

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第64回会合議事録

1. 日時 平成29年5月10日（水） 14:00～17:04

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- (1) 農薬（トリフルメゾピリム）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)

西川座長、長野座長代理、石井専門委員、太田専門委員、加藤専門委員、久野専門委員、代田専門委員、高橋専門委員、中塚専門委員、増村専門委員、吉田専門委員

(専門参考人)

玉井専門参考人

(食品安全委員会)

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

(事務局)

川島事務局長、関野評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、諧係長、小林専門職、高嶺専門職、星川専門職、山本専門職、薩摩技術参与

5. 配布資料

- | | |
|---------|--------------------------------|
| 資料1 | 農薬専門調査会での審議状況一覧 |
| 資料2 | トリフルメゾピリム農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料3 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 資料4 | 農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方 |
| 参考 | 平成29年度食品安全委員会運営計画 |
| 机上配布資料1 | トリフルメゾピリム参考資料1（非公表） |
| 机上配布資料2 | トリフルメゾピリム参考資料2（非公表） |

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第64回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

なお、内閣府におきまして、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほど、よろしくお願いいたします。

本日は評価第三部会の専門委員の先生方12名、専門参考人として玉井先生に御出席していただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

まず最初に、人事異動について御報告申し上げます。

3月31日、4月1日付で専門職の小牟田と係員の小田嶋が異動いたしました。また、4月1日付と4月30日付で、専門職として、小林、山本、星川が着任しております。

○小林専門職

4月30日付で着任いたしました小林です。どうぞよろしくお願いいたします。

○山本専門職

山本でございます。よろしくお願いいたします。

○星川専門職

星川でございます。よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、以後の進行を西川座長にお願いしたいと思います。

○西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（トリフルメゾピリム）の食品健康影響評価についてです。開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より、資料確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2 トリフルメゾピリム農薬評価書（案）、

資料3 論点整理ペーパー、

資料4 農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方。こちらは3月の幹事会で一部改訂がございましたので、その内容を御説明申し上げます。

また、参考資料として平成29年度食品安全委員会運営計画を御用意しております。こちらは後ほど、課長の関野から御説明申し上げます。

また、机上配布資料が3点ございまして、机上配付資料1と2は、参考資料として背景

データと子宮の腫瘍に関するメカニズムの考察を御用意しております。

机上配付資料3は、新しく提出されました子宮における発がんメカニズム試験、評価書に案は記載しているのですけれども、さらに一部修正した案を御提示させていただきました。

資料については以上でございます。不足等ございましたら、お申し付けいただければと思います。

○西川座長

よろしいでしょうか。

続きまして「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、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事務局から報告を行ってください。

○横山課長補佐

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を申し上げます。本日の議事について、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ましたところ、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専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○西川座長

先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○西川座長

ありがとうございます。

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

○関野評価第一課長

それでは、私のほうから説明したいと思います。

お手元の資料、先ほど確認いただきました中で、参考資料と振ってあるものを御用意ください。右方に参考資料と振ってある資料になります。

既に先生方の中には、ほかの会議の際に、内容についてお聞き及びかもしれませんが、この運営計画、昨年3月28日の食品安全委員会、いわゆる親委員会で取りまとめられたものでございまして、毎年、年度がかわりまして、新しい年度になりましたら、それぞれの会議で紹介する慣例で来ておりますので、この場におきまして、内容について少し紹介をさせていただきたいと思っております。

資料をめくっていただいて、最初のページの裏面に目次が書いてございます。

全体の構成ですが、第1として重点事項を示してございまして、以下は御覧のとおりでございまして、内容について少しかいつまんで紹介をさせていただきます。

めくっていただいて下にページが振ってありますが、2ページのところをお開きください。

第1として平成29年度における委員会の運営の重点事項という項目がございまして。(1)として事業運営方針がございまして、こちらは当然のことながら、食品安全基本法に基づきましてきちんと評価の仕事を含めて行っていくということで、ここは毎年度同じ項目でございまして、改めてこういったことを冒頭に示してございまして。

以下(2)として重点事項を示してございまして、①にありますとおり、食品健康影響評価の着実な実施ということは引き続き今年度も進めていく所存でございまして。そのほか②リスクコミュニケーションの関係、それから③として、研究事業ですとか調査事業も行ってございます。それから④として海外との関係、⑤ということで危機管理対応も含めてなのですが、緊急時対応の強化といった項目を掲げてございまして。

次に3ページ、第2ということで、各項目について紹介をしてございまして、まず第2が委員会の運営全般でございまして。先生方と特に関係が深いところを申し上げますと、最初の第2の(3)食品健康影響評価に関する専門調査会の開催。

そしてその同じページの下に第3ということで食品健康影響評価の実施がございまして、最初に書いてございまして大きな1としてリスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件の着実な実施という項目がございまして。この両方に関しましては、これまで先生方に部会等に御出席あるいは書面での御評価を含めて、かなりの御尽力を昨年度もいただいていたところではございまして、今年度に関しましては、引き続き御協力のほどをお願いしたいということと、昨年度の御尽力に対しまして、改めてこの場をかりまして、感謝申し上げます。

次に4ページのところにまいります。

先ほどの第3の続きですが、2行目、3行目のところではございまして、いわゆる企業申請品目と言われるものに関しましては、標準処理期間が定められておりますので、それに適合するように、必要な進捗管理をあわせ行い、調査会の運営ということを行ってきたいと思っております。

(3)としてポジティブリスト対象品目につきましても鋭意評価を進めていくといったことをこの部分で明示してございまして。

その次、2 評価ガイドラインの策定等という項目がございまして。こちら農薬の分野も含めてなのでございまして、必要なガイドラインの整備を鋭意進めていきたいと考えてございまして。

5ページのところにまいりまして、第4として食品健康影響評価の結果に基づく施策の実施状況の監視、第5といたしまして食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進という項目がございまして。

この中では、研究調査事業のところなのですが、（１）の下から４行目ほどから書いてございますとおり、年度ごとに優先実施課題というものを定めまして、その課題に関しまして幅広く研究課題について個別に公募を行っております。そういった公募につきまして、下から２行目のところになります。幅広く周知をし、さまざまな研究者の方から幅広い御提案をいただき、その中から重要と思われるもの、あるいは内容がふさわしいものを選定していくということをお食安委のほうで行っているわけですが、この部分に関しまして、食品健康影響評価のために必要な研究ですとか調査に関しまして、必要な課題等ございましたら、御提案もいただきたいと思いますし、また、公募の際には関心を寄せていただきまして、必要に応じて研究課題の御提案というものもいただければと考えているところでございます。

次に６ページの中ほどから、２として調査研究事業の中の項目でございますが、調査の推進というものもございまして、こちらも手続としましては（１）一番下の行に書いてございますとおり、入札公告を行っております。こういった中で、評価に必要な情報あるいは文献といったものを調査事業ということで集めていきたいと考えております。

この部分に関しましても、大学等の関係研究機関も含めて周知を行っているところでございますが、先生方のお力もいただきまして、幅広いところに入札公告の周知が行き届き、また多くの方々が関心を寄せていただき、よりよい提案が公募されることを願っているということでございます。

次に、７ページのところにまいりまして、第６ リスクコミュニケーションの促進も、今後も進めてまいります。

それから飛びまして、９ページの第７ということで、危機管理も含めた緊急事態への対処、第８といたしまして情報の収集、整理、活用、そして第９といたしまして国際協調の推進という項目がございます。めくっていただきますと、第９の国際関係で申し上げますと、１０ページに現状我々が今年度予定されております会議等への参画等に関しまして、時系列的に記載してございますので、御参照いただければと思います。

最後１１ページになりますが、国際関係の１つになりますが、（４）海外への情報発信というものがございます。こちらに関しましては、研究あるいは調査事業といったものの成果、それから評価書そのものあるいは概要といったものの英訳を行うとともに、２段落目に書いてございますけれども、「Food Safety」という英文ジャーナルを発行してございますので、こちらに関しましても先生方の御協力をこれまでいただいておりますが、引き続き御協力等をお願いしたいと考えている次第でございます。

一応、以上、紹介いたしました内容が、今年度の我々の運営計画ということでございます。ありがとうございました。

○西川座長

ありがとうございました。

ただいま事務局から説明がありましたが、何か御意見、御質問等ございませんでしょうか

か。よろしいですね。

それでは、次に進みたいと思います。

農薬トリフルメゾピリムの食品健康影響評価を始めたいと思います。

経緯も含めて、事務局より説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

それでは資料2をお願いいたします。トリフルメゾピリムでございます。

3ページをお願いいたします。まず、審議の経緯でございますが、この剤は本年2月13日に厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請があったものでございます。本日第1回目の御審議をお願いいたします。

8ページをお願いいたします。構造式は1行目の6にお示ししてあるとおりでございます。

この剤は、新規の構造を有するメソイオン系殺虫剤でございます。ニコチン作動性アセチルコリン受容体に結合し、神経伝達を遮断することによりまして、殺虫効果を示すものと考えられております。

今回は稲の新規の申請がなされております。この稲でございますが、本田に移植する前の苗に使われる農薬でございます。

9ページの1. 動物体内運命試験、(1) ラットの試験でございます。

14行目から血中濃度推移について記載をしてございまして、単回投与群における血漿中の薬物動態学的パラメーターにつきましては、10ページの表1にお示ししてございます。

22行目からの文章につきまして、先生方から御修文をいただいております。

加藤先生から22～23行目にかけての部分でございますが、二相性を示したのは消失相であるということで、この文章を削除したほうがよいと思いますということで、削除の御提案をいただいております。

27行目の網かけの部分についても、同様に削除をしたほうがよいといただいております。

篠原先生からも、加藤先生の御意見と同様の修正をいただいております。27行目の網かけ部分につきましては、こちらを削除するか、26行目のほうに「単回投与と同様の値を示した」と修文してはどうでしょうかという御意見をいただいております。

玉井先生からは、血中濃度推移についての文章全体が、早い分布とその後の遅い消失という血中濃度推移を説明しているものでありますので、原文どおりのほうが血中濃度推移をよりイメージできる表現と考えますと御意見をいただいております。こちらの書きぶりについて、御検討をお願いできればと思っております。

10ページの5行目からb. 吸収率でございます。単回投与後48時間の吸収率は、低用量群で少なくとも77.4%、高用量群では少なくとも54.4%という結果でございます。

12行目から②分布でございます。

18行目からでございますが、単回投与群におきましては、残留放射能濃度は胃腸管組織、肝臓、腎臓及び副腎で高く、残留放射能濃度には標識体及び性別による差は認められてお

りません。こちらの18行目の網かけ部分、最後のところでございますが、まれなケースと
思われますということで、玉井先生から膀胱について追記をいただいております。

11ページの反復投与群でございますが、皮膚、肝臓に少々認められておまして、これ
らを除きましては0.1 µg/g未満でございます。特定の臓器及び組織における蓄積性は認め
られておりません。

表2でございますが、こちらのメチレン標識体につきましては、168時間後の記載でご
ざいますが、加藤先生、篠原先生から、血漿までの値を追記したほうがよいのではないかと
御意見をいただきまして、血漿までの値を追記してございます。

13ページの6行目から③代謝でございます。

結果でございますが、尿、糞及び血漿中の放射能の大部分は未変化のトリフルメゾピリ
ムでございます。尿中では代謝物A、C、J、P-OHなどが認められておまして、糞中
ではJ、A、F、Eg、血漿中ではA、C、Dなどが検出されております。

代謝物のプロファイルには標識体、投与量及び性別による大きな差は認められておりま
せん。

14ページの3行目から、ラットにおける主要代謝経路についての記載がございます。こ
ちらの記載につきまして、8行目の下のボックスでございますが、篠原先生と吉田先生か
ら修正案をいただいております。

こちらの代謝経路でございますが、代謝物AとDにつきましては、植物にも出てくる代謝
物でございますので、こちらの記載で植物のほうも合わせていただければと考えておりま
す。御検討をお願いいたします。

16ページの表の一番下の網かけ部分でございますが、こちらは%TARではなく、血
漿中の割合として書かれている数字ではないかと篠原先生から御指摘いただいております。
その旨を脚注に追記するとともに、採取時間のほうの修正をしてございます。

17ページはa. 尿及び糞中排泄でございます。この試験の結果の部分でございますが、
加藤先生、篠原先生の修正案と玉井先生の修正案の2つに分けて記載をさせていただ
いております。

まず、13行目からの加藤先生と篠原先生の修正案につきまして、加藤先生から、19～20
行目にかけての太い下線部についてですけれども、吸収されて糞中に排泄されたと思われ
るかもしれないので、あえて記載しなくてもよいのではということ、削除の御提案をい
ただいております。

篠原先生からは17行目の網かけの部分ですね。こちらは記述するほど大きい違いではな
いということで、削除してもよいのではないかと御修正をいただいております。

また、20行目の二重下線部の部分ですね。こちらは、16行目の反復投与群の前に持って
いったほうがよいのではないかとということで、こちらに持っていった案を作ってございま
す。

22行目からの玉井先生の修正案でございますが、こちらの項目では、どういう排泄経路

であるかを記載する箇所と考えるべきであったということで、この結果をそのまま説明している原文でいいと考えますと御意見をいただいております。

加えて、分かりやすくするというので、最後に高用量での吸収率の低下が一因であるといった文を追加するというので、17ページの29～30行目の波線部分を御追記いただいております。低用量、高用量の書きぶりについては、今までと同じような書きぶりで今回作成させていただいておりますが、記載について御検討をお願いいたします。

19ページの3行目からb. 胆汁中排泄でございます。

12行目の下のボックスで、篠原先生から御意見をいただいております。先ほどの尿及び糞中排泄で、篠原先生の修正案を採用するという形になりましたら、こちらの文を追記してくださいという御意見でございます。

玉井先生からは、11～12行目のほうに記載されておりました「主に尿中に排泄された」という文章につきまして、この項目は胆汁中排泄に記載するところなので、いずれの場合も尿中排泄に比べ、胆汁中への排泄率は低かったという修文でどうでしょうという御意見をいただいております。

19ページの表5でございますが、こちらは加藤先生と篠原先生の御意見に基づきまして、残存飼料はふだん書いておりませんので、削除させていただければと思います。

20ページの5行目から(2) ヤギの試験でございます。

残留放射能濃度は腎臓及び肝臓で高く、脂肪組織の特異的部位への分布は認められておりません。

21ページの3行目からでございますが、試料中の主な成分は未変化のトリフルメゾピリムでございます。可食部において10%TRRを超える代謝物としてJとJgが認められております。

ヤギにおける主要代謝経路につきましては、9～11行目に記載のあるとおりでございます。

表7につきまして、22ページの真ん中のほうでございますが、こちらは順序が逆ではないか、BとJですね。こちらは多い順に記載するというので、篠原先生に御修正をいただいております。

22ページの12行目から(3) ニワトリの試験でございます。

結果でございますが、19行目に記載してございます。残留放射能濃度はいずれの標識体においても肝臓で最も高いという結果でございます。

23ページでございますが、試料中の主な成分は未変化のトリフルメゾピリムでございます。可食部位におきまして10%TRRを超える代謝物といたしまして、CとJが認められております。

9行目からニワトリにおける主要代謝経路でございますが、11～14行目にかけて吉田先生から御修正をいただいております。

また、表9中の網かけ部分、24ページの上から2つ目の腹部脂肪の未同定の肩について

いる網かけですけれども、Cを削除という修正をしております。

動物体内運命試験は以上でございます。よろしく願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、コメントをいただいたところを中心に見ていきたいと思います。

まず9ページ、①吸収のところですが、21～27行目にかけて、3名の先生方からコメントをいただいております。

それで、大きく2つあるかと思います。1つは玉井先生の御意見のように、原文どおりでいいのではないかということ。

それから加藤先生、篠原先生は概ね似ているのですが、修正を加えたほうがよいという御意見が出ております。3名の方の御意見を伺いたいと思うのですが、まず、玉井先生からお願いします。

○玉井専門参考人

10ページの上を書いてあるのですけれども、ここの文章は、私の考え方としては、血中濃度の推移がイメージできるような表現がいいかなということで、これは結構特徴的に吸収が早く、分布も早いのですが、消失が非常に遅いような、そういうタイムプロファイルを示しそうな感じなのです。血中濃度が3つしかないのではっきり言えないのですけれども、そういうことで、そこがイメージできるように、この文章、このままでいいかどうかは今、加藤先生と話したところで、少し変えたほうがいいかと思っているのですが、基本的には早い吸収とか二相性の消失というか、二相性を示すという文章は残したほうがいいと思っています。

○西川座長

それでは、加藤先生はいかがですか。

○加藤専門委員

二相性というのがこの文章だと、どこが二相性なのかわからないと思ったのです。なので、消失のところが二相性であるということが明確に書けるのであればそういう文章にすればよいかと思います。

○西川座長

したがって、二相性を含めた文章はやはり削除で、それについては篠原先生も同じということですか。篠原先生は今日はお休みですね。

○横山課長補佐

そうしましたら、修文案を御提案してもいいですか。

○西川座長

お願いします。

○横山課長補佐

「いずれの投与群においても、投与放射能は急速に吸収及び分布した。血漿中放射能濃

度は C_{max} 以降は二相性を示した」という形ではいかがでしょうか。

○西川座長

加藤先生、いかがですか。

○加藤専門委員

それで結構だと思うのですが、**「急速に吸収」**というところの**急速**というのがよくわからないのです。例えば、高投与量のときは T_{max} が**2.3**なのですが、**2.3**で急速に**というものなのかどうか**、ちょっとわからないというのが私の感想なのです。

なので、後半の消失相に関して二相性というのは、これは確かに資料を見て、血中濃度を見ても確かに二相性なので、それは構わないと思うのですが、吸収のところは**特段急速**という必要があるのかなと思います。

○西川座長

ということで、まだ合意には至っていないのですが、多分、細かい修文で片づくのではないかと思います。

○横山課長補佐

事務局のほうで整理して、先生方に御相談します。

○西川座長

そうですね、よろしくお願いします。

あとは、10ページの②分布ですけれども、18行目に玉井先生から、膀胱に分布することはまれであるので、膀胱を追記するということです。ありがとうございました。

次が13ページの表2、大きな表ですけれども、ここに血漿の値を加えたほうがよいということを加藤先生と篠原先生からいただいておりまして、追記したということです。ありがとうございました。

14ページ、代謝のところですが、ここで加藤先生、篠原先生からコメントが出ておりまして、14ページの5～7行目にかけての網かけ部分ですが、それに対するコメントがありまして、さらに吉田先生からも修文案がでております。ここは、できるだけ植物動物共通の表現にしていきたいと思うのですが、まず、加藤先生いかがでしょうか。

○加藤専門委員

ここの表現はなかなか難しいところだと思うのですが、少なくともメチルピリミジン環は開裂しないので、それが違うということです。なので、吉田先生の修文案で全然問題ないと思います。

○西川座長

そうですね。ありがとうございます。

吉田先生はいかがですか。

○吉田専門委員

この開裂したところの環をどう表すかということだと思うのですが、ピリドピリミジノン環でもいいと思います。加藤先生の修正案だと加水分解という表現があるので

けれども、加水分解なのかもしれないのですが、あまり単純な加水分解ではないような気がするので、開裂という言葉はここは使うのがいいかなと思います。ですので、環を何と表現するのが一番すっきりするのかということですが、ピリドピリミジノン環というのはもとの化合物の名前ですね。7ページのところにある化学名のところの、この物質の最後のほうのピリド[1,2-a]ピリミジンという、ここからとっているのですが、これでもいいかなと思います。

○西川座長

加藤先生から御同意いただけているので、吉田先生の修正案にしたいと思いますが、よろしいですか。

では、そのようにしたいと思います。ありがとうございます。

あとは、細かい数値の修正とかのコメントが出ておまして、そのように直っているかと思っています。

次が17ページですね。これは④排泄のところですが、33行目からのボックス、加藤先生、篠原先生それから玉井先生からコメントが出ておまして、これも先ほどと同じようなパターンになるかと思うのですが、玉井先生からは特に二重下線の部分、これはこのままにして、強いて言えば、追加の文章を29～30行目に加えたほうがよいという御意見かと思うのです。

まず、玉井先生、追加の説明をお願いします。

○玉井専門参考人

加藤先生、篠原先生の意見はよくわかるのですが、ここは目的としては、服用された剤がどこに消失するかということ客観的に書くべきかと思っていますので、尿中なり糞中に排泄されたところを、現象論のまま書いたらいいのかなと。ただし、おっしゃるように、多分高投与量では吸収されずにそのまま糞中排泄されているので、そのコメントだけつけ加えておけばいいという判断をしました。

○西川座長

ありがとうございます。

加藤先生、いかがですか。

○加藤専門委員

確かに、現象論としてはこの表記で玉井先生のおっしゃる通りに正しいと思うのです。なので、玉井先生が追記されていますけれども、吸収されていないということが書かれているのであれば、このままでもいいかと。その文章が入ってくればいいかと思っています。

○西川座長

事務局から説明がありましたように、評価書の書き方として、これまでどおりの書き方を踏襲しているということですので、加藤先生に御了承いただければ、そのままにしたいと思います。ありがとうございます。

次が19ページb. 胆汁中排泄のところ、11～12行目に玉井先生から小さな修正のこ

ントをいただいております。玉井先生、これについても追加説明をお願いできますか。

○玉井専門参考人

これもほぼ同じ理由で、分かりやすいのでこの辺を全部残して、それでただ胆汁中排泄を記載するところなので、どっちかというところ尿中排泄のほうが多かったということがわかるようにこれくらいの文を加えればよいと考えました。

○西川座長

ありがとうございます。

あとは、表5の削除とか、表7の代謝物の記載の順番を変えるとか、そういう細かい修正です。

それから、23ページはニワトリの試験で、吉田先生から御修文のコメントが出ております。これについて、吉田先生、追加説明をお願いいたします。

○吉田専門委員

これも先ほどの代謝物をどう表現するかという、それを統一させたということですので、私の案でよければこれでお願いします。

○西川座長

先ほどと同様ということであれば、皆さんお認めいただいたと思いますので、このようにしたいと思います。ありがとうございました。

○吉田専門委員

一つだけ。12行目のところに、「ジオキソピリミジン環の開裂後のピリミジン環の転移による」と書いてしまったのですが、この「ジオキソピリミジン環の開裂後の」はとっていただいていいと思います。これは開裂が先なのか転移が先なのかというのは、私もメカニズムをきちんと捉えているわけではないので、ちょっとあやふやなところがありますので、「ピリミジン環の転移による代謝物F」としていただければと思います。

○西川座長

確認ですが、12行目「ジオキソピリミジン環の開裂後の」を消して、ピリジンではなくて。ミが要るのですね。

○吉田専門委員

ピリジン環ですねこれは。

ピリジンですね。

○西川座長

そうですね、そうしましたら、先ほどの一部だけ削除ということでいいですね。ありがとうございました。

それでは植物体内運命試験から、環境を含めて説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

それでは、24ページの10行目から2. 植物体内運命試験でございます。

11行目に與語先生から御修文をいただいております。土耕栽培という御修文を受けまし

て、14行目のほうに2日後に湛水したと追記をしてございます。最初は水を張らない状態で栽培を始めましたけれども、後から湛水をしたという状況でございます。

25ページの5行目からでございますが、残留放射能の主要成分は未変化のトリフルメゾピリムでございました。縮合ピリミジン環標識のトリフルメゾピリムの茎葉処理区におきまして、未成熟茎葉及び稲わらに代謝物L、玄米に代謝物Hがそれぞれ10%TRRを超えて認められております。

9～10行目にかけて、水稻における代謝経路を示してございます。

11～15行目にかけて、吉田先生から御修文をいただいております。與語先生からは、吉田先生の修文に同意しますとコメントをいただいております。

表10の脚注でございますが、データの単位がmg/kgなのでということで、脚注のbを與語先生に修正をしていただいております。

27ページの表についても同じでございます。

8行目から(1)好氣的湛水土壌中運命試験でございます。

19行目からが結果でございますが、水層及び土壌層を合わせました系全体における主要成分は未変化のトリフルメゾピリムでございまして、ほかに分解物としてB及びDが僅かに認められております。

28ページの9行目から、この条件における推定半減期は非滅菌土壌で184日、滅菌土壌で740日と算出されております。

表12につきましては、吉田先生、與語先生から数値の御修正をいただいております。

29ページの3行目から(2)好氣的土壌中運命試験①でございます。

13行目から結果でございますが、抽出放射能の主な成分は、未変化のトリフルメゾピリムでございまして、ほかに分解物としてG、B、D、Fが認められております。

30ページの9行目から、この条件における推定半減期は、シルト質埴壌土及び壤土でそれぞれ52.9及び71.9日と算出されております。

30ページの12行目からのボックスでございますが、幾つかの部分で吉田先生と與語先生から同じ部分、御修正の案をいただいております。

まず、29ページ17～18行目にかけての網かけ部分でございますが、最大で認められた代謝物を具体的に記載するというので、吉田先生からは縮合ピリミジン環標識のトリフルメゾピリム処理120日後のDという文章を追記していただいております。

與語先生からは、シンプルに分解物Dという御意見をいただいております。

30ページの2～3行目にかけての二重下線部でございますが、吉田先生からは具体的な構成成分を記載いただいております。抽出残渣はヒューミン、フルボ酸、フミン酸という御修正をいただいております。

與語先生の修文案でございますが、まとめて有機物として修正をいただいております。

6～7行目にかけての波線部でございますが、分解経路について吉田先生と與語先生から修文案をいただいております。こちらはいずれにつきましても、與語先生からは吉田先

生の修正に同意しますとお答えいただいております。

30ページの表13、一番下のほうでございますが、こちらにつきましても吉田先生と與語先生から数値の修正をいただいております。

32ページ4行目から（3）好氣的土壤中運命試験②でございます。

14行目でございますが、「抽出残渣中の放射能は処理後経過的に増加した」という文章を、20行目に移すという修文を與語先生からいただいております。

結果でございますが、抽出放射能の主な成分は未変化のトリフルメゾピリムでございます。ほかに分解物としてD、Gが認められております。

この条件における推定半減期でございますが、3種類の土壤で試験を行ってございまして、それぞれ60.5、132、133日と算出されております。

33ページの4行目から（4）好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験でございます。

34ページの1行目から結果をお示ししてございますが、残留放射能中の主な成分は未変化のトリフルメゾピリムでございます。分解物としてD及びGが認められております。

8行目から推定半減期でございます。303日と算出されております。

35ページの1行目から（5）土壤吸着試験①でございます。

こちらの結果は表17にお示ししてあるとおりでございますが、3行目の網かけ部分でございます。こちらは概要書では壤土となっておりますが、埴土でよいと判断すると與語先生に御意見をいただいております。報告書では“clay”と記載されていたので、事務局案として概要書とは違う記載をさせていただいていたものでございまして、與語先生に御確認をいただいて、こちらでよいと判断をいただいております。

13行目から（6）土壤吸着試験②でございます。結果は表18にお示ししてあるとおりでございます。

35ページ25行目から（1）加水分解試験でございます。

36ページ4行目から結果を記載してございます。いずれのpHにおきましても、トリフルメゾピリムは加水分解に対して安定でございました。

4行目の網かけ部分でございますが、【事務局より】といたしまして、吉田先生から数値の御修正を最初にいただいております。104.3を102.3と御修正いただいておりますが、評価書内では有効数字3桁と統一をしておりますので、102と修正をいたしました。御確認いただければと思います。

4行目の二重下線部でございます。こちらは吉田先生、與語先生から修文案をいただいております。いつの時点での残存率かを御追記いただいたものでございます。

與語先生からは、吉田先生の修文案でよいですと御意見いただいております。

36ページ9行目から（2）水中光分解試験（緩衝液及び自然水）でございます。

12～14行目にかけて、吉田先生に御修文をいただいております。13～14行目にかけての網かけ部分でございますが、18行目の下のボックスでございます。照射した波長の書きぶりについて、吉田先生と與語先生から御修正案をいただいております。

結果でございますが、20行目から、主要分解物としてEが認められております。22～23行目にかけて、吉田先生から記載ぶりの修正をいただいております。

この条件における推定半減期でございますけれども、光照射区の緩衝液及び河川水で2.1及び2.8日、自然太陽光の換算でそれぞれ6.9、9.1日でございます。

37ページ5行目、5. 土壌残留試験でございます。推定半減期につきましては表19にお示ししてあるとおりでございます。

16行目から（1）作物残留試験でございます。

結果は19行目から記載しておりますが、トリフルメゾピリムの最大残留値は育苗箱処理133日後に収穫しました稲わらの0.02 mg/kgでございます。可食部である玄米では、全て定量限界未満となっております。代謝物Bでございますが、こちらは全ての試料で定量限界未満でございます。

26行目、（2）畜産物残留試験でございます。38ページ3行目から結果を記載してございます。

トリフルメゾピリムの最大残留値でございますけれども、肝臓と腎臓の数値をそれぞれお示ししてございます。また、9～10行目にかけて、トリフルメゾピリムの消失試験群の乳汁、肝臓、腎臓の残留値でございますけれども、こちらについて吉田先生、與語先生から修正をいただいております。

3行目の肝臓と腎臓の網かけ部分でございますけれども、こちらは3～7行目にかけての残留量、残留値の記載が、もとの事務局案では肝臓や腎臓は最大値で書いておまして、乳汁、脱脂乳、クリームは平均値で記載しており、整合がとれていなかったということで、與語先生から平均値ですかというコメントをいただいております。

こちらにつきましては、最大値を採用するというにさせていただきますので、肝臓、腎臓はそのままとさせていただきます。乳汁、脱脂乳、クリームを最大値に変更するという修正をお示ししてございます。

38ページ14行目から（3）推定摂取量でございます。表20に推定摂取量の計算結果を記載してございますが、玄米におきましては、トリフルメゾピリムが定量限界未満でしたので、こちらの計算には含めておりません。

推定摂取量まで以上でございます。よろしくお願いたします。

○西川座長

ありがとうございました。

24ページからですね。與語先生から記載整備等のコメントが出ておまして、そのように直っているかと思えます。

25ページに吉田先生からのコメントを踏まえた修正がなされております。これに追加説明はございますか。

○吉田専門委員

特にありません。先ほどと同じ趣旨の修正になっております。

○西川座長

ありがとうございます。

30ページの12行目からのボックスに吉田先生、與語先生から幾つかのコメントが出ておまして、結論的にいえば、今日御欠席の與語先生は、吉田先生の御意見どおりでよいということですので、議論の余地はないと思うのですが、何かつけ加えることがあれば、吉田先生、お願いします。

○吉田専門委員

動物代謝のところでもちょっと文を修正したところなのですが、このボックスの中の下から4行目になる「ジオキソピリミジン環の開裂後の」というところ、これもここを消していただきたいと思います。開裂のタイミングとピリジン環の転移のタイミングが確信できないので。

○西川座長

ありがとうございます。

先ほどと同じですね。同様に削除したいと思います。

あとはほとんど記載整備でして、環境のほうに行って36ページですが、7行目からのボックスにやはり吉田先生、與語先生から修正案が出ておりますけれども、これも與語先生は吉田先生の御意見どおりでよいということですので、そのようにしたいと思います。

以下、36ページ18行目のボックスについても同様になるかと思えます。

それから、38ページにつきましても、吉田先生、與語先生からの、これは確認のコメントが入っておりますが、事務局から説明していただいたとおりの修正になっておりますけれども、吉田先生、いかがでしょうか。

○吉田専門委員

これで問題ないと思います。修正どうもありがとうございました。

○西川座長

ありがとうございます。

ということで、次に進みたいと思います。一般薬理試験から刺激性、感作性試験まで説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

それでは39ページをお願いいたします。

7行目から7. 一般薬理試験でございまして、表21に結果をお示ししてございます。マウスの自発運動量で2,000 mg/kg体重で自発運動量減少が認められております。こちらはARfDのエンドポイントとさせていただきます。

17行目から8. 急性毒性試験でございまして。結果は表22に示しておりますが、いずれもLD₅₀が大きな数字となっておりますが、色々と症状が認められております。これらもARfDのエンドポイントとして後ろの表に記載してございます。

41ページの2行目から(2)急性神経毒性試験(ラット)でございまして。こちらがARfD

の設定根拠の1つ目の試験となっております。

神経病理学的検査におきましては、検体投与の影響は認められていないのですけれども、表23にお示ししたとおり、色々症状が出ております。

表23の500 mg/kg体重以上の雄の欄に長野先生から御修正いただいております。この試験におきましては、500 mg/kg体重以上投与群の雌雄で自発運動量減少等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも100 mg/kg体重であると考えられたとしております。

16行目から9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。

結果でございますが、眼に対して軽度の刺激性がございまして、皮膚に対する刺激性は認められておりません。皮膚感作性試験は陰性でございました。

急性毒性から刺激性、感作性試験までは以上でございます。お願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

ほとんどコメントをいただいておりますので、次に移りたいと思うのですが、41ページ表23、長野先生から、これは総運動数減少ではなく、総運動回数減少という修正ですね。

特になければ、次に亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

それでは、41ページの24行目から、(1) 28日間亜急性毒性試験(ラット)でございます。

42ページにお移りいただきまして、この試験におきましては、血清中の甲状腺関連ホルモン及び肝薬物代謝酵素が測定されております。

結果でございますが、7行目から記載されてございます。血清中の甲状腺ホルモンに検体投与の影響は認められておりません。4,000 ppm以上投与群の雌雄で、肝薬物代謝酵素への影響が認められております。そのほかの毒性所見については、表25に記載しております。

42ページの19行目の下のボックスに、【事務局より】としてお伺いをさせていただいております。

①といたしまして、この試験は非GLPの試験でございますが、肝薬物代謝酵素を測定しているので評価書案に記載してもよろしいかというお伺いが1点。

43ページの上のほう、②といたしまして、最高用量の雌雄で認められたT.Cholの増加でございますが、報告書では毒性影響ではないとしているのですけれども、有意差が認められる変化ということで、この評価書案では毒性所見としております。

3番目といたしまして、総コレステロール増加が認められておりますので、肝肥大については毒性所見としましたという点。

4番目といたしまして、雄で認められました精囊及び凝固腺内容液減少は、報告書では毒性影響とはしていないのですけれども、用量相関性が認められるため、この評価書案では毒性影響としております。

5番目といたしまして、摂餌量減少を伴う体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしなかったという点。以上5点につきまして御検討をお願いしております。

①～⑤まで、先生方は基本的に全て御同意をいただいております。

まず、山手先生から、①といたしまして、この試験は通常はその他の試験として分けてもよいとは思いますが、ここでもよいという御意見をいただいております。

川口先生からは3番目でございますが、脳比重量も増加しているので加筆しましたと御意見をいただいております。前の表25に加筆いただいております。

その下の【事務局より】といたしまして、最近の評価書では脳比重量の変化は記載しておりませんが、こちらの扱いについて御検討いただければと思います。

43ページのボックスの一番下からでございます。1番といたしまして、長野先生からも、その他の試験の項に移動させることの是非について議論しておいたほうがよいと思いと御意見をいただいております。

44ページの2行目から(2)90日間亜急性毒性試験(ラット)①でございます。

この試験でございますが、21行目から、事務局からお伺いを2点させていただいております。

①といたしまして、雌雄で認められました肝比重量の増加と小葉中心性肝細胞肥大でございますが、血液生化学的影響やほかの病理組織学的変化が認められていないので、適応性変化と考えましたという点。

②といたしまして、摂餌量減少を伴っております体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしなかったという2点でございます。

②のARfDのエンドポイントにかかる質問につきましては、先生方皆様に御同意をいただいております。

①の適応性変化のところでございますが、山手先生は適応でよいと思いと御意見をいただきましたが、ほかの試験で肝細胞肥大があることから、部会では議論が必要と思いと御意見をいただいております。

西川先生の御意見ですが、適応性変化であるならば、その旨を記載すべきといただいております。この御意見を受けまして、44ページの10～12行目にかけて、この試験で認められた肝肥大を適応性変化とした理由を記載してございます。

行ったり来たりで申しわけございません。45ページをお願いいたします。

久野先生からは適応性変化とする案に賛成いたしますと御意見をいただいております。

川口先生、高橋先生からは、この変化、28日の試験では毒性としておりますので、適応性変化としていいかは疑問ですと御意見をいただいております。

長野先生からは、雄については適応性変化でよい。雌についてはT.Cholの統計学的に有意な増加があるということで、肝肥大を毒性影響とするかについては検討する必要があると思いといただいております。

こちらについては、実際に概要書を御覧いただきたいと思いといます。2-5の79ページを

お願いいたします。上のほうの表でございますが、表5-3-1、02-8というものでございます。雌の最高用量で、T.Cholに有意な増加が認められております。

また、長野先生からその他といたしまして、45ページの一番下のほうでございますが、6,000 ppm投与群でみられた雄のHtと雌のHbの低値について議論をする必要があると思います、長野先生は投与による影響という意見ですということです。こちらは今、御覧いただいております概要書でございますが、2-5の78ページを御覧いただけますでしょうか。こちらの一番下の表でございますが、雄のHtについて最高用量で有意差があるということ。あと、雌のHbの量、こちらにも有意差のある変化ということでございます。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。お願いいたします。

続きまして、46ページの1行目から(3)90日間亜急性毒性試験(ラット)②でございます。

こちらの試験でございますが、15行目の下【事務局より】といたしまして、摂餌量減少を伴う体重増加抑制につきまして、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということにつきまして、御検討をお願いいたしました。先生方には御同意をいただいております。

長野先生からは、先ほどと同様、最高用量で認められました赤血球、Hb、Htの低値について議論する必要があると思いますと御意見をいただいております。

こちらでもデータを御覧いただきますと、2-5の88ページでございます。上の表になります。雌雄とも赤血球、Hb、Htについて統計学的な有意差が認められております。

47ページ、(4)28日間亜急性毒性試験(マウス)でございます。2行目から始まる試験でございます。

こちらでございますが、15行目の網かけの部分につきまして、長野先生から、こちらは「T.Chol増加等」というのを加えたほうがよいのではないかと御意見をいただいております、そのような文案にしております。

47ページ20行目の下のボックスでございますが、【事務局より】といたしまして2つお伺いをさせていただいております。こちら先ほどのラットの試験と同じように、非GLPで実施されているのですけれども、肝薬物代謝酵素を測定しておりますので、評価書案に記載しているということでございます。

2番目といたしまして、総コレステロールの増加でございますが、報告書では有害影響ではないとしておりますが、有意差が認められるので、毒性所見としましたとしております。

①、②とも、先生方に基本的に御同意いただいております。こちらにつきましても、48ページのボックス、上のほうをお願いいたします。長野先生から、こちらについてもその他の試験の項に移動させることの是非について議論をしておいたほうがよいと思いますと御意見いただいております。この試験でございますが、肝薬物代謝酵素の測定結果、47ページの12行目でございますが、2,500 ppm以上の群で認められております。

48ページ2行目から(5)90日間亜急性毒性試験(マウス)でございます。

90日間の亜急性毒性試験でございますが、9～12行目にかけて、肝肥大の所見を適応性変化としたことについて記載してございます。結果でございますが、いずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも最高用量の7,000であると考えられたとしております。

18行目の(6)90日間亜急性毒性試験(イヌ)でございます。こちらが事務局案で最も低い無毒性量でございます。

49ページ、表33に、こちらの試験で認められた毒性所見を示してございます。

まず、表33の4,000 ppmの雄でございますが、真ん中よりちょっと下のほうでございます。脾色素沈着、マクロファージと書いてありましたところ、山手先生から貪食ではないですかと御意見をいただいております。こちらは原文では“macrophages pigmented increased”となっております。記載ぶりについて御検討いただければと思います。

4,000 ppmの雌雄で肝クッパー細胞色素沈着というのがございますけれども、後から御紹介いたしますが、長野先生のコメントに基づきまして加えております。

子宮の記載につきましては、長野先生からのコメントで原文を訳すと頸部を含んでいるので、「子宮(頸部を含む)」のような表現がよいのではないかと御意見をいただきまして、そのように修正をしております。

49ページが一番下から50ページにかけて【事務局より】といたしまして、まずARfDのエンドポイントについてお伺いをしております。摂餌量減少を伴う体重増加抑制につきまして、ARfDのエンドポイントとしないということにつきましては、先生方に御同意をいただいております。

また、別に川口先生から、前立腺未熟、卵巣未熟、子宮頸部未熟という組織所見名につきまして、原文の表記を教えてくださいと御意見をいただいております。原文の表記については下の【事務局より】でお示ししてあるとおりでございまして、この報告書内の病理用語集にも詳しい説明がなされておりました。

一番下のボックスでございます。長野先生から御意見をいただいております。「1,000 ppn」となっているのですけれども、「ppm」の間違いでございますので、修正させていただきたいと思っております。大変失礼いたしました。

1,000 ppm投与群の雌雄で認められた所見についてのコメントをいただいております。まず1番目といたしまして、雄の骨髄赤血球過形成については、1,000 ppmは採用しないほうが妥当と思っております。理由といたしましては、こちらは1例だけなのでということでございまして、こちらでもデータを御覧いただきたいと思います。概要書の2-5の129ページをお願いいたします。

こちらに病変発生頻度という表が記載されておりますけれども、上のほうに骨髄赤血球過形成という項目がございます。こちらで雄の1,000 ppmに大腿骨、肋骨、胸骨、1例ずつございますけれども、これは全て同じ動物で認められている所見でございまして、1例の動物でしか認められていないという所見でございます。

2番目の雌雄の胸腺重量についてですけれども、こちら1,000 ppmは採用しなくてもよろしいのではないかと御意見をいただいております。

理由といたしましては、個別別のデータを見ますと、雌は各投与群とも投与による低下はないとするのが妥当だと思いますということで、こちらは報告書のほうの個別別データを御覧いただきたいと思っております。ただいま準備いたしますので、少々お待ちください。

ただいま通知をいたしまして、左上のタブを押していただけますでしょうか。640ページでございます。こちらの真ん中のほうに胸腺の重量が書かれておりまして、このページでは0~1,000、次のページに行きますと、最高用量の4,000の結果が記載されてございます。胸腺の重量を見ていただきますと、ちょっとばらつきがあるのかなという感じでございます。こちらは雄の結果でございます。雌につきましては、646ページでございます。ただいま通知をさせていただきます。同じく2ページにわたりまして、雌の胸腺の重量が記載されておりまして、こちらにもばらつきがあるということになっておりますので、御検討いただければと思います。

3番目の雌雄の胸腺のリンパ球減少でございますが、51ページをお願いいたします。こちらにつきましては、概要書を御覧いただけますでしょうか。

2-5の129ページの表で、下のほうにございます胸腺のリンパ球減少という項目でございますけれども、雄では対照群が軽微というのが4例、1,000では軽微が2例、軽度が2例となっております。雌では軽微が対照群で4例、1,000では軽微が3例、中程度が1例となっております。程度が強くなっている動物数がそんなに多くないということで、採用しなくてもいいのではないかと御意見でございます。

4番目の雌の体重減少、体重増加抑制、こちら1,000は採用しないほうがよいのではないかと御意見です。こちらにつきましても、報告書のほうで御説明をさせていただきます。

○瀧砂課長補佐

左上のタブをもう一回押していただきますと、該当のページでございます。

もう一度左上のタブを押していただきますと。

今、左側のページが97になっておりますでしょうか。

○横山課長補佐

すみません。マウスでした。御勘弁ください。

○高嶺専門職

割り込みさせていただきます。今、イヌのほうを通知させていただきました。左上のタブをお願いいたします。

112~113ページにかけては、体重の推移を示しておりまして、116ページに行きますと、体重増加量が記載されております。112~113が体重推移、116が増加量でございます。

112ページを御覧いただきますと、1,000 ppmは91日で、最後なのですけれども体重が落ちているという感じになっております。

スムーズにお示しできなくて、大変申しわけございませんでした。

続けさせていただきますと、その他のコメントといたしまして、長野先生から引き続きで肝臓のクッパー細胞の色素沈着、先ほど御紹介させていただきましたが、こちらが4,000 ppmの雌雄にあると思いますということで、概要書を御覧いただきたいと思います。2-5の129ページでございます。

上のほうに肝臓の色素沈着、クッパー細胞増加というものがございまして、4,000 ppmで出てきているということになっております。肝臓のクッパー細胞の色素沈着を表中に入れるかどうかということについても御検討をお願いできればと思います。

51ページの2行目から(7)28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)でございます。

5行目から結果でございますけれども、本試験におきましては、いずれの投与群でも、検体投与における影響は認められませんでしたので、無毒性量は最高用量1,000 mg/kg体重/日であると考えられたとしております。

亜急性毒性試験は以上でございます。よろしく願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、41ページからで、まず、42ページですが、7行目に血清中甲状腺ホルモンに検体投与の影響はなかったとあるのですが、一番上の行、甲状腺関連ホルモンを測定したとあるのです。したがって、これは実際に甲状腺ホルモンだけの影響を見ているわけですか。甲状腺関連ホルモンというのは、TSHとか、そういうものも含まれると思うのです。であれば、やはり同様に甲状腺関連ホルモンとしたほうがよいのかなというコメントを出したつもりですけれども、ちょっと確認していただければと思います。

それから、19行目からのボックス、ラットの28日間試験、非GLPで実施されていますが、それをこの場所に記載していかどうかということについて、4名の専門委員あるいは参考人からそれでよいという御意見が出ておりましたが、長野先生については、その他の試験に移動させるというやり方もあるのではないかとということですが、多分、これは非GLPではあるのですが、内容的にはほとんど通常の28日間試験だと思いますので、こういう試験についてはこれまでここに書いてきたと思うのですが、長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

予備試験では、しばしばその他の試験に入れたことがあったケースがあるので、一応問題提起だけはしました。でも、このほうがよいと思いますので、議論した上でここにしたということでいいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、【事務局より】の続きですが、②、③、④、⑤として、総コレステロールの増加について有意差があったから毒性所見とした。

それから、肝肥大については、コレステロールの増加を伴っていたことから毒性所見と

した。

精囊及び凝固腺の内容液の減少については、用量相関性があるから毒性所見とした。

それから、体重増加抑制については、摂餌量減少を伴っているのでARfDのエンドポイントとしない。こういうことについて意見を求められておりましたが、4名の先生方からはそれでよいという御意見で、長野先生も結局は同じなのですが、ここも同様にその他の試験ではなく、ここの部分に記載するという事によろしいですね。

○長野座長代理

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

○吉田委員

御提案なのですが、多分、予備試験として行われた試験については、例えば90日試験の予備試験として一言書くことによって、いい加減な試験ではなく、きちんとした試験であるということがわかるのではないかと思います。いかがでしょうか。

○西川座長

そうですね。より正確にはそうだと思うのですが、あまりこれまで書いてこなかったことではありますね。どうしましょう、その旨を記載するという事によろしいですか。では、これは13週間試験の予備試験として実施されたということですね。その旨を簡単に書くということにしたいと思います。

それから、44ページ、ラットの90日試験①ですが、これについては21行目からのボックスに【事務局より】ということで、肝比重量増加それから肝細胞肥大のみの所見は適応性変化と考えて毒性としないということについて、事務局から意見を聞かれていまして、私を含めて5名の専門委員あるいは参考人からそれでよいということです。山手先生からは議論の余地があるということだったのですが、長野先生からは、T.Cholの増加を伴うものもあるので、雌については毒性としたほうがよいということでした。

長野先生、追加説明をお願いします。

○長野座長代理

概要書の79ページ、先ほど事務局から説明がありましたけれども。

○横山課長補佐

2-5の79です。

○長野座長代理

上の方の表の雌の6,000 ppmでは総コレステロールの有意な増加があるということで、毒性影響として判断するほうがいいのではないかと思います。

○西川座長

たしかにそのように思いますが、ほかの方々、いかがですか。

高橋先生、いかがですか。

○高橋専門委員

私も28日試験のところとの対比と考えたのですけれども、同じような所見でありながら、こちらは毒性ではないというのもどうかというところでございます。

ただ、暴露量ということで考えた場合、どうなのですかね。ドーズは違いますけれども、期間が長いので、川口先生がコメントされている。

○西川座長

すみません、回答を読み飛ばして。

適応とするには危険があるということだったのですね。

それで、28日間を参考にしてというようなことは多分、できれば避けたいところであり、この試験だけでとりあえず毒性かどうかを判断して、最終的に総合評価をする可能性があるのですが、とりあえずそういう判断の仕方をしていきたいと思います。

川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

概要書をもう一回見直したのですけれども、雄の最高用量のところは、肝比重量の増加はみられているのですが、低体重もあるので、一概にほかの毒性とはこれだけでは言えないのではないかとというのが1点。

もちろん、血中の値も変化していないので、この試験だけで総合的に判断すると、毒性としないほうがいいのではないかと思います。

○西川座長

ただ、コレステロールの増加がみられますね。

○川口専門委員

雄はないです。

○西川座長

だから、雌について。

○川口専門委員

雌については、逆にコレステロールの増加があるので、毒性だと思います。

○西川座長

長野先生は雄については毒性ではないという御意見でということですね。

○長野座長代理

はい。

○西川座長

したがって。

どうぞ。

○山添委員

42ページの9行目のところを見ていただきたいのですが、そこで右側のところに4,000 ppm以上の雌雄でβ酸化活性と書いてあるので紛らわしい書き方なのですが、これはもと

のデータを見ると、ペルオキシゾームの脂肪酸のβ酸化なのです。要するにPPARなのです。だから、このところで酵素誘導が起きていて。

○西川座長

すみません。どこですか。

○山添委員

42ページの9行目。右側に4,000 ppm以上投与群の雌雄でβ酸化活性の増加と書いてあるのですが、これは薬物代謝ではなく、脂肪酸のパルミトイルCoAのβ酸化なので、PPARなのです。

結局、先ほどから先生方がおっしゃっていますように、PPARが上がりますと、トリグリセリドの代謝系が上がるので、必然的にコレステロールは上がります。だから、その辺も含めて先生に御判断いただければと思います。

○西川座長

長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

私もそこがわからない。これ自体がβ酸化酵素の活性増加、要するにペルオキシゾームの活性増加に伴うコレステロールの増加だった場合、それを毒性影響としてとるのかとらないのかということがよくわからないのです。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

とりあえずは今までは肝障害に伴うところが全くなかった場合は適応としましょうよというのが、先日決めたガイダンスだったのです。私もずっとそのところは研究でしてきました。これからそこは書き込んでいく必要があると思います。今回、程度を見ますと、これが5%程度のコレステロールだったらいいのではと申し上げようと思ったのです。20%ぐらい今回は上がっているので、そこをどう御判断いただけるかというところだと思うのですが、これが多分10%以内ぐらいだと、いいのかなという程度なのではないかと思うのですが、この程度の上がりについて先生方に御判断いただければいいのかな、程度も御検討いただいとと思っています。

○西川座長

ありがとうございます。

メカニズムについても考慮しつつ判断をすべきかと思うのですが、明確にコレステロールの増加を毒性でないと判断するまでは多分行かないと思うのです。したがって、この点については従来どおりの判断の仕方をしていきたいと思うのですが、いかがでしょうか。よろしいですか。

御意見ありがとうございます。したがって、雌については肝肥大を毒性と考える。雄についてはその他の所見を伴っていないので、毒性ではないという判断にしたいと思

ます。ありがとうございました。

○吉田委員

今回、44ページの10～12行目に西川先生のコメントで事務局が追記した、肝肥大でも毒性としなかった場合は今まで必ず表外に書くというルールでしたから、こういうふうに書いていただくと、今後も非常にわかるのではないかと思うので、その考えでよろしいのですね。

○西川座長

そういうつもりで私もコメントしたのですが、あいにく、この部分は修正を加えないといけないということになりましたので、よろしく願いいたします。

それでは、この試験についてはもう一つ、事務局から体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしなくてよいかということについては、皆さん御同意いただいておりますので、そのように取り扱いたいと思います。

46ページ、ラットの90日試験②ですが、これについても一つだけ事務局から意見が聞かれています。体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしないことについて、5名の先生方からそれでよいという御意見が出ております。ただし、46ページのボックスの一番下に、長野先生から貧血の所見があるので、それについては議論をする余地があるということで、実際にデータを見ていただいたのですが、やはりそうですね。有意差がある所見ですね。なので、やはりこれは追加すべき所見だと思うのですが、いかがでしょうか。そうですね。

どうぞ。

○吉田委員

貧血につきましては、やはりHbあるいは赤血球という明らかなマーカーがしっかり下がってきたときと、今まで農薬専門調査会では御判断いただいてきました。特に農薬では、溶血性貧血がいっぱい起きてきましたけれども、そのようだったのですが、今回は項目が1つであること、そして低下はそれぞれ1個ずつですね。かつ、5%以内という非常に軽微なものについても貧血とすべきかどうかということをお判断いただきたいと思っています。ほとんどの場合について、今までこの程度の場合は、ほかの専門調査会においては貧血とはしてこなかったというように私は記憶しております。

以上です。

○川口専門委員

①と②が混同されてディスカッションされているような気がするのですけれどもね。

○西川座長

そうですね、同様に。

○吉田委員

①ですね。

○川口専門委員

①の話ですね。

○西川座長

そうですね、すみません。私がおつちやにしました。

それでは、①の試験について御意見をいただきたいと思います。これもデータとしては同じですね。①については雄でHt、雌でHbだけという変化ですね。

長野先生、これはどのように取り扱ったらいいか、御意見をください。

○長野座長代理

今、吉田委員のほうから1項目という話がありましたけれども、やはり色々な試験を見ますと、ほとんどの試験で、赤血球パラメーターの低下がありますね。その中で起きている現象なので、やはり今①のほうについても1項目ではありますけれども、雄のHt、雌のHbの低下はとっておいたほうが良いと私は思いました。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

そもそも、Htだけの低下というのは、どういうことを指すと先生はお考えですか。

○長野座長代理

多分、たまたまその部分しか落ちていない。要するに、有意差に引かかるかどうかという問題ですね。

○吉田委員

それらを今まではやはり有意差があり、しっかりした変化からをとっていらしたというのが、先ほど西川先生がそれぞれの試験でまず完結しませんかとおっしゃったということは、まさしく私は評価の基本のところを先生がおっしゃっていただいたと思います。それは最後に総合的に判断してこれは貧血傾向があるというのを私は全くそのとおりだと思っておりますけれども、一つ一つの試験はちゃんと見ていただくということが大切なのではないかと思っております。これは私のコメントです。

○西川座長

HtとかHbだけでも有意に下がれば貧血傾向があるということは間違いのないと思うのです。ただ、赤血球の減少まで伴っていないということは、程度が弱いということはあると思うのです。多分、これも何らかのルールを作っていたほうが良いと思うのです。

先ほど、吉田先生がおっしゃったようなルールがもし、多分、作るのそんなにややこしい話ではなく、やろうと思えば作れる話ですので、それはお願いするとして、この部会の段階でこれを切ってしまうかどうか決めてしまうと幹事会まで上ってこないのです、各部会でどういう判断をしているかということまで見えてこないのです。

したがって、多分、第一か第二部会ではこういうものは恐らく、松本先生のいる部会では積極的に毒性としてこないということだと思っております。大勢にも影響がないことから、とりあえずは吉田先生がおっしゃるような形で取り扱いをして、先ほど申し上げた

ように、ルール作りをできれば事務局のほうでお願いしたいと思います。

それからもう一つ②のほうは、3つのパラメーターが全部動いていますので、これは貧血ありということでもよろしいですね。ありがとうございました。

47ページ、マウスの試験です。これについても20行目からのボックスに【事務局より】ということで、2つ意見を求められています。1つはこの試験も非GLPであるが、その取り扱いについて、要するに、ここに記載していかどうかについて5名の先生方からそれでよいという回答が出ております。

これについてもラットと同様に、長野先生からその他の試験のという手もあるということだったので、先ほどと同様にここに記載することにしたいと思います。

もう一つが、T.Cholの増加、これは有意差のある変化であるので、毒性所見としてよいかについても、皆様からそれでよいという意見が出ております。ありがとうございました。

次はイヌの試験です。49ページに表33としてイヌの毒性所見がまとめられています。それで、まずは表の中で脾臓の色素沈着、赤で「貧食」と書いてあるのは、これは「貪食」の間違いですね。貧食ではなくて。貪食ですね。

貪食であれば、マクロファージが次に続くので、貪食のほうが良いのかなど、山手先生の御意見どおりかと思うのですが、よろしいですか。細胞に沈着するというよりは、細胞を貪食したというのがより適切かと思います。

あと、長野先生から幾つかの修正案が出ておりまして、そのように直っているかと思えます。

49ページの一番下のボックスに【事務局から】体重減少あるいは増加抑制をARfDのエンドポイントとしないことについて、5名の先生方からそれでよいという意見が出ております。

それから50ページの真ん中のボックスですが、川口先生から前立腺未熟等の所見があるのですが、英文表記を教えてくださいということで、要するにimmatureですね。これは未熟というより未成熟ということですかね。

川口先生、お願いします。

○川口専門委員

それのほう分かりやすいと思います。

○西川座長

そうですね、未成熟に直していただければと思います。

どうぞ。

○代田専門委員

今のところで教えていただきたいのですが、イヌの試験はある程度成熟した状態から試験を始めているのだとすれば、既に成熟した状態になったものが、現在見るとまるで未熟な動物のように見えるということなので、未成熟という言葉ですと当たらないのかなという、細かいところで恐縮ですけども、その辺のところ用語を少し何かお考えいただけ

るといいかなど。例えば退縮だとか、何かいろいろあると思うのです。

○西川座長

退縮。

○代田専門委員

子宮頸部でしたらそんなこともあるかと思いますが、未成熟というどうしても、成熟していたものを使っているはずなのに。

○西川座長

成熟していたはずのものが実は成熟していなかったことだと思うのです。それをどう表現するのか。

吉田先生。

○吉田委員

この開始年齢は、7.5～8.5か月という比較的。ですからプラス3か月ですから、約1年近いということです。

以上です。

○西川座長

どういう言葉が適切ですか。

○川口専門委員

繁殖はできるかもしれませんが、比較的若いほうではないですかね。

○吉田委員

雌では性周期もある。

○西川座長

ということで、未成熟という言葉も少しまずいのではないかという御意見ですね。それにかえて退縮とかそういう。

退縮というのも、何か違うような気がするのですね。

○代田専門委員

それは全く専門ではないので。

たしか、できあがったものが変わってしまうというのと、できあがる途中でうまく進まないというのでは意味がかなり違うのかなど。未成熟ということだと進まないというほうにとられてしまうのですが、進んでいたものがこの剤の影響で進まなくなっている、戻ってしまっているということであれば、そういう言葉の分け方というのが何か病理学であるのかなど。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

私は最初に西川先生がおっしゃった未成熟でよろしいのではないかと思うのです。ちょうどこれは微妙な時期ですね。成熟する微妙な時期に投与しているので、戻るといふより

も、体重もこの量はるい瘦ですね。だから、ほとんど体重の伸びない個体に起きているということなので、多分、萎縮ではなく性成熟が完成していないということになっているのではないかと思うのです。なので、私は西川先生の未成熟で、もし、不安な場合は「(immature)」でもいいかもしれないですけどもね。

○西川座長

どちらにしても、これは毒性所見として出てくるわけではないですね。少なくとも表33には載ってこないですね。

○吉田委員

載っています。

○西川座長

そうすると、投与の影響ということですね。

○吉田委員

セカンダリーだと思います。

○山添委員

吉田先生、これは成熟不良にしたらだめなのですか。

○西川座長

そうですね。意図している投与の影響で成熟不良になったということになりますね。

○山添委員

そういうことになると思います。

○吉田委員

でも、恐らく体重が伸びなかったからだと思います。だから、セカンダリー。

○代田専門委員

よろしいですか。

今日いただいた机上配付資料、イヌの場合は測定されていないので、どういうことになっているかはよくわからないのですけれども、結構、性腺のホルモンに対して影響がネズミではみられているようですので、単純に体重が抑制されていたからということだけで、この剤については置いておいてもいいのかなという疑問がありまして、私も発言させていただきました。

○西川座長

ありがとうございました。

したがって、これは毒性所見として残すのはもちろんいいと思うのですが、言葉をどうするかということですが、成熟不良というのも確かにそうかなと思うのです。

○川口専門委員

事務局のほうからPathology Glossaryという、かぎ括弧でこういうふうに解釈していますよというのが出ていましたね。“Not having attained adult development or maturation”と。成熟不良でもいいのかもしれない。

○西川座長

そうですね。それが一番近いですね。

では、成熟不良ということにしたいと思います。ありがとうございました。

それから、次は50ページが一番下のボックスに、1,000 ppmの雌雄で認められた所見の中で、4つ、骨髄赤血球の過形成、それから胸腺重量の減少、胸腺リンパ球の減少、体重の減少あるいは増加抑制、そういう所見について、長野先生からあまり毒性とするまではないのではないかという御意見が出ていましたが、その該当するデータを見たわけですが、取りあえず、長野先生、追加説明をお願いします。

○長野座長代理

この項目は、1,000 ppmの所見を毒性とするかということについて、吉田先生から意見が出てきましたので、見直していました。その結果、私としては、結論から言いますと、全て吉田先生がおっしゃるとおり、わざわざADIを設定する根拠としては採用しないほうがいいと思いました。

すなわち、まず最初の骨髄赤血球過形成ですけれども、これは、概要書の129ページの表、一番上から2つ目の骨髄の部分の赤血球過形成の1,000 ppmの雄の部分ですが、先ほど事務局から説明がありましたように、1例ずつ、大腿骨、肋骨、胸骨で軽微な変化がある。これは全て同じ動物であるという説明がありました。やはり、1匹だけなので、ADIの根拠とするにはきついなということ、とらないほうがいいと私も思いました。

それから、2番目の雄、雌の胸腺の重量、これが127ページです。胸腺の重量は、上から2段目の部分、上のほうの雄の4,000 ppmだけで絶対重量と対脳重量比が低下しています。ほかの用量も下がってはいるのですけれども、統計学的な有意差がないというデータです。したがって、数値のデータなので、ADIの設定に絡む場合には、統計学的な有意差のある雄の4,000だけに絞ったほうが賢明と思いました。

それから、3番目の雄雌の胸腺のリンパ球の減少、これは129ページ、先ほどの表ですけれども、胸腺のリンパ球減少は下から4分の1ぐらいのところにあります。これを見ますと、雄の1,000 ppmは軽微が2例で軽度が2例。ただし、コントロールでも4例が軽微なので、2例だけ上に飛び出ているということで、わざわざ載っけなくてもいいのかなと思いました。同じように雌についても、1例だけが中程度なので、これもわざわざ採用するには荷が重いかと思っております。

51ページに出ている(4)のデータについては、体重の増加ですけれども、概要書のほうが説明がしやすいかなと思いました。123ページに平均体重が出ておまして、それを見ますと、一番上の4,000 ppmまで雌雄ともに有意差は出ておりません。

それに対して、124ページに平均体重増加量が出ておまして、これを見ると、4,000 ppmだけに有意な増加量の低値が出ております。したがって、統計学的な有意差の出ている雌雄の4,000 ppmだけを採用すればいいのかなと思いました。

○西川座長

ありがとうございました。

4つの所見とも、積極的に毒性とするまでもないというような御意見だったと思います。

ただ一つ、最初の雄の骨髄赤血球過形成、これは4例中の1例、イヌの試験ですから数が少ない。それから、試験全般を見渡すと、どうも貧血というのは、重要な所見であるような気がするのです。その反応として過形成が起こっているのであれば、関連はあるような。

どうぞ。

○吉田委員

確かに、この所見は、もしあるとしたら貧血に対する。ところが、イヌというのは頻回に血液採取をしているのですけれども、そしたらば、ここに血液のデータがあって、それに対する反応であるということなので、私は、長野先生の御意見のほうがより現実的なのかなと思います。

○西川座長

私もそんなにこだわるつもりはないのですけれども、高い用量では、明らかな貧血がありますね。したがって、さほど顕著な貧血がなくても、骨髄はそれを補おうとして過形成を起こしてくるという。そうなのです。過形成はそんな感じ。

どうぞ。

○吉田委員

この動物たちがちょうど生育期だということもありますし、非常に微妙な時期だというのは多分、胸腺についても退縮する時期にかかっているので、重量がばらばらというようなこともありますので、イヌというのは成長期はかなり個体差の激しい。あとは腹による違いの激しい動物種なので、私はこの過形成が軽微でなくて中等度であれば、これに対して毒性所見だということ、多分、長野先生についても否定はされなかったと思うのですが、対照群でも4分の4出ているような軽微なものについて、本当に。もし、これがあるのであれば、複数回測った検査で1回ぐらいは貧血傾向がこの用量で出てきてくれてもよかったのではないかとこのように思うのですが、いかがでしょうか。

○西川座長

より長期の1年間の試験があり、1,000 ppmの群では、何もないということなので、恐らく、あまり明確な毒性ではないという気がするのですが、いかがですか。

高橋先生、いかがですかね。

○高橋専門委員

私は、貧血はあると思います。イヌのほうで、多分、雌では先ほど過形成と関係すると思うのですけれども、Retが増えていきますね。そうすると、そこは貧血があるのではないかと。それで、過形成に入っていると考えます。

○西川座長

再生のような基点で過形成になっているということですね。

いかがですか、川口先生。

○川口専門委員

雄の1例の甲状腺の重量は、先ほどのグラフから読めるのですか。

○西川座長

甲状腺。

○川口専門委員

すみません。胸腺です。胸腺がしっかりと重いのであれば、まだまだ発育段階ということで、それも加味しないといけないかなと。どちらかと言うと、積極的にはとらなくてもいいのかなという印象です。

○西川座長

胸腺についてはですね。

○川口専門委員

貧血。

○西川座長

貧血と胸腺と、どういう関係があるのですか。

○川口専門委員

胸腺が大きくて、まだ発達段階であつたら、まだ赤血球も骨髄で作っているという発育段階なのかと思ったのです。

若いから骨髄がまだ赤血球を作っている段階。

○西川座長

であればね、コントロールでも一緒ではないですか。でしょう。頭の中がごちゃごちゃになってしまった。

どうするか。先ほども申し上げましたように、試験を横並びで見て判断するというのは、後の段階で必要になるのですけれども、とりあえず試験ごとに所見を判断して決めていきたいという点からは、やはり、所見の意味等を考えて判断しないといけないと思うのです。

あと、誰か意見はありませんか。久野先生、いかがですか。

○久野専門委員

骨髄形成について。

○西川座長

そうですね、骨髄過形成。

○久野専門委員

1,000のほうは1匹しかいないということで、有意差ということを考えますと。

○西川座長

そもそもイヌの試験ですから、1群4匹なのです。統計的有意差はあまり当てにならないです。

○久野専門委員

そうですね、では、軽微ということで4,000 ppmからというほうに賛成いたします。

○西川座長

所見の程度から1,000 ppmは毒性としなくてもよいということなのですね。

先ほどから申し上げましたように、1年の試験があつて、総合判定すればこの試験における1,000 ppmの所見は消えてしまいますので、どちらでもいいのですが。

高橋先生、いいですか。

○高橋専門委員

では、1,000はとらないということですね。

○西川座長

そうですね、4,000はもちろんととということですよ。

何というか、意見が分かれるところだと思いますけれども、とりあえずそのように、1,000のところの所見はなくなるということにしたいと思います。

ちょっと時間を食ってしまって、申しわけありません。

続いて、慢性毒性、発がん性について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

先生、お疲れかと思いますが、御休憩をとっていただかなくて大丈夫ですか。

○西川座長

そんなことをしたら、時間がなくなってしまう。

続けましょう。

○高嶺専門職

それでは、51ページ11行目から（1）1年間慢性毒性試験（イヌ）でございます。

17行目につきまして、西川先生から御修文をいただいております。

52ページでございますが、本試験の結果でございます。いずれの投与群でも検体投与による影響は認められておりませんので、無毒性量は雌雄とも最高用量の2,000 ppmであると考えられたとしております。

6行目から（2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）でございます。

こちらの試験、ADIの設定根拠とさせていただいている試験でございます。

まず、15行目でございますが、西川先生、長野先生から修文をいただいております。この試験でございますが、最高用量の雌で子宮のほうに扁平上皮癌が認められております。この扁平上皮癌ですけれども、最大耐量を超えるかなり高い用量で認められておまして、顕著な体重増加抑制がみられている8,000 ppmで発生している腫瘍でございます。

8,000 ppmにつきましては、103週で体重が対象群と比較して55%の体重減少が生じておりますので、その旨を記載したほうがよいのではないのでしょうかと親委員の吉田先生から御意見を頂戴しております。表中の体重の記載のところパーセントを書くか、それとも15行目の頭のほう、「8,000 ppm投与群の雌において」の前に、顕著な体重増加抑制が認められたというような文を入れるか、御検討をいただければと思います。

53ページの3行目の下のボックスでございますけれども、まず長野先生からの御意見でございます。まず1番といたしまして、雌の体重増加抑制については、500 ppm投与群までであると思いますということで、こちらはデータを実際に御覧いただきたいと思います。今、御準備いたします。

左上のタブを押していただきますと、雌におきます体重増加量が出ております。500 ppmを御覧いただきますと、結構ばらつきがみられているという感じでございます。192ページまで、全体の期間の体重が記載されております。こちらにつきましては、500 ppmの投与群の体重増加抑制を毒性所見とするか御検討いただきたいと思いますが、このボックスの下の【事務局より】といたしまして、概要書のほうでは、これは試験の後半、12～18か月の一時的な体重増加量の減少によるものでありまして、その他の期間では有意差がない、また、ほかに毒性所見がみられなかったことから、有害影響ではないと考えられるとしています。

概要書の内容を御紹介させていただきました。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。

また、長野先生からの2つ目の御意見でございます。雌の8,000 ppm投与群に肝臓の比重量増加を記載したほうがよいと思いますと御意見いただいております。こちらは概要書の2-5の221ページに記載しております。

こちらに表が1つあるのですけれども、下のほうに雌の肝臓についての記載がございまして、2,000 ppmと8,000 ppmで有意差が認められているのですが、8,000 ppmにT.Cholの増加があるということで、こちらに肝臓の比重量増加を記載したほうがよいと思いますと御意見をいただいております。

54ページでございますが、表36-2につきましては、4行目の下、長野先生から御意見をいただいております。

1番目といたしまして、雄の小葉中心性の肝細胞肥大、8,000 ppmの投与群で認められている所見ですけれども、こちらは適応性変化になると思いますということで、表から削除して、脚注にその旨を追記するという案を作成してございます。この記載について、適当かどうか御確認いただければと思います。

2番目と3番目でございますが、雌の8,000 ppm投与群におきまして、肝臓の比重量増加、また子宮絶対及び比重量増加が認められていると思いますということで、こちらも概要書の2-5の221ページと222ページにそれぞれ記載がございしますが、有意差のある変化となっております。こちらについて表のほうに記載するかどうかを御検討いただければと思います。

11行目の下のほうです。長野先生から、子宮についての用語の御修正をいただいております。頸部を含むという形で修正をさせていただきます。

また、表37でございますけれども、嚢胞状過形成の8,000 ppmに「*」がついているのですが、傾向検定の結果ですので、対照群のほうに移しております。

13行目の下、【事務局より】といたしまして、3つ御検討をお願いしていたことございます。

まず1番目といたしましては、摂餌量減少を伴いました体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしなかったという点。

2番目といたしまして、8,000 ppm投与群の雌で認められました頸部を含みます子宮でみられた腫瘍性病変につきまして、概要書におきましては扁平上皮癌が背景データを越えており、過形成、前癌病変もみられておりますので、検体投与の影響とされています。

腺癌、良性顆粒細胞腫につきましては、背景データ内であることから、検体の影響ではないとされておりますが、これらの所見については評価書案でも同様に整理をしております。

55ページ上のほうの③でございますが、報告書では有害影響ではないとされております血液学的パラメーター、BUN、T.Cholにつきましては、それぞれ有意差を伴う変化でございますので、評価書案では毒性所見としております。

この3つでございますけれども、1と3、ARfDの件と有意差を伴うパラメーターを毒性所見とするという件につきましては、先生方から御同意をいただいております。

2番の腫瘍の件でございますが、山手先生から、扁平上皮癌は投与の影響と思えますと御意見をいただいております。また、顆粒細胞腫も投与の影響がある気がしますが、部会の議論に委ねますといただいております。

西川先生から、子宮の顆粒細胞腫はあまり多くないと思えますが、念のため背景データを確認させていただきましては机上配付資料1を御覧いただけますでしょうか。こちらの頸部を含む子宮について、腫瘍性病変の背景データを載せております。

顆粒細胞腫につきましては、一番下です。下線を引いてある所見でございますけれども、こちらになっておりまして、26試験実施されております。

背景データの範囲といたしまして、0～15%の発生率となっております。

川口先生からは、2番につきまして、顆粒細胞腫は非常にまれな腫瘍ということで、顆粒膜細胞腫の間違いではないことを確認したいということで、原文表示を教えてくださいといただいております。原文表示につきましては、下の【事務局より】といたしまして、こちらに記載されております。先ほどと同じように、病理用語集というものがありましたので、そちらに詳しい説明がなされておりました。

久野先生からは、こちらにつきましては評価書案の仕様でいいと思えますといただいております。

長野先生から御同意いただきましたけれども、申請者に子宮腫瘍の発生メカニズムについての見解を問い合わせたほうがよいと思えますといただきました。この発生メカニズムについての考察が提出されておりますので、机上配付資料2として準備をしております。

こちらが考察になりますけれども、1ページの下の方に4つのメカニズム試験の結果

をまとめて考察したものになっておりまして、下のほうに以上の結果よりといたしまして、3行、4行ほどまとめております。

評価書にお戻りいただきまして56ページの下ボックスございますが、川口先生から、肺胞組織球症の所見名、一般的ではないような気がしますということで、原文表記を教えてくださいと御意見いただいております。原文表記は【事務局より】と書いたところの下のほうに書いてある内容でございます。御確認をいただければと思います。

56ページの2行目から(3)18か月間発がん性試験(マウス)でございます。

57ページの12行目の下、事務局から3点ほどお伺いをさせていただきました。

まず1点目といたしまして、肝臓の重量増加と小葉中心性の肝細胞肥大でございますが、こちらはほかに病理組織学的変化が認められていないので、適応性変化と考えましたという点。

2番目といたしまして、雄で認められました精囊/凝固腺の絶対及び比重量減少と、雌で認められました肝髄外造血亢進、こちらは概要書では有害な所見ではないとされておりますけれども、いずれも有意差が認められる変化ということで、評価書案では毒性所見としておりますという点。

3番目といたしまして、肺胞細気管支肺胞腺腫及び腺癌でございますが、概要書のまとめと同様に、検体投与の影響としない案としましたという3点についてお伺いをさせていただいております。

2番と3番については、先生方に御同意をいただいております。1番につきましては、川口先生、久野先生に御同意をいただいております。

山手先生からは、肝細胞肥大でございますが、他の試験でもみられておりまして、部会で議論が必要かと思っておりますといただいております。

58ページのボックスですけれども、長野先生から、2,500 ppm投与群の雌でございますが、こちらの肝臓の重量、絶対及び比重量増加は記載したほうがよいという御意見です。理由といたしましては、この試験では血液生化学的検査が実施されていないということで、適応性変化の判定はできないと思っておりますという御意見でございます。

小葉中心性肝細胞肥大につきましては、雌では発生数が少ないから雄だけ採用してはどうかという御意見でございます。肝臓の重量につきましては、概要書の2-5の250ページをお願いいたします。

表の真ん中のほうですね。雌の肝臓の重量が記載されておりまして、絶対及び比重量が有意差を持って増加しております。

また、2-5の254ページを御覧いただきますと、肝臓の中心性肝細胞肥大の結果が出ておりまして、雄の最高用量で10例、雌では2例ということで、雄のほうで発生数が多いとなっておりますが、こちらにつきましては、統計学的な有意差というものはないと思います。こちらの扱いについて、御検討をいただければと思います。

お戻りいただきまして、56ページの14行目からの記載でございますが、先ほど、長野先

生から、この肝臓の資料でございますけれども、傾向検定を行っているので、用量というのは書けないのではないかと御意見をいただいております。こちらの書きぶりについて御検討をお願いできればと思っています。

行ったり来たりで申しわけございません。58ページでございますが、一番下のボックス、長野先生からということで、非腫瘍病変としまして、雌の最高用量の乳腺拡張を追記したほうがよいと思いますと御意見をいただいております。こちらも2-5の254を御覧いただきますと、乳腺拡張については、雌の最高用量で有意差のついている変化となっております。

慢性毒性、発がん性試験は以上でございます。よろしくお願いたします。

○西川座長

ありがとうございます。

まず、51ページからですね。事務局から説明がなかったのですが、17行目、「突発性の多発性動脈炎」とあるのが、実は「特発性」の間違いだと思います。急に起こるわけではなく、原意不明のという意味から特発性になるかと思っています。

それから、次が52ページ。扁平細胞上皮癌の「細胞」を削除したということと、主に記載整備がなされております。

53ページ、ラットの併合試験ですが、長野先生から2つコメントが出ておまして、雌の体重抑制が500 ppm群でもあるということ。それから肝臓の比重量増加を雌の8,000 ppmで記載したほうがよいということで、一応、そのようになっているかと思いますが、よろしいですね。

それから次が54ページの4行目からのボックス、これも長野先生から3つコメントが出ておまして、雄の小葉中心性肝細胞肥大は適応性変化になると思うということと、そのほか出ておりますが、これもそのようになっていますね。

1番目の点については、この表36-2に脚注として示すという案を事務局から提示したのですが、それでよいかということですが、長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

いいと思います。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。

それから、54ページ13行目からのボックスに、事務局からということで3点意見を聞いています。細かい点は省略しますが、専門委員から同意をいただいた点はそのようにしたいと思います。一つだけ、②の点について、子宮の扁平上皮癌、これは投与の影響と思われるが、顆粒細胞腫の背景データを見ていただいたのですが、確かに背景データの中に入っていることから、投与の影響ではないという判断になるかと思うのですが、一つ気になるのが、子宮の顆粒細胞腫という、腫瘍の発生する部位が頸部なのですね。つまり、扁平上皮癌も頸部であるので、そこが気になるのですが、それについて何か御意見ございま

すか。

○吉田委員

まず、今回、頸部かどうかはわからないのですね。これは、私は本当は議事録に書きたいぐらいなのですが、非常にこれはいけないだろうと。少なくとも、扁平上皮癌が出たものぐらいは、頸部から出たのか、コルプスから出たのか。今、久野先生がうなずいてくださったのですが、それでメカニズムが全く違うだろうと思うのです。

あと、今、顆粒細胞腫は、筋層にぼこっと出るので。多分、論文が出ていると思うのですが、一部は子宮頸部の脇に神経があるのですけれども、その脇から出ているようなケースもあって、恐らく子宮については、シュワンがメインでセカンダリーライソゾームが膨らんだことによってという。これは、実を言うとSOP上は1箇所しか切らないので、あまり頻度は高く出ないのですが、以前、子宮発がんの実験を豆にして、子宮を細かく切り刻むと、結構出てきます。あと、vaginaの筋層にもよく出てきます。

以上です。

○西川座長

結局、新しく出た毒性病理組織学を見ますと、子宮顆粒細胞腫が好発するのが頸部だと書いてあるのです。したがって、恐らくこのケースも頸部に発生しているものが多いと思うのです。何だか扁平上皮癌と発生母地がよく似ているという気はするのですが、そこまでは多分、言えないと思いますので、議論はあったということで、この腫瘍については、明確な投与の影響とは言えないというようなことになるかと思えますけれども、よろしいですか。

高橋先生。

○高橋専門委員

メカニズム的には、何かわかっていることというのはあるのですか。

○西川座長

扁平上皮癌。

○高橋専門委員

扁平上皮癌ではなく。

○西川座長

顆粒細胞腫。

先ほど、吉田先生が説明したぐらいですね。

○吉田委員

誘発されたというレポートはございません。

○西川座長

人でもあるのです。ただ、今でも1例報告されるぐらいで、非常に珍しいのです。それに比べてラットでは割と多いということになると思うのです。よろしいですね。

○高橋専門委員

はい。

○西川座長

あと、川口先生から、これは顆粒膜細胞腫ではないのです。顆粒細胞腫という。

それから、肺胞組織球症というのも、これも恐らく原文に近い表現だと思いますので、そのようにしたいと思います。

56ページのマウスの試験ですが、これについて57ページの12行目からのボックスに、事務局から3つ意見の伺いが出ておりまして、これについても2番、3番については、皆さん同意をいただいています。最初の点ですね。肝重量の増加と肝細胞肥大について、これは先ほどと同様ですけれども、山手先生から、他の試験でもみられているので、一応議論が必要ということ。

それから、長野先生から、これは重要だと思うのですけれども、マウスの試験では、血液生化学的検査は実施されていないので、適応性等明確に判定できないのではないかと思います。長野先生、追加説明をよろしくお願いします。

○長野座長代理

今、おっしゃったように、血液生化学的検査が行われていませんので、とりあえず書いておくしかないのかなと思いました。

○西川座長

私もそう思うのですけれども、どうですかね。

高橋先生、いかがですか。

○高橋専門委員

今の長野先生の意見に同意します。

○西川座長

したがって、このマウスの試験、57ページ12行目からのボックス①の肝重量増加、肝細胞肥大については、やはりまだ毒性影響ではないとまでは断定できないので、これは残すということにしたいと思います。そうすると、これは中用量以上ということですね。なので、57ページの1行目ですか、ここが変わることになりますか。長野先生のコメントを踏まえて、既に事務局で修正されているということですね。わかりました。ありがとうございます。では、そのようにしたいと思います。

あと1つ、58ページのボックスの一番下に、長野先生から乳腺拡張。これも追記したほうがよいということで、これは有意差があったということでしたか。そうですね。したがって、これは表がないので、本文に追記するというようにしたいと思います。ありがとうございました。

○代田専門委員

また余計なことであれなのですけれども、乳腺の拡張は確かに概要書にはそう書いてあるのですが、乳腺が拡張するのですか。管腔が拡張しているのですか。多分、原文のところでは何かヒントがあるかもしれないのですが、教えていただきたいなと思ひまして。

○西川座長

恐らく、乳腺のダクトの拡張だと思うのですけれども、確認できますかね。

○横山課長補佐

報告書を確認しますので、ほかに進んでいただいてもよろしいですか。

○西川座長

はい。よろしくお願いします。

○代田専門委員

もう一つ、これは意見というかコメントです。乳腺拡張ではないほうで。

メカニズムに関して、申請者のほうから考察が出ていて、ここのところにあるのですが、これは後で議論されるのでしょうか。わかりました。では、後ほど。

○西川座長

その他の試験で議論することになっています。

それでは、生殖発生毒性試験に。

○横山課長補佐

先生、今のマウスの試験で、長野先生から御意見をいただいた肝臓の腫瘍のほうの、56ページの14行目からの、傾向検定の結果なので7,000 ppm投与群の雄と明記はできないのではないかと御指摘のところなのですけれども、こちらの肝臓の腫瘍、57ページを御覧いただきますと、Fisherでは有意差がなく、傾向検定だけであるものということで、こちらのほうを御確認いただいてもよろしいですか。

○西川座長

お願いします。

今、指摘していただいたのは、56ページの14行目からのところですね。ですので、傾向検定だけなので、どの群かということを書かないほうが良いというコメントかと思います。

長野先生、どういう修文がよろしいですか。

○長野座長代理

私、文章の面だけがおかしいなということで指摘したのですけれども、ただ、今、もう一回見てみますと、57ページの表39における雄の肝細胞腺腫の発生は、対照群が9に対して7,000 ppmが17で傾向検定だけで有意差がある。これは今、被験物質の投与の影響としている。

それに対して、【事務局より】の欄に書いてある細気管支肺胞腺癌については、雌のコントロールが2、7,000 ppmが6で、傾向検定だけ有意差があるが、こちらのほうは、二群間検定で有意差がない、あるいは腫瘍性病変がないということを経由して否定している。そうすると、肝臓と肺の理屈の整合性がないのではないかと問題が生じたということです。

○西川座長

わかりました。

肝臓の腫瘍と肺の腫瘍で、いずれも傾向検定は有意だけれども、群間の有意差はないということ。ただし、取り扱いが、肝臓は毒性影響としている。一方、肺の腫瘍は毒性影響ではないとしているので、その取り扱いに一貫性がないのではないかという御指摘ですね。

例えば、Fisher検定で有意ではないので、両方とも有意な腫瘍の増加ではないという判断もできるかと思うのですけれども、どちらがいいですかね。

○長野座長代理

私は今、迷っているところなので、ほかの委員の意見を聞きたいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

ちょっと考えさせてください。

○西川座長

久野先生、高橋先生、いかがですか。

○久野専門委員

整合性がないということなので、確認をちゃんとしてからということではいかがですか。

○西川座長

どちらかです。両方とも検体投与の影響とするかしないか。

○久野専門委員

難しいですね、これは。

○吉田委員

御提案ですが、両方ともマウスで非常にコモンな腫瘍なので、ヒストリカルコントロールデータの要求をしたらよろしいのではないのでしょうか。

○西川座長

もし、背景データがあるのであれば、全部中に入ってしまうような気がするのですね。ちょっとこれは確認をしていただくのが先決かなと思うのですね。その上で判断したいと思います。

○横山課長補佐

先生、それとラットの併合試験、52ページをお願いしてもよろしいですか。15行目からの子宮扁平上皮癌の先、今のマウスのほうの御指摘で気がついたのですが、こちらも傾向検定のみで有意差がございます。ただ、これにつきましては、背景データが示されておりまして、発生頻度は54ページにありますとおり、2,000 ppmですと1例、8,000で5例になっています。背景データは机上配付資料で御覧いただけるのですけれども、ゼロ例から1例の発生ということで、2,000 ppmはぎりぎり背景データの範囲になります。

ですので、記載案といたしましては、8,000 ppm投与群の雌において、背景データを超える子宮扁平上皮癌の発生頻度の増加が認められ、傾向検定で有意差が認められたという

ような文章に記載を修正してはどうかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○西川座長

そうですね。そのほうがいいかと思います。よろしいですか。ありがとうございます。

○横山課長補佐

それと、申しわけございません。

同じ併合試験の53ページの500 ppmのところ長野先生からいただいている、雌の体重増加抑制ですけれども、影響ととってよいかどうかという点、御確認いただいてもよろしいでしょうか。

○西川座長

これは、データは見ていなかったですか。見ましたね。それで、結果はどうだったのか。

長野先生、結果はどうでしたか。

○長野座長代理

私は、500 ppmまでであるというふうに思っているのですけれども。

○吉田委員

今、事務局が報告書を見ていただいて、body weight gainで見ましたね。そちらのほうにセンシティブだから。それで見たところ、かなりばらついているというデータを、事務局が今、提示したというところです。

○長野座長代理

では、これについて議論していいですか。

○西川座長

どうぞ。

○長野座長代理

今、この報告書の中で、体重のグラフは出ますでしょうか。

○吉田委員

先生、グラフではなくて、データで出してください。

○長野座長代理

データですと、概要書の215ページですね。上に平均体重が出ております。そうしますと、平均体重として、最終の104週のデータを見ますと、雌の体重500 ppmまで有意差が出ております。それから、平均累積増加量、これについても1～721日目まで、これについても統計学的な有意差が出ております。

○吉田委員

先ほど事務局は、生のデータ。これは概要書でございまして、申請者がやった、何もチェックのないものでございますね。今、事務局が報告書を見て、まずそれを御覧になりながら先生方に御判断いただいたほうがいいのではないかと思いますので、事務局、通知をお願いします。先ほど、確か事務局から示したと思うのです。

○西川座長

先ほど確かに示していただいたのですけれども、数字が多くて何が何だかよくわからなかったところがあるのです。

○長野座長代理

私は、全体の感じを見るのはグラフがいいと思います。試験期間全般にわたる流れが見えますね。その上で有意差があるかどうかという問題ではないでしょうか。

○吉田委員

大変恐縮なのですが、これはADIの設定にかかわるクリティカルポイントなので、これは申請者がまとめた概要書ですから、抄録とは違います。なので、それではなく、生のデータで。たしか、この表にも最後に今、ここの概要書の一部が同じものが報告書に出ていますから、それで長野先生に御解説いただいたほうがいいというように思います。y軸でグラフはぶれます。

○長野座長代理

y軸でと言うと、要するに偏差という意味ですか。

○吉田委員

いえ、だから、とにかくデータでというのが。私たちは、エビデンスベースで評価をしていただいておりますので、グラフではなく。事務局から通知が出ますか。そちらを見ていただいて、最終的には先生方の御判断だと思うのですが、ここは多分、この剤の一番重要なポイントでございますので、よろしくお願いします。

○横山課長補佐

タブレットの左側の赤いタブのところを押していただきますと、今、お話しいただいたチェンジの値が出ます。御確認いただきたいのが、雌の500 ppmです。前半のほうはあまり違いがないのですけれども、後半くらいになってくると、少し変化が出るというものなのですけれども、上がったたり下がったりです。

○吉田委員

たしか、最後のページに長野先生が先ほど御解説いただいたものが出ているということですね。

○長野座長代理

ばらつきというのは、個体でのばらつきという意味ですか。それとも、時期のばらつき。

○吉田委員

時期でございます。

○長野座長代理

それはグラフで見るわけにはいかないのですか。要するに、私は全体の流れというものはよくわかるかなという。

○中塚専門委員

私はグラフを否定されるのは全然よくないと思うのです。

まず、グラフを見ていくのが正しいやり方だと思うので、グラフを見て、概要書に書かれている増加量でしょう。355.4、有意差あり。これは明らかに差があると思いますけれども、個別のものを見るというか、各時期でどれだけ増えた減ったというのは見る必要はなく、グラフで全体像を捕まえて、体重増加量の統計学的検定さえ見れば、各時期の、ある時期上がってある時期下がって、その程度がどうだという判断がなくてもこれで十分判断できると思います。

○吉田委員

大変恐縮ですが、何回も言うのは、抄録ではなく、今回は概要書なので、概要書でクリティカルエンドポイントについてはやはり判断をするのは、私は避けていただくべきではないかと思うのです。これは何ら縛りがありませんから。

○中塚専門委員

で、報告書の体重増加量の最後のページに、この概要書と同じ値が出ていますね。

○吉田委員

でも、それは今回たまたま一緒なだけでありまして、そういうことでございます。概要書というのは、編集が入っておりますので。

○中塚専門委員

わかりました。

○長野座長代理

しかし、今、中塚先生がおっしゃったように、グラフが全体の傾向がわかると思うので、そこを見てはいけないのですか。

○吉田委員

もし、そこで言い方が悪かったら訂正しますが、ここはクリティカルなエンドポイントなので、先生方に個々で御判断いただいて、それをおまとめいただきたいというのが、私のお願いです。

○西川座長

これは、個別のデータを見ても、概要書の215ページにあるまとめた表を否定できないような気がするのですけれどもね。中塚先生がおっしゃったとおりですね。

○吉田委員

それでは、報告書の4,660ページ分の193というところが、多分同じところがでていうことになると思います。

○高嶺専門職

ただいま通知いたしましたので、左上の緑のボタンをお願いいたします。

○吉田委員

私は、先生方の御判断だと思うのですが、これを見ますと、1～91日ということで、最終的に1～721日ということが出ています。8,000 ppmは明らかですね。2,000 ppmも恐らく出ているだろうということで、500 ppmなのだと思いますけれども、今、長野先生がお示

しになったのは、1～721です。

そして、先生方に御確認いただきたいのは、1～91は有意差なしで、有意差があるというのが、恐らくこれは3か月ぐらいで来ていると思うのですけれども、こういうことだということです。トータルにすると有意差があるということになっているということを御確認いただいて、それでもこれは変化ですねとおっしゃるならば、私はそれに対して何ら異論のあるものではないのですけれども、そこは御確認いただいて、ここはADIの設定ポイントとなりますので、よろしく願いいたします。

○西川座長

よくわからないのは、各時期のデータを見て、最終的に全てをまとめた結果を否定できる。

○吉田委員

いえ、否定しているわけではなく、トータルで有意差のつくといった体重増加量の抑制ということ、先生方お一人お一人に御確認いただきたいということでございます。それだけです。

○西川座長

まず、このデータを見て、500 ppmの雌における体重増加抑制を否定できるとお考えの方があれば御意見をください。

ないようですので、皆さん、やはりこれは毒性とすべきという御判断かと思えます。

○吉田委員

そういたしましたら、御提案なのですが、ここについては長野先生が以降と書いているのですけれども、これでよろしいかどうか。体重増加量の減少なのか。体重増加抑制も有意差がついていらっしゃいましたか。それならばいいのですけれども、体重増加量の減少ならば、体重増加量の減少とされたほうが正確だというように思います。

○西川座長

長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

体重の増加量の抑制でいいと思います。

○吉田委員

ありがとうございます。

そこはものが違うのです。

○長野座長代理

ただ、スタート時点では体重は同じですね。

○吉田委員

体重増加量の抑制ですね。

○長野座長代理

確かに、表からすればそうなりますね。あるいは、体重の低値でもおかしくはないです

ね。平均体重が違ってきますから。

○吉田委員

体重の低値というのも、恐らく今まで体重が元の値より下がったときに今まで使ってきたので、それは使われないほうがよいかと。誤解を招くかもしれませんので、体重増加量の抑制ということでおまとめいただければよろしいのではないかと思います。

非常にしつこく言ったのは、今回、概要書なのでということでございます。

○西川座長

これ、各群80匹でスタートして、最後の数は16匹~24匹、かなり減っているわけですね。一般的にこういう。

○吉田委員

本当ですね。

○西川座長

こういうもので本当は評価できるかどうか。ですよ、これ。

○吉田委員

西川先生、すごい。本当ですね。

○西川座長

これ、死亡率が多いですね。だから、このあたりも含めて考えていただきたいと。すみません、代田先生、どうぞ。

○代田専門委員

増加量の抑制というお話だったので、増加抑制かと思ったので、言葉を差し挟んでみたのですが、むしろそちらのほうが重要なので、どうぞ。

○西川座長

結構全体に死亡率が高いですね。

○吉田委員

nは16ですね、対照群は。16、16、24、20、19。

○西川座長

最低20%は確保されているということだと思っておりますけれども、長野先生、これはどうですか。

○長野座長代理

開始時の動物数が70なので、よくSDの試験ですとこういうケースがありますね。すると、今、生存数で一番低いところが70分の15ですか。

○吉田委員

80ではないのですか。

○長野座長代理

残った動物の数です。15匹という。15匹だと、50匹での25%である13匹よりは多いので、何とか。

○吉田委員

50。

○長野座長代理

よく、50匹の試験でスタンダードで開始します。そのときに、25%まで生きていれば何とかセーフ。それはすなわち、13~14匹残っていれば何とかなる。

今回の場合は、70分の15匹。80ですか。

○吉田委員

80。70なのですか。

○西川座長

中間と殺を含めて80、主群は70。

○長野座長代理

214ページの表では、要するに、主群は70匹ですから、すると70分の15で、ぎりぎりいっぱいです。しかし、SDを使うと大体こんなものですね。

○西川座長

結局、結果的にかなりの死亡率が高いこういう試験で、最終的に体重増加抑制をどの程度考慮すべきかということについて。

○長野座長代理

確かに、今、おっしゃるように、最終で考えたときに、19匹で比較していますね。そういう意味では、今、かなり不確か性は出てきますね。

○中塚専門委員

不確か性はあるのですけれども、それで統計して有意差が出ているわけですね。ですから、これは真の変化を見るのが普通ではないですか。皆さん、118ページのグラフを見て、最終増加量に有意差があるわけですね。ですから、その途中で確かに上下はしていますけれども、発がん性で死亡動物が出てくるわけですから、上がり下がりするのは当然の話なので、やはりこれは、最終体重増加量というのですか。それで判断せざるを得ないのではないですか。

そうすると、少なくとも概要書はだめだと言うので、ファイナルレポートの値と概要書の値が全く同じで、統計的に同じ成績が載っているので、途中のあれを見なくても判断できるのではないですかというのが、意見です。時間も来ているので。

○吉田委員

でも、そういうふうに先生方の皆さんに議論いただいて納得されれば。というのは、これは世界で初の評価になるので、ちゃんと評価をしたいという思いがございます。これは先生方のせいでも何でもないので。ちゃんと議論をして、日本はこう決めたというのであれば、それは自信を持って言える結果なので、今、先生方の皆さんに御覧いただいて、この500 ppmをとるといふのであれば、それは日本の結果として、私はよいのではないかとということで申し上げました。

以上です。

○西川座長

子宮癌の発生自体はそんなに多くないですね。

よくわからないのは、何でこれだけ死亡率が高いか。ほかに何か腫瘍がある可能性があるのですね。したがって、そこまで確認をしないと。

どうぞ。

○川口専門委員

先ほどのn数が、非常に頭に引っかかっている、ガイドライン等も見直してみたのですが、原則としては25%を下回ってはならないですね。それでこの試験は成り立つのですか。

○西川座長

長野先生の説明では何とかぎりぎり。

○川口専門委員

原則、例外的にオーケーという。

○長野座長代理

ですから、例えばOECDのガイドラインですと、50匹で開始して、生存率が25%になり13~14匹残ったところで、アウトという。

今回の場合、開始動物数が70匹ですね。

○川口専門委員

80です。

○長野座長代理

いえ、それは途中の解剖群が入ってですから。サテライトが。主群としては70匹で、やや多目でやっているのです、何とか最後まで15匹ぐらい、1群あたり残っているのです、何とかセーフという、そういうことです。

○川口専門委員

70の25は17。

○西川座長

多分、数的には大丈夫だと思うのです。問題は、生存した動物、がんを持っているものもあるけれども、まだ死んでないとか、いろいろな状態が考えられるわけですね。したがって、そういう状態の、まともな動物は多分いないと思うのですけれども、そういうものを統計的に比較して物を言う方がいいのかどうか。そこは私は確認したいところなのです。

○吉田委員

先生、それは8割ぐらいをカバーするところで発がん性を見るということになっているので、私は今回、これがFisherではなくてSDですので、先ほど長野先生がおっしゃったように、多分、下垂体の腫瘍とか乳腺腫瘍で、今、乳腺腫瘍もある程度の大きさになると、

animal welfareで、解剖しなければいけません。ですけれども、この試験が何とか評価には成立しているということは、できればお認めいただきたいとは思っています。

○西川座長

試験自体は評価可能という判断をしたいと思うのですが、この体重増加抑制、厳密には体重増加量ですか。これを動物でとるかどうかなのですね。

もし、結論がつかなければ、少しデータを見てから決めていきたいと思うのです。これが無毒性量の一番低い量になるのですね。したがって、非常に重要なところですので、今、決めないほうがいいのであればそのようにしたいと思うのですが、一言ずつ御意見を伺いたいと思います。

長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

私の感覚では、中塚先生がおっしゃったようにグラフを見て最終的に有意差があれば、影響ありという判断をするというのが私の主義です。

○西川座長

なるほど。

中塚先生も同じですね。

高橋先生。

○高橋専門委員

私も同じ意見です。

○西川座長

久野先生は。

○久野専門委員

同感です。

○西川座長

川口先生はどうですか。

○川口専門委員

同じです。

○西川座長

ということで、グラフ等を確認しながら慎重に判断をしたいということですので、いいですかね。

皆さんの意見は、これは毒性と判断としてよいということですか。

では、専門委員、専門参考人の意見は一致しておりますので、そのようにしたいと思います。ありがとうございました。

それから、この試験について一つ、事務局から検討してというか、議論をしてほしいとおっしゃったことがあるのです。

1つは、子宮扁平上皮癌が認められた動物の体重が非常に減っている。これをどこかに

追記したほうがよいかどうか、それを議論してくれということだったのですが、普通、あまりいわゆる担がん動物体重までは書くことはほとんどないと思うのですが、長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

ここの腫瘍の発生のところを書いてしまうと、用量が多いというものが強く出過ぎるような気がします。ただ、どこかに書くのかは別に反対はしません。

○西川座長

書くとしたら、非常に高い用量でこういうことが起こったという、そこはわかると思うのです。だけど、そこをあえて書かなくても、用量を見れば判断できることだと思うのですね。違いますか。

○吉田委員

農薬のガイドラインにはないかもしれないのですが、医薬品等ですと、体重増加抑制は何割以上のものは毒性、がん原性の評価には使えないというのが、体重増加量というものが、発がん率に影響いたしますのでということで、今回、ほぼ先ほどのグラフだと横ばいですね。こういう状況だということを、この用量ではそういう用量でこういうことが起きたということは、どこかに一言だけでも書いておいたほうがよろしいのではないかなというようにも思うのです。

○西川座長

あまり見たことがないので。

○吉田委員

申しわけございません。以前にもそういうことを書き込んでいただいたことがございます。非常に高い用量でという、ただその一言だけなのですけれども、今、西川先生がおっしゃったように。

○西川座長

一応、かなりの評価書に目を通して思うのですけれども、そういう記載をしたというのは、あまり記憶がないですね。なので、あまり書く必要がないようなことまで書く必要がありますか。

○吉田委員

恐らく、海外だとこの用量で発がんの評価はしない、8,000はしないということになると思います。このようなほぼ50%の抑制ということは、いわゆるMTDと言われるものを超しているので、そういうものについては、そもそも発がん性の評価に適さないという評価で海外は評価をしてくると思います。

私たちが唯一報告書として残るのは、この評価書なので、そのことを一言書くことによって、食品安全委員会としては、これが投与による影響かどうかということではなく、この用量は非常に顕著な体重増加抑制があったのだということは、どこかに記載しておいたほうが、読む方にとって分かりやすいのではないかな。これが2版、3版と続いていくとき

にも、分かりやすいのではないかというように思うのですけれども、いかがでしょうか。

○西川座長

担がん患者は体重が減るのです。したがって、がんができたから体重が減ったという可能性も否定できないのではないですか。

○吉田委員

これはグラフを拝見しますと、半年ぐらいからほぼ横ばい状態ではないでしょうか。

○西川座長

したがって、がんができたから体重が減ったのではないですか。

○吉田委員

違います。

○西川座長

どこの時点でがんがあるかどうかなんてわからないのです。したがって、わからないところをあえて書く必要はないと思います。

○吉田委員

担がんかどうかという問題は全然別のことで、この用量が非常に体重増加抑制が激しかったということをどこかに、8,000 ppmだけですね、記載をしていただけるのがより分かりやすいのということではないか。

○西川座長

ですから、それを書く意味がわからないと申し上げたのです。

ただ、非常に大量の暴露をした、そこがおっしゃりたいのですね。

○吉田委員

いえ、大量の暴露ではなく、体重の増加が非常に顕著に抑制された用量であるということが、この表からわかりますか。

○西川座長

体重とがんとの関係はどう見たのですか。

○吉田委員

一般的に、それは西川先生に私が申し上げるのも何なのですからけれども、多分、医薬品においては、体重増加抑制が激しい場合は、そこはがんの評価をしないというような。

○西川座長

私は、はっきり言ってそんなことを聞いたことがないです。

だから、体重が落ちたことががんができたこととどういう関係。1つは、がんができたから体重が減ったという可能性がありますね。体重が減ったことを強調して、それ以上何か説明が。

○吉田委員

多くの自然発生性の腫瘍につきましては、一部は違うものも確かにございますけれども、非常に発生頻度の高いものにつきましては、体重が抑制されると発生頻度が下がるという

ものは多うございます。

○西川座長

ですから、体重が減ったことと子宮癌が増加したことは、逆の方向なのですか。

○吉田委員

私は子宮癌がどうこうということではなく、8,000 ppmが非常に体重増加抑制の顕著なということは、この試験でしかわからないことです。なので、それを事務局の御提案では、15行目と言ったのですけれども、別に子宮癌ということではなくて、8,000 ppmというのは非常に体重増加抑制が激しかったということが、どこかにわかったほうが後から読み手の人が読みやすいのではないかというのが、私の意見です。

○西川座長

表中には出てこないですね。8,000 ppmの群で体重増加抑制があるということは。もっと下の用量からなのですね。であれば。

○中塚専門委員

死亡率なのですから、検体投与による死亡ではないですね。体重はそうなのですから、死亡については。

○西川座長

恐らく、SDラットですからね。

○中塚専門委員

ですから、評価に耐えないということでもないと思うのです。確かに、高用量の体重はほとんど伸びていないのですけれども、それで評価した成績がこれなので、書くことは悪いことではないですが、とりたてて書くことほどのものではないのではないかと。

○吉田委員

日本は評価してきましたけれども、でもそのインフォメーションはどこかにあってもいいのかなと思っただけです。これは評価しないなんて、私は一言も申し上げていないです。ただ、8,000 ppmは体重の増加抑制が非常に激しい群だったということを、どこかにインフォメーションとして残す必要はないですかというのが私の意見です。

○長野座長代理

確かに55%というのは、あまりにも少ないですね。そういう意味では、情報としては書いておいたほうがいいのかなと思います。

○横山課長補佐

恐れ入ります。表の脚注に、最終体重で対照群に対して何パーセントの低下であったというようなことを、普段は書かないのですけれども、今回、ADIの設定根拠になっているのが体重であることもあるので、全ての用量についてわかるように体重増加抑制の程度を脚注に記載するぐらいで。

○西川座長

どの表の脚注。

○横山課長補佐

表36-1ですか。所見の表の体重増加抑制のところに、脚注をつけて、その程度がわかるように。

○西川座長

雌だけでですね。違う、雄もそうですね。

○横山課長補佐

雌雄ですね。

○西川座長

別にいいと思うのですけれどもね。

○中塚専門委員

書くとすれば全用量。そうですね。ハイドースは確かに極めて低いけれども、500 ppmは体重増加抑制的には結構伸びていますね。皆さん合意したように、500 ppmでも検体投与の影響はあるのだけれども、それは大した落ちではないですね。ですから、試験系としては全然評価し得ますね。

○吉田委員

そうなのです。

○中塚専門委員

ですから、書くとすれば、全群の体重の程度を書かないと、ハイドースだけ書いても意味がない。

○横山課長補佐

全群の体重の脚注に書かせてください。

○西川座長

それでは、そのようにお願いします。よろしいですね。

これは5時半まででしたか。

○横山課長補佐

5時までです。

○西川座長

もう時間が過ぎていきますね。

すみません。不手際で時間が長引きました。

ということで、これはこれで中断して次ということですね。

それでは、今後の進め方というか、事務局からお願いします。

○横山課長補佐

ありがとうございました。

この剤につきましては、今日御議論いただいたところまでまとめるのと、あとは背景データをまとめるというところがございますので、それを行った上で、次回、来月に向けて準備して、また準備ができ次第、お送りさせていただきます。よろしく申し上げます。

それと今日、御説明する予定でした資料4なのですけれども、次回また御説明させていただければと思います。

この剤については、以上です。

○西川座長

特に生殖発生毒性、遺伝毒性の専門委員の方々には発言いただく機会ができず、申しわけありませんでした。

それでは、これで本日の。

○横山課長補佐

それでは次回の日程の御紹介をさせていただいて。

○西川座長

まだでしたね。

○横山課長補佐

次回ですけれども、6月21日水曜日、この続きをお願いしたいと思います。

また、幹事会につきましては5月19日金曜日の予定でございます。どうぞよろしく願いいたします。

○西川座長

それでは、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。

以上