

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第52回会合議事録

1. 日時 平成28年4月27日（水） 14:00～17:11

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（フェンキノトリオン）の食品健康影響評価について

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

三枝座長、小野座長代理、腰岡専門委員、高木専門委員、中島（美）専門委員、
中島（裕）専門委員、中山専門委員、根岸専門委員、八田専門委員、本間専門委員、
義澤専門委員

（専門参考人）

永田専門参考人、松本専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、吉田委員

（事務局）

関野評価第一課長、高崎評価調整官、横山課長補佐、濱砂専門官、吉田技術参与、
岩船係長、諧係長、小牟田専門職、高嶺専門職、小田嶋係員

5. 配布資料

資料1	農薬専門調査会での審議状況一覧
資料2	フェンキノトリオン農薬評価書（案）（非公表）
資料3	論点整理ペーパー（非公表）
机上配布資料1	フェンキノトリオンの回答書
机上配付資料2	評価書追記案

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第52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、専門参考人の先生方2名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

ことしの4月に専門委員の改選がございまして、今回、新たな体制での第1回目の部会となります。三枝先生に座長をお引き受けいただいております。また、小野先生に座長代理をお引き受けいただいております。納屋先生は今日御欠席ですけれども、やはり座長代理をお引き受けいただいております。また、新任の先生、美谷島先生と中島裕司先生に御参画いただいております。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、以後の進行を三枝座長にお願いしたいと思います。

○三枝座長

それでは、新しいクラスで第1回目の委員会ですので、これから2年間、どうぞよろしくお願いいたします。

本日の議題は、農薬（フェンキノトリオン）の食品健康影響評価についてです。開催通知でも御連絡いたしましたけれども、本日の会議については非公開ということで行いますので、よろしくお願いします。

それでは、事務局から資料の確認をお願いします。

○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 フェンキノトリオン農薬評価書（案）

資料3 論点整理ペーパー

机上配布資料は2点ございまして、まず1点目、机上配布資料1として、先生方からあらかじめいただいていたコメントに対する回答です。こちらを配らせていただいております。

また、机上配布資料2ですけれども、本剤、4-HPPD阻害剤なのですが、チロシンの血中濃度のデータがないかと探しましたところ、評価書に記載をしていない予備試験として実施されている試験が何点かございまして、この中でチロシン濃度が測定されているものがありましたので書き出すとともに、あとマウスです。やはり長期の予備試験として実施されておまして、サマリードシエのほうになかったので評価書に記載していなかったのですけれども、きちんと実施された試験でしたので、今日、急で大変申しわけないのですが、こちらの机上配布資料2に収載させていただきました。後ほど担当から内容について説明させていただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

配付させていたいただいている資料は以上になります。

また、本剤の各試験の報告書につきましては、このタブレットを御覧いただきたいと考えております。タブレットの使い方なのですけれども、初めて御覧いただく先生もいらっ

しゃるということと、WiFiを使って先生方に一斉に同じ画面を見ていただくこともできるようなシステムが入りましたので、2～3分お時間をいただいて、お使いいただく方法を説明させていただきます。

○小牟田専門職

それでは、タブレットの使用方法につきまして、私から御説明させていただきます。

先生方、お手元にタブレットがございますでしょうか。ない先生方がいらっしゃいましたら、挙手をお願いします。

現在、先生方のお手元にありますタブレットにつきまして、画面の表示が報告書の一覧の画面になっているかと思います。このような画面でございます。この報告書の一覧の画面が現在開いていない先生方がいらっしゃいましたら、挙手をお願いいたします。一覧画面が開いていない先生方へのフォローをお願いいたします。大丈夫でしょうか。

こちらの一覧画面が今回フェンキノトリオンに関する報告書の一覧となっておりまして、まず、どれでも問題ないのですけれども、一番上の5.1動物代謝という報告書を指でタッチしてお開きいただけますでしょうか。報告書が御覧いただけない先生方がいらっしゃいましたら、挙手をお願いいたします。大丈夫でしょうか。

そうしましたら、今、先生方がお開きいただいた報告書の画面右上のほうに小さいタブの形で5.1動物代謝といったような形でタブの画面が表示されております。先ほどの一覧の画面にここからお戻りいただく方法といたしまして、画面の左下のほうに本のマークがあるかと思います。そちらのほうをタッチいただけますでしょうか。そうしますと、先ほどの報告書一覧に戻ることができるかと思います。こちらの報告書一覧の画面に変わらない先生方がいらっしゃいましたら、挙手をお願いいたします。大丈夫でしょうか。

次に、先生方に御覧いただきたい報告書、どれでも問題ないのですけれども、何かもう一つタッチしていただきますと、先ほどの報告書の画面に変わるかと思います。先生方が今タッチいただいた報告書のタブが右側のほうに増えた形で表示されているかと思います。私が会議の始まる前に幾つか報告書をタッチして出しているタブレットもあるかと思うので、現在、画面右側に複数のタブが表示されているかと思います。こちらの画面右側の複数のタブが御確認いただけない先生方がいらっしゃいましたら、挙手をお願いいたします。大丈夫でしょうか。

そうしましたら、今度、私が現在見ている画面を先生方皆さんと同じ画面に変えたいと思います。私のほうで今から通知というボタンを押しますので、こちらで先生方のタブレットの画面の左上のほうに新しくタブができたかと思います。こちらの画面左上のタブを指でタッチしていただきたいと思います。そうしますと、私が今、報告書を一枚一枚めくっているのですけれども、それに合わせまして先生方の画面が動いているのが御確認いただけるかと思います。もし、こちらの私の画面と同じ画面にならない先生方がいらっしゃいましたら、挙手をお願いいたします。大丈夫でしょうか。

こちらの画面左側のタブに関しましては、説明される方が通知するというボタンを押し

た際に初めてあらわれるタブでございます。こちらのタブに関しましては、通知された人と同じ画面を見ることができます。先生方が御自分でほかの報告書を御確認いただきたいと思われる方があるかと思うのですけれども、その場合は画面の右側のほうに複数個出ているタブがございます。こちらの右側のタブのほうをタッチしていただきますと、私の操作にかかわらず、先生方のペースで御自身の報告書を御確認することができるかと思います。

私のほうが通知いたしました報告書と同じ画面を見たいといったような場合には、画面左側のほうのタブをもう一度さわっていただきますと、こちら、今、私が操作している画面に戻ることができるかと思います。ここまでよろしいでしょうか。

ここでまた先生方、御自分のペースで報告書を御覧いただきたいときはブックマークを押していただきますと、先ほどの報告書の一覧の表示に戻るかと思います。

○横山課長補佐

このページをどうしてもほかの先生に見ていただきたいと強く願われる先生以外の先生が通知というところを押すと、考えられないようなページが出てくるので、そこだけ御配慮いただければと思います。

○小牟田専門職

もし操作方法等で御不明な点がございましたら、事務局がすぐに飛んでまいりますので、挙手をされるなりでお申し付けいただければと思います。よろしくお願いいたします。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

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

○横山課長補佐

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

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

○三枝座長

先生方、相違はないでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、フェンキノトリオンの審議に入りたいと思いますので、経緯も含めて事務局

から説明をお願いします。

○瀧砂専門官

それでは、お手元に資料2の御用意をお願いいたします。

3ページを御覧ください。フェンキノトリオンにつきましては、3月に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をいただいております。

6ページを御覧ください。要約になりますが、こちらは後ほど食品健康影響評価のところであわせて御紹介したいと考えております。

7ページを御覧ください。

28行目に示されておりますとおり、フェンキノトリオンはトリケトン系の除草剤でして、プラストキノン生合成経路に関与する4-HPPDaseの阻害により効果を示すものと考えられております。今回、移植水稻に対する新規登録という形で申請がされておまして、海外での登録はございません。

8ページからが安全性に係る試験の概要です。

11行目から動物体内運命試験です。

まず、ラットを用いた試験ですが、こちらの薬物動態学的パラメータについては表1に示されております。

永田先生よりコメントをいただいております。9ページの1行目の下のボックスを御覧ください。低用量と高用量の間で投与量が40倍異なっていますが、 $T_{1/2}$ については高用量で低下している。さらに、後ほど示します代謝物の分布、表3ですが、こちらですと50%TARのフェンキノトリオンが糞中に排泄されているにもかかわらず、AUCの値としては100倍程度変わっているのはなぜか、その理由について考察を要求するというものです。

こちらは申請者より回答をいただいております。机上配布資料1の9ページを御覧ください。申請者からの回答ですが、こちらは高用量群と低用量群のAUCの比を見たところ、早い時間帯、すなわち血漿中の濃度が比較的高い時点で特に高い値を示す結果となり、この要因の一つとしては、用量相関的に腎排泄性が上昇していないことが考えられます。つまり、排泄性の飽和現象によって、高用量群では腎排泄率が低下したことによってAUCの比として用量比以上に上昇したものと考えていますとの回答をいただいております。

また、この表の中で、今、タブレットのほうで左上にランプがとり、表としてfigure Gの1というものが出ているかと思うのですが、出ていない先生はいらっしゃいますでしょうか。よろしいでしょうか。このグラフを御覧いただきますと、表1に記載されている $T_{1/2}$ の値ですが、こちらは吸収相での値であるというように考えられますので、表の中の $T_{1/2}$ の後に吸収相という形で追記したいと考えておりますので、御確認をお願いします。

また、中島美紀先生からは、 C_{max} とAUCについて、雌よりも雄のほうが高値を示す性差が認められています。こちらは報告書にその旨の記述がありましたので、情報を追加してはいかがでしょうかというようにコメントいただいております。8ページの21行目で追記をしております。御確認をお願いいたします。

3行目からの吸収率ですが、こちらは低用量のフェンキノトリオンの投与72時間において、吸収率は少なくとも雄で70.5%、雌で70.4%と算出されたという結果になっております。こちらの記載ぶりについて、中島美紀先生より修文をいただいております。

ラットの分布についてですが、主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表に示されています。主に肝臓及び腎臓に認められ、組織中の放射濃度は経時的に減少したという結果になっております。この表の中で永田先生よりコメントいただいております、この肝臓及び腎臓において残留放射能濃度が高用量と低用量間で余り変わらないけれども、その理由はなぜか。また、1週間後、どの程度低下するかというようにコメントいただいております、机上配布資料1の10ページを御覧ください。申請者より回答としては、投与1週間後での濃度については予測するのは難しいけれども、さらに減少するのではないかという回答をいただいております。

続きまして、11ページの2行目から、代謝物の同定・定量試験についてです。こちらで認められた主要代謝物は表3に示されています。

尿及び胆汁中では、主要代謝物はBで、ほかに代謝物C及びD/Hが認められたという結果になっております。また、糞中では主要代謝物がB、I、J、ほかに代謝物C、D/H、E及びFが認められたという結果になっております。

また、表には記載されていないのですが、ドシエ及び報告書のほうで糞中の代謝物にKとLが同定はされているものの定量はされていない結果となっておりまして、そちらの記載について15行目からのところですが、永田先生からの修文案と、中島先生から記載しないという案をそれぞれいただいております。こういった記載がいいか、御検討をお願いします。

それに関連しまして、12ページに記載します主要代謝経路の書きぶりについて各先生より修文をいただいております、こちらもどのような記載がいいか、あわせて御検討をお願いいたします。

また、表3の中で、13ページの下から3つ目のところにありますが、尿中に認められた主要代謝物Bについて、永田先生からのコメントで、尿中の代謝物Bが倍ほど増えている。AUCの値が予測より高い場合は腸肝循環が起きていることが考えられるが、そうであるならば、むしろ排泄が減るはずである。腸肝循環がないとしてもこの結果は理解できないというコメントをいただいております、これに対する回答が机上配布資料1の11にございます。こちらは申請者からの回答ですが、その投与前の絶食の有無や消化管内での胆汁分泌の有無の差がフェンキノトリオンの吸収量に影響を与えた可能性があると考えていますといった回答になっております。

14ページの3行目から排泄試験です。

まず、尿及び糞中の排泄試験ですが、投与72時間での排泄率について表4に示されています。投与72時間に低用量で90.8～98.7% TAR、高用量で95.7～100% TARが尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄されたという結果になっております。

また、胆汁中排泄についても試験が実施されておりまして、こちらの結果は表5に示されております。胆汁中への排泄は雄で25.7～29.4%TAR、雌で19.2～23.1%TARだったという結果になっております。

動物体内運命試験については以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

先生方から修文いただいておりますけれども、それは適正に直っていると思います。

最初に永田先生に伺いたいのですが、先生の質問に対して申請者は的確に回答しているのでしょうか。まずそれからお願いします。

○永田専門参考人

先ほどから読んでいるのですが、1番目に関しては、これはあり得るかなと。事実かどうか。きちっとしたデータは、先ほど表を出されましたけれども、それで全部推測を私はできないのですが、理論的にはあり得るかなと思います。

2番目です。要するに高用量と低用量で肝臓、腎臓で変わらない。大体これは40倍か50倍濃度が違いますので、吸収が悪いとしても10倍ぐらい違ってくるのが今まで見てきたデータなのです。それで変わらないということは、言いかえると、比較的ここに残留性があるかなというのが私の考えたところで、それを受けて1週間後ぐらいにどのくらい減るのかなということがある意味では蓄積性を判断する上で必要かなというように思いましたので、1週間後どうなるかなというコメントをつけました。回答はおわかりのように、要するに予測でしかない。これは私としては余り受け入れられないという立場です。

3番目は結局わからないということなのですが、今まで見た記憶がある中でこんなものは初めてなのです。だから、普通の剤でやったら胆汁のものをとったら上がることはほとんどなかったのですが、これは倍ぐらい上がっていますね。だから、説明は一応何とか書いてありますけれども、結局それをサポートするデータがなくて、推測の域を出ませんので、私としては、これは受け入れがたいかなというのが私の意見です。

○三枝座長

ありがとうございます。

永田先生の御質問に対する回答に対して、中島先生、コメントをいただけますか。

○中島（美）専門委員

回答いただいた机上配布資料1の9ページで短い時間でAUCを出してきていますけれども、余り短い時間でAUCは出さないのです。結局、ポイントでの台形法でAUCを出してきているのでしょうけれども、普通はもっと長い時間で出すものなので、短いところを出す意味は余りなくて、結局血中濃度が反映されているだけのことで、永田先生がおっしゃるように、説明ができないことを無理やり説明しようとした苦勞が見えるなという感じで、答えがないのだらうなと思いました。

○三枝座長

ありがとうございます。

これは多分先生方おっしゃるように、聞いても回答は来ないだろうし、どういたしましょうか。

○永田専門参考人

これは第1版ですね。全体的に見ると、はっきり言ってデータは少ないのです。だから、できれば先ほどのような実験も踏まえて、実験をきちっとやらないとここのところがはっきりしない。結局残留性のものも含めてきちとした動態がわからないと、いわゆる後の毒性の評価にもつながりますので、必要な実験は要求すべきかなというのが私の見解です。

○三枝座長

事務局に伺いますけれども、追加の実験を要求することはできるのでしょうか。

○横山課長補佐

評価にその情報がないと、どうしてもADIですとか急性参照用量の設定ができない、毒性のプロファイルが把握できないということであれば要求することは不可能ではないのですが、そのためには、どういった観点でどういう知見が欲しいのでどういうデータが必要かというところは御議論の中で明確にさせていただいて、もう一度試験をやったのにもかかわらず思う試験が出てこないということがないように十分な御議論をいただければなと今伺いしていたところです。具体的にどういうデータが必要で、それは何のためかというところを明確にいただければと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

先生、何か。

○永田専門参考人

少なくとも残留性がどのくらい続くかというのはやっていただいたほうがいいと思います。毒性を見ると肝障害というのですか、肝毒性は出ていますので、その点が要と考えると、実際の蓄積性による障害なのかというところの判断でそこは変わってくるかと思うので、少なくともそれはきちとしたデータを出していただくということが必要かなと思います。

○横山課長補佐

やはり最近3Rの観点もすごく言われているので質問なのですけれども、今、出ているデータから何かモデルみたいなものを使って計算してみるとか、そういうことは可能ではないですか。

○永田専門参考人

結局、今このデータを見ても、臓器によってかなり違うのです。臓器毒性につながりますので、それで結果的に申請者もコメントしているように、予測で下がるであろうという程度で逃げているというか、結果はそうなのです。きちとしたデータは必要かな。要す

るに数式でやっても実際そうであるかどうかは、私としてはそのときに測ってみないとわからないというのが考えですので、それは必要だと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

この点についてはいろいろ結果を見て改めてまた議論したいと思いますので、ここで一応止めたいと思います。それと12ページに先生方に修文していただいていますけれども、8～12行目までの杉原先生と永田先生の修文案とその下の中島先生の修文案を比べまして、ほとんど一緒なのですが、違いは最後のLを入れるか入れないかというところだと思います。これは永田先生、どちらがいいですか。

○永田専門参考人

私は中島先生の修文案を支持します。これで結構だと思います。実はLがあるなと思って、ここを書き忘れていました。すみません。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、この12ページの修文案は中島先生の案を採用したいと思いますので、よろしくお願いします。

あと忘れましたが、11ページの15行目に「表3には示されていないが、」というのを加えての修文案、中島先生はいらないのではないかとことなのですが、これはいかがいたしましょうか。

○永田専門参考人

とっていただいて結構です。

○三枝座長

永田先生の15行目からはいらないですか。

○永田専門参考人

はい。

○三枝座長

では、これは削除ということでお願いします。

動物代謝のところで、永田先生、中島先生、そのほかに何かございますでしょうか。よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、植物体内運命試験に入りたいと思います。よろしくお願いします。

○濱砂専門官

16ページから植物体内運命試験です。

中山先生から全体を通じて特に意見はありませんというコメントをいただいております。

植物体内運命試験は水稻について行われておりまして、こちらの結果は表6のほうに示されています。各部位の中で残留放射能濃度は青刈り茎葉及び稲わらで高いという結果でした。また、主要成分は未変化のフェンキノトリオンのほかに10%TRRを超える代謝物と

して代謝物Cが認められております。

22行目からは主要代謝経路について記載をしております。

17ページの5行目から土壌中運命試験です。

こちらはまず好氣的湛水土壌中運命試験ですが、主要成分は未変化のフェンキノトリオンで、ほかに分解物のB、C及びHが認められたという結果になっております。

22行目のところで、抽出残渣について、それぞれ最大で89.9%TARが処理14日後で認められていますが、こちらは腰岡先生から表7、結果の表の中で記載されているのは処理3日後しかないというように御指摘いただいております、14日後のデータに修正を行っております。御確認をお願いいたします。

また、24行目からの好氣的湛水土壌における主要分解経路の記載ですが、26行目のところで腰岡先生より、こちらの分解物Hの生成の部分での修文をいただいております。

19ページの6行目から土壌吸脱着試験です。こちらにつきましては表9に結果が示されております。

16行目から水中運命試験でして、こちらはまず加水分解試験について実施されております、結果は表10に記載されております。いずれの条件においても加水分解され、主要分解物としましては分解物C、E及びHが認められたという結果になっております。こちらの加水分解経路につきましても、腰岡先生より同様の修文をいただいております。

15行目から水中光分解試験について記載しております、こちらにおきましても分解物のB、C及びDが認められたという結果になっております。

21ページの4行目からのところで、こちらは暗所対照区で認められた分解物の内容について、分解物B及びDなのではないかというように腰岡先生より御指摘をいただいております、確認したところ、分解物B及びDでした。大変失礼いたしました。こちらの推定半減期については、表11に記載をしております。

21ページの13行目から土壌残留試験についてです。こちらにつきましては、結果が表12に記載されております。

22ページの2行目から作物残留試験についてです。こちらは稲を用いてフェンキノトリオン及び代謝物Cを分析対象化合物とした試験が実施されております。結果は別紙3に記載されておます。フェンキノトリオン及び代謝物Cの最大残留値ですが、こちらはいずれも最終散布45日後の稲わらでそれぞれ0.68 mg/kg、0.02 mg/kgという結果でございました。また、可食部においては、フェンキノトリオン、代謝物C、いずれも全て定量限界未満であったという結果になっておます。

植物、環境については以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

腰岡先生から数点御指摘をいただきまして事務局で修文してありますけれども、腰岡先生、全体を見て何かございますでしょうか。

○腰岡専門委員

特にこれで結構だと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

中山先生、特にないということですがけれども、それでよろしいでしょうか。

○中山専門委員

大丈夫です。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、一般薬理に進んでください。よろしくお願いします。

○濱砂専門官

それでは、先に机上配布資料2を御覧ください。

こちらはラットとイヌで28日間の亜急性毒性試験が予備試験として行われているものですが、それぞれにおいて、ラットですと表2、イヌですと表7のほうに各血漿中のクロシン濃度について記載しております。

ラットですと、有意差があるものとしては100 ppm以上の投与群でクロシン濃度の増加が認められておりまして、イヌですと、2 ppm投与群から投与2週以降において値が増加しているということになっております。

○中島（裕）専門委員

資料が私の手元にないのですが。

○濱砂専門官

大変失礼いたしました。

血漿中クロシン濃度についてはこちらに記載されておりますので、こちらを御覧いただきながら後の毒性試験について御覧いただければと思います。

評価書の22ページの7の一般薬理試験ですが、こちらはラット及びマウスを用いた試験が実施されております。結果は表13に示されております。いずれも最大の投与量2,000 mg/kg体重において投与による影響はなかったという結果になっております。

22行目からは急性毒性試験です。こちらはラットを用いた急性毒性試験について、結果が表14に示されております。雌の2,000 mg/kg体重において肛門周囲の被毛の汚れ及び軟便が投与6時間後から1日後に認められておりまして、ARfDのエンドポイントとしております。また、死亡例はなく、LD₅₀は2,000を超える値となっております。

5行目からは代謝物及び原体混在物を用いた急性毒性試験についてです。結果は表15に示されております。こちらは遺伝毒性試験で本間先生から修正いただいております、それに合わせて表15の中で代謝物の記載を追記しております。

結果についてですが、こちらの原体混在物4につきまして、投与2,000 mg/kg体重で死亡が認められ、LD₅₀が300～2,000という結果になっております。ほかのものにつきまして

は、全てLD₅₀が2,000超という結果になっております。

24ページの4行目から、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験についてです。こちらにつきましては、眼に対してごく軽度の刺激性が一過性に認められましたが、24時間後には全て消失するという結果になっております。また、皮膚に対しては刺激性が認められなかったという結果になっております。また、Hartleyモルモットを用いた皮膚感作性試験につきましては、中等度の皮膚感作性が認められたという結果になっております。

急性毒性試験については以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

本間先生に代謝物という言葉を追加していただいたということですが、今までのところでは特にないようですから、亜急性に進んでください。よろしくお願いします。

○濱砂専門官

それでは、24ページの12行目から亜急性毒性試験についてです。

まず、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験につきまして、各投与群に認められた毒性所見は表17に示されております。

尿検査において2,000 ppm以上投与群の雄、また100 ppm以上投与群の雌で尿中ケトン体の増加、また100 ppm以上投与群の雌雄で尿pHの低下が認められておりますが、尿中の被験物質もしくはその代謝物、またはチロシンの代謝物が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかったという案になっております。以降の試験においても同様の記載を行っております。本試験において100 ppm以上投与群で認められた所見から、無毒性量は雌雄とも10 ppmであるという結果になっております。

表17についてですが、まず【事務局より】の中で、眼の所見につきまして、眼科学的検査または病理組織学的検査が実施されている場合は、一般状態及び肉眼所見については毒性所見としませんでした。また、眼科学的検査については、所見の後に眼科学的検査結果という記載を追記しております。以降の試験でも同様の整理をしております。各先生から御了解いただいております。

また、事務局の②についてですが、100及び20,000 ppm投与群の雄及び100 ppm以上投与群の雌でRBCが有意に減少していますが、こちらを毒性影響としないことについて各先生から御了解いただいております。小野先生からは、1年のラットの試験でも同様なのですが、程度が僅かなのでRBCの低下以外にMCVやMCHの増加も認められていますということで御指摘をいただいております。こちらへの記載について、どのように記載すればいいか御検討をお願いします。

また、肝臓の絶対及び比重量の増加について、こちらは雄雌それぞれについて、雄は100 ppm以上投与群で今、記載しております。雌については2,000 ppm以上投与群で修正を各先生よりいただいております。また、小野先生からは、肝絶対及び比重量増加の有意差があるのは雄では10 ppm以上、雌では100 ppm以上という御指摘をいただいております。

美谷島先生からは、こちらは適応反応で所見としなくていいのではないかという御指摘もいただいております。ですので、これらについて、どこから毒性所見ととればいいのか、御検討をお願いしたいと思います。

さらに、下のボックスですが、三枝先生から、雌の腎絶対比重量の増加は病理組織学的裏づけが得られなかったので毒性としなかったのでしょうかというように御指摘をいただいております。こちらに関しましては、小野先生より雌の2,000 ppm以上投与群の部分に御追記をいただいております。

また、三枝先生から、角膜炎について高チロシン血症との因果関係が明らかなので、有意差がなくても毒性と考えますということで、こちらは100 ppm以上投与群の雄のほうに御追記をいただいております。

美谷島先生からは、さらに雄の100 ppm以上投与群の脳の絶対及び比重量の減少は、長期の1年間においても絶対重量では認められています。組織学的変化を伴わないので取り上げる必要はないと思いますが、考察が必要ではないかということでコメントをいただいております。

27ページ、一番上のボックスですが、高木先生からは、雄の100 ppm以上投与群のトータルタンパク質であるとかアルブミンの増加も毒性としたほうがいいと考えますとのコメントをいただいております。これらの各所見についてどう判断したらいいか、御検討をお願いします。

27ページの2行目からは、イヌの90日間の亜急性毒性試験です。こちらにつきまして所見は表19に示されております。2,000 ppm以上投与群の雄で胸腺絶対及び比重量、雌で脾及び肝髄外造血亢進等が認められたので無毒性量は雌雄とも10 ppmであるという案になっております。

こちらは義澤先生から、胸腺の重量の変化について、対照群に比べて低値を示しているデータがあって、こちらが背景データの範囲か確認してください。雌の卵巣・子宮についても同様ですということでコメントをいただいております。これに関しまして、机上配布資料1の1～3ページのところで申請者より回答をいただいております。

こちらの1ページのところの真ん中の部分ですが、胸腺についてはおおむね正常の範囲であって、雌についても背景データの範囲内であったという回答をいただいております。また、雌の卵巣及び子宮では、いずれの投与群においても最小値は背景データの最小値よりも高値であったというように回答をいただいております。御確認をお願いします。

評価書の表19のほうに戻りますが、松本先生より、MPVであるとかRDWなどは毒性指標としないほうがいいですということで削除の修正をいただいております。

また、三枝先生から、最高用量の投与群で認められた所見について、同一個体であるものができるように記載してほしいというコメントをいただいております。表のほうで修正を行っております。御確認をお願いいたします。

また、美谷島先生からは、最高用量の投与群の1例で、7及び13週目でWBCは減少して

いるのですがいないですかというコメントをいただいております、こちらにつきましては、該当箇所を報告書で改めて確認したところ、雄ではなくて2,000 ppm投与群の雌の1例であったということで記載がされていたので補足として御説明申し上げます。

28ページの4行目から、ラットの90日間亜急性神経毒性試験についてです。結果につきまして、認められた所見は、表21のほうに示されております。

表21の中で三枝先生より、雌の最高用量の投与群での着地開脚幅の低下について認められた雌雄について追記いただいております。

また、松本先生から200 ppm以上投与群で認められた被毛粗剛については、有意差がなかったのでマークを追記いただいております。

本試験においては、200 ppm以上投与群の雄で被毛粗剛、雌で外陰部被毛の湿潤及び汚れが認められたので、無毒性量は雌雄とも200 ppm未満という結果になっております。

また、三枝先生より、機能検査等で認められた変化について、一般状態悪化による二次的な影響であるというように追記をいただいております。

続きまして、机上配布資料2を御覧ください。

(4) としまして、ラットの28日間の亜急性毒性試験についてです。各投与群で認められた所見は表3に示されております。10 ppm以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められて、無毒性量は雌雄とも2 ppmであるという評価書になっておりますが、表を御覧いただき、実際にどの投与群から毒性所見ととるか、御確認をお願いしたいと思います。

おめくりいただきまして、マウスの90日間亜急性毒性試験についてです。こちらで認められた毒性所見は表5に示されております。本試験において4,000 ppm以上投与群の雌雄で小葉中心性肥大等が認められていますので、無毒性量は雌雄とも400 ppmであるという結果になっております。

亜急性毒性試験につきましては、以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、順番にいきたいと思いますけれども、まず、表17のいろいろ修文がありますけれども、第1点は特に問題ないと思います。眼の所見ですけれども、表記の仕方ですね。

第2点の赤血球関係の赤血球が有意に減少しているけれども、これは5%未満の軽い変化であるということで、多くの先生方が毒性としなくてよいというように言われています。小野先生から御指摘があったのは、あとの慢性毒性試験とのかかわりなのですから、同じ程度に軽いものなのに、ここでとったら後はどうするのかという話だと思います。

松本先生にまず聞きたいのですけれども、5%程度というのはどうなのでしょう。

○松本専門参考人

これは難しい。数字を出すとそれがひとり歩きするので非常に具合が悪いと思っているのですけれども、このラットの亜急性の結果を見る限り、まず1つはヘモグロビンが動いていないという点が非常に大事な点であるということと、あと2~3%減少している。今日

初めてなので余計なことを申し上げますと、そもそも今の機械の測定の誤差がRBCは±2%ですね。あと日内変動とかそういうものも1%とか2%はもう平気で動きますし、もう一つ言おうと思ったのが、2%、3%ぐらいのRBCの低下というのは、生体が反応しない量という考え方でいいと思います。そういうことから、5%という数字がいいかどうかはともかくとして、90日のラットの試験のRBCは毒性としなくてよいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

慢性のほうは後ほどまた小野先生と議論したいと思います。

義澤先生から、これはいつも話題になると思うのですが、肝の絶対及び比重量増加の範囲です。どこから毒性ととるかという。

○義澤専門委員

私は大胆なコメントをしてしまったのですが、これは医薬品評価ではないので小野先生の御提案でいいと思います。これまでどおりの肝重量の動きを影響ととるということだと思います。

○三枝座長

いい機会なので。

○義澤専門委員

新規剤ですので、肝臓の薬物代謝酵素誘導試験とかのデータが欲しかったなというのを小言で言わせていただいています。

○三枝座長

今日来ていらっしゃらないのですが、美谷島先生も多分同じような考え方だと思うのですが、どこまでが毒性でどこまでが反応かというところで、実は今までの経緯では絶対及び比重量が増えていけばもうこれは毒性ととろうということで、一方で、これは反応性のものだから特に毒性ととらなくていいのではないか。それが当委員会だけではなくて、この食品安全委員会の中でまだコンセンサスがないように思うのですが、その点については、幹事会に上げてこれからどう考えていくのかということを議論していただくということではいかがでしょうか。

○義澤専門委員

それで結構です。

○三枝座長

吉田先生、何かコメントをいただけますか。

○吉田委員

ラットの90日ですか。

○三枝座長

というか一般論としての。

○吉田委員

昨年、先生方に御説明差し上げてから1年もたってしまっているということなので、委員会としてまずおわびを申し上げないといけないと思うのですが、鋭意ここについては現代の科学水準に基づいてまとめていくことはお約束したいというように思っていますので、幹事会に上げていただくということです。恐らくTP及びAlbというのは肝臓の大きさが大きくなると上がってくるというのが今までもあったように思っています。このあたりでよろしいでしょうか。

○三枝座長

ありがとうございます。

となりますと、有意であるということを採用すれば非常に困ったことになるというか。お願いします。

○小野座長代理

私は有意ですとコメントしましたがけれども、必ずしもそこからとれという意味ではなくて、義澤先生が書いているように適応性変化と判断できるのであればそれはとらなくていいという方向性、最近の考え方は知っていますし、農薬でも最近欧米ではそうやって評価していますので、本当であれば試験か何かあれば一番よかったのですがけれども、それがないので、あとはこの重量変化だけだから、では、適応性と言っていいのかどうかという議論なのかなと思ってあえてこういうように実はコメントを投げた次第です。

これは両方あるからとるという話になると、今日追加資料で配付された28日のラットのほうも10 ppm以上、肝絶対比重量増加というもののだけで事務局案はとっていますけれども、これもとる話があるのかなという。そのへんは、ただ、適応性変化は毒性としないというのが欧米ではそういう方向性にあるとは言いましたけれども、食安委では今までのところ、そういう方向性でやっていないので、食安委としての方針というものをこれはできれば幹事会のほうで決めていただくのが一番いいのかな。一番理想的にはガイダンスというか、指針のようなものをつくってもらいたいなというのが実際のところです。

○横山課長補佐

少しだけ補足させていただいてよろしいですか。

今、御議論いただいている、まず肝臓の具体的なデータなのですが、10 ppmですとドシエ、お手元の水色の資料を御覧いただきますと、5の40ページに情報がございまして、そんなにいっぱい動いていないよというのを今から説明したいのですが、まず程度を御覧いただけないかなと思ひまして、5の40ページの表5-3の1の12というものがありまして、それを御覧いただきますと、今、話題になっているのが、雄の10 ppmです。絶対が109%で相対が107%という変化です。

今日、事務局が机上配布2として用意させていただいたものなのですが、今、先生方、左側のタブのところを押していただくと報告書のページが出るようになっていると思うのですが、これは報告書のページで、テキストテーブル4というものが先生のお手元に出ているでしょうか。これを御覧いただきますと、雄の10 ppmですと絶対も相対も111%

です。その程度で、雌ですと10 ppmで110、106%というくらいの増加の程度となっております。まずは程度。それと長期の試験では、この用量では肝重量増加は出ていないのです。これらの状況をまずあわせ考えていただいて、程度の観点から毒性とすべきかというところを見ていただければと思います。その後で、肝酵素誘導のデータがないというお話なのですけれども、やはりそのデータがないと適応性変化というようには判断できないかどうかです。

例えば事務局のせいなのですが、ガイダンスが今できていないので、明確にこういう場合はこうしましょうという決まりのようなものをお示しできる状態ではないのですけれども、先生方、普通にこのデータを渡されてどちらですかと聞かれたときにどう御判断されますかという点で、まずはフラットに御覧いただいて、この部会としては、この毒性はどのように考えられるかというような点をまずできればお示しいただいた上で幹事会のほうに諮るというような形のほうが、今後肝毒性を考えていく上で実例を踏まえた検討という意味で進められていくのかなと思ひまして、このような問いかけをさせていただいているのですけれども。

以上の点、御意見いただけないでしょうか。

○三枝座長

ありがとうございます。

逆に振られてきましたけれども、例えば表5-3の1の12を見ますと、雄では一応有意差は10から、雌では100からです。肝臓の場合ですけれども、1つの点は、あまり用量相関性がないというか。1割程度というのは先ほどの話ではないですが、数字がひとり歩きしてはいけないのですけれども、この程度でどうかなというのがあります。

もう一つは、今、横山さんから御指摘があったように、ほかのファクターが動いているかどうかということを勘案した場合に、それは大分参考になると思うのですが、高木先生が御指摘のように、TPとかAlbが上がっているということもありますので、ここはほかのファクターも含めて判断するのはいかがかと思うのです。

小野先生、いかがですか。

○小野座長代理

これは上のほうの用量は肝重量もそうですし、TPもAlbもそうですけれども、用量依存性がほとんどないのは、この血中チロシン濃度のデータを見ると2,000と20,000は全く血中チロシン濃度が変わらないので、多分この物質の体内の取り込みがもう飽和してしまっているのでしょうか。これ以上の影響はきつとないのです。だから、肝毒性といっても、これ以上強い肝毒性が出ることはきつとないのかなと私は見ました。

だから、そういう意味で、この肝重量増加がどんどんもっと強くなるのであれば、それは長期にわたって投与したときに障害性の変化にいく可能性があるかもしれないのですけれども、多分この10 ppmだとか100 ppmだとか、このあたりの肝臓が重たくなったという反応は、結局は代償性というか適応性の変化の域を超えない反応なのではないかというよう

に考えます。

○三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

私も基本的には同様の考えです。病理組織学的に影響が認められていないということと、肝臓重量に関しては、血液生化学的な変化が認められたり器質的变化が認められた場合に影響と考えるべきだというように考えます。

単純に臓器重量の増加だけならば適応性変化と判断すべきではないかなと思いますが、やはり薬物酵素誘導試験のデータが欲しいと個人的には思います。110%ぐらいは適応性変化の可能性があると思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

私も適応性変化かなと思います。したがって、あえて10をとらなくても軽度の変化なのでよいような気もいたします。ただ、1点だけ、組織学的変化の右のページの10 ppmの雄を見ると、有意差はついていないのですけれども、2例ほど小葉中心性肝細胞肥大が出ていて、これがゼロになれば問題ないかもしれないのですが、2例あるのでちょっとどうかというようにひっかかっています。

以上です。

○三枝座長

それでは、今、高木先生の御指摘もありましたけれども、10 ppmの2例はカットということで、事務局御提案のと通りの判断にしたいと思いますけれども、それでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。

それともう一点は、私が指摘させていただいたのですけれども、角膜炎です。これは有意差がないけれども、ラットの場合はチロシン血症等の因果関係が割とはっきりしているので、やはり雄の場合は100 ppmから出ているという判断でいかがでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田委員

今の角膜炎のところで、後でもよろしかったのですけれども、血中チロシン自体を毒性とはとらないということは4-HPPD剤の審議に当たり共通していたと思うのですが、今回初めてのパターンなのは、今まではラットが一番センシティブだった。というのは、血中チロシン濃度については恐らく100台の後半、500～1,000あたりに血中チロシン濃度が上がってくると眼の変化が出たのですけれども、今回はラットよりイヌのほうがずっとセンシティブなのです。血中濃度の上がりがより低い用量から上がるという、多分今まで5～6剤、メソトリオン以降やってきましたけれども、初めての剤であろうということで、私としてはそこがどうしても今回は気になって仕方がない。

といいますのは、ある意味ではラットは高感受性過ぎるので、評価の対象とならないケースもあるのではないかということを感じるくらい、ラットは今までセンシティブだった。先ほどの永田先生のコメントもあるのですが、この剤は今までと全く同じではないだろうというようなことを4-HPPD剤でも先生方の評価するにあたり1点気にとめていただきたいと思いますと思いまして申し上げました。

といいますのは、ヒトの小児の疾患だと思うのですが、アミノ酸代謝障害で高チロシン血症になった場合に眼の変化が出る、皮膚もそうですね。多分釈迦に説法かもしれないのですが、そういうことがあると思います。ラットは感受性が高過ぎるということで評価をしてきたのですが、今回のようにラットよりもイヌのほうがチロシンが上がるということが明らかになってきますと、ラットを感受性が高過ぎる動物種だということが言えなくなってくるケースが出てきたのかなと思って、今回はその点を先生方にあわせて見ていただきたいと思いますと思っています。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

それは慢性のイヌのところでまた議論したいと思いますので、よろしくお願いします。

それでは、先ほども出ましたけれども、腎臓のほうですね。絶対及び比重量増加というものを私と小野先生は入れたほうがいいのではないかと判断したわけですが、高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

腎臓の100 ppmからの増加、これについては、その用量では病理の変化は出ていないのですけれども、その1つ上の用量では明らかな変化が出ていますので、この用量を毒性とるのがよいのではないかなと思います。

以上です。

○三枝座長

確認ですけれども、小野先生に指摘していただいたように、2,000 ppm以上ということによろしいですか。ありがとうございます。

あと美谷島先生から、脳の重量について御指摘がありますけれども、これは後でまた議論したいと思いますので、よろしくお願いします。

あと次に、イヌの90日の試験なのですけれども、この場合は、同じ個体でいろいろ異常が出たということなのですが、私、少しひっかかったのは、松本先生に伺いたいのですが、4匹中1例でひどいことになっていて、あとは大丈夫というのはどう判断したらよろしいのでしょうか。

○松本専門参考人

まさに個体差ということで、そういう明らかな影響が見られたわけなので、有意差はないが、角膜炎が高用量になくて次の用量にあったというのはこの後にも出てきますが、そういうものの考え方と同じでよろしいのではないかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

あと美谷島先生の御指摘は事務局の御説明でよろしいかと思うのですけれども、先生方、よろしいですか。

あと90日間亜急性神経毒性なのですけれども、機能試験では異常が認められているのだけれども、その申請者の判断としては、この試験において、一般状態の悪化による二次的な1つの表現ではないかということなので、亜急性毒性試験が認められなかったと言い切るよりは、データを示してこう判断したという表現のほうが妥当ではないかと私は思ったのですけれども、義澤先生、いかがでしょうか。

○義澤専門委員

先生の御指摘のとおりでいいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、よろしいですか。

○高木専門委員

それで結構です。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

あとは、松本先生からは有意差がないというところでマークをつけていただいたということで、これはこれで結構だと思います。

それでは、慢性毒性試験に入ってください。よろしくお願いします。

○濱砂専門官

すみません、1点だけ、机上配布資料2の9の(4)のラットの28日間亜急性毒性試験

の表3にあります肝の絶対及び比重量増加。今、案だと10 ppm以上というようになっているのですが、こちらをどのようにするか、御検討をお願いできないでしょうか。

○三枝座長

これは先ほどの話だと、毒性ととるのは100以上ということで、データがどのくらい増えているかどうかはわかりませんが、先ほどの議論から、ほかのファクターが動いているというようなことを加味した場合に毒性ととろうという委員会の判断でしたので、100以上、雌の場合は2,000ということになると思います。先生方、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

どうもありがとうございます。

○義澤専門委員

1点いいですか。90日のイヌのところでは質問させていただいています。28ページ。一応回答者の回答に納得しましたということでつけ加えておきます。背景データです。

○三枝座長

ありがとうございます。どうも失礼しました。これで先生は納得していただいたということなので、事務局提案でよろしいということですね。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、慢性試験をお願いします。

○濱砂専門官

29ページ、8行目から慢性毒性試験及び発がん性試験です。

まず、ラットの1年間慢性毒性試験についてですが、各投与群に認められた毒性所見は表23に示されております。

また、17行目からですが、こちらの尿検査において200 ppm以上投与群の雌雄で尿比重の増加が認められておまして、あとのイヌの1年のほうで松本先生より御指摘いただいていることに関連するのですが、こちらについても検体投与の影響であるというようになっていますので修正を行っております。

本試験においては、200 ppm以上投与群の雌雄でそれぞれ所見が認められていますので、無毒性量は雌雄とも20 ppmであるという結果になっております。

表23の中ですけれども、2,000 ppm投与群の雄に関しまして、こちらは投与14週でトリグリセリドの減少が認められておりましたが、こちらは小野先生、三枝先生より削除の修正をいただいております。

また、5行目、下のボックスのところですが、義澤先生、高木先生より、雄の20 ppm以上投与群のTP、Alb、A/G比の増加も毒性としたほうがよいと考えますということで追記をいただいております。こちらは小野先生より追記をいただいております。

また、雌の200 ppm以上投与群で、こちらは小野先生より、肝の絶対及び比重量増加について追記をいただいております。

また、美谷島先生からは、200 ppm以上投与群の雄での脳絶対重量減少についてどうかということでコメントをいただいております。

30ページの7行目から、イヌの1年間慢性毒性試験です。こちらにつきましては、各投与群で認められた所見は表25に示されております。

表25の中で、松本先生より、雄の2,000 ppm投与群の尿比重増加について、剤による影響としていますということで追記をいただいております。また、肝臓の所見及び関連項目の変化を伴わないALPの増加の取り扱いについて議論が必要です。個人的には削除を考えますというコメントをいただいております。イヌでALP、ALT、GGT等の肝毒性パラメータが明らかに上昇し、また貧血を示すのは2,000 ppmを超える用量のようですというコメントもいただいております。

雌の200 ppm以上投与群の中でのGlobの増加でありますとかA/G比の減少についても松本先生より修正をいただいております。同様のコメントは美谷島先生よりいただいております。

また、義澤先生からは、こちらは投与群の全例で指間部の腫脹が観察され、病理組織学的に肉芽腫であったと記載されています。病変の程度が対照群に比べて増強していなかったかどうか確認してくださいということでコメントをいただいております。これについての申請者の回答は、机上配布資料1の4～5ページに記載しております。

こちらにつきましては、申請者からの回答では、病変の程度としてはいずれも軽度であり、対照群での変化と明らかな差は観察されなかった。イヌの飼育に網床でのケージを使用しており、自然発生性の指間部腫脹の発症が認められている。また、雄の200 ppm群の1例が軽度であった以外はいずれも病理組織学的には中等度の病変であって、こちらは投与量に関連した肉芽腫病変の程度の悪化は観察されませんでした。

また、見られた部位は指間部1か所のみであり、四肢全般あるいは複数の指間部での発生はなかったことから、病変の発生範囲にも投与による悪化は認められなかったということで回答をいただいております。

続きまして、32ページの2行目からラットの2年間発がん性試験です。こちらにつきましては、所見は表27に示されております。

戻りまして、先ほどのイヌの1年間慢性毒性試験については、無毒性量がそれぞれ雄で200 ppm、雌で10 ppmであるという案になっております。御確認をお願いします。

ラットの2年間発がん性試験についてですが、こちらは表27のところで、まず義澤先生よりコメントを、33ページのボックスの下側の2つ目で、眼球の扁平上皮癌について、200

ppmの雄の1例で認められて、これは角膜の病変だと思いますということで追記いたしております、こちらは表27の非腫瘍性病変をまとめた表でしたので、義澤先生のコメントを踏まえまして32ページの10行目、こちらに認められたことを記載しております。この記載でいいかどうか、所見をとるかどうかともあわせて御検討をお願いしたいと思います。

また、表の中については、こちら義澤先生より、小脳分子層の空胞化、網膜萎縮、坐骨神経線維変性、脊髄神経根症、骨髄肉芽腫、膵臓腺房萎縮の発症機序についての考察が欲しいですということで、こちらは美谷島先生からも小脳の顆粒細胞壊死でありますとか、脳重量の減少、また膵臓腺房細胞への影響についてもコメントをいただいております。義澤先生からの質問に対して申請者より回答をいただいております。こちらが机上配布資料1の6～7ページのところに記載されております。

小脳分子層の空胞化以外の所見については、ほかのこれまでの国内外の評価書の中でそれぞれ認められて出てきているものがあるというように回答いただいております。ただ、その発現機序は明らかでないというのもいただいております。小脳分子層の空胞化については、申請者は高チロシン血症に伴う脳内の酸化ストレスが増加することによる可能性が推察されるけれども、明らかでないという回答をいただいております。

33ページにお戻りいただきまして、こちらは雌のリンパ球数について統計学的に有意な増加が認められたため、毒性所見としまして表のほうでは200 ppm以上で記載していますが、2,000 ppmの誤りです。大変申しわけございません。

それにつきまして、義澤先生より賛成です。松本先生からは雌の200 ppmのWBC、こちら追加してはどうか。小野先生からは2,000 ppmの所見でよいと思います。三枝先生からは、WBC関連のデータはノイズが多いので不要。美谷島先生からは、200 ppmからでもいいのではないかと。高木先生からは、単核細胞性白血病1例を除いた値をもとに再計算した結果によりますというコメントをいただいております。

最後の高木先生のコメントに関しての補足ですが、報告書を確認したところ、検定を行う上で初めから1例を除いた値で計算していることを確認しましたので、補足としての説明にしたいと思います。

また、表27の中で、小野先生より雌雄とも200 ppm以上投与群で脾臓の絶対及び比重量の増加について御追記をいただいております。

34ページの2行目から、マウスの18か月間発がん性試験についてです。こちらで認められた所見は表29のほうに示されております。本試験において、検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったという結果になっております。

本試験において100 ppm以上投与群の雌雄で胆嚢結石が認められたので、無毒性量は雌雄とも100 ppm未満であるという結果になっております。

義澤先生より、こちらの胆嚢結石の形成機序、成分分析についてのデータ、考察が必要だと思います。胆汁排泄が主体なのでしょうか。美谷島先生からも同様のコメントをいただいております、これへの回答が机上配布資料1の8ページのほうになります。

申請者からの回答では、形成の機序については不明です。組織所見として胆石として記載していますが、エオジン好性で比較的均質な構造を持ち、一般的に胆石に見られるカルシウム等のミネラル成分は含まれていないことから、ミクロトームによる薄切も容易であったというように回答をいただいております。

慢性毒性試験／発がん性試験については以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、順にいきたいと思います。最初ラットですね。これはこれでよろしいと思いますけれども、小野先生、何か追加はありますか。

○小野座長代理

先ほど亜急性の試験で、赤血球の減少は程度も少ないし少ないという話だったのですが、こちらの慢性の試験でも多少程度は強いと言えば強いですが、同じぐらいの赤血球の低下で、MCVとMCHの増加も同程度くらいあって、ここはあえて書かせてもらいましたけれども、先ほどの亜急性のほうでいらないと、削除でいいということであればこちらでも削除でいいのではないかと考えます。

○三枝座長

今、小野先生からおっしゃられたのは5の93ページの表だと思うのですが、例えば雌のヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球を見てみましても、96とか97というところですが、松本先生、いかがですか。

○松本専門参考人

見たときにごく弱い変化でどうするのだろうということで、RBCだけ200と2,000で有意差がついているので、それで残ったのかなという程度のことです。それ以上、何も私からは申し上げることはありません。

それと、そういう程度なので、逆に言うと、MCVとMCHの増加というのは要らないのではないかと私は思います。

○小野座長代理

赤血球は残す。

○松本専門参考人

ですから、私は残してもいいのかなと思いました。その程度の返事なので、これは数字で割り切って、では幾つか残すかという問題ではなくて、例えば肝臓の重量が云々とかということを見て、残してもいいのかなという返事で御理解いただけないでしょうか。すっきりしたほうがいいですか。

○小野座長代理

だから、亜急性のほうでは同じぐらいで削除していて、こちらは同じぐらいで残していたら統一性に欠けるなと思った。

○松本専門参考人

RBCで言うと98と97ではなかったですか。そういうようなことになってしまうので。

○小野座長代理

その2~3%大きく違うということ。

○三枝座長

先ほどは95くらいで要らないということで。

○松本専門参考人

ただ、1つは、95という話をするとまたややこしいのですけれども、95の前後でこれをどうするかなというのを考えたらいいい数字だというように私は思っていて、では幾つかから有意だと言うかという、もう10%を超えないと話にならないというように私は思います。そういうことです。

○三枝座長

先生の御見解からすると、これはいらない。

○松本専門参考人

なので、残してもいいのかなという。でないと、私、すごく気にしているのは、5%という数字を言ってしまうと、今度からそれで線を引き始めるのです。それが私はおっかないので言いたくない。残すならば、今までも私はコメントしませんでしたけれども、すごく小さな変化を拾われています。それを拾っているということはこれも拾うのだろうなという、流れとしてそういうように私は思いました。

○三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

私は今のところ、5の93のところに書いてありますが、5%の変化であるということで残しても構わないと思いました。

○三枝座長

高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

私も残してもいいのではないかなと思います。RBCを見ると26週と52週と両方下がっている、どうも下がっているのが本当らしいという気がいたします。

○三枝座長

整合性という問題もありましたけれども、小野先生、いかがでしょうか。

○小野座長代理

ほかの先生方が残すということであれば、それで構わないです。

○三枝座長

では、これは残すということで進めたいと思います。

それと、次のイヌの試験で松本先生のほうから脳比重の増加ということが指摘されてい

ます。

○濱砂専門官

すみません、これはラットのほうでしょうか。

○三枝座長

5の97です。松本先生がこれを御指摘になったのは何か。

○松本専門参考人

余談なのですが、最初に表25を見たときに雄に何も変化がなくて、雌に角膜の白濁が1例とALPということだったのです。この剤はもう皆さん御承知のとおり、角膜、眼球に変化があるのでこれを毒性にするというのは構わないのですが、では、この眼の変化をとってしまうとALPが1個残って、これがこの試験のLOAELになるという理解になるのかと思うのです。

そうすると、そんなにALPの変化というのが毒性としての指標として意味があるのだろうかというように考えて元データに当たってみたのです。そうしますと、ALPは御承知のとおり、週齢に伴ってイヌだと15～16か月かけて減少しますので、コントロールが減少するけれども、処置群の減少の程度が弱かった。そのためにコントロールと比較して有意差がついた。そういうものを本当に毒性ととるのでしようかということを考えたときに、臓器重量はもちろん有意差がついているのですが、雌のほうはそれほど明らかではないし、ほかの項目もそう大したことがない。そうすると、このALPというのは余り意味がないのではないかというように私は考えました。なので、ALPを除いてしまうと、この表がどうも成り立たないのでもう一度項目を調べ直したところ、尿比重というのは2,000 ppmが異常値なのです。なので、これは毒性とすればいいのではないかということと、あともう一つ、グロブリンとA/G比の減少、私はこれを余り好きではないのですが、レポートの中に毒性とするというような表現があったように私は思うので、それに置きかえたほうがすっきりしませんかという流れでこういうことを書きました。

○三枝座長

ありがとうございます。

質問なのですが、この表の5の5の11では2,000 ppmだけをとるのでしようか。というのは、雌の場合。

○濱砂専門官

すみません、多分表は、今、松本先生はイヌのお話をされていまして、イヌのほうのデータはドシエには載っておりませんで、尿比重がそのドシエから落ちていて、今、タブレットのほうでテキストテーブルの4というものが出ていますでしょうか。その下のテーブル5のほうに尿比重のデータが載っておりますので御覧ください。

すみません、ドシエのほうにも載っておりました。ドシエだと5の63です。

○松本専門参考人

これは1.04なのですね。1.04を超えているということで、正常値の範囲は1.35ぐらいだ

と思うので、私はこの表を毒性影響とできるものを並べたほうが見やすいかなと思って、それを探し出したという意味です。

○三枝座長

先生方、今、松本先生から御説明いただきましたけれども、それでよろしいでしょうか。

今日配付していただいた机上配布資料2のイヌを見ますと、イヌの場合は血漿中のチロシン濃度は20 ppmで大体プラトーに達しているということもあるのですけれども、これは松本先生に伺いたいのですが、チロシン濃度と尿比重というのは関係あるのですか。

○松本専門参考人

そのデータはありません。わかりません。

○義澤専門委員

尿中のケトン体の増加と尿比重との関連はどうなのでしょう。ある剤では関連性があるような書き方を評価書内にしたものを見たことがあります。

○三枝座長

そうすると、この表からすると20 ppmでもプラトーに達しているので、尿中のケトン体の量は200も2,000も一緒と推察されますけれども、どうですか。

○義澤専門委員

雄のほうは同じ矢印ですね。5の63を見たら13週、どうなのでしょう。量をはかっていないからわかりません。小野先生、これまでどう解釈されていきましたか。

○小野座長代理

比重が増加しているのはケトン体が増加したせいではないかなと私は思っていて、ケトン体の増加は今回の評価書でも前の評価書でもチロシンの代謝物の排泄だという話。だから、そのせいで比重が増加しているのなら話としてはイコールですね。代謝物を排泄しているから比重が増加しているのだという話になってしまうので。ただ、今までの剤でどう記載していたかは今、思い出せないのです。

○横山課長補佐

手元にある評価書を確認しまして、先生方の御記憶の剤で例がありますのは、ケトン体が出たことについては毒性をしないというように記載があって、そのときに比重はどうも動いていなかったのだと思うのですけれども、比重については所見としないというステートメントもないというような扱いをしているものと、あとほかの4-HPPDの剤でケトン体がどうのというようなステートメントをしなかった剤なのですが、例として尿比重量増加と尿pH低下というのがあわせて認められていたものがありました。この剤の評価のときは、これらのpHの低下とか比重量増加が何のせいかわからないもので、この時代、これは毒性所見となっているというのが正直ベースでの御説明なのですけれども、そういうものがあって、比重量について明確な判断をしたことはないです。

○義澤専門委員

第三部会のときはどうでしたか。

○横山課長補佐

それはケトン体だけ判断しています。

○義澤専門委員

ですかね。尿比重も動いていなかったですか。

○横山課長補佐

それはどこにも書いていないので。

○義澤専門委員

レポートのほうに書いてあったような気がするのですが、うろ覚えなので結構です。

○横山課長補佐

今から確認には行きますが、時間がかかると思うので、別のところの御議論をいただけないでしょうか。

○三枝座長

それでは、2年間のラットの発がん試験。

どうぞ。

○吉田委員

すみません、先生方に1点考えていただきたいところは、本当にイヌのそれも最高用量ではなく中間用量の角膜混濁をとるか。確かにチロシン用量はプラトーかもしれませんが、これは26週の1ポイントであり、この動物は52週では治っているということになるのです。それに対して毒性とするというのはオーバーエスティメートではないかというところは先生方に議論していただきたいと思います。

以上です。

○三枝座長

重要な御指摘をいただきましたけれども、吉田先生御指摘のことは実は私も考えていたのですが、個人的にはいらないと私は思います。

義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

イヌでは出にくいですね。眼底検査でも、イヌの場合、角膜白濁が稀にあります。どれぐらいの領域が白濁していたかわからないですが、背景データとも考えられると思います。

○三枝座長

松本先生、いかがですか。

○松本専門参考人

今、義澤先生が言われたように確かにありますね。それとこの剤とどうかというと難しいのですが、もう一つは、治癒するという戻ってしまうということはいずれにしても非常に弱い変化だったということで、組織を伴わないわけです。そのへんのことを含めて皆さんどう判断されるのか。これがちょうど眼がターゲットなものですからすごく気になっているところです。

○三枝座長

小野先生、いかがでしょうか。

○小野座長代理

私はいませんと思います。

○三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

イヌの角膜の白濁 1 例ですか。ただ、標的部位ではある。偶発的なことももちろん考えられるので、私はこういった事例がありましたということだけでも残しておいたほうがいいのではないかなと思います。

以上です。

○三枝座長

事例かどうかというよりは、毒性と判断するかどうかなのですから、いかがですか。

○高木専門委員

判断するかどうかと言われると、判断できないというのが私の回答になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、今、高木先生の御発言は議事録に残りますので、表からは眼科的検査の成績は削除するというところでお願いします。

○吉田委員

そういたしますと、この試験が慢性毒性試験として成り立っているかどうか。といいますのは、最高用量群で松本先生が認めてくださいましたけれども、そうした場合、もしほとんど毒性は出ないとなりますと、ある意味では用量設定が余り適切でなく毒性が出なかった。ただ、90日ではその上の用量で非常に激しい変化が出て用量を下げたということがあるということを考慮すると、この試験を90日とあわせてある意味では試験としては成立しているということについて、評価書に残すかどうかということは別として、ガイドラインで要求されている試験になっておりますので、一言御議論いただければと思います。

○三枝座長

重要な御指摘だと思います。

今、吉田先生から御指摘がありましたけれども、90日の亜急性試験では2,000 ppmでもALPが動いていたり、胸腺の重量が変化しているということがあって、多分用量もこのへんを根拠にして決めているということが推察はされるのですけれども、今の御指摘について、義澤先生、何かありますか。

○義澤専門委員

用量設定に関して言えば、90日のイヌのデータを見る限り、2,000 ppmで1年間の試験をやると思います。ですから、設定については妥当と考えるべきだと思います。結果的に

は変化としては弱かったということになります。

○三枝座長

松本先生、試験そのものの評価としてはいかがでしょうか。

○松本専門参考人

結果も含めてですか。

○三枝座長

この試験が成立するかどうか。

○松本専門参考人

200と2,000という用量設定というのは別におかしいところではないので成立はしていると思いますけれども、いずれにしても、また話が元に戻りますが、200のところの所見が非常に弱いというか、そういうことだと思うのです。

○三枝座長

小野先生、いかがでしょうか。

○小野座長代理

これに先行する90日の試験を参考に用量設定しているものと思いますので、試験自体は特にこれ以上要求するのは酷かなと。動物愛護の絡みもありますし、これで判断していいのではないかと考えます。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

試験は成立しておりますので、これでいいと思います。

○三枝座長

皆さん同意していただきましたので、慢性毒性試験としてはこれでいいのではないかと結論にしたいと思います。

尿比重で結論が出ませんけれども、一応松本先生の御提案を受け入れたいと思いますが、先生方、いかがでしょうか。ありがとうございます。

松本先生の御指摘に従いまして、1年間のイヌの試験では、雄ではNOAELは200 ppm、雌では10 ppmということにしたいと思います。

続きまして、2年間のラットの発がん試験ですけれども、これで義澤先生のほうから眼の扁平上皮癌がある。これも最高用量でなくて中間用量なのですけれども、いかがいたしましょうか。

○義澤専門委員

眼の扁平上皮癌は自然発生ではほとんど見ることはありません。この系統は扁平上皮癌を起こすことは有名ですので否定はできないように思います。

○三枝座長

吉田先生、コメントをいただけますか。

○吉田委員

これが最高用量であれば恐らくあるだろう。チロシンがプラトーに達していても、ただ、がんというのはいきなり出るわけではないので、こういうものは多分繰り返しの炎症によって起きるというのが多段階発がんの過程だと思うのです。前は過形成病変があったのです。今回はいかがですか。過形成が増えていきますか。やはり何らかのまず用量相関性が少なくともないということと、もし本当にこれが剤によって出るものであれば、高用量に出てもおかしくはないのではないかということが1個と、4-HPPDのチロシンの上がりというのは、TATのところの障害は雌雄差があるので、より雄に出やすいのではないか。出たのは雄でしたか。

○小野座長代理

雄です。

○吉田委員

ただ、2,000で10倍高くなっているけれども、出ていない。この1例が2,000だったら私はこんなにしつこく申し上げないのですが、それについてどう思うか。これによって、この剤が発がん性を示すかどうかということの議論に立つので、この中間用量の1例かつ過形成がないというものについて、この専門調査会はどう考えるかということを御議論いただければと思います。

○義澤専門委員

まず本当に過形成がないかというのを確認したいです。所見は角膜炎しかとっていません。角膜炎とまとめて所見がとられていると思うので、実際には過形成があるだろうと私は考えています。それをまず確認させてほしいです。

○吉田委員

それは病理像を見なければわからない。

○義澤専門委員

所見で挙がっていますか。

○吉田委員

これはGLPの試験ですので、もう標本を見ることもできなければ写真を見ることもない。写真というのはたった1枚ですから。ただ、過形成が増えていたら、多分このテーブルに上がってきますね。過形成は増えていないということではないですか。

○義澤専門委員

所見のとり方次第で、過形成という変化が取り上げられていないと思っています。

○吉田委員

炎症と過形成は、普通toxicologic pathologistは一緒にしませんね。

○義澤専門委員

毒性試験では、所見としてまとめる場合もあります。通常はこの2つの所見（角膜炎・

過形成)は分けて所見を取るべきだとは思いますが。吉田先生、角膜の扁平上皮癌の自然発生を経験されたことはありますか。

○吉田委員

確かにありませんけれども、私が何回も言うのは、用量相関性がないこと。多段階であるからにはfocalなhyperplasiaあるいはpapillomaといった所見が出てきてもいいこと。前回はそれを全て満たしておりましたので、例は少なかったけれども、投与の影響だろうということは明らかでした。ただ、今回はそれらのいずれもないという状況においてさえ、この1例でこの剤は発がんまで至るとできるかどうかということは御議論いただきたい。義澤先生が眼の御専門ということはよくわかっておりますけれども、それだけでは説明がつかないというように思います。

○義澤専門委員

すみません、レポートを見せてほしいのですが。

試験実施機関は、扁平上皮癌の1例の発生は、この剤の影響だろうと判断しています。一応、それはつけ加えておきます。

今、調べていますが、時間がかかりそうなので、それ以外のところを議論していただければと思います。もしhyperplasiaが所見としてとられていなかったら、私の提案は消してください。ただし、私のコメントは議事録に残してください。

○三枝座長

こちらの表ではないですね。

○義澤専門委員

表ではないです。

○三枝座長

では、調べている間に白血球のほうの議論をしたいと思うのですが、先ほど事務局から御説明がありましたが、200 ppmではなくて2,000 ppmということです。

松本先生、すみません。この白血球のデータはいかがでしょうか。

○松本専門参考人

これは座長が言われるように、白血球というのはノイズが多いのでというのは。実は私、最初にこれは消したほうがいいのではないかとあって個別データを見ました。見ていくと、リンパ球もmonocyteも200以上で多いです。それをどうするかということを考えたのですが、結局これもレポートの中に炎症性の変化を反映しているのではないかと、うーん、だりがある、それなら残してもいいかなというように思いました。

それで、どうしてWBCを出したかといいますと、WBCは機械の性質上、10万以上でもカウントできるのです。ところが、ディファレンシャルは2万、3万になってくると分類できなくなってしまいます。そういう意味で、コントロールも処置群も白血球数が異常に多いleukemiaの部分は除いて、できるだけ測定可能な範囲の有意差を採用してリンパ球とmonocyteを持ってきたのだと思うのです。

今、言いましたように、白血球も白血病のコントロールと処置群を除きますと、これはもう有意差は当然あるというように私は思いました。なので、ここからニュアンスなのです。リンパ球と **monocyte** の増加を残すのであれば **WBC** もつけ加えたほうがわかりやすいですという説明です。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生のほうから、**lymphoma** のものを除いて計算したらという御指摘がありましたけれども、この結果、高木先生、**WBC** を含めたリンパ球、**monocyte** の増加ということでよろしいでしょうか。

○高木専門委員

それで結構です。

○三枝座長

小野先生、よろしいですか。

○小野座長代理

【事務局より】では **2,000 ppm** 投与群との質問になっているのですけれども、表 **27** では **200 ppm** に記載されているので、私のコメントとしては、とるのであれば **2,000** だけでいいのではないかと。

○三枝座長

松本先生、**2,000** はいかがですか。

○松本専門参考人

これは実は用量相関が逆転していて、**200** のほうが多いのです。ですから、**2,000** をとるのであれば **200** もとっておいたほうが私はいいと思います。

○小野座長代理

200 は有意差がないですね。

○松本専門参考人

なので、トータルですとないということなのです。

○三枝座長

これは松本先生が追記されていますけれども、検体投与の影響と考えるということで、有意差があるなしはまた別の話ですね。いかがでしょうか。

○小野座長代理

そういうことであれば。

○三枝座長

ありがとうございます。

○義澤専門委員

先ほどの角膜の件ですけれども、報告書のほうには **hyperplasia** という用語はありませんでした。ただ、過形成の変化が出ていないのが信じられません。

○三枝座長

ありがとうございます。

それと眼球の扁平上皮癌と言って、角膜由来かどうかというのはどうなのですか。

○義澤専門委員

これは角膜だと思います。

○三枝座長

言い切れませんか。

○義澤専門委員

ひどくなったらわかりませんが、本当は前もって写真をとという話をしておけばよかったなと思います。

○三枝座長

わかりました。

吉田先生、どうぞ。

○吉田委員

すみません、強い言葉を言ってしまった後でフォローアップの意味ではないのですが、義澤先生にお尋ねします。この角膜炎というのはちょうど角膜の中央部に起きるというように私はこの病変を見たときに思ったのですけれども、となると、例えばほかの扁平上皮の部分はいっぱいありますね。形態的に見分けはつくのですか。

○義澤専門委員

かなり大きな腫瘍ではない限り見分けがつきます。実際に角膜の扁平上皮がんのチロシンの標本を見せていただいたことがあります、見分けはつきます。

薬剤性の角膜炎の場合は、長期になるにつれて、角膜潰瘍が起こったり過形成というのは通常のイベントです。それがこの試験ではないというのは、私は不思議で仕方がない。

○三枝座長

ありがとうございました。

それでは、議事録には残りますけれども、この義澤先生からいただいた32ページの10行目、これは削除ということで対応したいと思います。

大体問題は解決したと思いますけれども、義澤先生と美谷島先生から御指摘のあった、長期試験での神経系への影響については、先ほど事務局からお話がありましたけれども、申請者からの回答があって、先生はそれを御覧になったと思うのですが、ほとんどのものが神経系とか脳の細胞に影響があるというデータがありますので、それを毒性影響の表の中に入れるかどうかだけ義澤先生、御判断いただけますか。

○義澤専門委員

神経系の影響というのは、組織学的な変化ということですか。脳の重量の話ですか。

○三枝座長

重量の話も含めてですけれども、机上配布資料の7ページのところに4-HPPD阻害剤の

いろいろな試験の結果、神経系への影響とか脳の重量減少とかかなり頻繁に見られているということがあるのです。

○義澤専門委員

机上配布資料の6ページと7ページのお話だと思うのですが、私が指摘させていただいた所見については、毒性影響として表に書かれていますので問題ありません。美谷島先生が言われる脳の重量の変化についてです。90日試験でも脳の重量の変化はあるのですが、確認したいのです。90日の試験は、脳は病理をやっているのですか。多分通常はやっていない。

○吉田委員

やっているはずです。

○義澤専門委員

それで変化がなかったということですね。だから重量低下はあるけれども、病理学的に変化はなかった。1年間の試験では病理学的変化は明らかであって重量の低下が認められているということで、私は脳の重量に関しては、あえて入れる必要はないと思っています。90日試験でも病理はマイナスということでした。

○三枝座長

それは組織学的な裏づけがあってもいないということですか。

○義澤専門委員

1年間はいないと思います。

○三枝座長

高木先生、そのあたりはいかがですか。

○高木専門委員

脳重量の減少、この配布資料1の7ページだと、かなりの脳重量の減少を示していて、全てが組織の濃度の変化を伴っているわけではないのですけれども、これらでもしかすると脳重量の減少を毒性影響ととっているならば、整合性の観点からは組織学的変化を伴わなくても脳重量減少をとったほうがいいのかというのが私の考え方です。

○三枝座長

ありがとうございます。

小野先生、いかがですか。

○小野座長代理

今日配付してもらった資料を見る限りでは、脳重量の減少は4-HPPDase阻害剤に特徴的な変化というように見られるので、記録を残すという意味ではとっておいたほうがいいのかと思います。

○三枝座長

松本先生、今の点はいかがでしょう。

○松本専門参考人

今の小野先生の回答でいいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、脳重量の減少というのは一応影響として入れたいと思いますので、追記していただければと思います。

○吉田委員

いろいろとすみません。私も非常に今回の神経の影響というのは。それも短期では出なくて2年で初めて出てくるということに対して気になっています。

ただ、1つは、恐らく雌は末梢神経根神経症が増えていますので、神経線維の変性ですとか、雄にも末梢神経根神経症は増えていますので入れてください。その下腿筋の横紋筋の萎縮というのは恐らく変化としてあるのかなと思うのですが、なぜそういうものがこういった4-HPPDで増加するのかというのがまずわからない。

あともう一つは、義澤先生が御指摘の分子層の空胞化です。多分これは、私は初めて聞く所見なので、今までneuropileの空胞化とかは数多く出てきましたけれども、分子層とあえて場所を規定しているのはまず初めてだろうというので、例えば酵素欠損によるチロシン血症でmental retardationのような、そういった神経系の影響というのは報告されているのか。もし御存じの先生がいらっしゃったら教えていただきたいなと思っているのです。

○三枝座長

どなたか御存じでしょうか。それは宿題ということで、できれば義澤先生に解説していただければと思います。調べていただいて。

あともう一点ですけれども、今日配っていただいた資料で胆嚢の結石ということですが、これはカルシウムの沈着がほとんどないということで、こういうものを結石と言ってよろしいのでしょうか。

○義澤専門委員

これについては高用量で過形成が出ています。結石病変が刺激で過形成が起こっていると思われます。この関連の剤は、これまで結石という所見でこの変化を表現してきたという経緯があります。だから、それに合わせてとられているのだろうと思います。

ただし、これは学会レベルでの発表ですが、通常の結石とは別の変化であり、たんぱく成分が凝固したものであるという発表がありました。私は、この剤が胆汁排泄がどうかとか、その成分分析データを明らかにしてほしいかと思います。申請者にはそれぐらい考えておいてほしいという意味でコメントさせていただきました。

○三枝座長

今、義澤先生御指摘のように、多分たんぱくが固まったのではないかという印象はあるのですけれども、評価書にこれを結石としていいかどうか。

○義澤専門委員

これまで結石と表現されていると思います。たんぱく凝固物でしたら、37度（体温レベ

ル)に加熱したら、溶けて見えなくなることを経験したことがあります。冷えたことによって凝固している場合があるのです。何が固まっているのかわからないのですが、今後別の申請者でも結構ですので分析してほしいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。しょうがないですね。結石ということでこのままにしたいと思います。手間取りましてすみません。慢性毒性で先生方はほかに何か御指摘はありますでしょうか。ないようですから、生殖毒性のほうに入りたいと思います。よろしくお願いします。

○濱砂専門官

その前にタブレットについて1点御報告です。通信の状態がよろしくないようですので、一番下の丸いボタンを押していただいて、そうしたら右上にiBooksというようにありますので、そちらを押していただくと個別の試験の報告書が全て入っていますので、適宜御覧いただければと思います。

それでは、生殖発生毒性試験のほうです。34ページの18行目からです。

まず福井先生から、全体を通じて納屋先生の御意見と同様ですというようにコメントをいただいております。

35ページ、ラットの2世代繁殖試験で、現在の評価書案のADIの設定根拠となっている試験です。本試験で認められた毒性所見は表31に示されております。本試験において、親動物では60 ppm以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加、角膜炎等が、児動物では60 ppm以上投与群のF₁世代の雄で包皮分離遅延、また雌だと1,200 ppm投与群で角膜炎等が認められていますので、無毒性量は親動物の雌雄で3 ppm、児動物の雄で3 ppm、雌で60 ppmであるという結果となっております。繁殖能に対する影響は認められなかったという記載にしております。

また、補足ですが、児動物のF₁世代の雄で認められた包皮分離遅延ですが、こちらのF₂に関しましては、包皮分離遅延を見る前までの時点で実施されておりますので、こちらはF₂世代で見られているかどうかというのを判断できない、再現性があるかどうかはわからないということになっております。

また、本試験、親動物も児動物もそうですが、公比が20となっているのですけれども、児動物で認められている所見ですので、ほかの試験とあわせて総合的に判断するのは難しいかなということで、事務局からの提案としては、本試験をADIの設定根拠としているものです。

36ページの4行目からはラットの発生毒性試験です。本試験において認められた毒性所見は表32のほうに示されております。本試験において母動物では10 mg/kg体重/日以上投与群で摂餌量減少、胎児は10 mg/kg体重/日以上投与群で低体重が認められましたので、本試験における無毒性量は、母動物、胎児ともに1 mg/kg体重/日であるという結果になっております。

催奇形性は認められなかったということについて、中島裕司先生より御指摘をいただいております。37ページのボックスの2つ目を御覧ください。1,000 mg/kg体重/日の胎児で大動脈離断が認められ、骨格変異は用量依存性に増加しているところが気になります。これらの結果は本化合物の催奇形性に起因するのではないのでしょうか。

あと発生した胎児の所見での奇形、全身性の浮腫でありますとか大動脈弓の離断、骨格奇形について記載しなくていいのかという御指摘に対してですが、納屋先生のほうから別途コメントをいただきまして、こちらはいずれも統計学的に有意差はないので自然発生奇形の範疇に含まれるということで、催奇形性は認められないという形でいいのではないのかというようにコメントをいただいております。

また、お戻りいただきまして36ページの17行目、下のボックスですが、こちらは母動物の妊娠6～9日目に認められた体重増加抑制及び摂餌量減少について、ARfDのエンドポイントとしないということで、各先生より異存ありませんとのコメントをいただいております。

また、胎児で認められた各所見について、母動物で毒性影響が認められるのでARfDにもエンドポイントとしないことについて各先生から御了解いただいております。

37ページの2行目から、ウサギの発生毒性試験です。本試験において、母動物の1,000 mg/kg体重/日投与群で1例流産が認められ、胎児では10 mg/kg体重/日以上投与群で仙椎前椎骨数27及び過剰肋骨が認められたという結果になっておりまして、無毒性量は母動物で10 mg/kg体重/日、胎児で1 mg/kg体重/日であるという結果になっております。

本試験においても催奇形性は認められなかったということになっておりまして、こちらでは中島裕司先生より39ページのボックスの2つ目ですが、1,000 mg/kg体重/日投与群で臍帯ヘルニアが発症しています。また、骨格変異は用量依存性に増加していますということで、催奇形性に起因するのではないのでしょうかというコメントをいただいております。

納屋先生より、臍帯ヘルニアについて、統計学的に有意差はなくて、自然発生系の範疇に含まれると考えますとのコメントもいただいております。

あと補足として骨格変異が用量依存性に増加しているというコメントに関連するのですが、その内容としては評価書に記載している仙椎前椎骨27及び過剰肋骨というように具体的な所見名を記載しておりますので、この今の記載で問題がないか御確認をお願いしたいと思います。

また、38ページのボックスですが、10 mg/kg体重/日以上投与群の胎児で認められた仙椎前椎骨数27及び過剰肋骨について、母動物で毒性影響が認められていないことから、ARfDのエンドポイントとするかどうかというところについてコメントを事前にいただきまして、納屋先生からは、過剰肋骨などの骨格変異は対象外だと考えますとのコメントをいただいております。

八田先生からは、個人的には納屋先生の意見に全く同意します。ただ、農薬専門調査会の決定のARfDの基本的な考え方、こちらは黄色い紙冊子のほうですと赤いタグで真ん中

に農薬専門調査会関連資料というものがありまして、こちらは30ページから農薬の急性参照用量設定における基本的考え方が収載されております。その32ページの4番の(3)の③のところで、八田先生に引用いただいておりますが、こちらの中で過剰肋骨については、単回投与で起こり得る毒性影響と判断して、ARfDのエンドポイントに選定するというように記載されていて、こちらの整合性をどうするか御議論いただけたらと思いますというようにコメントをいただいております。

中島裕司先生からは、こちらは10 mg/kg体重/日投与群で仙椎前椎骨27が3.49から38.33に上昇しています。無視できるのでしょうか。妊娠個体には健康に悪影響を示すが、非妊娠個体には及ぼさない量として10 mg/kg体重/日という解釈でしかとのコメントをいただいております。ですので、ここのARfDでとるかどうかは検討をお願いしたいというように思います。また、納屋先生から御提出いただいた論文と資料につきましては、タブレットのほうに収載しております。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

この骨格変異をどう扱うかということなのですけれども、最初に中島先生の御意見を伺いたいと思いますが、いかがでしょうか。

○中島(裕)専門委員

こちらの試験成績の概要及び考察というところなのですけれども、確かに骨格変異はベースラインで存在はしているのですが、用量依存性が増えているところが大変気になりまして、それは残しておいたほうがいいのではないかなというように自分としては思いました。

例えばこの5の179ページ、178ページなのですけれども、表5-6の3.9というところを見ていただきますと、用量が1,000で臍帯ヘルニアです。これは重篤な奇形だと思うのですが、出ているのですが、自然発症というように納屋先生のコメントにはあったのですが、それが本当に自然発症なのかどうかというのは断定できないと思います。

奇形ではないですけれども、変異として骨変異があるのですが、例えば仙椎前椎骨数27というのですが、0のときは3.49なのですが、10 mg/kg体重/日で38、1,000では81に増えています。過剰肋骨、これもバリエーションで人でも見られることはあるのですが、0で22.75というのが10では53、1,000では89.31に増加しているので、これは記録としては残しておくべきなのではないかなと自分では感じました。

戻っていただいて、5の170のところです。ここで奇形については大動脈弓離断というものが表5-6の2.9のところで1,000 mg/kg体重/日で1.04というように、これは%ですか。違いますか。大動脈弓離断が1.04%になるのですか。

○三枝座長

一番下に平均値%とありますね。Aがついているものですか。では、離断はついていま

せんね。

○小野座長代理

みんなAがついている。出現群平均値でいいのではないですか。

○三枝座長

これは内臓奇形を持つ胎児で、その内臓奇形というものが大動脈弓離断ということですか。

○中島（裕）専門委員

内臓奇形の中の一つとして大動脈弓。

○小野座長代理

大動脈弓離断はAがついていないのですか。

○三枝座長

ついていないですけどもね。

○中島（裕）専門委員

ついていないです。

○三枝座長

同じ数字だから。

○中島（裕）専門委員

そうすると、1.04%ですね。これは自然発症にしては、自分としては多いのではないかなと思います。それから、この場合でも下のほうを見ていただくと内臓変異を持つ胎児。奇形ではなくて変異というような表現なのですけども、例えばこれにしても過剰肋骨とか仙椎前椎骨数27ですね。こういったものがやはり有意に、例えばこの場合はもちろん人の場合でも腰椎が5個ではなくて6個ある人というのも時々はあるのですけれども、5%というのが45%に増えていますので、こういうものは有意な所見ではないのかなとは自分では感じました。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

八田先生、コメントをいただけますか。

○八田専門委員

まず、恐らくこれは変異と奇形の判断をするかしないかというところと、もう一つはARfDを決める根拠のところ恐らく2つのことがごちゃごちゃになっていて、切り分けて考えたほうがいいのではないかなというように思います。

まず、無毒性量に関しては例えばウサギの試験でもそうですけれども、椎骨の数が増えたり頸肋とか腰肋の数が増えるというのは変異として記載がしてあって毒性量の設定の根拠になっていますので。ですから、恐らく中島先生が御懸念のことはテキストの中では多分毒性として書かれていると思います。ただ、それは無毒性量を判断する基準としては、

骨の変異を使うというのはドーズディペンデントに増えていますので当然であるということで毒性として採用するのですけれども、ここから先は多分納屋先生と私の意見が一緒なのですが、専門委員会で決めた基準と食い違うところなのですが、ARfDです。その根拠として変異を採用するかしないかという問題です。それに関しては、ここに書いたように、今、委員会から出されている決定の原則といたしますか、ガイドラインと言ったらまだ早いかもしれませんが、従えば体重とか何も影響が出ていないところで骨格の変異が認められているので、ARfDの決定する根拠として採用してもよい。そこはどこにも否定する材料がウサギに関してないです。

ただ、そもそも論になってしまうのですけれども、椎骨の数が増える減るという変異が単回投与で生じ得るというように決定の通知に書いてあるのです。本当かというところで、私自身はそこが納得できないところで、納屋先生もどうも同じ御判断だと思うのです。ですから、その部分が受け入れられないというようにお考えだったから、多分納屋先生はARfDの設定根拠としては骨の変異は採用しないということを書かれたのだと思います。私も余り見たこともないといいますか、例えば口蓋裂であるとか、あるイベントが起こってくるときに単回でそこを狙って打って通していくと、それは簡単に単回の投与でできるのですけれども、例えば椎骨の誘導というのは体節の数が増えてくることになるわけですが、これは首にしても胸椎にしても、もともと変異があるところがどう変わるかというだけでして、単回の投与で起こるのかということなのです。

そんなデータはどこにもないですし、さらに急性参照用量というもののそもそもの私の考えが間違っているかもしれませんけれども、単回投与でそういう異常が発生し得る最小の量を決めるということですね。今、ウサギで例えば少量の反復投与で出ていまして、少量の単回投与で出るなどという根拠はどこにもない。したがって、今、そういう根拠がないのでARfDの決定にこの試験を使うというのはふさわしくないのではないかというのが私の意見です。ですから、ウサギのはARfDの設定根拠としては用いないということです。

皆様に教えていただきたいと逆に思うのですけれども、ARfDの根拠が本当に正しいのかと議論していただけたらとは思っています。

○三枝座長

ありがとうございます。

私個人としては、今の八田先生の御説明ですごく納得するのです。というのは、要するにワンショットでそれが出るかどうかというのは私にはわかりませんが、ただ、ARfDの対象になるかどうかと言われればならないと私は思いますが、ほかの先生方、いかがでしょうか。

義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

私もそれは先生の御意見と一緒にです。外したほうが良いと思います。

○三枝座長

松本先生、いかがでしょうか。

○松本専門参考人

対象にならないということでいいと思います。

○三枝座長

小野先生、いいですか。

○小野座長代理

はい。

○三枝座長

高木先生、どうですか。

○高木専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

八田先生の御理解で全然問題ないと思います。ですから、ということは、この基準をもう一度練り直したほうがいいということになると思うので、それはこの部会から幹事会なりに、こういう問題があるので討論していただけないかということで上げたいと思いますので、よろしくお願いします。

どうぞ。

○吉田委員

私も先生方のお考えを尊重したいと思います。ただ、一応ガイドランスに記載されていることですので、それを要するには幹事会なり専門の先生方が集まって、それを覆すステートメントが必要なかもしれないので、この部会から上げていただくというのは非常にリーズナブルですし、よろしいのではないかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

それとあと1点は、八田先生から御指摘がありましたけれども、催奇形性かどうかという。中島先生の御指摘のように催奇形性は認められなかったと言い切っていいかどうかというところでいかがでしょうか。

○八田専門委員

ここは私が今まで参加させていただいたときのこれまでの判断では、骨の変異は奇形とはみなさないということで、催奇形性という言葉は使わないということだったと思うのです。ただ、こちらのこういうところを見ると随分骨格奇形とかと表に書いてあるのですが、これはそういうことを考えていなくて作られているもので、それは参考にする必要はないと思うのですが、これをどこまでが奇形でどこまでが変異かという線引きが実際難しいですね。ですけれども、もともと自然発症で5%ぐらいがウサギなどでも出てくるわけです。そうすると、そういう奇形というように言うと、ウサギという生物は常に5%奇形の子供を

産む動物である。恐らくそれは違う。変異の範囲であって、正常な範囲の中での骨の数が違うと考えると、骨格の変異は奇形として扱わないというのが理屈としては正しいのではないかなと思います。ただ、それが増えてくるので、そういう意味で変異が増えるという毒性があると私は理解しました。

○三枝座長

どうぞ。

○中島（裕）専門委員

納屋先生からいただいた英語のDevelopmental toxicityで251ページ、この評価書案の37ページのところに英語で私が打ったのをコピーペーストしていただいているのですが、この中に「Transitional findings These may be upgraded to "malformation" or downgraded to "variation"」というように書いてあって、ここのところの一番下を見ると「exhibit a dose-related increased incidence」というところが書いてあるのです。そうしますと、これはものすごくドーズディペンデントに変異が上がっていますので、この基準にいくと催奇形性というようにもとられるのではないのかな。その一つ一つの変異自体を見ればそれは変異なのですが、3%しかなかったのが何十%にも上がっているのですね。これは見過ごせない変化ではないのかなというようには自分は思いました。

○三枝座長

専門外の人間からすると、このデータは何か意味があるのではないかなと思うのですが、八田先生、いかがでしょうか。

○八田専門委員

催奇形性かどうかという言葉の問題でして、変異が増加するかしないかという、するという判断でいいと思うのです。なので、そうすると有意差が出てくるところに線引きをして、そこから下を無毒性量にするということをこれは実際に評価書の中に書いておりますので、ですから、そこは中島先生が心配されているように見逃しているわけでは多分なくて、きちんとそこに毒性があるというように明示してあるのでいいのではないかなと思うのですが、だめですか。最後、言葉の問題になると思う。

○中島（裕）専門委員

そうなのです。なので、ドーズディペンデンシーがあったということが1つは。

○八田専門委員

用量依存性にと書いていいかもしれないですね。

○三枝座長

今、いみじくも先生がおっしゃったのですが、言葉の問題で、先生方の専門分野の中ではその言葉の使い分けというのはどうなのでしょう。

○八田専門委員

変異と奇形。

○三枝座長

こういう場合は、催奇形性はなかったと言い切ってはいけないのですか。

○八田専門委員

少なくとも、今までの過去では骨の変異は全部催奇形性という言葉当てないようになっていると思うのです。それに従うのが正しいかどうかというのは問題があるかもしれないのですけれども、そうかなと私もそういう決め方に慣れてしまっているせいがあるかもしれない。先生、今回初めていらっしゃったので違和感が多分あって、どちらが正しいのかなというのがすみません、わかりません。

○中島（裕）専門委員

所見のところに変異のことが書いてあるので、そういうものが出るのだなというのはわかると思うのですけれども、ただ、これを見ると、例えば椎骨の数が多いとか、肋骨の数が多いというのは変異の一つなのです。何だ、これは何もないのだというようにとられるおそれもあるので、やはり用量依存性に増えていたということを入れておけば、そうなのだなというように非常に明確にはなると思うのです。これだとただの普通に起こる変異があるだけだのととれてしまうのではないのかなというようにも心配したので、自分はそこをこだわった。

もう一つ、先ほどの大動脈離断なのですが、納屋先生は自然発生というようにおっしゃいましたが、1%は非常に多いような気がします。大動脈離断ですから心室中隔欠損ではないので、これは記載しておいたほうがいいのではないかなというように自分では思います。

○三枝座長

私らには多いか少ないか判断しかねるのですけれども、八田先生いかがですか。多いですか。

○八田専門委員

非常に珍しい奇形。それが1,000で出ているので、用量の設定には恐らく関係がないところでもあるので、だから、書くとしたら1%あったという記載、有意差はないなというように。ただ、それは毒性としてとるかということですか。その毒性としてそれをとることになると、大動脈の離断は奇形ですので、催奇形性があるという結論になってしまいますね。

○中島（裕）専門委員

そうですね。

○義澤専門委員

このCROさんはバックグラウンドを持っていると思いますので、まず背景データを確認してはいかがでしょうか。今、結論を出すよりは、どう考えるかというのを再度確認されたほうがいいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

事務局、何かありますか。

○横山課長補佐

そうしましたら、背景データは確認します。現行では、納屋先生には事前に中島先生の御懸念についてお伝えして、納屋先生の御判断ですと、これまでの評価ですとこれはとらなくていいという御判断もあって、今、意見が分かれている状態です。

評価書案は今のところ、有意差もないので所見ととらない方向で一旦。

○中島（裕）専門委員

少ないから有意差は出ませんよ。

○横山課長補佐

わかりました。では、所見としてとるという方向で評価書案をまとめ、背景データを認するという事でよろしいでしょうか。

○三枝座長

そのように進めていただけますか。

あとは、今日は納屋先生がいらっしゃらないので、そのへんはディスカッションしていただければと思います。

それでは、遺伝毒性に進んでください。

○濱砂専門官

39ページ、2行目から遺伝毒性試験です。

根岸先生からは、遺伝毒性の項目、全体的には特に問題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。

3行目からですが、こちらはフェンキノトリオンの原体を用いた各試験が実施されておまして、表33に結果の概要を示しております。全て陰性であったことから、フェンキノトリオンに遺伝毒性はないものと考えられるという記載になっております。

4行目、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞という形で根岸先生より修文いただいております。それに合わせて表33の中の記載も修正しております。

40ページの3行目からですが、こちらは代謝物C及びD並びに原体混在物を用いた試験が実施されておまして、結果は表34に示しております。全て陰性であったという結果になっております。表34の中で代謝物C、Dの記載について本間先生より修正をいただいております。

遺伝毒性試験については以上です。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

特に問題ないということですので、根岸先生、一言ありますでしょうか。

○根岸専門委員

私が指摘したところは文言の問題だけなので、これまでに合わせていただければそれで結構です。どちらでもいいとは思うのです。

○三枝座長

ありがとうございます。

本間先生、全部陰性なのですから、一言お願いします。

○本間専門委員

試験は2012年で非常に新しく信頼性のできるデータだと思いますので、特に問題ないかと思えます。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

今までの議論の中で、催奇形性があるかどうかというところに積み残しがあるのですが、事務局に伺いたいのですが、これは影響評価をできるのでしょうか。

○横山課長補佐

一旦目を通していただいて、今日の議論の範囲でまとめさせていただき、確認事項が出るようになりますので、ADI、急性参照用量を決められるかどうかという点については御議論いただければと思います。催奇形性ありという点ですね。この点については、一応今の御判断ですとありということみたいなので、ありでまとめさせていただいた上で確認事項を出します。確認事項が出てきた上でもし判断が変わる場合に、食品健康影響評価の判断が変わりますので、その際は再度審議が必要かどうかというのは、座長と御相談させていただくということによろしいでしょうか。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、今までの議論をベースにして食品健康影響評価に入りたいと思います。よろしくをお願いします。

○義澤専門委員

その前にいいですか。

○三枝座長

どうぞ。

○吉田委員

先生方に見ていただいて。

○義澤専門委員

見てください。角膜の病変です。

所見としては角膜炎ととられているのですが、実際は過形成があります。

○義澤専門委員

879ページ。

○濱砂専門官

5の5の2の発がん性ラットの883分の879ですね。

○義澤専門委員

この剤の毒性試験では全て角膜炎という所見をとられているのです。

13の写真が皆さん出ますか。

○横山課長補佐

ネットワークが切れてしまってすみません。

○義澤専門委員

では、5の5の2の879。角膜炎という所見で取り上げられているのですが、実際は角膜の過形成を伴っています。過形成という所見が取り上げられていないということは、本来は再評価すべきではないかとは思いますが。

まずは、過形成の有無を申請者にまず確認したほうがよいでしょう。申請者に角膜の病変について過形成病変を伴っているかどうかということを確認してもらいたい。増殖活性を見るというのが一番かもしれません。例えばPCNA免疫染色です。

この関連性をはっきりさせるためにも、この試験については角膜と増殖活性を見ていただく必要があると思います。

吉田先生、フォローをお願いします。

○吉田委員

この13番で一番真ん中にピンクで流れているところが、いわゆる角膜の間質という部分です。義澤先生がおっしゃっていたのは、一番左側にピンクの濃いところの縁取りがある。これが角膜の上皮に当たっていて、これが高チロシン部分にさわるというところになります。なので、普通は眼球の眼房水の流れからいうと、角膜というのは血管がないのが一番の特徴なのですが、これが投与群、これは中程度の角膜炎としているのが14番です。

そうすると、明らかにこの左側の部分が厚くなっていて、その下の間質というところにぷちぷちと濃いものが出ているのがわかると思います。この厚くなっている部分をタブレットでは少し濃くしていただくと、その間質と呼ばれる部分のぷちぷちの部分と同じようなぷちぷちが中にも入っている。これは炎症、多分好中球とかリンパ球が入っている。だから、炎症があることは間違いない。ただ、義澤先生や私が気にしていたのは、その一番間質との境目、ここが角膜の基底層になるのですけれども、ここから細胞が増えていくという構造になっています。

そここのところの敷石状になっているような細胞が対照群は1層なのですが、ここでは数層になっている。それも炎症がかなり広範にわたっている像なので、こういうようなことが特に真ん中のあたりだと核分裂像まで認められておりますので、増えていることは明らかである。ただ、炎症がある場合も増えますし、チャンピオンデータを普通は組織写真には出しますので、これ1例が特殊だったのかもしれない。そこは私たちにはわかりません。なので、ここは聞かないと。

過形成が高用量群であったということになりますと、私、義澤先生に厳しく言った文言を撤回しなくてはいけないことになって、たった1例であっても、この1例を否定できないということにもなりますので、ということ。

あともう一点、この下は網膜の萎縮という変化なので余り大きなところではないのですが、3つ前の写真、876/883。これは肝臓の所見です。下はヘモジデリン色素というもので上の2枚を見ていただきたいのですが、1番というのが対照群の肝臓です。非常にきれいな、腫れてもいない。ところが、2が小肉芽腫の増加、小肉芽腫としてとられた所見なのですが、今、三枝先生がへえと言ったのですけれども、普通これは小肉芽腫としてとるには余りにもシビアな程度の高い病変なのです。

実を申しますと、リンパ節は明らかではないのですが、骨髓等にも小肉芽腫が増えている。となりますと、何かいわゆるこの肉芽腫を構成しているのはマクロファージと、あとはその周りのリンパ球ですから、いわゆる免疫系の不活化ではないのですけれども、何らかそういった変化が長期だけですけれども、増えている。なかなかここまで立派な小肉芽腫というのは起きにくいのかなと。もしお尋ねになる機会があれば、これについて全身性に小肉芽腫が増えている可能性はないのか、もしあるとしたらその原因としてどういうことが考えられるかというのをパソロジストとしては聞いてもらいたいということです。

ただ、monocyteが劇的に増えていたり、WBCが増えていたりしていることは今回のものではないと記憶していますが、松本先生、それはよろしいのですね。monocyteは増えていないのですね。

○松本専門参考人

動物は何でしたか。

○吉田委員

ラット。

○松本専門参考人

ラットの発がん性ですね。monocyteが若干増えていますが、リンパ球ほどはつきりはしていないということです。

○吉田委員

リンパ球は増えている。ちなみに、小脳の変化は非常にアーティファクトかなと思うぐらい軽度だというように取りました。

○義澤専門委員

31を見ていただけますか。これは変化がひどくないですか。

○吉田委員

もしこれがあるのであれば、90日が出てきてもいいような気がするのです。それに、亜急性神経毒性試験もしていますから、そこで出てきてもいいだろうというように思うのですけれども、そこにも出なくて2年だけということですか。神経細胞は一番外側から生後2週間ぐらいの間におりてくる場所ですから、これが減っているというのは生後起きるというのをなかなか考えにくいのではないですか。

すみません、何を要求するかは、あと2ページだけ進んでからと言われたので、三枝先生にお返しします。

○三枝座長

では、一応最後までいきましょう。

○濱砂専門官

43ページⅢ．食品健康影響評価です。

4行目から、動物体内運命試験の結果につきまして記載しており、吸収率は少なくとも雄で70.5%、雌で70.4%と算出されたとの記載になっております。また、排泄についても前の部分と同様に記載しております。

主要成分ですが、未変化のフェンキノトリオン及び代謝物B、ほかに代謝物C、D、E、F、H、I、J等が認められたという結果になっております。

10行目から植物体内運命試験の結果を記載しておりまして、こちらは青刈り茎葉及び稲わらで未変化体のフェンキノトリオン以外に代謝物Cがそれぞれ最大で0.015 mg/kg及び0.016 mg/kgで認められたという記載をしております。

14行目からは作物残留試験の結果を記載しておりまして、可食部において、いずれも定量限界未満であったという記載になっております。

各種毒性試験結果につきましては、18行目ですが、主に眼（角膜炎等）、こちらはラットでの所見でしたのでラットというように追記したいというように考えております。また、肝臓及び胆嚢、こちらはマウスの結石を今の案で記載しております。また、イヌの貧血につきましては、松本先生より明らかではないと思いますということで削除の修文をいただいております。

23行目からですが、神経毒性について認められなかったとなっておりますが、こちらの記載ぶりについて御検討をお願いいたします。発がん性繁殖能及び遺伝毒性は認められなかったということになっておりまして、催奇形性は先ほどの内容に合わせて修文になるかと思っております。

27行目からは暴露評価対象物質として、こちらは10%TRRを超える代謝物としてCが認められましたが、ラットにおいても検出されるため、親化合物のみという設定にしております。

各試験における無毒性量については表35、単回経口投与によって惹起される毒性量は表36のほうに示されております。

ラットを用いた90日間の亜急性神経毒性試験については、無毒性量は設定できませんでしたが、より低用量で実施された亜急性毒性試験において雌雄とも無毒性量は得られているという結果、また、マウスを用いた18か月間の発がん性試験では無毒性量が設定できませんでしたが、こちらはラットのより低用量での2年間の発がん性試験で雌雄とも無毒性量は得られている。こういったことから、無毒性量及び最小毒性量の最小値であるラット2世代繁殖試験の0.166 mg/kg体重/日を根拠に安全係数100で除した0.0016 mg/kg体重/日をADIと設定したという案になっております。

また、ARfDにつきましては、発生毒性試験についてのARfDを採用しないというように

御議論いただいておりますので、フェンキノトリオンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響の最小毒性量はラットの急性毒性試験で得られた2,000 mg/kg体重/日であったため、カットオフ値であったということから、ARfDは設定する必要はないと判断するという案になっております。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

結論の出ないところが何か所かあると思います。1つは、先ほど中島先生から御指摘のあった血管、これを奇形ととるかどうかというところで、これは先ほどもありましたけれども、申請者にバックグラウンドデータを示していただいて、それで最終的に判断することにしたと思います。

それともう一点は、今、吉田先生から指摘されましたように、角膜炎が単に角膜炎というよりはhyperplasiaを含むような像が見られるので、これは私個人としてはグレーディングも含めてデータを出していただければと思うのですけれども、義澤先生、いかがでしょうか。

○義澤専門委員

それと増殖活性ですね。先ほども申しましたが、増殖している細胞の顔つき、これはパソジストしかわからないと思うのですが、嫌らしいのです。DNAに何か障害があるような感じが私は個人的に思いました。

○三枝座長

高木先生はいかがですか。

○高木専門委員

結構です。

○三枝座長

写真を見られて、小野先生、いかがでしょうか。

○小野座長代理

そうですね。私も義澤先生がおっしゃられたとおりだと思いますので、ぜひラボのほうにデータを要求していただければと思います。まだ新しい試験なので、多分。

○三枝座長

私らが写真を見せていただくと、かなり顔つきが悪いので、そのへんも含めてですね。できればグレーディングというか、それも含めて出していただければと思うのですけれども、そこまでは過酷ですか。

あと肝臓の所見が大分気になるので、これも小肉芽腫ととてもそんな表現では言えないような変化だと思うので、肝臓の所見もできれば細かいデータが欲しいと思うのですが、いかがでしょうか。

○吉田委員

肝臓については、個体別のもう既にグレーディングがあるので、microgranulomaのmicroをとるかどうかは別として、ある程度それがその個体に骨髄はどうだったかということで、今あるデータの再見直しでいけると思うのです。

あと眼につきましては、もちろんPCNAもあるのですが、核分裂増はHEでもわかるので、本当に過形成のところだけをHEで見直すというのがまずあとfocalなのか、diffuseなのかという、そのあたりをHEで見直すだけでも大分情報量としては違うのではないかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○三枝座長

サジェスチョンをありがとうございます。全くそのとおりだと思います。要するに私が言ったグレーディングというのは範囲も含めてです。その病巣の範囲、できれば増殖している厚さまであればもっといいのですけれども、そういうようなデータを出していただければ。それと、今、吉田先生がおっしゃったように、細胞分裂していればそれはもうHEでもわかるので、単位面積あたり幾つとかというものが出ればもっといいのですけれども、そういうようなデータが欲しいと思います。

それで催奇形性も含め、それから眼の影響も含めて、データをいただいてから結論を出すということでいかがでしょうか。

○中島（裕）専門委員

すみません、余りいい顔をしていらっしゃらないのですが、もう一つだけ。ウサギの背景データも1つ調べていただきたいのです。このウサギの1,000 mg/kg体重/日投与で臍帯ヘルニアが2.2%出ているのです。100人に2人、臍帯ヘルニアというのは結構な量なので、やはりこれも背景のデータをお願いしたいと思います。

○三枝座長

今までの議論を踏まえて永田先生にもう一度お聞きしますけれども、臓器当たりのこの剤の残り方とか、そういうものは調べたほうがよろしいでしょうか。

○永田専門参考人

毒性のところの話をいろいろ聞かせていただいて思ったのですけれども、肝臓に対する、hepatocyteに対してあまり障害はないようが感じていますね。ただ、気になるのは、5の12ページのところに代謝のマップがあるのです。代謝産物1というのはフェノール体になりますね。ただ、このついでに窒素が、もしプロトンがついていたら非常に毒性の強いキノンイミン体になるのです。ただ、これが実際窒素にローンペアがありますから、条件によってはキノン体ができることはヒトでできないかなというのを中島先生と話をして、可能性であるのだったら、作物のところではいろいろな条件で代謝産物を含めてどのくらい破壊するか、残っているかということがあるのですけれども、pHではかっているのがありますが、4、7、9、1番がないのです。2番、3番というのはあるのです。だから、pH等で若干変わるかもしれないし、それも含めてこれ自身の毒性についても情報があつたら、それについて聞いてみるとか、無理かもしれないのですけれども、そうす

ると肝臓である程度残っているというのは、これが残っている可能性が高いし、ただ、排泄もされるので、尿中、糞中にもかなりの量が排泄されるのでそんなに不安定なものではないかと思うのですけれども、そのへんが気になるので。ついでなのでそのへんも含めてメーカーのほうに聞いていただく資料があれば。

○横山課長補佐

代謝物の毒性ですか。

○永田専門参考人

そうです。この代謝物Bですね。それと安定性について。

○横山課長補佐

何か情報があればということでよろしいですか。確認事項は以上ですか。

○永田専門参考人

はい。

○三枝座長

あと1点だけ。先ほどの議論にもありましたけれども、ARfDは決めなくてよろしいところで、まだ結論は得られていないのですが、八田先生に先ほど解説していただいて、これが単発で起きるかどうかわからない。起きない可能性が高いということで、ですから、ARfDは決めなくていいということで私はいいと思うのですが、ほかの先生方はいかがでしょうか。

○小野座長代理

それでいいと思います。単回投与の毒性自体はこの剤は非常に弱いので、生殖のほうで決めなくていいということであれば、もうARfDの設定は要らないと考えます。

○横山課長補佐

せっかくお決めいただいたのですけれども、大動脈弓離断とか臍帯ヘルニア、こういうものが仮に影響として出てきたときに母毒性の動物がばりばり出ている用量ではありますけれども、どう解釈したらよろしいでしょうか。

○三枝座長

中島先生、いかがでしょうか。

○八田専門委員

それはARfDを決めるということですか。それは決められないのではないですか。

○三枝座長

母動物に影響が出るのは幾つぐらいでしたか。

○八田専門委員

1,000です。最高用量の話なので。

○横山課長補佐

今、御指摘の用量というのは母動物で毒性が出ている用量なのですけれども、その影響が母動物毒性由来であれば、通例ですと急性参照用量1回で出るという判断もなかなかし

なくていいのではないかという御判断をいただいている例もあるのですが、奇形ということもありますし、いかがかなと思って聞かせていただきました。

○中島（裕）専門委員

このARfDというのは、一般のポピュレーションと妊婦に分けて考えるという考え方というのではないのですか。

○三枝座長

あります。ですから、一般ではARfDを決めなくていいけれども、妊娠している、あるいは妊娠可能性のある女性に対しては幾らというような決め方もあります。1回でいうか、1,000だともうラインを超えていますね。ですから、そういう意味では決めなくてもいいような判断ではいかがでしょうか。

○小野座長代理

NOAELが。

○横山課長補佐

その下が10。

○三枝座長

どうぞ。

○吉田委員

いずれにしろ、今、試験実施機関に背景データをお尋ねしているわけですから、それが先生方の納得いただくものであれば、これは背景データの中であるということであれば、それは投与の影響ということも否定できますしということに。

○三枝座長

そうですね。回答を待ってから結論を出すということで、今日はここで打ちどめとしたいと思いますので、すみません、時間も過ぎましたので結論は持ち越しで、申請者の回答を待ってまた議論したいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

事務局から何かございますか。

○横山課長補佐

そうしましたら、今日御議論いただいた内容で評価書案をまとめまして、先生方のお手元にもう一度メールでお送りさせていただきます。その際に、申請者にこういうことを確認するという確認事項の案もお送りさせていただきますので、あわせて御確認いただければと思います。

評価書については以上です。

続きまして、日程です。本部会については、次回は6月8日水曜日を予定しております。幹事会につきましては、6月22日水曜日を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

先生方から何かございますでしょうか。ないようです。では、結論は出ませんでしたけれども、今日はこれで終わりにしたいと思います。どうもありがとうございました。

以上