

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第一部会 第20回会合議事録

1. 日時 平成24年9月4日(火) 14:00~16:59

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(エトベンザニド)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)

上路座長、赤池副座長、相磯専門委員、津田専門委員、堀本専門委員、義澤専門委員、若栗専門委員

(専門参考人)

平塚専門参考人

(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、坂本評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、横山評価専門官、高畑技術参与、工藤係長、南係長

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 エトベンザニド農薬評価書(案)(非公表)

資料3 論点整理ペーパー(非公表)

参考資料1 フルフェナセット農薬評価書(案)

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻でございますので、ただいまから第20回農薬専門評価第一部会を開催いたします。内閣府におきましては5月1日からクールビズを実施しております。御理解、御協力のほどどうぞよろしくお願いいたします。

本日は、評価第一部会の専門委員の先生方7名に御出席をいただく予定でございますが、昨日先生のところにもメールが回っているかもしれませんが、相磯先生は30分程度

遅れて来られるという御連絡をいただいております。

また、専門参考人として平塚先生にも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います。

それでは、以後の進行は上路先生、どうぞよろしく願いいたします。

○ 上路座長

議事に入ります。

本日の議題は、エトベンザニドの食品健康影響評価でございます。

開催通知で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開でございます。

それでは、事務局のほうから資料の確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

お手元の資料確認をお願いいたします。

本日の議事次第、座席表、第一部会の専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1、農薬専門調査会での審議状況の一覧、資料 2 は、本日御審議をいただきます農薬（エトベンザニド）評価書案たたき台、資料 3 は、前回の審議のポイントをまとめた論点整理ペーパーとなっております。それから、参考資料 1 といたしましてフルフェナセットの評価書案を添付させていただきました。これにつきましては後ほど御説明を差し上げたいと思います。

資料確認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つけください。

○ 上路座長

よろしいですか。

それでは、続きまして事務局から調査・審議等への参加に関する事項についての御報告をお願いします。

○ 堀部課長補佐

本日の議事に関します先生方の調査・審議等への参加に関する事項について、御報告を差し上げます。

本日の議事につきまして、先生方から予め御提出いただきました確認書を事務局で確認させていただきましたが、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定に規定する「調査・審議等に参加しないこととなる事由」に該当する先生はいらっしゃいませんでした。

以上、御報告いたします。

○ 上路座長

ただいまのことに対して、問題ございませんね。

（「はい」と声あり）

○ 上路座長

他に事務局からございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先ほど参考資料 1 については後ほどと申し上げたのですが、フルフェナセットについ

て御説明申し上げたいと思います。

本剤でございますが、先月の部会におきまして、かなり御無理をいただいて御審議いただいたものでございます。先月 24 日に幹事会にかかりまして、幾つかの点について幹事会で修正がかかりまして、現在パブコメに入っております。評価書の修正部分につきましては、参考資料 1 の中に見え消しの形で準備させていただきましたので、御確認いただければと思います。

この後のコメントは座長にお戻ししたいと思います。

○ 上路座長

今、事務局から御説明がありましたように、前回の幹事会でこの剤について審議されました。その際に、幹事会のほうで検討した、あるいは修正したところを見え消しで直していただきまして、今回、参考資料として提示していただいたものでございます。

例えば 7 ページの要約のところでは、これは後ろのほうの健康影響評価に関係しますが、いわゆる毒性所見についての修正が入ったということ、あるいは 28 ページ、表 20 の 3,000ppm の肉眼所見の削除をお願いしたということ、あるいは 31 ページ……。

○ 堀部課長補佐

軸索腫張の書きぶりについて。

○ 上路座長

30 ページですね。これも後から、幹事会に出す前に先生方からもう一度確認の意見をいただいて出したのですが、そこの見直しをしていただいたということもでございます。

それと 34 ページ以降、いろいろな形で直しが入っています。34 ページ、41 ページ、43 ページという形で入っておりますので、もう一度御確認いただければと思います。

今、事務局からありましたが、これは直った形でパブコメにかけていただいております。幹事会から部会に要請されていることにつきましては、ADI の設定とともに、この評価書をより完全に近い形で提出せよということなものですから、今回の剤も含めまして、できる限り部会としての評価をきちんとして、先生方の御協力をいただきながら評価書を完成していくことにしたいと思います。

このように、幹事会としていろいろな注文をいただいたというものでございまして、中身についてどのように直ったかは、御覧いただきたいと思います。

これについて、御質問等ございますか。義澤先生、直しをいただきましたが。

○ 義澤専門委員

特にありません。御指摘された先生と直接お話をする機会もありますので。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。

それでは、エトベンザニドの審議に入ります。

経緯も含めまして、事務局から説明をいただきます。

○ 横山評価専門官

資料 2 をお願いいたします。

経緯につきましては、資料 2 の 3 ページにも記載がございますが、本剤につきましては、例えば 15 回総合評価第一部会、2007 年に開かれたものですが、ここで第 1 回目の審議をいただきまして、その際、抄録修正要求が出され、回答が出てまいりましたので、今回、2 回目の審議をお願いするものでございます。

7 ページをお願いいたします。

要約につきましても修正の御意見などいただいておりますが、こちら全体を通して、食品健康影響評価とあわせて御確認いただければと思っております。

続きまして、8 ページになります。

本剤はアニリド系除草剤で、作用機序は、植物に固有のタンパク質合成阻害によるものと推定されているものでございます。

今回、魚介類に係る基準値設定の要請がなされているものでございます。海外での登録は、特にございません。

9 ページから、まず、動物体内運命試験について御説明させていただきます。

9 ページは、要求事項としてどのようなものが出て、回答がどのようなものかという御説明でして、基本的には抄録の代謝物の番号ですとか代謝マップですとか、その辺を報告書に合わせてもう一度きちんと整理し直すようにという要求をいただいております、それに合わせて抄録の修正がなされました。

評価書につきましては、修正後の情報を盛り込んだもので、既に修正させていただいたものを御準備させていただいております。

まず 10 ページになりますが、血中濃度推移について検討されておまして、審議済みのところも少し、御審議いただいたのが前になってしまいますので、ポイントだけ御説明させていただきながら進めさせていただければと思っております。

まず血中濃度推移ですが、雌雄に若干違いがありまして、雄では二相性、雌では一相性の一次減衰を示しております。

高用量では低用量時よりも吸収が遅くなる傾向が見られております。

こちらの文面につきましては、表と重複がある部分については本文の記載の整理をさせていただいております。

また、10 ページの 24 行目から、吸収についての項がございませんでしたので、追記させていただきました。

吸収率は、低用量投与群で少なくとも 67.9%、高用量投与群で少なくとも 32.9%と算出されております。

続きまして 11 ページ、体内分布につきましては、 T_{max} 付近では腎臓及び肝臓の濃度が高く、48 時間後では他に脂肪の濃度も高いという結果が得られております。

11 ページから、代謝についてです。

こちらにつきましては、代謝物の記号ですとか一覧表の修正などがなされております。

12 ページの 22 行目になりますが、ラット体内ではエトキシメチル基の脱離による F の生成とそれに続く芳香環の水酸化による M、N、D の生成及びアミド結合の加水分解による E 及び I の生成と、それに続く酸化という 2 つの主要代謝経路で代謝された後、さらに抱合化されると考えられております。

表 3 につきまして、1 ページおめくりいただきまして 13 ページの下から 6 行目のカラムになりますが、代謝物の番号を古いまま記載してしまっている部分がございます、平塚先生に御修正いただいております。

また、山崎先生にも御確認いただいております、特段の追加の修正などはない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 13 ページ、排泄の試験になります。

単回経口投与の試験では、主要な排泄経路は低用量群で尿中、高用量群では糞中という結果になっております。

14 ページ、反復での結果も、主要排泄経路は尿中という結果で、反復投与による排泄パターンへの影響は認められなかったとされております。

また、胆汁排泄も検討されておまして、15 ページの表 6 に結果をまとめさせていただいておりますが、胆汁中にも排泄が認められております。

動物体内運命試験につきましては、以上になります。

○ 上路座長

平塚先生、何かお気づきの点は。

○ 平塚専門参考人

特にありません。

○ 堀部課長補佐

すみません、今、編集上のミスに気がついてしまったので、ここは直させてください。

9 ページの冒頭で、「安全性に係る試験の概要の下」にすぐにボックスが来てしまっているのですが、この「各種運命試験は……」から【事務局より】までの 4 行は、本来、評価書にきちんと書くべきものですので、ボックスから外に出させていただいて、もとに戻させていただきます。

ラベル体の話ですとか代謝物の略称が書いてあるとか、すみません、ここがボックスの中に入ってしまった。戻します。

○ 上路座長

それでは、植物と環境のところをお願いします。

○ 横山評価専門官

15 ページからお願いいたします。

植物体内運命試験は、水稻の試験が実施されております。

幼苗の試験ですが、水耕液に被験物質を添加して試験が実施されております。水耕液中の主要成分はエトベンザニドで、水耕液中では代謝物 I が一時的に増加しております。茎

葉部では代謝物の F、I、H が検出されておりますが、いずれも微量という結果になっております。

16 ページは、水稻収穫期の試験です。

まず、8 行目に「田面水処理し、」と処理方法を記載しておりますが、ワグネルポットへの処理でございまして、「田面水」ですと本当に田んぼにまいているようなスケールを想像いたしますので、こちら「水面処理」と修正させていただければと思います。また、9 行目の「田面水」は「水」ということで、「土壌及び水を採取して」と修正させていただければと思います。

こちらの試験ではエトベンザニド処理をして、玄米には 0.4% TAR の放射能が存在していました。代謝物といたしましては E がわずかに、0.001 mg/kg 検出されましたが、他の代謝物は定量限界未満という結果が得られております。

こちらは上路先生に文章の修正をいただいております。

また、抄録修正要求事項といたしまして、回収率の数字の 0.1 未満というときの計算の扱いについて統一したという旨の回答が来ておりました。評価書では 15 行目の数字が該当しますが、こちらは特に修正の必要ございませんでしたので、そのままの数字となっております。

続きまして、17 ページでございまして。

土壌中運命試験につきまして、こちら上路先生に修文などいただいているところがございます。

試験といたしましては、まず好氣的湛水土壌中運命試験で、推定半減期は 6.5 から 11.6 日、主要分解物としては E、F、I などが認められております。

18 ページに参りまして、嫌氣的湛水土壌中運命試験です。

こちらの推定半減期は 7.5 から 18.7 日と算出されており、分解物としては E、F、I が認められております。

また、畑土壌中運命試験も実施されておりました。推定半減期は 6.1 から 7.8 日、分解物としては E、F、I などが認められております。

上路先生から、30 行目の I について、抄録では E となっているという確認がございまして、報告書で確認したところ、I で間違いございませんでした。

19 ページに参りまして、滅菌湛水土壌中運命試験です。

こちらの推定半減期は 62.4 から 70.9 日と算出されておりました。主要分解物は F、また I、H なども認められております。

土壌吸着試験では、吸着係数は 700 から 13,300 と大きな数字となっております。

19 ページ、20 ページにつきましては、細かな試験結果の数字などは表にまとめさせていただきます。その分、本文中の記載を整理させていただきます。

20 ページ、水中運命試験ですが、まず加水分解試験です。

pH 5 以上で半減期が 1 年超という結果が得られております。

また、22 行目から水中光分解試験ですが、こちらは 1 ページおめくりいただきまして、推定半減期は 235 日、分解物としては K が検出されております。

この試験につきましては抄録の修正がございまして、試験条件ですとか代謝物の記載の修正がございました。

評価書につきましては、この試験の光の条件を反映させていただきました。21 ページの 3 行目になります。

続きまして、土壌残留試験です。

こちら網かけになっておりますが、分析の対象といたしまして、親化合物のエトベンザニドと、分解物としては E、F、I と 2,2',3,3'-テトラクロロアゾベンゼン-TCAB が分析対象となっておりますが、この TCAB というのが何かわからなかったの確認しております。

この TCAB につきましては、想定代謝物として分析の対象とされたのですが、以降に実施した試験で、代謝試験なども含めて検出されなかったということで、代謝経路図を含めすべての資料に記載がないものとなっております。評価書上は分析の対象とされておりますので、このまま記載させていただいております。

土壌残留試験結果は 22 ページであります。推定半減期が算出されております。いずれも短くて、2 日から 14 日という結果が得られております。

また、22 ページの 5 行目、作物等残留試験ですが、代謝物 E、F と親化合物エトベンザニドを対象として実施されております。

稲藁で代謝物 E が 0.02 mg/kg 検出されたほかは、エトベンザニド及びいずれの代謝物も定量限界未満という結果です。

また、魚介類における最大推定残留値が算出されておまして、0.011 mg/kg という数字になっております。

推定摂取量についても算出されております。

御説明は以上になります。

○ 上路座長

植物体内運命試験と環境のところを、私のほうで大分直させていただきましたが、修正もきちんとされていますので、これで結構だと思います。

相磯先生、毒性のほうに入ってよろしいですか。

○ 相磯専門委員

遅れましてすみません。

○ 上路座長

それでは、23 ページの一般薬理から続けてください。

○ 横山評価専門官

23 ページをお願いいたします。まず、一般薬理試験です。

こちらは一通りのバッテリーで実験が実施されております。睡眠時間の延長と、PT 延

長が影響として認められております。

また、急性毒性試験は原体について実施されておりました、結果は 24 ページ表 14 のとおりとなります。いずれも高い LD₅₀の値が得られております。

また、25 ページをお願いいたします。

眼・皮膚の刺激と感作性試験につきましては、眼に対して中等度の刺激性、皮膚に対して軽微な刺激性が認められております。皮膚感作性については、Buehler 法で陰性という結果が得られております。

○ 上路座長

一般薬理、急性毒性、それといわゆる刺激性、感作性、このところについて御説明いただきましたが、特段強い症状は出ていないように思います。記載方法等、問題はありませんでしょうか。

なければ、亜急性毒性の御説明をお願いします。

○ 横山評価専門官

25 ページをお願いいたします。

評価書につきましては、特に所見についてですが、最近の評価書のまとめ方に合わせまして、事務局のほうで少し修正させていただいております。

基本的には、肉眼所見で病理組織学的に関連する所見の認められるものは削除させていただきました。また、臓器重量につきましては、最近では比重量と絶対重量の両方が伴って動いたときに影響をとるケースが多うございますので、比重量の所見につきましてはマーカーをつけさせていただいております。御確認いただければと思います。前回の審議のときに、比重量の増加だけでも影響をとったようなものがございまして、そちらにマーカーをつけさせていただいております。今回、御確認をお願いできればと思います。

まず、ラットの 90 日の試験になります。

こちらは収録修正要求事項が出ておりました、主に記載内容の整理に関するものでございますが、回答が出てまいりまして抄録が修正されましたので、それに合わせて評価書の記載を御確認いただければと思います。

相磯先生、義澤先生から既に御意見をいただいております、表 16 のところを御修正いただいているところでございます。御意見につきましては、26 ページからこちらに転記させていただいております、(1)は所見の修正に関すること、27 ページの(2)については、表 16 の腎臓の重量に関することでございます。

腎の絶対及び比重量増加を事務局で 8,000 ppm 以上の雄のほうに追記しております、これの根拠はということでございます。申しわけございません、腎の絶対重量ですが、先ほど義澤先生に御確認いただきましたところ、約 2%程度の増加ということで、ここに書くほどでもないだろうという御意見もいただいたところでございます。この記載について、再度御確認いただければと思います。

また、(3)の尿細管上皮細胞変性の状況につきまして、こちらはあらかじめ津田先生、

相磯先生、義澤先生に個表をメールでお送りさせていただきました。こちらのほう、よろしいか確認をお願いできればと思います。

(4)はコリンエステラーゼ活性についての御意見で、抄録を見ていただいたほうがわかりやすいかと思いますが、毒-24 ページに全血コリンエステラーゼ、血漿コリンエステラーゼ、赤血球コリンエステラーゼの結果が載ってございまして、赤血球コリンエステラーゼにつきましては雌雄とも 8,000 ppm 以上で増加、血漿コリンエステラーゼにつきましては 8,000 ppm 以上で低下で有意差がついています。赤血球コリンエステラーゼの増加につきましては、すみません、今回所見の 16 に入れてございせんが、こちらをどのように扱えばよろしいのか御確認をいただければと思います。また、血漿コリンエステラーゼにつきましては、通常血球または脳のコリンエステラーゼの減少について影響をとっているかと思いますが、今回は血漿の減少ということで、事務局では特に評価書には記載してございせんでした。これらの扱いについて御議論、御確認をお願いできればと思います。

ラットにつきましては、無毒性量につきましては 25 ページになりますが、雄で 2,000 ppm、雌で 500 ppm と認めているところでございます。

続きまして 27 ページ、マウスの 90 日亜急性試験になります。

こちらは相磯先生、義澤先生から御意見をいただいております、まず 1 つ目が 27 ページの 13 行目から 15 行目、網かけになっている部分の記載についてでございます。

13 行目から 14 行目の「病理組織学的変化が認められなかった」という部分につきましては、前回の御審議の際に記載いただいたものそのままでございますが、「……ことから、投与の影響とは考えられなかった」という部分については、今回、記載の整理をしたものでございます。一方、この試験に関しまして要求事項の回答が出ておまして、それが 29 ページの上の【抄録修正要求事項 2】のところですが、こちらでは 600 ppm についての判断の確認がなされておまして、BUN とクレアチニンについては影響、リンについては影響と考えないという回答が出てきております。また、抄録に「電解質等の変化については影響と考えない」という記載がございましたので、これを踏まえまして、13 行目から 15 行目の記載も御確認いただきたいことと、あと、表 18 ですが、今、御説明した所見といたしまして雄で 600 ppm 以上の欄に BUN とクレアチニンの増加、その上の用量の 2,400 ppm でカルシウム、クロール増加、リン低下という所見、また、雌で 600 ppm のリン低下という所見が入ったままになってございますので、こちらの扱いをどのようにすればよろしいか、御確認いただければと思います。

また、相磯先生、義澤先生の御意見ですが、27 ページの一番下、(2)につきましては、雌の所見の修正をいただきました。

(3)につきましては、小葉中心性肝細胞変性／単細胞壊死を最高用量に入れるべきか検討が必要という御意見です。こちらは最高用量の 9,600 ppm で 10 分の 2 例所見が見られておまして、有意差がついていないということで、このような御意見をいただいたのか

と思いますので、こちらも御確認いただければと思います。

抄録では毒-32 ページにデータがございますので、後ほど御確認いただきながら御議論いただければと思います。

マウスにつきましては他にも御意見をいただいております、29 ページ、肝重量の増加については表 18 で「肝補正重量増加」と記載させていただいております、通常、絶対重量か比重量かと整理されるのですが、この試験機関では補正重量ということで整理してきております。絶対重量のほうは必要に応じてデータをお配りできるようにいたしておりますが、絶対重量自体は肝臓で増加しております、通常の比重量が算出されていないという状況でございます。この点、どのように評価いただけるのかという点について、御議論いただければと思います。お願いいたします。

あと、脳コリンエステラーゼの増加ですね。この試験では増加が認められておまして、これの扱いについて御議論いただければと思います。通常、増加については余りケースがございませんで、調査会での判断の基準としましては、脳で 20%の減少を認めたときに、コリンエステラーゼ阻害剤としては影響ととりましょうという基準があるということで、今回はまた別のケースとして御判断いただければと思います。

あと先生方からいただいているのは、摂餌効率の軽度低下とクッパー細胞の色素沈着についての御修正ということで御意見をいただいております。

亜急性については、以上です。

○ 上路座長

それでは 25 ページに戻っていただきまして、ラットの亜急性毒性試験の結果からでございます。

まず最初に、相磯先生と義澤先生からいただいたコメントから始めましょうか。修正いただいた表 16 の毒性所見の用語が変更になってきたということ。

それから、ちょっと順不同になるかもしれませんが、いわゆる比重量と絶対重量、これが両方変動した場合に記載しているという経過がある。5 年前の評価書では比重量だけでもこういう形で所見として取り上げてきたが、果たしてそれでいいのかといったこと。これをそのまま残しておく必要があるのか、本当に重要な所見と考えられるのかを考えていただきたいと思います。

それと 8,000 ppm のところで、先ほど御説明がありましたが、義澤先生のほうで腎絶対重量はもう削除していいのではないかという御判断があったということです。

それと 4 番目、これは赤池先生にコメントしていただきたいと思います。

どこからでもいいのですが、義澤先生のほうからいきましょうか。

○ 義澤専門委員

まず、26 ページの一番最初の表 16 の修正事項ですが、胸腺の萎縮と腎臓の尿細管上皮細胞の変性という所見をそれぞれ追記あるいは削除しています。それは農薬抄録を見ながら正確な追記をした次第でございます。

2 番目、27 ページの 2 番目ですが、先ほど上路先生がおっしゃいましたように比重量と絶対重量、今の判断では、両方とも変化があった場合に影響ととらえるべきだろう基準を設けておりますが、オリジナルの表 16 を見てみますと、8,000 ppm では有意差が認められなかったことから、投与の影響と判断したと記載されています。

先ほど部会が始まる前にデータを見せていただいたのですが、ほんのわずかな変動で、普通なら毒性所見ととらないだろうと。後で相磯先生に数値を確認していただいたらいいと思いますが、そういうことで、腎臓については重量の変化というのは削除すべきだろうと思います。

3 番目、尿細管上皮の変性の状況、実際にこれは報告書のテーブルを見させていただきました。まず、この変化につきましては用量相関性が認められて、雄の 8,000 ppm、雌の 2,000 ppm 以下では発生が認められなかったことを確認しておりますので、これはこのまま毒性所見として挙げておくべきだろうと考えております。

4 番目は赤池先生から、状況についてどう判断すべきかということで。

○ 赤池副座長

コリンエステラーゼ活性の増加という点ですが、先ほど横山さんから説明がありましたように、以前コリンエステラーゼ阻害についてはかなり審議をいたしまして、有意差をもってさらに 20%以上の阻害があった場合には毒性影響ととらえると。その場所としては脳赤血球ということを経緯として決めた経緯がございます。

ただ、そのときも活性の増加、増大についてはそういったケースがなかったということもございますし、普通余りないことですので、余り審議しておりません。極端なことを言いますと、こういったコリンエステラーゼ活性の増加が毒性影響になるかどうかということとも関係するのですが、少なくとも薬理的には、そういうことがあり得るかどうかは別にして、何倍も何十倍もコリンエステラーゼ活性が増大した場合には何か影響が出る可能性はあるかもしれませんが、少なくとも数十%程度の変化で増加するといった場合には、生理学的あるいは薬理的には変化は全く見られないと考えられますので、そういった点では、この赤血球のコリンエステラーゼ活性というのは末梢神経系の代用として見ているものですが、末梢神経系でこの程度の変化、数十%程度活性増加が起こったとしても毒性が出ることは考えられませんから、私の判断としては毒性影響としてとらえる必要はないと考えます。

○ 上路座長

相磯先生、義澤先生、今の赤池先生の御判断でよろしいでしょうか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 義澤専門委員

これは脳の場合も同じ考えですが、後ほど脳の場合も出てきますが。

○ 赤池副座長

脳も同じように考えたらよいと思います。5年前に脳のほうは毒性として残してしまっていて、そのときの経緯を記憶しておりませんが、今回、他の先生方が御異存なければ削除して構わないのではないかと考えます。

○ 上路座長

それと、表 16 で黄色のマーカーがついていますが、いわゆる内臓の比重量だけが増加、この場合を毒性所見として書き込むかどうかという御判断。今までは絶対と両方揃ってということでしたが、かつて、5年前にはこういう書き方をしたということですが、ここら辺の御判断はどちらから。

○ 相磯専門委員

まず、32,000 ppm、雄の副腎の比重量の増加です。これにつきましては抄録の毒-25を見ますと、左右ともに副腎重量が比重量で約 20%増加しています。しかし、この分の体重抑制が見られています。その他、特に副腎の障害を示すような毒性所見は余り認められていませんので、この副腎比重量の増加は体重減少に伴うものと考えてもいいのではないかと思います。したがって、これは削除したほうがよいと思います。

○ 上路座長

その他の、脾臓ですか、あるいは 8,000 の腎臓の比重、ここに関しては。

○ 堀部課長補佐

脾臓も同じ表の真ん中ぐらいで、雄は 8,000 と 32,000 が 107 と 116、雌で 114 と 118 です。いずれも比重量です。

○ 義澤専門委員

脾臓に関して言えば、これは体重の影響だろうと私は考えました。なぜかといいますと、血液学的に貧血があり、病理組織学的に脾臓の髓外造血の増加が認められています。このような変化の場合、ひどくなると脾臓の重量が増加するのが一般的です。そういう矛盾がありますので、恐らく今回ここで見られる脾臓の比重量の変化には体重が影響しているだろうと判断しました。絶対重量も上がっていません。

○ 上路座長

そうしますと、このマーカーがついているところは全部削除するという御判断ですか。

○ 義澤専門委員

そのように思いますが、他の先生はいかがですか。

○ 上路座長

相磯先生、津田先生、御判断は。

○ 相磯専門委員

8,000 ppm の比重量の増加は削除ですね。脾臓はそれでいいと思います。

○ 上路座長

全部についてですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

津田先生、今の御判断でよろしいでしょうか。

○ 津田専門委員

はい。

○ 堀部課長補佐

先生、雌の腎臓の比重量は 8,000 ですが、8,000 以上で、左右分かれておりますが、8,000 が 108 と 114、32,000 で 108 と 114 で数字変わっていないのと、32,000 の投与群では絶対重量は逆に下がっている状況にあります。

○ 上路座長

32,000 は下がっていますよね。

○ 義澤専門委員

体重の影響だと思います。

それと、雌の副腎は絶対重量、比重量とも増加していますので、これは影響と判断すべきだと思います。

○ 堀部課長補佐

網かけのすぐ下です。

○ 上路座長

副腎の絶対及び比重量、これが両方上がっているのはこのまま影響とする。

表 16 全体を通して、所見について何か残して置いたほうがいい、あるいは削除したほうがいいという御判断がありますでしょうか。

○ 堀本専門委員

ちょっと質問よろしいですか。

多分、後の繁殖試験のところで出てくるのですが、腎臓、尿細管上皮細胞の変性というのは、色素沈着の所見との関係はあるのですか。

○ 義澤専門委員

見ていないからわかりませんが、多分関連しているのではないのでしょうか。どのように関連しているかわかりませんが、腎臓の色素沈着についてはパーツ染色という特殊染色がある試験で実施されています。それは鉄染色です。だから鉄の沈着が認められているということです。恐らく何か関連しているのだらうと思います。

○ 堀本専門委員

ここの変性というのは、特に何も書いていないわけですね。

○ 義澤専門委員

何も書いていません。

○ 上路座長

必ずしも因果関係が明確ではないということ……。

○ 義澤専門委員

同時に変化が見られていたら、やはり関連ありと考えたほうがいいのではないのでしょうか。いかがですか。

○ 相磯専門委員

これはどういう変化かよくわかりませんが、もう一つ考えられるのは、この薬剤、あるいは未変化体あるいは代謝物がここにたまっているということですね。

○ 義澤専門委員

鉄染色が陽性なのです。だから、その辺はいろいろ重複した変化だろうと思います。

○ 相磯専門委員

でも、その鉄染色陽性の部分とこの色素と……。

○ 義澤専門委員

違うかもしれませんね。

○ 上路座長

後から出てくるかもしれませんので、問題があればまたそこをお願いします。表 16 の毒性所見の一覧はこれでいいということで、次に移りたいと思います。

事務局、それでよろしいですね。

それではマウスのところですが、ここは、13 行目から 15 行目に対する考え方と、ここについて表現を変えるのか、重要な箇所なのかどうかも判断して削除するということも考えられるのかなと思いますが、ここの御判断。

相磯先生からいきましようか。

○ 相磯専門委員

1 つ確認したいのですが、今の事務局案というのは 2007 年の前回審議の抄録を参考にした記述ということでよろしいのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 相磯専門委員

そうすると、今、提出されている抄録から考えますと、尿素、窒素とクレアチニンについては、やはり投与の影響と考えたほうが良いと思います。たとえ病理変化がなかったとしても、これは残したほうが良いと考えます。

○ 上路座長

表 18 のところは当然毒性所見として残しておくが、それに関する 13 行目から 15 行目の書き方は別の問題ですね。

その他のところ……、電解質。ここがよくわからないのですが。

○ 義澤専門委員

確認させていただきたいのですが、27 ページの 13 行目から 15 行目は残しませんね。

○ 上路座長

……とっていますが。

○ 義澤専門委員

残したらだめですよ。

○ 上路座長

そうっていますが、それでよろしいでしょうか。

○ 義澤専門委員

BUN、クレアチニンは明らかに毒性所見です。

○ 上路座長

私はそう思っていました、それでよろしいのですね。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

では、13行目から15行目までの3行は削除ということでお願いします。

そうしますと、表18のところだけ少し整理するということですが、600 ppmのところのクレアチニンですか、そのところは、相磯先生は残しておいていいという御判断に聞こえました。

それと、2,400のところのカルシウム、クロール増加、リン低下、これも残しておいてよろしいのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

データは、毒-30 ページ表の中です。ちょうど真ん中あたりにナトリウム、カリウム等々表の真ん中から下に向かって電解質関係のデータがございます。

カルシウムに関しては雄で104、102、クロールに関しては104、104、リンは92、95ということで低下です。雌も600以上でリンの低下をとっていますが、これが150のところからで92、87、87、84で、92を却下していただいて600からとっていたものと思われるのですが、この取り扱いを。なお、申請者はこれについて、表の真下ですが、電解質その他の検査の項目で統計学的有意差が認められた変化は、検体投与と関連のない変化と考えられたとおっしゃっています。

○ 上路座長

関連性がないという変化。毒-30 ページの表を見ていただきますと、それほど大きな影響とは見えないのですが、この2,400 ppmのところの所見を残しておく必要があるのかどうか。私は、余り明確ではないと……。

○ 津田専門委員

必要ないと思います。用量依存性がありませんし、そんなに大きな変化でもないので、これはとらなくていいと思います。

○ 上路座長

そうすると、2,400 ppmの雄のところは、いわゆる電解質は要らない。ありがとうございます

ざいます。

よろしいですね。

(「はい」と声あり)

○ 上路座長

では、ここは削除。

○ 堀部課長補佐

津田先生、今、用量相関性というお話をいただいたので関連で伺いたいののですが、先ほど尿素、窒素とクレアチニンに関しては毒性だという強い御意見がありましたが、これも一見、用量相関性がないような変動ですが、これは毒性ととらえたほうが良いということて間違いありませんか。

○ 津田専門委員

いいと思います。多分、腎の排泄が悪かったときは最初から上がって、どんどんパーッと上がらなくても 2 つが、同じ項目が上がっているのです、それは大きさから考えてもとるべきだと思います。

○ 上路座長

もう一つ、これは赤池先生に、脳のコリンエステラーゼの増加、ここについて見ていただけましたでしょうか。

○ 赤池副座長

これも先ほどの御説明と全く同じことですが、毒性所見としてとる必要はないと考えます。ですから表からは省き、また、本文中に「脳コリンエステラーゼ増加等」と書かれている部分も削除ということをお願いしたいと思います。

○ 津田専門委員

赤池先生、確認ですが、こういうことですね。普通に脳のコリンエステラーゼも十分量あるから、20%くらい減っても大丈夫だ、まして少し増えたくらいは何でもない、こういう感覚ですね。神経症状も何も出ていませんものね。

○ 赤池副座長

それと、阻害のほうは、さらに減りますと当然毒性が出てまいります。ただ、この場合、恐らくこの剤によって何か活性変化が起こったというよりも、仮にこれが何か意味のある変化だとすれば発現の増大ということが考えやすいとは思いますが。いずれにしても、アセチルコリンエステラーゼの変動だろうと思いますが、それが多少増えても脳の神経系におけるアセチルコリンを介する神経伝達がそう大きく影響を受けることは考えられませんので、つまり活性が上がるという方向は毒性につながりにくいということですから、活性増大のほうは毒性ととらえる必要はないという考え方です。

活性阻害のほうは毒性につながる可能性がありますので、少し安全を見越して 20%以上は阻害と見なすということにはなっております。

○ 上路座長

表 18 を整理しますと、2,400 ppm 以上のところのカルシウム及びクロール増加、リン低下、これは消えるということ、600 ppm の脳コリンエステラーゼ増加も消えるということ。それと、雌のほうの「リン及び……」のリンも消えるということですね。

そうすると、28 ページの 2 行目、赤池先生から御指摘がありました 600 ppm 以上投与群の雄で脳コリンエステラーゼ、これは消えてしまいますので、別なもの、血液、尿素窒素、あとクレアチニンですか、こういうものを入れておくことになります。いいですね。

○ 義澤専門委員

津田先生、ちょっと教えていただきたいのですが、コレステロールの低下が見られていますが、これはどうなのですかね。低下して……、これは毒性ですかね。ちょっと気になったので。低下はしているのですが、生体にどのような影響を及ぼすかを考えたときに、この 85%、もう微々たる……、微々たるという言い方はおかしいですが。

○ 津田専門委員

TG が下がっているわけでもないし、あえて書かなくても。ADI 設定に関係ないので。

○ 上路座長

では、600 ppm のリンの行は 2 つとも消えることになります。

○ 堀部課長補佐

先生、雄の 9,600 のトータルコレステロールはどうですか。

○ 津田専門委員

非常に高用量なので、今、言ったように ADI 設定に関係ないので、あえて書かなくても構わないのではないかと思います。入れておいても構わないと思います、ここに T.chol 低下を入れても、それは構わないと思いますが、どうしてもという理由がない。

○ 上路座長

義澤先生と相磯先生、よろしいですか。

そうしましたら、表 18 はこれで完全と見てよろしいですね。それと補正重量についてですが、2,400 の雌の補正重量という扱いについて、これをどう考えますかということですね。

○ 相磯専門委員

これは余り聞き慣れない用語を使うよりも、普通ここで審議されている用語にしていたほうがいいと思います。それは、そんなにデータがないわけではなくて、要求してもこれはできる仕事だと思えますから、お願いしたいと思えます。

○ 津田専門委員

おっしゃるとおりだと思いますが、この補正というのは、体重をこのように動かしたときに体重に依存して臓器重量が増えるのだという相関を見ながらやっているわけですよ。ところが今、体重は減少気味なのです。ですから、どちらかというとなりに出すより絶対重量は出なくなる方向にあると思うのです。だから、この絶対重量は信じられるのか、普通のやり方をすれば絶対出るし、むしろこれだったら私は相対重量も出るのでは

ないかと思うのですよ。だからここは、ちょっとの判断ですが、言うとなかなか時間がかかるでしょう。もう絶対重量をもって毒性と見てしまってもいいかなと……。

○ 堀部課長補佐

先生、今、絶対重量の生データがあるのでテーブルをお配りします。明らかに高用量群で増えているのは御覧いただけだと思いますが、これでさらに要求すべきかどうかを御判断いただければと思います。

○ 津田専門委員

データは見なかったがこれを予想していたのですよね。だから私はとっていいのではないかと思います。それでも…。先生の言われることが正しくて、本当は相対で比べてやらなければいけないのですが、出るのではないかと。

ちょっとすみません、これ、体重増えていますよね。抄録には減ったと書いてありますよね。

○ 堀部課長補佐

裏側の雌は体重が減少気味だと思いますが、傾向にすぎなくて、別にそんなトレンドとして減っているわけではありませんが。雄は確かに増えているか、ほぼ同量ですね。

○ 津田専門委員

ですよね。

○ 堀部課長補佐

ただ先生、それを勘案したとしても、肝臓の増え具合との関連だとは思いますが、そこをごらんいただければと思います。ですから、雄のほうはそれで絶対重量の変化をもって毒性ととるかということところを御判断いただきたいと思います。雌のほうはそれにプラスしてもう一つ、もし毒性ととる場合、どこでとるかというやや難しい問題がついてまいります。

確かに先生が御指摘のとおり、体重の雌雄別のテーブルがこちらにあります。それでも最高用量群は増加傾向です。ですから、抄録の記載が十分ではないかなと。ただ、最終的な体重は3g程度の差だというのは、事実としては間違いありません。今、お配りしたものが正確な数字だと思います。

○ 義澤専門委員

雌の場合、低用量、それからグループ1、グループ2とグループ3も通常の、比重量を出したら有意差が出てくる気がします。そうすると絶対重量も比重量も両方とも有意差が出てきて、低用量から影響と判断せざるを得なくなってしまうような気がします。

○ 津田専門委員

もう一つ、今までの議論の中で、私の記憶では相対重量と絶対重量がともに動いた場合には病理組織所見がなくともとる。

○ 義澤専門委員

そうです。

○ 津田専門委員

片方の場合には病理所見等を考えながら総合的に判断して、それ単独では毒性と見ない。先生、御専門の立場から見て、この肝重量が、例えば小葉中心性の変性だとか壊死だとかこういったものが出ているものと比べてあり得るとすれば、もう絶対重量の増加だけでもこれを毒性と見られるという専門の先生方の御判断があれば、それでいいのではないかと思います。

○ 義澤専門委員

肝細胞肥大と異なると思っています。

マウスの 2 年間の試験では、肝細胞肥大は認められていません。重量増加が出ていますが。ラットでは肝細胞肥大が出ています。

○ 堀部課長補佐

ラットの 2 年では、中間屠殺群ですから 1 年のところで肝細胞肥大が。雌はもともと出ますし、雌雄ともに出ています。ドーズとしては、雄で 1,400、雌で 20,000 です。この場合には、前がん病変も明確に出るような変化にはなっています。

○ 義澤専門委員

相磯先生、雌の一番下の、どう思いますか。

○ 相磯専門委員

私も今、それを睨んでいたのですが、150 ppm、113%、600 ppm、107%、この辺のところは用量相関ありませんね。体重変化があるのはトップドース、9,600 だけですか。ということは、ここは恐らく肝臓にはそれほど大きな影響はないのではないかと思います。

150 ppm と 2,400 は非常に近いのですが、2,400 では 1%の被験率で有意になっている。このあたりから、恐らく肝臓に影響があると見ていいのではないかと思います。雌の 2,400、9,600 あたりから。

この補正重量を使うことによって、比重量なしで臓器重量の増加を今後、言っているかどうかということもありますよね。今まで比重量と絶対重量とペアで見ていたわけですが。

○ 義澤専門委員

これをそのまま OK したときに、幹事会のほうで指摘が出るのではないかと懸念します。

○ 上路座長

でも、これはこの部会として判断して、補正重量でも評価できるかどうかという判断だと思います。

○ 津田専門委員

まず補正ということに関して、雌に関しては体重が一番上で減っていますよね。ですから、少なくとも 9,600 については両方とも増えているだろうと思うのですよ。雄も 9,600 はそこだけが非常に増えているので、これも増えているのではないかと思います。書き方として、ここで苦しんだことを書いておけばいいのではないかと思います。苦しんだというのは、よく JECFA の表現にもありますが、「相対重量が記載されていないので通常の

判断はできないが、絶対重量の増加の程度を比較して、雄、雌ともに 9,600 ppm では肝臓の重量増加があったと判断した」と。

○ 上路座長

そのことを欄外に、肝補正重量の考え方として、今、先生がおっしゃったことを書いておけばいいということを御提案いただきましたが、義澤先生、相磯先生、それでいかがでしょうか。

○ 相磯専門委員

よしとしましょうか。

○ 義澤専門委員

よしとしましょう。

○ 上路座長

事務局、よろしいですか。

○ 義澤専門委員

データがないし。

○ 堀部課長補佐

両方とも一番上だけということで、そこに脚注マークをつけて、脚注に津田先生がおっしゃったように、本試験においては肝の比重量は算出されていないが、絶対重量の変化の程度を総合的に勘案し、9,600 ppm 投与群について毒性と判断したというようなことでよろしいですか。

○ 上路座長

はい。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 義澤専門委員

1点教えてください。これまで補正重量で評価した剤はありましたか。何か前に見たような気もするのですが。

○ 堀部課長補佐

補正重量が出てきていた剤はあります。ただ、その場合には比重量がついているケースのほうが多いので、補正重量を無視してもとれたケースと。ただ、たしか私の記憶の中でも絶対重量と補正重量で毒性と判断していただいたケースもあったと思います。なので飛び出た判断ではないと思いますし、今回の場合には絶対重量から御判断いただいたものですので、トータルで御判断いただいたものと思います。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。これについては解決したということになります。

そうすると、表 18 は全部済みませうでしょうか。

○ 堀部課長補佐

あと 28 ページのボックスの(3)、先生方からいただいているエキスパートジャッジの御検討が、小葉中心性肝細胞変性、単細胞壊死について、有意差はつきませんが、これを毒性ととることについてもう御判断をいただいたのか、確認させてください。

○ 上路座長

確認を。

○ 義澤専門委員

これは、毒性として取り上げるべきです。

○ 上路座長

そうすると、亜急性毒性はラットとマウス、これ 2 つだけです。

よろしいですか。

それでは、29 ページのイヌの慢性毒性試験について、お願いします。

○ 横山評価専門官

29 ページの 4 行目から、イヌの 1 年の試験になります。

こちらは既に本文中に御修文をいただいております。

まず、「検体と思われる白色物を含む便」という部分で、前回の部会でどのように解釈したかにもよりますが、意義は少ないという御意見をいただいております。前回の御審議の中では、特段の議論はございませんでしたので、御紹介させていただきます。

あと、このイヌの試験表 19 所見につきましては本文中に既に入っていますので、こちらの表自体は記載整理で削除させていただいております。

30 ページの 7 行目から、ラットの併合試験になります。

こちらにつきましては抄録修正要求事項の回答を受けて記載を整備させていただいております。「ケージトレイペーパーの暗色化」の削除、その他「肝変異細胞巢」の用語など、こちらを修正させていただいております。

こちらは肝臓の再検査が実施されておりまして、こちらにつきましては GLP で行われ、相磯先生、義澤先生から、信頼できる結果であると思っておりますと御確認をいただいております。

すみません、表 20 に戻らせていただいて、こちらも腎の比重量低下という比重量だけの変化がございますので、網かけのところになりますが、ここの判断をお願いしたいのと雌の脳コリンエステラーゼ増加、こちらは前から入っていたものでございますが、今日の御議論を受けて、削除してもよろしいかどうか御確認いただければと思います。

また、肉眼所見といたしまして 20,000 ppm の雌雄に肺の点状出血が入ったままになっておりますが、こちらの扱いについても御判断いただければと思います。

それからコレステロールの低下ですが、さっきとらなくてもよいのではないかと御議論いただいたところですが、これは雄でございますので、こちらも御判断いただければと思います。お願いいたします。

続きまして 32 ページ、マウスの 18 カ月試験になります。

1 ページおめくりいただきまして、まず、腫瘍性病変として肝細胞線種の雌での増加、あと、肝細胞腺種プラスがんにつきまして Peto の傾向検定で傾向が出ているのと、Fisher 直接確率検定で雄の 10,000 ppm に有意差がついております。この結果を受けまして、腫瘍発生について本文中の記載ですが、相磯先生、義澤先生から御修文いただいているところがございます。

ここで御確認をお願いできればと思います点が、33 ページの 8 行目から 10 行目、肝細胞腺種と肝細胞がんを合わせた発生で増加傾向が認められたというのは、Peto の傾向検定で傾向があるということかと思いますが、Fisher のほうでも有意差がついております。このような場合「増加傾向が認められた」という記載にしたほうがよろしいのかどうか、御確認いただければと思います。

33 ページの表 22 ですが、10,000 ppm の雄で肝腫瘍、雌で肝腫瘍と隆起を残してしまっておりまして、こちらは削除してもよろしいかどうか御確認いただければと思います。相磯先生、義澤先生から御意見いただいているところがございます。

以上、お願いいたします。

○ 上路座長

29 ページに戻っていただきまして、ここについてはいわゆる白色便ですが、これについての削除があったということで、これは削除ということでもよろしいですかということだと思います。

9 行目から文章がありますが、10 行目からの 1,250 mg/kg、ここだけが残るのですね。比重量の増加傾向が認められたということ。それで、表 19 が全部消えたということになります。(1)のところは、これでよろしいですね。

次に(2)、ラットのほうですが、これについて表 20 を見ていただきまして、肺の点状出血。これは肉眼所見だから要らないだろうという事務局からの指摘です。

それと、脳のコリンエステラーゼ増加ですか、これについても、先ほどからの議論で要らないだろうということ。

それから、マーカーがついている腎比重量について確認したいということですが、全部外してもよろしいですかということだと思いますが、よろしいでしょうか。義澤先生。

○ 義澤専門委員

よろしいと思います。

○ 上路座長

相磯先生は。

○ 相磯専門委員

私もいいと思います。

○ 上路座長

津田先生もよろしいでしょうか。

○ 津田専門委員

はい。

○ 上路座長

では、外してください。

ということになりますと、ラットのところも全部これで……。

○ 堀部課長補佐

先生、コレステロールの低下をもう一度。

○ 上路座長

これは残すということですよ。

○ 義澤専門委員

これは残しておいたほうがいいのではないですか。

○ 上路座長

それと、1,400 ppm で（52 週時のみ）とついでありますが、これもそのままですか。

○ 堀部課長補佐

抄録の毒-40 を御覧いただければと思いますが、上の表が雄で、下から 2 段目にコレステロールがあるのですが、1,400 では 52 週のところでポンと 82、1 カ所だけ低下しています。20,000 のほうは 13 週から 104 まで継続して低下なので、この 52 週 1,400 を。

○ 義澤専門委員

私は、20,000 だけでいいと思います。

○ 上路座長

赤池先生、82 というものは残しておく必要がありますか。

○ 赤池副座長

52 週時のみですか。

○ 上路座長

のみというところ。

○ 赤池副座長

ここ 1 点だけですから、外してもよろしいのではないのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

それでは、20,000 のところだけ残させていただきます。

○ 上路座長

それで揃いましたよね。

その次のマウスのところですが、ここに文章が書いてあって、結局 8 行目から 10 行目、相磯先生と義澤先生が修正してくださいました。これは上の 1 行目からの文章を整理していただいたと思いますが、そのように理解してよろしいのでしょうか。

○ 相磯専門委員

そうです。ただ、先ほど事務局から指摘がありましたように、ここは Fisher 検定で雄のほうに増加があるということなら、それはちょっと考えなければいけないかもしれませ

んね。これは Peto 検定の話ですね。増加傾向というのは。

○ 堀部課長補佐

評価書 34 ページの一番上、表が泣き別れになってしまっていて恐縮ですが、34 ページ一番上で、腺腫と癌を足した場合に 12、15、17、21 ということで、21 の右肩にアスタリスクがついているかと思いますが、これが Fisher で 21 という数字に対して有意差がついているということで、ここは正確性検定でも有意差がついたものでございます。

○ 上路座長

33 ページの 10 行目は「増加傾向」でなくて「増加」が認められたと言い切ってもいいのではないかとことです。相磯先生、よろしいでしょうか。

○ 相磯専門委員

結構です。

○ 上路座長

それと 34 ページのボックスの中、抄録修正要求事項、これは前の抄録修正要求事項であって、回答の要約というのは相磯先生も義澤先生も御覧になって、よろしいということでしょうね。

それと、35 ページの下のボックスの肉眼所見の記載は必要ありませんということで、先ほどおっしゃったように表 22 を整理したということになると思います。

それと、表 22 の 1,000 ppm の肝絶対重量増加。これは残しておいてもいい……、これはどうなのでしょう。この表はどこにありますか。

○ 堀部課長補佐

毒-73 ページを御覧ください。マウスの試験の臓器重量の記載ですが、毒-73 ページの一番下、臓器重量の記載で、1,000 で 129、10,000 で 119 というのが雄の数字です。雌も 10,000 ppm のところ、一番上に肝の絶対重量増加と今、所見としてあるのですが、こちらは 105 という結果になっています。

ちなみに雄のほうですが、この重量増加をとるかとらないかで NOAEL が 1 段変わることになろうかと思えます。

○ 上路座長

上がることになるわけですね。必ずしも用量相関的ではないように見えるのですが。

○ 津田専門委員

これは、比重量をやった上で差がないということですか。

○ 堀部課長補佐

抄録には「対体重比を算出した」と書いてございますので、比重量も出ていて、有意差がついたのが絶対重量だけだと。すみません、今、報告書を確認させます。

○ 津田専門委員

ただ、絶対だけ見ると 119 ですが、そのときの体重は 84 で減っていますから、そういう面から言えば肝臓重量は用量相関性がないのではなくて、増えているような気がします。

それで比重量が全くないというのは、ちょっと不思議な気がするのですが。これだけあればね。

○ 堀部課長補佐

すみません、それを探している間にすごく素朴な質問を1つさせてください。

「変異肝細胞巢」と「肝の変異細胞巢」は、統一するときにはどちらが正しい表現でしょうか。実はラットのところは「変異肝細胞巢」となっていて、マウスの試験では「肝変異細胞巢」となっていたので、すみません、毒性がわからない人間としてはどうしたものかと。

○ 義澤専門委員

どちらか取り決めしましたよね。

○ 堀部課長補佐

特に決めてはいませんが、普段の評価書は「変異肝細胞巢」と書くほうが多いので、それで統一していいものかという確認だけです。

○ 義澤専門委員

統一してください。

○ 堀部課長補佐

わかりました。どちらかが間違いであるとか、そういうことではないということでしょうか。

○ 義澤専門委員

たしか用語は決まっていますと言われた覚えがあるのですが、特に決まっていないのですか。統一してください。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 上路座長

では、今の点は確認していただいているということで、ちょっと飛ばします。

あとここでやらなくてはいけないのは……、どこが残っていますか。

○ 義澤専門委員

先ほどの肝臓重量は、取り上げるということによろしいですね。

○ 上路座長

今、確認していただいていますので。

○ 堀部課長補佐

こちらで生データを見ているので、後ほど。

○ 上路座長

他に、表 22、23、あるいはこの文章についてお気づきの点ありますでしょうか。

なければ、事務局に調べていただいている間、お休みにしましょうか。

○ 堀部課長補佐

データを見ていただいたほうがよさそうなので、少し休憩をとっていただいて、その間に、先生方にはお手間をとらせてすみませんが、ちょっとデータを御覧いただければと思いますが、いかがでしょうか。

○ 上路座長

今のところを宿題にして……。

○ 堀部課長補佐

今のところのデータが見つかりましたので、少しお時間いただいて、御覧いただければと思います。

○ 上路座長

それでは、3時40分までお休みさせてください。

(休 憩)

○ 上路座長

再開させていただきます。

先ほど宿題になっておりました33ページ表22、肝の絶対重量のところはどうなったのか、津田先生から御説明いただきます。

○ 津田専門委員

義澤先生、お願いします。

○ 義澤専門委員

それでは、私から言いましょうか。

雄の1,000 ppmの肝臓の絶対重量増加をどうするかというのがポイントなのですが、この雄の1,000 ppmに関しましては毒-80ページを見ていただきますと、好塩基性の変異細胞巢、変異細胞巢はちょっと、有意差がついていないのですが、増えている可能性があります。有意差が8例というふうに。恐らくこのような変化が関連しているのではないかと3人とも考えまして、1,000 ppmの肝絶対重量の増加は影響として残して置くべきだろうと判断しました。

追加は津田先生、お願いします。

○ 津田専門委員

ここの抄録に出ている限局性腿色が、有意差を伴って1,000 ppmから用量依存的に増加している。この原因は、今、義澤先生が言ったようなこととも考えられるので、比重量はないがかなり大きく、30%近い臓器重量の変化から、1,000、10,000は毒性と考えた、こういうことです。

○ 上路座長

それと確認ですが、33ページの上のほうの文章については、8行目から10行目までの文章入れかえるということによろしいですね。

○ 横山評価専門官

すみません、先ほど私のほうから御説明申し上げたときに、34ページの一番上の行で、

雌の肝細胞腺種と癌を足し合わせたものについて失念しておりまして、こちらも Fisher で有意差がついておりますので、33 ページの本文、9 行目の「10,000 ppm 投与群の雄では肝細胞腺種と肝細胞癌を合わせた発生で増加傾向が」というところですが、ここは「雌雄として増加が認められた」ということでよろしいかどうか、御確認いただければと思います。

○ 上路座長

10,000 の雄だけでなく、雌についても……。

○ 相磯専門委員

これにつきましては、雌のほうでは肝細胞癌の発生はなかったように記憶していますが。

○ 横山評価専門官

癌につきましては、33 ページの一番下の行ですべてゼロということで、癌はございません。

○ 相磯専門委員

雄は、肝細胞腺種、腺癌、両方出ている。雌は肝細胞腺種だけの増加、良性腫瘍だけの増加になっています。そういった意味で……。

○ 堀部課長補佐

わかりました。では、原文のままです。

○ 上路座長

そうですね。どうもありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

整理させていただくと、雄の場合には良性腫瘍と癌と、それぞれを取り上げてもつながら、足し上げたら増加しましたよということに対して、雌の場合には良性腫瘍が出たことを明確にするという趣旨でよろしいですね。

○ 相磯専門委員

おっしゃるとおりです。

○ 上路座長

それでは、ラットとマウスの慢性のところを終わりにしたいと思います、よろしいでしょうか。

それでは、35 ページの 12、生殖発生のところをお願いします。

○ 横山評価専門官

35 ページ、ラットの 2 世代繁殖試験からになります。

こちらは 36 ページの表 25 に所見をまとめさせていただいております。

堀本先生から御意見をいただいております、臓器重量について、こちらは今、テーブルを配付させていただきましたので、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が、脳重量と肺の重量について御確認、すみません、比重量だけの増加が肺と肝と副腎と脳ですか、ございますので、御確認いただければと思います。

37 ページにいきまして、妊娠率の低下が認められておりますが、交尾率と受胎率を分けて、統計処理を含めて再評価が必要という御意見です。

あと、交配期間の延長についても根拠を明確にする必要があるということで御意見をいただいております。

また、4 番目の膣開口発現日の統計処理ですが、こちらの膣開口日齢 51.3 日と対照群の 32.9 日というのは報告書でも確認させていただいて、数字自体は正しい数字でした。統計学的な有意差も報告書ではついていないということですが、この点、御議論いただければと思います。

5 番目は、開口膣狭窄というのがどういうものか説明が必要ということ。

あとは、先ほど御確認がございましたが、腎臓の所見の上皮褐色色素沈着の意義をということです。

それから、36 ページ表 25 に戻っていただきまして、堀本先生からいただきました児動物の F_{2A} の膣開口観察用の所見で、開口した膣を防ぐ組織系発現数の増加について (?) といただいております、報告書上は「threads of tissue」という記載になっているかと思っておりますので、こちら御確認いただければと思います。

繁殖については、このような御意見をいただいているところでございます。

あと、出生時の体重と摂餌量の増加について確認が必要といただいていたかと思っておりますが、該当する報告書の部分を確認いただきながら御確認をいただければと思います。すみません、違う試験でした。申しわけございません。

繁殖は以上でございます。

次に 38 ページ、ラットの発生毒性試験でございます。

こちらは母動物、児動物で検体に起因する毒性所見は認められなかったというものでございますが、投与量について御意見がございました。この試験は対照群と 1,000 mg/kg の 2 群で試験を実施してございますが、この点についての御指摘でして、まず、【事務局より】のところに御説明を書かせていただきましたとおり、日本のガイドラインでは、最高用量は 1,000 mg/kg で毒性影響が認められない場合は、それ以上の高用量で実施することはないとされていますが、1,000 だけでいいかということについては明記されておられません。

また、御参考ですが、OECD のガイドラインでは、1,000 mg/kg/体重/日の 1 用量経口投与試験で毒性影響が認められない場合、英語部分の一番下になりますが、「full study using three dose levels may not be considered necessary.」とされているところでございます。

また、過去の事例についてということで堀本先生からいただいておりますが、過去に 1 剤、1988 年に実施された試験でゼロと 1,000 mg/kg の 2 群で実施されておまして、特段の影響が認められないという試験で評価されているものがございました。

今回の試験の場合は 250~2,000 mg/kg の間で予備試験が実施されておまして、

2,000 まで特に影響がなかったという予備試験を踏まえての用量設定という点も御考慮に入れていただき、御評価いただければと考えているところでございます。御検討をお願いいたします。

39 ページに参りまして、ウサギの試験です。こちら毒性としては、母動物でも児動物でも認められませんでした。こちら用量設定についてゼロ、500、1,000 で、1,000 を頭に 3 群しか試験されていないということで御意見をいただいております。ガイドライン等の規定につきましては、ラットと同じになっております。

あと、先ほどちょっと申し上げました体重と摂餌量の変化につきましては、この試験が該当してございました。申しわけございませんでした。

以上、御確認、御検討のほどよろしくをお願いいたします。

○ 上路座長

35 ページからの 2 世代繁殖試験のところでございます。

堀本先生からたくさん御質問等ございましたが、事務局から回答がされております。これに対して堀本先生、やはり考え方がおかしいのではないかとか、あるいは先生のコメントとしてここを強調したいのだといったことがありましたら、御説明いただけますでしょうか。

○ 堀本専門委員

では、まず臓器重量からいきたいと思いますが、この表には比重量と書いてありますが、これは正確には補正重量ですよね。比重量は算出されていないと見なしていいのかなと思います。

それで、先ほど配っていただきましたこれが報告書に書いてあるところですが、104 ページから 108 ページの報告書のコピーで、これを見て 1 つ疑問に思ったのが、補正重量を出していない臓器があるということ、実重量と補正重量の出ないところが、よく理解できない。それと、補正重量と実重量の有意差が出ているところが、脳重量と肺と腎臓と肝臓に有意差が出ているということで、この辺は専門の先生にお聞きしたいのですが、どれが本当の毒性所見と見なしていいのかということなのですが。

○ 上路座長

堀本先生は、表 25 の重量に対する記載について、毒性所見として認めていいのかどうかを確認したいということですね。

○ 堀本専門委員

そうですね、ここは比重量が出ていないので、実重量と補正重量しかないケースでこの変化をどのようにとらえるかということ。恐らく先ほどの見解であれば、ある程度エキスパートジャッジでということだったので……。

○ 上路座長

先ほどはそういう判断をさせていただきました。

そうすると、先ほどの例に倣ってということで考えてよろしいでしょうか。

○ 堀本専門委員

その辺をお聞きしたいというところです。

○ 上路座長

義澤先生の御判断は。

○ 堀部課長補佐

先生、多分 1 枚ずつ、例えば 104 ページは F_0 の雄のものなので、一個一個表の当たる場所が違っていくので、一つ一つ御覧いただくか、あるいは臓器ごとに御覧いただくか、どちらかが合理的な見方かと思います。

○ 義澤専門委員

1 枚ずつ見ていったほうが良いと思います。

104 ページは、体重にも影響は出ていません。肺の重量を見ますと実重量が若干、有意差はついていないが上がっている。補正したものでは有意差がついているということで、増加はあるのだろうなという気がします。津田先生、いかがですか。

○ 津田専門委員

ちょっとごめんなさい、まず教えてほしいのですが、この中に分散分析がされていると書いてありますよね。これはすべてにしたのですか。そして、この V についているのは分散分析の何なのですか。

私は統計の専門家ではないのでわからないのですが、多分、分散分析で差がなければ次の統計をやるのは余り意味がないだろうと思うのですね。分散分析があったときにウィリアムズの検定をするというのは、用量相関性があるからどこから出るかという検定だと思うのですよ。なぜこれをしているのかという部分で、この図を見ても、例えば次のページにいけますが、一番後ろの卵巣だけが V がついているのです。この V は何だということですか。全部やっても差がありそうにも見えるし……。だから、ないというところに来てしまう、例えば、もしこれが全部やったら、ただ、下には書いていませんが、分散分析をしたらすべて差がなかったと。ですが、そのレベルで考えたらもう意味がないと言ってもいいのではないかと。

あったものについて、例えば卵巣は、これこそ先生の御専門であれでしょうが、高用量に対して差があったのですが、どこからという検定は、ウィリアムズのテストをしたのかな。したらどこにも差がつかなかった。これは普通に考えたら、ダネットの検討をしてみてもうどうだったかとかそうなるはずだったから、そうすると、一番下の 88 とか 89 非常に似ているので、それでもやはり出なかったのか、そのあたりがわからないのですが、そうやって見ていくのかなと。

そして下に補正がないのは、多分、他のものは体重に非常に依存するのですが、卵巣の場合は余りとあれがないのでしなかったのかなと。よくわかりませんが、そのあたりの先生の御判断で、データをそのように理解してよろしいのでしょうか。

○ 義澤専門委員

例えば、精巢の重量などは体重に依存してきますよね。そこでやっていないのですよね。

○ 津田専門委員

いや、私の理解としてそれがいいかがまず問題で。

○ 義澤専門委員

それがわからないのですよね。

○ 津田専門委員

何かメソッドのところがわかれば見せてもらえたら。報告書のメソッド。

○ 堀部課長補佐

報告書上、統計解析の進め方ですが、まずは最終的な体重で補正をかけて、その補正重量に関してウィリアムズのテストで対照群との群間の比較をやった。それで有意差がつかない場合には臓器重量について、今度は **variance** に関しての分散分析をしましたということなので、先にウィリアムズのテストをやって、有意差がつかない場合に分散分析をやっているとメソッド上は書いてあります。

○ 津田専門委員

でもね、31 ページを見ると「**Significance tests, employing analysis of variance followed by an intergroup comparison with the control, were performed on the following paramaters……**」というのがあって、この中に臓器重量も最初にありますから、それを見ると、最初にやっているように見えますが。

何かちょっと書き方が不思議なのですよ。ですが、見るとそのように見えるから。

それで、**V** というのがあったときの意味ですよね。それがどこかに書いてあるといいのですが、書いていないのですよ。

○ 堀部課長補佐

この **V** がついているのは、**adjusted values** を使って分散分析をしたときに、そこについているだけではないのでしょうか。テーブルを見ると、補正しない重量についての分散分析をしたときに、補正をしない重量の上に **V** がついているので、分散分析は全部やっているが……。

○ 津田専門委員

そう。それで、多分 **V** というのが出たという意味でしょうね、この数字から見ると。そこなのですが。違いますか。

○ 山添委員

いや、有意差にはなっていないのではありませんか。

○ 津田専門委員

違いますか。

○ 山添委員

補正したのと補正していないのとどういう使い分けをしたのかわかりませんが、これについてはとにかく補正していないもので分析をしたが、有意差については星印で統一され

ているのではありませんか。

○ 津田専門委員

ちょっと私わかりませんが、分散分析ですから級内変動、級間変動ではないですか。そこに何もなければやる意味がないわけです。これに対しては、そうすると何も、すべて星がついていないわけです。

○ 山添委員

ということは、何もないということだ。

○ 津田専門委員

では、このVがあるものとないものがあるのはなぜですか。

○ 山添委員

それはどういうデータを使ったかということだけを示しているのではないですか、そのカラムについて。

○ 津田専門委員

Vがあるものとないものは、どう違うのですか。

○ 山添委員

Vは補正なしのデータを採用してやった。

○ 津田専門委員

ちょっと待ってください。では、あとはみんなアジャストしたということですか。

○ 堀部課長補佐

あとはアジャストしたデータについて分散分析をかけているが、Vがついているところはアジャストしないデータについて分散分析をかけました、単純にそれだけの意味なのかなと思ったのですが。

○ 山添委員

というのは、下のカラムのところは欠けているものだけVが入っていますよね。

○ 堀本専門委員

107ページの胸腺は、Vが入っていますが下も入っているのですよね。

○ 山添委員

そうか、入っているのもあるのだ。

○ 津田専門委員

そもそも体重はアジャストできないはずなのに、そこが……、いや、待てよ。

ここには、少なくとも分散分析はすべてにしてやって、その間、次にオーガンウェイトについては共分散分析をして、そしてウィリアムズの検定をしたと書いてありますから、一番先は、何もしないもので一元配置の分散分析をしたように見えるのですよね、ここだけ見ると。

それで、結果のところを書いてありますか。それだけしか書いていないでしょう、Vで示したとか何とか。

○ 堀部課長補佐

今こちらで見ている限りでは、結果のところ V が何者なのかという記載はないようです。

○ 津田専門委員

おかしいな。何かあれがありませんかね。普通の、この仕事の前に印みたいなのが、これはどういう意味を持っているという説明がどこかにないのかな。

○ 堀本専門委員

V は 105 ページに書いてあるでしょう。V は Analysis of variance on unadjusted values と。

○ 堀部課長補佐

そうなのですが、それだけでは多分、津田先生には御納得いただけない。

○ 津田専門委員

そのときの有意差が出たものなのか、出ていないものなのかという問題。

○ 山添委員

私は、上の値は何も出なかったから下で、variance でやり直したのではないかと思っていたのですが。

○ 津田専門委員

でなければ、やる必要ないもの。

○ 山添委員

上で出なければ、やる必要がない。

○ 津田専門委員

必要ないと私は思います。私がお社の人だったら、絶対やりませんよ。

○ 山添委員

そんな不利なことはしないよね。

○ 津田専門委員

必要ないもの。何かあるのだろうか。

○ 堀部課長補佐

先生、これよくわからない状態ですので、その他の所見を御覧いただいた上での話だとは思いますが、高用量の判断の部分ですから、申請者側にそのやり方も含めてもう一度説明させてもいいのかなと。今、よくわからない状態だということのようですが。

○ 上路座長

そうですね。今、問題になっているところは濃度の高いところ、投与量の高いところの所見に関係しているので、申請者に今おっしゃったようなところを確認してもらうことにして。それは構いませんよね。抄録の修正とかそういうものではありませんから、そういう感じの質問をするということ。

堀本先生、それでよろしいですね。それで後からお答えをいただく。

○ 堀部課長補佐

その際に確認すべきこととして、多分統計手法の、全体のやり方、一体どういう数字を使ってどういうことをやったのかを問い合わせるとというのが 1 つあると思いますが、それ以外に、このデータそのものの解釈に関連して何か、後づけの統計処理はよくないのは重々わかった上で申し上げているので、例えば何か解釈のために必要なことがあるのか、あるいはメソッドさえわかればこのデータからも解釈していただけるものなのか、そのあたりはいかがでしょうか。

○ 上路座長

そのことに関しては他の毒性を見た上で、そこまで必要なかどうか判断するわけにはいきませんか。

○ 堀本専門委員

ただ、ここの所見を見ると、これは要するに肝臓の増加と肺の増加と副腎の増加かなど。そういう意味での評価は、もうしてもいいのかなという気がするのですよね。数値を信用すれば。

○ 堀部課長補佐

今、先生がおっしゃったこと以外で一番問題になりそうなのは、脳の重量なのですね。脳の重量に関しては、体重と脳重量とを見比べていただいて、それでもう判断いただけるものなのかというのはあり得るのかなど。私も、耳学問ですが、脳の重量というのは一般的に体重増減の影響を受けないと聞いているのですが、ここでは明らかに有意差がついているものがあるので、その辺をどう見るかということではないかと思ったのですが。

○ 堀本専門委員

これはかなり体重が、F₁ の方の脳重量ですか、かなり発育抑制が起こっていて、最終体重も、106 ページのデータでいくとコントロール 787 に対して 751 なのですね。この補正值はちょっと、先ほども言われましたが、これだけ違っていても、補正しても値が 2.17 で変更になっていないというのがちょっと引っかかりはするのですが。本当はもう少し、通常は補正をかけると重量が増えるのかなと思うのですが。

○ 上路座長

津田先生、何か。

○ 津田専門委員

さっき先生がおっしゃったことを書いておけばいいのではないですか。「臓器重量に関しては統計処理等が不明確で正確に同定はできなかったが、いずれにしても高用量の変化であって、ADI に影響を与えるものとは思われなかった。ADI に関係する変化としてはこうこうである」こう書けばいいのではないですか。

○ 上路座長

ただし、事務局から御提案いただきましたが、検定の方法についてももう少し申請者のほうへ……。

- 堀部課長補佐
それも今、津田先生がおっしゃったような形であれば、あえて……。
- 上路座長
そうすれば簡単に終わるのですが。
- 津田専門委員
もうやっても、ね。
- 上路座長
そうですか、それでよろしいのですか。
- 堀本専門委員
ある程度の判断をここでできるのではないかと思うので。
- 上路座長
では、いいですか。せっかく事務局のほうから御提案いただいたのですが。
- 堀部課長補佐
その際ですが、肺と肝臓、副腎、それから脳重量まで、最高用量でしょうか、毒性とみなすというような格好になりますか。
- 堀本専門委員
脳重量は、それほど減少という形でとらなくてもいいのではないかと私は思いますが。
- 堀部課長補佐
そうしますと、今、表中に残っている 3 種類の臓器についてという形で先生方の御納得をいただいたということになりますか。
- 上路座長
そういうことでよろしいですか。相磯先生、答えにくそうですが。
- 相磯専門委員
何となくこの 107 ページ、108 ページの脳重量、なぜ体重補正のところがないのかなと。何か気になりますね。
- 上路座長
気になることは重々あれなのですが、津田先生がまとめてくださったので、もうエキスパートジャッジということをお願いできればと。
義澤先生は。
- 義澤専門委員
私は、脳は体重の影響だと思えます。私も毎週のように体重と脳重量とか測っていますが、これだけだったらかなり影響……、発育不全というの脳の重量減ると思えます。実重量を見ていたら。そう思えます。
私の意見は、堀本先生と一緒にです。
- 上路座長
ありがとうございます。がたがたしてすみません。

それでは、1 番の臓器重量については終わりにして、次に妊娠率についてですが、堀本先生。

○ 堀本専門委員

これは抄録の毒-102 ページですか、この表のところですが、ガイドラインでは、一応交尾能と受胎能を、それぞれ影響を明確にするためにということで、交尾率と受胎率を別々に算出なささいという形で書いてあるのですが、この試験は全部まとめて「妊娠率」という形で、表の上から 5 つ目か 6 つ目のカラムに出てくると思いますが、交配雌動物数分の妊娠雌動物数×100 という形で出てきています。これをすると、交尾能と受胎能と両方影響が出てくると、どちらか片方に出ると相殺されたり消えたりするので非常にわかりにくいということで、私としては、これは受胎率のほうが悪いのかなと見えるのですが、（申請者側の）評価としては交配のほうの影響という書き方をしてある部分があって、このところをもう少し明確にしてほしいということです。

あと、これは膣開口の遅延がかなり最高用量で起こっていたりするので、この辺との関係が、本当に雌のほうの影響なのか雄のほうの影響なのかが明確ではないなということ。この辺が特に言及されていないのですよね。かなり雌のほうで膣開口の遅延が起こっているのということとの関連を……。

○ 義澤専門委員

教えてほしいのですが、膣開口遅延というのは子供の発育不良に関連して出てくるようなことはあり得るのですか。

○ 堀本専門委員

ないとは言えない。ただ、性ホルモンと非常にリンクしていると言われていて、思春期発現といいますか、あの状況と膣開口のマーカーが非常にリンクしていると言われていまして、あくまで性成熟の一つのマーカーという位置づけです。そういう意味では、かなり性成熟が遅れていると見なしていいのかなと思いますが、その辺のことがこの報告書の中では何も言及されていない。多分この妊娠率が低下していることとの関連はあるのかなと考えておりますが。

○ 上路座長

堀本先生、今のお話からいきますと、交尾率と受胎率を分けないと評価できないということになってしまいますよね。

○ 堀本専門委員

そうですね、もう少しその影響を明確にしたほうがいいのかなど。特にこれはかなり……。F₁、F₂の表から見ますと、上 3 分の 1 ぐらいのところに妊娠率、2 回目の交配の妊娠率でコントロール 79%、100 が 50%、1,400 が 67%、20,000 が 43%という値にはなっています。

○ 堀部課長補佐

堀本先生、これは場合によっては 100 ppm のところから影響が出る可能性があるとい

うことですよね。算出し直すことによって、もしかするとガンと落ちているところから影響があり得る。やってみないとわかりませんが。

○ 堀本専門委員

やってみないとわからないとは思いますが、どう評価するかによりますが明らかに 20,000 ppm はあると思います。

○ 堀部課長補佐

逆に言うと、やらせてみないと今の段階でははっきり評価ができないということですか。フラットに御意見を伺いたいだけですが。

○ 堀本専門委員

むしろ、もう少し明確になるのではないかと思います。これだとひょっとしたら 100 からあるのではないかと見えてしまうでしょうが、これは累積されて、交尾が悪くて妊娠率も悪くてという形で累積されてしまっているのが非常に悪いデータになっているのですよね。だから、むしろ分けてそれぞれの値で出てくると、20,000 だけがはっきりとした影響になるのではないかと、私はそう読んでいます。それが恐らく膣開口の遅延とか、そういう性成熟との関連があるのかなとは考えています。

そういうエキスパートジャッジをして判断するというのも 1 つあるのですが。

○ 上路座長

どうでしょうか。先生のお考えは。

○ 津田専門委員

よくわかりません。今、一番の問題は、これだけのデータで先生が御判断できるかということですよね。今、妊娠率というのは残念ながら統計処理できませんよね。1 つの数字になるわけですよね。何匹中何匹ですから。先生のお考えとか、あるいはバックグランドデータから、例えば 71%、67、67、こういう、一応用量依存性もあって 3 割くらいから 4 割減っているのですが、これがもし比較するとすると、過去のデータというか、ばらつきから考えて明らかというか、それが先生にさせていただくエキスパートジャッジになるのではないかと思います。

○ 堀本専門委員

累積してしまうと、なかなかわからないのですね。ですから、これを分けた方がもっとはっきりと判断できると思います。

○ 津田専門委員

分けることは、すぐできるのですか。

○ 堀本専門委員

できます。分母、分子で計算すれば。例えば第 1 回目の交尾のところではいきますと、問題は F_1 のところなので F_1 、 F_2 のところを見ていただくと、交配の雌が 24、24、24 でペアかけまして、交尾したのが 24、20、19、24 なので、パーセントに直すと 100%、83%、79%、100% という値に多分なるのかなと。そうすると、恐らく交尾はほとんど問

題なかつたろう。その交尾が確認された雌のうち妊娠したのが、ゼロの群が 21 匹で 87.5%が受胎率だと。100 のほうの群は、20 匹交尾が確認されたうち 17 匹が妊娠したということで、85%。1,400 が 19 例中 16 例で 84%ぐらいかな、最高 20,000 が 24 匹中 16 匹なので 66%というぐらいという形になるので、コントロールが 87.5%に対して 66%というぐらい低い。検定しないとわかりませんが、そういうことで、20,000 だけが特に影響がはっきり出ているのではないかとは思いますが。

それを 2 回目のほうも同じようにすると、20,000 は交尾率は 70%前後ですが受胎率のほうに 60%という形で低くなるということですよ。

○ 津田専門委員

もしこれが、今、先生の言われるように 20,000 だったら問題ありませんが、100 までになると、ppm ですから ADI の設定にかかわる可能性があります。しかも非常に重要な所見ですね、そしてすぐに出るのです。であれば。

○ 上路座長

確かにそういう非常に重要所見であることはわかりますが、今、堀本先生がざっと計算してみたところ、20,000 のところは問題があるがそれ以外のところはそれほど大きな毒性とは考えられないという結論にはならないのですか。

○ 堀部課長補佐

一応そういうときの計算のやり直しは、農薬専門調査会でやるのではなくて申請者の方の責任できちんと出していただく。抄録というのはまとめられたデータになっていますので、そうではなくて、きちんと原データからやっていただくことが原則になっていて、例えば統計処理のやり直しについて、他部会でも、先生ができるとおっしゃった部会もございますが、その場合にも、それはやはり申請者に返してやらせるというのが原則としてありますので、ここでも、恐らくそういうことが考えられるからこそ、むしろ申請者に戻してやらせなければいけないのかなと、事務局は議論を拝聴しながら思った次第です。

ジャッジできるということであれば、それにこしたことはないというのが本音ではありますが、ただ、それは今までとは若干違う取り扱いにもなります。

○ 上路座長

そうしますと堀本先生の、大体ここら辺に毒性のあれがあるというのはわかる、しかし、ここはもう一遍やり直しをしていただく、場合によっては ADI の設定に関するような NOAEL のところが変わってくる可能性もあり得るということになります。そういう感覚でよろしいのです。

では、そのところは要求事項として出していただきたいと思います。

ついでですので、3 番目の交配期間の延長、これについては。

○ 堀本専門委員

これも文章には書いてあるのですが、この明確な根拠となるところが読み取れない部分があったので、これも示してほしいということになります。

○ 上路座長

4 番目、これも統計学的な有意差というもので要求していますので……。

○ 堀本専門委員

これでもし本当に統計しているのであれば、これで有意差がつかないというのは統計手法がまずいのではないか。これだけの差があるのに、ということだと思います。

○ 上路座長

それと、これは現象的に一過性の狭窄というのですか、日常的にこういうことは一般的ではない。

○ 堀本専門委員

ない。これは原文も見せていただきましたが、恐らく不完全な膣開口ということではないかと思います。要するに **narrow** な、**vaginal opening** だと書いてあるので、そういうふうに理解したほうがいいのかと思います。開いていたものが一過性に狭窄したとすると、そういうことがあるのかなと思っていたのですが、原文を見ると、多分そうではないかと思います。

膣を塞ぐ組織糸というのも、恐らく膣の開口が不完全な部分で残っているものが、わざわざ交配かける前に切ったり、交尾するので自然に切れたとか書いてあるのですよね。そういう意味では、これらはまさに膣開口が非常に不完全な状態のまま来ているのだと理解した方がいいと思います。

○ 上路座長

それと 6 番目、これは毒性の先生にということで、腎尿細管ですか、このところの毒性学的意義を教えてくださいということですが。

○ 義澤専門委員

一般毒性試験でもありましたが、これは毒性です。先ほど相磯先生も言われましたが、薬剤そのものが尿細管に吸収されてそのように見えているのかもしれませんが、違う試験ではパールズ染色というので鉄を証明していますので、鉄も関与しているかもしれません。いずれにしても、毒性所見と判断します。

○ 上路座長

堀本先生、よろしいですか。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

堀本先生からいただきました御質問については、事務局のほうでまとめて要求として提出してください。

○ 堀部課長補佐

2 番から 4 番まででよろしいですか。交尾率・受胎率と、交配期間の延長の根拠と、それから膣開口の日齢に関する統計の 3 つということよろしいですか。

○ 堀本専門委員

そうです。

○ 上路座長

お願いします。

ラットに関しては、それでよろしいですか。

当然 ADI にかかわってくる場合もあり得るので、これはもう一遍検討し直しになりますが、35 ページから 36 ページまで、これもやはり回答が来てから見直すということによろしいでしょうか。どうしますか。今のところで見直す……。

○ 堀部課長補佐

見ていただけたところはぜひ見ていただければ、次の審議のとき要求事項の確認だけで進められますので、見ていただければ非常にありがたいです。

○ 堀本専門委員

そうすると、36 ページの表 25 の F_{2A} の膣開口観察上のところ、ここは不完全な膣開口発現数の増加という形でいいのではないかと思います。

○ 上路座長

それと、上のほうの 1 行目から 6 行目までで、どこの文章を……。すべてこれを入れるか。例えば 5 行目あたりの「発育遅延に起因する性成熟遅延を示唆しているものと考えられた」ということは、どうなのでしょう。

○ 堀本専門委員

ここも引っかかるころだと思えます。「発育遅延に起因する」と言い切れるかという部分は、やはり少し……。削除してもいいのかなと思えます。

○ 堀部課長補佐

それでは、5 行目からの「これらの変化は……」の一文を削除して、雌の話があつてすぐに 5 行目から 6 行目に飛んで「雄における陰茎包皮開裂発現日齢には変化がなかった」という事実を淡々と述べる形で。

○ 堀本専門委員

その 1 行目の「発現日齢には対照群と差が認められなかった」というところは、確認してからという形になると思えます。

○ 上路座長

そうですね。

○ 堀部課長補佐

それから、今、その前のページを確認していて気がついたのですが、35 ページの 14、15 行目に肺の点状出血発現率の増加という、これは肉眼の所見だと思いますが、肺の重量変化はありそうだとしたこととの関連から、この記載を残すべきかどうか御判断いただければと思います。

○ 上路座長

毒性所見には入っていないのですよね。

○ 堀部課長補佐

検体投与との関係がわからないということで入っていないのだとは思いますが、ここを書くべきかどうか。

○ 津田専門委員

私は要らないと思います。

○ 上路座長

そうすると、14行目、15行目が削除。ありがとうございます。

あと36ページの8行目、これはもう一遍確認してください。表25と見合わせて確認していただくことになると思います。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 上路座長

表の25もすべてこのままではなくて、多分要求書の回答によって変動があり得ると思います。

そういうことで、堀本先生、これで全部よろしいですか。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

他の先生方はよろしいでしょうか。

それでは2番目の、発生毒性試験のラストのところです。投与量について御納得いただけないと思いますが、御発言ください。

○ 堀本専門委員

こういったものがあるというのであれば、結果的に特に問題になるような所見は出ていないので、結果オーライという形になってしまっているのですが、問題ないと思います。

○ 上路座長

その次の39ページ、これも同じですね。

○ 堀本専門委員

1番目は同じでいいと思います。

2番目は、体重と餌を確認しましたが、これは変化があるとは読めないと理解していいと思いますので、このとおりでいいと思います。

○ 上路座長

全体を通しまして、生殖発生毒性試験についてはこれでよろしいですか。幾つか宿題が残りましたが。

○ 堀本専門委員

私は結構です。

○ 上路座長

他の先生方、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 上路座長

それでは、39 ページの遺伝毒性のところをお願いします。

○ 横山評価専門官

39 ページからで、結果につきましては 40 ページ表 26 にまとめさせていただいております。

若栗先生から *in vitro* の染色体異常の S9 の記載を御修正いただいております。

抄録修正要求事項に関しましては、種名とか株名などの確認がなされたということでございます。

あと、今日は林先生は御欠席ですが、特段のコメントはない旨の御意見をいただいております。

それからこの試験、染色体異常試験の代謝活性化系非存在下で陽性ということで、39 ページの本文中の説明はその点を盛り込んだ説明としていただいているところでございます。御確認をお願いできればと思います。

また、40 ページの 1 行目「生体にとって特段の問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた」という記載ですが、通常「生体にとって問題となるような遺伝毒性はない」と定型的にまとめていただいているのを、今回「特段の」と懸念をあらわすような文言を入れなさいといけないようなものであるのか、御確認をいただければと思います。すみません、事務局では定型のほうに勝手に削除してしまいましたが、御確認をお願いできればと思います。

○ 上路座長

若栗先生、修正点あるいは 40 ページ 1 行目の文章についての御感想をお願いします。

○ 若栗専門委員

内容からいたしますと、染色体異常試験で一部陽性という結果が出ておりますが、数値的に見まして 48 時間処理、-S9 の 48 時間処理の 24 $\mu\text{g}/\text{mL}$ において 5% 程度の数字が上がって陽性となっております。しかしながら、追加試験で同じ 48 時間処理の 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を行っておりますが、再現性はとれておりません。

また、同じ時に行っております代謝活性化法の結果では陰性であること、また *in vivo* の小核試験では陰性でございますので、事務局に修正していただいたように「生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた」で問題ないかと考えております。

○ 上路座長

ありがとうございました。

ここはよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 上路座長

それでは 14 番、その他の試験をお願いします。

○ 横山評価専門官

40 ページからになります。

まず、マウスを用いた薬物代謝酵素誘導確認試験が実施されております。こちらにつきましては単回投与で試験が実施されておりました、明確な薬物代謝酵素誘導能を示す結果は認められなかったとされております。この試験につきまして、相磯先生、義澤先生から、単回投与であったことで投与期間が短いことを踏まえた御修文をいただいております。

また、本試験は明確な結論を導き出せないということと、非 GLP 試験ということで、参考データとすることの検討が必要という御指摘をいただいております。

また、42 ページになりますが、マウスを用いた細胞増殖活性確認試験が実施されております。こちらは、9,600 ppm で細胞増殖活性が増加すると考えられる結果が出ております。

43 ページになりますが、こちらは修正案として御修文の案をいただいております。

先ほど、先に出てきた試験で肝臓の雄の 9,600 のところの所見と見なすという御判断をいただきましたので、雌雄とも肝臓に障害性変化が認められた 9,600 ppm 投与群ということで御修正をいただいているところでございます。御確認いただければと思います。

御説明は以上になります。

○ 上路座長

見ていただきまして、相磯先生と義澤先生から 41 ページのボックスの中に、この文章、前のページの 11 行目からこのページの 12 行目までの修正文章を御提示いただいております。相磯先生、それでいいのですね。

この文章をもとに考えさせていただきたいと思います。

そういうことで、42 ページの上の修正案のところを見ていただきまして、「本試験の投与期間が短いことから、さらに検討が必要であると考えられた」の網かけ、これは事務局でやってくださったのですか。

○ 義澤専門委員

私が実施しました。

○ 上路座長

ここの網かけの意味は何なのですか。

○ 義澤専門委員

この試験は単回投与です。フェノバルビタールは強い誘導をしますので、単回投与でも誘導は明らかに認められていますが、本剤の場合は単回投与では認められなかったということを確認にしたいということです。

一般的な方法としては、1 週間連続投与して肝臓の薬物酵素誘導を確認します。それに

比べて投与期間が非常に短いということで、さらに検討の必要があるだろうと私たちは判断しました。

○ 上路座長

ですから、この試験自体を参考の試験とするということと、この文章のところ、「必要であると考えられた」というところまで一応入れるということでしょうか。相磯先生、これはそういうことですね。「認められなかった」で切ってしまいますか。

○ 相磯専門委員

「不明である」とか。この試験からは何も判断できないのですよと……。それで、参考データ扱いとすることを提案する意味でも、こういう文章をつくってみました。

○ 上路座長

津田先生、この試験を参考データとして取り上げるということに対しては、よろしいでしょうか。せっかくやったのだから入れておけと。

○ 津田専門委員

やはりこれだけをもって判断できないのであれば、削ればいいと思います。

○ 上路座長

もう最初から、このデータ自体を。

○ 津田専門委員

はい。

○ 義澤専門委員

私は、削るのは反対です。せっかく申請者がやって、この単回投与では明らかではなかったというのが事実です。それで、参考データにすればと思っています。

○ 上路座長

それ、後ろに続くのですよね。

○ 相磯専門委員

そうです。

○ 上路座長

前が短かったから、後ろにまた続いてやっているのですよね。

では、そういうことで、前の試験は参考であるということ。

○ 堀部課長補佐

議論を混ぜ返して恐縮ですが、ここはそもそもその他試験で、ADI の設定に使うようデータを収載するところではないんですね。本来、毒性試験のパートで参考試験にするのは、ADI の設定に使わない亜急性毒性試験とか慢性毒性試験等を評価書に収載して、ADI の設定に使わないという意味で参考試験にしているのですが、そもそも 14 のところに収載している試験はあくまでもメカニズムの解明を目的とした試験であって、わからなかったということも参考に落とさないで、それをそのまま収載しているケースのほうが多いので、これまでの評価書との整合性を考えると「メカニズムがわからなかった」という

ことがわかったというのは一つの事実として、あえて参考資料にしなくても、ここはそもそも ADI の設定には使わないので、そのまま残しているというのが従前の整理なので、そこの整合をとっていただけるとありがたいと思います。

○ 上路座長

わかりました。

……ということは、このまま残すということになります。ただ、修正案を書いているので、その一番最後のところですが、事務局案では「起因するものではないと考えられた」で切っているのですよね。ここの「本試験の投与期間が短いことから……」これは削除ですか。

事務局のほうは、以上の結果からプロモーション作用に起因するものではないと考えて……。

○ 堀部課長補佐

ですから先生、先生方に御提案いただいた修正案をそのままコピーして、評価書全体としてそもそもコピー・アンド・ペーストをして、すみません、編集上のというか、修辞上の変更は多少検討させていただきますが、その上で、42 ページの 2) の真上のグレーのところ、「本試験の投与期間が短いことから……」の後ろを、先ほどの御議論だと判断できなかったという終わり方をさせていただきだけで、この修正案をそっくりそのまま入れればいいというように御整理いただいたものと思います。

○ 上路座長

わかりました。

その次の、細胞増殖活性確認試験。ここも修正案が出ています。これもこのまま入れかえるということでよろしいですか、事務局では。

○ 堀部課長補佐

先生方に御異存がなければ。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 上路座長

それでは、そのようにすることにします。

これで全体が終わりましたが、何か。

堀本先生から出たコメントに対する回答が必要なのですが、どうでしょうか、食品健康影響評価まで見ますか。

○ 堀部課長補佐

選択肢としては、2 つあると思います。今、残った論点としては、2 世代繁殖試験における NOAEL がどこになるかという議論が、先ほどの繁殖に関する指標そのものに関する問題が残ったという形になろうかと思っています。

堀本先生の御感触として、これはもう申請者の回答を待たないといけないので、先生の御感想としては上のほうでとれるのではないかとおっしゃっていただいております。仮に一番下のドーズで影響が出るという判断になると LOAEL が 6.9 という形になるので、今、想定している最初の NOAEL とかなり近いところで LOAEL 所見が出る可能性があります。ただし、その部分、いわゆる繁殖能に関する議論以外の部分に関しては、もう先生方の中で判断つけていただいたので大丈夫だということであれば、その部分を除いて ADI の設定の前まで御覧いただいた上で、ADI について回答が出てきた段階で御確認をいただくのか、それはもうまとめてやった方がいいのだということかどちらかですが、今、例えば剤の印象が先生方の頭の中におありの中で食品健康影響評価の流れを見ていただくほうが、むしろ整理としてはいいのかなと思ったのですが。

あとは先生方の御判断にお任せいたします。

○ 上路座長

堀本先生、今、そういう検討の案が出されましたが、一応回答が出てきて、当然その回答によっては NOAEL が変わるかもしれない。どう判断しますか。

○ 堀本専門委員

いや、変わらないと思います。出てきても、多分 20,000、上のところで、あそこから下で出るということは多分、考えにくいと思います。

○ 上路座長

でも、そういう可能性は残す、絶対的に ADI を決定するということにはちょっと抵抗を感じるので、もう一遍そのときに見直すことを前提にして、この健康影響評価を検討するというところでよろしいですね。

では、事務局から説明してください。

○ 横山評価専門官

それでは、44 ページを御説明させていただきます。

ラットの動物体内運命試験の結果、体内吸収率は少なくとも低用量で 69.7%、高用量群で 32.9%と算出されております。投与量のほとんどが投与後 48 時間に排泄され、主要排泄経路は低用量群で尿中、高用量群で糞中となっております。主要代謝物は F の抱合体でございます。

植物体内運命試験結果ですが、玄米では未変化のエトベンザニドは定量限界未満で、ごく微量の E が検出されたのみとなっております。作物残留試験の結果でも、玄米はすべて定量限界未満の結果が出ております。

各種毒性試験の結果から、エトベンザニド投与による影響は主に肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）に認められたという記載に、今、させていただきます。催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められておりません。

マウスの発がん性試験ですが、肝細胞腺種の発生が増加したが、メカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、肝細胞腺種の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価

にあ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 2 世代繁殖試験につきましては、回答を受けて確定ということで、再確認ということになるかと思えます。

暴露評価対象物質ですが、農産物及び魚介類中につきまして、親化合物のエトベンザニドのみと記載させていただいております。

○ 上路座長

ここまで、お願いします。平塚先生。

○ 平塚専門参考人

特にありません。

○ 上路座長

15 行目、15、17、18 と、ここまで結構です。

次に、毒性所見の確認をお願いします。主に肝臓であるということ、重量増加等、肝細胞肥大が認められたということ、これがラットのところにかかわってくるものだと思いますが、これはこれでよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

ラットだけでなく、全体の剤のターゲットオーガンと、その際の主たる毒性所見ということで、どんな所見を取り上げたかが重要になってこようかと思えます。先生方の御判断をお願いいたします。

○ 上路座長

問題ありませんか。

○ 義澤専門委員

腎臓の変化は要りませんか。相磯先生、いかがですか。ラットだけですか。

○ 相磯専門委員

90 日のマウスでも、BUN、クレアチニンの増加が見られていますね。腎臓も入れておいたほうが良いように思います。

○ 上路座長

「主に」というところが問題なのですよ。主要な毒性は一体何ですかということで見ただけであればいいかと思えますが。

○ 義澤専門委員

やはり肝臓と腎臓ですね。

○ 上路座長

肝臓は入れて問題ないと思いますので。そして「催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった」これもいいですね。催奇形性、認められていないですね。問題となる遺伝毒性も認められなかった。腎臓はどうしますか。

○ 義澤専門委員

私は入れておいたほうが良いと思います。津田先生、いかがですか。

○ 津田専門委員

90 日のラットでは尿細管の上皮細胞の変性が出ていて、90 日のマウスでは、先ほど相磯先生から御指摘があったように尿素、窒素クレアチニンが変動しています。ラットの 2 年併合の試験では、雌のみで腎皮質の尿細管褐色色素沈着が出ています。繁殖の試験でも同じように尿細管上皮褐色色素沈着が見られていますので、げっ歯類、特にラットですね、マウスはパラメータの変化なので、それをとらえてどう表現するのかなというところかと思いますが。

○ 相磯専門委員

ラットの尿細管上皮の変性は、やはり重い所見だと思います。

○ 堀本専門委員

ちょっと教えてほしいのですが、これは主要排泄経路が低用量群だと尿中で高用量群では糞中となっていますが、そういうことは影響するのですか。低用量では尿だから腎臓のほうに出やすいといったことはあるのですか。

○ 平塚専門参考人

あります。

○ 山添委員

追加しますと、多分、低用量では尿中に出ますが、結果的にオーバードーズになって、それで行かない部分が糞中から出ていくことになる。だから、実際には吸収されないものも出て行って、糞中が白くなっていましたよね。だから、実際にはほとんど吸収されない、もう飽和が起きているのだと思いますね、20,000 とか高くなると。

○ 上路座長

では、腎臓は入れるということですね。

○ 堀部課長補佐

その際の主要所見は……。

○ 義澤専門委員

尿細管上皮の変性ですね、一番重いのは。

○ 堀部課長補佐

変性でいいですか。

○ 義澤専門委員

「等」。

○ 堀部課長補佐

「変性等」。

○ 上路座長

それに最初の要約のところを合わせていただくことになりますね。

○ 堀部課長補佐

先生、その前にすみません、肝臓の所見ですが、今、事務局案としては重量の増加と肝

細胞肥大を書いておりますが、それ以外にも、前癌病変的なものも含めてかなりいろいろ所見がありますが、ここは……。

○ 義澤専門委員

変異細胞巢は入れてください。

○ 堀部課長補佐

変異細胞巢のタイプは、明細胞型とか好酸性型とか示さずに、変異肝細胞巢という形でよろしいですか。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 上路座長

「肝」が先に来るのでしたっけ。

○ 義澤専門委員

どっちだっけ。

○ 堀部課長補佐

「変異肝細胞」です。すみません。

○ 上路座長

これで、最後のところだけ残りました。

○ 堀部課長補佐

あと、22 行目から後の発がんの記載のところ、今、雌のことだけ書いているのですが、雄も腺種、腺癌を足したものと増えていますので、ここにも本文中と同じような記載を持ってこさせてください。

○ 上路座長

それでは、この扱いをどうしたらいいか。

○ 横山評価専門官

今日いただきました御意見をまとめさせていただき、追加要求事項の案としてまとめさせていただいて、御確認をお願いしたいと思います。

評価書案につきましても、現時点でいただいた御修正については反映したものをお送りさせていただきますので、御確認をお願いいたします。

○ 上路座長

それでは、全体を通しまして何か。ちょっと最後が、ADI が決まらなかったのも余り気持ちのいいものではありませんが、もう一遍見直しをさせていただいて、堀本先生にもう一遍御検討願いたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、今後の予定等をお願いします。

○ 堀部課長補佐

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本部会でございますが、次回は 10 月 16 日火曜日を予定しておりますので、よろしく
お願いいたします。また古い剤がいきますので、よろしくお願いいたします。

それから幹事会でございますが、9 月 27 日金曜日、いずれも 14 時からでございます。
お忙しい中恐縮ですが、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 上路座長

それでは、これですべて終わりだと思えます。どうもありがとうございました。