

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第69回会合議事録

1. 日時 平成29年11月8日（水） 14:00～17:27

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（クロロタロニル）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、與語座長代理、石井専門委員、加藤専門委員、川口専門委員、久野専門委員、代田専門委員、高橋専門委員、中塚専門委員、吉田専門委員

(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、吉田評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、諧係長、一ノ瀬専門職、小林専門職、星川専門職、町野専門職、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 | クロロタロニル農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料3 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 机上配布資料 | クロロタロニル参考資料（非公表） |

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第69回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方11名に御出席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。

冒頭でございますが、人事異動について御報告を申し上げます。

10月1日付で一ノ瀬専門職が着任しております。

○一ノ瀬専門職

一ノ瀬です。どうぞよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

また、11月1日付で専門職であった高嶺が異動いたしまして、後任として専門職の町野が着任しております。

○町野専門職

町野です。よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

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（クロロタロニル）の食品健康影響評価についてです。

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

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、クロロタロニル農薬評価書（案）、

資料3、論点整理ペーパー、

机上配布資料は7点の予定で、今お手元に6点目まで準備しています。

机上配布資料1が回答資料です。

机上配布資料2がラットの亜急性試験②の修正案です。

机上配布資料3がラット2世代繁殖試験の体重の変化を御覧いただくための資料です。

机上配布資料4はウサギの発生毒性試験の体重と摂餌量の変化を御覧いただく資料です。

机上配布資料5がラットの亜急性試験③の封入体のところの御議論で御活用いただきたいと考えている資料です。

机上配布資料6が腫瘍発生機序に関するまとめとして案文を御用意しております。

もう一点、今、御用意している資料がありますので、準備ができれば配布させていただきたいと思います。代謝物Iの関係の試験の資料になります。

不足等がございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○西川座長

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、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確認書を確認しましたところ、議事（１）の農薬クロロタロニルに関連して、平成15年10月2日委員会決定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太田専門委員が該当しておりまして、太田専門委員から既に確認書が提出されています。それ以外に、本日の議事について同委員会に規定する事項に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○西川座長

御提出いただいた確認書について、先生方、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。

そうしますと、同委員会決定２の（５）では、２の（１）に該当する専門委員は調査審議等に参加させないということになっております。したがって、太田専門委員はクロロタロニルの審議には御参加いただかないこととなりますので、どうぞよろしく願いいたします。

それでは、農薬（クロロタロニル）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料２をお願いいたします。

経緯でございますが、７ページをお願いいたします。４行目からのポジティブリスト制度関連のところになりますけれども、2011年に評価依頼がございまして、さらに2017年7月に本基準のほうの設定に関しまして、評価依頼がさらにあったものでございます。

10ページをお願いします。このものは殺菌剤でして、構造が24行目にあるようなものでございます。フェニル系の殺菌剤で、病原菌の原形質や酵素タンパクに作用し殺菌効果を示すと考えられているものでございます。

12ページ、１．動物体内運命試験でございます。

11行目ですけれども、１群の修正させていただいています。こちらは経時的に１群何匹かをと殺して試料を採取してございまして、その点を考慮せずに20匹と書いてしまったのですが、その点を考慮した数字に修正させていただいています。以後の試験を全体的にもう一度見直しをさせていただいて、修正させていただいております。申しわけございませんでした。

12ページの試験です。まず①血中濃度推移がありまして、結果は表1のと通りの推移になっております。

26行目、②分布の試験でございます。こちらは先に13ページを御覧いただきますと表2がございます。腎臓が毒性の標的なのですけれども、こちらの残留濃度の経時的な推移が検討されているものでございます。これにつきまして、12ページにお戻りいただきまして、28行目のとおり「放射能の消失が遅延する傾向が認められた」と記載したのですけれども、記載ぶりがこの結果とうまく合っていないということで、先生方から放射能の最高濃度に達する時間が長くなる傾向が見られたという案文をいただいております。御確認をいただければと思います。

13ページの6行目から③排泄の試験でございます。こちらは10行目からの網かけの部分でございますが、雌雄とも排泄が遅延し、尿中排泄率の減少傾向が認められたという記載の部分につきまして、玉井先生から評価書の記載はこれで問題ないということなのですが、抄録の記載が適切でないという御指摘がありましたので、この点については後ほど申請者のほうに伝達したいと思います。御確認ください。

14ページの14～15行目の評価書の記載です。繰り返し投与後に濃度が高くなるのが高い投与量では蓄積性があること、又は最高血中濃度に達する時間が長くなっている結果で説明できるという状況ということで、この書きぶりは適切でないという御指摘をいただきまして、削除させていただきました。御確認をいただければと思います。

15ページの3行目からの②分布の試験でございます。網かけのところです。先ほど12ページの②分布で御修正いただいたのと同じような記載がされている部分ですけれども、表5の情報を見ますと表2と違いまして、最高濃度に達する時間が長くなるというようなのがうまくとれないようなデータになっていまして、どのように修正をしいか思い悩んでしましまして、もし適切な文言がないようでありましたら、結果のみにいたしまして、5行目、6行目は削除という方法もあるかと思っておりますので、すみませんが御検討をいただければと思います。

15ページの12行目から③排泄の試験になっております。こちらは網かけの部分について意味がわかりにくいということで御指摘をいただきました。もともと事務局が書きたかったのが、24時間ごとの平均値が表6のとおり出ているのですけれども、これにあまり変化がなかったということが書きたかったのですが、そうであればということで玉井先生から15行目の下線部分の記載の御提案をいただきました。また、篠原先生からばらつきが大きいので一定であったと言い切るのは適切ではないという御意見をいただきまして、概ね一定であったというような文章にして修正をさせていただきます。御確認をお願いいたします。

16ページの3行目から(3)ラット③の試験でございます。こちらは粒径を5 µgとそれ以上で試験をやってみたというものでございます。検体の粒径の小さい投与群のほうでAUCが高い傾向があったけれども、統計学的な有意差はなかったというような結果でござ

います。

15行目からは、胆管カニューレを挿入した動物で試験が実施されています。

血中濃度推移は17ページの表8のとおりになります。

17ページの5行目から吸収率の記載がございまして、そんなに吸収率は高くありませんで、低用量で25.6～32.0%、200 mg/kgになりますと15.7%と算出されています。数字のほうは加藤先生に御修正いただき確認いたしました。ありがとうございました。

17ページの11行目から②分布でございまして。こちらは玉井先生から御指摘をいただいております。13行目の「影響しなかった」という記載ですが、言い切れる対象となるデータがないということで、「影響しないものと考えられた」くらいでどうかということで御修文をいただいております。

18ページは③排泄のデータでございまして。5行目からの記載につきまして、玉井先生から代謝経路の変化又は胆汁排泄により能動輸送機序の飽和によって200 mg/kgのほうの吸収速度が遅くなっているということを記載している部分ですが、そちらは7行目の「代謝経路」のところを「消失経路」と表現を適切に改めていただいております。

18ページの表10がその胆汁ですとか尿中、糞中の排泄の結果になります。主に糞中に出ていくというような結果になっています。

18ページの15行目からのボックスは、抄録中の資料A9ですが、代謝物の同定ができていないので評価書に記載しなかったということで御了解いただいております。

18ページの17行目からの試験です。こちらは動物の匹数について、最初は1群雄20匹とした理由を記載していたのですが、その考え方自体が間違えていたということが判明いたしまして、加藤先生からその時点で御了解をいただいたにもかかわらず、さらに修正させていただいた次第でございまして。申しわけございませんでした。

19ページ、①分布で腎臓以外の臓器の残留傾向もわかるデータが表11のとおり出てございまして、肝臓、全血に比べて、腎臓に長期間残留する傾向が見られています。

9行目の下のボックスは、データをどこから持ってきたかということについて御説明させていただきます。

11行目から②排泄でございまして。こちらでも数字について修正をいただいております。主に糞中に排泄されるというような排泄経路でございまして。

20ページの4行目は修正です。また、放射能の分布のデータが表13のとおりでございます。

21ページの12行目から(7)ラット⑦の試験がございまして。分布につきまして、22ページの表15が結果になるのですが、あらかじめ事務局で記載していたデータですが、持ってくるもとのデータを誤っておりまして、御指摘いただきまして、確認の上、修正させていただきました。申しわけございませんでした。それに伴いまして、21ページの19～21行目、主にどこに分布していたかという点が変わってきましたので、「胃又は小腸」、「胃又は大腸」と修正させていただきます。申しわけございませんでした。

23ページで代謝物の検討がなされてございまして、表16のとおり、代謝物はクロロタロニル

のほか、I が認められております。

13行目からの⑧の試験ですけれども、代謝物としまして、代謝物I、代謝物IIIが認められております。

24ページ、排泄のデータでございます。主に糞中という結果ですけれども、何時間後のデータかがわかるように加藤先生に御追記いただいたのと、7行目の脚注のところは4匹の平均値であることがわかるように御指摘を受けて追記をさせていただいております。ありがとうございます。

24ページの9行目からの試験で、10行目の動物の匹数の記載のところでは対照群の匹数がわかりやすくなるように御指摘を受けまして、修正させていただきました。ありがとうございます。

24ページの28行目から代謝経路でございます。クロロタロニルはグルタチオン抱合を受けた後、メルカプツール酸経路及びシステイン抱合体B-リアーゼ経路によって、N-アセチルシステイン、システイングリシン及びS-メチル誘導体が生成される経路というほうが適切ということで、途中の文章を加藤先生に削除いただいております。

25ページの6行目からの(11)の試験でございます。この試験ですけれども、カニューレを十二指腸に到達するように胆管内に挿入して、タウロコール酸ナトリウムを灌流注入したという試験でございます。この点につきまして、玉井先生から試験の手法とタウロコール酸処理の意味がよくわからないという御指摘を受けまして、あらかじめ確認をいたしました。机上配布資料1になります。

机上配布資料1の2ページ目、農薬抄録確認事項3になります。こちらに回答がありまして、タウロコール酸を灌流したというのは胆汁酸の吸収に及ぼす影響を評価するために行ったのではないかとということなどが説明されています。これを受けまして、あらかじめ代謝の御担当の先生方に御確認をいただいたのですけれども、手法としては申請者のほうの説明ではわかりにくいのですが、カニューレを2本逆向きに挿入しているのではないかとといったような点についても御示唆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。

25ページの14行目から血中濃度推移がございまして、表19のとおり、タウロコール酸の有無であり差がないといった結果が出ております。

26ページ、排泄と胆汁中放射能の濃度の結果もございまして、やはりいずれもタウロコール酸の有無であり差がないというような結果がありまして、13～14行目、胆汁排泄はタウロコール酸注入とは無関係であったというような結論を記載しているところでございますが、今回確認した内容を受けまして、このような記載でよろしいかどうか御確認をいただければと思います。よろしく申し上げます。

26ページの19行目からの試験で、27ページをおめぐりいただきまして、網かけのところが先ほどの試験と同様の内容となっております。タウロコール酸を注入して試験をしたというものでございます。

5行目のところ、代謝物Ⅵの「モノ」と「ジ」と書いていたのですが、「ジ」と「トリ」のグルタチオン抱合体であったということで御修正をいただいております。ありがとうございます。

27ページの9行目から(13)の試験で、胆管カニューレを挿入した試験です。玉井先生から14～16行目の記載ですが、この内容に相当する結果が評価書にはなくて、このような内容だけを記載しているということで御指摘をいただきまして、削除させていただきました。

27ページの22行目から⑭の試験でございます。これは投与溶媒でコーン油とメチルセルロースの比較をした試験でございます。投与溶媒にメチルセルロースを用いた場合の胆汁中排泄率はコーン油使用時の5分の1くらいであったというような結果が出ております。

28ページの5行目から⑮の試験でございます。胆汁を採取して別のラットに注入しているというような試験でございます。結果が表24のとおりでございますが、受容側ラットの網かけのところのデータを篠原先生から挿入いただきました。御確認いただければと思います。

28ページの22行目から、この試験でございますが、参考資料とさせていただいてまいりまして、理由が結果の雌雄の区別が不明のためということでさせていただきます。この点につきまして、29ページの17行目からのボックスで御確認いただいております。先生方から御了解いただいております。この試験では参考資料ではあるのですが、6行目からの表25のとおり、組織中の残留放射能の分布などが確認されております。

30ページの(17)の試験は、やはり各分析時点の動物数が1匹と少ないことから参考資料としたということで、その点を先生方に御確認をいただいております。

30ページの10行目から代謝物Ⅰを用いた試験になります。代謝物Ⅰの吸収率は26～30%というような結果が出ております。糞中排泄率が高く、主に糞中に排泄されているというものでございます。このものは組織中残留放射能濃度は肝臓で最も高いという結果が出ております。

31ページ、ラットの代謝物Ⅲを投与した試験でございます。やはり投与放射能は主に糞中に排泄されています。残留放射能はやはり肝臓で最も高いというような結果でございます。

31ページの14行目から(20)ラット(経皮投与①)の試験です。こちらは表28の数字を篠原先生と加藤先生に御指摘いただいております。

33ページの1行目からも経皮投与の試験でございます。こちらでは代謝物としまして、チオール体の代謝物Ⅶといったものが同定されております。

33ページの11行目から(22)マウスの試験でございます。吸収率は8.07～19.2%くらいという結果でございます。分布は表30のとおりで、胃で比較的高い残留放射能で、消化管以外ですと腎臓で高く認められるという結果でございます。

34ページの12行目からイヌの試験でございます。イヌの試験は(23)と(24)がありま

して、35ページの3行目からありますとおり、これらの試験結果からイヌではラットに比べてクロタロニルの吸収率が低くて、またはグルタチオン抱合体を経由したチオール体への変換は起こらないことが考えられたというような結果となっております。

8行目から(25)イヌ③の試験で、こちらは加藤先生から投与溶媒などの追記をいただいています。ありがとうございました。

35ページの17行目、イヌの胆汁を採取して実施された試験です。胆汁及び尿中に多くの極性化合物が含まれていて、これらはクロタロニルとグルタチオンの反応に由来するものと考えられたとされています。

35ページの31行目から(27)サルの試験でございます。こちらは36ページにありますとおり、尿中からはチオール体が認められております。結論といたしまして、5行目からの記載ですけれども、酢酸エチルによる尿中放射能の抽出率にラットとサルで違いがありまして、代謝物に相違があると考えられたと記載させていただいております。

代謝物の表記ですけれども、イヌの部分とあわせてチオール体というふうな書き方を統一してはどうかという御意見を受けまして、サルの試験では全部チオール体と直してしまっただけですけれども、このような修正でよろしいか御確認をいただければと思います。

36ページの11行目から(28)ヤギの試験でございます。①吸収ですけれども、加藤先生から御修正をいただきまして、すみませんでした。7%台くらいの吸収率でございます。

②分布でございますが、腎臓でやはり高いという結果で、その次が肝臓というような結果でございます。

37ページ、③代謝ですけれども、主要代謝物としてI、そのほかにVIが認められたというような結果でございます。

38ページの4行目から、ヤギの代謝物Iを投与した試験でございます。90%以上が未変化の代謝物Iと同定されています。ほかには代謝物IIIとVがごく微量検出されております。表34も御修正いただきました。ありがとうございます。

39ページの2行目から(30)ニワトリの試験でございます。ニワトリでは残留量が低い結果が出ておりまして、最終投与3日以内に全て臓器組織からは消失したというような結果でございます。

17行目、ニワトリの代謝物Iを用いた試験でございます。ほとんどが代謝物Iとして認められたという結果でございます。

40ページの4行目から、代謝比較試験ということで、ラット、マウス、ヒトの比較が実施されておりまして、21行目、22行目を適切な文章に御修正をいただいております。主要な代謝物については動物種における代謝の相違はないのではないかと一方、微量成分については動物種間の相違があるのではないかとというような結果となっております。

動物については以上になります。

○西川座長

ありがとうございました。

結構多くのコメントをいただきまして、そのコメントに基づいて修正、削除、数値の適切化がなされております。特に確認すべきところを中心に見ていきたいと思っております。

15ページの分布のところでは5～6行目の網かけ部分です。これは加藤先生から半減期はそれほど大きく変わっているとは思えないというコメントが出ておりましたが、事務局としてはこの5～6行目の部分は削除してはどうかという説明があったのですが、加藤先生はいかがでしょう。

○加藤専門委員

消失半減期はほとんど変わっていないと思っておりますので、「腎臓における減衰が穏やか」というのが多分正しくないと思うのです。「放射能の残留時間が長くなる傾向が認められた」というのはそれでいいような気がするのです。だから、「減衰が穏やかとなり」を消せばいいかなと思っております。

○西川座長

ただいまの意見は5行目の「腎臓における減衰が緩やかになり」という部分だけを削除してはどうかということですね。よろしいでしょうか。事務局はそれでお願いいたします。

もう一つが15ページの14～15行目にかけて、これは本日御欠席の篠原先生、玉井先生からいただいたコメントを合体させたような形で修正がなされております。特には問題ないと思っております。加藤先生、この文章でいかがでしょう。

○加藤専門委員

この文章で大丈夫だと思います。

○西川座長

ありがとうございました。

次が25ページです。ラット⑩の試験で10～11行目にカニューレを挿入して灌流注入した試験ですが、これについては玉井先生からタウロコール酸処理の意味がよくわからないということで、事務局から机上配布資料1に基づいて回答があったことが説明されました。これは代謝の専門の先生方に確認していただいて、主に了解ということでよろしいでしょうか。

この部分はいいとして、26ページの13～14行目のところ、この胆汁排泄はタウロコール酸注入とは無関係であったという結論でよいかというところです。動物代謝の御専門の方は今日は加藤先生お一人ですけれども、これでよろしいでしょうか。

○加藤専門委員

なぜタウロコール酸を注入したかの理由は回答されておらず、詳細はわからないのは事実です。恐らく胆汁を全部採取しているのに、消化管の下部に胆汁が行かないので胆汁を足しているのだらうと思っております。そこで、篠原先生、玉井先生とあらかじめ話し合い、このクロタロニルの溶解性が、胆汁があったときとないときで変わる可能性があるから、タウロコール酸を入れて実験をしたのだらうと推測しました。しかし、タウロコール酸注入時の吸収率については言及されていませんので、この実験から胆汁排泄がタウロコール

酸注入と無関係と言えるかどうかは厳密には分かりません。

○西川座長

この結論は表21を踏まえての結論だと思うのですが、いかがですか。

山添先生、どうぞ。

○山添委員

幾つかの薬物、例えばビタミンKみたいなものは胆汁酸とミセルをつくと吸収率が上がるのです。物質によっては消化管から吸収をする際にミセル形成が必要なものが幾つかの物質で知られていて、脂溶性の物質なのですけれども、恐らくそのことと同じようなメカニズムで消化管内でミセル形成に胆汁酸が必要な場合には、それによって吸収率が上がる可能性があるので、それを試してみたけれども、実際には吸収率には影響がなかったという結論だろうと思います。

○西川座長

そうしますと、この評価書の記載でいいということでしょうか。

○山添委員

胆汁排泄がこの薬物の吸収には影響していないということを間接的にここで、そこまで言えないので、胆汁排泄はタウロコール酸注入とは無関係であったと、こういう変な言い方をしているのですよね。手前のところは「胆汁中の放射性濃度の変化は」という言い方をしていますから、こちらはこの物質の薬物側の話をしているわけです。薬物の体内濃度に胆汁酸は無関係であったというような表現のほうが本当は正しいのだと思います。それだったらわかる。

○西川座長

ありがとうございます。

加藤先生、今、お二人で相談された上でどのような結論になったかをお願いいたします。

○加藤専門委員

タウロコール酸の注入がこのクロロタロニルの体内の濃度には関係ない。動態には影響しないということだと思います。

○西川座長

事務局はよろしいですか。では、そのように修正したいと思います。ありがとうございました。

36ページですが、これは35ページからのサルの試験についてです。36ページの9行目からのボックスに加藤先生から、イヌではチオール体という表記をしていたので、このサルの試験でも記載を統一したほうが混乱しないのではないかという御意見でした。いただいたコメントどおりに修正はしたいと思うのですが、これについては今日御欠席の専門委員の方には、このコメントが行っているのでしょうか。

○横山課長補佐

部会終了後に確認をさせていただければと思います。

○西川座長

ぜひよろしく願いいたします。

○加藤専門委員

これはこういうつもりで言ったのではなくて、ラットのところでは代謝物Ⅶと書いてあるので、代謝物何という表記に統一したらいいのではないかと思ったのです。イヌのほうで代謝物Ⅶが検出できませんでしたという書き方をしたほうがわかりやすいかなと思った次第です。

○横山課長補佐

わかりました。では、全体を通してチオール体ではなくて、ⅦならⅦとわかるようにということですね。

○加藤専門委員

そういうことです。

○横山課長補佐

申しわけございません。間違えました。

○西川座長

ありがとうございます。コメントをとり違えたようです。失礼しました。代謝物ということで統一したいと思います。

特に確認すべきところは以上かなと思いますが、幾つか数字の修正とか削除等の適切化がなされましたので、全体を通して、加藤先生から何かございますか。

○加藤専門委員

特には大丈夫です。

○西川座長

よろしいですか。ありがとうございました。

それでは、次に植物体内運命試験と環境を含めて説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

先生、御提案なのですけれども、植物の代謝物Ⅰと家畜の残留で出てくる情報なのですが、暴露評価対象物質の検討に随分関与しますので、毒性を一通り御覧いただいてから見ていただくというやり方もあるかなと思ひまして、いかがでしょうか。

○西川座長

そうですね。結構です。では、一般薬理から刺激性、感作性まで説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

60ページの14行目、7. 一般薬理試験でございます。小腸炭末輸送能の試験が実施されておりまして、蠕動の増大が認められたという結果でございます。

60ページの22行目から8. 急性毒性試験で、まず61ページの表48を御覧ください。原体の結果でございますが、経口、経皮ともLD₅₀は非常に大きな値になっておりまして、観察

された症状も4,460で自発運動低下、464で下痢というような、かなり高い用量で影響が認められているという結果でございます。

63ページの9行目から、川口先生からの御指摘があつて表の書式が崩れているのではないかと、書式をもう一度確認させていただいたのですが、不都合がないか御覧いただければと思います。

63ページの15行目から表49がございますが、代謝物ⅠとⅢの結果でございます。代謝物ⅠがLD₅₀、562というのがあります。64ページを御覧いただくと242、332というような結果もございまして、150 mg/kg体重以上の投与で死亡があるといった情報がございます。一方、代謝物Ⅲですが、表の一番下になりますけれども、LD₅₀は5,000超で1,000 mg/kg以上で軟便とか、5,000 mgになると赤色の鼻汁が出るとかいった結果が出ております。

64ページの6行目から(2)単回経口投与毒性試験(ラット)①がございまして、こちらは単回投与の試験ですけれども、剖検と肉眼所見の認められた組織については腎臓の病理の検査がされています。また、BrdUの投与もなされているというような試験でございます。65ページを御覧いただくと、こちらの試験は最高用量250 mg/kg体重まで影響がないという結果でございます。

65ページの7行目から(3)単回経口投与毒性試験(ラット)②になります。こちらはさっきの(2)の試験の用量設定試験として実施されたものでございまして、1群各4匹で2匹ずつ、24時間と96時間にと殺してございまして、匹数が少なかったので参考資料としておまとめさせていただいたのですけれども、内容を見ますと(2)のほうの試験では最高用量まで影響がなくて、この試験ですと180 mg/kg体重でごく軽度の近位尿細管上皮細胞空胞化が認められたというような結果もございまして、この参考資料の扱いを少し御検討いただければと思います。

この後、その他の試験で、評価書のページで申し上げますと135ページまで飛んでいただきますと、腎臓の病理組織学的検査が種々実施されてございまして、こちらですと単回で175 mg/kg体重の投与で尿細管上皮細胞空胞化等が出るというような結果で出ておりますこともありまして、こちらの試験は1用量しかないということもあつて、これらの単回投与の試験の情報も含めて、腎臓への影響量と無毒性量がどの辺りかという点を御確認いただければと考えた次第です。お願いいたします。

65ページにお戻りいただきまして、20行目から9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験の結果でございます。眼のほうには重度な刺激性が認められるという結果もございまして、皮膚に対しては軽度の刺激性が認められております。Buehler法で実施された皮膚感作性試験では、結果は陰性という結果です。

33行目から記載があるのですけれども、皮膚光感作性試験も実施されてございまして、強い紫外線の影響を受けた場合には皮膚感作性を示す可能性があると考えられたという結果が得られております。

以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

63ページの9行目のボックスに川口先生から、表の書式が崩れているのかというコメントが出ています。ここはどの部分かがよくわからなかったのですが、説明をお願いします。

○川口専門委員

今日の印刷した紙媒体を見たら崩れていませんので、大丈夫だと思うのですが、1か所だけ、63ページの表の上のところ。「投与経路」というのが一番左の隅の上のほうにありますけれども、その下に線はついていたほうがいいですか。いわゆる冠というか。それくらいです。

○西川座長

経路の下に線ですね。ありがとうございます。

65ページの7行目からのラットの単回投与試験の②について、これは各群2匹ずつであることから参考資料としてありますが、これは実はその前のページのラット①の試験の用量設定試験であって、出てきた所見として15行目にありますように、ごく軽度ではありますけれども、近位尿細管上皮細胞の空胞化が認められた。これは事務局から説明があったように、他の同じような用量で実施された試験でもみられているということから、本当に参考資料としてよいのか、あるいは評価資料に加える可能性があるのかどうか確認をしたいと思います。

これは長野先生、いかがでしょうか。

○長野座長代理

私は、評価資料としたほうが良いと思います。やはり、その他の試験では175 mg/kgの用量でかなり変化が出ている。しかし、どこまで下げれば出ないかという点がよくわからないのです。この試験を使いますと180で出て、その下が出ていないということがわかってまいります。要するにこの(3)と(2)を使うと、出ない一番上の量の60という数字が得やすくなるので、ぜひ使ったほうが良いと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

ほかの毒性担当の方はいかがですか。高橋先生はいかがですか。

○高橋専門委員

今の長野先生の御意見のとおりで、評価資料とするということで結構でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

よろしいですね。そうすると、参考をとって脚注も消えるということになりますでしょうか。ありがとうございます。

それでは、続きまして、亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

66ページをお願いいたします。3行目、90日のラット①の試験で、この試験では最高用量1,580 ppmまで影響なしという結果でございます。

15行目から②の試験でございます。この試験では、腎臓については病理組織学的検査の再評価が2か所で実施されております。また、血中の甲状腺ホルモンの測定も実施されております。表52ですけれども、評価書の66ページ、67ページにつきまして、久野先生から修正をいただいた表となっております。

67ページの10行目からのボックスを御覧いただければと思います。まず事務局からあらかじめお伺いさせていただいた事項といたしまして、急性巣状胃炎につきまして、対照群では認められていないので、40 mg/kg体重/日以上で雌雄で毒性所見としているということについてお伺いさせていただきまして、これについては先生方から御了解をいただいております。

②のほうですが、腎臓の再評価が2度実施されておまして、2つ目の施設の再評価のほうでは1つ目の施設で実施されたヘマトキシリン・エオジン染色とニュートラルレッド染色に比べて別の染色も行われているので、この評価書案としましては、2か所目の再評価の結果に沿って案を作成したということについて、お伺いしているところでございます。

長野先生から、それは適切ではなくて、再評価の1回目の結果に沿ってやるべきだという御意見をいただきました。

机上配布資料2として1ページのものを御用意したのですが、再評価の1回目のものに沿って、もう一度所見を確認したものがこの机上配布資料2の表52になります。さらに不足がございまして、雄の40 mg/kg体重/日以上に尿細管上皮肥大を追加、雌の375に尿細管上皮肥大をやはり追加という修正が必要になります。内容について御確認をいただければと思います。

68ページの2行目から(3)の③の試験になります。結果は表54のとおりになります。

【事務局より】でお伺いしていた事項としましては、①としまして、腎重量について、雄の10 mgは絶対と補正を所見としたということについて、先生方から御了解をいただいております。

②の再評価の結果、どれを使うかということについては、1回目と2回目で検索法が異なったので、両方に沿って作成したということで、この点については御了解をいただいております。ただ、この1.5 mg/kg体重/日以上でニュートラルレッド陽性封入体が出ていることについて、長野先生と山手先生から御疑問をいただいております。山手先生からはこの封入体の本体を確認したいというような御意見がございましたので、机上配布資料1を確認しております。

机上配布資料1では回答が出てきているのですが、免疫染色をしていないので断定はできないけれども、 α -2uグロブリンを含む物質がリソゾーム内に蓄積したものであるという可能性について説明されています。

また、机上配布資料5を御覧いただければと思うのですが、机上配布資料5と困

みが書いてあるのが「Handbook of Toxicologic Pathology」の2nd EdのものでFigure 24とあるのですけれども、これが α -2uグロブリンの電顕の像ということで御提供をいただいたものです。裏面のFIGURE 4というのがあるのですが、これが③の試験で得られた所見の電顕像になっていまして、 α -2uグロブリンに似ているのかなというようなものになるのですけれども、御議論のときに御参考にしていただければと思います。お願いいたします。

70ページの長野先生からの御意見ですけれども、近位尿細管曲部封入体とニュートラルレッド染色による所見の尿細管皮質ニュートラルレッド陽性封入体をNOAELのエンドポイントとすることの可否について議論しておいたほうがよいと思いますという御意見をいただいております、理由としましては両所見とも通常行われる検査ではないということと、JMPRはNOAELの設定に使用していなくて、無毒性量を10 mgとしていることについて御指摘をいただいております。

70ページの2行目から、マウスの90日の試験になります。結果は表56のとおりになります。こちらでも再評価が実施されています。

71ページの2行目からボックスでお伺いしているのですけれども、近位尿細管曲部上皮過形成につきまして、雄では270 ppm以上、雌では750 ppm以上で1～2例認められていまして、対照群では認められていないので毒性所見としたという点について先生方に御確認いただいて、御同意の御意見をいただいているところでございます。

71ページの4行目から、イヌの90日の試験でございます。結果は表57のとおりで、腎臓への影響は出ていないような結果になっておりますが、ALPの所見について統計学的有意差が認められなかった旨、長野先生の御指摘をいただきまして、追記しております。

72ページの5行目から、イヌの16週間の試験でございます。結果でございますが、血液生化学的検査でタンパク結合ヨード値の増加が認められたのですけれども、ほかに異常が認められたものがなかったので、検体投与による影響とは考えられなかったというまとめとさせていただきます。そちらを踏まえまして、結論としましては最高用量750 ppmでも影響なしというまとめとさせていただきます。

72ページの19行目から(7)90日間亜急性神経毒性試験(ラット)でございます。結果は表60のとおりでございます。亜急性神経毒性は認められなかったというまとめにさせていただきますが、このような判断でよろしいか御確認をいただければと思います。

73ページの6行目から、亜急性の経皮の試験でございます。6行目からラットの試験で全身の影響としましては体重増加抑制、皮膚の部分については紅斑とか落屑というものが認められておまして、全身に対する無毒性量は250 mg/kg体重/日、皮膚に対しては60 mg/kg体重未満というようなまとめとさせていただきます。

18行目から、ウサギの経皮でございます。こちらにつきましては、結論が74ページの上のほうになります。全身毒性に対する無毒性量は1,000 mg/kg体重/日、皮膚に関しては500 mg/kg体重/日未満というまとめとなっております。

74ページの6行目から、こちらはJMPRのみに結果があった試験でございます。少し上

の試験よりは低い用量まで実施されています。13行目に「寄生虫感染のため病理組織学的検査の適切な結果は得られなかった」とありまして、JMPRの記載どおりにあった情報をそのまま書いてしまったのですけれども、経皮の試験ということもありまして、この試験はここにこのまま記載しておく必要があるかどうかという点を大変申しわけないのですが、再度御確認をお願いできればと思います。よろしく願いいたします。

74ページの16行目から、代謝物 I の試験です。69日間という期間で実施されております。結果は表62のとおりでして、74ページ、75ページを御覧いただきますと、雄では250 mg/kg体重/日以上で9/10例以上が死んでしまうというようなもの、雌では250 mg/kg体重/日以上で全例死亡してしまうというような結果でございます。

76ページのボックスを御覧いただければと思います。①のほうは臓器重量のまとめについて、あらかじめお伺いしておりまして、こちらは御了解をいただいております。

②のほうですけれども、血液学的検査結果について、20 mgの雌でヘマトクリット、ヘモグロビンなどの有意な減少が認められたのですけれども、評価書案のほうは赤血球の減少が認められた40 mg/kg体重/日以上を毒性としたということ。一般状態につきましては、40 mg以上を毒性としたというような説明をさせていただいております。一方、JMPRのほうでは雄の過剰興奮、皮膚の蒼白化と雌の貧血に関する血液学的パラメータを毒性所見としておりまして、この点について御確認をいただいたものでございます。

②についてですけれども、山手先生から造血抑制が毒性として疑われるということで、JMPRが20 mg/kg体重/日で貧血を所見としているということについては部会で議論する必要がありますという御意見で、ただ、毒性所見はほとんどないので、40 mg/kg体重/日以上を毒性とするという事務局案でよいかと思いますという御意見。

また、長野先生と高橋先生からは、これらの血液のパラメータの20 mg/kgを採用してよいという御意見。長野先生からは過剰興奮と皮膚の蒼白化については採用しなくてよいという意見。高橋先生からは傾向はあるようにはとれますというような御意見をいただいております。この点について、データを御覧いただければと思います。

机上配布資料7をお願いいたします。まず血液の所見です。御覧いただきたいのが雌です。右下にページがありまして、176ページ。Group I、II、III、IVとありまして、Group I が対照群で0、10、20、40になります。今、御議論をいただきたいのが20なので、Group IIIを御覧いただきたいと思っております。Group IIIでは赤血球のほうには有意差がないのですけれども、そのほかのヘマトクリットなどには有意差があります。パーセントなのですけれども、赤血球は対照群に比べて3%くらい減っているのに対して、ヘマトクリットですと6.7%、ヘモグロビンは8%くらいの減少で若干落ちがみられているというような状況でございます。

また、一般状態につきましては、右上のほうに114ページから始まる資料で、119ページが雄の過剰興奮のデータで、左側の用量を御覧いただくと、20を御覧いただくのですが、20は15～21日、22～28日にvery slightが出ていると。その上の用量になると、もうちょっ

と断続的に出たりいうよう状況になっています。

121ページを御覧いただきますと、皮膚の蒼白化ですけれども、20ですと試験の終了前くらいから1例とか3例とか出ていまして、40ですと終了間際に1例、その上の用量になりますと、かなり散発的に出ているというような結果になっております。これらを踏まえて、どの用量から影響とするかという点を御確認いただければと思います。

評価書案の77ページにお戻りください。イヌの代謝物Ⅰの90日の試験でございます。代謝物Ⅰの投与で200 ppm投与群では6～12週の間全例が死亡したというような結果でございます。肝臓に胆汁うっ滞等の変化が出ております。腎臓は腎尿細管変性が認められたという結果で、無毒性量は100 ppmというまとめとしております。こちらは海外評価書からの記載になっております。

77ページの18行目から、代謝物Ⅲの30日間のラットの試験でございます。所見としましては、小葉中心性肝細胞肥大が認められているのですけれども、ほかのパラメータに変化がなかったので適応性変化というようなまとめとさせていただきます。結論といたしましては、最高用量2,000でも影響なしというようなまとめしております。

78ページの1行目から、(14)代謝物Ⅲの90日の試験でございます。こちらやはり最高用量2,000で影響なしというまとめとさせていただきます。この試験は1世代の繁殖試験と併合で実施したという記載がございました。

78ページの19行目からですが、マウスを用いた代謝物Ⅲの試験でございます。一番下の事務局ボックスを御覧いただければと思うのですけれども、雄の投与群全体で近位尿細管曲部上皮過形成が認められたのですが、用量相関性がないのではないかと考えましたので、毒性所見としなかったということについてお伺いさせていただきます。

79ページに発生具合を記載しております。このことにつきまして、先生方から御了解をいただきまして、この試験といたしましては、最高用量7,500 ppmでも影響なしというまとめとさせていただきます。御確認をお願いします。

79ページの2行目から、イヌの代謝物Ⅲの試験でございます。所見については表65のとおりで、その下の【事務局より】ボックスですけれども、血液生化学的検査で雄の15と500 mg/kg体重/日投与群と雌の50 mg/kg体重/日投与群で血清グルコースの有意な増加が認められたのですけれども、背景データの範囲内で試験終了時に認められなかったことから毒性所見としなかったということでお伺いさせていただきます。同様の御意見をいただきまして、無毒性量は雌雄とも50 mg/kg体重/日とまとめさせていただきます。御確認をお願いします。

亜急性までは以上になります。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、66ページからです。まず15行目からの(2)90日亜急性毒性試験(ラット)②です。これは実は病理組織の再評価がなされておりました、しかも2度というか、ほぼ

同時期に2回の再評価がなされているということで、詳しいことについては長野先生がお調べいただいていると思いますので、その再評価に関して補足説明をしていただけますでしょうか。

○長野座長代理

わかりました。まず②の試験が最初に行われまして、最初の診断では腎臓には何もなかったという所見でした。その後、③の試験がより低濃度で行われまして、試験をしたところ何か怪しいと思ったようで、腎臓について電顕とニュートラルレッドで染めてみた。その結果いろいろな変化が出てきたので、振り返って②の試験について2か所同時に再検査をしております。1つがEPL。EPLの仕事は③でやった試験のニュートラルレッド染色の標本とHEの標本をEPLに渡して腎臓の診断をした。もう1か所、ここですと再診断の②です。これはほかの施設で同じ時期に②の試験のブロックを渡されて、それからもう一回再包埋して標本を作って、ニュートラルレッドとHEとPASの標本を作って診断したということです。1つ先に行ってしまうかもしれませんが、さらにその後の③の試験は、最初にハンチントンで行いました試験の標本をEPLに持って行ってHE染色だけ診断したという結果でありました。

以上です。

○西川座長

詳しい説明をしていただきまして、ありがとうございます。したがって、68ページのボックスにある長野先生の②のコメントですね。1回目、2回目と書いてあったので、当初、事務局としては2回目の再評価の結果を優先して評価書を作ったということですが、今の経緯からいくと1回目の再評価を優先して評価書を作成したほうがよいという長野先生の御意見ですね。まずその点について御意見をいただきたいのですが、複雑な経緯があったようですけれども、やはり1回目の再評価を主体に評価するのがよいと思いますが、いかがでしょうか。高橋先生はいかがですか。

○高橋専門委員

結構でございます。

○西川座長

ということで、そのように評価書を見直した結果、先ほど説明があったように机上配布資料2が今、議論した1回目の再評価の結果に基づいた表52です。ただし、一部尿細管上皮の肥大という所見を雄雌ともに追記するという事だったのですが、それはともかくこのような表に修正したいということです。

この試験についてはよいのですが、次に69ページの表54について、12行目からのボックスで【事務局より】ということで、臓器重量については皆さんが同意されていますので問題とはなりません。②の点、当初1回目、2回目の結果を踏まえて評価書を作成したということでこの表ができていたのですが、この点について、山手先生からこの封入体という本体について、よくわからないので確認してほしいということです。これについては机

上配布資料1の確認事項1で回答が提出されております。恐らく α -2uグロブリンのようなものであろうということですが、免疫組織化学をやっていないので確定までには至らないという回答です。

関連して電顕で、コピーでは非常に確認が難しいのですが、机上配布資料5の表にテキストの写真、裏に今回の試験で観察された所見があつて、似ていると言えば似ているのですけれども、免疫組織化学をやっていないので確定できないというところで結論は出ないということになるかと思えます。恐らくこの試験では雄ラットだけに認められている所見であつて、長野先生の70ページのボックスにあるように、通常はこうならない超生体染色の一つであるニュートラルレッドの染色をしているとか電顕を撮っているということで、 α -2uグロブリンの可能性が高いと思われまますので、この所見をヒトに外挿できるような有意な毒性所見とはとらないほうがよいのではないかという御意見が出ております。まず、これについて長野先生から追加説明をお願いします。

○長野座長代理

所見をエンドポイントにするかどうかという問題ですね。あと今回の試験での近位尿細管曲部の封入体が1.5 mgでみられた変化、これは電顕の所見。尿細管皮質ニュートラルレッド陽性封入体はニュートラルレッド染色の結果ということで、通常やられておりませんし、この③の試験の後の長期の試験あるいはマウスの試験、イヌの試験等を含めてニュートラルレッド染色はもうここでやめてしまっているのです。そういう意味合いで、これはこの試験だけの特殊な検査項目ということで、NOAELとしては採用しないほうがいいのではないかと思いました。

○西川座長

というのがJMPRでも評価として採用した方法であるということです。この点について、まず御意見をいただきたいのですが、川口先生はいかがですか。

○川口専門委員

長野先生のおっしゃるように毒性の評価にしないほうが良いと思うのですけれども、その場合には山手先生の封入体という言葉がずっと引っかかかっていまして、今、調べていたのですが、この①、②、③の試験で封入体と言われる所見が農薬抄録の表には使われていない用語ですね。この用語はこの先生が提案されたということですか。

○長野座長代理

封入体という用語を使っているのは③の試験の最初の診断です。ハンチントンにはニュートラルレッドと電顕の診断だけですが、そのときに“inclusionon”という用語を使っております。具体的に使っている言葉というのは、ハンチントンが使っているのは“neutral red positive inclusionons in cortical tubules”というのが一つです。それがニュートラルレッド染色の場合。TEMの場合に“electron-dense heterogeneous inclusions”という用語を使っているので、それで封入体という用語がそこだけ出てくるのです。

○川口専門委員

ニュートラルレッドの所見は毒性所見でいいのですけれども、言葉がどうしても引っかかって、封入体というのはいいのかなと引っかかって、抄録と照らし合わせたのですが、合わないような気がするのです。

○西川座長

これは多分、封入体かどうかは疑わしいと思います。恐らく α -2uグロブリンと取り違えているような気がします。可能性ですけれども。この所見は表54から削除するということがよろしいですか。

○吉田委員

私も電頭を見て、 α -2uだとまじまじ思ったのですが、もしそうであれば、どうしてこう考え方という御説明を入れていただけますと、今まで免疫染色であった場合のみ採用してきたこともございますので、その理由を書いていただくとともに、また今回は標的が腎臓でなければ、すごくもっとスムーズなのです。ですから、ここで切っていただくというのは、雄だけだし、座長がおっしゃることが多分バイオロジカルに非常に正しいと私も思うのですが、読んだ方がということがありますので、理由を文章で記載していただけるとありがたいと思います。

○西川座長

ごもっともだと思うのですけれども、今、説明しましたように、 α -2uグロブリンと確定できないですね。そこが書きにくいかなと思うのです。

○長野座長代理

40 mg以下は③の試験からすると、雌に出ていない。形も α -2uではないとは言いづらいです。ところが問題は40 mg以上の試験をやっている②の試験です。これは雄雌両方にニュートラルレッド陽性物質の沈着が出ています。そういう意味で同じ用語が使われているのですけれども、多分その40 mg以上のものと40以下は違うと思うのです。ですから、なかなか書きづらい。そういう意味では、あまり α -2uという用語を使うと、わけがわからなくなるような気がします。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

私は先生方の御意見に全く賛同なのですけれども、最終的にどこをポイント・オブ・ディパーチャーにするかということにかかわってきたときに、例えば最後の食品健康影響評価でもいいのですが、この専門調査会のお考えとしては、これは今回は染色は行われていないけれども、雄だけにしか出てこないこととか、今、長野先生がおっしゃったようなことを書き加えることによって、なので、この所見についてはADI設定のエンドポイントとはしないことが適当と考えられたというようなことを書き加えていただくのでよろしいと思うのです。それ以上のことは、もうこれだけしかデータがないのでわかりませんから、よろしく願いいたします。

○西川座長

だから、書くとしたら、 α -2uグロブリンを出さずに、雄ラット特有の変化である可能性が高いのでみたいな、それでいいですね。

○吉田委員

よろしくをお願いします。

○西川座長

では、そのような説明を加えた上で、この所見についてはこの試験からは毒性と判定しない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。

細かい御意見が出ておりますが、飛ばしまして、74ページ、ウサギの経皮毒性試験②について。これは寄生虫感染のため、組織検査の適切な結果が得られなかったとありますので、削除してはどうかという事務局の提案でした。もう一つの経皮試験もありますので、確かにこれはそれでよいのかと思いますが、よろしいですか。

○高橋専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

次に74ページの16行目からの代謝物 I のラットの亜急性毒性試験について、76ページの10行目からのボックス、事務局から2つ確認の事項が出ております。①は臓器重量に関することで、これは皆さんがそれでよいということです。

②の点、この試験で認められたヘマトクリット、ヘモグロビン等の有意な減少について、これをどこまでとるかということなのですが、山手先生は造血抑制の可能性があるので議論が必要ということ。長野先生と高橋先生からは毒性としてもよいという御意見が出ております。

まず、この点について、長野先生、高橋先生から御意見をいただきたいと思います。長野先生はいかがですか。

○長野座長代理

一応、統計的に有意差が20 mgまでHt、Hb、MCV、MCHで出ていましたので、否定するだけの要因がありませんでした。高橋先生はいかがでしょう。

○高橋専門委員

私も長野先生と同様に、否定することはできないと思います。一般的に貧血というのはHb濃度の低下という定義でございますので、血液恒数も変化しているということで、毒性と捉えてよろしいかと思えます。

○西川座長

ありがとうございます。

一応、実際にデータも見ていただいたのですが、まず川口先生はいかがでしょう。毒性としてよいですか。

○川口専門委員

いいと思います。

○西川座長

あとは久野先生ですね。いかがですか。

○久野専門委員

いいと思います。

○西川座長

では、この貧血関連のパラメータについては20 mg/kg体重/日以上を毒性としたいと思っています。

もう一つ、一般状態として過剰興奮と皮膚の蒼白化という所見もあったのですが、これは先ほどデータを見た限り、一過性であったり、程度が弱いとか、あまりぱっとしない所見だったのですが、これは皆さんが積極的に毒性とするような所見ではないということですので、そのように取り扱いたいのですが、よろしいでしょうか。

○長野座長代理

今この表が見つからなかったのですけれども、見せていただきますと、まず過剰興奮は机上配布資料の119ページと120ページを見ますと、ばらばらであり用量との差がないようでも、121ページと122ページが蒼白だと思います。これを見ますと、やはり75 mgから上は変化があるように思いました。今の事務局案を見ますと、75 mgに外観蒼白と書いてありまして、これでいいのではないかなと思いました。ただ、20 mgは要らないなと思います。

○西川座長

そうですね。20 mgのところの今の所見は毒性ととる必要はないのですけれども、それより高い用量、75以上のところではやはり割と明らかな変化としてみられていますので、これはこのままにしたいと思います。ありがとうございました。

あとは細かい点について、事務局から確認の事項として問いかけがなされていますけれども、これは皆さんがそれでよいということですので、特に議論の必要はないかと思いません。

では、続けて、慢性毒性試験及び発がん性試験について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

80ページをお願いいたします。3行目からのラットの2年間の試験でございます。本試験では最高用量の60 ppmでも影響なしというまとめをさせていただいております。

80ページの15行目からの試験ですけれども、この試験につきましては、参考資料とさせていただいております。投与量が複数回変更されているのと、血液生化学的検査の測定項目がガイドラインに比べて不足しているかと思われましたので、参考資料という案にさせていただいております。結果は表68のとおり、腎臓の所見等が認められているという結果でございます。用量が比較的高いところで実施されているものです。

82ページの1行目からの(3)の試験についても、血液生化学的検査項目がガイドラインを充足していないという古い試験でもありまして、参考資料という位置づけで整理させていただきました。この試験はその前の試験の追加試験として実施されたものなので、用量としては1用量だけというものになっています。

82ページの12行目から、イヌの1年間の試験でございます。これにつきましては、83ページに事務局ボックスがございまして、肝臓の扱いについてお伺いしておりまして、こちらは御了解いただいております。

②ですけれども、腎の近位尿細管曲部上皮色素沈着につきまして、JMPRでは病理組織学的変化は伴っていないので毒性所見とされていなかったのですけれども、程度が増加しているため、評価書には所見として記載させていただきまして、御検討をいただいたものでございます。先生方に御同意の御意見をお寄せいただいております。無毒性量といたしましては雌雄とも15 mg/kg体重/日というまとめとさせていただいております。

83ページの5行目から、イヌの2年間の試験でございます。結果は表72のとおりで、イヌですと甲状腺、こういった影響も認められております。無毒性量は、この試験では1,500 ppm未満という結果でございます。84ページの12行目からイヌの2年間の試験でございます。こちらは(5)より低い用量で試験が実施されてございまして、事務局案では2用量ということで参考資料にしてしまったのですけれども、長野先生から、85ページにあるとおり参考資料とすることについて議論をしたほうがよいということで、その前の試験の追加試験という位置づけができないでしょうかと御意見をいただきました。再度、報告書等を確認しまして、明確に(5)の追加試験として実施したという記載はなかったのですけれども、同じラボで年代が後に実施されていて、無毒性量を得ることを目的に実施したというような記載もございましたので、両方の試験をあわせて評価させていただいてはどうかと考えております。その場合には(6)の試験に無毒性量を得ることを目的により、低用量まで試験が実施されたというような旨を追記するとともに、参考資料というのは外して、(5)と(6)の総合評価として無毒性量を120 ppmとするというような記載になるかと思いますが、御検討をいただければと思います。

85ページの2行目から、ラットの併合試験でございます。これはJMPRのほうから記載した試験で、11行目からありますとおり、ALTの減少がほかの試験でも認められているのですけれども、少し解説のようなものがあって、クロタロニルの代謝によるピリドキサーール-5'-リン酸の欠乏が原因で、PLPの欠乏に関連した所見が認められなかったことから、毒性学的関連性はないというような記載があったので、記載しました。

15行目からの腫瘍性病変の記載につきまして、長野先生の御指摘を受けて、1,200 ppm投与群の雄と250 ppm以上投与群の雌で前胃の扁平上皮乳頭腫又は癌が認められたというような記載をさせていただきました。86ページの表76にありますとおり、雄で1,200で2例、1例、雌の120以上ですけれども、50では1例、1例出ているのですが、その上の用量だと乳頭腫だけということもありまして、このような記載をさせていただいた次第です。

御確認をいただければと思います。

86ページの4行目からラットの併合試験でございます。こちらでは86ページの22行目より下のところ、長野先生からの御意見で、JMPRが検体摂取量を1.8 mg/kg体重/日としている理由がわかりませんでしたと御指摘をいただきまして、本評価書のほうでは抄録と報告書の記載を調べたのですけれども、2.10、2.08と算出されておりましたので、その値に基づいて記載させていただきました。

また、所見については腫瘍性病変が表79のとおりとなっております、まずこの点について、久野先生から腎臓の所見名を御修正いただいたのと、長野先生から前胃の悪性リンパ腫と単球白血病、腎臓の組織球肉腫、悪性リンパ腫及び単球白血病は不要ということ、原発ではないからということ不要だと思いますという御意見をいただいて、表79で見え消しとさせていただいております。こちらは前胃の乳頭腫につきましては、雌雄の4 mg以上、扁平上皮癌は雌の175 mg/kg、腎臓につきましては雄の15以上で腺腫と癌、雌では最高用量の175で腺腫と癌が増えたというような記載を評価書案に記載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。

88ページの4行目から、2年間の発がん性試験でございます。こちらにつきましては、所見については表81のとおりとなっております、行ったり来たりですみません。88ページの本文中の22～23行目の代表的な所見の記載、進行性慢性腎症の重篤化ではなくて、より具体的な所見名を書くようにということで長野先生に御修文をいただきました。表81の中にも雌の所見、40 mgで尿細管上皮過形成を御追記いただいております。

腫瘍性病変は表82のとおりで、やはり腎臓の所見名を御修正いただいたのと、表82の雌の腺癌の説明で脚注にaというのを付けておまして、「病理学的再評価の結果、本病変は腺癌ではないか、仮に腺癌としても潰瘍を母地とした非遺伝毒性的なメカニズムによる発生であると考えられた」というような旨です。久野先生に御修正をいただきつつ記載しておりますが、御確認をいただければと思います。

この試験では、腫瘍性病変については雌雄の40以上で前胃の乳頭腫、最高用量の175で前胃の癌、腎臓については40以上で腺腫と腺癌が増加したと記載させていただいております。

89ページの1行目の終わりのほうですが、「また、各増殖性病変は腫瘍の発生と連続しており」というような記載をしてしまったのですけれども、親委員の先生から「各増殖性病変は前癌病変と連続しており」というような記載ぶりのほうがいいという御意見をいただいたので、すみませんが記載の修正について御確認をいただければと思います。お願いします。

90ページの8行目から(10)の試験でございます。マウスの2年間の試験でございます。こちらにつきましては、表84の所見につきまして、長野先生から御修正をいただいております。雄の最高用量の所見について不要、発生数が少ないということ、用量相関性が弱いということで削除いただいております。あとは750 ppmの雄の大小不同と修正いただいております。

ります。

先ほど雄の最高用量の所見と申し上げましたが、雌の750 ppmも修正をいただいております。腫瘍性病変ですが、表85のとおり、長野先生の御指摘をいただきまして、腺胃の所見を見え消して削除しているのと、腎臓の悪性リンパ腫も削除という御意見をいただいて、削除の案としております。腫瘍性病変といたしましては、前胃の扁平上皮癌、750ppm以上で増加、前胃の癌と乳頭腫の合計が雌の1,500 ppm以上で増加、腎臓の腺腫と腺癌は750 ppm以上の雄で増加と評価書案を記載させていただいております。

92ページの4行目から、2年間のマウスの発がん性試験でございます。結果については93ページの表のとおりでございます。前胃の所見などが40 ppmで認められております。無毒性量としましては1.86 mg/kg体重/日という案とさせていただいております。今のところの評価書案の親化合物のADIの設定根拠はこの用量で提案をさせていただいております。

93ページの4行目から、代謝物Ⅰのラットの長期の試験になります。所見は表88のとおりで、途中で用量が変更されたりして試験が実施されておりますが、3 mgでは影響がないというような結果でございます。毒性所見の中身も親化合物、腎臓が中心でしたが、肝臓に影響が主に認められるというような結果かと思われます。御確認いただければと思えます。

94ページの3行目から、イヌの代謝物Ⅰの1年の試験になります。結果は表90のとおりでございます。無毒性量は雌雄とも30 ppm、雄0.83、雌0.95という値になっています。

95ページの2行目から、マウスの代謝物Ⅰの試験でございます。こちらにつきましては、【事務局より】のまず①でございます。この試験につきまして、JMPRでは検査されたパラメータが限定されているということで、発がん性試験ですし、NOAELの設定を行わず、発がん性に関する判断のみ行われているのですけれども、事務局で見たところ、発がん性試験としてはおおむね必要な検査項目があるように思われましたので、評価資料として案を記載させていただきました。

②ですけれども、375 ppm以上投与群の雄における肝臓の重量につきまして、毒性所見としなかったということについてお伺いしております。先生方から同意という意見をお寄せいただいております。無毒性量は雌雄とも750 ppmというまとめとさせていただいております。

96ページの2行目(15)の代謝物Ⅲのラットの併合試験でございます。結果でございますが、96ページの6行目からの記載ですけれども、重度の進行性慢性腎症の頻度は僅かな増加がみられましたが用量相関性が認められなかったということで、JMPRではヒトへの外挿性がないと判断されておまして、この評価を妥当とするような案で記載させていただいております。無毒性量は雄で500 mg/kg体重/日、雌で200 mg/kg体重/日というような案でまとめさせていただいております。

96ページの16行目、(16)の試験でマウスの代謝物Ⅲでございます。こちらもJMPRに記載があった試験でございます。最高用量の7,000 ppmまで影響がなかったという結果で

ございます。

長期の試験は以上でございます。

○西川座長

ありがとうございました。

80ページからです。82ページの2年間のラット慢性毒性試験③を参考資料としてあるのですが、その理由は血液生化学的検査の項目が不十分であるということでそうしたのですが、これはこれでいいのですね。すみません、これは特に問題はなかったかと思えます。

問題は83ページのところで、事務局から2点、肝重量と腎臓の色素沈着について、両方も毒性とすることについて確認されたのですが、皆さんがそれでよいということでした。

次に84ページのイヌの2年間慢性毒性試験②について、これが参考資料となっているのですが、その理由は2用量で設定されていて、ガイドラインを充足していないからということでしたが、85ページの冒頭に長野先生のコメントで、これについては追加試験という位置づけで参考資料ではなく、評価対象資料としたほうがよいのではないかという御意見が出ております。長野先生、補足説明をお願いできますか。

○長野座長代理

(6)の2年間慢性毒性試験のイヌのデータですけれども、2用量でだめだと言っても、その前の5の試験の追加と考えれば、一連の試験として評価資料にできると思いました。

○西川座長

そうですね。同じラボですし、①の試験で無毒性量が求められなかったことから、低い用量で実施して影響がなかったということですので、両方をあわせて無毒性量の設定ができるのかなと思いました。いかがでしょうか。どうぞ。

○吉田委員

私も賛成なのですが、その場合はこの(5)と(6)を一緒にした形のほうがよろしいのか、それとも、今、先生がおっしゃったように、(6)は(5)の試験の追加試験として行われたため、あわせて評価したというような形にされるほうがいいのかだけを先生方に。

○西川座長

多分これまでの取り扱いとしては、先生がおっしゃった後のほうだと思いますので、そのようにしたいと思います。ありがとうございました。

細かい点は省略します。次は88ページです。これはラットの2年間併合試験②です。2行目のボックスに長野先生から幾つかの腫瘍については不要である、すなわち削除したほうがよいという御意見が出ておまして、確かに前胃の悪性リンパ腫とか単球白血病とか、これは用量相関性もないし、記載する必要はないかなと思えます。ただ、これは理由が原発でないためというのは、ちょっとわからないので、説明をお願いいたします。

○長野座長代理

この試験はEPAが見ているのは前胃と腎臓とリンパ節だけです。それで、ほかの臓器が

わからないので、診断されている方は単にあるなしでとって、原発までは言及していないのですけれども、本来これは原発腫瘍ではありませんから、そういう意味でないほうがいいと思います。

○西川座長

ただ、ヒトでは胃原発のリンパ腫というのがありますので、理由としては用量相関性がないというところが一番かなと思いました。どうもありがとうございます。

次が89ページ、ラットの2年間の発がん性試験について。89ページの1～2行目のところでしょうか。「各増殖性病変は腫瘍の発生と連続しており」というのではなくて、「各増殖性病変は前癌病変の発生と連続しており」と事務局がたしか説明されたと思うのですが、これについてはいかがでしょうか。どうぞ。

○吉田委員

今までこういうような表現はしていなかったもので、むしろ腎臓と前胃に腫瘍性病変が認められたというようなことを今まで書いていたのだと思います。ただ、先生方に御確認していただきたいのは、恐らく胃のhyperplasiaあるいは腎臓のhyperplasiaから出た、ある意味で多段階での結果、これから遺伝毒性のところに入るのだと思います。ということだけなので、あまり今までこういう書き方をしてこなかったもので、89ページの1～2行目の書き方ですが、むしろ通常の書き方に戻すというのはいかがでしょうか。

○西川座長

通常はどうやって書いていましたか。

○吉田委員

多分通常はどこそこに投与による腫瘍が認められたというような表現でしたでしょうか。

○横山課長補佐

失礼いたしました。事務局のほうでJMPRに引っ張られて書いてしまったのですけれども、御指摘を受けまして、89ページの1～2行目の「また」以降の文章を削除して、腫瘍性病変の発生の用量につきましては、88ページの19～21行目に記載がありますので、先ほどの部分は削除ということをお願いできますか。すみません。

○西川座長

そうですね。多分そのほうがこれまでの記載ぶりと同じだと思います。ありがとうございます。

89ページの5行目に長野先生から、これは無毒性量のエンドポイントについて、進行性慢性腎症の重篤化ではなくて、前胃の角化亢進とか腎の過形成のほうがより明確な所見であるからということで、これはこのように修正したいと思います。ありがとうございました。

あとは89ページの表81に尿細管上皮過形成を追記するという事。

90ページに久野先生から、尿細管腺腫を腎細胞腺腫、尿細管癌を腎細胞癌という修正の御意見が出ております。確かにヒトでは腎細胞腺腫、腎細胞癌としか使わないですね。た

だ、ラットでは尿細管腺腫とか尿細管癌を使うのですよね。

○久野専門委員

申しわけありません。私だけでしたので、デフォルトに戻していただけたらと思います。

○西川座長

ほかのところにも出てきますので、統一するという点で、ここはそのままにしたいと思います。ありがとうございます。

○長野座長代理

今、癌のほうですけども、「尿細管腺癌」ではなくていいのですか。西川先生が詳しいと思うんですけども、たしか新毒性病理組織学では「腺」が入っていたかなと思いました。

○西川座長

そうですね。尿細管腺癌のほうがいいですね。ありがとうございます。

90ページの4行目の脚注のところですが、これは腺胃の腺癌としても潰瘍を母地とした非遺伝毒性的、これはどこからの引用ですか。

○横山課長補佐

抄録に記載があったので、そのまま記載したものでございます。もし不要であれば削除します。

○西川座長

これは推測だと思いますので、ないほうがいいかなと思います。

○長野座長代理

腺癌自体を切ってしまったらどうでしょう。ここの腺胃ですね。わざわざ入れる必要はないような気がします。

○西川座長

そうですね。用量相関性もないし。

○吉田委員

でも、一応この表81に腺胃の潰瘍というのもあるので、腫瘍は増えていないよというのがあるので、それはどちらでもよいのではないかなと。

○西川座長

そうですね。用量相関性もないから、しかも1例だけなので切るという手もあるのですが、腺胃にも非腫瘍性、発がんに関連しそうな病変もあるし、前胃の病変があれば腺胃にも変化があることは結構あるのですね。したがって、これは残す方向でいきたいと思えます。ありがとうございます。

あとは細かい修正を例えば91ページの表84に長野先生からいただいておまして、そのとおりに直っているかと思えます。

92ページの表85についても、これは胃と腎臓の腫瘍性病変のまとめの表ですけども、確かにあまり記載する必要もないようなものが含まれていますので、これは長野先生の御

意見に従って修正したいと思います。ありがとうございました。

あとは特に議論をすべきところはなかったかと思いますが、これまでのとおりで何か気づかれた点があれば、お願いいたします。

○吉田委員

1点、先生方に考えていただきたいのは、なぜかSDだと腫瘍は出ない。hyperplasiaで出て、SDでは出なかった。腫瘍があるのはFischerだけだというのは非常におもしろいと言ったら大変失礼ですけれども、クロロタロニル、イコール腎腫瘍みたいに私はデフォルトで思っていたので、SDでは出ないのだなというのは非常に興味深く見ていました。でも、なぜか日本には原本が提出されていないというのは、ちょっと困ったというように思います。

○西川座長

何か系統による違いがある可能性もあるのですが、ただ、所見としては胃及び腎臓に何らかの変化が出ておりますので、標的としては多分同じかなと思います。ありがとうございました。

ということで、ほかになれば次に進みたいと思いますが、よろしいでしょうか。どうぞ。

○川口専門委員

先ほど最後のほうのディスカッションで、腺胃についてはマウスは表82の記載を一応残しましょうということだったと思うのですがけれども、ラットの長野先生の案でいくと表85は腺胃は全部削除になっているのです。表85の腺胃は削除して、前は残すということになってよろしいでしょうか、ということです。

○西川座長

長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

さっきのは復活しましたから、ここの腺胃の中の、私は憩室は幾ら何でも腫瘍とは違うので、これだけは切って、残りの腺胃粘膜癌と腺腫様ポリープは残したらどうでしょう。

○西川座長

よろしいですか。

○川口専門委員

はい。

○西川座長

多分これは腺腫様の憩室というのは憩室ではなくて、腺腫が下に潜って憩室のような形で深在性の嚢胞みたいな感じではないかと思うのです。残す必要もあまりないかなとは思うのですがけれども、ついでに残しておいたらどうでしょうか。

○長野座長代理

はい。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、ほかになれば、生殖発生毒性試験について説明をお願いします。

○横山課長補佐

97ページをお願いいたします。2世代繁殖試験でございます。結果につきましては、表94のとおりでございます。

いただいたコメントですが、98ページ、中塚先生からは表のまとめ方に。

○中塚専門委員

すみません、無視してください。

○横山課長補佐

では、98ページの2行目からのボックスに入ります。【事務局より】ですけれども、F_{1b}の児動物で体重の有意な低下が認められたということについて毒性所見としなかったということでお伺いしまして、こちらは先生方から御同意のコメントをちょうだいしました。

②ですけれども、尿細管腺腫と尿細管癌が雄のP世代で1例ずつ認められておりまして、この点についてお伺いさせていただいています。背景データを取り寄せるようにいう御指示をいただいたので確認したのですが、机上配布資料1のとおり、該当するラボで2世代繁殖試験若しくは長期の試験の背景データは持ち合わせていなかったということで、SDラットなのですけれども、机上配布資料の1ページの一番下から2ページにかけて、まず回答がありまして、SDラットのCharles Riverの長期飼育データの背景データがありまして、これですと両方とも1.3、1.4くらいから4%くらいの発生はあるというというような説明は出されたところでございます。データは4ページ以降に添付してございます。1例ずつですけれども、扱いをどのようにしたらよろしいか御検討をいただければと思います。

代田先生からは表94の中に御追記で所見とするといった修正を既にいただいているところでございます。背景データにつきましては、あらかじめ代田先生、中塚先生にも御覧いただいているのですけれども、2年の飼育データということでちょっと扱いは難しいですねというコメントはいただいているところでございます。

98ページにお戻りいただきまして、③です。親動物の3,000 ppm投与群の雌と1,500以上の雄の投与1週から体重増加抑制が認められているのですけれども、投与1週に摂餌量減少も認められているので、急性参照用量のエンドポイントとしなかったとお問い合わせをさせていただきました。

この点について、中塚先生からは同意というコメントをいただいたのですけれども、代田先生からは摂餌量に差が認められない時期も体重増加抑制が続いているので、原因が摂餌量低下だけに起因した変化でない可能性も考えられるので、エンドポイントにしてはどうかというコメントをいただきました。この点につきまして、念のためデータを御確認いただければと思います。机上配布資料3をお願いいたします。

雄につきましては1,500以上が今、論点になる用量でして、机上配布資料3の1ページ

の95ページを御覧いただきますと、体重自体に有意差があるのは雄でも3,000以上になります。増加量につきましては、104ページのTABLE 5を御覧いただきますと、0～1週の変化量が1,500でも有意差がつくという形で、その上の用量ではさらに0～2週、0～3週以降もずっと有意差がついていくという形というような変化となっております。105ページがその続きになりますが、そういった変化となっております。

一方、雄の摂餌量でございますが、113ページのTABLE 7を御覧いただきますと、1,500ですとやはり1週目に有意差があつて若干落ちていて、その上の用量も1週だけということで、代田先生の御指摘は摂餌量の低下は認められない時期もずっと低下が続いているという御指摘かと思ひます。また、雌につきましては、110ページのTABLE 6を御覧いただければと思うのですけれども、3,000 ppmのところを御覧いただければと思ひますが、1週以降、変化量に有意差がついている状況で、摂餌量につきましては116ページ、1週目に有意差がついているというような状況でございます。変化の程度なども御覧いただきつつ、エンドポイントにする用量を御確認いただければと思ひます。ほかの一般毒性の試験であまり投与初期に体重の変化がなかったこともございまして、どうしたものかと悩んだ次第なのですけれども、御検討をいただければと思ひます。

99ページの2行目から、3世代繁殖試験でございます。参考資料という案にさせていただきますして、理由といたしまして、脚注のところ投与量が数回変更されていること、生殖器、性周期に関する所見等が不明であることからという理由にさせていただきます。代田先生から投与量を途中で変更しても評価対象となった試験がありますが、繁殖試験としての情報量がこの場合は不十分で、ほかに3,000 ppmまで投与したGLPの試験があつて、それ以上の情報が得られていないので参考資料としてもよいと御意見をいただいたところでございます。評価書の記載ぶりにつきまして、99ページの6行目、発育不良等とほかの影響もあつたよということで追記いただいております。

100ページの表96を御覧ください。親動物の1,500 ppmの変化で尿の色ですけれども、コハク色を中塚先生から「尿の暗黄色化」と御修正いただいております。101ページのところにコメントをいただいておりますして、コハク色はイメージがしにくいという趣旨の御意見かと思ひます。御確認いただければと思ひます。

101ページの14行目も同じような修正をいただいております。

101ページの23行目、(4)の1世代繁殖試験、代謝物Iを用いた試験でございます。こちらにつきまして、中塚先生から102ページのボックスのとおりコメントをいただいておりますして、5行目の網かけ部分の「生後4日生存率低下」につきまして、検体投与の影響とは思ひませんという御意見です。同じ母動物の2例の同腹児の全てが死亡したことと、たまたま対照群産児で1例の死亡が認められなかったことに起因しているのではないかという理由を御説明いただいております。御検討をいただければと思ひます。

102ページの12行目、(5)の試験でございます。103ページを御覧いただくと、中塚先生から102ページの表99の検体摂取量10 ppmのところの0.75は0.7にすべきではという御

指摘をいただいたのですけれども、これは抄録のほうに申請者算出の数字として記載されておりまして、そのまま使ったものですが、多分何か四捨五入の関係とか、そういうのを疑われたのかなと思うのですけれども、抄録の数字をそのまま使用させていただいております。

それとコメントですけれども、103ページの6行目以降を御覧いただければと思います。**【事務局より】**で、まずはSDAウイルス感染由来の感染症が認められたということですが、報告書で一般的なラットの疾病であるという評価ができるような記載がありまして、評価資料とさせていただいたのですけれども、扱いについて御検討をお願いしていたところでございます。中塚先生からは、一般的な疾病という考え方には同意できないものの、一般状態の変化以外に影響はなかったのではないかと考えられるので、評価資料としても問題ないというような御意見をいただきました。

この資料2は2分冊になっていまして、104ページがもう一個の分冊に行ってしまうのですけれども、代田先生からは本来は感染が広がっていることが明らかな試験は評価の対象としないけれども、代謝物Iはこれでなくなってしまうと1世代のみになってしまうことと、感染がバイアスとなりそうな影響が認められていないことから、評価対象としてもよいのではないのでしょうかという御意見をいただいております。

【事務局より】の②でございます。F_{1b}児動物の体重につきまして、ほかの世代での出方なども見まして、毒性所見としなかったということについて御意見をいただいたところ、代田先生からは自分で生後14日以降は目が開いて、児動物も親と同じ餌を食べようになるので、世代間の一致性というのは注意が必要だけれども、今回については毒性所見としなくていいというコメントをいただきました。中塚先生からも毒性所見としなくていいというコメントをいただいたところでございます。

この代謝物Iの試験ですけれども、無毒性量が0.75となりますと、代謝物Iの中で一番低い無毒性量になることにつきまして、食品健康影響評価のところから中塚先生から御指摘いただいております。そのことにつきまして、少し御説明をさせていただきますと、JMPRの評価を見ましたところ、認められた影響が体重増加抑制であることもあるのかと思うのですけれども、(4)の1世代繁殖試験と(5)を総合評価して、その総合評価の結果として無毒性量を導き出しているような評価をしていました。この場合はそのように扱うことができるかどうか、念のため御確認いただければと思います。

104ページの(6)、代謝物IIIの2世代繁殖試験でございます。こちらは最高用量でも影響なしで、繁殖能に対する影響は認められなかったという結果でございます。

104ページの21行目から、代謝物IIIの1世代繁殖試験でございます。こちら最高用量でも影響なしという結果でございます。

105ページの4行目、(8)の試験でございます。用いた溶媒ですけれども、抄録の記載が間違えていまして、あと、中塚先生の御指摘どおりということを確認しまして、修正しております。

105ページの下のほうの【事務局より】を御覧いただければと思います。400 mg/kg体重/日投与群の母動物で妊娠6～9日に体重増加抑制と摂餌量減少が認められたことについて、有意差もありましたので、急性参照用量のエンドポイントとしたということでお伺いさせていただきました。代田先生からは同意しますというコメントで、中塚先生からは同意しますが、投与開始翌日の成績がないとエンドポイントとはしないという約束だったと思います。確認させてくださいという御意見をいただいています。こちらはデータのあがるなしは試験の実施状況にもよりますが、その得られた情報の範囲で御判断をいただいているものと理解しておりました。御確認いただければと思います。

106ページの2行目から、ウサギの発生毒性試験①でございます。こちら4行目の投与溶媒を修正いたしております。

7行目の「体重増加抑制」という記載ですけれども、「減少」がいいのではないかとというような御指摘をいただきました。続けてボックスだけ読んでいきます。代田先生から、その下のボックスでは、6行目、死亡がありまして、原因不詳となつてはいるのですけれども、他の試験の対照群で死亡が認められたことが試験の影響を否定する根拠にはならないということで、この死亡は影響とすべきということで追記いただきました。

また、14行目からの【事務局より】ですけれども、20 mg/kg体重/日投与群の母動物に妊娠7～8日に摂餌量減少が認められておりまして、これは投与初期の変化なのですけれども、同じこの初期に体重に有意な減少がなかったため、急性参照用量のエンドポイントとしませんでしたということで御検討をお願いしたものです。中塚先生からは、体重は3日ごとの測定で翌日に影響があったかどうかは不明ということと、7～8日に摂餌量減少が認められているのであれば、エンドポイントになると思います。会議で確認させてくださいという御意見。代田先生からは次のページになるのですけれども、平均体重は減少していますが、有意差として認められるようになるのが妊娠19日までの増加量なので、摂餌量の低下をエンドポイントとしなくてよいという御意見をいただいているところでございます。

念のためデータを御確認いただければと思うのですが、机上配布資料4をお願いします。まず状況といたしまして、机上配布資料4の1ページ目、130ページを御覧いただきますと、妊娠7～10日の間に若干体重は落ちているのですけれども、体重自体には有意差がありません。有意差もなかったということで、ちょっと落ちているのですけれども、中塚先生から106ページの7行目の体重増加抑制の記載は減少ではないかという御指摘があったのですが、減少自体が起きている時期に有意差もなかったことから、体重増加抑制でまとめさせていただいたものでございます。

次の125ページの表のD-1を御覧いただきますと、こちらが7～10日の体重でございます。代田先生からいただいている御説明のとおり、7～10日には若干増加量は減っているのですけれども、有意差はありません。7～19日の集計をすると有意差が出てくるというものです。摂餌量につきましては、137ページのとおり、7～8日に減少が認められていると

いうデータでございまして、このような体重への影響はもうちょっと緩やかに出てくるといような状況でして、どのように扱ったらよろしいか御検討をお願いできればと思います。

107ページ、ウサギの試験の②でございまして、こちらにつきまして、中塚先生から溶媒の修正ですとか、107ページの11～13行目の認められた影響の記載などについて御指示いただきまして、修正しております。一方、代田先生からは投与期間が妊娠8～9、妊娠10～16に混餌ということで投与期間が不十分なので、この試験単独で評価書に掲載しなくてよいという御意見をいただいております。扱いについて御検討をいただければと思います。

107ページの19行目、ウサギの③の試験でございまして、こちらにつきましては、中塚先生から108ページのとおり、摂餌量減少の記載について確認いただきまして、抄録ではわからなかったのですが、報告書で確認しましたところ、有意な減少がありましたので、摂餌量減少も毒性所見として追記させていただきました。御確認いただければと思います。

108ページの6行目から代謝物Iのラットの試験でございまして、網かけのところにつきまして、中塚先生からは表の中に書いてはどうかという御意見をいただきました。代田先生からは14～16行目のとおり御修正をいただきました。表104の胎児のところにも所見の記載をいただいております。

代田先生から網かけ部分、15行目ですね。生存胎児1例、死亡胎児1例しか観察できていなというような修正をいただきまして、この例数では催奇形性の評価はできませんという御指摘をいただきまして、20行目にありますとおり、15 mg/kg体重/日以下の投与群では催奇形性は認められなかったというような記載をしてみたのですが、記載ぶり又は扱いについて御検討をいただければと思います。

109ページ、中塚先生から、胎児の所見なのですが、骨格変異とかを15 mg/kg体重/日で記載しているのですが、上の用量では多数死んでしまって何もみられるはずがないという御指摘をいただきまして、上の用量では認められた例数が非常に少ないということがわかる記載としまして、一応、15 mg/kg体重/日の上のところは二重線にして区別をしてみたという修正をしております。御確認いただければと思います。

109ページの5行目からのボックスでございまして、この試験は妊娠0～19日に投与されたということですが、JMPRで評価資料とされているので評価資料としたということでお伺いをさせていただきました。普通の今のガイドラインですと、もうちょっと着床の後くらいから器官形成期のみ投与するというようなことですので、ちょっとガイドラインと違ったのでお伺いさせていただきました。この点につきましては、評価資料としてよいということで先生方から御意見をいただいております。

②につきましては、15 mg/kg体重/日以上の子胎で早期と後期の吸収胎が認められましたが、母動物で胎児増加抑制などが認められている用量なので、急性参照用量のエンドポイントにしなかったとお伺いをさせていただきました。このことにつきまして、中塚先生

からは母動物毒性が認められる用量のためだけでは理由としておかしいということを御指摘いただきました。ただ、初回投与の影響で増加したとも思わないので、エンドポイントにしなくてもよいと御意見をいただきました。代田先生からはエンドポイントの評価の対象としたほうがよいという御意見をいただいているところでございます。扱いについて御検討をいただければと思います。

110ページの2行目から、ウサギの代謝物Ⅰの発生毒性試験でございます。3行目は中塚先生に御修正をいただきました。8行目は代田先生に御修正をいただいております。

①につきまして、死亡又は吸収胎児数の増加につきまして、統計学的な有意差は認められないけれども、毒性所見としたことについてお伺いしまして、先生方から御同意をいただいております。

②ですけれども、JMPRでは早期吸収胚につきまして、急性参照用量の設定根拠としているということについて先生方の御確認をいただきまして、中塚先生からはエンドポイントとしないという事務局案に同意、理由としましてはデータが不足しているという理由でいただきました。また、代田先生からは有意差がないということもあってエンドポイントにはしなくてよいという御意見をいただいたところでございます。

110ページの16行目からのラットの代謝物Ⅲの試験はGLPかどうかという点、非GLPとしてしまったのですけれども、抄録に誤りがありまして、こちらはGLPでございます。修正させていただきます。

111ページの8行目、(15)のウサギの代謝物Ⅲの試験でございます。こちらもGLPのところを修正しております。所見につきまして、中塚先生から御修正いただいております。代謝物Ⅲにつきましては、ラット、ウサギとも催奇形性は認められなかったというようなまとめでございます。

以上になります。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、97ページ、ラットの2世代繁殖試験についてです。この試験については98ページの2行目からのボックスに事務局から3点確認事項が出ておりました。①、②についてはお二人ともそれでよいという御意見ですので、③親動物の体重増加抑制について摂餌量減少を伴っていることから急性参照用量のエンドポイントとしないでよいかということについて、中塚先生はそれでよいということ。一方、代田先生は摂餌量低下だけに起因した変化でない可能性もあるので、エンドポイントとしてはどうでしょうかという御意見が出ています。

まず、代田先生からこの点について補足説明をお願いできますか。

○代田専門委員

御説明いたします。確かに摂餌量が抑制されているときに体重増加抑制もみられているということなのですが、単純にそれが本当に摂餌量の抑制だけに起因しているのかどうか

という可能性について少し考察してみますと、摂餌量が抑制されていない時期も増加量が抑制されているところがあるので、ここはエンドポイントとしてとってもよろしいのではないかというのが私の意見です。

○西川座長

よくわかりました。中塚先生はいかがでしょうか。

○中塚専門委員

私は代田先生みたいに摂餌量と比較したりというのはやっていなかったのですが、単純に1週間間隔で測っているの、これまでの部会のやり方ではこれを急性影響とし得るデータがないという形でエンドポイントとはしない。私はその理由です。

○西川座長

したがって、データを確認していただいたと思うのですが、摂餌量との関連で、その上ではいかがでしょうか。

○中塚専門委員

実際にデータを見ると代田先生が言われているように、摂餌量と必ずしも一致していないということから否定はできないかなと。代田先生は私にしたらARfDの権威ですので、代田先生のほうが正しいのではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

○横山課長補佐

すみません、1個だけ質問をしてもいいですか。雄のほうですけれども、先ほどデータを御覧いただいたのですが、1,500ですと摂餌量が1週目にぽんと下がるのです。具体的には机上配布資料3の113ページです。1,500は1週目にぽんと下がるのですが、あとは有意差もないのですが、数字自体もそんなに対照群と変わらない感じがします。一方、3,000のほうは若干数字が低いままで、114ページの5週目になるとまた有意差があるというようなもので、1,500と3,000でちょっと違うのかなと思うのですが、1,500もエンドポイントとしたほうがよろしいかどうか、念のためにもう一度御確認をいただいてもよろしいですか。

○西川座長

ありがとうございます。

ただいまの点について、代田先生から御意見をお願いいたします。

○代田専門委員

私の感覚からいきますと、今の御説明の1,500 ppmというのはとらなくてもいい所見かなと考えております。

○西川座長

ありがとうございます。

中塚先生はいかがですか。

○中塚専門委員

私もです。

○西川座長

お二人の意見が一致しましたので、そのようにしたいと思います。ありがとうございます。

繁殖試験について、1つ確認しておきたいことがあったのですが、3,000 ppmの親動物の雄で尿細管腺腫と癌が1例ずつ認められたということ。これは他の反復投与毒性試験でもよく出てくる所見であるので、投与との関連は否定できないと思いますけれども、問題はこれを表94の中に記載するか、あるいは本文にその旨を記載するか、どちらかになるかと思うのですが、通常この繁殖試験で腫瘍性病変を記載していたことはないですね。

○横山課長補佐

初めての経験です。

○西川座長

ということもあって、この所見については本文中に記載してはどうかと思うのですが、いかがでしょうか。

○代田専門委員

私も病理の専門ではないので、こういう1例ずつの発現というのが影響かどうかというところも含めて、病理の専門の先生に教えていただきたいと思って、ここに書き込んだものです。

○西川座長

この試験においても腎臓の過形成とかの所見が出ておりますので、恐らく関連がありそうだと思います。ただ、腫瘍性病変の1例ずつをこの表に書き込むまでもなく、本文に記載すればいいのではないかという意見です。いかがですか。

○中塚専門委員

私も本文で、なお書きくらいのほうが良いと思います。ただ、私は全然わかりません。これは本当に検体投与の影響かどうか。吉田先生が言われていましたように、SDラットではこの剤は癌は出していないのですよね。

○吉田委員

1,500 ppmまで。

○中塚専門委員

ただ、私の印象では、質問するとき間違っ、繁殖毒性ではこのバックグラウンドがないのはわかっているのですが、発がん性と言ってしまったのですが、慢性毒性で私自体は見たことがある。SDは一般的に腎腫瘍は多くないですか。そうでもないですか。それなら無視してください。やはり検体投与の影響としたほうが良いと思います。

○西川座長

その可能性があるということだと思います。

○中塚専門委員

本文で、なお書きで。

○西川座長

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。よろしいですね。表からこれを抜き出して本文に書くということです。

99ページからのラットの3世代繁殖試験は参考資料です。100ページの表96に尿のコハク色というのがあったのですが、これは中塚先生の御意見で、あまり使わない表現なので尿の暗黄色化にしてはどうかという御意見が出ております。私はどちらでもいいと思うのですが、どうでしょうか。本当に暗黄色化なのかどうか、見た人でないとわからないと思いますけれども。

○中塚専門委員

英語が“amber”なのです。“amber”というのは褐色ですよ。確かに英語ではコハクも“amber”ですけれども、これは単純に訳の間違いですよ。

○西川座長

わかりました。では、暗黄色化ということにしたいと思います。よろしいですね。

次が102ページ、代謝物 I についての3世代繁殖試験です。これは低い用量で実施された試験です。問題はまず雄の一番低い用量、10 ppmの投与量が0.75あるいは0.7にすべきではという中塚先生の御質問があったのですが、事務局の説明ではそれ以上追求できないということです。仕方がないということにしたいと思います。

この試験と、その1つ前の(4)の1世代繁殖試験を総合評価するのはどうかという事務局の説明があったのですが、その点について御意見をお願いします。代田先生はいかがでしょう。

○代田専門委員

確かに1世代試験のほうでは10 ppmで影響は出ておりませんが、3世代試験を見てみますと、1世代目では10 ppmのところ毒性所見がないので、やはり長期の試験の成績を信頼すべきではないかと思うのが私の意見です。

○西川座長

中塚先生はいかがですか。

○中塚専門委員

私もそう思います。

○西川座長

そうしますと、総合評価をすることはいいとしても、より長期の試験に重きを置くということですね。では、とりあえずはそのようにしたいと思います。

○横山課長補佐

102ページの5行目の1世代の試験の網かけのところを所見とするかどうか、中塚先生は要らないということで、代田先生の御意見を。

○西川座長

すみません、飛ばしました。102ページの5行目で、120 ppm投与群で生後4日生存率が低下したということについて、母動物2例の同腹児の全てが死亡したこと等から、投与の影響と考えなくてもよいのではないかという中塚先生の御意見が出ておりますが、代田先生はいかがでしょう。

○代田専門委員

少しお時間をいただいて、データを見せてください。

○西川座長

それでは、よろしく願いいたします。

それでは、103ページ、代謝物Iの3世代試験について、事務局から2点お伺いが出ております。それについては、お二人とも同意するというのでよいかと思います。

次が105ページからのラットの発生毒性試験について。これが急性参照用量の設定根拠となる試験になるかにもかかわるのですが、105ページの一番下から、400 mg/kg体重/日投与群の母動物で妊娠6～9日に体重増加抑制と摂餌量減少が認められ、有意差もあったことからARfDのエンドポイントとした。それでよいかということについて、中塚先生からは投与開始翌日の成績がないとエンドポイントとしないという約束だったと思います。確認させてくださいということですが、これについてはいかがでしょう。中塚先生。

○中塚専門委員

横山さんから説明がありましたよね。必ずしもそうではない。こういう約束はないということですね。個々のデータを見て判断してくださいということでしょう。ということは完全に同意します。

○西川座長

ありがとうございます。約束事として決まっているわけではないということですので、そのようにしたいと思います。

106ページのウサギの発生毒性試験①について。これについても12行目からのボックスで中塚先生から、②の下線部ですが、体重増加抑制よりも体重減少のほうが正しいのではないかということです。これについても事務局から説明があったかと思いますが、中塚先生はいかがでしょう。

○中塚専門委員

事務局の説明がよくわからなかったのですが、机上配布資料4の下の番号でいくと125ページの要するに体重増加をとる期間というのは投与期間ですので、一番右の7～19でしょう。とすると最高用量群は対照群が+136に対して-8なので体重減少。

○横山課長補佐

評価書のまとめ方は御意見があるところですが、試験を開始したときに比べて減っていく、その前の測定ポイントに比べて減っているときに減少と言っていて、対照群に対して低いのは。

○中塚専門委員

対照群より低いのは当然ですけれども、-8というのが減少でしょう。3,000 mgでは-8でしょう。

○横山課長補佐

体重自体を比較すると、対照群よりは低いのですけれども。

○中塚専門委員

体重増加抑制で増加量がマイナスですよ。

○横山課長補佐

投与開始の妊娠7日が3,978で、4,099まで増えているので、全体的に見て。これは確認します。

○中塚専門委員

4,000は投与が終わった後の最終体重ですから。体重増加抑制とか体重減少とかいうのはあくまで投与期間中の体重変化のことについて言うのですよ。ですから、125ページの一番右の-8が投与期間中の体重増加量です。それがマイナスだと言うので、対照群と比べているのではなくて、投与期間中は単純に体重は減っていますよということ。

○西川座長

データを確認できていないのですけれども、体重が日にちとともにどんどん減っていくのが体重減少だと思います。

○吉田委員

中塚先生のおっしゃっていることは2タイプのエンドポイントがあるのです。体重と体重増加量とあるのですけれども、だからと言って、まとめにかかって恐縮なのですが、このドーズが影響であるということには変わりはないのですよね。この文言についてはまた。

○中塚専門委員

こだわりません。それと、ほかのところにもかかわるのですけれども、今、代田先生が調べられている実験にもかかわるのですけれども、一度審議したものですよね。

○横山課長補佐

これは初版で初めてです。

○西川座長

そこは十分頭に入れて議論をしていただきたいと思います。

○中塚専門委員

私も書いているように、体重低下は体重増加抑制の一種ですから、体重に影響があるということは一緒ですので、ちょっと細か過ぎます。

○西川座長

これは一般毒性でも同じですけれども、体重増加抑制というのは対照群に比べての減少であって、減少というのはスタートから下がることも含めてなのです。だから、一応これまでは使い分けてきていますので、ここでは体重減少とは言わないほうがいいと思います。

○中塚専門委員

ただ、スタートは妊娠7日なのです。それに対して投与を終了した翌日の体重が7日のイニシャル値より下がっているのです。という定義的には体重減少ではないですか。

○西川座長

そのあたりは事務局で整理していただければと思います。あまり議論をしてもしようがないかなと思います。すみません。

今のウサギの発生毒性試験①で、次は14行目からのボックスで、これも摂餌量減少について、ARfDのエンドポイントとしないかったことについて、事務局からそれでよいかという確認が出ております。代田先生はそれでよいということですが、中塚先生からは確認する必要があるということでした。それについては事務局の説明を聞いた後、いかがでしょうか。

○中塚専門委員

同じデータですよ。机上配布資料4の摂餌量のところなので、最後の137ページを見ていただくと、問題にしているのが対照群の7~8の47gに対して、40gで有意差がついている。私も47に対して40というのは、有意差はついてはいますが、そんなにひどい落ちとは思ってはいないのですが、イニシャル値というか、その投与前の値が対照群は45、49、47という形なので、ほぼ変わっていないのです。最高投与量は投与開始前が52g、52gで来ていたのが40gという形なので、対照群の47gに比べても統計的に有意に落ちているし、投与開始前のプレ値と言うのですか。一般毒性で言うプレ値に対しても52gから12gが落ちているということなので、20%以上が落ちているということで、これは摂餌量が僅かとは思いますが、意味のある変化ではないかなということですが、ただ、1日当たりでは体重に有意差がないので、摂餌量の減少だけをその毒性ととらえていいかという問題はありますけれども、個人的には摂餌量の減少というのもARfDのエンドポイントになるのではないかというのが私の考えです。

○西川座長

多分あまりこれまで摂餌量だけでエンドポイントとしてきたことはなかったと思うのですが、代田先生はいかがですか。

○代田専門委員

程度が非常に軽微であり差がないということと、動物が餌を食べなくなる理由というのが必ずしも体調が悪くて食べられないだけではなく、初めてのものについて、これは強制経口投与ですね。刺激性がある剤のようなので、異物を食べたことに対する非特異的な影響というのものもあるのかなと。大きく下がっている場合には摂餌量だけでも考慮すべきだと思うのですが、このくらいだったら毒性というレベルではないのではないかと思うのですが、どうでしょうか。

○西川座長

いかがでしょうか。確かに胃などにも影響があって、そういう影響があるとは思っている

すけれども、代田先生がおっしゃったように、これを毒性にするかということ、ちょっと普通はためらうと思うのですが、いかがでしょうか。中塚先生。

○中塚専門委員

個人的にはどうかと思うのですが、エンドポイントとしないということで了解します。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

急性参照用量につきましては、局所刺激性ということはエンドポイントとして重要なポイントですので、特に今回げっ歯類では腫瘍が出るような局所刺激性が認められている剤でございますので、そのあたりも含めて先生方には御判断をいただくとありがたいです。

○西川座長

ですから、それはわかるのですけれども、その程度ですよ。それをどう考えるか。毒性と考えるのか、単なる影響と考えるのかということだと思っております。

○吉田委員

これはウサギですよ。

○西川座長

ウサギです。

○中塚専門委員

ウサギなので、この摂餌量減少というのは私も大きな変化とは思わないです。だから、エンドポイントとはしないという形で合意します。

○西川座長

ありがとうございました。

○代田専門委員

先ほどの確認作業をさせていただきまして、中塚先生が御指摘のように、この試験では検定がフィータルユニットでやられているので、先生が御指摘のようにリッターユニットで検定すれば有意差が出てこなくなるような程度の変化だと思われま。したがって、この部分はとってもよろしいのではないかと思います。念のために検定をし直してくださいという要求をしてもよいかもしれませんが、恐らく差は出ないかなと思います。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

では、よろしいということですね。次に107ページです。ウサギの発生毒性試験②について。ここでも幾つかのコメントをいただいて、それを踏まえた修正がなされております。まず17行目からのボックスで代田先生から、この試験については投与期間が不十分であるので、この試験単独の評価書への掲載は要らないのではないかなという御意見が出ておりま

す。代田先生、これは補足説明をしていただけますか。

○代田専門委員

これを見ていただくとわかりますように、投与が通常のウサギの今まで御説明のあった試験と比べますと、短期間であったり、特定の期間に絞られているような試験になっております。通常はこういった試験は解析試験というようなこと。

○中塚専門委員

ただ、投与期間は混餌が後半にあるのですけれども、前半は経口投与で、それが短いだけで、あとは混餌で投与しています。投与期間は一応カバーしている。8日ですけれどもね。7日とか6日ではないです。

○代田専門委員

これは別々の群ではないのですか。

○中塚専門委員

8日、9日に強制投与をしたところ、毒性が強かったのだらうと思うのですけれども、混餌に変えたということではなかったでしたか。

○代田専門委員

わかりました。投与方法が違っているということですね。私は、これは別々の動物に投与している試験だと誤解をしていたので、こういったコメントになりましたので、このコメントはなしにさせていただいて結構です。

○西川座長

ありがとうございます。それでは、この試験はそのまま参考資料として残すということにしたいと思います。

次が107ページからのウサギの発生毒性試験③について。これは108ページの1行目ですけれども、中塚先生から追記の御意見が出ておりまして、そのように修正されているかと思えます。

次がラットの代謝物Iに関する発生毒性試験ですが、中塚先生からコメントをいただきまして、そのように修正がされているかと思えます。

16行目からのボックスで代田先生からこの例数では催奇形性の評価はできませんということですが、これは補足説明をお願いします。

○代田専門委員

25 mg/kg体重投与群では残った胎児が2腹の2匹ということになりますので、生存していないと末期の胎児の形態まで観察できる評価はできませんので、通常はこの量は使わない量、催奇形性試験ではこの量はもう評価できないから使うのはやめましょうという量だと理解しております。ということで、このコメントです。

○西川座長

それを踏まえて、20行目からの追記で「15 mg/kg体重/日以下の投与群では催奇形性は認められなかった」と、そういうことですね。よくわかりました。ありがとうございます。

109ページの4行目からのボックス、中塚先生からこの表について記載を工夫したほうがよいということで、胎児については二重線にしたということですが、いかがですか。

○中塚専門委員

私が工夫すべきというのは、最高用量では何も書いていなかったのです。今は代田先生の書き方で早期全胚死亡、要するに生きているのが生存胎児に1匹、死亡胎児に1匹しかこの群にはいないのがわかるので、そうであれば、私のコメントは反映されていると思います。二重線は特に要りません。二重線にする必要はないです。何もなかったら、二重線はまだいいかもわからないですけども。

○西川座長

では、そのようにお願いします。

109ページの5行目からの【事務局より】ということで、2点確認の問いかけがあります。その②で代田先生については、この吸収胚の増加はエンドポイントとはしたほうがよいという事務局と異なる御意見が出ておりますので、これについても補足説明をお願いします。

○代田専門委員

説明いたします。この試験では妊娠0日から投与を開始していますので、着床が起こる時期にもう既に投与が進んでおります。したがって、着床に対する影響はあるかもしれないというのが一つコメントにあるのですけれども、残念ながら海外評価書なので細かいことが書かれていないので、問題はなかったのだろうという前提のもとに考えてみますと、このように胚が死亡するという事は、胚に対して投与して割と早い時期に早期の着床をしたところですぐに投与の影響で死亡したために、こういったことが起こっているのではないかと。であれば、胚胎児に対する急性の毒性があるとみなしてもよろしいのではないかとというのが意見でございます。

○西川座長

ただいまの代田先生の御意見について、中塚先生はいかがですか。

○中塚専門委員

私はこの胎児死亡とか吸収胚の問題は、個人的にはエンドポイントになり得るパラメータというのは完全にそう思っているのですけれども、要するにこの用量は毒性が強過ぎて、それと妊娠0日からの投与ですよね。とすると0日の影響でこういう状況が起こっているとは、代田先生が言われたように思えないのですけれども、とすると、例えば妊娠6日とか7日とか8日とか普通の器官形成期投与試験で単回投与をしたときに同じ所見が起こるかという、それを担保するデータがないのです。要するにデータ不足で、あるいは母動物毒性の強いところで胎児が全部死んでいるのかとかいうのもわからない。要するに最終報告書がないので、JMPRだけを読むとエンドポイントにすべきかどうかというのはわからない。データが足りないのでエンドポイントにするのは難しいというのが私の考えです。

○西川座長

海外の評価書をどこまで信頼するかどうか、そういう点だと思っておりますけれども、その記載のあるデータだけでは信頼できないということになりますか。

○中塚専門委員

これは最終報告書は入手できないですか。

○横山課長補佐

確認したのですけれども、所有権を持っていないということで入手できませんでした。

○中塚専門委員

政府の機関同士として入手ができないということですか。とすると、私にはできません。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

その当時、さっき事務局が言ったように、今回は後ろのレファレンスを見ると全て、ここはシンジェンタというところから出ているのですけれども、今回は違うのですね。少なくともJMPRはオリジナルな報告書から全ての文章を起こしているということになっています。それしか言えないです。

○西川座長

どうぞ。

○代田専門委員

いずれの結論にしましても、この用量ですと最終的な決定に触るような用量ではないのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。最終的な用量と引っかけますでしょうか。

○横山課長補佐

代謝物としては引っかかってきます。ちなみにJMPRはウサギのほうの影響をとって無毒性量を3にしています。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

恐らく今回も資料としては提出されておりますけれども、代謝物 I というのは植物なり土壌で出るということもあって、やはりFAOのほうの要求もありますので、その毒性がどうかというようなことはかなりいつもぎりぎり、むしろ親よりも代謝物というのは非常に重要なポイントになってきます。特に今回のように代謝物の毒性が弱ければいいのですけれども、そうでもなさそうですし、同様の毒性ならまだいいのですが、どうも違うようなパターンということで非常にそのところは詳細に調べている。これは決めなければいけないけれども、十分なデータがないので、仕方なくこのあたりで縛りをかけようかと

というような判断になるというときもございます。そのあたりはエキスパートジャッジなので、こちらと同じということになります。

○中塚専門委員

これは要するに単回投与で毒性として生じ得る可能性を言っているわけですよね。**ARfD**ということは、どちらかと言うと毒性なので積極的にとってエンドポイントとしたほうが評価としてはいいかもしれません。否定するデータがないので、ということです。

○西川座長

そうですね。では、エンドポイントとしてもよいということですね。ありがとうございます。

○横山課長補佐

用量は**15**で単回で起きるということによろしいですか。それとも死亡がばらばらと出ている**25**で単回で出ているか。念のためお願いします。

○西川座長

15か**25**か、どちらになるでしょうか。

○代田専門委員

私が**ARfD**のポイントにすべきだと言った意見は胚に対する影響ですので、そうなりますと**15 mg**も早期死亡胚の増加という所見がございますので、**15 mg**も入ってくるのかなと思います。

○中塚専門委員

NOAELが**5**。

○西川座長

ありがとうございます。そうすると、値が大分小さくなるということですかね。

○吉田委員

先生方、その場合は普通は、母動物に貧血傾向が認められておりますので、一般的に親動物に出た場合は今まで児動物への影響はというようなことを随分書き込んできたので、この場合はどうしてとったかという理由を一言書いていただけると、例えば否定できなかったということでもいいのですけれども、もしこれが版を重ねたときにどうしてここでとったのだらうというようなことがないように、できれば理由を書いていただけるとありがたいと思います。

○西川座長

そうですね。母動物の影響のあるところですから。

○中塚専門委員

それも本当にそのファイナルレポートを見ないとわからないのですけれども、確かに貧血傾向はある。貧血が起こると胎児毒性があるというのはわかっているのですけれども、母動物の貧血をとったのは投与翌日ではないのですよね。ですから、単回投与の影響というのは全くわからないということで、やはり細かいデータを見ないと判断できないので、

ここは単純にこれをエンドポイントとして、胚の死亡あるいは胎児の死亡。胚の死亡をエンドポイントとするという形だけではないですか。説明しようにも説明するにはデータが、ファイナルレポートがないと難しいと思います。

○吉田委員

今まで使ってきたパターンとしては、例えばEPAとか今回の場合はJMPRですが、JMPRはこれを判断としたので、専門調査会としてはそれを追認したとか、というようなことができますか。

○横山課長補佐

JMPRはウサギのほうでとっていて、ラットについての言及は全くないので書きにくいです。

○吉田委員

そうですか。では、JMPRはとっていない。

○横山課長補佐

とっていないというか、ウサギのほう用量が下なので言及していません。

○吉田委員

では、事務局に伺いますが、これを万が一とったとしてもウサギのほうがあるということですね。ウサギをもう一回考えなくてはいけない。

○横山課長補佐

先生方はお二人ともウサギはとらなくてよいと。それは報告書があって詳細に御覧いただいて、それを見る限りとらなくてよいと言っているから、これが急性参照用量のエンドポイントになるのです。

○中塚専門委員

代謝物 I でしょう。

○西川座長

どうでしょうか。評価書評価が一番困るのは、実際のデータにまで当たれない。その上で実際に評価したところと違う評価をするというのは、どうもなかなかやりにくいと思うのです。十分データを見ていないにもかかわらず、違う評価をするということになりますよね。JMPRの評価を信用すれば、それをサポートしたというようなことで済むような気がしますけれども、いかがでしょうか。

○吉田委員

今までは非常に判断に困ったときは、後ろ向きかもしれませんが、どこかで判断をしなければいけないので、そういうことは行わざるを得ないと言ったら変ですけれども、先生方に御苦労いただいて是認したとか追認したとかいうような御判断をいただいたことは随分ございます。

○西川座長

代田先生、いかがでしょうか。

○代田専門委員

ラットのほうもやはり私は15 mgをちゃんと対象として、この委員会ではとることがよいと思います。ウサギのほうについて、もともとそういったデータをたくさんお持ちのところが総合的に判断されて、ウサギの用量で、しかもそれが高いわけではなく、むしろ低いところでおとりになっていらっしゃるわけですから、それもエンドポイントとしてもよろしいと思いますし、こちらをエンドポイントとして、ラットをしないというのは、データから見て、どうも納得がいかないなというところになります。ですから、両方をエンドポイントとしてはいかがでしょうか。

○西川座長

そうすると、ラットの胚吸収の所見を急性参照用量の一つのクリティカルな所見とすれば、その値がかなり低くなってしまいますね。

○代田専門委員

ウサギのほうももっと低いところから出ているのですよね。

○濱砂課長補佐

ウサギのほうより低くて、5でとるので2.5になりまして、ウサギのほうより低くなりまして、JMPRもそちらの値を採用しているといったところです。

○西川座長

なるほど。ところがウサギについてはARfDのエンドポイントとしないということですよ。

○代田専門委員

私の提案としては、ウサギのほうもJMPRがこういう審議の中で総合的に判断されて、とっているということなので、確かに有意差はないデータではありますが、同じようなポイントとして影響として、とつてもよろしいのではないかと、とる方向でやってみたらいかがでしょうかというのが提案です。両方、ウサギもラットもどちらもとる。

○西川座長

そうすると、JMPRに比べるとかなり低い値になりますよね。違いますか。

○代田専門委員

JMPRと同じになります。

○中塚専門委員

ウサギはまだやっていなかったのですよね。私がウサギでエンドポイントとしないのに同意しますというのは、妊娠6日の単回投与のデータがないので、断定はできないという意味でエンドポイントとしないというやり方に同意しただけで、これをエンドポイントとするというのは、先ほどの代謝物Iのラットの実験で代田先生に従って、エンドポイントとしますという考えと同じことをウサギで言っていたわけなので、ラットと同じようにウサギもエンドポイントとなり得ると思うのです。とするとJMPRと同じ考えになりますよということですよ。

○西川座長

頭の中が混乱してきましたけれども、代謝物 I の単回投与の影響について、これからするのですが、JMPRはラットの単回投与毒性試験の60 mg/kg。

○横山課長補佐

すみません、それは親化合物になります。JMPRのほうの判断は食品健康影響評価の145ページです。

○西川座長

勘違いをしていました。代謝物 I についてはウサギの発生毒性試験の3ですか。

○横山課長補佐

はい。3につきましては、今、代田先生と中塚先生から、JMPRと同じエンドポイントで判断してもいいという御意見をいただいたところです。ちなみにJMPRのほうは【事務局より】に少し書かせていただいたのですが、ウサギの早期吸収胚などが特に1回で起きるかどうかはわからないとしているのですが、代謝物 I 自体の急性毒性の値は非常に低くて、ほかに取り上げるべきエンドポイントもないので、ここで設定することにしたというような説明がありまして、そういったものを受けて、先生方はJMPRと同じような判断でよいのではないかという御意見かと思えます。

○西川座長

わかりました。そうしたら、これは先ほどの所見をエンドポイントとするかどうかというのはあまり大きな影響はないということですね。代田先生のおっしゃるように、両方ともエンドポイントにしたって別にいいということですね。わかりました。では、そのようにしたいと思います。

ウサギについてはもう既に議論に入っていますけれども、特に御意見が分かれたというところはないので、この評価書案のとおりにしたいと思います。ありがとうございました。

○中塚専門委員

全然ややこしい話ではないのですが、ラットの代謝物 I の発生毒性の修正でコメントに基づき事務局で追加した死亡1例、これは削除してください。私はこれを書けというのではなくて、事務局が言っている死亡と書いてあるのが正しければ書けということで、代田先生が言われているように、高用量で死亡がないのに、この死亡は原因不明なので表からも文章からも削除するほうがいいと思います。

○横山課長補佐

109ページの表の15 mg/kg体重/日以上母動物の「死亡（1例、妊娠20日）」を削除です。

○西川座長

なるほど。では、そのようにしたいと思います。よろしいでしょうか。

あとは遺伝毒性をやれば、一とおわり終わるのですが、大丈夫ですか。

○横山課長補佐

先生方の御都合がよろしければ。

○西川座長

できれば、あと10分か15分ほどで遺伝毒性試験まで終わりたいと思いますけれども、よろしいですか。では、そのようにお願いします。

説明をお願いします。

○横山課長補佐

交通機関の関係でどうしても御退席される先生は御退席いただくということで。

評価書案の111ページをお願いいたします。遺伝毒性試験でございます。原体と代謝物の試験成績がございまして、まず111ページは原体の記載でございます。

112ページの表105を御覧いただきますと、DNA修復試験で陽性の結果が得られておりました、これを受けて112ページの8～15行目にありますとおり、本剤の遺伝毒性についての判断を増村先生に記載いただきまして、石井先生から御同意のコメントをいただいております。

また、115ページになるのですが、増村先生のコメントの①はDNA修復試験。1975年の試験で非常に古いのですが、こちらはもう一方の試験が陽性であることもあるので記載を残してもよいだろうというコメント。②のほうは一部の試験で用量設定根拠が不明などで評価不能として削除してもよいということでいただいている試験が何本かありまして、1974年の宿主経由試験、*in vivo*小核試験、優性致死試験で表中に試験のタイトルのところに波線をつけさせていただいているものでございます。石井先生からはDNA修復試験については記載を残してよいということで、増村先生と同じ意見でございます。

石井先生の③のほうですけれども、用量設定根拠が不明ですが、優性致死試験につきまして、代謝物で陽性の結果があるので記載は残したほうがよいという意見。④のほうで増村先生の115ページの4行目の脚注の修正については御同意ということで御意見をいただいております。増村先生がこの*in vivo*の115ページの一番上の小核試験を削除してもおっしゃっているのですが、こちらをどうしたらよろしいか御意見をいただければと思います。

116ページ、こちらは代謝物の試験の結果が記載されております。代謝物のほうでも優性致死試験と染色体異常試験で陽性の結果がありまして、それについて増村先生のほうから修正案をいただいております。116ページの20～26行目になります。増村先生の修文では26行目の代謝物Iに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたというところを削除でいただいているのですが、石井先生からは全体的には増村先生の修文に同意いたしますということですが、結論の網かけのところについては代謝物Iについても考察する必要があるようでしたら、事務局案の最終行の網かけのところは記載してもよいかと思っておりますという御意見をいただいております。全体的に代謝物Iは毒性パッケージもそろっていますし、できることなら御判断をいただけたらと思うのですが、実際に可能かどうか御検討をいただければと思います。

また、増村先生から、106の表の中でもタイトルに波線をつけたもの、1974年の試験については削除してもよいというような御意見をいただいていますので、どうしたらよろしいか御意見をいただければと思います。

以上になります。

○西川座長

ありがとうございました。

遺伝毒性試験についてはお二人の専門委員からコメントが出ておりまして、まず意見が違っているところについて見ていきたいと思えます。115ページの石井先生の③です。この宿主経路復帰突然変異試験は古くて、しかも用量設定が不明だけれども、代謝物の優性致死試験で陽性があるので残したほうがよい。これは増村先生は削除をしてもよいということだったのですが、今日は増村先生はお休みですので、石井先生、コメントをお願いします。

○石井専門委員

確かに増村先生がおっしゃるように、このブラウン大学の研究というのは全ての試験で6.5 mg/kg体重/日という用量に合わせていろいろな試験を行っているのですが、LD₅₀も考えても非常に低い用量であるということと、年代もかなり古いので、できれば消してもいいかなとは考えていたのですが、後ろのほうで代謝物Iの試験で同じような試験、同じ用量設定で6.5 mg/kg体重/日で陽性という結果が1つ出ていますので、これだけを残して、ほかの陰性のものを全て消すというのも少し違和感があるかなということで一応全て残すほうがいいのではないかと私は判断しました。

○西川座長

ありがとうございます。

聞いただけではそれもこれもそうだなと思えたので、念のため、増村先生にそれでいいか確認をお願いします。

もう一つは116ページの26行のところでしょうか。この結論、代謝物Iに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。これを記載するかどうかについて。これは石井先生も増村先生も修正案に同意するということでしたが、これは最後の文章をどうするかですね。石井先生、お願いいたします。

○石井専門委員

どちらかと言うと、これは事務局のほうに確認をしたかったのですが、いつも代謝物のほうで特にこういう考察を入れていなかったかなと思っていたのですが、今回その評価対象がIも入っているということで入れているのかなと思って、そうだとしたら残したほうがいいのかと思います。

○横山課長補佐

データパッケージで、一般的にガイドラインで求められているAmesと*in vitro*の染色体異常試験と小核があるときで判断可能なときは書いていただいているのです。それと今回

はIについてはフルで毒性データがありますので、記載がもし可能なら。

○石井専門委員

でしたら、問題ないと思います。入れてしまってもいいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

あとは特に意見が分かれたところはなかったかと思うのですが、石井先生、それではなかったですか。

○石井専門委員

大丈夫です。

○西川座長

あとは擬陽性の「擬」の字ですけれども、これは手偏をつけるのですか。

○石井専門委員

これはいつも迷うところですが、今回は増村先生は擬態の「擬」というほうを使っているから、私は最初にコメントで出したときは「疑う」のほうを書いていたのですけれども、陽性に見えるという意味で擬態の「擬」ということでもいいのですかね。

○西川座長

そのあたりは細かいことですが、事務局で適切なほうに直していただければと思います。

もうこれで時間ですね。その他の試験と食品健康影響評価が残ってしまいましたが、時間になりましたので、本日の部会は終了したいと思います。事務局からお願いします。

○横山課長補佐

本剤につきましては、今日御審議いただいた点を整理いたしまして、次回の部会の前にまたお送りさせていただきます。よろしくお願いいたします。

日程でございます。本部会につきましては、次回は12月13日水曜日、幹事会は12月1日金曜日を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○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