

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第 276 回) 議事録

1. 日時 令和 6 年12月25日 (水) 14:00~16:50

2. 場所 食品安全委員会 中会議室 (Web会議システムを併用)

3. 議事

- (1) 農薬・動物用医薬品 (ピペロニルブトキシド) に係る食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

石塚座長、石川専門委員、伊吹専門委員、大山専門委員、小川専門委員、  
熊本専門委員、桑村専門委員、齋藤専門委員、島田専門委員、中西専門委員、  
平塚専門委員、山本専門委員

(食品安全委員会)

山本委員長、浅野委員

(事務局)

中局長、及川次長、古田評価第二課長、寺谷評価調整官、五島課長補佐、  
久保評価専門官、木庭評価専門職、田村技術参与

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請 (令和 6 年12月25日現在)

資料 2 (案) 農薬・動物用医薬品評価書「ピペロニルブトキシド」

参考資料 1 農薬専門調査会における評価書評価に関する考え方 (平成24年10月26日農薬専門調査会決定)

参考資料 2 農薬の急性参照用量設定における基本的考え方 (平成26年 2 月14日農薬専門調査会決定)

参考資料 3 残留農薬の食品健康影響評価における毒性試験での有害影響の判断に関する考え方 (令和 3 年 2 月22日農薬第一専門調査会決定)

参考資料 4 残留農薬の食品健康影響評価におけるコリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の取扱いについて (令和 2 年 5 月20日農薬第一専門調査会決定)

## 6. 議事内容

○石塚座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第276回「動物用医薬品専門調査会」を開催したいと思います。

本日、笛吹先生、内木先生が御欠席で、先ほど事務局から御連絡いただきました桑村先生、石川先生が遅れて参加をいただけるということでございます。

本日の会議全体のスケジュールについては、お手元に第276回動物用医薬品専門調査会議事次第が配付されておりますので、御覧いただければと思います。

では、議題に入ります前に、事務局から議事、資料の確認をお願いいたします。

○五島課長補佐 本日の議事は「農薬・動物用医薬品（ピペロニルブトキシド）に係る食品健康影響評価について」及び「その他」です。

本調査会は、ウェブ会議を併用して公開にて開催いたします。

次に、資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、委員名簿、それから、資料1から2及び参考資料1から4は議事次第に記載されているとおりです。そのほか机上配布資料1から3がございます。これらの資料は事前にCD-ROM又はプライムドライブにてお手元に送付させていただきました。不足の資料などございましたら事務局にお知らせください。

○石塚座長 先生方、よろしいでしょうか。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づいて、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お願いします。

○五島課長補佐 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たところ、平成15年10月2日委員会決定の2の(1)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。

○石塚座長 ありがとうございます。

先生方、確認書に相違ございませんでしょうか。

ありがとうございます。

そういたしましたら、早速ですが、議題(1)の「農薬・動物用医薬品（ピペロニルブトキシド）に係る食品健康影響評価について」に入りたいと思います。

最初に、まず、事務局から説明をお願いしますでしょうか。

○五島課長補佐 評価書案の詳細な説明に入ります前に、本日のピペロニルブトキシドの御審議について、全体的なところを初めに説明させていただきます。

本日は、前回の調査会で御審議いただいた亜急性毒性試験までの修正と慢性毒性、発がん性試験から遺伝毒性まで御審議いただきたいと考えております。

これまでの説明と繰り返しですが、このピペロニルブトキシドは、農薬・動物用医薬品のリレー審議ですが、今回は珍しく動薬調査会で先行して審議いたします。動薬の評価書では、毒性試験は通常、遺伝毒性、急性・亜急性毒性、慢性毒性、発がん性、生殖発生毒性といった順番で評価書に記載しておるのですが、農薬・動薬の評価書では、遺伝毒性試験が発生毒性試験の後ろに来る構成になっておりまして、本日御審議いただきます評価書案も遺伝毒性試験が後

ろに来る構成となっております。

今回のピペロニルブトキシドの評価書案は、発がん性試験において肝細胞腺腫及び肝細胞癌がみられたが、ピペロニルブトキシドは生体にとって問題となる遺伝毒性はなく、閾値を設定することは可能というような流れで案を作成しています。

こちらの大きな方向性に対する御意見は、コメント照会時に先生方からいただいておりますので、本日はこの評価書案の構成に沿った順番、すなわち遺伝毒性試験は最後で事務局から説明させていただきます。

また、時間の関係で遺伝毒性まで本日御審議いただければと申し上げましたが、評価書案にはメカニズム検討試験の情報なども含めまして最後まで案をお示ししておりますので、要すれば適宜御参照いただければと思います。

また、今回、毒性試験ですが、毒性試験は海外の評価書及び入手可能な公表論文に基づいておりますいわゆる評価書評価になっております。海外評価書においてADIの設定根拠はイヌの1年間慢性毒性試験となっております。これについては評価書案の115ページに載せた表にも記載しておるのですが、本日お示ししております評価書案もADIの設定根拠は同じイヌ1年間慢性毒性試験でNOAEL15.5とする案としております。本日、この試験についても御審議いただくこととなりますが、頭の片隅に置いておいていただければ幸いです。

なお、今回、動薬が先行するリレー審議ということで、御参考までに参考資料1～4に農薬専門調査会の決定文書を入れております。これらを考慮して事務局で評価書案を作成しております。本日、動薬の専門調査会では、用量依存性があるかどうか、有意差があるか、軽微な差ではないかなどのいつもの観点から毒性影響について御審議、御判断いただければと考えておりますが、もし議論の中で要すれば、適宜参考資料について参照いただければと思います。

全体的な説明は以上となりますので、続いて、評価書案の説明に入らせていただきます。

○木庭評価専門職 ピペロニルブトキシドですが、前回、亜急性毒性試験まで概ね審議が終わりました。本日御審議いただくのは、前回の調査会以降に修正があった評価書案で赤字にしている部分と前回未審議の慢性毒性試験以降となります。コメント照会後に修正した点は青字でお示ししております。

まず、評価書案の7ページをお開きください。6の構造式でございますが、こちらはベンゼン環の表記を六角形の中にマルから御覧のとおり修正しております。

続いて、9ページを御覧ください。表1でございますが、[Ring-<sup>14</sup>C]ピペロニルブトキシドの説明で、「均一に」という文言を削除しております。

その下の図1ですが、こちらも先ほどと同様に、ベンゼン環の表記を修正しております。

続いて、10ページと12ページでございますが、筋肉の部位について、脚、腰を大腿部、腰部に修正しております。

続いて、27ページをお開きください。こちらはラット薬物動態試験の②代謝でございます。18行目から20行目にかけては、島田先生からの御意見で、青字のとおり修正をしております。

28ページ目、1行目からのボックスを御覧ください。大山先生から、27ページの黄色マーカ

一部分の経路が別紙2の推定代謝経路に反映されていないと御指摘をいただきました。そして、参照51の図を採用するか、MGからM2への矢印を追加するかという御提案をいただきました。

別紙2が117ページにありますので御覧ください。版權の都合で参照51の図を採用するのではなく、MGからM2への矢印を赤字で追加しております。このことについては、大山先生から、よいと思いますとコメントをいただきました。

続いて、評価書案33ページを御覧ください。(8)の亜急性毒性試験でございます。23行目から好酸球の増加、肝細胞空胞化の消失について、前回の審議を踏まえまして適応性変化と考えられたとしていたのを、毒性学的意義は不明であったに修正しております。

続いて、34ページ、亜急性毒性試験の(10)の試験でございます。前回の調査会では参考資料とする案にしておりましたが、不備が雄のみということのみでありますので、参考資料とはしないことになりましたので、毒性所見に関する記載を本文から削除し、35ページの表36に示すように修正をしております。

この表について、齋藤先生から、血液生化学検査の結果について御意見をいただきました。机上配布資料1を御覧いただけますでしょうか。こちらに齋藤先生からの修正案の御意見と、コメント照会版での記載案をお示ししております。それぞれの血液生化学パラメーターについて御意見をいただきました。この御意見について、コレステロールとリン脂質以外については御意見のとおり青字で修正をしております。そして、コレステロールとリン脂質については、数値を厳密に判断する案と安全サイドの案を御提案いただきました。この2案の違いですが、机上配布資料1の3ページ目に原著を抜粋しておりますが、この表の赤で囲っている部分について毒性とするか否かというところでございます。こちらはどちらの案にするか、後ほど御審議いただければと思います。

続いて、評価書案に戻っていただきまして、36ページ、亜急性毒性試験の(12)でございます。修正点は37ページでございますが、腎臓の色調変化を毒性所見の表から本文に移動させております。

続いて、37ページ、亜急性毒性試験の(13)でございます。こちらは38ページの7行目から結論について記載しておりますが、この試験では血液生化学検査は実施されていないため、病理所見がない投与量でみられた肝臓重量増加を毒性とするか、前回の調査会で御審議いただきましたが、慢性毒性試験の結果も確認してから判断するということになりましたので、コメント照会時には保留としておりました。コメント照会では、齋藤先生、小川先生から、毒性とするという御意見をいただきましたので、その方向で修正をしております。この点については、慢性毒性試験の審議後に御審議いただければと思っております。

続いて、39ページ、(14)の試験でございます。14行目ですが、小川先生からの提案で、管状色素沈着の後に括弧書きで原文である「**tubular pigmentation**」を追記しております。

続いて、40ページ、(17)の試験でございます。19行目のジストロフィーという用語について、前回の調査会で御指摘がありましたので、31行目から原著を抜粋してコメント照会で御意見を伺っておりました。

40ページ一番下の行から次のページにかけて記載しておりますように、3名の先生方から御提案をいただきました。

まず、島田先生からは、「細胞や組織の物質代謝障害による変性・萎縮」。そして、齋藤先生からは、具体的な症状が分かりませんので、「肝臓に軽度の変性」という程度の表現にとどめておくのがよいかと思えます。そして、小川先生からは、ジストロフィー又は変性と記載し、括弧書きで原文のdystrophyを記載してはいかがでしょうかと御提案いただきました。

前回までに審議済みの部分の修正は以上でございます。まずここまで、御審議をお願いいたします。

○石塚座長 御説明ありがとうございます。

では、最初の修正の7ページに戻りたいと思います。7ページの図、それから9ページの図の修正については、先生方の御指摘のとおり修正をさせていただいて、確認もさせていただいているかと思いますが、何か追加の御意見がもしございましたらお願いします。よろしいでしょうか。

それでは、10ページは、前に御指摘いただいたとおり修正しております。

27ページですが、こちらにも図で矢印を追記して行う修正をさせていただいております。117ページの図と27ページを併せて、大山先生から御指摘をいただいたとおり修正しております。こちらはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、33ページまでは、先生方、よろしいですか。

では、33ページ、24行目です。毒性学的意義は不明ということで、前回の審議を踏まえた修正をさせていただいております。

そして、34ページですが、こちらを参考資料ではなくするというので、それに伴い、記載と表が追記されております。表6については、齋藤先生から案をいただいております。机上配布資料1を御覧いただければと思います。こちらはPLとコレステロールなのですが、齋藤先生からは2案いただいております。齋藤先生、何か補足の御説明がもしあればお願いします。もし事務局どおりであればよろしいのですが。

○齋藤専門委員 概ね事務局から説明していただいたとおりで、原案ですと、有意差がついたところのみを抜粋して、毒性所見として書かれていたので、経時的変化や用量依存性などが考慮されておらず、どこから毒性と取っているのかの判断が個人的につかなかったため、別紙のとおり提案をさせていただいております。

○石塚座長 ありがとうございます。

先生方もそうだと思うのですが、有意差が重要ではあるのですが、有意差がないところを毒性と取ったり、あるいは有意差があっても軽微な変化の場合は毒性と取らないというようなことを今まで調査会で行っていたと思います。

こちらなのですが、非常に軽微な変化ではありますので、毒性と取らないという考え方もあるのかなと思っておりますが、先生方から何かもし御意見がございましたら、お願いします。

齋藤先生からは、安全サイドといいますか、毒性と取るパターンとそうではないパターンという事で御提案いただいておりますが、いかがでしょうか。

齋藤先生はどちらでもよいというお立場でよろしかったですか。

○齋藤専門委員 そうですね。もしかしたら意見が割れるかもしれないと思って2案用意したのですが、個人的にはコレステロールに関しては0.6%(600 mg/kg)の1週目では113%の増加、2週目では123%の増加と軽微ですので、毒性と取らなくても良いのかなと思っています。つまり、安全サイドではなく、軽微な変化のため、低用量(600 mg/kg)は毒性影響とはみなさないというのが私側の意見ではあります。

○石塚座長 ありがとうございます。私も先生の御意見に全く賛成です。

ほかに先生方、もし特段御意見がないようでしたら、余りにも軽微なところは有意差がついたとしても毒性と取らずに、この場合だと600からは落とすということになりますが、いかがでしょうか。もし特段の御意見がないようでしたら、そのように修正させていただきますが。

ありがとうございます。では、先生方にうなずいていただきましたので、そのように修正させていただきます。

少なくともコレステロールの600は外すということで、それから、PLに関しましては、机上配布資料をもう一度確認させていただきます。PLの原著を見ていただければと思いますが、こちらはかなり軽微な変化になっております。なので、中用量も少し微妙かなという気がしているのですが、いかがでしょうか。中用量についてもPLについては外すという方向でも大丈夫かなとは思いますが、もし先生方から別の意見がございましたら、お願いします。

恐らく齋藤先生もそういう方向ですよ。

○齋藤専門委員 はい。PLについても、中用量に関しては2週と4週で有意差はついているのですが、110~120%程度と軽微な変化ですので、毒性影響はないという判断でも良いのかなと思っています。そのため、PLは最高用量の2,400 mg/kgが2週目以降に増加ということになると考えています。

○石塚座長 ありがとうございます。

もし先生方で特にほかに御意見がないようでしたら、かなり軽微な変化だと思いますので、コレステロールに関しては600、それからPLに関しては1,200を外して、それより上で毒性と取るということはいかがでしょうか。

○齋藤専門委員 あと1点すみません。コレステロールに関しては、低用量(600 mg/kg)は、12週目の増加は毒性所見として取っても良いと思っています。

○石塚座長 なるほど。1と2を消すということですね。

○齋藤専門委員 そうですね。コレステロールは1週と2週目の記載を消すことになります。つまり、600 mg/kgに関しては全部消すのではなくて、12週目のみが増加していて、1,200 mg/kg以上では第1週目から増加しているということになると思います。コレステロールの600 mg/kgの12週目は154%まで増加し、有意差もついていますので、毒性影響が出ていると思います。用量依存性を考えても、長期間の投与で低用量で毒性影響が出ているのもリーズナブル

なので、600 mg/kgの12週目のみは毒性所見として取っても良いと思っています。

○石塚座長 分かりました。

では、コレステロールの場合は600の12のみ残すという方向で、PLは1,200を外すという方向になろうかと思えます。かなり複雑な表になるのですが、事務局、今の修正でよろしいでしょうか。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

○石塚座長 ありがとうございます。では、その方向で修正をしたいと思えます。

続きまして、38ページですが、肝臓については慢毒が終わった後でということなので、後でまた戻っていただくことになります。

39ページの14行目、小川先生から御指摘をいただいたところは、御指示のとおり修正をさせていただいたということでした。

そして、40ページなのですが、ジストロフィーです。こちらは先生方に幾つか御意見をいただいで、ありがとうございます。最終的にどういう修正にするかをここで決めたいと思えます。ジストロフィーという言葉なのですが、多分、一番一般的なのは変性という言葉かなと思えますが、例えば肝臓に軽度の変性及び異形成というような形で19行目を修正してはと思えますが、変性ではなくてももう少し細かく記載すべきだなど、御意見あるかと思えますが、いかがでしょうか。前回、島田先生、齋藤先生、小川先生から御意見をいただいているのですが、島田先生、何かもし御意見がございましたら。

○島田専門委員 私はこの領域の専門ではなくて、ジストロフィーという言葉調べていったときに、ここに書いた細胞や組織の変性・萎縮が一番しっくりくるのかなと思って、記載させていただきました。ですので、専門の領域の先生に御意見を逆にいただければと思っております。お願いします。

○石塚座長 ありがとうございます。

まだ桑村先生は入っていらっしゃらないので、それでは、まず、小川先生、いかがでしょうか。

○小川座長代理 これが何を指しているのかが全くよく分からないというのが正直なところなので、日本語を書く必要があるのだったら変性でも良いのですが、原文を一応入れておくほうが誤解がないのかなと思っております。日本語は片仮名のジストロフィー、変性、軽度の変性と書いても、いずれも特に異論ございません。脚注かどこかに、英語のdystrophyを記載いただければ分かりやすいかなと思えました。

○石塚座長 ありがとうございます。

それでは、御意見いただいている順に、齋藤先生、いかがでしょうか。

○齋藤専門委員 私も小川先生と同じ意見で、具体的症状が分からないので、恐らく和訳すると変性かなと。小川先生のコメントにあるとおり、私も括弧書きで英語原文のdystrophyを書いたほうが良いと思えます。もし変性と記載する場ですが。

○石塚座長 ありがとうございます。

ほかに病理の先生で、山本先生、いかがでしょうか。

○山本専門委員 肝臓でジストロフィーはやはりあまり使わない言葉かなと思いますが、皆さんおっしゃるとおり、どんな変化かが確認できませんので、もし表現するとすれば、変性という程度に抑えるのが良いのかなと思います。

○石塚座長 ありがとうございます。

では、あまり内容を詳しく書けないので、肝臓に軽度の変性で、括弧で英語のdystrophyを残すという形でいかがでしょうか。

うなずいていただきましたので、そのように修正をしたいと思います。

今、40ページで、ここまでですね。

では、そのほかにないようでしたら、次に、引き続き、事務局から慢性毒性の説明をお願いできればと思います。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

まず、41ページ目、12行目から（1）の試験でございます。マウス12か月間の慢性毒性/発がん性併合試験でございます。毒性所見は表39にお示ししております。雌雄で肝細胞腺腫及び癌がみられているという状況でございます。これらの発生頻度は42ページの表40にお示ししております。この試験では、発がん性はみられておりますが、この後に御説明します遺伝毒性試験や次回以降の調査会で御審議いただくメカニズム検討試験の結果から、評価書の結論では閾値は設定可能とする案としております。

41ページの黄色マーカー部分の記載について御意見を伺っておりましたが、43ページ目、1行目から先生方からいただいたコメントを記載しておりますが、島田先生、齋藤先生、小川先生から、事務局案でよいと思いますと御意見をいただきました。

続いて、43ページ目、9行目からでございます。表39の所見名の壊死後性紫斑症と血管内皮肉腫について、小川先生から御意見をいただきまして、参照資料の記載から「肝臓の多発性壊死と血管内皮増生を伴う血腫」と御提案いただきました。これに対しまして、17行目から記載しておりますが、まず、壊死後性紫斑症については、原著で「Postnecrotic peliosis : multifocal necrosis」とあるので、「多発性肝細胞壊死」に修正したいと考えております。また、血管内皮肉腫は海外の評価書で全てhemangioendothelial sarcomasとされておりますので、この血管内皮肉腫という言葉は残して、「肝」を追記したいと考えております。それぞれ42ページの1行目と2行目でございますが、脚注のaとbで原文と説明を追記いたしました。

血管内皮肉腫の記載については、これが1つ目の案でございまして、43ページ目、29行目から、この所見に対する海外評価書の記載を記載しております。考察が記載されているのはHealth Canadaのみでございまして、44ページ目の1行目からでございますが、この所見がみられたのは死亡率が増加するほどの高用量のみで、ヒトの健康のリスク評価には関連しないと考えたとされております。

8行目からは最大耐量について記載をしております。過去の食品安全委員会での動物用医薬品の評価において、ジシクラニルという成分では最大耐量を考慮して一部の投与群について発

がん性の評価はできなかつたとしておりました。ですので、2つ目の案としては、この例と同様に、最高用量では発がん性の評価はできなかつたとする案を考えております。どちらの案がよいか、後ほど御検討いただければと思います。

続いて、44ページ目、(2)のマウス78週間慢性毒性試験でございます。毒性所見は表41にお示ししております。この試験でも肝細胞腺腫がみられております。この試験では、血液生化学検査が実施されておられませんので、病理所見がみられていない投与量でみられた肝臓重量増加を毒性とするかという点については、慢性毒性試験全体を見た後に御審議いただければと思っております。

続いて、45ページ、(3)のマウス18か月間発がん性試験でございます。こちらは動物数不足のため参考資料とする案としております。この試験では、腫瘍発生頻度は対照群と差はなかつたとされております。

続いて、46ページ目、(4)のマウス112週間発がん性試験でございます。こちらの毒性所見は表42にお示ししております。非腫瘍性病変の発生頻度に有意差はみられなかつたということでございます。また、対照群を含め、雌雄で肝細胞癌がみられたが、有意な増加はみられなかつたとされているため、発がん性はみられなかつたとする案としております。

32行目からでございますが、Health Canadaはこの試験において「Evidence of carcinogenicity in ♀」としておりますので、46ページ目、黄色マーカーのとおり記載をしておりましたところ、この記載でよいか、コメント照会で御意見をいただきまして、47ページ目に記載をしておりますが、島田先生、小川先生から、事務局の案でよいと御意見をいただきました。

また、齋藤先生からの御意見で、46ページの16から18行目の文章を修正しております。

また、小川先生からの御意見で、18行目からの「角膜混濁及び組織塊が対照群と投与群で同程度みられた」は削除したいと考えております。また、21行目の結論の部分ですが、明らかな発がん性はみられなかつたと追記をしております。

続いて、47ページ、(5)のマウス18か月間発がん性試験でございます。こちらは詳細不明のため参考資料とする案でございます。正確な記載になるように試験名や結論など、青字で修正をしておきまして、発がん性はみられなかつたとされております。

48ページの1行目に記載をしておりますが、小川先生から、(2)と同じ試験ではと御意見をいただきました。投与量と投与期間は(2)と(6)と2つの試験と同じなのですが、どちらと同じ試験なのか判断できる情報がなかつたため、別に記載をしておりました。もし(2)と同じ試験としてよければ修正いたしますので、御検討いただければと思います。

続いて、48ページ、(6)のマウス79週間の試験でございます。毒性所見は表43にお示ししておきまして、この試験でも肝細胞腺腫がみられております。発生頻度はページをめくっていただきまして表44にお示ししております。

この試験においても、血液生化学検査は実施されておられませんので、病理所見がない投与量でみられた肝臓重量増加を毒性とするか、後ほど御審議いただければと思っております。

続いて、49ページ、(7)の試験でございます。ここからがラットの試験でございます。毒

性所見は50ページの表45にお示ししております、腫瘍発生の増加はみられなかったとされております。

50ページの23行目からでございます。事務局からお伺いしていた点について、まず、参照資料間で純度の記載が異なる点については原著どおりとする案としておりましたところ、51ページに記載をしておりますが、島田先生と齋藤先生から、それでよいと思いますと御意見をいただきました。

それから、51ページの2行目から2点目でございますが、コレステロールの増加について、海外の判断が分かれておりました、EPAは中用量以上、EMEAとHealth Canadaは最高用量のみ毒性としております。こちらは原著にも詳細なデータがないため、保守的となるEPAと同様の記載でよいか伺っておりましたところ、島田先生からは、ラットの適正域、境界域を超えているということであれば毒性と判断してよいと思います。齋藤先生からは、現在の記載案のおり100は毒性とする。そして、小川先生からは、JMPRが毒性としていないので、100は毒性としないというコメントを頂戴いたしました。この100の用量でみられたコレステロールの増加を毒性とするかは後ほど御審議いただければと思います。

続いて、51ページの(8)ラット2年間発がん性試験でございます。毒性所見は52ページの表46にお示ししております。Health Canadaは、この試験について「Evidence of carcinogenicity in ♂」としておりますが、原著では発生数に有意差はないとされております。PACCは発がん性なしとしており、EPAとJMPRは判断について記載しておりません。今の案は、発がん性はみられなかったとしております。

この記載でよいか御意見を伺ったところ、齋藤先生と小川先生から、原著に従った事務局案でよいと思いますとコメントをいただきました。

慢性毒性試験について半分ほど説明しましたので、一旦ここで区切って御審議をお願いいたします。

○石塚座長 御説明ありがとうございます。

それでは、41ページにお戻りください。41ページの11行目、慢性毒性試験及び発がん性試験について議論したいと思います。まず、最初の(1)の12か月の慢性毒性試験ですが、こちらは事務局から2案いただいております。42ページ、表39の下に脚注が書かれている状況になっています。こちらが、43ページの囲みなのですが、まず、壊死後性紫斑症と血管内皮肉腫について掲載をするのが第1案です。もしくは、最大耐量で非常に高濃度で行っている試験なので、これを毒性としては取らない、あるいは評価しないという方向にするかというところで先生方にお伺いをしたいと思います。

訳云々については、既に先生方からも御意見をいただいたので、記載をするにしても、このように記載をしましょうということになっておりますが、まず、最大耐量について、それを毒性評価として取るかどうかなのですが、この点についていかがでしょうか。44ページの15行目に事務局からも書いていただいております。最大耐量にして、今まで動物用医薬品の評価としては、ないことはないということで、ジシクラニルは最大耐量でも評価の対象として記載を入

れております。少し意見が分かれるかもしれないのですが、この辺りはいかがでしょうか。

この点については、病理、毒性の辺りの先生方にお伺いするのが良いかなと思いますが、小川先生、いかがですか。

○小川座長代理 投与量が高過ぎるところで出た所見は記載しなくて良いという意味でしょうか。

○石塚座長 そうですね。そもそも最大耐量を超えてしまっているのに、毒性所見として表に残すかどうかというお伺いです。

○小川座長代理 あまり自分自身そういう判断をしたことがないので、書いてあることにそれほど問題がないのではないかと思っていたのですが。

○石塚座長 分かりました。すみません。私の聞き方があまりよろしくなかったかもしれないのですが、最大耐量で今までに記載を残していたという前例はあるのですが、これは私からの御提案なのですが、例えば表に毒性としては残すということと、あと、脚注にこの濃度が非常に高い濃度であるということを知るように記載して、両方付すという方法もあるかなと思っているのですが、いかがでしょうか。

○小川座長代理 もう一回聞いても良いですか。この意味合いとしては、最大耐量のデータを全て消すということですか。血管内皮肉腫を削除するという意味合いでしょうか。

○石塚座長 血管肉腫については毒性所見の表から落とすというのが、43ページの四角囲みの22行目からになるのですが、EMEA以外は用量相関性があると判断していないということと、Health Canadaでは最大耐量を超えているのでこの所見自体も評価に用いなかったというような記載になっているということで、最大耐量についての毒性についてはどういう記載にしましょうかという確認です。

○小川座長代理 その用量の肝細胞腺腫や癌については、どうするという点、そちらは残してですか。すみません。よく分かっていなくて。

○石塚座長 肝細胞癌については残すということになるかと思います。今少し確認が必要なのは、特にこの血管内皮肉腫です。

○齋藤専門委員 通常、最大耐用量は投与期間によっても前後すると思いますが、44ページ目の13行目の注釈に「亜急性毒性試験(通常3か月間)」と書いてあり、この亜急性毒性試験での最大耐用量を今回の12か月間投与試験では超えていたという理解ですか。何が言いたいかと言いますと、12か月間の混餌投与でデータが得られたということは、設定した投与量で動物が12か月間生き延びたことになります。通常、最大耐用量をベースに、より低い用量域で長期間投与試験の用量設定をするので、ここに記載の最大耐用量は、本当にこの試験における最大耐用量なのかなと疑問に思っています。要は3か月間試験における最大耐用量を12か月間も投与すれば通常、動物はもたないので、データそのものが得られないと思います。

○石塚座長 ありがとうございます。先生がおっしゃるとおりだと思います。今回の最大耐量は多分、一般的なほうなのかなと思っていたのですが、もし仮にそうだとすると、非常に高濃度ではあるのですが、毒性としては少し、このまま記載をして残す形でよいかなと思いました。

最大耐量が、これは事務局で分かりますか。詳細説明がないと書いてあったので、事務局からがん原性ガイドラインとしての最大耐量の説明をいただいているのですが、そういう意味では、何の最大耐量なのかということに関して、Health Canadaでももう確認できないですよ。

○木庭評価専門職 事務局でございます。

そうですね。この最大耐量を超えているという表現もHealth Canadaの評価書を参考に抜いてきたものでございます。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

そうしますと、何をもって最大耐量としたのかが確かに見えてなくなってしまうので、この場合はもうこの投与量で、そのまま雄雌で毒性としてここに記載をするのが良いかなと思いましたが、熊本先生、お願いします。

○熊本専門委員 今回の議論について、表40を見ていきますと、有意差検定もされていると。今、原著を見ますと、多重比較検定しておりますので、もしこれで最大耐用量の話をあえてなくしてしまいますと、この有意差検定の話が変わってきてしまいますので、何らかの形で入れたほうが良いのかなと思います。

○石塚座長 ありがとうございます。

では、今、熊本先生の御助言もいただきましたので、記載はそのまま残すという方向にできればと思います。表の中のそれぞれの訳語といいますか日本語については、下に脚注として入れているという方向でいきたいと思います。先生方、そのような形でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、12か月の慢性毒性/発がん性併合試験については、このような記載で事務局案どおりということで進めたいと思いますが、これについてほかにございますか。大丈夫でしょうか。

それでは、続きまして、44ページ、20行目の(2)78週間慢性毒性試験についてお伺いしたいと思います。こちら肝臓の話ですので、一通り終わってからということになるかとは思いますが、一応、45ページの4行目からの四角囲みの中で、血液生化学的検査が実施されていないのでということで御意見をいただいているところです。これは全体を見てからまた戻ってくるかと思えます。基本的には前回の議論の中で、一応、血液生化学的検査は実施されていないためということで、毒性と取るという方向になっていたもので、一旦このように置く方向にしたいと思います。

(2)の試験について、ほかに先生方、何かございますか。よろしいでしょうか。

続きまして、45ページの(3)です。こちらは参考資料になっています。発がん性試験で、各群18匹で少ないので参考資料になったということになりますが、これについて、もし何か異論がある先生がいらっしゃいましたら、お願いします。参考資料のままでよろしいでしょうか。

では、特に御異論ないということなので、参考資料ということで、このままの記載でいきたいと思えます。

続きまして、46ページの112週間発がん性試験なのですが、こちら肝臓の話になっておりますので、また後でここも戻ってくることになりませんか。ただ、一通り先生方からも御意見

をいただいているので、見ていただければと思いますが、まず、46ページの16、17、18行目、先生方の御指摘どおりに修文をさせていただいているのと、それから、21行目「明らかな発がん性はみられなかった」ということで、少し表現を変更しております。

こちらは47ページの1行目から四角囲みになっておりまして、事務局の提案で、Health Canada以外の海外の機関の判断等々で採用しているということです。それで、島田先生、小川先生から、明らかな発がん性はみられなかったという先ほどの46ページの21行目の表現でよいでしょうということをお願いしております。戻ってくるかと思っていいたら、ここは戻ってこないところですね。今このような修正でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、続きまして、47ページの26行目、18か月間発がん性試験です。こちら参考資料になっております。こちらは雌雄、系統、匹数が不明で、純度も不明なのでもうどうしようもないと思いますが、まず、参考資料で、先生方、よろしいでしょうか。

それから、こちらは28行目、それから29、30行目と御指摘をいただいて、事務局でも修正をさせていただいております。この試験なのですが、41ページの試験と同じである可能性はないでしょうかという御指摘を小川先生からいただいております。こちらなのですが、結局、どちらにしても確信が持てないということで、別の試験かもしれないし同じ試験かもしれないということで判断がつかないところです。判断がつかない場合、同じ試験とするよりは、別の試験として取りあえず記載をしておいて、場合によっては脚注で、何々と同じ試験の可能性があると書くことはできるかと思いますが、この辺りを御指摘いただいた小川先生、いかがでしょうか。

○小川座長代理 小川ですが、残しておくことに特に異論はございません。どちらかではないかなと思って一生懸命見たのですが、結局よく分からなくて、引用のされ方としても、引用している機関がそれぞれ一方の試験を記載しているので、多分どちらかではないかなと思いますが、残しておくことに特に異論はございません。

○石塚座長 分かりました。そうすると、注意書きも特になくてもよろしいですか。

○小川座長代理 特に問題ないと思います。

○石塚座長 分かりました。では、これはこのまま試験として残すということで、もし異論がある先生がいらっしゃいましたらお願いします。よろしいですかね。

では、(5)の18か月間の試験については、このまま事務局の提案どおりの記載で残したいと思います。

続きまして、48ページ目の(6)の79週間慢性毒性試験です。49ページの7行目からありますが、血液生化学検査が実施されていない試験ということで、これも後でまた戻ってきたいと思います。

続きまして、49ページの(7)の2年間慢性毒性/発がん性併合試験です。こちらは50ページの表45なのですが、100以上のコレステロールの増加についてです。その下に四角囲みがあるのですが、まず②で、3行目です。血中コレステロールの増加について、EPAは100 mgを毒性として取っているのですが、EMEAとHealth Canadaはこれを毒性として取っていないという

違いがあります。こちら、ここから判断しなければいけないのですが、10行目、島田先生からの御意見として、②です。コレステロール増加の意味合いを考えて、毒性として判断してよいのではないかということ。17行目は齋藤先生ですが、100 mgでほかの肝毒性の所見もみられているので、毒性として取って良いのではないかという御意見をいただいております。21行目、小川先生は、JMPRでは100を毒性として取っていないので500にしてよいのではないかということで、EMA、Health Canadaに加えて、JMPRを付け加えて御意見をいただいております。こちらについてはいかがでしょうか。全く原著に当たれないので、もうどうしようもないのですが、そして、国際機関の意見も分かれてしまっているの、なかなか判断が難しいのですが、もし何か御意見がございましたらお願いします。

○小川座長代理 小川ですが、ほかの所見もあるので大勢には影響ないかなというのが正直なところではあるのですが、個別の国よりもWHOでは、基本的には、JMPRはデータを見て判断されることが多いのかなと思っておりまして、それで数字を見た上でJMPRが決めているのであれば、そちらの判断を取っても良いのかなというのが私のスペキュレーションであります、そんなに大勢には影響がないので、どちらでもそんなに大きな問題はないと思います。

○石塚座長 ありがとうございます。先生がおっしゃるとおり、今回非常に文献が豊富なので、割とばっさばっさと参考資料に落としていることもあって、この論文に関しても全体には影響がないところではあります。

それでは、今、JMPR、国際機関として100を落としているということなのですが、島田先生と齋藤先生、御意見いかがでしょうか。取ったほうがよいのではないかという御意見をいただいております。

○齋藤専門委員 齋藤ですが、コレステロールの増加のみではなくて、肝の絶対重量の増加や、小葉中心性肝細胞の肥大などそのほかの所見がみられていますので、病理所見とコレステロール増加が生じていたとすれば、ここから毒性と取るかなと思います。原著が確認できないのが残念ですが、ただ、毒性が一例でも出ていたら、それに用量依存性がみられていたら取るケースもありますので、この記載があったということは、何らか所見はあったのだろうなということで、個人的には100 mg/kgから取ったほうが良いと考えています。

○石塚座長 ありがとうございます。

島田先生、何か追加、補足の御意見はございますか。

○島田専門委員 追加というわけではないのですが、現状細かいデータがないという中で、先ほど小川先生からもありましたが、どちらの機関のジャッジを支持できるのかという問題も含めて、私は回答ができない状況にあります。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

恐らくこれは多分、どの先生にお伺いしても結局、スペキュレーションしかお話いただく内容がないのかなと思います。

それでは、JMPRは確かに非常に、もしかしたら原著を見ていて、かなり正確なデータをも

ってこの判断をしているかもしれないのですが、どうしても評価書評価というところがあるのと、あと、齋藤先生がおっしゃるとおり、ほかの肝臓がかなり相当、もともと肝臓に影響がある剤ではあるのですが、肝臓は100以上でみられておりますので、確かにコレステロールが増加してもおかしくはないというような状況かと思えます。これらを受けて、取りあえず今回、100以上ということでジャッジメントしてはどうかと思えます。

小川先生、恐らく堅い意見ではないと思えますが、今回、100を入れるということでもよろしいですか。

○小川座長代理 今回については特に問題ないかなと思っております。ただ、今後、本当は国際機関であるWHOと一国の機関は重みが大分違うのではないかなという点では、少し検討が必要かなと思っております。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

やはりJMPRや、JECFAであったりなど、そういったところの判断は非常に重いと考えるべきかなと私も思います。今回は安全側というか、肝臓の変化も入れて100以上ということにしますが、この後、評価書評価でまた様々判断しなければいけないのですが、この辺りは一つ一つ丁寧にしながら判断できればと思います。ありがとうございます。

続きまして、50ページの23行目に戻りまして、②ではなくて①です。ここはそんなに難しいものではないと思えますが、純度についてです。参照している文献によって少し数字が変わってはいるのですが、原著のとおりの記事ということで、事務局の提案をいただいております。これについては、ほかの先生方からも事務局の提案どおりでよいのではないかといただいておりますので、この純度はこのままでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、こちらはそのまま修正なしでいきたいと思えます。

続きまして、51ページの27行目、2年間発がん性試験です。こちらは52ページの6行目からの四角囲みで事務局からの御説明をいただきました。こちらなのですが、最終的には発がん性はなかったということで、同じく52ページの1行目、発がん性はなかったと判断したという記載にしております。こちらは、齋藤先生、小川先生からは、このままでよいのではないかと御意見をいただいておりますが、もし何か反対の御意見がありましたら、お願いします。大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。では、こちらはそのまま事務局の提案どおりでいきたいと思えます。

私の記憶だと、先ほどここまで御説明いただいたと思っているのですが、よろしかったですか。（9）も言っていましたっけ。

○木庭評価専門職 ここまで大丈夫です。

○石塚座長 では、引き続き、よろしく申し上げます。

○木庭評価専門職 では、次は、52ページの（9）の試験からでございます。104週間のラットの試験でございます。この試験は、原著では発がん性について検討されているのですが、当初、慢性毒性試験として実施された試験でございまして、発がん性試験に必要な動物数が不足していることから、慢性毒性試験として記載をしておりました。齋藤先生と小川先生からは、その

記載でよいという御意見をいただきました。

毒性所見は53ページの表47にお示ししております。齋藤先生、小川先生からの御意見で一部修正をしております。この試験でも中用量以上で肝細胞腺腫や癌がみられております。

54ページの6行目からを御覧ください。何点か事務局からお伺いをしておりまして、まず1点目が、EPAが原著の有意差とは異なる判断をしている点についてでございます。55ページの1行目から齋藤先生の御意見でございますが、肉眼所見を毒性所見として記載するかは議論が必要だと思いますと御意見をいただきました。これに対しまして、56ページの1行目から記載しておりますが、病理検査が実施されていて、病理所見がみられている場合は肉眼所見は記載しないようにしておりますが、それ以外の場合は基本、記載するようにしております。今回の場合ですと、盲腸や腺胃については、病理組織学的検査が実施されておられませんので、肉眼所見を記載しているという状況でございます。

それから、55ページの18行目からでございます。こちらは小川先生からの御意見なのですが、雄の死亡例の盲腸出血について、非常に稀な所見ということで、有意差にかかわらず、みられた用量、つまり雌雄ともに低用量以上を毒性とする案に修正したいと考えております。小川先生からは、この盲腸出血以外については現在の案でよいと思いますと御意見をいただきました。

54ページの13行目からでございます。事務局からお伺いしていた2点目でございます。血液所見で有意差がついていても、変化量が小さいものや明確な用量相関性がないものは毒性としない案としておりましたところ、55ページの28行目から記載しておりますが、小川先生から現在の案で問題ないように思いますと御意見をいただきました。

それから、37行目に記載をしているのですが、脾臓の腫大について、原著のresultに全ての群で死亡例の一部に脾臓腫大がみられたとありまして、Discussionには記載がないことから、毒性としない案としまして、表から削除し、本文に記載するように移動いたしました。

続いて、56ページの(10)ラットの107週間の試験でございます。毒性所見は表48にお示ししております。黄色マーカー部分について、29行目からのボックスを御覧ください。雌の悪性リンパ腫及び白血病について、発生率が増加したが、対照群の発生率が背景データより低いことに起因する可能性が考えられたと記載し、発がん性はみられなかったとする案としておりました。齋藤先生からは、判断には同意ということで、文章を「発がん性を示す説得力のある証拠はない」と修正いただきました。小川先生からは、明らかな発がん性は認められなかったと御提案いただきましたので、どちらの表現がよいか、後ほど御検討いただければと思います。

続いて、57ページの(11)の試験でございます。こちらは動物数不足ということで参考資料とする案にしております。この試験でも、肝細胞腺腫や癌がみられたが、発生頻度の増加はみられなかったとされております。その他、体重減少、摂餌量減少、肝臓への影響がみられたとされております。

58ページの7行目のジストロフィーという所見名については、先ほどと同様に、肝臓に軽度の変性(dystrophy)と修正したいと考えております。

続いて、58ページの(12)の試験でございます。こちらは詳細不明のため、参考資料とする

案でございまして、肝臓や腎臓の重量増加、肝障害がみられたとされております。

その下、(13)と(14)のラット2年間発がん性試験でございまして、これらも詳細不明のため、参考資料とする案としております。

続きまして、59ページの(15)イヌ1年間慢性毒性試験でございまして。この試験が、各国がADIの設定根拠としている試験でございまして。各国の判断は114ページに一覧にしております。Health CanadaのみNOAELの判断が異なっておりまして、中用量での体重及び摂餌量減少、肝臓重量増加を毒性としているという状況でございまして。

60ページのボックスですが、特にHealth Canadaの判断理由について記載をしております。体重については、19行目からでございまして、Health Canadaは投与前と比較して対照群では20%以上、中用量群では16%から20%しか増加していないため、毒性としておりますが、対照群との差が小さく、摂餌忌避の可能性が否定できないため、毒性としない案としております。摂餌量については、61ページの2行目から記載しておりますが、減少はしておりますが、摂餌忌避の可能性が否定できないため、毒性としない案としております。摂餌忌避の可能性については、ラットやマウスの試験も含めて情報を机上配布資料2に記載しておりますので、御参考にしていただければと思います。

また、肝臓重量増加については、61ページの9行目からでございまして、Health Canadaは高用量でALP増加や肝細胞肥大がみられ、中用量での影響が悪化していると考えられるため、中用量も毒性としておりますが、中用量では有意差や病理所見や血液所見がないことから、毒性とはしない案としております。したがって、Health Canada以外の評価機関と同じ結論とする案となっております。この結論については、島田先生、齋藤先生、小川先生から、事務局案でよいとコメントを頂戴いたしました。

続いて、61ページの(16)イヌ1年間慢性毒性試験でございまして。こちらは動物数不足のため参考資料とする案でございまして。肝臓、副腎、腎臓等に影響がみられたとされております。dystrophyの訳については、こちら先ほどの試験と同様に修正いたします。

小川先生からの御意見で、62ページの12行目からでございまして、びまん性中心周辺無色溶解の後に括弧書きで原文を追記する案としております。

続きまして、62ページの(17)の試験でございまして。山羊の試験でございまして、動物数不足のため参考資料とする案としております。こちらの試験でも肝臓に影響がみられたとされておまして、dystrophyの訳については、先ほどと同様に修正いたします。

慢性毒性試験、発がん性試験は以上となります。ここまで御審議をお願いいたします。

○石塚座長 御説明ありがとうございます。

それでは、先生方、一旦52ページにお戻りください。52ページの19行目、(9)104週間慢性毒性試験です。こちらなのですが、通常であれば発がん性試験はもっと匹数が必要になってくるのですが、今回、発がんではなく慢性毒性試験ということでの記載になっております。28行目に「全ての群において、死亡例の一部に」というところも追記をさせていただいております。毒性とは取らずに、こちらの本文に入れたということです。

まず、慢性毒性試験として記載をしてよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、こちらはそのまま慢性毒性試験として記載をさせていただきます。

一方で、所見なのですが、まず、54ページの13行目、②の血液生化学パラメーターです。有意差がついてはいるのですが、非常に変化量が小さいということで、先ほどもこの話になりましたが、今回はこれについては毒性としては取らないという御意見をまず事務局からいただいております。これについて、小川先生からは、よいのではないかと御意見をいただいております。

まず、有意差がたとえついていても、変化量が小さいものについては毒性としないという、その方向性は恐らく反対する先生はいらっしゃらないと思いますので、その記載でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、そのようにさせていただきます。

それから、盲腸と腺胃の件なのですが、こちらについては齋藤先生、それから小川先生からも御意見をいただいております。そして、事務局なのですが、55ページの35行目、盲腸出血については、病理のデータがないので肉眼としてこちらを記載する方向で調整しております。

それから、腺胃出血については、ごめんなさい。私が少し、目が追いつかないのですが。

○木庭評価専門職 事務局でございます。

腺胃出血については、EPAが原著の有意差とは異なる判断をしているということで御意見を伺っておりましたが、小川先生から、今のままでよいのではと御意見をいただきました。

○石塚座長 大変失礼いたしました。フォローありがとうございます。

一応、病理がついているときには肉眼所見は特に載せていないのですが、病理のものがない場合、それから滅多に出ない稀な所見ということの場合で、今回は肉眼所見ではあるのですが、記載をつけております。これについては、少し議論が必要だというのが齋藤先生の御意見だったのですが、その理由でこれはよろしいですか、齋藤先生。

○齋藤専門委員 今御説明していただいた理由で納得しました。その記載で良いと思います。

○石塚座長 ありがとうございます。では、そのように進めたいと思います。

こちらの試験については以上ですかね。

表47、104週の慢性毒性試験、ほかに先生方、何か修正箇所、それから御意見ございますか。よろしいでしょうか。

○木庭評価専門職 事務局でございます。

56ページの7行目からボックスの中に記載しているのですが、過去の評価書で、コリンエステラーゼ活性阻害が何の試験でみられたかということに記載しておりましたので、今回、血漿のコリンエステラーゼと追記をしておりますが、これでよいか御確認いただければと思います。

○石塚座長 ありがとうございます。

これについて、参考資料4を御覧ください。こちらは残留農薬の食品健康影響評価におけるコリンエステラーゼ云々とあるのですが、あくまでも残留農薬で有機リン等々の場合なのです。

が、コリンエステラーゼの中でもアセチルコリンエステラーゼ等々の阻害がバイオマーカーとしてよく使われております。今回、コリンエステラーゼが血漿でして、今の参考資料4の2ページ目を御覧いただければと思いますが、(3) 血漿ChE活性阻害データというところがあって、これを見る限りでは、血漿コリンエステラーゼの活性阻害データについては、毒性的な意義はあまり取らないと書かれてはあります。ただ、例えば肝細胞への傷害などでは、コリンエステラーゼが漏れてきて、血漿のコリンエステラーゼ活性が増加するようなこともありますので、今回はこのまま、まずコリンエステラーゼ活性阻害、どこの部分かは明確にする必要があるので、血漿コリンエステラーゼということをおまじ記載するのと、これについてもこのまま毒性として表の中に残すということよろしいでしょうか。54ページの表の一番下、血漿コリンエステラーゼを残しております。

血漿コリンエステラーゼは、確かに有機リンなどではうーんという感じなのですが、今回は臓器が肝臓ですので、このままでよいかと思っていますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。特にもし御意見ないようでしたら、こちらはそのままの記載にしたいと思います。

それでは、次に行ってよろしいでしょうか、先生方。

では、56ページです。(10) 107週間発がん性試験なのですが、幾つか修文をいただいております。そして、方向性としても、発がん性はみられなかったという方向的には、先生方も特に反対の御意見はないのかなと思っていますのですが、その表現に幾つか御意見をいただいております。

まず、56ページの22行目、23行目を御覧ください。こちら、案1としては「発がん性を示す説得力のある証拠はない」と具体的に御提案いただいているのと、案2は「明らかな発がん性は認められないと判断した」というような書き方になっております。今回、方向性としては多分同じ方向になっておりまして、56ページから57ページの事務局からの四角囲みで、このような結果から、発がん性がみられなかったというような方向性は良いのですが、表現をどうしたらよいでしょうかという御相談です。

今回、齋藤先生と小川先生から御提案いただいていたかと記憶しているのですが、内容的には同じことを提案いただいております。今までの記載ですと、明らかな発がん性は認められないというのは割と評価書で見たことがあるような気はするのですが、いかがでしょうか。多分同じことを言っているとは思いますが、齋藤先生、何かもし御意見があれば。

○齋藤専門委員 結果的にはどちらでも良いかなと思ったのですが、個人的には、悪性リンパ腫の増加率には用量依存性がみられていますので、「はっきりした証拠がなくて明らかにみられなかった」という表現を変えた方が良いと思います。要は、用量依存性がみられる所見もあったものの、発がん性があるとまでは言い切れないという少し踏み込んだ表現を提案したいと思います。

○石塚座長 なるほど。ありがとうございます。

ほかはいかがでしょう。

海外では確かにそこまで強い説得力のあるエビデンスはないというようなことを書いたりしているかと思いますが、多分、食品安全委員会だと、割と明らかな発がん性は認められなかったというような表現が多いかなという気はしているのですが、齋藤先生としては、やはりもう少し踏み込んだ表現がよろしいですか。

○齋藤専門委員 先ほどのコントロールでもスポンテニアスながん所見が出ていて有意差がつかなかったというような場合の「明らかな発がん性が認められなかった」というものに対して、今回の悪性リンパ腫の発生率には用量依存性もあり、発がん性について少し判断に迷うようなデータが出ていましたので、前者とのすみ分けをした表現にしたつもりです。原著にエビデンスがないという表現があったのでそれを参考にしました。記載としてはどちらでも良いと思います。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

小川先生、御意見ございますか。

○小川座長代理 57ページの24行目に記載してあるのですが、原著に「**In some cases, routine sampling of a tissue was difficult or inconsistent.**」とあるので、リンパ腫の有無を判断するための採材が十分にできていない可能性が一部にみられているのかなというところもあるので、そこが分かるように、通常の採材が困難な例もあったとされているというようなことを書いておけば、少し懸念があるというところは通じるかなと思ったのですが、少し言い過ぎですかね。

○五島課長補佐 事務局でございます。

今までの評価書での書きぶりについて、事務局から補足説明させていただきます。

動薬調査会のみではなくてほかの調査会で発がん性についてどういう書きぶりがあるのかというところは確認いたしまして、明らかな発がん性は認められなかったというような別の調査会での記載事例などは見つけております。一方、案1の発がん性を示す説得力のある証拠はというような表現についてなのですが、ほかの調査会も含めて評価書を確認したところ、調査会の判断としてこういう表現は事例が見つけられなかったところではあるのですが、案1の対案のような形になるのですが、〇〇のような理由から、発がん性に関する判断はできなかったというような評価書の記載があることは確認できております。ですので、「明らかな」とつけるかというのもあるのですが、明らかな発がん性は認められなかったという案2のような表現とするか、もし今までの評価書の書きぶりに合わせるのであれば、このような理由から、このデータでは発がん性に関する判断はできなかったというような表現とするかという形でどうかと考えております。過去の評価書の事例の紹介でございました。

以上でございます。

○石塚座長 ありがとうございます。

そうしますと、例えばなのですが、小川先生が57ページの27行目で書いていただいているような「本組織は通常の採材が困難な例もあったとされており」というところに、悪性リンパ腫は。

そこまで書くとあれですね。やはりそうすると、十分な採材ができなかった個体もあること

から、調査会としては発がん性の判断ができなかったというような形の内容であれば、多分、齋藤先生も納得していただける感じですか。

○齋藤専門委員 そのような表現で良いと思います。注釈が入ることで、きちんと数値を見て判断したということが伝わるとと思います。背景データの範囲には入っているのですが、データを見ると用量依存的に発生率のパーセンテージが増えているのは気になるころではあります。これらの条件を加味した上で、発がん性があるという明確な判断ができなかったという記載にさせていただけると、後々分かりやすいかなと思います。

○石塚座長 分かりました。

事務局、こちら、修正できますか。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

○石塚座長 ありがとうございます。

では、もしほかの先生から御意見がないようでしたら、今そちらで、調査会としてはこの件に関しては判断しないという方向で進められればと思います。ありがとうございました。

それでは、もう少しだけ行きますか。

それでは、57ページの(11) 2年間慢性毒性試験です。こちらは参考資料になっています。慢性毒性なのですが、個体数が1群12匹ということになっておりまして、こちらはいかがでしょうか。今回、非常に文献が豊富なので、割と参考に資料にいろいろ落としているのですが、こちらは参考資料に落としてもよろしいでしょうか。

では、10匹以上はいるしなと思ったりはしたのですが、一応こちらは参考資料に落とすという方向にしたいと思います。

事務局に確認なのですが、例えば今回、12匹で落としたりなど、この後もそういうのがあるのですが、別にこれが前例となって、この後、何匹以下は全部落とすなどということにはならないですね。

○木庭評価専門職 必要に応じて、その都度御判断いただくということで問題ないかと思えます。

○石塚座長 ありがとうございます。少し心配しているのは、こんなに論文が豊富なものではないときに、少し匹数がまた引っかかって何匹以上は落とすというような前例になっては困ると思ったのですが、では、今回については落とす方向でいきたいと思います。

58ページの(12)、(13)、(14)なのですが、こちら系統、性別、匹数不明なので、これも参考資料とむしろせざるを得ないと考えております。

そろそろもう1時間半以上たったのですが、イヌの1年間慢性毒性試験、こちらが今回キーとなる試験ですので、ここに入る前に一回少し休憩を取ったほうが良いかなと思いますが、事務局、よろしいでしょうか。

○木庭評価専門職 お願いいたします。

○石塚座長 ありがとうございます。

では、10分間の休憩ということで、15時45分から再開をしたいと思います。よろしくお願

します。

(休 憩)

○石塚座長 時間になりましたので、再開をしたいと思います。

先ほど58ページまで終了しましたので、59ページ、(15) 1年間慢性毒性試験、イヌの試験です。これが今回の各国のPODに用いられている試験となります。

少し飛びますが、まず114ページを見ていただければと思います。事務局で各国、各国際機関の判断について一覧表にさせていただいております。EPA、EMEA、JMPR、APVMA、FAO、Health Canadaというところで、見ていただければ分かりますとおり、真ん中の1年間慢性毒性試験はほとんどの機関で16というところを採用しております。Health Canadaのみが異なっている、厳しい見方をしているということです。各機関・国とも、例えばALPの増加、肝臓への影響、体重あるいは摂餌量云々というところが記載されているのが分かるかと思います。

では、もう一度59ページに戻っていただきまして、今のまとめの表を踏まえて見ていただければと思います。59ページの中頃に、JMPRは最高用量で肝臓への影響云々ということでNOAELを16、EMEAもそのように書いてあります。先ほど国際機関を国の機関よりも少し重く見るべきではないかという御意見をいただいたのですが、今回、JMPR、FAOそれぞれも同じ評価をして、両方とも16 mg/kg 体重/日をNOAELと判断しているところです。

そして、60ページに行ってくださいまして、四角囲みになっているところを御覧ください。まず体重、それから次のページに摂餌量、肝臓重量等々について取りまとめた記載をいただいております。まず体重なのですが、対照群、それから3、16というところで表を出していただいております。Health Canadaが少し厳しめに見ていたものが体重、それからその次の摂餌量、肝臓重量というところで記載をしていただいております。

こちらの記載を踏まえた上で、事務局案としては、Health Canadaの取り方が少し厳しいのではないかということで、NOAELを16 mg/kg 体重/日ということで取る御提案をいただいているところです。これについて先生方から御意見をいただいております。事務局案に賛同しますというので、島田先生、齋藤先生、小川先生からいただいているところです。島田先生、齋藤先生、小川先生から、もし何か追加でコメントがあればお願いします。大丈夫でしょうか。

では、ほかの先生方、いかがでしょうか。先ほどの表とこちらの記載、データを見ていただいた上で、Health Canadaのみが非常に厳しい取り方をして、16を毒性の変化として取っておりますが、いかがでしょうか。恐らくほとんどの先生、NOAELが16でよいのではないかという意見をお持ちなのではないかと思いますが、よろしいですか。

うなずいていただきました。ここは肝になる試験系ですので、少し丁寧に見ていただきましたが、それでは、(15)の1年間慢性毒性試験については、ほかの国際機関と同様にNOAELを16という設定でいきたいと思っております。

それから、先ほどお示ししました114ページなのですが、一番右側が食品安全委員会での恐

らくこうなるだろうというところ、事務局が書いていただいているのですが、このような記載でいきたいと思います。よろしいでしょうか。何かもし追加の御意見があればお願いします。大丈夫でしょうか。

ここは実はキーになる論文の割には、多分そんなに異論はないだろうなと思ってはいたのですが、では、(15)の試験はこのような記載でいきたいと思います。ありがとうございます。

続きまして、61ページの30行目の(16)の試験です。1年間慢性毒性試験です。こちらは系統不明で数も少ないということで、さすがに参考資料とせざるを得ないだろうと考えております。イヌはもともと匹数が少ないものではあるのですが、それにしても少し少ないということで参考資料です。

次の62ページ目の11行目、ジストロフィーについては、この調査会で決まったように修正いただけたと思います。

それから、62ページの12行目、13行目についても、小川先生の御指摘どおり、少し英語で追記をしております。

(16)の試験について、何かさらに追加の御意見はございますか。お願いします。

○桑村専門委員 桑村です。

小川先生の指摘があるのですが、私もこれは全くイメージできないのですが、こういった変化のことを言っているのでしょうかね。小川先生、分かりますか。

○小川座長代理 全く分からないのですが、一応所見として書いてあって、書かないという選択肢は少し難しいかなと思って、一応残すとしております。恐らく変性の内容なのではないかなと思いますが、INHANDにもありませんし、ほかでも聞いたことがないような言葉なので、最近だったら使うことはないだろうと思いますが、どうしても古いデータも入れざるを得ないので、そのままの表現を残しておくという形にはどうかと思いました。

○桑村専門委員 特に無色が何を意味しているのか全く想像がつかないのですが。

それと、非常に細かいのですが、ここの日本語訳で周辺となっていますが、周囲性と性もつけてやったほうが明確になるのではないかなと思ったのです。びまん性中心周囲性。恐らくこれはcentrilobularのことを言っているのだと思いますが、いかがですかね。日本語訳も中心周辺と聞いたときに少しぴんとこないのです。

○小川座長代理 桑村先生のおっしゃるとおりでよろしいかと思います。内容が分かりにくい所見だろうと思いますが、少しでも分かりやすいようにということで、御指摘の記載で良いかなと思いました。

○石塚座長 やはり日本語はこうあったほうがよろしいですか。私も無色溶解ってどういうのだろうと思っていたのですが、例えば、びまん性中心周囲性の溶解、括弧がみられたなど、変性、括弧で英語がみられたなどとしてもよいかもしれないのですが、いかがでしょうか。

○桑村専門委員 恐らく溶解は何らかの壊死のことを示していると思いますが、そのときに無色がついたときに、少しイメージできないのですよね。

ほかの病理の方は入っていますか。

○五島課長補佐 事務局でございます。

浅野委員から発言してもよろしいでしょうか。

○石塚座長 お願いします。

○浅野委員 食安委の浅野です。どうも御議論ありがとうございます。

これはかなり古い文献で、こういった英語で書かれたものに対して日本語を当てるのはかなり難しいところだと思いますが、先生方がおっしゃるとおり、できれば近いところで通常用いられている所見を入れたいという感じがしますよね。したがって、この場合には、無色溶解は多分こんなイメージできないので、凝固壊死などそのようなイメージの部分的な壊死など、無色は特に入れなくて良いと思います。びまん性がついて、しかも中心性があるのだが、先ほど先生がおっしゃったような部位的なものに加えて、凝固までいかなくても壊死で良いのではないかと思います、よろしいでしょうか。

それで原文の英語を先ほどのように入れていただくが、あまり意味不明な言葉を使うよりは良いかなというところで、適切な用語、予想ですが、これが適切かなというところを選んでいただければと思います。よろしくをお願いします。

○石塚座長 ありがとうございます。

桑村先生、どうぞ。

○桑村専門委員 私はそのほうが良いと思います。今の方が読んで分かるような日本語にしておいたほうが良いかなと思いました。

○石塚座長 ありがとうございます。

では、ここは、びまん性で中心周囲性って、中心周囲性にびまん性にあるのかななどいろいろ想像はしたのですが、取りあえず、びまん性中心周囲性の壊死、括弧がみられたという形でいかがでしょうか。

ありがとうございます。病理の先生もうなずいてくださっているので、では、そのように修正をお願いしたいと思います。

もしほかになければ(17)に移りたいと思います。62ページの23行目、1年間慢性毒性試験で山羊です。これも1頭ずつということで、系統も不明ということで、参考資料です。

こちらの記載自体は特にこのままで問題ないだろうと思いますが、33行目、ジストロフィーについては、またほかと同様に修正をしたいと思います。

(17)の試験について、何か御意見ございますか。大丈夫でしょうか。

それでは、引き続き、事務局から説明をお願いしますでしょうか。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

続きまして、亜急性毒性試験と慢性毒性試験で血液生化学検査が実施されておらず、病理学的所見を伴っていない用量でみられた肝臓重量増加を毒性とするかという点について御検討いただければと思います。その試験が3つございまして、1つ目が37ページの亜急性毒性試験の(13)、2つ目が44ページの(2)マウス78週間慢性毒性試験、3つ目が48ページの(6)マウス79週間慢性毒性試験でございます。

まず、37ページの(13)の試験ですが、齋藤先生からは、有意な増加で、高用量では病理所見を伴っているので、雌雄とも250がLOAELだと思います。つまり、毒性とするというコメントをいただきました。

また、小川先生からは、別の(8)のラット4週間亜急性毒性試験以外では、肝重量増加がみられた用量で血液生化学データに有意な変化があるため毒性とするほうがよいと御意見をいただきました。

続いて、44ページの(2)のマウス78週間の試験でございます。こちらは齋藤先生と小川先生からは毒性とするという御意見、島田先生からは毒性としないという御意見をいただきました。

そして、3つ目、48ページの(6)の試験でございますが、島田先生、齋藤先生、小川先生から、毒性とするという御意見をいただきました。この3つの試験について御審議いただければと思います。

続いて、63ページから神経毒性試験でございます。まず(1)の急性神経毒性試験でございますが、こちらはEPAがARfDの設定の根拠としている試験でございます。投与5時間後、7日後、14日後に各種検査などを行いまして、16日後に剖検などを行っております。毒性所見は表50にお示ししております。体重増加抑制以外は投与5時間後に影響がみられておりますが、7日後まで持続はしなかったとされております。

続いて、その下、(2)のマウス7週間亜急性神経毒性試験でございます。こちらは前回の調査会で亜急性毒性試験に記載しておりまして、内容は審議済みでございます。雄のみであるため参考資料となりましたが、亜急性毒性試験の(10)では、不備が雄のみのため、参考資料としないということになりましたので、再度御検討くださいとしておりました。参考資料としないということになった場合は、64ページの9から13行目の下線部分を削除し、19行目からの表を追加するということになります。

少し短いですが、ここまで御審議をお願いいたします。

○石塚座長 御説明ありがとうございました。

では、まず、肝臓に戻りたいと思います。前回も議論させていただいたのですが、肝臓で肥大等々で肝重量が増加する場合、通常であれば適応変化と取るのですが、今回、血液生化学的な検査の結果が載っていない場合に、そこまで言い切って良いかどうかというところで少し議論になりました。前回は、血液生化学的な検査が実施されていないので、判断がなかなか断言するところまではいけないのではないかとということで、これを毒性と取るという方向で一旦整理はしたのですが、それでもやはり明らかにピペロニルブトキシドの肝臓の様々な酵素を誘導しますので、その辺りも含めて整理をして、全部を見てからもう一回判断しましょうということになっていたと記憶しております。

それで、まずは37ページ目の(13)の試験です。38ページの表38に毒性所見を記載されております。肝臓の絶対及び相対重量の増加が両方ともみられたということになっていて、齋藤先生、小川先生からは、お二人ともこれは血液生化学的な検査が実施されていないということと、

高用量では肝臓の病理所見も出ているのは、それはそうなのですが、こちらは毒性と取るという方向で意見をいただいております。

もう一つ、44ページです。78週間慢性毒性試験で、これも血液生化学的検査が行われていません。45ページにまたがっていますが、表41で、こちらをどうするかということなのですが、島田先生からは毒性としない案2というところで、表の中の100以上からを毒性と取るが、30は取らないという御意見をいただいております。

それから、小川先生と齋藤先生からは、案1を支持するということでしたので、こちらは表41の下です。案1で30以上から毒性と取るという御提案をいただきました。

48ページ目の(6)の試験になるのですが、表43にあります、こちらは島田先生、齋藤先生、小川先生、全員毒性とするということで御意見をいただいているところです。

血液生化学的検査が実施されていない、でも、肝臓重量は増加しているというところは共通なのですが、少しずつ微妙に条件が違うかと思えます。例えば44ページで意見が分かれたことに関しては、国際機関といいますか、EMEAではこう取りましたというようなことが、少し違うところで意見として入ってきております。このような状況なのですが、まとめて方針を1つつくるといよりは、今、説明させていただいたものを、3件ですので、一件一件最終的な判断を出したほうが良いかなと思っております。当然、単なる適応変化は毒性とは取らないというところは共通事項としてあるかと思えます。それを踏まえた上で、ただし、データが不足しているときにどうするのかというところなのですが、まず、37ページの(13)です。表でいくと38ページの13行目からになるのですが、こちらは齋藤先生と小川先生の意見は一致しているところでした。毒性と取るという方向で、表に250、最低用量を残しております。これについてはいかがでしょうか。

もしくは、今、血液生化学データがないからといって取らなくても良いのではないかという意見ももしかしたらあるかもしれないのですが、今の説明に加えて、もし何か。

島田先生、お願いします。

○島田専門委員 前回の調査会でも出たと思いますが、この剤が肝臓のチトクロームP450、酵素誘導するというので、恐らく250 mg/kg程度までは、それほど肝臓の生化学的な血液検査の結果が大きく動いていないのではないかと考えます。ですので、そういった誘導剤であるということを踏まえると、簡単に肝臓の絶対量が増加しているなど、総体重量が増加していることで毒性と取るのは、私は個人的に少し難しいのかなと考えています。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

恐らくほかの先生方も、単純に肝臓絶対重量が増加しているからと、普段は毒性として取らないと思います。今、島田先生が御説明いただいたとおり、適応変化だろうということで取らないと思いますが、今挙げた3つは血液生化学的データがないということで少し引っかかっているところです。

中西先生、お願いします。

○中西専門委員 私も基本的に島田先生と同じ意見でして、酵素誘導が起こっているか、起こっていないかは推測の域を出ないので、何とも言えないところではあるのですが、やはりセオリーどおりいくと、生化学的検査、血液検査の結果が伴っていない状態では、毒性と捉えるべきではないと思います。あと、高用量で病理所見を伴っているというご意見もあるのですが、これは10倍程度の用量で病理所見がみられるということですので、最初に病理所見が伴わない肝肥大が起こって、高用量になると肝毒性が出ると捉えるのが妥当ではないかなと思います。

○石塚座長 ありがとうございます。

こちらはほかに御意見ございますか。毒性として取るほうが良いのではないかとというのが齋藤先生、小川先生からの御意見だったのですが、何か補足の御意見がございましたら、お願いできればと思いますが。

○齋藤専門委員 通常であれば臓器重量の変化のみでは取らないのですが、血液生化学的検査がない中で、他のデータを見ますと、高用量で肝細胞の壊死があり、この試験以外でも肝臓に対する影響というものは疑いがないところかなと思いましたので、安全サイドに取ると、データがないから毒性がないというような判断は少し怖いなというので、取ったほうが良いのではないという意見です。

○石塚座長

齋藤先生の御意見は、安全サイドに取って、毒性としてやはり取ったほうが良いという。

○齋藤専門委員 はい。この試験の中ではなくて、ほかの試験で肝細胞壊死ですとか肝臓に対する影響がある薬剤であるということはデータとしてありますので、そうすると血液データがないイコール毒性がないということではないかなということで、今回のデータで肝臓の重量の変化、相対と絶対が両方そろっていますので、安全サイドに立ち、取ったほうがいいのではないかとというのが私の意見です。

○石塚座長 ありがとうございます。

表38で、先生が今おっしゃったのは病理所見。

○齋藤専門委員 このデータの中では、高用量(3,000 mg/kg)で巣状壊死などの病理所見があり、ほかの試験のデータで肝細胞壊死など、用量や時間や生物種というところでは同一ではないのですが、他の4週間の亜急性試験の結果から外挿という形で考えますと、肝臓に対しては適応性変化のみでとどまる剤ではないのかなと考えまして、血液データがないから毒性がないということではないかなというのが私の意見です。

○石塚座長 なるほど。例えば肝肥大を起こすような剤でも、かなりもっと高用量になると結局肝細胞を傷害するようなことになるかと思いますが、その場合でも、低濃度で出るような肝肥大などそういうのは、ある意味、適応性変化と判断されるかと思いますが、その部分を毒性と取るべきだというお考えですか。

○齋藤専門委員 そこはもちろん難しいところではあるのですが、データがないところで、どちら側サイドでそれを判断するかかなとは思いますが、明らかにこの段階で適応性ですとか、既に障害が起きていますということは、少なくともこのデータの中では言えないので、実際に

それがあったときにはそういう厳密な判断ができると思いますが、ない中でどちらサイドに立つかという判断で、安全サイドに立った判断をしました。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

すみません。私の勘違いかもしれないのですが、(13)の試験に関しては、病理組織の検査を行っていて、ただ、病理的な毒性が出ているのが高用量ということで、問題になっているのは血液の生化学的検査がないという点だと理解しています。そうすると、今の先生の御意見だと、病理の変化が出ていないので、これに関しては適応性と考えて良いということですか。

○齋藤専門委員 病理のデータに関しては、伴っていないというところは言えると思います。

○石塚座長 分かりました。

○齋藤専門委員 250 mg/kgの段階ではですね。

○石塚座長 そうすると、病理変化を伴ってからを毒性と取るという考えでよいのでしょうか。違うのですか。

○齋藤専門委員 血液と、少なくとも重量が合っていれば取るケースはあると思います。病理と重量が両方そろわないと毒性と判断できないというのはないと思います。血液データがあれば、もう少し厳密な判断ができると思います。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

島田先生、お願いします。

○島田専門委員 今の御意見のように、この剤が肝毒性を起こすということは、たくさんの試験の結果から恐らくそうであろうという結論になると思います。ですので、今回のように報告が多いものについては、やはりどんな試験を行っているかというその結果に対して忠実な文章を書くというところでよいのかと思います。

38ページの7行目から事務局で修正をさせていただいているのですが、今の御意見をその中に組み入れると、先に肝臓の絶対量や相対量増加が認められたが、本試験では血液生化学的検査は実施されていなかったなどというような形でまとめても良いのかなという気はします。

最後の総括ではないですが、まとめで結局、この剤が肝障害を引き起こす剤であるというような結論に導いていけば良いのではないかと思います。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

確かにデータの不足を理由に調査会として評価の判断を入れないというところは時々やることがあるかと思いますが。

事務局に確認なのですが、今回の3つは結局、血液生化学的なデータがなくて、病理の所見が出る前に、要は肝細胞に障害が出ているかどうかを判断することが少し難しいという状況ではあります。この場合に、それを理由に調査会としては判断しないということはあるでしょうか。

○木庭評価専門職 先生方にデータを見ていただいて、特定の試験について、この試験では判断できないという判断もありかと思いますが。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

○五島課長補佐 事務局でございます。

少し今のに補足させていただきますと、通常、今回参考資料に含めていないのですが、肝臓所見で肝肥大の取扱いについてというような動薬調査会の決定の文書もありまして、そこには肝重量の増加を毒性影響と捉えるべきかどうかについては、血液生化学的変化の検査の結果や、あとは肝細胞肥大など、病理所見がみられるかというところを勘案して判断してくださいというところは記載がありますので、肝肥大の取扱いについての考え方に基づいて調査会で御審議いただいて、判断いただいていたところだと思いますが、今回の血液生化学検査がない場合の判断については、前回の御審議、前回11月14日の調査会において、38ページ目のコメントボックスにも書いていないのですが、前回の御審議のときには亜急性毒性試験までの情報しかお示ししておらず、そこで御審議いただいたところ、ほかの慢性毒性試験で、亜急性毒性試験ではなくて慢性毒性試験ではあるのだが、そのときにどの程度の用量で、どういう肝臓の毒性所見がみられるかというところを見て総合的に判断しましょうというような流れになっておりましたので、今回あえて事務局から、前回の御審議を踏まえて御検討くださいというような形でお示ししておりました。

前回そういった流れがありましたので、38ページ目の20行目から、慢性毒性試験ではあるのですが、例えば5の(7)のラット2年間慢毒試験では、同じような投与量で病理所見などをみられておりますというような参考情報を入れたというような形です。

少し長くなったのですが、原則は肝肥大の取扱いについての考え方に基づいて御審議いただくのですが、今回は前回の調査会でのそういった流れがあったので、コメントボックスでお伺いした次第でございました。

以上です。

○石塚座長 今の御意見は、頑張ってくださいということではないということで大丈夫ですか。できれば全部一通り見たのもう一度、例えばほかのものだと100などから毒性として肝臓の変化を捉えているデータが結構あったりするのですが、そういうことを踏まえてもう一回できるだけ判断してくださいという方向ですか。

○五島課長補佐 事務局ですが、もし、特に、前回そのような審議はやり取りがあったのだが、通常肝肥大の取扱いに基づいて判断するという通常の判断の仕方をするというジャッジがありましたら、そのような判断でも、調査会の判断として問題ないと考えます。

○石塚座長 分かりました。すみません。それでは、私が少し勘違いをしていたかもしれませんが、通常はそうなるのですが、今までのものをずっと見てきて肝毒性があるのは明らかな剤であるのは、先生方も先ほどから御指摘いただいております。

ほかの用量は、齋藤先生もおっしゃっていたのですが、種も違ったりなど、期間も違うので、なかなかそのまま入れることは難しいところではあるのですが、マウス、ラットで大体100以上でも肝臓の毒性が出ているというところがほかの試験では出てきております。

それを踏まえて、37ページ、38ページの試験について、ではどうしますかというところで、通常であれば適応云々というこれまでのルーチンの判断ではなくて、ほかの剤で毒性が出てい

る用量ですが、これについてどうしましょうかというような見方も加えていただければと思います。多分調査会であまり多くはない考え方ではあると思いますが、時々確かに全体を見てからもう一回戻るといふことになるかと思ひます。

小川先生が多分手を挙げかけていたかと思ひますが。

○小川座長代理 小川です。

とにかくデータが揃っていないので何と判断して良いのかというところが一番ポイントなのだと思いますが、肝重量について、250では書かないとすると、ではどうするのかというところもありまして、そうすると3,000に書くのか、いっそ文章のみにするのかということになってしまふのですが、一つ上の(12)ですと、13週の試験で600以上について、肝臓の機能としてトリグリが動いていたりなど、貧血がもう少し上になるとあたりなど、肝臓の機能自体に600程度から異常もあるのかなとすると、とにかくデータがないので何とも言えないのですが、いづれにしても注釈をつけた上である程度判断をせざるを得ない。

肝重量の増加を、病理のデータもそろっているところとして3,000に入れるのも非常に違和感があつて、だからといって500に入れるのも根拠がないということになってしまうとすると、一応250でみられているということはみられている。ただし、これは血液のデータもないし生化学のデータもないということがはっきり分かるような形で記載しておくということではいけないのかな。これが適応なのかどうかは、何とも分からないところではあるのですが、どう判断したのかということが分かるような形で残すしかないのかなと思ひました。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

非常に判断に困るところではあるのですが、ほとんどの先生が判断に困っていらつしやるかと思ひます。やはり血液生化学的検査がないと微妙なところは、例えば数値としてNOAEL、LOAELを結構出しにくいようなところもあるかと思ひます。確かに全体のほかの慢毒を見ると、明らかに肝毒性があるのは分かっているのですが、では、この数字はNOAEL、この数字はLOAELというような判断は、血液生化学的検査の結果が欲しいなというのが、これは多分全員の本音ではないかと思ひます。

それでは、事務局には大変申し訳ないのですが、血液生化学検査のデータがない試験については、記載はこのままで良いかと思ひますが、血液生化学的検査が実施されていないことを、今の表38のように明記していただくと同時に、今の38ページでいくと7行目から11行目を判断したというところは除いた形で、事実のみを記載していただくことはできますか。3つの試験系について同じ扱いになるかと思ひますが。

○木庭評価専門職 NOAELやLOAELの判断をしないということは、参考資料にするということでしょうか。

○石塚座長 いえ、今までも、参考資料まで落とさなかったが、例えば毒性が出ていることは分かっているので、PODには直接数字的には関わらなかったが、本資料として扱うということはあつたかと思ひますが、いかがでしょうか。そもそも参考資料は何も書かないのですが、本

資料の場合には、これこれこういう理由で調査会としてはNOAELの判断はしなかったという  
ようなことを書いた記憶は結構あるのですが。

○木庭評価専門職 過去の事例を調べて、次回以降、御回答するようにいたします。

○石塚座長 分かりました。

お願いします。小川先生が先ですかね。

○小川座長代理 これは、でも、250で体重増加抑制は残すのですよね。

○石塚座長 残します。

○小川座長代理 なので、250以上でLOAELであることは、雄についてはということになるの  
ですよね。

○石塚座長 確かに、なので、肝臓の判断を入れるか入れないかです。

でも、雄ではそうですが、雌が変わるかもしれないですね。なので、同じ問題が雌で起こる  
かなとは思いますが。

○小川座長代理 が、試験としては250ということに。雄雌はもちろん変わってきますが。

○石塚座長 そうですね。たとえ雌がそうだとしても、最終的には、試験的には250というこ  
とにLOAELはなるかと思えます。だから、LOAELは250になるのですが、肝臓については血液生  
化学的検査が実施されていないため、毒性の判断をすることができなかったが、LOAELはこう  
ですというような形になりますかね。

中西先生も手を挙げてくださっているのですが。

○中西専門委員 今回の事例、体重もあるということなので、250がLOAELでも良いかなとい  
う気もする一方で、非常に機械的な判断ですが、n数が少ないので参考資料に落とすという考  
え方もあるかと思えます。また今回は、リスク評価を行うためのデータが沢山ある状況ですの  
で、判断が難しい肝肥大の事例を取り上げずに、参考資料に落とすことはできないのでしょ  
うか。

○石塚座長 データとして不足しているのかという理由ですか。

○中西専門委員 そうです。

○石塚座長 通常の試験のデータがそろっていないのかということですか。

○中西専門委員 そうです。非常にデータが乏しい状況ですと、数少ない試験からリスク評価  
をしないとイケないので、そのデータを落としてしまうとほとんど実験のデータが残らなくな  
ってリスク評価が難しくなるかもしれないですが、今回の場合だと、この試験にこだわらなく  
ても、ほかの試験で十分判断できるので、落とすという考え方もあるかと思えます。あくまで  
一般的な話です。

○石塚座長 ありがとうございます。なので、判断は入れずに参考資料とするという先ほどの  
事務局の御意見ということですね。

いかがでしょうか。私が少し心配しているのは、今回はいっぱい資料があるから参考資料に  
落とすが、今回はあまり資料がないから本資料にするという、そこが少しぶれるのはあまりよ  
ろしくないかなと確かに思っているのですが、ただ、先生がおっしゃるとおり、これは特に

PODに関わるところでもないので、特に肝毒性を見るのに血液生化学のデータがないというのはなかなか本当に難しいところではあります。

では、今、御提案をいただいたのですが、血液生化学的検査を実施していない試験については、データが不足しているということで参考資料とし、調査会としてもNOAEL、LOAELの数字の評価は行わずにいくということではいかがでしょうか。

これはまず、そうしても良いですかということを事務局に確認したいのですが。

○五島課長補佐 事務局でございます。

血液生化学的試験が不足していることを理由に参考資料に落とした判断が過去にあったかなど、今、手元に情報がございませんので、そういう方向で直せるか、そこも含めて検討させていただいて、次回以降の調査会で修正案をお示しするという形で対応してもよろしいでしょうか。

○石塚座長 すみません。ありがとうございます。

それでは、血液生化学が抜けている試験、亜急性の（13）と慢性の（2）と（6）に関しては、次回以降、事務局からの提案を拝見して、審議をもう一回ということにしたいと思います。

そうすると、肝臓は再度ペンディングということにさせていただきます、63ページなのですが、神経毒性に移りたいと思います。

では、先生方、63ページを御覧ください。1行目から神経毒性試験ということで、まず2行目、（1）急性神経毒性についてです。こちらはラット10匹で、一般的な急性神経毒性試験を行っております。原著は入手できていないということなのですが、こちらについてはこのまま記載するというのでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

続きまして、63ページの25行目、7週間亜急性神経毒性です。当初はこちらの雄しか試験がされていないということで、64ページの2行目、雄のみだったので参考資料と上がってきたのですが、たしか過去に片性の雄あるいは雌しかない試験でも、あまりそれを理由に参考資料には落としていなかったかなと思いますので、これは復活ということの意見もありました。そうしますと、64ページの19行目の表が新たに加わるということになります。

まず、これを参考資料から復活して本資料にするというところは大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

それと、19行目からの表、今Xになっていますが、こちらが追加になります。こちらもよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

神経毒性はここまでですね。

それでは、すみません。私の不手際で大分時間を取ってしまったのですが、引き続き、事務局に説明をお願いします。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

続きまして、評価書案の64ページの生殖発生毒性試験でございます。まず、（1）の繁殖試

験（マウス①）でございます。こちらは1群10匹のため、動物数不足のため参考資料とする案としておりますが、過去、1群12匹で参考資料としていない例もありました。このまま参考資料でよいか御検討いただければと思います。

それが（2）から（6）までの試験も同様であります。

（1）の試験では、神経行動学的検査やオープンフィールド試験、水迷路試験などを実施しております。

（2）から（5）も同様の試験でございますが、投与量や投与時期などが異なっております。投与時期は、（1）から（3）では雌雄に交配4週間前からF<sub>1</sub>の9～12週齢まで投与しておりますが、（4）や（5）では雌に交配開始と同時に投与し、F<sub>1</sub>の4週齢まで投与しているという違いがございます。

熊本先生から御意見いただきまして、65ページの6行目の最後でございますが、嗅覚行動を嗅覚性方向反応に修正しております。この修正は以降の試験も同じでございます。この試験では、親動物では歩行及び立ち上がり行動減少など、児動物では体重低値や嗅覚性方向反応減少などの行動異常がみられております。

65ページの22行目から幾つかの所見について海外の判断が分かれているため、原著で有意差があった用量からみられたと記載しておりまして、この記載でよいか御意見を伺いましたところ、熊本先生と齋藤先生から、それでよいと思いますと御意見をいただきました。

念のため原著の抜粋を机上配布資料3としてお配りしておりますので、御参考にしていただければと思います。

続いて、66ページの（2）の試験でございます。先ほどの（1）の試験は投与量が1,500から6,000ppmでしたが、こちらは100から900ppmと低くなっております。親動物では一般毒性や繁殖能に関する影響はみられず、児動物では平面立ち直り反応遅延など幾つかの行動異常がみられております。

67ページの12行目からを御覧ください。F<sub>1</sub>の雄の幾つかの行動異常について、中用量を毒性とするか、EPAとHealth Canadaで判断が分かれておりました。ですので、有意差で判断して、中用量でもみられたとの記載でよいか確認しましたところ、齋藤先生と熊本先生から、事務局案でよいと思いますと御意見をいただきました。この試験の原著についても机上配布資料3に抜粋しております。

また、体重当たりの投与量の記載が漏れていると齋藤先生から御指摘をいただいたのですが、平均被験物質摂取量を表で示している場合は通常記載しておりませんので、この記載でよいか御検討いただければと思います。この点は（3）から（5）の試験も同様でございます。

続いて、68ページ、（3）の繁殖試験（マウス③）でございます。こちらの試験は、投与量は200から1,800ppmで①と②の間となっております。親動物では直立時間増加、児動物では体重低値など幾つかの行動異常がみられております。

68ページ、15行目からコメント照会後に事務局で修正した部分でございますが、1,800ppm投与群の同腹児重量減少については、Health Canadaは毒性としているため、当初記載してお

りましたが、原著で有意差がないことから削除したいと考えております。

続いて、69ページの(4)の試験を御覧ください。この試験では、親動物では影響がみられず、児動物では平面立ち直り反応遅延などの行動異常がみられております。

続いて、70ページ、(5)の試験でございます。先ほどの(4)の試験は投与量が100、300、900ppmでしたが、こちらは150、300、600ppmで公比が小さく、範囲が狭くなっております。親動物では影響はみられず、児動物では移動距離減少、活動時間減少などの行動異常がみられております。

続いて、71ページ、(6)マウス2世代繁殖試験でございます。ここまで御説明したような1世代の試験でもみられたような行動の異常に加え、同腹児数や同腹児重量減少もみられております。

71ページの35行目からでございますが、飼料中の濃度から体重当たりの投与量への換算について御意見を伺ったところ、72ページに記載しておりますように、熊本先生、齋藤先生から、これで問題ないと思えますと御意見をいただきました。

また、熊本先生からの御意見で、正確性を期すために脚注61を追記いたしました。

また、72ページ、1行目でございますが、EPAの評価書で、表と本文でNOAELが異なることについては、熊本先生から、本文に合わせる現在の記載で問題ないと思えますと御意見をいただきました。

続いて、72ページ、(7)発生毒性試験(マウス①)でございます。こちらは単回投与のため、参考資料とする案としております。主に胎児の体重低値、死亡率増加、手指異常などがみられたとされております。

(8)発生毒性試験(マウス②)でございます。こちらの試験は詳細不明のため、参考資料とする案でございます。

マウスの試験は以上でございます。一旦ここまで御審議をお願いいたします。

○石塚座長 ありがとうございます。

それでは、最初のページに戻っていただきまして、64ページ、22行目からです。先生方にお伺いしたいのですが、繁殖試験、生殖発生毒性試験で1群当たり10匹、数は確かに少ないのですが、こちらに関して、これを全部10匹のものを落とすかどうかについて、先にまず確認させていただければと思います。そうすると、ほぼほぼ10匹を使った実験がかなり多くなっているのですが、これについてはいかがでしょうか。生殖発生の先生方に特に御意見いただければと思います。

熊本先生、お願いします。

○熊本専門委員 熊本です。

特にこれについて、匹数を除いて何か特別な落ち度があるというわけではありませんので、匹数をもとに、そちらについては御判断されたらよろしいかと思えます。

○石塚座長 熊本先生の御判断としては、やはりこれは少な過ぎる、評価には使えないデータであるという御意見ですか。

○熊本専門委員 いえ、特に内容として何か不備があるものではないですので、実験内容として不備はありませんので、匹数のみの問題であれば、ほかに合わせるという形でよろしいのかと思います。特に少な過ぎるという意見ではありません。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

中西先生、いかがでしょうか。

○中西専門委員 私も熊本先生と同じ意見です。参考資料となっているマウスの試験では、DNTを考慮して行われており、DNTの疑いがあるような結果も得られています。その一方で、落ちていない後半のラットの試験では、DNTを考慮した試験が少ないため、これらの試験だけでは、DNTの有無についての判断ができないように感じます。しがたってDNTの判断を行うためにも、これらのマウスの試験は参考資料から引き上げる方がいいと思います。

○石塚座長 ありがとうございます。

それでは、1群10匹の試験について、少ないといえば少ないのですが、今回はこれは評価に用いるということで、参考資料から引き上げるという方向でよろしいでしょうか。

お願いします。

○齋藤専門委員 一般化学物質ですと、生殖発生と反復投与の併合試験ですと、一応ガイドライン上では10匹以上とされていますので、今後、そういうデータを採用するとなると、生殖発生毒性試験で1群10匹というデータは出てくる可能性があるかなと思います。補足です。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。それは、出てくる可能性もあるというのは、ここで慎重に判断しないと、そういう試験が増えますよということですか。

○齋藤専門委員 いえ、現在のTG422では1群10匹で生殖発生毒性を評価していますので、10匹以上あれば、試験データとして大丈夫なのではないかという意見です。

○石塚座長 分かりました。すみません。ありがとうございます。

では、今、補足の御助言もいただきましたので、匹数10匹のところは取りあえず復活させる方向で修正をいただければと思います。

そうすると、事務局に確認なのですが、これは様々な表が追加されたりなどしますか。

○木庭評価専門職 毒性所見については表にしますので、表は追加いたします。

○石塚座長 分かりました。

御提案なのですが、そうすると、今、マウスで一通り御説明をいただいたのですが、本文からかなり表に抜き出しがあるのではないかと思います。それで、あと10分なのですが、このまま突き進むよりも、一旦、今、本文として復活することになったので、そちらで先生方にまた御議論していただくほうが良いかなと思っているのですが、いかがでしょうか。突き進んだほうがよければ、残り10分でこのまま進めますが。

○木庭評価専門職 事務局でございます。

また次回以降、御審議いただければと思います。

○石塚座長 分かりました。承知しました。

そうしますと、本日、私の不手際でなかなか進めることができなかったのですが、本日、先

生方にいただいた幾つかの宿題、それから今の生殖発生毒性、事務局に修正等々をいただきたいと思います。結構な数になってしまうかと思いますが、事務局にどうぞよろしくお願い致します。

それでは、事務局に確認ですが、一旦評価書は終了ということで、その他に進んでよろしいですか。

○五島課長補佐 その他の議題に進んでいただければと思います。

○石塚座長 承知しました。

それでは、議事（２）のその他に進みます。事務局から何かございますか。

○五島課長補佐 いいえ、ございません。

次回の調査会は、調整ができ次第、改めて御連絡をさしあげますので、よろしくお願い致します。

○石塚座長 それでは、これで第276回「動物用医薬品専門調査会」の議事は全て終了したということになります。以上をもちまして閉会したいと思います。先生方におかれましては、お忙しいところ御出席いただきまして、どうもありがとうございました。