

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第42回会合議事録

1. 日時 平成27年 3 月 2 日（月） 14:00～17:00

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）農薬（イソフェタミド）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

吉田緑座長、松本副座長、小澤専門委員、川口専門委員、桑形専門委員、
腰岡専門委員、佐藤専門委員、杉原専門委員、細川専門委員、本間専門委員、
吉田充専門委員

（食品安全委員会）

三森委員、山添委員、佐藤委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
丸野専門官、山崎技術参与、齊藤係長、賀登係長、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 イソフェタミド農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第42回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

本日は評価第二部会の専門委員の先生方11名に御出席いただく予定です。

今日は吉田充先生から 1 時間ほど遅れるという御連絡を頂戴いたしました。

また、食品安全委員会から 3 名の委員が出席されております。

では、以後の進行を吉田座長にお願いしたいと思います。

○吉田（緑）座長

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は、農薬のイソフェタミドの食品健康影響評価についてです。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

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、イソフェタミド農薬評価書（案）。

資料３として、論点整理ペーパー。

また、今日は机上配付資料を２点御用意しております。

机上配付資料１が動物代謝の部分の評価書案で、資料の作成上、細川先生からいただいたコメントは、こちらの机上配付資料１に反映してございますので、御審議の際はこちらを御覧いただければと思います。

また、机上配付資料２ですけれども、動物体内運命試験に関して先ほど山添先生から参考資料をいただきましたので、配付させていただきました。

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付けいただければと思います。

○吉田（緑）座長

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

○横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について、御報告いたします。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月２日、委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○吉田（緑）座長

先生方、御提出いただきました確認書につきまして、相違はございませんでしょうか。

（首肯する委員あり）

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

それでは、本日審議剤であるイソフェタミドの食品健康影響評価についてを始めたいと思うのですが、その前に少し事務局より御説明いただきたい点がございますので、お願いいたします。

○横山課長補佐

前回までの本部会で御審議いただいたクロルプロファムの評価書案について、1点、先生方にメールで評価書案をお送りして御確認いただいた際にいただいた御意見について、少し経緯を御紹介させていただきます。

先生方には既に全員宛てのメールで議論については御連絡が行っているものですが、少し整理の意味も含めて御確認をいただきたいと思います。

形質転換試験の扱いについてです。こちらの試験はJMPRの評価書に載っていたものから抜粋して、評価書案に記載したのですが、陽性の結果が出ておりまして、前回の部会の審議で遺伝毒性のほかの試験で陰性の結果が得られているので、本作用が生体に影響を及ぼすとは考えにくいという考察をつけて、評価資料の扱いとしてはどうかと御議論いただいたものです。

それに対しまして、当日、御欠席でした本間先生から確認の御意見をいただきまして、そもそも形質転換試験の陽性の場合の評価法が定まっていないということと、本試験についてはどちらかと言うと発がん試験の代替という位置づけということで、その他の遺伝毒性の試験が陰性だから問題ないという整理の方法は難しいのではないかという御意見をいただきました。

本剤では特に発がん性のデータがなければいいのですが、精巣間細胞腫が若干観察されていることもあり、もう少し書き方を工夫する必要があるのではないかという御意見をいただきまして、その点に関しては吉田座長からも精巣間細胞腫が増加しているとは言っても、かなりラットで感受性が高くなっていて、その条件下でも若干本当に増加が否定できないレベルの増加ということで、そんなに大きく問題と考えなくてもいいのではないかという御議論もいただいたのですが、結論といたしまして根岸先生から、そもそも本試験はJMPRの評価書から取り出したもので、JMPRの記載としてもあまり詳しいものがなくて、用量相関性に関する記載なども微妙な部分もあるということで、結論として、本試験については参考ということについて、前回の御審議までにいただいた考察の部分、本試験は陽性だけれども、問題はないという記載については記載しないという整理でどうかというふうに御意見をいただいて、本間先生からもその意見で同意という御意見をいただいていたという経緯でやりとりをしていただいたところでございます。

したがって、形質転換試験につきましては参考資料として考察のようなもの、陽性という事実だけを記載して、考察は記載しないという方向で今、御意見をいただいているところですので、このような扱いでよろしいか御確認だけお願いできればと思います。お

願います。

○吉田（緑）座長

本間先生、この形質転換試験の今回の取り扱いについて、そのような形でよろしいでしょうか。

○本間専門委員

今の扱いでももちろん結構です。最初から私はそういうふうにしてほしいと言っていました、前回欠席したので私の考えがあまり皆さんに十分伝わっていなかったのではないかと思いますので説明させてもらおうと、形質転換試験はイニシエーションとプロモーション、両方見ることができる試験です。ただ、遺伝毒性試験もやっており、陰性であればイニシエーション作用はないだろうと考えます。ただ、形質転換陽性の場合はプロモーション作用がありますから、これで発がん性を議論していいかどうかということは、あまり食品安全委員会を含めてほかでも議論されたことはありません。形質転換をやっている人は、この方法は発がんの代替法と言っています。従って、発がん性について遺伝毒性を専門とするの我々に評価してほしいということであれば、それでも構いませんけれども、形質転換の試験が陽性で、発がん性が陰性、もしくは発がん性データがない状態で、私がこれを発がん性物質と同定することに皆さんはおそらく同意できないですね。そういった議論がないのに、これを評価に使うということは難しいのではないかと思います。

今までは形質転換試験が陰性だったから問題ないとしてきましたが、今後、陽性で発がん性のデータと矛盾した場合はどうするか？というのは誰も議論してきませんでした。恐らくJMPRも試験結果は記載していますが、それで発がん性云々というのはどこにも書いていないはずなのです。だから陽性だったらどうするか？という議論はないのです。この語論は実はOECDのガイドライン作成の時もありまして、結局、形質転換試験は何の目的に使うんだということの議論をいまさら始めた経緯もあります。ですので、最初からこれを取り上げないというのも当然あります。というのは、結局評価しようがないのですから。評価ができないのであれば、JMPRの評価書の内容を参考資料として事実を書いて、その評価は今後、食品安全委員会はこれから全体でどう評価するかという機会を持ってもいいかと思います。少なくとも勝手に決めることはできません。そういった意味では参考資料にするのが現時点では一番いい方法ではないかと思っています。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

せっかくいい機会なので、本間先生にここでこのことをお尋ねしたいという先生がいらっしゃいましたら。

私はメールでも先生にお返事したのですが、とにかくプロモーション作用というのは三森先生も御存じのように、ものすごくいろいろなメカニズムがあって、だから形質転換試験がひょっとしたらある一種のものにマッチしているのかもしれないし、今後こういうことが少しずつでも明らかになっていくといいなと。発がんのメカニズムは随分多く

のもので明らかになってきて、例えば種差とかヒトへの外挿性も少しずつ明らかになっているのですけれども、あまりにも発がん性陽性というものに対してわかっていることはまだまだ多くないので、ぜひ毒性学的意義というものが明らかになっていくといいなと、総論的なコメントになってしまいました。

では、参考資料という取り扱いで特に先生方御異論がないようでしたので、この結果につきましては参考資料としたいと思います。ありがとうございました。

引き続き、何かもしインフォメーションがあったらお知らせください。

それでは、今日の審議剤であります農薬イソフェタミドの食品健康影響評価について始めたいと思います。

事務局から御説明をいただくのですが、これは全く今回新しく申請の行われた剤ですので、あまり毒性がきつくはなさそうなのですけれども、一つ一つについて、これが世界で初めての登録になりますので、毒性プロファイルをしっかりと見定めていきたいというのが私からのお願いです。

では、事務局から経緯を含め、御説明をよろしくお願いいたします。

○木村専門職

それでは、資料2 農薬評価書イソフェタミド（案）をお願いいたします。

3 ページ、こちら審議の経緯にあるように、先ほど座長もおっしゃられたように、レタス、ぶどう等への新規の農薬登録申請がされており、2015年1月、厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請がなされたものでございます。

5 ページ、要約につきましては、食品健康影響評価部分の修正に伴い修正させていただきます。

本剤、6 ページ30行目6. 構造式にあるようなフェナシルアミド系殺菌剤でございます。ミトコンドリア電子伝達系複合体Ⅱを阻害することにより、殺菌効果を示すものと考えられております。先ほど御説明したとおり、新規農薬登録申請がレタス、ぶどう等についてなされております。

動物代謝試験ですけれども、机上配付資料1をお願いいたします。こちらはいただいたコメントを全て反映しているものになります。机上配付資料1、1枚目の1行目、安全性に係る試験の概要です。動物体内運命試験ラット①吸収、血中濃度推移の試験となります。結果については表1に示されているとおりとなっております。

19行目、20行目、細川先生から追記をいただいております。

23行目、杉原先生から追加するなら最高血中濃度及びAUCが投与量の差ほど増加していないということで、「投与量と最高血中濃度及びAUCは非線形を示した。」と追記したらいいのではないかと。また、あまり毒性に影響はないようですが、高用量で血漿に対する全血中濃度が経時的に増加し、血球画分への移動が推察されたというコメントもいただいております。

続きまして9 ページ6 行目から吸収率となります。単回経口投与後48時間の尿、胆汁、

ケージ洗浄液及びカーカスの放射能の合計から、吸収率は少なくとも97.7%と算出されたとしております。

11行目からボックス、杉原先生よりですが、「雌雄差はほとんど認められなかった。」というものを記載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。通常、評価書ではあまり書いていないのですが、もし記載が必要だということであれば、その旨、御説明いただければと思います。

また、ケージ洗浄液を吸収率に加えていないということで、こちらについてもケージ洗浄液を吸収率に入れるほうがいいのかどうかということで、ケース・バイ・ケースになると思いますので、今回は加えて計算していますが、そのような扱いでいいかどうかということについてもコメントをいただければと思います。

17行目から②分布の試験となります。結果は表2に示されているとおりで、 T_{max} 付近では肝臓で高いという結果になっております。

25行目、細川先生から雌雄ともに高用量では甲状腺への分布が高い傾向がみられたということで、その旨、下のボックス33行目ですが、この剤は甲状腺への分布がほかの剤に比べて高いと思いますということでコメントをいただいております。

28行目、杉原先生からのコメントで、高用量単回投与で雌において脂肪への高蓄積がみられた、と文章追加という意味だと思いますが、コメントをいただいております。

また、組織/血漿濃度倍率について、全血、甲状腺などへ経時的に蓄積しているのが観察され、毒性との関係があるかもしれませんということでコメントをいただいております。

12ページ5行目に、小澤先生からもコメントをいただいております。また、 T_{max} 付近では血漿中濃度のほうが全血中濃度より大きい、長時間経過後には逆転している。測定の問題でもなさそうで、本剤の血球分布を示すのでしょうかということでコメントいただいております。

12ページ9行目から③代謝の試験となります。杉原先生から記載順についてコメントいただいております。事務局のほうの作成ミスでしたので、通常の記載ぶりに修正をしました。御確認をお願いいたします。

また、代謝経路の記載についても試験の記載順の修正に合わせて③代謝の記載の一番最後というふうに通常どおりとなっております。御確認をお願いいたします。

24行目、まず尿及び糞中代謝物の試験となります。結果は表3に示されているとおりで、代謝物として[B]、[C]、[F]、[K]、[P]、[Q]、[R]が認められております。

14ページ1行目から、胆汁中代謝物の試験となります。結果は表4に示されているとおりで、胆汁中に未変化のイソフェタミドはほとんど認められず、代謝物としては[B]、[E]、[L]、[M]、[N]、[O]が認められております。

13行目から、肝臓中の代謝物の試験となります。結果は表5に示されているとおりで、未変化のイソフェタミドは認められず、代謝物[B]、[F]、[H]が認められております。

15ページ、代謝経路の記載についてですが、2行目から腰岡先生、8行目から杉原先生、

15行目から細川先生にそれぞれ修正案をいただいております。どのような修正がいいかコメントいただければと思います。

17ページ3行目から④排泄の試験となります。まず尿及び糞中排泄です。単回経口投与群の尿及び糞中排泄率は表6、反復経口投与群の最終投与後96時間の尿及び糞中排泄は表7に示されております。

12行目に著しくを細川先生に追加していただいております。また、糞中排泄率は雄で高かったという文言を杉原先生に追記いただいております。単回経口投与群においては、投与放射能は低用量投与群の雌で主に尿中、低用量投与群の雄及び高用量投与群の雌雄で主に糞中に排泄されております。反復経口投与群においては、投与放射能は主に糞中で排泄されております。

18ページの1行目からのボックスで、細川先生より尿中排泄の雌雄差が著しいと思いますが、何か考察が必要ではないでしょうか。このことが雄のAUCが高い原因だと思われますということでコメントいただいております。こちらにも関連するものとして机上配付資料2を配付させていただきます。

19ページ1行目から胆汁中の排泄試験となります。単回経口投与後、48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表8に示されているとおりとなっております。投与放射能は主に胆汁を介して糞中へ排泄されると考えられました。

12行目ボックス杉原先生から胆汁排泄に雌雄差はあまり観察されないので「雄では」を削除してくださいということで、そのとおり修正させていただきました。

18行目⑤腸肝循環の試験となります。投与後48時間の排泄率及び投与後48時間後の体内残存率は表9に示されているとおりで、投与放射能は雄で47.8%TAR、雌で59.5%TARが消化管から再吸収されたと考えられたとしております。

20ページ4行目、杉原先生からのコメントの1つ目として、胆汁中に排泄された放射能の排泄率は胆汁、糞、尿の順で高く、胆汁中に排泄されたイソフェタミド及びその代謝物は腸肝循環しているという文言を追記ということかと思いますが、コメントをいただいております。

また、2つ目として再吸収率が雄より雌で高いことが、雄で糞中排泄高く、雌で尿中排泄率が高いという雌雄差の原因と考えられるということでコメントをいただいております。

表9のタイトルですが、投与放射能比回収率がよいかと思いますがということでコメントいただいております。通常、評価書ではこのようなタイトルで記載しておりますので、修正が必要かどうかについてもコメントをいただければと思います。

20ページ11行目からヤギの試験となります。残留放射能の分布は表10、試料中の総残留放射能及び代謝物は表11に示されているとおりとなっております。投与放射能は主に尿及び糞中に排泄、主要成分はイソフェタミドであり、そのほか代謝物として[B]、[C]が僅かに認められたという結果となっております。

21ページ5行目からニワトリの試験となります。投与放射能の分布は表13、試料中の残

留放射能及び代謝物は表14に示されているとおりです。主要成分は代謝物[B]及び[C]でありました。

22ページ、事務局よりで、供試動物数を報告書で確認しましたということに対して、杉原先生より確認しましたとコメントいただいております。

動物代謝は以上になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

今日は動物代謝の先生お三人ともおそろいなので、動物代謝のディスカッションと、先ほど先生方には申し上げたのですが、今回、一般毒性試験でBilが非常に下がってくる。そして甲状腺に変化が出ることが恐らく代謝に絡んでいるような気がしておりますので、そのあたりについての御議論に御参加いただきたいと思っております。

まず8ページからです。ラットの動物体内運命試験です。こちらにつきましては、まず19行目から20行目、細川先生から薬物動態のところでコメントをいただいているのですが、細川先生、御解説をお願いします。

○細川専門委員

本来ならばAUCと投与量の比だと吸収に飽和という話なのですが、小澤先生が吸収に飽和という言葉をしごく嫌がるので薬物動態の形にしました。T_{1/2}はラベル体によってはかなり延長されているので、代謝も飽和しているかなという感じがしています。一昨日の国家試験でAUCと投与の比で吸収の飽和というものがちょうど出たのですけれども、吸収の飽和がメインだと思うのですが、代謝の飽和も起こっているかなということで、薬物動態に飽和という、そんな感じにしたのです。小澤先生、いかがですか。

○小澤専門委員

これはいつの頃の思い出だったかな。玉井先生と御一緒にいたときの思い出なのですが、かなり昔ですが、吸収の飽和という言葉に元々玉井先生が疑念を挟まれたのです。というのは、脂溶性の化合物というのは主に受動拡散で入っていくはずなので、そういう剤について受動拡散で吸収されていくものに飽和という言葉はそぐわないだろう。例えば取り込みにトランスポーターか何かが働いていて、明らかに高用量で飽和するということがあれば、飽和という言葉がふさわしいと思うけれども、トランスポーターの専門家である玉井先生の中から御覧になると、その言葉には抵抗があるというふうに私は理解していて、その後かなり多くのというか、ほとんどの審議剤はある程度の脂溶性があって受動拡散で吸収されてくるので、未変化のまま排泄される率が高用量で多くなるから、見かけ上、吸収は飽和するように見える。つまり投与量が10倍になったときに、未吸収のまま糞中に排泄される率が高くなるので、見かけ上、吸収された量比というのは投与量比にならない。投与量比より低い。そういうような趣旨のことを書いたらいいのではないかと思いますので、もしそうだとすると排泄率が投与量が高いときに高くなってはいけなのではと思うのですが、それはどうなのですか。もしそうだったら未吸収のまま排泄される率が

高くなったとか、そういう言葉を使えばいいのではないかと思ったのですが、どこを見たらいいかな。

○堀部課長補佐

13ページに尿糞中の代謝物とイソフェタミドの排泄が表で記載されておりまして、例えばフェニルラベルの5 mgと200 mgだとイソフェタミド、ちょっと見にくいのですが、広いコラムのすぐ左側で、5 mgよりも200 mgのほうが糞中の未変化体の排泄率は少し高い。ただ、投与量ほどには比例はしていません。

○小澤専門委員

そうですね。抽出残渣も足すと結構大きくなりますか。

○堀部課長補佐

抽出残渣を足すと5 mgの雄が23.5です。雌で12.8。200の雄で26.8、雌で16.7です。

もう片方のラベルだと、200 mgで少し大きな数字が出そうな感じではあります。5 mgの雄で18.4、雌で10.8、200の雄で38.5、雌で53.6です。

○小澤専門委員

確かに。ありがとうございます。

これはラベルの違いで動態にあまり関係しないのではないですか。両標識体の間で $T_{1/2}$ は変わりますか。だとすると開裂かな。

○山添委員

小澤先生、223ページと225ページに血中濃度推移の図があります。

○小澤専門委員

223ページと225ページですね。マップを見れば開裂しますね。

○堀部課長補佐

マップは244ページです。

○杉原専門委員

でもメジャーな代謝物は開裂したものではありません。

○吉田（緑）座長

できれば318のほうが動物と植物が一緒に出ているかもしれません。

○小澤専門委員

そうですね。[B]、[C]が多い。差が出ること自体は確かに不思議な感じが。

○吉田（緑）座長

実を申しますと、今日は最後までいかない可能性もございますし、新規であるので申請者の方に質問をすべきことは最初にきちんと伺っておいたほうが、懸念なく最後まで評価ができるかと思しますので、もしこれは尋ねるべきだ、動態は毒性の入口で大変重要な点なので、必要だということにつきましてはお尋ねしたいと思しますので、もしこのところが今の資料ではわからないということであれば、ぜひこういうことを質問したいということをお考えいただければよろしいかと思います。

○細川専門委員

そうしたらまず質問したいのは、ラベルの場所の違いによってこれだけ動態に差が出るのが、ほかの代謝物のプロファイルから見ると矛盾するのです。そこを申請者に質問したいと思います。

○吉田（緑）座長

今日できれば最後までおさらいをしたときに、もう一回、先生方にお尋ねをしたいと思いますので。今の細川先生の御意見は忘れずにおきたいと思います。ありがとうございます。

では、こちら結論がつきませんでしたけれども、9ページに進みまして、杉原先生から御質問のあった11行目から15行目のボックスの中ですが、1つはあまり吸収率について今までそういう文言は使ってこなかったという事務局説明なのですが、雌雄差の点と、ケージ洗浄液の雌雄差の記載をどうするかということなのですけれども、これは杉原先生、やはり記載があったほうがよろしいですか。

○杉原専門委員

これまで記載されていないというのでしたら、あえてすることはないと思います。ただ、動態のほうで雌雄差があったので吸収、排泄では雌雄差が見られないというデータがわかりやすいかと思ってコメントしました。

あと、ケージ洗浄液なのですけれども、抄録では入っていないです。評価書では入ってあって、抄録のほうではケージ洗浄液は初回の尿で排泄されたものが回収されたものであろうと書いてあるけれども、トータルの吸収のところには入っていないのですが、入れたほうが良いとは思いますが。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、吸収率については事務局から説明があって、今までは入っていなかった。今回特に大きくあるわけではないので、特別記載しなくてもいいのかなと思うのですが、また動物体内運命試験全体でやはりここは必要だねということがありましたら、ぜひお知らせいただければと思います。ありがとうございます。

続きまして分布です。分布のところ、表2に主な分布があるのですが、細川先生から甲状腺にということがありまして、恐らくこれは単回投与の高用量群の特に雌でしょうか。雌雄とも甲状腺にあるのですけれども、ただ、雌の卵巣とか子宮とか、そういうところにも結構あることと、低用量の単回あるいは低用量の反復投与ではあまり甲状腺というのはそう大きな順位高く出てこないのですが、これはあえてここに記載をしたほうがよろしいのでしょうか。毒性の観点から言いますと今回、甲状腺への影響というのは甲状腺への直接的な影響と、肝臓を介した2相酵素の誘導にかかわるところと2点あるのですが、あえてここに記載したほうが良いとお考えになった何か根拠というのはいかがなのでしょう。

○細川専門委員

特に根拠というわけではないですけども、自分のイメージの問題ですが、甲状腺にここまで行くかなというのがあったので入れてみたのです。

○吉田（緑）座長

ある意味では甲状腺が高いというのは表2があるのでわかることでもあるのです。ここは一応、これは高用量だけのイベントということですね。

○細川専門委員

低用量だと来ないのですね。

○吉田（緑）座長

低用量はわかりません。

○細川専門委員

これが不思議なのです。

○小澤専門委員

毒性試験のときの用量では、甲状腺には所見があるのです。毒性試験ではあるのですね。そのときの用量と体内運命試験の投与量とはどうなのかというのは。

○吉田（緑）座長

結構高い用量で一般毒性としては低毒性なので10,000 ppmとか、結構急毒の半分ぐらいを毎日投与しているような毒性試験が行われているのですが、200までは多分いっていないのではないかと考えているのですが、100には近いと思います。

○小澤専門委員

今、念頭に置かれたのはラットの1年間慢性毒性試験みたいなものですか。

○吉田（緑）座長

そうですね。それで合っています。

○小澤専門委員

5,000 ppmで237 mg/kg体重/日が雄。雌だと311。

○吉田（緑）座長

そうか。200ぐらいまで投与していますね。高用量群は投与していますね。

○小澤専門委員

そうすると高用量群になりますね。体内動態運命試験の甲状腺の分布濃度というのは、毒性試験で再現されていると考えていい。

○吉田（緑）座長

それは毒性のほうにいまして、今回、肝臓もかかわってきますし、Bilというところもかかわってくるので、ここではまだ。でも2次的にしろ、1次的かもしれないにしろ、甲状腺への影響は今回の剤では認める。毒性の先生、それでよろしいのですね。甲状腺への影響は出ている。

○小澤専門委員

ただ、ちょっとおもしろいところがあって、体内運命試験で反復投与をしていると甲状

腺の分布が下がってくるように見えるのです。そんなことはないですか。

○杉原専門委員

上がっていませんでしたか。

○小澤専門委員

主要臓器における残留放射能濃度の表2を見ると、反復投与14日の雄で1.61、雌で1.30。細川先生が先ほど問題にしていたのは低用量反復ですね。そうすると、それには当たらないのか。難しいところですね。やはりそこは読めないですね。

○吉田（緑）座長

では一応、ここは文言を残しておく。毒性の先生いかがですか。あえてここに入れ込むことに対するコメントは佐藤先生いかがですか。

○佐藤専門委員

異常にたまっているのであれば残したほうがいいと思うのですけれども、表2で代替できるのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしましたらば、細川先生コメントをつけていただきましたけれども、表2で見えるということでもよろしく願います。

次に、杉原先生からコメントをいただきました9ページ28行目からですけれども、脂肪のところですが、これもやはり高用量ということですから、これも表2で数字を読み取ることはできるということなので、あえて別に気にしなくても甲状腺がそうならいいのかなという気がしますが、いかがでしょうか。

○杉原専門委員

大きな数字だったので書き込んでみましたけれども、高用量のところだけですので、毒性とも関係がないようでしたら取り上げてと書かなくてもいいかと思います。

○吉田（緑）座長

いずれにしろ表2にはきっちり高い値は記載がありますので、見る方にはわかると思います。ありがとうございます。それでは、ここは事務局案のままでいきたいと思います。

続きまして③代謝のところです。12ページを御覧ください。

すみません、その前に小澤先生からも T_{max} についてのコメントがあって、逆転しているけれども、ここはあまり血液毒性はないのですが。

○小澤専門委員

そうなのです。それは別途事務局に確認をしてもらって、毒性の先生方からコメントを頂戴した後だったと思うのですけれども、関係あるんですかという感じで私は見るのが遅れていたもので、杉原先生もそこは御指摘くださっていたのですが、私も後になってから気がついたので、事務局に照会させていただいたときには、それほど血液毒性というものは大きなものはない。ではいいですということです。すみません。

やはりこれはかなり脂溶性が高そうな構造だと思うのですけれども、そういうことを反映しているのかなと思って見ていました。

以上です。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、代謝に進みたいと思います。杉原先生から御指摘をいただいた順番については修正したということで、杉原先生ありがとうございます。

次のところについても腰岡先生から御指摘いただいたところです。こちらは順番を変えたということで、ありがとうございます。

代謝のところは尿中から始まっていて、動物代謝における主な代謝物というのは[B]、[C]が主なのでしょうか。あと[F]、[K]、[P]、[Q]、[R]となるということですが、できれば植物が終わったあたりで、もう一度代謝のマップを見ながら動物と植物の先生それぞれに主な代謝経路を御説明いただきますと、後の毒性の我々にとっても大変ありがたいかと思います。

ということで、次は胆汁中、肝臓中と続きます。15ページを御覧ください。主な代謝経路のコメントが先生方で3通りになっておりまして、すみません、これは私は専門外でございますので、私が一番今回気になった毒性が唯一拾える、私、吉田が唯一拾えたのがグルクロン酸抱合化というもので、ひょっとしてこのBilとか思っていて、にっこり笑っていただけたのですが、どの文言がよろしいかということにつきましてはどういたしましょうか。先生方で今回、審議を進める中で話し合っていたくのが一番いいかと思うのですが、細川先生いかがですか。

○細川専門委員

元々私がぎりぎりに出して、人のものを見ないで出してしまったのがいけなかったのです。すみません。本当は杉原先生のもを見ていたら書かなかったのですけれども、見ないで出してしまったものでこんな感じになってしまったので、申しわけない。後で相談して決めます。

○吉田（緑）座長

よろしくお願いします。

腰岡先生からもコメントをいただきましたので、腰岡先生の御意見を。

○腰岡専門委員

私は植物の代謝を見ていて、同じような代謝だからどうなっているのかなと思ったら、同じような間違いをしている。動物のほうでは[J]とか[H]に由来するものがほとんど出ていないので、私の3行目、ベンゼン環又は云々から後ろは削ってください。それは代謝物としてそれほど重要ではないということで、そうするとほとんど3人とも同じ内容になると思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。平和的に決まりそうな雰囲気がして大変ありがたいです。では細川先生、よろしくお願いいたします。

そういたしますと、どういう代謝経路かというまとめについては先生方にお任せするとして、17ページの排泄に進みたいと思います。排泄につきましては、主に今回は糞中への排泄率が高いというところなのですが、雌雄差があるということも踏まえまして、杉原先生と細川先生からコメントをいただいております。その部分は17ページの12と13行目なのですが、こちらの点につきまして先生方に表も示していただきながら御解説をお願いできますでしょうか。

○細川専門委員

私のほうから、表6と見ると例えば投与量5 mgと200 mgを比べますと、雄で9.08、雌で43.6、200 mgで雄で6.42、雌で17.8と尿中の排泄率に大きな雌雄差があるので、今までこんなものがあつたかなと思って、代謝物を見たら代謝物にそれほど大きな雌雄差がないので、これは何かかなと思つたらちゃんと山添先生が答えの机上配付資料2というものを示してくれまして、これも雌が、尿中排泄が高い。これもレギュレーションを受けているという結果ですので、これはラットに特有な雌に多い有機アニオントランスポーターの発現量、種類も違うのかな、ちょっと忘れてしまったのですけれども、発現量か種類が違って、雌がHormonal Regulationで高く発現しているために、こういう現象がラットで起こっているということですから、ラット特有のものなのでそういう形で解決できると思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

山添先生、机上配付の資料をいただいたのですが、これはラットの雌でこういう特有なものは、結構いろいろな薬剤でこういうことは起き得るのですか。

○山添委員

それほど頻繁には出てきません。珍しいのですけれども、たまに起きることがあって、ちょうどこのもので言えば14ページに表4があります。そのところでフェニルとチオフェンのラベルの2種類ありますが、そのところで尿中排泄のところで[C]という代謝物を見ていただく。カルボン酸体ですね。それが雌で尿中に出てきますね。雄はほとんど出てこない。これが多分主要な原因で、このAnion transporterに乗かって、尿中に排泄されるのが雌で、それが出ていけないので胆汁側に一部出ていく。出ていきにくいのでほかの代謝経路がするというタイプだと思います。

○細川専門委員

典型的な有機アニオンですね。カルボン酸有機Anion transporterそのものですね。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

いただいた資料を読み込んでおきます。ありがとうございました。

ということで、ではこれだけ雌雄差があるということはあまりないということであれば、

先生方が修文していただいた17ページの12行目、「著しく」という文言と、あとは糞中排泄率については雄が高かったという杉原先生の文言を入れさせていただくということで、ありがとうございました。

ということで排泄、次が胆汁中、あとは⑤といたしまして、すみません、19ページの胆汁中の排泄につきましては、杉原先生から「雄では」ということは削除していただいてということで、事務局に削除してもらいました。

19ページ、腸肝循環につきましては、特に杉原先生からコメントをいただいているのですが、これは表9のタイトルについてなのですけれども、今まで事務局からこのような文言でということなのですが、杉原先生、これではあまり適切ではないなというのであれば変えたいと思いますが、今まではこの用語を使ってきたのですが、いかがでしょうか。

○杉原専門委員

これまで使われてたのでしたら、これで結構かと思います。抄録を見たら投与放射能比回収率と書いてあって、なるほどなと思ってコメントさせていただいただけです。これで体内残存率を表していращやるのでしたら、それで結構だと思います。

○吉田（緑）座長

あと、先生からそのほか上でいただきました2点については、いかがでしょうか。

○杉原専門委員

一応これが腸肝循環で、一度ほかのラットでとった胆汁を別のラットの腸管に戻しているというものです。未変化体及び代謝物が混ざっている胆汁が投与され、それが腸肝循環しているかどうか確かめた試験だということです。また放射能が胆汁に出てきているということで腸肝循環しているのを確認しているというのを書いておいたほうがいいのかということで、コメントさせていただきました。

○吉田（緑）座長

もしこの評価書（案）を直すとしたら、先生のかぎかつこの部分はどのあたりに入りますか。

○杉原専門委員

一番最後ぐらいに書き加えていただければいいかと思います。いかがでしょうか。

○吉田（緑）座長

ほかの動物代謝の先生いかがでしょうか。

○小澤専門委員

最後とおっしゃるのは。

○杉原専門委員

19ページの一番下に参照2、5と書いてありますけれども、その上ですかね。

○吉田（緑）座長

ここの2行はほぼ結論になるのですね。

○杉原専門委員

はい、その後でしょうか。

○細川専門委員

ちょっと不思議なのが、223ページの血中濃度推移。高用量も低用量もそうなのですが、これだけ腸肝循環があったら、もう少しこぶができてはいるはずなのですが、こぶができていないのです。要するに腸肝循環すると下りる途中でもう一個上がって、下りて、上がって、下りてとこぶが普通できるのですが、四十何パーセントも再吸収されて、こぶなくきれいに落ちているのです。ここが不思議だなと。全然別の試験ですけれども、普通この223ページ、腸肝循環これだけされていればこぶができないといけないのですが、こぶが全くないので、これは時間の幅が大きいのかな。48時間ですね。もう少しこぶがあってもいいかなと。

○吉田（緑）座長

今回は申請者にお尋ねということもありますから。

○細川専門委員

そうですね。申請者お尋ねで、腸肝循環がこれだけされているにもかかわらず、単回投与の血中濃度プロファイルが腸肝循環っぽくないですね。

○杉原専門委員

縦軸が対数でないからではないですか。

○吉田（緑）座長

では、そこも含めまして次回までに、もし杉原先生が御提示された文言を入れるとしたらどのように入れるかということを考えていただきますとありがたいと思います。

続きまして、畜産動物の代謝ですけれども、ヤギ、ニワトリと続いて、ヤギもニワトリも大体ラットと同じような感じのものが代謝物として出てくるようですが、あまり用量は高くないことになります。事務局からのコメントに対しては杉原先生に確認していただいています。ありがとうございます。

ということで、動物代謝はまだ宿題なり先生方に御検討いただくところが残っておりますけれども、どうしましょうか。吉田充先生まだお見えにならないのですが、ここを飛ばしまして例えば毒性のほうに行って、充先生が見えたところで戻ったほうがいいですかね。

では、申しわけありませんが、先に進んでいただきまして34ページ、薬理試験から毒性のプロファイルを見ながら進めたいと思います。事務局よろしく願いいたします。

○木村専門職

資料2、農薬評価書に戻っていただきまして、34ページ20行目から一般薬理試験となります。

結果は表31に示されているとおり、全て影響なしという結果となっております。

35ページ4行目から急性毒性試験。まずは原体を用いた試験となりますが、原体のラットを用いた急性毒性試験が実施され、結果は表32に示されているとおり、全て症状及び死亡例なし、LD₅₀ は2,000を超えるというような結果となっております。

14行目から代謝物[D]を用いた急性経口毒性試験が実施され、結果は表33に示されているとおり、LD₅₀については2,000を超え、症状としては2,000 mg/kg体重投与群で鎮静、呼吸緩徐等がみられているという結果となりました。

36ページ3行目から、ラットを用いた急性神経毒性試験となります。こちら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、急性神経毒性は認められなかったとさせていただきます。

11行目から、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験となります。

ウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められ、こちら松本先生から修正いただいておりますが、この刺激性は洗顔により軽減化された。皮膚に対しては刺激性は認められなかった。モルモット及びマウスを用いた皮膚感作性試験については、結果はいずれも陰性でありました。

松本先生から21行目ボックスで、先ほどの修正についてこのような記載がありましたかということで、文案をいただいております。

急性毒性試験は以上となります。

○吉田（緑）座長

今回の剤のまず薬理試験、34ページから御覧ください。ここについては先生方に特にコメントをいただいているように思いますが、かなり高用量まで結果が認められていないということになります。急性毒性も非常に弱いということになりまして、最高用量まで何も出ていない。この代謝物[D]、これからきっと腰岡先生たちに御説明いただく植物で出る代謝物だと思うのですが、これで急性毒性は出ていないのですが、若干症状は出ている。急性神経毒性もないという結果で、眼及び皮膚の刺激性のところ、36ページの9につきましては松本先生からコメントをいただいておりますが、松本先生、ここにつきましては。

○松本専門委員

特段ございません。

○吉田（緑）座長

それでは続きまして、亜急性に進みたいと思います。

○木村専門職

それでは、36ページをお願いいたします。27行目から亜急性毒性試験となります。まずラット90日間亜急性毒性試験となります。結果は表35に示されているとおりとなっております。1,000 ppm以上投与群の雌雄でび慢性肝細胞肥大等が認められております。

表35の中でですが、まず松本先生から順番の変更をしてGlobとTPにしましたということで修正をいただいております。また、吉田緑先生から肝の比重量を雌雄とも1つ下げるという修正をいただいております。

また、ボックス11行目からコメントですが、10,000 ppm投与群雄のTPについては4%、1,000 ppm以上投与群雌雄のAPTT延長については109%延長で、雄の1,000 ppmも有意ではないが、109%延長しているということでコメントをいただいております。

また、部会で議論して申請者に回答を求めたい点として、本剤では種差、性差、投与期間により異なる肝細胞肥大が認められるということで、種差が認められた原因も含め、そのメカニズムとしてどのようなことが考えられるかということで、毒性のプロファイルを明らかにするため、回答を求めたほうがよいのではないかとということでコメントいただいております。

37ページ23行目から、マウスを用いた90日間亜急性毒性試験となります。結果は表37に示されているとおりで、8,000 ppm投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められております。

表中8,000 ppm雌雄とも、吉田緑先生から体重増加量の減少傾向というものを追記いただいております。

また、10行目ボックスですが、申請者への質問事項として小葉中心性肝細胞肥大について、マウスはラットと比較して肝細胞の大きさにばらつきはあるものの、化学物質投与によって一般的に同所見は認められることが多いということで、同試験実施施設における同所見の背景データを示すこと。また、もう一点として門脈周囲性肝細胞肥大（好酸性変化を伴う）については、び慢性肝細胞肥大があって、そのうち周囲のみ好酸性が強いのではなく、肥大部位は門脈周囲のみであったのか確認するというので、コメントをいただいております。

21行目、佐藤先生からですが、アルブミン及びA/G比の毒性判断が明確でないということで、90日のイヌの試験と判断基準がかなり違うように思えて違和感があるということで、8,000 ppmも毒性としない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。

27行目から、山本先生からも同様に、これらの所見について毒性学的な意義がないとして記載しないのであれば、8,000 ppm投与群のみに記載するのは矛盾するというので、恐らく全てとるか、全てとらないかということだと思いますが、コメントいただいております。

39ページ1行目から、こちらはイヌを用いた90日間亜急性毒性試験となります。各投与群で認められた毒性所見は表39に示されているとおりで、1,000 ppm以上投与群の雌雄でALP増加等が認められております。

吉田緑先生から15行目、注釈のところですが、体重増加抑制の注釈について、持続的に観察されたという文言を追加していただいております。

20行目からボックスで吉田緑先生からで、1,000 ppm以上投与群のALP増加について、イヌで年齢とともに減少しないALPについては、肝障害指標ではない可能性はないでしょうかということでコメントをいただいております。

25行目から申請者への質問として、重量増加を伴わない副腎束状帯細胞肥大と投与の関連性についてということで、重量が異なるNo.13とNo.14の肥大の程度は同様であったか。No.13の副腎所見は生殖器の変化の2次的な影響である可能性はないのか、全体として同所見は投与の影響と判断することに無理はないのか、考察をお願いしますということでコ

メントをいただいております。

40ページ3行目から、ラットを用いた90日間亜急性神経毒性試験の結果となります。こちら15,000 ppm投与群の雄で体重増加抑制、雌では検体投与による影響は認められなかった。亜急性神経毒性は認められなかったとさせていただきます。

17行目からラットを用いた28日間亜急性経皮毒性試験です。こちらいずれの投与群についても検体投与による影響は認められませんでした。

亜急性毒性試験は以上となります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、39ページにお戻りください。90日の試験からです。抄録でいきますと77ページです。認められました毒性の所見はいろいろ先生方に直していただきまして、37ページ表35に記載されています。先生方御覧いただいたと思うのですが、今回の剤は肝細胞肥大がいろいろな毒性試験でみられているのですが、これについてはできれば後でまとめて議論をしたほうがいいのかと思っていますので、一応、各試験でこんな所見がみられたということだけを確認しながら進めたいと思います。

まず、ここにつきましてボックスの中、37ページですけれども、ここは松本先生マターになってしまうのですが、GlobとTPあるいはそれともう一つ凝固系のAPTTとPTのところについて松本先生、こちらについてまず先生の御意見をお願いします。

○松本副座長

今までも御意見ありましたけれども、この剤は非常に毒性が低いといえますか、影響があまりみられない剤です。こういう血液とか生化学の変化を拾うときに、ほかに関連する何らかの変化があるものを拾おうかなという見方を1つしました。

まずタンパクの話なのですけれども、これも実は拾い過ぎの可能性もあるかもしれません。私の個人的な評価の数字なのですが、タンパクは非常に安定な測定項目なので、5%から10%ぐらいのところの変化があったら一応拾った方がいいのではないかなという、そういうふうに思っています。

それでGlobが1割増加したということと、TPがたかが4%なのですけれども、それに引きずられて動いたのかなという見方で最高用量群のTPとGlobを拾いました。ただ、今、申し上げているとおり雄の4%のTPの増加というのはあまり毒性的な意味がない可能性が十分ある。このへんのことを佐藤先生、川口先生あたりから御意見をいただければと思います。

APTTの話なのですけれども、凝固能ですが、最高用量群はもちろん延長しているのですけれども、結局、問題になった雌の1,000 ppmでしょうか。凝固能は比較的ばらつきがありますので、少なくとも20%ぐらい超えないと影響にしない方がいいのではないかなというのが実は私の考え方です。そういう意味で御指摘がある雌の1,000 ppm、109%というものはあまりにも変化の小さいもので、これは実は10,000 ppmで延長があるので有意差の

ある109%を拾ったというおまけ的と言うと科学的でなく怒られるかもしれませんが、そういう拾い方をしました。そんなところが表35の私の考えなのですが、そのへん、御意見をいただければ。とにかく毒性が弱いので拾い過ぎている感は私も感じているところでは。

○吉田（緑）座長

川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

TPは4%というと非常に軽微な変化だと思うので、これはとる必要はないのではないかと思います。

APTTは吉田先生のところの文章は、雄のAPTTの話ですね。雌が混合して書いていますが、109%で言うとも軽微ではないかと思うのですが、ただ、高用量で200ですか、結構な延長が出ているので悩ましいところがあります。

○吉田（緑）座長

佐藤先生はいかがですか。

○佐藤専門委員

川口先生と同じです。

○吉田（緑）座長

もし拾い過ぎであるならば、明らかに毒性のところからとるとというのが、そうすると例えばこの剤は血液凝固能に異常が、1,000 ppmから来た剤であることが結果としては残ってしまうのですけれども、そうなのか、実際これは非常に高い用量だからこういうものが出てきていて、あまりそれを言うには10,000 ppmはいいとしても1,000 ppmはきついのではないかと。その線を引いておく必要があるのではないかと思うのですが、もう一度松本先生に。

○松本副座長

トータルで見まして109%といいますか、あまり数字のことばかり言うてはいけないのですけれども、雌の1,000 ppmのAPTTは削除すればどうかなと。1段上げる。そういうふうに思います。それでよろしいでしょうか。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、非常に高用量だけれども、若干凝固系への影響が認められるのは10,000 ppmだけだったということになります。

GlobとTPにつきましては、松本先生が直していただいたものでいいのかなと思うのですが、確かに雄は非常に弱いのですけれども、10,000 ppmだしということですね。ありがとうございます。

そういたしますと、90日のラットで認められた変化というのは主に肝臓、高用量で凝固系ですけれども、あと甲状腺の恐らくび慢性のろ胞上皮の肥大が雄で1,000 ppm、雌では

1 段高く 10,000 ppm から認められています。1,000 ppm 以上で肝臓あるいは甲状腺の変化が認められたので、1,000 ppm が最小毒性量で、100 ppm が無毒性量となります。

○川口専門委員

雄の 10,000 ppm の表 35 の TP は削除するということですか。104% だと軽微なので、これはなしにしようかということだと思いのです。

○吉田（緑）座長

もしこの 104% を削除するなら、一緒に Glob も削除ということになるのですね、松本先生。

○松本副座長

セットで考えると Glob は変化が大きい。それと一緒に動いているかなということです。

○川口専門委員

了解しました。

○吉田（緑）座長

では、これは残す。ありがとうございます。

あと一回、肝臓重量を御覧ください。事務局は追記されていなかったのですが、抄録 81 ページになります。こちらに肝臓の重量があるのですが、10,000 ppm は確かに 30% 程度、絶対重量及び体重比ともに上がっているのですが、今回、その下の用量から比重量だけなのですけれども、非常に軽度には上がっていて有意差はついています。10~5% で非常に軽度です。ただ、ここにび慢性の肝細胞肥大といった病理でも対応する変化があるので、あえて私はこの肝臓重量の変化を省く必要もないのかなと思ったのです。これで病理の変化も何もなかった場合は 6% だしということはあるのかもしれないのですけれども、ここに入れておいたほうが、むしろこの剤は肝細胞肥大を起こす剤だということがわかるのかなと思って私はここに追記したのですが、よろしかったでしょうか。それともこれは 6% だし、要らないのではないかという御意見もあるかと思うのですが、佐藤先生、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

取っても大体病理所見が認められる。下の用量から大体重量はセンシティブに動くと思うので取ってもいいと思うのですけれども、体重比なので体重の変化はどうか。体重減少はない。全く体重は変わらないで比重量が変わっているというのであれば。

○吉田（緑）座長

体重につきましては、同様の程度だったと抄録には記載されています。恐らく大きな変化はなかったように私も思います。

○佐藤専門委員

取っていいと思います。

○吉田（緑）座長

随分ちょっとした上がりから病理を見つけたなという感じがします。

続きまして37ページ、90日のマウスに進みたいと思います。マウスもラットと同様の比較的高い用量で90日の毒性試験が行われておりまして、その結果が38ページ表37に記載されておりますけれども、肝臓及びアルブミン、A/G比というところでは、肝臓というところではラットと同様なのですが、腫れている部位が違っていて、門脈の周囲性ということです。

私はここで不思議だなと思いましたのは、小葉中心性肝細胞肥大の所見なのですが、これは一般的に薬物を投与すると出ることが多いのですが、今回この試験では4/10に対照群でも小葉中心性の肝細胞肥大が出ていたので、確かに写真を見ますとそういうこともあるのかもしれないのですが、不思議だなと思ひまして、背景値はどうだったのかなと思っていますところでは。

ただ、投与によって認められた変化はむしろ門脈の周囲性、門脈の好酸性を伴ったperiportalのhypertrophyが雌で12/12ということです。雄ではび漫性のhypertrophyが8/12になっています。ですから小葉中心からだんだん広がっていった肝細胞肥大ではなくて、び漫性に上がってくるようなものなのかなと思ったのですが、雌雄差があるようで、どうしてかしらと思ひてお尋ねしたいなと思ひたところが吉田のコメントです。

もう一点、体重につきましては抄録を御覧ください。83ページです。8,000 ppmの雌雄において通期の体重増加量が軽度の増加抑制を示したが、有意でなかったから投与の影響ではないという記載ぶりになっているのですが、申請者注には8,000 ppmは投与の影響としましたよと書いてありまして、さてどちらだろうということになります。

私は申請者の方が8,000 ppmで有意差はないけれども、あるというものであれば取ってもいいのかなと思ひて、そこに加えたのですが、先生方いかがでしょうか。松本先生いかがですか。

○松本副座長

そういう御判断でも私はいいと思います。

○吉田（緑）座長

有意差はないけれども、8,000 ppmだし、非常に高い用量なので。

○佐藤専門委員

83ページの下の方には、8,000 ppm投与の雌雄において通期での体重増加量が軽度の抑制傾向を示したが、統計学的に有意ではなく、投与との関連性も明らかでなかったと書いてあるので。

○川口専門委員

次のページに、申請者は逆のことを言っている。

○佐藤専門委員

これはどちらでしょう。

○吉田（緑）座長

判断は私たちです。

○佐藤専門委員

100%に対して92%、87%で、雄の100だと133ですね。体重が増えていますね。

○吉田（緑）座長

ただ、恐らく元の報告書を拝見しますときっと出てくるのだと思うのですけれども、10%内外は非常に微妙だとは思いますが、体重増加量というものがトータルからしか出てきていないので、普通ですと毎週体重増加量は計算値で出るはずなのです。本来、体重増加量の表があってもいいのです。体重増加量の表が今回の報告書はないのです。普通はあるのですけれども、ないので、体重増加量が92%となっているのですが、これは本当に元からの体重増加量なのか、毎回の測定値で出しているのかというので大分違うと思うのです。少なくとも雌については13%最初から対照群に比べて体重増加量が少ないのであれば、投与の影響としてもいいのかなと思って申請者注を取ってもいいのかなと思ったのです。普通ですと、体重増加量のテーブルがあるはずですが、今回はないですね。

体重増加の問題はこの後にも出てくるので、もしあまりにこれがないと評価が進まないようであれば要求をしたいと思います。値はあるのですから、引き算してもらっただけですね。実を言うとイヌのところでも少し問題が出てきます。それはでも一応、非常に高い用量の8,000 ppmはいずれにしろ毒性量ということでは変わらないと思うのですが、ここでアルブミンとA/G比について佐藤先生と山本先生からコメントをいただいているのですが、佐藤先生、お願いします。

○佐藤専門委員

どちらかに判断基準を統一したほうがいいというコメントです。オリジナルの報告書に従うのであれば、毒性としてとっていなかったもので、それを尊重するのであったらとらない。申請者側の判断でとるのであれば、下からとったほうがいいのではないかという同じようなコメントです。

○吉田（緑）座長

血液生化学の点なので、松本先生お願いします。

○松本副座長

これも微妙な話であり時間をとって議論をするのはどうかなと思うのですけれども、実は雄も雌も値としては同じような推移をしているのです。雌で実は違う点があって、コントロールのStandard Deviationが極端に小さいです。なので雌で有意差がついていますが、これは本来の方向とは違って、結局残るのは8,000 ppmだけではないかというのが私の感想と、また数字のことを言うと怒られそうですが、6%ぐらい動く一番小さい変化の部分かな、どうするかなというところのボーダーラインだという気がしていて、そういう意味で8,000 ppmだけ残したらどうかなと、正直その程度の話です。消すなら消すで構わない。

○吉田（緑）座長

あえて削る必要がないのであれば残すということで、ありがとうございます。

続きまして39ページ、イヌの試験です。イヌの試験につきましてはみられた変化が表39に記載されています。こちらにつきましては私がコメントをしたかったところは、イヌの試験でもげっ歯類と同様に肝臓と甲状腺、副腎に影響が出ているという共通点があります。ただ、甲状腺はともかく肝臓の腫れ方がイヌは違っていて、イヌは小葉中心性なのです。だから何でこんなに種で違うのかしらということなのですけれども、新しい試験だからできれば薬物代謝酵素ぐらい測っていただいてもいいなと本当に思ってしまったりするのですが、そうすると非常に毒性のプロファイルがわかりやすいのになと思って残念です。

1点ここで気になりましたのは、副腎の束状帯の空胞化という所見です。これが雄の高用量群で2例認められるのですが、1例は切迫殺で死亡している動物なのです。その死に方が生殖系が非常に萎縮していまして、雄ですとラットは副腎は性ホルモンのほうにはいかなのですが、イヌなのでひょっとしたらそういったことも影響している可能性もありますし、切迫殺動物で副腎が肥大することはよくあることなので、それを1例とるのはどうかなと思いますと、1/4しか束状帯の肥大、空胞化という所見がないにもかかわらず、ほかの毒性試験で認められたからといってこれを毒性とするのはどうなのか。非常に高い用量なので、1年はこの用量で行っていないものですから、毒性のプロファイルがわからないのですが、長期では出てこないのですね。6,000 ppmと若干下がってくるのでわからないのですが、なのでこれは毒性としなくてもいいのではないかというのが吉田の意見です。1例でもとっておきますか。いかがでしょうか。そこに該当する部分がどこだったかな、あるのですが、もしよろしければ先生方に少し御確認をいただきたいと思います。

そのほか、イヌでも高い用量での毒性ということになりまして、ALPが上がってきたりするということが1,000 ppmからみられるのですけれども、100 ppmでは影響がないということで、そこが無毒性量となりそうです。

そのほか90日の亜急性神経毒性はなく、経皮の毒性も最高用量までないということになるみたいですが、事務局どうでしょうか。吉田充先生が見えたので、植物に戻って、そこで1回休憩をしたいと思います。休憩の後、もうそんなに時間がないので、毒性のところは簡単に先生方からコメントをいただいたところだけをピックアップして、今回の毒性のメインの催奇と、できれば本間先生もいらっしゃるので、もし遺伝毒性のところから申請者へ質問することがあれば、本間先生からコメントをいただきたいと思います。

では、植物に戻りたいと思います。すみません、よろしくお願いいたします。

○木村専門職

それでは、評価書（案）22ページをお願いいたします。

9行目から植物体内運命試験、まずはレタスの試験となります。残留放射能の分布は表15、試料中の総放射能及び主要代謝物は表16に示されております。主要成分は未変化のイソフェタミドであり、結球部で代謝物[D]が10.1%TRR認められたほか、代謝物[B]及び[H]が認められましたが、いずれも10%TRR未満でありました。

23ページ8行目からぶどうの試験となります。残留放射能の分布は表17、試料中の総放

射能及び主要代謝物は表18に示されております。果実中における主要成分は未変化のイソフエタミドであり、果実で代謝物[D]が10.0%TRR、代謝物[B]及び[H]が10%TRR未満認められております。

25ページ3行目からいんげんまめの試験となります。こちら腰岡先生からコメントをいただきまして、文章中、修正しております。結果、残留放射能の分布は表19、試料中の総放射能及び主要代謝物は表20に示されております。主要成分は未変化のイソフエタミド、そのほか代謝物[B]、[D]、[H]、[I]、[J]が認められましたが、いずれも10%TRR未満でありました。

27ページ9行目から腰岡先生のコメントで、先ほどの修正の部分ですが、マメ科植物の収穫残渣を藁とは呼ばないということで、茎が適当ではないかということでコメントをいただきましたので、文章中、表中、茎と修正しました。また、採取部位が植物全体と記載されているが、表中でも植物体地上部とするか注釈をつけるほうが良いということで、表中も植物体地上部と修正させていただいております。

27ページ21行目から代謝経路の記載ですが、吉田充先生、28行目から腰岡先生それぞれ修正案をいただいております。

28行目、ボックスのほうで腰岡先生から少しコメントもいただいております、ベンゼン環3位の炭素の*O*-脱アルキル化は、ベンゼン環4位の炭素の*O*-脱アルキル化とするか、単に*O*-脱アルキル化とするか御検討ください。また、代謝物[B]及びその抱合化による[D]の生成については、代謝物[B]及びグルコース抱合化による[D]の生成としてはいかがでしょうか。グルコース抱合化は植物のみですということでコメントをいただいております。

28ページ2行目から土壌中運命試験となります。まず好氣的土壌中運命試験、1本目の試験となります。好氣的土壌中放射能の抽出画分における経時的推移は表21、土壌中分解物の経時的推移は表22に示されております。

分解物[B]、[C]、[H]、[I]が認められており、イソフエタミドの推定半減期は40日と算出されております。

29ページ7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。好氣的土壌中放射能の抽出画分における経時的推移は表23、土壌中分解物の経時的推移は表24、推定半減期は表25に示されております。分解物としては[B]及び[C]が認められております。

30ページ8行目から土壌中の分解経路についてですが、8行目は吉田充先生の修正案、16行目は腰岡先生の修正案をいただいております。

31ページ1行目から、腰岡先生からいただいたコメントを記載しております。分解物[B]はイソフエタミドから直接生成される可能性も示されているということでコメントいただいております。

31ページ13行目から、土壌吸脱着試験となります。結果は表26に示されているとおりです。本文中14行目、15行目、事務局のほうで記載の間違ひがありましたので修正させていただきます。御確認お願いいたします。

25行目から、土壌表面光分解試験となります。推定半減期は表27に示されているとおりとなっております。分解物として[B]、[C]、[H]、[I]及び[J]が認められております。

32ページ19行目から水中運命試験となります。

20行目から（１）加水分解試験となります。イソフェタミドはいずれの緩衝液中においても安定で、25℃における半減期は1年以上と推定されております。

28行目、水中光分解試験となります。推定半減期は表28に示されているとおりとなっております。主な分解物として[H]、[I]、[J]が認められております。

33ページ10行目から土壌残留試験となります。イソフェタミド並びに分解物[B]、[H]及び[J]を分析対象化合物として試験が実施されており、結果は表29に示されているとおりとなっております。

表29の値ですが、腰岡先生、吉田充先生から間違いだということで修正をいただいております。

26行目から作物残留試験、27行目（１）として作物残留試験の結果となります。イソフェタミド及び代謝物[D]を分析対象化合物とした試験が実施され、結果は別紙3に示されているとおりとなっております。イソフェタミドの最大残留値はサラダ菜（茎葉）の13.0 mg/kg、代謝物[D]の最大残留値はぶどう果実（小粒種）の0.29 mg/kgでありました。腰岡先生から34ページ5行目のボックスで、植物体内運命試験以外では果実以外にも茎葉を試料としているということで、ぶどう果実と書いたほうがわかりやすいということでコメントいただいております。

24ページ10行目から推定摂取量となります。イソフェタミドを暴露評価対象物質とした際に、食品中より摂取される推定摂取量を表30に示しております。

植物・環境は以上となります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございました。

そういたしますと動物と植物の時間が分かれてしまったのですが、22ページにお戻りください。今回の適用がレタスとぶどうでしたか。ということでそれらのものが出てきております。表16でレタスにおける主要代謝物は[D]ということで、これは動物体に出てきていないものなのです。それで若干ですけれども、10.1%TRRという数字がここで見受けられます。

（２）がぶどうですけれども、ぶどうでの試料中の総放射能及び主要代謝物が表18に記載されていて、ここでも[D]がフェノキシのほうで出てきていまして、10.0%TRRとぎりぎりなのですけれども、出てくるということになります。そのほか[H]も出ていますというようになっています。

次に、いんげんまめにつきましても、いんげんまめは主に[D]と[H]なのかもしれないです。この文言につきまして、腰岡先生から御修文を藁ではなくて茎に修文いただいたのと、植物体地上部というようにしていただいたのですが、この修正は適切に直っています

でしょうか。

○腰岡専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

27ページからの文言は吉田充先生と腰岡先生で2通りあるので、これは先生方でこちらと、30ページにもあるのですが、先生方でお話し合いいただきまして、どちらかよいものなりお話し合いになった結果のものを採用したいと思います。

腰岡先生から、そのほかコメントをいただいている28ページにつきましては、これは特によろしいですか。主要代謝経路のところのコメントだと思うのですが。

○腰岡専門委員

特にありません。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

続きまして28ページ、土壌中の運命試験ですけれども、こちらについては先生方からは特にコメントはいただいなくて、土壌中から出るのは30ページ表24にあるものを今度は[B]、[C]ですから、これは動物でも出てきたものになるのでしょうか。分解物ですね。こちらについての30ページの好氣的土壌中における主要分解経路につきましてもよろしくをお願いします。

ということで次は31ページ、土壌吸脱着試験及び土壌表面光分解試験に進みますが、光照射区は土壌では[D]は出てこないのですね。あとは32ページ、水中運命試験に進みたいと思います。こちらは先生方特にコメントはないようです。

次に33ページ、5の土壌残留試験ですけれども、こちらでも[B]、[H]、[J]で動物と同じような分解物となっています。作物残留では33ページの下28行目からになりますが、最大の残留としてはサラダ菜13.0 mg/kg、14日後と代謝物[D]はぶどう14日後の0.29 mg/kgということです。今回は新規なので34ページ表30に推定摂取量の記載がございます。これは後からADIと比較することになりますけれども、低い値で表30に記載がありますということなのですが、植物の運命試験を通じまして、先生方一言ずつコメントをお願いできればと思います。

○腰岡専門委員

ほとんど動物と代謝は同じなのですが、大きく違うのが、動物の場合、グルクロン酸抱合するのに対して、植物はグルコース抱合で10%を出ている点です。

○吉田（緑）座長

先生方、抄録の318ページを御覧いただきまして、今、多分この話になるのですね。植物からせつかく腰岡先生から話を進めていただいて、植物ではどういう経路が主でというのを教えていただけるとありがたいのですが。

○腰岡専門委員

多分植物はO-アルキル基が外れるのが主体で、[B]になって、それがいろいろ変わっていくのではないかと思います。結局[D]も[B]を経由していつている。それ以外のところはベンゼン環とチオフェン環の間に切れている。イソフェタミドのちょうど真ん中にジメチル基がついている炭素があるのですけれども、そのジメチル基との間あるいはジメチル基とその横のケトンの間に切れて[J]になったり[H]になったりしているというのが、これは土壌も植物も一緒なのですけれども、そういう感じです。動物も多分一緒だと思うのです。だから先ほど言った違いは要するにグルコース抱合するか、グルクロン酸抱合するかどうかの違いだと思います。

○吉田（緑）座長

吉田充先生、この点につきまして。

○吉田（充）専門委員

[D]が出ている、グルコース抱合が見えているというのが植物の特徴だと思うのですけれども、[C]を経由して[B]に行行って[D]に行かないという保証もない。動物では[C]が見えているので、もしかすると植物でも[C]は結局捉えられなかっただけで[C]を経由しているのかもしれないということで、脱アルキル化というよりはエーテル結合の開裂という言葉を使ったほうがいいかなと思います。[C]を経由しても直接[A]から[B]に行っても、エーテル結合の開裂には違いないからこの表現にしました。

それから、[A]から[H]とか[J]に行くのは、私としては意外でした。アミド結合が開裂するより前に、アミドとアルキル、つまりジメチルのついた炭素との間が開裂したり、ケトンとジメチルのついた炭素の間が開裂したりしている。私はあまりこういう反応を見たことがなかったので、この辺はぱっと文章を見ただけだと何のことを言っているのかわからなかったもので、それを具体的に書いてみたのですが、本当にそうなのかというところが気になります。まずアミド結合か何かが開裂して、さらにそれから反応がいつて、結局[H]とか[J]が出てくるような可能性が強くなると、あまりダイレクトにジメチルのついた炭素とアミドの間の開裂とか、ジメチルを持っている炭素とケトンとの間の開裂と言わずに、ベンゼン環とチオフェン環の間の構造が切れたというような表現をしたほうが賢いのかなという気がするのです。この辺は代謝をいろいろ見てきた方とどうするのが一番いいか御相談したいなと思っています。

○吉田（緑）座長

では動物の先生、この剤の318ページのここを使って、動物はどうも[B]というところなのでしょうか。

○細川専門委員

動物は[B]と[C]が主な代謝物ですから、[B]、[C]に行って、その先に行くかどうかということで[E]と[F]ができるかどうか。[E]のほうが[F]よりはるかに大きいので、[F]はほとんどできないけれども、[B]、[C]、[E]というのが主要代謝物で、グルクロン酸抱合体が[E]ですから[D]を経由して[E]になるか、[C]を経由して[B]になって[E]になるかということに

なると思いますが、意外だったのが[H]と[J]がほとんどなくて、痕跡程度で、実際にこれは多分[H]ができてから[J]ができるのではないかと。[H]のほうが先に来ているような気がするのですが、[H]のほうが先に切れて、その後こちらが切れて[J]ができるのではないかと推移していたのですが、動物ではほとんど痕跡程度なので、マイナーな経路で若干あるかなぐらいで、かなり[B]、[C]、[E]に偏っているというわかりやすいあれだと思います。

○吉田（緑）座長

素人なのでわからないのですが、この代謝マップで特にこんなはずはないよねというところは見受けられないというところですね。

○細川専門委員

要するに[J]と[H]が少ないにもかかわらず、先ほど標識がこちら側のチオフェン側の標識とフェノール環の標識があって、それが違うことが不思議だなと。要するに主要代謝物が[B]、[C]、[E]だったら違わないはずなのです。それなのにあれだけ違うということは、[J]、[H]が相当できていないと違わないはずなのですが、ここが不思議なのです。だから先ほど質問したのがこのところで、[C]、[B]、[E]の場合には両方とも同じ挙動を示すはずなのです。[J]、[H]ができていない限りは挙動は変わらないのですが、[J]、[H]のできる量がものすごく少なくて、そうすると合わないのです。それで先ほど質問として出たのがそこになります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

では、細川先生からの御質問は、ここにもかかわってくるだろうということですね。ありがとうございます。

そういたしましたら、一応ここで植物までと毒性の一部まで終わったということで、若干休憩をとりたいと思います。短いのですが、55分からまた再開いたしまして、次に長期の毒性ですけれども、先生方からコメントをいただいたところだけをピックアップして、生殖発生から遺伝毒性まで行って、4時半からはもし申請者の人に質問するならば、ここについて質問をしたい。それはこれを明らかにすることによって、こういう毒性評価が進むからというところのそこで決めたいというような質問をさせていただければいいかなというように座長としては思っておりますので、よろしくお願いいたします。

（休 憩）

○吉田（緑）座長

それでは、長期のところはコメントをいただいたところを中心に、できれば15分ぐらいでまとめをしてしまいたいと思います。事務局よろしくお願いいたします。

○木村専門職

評価書40ページをお願いいたします。25行目から慢性毒性試験及び発がん性試験となり

ます。

26行目からイヌの1年間慢性毒性試験となります。こちら原案ではADIの設定根拠の試験となっております。結果は表42に示されておりまして、コメントして41ページ7行目事務局よりボックスで、雌の体重増加抑制について6,000 ppm投与群の52週で体重が対照群の86%となったということで、有意差はないが、毒性所見としたということに対し、松本先生、佐藤先生は事務局案でよいというコメント、川口先生からは対照群の体重増加量が背景値を逸脱して大きかったため、見かけ上低値を示したもので、投与の影響ではないと思いますというコメントをいただいております。

また、吉田緑先生から対照群と60 ppmで体重が雄より重い3匹がいて、そのことが200 ppmと6,000 ppmでの体重値が抑制されたように見えるのは事実です。6,000 ppmでは偶発所見で1例、途中死亡したので余計見えにくくなっていますというコメントをいただいております。

9行目から、川口先生から抄録では雌雄の6,000 ppmのPLT増加及びAPTT短縮に影響していますが、APTT短縮についてはラットの90日亜急性毒性試験では延長ということで、それとも違うということで審議が必要だと思いますということでコメントいただいております。

42ページ1行目からラットの1年間慢性毒性試験となります。9行目から12行目、吉田緑先生から追記をいただいております。結果は表44に示されておりまして、5,000 ppm雌で吉田緑先生から腎尿細管好塩基性変化というものを削除ということでコメントいただいております。

42ページ下の21行目からのボックスでHDW、RDW、GGTについて松本先生に意義を教えてくださいということでコメントがあります。

また、43ページ1行目から代謝の先生へ御質問ということで、雌雄の高用量でBilが半分ぐらいまで低下しているということで、こちら3か月のラットやイヌも同じです。これがこの化合物の代謝に薬物代謝Ⅱ相酵素が関与していることに関連しているのでしょうかということでコメントがありました。

43ページ、ラット2年間発がん性試験となります。結果は表46に示されているとおりで、まず23行目、ボックスで佐藤先生から5,000 ppm投与群、雄のろ胞嚢胞化について通常小型化するのですが、5,000 ppm投与群のみで有意に増加した変化なので入れたほうがいいということでコメントをいただいております。

また、事務局で①として500 ppm以上雌の体重増加抑制を投与の影響としなかったこと、②として甲状腺ろ胞嚢胞化の値について、③として色素沈着についての整理方法ということで問い合わせしておりまして、基本的に先生方からそれぞれについて了承ということで、色素沈着については吉田緑先生からリポフスチンとしていいということで表中も修正いただいております。こちら発がん性は認められなかったという結果になりました。

44ページ26行目からマウス78週間発がん性試験となります。結果は次のページ、表48

に示されているとおりとなっておりまして、雌雄の体重増加抑制について、対照群と比べて約30%ということで、吉田緑先生から追記いただいております。こちらで発がん性は認められなかったという結果となりました。

長期試験は以上になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

では、先生方からコメントいただいたところを中心に見ていきます。

40ページがまずイヌですけれども、ここで松本先生から、あとは体重増加の点ですが、体重については抄録が95ページ、96ページあたりです。あと、今回問題なのは雌で雄より重たい体重の動物対照群に2匹おりまして、15 kgという非常に重たいものがいたために、それで引きずられているのではないかといいところなのですが、そこについて先生方のコメントが割れているところです。これももしできれば体重増加量を出してくれればもう少しわかりやすかったのになということ。体重増加量というのはイヌのように比較が必要なときは、つけていただければありがたいなと思います。

次に42ページ、ラットの1年です。この試験は併合ではなくて1年の慢性毒性と2年の発がん性試験で分かれて行われています。その結果が1年の慢毒が表44です。こちらで尿細管の好塩基性変化は特に動いていないと思って消したのかもしれません。後で確認します。

42ページ9行目から12行目の追記の部分ですけれども、この剤はほかの試験で甲状腺の影響が認められていて、確かに1年でも重量が重いのですが、恐らくこれはGALASラットを使っておりまして、GALASで水腫性変化が高用量群で多いというたまたまその結果になってしまったので、それに引きずられているので、これは影響ではないということを文中に記載しておいたほうがいいかなと思って記載したのですが、いやいや必要ないよというのであれば削除しても、特に毒性とは関連しないことになると思います。

もう一点ですけれども、ここは代謝の先生にもお尋ねしたかったところです。今回ではなくて次回でもいいので教えてください。1年の試験が特に顕著なのですが、抄録の108ページをご覧ください。複数回採血をしているので非常にわかりやすいのですが、ここに血液生化学検査が出ております。最高用量だけの変化なのですが、5,000 ppmでみられる変化として下から2番目、カルシウムの上、トータルBilが14週から半分ぐらいにべったり下がっています。なのですけれども、どうもコレステロールやTGはあまり下がってなくて、雌ではむしろ高いような値ということもあって、グルクロン酸抱合と先ほど先生方にお示ししていたので、ではこれでBilと思ったのですけれども、うまく合わなかったりして吉田の知識ではうまく説明ができなくなっておりまして、かつ、2年のラットに進みますけれども、2年のラットの肝臓では細胞質に封入体があるような、先ほど三森先生に見ていただきましたら、これは恐らくスムーズのERがうんと増えてしまったときにもみられるよねというコメントをいただいたのですが、そのような非常に代謝酵素がうんと誘導され

たときにみられるような変化も出ていて、今、毒性の先生方に写真を回していますけれども、みられているので、どうも肝肥大というものが一筋縄ではいかないような、高用量ではありますが、そういうイメージがありましたのでコメントをいたしました。

78週のマウス、44ページからですけれども、これでみられた変化というのも肝臓の変化がメインです。ただ、ここで表48に体重増加抑制を30%と入れたというのは、これは削除をしてもいいかなと思っております。その理由としては、この試験では発がん性がみられないのですけれども、体重増加抑制が30%とMTDにかなり近い用量なので、この試験は成り立っているということをどこかに記載したいと思いまして書きました。というのが私からのコメントですが、それぞれコメントいただいた先生から、この剤の松本先生から長期に対する追加のコメントはいかがですか。

○松本副座長

長期の今までの話のとおりで、比較的用量の高いところで肝毒性といいますか、肝機能に影響があつて、それに関連する項目が変化をしているのではないかと思います。

表42のイヌの実験でPLTの増加を加えたのですけれども、これは数値を見ますと40%程度増加していますし、これは肝機能に関連した変化ではないかと思いました。どういう感じでしゃべったらいいでしょうか。体重のことがあったのですが、イヌの慢性の体重のグラフを見ますと、確かに1匹具合の悪い動物がいて、それが体重を引っ張っていたというふうには見えるのですけれども、その動物をと殺した後でも明らかに体重が戻るかという、そうではなくて、どちらかという雌ではドーズディペンデントな抑制があるように私には見えたので、それはこの事務局の記載のとおりでいいのではないかと思います。

APTTの話が川口先生からあるのですけれども、10%程度ですので短縮は肝毒性とは関連しないので、これはいいのではないのでしょうかと私は思います。

主にはそんなところですよ。

あと、この吉田先生の話はどうでしょうか。最後にしますか。42ページの質問なのですが。

○吉田（緑）座長

今日片づけられるところとして、ここで解決するなと思うところについてはコメントしていただいて。

○松本副座長

そうしたら、肝臓に関係するので、最後に吉田先生が書かれているGGTの1が2になるのは毒性的意義があるかどうかというところを御説明しますと、これはラットの試験ですけれども、ラットではほとんどは0で、たまに1が出るという程度のことが多いと思います。もちろん系統や測定方法が違えば2弱ぐらいの平均値になるものもあるのですが、一般には0、0、0、1、0というふうな感じになるので、平均値が0.1とか0.2とかそういうふうになることが非常に多いと思います。そういうところから2を超える数字が出てくるというのは有意な変化。ラットは特徴的にGGTが0といいますか、超低いので影響というふう

みたらいいと思います。

昔の実験ですけれども、四塩化炭素のようなものを大量投与して、肝臓にすごい変化があるのですが、そういうときでもGGTは7とか8ぐらいにしか実はならないのです。ですから2というのは有意な毒性と考えたらいいのではないかと考えています。

以上です。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

川口先生、佐藤先生からこの長期について何かコメントは。

○川口専門委員

簡単に2点だけ。

APTTは松本先生の意見と同じです。特に意義はないと思っております。その確認ができればよかったです。

体重については、先ほど座長から提案がありましたように、申請者にもう少し詳しいデータを見せてもらえるのでしたら、それから判断してもいいかなと思います。

○佐藤専門委員

私からは2年間のラットのがん原性の所見のところで、甲状腺のろ胞上皮細胞肥大化がずっとシリーズ的にみられているのですけれども、ここで嚢胞化という所見がとられているのです。これは病理発生とかそういったものに関与しそうな雰囲気を感じたので、入れておいたほうがよいと思いました。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。それは追記をさせていただくということで、でもこの剤について発がん性はないということでは明らかであると思います。ありがとうございます。

それでは、駆け足でしたけれども、ただ、肝肥大につきましてはどうもフェノバルのようなパターンでもないし、種によっても違うし、どうもあまり説明がつかないなということは御理解いただけたかと思います。

それでは、生殖発生毒性試験に進みたいと思います。お願いいたします。

○木村専門職

45ページをお願いいたします。

3行目から生殖発生毒性試験となります。まずラットを用いた2世代繁殖試験となります。結果は表50に示されているとおりとなっております。

13行目からの記載ですが、1,000 ppm以上投与群のF₂児動物において合指/失指を含む複合奇形が認められたが、対照群においても同様の奇形が観察されていることから、奇形が認められた腹の親動物を試験から除外し、複合奇形の遺伝的変異の関与の検討が次の(2)で実施されております。本試験においては、親動物では10,000 ppm投与群の雄及び1,000 ppm以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加と、児動物では10,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められております。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。

27行目から事務局よりボックスですが、10,000 ppm投与群F₁児動物雌の膈開口遅延について、母動物に影響が認められた用量で認められており、児動物の体重増加抑制による発育遅延の影響であると考えられたため、急性参照用量のエンドポイントとしませんでしたということに対し、桑形先生から事務局案でよいと考えます、膈開口日の体重値に差がないということで毒性ではないと判断しましたということで、表中からも削除いただいております。

山本先生からも膈開口時の体重がほぼ同程度です、一定の体重に到達すると膈開口すると思われますということで事務局のコメントでよい、急性参照用量のエンドポイントとしなくていいということで同意いただいております。

46ページ16行目から複合奇形の遺伝的変異の関与の検討となります。先ほどのとおり外表奇形が認められたということで、その対照群、1,000及び10,000 ppm投与群のF₁親動物の雌雄又はF₁親動物の雄及び奇形児が認められた腹のF₂正常雌をそれぞれ交配して、後代への影響が検討されております。こちら吉田緑先生から修正いただいております。

結果としてF₁親動物雌雄の交配による奇形児数は表51、F₁親動物雄及びF₁離乳児雌の交配による奇形児数は表52に示されております。

47ページ2行目からが結果となりますが、本試験の結果から2世代繁殖試験のF₂児動物で認められた複合奇形は、常染色体劣性遺伝性の変異遺伝子によるものであり、検体投与の影響ではないと考えられたとしております。

11行目から、吉田緑先生から、常染色体劣性と仮定した場合の期待値との統計学的な差は観察されているのでしょうかとコメントいただいております。

その下14行目から桑形先生から、F₂児に観察された奇形は被験物質由来ではなく、遺伝的要因に起因した変化であることが明確になっていると考えます。また、統計についてはサンプル数が100以下の場合、検定値の信頼性が低く、期待値との統計はしないのが遺伝学のおようですということでコメントもいただいております。

47ページ22行目から、ラットを用いた発生毒性試験となります。こちら原案としましては母動物では検体投与による影響が認められず、胎児で母動物に毒性が認められない用量の1,000 mg/kg体重/日で内臓異常が認められたとしております。

48ページ8行目から事務局よりボックスで、左側の臍動脈について抄録では正常の範囲内としておりますが、抄録報告書に背景データの記載がないため、事務局としては毒性所見としましたということに対し、吉田緑先生からは、申請者に背景データを含めての問い合わせをしてはいかがか。本剤はラットでび慢性の肝細胞肥大が認められており、この試験では病理組織学的検査や血液生化学的検査はしていないので、重量以外の変化があったかは不明ですが、1,000 mg/kgではラットの90日の投与量より大きな量ですということでコメントをいただきました。

21行目から桑形先生から、母動物の感受性の違いを加味して、一腹単位に換算して発現

率を計算すれば有意差は認められない発現頻度です。また、遺伝要因だとすれば一腹当たりから認められる異常児数が複数になると考えられることから、内臓異常は被験物質投与由来ではないと考えられます。しかし、抄録の記載ぶりでは説明が不十分であることから、一腹単位での計算及び検定と背景値の提示を要求してもいいかもしれませんとコメントいただいております。

また、35行目から山本先生からで、ラットは発生当初は左右の臍動脈を持っていますが、胎齢17日ごろ、右の臍動脈は閉鎖します。本実験の観察日である胎齢20日には、右の臍動脈はありますが、閉鎖しています。左の臍動脈と記載されているのは、左右の臍動脈はあるのか、右がなく左だけあるのかは不明ですが、異常であることは間違いのないというコメントをいただいております。

ただし、最後のほうですが、しかしながら、高用量で臍動脈が観察されているが、投与の作用とみることでもあります。投与量が多くなると出現頻度が上がるとも言えないということで、このあたりの判断はいかがでしょうかとコメントをいただきました。

49ページ1行目から、ウサギの発生毒性試験となります。こちらは母動物で1,000 mg/kg体重/日で体重減少等が認められており、胎児で300 mg/kg体重/日以上投与群で骨格変異が認められております。催奇形性は認められなかったとしております。

12行目からの事務局よりボックスで、骨格変異、仙椎全椎骨数の増加については、抄録では腹当たりの出現頻度では有意差が認められないことから、毒性所見とはしておりませんが、腹当たりの出現頻度は用量に対応して高くなっているということで、評価書では毒性としましたということに対し、吉田緑先生からは、生殖発生の先生方に腹当たりで有意差はないのですが、その妥当性について御検討お願いします。施設内背景データは示されているのでしょうかというコメントをいただきました。

23行目は桑形先生からですが、一腹当たりにおける出現頻度の結果から、統計学的差がないということで毒性ととる必要はないと考えますということで、胎児のNOAELは1,000 mg/kg体重/日ということでコメントいただきました。

山本先生からは、事務局の案でいいと思います。いわゆる毒性とするというほうでいいと思いますということでコメントいただいております。

生殖発生毒性は以上になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

桑形先生、お待たせをいたしました。45ページにお戻りください。2世代繁殖試験で出た奇形で、それについて戻し交配をして、それが常染色体上の単一劣性遺伝子ではなくて単一ですね。single geneですね。単一を入れていただいてもいいですか。ということで、この発生毒性試験のところの大体の流れを御解説いただいてもよろしいでしょうか。特に繁殖毒性試験でも膈開口のところ、先生消していらっしゃるのですけれども、今まで体重増加抑制、膈開口遅延は並列して書いていたような気もしていたので、残してもいいのか

なと吉田は思ったのですが。

○桑形専門委員

試験の内容は事務局の説明のとおりなのですが、2世代繁殖のF₂世代で合指/欠指という複合奇形が認められています。普通、2世代繁殖の2世代目で合指/欠指でなくてもいいのですが、奇形が出るとこれは割と大問題で、この剤は危ないかもしれないというふうに大騒ぎになるような事態です。だから追加試験で戻し交配等をして本当に遺伝的なものなのか、あるいはこの剤によるものなのかを確認した結果だと思います。

ただ、私は吉田緑先生ほど遺伝学に強くないのですが、これを紐解いていきますと、多分メンデルの法則に基づいてきちんと否定されていると考えますし、これをやっているCROがこの後、学会発表とか論文発表をずっと続けていますので、ここで起きたことをきっかけに、その後、継続的にされているというふうに考えると、この結果は正しいのではないかと踏んで、結論としては2世代繁殖のF₂世代で認められた合指/欠指の奇形というのは、剤の影響ではないという申請者のとおりの結論でいいと思います。

膣開口遅延なのですが、これはHormonalな影響ではないということで膣開口した日の体重が対照群と一緒にあった。すなわち、ある程度大きくなると膣が開口するんだという結論なのですが、今までの経緯でそれを両方書いたほうがいいというのであれば、消す必要は特にない。ただ、毒性ではないということを本文中に記載することでいいと思います。

3番目のラットの発生試験ですが、これは左側臍動脈の話なのですが、山本先生からのコメントにあるとおり、人もそうなのですが、最初、左右臍動脈を持っていて、人では出産と同時に短縮するのが、ラットでは若干その左右の短縮の時期がずれてくるのです。実は普通に催奇形性試験をやると左動脈遺残というのは出てくるもので、決して異常ではないのです。私たちは変異にしています。なぜならば、多分この妊娠20日の時点で左臍動脈が見えたとしても、出産とともにこれは索状になるだろうということで、生後に重大な影響はないということで異常ではなくて変異にしています。

頻度からすると、用量依存的に対照群が0に対して高用量群が5例で多く見えるのですが、ここにいろいろ書いてありますが、催奇形性として判断するのであれば、リッター単位での評価が私は正しいと思って、リッター単位にすると多分差はないので、これは偶然かなと判断しました。

ただ、ラットはもう一つ、吉田緑先生が書かれているように肝臓重量のこともあるのですが、このラットの試験で申請者というか抄録に2つ問題があって、1つは肝臓重量の増加について。もう一つは左臍動脈遺残について、もう少しきちんと書いてほしいというのが私の希望です。

抄録の154ページを御覧になっていただきたいのですが、吉田緑先生からのコメントの肝臓重量は影響としないということになるのでしょうかというコメントについてですが、ちょうど154ページの上のカラムの親動物の一番下から2番目のあたりに、

肝臓重量の増加が認められたが、これは検体が腸肝循環のポテンシャルを持つとされていることから予測できる影響であったと書いてあって、それでどう考えたのかとか書いていません。、今までのADMEの話からすると腸肝循環と言っていいのかもよくわからない。ここがもう少し詳細に説明を書いてほしいなという印象でした。

もう一つ、左臍動脈遺残ですけれども、同じページの下のほうの真ん中よりちょっと下で、申請者注と書いてあるところなのですが、その直前では申請者のCROの結論としては、動脈の左側といった異常が認められたけれども、正常範囲内であって生物学的意義は乏しく、有害影響ではないと考えられたと書いてあるのですが、申請者が統計検定を実施したところ、統計学的な有意な変動が散見されたと書いてあるので、実際にどういう検定をしたのかというのは、私としては明確にしたいなと思います。

私が自分でやった左臍動脈遺残についてリッター単位に生データから起こして検定すると、多分有意差はなくて胎児のNOAELは母動物と同じ値になるのではないかと判断するのですけれども。

○吉田（緑）座長

先生、お尋ねしましょう。

○桑形専門委員

ここの2点は判断を書いてほしいという希望です。ラットは以上です。

ウサギの催奇形性試験については、特に私はないのですけれども、吉田緑先生から仙椎前椎骨数の背景データとおっしゃっているのですが、これは生データを見ると25か27かというところで、これも尋ねてもいいのでしょうかけれども、そんなに意味がないかなという気がするので、このままでいいと思います。

以上です。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしましたら先生、ラットの発生毒性の今、先生がおっしゃっていた明確でないところはお尋ねしませんか。意見を聞いて必要なものは出してもらってというほうがいいと思います。

その前の繁殖試験で出たところについては、特にこれ以上お尋ねすることではなく、単一ですね。単一でなかったら1:2:1の比率にはならないですね。単一と仮定すると、これでメンデルの法則で合うということになるのですね。ありがとうございます。それも一応尋ねましょうか。重要なポイントなので。ありがとうございます。

そういたしましたら、では遺伝毒性に進みたいと思います。よろしくお願いいたします。

○木村専門職

49ページをお願いいたします。30行目から遺伝毒性試験となります。結果は表53に示されているとおり全て陰性であったことから、イソフェタミドに遺伝毒性はないものと考えられたとしております。

50ページ表53は本間先生から、いくつか修正をいただいております。

50ページ6行目から代謝物[D]、こちらは根岸先生から細菌を用いたということで修正をいただいておりますが、復帰突然変異試験が実施され、表54のとおり陰性という結果となりました。

遺伝毒性試験は以上となります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

本間先生、遺伝毒性につきまして。

○本間専門委員

全て陰性ですので特に追加コメントはありません。

○吉田（緑）座長

発がん性も今回はないということで、ありがとうございます。遺伝毒性については根岸先生から修文をいただいた。根岸先生からの修文の内容についてもこれで。ありがとうございます。遺伝毒性はなしということで、では免疫毒性はないというところまで進めてまいりましょうか。よろしくお願いします。

○木村専門職

50ページお願いいたします。13行目からその他試験として、マウスの28日間免疫毒性試験が行われております。結果51ページにあるとおり、7,000 ppm投与群で体重増加抑制が認められております。本試験条件下で免疫毒性は認められなかったとしております。

以上です。

○吉田（緑）座長

先生方、免疫毒性はないということですが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そういたしましたら、今から30分ぐらいの間に今回はADIの設定には資料が不足して至らないということで、何を申請者にお尋ねするかということを挙げていきたいと思います。

ではまず8ページ、動物体内運命試験のところからいきたいと思います。もし吉田の記憶が間違っていれば御指摘ください。

まず8ページの細川先生からのお尋ねについて。

○細川専門委員

8ページと13ページで、要するにラベルによって8では $T_{1/2}$ が変わるのですが、13ページだとラベル体によって代謝物が違って来る。代謝物の数が違う。それぞれ糞中には抽出残渣が残っているから面倒くさい。尿中だけ比べても全部違います。違うことが多いです。例えば5 mg/kgの投与で上のフェニルとチオフェン環を比べると、上は[B]と[E]、下は[E]と[B]と[C]。同じように雄で200だと上のほうは[E]と[B]と[C]があるのに下は[B]と[C]しかないとか、代謝物の種類も違って来るという不思議な。5は少ないからもしかしたら仕方がないかなと思うのですが、200 mg投与でも違うというのがすごく不思議な感じがします。

両方要するに標識によって違うことはあり得ない。例えば[J]とか[H]だったらあり得るのですが、この[B]、[C]、[E]に関しては違うことがあり得ないので、なぜこんなことが起こるのか。ちょっと問い合わせしてほしいのと、もう一つは腸肝循環のところで農薬抄録の223の体内動態プロファイルを見ると、要するに腸肝循環に特徴的なこぶがない。採血間隔が長いと言われればそれまでなのですが、50%再吸収されているのであれば、もう少し違う変化があるのかなという気がしますので、そのへんをどう申請者が考えているかお尋ねしたい。その2点ですかね。

○杉原専門委員

動態試験のほうで代謝物のプロファイルが出せたら見たいと思う。未変化体と代謝物で違う、分けて見られたらもう少し動きがはっきりわかるのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

それは新しい試験を要求するということですか。

○杉原専門委員

そうではなくて、手持ちの資料でそういうものが書けるかというところで。

○吉田（緑）座長

では、御質問の文言としてどのようなものを。

○杉原専門委員

代謝物の血中濃度推移を出せるかどうか。

○山添委員

杉原先生が言うのは、個別の代謝物の推移のデータがありませんかということですね。245ページにラット肝臓中代謝物の同定というものがあって、その結果が表4に出ています。これは投与200 mg/kgで言うと8時間後の肝臓のサンプルを処理したのが表4の真ん中の200 mg/kgのところのデータです。左が5 mg/kg投与のときの4時間後のデータです。そのサンプルが出ていて、ここだけ代謝物の個別のデータが出ています。

ここを見ていただくとわかるのですが、低い投与量のときは上の4HPと5-HPPAというのは両方とも左右の環が残っている代謝物です。それに対して3-MTCAMと書いてあるのは切れた代謝物です。そうすると、ここのところで4HPだけが5 mgのとき多いのですが、200 mg/kgになってくると切れた代謝物が出てきているということなのです。ですから、切れた代謝物がないというのは低い投与量のときのデータであって、実は高い投与量のときには切れている可能性があるということなのです。

実はこの化合物、ここに書いてある書き方で見ると、ビタミンKと全然構造が違いうように見えるのですが、二重結合のところ、ジメチルのところを回してもらったらよくわかるのですが、回し方によってはビタミンKに構造が似てくるのです。PTが短縮していましたね。ビタミンK₁の代謝がいかなければ、抑えればある程度短縮が起きてもいいことになってしまうのです。

なぜこんなことを言うかということ、環が切れるということは何らかの酵素的な反応で多

分切れているのだと思うのですが、どの酵素がこういう二重結合のあるところの部分の部分を切って2つに環の部分に分けてしまうかというところがわからないのです。1つの可能性としてはビタミンK₁の代謝をしている酵素なのです。一番活性が高いのは肝臓では。もしそうだとするとある程度点と点とは矛盾はしないなという気はしていますが、証拠はないのですけれども、だから個別の代謝物のプロファイルがもう少しちゃんとしたものがほかの時点であるのかということですね。

もう一つは、環が切れているのは、かなり切れていそうに思うのですが、どういう酵素を考えていらっしゃるのか。そういうことをちょっと聞けばわかってくるのではないかと思います。

そうすると次の話があって、切れるとなると実はカルボン酸が出てくるのです。ベンゼン環の誘導、芳香環に側鎖がついたもの。そうすると吉田先生わかるようにPPARの誘導が高用量で未変化体からは出ないのだけれども、代謝物からPPARの誘導作用が出てきていると考えると、可能性は出てくる。そのためにグルクロン酸の抱合能が増加をして、Bilとかそういうものが上がってくるという可能性も考えられなくはない。だから実際に高い投与量のときの、ここは代謝酵素との関係ですけれども、そういうふうには考えないと少しは全体像がつかまらないのです。そのへんのところをもう少し説明してもらうことが必要かもしれない。

○吉田（緑）座長

そういたしますと、代謝から4つお尋ねする。2つは今、細川先生がおっしゃったこと。3つ目は杉原先生がおっしゃった個別の代謝物のプロファイルはどうなのかということと、4つ目は山添先生がおっしゃった開裂のところをもう少しきちんと説明できるような、どのように申し上げればよろしいのでしょうか。

○山添委員

生体内でどういう機構でこれが切れてできてくるのか考えていらっしゃるのか。もし切れているならば、その代謝物の由来のものが酵素誘導の原因になっている可能性はないのか、そういう調べたデータはありますかと聞けばいい。

○吉田（緑）座長

本当は酵素誘導のデータが欲しいなというところがあります。そうしますと、先ほどの1年で出てくるような封入体を含んだような不思議な構造物のところも説明がつくでしょうし。

○横山課長補佐

1点確認させていただいてよろしいですか。

今、杉原先生からいただきました各代謝物、特定の代謝物になると思うのですけれども、血中の推移がわかるデータがあれば提出することというお問い合わせなのですが、今回、GLP等で申請用に実施されている試験は全て提出されているはずですので、ありませんという回答でしたら、そこまででよろしいのか。そこらへんの温度感を少し伺わせていただ

いてよろしいでしょうか。

○吉田（緑）座長

いかがですか。

○杉原専門委員

ないという回答が返ってくる可能性が大きいということですか。

○横山課長補佐

今回、報告書まで提出されていまして、その中に載っていないということとなりますと、仮に何かデータを持っていたとしてもそもそも評価に使えるデータかどうかわかりませんし、基本的には実施されているデータは全て提出することになっておりますので、ほぼあることはありません。そのときにそれで終わりでよろしいのかだけ確認させてください。

○杉原専門委員

それはなければ仕方がないことです。

○腰岡専門委員

我々も代謝なので、今、山添先生が言われた機構が一番興味のあるところなのですが、炭素のジメチルの両サイドが切れているものが動物だけではなく植物もほぼ同様にある。水もそうなのです。だからそういう特別な酵素がどこにでもあるのか、それは考えられないのですが、一番考えられるのは単純にアミド結合が切れた物質というものがないのか。切れると[I]が一番最初に出るのです。だから[I]が出て、1つがアミノ化されて[H]ができるというのが普通に考えられるのですが、この代謝経路がちゃんと合っているのかどうか疑問が出たところなのですが、そういうものはどうやって調べるのですか。

○山添委員

それは一応信用せざるを得ないのではないですか。

○腰岡専門委員

そういうことは考えられないのかとは聞けないのでしょうか。

○山添委員

というか、それは聞けると思いますけれども、検索の結果、検索はされましたか。こういう代謝物は出なかったんですかということは聞けるかも知れませんが、一応、網羅的に調べた限りで検出されているのはこれだけだったのではないですか。

○腰岡専門委員

非常に珍しい切れ方ですね。なかなか我々のところで見ないような切れ方がされているもので、先ほど言われたようにどのような機構でというのが非常に興味あるところです。

○吉田（緑）座長

小澤先生、以前に代謝マップが違っていたこともありましたね。

○小澤専門委員

ありましたけれども。

○吉田（緑）座長

ここの矢印は行かないはずだというのが。

○山添委員

それはありますけれども、今回は間違いだと同定するほどの強い証拠はないので。

○吉田（緑）座長

そこまではお尋ねできないですか。

○杉原専門委員

例えば左側の[H]から[I]に変換するというのが土壌とか光分解というので、[H]を気質にしてやっているわけではないですね。この試験自体は。ですから[A]から[I]ができて、何らかの関係で[H]も検出できたという可能性はあるわけですかね。

○山添委員

多分、カルボン酸になっていれば尿中に出ますので、グルクロン酸抱合体として検出されていると思うのです。通常の場合であれば。だからそれがないということはアミドの結合は切れていない。それよりはカルボニルのところに入って切れてアセトンとアミドが出てきたという経路だと思うのです。だから通常の酵素系ではないと思うのですが、珍しいと思うのですけれども、一番気にするのは内因性のビタミンKの代謝経路を阻害していなければいいのですが、それでPTのところの影響が出ているのではなければいいのですけれども、だからそういう可能性はないですねという確認だけとっておけば、問題は起きてこないと思います。

○吉田（緑）座長

そうですね。ではそのところで4番目の質問として、あまりビタミンKとまでは申し上げないほうがいいですね。ではその開裂のメカニズムについてコメントを追加してもらうことを御質問したいと思います。ありがとうございます。

続きまして、植物のほうでお尋ねすることは。多分、今の代謝のところは共通していると思うので。

○吉田（充）専門委員

答えを聞いてからどういうふうにまとめを作文するか。

○吉田（緑）座長

そうか。変わってきてしまいますね。

○吉田（充）専門委員

本当に普通は切れにくいアミドの-NHと炭素のところ、ジメチルの炭素のところが切れるという確証があるのか。また、[I]が先ではなくて[H]が先に出て、それから[I]というような、普通はアミドが切れて[I]が出てきて、それから[H]と構造を見た限りではそう思うのですけれども、そうではないというのは先ほど山添先生がおっしゃったような理由から来るのか。それも確認したいと思います。どうして普通の経路ではなくて、こういう経路を、つまり[I]、[H]という順番を考えたのかが気になるところです。

○吉田（緑）座長

では、今の吉田充先生の御質問は、山添先生の質問にインクルードされる。ありがとうございます。

そういたしますと、毒性の質問としましては、まず肝肥大のところをお尋ねしたいと思うのですけれども、1点は37ページに書きました種差、性差、投与期間により異なる肝肥大についてどう考えるのかということをお尋ねしたいと思うのですが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。ラットの発生毒性でみられた肝重量については抄録では腸肝循環との関連で説明してありますけれども、多分これは1,000 mg/kg体重/日だし毒性用量だと思うとなると、評価の上でARfDの設定に全部かかわってきてしまいまして、ARfDを設定すべき剤なのかということから議論をする必要が出てくると思いますので、非常に毒性が低くて反復投与によって毒性が出てくるといような剤だと思っていますので、肝肥大について尋ねたいと思います。よろしいでしょうか。

もう一つ、副腎の束状帯については特によろしいですか。どうしてこれが起きるか。あまりこれはこれ以上は出てこないということになったら仕方がないでしょうかね。

体重増加量の件ですけれども、問題になったのがマウスとイヌの1年ですが、このデータがあったほうが体重増加抑制が毒性なのかどうかということが明らかになるのであれば、それを示すデータを追加していただければと思います。これは多分計算だけの問題ですけれども、13週だったらば測定ポイントは13回だけなので、そう大きくはないと思いますのでぜひ求めたいと思います。

○川口専門委員

もし可能であれば、マウスの発がんですかね。そこでは体重抑制の有意差がきれいに出てきているので、そのデータも参考で入れておいたらいいかと思います。

○吉田（緑）座長

この増加量ですか。

○川口専門委員

90日のマウスを判断するために、78週の発がんのマウスの体重データも細かく見られたら。

○吉田（緑）座長

体重増加ですか。体重のデータは出ていますけれども。

○川口専門委員

確か体重増加が非常に大きな範囲でしか出ていなかったと思います。

○吉田（緑）座長

78だと13週までは測って、それから月に1回ずつぐらいになってしまいますね。だからタイムポイントとしては細かくは出てこないと思う。系統は同じですね。毒性のプロファイルに加えるか加えないかというところは90日になるので、まず90日。

3点目としては、先生方でこれは聞くべきところというのはありますか。松本先生は特にはないですか。ありがとうございます。

○横山課長補佐

戻ってすみません。マウスの体重増加量の週ごとの増加量を手計算させるということだ
と思うのですけれども、統計検定はいかがいたしますか。

○吉田（緑）座長

統計検定も。

○横山課長補佐

群間で。

○吉田（緑）座長

そうですね。

あと、肝肥大のところに関しましては2年の発がん性試験で出てくる好酸性の封入体は
何と考えられるかということも、肝肥大に関連してお答えいただければありがたいと思っ
ます。

続きまして繁殖のところでは、桑形先生から発生毒性のところはお尋ねしますか。

○桑形専門委員

2点お願いします。

1点が母動物で認められた肝臓重量の増加。抄録では腸肝循環のポテンシャルを持つと
されていることから予測できる影響と書いてあるのですが、予測できる影響だったから毒
性と判断するのかなんかをもう少し丁寧に考察してほしいということと、もう一点は同じ
試験の胎児で認められた左臍動脈遺残で、申請者が自ら統計検定をして有意な変動があっ
たと書いてあるので、どういうふうな検定をされたかという結果と、リッター単位で統計
検定をしたときの結果を両方見せていただければと思います。

○吉田（緑）座長

事務局よろしいですか。

○堀部課長補佐

臍動脈の遺残に関して、抄録に申請者がFisherの検定をやって有意差がついたというこ
とが157ページの表の下には書いてあるのですけれども、これに加えて何をどんなふうに
聞けばいいか、もう少しいただければと思います。

○桑形専門委員

多分、有意差がつくような検定だとするとリッター単位ではないはずなので、Fisherの
検定をどういうふうにしたか。総胎児数分の異常が認められた総胎児でやったんですよね
という確認と。

○横山課長補佐

多分、胎児数の横にマークがついているので胎児数かなと思うのですけれども、仮に腹
当たりでやっていないときには腹当たりで検定をやり直す必要があるのであれば、ここで
指示しておいたほうがいいのかなと思うのですけれども、それと背景データをセットでい
いですか。

○桑形専門委員

お願いします。

○吉田（緑）座長

腹単位は既に報告書でやってありますね。やっていないのですか。

○堀部課長補佐

わかりません。抄録では申請者実施となっているので、報告書でやった、要するにラボでやったものではないので、今の段階でははっきりしません。報告書で確認をしますけれども、その上で多分、腹当たりのところに有意差が認められているものは、例えば157ページの異常が認められた数のところには1,000 ppmのところ、胎児数と括弧の中が腹数だと思うのですが、両方で矢印がついているので、恐らく両方やってあると思うのですが、念のために確認して先ほど申し上げたようにやっていなければやってもらうのと、背景データとという形の聞き方がいいかなと思いました。

○桑形専門委員

多分、報告書はリッター単位だったと思うのです。報告書がNOAELを1,000 mg/kg体重/日としているのに、わざわざ申請者が300 mg/kg体重/日に落としてきた。それは私的にはちょっとおかしいなと思って、抄録をもう少しきちんと書いてほしいなという希望もあるので、質問の方はお任せします。

○吉田（緑）座長

あと、これは多分当たり前なのですけれども、常染色体の劣性単一のところだけは、単一を入れていいですねだけをお尋ねいただいてよろしいでしょうか。繁殖試験です。

そのほか全体の毒性プロファイルから申請者にお尋ねをしたいというところは。多分、次回までに御返答をもしただけなのであれば、かなり次回、評価を進めることができると思うのですけれども、なかなか1か月では難しいですかね。

○横山課長補佐

相談なのですけれども、今、伺った範囲ですと考察も入っているので、4月15日が次の予定なのですが、ちょっと苦しいかなと思うのです。例えば体重増加量だけでも回答が返ってくれば、そこだけでも次回、御審議いただくのか、全部そろそろまで一旦審議を止めて、このままではADI設定できませんということで一旦審議を止めて、きちんとした回答が出てくるまで時間をとって、何月の部会でやっていただくかというのを回答が出てきたものを見た時点で判断するのがよろしいのか、ちょっと御相談です。

○吉田（緑）座長

ただ、多分桑形先生の部分が解決しないと、ADIは設定できてもARfDが設定できないのと、毒性のプロファイル全体が明らかにならないですね。吉田としては全体の回答が返ってきてから、また先生方全員のお知恵を結集しながら評価したほうがよいのではないかとと思うのですが、いかがでしょうか。松本先生、いかがですか。

○松本副座長

全部そろったほうが私もいいように思います。

○吉田（緑）座長

そうでないと何回も何回も審議することになってしまいますね。特に桑形先生のところの部分はどうしてもかかわってきます。そこに肝臓がかかわってくると、先ほど肝臓に肝肥大がかかわって、肝肥大がかかわるのだったら代謝のところもかかわるといった、全体がかなりリンクした質問になってしまっていると思うので、よろしくお願いします。

○横山課長補佐

わかりました。それでは、そのようにさせていただきます。

そうしますと、今日御議論いただいて、結論をいただいた部分はきれいにした評価書案を作って、そこに確認事項をきちんと盛り込んで、確認事項はどういう聞きぶりにするか。間違えた聞きぶりをしますとまた変な回答しか返ってきませんので、事務局で案をつくりますので、そちらの聞きぶりの妥当性、中身を加筆修正いただきたいと思います。全てメールでお送りさせていただきますので、御確認お願いしたいと思います。よろしくお願いします。

○吉田（緑）座長

それでは、今日の議題でそのほかよろしいでしょうか。そういたしましたら、事務局にお返しいたします。

○横山課長補佐

それでは、日程です。次回、本部会につきましては4月15日水曜日、幹事会につきましては3月12日木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。

○吉田（緑）座長

そのほかになければ本日の会議は終了させていただきます。先生方、長時間どうもありがとうございました。