

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第87回会合議事録

1. 日時 令和2年2月5日（水） 14:00～16:49

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（チオキサザフェン）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)

浅野座長、堀本座長代理、赤池専門委員、石井専門委員、篠原専門委員、
清家専門委員、豊田専門委員、中塚専門委員

(専門参考人)

久米専門参考人

(食品安全委員会)

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

(事務局)

小川事務局長、近藤評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、福地専門官、
塩澤係長、宮崎係長、瀬島専門職、藤井専門職、町野専門職、川井技術参与

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 チオキサザフェン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料 チオキサザフェン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第87回食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

本日は、評価第一部会の専門委員の先生方8名に御出席いただいております。

また、専門参考人として、久米先生にも御出席いただいております。

食品安全委員会からは、3名の委員が出席でございます。

初めに、事務局の人事異動について御報告申し上げます。

1月1日付で評価第一課長の中山が異動いたしまして、後任として近藤が着任しております。一言御挨拶申し上げます。

○近藤評価第一課長

1月1日付で着任いたしました近藤でございます。どうぞよろしくお願ひいたします。

○横山課長補佐

どうぞよろしくお願ひいたします。

それでは、以後の進行を浅野座長にお願ひしたいと思います。

○浅野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（チオキサザフェン）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願ひします。

事務局より、資料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として農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2としてチオキサザフェン農薬評価書（案）、

資料3として論点整理ペーパー、

また、机上配布資料を4点御用意しております。

机上配布資料1が、ラットの動物体内運命試験の確認事項に対する回答。

机上配布資料2が、マウスの発がん性試験に関する参考資料。

机上配布資料3が、ラットの発生毒性試験の母動物の体重に関する参考資料。

また、机上配布資料4もマウスの発がん性試験に関する参考資料となっております。

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

○浅野座長

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（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

本日の議事に関する専門委員の調査、審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。

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でした。

○浅野座長

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

それでは、農薬（チオキサザフェン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯を含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○藤井専門職

それでは、資料2を御覧ください。農薬評価書（案）チオキサザフェンでございます。

4ページに審議の経緯が記載されておりますが、インポートトレランス設定の要請がございまして、昨年12月に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請があったものでございます。

7ページをお願いいたします。本剤の概要ですが、用途は殺線虫剤となります。化学名、分子式、構造式等は記載のとおりでございまして、本剤はモンサント社により開発されたオキサジアゾール環を有する殺線虫剤でございまして、タンパク質合成を阻害することによって殺線虫活性を示すと考えられているものでございます。国内では農薬登録されておらず、海外では米国、カナダにおいて登録されているものでございます。

8ページをお願いいたします。1行目から安全性に係る試験の概要です。

まず、11行目から動物体内運命試験、ラットでございまして、吸収の血中濃度推移でございまして、パラメータは表1に示されているとおりでございまして、 C_{max} ですが、低用量群では投与2時間後、高用量群では投与4時間後に C_{max} に達したというようなものでございます。

26行目の部分ですが、バイオアベイラビリティの計算結果につきまして、篠原先生から御質問をいただいております。チオフエン環標識体投与群の結果でございまして、表1の値、具体的にはAUCの値から計算すると72.5%になるのではないのでしょうかという御質問をいただきました。

報告書を確認いたしまして、報告書の中では投与量で標準化したAUCを用いた計算がされているようでして、表1の値を用いた結果と僅かに異なる結果となっているようでございます。

この点につきまして、どのように扱えばよろしいか御確認いただきたいと思います。

9ページでございまして、先ほどの表1のパラメータの結果でございまして、注釈につき

ましては報告書を参照して記載をしております。その点、平塚先生、篠原先生から御確認をいただいております。

その下10行目、吸収率ですが、投与後48時間の吸収率は80%前後というような算出がされております。

その下16行目からの【事務局より】を御覧ください。今回、フェニル環標識体の低用量単回投与群、また反復投与群におきましては、放射能の回収率が低かったことから再試験群が設定されております。このことから、評価書案では基本的に再試験群における結果を記載しております。

なお、低用量単回投与群の雌については、再試験群で放射能回収率が低かったので、全血または組織中放射能の測定が行われておりません。このことから同投与群の体内分布試験の結果については、当初設定された投与群の結果を参考資料として記載する案としております。

また、主要臓器及び組織における放射能分布については、他の投与群と同様の結果が得られておりましたので、評価は可能と考えたというところを記載しております。こちらについて、平塚先生、篠原先生から、事務局案に御同意をいただいているところでございます。

10ページをお願いいたします。1行目から分布の試験になります。結果は表2に示されているとおりでございまして、残留放射能濃度は副腎、腎臓、肝臓、甲状腺で比較的高く認められております。

また、11ページ5行目からはオートラジオグラフィーを用いた体内分布試験の結果について記載をしております。結果は次のページの表3のとおりでして、残留放射能濃度は T_{max} 付近で最も高く認められましたが、投与48時間後では顕著に低下したというところで、副腎、肝臓、腎臓（皮質）、甲状腺等で比較的高く認められております。

12ページの表3でございしますが、篠原先生から幾つか記載順、また記載漏れがございまして、その点について御追記をいただいております。

また、表3の残留放射能濃度の単位の記載について、13ページ2行目からのボックスに記載をしておりますが、 $\mu\text{g/g}$ に換算した記載というところで先生方から御了解をいただいております。

その下4行目から代謝になります。主要代謝物については表4に記載のとおりでございます。いずれの試料においても、未変化体は認められておらず、主要代謝物として尿中ではTX2、TX6、TX15、TX22等が認められております。糞中ではTX2、胆汁中ではTX3、TX9等が認められたという結果でございます。

23行目からのボックスを御覧ください。この主要代謝経路に関しまして、平塚先生から3点コメントをいただいております。

まず①、②ですが、チオフェン環の酸化であるとかグルタチオン抱合体の形成につきまして、それぞれ前駆体としてチオフェンエポキシドが生成される可能性はあるのではない

かというところで確認事項が出されております。

こちらの回答につきまして、机上配布資料1に御用意しております。1ページ、3ページにそれぞれの回答が記載されております。チオフェン環の酸化、グルタチオン抱合体の形成、いずれにつきましてもP450が関係することによってエポキシドの生成が文献等により報告されているというところで、本剤につきましてもエポキシドを前駆体としてモノ及びジヒドロキキシが生成したと推察されること、また、グルタチオン抱合体が生成したというような考察がなされております。

また、平塚先生からは、3つ目のコメントとしまして、主要代謝経路のドシエの中の記載について一部誤りがあるのではないかというコメントをいただきまして、こちらは申請者のほうに連絡しているところでございます。

篠原先生からも、平塚先生の御意見に賛成しますというコメントを頂戴しております。回答について御確認をいただければと思います。

続きまして、15ページをお願いいたします。3行目から排泄になります。

まず、尿及び糞中排泄につきまして、結果は表5のとおりでございます。排泄は比較的速やかで、主に糞中に排泄されたというような結果となっております。

16ページ9行目に【事務局より】で2点記載をしております。投与後24、48時間の排泄率については報告書を参照して記載をしたということ。また、フェニル環標識体の低用量単回経口投与群の雌における消化管内容物、組織の値については、当初、設定された投与群における値を参考資料として記載をしたということで、こちらも先生方から御了解をいただいております。

続きまして、16ページ11行目から胆汁中排泄でございます。

初めに、17ページ7行目からの【事務局より】を御覧ください。胆汁中排泄率について1点先生方にお伺いをしております。今、評価書案では、投与群の平均値に基づきまして、標識体間で差が認められたという記載にしておりますが、チオフェン環標識体の投与群では4匹の個体差が大きく認められましたので、扱いについてお伺いをしたというところでございます。

平塚先生、篠原先生ともに個体差が大きいというところで、まず、表6の中の排泄率の値ですが、 \pm SD標準偏差を追記してはどうかというコメントを頂戴しております。また、この個体差が生じた原因について申請者に確認をしていただきたいというコメントを頂戴してございまして、先ほどの机上配布資料1の4ページ、5ページに回答が出てきております。

回答の要旨としましては、排泄率の個体差は実験の手技による可能性が高いというところでございます。具体的には表3-1、表3-3で網がかかっている部分があると思っておりますが、それぞれ尿または糞の排泄率で1群4匹の中で一部ほかの個体に比べて数字が違うものがあつたというところなんです。こういったものが結果としてばらつきが大きくなった要因と考えられるというような考察が出されております。

平塚先生、篠原先生から、実験手法、試料採取に問題があるということであれば、チオフェン環の標識体を使った群の結果については参考データとして記載をしてはどうかという御提案がございまして、16ページの表6の中については参考資料としたということを追記しております。

また、16ページの本文18行目、19行目ですが、胆汁中排泄率が標識体によって差があったという記載についても、先ほどの回答と平塚先生からのコメントを踏まえまして、事務局で削除をしているところがございます。

このような修正でよろしいか、御確認をいただきたいと思えます。

あわせてなのですけれども、ページを戻っていただくのですが、先ほどの9ページの吸収率の部分です。こちらは胆汁中排泄試験の結果から、それぞれの標識体での吸収率について今のところ記載をしておりますが、こちらについてもチオフェン環標識体群の書きぶりを含めまして、修正の必要があるかを御確認、御検討いただきたいと思っております。

17ページにお戻りいただいて、9行目からマウスの試験でございます。結果は次のページの表8、表9にパラメータであるとか排泄率が記載されております。

このマウスの試験については、後ほど出てきますが、発がん性試験の部分で雌雄で肝腫瘍が認められておりまして、発生機序検討試験を目的として実施されたものでございます。そういった試験実施の背景を17ページの脚注に記載しております。その点について、平塚先生、篠原先生から御了解をいただいております。

19ページ5行目からヤギの試験でございます。試料中の残留放射能濃度、代謝物については表10、表11に記載のとおりでございます。

未変化のチオキサザフェンは脂肪でのみ認められておりまして、各試料中の主要代謝物として、乳汁中ではTX2、TX22、TX38、TX39、また、臓器組織ではTX2、TX22、TX25、TX27がそれぞれ10%TRRを超えて認められております。

21ページをお願いいたします。14行目からニワトリを用いた試験でございまして、こちらも結果は表12、表13に記載のとおりでございます。試料中における主要成分としては未変化のチオキサザフェンのほか、TX2、TX25、TX37が10%TRRを超えて認められております。

22ページ16行目からはヤギ、ニワトリにおける主要代謝経路のまとめを記載しているところがございます。

動物体内運命試験については以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

そうしましたら、主にコメントをいただいているところを見直していきたいと思えます。

まず、8ページのラットの血中濃度の推移の試験ですが、最初の27行目の篠原先生の御指摘のところですけども、表1の値を使った場合の計算した結果ですと72.5%になるということですが、先ほどの事務局の説明では、報告書によると72.7%となったというお話

で、いかがでしょうか。

○篠原専門委員

こだわるほどの差ではありません。どちらでも構わないと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。この表にある数字を使うと、先生がおっしゃるとおりということですね。

○篠原専門委員

そうなってしまったので、疑問に思っただけなのです。

○浅野座長

ありがとうございます。では、事務局案どおりに進めさせていただきます。

9ページ8行目の【事務局より】に関しましては、平塚先生、篠原先生に御確認いただいています。

16行目の事務局のコメントに関しましては、ここは両先生からも賛同しますということで特に問題ないでよろしいですね。

続きまして、12ページは表3の中の数値の記載に関しまして、篠原先生に御修正いただいています。ありがとうございます。

13ページの2行目、この事務局の記載の方法につきましても、両先生から御了解をいただいています。

13ページの23行目に平塚先生から御指摘がありました、申請者から回答が来たところの、反応式の中の構造とかといったところの内容ですけれども、この辺に関しまして机上配布資料を御覧になって、篠原先生、この回答でよろしいでしょうか。

○篠原専門委員

平塚先生も御確認くださいましたし、これでいいと思います。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

そうしましたら、次に進んでいって、16～17ページなのですが、17ページの7行目、【事務局より】というところに関しまして、これは数値のばらつきが大きいところですよ。これも机上配布資料の4ページから5ページで、これは各個体で起こっているというよりも、明らかに申請者のほうの検出の仕方、手技的などといったものが大きいのではないかという御指摘をいただきまして、結局、これは参考資料にしたほうがよいという御意見ですか。

お願いします。

○篠原専門委員

尿中、糞中排泄で全然差がないものがここだけ出るのはあり得ないので、やはり参考資料ということでもいいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

それと、17ページの一番上の表、16ページからの表6ですけれども、これに参考資料とした上でSDを追記するというのと、それから、脚注に事務局から訂正案をいただいていますけれども、この内容に関しましてはこれでよろしいですか。

○篠原専門委員

賛成いたします。

○浅野座長

それから、もう一度戻っていただいて、16ページの17行目の書きぶりに関しましても大丈夫でしょうか。

○篠原専門委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございます。

それでは、修正案に従って進めていきたいと思います。

篠原先生、追加でコメントまたは御指摘はありますでしょうか。

○篠原専門委員

いえ、これでよいと思います。

○浅野座長

ほかの委員の先生方から、特にコメントはありませんでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、続きの資料を。

○藤井専門職

9ページの吸収率のところの書きぶりで1点だけすみません。今、チオフェン環の記載をしておりますが、これを参考資料とするということで、今、胆汁中排泄試験の部分で御確認いただいたので、書きぶりはこのままでよろしいか、修正したほうがよろしいかというところ、御確認をお願いいたします。

○浅野座長

分かりました。

今の点につきまして、篠原先生、いかがですか。

○篠原専門委員

ここについて今議論したことを入れようと思うと、とても分かりにくくなってしまっただけのような気がいたします。

チオフェン環のほうの部分だけ抜いてしまうか、このままにするかどちらかなのですが、胆汁中排泄試験がちょっとおかしかっただけで、ほかの排泄試験ではほぼ同じ結果が出ているということは同じぐらい排泄されるということなので、触らないでおいたほうがいいのかと私は思ったのですが。

○浅野座長

そうしましたら、この胆汁中排泄以外の試験に関しましては、特に新たに修正を加えないと。

○篠原専門委員

どうでしょうか。言わないほうがいいですかね。

○横山課長補佐

記載ぶりとしては、チオフェン環のほうの吸収率は算出したままで、脚注に、胆汁中排泄の試験結果について個体間のばらつきがあることから参考資料としたので、この吸収率についても参考値として算出したというような内容を記載するというのも一案かと思いますが、バイオアベイラビリティですとかほかの尿、糞中排泄の結果から、78.3という数字が出ていてもそんなにおかしくないという前提であれば、そういう書き方もあるかなとは思いますが。

○篠原専門委員

今、御提案の脚注がつけば、矛盾がなくなるのでよろしいかと思えます。

○浅野座長

今、事務局から御提案いただいた脚注をつけるということで進めさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ほかにありますでしょうか。大丈夫ですか。

そうしましたら、植物体内運命試験のほうの説明をお願いします。

○藤井専門職

では、23ページをお願いいたします。5行目から植物体内運命試験でございます。

まず、その上の【事務局より】ですが、試験に用いられた製剤の剤型について、以降の試験はいずれもSC剤が用いられたという記載がございますが、評価書案では一般的なフロアブル剤という記載にしております。清家先生から御了解をいただいております。

試験ですが、まず、6行目からだいたいの試験でございます。結果は表14のとおりでございます。総残留放射能濃度は未成熟茎葉で一番高く認められております。各試料中の主要成分でございますが、未成熟茎葉、飼料用茎葉、干し草では未変化のチオキサザフェンが認められたほか、未成熟茎葉で代謝物TX2が10%TRRを超えて認められております。子実では未変化体は認められず、主要代謝物としてこちらもTX2が10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

24ページ11行目からはとうもろこしの試験でございます。結果は次のページの表15のとおりでございます。やはり未成熟茎葉で総残留放射能濃度が最も高く認められたという結果でございます。未変化のチオキサザフェンは未成熟茎葉にのみ認められております。飼料用茎葉、飼料用の乾燥茎葉における主要成分としては、代謝物のTX2のほか、TX25及び26、これらについては抱合体を含むものとしてですが、いずれも10%TRRを超えて認められております。子実では同定された代謝物はなかったということでございます。

25ページの7行目からわたの試験でございます。結果は表16のとおりでございます、こちら未成熟茎葉で総残留放射能濃度が最も高く認められております。茎葉における主要成分としては、代謝物TX2、TX25（抱合体を含む）、TX29が10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

続きまして、26ページ10行目から後作物における代謝試験です。後作物を用いた植物体内運命試験と後作物残留試験について、ドシエの中の記載場所について9行目からのボックスで書かせていただいております、清家先生から御確認いただいております。

とうもろこしを前作物とした試験でございます。結果は27ページ、28ページの表17のとおりでございます。各試料中の主要代謝物として、この試験では後作物としてレタス、ラディッシュ、小麦が用いられていますが、各試料中の主要代謝物としてはラディッシュの根の部分でTX25、また、TX26がラディッシュ、小麦で10%TRRを超えて認められたというような結果でございます。

28ページの4行目からは植物における主要代謝経路のまとめを記載しております。

29ページをお願いいたします。2行目から土壌中運命試験です。まず好氣的土壌中運命試験ですが、結果は表18のとおりで、主要成分としては未変化体が認められております。

その下、25行目からは好氣的土壌／嫌氣的湛水土壌中の運命試験でございます、結果は表19のとおりでございます。主要分解物としてTX2、TX26というようなものが認められております。

31ページをお願いいたします。2行目から水／底質系における好氣的湛水土壌中運命試験でございます。結果は表20、21、また、推定半減期は表22の記載のとおりでございます、主要分解物としてはTX26、TX29が認められております。

33ページをお願いいたします。5行目からは同じく水／底質系における嫌氣的湛水土壌中運命試験です。結果は表23、24、また、推定半減期については表25に記載のとおりでございます、この試験でも主要分解物としてはTX2、TX26、TX29が認められております。

35ページをお願いいたします。19行目から土壌表面光分解試験でございます。この試験では光照射区において分解物TX41が認められております。

36ページ2行目から土壌吸脱着試験です。結果は表26に記載のとおりでございます。

その下13行目から水中運命試験です。加水分解試験について14行目から記載していますが、チオキサザフェンは加水分解に対して安定と考えられたという記載としております。

また、その下24行目からは緩衝液を用いた水中光分解試験です。この試験でも光照射区におきまして主要分解物としてTX41が認められております。

37ページをお願いいたします。6行目から土壌残留試験です。

その下、7行目から容器内試験がございます。結果は表27のとおりでございます。

17行目から【事務局より】としまして、容器内試験の推定半減期につきまして、ドシエでは複数のプログラムを用いて算出された結果の記載がございましたが、試験実施時に算出された値を記載したというところで、清家先生から御了解をいただいております。

また、19行目からは、ほ場試験の結果について記載をしております、結果は表28に記載のとおりでございます。

38ページ8行目から作物等残留試験です。

まず作物残留試験ですが、今回、とうもろこし、だいず、わたを用いて、チオキサザフェン、代謝物TX2を分析対象として試験が行われております。結果は別紙3のとおりでございます。

本剤については、種子に塗抹処理を行って用いるというところがございまして、清家先生からその点が明確になるように、13行目、16～17行目の部分に「種子に」という御追記をいただいております。

チオキサザフェンの最大残留値ですが、だいずの子実で0.0038 mg/kgという値が認められておりますが、その1例を除いては定量限界未満という結果でございました。

また、代謝物TX2についてはやはりだいずの子実で認められてございまして、最大残留値としましては0.0449 mg/kgという値が得られております。

38ページ21行目からの【事務局より】については、作物残留試験の結果についてドシエと報告書の中で一部記載のそごがございまして、その点を確認したというところで、清家先生からいずれの点についても御了解をいただいているところでございます。

39ページをお願いいたします。1行目から後作物残留試験でございます。

こちらはチオキサザフェンを塗抹処理した種子を用いてだいずを栽培した後に、後作物としてレタス、ラディッシュ、ソルガム、小麦が栽培されて、チオキサザフェンと代謝物TX2が分析対象とされたという試験でございます。結果については別紙4、また、7行目から記載のとおりでございます。

その下、13行目から畜産物残留試験です。ウシと、その次のページのニワトリで試験が行われております。ウシについてはチオキサザフェン並びに代謝物TX2、TX22、TX37が分析対象として行われております。

ウシの試験ではチオキサザフェンと代謝物TX37はいずれの試料においても定量限界未満でございました。代謝物TX2、TX22の最大残留値はいずれも腎臓で認められております。

40ページ2行目からニワトリの試験です。こちらはチオキサザフェン並びに代謝物TX2及びTX37が分析対象とされているものでございます。

最大残留値ですが、いずれも組織中で認められてございまして、18行目からの記載ですが、チオキサザフェンは脂肪、TX2については肝臓、TX37は脂肪だけの分析ですが、同じく脂肪でそれぞれ記載の最大残留値が認められたというような結果が得られております。

残留まで以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

それでは、植物体内運命試験で、最初は事務局のほうの質問とコメントのところから見ていきたいと思っております。

植物体内運命試験は、26ページの確認で、清家先生より御了解をいただいています。

ページを進んでいきまして、37ページ、土壤残留試験です。ここで採用した数値につきまして事務局より御確認がありましたけれども、清家先生に御了解をいただいています。

その次の38ページにつきましても、同様に清家先生に御了解をいただいているのですが、この辺はよろしいでしょうか。

○清家専門委員

特段大きな問題はないと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

という感じであまりないのですが、ほかに何かお気づきの点がありましたらお願いします。

○清家専門委員

植物代謝のところなのですが、基本、植物であろうが、あるいはラットとか土のほうも大体そうなのですが、メインストリームは、代謝経路は一回、3環あるうちの真ん中の環のN-Oが切れて、それが29なのですが、そこからまた26と2ができる形で、大体今言ったようなラットとか植物とかというところはほとんど同じような流れでできているというようなところだと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、動物も植物も似たような代謝の経路という感じで。

○清家専門委員

そうです。

○浅野座長

ありがとうございました。

ほかの先生方からコメントとか質問はありますでしょうか。

ありがとうございます。

ないようでしたら、次の毒性のところに進んでいきたいと思います。よろしく申し上げます。

○藤井専門職

それでは、40ページをお願いいたします。

まず、25行目からの一般薬理試験については、今回参照した資料に記載はございませんでした。

また、28行目から急性毒性試験の結果について記載をしております。

まず、原体のラットを用いた急性毒性試験の結果については表29に記載のとおりでございまして、経口のLD₅₀は雌ですが5,000超というような結果が得られております。

また、41ページ6行目からは分解物TX41のラットを用いた急性経口毒性試験について

記載をしております。結果は表30のとおりで、LD₅₀は5,000超というような結果となっております。

この分解物TX41を用いた急性経口毒性試験、また、28日間の亜急性毒性試験等につきましては、ドシエの320ページの後に記載がされているということを【事務局より】で13行目以降記載をしているところでございます。

また、その下14行目からのボックスでございます。この後、急性神経毒性試験以降の各種毒性試験におきまして、特に高用量投与群で赤色便、白色便、赤色尿、肛門生殖器部褐色物付着等といった所見が認められておりますが、今回、ドシエ及び報告書におきまして、いずれも被験物質または代謝物に起因した変化との考察がされておきまして、評価書案でも毒性所見としない案としております。各試験でまとめられた変化については以下、表にまとめているとおりでございます。この点につきまして、いずれの毒性の先生方からも毒性としない判断に同意しますというコメントをいただいております。

42ページ1行目からの急性毒性試験（ラット）でございます。毒性所見は次のページの表31のとおりでございます。

まず、表の注釈の部分ですが、今ほどコメントをいただきました赤色便等を毒性としなかったということについていただいたコメントを踏まえまして、事務局で追記しております。記載ぶり等、このような形でよろしいか御確認をいただきたいと思っております。

また、急性神経毒性試験につきましては、43ページの17行目からのとおり、事務局より2点お伺いをしておりました。いずれも250 mg/kg体重投与群の雌における糞便量減少及び小型便、体温低下に関しましてお伺いしているものです。いずれも毒性所見とする案でございます。この点について、毒性の先生方からいずれの点についても事務局案に御同意いただいているものでございます。

体温低下につきましては、ドシエ、報告書では低下の程度が小さいというようなことから毒性影響ではないと考察がされておりますが、有意差があるということと用量相関性を伴う変化と考えられたこと、また、試験実施施設の背景データの個体別最小値を下回っているということから、毒性所見としてはどうかと考えたところでございます。

この試験の結果ですが、無毒性量としては雌雄とも250 mg/kg体重未満と考えられたという記載案としております。

44ページ2行目からは眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験の結果について記載をしております。眼に対しては軽度の刺激性が認められております。皮膚刺激性は認められなかったというようなものです。

皮膚感作性試験ですが、LLNA法では陽性の結果が得られておりますが、Buehler法では陰性というような結果でございました。

亜急性の前まで以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

では、最初の40ページに戻っていただきまして、本剤では一般薬理試験は行われていないのですか。資料はないということですよ。それがちょっと気になる場所なのですけども、41ページが急性毒性試験で、LD₅₀的には非常に高い数字になっていて、なかなか死亡例が出てこないということになります。

そして、この剤は、高用量の投与群では赤色便というか、被験物質または代謝物そのものの性質が認められているものに関しましては毒性ではないということでボックスの中に書かれています。毒性の先生方からは御同意いただいています。

43ページの17行目、【事務局より】のところで排便減少と小型便に関しましては毒性所見とするという案に関しまして、先生方からも御同意を得られています。

それから、体温低下と自発運動量減少、体重増加抑制といった一般症状の変化というのも同時にみられていますので、これは毒性として取ってよろしいかと思うのですが、いかがでしょうか。先生方からは毒性として問題ないというお話をいただいていますし、特に体温低下は非常に難しいと思うのですが、事務局の案のとおり、統計学的な有意差があって用量相関性を伴う、そして、施設の背景データの個別的最小値を下回っているということで適切な判断ではないかと思えます。

この点につきまして、毒性の先生方、いかがですか。追加のコメント等はありませんでしょうか。豊田先生は大丈夫ですか。

○豊田専門委員

はい。

○浅野座長

赤池先生も。

○赤池専門委員

はい。

○浅野座長

久米先生は大丈夫ですか。

○久米専門参考人

はい。

○浅野座長

ありがとうございます。

それから、43ページの表31の下にしっかりとその文言が書かれていますので、丁寧な表記になるのではないかと思います。

追加でコメント等はありませんでしょうか。大丈夫ですか。

そうしましたら、亜急性毒性のところをお願いします。

○藤井専門職

では、44ページ12行目から亜急性毒性試験でございます。

まず、その上の【事務局より】ですが、混餌で行われた反復投与試験における投与初期

に認められた体重増加抑制につきましては、同時期に摂餌量減少が認められる場合には摂餌忌避の可能性が考えられるということから、ARfDのエンドポイントとしない案としておりまして、こちらはいずれの先生方からも御同意をいただいております。

13行目からのマウスの18日間亜急性毒性試験でございます。

まずその下14行目の部分、豊田先生から投与量の記載誤りがございまして御修正をいただいております。

45ページ16行目からの【事務局より】を御覧ください。この試験につきましては、90日亜急性毒性試験の予備試験として行われたものでございまして、ドシエに記載されていないものでございますが、発がん性試験において雌雄に肝腫瘍が認められており、そのメカニズム試験においてこの28日の試験で得られた肝臓の試料を用いた検討が行われているということも考慮しまして、評価書案に今回記載するとしたところでございます。このことについて、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

各投与群で認められた所見については表33のとおりでございまして、無毒性量は雌雄とも300 ppmであると考えられたという記載としております。

その次、46ページをお願いいたします。2行目からイヌを用いた28日間亜急性毒性試験でございます。所見については表34のとおりでございまして、47ページの7行目から【事務局より】で2点記載をしております。

まず①です。この試験についても通常の90日亜急性毒性試験の予備試験として行われたものですが、後ほど御紹介しますが、本剤についてはイヌを用いた1年間慢性毒性試験が実施されておらず、また、90日間亜急性毒性試験で認められた所見が非常に限られておりましたので、イヌの慢性毒性試験結果の必要性を検討するための参考として評価書案に記載をしたところでございます。ただ、供試動物数が1群雌雄各2匹で少ないということから参考資料とする扱いとしております。この点、いずれの先生方からも事務局案に御同意をいただいております。

また、【事務局より】②ですが100 mg/kg体重/日以上投与群の雌で認められた胸腺単細胞壊死でございます。こちら、具体的にはリンパ球の壊死ということで報告書に記載がございまして、その上の250 mg/kg体重/日投与群では認められていないのですが、最高用量投与群の切迫と殺動物に認められており、100 mg/kg体重/日投与群で認められた胸腺絶対及び比重量減少に関連した所見との考察がされておりました、評価書案では毒性所見とする案としております。

こちら、いずれの先生方からも御同意をいただいているところでございますが、1点、この後90日のイヌの試験がございまして、そちらでは最高用量投与群120 mgにおいて同じような胸腺の変化というものは認められていないこともございまして、扱いはこのまま毒性所見としてよろしいか、念のため御確認をこの場でいただければと考えております。

47ページにお戻りいただいて、9行目からラットの90日間亜急性毒性試験でございます。結果は表36のとおりでございます。

まず、48ページ12行目からの【事務局より】を御覧ください。3点お伺いをしておりまして、まず①ですが、雌雄で認められた腎尿細管内異物沈着についてでございます。以降、ラットを用いた試験、具体的には2年の併合試験であるとか2世代繁殖試験においても同様の所見が認められております。

同様に、検体投与によって発生頻度の増加が認められておりまして、有意差が認められる750 ppm以上投与群の毒性所見とする案としておりますが、毒性学的意義が明らかとなっておらず、また、尿細管/炎症性細胞残渣であるとか尿細管過形成との関連性は認められなかったというような考察がされておりました、扱いについてお伺いをしていたしました。

こちらにつきまして、豊田先生、藤本先生からはその上の投与群で腎臓の比重量増加等の所見が認められていることもあって、関連がないとも言い切れないのではないかとというような御趣旨のコメントを頂戴しているところでございます。一方、浅野先生からは被験物質の影響と確認できれば毒性としなくてよいのではないかとコメントを頂戴しております。

49ページの上の部分ですが、中塚先生からもコメントを頂戴しておりまして、2世代繁殖試験の報告書、また、ドシエの部分について、この所見に関しまして被験物質の代謝物であると考えられたという記載がございまして、なぜそのように考えられたのか、申請者に確認をお願いしたいとコメントを頂戴しました。尿中に排泄された被験物質または代謝物の可能性があればその旨を記載すべきですし、毒性所見とは思いませんというコメントをいただいております。

こちら、回答が提出されまして、その下の【事務局より】に記載をしております。回答としましては、先ほど説明したとおり、尿細管細胞であるとか炎症性細胞片等の生体成分由来でなかったということから、異物の組成について同定しているわけではないのですが、被験物質または代謝物由来と考えたというような回答でございました。

その回答を御確認いただきまして、中塚先生から追加のコメントをいただきまして、考察した理由としては不十分だと思いますが、ラットの動物体内運命試験では尿中に親化合物は認められず、代謝物のみ検出されているということ。また、ラット等を用いた各種試験で赤色尿等が観察されていることから、申請者の判断に同意しますというところで、赤色尿等と同様に毒性所見としないほうがよいのではないかとコメントを頂戴しております。こちら、扱いについて御検討いただきたいと思います。

48ページにお戻りいただき、【事務局より】の②ですが、腎尿細管内褐色色素沈着についてでございます。こちら、ドシエではリポフスチンであることが確認されたという記載がございましたが、報告書を確認しまして、リポフスチンであることは確認されていないという記載がございました。

また、③ですが、大腿骨の所見についてです。ドシエでは「大腿骨端骨過形成」と記載がございましたが、原語を確認しまして、まず、部位については「大腿骨骨幹端」に修正をしております。その上で、浅野先生、中塚先生からは骨の過形成であることを明記した

ほうがよいというコメントをいただきまして、「骨幹端過形成」という所見名に以降修正をしているところがございます。

このラットの90日亜急性毒性試験ですが、今のところ、無毒性量としては雌雄で250 ppmであると考えられたという記載としております。

続きまして、49ページをお願いします。2行目から90日間亜急性毒性試験でございます。結果は次のページの表38のとおりでございます。こちらの試験は、19行目からの【事務局より】に記載のとおり、機能検査、尿検査が行われておりませんが、動物数等がガイドラインを充足し、また、病理組織学的検査がラットを用いた急性毒性試験と同様に行われていることから評価資料としております。その点について、いずれの先生方からも同意いただいております。

なお、藤本先生からは、そういった機能検査、尿検査が行われていないということを追記してはどうでしょうかというコメントを頂戴しましたので、表38の注釈に追記を行っております。

試験結果ですが、雄では最高用量で肝比重量増加、また、下の用量からは肝肥大が認められておりますが、適応性変化とする案としております。無毒性量については、雄で本試験の最高用量1,250 ppm、雌では200 ppmであると考えられたという記載としております。

51ページをお願いいたします。2行目からイヌの90日亜急性毒性試験でございます。所見については表39のとおりでございます。

【事務局より】としまして、17行目からの記載のとおり、3点お伺いをしております。

まず①、120 mg/kg体重/日投与群の雌における1例の死亡については、死因は明らかとなっておりませんが、認められた潰瘍というものは吐瀉物の誤嚥によるものと考察がされておまして、毒性所見としない案としております。

②につきましては、120 mg/kg体重/日投与群の雌雄における肺の比重量増加についてです。ドシエ、報告書では投与の影響によるという考察がなされておりますが、絶対重量増加を伴わず、関連する病理所見が認められないということから毒性所見としない案としております。

また、③については40 mg/kg体重以上投与群の雄におけるEosの増加、また、120 mg/kg体重/日以上投与群の雌におけるMosの増加について、報告書から有意差があることを確認しております。また、白血球パラメータの変化につきましては、用量相関性を伴い、先ほどの28日間亜急性毒性試験における結果も踏まえまして、それぞれ表39に示すとおり、雄については40 mg以上、雌については120 mgの部分の毒性所見としております。

以上、3点について、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

この試験、無毒性量は雄で10 mg/kg体重/日、雌では40 mg/kg体重/日であると考えられたという記載としております。

52ページ2行目からラットの90日間亜急性毒性試験でございます。結果は表41のとおりでございます。

この試験についても【事務局より】で3点お伺いをしておりました。

まず①ですが、1,000 ppm投与群の雄で投与3週に認められた体温低下です。こちら、試験実施施設における背景データの最小値を下回っておりましたが、投与前値と同程度との考察を踏まえまして、毒性所見としない案としております。

また、②、1,000 ppm投与群の雌で投与7週に認められた回転棒落下潜時短縮でございます。こちらはドシエ、報告書ではほかの神経検査であるとか関連する機能検査項目に影響がないということから、投与による影響ではないと考察がされており、毒性所見としない案としております。ただ、投与3週においても有意差はないのですが、用量相関性を伴う短縮傾向があるのではないかと考えられましたので、扱いについてお伺いをしておりました。

また、③としましては、1,000 ppm投与群の雌雄における大腿骨の骨幹端過形成についてです。この試験では有意差はありませんでしたが、先ほどの90日亜急性毒性試験の結果も踏まえまして、毒性所見とする案としております。

以上3点につきまして、いずれの先生方からも事務局案に同意する旨のコメントを頂戴しております。

②の回転棒落下潜時短縮については、赤池先生からは、1,000 ppm投与群の雌では明らかな短縮傾向が認められますので気になりますが、有意差がなく、ほかの運動機能にも変化がないことから、毒性所見としないことでよいと考えますというコメントを頂戴しております。

久米先生からも、投与3週の300 ppm投与群の雄において最も減少しているにもかかわらず有意差がなく、さらに1,000 ppm投与群ではむしろ上昇傾向にあるなど、検出系の感度が心配になる部分もありますが、ほかの検査項目に差がないことから毒性所見としないことに賛同しますというコメントを頂戴しております。

本試験の結果としましては、無毒性量は雄で300 ppm、雌では100 ppmであると考えられたとしまして、亜急性毒性は認められなかったとする案としております。

53ページ2行目からはラットを用いた28日間亜急性経皮毒性試験です。結果は次のページ表42に記載のとおりでして、全身性の無毒性量は100 mg/kg体重/日としております。

54ページ9行目からはラットの90日間亜急性吸入毒性試験です。結果は表43のとおりでして、無毒性量は雄で0.015 mg/L、雌では0.050 mg/Lであると考えられたとしております。

続きまして、55ページ5行目からは分解物TX41を用いた28日間亜急性毒性試験でございます。所見は表45に記載のとおりでございます。

事務局から1点、最高用量投与群における雌雄の肝及び腎亜急性炎症の扱いについてお尋ねをしておりました。こちらは所見の程度を踏まえまして、いずれも最高用量投与群の毒性所見とする案としたものですが、毒性の先生方から事務局案に御同意をいただいております。

浅野先生から1点、亜急性炎症という所見名につきまして、何をもってその判断をした

のかというところで、判断基準を申請者に確認するようコメントを頂戴しました。試験実施機関への確認もあるというところで、今日の段階ではこの所見の判断理由については確認が終わっていないという回答が出てきております。

亜急性までは以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

そうしましたら、戻っていただいて、44ページのマウスの28日間からですね。これの所見が毒性所見として45ページに書かれています。16行目の事務局案に関しましては、この試験自体が後の発がん性試験の雌雄に認められている肝腫瘍の発生機序のところから用いられているということから、この試験、予備試験ですけれども、評価書に載せるということに関しましては、皆さんからの御同意を得られています。

これについて、特に所見に関するコメントというのはなかったのですが、これは雄の3,000 ppmで体重減少、雌のほうでも1,000 ppmで体重減少ということで、しっかりとした毒性が認められているという解釈でよろしいですね。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

先生、恐らく次にも関わるので、ちょっとコメントをさせてください。

この28日で動物は死んでいて、死亡でどんなものがみられたかということが記載されていて、1,000 ppmで肝細胞の単細胞壊死とあるのですが、これは切迫と殺の動物1例に認められた所見なのです。つまり、何を申し上げたいかといいますと、動物が切迫と殺されるような状態になったときにこれは認められたのか、それとも投与による二次的な影響かもしれない。そういうことを、ある意味では今回の毒性のプロファイルがなかなか見えにくい剤ということもあって、丁寧に見ていただいたほうがいいのかというのがお願いです。

というのが次のイヌでも関わってくると思うので、そういった動物の一般状態が非常に悪化したようなことについてもぜひ先生方の御議論をいただいて、もしそうでないならば、例えば脚注をつけるとか、デリートするとか、先生方の御判断をいただければありがたいと思いますので、よろしく申し上げます。

○浅野座長

ありがとうございます。

この表33で書かれている所見に関してなのですが、死亡例に関しては死亡例としてくくられているわけですね。そこは非常に重篤な状況で、この剤の特徴として代表とするものかどうかというのはなかなか分からない。二次的な変化というのがあるので、こういった括弧書きで書かれていてよろしいかと思うのですが、ほかの、例えば雌の削瘦ですとかということですね。この辺は問題ないのですよね。ほかの生存のところ。

今、先生が御指摘のところは、肝細胞単細胞壊死で、これは死亡例、切迫と殺の部分で

すよね。だから、死亡した例ではないということで非常に難しい。ただ、今、認められたのはこの動物だけだと思いますので、括弧の中で切迫と殺した事例でその所見があったというちゃんとした区別はできたのではないかと自分自身は考えたのですけれども、そのほか、肝臓を中心とした毒性所見が認められていますので、1,000 ppmに関しましてはこういったところ、それから、体重の減少まで起こるといような全身症状の悪化というのが毒性のプロファイルとしてはこの試験で認められるのかなという感覚を持ちましたけれども、豊田先生はいかがですか。

○豊田専門委員

急性毒性試験でラットではLD₅₀が非常に高いのですけれども、マウスではあまりやられていなくて、混餌投与の試験ではマウスで結構高い用量で死亡例や切迫と殺が出ていますので、何でこれの死亡が起きているのかということが私も気にはなっています。

ほかの下の用量での所見を見ても、これが直接強くなって死亡に至ったというふうにもちょっと考えにくいもの多くて、一体何でこういう結果になっているのかなというのは非常に疑問には思っていました。

おっしゃるとおり、死亡の原因として今考えられるのは全身状態の悪化というふうにしかなかなか解釈が難しいかなという印象です。

○浅野座長

ほかにも不明な点もありますので、申請者にその原因についての考察を求めてもいいと思うのですけれども、それから、マウスとラットの種差というのも非常に重要なところだと思います。

あと、これは一般薬理をやられていない点を非常に懸念してしまして、例えばすごく投与量が高いところでの、カルシウム拮抗剤のような血圧がぐっと下がるような剤の場合には、初期の段階で物すごく所見が出るのです。ところが、医薬品の例ですけれども、慣れてくると全く何もなかったような状態にラットなどの長期試験ではなってしまう。そういう事例もあるので、そういった初期の対応というのがマウスでは弱いのかなと。

そういったところも含めて、申請者にはもしそういうコメントがあるのだったら、この後も追加のコメントを求めたいところもあるかもしれませんので、もし出てきたらそういったところも含めて、今、いずれにしてもこれは認められただけで、豊田先生がおっしゃったように分からないですよね。だから、この辺はここで推測するだけで、分からないければ分からないでしようがないのですけれども、ちょっと気になる場所として進めていきたいと思えますけれども、そういうことでよろしいですか。

そうしましたら、次は46ページのイヌの試験です。イヌの試験でもと殺例があります。これでも胸腺の単細胞壊死というのが出ています。そして、この場合には雌のほうで100 mg/kg体重の群でも胸腺の単細胞壊死等が出ていて、これに関しましてはリンパ球の単細胞壊死が認められている。その中間の用量、250 mgでは出ていないのですよね。だから、これを毒性所見とするかどうかというところで積極的に削れなかったのですけれども、こ

の部分に関しましてもちよつと御意見を求めたいと思うのですが、豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

ただ、250以上で胸腺のリンパ球消失というのが出ているので、この試験の中では関連はして不思議はないのかなと思ったのですが、ただ、この試験は1群2匹という試験でもありますし、後の90日の試験で1群5匹で行われていて全く認められていないということであれば、そんなに残すことにこだわる所見でもないと思います。

○吉田（緑）委員

先生、お願いとしては、壊死したのがリンパ球であれば、リンパ球と書き込みませんと、胸腺の胸腺細胞なのか、それとも、重要な樹状細胞なのかということもあるので、もしこれがリンパ球だと分かっているならば、リンパ球と書き込むことで、今、豊田先生がおっしゃったことにもつながるし、書き込まないと分からないですね。よろしくお願いします。

○浅野座長

ありがとうございます。

胸腺ではリンパ球が単細胞壊死しているということを明確に記入して残すということでもよろしいでしょうか。申請者から明確に回答が得られていますので、胸腺のリンパ球単細胞壊死という所見でお願いいたします。

それから、47ページの【事務局より】は、この試験を記述するというので、イヌの長期の試験がありませんので、この試験に関しましても、例数は少ないですが参考資料として載せるということに関しても皆さんから御同意を得られています。

次に、47、48ページの90日間亜急性毒性試験です。48ページ、最初に12行目からの【事務局より】の③、原文が“Bone, femur Hyperostosis, metaphyseal”ということで、ostosisがあるので「骨過形成」と。中塚先生も御指摘いただいているとおり、骨幹の端っこのほうの骨が過形成しているということで記述していただいています。

それから、①に戻って、尿細管内の異物沈着についてなのですが、これを毒性所見とするかどうかというところで意見が分かれているところなのですが、中塚先生と私は毒性所見としない。被験物質の代謝物があるのであろうということと、申請者の回答も完璧ではないですが、細胞片、尿細管に由来したものというのが認められない、異物だけということで毒性としなくてもいいのではないかなと考えています。

これについては、豊田先生、いかがでしょうか。

○豊田専門委員

上の用量で少し病変が出ていたのは気にはなつたのですが、程度としても非常に僅かですので、申請者からの回答にもあるとおり、確実ではないけれども代謝物であることが疑われるということであれば、毒性所見としない考えに反対はしません。

○吉田（緑）委員

先生、すみません。

恐らく先生もおっしゃった重要な点は、投与の影響とアドバースをどう考えていくかということなのですけれども、管腔内にあるものであれば投与の影響だけでもアドバースとしない。でも、それによって、肝肥大もそうですけれども、何かプラスアルファのイベントが起きたときはアドバースとするという基本的な考え方でよろしいということですね。

○浅野座長

はい。

○吉田（緑）委員

ありがとうございます。

○浅野座長

まさにそのとおりです。だから、関連する毒性が考えられる所見が重なった場合には積極的に毒性としますけれども、今、異物として被験物質由来のものが出てきているのであろうという推測が強いので、それと、用量が上がってくると過形成とかも出てきますけれども、それと肝臓の毒性の考え方と同じだと思いますので、この部分は、沈着に関しましては毒性所見から外すということをお願いいたします。

よろしいですか。

次は50ページ、亜急性毒性試験のマウスのところなのですが、藤本先生から機能検査、尿検査を行っていないというのを脚注に入れるというところを入れていただきます。あとは評価資料としては問題ないと思いますので、このまま進めたいと思います。

それから、51ページのイヌの亜急性毒性試験です。17行目に【事務局より】がありますけれども、①は過誤投与で、被験物質が90日間投与されて出たものではないという判断でよろしいかと思えます。

②も事務局案で、肺の毒性として積極的に取る所見ではないと考えてよろしいと思いません。

③につきましては、用量相関性も伴うということもありますので、毒性所見とすることで毒性の先生方全員から御同意を得られています。それでよろしいかと思えます。

52ページ、90日間のラットの試験です。21行目の【事務局より】ですけれども、体温低下が3週目に認められた。投与前値がそれより低い値ですので、これは毒性所見とする必要はないと考えられます。これも特に問題ないと思えます。

それから、②は回転棒落下潜時短縮についてのところですが、毒性所見としないというところ、赤池先生、久米先生からも御同意いただいています。

赤池先生、これはよろしいですか。

○赤池専門委員

有意差がないですから、毒性と取らなくていいと思えます。

○浅野座長

それから、久米先生は、検出感度の点も疑問ということがありましたが、いかがでしょ

うか。

○久米専門参考人

ちょっと用量依存的なところであるのとそうでないところもあるので、少しそこが気になったのですけれども、有意差がないということですので特に問題ないかと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、ここの部分も事務局案どおりということで進めさせていただきます。

次が53ページ、ラットの2週間亜急性経皮。経皮は特に問題ないですね。

54ページの吸入でも特に御意見はいただいていません。

それから、55ページの28日間の分解物の試験ですけれども、毒性所見として雌雄で認められた肝臓と腎臓の亜急性炎症というのを、所見の程度も踏まえて毒性所見とするということに関しましては先生方から御同意いただいていますけれども、亜急性炎症というのは診断名なので、こういうところに書きにくいので、それを申請者に確認していただいて、例えばリンパ球が混じった浸潤とかといったことがあれば全く問題ない。それをまとめてというような、ちょっと脚注に書きたいような状況でしたので、確認していただいているみたいなので、その辺も含めてまた回答を待ちたいと思います。いずれにしても、毒性所見として挙げることには問題ないと思います。

その次、1行目の「本剤においては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験成績は提出されていませんが」というところです。この部分に関しましては、今、そこにポツで3つ理由が書かれています。これはいずれも当てはまりますので、また、さらに農水も必須ではないという状況になっていますので、該当しないという考え方で各毒性の先生方は御同意いただいています。

以上、いただいたコメントと回答に関しましては、亜急性毒性試験のところは見てきたと思うのですけれども、追加で毒性の先生方から御意見等ありますでしょうか。大丈夫ですか。

中塚先生、お願いします。

○中塚専門委員

専門外なのですけれども、50ページの表38の下の注で、マウスの亜急性毒性試験ですが、藤本先生のコメントで尿検査が行われていなかったと。それはいいのですけれども、機能検査というのは何ですか。神経毒性試験とかで機能検査をやったら意味は分かるのですけれども、肝機能検査とかそういう意味ではないですね。

○横山課長補佐

一般状態などを見るFOBのほうです。

○中塚専門委員

一般状態のことを機能検査。

○横山課長補佐

筋肉の状態といった機能がちゃんと働いているかというのを見る、いわゆるFOBのほうです。

○中塚専門委員

FOBならFOBと書いたほうが、機能検査だと何の検査か。

まあ、御専門の先生のほうで。

○赤池専門委員

確かにFOBと書いたほうが分かりやすいかもしれないですね。

○横山課長補佐

いわゆるFOBに当たっているものかどうかもう一度確認いたしまして、記載ぶりを工夫するというところでよろしいですか。

○吉田（緑）委員

先生、1点、次も出てくるのですが、骨の変化なのですけれども、私からの提案としては、原語を書いていたほうがいいと思うのです。というのは、INHANDを見たのですけれども、骨の所見において“Hyperplasia”と書いてあるところはないのです。みんな“increase bone”とか、骨というのは組織だから、そういった基質もあるので、“Hyperplasia”という細胞が一個一個増えるという定義になじまないのだと思うのですけれども、INHANDにおいても“increase bone”とか“screening bone”とかといった変化で書いてあるので、もしドシエにこの英語で書かれているのならばそれで私はいいのですが、もしこの日本語を使うなら括弧の中に原語を記載しておいたほうが、よろしいですよ。よろしくをお願いします。

○浅野座長

今、先生に言われて気づいたのですけれども、“Hyperplasia”だったら、例えば骨芽細胞または白骨細胞といった感じになると思うのですけれども、正確に言えば骨の増生ですよ。これはHyperとなっているので、過形成ではなくても、増生でも同じように使えるかと思うので、提案なのですけれども、大腿骨骨幹端は正しいですよ。骨の増生と。骨組織が増生していると思うので、骨の増生というふうに全て書いてもらってよろしいですか。

中塚先生も。

○中塚専門委員

これも僕は専門ではないのですけれども、骨はちょっと興味があっらずとやっていたので、ここ、英語は“Hyperplasia”ではなくて“Hyperostosis”ですよ。 “Hyperostosis”であれば骨です。骨芽細胞とかではなくて骨量の増加です。

ただ、病理の辞書を見ると、過形成でも骨を使っているみたいなので、僕は骨量過形成か骨過形成、どちらでもいいのですけれども、わざわざ増生にする必要はないような気がするのです。

○吉田（緑）委員

すみません。これは古い試験ではなくて新しい試験なので、実を言うと、今、病理用語の整理が進んでいて、先生の今おっしゃった“Hyperostosis”は“increase bone”という資料の中に入っています。

そしてもう一つ、“Hyperostosis”というのは、これも非常に似たものがあるのです。それは“increased osteoid”という用語で、結構骨は厳密に専門家が分類してきたところではあるので、ただ、国際的なリコメンデーションは、今、浅野先生がおっしゃった“increased bone”だから、増生ですよ。

ですので、私は、浅野先生が今おっしゃったもので、括弧して原文を入れれば誤解はないと思いますけれども、骨量というところとちょっと違う病変を想像してしまう方がいるかもしれないので。

○浅野座長

だから、骨の実質が増えている。細胞が増えているわけではないということで、骨増生で。豊田先生、それでどうですか。

○豊田専門委員

INHANDは確認していなかったのですけれども、昔は骨幹端過形成とよく言っていてなじみがあったのですが、おっしゃるとおりなので、分かりやすく骨増生で、括弧して原文あるいは脚注に原文の表記をつけるということで。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、そのように変更していただいてよろしいですか。大丈夫ですか。ありがとうございます。

○中塚専門委員

すみません。今の骨はそれでいいと思うのですけれども、さっきの腎臓の異物は、名前で管腔というのを明確にしろということと、色素を抜けと僕は言ったのですが、無視されているのですけれども、これはそのまま置いておくということですか。

○藤井専門職

異物は毒性所見の表からは削除でよろしいですか。

○中塚専門委員

なくなってしまうということで、無視ではないのですね。

○吉田（緑）委員

先生、よろしいですか。

御提案としては、恐らく今ディスカッションで繁殖試験と同じ用語と考えられるのであれば、そのように記載するというのも一つですよ。

○中塚専門委員

僕は、さっきの赤色尿みたいに脚注で書いたらどうかなと思っていたのです。

○横山課長補佐

一旦削除して、こういった所見があったけれども毒性影響ではないと考えたというように、先ほどの赤色尿と同じような整理ということでよろしいですか。

○浅野座長

だから、41ページの表がありましたよね。今、毒性所見としないという判断が出ましたので、この中に先ほどの尿細管腔内異物沈着で、さらに詳しく中塚先生がおっしゃる特徴を脚注に書くという案でどうでしょうか。よろしいですか。

これはあくまで申請者が尿細管内異物沈着という所見を出していますので、それを共通して各試験ではこれは毒性所見とは扱わなかったよと41ページに並べた上で、その所見は脚注で中塚先生のコメントされた内容を加えるということよろしいですか。

ありがとうございます。

○横山課長補佐

表36でもう一点よろしいですか。

今の骨の件で、所見名については増生と整理するという事で承りました。

脚注なのですけれども、アルファベットを間違えていまして、8行目のdが骨の脚注になりまして、中塚先生がおっしゃったとおり、骨量の増加が認められたという脚注を振っていたのですけれども、ここはいかがしたらよろしいですか。

○吉田（緑）委員

骨量があるのですね。そうしたら、骨量の増加があるならなぜ骨幹端なのですか。プロスプレートのすぐ近くの骨ということになりますよね。普通、その場合は違う用語を普通は使うので、よく分からないですけれども、もし報告書にこの記載があるならば、それは使わざるを得ないです。それだとしても、やはり骨量の増加ではなくて骨増生が正しいと思います。そうですよね。

○浅野座長

脚注に骨量増加が書かれていても、骨成分が増加していますので、所見としては問題ないと思います。括弧書きで英語の文章を書けばよろしいと思いますので、骨量というのも本当に骨、ミネラルの部分が増加しているのだと思いますので、このとおりでよろしいかと思います。先ほど言ったような括弧書きで、英語の原文を入れるということをお願いします。

亜急性のところはほかに御意見ありますでしょうか。大丈夫ですか。

中塚先生、大丈夫ですか。

○中塚専門委員

はい。

○浅野座長

では、慢性毒性試験をお願いします。

○藤井専門職

では、56ページにお戻りください。2行目から慢性毒性及び発がん性試験です。

先ほど座長から、その上の【事務局より】でイヌの長期の試験の扱いについて御説明をいただきました。農薬専門調査会決定として、イヌの1年間反復経口投与毒性試験の扱いについてというものを平成29年12月におまとめいただきまして、それ以降、新規の剤ではこの剤がイヌの長期の試験が提出されていない事例としては初めてになるのかと思ひまして、そこも含めてお伺いをしたという次第でございまして、先生方から御同意をいただいているところです。

56ページの脚注下ですが、イヌの慢性毒性試験が必要であると考えられる場合には該当しないと判断したという記載を事務局のほうで入れているところでございます。今後、農水省のガイドラインでもイヌの長期の試験については必須項目にはなっていないところでございまして、本剤と同様のケースというのは今後出てくるのかなと思われるのですが、こういった脚注を入れることについてよろしいかどうかも含めて、念のため御確認をいただきたいと思っております。

3行目からラットの2年慢性毒性／発がん性併合試験でございます。

ページをおめくりいただいて、毒性所見については表47のとおりです。この試験については認められた所見が少ないということから、表を1枚にしまして、発現時期をそれぞれ記載しているところでございます。次のマウスの発がん性試験についても同様でございまして、こちら、先生方から御同意をいただいております。

表47の中ですが、先ほどの議論を踏まえまして、腎臓の異物沈着については毒性所見から削除ということになるかと思ひます。

【事務局より】の②でございまして、体重増加抑制及び摂餌量減少につきまして、ドシエ、また報告書に基づきまして、雄については250 ppm以上投与群、雌については750 ppm投与群の毒性所見としております。JMPR、EPAではいずれも毒性所見としていないということがございまして、念のため扱いについてお伺いをしていたしました。

この点につきまして、ちょっとページが飛びまして59ページにいただいたコメントを記載しております。浅野先生からは、毒性所見としてよいのではないかといただいております。一方、豊田先生からは、雌については750 ppm投与群で体重増加抑制があると思ひますが、雄については用量依存性も微妙で、積極的に取りにくいところだと思います。また、同様に藤本先生からも、雄については体重、摂餌量への影響が一時的なので、影響と取らなくてもよいのではないかとコメントを頂戴しておりますので、こちら、扱いについて御確認をいただきたいと思ひます。具体的には、ドシエでは140ページから体重、また体重増加量の記載がございまして、併せて御確認をいただきたいと思ひます。

【事務局より】③に戻りまして、副腎の空胞化についてです。こちらは雌雄でと書いてありますが、雄の話でございまして、事務局案としましては、有意差が認められる750 ppm投与群での所見としております。発生頻度は58ページの上に表でおまとめしております。ただ、慢性毒性群では250 ppm投与群でも発生頻度の増加傾向が認められることから、扱いについてお伺いをしていたしました。この点について、浅野先生、豊田先生からは250 ppm

投与群から毒性所見にしてよいのではないかというコメントをいただいております。一方、藤本先生から、有意差があるところだけで事務局案どおり750でよいのではないかというコメントを頂戴しております。こちらにも扱いについて御確認をいただきたいと思っております。

【事務局より】④でございます。発がん性群250 ppm以上投与群の雌における子宮内膜間質腫瘍でございます。こちら、事務局案では用量相関性が不明確であることから毒性所見としない案としておりましたが、対照群では認められていない所見でございます。JMPRではこの250 ppm以上投与群における子宮内膜間質ポリープについて、毒性所見と判断がされております。ただ、発がん性自体は前がん病変等がないということから、発がん性は述べられておりませんが、毒性所見と取ってADIの設定根拠とされているものでございましたので、扱いについてお伺いをしたところでございます。こちら、いずれの先生方からも事務局案どおり毒性所見としないというところで御同意をいただいております。

また、【事務局より】⑤です。発がん性群の雌雄における胸腔軟部組織における褐色脂肪腫でございます。こちらにも一部背景データを超えて認められた部分がございますが、有意差がないということと、用量相関性が不明確であるというようなところも踏まえまして、毒性所見としない案としております。こちらは、海外では750 ppm投与群の雌における同所見が投与により発生頻度が増加したというような判断がされているということもございましてお伺いしたところですが、こちらはいずれの先生方からも毒性所見としない事務局案に御同意をいただいております。

このラットの2年併合試験の無毒性量ですが、今のところ、案としまして、雄については75 ppm、雌については1段上がりまして250 ppmとなるかと思っております。発がん性は認められなかったとする記載案としております。

続きまして、59ページ2行目からマウスの78週間発がん性試験でございます。こちら、各投与群で認められた所見は表49にまとめているとおりです。また、肝臓における腫瘍性病変の発生頻度は表50のとおりでございます。

初めに、表50から御説明します。投与に関連する腫瘍性病変としましては、1,750 ppm投与群の雄で肝細胞癌の発生頻度増加傾向、750 ppm投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度増加がそれぞれ認められたというような結果としております。

61ページの6行目からの【事務局より】をお願いいたします。

まず①ですが、肝臓における病理所見の扱いについてお伺いしておりました。具体的には、変異肝細胞巣、肝細胞肥大、マクロファージ褐色色素沈着について、いずれも発生頻度に明確な用量相関性は認められませんが、変異肝細胞巣についてはドシエの記載に基づきまして1,750 ppm投与群の雄の毒性所見としまして、肝細胞肥大、マクロファージ褐色色素沈着については、有意差であるとか所見の程度を考慮して、雄では750 ppm以上投与群、雌では250 ppm以上投与群の毒性所見としてはどうかと考えたところでございます。こちら、いずれの先生方からも事務局案に御同意をいただいております。

続きまして、【事務局より】②です。全身性血管肉腫、こちらは1,750 ppm投与群の雄

ですが、また、組織球性肉腫が750 ppm投与群の雌で、それぞれ試験施設の背景データを超えて発生頻度増加が認められておりますが、報告書での考察に基づきまして、いずれも毒性所見としない案としております。

豊田先生、藤本先生からは御了解をいただきました。浅野先生から、全身性血管肉腫の考察が適切でしょうかというコメントを頂戴いたしまして、事務局で再度報告書を確認いたしまして、報告書の記載を62ページの上のボックスに記載しております。

また、このマウスの発がん性試験に関しましては、机上配布資料2で肝臓と全身性腫瘍の発生頻度、また、全身性血管肉腫に関する結果の記載の部分を御用意しております。

全身性血管肉腫の毒性所見としない考察については、有意差が認められないということと、血管肉腫の発生頻度にはばらつきがもともと大きいというような報告がある中で、今回雌雄の各投与群における発生頻度を拾ってみると、雄雌でそんなに発生頻度の範囲の差が変わらないというようなところ、考察として記載がされているところがございます。御確認いただければと思います。

また、机上配布資料4、カラーで御用意をしております。委員の先生から、今回このマウスの発がん性に関しまして、後ほどメカニズム試験も行われているところですが、特に雌については750 ppmで死亡率の増加がありまして、その下の用量から肝細胞肥大とマクロファージ褐色色素沈着という所見が認められているという案としておりますが、報告書、ドシエの中では、肝細胞肥大とマクロファージの所見が両者伴って出ていたというような書きぶりになっておりまして、一般的に肝肥大を適応性変化とするかどうかというところで、マクロファージの色素沈着が伴っていれば適応性変化の範囲を超えているというような判断になるかと思いますが、その辺り、個体別表から発生状況を確認してはというような御提案をいただきまして、雌についてのみなのですが、各群での発生状況を整理しております。

肝細胞肥大とマクロファージが両者同一個体で認められたというのは、緑のカラムの部分を御覧いただければと思いますが、250、750 ppm投与群でも1例ないし2例でしか認められていないというようなところがございます。また、炎症性細胞の所見についても出ているような動物もございましたので、こちら、報告書を含めて再度御確認いただければと考えているところがございます。

今のところの案としましては、マウスの発がん性試験、無毒性量としては雄で250 ppm、雌で50 ppmとする案となっております。

生殖の前まで以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

そうしましたら、まず、56ページは最後の行、イヌを用いた慢性毒性試験に関する説明です。実施しないことについての説明。先ほどもちょっとコメントしたところですので、ここは問題ないかと思っております。よりこういった説明があったほうが分かりやすい、そうい

う判断をしたといえれば分かりやすいと思います。

57ページのラットの慢性毒性試験ですけれども、21行目の【事務局より】というところは、表を1枚にしているというところは皆さんの御同意を得られています。

②が体重増加抑制と摂餌量の減少についてということで、特に雄のほうは微妙なのですよね。毒性所見とするかしないかというところで、これは後半復活してしまうので、毒性所見とするかしないかと、そういう判断でよろしいかと思うのですけれども、一応、今後出たときもどれを毒性所見とするかというような共通の内容までちょっと考えておきたいと思います。

これについては、豊田先生は、750は体重増加抑制として毒性と取って、その下、雄のほうは要らないのではないかと御意見なのですけれども、これはいかがでしょうか。

○豊田専門委員

ドシエの140と141ページに表が載っていると思うのですけれども、雌の750 ppm群は、これも試験の前半だけですが、一貫して有意差を持って増加抑制があるので、こちらは採用していいと思うのですけれども、雄のほうは75 ppm以上の3群で、どれも同じような微妙な下がり方というか、96%あたりを用量相関性もなく、ちょっとだけ対照群よりも低い状態が続いているという状態なのです。なので、こちらは毒性があると言にくいなのというのが私の印象なので、ここは取らなくてもいいかなとは思いました。

○浅野座長

ありがとうございます。

これは藤本先生も同様の意見ですよ。

今、豊田先生がおっしゃったとおりではないかと思しますので、750 mgの投与群では体重増加抑制を毒性所見として取って、250に関しては所見の程度と経時変化というのでも考えた上で毒性所見とは取らないとしたいと思しますので、そのところ、修正をお願いいたします。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

恐らく、その次のページに体重増加量あるいは累積体重増加量があるのです。今回のように若干投与初期に忌避があるという話もあったので、そういう剤については一旦下がってしまうと増加量は変わりませんよね。ですから、体重と体重増加量と食餌効率等を見ながら御判断いただくと、この数%という体重の一貫性はあるけれども、体重の増加抑制というものは体重増加量を反映しているものではないので、私もこれは毒性とするにはきついのではないかなと思って拝見していました。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

それでは、250 ppmに関しましては毒性と取らないということで進めたいと思います。

続きまして、雄で認められた副腎皮質、び漫性の束状帯の細胞空胞化について、750 ppm

投与群を毒性所見としたということですね。それと、250をどうしようかというところだと思います。58ページに書き出していただいた表を見ても、750と250で線が引けるのではないかという気がしますので、これは750 ppm投与群では毒性所見として、250 ppm以下というのは毒性所見としないという案でいかがでしょうか。

豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

慢性毒性群のほうでは1群10匹の中で250 ppmで4匹ということで、ここはきれいなのかなと思うのですけれども、ただ、発がん性群のほうは対照群でそれなりに出ていることもあり、これは途端に微妙になってしまうのですけれども、どうなのでしょう。ほかの試験でも副腎束状帯の空胞化がラットでみられている試験もあり、僕としては慢性毒性試験のほうを重視したいなとは思ったのですけれども。

○浅野座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

さっきから何度も投与とアドバースについて考えていただきたいと申し上げていたと思うのですけれども、これがもし逆さまだったら、投与期間とともに増加していますよねという御議論をしていただかないといけないと思うのですけれども、あと、出ているのは吸入暴露で物すごくストレスがかかったような状態だと、特に雄でも副腎は動くというように思いますけれども、その辺りが投与期間の延長とともに増強するような、投与による影響というのは私も否定しないのですけれども、これが投与によってアドバースとなる。もしこれが重量変化が伴っていれば明らかなのでしょうけれども、そういうような変化でもなくて、軽微ですよ。対照群にも2年になると出てくるというこの辺りを御判断いただければありがたいなと思っております。

○浅野座長

ありがとうございます。

一つの線引きの仕方として、やはり有意差。250から750では明らかに上がっているのです、そこで引けるのかなとは思っているのですけれども、豊田先生がおっしゃるように微妙な変化、何らかの影響はあると思いますけれども、それを超えて毒性と判断するような用量というのは750でいいのかなと考えたのですけれども、いかがですか。

○豊田専門委員

同意いたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、雄の750 ppmの投与群で副腎の所見を加えてください。よろしいですか。ここは大丈夫ですよ。

それから、次は④、子宮内膜間質腫瘍ですね。これはポリープのところですが、

毒性所見としないという案につきましては皆さんから御同意いただいているのですよね。これは豊田先生もしないと。

⑤は、褐色脂肪腫について統計学的な有意差を伴わず用量相関性は不明確ということから毒性所見としていないという事務局案です。これについても、全ての先生方から、この案、この内容、この考え方に御同意いただいていますので、毒性所見としないということで進めていただきたいと思います。

続いて、78週間です。59、60ページのマウスの発がん性試験になります。ここで先ほど机上配布資料、追加のものを見ていただきました。肝細胞肥大というのに対して、毒性所見とするには付属の何らかの細胞に対する異常が認められた、または細胞浸潤が認められたというのが付随しているということが多分大事なところだと思いますので、先ほど事務局の説明にありました机上配布資料を作っていた中で、肥大とマクロファージが共存しているのは1例と2例、この差なのです。ほとんどは肥大のみということで、この図を見ても、あと、下から2番目の“**Macrophage with inflammatory**”に関しても用量依存性、相関性はありませぬし、こういったところから、この部分に関しましては、肝細胞肥大に関しては適応性の変化であると判断して、あとは非特異的な変化という判断ができるのかなと思いますけれども、この点について、豊田先生、いかがでしょうか。

○豊田専門委員

分かりやすい表を作っていて、興味深いデータになっていると思うのですけれども、肥大に関してはおっしゃるとおりの案でよろしいと思います。

すごく興味を持ったのは、炎症が出る個体と肥大が出る個体というのが分かれていることになるので、どうしてそういう結果になるのかというのが非常に興味深いのですけれども、過形成自体は適応のほうなのだろうということで、了解しました。

○浅野座長

確かにおっしゃるとおりそうですね。

ただ、用量相関性はないのですよね。それもまたちょっと不思議なところなので、被験物質の影響でという、こういうふうには毒性所見として取りにくい範囲なのかなと思います。一番下のinflammationは対照群でも15ありますので、ここは肝臓に関する所見、退行性の所見に関しましてはどうか、肝細胞肥大も含めて毒性所見としないということによろしいですか。

では、肝の所見は毒性所見から外していただくようお願いいたします。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

表49の脚注なのですが、事務局が追記してくださった部分で、周囲に壊死性肝細胞と、これはレポートにはあるけれども、最初、これがあつたので、頻度の表を今見ていたら、全くそういった記載がないのです。肝細胞壊死が単細胞壊死なのか凝固性壊死なのか分からないのですけれども、どの用量で出ているのかも記載がないのです。だから、申し訳ない

ですけれども、GLPでやられた試験なのにとっても不十分ですよ。報告書だって、普通はちゃんと表を反映した内容でなければいけないですよ。もし最後まで議論した上で、お尋ねできるものなら、先ほどの豊田さんの御質問のなぜでしょうということも含めて、申請者のMOAの概念は私も納得できないところもあるので。

○浅野座長

幾つか病理所見も含めて、あとは判断の考察も含めて、申請者のほうにもう一度聞きたいということが結構ありますので、それもここに書くべきなのも含めて、コメントを待ってからにしたいと思いますので、よろしいでしょうか。

そして、61ページの①の肝臓の変化です。これは事務局案に対しまして、全ての毒性の先生から御了解を得ています。あと、全身性の血管肉腫も例数としては非常に少ない。そして、発がん性ありという所見にすることに関しましては皆さん否定的ですので、これは最初の考察というので、全身性血管肉腫、もうちょっと考えてみたいなというところ、62ページに事務局からまた細かい考察を出していただきまして、すごく納得できましたので、①、②に関しましてはいずれも事務局案に同意するという結論でよろしいかと思います。よろしいですか。では、よろしく願いいたします。

慢性毒性試験のことに関しましては以上なのですが、ほかに追加でコメント、質問等ありますでしょうか。大丈夫ですか。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

胸腔内の褐色脂肪腫なのですが、今までこれがこんなにSDに認められていましたか。というのが、私はせいぜい皮下腫瘍ぐらいしか記憶がなかったのですが、もし浅野先生や豊田先生が発がん性試験の中で記憶があるなら、それも恐らく胸腔内の心臓の近くですよ。

○浅野座長

豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

私自身もほとんど経験はないので、確かに頻度としては大分多いのかなという印象はありますけれども、浅野先生としてはどうでしょうか。

○浅野座長

実際にこの経験はないですね。これも含めて、論文レベルでもいいですけれども、そういった背景みたいなものも併せて聞いていただく項目に入れてよろしいですか。ちょっと不思議なところが結構ありますね。

ほかはよろしいですか。

では、ちょっと休憩を入れてからまた生殖発生に。そうしたら、10分をお願いいたします。

(休 憩)

○浅野座長

ちょっと早いですがけれども、先生方も戻られたようですので、続きを始めていきたいと思えます。

それでは、生殖発生毒性のところの御説明をお願いします。

○藤井専門職

では、評価書の62ページ、生殖発生毒性試験です。

まず、福井先生からは特に全体的なコメントがない旨、いただいております。

ラットの2世代繁殖試験の4行目、5行目のところですが、中塚先生から1点コメントを頂戴しております。

この試験については、目標投与量が mg/kg体重/日で設定がされているというものでございますが、通常の混餌試験では飼料中の検体濃度 ppmを記載しているの、何々となるように飼料中の検体濃度を調整したというような文章を加えてはいかがでしょうかというコメントでございます。過去の記載例に従っているなら、そのまま結構ですというところで、これまでもこういった目標、投与量の設定が mg/kg体重/日である場合においても、飼料中濃度の記載と同様におまとめいただいているところでございます。

結果について、毒性所見は次のページの表52に記載のとおりでございます。親動物の所見で腎臓の尿細管内の異物沈着について、堀本先生からコメントをいただきまして、網をかけておりますが、こちらは、先ほどの御議論を踏まえて、毒性所見の表からは削除ということになるかと思えます。

63ページの18行目から【事務局より】で3点お伺いをしてしております。

まず、①ですが、本試験では、血液生化学的検査が実施されておきませんが、ラットの亜急性毒性試験における肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化を踏まえまして、60 mg/kg体重/日投与群のP及びF₁世代の雄における肝比重量増加及び肝細胞質変化について、適応性変化とする案としております。こちらは、堀本先生と中塚先生から御同意をいただいております。

また、【事務局より】②腎臓の尿細管上皮褐色色素沈着については、報告書を参照したというところも中塚先生から御確認いただきまして御同意いただいております。

また、③について、親動物の雄における副腎の細胞空胞化でございます。これについては、試験実施後にピアレビューが実施されておきまして、ピアレビューでは所見の程度分類がより明確に実施されていることも踏まえまして、評価書案ではピアレビュー結果に基づきまして、所見を記載しております。この点についても中塚先生から事務局案に御同意をいただいております。

64ページの2行目からラットの発生毒性試験でございます。結果については、表53のとおりでございます。

すみません、先ほどの2世代繁殖試験で繁殖能に対する影響は認められなかったと記載をしております。

発生毒性試験ですが、次のウサギの試験も含めまして、催奇形性は認められておりません。

65ページの4行目からの【事務局より】を御覧ください。50 mg/kg体重/日以上投与群の母動物における体重増加抑制と摂餌量減少について、いずれも妊娠6から7日に有意差が認められておりますが、50 mgの部分では変化の程度が軽度と考えられましたので、その用量についてはARfDのエンドポイントとせず、上の200 mg/kg体重/日投与群のみARfDのエンドポイントとする案としております。

中塚先生からは用量相関性があり、しかも有意差もあるので、50 mg/kg体重/日投与群における体重増加抑制、摂餌量減少についても、投与の影響だと思えます。200 mg/kg体重/日投与群での体重減少及び摂餌量減少をARfDのエンドポイントとするのであれば、無毒性量すなわちARfDは10 mgになるのではないのでしょうか、というコメントを頂戴しております。

一方、堀本先生、赤池先生からは事務局案に御同意のコメントを頂戴しております。堀本先生からのコメントですが、個別別表まで御確認をいただきまして、50 mgの投与群では平均体重には有意差がないということと、個別別のデータを確認すると、投与開始翌日に体重減少を示した個体が25分の12例いましたが、3日間連続で減少した個体は僅か1例で体重減少を示した個体でも2日目ないし3日目には体重増加を示したということ。投与4日目以降は散発的に体重減少を示す個体がいる程度であったことなどを考慮しまして、この50 mgという用量で母動物毒性が急性影響として発現するとは考え難いと判断しましたというコメントでございます。

こちらに関しまして、机上配布3に個別別の体重等が分かる資料を御用意していますので、併せて御覧をいただければと思います。

本試験の結果ですが、無毒性量は現時点案では母動物で10 mg/kg体重/日、胎児の本試験の最高用量200 mg/kg体重/日であると考えられたという記載案としております。

65ページの6行目からウサギの発生毒性試験でございます。こちらは、先生方からコメントは頂戴しておりませんが、無毒性量は母動物で5 mg/kg体重/日、胎児では本試験の最高用量である100 mg/kg体重/日であると考えられ、催奇形性は認められなかったという記載案としております。

生殖発生について、以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

そうしましたら、62ページ7行目の2世代繁殖試験のところです。混餌試験のppmを使うのですがどうしてですか、という中塚先生の御質問に事務局から回答が出されていません。この点はいかがですか。大丈夫ですか。

続いて、63ページからが表の52、64ページの1行目に事務局からのコメントが出されています。1番、2番につきましては、これも両先生の御同意を得られています。3番の部分がピアレビューの結果に基づいた毒性所見の記入ということで、先生方から御同意を得られています。ここもよろしいでしょうか。

65ページは、ラットの発生毒性試験の部分ですね。ここの4行目の【事務局より】とあるところで、ここはちょっと意見が割れているところですが、体重増加抑制と摂餌量の減少について、どこから影響が出るのかというポイントになりますけれども、これは200 mgで線が引けるのではないかとということを堀本先生が御説明されていますので、先生、机上配布資料を使って、御説明願っていいですか。

○堀本座長代理

個体別のデータは配布資料の3ページ、4ページのところで、3ページは50 mg/kgの群で4ページのほうが200mg/kgの群の増加量のデータです。一応確認してみると、4ページの200mg/kg群のほうを見ていただくと、2日以上マイナスを続けて、3日、4日とずっと連続で続く個体がみられ、明らかに強く出るということが分かるのです。

50 mg/kg群では確かに微妙なところですが、2日目7、8のところでは群平均でみると有意差はつくのですが、非常に個体的にばらついており、3日目になると完全にマイナスを示すのは1例のみで3日連続というところになってくるので、何らかの影響はあるのでしょうか、ARfDの根拠という点に関しては、それほど強くないのではないかとということで、私は根拠としなくてもいいのではないかと判断をしました。

○浅野座長

ありがとうございます。

中塚先生はいかがですか。

○中塚専門委員

まず最初に言いたいのは、この試験で見られた毒性というのは、ARfDのエンドポイントが胎児毒性ではなくて、一般毒性的というか母動物の体重増加抑制と摂餌量減少ということなので、最終的には、経験の多いほかの先生方の意見に従うことになると思うのですが、僕が理解していたのはARfDというのは、まず、ARfDのエンドポイントとなる指標を探す。この試験では、1回投与後の体重が増加抑制、あるいは体重減少と摂餌量の減少があるので、これは単回投与により現れる毒性としていいだろうというのは、事務局も僕も一緒なのです。それが、事務局は200だけを取るという形なので、いずれにしてもエンドポイントとして母動物の体重増加抑制と摂餌量減少をエンドポイントとして、採用するということが一緒なのです。

その次にやるのは、100 mgがエンドポイントとするかではなくて、僕の理解では、そのエンドポイントに対する無毒性量を求めるというやり方です。200でみられた毒性の無毒性量は、この有意差とか用量相関性を考えると、程度は変わるのでありますが、無毒性量

は10 mgではないかというのが僕の単純な疑問なのです。そうすると、ARfDも10 mgではないかというのが単純な疑問です。

今の堀本さんの説明は、どちらかというところ、平均体重では差がないということと、ただ平均体重というのは、体重に及ぼす影響というのは平均体重の絶対値ではなくて、先ほどもありましたけれども、特に1日間の変化なので、イニシャル値が高いと。

○堀本座長代理

あくまでも、これは急性影響を機械的に有意差がついているとかというよりは、私の理解は急性影響として、単回投与したときに出るかどうかという部分で、無毒性量との考え方とは違って、あくまでも単回投与したときにどれだけ毒性が人に対して出るのかというところでの線引きです。機械的ではなくて、それが本当に急性影響として現れるかどうかというところの判断であり、その影響がすぐ戻っている程度というところ、私は線引きせず、200mg/kg群での影響はかなり続いているので、そこで線引きをする判断をしたということです。

○中塚専門委員

堀本先生のおっしゃることも分かるのですけれども、堀本先生のおっしゃる問題の50 mg投与群で、初日は確かに落ちている。ただ、それが3日連続して落ちているのは1例で少ないし、その後は増加している。それは事実なのですけれども、それを考えるとそれこそ急性影響ではないですか。反復影響はなくて、摂餌量の減少と体重増加抑制に対しては。

○堀本座長代理

それがどの程度かという程度の問題。当然、急性影響の可能性は否定しないですよ。だから、200mg/kgは明らかに急性影響が出るだろうと判断しましたが、50mg/kgのところは微妙なので、私の判断としてはこの程度を考えると、そこで線引きをしますということです。

○中塚専門委員

ただ、堀本先生も、例えば普通に考える体重増加抑制というのは、投与期間全体を通してということで、50 mgのものは初期には落ちているけれども、後は回復しているので、そんなにひどく取らないということですよね。この文章から行くとそうですよね。初期は確かに落ちているけれども、その程度も低い、少ない。だけれども、もう一つの論点として、その後は回復傾向にあるから。

○堀本座長代理

要するに、その後というかこれを見ると翌日には回復傾向にあり、2日目にもうプラスになっているものがかなりの個体としてあるということです。この剤自体は本当に毒性で出るような体重増加抑制ではなくて、先ほど言われたようにカルシウム拮抗剤みたいに一時的にぽんと出るけれども、すぐに耐性ができてしまうというような影響みたいな感じがして、普通のいわゆる毒性としての体重に影響するとかというのとはちょっと違うのか

と。データがないので何とも言えないのですけれども、感覚的にはそういうふうに理解しているものがあるという意味で、50mg/kgと200mg/kgの間で切ったというか、私の判断としてはそういうふうに理解したという話です。

○中塚専門委員

僕の考えは、まずエンドポイントを決めて、毒性指標を決めて、それに対する無毒性量を求めるというのがARfDだと思っていたのだけれども、そうではなくて用量ごとにその毒性の強弱を見て、ひどい毒性であればもちろんARfDのエンドポイント、毒性がそれほど強くなければ同じ指標でもARfDのエンドポイントとはしない。

○堀本座長代理

要するに、あくまでも人に対して1回、急性影響として出るかどうか、慢性と急性の判断が人へ外挿したときのというところでの線引きというところですよ。あくまでもARfDの場合は、それが前提になっていますから、そこを判断しないといけないのだと思います。機械的に求めるとかではないということだと思います。

○中塚専門委員

了解です。

○浅野座長

いいですか。

体重増加抑制については、先ほどの一般毒性のほうでも話がありましたけれども、やはり毒性と判断するかどうかだと思うのです。今、この最高用量200というのは、持続するし、堀本先生がおっしゃったように群の中でも全て同じような傾向を示す。これは毒性と判断できるという線引きだと思うのです。

50のほうは、有意差はついていますけれども、その程度も低いし、一過性であるということもありますので、毒性とは判断しない。だから、肝臓の肥大も同じことで、毒性と判断するかどうか、何か現象は出ています。つまり、この化学物質の絶対影響なのです。影響は否定していないのですけれども、毒性と判断していないというところが、線引きの一つのポイントになるのではないかなと思います。そういうことで、この部分は200でよろしいですか。

では、事務局案どおりに進めさせていただきます。どうもありがとうございました。

それぐらいですかね。あと、生殖発生毒性試験のところ追加のコメント等がありますでしょうか。

○清家専門委員

コメントというわけではないのですが、63ページの表52の網かけが消えましたよね。それに伴って、多分本文の5行目から9行目の辺りも変わるということですよ。

○浅野座長

そうですね。

それでよろしいですよ。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほか、ありませんでしょうか。

そうしましたら、お待たせしました。遺伝毒性のところを進めていただきたいと思います。

○藤井専門職

では、評価書66ページの9行目から遺伝毒性試験でございます。まず、原体を用いた試験結果について、表54におまとめしております。まず、表の中ですが、単位及び作製の「製」の字に誤りがございまして、森田先生と石井先生から御修正をいただいております。

67ページの4行目からの【事務局より】を御覧ください。*in vivo*小核試験の結果の扱いについてお伺いをしておりました。1,000 mg/kg体重投与群の投与48時間後採取試料において、小核含有多染性赤血球増加が認められておりましたが、個体別最大値が試験施設における背景データの範囲内であること、また、溶媒対照群が低かったことに起因して有意差が認められたとの考察がされておまして、結果は陰性としております。こちらは森田先生と石井先生から陰性の判断で結構とのコメントを頂戴しております。

また、67ページの2行目、3行目の表54の注釈の部分ですが、骨髄毒性に関して、事務局で書いてしまったのですけれども、森田先生からは、この部分が不要ではないかというコメントを頂戴しております。骨髄暴露を直接的に証明するものであって、今回のケースでは削除したほうがよいのではないかというコメントをいただいております。特段、問題がなければ、このまま削除してはと思っておりますが、御確認をいただきたいと思えます。

67ページ6行目からは分解物TX41の細菌を用いた復帰突然変異試験とマウスを用いた小核試験の結果についてです。表55におまとめいただいております。こちらについても森田先生から表の中の漢字の修正をいただいております。結果はいずれの試験も陰性というものでございました。

遺伝毒性については、以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

それでは、遺伝毒性試験のところ、66ページ、表の54の中の単位を修正していただいています。それから、作製のところは「製」の字にいただいている。

67ページの4行目、4行目の【事務局より】の部分は事務局案結果を陰性とする判断に関しましては、森田先生、石井先生から、御了解を得ています。

そして、その下に森田先生のほうから、表54の注釈についてのコメントが書かれていますけれども、ここは2行目を削除ということになりますが、この遺伝毒性に関する内容につきまして、石井先生から何かコメントはありますでしょうか。

○石井専門委員

結果として陰性という結果で結構だと思うのですが、最初のほうにあった小核試験の溶媒対照群の値が非常に低かったというデータですけれども、これは確かに申請者が考察しているように48時間の実験では0.01%と非常に低い値を示していて、投与群で有意差はついていますが、0.09%ということで、大きな上昇ではなく対照群でも認められる範囲内ですので、今回のこの試験については、陰性という結果で構わないと思います。

あと、森田先生から御指摘のあったこの注射ですけれども、先生の記載にあるとおり、書いてしまうとこの小核試験、24時間投与後では、骨髄が暴露されていない可能性を示唆してしまうようなことになってしまうのです。実際、これまでの試験を見てみますと、ちゃんとこの剤を投与すると血中濃度も上がりますし、骨髄も暴露されていると思いますし、今回、実際に投与している濃度もきちんと1,500と2,000の予備試験もやっていて、そこでは死亡例が出ているということで、MTDでちゃんと試験をやられていますので、この記載はむしろないほうがいいのではないかと思います。森田先生の意見に同意します。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

そのほか、遺伝毒性試験の部分でコメント、質問等がある先生はいらっしゃいますか。大丈夫でしょうか。

○横山課長補佐

この後の進め方についてよろしいですか。

その他の試験がまだございますけれども、先ほどまでの毒性試験の内容についての御議論の中で、問い合わせが必要なことですか、後で全体を見てからもう一度というようなところ、例えば、マウスで毒性が強く出ていて、死亡例なども出ているけれども、なぜかというような疑問点があったこともありますので、どういった点について確認が必要かというところを、まず、おまとめいただいてもよろしいでしょうか。

○浅野座長

そうしたら、また思い出しながら。

○横山課長補佐

項目として、申し上げてもよろしいでしょうか。

○浅野座長

お願いします。確認するところがあったのは、毒性のところだけですね。

○横山課長補佐

そうですね。毒性と、食品健康影響評価のところでは清家先生から1点代謝物についてもございますが、まずは毒性についてよろしいでしょうか。

まず、評価書の初めのほうから行きますと、マウスの28日の試験のほか、マウスのほうでは比較的ラットに比べて低い用量で死亡が出るなど、強い毒性が出ているようだが、その種差はどう考えるのかという御意見があったと思うのですが、この点についてどのような確認が必要か、御確認いただければと思います。

○浅野座長

そうですね。

まず、45ページのところです、マウスの28日間亜急性毒性試験、ラットでは認められていない投与用量で死亡例が認められている。また、急性毒性試験がマウスではないので、マウスとラットの中でこの剤に対する毒性の感受性の種差というものを、どのような理由からこういうことが生じているのかということに関して、考察をくださいということが一つだと思います。

○吉田（緑）委員

小核で石井先生から御説明があったときに、予備試験で1,500と2,000で死亡が出ているということは、やはり、あともう一つ、最初に動態のところでもマウスの試験の説明が18ページにありますけれども、この結果の補正をしているというお話なのですが、血中濃度の上がり方とか動態学的に何か種差が示唆されるような所見というものはここからは見えるのですか。それとも、これでは難しい。

申請者に尋ねることについては、私は異論を唱えているわけでは全然ないのですけれども、あまりこういう形でマウスの試験が出てくることがないので、これから読み込めることというのは何かあるのであれば、動態の先生に教えていただければと思いましたので。

○浅野座長

篠原先生、いかがでしょうか。

○篠原専門委員

代謝というか、吸収、排泄に関しては、種差はあまり大きくなく、かつ雌雄差が特にないという意味では、似たようなものと私は思うんです。その割には毒性がとても違うという印象があります。

○吉田（緑）委員

やはりお尋ねしないといけない。

○浅野座長

あと、併せて一般薬理のデータというのではないのかどうかもう一度確認してもらってもいいですか。それはもうないのですかね。

○横山課長補佐

基本的には、海外では要求されていませんのと、国内のガイドラインも改定されまして、急性毒性が強いものだけ解毒の情報を求める場合があるということで、確認するのは可能ですが、多分ないと思います。評価をする上でどうしても必要な情報があれば、それは評価をする上で必要な情報ということで、今からおまとめいただく確認事項の中に入れていただくということになるかと思います。

○浅野座長

そのADIを求めるのに積極的に必要な一般薬理試験は特にないですよね。だから、今のところは種差の考察がまず一つということになるかと思います。

次、よろしいですか。

○横山課長補佐

次は、57ページにありますラットの併合試験ですけれども、褐色脂肪腫の発生に関して、メカニズムを確認するという御議論がありました。

○浅野座長

では、それをお願いいたします。

その次は、マウスの肝臓で認められた所見の話で、肝細胞肥大とマクロファージ、60ページで、申請者の所見としては連動した変化という形ですけれども、実際にこのように分けていただくと、そういった関連はないのではないかという確認と、26行目、27行目に周囲に壊死性の肝細胞が散在的に認められたというところについての正確なコメントをいただければと思います。

あと、その前の亜急性炎症に関しては、今、問い合わせ中ですよ。それぐらいかな。

あと、ほかに先生方から思いついた内容はありましたか。

○横山課長補佐

事前に親委員の先生から骨の造成はなぜ起きているのかという御疑問をいただいていたのですが、いかがでしょうか。

○浅野座長

それは、ぜひお願いします。突然ですものね。これは、本当にメカニズムが分からないですよ。先ほどの所見でも思いましたけれども、そもそもメカニズムについて考えられることがありましたら、教えてください。よろしくお願いします。

○横山課長補佐

毒性の部分でいただいていた確認が必要な事項については、以上でよろしいでしょうか。

よろしいようでしたら、食品健康影響評価をまだ御説明していないので申し訳ないのですけれども、79ページの中ほどに清家先生から、今回、暴露評価対象物質に入れるという案で事務局から御提案させていただきました、動物と植物共通で出てくる代謝物TX2の毒性プロファイルについて議論しておいたほうがよいと思いますという御意見をいただいているのですけれども、現時点では情報が得られておりませんで、何か試験をするというのは急には無理かと思うのですけれども、何か情報があればというような聞き方が必要かどうか御確認ください。

○浅野座長

毒性プロファイルが親化合物と比較してどうなのかというところで、確認できる情報があればそれを提出してくださいというのがあったほうがいいですよ。今はそういう形ではできないと思います。何か試験をやれというのはできないと思います。その情報がありましたら、教えてくださいということでよろしいですか。

○清家専門委員

試験までを要求するつもりはないのですけれども、通常、ラットで検出されたときに暴

露評価対象物質から外すケースが多くて、ただ、この場合は残留値が親化合物よりもある。濃度はちょっと低いのですけれども、あるというケースで、それだけでもいけない話ではないのですけれども、もう一押しが欲しいなというところと、幹事会とかでその辺を聞かれたときに、ちゃんと部会で1回議論しているというところも欲しいなと思ったところではあります。

○吉田（緑）委員

これは、国際的にはということで、一番重要な毒性情報というのは遺伝毒性のところだろうと思うのです。これは、私が見ても親化合物よりかなり形が違うという形なので、その辺りを中心に申請者が考察を加えてくださるのはいかがでしょうか。

○浅野座長

とにかく、毒性につながるようなデータがあって、それをどう判断できるかというのが考察も含めて、特に遺伝毒性とかいったところはスクリーニング的にやられる可能性が高いところですので、申請者のほうに問い合わせしてください。

ほか、よろしいですか。

○中塚専門委員

もう既に僕は質問を出しているのですが、2回聞くのはルール違反かもしれないけれども、もしほかのことで聞かれるならちょっと聞いてほしいのは、異物の話で、僕もそういうのはかなり経験しているのですけれども、僕の経験の場合、本体あるいは代謝物あるいは分解物の色が尿に出るのです。

この薬、物理化学的性状の資料はないのですけれども、MSDSで調べたら、この検体は白色の結晶なのです。ということは、投与した薬液は白色だと思うのです。

質問は、代謝物あるいは分解物の色が分かったら、もし、赤色あるいは褐色というのであれば、絶対に異物は被験物質由来で毒性所見ではないのは言えると思うので、もし聞けたら、代謝物と分解物の色調が分かれば。それは、聞けない。

○横山課長補佐

それは、尿が赤色化すると異物があるというのが何由来か、示すことという指摘でよろしいですか。色だけ聞いて、色は分かりませんと言われますとそこまできてしまいますので。

○中塚専門委員

それだったら結晶は同定しないと分かりませんという答えですよ。

○横山課長補佐

標準品はどこかにあるのではないかと思いますので、聞き方としては色が知りたいのではなくて、それが何由来か知りたいということですよ。色も含めて聞きましょうか。

○中塚専門委員

それで結構ですけれども、何由来というとは分かりません、データがないですとか。調べてくれたら一発なのに。本当は、組織から調べられることは調べられるのです。組織表皮

切片にその異物があるわけでしょう。それをイメージングで質量分析にかければものが絶対に同定できるはずなのです。でも、そこまでは要求できないでしょう。それだったら、いいかな。ものは何かというとは分かりませんという答えに決まっているから。

例えば、投与薬液を置いておくと変色するということがよくあるでしょう。そういうのでデータのさっき試験責任者に確認したらというのがあったので、申請者に聞くことはできるのではないですか。僕は色を聞かないと、同定というとは分かりませんが、毒性学的とは思わないというぐらいの答えなので、あまり意味がないような気がする。まあ、聞かなくてもいいのですけれども。

○吉田（緑）委員

今日の大切な御議論は、これがどんな色のものが出たとしても、それが尿検査で赤血球でないことは明らかですし、それ以上の質的あるいは機能的な障害はないということを御議論いただいたので、聞いていただくことはあるのかもしれませんが、それだからと言って、今日の結論が変わることは恐らくないと思っております。

○中塚専門委員

要らないです。

結構です。答えは出てこないと。

○浅野座長

一応含めましょう。回答は分からないですけれども、念のため、聞いてみてください。ほかはよろしいですか。

それでは、今後の予定をお願いします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

まず、今、いただきました確認の必要な内容につきましては、文章に起こしまして、それだけ今週中ぐらいをめどに、急ぎ御確認をメールベースでお願いしてもよろしいでしょうか。その問い合わせをしながら、来週になるかと思いますが、今日御議論いただいた内容を踏まえて、評価書を修正したものを、次回、御審議いただく資料としてお送りさせていただきます。このような進め方でお願いできればと思います。

○浅野座長

では、先生方、よろしくをお願いします。

そのほか、何かありますでしょうか。

○横山課長補佐

日程でございます。

間が近くて申し訳ないのですが、次回は2月26日水曜日を予定してございます。幹事会につきましては、今週金曜日2月7日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いたします。

○浅野座長

ほかに何かございますでしょうか。

ございませんでしたら、本日の会議を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