んだのだろうと思えるわけです。

机上配布資料にもいただいている実際のデータを見ると、今回使った全動物の中でスタート時点で一番低体重のものがこの群に入ってしまったいて、実験期間中に体重が増加せずに終わっているのを見て、しかし、スタート時点ではその実験群として使えるというようにピックアップされたというか、残された動物についてこういうデータが出ているのだから、体重だけという意味で見て、それは一応とらなければいけないのではないかなど。そのように判断したのですけれども、そこはむしろ最初に申し上げましたように、教えていただきながら考えさせてもらえればと思います。

○上路座長

続いて、浅野先生、このことについて。

○浅野専門委員

私は毒性所見をこの個体に関してはとらなかつたのですけれども。というのは、一貫して体重が減っている状態ではないことと、最初に一番低い体重の動物が割り当てられて、いずれの個体に関してもずっと増え続ける個体というのは少ないのですが、そういう観点からも、また体重の数値からしても、下がったというよりも、それほど変わっていないという判断をしました。それで毒性所見としてはとっていないです。

○相磯専門委員

机上配布資料1を見ていただきまして、この中で削瘦という所見がとられているのは、グループの中で3M、これは800 ppmの雄、Animal Number10です。その次に、8,000 ppmの5Mの群のAnimal Number19、コントロール群1FのAnimal Number24、雌8,000 ppmの5F、Animal Number37です。ここで今、削瘦として所見がとられているものの中で3MのAnimal Number10につきましては、ずっと体重を見ていきましても、ほかの群と。

違う違う、失礼しました。これは、導入ロットの中では比較的 low 体重の部類に入るのですけれども、試験開始当初からずっと横ばいです。ただし、最終体重でも、その裏のページを見ていただきますと、52週のところでは、Animal Number10をずっと横に見ていきますと、これが11.34で、このぐらいの数字です。ずっと体重が低い、体重の伸び悩み。

次に、雄の8,000 ppm、これは全然体重が低いということはないです。52週での裏の平均体重が、Animal Number19ですけれども14.02で、この群の平均値のSDの上限値にほぼ近い。だから、これが削瘦というのはなかなか言いづらい。

それから、雌のコントロール群、Animal Number24、これも導入時の体重は他の動物、

1Fの群と比べてそれほど低いわけではないのですけれども、ずっと体重が伸び悩んでいるという状況です。そして、雌の8,000 ppm群のAnimal Number37、これは導入時の体重から低体重の部類に入らずずっと体重が伸び悩んでいる。

これらの雄の8,000 ppmのAnimal Number19、これは体重減少がほかよりも決して低くないというものを除いたほかの3匹につきましては、摂餌量その他、全然ほかの動物と変わらない。したがって、発育不良というか、雄の8,000 ppmのNumber19を除きまして脱毛所見が結構強いということで、特異体質のものが1匹ずつ各群に紛れ込んでいると考えて、削瘦というのは評価できないなと思います。

○上路座長

藤本先生、よろしいでしょうか。

○藤本専門委員

了解いたしました。

○上路座長

ありがとうございます。

全体を通しまして、浅野先生と相磯先生のをまとめまして、事務局の案に同意しますということです、事務局の記載で御了承いただきたいと思います。

その次に問題になるのは、45ページのラットの発がん性試験のところになります。そのところで、相磯先生の46ページの一番初めの15,000 ppm群の値、あるいはこのデータの扱いをどう見るか、それによって、45ページの20行目の発がん性は認められたかどうかという文言が入るのかどうかということになるのですけれども、吉田先生、こちらへのコメントは何かありますか。お願いします。

○吉田専門委員

そういたしますと、抄録の卵巣発がんに関する考察という、多分これは申請者の方のだと思うのですが、今回、Wistar GALASラットですね。Wistar Hannoverという系統を使っています。この系統は、今まで私たちが使っていたFischerとは全く組織像の違うような卵巣の腫瘍となります。診断名は同じなのですけれども。ですから、Fischerという系統だと一番多かったのがGranulosa-Thecaという分類なのですが、それと同じような形態のものはなくなって、Sex cord-stromalといった分類の腫瘍が多くなって、非常にプロファイルが違うということになります。

それはさておき、申請者からの、このブルーのところ、卵巣発がんに関する考察というところが非常に興味深かった、この1枚めくったテーブル2に背景値が出ています。これは多分Covanceという試験実施機関のものだと思うのですが、これを見ますと、確かに腫瘍自体は0~4なのですけれども、過形成、これはほぼ腫瘍とは見分けがつかない場合が多いようなものなのですが、これが2%という低いものもあるのですが、50%に近いような試験も結構あるのです。これを頭に置いてもらって今回の試験を見ますと、下限値を下回るような過形成しか出ない。といいますと、この試験はひよっとしたら病理の

人が非常に厳しくとってしまって、過形成を腫瘍にしている可能性が高いのではないかなと思います。こういった内分泌の腫瘍は過形成を経て腫瘍になりますから、トータルで、こういうものが増えているときは必ず過形成も増えているということになりますけれども、むしろ本来過形成とすべきものをひよっとしたら腫瘍にしていなかったのかなというのが今回の私の懸念です。そう思いますと、あまり増えていないのかなというのが私の結論です。

○上路座長

そうすると、相磯先生から御意見のあるような検定方法とか、そこのところまで持っていく必要はないと。

○吉田専門委員

もともと病理というのは、目で見て診断したものに対していろいろな検定、例えば傾向検定とかがあるわけですが、こういった腫瘍の場合は、やはり前癌病変がどういう起き方をしているかとか、さらに悪性のものが増えているかとかということを見ながらの検定ではないかと思うのです。どうも私は、過形成の頻度が背景病変と今回の試験ではあまりに違うので、今回、過形成自体は増えているということはありませんから、むしろそういったことに引きずられてしまったのかなということ、今回の良性生殖索-間葉腫瘍というのは Wistar Hannover では比較的コモンな腫瘍なので、私の経験上そのように思ったというのが私のコメントです。

○上路座長

貴重なコメントをありがとうございます。

相磯先生、何か。

○相磯専門委員

申請者が診断基準としまして腫瘍としたものは、当該個体の最大の卵巣を超えるものを腫瘍としているということになっています。それで、評価書 47 ページの付表 2 のところに、私も気づいたのですが、15,000 ppm 群の良性生殖索-間葉腫瘍の発生数は 1 なのですが、これは計画解剖で 6 匹、最終解剖で 6 匹で、この中に多発例が 2 個のものが 1 つ、それから 4 個のものがある。だから、あまり大きくないものまでとっているなという感じはあります。ここの 15,000 ppm というのが、やはりこの剤の投与によって低体重で寿命が伸びているということなので、過形成病変を腫瘍にしたものが増えてしまったなという見方をしました。

だから、吉田先生の御意見と同じような感覚では見ているのですが、それにしてもやはり数値として、この数値が結局出てしまうわけですね。コントロールが 2 匹で 400 が 0、2,000 が 1、7,000 が 4、15,000 が 6 と。そのほかにも良性莖膜細胞腫、悪性のもの、顆粒膜細胞腫も出ているということで、同じ範疇の腫瘍としてどのぐらい出るのか一応確認しておく必要がある。要するに、これを全部足してもこのぐらいしか出ないのだよというのを調査会で一応調べた上で、この程度の発生しかないというものを示したほうがいいような気がするのですが、いかがでしょうか。

○吉田専門委員

多分、形態的にはかなり Granulosa とは違って、Granulosa はかなりホリック、卵巣のろ胞の形態を強く残しているのですが、生殖索-間葉腫瘍の場合はむしろ Sertoli プラス theca といいますか、紡錘形の細胞から成るものが多いと思うのです。なので、足してしまうことはどうなのかな、本当にそれは、gonadal stromal と言えば一言なのかもしれないのですけれども、どうなのかなと。生き残ったから腫瘍の発生が高いという見方もできますけれども、ある種の腫瘍、例えば下垂体とか精巣の腫瘍では、低体重になると発生頻度が下がってきますね。こういうものもありますから、一概に残っている動物が多いからイコール自然発生の腫瘍が多いというのを結論するのも難しいと思うのです。

もう一つは、今回使った Wistar Hannover を使っている期間が比較的短くて、Fischer のような十分なディスカッションに足りるだけの毒性で背景値が出ているというところは、比較的ここは多いかもしれないのですけれども、なかなか多くはない。

やはり私は、もう一回言うのですけれども、過形成がほかの試験では多いのに、この試験ではこんなに低いのはなぜかなというところを考え合わせると、確かに有意差はあるかもしれないけれども、これが本当に投与によって増えているのかなというのが私のコメントです。

○浅野専門委員

その内容について、蓋然性について確認させていただきたいのですけれども、悪性までいっているものは有意差がつくような数ではないですね。悪性腫瘍の発生頻度がほとんどない状態で、腫瘍の組織型とは離れるのですけれども、発がん性という意味での評価のところ、発がん性ありとするのですか、しないのでしょうか。良性腫瘍だけではしないですね。

○吉田専門委員

する。

○浅野専門委員

するのですか。良性でも。

○吉田専門委員

良性でもしますね。

○浅野専門委員

腫瘍だとしてしまうのだ。過形成ではしないということ。

○吉田専門委員

過形成ではしない。

○浅野専門委員

良性でもするのだ。わかりました。

それはおいておいて、今までのディスカッションに戻りますと、先生方のお話を伺って、私はそれほど経験ないのですけれども、やはり過形成というものを腫瘍に読みかえている

というか、大きさだけで判断しているというところが、それをせざるを得ないのかもしれないのですけれども、そここのところが問題点かなと感じまして、やはりこれに関しては、腫瘍に関しての背景データというので勘案して、発がん性ありという判断はしないほうがいいのではないかと考えています。

○相磯専門委員

今の浅野先生の御意見は、発がん性ありとしないほうがいいということですか。

○浅野専門委員

はい。ありとしないほうがいいと思います。

○上路座長

発がん性は認められなかったと、本当はいわゆる過形成で終わっているのではなかろうかと。

○浅野専門委員

そうですね。ただ、それはやはりそういう判断というのが、あくまで報告書からすると、今、吉田先生のおっしゃるような推測の域ですね。そういう判断かなというところなので、そこは確認するということと、あと、有意差検定でしっかり検定されて、有意差があるということが重要ではないかなと思います。

○三森委員

やはり **Wistar Hannover** は作出されて、日本でよく使われるようになったのはそんなに長くないのです。ですから、コーヴァンスでもバックグラウンドデータはそれほど多くないと思います。しかし、生殖索-間葉腫瘍は **Wistar Hannover** に出ますので、これが無処置対照群に発現しないということであれば、最高用量の 6 例というのは意味があると思いますが、もともと 2 例発現して、**Peto** 検定では傾向検定で有意差がついています。これは多重比較ではないです。**Fisher** 直接確率法で有意差がつかないわけですので、そこで否定できると考えてよろしいと思います。

どうしても相磯先生が納得できないということであれば、**Wistar Hannover** の一番多いバックグラウンドを持っているところは **RCC** です。今、**RCC** は何と名称を変更したのですか。

○吉田専門委員

ハーラン。

○三森委員

ハーランが一番大きいコロニーを持っていますので、その背景データを見たら、この腫瘍の発生頻度はもっとよくわかると思います。それを見て、自然発生的に発生するものということが理解できれば、この 6 例で線を引くようなことは、やめたほうがよいと思います。

○上路座長

あくまでもラットとして供試した動物のほうのデータがまだ十分でないということなの

ですね。

○三森委員

コーヴァンスではそんなに多くないということですね。

○上路座長

そうすると、背景データがそろっていない今の状態で、発がん性ありとかないとか、このデータだけで有意差ありということをするのは無理だと。

○三森委員

評価書に載っていましたね。抄録の何ページでしたか、発生頻度が載っていましたね。

○横山課長補佐

172 ページですか。青いタブの。

○堀部課長補佐

青タブの 2 of 4 というページのほうが細かいかと思うのです。一緒かもしれませんが、テーブル 2。

○三森委員

そうですね。それを見ても、やはり過形成がすごくばらついていますね。それと、腫瘍は 50 例中 2 例が一番多いわけで、0 ということではないわけですね。2 例というものもありますので、2 例と比較すれば 6 例は有意差検定では有意ではないですので、これから見ても、これで発がん性ありと持っていくほうが、早急な評価になるような気がいたします。

○横山課長補佐

今日、せっかく企業関係者が来ておりますので、例えば過形成の発生数も含めて、この診断基準などをどう考えているのかであるとか御質問いただくことも可能なのですけれども。一旦質問していただいて、その後もう一度御議論いただくということもできるかと思えます。御検討ください。

○上路座長

ありがとうございます。

では、今のこの試験に関係して、その背景データなどを示してもらおうということでもいいですね。

○藤本専門委員

私は、この表を読ませていただいたときに、単にどこにも有意差マークがついていないので、そのままとらないという非常に単純な判断をしたのですけれども、今、気がついたのですが、ここの下に出ている統計検定について、よくわかりづらくて、ここにシャープマークがついているのは、傾向検定では傾向があると出ていて、かつ。

○横山課長補佐

Fisher ですと有意差はないということだそうです。

○藤本専門委員

そういうことですか。ちょっとそこが、この下のこれを見てよくわからない気がしたの

ですが、いつもこうして書いていましたか。それならそれでいいのですけれども。

○横山課長補佐

少なくとも多重比較検定は **Fisher** というのが今わかったので、修正します。もう少しわかりやすくなるように工夫はします。

○藤本専門委員

用量相関性はポジティブという意味は、普通、用量相関性があったらどこかのドーズでポジティブになるというわけではないのですか。わかりました。

○上路座長

では、ここの議論は後から企業のコメントを聞きながら、もう一度戻りたいと思います。

あとは、47 ページのマウスのところは何もないと。

それでは、一応、慢毒と発がん性のところは宿題を残しながらということにしたいと思います。

48 ページの生殖発生のところをお願いします。

○木村専門職

48 ページをお願いいたします。11 行目から生殖発生毒性試験となります。

12 行目、ラット 2 世代繁殖試験になります。結果は表 45 に示されているとおりです。

49 ページ、表 45 中に堀本先生からいくつかの所見について、所見を併記する必要がありますかというようなコメントをいただいております。どのような整理にすればいいか御教示いただければと思います。結果は 48 ページに戻っていただいて、無毒性量は親の雄で 1,000 ppm、雌で 1,000ppm 未満とさせていただいております。児動物では雄で 1,000 ppm、雌で 3,000 ppm、繁殖能に対する影響は認められなかったとさせていただいております。

また、ARfD の検討に当たりまして、後に出てくる食品健康影響評価では、この試験を影響としてとってはいないのですけれども、表 45 の F<sub>1</sub> の児動物、10,000 ppm で見られている包皮分離遅延であったり膻開口遅延という所見、そちらは親動物でも影響のある投与量かつ同じ投与量の中で体重増加抑制というものも見られてはいるのですが、こちらは臨界期暴露の投与により生じ得る影響かどうかというところについても御議論いただければと思います。

続きまして、49 ページ、3 行目、ラット発生毒性試験となります。こちらは 1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児で上後頭骨軽度骨化不全及び頬骨弓軽度骨化不全が認められたが、いずれも骨格変異であり、というのを、堀本先生から削除という修文をいただいております。いずれも背景データの範囲内にあったことから、毒性学的意義は低いと考えられたとさせていただいております。結果としては、いずれの投与群でも投与の影響は見られなかったため、無毒性量は最高用量 1,000 mg/kg 体重/日、催奇形性は認められなかったとさせていただいております。

50 ページ、12 行目、ウサギの発生毒性試験となります。こちらにも検体投与に関連した影響は認められなかったことから、無毒性量は 1,000 mg/kg 体重/日、催奇形性は認められ

なかったとさせていただきます。

発生毒性試験では、いずれも投与の影響がないということから、単回投与による影響についてもなしということで原案をつくらせていただいております。

生殖試験は以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、48 ページからですけれども、表 45 の中に堀本先生がボックスで、所見を併記する必要がありますかというのはどういう意味だったのでしょうか。

○堀本専門委員

これは何かルールがあるのかなと。もし併記のルールがあれば教えてほしいなという理由で書いたのです。

○堀部課長補佐

一応の考え方としては、臓器重量の例えば増加だったら増加は、部位を全部まとめて、甲状腺、肝臓の臓器重量の増加といったようにまとめているのと、病理の所見などは、ほぼ臓器が似通ったところに生じたものをある程度まとめることが多いですけれども、それもルールではありません。

○堀本専門委員

臓器重量も腎重量と子宮重量は別々に、これは増加と減少だから別々になっているということですね。わかりました。こういう羅列しているものを初めて見たので、何かルールがあるのかと。

○上路座長

ありがとうございます。

今、事務局のほうで確認がありましたけれども、単回投与で影響なしと、特に児動物で膈開口遅延とかそういう所見が出ていますけれども、これらの所見が単回投与の影響と言えるかどうかという確認をさせていただきたい。

○堀本専門委員

先ほどの質問のほうの出生児の膈開口遅延とかそういうのは、データは非常に軽度な遅延なので、発育遅延の所見という形でいいと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

生殖発生毒性試験ではかはよろしいですか、毒性の先生方。

○堀本専門委員

1 つだけ。背景データ内だという書き方のところに頻度が出ていますね。この頻度が何分の何の胎児で、脚注の背景データはパーセントで出ていますね。こういう書き方は今まで普通でしたか。これは一応電卓で計算して、パーセントが確かに合っているなど確認したのですけれども、非常に不親切になっているので。

○横山課長補佐

では、事務局でパーセントを計算して。

○堀本専門委員

そういう書き方だったかなと思って。勝手に計算してパーセントを入れてよかったかなというのがちょっとあったので。

○横山課長補佐

実は事務局も、勝手に計算してパーセントを入れてよいものか、ちょっと悩んだので。すみません、パーセントを計算して入れます。

○上路座長

ありがとうございます。ここのところはよろしいですか。

では、遺伝毒性をお願いします。

○木村専門職

50 ページをお願いいたします。21 行目、遺伝毒性試験となります。まず原体の試験となります。結果は表 46 に示されているとおりです。

若栗先生から、表の順番を入れかえる等の整理をいただいております。表にあるとおり全て陰性であるということで、遺伝毒性はないという結果とさせていただきます。

続きまして、51 ページ、3 行目から、代謝物 D、F、I、原体混在物 1、2 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、結果は全て陰性だということで記載させていただきます。こちら表、原体混在物 2 の投与量のほうです。処理濃度を若栗先生から修正いただいております。

遺伝毒性は以上です。

○上路座長

ありがとうございます。

若栗先生、直していただきましたけれども、追加すべきコメント等はございますでしょうか。

○若栗専門委員

追加等はございません。表のほうの内容につきまして、若干修正を入れておりますけれども、内容につきましては、事務局のほうで記載していただいたとおりに、原体につきましては遺伝毒性はないものと考えられました。また、代謝物及び原体混在物に関しては、全ての試験で陰性ということを確認いたしました。

以上です。

○上路座長

ありがとうございます。

ここまで全体を通しまして、よろしいですか。

○堀部課長補佐

林先生からも、問題ないということで、今朝コメントをいただきました。

○上路座長

ありがとうございます。

その次に、その他の試験をお願いします。

○木村専門職

52 ページをお願いいたします。3 行目から、その他試験となっております。

4 行目、ラットを用いた肝臓及び甲状腺への影響試験ということで、こちらはラットの 90 日間の試験で肝臓及び甲状腺へ影響が見られたということで実施されております。各投与群で認められた変化は表 49、肝薬物代謝酵素誘導活性は表 50 に示されているとおりとなっております。結果としては、マンデストロピンは、ラットにおいて CAR を介した薬物代謝酵素誘導作用を有するものと考えられたという結論となっております。

こちらは朝の親委員レクのときに御指摘いただいたのですが、CAR を用いた試験ではないということで、ここまで言い切れるのかということで、7 行目標識率増加が認められた。までとめてはどうかという御意見をいただいております。こちらのどのような記載が良いかについても御議論いただければと思います。

続きまして、55 ページ、6 行目から、マウスを用いた肝臓への影響試験、及び甲状腺を藤本先生、浅野先生から削除ということでいただいております。こちらはマウスを用いた 90 日間の試験で、最高用量の雄で肝絶対及び比重量増加が認められたということで行われた試験となっております。マンデストロピン投与により、雄マウスでは Cyp2B が誘導（対照群の 170%）ということで藤本先生に御追記いただいております。

14～15 行目にかけて、こちらは肝臓及び甲状腺の甲状腺を消していただいているので、及び甲状腺というものも削除かと思われます。

結果としまして、37 行目、下からの【事務局より】ボックスで、記載ぶりについて御教示くださいというコメントをさせていただいております。藤本先生、浅野先生から修正案をいただいております。どのような修文にすればいいかも御議論、御教示いただければと思います。

56 ページ、2 行目から、テストステロン及びエストラジオール合成への影響試験となります。こちらはラットを用いた 2 年間の併合試験において、卵巣腫瘍に増加が認められたことから行われた試験となっております。結果は、本試験条件下でマンデストロピンはテストステロン及びエストラジオール合成に影響しないと考えられたとなっております。

13 行目から、ヒトエストロゲン受容体及びアンドロゲン受容体に対する影響検討試験ということで、レセプターを受容体ということで藤本先生から修正いただいております。こちらにも卵巣腫瘍が認められたということで行われた試験となっております。本文中、藤本先生から修文いただいております。結果は 57 ページ、表 51 に示されているとおりで、マンデストロピン代謝物 E、F、K 及び Q は、hERα 及び hAR に作用しないと考えられたとなっております。

57 ページ、10 行目から、ラットを用いた 28 日間免疫毒性試験となっております。こち

らはいずれの投与群においても検体投与の影響はないということで、免疫毒性は認められなかったとさせていただきます。

その他試験は以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、一番初めの試験ですけれども、その他の試験のラットの肝臓及び甲状腺への影響のところ、53 ページの7行目以降ですが、CAR を介したというところが言い切れないのではないかと委員の先生からの御指摘があって、ここを削除してはいかがかという事務局からの提案がございました。浅野先生、どうでしょうか。

○浅野専門委員

同意いたします。

○上路座長

藤本先生もよろしいですか。

○藤本専門委員

結構です。

○上路座長

相磯先生。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

そうしますと、そのところが切れると、次の 55 ページのほうにもかかわってくるかなと思うのですけれども、この文章で藤本先生と浅野先生からの修文があります。そこはどのような形にしましょう。まず、これは肝臓の試験であるということで、甲状腺のところを外すこと。浅野先生、そのところいかがですか。

○浅野専門委員

これは CAR を外しますので、藤本先生の修文案でよろしいかと思います。

○上路座長

非常に端的な 2 行でということで、藤本先生の修文案です。

○堀部課長補佐

それに関連してなのですが、55 ページの 10 行目のところが、ラットにおける検討試験で CAR を介した薬物代謝酵素の誘導がとなっていて、ここをどう直すかがちょっと難しくなったなと思って、今、困ったなと思っていたのです。薬物代謝酵素とシンプルに書きますか。

○上路座長

ここで甲状腺は要らないですね。

○堀部課長補佐

ただ、ラットの試験は肝臓、甲状腺の試験となっているので、ラットの試験に関しては、多分、肝臓、甲状腺への影響試験で、その次のことからの一言だけだと思います。

○上路座長

CAR を外して意味が通じるのですか。

○藤本専門委員

Cyp2B の誘導が認められと事実を書くほうが。

○上路座長

山崎先生いかがですか。

○山崎専門委員

メカニズムを言わないのであれば、フェノバルビタール様の酵素誘導ということでもいいかと思えます。

あわせて、マウスで P450 の分子種を Cyp と C 以外小文字で書いていただくのであれば、B も小文字でお願いします。

○上路座長

どこにありますか。何行目。

○山崎専門委員

3カ所出てきますが、マウスの場合は。お願いいたします。

○上路座長

ありがとうございます。

修正案は、24 行目から藤本先生の文案でいくと。事務局、それでいいですか。

○堀部課長補佐

はい。

○吉田専門委員

先生方でお気づきでしたら。これ、3A は多分測っていないのですね。ありがとうございます。

○山崎専門委員

3A としてやっていないと思います。先ほどの酵素活性のところも、何の酵素かというのはこの本文にはなくて、資料を見るとクマリンだったので 3A もあるかもしれませんが、詳しい状況はわからないということかと思えます。

○上路座長

ありがとうございます。

ほかにコメント等がなければ、56 ページの (4) ところも藤本先生から直していただいていますけれども、浅野先生、藤本先生の御意見でよろしいですか。

○浅野専門委員

私は結構です。

○上路座長

あと、相磯先生は何か気がついていることは。

○相磯専門委員

少し瑣末な点ですけれども、20行目の病理の結果の記載がずっと述べられていまして、最後に「軽微な病理組織学的変化が生じていることが示唆された」と。

○堀部課長補佐

55 ページですね、先生。

○相磯専門委員

55 ページです。これはもう示唆ではなくて、軽微な病理組織学的変化が認められた。結果そのものですから、示唆されるという言葉は不適切かなと思います。

○上路座長

そうすると前も認められる、色素沈着、それに何々、何々と続けていいわけですね。

57 ページまでよろしいですか。

ここまで来ました。それで一休みですか。

○横山課長補佐

そうしましたら、一休みしていただいた後に企業関係者の質疑応答をさせていただきたいと思いますので、今まで御議論いただいた中の論点となっている部分を少し整理させていただきます。

まず毒性なのですけれども、卵巣腫瘍について、先生方、疑問に思われている点があれば、企業関係者のほうに御質問いただければと思います。

それと、先ほど御質問があったラットの 90 日試験の肝細胞肥大ですけれども、報告書を見てもらったのですが、**all zone of liver** との記載があったとのことで、2年間のほうでは特に場所が記載されていなかったみたいなので、わかるかわからないかわかりませんが、企業に聞いてみてもいいのではないかと思います。

それと、環境の試験なのですけれども、嫌氣的土壤代謝試験で *R* 体と *S* 体の半減期の差異について御意見いただいているところで、今まで論点となった部分は以上かと思います。

○上路座長

ほかに何か企業に聞くことはありませんか。

○堀部課長補佐

今のところは事務局で拾った論点でございますので、企業が入ってからまたお気づきの点、あるいは今の質問を受けてさらにディスカッションが必要な点等がございましたら、そこはお尋ねいただければと思います。基本的に先生方のほうから質問を投げいただくと非常にありがたいのですけれども、出にくい場合などには、事務局もサポートさせていただきますので、よろしく願いいたします。

○上路座長

そうすると、役割分担といたら失礼なのですけれども。

○堀部課長補佐

フラットに先生方の中から出していただければと思いますので、よろしくお願いします。  
ちょっと時間が押しておりますので、5分ほど休憩でいかがでしょうか。

○上路座長

結構です。では、22～23分に再開というところで、よろしくお願いします。

(休 憩)

○横山課長補佐

それでは、始めさせていただきます。

本日は、企業関係者として住友化学株式会社の方に御出席をいただいております。  
本日はお越しいただきましてどうもありがとうございます。

早速質疑応答に移りたいと思うのですが、まず1つ、企業関係者の方をお願いなのですが、コンフィデンシャルな情報について御発言される場合は、どの部分がコンフィデンシャルか、御発言の前か後いずれかのタイミングでおっしゃっていただくようお願いいたします。

それでは、質疑応答に移らせていただきたいと思います。まず、毒性のほうから御質問いただいていると思うのですが、卵巣腫瘍のほうで御質問があったと思うのですが、先生方、いかがですか。

○吉田専門委員

1つお尋ねいたします。

今回、FischerではなくWistar Hannoverを使ったということで、大分卵巣腫瘍のプロファイルが違ってきていると思うのですが、今回のロットにおきまして、あまり過形成が増えてはいなかったのですが、この点についてどのようにお考えかということをお伺いしたいと思っています。背景データですと、高いものですと約50%近くも過形成が出ておりますので、例えばちょっと診断のクライテリアを厳し目にとったとか、そういうことはなかったのでしょうか。

○上路座長

すぐお答えできるのであれば、どうぞ、お願いします。

○企業関係者

卵巣の過形成が増えていないということでよろしいでしょうか。過形成の部分に関しましては、確かに背景値が非常に広いというのもラボのデータではございまして、ラボのほうではピアレビューをしております、目合わせはしていると伺っております。ですので、このロットでなぜ増えなかったかといいますか、すみません。高用量群で増えていないという部分でしょうか、対照群で増えていないということでしょうか。

○吉田専門委員

すみません、説明が不足でした。

一応クライテリアを決めたということは抄録にも書いていらっしゃるようですし、わかるのですけれども、かなり過形成が今おっしゃったようにばらついているということなので、ひょっとしたらかなり高度の過形成を腫瘍ととられた可能性はないのかなというのが私の質問です。

○企業関係者

明らかに現在のクライテリアに合わせまして黄体の大きさを基準に厳しくとっているというよりも、通常のとり方をしていて、ピアレビューもしていると伺っています。

○堀部課長補佐

関連の質問等がございましたら。

○三森委員

今のことについて追加の質問です。試験はコーヴァンスで実施されていますね。その資料を見せていただいているのですが、ばらつきが激しいです。このばらつきの原因は何でしょうか。

○企業関係者

ばらつきが多いのは、恐らくロットとかさまざまな条件が、もちろんパソロジストも違いますので、いろいろな要因が含まれているとは思いますが。

○企業関係者

ラボのほうのそれぞれの背景データのパソロジストが誰であるのかとか、いつデータがとられたのかというのを7本の背景データから解析したのですが、特段そのパソロジストに特徴的なものも見当たらず、年代で特徴のあるインシデンスも見当たりませんでした。ただ、7本の実験の中に2本だけコントロール群でもこの腫瘍が認められたというのは事実でございまして、そのほかの6例に関しては、検査した対象の動物では全くいなかったということで、最大0~4%という発現のばらつきが認められたというのが事実でございまして、その要因までは突きとめることができておりません。

○三森委員

**Wistar Hannover** 自身が世界的に販売されるようになってからまだ年数があまりたっていないので、コーヴァンスとしても背景データは少ないです。今回の剤に関しては、最高投与群で6例、腫瘍が誘発されており、これについての審議をしているわけですが、頻度がボーダーであり、もう少し背景データの多いところのデータをお探しになったということはないでしょうか。

例えばこれは **Wistar Hannover** ですので、もともと **RCC**、ハーランではたくさんの背景データを持っていますので、そのへんとの比較はされたのでしょうか。

○企業関係者

一応比較はしたのですが、この腫瘍に関しては、結果としてはばらつきが大きいというのが事実でして、先生方も御承知のように、前がん病変である過形成と腫瘍である良性腫瘍の区別のところが、単純に黄体の大きさとの比較というクライテリアで検出しておりま

すので、切片の切り方であったりとか、そういうところではらつくのが事実でございます。

そこで、我々としては、過形成と腫瘍とを合算した形が本来の卵巣の増殖性変化を評価するのに適切ではないだろうかと考えまして、合算した数値に関しても背景データを調べてみたのですが、そうすると全く問題なくその背景の中に入ってまいりますので、結果として投与群で増殖性変化が増えているわけではなくて、むしろそのときの検出したものが腫瘍であったという個体が何例か含まれていたと考えております。

○三森委員

わかりました。

先ほどのお話ですと、ほかの試験実施機関での背景データも調べられているということですが、一番高い背景データは何%ぐらいになるのですか。やはり4%が最高なのでしょうか。もっと高い発生頻度のデータも見受けられたのでしょうか。

○企業関係者

通常50例で1群を形成されると思うのですが、1匹増えるだけでも2%のプラマイの変化でございますので、実際4%がこのラットの背景データの最高値かと言われますと、場合によっては6~7%を上回る数値も文献的にはあるかと思えます。ただ、一般論としましては、実施するラボの5年以内の背景データをできるだけ比較として使うように。その比較データも、文献値よりもラボの値を優先して比較するように言われると思えますので、今回我々は、実施しましたコーヴァンスの背景データと比べて、それよりも高いということから、投与群に関しては、有意差はついていないのですけれども、その背景と比べても高いから増加しているのではないかと考えました。

○三森委員

増加していると考えているのですか。

○企業関係者

インシデンスが高いと考えました。

○三森委員

催腫瘍性があるとは。

○企業関係者

考えていません。

○三森委員

わかりました。ありがとうございます。

○上路座長

相磯先生、何か。

○相磯専門委員

私も今の最後の一言を聞いたかったです。はっきりと発がん性の有無が抄録にはどこにも書いていないので、そのへんを試験を実施した方々が直感でどう捉えたかを聞いてみたかったです。

○浅野専門委員

違う質問でいいですか。

○堀部課長補佐

もしもう関連の質問がなければ、1つずつのほうがいいと思うので、よろしいですか。

浅野先生、お願いします。

○浅野専門委員

この剤の場合は肝臓に肥大が認められていますけれども、肝臓のどういう部分という記載がないのです。それはもともとのデータにもないのか確認はされていますか。

○企業関係者

ラットの試験に関しましては、び慢性でとっていたと思います。

○上路座長

ほかに毒性のところでは何かありますでしょうか。

○横山課長補佐

そうしましたら、毒性は終わり、環境のほうを。

○上路座長

環境のところ、 $R$ と $S$ とを別々に分析したりしていますし、 $R$ と $S$ で立体交換がないとか、植物代謝にしても、土壌のほうもやっていますし、ほかのところは $R$ 、 $S$ は全然関係ないのだけれども、嫌氣的土壌の半減期が $R$ 、 $S$ で10倍ぐらい違うのですね。そこをどのように捉えていますか。好氣的土壌条件は半減期がほとんど同じなのです。だけれども、いわゆる嫌氣的土壌にしたら10倍ぐらい違う、ここは何かやられていますか。

○企業関係者

申しわけございません。そちらの件に関しては特に検討はしていなかったと記憶しています。

○上路座長

ただ、立体的に変換はないのですね。

○企業関係者

はい。ソフトデータは予備的にはとっているのですけれども、異性化はないです。

○上路座長

ありがとうございます。

あとほかに、この機会ですから何かお尋ねすべきことがありますでしょうか。よろしいでしょうか。

事務局のほうで何か、評価書をまとめるに当たって疑問があったら、せつかくですから。

○企業関係者

先ほどの発言の訂正をさせていただきたいのですが。

○横山課長補佐

もしもプレゼン資料で御説明されたい資料があるのであれば、映していただいて大丈夫

ですか。御用意されていると伺っていますので。

よろしいですか。

○企業関係者

先ほどの補足という形でもよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

どうぞ。

○企業関係者

先ほど御質問のありました肝細胞の部位の件なのですけれども、所見としては、メインには小葉中心性の肝細胞肥大という所見でとっておりますので、び漫性というところは、すみませんけれども、修正させていただきたいと思います。

申しわけないのですが、卵巣発がんの件で資料の7枚目をお見せいただけたらと思います。先ほど卵巣腫瘍の増加に関しての御質問がございましたけれども、我々としましては、背景データに比べて、それから、コンカレントコントロールに比べては投与群、上の2群で高い数値を認めましたことから、これらが本当に化合物の影響かどうなのかというところを解析してみました。いくつか腫瘍発生メカニズム既知のことがあるかと思っておりますので、その観点で見ってみましたところ、まずは遺伝毒性については全ての試験についてネガティブでした。代謝関係で特段卵巣に化合物が長いこと残るといような危険もございませんでした。また、この化合物の類似薬というのも既に世の中に出ておりますけれども、構造類似性の観点で卵巣発がんを示すものも見当たりませんでした。

腫瘍発生の作用メカニズムということで、世の中で既に知られているものとしては、下垂体、視床下部等のホルモンのアンバランスというものがございますけれども、そのあたりに作用があるのかどうかということで、レセプターのバインディングアッセイとかステロイド合成のアッセイをしてみましたところ、全てネガティブでございました。それで、ほかの病理等の変化から見受けられたのが、最後の2年間の試験の卵巣の腫瘍のみでございましたので、これは化合物の特異的なホルモンバランス等を介するメカニズムで説明できるようなものではないということで、他の要因ではないだろうかということで、次の解析に至ったわけです。

次の2枚目をお願いしたいのですけれども、先ほどお話のありました背景データとの比較ということになりますと、このラボでは7本の試験を実施されておりました、2試験に限って発現が見受けられました。しかも、その頻度は1匹、2匹というようなところでございました。ところが、今回の試験では50例中2例ということがありましたので、背景データの最高値に比べても高いということから、コントロール群が、なぜか理由はわからないのですが、発現するバッチであったのではないのだろうかの一つは考えました。

次をお願いします。この腫瘍は加齢性に起こるということも知られておりますので、生存率との関係を解析してみましたところ、高用量群につきましては、ここの図に示しますように、コントロール群に比べて生存率が高うございました。最終2年間投与終了時の発

現数をここで示しておりますけれども、7,000 ppm では3例、15,000 ppm では6例と、コントロール群に比べて高い数値を示しております。したがって、高用量群ではコントロール群に比べて生存率が高い結果、加齢性に起こると思われるこの腫瘍の高頻度の結果が検出されたのではないだろうかと考えました。

では、なぜ上の2群について生存率が高かったのかということについて解析してみましたところ、次の次をお願いします。これは体重の増加の推移を示しておるのですが、コントロール群に比べて上の2つの群で最終的には30%までもの体重増加抑制が認められまして、これは通常言われる最大耐量（MTD）の10~20%よりもさらに上回るような過渡的な毒性を生じる結果となってしまいました。その結果、通常よりも腫瘍発現の増加が見かけ上高くなったのではないだろうかと考えました。

以上、スライドで先ほどの補足をとさせていただきます。ありがとうございました。

○上路座長

ありがとうございます。

今、説明がありましたけれども、藤本先生、よろしいですか。

○藤本専門委員

結構です。

○上路座長

相磯先生、今ので納得いきましたか。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

吉田先生。

○吉田専門委員

今、拝見したスライドの前のほうに卵巣の組織像のスライドも用意されていたかと。もし差し支えなければ、そちらも御説明いただければ。

○企業関係者

4枚目をお願いします。漫画チックで恐縮なのですが、卵巣の正常から過形成、腫瘍というように進んでいく過程を少し漫画で書いてみたのですが、過形成と腫瘍というのは、細胞の形態学的に区別することは非常に困難と理解しております。腫瘍と過形成の区分をどうしているのかということで文献的に言われていることは、存在する黄体の大きさに比べて小さければ過形成、大きければ腫瘍と判断していると理解しております。

次をお願いします。今回のケース、このような像が病理標本として見受けられるのですが、この黄色で示す過形成の部分と腫瘍というのは、先ほど申しました黄体との大きさ比較ということになってしまいますので、切り口によっては腫瘍であったり過形成であったりというのがとられるチャンスがあるというところで、今回、過形成と良性腫瘍の両方を合算したものが増殖性変化ということで評価するのが妥当ではないだろうかと考えました。

なお、今回もそうですが、この卵巣腫瘍の悪性腫瘍というのはほとんど見受けられないと理解しております、この試験でも悪性のものは見られませんでした。

以上でございます。

○上路座長

吉田先生、よろしいですか。

○吉田専門委員

はい。ありがとうございます。

○横山課長補佐

ほかに何かございますか。よろしいですか。

○上路座長

よろしいでしょうか。

どうもありがとうございました。

(企業関係者退室)

○上路座長

それでは、今、企業関係者の方々に御説明いただきました。先ほど残っていましたが判断のところでしたね。何ページだったか。

○横山課長補佐

46、47 ページの卵巣腫瘍のところです。

○上路座長

46、47 ページのところ、ここに関して腫瘍ではないというような御説明をいただきました。ここを相磯先生、よろしいですか。

○相磯専門委員

今の申請者、企業の方の説明を伺って、これは発がん性なしと判断していいのではないかと思います。

私は、もしこれを発がん性ありとした場合、最大に見積もって、生殖索・間葉系の腫瘍、莢膜細胞腫もあわせてとった上で同じぐらい、傾向検定だけが出て、対照群との有意差はつかない程度のものだよというものを最大悪いほうに見積もって、この程度しか出ないのではないかということを示す必要があると思って提案したわけですが、発がん性なしという評価をするのであれば、もうそれも要らないかなと思いますが、ほかの先生方はいかがでしょうか。

○上路座長

浅野先生はよろしいでしょうか。

○浅野専門委員

はい。

○上路座長

吉田先生。

○吉田専門委員

私としては、今の相磯先生の御判断に賛同なのですが、今の企業の方の御説明にもありましたけれども、こんな2年もたったような卵巣だと、黄体があるものあればないものもあって、黄体の大きさだってまちまちだということは多分病理の人はもう十分わかっている、アメリカナイズされたクライテリアの矛盾点をきとおっしゃりたかったのかなとちょっと思っていたのですけれども、そうしたら、過形成も一緒に書かれて、かつ、これがいかにばらついているかということも欄外か何かに書くというのはいかがでしょうか、御提案いたします。

○上路座長

ありがとうございます。

欄外に書いておいてくださる、今までそういうことはありましたか。

○堀部課長補佐

ありますし、それから、背景データの数字があったほうが良いということであれば、背景データを入れることもできますし、そこはまた書きぶりを工夫させていただければと思います。先生方に御覧に入れますので、よろしく願いいたします。

○上路座長

ありがとうございます。

○藤本専門委員

過形成の表、先ほど抄録にありましたね。あれをそのまま出すのが一番わかりやすいのではないかと思います。

○堀部課長補佐

表42の中に過形成の数字を一緒に追記してしまえばいいのかなと私も思っていたのですけれども。

○上路座長

どうもありがとうございます。

あと、浅野先生から言われていた肝臓については答えが出てきましたね。

○浅野専門委員

結論は変わらないと回答いただきましたので。

○上路座長

よろしいですね。

○浅野専門委員

はい。

○上路座長

それでは、大体終わった。

○横山課長補佐

卵巣腫瘍に戻って申しわけないのですけれども、腫瘍の発生についての考え方、45ページの12～16行目に今、検体投与の影響でないと判断した理由というのを記載させていただいて、傾向検定では有意差があるのだけれども、14行目、多重比較検定ではというのはFisherの検定で間違えているので修正しますが、こちらで有意差が認められなかったことと、過形成では発生頻度に検体投与の影響は認められなかったというような内容で記載させていただいているのですけれども、この記載内容について御確認いただいたもよろしいでしょうか。

○上路座長

最終的には発がん性は認められなかったという結論になるわけですね。

浅野先生、ここまで詳しく書く必要はあるかなと。これは表中に載らないですかね。

○浅野専門委員

過形成は加えますね、表42に。

○堀部課長補佐

はい。

○相磯専門委員

卵巣発がんの抄録、考察のところの4分の1、この最後のところです。背景との比較なのですけれども、過形成プラス腫瘍の総計の背景の範囲内と、このへんのところでおさめてしまってはどうでしょうかね。腫瘍と過形成との鑑別が非常に難しく、そのところが問題になるから、両方あわせたところで背景の範囲内としてはどうでしょうかという御提案です。

○上路座長

そこを文章の中に書き込むということをお願いします。

○相磯専門委員

そもそもこの試験ですけれども、コメントにも書いておきましたが、投与群を4群でやっているのですね。ガイドライン上は3群でいいのですよ。MTDを守っている1つ下の濃度だったら全然腫瘍発生はないですから、非常に丁寧な仕事をしてくださっているところだと思います。

○上路座長

では、そういうことで、あとほかに何か評価書の記載に問題ないですか。

○横山課長補佐

あと、しつこくてすみませんが、嫌氣的土壌代謝は。

○上路座長

気になるけれども、研究的には面白いけれども、もうそれ以上はしようがないですよ、わからないのだから。

○横山課長補佐

もう少し植物体内運命試験の影響も含めて考察させますか。

○上路座長

あるいは *R*、*S* で植物体内への吸収とかは見ていますかぐらいの、土壌中からの吸収とか、そういう特異性はあるかとか、これは全部ぶっかけ試験でしかやっていないから。

○横山課長補佐

植物体内での動態も含めて総合的に考察を一本とりますか。

○上路座長

よろしいでしょうか。よければ ADI が決められると思うのですけれども、問題ないですか。58 ページの健康影響評価のところをお願いします。

○木村専門職

58 ページをお願いいたします。食品健康影響評価になります。

5 行目から、動物体内運命試験の結果ですが、体内吸収率は、投与後 24 時間で少なくとも雄で 97.0%、雌で 94.7%と算出されております。投与後 24 時間までの胆汁、尿及び糞中への排泄率は、雄で 98.1%TAR、雌で 96.2%TAR であり、主に胆汁を介して糞中へ排泄されたとさせていただいております。マンデストロビン *R* 及び *S* のラットでの体内動態に顕著な差は認められなかった。畜産動物（ヤギ及びニワトリ）では、最終投与 6 時間後の組織中残留放射能はいずれも僅かでありました。比較的高濃度で認められた代謝物は D、F、I 及び K でありました。

14 行目から、植物体内運命試験の結果です。小麦の穀粒中に代謝物 I が 60.6%TRR、なたねの種子中に代謝物 F の糖抱合体が 14.5%TRR 認められております。

18 行目から、作物残留試験の結果となります。マンデストロビン *R* 及び *S* の合計の最大残留値は、たかなの 29.6 mg/kg でありました。代謝物はいずれも茶（荒茶）で、D が 0.38、F が 1.75、I が 0.5 2mg/kg でした。

23 行目から、各種毒性試験結果になりますが、マンデストロビン投与による影響は、主に肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）及び甲状腺（甲状腺濾胞細胞肥大）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったとさせていただきます。

26 行目から、暴露評価対象物質の記載となります。植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として I 及び F の糖抱合体が認められたが、これらはラットにおいても検出された代謝物であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をマンデストロビン（親化合物のみ）と設定しました。

各試験における無毒性量等は表 53、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 54 に示しているとおります。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験の親動物の雌で無毒性量が設定できませんでしたが、より低用量かつ長期間で行われたラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験では、雌の無毒性量 26.7 mg/kg 体重/日が得られており、雌ラットの無毒性量は 26.7 mg/kg 体重/

日であると考えられました。

結論といたしまして、まず ADI については、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 19.2 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.19 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定した。また、ARfD についてですが、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験で得られた 1,000 mg/kg 体重であり、カットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であったことから、急性参照用量設定は必要ないと判断したとさせていただいております。

以上となります。

○上路座長

ありがとうございました。

それでは、食品健康影響評価のところで動物体内運命試験、これはこれでよろしいですね。

植物もこれでいいですね。

毒性のところですけども、主な毒性というのが肝臓、甲状腺、あと拾うべきものはないですか。それと、神経毒性、発がん毒性、繁殖、催奇形性、遺伝毒性は認められなかったということです。これは御異存ございませんね。

暴露評価対象物質の理由づけ、これもこのとおりで結構だと思います。

ADI に関しては、先ほど説明がありましたとおり、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験、これを用いて 19.2、その 100 分の 1 で 0.19 ということです。

単回経口投与の毒性影響は、62 ページの表 54 に一覧表でまとめていただきました。その中で急性神経毒性が 1,000 という値になっています。単回投与はこれが一番下なのですが、カットオフ値 500 ということでありますから、ARfD の設定はこの剤については必要ないという判断をさせていただきたいということになります。

吉田先生、こういうまとめ方でいいですか。

○吉田専門委員

いいと思います。

○上路座長

ほかの先生方、よろしいでしょうか。

それでは、この決定で ADI が設定されたということで終わりになるのですが、ほかになれば。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○上路座長

親委員の先生方はそれでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、この後のことにつきまして、事務局のほうから御説明ください。

○木村専門職

本日の議論でいくつか修正がございましたので、また事務局で修正したものを再度メールで確認するというところでよろしいでしょうか。

○上路座長

はい。

○木村専門職

審議の必要があれば、そうさせていただきますが、基本的にはまずメールで確認という形にさせていただきたいと思います。

以上です。

○横山課長補佐

それでは、今後の開催日程についてお知らせさせていただきます。

本部会につきましては、次回は7月14日月曜日、幹事会につきましては6月18日水曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

以上です。

○上路座長

どうもありがとうございました。

何せ今日は初めてのことばかりだったので、時間との戦いみたいで、どうもすみません。でも、何とか5時までに終われました。本当に御協力ありがとうございました。