

食品安全委員会 農薬専門調査会

評価第二部会 第6回会合議事録

1. 日時 平成23年2月15日(火) 14:00~17:09

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(クレソキシムメチル)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)

小澤座長、吉田副座長、泉専門委員、小林専門委員、長尾専門委員、藤本専門委員、本間専門委員、松本専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、高橋評価専門官、鈴木技術参与、工藤係長、藤井係長

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 クレソキシムメチル農薬評価書(案)(非公表)

資料3 クレソキシムメチル論点整理ペーパー(非公表)

6. 議事内容

堀部課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから「農薬専門調査会評価第二部会(第6回)」を開催いたします。

本日は評価第二部会の専門委員の先生方8名に御出席をいただいております。また、食品安全委員会から4名の先生方に御出席をいただいております。

それでは、以降の進行を小澤座長にお願いいたします。

小澤座長

それでは、議事を進めたいと思います。本日の議題は「(1)農薬(クレソキシムメチル)の食品健康影響評価について」でございます。評価部会で審議する農薬は、あらかじめ幹事会でその特徴などを踏まえつつ、審議をお願いする評価部会を決めております。2月1日の幹事会において、本剤はこの評価第二部会での審議を依頼されております。

本日御出席の親委員の先生方におかれましても、審議に御参加いただきまして、それぞれ御専門のお立場から御意見をいただきたいと思っております。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議は非公開で行いますので、よろしくをお願いいたします。

まず事務局より、資料の確認をお願いいたします。

堀部課長補佐

お手元にお配りしております資料の御確認をお願いいたします。評価第二部会の議事次第。右肩に非公開と書いた1枚紙。本日の座席表、評価第二部会の専門委員名簿。

資料1「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2「クレソキシムメチル農薬評価書(案)(非公表)」。

資料3「クレソキシムメチル論点整理ペーパー(非公表)」。

更に追加資料といたしまして、Chronic Toxicity Studyのコンフィデンシャルレポート、メーカー提出のものを追加資料として御準備させていただいております。不足等がございましたら、事務局までお申し出くださいませ。

小澤座長

先生方、よろしいでしょうか。「(1)農薬(クレソキシムメチル)の食品健康影響評価について」を始めたいと思っております。

まず経緯を含めまして、事務局より御説明をよろしくをお願いいたします。

高橋評価専門官

資料2の3ページをお願いいたします。本剤は2010年7月に農林水産省から適用拡大の申請に伴う基準値設定依頼がございました。その際に併せて魚介類の基準値設定依頼がされております。2010年8月に諮問がされまして、今回の評価に至っております。

剤の概要は6ページでございます。構造式は6に示したような形をしているもので、E-体の方のみをクレソキシムメチルと命名されております。ストロビルリン系の殺菌剤でございます。ミトコンドリアの電子伝達系阻害による呼吸阻害で殺菌作用を示すものでございます。1997年に初回農薬登録をされました。ポジティブリスト制度に伴う暫定基準が設定されております。ここは抜けてしまっているのですが、海外では米国、EU各国、豪州等で登録がされております。

7ページ「安全性に係る試験の概要」でございます。今回は農薬抄録を中心に評価書をまとめさせていただきました。JMPR、米国、EFSAの評価書につきましては、ADIが全く同じ値でございましたので、横表のADIの設定に係る各試験のNOAEL等のところのみ記載しております。JMPRにつきましては、畜産物の代謝試験のみを引用に使ってお

ります。

12 行目「1. 動物体内運命試験」でございます。

「(1) ラット」の血中濃度推移でございます。結果は表 1 に薬物動態学的パラメータを示してございます。AUC につきましては両用量群、雌雄間はほぼ同じでございました。高用量では吸収の過程が飽和されているということが示唆されているということです。先ほど打ち合わせの中で、飽和という言葉はあまり適切ではないのではないかとということで、小澤先生から高用量では吸収が低いことが示唆されたという修文を御提示いただいております。

血中濃度につきましては、大部分が血漿中にございました関係から、松本先生から一部修文をいただいておりますが、血球には結合していないと考えられております。吸収率につきましては 8 ページに具体的な数値、低用量で 63%、高用量で 23~27% 算出されております。

4 行目から体内組織分布でございます。放射濃度が比較的高かったものとして、胃腸管、肝臓、腎臓等ございました。いずれにしましても、生体内での蓄積性は認められないという結果でございます。

9 ページから代謝物の同定定量の結果でございます。尿中は親化合物は検出されておられません。主要代謝物として M9、M2、M1 といったものが認められております。

10 ページからかなりの数の代謝物の同定定量の結果でございますが、例えば 10 ページの表 3 の上から 2 つ目で単回経口投与の 50 mg/kg 体重投与群の尿のところを見ていただきますと、雌雄で雄の方には M6 が結構多く出てきているのですが、雌の方では M6 はかなり少なく、M1 というものが多く認められているというのが代謝物の同定定量の特徴だと思われま。

そのほか、糞中の主要成分は親でございました。胆汁中にも親化合物は検出されていないという結果でございます。代謝経路としましては、19 行目に 4 つほど示されております。そのほか、親化合物 E-体と異性体 Z-体 (M0) という代謝記号で示しておりますが、その反応は非酵素的と推察されております。

12 ページから排泄試験の結果でございます。糞尿中の排泄試験でございますが、単回経口投与、反復経口投与で実施されておまして、結果は表 5 に示してございます。主要排泄経路は糞中でございます。

22 行目から胆汁排泄試験をやっておまして、低用量ですと胆汁中の排泄率は 43% 程度でございました。胆汁を経由した糞中への排泄が主要経路と考えられます。

13 ページの 7 行目からオートラジオグラフィーの結果が示されてございます。同じく胃腸管、肝臓、腎臓等への分布が高いということが認められております。

20 行目から「(2) 畜産動物」を用いた試験で「ヤギ」の試験でございます。7.1 ppm の低用量と 450 ppm の高用量で試験が実施されました。ヤギにおいては尿中への排泄の方がやや優位でございます。最大で 69%、糞中に 24% 程度認められております。組

織中では腎臓、胆汁等への残留が認められました。低用量ですと乳汁、可食部への移行は少ないという結果で、肝臓で 0.038、腎臓で 0.142 mg/kg 程度の残留でございました。代謝物につきましては、高用量群で同定されておりまして、M9、M1、M2 といったものが認められております。

一番下から「ニワトリ」の試験でございます。結果は 14 ページからでございますが、こちらは 10 ppm、180 ppm という濃度で実施されております。やはり組織中への残留は低い傾向でございます。卵につきましても低用量で 0.012 mg/kg 程度の残留でございました。代謝物につきましては主要成分としまして、M9 が認められております。ヤギで認められた M2 は、ニワトリの方では検出されない代謝物でございました。

動物体内運命試験は、以上でございます。

○ 小澤座長

評価書の 7 ページの 21～22 行目にかけて「高用量では吸収の過程は飽和されている」という書き方がされておりますが、このような脂溶性化合物の象徴からの吸収は一般的には受動拡散によるものと考えられるので、飽和という言葉を使いますと薬物輸送体の関与が示唆されるわけですが、そういうことは考えにくいということで、「高用量では吸収率が低いことが示唆された」というくらいの言い回しにしておいた方が適切かと思えます。

10 ページで尿中代謝物の性差について少し触れていただきましたけれども、M6 と M1 という比較的顕著な性差を示す代謝物ですが、抄録の 357 ページに推定代謝経路が代謝物の番号付きで書かれております。親化合物、ペアレントが真ん中辺りに書かれておりますが、そこから真下に下りたものですね。これが M1 ですか。それから、上の方に開裂生成物があるかと思えますけれども、開裂生成物を経て更に斜め左上の 490M6 とあるものが M6 でございます。これらは加水分解はエステルですね。そうすると M1 はエステル加水分解酵素による代謝経路ということになりますでしょうか。M6 は開裂した後に、これもエステルの加水分解があるということでございます。

ラットにおいては、シトクロム P450 を始めとして、発現量に性差がある P450 が幾つか存在しています。雄に高いもの、あるいはほぼ雄にしか発現していないもの。また、雌に高いものというものがありますので、そういった性差のある薬物代謝酵素に依存した代謝経路なのだろうと。あくまでも推測ですが、そのように考えれば、話としては合っているのではないかと思われます。特におかしなこととか、後で出てきますけれども、代謝物の毒性も含めて考えまして、申請者に取り立てて聞かなければいけないということはなさそうだと思います。

13 ページ以降、畜産動物の御説明をいただきました。13 ページの 29 行目「代謝物は 450 ppm」なので「m」を入れていただければと思います。ヤギの高用量の代謝物でありまして、M9、M1、M2 ということで、これは後で急性毒性の試験がなされておるので、それを見て対応を考えていけばよろしいかと思えます。暴露評価対象物質の観点からであります。

大体そのくらいなのですが、最初の御説明した吸収の飽和のところ一言言い忘れたのですが、こういうデータを見ますと、高用量では吸収されずに糞中に排泄されている投与量に対する割合が高いとか何とか、そういう言い方をしたくなるのですが、本剤は腸肝循環、胆汁中排泄はかなり無視できないということがあります。ですので、糞中排泄率だけを見ても、この AUC 比の 2.3 倍とか 2.1 倍に何となくうなずけない。糞中排泄率の差はそんなに大きくないのではないかという印象もあるので、高用量では吸収率が低いという程度の言い方にとどめておけばと思いました。

動物体内運命試験については以上でございますが、先生方から何か御指摘あるいは御追加等があれば、よろしいでしょうか。

そうしましたら、植物体内運命試験に進んでいただければと思います。よろしく願います。

高橋評価専門官

14 ページの 14 行目「(1) りんご」の植物体内運命試験でございます。植物体内運命試験は小林先生から修文等をいただいております。

「葉面処理」でございますが、こちらはそれぞれの資料の分布は表 6 に示してございます。果肉、果芯等はあまり分布はございませんでした。先生から追記いただきましたとおり、果皮にかなりの部分が残留しているという結果でございます。

26 行目「早期処理」。栄養成長の初期において花や葉を処理した場合の結果でございますが、こちらでは果実への移行が少ないことが示されております。同じく果皮に大部分が残留しておりました。

15 行目に小林先生から、果芯の値が少しおかしいのではないかというコメントをいただきました。時間的な関係から事前に申請者の方に確認できませんでしたので、後ほどコメントということで出していただければと思っております。

15 ページの 8 行目「高濃度果実処理」でございます。こちらにつきましても果皮から果肉、または果芯への移行は小さいことが示されております。

15 ページの 21 行目「代謝物同定・定量」でございます。結果は 16 ページの表 9 に詳細が示されております。果実中の大部分が親化合物でございました。代謝物として、M1 と M2 の抱合体、M9 の抱合体が認められております。いずれも量的には微量でございました。

11 行目からのボックスでございます。表中の数値を小林先生から修正いただきました。抄録の数値は間違っているようですので、こちらにつきましても申請者に確認、修正要求をさせていただきたいと思っております。

13 行目「(2) 小麦」の試験でございます。

「低濃度処理」でございます。残留放射能は子実中で低い傾向でございました。わらに比べると、わらの 0.5%、包穎の約 3% というような残留の数値でございます。17 ページの表 10 にそれぞれの試料での分布を示してございます。

17 ページの 5 行目「 高濃度処理 」でございます。こちらも低濃度と同じような分布の傾向でございました。

19 行目「 代謝物同定・定量 」でございます。結果が 18 ページの表 12 に示してございます。小麦につきましても残留成分の主要なものは親化合物でございました。代謝物としまして、M9 の抱合体が 11.2% という量で認められました。そのほか M0、これは Z 体でございます。M1、M2 の抱合体、M17 といったものが同定されております。

15 行目「 (3) ぶどう 」でございます。結果は 19 ページの表 13 に示してございますが、同じく主要成分は親でございました。認められた代謝物は、ぶどうでは M2、M9 に加えて M54 といったものが認められております。

19 ページの 6 行目「 (4) ねぎ 」の結果でございます。表 14 にそれぞれの部分での放射能の分布、20 ページの表 15 に主要成分等をまとめてございます。こちらにつきましては、放射能の大部分が表面洗浄液中に検出されております。その成分のほとんどが親化合物という結果でございました。主要代謝物は M9 でございますが、0.5% TRR 未満という結果でございました。

20 ページの 4 行目「 (5) てんさい 」の結果でございます。結果は表 16、17 に示してございますが、吸収移行はほとんどないという結果でございました。同じく大部分が親化合物として検出されております。代謝物としまして、M1、M2 の抱合体といったものが認められておりますが、いずれも 10% 未満でございました。

これらを総括しまして、20 ページの 24 行目から、植物体内における主要代謝経路をまとめさせていただきました。最終的には抱合化、天然成分へ取り込まれて、結合残渣を生成するという経路でございます。こちらにつきましても非酵素的に Z 体の生成が認められたという結果でございます。

21 ページの 6 行目「 3. 土壌中運命試験 」でございます。

「 (1) 好氣的土壌中運命試験 」でございますが、結果を表 18 にまとめてございます。好氣的条件下で急速に分解して、それに代わって分解物 M1 が増大しております。半減期につきましては、標識体で若干違っているのですけれども、親化合物は 3 日ないし 6 日未満、M1 は 38 ないし 57 日という結果でございました。M1 のほか CO₂ の発生が認められております。

23 行目「 (2) 土壌吸着試験 」でございます。有機炭素で補正した吸着係数 243~762 という数値でございました。

22 ページから「 4. 水中運命試験 」の結果でございます。

「 (1) 加水分解試験 」の結果でございますが、pH が高いほど加水分解率が大きくなるという傾向でございます。それぞれ半減期が pH5 ですと 875 日、pH7 で 34 日、pH9 で 7 時間という結果でございました。分解物としまして M1 が同定されております。

14 行目「 (2) 水中光分解試験 (蒸留水、自然水) 」でございます。こちらも同じく分解物として M1 が認められております。東京の春の太陽光に換算した半減期としまして、

蒸留水で 90.6 日、河川水で 24.3 日という結果でございました。

26 行目「(3) 水中光分解試験(緩衝液)」でございます。親の半減期としまして、東京の太陽光換算で 115 日という結果でございます。

「(4) 水中光分解試験(自然水)」でございます。こちらの半減期は 23 ページにございますが、東京の春の太陽光換算で 467 日という結果でございます。

9 行目「(5) 代謝物/分解物 M1 の水中光分解試験」を実施しております。自然水と純水で実施されておりました、自然水で東京の春の太陽光換算で 73.2 日、純粋で 143 日という結果でございました。

20 行目「5. 土壌残留試験」の結果でございます。クレソキシムメチルと分解物 M1 を分析対象としておりますが、クレソキシムメチルと M1 を併せた半減期として、最大で圃場 50 日程度となっております。

24 ページ「6. 作物残留試験」でございます。こちらはクレソキシムメチルと代謝物 M2、M9 といったものを分析対象としております。最大残留値は最も高いものというルールで捕りましたところ、食用かえでが最大となっております。一般的に食べる作物としまして、にらで 16.7 mg/kg、ターサイで 19.1 mg/kg 程度の残留でございました。代謝物 M2 につきましては、ぶどうの果実で最大 0.19 mg/kg、M9 についてはももの果皮で 1.98 mg/kg。可食部では、ぶどうの果実で M9 は 0.24 mg/kg 検出されております。

14 行目「(2) 魚介類における最大推定残留値」を算出してしております。ニジマスを用いた魚類濃縮性試験の結果、BCF が 115 でございました。それを基にして計算した数値から最大推定残留値は 0.021 mg/kg と計算されております。

以上でございます。

小澤座長

植物体内運命試験で 14 ページから御説明をいただいたところではありますが、小林先生から幾つかコメントをいただいておりますけれども、御追加等がございましたらよろしくお願いたします。

小林専門委員

一番気になったのは、15 ページの表 7 のところで、抄録の方に果実中の分布割合というのが書いてありました。その果実と申しますのは、ここに書いてある果肉、果芯、果皮ですけれども、その合計で果肉と果芯を合わせたものが 11.3%と出ていて、果皮は 88.7%と出ていました。ここで計算をすると 0.046 と 0.045 で同じくらいなのにパーセンテージが違うのでおかしいと思って、そこを確認していただきたいです。表 6 などを見ますと、果皮はかなり値が大きいです。ここは小さいなど。高濃度処理のところも果皮はかなり大きく出ています。

ところが、表 9 の早期処理のところですが、真ん中のカラムで果肉と果皮の合計値ですが、0.036%果皮、0.005%果肉で、合計で 0.041%と出ています。ここに書いてある果肉は果芯を含んでいるのですけれども、0.041%だと少ない方があっていいのか、果

皮が大きいのがよくわからないので、果実中の分布割合が 88.7% だったら、果皮は計算したら 0.361 くらいになってしまいますので、そこを確認していただきたいというのがあります。

16 ページの小麦で、これはタイプミスだと思いますけれども、16 行目の「Zadok」となっているところは「k」の前に「c」を入れてください。16 行目に 2 つあります。

ぶどうの特色は M54 が出ているということですね。あとは特別にありません。

小澤座長

作物の種類によって代謝物が若干違うということですね。

小林専門委員

若干違いますね。作残なども親と M2 と M9 を調べているんですけども、出てくるのと出てこないのといろいろあって、暴露評価対象物質が懸念されるところです。

小澤座長

わかりました。それは最後にまとめて議論をさせていただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

ほかに先生方から何か御質問などがあれば、よろしいでしょうか。

そうしましたら、一般薬理試験に進んでいただければと思います。

高橋評価専門官

24 ページの 21 行目「7. 一般薬理試験」の結果でございます。結果は表 20 にまとめてございます。平滑筋の収縮に若干の影響が認められているようでございますが、その他はあまり影響は認められておりません。

26 ページ「8. 急性毒性試験」。まず原体の急性毒性試験の結果でございます。表 21 でございますが、いずれも弱い結果でございました。

26 ページの下から原体混在物-1、代謝分解物の M1、M2、M9 の急性経口毒性試験が実施されております。結果は 27 ページの表 22 でございます。M1 の結果でございますが、1 本の試験として単独、雄の LD₅₀ が 2,000、雌の LD₅₀ は 1,090 と出ていますけれども、抄録中は雄と雌を足して約 2,000 という LD₅₀ が出ています。あまりなじみがないのですが、抄録に詳細な説明もないままにこうなっていたので記載しているのですけれども、この値についての取扱いを後ほど検討いただければと思います。そのほか、M1、M2、M9 はいずれもあまり毒性が強くないという結果でございました。

4 行目「(2) 急性神経毒性試験」でございます。投与の影響は認められませんでしたので、最高用量が無毒性量でございました。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。眼の刺激性につきましては、軽微な刺激性が認められました。皮膚につきましては吉田先生のコメントを反映させていただきまして、刺激性は認められなかったという結果に修正しております。皮膚感作性につきましては、Maximization 法で陰性の結果でございました。

急性毒性試験は以上でございます。

小澤座長

一般薬理試験は御説明いただいたとおりかと思えます。

26 ページの急性毒性試験の(1)は特に問題ないかと思えますが、27 ページの表 22 のまとめ方。これは代謝物ですね。M1 の LD₅₀ の値、「雄 + 雌 : 約 2,000」という表記はどうかということですが、これに関して何か御意見をいただければと思えます。吉田先生。

吉田副座長

27 ページの表 22 ですが、M1 について、それぞれ雄と雌で数字が得られておりますので、あえて雌雄を足した約 2,000 という数字を残しておく必要はないのではないかと思いますので、私は削除をしてもいいかなと思っております。いかがでしょうか。

小澤座長

という御意見をいただきましたが、ほかの毒性の先生方はそれでよろしいでしょうか。+ というのはあまり見かけないということで、雌雄は分けて書くということでありませう。それから、刺激性及び皮膚感作性試験でございます。ここに関しては、どうも背景に作業暴露も考えに入れてということがあるようでございますが、吉田先生からこのようにコメントをいただきまして、事務局の方で修文という対応にさせていただいております。吉田先生、ここは何か御追加などはよろしいですか。では、この修文でよろしいということで、ほかの先生方から何か御意見はありますでしょうか。

それでしたら、その先をよろしく願います。

高橋評価専門官

28 ページ「10. 亜急性毒性試験」の結果でございます。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)」でございます。吉田先生から一部修文をいただきました。「Wistar 系」ラットということで修文をいただいておりますが、後ほど過去の記載等も含めコメントをいただければと思えます。こちらの試験結果は表 23 に示してございます。

まず表に入ります前に、本文の 7 行目でございますが、ALP、ALT の低下が全投与群で認められております。これにつきましては、14. (1) のメカニズム試験がかなりの数を実施されております。ここに関しましては松本先生から、メカニズム試験の結果等を受けまして、この剤の毒性と判断しないでよいと思えますというコメントをいただいております。

肝の比重量、肝臓の所見等につきまして、松本先生、吉田先生、泉先生からコメントをいただいております。それらを反映いたしまして、表 23 の形で事務局の方で修文させていただきました。結局この間の「脂肪浸潤」につきましては、こここのところでは削除という取り扱いになってはいますが、用語については吉田先生と泉先生から、不適切ではないかというコメントをいただいております。申請者の方に確認しましたところ、「脂肪変性」という言葉に改めたいというコメントが来ております。こちらでは消えてしまっているんで

すけれども、そういったコメントを得られました。以上、修正等を加えまして、無毒性量としましては、雄で 2,000 ppm、雌は最高用量の 16,000 ppm という結果に変更になっております。

29 ページの 2 行目「(2) 90 日間亜急性毒性試験(マウス)」でございます。こちらにつきましては、いずれの投与群においても異常は認められなかったという結果でございます。肝の比重量につきましては、事務局の方からコメントを入れさせていただいておりますが、特段のその他、生化学等の病理所見等はございませんでしたので、毒性としなくていいというコメントを反映させていただいて、5 行目からを削除しております。無毒性量としましては、雌雄とも 8,000 ppm に変更となっております。

30 ページの 2 行目「(3) 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)」でございます。25,000 ppm の雌雄で軽度の体重増加抑制、投与初期の嘔吐、下痢、Alb 及び TP の一時的な減少等が認められております。無毒性量としましては雌雄で 5,000 ppm でございました。

12 行目「(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験(ラット)」でございます。検体投与に関連した影響は認められなかったという結果でございます。

20 行目「(5) 90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)」でございます。こちらは 16,000 ppm で体重増加抑制、摂餌量の減少が認められましたので、4,000 ppm が無毒性量でございました。神経毒性の方は認められておりません。

亜急性毒性試験は以上でございます。

小澤座長

28 ページの「10. 亜急性毒性試験」の御説明をいただきました。毒性所見に関する用語の訂正、その他が幾つかございます。脂肪浸潤などでございますが、この辺りはいかがでしょうか。今の御説明で何か御追加等があるようでしたら、いただきたいと思っております。

松本先生、ALP、ALT に関してはいかがですか。

松本専門委員

ここで全部御説明してしまっているのかどうか。ただ、ここに書いてくれていたので、おおまかにだけ御説明をしますと、今、事務局から御説明いただいたように、全部の投与群で ALP が減少するというようなことがありました。この委員会での ALP とか酵素系の増加は毒性として見てきたのですけれども、低下するのはなかなか毒性とは判断しにくいというような流れで来たのではないかと思います。

ただ、この剤の場合は投与群のすべてで、低用量を含めて低下したということがあって、例えば ALP についてはアイソザイムを調べて、ALP には臓器由来性の特性があるので、どの臓器由来のものかという検索とか、あるいは ALP が下がるときに食事性の脂肪と関連するとか、測定上、酵素を失活させるような因子が存在しないか、あるいは肝臓だけではなくて腎機能を含めて幾つかの実験がなされたというのが、メカニズムまでいかないと思っておりますけれども、調べられた。

その結果、明らかになったのは、ALP の低下はどうやら小腸由来の ALP が下がったの

であって、ほかの肝毒性を表すような肝細胞由来とか、あるいは発生毒性などで出てくる骨代謝に関するものとか、そういうものの ALP の変化はなかったという結果になっています。それと用量相関性がないということから、最後のまとめとして、どうも減少したのは小腸由来のものであるけれども、まとめてしまうと ALP の低下を起こすと考えられる点について検索したけれども、特に生体影響を示唆するような結果は得られなかったということがまとめかなと私は思いました。以上です。

小澤座長

御説明をありがとうございます。これは確かに一連の最後の方に出てくるメカニズム試験のところ、かなり詳細にやってくれております。そのときにもし必要であれば御議論をと思えますけれども、今いただいた松本先生の御説明で、ほかの先生方から御質問はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、ALP、ALT の低下はこの剤の毒性と判断しないということで進めさせていただきます。

肝比重量に関しても御説明をいただいたと思いますが、更に吉田先生からのコメントということで、これは泉先生もコメントをいただいておりますが、脂肪浸潤という言葉は不適切ではないかということで、申請者からも用語が不適切であったため、脂肪浸潤は脂肪変性と改めると回答をいただき、更に減少は毒性であろうかということも踏まえて、ここは所見は消すということになっております。この辺りは吉田先生、あるいは泉先生から何か御追加等がありましたらと思いますが、よろしいでしょうか。

泉専門委員

言葉の使い方が間違っているなということ、最近日本語で脂肪変性という言葉はなく、脂肪変化の方が正しいです。日本語では変性でもいいと思えますけれども。

小澤座長

吉田先生、何かありますか。

吉田副座長

特にありません。

小澤座長

どうもありがとうございました。あとは肝比重量の議論はこれ以上、特にここではよろしいでしょうか。では、そこはパスします。

前田評価調整官

1点確認させていただいてよろしいでしょうか。こちらの雌の肝比重量につきましては血液所見がないということですが、雄の 16,000 ppm の肝比重量の増加については 8,000 ppm で体重増加抑制と GGT 増加があると。その上のものに見られた肝比重量の増加なので毒性と取るという解釈でよろしいですか。用量によって肝比重量の増加を毒性と取る場合と取らない場合が今回分かれているわけですが、そこは用量相関性という意味から判断されたということで確認させていただいてよろしいでしょうか。

吉田副座長

用量相関性ではなくて、この雌の肝比重量は、ほかに何か肝機能検査等において肝毒性を示唆する所見は得られなかったということで、雌はよろしいのではないかという、今までもそうしてきたという判断だと思います。

小澤座長

よろしいですか。「(2)90日間亜急性毒性試験(マウス)」に関しては、毒性所見の取り方について御議論があって、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量であると考えられたということに修正をいただいております。吉田先生、ここは特に御追加はありますか。

吉田副座長

特にないのですけれども、この剤はラットもイヌもマウスも90日では非常に毒性が弱く、長い2年にすると腫瘍が出てくるという剤です。マウスでは血液生化学検査もしております、それでも影響がないということで、これだけを毒性とするのは今までの評価と違うことになるので、基準を併せて、この形でよろしいのではないかと思います。

小澤座長

どうもありがとうございました。「(3)90日間亜急性毒性試験(イヌ)」、「(4)21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)」、「(5)90日間亜急性神経毒性試験(ラット)」については、(3)について吉田先生から若干の御追記をいただいておりますが、特に何か補足あるいは御追加等がなければ、「11.慢性毒性試験及び発がん性試験」に進んでいただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

では、よろしく申し上げます。

高橋評価専門官

30ページの30行目「(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。25,000 ppmの雄で体重増加抑制、摂餌効率の低下、雌の方では特段の影響は認められなかったということで、無毒性量は雄で5,000 ppm、雌で25,000 ppmという結果でございます。

31ページに松本先生からPltの値について、投与前の測定値を確認しておいた方がよいというコメントをいただきまして、間に合いましたので申請者の方から回答を得ております。ここに追記させていただきましたとおり、-1週での値がこちらの通りの値でございます。

31ページのボックスで、これ以下に出てきますラットの2年間慢性毒性試験と2年間発がん性試験に関する吉田先生のコメントになります。こちらはそれぞれ再評価、肝臓のがんに関する所見につきまして、再評価が行われております。そちらの理由等も含め、記載した方がよいというコメント。当初、再評価の結果のみを別に項立てをして書いていたのですけれども、それを各試験の後ろに理由付きで書いた方がよろしいということでコメントをいただきまして、それぞれ後ろの方はそういった形で対応の修正をさせていただきます。

後ろの方で藤本先生からもコメントをいただいておりますが、Peer reviewを行った理由

の記載が抄録の方にないということで、こちら申請者の方に確認をしました。それが4行目のボックスの一番下のパラグラフでございます。Carcinomaしか見られなくてadeno maがなかったということで、他段階の発がんが認められていないという結果になっていたことから、Peer reviewを行ったというのが理由のようでございます。

6行目「(2)2年間慢性毒性試験(ラット)」でございます。結果としまして、非腫瘍性病変は32ページの表24でございます。肝臓、少し低い用量で体重増加抑制等が認められております。こちらにつきましてもALP、ALTの低下が認められておりますが、毒性学的意義はないものと考えられたとまとめてございます。

非腫瘍性病変につきまして、16行目に松本先生から赤血球関係の値について、データを確認した方がいいということでコメントをいただきました。先ほど追加で机上配付をさせていただきましたコンフィデンシャルと書いた追加資料がこちらに関連する試料でございますので、後ほど併せてコメントをいただければと思っております。

その先は腫瘍に関するコメントでございます。まず腫瘍の結果でございますが、33ページの表25がオリジナルの報告書の結果でございます。肝細胞がんがそれぞれ見られておりますが、腺腫等の所見が取られておりませんでした。胆管腫、胆管がんが1例程度認められております。

こちらに関連して、雌雄を合計した形でもともと表にオリジナル25をつくらせていただいたのですけれども、その意味がないということ吉田先生、泉先生からコメントをいただきました。見え消しにすると見にくかったものですから、表25は完全に合計を取った形で書き直しをさせていただいております。

それ以下が再評価に関する吉田先生の修文等を反映させていただいております。それを受けたPeer reviewの結果が33ページの表25で、仮番として表25-2とさせていただいております。肝細胞の腺腫、腺癌がそれぞれ認められております。こちらの試験では有意差は認められておりませんが、腺腫、腺癌の合計で有意差が出ております。結果としましては、16,000 ppmの雌雄で観察された肝腫瘍の増加は投与による影響と考えられた。また、8,000 ppmの雌では再評価において無増加傾向が認められたことから、投与との関連性が示唆されたという結果でございます。

33ページの20行目「(3)2年間発がん性試験(ラット)」でございます。こちら非腫瘍性病変の結果が34ページの表26でございます。肝臓、体重増加抑制は先ほどの慢毒とほぼ同じような結果となっております。一部、泉先生から追記をいただきました。吉田先生から10行目のコメントで、こちらは事務局の方で増加を付けたり付けなかったりしたこともあって、いただいたコメントでございます。比重量、生化学等につきましては、これまでも増加、減少を入れております。各病理所見等につきましては見られた所見、特に増加とか図に書いてきましたので、増加を削除という形で対応させていただきました。

同じく腫瘍性病変の表27につきましては、合計を削除した形で書き直しをさせていただきました。表27がオリジナルの報告書の結果になります。

35 ページの表 27-2 が Peer review の結果でございます。こちらでは雌の方の 8,000 ppm 以上で有意差の認められる肝細胞腺腫の発生が認められております。オリジナル、再評価の結果より、8,000 ppm 以上の投与群の雌で観察された肝腫瘍の増加による影響と考えられたという結論でございます。

20 行目からでございますが、(2) の慢性毒性試験と発がん性試験は同時期、同施設、系統も同じラットを用いたということで、合わせた形で評価をしております。それが表 28 に示してございます。それぞれ合わせた形で評価しますと、肝臓の腫瘍につきまして、8,000 ppm から有意差が認められております。

まとめとしまして、36 ページの 2 行目から 8,000 ppm 以上の雌雄では肝腫瘍の発生頻度増加が認められ、検体投与に起因する変化と判断されたという結論でございます。

36 ページの(4) が先ほどの再評価の結果でございますが、こちらを削除して、各試験の中にまとめてございます。

37 ページに藤本先生のコメントで、再評価の理由に関するものでございます。

5 行目「(4) 2 年間発がん性試験(ラット)」で系統を比較したでございます。Wistar の Chbb という系統を拡張期試験で共通で使っているのですが、それと Wistar 系の 10 行目からあるこちらの系統を用いて、0 と 16,000 ppm のみの投与ですが、比較試験が実施されております。

結果でございますが、それじれの病変の結果、腫瘍の発生頻度を 38 ページの表 29、30 としてまとめてございます。結論としましては、系統間の比較では雄の感受性は同等、雌は感受性が低いと考えられたと吉田先生からの修文をいただいております。

38 ページの 7 行目「(5) 18 か月間発がん性試験(マウス)」でございます。結果は表 31 でございますが、体重増加抑制、肝臓、腎臓への影響が認められております。こちらの雌の肝小葉中心性脂肪浸潤につきましても、申請者から脂肪変性に改めるという回答をいただきましたので、適切な用語に修正させていただきたいと思っております。

長期毒性試験は以上でございます。

○ 小澤座長

それでは、30 ページに戻っていただきまして、慢性毒性試験及び発がん性試験の「(1) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。ここに関しては松本先生からコメントをいただきまして、血小板について念のために投与前の測定値を確認しておいた方がよいという御意見をいただき、申請者から資料を提出してもらったということでございます。- 1 週ということで載せていただいております。まずこの点につきまして、松本先生、何か御追加あるいは御解説をいただければと思います。

○ 松本専門委員

特段ございません。背景データ内ということで、毒性と見ないと書いてあったのですが、最低用量群の 1,000 ppm から有意差が幾つも見られるものですから、少なくともこの 1,000 ppm 辺りの影響を全く無視できればいいのかなと思って、その前の数字を出し

ていただいたのですけれども、1,000 ppm のイヌがもともと若干高めだったのかなということ。あとは申請者が言う背景値の中にほとんど入っていて、唯一気になるのは 25,000 ppm の 14 週くらいのところがちょっと高いですけれども、減少ではないので背景値の範囲内ということではよろしいかと思いました。

○ 小澤座長

- 1 週で 514 というのがあるわけですから、ほとんどレンジの中のということですね。先生方、ほかにこの件はよろしいでしょうか。イヌの慢性毒性試験に関してはよろしいですね。

31 ページの「(2) 2 年間慢性毒性試験(ラット)」に関しては幾つかの論点がございします。一番問題となりそうなところは、再評価の結果をどのように評価書にまとめるか。その辺りのことかと思えます。32 ページに関しては、各投与群で認められた毒性所見、非腫瘍性病変が表 24 にまとめられていて、肝細胞及び胆管腫瘍の発生頻度が表 25 に示されているということではありますが、この辺から再評価のことも含めて考えていかなければいけないでしょうか。

その前に、32 ページの 16 行目のボックスに松本先生から、血液に関してコメントをいただいております。ここはどうでしょうか。

松本専門委員

大した話ではないですが、表を見たところ、今までと違う数値が並んでいたの、気になって確認していただきました。事務局の方でコンフィデンシャルの資料が配られていますけれども、この中を今、確認させていただきまして、その数値自体は生のものということで結構だと思います。ただ、単位が違いまして、ヘモグロビンが g/dL ではなくて mmol 換算にしてあったので、関連する MCH とか MCHC などが見慣れない数字になっていたという点が 1 つ。

ただ、よく見ますと、測定に使った機器があまりメジャーなものではないのではないのかというのが 1 点と、ラットで赤血球の数が 6,700,000 とかヘマトクリットが 37% とか、実は気になっているんですけれども、これ以上は踏み込まないので、これはこれでデータを確認したということと、毒性については特段問題にはならないということでもいいと思います。

小澤座長

この件に関して、ほかの先生方から何かありませんでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしますと、いよいよ肝細胞の腫瘍に関する御議論かと思えます。複数の先生方からいただいている雌雄の頻度の合計は、表をつくる段階で事務局に直していただいているということでもあります。再評価結果に関しても、現時点で見え消しにさせていただいていますが、別項目になっていましたが、それを(2)と(3)に入れて書いていただいております。本委員会としては再評価を行った理由というか、そういったことも明確にしなければいけないのではないのかというコメントを吉田先生、藤本先生からいただいております。

す。そういった背景があるのですが、各先生方から御意見あるいは御説明をいただければと思っております。

藤本先生、御追加等があれば、よろしく願いいたします。

藤本専門委員

今おっしゃったとおりで結構だと思います。再評価結果に吉田先生からの御修文で、こういう書き方しかないのか。さっき理由を書いていたいて、その理由が1行くらいあった方がいいのかなと思うのですが、どう書いたらいいのかが難しいかなと思いますので、事実を並べて、再評価しましたという形で、吉田先生の御提案どおり、2つの試験ごとに出していただく方がわかりやすくなっていると思います。

小澤座長

今、藤本先生がおっしゃられたところは、33ページですね。Pathology working groupによる再評価ですか。

藤本専門委員

これがなかったところです。

小澤座長

この再評価結果の御修文を吉田先生からいただいたということですが、どうぞ。

吉田副座長

私が33ページの4行目から書いたのは、抄録からそのまま引いたのですけれども、もともと何で再評価したかということがきちんと書かれていないと、実を言うと再評価した方が雌雄の頻度等は若干低くなっているところもあるので、評価書を後から見た人が、甘い評価をしたのではないかということも言われかねない。

恐らく藤本先生も泉先生も同じだと思いますが、33ページの2行目に書いた再評価をした理由で、これは31ページの四角の枠の中に「事務局より」で書いてあって、もともと非遺伝毒性だったら、altered foci、adenoma、carcinomaと増えるところがないのは変だということだったが病理の研究所に伝えたけれども、受け止めてもらえずということそのまま書くわけにはいかない。

私は1994年ですので、ある程度は肝臓の腫瘍のクラシフィケーションは決まったときだと思うのですが、ひょっとしたらPeer review結果の方が現在の肝臓腫瘍の分類には即しているのではないかと思うので、私の意見としてはこのPeer reviewを受け入れたいのですが、もともと何でPeer reviewをしたかというところはもう少し書き込む必要があるかと思っております。

○ 小澤座長

何で再評価をしたのかを書き込むという点においては、藤本先生も全く同じお考えでいらっしゃると思いますし、最初に藤本先生から御意見をいただきましたけれども、そこはもう少しないといけないという御趣旨だと思います。

藤本専門委員

ただ、書きにくいですね。

小澤座長

その手がかりとして、31ページの「事務局より」で、経緯について確認しましたということですが、これもそのままは使えないでしょうからということでございます。

吉田副座長

そういたしますと、31ページの枠内をどうまとめるかということですが、恐らく所見自体がどうもちゃんとしているかというところに疑義が生じたのではないかと思いますし、普通は肝臓の腫瘍だと多段階で来るけれども、御専門の泉先生と廣瀬先生のお知恵を借りた方がいいかもしれないですが、何か理由はきちんと書き込むべきだとは思いますが。恐らく多段階でどうのこうのということだと思えます。

小澤座長

泉先生、いかがでしょうか。

泉専門委員

病理診断がいかにあいまいであるかということ露呈したような感じがしないでもないですが、そのとおりでありまして、肝臓の場合は腺腫とがんと分けるというのは、ヒトではあり得なくて、ラットではこういうことが行われているので、無理がある。それにしても、あまりにも数字が違い過ぎるので、あとのPeer reviewを取るしかないと思えます。表25はPeer reviewのデータは全部入っているのでしょうか。

高橋評価専門官

表25がオリジナルの報告書の結果です。

泉専門委員

そうすると、これで評価するわけにはいかないということですので、それを残すかどうか困ったことだと思っています。雄と雌を足すなどということはありません。吉田先生が既に指摘されていたので、私が書く必要は全くなかったのですけれども。

小澤座長

両方並列に載せるのはどうなのかということは、素人目にも気になるところでありますけれども、いかがでしょうか。廣瀬先生、何か御意見をいただければと思います。

廣瀬委員

まずこのPeer reviewをした理由ですけれども、私は単に肝細胞がんだけが見られて、肝細胞腺腫が見られなかったという所見ですので、それだけで信頼性が低くなるなという気がします。31ページの括弧の中に書いてある理由を見ると、非遺伝毒性発がん物質だとadenoma、carcinomaがあつて、遺伝毒性発がん物質だとcarcinomaだけだという理論になっていますが、これは絶対にあり得ないことで、遺伝毒性の発がん物質であるジエチルニトロソアミンとかこの発がん物質を投与したときでも、当然フォーサイ、adenoma、carcinomaという段階を経て腫瘍が発生しますので、ここの理由は書くともまずいのではないかと思いますから、単にadenomaが見られなかったということでもいいのではないかと思

います。

小澤座長

どうもありがとうございました。吉田先生、どうぞ。

吉田副座長

私は先ほど泉先生がおっしゃった病理組織学的診断が適切でない部分が見られたためとか、そういうことではないかと思えます。私は表 25 や表 20 もまだ残しておいた方がいいのではないかと思えます。これを見ましても、16,000 あるいは 8,000 辺りに腫瘍が増えているということ自体は、その後の結果とそう変わりがないので、これを残しておいて、その診断について、あいまいさや不適切性があつたために再評価を行って、こうだった。この専門調査会としては、再評価したもので評価したという方がいいのではないかと思えます。

1 つは、再評価については抄録の 169 ページから記載されているのですが、どの標本を見たかということですが、どうも全例の肝臓を見直したわけではないようです。肝腫瘍性病変全例なので、肝臓全例を見直しているわけではない。169 ページの PWG の再評価方法の 1 行目ですが、担当の病理の方も入っているし、外部からの Peer review が入って 8 人で行われてはいるのですが、どうも全例ではなさそうだから、やはり表 25 も残しておかざるを得ないのではないかというのが私の考えですが、いかがでしょうか。

小澤座長

先生方、いかがでしょうか。

泉専門委員

よくわからなかったのですか、全例を見直していないというのは、どこを見たらわかるのですか。

吉田副座長

この抄録の 169 の再評価方法のところの 1 行目です。診断結果に基づき、肝腫瘍性病変全例のと書いてあります。これが肝臓全例のならば、すべての肝臓ですが、肝腫瘍性病変全例のとなると、ひょっとしたら表 25 で腫瘍が出てきたようなものを見ている可能性があるのではないかと思えます。この訳が正しいのであれば。

小澤座長

例えば表 25 の 8,000 ppm の 3 例とか 16,000 ppm の 8 例ないし 9 例だけを見ているということですか。20 ではないですね。確かにそうなると、両方オリジナルを残して、このような理由で病理組織学的診断に適切でないという言い回しをしていいかどうか。適切でないと思われる点があるため、あるいは疑義が生じたため、再評価が行われたとか、そういう 1 文を入れる必要があるかなということですね。

先ほどの廣瀬先生の御意見でも、腺腫が含まれていない所見をまとめることは、それだけで病理診断の信頼性が低くなると思わざるを得ないという御意見をいただいていますので、病理組織診断に適切ではないと思われる点があつたので、再評価が行われたという文

章を書くのは、そんなに悪いことではないと思いますが、私の解釈で誤りはないでしょうか。

廣瀬委員

私はそれでいいと思います。

小澤座長

ありがとうございます。そのように踏み切ってもいいかなという気もしますが、いかがでしょうか。それではまずいという御意見がおありでしたら是非。

そうしましたら、その細かいところは文章にするとき、事務局と御専門の委員で詰めていただくということですが、経緯に関しては今のような病理組織学的診断に疑義が生じた、あるいは適切でないと考えられる点があるので再評価を行ったという顛末を入れていただき、専門調査会としては表 25-2 に示す結果を用いて評価を行ったといった文章を入れてまとめていただければと考えますが、先生方、それでよろしいでしょうか。

堀部課長補佐

1点だけよろしいでしょうか。先ほど吉田先生の方から、再評価の対象が腫瘍性病変の全例ではないかということがあったのですけれども、そうすると例えば表 25 のオリジナルの方の 8,000 ppm のところだと恐らく雄ですが、再研究の対象は肝細胞がんの症例が 3 例になると思いますが、下の再評価結果のところに行くと、肝細胞がんと腺腫を両方やると 4 という数字が出てくるので、対象がどれだったことをもう一度、これは申請者側の方に確認をさせていただきたいと思います。表現に適切性があるかどうかということに疑念が残りますので、ここは再確認させていただきたいと思います。いずれにしても、今の御議論の結論には全く影響を与えないと思いますが、そこは念のためにやらせていただきます。

吉田副座長

そこは是非していただければと思います。

小澤座長

どうもありがとうございます。ついでにと言ってはあれですけれども、教えていただきたいのですが、表 25-2 の今の議論の部分ですが、肝細胞腺腫 1、肝細胞がん 3、肝細胞がん/腺腫 4 という書き方は、病変部が合計 4 という見方をするんですね。

吉田副座長

多分これは発生頻度なので、肝細胞腺腫を持っている動物が 1 例、肝細胞がんを持っている動物が 3 例、どちらかを持っている動物が 4 例という、これは単純に足し算になっていますね。

堀部課長補佐

でも、そうすると、雌の高用量群が 4 足す 2 は 5 にならないです。

吉田副座長

ですから、これは両方持っている動物がいるということです。

小澤座長

ありがとうございます。私もそこを知りたかったんです。

では、ここは事務局レベルで更に御確認をいただくと、御専門の先生方の中で最終的に御確認をいただくということをお願いいたします。この2年間のラットの慢性毒性試験で漏らしたところはないでしょうか。

「(3)2年間発がん性試験(ラット)」は34ページの表26の表記の仕方ですね。泉先生から御追記をいただいております。尿細管鉍質沈着ということですが、どうぞ。

泉専門委員

有意差があったか何かで、追加したのだと思います。

小澤座長

有意差があったので御追加いただいたということですね。ありがとうございます。

吉田先生のコメントで、対照群がゼロでないものに関しては、増加を付けるか付けないかということは統一をさせていただいているということで、よろしいでしょうか。

吉田副座長

はい。

小澤座長

それ以外に、表27がこの試験の肝腫瘍の発生頻度のオリジナルの結果であります。更に再評価の結果が表27-2にまとめられているわけでございます。評価書の書きぶりは、35ページのところはほぼ全文で下線付きでお示しいただいておりますが、これは吉田先生の御修文でしょうか。

吉田副座長

35ページにつきましては、先ほどの33ページと同じ文章です。その前に、病理所見が適切でなかったのではという文章を付けていただくことになると思います。

小澤座長

ありがとうございます。それから、表28の再評価結果の併合、これはこれでよろしいでしょうか。

吉田副座長

はい。

小澤座長

最終的に36ページの2~3行にまとめを入れていただいて、その結果、8,000 ppm以上投与群の雌雄では、肝腫瘍の発生頻度の増加が認められ、検体投与の起因する変化と判断されたと結んでいただいております。

吉田副座長

重要な部分を申し上げなかったのですが、33ページの表25-2で評価した場合、16~18行にそのまとめを書いたのですけれども、有意差が付いた16,000については雌雄ともいいと思いますが、8,000の雌はどうするか。有意差が付かなかったので、ここでは書かな

いということにするかどうかをこの部会でお決めいただきたいと思います。取るということにして書いたのですが、8,000の雄の4はゼロに対して4で、どうして取らないのだとか、統一性が取れていないので、取るなら取る、取らないなら取らない。それが25-2です。

あと27-2については、雌については恐らく8,000と16,000でadenomaが増えているのでいいでしょうということですが、雄についてはむしろ8,000で間細胞がんが増えている、16,000で若干減っているのですけれども、ここはどこか有意差はなかったのでしょうか。この8,000と16,000の記載をどうするかということも皆様に御検討いただきたい点です。この有意差の付かない増加傾向をどうしようかということところです。それを書き込むか書き込まないか。

小澤座長

これは37ページの藤本先生から、Pは0.05をカットオフにすればという御意見も今の御意見と関係するところですね。そういうことも含めまして、是非御議論をいただきたいと思います。一緒でも全然構わないと思いますが、33ページの17行目の「8,000 ppm 群雌では」です。ここはどうしましょうか。有意差のカットオフも含めて、藤本先生、何かございますか。

藤本専門委員

ここは確認をいただかないとわからないですけれども、抄録でも0.01しか再評価の方では出していないわけですが、これは0.05の有意差が付かなかったから0.01しか出ていないのか、そこがよくわかりません。実際に25-2を見ると、先ほど吉田先生の御指摘のように、雌の8,000が問題なわけですが、確かに頻度が合計しても6だったところが5に落ちていきますので、0対5ですが、ここはその0.05で有意差が付くのかどうか。付かなければ、先ほどおっしゃったような議論が必要で、これは傾向としては取るべきかと思えますけれども、付けばあまりそういう議論も必要ないということで、確認いただくべきところかと思えます。

小澤座長

これは確認していただく以外、ここでこれ以上の議論をしても結論には至らないかと思いますが、それでいいですか。これはそのようにさせていただくとして、そうするとNO AELで問題になりますか。

吉田副座長

ならないです。

小澤座長

わかりました。そのほかに、表27-2についても同様な議論になるのでしょうか。

吉田副座長

表28もそうです。表28、表36、雌の800 ppmを見ますと70分の1で対象群が75の1です。微妙な数字でして、あららという感じがします。

もう一点、これは私の書きぶりが間違っていたのですが、35ページの15行目「オリジナルの表かと再評価の結果より」と書いてありますが、オリジナルでは評価しないということになったので、再評価の結果よりのみ残していただきたいと思います。

小澤座長

そうしますと、この関連する表はすべて確認をいただきたいということになります。NOAELについては問題にならないということではよかったかと思います。

ラットの慢性毒性及び発がん性試験に関しては、(3)までよろしいでしょうか。

藤本専門委員

先ほどと同じことですが、表25-2についても、がん腺腫の合算の数値がオリジナルの頻度と単純足し算になっているところがあって、ここは確認いただかないといけないと思います。

小澤座長

では、今までの論点をすべて御確認いただくということではよろしくをお願いします。

前田評価調整官

1点よろしいでしょうか。34ページの一番左下ですが、表27の一番下の行は「肝細胞腺腫+肝臓癌(肝細胞癌+胆管癌)」となっているのですが、これはこの表現でよろしいかどうかという御確認です。

吉田副座長

恐らく肝臓がんにくっつた中に肝細胞がんと胆管がんがあるということだと思います。

小澤座長

泉先生、よろしいですか。

泉専門委員

こんな言い方は要らないのではないかと思います。肝細胞腺腫と肝細胞がんを足すのはいいですが、それに肝細胞癌と胆管がんを足したデータは、本当は要らないのではないかと思います。ですから、これを全部取る方がいいのではないかと思います。

小澤座長

この行自体取ってしまうということですか。

泉専門委員

はい。

小澤座長

わかりました。大変重要な御指摘をいただいたかと思います。この件に関して、ほかによろしいでしょうか。

(4)は系統差を検討してございますが、ここはいかがでしょうか。Wistar系のCRIGIの系統雄の感受性と比較をしておるといってございませう。これは雄の感受性はもともと使っていたという言い方が正しいかどうかはわからないのですが、Chbb:THOMとこの新しい系統との間で感受性は同程度であったが、雌の感受性がこの新しい系の方が低い

と考えられたということでしょうか。ここに関しては何か御追加等がありますでしょうか。

38 ページの表 29 に関しては、先ほど行ったのと同様の御議論かと思えますけれども、適切に修正していただいていると思います。

表 30 に関しては PWG による再評価を括弧書きで加えていただいております。PWG による再評価ということで、ここはこれでよろしいわけですね。(4) の系統差の比較に関しては、何かほかに御追加等あるいは議論すべき点はよろしいでしょうか。

そうしますと、残りが「(5) 18 か月間発がん性試験(マウス)」でございます。ここは肝臓の脂肪浸潤。これは適切性は確認していただいて直したということですが、何か御追加等はよろしいですか。

そうしますと、ちょうど中間ですが、そのまま行きますか。それともブレイクしますか。

堀部課長補佐

休憩をさせていただきます。

小澤座長

そうしますと、45 分まで休憩を取らせていただきます。よろしく申し上げます。

(休 憩)

小澤座長

では、39 ページの「12. 生殖発生毒性試験」の御説明をよろしく願いいたします。

高橋評価専門官

「(1) 2 世代繁殖試験(ラット)」でございます。結果は表 32 にまとめてございます。一部、松本先生から修文をいただいております。それに関連するコメントは 19 行目の一番下に GGT の増加に関するコメントで、長尾先生からもいただいております。それらを反映しまして、最終的には親動物の 4,000 ppm 以上で体重増加抑制、児動物についても 4,000 ppm 以上で体重増加抑制が見られましたので、無毒性量としましては親動物、児動物とも 1,000 ppm という結果でございました。繁殖能に対する影響は認められなかったとなっております。

40 ページから「(2) 発生毒性試験(ラット)」でございます。こちらにつきましては、最高用量 1,000 mg/kg 体重/日まで投与しまして、母動物、胎児にも検体投与に関連した毒性は認められなかったという結果でございます。催奇形性も認められておりません。

11 行目から「(3) 発生毒性試験(ウサギ)」でございます。こちらも 1,000 mg/kg 体重/日まで投与しまして、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったということでございます。同じく催奇形性は認められなかったとなっております。

以上でございます。

小澤座長

生殖発生毒性試験の御説明をいただきましたが、御修文等を含めまして、長尾先生、も

し御追加等がありましたらよろしくお願いいたします。

長尾専門委員

修文についてはありません。催奇形性試験の方はラットで一番高い用量で有意に胸椎の不完全骨化が統計学的有意差を持って見られたのですけれども、これは背景データの範囲内にあるということなのでいいかなということで、ラットもウサギもいずれも催奇形性はないということでもよろしいかと思えます。

小澤座長

ありがとうございます。GGT に関しては松本先生のコメントを受けて、長尾先生に御同意いただいたので、統計学的有意差の見られた変化のみを記入ということで直していただいております。松本先生、特段よろしいですか。

松本専門委員

はい。

小澤座長

そうしますと「13. 遺伝毒性試験」をよろしくお願いします。

高橋評価専門官

40 ページの 20 行目から、原体を用いた遺伝毒性試験でございます。結果は表 33 にまとめますが、*in vitro* の染色体異常試験の S9+ と形質転換試験の一部で陽性の結果が認められておりますが、それ以外の試験は陰性でございました。結論としましては、クレソキシムメチルには生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとのことでございます。

42 ページ、代謝分解物 M1、M2、M9、混在物 1 について、復帰突然変異試験、細胞形質転換試験が実施されておまして、いずれも陰性の結果でございました。

以上でございます。

小澤座長

根岸先生の修文を反映していただいておりますが、本間先生、よろしく申し上げます。

本間専門委員

根岸先生の修文案のとおりで結構です。ただ、遺伝毒性試験の中に形質転換試験が入っていますけれども、これは遺伝毒性試験ではありませんので、削除してください。もしくはその他の試験の方に入れるようにしてください。海外の評価書の方で JMPR と USEPA の遺伝毒性の評価が書いてありますけれども、これに関しても形質転換に関してはセルトランスフォーメーションアッセイと言うのですけれども、特に言及されていませんから、これは遺伝毒性試験ではありません。特にこれは陽性が出ていますが、これに関しての陽性は、問題があるかどうかは説明が何もできませんから、これがあると非常に困りますので、削除してください。この中で特に一つだけ染色体異常試験の陽性結果が出ています。

これに関しては中身を見ますと、沈殿が出ている非常に高い用量、しかも細胞の分裂指数を見ますと、それでも非常に高い毒性ですので、この染色体異常試験の陽性に関しては、

非生理的な条件下による非特指摘な反応と解釈することができますので、遺伝毒性のエビデンスは非常に低いと考えます。結論としては、遺伝毒性は問題ないということでもいいかと思いますが、形質転換に関しては説明のしようがないですから、削除していただきたいと思います。

小澤座長

非常に明快地御説明をいただいたと思います。どうぞ。

本間専門委員

ですから、形質転換に関する記載と表はすべて削除していただきたいということと、代謝物に関しても同じです。もう一つ、最後の代謝物の原体混在物 1 というデータが抄録には見つからなかったのですけれども、どこでしょうか。

高橋評価専門官

抄録の 281 ページです。抄録のページが 7 からになってしまっていて、申し訳ございません。

堀部課長補佐

281～283 と 287 以降が該当ページになります。その前半の記載が抜けていまして、失礼しました。

本間専門委員

特に問題はないと思います。

小澤座長

特に問題はないということではありますが、細胞形質転換試験の記載がところどころに散りばめられているようなので、これは非常に注意して、削除の方をよろしくお願いします。そもそもこれは発がん性試験ですから、少なくともこの項目に入っていること自体が不適切ということになりますので、よろしくお願いします。

全体として削除にしますか。その他の試験にしますか。

本間専門委員

その他の試験に入れるかどうかは、どうしましょうか。特に重要な知見とは思いませんけれども。

小澤座長

ただ、陽性が出てしまっていることをどう解釈するか。これで陽性が出たからといって。

本間専門委員

そういう明確な基準がないです。

小澤座長

形質転換試験で陽性が出たからといってという明確な基準がないわけですね。

本間専門委員

例えば染色体異常試験であれば、*in vitro* で染色体異常が出たとしても、小核試験が陰性であれば問題はないとこれまで解釈していましたが、形質転換試験に関しては特

に基準がないですから、評価しようがないです。

小澤座長

さて、どうでしょうか。これは何かいいお知恵を是非拝借したいところではありますが、海外の評価書はどうしていますか。

本間専門委員

記載がないです。文章の中には遺伝子突然変異とか染色体異常試験は問題ないと書いてありますけれども、形質転換に関しては言及されていません。

小澤座長

セルトランスフォーメーションテストはないというのもないですか。

本間専門委員

この評価書を見る限りは、記載がないです。

小澤座長

2008年のGLP試験ですしね。

吉田副座長

新しいですね。EFSAは2010年。

小澤座長

これは評価する基準がない。抄録の291ページに書いてあることは何ですか。細胞形質転換率がFischerの直接確率検定でP値0.01以下。これは陽性対照ですね。

本間専門委員

陽性なことは間違いありません。

小澤座長

評価はできない。本剤の発がん性に関する考察を*in vitro*の形質転換試験とは別に行われて、まとめもしっかりしたものができるわけなので、本剤の発がん性に関しては閾値も取れるし問題になることはないということでもまとめられると思いますが、その中で行われているセルトランスフォーメーションの試験をどう評価して、どう扱うかということに尽きるわけですね。その他の試験に移して、事実だけを書くという考え方もあるかと思いますが、考察をしないで評価書をつくってしまっているのかという気もいたします。本間先生、何かいいお知恵を是非。

本間専門委員

今、言ったように、その他の試験にそのまま記載するだけでもよろしいかと思います。考察はできません。発がん性があるということで、その辺の一律を論じることはできるかもしれませんが、それは発がん性の専門家の方も異論があるかもしれません。

吉田副座長

1点お伺いしたいのですが、細胞形質転換試験は毒性試験の一つの評価としては、これは国際的に認められていますか。

本間専門委員

現在、OECDはガイドラインを作成中です。

吉田副座長

そうしたら、参考データですかね。

高橋評価専門官

原典は236ページです。

小澤座長

シリアンゴールデンハムスターのSH細胞で、陽性対象がベンゾ[a]ピレンで、DMSOに溶解している。これは結局、いわゆる古典的な形質転換コロニーの発生頻度を見ているだけです。

本間専門委員

論文は幾つか出ていますので、GLPでやることは特にできないことはないですけれども、国際的な共通のガイドラインはまだはっきりしていません。しかも、遺伝毒性に入れるかも、まだ全然論議されていません。

小澤座長

少なくとも遺伝毒性に入れるのはまずいので、その他の試験に入れるならば入れる。事実のみを記して、何とまとめるか。その一文がどうなのか悩むところですね。あるいは抄録に資料として挙がっている以上、黙殺するわけにはいかないように思いますけれども、参考データという手もありますか。

本間専門委員

参考データでよろしいかと思えます。

坂本評価課長

もしわかれば教えていただきたいのですが、この試験が陽性であるということは、それをもって遺伝毒性試験ではないということですので、遺伝毒性は発がんだということを示唆するデータではないわけですね。ということは、ADIの設定に影響がないということろまでは言って間違いのないということでもよろしいでしょうか。

本間専門委員

細かいことを言うと、物によってはプロモータアッセイとイニシエーションアッセイと2種類やることがあります。この場合はどちらも見れるような状況にありますので、イニシエーション活性がないかという何とも言えないのですけれども、ほかの遺伝毒性試験の方が解釈等で優先されますので、例えば遺伝毒性が陰性でこちらが陽性であれば、通常の解釈としては、仮にその形質転換があったとしても、それはプロモーション効果だということで、遺伝毒性はなしという解釈でもよろしいかと思えます。

坂本評価課長

もしそうであれば、遺伝毒性試験がないというところで、これは陽性ではあるが、ないということだけははっきりさせておけば、よろしいのかと思えますが、いかがでしょうか。

小澤座長

その一連の判断を書き込んでおいた方がいいですね。結論としては、その他の試験に事実だけは書いていただくと。

吉田副座長

今まで参考資料だと、事実は書いて参考資料と明記するということですね。それは書くけれども、評価には使わなかったということですね。どうして使わなかったかを一言書いておかないといけないのですけれども、本間先生、何かよい文言はありますか。

本間専門委員

もうそれだけです。遺伝毒性試験ではないからということもあります。

小澤座長

ただ、*in vitro*の形質転換ということは事実ですね。最終的に言えば、ヒトに対する外挿性がないとか、そういうところまで行くわけですね。なぜ評価に使わなくて、参考データにしたのか。

吉田副座長

遺伝毒性試験ではないから。

小澤座長

それでいいですか。

吉田副座長

本間先生、もう一つ。この試験は発がん性試験の代替の一つとしては、まだ国際的な認証は受けていないということですか。

本間専門委員

多分プロトコールとしては多分数年以内にガイドラインに載るかもしれないですけれども、果たしてそのガイドラインが発がん性のガイドラインなのか、遺伝毒性のガイドラインになるのか。まだ宙ぶらりんの状態です。ですから、最終的な解釈は難しいです。

小澤座長

前段の文章はできるような気がします。細胞形質転換試験の陽性の結果は、遺伝毒性を示唆するものではないと書いてしまってもいいですか。

吉田副座長

参考データですから、評価もしなくていいわけですね。こういう結果であったけれども、調査会としては国際的に認知されたものではないので、評価にも使用しなかったということで、とりあえずは収めておく。

小澤座長

陽性だったということは事実として出さなければならないですけれども、本試験は国際的に広く汎用されたものではないので。

本間専門委員

文章は後で。

小澤座長

よろしく申し上げます。評価には使用しなかったという辺りをうまくまとめていただくということで、どうもありがとうございました。

ほかの先生方がよろしければ、42 ページのその他の試験の御説明をよろしく願いいたします。

高橋評価専門官

「14. その他の試験」でございます。

(1) が先ほど松本先生から御説明がありました、ALP、ALT の活性の低下に関するメカニズム試験になります。ここに関しましては、43 ページのボックスに松本先生からコメントをいただいております、結論が明確に得られていないものについては表まで要らないというコメントをいただきましたので、表 36~39 については削除ということで対応させていただきたいと思っております。

43 ページの 3 行目から具体的な試験でございます。

ALP の変動を見た試験でございます。結果は表 35 の方に示してございまして、腸 ALP と肝臓/骨 ALP を測定しております、腸 ALP の減少が認められたという結果でございます。

12 行目からの試験は、ALP の変動に関して脂肪と炭水化物がどのように影響をするかという結果でございます。修文をいただいておりますとおり、いずれも ALP 低下に關与する明らかな結果は得られなかったということでございました。

44 ページの 2 行目から、血清中に何らの抑制物質が生成するか否かを検討した試験でございます。特段の生成は認められなかったという結果でございます。

45 ページ。腸 ALP の濃度への影響試験でございます。摘出した小腸の ALP 濃度を比較した試験でございます。この結果は検体投与による腸 ALP 濃度の低下は認められなかったという結果でございます。

45 ページの 11 行目から、補酵素との関係を見た試験でございます。こちらは検体と代謝物を見ておりますが、いずれも補酵素による再活性化を阻害することはなかったという結果でございます。

46 ページの 2 行目から、ALT の変動に対する脂肪炭水化物の影響を見た試験でございます。7 行目からございますが、試験の結果、ALT は検体投与に関係なく絶食による低下した。脂肪または炭水化物の添加群と無添加群の ALT 活性はほぼ同等であった。検体を通じた場合には ALT がわずかに増加する傾向が認められたという結果でございます。

11 行目から、血清中の Glu、ChOl、TG を測定した試験でございます。通常飼料と脂肪または炭水化物を加えた飼料を用いて試験が実施されております。結果は表 36 に示されておりますが、総合的にはショ糖またはオリーブ油の添加の有無にかかわらず、検体投与群の Glu または TG の低下が認められたという結果でございます。

以上の結果、ALP または AIT は飼料摂取の有無により顕著に変動することが確認された。絶食動物における両酵素の低下は、検体投与による低下に比して極めて大きかった。ALP

の低下は腸 ALP の低下によるものであった。最終的には量酵素の活性低下は検体の有害作用によるものとは考えられなかった。更に ALP 及び AIT の低下を引き起こすような病理所見も認められなかったとまとめられております。

47 ページの 8 行目から、尿中の酵素排泄を確認した試験になります。その結果としまして、酵素の低下は検討投与に起因する腎毒性または腎機能への影響によるものではないと考えられたと結論しております。

18 行目から、肝酵素活性に及ぼす影響を見た試験でございます。25 行目からございませとおり、16,000 ppm の雄で P450 の有意な増加、PROD の活性亢進が認められました。アイソザイムの 2B1 の活性亢進が認められております。GGT の増加はミクロソーム酵素誘導に起因していると考えられたという結論でございます。48 ページに、対象群に対する値でございますが、今の酵素の測定結果の実測値を載せてございます。

48 ページの 5 行目から、変異肝細胞巢のイニシエーション活性を見た試験でございます。結論としては肝腫瘍イニシエーション作用はないものと考えられたと。一部、先生から修文をいただいております。

24 行目から、変異肝細胞巢プロモーション活性試験でございます。こちらの結果は、一部修文をいただいておりますが、検体が肝発がんプロモーション作用を有することが示唆されたという結論でございます。

これ以下、(6)～(9)の試験に関して、49 ページの 8 行目から藤本先生のコメントをいただいております。(6)～(9)の試験は S 期反応試験ということで記載してございましたが、一般的ではないというコメントをいただきまして、BrdU 取り込み試験ということで修文させていただきました。

10 行目から 3 週間の混餌投与で BrdU の取り込みを確認した試験でございます。その結果、16,000 ppm 投与群で細胞増殖性の統計学的に有意な増加が肝小葉内、特に門脈周囲体で観察されたという結果でございます。

21 行目から、16 か月齢のラットに 3 週間投与して、同じく BrdU の取り込みを見た試験になります。こちらにつきましても門脈周囲体での細胞増殖活性に有意に増加が認められたという結果でございます。

31 行目から若齢と老齢ラットを比べておりますが、齢による差は認められなかったという結果でございます。

50 ページの 3 行目から表 42 に対するコメントを吉田先生からいただきまして、削除の対応をさせていただきました。

5 行目から 1、6、3 週間混餌投与、または回復群を設けた BrdU の取り込みの試験でございます。表題等を藤本先生から一部修文いただきました。各投与期間後の標識率が表 38 にまとめてございます。こちらにつきましても 16,000 ppm の門脈周囲体での BrdU の標識率が有意差をもって増加をしております。回復後のことに関しましては表を削除して、吉田先生から本文中に一部、17 行目またはこの変化は可逆性であると考えられたと。この

細胞増殖活性は門脈周囲体に最も活性が高いと考えられたという修文をいただき、追加させていただきます。

51ページの(9)で3週間投与したBrdUの取り込みを見た試験でございます。こちら先ほどと同じく門脈領域に増殖が認められました。800 ppmでは検体投与の影響は認められなかったという結果でございます。肝発がんに関して吉田先生から、このメカニズム試験のまとめの追記をいただきまして、16行目から追記をしております。8,000 ppm以上のクレソキシムメチル投与群で増加した肝腫瘍のメカニズムはプロモーション作用であり、肝細胞の持続的な細胞増殖が発がん過程に関与していると考えられた。閾値が認められたという追加をいたしております。

恐らくこの後に先ほどの細胞転換試験を参考として記載するのかなと考えております。以上でございます。

小澤座長

そうですね。この後に先ほどの形質転換の試験を加えていただくことになるかと思えます。

「14. その他の試験」は42ページからでございますが、かなり広範な試験をやっております。46ページまでにわたりますが、「(1)クレソキシムメチルのラット血清酵素活性に対する作用」ということで、これは松本先生からいただいたコメントと非常に関連するところで、実際に43ページの上に松本先生のコメントを書いております。実験結果の表をあえて示す必要はないのではないかとということですが、もち少し理由をすれば、松本先生からここに書いていただいております。もう既に亜急性のところ御説明をいただいておりますが、おまとめいただければと思えます。

松本専門委員

特にここでは要因を調べたので、結果はポジティブなものは詳しく説明するのはいいですけれども、ネガティブというか、差がなかったというものをあえて細かな数値まで示す必要はないのではないのでしょうかという提案だけです。

小澤座長

あとはALP、ALTともに活性低下の毒性学的な意義がどうなのかということもあると思えますけれども。

松本専門委員

1つだけ気になりましたのは、薬物動態を見たときに糞で腸に長くとどまっていたように思いまして、それが小腸に対して何らかの影響がなければいいなと個人的には思っていたのですが、そこもほかの毒性パラメータがサポートするデータがなかったので、そういう意味で一番最初に申し上げた、これまでもこの委員会で20%ないし30%の低下は毒性としてこなかったという辺の帰結してしまうのですけれども、特段毒性としなくてもいいのではないのでしょうかという結論です。

小澤座長

頭の整理をさせていただきたいのですが、代謝動態に関しては吸収率との関係で、糞中に排泄される放射能が各群は結構あるのですけれども、それは腸管循環が起こる剤なので、その寄与が考えられて、見かけ上は胆汁排泄を介して糞中に出ている放射能があると私は解釈しておりました。

改めて今、松本先生から御指摘を受けて、腸管に残るということはないのかということですが、抄録の340ページを見ると、低用量、高用量での経時的組織内分布という表があります。腸管という項目だけを見ると、少なくとも低用量では、これで残るとは言えないなという。ただ、高用量ではどうですか。120時間まで見ると、腸管における残留は、取り立てて目くじらを立てる知見とは言い切れないように思います。

松本専門委員

私が気になったのは、胃内容物と腸内容物の中になりにくいのですか。今、先生が言われた340ページの表ですけれども、胃内容物と腸内容物のところが結構高い数字が22時間くらいまで続いているので、代謝として先生が言われた、吸収されてという、そこはそれで私は理解できるのですけれども、腸にかなり高い数値が見られるので、その影響がないかなと気になりました。

小澤座長

腸管循環で戻ってきているのではないかというのが、1つの解釈としては成り立つような気がしますが、120時間ですね。腸管内容物はどうやって取っているのでしょうか。これは単回経口ですからゾンデででしょうね。そうすると、腸管内容物はまさか絶食したまま実験をするわけにはいかないでしょうから、ある程度は固形物が腸内にあって、一方、吸収されて全身循環、肝臓にまた戻ってきて、胆汁排泄をされると。胆汁排泄をされたものは、グルクロン酸抱合体が結構たくさん出るようですので、腸内細菌のβ-グルクロニダーゼといったもので元の代謝物に戻って、更に門脈から吸収されて肝臓に戻る。その繰り返しをしているので、腸管内容物に相当長い時間、放射能が検出されるのは、おかしくはないと思います。ほかに毒性所見が見られないということも併せて考えれば、ここから特段、毒性学的に意義があることを引き出すのは難しいかなと思います。

ほかに血清中のグルコレステロールと中性脂肪に対する影響も含めて、何か御追加等が先生方からおありであれば、よろしいでしょうか。

よろしければ「(2)ラットを用いた反復経口投与後の尿中への酵素排泄」。これは腎毒性を否定しているということのようで、これはよろしいかと思えます。

「(3)3週間混餌投与によるラットの肝酵素活性に及ぼす影響」で、47ページの28行目からの2行が私は納得できません。GGTはγ-GTですね。2段階発がんあるいはプロモーションの実験をやっているときに、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼの活性上昇がフォーサイの上に認められるかということとは当然あって、これこそ廣瀬先生にお尋ねするのが一番いいと思いますが、それはGSTフォーサイですね。GGTは上がりませんか。

廣瀬委員

GGTの陽性のフォーサイもできます。大体 GSTP と似たような。それは血清の GGT が上がるとか、そういうことではないです。

吉田副座長

これは肝臓中ではないですね。

小澤座長

ですので、検体に対する適用反応としてのミクロソーム酵素誘導に起因するという書き方は、私はおかしいと思うので、この2行は削除をお願いします。

吉田副座長

確かに CYP の 2B1 は誘導されたことは事実なのかもしれませんが、実を言うと肝臓で腫れているのは門脈域なので、必ずしも一致はしていないから、私も「アイソザイム 2B1 の活性の亢進が示唆された」までで止めておくということに賛成です。

小澤座長

「統計的に有意ではないが」の一文も消していいですね。「示唆された」で止めていただいて、あとの3行は消していただく。表37は事実なので、これはこれで OK ということかと思えます。

(4)と(5)が変異肝細胞業イニシエーション活性試験及びプロモーション活性試験ということで、ここは吉田先生から御修文をいただいております。ここは何か御追加がございいますか。よろしいですか。そうしますと、この結論は検体が肝発がんプロモーション作用を有することが示唆されたということであり、肝イニシエーション作用はないということを押さえた上でということです。

(6)、(7)、(8)、(9)までがS期反応試験という一般的でないと思われるということで、藤本先生からコメントをいただいております。それを受けて BrdU 取り込み試験と直していただいております。

(6)は先ほど吉田先生から御指摘をいただいた門脈周囲体の記述がありますが、これに関して何か御追加などはよろしいですか。ありがとうございます。

小葉中心性であれば、ヒトクローム P450、2B1 のローカライゼーションとも関連することなので、大変納得がいくという言い方は適切かどうかわかりませんが、納得できるのですが、この現象はヒトクローム P450 の 2B1 は必ずしも一致しないなというところだとどまるかと思えます。

その他に関して、藤本先生から御意見はありますでしょうか。

藤本専門委員

特にありません。

小澤座長

それでは、BrdU 取り込み試験に直していただくということであり、

50 ページにおいて、幾つかの表の削除並びに修文を吉田先生からいただいております。

であります、この辺りは何か御追加などはありますでしょうか。

吉田副座長

先ほど松本先生の部分と統一していただいて、特に減ったり増えたりしているのであれば残すということで、そうでなければ残さないということだと、これは増えているので、表 42 と表 38 と表 44 は残すことになってしまうのかもしれませんが。

○ 小澤座長

という御意見であります、表 42 と表 38 と表 44 ですね。そこは残していただくということになりますか。吉田先生、ここは本文中に出していただいたコメントのどこになりますか。50 ページのこの表は必要ですかということですか。

吉田副座長

本文中にも(6)(7)(8)と続いていて、本文中にも記載しているので、もういいのかなと思ったのですが、それは要するという御意見が強ければ残していただいて。

小澤座長

減少していて毒性学的意義が認められないということであれば、わざわざ表にすることはない。一方でこちらはどうかということですが、松本先生、どうでしょうか。

松本専門委員

同じことが文章に書いてあるのであれば、それはいいと思いますが、変化がある数字を生かすべきであれば、表は残すということではないかと思います。

小澤座長

という御意見もいただきましたけれども、ほかの先生方、泉先生あるいは藤本先生から、どちらがいいというような御意見をもしいただければ。今の松本先生、吉田先生のお考えに従って、これらは残していただくということになりますが、事務局、よろしいですね。

そうしますと、最後に 51 ページの(9)の末尾、16~20 行目に肝発がんメカニズムに関する一連の試験結果をまとめていただいております。非常に明快なまとめをしていただいているかと思いますが、ここに関してはよろしいでしょうか。何か特段の御意見があればと思いますが、よろしければ、このように最終的に、肝発がんのメカニズムに関する一連の試験結果をおまとめいただければと思います。

その他の試験で何か御意見があれば、是非ここでと思いますが、よろしいでしょうか。そうしますと、高橋さん、さっきの問題はわかりましたでしょうか。

高橋評価専門官

確認した結果ですが、5%の有意差検定もやっているらしいのですけれども、その具体的な有意差の変動の数字までは出てこない状況でした。再評価したラボの結果として、この1%を毒性とするという方向を決めているので、その部分だけを取ったというようなことという報告がありました。

小澤座長

わかりました。ありがとうございます。悩ましいところですけども、それは仕方ないかもしれませんね。

吉田副座長

1点、皆さんに確認をしたいのですけれども、今回 N70 としての実施している時期がほぼ同じなのですが、2年間の慢性毒性試験として N20 のものと併合試験でないものをコンバインしてしまってよかったかということですが、私は統計の専門家でないので、同じ時期だからいいのかなと軽く考えてしまって、そもそも別々で行われた試験の結果で、部屋の状況とかはわかりません。ひょっとしたら別に動物室だったかもしれないし、評価上、それを一緒にしてしまってよいのでしょうか。

小澤座長

非常に悩ましいところだと思いますが、この種のデータの統計処理に関して、確かに同時期ではありますが、それ以上のことはわからないわけですね。

泉専門委員

本来は別個だと思います。50 という数字が確保されているわけですから、あえて足す必要はなかったのに、これも雄と雌を足したのと近いような気がしないでもないです。

小澤座長

私たちがもし別個に見て評価をするということになれば、このドーズレスポンスだったら、申請者の考察はこれでよいですね。

吉田副座長

その場合は再評価グループが足してしまった表も削除しないと、これは別の試験なので、足したものは評価にも使わないということにしませんと、そこはきちんと述べないといけません。

例えば生殖発生毒性試験で、同じ時期にやったものを足すということはしないですね。

小澤座長

長尾先生、いかがですか。

長尾専門委員

しないです。

小澤座長

そうですね。これは委員会としてはどうしますか。抄録には出ていることですし、無下に私たちの判断で評価書から表 28 に相当するものを落とすこともできないように思いますが、吉田先生がおっしゃったように、理由を付けて評価には使わないとか何とかという一文を入れた方がいいのか。

吉田副座長

そもそも、これをごちゃごちゃしてしまってよかったかどうかということがわかりません。抄録自体の記載が毒性の評価として正しいかどうか、そこに疑問点があるということです。普通は複数の試験をごちゃごちゃとすることはありませんね。

小澤座長

そうすると、申請者から抄録として上がったものも評価結果の中に盛り込むかどうかという問題になるわけですね。

吉田副座長

2つをまとめてしまうことが評価にとって適切かどうかということです。適切でなければ、それは削除です。

小澤座長

私たち委員が抄録を見て、更に評価書たたき台を見て、表 28 の再評価結果の併合は適切でない判断すれば、評価書のたたき台からこれを削除するのはおかしくない。そういう判断でよろしいことになりますね。

吉田副座長

統計学的の専門家ではないので、どう考えるべきかを御示唆いただければ、大変ありがたいと思います。都合が悪いから削除するというのはよくないです。

小澤座長

どういたしましょうか。少なくとも別の日時に行われた試験の結果を数だけ統合して、例数を増やして、統計的パワーを上げるというプロセスが、少なくとも素人目にも妥当ではないと思われるのですけれども。

小泉委員長

例えば科学論文であれば、各試験結果について論文を書く場合はごっちゃにすることは全くないと思いますが、これは Peer review です。そうすると、たまたまこれは 2 件ですが、10 個の文献を全部レビューして 1 つの表にまとめるということはあるのではないのでしょうか。

小澤座長

これは申請者に投げますか。抄録があるとは言え、投げたとしても建設的な意見が返ってくるとは思えないですから、これを投げる意味はあまりないような気がします。

吉田副座長

これがもし統計的に有意差がなければ問題はないのですが、抄録の 172 ページに、慢性毒性試験と発がん性試験の両試験を併合した場合の評価ということで記載しているのですが、全く理由にはなっていないくて、一番最後のパラグラフの「一方」のところを皆さんに読んでいただきたいのですけれども、この 800 の雌を自分たちでまとめておかながら使わなかったのは、統計学的有意差が認められなかったことに加え、肝細胞がんの発生頻度は増加しなかったと。さっきは肝細胞がんだけしか増えていないからと言って再評価をしておいて、整合性が理由として取れない。

私はこの 800 の雌は出てこないのかなと。それをどんどん加えて母数を高くしてしまったことによって、何となく増えてしまっているような気がして仕方がないのです。

小澤座長

私もおっしゃるとおりだと思います。私も統計学の専門家ではないので自信を持って言い切れませんが、傾向として母数を多くすることによって有意差は拾いやすくなっているような気もするのですが、この評価をした申請者側では、P値 0.01 をもって判断すると言っているわけですね。とすれば、それを信じてもいいのかなという気もしますし、先ほど吉田先生がおっしゃられたように、抄録の試験結果を併合した理由、再評価をした理由。この2つに一貫性がないですね。この一連の申請者の考察は、委員会としては尊重することはできないというか、文言は難しいところですが、これに関する信頼性に疑いを持たざるを得ないというか、そういう判断になるかだと思います。有意差に関してはまだ調査中ということですね。

高橋評価専門官

私の方に別途メールでありますので、確認してきます。

小澤座長

わかりました。確認をしていただくことにします。ただし、ここで有意差が取れてしまったりすると相当大変な問題になってしまいます。しかも、これは ADI にも関わる用量なので、非常に判断が難しいところでもあります。

堀部課長補佐

その間に取りに足りないところですが、全体の書きぶりの関係を確認させていただいている間に高橋が帰ってくればと思います。

1つは、本当にささいなことで恐縮ですが、吉田先生の途中の修文のところ、Wistar ラットで Wistar 系を挿入していただいたところと Wistar のままになっているところがございます。従前の評価書ですと Wistar ラットで、その後に系統名がないものですから、Wistar ラットということにしていたのですけれども、今回はかなり特定の系統を使って書いているので、そういうふうにしていただいたのであれば、それをルールにしてもいいのかなという気もいたしました。その Wistar ラットと書くか、Wistar 系ラットと書くかに関して、従前は Wistar ラットといたるところに関して、先生方の御見解をいただければというのが 1 点目です。

小澤座長

これは明解な動機づけをいただいたように思いますが、例えば Chbb:THOM と書いてある場合に、Wistar 系を入れるかということだと思いますが、どうでしょうか。これは私には判断しかねるところなので、どうぞ。

吉田副座長

先生方も御存じのように、Wistar もいろいろなバリエーションがあるので、系を入れたくなったのですけれども、F344 にしても、F344 にも幾つかブリーダーがありましたから、今まですべてちゃんと書いてこなかったのも、それは書き方の問題もあるので、この部会だけではなくて、評価書全体ということで幹事会、ひょっとしたら納屋先生辺りがよいお知恵を持っていらっしゃるかもしれないと思います。

小澤座長

これは部会から幹事会に諮ることにしませんか。

堀部課長補佐

それでは、そうさせていただきます。もう一点は、先ほど泉先生からも御指摘があったのは、脂肪の変性は催奇変化だということですが、そこは変化と記載してよろしいでしょうか。

泉専門委員

日本語では病理学の教科書に変性と書いてあるの也有ります。ただ、最近、例えば病理学の英語の教科書を見ても、デジェネレーションという言葉はもうないので、何と書いてあるかという、ステアドーシスと書いてあるか、ファティーチェンジと書いてある事実がありますので、それに日本の教科書も後追いをするのだろうと思います。

堀部課長補佐

今回、申請者が言葉をコレクションしてきたときには、英語ではファティーチェンジという言葉を使ってきているものですから、先生が先ほどおっしゃった変化の方が適切なのか、どちらかなど。今は後追いで日本語が付いてくるだろうという話だったのですけれども、この部会として、それを先がけてもう変化と取るのか、あるいはまだ日本の教科書は変性なので、チェンジだけれども変性と取るか。そこを御示唆いただければと思います。

泉専門委員

何年も変性という言葉を使ってきているわけなので、あえて今ここで変えるのがいいのかどうかわかりません。

小澤座長

どうぞ。

吉田副座長

私は英語でファティーチェンジに変えたいということであれば、脂肪化でもよろしいのではないかと思います。

小澤座長

泉先生、脂肪化はおかしいですか。

泉専門委員

どれが適切になっていくのか、何とも言えません。

吉田副座長

先日、国際統一の教科書が出たようなので、確認をしてみます。

小澤座長

ありがとうございます。そういたしましょう。ほかにはよろしいですか。

これまでで申請者に投げるようなことはないのですが、今の問題に尽きるかと思ひます。あと残っているところは食品健康影響評価、暴露評価対象物ですけれども、ここは高橋さん抜きでというのはまずいですね。

小林先生から御意見をいただいております。小林先生、恐縮ですが、53ページの食品健康影響評価の後のところで、暴露評価対象物質について事務局からの問いかけがあって、先生から御意見をいただいております。

小林専門委員

これは悩ましいのですが、抄録の443ページに代謝分解経路図があります。座長がおっしゃったように、ラットでは左上の方に行ってM6ができます。それと下におりたM1という化合物ですね。メチルのところの加水分解。そこが毒性の主たるものだと思います。植物代謝はそれよりも下に下がって行って酸化するのでM2ができて、それと水酸化してM9が出来るということで、それはパラ位にOHが付いています。それが主で、これはりんご、ぶどう、小麦で検出されている。M9はねぎなどに出ているのですが、植物の方はグルコースの抱合体になっている。そういうのがりんご、小麦、ぶどうなどで出ております。それとぶどうで特色があるのは、右の方に行きますけれども、M54というのが出ています。これは動物代謝では多分出ていないのだと思います。

作物残留試験でもM2、M9を分析していますけれども、M2とかM9が親より出ていたりします。親化合物が検出されないでM9が出たのが、ももの果肉と小麦と大麦です。小麦と大麦に関しましてはM2も出ています。ぶどう、なし、りんごは親とM2、M9が出ています。夏みかん、かきは親化合物だけ出ています。特に小麦や大麦で親が出なくてM9が検出ということで気になったので、暴露評価をするのは親だけでいいのかと疑問に思いました。

小澤座長

どうもありがとうございました。これは幹事会委員でいらっしゃる上路先生がワーキンググループをつくられて検討中のことでもありますので、先生の今の御意見を踏まえて、上路先生と議論をさせていただくということによろしいでしょうか。

小林専門委員

はい。

小澤座長

ありがとうございます。どうぞ。

小泉委員長

今のことに関係するのですが、52ページの食品健康影響評価に入ってしまいますけれども、16～38行までは健康影響評価の半分くらいを占めています。我々は食品の健康影響評価をしているわけで、食品に残留しているかどうか。今、言われた小麦もほとんど麦わらに残留しているわけです。したがって、食品中に残留していて親化合物の10%を超えるものを従来では評価対象物質としましょうという大まかな設定だったと思いますので、こんなに数字を細かく書く必要はないのではないかと。もうちょっと縮めて書かれるのがいいのではないかと。毒性試験ですら何ppmとも書いていませんので、縮めていただければと思います。

小林専門委員

小麦などは種子です。

小泉委員長

でも、ここに麦わらと書いてあります。17ページの残留放射能で、麦わらが大部分だと思えます。

小林専門委員

先生のおっしゃっているのは代謝試験のところですけども、私が言ったのは作物残留で実態の残留試験です。それで出ていますので、その辺を考えていただいて。

小泉委員長

可食部がどれだけ残るかということだけ、ここへ書けばいいのではないかと思います。

小林専門委員

そうですね。

小澤座長

小林先生に御説明いただいた基のデータは。

小林専門委員

すべて作物残留試験の結果を言いました。代謝物が出る云々は代謝試験から持ってきました。

小澤座長

具体的には別紙3の54ページから後のところですね。

小林専門委員

そうです。

小澤座長

わかりました。書きぶりについては、52ページの10～15行目にかけての主要代謝経路は、ここからは削除してもいいのではないかと考えておりました。これは小林先生の御賛同をいただけるかどうかですが、植物体内における主要代謝経路を評価書の前の該当部分を参照するとある程度わかることなので、食品健康影響評価の項には代謝物の名前さえ乗ってれば、経路は要らないのではないかと考えておりました。

とりあえず10～15行目並びに28～32行目の動植物の主要代謝経路は削除させていただくと。それ以外の可食部の御議論に関しては、今の小泉先生の御意見を踏まえた上で、適切に修文をさせていただくということではいかがでしょうか。ありがとうございました。

高橋評価専門官

今、お手元に配らせていただいたものが、生の数字になってしまっているのですけれども、テーブル2、テーブル4がそれぞれP valueの結果です。ざっと見ていきますと、これはコンバインした結果ですが、4ページの一番下のフィメールのヘパトセルラチューマのコントロール対800のところは0.031という値でございます。

小澤座長

吉田先生、これはどう解釈しましょうか。0.05 をカットオフとするならば、一般的なフィッシャーの直接確率検定で、0.01 を取らなければならないという理由はないのですけれども、申請者は 0.01 をカットオフ値にしているわけですね。その判断をこの部会としてどう考えるかということになるかと思えます。もしこれを有意と判断するとすると、これからの 30 分でまとめるのは拙速なのではないかという気もしますが、どうでしょうか。このデータを踏まえて、委員各位にもう一度御考慮いただいた上で継続審議かなという気もします。

吉田副座長

もう一度申請者の方に聞いていただけるならば、なぜもともと併合試験でないものをコンバインしてしまったか。これは評価が古いのですけれども、1999 年はそれぞれの試験でそれぞれを評価している。EFSA は 2010 年にしていますが、今回は ADI が全部同じということは、肝腫瘍のことは全部書き込まれていますけれども、それぞれの試験として評価していて、日本の抄録だけがコンバインのものが載っているのでしょうか。JMPR はもともと評価しているのは既に Peer review のものしか評価していなくて、その前のことは一切書いていないです。その辺りを申請者の方に一度聞いていただいて、それを妥当と考えた理由ですね。抄録を見る限りは試験の実施機関も同じだし日にちも同じですけれども、本当にどういう条件で試験をしたかについては、全くそれ以上はわからない。

小澤座長

これは追加資料要求事項に類することということで、今日の部会の結論は、今の吉田先生の御意見を各先生方が妥当だと御判断いただけるようであれば、これは申請者に対する追加資料要求事項を出すということで、今日の部会の判断はこれでよいかと思えますが、いかがでしょうか。それには及ばずという御意見があるようであれば、お願いします。

坂本評価課長

統計処理の話がかなり議論の対象になっておりますので、統計処理のプロトコールとかも聞くのであれば、事前にどういうプロトコールであったのかを一度確認しておいた方がよろしいかと思えますが、いかがでしょうか。

小澤座長

ありがとうございます。統計処理の方法も含めて、追加資料要求を出させていただくということで、私は部会判断としては、今日のところは妥当ではないかと考えますが、よろしいでしょうか。

そうしますと、私自身もいろいろと難しい問題に直面してうろたえることが多くて、大変申し訳なかったのですが、今日の部会判断としては、最終的に一番重要なラットの 2 年間慢性毒性試験並びにラットの 2 年間発がん性試験におけるラットの肝腫瘍性病変に関する評価結果並びに再評価結果に疑問があるので、統計解析の方法並びに 2 つの再評価結果をまとめたことの妥当性について再考察してくださいというコメントが追加資料要求になるかと思えます。

これで継続審議ということにさせていただきたいと思います。先生方から何か御意見をいただけるようでしたら、いただきたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしますと、内容については、今、私が口頭で申し上げてしまいましたけれども、非常に重要な疑義と思いますので、委員各位とともに整理をして確認した上でコメントを出していただければと思います。

今後の進め方について、事務局より御説明があれば、いただきたいと思います。よろしくをお願いします。

高橋評価専門官

今、小澤先生にまとめていただいたのですけれども、文言を固めた形で確認をさせていただきたいと思います。併せて今日修文したところを反映した評価書、そこまでの段階をまとめたものを御確認いただきたいと思います。

小澤座長

どうもありがとうございました。ひょっとすると、これは本部会だけ国際評価機関の評価結果と異なるものを出さなければならぬはめになるかもしれないですが、そのときはまた御議論をよろしく願いいたします。

ほかに事務局から御追加がなければ、今日はこれにて閉会とさせていただきますが、よろしいでしょうか。

堀部課長補佐

今後の開催日程でございます。本部会に関しまして、どこの部会もそうですが、4月以降の日程については現在調整中ございまして、申し訳ございませんが、現段階で次の部会は何月何日ですと御案内することが不可能な状況でございます。なるべく早く固めまして、先生方にお知らせをしたいと思いますので、その節は何とぞよろしくお願いいたします。

なお、次回の幹事会は3月14日月曜日に開催させていただく予定としております。こちらだけは固まっておりますので、関係の先生方はどうぞよろしくお願いいたします。

以上でございます。

小澤座長

ほかによろしければ、これにて今日は閉会とさせていただきます。どうもありがとうございました。