

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第二部会 第15回会合議事録

1. 日時 平成24年5月22日（火） 13:58～17:01

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（エタボキサム、イソキサベン）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)

吉田座長、松本副座長、泉専門委員、桑形専門委員、腰岡専門委員、
細川専門委員、本間専門委員

(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、本郷事務局次長、坂本課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、
横山評価専門官、鈴木技術参与、磯技術参与、工藤係長、南係長

5. 配布資料

資料1 平成24年度食品安全委員会運営計画

資料2 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料3 エタボキサム農薬評価書（案）（非公表）

資料4 イソキサベン農薬評価書（案）（非公表）

資料5 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻より若干早いのですが、先生方皆様おそろいでございますので、ただ今から第15回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

先生方におかれましては、お足もとの悪い中をお集まりいただきまして、ありがとうございます。

内閣府では5月1日からクールビズということになっておりまして、軽装で執務させていただいておりますので、御理解いただければと思います。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方 7 名に御出席をいただいております。食品安全委員会からは 4 名の委員が出席されております。

農薬専門調査会は、4 月に専門委員の改選が行われまして、部会の先生方も若干かわられておりますので、改めて御紹介を差し上げたいと思います。

まず、本部会の座長でございますけれども、長らく小澤先生にお世話になっておりましたが、今回、納屋座長の御指名により、吉田先生に座長に御就任いただきました。

それから、吉田先生の御指名により、松本先生が副座長ということで御就任いただいたところでございます。

それから、部会のほうのメンバーでございますけれども、植物代謝で長らくお世話になりました小林先生が御卒業になられまして、新たに腰岡先生に御着任いただきました。よろしく願いいたします。

それから、本日は御欠席との御連絡を受けておりますけれども、小澤先生、長尾先生にも引き続き専門参考人という形で審議に御協力いただく予定でございます。

それでは、以後の進行を吉田先生、どうぞよろしく願いいたします。

○ 吉田座長

それでは、議事を始めます。

今回、座長を仰せつかりました。どうぞよろしく願いいたします。

ちょっと先生方をお願いしたいのは、私、ちょっと吃音がございますので、お聞き取りにくいところがあるかもしれませんけれども、落ちついてしゃべるようにいたしますので、どうぞ御容赦ください。

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は、農薬エタボキサムとイソキサベンの食品健康影響評価についてです。

本日御出席の親委員会の先生におかれましても、審議にぜひ御参加いただき、御専門の立場から御意見をよろしく願いいたします。

また、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行いますので、よろしく願いいたします。

それでは、事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料確認をお願いいたします。

お手元の配布資料でございますが、本日の議事次第、座席表、評価第二部会の先生方の委員名簿に加えまして、資料 1 といたしまして、平成 24 年度食品安全委員会運営計画、資料 2 といたしまして、農薬専門調査会での審議状況一覧、資料 3 は、本日御審議をお願いしております農薬エタボキサムの評価書案たたき台、資料 4 は、こちらも農薬評価書イソキサベンのたたき台、それから資料 5 は、振り分けの際に用いました論点整理ペーパーでございます。

通例ですと、各部会は 1 回 1 剤ということで審議をお願いしているところでございま

すけれども、今回のエタボキサムという剤については、一度審議が終わっておりまして、コメントに対する回答の確認と、その後食品健康影響評価に進めていただくという関係から、本日は2剤の審議をお願いしているところでございます。

本日の配布資料は以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申し付けください。

○ 吉田座長

よろしいでしょうか。

続きまして、事務局から、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、必要となる専門委員への調査審議等への参加に関する事項について、報告をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

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

本日の議事につきまして、先生方から御提出いただきました確認書を確認させていただきましたが、平成15年12月2日委員会決定の2の(1)に規定する、調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員の先生はいらっしゃらないことを確認しております。この確認の取り扱いにつきましては、本年度からの取り組みでございますので、また追って御相談させていただきたいと思っております。

事務局からは以上です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

御提出いただきました確認書について、相違はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

次に、事務局から運営計画についての説明があると聞いております。説明をよろしくお願いいたします。

○ 坂本課長

それでは、資料1をお願いいたします。本年度最初の部会となりますので、こちらに基づきまして、今年度の食品安全委員会の運営計画につきまして、ポイントのみとさせていただきますが、御説明をさせていただきます。

まず、こちらの1ページの半ばにあります(2)の重点事項にございますように、食品健康影響評価を効率的に実施するため、専門調査会の連携の強化等が重点事項となっているところでございます。

資料をおめくりいただきまして、2ページをお願いいたします。こちらの(3)として、食品健康影響評価に関する専門調査会の開催という事項がございます。必要に応じて、以下に掲げる方策を活用し、専門調査会における食品健康影響評価を効率的に実施するということで、①といたしまして、特定の評価事案については、委員会や専門調査会の下に部

会やワーキンググループを設置、②といたしまして、既存の専門調査会での審議が困難な課題や複数の専門調査会に審議内容がまたがる課題については、専門調査会に他の専門調査会の専門委員を招いて調査審議、あるいは関係する専門調査会を合同で開催することがございます。

その下の方の(4)では、専門調査会の連携の確保といたしまして、案件に応じ、委員及び専門委員の間で連絡・調整を行うための会議を開催するということがございます。

3 ページでは、第3といたしまして、食品健康影響評価の実施という項目がございます。こちらの1は、評価要請された案件の着実な実施ということで、(1)では、平成23年度末までにリスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件につきまして、要請の内容等にかんがみ、評価基準の策定の必要がある場合、評価に必要な追加情報を求めた場合その他特段の事由がある場合を除き、早期に食品健康影響評価を終了できるよう、計画的な調査審議を行うということでございます。専門調査会での調査審議に必要な追加資料を要求したもの等については、必要に応じ、リスク管理機関から資料の提出があるまで調査審議を中断することになります。

(2)は、企業からの申請に基づきリスク管理機関から要請を受けて行う食品健康影響評価についてでございます。要請事項の説明を受けた日から1年以内に結果を通知できるよう、計画的な調査審議を行うということでございます。

2は、評価ガイドライン等の策定で、具体例といたしまして、平成24年度においては、農薬の食品健康影響評価における代謝／分解物に関する考え方をまとめるということがございます。

その下の3は、「自ら評価」の関係でございます。

この資料をおめぐりいただきますと、5 ページ以降、第4といたしまして、施策の実施状況の監視、第5では、調査・研究事業の推進、7 ページにまいりますと、リスクコミュニケーションの促進、9 ページには、緊急の事態への対処、情報の収集、整理及び活用、国際協調の推進といった事項がございます。

資料を御覧いただきまして、何か御不明な点等ございましたら事務局までお問い合わせいただければと思いますが、効率的に御審議が進みますよう、事務局も今後とも努力いたしますので、本年度もどうぞよろしく願いいたします。

説明は以上でございます。

○ 吉田座長

どうもありがとうございました。

それでは、議題に入りたいと思います。

まず最初に、農薬エタボキサムの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯を含め、事務局より御説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

よろしく願いいたします。資料3をお願いいたします。経緯については、3 ページに

記載させていただいていますが、本剤につきましては、2010年1月に総合評価第二部会で御審議いただきまして、追加資料の要求がございました。今回、回答が出てまいりましたので、御審議いただくものでございます。

まず動物体内運命試験から御説明申し上げたいのですけれども、動物体内運命から作物残留試験まで前回部会で御審議いただいておりますので、今回御意見をいただきましたところを中心に御説明させていただきます。

まず9ページになりますが、腰岡先生から、9ページの2行目の標識位置について御意見をいただきまして、修正させていただいております。

また、9ページの下の方の表1ですけれども、AUCにつきまして情報がございましたので、追記させていただきました。

続きまして、18ページになりますが、腰岡先生から、表12、下から4番目の行の右から2つ目のカラムになりますが、数字の修正をいただいております。

続きまして、19ページになりますけれども、ここから土壌中運命試験になります。腰岡先生から、タイトルとか本文において「好氣的土壌」という用語を使っていることにつきまして、「好氣的条件での土壌」あるいは「好氣的土壌における土壌」といった修正が必要ではないかということで御意見をいただいているのですけれども、本文につきましては「好氣的条件における土壌」と修正させていただきました。一方、タイトルについてなのですけれども、農水省で出しておりますガイドラインで、好氣的条件下での動態試験のことを「好氣的土壌中動態試験」としておりまして、このような用語を使っておりましたので、タイトルにつきましてはそのままにさせていただいております。

続きまして、23ページになります。水中光分解試験で、腰岡先生から、未同定分解物について言及の必要はないですかという御意見をいただいているのですけれども、こちらは、特段にほかの代謝試験などで認められた代謝物と関連があるような場合には少し考慮することもあるかもしれませんが、通常、水中光分解試験ですと、未同定分解物については特に言及していないケースが多うございます。

25ページになります。作物残留試験につきまして、残留値についてなのですが、評価書に記載いたしましたのがぶどうの7日の数値なのですけれども、3日後の数値のほうが大きいものがあるということで御指摘いただいたのと、ぶどうで果実と分析部位をきちんと記載したほうがいいということで御意見をいただきまして、分析部位も含めまして、「ぶどう（果実）」と修正させていただきました。また、残留値につきましては、登録に基づく使用方法におけるデータを採用しておりまして、散布3日後という使用方法がございましたので、ここは7日目の数値を記載させていただいております。

ここまでで一たん御説明を終わらせていただきます。

○ 吉田座長

ありがとうございました。

腰岡先生、丁寧に見ていただいて、ありがとうございます。先生からコメントをいただ

いたところについて、説明をよろしくお願ひします。9 ページのところでしょうか。よろしくお願ひします。

○ 腰岡専門委員

私も初めてでしたので、どう読むのかというのがもう一つよくわからなかったのですが、農水の用語とか残留基準の決め方に沿ってやっているということで、了解いたしました。

○ 吉田座長

そういたしますと、まず 9 ページの 8 行目のコメントは、了解していただける。それと、18 ページですか。18 ページはすべてよろしいですか。

○ 腰岡専門委員

はい。

○ 吉田座長

では、腰岡先生から御了解をいただきましたので、次に進めたいと思います。

そのほか、先生方、よろしいですか。

では、事務局、引き続きよろしくお願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

先生、本剤なのですが、追加資料要求事項の出た点が、毒性に関してポイントが大きく 2 つございます。一つは貧血に関する所見の判断と、もう一つは子宮とか卵巣とか精巣といった生殖系に絡むようなところがございます。順番としては、本来評価書の順番に並べると、それが入れ子になってしまうのですが、ホルモンの影響等、生殖器に関することをまとめて御審議いただいたほうが良いと思いますので、指摘の中でもまず貧血に関することを先に御説明して御審議をいただいた後、卵巣とか子宮も含めた全体の生殖器、特に精巣に影響が出る剤でございますので、そのような形で御説明を差し上げたほうが、多分頭が混乱しなくていいかなと思いますが、いかがでしょう。

○ 吉田座長

ありがとうございます。私もそのように思うのですが、毒性関係の先生、よろしいですか。まずイヌの貧血を話してから、これは非常に精巣毒性が強いので、雄の生殖。催奇はまた別ということですね。

それでは、まずイヌの貧血の部分についてから御説明をよろしくお願ひいたします。

○ 横山評価専門官

お願ひいたします。今、事務局からイヌの亜急性からと御説明したのですが、まず毒性試験全体にかかわることといたしまして、すみません、27 ページに臓器重量について比重量の値が提示されましたので、こちらの御説明をさせていただきます。

回答で、比重量についての情報が得られましたので、各試験、比重量で有意差がついているものにつきましては、例えば 28 ページの表 22 のマーカー、グレーの網かけがしてあるところのように「肝比重量」と追記させていただいております。こちらは全体的に追

記させていただいておりますので、御確認いただければと思います。

続きまして、30 ページの下からになります。先ほどのお話にありましたイヌの 90 日の試験をお願いしたいと思います。

要求事項につきましては、32 ページにまとめさせていただいておりますが、3 例が切迫と殺されたということで、この理由について確認しております。1 例につきましては、微生物感染が原因と考えられる髄膜炎が悪化したもの、あと 2 例につきましては、貧血が原因と回答されております。こちらに基づきまして、30 ページから 31 ページの本文の記載につきましてはまとめさせていただいております。

また、松本先生からは、溶血性貧血については推測の域を出ないということで、31 ページの 6 行目の記載を少し修正をいただいているところでございます。

この点について、まず御確認をお願いしてもよろしいですか。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

今回、2 年ぶりの審議ですので、もし先生方、ここのところはどうなのがありましたら、復習をしながら進めたいと思いますが、まず 90 日、イヌから始めて、それからちょっとラットに戻りつつという形になります。今回イヌで 3 匹という死亡が出ましたので、その死因について追加要求事項を出しました。そういたしましたところ、その回答としては、髄膜炎が 1 例、あとは貧血で 2 例が死因だったと。どんな死因だったかというのは、イヌの場合は非常に重要ですので、ほかの動物もそうですが、聞きました。そのところ、2 例は貧血であって、所見からどうも溶血が考えられるという回答が得られたのですが、松本先生からは、これは、溶血というのは推測の域を出ないので、単なる貧血のほうがよいのではないかという御回答をいただきました。

そして、私からも、31 ページの表 25 におきましては、この切迫殺が投与の影響であるならば、動物が死んだということ、切迫殺したということを加えたほうがよいと思うので、これについて加えました。

では、この重要な点である貧血の点につきまして、松本先生、少し御説明をお願いします。

○ 松本副座長

ちょっとこの 3 例について説明させていただきます。今、座長が御説明になりましたけれども、1 例の髄膜炎は、文献的にもビーグル犬で散発的に見られる所見だそうなので、偶発的というのはこれで結構だと思います。

それから、貧血についてですけれども、40 mg/kg 体重以上で赤血球系の減少が見られますので、そういうことと、それからここの肝臓と脾臓の所見を合わせますと、確かに溶血性貧血の一部を表現しているのですけれども、はっきりした数値が私は実はわからないものですから、そういう意味で推測の域を脱しないのではないかといったコメントをさせていただきました。溶血性貧血を書く、書かないにかかわらず、貧血がこの剤の影響で

あるといった文章にされたら、それでよろしいのではないかと思いました。

以上です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

今の松本先生の御説明に関しまして、あるいはこのイヌの貧血につきまして、追加のコメント等、先生方、ございませんか。

そういたしましたら、先生、では今この青字で提示された内容ということでもよろしいですか。それとも、何か修文するところが……。

○ 松本副座長

これで大丈夫だと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

ちょっとすみません、私がちゃんと見ていない部分があるのかもしれないのですが、溶血性貧血だと、例えば肝臓に色素沈着等がありますよね。それは表には出てこないのでしょうか。

○ 松本副座長

それは追加で要求して、その答えの内容の部分ではなかったでしょうか。ありましたか。

○ 吉田座長

ここの 31 ページの 4 行目から 5 行目に、肝臓の類洞内に褐色色素沈着なり、脾臓のと書いてあるのですが、それが表に反映されていないですね。もしそう書くならば、どこか表に反映されていないと……。

○ 堀部課長補佐

表の整理の考え方として、この類洞内細胞色素沈着とかというのは、切迫殺された動物に見られた所見だったものですから、切迫殺という事実を所見表の中に入れて、そのときの切迫殺された動物の所見を本文中に記載するという整理をさせていただいているのです。最後まで生きていた動物において最後のと殺の段階で見えたものと区別するために、そのように整理いただいているのですけれども。

ただ、これがこの剤の特性の一番大きいところだから表中に書くべきという御指示があれば、修正は可能でございます。その点につきましては、抄録でも本文中に記載のある点でございまして、その辺は取り扱いをどうするか、部会での御判断をいただければと思います。

○ 吉田座長

確かにこの 1 例だけだし、有意差のある変化ではないのですが、イヌですので、 n が 4 で行われている試験ですから、例えば切迫殺動物の中に括弧として、こういう所見があったということによってわかるのでしょうか。それとも、この本文中であるからよしとするか。そのあたり、松本先生、いかがですか。

○ 松本副座長

今、事務局がまとめていただいているように、切迫殺が 1 例ずつ 40 mg と 100 mg/kg であったということが表に出ていて、その説明が本文中にあるわけなので、それで内容的にはわかるように、私は理解できるように思うのですけれども。

○ 吉田座長

泉先生、いかがですか。このあたりの記載は。

○ 泉専門委員

事務局の説明と松本先生のもので十分わかりますので、結構だと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、これはこのままでということで、イヌの貧血あるいは切迫殺についてはよろしいですか。

そういたしましたら、次に進めたいと思います。お願いいたします。

○ 横山評価専門官

それでは続きまして、ラットの 90 日間亜急性試験に戻らせていただきます。ページで申し上げますと 29 ページに追加資料要求事項について記載させていただいておまして、この最高用量で認められております子宮の小型化について、抄録で毒性影響としていなかったということで、説明を求めているものでございます。

これにつきましては、病理組織学的検査で異常が認められないとか、後で御説明します追加試験でエストロゲンレセプターへの結合性は陰性であったということなどが説明されておりまして、あと背景値の範囲内であったということもあり、影響としなかったといった説明が出てきております。これに関しまして吉田先生から、本来は個別別に性周期の有無などを記載して考察してほしいかということなのではございますけれども、正常性周期を有する雌では判定は難しい場合もあるので、これ以上の回答を要求するものではありませんという御意見をいただいているところでございます。

続きまして、36 ページをお願いします。これは、2 年間のラットの併合試験に対しまして要求事項が出されておまして……。

○ 吉田座長

よろしいですか。すみません、私のほうから。この 90 日でイヌ以外の試験で認められた主な変化というのは肝臓への影響でございまして、強い毒性というのは出ておりません。では、よろしくお願いいたします。

○ 横山評価専門官

すみません。そうしましたら 36 ページにお戻りいただいて、卵巣の黄体消失につきまして説明されておりまして、背景値の範囲内で、対照群の発現がその背景値の下限を下回っていることとか、やはりエストロゲンレセプターへの結合性が認められなかったことなどから説明してきておまして、吉田先生から、こちらについても回答としては余りを射られていないということですが、背景データ内ということでした承ということ、またこちら

はエストロゲン受容体経由のみで関与しているということとは限られないので、評価書のほうからは、35 ページの 10 行目から 11 行目になりますが、このような記載については削除するよにという御意見をいただいております。

この試験につきましては、精巣毒性が見られておりました、記載につきましては、14 行目から 18 行目に、精巣への影響を本文中にまとめさせていただいたのですが、こちらも表中、表 30 のほうに記載を整理させていただいております。

この試験については以上になります。

続きまして、生殖発生……。

○ 堀部課長補佐

先生、ここでとめますか。それとも、生殖発生のところまで、あるいはメカニズムまで御覧いただきますか。

○ 吉田座長

どういたしましょうか。でも、ここで今、横山さんから御説明いただいたのは雌のほうで、精巣毒性に関するところではないので、ここで一回まとめてしまったほうが、それでまた後で戻って精巣毒性との雌との関連はあるのかどうかということについても、桑形先生を初め、御意見を賜ればと思いますので、ここで一たん切りたいと思います。

質問の言い出しっぺとして、まず 90 日の子宮の小型化、29 ページでございます。本剤は、肝臓への影響と、あと、先ほど重要なことを言い忘れてしましまして、精巣毒性が非常にラットで出ているということです。イヌの 90 日はまだ未成熟ですので、なかなかここで精巣毒性を見つけるというのは結構至難のわざなのですが、ラットでは非常にクリアに精巣毒性が出ております。マウスでは出ておりません。それに伴っておりますので、雄に影響があれば雌にあるということは非常にメカニズム的にも多いので質問をいたしました、もう少し丁寧には思ったのですが、子宮の重量が落ちておりませんので、もし小型化が明らかであれば、重量が有意差を持って落ちてくるはずなので、これ以上の回答は無理かなということで、回答を了承したいと思います。ただ、本来私が申し上げたのは、例えば性周期とかを見ると、この性周期がこの動物は回っていたのか、いなかったのかということは病理学的に十分判定可能ですので、そのあたりまで踏み込んでいただきたかったというのが、生殖器の毒性病理をしている私としてのちょっと不満なところですが、回答は了承したいと思います。

続きまして、黄体のことです。36 ページです。追加要求事項 4 でございます。こちらについては、黄体の消失というのは、正常性周期がある動物であれば、排卵が起きていないということの証明なのですが、これはもう既に 2 年間の動物ですので排卵がとまっている動物だけなのですけれども、例えば黄体の消失、つまりシスティックオバリーのようになっていなかったかどうかということで質問をしたのですが、なかなかピントのちゃんとした回答でなく、また精巣毒性との絡みもほとんど得られませんでした。ただ、背景データ以内ということであるならば、これは投与の影響ではない可能性もあるかなというこ

とで、この回答についても了承したいと思います。

あと、きょうは藤本先生がお休みで大変残念なのですが、雌の生殖器の変化については、余りはっきりしないといった、あるいはほとんど出ていない、検出はできていないというように毒性試験結果からは見受けられるのですが、桑形先生、いかがですか。ちょっとアドバイスをお願いいたします。

○ 桑形専門委員

子宮の小型化に関しては、吉田先生がおっしゃるように、器官重量のほうに反映していなければ、性周期の影響が強いのかなと私も考えました。

36 ページの黄体の消失についても、私もシスティックオvaryーになっていなかったのかなと思いましたが、背景値以内ということで、私もこれ以上コメントはできないというのが正直なところです。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そのほか、いかがでしょうか。

あともう 1 点、事務局から御説明のありました 35 ページの 14 行目から 18 行目について、表 30 に入れていただいたということですよ。これについて御確認いただきたいのですが、抄録の T の 78 ページを御覧ください。こちらの表 21 ですね。有意ではなかったというので、300 ppm で認められた変化につきまして、表外で書いていただきました。例えば、精巣毒性で非常に鋭敏な指標と言われるのが、精巣上体の管内の異常精子形成細胞、いわゆるセルデブリス、精子でなくて、円形の細胞が精巣上体内にふえてきますと、これは精巣毒性であると毒性病理学的には判断できるのですが、それが 650 では有意差を持ってふえております。ただ、300 では有意差はありません。対照群 22 対 26、9、この頻度だけではほぼ変化はないと見られるのですが、ただ、程度をとっていただいておきまして、程度を見ますと、軽度が対照群の 8 に対して 300 では 18、中等度の 3 が 300 では 7 と、程度が上がっているように私には見えますし、前回でもそのようにこの変化は毒性とされたので、有意ではないけれども、表に入れていただいたほうが表 30 としては見やすいのではないかと思います、この表の中に入れていただきました。

これについては、先生方、記載ぶりも含めてですが、泉先生、いかがでしょうか。

すみません、この精子管内のは精巣毒性とみなして入れるのは、廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

賛同いたします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

ですので、有意ではないけれども、やはり入れていただいたほうが良いということで、修正していただいた内容にしたいと思います。

続きまして、では一応このがん原性のところまではよろしいでしょうか。今回、発がん性といましては、ラットで間細胞ライディッシュセル腫瘍がふえております。これは 36 ページの表 31 に記載しております。これは後のメカニズム試験等でもありますので、また振り返ることができますが、マウスでは特に腫瘍はふえておりません。

では続きまして、37 ページ、生殖発生毒性試験のコメントについて、よろしく願いいたします。

○ 横山評価専門官

それでは、39 ページをお願いします。

まず 1 つ目ですけれども、雄の性成熟の遅延についてということで、精巣位置異常について、胎児または幼若期暴露による直接的な影響の可能性について考察が出されております。これにつきましては、回答として、幼若期ばく露によるテストステロンの分泌の低下というよりは、むしろ発育の遅延に関連した二次的な影響と考えられております。

先生方からの御意見は 40 ページにいただいております、桑形先生からは御了承いただけるという旨の御意見。あと長尾先生から、回答の中にある「本試験で認められた精巣下降の異常にはアンドロゲンは関係しない」という考えは正しくないという御指摘で、この点については不適切という御意見をいただいております。

続きまして、40 ページの中ごろからになりますが、交尾能力への影響について、F₁ 世代にだけ認められていて、F₀ では認められていないので、その違いが出た原因について考察することということで、こちらにつきましては、暴露期間と検体摂取量が異なるからということで回答が出ております。こちらにつきましては先生からいただいた御意見は 41 ページで、回答について御了承いただけるという御意見をいただいております。

続きまして、41 ページの 2 つ目のボックスで、新生児死亡の原因について考察が出てまいりまして、これに関しては、具体的な原因、はっきりとした原因は不明ということで回答が返ってきておまして、これについて桑形先生から、一部抄録に回答の内容が反映されていない部分があるということで御指摘いただいております。新生児生存率の低下について、F₂ 世代について記載されていないという御指摘です。また、評価書につきましても、新生児生存率の低下について追記する必要があるという御意見をいただいております、これについては、39 ページの表注、児動物の影響のところ追記させていただきました。

また、この回答に関連しまして、吉田先生から長尾先生、桑形先生へのお尋ねということで、体重抑制と保育との関係について御質問をいただいているところです。

また、42 ページの 2 つ目のボックスで、この追加資料要求事項については、「性成熟完了齢の遅延」という用語についてなのですけれども、「性成熟の遅延」と修正がなされました。

その次につきましては、「精巣上体管内異常精子形成細胞」は「精巣上体管内異常精子形成細胞の存在」に修正されまして、評価書の 38 ページからの表 34 におきまして用語

について修正させていただいております。

○ 堀部課長補佐

ここで切りますか。

○ 吉田座長

一回ここで切ったほうがよろしいですね、御回答いただくところが多いので。はい、ここで切りましょう。

では、まず 2 世代繁殖試験（ラット）でございます。今回は催奇形性が無毒性量のところから出たということで、前回たくさん指摘をいたしました。幾つかそれに対する回答が返ってきましたが、桑形先生、この御解説を、長いのですが、よろしくお願いたします。

まず追加要求事項の 5 から、よろしくお願いたします。

○ 桑形専門委員

ちょっと荷が重いのですけれども、代田先生が要求されたことは多分こうであろうと推測しながらですので、もし、吉田先生、当時は違ったということがあれば、追加コメントをいただければと思います。

まず要求事項 5 について、精巣位置異常、精巣下降についてとアンドロゲンの関与について。これは私、回答は承諾できると書いてしまいましたが、これは読み間違いで、一般的に精巣下降はアンドロゲンが関与するのだというのは教科書的に書いてあるので、それが、いろいろな説があるのは確かなのですけれども、教科書的に、精巣下降にはアンドロゲンが関与するのだと書いてあるのが定説で、それに対してこの剤ではテストステロンの分泌抑制があるから、代田先生はその関連について述べてくださいということだったと思うのです。それに対してのコメントが、確かに長尾先生がおっしゃるように、インスリン 3 との関係というのは確かに一つにはあるのだけれども、成書で言われているようなアンドロゲンと精巣下降についての関連についての考察はしていないので、すべきだということ。これは私もそう思います。

ただ、もう一度申請者に質問を投げかけるときに、長尾先生は、申請者がインスリン 3 との関係について書かれたから、もう一つアンドロゲンと靱帯についての関係を述べなさいと言っていますけれども、そうすると何か靱帯とアンドロゲンについてだけの関係になってしまうと思うので、投げかけるときは、もうちょっと代田先生の本来の目的であった精巣下降とアンドロゲンについて、この剤ではテストステロンの分泌抑制があるけれども、どう考えますかということ再度聞いていただきたいと思います。

あと要求事項 6 ですが、これはそのとおりかなと私は考えて、回答は承諾できると考えました。

要求事項 7、新生児死亡の原因についてですけれども、回答は確かに真摯に書かれていると私も思ったのですけれども、抄録にはそれが反映されていないところがあったので、つい書いてしまいましたが、本部会はよく吉田先生がおっしゃるとおりに農薬抄録の評価ではないので、記録にとどめておくくらいでいいのかなと思ったのですが、回答の中では、

代田先生は、全児死亡があったならば、それをもっと明確にしろということだと思っておりますが、いつそれが認められたのかというのがいま一つこの回答ではわからないというところもあるのですけれども、農薬抄録等を見ますと、申請時期の生存率というのが減っているように考えられたので、それは明記するべきかなと思いました。ただ、もしこれが分娩日に全部死んでいるのであれば、それは分娩日に死亡する死産率が多いのだと書き、さらにその毒性を明確に書けると思ったのですが、現時点では、新生期の生存率が低下しているということを明記することしかできないのかなと考えました。

それから、これに対して、母動物の毒性は体重増加毒性が主ですが、どれぐらいの体重が抑制すると哺育に影響するのでしょうかという吉田先生の質問に対する答えですが、これはとても難しく、一般的に何%ということは一概に言えないのです。というのは、たまたま私がやっている実験でも、母動物では 50%ぐらい対照群に比べて妊娠期の体重増加が減ってしまっても子供は全然平気ということもあるので、大体は、普通のリスク評価のときに出てくるような毒性のときは、お母さんの体重が 20%、30%減れば、胎児も怪しいかなと思う目で私たちも観察するのですが、一概に何%減ったから胎児のほうも危ないと答えることはちょっと難しいかなとしか……、申しわけありません。

○ 吉田座長

「膣開口の遅延」はもう……。

○ 桑形専門委員

そうですね。8、9に関しては、特に、そのとおりだと。ここまででしたか。

○ 吉田座長

まずここまで。後半もございませうが、桑形先生、ありがとうございます。

確かに、最初の性成熟の遅延、精巢の位置異常、下降の不全につきましては、私のように生殖発生毒性専門ではないのですが、何か腑に落ちない回答だなということでした。私も、これはアンドロゲンがかかると成書に書いてありましたので。ただ、今回聞いているのは、今回の剤ではテストステロンの分泌が、一次影響なのか、二次影響なのかは今回明らかではないですけれどもテストステロンが下がっているという状態が起きますのでということを質問したのですが、それはどうもちょっと的を得ていない回答というのが何か所かあるかというのを先ほども含めて思いました。ただ、もうこれ以上の要求をするとか、新しいメカニズム試験を要求するものではないと考えてよろしいですか。

○ 桑形専門委員

はい。

○ 吉田座長

では、この追加要求事項 5 については、これ以上要求はしない。この表のままということになります。

次に、追加要求事項 6 については、了承ということですね。

7 につきましては、ちょっと原因はわからないけれどもということ、ただ、この新生

児死亡は死産児なのか、確かに新生児なのかというのはわからないけれども、それを 650 ppm に追記するということですね。もう、していただいていますよね。表 34 に、死産児の語句、このことですね。

○ 桑形専門委員

はい。

○ 吉田座長

あと 8、9 については、用語の修正なので、オーケーということです。

ただ、病理の立場からですと、9 については、恐らく先ほどの病理と同じ用語なので、余り目くじらを立てるようなことではないのかなと思いますけれども、これは多分、「精巣上体管内」で一回切れて、「異常精子形成細胞」でワンワードなのだと思っはおりますけれども、精巣上体で精子が形成されないことは明らかなので、異常な精子細胞が精巣上体に見えたということだけだと思いますけれども、直していただくなれば、それはそれでよいかと思います。

この生殖発生毒性は、雄においては精巣毒性が認められ、繁殖試験では 650 ppm で繁殖の影響があるということですが、先生方、これにつきまして、追加は何かございますか。ございませんか。

そういたしましたら、これは今、桑形先生に御解説いただいた内容で了承ということで、次に進めたいと思います。

42 ページの発生毒性試験から、よろしく願います。

○ 横山評価専門官

確認した内容につきましては、43 ページをお願いいたします。こちらでは、所見につきまして、「下垂体変形」と「肝臓の突出を伴う横隔膜薄化」ですか、これを「下垂体変形（前葉の蝶形骨への突出）」と「肝臓（中間葉）の突出を伴う横隔膜薄化」に修正されております。こちらにつきましては、表 35 につきましても修正させていただいております。すみません、抄録はやはり所見名が修正されていなかったということで、先生から御指摘いただいているところです。

ラットの試験はもう 1 本ございまして、②の試験についてですが、こちらにつきましては、要求事項は 45 ページです。こちらは追加資料要求事項 11 となります。「肝臓の分葉異常」に関して、腹ごとの発生頻度も含めて考察することというものに対して回答が出されまして、300 mg/kg 群の肝臓の分葉異常の発生頻度ですが、対照群と差はないと考察してきているところですが、桑形先生から、この Litter 単位という考え方がちょっと違うということで、Litter 単位による発現頻度が求められていないという御指摘をいただいております。

また、催奇形性の判断につきまして、これに関しましては催奇形性はないと判断できると考えますという御意見をいただきまして、44 ページの 17 行目、こちらに御追記をいただいております。

また、事務局のほうで、44 ページの下のほうになりますが、ラットについての催奇形性の有無について御検討をお願いしております、長尾先生からも御意見をいただいております、「本剤の 1,000 mg/kg の量には催奇形性が認められた」または「300 mg/kg までの用量には催奇形性は認められなかった」といった記載をすることということで、御意見をいただいております。これに基づきまして、44 ページの 23 行目から 26 行目につきましては、①と②の試験についてのまとめを記載させていただいているのですが、ここに「300 mg/kg 体重/日までの用量には催奇形性は認められなかった」と追記させていただいております。

少し戻るのですけれども、42 ページの①の試験については、催奇形性についての判断としては特になかったということではできないかと考え、今記載はないのですけれども、この判断について御確認いただければと思います。

以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

次はラットの催奇形性試験です。先ほどの繁殖毒性の 20 倍ぐらいという非常に高い用量を最高用量として 1 回目の催奇形性試験が行われております。そういったしましたところ、100 まで子供の低体重が出てしまったので、43 ページからの②として、2 回目の試験を行って無毒性量をとれたといったことなので、事務局が追加して書いていただいたように、44 ページの 23 行目から、①と②を総合するという表現は、非常に私としてはありがたいし、わかりやすいかなと思うのですが、こういう書き方についてはよろしいですか。

そういったしましたら、追加要求事項 10 と、それから長尾先生から御検討くださいと来たこの 300 の催奇形性の表現あるいは①の催奇形性の表現をどうするかについて、桑形先生、また引き続きコメントをお願いします。

○ 桑形専門委員

用語については、そのとおりで、特に追加コメントはありません。

それから、①と②の催奇形性試験の総合評価は、吉田先生もおっしゃったとおりに、300 までは催奇形性がなかったと考えていいと思います。

①についての試験の催奇形性ですけれども、私はつい②についてのみ催奇形性はなかったとコメントしてしまいましたが、①は 1,000 mg で非常に重篤な内臓奇形等が見られていますので、この試験に関しては 1,000 mg で催奇形性があると判断できると思います。だから、もし書くのであれば、長尾先生の記載のとおり、①の試験に関しては 1,000 mg で催奇形性があると書いていいとも思うのですけれども、①、②で総合しているので、特に①は NOAEL が 100 までいろいろな影響が出て求められない試験になっていますから、わざわざ書かなくてもいいかなと私は思います。ただ、もし①、②でそれぞれ書くのであれば、①は 1,000 では催奇形性があり、②は 300 までに催奇形性はなしで、総合評価で 300 までは催奇形性がなしと記載すればいいと思います。

もう一つ、分葉異常については、代田先生は、Litter エフェクトということで、それぞれの腹の中で、例えば 10 匹胎児がいる中で何匹に肝臓の分葉異常があったのかと、腹ごとに求めて、その平均値を評価してくださいという趣旨だったと思うのですけれども、その回答は少々代田先生が求めたものと違っていたのではないかなと思います。ただ、申請書の返答の中で、認められた腹数及び児数が、1,000 mg では腹数もふえていますので、1,000 mg の分葉異常というのは剤の影響ではないかと考えていいのかなと思いました。

すみません、ちょっと訂正しますが、私は①の催奇形性はなしと書いてもいいのではないかなと思いましたが、やはり 1,000 では催奇形性ありと記載したほうが明確だと思うので、申しわけありません、訂正させてください。

○ 吉田座長

すみません、今先生がおっしゃったことは、追加の 10、1,000 まではないというのは、ラットの 1 番目の試験のことですね。

○ 桑形専門委員

はい、ラットの①の試験の催奇形性についてですけれども、1,000 mg には催奇形性ありと。

○ 吉田座長

この記載ぶりについては、ほかの評価書との並びもあると思うのですけれども、例えば、幾つか、催奇形性、発生毒性試験は複数やられているものが結構あったと思うのですが、どのようになっていたでしょうか。

○ 堀部課長補佐

よくあるパターンとして、今回のように、母体毒性の出る用量で奇形が出ていて、用量を下げて、そこでは認められないというケースはよくあります。1 本目の試験については、今、評価書の 42 ページの 9 行目・10 行目のところで、母体毒性の出る範囲では奇形等があったという事実は書いてあって、それで催奇形性なしの判断があれば、この文尾、14 行目のところに催奇形性なしと書くのですけれども、それを書いていないということで、催奇形性がないという判断はしていませんということをまず整理して、2 本目の試験に関しては、桑形先生に整理していただいたように、ここでは催奇形性がないということから、17 行目のような形で結論をつけていただくというのは一般的なパターンなので、42 ページの 9 行目・10 行目の記載で問題がなければ、通常の評価書の記述ぶりと余り遜色のない書き方にはなっていると思います。ただ、これはもっとはっきり書くべきだという御意見があれば、ちょっと話が違ってこようかと思えます。

○ 吉田座長

もう少しはっきり書くべきだというのは、①についても書くべきだという……。

○ 桑形専門委員

そうです。1,000 で催奇形性があったと、例えばかっちり書くべきだという御意見が出てくると、今までよりは少し踏み込んだ表現にはなろうかと思えますが、今までだと、母

毒性が出る用量だということをつけて、奇形性がありましたというのが多いので、それ単独で催奇形性があったという言い方は余りしてきていないと思います。

○ 吉田座長

確かに本剤の場合は高い用量で催奇形性がありまして、それについては 44 ページに総合的にしっかり記載されているので、私としては、この長尾先生が御修文いただいたものでよいのではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。もう少し、それぞれ書いたほうが良いと。これは①、②を合わせての評価ではないかなと思うのですけれども、再現性をとるために 300 と 100 が繰り返されているということですよ。

そういたしましたら、今の記載ぶりでこの評価書はまとめたいと思います。ありがとうございます。

そして、要求事項の 11 についても、ちょっとピントが外れていたけれども、特にこのままでということ、肝臓の分葉異常が 1,000 には出てくる。腹ごとでもふえていると見てよろしいのですか。それは 1,000 にも、ちゃんと表には最初から反映しておりますので、腹ごとでも、頻度でも、両方とも上がっているということですね。ありがとうございます。

それでは、今回の生殖発生及び催奇形性を含めて、何か追加の御意見は、先生方、ここはもう少し書いたほうが良いとか、この書きぶりはというところがございましたら、この剤の大きな一つの毒性のポイントとなりますので。

ここでちょっと私から桑形先生に御質問なのですけれども、今回催奇形性が出ていて、雄には結構低い用量、300 ppm ぐらいから精巣毒性が出ているのですけれども、これは関連しているのでしょうか。すごく難しいと思うのですが、何かやはりちょっと気になるかなというのは、この後出てきますけれども、メカニズムが、分裂異常がといったことを回答で述べていますので、もしそれが関与するとしたらどうか。本間先生にも考えていただきたいところなのですが、いきなり振って申しわけないのですが、ちょっと気になっているところがございます。では、ちょっと気にしながら、次に進めたいと思います。

それでは、遺伝毒性の項に進めたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 横山評価専門官

追加要求事項につきましては、48 ページにまとめさせていただいております。ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験につきましては、相対分裂指数と観察された毒性についてですけれども、1 回目と 2 回目の試験間で濃度に差があるということについて考察が出てまいりまして、ヒト生体試料である供試細胞の生理状態に影響を及ぼした培養条件の微妙な差に誘因された生物学的な反応のふれ、あるいは比較的狭い濃度範囲で毒性を示す本検体の特性等の要因ということで考察されております。

表 37 になりますが、このヒト末梢リンパ球細胞の染色体異常試験につきましては、結果のところ、「陽性」につきまして、「陰性」ということで修正をいただいているところ です。

次の 49 ページになりますけれども、こちらは代謝物 G の染色体異常試験の処理濃度の単位が修正されましたので、表の記載を修正しております。

あとは、サイトカイン B を用いた細胞毒性試験は、前回御審議時は遺伝毒性の表注についてなのですけれども、これはその他の試験の 14 の (4) として記載させていただいております。

本文の記載などにつきましても、先生方から御修正をいただいているところでございます。

結論といたしましては、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたということで、いただいております。

御説明は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

遺伝毒性試験の追加要求事項を含め、本間先生、御解説をお願いいたします。

○ 本間専門委員

追加要求事項 12 ですけれども、この要求事項に、2 つの試験で大きく差があると書いてありますけれども、私はそんなに大きな差はないのではないかと思いますし、もともと 1 回目と 2 回目に関しては処理条件が違いますので、当然違いが出てしかるべきで、むしろ、2 回目は短時間処理と表の下の方にありますけれども、このデータは 1 回目のデータとそんなに変わりませんので、特にこれは大きな問題にはならないのではないかと考えております。

それと表の試験結果の変更ですけれども、この染色体異常試験、ヒト末梢リンパ球を用いた試験が、前は陽性という判断でしたけれども、これはデータを精査したところ、陽性反応は 5%以下の染色体異常誘発性と非常に低いということ。あと用量依存性がないということ。その後行われたメカニズム試験において、非常に強い細胞毒性を示す条件での染色体異常誘発性。具体的に言うと、40 以上で非常に強い細胞毒性が出るのですけれども、染色体異常誘発性は 100 以上で出ていますので、恐らくこれは細胞毒性に伴う非特異的な反応と考えて、これは根岸先生と相談した結果、陰性と判断して構わないということで、陰性に変更いたしました。

代謝物に関しては、これは単位の問題ですので、通常メカニズム試験のほうで触れられていますけれども、この剤は、細胞分裂を阻害して、ちょうどメタというか、M 期でアレストするような性質を示す、非常に強い細胞増殖抑制を示すのです。恐らくこの剤の特徴である、最後に書いてありますけれども、病原体の微小化に作用するというので、そこを抑えることによって細胞分裂を阻害して……。

○ 吉田座長

今先生は、54……。

○ 本間専門委員

55 です。すみません、メカニズム試験のほうです。それと関連していると思いますので、染色体異常試験は非常にやりやすいのですけれども、メタフェーズがいっぱい出ますので、普通は毒性が出ると非常にやりにくいのですけれども。ただ逆に、それは単にそこにたまってしまって、それ以上分裂しないとか、要するに細胞がふえないといった状況になります。そういった強い毒性を示すための染色体異常誘発性と考え、これはこのメカニズム試験によってそれがわかったということで、それなりのやった意味はあったのではないかと考えています。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

今の本間先生の御解説を伺いまして、精巢の毒性とも少しリンクをしてくるような感じがしまして大変興味深く拝聴していたのですけれども、まず遺伝毒性の部分につきましては、以前、追加要求資料を出したけれども、この剤は非常に細胞毒性が強いということで、遺伝毒性はないという結論と判断してよろしいのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

そうしますと、評価書の 47 ページの本文なのですけれども、5 行目、6 行目のところが、「生体において問題となる遺伝毒性はない」ということで、恐らくこれは染色体異常試験で陽性であったときのものに引っ張られていて、「生体において問題となる」というのは、何か、例えばエームスで陽性があって、小核で否定したときにかけている修飾語なのですけれども、この修飾語が必要かどうかという点だけ御判断ください。

○ 本間専門委員

その前に、必ずしも陰性と言っているわけではなくて、「この染色体異常誘発性は、その後の細胞毒性試験の結果から過度の細胞毒性による非特異的な反応と考えられ、陰性と判断される」という説明がありますので、そういうエクスキューズがあるということで、ここで今言ったような表現をしたということです。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

本間先生がその次の 54 ページ、55 ページにつきましても御解説いただいたのですけれども、本間先生としてはこの回答は非常に受け入れられるということで、この回答内容をどこかに、この評価書に反映する必要はないですか。細胞毒性が出るメカニズムのようなところが 55 ページの回答の後半の段落に記載されておりますけれども、そのようなことを追記する必要があるか、ないかについて、これはメカニズム試験の場所なので、いかがでしょうか。

○ 本間専門委員

細菌と哺乳類は違いますから、その辺はもうちょっと調べてみないと、これは、可能性はあると思うのですけれども、どうでしょう。どうしましょうか。宿題にしてもらえればと思いますけれども。

○ 吉田座長

特に評価にはかかわらないとは思いますが、これをあえて催奇形性や精巣毒性に結びつける必要は、私は、ここは評価なので、ないとは思いますが、(4)の試験について何か一言加える必要があるかないかというところを、これからまだメカニズム試験の議論をいたしますので、その間に先生に考えていただいて、もしもこれ以上余分なことを書く必要はないとおっしゃるならば、それはそれで私は尊重したいと思いますし、ちょっと考えていただけるとありがたいと思います。すみません。

そういたしましたら、本間先生に考えていただいている間に、メカニズム試験につきまして追加要求資料事項を出しましたので、事務局、お願いいたします。

○ 横山評価専門官

要求事項につきましては、51 ページになります。まず 1 つ目が、本剤の毒性機構について、体内動態との関連について考察することというもので、特定の組織において長期に、または高い濃度で残留する傾向は認められなかったということで、直接的な関連性はないと説明されました。

続きまして、要求事項 16 になりますが、エタボキサムの精巣毒性の発現メカニズム及びテストステロンの低下メカニズムについて再考察することということで、回答が出てまいりました。これはいろいろ書いてきているのですが、こちらは先生から御意見を 53 ページにあるとおりにいただいておまして、吉田先生から、閾値のある変化であり、これ以上の試験を求めることはしないけれども、本剤は明らかな精巣毒性を示すこと、機序は不明なことを評価書に明記しておく必要があると。またラットが高感受性でヒトへの外挿性は低いという回答については、この回答でメカニズムが明らかになっていないので、了承はできませんという御意見をいただいております。

54 ページには、藤本先生からの御意見で、メカニズムについてははっきりしないままですが、回答内容については了承ということで、ポイントについて御説明いただいたところでございます。

以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

また質問した本人なので、私から、私のわかる範囲で解説したいと思います。本剤は、ラットにおいて強い精巣毒性が 300 ppm から認められたという剤です。650 ppm では、亜急性でも明らかに認められております。このメカニズムの試験が幾つか行われておりますが、まず 50 ページの (2) の試験で、抗アンドロゲン作用あるいはアンドロゲン作用があるかということ、受容体メディエーターがどうかということ調べておりますけれども、17 行からありますように、アゴニスト活性あるいはアンタゴニスト活性については、なかった。これは、タモキシフェン、エストラジオール、テストステロン、フルタミドと、アンドロゲンと抗アンドロゲン、エストロゲンと抗エストロゲン、4 種類調べてもなかつ

たというので、これはホルモン活性がそのものにある剤ではないということはこれで明らかだと思います。

また、一つ戻りまして、ラットにつきまして、どのような *in vivo* でホルモンがどうかといったものをはかりましたもののまとめが 50 ページの表 39 ですが、2,000 ppm、かなり高い用量までの試験ではテストステロンが下がっている。テストステロンが下がっているので、恐らくこれはネガティブフィードバックによって LH 及び FSH が上がっている。テストステロンが下がっておりますので、精巣毒性が出ているということが書かれています。ただ、650 ppm ではテストステロンが上がっていないということです。つまり、精巣毒性が出ている量のほうが、テストステロンの感受性よりも低い用量で出ている。なので、むしろこのテストステロンは精巣のライディッヒ細胞から出ますけれども、ここが最初にやられたのではないのではないかとということがこの表 39 からとれます。

また、50 ページの (3) でテストステロン合成に対する影響試験を *in vitro* でヒトの副腎細胞を使って行っておりますけれども、これでテストステロン合成への影響はないということです。

ただ、これはラットの精巣等ではなくてヒトの副腎なので、果たして今回のラットの試験にマッチするものかなとは思いますが、もう少しここで詳細なステロイドの合成系を、CYP のところを調べていただければ、もう少し明らかになったのかなというちょっと残念な思いはあるのですが、ここからはテストステロンの合成の影響はないということから、ではこの精巣毒性のメカニズムは何かということでは回答が幾つかに出されております。

まず①では、セルトリーへの影響は、直接影響はないという回答ですが、形態学的な異常はあったということです。ただ、セルトリーの形態学的異常のあるときは、機能は確実に影響を受けているので、余りこの回答はできのいいものではないと思います。

ただ、テストステロンにつきましては、桑形先生、雄では 3 カ月から 4 カ月でテストステロンが 3 分の 1 ぐらいに落ちてくるのですよね。なので、どこのポイントではかかることによってテストステロンの値というのは非常にはかりにくいということは明らかなので、回答の②と③については、了承できるものではないかと思えます。

また、ドーパミンにつきましても、オキソリン酸がそうだったのですけれども、ドーパミンが分泌抑制された結果、FSH、LH が下がって、テストステロンも下がってといったことがあるのですけれども、今回はドーパミンライクな変化がそのほかの臓器には出ていないので、視床下部から来ている可能性はないということも了承できると思えます。

唯一、ここがよくわからないのですけれども、申請者が言っているメカニズムとしては、この 53 ページの④でございます。「エタボキサムは菌の分裂装置に影響する作用があるものと推察されることから、精細胞の分裂装置にも同様に作用することで」ということです。ただ、これについては、あくまでもこの剤の特性からの考察であって、直接メカニズム試験がされているわけではなく、全面的にこれをバックアップできるというほどのことはできないのではないかと私は考えております。藤本先生からも、メカニズムははっきり

しないままだがということなので、藤本先生もこの内容を了解していらっしゃらないのではないかと思います。

なので、メカニズム試験につきましては、このようなことで、ではなぜテストステロンが明確に下がったかということ、精巣毒性が明確に出たかということは、何らかの細胞分裂のことが関与しているのかもしれないけれども、それ以上はわからないというのが結論ではないかと思います。

松本先生、このあたりはいかがでしょうか。

○ 松本副座長

それで結構だと思います。特にありません。

○ 吉田座長

桑形先生、いかがですか。

○ 桑形専門委員

特に追加コメントはありません。すみません。

○ 吉田座長

そして、先ほど宿題をお出ししてしまった本間先生、すみません。ただ、評価書なので、ここで書き過ぎだけは避けたいと思っておりますので、どういふ……。

○ 本間専門委員

メカニズム試験ということで、考察という形で書くのであれば、先ほどの文章の一部を使いたいと思いますけれども、どうでしょうかね、それでしたら。

○ 吉田座長

というと、この最後の段落の……。

○ 本間専門委員

例えば、最後の段落の「薬剤投与による分裂指数の増加について、エタボキサムは病原菌の微小管に作用することで薬効を示すことが示唆されており、哺乳動物細胞の分裂装置にも同様に作用するポテンシャルを有しているものと考察される」という形を最後に残すことは、考察としてはよろしいのではないかと思いますけれども、評価書にそれがふさわしいかどうかは、ここで論議していただければと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。これは、哺乳動物まで言及してしまっても……。

○ 本間専門委員

明らかにこれは分裂装置毒ですから、哺乳類細胞には当然そういった作用があると考えても問題ないと思いますけれども。

○ 吉田座長

そうしますと、その一文を(4)に入れるということで、先生方、いかがでしょうか。

そういたしましたら、今……。はい。

○ 本間専門委員

もう一つあるのは、ちょっと変なことを聞きますが、下から 10 行目ですか、「大単核細胞」と書いてあって、この「大」の意味がわからないのですけれども、ただ「単核細胞」でいいのではないかと思うのです。よくわからないのですが。

○ 吉田座長

large mononuclear cells、そういたしましたら、事務局、54 ページ 10 行目の「大単核細胞」の「大」は削除で、さらにこの回答の「薬剤投与による」からその 3 行目の「ポテンシャルを有しているものと考えられた」までをこの (4) に入れていただくということをお願いします。

そして、精巣毒性のメカニズム試験のまとめにつきましては、51 ページの 6 行目から記載しておりますが、この表現でいいかどうかを御議論いただきたいと思います。私は、この分裂装置にということに記載したのですけれども、はっきり言って、精巣毒性の原因は明らかにはわからないので、「不明である」と最初にして、「可能性も考えられるが、不明である」と書いたのですが、「本検体の薬効として菌の分裂装置に作用」まで書き込んでしまっていていいか、それは書き過ぎではないかなという気もするので、そのあたりについて御議論をいただきたいのですけれども。

また、後半のテストステロンにつきましては、検体投与には関連しているとは思いますが、その減少に至る経路というのはステロイド合成阻害ということが明らかではないので、それはわからないと書きました。その後のラットの間細胞に見られた増殖性病変及び間細胞腫につきましては、テストステロンが下がっているの、下がった結果、ネガティブフィードバックで LH が持続的に増加して間細胞がふえたということで、こちらについては比較的、私の中では了承できるメカニズムかなと思いますし、過去に何剤もこういったケースはあったと思います。ただ、この前半については、精巣毒性の本体のメカニズムというのがわからないので、精子細胞の分裂ということを書き込んでしまっているのかどうか。ここのところは、精子細胞のところはメイオシスであって、何でメイオシスだけが影響があるのか、その下のゴニアからパキテンに行くところが、サイゴテンに行くところにはないのかということとか、いろいろわからないところが多いので、ちょっと書いておきながら悩んでいるところですが、桑形先生、このあたりはいかがでしょうか。

○ 桑形専門委員

申請者の回答の中に、55 ページのところにも、先ほど言及されましたように、微小管に作用するのだと書いてあるから、評価書に記載してもいいのではないかなとは私は思います。ただ、ちゃんと、吉田先生が書かれたように、機序は不明であるけれども、こういうことが一因として示唆されると書いてあれば、私は入れてもいいのではないかと考えます。

○ 吉田座長

本間先生、いかがでしょうか、これをそのまま書いてしまうことについて。

○ 本間専門委員

そこまで言っているのか、ちょっと難しいですね。ちょっとわからないですね。何とも判断しようがないです、この段階では。

○ 吉田座長

もし書くなら、もう少し一段トーンダウンした形で、今、桑形先生が言っていた「一因として」ぐらいの表現でいかがでしょうか。事務局、何か。松本先生、いかがでしょうか。

すみません、細川先生、いきなり振ってしまうのですが、これはアンドロゲンの合成には影響しないというあたりは、そのまま……、どうなのでしょう。

○ 細川専門委員

証明されていないので、そこまで言えるかということ、言えないのではないですか。一つ一つ追っていただければいいのですけれども、そのところは追っていませんので。

○ 吉田座長

そうしましたら、事務局、先生方、こういうのはいかがでしょうか。51 ページの 8 行目ですけれども、「及ぼした可能性も挙げられるが」としてそのまま書いていますが、「及ぼした可能性も一因として」と、もう一段弱くして書きたいと思います。ただ、非常に精巢毒性がございまして、これは懸念として書き込んでいきたいですし、これがラット特異的でヒトには外挿されないということは、私としては、そういうことを言うだけの根拠も何もこの得られたデータからはないと考えますけれども、その点について、どうでしょうか。

では、そこを一文加えるということで、よろしいでしょうか。

そういたしましたら、今回、回答がありました試験全般を振り返りまして、前に戻っても結構ですので、何かこのところはまだ不足だというところを……。松本委員。

○ 松本副座長

ごめんなさい。54 ページの 10 行目なのですけれども、先ほど本間先生が御訂正になったところで、私はちょっと素人なので、間違えていたら大変申しわけないのですけれども、「いずれの濃度においても、大単核細胞の出現頻度の増加は観察されず、倍数体は誘発されなかった」、このときの「大」というのは、分裂異常の大型の細胞で、この「大」を取ってしまうと、大型も出ないし、倍数体も出ないという結果、もとのままだが正しいのではないかと思ったのですけれども。表を見ますと、単核細胞を数えて、それを何百と数えて、それ分の異常細胞が幾つあるかということで表現されているので、「大」が正しいかどうかはわかりませんが、異常に大きい細胞がなかったという意味で、これが必要ではないかと私はちょっと思ったのですけれども。

○ 本間専門委員

英語の記載を見ないとちょっとわからないのですが、「大」と書いてありますから、では残しておきましょうか、今のところは。確かに倍数……。

○ 吉田座長

では、英文があったほうがよろしいですか。そうしたら……。

○ 堀部課長補佐

後ろにございますので、準備させていただきます。

○ 吉田座長

では、それは今事務局が調べていただいているので、この場合、「大」を残すか、残さないかということ。

そういたしましたら、調べていただいている間に、健康影響評価に進みたいと……。

○ 横山評価専門官

すみません。1点、私の聞き漏らしでしたら申しわけないのですが、29ページにちょっと御確認させていただきたい点がございまして、29ページの、前のページからの表22の続きなのですけれども、雌の「子宮の小型化」はこのまま残したほうがよろしいのかどうか。

○ 吉田座長

これは、採用する組織所見がない、重量が上がらないということで、削除をお願いします。

○ 横山評価専門官

はい。ありがとうございます。

○ 吉田座長

そういたしましたら、健康影響評価に進めたいと思います。よろしくをお願いします。

○ 横山評価専門官

56ページをお願いいたします。

まずラットを用いた動物体内運命試験の結果ですが、体内吸収率は、低用量群で71～72%、高用量群で48～61%と算出されております。体内への残留傾向は認められておらず、排泄は速やかで、投与後48時間で90% TARが排泄されております。主要排泄経路は糞中でした。糞中放射能の主要成分は親化合物で、主要代謝物はD、E、Fでした。一方、尿中の主要代謝物としてはC及びD、胆汁中ではB及びDが主要代謝物とされております。

また、植物体内運命試験の結果ですが、収穫時の可食部の主要残留物は親化合物と極性画分で、10% TRRを超える代謝物はGというもので、ぶどうで18.4% TRRが認められておりました。

作物残留試験成績は、エタボキサムと代謝物Gを対象として実施されまして、最大値は、エタボキサムのほうでぶどうで4.22 mg/kg、代謝物Gで0.04 mg/kgという結果でした。

各種毒性試験の結果から、影響につきましては、主に精巣（精細管萎縮等、ラット）で認められております。また、肝臓（肝細胞肥大等）及び貧血（イヌ）ということで御追記いただいております。

また、発生毒性試験では、ラットで母動物に顕著な毒性が認められる用量で、胎児に内臓奇形、内臓変異、骨格変異の発生頻度増加が認められましたが、無毒性量が得られております。ウサギでは催奇形性は認められておりません。

亜急性毒性試験、慢性毒性／発がん性併合試験、繁殖試験では、雄ラットの生殖器官に顕著な精巣毒性が認められまして、繁殖試験ではさらに交尾率、受精率及び妊孕率の低下、精子数減少等が、発がん性試験では精巣間細胞腺腫の発生頻度増加が認められております。メカニズムの試験では、精巣毒性の発現機序は明らかになっておりませんが、テストステロン血中濃度減少は本剤投与に関連した変化と考えられております。また、精巣の間細胞腺腫は、検体投与によりテストステロンの血中濃度が減少し、それに対するネガティブフィードバック機構が働いた結果、間細胞に慢性的な刺激がもたらされて起きた可能性が高いと考えられました。したがって、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられました。

また、植物固有の代謝物の代謝物 G は、最大 18.4%TRR 検出されておりますが、急性経口毒性試験の結果は親化合物と同等であり、90 日間の亜急性毒性試験も実施されておりました。こちらでは検体投与による影響は認められておらず、親化合物より毒性は弱いと考えられました。また、変異原性試験の結果もすべて陰性となっております。

これらを踏まえまして、農作物中の暴露評価対象物質を親化合物であるエタボキサムと設定させていただいております。

続きまして、57 ページの御説明になりますが、イヌを用いた 90 日間の亜急性毒性試験では無毒性量が設定できていないのですけれども、最小毒性量が 15 mg/kg で、より低い用量で、より長期の試験の 1 年の慢性試験毒性で無毒性量 5 mg/kg が得られておりました。イヌにおける無毒性量は 5 mg/kg と考えられました。

以上をもちまして、ADI につきましては、無毒性量のうち最小値、イヌの 1 年の慢性毒性試験の 5 mg/kg 体重/日を根拠といたしまして、安全係数 100 で除して、0.05 mg/kg 体重/日を ADI と御提案させていただいております。

以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

では、まず 56 ページに戻りまして、食品健康影響評価、植物のところ、腰岡先生、何かございませんでしょうか。

○ 腰岡専門委員

特にありません。

○ 堀部課長補佐

すみません。先ほど作残の試験のところ、腰岡先生から「ぶどう（果実）」という部位を入れたほうがよいという御提案をいただきまして、ここもそのほうが多分明確で、「ぶどう」と書いてあるのですけれども、最大残留値等の記載について「ぶどう（果

実)」としたほうが恐らく前とも整合性がとれると思うので、そのようにさせていただければと思いますが。

○ 吉田座長

腰岡先生、その記載でよろしいですか。

○ 腰岡専門委員

この 18.4、G も果実中のあれでしたか。

○ 吉田座長

代謝物 G ですね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 腰岡専門委員

では、そのように。

○ 堀部課長補佐

確認の上で、「果実」と明記できるところについては、分析部位が明確なところについては明記させていただくようにいたします。

○ 吉田座長

よろしく願いいたします。

各種毒性試験のところですが、この「貧血」というのはちょっとあれですね。松本先生、このあたりは普通は……。

○ 松本副座長

18 行目なのですけれども、最近の書き方で「血液（貧血）」で、これはイヌなので「血液（貧血・イヌ）」とするのでしょうか。お願いいたします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしまして、次に発生毒性の書きぶりは、桑形先生。

○ 桑形専門委員

特に問題はありません。

○ 吉田座長

一般毒性の発がん性のところですが、泉先生、何かコメントは。

○ 泉専門委員

結構だと思います。

○ 吉田座長

精巢の間細胞腫のところも、この書きぶりで……。

○ 泉専門委員

腫瘍というか、その過形成か、どっちかわからないような病変なので、いいと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そして、遺伝毒性はなしということです。

代謝物 G のところですけども、TRR が 18.4 ですけども、毒性がほとんど、急性毒性もなく、90 日でもほとんど毒性がなくて、精巣毒性等も出ていませんよね。ですから、ほとんど毒性がないという代謝物なので、毒性の観点から、親のみということですが、このあたりは今まで……。では今回は親のみということですが、

次のページ、57 ページをお願いいたします。56 ページは、そのほかよろしいでしょうか。なければ、はい。

○ 堀部課長補佐

先生、また本間先生に、こだわってすみません。ここは逆に「遺伝毒性は認められなかった」と言い切っているのですけれども、どうしましょうという。生体にとっての、また同じことを伺ってしまってすみません。56 ページの 18 行目のところなのですけれども、ここは修辞語なしの「遺伝毒性」になってしまっているのです。

○ 本間専門委員

これで構いません。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、イヌの 90 日で無毒性量は設定できませんでしたがけれども、より長期のイヌで最低毒性量が設定できたということなので、ここについては特に問題はないと思います。

そういたしましたらば、58 ページ・59 ページの各試験における投与量を見ていただきたいと思います。

事務局にお願いなのですが、この表を見て、ある程度毒性がわかるとありがたいという面もございますので、例えばラットの 90 日ですが、一番上の雄の「体重増加抑制」は、確かに体重増加抑制もあるのですけれども、むしろ「精巣毒性等」にしてもらったほうがわかりやすいのではないかと思います。確かに雌は肝重量しかないのですけれども、雄はあるので、それが今回の毒性の特徴ですので、たしかこの量は……。

○ 堀部課長補佐

そうしますと、評価書全体に及んでくる話なので、実はこの表の作り方をちょっとお話しするとすれば、評価書の結論のところとリンクしてまして、例えば今先生が御指摘になったラットの 90 日の場合ですと、本試験における 28 ページの 22 行目のところと実は書きぶりがリンクしてくるのですけれども、今御意見等があった感じで精巣毒性が強いということですので、例えば最低用量で精巣毒性が出ているような場合には、根拠をそちらに入れかえて、表のほうも整理をし直すという形でいかがでしょうか。

○ 吉田座長

私も、そのほうがありがたいと思います。先生方、いかがでしょうか。その最低用量で

LOAEL 量で出た毒性がその剤の特徴をあらわすようなものがあれば、そちらに移していただくということで。

○ 堀部課長補佐

そうしたら、さっとですけれども、一つ一つ試験を見ていただいて、これということである程度見ていただければと思うのですけれども、ちょっとお時間をいただいても大丈夫ですか。

○ 吉田座長

はい。多分そういっぱいはないと思うのですけれども。

○ 堀部課長補佐

はい、28 ページの。ですので、まずラットの 90 日の試験に関して、一番下で「精巢上体管内異常精子形成細胞」とかというものをとればいいという形ですか、例えば。

○ 吉田座長

そうですね。

○ 堀部課長補佐

「異常精子細胞」というのはそのドーズだけということなので、多分それよりも上でも出ている「精巢上体管内異常精子形成細胞」というもののほうが一般的かなとか。

○ 吉田座長

長いですね。

○ 堀部課長補佐

すみません。早口言葉で申しわけありませんが。

それから、あとのところでは、大きいものは余りなかったと思いますけれども。

○ 吉田座長

繁殖試験の雌は……。雌でなくて雄ですね。

○ 堀部課長補佐

繁殖試験の雄につきましては、そうですね。全体を押しなべた所見としては、「体重増加抑制」というのが一般毒性のパラメータとしては出てきていて、それ以外に、繁殖能に対する影響として、例えば雄では精子の運動性低下といったことが特出しされていますので、特に「精巢精子関係への影響」、「形態異常精子増加等」といった記載がございますので、ここはこのような整理でいかがでしょうか。

○ 吉田座長

そうですね。ここだけです。

○ 堀部課長補佐

そうしますと、全体としては影響は、先ほどのラットの試験だけで、特段問題は生じないと確認できたようです。ありがとうございます。すみません。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、あとはADIの設定に移りたいと思います。

事務局の御提案ですと、この一番低い Lowest NOAEL を示しましたのは、59 ページにありますイヌの 1 年間慢性毒性試験、雌雄で肝臓に影響が認められまして、これが 5 mg/kg body weight/day ということであります。

1 枚めくっていただきまして、2 年間発がん性試験のラットの雄も 5.5 でするので、非常に近いところにもう一つ数字がございますので、この一番低い数字の 5 というのは私は非常に納得できる数字だと思えますが、この事務局御提案の設定根拠で特に御異論はないかと思えますが、よろしいですか。

そういたしましたらば、ADIは 0.05 mg/kg body weight/day で、根拠試験はイヌの慢性毒性試験です。無毒性量は 5 mg/kg body weight/day で、安全係数は 100。特に御異論はないでしょうか。

どうもありがとうございました。

では一回、事務局、どのように。

○ 堀部課長補佐

先ほどの「大単核細胞」ですけれども、報告書の英文をそのまま、文章を読み上げさせていただきますと、「No evidence of large mono nuclear cells was observed at any dose level」と、「large mono nuclear cells」という言葉を多分そのまま直訳してしまったのではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 本間専門委員

難しいですね。要するに、ここで観測しているのは単核と 2 核と多核しかないのです。ですから、large の定義がないのです。だから、特に大きい細胞があるということは余り意味はないのではないかと思うので、特になくてもいいのではないかと思うのですけれども、「大」というのは。それを観察していませんから、もともと。

○ 松本副座長

削除してしまったらどうでしょうか。「いずれの濃度においても、倍数体は誘発されなかった」と。

○ 本間専門委員

それでも構いません。今言ったように、それが、その増加というのは余り意味ないですから、倍数性があるか、ないかが重要なので、松本先生がおっしゃったように、その部分は削除して、倍数性がないということだけですね。

○ 吉田座長

それでは、ちょっと聞きなれない用語のところは削除してしまって、54 ページの 10 行目から 11 行目でございますが、「いずれの濃度においても、倍数体は誘発されなかった」と修文させていただきます。

○ 堀部課長補佐

評価書を随分先生方に御追記、御修正等をいただいておりますので、それから今加筆す

べきといった御指示もございましたので、一度ちょっと評価書をきれいに整えまして、先生方にはメールで御覧いただければと思っております。ただ、もう一応 ADI も御決定いただいておりますし、さらにコメントということでもないと理解しておりますので、先生方に書きぶりの御確認をいただいた後、幹事会に向けて手続を進めてまいりたいと考えております。

事務局からは以上でございます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、休憩をよろしいですか。ふなれなので、ちょっと休憩をください。次の剤もあるのですが、5分、10分。5分。

では、ちょっとでございますが、50分から2剤目を始めたいと思います。よろしくお願ひします。

(休憩)

○ 吉田座長

それでは、時間になりましたので、2剤目のイソキサベンについての評価を始めたいと思います。

では、まず事務局から経緯をよろしくお願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

先生、先ほどの剤をかなり御丁寧に御審議いただいたので、残り時間が多少のうございます。それで、今日の審議の進め方についてなのですけれども、例えば、一通り御覧いただいて、ここは気になるというところを全部挙げていただくのか、あるいは通例どおり、動物から御説明して御審議いただいて、いけるところまで指摘事項を挙げていただいて、今日のところはそこまでの指摘事項について見解を求めるような手続を事務局としては進めておきつつ、次回、残ったところについて御検討いただいて、またその部分でコメントが出た場合には次回の後また事務的な手続を進めるのか、どちらでもとり得るとは思うのですけれども、いかがいたしましょうか。

○ 吉田座長

いかがでしょうか。すみません、座長の不手際で2剤目の時間があと1時間ぐらいしか残っていないので、最後までいかないということは明らかなのですけれども、余り行ったり来たりするとわかりにくくなる場所もありますけれども、ただ、せっかく先生方がおそろいなので、きょうは、4時45分ぐらいになったところで、どうしてもここで審議したいということで先生方からもし御提案があれば、それについて追加要求事項をお願いしつつ審議を進めるということで、それまで待っていると、またしばらくあいてしまって、先ほどの剤のように2年ぶりだと、あら、何だったかしらみたいなのがどうしても出てしまうので、事務局の御提案の……。

○ 堀部課長補佐

ですので、いずれにしても途中で切れてしまったら、次回 7 月に残った分を審議するというのを頭に置いていただきながらであれば、今日要求するか、7 月に要求するかというぐらいのタイミングではいけると思いますので、御理解をいただければと思います。

それで、経緯の御説明の前になのですけれども、総論として、まず吉田先生から御質問いただいた評価に使う資料の話が 1 点ございましたので、その部分だけ冒頭に御説明しておいて、内容の説明に入らせていただければと思います。

評価書の 8 ページの 4 行目、ボックスで、吉田先生から「事務局へお伺い」ということで、「今回の評価対象資料は、フルセットある日本への申請資料ではないのですか。その場合は、詳細な記載が不明な海外資料を評価する必要があるのでしょうか」という御質問をいただきました。

基本的には、先生御指摘のとおり、本剤に関しては、農薬抄録以外に報告書というのが提出されておまして、それが後ろのほうでも、参照 1 が抄録で、2 から 46 まで個別試験の報告書も提出されておりますが、それ以外に諸外国で既に評価が終わっているところの報告書というものも入手できました。基本的に評価書を作成するときには、両方が同じ試験であれば、我が国に提出されたものをベースにして評価書を作成していくのですが、違う試験ではないかと判断された場合には、評価書にその各国の評価結果についても別に記載しているという整理をさせていただいておりますので、フルセットだからほかのものを見ないといった整理にはなっていないということでございます。ただ、先生方にジャッジをしていただいて、例えば、わざわざ書いたものの、よくわからない試験であって、これは評価書上要らないのではないとか、あるいは参考資料としてもいいのではないかということに関しては、先生方にこの場で御討議いただいて、一つ一つ、落とすなら落とす、参考資料とする、あるいは評価に使うということは御判断をいただければ、それは特段問題ございませんので、そこはそのような目で御覧いただければと思います。

なお、参照として参照文献のナンバーを挙げておりますけれども、ここには共通するような評価書はすべて列挙しておりますので、抄録、報告書以外に EPA の資料とかというのも一緒に入ってくるケースはございます。

あらかじめその評価に使う資料の話だけ御説明を差し上げて、経緯から説明させていただきます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

今回は久しぶりにフルセットを見たものですから、フルセットあるならいいかなと思っただけなのですが、確かに日本では使っていない資料というのも海外のデータではございますので、調べられる限りのあらゆるデータを見て評価する、そしてそれをどのように評価書に盛り込んでいくかは各部会の議論の結果であるということで、私もその方法がよいと。これに関しまして先生方、特にないのですか。

そういたしましたならば、早速審議を始めたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 横山評価専門官

資料は 4 になります。経緯につきましては、資料 4 の 3 ページになりますが、2011 年 11 月にインポートトレランス設定の要請に関して、厚生労働大臣より意見聴取がなされた剤でございます。

6 ページをお願いします。構造式は、6 にお示しするような化合物です。

7 ページをお願いします。本剤は、イソキサゾール環とアミド構造を持つ除草剤で、発芽直後の胚軸及び根部の発育阻害により除草効果を示すと考えられているものでございます。

それでは、8 ページ、動物体内運命試験から説明させていただきます。吸収率ですけれども、胆汁中排泄率から消化管の吸収率を算出させていただきますして、10 mg/kg の投与群の雄で少なくとも 23%、雌では少なくとも 38%、250 mg/kg の投与群では、雄 17%、雌 15%と算出させていただいております。

事務局からということであらかじめ御意見を伺っているのですが、本剤につきましては、9 ページに内容がありますけれども、薬物動態学的パラメータが算出されておりません。血中濃度は、投与の 4 時間後と 24 時間後の 2 点のみ測定されているような状況でございます。この点につきまして先生方から、血中濃度推移に関するデータは必要という御意見をいただいております。また、吸収率の算出の仕方なのですけれども、本剤につきましては、胆汁中の排泄率、これは評価書ですと 11 ページになるのですけれども、表 4 の排泄率から、少なくともこの胆汁中に出てくる量であれば、吸収されたと考えられるということで、この数字を採用させていただいているところでございます。ただ、この算出の仕方については、適切でないという御意見をいただきました。

また、EPA の評価書を確認しましたが、吸収率は算出されておりませんでした。

続きまして、9 ページの 2 行目からになりますが、分布につきましては、消化管以外では、肝臓、甲状腺、脳下垂体、腎臓、副腎、前立腺で高い放射能分布が認められております。

排泄につきましては、10 ページになりますが、主要排泄経路は糞中で、用量の増加に伴い尿中排泄率の低下が認められております。

11 ページになりますが、尿中・糞中の排泄率につきましては、表 2 と表 3 にまとめさせていただいております。また、胆汁中排泄につきましては、表 4 にまとめさせていただいたとおりの結果となっております。

続きまして、11 ページの 20 行目からになりますが、ラット②の試験になります。こちらでは、主要排泄経路は糞中として、糞中の主要化合物は未変化のイソキサベンで、約 90%TRR 認められております。尿中では、代謝物 C、D₁+D₂ の立体異性体混合物がそれぞれ約 10%TRR 認められたほか、15 種以上の代謝物が検出されております。

12 ページの 6 行目からはサルの静脈内投与の試験で、パラメータにつきましては表 5 にまとめさせていただいております。こちらは、静注の試験ではございますが、経口投与

の試験でパラメータがございませんでしたので、情報として記載させていただいております。

12 ページの 16 行目から畜産動物の試験で、ヤギになります。泌乳期ヤギの試験で、残留放射能中の主要代謝物は、肝臓で E と F の混合物、腎臓で代謝物 F の参加体、筋肉・乳汁では E、F と F の参加体の混合物、ほか、別の標識体の試験では代謝物 LC、2,6-dimethoxybenzoic acid、2-hydroxy-6-methoxybenzamide が検出されておりますが、いずれも 10%TRR 未満という結果になっております。主要排泄経路は糞中となっております。

動物代謝につきましては、御説明は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

この試験は、フルセットはあるのですが、若干というか、とても年代が古くて、かつ、多分 GLP が施行されたのが 79 年あたりだと思いますが、その若干前に行われた試験なのか、non-GLP だということもあって、非常に不足のある資料で先生方には御覧いただいたと思いますが、まず動物体内運命試験について、細川先生、吸収率のところのデータがないというところあたりからの御解説をお願いいたします。

○ 細川専門委員

もともと血中濃度推移がないので、吸収についてここで述べるのが、評価書では吸収についてはもう触れなくてもいいのではないかと。血中濃度推移がなければ、吸収が速やかかどうかはわからないところがあります。それで、胆汁排泄で吸収率を求めるのは全く意味がありませんので、尿中に 10%以上出ていますから、当然、尿中に出ているものも吸収されたものですから、これはその試験が別々なのです。そうすると、別々の試験のもので吸収率を言うのは無理なので、吸収の項目はすべて排除してもよいかと思います。「血中濃度推移のデータがないので、吸収が速やかかどうかは不明である」ぐらいにしたほうがいいのではないかなと思いますけれども、これは本当にはないのですか。それが不思議なのですけれども。

○ 吉田座長

やはり毒性の入り口は ADME なので、むしろなければ、申請をしているのだから、そのぐらいいは出して、そのぐらいいの試験は十分してもよいいのではないかと私は思うので、少なくとも排泄が、吸収がどのぐらいいで上がっていて、それは人に対しても非常に重要なデータではないかと思うのですけれども、追加要求でこの試験を追加していただくという方向は、先生。

○ 細川専門委員

全体で必要であれば追加要求なのですが、どこかで資料が眠っているのではないかなという気はしないのではないのですけれども、追加すれば資料が出てくるということはないのですか。どこかで必ずやっているのではないのですか。

○ 堀部課長補佐

この剤は、先ほどありましたように、レポートが全部提出されておりますので、眠っているレポートというのは、基本的に存在しないはずなのです。実際にはこの血中濃度に関しては、先生方も抄録を御覧いただいたかもしれませんが、2点だけはかられていて、曲線をかけるだけのデータポイントがないというのが多分現実なのだろうと思います。眠っているものはないことを考えれば、これ以外のところははかっているのではないかなというのが、推論ですけれども、考え得るところです。

○ 細川専門委員

一応データは、全部ではないのですけれども、関係あるものは全部見たつもりなのですが、余りにも多かったので、見落としているかなと思ったのですけれども、ないですか。

○ 堀部課長補佐

今確認したのですけれども、これ以上のデータはなかったということのようです。

○ 吉田座長

9ページの四角の中に小澤先生から、最後のところで、「細川先生の御意見に100%賛成します。要求すべきです」ということなのですが、いかがでしょうか。データは、古いデータですけれども、それなりに non-GLP であっても、データの内容が現在の評価基準を満たしているものであれば、私は十分評価可能だと思うのですけれども、最初にいきなり、排泄もわからなければ、どのぐらい吸収されるのかもわからないというのは、やはり評価の資料としては不足しているのではないかと思うのですが、細川先生としては、もうこれは削除してしまっていて……。

○ 細川専門委員

要するに、吸収というところはこのデータでは書けないですね。吸収というのは何かわからない。

○ 吉田座長

評価に際して、それは要らない、それともあったほうがいいのか。

○ 細川専門委員

今まで審議した中で血中濃度推移がなかったデータというのは、僕の記憶にはほとんどないのですが、ありますか、農薬で。幾つかありますか。

○ 堀部課長補佐

ないわけではないです。

○ 細川専門委員

ないですか。そういう場合は、ほかに補てんするデータがあったからそれで済んだとか、そういうわけではないですか。一応、追加資料で要求しますかね。要求して、その回答を見て考えるというのも一つの方向だと思いますので。

○ 吉田座長

小泉先生、お願いします。

○ 小泉委員長

私は、吸収率というのはとても大事だと思っています。というのは、人体に幾ら投与しても、吸収率が5%であれば、95%はそのまま糞中に出してしまいます。ちょっと治療上の問題から言いますと、例えばこういった農薬を飲み込んで運ばれてきたときに、吸収率が非常に低いものは、もうほとんど胃洗浄とか、そういう形で治療できますし、吸収率が100%近いものはすぐさま点滴が必要となります。人体にどれだけ入るのかということはとても大事なのです。今言われた、尿中に出るものは必ず吸収されたことになるので、投与量が一緒であれば、尿中の量と単純排泄との両方を加えて、吸収率はこれ以上とか、少し文言を変えたような形で出してもいいのではないのでしょうか。

○ 細川専門委員

それを考えたのですけれども、試験が違うのです。別個の試験で、尿中が出ているものと胆汁が出ているものは試験が違うので、これが同じ試験であればそういう計算ができるのですが、ちょっと試験が別個なので、これはどうしようかなと思ったのです。

○ 小泉委員長

でも、投与物質と投与量が一緒であれば、実験がまともであれば、それほど差はないのではないのでしょうか。ただ、投与量が違えば、かなり吸収率に違いが出てくるとは思います。また、実験によってそれほど差があるということならば、すべての実験は信用できないということになるのではないのでしょうか。

○ 吉田座長

私も、今委員長がおっしゃったように、吸収率は重要だと思うので、一回追加で要求してみるべきではないかと思うのですけれども、それは昨今の3Rであっても、これは人の健康影響評価に対して必要なものであれば、追加していただくべきだと思うので、何でEPAが2010年、つい最近評価できたのかがよくわからないと思うところです。EPAにはEPAのルールがあるのかもしれないのですけれども、きっと小澤先生だったら絶対に追加とおっしゃるかなと私は思うのですが、追加要求を出してみるというのはいかがでしょうか。

事務局、そのような形で、この点につきましては追加を出したいと思いますので、文言につきましてはまた細川先生と相談しながら決めたいと思います。

○ 堀部課長補佐

今の御意見を踏まえますと、血中のパラメータも欠けているし、それから吸収率を出すための排泄に関するデータも欠けているということだと思うのですけれども、ほかの動物のADMEの関係で、ほかのところではなくて、その2つのところにピンポイントで絞っても問題ないのでしょうか。

○ 細川専門委員

そのラットについてだけで、ほかに関しては、サルは静脈投与しかやっていないので、もうどうしようもないので。

○ 堀部課長補佐

それも、例えば、先生、体内分布とか、代謝物の分析とか、パッケージでやるとなるとかなりの労力を要すると思うのですが、その辺はどこまで求めるべきなのかというところをちょっと御判断いただければと思いますが。

○ 細川専門委員

最低限、ラットのデータで十分だと思います。経口投与のデータで。

○ 堀部課長補佐

血中のデータと、排泄、尿・糞中、胆汁、カニューレションの試験をやったほうがいいという感じですか。それとも、尿・糞のデータだけで。

○ 細川専門委員

カニューレションの試験はやっていますので、血中濃度推移と排泄があれば、ある程度推定ができますので。

○ 堀部課長補佐

わかりました。はい。

○ 吉田座長

そうしましたら、血中濃度推移と排泄の試験の追加資料要求をするということで。ありがとうございます。

よろしいでしょうか。そういたしますと、これは追加要求をするということで、不足のデータであっても、そのほかの動物体内運命試験に関する部分で細川先生に御解説いただくというところは特にありませんか。

そういたしましたら、引き続き、植物体内運命試験に移りたいと思います。よろしくお願ひします。

○ 横山評価専門官

13 ページをお願いします。まず大麦の試験です。散布で試験が実施されております。穀粒では代謝物Ⅱ、代謝物 F が 10%TRR を超えて認められておりますが、いずれも残留量としましては、代謝物Ⅱが 0.0021~0.0030 mg/kg、代謝物 F につきましては 0.0016~0.0021 mg/kg と、量は少ないものとなっております。

14 ページになりまして、腰岡先生から御意見をいただいております。まず、BBCH スケールという記載ですが、ちょっとわかりにくいということで、具体的に「幼苗の 3 葉期」としたほうがわかりやすいという御意見をいただきまして、修正させていただいております。

また、②になりますが、残留濃度の記載につきまして御意見をいただいております。こちらは、下のほうに「事務局より」ということで御説明させていただいております。少しわかりにくいのですが、「処理後 28 日」と評価書に記載する場合は、処理してから 28 日後のワンポイントということではなくて、28 日までの何ポイントかの中ということになりまして、この中では処理 7 日後の残留量のほうが高い数字になっておりま

したので、そちらを記載させていただいております。

3 番目についてなのですがすけれども、「未変化のイソキサベンの残留は、わらでは」と情報の追記について御意見をいただいております。評価書のほうでは、なるべく表と本文で重複のないように、情報を網羅できるように記載させていただいております。この情報につきましては表 7 中にございましたので、記載していなかったのですがすけれども、本文中にも記載が必要かどうか、御意見をいただければと思います。

また、④につきましては、表の修正をさせていただきました。

続きまして、14 ページの 6 行目からぶどうの試験になります。土壌処理で試験が実施されました。結果につきましては、15 ページになりますが、土壌処理したイソキサベンの果実への移行はほとんど認められておりません。残留放射能は定量限界未満であったことから、果実中の代謝物の検討は実施されておられません。

この試験につきましては、腰岡先生から、やはり BBCH スケールの部分は「萌芽前の休眠期」に修正の御意見をいただいております。

2 つ目の数字ですが、評価書では基本的に有効数字 3 けたで記載させていただいております。ただ、3 けたない場合、2 けたで数字が示されている場合は、2 けたということで記載させていただいております。

3 番目の「茎葉」につきましては、「葉」に修正させていただきました。

未同定代謝物の記載についてなのですがすけれども、この試験では 10%TRR を超えた代謝物につきまして着目した結果を記載させていただいているところをござしまして、「事務局より」からの④というところに少し詳しく評価書の書き方につきまして御説明申し上げているところをござします。

続きまして、15 ページの 12 行目から土壌、まず好氣的土壌中運命試験でございます。こちらの「好氣的土壌」という文言につきまして、先ほどのエタボキサムのほうでも御説明させていただきましたが、表題はそのまま、本文の記載につきましては、この剤については本文中に記載がなかったので、特に修正などはさせていただいております。次からは、もしこのような記載がございましたら、先生の御指摘のように、記載するようになりたいと思います。今の好氣的土壌中運命試験につきましては、推定半減期が求められておまして、約 6 カ月となっております。

16 ページの 2 行目、好氣的土壌中運命試験につきましては、イソキサベンは、埴壤土で最も早く分解されております。主要な分解物は II と E となっております。半減期につきましては、表 8 にお示しさせていただいたとおりでございます。

19 行目から好氣的土壌中運命試験で、消失放射能のほとんどが CO₂ といった結果が得られております。

「事務局より」というのは、標識化合物の記載についての確認についてでございます。

続きまして、17 ページの 2 行目からカラムリーチングの試験で、イソキサベンの溶脱は少ないことが示されております。

13 行目からカラムリーチング試験の 2 本目の試験で、インキュベーションの条件下で土壤中に未変化のイソキサベンが 81.4%TAR、分解物Ⅱが 6.6%TAR 認められております。

29 行目から土壌吸着試験で、4 種の土壌で試験が実施されております。吸着係数につきましては、18 ページの表 9 にお示しさせていただいております。

18 ページの 3 行目から、2 つ目の土壌吸着試験で、4 種の土壌で試験が実施されております。吸着係数の Koc は 139~677 となっております。

16 行目から土壌吸着試験の 3 本目のもので、吸着係数は 5.7、脱着係数は 1.8~3.2 となっております。

23 行目から水中運命試験で、この試験では分解はほとんど認められておりません。

19 ページの 1 行目から水中光分解試験で、推定半減期が 34 時間と求められております。

3 行目の単位の記載については、修正させていただきました。

7 行目から水中光分解試験で、自然環境中に換算した推定半減期が求められておりまして、表 11 にお示しさせていただきました。また、腰岡先生から光エネルギー強度を示すべきという御意見をいただきまして、報告書のほうも確認したのですが、光エネルギー強度に関する情報はございませんでした。

20 ページの 1 行目からは先ほどの水中光分解試験の中で分解物についての検索で、LA₁、LA₃、LB、LC が認められております。

7 行目から土壌残留試験で、推定半減期につきましては 37~120 日となっております。

作物残留試験につきましては、イソキサベンを分析対象として実施されまして、最大残留値はアーモンドの外果皮で 0.267 mg/kg という結果が得られております。

御説明は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そうしますと、戻りまして 13 ページから植物体内運命試験です。腰岡先生、コメントをいただいたところを含めて、御解説をお願いできますか。

○ 腰岡専門委員

初めてですので、まず表、データの読み方がもう一つよくわからなかったもので、私が示した数字がひょっとしたら誤っているかもわからないので、そこをこれからもちよつと確認をよろしく願いいたします。

それと、最初に、13 ページの 17 行目です。「BBCH」が 2 カ所出てきたのですが、私も、「BBCH スケール」というのは、ヨーロッパで植物のいわゆる生育段階をあらわすのに使っている。ただ、それは一般的に使っているのかどうかはよくわからないのですが、もう一つ世界じゅうで一般的になっていない。それで、すべての作物を含んでいるわけではないから、多分「BBCH スケール」を使わないで普通の表現にしたほうがわ

かりやすいのではないかなと思って指摘させていただきました。

あとは私の表の読み間違いでいろいろあったのですけれども、植物代謝については、特に問題はないと思います。可食部についても、残留はそれほどないということで、この剤自体については問題はないと思います。

土壌中運命試験については、16 ページの 11 行目をちょっと修正させていただいたのですが、これは、このもとは抄録のほうに書いてあったのですかね。構造式自体の読み方が間違っているから、こういうことはあり得るのか、それとも私が間違っているのかなと思ったのですけれども、そこをちょっと確認していただいて、お願いします。

あとは特に問題はなかったのですが、水中分解のところで、分解速度で蛍光灯下で分解速度を出しています。そのデータでもって自然環境中の推定半減期を評価しているのですけれども、実験したエネルギー強度がわからないと、そんな推定ができるはずがないのです。実際に今聞いて、えっと思ったのですけれども、多分、季節ごとの太陽のエネルギー強度と比較してこういう推定値を出してきているので、もともと実験したもののエネルギー強度がわからないと本来比較のしようがないと思うのですけれども、そこがちょっと気になったところです。

以上なのですが。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

まず、スケールについては、御修正いただいた内容だと思うのですが、今最後に水中光分解試験のところで、光強度と。これは、すみません、私は余り植物代謝は詳しくないので、一般的には、今回が特別なのか、それとも、ならば今回動態でも聞きますので、申請者の人に聞きますか。

○ 腰岡専門委員

これは、光分解試験は前の剤ともう一つ、私は前に見せていただいたのですけれども、必ず光強度を出して、それでもってそれをベースに環境中での分解を評価していますよね。ところが、これはないもので、どうやってやったのかなと思って、そこが気になったのです。

○ 堀部課長補佐

一般的には、先生御指摘のとおり、光強度の記載があります。この剤に関しては、残念なことに、報告書までたどったのですけれども、それが今のところ見つけられないと。いつも申し上げることで恐縮なのですけれども、報告書までたどってないものというのは、恐らくもうこれ以上、申請者に聞いたとしても、出てこない確率が高いと思います。すみません。もしはっきりと書くのであれば、強度不明といったことを評価書に明記するというのは、一つ手法としてはあると思います。

○ 腰岡専門委員

毒性に特にかかわることではないと思いますので、なければ仕方ないのですけれども、

そういった場合、データとしては不十分であるというところをちゃんと……。

○ 吉田座長

ぜひこの強度不明は評価書に記載して、EPA でも冒頭に「このデータはインコンプライトである」と書いて始まっていますので、それよりも具体的にそういうことでどこがインコンプライトだったかをこの評価書では書き込んでいきたいと思いますので……。

○ 堀部課長補佐

10 行目の括弧の中の冒頭に、光強度不明ということをも明記させていただければと思います。

○ 吉田座長

よろしくをお願いします。

そういたしますと、植物体内運命試験については、不十分なものもあるけれども、この評価書案からは大きな変更はないということで、ありがとうございます。

それでは、一般薬理試験に進みたいと思います。

○ 横山評価専門官

20 ページをお願いいたします。結果につきましては表 13 にまとめさせていただいております。この剤は急性毒性が弱いということで、項目につきましてはこの 3 項目の実施になっております。

急性毒性につきましては、21 ページの表 14 にまとめさせていただいております。網かけの部分につきましては、試験の詳細については不明なのですが、冒頭で御説明させていただきましたとおり、EPA の資料にほかの情報がございましたので、記載させていただいている次第でございます。

22 ページの 3 行目になりますが、皮膚刺激と眼刺激感作性で、ニュージーランドホワイトウサギを用いた皮膚刺激性試験では、軽度の刺激性が認められております。また、この EPA の評価書から記載しました系統不明の試験につきましては、刺激性はなかったという報告とされております。眼刺激性試験につきましては、こちらも EPA からの出典ですが、軽微な刺激性が認められております。感作性につきましては、Maximization 法と Buehler 法で実施されまして、陰性の結果が得られております。

急性につきましては以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

急性毒性は非常に弱い剤のようでした、薬理試験でもほとんど、この Irwin 法のは、腹腔内投与ですので、強制経口とは違って毒性の指標にはなりにくいのですが、影響が出ておらず、急性毒性でもほぼ影響は出ておりません。

皮膚につきましては、私が今回 EPA ではということで皮膚刺激試験のことを書いたのですが、確かに、これは 92 年のウサギの non-GLP なのですけれども、フルセットがあって、この試験では、皮膚刺激は、軽度の皮膚刺激ありということで抄録にも記載されて

いるので、私はここに追加したのですが、ちょっと混乱を招きそうなので、ここは削除してしまって、より厳しいほうをとるということで、ウサギの皮膚刺激については、軽度な刺激性があるということにしたいと思うのですが、いかがでしょうか。松本先生、いかがですか。

○ 松本副座長

それで結構だと思います。

○ 吉田座長

眼刺激については、ないのですよね。

○ 堀部課長補佐

抄録にはデータがなくて、EPAの資料では軽微という記載です。

○ 吉田座長

そうしたら、その眼刺激については、EPAのデータを系統は不明でも記載するというので、事務局の最初の、ちょっと私が修文をしてしまったので見にくくなってしまいましたけれども、眼及び皮膚ともに軽度な刺激性がありということ修文したいと思いません。感作性についてはなしということよろしいですか。余りここは大きな問題はないと思いますが。

そういたしましたら、引き続き亜急性に進みたいのですが、この剤は、見ていただいた先生方皆さんお感じになったと思うのですが、薬物代謝酵素誘導がどうもあるようで、ただ、昔のはかり方なので、このあたりはまた細川先生から最初にコメントをいただきたいと思うのですが、どのようにするかというのを一剤一剤やるというよりも、まずこの剤全体のプロファイルを見てみて、慢毒まで、繁殖の手前までいってこの肝重量のことを考えたほうがよいのではないかなと私は思うのですが、先生方の御意見をぜひ賜り、どのようにこの剤の肝臓への影響について、肝臓への影響があることは確かなのですけれども、ということについて、まず代謝の細川先生としては、どのように評価すべきかということ。

○ 細川専門委員

酵素誘導を肝毒性の評価に使うというのは昔からやられていたと思うのですが、それはまだ酵素誘導のメカニズムがわかっていないところで、酵素誘導のメカニズムがわかってからは、例えば CAR が肝がんに影響するというのはわかっていると思うのですが、ただ、CAR が動いて酵素誘導が起こることと発がんが起こることは別々のイベントになりますので、それをひっくるめて、昔からずっとやっているから同じように酵素誘導を毒性の指標にするのはもうそろそろ考え直したほうがいいのではないかなと思って、これはパラニトロアニソールを使っていますが、これは CAR から来たのか、PXR から来たのか、はたまた別の **グルコオルチコイドレセプター** から来たのか、ビタミンのレセプターから来たのかもわかりませんので、このアニソールはすごく選択性が、要するに基質特異性が低いので、これは 2B の誘導とも言えないし、3A、2C、いろいろなものの誘導が絡んでい

ますので、これでもって毒性評価にするのは意味がないのではないかなと考えています。

○ 吉田座長

先日メールベースで先生方にもお尋ねしたのですが、ただ、これをはかることによって薬物代謝酵素誘導が、CARなのかPXRなのかはわからないけれども、あるということの指標には使えるのでしょうか。それとも、それについてもこれだけでは不十分ということでしょうか。

○ 細川専門委員

酵素誘導と毒性というのはもう独立して考える時期に来ているのではないかなと思います。酵素誘導が原因で毒性が起こるわけではなくて、同じ物質が酵素誘導も起こすし、別の肝肥大も起こすし、肝肥大を起こすメカニズムと酵素誘導を起こすメカニズムは、最初のレセプターは同じものもあるかもしれませんが、その後のイベントが全然違いますので、同じレセプターを介するからすべて同じだという考え方はかなり無謀だと思いますので、そうすると、酵素誘導がかかるものはすべて発がんを起こすとか、そういうわけではありませんから、酵素誘導を指標の一つに使うのはそろそろ問題かなとは思いますが。ましてこの場合は誘導率も相当低いですし、かなり大量に投与したときに誘導がかかっています。大量に投与すると、二次的な誘導、三次的な誘導もかかりますし、御存じだと思いますけれども、例えばCARのレスポンスエレメントとPXRのレスポンスエレメントが両方クロストークしてしまうのです。片方がふえると、例えばPXRがCARのレスポンスエレメントにくっつくし、CARがPXRのレスポンスエレメントにもくっつくし、ほかのレスポンスエレメントにも、ものすごく大量に投与した場合にはクロストークしてしまうので、何が原因かがわからなくなってしまうというのが現実にあります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

一剤一剤でなくて全体を眺めるという方式については、そういう評価の方法をとってよろしいですか。今までですと、一剤ずつADI等を押さえていったのですけれども、今回は古いデータであって、今だったらものすごく詳細に、例えばERODとか、調べるところもないので、この剤全体として、まずこういうイベントがあるということだけを先生方で御確認いただきという評価のスタイルとしては、それでいいと。

○ 細川専門委員

それは問題ないと思います。

○ 吉田座長

松本先生、いかがでしょうか、その評価の方式としては。

○ 松本副座長

今、細川先生に非常によく御説明していただいて、門外漢ながら少しわかったのですけれども、剤としては、試験系の全体を、酵素誘導の有無ということをいつも念頭に置きながら見ていったらいいと、そういうことでよろしいのではないかと思うのですけれども。

○ 吉田座長

そういたしましたら、きょうは、剤の特性ということについて、主にその確認ということはこの部会ではして、また次回のときまでにもう一回先生方の頭で考えていただいて、どこから線を引くかということを決めていっていただきたいと思います。したがって、私が青字でどのものにつきましても修文をいたしましたけれども、肝臓の重量についてはあえてこだわることなく先生方で議論していただきたいと思います。ただ、この肝臓だけでなく、例えば ALP とか BUN とか、若干見え隠れしてきて動く部分もありますので、それについては個々の試験においてきょうジャッジができるところまではジャッジをしていただければ、次のところで審議する材料が少し減りますので。

というところで、前置きが長くなりましたが、22 ページの 90 日からの御説明をよろしくお願いいたします。

○ 横山評価専門官

それでは、見られました所見を中心に御説明いたします。

まずラットの 90 日の試験ですが、所見につきましては、表 16 にまとめさせていただきました。肝重量増加、体重増加抑制が認められております。また、ALT、ALP、クレアチニンの軽度低下が認められております。本剤については、このような形の変化が認められております。

また、続きまして 24 ページ、ラットの 90 日の試験になりますが、1 本目の試験に比べまして低い用量で試験が実施されております。この試験では、所見につきましては、25 ページの表 18 になりますが、肝重量の増加とグルコースの増加が最高用量で認められております。また、ビリルビン、ALT の低下も認められております。

また、1 例ではあるのですけれども、25 ページの「事務局より」というところに記載させていただいておりますが、肝細胞肥大は 1 例のみで認められているところでございます。

25 ページの 15 行目からマウスの 90 日の試験になります。この試験では、血液 BUN の減少、血糖値の軽度な増加などが認められております。また、雄で 1 万 2,500 ppm になりますが、軽度な肝細胞肥大、こちらは有意に増加しているという内容になっております。肝重量の増加も認められております。

なお、肝細胞肥大につきましては、3 例認められておりまして、対照群でも 1 例認められているといった発現状況になっております。

27 ページの 2 行目からマウスの 90 日の試験になります。この試験では肝重量の増加が認められております。

吉田先生に御加筆いただいた下線の部分の 14 行目に「肝肥大」と入れていただいているのですが、抄録を確認しましたら、肥大のほうは有意に増加はしていなかったようでございます。

27 ページの 23 行目からイヌの 90 日の亜急性の試験になりますが、こちらの試験では

1 例で小葉中心性肝細胞肥大が認められております。この試験では肝重量は有意に増加はしておりませんでした。

28 ページの 12 行目からイヌの 90 日の亜急性の試験です。この試験では、まず精巢の重量が増加しておりますが、これは絶対と比重量の両方ですが、関連する病理組織学的変化は認められておりません。また、肝重量の増加が認められております。

続きまして、29 ページの 6 行目からウサギの 21 日の経皮の投与ですが、この試験では検体投与による影響は認められておりません。

12 行目からのラットの 90 日亜急性神経毒性でも、検体投与による影響は認められておりませんで、神経毒性はないと考えられております。

続けて御説明してもよろしいですか。

○ 吉田座長

どうでしょうか。ここで一回切りましょうか。

御説明ありがとうございます。

そういたしますと、まず、すみません、細川先生に何回も聞いてしまうのですけれども、事務局は *O-Demeth* の増加に関して同じ文言をずっと入れていただいていたのですが、私が、これは毒性ではないので、「肝の薬物代謝酵素誘導なのです」という、そこだけで切ってしまったほうがいいのではないかと思って修文をどれにもしたのですが、これに関してむしろ事務局の前の文のような、たしか前はそういった文章をつけていただいたと思うのですが、これについては単に「酵素誘導がありました」で……。

○ 細川専門委員

肝重量と酵素誘導というのは別々ですから。

○ 吉田座長

どのように。先生、そうなのですか。

○ 細川専門委員

別に酵素が誘導されたから肝重量、肝肥大が起こるわけではなくて、酵素誘導という一つのものがあって、肝肥大はまた別のものと考えてください。

○ 吉田座長

そういたしますと、酵素誘導はスムーズな ER で起こるのですよね。

○ 細川専門委員

スムーズ ER で起こる酵素と、そうでない酵素とがあります。ですので……。

○ 吉田座長

スムーズな ER である場合は、肝肥大にかかわるといいますよね。電顕で見ると、ER がガーッとふえている。

○ 細川専門委員

かつてメカニズムがわかっていないときは、同時に起こったイベントなので、そのように言われたこともあります。別に肝肥大が起こらなくても酵素誘導は起こりますし、酵

素誘導が起こっても肝肥大が起こらないことはいっぱいありますので、もう酵素誘導のメカニズムがわかった以上は、酵素誘導と肝肥大、ER の増加というのは別々なイベントとして考える。同時に起こった別々のイベント、独立したイベントですから、独立して考えないと、評価を誤ると思いますので。

○ 吉田座長

そうしますと、ここは非常に難しいところに入るのですけれども、そうなってくると、今のリスク評価の場面では、いろいろな酵素があるけれども、スムーズな ER にあるような、例えば皮膚の 2B とか 3A については、誘導があるとスムーズな ER がふえる、ふえるから肝細胞が肥大する、肝細胞の肥大というものが重量に反映されるといったストラテジーなのですけれども、むしろ、そういったしますと、本剤で見られた肝肥大が毒性影響なのか、そうでないかということ判断するには、どの種類がということがわからなければいけないけれども、例えばこのように 5 万 ppm とか、恐らく急性毒性のような量でしていたら、本来出る量よりも別の経路があると先生がおっしゃったので、例えば追加要求で数週間の試験をしてもらって、現在ではかれる酵素をはかってもらい、かつそのときにももちろん肝細胞の組織検査もしますし、血液生化学的検査で肝細胞の指標となるようなものはかかってもらうとするほうがすごくクリアになる可能性もあるかと思うのですが、このときにこの肝細胞肥大がと思うのです。というのは、理由としては、重量が上がっている。これは恐らく肝細胞肥大が起きているから、形態では明らかでなくても、一個の細胞それぞれが膨れているから重量が上がっていると思います。そうなってくると、一個一個の細胞が膨れた原因は何かがわからないと、これは毒性ではないともとれないし、毒性ともとれないということになるかと思うのです。これは、そういったしますと、多分 4 週間ぐらいあれば誘導はかかってくると思うのですけれども、追加実験として必要ではないのですか。

○ 細川専門委員

投与量が余りにも多いので、こういう投与量にすると、何が起きているかというメカニズムを見るのがかなり難しいとは思っています。いろいろなイベントが同時に起こってしまうと思うのです。そのときにそういう細かいことを調べたとしても、原因はわかってこないのではないかなと思いますが、ちょっと私は肝毒性の専門ではないので、ここまで突っ込むとあれですけれども。

○ 吉田座長

少なくともこれで起きてくるメジャーな、例えば CYP の 1A と 2B と 3A あるいは 2E あたりだけでも抑えておくことによって、よりスムーズになるのか、それがあつたとしてもやっぱり……。実際、肝肥大、肝重量が上がっているというのは、結構上の用量ではあるのですね。ですから、例えば上の用量でそういうことがあるということをはかしておく。あと、たしか血液生化学的検査項目も non-GLP なので、非常に今より不足した不十分な項目ではなかったかと思うのですが、先生としては、もし先生方にこれから御議論いただ

いて、追加要求というので 4 週間の試験ですと、結構大量の人もお金などもかかるものを要求するわけなのです。一方、見方を変えると、不十分な試験だけれども、重量は上がっていて、時たま組織は上がるのですが、肝毒性の指標というのは余り出てきていないですね。むしろ、長期になると、いきなり慢性腎症が出てきてしまって、肝臓の影響は長期ではこの剤は出てこないといったプロファイルになるので、またもとに戻りますが、先生としては、追加要求はすべきか、すべきでないと考えられるか、そこを。

○ 細川専門委員

これは、酵素誘導の立場から見ると、余り意味がないような気がします。肝毒性と、それを全部除いた酵素誘導だけを見た場合には、追加要求をしたからといって特に何で起こるかわかるわけではないし、これだけの量を投与すれば、いろいろなことが起こりますから。組織学的変化がなくて重量だけの変化であれば、普通に酵素誘導を別に考えても十分議論できるのではないかなと思うのですけれども、これは酵素誘導の試験があるためにそこにちょっと引っ張り回されているところがありますので、この基質がまた、怪しい基質などと言ってはいけないのですけれども、ものすごく選択性が低い基質で、パラニトロフェノールができて、黄色ではかれるからはかりやすいので昔はかったのですけれども、O-脱メチルでパラニトロフェノールになるのです。ただ、比色ではかれるので、はかりやすいのですが、かなり雑な方法です。だから、かなりばらつきもあるし、これで 30%程度しか上がっていないのであれば、ほとんど誘導とは認められないぐらいの値だと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、私としてもちょっと決心がつかしましたので、まず 90 日の試験ですが、肝臓重量のところは、先ほど申し上げたように、後から押しなべて判断をそれぞれにしていきたいと、ジャッジをしていきたいと思いますが、まずいろいろ出てきた変化については、影響とするか、しないかだけを、10 分前になりましたけれども、決めていきたいと思います。例えば 22 ページ、25 行目に書きました、最高用量の 5 万で出ました血糖値の軽度な増加、ALT の低下、それから 1 万 2,500 ppm 以上の雄での ALP の低下、雌全投与群でのクレアチニンの軽度低下といったものが出ましたが、ALT や ALP、クレアチニンについては低下なので、これは毒性としないということで、これについては御異議はないでしょうか。

そういたしますと、あとは血糖値についてなのですが、これは軽度なのですが、これは最高用量の雌だけですが、いかがでしょうか。松本先生、この値については影響とすべきか。

○ 松本副座長

わからないのですけれども、グルコースの増加を毒性指標にしたことがありましたよね、今まで。14%というのは確かに小さい値だし、さっきから出ていますように、これは

non-GLP で、採血とかいろいろなところで非常にぐあいの悪い方法でやっているの、判断は非常に難しいのですけれども、一応有意差があるものは何らかの判断をしなければいけないので、グルコースだけ残したらどうでしょうかというのが私の意見ですけれども。

○ 吉田座長

実を申しますと、このグルコースは、②のより低い投与量でやった群においても、グルコースはもう一回上がってきてしまっているのです。ここも苦しく、病理でないからと。では病理でグルコースが上がったのは何を見るのかと、膵臓かということではなくて、例えば肝臓かということになるのですけれども、では一応このグルコースは、また後でもう一回議論を戻すかもしれませんけれども、残すという方向でいきたいと思います。

それで、5万の雌の軽度なグルコースは、5万のところにとりあえず入れるということで、まず(1)については入れていきたいと思います。この試験では、肝重量の絶対・相対重量が1万2,500 ppm以上で雌雄とも上がっています。

体重増加抑制なのですが、この体重増加抑制については、抄録を御覧になっていただければよいのですが、1万2,500 ppmは非常に軽度でして、97とかなので、私はこれは影響とせずともよく、この5万 ppmだけでいいのではないかなと思うのですが、抄録を…。

○ 堀部課長補佐

ピンクのほうの抄録の8の16ページです。8の16ページ、上のほうに臓器重量の表がございます。体重と肝重量、腎重量、甲状腺が表にまとめられております。

○ 吉田座長

それに、用量相関性がないのですよね。

○ 堀部課長補佐

体重に関しては、そうですね。

○ 吉田座長

ですね。なので、むしろこれはやはり消したほうが、12,500 ppmについては影響としないということで、5,000 ppmのみ影響とするほうがいいのではないかと思うのですけれども、先生方、いかがでしょうか。12,500 ppmの体重増加抑制は影響としない。泉先生、いかがですか。

○ 泉専門委員

そうしましょう。

○ 吉田座長

ということで、では体重増加抑制は5,000 ppmのみで、5,000 ppmの雌にはTGの増加もありということで、この試験……。

○ 堀部課長補佐

グルコースですよね。すみません。

○ 吉田座長

TGではなくて、グルコースですね。

次の、より低い……。そうですね。ではちょっとここだけやらせてください。より低い用量でやったものにつきましても、やはりビリルビンや ALT の低下につきましても、同様に毒性影響としなくてよいということによろしいですか。

ただ、12,500 ppm でまたもう一回雌雄でグルコースが上がったのが、14%上がっているということで、一応これは生きて、25 ページの表 18 のグルコースは残すという方向にしたいと思います。

また、雌で腎の比重量の増加なのですが、これは今は入れないということなので、削除なのですが、脾臓の絶対及び比重量の低下があるのですが、それを示唆するような病理組織学的変化がないのですが、それでもこれはとりあえず入れておく。いかがでしょうか。もう時間があと 5 分しかないなので、これについては宿題ということで、先生方のお考えを次回にお聞かせいただきたいと思います。

一応 25 ページのラットの 90 日までが肝臓重量以外のものは終わったということになりますけれども、先生方にあらかじめこの剤について見ていただいていると思いますが、ここだけはきょう追加でぜひ申請者に聞いておきたいというものがございましたらば、ぜひ御意見を賜りたいのですが。桑形先生。

○ 桑形専門委員

長尾先生からも同じようなコメントをいただいているのですが、生殖試験の 3 世代繁殖試験、これは今回ちょっと難しい試験だったのですが、これは追加請求を私も長尾先生も書いてありますが、小眼症の先天異常についての発現率の求め方あるいは考察については、追加請求をしていただいて最終的に評価をしたほうが、後世代への影響があるのか、ないのかをはっきり考察するには必須なのではないかと考えています。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、事務局、評価書の 36 ページ、桑形先生からの (1) の「出生児あるいは胎児に認められた外表奇形、内臓異常の検定方法について」について申請者の方に伺うということ。それでよろしいのですか。もし私の言い方が間違っていたら、御指摘ください。これはその 1 点でよろしいのでしょうか。長尾先生の……。

○ 桑形専門委員

長尾先生は、評価書案の 38 ページの「以上から」のところに、長尾先生の要求として、考察をもう少しきちんと書いてほしいという要求が記載されています。

○ 吉田座長

そういたしますと、「後世代児に小眼球症などの先天奇形が高率に発生したことについて」と、これは、でも桑形先生の部分とかぶりますね。ですから、この 2 つを合わせたような形で出していただく。これがないとその評価が続かないということになりますと、やはりここは必要な要求事項ではないかと思えます。

遺伝毒性から特に追加要求というのは、いかがでしょうか。

○ 本間専門委員

特にないです。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、本剤はちょっとしり切れトンボで、亜急性できょうは終わってしまいうようなのですが、申請者の方への追加要求としては 2 点、動態のところ、それから 3 世代の繁殖試験で見られた変化について。そして先生方にはぜひ肝臓のところ、代謝の先生も含めて、どのように線を引いていくかということを次回で、この剤としてはぶれない引き方をしていきたいと思っておりますので、どうかよろしく願いいたします。

○ 松本副座長

ちょっと 1 点だけよろしいでしょうか。

○ 吉田座長

はい、どうぞ。

○ 松本副座長

すみません。別に議論を持ちかけているわけではないのですが、EPA の資料の 56 ページの一番下の段に、ずっと吉田先生が言われていた、酵素誘導があつて、肝重量がふえて、それで生化学とか病理の肝毒性をサポートするような変化のないものはアダプティブでノーアドバースだということがはっきり書いてあつて、この EPA の資料というのも一つ大事なところなので、その辺を考えて次の議論に臨んだらよろしいかなとちょっと思いました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

EPA と、あと EFSA も同年でたしか評価をしております。EFSA は EPA とはちょっと別の見方をするときもありますので、ただ EPA は最近はまだ肝肥大はとらないといったことですべて流していますけれども、この部会としては、せっかく動態の先生もいらっしやることなので、その先生の意見を伺いながら科学的に決めていきたい、私たちも勉強していきたいと思っておりますけれども、事務局のサポートをよろしく願いいたします。

それでは、きょうは時間になりましたので、中途半端でございますが、事務局にお返ししたいと思います。

○ 堀部課長補佐

イソキサベンのほうにつきましては、今いただいた確認事項について早急にまとめて、確認をお願いすることといたします。もしかすると、特に血中のパラメータについては、次回御審議までにデータが間に合わない確率がかなり高いと思われまますけれども、次回というのは次のこの部会で本剤を継続で御審議いただくという理解で間違っていないでしょうか。

○ 吉田座長

はい。

○ 堀部課長補佐

それでは、事務局からはとりあえず剤については以上でございますが、次に進ませていただいてもよろしいですか。

○ 吉田座長

はい。

○ 堀部課長補佐

それでは、次回部会等の日程の御連絡のみになります。よろしくお願ひいたします。

次回の本部会でございますけれども、6月はお休みでございます。次回の部会は7月10日火曜日でございます。剤としましてはイソキサベンをお願いしたいと思っております。まだかなり積み残しがあるように思いますので、新たな剤に突撃するというよりは、恐らくこの剤の御審議をお願いするのが妥当かなと思いますので、そのような方向で進めさせていただきます。

それから幹事会でございますが、今回は6月1日、来週の金曜日でございます。幹事会の先生方はまたお手数でございますが、どうぞよろしくお願ひいたします。

事務局からは以上でございます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そのほか何かございませんでしょうか。

剤の途中でとまってしまいまして、大変座長の不手際で申しわけございませんが、特にほかにごございませんでしたならば、本日の会議は終了させていただきます。先生方、どうもありがとうございました。