

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第二部会 第16回会合議事録

1. 日時 平成24年7月10日（火） 14：00～17：06
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
 - (1) 農薬（イソキサベン、フルオルイミド）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、腰岡専門委員、藤本専門委員
 - (食品安全委員会委員)
熊谷委員長、佐藤委員、三森委員、山添委員
 - (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、磯技術参与、進藤技術参与、南係長、大田係員
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 イソキサベン農薬評価書（案）（非公表）
 - 資料3 フルオルイミド農薬評価書（案）（非公表）
 - 資料4 論点整理ペーパー（非公表）
 - 資料5 食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に係る確認書について
6. 議事内容
 - 堀部課長補佐
それでは、定刻でございますので、ただ今から第16回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。
内閣府におきましては、5月1日よりクールビズを実施しております。御理解、御協力のほどよろしくお願いいたします。
本日は、評価第二部会の先生方5名に出席をいただきました。たくさんの先生が出席いただける日を選んだのですけれども、急に御都合のつかなくなった先生方がいらっしゃ

ったりして、このような結果になってしまい、申しわけございません。

また、本当は他部会からも義澤先生に来ていただく予定でお願いしていたのですが、今朝空港で体調不良で引き返されたという御連絡をいただきました。義澤先生からも評価書に一部コメントをいただいておりますので、そのところも御審議の際には御検討いただければと思っております。よろしくお願いたします。

議事に先立ちまして、先般、食品安全委員会の委員の改選がございましたので、御報告させていただきます。まず、これまで委員長代理をお務めになられていた熊谷先生が委員長になりましたので、御紹介いたします。

○ 熊谷委員長

熊谷です。引き続きよろしくお願いたします。

○ 堀部課長補佐

それから、今回の改選によりまして新しく食品安全委員会の委員になられた先生方を御紹介いたします。

佐藤先生です。

○ 佐藤委員

佐藤です。よろしくお願いたします。

○ 堀部課長補佐

山添先生です。

○ 山添委員

山添です。よろしくお願いたします。

○ 堀部課長補佐

三森先生です。

○ 三森委員

三森でございます。よろしくお願いたします。

○ 堀部課長補佐

それから、本日は御欠席でございますが、このほか改選で、石井先生、上安平先生が御就任になられたのと、それから村田先生が再任されておりますことを御報告申し上げます。

それでは、以後の進行を吉田先生、よろしくお願いたします。

○ 吉田座長

今日は、5名とちょっと寂しいのですがけれども、活発な議論をよろしくお願いたします。

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬イソキサベン及びフルオルイミドの食品健康影響評価について行います。

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

まず、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料確認をお願いいたします。

本日の議事次第。それから座席表。それから専門委員の先生方の名簿。それで、議事次第と座席表のほうには、先ほど申し上げましたように、今朝まで義澤先生は来ていただく予定だったので、義澤先生のお名前が入っておりますけれども、差しかえが間に合っておりません。申しわけございません。

それから、資料 1 といたしまして、昨日現在での農薬専門調査会の審議状況の一覧。資料 2 は、本日御審議をいただきます農薬イソキサベン評価書案のたたき台。資料 3 は、同じく農薬フルオリミド評価書案のたたき台。資料 4 は、振り分けの際に用いました論点整理ペーパー。資料 5 は、後ほど御報告をいたしますが、食品安全委員会における調査審議方法等についてに係る確認書について。

それから、机上配布資料でございますが、生殖発生毒性の先生方に関しましても、今日は急遽お二人ともお越しいただけないということでございましたので、本日の評価書案を整えた後、再度お送りいたしましてコメントをちょうだいしております。今朝いただいたコメントまで含めて、机上配布資料 1 がイソキサベン、それから 2 がフルオリミドということで、生殖発生毒性部分を抜き書きしております。御説明の際にはこちらを御覧いただきながら御確認いただければと思います。

本日の配布資料は以上でございます。

なお、本来、専門調査会というのは 1 回 1 剤ということを原則でやっておりますけれども、イソキサベンにつきましては、前回からの継続審議ということもございましたので、フルオリミドのほうも本日御用意させていただいたところでございます。御理解いただければと思います。

配布資料等、不足がございましたらお申し付けください。

○ 吉田座長

不足はございませんか。

続きまして、事務局より、「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、報告を行ってください。

○ 堀部課長補佐

本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事につきまして、資料 5 にありますとおり、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て、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いたしました。

以上でございます。

○ 吉田座長

御提出いただきました確認書につきまして、相違はありませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、農薬イソキサベンの食品健康影響評価を始めたいと思います。

経緯を含めまして、今回 2 回目でございますけれども、事務局より御説明いただけますでしょうか。

○ 横山評価専門官

本剤イソキサベンなのでございますけれども、2011 年 10 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された剤でございます。

前回の 5 月の本部会で、評価書ですと 19 ページの皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験まで御審議いただきました。今日は、20 ページの亜急性毒性試験から御審議をお願いしたいと思います。

前回の御審議で、本剤の肝重量変化、肝細胞肥大と薬物代謝酵素誘導について、剤の特性プロファイルを御確認いただいた上で、総合的に御検討いただくということにされております。早速ですけれども、資料 2 の 19 ページから御説明させていただきます。

まず、肝重量の変化、肝細胞肥大と薬物代謝酵素に関してということで、小澤先生と義澤先生から御意見をいただいているものについて記載させていただいています。

まず小澤先生からですけれども、「O-Demeth 活性の増加を示している一連の試験結果をもって、「肝薬物代謝酵素誘導」と言い切るのは気が引けます。よって、「本文中にコメント、修文などを入れました」ということで、いただいた修文については評価書のほうに追記させていただいております。

小澤先生の御意見で、今日は御欠席なのでございますけれども、細川先生が御意見を出されていることについては、「私も全く同感です」ということで、細川先生からの御意見は、評価書を 1 ページおめくりいただいて、21 ページの 11 行目から下のボックスの一番下になりますけれども、「薬物代謝酵素の誘導を毒性の指標に使うことは、現段階では無理だと思います」といった御意見をいただいているのですが、この御意見に同感ですということかと思えます。

また、義澤先生からの御意見、こちらは 22 ページに具体的なコメントがあるかと思えますが、細川先生のコメント「薬物代謝酵素の誘導を毒性の指標に使うことは現段階では無理だと思います」ということについては、いろいろな可能性が考えられますが、O-Demeth 活性の測定が、肝臓の薬物酵素誘導を確認するために実施されたこと（当時）」、「その活性増加によって、肝臓の薬物酵素誘導が示唆されること」が言えれば、「肝臓肥大に関して、生体の適応性変化であり、毒性ではないと判断できるのではないかと考えています」といった御意見をいただいております。

また、22 ページの真ん中のほうです。義澤先生から、「薬物代謝酵素誘導に起因した

変化を毒性とすべきかどうかは、部会を超えた議論・取り決めが必須です」ということで、先生の考え方をいただいているところでございます。

具体的な試験の内容について御説明させていただきますと、まず 20 ページのラットの 90 日間亜急性毒性試験の 1 本目の試験になります。この試験につきましては、前回部分的に、生化学の所見ですが、20 ページの 12 行目から 14 行目、50,000 ppm 投与群の雌で見られた ALT の軽度低下とかクレアチニンの低下が認められていることに関しましては、毒性学的に意義のない変化であると考えられたというところについては、前回御確認をいただいております。

また、1 ページおめくりいただきまして、21 ページの表 16 になりますが、雌の 50,000 ppm の体重増加抑制、あとグルコースの増加、こちらにつきましても、前回御審議いただきまして、こちらは影響ととるということで結論をいただいているところでございます。

今日御検討いただく部分といたしましては、すみません、行ったり来たりしますが、20 ページにお戻りいただきまして、20 ページの 16 行目からの記載になりますけれども、雌で *O*-Demeth が統計学的に有意に増加していたという記載ぶりにはどうかという小澤先生からの御意見をいただいております。また 20 行目から、こちらは肝絶対重量と比重量の増加に関しまして、この程度が 10%から 22%であるということ、また用量相関性は認められなかったということ、それと血液生化学的項目及び病理組織学的変化が観察されなかったことをあわせて考えると、肝への毒性影響ではないと判断したといった書きぶりで御意見をいただいております。今日は、こちらの部分について御検討をお願いできればと思います。

続きまして、22 ページの 2 行目、下のほうになりますけれども、ラットの②の試験になります。こちらに関しましては、23 ページの 9 行目から、12,500 ppm の雄の総ビリルビンと雌の ALT の低下につきましては、減少であることから毒性学的意義のない変化であると考えられたというところにつきましては、前回の御審議で、これでよいということで御確認いただいているところです。

10 行目の「また」以降、雄で腎比重量の増加と脾臓絶対重量と比重量の低下が認められたことに関しましては、いずれも軽度で病理組織学的変化を伴っていないことから毒性影響としないということで、前回御議論いただいていたのですけれども、ちょっと時間切れもございまして、何か御意見があれば今日お願いしたいということで、前回審議が終わっております。

今日さらに御検討いただく点といたしましては、14 行目からの、こちら肝臓の重量ですが、こちらの扱いについて御検討をお願いできればと思います。

後先になってしまいましたが、23 ページの表 18、29 行目になりますけれども、この表の中のグルコースの増加、雌雄の最高用量で認められておりますが、こちらは影響ととるということで前回御確認いただいております。

続きまして、24 ページのマウスの 90 日の試験で、まず 1 本目の試験になります。こちらに関しましては、まず 24 ページの 10 行目から、*O*-Demeth の統計学的に有意な増加が認められたということで、小澤先生から御修正いただいています。

また、13 行目から、1,400 ppm 以上投与群の雄で BUN の減少及び 12,500 ppm 投与群の雌で血糖値の軽度な増加が認められたが、これは毒性影響ではないという文章ですけれども、抄録のほうを確認いたしまして、この雌の血糖値の軽度な増加というのは回復期の増加でございまして、投与期に増加しておりませんでしたので、こちらの 13 行目から 14 行目の血糖値の軽度な増加については削除かと思いますが、御確認いただければと思います。

また、16 行目～17 行目になりますが、こちらは肝重量について御検討いただきたいと思えます。

19 行目から案 1 と案 2 で吉田先生から御意見をいただいております。こちらは、肝重量の増加と肝肥大に関する考え方について、2 通り御意見をいただいているところがございます。

肝肥大につきましては、「対照群でも 1 例認められていて、3 例は有意な増加ではないので、12,500 ppm 群のみ変化として記載しました」というコメントもいただいているところがございます。

25 ページの 19 行目から、マウスの 2 本目の試験になります。26 ページの 1 行目になりますが、こちらにも *O*-Demeth の有意な増加が認められたという御修正をまずいただいております。

4 行目からは、肝重量について御意見をいただいているところがございます。

26 ページの 15 行目からになりますが、イヌの 1 本目の試験でして、こちらにも 18 行目から、*O*-Demeth の統計学的に有意な増加が認められたという御修正。

また、21 行目からは、雄の 500 mg/kg 投与群以上の 1 例に小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、投与群では肝毒性を示す組織学的変化及び生化学的検査項目の異常は観察されなかったため、毒性影響ではないと判断したということでいただいております。24 行目に「肝重量増加」と記載いただいているのですけれども、こちらは抄録の情報を確認しましたら、肝重量増加は認められていないと思えますので、ここの文章を、例えば投与群では肝毒性を示す組織学的変化などが無いというところですが、肝重量の増加がないという点も含めるべきかどうかという点についても御検討いただければと思います。

27 ページ、イヌの 2 本目の試験になります。こちらはまず、6 行目になりますが、精巣の重量増加については、病理組織学的変化が認められないことから、毒性影響ではないと考えられたという御修正案をいただいております。

一方、28 ページになりますが、藤本先生から、精巣重量については、意義はわかりませんが、有意差ありなので、影響としてとらざるを得ないのではという御意見をいただいております。

また、泉先生からも、毒性とすることに賛成ですといただいております。

義澤先生からは、より高用量で実施された①のイヌの試験や長期の 1 年の試験では発現していないので、影響ではないと判断しますという御意見をいただいております。

また、27 ページに戻りますが、8 行目からです。こちらは肝重量の増加に関しましての記載、あと酵素で、*O*-Demeth については増加が認められたという記載。こちらにつきましても、げっ歯類の試験とはちょっと表現が異なりまして、「本試験でも雄の全投与群で有意ではないが、増加傾向が認められていることから、この肝重量の増加は毒性影響ではなく」という記載ぶり、そのままということに御修正いただいているところです。

小澤先生からは、28 ページの中ほどになりますけれども、「繰り返しになりますが、誘導というのは気が引けます」ということと、「本剤では一貫して「*O*-Demeth の増加」にさせていただきました。この試験は 60%から 100%の増加なので、「肝薬物代謝酵素活性の増加との関連性を伴う」にしました」ということで御意見をいただいております。

28 ページの 11 行目から、こちらはウサギの経皮の試験になります。1,000 mg/kg でも検体投与による影響は認められなかったという結果になっております。

29 ページはラットの亜急性神経毒性試験で、こちらにも一般毒性、神経毒性ともに、影響は認められておりません。

亜急性に関する御説明は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございました。

前回の復習も含めて説明していただきました。前回もお話ししましたが、今回は、ラット、マウス、イヌともに認められている変化が肝重量の増加、あるいはマウスでは肝細胞の肥大といった組織所見も認められているので、これを別々に考えるのではなくて、これはまずそのほかの毒性のところ、例えばグルコースの増加をどうするかとか、そういうことを審議してしまった後にまとめて、それぞれについてではなくて、このイソキサベンによって起きる肝肥大を毒性とするか、投与の影響でおさめるのかということについて議論したいと思います。もう一度確認いたしますが、その方向でよろしいでしょうか。親委員の先生方におかれましても、その方向で審議を進めたいと思いますが、いかがでしょうか。

今までずっと、肝肥大につきましては、なかなか食安委ルールがございまして、この剤はそれを当てはめるか、当てはめないかという非常に重要な剤であると思うのですが、いささか今日は専門委員の先生方が少ないので、ぜひ先生方の御活発な御意見を願います。

それでは、肝肥大以外のところを決めていきたいと思っております。まず、23 ページでございますが、ラットの 90 日の亜急性毒性試験②で、前回ちょっと途中で終わってしまったというところで、23 ページの 9 行目～12 行目ですが、12,500 ppm、非常に高用量でございまして、800～900 mg/kg 体重/日を投与した群で認められた雄の総ビリルビンの低下及

び ALT の低下については、毒性学的意義がないとしましたけれども、これは御承認いただいて、次の腎の比重量及び脾臓の絶対及び相対重量の低下につきましても、事務局案では、いずれも軽度であり病理組織学的変化を伴っていないから毒性としたいということですが、このあたりについてはいかがでしょうか。絶対及び相対重量で低下というので、毒性という御意見もあるかと思うのですが。ただ、この脾臓につきましては、リンパ節及び胸腺など、免疫系あるいは血液等の異常は認められておりません。

では、血液が絡むということで、松本先生、もしコメントをいただけるようであれば。

○ 松本副座長

特にございません。

○ 吉田座長

藤本先生、いかがですか。今日は当たる確率が多いと思っていただいて。

○ 藤本専門委員

いつもここの肝臓の比重量もあった場合には……。肝臓ではなくて……。

○ 吉田座長

肝臓は後で。

○ 藤本専門委員

後で。わかりました。それなら結構です。意見はありません。

○ 吉田座長

泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

このとおりで特に問題ないかと思いますが。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、この 9～12 行目の文言につきましては、事務局案どおりで進めたいと思います。

あと、表 19 のグルコースの増加ですが、ここについては前回、これはやはり否定し切れないということで、残しました。この時点で EPA とは評価が分かれるということになります。

事務局、お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

すみません。今、表 18 の中身を御覧いただいたと思うのですが、グルコースと肝臓の議論は残るのですけれども、所見数が極めて少ないので、この表はなくてもいいなと思いましたが、いかがでしょうか。もう削除してしまって、本文中にグルコースの増加に関して記載があるので、それで整理させていただければと思います。

○ 吉田座長

1行なので、よろしいですね。

それでは、あえて表にしないで、文章でお願いします。

そういたしますと、引き続きマウスに移りたいと思います。マウスも 2 回試験が行われていますが、いずれも余り新しいものではないです non-GLP で行われております。このマウスでは、1 点、その後の肝肥大にかかわる部分といたしまして、①では、比較的非常に高い用量で 12,500 ppm ですから、まるで毎日急性毒性をしているような投与量でございますけれども、こちらで病理組織学的な変化が認められております。これにつきましては、農薬抄録の……。

○ 堀部課長補佐

24 ページです。

○ 吉田座長

24 ページに記載されておりますので、先生方、頭の隅に、その後の議論にとどめておいていただきたいのですが、対照群でも 1 例ございまして、雄でございます。1,400 で 3 例、12,500 で 9 例と。これは統計学的な処理は書かれておりませんが、恐らく 12,500 では有意であろうと思いますが、1,400 につきましては、対照群 1 に対しまして 3 なので、恐らく有意差はないだろうと考えております。

さらに、この重量も上がっている病理所見があつて、これが小葉中心あるいは周辺あるいはび慢性といった記載は、この当時ですけれども、何もないといった所見は、肝肥大の議論とは若干別にすべきかどうかということの後で議論したいと思っておりますので、よろしくお願いします。

このマウスにつきましては、BUN は今度は減少しておりますので、これは毒性影響ではないと修正させていただきましたが、これについていかがでしょうか。藤本先生。

○ 藤本専門委員

結構です。はい。

○ 吉田座長

そういたしましたらば、この BUN の減少につきましては、毒性学的意義がないということで、毒性影響ではないとして、とらないという方向でいきたいと思っております。

引き続きまして、マウスの②でございます。こちらにつきましては、やはり同じ投与量で行っているのですけれども、こちらでは肝細胞の肥大という組織学的所見は認められないうで、肝重量の増加だけでございますので、後ほどあわせて議論したいと思っております。

よろしいでしょうか。そういたしましたら、26 ページ、イヌに移りたいと思っております。イヌの試験も 2 つ行われておりまして、いずれも non-GLP です。この 2 つの試験では、2 つともカプセル経口投与が行われておりますけれども、①ですが、肝重量は増加していませんけれども、500 mg/kg、中間用量で 1 例、1,000 mg/kg、最高用量で 1 例、小葉中心性肝細胞肥大が認められているという記載があります。そのほかの肝毒性を示す指標はございません。なので、ひとつここは、ほかのものとは別として、4 分の 1 例しか認められなかった、かつ今までずっと肝重量が上がってきたのですけれども、肝重量が上が

ってこない小葉肝細胞肥大の 1 例ずつをどうとるかということについて、まず議論をさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

これの抄録が……。

○ 堀部課長補佐

記載は 28 ページになります。

○ 吉田座長

28。記載だけなのですね。表はございませんね。

○ 堀部課長補佐

特に表とかもなく、28 ページの一番下のところに、肉眼的及び病理組織学的検査というところの下から 3 行あたりですけれども、認められた所見は 500 及び 1,000 mg/kg 群の雄各 1 例における軽微な小葉中心性肝細胞肥大のみであったといったことが事実として書かれております。

○ 吉田座長

実を言うと、前回、個別別表を配っていただいたのですが、肝重量は確かに上がっておりません。むしろ肝重量は若干下がっているような状態で、ちょっと不思議なデータなのですけれども、前回いただいた 90 日のデータからは肝重量は確かに上がっていないということを個別別表で確認しております。

藤本先生、この小葉中心性肝細胞肥大 1 例ずつを影響とすべきかどうかという点についてはいかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

これは n が 4 ですね。ここでは肝小葉中心性肥大という形で見えてきているわけですが、前回ちょっと私は欠席させていただいたのですけれども、今までのいわゆる適応応答の中でもあり得るという考え方もありますよね、この変化というのは。そうすると、その一部として考えると、そこは全体の議論の中でということになるのかもしれないのですけれども、とらないという判断もあるかと思います。

○ 吉田座長

泉先生、いかがでしょうか。重量が上がっていない組織所見だけ。

○ 泉専門委員

要するに、4 分の 1 というのはいろいろな議論はできないということになるのだろうと思います。ですから、ドーズレスポンスもないということであれば、評価できないので、特にとらないほうがいいのではないかなとは思っています。

○ 吉田座長

松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

今おっしゃられたとおりで、積極的に取り上げなくていいのではないかなと思いますけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと、評価第二部会としては、この文言を修正して、1例ずつであること、何よりも肝重量が上がっていないことを根拠に、これらの1例ずつに認められたものは、投与による影響でない可能性が高いと、今回は余り厳密には否定はできないと思うので、「ではない」というよりも「可能性が低い」といった書き方で書かせていただくのはどうかと思います。ということで、そうすると、何もなくなってしまうのでしたか。

○ 堀部課長補佐

これがなくなると、*O*-Demeth 活性以外には上がっているものがないので、何もなくなります。

○ 吉田座長

O-Demeth 活性は、わずかに上がったけれども、とらない。でも、これは事実は事実で、本当に重量はきれいに上がっていないので、コントロール 349 g に対して最高用量は 319 g ですから、20 g ほど低い値ですね。

では、こちらにつきましては、ある意味では NOAEL と NOEL がとれて、最高用量が NOAEL ということになると思います。

では続きまして、イヌ②の試験でございます。27 ページですけれども、これにつきましては、先生方から幾つかコメントをいただいておりますので、一つずつ議論していきたいと思います。

まず、精巣重量の絶対及び比重量の増加につきましては、藤本先生と泉先生からコメントをいただいておりますので、まず泉先生、よろしくお願いいたします。

○ 泉専門委員

組織学的な変化がないといっても、それから何で起こったかというのが全くわからないのですけれども、何が一番客観性があるかといったら、重量だと思っております、それをとらないのではないのではないかと、ただ単純にです。本当はどうして起こったのかということが議論できればいいのだらうと思いますが、余り専門でなくて、よくはわかりませんが。

○ 吉田座長

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

コメントしたとおりで、他の 1 年間の試験や先ほどの①、これはドーズがちょっと違うのですか、それでも出てこなくて、ここでは出ているということで、そして何か炎症が起こっているとか、そういうことでもないということであれば、非常にわからないのですけれども、130%ぐらい、比重量でも絶対重量でも 30%の増加ですよね。そうすると、とらざるを得ないとしたのですが、逆にこれをとらなくてもいいのではないかという積極的な意見があれば、伺いたい。そうでなければ、これは客観的な重量指標で有意だとい

うことで、とらざるを得ないと考えます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

では、私の意見を申し上げます。私は、毒性影響ととらなくてよいという考え方です。その理由は、これが 90 日の精巣重量の低下でなく増加であるということが一つございます。精巣毒性というのは、重量が増加することではなく、ほぼ 100%、精巣毒性がある場合は、spermatogenesis がどこかで障害されますので、低下ということで、もし先生が先ほどおっしゃったように炎症や水腫があるならば、必ず組織で捉まるはずで、それで、何よりも毎回この 90 日のイヌはややこしいなと思いますのは、ちょうど性成熟前ですので、そのときにどの親から生まれたかによって個体間のばらつきがかなり激しいということがあって、このときに本当の精巣毒性が出たときは極めて評価が厄介であるといつも思っているのですが、ここにつきましては、精巣毒性をまとめられた三森先生の御意見をお願いします。

○ 三森委員

座長がおっしゃったような形で、通常、精巣に毒性があった場合には、精子形成が低減しますので、重量は減少します。もし重量が増えた場合は、水腫性の変化や、炎症反応等が組織学的に出現してしかるべきと思いますので、そういう変化は見られていないということです。それと、①の 90 日のイヌの毒性試験では、さらに高い用量の 1,000 mg をカプセル経口投与していますが、これでも出現していないということです、再現性はないです。ですから、毒性ととるべきではなく、座長の意見に賛同いたします。

○ 吉田座長

ありがとうございました。

そういたしますと、今の三森先生のコメントをいただいて、27 ページの 6 行目～7 行目につきましては、病理組織所見がないということだけではなくて、①の再現性がないこと、さらに高用量で行った①の試験でも認められていないことから追記していただくようにしたいと思います、よろしいですか。そうすると、藤本先生もより強固な……ということで、事務局、よろしいでしょうか。

そういたしますと、いよいよ難題の肝肥大に入りたいと思いますが……。

○ 堀部課長補佐

先生、そこに行く前に、経皮の試験と神経毒性の試験の内容だけ確認いただければと思います。

○ 吉田座長

すみません。28 ページの 21 日間ウサギの経皮毒性試験でございますけれども、影響はなし、続きまして 29 ページの亜急性神経毒性、これは GLP で行われており、比較的新しい試験ですが、こちらでも神経毒性はなしという結果ですが、この 2 つの試験に関しまして、先生方、コメントはございませんか。

そういたしましたら、事務局からの……。

では、いよいよ肝肥大に入りたいのですが、腰岡先生におかれましてもぜひ今回は、これはわからないというところはお尋ねいただいて。まず座長から御提案したいというのは、このすべての試験で *O*-Demeth がはかられており、一部において軽度な増加は認められているのですが、これにつきましては、細川先生からも、小澤参考人からも、「これをもって明らかな薬物代謝酵素誘導というのは気が引けます」というコメントがあり、これに対してどう書き込んでいくかということと、この *O*-Demeth の増加をもって、これは毒性指標としないという方向で考えてよろしいかということとをまず議論したいと思います。その方向でよろしいですか。その次に肝重量について考えたいと思います。

これにつきましては、腰岡先生、何かコメントを。

○ 腰岡専門委員

私は門外漢なのですが、そもそも *O*-Demeth の酵素の働きがどういう悪影響を及ぼすのかというのがちょっと知りたいなと思っておりますけれども、その酵素が活発に動くことによって何が起こるのかというのが。

○ 吉田座長。

すみません、山添先生、講義をお願いいたします。

○ 山添委員

僕も、なぜこの *p*-ニトロアニソールの *O*-Demeth をここではかったのかという意味合いは明確にはわからないのですが、以前は分析の手法が、UV 可視のスペクトロメーターで見るのに一番都合のいい基質であったということです。基質としては、それほど特定の分子種、P450 の分子種に選択的な活性では、ラットではありません。ヒトでは 2A6 と 2E1 なのですが、動物、げっ歯類においては、比較的非選択的で、それほど鋭敏でないということです。ですから、少しずつはいろいろな酵素によって代謝をされるけれども、特定の酵素の変化を代表するものではないということです。そうすると、この程度の変化というものは、それほど明瞭な特定方向への酵素誘導を示すものであると、つまり例えば CYP の 1A が特に上がったとか、フェノバルタイプの 2B が上がったとか、そういうものをこのデータから読み取るとはちょっと難しいのではないかと。ということは、逆に言うと、いろいろな状況の中でこの程度の変動は、実際に誘導は起きているだろうと思うのですが、その結果が特定の酵素分子種に由来するというように限定することは難しいのではないかと思います。

○腰岡専門委員

ありがとうございます。私も昔、薬学部にいたものですから、なぜ特に影響のないものを調べているのかというのが今ちょっと気になって、それでもって全体的な活性が上がるという意味であれば、また話がわかってくるのですが、特になぜこれを指定したのかというのがちょっとわからなかったものですから、ありがとうございます。

○ 吉田座長

続きまして、この薬物代謝酵素誘導というのは気が引けるという小澤先生のコメントに対しまして、山添先生のほうに。

○ 山添委員

数値的に明瞭に有意差が上がっていますから、多少酵素誘導がそれなりに何らかの形でかかっているのだと思います。ですけれども、では非常に著しい酵素誘導が起きたかという、そういうことではないのではないかと思います。だから、先ほどちょっと申し上げるのを忘れましたが、*p*-ニトロアニソールの活性は実は以前によくはかられたのは、シトクロム P450 に電子を伝達する酵素系に NADPH の P450 reductase (fpT) という経路と、もう一つ、2 番目の電子を供給するのに b5 系というシトクロム b5 から電子が流れる系があって、それは NADH から電子が流れるのです。昔は、このアニソールの活性を b5 系の関与が比較的大きい酵素系と見ていました。したがって、昔は、脂肪酸の代謝に関係するような系のときには b5 系が動きますので、その変化を見たいときには割と使っていたということは過去にはあります。だからといってそんな特異性は、後から見るとそれほどはないのですけれども、使っていた理由の一つとしては、多分こういう背景があったのではないかと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

あと、続きます議論として、この薬物代謝 *O*-Demeth の増加につきましては、毒性と、細川先生及び小澤先生からも、これは毒性の指標ではないという明確なコメントがあるのですが、この考え方でよろしいでしょうか。私はよろしいかと思うのですけれども、この委員会ですべて皆さんの意思統一といったことをしておく必要があるかと思いますが、藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

それは、ここにコメントを書いているのもそうだと思いますし、そもそも酵素誘導は、今の説明を聞くと、何か明確でもないような酵素誘導ですけれども、それ自体、積極的にというか、それ自体を毒性ととるということはそもそもしていないと思いますので、そういう結論でよろしいかと思います。

○ 吉田座長

松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

今の藤本先生のお話で結構だと思います。ここには、その酵素誘導が認められたということを書いておけば、それでいいのではないかと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたらば、ラット・マウス・イヌの共通項目として、*O*-Demeth の増加が認められたとして、これが毒性であるとか、ないとか、そこにはもう触れない。それは毒

性ではないので、そこまでとめるといことです。

では次に、各試験で認められた主に肝重量の変化ですけれども、まず若干説明を補足させていただきますと、ラットで認められている変化は約 10%程度であり、一番上がっているのがマウスの 2,000 mg/kg 体重/日を投与した①の変化ではないかと思っています。あとの重量はせいぜい 10~20%程度の上がりであって、病理組織学的変化も伴わない、いずれの肝毒性の指標もないというものです。これにつきまして、恐らく薬物代謝酵素の *O*-Demeth がものすごく上がっていれば、ある程度関連しているということが言えるのかもしれないのですが、細川先生、小澤先生ともにコメントが、必ずしも *O*-Demeth の増加が肝細胞肥大に直接結びついているものではないだろうというコメントなので、次のステップとして、*O*-Demeth が軽度ながら上がっていることは確かである、ただ種を超えて認められた肝肥大を起こしたものが必ずしも特定できる状態にはないという現状において、では肝重量の増加をどう評価するかということに移りたいと思います。

では、まず松本先生、これについて何かコメントがあれば、よろしく願います。

○ 松本副座長

私は病理も酵素誘導も詳しくないのですけれども、結局今、座長が言われた肝重量の 10%前後の増加あるいは 20%前後の増加とか、そういうものがここで認められているわけですけれども、そういうことがもし毒性影響としてあったときに、組織学的に普通どういう所見といいますか、影響が見られるのだろうか、その辺のことを考えながら議論を進めていけばいかがでしょうかと思いますけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

今回は、通常、例えばいわゆるフェノバル型と言うと細川先生に怒られるのですけれども、CYP の 2B 等によって誘導されるようなものと、一般的には小葉中心部からはれてきて、それがだんだん中間体としてび漫性に広がって行って、肝細胞、肝臓全体がはれるというパターンをとりますけれども、今回は、肝細胞肥大という組織所見が認められているのがマウスの 90 日の①だけでございまして、あとは組織学的所見は認められておりません。ですから、形態学的にはディテクトできないレベルのものである、かつ肝細胞、肝毒性の指標はないということです。ただ、今までの食安委のルールですと、絶対及び相対重量の上がりをもって毒性とするとしてまいりました。そのルールを当てはめると、これはすべて毒性影響ということになります。ただ、一方、今日座長から御提案申し上げたいのは、体重増加があるかないかによっても、絶対及び相対重量の当てはめが本当にいいのかということをお私はずっと思っておりました。

しゃべってばかりで恐縮なのですが、もし体重が投与群とコントロールで同じだった場合に、肝臓重量が絶対及び相対重量も上がりやすい環境にあると思います。ところが、何かの特性で体重が非常に抑制されていたような動物においては、むしろ絶対重量は上がらないで、相対重量だけが上がってくるということが認められると思います。もちろん、体

重増加抑制も激しく、かつそれにも増して肝臓がはれた場合は絶対重量が上がってくると思うのですけれども、そう思いますと、むしろ相対重量だけの増加のほうが肝臓への影響としては強かった可能性もあると思うのです。なので、このあたりで私としては、むしろ今回の剤のように、全く毒性影響がない、そして毒性の指標が 90 日では出てこない肝重量の増加につきましては、投与による影響ではございますけれども、毒性ではないのではないかとといった考え方をそろそろ導入すべきではないかと思えます。このような考え方は、私が毎年秋に行っております JMPR でもこの考えに基づき 2006 年にガイダンスを出しておりますけれども、そのような肝肥大をどう考えるかということについては、肝毒性がない場合は、投与の影響ではあるけれども、アドバースと考えない。EPA も EFSA も同じような考えで審議していると思えます。

この絶対及び相対重量の変化だけをもって毒性としないという考え方につきまして、先生方の御意見を賜りたいと思えます。泉先生、よろしくお願ひします。

○ 泉専門委員

今まで僕は毒性とずっと考えてきたので、この 2 回ぐらいでいろいろなことを教えてもらったのですけれども、そうすると逆に、何をもって毒性とするかということをもう少し決めていって、例えば ALT、AST、それからアルカリフォスファターゼとか、 γ -GTP とか、そういうものの上昇をもって、それから形態学的な例えば壊死があれば、それは毒性だとか、それから増殖活性をもって見るとか、そういう、何をもって毒性とするかというのをちょっと逆に議論して、決めたほうがいいかなと思えます。

○ 吉田座長

今、泉先生がすごくいいポイントをおっしゃったと思えます。私もまさしくその件につきましては泉先生と同じ考えで、形態で例えば壊死があるとか、そういった場合にはもちろん肝細胞肥大があったとしてもそれは毒性ととるべきですし、今例えば空胞化、脂肪化とか、あと色素沈着でしょうか、そのあたりがあった場合も毒性とすべきだと思えます。私はある意味ではコレステロールの増加も含めるべきかなと思っておりますけれども、藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

私が先ほど言いかけたのは、先生がおっしゃるように、これまでは絶対重量・比重量の増加というのは単純にもう毒性ととりましょうということであつたと思ふのですけれども、非常に理想的なシチュエーションで言えば、先生がおっしゃるような、つまりその中には明らかに、古い言葉で言えば、適応応答的なものが含まれていて、それは毒性ととるべきではないということはわかるのですが、それを明確に、基準というか、クライテリアを設けるだけの知識が今あるのかどうかというのが非常に気になって、ここでは何かそういう判断をこの物質を見てできるのかということについても、例えば長期的に見れば何らかの肝毒性が見えてくるわけですね。そうすると、亜急性で見えてくるのは、その一つの指標として見えてきている可能性もあるのかなと思うと、現時点の知識水準では、ここはこ

れまでどおりとっていく。それは、先生がおっしゃる考え方というのは、非常にここ私にこれに参画させていただいてから何度も何度も出てきたところで、何らかの方法論が確立できれば、もうそれはいいと思うのですけれども、例えばこれに関して今、泉先生もおっしゃったようなことで、では積極的に、最終的にはこれは肝毒性がある物質です。だから、そうでない物質だと、もっと話は単純で、では長期的に見てここだとそうだとということもあるのかもしれないけれども、最終的にある程度そういうものが出るということは、重量という指標が肝臓に関しては病理よりもある意味で鋭敏で、それをディテクトしているともとらえられなくもないような気がします。何かはつきりしない意見ですけれども。

○ 吉田座長

今日はぜひ先生方のいろいろな意見を承ってということで、松本先生はいかがでしょう。

○ 松本副座長

座長が今まで言われた話で、それでいいと思うのです。例えば、血液生化学のようなもので考えると、ASTとかALPとかは肝障害で動くことが多いのですけれども、動いたから、では本当に肝臓の障害に起因しているかという、それは確定ではないのです。けれども、そういう可能性、関連性、肝毒性の可能性があるという考え方はしても構わない。そういう可能性のある検査項目というか検査の所見が認められるものを毒性とするという考えで今のところはよろしいのではないかと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

私といたしましては、確かにこの2年間、それも非常に高い用量だけなのですけれども、コレステロールの増加が上がってきました。むしろ2年間で増えてきてしまったのは、慢性腎症の増加ということで、予想もしなかった長期毒性があらわれるわけですけれども、私は恐らく、こういった何らかの適応と言うとまた細川先生たちに怒られてしまうので、そういうアダプティブな変化が、ある程度細胞の中でホメオスターシスが保たれているうちは、それはリバーシブルであり、正常に復すると思うのですが、これが2年間という、それも急性毒性のような量を2年間絶えず毎日食べ続けた結果、何らかの形でそのホメオスターシスがちょっとしたら狂った結果、この12,500 ppmのラットではコレステロールが増加し、またマウスでは、若干ではございますが、肝腫瘍が増えてきたということが起きて、そういうことはあり得るのではないかなと私は思っていて、だからといってこの90日時点でのこれらの変化が既にこの時点でアドバースかという、この時点では私はアドバースではないと思うのです。2年間の12,500 ppmは私もアドバースだと思うのですけれども、この90日についてはアドバースとは考えられないので、90日の時点のものをみますと、ここは投与の影響だけれども、毒性とはこの肝重量は、特に1,000 ppm以下で認められるようなものについては、できないのではないかなと思うのですけれども、藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

おっしゃるとおりだと思いますのですが、ただ、それは少なくともこの試験の中では、ただそれが、ではどうして起こったのかという部分はなく、多分酵素誘導が示唆されるということもありますので、そういうことも含めてそうなのだろうといったことですよ。そこが何かちょっと、それでいいのかなというところが少しあるのですけれども。

○ 吉田座長

確かに、最近の試験では、いろいろ機序メカニズム試験が追記されてきて非常に役立つのですけれども、これは古い試験ですので、それはありません。でも、もし藤本先生にもこの提案を御賛同いただいて、ここまでをアドバースとは考えないと言うならば、先ほど泉先生がおっしゃった内容をしっかり書きとめて、幹事に、肝肥大の考え方ということで、これは多分他部会にわたると思うのですけれども、御提案して、こういう基準で次は判断したらどうでしょうかということを持っていきたいと思うのです。確かに、メカニズム試験はあればいいです。でも、おおよそにおいて毒性試験というのは、限られたバッテリーで行うものであり、かつ慎重に行わなくてはいけないものなのですけれども、少なくとも私は、この 1,000 ppm 以下で認められたような肝肥大については、2 年においても何も出てこないわけですから、少なくとも長期においても患者に対してアドバースではないだろうと考えておりますけれども、藤本先生に御了解をいただかなければ多分進みませんので、ここで藤本先生、いかがですか。

○ 藤本専門委員

このドーズでは確かに長期的にもそうだということになるわけですよ。先ほどからそこを少しきちんとまとめていただかないといけない。ちょっとわからなくなってきた。ここではとらないという根拠は、ですから、病理学的な、また血液生化学的な変化が出ないという、これまでよく議論されてきたことがあります、基本的にはそれということですよ。その場合で軽微な変化であれば、もうとらないということに、そのクライテリアとして今後きちんとしていこうということも含めて、それはどのような提案をされるのか、その提案がここでは適応されるということをきちんと少しまとめていただければ、それで結構かと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、先ほど泉先生がおっしゃったことを復唱いたしますが、泉先生、違っていたらフォローしてください。まず、組織学的に壊死及び障害を示す所見がない。空胞化も含めます。血液生化学的検査として、ALT、AST、GGT、ALP、あとビリルビン。あとは、コレステロールも入りますでしょうか。コレステロールはちょっと微妙なところかもしれませんが、少なくとも ALP までが挙がってくる。このような指標に関しては、あとはタンパクが著しく減少するとか。松本先生、もしこのほかにも、こういうのは肝臓の指標ではないかというものがあれば。

○ 松本副座長

軽度の貧血とか、そういうものも出てきますけれども。

○ 吉田座長

貧血の指標ですね。そのようなものがある場合には、これがすんなりとそのまま、毒性ではないとはできないということにしたいと思います。今回はいずれのことにも当てはまらないと。腰岡先生、何かコメントは。すみません、急に振って。

○ 腰岡専門委員

別に、結構だと思います。ただ、今言われたように、細々したことを書く必要があるか。例えば、組織学的あるいは血液学的分析でもうすべて何もなかったからここについてはと、そういう場合に先生が言われたような判断をしてもいいですかというのを上に上げれば、それでいいのではないですかね。特に、この剤についてはそう考えます。多分ほかの剤では、また違う場合でも出てくることもあり得ると思うのです。

○ 吉田座長

たしかに……。ありがとうございます。肝細胞肥大は、薬物代謝酵素誘導だけでなく、ほかのものでも起きますし、ただ、今回の原因の一つの可能性としては薬物代謝酵素も考えられるかもといったことですが、非常に重要な部分ですので、三森先生、山添先生の御意見を賜りたく、よろしくお願ひします。

○ 三森委員

第一部会のほうでもこの議論は既にしておりまして、肝肥大、肝重量の増加はどこからとっていくのか見当が必要です。最近実施された毒性試験の場合には、それなりの方向性で薬物代謝酵素系もちゃんと見えています。明らかに酵素誘導がかかっているというデータがあればまだいいのですが、1980年代の、こういうときのデータの評価については、線を別に引かなければいけないと思うのです。第一から第四部会共通事項ですし、さらには添加物、動物用医薬品や、ほかの化学物質の専門調査会にも関連してくる議論ですので、幹事会のほうで、こういう場合にはとる、とらない等のたたき台をつくっていただいて、もう少し広いところでディスカッションされたほうがいいかと思います。肝重量が上がった場合、高用量群ではALP、ASTやALTが増加していることから、その延長線上なので、これはとるべきではないかと、ケース・バイ・ケース・ディスジョンも出てくると思うのです。一方、このような症例の場合には、ほとんどそういう障害性の変化は見えないわけで、肝重量がちょっと上がったぐらいのものに対して、毒性ととるのかといたら、ほとんどの方はとらないと思います。しかし、その定義づけをしっかりとっておかないと、先に行ってまた戸惑いが生じてくると思いますので、その辺はよくディスカスされた上で決めたほうがよいと思います。

一つ私のほうから申し上げたいのは、薬物代謝酵素誘導ということで、CYPの誘導がかかったら、それは適応反応だという形で簡単に逃げないでほしいと思うのです。例えばCYPの1Aもそうですし、2Bもそうですね。酵素誘導されることによって活性酸素が発

現してきますので、活性酸素の発生が行き過ぎになりますと、脂質過酸化ということで細胞障害を起こしてくるわけです。生体は、活性酸素が発生しても、それを駆逐する系が第2相酵素の抗酸化酵素にありますので、それらが上昇していれば、活性酸素は駆逐されるので何ら毒性は発言してきません。その辺のレドックスバランスも見た上で評価するというのも必要と思うのです。ですから、薬物代謝酵素誘導がかかった。では何がかったかということについて、今後、新しい剤に関しては、宿題を出せば、申請者も提出してくださると思います。一方、古い剤についてはそういうデータがないところで評価せざるを得ないというところがあります。その辺のことをどうするのかということでしょうか。この第二部会だけの話ではないと思いますので、幹事会で練っていただけたらと思います。代謝のほうについては、山添先生からお話があると思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

山添先生。

○ 山添委員

確かに、肝肥大に関しては、基本的には薬物代謝酵素系 P450 を中心としたものが増える、すなわち小胞体のマスが増えてくるということが、実際に肥大の大きな要因になっていることは確かだろうとは思いますが、それとともに、P450 など薬物代謝酵素系がなぜ酵素誘導を起こすかといったことは、別に異物や薬物のために誘導するのは本来ではなくて、基本的には脂肪酸の代謝とコレステロールのそれと下流のステロイド系の代謝をするというのが内因性のファンクションだろうと思っています。ですから、先ほど吉田先生がおっしゃったコレステロールというのは、そういう意味ではそこにそれを処理できる系で上がらないなり下がらないで、そういう変化が一定に保たれれば、それでオーケーなわけです。ですから、単に小胞体が造成して、だけれどもほかの生化学的パラメータとか、そういうものが正常であれば、適応の範囲だと言える。しかしながら、リピドーシスのようなものが出てくるとか、ポルフィリアが出てくるとか、いろいろな付随した現象、それはもうある意味でトキシ基の際に胞側に傾いた現象が見えてくれば、それは単に適応の範囲を超えるだろうと思うので、何らかのそういう、もう少し具体的なクライテリアを示して、試験機関がちゃんとそういうのを見るような方向に持っていけるような指標を出してあげる必要があるのではないかなと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。先生方からもっともな御意見をいただきまして、ではこの剤をどうしようかということですが、確かに、そういたしましたらば、できればこの評価第二部会といたしましては、今回この肝重量は、確かにまだメカニズムもわからないし、どの酵素が誘導されているかというのがわからないものもありますけれども、2年投与しても影響のないものに関しては、これは恐らく先ほど三森先生が言われたパラドックスとかホメオスターシスを狂わせていないということで、毒性というよりも、むしろ90日の試験

の肝肥大については、適応である可能性が高いという方向でまず評価書をまとめさせていただいて、これを幹事に上げる。そのときには、今、泉先生がおっしゃったように、こういう基準で持っていきたいということと一緒に示して、こういう基準で今回はこれを判断しましたと。例えば、今新しいような EROD や PROD ははかっているけれども、このようなことでこれを判断しましたということで、幹事に上げさせていただくことにしたいと思いますが、いかがでしょうか。もし……。どうぞ。

○ 松本副座長

それで結構なのですけれども、今ちょっと気がついたので、ラットとマウスの亜急性なのですけれども、この抄録の中で回復試験が両方についていまして、マウスのほうは回復した、ラットのほうは 12,500 と最高用量群の肝肥大を除いて回復したという言葉があるので、その辺も含めて、そういう結論にされればどうでしょうか。

○ 吉田座長

回復性については非常に重要な項目だと思いますので、そういたしましたらば、回復性試験を加えているのは、①も②もでしたか。

○ 松本副座長

②のラットと③のマウスですか。

○ 吉田座長

②のラットと③のマウスにつきましては、回復性もあったので、回復性が認められた群については毒性影響としないということにしたいと思いますが、今、先生がおっしゃったものですと、ラットの 12,500 は回復しなかった。

○ 松本副座長

そうです。それを除いてということです。

○ 吉田座長

そういたしますと、若干この 12,500 の取り扱いが議論したいと思いますが、要は、グルコースも上がっていますので、もしこの回復性を一つの指標とするのであれば、この 12,500 は、4 週間の休薬をしてもまだはれている指標であったということで、回復性が悪いということで、毒性のある意味ではホメオスターシスを一つ超えていると考えられると思うのですが、このあたりにつきまして、泉先生、いかがでしょうか。回復性が悪いものは毒性とするか。

○ 泉専門委員

回復性が悪いのは、それは問題だと思うのですが、今までどのように扱ってきたか、僕はちょっと知らないのですが、今回はそれを記載するのはいいと思うのですけれども、どのように記載するか。

○ 吉田座長

実を申しますと、今までは余り回復性についてはきちんと記載していないことが多かったと思います。ただ、回復性のあるものについては、回復したか、しないかをぜひ今後は、

いかがでしょうか、事務局。

○ 堀部課長補佐

これは、試験のテストガイドライン上、回復性を見る試験の設計を要求していないので、回復性試験はやっていないほうが一般的なのだと思います。たまたま今回の試験においては回復期間が設けられていたというほうが解釈としては正しくて、回復性を見てくださいという要求にはなっておりませんので、そこがまず一つ大きいのだらうと思います。今回の場合には、ですからその回復性の試験がなされていて、それも総合的に御判断いただくということであれば、それは一つの考え方としてあり得ると思うのですが、ないものについて、ないからとはちょっと言い切れなところではあります。

○ 吉田座長

では、回復性が含まれている試験についてはそれを記載するけれども、日本の要求の試験としてはそれは含まれていないので、あえて求めるものではない。ただ、今回のように、新しい試験ではなくて、非常に限られたデータから見る限りにおいて、この回復性というのはある意味では重要な示唆を含んでいるのではないかと思います。ここで私は、最初は12,500のラットの2回目につきましても、肝肥大自体はいいのかなと思っていたのですが、4週間、1か月の回復で戻らないということの一つの指標にも今回の試験に関してはできるのではないかと考えて、今回の試験に関しては、ラットの②につきましても、12,500のところ肝重量の増加ということを書いて、かつそこに回復性、回復しなかったということを書くということも一案ではないかと思うのですが、いつもこれについて議論ができるわけではないということは、今事務局からあったとおりなのではあるけれども、回復性が悪いという変化について、回復性が悪くても投与に影響しないとしてもいいか、やはりちょっとここは立ちどまって、ケース・バイ・ケースで、この剤については12,500ppmの肝重量の増加は残しておくべきか、御議論いただきたいと思うのですが、泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

それは何ページのどこにあるか、ちょっと……。

○ 吉田座長

20ページ。

○ 堀部課長補佐

ラットの2本目の試験の臓器重量は8の19ページで、回復性の記載は19ページの表の下に本文がございます。マウスのほうも、8の23ページに1本目の試験で、これは回復期間の考察も含めて記載がされております。

○ 泉専門委員

重量は回復しなかったということで、回復性が悪いということに記載すると。

○ 吉田座長

それを毒性と見る。

○ 泉専門委員

毒性ととりましたよという。どちらかといえば、賛成なのですが。

○ 吉田座長

もっといろいろなデータがあればまた評価が変わってくる可能性もあるのですが、今回は限られたデータですので、藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

今データを見せていただいて、確かに、最高用量群ですけれども、増加は 112%ぐらいでは、比較的わずかなのですね、もともと。それが全然回復しないというデータなので、これだけ見ると、確かにちょっと、最初からまた議論をやることになりますけれども、この程度でもそういうこともあるのかということもちょっと思ってしまうのです。ですから、ここはある程度アドバースエフェクトだととらざるを得ないケースになるのかもしれないですね。なのですけれども、そこも含めて、先ほど吉田座長が言われたとおりのスキームで、今回の剤を一つのケースとして挙げていくという方向は、賛成です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

私が実は言いたかったのは、4,200 ppm までは回復したという言い方があるのかなと思って実はお話ししたのですけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたらば、この 12,500 の肝重量は残して、括弧書きで、4 週間の回復でも回復傾向がなかったということを表中に記載するというので、ほかと区別したいと思います。よろしいでしょうか。

あともう 1 点、先生方に御議論いただきたいのは、90 日のマウスの試験で認められた肝細胞肥大です。この部位については記載がありません。こちらについても、先ほどの松本先生のお話だと、回復していないのでしたか。

○ 松本副座長

そこは回復しているのです。

○ 堀部課長補佐

抄録の 8 の 24 ページの一番上の行になりますが、前のページの最後からなのですが、「1,400 及び 12,500 ppm 群の雄に微小な肝細胞の肥大が認められたが、この変化は 1 か月の回復期間後には回復していた」という記載がございます。

○ 吉田座長

肝重量は、雄は回復していた。雄も雌も回復していますね。ありがとうございます。

そういたしましたら、この肝細胞肥大の記載をどのように考えるかということですが、

まず私の意見を申し上げます。私としましては、もし小葉中心性という記載が一言あれば、これは何らかの酵素誘導の場合によく起きるパターンなのですが、部位が記載されていないということが少し気にかかります。恐らく中心なのでしょうけれども、それを類推することは今回はできないので、そうした場合には、この高い 12,500 は残してもいいのかなという気がしています。何せ古い剤ですので、それ以上のデータは得られませんので。

いかがでしょうか。

○ 松本副座長

私も、その 12,500 はいいと思うのです。それは、投与量が 1 g/kg なのですね。900 mg とか、ちょっと考えられない量なので、そういう意味で 4,200 までは回復したということを書いたかったというところに戻るのですけれども。

○ 吉田座長

1 g、2 g、量は。

○ 松本副座長

いや、825 と 945 とかです。

○ 吉田座長

マウスですよ。

○ 松本副座長

マウスです。

○ 堀部課長補佐

検体摂取量は、評価書の 24 ページ、表 19 にございますが、12,500 ppm の摂取量はもうほぼ 2 g です。

○ 吉田座長

よろしいでしょうか。

私は、形態学的異常があったから、毒性指標でなくて、小葉中心性の肝細胞自体が、というのが認められたら、それは毒性という考えに立っているわけではなくて、今回はどこの部位の肝細胞が肥大したかが記載されていないということに基づいて、これを影響とすることはできないかなと思うのですが、事務局、個別別資料で centrilobular とありますか。

○ 堀部課長補佐

確認中です。すみません。

○ 吉田座長

そういたしましたらば、大分まとまってきましたので、今回のラット・マウス・イヌで認められました肝細胞肥大につきましては、ラットの②の試験を除いて、ちょっと今マウスは確認中のところがございますが、投与の影響ではあるが、毒性影響とはしないという書きぶりにしたいと思います。

そして、細川先生と小澤先生からもコメントがあったように、この肝肥大は薬物代謝酵

素誘導によるものであるということも書かない。というのは、それについては今回はまだはっきりしないから、ということにしたいと思います。

繰り返します。一つは、*O*-Demeth のことを記載する。もう一つは、肝重量の増加については、今回は毒性影響とはしない。ただ、薬物代謝酵素誘導によるものという記載もしない。このようにしたいと思いますが、いかがでしょうか。毒性影響としなかった理由は、肝毒性を指標とする血液生化学的検査成績及び病理組織学的変化が認められないからといったことを根拠に、毒性としないという記載にしたいと思いますが。はい。

○ 堀部課長補佐

1点だけ、ちょっと蒸し返しの議論にならないことを祈りながら確認させてください。

ラットの試験は 2 本あるのですけれども、先ほどラットの 2 番目の試験で、最高投与群 12,500 のところで、回復性がないものが 1 つあるということで、そこは残すという御判断をいただきました。実はラットの 1 本目の試験というのが、その最低用量が 12,500 なのです。ここから上での重量変化なのですけれども、先ほど先生に整理していただいたように、病理とか血液の所見がないので、こちらは毒性と判断しなかったという整理をしていただいたという理解でよろしいでしょうか。

○ 吉田座長

確かに私も、これは最高 50,000 ppm です。でも、用量が高いから毒性であるということとはできないので、ここについては回復性の根拠がないので、少なくとも 50,000 までのものについては、ラットの試験①では 50,000 ppm の雌は体重増加抑制がありますので、50,000 ppm の雌を除き、肝肥大は……。この回復性については、このような考え方でよろしいかということで、三森先生、いかがでしょうか。回復性のデータがある場合と、ない場合で、投与量がないほうが高いのですけれども。

○ 三森委員

困りましたね、これは。1 番目のほうは、もっと高用量群の 50,000 ppm まで実施しているのですよね。50,000 は体重増加抑制とグルコースの増加を毒性ととっているわけですが、その下では肝重量の増加も外しているわけです。それで、2 番目のほうは、12,500 ppm が最高用量ですけれども、回復性で肝重量がまだ増加している。ただ、組織学的に肝細胞肥大があるのですか。

○ 吉田座長。

ないです。肝細胞肥大はございません。

○ 堀部課長補佐

数値からは読み取れません。

○ 三森委員

いや、8 の 20 というのは、これは 2 本目でしょう。違いますか。

○ 堀部課長補佐

8 の 20 は、2 本目の試験で……。

○ 三森委員

回復期間終了時、12,500の雄で1匹ありますね、び慢性肝細胞肥大が。

○ 吉田座長

でも、15分の1なのです。

○ 三森委員

組織を見せてもらうというわけにはいかないものですから、こういう過去のデータですので、類推していくしかないというところが非常に弱いところになりますね。

客観的にこの1例を、試験実施者の病理担当者が、薬剤投与と関連があると言っているのですか。

○ 山添委員

可能性があったらと書いていますね。

○ 吉田座長

実を申しますと、先ほどのマウスでは、コントロールに1例、肝細胞肥大をとっています。

○ 三森委員

そうですね。8の24ページは、とっていますね。肝細胞肥大が対照群に1例ありますね、15例中。同じ投与期間でしょう、①と②で。一方、2番目のほうは、1か月間の回復試験がついているということですね。①のほうでは、何ら肝細胞肥大はないわけでしょう。

○ 吉田座長

はい、ありません。

○ 三森委員

再現性という面からいったら、どうなりますか。

○ 吉田座長

恐らく、私が類推するに、確かに50,000は高いのですけれども、恐らく血中濃度としてはサチュレートしてしまっているような気もするのです。50,000ですから、12,500が約1,500 mg以上だとしますと、その3倍ですから、むしろ栄養学的にこんなに用量を上げて大丈夫だったのかしらといった試験だと思うのですけれども、この体重増加抑制もひよっとしたら、薬物の影響ではなくて、餌が十分に食べられていないということもあるぐらいのものと思います。そのような高用量をやって、農薬の場合は血中濃度の測定が試験にくっついてこないのも、非常に、本当に用量がもうピークに達しているのか、まだ上がりかけなのかがわからないのですけれども、恐らく90日については、肝細胞の肥大は形態学的にはないということになります。

問題は、その回復期間、わずかですけれども、回復しなかった肝細胞の肥大を私は先ほどアドバースとして考えたいと言ったのですが、松本先生からの御指摘を受けて、さらに高用量で回復所見がないことから、ではこのさらに上の量は毒性影響ではないとし、下の量を影響とするにはちょっとそごがあるのではないかということですが、ちょっと議論を

蒸し返して、でもここは重要なことなので、この点について、三森先生、いかがでしょうか。

○ 三森委員

農薬抄録のⅧの 20 ページですが、投与終了時のほうを見ていただくと、12,500 ppm でび慢性肝細胞肥大は 15 例中 1 例です。もしこれが再現性のあるものであれば、回復時が 1 例で、終了時も 1 例というのは考えにくいですね。肝重量がこれではきれいに増加……。相対重量だけです。とらないほうがいいのではないのでしょうか。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

私も今ちょっとぐらついてしまっておりますけれども、藤本先生、いかがでしょうか。ラットの②の試験につきましても、12,500 ppm まで影響でないとしてもいいのではないかという……。

○ 藤本専門委員

やはり私も、この 15 分の 1 で……。でも、これは回復試験で変わらなかったとあるのですか、どこかに。回復試験をしたら、要するにこれは別の動物ですよ、当然。そこでも……。

○ 堀部課長補佐

同じ表、Ⅷの 20 ページ、投与期間終了後というところの下に、回復期間終了時という表が途中で切れていて、ついているのですけれども、肝臓のほうは、び慢性肝細胞肥大が 10 分の 1 になると。

○ 藤本専門委員

10 分の 1 で。なるほど。そうですね。何かちょっと偶然が……。統計学的にはこれは偶然ということになると思いますけれども、先ほどから議論がありましたように、それよりも高ドーズの実験を見てもそうならないわけですから、やはりこれは、それも含めると n はさらに増えて、そのうちの 1 というレベルの話をしているので、これをそんなに積極的に有意とする理由はないと思います。

○ 吉田座長

泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

同じことですね。無理してとらないほうが……。

○ 吉田座長

そういたしましたらば、回復性については検討はするけれども、今回については、より組織学的所見及びもともと増加率が大幅ではないということも考えて、今回につきましても 12,500 ppm の肝重量の増加はとらないという方向で進めたい。随分時間をとりました。

○ 堀部課長補佐

それから、先ほどのマウスなのですけれども、報告書を確認しましたら、やはり部位の

記載はございません。

○ 吉田座長

恐らくこの肝細胞肥大は小葉だと思うのですけれども、私は、ここについては部位の記載がないということを厳し目にとろうかなと思っておりますが、いかがでしょうか。

また三森先生に聞いてしまうのですけれども。門脈域の肝細胞肥大だったら、これは毒性ととりたいと思えますけれども、何も記載がないものについて厳し目にとるということについて、三森先生の御意見を承ることができれば。

○ 三森委員

今おっしゃっているのは、農薬抄録のⅧの 24 ページですか。

○ 吉田座長

はい、12,500 ppm の 9 例についてです。

○ 三森委員

この 9 例について、肝細胞肥大が 15 例中 9 例でしたら、これは有意差はつきませんか。

○ 吉田座長

つきます。統計学的処理は多分していないのだと思います。

○ 三森委員

対照群に 1 例ありますね。

○ 吉田座長

そうなのです。

○ 三森委員

1,400 ppm の 3 例には有意差はつきませんね。

○ 吉田座長

つきません。

○ 三森委員

ですから、バックグラウンドで肝細胞肥大が出てきているということではないのですか。この試験がマウスですので、肝細胞肥大が起こる場合が相当ありますよね。その辺のことを考える必要があります。

○ 山添委員

吉田先生、ちょっと前に戻って、先ほどのラットの試験で、50,000 ppm までやった実験と 12,500 のデータなのですが、12,500 から 50,000 までやったところのデータは、代謝構造の活性も用量に伴って上がっていないのですね。それだし、いろいろな生化学的なパラメータも用量に比例していないのです、何も。実際のところ食べていないのですよ。だから、上の高いところの用量のデータに余り重きを置くというのは、毒性の評価としてはよくないのではないかと。最高用量が 12,500 のデータで判断したらいいのではないかと思いますけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

これは個人的なつぶやきですが、ぜひ農薬のデータにつきましても、新しいガイドライン等で血中濃度をはかって動態のデータを加えていただくと非常にいいなというのが私からのつぶやきでございます。

そういたしますと、組織学的に認められたマウスの肝肥大については、部位がないということ根拠に毒性とできるかどうかについて、先生方の御意見を伺いたいと思うのですが、泉先生、いかがでしょうか。いつも振ってしまって……。

○ 泉専門委員

コメントのしようがないので、ちょっと……。

○ 吉田座長

ただ、程度としては軽度と書いてあるのです。

○ 泉専門委員

でも、数としては十分有意差はついているはずですよ。半数以上ですからね。

○ 吉田座長

かつ、今回の重量の増加が 20%と、多分一番大きい肝臓ではあるとは思いますが、藤本先生、いかがですか、この部位の記載がない場合。

○ 藤本専門委員

ちょっとその前に確認なのですが、そうすると、もしび慢性とはっきり書いてあれば、先生だと、もうこれは 9 例でも、とらない、毒性ではないと判断されるということですか。

○ 吉田座長

門脈域であれば、これは毒性と判断します。でも、小葉中心性からだんだんび慢性に広がっていきますから、ある意味ではび慢性というのは小葉中心体からずっと中間体に広がってということはあると思いますけれども、部位の記載がないのが少し気になるというのが私のコメントです。ただ、恐らく肝肥大に、重量にはかかわっていると思います。

○ 藤本専門委員

そうですね。そこが判断できないわけですから、ここはとっておくということしかないのではないのでしょうか。先生がおっしゃるとおりだと思います。

○ 吉田座長

程度は……。

○ 藤本専門委員

つまり、その記載、そういう病理学的なディテールがわからない以上、むしろ安全側にとるという意味では、これは毒性影響と考えるということになるのではないのでしょうか。

○ 吉田座長

別の見方で、松本先生、いかがでしょうか、組織の話でいきますと。

○ 松本副座長

わからないのですけれども、それは否定できないということしか私はちょっと言えないのですが。

○ 吉田座長

そういたしましたらば、先生方はやはりなかなか否定し切れないというところで、軽度ではあれ、肝細胞肥大が起きた結果肝重量が増加するわけですがけれども、それは部位が特定できないということで、今回に限り、だから、病理組織学的変化が出たからといって必ずしもとるわけではないですが、今回はとるという方向で幹事会上げたいと思いますけれども、三森先生、何かコメントをいただければありがたいのですが。

○ 三森委員

VIIIの28ページの一番下の行に、肝細胞小葉中心性肥大が認められたと書いてあります。

○ 吉田座長

こちらのイヌについては、先ほど議論をしまして、1例ずつだったので、重量が上がっていないので……。

○ 三森委員

すみません、これはイヌでしたね。後段の発がん性試験のところなのですが、農薬抄録のVIIIの72ページを見てください。これは、用量は同じですね、発がん性試験。雄のその上の表を見てください。肝臓の非腫瘍性病変、検体投与によるというところがありますね。その雄の12,500 ppmです。その2段落目、肝細胞の巨大細胞化、これが20例出ています。ですから、単なる薬物酵素誘導だけではなく、何らかの変化があるのではないですか。これは2年間ですよ。90日では見られていないけれども、何らかの影響がある。すなわち、肝細胞肥大だけではない別の事象もあるのではないかとということで、藤本先生もおっしゃっているように、わからないものはわからないということですが、発がん性試験のデータから見ていくと、何か12,500 ppmではありそうですね。ですから、その辺を考えると、単なる適応現象だけでは話は済まないのかもしれないかもしれません。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、マウスの12,500 ppmは、恐らく18か月ではもうホメオスターシスは破綻していて、肝腫瘍も増えてまいりますから、ということで、この部会といたしましては、12,500 ppmのマウスの病理組織学的に認められました肝細胞肥大を今回は毒性として記載していきたいと思います。長くかかりました。

では引き続きまして、どういたしましょうか。生殖発生毒性までして休みますか。すみません、座長の不手際で長引きました。先生方ありがとうございました。

では、長期毒性について、よろしく願います。

○ 横山評価専門官

それでは29ページからになります。まず、イヌの1年の試験になります。こちらは、まずO-Demeth活性の増加についての記載が19行目から20行目。あと、1,000 ppm投

与群の雄で ALP の増加が認められております。あと、雌雄で肝絶対重量と比重量の増加傾向、小葉中心性肝細胞肥大が認められております。あと、軟便と下痢の発生総数が用量依存性に増加しておりまして、こちらにつきましては御意見をいただいております、毒性影響ではない可能性が高いと考えられたといただいております。

こちらの御意見につきましては、30 ページのほうにいただいております。まず松本先生です。これは頻度をまず考えてみてはどうかということですが、この頻度を考えると、12.5 日に 1 度認めたこととなりますということですが。あと、義澤先生からも、頻度について考えてはどうかといただいているところがございます。こちら、イヌについては以上になります。

30 ページからは、ラットの 2 年の併合の試験になります。所見につきましては、31 ページの表 23 にまとめさせていただいております。こちらは、まず体重増加抑制と検体摂餌量減少についてですけれども、12,500 ppm をたたき台では影響とさせていただいております。こちらは、吉田先生からは、1,250 ppm は影響ではないという御意見、松本先生からもそのような御意見をいただいております。一方、藤本先生からは、2 試験の体重推移を合算すれば、12,500 ppm が影響となりますという御意見をいただいております。また、泉先生から、肝脂肪沈着減少、副腎褐色細胞腫、肝細胞腺腫について御指摘いただいております。吉田先生から、副腎褐色細胞腫については、Fischer ラットでよく認められる腫瘍の一つであること、有意差がないこと、限局性過形成も増加していないことから、投与の影響ではないと考えること、肝細胞腺腫については、当時の診断基準なので、現在とは異なりますが、用量が 10 倍開いているのに、用量相関性のない増加なので、投与により増加したものではないと思いますという御意見をいただいております。

すみません、一つ御説明しないといけない点がありました。このラットとの試験ですけれども、30 ページにお戻りいただくと、30 ページの 7 行目になるのですけれども、雌雄各 60 匹を使った試験ではあるのですが、こちらは 1 群各 30 匹の試験を 2 試験で構成した試験になっております。この試験は、試験機関も系統も同じもので、若干試験期間をずらして実施したものでございまして、こちらを合わせて評価することが可能かどうかという点についても御確認いただければと思います。

この点に関しましては、次の 32 ページのマウスの 2 年間発がん試験もそうでした、こちら 30 匹の試験を 2 つで構成されておまして、やはり動物についても同系統で同施設で、試験期間を若干ずらして試験しているというもので、こちら 2 試験分を合わせて評価してよろしいかどうかという点についても御確認いただければと思います。

32 ページのマウスの試験ですけれども、こちらでは非腫瘍性病変、腫瘍性病変につきまして、33 ページの表 25、26 にまとめさせていただいております。まず非腫瘍性病変ですけれども、肝細胞空胞化、事務局案では 1,000 ppm 雌に入れさせていただいたので、吉田先生から、2 つの試験の合計で評価すると、上に上げたほうがいいのではないかと御意見をいただいております。また、腫瘍性病変につきましては、肝細胞

腺腫と肝細胞過形成の増加が認められております。

また、御意見といたしまして、肝細胞腺腫と癌の合計の有意な増加ということで、こちららは評価書 32 ページの 13 行目になりますが、この合計についても増加が認められたと記載させていただいておりましたが、こちらの細胞癌、肝細胞腺腫と癌の合計については、増加というのが肝細胞腺腫の増加によるもので、肝細胞癌自体は増えていないということで、本文中から削除させていただいております。

あわせて、この表 26 に肝細胞腺腫と肝細胞癌の合計値を記載しておいてもよろしいかどうかという点について御確認いただければと思います。

長期については以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、まず 1 年のイヌの慢性毒性から始めたいと思います。これにつきましては、小澤先生から御修文いただいておりますけれども、まず今回はこの ALP については毒性影響ととる。そして、肝臓の重量増加と小葉中心性肝細胞肥大はどのようにするかということと、あと軟便・下痢をどうするかということですが、まず ALP の増加と軟便について、松本先生にお尋ねしたいと思いますが、よろしくお願いします。

○ 松本副座長

軟便については、今御説明いただいた頻度としてみると、そう大したことはないという判断でよろしいかと思いました。

それと、イヌのアルカリフォスファターゼなのですけれども、実はほかの動物と違って、肝臓のアイソザイムといいますか、由来のものがかなりの比重を占めます。それで、もちろんこの抄録の 86 ページに詳しい推移が書かれていますけれども、週齢といいますか、年齢によって骨由来のフォスファターゼ活性が下がっていくのですけれども、それに引きずられますけれども、ほとんど下がらないといいますか、下がりが非常に弱い検査結果が得られている。それが雄の 1,000 mg、それと雌の 100 と 1,000 というところでそういう結果が得られていまして、この用量は一応肝由来のものを反映していると考えるのが適切ではないかと思いました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、先生は、今回のアルカリフォスファターゼの増加は毒性ととるということ。

○ 松本副座長

と判断しました。

○ 吉田座長

先生方、いかがでしょうか。泉先生、アルカリフォスファターゼについて。

○ 泉専門委員

結構だと思います。

○ 吉田座長

藤本先生、いかがですか。

○ 藤本専門委員

結構です。

○ 吉田座長

そういたしますと、このアルカリフォスファターゼの増加を影響毒性とする。また、そういたしますと、肝臓への影響ということで、今回は肝重量の増加及び病理組織学的所見については、すべて毒性影響ということの欄に入ります。よろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

すみません、確認です。今のアルカリフォスファターゼですけれども、今、先生方が御修文いただいた分ですと、29 ページ、21 行目は 1,000 の雄でという記載になっておりますが、ここは 1,000 の雄と、先ほどの松本先生の御発言からいくと、100 以上の雌も毒性という理解でよろしいですか。

○ 松本副座長

実は、程度は今御説明したとおりなのですけれども、雌のほうは有意差がついたのは 1 カ所ずつなのです。これをどうするかというところだと思います。

○ 堀部課長補佐

抄録Ⅷの 85 ページにデータがございます。先生御指摘のとおり、上がり度合いとして数字は結構大きいのですけれども、上がりで有意差がついているのはそれぞれ 1 カ所ずつという状況です。

○ 吉田座長

いかがでしょうか。雄につきましては、すべてのタイムポイントで上がっておりますけれども、雌につきましては、有意差がついているのが 210 日目だけでございまして、あとは増加傾向は、これは松本先生、あると見る……。

○ 松本副座長

ただ、逆の見方はいけないのですけれども、肝重量からすると、これは 1,000 だけということになりますね。

○ 吉田座長

私がお尋ねしたのは、雌におきましても、有意差は 1 ポイントですけれども、例えば 1 年目におきましても約 192%、その前ですと、336 日目だと 328%とか、低いときはないように思うのですけれども。

○ 松本副座長

ちょっと戻ります。アルカリフォスファターゼの影響としては、やはり雄で 1,000、それから雌で 100 と 1,000 ということになるかと思えます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

血液生化学が御専門の松本先生から、雌の 100 のアルカリフォスファターゼもやはりとるべきではないかというお話があったのですが、藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

傾向としては確かに 100 以上で、最後のところではちょっと上がっていないのが悔しいという話ですけれども、松本先生がおっしゃるとおり、全体としてはやはり上がっている傾向が見てとれるかと思います。

○ 吉田座長

松本先生、雄の 100 はよろしいですか。

○ 松本副座長

これはいいのではないかと思いますけれども。

○ 吉田座長

そういたしましたらば、アルカリフォスファターゼの上がりの変化が一番鋭敏な指標ということで、小澤先生からの御修文案については、この 21 行目から 23 行目まではよろしいでしょうか。

イヌは、むしろ表にさせていただいたほうがよろしかったかもしれないですね、幾つかの項目があるので。

○ 堀部課長補佐

これからでも作表は可能ですので、先ほど表が 1 つ削れているので、ここで……。

○ 吉田座長

すみません、ここで加えてください。

○ 堀部課長補佐

はい。それでは作表させていただきますが、21 から 23 の全体をまとめると、雌は 100 以上で ALP が出ていて、それ以外は肝臓の変化ですけれども、すべて 1,000 のところで、絶対重量・比重量の増加が雌雄、それから小葉中心性の肝細胞肥大については雄、それから雌では肝細胞肥大が 2 例といった表にまとめさせていただきます。すみません。

○ 吉田座長

引き続きまして、軟便・下痢のところにつきまして、松本先生、引き続きコメントをお願いします。

○ 松本副座長

今お話ししたのですけれども。

○ 吉田座長

ごめんなさい。これは、影響としなくてよし。ありがとうございます。

義澤先生からも、そのようなコメントをいただいて、たしかそうですよね。義澤先生は ALP のところだけですね。すみません。

この軟便・下痢については、病理組織学的変化がないので、投与の毒性ではないという

考えで、先生方、よろしいでしょうか。泉先生、よろしいですか。血液生化学的変化はまるっきりないのですけれども。

○ 泉専門委員

余り大きな影響は、少なくともなさそうですね。

○ 吉田座長

藤本先生、軟便・下痢のところはいかがですか。

○ 藤本専門委員

私も、イヌの軟便・下痢とか、嘔吐とか、どうも正直言って具体的なイメージがつかめなくて、どれぐらい毒性というのがよくわからないところがあるのですけれども、今、松本先生の御説明のとおり、頻度にして見てみると、よくわかるというか、これなら一般症状の影響もないので、毒性的には低い、またはないであろうと考えていいかと思います。

先ほどちょっとありました、吉田先生の 2 つ目に書いていらっしゃるのも、頻度について記載してはいかがでしょうということですが、確かにそれは松本先生が書かれているように 12.5 日に 1 回程度ということがちょっとあると、イメージとしてとらえやすいのは確かかかと思っています。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、事務局と松本先生とでこのところに一文、頻度について、義澤先生からも御指摘がありましたので、加えていただきたいと思っています。よろしいですか。

続きまして、ラットにまいります。ラットにつきましては、認められました毒性は 31 ページの表 23 に記載されております。こちらにつきましては、まず事務局からございましたけれども、今回は同じ試験施設、同じ系統のラットを用いた試験を 2 週間ずらしてラットにもマウスにも行っているのですが、それぞれ別に評価するのではなくて、合わせて評価する。ガイドラインでは、ラット・マウスは 1 群最低 50 匹というのががん原性のデータになっておりますので、私はこれは、この条件であれば、合わせて評価することが可能ではないかと思って評価したいと思うのですが、先生方、そちらについては御賛同いただけますでしょうか。30 匹ずつ 2 試験ではなくて……。ありがとうございます。

そういたしましたら、まず藤本先生、コメントを、体重推移の件ですが、よろしくお願いたします。

○ 藤本専門委員

これは特に皆様と違いはないかと思っています。一番高濃度側で、表を見ていただきますと、合算した表は出てこないのですか、これは。一つ一つしかないのかな。Ⅷの 41 と 42 に出てきますが、それぞれ見比べますと、はっきり有意差が出るのは最高濃度群だけだということになるかと思っています。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

松本先生もほぼ同じですね。

○ 松本副座長

はい。

○ 吉田座長

そういたしましたらば、泉先生、脂肪沈着と褐色色素と肝細胞種についていかがでしょうか。

○ 泉専門委員

脂肪沈着のデータはⅧの 52 ページなのですが、その肝臓のところ、ゼロからいきますと、60 例中、19、11、10、3 と減ってきていますので、何か餌でも食べられないのかなということ、逆に減ってきたわけですから、雌のほうも減っているということが、ちょっと問題だなとは思いました。

それから、褐色細胞腫に関しては、61 ページの表なのですが、コントロールで 2 例、それから 4 例、5 例、13 例と、雄では徐々に上がっていつている。確かに Fischer は、フェオクロモサイトーマはごく普通に出てくる腫瘍なのですが、増加傾向は明らかにあるのではないかと思いました。

それから、肝細胞腺腫に関しては、これは 60 ページなのですが、0.125 のところから出てきているわけなのですが、特にそれほど問題にしないでいいのではないかとは思いました。

以上です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、肝の脂肪沈着減少なのですが、毒性なのでしょうかとということがあるのですけれども。

○ 泉専門委員

毒性ではないと思うのですが、食餌効率が下がっていたのですかね。ちょっと忘れましたが。

○ 吉田座長

恐らく、摂餌量が下がっておらず、体重増加抑制がありますので、食餌効率が下がっていたようには、最高用量については……。

○ 堀部課長補佐

抄録にそのような記載がございます。

○ 吉田座長

よろしいでしょうか。

次に副腎の褐色細胞腫ですけれども、これは、合わせると影響が、有意差はないのではしたか。

○ 堀部課長補佐

合わせると消えます。Ⅷの 55 ページの真ん中よりちょっと上のところですが、褐色細胞腫に関して、雄で 19、9、18 という、最後は少しはね上がるのですが、そういう数字の動きになって、有意差もつかないという状況になります。

○ 吉田座長

これは、有意差がつかないということであれば、前がん病変も増えてはいないのですが。

○ 泉専門委員

有意差がつかないのはそれでいいのですけれども、僕が先ほど言ったのは、最後のところで増えているのですかね、61 ページは。

○ 吉田座長

61 ページは、試験のもう一つのほう。

○ 泉専門委員

これは何ですか。

○ 堀部課長補佐

これは片方の試験、30 匹の片方の試験群では増えていて、もう片方の試験群では増えていなくて、足し合わせると、増えたように見えないということだと思います。もう片方の試験は、8 の 58 ページの一番下にデータがついています。

○ 泉専門委員

判断はもうお任せしますというか、30 匹のあれは十分な量だと思うのですが。

○ 吉田座長

一応ガイドライン上は 50 匹というのがございますので、やはりそれは、三森先生、これは合わせて判断してよろしいですよ。

○ 三森委員

はい、よいと思います。2 週間のずれぐらいでしたら十分評価できます。

○ 吉田座長

評価可能ということで今回は判断いたしますので、よろしいでしょうか。

そうしたら、有意差がないということで、褐色細胞腫もよし。

そういたしますと、雄の肝細胞腺腫についてもよろしいですか。

ありがとうございます。

そういたしますと、ほぼ事務局の御提案どおりで、ラットの発がん性試験は……。

○ 堀部課長補佐

先ほど座長レクの際に、31 ページの表 23 の死亡率の増加について、腎症が起こっているということを明確にしたほうがいいのではないかという御指摘をいただきましたので、そのように加筆させていただければと思うのと、それからもう一つ、先ほど評価可能だと御判断いただきましたので、その点は本文中か何かに書き込む必要はありますでしょうか。

○ 吉田座長

先ほど三森先生からもありましたように、本来はよくないけれども、評価可能だという

ので、評価に用いることは可能だということです。

死亡率について申し上げるのを忘れておりました。表 23 に、今回、雄の最高用量群で死亡率が増加しております。この死亡率の増加というのは、毒性試験をしておりますと気になるポイントなのですが、今回の雄の死亡率の増加は、慢性腎症がこの用量で増えたということによって死亡率が増加したので、いろいろな死亡率の増加で、慢性腎症の増加が主な死因であるということを加えることによってこの死亡率増加の説明がつくのではないかと思います、加えさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

そういたしますと、ラットが終わりまして、次がマウスです。マウスにつきましては、今回、表 25 に非腫瘍性変化が、表 26 に、今回は肝腫瘍が増えておりますので、その記載がございます。御覧ください。

表 25 におきまして私が修文いたしましたのは、肝細胞の空胞化につきましては、合わせると、これは 1 段上がってしまったところにしか有意差がつかないということで、1,000 ppm を 12,500 に上げただけです。

もう一つの肝腫瘍のコメントにつきましては、今回増えているのは肝細胞腺腫であって、肝細胞がんではありませんので、そのことを正確に記してくださいと、事務局にお願いしたところです。

こちらにつきましては、藤本先生、何かコメントがございましたら、よろしくお願ひします。

○ 藤本専門委員

私も指摘したのは、先生のおっしゃった、1,000 ppm では有意差がつかなくなるので、ここは消えるということだけでした。

○ 吉田座長

泉先生、マウスの肝腫瘍について何か。

○ 泉専門委員

結構です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたらば……。

○ 堀部課長補佐

先生、一つだけ。今、先ほど事務局からの説明のときにお尋ねしたのですけれども、先ほどの吉田先生の御発言とも関連するのですが、腺腫は増えているけれども、癌は増えていないということで、表 26 のほうには最後に「腺腫+癌」という、通例、腫瘍性病変のときにはこれを表注には記載しているのですけれども、がんが増えていないということで、プラスで足し上げたものを書いてしまうと誤解を与える可能性があるのであれば、ここを削除するということもあり得るかなと思ったのですが、その辺、どう考えたらよろしいでしょうか。

○ 吉田座長

こちらは残して置いていただいてもよろしいのではないかと思いますけれども、あえてデータを削ることはないと思います。

そういたしますと、できれば本日この剤の生殖発生毒性までいってしまいたいのですが、先生方、どうでしょうか。5分だけ休憩をとりますか。それとも続けますか。今日は発言機会が多いので、先生方お疲れかと。では5分だけ、ちょっとだけ息抜きをして、20分から開始して、今回最大の山である生殖発生毒性にいきたいと思います。よろしくお願いいたします。

(休憩)

○ 吉田座長

では、引き続き生殖発生毒性を進めたいと思います。事務局、よろしくお願いいたします。

○ 横山評価専門官

生殖発生毒性につきましては、追加で今日御欠席の長尾先生と桑形先生からいただいたコメントを追記させていただきましたものを机上配布資料 1 として御準備させていただきましたので、こちらに沿って御説明させていただきたいと思います。

机上配布資料 1 の 34 ページからになります。1 枚おめくりいただきまして、まず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が、この試験は、繁殖毒性と催奇形性の検討を組み合わせたような試験になっております。また、小眼球症というのが見られているのですけれども、遺伝的背景を検討する目的で F₁ の 2 産目で小眼球症と診断された児動物を親として、小眼球症の発生頻度を検討する追加試験というものも実施されております。この追加試験の内容につきましては、1 ページ前の 34 ページの本文中の 11 行目から 14 行目に結果を記載させていただいております。

36 ページになりますが、桑形先生からまず御意見をいただいております。1 つ目としまして、「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」ということで、今出された資料では、Fischer の検定を実施していますが、「可能であれば、認められた腹数を明確にした上で腹単位による評価を再度実施していただき、その結果を見てから最終判断をしたいと考えます」という御意見をまずいただいております。その下、「以下、現時点でのデータからの考察」ということですが、御意見をいただいております。まず「12,500 ppm 群については小眼球、水尿管症、脳脱出とも被検物質がこれらの異常の発現に関与していると推察されます（関与していないとは言及できない）」という御意見です。「2,500 ppm 群で認められた水尿管症については影響であるとは考えません」ということで、個々の見られた影響につきまして、その下に御解説をいただいているところがございます。

また、37 ページになりますが、長尾先生から御意見をいただいております。まず 1 つ目として、「後世代に小眼球症が高率に発生したことについて」ということで、「ラット 3 世代繁殖試験において、本剤投与により後世代児に重篤な奇形である小眼球症の増

加が見られたが、胎児器官形成期投与である催奇形性試験においては同型の奇形が誘発されなかったことについては、本剤の後世代効果という観点から極めて重要な毒性影響であり、特に丁寧に考察をする必要がある」という御意見です。

まず1つ目としまして、F₂とF₃世代に当該奇形の統計学的有意な増加が確認されているということで、親側としては、暴露期間の長期化による薬物代謝能の恒常的变化に付随した間接的な影響と考えられる。胎児側からは、暴露期間の長期化による感受性の亢進により小眼球症の自然発生の閾値が下がったためと考えられるということです。また、「後世代影響の成因に、本剤暴露による生殖細胞の傷害も否定できないが」ということで、「生殖細胞の傷害が遺伝的傷害なのかエピジェネティックな変異なのかは現時点では不明であるが、後世代催奇形性は、妊娠期の投与による当世代奇形と同様、リスク評価には重要な課題と考えられる。ただし、本剤の転座や欠失などの染色体異常誘発性や遺伝子突然変異性、精巣毒性に関する情報から、生殖細胞の傷害の可能性は極めて低いと考えられる」という御意見をいただいております。

38 ページに、まとめとしまして、こちらは申請者に求めることとして、「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、その原因を含め毒性学的意義について考察することが必要です。また、これまでに本剤と同様に後世代に影響を及ぼした化学物質の有無などについても示してください」ということで、御意見をいただいております。

先ほどの桑形先生の腹単位の統計検定とあわせまして、前回御審議のときからいただいていた御意見でしたので、38 ページの一番下になりますが、この2点については既に要求事項として確認している最中でございます。回答については、まだちょっと時間的な問題で、出てきてはおりません。

38 ページの上のほうに、長尾先生から、そのほかということで、評価書の記載ぶりなどについて御意見をいただいております。

まず追加試験です。34 ページの11行目から14行目にある試験ですけれども、こちらについては、試験内容（用いた動物の数など試験規模、異常を示す動物の選抜基準などの試験方法）に問題があるため、評価書（案）に記載する必要はないと思われるという御意見。あと、評価書案の本文中に、3世代繁殖試験の高用量群において、「後世代児に小眼球症などの先天奇形が高率にみられた」ことを明記することが望ましいという御意見。EPA の評価書について、考え方についての御解説ですけれども、毒性学的な意味は明確でないと EPA では評価されていますが、毒性学的な意義は大いにあると考えられるという御意見をいただいております。

また、こちらの試験は後ほど御説明させていただきますが、ガイドラインに沿って実施されました催奇形性試験では、催奇形性が認められておりませんで、この辺の書きぶりについてですけれども、「催奇形性なしの判断は誤りではないですけれども」ということで、「3世代繁殖試験において後世代に高発生した先天異常との整合性を明確にする必要があ

る。また、評価書案の要約、食品健康影響評価では、「後世代に奇形を誘発する」と明記したほうがよいと思われる」という御意見をいただいております。

この点につきましては、桑形先生からも、長尾先生の御意見に賛同いたしますという御意見をいただいております。

また、最後になりますが、3世代繁殖試験でみられた水尿管症の増加については、毒性的意義は低いといった御意見です。

もう1枚おめくりいただきまして、39ページに、今回吉田先生から御意見をいただきまして、「F_{2a}までは小眼症などの奇形は増加していないと考えられるのではないのでしょうか。遅発影響の議論も含めて当日議論が必要」という御意見をいただいております。

所見についての表で、35ページの表28の児動物の12,500 ppmのところですが、こちらに1例を採用するのかということ、また小眼球症について、F_{2b}のみですか、F_{2a}の1例を採用しますかといった御意見をいただいているところでございます。

長尾先生、桑形先生から御意見をいただいております。まずこの3世代繁殖試験で奇形が認められたということについては、生殖発生毒性として非常に重要な事象で、議論をしてくださいということで、この評価における取り扱いにつきましては、吉田座長の御提案どおりで結構ですといった御意見をいただいております。

それとあと、個別の所見の発生につきましては、2つ目の「・」のF_{2a}ですかといった御意見についてなのですが、余り世代にかかわらず後世代で奇形が見られ、それが剤投与の影響であることが言えればよいかと思えます。ただし、座長の御提案どおりでも何ら問題はありません」ということで、これについては桑形先生からも同じような御意見をいただいているかと思えます。

あと、長尾先生の3つ目ですけれども、「評価書案には吉田先生が御提案のように晩発影響であるか否かは記載する必要はないと考えます」ということです。

さらに、お二人の先生とも今回御欠席ということで、この机上配布資料の44ページ、食品健康影響評価のところの24行目から吉田先生に御追記いただいた文章について御確認いただいております。それに関しまして、吉田先生の記載ぶりで結構ですという御意見をいただいております。また、追加の安全係数に関しては、小眼球と脳脱出について、積極的にではないけれども、とらざるを得ないと考えられていて、追加係数は要らないという御意見をいただいております。

長くなりましたが、繁殖についていただいている御意見については以上になります。

また、39ページの3行目からはラットの発生毒性試験で、こちらの試験では催奇形性は認められなかったという結果になっております。

また、40ページの3行目からのウサギの試験でも催奇形性は認められなかったという結果になっております。

生殖発生毒性については以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

まず、3 世代のラットにおける繁殖試験から始めたいと思います。34 ページですが、むしろこれは机上配布資料 1 の 35 ページの表 28 を御覧ください。今、事務局から丁寧な御説明があったのですが、若干説明を加えたいと思います。

今回は、通常の試験とは異なり、P 世代から 1 回子供を産ませて、その子供を 2 産とっているのです。2 産とって、多分 1 産目の子供からさらに次の世代をとっているのかな。2 回目の子供から次の世代、胎児 F_{3a} をとっていて、その F_{3a} を調べたのが催奇形性試験になっているということです。ですので、通常ですと、F_{3a} という試験、あとは F_{2c} という試験は、普通の繁殖試験では出てこないものになります。問題は、むしろその F_{2c} 及び F_{3a} におきまして小眼症あるいは脳脱出という奇形が出ていたというところが、今回の議論のポイントになるかと思えます。

そしてさらに、ラットにおきまして、繁殖試験は混餌でございますが、生殖試験は強制経口ですけれども、ほぼ同用量で行われた催奇形性試験、すなわち発生毒性試験では催奇形性は認められていないという複雑な内容になっております。

ただ、今回の、特に長尾先生の懸念は、後世代で奇形が出てきたことについて、これが晩発影響、化学物質では遅発影響というのでしょうか、恐らくお腹の中で受けた傷なり影響が成熟期等ではあらわれなくて、かなり年をとってから、あるいはその次世代に出る影響ということで、晩発影響という用語を長尾先生は使っていらっしゃるのではないかと思います。

まとめますと、通常のバッテリーでは検出できなかったかもしれない奇形が今回は出てきたということと、それが後世代により出てきた奇形であるということと、一つは通常の催奇形性試験ではそれらの影響は出てこないというところが、今回のポイントです。しつこいですが、それをまず先生方に理解していただいて、議論を始めたいと思います。

私は、この影響につきましては、通常のバッテリーでは出なかったかもしれないのですが、この試験をして、F_{2c} 及び F_{3a} を主として小眼症あるいは脳脱出が認められているので、この奇形については、投与との何らかのかかわりがある変化としてとらざるをえないと思います。また、長尾先生が非常に御懸念の晩発影響あるいは遅発影響ですが、確かに最初の F₁ あるいは F_{2a} で出てこないもので、そういった可能性も否定はできないのですが、これがもし投与を中止しても出てきたのであれば、そういった影響が非常に言えるかと思うのですが、コンティニューアスに餌を食べさせておりますので、直接子宮内暴露あるいはという可能性も考えられますので、本当の意味の晩発影響あるいは遅発影響とは若干違うのではないかと考えております。

しかし、お二方の先生いずれとも、これは毒性影響ととらざるを得ないということなので、このお二方の先生のコメントを採用するというか、したいと思いますが、この小眼症及び脳脱出につきまして、影響とするということは、先生方、特に御異論はないと思いますが、三森先生、いかがでしょうか。

○ 三森委員

3 世代目でこんなに出てくるのは、驚きです。通常の試験では検出できないので、メカニズム的にやはり興味がありますね。桑形先生と長尾先生のこのコメントは適切だと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

藤本先生は、この影響について。

○ 藤本専門委員

実際、コントロールでは出てこないわけですから、とらざるを得ないというのはまさにそのとおりで、ただ、ある意味で、これをやらなければというか、このように調べたのはよかったです。それは非常に不思議な感じもします。

○ 吉田座長

松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

先生方がおっしゃったとおりで結構です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、この通常の試験とは若干様式が違いますけれども、後世代で出てきた影響も、影響ととるということで、評価したいと思います。

あと 1 点、表 28 の 2,500 ppm の水尿管症につきましては、36 ページの桑形先生の真ん中あたりに、2,500 については「影響であるとは考えられません」とありますし、長尾先生からのコメントでも、38 ページ、3 世代試験で見られた水尿管症ですけれども、「毒性学的意義は低いように考えられる」ということなので、ここは削除となりますか。ちょっと御確認をいただければ。

○ 堀部課長補佐

桑形先生のほうから、この部分については litter effect を考慮した再検定を要求されておまして、既に申請者のほうに要求中なのですけれども、桑形先生の御意見の最後は「本異常が認められた腹数から考えると、腹単位での再評価により有意差は消えると考えられます」ということなので、恐らく消す方向にはなると思うのですが、最終的な判断は、多分その検定結果が出て、取り扱いを決めていただくことになるのかなと理解しておりましたが、いかがでしょうか。

○ 吉田座長

ただ、この時点でも、確かにそれを待つということがありますが、長尾先生のこの 38 ページのコメントは非常に重要だと思っております。「本所見が胎児のみに認められ、児動物にはみられていないこと、児動物・親動物では腎形成を含む泌尿器系の異常は観察されていないこと、さらに催奇形性試験においては対照群を含むいずれの投与群の胎

児においても高率に認められていることなどから毒性学的意義は低いと考えられる」。もしこれを生かすのであれば、統計学的結果がどのようなものであれ、これは毒性学的意義が低いともとれるのではないかと思います。ADI には関係ないとしても、ここのところはやはり両先生方にもう一度コメントをいただいて、しっかりと決めていきたいと思っています。統計学的にあるから、もうそれは有意だというばかりではないと思いますので、こちらについてはもう一度先生方にコメントをいただきたいということです。

あともう 1 点なのですが、私からの次のステップといたしまして、最高用量だけですけれども、奇形が出てきたということになりますと、では追加の安全係数をどうするかということですが、今回、最高用量だけでございまして、この最高用量が約 1,000 mg/kg の 1 g 単位ですので、今後審議する一番低い NOAEL が求められた試験との比をもって決めたいと思いますが、ちょっとはしょって申し上げてしまいますと、恐らく 10 以上あくので、追加の安全係数は必要ないかなということになると思いますが、これはこの後また議論したいと思っています。

では、晩発影響についても議論したということで、あと何か。

○ 堀部課長補佐

その晩発の催奇形性に隠れてしまって見落とされがちなのですけれども、これは妊娠黄体数とか着床数の減少とかがあるので、繁殖能に対する影響もありということになるかと思っています。その点は先生方の御異論もないので、その点だけ御確認いただければと思います。

○ 吉田座長

妊娠黄体数が少ないということは繁殖能のところにあります。一番高用量ですけれども、それが恐らく生存胎児数の減少につながっているということですね。

○ 堀部課長補佐

はい。その点だけ御確認だけいただければ。ありがとうございます。

○ 吉田座長

これはありということですのでよろしいかと思います。よろしくお願いします。

続きまして、発生毒性試験、ラット及びウサギにいきたいと思います。いずれにつきましても影響はなし、この試験条件下では催奇形性はなかったということになりますが、これはもう認めざるを得ないと思いますが、よろしいでしょうか。

そうしたら、この発生毒性試験ラット・ウサギについては、事務局案どおりでいきたいと思います。

引き続き、では遺伝毒性をよろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

それでは、資料 2 にお戻りいただきまして、40 ページからになります。実施されました遺伝毒性の試験については、表 29 にまとめさせていただきました。小核試験の 2 つ目と 3 つ目の試験なのですが、海外評価書に記載がございまして、内容が不明な点

がございましたので、報告書の提出を求めまして、出てきたものを根岸先生、本間先生に御確認いただきまして、このような御修文をいただいているところでございます。事務局のほうでも少し試験条件などを追記させていただいております。これらの結果を御確認いただきまして、本間先生、根岸先生から御意見をいただいております。いずれについても、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという御判断をいただいております。

ただ、40 ページの 11 行目から 14 行目の記載になりますが、本間先生と根岸先生から微妙に異なる御修文をいただいておりますので、こちらについては先生方に御確認をいただく必要があるかと考えているところでございます。

遺伝毒性については以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

専門家が二人ともいっしょらないところで議論というのはおかしな気もするのですが、先生方から御修文の内容が一致した部分については、それで決めていただきたいと思うのですが、不一致な部分につきましては、私としてはいかようにもしようがありませんので、ぜひ先生方の間で決めていただいて、今回の剤につきましては、遺伝毒性の先生方は二人ともいっしょらないし、先ほどの生殖発生毒性の先生方もいっしょらないので、これらにつきましては、今日 ADI まで決めたとしても、もう一回先生方にお戻りして、もう一回御確認して、メール上になりますけれども、メール会議を最終にして、それで最終化したいと思います。それについては、先生方、よろしいですか。親委員の先生方もその方向でよろしいでしょうか。これだけ、二人ずつの専門家の先生がいっしょらないとなると……。

○ 堀部課長補佐

先生、御提案なのでございますけれども、先生方にメールで確認をいただくのは当然だと思っておりますけれども、次回の部会の冒頭で、議事録にもきちんと残す形で、事務局から先生方の議論の結果を含めて御報告させていただければと思うのですけれども。

○ 吉田座長

それがベストだと思います。では、次回 8 月 8 日に、よろしく申し上げます。

ちょっと議論を戻すのですが、先ほどの水尿管症なのですが、これは奇形の分類に入りますね。その場合に、これが 12,500 にあるかどうかというのは、ある意味では先ほどの小眼症とはまた異なるポイントになってしまいますので、私はこの長尾先生の先ほど読み上げたコメントが非常に重要になるかと思うのですが、その点についても、まず今日の結果を桑形先生と長尾先生にお伝えして、8 月 8 日にもう一度再確認したいと思います。8 月 8 日までにはそのデータは出るのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

ちょっと統計は難しいのではないかなと思います。

○ 吉田座長

先生方には、その結果が出なくても、この水尿管症を評価としてどう考えるかということをお判断いただきたいとお伝えください。

○ 堀部課長補佐

わかりました。それではその旨もあわせてお伝えして、統計を待つべきという御意見が出れば別ですけれども、御判断いただけるようであれば御判断いただくということで、いかがでしょうか。

○ 吉田座長

ではまず、総合評価に入る前に、今日審議しました結果につきまして、やはりこれはとかというコメントがもしありましたら今承りたいと思いますけれども、いかがでしょうか。泉先生、特に……。

○ 泉専門委員

結構です。

○ 吉田座長

腰岡先生、すみません。いかがでしょうか。よろしいですか。

藤本先生。松本先生。三森先生。山添先生もよろしいですか。

何か事務局でありますか。確認しておくべきことがあれば。

座長から僭越ですけれども、長尾先生からの遅発、晩発影響の非常によいコメントを出されているので、ぜひぜひ先生方、専門外でもお読みになっていただきますと、幸甚です。

よろしければ、食品健康影響評価に入りたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

43 ページ……。

○ 吉田座長

机上配布のほう。

○ 横山評価専門官

そうですね。机上配布資料の 44 ページになります。失礼いたしました。

まず、ラットを用いた動物体内運命試験が実施されまして、吸収率は、雄で少なくとも 23%、雌で 38%と算出されております。放射能の排泄は速やかで、投与後 72 時間で 70.8~106%**TAR** が排泄されております。そのほとんどが投与後 24~48 時間で排泄されております。糞中が主要な排泄経路となっております。また、動物としましては、ヤギでも試験が実施されておまして、10%**TRR** を超えて検出された代謝物は、**E**、**F**、**F** の酸化体となっております。

植物体内運命試験の結果ですが、10%**TRR** 以上検出された代謝物としては、代謝物 **II** と **F** になります。作物残留試験成績の結果は、イソキサベンの最高値がアーモンド（外果皮）の 0.267 mg/kg となっております。

各種毒性試験の結果から、イソキサベン投与による影響は、長期投与により観察され、

主に肝臓（重量変化、マウスのみ肝細胞過形成）、腎臓（ラットのみ進行性糸球体腎症等）に認められております。神経毒性は認められておりません。

また、繁殖能に対する影響も認められなかったところには記載しておりますが、先ほど御確認いただきましたように、影響が出ておりますので、この繁殖能というのは削除させていただきたいと思っております。

また、2年間の発がん性試験におきまして、マウスの雌雄で肝細胞過形成及び肝細胞腺腫が増加しましたが、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ております。

「ラットの繁殖毒性試験において F_{2b} 以降の 12,500 ppm 投与群の次世代・胎児に認められた奇形（小眼球症発生及び脳脱出）の増加について、同変化は F_{2a} まで増加は認められず、ほぼ同投与量で実施された催奇形性試験では認められなかったものの、F_{2b} 以降の二世世代にわたり観察されたことから、農薬専門調査会としてはこれらの変化を投与による影響であると判断した。しかしながら、高用量のみに認められた変化であり、各種試験で得られた最も低い無毒性量との間に 100 倍以上の差があることから、追加の安全係数は必要ないと判断した」と御追記いただいております。

45 ページになりますが、各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質につきましてはイソキサベン（親化合物のみ）と提案させていただいております。

次の下線部は、先ほどの御議論で無毒性量が設定されておりますので、削除になります。

8 行目から、「食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の無毒性量 5.0 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.050 mg/kg 体重/日を 1 日摂取許容量（ADI）と設定した」と御提案させていただいております。

食品健康影響評価については以上になりますが、すみません、ちょっと 50 ページのほうで、腰岡先生から別紙……。

○ 堀部課長補佐

すみません、評価書に戻ってください。

○ 横山評価専門官

失礼いたしました。資料 2 の評価書の 50 ページのほうで、こちらの代謝物と分解物の略称について、修正が必要な事項として、LB というものの名前がないので、命名が必要ということと、LA1 及び LB の構造式中に誤りがある……。

○ 吉田座長

50 ページですか。

○ 横山評価専門官

はい、50 ページです。失礼いたしました。

○ 堀部課長補佐

代謝物の一覧表です。

○ 横山評価専門官

こちらの誤りについて修正が必要ということで御意見をいただいておりますので、こちら是对应させていただきますと思っております。

飛び飛びになってすみません。以上でございます。

○ 堀部課長補佐

ちょっと先生、2つ、説明の中で抜けたところというか、補足をさせてください。

1つなのですけれども、評価書の、どうでしょう、あっちへ行ったりこっちへ行ったりしなくてもいいのですけれども、机上配布のほうがまとまっているので、机上配布の44ページ、8行目なのですけれども、排泄のところで、「そのほとんどが投与後24～48時間で排泄」という記載がございます。これだと、0～24ではなくて、24時間から48時間までの間にほとんどが出たと読めてしまうので、例えば「そのほとんどが投与後48時間までに」とか、48時間までにほとんど排泄されたという意味合いのことになるように修文をさせていただきたいというのが1つです。

それから、先ほど申し上げたように、繁殖能に対する影響がございますが、そのことについての具体的な記載がないので、多分24行目から30行目の後か前かどちらかになると思うのですけれども、ここに事実として、繁殖能に対する影響の所見を記載する必要があると思っております、そこは後ほど追記させていただければと思っております。

すみません、以上でございます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

まずは、食品健康影響評価の机上配布の44及び45ページの文章のところは、先生方、いかがでしょうか。先ほど事務局からありましたように、8行目につきましては、「ほとんどが投与後48時間までに」とか「以内に」とかという言葉に変えるというのと、あとは、これは恐らく23と24行目の間に入るのだと思いますが、繁殖能への影響について、NOAELのところは大丈夫でしたね。そこは……。

○ 堀部課長補佐

NOAELのほうは、繁殖能を分かち書きしてありますので、問題ございません。

○ 吉田座長

あと、私が御提案させていただきました奇形の発現に関する文章につきましては、一応長尾先生と桑形先生からは、いいですと言っていたのですが、先生方、何か御修文があれば、よろしく願います。

○ 三森委員

44ページの21行目からのところですが、発がん性試験のマウスで肝細胞腺腫が増えたということですが、その後に「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た」という、その前に根拠を入れていないですね。「遺伝毒性試験で陰性であったことから」という文を入れないと、根本が抜けていますので、それは追記してください。

○ 吉田座長

重要な御指摘をありがとうございます。ただ、そこが抜けていると、本当にちょっとスカミたいになってしまいました。申しわけございません。では事務局、いつもの文言で、「遺伝毒性がないので」という重要な部分を……。ありがとうございます、重要な御指摘。あとはよろしいでしょうか。

評価対象物質は親化合物のみということに今回なりますが、腰岡先生、それはいいのでしょうか、親化合物。よろしいですか。事務局、もし何かありましたら。

○ 堀部課長補佐

すみません。20 行目のところに、神経毒性は認められなかったとあるのですが、ここにも遺伝毒性の話が出てこないで、遺伝毒性に関する判断、「生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった」というのがあって、がんのところに「それは遺伝毒性とは言いがたく」ということにしないとストーリーが成立しないので、先ほど疑陽性があったので、ここは書けなくて書いていないのですけれども、御判断いただきましたので、追記させていただきます。

○ 吉田座長

遺伝毒性の文言につきましては、幾つかパターンがあったと思いますので、一番適したものをに入れてください。

ではもう一度復唱いたしますが、17 行目から、メインのターゲットは肝臓と、あとは腎臓ですね。あと、神経毒性、生体にとって問題となる遺伝毒性はないということです。発がん性試験は、マウスの肝腫瘍が出たけれども、遺伝毒性が陰性なので、閾値を設定することは可能であるということになります。そして、催奇形性に関する文章になります。後段ですけれども、今回認められたのが「12,500 ppm」と私は書いたのですが、具体的な mg/kg を書きましようか。そのほうが、次の「100 倍以上の」というところには、読む方は読みやすいかもしれませんので、そこで「mg/kg 体重/日」を入れてください。

そして、今回先生方にもう一回御確認いただきたいのは、これは約 1,000 mg で認められまして、今回 lowest NOAEL の試験は、ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。この lowest NOAEL は 5 mg/kg 体重/日となります。そういたしますと、この線とは約 200 倍間がありますので、このような文章を書かせていただきました。そして、10 倍以上、追加の安全係数以上のものがございますので、追加の安全係数は必要がないと考えましたが、御同意いただけますでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。

各種毒性試験の結果というのは、ちょっとまたもとに戻って、確かにラットの 2 年間が一番低いということ先生方もう一回御確認ください。横の表になるのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

本体に戻っていただいて、45 ページ以降なのですが、これは肝毒性を全部毒性ととったときのまとめになっているので、ここからは今の段階では御確認いただけないか

もしれません。

○ 吉田座長

そういたしましたら、こちらも 8 日までに修文していただき、その前に一度メールでお送りいただいたのを確認していただいて、でも多分 5 mg が一番低かったと思います。ここについては、よろしくお願いします。いろいろ議論がありましたけれども。復唱しなくてもよろしいですね。

○ 堀部課長補佐

なので、先生、表も仕上げまして、次回の冒頭で最終的な ADI の数字を確認いただければと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 吉田座長

では、この ADI の設定までしなくてよいと。一応とりあえず……。

○ 堀部課長補佐

とりあえず ADI はこの数字で大丈夫だろうということだと思いますけれども、最終的な御確認は次回の冒頭でもよろしいかと思いますが。

○ 吉田座長

それだと、今日は非常に委員が、特にそれぞれの御専門の委員が少ない中での評価なので、そうしていただけると私としても助かります。ただ、恐らくこのラットの 2 年間でおさまるだろうということです。

このイソキサベンについては、そのほか事務局からは何かございますか。

○ 堀部課長補佐

特に剤についてはございません。

○ 吉田座長

ちょうど 5 時になってしまい、すみません、座長の不手際で、次にいこうかなとしていたフルオルイミドまでいかなかったのですが、よろしいですか。今からかかってしまいますと……。

○ 堀部課長補佐

2 つ御確認させてください。1 つは、イソキサベンなのですけれども、今御議論いただいた内容を直すのは当然のことなのですが、先ほどの統計処理も含めまして、ADI は設定していただいたとしても、確認事項が先ほどの腰岡先生からの名前の問題とかも含めましてございます。それに関しての取り扱いなのですけれども、申請者から回答が来ました後にメールで御確認をいただいて、もし必要があればフィジカルでもう一度御議論いただきますけれども、そうでなければ先に進めるという取り扱い、それも次回の冒頭でやったほうがよかったですかね。そのような取り扱いでよかったかどうかという点について、できれば……。

○ 吉田座長

これは座長判断にさせていただきたいと思うのですが、次回、御確認いただきまして、

あとは大きなポイントはなくなると思いますので、メールベースでよろしいかと思うのですが、先生方、御承認いただけますか。

○ 堀部課長補佐

それでは、そのようにこの剤についてはさせていただきます。

それから、もう 1 剤のほうですけれども、すみません、送付して、先生方からはかなりたくさんコメントをもう既にちょうだいしております。ですので、次回冒頭にイソキサベンの ADI を御確認いただいた後、次回の会合でフルオルイミドを御審議いただければと思っておりますけれども、もう一度先生方にコメントのためにお送りする必要があるかどうか。もう既にたくさん期限までにいただいておりますので、よろしいのではないかと思います。どうでしょうか。

○ 吉田座長

いっぱいコメントをいただきました。腰岡先生、もうコメントは大体いいということで。先生方もよろしいですか。

そういたしましたらば、一応 8 日の前にはもう一度これを送っていただくということはしていただきたいと思うのですが、新たに追加コメントをいつまでにとすることはよろしいのではないかと思います。夏休み時期でもございますので。

○ 堀部課長補佐

その際、農薬抄録とかはどのようにさせていただきますか。一緒にお送りしたほうがよろしければ、そのように手配いたしますが。

○ 吉田座長

今ここに来ていらっしゃる先生方以外は、お手元にお持ちなのですね。

○ 堀部課長補佐

ほぼ先生方は出ていただく予定だったので、こちらに返ってきている分がございまして……。

○ 吉田座長

お手数でなければ、農薬抄録を送ってもらいたいという先生方だけに別送してもらってもよろしいのではないのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

わかりました。それでは、本日審議用に用意した資料に今日の長尾先生・桑形先生のコメント、机上配布の分を入れた形できれいにして、できるだけ早急に先生方のもとにもう一度お送りするようにいたします。先に評価書をお送りして、その際に農薬抄録を御覧になりたい先生がいらっしゃったらお知らせくださいということで、後追いで対応させていただきますので、お知らせいただければということにさせていただきます。

○ 吉田座長

御面倒をかけますが、よろしく願いいたします。

○ 堀部課長補佐

あとは日程の御連絡のみなのですけれども。

○ 吉田座長

では、事務局にお返しします。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

次回の調査会の日程でございます。本部会は、先ほど座長からもございましたが、8月8日水曜日14時開催を予定しております。剤は本日残りましたフルオリミドをお願いできればと思いますので、よろしくお願いいたします。

それから、次回幹事会でございますが、7月24日火曜日でございます。既に幹事会の先生方には評価書が行っていると思いますが、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局から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。

○ 堀部課長補佐

専門調査会は基本的には1回1剤の御審議をお願いするというのをルールにさせていただいておりますので、これは丸々残っておりますので、フルオリミドの御審議と、それからイソキサベンのADIの御確認という形でお願いできればと思います。

○ 吉田座長

夏休み時期なのに8月8日にお集まりいただき、本当に恐縮でございます。

そのほか何かございますでしょうか。

ございませんでしたら、今日の会議は終了させていただきます。ちょっと座長の不手際で1剤しか終わらず、申しわけありませんでした。どうもありがとうございました。