

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 一 部 会 第 13 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 23 年 12 月 26 日（月） 14：00～17：40
2. 場所 食品安全委員会 中会議室
3. 議事
 - (1) 農薬（ビキサフェン及びカルボフラン）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)
上路座長、林副座長、相磯専門委員、赤池専門委員、平塚専門委員、堀本専門委員、
義澤専門委員、若栗専門委員
 - (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、
横山評価専門官、南係長、大田係員、磯技術参与、鈴木技術参与
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 ビキサフェン農薬評価書（案）（非公表）
 - 資料 3 カルボフラン農薬評価書（案）（非公表）
 - 資料 4 カルボフラン（カルボスルファンの代替物）の資料要求事項（案）（非公表）
 - 資料 5 論点整理ペーパー（非公表）
 - 机上配布資料 1 ビキサフェン農薬抄録修正部分
 - 机上配布資料 2 カルボスルファン農薬抄録修正部分（前回配布と同じもの）
6. 議事内容
 - 堀部課長補佐
定刻でございますので、ただいまから第 13 回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。
本日は当初、評価第一部会の先生方 9 名にお越しいただける予定だったのですがけれど

も、田村先生が今朝の新幹線トラブルの影響で、お昼の段階でまだ新幹線に乗れないということで、急遽、御欠席という御連絡をいただきました。それから、堀本先生は今、40分遅れということで、後ほどお越しいただける予定でございます。したがって、ただいま7人の先生方に御出席いただいております。それから、食品安全委員会からは4名の委員が出席をされております。

以降の進行を上路先生、よろしくお願いいたします。

○ 上路座長

それでは、今年、最後の部会でございます。よろしくお願いいたします。

本日の議題は、ビキサフェンとカルボフランの食品健康影響評価についてです。

評価部会では、原則、1回に1剤の審議としておりますけれども、今回、審議する剤のビキサフェンというのは、今年4月の評価第一部会で1回目の審議がなされたもので、継続審議になっております。この剤は、実はタイムクロックがかかっておりまして、時間的な制約がございまして、こちらを最初にというお話で第2回目、今回、検討させていただくということになります。それと今回はカルボフラン、これは古い話でして、2010年2月に旧総合評価第一部会で1回目をやりました。それと、つい最近、先月ですが、11月2日に2回目の審議がなされたもののまだ継続審議でございます。ということで、2つの剤を一度に審議したいというふうに考えておりますので、ぜひ、御協力方をよろしくお願いいたします。

本日、御出席いただきました親委員の先生方におかれまして、ぜひ、審議に御参加いただきたいと思いますので、御意見をいただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

それと、今日開催通知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ございますので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局のほうから資料確認等をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料確認をお願いいたします。

お手元でございますが、本日の議事次第、それから座席表、専門委員の先生方の名簿に加えまして、資料1といたしまして、農薬専門調査会での審議状況の一覧、それから資料2でございますが、農薬ビキサフェンの評価書（案）、資料3はカルボフランの農薬評価書（案）、資料4でございますが、前回審議のときに先生方からちょうだいしておりますカルボフラン、カルボスルファンの代替物としてのカルボフランの資料要求事項（案）、それから資料5といたしまして、振り分けの際に用いました論点整理のペーパー、さらに机上配布資料の1でございますけれども、ビキサフェンの農薬抄録の修正部分のみを抜粋したもの、机上配布資料2といたしまして、カルボスルファンの農薬抄録の修正部分、こちらにつきましては内容を評価書へ既に反映済みとなっております。それから、机上配布資料3でございますが、実は先週、評価書を仕上げた後、若栗先生からコメントのメールをちょうだいいたしましたので、カルボフランの遺伝毒性の部分につい

て別刷りとさせていただきます。説明等の際にはこちらをごらんいただきながら、説明させていただきますと思っております。

本日の資料は以上でございます。不足がございましたらお申しつけください。

○ 上路座長

資料等はございますでしょうか。大丈夫ですか。

それでは、事務局のほうからビキサフェンの審議に入る前に、審議の進め方についてお願いします。

○ 堀部課長補佐

ビキサフェンでございますけれども、先ほど座長からも御紹介いただきましたが、本年4月に1度目の御審議をいただきまして、追加資料要求事項が出ておりました。今般、追加資料要求事項に対する回答が出てきているわけですが、先生方には事前に内容を御確認いただきまして、基本的に回答についても御了承いただいているところでございます。それから、一部、後作物の残留試験に関して資料が追加提出をされたことと、それから、何か所か、事務局のほうで先生方と御議論をお願いしたいところがございます。時間の都合もございますので、先ほど座長、副座長と打ち合わせをしたところでは、先生方の御異論がなければ、追加資料要求の事項に関して事細かく御説明をするのではなくて、事務局からまず説明をしたいところを説明させていただいた後、先生方から気になるところの問題提起をしていただくという形で、食品健康影響評価の前までまず進めさせていただければと思っておりますけれども、いかがでございましょうか。

○ 上路座長

今、事務局のほうからそのような御説明をいただきました。それで、要求事項に対して、先生方、あらかじめ御了承いただいているというふうに思っていますので、もし、また、追加の御意見があれば、後から御意見をいただくということにして、事務局のほうから次のところをお願いしたいと思います。

○ 横山評価専門官

では、よろしくお願いいたします。

それでは、追加で提出されました後作物残留試験の御説明から始めさせていただきます。評価書で21ページでございます。よろしいでしょうか。

小麦とふだんそうとかぶの試験が提出されました。2カ所、別々の標識部位の標識体を使って試験がなされました。土壌に1回、農薬を処理しまして、小麦、ふだんそうとかぶを3作連作して栽培して、試験が実施されました。まず、1つ目のピラゾール環の標識体のほうの結果ですが、10%TRRを超える代謝物としては、M21、M42、M44、M45、M43が認められておりまして、もう一つのほうの標識体では、10%TRRを超える代謝物としてはM21が認められています。結果については表13、14、15、16、17、18、19、こちらに数値のほうをお示しさせていただいています。追加のデータについてはこの試験でございました。

続きまして、事務局のほうから御確認いただきたい事項としまして、毒性のほうの試験のほうがあるのですけれども、そちらにいかせていただいてもよろしいでしょうか。

まずは評価書で 29 ページ、試験はラットの 90 日亜急性試験になるのですけれども、こちらは 4 行目からのボックスで、あらかじめ病理組織学的な変化が認められている場合に、肉眼所見を毒性所見として記載しないという方向で、今、整理がされつつございまして、その点について御確認させていただきました。相磯先生、義澤先生から、肝肥大、暗赤色化、小葉構造明瞭化を毒性所見としますということで御回答いただいています、確認させていただければと思うのですが、表 22 の 2,000 ppm の肝肥大と小葉構造明瞭化と肝の暗赤色化、あと、800 ppm の肝肥大及び小葉構造明瞭化については残すということではよろしかったでしょうか。

○ 上路座長

ずっと通してください。

○ 横山評価専門官

では、後で御意見をいただければと思います。

続きまして 30 ページ、マウスの亜急性試験なのですが、表 24 で同様に肝肥大、こちらにも肉眼的所見なののですけれども、後でこちらを戻したほうがよろしいかどうか、御意見をいただければと思います。

次に、表 25 につきましては、相磯先生、義澤先生から修文をいただいております。肝比重の重量を追加いただいております。

続きまして、評価書ですと 33 ページで 2 年間のラットの併合試験ですが、表 28、こちらは先生から APTT の延長、これはコメントを書き添えたものなのですけれども、追加をいただいております。それと、こちらにも肝肥大と暗色化、甲状腺の暗色化というもの、こちらを戻したほうがよろしいかどうか、後で御確認をお願いいたします。

続きまして 35 ページ、ラットの 2 年併合試験の②のほうになりますけれども、表 30 で、こちらにも肝肥大、暗色化及び白色巣、甲状腺暗色化がございまして、こちらにも戻したほうがよろしいかどうか、それと、コメントを書き添えて表 30 の 2,000 ppm の記載なののですけれども、肝細胞好酸性変異細胞巣及び虎斑状変異細胞巣というものをその下の行、この記載に修正させていただいております、こちらでよろしいかどうか、後ほど御確認をお願いできればと思います。

続きまして 37 ページ、表 32 でマウスの 18 カ月発がん性試験なののですけれども、こちらは 500 ppm の雌雄の肝肥大と暗色化及び赤色巣の記載、こちらにも後で御確認をお願いいたします。それと、150 ppm の肝肥大、こちらをお願いしたいと思います。500 ppm の網かけのところの肝細胞壊死巣については、毒性所見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。

○ 上路座長

堀本先生がいらっしゃらないから、ここでとめましょう。

それでは、もとに戻っていただきまして、後作物のところが追加になりましたけれども、ここは、これでいいと思います、田村先生のほうから特別な御意見はいただいておりますので、これでいいと思います。

それと、今、お話のありました 29 ページからですか、表 22、肝肥大及び小葉構造明瞭化、ここのところ、ボックスの中について消去の線が入っていますけれども、これどうしましょうかという判断を求められております。これは、相磯先生、義澤先生のところからですけれども、どうしましょうか。

○ 相磯専門委員

病理組織学的な変化が認められている場合は、肉眼所見は毒性所見に入れないという方針に沿っていけばいいと思います。2,000 ppm の雄、これについては病理組織的变化がありませんので、この肝肥大及び小葉構造明瞭化、肝の暗赤色化というのは残すということになると思います。800 ppm の雌、これについても病理組織所見がありませんので、肝肥大及び小葉構造明瞭化は残すという判断になると思います。

義澤先生、よろしいでしょうか。

○ 義澤専門委員

そのとおりです。

○ 上路座長

林先生。

○ 林副座長

私も少し勘違いしているのかもわかりませんが、この間の幹事会のときに、この辺のいろいろ議論がありまして、とにかく病理組織学的変化がないものは毒性的に余り意味がないものだから、マクロだけではとらないのだというようなことになったのではないかというふうに覚えているのですけれども、廣瀬先生、その辺はどうでしたか。

○ 廣瀬委員

僕もそのように理解しているのです。ですから、表 22 の場合は、例えば肝肥大という所見は肝絶対及び比重量の増加ということで裏づけがとられているので、肝肥大は僕は要らないのではないかと。それから、小葉構造明瞭化はあってもいいと思うのですけれども、肝の暗赤色化というのも病理組織学的に何も裏づける所見が出ていないので、これは毒性の所見ととれないのではないかと、そういう理解なのだと思います。

○ 義澤専門委員

その判断が多分、部会でばらつくような気がしますし、それを一番懸念いたします。だから、取りきめをすべきだと思います。例えば小葉構造明瞭化という肉眼所見は肝細胞肥大の程度が強い場合に観察される変化なのです。それから、暗赤色化に関しても、細胞内オルガネラ（細胞内小器官）の増加によって、暗赤色化が強調される場合がありますので、すべて関連している変化の可能性があると思います。その判断がばらつくのではないかと懸念します。

○ 廣瀬委員

この場合、下の用量でも小葉中心性肝細胞肥大も所見として認められていますので、あえて書く必要はないのかなという流れなのですね。

○ 義澤専門委員

暗赤色化はどうされますか。相磯先生ともその辺を議論したのですが、廣瀬先生、いかがですか。

○ 廣瀬委員

僕は結局、これは肝細胞肥大に基づく二次的な変化である可能性が高いので、あえて書く必要はないのかなと思っていますけれども。

○ 上路座長

非常に混乱するのですが、相磯先生、御異存は。

○ 相磯専門委員

幹事会のほうでそういうふうに決まって、全部会がこの方針でいくということなら、義澤先生、よろしいですね。

○ 義澤専門委員

それでよろしいと思います。

○ 相磯専門委員

我々も部会の中で統一がとれないと困るというので、これを残したところが多いのです。二人の間で、最初にこれを削除したらという意見も出たのです。そうすると、やっぱり部会の中で不統一になる可能性があるので残すとなりました。

○ 廣瀬委員

確かに、細かいところまできちっと詰めてあるわけではありませんので、原則的な取り決めを幹事会でやって、あとは部会で調節するというようなことでいいと思うのですけれども。

○ 林副座長

幹事会ではあくまでそれはベースラインというか、一応、原則としてそうしようというようなことなので、あとは本当に部会でのエキスパートジャッジとして、これは残しておいたほうがいいというのがあれば、それは積極的にというか、残していいと思います。

○ 義澤専門委員

幹事会のほうでどのような議論があるかというのをフィードバックしていただければと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

非常に幹事会でもよくもめるといったらおかしいですけども、いろんな見解があるみたいですから、もう少しきちんとしたものが出せるのではないかなというふうに思います。

ということになりますと、2,000 と 800 のところは事務局のほうで指示した書き方でいいということになります。

そうすると、ほかのところの表 24、肝肥大、ここのところも一連のもので、事務局が直してくれたものでいいというふうに判断してよろしいですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

では、そのように直してください。

あと、最後、表 28 のところの APTT 延長、これが追加になりましたけれども、これはこれでよろしいですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

それと表 30、これもそのままですね。

○ 林副座長

先生、すみません、ちょっと戻ってしまうのですが、29 ページの最後から 30 ページの頭にかけてのところなのですが、この評価書の中で幾つか出てくるのですが、関連する病理学的所見が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられたというような文章が幾つかあるのですが、これはやっぱり要りますか。書いておいたほうが親切なのかどうか、その辺のところは、なくてもいいのかなというような気もするのでちょっと教えてください。

○ 義澤専門委員

この間の議論で明らかに増加しているから、判断根拠を書いたほうがいいのではないですかと指摘した記憶があります。必要ないのだったら別に削除していただいて構いません。

○ 上路座長

どうなのでしょうね。私もこれを読んで、毒性学的意義は低いと考えられたというところをあえて残しておく必要があるのかどうか。

○ 義澤専門委員

ないほうがすっきりします。

○ 上路座長

28 ページにもありますし、今、林先生が御指摘されたようなところもありますし、結構、あちこちにあるのですね、この評価書の中に。それを残す必要は、例えば 28 ページの 18 行目、19 行目、それと 29 ページの 15 ページから次のページの 3 行目、あとは 34 ページの 12 行目、13 行目、ここら辺がそういう書き方をされているのですが、これはいかがなものでしょうか。何か相磯先生。

○ 相磯専門委員

これもほかの部会での評価書のつくりとの統一ということにもかかわってくると思います。義澤先生と私の間で、これは不要ではないかという意見も出ましたが、先ほど義澤先生が発言されたように、はっきりとした所見があつて、それを否定するという場合は評価書に入れておいたほうがいいのかという考えでここに入れました。その際、この所見が表 24 に毒性所見として取り上げられていないので、明確な所見を否定するという点に関して引っ掛かりがでてきました。そこで、少しばかり修文して余りひっかかりを少なくしたのですが、この文章はないほうがすっきりすると思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

義澤先生と相磯先生のお考えがそういうことだと思ふのですけれども、赤池先生はいかがでしょう。

○ 赤池専門委員

これはいろんなところにかかわってくると思うので、どちらでもいいと思うのですけれども、ただ、全体としては可能な限り、統一されたほうがいいと思います。なくて済むのであれば、ないほうが全体としては読みやすくなるので、余り変な言い方ですけども、余分なインフォメーションを与え過ぎないほうが、読みやすいという点はあるのではないかと思いますけれども。

○ 上路座長

私みたいな素人がずっと読んでいると、何も無いのに載っておくのは何だろうと思いました。

廣瀬先生、何かここに関してのお考えはありますでしょうか。

○ 廣瀬委員

これは最高用量ですね。これは有意差が認められているわけなのですね、副腎の絶対重量、比重量というのは。私が今、言っているのは 28 ページの 18 行目からのところです。

○ 堀部課長補佐

先生、ビキサフェンの抄録を御参照いただきたいのですが、抄録の毒の 16 ページで表 5 の 2 というのがあると思うのですが、グレーのファイルだと思います、背中にビキサフェンというふうに剤が書いてありますが、これの毒性 16 ページ、今、28 ページのラットの亜急性の話をしていただいていると思いますので、そこで御覧いただきますと、毒の 16 です、ここの表の一番下、5 の 2 の一番下、副腎の実体重、対体重比の雌の 2,000 です、両方とも上向きの矢印が入っているものです。

○ 廣瀬委員

そうしたら、何か一言、触れておいたほうがいいのかもしいですね。ただ、毒性学的意義を低いとする理由ですけども、関連する病理学的所見がなかったというのは、関連する病理学的所見というのが何になるかというのが非常に気になるのです。30 ページの上から 3 行目のあたりでも、やはり関連する病理組織学的所見が認められなかったこ

とからと書いてありますけれども、余り浮かんでこないのですよね。ですから、もし、否定するのであれば、もう少しわかりやすい言い方で否定できればと思いますが、一般に今の副腎でも今まで比重量と絶対重量の増加があった場合には、毒性ととった場合もあると思うのですね。ですから、その辺もちょっと考えたほうがいいかと思うのですけれども。

○ 上路座長

義澤先生、抄録の毒の 16 から 17 に関係しまして、いわゆる投与に関連する所見は全く認められなかったとか、あるいは検体投与との関連は否定できるとか、いろいろあるのですけれども、そういうことからして、28 ページの今、廣瀬先生がおっしゃられたような関連する病理組織学的所見が認められなかったというまとめ方、これは妥当というふうに思われる……。

○ 廣瀬委員

肥大とか、そういうことだと思うのですが。

○ 義澤専門委員

そうです。毒性試験の考察の中でよく記載する方法だと思います。この重量が上がったというのは、恐らくストレスか何かによって副腎が大きく肥大している状態をあらわしているのだと思いますが、組織学的検査で細胞肥大とまでは所見がとれないというような軽い変化ではないかと推察します。実際、毒性試験の現場では、よく経験する事象です。そのような場合は考察でこのような記載をすることがございます。

○ 林副座長

これは最高用量ですよね、リミット用量ですよね。

○ 義澤専門委員

相磯先生、どう思われますか。

○ 相磯専門委員

今、義澤先生からお話がありましたけれども、ここの副腎の実重量、これは 2,000 ppm で対照群の 20%増しですね。このぐらいの重量変化だと組織学的には毒性としてはっきりとらえられる変化にはならないと思います。ただ、病理組織学的に変化がないからといって、副腎に小さな重量変化が本当にないかどうかわかりません。また、副腎に小さな重量変化があったとしても、それがどういう毒性なのかということがはっきりしないですね。

義澤先生、いかがでしょうか。

○ 義澤専門委員

私が毒性担当者ならば、先ほど言ったような考察をします。20%ぐらいだったら、あり得る程度だろうということです。

○ 上路座長

ということは、最終的にそんなに大きな意義はないと。

○ 義澤専門委員

ただ、これまで部会でこの程度で取り上げたことがあるならば、その辺は私の考察は行き過ぎた考察の可能性もあります。

○ 林副座長

その辺はこの剤で判断してもらったらいと思うし、結局、その下の 800 以下でも何もないわけですね。だから、そういうことも勘案して判断していただいたら、いいのではないかというふうに思いますが。

○ 廣瀬委員

あと、先ほども言いましたけれども、主に肝臓、腎臓等の臓器では実重量と比重量が上がった場合に、毒性ととるという取り決めがあるのですが、その中に副腎が入るかどうかというのは非常に微妙なのですよ。副腎の場合、内分泌臓器でかなり動きやすいこともあって、そういう意味からすると、今までどうでしたか、とらなかった場合がありますかね。覚えていないのですが、とった場合もあることは覚えているのですよね、僕は。

○ 堀部課長補佐

最近、重量変化に関してはかなりシビアにござんていて、両方とも同じ方向に動いたら毒性ととっているという記憶がほとんどで、私も落としたケースは、今、ぱっと出てこないです。

○ 廣瀬委員

諸外国に比べれば恐らくかなり厳しいルールだと思うのですが、原則的に、今、食安委ではそういうやり方をしているというところなのですね。

○ 義澤専門委員

諸外国に比べれば肝臓のとり方も厳しいと言わざるを得ないので、今までの食安委の考え方に沿うならば、これは毒性と上げるべきということですね。

○ 相磯専門委員

ちょっとよろしいでしょうか。抄録の毒の 16 の表 5 の 2 を見てみますと、副腎の比重量が上がるという場合は、最終体重を注意して見なければいけないのですが、雌の最終体重が載っていません。ただ、雄のほうで 96% と 2,000 ppm で少し体重が落ちています。雌 2,000 ppm の最終体重がどうだったかというのを調べる必要があります。雌 2,000 ppm の最終体重が少し落ちているとするならば、比重量は上がってきます。この比重量が、副腎の 2,000 ppm の対照群に対して 18% 増しというのは本当の変化かどうか微妙なラインだと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、私は少し誤った情報をお示ししておりました。表 5 の 2 というのは、今、表を見ますと回復群で回復 4 週間後のものなのですね。それで、そのときのただ、体重なのなのですが、体重に関しては毒の 13 ページのグラフの中からある程度、読み取れるのですが、回復期間の 2,000 ppm の雌の体重は対照群とほぼ同等、あ

るいは 2,000 ppm 群のほうが高いような傾向にありますので、体重変化として対照群よりもがくっと落ちているという傾向は見出せません。ただ、今、見たのですけれども、回復群の話なので、増えたまま、回復しなかったという事実はあるのですけれども、その辺、どのように取り扱うべきか、ちょっと違う情報になってしまったので、投与最終日の所見ではないので、投与最終日のほうですと、表 5 の 1 のほうですと副腎は比重量だけが動いていて、絶対重量に関しては有意差がないという情報がありますので、すみません、私が先ほどこれだと申し上げてしまったので、ちょっとミスリーディングになってしまったのですけれども。

○ 上路座長

ということになりますと、毒の 13 のグラフから見て、それほど対照群と大きな差はないというふうに判断されると読んでよろしいのですよね、体重は。ということで。

○ 堀部課長補佐

ですので、この副腎の変化を毒性ととるべきかどうか、少しファクターが幾つかあって、回復群のデータだと両方戻っていないのですけれども、屠殺時、最終投与の段階では絶対重量は動いていないので、毒性ととるべきかどうかということに関して、義澤先生が何か首を横に振っておられるようですけれども。

○ 義澤専門委員

すみません。私でしたら毒性とはとりません。

○ 上路座長

相磯先生は。

○ 相磯専門委員

私もとりません。

○ 上路座長

わかりました。廣瀬先生はよろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

そういう状況でしたら。

○ 上路座長

皆さんの御意見がまとまったようですので、とらないということになりますと、28 ページの表現自体は、18、19 行はあえて残しておく必要はないということになると思います、ということ。

それと、その次の 29 ページからのここの所見はどうでしょうか、ここも。

○ 堀部課長補佐

抄録で御覧いただきたいのですけれども、まず、29 ページ、15 行目にございます雄の胸腺の嚢胞の増加ですけれども、こちらは毒の 33、表 5 の下のほう、真ん中より少し下ですけれども、胸腺の嚢胞、限局性、多発性の雄 500 ppm で有意差がついている、対照群 0、それから、50 のところは空欄になっていますけれども、200 に 1 に対して 500 で

4 例ということで有意差がついているものでございます。

それから、その次の 30 ページのほうの 2 行目からの胸腺の絶対重量、比重量の話なのですが、こちらは毒の 32、これは今度は雌の話でして、毒の 32 の表 3、臓器重量の胸腺、雌 500 ppm のところで上向きの矢印が、絶対重量、比重量ともにっていると。これが関連するデータでございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

相磯先生、こういう嚢胞増加というのは自然発生的に認められる所見であるというふうに言い切っていいかどうか。まず、そこですけれども、義澤先生いかがですか。

○ 義澤専門委員

自然発生的に認められる病変だと思います。

○ 上路座長

その次のところ、もう一つ、胸腺絶対及び比重量増加、これは。

○ 義澤専門委員

相磯先生、これは 1.5 倍なのですね、ちょっと大きいですね。

○ 相磯専門委員

今、見ていますが 1.5 倍ですね。

○ 上路座長

そうしますと、相磯先生、500 ppm の例えば表 24 のところの表の中に、500 ppm で胸腺絶対・比重量増加ということを書いておけば、それでよろしいわけですね。

○ 相磯専門委員

義澤先生、これは入れておいたほうが良いような気がします。というのは、胸腺の重量増加というのは、胸腺のリンパ球が増加しても、なかなか組織学的には、ぱっと見て認識できないですよ。

○ 上路座長

そうすると、500 ppm の雌のところの 500 に胸腺絶対及び比重量増加というものをに入れておくということでよろしいですね。そうすると、29 ページの 15 行目から次のページの 4 行目、これは外れますよね。

○ 堀部課長補佐

いや、雄の嚢胞増加は御結論をお願いします。30 ページの頭のほうはまだ議論が残っています。

○ 上路座長

でも、義澤先生が自然発生的に起こると。

○ 堀部課長補佐

であれば、その部分のセンテンスは残しておいたほうが良いかどうかを御判断いただければと思うのですが。

○ 上路座長

それはどうしますか。

○ 義澤専門委員

雄のほうは削除してはどうでしょうか。相磯先生、どうですか。

○ 相磯専門委員

それでいいと思います。

○ 上路座長

胸腺絶対、これだけを 500 のところに入れると。あとは……。

○ 廣瀬委員

すみません、雄の胸腺は削除ということですね。

○ 堀部課長補佐

確認しますと、29 ページ、15 行目から 30 ページの 4 行目まで、全削という形になるかと思います。

次は多分、同じような記載をいただいたのは 34 ページのラットの併合試験の 12 行目、甲状腺のコロイド変化ではないでしょうか。

○ 上路座長

これはどこに書いてありますか。

○ 堀部課長補佐

抄録の全動物ですと毒の 82 ページ、非腫瘍性病変の甲状腺、上から 2 つ目、コロイド変化ですけれども、雄で上がっておりまして、先生方に加筆いただいた所見のグレードを加味した解析で認められなかったことも、この表から御覧いただけるかと思います。毒の 82 ページです。

○ 上路座長

もし、これが毒性所見になったら無毒性量が変わってしまう。そういうことになってしまうので少し検討していただけますか。コロイド状変化、50 から……。

○ 堀部課長補佐

なので、全体としてはコロイド変化全体の数字を見ると、50 ppm の 34 という数字からすべてに有意差がつく形になっており、先生方に御指摘いただきましたように、その下の軽微、軽度、中等度というようなグレードを加味して、そのグレードごとに統計解析をした結果としては有意差がついていないというふうに読めばいいのではないかと、そういうことを先生方は御指摘をいただいたのではないかとというふうに思います。一応、申請者のほうの抄録上の言い分ですけれども、毒の 78 ページのところによりますと、そのグレードを加味した累積 χ^2 法での統計解析が行われていて、有意差は見られないというような申請者側からの記述はここに記載としてございました。

○ 上路座長

抄録の 78 の 50 ppm 群において統計学的、ここですね、有意差は見られなかったと。

○ 堀部課長補佐

そのことが 82 ページの表でもシャープマークというのですか、#のマークが累積 χ^2 検定の結果になっていまして、50 のところはフィッシャーのほうでは上向きの矢印がついているのですが、#マークがついていないということは、累積 χ^2 検定の結果、50 ppm では有意差がとれていないということではないかというふうに見えます。

○ 上路座長

ここは、相磯先生。

○ 相磯専門委員

50 ppm では所見、グレードを加味した累積 χ^2 では有意差がつきません。発生数を見ますと対照群が 24 匹、コロイド変化で、50 ppm が 34 匹、300 ppm で 36 匹、50 と 300 ppm でほとんど同じような匹数です。300 ppm になると所見の程度も加味して確実に有意になってきます。300 ppm からがはっきりとした変化としてとらえていいのではないかと思いますけれども、50 ppm ははっきりしないということで落としておいてもいいと思います。

○ 上路座長

義澤先生、今の相磯先生のお考えで……。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

そうしますと、表 30 に載っている 300 ppm のところのコロイド変化、ここだけ残しておけば所見としてはいいということになりますね。

○ 義澤専門委員

このままですね。

○ 上路座長

そうしますと、34 ページの 12 行目、13 行目は残しておく必要はないというふうになるかと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生、ここはむしろ 50 は否定して、300 からあるよということを書いておいたほうがいいのではないかと思います。300 からは毒性ととっているのです、50 はグレードを加味した結果、ここは毒性としませんでしたよということをお書きいただいたほうがむしろよいのではないかとおもいますが、そこもシンプルにしたほうがいいのかどうかは御判断をお願いします。

○ 上路座長

一応、表 30 のところに 300 で載っていますからね、ここからは出ていますということは見えると思うのですが、御判断は。

○ 義澤専門委員

シンプルにしたほうが誤解を生まないような気がします。本来は書くべきだと僕は思うのですが、読みやすさからいえば、ここは抜いたほうが誤解を生まないと思います。表にはちゃんと 300 以上と書いていますので。

○ 上路座長

書いてありますからね、という御判断、相磯先生は。

○ 相磯専門委員

私も義澤先生と同じです。

○ 上路座長

ということで、表のところだけ残しておいてくださいということで、12 行目と 13 行目は削除ということになります。

○ 堀部課長補佐

それで、それと、1 点、追加なのですけれども、表 30 のほうなのですが、300 ppm の今、一番下の行なのですけれども、甲状腺ろ胞細胞肥大（び慢性）というのがあるのですけれども、抄録を見ると有意差がついていないので、有意差のなしマークをつけさせてください。マークが落ちているだけです。

○ 上路座長

すみません、お願いします。

そうしますと、あと、事務局で何か提案されて残っているところがありますか。

○ 横山評価専門官

すみません、少し戻ってしまうのですけれども、評価書 8 ページをお願いできればと思うのですが、一部の試験でビタミン K 欠乏飼料を使ってしまったということで、12 行目からこの飼料を使ってしまったことについての考えを今回、事務局で追記させていただきまして、既に相磯先生、義澤先生から、この記載でよろしいという御回答はいただいているのですけれども、御確認をお願いできればと思います。

○ 上路座長

そんなことがありましたね、ビタミン K が、これでビタミン K 欠乏という試験でも認めたということを一文、書いていただいたということです。よろしいですね。

○ 相磯専門委員

ちょっと確認させていただきたいのですけれども、慢性毒性試験で一部をやり直した試験の種類は何でしたか。

○ 堀部課長補佐

32 ページの試験では、まず、これが K 欠乏の長期慢性毒性群を含んだ併合試験になっていまして、当初は雌雄ともに試験をスタートしたのですけれども、雄では影響が強かったので途中で雄の試験をやめて、雌だけの結果が記載されていて、それを補完するためということなのですけれども、34 ページの (3) の試験、こちらのほうが今度は雄だけで試験がなされています。脚注のほうに理由が書いてあるのですけれども、雄ラットの試験が

中断されたので雄のみ再試験が実施されていると。ここで再試験ということが出てきます。

○ 相磯専門委員

了解しました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

あと、事務局のほうから、このところも。

○ 堀部課長補佐

ここまでは大丈夫でございます。堀本先生がまだなので……。

○ 上路座長

わかりました。まだ、いらっしゃらないのももう少し別なところをやりましょう。遺伝毒性のところでは。

○ 堀部課長補佐

特には。

○ 上路座長

横山さん、いいですか。

それと、では、その次に食品健康影響評価、そこまでほかによろしいでしょうか。堀本先生がいらっしゃらない前に ADI を決定してよろしいですかというのはちょっとやりづらいのですが、ここまで通しまして何かお気づきの点がありましたら。よろしいでしょうか。

それでは、食品健康影響評価に移ってください。

○ 堀部課長補佐

先生、発生のところを残したままになりますので、とりあえず、暴露評価対象物質のところまで御議論いただいて、先生が見えられたところで発生を確認していただいた後、ADI の最終的な数字を詰めていただくというのでお願いできますか。

○ 上路座長

お願いします。

○ 横山評価専門官

それでは、45 ページを御説明させていただきます。

ビキサフェンのラットを用いた動物体内運命試験において、排泄率から計算した吸収率は 86.4～88.8%と推定されております。主要排泄経路は胆汁を介した糞中で、90% TAR 以上が糞中への排泄でした。ビキサフェンの畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、残留放射能の主要成分は未変化のビキサフェンで、ほかに複数の代謝物が認められております。主要代謝物は M21 で、最大 50.8% TRR が認められております。ほかに M23 が最大 18.9% TRR、肝臓に認められました。

植物体内運命試験の結果、小麦及びだいの残留放射能の主要成分は未変化のビキサフェンで、そのほか、だいの子実中で、M44、M47 がそれぞれ 18.8 及び 12.1% TRR 認

められました。後作物の残留放射能の主要成分は親化合物で、10%TRR を超える代謝物として、M21、M42、M43、M44、M45 が認められております。

小麦及び大麦を用いて、ビキサフェン及び代謝物 M21 を分析対象とした海外における作物残留試験が実施されまして、ビキサフェンの最高値は大麦の 0.34 mg/kg、M21 の最高値はやはり大麦の 0.04 mg/kg となっております。

そして、29 行目に少し飛びますけれども、植物体内運命試験の結果、主要成分はビキサフェンで、M44 及び M47 が 10%TRR 以上、認められたが、残留量が 0.004 及び 0.003 mg/kg であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をビキサフェン（親化合物のみ）と設定しております。

次に、46 ページの 4 行目になりますが、畜産動物を用いた残留試験の結果、飼料中濃度相当量を投与した場合には代謝物 M21 が最大、乳牛の肝臓で 0.524 mg/kg 検出されておまして、畜産物中の暴露評価対象物質を親化合物と代謝物 M21 と設定いたしました。

ここまでで。

○ 上路座長

ありがとうございます。

発生毒性のところを除いています。それで、そのところは後からということで、すみません、食品健康影響評価のいわゆる体内運命試験のところです。平塚先生、動物のほうはよろしいですね、この表現は。

○ 平塚専門委員

結構です。

○ 上路座長

植物のほうにつきまして、先ほど事務局のほうから説明がありましたけれども、後作物というところで新たな情報が入ってきたということで、後作物の情報を書き加えていただいたということです。私が幾つかいろんなことを提案させていただいたのですけれども、後作物がない場合には 29 行目から 32 行目はなくなるのですけれども、後作物の残留を見たときに、そのときの後作物の代謝物を評価の対象にすべきなのかどうかというのが 1 点です。それともう一つ、もし、それを評価対象物質として加えるか加えないのかという判断、その 2 つについて先生方の御意見をいただきたいと思います。

まず、最初に今まで後作物の代謝物については、こういう形で出たことがございません。これを評価対象物質にすべきなのかどうか、田村先生がいらっしゃらないのですけれども、先生方の御意見はどうでしょうか。後作物の代謝物として 10%TRR を超えたものに対して、それも一応、評価しますという形に、それを入れるか、入れないかというのは別なのですけれども、それも一応は検討するということに対しての考え方、いかがでしょうか。

それで、それが直ちに暴露評価対象物質として採用されるかどうかというのはいろんな理由があって、毒性のデータとか、あるいは代謝量の多い、少ない、入れるか、入れないかというのは後の問題だと思っているのですけれども、いかがでしょうか。義澤先生と相

磯先生に、どうでしょうか。

○ 林副座長

これはもう座長にお任せします、御専門の。これまではどうして……。

○ 上路座長

後作物に対する代謝試験というのはありませんでした。初めてです。

○ 堀部課長補佐

後作物に対する代謝試験という形で明確にやられたことはないのですけれども、関連するような情報として、例えば土壌の分解物として出てきたものを実は植物体内で植物が吸い上げて、それが代謝物として出てくる、だから、植物にそのまま直接施用したときには出てこない代謝物で、土壌の代謝物から吸い上げられたことによって出てきたものというケースはありまして、それが今回のケースとよく似ていると思うのですけれども、その場合には、一応、代謝物としては見てはいました。ですので、同じような考え方でいくと、こういうのに含めてみるのかなというふうに見ておりました。ただ、今回の場合、条件が違うのは後作物が 3 作やられていて、最後まで追っかけられているということが違いますけれども、土壌からの吸い上げだけのものというのは今までも見ていて、それは、それなりの量があれば評価書に記載をしているという状況でございます。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。私も環境のほうを見たのですけれども、必ずしも土壌でできたからというもののだけでもないのですよね。それがちょっと微妙だなと思いました。非常に独断で、今、林先生のおっしゃられたことを真に受けてやりますと、一応、右側の 46 ページのボックスの中に後作物の試験結果というものが追加されたので。それも含んだ形で評価しますと。だけれども、それを暴露評価対象物質にするかどうかというのは、別な問題ですということにしたいということになります。

それで、2 つ書いておりまして、①のほうに植物のときには、この物質というのはラットでの体内運命試験でも検出されたり、あるいはその代謝物が抱合体であったり、あるいは放射能残留量の最高値がそれほど多くないというようなことから、外してもいいのではないかと考えてみました。そのときに、平塚先生のお考えを伺いたいのですけれども、M21 というのが非常にたくさんできてくるのです。

毒性試験がやられていないものですから、それを見ていただきたいと思うのですけれども、構造式が 6 ページに書いてあります。構造式の 6 ページのところの一番左側のほうのピラゾール環の N のところについたメチルですか、これが脱メチルした化合物、このものが M21 として非常にたくさんできてくるということです。この化合物自体の代謝物の毒性があるのか、ないのかという判断です。

それと、ついでに親化合物ビキサフェンの急毒が 2,000 を超えているのですよね、LD₅₀ が。そうしますと、もしも同等くらい、あるいはそれ以下という判断であれば、代謝物 M21 が幾らできたとしても、それほど毒性はないよね、だから、代謝物に入れなくても

いいよねという判断もできるわけなのです。それで、6 ページの構造を見ていただきまして、平塚先生の脱メチル体というものに対する判断をお願いしたいのです。すみません。

○ 平塚専門委員

非常に難しい御質問で、脱メチル体とビキサフェン本体の毒性の差異ということについては、正直に言ってわかりません。ただ、ビキサフェンのこれでいきますと、11 ページの表 4 の糞及び胆汁中の主要代謝物（%TAR）はというと、この表の一番下の単回投与時における胆汁中の代謝物で見ると、まず、ビキサフェンから脱メチル体の生成が極めて早くて、そして、その芳香環の酸化的代謝物から由来する例えば M37 ですか、あるいは M23、それから M33、M35 といったようないわゆる脱メチル体の抱合代謝物がたくさん生成されています。

何が言いたいかといいますと、たとえ脱メチル体の代謝の途中で毒性の高い中間体が生成されたにしても、恐らく抱合体になって速やかに解毒・排泄されていくのであろうと。したがって、この様な背景のもとでビキサフェンの毒性試験が行われているので、問題ないのではないのかなと思います。

○ 上路座長

ありがとうございました。非常にわかりやすい御説明をいただきました。

相磯先生、よろしいですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

ということになりますと、少なくとも植物体内については M21 から幾つかの代謝物が見つかりましたけれども、これはすべて暴露評価の対象にする必要はないという判断でよいと思います。その理由は、この書き方で先ほど林先生ともお話ししたのですけれども、②のほうの植物（後作物を含む）における体内運命試験の結果、10%が認められた代謝物について、ラット体内運命試験結果、放射能残留濃度、親化合物の急性毒性値から総合的に判断し、農作物における暴露評価対象物質を親化合物のみと設定したという書き方でいかがでしょうか。

①のほうは非常に細かく書いたのですけれども、これを書くとき食品健康影響評価の 19 行のあたりとか、いろんなところと重なってくるものですから、そんなに書く必要もないなと思って、さらっと書いたのですけれども、いかがでしょうか。いいですか。座長判断で、いいですか、すみません。

それと、もう一つ、46 ページの 4 行目ですけれども、畜産物に関して、これも M21 が最大で出てきているのですけれども、これを入れるか、入れないかです。私はこれも植物と同じように外すという考えでいたのですけれども、先ほど事務局と話し合ったときに、畜産動物では乳汁で 0.524 と非常に高い量が検出されているので、これは入れておいたほうがいいのではないかということと、それと、EFSA のほうの判断もそれが入っている

よということもありまして、それは入れておいたほうがいいのかということに、今のところ、話し合ったのですけれども、その判断はいかがでしょうか。ですから、植物と畜産動物とでは暴露評価物質が違うということ、これは今までもこういうことはいっぱいありましたということなのですから、いかがでしょうか。よろしいでしょうか、林先生。

○ 林副座長

私は了解しています。

○ 上路座長

義澤先生、よろしいですか。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

事務局、いいですか。

○ 堀部課長補佐

はい。先生、そうすると、最終的な 45 ページの 29 行目からの書きぶりを確認させていただきます。29 行目からがそっくり削除になって、32 行目までのところが 46 ページ、ボックスの②番の中から畜産動物の記載を抜いた形になりますね。ですので、植物における体内運命試験の結果、10%TRR 以上が認められた代謝物についてといて、総合的に判断し、農作物中における暴露評価対象物質をビキサフェン（親化合物のみ）と設定したところまでになって、その後、46 ページの 4 行目に飛びまして、畜産動物の暴露評価対象物質が最終的に 6 行目にあります親と代謝物 M21 という、この書きぶりということで。ありがとうございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、堀本先生のところをお願いします。

○ 横山評価専門官

それでは、お願いいたします。事務局のほうから御確認をお願いしたい点といたしまして、評価書ですと 39 ページ、表 34 になります。ラットの 2 世代繁殖試験なのですが、こちらの中で 2,500 ppm 群の雌の胸腺及び脾臓の絶対及び比重量減少という記載なのですが、前のページの 38 ページの 11 行目から、親動物では 2,500 ppm 投与群の両世代の雌雄で腎臓及び脾臓の重量変化が認められたが、関連する病理組織学的変化は認められなかったもので、毒性学的意義は低いということでこちらに記載がございまして、さらにこの表の中に記載がありましたので、こちらの扱いについてお伺いさせていただいたところです。こちらについて後ほど御意見をいただければと思います。

それと、児動物の 2,500 ppm のところなのですが、前回の御審議の折に低体重のところにつきまして、堀本先生のほうから体重増加抑制という表記でもよろしいかもと

いう御意見をいただいていたのですけれども、すみません、その後の最終判断のところ、議事録を見ましても読み取りにくくございまして、大変、二度手間で申しわけないのですけれども、今回、確認させていただければと思ひまして、ピックアップさせていただいた次第でございます。

この試験についてはこの2点の御確認をお願いできればと思います。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、堀本先生、38 ページの 11 行目から 13 行目のところ、毒性学的意義は低いということを書いてあるのですけれども、その前の 2,500 のところの重量変化ですか、ここのところは表 34 のところの児動物……。

○ 堀部課長補佐

親 P 世代、左側のカラムの雌の、今、赤で「及び比」というところが消してあると思うのですけれども、この部分です。どちらかで、どちらも消すのか、どちらも生かすのか。

○ 上路座長

堀本先生、両方を書いてあるので、表 34 に書いてあれば、この文章は必要ないのではないかという判断です。

○ 堀本専門委員

というよりも、これは毒性変化ではないという判断で削除してよいと思います。

○ 堀部課長補佐

それで、先生、一般毒性のところでは評価書の 38 ページの 11 行目からのような記載ぶりを先ほど削除いただいているところなので、そこでの整合性を図る意味で、堀本先生だけでなく一般毒性の先生方の御意見もあるかと思うのですけれども、御意見を賜ればと。11 行目、12 行目、13 行目の毒性学的意義は低いと認められたというところを先ほど一般毒性のほうで削除をしていただいているので、その点の取り扱いをお願いいたします。

○ 上路座長

堀本先生、途中からすみません、今日の最初のほうはずっと、毒性学的意義は低いということであれば、あえて残す必要はないのではないかという判断で、全部、今まで 3 カ所ぐらい削除させていただいたのですけれども、堀本先生、ここの部分は。

○ 堀本専門委員

私も問題ないと思います、それでいいと。

○ 上路座長

問題ないと、外してもよろしいと。

○ 堀部課長補佐

廣瀬先生、すみません、腎臓はどうなんですか。

○ 廣瀬委員

腎臓は、例えば最高用量で実重量と比重量が増加していれば、今までは毒性ととっていただきますね。ただ、下の用量でそういう変化があって、上の用量で何もないとか、そういう場合にはもちろんとっていないです。

○ 堀部課長補佐

この場合には、実際は腎臓に関しても最高のところで上に両方とも動いているのですけれども、それがパーセンテージにすると 9%程度の増加とか、その程度なものですから、今、脾臓のほうを消していただいたのですけれども、腎臓の重量変化に関してはどう扱うべきなのか、抄録の毒の 131 ページなののですけれども、脾臓はだから、今、消していただいたということで本文中からも削除で、腎臓のほうも、これももう消してしまっているのか、先ほど廣瀬先生の例示の中で腎臓は、肝臓、腎臓というふうに並んだというふうに思いましたので。

○ 上路座長

109 ぐらいですか。

○ 堀部課長補佐

たった 9%とも言えます。9%もというのか、どちらかはわかりません。

○ 上路座長

これを有意差ありと判断するのかどうか。相磯先生、こころの判断は。大したことないのですね。

○ 義澤専門委員

109%。病理学的にも変化はないことから、毒性学的意義は乏しいと思います。

○ 上路座長

大したことないという御判断でした。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。それでは、11 行目から 13 行目まで全削させていただきます。

○ 上路座長

それと、先ほどおっしゃられた 15 行目の低体重という言葉ではなく、体重増加抑制ということを堀本先生のほうから御判断をいただいたという話なののですけれども、これを確認していただきたいということでした。

○ 堀部課長補佐

抄録の 134 ページの表ですと、児動物の出生時体重から始まって、7 日、14 日、21 日と 1 週間ごとにピンポイントではかっているように見えまして、以前、この使い分けを先生方、ここの部会だったかどうか記憶にないのですけれども、ピンポイントで体重が対照群に比べて低いときは低体重と書くのではないかなという御指示を受けたことがございます。ただ、一方で後ろにそれをプロットしたグラフがついていまして、それを見ると線の引き方なのだと思うのですけれども、全体的に増加が抑えられているとも、このグラフからは例えば毒性の 137 ページのグラフから読み取れてしまうので、どちらでも表

現ぶりとしては正しいのかなというふうに思うのですけれども、どちらがより正確な表記になるかについて教えていただければと思います。

○ 上路座長

お願いします。

○ 堀本専門委員

134 ページの表 2 の出生時の体重ですよ。生まれたときの体重にはほとんど差がなく、7 日、14 日、21 日と過ぎるに当たって有意差が大きくなっていくという意味で、こういう場合は増加抑制という形で、生まれた時点でかなり低体重の場合というのはあるので、その場合は出生時の低体重という形になるのでしょうかけれども、この場合は体重増加抑制のほうがいいのではないかなと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 廣瀬委員

ちょっとすみません、先ほどの毒の 131 ページの腎臓の重量の件ですけれども、一応、有意差はあるのですけれども、増加の量からすると少ないということで、毒性学的意義は低いという、ここの調査会の部会の結論ですけれども、有意差があるけれども、毒性ととらないのか、とらない場合はどういう場合にとらないのかとか、その辺の基準はある程度、決めておかないと非常に後でまた判断が困ると思うのですよね。今までは有意差があれば、一応、毒性ととってきたのですけれども、ここの調査会で有意差があるけれども、大したことないということで毒性から外すと、非常に考え方として混乱してきますので、その辺の……。

○ 義澤専門委員

これまでの御判断に合わせます。ただ、個人的には……。

○ 廣瀬委員

わかるのです。

○ 義澤専門委員

ほかの部会の統一性がありますので、それは合わせたほうがいいと思います。

○ 上路座長

どの程度まで有意差というのですかね、どの程度まであれば有意差ありという判断を。

○ 義澤専門委員

有意差は統計学的にです。

○ 上路座長

有意差ではない。毒性的に意義あるものというふうにとるのでしょうかね。

○ 義澤専門委員

まず、一つは病理組織学的に関連する変化があるかどうかということと、それから、この試験では病理学的に関連する変化がなくても、ほかの試験で同じ種類の試験で腎臓に何か変化があるならば、それは毒性学的に意義があるというふうに判断する場合が多いと思います。一般的な話しかできないのですが、例えば何%以上どうなのかというのはお答えしにくいです。

○ 上路座長

わかりました。

○ 義澤専門委員

相磯先生、いかがですか。

○ 相磯専門委員

私も、何%以上であれば毒性学的な変化ととるかという線引きは、なかなか難しいと思いますね。ほかの部会はどういう判断でなっていますでしょうか。

○ 林副座長

ほかの部会はやはり絶対・相対が同じ方向に両方が動いておれば、一応、とるという形で動いています。したがって、一つの提案としてはテーブルの中に入れて、その脚注に9%の増加であり、非常に軽微なものであったとか、そういうふうなエキスパートジャッジとしての何か評価を書き込んでおくのかなというふうに思うのですが。

○ 義澤専門委員

書き込んだとしても、影響は影響という判断になりますよね。当然のことながら、表に入れるのだから。

○ 林副座長

だから、表に入れるのだから、統計学的な有意差が両方とも絶対も相対もついているので、一応は入れるけれども、そうでもないよというような。

○ 上路座長

非常に難しい。

○ 林副座長

それはもう本当にエキスパートジャッジで、統計学的な有意差はあったけれども、これはもう通常でも認められる範囲のものであったので、毒性とはしなかったということを本文中に書いてしまうか。

○ 相磯専門委員

よろしいでしょうか。この場合、毒の131の表を見ますと最終体重が96%で少し減っていますね。そこのところが微妙に影響して、有意差がついてしまったということはないでしょうか。

○ 堀部課長補佐

腎臓の所見は雄の所見なので、体重には影響はなかったというふうに読めます。

○ 相磯専門委員

失礼しました。

○ 堀部課長補佐

ただ、先生、逆に腎臓の所見、親世代 P では見えているのですけれども、F₁ になると比重量だけの变化に変わってしまっているのです、この辺の例えば世代間の関連性とか、そういうものは見なくてもよいものでしょうか。

○ 堀本専門委員

世代間も大事で、共通して出るかというのは非常に大事な所見だと思います。しかし、軽度の場合だと出たり、出なかったりということが考えられるので必ずしも一貫して出るとはいえないと思います。強い変化であれば恐らく共通して出るのでしょうけれども、特に組織変化がないとなれば、多分、軽度な変化という形になるのしょうから、出なくてもということは考えられます、可能性としてはね。だから、多分、共通した所見、本当にターゲットオルガンとしてなるのかどうかということが一つ大事だと思うのですね。この薬剤の場合の腎臓なら腎臓、脾臓なら脾臓というところがほかの毒性試験の所見から見てどうかということも、一つ判断する要因ではないかなと思うのですけれども。

○ 義澤専門委員

腎臓はターゲットではないですね。

○ 堀本専門委員

ですから、そういう意味では、統一性という意味では重量変化があったけれども、やっぱり毒性学的意義はないと判断したというのは、ここの委員会としての判断として本文中に書いておいて、表からは除くということが妥当かなというふうに思うのですけれども、その前のところの削除するということに関しては、そういう判断もあったのですか。それも共通ですか、今、ここの繁殖試験と、そういう意味では。

○ 義澤専門委員

それと自然発生でも起こり得る変化であるということですね。

○ 堀本専門委員

繁殖試験の場合は、病理組織までやらない試験もかなり含まれたりするので、そういう場合は重量で両方が出れば、当然、所見として判断できないので、とらざるを得ないのでしょうけれども、この場合は病理組織まで見ているということで、より突っ込んだ判断をしたということになると思うのですけれども。

○ 上路座長

それは毒性学的にその剤による影響という形で、そういう判断をしたということを書いておいたほうがいいということですか。

○ 堀本専門委員

ではないという判断をしたというふうに書いておくということですよ。

○ 上路座長

ないということ。それを文章中に書くのか、先ほど林先生がおっしゃったような表の下

に書くのか。

○ 堀本専門委員

あくまでも前の共通の理解としているのは、表に書くのはあくまでも毒性変化だという判断をしたものが入るということで線引きにすれば、むしろ、入れないで本文のところで……。

○ 上路座長

表の欄外。

○ 堀本専門委員

欄外も表の中に入れないと逆に複雑になってしまうのではないかなと思います。

○ 上路座長

文章中に書いておくと。では、それは残しておく。それでどういう文章になるのですか。

○ 堀部課長補佐

この理由づけの部分をどう記載していただくかだと思うのです。38 ページの 11 行目の親動物では 2,500 ppm 投与群の両世代の雌雄ではなくて、表を見ていると雄なのですが、雄で腎臓の絶対及び比重量が増加したが、その後、何か理由がついて、ここは、今、関連する病理というふうになっていますけれども、最後は毒性学的意義は低いと認められたということなので、打ち消す部分の理由が関連する病理がなかったでいいのか、何かアディショナルな情報が必要なのか、そこをお願いできれば。

○ 林副座長

アディショナルな情報とすれば軽微でありぐらいが。

○ 義澤専門委員

軽微な変動であり、かつ病理組織学的に変化が認められなかったのかというので。

○ 廣瀬委員

病理組織学的な変化が認められないというのは、理由として例えば今まで肝臓でも病理組織学的な変化がなくても、比重量と実重量が増加していれば毒性ととっていますので、そのところの整合性がなくなってしまうのですよね。

○ 上路座長

それでは、今、林先生からおっしゃられた軽微な変動ぐらいで理由づけになりますか。堀本先生、よろしいですか。

○ 堀本専門委員

ただ、今の廣瀬先生の話だと、要するに出ていけば毒性所見としてとっているということですよ。そうすると、ほかの一般毒性も統一性を含める意味では毒性ととるという、整合をとるのであれば、そういうふうな形にとるとということも一つの……。

○ 廣瀬委員

こちら側としてはそうなのですが、いろいろ反論があるとは思いますが……。

○ 上路座長

今までの肝臓は肝重量、肝比重量はあれだけども、腎臓、脾臓、そこもそういうことでまとめていいわけですか、臓器一般として。そうしたら、親動物では 2,500 ppm 投与の両世代の雄で腎臓及び脾臓の軽微な重量変化が認められたと。それだけでも、そうしたら表に書いてもいいのではないかな。

○ 堀部課長補佐

それであれば、本文でなくて表に入れてしまっておしまいかなという気がいたしますが、ただ、先ほどからの議論を聞いていると、本当にこれが毒性なのかというところで先生方、ルールはルールだけれども、ということなのだろうと、そこに先生方は少し違和感をお持ちのようなので、表に入れることの是非が先ほどから行ったり来たりしているように。

○ 上路座長

そうですね。入れておくかどうか。

○ 義澤専門委員

やはり部会間の判断の基準がぶれるのはまずいと思うので、それを合わせることに反対はしません、私は。ただ、厳しいような気がします、この判断は。

○ 林副座長

部会間で統一しようとする、どうしても厳しいほう、厳しいほうにいつてしまうのですよね。だから、そういう意味では、確かに部会間での統一というのは必要だと思うのですけれども、やはり、ここはここでの判断というのも私はあっていいというふうに思っています。だから、逆に幹事会のほうでしんどくなるかもわからないけれども、幹事会マターで掘り上げてしまってもいいぐらいだとは思いますが。あとは特にイヌなんかのデータの場合に、エキスパートジャッジで有意差はないけれども、毒性といって上げることが結構ありますよね。だから、その逆があっても別に構わないと思うのですよね。だから、有意差はついていないけれども、エキスパートジャッジで、これはもういいのだというふうな判断が部会でなされるのであれば、それを尊重してもいいというふうに私は考えています。

○ 上路座長

そうすると、一番初めに戻りますけれども、義澤先生はこの程度だったら、これでしたか、問題ないと。

○ 義澤専門委員

毒性ではないというのが私の判断です。

○ 上路座長

相磯先生。

○ 相磯専門委員

私も、ほかの試験で腎臓が標的になっていないということも考えて、毒性としてとらえる必要はないのではないかと思います。

○ 上路座長

堀本先生の御判断は。

○ 堀本専門委員

私もそれでいいと思うのですね、ほかのところの毒性のほうがむしろ重要なと。

○ 上路座長

ありがとうございました。

こちら辺、あと、赤池先生、いいですか。

○ 赤池専門委員

ただ、せっかくまとまりかけているところで、私の考えが正しいかどうかわからないのですが、脳の絶対重量減少というのは毒性としてとらえているのですね。こちらがわずか 5%、3%のものを毒性としてとらえていて、一方で、もし理由として軽微なというふうに言った場合に、こちらは 9%を軽微というふうに考えていますから、私はちょっと矛盾が出てくるのではないのかなと思うのですけれども。

○ 上路座長

なるほど、いろいろある。ありがとうございます。そういう……。

○ 横山評価専門官

先生、申しわけありません、事務局から御確認をお願いしたい点につきまして、私は一つ漏らしてしまいまして、39 ページの 4 行目からのボックスになりますが、2 つ目のポツの下から 2 行目からなのですけれども、臓器重量の件なのですけれども、一般的なルールではあるのですけれども、相対重量と絶対重量と一緒に動かない場合、絶対重量のみの変化で病理組織学的な変化を伴わない場合は、毒性ととらないというような考え方がございまして、それに従いますと、ここに上げさせていただきました児動物の 2,500 ppm の胸腺絶対重量減少と、同じ児動物 2,500 ppm の F₂になるのですけれども、こちらの脾臓の絶対重量の減少、それと今、赤池先生に御指摘いただきました親動物の雄の 2,500 ppm、F₁ の脳絶対重量減少というものの、それと親動物の 2,500 の雌のこれは P 世代の脳絶対重量というものがございまして、そちらが該当することになりまして、こちらの確認もあわせてお願いしたいのですけれども、すみません、ちょっと説明が遅くなってしまいました。

○ 上路座長

ということになりますと、今までのこの部会だけではなくて全体として片側しか重量変化が認められず、なおかつ、病理組織学的変化が認められなかったら毒性学的意義は低いということで、それは外していたということですね。そういうことでいって、今、指摘されたような胸腺絶対とか、あるいは脳ですか、そういうところは入らないのではないかという考え方ですけれども。

○ 堀部課長補佐

一つずつ、多分、先生、数字を御覧いただきながら御判断いただくといいと思うのですが、まず、脳なのですけれども、毒の 131 ページ、真ん中より少し下で、脳（実重量）というのがありまして、まず、親が P 世代の雌、実重量だけで 97 で下向きの矢印がつい

ています。それから、同じところの脳の右にいていただいて、親 F₁ 世代ですと雌雄ともに実重量だけで 97 あるいは 95 で下向きに矢印がついているというのが、これがまず脳の変化です。今の幹事会等での御判断からいきますと、脳には関連する病理所見がないことから、絶対重量だけの变化では毒性ととらえていないというのが、一般的な整理になりつつあるというふうに理解をしています。

○ 上路座長

それが一つね。あとは。

○ 堀部課長補佐

それから、次にいきますと、まずはその下にいきまして胸腺なのです。同じページの一番下に胸腺があります。親 P のほうは両方に下向きに矢印がついているので、毒性の所見の表に入っているのですけれども、親 F₁、右のほうの雌、実重量、下向き、84 というのが、これがもう一つ、実重量だけで 84 というのがあります。

そこまでが親動物のほうの重量変化の関係で、それから、児動物なのですけれども、毒の 134 ページにいていただいて、表 2 の下から 4 行目ぐらいにちょっと細かいカラムで、胸腺（実重量）というのがございまして、これの児の F₁ 世代の胸腺の下向き 85 というもの、それから、一段、下がっていただいて右にいていただいて、親 F₁、児 F₂ の脾臓の実重量、下向き 84、これらの箇所が絶対重量のみの変化という形になっております。

○ 義澤専門委員

一つ、確認ですが、今、言われた臓器はすべて病理検査をやっていますか。例えば毒の 126 を見たら脳が入っていないのですよね。だから、脳は病理検査をやっていないのですよね。それから、胸腺もやっていませんね。

○ 堀部課長補佐

胸腺も入っておりません。脾臓は病理はやっているようです。

○ 義澤専門委員

脾臓はやっていますね。ということは、相対重量、実重量の両方が動いたほうは影響と判断せざるを得ないのでしょうね。

○ 堀部課長補佐

今、片側なので絶対重量のみなので。両方が動いていれば判断せざるを得ないのですが。

○ 上路座長

義澤先生が御指摘になったけれども、試験はやっていないと。では、実重量の下がり方とか、その増減がどの程度、重篤なのか、毒性所見として取り入れるだけの変動なのかどうかですね。

○ 義澤専門委員

堀本先生、脳なんかの場合はどうですか。

○ 堀本専門委員

むしろ、経験的には重量変化というのは非常に出にくい臓器ではないかと思うんですね。

だから、一概に横並びでパーセントを見てもだめで、体重とか、発育とか、ほかの影響だとかという影響を受けやすい臓器と出にくい臓器というのがあるので、一概に横並びでというのは非常に難しいところがあると思いますね。だから、我々がよく使うのは体重当たりの臓器重量のかわりに、脳重量当たりに対してどのくらいの臓器比相対重量というのを算出しますね。

脳重量は、非常に体重の発育で変動が小さいという臓器なのだという意味では、今、言ったように 5%でも下がるというのは逆に意味があるのかもしれませんが。ほかの変動しやすい臓器の 10%と同様に、10%、5%だから意義が低いというふうに言えないのはいかなと考えると、両方の臓器重量が動いたときには、とりあえず毒性とみなしてというような形の線引きというのは、今までのここでの経験的な部分の判断として一つ生きているのかなというふうには考えます。だから、そういう意味では、病理組織をしている場合もあれば、していない場合もあるので、している場合は切ってとか、していない場合はということよりも、両方が動いているということははっきりした変化だというふうにみなして、何らかの影響と考えて……。

○ 上路座長

片方しか見ていないとき。

○ 堀本専門委員

見ていないというか、測定していない、変化していない場合は、とりあえず、今のところ、みなさないという形で、ただ、特にやっぱりターゲットが、脳が一つのこれがターゲット臓器だというふうに判断されるのであれば、ほかの試験も横並びで見て、影響とするのであれば、それはあえて取り上げるということはエキスパートジャッジであるかなと思いますが、ここは脳はあれなんですか、ないんですよ。そういう意味では、両方が出ていないという意味では今まで、従来どおりの形で切って判断してもいいのではないかなと思います。そういう判断の仕方しかないのかなと、非常に残念ながら横並びで一律とかという形で機械的にということは、できないのではないかなと思うのですが。

○ 上路座長

一応、ここで御検討いただいたということだけは、きちんと議事録に残していただくということで、今、両方、動いているものに関しては所見としてとるけれども、それ以外のものは外していいということになるのではないかなと思います。

○ 堀部課長補佐

そうすると、先生、さっきの腎臓がどうなるかに戻したいと思います。

○ 赤池専門委員

脳の場合に絶対重量の変化と、それから、比重量の変化という両方が必要なのですか。ちょっとそこを私は疑問に感じるのですけれども、というのは、脳にある種の毒性が、神経毒性が出て絶対重量が減ってきて、その結果として体重がもし減れば比重量は変化ないですよ、当然、一緒に減りますから。絶対重量のみ変化するという形に出るという可能

性があるので、ほかの臓器と比べて脳の場合に両方が必要とするというのは、若干、危険なように思うのですけれども、いかがなのでしょう。これはあくまで可能性の話で、この剤がというわけではないのですけれども。

○ 堀本専門委員

それは脳だけではなくて、ほかの臓器でも時々、マスクされてしまう場合というのはあるので、判断する場合には単純にそういうだけでは本当はいけないみたいに、この剤がターゲットオルガンがどこなのかというのをある程度、情報を集め、判断も必要だということだと思うのです。ですから、病理組織もやっている場合はそういう所見等を総合的に判断しなければいけないのではないかなと思っていますけれども。

○ 上路座長

赤池先生の御意見は、脳は臓器として特別なものだからと、特別な臓器だから片方だけでも毒性所見としての考え方、それはほかのところとは違うのではないかというお考えですよね。

○ 赤池専門委員

特別というか、変化が出にくいということも含めてなののですけれども。

○ 上路座長

どんなものなのでしょう、赤池先生。

○ 赤池専門委員

ただ、今の堀本先生の御説明で、ですから、機械的にはしないけれども、ある程度、ほかの要素も判断して少なくともこの場合には絶対重量だけで、それも軽微であり、神経毒性もほかの所見で、ほかの実験でも全く認められていないというようなことから判断すれば、省いても可ということになるということで、それでしたら私も納得できますけれども。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、今、赤池先生からの御判断もありましたので、それは今の判断でやっていたくということ。

○ 横山評価専門官

先生、すみません、私が割って入ってしまったもので、赤池先生が脳の重量の御指摘をされて腎臓の書きぶりですね、申しわけありませんでした。

○ 上路座長

すみません、腎臓はどこまでいった。

○ 小泉委員長

私の個人的な考え方なのですが、37 ページの表 32 だと腎臓の比重量がむしろ減少しています。私はこの有意差検定というのは一つの単なる手段であって、先ほど堀本先生がずっとおっしゃっているように、腎臓の何らかの所見というと腎炎とか、そういう所見が随所があれば、私は比重量と絶対重量の変化というのは大きくとらえていいと思いますが、

109 とかいうのであれば、大きな変化ではないと思います。腎臓というのはそもそも人間でも余り差がないのですね、個人差というのが。だから、標準偏差が非常に小さくなってくると。そうすると、対照群と投与群とを比較したときに、標準偏差が小さいと有意差が出やすいのではないかと思います。それから、腎臓の所見はほとんどないので、毒性の専門の先生がおっしゃったように、私は余り毒性的意味はないと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

そうすると、今、小泉先生からお話しされたようなことを入れると、あえて腎臓の重量変化ですか、このところは毒性的な所見として取り入れる必要はないのではないかと思います御判断。

○ 小泉委員長

たまたま有意差が出てこないこともあります。

○ 上路座長

廣瀬先生。

○ 廣瀬委員

すみません、それをやり出すと、また、ほかの部会にも全部、影響を及ぼしてくると、それから、この2世代繁殖試験の場合の最高用量である 2,500 ppm というのは、90 日試験の最高用量よりも高い用量で行われていますので、例えばこの 2,500 ppm で初めて腎臓のそういう重量の変化が出て、より高いところでははっきり出てくるという可能性も否定できないと思うのですよね。ですから、やはり今までどおり、基本的なルールを守って比重量と、それから、総体重量の両方が動けば毒性ととるというほうが僕は無難だと思っていますけれども、その辺はエキスパートジャッジですから、とらなかつたらとらない、その理由を書いておかないとまずいと思うのですね。

○ 上路座長

その辺になりますと、先生方の考えが違いますし、幹事会マターになるのかなという気もしてきました。そうなると、腎臓の重量変化をこの部会として、この剤について毒性的な意義ある所見として取り入れるかどうかだと。

○ 廣瀬委員

毒性的に意味があるか、これは難しいのですよね。確かに非常に軽微な変化ですので、基本的には影響であるのだけれども、はっきりした毒性とは確かに言えないというところはあると思うのです。これは肝臓にしてもそうなのですけれども、ただ、こちらでは肝臓についてもいろいろな検討を行った上で、両方が動いた場合に、一応、毒性にしておこうということになっています。

それで、ただ、肝臓については、今、そのあたりをどうするかということで検討が行われて、食安委の研究費でそういう研究も行われていましたし、今後、そういう変化が実際にヒトに外挿できるかどうかという点からも、検討はする必要があると思っていますけれ

ども、現時点ではそういう判断をしておりますので、できれば、それに沿っていただきたいというのがこちらの希望ではあるのですね。

○ 上路座長

ありがとうございます。

そういう御意見なのですけれども、小泉先生。

○ 小泉委員長

ちょっと反論するようですが、私は形式的に比重量と絶対重量が上がれば毒性だと単純に決めるのであれば、エキスパートジャッジは要らないと思います。やはり、統計学的にそれが意味があるのかどうかということを検討するのがエキスパートの方の判断であって、有意差とは単純な統計処理であって、それは一所見だと思っています。

○ 廣瀬委員

統計処理だけではありません。投与量ということも十分に勘案して言っているわけですから、そう機械的にやっているわけではありません。

○ 小泉委員長

やはり、腎の所見があるとか、エキスパートの人が見てこれは腎萎縮があるから、重量が下がったのだなとかと理解できます。しかし、腎臓の所見はどこにも書いていないのですね。それが統計学的に有意に増加ですか、ほかの所見は全部萎縮なのですね。そうすると、ほとんど毒性学的意味のない有意差だろうと私は思います。ここの毒性の専門の方々の御意見が非常に重要だと思いますし、ただ、形式的にやるというよりはエキスパートの方の判断のほうが私は重要だと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

非常に難しい、まだ、幹事会のほうでもこれから検討していかななくてはならないというところなのですけれども、差し当たって、この剤について、この部会としてどういう形で記載しておくのか、それを幹事会でどう判断されるのかというのは違った判断になるかもしれません。それは承知の上で部会としてどうしたらいいのか。義澤先生。

○ 義澤専門委員

投与量と投与期間の件で、今、堀本先生と資料を見ていたのですが、1 世代の繁殖試験の投与期間が 2,500 ppm が 22 週間になります。一方、ラット発がん性試験は 2,000 ppm を 2 年間やっているのですね。そこで腎臓に何も出ていません。総暴露量から考えたときにどうなのかという疑問も、生まれてくると思いました。

○ 上路座長

そうしますと、義澤先生の話だと非常に長い間、かけても出ないではないかと。

○ 義澤専門委員

2,000 ppm と 2,500 ppm の違いはありますが、総暴露量から考えたときに、やはり 2 年で 2,000 ppm のほうが暴露されていると考えたほうがよいと思います。そこで

腎臓に何も出ていないということはやはり加味すべきではないでしょうか。そこはエキスパートジャッジになってくると思います。

○ 上路座長

林先生、そろそろ結論を。

○ 林副座長

結論は多分、出ないと思うのですが、とにかく幹事会に上げるということの一つ、それでも、ここは動いても ADI の設定には直接はかかわらない。それで、この第一部会の評価として、今、義澤先生がおっしゃったように、毒性学的に意味がないのだということを本文中にとにかく書いておく。それで、幹事会でもし横並びも考えて、毒性というふうにこれは判断しようというのであれば、それは表の中に書き込むということで、二者択一になってしまいますけれども、それで、とにかく今日は締めておけば、いかがでしょうか。

○ 上路座長

今、先生から提案がありましたけれども、一応、今、検討したところ、それを文章中に書いていただいて、それで、すみませんけれども、今日の部会が終わるまでにそれを書いていただいて、先生方に御判断してもらうということでいかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

私は、それでは少し中座をさせていただくかもしれませんが、今日の間に文案を用意させていただきます。理由は今日ではなくてもいいではないかという御意見があるかもしれませんが、先ほど座長からございましたが、実はタイムクロックがかなり迫っておりまして、順調にいけばというか、非常に嫌らしい言い方なのですが、来月の頭の幹事会にかけないと、タイムクロックに間に合わないという現実がございます。

そのためにこれをお急ぎいただいているという状況がございますので、この後、文面を用意させていただきます。その上で、幹事会のほうで、こういう事実、第一部会での経緯については別途、座長、副座長と御相談をさせていただいて、こういう経緯から、こういう判断に至っているけれども、こういう理由でこのような意見も出ているということを幹事会のほうに明記をして、幹事会に判断をゆだねてはいかがかというふうに思います。

その中身については時間もございませんので、申しわけございませんが、座長、副座長と事務局にお任せいただけるようであれば、そのような形、あるいはメールで年明け早々に見ていただいて、すぐに幹事会のほうに説明できるようにするとか、何らかの手は講じさせていただければと思います。幹事会と部会の役割分担として、一応、部会で判断が迷ったときに、最終的には幹事会に、この点をこういうポイントで見てくれという依頼はできるということに部会との関係でなっておりますので、今回の御議論に関しましては、そのような取り扱いで取りまとめさせていただければと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

そういう幹事会までの検討でございます。よろしいですね。では、一応、文面の案を提示していただくということになります。

全体を見ていただきまして、何か遺伝毒性のところも含めまして。

○ 横山評価専門官

すみません、発生毒性試験のウサギで御確認いただきたい点があるのですけれども、よろしいですか。

○ 上路座長

ほかに残っていますか。

○ 横山評価専門官

はい。

○ 上路座長

あとはどこに。

○ 横山評価専門官

事務局よりということで、41 ページに事前にお伺いさせていただいた内容なのですが、今回、要求事項に対する回答が返ってきておりまして、ウサギの催奇形性作用に対する回答が返ってきております。それで、本文ですと 40 ページの 13 行目以降の書きぶりについては、この回答をごらんいただいてから御検討いただくということで保留になっていた部分でございまして、ここの書きぶりがこれでよろしいか、または変更が必要か、御確認をいただきたいというのが一つ、それとボックスでやはり臓器重量の件なのですが、表 35 でして 100 mg の母動物の肝絶対重量増加というのがございまして、こちらは必ずしも病理組織学的検査をするわけではないので、そういった観点で相対重量の増加を伴わなくても影響ととるというような御判断もあるかと思うのですが、念のため、御確認させていただければと思ひまして、ボックスに入れさせていただいたところです。

ちなみに、400 mg のほうでは肉眼的な所見ですけれども、肝の白色巣及び小葉構造明瞭というものが出ておりまして、例えば 400 のほうにこの重量増加を書いたほうがよろしいのか、現在のままでよろしいのかという点を御確認いただければというのと、もう一つ、記載させていただいておりますのは、摂餌量の変動に関する所見なのですが、これも一般的な話で大変エキスパートジャッジとは異なるルールの話で申しわけないのですが、けれども、体重増加抑制と一緒に動いたときに摂餌量の減少というのを毒性ととるという場合が多うございまして、この点についてもこの部会で毒性ととってよろしいかどうか、念のため、確認させていただければという趣旨で記載させていただいたものです。お手数なのですが、御確認をお願いできればと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、堀本先生のほうから御判断いただきたいのですが、まず、最初に 40 ページのほうの本文中の 11 行目からのところですね、横山さん、ここのところの書きぶ

り、これに対して、これでいいのかどうかということです。これは回答に対して……これは書き直しをしたのですか、事務局修文で。

○ 横山評価専門官

前回の御議論のときに、催奇形性がないと書くことは困難ということで、このような書きぶりをしておりまして、回答のほうで申請者のほうからは、検体のウサギに対する催奇形性作用はないというような回答が出てきておりまして、このような内容も踏まえまして。

○ 上路座長

堀本先生、ここの書きぶりはどうでしょうか。

○ 堀本専門委員

前の違うときにも確認したのですけれども、こういう幾らまで催奇形性がないというような書き方はおかしいかなというような議論をしたいと思うのですよね。それで、こういう書き方をしたのはどうしてかなというのがあって、ほかの部会かなんかでこういう例の使いようはされているのですでしたか。

○ 横山評価専門官

すみません、具体的な剤の名前は御紹介できないのですけれども、例えば高用量群のほうで影響が出ているときに、このような書き方をする場合はあるというようなことなのですけれども。

○ 上路座長

大丈夫ですか。という今までの経緯がある。それが一つ。堀本先生。

○ 堀本専門委員

まず、簡単なというか、共通しているのは前回ぐらいでしたか、一応、確認したのはこの繁殖試験、発生毒性試験もえさだけではなくて体重も変動したときに、毒性とみなしましょうというのを共通の見解としましょうということだったと思うので、それに合わせた形で、ここも一度、見直さなければいけないかもしれないですね。100 はえさだけになっていますし、肝臓重量も、臓器重量も、一応、両方が動いたときにとりましょうということを前は申し合わせたと思うのですが、そういう観点からすると、このところの 100 は、親のところは毒性とみなすというのは、非常にどうかなという気はしますけれども。

○ 上路座長

それと、問題なのは 100 まで催奇形性は認められなかったと、そういう限定つきのところの表現がこれで適切かどうかということですよね。

○ 堀本専門委員

これもだから分かれるところだったと思います。書き方がこういう催奇形性というのは用量で切っていいのかいうところだと思うのですけれども。

○ 上路座長

でも、それがなかった場合には、催奇形性があったということになってしまいますよね。

○ 堀本専門委員

そういうことだと思うのです。

○ 上路座長

そういうことになってしまうのですね。その書き方はどうしたらいいのかしら。

○ 堀本専門委員

ただ、こういう表現を採用されるという考えの先生は、恐らくそういう意味で、その上はあったというのではなくて、100 までは要するにないということが確認されましたよというこの表現の仕方だと思うのですよね。

○ 上路座長

なるほどね。この文章を読んだら、私は 100 以上は催奇形性は認められるというふうに読んだのです。

○ 堀本専門委員

だから、そういうふうにもとられてしまうので、こういう表現は非常に危険というか、書いているほうはそういう意味ではなくて、試験をやっても、そこまでの用量を担保しましたよという書き方で要するに 100 まではないと、上は要するにわかりませんというような部分だと思うのですね。

○ 廣瀬委員

すみません、恐らく今までこういう書き方というのはしていなかったと思いますね。やはり、この書き方ですと、400 だと催奇形性があるというように……。

○ 上路座長

見えてしまいますよね。

○ 廣瀬委員

ええ。ですから、恐らくこういう場合には母動物で毒性の見られない量では催奇形性がないとか、何か、そういう説明を書いていたと思うのです。それか、あるいは、一応、骨化遅延が認められていますので、ここの欄では催奇形性があるかどうかを書かないで、一番最後の食品健康影響評価のところでもまとめて書くとか、そういう書き方だったと思うのですけれども、恐らく事務局のほうがその書き方については……。

○ 上路座長

ここの整理の仕方、今、廣瀬先生から御提案がありましたように、いかにもこれより高用量の場合は催奇形性があるというふうに取り取れてしまうということになりますと、ここのところを書いておくことが必ずしもいいのかどうかという判断だと。最後の食品健康影響評価の中に催奇形性はないというふうに書いていいのですか。それと、堀本先生、これよりも高用量だったらあるのですか。そもそも論を言いますと。

○ 廣瀬委員

結局、母体にここですと 400 だと、いろいろ体重、摂餌量減少等があるわけですよね。ただ、体重はどうなのでしょうかね。

○ 横山評価専門官

先生、すみません、一つの書き方の案といたしまして、45 ページの食品健康影響評価のところ、25 行目からになるのですけれども、ウサギの発生毒性に関しまして、母体毒性の認められる用量で内臓または骨格異常が増加したというような形で、催奇形性の有無については明確には記載しないというような案を一つ考えさせていただいているのですけれども、このような書き方についても御検討いただければと思うのですけれども。例えば児動物で見られた影響が母動物に対する毒性から見られる影響というようなときに、このような書き方をする場合もあるのですけれども、本剤の場合にその辺はどのように判断したらよいのか、それとあと、この骨格の異変について催奇形性ありとまで言ってしまつてよろしいのかどうかという点がポイントになるかと思ひまして、その辺、御教授いただければ、これまでどのような感じで記載しているかということ調べてまして、記載内容のほうで精査できるかなと思うのですけれども。

○ 堀本専門委員

少なくとも今までは、無毒性量は得られているで終わっているという書き方はあったのですかね。

○ 上路座長

見たことないですね、ここはね。

○ 堀本専門委員

個人的にどうですかと言われたときには、催奇形性がある可能性は多分、非常に薄いと思います。非常に高用量な部分で何らかの影響があつて出ているというのは多分、恐らく影響としては出ているのでしょうけれども、これが催奇形性という意味でのというのは非常に薄いのではないかなという（この剤に関しては）感触としては思っていますけれども。

○ 上路座長

それをどういう表現にしたらいいか、健康影響評価のところ、母体毒性の認められる用量で内臓または骨格異常が増加したけれども。

○ 堀本専門委員

ここは恐らく評価としては、最終的な評価は催奇形性はなかったという形で判断していると思います。ウサギの試験、それから、これで見られた異常の種類というのですかね、型とその頻度、それから、ラットでの成績を総合的に判断して、恐らく催奇形性は認められなかったというふうに判断したということで、私はいいのではないかなと思っています。ただ、向こうからの回答で使われている文献資料というのも確認して、必ずしもこれが奇形でどうのこうのというような分類はされていない種類のものなので、海外ではそれほど奇形という形ではされていないということもあるのですけれども、出てきた異常の型というのが。

○ 上路座長

小泉先生、ここら辺の。

○ 小泉委員長

私は堀本先生の意見に賛成です。いつも納屋先生がおっしゃっているように、母動物で低体重とか、流産とか、毒性所見があれば胎児に所見が見られてもあまり意味はなく、骨化遅延というのは母動物に体重抑制があれば起こってくる所見なので、これは奇形ではないといつもおっしゃっているように私は思うので、奇形はないと書かれてもいいのではないかなと思います。

○ 上路座長

書かれてもいいと非常に簡単にまとめていただきました。ありがとうございます。

○ 廣瀬委員

ですから、この 100 のところで母動物に毒性があったかどうかということが一つのポイントになると思うのですけれども、ここの表現だと単に摂餌量の減少と糞排泄の減少だけなのですよね。この時点で体重増加抑制あるいは体重減少があったかどうかという所見が書かれていないので、その辺がちょっと気になるのですが。

○ 堀本専門委員

ウサギの場合は非常に難しいのですね。食糞する食性があるので、えさが落ちたからすぐに体重に反映されるかということ、必ずしもきれいに出ない場合が多いので、そういう意味では本当にパラレルに動けばというラットみたいにきれいに出にくい場合が非常にある、非常に強くなったときには胎児までかなりというふうにはなってくるのでしょうか、そういう意味ではちょっと判断というのは難しいところがあります。

○ 廣瀬委員

ただ、見られる異常というのは骨化遅延だけなのです。骨化遅延だけですと奇形とは言えないわけですね。

○ 堀本専門委員

100 はそうですね。問題は 400 のところだけだと思うのです。その出ている奇形、我々のところでは奇形扱い、国内では割と奇形扱いされるようなこういう所見が、海外ではそういう意味では、それほど重要視していないというような参考資料を向こうが出してきているので、そういうところを加味すると、今、言ったように毒性の強い分が母体毒性に出ているというようなことを考えると、催奇形性というのは非常に、今、言ったように疑うということはないのではないかなと。

○ 廣瀬委員

13 行目の「100 mg/kg 体重/日まで」というのは、要らないということになるわけですね。

○ 上路座長

これはもう外さなくてははいけませんし、あと、前のほうも親のほうで摂餌量減少、あるいは何々現象が認められたか、認められ、また、胎児でこういうのが認められたけれども、奇形とは言えないとか、そんなふうには言い切れるのですか。

○ 堀本専門委員

ここは、だから、多分、11 行目からのところは文章を変えて、400 mg でどうのこうのというような形で書いて、こういうふうに母動物ではこうこう、こういうふうになるということだと思ふのですね。そういう用量で胎児ではこういう異常が出たということになると思うのですが、その下の 100 では 100 以上で胎児のほうは骨化遅延が出ているということです。

○ 上路座長

でも、骨化遅延というのは確かに奇形と言えるかどうか。

○ 堀本専門委員

言わない、言えない。それはあくまでも発育遅延という形で。

○ 上路座長

言わないですね。だから、そのところであれすれば、催奇形性が認められないというふうに言い切って。

○ 堀本専門委員

というよりも、こだわったのは 400 のところの要するに右鎖骨下動脈食道肺方走行の異常、血管の走行異常と、それから、椎骨の要するに境界の変動なのですよ、これは。それが増えたということなのですね。そこが奇形、異常としているという、骨格異常と内臓異常の増加というところがどうかということなのですね。

○ 林副座長

では、その 13 行目の後ろの 100 mg 以下を削除してしまったらどうですか。親動物及び胎児ともに 25 mg/kg 体重/日であると考えられたで切ってしまう。

○ 堀本専門委員

ただ、母動物のほうを今、言ったように餌だけしか出ていないと。この所見から見ると、従来の毒性の判断からすると全部消えるのですよね。要するに体重は変動がなくて、摂餌量だけが減少していて、肝臓も絶対重量だけが増加していると。だから、400 が中毒量になって、親のほうの母動物の無毒性量は、100 というふうに上がるということになるのです。

○ 上路座長

そうすると、親のほうは 100 まであるけれども、胎児のほうは骨化遅延が消えてしまうということですか。

○ 堀本専門委員

骨化遅延は胎児のほうで残るということです。変化としては、所見としては。

○ 上路座長

それで、親のほうは。

○ 堀本専門委員

親のほうは消えるのですね。ですから、400 が。

○ 林副座長

NOAEL が 100。胎児のほうは 20。

○ 上路座長

そうすると無毒性量が変わるのですね。無毒性量は親のほうは 100 で胎児が 25。そうすると、このところが……。

○ 横山評価専門官

先生、すみません、先ほどもちょっと御説明させていただいたのですが、100 mg のほうの肝絶対重量増加についてなのですが、発生毒性試験ですと必ずしも病理組織学的な検査をやらないということで、本試験も肉眼的なものしかやっていないということを考え合わせますと、絶対重量の増加だけなのでとらないというルールを必ずしもあわせてやる必要はないというような意見も、以前にいただいていたこともございますし、本剤は肝臓に影響が出るということもありますので、その辺は御考慮いただいて御確認いただければと思ったのですが、

○ 林副座長

肝臓の場合は特に両方が動くときにとっていたのではないですか。だから、そういう意味では、ここで絶対だけでとっているというのは、わたしはちょっと奇異に感じていたのですが、

○ 上路座長

だから、100 は外していいということですよ。

○ 林副座長

100 は 3 所見とも外してもいい。

○ 上路座長

それと、事務局からいただいた、そのこのところの 3 つ目のところも、外してもよいということになると思います。堀本先生、あと、何かお気づきの点は。

○ 堀本専門委員

文章を考えないといけないかなというふうに思っています。だから、帰るまでに文章をつくればいいのかと思っているのですが、

○ 上路座長

今のところに関して、食品健康影響評価の 25 行目から 27 行目のところですよ。このところを。

○ 堀本専門委員

ここも結論は先ほど申しましたように、総合的に判断して催奇形性はなかったという形の記載で。

○ 上路座長

それで、それに関連しまして 5 ページの要約があるのです。このこのところの 12 行目のところに全く同じ文章がありまして、ウサギの発生毒性試験において、母体毒性の認められる用量で内臓または骨格異常が増加したが、ラットで内臓または骨格異常は認められず

と書いてある。ここを認められなかったで切ることはできないでしょうかというのが、このところが。

○ 堀部課長補佐

話は聞いてきましたけれども、書きぶりとしてはどちらもありますということ。最近、この用量まで認められなかったというふうに書いたほうがいいのではないかとということが幹事会でも議論されておりまして、最近では認められない用量とかを明確に書いているケースというのもございますので、そこはどちらがこの剤の場合にいいかということとの関連性で御判断いただければと思います。すみません。

○ 堀本専門委員

だから、催奇形性があると疑われて、なおかつ、明確にするという意味では、そういう形で何 mg まではなかったという形でかかったというのですけれども、この場合は、そういう意味では総合的に考えて催奇形性はないというふうに判断できると思うので、むしろ、そういうふうに明確にしたほうがいいのかなと思いますが、書きぶりは健康影響評価の表現と要約は同じ書きぶりで、催奇形性はなかったというような書きぶりでまとめたほうがいいと思います。

○ 上路座長

そうすると、要約のところも催奇形性はなかったということをきちんと書くということでもいいのです。

○ 横山評価専門官

すみません、先生、もう一回、確認させていただいてよろしいですか。

○ 上路座長

ちょっと整理しましょう。ちょっと休みましょう。それで、文章を堀部さんに先ほど宿題を……。

○ 堀部課長補佐

今、それはコピーをしておりますので、すぐ戻ってまいります。

○ 上路座長

それと、そのこのところと、今のウサギのところを全部まとめていただくということにしましょう。後は何が残っているのだっけ。それだけかな。

○ 堀部課長補佐

上路先生、もし、それで審議が終わって ADI までいけるようであれば、ADI を決めていただいて、そこでお休みをいただいている間に事務局できれいにするというほうがリーズナブルかもしれませんけれども。

○ 上路座長

それでは、できればそういうことに、今、事務局のほうからお話がありましたけれども、今、ウサギの発生毒性のところではひっかかっていますけれども、このところが ADI には関係がないというふうな判断がとれると思います。ということで、ほかの先生方、全体を

通しまして御意見はありますでしょうか。

なければ食品健康影響評価の毒性のところを続けてください。お願いします。

○ 横山評価専門官

毒性のところですけども、45 ページの 23 行目からになります。各種毒性試験結果からビキサフェン投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大等）及び甲状腺（ろ胞細胞肥大等）に認められた。発がん性と遺伝毒性、繁殖能に対する影響も認められなかったということで、あと、発生毒性のところの書きぶりについては、今、検討させていただくということで、続きまして 48 ページに移りまして、NOAEL の考え方なんですけれども、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の親動物の雌及びマウスを用いた 18 カ月間発がん性試験の雌で無毒性量が設定できなかった、両試験の最小毒性量は、2 世代繁殖試験の雌で 4.0 mg/kg、発がん性試験の雌で 8.6 mg/kg であり、肝絶対及び比重量増加の所見が認められた、げっ歯類を用いてより低い用量で長期間検討されたラットの 2 年併合試験では、雌の無毒性量として 2.81 が得られていて、最小毒性量は小葉中心性肝細胞肥大が認められています。無毒性量が得られなかった 2 世代繁殖試験及び 18 カ月間発がん性試験と本質的に同様な毒性であると考えられるので、げっ歯類（ラットとマウス）の雌の無毒性量は 2.81 mg/kg と設定できると考えさせていただいております。

結論といたしましては、ADI といたしましてラット 2 年間併合試験の 1.98、無毒性量といたしまして安全係数 100 で除した 0.019 mg/kg 体重/日ということで御提案させていただいております。EU でも同じ設定根拠で ADI が設定されているところでございます。

説明は以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

今のところで毒性の関係のまとめ方、あるいは 48 ページのところ、ここもいわゆる繁殖試験の結果が一応考え方を示したということ、それをもとにして ADI の根拠が 2 年間の慢性毒性発がん性試験の 2 年間の 1.98 というところで持ってきています。その考え方でよろしければ、100 の安全係数を掛けまして 100 分の 1 としまして、0.019 という値を提案したいというふうに考えておりますけれども、このまとめ方に対して何か御異論がありましたらお願いします。

○ 林副座長

一ついいですか。内容的にはこれでいいと思うのですが、上の 1 行目から 9 行目のところに、今の最終的に使った 1.98 という値が全然出てなくて、ほかの 2.81 とかいう値ばかりなので、これについては上のパラグラフにも何か書いてあったほうがいいのではないですか。

○ 横山評価専門官

これは雌のほうの考え方についてまとめさせていただいておりますので、それとあと、最小の無毒性量は 2 年の併合の②番の試験の雄の 1.98 ということで、ということを入れる

ということですね。

○ 上路座長

1.98 というのを一生懸命探しているのですけれども、何ページ。

○ 林副座長

これはラットの 2 年間慢性の雄。

○ 上路座長

これですね、34 ページの雄ラット。このところを追加しておいてくださいということ。そうですね。それがないと何となく繁殖のところばかり書いてありますね。

でも、そこは先生、20 行から 22 行のところに 1.98 というのが出てきているから、ここに関係してくるものだから、それほど入れる必要はないのではないかなと思うのですが。

○ 林副座長

ここの上の 1 行目から 9 行目は、一体、何を言いたいために書いてあるのですか。

○ 上路座長

そうなのですね、それはあります。

○ 相磯専門委員

これは雌の無毒性量の話ではないでしょうかね。

○ 横山評価専門官

こちらは雌のマウスの発がん性と 2 世代繁殖試験で無毒性量がとれていませんので、それについてまず考察させていただいて、雌としては 2.81 か、最小の無毒性量で、さらに各試験で得られた無毒性量のうち、最小のものがラットの併合の 1.98 ですというのが 20 行目以下の記載というふうに考えて記載させていただいているのですけれども。

○ 小泉委員長

よろしいですか。そうしたら対応するのなら雄のと入れておかないと、雄の無毒性量 1.98 というのを入れないと上との対比がわからない。

○ 上路座長

9 行目以降のところ、それが出ましたよね。その次に 34 ページのところのデータについて雄ラットの無毒性量を書いてありますので、その部分を 9 行目以降に入れて、それで、その次に 20 行目からのものを以上の結果よりということでもとまるのかしら。ということですね、先生。

○ 横山評価専門官

すみません、通常なののですけれども、前段の 9 行目までの部分は雌でこうこう、こう考えますと、その結果、全試験を見たときの最小値はラットの 1.98 ということで、今、雄についての記載がないので、わかりにくいという御意見だったのですけれども、その記載については例えば 9 行目の後に、また、雄の無毒性量はこれこれ、これで 1.9 というような書きぶりをしたほうがよろしいということでもよろしいのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

ちょっとくどくなるので例えばなのですけれども、8行目のところで、本質的に同様な毒性であると考えられたというところで文章を切って、これらのことから、げっ歯類（ラット及びマウス）の雄の無毒性量は 1.98 mg/kg 体重/日、雌の無毒性量は 2.81 というような形で 9 行目のところを加筆するような形だと、雄のことも情報を入れてということだと、少しシャープにはなるとは思いますけれども、何かそのような書きぶりが必要であれば、そのような加筆かなと思います。

○ 堀本専門委員

今の加筆はかえって混乱するのではないですか。ここのところはいくまでも無毒性量が設定できなかった試験の雌のところの説明で、それを言う形で推定しましたよということでしょう。そこの中にまた雄の話を入れてしまうと話がややこしくて、ここはいくまでも無毒性量が設定できなかったところの無毒性量を推定したという話で切ってしまうまいと。今、わからないのは、突然、ヒトのところの根拠がまた 2 年の毒性試験の慢性毒性の無毒性量が 1.98 とぽつと出ていると。これは雄の値でしょうということで、ここを明確にしてくださいということだけでいいのではないですかね。

○ 堀部課長補佐

通例、こういう場合に性別までは余り明示をせずに、この試験の最低がこれだったとしか書いていないので、今回は特別につながりが悪いから、そこに雄のというような言葉を一言、加えたほうがいいということでしょうか。

○ 堀本専門委員

ただ、表 40 では雌と雄で別々に書いてあるわけですね。

○ 堀部課長補佐

ただ、通例、文章としては、すみません、こだわるつもりはないのであれなのですけれども、通例、文章だと最小のものがこれでしたということだけにしていって、余り性別まで明示はしていないような状況ではございます。

○ 林副座長

すみません、ここで重要なのはとにかく 20 行目から 23 行目が重要なことであって、後で何かクレームがきたときのための説明が上の長々と書いてある文章なのですね。だから、もし何だったら、これを何か脚注というか、別途、注釈のような形で要するに最低の無毒性量をもとに ADI を決定したことが、もっとシャープにわかるようにしておいたほうがいいのではないかなと思ったのですが。

○ 廣瀬委員

僕もこの説明はちょっと長過ぎると思うのですよ。もうちょっと簡単に、別にさらっと書いても十分に理解できるのです。ですから、例えば 2 世代繁殖試験と 18 カ月発がん性試験で無毒性量がとれなかったけれども、LOAEL、最小毒性量で見られている変化は肝臓の変化だけであって、一番低い 1.98 で包括されるとか、そういうような感じでさらっと書くのが一番わかりやすいのではないかと思うのですけれども。

○ 上路座長

ありがとうございます。そのほうがすんと落ちると思います。そういう直しができますように、非常に……。

○ 堀部課長補佐

トライします。多分、できると思いますので、トライさせてください。お時間を少しだけいただければ休憩の間にでもトライします。

○ 上路座長

わかりました。どうもありがとうございます。

それでは、ADI の値自体には皆さんから特別な御異議はないというふうに判断しますので、今、問題になっている表現のところ、健康影響評価のところ、それと発生毒性のウサギのところ、あと、要約の部分、ここについて書き直しをしていただくということで。

○ 堀部課長補佐

今、ほぼ作業は終わっておりますので、もう少しだけで終わると思いますので。

○ 上路座長

すみません、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

すみません、私は途中、中座させていただきますけれども。

○ 上路座長

ちょっと、これで休憩させてください。15 分ぐらいとりましょうか。

○ 堀部課長補佐

いいえ、それをやっていると後が何もなくなりますが、よろしいでしょうか。先生が気にされているように、次。

○ 上路座長

だって、あれをやってしますと、また、一遍で終わらないから。でも、これだけ完全に終わらせましょうよ。これを完全に終わらせましょう。

○ 堀部課長補佐

わかりました。それでは、本日、この剤をやるということで。

○ 上路座長

そうさせてください。

○ 堀部課長補佐

それでは、長い御議論をいただきましたので、後はお任せいたします。

○ 上路座長

すみません、要領を得ないで申しわけございません。では、45 分までにまとめてください。お願いします。

(休憩)

○ 堀部課長補佐

状況ですけれども、今、評価書最終版のコピーを順次焼いておりますので、その間に先ほど申し上げました幹事会に提案するときの両論併記の論点整理を同時並行でやっておりましたので、そちらのペーパーをまず御確認をいただければと思います。先ほど腎の重量の変化に関する幹事会に上げるべきペーパーの論点整理をさせていただきました。

先生方のお手元には、今、届いているかと思いますが、毒性所見とすべきという御意見としては、これまでルールとして絶対重量と比重量の両方が有意差を持って変動している場合に毒性ととっているのです、これは毒性だという御意見、こちら追記すべきものがあればおっしゃっていただければ追記はいたします。

一方で、本所見は毒性所見とすべきでないという御意見としては、病理がないことや先ほど全体の総暴露量のお話があったと思いますので、2 つ目のポツには総暴露量を勘案して判断したらこうなるということ、それから、有意差があるけれども、程度が 9% と軽微であるということ、それから、ほかの試験、マウスの試験などで見られた腎臓所見は萎縮の所見であって、重量が増加しているという試験の結果との関連性がないということで、そういうふうな意見がありましたということで、このような両論併記の形で幹事会に判断を仰ぐというのがよいのかなと思いました。追記すべき点、それから、表現ぶりが適切でない点等がございましたら御指摘をいただければと思います。

○ 上路座長

今、事務局のほうから御説明がありましたけれども、これ以外の、結局、私としては、堀部さん、一応はこの剤の評価書自体には一応、毒性所見とすべきということで答えを出しておくわけ。

○ 堀部課長補佐

今、刷っている評価書は先生方はしないという方向が大勢だったように見えたので、多数決ではないのですけれども、今は記載はしておりません。その際の理由づけとして、一応、先ほどの慢性毒性、変化の程度は軽微であるとか、慢毒で腎臓の影響が認められなかったというようなことが評価書の本文中に少し追記をした形で、毒性とはとらない方向で今は整理をさせていただいたものが間もなく参ります。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

○ 廣瀬委員

すみません、一言。今、気づいたのですけれども、マウスでの腎臓の萎縮ですけれども、37 ページの表 32 を見ると腎臓にアミロイド沈着がありますので、そのせいではないかと思うのですけれども、もしそうだとすると、ラットでの腎臓の変化とは全く関係ないということになるのではないかと思いますけれども、だから、もしこことか、今、いただいた議論のポイントのところで、他の試験で得られた腎臓の所見は萎縮でありというだけでは不十分であって、マウスで得られた腎臓の所見は萎縮であり、括弧か何かでアミロイド沈着とか、そういうふうに正確に書いたほうがいいのではないかと思いますけれども、

いかがでしょうか。

○ 上路座長

ありがとうございます。

廣瀬先生からそういう御提案をいただきました。そうしますと、(2)の本所見は毒性所見とすべきでないの最後のポツのところに、マウスでの所見を書いておくと、追加しておくということになりますか。

○ 廣瀬委員

そのほうが誤解を生まないのではないか。

○ 堀部課長補佐

多分、18 行目からのところをもっと正確にということですよ。ですので、読み上げますと例えばマウス 18 カ月発がん性試験で得られた腎臓の所見は萎縮、アミロイド沈着を伴うか何か、言葉を補ったほうがいいでしょうか、(アミロイド沈着を伴う)であり、重量が増加しているという本試験の結果を、ここは結論はいいのですかね、ちょっとつながりが悪くなってしまうような、であり、重量が増加しているという本試験での結果とは相反するとか、でも、相反するではないのですね、関連がないから。

○ 廣瀬委員

その辺は毒性の先生方にちょっと。

○ 義澤専門委員

アミロイド沈着との関連性ですが、毒の 110 ページとか、109 ページとかの表を見ていまして、例えば雌の毒の 110 ページを見てみますと、アミロイド沈着がコントロールで 34 例おり、萎縮、線維化・瘢痕が 8 例です。これに対して最高用量の 500 ppm ではアミロイド沈着が 43 例で有意に増加しており、線維化、萎縮が 27 例で、これも有意に増加しています。アミロイド沈着の程度がわからないのですが、必ずしも関連していないのではないかというのが私の率直な意見です。相磯先生、いかが思われますか。

○ 相磯専門委員

私は、評価書の 37 ページの表 32 にありますマウスの雌 500 ppm の腎臓の萎縮、繊維化・瘢痕というのは、大体、一連の所見としてとらえていいと思います。もう一つ、アミロイド沈着という場合は、臓器が膨れるという場合もあるのではないかと思います。ダイレクトにアミロイド沈着と腎臓の萎縮を結びつけるというだけの根拠は、今、義澤先生からもお話がありましたけれども、少々因果関係には乏しいように思います。ただ、表 32 の 500 ppm にある腎臓の所見を正確に記載していくことは重要かと思います。幹事会には正確に、これを全部入れて提出するのがいいと思います。

○ 上路座長

そうすると、ここに書いてある繊維化及び瘢痕というのはですか、瘢痕の増加。

○ 相磯専門委員

それと、あと、アミロイドですね。

○ 上路座長

アミロイド沈着。

○ 相磯専門委員

そういう所見が見られている、がいい。

○ 義澤専門委員

そうですね。事実を書けばよいと思います。

○ 堀部課長補佐

事実を書いて、そこまでで判断を入れずにとめさせていただきます。念のために読み上げさせていただきますと、マウス 18 カ月発がん性試験では、腎臓の萎縮、繊維化・瘢痕の増加、アミロイド沈着等が認められているとかいうような形で、等は要らないかもしれません。

○ 義澤専門委員

投与量もお願いします。

○ 堀部課長補佐

500 ppm において認められているという形で、事実としてそこまで記載するという形にさせていただければと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。全体を通しまして幹事会に出すのはこれでよろしいでしょうか。ありがとうございました。あと、まだ。

○ 堀部課長補佐

ちょっとコピーを。すみません。

○ 上路座長

今日の食品健康影響評価のところで遺伝のところをすっぽかしたのですね。そのところに対して、若栗先生から何か……。

○ 堀部課長補佐

先生、今、最終版をお配りしているので、それを御覧いただいて御確認いただいたらいいかと思います。

○ 上路座長

そのほうがいいですか。すみません、御意見をいただいておかなくتهはいけないと思ひまして。

すみません、では、修正版のところを説明してください。

○ 堀部課長補佐

すみません、先ほどまで専門官が説明しておりましたけれども、加筆を私がやってしまったので私のほうから説明いたします。

まず、要約を御確認ください。要約でございますが、10 行目以降が毒性の試験成績の記載でございます。各種毒性試験結果からビキサフェン投与による影響は、主に肝臓（肝

細胞肥大等）及び甲状腺（ろ胞細胞肥大等）に認められた、発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。その後、発生毒性試験（ウサギ）において、母体に影響の認められる用量で右鎖骨下動脈食道背方走行増加及び仙椎前椎骨数の増加が認められたが、ラットにおいて異常は認められなかったことから、催奇形性はないと判断したというような記載をさせていただきましたが、この点について御意見をいただければと思います。

その以降のところ、評価書は先ほどまで先生方に御覧いただいたものをきれいにした形で記載をさせていただきました。それで、生殖発生毒性の評価書 28 ページをごらんいただきたいと思います。ここが先ほどとはがらっと変わっているところでして、先ほど腎臓の御議論いただいたところですけれども、追記をしましたところは 17 行目からでございます。親動物では 2,500 ppm 投与群の両世代の雄で腎絶対及び比重量が認められたが、ここで何を挙げるかということは後で御議論ください、変化の程度が軽微ということと、それから、ラットの慢毒の試験で腎臓への影響が認められなかったことを総合的に判断し、というような書きぶりで毒性学的意義は低いと考えられたというふうに結論させていただいておりますが、この点、御意見をいただければと思っております。

それから、発生毒性試験（ウサギ）のところですが、表 35 の中から母動物の 100 mg のところの毒性所見を全部消させていただきました。したがって、2 行目からの結論が母動物では 400 のところで体重増加抑制、肝白色巣及び小葉構造明瞭が認められたので、無毒性量としては母動物で 100 mg、それから、胎児では低体重、骨化遅延、すみません、低体重は上の用量なので、これはカットしてください、胎児では 100 mg のところで骨化遅延が認められたので、無毒性量は胎児で 25 mg/kg ということになるかと思いますが、ここがもう一つ、変更点です。

まず、食品健康影響評価の前で、先生、ここまでですか。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、要約からいきますか。要約のところ、堀本先生、こういう形で直したということですが、いかがでしょうか。5 ページです。

○ 堀本専門委員

母体に影響が認められる用量というのは言い方が軽くて、もう少し著しい母体毒性が認められる用量という形で書いたほうがいいと思うのですね。

○ 上路座長

そこの修正をお願いするということ。あとは、その次が 30 ページだったか、あと、その前になかったっけ。

○ 堀部課長補佐

28 ページの先ほどの腎臓の関係です、17 行目。

○ 上路座長

そうですね。17 行以下のところで変化の程度というのが軽微であると、ここの変化の程度というのが何の変化なのかというのを追加しなければいけないねというのが事務局からの御意見です。そこは。

○ 堀部課長補佐

何を列挙するか。今、毒性学的意義が低いと判断するための理由を 2 つ書いているのですが、先ほど御議論いただいたペーパーだと、病理もないし、投与量もこっちよりも多いのがあるし、有意差が非常に小さいというような形で有意差というか、有意差はついているものの増加量は 9%だよという 3 つのポイントがあったと思うのですが、その中から、一応、先ほどピックアップした 2 点を書いたものですから、こんな書き方でよろしいかどうか、全体の流れとしてごらんいただければと思います。

○ 上路座長

これも堀本先生ですか、あるいは義澤先生のところで。

○ 義澤専門委員

私はこれでよいと思います。

○ 上路座長

これがさっきのいわゆる腎臓の重量変化に対する書くポイント、これですね。ここに書く。

○ 義澤専門委員

ただし、幹事会で討議してからどうなるかが、決まるのですよね。

○ 上路座長

幹事会でどうなるかがこの意見をもとにして。

相磯先生、このほかに何か。

○ 相磯専門委員

基本的にはこれでいいと思いますが、今の議論になっている変化の程度が軽微、9%といえば、もうこれは重量増加ですよ。

○ 堀部課長補佐

重量の程度ですね。対照群に比べて 9%程度の増加だったということです。

○ 堀本専門委員

これは腎臓だけにフォーカスしていますよね。脾臓だとか胸腺とかという臓器については。

○ 上路座長

堀本先生、そのところは、ここであるのはいわゆる腎臓が中心になるので、それ以外の胸腺とかというのは表 34 にまとめられているというふうに考えてはいけないのですか。

○ 堀部課長補佐

絶対重量と比重量の動いた胸腺の親 P とそれから脾臓の親 P 世代は、表 34 の 2,500 のところに毒性として加筆をそのまま残しているのですが、雌のところ、なので腎は

毒性ととらないという御判断をいただいたので、本文中に書いていてという整理をしたのですが、もう一度、データをごらんいただくとすれば毒の 131 ページです。

○ 義澤専門委員

胸腺は病理検査していませんので挙げておいたほうが私はいいと思います。

○ 上路座長

毒性としてね。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

というのは、この表に残していてもいいという。

○ 義澤専門委員

と思うのですけれども、脾臓に関しては病理検査していますが、何も影響はなかったということだと思います。それと、脾臓に関しては雌雄で反応が違います。雄では 11% ぐらい上がっている、雌では 10% ぐらい下がっていると。雌雄での反応が違うというのはちょっと奇妙だなというふうに思うのですが、堀本先生、いかがですか。

○ 上路座長

でも、脾臓は一応、毒性所見としてとっていますよね。

○ 義澤専門委員

そうですね。両方、残しておくということですね。

○ 上路座長

だから、それは残しておく。ただし、腎臓に関しては。

○ 義澤専門委員

雌雄で反応が違うというのは奇妙なのですが、あり得ますか。

○ 上路座長

代謝の差かな。何だろう。代謝はそんなに大きいあれではないでしょうね。

○ 義澤専門委員

私ならば、この変動は影響ととらないというのが本音ですね。それは雌雄で反応が違うというのも大きな理由です。相磯先生、いかがですか。

○ 相磯専門委員

これも脾臓の重量は血流によっても随分変わりますので、なかなか、どれが毒性かというのは組織的に変化がなければつけにくいところです。この部会の約束事として、両方の重量が上がればとるという決まりなら、これでいくしかないかなと思います。

○ 義澤専門委員

ということは、雌雄で違うということは、影響と考えないほうがいいという御判断ですか。

○ 相磯専門委員

雌雄で違ったとしても、比重量、絶対重量ともに上がっている場合は約束事。

○ 義澤専門委員

上がっている場合。

○ 相磯専門委員

うん、上がっている場合。

○ 義澤専門委員

下がっている場合は。この場合は脾臓は下がっているのですね。

○ 相磯専門委員

下がる変化というのは余り毒性としてとるのは……。

○ 義澤専門委員

これも病理検査をきちんとしていないからわからないのですが、胸腺も下がっている、脾臓も重量が下がっている、リンパ系に影響を起こすような化学物質だったらあり得る話です。ただ、この場合はどうなるかというのはちょっとわからないですね。

○ 上路座長

あくまでも想像と。

○ 義澤専門委員

あくまでも推察です。

○ 上路座長

そうなってきましたと、やっぱり科学的な判断ということになれば、そこまで言及するのは難しいということになりますね。ということだと、28 ページの 17 行から 20 行目までの修正分はこのままでいいと。難しい判断で。堀本先生、最終判断を。相磯先生。

○ 相磯専門委員

義澤先生、これは病理組織検査でろ胞の萎縮等はありませんね。

○ 義澤専門委員

脾臓は何もないですよ。

○ 相磯専門委員

脾臓は何もないのですよね。私もやはり毒性としてはとりたくないですね。

○ 義澤専門委員

堀本先生のご意見はいかがですか。

○ 上路座長

お願いします。

○ 堀本専門委員

そうすると、一つずつをしなければいけなくなってしまうですね。甲状腺、胸腺、脾臓、腎臓というふうにやっぱりそうしないと、腎臓だけを取り上げていないというのはまずいか、同じ意味では脾臓と腎臓というのは病理組織をやっていて、今のような判定になるのでしょうかね、それから、一貫性、雌雄差という意味での所見の安定性がないとか、た

だ、胸腺は雌しかないのですよね、データが、といましたか。

○ 堀部課長補佐

有意差がついたものだけがこの表に出てくるので、両性ともに見ていきますけれども、有意差がつく変化が1カ所でもあったのは雌だけだったという意味です。

○ 堀本専門委員

胸腺は週齢によってかなり萎縮が進んでいる部分があるので、非常にその辺のところの度合いもあるので難しいのかもしれませんが、判断は。

○ 上路座長

いろんな御意見があって、まだまだ腎臓だけを特出する必要はないのではないかという意見もありますけれども、一応、これを出して幹事会で判断してもらおうと、このペーパーをもとにして。いかがですか。

○ 堀本専門委員

判断というのは確認したいのですけれども、腎臓を例に挙げた形でやっていますけれども、今、言ったみたいに機械的に両方が上がったから毒性とみなすだけではなくて、こういう形のほかのデータも含めて加味して、そういう……。

○ 上路座長

毒性がないと。

○ 堀本専門委員

ないと判断するということもありますよということを認めるというか、そういうことを議論していただくのか、余り特定してしまうと、この場合だけはいいですよというふうになるのかというところの何を議論していただいて、何を結論としてもらうのかというところをもう少し確認したいのですけれども、理解としては、これは一つの例としてこういうふうな形で、この中で総合的に判断して妥当ですよということを議論するということなのですか。

○ 林副座長

理解としては、要するにこの部会で結論が出なかったわけですよね。だから、結論が出なかったから、とにかく幹事会で結論を出してもらうというのが一義的なものです。だから、もし、この場で結論づけてしまうのであれば、ここで結論づけてしまえば幹事会に持っていくことはないと思う。

○ 堀本専門委員

そういうことですね。

○ 相磯専門委員

一つ、よろしいでしょうか。2,500 ppm 群の雌なのですが、雌でストレスによる胸腺、脾臓の重量減少ということは考えられませんか。

○ 義澤専門委員

あります。

○ 堀本専門委員

否定はできないでしょうね。

○ 相磯専門委員

だから、雌のほうによりストレスがかかってきたという可能性もあると思いますが。

○ 林副座長

ごめんなさい、ちょっと教えてほしいのだけれども、そのストレスというのは投与の影響ではないストレス、どういうストレスなのでしょう、可能性として。

○ 相磯専門委員

妊娠している雌にこういう薬剤投与した場合に、より何かストレスが出てくるようなことがないのかなと、今、考えているのですけれども。

○ 上路座長

それは薬の投与ということに原因してと。

○ 相磯専門委員

妊娠状態に薬剤の投与が少し影響しているというようなことはないでしょうかと。

○ 堀本専門委員

それは否定できないと思います。ただ、それを毒性とみなすのかどうかということの判断がそこにかかわってくるのかなと思うのですよね。だから、これだけの情報では全然否定はできないのだと思うのですね。

○ 相磯専門委員

今、性差という話が出てきたので、雌ということで意見を出してみたのですが。

○ 林副座長

では、この辺、結論が出ないので、これはやっぱり幹事会に上げましょう。それで、今日はとにかく ADI までいったわけだから、それで、今のここの議論は ADI には直接は絡んでこない部分なので、今、この数字をながめていても、多分、結論は出ないと思います。だから、それはもう少し別の角度から見ていただくということで、幹事会マターとするのが妥当ではないかと思います。

あと、ついでに一つ、遺伝毒性の議論が全くされていなかったのですけれども、このものについての遺伝毒性は全く問題はありません。

○ 上路座長

若栗先生、よろしいですか、それで。

○ 若栗専門委員

前回に審議していただいたとおりで問題ございません。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それと 30 ページの 2 行目から、ここも変更していただきました。ここについての、堀本先生、ここもこの文章でよろしいでしょうか。もう一遍、確認して読んでくださる。

○ 堀部課長補佐

2 行目からまいります。本試験において 400 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制、肝白色巣及び小葉構造明瞭が、100 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で骨化遅延（第 5 胸骨分節）が認められたので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

堀本先生、それでいかがですか。

○ 堀本専門委員

400 以上というのは、以上はないですね。

○ 堀部課長補佐

はい、そうです。

○ 堀本専門委員

それと、400 でもうちょっと強調したいのは、著しい母体毒性がわかるようなのでいくと、これを見ると流産と、それから、この表にはないのですけれども、切迫しているのですね、切迫屠殺しているのですね、母体をもう早々と。5 例を切迫しているのですよね。恐らく母体の症状が悪くなって恐らく切迫しているのだと思うので、400 というのはそういう用量だというのがわかるような。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 上路座長

それを書き込むのかな。

○ 堀本専門委員

ですね。それで、肝白色巣及び小葉構造明瞭というのは、あえて書かなくてもいいのではないかなという気がするのですけれども。

○ 上路座長

それをもう一遍、整理してくださって、あとは、それでいいですね。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、それだけです、修正は。

あとは食品健康影響評価のところ、その部分で。

○ 堀部課長補佐

改めて 33 ページ、食品健康影響評価を御覧ください。特に先ほど御審議いただいたと

ころで、まずは 23 行目からは先ほど要約で御覧いただいたのと同じ文章を追加しておりますので、23 行目の母体に影響の認められる用量というところを母体に著しい毒性の認められる用量というふうに、先ほどと同じ修文をかけさせていただきます。

それから、26 行目からは先ほど座長のほうで修文をいただいたものを置きかえではめ込ませていただきました。また、畜産動物については代謝物 M21 を含めるということで、30 行目から整理をさせていただいております。

それから、35 ページに飛びまして、先ほど先生方のほうからげっ歯類の無毒性量が非常に長くて、ぐちゃぐちゃしているという御指摘をいただきましたので、ここを全面的に書きかえてみました。ここは読み上げたほうが早いと思うのですが、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の親動物の雌及びマウスを用いた 18 カ月間発がん性試験の雌で無毒性量が設定できなかったが、これらの試験における最小毒性量（ラット 2 世代繁殖試験：4.0 mg/kg 体重/日、マウス 18 カ月間発がん性試験：8.6 mg/kg 体重/日）で認められた毒性所見は肝の絶対及び比重量増加等であり、同様の毒性所見は、より低用量で投与されたラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験においても認められたことから、げっ歯類（ラット及びマウス）における無毒性量は 1.98 mg/kg 体重/日であると判断したというふうにかかせていただきました。御意見をいただければと思います。

○ 上路座長

大分、すっきりしました。林先生、いかがでしょうか、これで。

○ 林副座長

これでいいと思うのですけれども、最も低い無毒性量ではないのですか。そういう書き方のほうがいいのかなと思うのだよね、ミニマム NOAEL。

○ 堀部課長補佐

ミニマム NOAEL の話は、その下のところで ADI のところに出てくるので、ここではげっ歯類の NOAEL はこの辺ということまで推定をするのかなと思ったのですが、何か例えばげっ歯類における最小の無毒性量は 1.98、6 行目のところに最小という言葉が無毒性量の前に修飾したほうがいいということですか。

○ 林副座長

そのほうがすっきりするかなと思ったのだけれども、このままでも別に構わないですけれども。

○ 堀部課長補佐

そこは先生方の御意見をいただければどちらでも。林先生がおっしゃりたいのは、多分、最後は全体の最小値であって、上はげっ歯類の最小値をとということを少し明確にしていかがかという御趣旨ではないかと思いますが、ということですか、林先生。

○ 林副座長

そうです。

○ 上路座長

相磯先生、入れたほうが。義澤先生。

○ 義澤専門委員

なくてもわかるような気がします。

○ 相磯専門委員

なくてもいいです。

○ 上路座長

なくてもいいという御判断。堀本先生、いいですか。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

では、35 ページの先ほど修正をお願いした文章はこれでいいという判断になりました。

それで、あと、何かありますか。

○ 堀部課長補佐

1 点だけ、すみません、先ほどの何度も何度も恐縮なのですが、繁殖試験のところで先ほど脾臓の雌は下がっていて、雄は上がっているよねという御意見があったのですが、雄の上がっているのも、そうすると判断をゆだねるということで、この表の中には入れておいたほうがいいのでしょうか。さっき、逆の動きをしているのは変だよねという御意見をいただいて、見たら雄は有意差がついて両方とも上に重量が上がっているのですけれども、そこも含めて、多分、全体として幹事会で見ていただいたほうがいいのかという気がするのですが、上がっているのはもういいと見るのか。

○ 義澤専門委員

上がっているのを省いた理由というのは何だったのでしょうか。覚えていないので確認させてください。

○ 堀部課長補佐

前回の審議のときも見ているのですが、そもそも落ちているので、恐らく単に落としているのではないかと思いますので。

○ 義澤専門委員

堀本先生、いかがですか。

○ 堀部課長補佐

前回御審議のときにも特段、御議論はなされていないようなので、完全に作成段階から落としているのではないかと思います。

○ 堀本専門委員

これも一緒に上げてまとめたほうがいいのかと私は思いますけれども、恐らく最初の段階、前のときは要するに議論の文章の中には脾臓と腎臓は病理所見でないから、載せる意義はないというふうな形で判断してあったのだと思うのですけれども。

○ 堀部課長補佐

重量変化という言葉で全部丸めていたのが、増減を全部、重量変化という言葉で本文中に書いてあった、先生、ありがとうございました。

○ 上路座長

それでは、これで終わりかしら、宿題は。全体を通してすごく時間がかかってしまいましたけれども、お気づきの点、小泉先生、何かありませんか。

○ 小泉委員

これで私は大体いいと思います。ただ、先ほどの腎臓の有意差検定という統計学の意味するところの考え方というのをもう少ししっかり見直したほうがいいと思います。それと、今回、1 群だけで量反応関係がないということも大きな問題ではないでしょうか。高用量の、1 群だけに認められていますね。我々が有意差があるということ、プラス、量反応関係があって初めてそれは毒性ではないかというふうな判断をするのが普通で、これを見ていますと、量反応関係はないのではないのでしょうか。

○ 上路座長

それも含めまして幹事会マターだと思いますね。

○ 小泉委員長

幹事会で検討していただきたいのは、やはり統計学とは何ぞやということと、統計学的な有意差とは何かということと、量反応関係を基礎にしっかり見てみようということで、例えば P 値を 0.5 で切っていますが、0.51 ならば有意差がないと出てきますけれども、それにどれだけの意味があるのかと私はいつも思っています。したがって、統計学は一つの判断基準の一つであって、絶対にそれに振り回されることのないようにしたほうがいいのではないかと思います。総合的判断が大事だと思いますので、幹事会でぜひ、その辺を検討していただければと。

○ 上路座長

廣瀬先生、何か全体を通して。

○ 廣瀬委員

細かいところですけども、34 ページのウサギの発生毒性で備考欄……。

○ 堀部課長補佐

先生、どちらのバージョンを御覧でしょうか。

○ 廣瀬委員

新しいバージョン。34 ページのウサギの発生毒性で、備考で母動物に糞排泄減少というのがありますけれども、これというのはたしか削除していたと思うのですが。

○ 堀部課長補佐

それで、すみません、ここまで今、気が及んでいなかったのも、先ほど堀本先生からもっと深刻な毒性があるのではないかということがありまして、流産とか、400 のドーズの毒性所見になるので、流産とか、もう少しシビアなものをとったほうがいいのではないかということだと思いますので、ここのウサギの備考欄は主要な毒性所見ですので書きかえ

ます、糞ではなくて。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、あと、御意見はございませんか。なければ、これで、どうしますか、事務局、これを幹事会に出すので、もう一遍、まとめて回す、それとも、これで了承を得たということにしますか。担当する先生方に見ていただくということにしましょうか。

○ 堀部課長補佐

先生方に御覧いただきながら、幹事会の日程が迫っているので、同時並行的に幹事会にも上げさせていただくか、というのが一番、事務局としてはありがたいですけども、あるいは先生方の確認が終わるまで、幹事会に出さないほうがいいよということであれば、それは先生方に御確認いただいた上、年明けに幹事会の先生方の御無理をお願いすることになります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

堀本先生に一番関係するのですけれども、何せ、年内にやらなくてはいけないことです。直していただいたのを明日中に……。

○ 堀部課長補佐

すぐ直して、この後、紙でお持ちします。

○ 上路座長

それでは、そうしてください。すみません。では、そういうことで全体を見ていただいて、ADI も決まったということで、本来でしたらもう 1 剤までと思っていたのですけれども、何とかビキサフェンは終わることができました。ありがとうございました。どうもすみません、がたがたして申しわけございません。

それでは、これからの予定。

○ 堀部課長補佐

わかりました。まず、ADI の。

すみません、こちらはその後で紙で先生方に御確認をいただければ、来月の幹事会に報告をさせていただきたいと思います。非常に御無理なお願いをいたしまして、大変申しわけございません、ありがとうございました。

それから、1 点だけ御相談なのですが、本日もまた延期になってしまいましたが、カルボフランの審議がずっと実はとまっている状況にありまして、前回、御審議いただいたときにカルボスルファンの抄録修正要求事項に関して、先生方に、今日、御覧いただいて出そうと思っていたのですけれども、今日も審議ができなかった関係で、次のスケジュールとの関係でいきますと、この段階で、今、お配りしているペーパーで資料 4 のほうなのですが、カルボスルファンの申請者のほうに一回、出してしまったほうがいいのではないかというふうに、2 カ月ございますし、最短でも 2 カ月ございますので、この状態で出し

てしまったほうが次の審議のときによりよいのではないかという気がしてきておりまして、その点、ですので、この答えが出てきてから、もう一度、御審議いただくのであれば、ここで一たん、審議をとめてしまって、この要求事項を出すという手段もあろうかと思うのですが、いかがいたしましょうか。その点だけ御判断いただければと思いますが。

○ 上路座長

今、御説明がありました。資料 4 というもの、資料要求事項ですけれども、事務局としては全部がそろってから出すということで、資料要求事項を申請者のほうに出していなかったという経緯がございました。それについて本当は、今日、確認をしなくてはいけなかったのですけれども、それができなかったのだけれども、うちの部会が 2 月までないので、この段階で資料要求事項を出しておきたいという判断です。

それで、一度見ていただきますよね、この文章をね。

○ 堀部課長補佐

先ほど、この評価書と一緒に先生方にはお送りをしてしておりますが、こちらのほうはもしあれでしたら、年明けにでも発出の手続に入りますので、再度、これで御覧いただいて、もし何かあれば事務局にお気づきの点をお知らせいただければ、まだ、修文は可能でございます。その上で、先生、これの回答が来てから次のほうがよろしければ、カルボフランの審議をとめたいと思うのですけれども、どちらがよろしいですか。

○ 上路座長

とめたほうがタイムクロック上、いいのですよね。

○ 堀部課長補佐

御配慮をありがとうございます。

○ 上路座長

そうですね、では、一遍……。

○ 堀部課長補佐

この剤はタイムクロックがかからないので、どちらでも大丈夫ですが、ただ、いたずらに何回も何回も審議しては何かというよりは、まとめて回答を御覧いただいたほうがいいと思います。前回の御審議のときにも遺伝毒性まですべて既存の毒性で後ろに申請者がいるようなところは、全部、御覧いただいていて、今回、御審議いただきかったのは欧州の DAR から追記をしたところだけですので、今後、欧州の DAR のところを仮に御覧いただいたとしても、だれにも資料を要求することはできない状況になりますから、それであれば、この部分を投げて、回答が来てからというのも一つの考え方だと思いましたので。

○ 上路座長

そうですね、わかりました。結局、カルボフランの追加要求のところは、評価書評価みたいな形になるわけですよね。

○ 堀部課長補佐

そうです。追加されているところは評価書評価の中身になりますので。

○ 上路座長

ということになりますと、これはもうカルボスルファンのほうの申請者に質問事項として出せるということでよろしいですね。

それでは、よろしいでしょうか、それで、そういう考え方で。では、お願いします、それで。

○ 堀部課長補佐

それでは、一たん、ここでも少し審議をしていただいた上で、これで追加資料要求を出すこととなりましたということで、本日の審議をいただいたということにさせていただきます。ありがとうございます。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。

○ 堀部課長補佐

あと、日程の御報告だけですけれども、先に進めてよろしいでしょうか。年末が押し迫っておりますので、今年の部会はございませんというのも、なかなかナンセンスな話になります。今年の部会は当然ですが、これで年末は終わりでございます。

本部会でございますが、先ほどから申し上げております次回ですが、来年 2 月 14 日、火曜日の開催となりますので、一月半、あきますが、よろしく願いいたします。今、カルボフランをとめるということで御決定をいただきましたので、今回は別の剤が既に本日、振り分けが決まっておりますので、早々にお願いをできればと思っておりますので、よろしく願いいたします。

それから、次回幹事会でございますが、来年 1 月 13 日、金曜日の予定でございます。大量の剤を御審議いただく予定でございます。どうぞ、よろしく願いいたします。

本年も 1 年間、どうもありがとうございました。引き続きよろしくお願いいたします。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。

すごく要領を得なくてすみませんでした。これで、でも、ビキサフェンだけ一応、ADI が決まりましたので、どうもありがとうございました。

これで終わりにします。どうもありがとうございます。