

食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第59回会合議事録

1. 日時 平成31年2月6日(水) 14:00～17:04

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(カルタップ、チオシクラム、ベンスルタップ)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)

本間座長、長野座長代理、與語座長代理、乾専門委員、加藤専門委員、川口専門委員、代田専門委員、玉井専門委員、西川専門委員、根岸専門委員

(食品安全委員会)

佐藤委員長、吉田(緑)委員

(事務局)

川島事務局長、中山評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、宮崎係長、一ノ瀬専門職、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、山本専門職、海上技術参与

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 カルタップ農薬評価書(案)(非公表)

資料3 チオシクラム農薬評価書(案)(非公表)

資料4 ベンスルタップ農薬評価書(案)(非公表)

資料5 論点整理ペーパー(非公表)

机上配布資料1 カルタップ、チオシクラム及びベンスルタップ参考資料(非公表)

机上配布資料2 カルタップ参考資料(非公表)

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第59回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

本日は、評価第四部会の専門委員の先生方10名に御出席いただいております。また、評価第一部会の赤池先生にも御意見をいただいております。

食品安全委員会から2名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を本間座長にお願いしたいと思います。

○本間座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（カルタップ、チオシクラム、ベンスルタップ）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、よろしくお願ひします。

それでは、事務局より資料確認をお願いします。

○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として、農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2として、カルタップ農薬評価書（案）、

資料3として、チオシクラム農薬評価書（案）、

資料4として、ベンスルタップ農薬評価書（案）、

資料5として、論点整理ペーパー。

また、机上配布資料がございます。

机上配布資料1といたしまして、カルタップ、チオシクラム及びベンスルタップの概要をおまとめた1ページの資料です。

机上配布資料2が、2-1、2-2、2-3と3点ございまして、いずれもカルタップの御検討をいただく際に御利用いただく資料となっております。

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、事務局までお申しつけいただければと思います。

○本間座長

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の調査審議等への参加に関する事項について、御報告申し上げます。

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。

○本間座長

先生方、提出していただいた確認書について相違はございませんか。

(「はい」と声あり)

○本間座長

それでは、農薬（カルタップ）の食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯を含めて、事務局より説明をお願いいたします。

○町野専門職

それでは、机上配布資料1を御覧いただければと思います。「カルタップ、チオシクラム及びベンスルタップについて」というペーパーでございます。

この3剤ですけれども、ネライストキシンをリード化合物とする殺虫剤として、共通の代謝物としてネライストキシンができるものではないかというものでございます。こちらの3剤につきましては、最終的に総合評価が可能かどうかということも含めて御議論いただければと考えております。

前回、真ん中のチオシクラムについては一通り御議論いただきまして、カルタップは途中まで御審議いただきましたので、本日はカルタップの続きからと、残りのもう一剤、ベンスルタップについて御審議いただければと考えております。

資料2をお願いいたします。カルタップでございます。前回、慢性毒性及び発がん試験の途中まで御議論いただきました。今回は、その続きということになります。

試験の概要でございますけれども、8ページからお願いいたします。動物体内運命試験でございます。今回、先生方から追加のコメントをいただいておりますけれども、1点御確認いただきたいことがございます。

9ページの14行目から、代謝の結果を記載しております。こちらでみられている代謝物としまして、EとEのシュウ酸塩が主な代謝物として各試料で認められておりまして、Eのシュウ酸塩について報告書で御説明したいと思っておりますのでタブレットを御用意いただければと思います。

タブレットの一番上の資料になります、カル001_動物代謝試験を開いていただきまして、289分の14ページをお願いいたします。

代謝の標準品を記載したページでございまして、DMMPが代謝物Eになります。(5)がDMMPの1と、(6)としてDMMPの2のシュウ酸塩があります。12ページを見ていただきますと、「DMMPの1及び2については互いに異性体である」とあります。ベンスルタップでは異性体をまとめて記載しているのですけれども、ベンスルタップの記載に合わせてもよいかどうか御確認をいただければと思います。

○横山課長補佐

ベンスルタップの記載ぶりですが、資料4のベンスルタップの評価書の10ページ、表3の中の整理としまして、例えばEですと、脚注をつけて「複数の異性体（ジアステレオマー）の含量」としておりました、この剤の場合は、ほかの代謝物でもそういったことがございましたので、カルタップにつきましても同様に、ほかの代謝物も含めてもう一度御確認をお願いできればと思います。

○本間座長

こちらもベンスルタップと同じように、ジアステレオマーの異性体であるならば、「Eの代謝物（ジアステレオマー）」とするのが合っているのではないかと思いますけれども、皆さんどうでしょうか。それでよろしいですか。よろしければ、それでお願いできますか。どうですか。

○玉井専門委員

EとEのジアステレオマーを別々に考えて進めるということですね。

○本間座長

別々というか。

○玉井専門委員

以後の回収率とかも、E自身とEのジアステレオマーを別に記載してということですね。

○横山課長補佐

両者が異性体の片割れと考えると、両方の数字を合計して整理するという方法になるかとは思うのです。合計した上で、脚注ではどうかということです。

○玉井専門委員

そのほうがわかりやすいと思います。

了解しました。

○本間座長

その記載をお願いします。

では、続けてください。

○町野専門職

ありがとうございます。

続きまして、11ページの15行目から、植物体内運命試験でございます。環境の試験、作物残留試験につきまして、先生方から追加でコメントをいただいております。

続きまして、毒性試験に入らせていただきます。18ページ、21行目からの一般薬理試験と、20ページの急性毒性試験、22ページの刺激性、感作性試験につきましては、先生方から追加のコメントをいただいております。

22ページの12行目から、亜急性毒性試験でございます。前回のところで御確認いただきところがございます。

25ページをお願いいたします。

(7) 90日間亜急性毒性試験、ラットの試験でございます。12～13行目のところに「亜急性神経毒性は認められなかった」と記載する案としておりましたけれども、前回の審議の際に、本剤の作用機序、アセチルコリン受容体への結合であるという点も含めて、一度、神経毒性が御専門の赤池先生に意見を伺ってはどうかということで御意見をいただきましたので、赤池先生に御確認をお願いしておりました。

赤池先生からのコメントは、25ページの15行目のボックスに記載しております。こちらでみられている所見について、1,130 ppmで観察された後肢握力減少は、カルタップのニコチン性アセチルコリン受容体に対する遮断作用による所見の可能性があります。自発運動量、体重増加抑制及び摂餌量減少は一般状態の悪化による非特異的な変化の可能性が高いと判断しますというコメントをいただいております。詳しい考察については、その下に記載しております。

カルタップにつきましては、農薬として昆虫のニコチン性アセチルコリン受容体の遮断薬として働くということでして、カルタップの遮断作用のEC₅₀については不明ということなのですけれども、代謝物Aのネライストキシンにつきましては、ゴキブリで20マイクロモラーオーダーで神経伝達が遮断されるという報告もあるということです。

そちらを考えると、カルタップもアセチルコリン受容体を介する神経伝達の遮断作用を発現すると推定されるということと、今回の動物の代謝の試験を見ますと、脳に分布が認められないということとして、アセチルコリン受容体に対する選択的な作用は末梢作用のみと考えられるという点。

3点目としまして、一般薬理試験でみられている所見等をみますと、そちらの作用は神経接合部あるいは末梢神経節のアセチルコリン受容体に対する遮断作用がかかっていると考えられるということです。

3点を鑑みますと、26ページからの上のボックスでございますけれども、本剤についてアセチルコリン受容体に対する遮断作用が生じている可能性が高いとするということとして、後肢握力減少については、その遮断効果がかかっている所見と考えるということです。

一方、自発運動量減少、体重増加抑制、摂餌量減少については一般状態の悪化による非特異的な変化と考えるというコメントをいただいております。そのようなコメントでございますので、本試験の神経毒性について、今一度御議論いただければと思っております。

亜急性毒性試験まで、以上でございます。

○本間座長

御説明ありがとうございました。前回の最後の記憶を、皆さん、思い出していただいて。

前回、この部分に関して、神経毒性をとるかからないかということで、赤池先生に専門家の意見ををお願いしたわけですが、赤池先生としては、後肢握力減少はニコチン性アセチルコリン受容体を介する神経毒性と考えてよろしいということでした。

一方、自発運動量、体重増加抑制、摂餌量減少は、一般症状の悪化によるもので、とら

なくていいという意見です。

これに関しては、毒性の先生、この理解でよろしいでしょうか。

問題は、12行目からの最後の「亜急性神経毒性は認められなかった」という文言を、どういった形で赤池先生のお考えを反映させるのかということですが、残念ながら、赤池先生からはこの文言について特に何も意見がなかったということです。何かいい書きぶりがあれば、お考えいただきたいのですけれども、長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

どういう場合に「亜急性神経毒性」と書くかという疑問はやや残っているのですが、この試験に関して言えば、赤池先生の御意見を聞くと、雌では最高用量で神経毒性、すなわちニコチン性アセチルコリン受容体の遮断があったという文章なので、雌に亜急性神経毒性が認められたという文章になるのでしょうか。

○本間座長

雌では亜急性毒性神経症状が認められた。

川口先生、どう考えますか。

○川口専門委員

ちょっと時間をください。

○本間座長

では、西川先生、お願いできますか。

○西川専門委員

赤池先生のコメントを拝見しても、亜急性神経毒性があるのかないのか明確には書かれていない。したがって、評価書でもあまり明確には記載しないほうがいいのかと思います。どちらにするかはちょっと難しいかなと思います。

○横山課長補佐

ふだんの書きぶりですと、この試験の条件下で認められた状態の内容について記載していただくもので、神経毒性が認められた場合には「亜急性神経毒性は認められなかった」という文章を削除するという形で、なかったということについて、疑問が残るときには「明らかな亜急性神経毒性は認められなかった」と書いていただくこともあります。書きぶりについて御意見をいただければと思います。

○本間座長

今のを簡単にすると、最後の下線部分を抜くか、それとも「明らかな毒性は認められなかった」とするか、2つの選択があるということです。

どうでしょうか。

○西川専門委員

私としては、この下線部分はないほうがいいかなと思います。

○長野座長代理

賛成です。ないほうがいいと思います。

○本間座長

川口先生、いかがでしょうか。

○川口専門委員

聞き逃したかもしれないですけども、もう一度確認の意味で、赤池先生の御意見だと、自発運動と体重増加抑制等々は非特異的な変化である。ただ、握力については、アセチルコリン受容体の遮断による影響と断言されているのでしょうか。

○本間座長

その記載は、ここに書いてありますね。

○横山課長補佐

所見の可能性がありますとおっしゃっています。

○本間座長

所見は、ここに文章として記載されているものですね。

○川口専門委員

可能性のレベルであれば、明らかに神経毒性を認めるとは言いにくいかと思うので、お二人の先生の意見と同じで、記載なしのほうでいいかと思えます。

○本間座長

ありがとうございます。

では、ここの下線部分は削除ということでよろしいですね。よろしく申し上げます。

それでは、慢性毒性試験のほうに移ってください。

○町野専門職

26ページの2行目から、慢性毒性及び発がん試験でございます。

1つ目の試験としまして、2年間慢性毒性、サルの試験でございます。無毒性量は3 mgという案としておりまして、こちらについて1点、前回の審議の際に確認事項として出されたところがございます。

机上配布資料2-1を御覧いただければと思います。

認められたサルの体重についてでございます。体重のデータは机上配布資料2-2に報告書のデータをまとめておりますので、そちらも御覧いただきながら御議論いただければと思います。

前回の審議の際に、3.0 mg/kg体重/日投与群の雄で、体重増加量と摂餌量減少について、少し低値が認められるのではないかということで、ただ、経時的に変化しているということでしたり、試験に用いている動物の年齢が2.5~3.5と幅があるということでした。それらについてどう考えるかということで考察をお願いしておりました。

今回提出された回答ですけども、本試験の3 mgの雄において、体重の群平均値が投与48週ごろから対照群と比較して低値で推移しているように見えるということで、最終的な期間中の体重増加量の群平均を対照群と比べて78%ということがございます。こちらについて、統計学的有意差は認められなかったというものです。

2パラ目ですが、年齢については、この期間の成長は年齢による大きな差がないということとして、年齢は大きく影響するものではないという考察でございます。一方で、用いている個体の体重が3,200~4,100 gで、1 kgぐらい差があるということとして、個体差の影響を軽減するために、個体ごとに体重増加量を体重で補正するようにしまして、期間中どのように変化しているかというのを考察しております。それをまとめた資料が、机上配布資料2-1の3ページの表でございます。

こちらは対照群ごとにまとめておりまして、体重値と体重増加量と体重増加率としまして、体重増加量を体重で補正した値をまとめたものでございます。48週ごろから低値のような傾向が見られるということで、そこで一度区切りまして、その前後の期間でどのように変化したかをまとめて対照群と比較をしております。一番右側の体重増加率のところを比較しますと、問題となっております3.0 mg/kg体重の体重増加率の範囲を、どの期間を比べましても、対照群の増加率の範囲におおむね含まれるということとして、大きく変わらないと考察をしております。

一方で、30.0 mg/kg体重の最高用量を見ますと、対照群と比べて明らかに低くなっているということを検討していただいています。また、摂餌量について念のため確認したのですけれども、4ページにまとめていただいています。3.0 mg/kgのところ、「309」という1個体低いものがあるのですけれども、体重については先ほど御説明しましたとおり、対照群と比べて大差ないということとして、そちらの摂餌量の減少については、毒性学的意義はないものと考えたという考察でございます。以上のことから、体重と摂餌量の低値については試験物質投与の影響ではないと考えたという回答でございました。こちらを御確認いただきまして、御議論いただければと思っております。

評価書にお戻りいただきまして、もう一点、サル試験についてお伺いしておりました。27ページの4行目のボックスをお願いいたします。

前回の審議の際に、赤血球のコリンエステラーゼ活性の低下について御意見を伺っておりましたところですが、本剤の作用でアセチルコリン受容体への結合ということもありまして、コリンエステラーゼ活性阻害剤と同じ判断基準を用いて評価することが妥当かというのを赤池先生に御意見を伺ってはどうかということで、御意見を伺っております。

その下になりますけれども、赤池先生のコメントとしましては、判断基準としましては、コリンエステラーゼ阻害作用が認められた場合に生じる異性体変化は、酵素活性阻害機序による差ではなくて、むしろ阻害の程度に異存して変化すると考えられるということとして、判断基準としましては、同じ判断基準20%以上の低下を用いることが適切ではないかという御意見をいただいております。選択的なコリンエステラーゼ阻害剤でなくても、阻害作用を示せば、同じように生体変化、毒性が発現しますということでございます。

ただ、本試験で認められております赤血球のコリンエステラーゼ活性につきましては、26週のみで観察された所見であるということや、阻害の程度も21%と、20%をぎりぎり超える程度ですので、毒性所見と考える必要はないと判断しますという御意見をいただい

おります。

前回、先生方にお伺いした際には、川口先生、長野先生は毒性所見としないことに御同意いただいておりますが、高橋先生からは毒性と判断してよいと考えますという御意見もいただいておりますので、データを机上配布資料2-3として御用意しておりますので、そちらも御確認いただきながら御議論いただければと思います。

続きまして、28ページの2行目から、2年間慢性毒性/発がん性併合試験、ラットの試験でございます。こちらは発がん性が認められなかったという結果でございます。

事務局より、事前に御確認していただいたところが18行目に記載のボックスになりますけれども、今回の試験について、中間と殺群は設定されておりませんが、慢性毒性試験の試験項目はおおむね充足されているということとして、慢性毒性/発がん性併合試験とする案としておりました。また、供試動物数についてガイドラインを満たしていないのですけれども、最終生存率や個体数から発がん性について評価可能とする案としておりました、扱いについて御検討をお願いしておりました。

2点目としましては、40 mg/kg体重/日の投与群の雄、20 mg/kg体重/日以上雌における体重増加抑制及び摂餌量減少について、13日ごとにデータがまとめられているということとして、ARfDのエンドポイントとはしない案としておりました。これについて、御検討をお願いしておりました。先生方からは、川口先生、高橋先生、長野先生から、いずれも御同意の御意見をいただいております。

29ページ、2行目から、発がん性のマウスの試験でございます。こちらも発がん性は認められなかったという結果でございます。

20行目からのボックスですけれども、こちらの試験についても、供試動物数についてガイドラインを満たしていないということですが、発がん性について評価可能とする案としているかどうか、扱いについて御検討いただいております。川口先生、高橋先生、長野先生から、いずれも発がん性について評価可能とすることに御同意いただいております。

慢性毒性、発がん性について、以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

26ページのサル2年間慢性毒性の試験についてですが、前回、3 mgの体重増加抑制を毒性ととるかとらないかということですが、今回示された資料から見ると、特に毒性ととることはないのではないかと思います。これについては皆さん同意されますか。

よろしいですね。

2番目のコリンエステラーゼのことは、毒性所見と考える必要はないという赤池先生の御意見に対して、川口先生、長野先生からは、同じように同意すると、高橋先生からは、非常に僅かですけれども、毒性ととったほうがいいのではないかという意見と、少し割れていますが、西川先生はどう考えますか。

○西川専門委員

赤池先生のコメントによりますと、この剤について、コリンエステラーゼ阻害剤と同じ判断基準で判断することが適切であるとおっしゃっているので、通常21%は毒性と判断しているわけですから、僕も高橋先生と同じように、一番高い用量ですし、毒性としてもよいのかなと思います。とはいえ、赤池先生の御判断も尊重したいとは思っています。

○本間座長

長野先生、どうぞ。

○長野座長代理

21%というのは、前値に対する値ですよ。

○横山課長補佐

前値ではないです。高橋先生は、データをちょっと違う観点で御覧いただいているのかもしれないのですが、データとしましては、一番簡単に御覧いただけるのが、抄録の193ページに表がございまして、赤血球が一番下の1行だけなのですが、これは有意差があったポイントだけ抜き書きしていて、26週だけ79%であったということだと思います。これは対照群に対する変化で21%の低下になっています。

机上配布資料2-3は、見るのがちょっとややこしいデータになっていまして、机上配布資料2-3と書いてある右下に1ページとあるものについては、それぞれの前値に対する値がございまして、「Mean」が雄と雌の全ての平均になってしまっていますのでちょっと見にくいかなと思います。

ただ、数字のばらつきにつきましては、右下のほうの2番というところを御覧いただくと、26週で21%の低下が対照群に対して認められていて、ちょうど26週のところのコントロールの値が高目なのかなというのものもあるのかなと拝見していました。

○長野座長代理

今、事務局から説明があったように「Week 26」というのはコントロールが高いのです。机上配布資料2-3のページ1に書いてある「21」というのは、減っているのではなくて、前値に対して21%増加しているのです。そういう意味であまり議論はしないほうがいいのではないかと思いました。

○本間座長

コントロールが高いために有意差がついたということですか。

○長野座長代理

そうです。前値に対する比較の検定なのです。だから、よくわからない検定をしているなど私は思います。

○本間座長

西川先生は、どう思いますか。

○西川専門委員

データを詳しくみると、コントロールの値の影響を大きく受けているような気がします。しかも、26週、1ポイントのみのぎりぎりの影響ということで、結論的には毒性ととらな

いほうがいいかなと思います。

○本間座長

よろしいですか。

吉田先生、何か御意見はありますか。

○吉田（緑）委員

コメントはございません。

ばらつきますね。

○本間座長

ここの部分は毒性ととらないということで、このままということによろしいですね。

ありがとうございました。

次に、28ページのラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験ですけれども、これに関しては、慢性毒性/発がん性試験とするということと、発がん性について評価可能であるということに関して、あと、28ページの②、最初の体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしませんということに関しては、川口先生、高橋先生、長野先生は事務局案に同意されていますけれども、西川先生はよろしいですか。

○西川専門委員

結構だと思います。

○本間座長

ありがとうございます。

29ページの80週間の発がん性試験、マウスですけれども、動物数についてガイドラインを満たしていないということに関して評価可能とするしましたが、こちらに関しても、川口先生、高橋先生、長野先生からは評価可能に同意するという事です。

西川先生、よろしいですか。

○西川専門委員

これでいいと思います。

○本間座長

ありがとうございました。

では、ここまでで終了です。

30ページの生殖発生毒性試験から、お願いします。

○町野専門職

30ページ、2行目から、生殖発生毒性試験でございます。

3行目からの2世代繁殖試験でございます。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。

31ページの4行目から、こちらの試験につきまして、先生方にお伺いしております、用量設定について、ガイドラインでは少なくとも3用量とすることとされているのですが、本試験は2用量ということにして、試験の結果については最高用量で毒性所見が

認められておりました、無毒性量を得られているということで、繁殖能について試験可能とする案としておりました、扱いについてお伺いしておりました。中島先生からは事務局案に同意しますといただいております、代田先生からは用量以外にも現行のガイドラインとは一致しない点が見受けられる試験ということなのですけれども、不足しているデータもあるため十分ではないですが、得られている情報の範囲で最低限の評価は可能と考えますと御意見をいただいております。

続きまして、発生毒性試験になります。5行目からのボックスですが、発生毒性試験の全体についてお伺いしております。

1つ目ですけれども、発生毒性試験のラットの①、②、マウスの①、②、ハムスターの試験について、スミア中に精子を確認した日を妊娠1日として報告書には記載されているのですけれども、評価書案では妊娠0日に換算をして記載しておりますという点。

2つ目としまして、発生毒性試験のラットの②、マウスの②、ハムスターの試験につきましても、検体投与群の動物が少ないことですか、試験の詳細が不明ということもあり、参考資料とする案としておりました。

①、②につきまして、中島先生からは了解しましたというコメントをいただいております。

代田先生からも、②について参考資料とすることに同意いたしますとコメントいただいております。

試験の内容に入らせていただきますけれども、6行目からの発生毒性試験、ラット①の試験でございます。「催奇形性は認められなかった」と記載しております。

7行目に投与期間について記載しております、「妊娠5～14日」につきまして、次のページが一番上ですけれども、代田先生から器官形成期を十分にカバーしているとは言えませんとコメントをいただいております。

同様に、32ページの11行目のマウス①の試験につきましても、投与期間について器官形成期を十分にカバーしていませんということで代田先生からコメントをいただいております。

こちらの投与期間につきまして、ほかの2剤とあわせて評価できるかどうかについても御確認いただけないかと考えております。また、先ほどの繁殖の試験ですけれども、一部、胎児でも影響を見ている結果等もありまして、投与期間が少し違うものではあるのですけれども、そのあたりも御確認いただきながら御議論いただけないかと考えております。

32ページ、2行目の発生毒性試験、ラットの②の試験でございますが、結果としましては、100 mg/kg体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、胎児で胸椎体二分骨化の発生率増加が認められたとしております。こちらは参考資料でございます。

11行目の発生毒性試験、マウスの①の試験でございます。結果は催奇形性は認められなかったというものでございます。

事務局から、ARfDのエンドポイントについて御確認をお願いしております、20行目

からの下のボックスでございますが、体重増加抑制につきまして、5～7日の増加量の対照群と投与群のところで変化の程度は僅かと考えまして、ARfDのエンドポイントとしない案としておりました。そちらについて、中島先生、代田先生からは御同意の御意見をいただいております。

33ページ、1行目から発生毒性試験、マウスの②の試験です。こちらは参考資料としているものでございます。毒性所見は認められておりません。

9行目から、発生毒性試験、ウサギの試験でございます。こちらにも催奇形性は認められなかったとしております。

こちらの試験につきまして、22行目からのボックスのところ、中島先生から、ARfDのエンドポイントについてコメントをいただいております。12 mg/kg体重/日投与群の投与期間中に、摂餌量減少、体重増加不良が認められているということですので、ARfDのエンドポイントはいかがでしょうかといただいております。

体重増加抑制につきましては、統計学的有意差が認められないということで毒性所見としない案としておりました。摂餌量減少につきましては、妊娠7～12日に統計学的有意差が認められることから毒性所見としておりましたけれども、5日間における累積であるということですので、ARfDのエンドポイントとしない案としておりました。こちらについて御確認をお願いできればと思っております。

24行目から、発生毒性試験、ハムスターの試験でございます。こちらは参考資料としているものでございます。

結果としましては、34ページの2行目から記載しております。100 mg/kg体重/日投与群の母動物で死亡、体重増加抑制が認められています。それから、50 mg/kg体重/日以上投与群の胎児で腰肋の発生率増加が認められたという結果でございます。

生殖発生毒性試験について、以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

30ページに戻っていただいて、2世代繁殖試験です。こちらに関しては事務局から2用量で評価可能かということですが、両先生からは評価可能と考えたということで同意をいただいております。

31ページからの発生毒性試験に関しても、事務局からの①の妊娠0日に換算して記載したということ、②の発生毒性試験の一部を参考資料にしたということです。これに関しても、中島先生、代田先生から同意するという意見をいただいております。

ここの部分はよろしいですね。

中身に関しては、発生毒性試験の器官形成期を十分にカバーしていないという代田先生の御意見ですが、少し御説明お願いできますか。

○代田専門委員

【事務局より】というところで、妊娠の起算日が妊娠1日となっていたので修正しまし

たということで、結果として、通常やっている、私どもが見せていただいている評価書の妊娠日に合わせますと、全体で1日前倒しになっています。比べていただくものとして、例えば今日いただいている資料3の28ページの試験がございますけれども、こちらですと妊娠の6～15日まで投与する試験になっています。

現在のガイドラインですと、もっと長く投与することになってはいますが、これでカバーできるということで、1日前倒しをした結果、少しだけ足りないところが出てきたというところで、中島先生と前回お話をしましたときに、最後の口蓋の閉鎖のところなので、この試験に関しては評価ができるだろうということになっております。ただ、日にちがずれているということだけ残させていただきました。

○本間座長

ほかの2剤と合わせて評価可能と考えてよろしいですね。

○代田専門委員

結構です。

○本間座長

ありがとうございました。

事務局からありました、20行目のARFDのエンドポイントとしないということに関して、お二人から同意しますという意見をいただいております。

33ページの22行目の四角ですけれども、中島先生から、こういったコメントをいただいております。事務局からの返答に関しては、中島先生からは同意したという連絡をいただいているということですが、代田先生はどうお考えですか。

○代田専門委員

確かに影響と考えられると思いますけれども、ここに書いてあるように5日間の積算になっていますので、急性参照用量という考え方に合致するかどうか、ちょっと疑問がありますので、これを入れたとしてもほかの試験でとられていますから、入れなくてもいいのではないかなと考えております。

○本間座長

恐らくこれで中島先生もこれで同意するだろうと考えてよろしいですね。

○代田専門委員

多分同意されるのではないかなとは思いますが、確認をしていただくといいと思います。

○横山課長補佐

事務局から確認いたします。

○本間座長

では、よろしく申し上げます。

これで発生毒性試験はおしまいですね。

34ページの遺伝毒性試験に移ってください。

○町野専門職

34ページ、7行目から、遺伝毒性試験でございます。試験の結果については表25にまとめさせていただいております、結果は全て陰性となっております。

根岸先生、本間先生から特にコメントをいただいております。

○本間座長

根岸先生、何か追加でコメントはありますか。

○根岸専門委員

特にありません。

○本間座長

ありがとうございます。

これで全体の評価は終わりました。

それでは、36ページの食品健康影響評価に移ってください。

○町野専門職

36ページから、食品健康影響評価でございます。

4行目から、代謝の結果を記載しております、吸収率でしたり、認められた代謝物を記載しております。

11行目から、植物体内運命試験の結果を記載しております、10%TRRを超えるものとして、代謝物A及びQが認められたと記載しております。

13行目から、作物残留試験の結果を記載しております。前回御審議の際に、乾先生に可食部の結果についてコメントをいただいております、14行目のところは本文と合わせて修正しております。

17行目から、畜産物残留試験の結果でございます、20行目のところも本文に合わせて事務局のほうで修文をしております。

22行目から、各種毒性試験結果でございますけれども、影響としましては、主に体重、神経系に認められたとしております。それから、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったとしております。

25行目から、暴露評価対象物質についての記載でございます。植物体内運命試験では、代謝物A及びQが10%TRRを超えて認められておまして、Aにつきましては急性経口毒性試験がチオシクロム、ベンスルタップで実施されておまして、そちらをみますとカルタップのLD₅₀値と同等の結果が得られておまして、毒性が強いと考えられること。また、作物残留試験では代謝物Aに換算される代謝物を一括して分析していると考えられまして、その中に代謝物Qも含まれると考えられるということで、暴露評価対象物質としましては「カルタップ塩酸塩、カルタップ及び代謝物A（残留分析においてAに変換される代謝物を含む。）」という記載としておりました。

こちらにつきまして、乾先生からは承知しましたという御意見、與語先生からも、事務局案に加えまして、カルタップは環境中で速やかに減衰しまして、代謝物A等に分解する。カルタップは全て代謝物Aに変換して分析することからも、代謝物Aを暴露評価対象物質に

加えて、含量値として毒性評価することに同意しますとコメントをいただいております。

37ページ、2行目から、ADI、ARfDについてでございます。

各試験の無毒性量についてですけれども、39ページからの各種試験における無毒性量を御覧いただければと思います。一番低いものとしましては、40ページの一番下にありますサルの2年間慢性毒性試験の無毒性量であります3.0 mg/kg体重/日が最小値となりまして、こちらを試験の根拠としまして、安全係数100で除した0.03 mg/kg体重/日をADIと設定する案としております。ARfDにつきましては、41ページに単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響等をまとめておりまして、ラットの急性毒性試験とマウスの一般薬理試験の無毒性量であります10 mg/kg体重を安全係数100で除した0.1をARfDとする案としております。

38ページにお戻りいただきまして、カルタップについてはJMPRで1970年代に2回評価されているのですけれども、1995年の再評価時に新たなデータが提出されず、データ不足であるということでADIを取り消されておりました、そのため、毒性に関する評価を参照しておりませんでした。

その点について、長野先生から、どの項目をデータ不足としたのか教えてくださいというコメントをいただきまして、その下でございますが、95年のJMPRにおいては非げっ歯類の適切な試験の不足ですとか、古い試験成績の妥当性に関する疑義等を理由にADI等を取り消されております。なお、JMPRでは今回提出されているサルの試験についての記載はありませんでした。

食品健康影響評価の説明については以上でございます。

○本間座長

ありがとうございます。

36ページの食品健康影響評価の文面に関しては、乾先生のコメントについて事務局が修正した部分と、事務局からの暴露評価対象物質に対するコメントに関して、乾先生と與語先生から同意するということをお願いしています。

全体的な文言としては、特に大きな変化はないと思いますけれども、ほかに何か御意見とか、修正すべきところがありましたらお願いします。

どうぞ。

○玉井専門委員

9行目、最初にあったシュウ酸塩のところは何か変えなければいけない。

○本間座長

そうですね。ここは最初にあった「異性体（ジアステレオマー）」にしてください。

○玉井専門委員

お願いします。

○本間座長

ほかにはよろしいでしょうか。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

これはあくまでも私の希望なのですけれども、26行目の急性毒性が強いことについては、LD₅₀のざっくりとした値を記載していただけないか。といいますのは、これは親とほぼ同じLD₅₀値なのです。こういうことについて今まで記載をしてこなかったのも、親と比べて毒性が強いのではなくて、相対的に200ぐらいだということなので、いつも同じような考えで記載をしてこなかった。ただ、このAというのは、毒性本体なり、そのものということになりますので評価対象とせざるを得ないものですから、中に数字を書き込むのはいかがかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○本間座長

皆さん、どうでしょう。

代謝物Aの具体的な数字はどこに書いてあるのでしょうか。この評価書の中ですか。別の評価書の中ですか。

○横山課長補佐

最後のまとめ方にもよるのですけれども、36ページの30行目からのボックスにラットの数字を記載しておりますが、ラットでよろしいですか。それとも、ラット、マウスを合わせて幅で書きますか。

○吉田（緑）委員

低いほうをとるならマウスですね。私は、どちらでも、幅よりも、ラットなら幾つ、マウスなら幾つというのが一番正確ですけれども、食品健康影響評価にそこまで長くというならば、マウスだけでもいいのかもしれないと思っています。

○本間座長

これは最終的に3剤まとめて代謝物を評価しますので、そのときにその議論をするということはどうでしょうか。そのときに戻って、ここを修文するということがよろしいですか。

○吉田（緑）委員

それでもいいです。

○本間座長

まとめてやるときに、ほかの剤とも整合性がとれると思うのです。

それは事務局のほうで覚えておいてください。最終的に3剤まとめて食品健康影響評価をつくるときに、そのことを考えていきます。ありがとうございました。

ほかにどうでしょうか。よろしいですか。

最後にありました長野先生からの質問に関しては、この回答でよろしいでしょうか。

○長野座長代理

オーケーです。

○本間座長

ありがとうございます。

それでは、これで終了です。

本日、カルタップの一日摂取許容量（ADI）と急性参照用量（ARfD）の設定についても審議をいただきましたが、次の議題として、ベンスルタップの審議を予定しております。ADI、ARfDについては、先ほどの急性毒性の問題に関しても、最後にまとめて審議をしたいと思います。これらの関係した農薬の結果も踏まえて設定すると考えておりますが、それでよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局より説明をお願いします。

○横山課長補佐

この剤については、評価書を修正いたしまして、御欠席の先生にも確認いただく部分があるかと思っておりますので、もう一度、メールで御確認いただくようお願いしたいと思います。

ありがとうございました。

○本間座長

それでは、そのようにお願いいたします。

ありがとうございました。

では、これで最初の剤のカルタップを終了いたします。

少し休憩をします。3時5分から始めます。

（休 憩）

○本間座長

それでは、再開いたします。

続きまして、農薬（ベンスルタップ）の食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯を含めて、事務局より説明をお願いいたします。

○山本専門職

資料4をお願いいたします。ネライストキシングループの3剤目のものでございます。

6ページをお願いいたします。剤の概要でございますが、構造式は26行目に記載のとおりのものでございます。これもネライストキシンをリード化合物とする殺虫剤でございます。

8ページをお願いいたします。動物体内運命試験でございます。全血及び血漿中薬物動

態学的パラメータは表1のとおりでございまして、吸収率86%程度でございます。

分布につきましては、9ページの表2のとおりでございまして、胃、腎臓、肝臓等で比較的高く認められております。

10ページ、代謝でございますが、主な代謝物としてE及びFが認められております。表3の記載につきまして、先ほどタブレットでも一度御覧いただきましたけれども、代謝物のB、E、F及びNで複数の異性体（ジアステレオマー）が認められておりまして、抄録で各異性体の濃度が記載されておりましたが、立体構造の詳細が不明であることから、異性体の合計を記載する案としておりまして、先生方から御了解のコメントをいただいております。

11ページ、排泄でございます。結果は表4に記載がございまして、排泄はいずれの投与群で速やかで、主に尿中で排泄されております。

表4の記載につきまして、単回経口投与の24時間のところの雌の合計部分、波線にしているところですが、玉井先生から抄録の値と異なる値ということで御指摘をいただいております。加藤先生からは、反復経口投与の雄の24時間の合計部分を御修正いただいております。表4の中で足し合わせた結果にしている部分と、抄録のままの記載となっていた部分が混在しておりました。表4で足し合わせた値となるように、加藤先生から御指摘いただいた部分を修正させていただければと思っております。御確認いただければと思います。

動物体内運命試験につきまして、以上でございます。よろしく願いいたします。

○本間座長

ありがとうございました。

特に大きな問題はないと思っておりますけれども、10ページ、27行目、事務局からの異性体の記載につきましては、玉井先生、加藤先生から了解されたということですが、よろしいでしょうか。先ほどと同じですね。

11ページの排泄の表に関しては、これでよろしいですか。納得されましたか。

ありがとうございました。

ほかに何か追加のコメントとかはございますか。よろしいですか。

ありがとうございました。

それでは、植物体内運命試験に移ってください。

○山本専門職

11ページ、17行目から、植物体内運命試験でございます。

水稲、ばれいしょ、春小麦で試験が実施されておりました、代謝物としてB、A、C、T等が認められております。

12ページの下のばれいしょの試験につきまして、13ページの上のところですが、土壌中の残留放射能に関する記載の部分は、最終処理14日後の結果であるということで、乾先生から御追記をいただいております。

13ページ、11行目から、春小麦の試験でございまして、結果として収穫期のわらで、代謝物Xが10%TRRを超えて認められております。

28行目以降の記載ですけれども、種子で認められた残留放射能について、微量であったために代謝物が分析されなかったという記載につきまして、乾先生から、残留放射能の濃度に関する記載は上にも出てくるのでここは削除してもいいと思いますというコメントをいただいております。

與語先生からは、抽出放射能のTRRの値と残留放射能の濃度の値の記載について、順番を入れかえてはどうかということで修正をいただいております。こちらはどのように記載するのがよろしいか御検討いただければと思います。

13ページ、下のところから、植物の主要代謝経路について記載がございまして、チオスルフォネート結合の開裂、分子内ジスルフィド結合またはトリスルフィド結合の形成による代謝物A、W及びTの生成、2つ目として、代謝物A及びWの硫黄の酸化による代謝物B、C及びXの生成であり、その後さらに重合及び植物体構成成分への取り込みが起これらと考えられたという記載でございます。

14ページ、4行目から、土壌中運命試験でございます。

1つ目の好氣的湛水土壌中運命試験につきまして、試験条件の部分を、乾先生から正確な表現となるように御修正をいただいております。結果といたしましては、ベンスルタップはいずれの試料採取時点で検出されておらず、水層では分解物としてB、C、A、W、X等が、土壌中では分解物A、C、B、T、I等が認められております。與語先生から、29行目、分解物Iを御追記いただいております。

14ページ、33行目から、好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験でございます。主な分解物としてA、R、Z、B及びXが認められておまして、半減期は1日以内と算出されております。

24行目から、土壌吸着試験でございまして、吸着係数が27行目からの記載のとおり算出されております。

15ページ、31行目から、水中運命試験です。

1つ目の加水分解物試験の結果でございますが、認められた分解物は表5のとおりでございます。ベンスルタップは速やかに分解されるというものでございました。

16ページ、10行目から、水中光分解試験でございます。

分解物は表6のとおりでございます。A、B、C及びD、W、Xが認められております。推定半減期は数分から10分程度というものでございます。

17ページ、3行目から、土壌残留試験でございまして、結果は表7のとおりでございます。

14行目から、作物残留試験でございます。ベンスルタップ及び代謝物Aを分析対象化合物として実施されておまして、合量の最大残留値として稲わらの値を記載してございましたが、最終散布日からの日数が誤っておりまして、與語先生、乾先生から御修正をいただいております。ありがとうございました。

作物残留試験まで以上でございます。よろしくお願いいたします。

○本間座長

ありがとうございました。

11ページの植物体内運命試験まで戻ってください。植物体内運命試験では、13ページの1行目に乾先生からの修文があります。

29～31行目まで、乾先生と與語先生からの修文がありますけれども、29行目の修文案に関して、最終的には與語先生の修文案となりますが、乾先生、どうでしょうか。

○乾専門委員

この案で結構です。

○本間座長

よろしいですか。ありがとうございます。

○與語座長代理

よろしいですか。

もしもさっき乾先生がおっしゃったように、重複が気になるのであれば、30行目の「残留放射能が」の後の数値だけ消して、ちょっと表現を変えなければいけないかもしれませんが、そういうのもありかなと思いました。数値の重複はありますか。あるのだったら私の提案したとおりでいいと思います。

○横山課長補佐

上のほうに数字がありますので、よろしければ「微量であった」という記載にします。

○與語座長代理

数値の部分だけ削除でよろしいですか。お願いします。

○本間座長

「残留放射能が微量であったため」ということにいたします。ありがとうございました。

24ページの土壌運命試験に関しては、乾先生と與語先生から一つずつ修文案が出ています。これも大きな問題ではないと思いますけれども、よろしいですね。

○與語座長代理

結構です。

○本間座長

17ページは簡単なミスだと思いますので、修正ありがとうございました。

ここままで、乾先生、與語先生、ほかに追加のコメント等はございますか。

○乾専門委員

大丈夫です。

○本間座長

よろしいですか。

○與語座長代理

特にありません。

○本間座長

ありがとうございました。

18ページの一般薬理試験に移ってください。

○山本専門職

18ページから、一般薬理試験でございます。

1つ目に書いてありますマウスを用いた一般状態観察の試験につきまして、19ページの3行目のボックスのところですが、事前に事務局から、雄のみで実施されておりますが、マウスを用いた急性毒性試験で投与されていない用量も含めて実施されているため、ARfDのエンドポイントとするという案で御検討をお願いしております、先生方からARfDのエンドポイントとできると思いますとコメントをいただいております。

18ページにお戻りいただきまして、表の中、川口先生から、所見の発現用量について御追記をいただいております。結果といたしましては、100 mg/kg体重以上投与群で振戦等が認められているものでございます。

19ページの5行目から、急性毒性試験でございます。ベンスルタップ原体の急性毒性試験につきましては、結果は表9のとおりでございます、LD₅₀が、ラットの経口の試験で1,100程度、マウスの経口の試験で500前後というものでございました。

20ページ、4行目から、代謝物を用いた急性経口毒性試験の結果でございます、結果は表10に記載のとおりでございます。先ほどカルタップの御審議の際にも御確認いただきましたが、代謝物A（ネライストキシン）につきまして、LD₅₀が120というものでございました。

21ページ、5行目から、ラットを用いた急性神経毒性試験でございます。

認められた毒性所見は、表11のとおりでございます、こちらの試験につきまして、4行目のボックスのところですが、振戦/痙攣が140 mg/kg体重投与群でも雌雄各1例で認められましたが、追加で実施されております雄の350 mg/kg体重投与群で認められなかったことから、140 mg/kg体重では毒性所見としないという案にしております。先生方から御同意のコメントをいただいております。

結果といたしましては、350 mg/kg体重以上投与群の雄で自発運動量減少と、560 mg/kg体重以上投与群の雌で振戦/痙攣等が認められたという結果でございます。

22ページ、6行目から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。

ウサギの眼で軽度の刺激性が認められた。皮膚に対する刺激性は認められなかった。モルモットの皮膚感作性試験で、軽度の皮膚感作性が認められたという結果でございます。

亜急性毒性試験の前まで、以上でございます。よろしくお願いたします。

○本間座長

ありがとうございました。

18ページ、一般薬理試験です。表8で川口先生から修文をいただいております。

19ページ、3行目のボックスですが、こちらは片性で実施されているが、ARfD

のエンドポイントとしたということです。これに関して、長野先生と川口先生から了解したという返事をいただいています。

西川先生、よろしいですか。

○西川専門委員

【事務局より】という検討事項に対してコメントをしていないのはオーケーという意味です。

○本間座長

そうですね。では、ここで確認する必要はないですね。すみません。

ありがとうございます。

急性毒性試験に関しては、特に問題はない。代謝物AのLD₅₀がここに書いてあるので、後でまた議論したいと思います。

21ページの急性神経毒性試験に関しても、140 mg/kg体重での毒性の所見としないということに関しては、長野先生、高橋先生、川口先生、恐らく西川先生からも同意することによってよろしいですね。特に問題ないと思います。

22ページ、9の眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験に関しても、ARfDのエンドポイントとしないということに全ての先生が同意しているということによってよろしいですね。ありがとうございます。

急性毒性まで終わりました。

では、10の亜急性毒性試験をお願いします。

○山本専門職

22ページの下ボックスなのですけれども、反復経口投与試験の全体について、投与初期に認められた体重増加抑制が混餌投与で同時期に摂餌量減少が認められている場合には、ARfDのエンドポイントとしない案としておりまして、先生方から御同意のコメントをいただいております。

23ページから、亜急性毒性試験でございます。

1つ目のラットの90日間の試験でございますが、24ページにボックスを設けておりまして、事前に先生方に250 ppm以上投与群の雄で認められた腎絶対及び比重量増加について用量相関性が明確でないことと、抄録において血液生化学的検査及び病理組織学的検査において関連する所見が認められないことから、毒性学的意義がないとされておりまして、評価書案でも毒性所見としない案としておりまして、1,000 ppm以上投与群の雌雄では、肉眼的病理検査において腎臓の退色が認められているということもございまして、扱いについて御検討をお願いしてございました。

川口先生からは、血液生化学的検査、病理組織学的検査で関連する所見が認められないことから、毒性学的意義がないと考えますということ。また、腎退色については貧血に関連する所見と考えますが、腎臓の病理組織学的所見を伴っていないため、毒性学的意義はなしでよいと考えますといただいております。

長野先生、高橋先生から、毒性所見とするのが妥当という御意見をいただいております。長野先生の理由として、絶対及び比重量とも有意に増加していること、また、特に体重比に用量相関性があることは否定できないこと、左右とも類似した増加傾向であること、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験でも、雄で腎重量の増加が投与後13週から見られていることを御指摘いただいております。腎臓の退色については、貧血に伴う肉眼変化のように思いますといただいております。

高橋先生からは、腎臓への影響が貧血を引き起こしたとも考えられますというコメントもいただいております。腎臓の重量増加について、毒性所見とするかというところを御検討いただければと思います。

23ページの表13の網かけ部分につきまして、「耳介の貧血退」という所見にしていたところを、西川先生から「耳介の退色」と御修正をいただいております。

川口先生から、2,000 ppmの雌雄の所見の欄に「ALTの増加」を御追記いただいております。長野先生からも2,000 ppm投与群雌雄のALTの有意な高値について、抄録では毒性学的意義がないと考察していますが、肝臓重量の増加が認められていることから毒性所見とするのが妥当と思いますとコメントをいただいております。こちらにつきましても、扱いについて御検討いただければと思います。よろしく願いいたします。

24ページ、5行目から、マウスの亜急性毒性試験でございます。

結果は表15のとおりでございます。100 ppm以上投与群の雄で、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン減少等が、1,000 ppm以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたという結果でございます。

25ページ、13行目からイヌの4週間亜急性毒性試験でございます。

26ページのボックスに【事務局より】といたしまして、2点お伺いしております。

1点目といたしましては、一群の動物数が雌雄各2匹であるため、この試験を参考資料とすること、また、非げっ歯類の亜急性毒性試験の評価資料がありませんが、イヌの1年間の試験が提出されており、投与26週に血液生化学的検査等が実施されていることから、本剤の評価を可能とする案としておりまして、こちらについて、先生方から御同意のコメントをいただいております。

2つ目といたしまして、25 ppmで、途中で2,030 ppmに投与量が変えられている投与群の雄で認められた肝絶対及び比重量増加について、同投与群でグロブリン減少が認められていることから毒性所見とする案として御検討をお願いしておりました。高橋先生から、事務局案に同意しますというコメントをいただいております。長野先生からは、この試験のグロブリン減少は、肝重量の増加を毒性所見とする根拠としないほうがいいと思いますといただいております。

理由として、イヌの慢性毒性試験の2,000 ppm投与群ではグロブリン減少が認められていないということ。また、この試験では2匹のデータであるということをお指摘いただいております。

川口先生からは、グロブリンの減少は雄のみの変化であり、総蛋白への影響を伴っていない変化ということをお指摘いただいております。グロブリンの減少については毒性学的意義がないように思いますといただいております。肝絶対及び比重量増加については、毒性として扱ったほうがよいということで、理由として、本剤の肝毒性の特徴及びイヌの慢性毒性試験で見られる所見であることをお指摘いただいております。

こちらの扱いについても御検討いただければと思います。また、長野先生から、この試験を参考資料とした理由につきまして、投与用量が変更されていることも参考資料とする理由だと思いますとコメントいただいております。

26ページ、7行目から、ラットの亜急性神経毒性試験でございます。認められた所見は表17のとおりでございます。本試験において100 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で流涎過多等が認められているものでございます。

亜急性毒性試験につきまして、以上でございます。よろしくお願いたします。

○本間座長

ありがとうございました。

23ページの亜急性毒性試験からです。

最初の90日間のラットを用いた亜急性毒性試験に関しては、事務局から腎臓の所見を毒性ととるかという意見ですけれども、事務局案としては毒性所見としていない。

川口先生からは毒性学的意義がないとしていいということですが、長野先生、高橋先生からは毒性所見とすべきだといった御意見が出ております。

川口先生、毒性所見としなくていいということについて、少し御意見をいただけますか。

○川口専門委員

評価書の98ページを見ていただきますと、臓器重量の一覧表が載っております。雄を見ますと、250 ppmから絶対重量、比重量、両方とも有意差を持って上昇しているように見えますが、コメントしましたように、血液生化学的検査及び病理組織学的検査が関連する所見が全くありませんので、これは毒性学的意義がないのではないかと事務局案に賛成しました。

○本間座長

ありがとうございます。長野先生、御意見を申し上げます。

○長野座長代理

腎重量、体重比ともに上がっていますので、基本的に毒性所見にすべきということです。長期の2年間の試験でも腎重量の増加がありますので、やはり再現性のある変化ということで、毒性所見としたほうがいいと思いました。

○本間座長

恐らく高橋先生も同じ意見だと思います。

西川先生は、どういう御意見でしょうか。

○西川専門委員

この剤が腎臓をプライマリーな標的にしているかどうかということになりますと、他の試験をみても、どうもそうではない可能性が高い。腎臓の退色についても、恐らくこれは貧血に伴う二次的な影響だと思えます。これについて、腎臓の絶対重量、比重量が増加したということですが、単純に評価すれば毒性に入れてしまうということもありかと思いましたが、腎臓がプライマリーな標的でない可能性が高いので、あえて毒性としなくてもよいのかなということで、これについてはコメントしませんでした。つまり、事務局案でよいかなと思いました。

○本間座長

2対2に分かれてしまいました。

何か追加で御意見がありましたら、お願いいたします。

○長野座長代理

ほかの試験に関してですけれども、29～30ページに2年間慢性毒性試験のラットのデータが出ております。30ページの表21-2では、90 mg/kgのところから腎臓の絶対重量と比重量の増加がある。ただし、雌はないということで、雄だけに偏った変化です。29ページの表21-1を見ますと、出ているのは30ページですけれども、慢性腎症の増加が30 mg/kgから雄で出ております。尿細管拡張、上皮再生は慢性腎症との関連病変でしょうけれども、そうした変化が出ておりますので、この剤は雄のラットでは腎臓への影響があるとみたほうがよいと思いました。

○本間座長

今の御意見について、川口先生、何か追加で意見はございますか。

○川口専門委員

今の長期のものは【事務局より】のところに相当しまして、そこと一緒に総合的に考えないといけないのかなという印象を、今の長野先生の意見で感じました。今ここで一個ずつというよりも、まとめるのほうよろしいのではないのでしょうか。

○本間座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

用量と発現する時期を考えますと、私は西川先生の意見はとてもリーズナブルだと思います。投与を繰り返すごとに若干投与量が下がるというのは、反復投与毒性でよく出るパターンではないかなと思っていたので、90日と2年間をみると、今の西川先生の御意見はもつともというように思います。

53週は出て、1段高いところしかないですね。ということは、2年で出るということは、さらに1年たつと毒性がさらに強くなるというように、普通は見るという解釈ではなかったのでしょうか。

○長野座長代理

そうかもしれません。

○本間座長

事務局案でいいということによろしいでしょうか。

○長野座長代理

了解いたしました。

○本間座長

そうですか。

高橋先生にも、後で確認していただきたいと思います。

こちらは事務局案どおり、腎絶対及び比重量の増加については、毒性所見としてとらな
いということにいたしたいと思います。よろしくお願いします。

表13の修正に関しても、川口先生、西川先生、長野先生からいただいておりますが、皆さ
ん、これでよろしいですね。ありがとうございました。

次に、90日間のマウスに関しては特にコメントはないということです。

25ページの4週間のイヌの試験に関しては、参考資料とすることに関しては、皆さん同
意しております。

26ページの5行目の2番の肝絶対重量と比重量の増加について毒性所見とするかどう
かに関しては、高橋先生は毒性とする、長野先生は毒性としない、川口先生は毒性とする
と、かなり意見が分かれております。

西川先生、申しわけありませんがお願いします。

○西川専門委員

これも非常に難しい判断かと思いましたが、絶対重量、比重量、両方とも肝臓の重量が
ふえていて、本来、肝障害を示唆するような血液生化学的パラメータが動かないと毒性と
はしないことが多いのですが、これは参考資料ですし、NOAELを設定するものでもない
ので、いいかなと判断しました。これはちょっと議論していただいてもいいかなと思いま
す。

○本間座長

事務局案どおり、毒性ととるということによろしいですか。

○西川専門委員

それでもいいかなと思いました。

○本間座長

長野先生は、逆に毒性としないほうがよろしいということですがけれども、意見を願ひ
します。

○長野座長代理

2例のデータであって、グロブリンの減少をわざわざ書くのはおかしいかなと思いま
した。長期のイヌの試験では、グロブリンは全然変化が出ておりません。用量も、今回出た
という2,000 ppmまでやっておりますので、そういう意味で再現性もないということで毒
性とするのは無理があるかなと思いました。

○本間座長

いずれにせよ、これは参考資料ということですからけれども、そういった意味でも毒性ととらない、ほかの先生とはちょっと意見が違うということですか。

○長野座長代理

そうですね。あまりにもグロブリンの変化があるようにみえてしまうわけですからけれども、幾ら何でもきついなと思ったのです。ただ、書いてあっても別に困りはしないです。

○本間座長

川口先生は、どのくらいこれを毒性と考えますか。

○川口専門委員

今話を聞いていまして、血液も病理検査も裏づけるような所見がないので、考え直して毒性とするのは厳しいのかなという感じがしました。

○本間座長

意見を変えましたね。

どうぞ。

○西川専門委員

私も意見を変えていいです。毒性でなくてもいいかなと思います。

○本間座長

ここは参考資料ということもありますし、長野先生の意見を尊重して、これは毒性ととらないことにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

参考資料なのであまりお伺いするのも申しわけないのですがけれども、評価書をちらっと見ると、肝臓の重量の増加だけで、ほかに肝毒性を示唆するパラメータが動いていないので、この臓器重量を毒性ととっておいていいのかどうかという質問が来たら困るなと思っていたのですが、何か補足で書いておくようなことはございますか。例えば1年の試験を見て毒性にしたとか、もしくはこの試験では2匹だけなので判断できなかったという記載になるかもしれないのですが、大変申しわけないですが、少し御教示いただければと思います。

○本間座長

何もないと書くのも、確かにあれですね。

○横山課長補佐

もしかしたら1年のイヌの試験を御覧いただいてからのほうがいいのかもしいかなもしれないのですが、1年のほうでもそんなに激しい肝毒性を感じるような所見がないのではないかなと思います。そちらも御覧いただいてからのほうがよろしければ、そのようにお進みいただければと思います。

○本間座長

では、慢性毒性のイヌをみてから戻ることになります。

あと、このボックスの中にある長野先生からの二重下線の部分です。参考資料とした理由ということで、投与用量が変更されているということも理由にしたほうがよろしいのではないかという意見がありましたけれども、25ページの下注の注釈のところを少し変えるということでもよろしいですか。では、そこに長野先生の意見を取り入れるということをお願いしたいと思います。

次の90日間の亜急性神経毒性試験、ラットについては特にコメントなしということです。

○長野座長代理

すみません。

90日間亜急性神経毒性試験の26ページの14行目「亜急性神経毒性は認められなかった」という文章なのですが、先ほどのカルタップに合わせると、今回は雌の100 mgで振戦がありますので、ここは削除ではないかと思うのです。

○本間座長

先ほどのものと似ているということですか。

○長野座長代理

そうです。

○本間座長

ほかの先生、どうでしょうか。よろしいですか。

わかりました。最後の一文を削除してください。

それでは、続けてお願いします。

○山本専門職

27ページ、10行目から、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

1つ目のイヌの1年間慢性毒性試験でございますが、28ページのボックスで事務局より事前に3点お伺いをしておりました。

1点目としまして、600 ppm投与群の雄で認められたアルブミンの減少について、減少の程度10%以上で有意差があることから毒性所見とする案としておりまして、先生方から御同意のコメントをいただいています。長野先生からは、理由として、明確な変化ではありませんが、投与26週及び52週とも有意な減少であるため毒性所見とすることを否定できませんでしたとコメントをいただいております。

2点目と3点目につきまして、投与26週及び52週にクレアチンキナーゼとLDHのアイソザイム分析が実施されておりまして、幾つかの分画比について有意な変動がありましたが、投与26週のみの一過性の変化でありましたり、病理組織学的検査で関連する病変が認められないものですか、ほかのアイソザイム比率の有意な変化を伴わない変化であるということございまして、毒性所見としない案としておりまして、先生方から御同意のコメントをいただいております。

こちらにつきまして、西川先生から、アイソザイムの分析について検査の実施理由を記載すべきとコメントをいただいております。西川先生のコメントに基づきまして、27ペー

ジの13行目からの部分なのですけれども、抄録を確認いたしましたところ、一般状態観察で検体の神経系への影響が示唆されたために、赤血球コリンエステラーゼ活性とLDHとクレアチンキナーゼのアイソザイム分画の測定がされたという記載がございまして、それをもとに、とりあえずこのように追記してみたのなのですけれども、理由としてどのような記載をするのがよろしいか御検討いただければと思います。

あわせて、21ページの結果のところにつきましても、LDHと神経のアイソザイム分画に対する影響について認められなかったと追記をする案としております。御確認いただければと思います。

結果といたしましては、600 ppm以上投与群の雄でアルブミン減少が、2,000 ppm投与群の雌で体重増加抑制等が認められたというものでございました。

29ページ、2行目から、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。

30ページのボックスのところですが、事務局から、1点目といたしまして、30 mg/kg体重/日投与群の雌で認められた体重抑制について、体重増加量の統計検定は実施されておりましたが、試験開始時の体重は同群で、対照群と比べて低値であり、試験期間中の体重の低値は散発的で程度も僅かと考えられることから、毒性所見としない案としておりました。

こちらについて、長野先生、高橋先生からは毒性所見とするのが妥当とコメントをいただいております。長野先生からは、理由として、グラフを見ると試験期間全体にわたって体重の抑制傾向があるようにみえますといただいております。

川口先生からは、事務局案に同意のコメントをいただいております。

2つ目といたしまして、53週のと殺群の全投与群の雄で慢性進行性腎症及び尿細管上皮再生、90 mg/kg 体重/日投与群の雄で尿細管拡張の程度増強が認められていること。

また、雄で腎臓への影響が認められておまして、こちらについて、抄録では雄ラット特異的な所見で、人への外挿性がないという考察がされていましたが、 α_{2u} -グロブリンの免疫染色が実施されていないことから毒性所見とする案としておまして、先生方から御同意のコメントをいただいております。

3つ目といたしまして、30 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で認められた小葉中心性肝細胞腫脹という所見名につきまして、原語は腫脹の部分が“swelling”ではあったのですが、所見名の御確認をお願いしておりました。

先生方から、それにつきましては小葉中心性肝細胞肥大でよいというコメントをいただいております。修正する案としております。表21-1のところを修正する案としておまして、あわせて、表21-2と本文15行目のところにつきましても、修正させていただければと思います。

4つ目といたしまして、腫瘍性病変として90 mg/kg体重/日投与群の雄で、精巣の片側及び両側性の肝細胞腫が背景データを超えて認められ、最終と殺動物で対照群に対して有意な増加が認められましたが、全動物では有意差が認められず、前がん病変と考えられる

肝細胞過形成に有意な増加が認められないことから、検体投与による影響としないという案にしております。

影響とすべきという御意見を、長野先生、高橋先生からいただいております。長野先生からは、理由として、一側性と両側性を合わせた全動物の発生率は対照群で50分の1、90 mg/kg体重/日投与群で50分の9ということで有意な差になるということ。また、背景データの上限を超えているという御指摘をいただいております。

川口先生からは、事務局案に同意しますとコメントをいただいております。扱いについて御検討いただければと思います。

31ページ、2行目からマウスの2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。結果は表23のとおりでございます。

32ページの下ボックスのところ、1点目といたしまして、体重増加抑制について変化の程度からARfDのエンドポイントとしないという案にしております。先生方から御同意のコメントをいただいております。

2点目といたしまして、1,000 ppm投与群の雄で認められた骨髓造血亢進について、有意差はありませんが、同用量で赤血球数の減少が認められることから毒性所見とする案としております。こちらも先生方から御同意のコメントをいただいております。

慢性毒性、発がん性試験につきましては、以上でございます。よろしく願いいたします。

○本間座長

ありがとうございました。

27ページの1年間の慢性毒性試験に関しては、事務局から3点、28ページの4行目のボックスです。600 ppmのアルブミンの減少を毒性所見ととるかどうかわからないか。

②としては、投与26週、52週のCK2-MB比の上昇を毒性所見としないこと。

③として、投与26、52週のLDHのアイソザイムの変化を毒性所見としないということですが、よろしいですね。

文言ですけれども、27ページの赤い部分を見てください。西川先生のコメントに基づいて事務局が修正した案ですけれども、西川先生、この記載ぶりによろしいでしょうか。

○西川専門委員

これはそもそもクレアチンキナーゼのアイソザイムとか、LDHのアイソザイムをどうして測ったのか知りたかったのでコメントしたのですが、結局どうしてこういう検査をやったかという理由はわからないですね。

しかも、結果を見ますと、細かいアイソザイムの比については上がったか下がったかしているのですが、一くくりに影響はなかったというよりは、そもそもアイソザイムに関する記載は全て削除したほうがすっきりするのかなと思いました。ただ、疑問が残るのは、なぜアイソザイムを調べたかを本当は知りたいのです。

○本間座長

これに関しては、申請者には特に聞いていないですか。

○横山課長補佐

聞いていないです。

○本間座長

聞いていないですよ。

申請者に聞いてみますか。あまり意味がないですか。

○西川専門委員

聞いていただけるのであれば、ぜひ知りたいところです。

○本間座長

よろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○本間座長

この修正案については、また考えるということによろしいですか。

では、これも3剤をやるときにまた戻りますので、そのときに検討したいと思います。

これはイヌの試験ですので、先ほどの亜急性のところに戻っていただいて、このイヌの結果から、亜急性毒性試験のイヌの結果をどういった形で決着をつけるかということを考えていただきたいのですが、長野先生、何かお考えがあればお願いします。

○長野座長代理

肝臓の重量増加が毒性影響かどうかという問題ですね。

○本間座長

はい。

○長野座長代理

表19を見ると、肝臓の重量の増加はありますけれども、それが毒性かどうかというようなことを決められる変化はあまりないような気がしております。

○本間座長

先ほど毒性ととらないという議論で一致したのです。ただ、この言葉を、何も毒性がないということだとちょっと難しいと事務局から言われたものですから、26ページの2行目の部分を、どういう形で表現するかということを考えなければいけない。

○長野座長代理

1年の試験においても、肝臓の重量の変化が毒性であるということを表現しないと、表19に入ってくるのはまずいということになるわけですね。

○横山課長補佐

2点ありまして、表19について、今、長野先生もおっしゃっていたと思うのですが、肝毒性を示唆するようなパラメータの変化があまりないようにも思いますので、この

試験で肝重量について毒性所見のままとしてよろしいかどうかという点。その上で、26ページの4週間の試験の肝重量をどうするかという点について御教示いただければと思います。

○本間座長

表19の1,000 ppmの肝の絶対及び比重量増加に関して、毒性の先生、お願いします。

川口先生、どうですか。

○川口専門委員

両方整理するという意味でよろしいですか。

○本間座長

はい。

○川口専門委員

今回の3剤をみてみますと、非げっ歯類の動物で慢性試験をやって、カルタップの場合はサルを使っているのですが、肝臓に毒性はないとなっています。チオシクロラムはイヌで、肝臓に毒性がないと言っております。ラット、マウスはどちらもあるのですけれども、非げっ歯類については、そのようになっているというのも加味してベンスルタップを考えたときに、長野先生が言われるように、裏づける血液の検査だったり、病理検査のものがないので、イヌの慢性毒性及び亜急性毒性の肝臓の重量については削除したほうがいいのではないかと感じています。

○本間座長

ありがとうございます。

西川先生、どのような御意見ですか。

○西川専門委員

それも一つの方法かと思えます。事務局が先ほど提案したのは、肝臓の重量増加を毒性としない場合、26ページの3行目にどのように記載したらいいかということだったと思うのですけれども、それは事実を踏まえて、肝の絶対及び比重量増加が認められたが、それに伴う血液生化学的検査及び病理組織学的検査で影響がなかったみたいなことを追記すれば、これは参考資料ですし、それで済むのかなと思いました。

○本間座長

慢性毒性のほうはこのままで、肝臓の毒性についてはそのまま記載を残すということですか。

○西川専門委員

それでいいかなと思えます。

○本間座長

長野先生、どう思いますか。

○長野座長代理

今のイヌの1年のほうは筋道が立つのかなという不安が生じています。川口先生がおっ

しゃったように、ほかの2剤では非げっ歯類で肝毒性がなかったという点と、今の1年の試験の中から肝臓の重量が毒性だという証拠が確かでないということで、結構迷っているのですが、西川先生、いかがでしょうか。

○西川専門委員

これは先ほどのLDHのアイソザイムとも絡むのですけれども、肝臓に対してのアイソザイムがよく動くのです。したがって、そういうようなことは直接的な影響でない可能性が高いのですけれども、まず、何でアイソザイムを測ったかがわからないとはっきりしたことは申し上げられないのですが、こういう検査をしているということもあって、慢性毒性試験の場合は、肝臓の重量増加を毒性と判断してよいのかなと思いました。特に雌では、たんぱくとかアルブミンとかAG比なども動いていますので、いいかなと思いました。他の2剤と比べて違うと言えば違うのですけれども、そのぐらいの違いはあっても決しておかしくないかなと思います。

○吉田（緑）委員

LDHやクレアチンキナーゼのところでは御参考になるかどうかかわからないのですけれども、報告書の12ページのラットですが、リザルトのところの“Clinical Pathology”。

○本間座長

こちらですか。

○吉田（緑）委員

タブレットのイヌの1年です。ずっと見ていたら、確かに検査項目のところに理由は出ていないのですが、ひょっとしたら関係するかもしれないというところで、上のページが12というところになりますけれども、“Clinical Pathology”という文章で始まる所です。

この試験では、2,000 ppmの雌雄で線維束性収縮とか、筋肉の影響が出ているのですけれども、それにかかるかもしれないのですが、3パラ目で“several changes appeared to be related to the clinically observed tremors”で、2行目に“including reduced creatinine, LDH”と出るので、そういった目的で測られた、私はあまりclinical pathologyのほうはわからないのですけれども、クレアチンキナーゼですから、LDHにつきましても、筋肉の影響を見るために測った可能性はあるのかなと思っていたのですが、むしろそれは臨床をされている西川先生のほうがわかるかもしれません。けがをしたり、あざとかがあるとクレアチンキナーゼは上がりますよね。そういうことなのかなと思っていたのですけれども、御参考になればと思います。

○本間座長

肝障害とは関係ないということですか。

○吉田（緑）委員

筋肉のことなのですよ。

少なくともこれがよい指標になっているというパターンではないのかなというのはわか

るような気がするのです。

○西川専門委員

今出していただいた3パラ目の下から4行目で、ALT、ASTの高値が観測されたが、統計学的に有意ではなかったというのですが、これはイヌの試験ですので、やはり見逃せないのかなと思いました。

○本間座長

どうぞ。

○川口専門委員

抄録の200ページを見ていただくと、イヌの生化学の検査になるのですが、確かに雄の2,000 ppmのところではASTとALTが有意差こそついていないですけども、上昇を示しています。ただ、雌はそういった傾向はないというのはこれで読めるかと思います。

○吉田（緑）委員

26週だけですよ。

○川口専門委員

そうですね。26週だけです。

○吉田（緑）委員

今、川口先生がおっしゃったのを拝見すると、ひょっとしたら雄はALTが倍だから、そういう可能性はあるかもしれないけれども、雌はないよねというパターンですかね。

○川口専門委員

雄は肝重量を残してもいい根拠にはなるかもしれないですけども、雌だとちょっと難しいなと思います。

○横山課長補佐

今御覧いただいた雄のALTなのですけども、抄録に26週のデータしかなくて、52週ではそんなに増えていないように思いますので、報告書のページを紹介させてください。

○山本専門職

「ベン30_慢性毒性（イヌ）」の報告書の中の、上のほうに書いてあるページ番号ですと77、table21でございます。PDFのページ数で言いますと、374分の87でございます。

右から4番目と3番目のものが、AST、ALTでございます。ASTですと、対照群の平均値が22に対して、2,000 ppm投与群で17。ALTですと、対照群の数値が、平均値が31に対して、2,000 ppm投与群で40というものでございました。

○本間座長

雄も雌も大きな影響ではないということでもいいのかな。

毒性の先生は、どう判断しますか。

お願いします。

○川口専門委員

1年間のイヌのほうでは、やはり肝臓の重量について裏づけるには、ALT、ASTでは弱いと思います。なので、1年も亜急性も両方とも肝臓の重量は削除したほうがいいのではないかと思います。

○本間座長

長野先生は、もともとそういう意見でしたか。

○長野座長代理

私は、そこまでは深く考えておりませんでした。

○本間座長

西川先生、どう思いますか。

○西川専門委員

事務局から検討してほしいというところは、600 ppm投与群の雄におけるアルブミンの減少が10%以上で有意であるから、毒性としたがそれでよいかというところだったと思うのです。これはやはり、そのように考えるのが普通かなと私は思いました。

○本間座長

これを肝毒性の根拠にするということですか。

○西川専門委員

明確な肝毒性かどうかは別として、アルブミンといえども10%以上の減少があったというのを毒性と捉えてもよいかと考えます。それについて、川口先生も長野先生も同意されていますので、それが動かないという前提で物を言いますと、「肝臓の重量増加」ぐらい加えておいても何ら問題はないかなと思います。

○本間座長

「肝臓の重量増加」を、ここへ。この表は、このまま置くということですね。

○西川専門委員

はい。

○本間座長

亜急性のほうは肝毒性はないという形の表現にするということで、体重増加はあったけれども、先生が最初に言った意見と。

○西川専門委員

参考資料ですし、それでもいいかなと思います。

○本間座長

私としては、亜急性は参考資料ですので、西川先生が言った案がよろしいのではないかと思います。

28ページの表19はこのままにして、亜急性のほうは西川先生の文言にするということで、長野先生、川口先生、どうでしょうか。

○長野座長代理

確認しますと、短いほうの試験については削除してしまうのですか。それとも何か理由

を書くのですか。

○本間座長

26ページの2行目にありましたけれども、減少は認められたが顕著な毒性を伴うような所見は見つからなかったというような言いぶりでしたよね。

○西川専門委員

そのようなことですね。

○横山課長補佐

いつもの書きぶりがありますので、ほかのパラメータとか、病理で、肝毒性を示唆するものがなかったのでというように承りました。

○本間座長

そうですね。

○長野座長代理

この剤による肝臓への影響は、ラットにしる、マウスにしる、所見をみてみると、ラットではALTの増加が高濃度のほうでちょこっとあった。マウスでは混濁腫脹という言葉が出て、ラットはそのほかは2年の試験で大変高い濃度で単細胞壊死のような変化が出ていくということは書いてある。ただ、明確な肝毒性という感じではないように思います。

したがって、イヌにしる、同じような世界かなと思います。多分、肝臓の重量増加はあるのだけれども、明確な毒性には至っていないが、あまり判断できないところがある。そういう意味では、最初から毒性ではないと言って消すよりも、今、西川先生がおっしゃったように残したほうが良いような気がします。そうしないと、残す残さないの根拠がどの試験でも不明確ですよ。それだったら書いておいたほうが良いかなと思います。

○本間座長

先ほどの川口先生の説明だと、ほかの剤に関してはイヌでは明確な肝臓の所見はなかったというようなことだと思います。

○川口専門委員

イヌではなしです。

○本間座長

ここでイヌの肝臓の所見を出すのは、この剤だけだということですよ。それでも、この毒性症状が、ほかのラットやマウスも考えて重要であれば残すべきだと思いますけれども、それでよろしいですか。

今言ったように、19の表は、肝の絶対重量、比重量増加の文言は残して、そして戻っていただいて、亜急性のほうに関しては、先ほど事務局が言ったような肝毒性を示すような顕著なものは認められなかったという形にするということですよ。よろしいですか。

○川口専門委員

了解しました。

○本間座長

ありがとうございます。それで解決しました。

29ページの2年間の慢性毒性/発がん性併合性試験のラットです。これもちょっと複雑ですね。

30ページの5行目のボックスに、事務局から4つ意見を求められています。

1つ目は、30 mg/kg体重/日の投与群の雌で認められた体重増加抑制ですけれども、これは事務局案としては毒性所見としないと思ったと思います。

これに関して、長野先生は毒性とつけたほうがよい、高橋先生からは毒性とつけたほうがよい、川口先生からは事務局案のようにとらなくてよい、西川先生は事務局案と同じようにとらなくてよいと、これも2対2で分かれてしまいました。

こちらに関しては、つけたほうがよいという意見の長野先生から御説明をお願いできますか。

○長野座長代理

まずは1番の体重ですけれども、雌の30 mgの体重ですが、抄録の129ページを見ると、初期のころに有意差が低値であって、その後は有意差はなくなるのですけれども、下限で動いている。129ページに体重の表があります。そういうデータで、グラフを見てみたら、グラフは、報告書にグラフが出てまいります。

○横山課長補佐

確認します。

○長野座長代理

グラフから見ると、各試験期間の全体にわたってやや低いデータが続いているということで、投与による影響としたほうがよいと思いました。

○山本専門職

グラフにつきまして、報告書の「ベン028_慢性毒性、発がん性試験（ラット）」。記載してあるページ番号ですと24ページ、PDFの番号ですと4521分の31です。

○長野座長代理

一番下の点々が一番高い90 mgで、その上のところが30 mgです。最初から最後まで、上のほかの2群に比べて低いデータが続いているというデータで、投与による影響かなと思いました。

○本間座長

川口先生、いかがでしょうか。

○川口専門委員

抄録と実際のグラフを確認しました。長野先生の意見に同意します。

○本間座長

西川先生、いかがでしょうか。

○西川専門委員

今のグラフですけれども、縦軸がゼロから始まっていないのです。150から始まってい

る。これはゼロからスタートすれば、本当に大した差ではないような気がします。したがって、私は事務局案に賛成したいと思います。

○本間座長

確かにそうですね。差を大きく見せる手ですよ。

それを伺って、長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

ADIには絡んできませんし、西川先生がおっしゃるみたいに、確かに大変弱い低下ですよ。そういう意味では、この程度の抑制は毒性と見ないという見方もできると思います。

○本間座長

川口先生はよろしいですか。

○川口専門委員

西川先生の御意見に同意します。

○本間座長

ありがとうございます。さすが鋭いところですね。

①に関しては事務局案どおりとします。

②ですけれども、53週目の雄での慢性進行性腎症については、事務局案としては毒性所見としたということです。これに関して、長野先生からは事務局案どおり毒性所見とする、高橋先生も毒性所見とする、川口先生も毒性所見とするということで、皆さん、毒性所見とするということでよろしいですね。ありがとうございます。

3つ目に関しては、小葉中心性の肝細胞腫脹ということですが、腫脹がいいのかどうかということですね。腫脹と肥大のどちらがいいかということですが、長野先生からは特に反対しない、高橋先生からは肥大がいい、川口先生からはどちらでもいいということです。

西川先生、肥大でよいということですが、

○西川専門委員

そもそもswellingとhypertrophicというのは同じような意味で使われますし、【事務局より】とあるところに、明らかに肥大した肝細胞と書いてあるので、ここは通常使う肝細胞肥大としたほうがよいと思います。

○本間座長

ほかの先生は、それでよろしいですか。

○川口専門委員

大丈夫です。

○本間座長

長野先生。

○長野座長代理

西川先生がおっしゃるように、所見をみると確かに肥大ですよ。ただ、肥大にしてし

まうと、先ほどの肝臓の変化が毒性かどうかという問題がここでもまた出てきて困ったな
と思います。90 mgまでは総コレステロールが上がっていますのでまだ毒性とできるので
すけれども、今度は30 mgが外れてまいります。

○本間座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

確かに30ページの53週は、その当時はswellingという用語しかなくて、hypertrophicは
なかった。それがどちらかは先生方にお決めいただければいいのですが、血液生化学的検
査等で何もないということになりますと、これは53週の30は消えることが可能だと思
うのですが、この試験の無毒性量としてはそのほかの変化もございますので、30は消え
ないということではいかがでしょうか。

少なくとも表21-2の、これは今のガイダンスに基づくと消える所見という御判断は
先生方もあまりぶれないのではないかなと思いますが、この用量は無毒性量には上
がらないということですよ。

○本間座長

言葉の問題としては肥大でいいのですよね。

○西川専門委員

言葉の問題としては、全く問題なく肥大でいいと思います。長野先生がおっしゃ
ったように、小葉中心性肝細胞肥大のみであれば、これは毒性としなくてもいいの
かなという気がします。

○本間座長

毒性としない。では、表21-2の30 mgの部分を削除ということですか。

○長野座長代理

90 mgに上がるということです。

○本間座長

90 mgに上がる。

○西川専門委員

そうですね。

○長野座長代理

そうすると、表21-1はどうなるのでしょうか。雌は上がりますか。

○本間座長

雌は上がります。

○横山課長補佐

雌は肝細胞壊死がありますけれども、上げていいですか。

○吉田（緑）委員

上がらない。

○長野座長代理

了解しました。

○横山課長補佐

雄は病理が、小葉中心性肝細胞肥大と肝血栓なのですけれども。

○西川専門委員

ついでにコメントしたいと思うのですけれども、肝血栓というのはとても毒性とは思えない。何か血栓らしきものがある、それを判断していると思うのですけれども、肝血栓というのは事実ではないので削除したほうがすっきりするのではないのかなと思いました。そうすると、雄については重量増加と肥大しかない、これは上に上げてもいいような気がします。

○吉田（緑）委員

あまり見ない所見なので肝血栓の頻度だけ御確認ください。

あまり見ない所見ですよ。

○西川専門委員

誘発された病変とは思えないですよ。

○吉田（緑）委員

ただ、心耳血栓などは重要な所見になってきますので、頻度だけ見せてください。

○山本専門職

抄録の155ページをお願いいたします。肝臓の所見の真ん中ほどなのですけれども、「血栓」と記載がございまして、0、10、30、90の用量で、頻度が、0、3、8、12、母数が全動物の50というものでございまして、30 mg/kgから有意差がございましたので30 mg/kg以上のところに所見として入れたものです。

○長野座長代理

一番上に肝臓の肝細胞海綿症とありますね。いわゆるPeliosis hepatisの場合はしばしば血栓が出るので、海綿症が上の群でやや多いので、それに引っ張られている変化のような気はします。

○吉田（緑）委員

英語を確認したほうが良いと思います。

○本間座長

すぐに確認できますか。

○横山課長補佐

その間に、表21-2の整理について、今後のこともあるので御教示いただきたいのですけれども、こちらでは53週までは30 mgの肝臓の変化は適応性変化と考えてよろしいですか。

○本間座長

これはよろしいですか。

○横山課長補佐

そうしましたら、少なくとも今の御議論ですと、53週までの変化は適応性変化というように、いつもの書きぶりで記載しておくということによろしいでしょうか。

○本間座長

ここの部分は削除するということですね。

○横山課長補佐

表21-2は、先ほど30の所見は上に上げるということです。

○本間座長

上に上げる。

それによろしいですか。では、それをお願いします。言葉も肥大に直してください。

○山本専門職

すみません。

血栓の原語なのですけれども、thrombosisで、血栓とそのまま記載がございます。

○本間座長

では、残すということにしましょう。

よろしいですか。

○横山課長補佐

表21-1の雄の30は、肝血栓とそのほかの肥大の関連は不明ですが、肝肥大の所見は残しておくということによろしいですか。ありがとうございます。

○本間座長

こちらはよろしいですね。ありがとうございます。

これで③までおしまいです。

④は、腫瘍性病変としての雄の精巣での片側、両側性の細胞種を、検体の投与による影響としないというのが事務局案です。

これに対して、長野先生は検体投与の影響とする、高橋先生もする、川口先生はしない、事務局案どおりでいい、西川先生も事務局案どおりでいいということで、これも意見が分かれてしまいました。

こちらに関して、長野先生から、これをとるという理由をお願いしますか。

○長野座長代理

採用するというのは、肝細胞腫の発生は、両側と一側性と分けて処理しているのですが、雌雄の統計は一側も両側も一緒にして統計処理するというのが一般的な方法であって、それでやりますと、一側性が50分の5であって、両側性が50分の4ですから、これは合計していいわけですから50分の9になる。

これに対して、対照群は一側性のみの50分の1なので、その間の有意差はあるかということで、Fisherの検定をしてみると有意であるということです。かつ、ヒストリカルコントロールデータの上限が14%ですから、それを超えるので否定できないと思いました。

○本間座長

ありがとうございます。

川口先生、今の意見はどうでしょうか。

○川口専門委員

長野先生もしくは西川先生に教えていただきたいのですけれども、前がん病変との関連は考察しなくても。ここは私がよくわからないところだったのです。

○長野座長代理

今回はふえていないのですけれども、過形成は普通増えてくるわけです。増えていないが、統計的に有意であってヒストリカルコントロールを超えたらば、なかなか否定しづらいと私は思いました。おっしゃるとおり、前腫瘍性病変がふえていませんので、そういう意味ではやや疑問なところはあります。

○本間座長

西川先生、どうでしょう。

○西川専門委員

がん原性試験の評価は、全動物で評価するのは基本だと思うのです。そうすると有意差がない。しかも、前腫瘍性病変と考えられる肝細胞の過形成にも有意な増加がないということから考えると、僕は、事務局案どおり影響としないほうがよいと考えます。

○長野座長代理

西川先生、全動物でやると有意差が出てくるのです。

○西川専門委員

事務局の説明を見ると、全動物では有意差がないと書いてあるのです。最終と殺動物では有意な増加があったが、全動物ではないと私は理解しました。

○本間座長

④の説明は、そうですね。

○長野座長代理

合計が、一側性が1、1、4、5ですよ。両側性が0、0、1、4で、それでも有意差は出てまいりますか。

○吉田（緑）委員

合計が幾つになりますか。

○長野座長代理

両方合計すると1、1、5、9という数字です。

○吉田（緑）委員

よろしいでしょうか。

長野先生にお伺いしたいのですが、SDは、比較的肝細胞腫が発生しにくいということですね。ということは、このコントロールの0というのは、0とか1に引きずられているわけではないと考えてよろしいということですね。

○長野座長代理

そう思います。

○吉田（緑）委員

これをどう判断したいかは別として、有意差を持って増えたということであれば、これは作表していただいたほうがいいですよ。今までそういったものは作表していただいていますよね。

○長野座長代理

そう思います。

○本間座長

とるかたらないかということですが、どうでしょうか。

○西川専門委員

事務局の記載をそのままのみにして、全動物で有意差がないと考えたものですから、投与の影響としなくてもいいと思ったのですが、それが事実と違っているのであれば、やはりとらざるを得ないのかなと思います。

○横山課長補佐

もう一度事実関係を御説明しますと、【事務局より】で伺った段階では、両側と片側が別々に検定されている元資料に基づきまして、その上で、全動物ですとついていなかったのですが、そこまでは間違えているわけでもないのですが、その後、長野先生が御自分で両側と片側を合わせて検定をやった場合ということで、長野先生のコメントのところの数字を導き出してくださいまして、その結果、全動物でも有意差が出るのではないかという御意見です。

○吉田（緑）委員

作用機序とかそういうことが全くわからないのですが、マウスには認められていないということは一つあります。

ただ、Fisherのように100%に近いのであれば両側性はあると経験的に思いますけれども、こういった自然発生腫瘍が両側性にというのはいらないのかなと思いますので、SDという系統ということも含めると、先生方がおっしゃっているように、メカニズムはわからないけれども、最高用量群では増えているとみなさざるを得ないのかなと思います。

確かにマルチステージという意味ではうまく説明はできないのですが、頻度からいって、なかなかこれを除外することは難しいかなという印象を私は持っております。

○本間座長

こちらは毒性としてとるという方向でよろしいですか。

さっき言った脚注をつけるというのは、おおまかよろしいですか。

○山本専門職

腫瘍性病変の表を作成させていただきます。

○横山課長補佐

その際に、数字としては両側性と片側性を合計したもので作表したほうがよろしいとい

うことでしょうか。

○長野座長代理

そう思います。

○横山課長補佐

そうしますと、長野先生に検定していただいたのですけれども、基本的に検定は申請者にお戻しすることになっていきますので、念のため確認をした上で作表するというところでよろしいでしょうか。

○本間座長

それでは、申請者のほうにお願いします。

どうぞ。

○川口専門委員

1点だけ確認させてください。

【事務局より】のボックスの中にある肝細胞過形成及び肝細胞腫で、特に肝細胞腫のほうで、有意差がついていますという「*」マークがついていますが、これの分母は、例えば一側性の肝細胞腫90の5の分母は。

○山本専門職

表が2ページにわたってしまっていますが、最初に検査動物数を、最終と殺動物、死亡・途中と殺、合計と記載しておりまして、分母が肝細胞腫一側性の最終と殺ですと、90 mg/kgですと18が分母となります。

○川口専門委員

31ページに行くと、肝細胞腫両側性の最高用量の4に「*」がついているのですけれども、これの分母も同様に18ということですね。

○山本専門職

はい。

○川口専門委員

「*」のついた、この表は残すのですか。

○横山課長補佐

今のお話ですと、片側と両側を合計してということですので、この表自体はなくなるものかと思っております。

○川口専門委員

なるほど。では、混乱しなくていいかと思えます。ありがとうございます。

○本間座長

それでは、今のことを申請者にお願いします。

ここまでよろしいですか。

時間がなくなりましたが、31ページの(3)2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験、マウスです。

32ページの16行目のボックスの中に、事務局から検討事項を2ついただいておりますけれども、こちらに関しては全ての先生が同意したということです。

こちらもよろしいですね。ありがとうございました。

ここままで慢性毒性試験が終了です。

生殖発生も行きますか。

○横山課長補佐

はい。

○本間座長

では、お願いします。

○山本専門職

33ページ、2行目から、生殖発生毒性試験でございます。

(1) 2世代繁殖試験、ラットの試験でございます。

所見名につきまして、代田先生から御修文をいただいております、「包皮分離遅延」と「初回発情遅延」というところを御修正いただいております。

34ページのボックスですが、事務局から300 ppm投与群の児動物で、包皮分離遅延、精巢下降遅延、雌で膈開口及び初回発情遅延が認められておりますが、体重増加抑制が認められ、発育遅延によるものと考えられることからARfDのエンドポイントとしないという案としておまして、先生方より御同意のコメントをいただいております。

2つ目といたしまして、腎盂拡張が肉眼的検査において一部の群で認められておりますが、対照群でも認められることと用量相関性に乏しいと考えられること、病理組織学的検査で一部腎盂拡張が確認されておりますが、有意な増加が認められないことから毒性所見としないという案としておりました。

2つ目の点につきましては、代田先生から、影響としないことに同意しますといただいております、中島先生からは、300 ppmでは腎盂拡張、腎重量の増加が見られます。副交感刺激遮断の結果と考えました。よって毒性所見と考えますと御意見をいただいております。扱いについて御検討いただければと思います。

こちらの試験の表25の毒性所見の中で、F₂の児動物の300 ppmの記載なのですが、有意差があったということで、白血球数の減少と赤血球数の増加を毒性所見に入れておまして毒性としてとっていたのですけれども、赤血球数の増加ということもありまして、扱いについて御検討いただければと思います。よろしくお願いたします。

2世代繁殖試験の結果といたしましては、300 ppm投与群の親動物雌雄及び児動物の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量が40 ppmというものでございまして、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した。

34ページ、4行目からラットの発生毒性試験でございまして、35ページの【事務局より】といたしまして、胎児の頸椎椎体の骨化数減少について、180 mg/kg体重/日投与群での毒性所見とする案としておまして、先生方から御同意のコメントをいただいております。

代田先生からは、食欲減退ですとか、妊娠8日の摂餌量の有意な低下が、急性参照用量のエンドポイントとなると考えますと御意見をいただいております、扱いについて御検討いただければと思います。

この試験の結果といたしましては、180 mg/kg体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、同投与群の胎児で頸椎椎体の骨化数減少が認められたというものでございまして、催奇形性は認められておりません。

35ページ、3行目からウサギの発生毒性試験でございます。

中島先生から、25 mg/kg体重/日投与群で食欲減退、体重減少が認められておまして、これらが投与初期に認められれば、急性参照用量の設定根拠になると考えますとコメントをいただいております。

食欲減退につきましては、最高用量群でも妊娠9日から認められたものでして、体重変化につきましては、表に記載のとおりのものでございます。7～12日の変化が表にあるようなものなのですけれども、扱いについて御検討いただければと思います。

この試験の結果といたしましては、25 mg/kg体重/日投与群の母動物で体重増加抑制傾向等が認められ、胎児ではいずれの投与群でも毒性所見が認められず、催奇形性は認められなかったというものでございました。

生殖発生毒性試験について、以上でございます。よろしく願いいたします。

○本間座長

ありがとうございます。33ページの生殖発生毒性試験からです。

(1)の2世代繁殖試験、ラットですけれども、事務局からは2つの意見を求められています。

1つは、300 ppmで見られた児動物での精巣下降及び陰茎形成遅滞をARfDのエンドポイントとしないということに関しては、代田先生、中島先生、どちらも同意されております。

一方、②の腎盂拡張については、事務局案としては、腎盂拡張を毒性所見としないということでした。

こちらに対して、代田先生からは事務局案どおりで結構ですということですが、中島先生からは、300 ppmでは腎盂拡張、腎重量の増加が認められるということで副交感神経遮断の結果と考えましたということで毒性所見とするべきだという意見です。

本日、中島先生は御欠席ですけれども、この意見に対して、代田先生から御意見を願うことができますか。

○代田専門委員

確かにデータを見ますと有意差が一番高いところで腎盂拡張の増加があるのですけれども、繁殖試験の場合、F₁世代ですと7週齢に一部の動物を解剖し、さらに残りの動物について最終解剖をしています。

F₂動物は13週齢で解剖してございまして、その結果をそれぞれ雌雄について見ていきますと、例えばF₁ですと、7週齢の時点では雄は何も変化がなく、雌で上昇している。同じ世代の

週齢が高くなると、これは逆にあって、有意差がついてくる雌雄が変わってくるということがございます。

F₂のほうになりますと、13週齢で解剖しているのですが、その時点ですと、雌雄とも有意差はついていますが、分母の数が違うので、数だけではちょっとあれなので、頻度で考えてみても、中間量に変化がなく、その下の量で増えていたりということでもこぼこしているの、本当に検体投与の影響であればもう少し統一的な傾向が出てもいいのかなと思いました。

重量についても、腎盂拡張が出ている世代のせいで重量が増えているかなという、必ずしもそういうことにもなっていないので、それぞれ別の現象として起こっているのかなと、そんなことから私は、これはとらなくてもいいのではないかなと判断したのです。

○本間座長

ありがとうございます。

ほかの毒性の先生から御意見はありますか。今の代田先生の御意見に同意されますか。

では、こちらは事務局案どおりということで、中島先生には後で御説明をお願いします。

表25と、その上の文言の修文ですけれども、修文案に関しては代田先生に修正していただいたものでよろしいかと思えます。

さっき事務局で追加のありました白血球の減少と赤血球の増加についてですけれども、資料の部分を示していただけたらと思えます。

○横山課長補佐

失礼しました。報告書まで行かないと数字が確認できないので、後で御紹介しますので先へお進みいただけますか。

○本間座長

これは見ないとわからないですね。

それは飛ばして、(2)の発生毒性試験(ラット)に行きたいと思えます。

事務局から、胎児の頸椎椎体の骨化数減少について、これを毒性所見としたということですが、こちらに関してはお二人から同意するという意見をいただいております。代田先生からは、急性参照用量のエンドポイントと考えるという意見をいただいております。

(3)の発生毒性試験(ウサギ)については、中島先生から、このような意見が出ていますけれども、今日は中島先生がいないのですね。

中島先生は、これも急性参照用量の設定根拠になると考えるということですが、これについて、事務局はどのようなお考えですか。よろしいですか。

○横山課長補佐

まずは、今日御議論いただいて、その内容をお伝えします。

○本間座長

わかりました。

事務局からは、こういった回答をいただいておりますけれども、代田先生、御意見をお願い

いします。

○代田専門委員

ウサギのほうは思い至らず、報告書まで見ていないのですぐにコメントできないのですが、私がラットのほうで急性参照用量にしてはいかがかと申しあげましたのは、報告書の記述のところにこのように書かれて、4例が1～2回の投与により食欲減退を示してやがて死亡した。死亡の時期は確かに急性な時期ではないのですけれども、その前段階の変化として食欲減退があったということが書かれていたので、この食欲減退については摂餌量云々はともかくとして、死につながる所見かなということで、急性参照用量の候補にしてはどうかということで書かせていただきました。

○本間座長

ウサギのほうですけれども、中島先生の御意見についてはどう思われますか。この回答でよろしいでしょうかということと、やはりこれも急性参照用量の設定根拠になると考えてよろしいかということです。

○代田専門委員

ちょっとデータを見させていただいてもいいですか。すみません。

○横山課長補佐

今日はあまり時間がありませんので、先ほどの赤血球と白血球のところは、赤血球については減少のときに貧血の所見としてとっていただくので、もしかして増加は毒性学的な意義がないかと思ひまして伺った次第なのですけれども、数字を添えて、【事務局より】でもう一度お問いかけさせていただきます。ウサギの発生のところについても、このまま残しておいて、中島先生にもう一度お問いかけするような形でお送りすることにさせていただきます。

○本間座長

十分に資料があった上で議論をしたほうがいいのかと思いますので、そのほうがよろしいかと思います。ありがとうございます。

私としては思ったより進んだなと思っておりますが、全部終わりませんでした。申しわけありません。

○横山課長補佐

次回に向けて御確認だけお願いしたいのが、遺伝毒性と暴露評価対象物質に関連する議論が残っているのですけれども、次回までに申請者に確認するようなことがあれば、いただければと思います。

例えば遺伝毒性に関して、この剤は本間先生から御意見をいただいた時点では発がん性なしの評価書だったのですけれども、今日の御議論で精巢の肝細胞腫瘍があるということになりましたので、その辺の関係ですとか、暴露評価対象物質の選定に関連いたしまして、Xの毒性情報について御議論いただく必要があるのであれば、毒性についての情報があれば示すことというような形で文献検索などで出してもらうこともあるかと思うのですけれど

ども、これらの点について御確認をお願いできますか。

○本間座長

遺伝毒性のところでもよろしいということですか。ほかは申請者をお願いすることが幾つかありましたよね。それとは別ということですね。

○横山課長補佐

はい。

○本間座長

もともとがん原性はないのではないかと思ったのですけれども、先ほどの精巢のところに関してはとると言いましたが、腫瘍性病変とするかどうかはまた別の問題だったと私は思っていたのですが、どうでしょうか。また戻るようで申しわけないです。もしそれを腫瘍性病変とするのだったら、また重みを考えて遺伝毒性を考察しますが。

○吉田（緑）委員

今回のコアとなるもの、代謝物Aはどうかと。ほかの2剤にはないということがあるのと、代謝経路が今回のは違う。下に行く経路が、どうもある。下というか、WとかXの経路もあるということもあります。あとは雌にはない腫瘍ですけれども、マウスには出ていない。ラットにおいては、LHのレセプタがいっぱい発現しているので、系統差はあるけれども、何かの投与によってラットは相対的に出やすいということもありますので、メカニズムとしては比較的よく知られている。メカニズムというか、それが何かジェノトキシックなもので肝細胞腫が増えたということは、可能性としてはいかがでしょうか。私は知らない経路ですけれども。

○本間座長

少し私は混乱しています。肝臓は問題なかったのですか。

○吉田（緑）委員

肝臓は問題ない。

○本間座長

問題なのは、さっき言った精巢での腫瘍性病変ですよ。肝臓はいいのですよね。だから、精巢の変化を腫瘍性病変としてとるということですか。

○吉田（緑）委員

先生が、今、「カン」と言ったのはリバーのほうなのです。

○本間座長

「肝」のほうですか。

○西川専門委員

「間」です。

○本間座長

「間」ですね。肝臓でなくて、精巢の間細胞を言っているのですよね。ですから、肝臓では発がん性はないと思ってやっていたけれども、それでよろしいですよということ

です。それは皆さん同意されているということでいいのですよね。でないと、遺伝毒性を簡単に済ますわけにはいかないなと思ったのです。

○西川専門委員

発がん性ありという方向になったかと思います。

○本間座長

ありという方向ですか。

では、資料をお願いできますか。

○横山課長補佐

考察ですか。

○本間座長

私がここに書いたコメントを見て考察していただけたらと思います。

○横山課長補佐

細かい点は、また御相談させていただいてよろしいですか。

○本間座長

わかりました。

それをお願いします。

○與語座長代理

先ほど事務局から提案がありました代謝物Xの基本的な毒性などの情報も得られたらと思います。よろしくをお願いします。

○本間座長

よろしいでしょうか。

その他、意見はございますか。

では、以上でよろしいでしょうか。

その他、事務局から何かございますか。

○横山課長補佐

本剤につきましては、今日審議いただいたところまで修正したものを、またお送りさせていただきます。

今回は3剤の総合評価ができるかどうかです。動物代謝とか、植物代謝とか、毒性のプロファイルとか、そういったものを御覧いただきながら御議論いただきたいと思います。事務局のほうでは、3剤を仮に総合評価していただく場合のたたき台のようなものを作成させていただきますが、総合評価ありきではなくて、してもいいかというところから御議論いただければと思いますので、よろしくお願いたします。

日程でございますが、よろしいでしょうか。

○本間座長

はい。

○横山課長補佐

本部会につきましては、次回は3月7日木曜日、幹事会が3月1日金曜日を予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

○本間座長

ほかに何かございますか。

ないようでしたら、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