

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第71回会合議事録

1. 日時 平成30年1月11日（木） 14:00～16:44

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（ランコトリオンナトリウム塩）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、納屋座長代理、腰岡専門委員、杉原専門委員、高木専門委員、
中島（裕）専門委員、根岸専門委員、福井専門委員、美谷島専門委員

（専門参考人）

松本専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、吉田評価第一課長、横山課長補佐、濱砂課長補佐、岩船係長、諧係長、
一ノ瀬専門職、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、山本専門職、海上技術参与

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 ランコトリオンナトリウム塩農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

資料4 農薬の食品健康影響評価におけるイヌを用いた1年間反復経口投与毒性
試験の取扱いについて

机上配布資料 ランコトリオンナトリウム塩参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第71回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

本日は評価第二部会の専門委員の先生方9名、専門参考人として松本先生に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が御出席でございます。

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

久しぶりでうまくいくかどうかわかりませんが、本年もよろしくお願いいたします。

本日は、農薬（ランコトリオンナトリウム塩）の食品健康影響評価についてを御審議いただきます。

開催通知で御連絡したように、本日の会議につきましては非公開で開催しますので、よろしくお願いいたします。

それでは、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、農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2、ランコトリオンナトリウム塩農薬評価書（案）、

資料3、論点整理ペーパー、

資料4、農薬の食品健康影響におけるイヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の取扱いについて、

という資料を御用意しておりまして、こちらは幹事会のほうで御審議いただいた内容については御説明させていただきます。

また、机上配布資料は4点御用意しております。

机上配布資料1が、事前にいただいた御質問等に対する回答。

ほかの3点、机上配付資料2～4が報告書の抜粋等の資料になります。

個別の資料については、御説明の際に触れさせていただきます。

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

○三枝座長

先生方、資料はよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○三枝座長

ありがとうございます。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年

10月2日食品安全委員会決定)」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について、御報告を申し上げます。

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

ありがとうございます。

先生方、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、農薬（ランコトリオンナトリウム塩）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含めて、事務局から御説明をお願いします。

○一ノ瀬専門職

御説明いたします。

ランコトリオンナトリウム塩はトリケトン系除草剤でして、プラストキノン生合成経路に関与する p -ヒドロキシシルフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼを阻害することによって、除草効果を示すと考えられています。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：移植水稻）がなされております。

評価資料につきましては、事前に送付しており、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。

農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

では、以下、内容の説明をさせていただきます。資料2の3ページ目で審議の経緯ですが、2017年、昨年9月に、厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請を受けております。

6ページ目で、I. 評価対象農薬の概要の1. 用途ですが、除草剤です。

一般名、化学名、分子式、分子量、構造式については記載のとおりとなっております。

英名の記載について、腰岡専門委員より修文をいただいております。ありがとうございました。

7 ページ、7. 開発の経緯です。

先ほどお話ししましたように、*p*-ヒドロキシシルフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼを阻害することにより除草効果を示すと考えられておりまして、トリケトン系除草剤と言われております。これらはいわゆる4-HPPD阻害剤と呼ばれるものになります。

8 ページ目はII. 安全性に係る試験の概要です。

12行目から1. 動物体内運命試験を記載しており、薬物動態学的パラメーターは表1に記載しているとおりです。

9 ページ目にボックスを設けておりまして、永田専門参考人より、低用量投与群と高用量投与群は100倍の用量差があるけれども、吸収率は同じであるにもかかわらず、AUC_tが500倍も違う理由について考察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。

こちらは申請者より回答がございまして、机上配付資料1を御覧ください。

2 ページ目に回答の要約がございまして、高用量投与群で代謝の飽和が発生し、高低用量間で親化合物と代謝物の生成比率に違いが発生し、その結果として、高用量投与群において腸肝循環率の差から血中放射能濃度上昇、低用量投与群において排泄速度の差から血中放射能濃度抑制が発生した事により、高低用量投与群のAUC比と投与量比に差が生じたと考察しているということで回答を得ております。

評価書中に戻っていただきまして、9 ページの6行目からはb. 吸収率ですが、投与48時間における吸収率は、低用量投与群で87.6～95.1%、高用量投与群では92.3～95.5%と算出されております。

②分布ですが、主要臓器及び組織における残留放射濃度は、表2に示すとおりとなっております。

こちらの分布について、永田先生よりコメントをいただいております、こちら先ほどの机上配付資料1になるのですが、そちらの3ページを御覧ください。

永田先生からのコメントですが、投与168時間後の肝臓における濃度は、T_{max}付近の濃度の4分の1の減少であること、2 mg/kg体重と200 mg/kg体重投与群の間で肝臓及び腎臓中の濃度に大きな差がないことから、この剤は残留する傾向があると考えられるが、申請者にこの点の考察を求めてくださいということでした。

こちらについて、机上配付資料中に回答がございまして、3 ページの下の方になるのですが、
「肝臓及び腎臓中濃度については基本的な減衰傾向は確認されているが、用量に関係なくある一定の濃度近辺で減衰が鈍っていると考えられます。要因は明確ではありませんが、排泄器官である肝臓及び腎臓への能動的な取り込みに対して、外部組織への排出が取り込みほど能動的ではなく、ある一定濃度近辺で定常状態に達しているのではないかと考察している」という回答を得ております。

評価書中に戻っていただきまして、11ページの6行目から③代謝になります。

主要代謝物は、代謝物Aという水酸化ランコトリオンナトリウム塩及びBで、その生成物に性差が認められたと記載しております。こちらについて、永田先生、中島先生より御修

文いただいております。

ページをおめくりいただきまして、14ページの5行目から④排泄になります。

投与後168時間の尿及び糞中の排泄率は表6に示しているとおりです。雄では尿中よりも糞中、雌では糞中よりも尿中への排泄率が高いということで、性差があると考えられます。

こちらについて、杉原先生より「82.4%TAR」と記載していたところを「～96.4%TAR」の記載整備をいただいております。表6中に、永田先生より、合計値も書いたほうがよいということで、記載をいただいております。

次の22行目からb. 胆汁中排泄になります。

投与後48時間後の胆汁中排泄は、表7に示しているとおりでして、48時間で胆汁中へ12.4～36.2%TAR、尿中へ50.0～76.6%TAR、糞中へ3.47～7.51%TARが排泄されております。

こちらの表7についても、永田先生より、合計の記載をしたほうがよいということで、記載整備をいただいております。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

今日は永田先生、中島美紀先生がお休みなのですけれども、杉原先生は今の永田先生の質問に対する回答などで何かありますでしょうか。

○杉原専門委員

永田先生に対しての御回答で、机上配付資料にありましたように、腸肝循環が働いて、それで高用量の場合のAUCが高くなっているのではないかと回答でした。確かに代謝物Bへの代謝が雄のほうが雌よりも高く、代謝物Bというのはカルボン酸で、それが多分、グルクロン酸抱合されて、胆汁中に排泄される。それが雄のほうが高く、それがまた腸管から吸収されてという腸管循環が起きているため、高用量の場合、AUCが高くなっているのではないかと考えられる。机上配付資料に載せられていた血中濃度推移のグラフでも腸肝循環の様子がみられますので、この説明でいいのかなと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

それと、肝臓と腎臓の蓄積性の可能性はいかがでしょうか。

○杉原専門委員

その蓄積なのですけれども、高用量も低用量も同じぐらい、168時間たっていても3%ぐらい残るのです。それで、その剤と非常によく似た剤で、評価書を送っていただきました、数年前に評価されているテフリルトリオンという剤があるのですけれども、これも同じように2～3%残っているの、回答のほうから理由ははっきり示せませんということなのですが、残留が起きる剤です。代謝マップの中にグルタルアルデヒドなどもできてきている

ので、そのせいかなとも思ったのですけれども、放射ラベルの違いも出ていませんので、何か残るといふ性質がある剤なのかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

この回答に対して、永田先生から何かコメントはありますか。

○横山課長補佐

事前にお問い合わせしていたのですけれども、今のところは返事が得られていない状況ですので、杉原先生からいただいたコメントをお伝えして、御審議の状況を報告させていただきたいと思います。

○三枝座長

そのようにお願いします。

それでは、植物のほうに進んでください。

○一ノ瀬専門職

15ページ目、12行目から2. 植物体内運命試験です。

本農薬ですけれども、水稻への申請が出されておりますので、水稻のみ体内運命試験が提出されております。

水稻試料中の残留放射能分布及び代謝物については、表8に示すとおりとなっております。稲わら、もみ殻及び玄米については、それぞれ0.175～0.317 mg/kg、0.0526～0.0951 mg/kg、0.0282～0.121 mg/kgの残留が得られており、茎葉部及び稲わらにおける残留放射能の主な成分は、未変化のランコトリオンナトリウム塩です。ほかに、稲わらで代謝物Cが10%TRRを超えて認められております。

ランコトリオンナトリウム塩の水稻体内における主要代謝経路についてですが、こちらは中山先生、腰岡先生より修正をいただいております。「1,3-ジオキサラン環の加水分解によるアルデヒドの生成とそれに続く還元、酸化反応による代謝物A及びBの生成並びにカルボニル部位の酸化開裂による代謝物Cの生成であると推定された」と記載をいたしております。

次のページをめくっていただきまして、中山先生、腰岡先生よりコメントをいただいております。こちらはメーカーがドシエ中に記載している代謝経路が間違っているのではないかとということで、図を記載していただいております。腰岡先生からも同様の趣旨のコメントをいただいております。

○横山課長補佐

次に行く前に1点、御確認をお願いしたい点がありまして、16ページの9行目からの植物代謝経路について、先生方に御修正いただいております。結果としまして、12ページの動物のほうの記載と若干表現ぶりが変わっているところがありまして、当然、動物と植物ですので違う場合もあるかと思いますが、念のため別々の記載になってしまっても大丈夫かどうか、御確認いただければと思います。お願いいたします。

○一ノ瀬専門職

17ページ目の3行目から3. 土壌中運命試験です。

(1) 好氣的土壌中運命試験ですが、好氣的土壌における放射能分布及び分解物は表9に示しているとおります。抽出画分中の主要成分は、未変化のランコトリオンナトリウム塩、ほかに代謝物C、D及びFが同定されております。

好氣的土壌におけるランコトリオンナトリウム塩の推定半減期ですが、11.0日と算出されております。

19ページ目での4行目から(2) 好氣的湛水土壌中運命試験で、放射能分布及び分解物は表10に示しているとおります。

182日後の水層及び土壌中抽出画分における主要成分は、未変化のランコトリオンナトリウム塩で、ほかに分解物C及びDが検出されております。

好氣的湛水土壌におけるランコトリオンナトリウム塩の推定半減期は332日と算出されております。

ページをめくっていただきまして、20ページ目の6行目から(3) 土壌吸脱着試験になっております。

各土壌中における吸着係数及び脱着係数は表11に示しているとおります。

21ページ目の2行目から4. 水中運命試験でして、3行目より(1) 加水分解試験がありまして、本試験はpH 7と9で予備試験が行われておりまして、そちらで安定だったため、pH 7と9については本試験は実施されておらず、今回、この試験についてはpH 4のみで試験をやっております。

10℃、25℃及び50℃におけるランコトリオンナトリウム塩の半減期は、それぞれ553、89.1及び5.4日と算出されております。

22行目から(2) 水中光分解試験で、こちらは緩衝液で行われております。

ランコトリオンナトリウム塩は、照射14日後に29.5～38.8% TARに減少しており、分解物としてG、Hが認められております。この試験における推定半減期は8.9日、東京の春の換算で39.5日と算出されております。

22ページ目の(3) 水中光分解試験で、こちらは自然水にて行われております。

光照射区では、ランコトリオンナトリウム塩は7日後に27.5～54.3% TARまで減少しており、分解物としてG、Hが認められております。

推定半減期ですけれども、5.5日、東京換算で24.7日とそれぞれ算出されております。

17行目から5. 土壌残留試験です。結果は表12に示しているとおりになります。

27行目から6. 作物残留試験です。

こちらは水稻を用いて、ランコトリオンナトリウム塩と代謝物Cを分析対象として分析が行われており、結果については後ろのほうの別紙3に示しているとおりになっております。最終散布45日後に収穫したもみ米及び最終散布46日後に収穫した稲わらの最大残留量は0.03 mg/kg、代謝物Cはいずれも定量限界未満でした。可食部は玄米になるのですけれ

ども、可食部についてはいずれの試料においても定量限界未満であったため、今回、推定摂取量については算出しておりません。

作物残留試験までは以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、順番に行きたいと思います。

まず、16ページの中山先生と腰岡先生に修文していただいたところですが、9行目から11行目にかけてですが、先ほど、事務局から指摘がありましたけれども、12ページの8～9行目の書きぶり比べて、腰岡先生、いかがでしょうか。

○腰岡専門委員

中山先生は何か加水分解物があるのではないかと指摘されたのですが、私はどんな加水分解物になるかはわからなかったもので、そこについては言及しませんでした。ただ、1,3-ジオキソラン環が何らかの形で開裂したのは確かだと思うのです。開裂して、AとAあるいはBになったのは確かだと思うので、代謝のほうの代謝マップは考え直したほうがいいのではないかと思います。あとは、動物の代謝の先生と。

○三枝座長

杉原先生、いかがでしょうか。

○杉原専門委員

1,3-ジオキソラン環の酸化でアルデヒドができるということで、加水分解というよりは酸化反応が起きて、植物も同じだと思うのですが、シトクロムP450の酸化でアルデヒドが生成して、それで還元、酸化でAとBが生成するという経路になるかと思うので、「酸化による」がいいかと思います。

○三枝座長

腰岡先生、それでよろしいですか。

○腰岡専門委員

植物と動物では多分、違うと思うのですが、いずれにしても、分解物が酸化されてそういう形になるのは確かなのですが、本当に一番最初が酸化による分解物なのかどうかはわかりません。

○山添委員

補足します。

○三枝座長

お願いします。

○山添委員

これは1,3-ジオキソラン環の、酸素の隣の位置のこのところでは、真ん中のところにOと挟まれたところと書いてありますが、それは間違いです。Oの隣の、ブリッジではないほうのところの酸化が起きます。これはモデルにはめてみるとはまります。そこが酸化

をされて戻るときに、アルデヒドのアルコールになる。つまり、ヘミアセタールになっています。

それで切られた結果として、まず酸化が進んでカルボン酸体ができて、それからカルボン酸でアルデヒドが還元されてアルコールができるので、代謝マップの順序が逆になっているのですけれども、それはそれとしてどうでもいいので、とにかく、動物では最初は酸化反応を介して環が切れるのは間違いないと思います。ということで、そちらだけを酸化にしていれば問題はないと思います。

○三枝座長

事務局、よろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○三枝座長

それと、中山先生と腰岡先生のほうから、代謝の経路がおかしいのではないかという御指摘があって、これについては事務局のほうから申請者のほうに連絡していただければと思います。

腰岡先生、全体で何かコメントをいただけますか。

○腰岡専門委員

結局、10行目は、今のところはわからないので「1,3-ジオキサラン環の開裂による」にしておいたほうが無難ではないかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

腰岡先生、全体で何かございますか。

○腰岡専門委員

ほかの点については特に気がついたとかはありませんでした。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、一般薬理以降をお願いします。

○一ノ瀬専門職

23ページをお願いいたします。

5行目から7. 一般薬理試験になっておりまして、こちらは事務局よりボックスを設けておりまして、まず、一般状態で観察する試験に使用したラットについてですけれども、農薬ドシエでは雌雄4匹となっていたのですが、報告書では雌雄各6匹となっておりまして、報告書の匹数を採用しております。

②につきましても同様でして、こちらについてはドシエでは雄となっていたところ、報告書では雌となっておりまして、こちらについても報告書の性別に合わせております。

③についてですけれども、尿量、尿pH、比重、電解質排泄の200 mg/kg体重以上の投与群で、尿pH以下及び尿比重増加が認められています。こちらについて、ランコトリオンの薬理作用である4-ヒドロキシルフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ阻害により、尿中にチロシンの排泄が増加したためであり、直接的な腎機能の影響ではないと考えられたため、所見等はしておりませんでした。こちらについて、義澤先生より「念のために、他の4-ヒドロキシルフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ阻害剤で同様の判断をしてきましたか」ということでコメントをいただいております。

こちらについてなのですが、確認をしたところ、同様の作用機序を持つフェンキノトリオンで尿pHの低下及び尿比重増加が認められており、尿pHの低下は検体投与によって、尿中に被験物質若しくはその代謝物、又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、毒性所見とはされておりました。

一方、尿比重量は尿ケトン体の増加によるものとは言い切れないことから、過去のフェンキノトリオンのときも毒性所見とされておりましたので、こちらについて、本所見の取扱いをどうするかを御検討いただければと思います。

御紹介が遅れましたが、先ほどの事務局からの①、②については、小野先生、高木先生、美谷島先生、義澤先生より御了解いただいております。

あと、大変申しわけありませんが、こちらに記載をしていなかったのですけれども、三枝先生からもこちらについて了承するというコメントをいただいております。

次のボックスに行きまして、義澤先生から「眼裂狭小とは眼瞼下垂のことでしょうか」ということでコメントをいただいております。報告書を確認したところ、“palpebral opening”ということで記載されておまして、直訳すると「まぶたの開きぐあい」ということで考えておまして、眼裂狭小でよろしいか、記載について御検討いただければと思います。

続きまして、24ページの3行目から8. 急性毒性試験になります。

原体で行われております結果が表14で、表15については代謝物Cで試験が行われておまして、いずれについても症例、死亡例なしという結果になっております。

25ページ目の17行目から9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験ですが、眼粘膜に対して強度の刺激性、皮膚に対しては軽度の刺激性が認められております。モルモットを用いた皮膚感作性試験でも、皮膚感作性が認められております。

急性毒性までは以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

薬理試験で一つ問題になったのが尿の比重についてなのですが、これは先ほど御説明があったように、腎臓に対する毒性というか、薬理作用とは考えられないのですけれども、この点は松本先生、いかがですか。コメントをいただいていないのでお伺いします。

○松本専門参考人

実は私は、3番だけこれでいいですという答えを送ったつもりだったのですけれども、影響としないでもいいのではないかと考えています。

○三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生も基本的に了解ですとされていて、素朴な質問が出てきたわけですが、事務局の御提案のとおりでよろしいと思いますが、先生方はいかがでしょう。高木先生、よろしいですか。

○高木専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、これは毒性としないということによろしいと思うのですけれども、あとは眼裂狭小と眼瞼下垂は、まぶたが下がるのと開き方が悪いのはちょっと違うと思うので、私は眼裂狭小でいいのではないかと思うのですけれども、美谷島先生はいかがですか。

○美谷島専門委員

確かに、もうちょっと一般的な所見として、例えば、眼瞼下垂とか、もっと進むと閉眼と言うのです。でも、多分閉じていないからこういう表現なのだろうと思うと、このままでもいいのではないかと私は思いました。

○三枝座長

ありがとうございます。

松本先生、いかがですか。

○松本専門参考人

今の美谷島先生の発言でいいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

それで結構です。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、表現はこのままということでお願いします。

あと、急性毒性については、最高用量で症状、死亡例なしということで、これは特に問題ないと思います。

それでは、亜急性毒性に進んでください。

○一ノ瀬専門職

26ページ目の1行目から10. 亜急性毒性試験になっております。

(1) 90日間亜急性毒性試験はラットで行われておりますが、毒性所見については表17に示しているとおりです。

尿検査において、1,000 ppm以上投与群の雌雄で、ケトン体の増加とpHの低下が認められたけれども、検体投与により尿中に被験物質若しくはその代謝物又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、毒性所見とはしておりません。

また、1,000 ppm以上投与群の雄で、肝毒性を示唆する血液生化学パラメーターと病理学的変化がみられなかったことから、適応性変化であるとしております。

ページをめくっていただきまして、ボックスを設けておりまして、まず事務局からコメントを出しておりまして、眼球混濁等の眼の所見について、用量相関性が明確でないことと、ほかの試験でも同様のため、この1,000 ppm以上投与群におけるこれらの変化を検体投与による影響としております。こちらについて、コメントをいただいている先生方から、了承するという事で回答をいただいております。

次に、事務局からの②についてですけれども、尿ケトン体の増加、pHの低下について、過去に同様のピルビン酸ジオキシゲナーゼ阻害剤でも毒性所見とされていないため、今回の本剤でも毒性所見としておりません。こちらについても、コメントをいただいた先生方から、了承するという事でコメントをいただいております。

次に、事務局からの③のコメントについてですけれども、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大について、雄は1,000 ppm投与群のみ有意差が認められている。用量相関性はありませんが、対照群では全く認められていないため、10 ppm以上を検体投与による影響としておりますが、こちらについて、まず義澤先生から、了解だけでも、10 ppmの例については疑問ですということでコメントをいただいております。

三枝先生からは、軽度で用量相関性がないので、影響としなくてよいのではということ です。

美谷島先生より、変化自体は弱いと考えるということでコメントをいただいております。こちらについて、後ほど御検討ください。

事務局からの④のコメントについてですけれども、5,000 ppm投与群の雌雄で投与1週以降に認められた体重増加抑制について、摂餌量の減少もあるため、ARfDのエンドポイントとしていないことについて、先生方に御確認いただきました。こちらについては、コメントをいただきました全ての先生から、了承しますということで回答をいただいております。

義澤先生より1点、脱毛に関連した皮膚の病理変化の記載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。こちらは、ドシエの110ページを御覧ください。

こちらについて、肉芽腫、皮膚炎、毛胞周囲炎ということで記載があるのですけれども、こちらはiPadのほうの報告書です。

○濱砂課長補佐

タブレットのほうですと、10-5.3.1のラット90日間反復経口投与毒性をタップしていた

だきまして、454枚あるのですが、その167枚目で、テーブルが29-1となっておりまして、この上の部分の“skin”というところで各所見がありまして、5,000 ppm投与群で1例のものであるとか、3例とか2例のものがございます。

また2枚進んでいただきまして、450番の169が雌のほうでございまして、各所見がありまして、3例とか2例出ているものがあるということで、記載するとしたらどのような所見を記載したほうがいいのか、御検討をいただければと思います。

○一ノ瀬専門職

次のページになりますけれども、三枝先生より一部記載整備のコメントをいただいております。

あと、この試験に限らない部分になるのですが、美谷島先生よりコメントをいただいております。表中に「脱毛」と「被毛の脱毛」が混在している。通常は「脱毛」と書くと被毛のことであって、ここは「脱毛」だけでよいのではないかとということでコメントをいただいておりますので、被毛のみの脱毛のときは「脱毛」と書きまして、被毛以外の類いも含まれる脱毛の場合は、括弧書きでその旨を記載するようにしております。この試験以降の脱毛の記載についても、そのような形で修正をしておりますので、どうぞよろしく願いいたします。

次のボックスになるのですが、義澤先生よりコメントをいただいております。1つ目が「脱毛のメカニズムは何か。チロシン血症との関連は。」ということでコメントをいただいております。

次に「角膜炎の角膜上皮細胞の過形成は伴っているか。報告書への記載はなく、454頁の写真を見るとなさそうです」ということでコメントをいただいております。

こちらについてメーカーに確認をしております。机上配付資料1の4ページに回答があります。

1つ目の回答ですけれども、体温が比較的低くなる体表部でチロシンが結晶化して、脱毛を引き起こすと考えられると考察をいただいております。

次に、角膜上皮細胞の過形成については、90日間反復経口投与毒性試験においては、角膜上皮細胞の過形成は認められていないということでコメントをいただいております。

評価書本文に戻っていただきまして、28ページ目の3行目から、マウスを用いた亜急性毒性試験になります。

○横山課長補佐

90日の試験にお戻りいただき、御確認いただく点の説明が漏れていましたので補足させていただきます。

表17の中に甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、あとは肝臓の所見などがございまして、まず甲状腺ろ胞上皮細胞肥大につきましては、用量相関性がないことですか、程度が非常に弱いということで、もう一つ上の用量から毒性としてはどうかという御意見をいただいております。

それとあわせまして御検討いただくことになると思うのですけれども、肝臓の所見です。表の中では10 ppmから重量増加を入れているのですけれども、26ページの本文中13行目からは、1,000 ppm以上で重量増加とか小葉中心性肝細胞肥大があって、これらを適応性変化とすると書いてしまっておりまして、情報に齟齬がございまして、実際に有意差などが認められる等で所見が認められているのは、この表17の中の所見の記載ぶりのほうが正しくなっております。これらが認められているのですけれども、その他のパラメーターの変動ですとか、そういうところを踏まえまして、適応性変化としてよいものかどうかを御検討いただければと思います。

書類の不備がありまして申しわけございませんでした。よろしくお願いします。

〇一ノ瀬専門職

28ページ目の3行目をお願いいたします。

こちらの(2)90日間亜急性毒性試験はマウスで行われております。

各投与群で認められた毒性所見は、表19に示しているところですが、こちらは事務局よりコメントを提出しております。

①ですが、7,000 ppm投与群で認められた副腎X帯脂肪化の発生頻度減少について、副腎X帯はマウスに特有の構造で、離乳期まで発達して、未経産の雌ではその後、徐々に脂肪化を伴い退縮するとされているということで、他剤の審議で、マウスの2年間発がん性試験で認められた副腎皮質X帯残存について、脚注に説明を入れることとされたため、今回は同様に記載した形で案をお送りしております。こちらの脚注について、義澤先生、美谷島先生より、所見の記載について幾つか御意見がございました。

義澤先生より「波線下部分は、今回の所見の意味とは異なります。今回は副腎X帯の退縮の促進なので、加齢性変化が促進されたことになります。報告書の260ページの写真を見るとX帯がほぼ消失しています。体重増加抑制などのストレスが関与した可能性がないか気になりました」ということでコメントがあり、美谷島先生より「この時点において、加齢性変化との対比を論ずるのは無理がある」ということで「表現自体も違和感があります」ということでコメントをいただいております。後ほど、この記載について御議論いただければと思います。

あと、表中の「副腎X帯脂肪化の発生頻度減少」という記載についてですけれども、高木先生より「副腎皮質X帯の退縮で良いと考えます」、義澤先生より「副腎X帯の菲薄化のほうが適切ではないか」というコメントをいただいております。

この記載の点についても、後ほど御審議いただければと思います。

前のページに戻っていただきまして、【事務局より】の②のコメントですけれども、7,000 ppm投与群の雌で投与1週間目に認められた体重増加抑制について、摂餌量減少もあるため、今回はARfDのエンドポイントとしておりません。このことについて御検討いただきたいとコメントをしておりますが、こちらについてはいずれの先生からも、了承しますということでコメントをいただいております。

ページをめくっていただきまして、30ページの2行目から、イヌを用いました(3) 90日間亜急性毒性試験です。

こちらについて、所見については表21に示しているとおりでありますが、31ページ目にボックスを設けております。こちらについては、10,000 ppm投与群の雌で認められた角膜上皮細胞変性について、1例ですが、変性の程度が重度のため、毒性所見としております。

もう一点ありまして、10 ppm投与群の雄1例については、背景データの範囲内のために毒性所見としましませんでしたということでコメントをいたしております。こちらについては、コメントをいただいたいずれの先生からも、了承するというのでコメントをいただいております。

亜急性毒性までは以上です。

○三枝座長

あと、松本先生のコメントを。

○一ノ瀬専門職

松本先生から、10,000 ppm投与群の雌におけるRetの増加が、3 ppm投与群と同様に投与前値が高いことを考慮し、貧血の程度がかなり弱いことから、1,000 ppm投与群を削除して10,000 ppm投与群のみ毒性所見としてはどう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。

あわせて、31ページの網かけの部分です。説明が前後して申しわけありません。こちらについて、PLTの増加を追記しております。御確認ください。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、順番に行きたいと思います。

先ほど、横山さんのほうから御説明がありましたけれども、テキストの中では適応性変化であるとしながらも、毒性所見の表の中に入っているということもありますが、これについては少し後で議論したいと思いますので、よろしくお願いします。

そのほか、この表17においては、脾の腺房細胞のこの変化ですけれども、美谷島先生、いかがですか。

○美谷島専門委員

細かいところなのですが、"single cell necrosis"、「単細胞壊死」のほうが通りが一般的かと思って直させていただきました。

○三枝座長

ありがとうございます。

それと、被毛も「脱毛」だけでいいという。

○美谷島専門委員

そうですね。基本的に、まず表の中でずっと整合性がとれていなかったことが一つと、通常、被毛のことで一般的ではないかなと思ってコメントしました。

○三枝座長

あと、これに関してはあれですね。特定の部位が表現される場合は、それを加筆するということでもよろしいですか。

○美谷島専門委員

そうですね。これ以降、触毛の場合も出てくるのですが、それはドシエなどの整合であえて消す必要もないと思ったので、括弧書きでよろしいのではないかと考えました。

○三枝座長

ありがとうございます。

それで、ページ27のボックス中の③のことですけれども、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が、私は軽度であるということと、数も用量相関性がないので要らないと思ったのですけれども、松本先生、いかがですか。

○松本専門参考人

これは考え方だと思うのです。もう一つ厄介なのは、ここの10 ppmと次の用量が100倍も用量差があって、単に1例なのですけれども、それをどうとるかというところだと思うのです。ですから、症状とその1例ということで、特段問題視しない、毒性ととらなくていいのではないかと言うのであれば、私はそれはそれでいいと考えています。

○三枝座長

ありがとうございました。

高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

確かに、それほどの頻度ではないというのはありますけれども、これが肝臓の酵素によるものだとすると、肝臓のほうの重量増加が10 ppmで起きているので、そうすると微妙なのですけれども、その影響である可能性は否定できないということで、私は10 ppmを一応とるほうがいいのではないかと考えています。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

美谷島先生、いかがですか。

○美谷島専門委員

私はコメントをさせていただいたのは、甲状腺のこの2例をとるという観点に立つと、確かに10 ppmで肝臓重量も増加しているので、そういう意味では整合性がとれるのかということで賛成しますというコメントをしたのですけれども、実際にはこれは本当に弱そうな変化で、例数からいってもはっきりしないということと、用量相関性がないということで、文章としても非常に軽い変化ではないかと書いておいたのです。なので、あえてとる必要はないのかなと個人的には思った次第です。

○三枝座長

ありがとうございました。

それと関連するのですが、高木先生が御指摘のように、酵素誘導によってT₄が分解されて、その結果、甲状腺のほうに影響があるのではないかと推測されるわけですが、T₄の測定をしていなくて、その根拠となるものが乏しいのですが、肝臓の変化を適用性変化とするか、毒性とするかで御意見を伺いたいのですが、松本先生、いかがですか。

○松本専門参考人

今のお話全体を聞いていて、少なくとも10 ppmは適応性変化と考えてもいいと思います。

○三枝座長

高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

T₄を測っているわけではないので、適応性変化ということでいいと思います。10 ppmをとらなくてもよ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。

美谷島先生、いかがですか。

○美谷島専門委員

私は先ほど申しましたとおり、10 ppmはあまりにも強くとり過ぎかなという印象を持った次第です。なので、とらなくていいかなと考えました。

○三枝座長

それでは、10 ppmはとらないということでいかがでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。

お願いします。

○吉田委員

その御判断も一案だと思うのですが、本剤4-HPPDは、ほぼ100%で肝臓が腫れるのです。ところが、今回は何も酵素誘導等を測っていないで、何で肝臓が腫れるのだということがよくわかっていないのです。アミノ酸の代謝で肝臓が腫れるというのは私は聞いたことがないので、そういうような剤のプロファイル4-HPPDだということも。今回のこの御判断は1年でもこのppmでほぼ出ていないので、よろしいかと思うのですが、4-HPPDだという、甲状腺の代謝に絡むという特殊性を先生方にいつも頭の隅に残していただきながら、この4-HPPDというものを考えていただきたいということと、あと、ラットはイヌと同様に非常に感受性が高いということもあるのですが、マウスでも甲状腺や肝臓の変化というのは出てくるのです。

だから、せっかく新規なのだから、できれば酵素誘導を測っていただくと、すっきりと私たちは、これは酵素誘導だと言える。あと、ホルモンも測っていただくとすっきりできたのと思ったので、つい申し上げました。

以上です。

○三枝座長

先ほどは、今、吉田先生がおっしゃったことを踏まえて議論をお願いしたつもりだったのですけれども、おっしゃるとおり、データが欲しいのだけれども、ないのでどうしようもないという考えでいかがでしょうか。

それでは、表の表現はテキストを優先しますか。適応性変化ということでしたら、表の中から小葉中心性肝細胞肥大、それから重量増加ですか。これは削除ということになりますけれども、それでよろしいですか。

あと、私が感じたのは、腎臓も腎毒性を思わせる所見がないということで、ちょっと気になったのですが、その点はいかがでしょう。高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

腎臓の重量増加に関してですか。

○三枝座長

はい。

○高木専門委員

確かに、これに関しては腎臓の組織学的変化を伴っていないので、これを適応性変化と考えられないことはないのですけれども、どうなのでしょう。慢性毒性試験だと、たしか慢性腎症が起きているということで、長期では影響があるということなので、組織的变化がなかったからといって、重量増加を毒性としないというのも抵抗があるかなという印象です。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

○吉田委員

これは4-HPPD剤の特徴でして、恐らく尿への排出に絡んでいるのは、多分、4-HPPDを以前も評価されたので御記憶の先生もいらっしゃると思いますが、そういういに絡んでいると思うのです。多分、オーバーロードが進むと、90日ではアダプティブだとしても、2年だときっと少しオーバーロードになってしまうという感じではないかと思っています。

先ほど、薬理試験等のところでは適応としていただいたこともあわせて御評価をいただけるとありがたいと思っています。

○三枝座長

吉田先生は入れたほうがいいと思われませんか。

○吉田委員

結論から言えば、それは消したほうがいい。ここの用量を毒性がない量と言うわけにはいかないのですけれども、2年は慢性腎症が増えているからこれは明らかです。

これは先生方の御判断だと思うのですが、あまり病理組織学的変化というものは、腎臓に関しては確かにセンシティブなときもありますけれども、そうでないときもあり、バイオマーカーなどを測っているわけではないので、それは先生方の御判断にお任せするということで、三枝先生、よろしくお願いします。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、美谷島先生の一言を聞きましょうか。

○美谷島専門委員

1年試験の慢性腎症が出るのは300 ppm、もっと低いところからも出るのですが、1年試験なので、腎臓にオーバーロードがかかって出てくるのは当然だと思うのです。この90日間の場合は、吉田先生がおっしゃるように、組織で変化が出なくてもそれはそれで納得ができるという意味からすると、組織も含めて適応反応の範疇にあることも考えられ、あえて載せなくてもいいのかなと私は思いました。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、削除ということをお願いします。

あと、義澤先生からメカニズムということなのですが、これはこの回答以上のものは多分、出ないと思うのです。ただ、だろうという推測でしかないことは確かなのです。チロシンを定量しているわけでもない。これは事務局のほうには義澤先生から何かコメントはございましたか。

○横山課長補佐

こちらは了解いただいています。

○三枝座長

そうですか。わかりました。

○横山課長補佐

先ほどの表17のところの所見の整理について、もう一度、確認をお願いしてよろしいですか。

10 ppmの雄の「甲状腺ろ胞上皮細胞肥大」と「肝絶対及び比重量増加」を10 ppmから1,000 ppmに上げるということによろしいですか。それとも、どちらともなしですか。

○三枝座長

テキストの内容を反映するとすれば、どちらもなしですね。

○横山課長補佐

小葉中心性肝細胞肥大も、適応性変化として、なしですか。

○三枝座長

そういうことになると思います。

○横山課長補佐

承知しました。

○三枝座長

あと、表19の網かけの部分ですけれども、これもマウスであることを考えたかどうか。先ほど、吉田先生からも御指摘があったのですけれども、ラットは感受性が高いけれども、マウスでもあるのだということで、これを適応性変化として扱うか。それとも、マウスの場合は毒性所見とするかということを御議論いただきたいと思います。ここも28ページでは「適応性変化と考えられた」とテキストには記載されています。

○吉田委員

三枝先生、ちょっと戻っていただいて、90日のラットでは甲状腺は全部とるということになるのですか。報告書に写真も出ているのですが、この変化をとらないということになりますか。

○三枝座長

すみません。写真を見ていないのです。

○吉田委員

先ほど、事務局がお知らせいただいた、ラット90日の反復投与毒性、10-5.3.1という資料の最後のページが組織写真になっているのですけれども、これが雌は先生方が御採用なのでいいと思ったのですが、この写真は5と6が雄なものですからちょっと気になります。

454分の454は、下はきれいな角膜炎が出ていますけれども、この上は結構、上皮の多形が高いように私は見たのですが。

○三枝座長

そうですね。これはとらざるを得ないですね。ありがとうございます。

では、10 ppmの甲状腺ろ胞上皮細胞肥大は残すということでお願いします。

○横山課長補佐

10 ppmだけとらないで、その上からとりますか。

○納屋座長代理

とるという話なのですか。

○三枝座長

これは6は10 ppmですよ。

○吉田委員

これは最高用量です。

○三枝座長

最高用量。

○横山課長補佐

写真は5,000 ppmです。

○吉田委員

用量相関性がないけれども、これがスライド。

○三枝座長

そうしたら、1つ上げるということでしょうか。

今回は、先ほど、松本先生から御指摘があったように、用量比が非常に離れているので、なかなかこの辺は判断が難しくなることもあると思いますので、以後もよろしくお願いします。

あとは、マウスの副腎の話ですけれども、これは吉田先生及び美谷島先生御指摘のように、90日間の亜急性試験と、2年のものを一緒にすることはできないと思いますので、これは御指摘のとおりだと思います。

それで、表現として「退縮」とするか「菲薄化」とするかということなのですけれども、高木先生は「退縮」のほうがよろしいですか。

○高木専門委員

特にどちらかにこだわるということはありません。

○三枝座長

美谷島先生はいかがですか。

○美谷島専門委員

生理学的には、萎縮して、消失していくというものなのですけれども、その加齢性変化の考え方からすると、よく胸腺とかも退縮という所見でとっていますので、ここは私は「退縮」のほうがしっくり来るのかなと考えます。

○三枝座長

松本先生はいかがですか。

○松本専門参考人

お任せします。

○三枝座長

あと、単に退縮ではなくて、退縮を促進したのではないかと小野先生がコメントされていますけれども、そういう表現のほうがよろしいですか。促進したかどうかかわからないけれども、結果として退縮した。

では「退縮」だけにしましょう。そのように表現をお願いします。

あとはイヌのほうですけれども、その前に義澤先生のほうから1つ、積み残しがありましたが、角膜炎に角膜上皮の過形成は伴っているかということで、先ほどの写真を見ると、角膜の増殖傾向があるように見受けられるのですけれども、先生方はいかがですか。

では、この点については申請者の表現どおりでいきたいと思います。

あと、イヌの事務局からのボックスでは、全ての先生方が了解ということですので、これはこのままでよろしいと思います。

それでは、慢性毒性試験に進んでください。

○一ノ瀬専門職

32ページの2行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験です。

ラットで行われております（１）１年間慢性毒性試験についてですが、毒性所見は表23に示しているとおりです。こちらについて、次のページをめくっていただきまして、事務局からコメントを出しております。

①についてですが、こちらは3,000 ppm投与群の雌雄で投与１週から認められた体重増加抑制について、摂餌量が僅かに減っており、ラット90日亜急性毒性試験の5,000 ppm投与群、ラット発がん性試験の3,000 ppm投与群では投与初期に摂餌量減少を伴っているため、この試験についてもARfDのエンドポイントとしておりません。

この件については、コメントをいただいた先生方から、了解しましたということでお返事をいただいております。

次に、事務局からの②についてですけれども、3,000 ppm投与群の雄で投与１週目からみられた触毛の脱毛について、所見が認められたのが21分の9例、投与１週目に認められたのが1例であったため、ARfDのエンドポイントとしておりません。

この件についても、コメントをいただいた先生方から、了解しますということでお返事をいただいております。

これに関連して、義澤先生からコメントをいただいております、２つ目のポツになるのですけれども、脱毛に関連した皮膚の病理変化の記載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。

iPadの21-5.5.1、ラット１年間反復経口投与毒性試験の868分の191という部分になるのですけれども、こちらに皮膚の所見の記載がございます。あと、同じファイルの中で、868分の206にも皮膚の所見の記載がございまして、こちらの病理変化の記載が必要かどうかを後ほど御審議いただければと思います。

義澤先生からのコメントの３つ目のポツになるのですけれども、「角膜炎には角膜上皮細胞の過形成を伴っているかどうか。報告書の867頁を見ると、過形成がみられるようです」。

たびたびこちら申しわけないのですけれども、今のiPadのファイルの一番最後から1つ前です。こちらに角膜炎の角膜の写真が載っています。

○横山課長補佐

867ページで、わあっと触るとファイルが突然消えることがあるので、お気をつけください。

○一ノ瀬専門職

こちらについて、義澤先生から過形成がみられるようですと。もし、こちらを過形成だと御判断いただけた場合は、表23のほうに角膜上皮細胞の過形成と記載する必要があると考えております。

こちらについてなののですけれども、この写真を見るだけでは確認できませんので、必要であれば後ほど申請者に。

○濱砂課長補佐

90日の2年間のほうは、事前に申請者の確認、コメントをいただいているのですけれども、こちらのほうはいただいていませんので、必要だったら、事後でよろしければ、また確認が必要でしたらと思うかと思いますが、そこは御検討いただければと思います。

○一ノ瀬専門職

次のページに行きまして、松本先生からのコメントをいただいております。

ポツからになるのですけれども、3,000 ppm投与群の肝比重量増加は体重増加抑制になるのではないの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、こちらについてはドシエの184ページに体重のデータが載っておりまして、あわせて192ページに、肝臓の臓器の重量の所見が記載があります。

こちらについて、肝比重量の増加が体重増加抑制によるものかどうかを後ほど御判断いただきたいと思います。

次のボックスに行きまして、義澤先生よりコメントをいただいております。

1つ目が「小脳プルキンエ細胞の壊死と分子層空胞化のメカニズムは何か」、もう一つは、「脱毛のメカニズムは何か。チロシン血症との関連とは」ということでコメントをいただいております、こちらは机上配付資料1を御覧ください。

5ページからが今回のコメントへの回答になるのですけれども、小脳プルキンエ細胞の壊死については、長期試験の対照群にもみられることから、加齢に関連すると考えられ、4-HPPD阻害作用による細胞ストレスから、細胞壊死が加速したと考えられるということで、回答が返ってきております。

分子層空胞化については、4-HPPD阻害の薬理作用に起因すると考えられるという回答が返ってきたものの、詳しい内容については回答はございません。

次の脱毛のメカニズムについてですけれども、机上配付資料1の8ページになりまして、先ほど、他のラットの亜急性での考察と同じメカニズムでして、高チロシン血症による影響ということで推測しているということです。

評価書に戻っていただきまして、34ページの3行目から(2)1年間慢性毒性試験、こちらはイヌを用いて試験が行われております。

毒性所見については表25に示しているとおりです。

こちらについて、松本先生より「骨髓顆粒球系/赤芽球系比減少」は、内容は同じでこれまでの略語とするということで修正をいただいております。

次のボックスですけれども、義澤先生より「皮膚（指間部）の腫脹のメカニズムは」ということでコメントをいただいております。

こちらについても、先ほどの机上配付資料1の9ページを御覧いただきたいのですけれども、申請者からの回答は、4-HPPD阻害剤についてはフットパットの炎症や膀胱の悪化がみられる。こちらについても、ランコトリオンの投与による高チロシン血症の二次作用と考えているということで回答が返ってきております。

評価書の35ページにお戻りください。8行目から、ラットを用いた(3)2年間発がん

性試験となります。

表27に所見を記載しておりまして、こちらについてボックスを設けております。

義澤先生より「脊髄（腰部）神経根神経症」の追記をいただいております、次のボツになるのですけれども「300 ppm投与群の雄1例でみられた眼球（角膜）の扁平上皮乳頭腫と扁平上皮癌は明らかに被験物質の影響なので記載すべきです。発がん性なしの記載は言い過ぎではないでしょうか」ということでコメントをいただいております。

確認をしたところ、過去に審議した4-HPPD剤についても、高用量で発がんが出ておらず、中用量で出ているという事例がございまして、こちらについてもそのときの記載とあわせて、35ページの16行目からになるのですけれども、「300 ppm投与群の雄1例で眼球の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌が認められた。これらの病変はクロシン血症に起因する角膜の慢性炎症の持続により発生したものと考えられた」と記載しております。

この記載なのですけれども、17行目に事務局の案で「眼球」と記載をしているのですけれども、こちらは本来であれば「角膜」のほうが適切かと思しますので、こちらを後ほど修正してもよろしいでしょうか。

16行目に「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」と記載をしていますが、こちらは本来、下の追記部分と矛盾する部分ですので、見え消しにすべきところでした。申しわけありません。こちらを消した形の案としたいと考えております。

次に、また義澤先生のコメントに戻っていただきたいのですけれども、36ページのボックスの一番下の行です。「本試験で観察された角膜炎では、角膜上皮細胞の過形成を伴っています」ということでコメントをいただいております。こちらについて、「角膜上皮細胞の過形成が所見として明記されています。したがって、表と文章中に追記をする必要があると思います」ということでコメントをいただいております、その旨を表と文章中に追記をいたしております。

次に37ページになりますけれども、美谷島先生からもコメントをいただいております、こちらについても義澤先生と同様、扁平上皮乳頭腫と扁平上皮乳頭癌が認められているので、その旨を記載すべきということでコメントをいただいております。

37ページの2つ目のボックスになるのですけれども、こちらについて、義澤先生より「坐骨神経線維変性（脱髄）がクロシン血症に起因する変化であると農薬ドシエに記載されているが、そのメカニズムは」ということでコメントをいただいております。

こちらについては、机上配付資料1の10ページ目、確認事項No.5というものになりますが、そちらについて回答がありまして、申請者についてはその機序については不明ということで回答をいただいております。

続きまして、37ページの3行目から（4）18か月間発がん性試験で、こちらはマウスで行われている試験になりますが、こちらの毒性所見については表29に記載しております。

こちらについては、38ページの下の方のボックスになるのですけれども、義澤先生よりコメントをいただいております、「70 ppm投与群の雌の胆嚢結石の発生頻度は8/52

例です。被験物質の影響を除外した70及び700 ppm投与群でもそれぞれ8/52及び7/51例です。背景データの内の頻度かどうか知りたいところですが、雌では700 ppm以上投与群で影響ありにしたほうが良いかもしれません」ということでコメントをいただいています。提出されている資料中に背景のデータがわかるものがございませんでしたので、こちらについて必要であれば、後ほど申請者のほうに確認したいと考えているのですけれども、その点については後ほど御審議いただければと思います。

義澤先生のボックスが続きますが、2つ目のポツですけれども、表29の所見用語を修正いただいております。

ページをめくっていただいて39ページ目は引き続き、義澤先生からのコメントになるのですけれども、こちらは出ている所見の胆嚢結石に関して、「これが本当に結石でしょうか。報告書の画像を見ると、たんぱく凝固物に見えました」ということでコメントをいただいております。

こちらについては申請者に確認をしております。机上配付資料1の確認事項No.6になります。こちらについて申請者はヒトで認められるようなコレステロールやカルシウム、ビリルビン成分として含まない、主にタンパク質（ケラチン）を主成分とした好酸性無構造物であると考えているというコメントがあります。こちらについて、報告書中で「結石」と記載があって、診断用語に適切な表現がないため、報告書中の所見をそのまま用いて「結石」と記載したとコメントをいただいております。

事務局からは以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、順番に進めていきたいと思います。

1年間のラットのこの記載は、先ほどもありましたけれども、この表現でいいと思います。

一つは、義澤先生のコメントにありますように、角膜上皮細胞の過形成を伴っているかどうか。これは絵を見ると伴っているように思われますけれども、美谷島先生、いかがですか。

○美谷島専門委員

先ほどの1つ前の試験と比べると、明らかに程度は悪くなっているということで、どこから過形成という所見をとるかという問題になってくると思うのです。このパソロジストは多分、ここまではとらなかったのです。ただ、見た感じでは過形成ととってもいい写真には見えますが、この写真の個体は高用量の一例ということですよ。なので、全例がこのぐらいの写真かどうかはわからなくて、それでとらなかったのかなという背景もあるので、もうちょっと詳細を聞いてみたいと思いました。

○三枝座長

お願いします。

○吉田委員

もし、これの所見をもう一回見直すとなると、再評価を依頼するということですね。そうしないと、新しい所見は出てこないの、これは再評価依頼ということでよろしいのですか。

多分、重要なポイントは、これだけ激しい炎症があるので、反応性の過形成は来ていいだろう。問題は、腫瘍の芽となるような、限局性の過形成が出てきたかどうかを見たいのであれば、再評価を依頼しなければいけないでしょうし、例えば、この用量よりさらに低い用量で出てくる可能性がどうだったかということになりますから、これはある意味では重要なジャッジになりますので、先生方は十分に御議論いただければありがたいと思います。

以上です。

○三枝座長

高木先生、何かコメントをいただけますか。

○高木専門委員

私からはありません。病理の方にお任せします。

○三枝座長

写真を見ると、激しい炎症で過形成はみられるけれども、吉田先生がおっしゃるように、再ジャッジをしてほしいというほどのことではないと私は思います。ですから、過形成がみられるようですという、吉田先生がおっしゃっていますけれども、「角膜炎」という表現がきちんと載っているので、これはこのままでどうでしょうか。

○美谷島専門委員

おっしゃるとおりだと思います。炎症の持続に伴う過形成の発現ということであって、それが特異的な変化と考えているわけではありませんので、再評価で確認したいという程度のもものではございません。

○三枝座長

ありがとうございます。

松本先生、それでよろしいですか。

○松本専門参考人

それで結構だと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

次に、イヌの1年のほうに進ませていただきます。

これは、松本先生から記載整備の御指摘がありましたので、これは先生の御指摘のとおりに記載していただければいいと思います。

皮膚のメカニズムは、先ほどから同じような議論がされていますので、特段これは必要ないと思います。

2年間のラットの発がん性試験で、これは美谷島先生、義澤先生が御指摘のように、この腫瘍があるという事実は記載しなければいけないと私は考えます。

記載の仕方ですけれども、先ほど事務局から35ページの16行目の「腫瘍性病変は認められなかった」は削除でよろしいですね。

それから、表現として16行目から19行目までのこの表現はこのままで、そうしますと、36ページの最初の2行は要らなくなると思うのですけれども、美谷島先生、いかがですか。

○美谷島専門委員

36ページのほうですね。それはつまり、35ページのほうでも議論していてということであれば、特に要らなくて、その他の臓器では発がん性は認められなくて、角膜においてこういった所見がありましたということが記載してあればよろしいかと思います。

○三枝座長

では、そのような表現にしたいと思います。

義澤先生から、脊髄（腰部）神経根神経症を追記しましたということで、先生方はこの追記でよろしいですか。高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

結構です。

○三枝座長

松本先生、いかがですか。

○松本専門参考人

いいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

美谷島先生は。

○美谷島専門委員

いいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、これは義澤先生の御指摘のように追記していただきます。

先ほどと同じように、300 ppmのところで「角膜上皮細胞の過形成を伴っている」という一文は追記しましょうか。

義澤先生の御指摘では、抄録、報告書にも過形成という所見があるということなので、これは追記したほうがよろしいですね。

では、これは追記してください。

あと、脱髄とか神経根神経症のメカニズムについては、義澤先生に確認されたと思うのですけれども、何かコメントはありましたか。

○一ノ瀬専門職

回答は、了解しましたということですのでいただいております。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、ラットの発がん性試験は終わりにします。

お願いします。

○吉田委員

ただのコメントなのですが、今回の剤でも、神経への影響がみられているのは重要な点かなと思っています。これもまたラットなのですが、恐らく小脳の空胞化はあまり見ないですね。そういうのがみられているというのは、この剤を見るときに、次回も先生方には注目していただければありがたいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

あと、38ページの義澤先生のコメントなのですが、この胆嚢結石は確かに結石と言っていいのでしょうか。先生方、何か適当な言葉はございますか。

○吉田委員

この英語を拝見すると、“calculi”は「結石」と訳しますよね。なので、あえて特殊な用語をつけなくてもわかるのではないかとということが一点と、申請者も書いているように、マウスにこの変化はほかの剤でも出てきましたから、そのときもたしか結石となっていたので、整合をとるためにも私はそう大きな問題はないと思うのですが、いかがでしょうか。

○三枝座長

ありがとうございます。

単に表現の問題で、ただ、皆さんも経験されていると思うのですが、そんなにきたいものではないですね。だから、それを石かと言われれば疑問がある。

もう一点は、これが発生頻度で有意差がついているのですが、雌はついていて雄はついていないのは、コントロールの出方によって有意差がついたりつかなかったりなので、この背景データをできれば申請者に問い合わせいただければと思います。

あと、慢性毒性で先生方から何かほかにございますでしょうか。お願いします。

○松本専門参考人

一つは確認なのですが、私が指摘した34ページの一番上の肝比重量の増加の話なのですが、これは比重量だけの有意差なのです。ラットですので、最終段階の解剖で20例以上あるのです。それで、実重量で有意差がついていないので、もちろんこの剤は肝臓に影響はあるのですが、これはここの記載のとおり、毒性とするのですねという確認がまず一つです。

○三枝座長

積み残しましてすみません。

先生が御指摘のように、体重が大分減っているので、そちらのほうで比重量がかなり引

っ張られている可能性はあると思います。それで、10%以上体重が少ないので、これはいかがいたしましょうか。私は松本先生が御指摘のように、体重が著しく減った結果だと思うのですが、美谷島先生、いかがですか。

○美谷島専門委員

今、おっしゃってくださったように、これは特に体重の減少のほうが顕著ですので、あえてとる必要はないと考えます。

○三枝座長

高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

確かに、体重の減少によって比重量増加があったと思います。ただ、絶対重量そのものはあまり変わらないので、そこをどう考えるかということだと思います。雄を見ると、雄は体重減少があっても絶対重量は上がっていることがはっきりしているのですが、雌の変わらない重量をどう考えるかは悩むところです。

○三枝座長

お願いします。

○吉田委員

今、雌の3,000 ppmですか。これは胆管増生があるけれども、よろしいのですか。表23ではないのですか。違ったらごめんなさい。

○三枝座長

そうです。表23です。300 ppmの。

○吉田委員

恐らく、松本先生がおっしゃっていることが正しいと思うのですが、今回は胆管増生が雌で増えているので。

○三枝座長

「胆管増生」という表現があるので、比重量増加はあえて載せなくてもいいのではないかと。いかがでしょうか。

○松本専門参考人

了解します。

○三枝座長

ありがとうございます。

○松本専門参考人

それで、もう2点。私の指摘のミスなのですが、36ページの表27の一番上の雄、雌なのですが、Monの増加が両方にあります。これは、パーセントで言うと5%が5.8%になっただけの話なのです。もちろん、統計学的有意差はありますが、数値の低いところでの変化なので、このMonは取ったほうがいいと思います。

もう一点は、38ページの表29の、これも一番上なのですが、「Eos減少」と書いて

ていますが、数値自体は正常値の範囲内で動いているのです。ですから、これも非常にややこしいので、このEosは省いたほうがよろしいのではないかと毒害指標になっていないと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、表27の3,000 ppmのMonの増加、表29のEosの減少を削除してください。よろしくをお願いします。

今までのところで毒害の先生方、何かございますか。よろしいですか。

それでは、生殖発生毒害試験に進んでください。

○一ノ瀬専門職

評価書39ページをお開きください。2行目から、12. 生殖発生毒害試験です。(1) 2世代繁殖試験がラットを用いて行われております。

各投与群で認められた毒害所見は表31に示しているものになります。

こちらについて、事務局よりボックスを設けておりまして、P雄の100 ppm以上投与群で投与1週に認められた体重増加抑制について、投与前と投与1週間の体重増加量が、対照群だと68.1 g、100 ppm投与群だと62.4 g、1,000 ppm投与群だと62.0 gで、対照群と検体投与群の差が5.7~6.1 gで僅かと考えられたので、今回はARfDのエンドポイントとしておりません。

この件について御検討いただきたいということでコメントを出したところ、納屋先生、八田先生より、了解しましたとコメントをいただいております。中島裕司先生からも「体重増加抑制はこの剤による影響と考えます。しかし単回投与でのデータがありませんのでARfDの設定根拠にするには不十分と考えます」ということでコメントをいただいております。

次に、40ページの9行目から、ラットを用いた(2) 発生毒害試験になります。

こちらについては、母動物では1,000 mg/kg体重/日投与群で体重減少と体重の増加抑制、摂餌量の減少及び妊娠子宮重量減少があり、胎児では1,000 mg/kg体重/日投与群で低体重並びに腎盂拡張、肋軟骨不連続及び過剰肋骨が認められております。無毒量量は、母動物と胎児とも10 mg/kg体重/日であると考えられ、催奇形性は認められておりません。

こちらについて、事務局からボックスを設けておりまして、1,000 mg/kg体重/日投与群の母動物における体重及び摂餌量減少について、妊娠6~9日でいずれも有意に減少しているため、ARfDのエンドポイントとしておりますが、本剤は眼粘膜に対して強度の刺激性が認められており、投与液による刺激の可能性もあるかと思っておりますので、こちらの扱いについて御検討ください。

こちらについては、八田先生、納屋先生より、エンドポイントとしてよいと思います。納屋先生からは、刺激性によるものか、化合物の本来の毒害かは区別できませんということでコメントをいただいております。中島裕司先生からも、エンドポイントとしてよいと思

いますということでコメントをいただいております。

義澤先生については、投与液の刺激性に関しては考慮の必要はないかと思っておりますということで、マウス90日の試験と18か月の発がん性試験で、1,000 mg/kg体重/日投与群で胃に変化がみられていないので、本試験でも剖検が実施されており、何ら被験物質による影響はみられなかったと記載されていましてということでコメントをいただいております。

事務局からの②のコメントになるのですが、1,000 mg/kg体重/日投与群の胎児で低体重、腎盂拡張、肋軟骨不連続及び過剰肋骨が認められていますが、母動物に体重減少等の影響がみられていますので、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということでコメントをいたしております。

こちらについて、八田先生、納屋先生より、了解しましたということでコメントをいただいております。

中島裕司先生からは、過剰肋骨は単回投与で起こる可能性があるのではとエンドポイントとしてよいの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。後ほど、こちらについて御審議ください。

一つ積み残しがございました。納屋先生からのコメントがございまして、②につきまして、納屋先生より高用量と中間用量の公比が100です。こちらについては、後ほど御説明いたしますが、ウサギの発生毒性試験についても同様なのですが、このような試験設計が適切か、当日議論したいということでコメントをいただいております。

こちらにつきまして、机上配付資料を用意しておりまして、机上配付資料4を御覧ください。

こちらは、1ページから手書きで書いております、数字の1から3までがラットを用いた発生毒性試験の本試験になりまして、御覧のように、用量は0、0.1、10、1,000 mg/kg体重/日となっているのですが、ページをめくっていただきまして、4ページ目からこちらの試験の予備試験の結果を記載しております。こちらが1,000 mg/kg体重/日と10 mg/kg体重/日の間の100 mg/kg体重/日をとって試験が行われておりますので、こちらとあわせて見ることによって、評価していただくことが可能かどうか、御議論いただきたいと思いますと考えております。

続きまして、評価書に戻っていただきまして、42ページの2行目から（3）発生毒性試験。こちらはウサギが用いられております。

こちらについては、後ほどADIの設定の根拠としているところですが、今回、この試験について、通常つけている毒性所見の表をつけておりませんでしたので、実際にあったほうが見やすいかと思ひまして、机上配付資料3になりますが、表を作っております。

こちらをあわせて御覧いただきたいのですが、評価書の16行目の下にボックスを設けておりまして、まず1つ目ですが、「1,000 mg/kg体重/日投与群における母動物の妊娠6～9日における体重増加量は-20 gで有意差がなく、摂餌量は対照群（176 g）に比べて125 gと有意な減少が認められましたが、体重の変化が僅かと考えられたことから、いずれも

ARfDのエンドポイントとしませんでした」ということで記載をしております。

こちらについて、納屋先生、八田先生より、了解しましたというコメントをいただいております。

中島裕司先生からは、「ドシエ中に『投与直後に平均摂餌量が減少し、妊娠6～12日には有意差が認められた。これに伴い平均体重増加量も減少し、妊娠6～15日には有意差が認められた。』とあるのでARfDのエンドポイントとすることができると考えました」ということでコメントをいただいております。

事務局からの次のコメントになるのですが、母動物に毒性所見が認められない10 mg/kg体重/日投与群で、胎児に過剰肋骨及び仙椎前椎骨数27の同腹内出現率増加が認められていますが、骨格変異のためARfDのエンドポイントとしませんでしたということでコメントを記載しておりますが、こちらについて、納屋先生、八田先生より、了解いたしましたというコメントをいただいております。

こちらについて、中島裕司先生からコメントをいただいているのですが、「急性参照用量設定の考え方には、『発生毒性である胚・胎児死亡、過剰肋骨等の骨数増加、胸骨分節癒合並びにその他の骨格変異及び内臓変異は、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。』とありますが、これに該当しませんか」ということでコメントをいただいております。こちらについて、後ほど議論をいただければと思います。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

まず、納屋先生から投げかけられたこの問題は、慢性毒性試験とか、ほかの毒性試験でもそうなのですが、とにかく公比が無茶苦茶で、これをどう考えたらいかががよくわかりませんというのは、もうこういう試験をして提出された結果を私たちは見ているので、これが妥当かどうか、先生からコメントをいただけますか。

○納屋座長代理

このテストガイドラインにも書いてあるのですが、適切な投与量段階を設けなければならないのです。それは公比10というのも本当はけしからんことで、それよりもっと小さな幅で振らなければいけないのが、こういう毒性試験の基本設計のはずなのですが、まれに発がん性試験ですとか、2世代試験ですとか、あるいは今回のように発生毒性試験もそうなのですが、公比10以上、しかもいけしゃあしゃあと。もう一度言います。いけしゃあしゃあと公比100というような試験設計をやっているわけです。

予備試験をやったときには、例えば、100 mg/kg体重/日で母動物の体重増加抑制が出ていることを確認しておきながら、本試験のときにはそういう影響が出るような用量を避けて、1,000 mg/kg体重/日の次は10 mg/kg体重/日というふうにしているわけです。果たして誠実な試験設計なのかと見たわけです。

なおかつ、急性参照用量の設定のときに、500 mg/kg体重/日というのがカットオフ値となっていて、ここを巧みに避けて、急性影響がないようなドシエをお作りになられたような気がしたので、それは不誠実ではなかろうかという思いがあって、このようなコメントを記載させていただいた次第です。

ですから、急性参照用量は、事務局案に最初からあった「カットオフ値以上になります」という答えになるつもりで、予備試験の成績も総合的に評価すると、このようになりませんかという提案を差上げた次第です。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田委員

納屋先生、1点訂正させてください。

我々が見るのはドシエではなくて報告書です。それはよろしくお願いいたします。

○納屋座長代理

はい。

○吉田委員

ですから、もし先生がこの試験を受け入れられないという場合は、試験を全部やり直させることになります。

○納屋座長代理

この試験が不備だとは言わなくて、私は予備試験と本試験をあわせて、そこから急性参照用量の根拠を導けばいいと思っております。あえて無意味に試験をやり直せと言うつもりは毛頭ございません。

○吉田委員

あと、これは私たちのせいではないのですけれども、ガイドラインに毒性量までやりなさいという、そこを本来はもう少し丁寧に、これが目でいいならばもっと下げられたはずなのです。なぜこんなに10とか100もあいてしまったのかは、私も非常に残念感満載でございます。

何をもって毒性とするかということを、私たちはこれからはもう少ししっかり議論したほうがいいのかもしれないですね。今までのように、死ぬような量まで投与して見る毒性試験というのは、科学から言ったら時間が経ち過ぎてきたのかもしれないと私は思っています。

○納屋座長代理

もう一回、余計なことを言わせていただきますが、この剤の申請者の企業の中には、極めて優秀な毒性研究者、病理研究者もいらっしゃるのです。ですから、公比100がいかにひどいことかということを、その人は十分に自覚はしているのでしょうかけれども、経営陣

にしっかりと反省していただきたいと思って、悪意ではなくて誠意のある発言を申し上げております。

以上です。

○三枝座長

貴重なお言葉が議事録に残るようになりますので、ありがとうございます。

それでは、データを見ていきたいと思います。

2世代繁殖試験では、ARfDのエンドポイントとしなくていいという納屋先生と八田先生のお話ですけれども、中島裕司先生も根拠不十分ということで、これはこれでよろしいですか。

○中島（裕）専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

福井先生、よろしいですか。

○福井専門委員

はい。

○三枝座長

次に、ラットの発生毒性試験では、これもエンドポイントとするのがよいという、①に対してはそうですけれども、②に対しては御意見が分かれまして、中島裕司先生はエンドポイントとするほうがよろしいのではないかということですが、先生からコメントをいただけますか。

○中島（裕）専門委員

これもものすごい高用量なので、中間のデータが何でないのだろうとは思いつつ読んでいました。

○三枝座長

ありがとうございます。

それに関しては、先ほど、納屋先生もおっしゃりましたが、予備試験の成績があるので、それを参照しながら考えるのでいかがでしょうか。福井先生、この点に関してはいかがですか。

○福井専門委員

先ほど、納屋先生がおっしゃってくれましたので、私は今回に関してはこれでいいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

ウサギの発生毒性試験では、先生方の事務局案に了解しましたということなのですが、中島裕司先生からはARfDのエンドポイントにできるのではないかというお考えで

すが、先生、お願いします。

○中島（裕）専門委員

これは一応、②のところなのですけれども、ガイドラインを見ましたら、単回投与でも起こる可能性があるので、妊婦を対象にしては設定できるのではないかと自分は判断したのです。

○三枝座長

納屋先生、その点でいかがですか。

○納屋座長代理

御指摘はごもっともです。最高用量の1,000 mg/kg体重/日の変化なので、それ以上に上げたらもっと何かが出るかもしれません。そういう意味では、こういうケースではエンドポイントにしてもいいのかもしれません。結果として、予備試験の100というところをポイントと考えて、その下の用量を急性参照用量にしてもいいのではないかという第2案が最後についていますので、そことあわせて検討していただければいいかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

○吉田委員

納屋先生にお尋ねしたいのですけれども、予備試験というところで、多分、机上配付資料2の最後のページが予備試験のウサギの結果なのですが。

○一ノ瀬専門職

申しわけありません。

事務局から紹介をし損ねていたのですが、ラットの件とあわせて、ウサギのほうも同じように、机上配付資料2のほうに本試験と手書きの「5」という数字からになるのですけれども、発生毒性試験の予備試験のデータを添付させていただいております。

○三枝座長

事務局に伺いますけれども、評価書にこのデータが出ていないと、評価書を読んだ方にはこの数字がどこから出てきたかが全くわからないので、予備試験の概要を説明していただけますか。最終的には、予備試験の内容の記載をこの中に含むということで、そうしないと、見た方は何でこんな話になったのかわからないと思いますので、今、この場で予備試験の概要を説明していただければと思います。

○横山課長補佐

まずウサギでよろしいですか。ラットですか。

○三枝座長

ラットです。

○横山課長補佐

ラットですと、机上配付資料4になるのですけれども、予備試験が手書きのページで4ページ以降になります。

手書きの4ページは母動物の体重のデータになっておりまして、3日ごとになるのですが、日々の観察の体重測定の結果ですと、有意差があるような用量がないのですが、5ページを御覧いただきますと、母動物の体重の増加量が100 mg/kg体重/日で有意差がついてきて、体重増加抑制がみられるという結果になっています。100 mg/kg体重/日と1,000 mg/kg体重/日でそういったものがみられます。

おめくりいただいて、摂餌量ですけれども、手書きの6ページでTable 5です。こちらでも100 mg/kg体重/日以上で、6～9日の摂餌量に有意差がついて、減少しているというデータが出ておりまして、本試験ですと1,000 mg/kg体重/日の次が10 mg/kg体重/日で、10 mg/kg体重/日では何ら影響が出ていないのですが、中間の用量の100 mg/kg体重/日では何かありそうだというデータになっております。

続きまして、ウサギですが、机上配付資料2を御覧ください。

まず予備試験のほうで、手書きの5ページを御覧いただきますと、これは体重になりまして、用量が0から0.1、1、10、500 mg/kg体重/日で、測定値自体には有意差はございません。

おめくりいただいて、増加量のほうでも有意差があるような変化はございません。

手書きの7ページ、Table 5の摂餌量ですけれども、こちらでも特段に有意差があるような変化はございません。

ただ、8ページを御覧いただきまして、こちらは胎児の観察の成績になりますけれども、“Skeletal observations”のところになります。バリエーションの結果のところ、本試験でも認められているような、仙椎前椎骨数27ですとか、過剰肋骨につきましては10 mg/kg/日以上で有意差がありまして、1でもそれらの所見につきまして、有意差はないものの、発生率は増えているということで、0.1と10の間の1の用量で若干、何か動き始めているようなデータが出ているという結果かと思えます。御確認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。

納屋先生、この成績でいかがですか。

○納屋座長代理

ですから、急性参照用量に関するところで、ラットの発生毒性試験の予備試験のデータも加味しながら評価することをお許しいただけるという前提で提案をします。

そうしますと、40ページの(2)発生毒性試験(ラット)のところ、どういう形で入るかは別として、事務局から多分、知恵を出してくれると思いますが、本試験に先立って実施された予備試験という形で、その用量を0、0.1、1、100、それから1,000 mg/kg体重/日の100 mg/kg体重/日で母動物の体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。このことをもとに本試験が実施されたというふうにして、その後の文章を続けられればいいかと思えます。その結果で、このように選ぶのだとするのであれば、それがいい気がします。

ウサギのほうは、10 mg/kg体重/日でみられた過剰肋骨だとか、前椎骨の増加だという

ところに関しては、とる、とらないは非常に大事なポイントになってくるかと思うのです。本試験でそこが出ていないのであれば、それは入れてはいけない。ウサギのほうは10 mg/kg体重/日で出ていますね。出ているのであれば、全く同じことだからあえて紹介する必要はないのかもしれませんが。

今、表を作っていただきましたよね。あの表だけで十分かなと思います。机上配付資料のどこかにつけられていますか。

○横山課長補佐

机上配付資料3です。

○納屋座長代理

3 だけですか。

○三枝座長

どうぞ。

○吉田委員

先生にお尋ねしたいのですけれども、繰り返し同じ変化が出ることは重要なポイントだと思うので、例えば、脚注でもよいので、もしこれをARfDの根拠としてとるのであれば、記載をしていただいたほうが、今、先生方は休憩もなくぶっ続けで御審議いただいて大変なところもあるので、記載していただいたほうが、読んでいる方はわかりやすい。今までとらなかったときもありますよね。なので、なぜ今回はとったかという判断根拠を示していただいたほうがありがたいと思うのですが、いかがでしょうか。

○納屋座長代理

ラットとウサギで整理する必要があります。

ラットでは最高用量の1,000 mg/kg体重/日に出ている。ウサギは10 mg/kg体重/日から出ている。ウサギの場合には、その上の500 mg/kg体重/日だとか1,000 mg/kg体重/日だとかで、もっと重篤な何か、骨格異常などにつながるような変化が出ているのかという判断をしなければならないと思うのです。

ウサギというのはもともと、普通のコントロールからも肋骨が多いのです。むしろ、スペアリブがたくさんとりやすい動物種であるわけなのです。この変化は生存性にも影響しないのです。

ですから、私はラットと違って、ウサギで過剰肋骨をとるというのは考え方として非常に否定的なのです。これが骨格異常につながるような、連続性のある所見であれば、重要視しなければならないと思いますが、そうでないことがウサギではよくありますので、ウサギの過剰肋骨というのは毒性所見にしないほうがいいというのが私の考え方なのです。

そういうことで、今までもウサギの試験で過剰肋骨が出たときに、それを毒性とするのかあるいは急性参照用量のエンドポイントとするかに関しては、ウサギに関しては全てしない形でやってきたと思っています。ラットは別ですけれども、ウサギはそうにすべきではなかろうかというのが私の考え方です。

ですから、ウサギのこの表を新たに作っていただくのはいいのですが、だからといってこの一番下の所見を急性参照用量のエンドポイントにすることは適切ではないと私は考えます。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

○中島（裕）専門委員

今の件で、“Cervical rib”というのは机上配付資料2の8ページ、Table 11ですよ。これはラビットなのですが、ここに“Cervical rib”というものが、0 mg/kg体重/日で5で、ドーズが上がるとなくなっているということですか。

すみません、ちょっと間違えました。先生、頸部のCervical ribのウサギはしばしばあります。

○納屋座長代理

自然発生奇形をまとめた本の中に、ウサギの骨格検査をされていて、Cervical ribが出現することは自然発生奇形として報告されています。

ただし、それが生存性に影響するのかどうかとか、生まれてきたときにウサギの胎児は全部殺すので、その後、生かさないからCervical ribがあった胎児が生まれてどうなるかということはなかなか追跡はしていませんが、生産場当たりでは、本当はちゃんとフォローできるのです。けれども、生体でCervical ribがあって、生存性に異常があったという報告はほとんど出ていないので、Cervical ribは本当に骨格変異として取り上げることはいいと思うのですが、それがどこまで毒性所見として重みがあるかというのは全く別問題だと考えています。

○三枝座長

先生、よろしいですか。

○中島（裕）専門委員

生存性に影響があるかどうかはよく問題にはなるのですけれども、自分は生存性だけではなくて、Cervical ribというのは、フォックス何番かは忘れてしまいましたが、そういったもののミューテーションでも起こってくるし、ヒューマンでもそのボックスのポイントミューテーションで起こってきますので、たくさん増えてくるという場合には何か影響があるのではないかと考えたほうがいいのではないかと自分は考えています。

○三枝座長

納屋先生に伺いたいのですけれども、このデータではCervical ribが0となっています。

○中島（裕）専門委員

これはドーズを上げたほうが値が0になっております。

○三枝座長

これはもともとあるものがなくなったということですか。

○納屋座長代理

ウサギの場合は、自然発生的なノイズがもともと高い動物で、コントロールで出ているものがたまたま最高用量では出なかった。バックグラウンドとして多少なりともノイズのような感じとしてCervical ribがあるし、過剰肋骨のほうは、ウサギの場合は対照群で60%以上出る系統もあるのです。

ですから、そういうものが80%になることにどれだけの意味があるのかと常々感じている次第です。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、先ほどは納屋先生が御指摘になったように、ラットのデータは載せて、ウサギのこの表は要らないということでいかがでしょうか。

○横山課長補佐

表自体はわかりやすいので一応使うけれども、用量設定試験は特に判断の補足になるところは議論に残るということで、特段には評価書には書かないということです。

○納屋座長代理

いや、違う。そんなことは言っていない。

○横山課長補佐

逆ですか。

○三枝座長

評価書には書くのですよね。

○納屋座長代理

ラットは予備試験の結果を本試験の文章の中に追加していただく。先ほど、私が話したようなことを事務局で上手にまとめていただいて、文章として追加していただく。

ウサギは、表をお作りになられたので、その表をウサギのところに追加するという提案をしたつもりなので、どうぞよろしくお願いします。

○三枝座長

その際に、今、先生から説明していただいたのですけれども、この表の中に過剰肋骨云々が残っていると、これは誤解される心配はないですか。

○納屋座長代理

ありがとうございます。全く考えていませんでした。

これは妊娠6日から妊娠末期までの連続投与の結果の表なので、あってもいいのです。

○三枝座長

そうですか。

○納屋座長代理

単回投与の影響とは考えていないので、あるけれども、急性参照用量のエンドポイントにはしていません。

ですから、この表は今までもずっと作っていただいたこともあったので、この表そのものが残ることは構わないと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、事務局はそうをお願いします。

それでは、大分時間が迫ってきましたけれども、遺伝毒性のほうに進んでください。

○一ノ瀬専門職

評価書の43ページをお願いいたします。2行目からが13. 遺伝毒性試験であります。

上にあるボックスで、本間先生、根岸先生から特にコメントはありませんということでコメントをいただいております。

試験の内容についてですけれども、原体については復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験が行われておりまして、いずれも陰性の結果を得られております。

続きまして、代謝物Cを用いて試験が行われておりまして、そちらは表33になるのですけれども、復帰突然変異試験が行われておりまして、こちらも陰性の結果が得られております。

遺伝毒性は以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

根岸先生、コメントはありませんということですので、いかがでしょうか。

○根岸専門委員

比較的新しい試験でされていますので、特段問題はないと考えます。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、その他の試験をお願いします。

○一ノ瀬専門職

44ページの7行目から14. その他の試験です。

こちらはラット、マウス、ウサギを用いて、単回経口投与後の血漿中チロシン濃度の推移について試験が行われております。

表34に結果を記載しているのですけれども、マウスに対してラット、ウサギで血漿中チロシン濃度が顕著に高くなっていることがみられる表となっております。

その他の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、その他の試験で何かコメントはありますか。よろしいですか。

お願いします。

○吉田委員

この4-HTTD剤で、イヌやラットが非常に高感受性過ぎることは有名だったのですけれども、ウサギはあまりこういった試験が行われてこなくて、今回見ると、今、事務局から説明があったように、ウサギはむしろヒトに類似しているというマウスパターンではなくて、ラットパターンの単回投与によってチロシンの上がりがあることがわかったので、これは先生方へのリコメンデーションなのですけれども、この14～16行目のところはこれはこれでいいのかもしれないのですが、チロシンの上がり方がラットとウサギは類似していて、マウスは低かったことを記載するほうが読み手には親切なのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○三枝座長

先生方、いかがですか。

○横山課長補佐

最後の結論として、マウスに比べてラット、ウサギで顕著に濃度が高くなったという一文も入れるということではいかがでしょうか。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価に入りたいと思います。

○一ノ瀬専門職

45ページをお願いいたします。

¹⁴Cで標識したランコトリオンナトリウム塩のラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後48時間の吸収率は少なくとも87.6%と算出され、投与放射能は投与後168時間で82.4～96.4% TARが尿及び糞中へ排泄された。こちらの網かけ部分についてですが、杉原先生より修文いただいております。

高用量投与群では低用量投与群に比べて糞中よりも尿中への排泄率が高く、また、雄では尿中よりも糞中、雌では糞中よりも尿中の排泄率が高かった。主な成分として、尿及び糞中では未変化のランコトリオンナトリウム塩並びに代謝物A/水酸化ランコトリオンナトリウム塩及びBが認められ、ほかに代謝物C、D及びEが僅かに認められた。胆汁中では未変化のランコトリオンナトリウム塩及び代謝物Bが主成分で、ほかに代謝物A/水酸化ランコトリオンナトリウム塩、C及びDが認められた。また、排泄経路及び代謝には性差が認められたということで、下線部について永田先生より修文いただいております。

次に、植物体内運命試験ですが、¹⁴Cで標識したランコトリオンナトリウム塩の水稻を用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能の主な成分として未変化のランコトリオンナトリウム塩が認められたほか、稲わらで代謝物Cが10% TRRを超えて認められた。

残留試験になりますが、水稻を用いてランコトリオンナトリウム塩及び代謝物Cを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ランコトリオンナトリウム塩の最大残留値は、もみ米及び稲わらの0.03 mg/kgであり、可食部においては全て定量限界未満であった。代謝物Cは全て定量限界未満であった、と記載しております。

22行目から各種毒性試験の結果になりますが、ランコトリオンナトリウム塩投与による影響は主に眼（角膜炎等）、肝臓（肝細胞肥大等）、甲状腺（ろ胞上皮細胞肥大等）及び胆嚢（結石：マウス）に認められた。この次に「発がん性」と記載しておりますが、こちらについては、先ほどのコメントから削除とする案としております。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったとしています。

26行目から、ラットを用いた2年間発がん性試験において、こちらは「眼球」と書いているのですが、これも「角膜」に変更させてください。「角膜の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮がんが認められたが、持続的な炎症によるものと考えられ、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた」と事務局で修文をいたしております。

紹介が後になってしまいましたが、義澤先生からは、こちらの発がん性なしという記載が言い過ぎ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。それに伴って、24行目、26行目からの記載を修正しているところです。

30行目からは、植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてCが認められたが、代謝物Cはラットにおいても認められることから、農産物中の暴露評価対象物質をランコトリオンナトリウム塩（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表35に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表36にそれぞれ示されている。

46ページです。

マウスを用いた18か月間発がん性試験において雌で無毒性量が設定できなかったが、げっ歯類であるラットを用いて、より低用量まで実施された2年間発がん性試験において無毒性量が得られている。

ラットを用いた90日間亜急性毒性試験における無毒性量は0.07 mg/kg体重/日であったが、ラットの1年間慢性毒性試験において無毒性量0.139 mg/kg体重/日、2年間発がん性試験において無毒性量0.119 mg/kg体重/日が得られており、これらの差は用量設定の違いによるものと考えられた。したがって、食品安全委員会農薬専門調査会は、ラットにおける無毒性量を0.119 mg/kg体重/日と判断した。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の0.1 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.001 mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した、としております。

ARfDについてなのですが、先ほど、納屋先生にも御紹介いただきましたように、14行目から（案1）ということで、「無毒性量はカットオフ値（500mg/kg体重）以上であり、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した」とする案と、22行目から（案2）ということで、「ランコトリオンナトリウム塩の単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験における10 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kg

体重を急性参照用量（ARfD）と設定した」という記載にしております。

47ページをお願いいたします。

こちらについて、納屋先生より、「ラット発生毒性試験の予備試験（0、0.1、1、100及び1,000 mg/kg体重/日）で、100 mg/kg体重/日で母動物の体重増加抑制及び摂餌量減少が認められています。したがって、カットオフ値以下と考えますので、当日議論したいと思います」ということでコメントをいただいております、先ほどの（案2）に至っております。

○横山課長補佐

一部、補足させてください。

まず、説明に誤りがあったのが、46ページの4行目から「ラットを用いた90日間亜急性毒性試験における無毒性量は0.07 mg/kg体重/日であったが」というところですが、毒性の所見を1段上に上げていただいたので、90日の無毒性量が0.68になりまして、48ページを御覧いただきますと、ラットで最小ではなくなりましたので、この一文は特に要らなくなります。

それと、46ページの1行目からの、マウスの雌で無毒性量が設定できなかった件というのは、7.61で胆嚢の結石がありまして、それで無毒性量がとれていないという件です。

一方、ラットなどでは0.119とか、そのくらいの値でも無毒性量がとれていることと、最終的にADIの設定の案としましては、無毒性量はウサギの0.1を選んでおりまして、今の段階でそれに比べて十分値が大きいので、大丈夫だろうと考えたという案になります。

ただ、先ほど背景データを念のため確認するということになっていまして、背景データによって万一、御判断が変わって無毒性量が上がる可能性もあるかもしれませんが、その場合においてもウサギの0.1に変化はありませんので、その点を含めて御確認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。

今、明確に説明いただいたのですけれども、宿題として残ったラットの胆嚢結石のバックグラウンドデータを確認することなのですが、ウサギのデータがあるので、ADIはその結果を待たずとも特に問題ないと思うのですけれども、先生方、いかがでしょうか。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。

もう一点は、今、議論していましたように、ラットの発生毒性試験で、予備試験のデータがかなりポイントとなって、それを採用すると、ARfDはこの（案2）になるのですか。ラットの発生毒性試験を根拠にして、ARfDは0.1 mg/kg体重ということになると思います。

お願いします。

○吉田委員

今回は混餌では出ないのですが、眼にかなり強度の刺激性があるということで、刺激性のあるものについてはというものがOECDのテストガイドラインにも書いてあるので、これを全身影響としてとった可能性を否定できなかったというような定型の文章が多分あるので、それを加えていただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

○三枝座長

事務局、よろしいですか。

○横山課長補佐

過去の例に倣って、今、吉田先生がおっしゃったのは、ラットの発生毒性試験で母動物の体重増加抑制と摂餌量減少をエンドポイントにしているのですが、局部刺激のようなものについてはエンドポイントとしないこともあるので、この試験についてはそれをエンドポイントにしたことがわかるように、全身影響と判断せざるを得なかったという内容の文章をどこかに書くという御指摘です。よろしいですか。

○三枝座長

先生方、よろしいですか。

どうぞ。

○納屋座長代理

義澤先生がせっかく調べてくださって、胃粘膜に対する刺激性がないというのをどこかでコメントされていますよね。それもどこかに一緒に入れていただくと、もっとわかりやすくなるのかなと思ったので、事務局は工夫してみただけると助かります。

○横山課長補佐

記載場所は過去の例などを見まして、事務局のほうで工夫します。内容については、今、御指摘いただいた内容が入るように考えてみます。義澤先生のコメントの内容が入るように作文してみます。

○三枝座長

よろしくお願いします。

○吉田委員

発生毒性試験ですね。

○納屋座長代理

はい。

○三枝座長

一応、結論が出まして、もう一度言いますが、ADIはウサギの発生毒性試験の無毒性量0.1 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.001 mg/kg体重/日をADIとします。

ARfDに関しては、ラットの発生試験、これは予備試験なのですが、10 mg/kg体

重/日を根拠にして、安全係数100で除した0.1 mg/kg体重としたいと思います。

よろしいでしょうか。どうぞ。

○吉田委員

今回、先生方に御議論いただいて、ただ、このウサギの発生毒性試験のエンドポイントは胎児だけなのです。母動物ではないですけれども、非常に近い値のところに慢性毒性試験やその他の試験の無毒性量もたしかあるので、ある意味ではそういったデータはサポートタイプである。今回のADIの無毒性量をサポートするデータと御判断いただいたということではよろしいわけですね。

○三枝座長

はい。

○横山課長補佐

それともう一点。記載ぶりで、45ページの22行目からの、各種毒性試験の結果から得られた主な所見について、先ほど、親委員の先生から御指摘いただいております、本剤は神経、分子層の空胞化が出ているのと、皮膚の変化が出ておまして、病理でも皮膚炎が出ているようなこともあると思いますので、その点を追記してはどうかという御意見をいただいたところですが、いかがでしょうか。

○三枝座長

結構だと思いますけれども、先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

では、そのようにしてください。お願いします。

では、ランコトリオンナトリウム塩については、審議をこれで終了します。

どうぞ。

○腰岡専門委員

字句の訂正が2か所あるのですけれども、12ページの9行目と16ページの9行目に「1,3-ジオキサラン」とあるのですが、それは「1,3-ジオキソラン」です。

○三枝座長

ありがとうございます。修正をお願いします。

○横山課長補佐

そうしましたら、評価書案を整えまして、もう一度、御覧いただいたほうがよろしいかと思うので、メールでお送りさせていただきます。よろしくお願いいたします。

○濱砂課長補佐

続けてすみません。資料4をお願いいたします。

こちらは「農薬の食品健康影響評価におけるイヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験

の取扱いについて」ということで、昨年の年末、農薬専門調査会幹事会のほうで御審議いただき、御決定いただいたものでございます。そちらがまとまりましたので、報告したいと思います。

まず、こういった形でこれを作ったかという1. 背景になりますが、3行目からですけれども、農薬の登録等に当たっては、イヌ等を用いた1年間反復経口投与毒性試験の結果の提出が求められていますが、こちらの試験については、近年、海外における農薬の登録等で必須とされていないことが多いといったことがございます。

そこで、農薬専門調査会では、こちらは小野先生、松本先生を中心に御研究いただきました、食品健康影響評価技術研究課題の結果の報告をもとに、国際的動向等も考慮して、科学的な観点に基づいて農薬の食品健康影響評価を行うに当たって、同試験の取扱いについて整理をしたものでございます。

具体的にどのように取り扱うかが2番のところでございますが、まず(1)基本的考え方のところですが、こちらは「原則として、イヌ慢性毒性試験結果がなくても食品健康影響評価は可能とする」と御判断いただいております。

その次ですが、ただし、イヌの慢性毒性試験結果が提出されている、その試験が実際にされている場合には評価対象情報として活用するということ。

また、イヌの慢性毒性試験の結果の必要性に関しては、後ほど触れますが、(2)を参考にする。

さらに、イヌの慢性毒性試験が実施されない場合であって、その評価を行うに当たって結果が重要であると判断される場合には、まず申請者の見解でありますとか、追加の考え方に基づく資料の提出を要求することもあるとまとめていただいております。

(2)の、具体的にどういった場合に必要であるかというところに関しては、大きく4つ記載してございまして、1つ目としましては亜急性毒性試験で認められる毒性プロファイルがイヌとげっ歯類で大きく異なる場合。

2つ目としまして、イヌ及びげっ歯類について、毒性標的臓器が同じでも明確発現用量の差が認められ、イヌの感受性が高いと考えられる場合。

3つ目としまして、イヌにおける農薬の蓄積性が懸念される場合。

4つ目としまして、イヌにおける薬物代謝(動態)について、①～③で示されるようなイヌ特有の毒性等に関与することが想定される場合ということで、そのような場合には必要であると考えられるということでおまとめいただいております。

裏面のところになりますが、全体の部分ですけれども、全体にかかっている部分として、イヌ慢性毒性試験の要否については、ヒトへの外挿性も考慮した上で、慎重に判断する必要があります。

また、イヌの亜急性毒性試験で無毒性量が得られておらず、かつ、用量を低くして再試験をするような場合に、先ほど述べました①～④に該当することが想定される場合は、慢性毒性試験を実施したほうが望ましいということでおまとめいただいております。

こちらによりまして、リスク管理機関のほうに、このような考え方で今後は評価を行っていくということで、昨年末に連絡を事務方で行ってございます。

報告は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

今の御説明に質問等はございますか。お願いします。

○納屋座長代理

これがリスク管理機関に連絡が行って、そこから申請者にも当然、広報されると思うのですが、新たに今から開発を始めようとする剤については、このような4つの条件を見て、うちはイヌの試験をやらなくてよいと思ってやらないところが出てくるでしょうけれども、これが出る前に既に開発を始めているものは、これまでどおり1年のデータが出てくるのでしょうか。

○瀧砂課長補佐

基本的には、これとは別に各評価に必要なデータは常に提出することというのが別の通知であります。それはそれで当然、生きていますので、試験がなされたデータがある場合は、基本的には提出されると信じています。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

○三枝座長

ほかにございますか。

ないようですので、事務局から連絡事項があればお願いします。

○横山課長補佐

日程でございます。

本部会は、次回は2月26日月曜日、幹事会は2月1日木曜日の開催を予定しております。

次回の2月26日月曜日は、本部会の本年度最後の部会になります。先生方、どうぞよろしくお願いいたします。

○三枝座長

先生方から何かございますか。

ないようですので、本日の審議はこれで終了させていただきます。

どうもありがとうございました。

以上