

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第195回) 議事録

1. 日時 平成28年10月27日(木) 14:00～15:40

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品(ジシクラニル)に係る食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、青山専門委員、石塚専門委員、小川専門委員、
島田章則専門委員、島田美樹専門委員、辻専門委員、
寺岡専門委員、能美専門委員、宮田専門委員、吉田和生専門委員

(食品安全委員会)

山添委員、吉田委員、熊谷委員

(事務局)

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、橘評価調整官、
大倉課長補佐、中村係長、武内評価専門職

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成28年10月26日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「ジシクラニル」

参考資料

6. 議事内容

○青山座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第195回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、石塚専門委員、須永専門委員、舞田専門委員、吉田敏則専門委員、渡邊専門委員の5名が御欠席です。したがって、11名の専門委員で議論を進めていきたいと思えます。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第195回動物用医薬品専門

調査会議事次第」が配付されておりますので、御確認をいただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より、議事・資料等の確認をお願いいたします。

○大倉課長補佐 それでは、議事の確認をさせていただきます。本日の議事は「動物用医薬品（ジシクラニル）に係る食品健康影響評価について」と「その他」となります。

次に資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、委員名簿、座席表の2枚紙。

資料1と2は議事次第の裏面に記載したとおりでございます。

参考資料につきましては、タブレットをお手元にお一人に1台ずつお配りしております。

不足の資料等はございませんでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づきまして必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告ください。

○大倉課長補佐 本日の議事（1）ジシクラニルに関する審議に関しまして、本日の評価書（案）で引用しております参照16の「Detection of oxidative DNA damage」というタイトルで始まる文献がございます。こちらに関しましては、能美専門委員が共著者でいらっしゃいますが、本文献は査読を経て公表された科学論文であり、調査審議等に参加しないこととなる事由には該当しないことを申し添えます。

そのほかにつきましては、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10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はいらっしゃいません。

○青山座長 ありがとうございます。

議事（1）の参照16がございまして、この論文の著者のお一人として能美先生がお入りになっておられますが、この件につきましては当該資料が査読を経て公表された科学論文であって、調査審議等に参加しないこととなる事由には該当しないという御説明でございます。問題ないと思いますので、能美先生、どうぞよろしくをお願いいたします。

その他、提出いただいた確認書につきまして、先生方、相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、議題に入りたいと思います。議題（1）の「動物用医薬品（ジシクラニル）に係る食品健康影響評価について」です。事務局から説明をお願いいたします。

○武内評価専門職 それでは、資料2の評価書（案）をごらんください。

4ページ、審議の経緯の部分でございます。今回御審議いただきますジシクラニルですが、2007年に残留基準設定に係る評価要請が厚生労働省からあったものでございまして、2008年に一度、第7回の動物用医薬品専門調査会確認評価部会で御審議いただいております、その後、継続審議となっていたものでございます。この確認評価部会というのは、当時、ポジティブリスト制度導入に伴って暫定基準が設定された物質の審議を行うために

設置されていたものでございまして、国内外における過去の評価結果を活用するという
ことで、基本的に評価書評価で審議を進めていただいていたものでございます。

その後、継続審議になっていた理由としましては、当時のデータですと本剤の遺伝毒性
を示すデータがなかったのですが、発がん性があるということで、そういう発がん物質に
対して、当時、評価の方向性が定まっていなかったということもございまして、発がんメ
カニズムの詳細な解析が必要とされておりました。そういった理由で継続になっていたも
のでございます。ですので、本日の審議につきましては、当時から評価書の体裁が変わっ
ている部分もございまして、そういった記載整備の部分と当時まだ審議いただいていた
部分を中心に御説明させていただきたいと思っております。

8ページ、今回の動物用医薬品の概要でございまして、この部分につきましては、当時、審
議済みでございまして、簡単に御紹介だけさせていただきます。本剤は昆虫成長抑制剤
でございまして、24行目の「7. 使用目的及び使用状況」に記載しておりますように、羊
に使われる剤でございまして、ハエ蛆症や蛆の発生を防ぐために用いられる局所のボアオン
製剤ということで、28行目から記載がございまして、海外では30～100 mg/kg体重/シーズ
ンという用量で用いられているものですが、日本では承認はございません。

化学名のところに石川専門委員より修正をいただいておりますので、御確認をいただ
ければと思います。

9ページから「1. 薬物動態試験」でございまして、こちらでも当時、審議済みでござい
ます。

9ページの11行目から「(1) 薬物動態試験 (ラット)」、少し飛びまして、11ページから
「(2) 薬物動態試験 (羊)」がございまして、体裁を整えた部分も青字として示してござ
いまして、内容的に大きく追加されたところとしましては、11ページの上にあります図1「推
定されるジシクラニル (MET-2U) の代謝経路」を今回新たに追記しております。その他、
石川先生、宮田先生から御修文をいただいております。

11ページの4行目からの「(2) 薬物動態試験 (羊)」のところ、11ページの20行目か
ら、豪州政府提出資料に書かれてあったコメントをどういうふうに扱うかということで、
具体的には12ページの一番上のボックスに【事務局より】ということで、このコメントの
記載の必要性を御確認いただくようコメントを入れさせていただいております。ここに
つきましては、宮田先生から記載の必要はないと御意見をいただいております。

また、同じような話でございまして、別の試験ではありますが、同じく羊の薬物動態試
験で13ページの1行目から同じような豪州政府提出資料に記載のあったコメントを記載
しておりますが、その点につきましても6行目からのボックスの中で扱いを御検討いた
だくようにコメントをさせていただいております。こちらでも特段コメントに記載する
必要性は感じないということで宮田先生から御意見をいただいております。

その他、薬物動態試験が続きますが、内容的に当時から修正は入っておりませんので、
省略させていただきます。

続きまして、15ページから「2. 残留試験」でございまして、こちらでも審議済みの項目で

ございますが、羊の残留試験が行われております。当時から大きく体裁で変わった点としては、文章で書いてあったものを例えば、16ページの表のような形で最大残留値であったり、平均残留濃度であったりというものを表の形に体裁を整えております。以下、幾つかの試験で同じような修正をさせていただいております。

一番最後、20ページの3行目から「(2) 残留マーカについて」の記載をしておりますが、これは当時、薬物動態のほうに入っていたものですが、今の体裁として、こちらに記載を移しております。結果としては、ジシクラニル及び先ほどの図に書かれておりましたMET-4Uという代謝物が残留マーカとなるというような結論になっております。

ひとまず、ここまで審議をお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、まず薬物動態と残留試験について、必要であれば議論を加えたいと思います。今の事務局の御説明にありましたように、ほとんどが体裁を変えた、つまり文章で書いていた部分を表にしたということ以外は以前の審議内容から異なるところはないようですが、追加された代謝経路の図等々も含めまして、宮田先生は今日お見えですね。全体論として何か補うことがございましたら、御発言いただけたらと思います。

○宮田専門委員 これは代謝物として、ジシクラニルはMET-4Uがどうもたくさんできるという話で、その2つを最後の残留のところで使うマーカにしようというようなことになっていると思います。豪州政府のコメントがどういう経緯で出てきたのかは私もフォローできませんでしたので、そこまでは記載しなくてもよいのではないかと考えて、記載の必要はないのではないかとコメントをしました。

○青山座長 どうもありがとうございます。

宮田先生からは、余り意味のはっきりしない豪州のコメントは削除でよかろうという御意見を頂戴しております。この分野でお詳しい先生、島田美樹先生、もしよろしければ、このあたりについて御意見があれば、伺いをしたいのですが、いかがでしょう。

○島田美樹専門委員 11ページの「皮下脂肪にみられた濃度の高い放射性は交差汚染」というのが私は納得がいかない文章でありまして、そんなことはないだろうということで、余り根拠がはっきりしないのであれば、削除してもよろしいかなと思いました。

もう一つは、12ページのところは、半減期と消失の期間は当然、消失が21日であれば、半減期は約半分くらいのところとなりますので、どちらか一方の記載でもよろしいのかなと思いました。

主要代謝物とか、分画なのか画分なのかというところで少し文章が読みづらいところがありましたので、そちらのほうは追ってでもよろしいですか。後で事務局のほうに御報告いたします。

○武内評価専門職 ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございます。

おおむね御専門の先生方からはこの趣旨で、あとは細かい修文があれば、事務局にお伝

えいただけるということでもあります。ここまでで、その他の先生方から何か御意見はございますか。よろしいでしょうか。

では、事務局、引き続き、この後をお願いいたします。

○武内評価専門職 続きが「3. 遺伝毒性試験」になるのですが、前回からの継続になっていた理由で発がんのメカニズムという話もあって、そこをまとめて御議論をいただくほうがわかりやすいかと思いますので、一旦飛ばさせていただきますして、23ページの「4. 急性毒性試験」からお願いをいたします。急性毒性試験に関しても審議済みでして、今回、結果を表にまとめただけでございますので、内容的に追加したものはございません。

24ページの2行目から「5. 亜急性毒性試験」でございます。ここからの毒性試験につきましては、当時、全ての試験に対して調査会としての判断というものを記載していたわけではありませんでしたので、その判断を追加していったというのが大きな修正点になります。内容的には審議済みでございます。

まず1つ目、3行目の「28日間亜急性毒性試験（ラット）」でございますが、これは経皮投与で行われているということで参考資料とさせていただきます。17行目から著者の判断として体重増加抑制及び肝臓の変化に基づいてNOELをとっておりますが、19行目、JECFAはNOELは設定していない。20行目、EMEAでは著者とは少し判断が違いますが、雌の脳重量の顕著な増加から、NOELを5 mg/kg体重/日と設定という判断をしております。参考資料ですので調査会としての判断は、ここは記載しておりません。

続きまして、23行目から「(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）」、混餌投与で行われた試験でございます。こちらに関しましては、結果が25ページの上でございますが、2行目からJECFAとEMEAでは、どちらも体重増加抑制に基づいてNOELを25 ppmとしております。今回追記した部分が5行目からの調査会としての判断でございますが、JECFA、EMEAと同じような判断をしておりますして、NOAELを25 ppmという判断にしておりますので、御確認いただければと思います。

25ページの11行目から「90日間亜急性毒性試験（イヌ）」でございます。まず、毒性所見を表にしておりますので、具体的な所見としましては、26ページの一番下、表12をごらんいただければと思います。この表12の中の具体的には27ページのほうに記載がございます。

「小葉中心部及び中間帯に細胞浮腫とみられる肝細胞肥大」と書かせていただいている所見が幾つかの用量で出ておりますが、ここの所見の考え方に対して、JECFAとEMEAで判断が異なっております。

具体的に申し上げますと、26ページの12行目からJECFAの判断でございまして、肝細胞障害を伴わない肝細胞浮腫は毒性学的に重要でないとしまして、他の所見からNOELを20 ppmとしております。一方で、15行目からEMEAでは、肝臓の所見は全て毒性所見と見て、NOAELは設定できなかったという判断をしております。ここの判断に関しまして、同じくイヌで行われた、より長期の試験がございますので、先にそちらを御説明させていただきたいと思います。

少し飛びますが、32ページの下から「(3) 12か月間慢性毒性試験 (イヌ)」というものがございます。そちらの試験では肝細胞肥大については認められなかったということがございますので、先ほどの短期のほうでは現時点の案としまして、調査会としては毒性とみなさなくてよいのではないかという案で記載をさせていただいているところでございます。ですので、戻っていただきまして、26ページの18行目から調査会としての判断を書いておりますが、結論としましてはNOAELを20 ppmと、JECFAと同じような考え方で案を書かせていただいておりますので、御確認をいただければと思います。

細かい点でございますが、27ページの所見の表の中で、有意差のないもの、例えば、20 ppm以上の雌で出ている肝臓の絶対及び総対重量の増加ですとか、そういった所見を毒性ととるかどうかということも御議論をいただければと思います。先ほどの肝臓の所見については、小川先生から「違和感がありますが、肝細胞内の浮腫という所見であれば、毒性所見になると考えます」というようなコメントをいただいております。

もう一点だけ、この試験に関して御確認をいただきたいところがございます、細かい点なのですが、25ページの一番下の行から赤字で英語の表記を「No morphological signs of～」ということで書かせていただいておりますが、ここの訳の確認もあわせてしていただければと思いますので、よろしく願いいたします。

先ほど少し話してしまいましたので、32ページの「(3) 12か月間慢性毒性試験 (イヌ)」の話もあわせてさせていただきたいと思います。こちらにつきましては、所見としましては34ページの表19に所見が記載されております。こちら色を変えているところは有意差がない所見でございます、これを毒性ととるかどうかという御判断をしていただければと思います。この点につきましては、小川先生からは1群の数が少ないので有意差がなくても記載をしたほうがよいのではないかという御意見をいただいているところです。

この試験の判断につきましては、33ページに書いてございますが、22行目から著者らの判断、28行目からJECFAの判断としまして、雄の血漿コレステロールの増加に基づいてNOELを25 ppmとしているという判断で、33行目からEMEA、これはJECFAと同じでございますが、NOELを25 ppm。また、36行目から豪州政府提出資料において記載されている判断ですが、これも全く同じ判断でございます。

したがって、39行目から調査会としての判断を書かせていただいておりますが、こちらでもJECFA、EMEA、豪州政府提出資料と同じような判断で今は記載させていただいておりますので、御確認をいただければと思います。なお、この試験でとったJECFA、EMEA、豪州政府提出資料のNOELから最終的なJECFA、EMEA、豪州のADIが設定されているということを申し添えます。

以上、少しばらばらしてしまいましたが、ここまで審議をお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

議論の都合上、先ほど事務局から説明をいただきましたとおりで、遺伝毒性に関する部分と、後に実は発がん性の議論をするのでありますが、その部分はリンクしますので、後

ほどにずらすことをお許しいただきまして、まずは前回の審議の確認で済みそうなところから順に議論をしたいと思います。

先生方、23ページの急性毒性試験へ行ってください。23ページは、以前は結果を文章で説明していたのでありますが、最近の評価書はこういった部分は本文中に表として挿入するという原則でありますので、表9が追加されたということでもあります。

24ページの亜急性毒性試験に移りまして、1つ目は経皮経路での暴露であることから参考資料にしたということで、JECFAあるいはEMAの評価は紹介しておりますが、私どもの専門調査会での結論は記載しない。

同じく24ページにラットの90日間亜急性毒性試験の結果が出ておりまして、これにつきましては私どもの専門調査会の結論として125 ppm以上投与群の雌雄で、Gluの減少、雄で体重増加量の減少が見られたことから、NOAELを25 ppmと設定したという結論が載っております。まず、ここまでについては大きな修正なく体裁の変更と思われますが、先生方、何か御意見はございましょうか。よろしいでしょうか。

続きまして、25ページの90日間亜急性のイヌの試験と32ページの同じくイヌの12か月間慢性毒性試験と続けて、整合性をとりながら議論をしたいと思います。いずれもが雌雄各群4匹を使った試験でありますので、正直に申し上げて、統計学的な検出力は極めて低い。むしろ個体別のデータをきちんと読んで、毒性評価をせざるを得ないという状況であります。

先ほど事務局からありましたように、実はこの2つの試験の中で整合性が必ずしもとれていないというのが肝臓の組織学的変化でありまして、90日間試験のほうでは20 ppm以上の投与群の雌で肝臓の肝細胞肥大とともに、27ページ、前ページから続く表12の一番下、雌のところで青字で書いてありますとおり、小葉中心部及び中間帯に、細胞浮腫とみられる肝細胞肥大と、こういう所見が出ております。これが90日試験では認められたのですが、12か月試験になりますと、このような所見が全く認められないということで、この部分をどう評価するかについて議論させていただきたいと思います。

基本的には病理の御専門の先生方に少し御意見を伺いたいと思っておりますが、まず座長が伺いたいのは、肝細胞肥大でありながら細胞浮腫と思われるという解説が出ておりまして、肝細胞の浮腫というのはどのように考えたらいいかという点について、まず御意見を伺って、その後に、では、この所見はどう考えるかに行ったほうがよろしいかなと思うのですが、小川先生、島田章則先生、どちらからでも結構です。

○小川専門委員 私も肝細胞の浮腫という言い方の所見をどう考えるのかが正直わからないところがありまして、本当に水のバランスがおかしいとかイオンのバランスがおかしくて起こった病変だということであれば、問題であろうと思うのですが、「No morphological signs of hepatocellular damage」が、著者らが本当に言いたいことであるのだったら、普通に肝細胞浮腫という言葉が意味するものとは違うのかなというところが非常に矛盾した表現に感じられます。

○青山座長 ありがとうございます。

島田章則先生、うなずいておられますね。

○島田章則専門委員 私はここのところはということかと思ひまして、原文のほうを確認しましたところ、**enlarged hepatocytes**、肥大した細胞、**diagnosed as cellular oedema**、要するに御自身が浮腫と診断された、評価されたということが見られた。しかも、それが **centrilobular and midzonal region** ということで、ある意味を持っている。要するに小葉のある部分に酵素などがあって、その二次的な産物などがよくそういう肝細胞に何らかのダメージを起こすことがあり得るということで、やはり何らかの意味があると思うのですが、要するに肝細胞の腫大なり、**swelling** と通常は表記するかと思うのですが、そういうことが小葉のある領域に見られたということで、これが浮腫かどうかというのが、この扱いというか、これはある意味ではこれは余り考えずに、とにかく所見として、そういう小葉中心性あるいは中間性の細胞に腫大が見られたというのが客観的なことなのかなと、この文章から思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

座長も少し理解できつつあるように思います。吉田緑委員、もし何かコメントがございましたら。

○吉田委員 私の意見はほぼ島田章則先生と同じで、これは2000年だということに注目すべきだと思います。このときには、まだ **hepatocellular hypertrophy** が例えば **adaptive** であるとか、この当時はこのあたりから、こういう評価というのは本当に投与による変化であることは明らかだけれども、毒性かどうかということがだんだん議論になり始めの時期です。2004年とか2005年にフォロスアップルさんたちのいわゆるフレームワークができたりということで活発に動き出す。2004年、2005年ではそういった切り分けようということがはっきりしてきますので、非常に過渡期なのではないかということを推測はしています。

私は同じで、島田章則先生がおっしゃるように現象として捉えれば、この用量で起きたことは確か。ただ、この用量でほかの障害と思われるものがないことも確か。かつ、長期になると出てこない。となると、今で言う **hepatocellular hypertrophy** なり、**swelling** ということもあるかもしれませんが、そういうものに近いかなということは、推測は可能なのではないかとあって原文の **JECFA** の表記は見ておりました。ここで **diagnosed as cellular oedema** というのが少し余計と言ったら変ですが、多分病理の方が書かれたのではないかなというようなモノグラフの書き方ではないかなとは思ひます。私は島田章則先生の御意見かなと思ひて拝見していました。

○青山座長 ありがとうございます。

病理が御専門でない先生方もいらっしゃるのひ、座長から若干補足させていただきますと、少なくとも最近では肝細胞の単純な肥大というのは、いわば適応的变化であつて、生体にとって異物が入ってくれば、適応反応として少し細胞が大きくなるということがわかつてまいりまして、それを毒性所見とはとらないというのが近年のコンセンサスであると

いう事実があります。それに対して、今、吉田委員が解説くださったのですが、ちょうどこの評価がJECFA等々でなされたころ、あるいはレポートが出されたころはそのようなコンセンサスがまだでき上がっていなかった時代ですので、パソロジストによっては客観的事実を記載したつもりであっても、少しその毒性学的意味というところまでは十分に考えられていなかった可能性が高いと推測されるということです。

もう一つ、もしもこれが長期毒性試験で認められていないのであれば、そのことについて、例えば、一過性に適応反応が短期暴露では起こって、それがより長期化すれば、初期の適応反応が形態学的に見えなくなるということが不自然でなければ、これは毒性とはとらないということでおおむね妥当な議論に落ち着くのではないかと思います。病理の先生方、そのように考えて差し支えないでしょうか。

○小川専門委員　そういう考え方もあるというところはもちろんなのですが、この12か月のイヌの試験では4匹ですので、有意差がない肝臓の絶対及び相対重量の増加があるという所見と、あと肝臓のびまん性の壊死というものも記載されているということからすると、何らかの肝臓への影響というものは12か月でもあったということになるのかなと。同じ所見がないのですが、びまん性の変化となってしまうと小葉中心性の変化が見られなくなってもおかしくもないところもありますし、どう考えたらよいのかというのが少し難しいところだなと思っております。

○青山座長　ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田委員　肝臓の壊死が同じ用量でありますか。そこが重要です。

○小川専門委員　もとにまで戻っていないのですが、34ページの表で750 ppm。

○吉田委員　私たちが議論をしているのは20 ppmだと思います。

○小川専門委員　そういうことですか。なるほど。低い用量では起こっていないということで、ということですね。わかりました。

○吉田委員　私の説明が不足していた部分は、肝肥大というのは例えば、もし代謝の先生でフォローしていただけるとありがたいのですが、それが長期になると、いわゆる生体の恒常性の機能としての適応だとすると、それが用量が上がったり、用量が持続することによって恒常性の機能が破綻した状態は毒性というように十分捉えなければいけないのですが、恒常性の機能が維持している限りにおいては、これは現代の毒性の概念ですと毒性とは捉えない。これは生体の恒常性。その指標としては、例えば、形態的にそういった肝臓がぷつと膨れた形があったとしても、そこに壊死がないとか血液生化学で肝障害のマーカーが出ないということであれば、それはまだ生体が頑張って機能を維持していると捉えるというのが現在の毒性の概念というように考えております。

○青山座長　ありがとうございます。

どうぞ。

○武内評価専門職　済みません、私の理解が追いついていなくて恐縮ですが、1点御質問で

すが、短期のほうで出ている肝細胞肥大、20 ppmのところの話は今の先生の御説明ですごくよくわかったのですが、例えば、1,500 ppmでも同じ所見が書かれておりまして、こういう高用量のほうはどう考えればよろしいのでしょうか。

○吉田委員 山添先生、もしあれだったらフォローしてください。高用量ではほかの変化がいろいろ出てきています。例えば、イヌだと一番激しいのは肝臓の線維化を伴う。これは線維化という何か恒常性機能が破綻した結果、炎症が起きて、さらにその炎症を陳旧化するような線維まで出てきている。これはかなり慢性的な所見ととるのですが、そういうのも出てきているということは、恐らく少なくとも1,500 ppmは恒常性が破綻している。

例えば、その次の12か月を拝見しますと、12か月だと、びまん性の壊死。本当はぼつぼつ死んでいくのが普通なのですが、びまん性の壊死があるということは、やはりそういった破綻した結果、肝細胞が死んだという可能性も否定できないので、やはりここは毒性と捉えるというのが現在の毒性の概念であると思います。

○青山座長 ありがとうございます。

ということで、病理の先生方の意見を総合いたしますと、少なくとも90日間試験の1,500 ppmでの変化と12か月試験の750 ppmでの変化は毒性と捉えるべきであろうと思います。12か月試験ではトップドーズが750 ppmなので、1,500 ppmの再現性あるいはより病変が進むかどうかというのは確認されておりませんが、どうやらこのあたりから上は毒性と捉えてしかるべきであろうと考えられるということになりましょう。500 ppm以下になると、肝臓については毒性と必ずしも捉えなくてもよい程度の変化で、一番下の90日試験の20 ppm以上の恐らく20 ppmでは、著者は細胞浮腫と言っているのですが、肝細胞肥大という程度でadaptiveな変化と考えれば、少なくともNOAELについては結論が下せるかなという気がいたします。

詳細は評価書評価の面もありますので、では500 ppmで見られた所見の内どれとどれが毒性で、どれとどれがadaptiveかというのは、ここでは議論しようがないと思いますが、NOAELを20 ppmとするという結論についてはどうやら妥当であって、前回の審議を認めてよいのではないかという気がいたしますが、そのような結論で先生方、御同意いただいてよろしいでしょうか。ありがとうございます。

では、この議論につきましては、少なくとも我々動物用医薬品専門調査会は20 ppm以上投与群で認められた肝細胞肥大については、高用量群で明らかな毒性と見られたものを除き、単なる肥大もしくは浮腫というものは毒性と考えない。その上で100 ppm以上投与群ですと雌雄ともにコレステロールとかリン脂質の濃度増加、その他、前立腺の委縮云々、いろいろ見られますので、これらを指標としてNOAELを20 ppmとするという結論を踏襲させていただきたいと思います。御異論がなければ、次へ進みます。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。そうしますと、ここまでで一応、事務局の御説明部分については結論が出たかと思えます。

○武内評価専門職 済みません、イヌの12か月のほうのNOAELの判断もこのままでよろ

しいでしょうか。

○青山座長 念のため確認いたします。結論が33ページの39行目から34ページの2行目までに書いてありますが、NOAELを25 ppmとすること、150 ppm以上では雄のコレステロール値の増加が見られる。これは先ほどの90日試験でもコレステロールの増加は見られておりますので、高い用量ではこのような変化が毒性として確認、再現されたと理解してよろしいかと思いますが、先生方、御異存はございますか。よろしいですか。

では、そのように前回の審議の結果を追認したいと思います。

そうしますと引き続き、事務局、どうぞ。

○中村係長 25ページの最後の行の英訳の御確認をお願いいたします。

○青山座長 これは先ほど先生方のコメントの中にあつたとおりで、私は「signs of damage」というのであれば、障害性を示す明らかな所見と訳して問題はないと思いますので、この訳文で十分に意味は通じるとと思いますが、よりよい表現はございますか。

○吉田委員 一言加えていただければ、「morphological」という表現がございまして、病理の先生方に御確認をいただきたいと思いますが、そこを形態学的所見としていただいたほうがよいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

確かに素直に訳すと「No morphological signs」と来ていますので、25ページの37行目を「明らかな形態学的所見は認められなかった」というのが最も忠実かと思いますが、では、事務局はどのように修文をいただけますように。

どうぞ。

○石塚専門委員 結論には全然異論はないのですが、26ページの調査会としての見解の部分ですが、今の議論ですと、20 ppm以上のところでは毒性ととらないというのは私も全然賛成なのですが、この結論だけを見ると20 ppm以上の肝細胞肥大が全部毒性ととらないような書き方になっているので、修正があつたほうがよいかと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

御指摘の意味は、少なくとも20 ppmは毒性ととらなくてよいであろうということですが、より高用量では肝細胞肥大だけではなくて、さまざまな所見があるということです。評価書評価の限界として、例えば、500 ppmを肝臓に対して影響があつたか、なかったかを厳密に区分することはできないという御指摘かと思いますが。

○石塚専門委員 多分、日本語の問題なので、20 ppm以上と言うと100 ppmも500 ppmも1,500 ppmも全部入ってしまうので。

○青山座長 例えば、少なくとも20 ppm投与群で、というような表現ですか。

○吉田委員 しゃべってばかりで済みません。私だったら、この「以上」は確かに石塚先生がおっしゃるようなとる。20 ppm投与群の雌で見られた肝肥大については、JECFAの表現をそのまま使いまして、肝毒性を示す指標に変化がなかったことから、毒性とはみな

さなかった。長期についてはdeleteします。

○青山座長 ありがとうございます。

26ページの18行目で20 ppm以上投与群の「以上」を削除すれば、文意は十分通じると思われますが、先生方はいかがでしょう。

では、そのように修文させていただきたいと思います。ありがとうございました。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 細かいのですが、27ページの表に全部この「ppm以上」というのは原文をそのまま使われたのだと思うので、表にする分には工夫をされたほうがよいかもしれないと思いました。

○青山座長 御指摘をありがとうございます。

おっしゃるとおりでして、例えば、27ページの表をごらんいただきますと、前ページから続く記載で、1,500 ppmには「小葉中心部及び中間帯に細胞浮腫とみられる肝細胞肥大（全例）」と書いてありまして、500 ppm以上、100 ppm以上のところには、少なくとも肝臓の組織像に関する記載がなくて、一番下の20 ppm以上で「小葉中心部及び中間帯に細胞浮腫とみられる肝細胞肥大」。この3/4例というのは、20 ppm、100 ppm、500 ppmという書き方なので、結局全群に肝細胞肥大は見られているということですね。3/4が3つと4/4が1つと、こういうふうに理解できるのですが、1,500 ppmだけ全例と書いていまして、500 ppmと100 ppmは20 ppm以上をひっくるめて書いてあるので、事実は事実だと思うのです。

では、この中で少なくとも20 ppmは毒性ととることはないでしょうと言ったのでありますが、より長期の12か月試験のドーズの刻みが25 ppm、150 ppm、750 ppmなので。それで750 ppmで肝臓にはびまん性壊死等々も出ていますので、少なくとも90日試験の1,500 ppm群では肝臓に毒性影響があったであろうと判断できるように思うのですが、150 ppm以上、750 ppm以下に入ってしまう500 ppmについては、これだけでは適応だと結論してよいかどうかは困難なのではないかと思いますが、吉田先生。

○吉田委員 NOAEL、LOAELの判断として、20 ppmはNOAEL。ほかの所見もありますので、100 ppmは90日においてはLOAEL。確かにこの12か月というのは、これが恒常性を保つ機能の範囲だったということを確認する上では有用な試験ですが、この試験だけで判断するとしたほうがよいのかなというように私は思うのですが、もしそうであれば、そのほかに肝毒性を示す指標がこの20 ppmにおいて上がっていないということで、恐らく、よりこの試験でNOAEL、LOAELを判断する重要な根拠ではないかというように思うのですが、いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

若干補足いただきました。まず座長の意見は、少なくとも12か月暴露しても150 ppm以下では肝臓に対する毒性所見はないので、全体を通してこの程度までは問題はなかろうと思っておるのですが、今の御意見はそうではなくて、26ページの記載はあくまで90日試験のNOAELについて考えて、余り深読みし過ぎないで、この試験で20 ppm投与群は毒性

所見とはみなさないということさえはっきりすれば、NOAELの設定が可能ということで限定的に考えて、この表現でいかがということだと思います。

そうしますと、石塚先生、何か表等々について、もう少しよい表現があれば、また事務局に御意見をお寄せいただくということでもよろしいでしょうか。

○石塚専門委員 はい。

○青山座長 ありがとうございます。では、そのように預からせていただきたいと思います。

では、続きの部分をお願いいたします。

○武内評価専門職 では、34ページの「7. 生殖発生毒性試験」の部分からお願いいたします。ここからは全て未審議の部分ですので、一から審議をお願いしたいと思います。

34ページ、11行目から「(1) 2世代繁殖試験(ラット)」でございます。混餌投与で行われている試験です。結果につきましては、35ページの表20に所見を記載しておりますが、これに対しまして、35ページの3行目からJECFAではそこに記載のとおり、親動物の一般毒性、生殖毒性、児動物に対するNOELをそれぞれとっております。7行目からEMEAの判断として、こちらは特に分けていないのですが、全体としてのNOELを判断しております。9行目から豪州では、これも特に何のNOELということではないのですが、親動物の所見をもとにNOELを30 ppmととっております。

12行目から調査会としての判断でございますが、親動物の所見、児動物の所見それぞれから、まず一般毒性に対するNOAELを30 ppm、児動物に対するNOAELを200 ppm。生殖毒性の部分は青山先生から御修文いただいております。特に何もないのであれば、「最高用量の」と書くのではなくて、「認められなかった」でよいのではないかという御意見をいただいております。

その下、20行目からのボックスに書いてありますが、被験物質平均摂取量としてppmをmg/kg体重/日に換算した値をそれぞれ書いておったのですが、それぞれの換算の方法も詳細はわからず、換算値もばらばらであるということで、結論としてはJECFAの換算値を使ったということを明記した上で、調査会として換算値を使っています。その他、EMEAだったり、豪州だったりの換算値はややこしいので記載しないという方向でここは修文をしておりますので、御確認をいただければと思います。

36ページの2行目から「(2) 発生毒性試験(ラット)」でございます。これは強制経口投与で行われた試験です。

25行目からのボックスに書いておりますが、児動物に対するNOELについて、JECFAとEMEAで判断が異なっております。これ以上の記載はない状態で、評価書評価ですので、どちらの判断をしていただくかということになるのですが、EMEAのほうでとっている胎児の骨格異常の所見については、低用量群では確かに報告されているのですが、高用量群で見られたかどうかという記載がなく、また、用量相関性も不明であるということで、現在は36ページの20行目からの調査会の判断として記載されているところですが、そこは

JECFAの評価を支持する形で記載をしております。青山先生からはこれでよいのではないかという御意見いただいているところですが、御確認をいただければと思います。

続いて3報目、37ページの2行目から「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございます。これも強制経口投与で行われたものです。こちらにつきましては、10行目からJECFAの判断でございますが、母動物及び発生毒性に対するNOELをとっております。13行目からがEMEAの判断、16行目からが調査会の判断でございますが、体重増加抑制と胎児体重の低値及び骨化遅延という所見を考えまして、親動物に対するNOAELを3 mg/kg体重/日、児動物に対するNOAELを10 mg/kg体重/日と書いております。また、催奇形性は認められなかったとしておりますので、御審議をお願いいたします。

37ページの21行目から「8. その他の毒性試験」としまして、こちら未審議の部分でございます。

22行目から「(1) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)」。

結果としては、軽度の刺激性が認められたという結果になっております。

27行目から「(2) 眼刺激性試験 (ウサギ)」です。影響は見られておりますが、どれも回復したということでございます。

34行目から「(3) 皮膚感作性試験 (モルモット)」です。これは表皮の投与試験では有意な皮膚感作性は認められなかったとなっております、皮内投与では38行目にあるような影響が出ているという状況です。

38ページに移りまして、3行目から「(4) 安全性試験 (羊)」です。忍容性は良好であったということですが、通常どおり、家畜に対する安全性試験であるということで参考資料にしております。

9行目から「(5) 免疫毒性 (イヌ)」で、こちらについては寺岡先生から修文をいただいております。参考資料にすべきではないかとの御意見もいただいていたのですが、試験設計については先ほど御説明したイヌの90日のほうで十分であれば、それでもよいのかなと思っておりまして、こちらは参考資料にすべきかどうかを今一度、御議論をいただければと思っております。

17行目から「(6) 嗅上皮の色素沈着に関する検討を行った試験」と、次のページに「(7) 肝細胞腫瘍のメカニズム検討」という項目があるのですが、これも慢性毒性と関係するところになりますので、後ほどあわせて御議論をいただきたいと思います。

その部分を飛ばしまして、41ページの37行目から「9. 一般薬理試験」でございます。こちらにつきましては、42ページに文章で書いてあったものを43ページの表21という形に変更しております。一部、寺岡先生から修文をいただいているところですが。

43ページの3行目から「10. ヒトにおける知見」ですが、ヒト用医薬品としては使用されていないため、情報がないということを記載させていただいております。

44ページ、先ほどイヌのところでも若干触れましたが、「Ⅲ. 国際機関等の評価」でございます。

2行目からの「(1) JECFAの評価」では、2000年に評価をしておりまして、先ほどのイヌの12か月慢性毒性試験の血漿コレステロールの上昇からNOELをとって、安全係数100を適用してADIを0～7 µg/kg体重/日としております。

8行目から「(2) EMAの評価」でございますが、全く同じ所見から同じADIをとっています。

13行目から「(3) 豪州政府の評価」でございます。豪州では2005年に評価したのが最近の評価になりまして、それが19行目から書いてありまして、そこらはJECFA、EMEAと同じ評価ということになるのですが、それ以前につきましては14行目から記載がございますが、ラットを用いた24か月慢性毒性/発がん性併合試験、まだ御説明していない試験でございますが、その別の試験からNOELをとっておりまして、ADIを0.002 mg/kg体重/日としておりました。それが2005年の評価で変わりまして、JECFA、EMEAと同じような評価になったという経緯がございます。

ここまで御審議をお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

飛び飛びにまずやっつけておりますので、わかりにくくて恐縮ですが、生殖発生毒性へお戻りいただきますようお願いいたします。34ページの10行目からです。本日は渡邊先生が御欠席でいらっしゃるんですが、事務局、渡邊先生からは特段のコメントは来ておりませんでしょうか。

○武内評価専門職 特にいただいておりません。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、生殖毒性の部分は私が担当しております。基本的には結論も本文の記載ぶりも2世代試験について問題ないと思いますが、残念ながら、混餌投与でありますものですから、実際には餌にどれだけの濃度で混ぜたかというので、ppmがわかっていて、ここから1日当たりの体重1 kg当たりの摂取量を換算する際に、JECFAとEMEAとオーストラリアで換算値が全部異なっております。換算式もございません。比例配分でもないようなので、何らかのそれぞれの機関でのお考えがあつてのこととは思いますが、ここにそれぞれの評価書の換算値だけを書きますと読者が混乱しまして、特に例えばですが、200 ppmが21 mg/kg体重/日なのに、500 ppmが24 mg/kg体重/日にしかなくて、非常にややこしい換算ですので、この部分は削除いただいたらどうかということで、事務局に提案いたしました。

評価書評価の限界で、私どもも厳密に計算することができませんので、統一的にJECFAの値が私の感覚では最も我々の経験に基づく実測値に近いように思われますので、思い切って全てJECFAの値を使って、調査会の結論も得る。生殖毒性に対するNOAELとやると、どうして200 ppmが21 mg/kg体重/日なのに500 ppmが24 mg/kg体重/日だという疑問が出ますので、もう生殖毒性は認められなかったと結論して、NOAELは何mg/kg体重/日とは書かないというのがわかりやすかろうということで提案させていただきましたが、先生方、

これにつきまして、御意見はございますか。御了解いただけますか。

ありがとうございます。では、このようにしたいと思います。

それから、発生毒性試験につきましては、ラットとウサギの試験が実施されております。ラットの試験につきまして、36ページに記載があるとおりで、投与用量は0、1、5、25、75 mg/kg体重/日ととられておりまして、25 mg/kg体重/日で親動物に体重増加抑制が見られ、それより上の用量は全て同じような影響が見られる。一方で、胎児に対しては最高用量の75 mg/kg体重/日群で吸収胚数の増加ですとか、胎児体重の減少、大体、胎児の発達が遅延しますとよく見られる腎盂拡張の頻度が少し上がるとか、骨化が遅延するというような所見が見られております。これらに基づいて、親動物に対するNOAELを5 mg/kg体重/日、胎児に対する影響に関しては25 mg/kg体重/日とするということが妥当であると私は判断しました。

EMEAの評価につきましては、用量反応関係が見られないような骨格の変異ですね。これは骨格異常と書いてございますが、恐らくそう書いてあったので、訳せばこうだと思いますが、バリエーションですので、胎児毒性には違いはないのですが、奇形ではありませんので、しかも、それは用量反応関係がないということから、これはtreatment relatedと考える必要はないと判断いたしました。

ウサギの発生毒性につきましては、この記載のとおりで問題はないと思います。今日は渡邊先生がお見えでありませんが、その他、先生方からもし御異論あるいは御意見があれば、頂戴したいと思います。いかがでしょう。

○吉田委員 ウサギのところなのですが、青山先生に教えていただきたいのですが、37ページの18行目ですが「児動物」、発生毒性で児動物。

○青山座長 胎児のほうがよろしいかと思います。ありがとうございました。事務局、申しわけありません。見落としました。

引き続きまして、37ページ「8. その他の毒性試験」で、皮膚刺激性、眼刺激性、皮膚感作性と続いております。このあたりの37ページの記述について、何か御意見はございますか。ここはこれでよろしいでしょうか。

そうしますと、38ページの安全性試験についても特段問題はないと思うのですが、9行目、免疫毒性のところ、一応イヌを用いた90日間亜急性毒性試験の中でリンパ組織の萎縮が見られておりますので、このことを記載したのでありますが、寺岡先生から、例数が不明であれば、参考資料にしてはいかがかというコメントをいただいております。これに対して事務局の説明は、この90日間試験というのは先ほどⅡの5の(3)で説明した1群雌雄4匹ずつということで、例数はわかっておりますので、できれば、このまま残したいという意見であります。寺岡先生、いかがでしょう。

○寺岡専門委員 文章から何例かというのが自分は読めなかったものですので、先ほどの雌雄4例ずつということがわかっているのであれば、当然入れて構わないと思いますが、ほかの試験が全て雄何匹、雌何匹という形で書いてありますので、それを追加されてはいか

がかと思います。あと、質問の中に入っていないかもしれませんが、下の削除させていただいたところは免疫毒性ではないので、ただ消しただけです。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、ここは前項と同様ではあるのですが、例数を明記してはいかがでしょうか。

○武内評価専門職 わかりました。

○青山座長 寺岡先生、どうもありがとうございました。

どうぞ。

○島田章則専門委員 漢字の間違いだけ1点、細かいのですが、37ページの「(1) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)」のところ。「軽度な紅班」は「紅斑」です。

○青山座長 よろしく願います。

ここから38ページの嗅上皮の色素沈着に関する部分は後ほど、発がん性、遺伝毒性と一緒に議論するというので飛ばさせていただきますして、41ページの一般薬理試験に飛びます。薬理試験の結果は、これまで文章で書いておったものを表21として43ページに列記をいたしました。寺岡先生から一部、誤字を修正いただいております。この部分は文章を表に直しただけということですが、何か先生方、お気づきの点はございましたでしょうか。よろしいですか。

では、もし誤字等をお見つけになられることがございましたら、後ほどでも結構ですので、事務局に御連絡いただけたらと思います。

43ページ、ヒトにおける知見ですが、これは利用可能な情報はないということで、これ以上は書きようがございません。

44ページに移っていただいて、まだ発がん性ですとか、あるいはそのメカニズム、遺伝毒性等々についての議論が終わってはおりませんが、一応、JECFA、EMEA、オーストラリア政府の評価がそれぞれ2000年、1999年、2004年になされておまして、さらにオーストラリアは2005年に一部修正がございますが、いずれもイヌの12か月慢性毒性試験における血漿コレステロール値の上昇を根拠にしまして、NOELまたはNOAELを約0.7 mg/kg体重/日、ADIはその100分の1を設定しているという、これは紹介ということでよろしいかと思います。

私どもは、この当時はこのような判断がされておったのですが、新しく追加のデータがございましたので、これから議論したいということでありまして。この紹介部分につきましては、先生方、これでよろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。それでは、大事な議論のところを事務局、お願いいたします。

○武内評価専門職 では、少しばらばらしますが、遺伝毒性と発がん性の関連のところを御説明させていただきたいと思います。

28ページ「6. 慢性毒性及び発がん性試験」の「(1) 18か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)」をごらんいただければと思います。18か月間混餌投与で行われた試験でこ

ざいますが、所見としまして、29行目から記載のとおり、腫瘍性変化として肝腫瘍が見られたということで、500 ppm以上投与群の雌で肝細胞腺腫、1,500 ppmの雌で肝細胞がんの発生頻度がそれぞれ増加したということで、具体的に申し上げますと、30ページの3行目から表15ということで発生頻度を表にしておりますが、こういった形で雌にのみ肝腫瘍が発生しているという状況がございます。

この発がんのメカニズムを検討するというのがこの剤の継続審議になっていた理由でもございますので、そのメカニズム検討の部分をまず御説明したいと思いますが、それが39ページの10行目から「(7) 肝細胞腫瘍のメカニズム検討」ということで、論文5報分をここから記載をしております。

まず1つ目でございますが、16行目からの「①ラットを用いた混餌投与による変異肝細胞巢イニシエーション活性試験」でございます。結果としましては、40ページの6行目あたりから書いておりますが、ジシクラニルに肝腫瘍イニシエーション作用はないものと考えられたという結論になっております。

40ページの9行目から、②以降は全てマウスの試験でございます。「②マウスを用いた混餌投与による変異肝細胞巢プロモーション活性試験」で、③、④が「マウスを用いた混餌投与による試験」ということです。

まず②の結論としては、27行目後半あたりから書いてございますが、マウスにおける活性酸素介在性肝腫瘍のプロモーション作用を誘導するジシクラニルの閾値は750 ppm超と考えられたというような結論になっております。③、④でそれぞれ代謝・酸化的ストレス関連遺伝子の増減を見ておりまして、どちらも結論としては活性酸素のメカニズムで、この発がんが起きているのではないかとということかと思えます。

最後、41ページの17行目から書いております「⑤gpt deltaマウスを用いた試験」でございます。後ほど御説明しますが、こちらの試験を遺伝毒性のほうにも記載しておりますが、23行目あたりから結果が書いておりますが、雌雄ともに8-OHdG濃度の有意な増加及び小葉中心性の肝細胞肥大が見られた。また、雌ではgpt変異率が有意に上昇し、GC-TA transversion変異が主であったというような結論になっております。

遺伝毒性のほうに戻っていただきたいのですが、それが20～21ページにかけてでございます。今、御説明したものが*in vivo*の一番下を書いてあるトランスジェニックマウス遺伝子突然変異試験でございまして、先ほどの発がんの試験で発がんが認められた用量のみで行われた試験でございますが、それが0.15%、1,500 ppmで陽性という結果になっております。一方で、表7にあります*in vitro*の復帰突然変異試験であったり、染色体異常試験、また、*in vivo*の小核試験というものでは全て陰性の結果が出ております。ですので、このあたりの遺伝毒性の有無であったり、発がん性との関連であったりということをまとめて御審議いただきたいと考えている次第です。

こちらにつきまして、能美先生、石川先生からコメントをいただいておりますが、具体的には22ページのボックスの中にどちらも詳細に御意見をいただいておりますが、まず遺

伝毒性の調査会としての結論として、こういうふうに修文をすればよいのではないかと、このジシクラニルには突然変異誘発作用が関与していることが示唆されたというような結論を書くのではないかという御意見かと思っております。

能美先生は本日御出席いただいておりますので、後ほど御意見のほうをいただければと思いますが、石川先生が御欠席ですので、かわりに事務局から御紹介させていただきます。その修文案の下、「第7回確認評価部会において」から始まる文章で御意見をいただいているのですが、先ほど御紹介した5報の論文等々をまとめたレビューもあって、その中では「There is」から始まる文章に書かれておりますが、哺乳類への影響に直接関係あるかどうかというのは情報が不足していると書かれておって、これまでJECFAとかEMEAとかの評価で陰性とされてきたということもあります。最後の *gpt delta* の試験を見ていないということもありますので、このジシクラニルが非遺伝毒性発がん物質に分類されてきたことの再考が必要だという御意見でございます。

次のパラグラフですが、8-OHdG量が増加した結果というのは、*in vitro* でROSが検出されたことで説明されて、それが雌のみに腫瘍が産生すると。その理由はよくわからないのですが、そういう話ではないかということで、ただ、一方で、そのジシクラニルそのものの構造を見たときに活性酸素が産生されるようには思えないので、何らかの過程で産生されたものだと考えるけれども、低濃度の場合は活性酸素を消去する系が働いて、影響が打ち消される可能性もあるという御意見をいただいています。

一番下のパラグラフですが、2013年のTasakiらの論文を引っ張っていただいておりますが、ここではROSによる酸化ストレスは発がんプロモーターにはなるが、遺伝毒性的に作用する可能性は低いと書かれているということもございます。

次のページに移りますが、酸化ストレスを誘導する物質に閾値があるかという観点については、前回の審議でも結論は出ていませんが、生体内修復系の存在によって発がんには実質的な閾値が形成される可能性が示唆されているという、そういう研究もございましてということです。

最終的に「現時点で」から始まるパラグラフですが、遺伝毒性の結果として、突然変異が誘発されたということは事実を記載した上で、ほかの毒性試験であったり、ヒトの体内に取り込まれたときの濃度との関係といったものもあわせて総合的に評価していくことになると思います。石川先生個人の意見としてということで断りがございますが、酸化ストレスが原因なのであれば、閾値が存在すると考えてもよいのでは、というような御意見をいただいております。

以上、長くなりましたが、このあたりを御審議いただければと思います。

○青山座長　ありがとうございました。

やや複雑な議論になろうかと思えます。まず御欠席の石川先生の御意見を披露いただきましたので、この遺伝毒性について、少し能美先生から解説をいただきたいと思うのです。

が、座長を含めまして、このトランスジェニックマウスの仕組みですとか、ここで検出された事実から、どういうことが考えられるかというところを初心者向けの部分も含めて、お話しいただけたら大変ありがたいと思います。

○能美専門委員 このジシクラニルについては、21ページの表7と表8に*in vitro*と*in vivo*の試験結果が出ていまして、*in vitro*のほうではいずれも陰性の結果であります。*in vivo*についても小核試験とコメットアッセイで陰性という結果が出て、これまでJECFA等での評価としては、これは遺伝毒性がない物質であって、マウスの雌に対しては発がん性があるけれども、非遺伝毒性発がん物質であるのだと、そういう形で評価が行われてきたわけです。

2007年に衛研の病理部の先生方がこの*gpt delta*マウスを使って、雌雄のマウスに1,500 ppmという発がん用量で13週間混餌投与を行ったところ、雄と雌の両方に8-OHdGという酸化ストレスによってできるDNAの損傷が起きて、雌に特異的に細胞増殖が認められたと。さらに突然変異を*gpt*遺伝子というトランスジーンで検出しますと、雌特異的に有意に変異頻度が増加したという結論が出ているわけです。

遺伝毒性試験で使っているマーカー、あるいは突然変異のインデックス、指標というのは、いずれも直接がんに関係しているものではありません。*in vitro*試験のサルモネラのヒスチジンの遺伝子も、別にがんと直接関係しているわけではありません。*in vivo*にしても小核試験は小核が出るわけですが、それがだんだんと悪くなって、がんになるというものでもないわけで、いずれも直接、発がんに関連した遺伝子を指標にしているものではありません。そういう点では*gpt*遺伝子も同様です。

*in vivo*の試験は小核試験で陰性となっていますが、これは骨髄を標的対象にしているということが一つの原因だと思います。それと単回の試験で短期間投与後、48時間後に結果を見ている。コメット試験については肝臓も見ているわけですが、やはりこれも用量が1,500 ppmに比べますと低くて、かつ、単回経口投与であるという違いがあると思います。ですので、*in vivo*の試験でトランスジェニックの試験が陽性になっている一つの原因は、やはり高用量で、かつ、長期にわたって投与している点だと思います。ですので、後のほうで発がんの話があるのだと思いますが、高用量で見られる雌のマウスの腫瘍、がんが出てくる原因としては、やはりジシクラニルによって起きる突然変異というものが関与していると考えるのが自然ではないかと思います。

そういうふうにと考えると、一般的には実験動物に発がんが起きて、かつ、そこに突然変異が関与していると言うと、これは遺伝毒性発がん物質であるとなって閾値はとれない、ADIの設定はできないという形になってくるわけですが、この物質の場合には少し事情が違って、こちらの表7に出ているように*in vitro*の試験ではいずれも陰性です。したがって、この物質自身が、あるいはS9を使って*in vitro*で代謝活性化をした時に突然変異を起こすという物質ではないということです。マウスの肝臓に長期間、高用量で投与した場合に突然変異を起こしてくるという少し変わった物質だなと思います。

それから、先ほどの参考のところでもあったかと思うのですが、雄と雌と両方に投与した場合に8-OHdGは雄雌両方にできるのですが、細胞増殖活性は雌だけで見られるということで、そこが突然変異が起こり、かつ、がんが起きてくる上で重要なのだと思うのですが、それがどういうメカニズムに基づいているのかというのは、私の見た限りではよくわからないというところです。

あと、これは酸化損傷の場合には、我々の体の中でも活性酸素種というのはできていて、それに対する防御系があるから閾値があるというような議論もあるのですが、体の中にある防御系は生体外の変異原である紫外線に対しても、あるいはベンツピレンに対しても我々のゲノムを防御しますので、格別、活性酸素だけが例外だというような議論はなかなか難しいのではないかと思いますというのが私の印象です。

活性酸素を出すものでもいろいろなものがあって、今の閾値ということを考える場合には、この物質ないしはこの物質の代謝物が直接DNAに対して損傷作用し、8-OHdGをつくっているのだというものなのか、それとも例えば、CYPエンザイム、P450ですとか、そういうものを増加させて、二次的にそのP450のほうで活性酸素をたくさん出している、その結果として、DNAに8-OHdGができるという間接効果なのか、そこら辺のところは閾値があるかどうかということを考える上で一つのポイントになるのではないかと思います。

ただ、現在の段階で見てみますと、なかなかそこら辺がわかりにくいというところがあります。結論としまして、この後に出てくると思うのですが、雌のマウスで起きた肝細胞腫瘍に突然変異作用が関与していると思うのですが、その突然変異を起こすメカニズムが判らない。直接DNAに対して一番単純なのはジシクラニルが付加体をつくるとか、あるいはそこから直接活性酸素が出てくるというものなのか、それとも例えば、P450の量をふやすなりとかいう間接作用によって、酸化DNA損傷が起きたのか、そういうようなところを見ていくということが非常に重要なのではないかと思います。

どういう物質に閾値があるかというところは非常にわかりにくい、まだ曖昧なところのある議論ですが、医薬品などについては遺伝毒性物質であっても標的が例えば、トポイソメラーゼのようなタンパクの場合には染色体異常を起こしても、それは閾値があるのだという切り分けにはなっているのです。したがって、この物質についてもタンパクを標的にしているのであれば、閾値が設定できると思うのですが、今はそれを示唆するような証拠は格別ないというところで、この物質について閾値を設定してよいのかどうかというのは非常にわかりにくいという状況です。

簡単ですが、以上です。

○青山座長　ありがとうございました。

先生方、おおむね御理解をいただきましたでしょうか。すなわち、この物質というのは従来の考えですと、主として*in vitro*の微生物を用いた変異原性試験でありますとか、哺乳類を使った*in vivo*試験でも小核試験あるいはコメット試験というので陽性の結果が得られておりませんでしたので、非遺伝毒性の発がん物質であるというような捉えられ方がさ

れていたわけです。

これに対して新たな研究が進んだ結果、この物質は*gpt*遺伝子をトランスフェクトしたトランスジェニックマウスを使いますと、遺伝毒性があるということは間違いのないところまでわかったということです。これがダイレクトにDNAアタッキングであれば、ほぼ確実に閾値はないと考えるべきだという結論が下せるのですが、ただいまの能美先生の御説明ですと、ダイレクトにDNAをアタックしたという証拠もなければ、プライマリーのターゲットがどこにあるのか、間接的だという証拠も今のところは得られていない。したがって、例えばですが、どちらかがわからない以上はダイレクトアタッキングもあり得ると考えるべきではないかというのが能美先生の御意見ではないかと思います。

一方で、先ほどのコメントをくださっていた石川先生のお考えですと、プライマリーかセカンダリーかはともかく、DNAアタッキングだということまでは御意見は同じ。ただし、石川先生は恐らくDNAをプライマリーターゲットにしていないと考えたほうが自然なので、閾値があると考えてよいのではないかという御意見かと思います。したがって、この考え方をどうするべきかというのが、私がお伺いしていると閾値が設定できるか、できないかという点で、もう少し議論をしたほうがよいかないところだと思います。

これとback to backの関係で、マウスの発がん性についても先ほど事務局からお話がありました。これはマウスの雌に肝腫瘍、つまり肝臓のがんができるということは間違いないと考えてよろしかろうと思うのですが、30ページに表15がございます。この表を見ると、肝細胞腺腫と肝細胞がんが雄では、いずれもコントロールの動物に見られるのですが、雌ではコントロールには見られない。肝細胞腺腫については500 ppmと1,500 ppmの両方の用量で頻度が有意に上がっているということですし、肝細胞がんにつきましては1,500 ppmだけ発がんしていて、なおかつ、この頻度は統計学的に有意であるということだと思います。

病理の先生方、もうこれがマウスの雌に対して肝臓にがんを誘発するという、この結論については動かしがたい事実と考えてよろしいでしょうか。あるいは、このこと自体がまだ議論があるのでしょうか。恐らく、これはほかの評価書を見ても発がん物質であるということを行っていますので、多分認めざるを得ないのかなと思うのですが。

○小川専門委員 今、**strain**を確認していたのですが、この系は私自身はよく存じ上げない系なのですが、たまたまこの実験だけバックグラウンドデータと異なり、対照群に所見がなかったというわけではないのだったら、これは増加していると見ざるを得ないのかなと思っております。

○青山座長 ありがとうございます。

○吉田委員 まず、この系統は確かに小川専門委員がおっしゃるように、**Tif:MAGf**、これが何**derived**か、事務局、もしあれでしたら調べてください。例えば、こういうのは時々あるのですが、ラットでもあるけれども、**Wistar derived**とか書いてあると、恐らくこの*gpt*の**BCF1**ではないだろうなというような気はします。

私が気になったのは、これはラットでは発がんはない。マウスでは確かに雌なのですが、これはこの系統のバックグラウンドが私にもわからないので、マウスの一般論としては、雌のほうが自然発生の頻度としては大体はるかに低い。重要な所見が表に書かれていて、29ページをごらんください。29ページの表14ですが、ここに変異肝細胞巢の増加が1,500 ppmで雄にも雌にもあります。

したがって、18か月投与しても、雄には催腫瘍性なかった。しかし、日本では余りこは言わないのですが、発がんポテンシャルは雄にも1,500 ppmであると見なさざるを得ないということですね。ただ、雌の腫瘍の発生はadenomaだけなのですが、0、2、3、9、5として若干用量相関性はとれていないですが、ひょっとしたら血中濃度の問題もあるので、500 ppmから上がっているのかなというようには見ました。

もう一点重要なポイントは、JECFAでnotedということで記載があるのですが、500 ppmで雌は30%も体重が減少しているのですね。1,500 ppmでは体重の増加量が半分ということですから、医薬品だといわゆるlimited doseを超えているような用量での実験下だと。これはかなり実験が古いので、そういうことになるのかもしれませんが、今だったら、こういう実験は発がん性を評価するのになかなか使えないという用量だろうかなと思います。したがって、ある意味では、発がんポテンシャルは雄にもある。

あとは下の用量から、先ほどイヌでも議論になったのですが、この物質はどうもラットでは重量くらいしか上がらせないのですが、マウスでは肝細胞肥大を起こす。イヌでも恐らく肥大を起こすというような剤かなというのも全体の毒性のプロファイルから見えているかなと、毒性試験の情報からしてはあるのかなと思っています。

○青山座長 ありがとうございます。

いずれにせよ、病理の先生方の御意見は、発がん性がある、もしくは少なくともポテンシャルはあるというところで、ここについては遺伝毒性をどう評価するかという点について、慎重な議論が必要であろうということは確実だと思います。

実は座長の采配が悪くて、まことに申しわけございません。継続審議になっているものの結論を出したかったのでありますが、残念ながら本日の審議時間も迫ってきてしまいました。ここについては拙速な議論で結論を出すということは、できませんでしたら避けまして、もう少し文献が拾えるものなら拾ってみたいということもありますし、事務局が説明してくださいましたが、直接、石川先生にも御出席いただいて、あるいは必要に応じて、遺伝毒性ですとか発がん性の専門家の方に参考人として議論に加わっていただくということも考えて、もう一度、継続審議という判断をさせていただきたいと思います。まことに申しわけございませんが、このような方針で御了解いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 ありがとうございます。

では、ジシクラニルにつきましては、今日の審議はここまでで、先生方には問題点を認識していただいたことと、発がん性以外の議論についてはおおむね審議を終えさせていた

だいたというところで、今日の審議をおしまいにしたいと思います。事務局、こういうことで少し準備を進めていただけますようお願いいたします。

では、事務局、その他につきまして、お願いいたします。

○大倉課長補佐 特にございませんが、本日は引き続き、非公開の専門調査会を開催して、動物用医薬品の承認に係る案件の御審議をお願いしておるところでございます。

○青山座長 ありがとうございます。

では、本日は引き続き、もう一つ、非公開で御審議いただく案件があるということですので、よろしくお願いいたします。

では、以上をもちまして、閉会いたします。

(了)