

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第86回会合議事録

1. 日時 令和元年11月8日（金） 13:58～16:05

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（オキサゾスルフィル）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)

小野座長、納屋座長代理、美谷島座長代理、太田専門委員、腰岡専門委員、佐藤専門委員、杉原専門委員、高木専門委員、永田専門委員、中山専門委員、藤井専門委員、安井専門委員

(食品安全委員会)

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

(事務局)

小川事務局長、中山評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、福地専門官、塩澤係長、宮崎係長、瀬島専門職、藤井専門職、町野専門職、内田係員、吉田技術参与

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 オキサゾスルフィル農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料1～5 オキサゾスルフィル参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

ただいまから、第86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12名に御出席いただく予定です。○○は1時間ほどおくれて来られる御予定です。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は農薬（オキサゾスルフィル）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申し上げます。

事務局より資料の確認をお願いします。

〇 〇〇

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としてオキサゾスルフィル農薬評価書（案）、

資料3として論点整理ペーパー。

また、机上配布資料を5点御用意しております。

まず、机上配布資料1が動物代謝に関する回答資料。

机上配布資料2が、イヌの亜急性毒性試験の肝臓に関する所見ですとかパラメーターの資料。

机上配布資料3は、イヌの1年間の試験に関する資料。

机上配布資料4が、ラットで認められましたコロイド変性に関連したINHANDの資料。

机上配布資料5は、肝薬物代謝酵素誘導試験のまとめとして評価書案に記載している文章の修正案のたたき台として御用意させていただきました。

資料は以上でございます。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。

〇 〇〇

先生方、資料はございましたでしょうか。

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。

〇 〇〇

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。

〇 〇〇

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ ○○

それでは、農薬（オキサゾスルフィル）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。

○ ○○

よろしくをお願いいたします。

それでは、資料2をお願いいたします。農薬評価書（案）オキサゾスルフィルの初版でございます。

3ページをお願いいたします。

審議の経緯でございますけれども、本年6月に評価依頼があったものでございます。新規の稲への登録に係る基準値設定、また、畜産物、魚介類への基準値設定依頼に関するものとなっております。

6ページをお願いいたします。

本剤の概要ですけれども、構造式は28行目のとおりでございます。新規骨格を有する殺虫剤でございます。作用機序は不明ですけれども、甲虫目、カメムシ目、チョウ目などに対して殺虫効果を示すものでございます。

8ページをお願いいたします。

動物体内運命試験のラットの① 吸収でございます。血中濃度推移ですけれども、結果は表1のとおりでございます。

20行目ですけれども、AUCの高用量投与群において、低用量投与群に対して用量比以上の増加の部分について、○○から著しいこの増加の原因について考察を求めるとコメントをいただいております。

これにつきまして、回答が提出されております。机上配布資料1の1ページを御覧ください。

回答でございますけれども、主要代謝反応であるピリジン環5位のヒドロキシル化は代謝物Cへの代謝過程ですが、こちらの過程が飽和し、血中からの消失が遅延したことが原因と考えられたとされております。また、AUCの増加以外にも排泄物中で代謝物Cの割合が、高用量群では低用量群に対して10%程度減少したけれども、その他の代謝物の割合は増加しているということで、こちらについても、同様に代謝過程の飽和を指しているものと考えられたとの回答が提出されております。御確認をお願いいたします。

9ページをお願いいたします。吸収率でございますけれども、投与後48時間の吸収率で低用量投与群の雄で少なくとも89.4%、雌で少なくとも80.7%と算出されております。

11行目から分布でございます。結果は表2のとおりでございます。T_{max}付近で消化管、

肝臓、腎臓、副腎で比較的高く認められたという結果になっております。

10ページ目の5行目から代謝でございます。結果ですけれども、尿、糞、胆汁中の主要代謝物が表3、血漿、肝臓、腎臓中の代謝物が表4のとおりでございます。

主要代謝物として、Cのグルクロン酸抱合体、また、A、D、Gなどが認められております。

11ページをお願いいたします。表3ですけれども、〇〇からコメントをいただいております。胆汁中排泄試験で得られた尿の資料ですけれども、注でbという表記をつけさせていただいておりますが、こちらで認められているCのグルクロン酸抱合体、また、Cの排泄率について、尿中の排泄量が腸肝循環で低下することは理解できるが、どうして上昇するのか。考察を求めるとコメントをいただいております。

こちらの回答につきましては、胆汁中排泄のところでもコメントをいただいておりますので、まとめて御説明させていただければと思います。

13ページをお願いいたします。排泄でございます。

まず、尿及び糞中排泄ですけれども、結果は表5に記載のとおりでございます。主に糞中に速やかに排泄されております。

18行目から胆汁中排泄でございます。結果は表6のとおりでございます。

表6の尿中の排泄率につきまして、14ページのボックスの中をお願いいたします。〇〇、〇〇から尿中の排泄率について、尿及び糞中の排泄率の値と比較して、こちらが上昇する理由について考察を求めるとのコメントを頂戴しております。

13ページにお戻りいただきまして、23行目ですけれども、胆汁排泄率について「性別による顕著な差は認められなかった」との記載ですが、雄のほうが高い性差が認められるのではないかとコメントを〇〇よりいただいております。

こちらにつきまして、机上配布資料1の2ページ目をお願いいたします。回答でございますけれども、個体のばらつきが大きく、胆管カニュレーション手術により胆汁排泄量が減少した個体において、尿中への排泄が増加したためと回答をされております。

個体ごとの値がこちらの表に示されておまして、雄の動物No.144、雌の動物No.242、243を御覧いただきますと、胆汁の排泄量が減少しておまして、そのかわりに尿中の排泄率が増えているという結果になっております。また、個別の代謝物につきましては、一番下の段落に記載がございますけれども、尿中への総排泄率の平均値自体が増加しておまして、これが代謝物の排泄割合増加の主な原因であり、それぞれの代謝物の分析のクロマトグラムに顕著な差は見られないことから、代謝速度等に変化は生じていないものと考えられたとの考察が提出されております。

先ほど〇〇からいただきました、胆汁排泄率の性差に関するコメントでございますけれども、こちらの個別の胆汁排泄の値を御覧いただきまして、どのような記載がよろしいかを御確認いただければと思います。よろしくをお願いいたします。

14ページの3行目からヤギの試験でございます。結果は表7、表8、表9のとおりでござ

ございます。可食部において、10%TRRを超える代謝物は認められないという結果でございます。

17ページの2行目の表9の脚注ですけれども、〇〇より投与後の時間について修文をいただいております。また、6行目のボックスの中ですが、ドシエの表の単位の表記について誤記がございまして、〇〇に御確認をいただいております。

8行目からニワトリの試験でございます。結果は、表10、表11のとおりでございまして、こちらでも可食部において10%TRRを超える代謝物は認められておりません。

動物体内運命試験までは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

まず、初めに8ページに〇〇からコメントをいただいておりますが、代謝の試験で投与量は1と80で比較してAUCが数百倍上がっているということについて、申請者から回答を得られています。

〇〇、回答等はいかがでしょう。

〇 〇〇

一応予定していた回答で、実際によく見ると、高用量な場合はなかなかAUCが下がらないということで、恐らくこの説明でいいかと思うのですが、部位の5'位で飽和したとありましたけれども、これで全てを説明できるかどうかというのは私もわかりません。ただ、そういう説明しかできないと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、回答は受け入れ可ということですよ。

11ページ、胆汁中の排泄試験で、尿中の排泄量が上昇しているということについてのコメントを求めて、申請者から回答が得られていますが、個体差が大きいという回答のようですよけれども、これはいかがでしょう。

〇 〇〇

これだけ個体差の大きいデータをよく出してくるなというのが私の感想です。はっきり言って、これでちゃんとした精査ができないというのが私の立場ですけれども、全体的な剤の中で言うと、大きく問題がなければここで議論したというのを残してもらえればいいかなと。個人的な意見です。

〇 〇〇

これは、〇〇のコメントをいただいた性差のことにも関連すると思うのですけれども、どうでしょう。

〇 〇〇

今、〇〇が言われたようにすごく個体差が大きいというか、低いものはカニキュレーションがうまくいったのかなと疑問に思ったりもするようなデータなのですよけれども、こ

れだけばらついていましたら性差のほうもあまりないということで結構かと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

性差については、現在の記述のままとさせていただきたいと思います。

14ページのほうのコメントについても、今の回答と同じですね。

実際、これはカニキュレーションがうまくいっていないという見立てでいいのですか。

○ ○○

これだけ違うと、それを疑わざるを得ないですね。わかりません。

○ ○○

ありがとうございます。

それ以外では、17ページの脚注の時間の修正をいただいておりますが、あとは【事務局より】のドシエの修正についても確認いただいております。それ以外で何かコメントがございましたら、ほかはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、動物代謝の部分については以上ですので、植物体内運命試験の説明をお願いいたします。

○ ○○

19ページの7行目からお願いいたします。

植物体内運命試験、水稻の試験でございます。

結果は、表13のとおりでございます。代謝物Aが茎葉部で11.4%TRRを超えて認められております。

20ページの3行目をお願いいたします。主要代謝経路の記載につきましてオキサゾール環の加水分解によるという部分ですけれども、こちらについて、○○から代謝物Aへの代謝が「加水分解」によるとなっておりますが、加水分解ではないので、単純に「分解」によると修正するのがよいと御意見をいただいております。

この後に○○からコメントを頂戴しまして、○○と御相談いただきまして、水付加後の分解が考えられたということで、もとの文章でよいとのコメントを頂戴しております。

21ページをお願いいたします。6行目から土壌中運命試験でございます。

好氣的湛水土壌中運命試験でございますけれども、結果は表14のとおりでございます。分解物Aが認められております。推定半減期は23行目に記載のとおりとなっております。

22ページの6行目から好氣的土壌中運命試験でございます。結果は23ページの表15のとおりでございます。こちら主要分解物としてAが認められております。推定半減期は20行目に記載のとおりとなっております。

23ページの8行目から土壌吸着試験でございます。結果は表16のとおりでございます。

24ページから水中運命試験でございます。加水分解試験でございますけれども、pH9の緩衝液中で主要分解物としてAが認められております。推定半減期は13行目に記載のとおり

りでございます。

18行目から水中光分解試験ですけれども、推定半減期は、28行目、29行目に記載のとおりとなっております。

33行目から土壌残留試験でございます、推定半減期は25ページの表17のとおりでございます。

25ページの5行目から作物等残留試験でございます。まず作物残留試験でございますけれども、水稻を用いて、オキサゾスルフィル、代謝物Aを分析対象化合物とした試験が実施されております。

結果は、56ページの別紙3のとおりでございます、オキサゾスルフィルの最大残留値が稲わらの0.47、可食部においては定量限界未満という結果でございます。また、代謝物Aはいずれの試料においても定量限界未満という結果でございます。

16行目から畜産物残留試験でございます、泌乳牛の試験でございますけれども、結果は58ページの別紙4のとおりでございます。最大残留値は脂肪で認められています。

26ページは、産卵鶏の試験でございます、結果は59ページの別紙5のとおりでございます。オキサゾスルフィルの最大残留値は肝臓で認められております。

15行目は、魚介類における最大推定残留値でございます、こちらは20行目のとおり0.047と算出されております。

23行目から推定摂取量でございます、オキサゾスルフィルを暴露評価対象物質とした際に摂取される推定摂取量が表18のとおりとなっております。

〇〇から、植物体内運命試験から残留まで気になるところは見当たりませんとコメントを頂戴しております。

よろしく願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇から、特に気になるところはございませんとコメントをいただいておりますが、20ページに〇〇から「加水分解」の部分を「分解」と一度修正したものを、水付加後の分解ということで「加水分解」でよろしいということでしょうか。

〇 〇〇

〇〇と打ち合わせとかでしょうか。

〇 〇〇

お二人とも同意ということですね。

〇 〇〇

そうです。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇がまだいらしていないですが、いらしてからもう一回コメントを聞いたほうがよろ

しいですか。

今のところ、〇〇からコメントをいただけていないですね。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

いらしてから、念のためにもう一度コメントがないかをお聞きしたいと思いますが、先に進みたいと思います。

一般薬理試験以降の部分の説明をお願いいたします。

〇 〇〇

27ページからお願いいたします。

急性毒性試験でございますけれども、結果は表19のとおりでございます。ラットの経口投与でLD₅₀が300～2,000となっております。こちらの表ですけれども、〇〇から2,000 mg/kg体重で「全例死亡」と修正をいただいております。

17行目から急性神経毒性試験でございます。結果は28ページの表20のとおりでございます。200 mg/kg体重以上投与群の雌雄で体温低下、自発運動量減少等が認められていて、無毒性量は雌雄とも25 mg/kg体重であると考えられたとの記載としております。

7行目から刺激性及び皮膚感作性試験でございます。眼粘膜及び皮膚に対して、ごく軽度の刺激性が認められております。皮膚感作性試験は陽性という結果が得られております。

急性毒性まで以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

急性毒性は経口投与の試験です。2,000 mg/kg体重の投与量で全例死亡しておりましたので「死亡例」とだけ書くよりも、この場合は「全例」と書いておいたほうがよろしいのではないかとということで修正させていただきました。

それ以外は、特に先生方からコメント等をいただけていませんが、よろしいでしょうか。

それでは、亜急性毒性試験の説明をお願いいたします。

〇 〇〇

それでは、28ページのボックスの中をお願いいたします。

まず【事務局より】としまして、混餌投与試験で投与初期に見られた体重増加抑制について、同時期に摂餌量減少を伴っているものについては、ARfDのエンドポイントとしない案としておまして、先生方から御了解をいただいております。

29ページをお願いいたします。ラットの90日間の試験でございます。結果は表22のとおりでございます。2,000 ppm投与群の雌雄でび慢性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも550 ppmであると考えられたとの記載としております。

30ページをお願いいたします。

マウスの90日間の試験でございます。結果は表24に記載のとおりでございます。3,500

ppm以上投与群の雌雄で異常発声が認められたことから、無毒性量は雌雄とも1,750 ppmであると考えられたとの記載しております。

19行目からイヌの90日の試験でございます。結果は31ページの表25に記載のとおりでございます。

【事務局より】のボックスを御覧ください。3点事務局からお伺いをしておりまして、まず1点目ですけれども、嘔吐について用量相関性が認められないことから毒性所見としない案としておりまして、先生方から御同意をいただいております。

②ですけれども、10 mg/kg体重/日投与群の雄1例で肝肥大、同じ個体でALP増加、また、肝重量の高値が認められておりまして、群平均では有意差が認められていないので、毒性所見としない案としておりました。

こちらについて、〇〇から御同意をいただいております、〇〇、〇〇、〇〇からは個体で評価すべきとのコメントを頂戴していただきまして、毒性としてよいとのコメントを頂戴しております。

こちらにつきましては、机上配布資料の2-1を御覧いただきたいのですが、こちらに個体ごとの血液、生化学的パラメーター、肝重量のデータを御用意いたしました。雄の肝肥大が認められたのがNo. 12で星印をつけさせていただいておりますけれども、ALPが増加しておりまして、めくっていただきますとGGTの値については変化がないということを確認いたしました。また、肝重量の値につきましては、次のページ以降で御確認をいただければと思います。

続きまして、【事務局より】の③ですけれども、150/100 mg/kg体重/日投与群の雌で投与1週から認められた体重減少について、ARfDのエンドポイントとしない案としておりまして、こちらは先生方から御同意をいただいております。

【事務局より】の②の御議論ですけれども、1年間のイヌの試験でも同様の御議論をしていただく必要がございますので、よろしければ、そちらでまとめて御議論いただければと考えております。

32ページの2行目からお願いいたします。ラットの90日の亜急性神経毒性試験でございます。結果は33ページの表27のとおりでございます。2,000 ppm投与群の雌雄で異常行動、発声、振戦等が認められたことから無毒性量は雌雄とも550 ppmであると考えられたとの記載しております。

亜急性までは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

(1)のラットの90日試験、(2)のマウスの90日試験に関しては、先生方から特にコメントをいただいておりますが、よろしいでしょうか。

(3)のイヌの試験に関しては【事務局より】ということで、嘔吐について用量依存性が認められないので、毒性影響としなくてよろしいと先生方から御同意をいただいております。

すので、これはそれでよろしいかと思えます。

②の10 mg/kg体重/日の投与量で、1例のみでALP、肝重量の増加が認められたことについての取り扱いについては、先ほど事務局から説明がありましたように、1年の試験とまとめて議論をしたいと思えますので今は保留とさせていただきます。

③の150/100 mg/kg体重/日投与群の雌1例で認められた体重減少です。こちらについては、ARfDのエンドポイントとしないことについて先生方は御同意ということによろしいかと思えます。

(4) 90日間亜急性神経毒性試験についても、特にコメントをいただいております。先生方、全体を通して何かありますでしょうか。追加のコメントは特にないですか。ありがとうございます。

それでは、慢性毒性試験、発がん性試験の部分の説明をお願いします。

○ ○○

33ページ目の6行目からお願いいたします。

1年間のイヌの慢性毒性試験でございます。結果は表28のとおりでございます。

18行目の【事務局より】ですけれども、5 mg/kg体重/日投与群の雌で有意なALP増加が認められていまして、雌雄で1例ずつ軽度の肝肥大が認められております。ただ、肝重量の増加が認められていまして、ほかの肝毒性に関連したパラメーターにも変化が認められないことから、毒性所見としない案としておりました。

こちらにつきまして、○○、○○から御同意をいただいております。○○から肝重量に変化がなく、明確な毒性とは言えないのではないかといただいております。

○○、○○からは、毒性としてよいとのコメントをいただいております。○○から動物No.29はALP増加と肝細胞肥大が認められているので毒性とすべきとのコメントをいただいております。

こちらにつきまして、机上配布資料3で個体ごとのデータを御用意しております。血液生化学的パラメーターのデータと肝重量のデータをつけさせていただきましたので、後ほど90日のイヌの試験とまとめて御議論いただければと思えます。

34ページの2行目からラットの2年間の試験でございます。結果は35ページの表30のとおりでございます。

36ページの【事務局より】をお願いいたします。4点お伺いをしておりまして、まず1点目ですけれども、1年間慢性毒性群の高用量投与群の雌で認められている触毛、脱毛の有意な増加ですけれども、こちらは発がん性群では認められていなかったことから、毒性所見としない案としておりまして、先生方から御同意をいただいております。

②ですけれども、1年間慢性毒性群の高用量投与群の雌で、投与14週にGGT、T.Cholの増加、また、300 ppm投与群の雌で投与14週にGGTの有意な増加が認められております。こちらは一時的な変化でしたので、毒性所見としない案としておりました。こちらは○○、○○から御同意をいただいております。○○、○○から毒性としてもよいと思えますと

のコメントをいただいております。

【事務局より】の③ですけれども、発がん性群の300 ppm投与群の最終計画と殺時の雄で、甲状腺のコロイド変性の発生頻度の有意な増加が認められていまして、毒性所見としております。ドシエでは、こちらの所見については肝肥大が認められたことから、肝酵素誘導に起因する変化である可能性が考えられ、ヒトへの外挿性がないということで毒性所見とはされておられません。

こちらにつきまして、先生方から酵素誘導だけで説明ができないと思いますというコメントを頂戴しております。

こちらの甲状腺コロイド変性ですけれども、個別のデータを確認しましたところ、グレードとしては全て“Slight”でございまして、肝肥大は伴っておりませんでした。

机上配布資料4を御覧いただきたいのですけれども、こちらはINHANDからコロイド変性についての定義、また、裏のページには写真を掲載しております。No. 48がコロイド変性の写真になっております。また、コロイド変性の原語ですけれども、報告書では、“Degeneration”となっております。

【事務局より】の④をお願いいたします。発がん性群の1,000 ppm投与群で認められた島細胞癌についてですけれども、こちらは背景データを僅かに上回っております。ただ、島細胞過形成、また、島細胞腺腫の発生頻度増加、腫瘍発生につながる病理組織学的変化がないこと、島細胞腺腫と島細胞癌の合計の発生頻度による用量相関性が認められなかったことから検体投与には関連しないと説明されておまして、毒性所見としない案としておりました。

こちらにつきまして、先生方からは御同意をいただいております。

〇〇からは合算するとやや増えているように見えますが、最終と殺時で1例のみの発現でもあり、毒性としないでよいと考えますと頂戴しております。

37ページの2行目からマウスの発がん性試験でございます。

結果は、38ページの表32のとおりでございます。

39ページの【事務局より】をお願いいたします。事務局から2点お伺いしておまして、まず1点目ですけれども、発がん性群の7,000/5,000 ppm投与群の雄で認められている甲状腺ろ胞上皮細胞肥大ですが、有意差はありませんけれども、90日の試験を考慮して毒性所見とする案としておりました。こちらは先生方から御同意をいただいております。

【事務局より】の②ですけれども、発がん性群の700 ppm投与群の雄で、呼吸緩徐、皮膚腐肉の形成、被毛の汚れが有意に増加しておまして、対照群の死亡率が背景データより低かったことに起因するとされていることから、毒性所見としない案としておりました。

こちらについて、先生方から考察に無理があるのではないかというコメントを頂戴しております。こちらにつきまして【事務局より】の書き方が非常に不適切でして申しわけございません。ドシエのデータをもう一度御説明しながら御確認いただければと思います。

ドシエの147ページをお願いいたします。

まず、一般状態の変化でございますけれども、147ページの表の5.5.3の1について結果が示されております。また、死亡率の原因が排尿障害によるものとされていまして、一般状態で見られた所見というのが死亡に関連する所見とされております。

ドシエの149ページを御覧いただけますでしょうか。こちらにそれぞれの投与群の死亡率と背景データの数値が記載されております。報告書の考察ですと、700 ppm投与群で死亡率が増加しているのですけれども、対照群の死亡率というのが背景データの値に比べるとかなり低いものでして、この死亡率の増加自体が偶発的な変化とされておりました、その死亡に関連した一般状態の変化も偶発的なものと考察されているというところでございます。

今の死亡率の増加についてですけれども、評価書の38ページの表32-1は7,000 ppm投与群で、こちらの毒性所見とっておりますが、700、7,000を含めて死亡率の増加を毒性所見とするか、偶発的な所見とするかについて、データを御覧いただきながら御議論をお願いできればと考えております。

慢性毒性、発がん性までは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、最初に1年間のイヌの試験です。先ほどの90日間のイヌの試験で10 mg/kg体重/日で、1例だけALPの増加と肝重量の増加が見られたケースとあわせて議論をしたいと思っております。

まず、90日の試験のほうで、机上配布資料2というところで黄色いマーカーがついている動物がALPのみですが、非常に高い値を示している。AST、ALT、GGTPあたりは全く影響がないという状態で、肝重量についてはAppendix 17-1というところですが、当該動物は肝重量も若干高いものという感じですよ。

これに関して、私はALPしか上がっていないですし、どうかなという形で回答させていただきましたが、○○は毒性としたほうがよいではないかというコメントですけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

気になるのは、3か月、13週の試験でも上がっていたのです。10で上がっていて、3では上がっていないのですけれども、ちょうど同じ用量で13週のところで線は超えていないのですが、やはり高いと思うので、疑わしきは毒性と判断したほうがいいのではないかと、3か月の試験と関連があると思うのです。なので、毒性としてとっておいたほうがよいだろうという判断です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○も1例ですが、もともとイヌの試験は4例しかないので、1例でも毒性とすべきだという意見だと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

○○と同じで、明らかに2,800という高い値を示している例はとったほうがいいかなと思います。

○ ○○

○○はいかがでしょうか。

○ ○○

90日のほうの10 mg/kgはとったほうがいいのではないかなという意見を申し上げました。1例だけ出て、上の用量ははっきり同種の変化が出るというのはイヌの試験をやるによくあることで、1匹だけ出てしまったというところがあると思うのですが、この1例をよく見てみると、投与期間の延長に伴って、ALPが漸増していくとか増えている部分があるのです。その値というのは1つ上の用量と同じぐらい増えていたりということと、肝臓の重量が大きいということを含めると、この1例だけを外すのにちょっと無理があるのではないかなということをお考えしたので、10 mg/kgの1例は外すのが逆に難しいのかなという考えからこういったコメントを申し上げました。

1年間の試験のほうの5 mg/kgは、そこまではっきりとした変化ではないし、重量増加がないのに病理で出てくるというのもよく経験するのですけれども、それほどインパクトのある変化ではないのではないかとこのところで、多分10 mg/kgぐらいが出たり出なかったりする、いわゆるLOAELのあたりなのかなということをお想定して、このようなコメントをいたしました。

○ ○○

ありがとうございます。

先ほど聞かなかったですけれども、1年間の試験のほうの1例については、○○はどのようにお考えでしょうか。

○ ○○

先ほど1年間のほうをメインで言ってしまいました。

3か月で明らかに上がっている例が4分の1例います。それは、用量が10だったのですけれども3では出ていない。1年間のほうだと5で、やはり13週やると上がってきているのです。ほぼ倍です。1,000は超えていないですけれども上がっている。経時的に見ていっても下がっていない。個体と変動しているような値ではなさそうなので、これは上がっていているのではないかなという判断でとっておいたほうがいいと思います。

○ ○○

肝重量は関係なしにですか。

○ ○○

もう重量関係なしに。

○ ○○

ALPだけでいいですか。

○ ○○

ALPを3か月上げるような症状が1年間でも、13週ぐらいで見えてきているという判断です。

○ ○○

○○はいかがでしょうか。

○ ○○

私も○○と同意見で、ALPが明らかに上がっているのでったほうがいいと思います。

○ ○○

先生方に御判断いただきたいのは、NOELではなくNOAELなのです。投与によって上がっていることは確かなのですけれども、今までいろいろな項目は一般毒性試験ではなくて、全てそうなのですが、これが1年となって、アドバースとなっているかということ先生方には御判断いただきたい。

投与による影響だということは誰も否定しないような変化だと思うのです。今までイヌで肝肥大があって、ALPが上がっているというのを先生方は山ほど御覧になってきていて、共通しているのは恐らくそこにALTですとか、肝臓の壊死とか、明らかにこれは毒性だろうということが出たときは、げっ歯類であろうが、非げっ歯類であろうと同じだと思うのですが、難しい点はイヌが4匹しかいないという点だと思うのですけれども、このあたりについてALPが上がっていることには私も投与の影響だと思うのですが、アドバースかどうかということについて、もう一度深く御判断いただいて、この剤は種を超えて肝肥大を起こすような剤でございますので、そのあたりについてもどうなのかなということと一緒に考えていただけるとありがたい。イヌでもフェノバルビタールで投与いたしますと、肝肥大を起こしますのでよろしく願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

ALPの値を見ますと、90日の試験のほうは先ほど○○がおっしゃったように、日程というか、試験期間の延長を伴ってどんどん上がっていくというふうにも見えますし、値的にもその上の用量と同じぐらいまで上がっているという意味では、毒性とするという考え方もあるかもしれないのですけれども、1年間のほうが高いといえば高いのですが、13週、26週と試験期間の延長とともにどんどん上がっていつているかという、そうでもないですし、1年のほうの1例はさすがに毒性ではないのではないかと私は思うのですが、どうですか。

○○、ここまでとるのはとり過ぎなのではないか。

○ ○○

私は心配性なものですから、なるべく安全にとりたいところなのですけれども、ほかに13週のほうで認められているような、関連するような所見がないので、それが手法だとは思いますが、毒性とするかしないかはほかの所見がないということで、ここではしない

という判断もあるかと思えます。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

13週と比べると、上がりはマイルドな感じがするのと、肝細胞肥大がないというところも考慮すると、マージナルではあるけれどもとらないというのもありかと思えます。

○ ○○

ありがとうございます

恐らく、90日のほうの10 mg/kgというあたりがちょうど毒性的な影響が出るか出ないかぐらいのあたりなのかもしれないとは思いますが、1年間の試験の5 mg/kgのほうについては、明らかに毒性ではないのではないかなとしたいと思えます。

90日の試験は、私の提案としては○○のコメントにあるとおり、脚注で1例のみの変化であると注釈を入れた上で、10 mg/kgをこの評価部会としては影響とする。1年間のほうについては、5 mg/kgのほうは毒性がないということで今の事務局案どおりにするという形にしたいと思うのですが、○○、それはどうですか。

○ ○○

当初の考えを教えていただいたというか、まとめていただいたようなことを想定していたのですけれども、実際に明らかな変化というのをどこからとるかなのですが、よく見たら50 mg/kgもそれほど明らかではなくて、切るのは難しいのですよね。その面でいくとどうしても10 mgの1例を消すのは厳しいのではないかなというのが私の印象です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はよろしいでしょうか。

○ ○○

異存はございません。

○ ○○

○○。

○ ○○

結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

そのような形にさせていただきたいと思えます。

○ ○○

○○、1点御確認をお願いします。

イヌの試験は、90日と1年の試験がございまして、今の御判断で90日のほうの最少毒性量が10 mg/kgで、無毒性量が3 mg/kgになります。一方、1年のほうは無毒性量が5 mg/kg

になるので、イヌとしての無毒性量というのを御確認いただいてもよろしいですか。

10 mg/kgで弱い変化が出ていて、5 mg/kgでは無毒性量ということで、5を無毒性量としてもよいか、90日のほうで無毒性量とされた3にするのかという点の御確認をお願いします。

○ ○○

その点については、より長期の試験で5 mg/kgで影響がないということで、こちらが無毒性量になるということだと思えますが、先生方、反対意見はないですか。よろしいでしょうか。

そういう形でよろしいかと思えます。

先に進みたいと思えます。2年間のラットの発がん併合試験です。

【事務局より】の①、1年慢性群で見られた触毛脱毛に関しては、いずれの先生方も事務局案どおり毒性ととらないという形で御同意をいただいています。

②です。投与14週、途中での検査でGGT、T.Cholの有意な増加が一時的な変化として見られている。最終的には差がなかったということで、これに関して事務局としては、毒性所見としませませんでしたということで、私と○○は事務局案に同意ということですが、○○と○○は毒性としてよいと思えますということですが、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

これも短い試験のほうで、90日試験、3か月試験でも、GGT、T.cholが上がっていたので、同じような症状が出たのかなと。一過性だけでも出たのかなということで、とっておいたほうがよいだろうという心配性な私の行動です。

○ ○○

○○。

○ ○○

一過性ということですが、長期になるとアダプテーションで減ってきていることもままあるので、一過性とはいえ、とっておいたほうがよいと考えました。

○ ○○

ありがとうございます。

ただ、一過性で、先ほど○○がおっしゃっていましたが、毒性ととるべきなのかどうかだと思うのです。変化があったのは確かだと思うのですけれども、この一過性の変化は毒性としたほうがよろしいですか。

○○。

○ ○○

ただ、少なくともGGTのところが上がっているのです、胆管とかに弱い影響があったのかかもしれないということで、私としては毒性ととったのです。

○ ○○

○○。

○ ○○

この用量は、ほかの肝臓の関連の所見も出ているので、一つ検査項目が追加されるような表現になるので、GGTにどれぐらい重みを置くかということもあるのですが、ほかの変化でカバーされているので、特に取り上げなくてもいいかなとは思いますが。

○ ○○

ありがとうございます。

○○は、事務局案どおりでよろしいのではないかとありますが、コメントいただけたらと。

○ ○○

ここに書いたとおりなのですが、一過性に出るのは短期でも少し除いているのです。ただ、やはり最終ポイントで見たときに臓器傷害を示唆するような明らかな変化につながっているかどうかと考えると、あまりそこがなかったもので、私は毒性ととらないということをコメントいたしました。

○ ○○

ありがとうございます。

ここは一過性の変化ということで、その後も継続的に上がっているというときはもちろん毒性と考えるべきでしょうけれども、なかなか判断が難しいところですが、ここではとらないという形にさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

【事務局より】の③です。発がん性群の300 ppm群の雄で、甲状腺コロイド変性の発生頻度の増加が認められたということについて、申請者からはメカニズム試験が実施されていて、T₄を基質とするUGT活性を増加させることから、肝酵素誘導に起因する変化ではないかという考察がされています。

さらに、コロイド変性自体については、机上配布資料4では“Colloid alteration”と書いていますが、実際の毒性試験の報告書のほうでは、“Degeneration”となっているということで、何とも言えないですが、そういったことも含めまして、一応先生方のコメントとしては私もそうなのですが、UGTの増加は確かに見られているのですが、メカニズム試験でラットもマウスもやっていますけれども、T₃、T₄、TSHの値にはほとんど影響がないということで、酵素誘導だけでこれを説明するのは乱暴ではないかという気がしたのですが、先生方も大体同じようなコメントかと思いますが、○○、コメントをいただけたらと思います。

○ ○○

難しいなと思ったのですが、肝臓に変化がある個体と甲状腺の弱い上皮の肥大というのは、本当に一致しているのかなと目を見たときにあまりはっきりしないのかなという部分は一つあって、補強実験をやったときの結構高い7,000 ppmで2週間やって、あまりはっきりしなかったもので、本当に酵素誘導に伴う適応性変化だけで説明がつくのかなというのが私の中にはございました。それ以外にもヨードに関連するところとか、ペルオキ

シダーゼが阻害されたりすると、上皮は少しでも肥大することもあるかと思ったので、別の要因を完全には否定し得ないのかなというところで、消極的ですけどもこのようなコメントをいたしました。

あと、“Alteration” というものだと、適応性変化という範疇で少し毒性が軽減されたようなニュアンスがあるのですが、原著の報告書は“Degeneration”と書いてあるのです。そうすると、退行性変化みたいなイメージを持ってしまうので、そこは申請されたほうにも確認するほうがいいのかなどは思いました。

○ ○○

○○はいかがでしょうか。

○ ○○

ちょっとポイントの整理で、“Alteration”を毒性とするのかということですか、それとも、ヒトに外挿できないから、これはとらないという判断でしょうか。

○ ○○

両方を含めての御意見をいただいて構わないと思います。

○ ○○

一応、“Alteration”が300で出ているということですよ。何らかの変化があった後かもしれないですけども、多分DirectあるいはIndirectの両方の機作が考えられるという先生方の話も考えると、やはりとっておいたほうがいいのではないかと思います。

ヒトに外挿できる云々はまた別の話ということです。

○ ○○

ありがとうございます。

○○。

○ ○○

机上配布資料4は先生方に読んでいただいたと思うのですが、昨年、INHANDというアメリカとヨーロッパ、イギリス、日本の毒性病理学会でつくった、恐らく○○はこのシリーズの著者だと思うのですがけれども、そうですね、先生。

○ ○○

はい。

○ ○○

先生の御専門は下垂体かもしれませんが、私も確かに用語のことは気になったのですが、この用語の“Pathogenesis”のところには“Degeneration”と入っているので、あまりぎりぎりこの定義は何だというのを絞っていないような専門家の御判断、“Alteration”なのか、“Degeneration”なのかということあまり絞っていないのかなというのを私はこのパラから読み取ったのですがけれども、問題はINHANDも一緒にコメントに書かれているところに我々の評価に役立つことが書かれていまして、結構年をとっても出ると。また、これは、何らかのコロイドのT₃、T₄のターンオーバーのところの変化なの

ではないかみたいなことが書いてあって、さらに下の2行がおもしろい。普通はとらない、報告していないと書いてあって、何か変化が一緒に出たときは書くみたいなことしか書いていないのですけれども、その上のセンテンスでは、甲状腺のろ胞上皮の丈が高くなっていたりとあるのです。

だからこれが伴っていたというのは、既にファンクションとして、上皮に行っているのかもしれないのですけれども、写真で見ると、48で確かに普通だと均一にぺたっとしているコロイドの真ん中にもらもらと濃淡があるようなところだとは思いますが、年をとるとあるなと思っていましたら、このドシエの頻度を見ると対照群にも確かに7例があるのです。だからまるっきりエージングで出ない変化ではないというのは確かなのかと。かつ、300 ppmだけに限って言えば、甲状腺のそのほかの変化は伴っていないのだなというのが一つのキーではないかと思うのです。

申請者の方は③のようにおっしゃっていますけれども、肝肥大のガイダンスですと、甲状腺の変化が出たときは、今のところ農薬については毒性ととろうという基準となっていますので、この申請者の意見は私もちょっと違うと思うのですが、先生方に御判断いただきたいのは、ろ胞上皮が変化もしていない、肝臓、あと、甲状腺重量も動かないという中で、コロイドの中の染色性がちょっとBasophilicになったりしているような変化を、投与による影響ではあるのでしょうかけれども、これも先ほどと同じようにアドバースとされるかどうかという御判断をしていただいて、それがアドバースと考えるのであれば、この用量をとるということを御議論いただければありがたいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます

申請者は、これに変化があるけれども、酵素誘導によるという考えなのだと思うのですが、その辺も含めて、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

上の用量の1,000 ppmのところは、ろ胞上皮細胞肥大もあって、酵素誘導の影響が一つは考えられる。その下のところは細胞肥大がないので、もしかしたらそういったメカニズムではないところで、コロイド変性が起きているということです。ですので、これが毒性かどうかについては、個人的には判断ができないところです。

外挿性のところにつきましては、先ほど○○がおっしゃられたように、酵素誘導以外のところのペルオキシダーゼ阻害もメカニズムとしてはあり得るので、外挿性がないとまでは言えないのではないかという考えです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

これの写真とかはあるのですか。毒性試験のほうは先生方に見てもらったと思う。

○ ○○

iPadなのですけれども、5.5.1-5.5.2の1年間反復経口投与発がん性ラットの報告書の最後のページになるのですけれども、1,638ページになります。

○ ○○

私たちは300 ppmのことを言っている。300 ppmの写真はないですか。

○ ○○

1,000 ppm投与群の写真になります。

○ ○○

No. 12の1,000 ppmでは肥大も出ているので、今御議論いただいている300 ppmのコロイド変性だけが出ているような所見、写真はないのですけれども、一応例示としてお示いたします。

○ ○○

○○、あと、サジェスションとしては、300 ppmでこの変化が出たとして、例えばその上の用量で、さらに壊死といった炎症性細胞みたいなものは出ていないということがありますよね。だからこの変化がその次に投与量を上げると、プログレッションするような影響はないのだろうという変化と言えるのではないのでしょうか。

○ ○○

先生方、写真は1,000 ppmのものしかないということですが、これをちょっと見ていただいて、先ほどのINHANDの裏側に写真、印刷なので見にくいかもしれないですけれども、FIGURE48というものが“Colloid alteration”ですので、それと比べた感じでもしコメントがあればよろしくお願いします。

○○。

○ ○○

今、思ったのですけれども、ここのパソロジストは“Degeneration”とか“Alteration”にあまりこだわっていなかったのではないかという印象を持っています。なので、壊滅的などというか、組織傷害を起こすような退行性変化としての“Degeneration”ではなくて、所見として見たままをとったという考えだと思うのです。それでコントロールにもあるということと、300 ppmだけをとるかということになるとほかに関連する所見がないので、DirectかIndirectというので先ほど議論がこんがらがってしまったのですが、コロイド変性という所見だけを考えると、別に無理にとらなくてもいいのではないかということを私は思います。

○ ○○

○○はいかがでしょうか。

○ ○○

普通は“Alteration”を起こすと、多分鉍質沈着みたいな感じの部分があって、真ん中のほうは白く抜けているとかがあるのですけれども、1,638ページを見るとマクロファー

ジとかも少し中に落ちて、コロイドを貪食しているような像があって、エージングでよく見られる像がそのままだなという感じが見えるので、この所見が毒性につながるかどうかという、ちょっと違うだろうという印象を受けます。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はいかがですか。

○ ○○

コントロールで見られるような所見ということを見ると、あえて毒性としなくてもいいのかなという考えです。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、コロイド変性はその上、1,000 ppmもとらなくていいということですか。

○ ○○

1,000 ppmは上皮の変化とかも出ていますので、そこはしっかりとおいたほうがとりあえずいいと思いますけれども、原因とか外挿性ということはさておき、影響としてはとったほうがいいと思います。

○ ○○

1,000 ppmのほうには、とるということで御同意ですか。

では、コロイド変性に関しましては、300 ppmも有意差はありますが、その変化だけです。それ以外の傷害性の変化等々が見られないということで、300 ppmのコロイド変性については削除、1,000/600 ppmとなっていますが、そちらに関してはコロイド変性も記載をしていただく形にしたいと思います。そういう形でよろしいでしょうか。

○ ○○

やはり、コロイド変性は高用量もとらなくていいのではないですか。上皮の変化だけが一番クリアだと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

先ほど1,000 ppmの写真を見て、そういうコメントだったような気がするのですが、先ほど1,000 ppmには書くと言いましたが、コロイド変性自体は毒性変化ではないという扱いで、削除ということにさせていただきたいと思います。それでよろしいでしょうか。

○ ○○

先生、そういたしましたらドシエを見る限り、このコロイド変性は用量相関性に上がっているように見えるので、なぜとらなかったかという理由を○○と○○に考えていただく。

○ ○○

よろしいですか。

○ ○○

よろしく申し上げます。

○ ○○

INHANDにも答えが書いてある。

○ ○○

そしたら、事務局のほうで○○と○○で調整をいただければと思います。よろしく申し上げます。

先に進みたいと思います。

○ ○○

【事務局より】の④を。

○ ○○

④はこれからです。

○ ○○

申しわけありません。

○ ○○

先と言っていたら次の試験だと思ったということですね。今の試験の④です。

島細胞癌について、全動物を合計すると増えているように見えるという部分です。こちらを事務局では、毒性所見としませませんでしたということについて、先生方は基本御同意ですが、○○、コメントを書かれていますので、コメントをいただければと思います。

○ ○○

癌の所見としては、病理屋さんとしては多分これにあっと思うと思うのです。ただ、試験責任者みたいな立場でこの発現状況を見たときに、最終と殺例で1例だけのCarcinomaというのをとって、どうしても発がん性の所見と捉えるかということ、それも確かに難しいかなということで、私はこのようなコメントをして、事務局に同意したという次第です。

○ ○○

ありがとうございます。

そういうことで、こちらについては毒性としないということでよろしいかと思いますが、先生方、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○ ○○

36ページの事務局が付けてくれた表を見ますと、増加しているのはCarcinomaなのですよね。Adenomaが増加しているのであれば問題ないと私も思うのです。プログレッションは起きていない。でも、一応議論だけでも先生方にしていただきたいのは、このようなげっ歯類の内分泌の腫瘍はヒトと違って、非常に形態的にも類似していて、恐らく皮膜がありなしの違いぐらいではないかと思うのです。げっ歯類は非常に内分泌系の腫瘍が多くて、かつ、下垂体以外は機能がないものが多いのですけれども、そのようなことで合計していいという御判断でよろしいですね。議事録にも残りますし、そういうように考えて、臍の

島細胞腺腫と腺癌は合わせていいということですね。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

確かに腺腫の出方というところからすると、全部出してしまっていて、増えているような部分があるように見えますが、やはり問題となる癌というところが、1例だということから私はそこに注目してというか、確かに足し算すると5例が7例というところで、全体的にげっ歯類特有の部分とかもあると思うのですが、明らかなインデュースと言えないのではないかなというところを感じました。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、コメントをいただけたら。

○ ○○

内分泌系の腫瘍ですので、多段階発がん性にのっとなって、前がん病変ができて、Adenomaができて、Carcinomaができるというのが通常だと思います。もしこれがCarcinomaをピンポイントで誘導するようなものであると、ホウ酸みたいなものが多分いっぱい出てきて、Adenomaを経ないでCarcinomaに行くと思うのです。そういう証拠もないので、これは多分インシデンシャルだと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○。

○ ○○

○○と同じ意見です。

○ ○○

ありがとうございます。

先生方、いずれも御同意で、これはインシデンシャルなものであろうという判断にしたいと思います。

どうぞ。

○ ○○

34ページの脚注を御覧いただきたいのですが、雌の投与群で「投与36週以降に重度の体重増加抑制が認められたことから」という文なのですが、「重度」という言葉がイメージとしてきついというところもありまして、ドシエのほうでは、対照群に対して82%減少したというところがございますので、こちらの「重度の」というところを具体的な数値で「20%程度の」という形に修正してはいかがでしょうかと思いますけれども、よろしいでしょうか。

○ ○○

そういうことですが、この試験の最高用量が途中で体重抑制が強く出たので、投与量を下げているのですが、その理由の記載について、今「重度の」となっている部分を具体的な数値にしたらどうかということですが、特に問題はないと思うのですけれども、どうでしょうか、〇〇。

〇 〇〇

表現は、そちらのほうが具体的でわかりやすいかもしれませんね。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかの先生方もそれでよろしいでしょうか。

それでは、今の事務局の案で御同意いただきましたので、よろしくお願ひします。

次に、18か月マウスの発がん性試験のほうに行きたいと思います。

39ページの【事務局より】というところです。こちら途中で用量が変わっていますが、7,000/5,000 ppm群の雄において、甲状腺のろ胞上皮細胞肥大が認められたことについて有意差がない変化ですが、90日の亜急性試験でも認められていることを毒性所見としましたということで、先生方はいずれも御同意いただいています。もっと短い試験で見られているので、これが毒性所見ということでよろしいかと思ひますけれども、特にコメントはございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、毒性所見とするということではよろしいかと思ひます。

②は、発がん性群の700 ppm投与群の雄で、呼吸緩徐、皮膚腐肉の形成及び被毛の汚れなどが認められていて、現在の事務局案では記載がされていないですが、これが対照群の死亡率が背景データより低かったからであるという説明に最初はなっていましたけれども、先生方はいずれも何となくおかしいのではないかというコメントでしたが、具体的にはドシエの何ページでしたか。

〇 〇〇

147ページに一般状態の結果がございまして、149ページに死亡率についてのデータがございまして。

〇 〇〇

149ページの死亡率のデータを見ますと、背景対照データと書いてあるほうに記載しているのが背景データに相当するもので、この試験のコントロール群は52分の7ということで背景データよりかなり低かった。700というか7,000もですけれども、ほぼ背景データの範疇であったということをお願いしたいようなのですが、事務局は呼吸緩徐、皮膚腐肉の形成云々と書いていますけれども、これらは基本死亡動物に認められた所見でして、この死亡自体の影響なのかどうかということを議論したいと思ひます。

恐らく7,000 ppmの死亡率の増加というのを影響だということにするのであれば、700 ppmも15、20とそんなに大きく違わないですし、例えば死亡動物に認められた呼吸緩徐などは700も7,000も例数的には変わらないですから、7,000をとるのであれば700もとるべき

なのではないかというのが私の意見なのですけれども、先生方は何を議論するかを理解していただけましたでしょうか。この死亡を毒性影響とするかどうかということです。

ちなみに、死亡の原因は146ページの一般状態の記載にあります。排尿障害が原因と思われると議論されております。その辺も含めて、死亡は増加と見るべきなのか、投与の影響と見るべきなのかというところについて、コメントをいただけたらと思います。

〇〇。

〇 〇〇

今の説明をいただいた部分と149ページの死亡率の背景データ等を比較すると、自然発生の範疇ではあるのです。でも、死亡率増加に伴って出てくる変化がノーマルな変化というか、ある意味で非特異的で、死亡動物に見られるような変化というものだけであれば、あえて取り上げる必要がないということを書いていいのかと思います。

例えば、膀胱尿路上皮の肥大とか排尿にかかわるところがもしかして関連しているのかなとは思ったのですが、テーブルに出てくる所見自体は一般的に途中死亡で認められる非特異的所見でもありますので、いっそのこととらないのであれば、そこは7,000も、当然ですけれども700もとる必要がないのではないかなと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はいかがでしょうか。

〇 〇〇

背景データの数だけを見れば高用量が20例で、背景データの多いものだと26とか半数ぐらい死んでいるので、これが多いかといったらそうでもないのかもしれない。

ただ、ほかの背景データの死亡動物も排尿障害で死んでいるのかなというのが疑問で、排尿障害はこの試験で認められた特異的な死因であれば、ちょっと考えないといけないのですけれども、背景データで出てくるような死亡もほぼ排尿障害で雄は死ぬのだということであれば、**Within the normal range**ということでもいいと思います。

〇 〇〇

さすがに背景データのほうの死因までは書いていないですよ。全部が排尿障害だとは思えないのですけれども、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

排尿障害で被毛が汚れたというのは納得できるのですけれども、排尿障害が剤によって起きたのか、それとも自然発生的なのかというところはよくわからなくて、そういうことを考えると、むげに否定するのはいかがかと思うので、私は毒性とっておいたほうがいいのではないかなと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

○ ○○

どちらつかずの返事をしてしまって申しわけございません。ただ、排尿障害を示唆するような組織所見といった所見が全くないというか、腎臓とか膀胱にカリクレインが溜まっているとか。

○ ○○

膀胱の尿路上皮肥大とかは起きていますけれども、このあたりは関連なしでよろしいですか。

○ ○○

薬が直接関係しているような所見ではないと思います。

○ ○○

膀胱の所見自体がということですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

○○はどう思いますか。

○ ○○

やはり、そこが気になる部分ではありまして、その死亡率の増加がもともと排尿障害で途中死亡する動物は当然いると思うのです。それが少し化合物の影響で膀胱尿路上皮の中にも変化を起こすような物質として相まったところで、死亡率が増加しているのであれば気持ち悪いなと思ったのですけれども、死亡動物だけで確認したときにコントロールも投与群も差がないということが言えるのであれば、あえて死亡率増加というほうに重きを置かなくてよい。つまり、関連性はこの中では見出せないのではないかという結論をしてもいいのではないかなと思いました。

○ ○○

最近、マウスは医薬品でほとんど使わなくなっていて、長期のマウスの試験をしているのは農薬のコントラクターぐらいしか今はないという状態で、私も非常に古い記憶をたどるのですけれども、マウス、特にICRはめちゃめちゃに尿路障害で死にます。特に1年ぐらいたつと膀胱が2 cmぐらいに腫れて、恐らく急性の腎不全で死んでいく。それも雄だけというのがよく起きますので、プラークが栓塞しているというのは、その当時のICRでよく見ました。

恐らく、死亡曲線がどうかというのがすごく大事だと思うので、マウスの発がん性の報告書をもし事務局でわかれば、先生方と一緒に見ていただいて。

○ ○○

5.5.3の発がん性マウスなのですけれども、本試験と予備試験の試験名が逆になってしまっていて、予備試験のほうをお願いいたします。TTTの0037になります。こちらの64ページ、65ページになります。

○ ○○

まず、65ページの雌のほうの死亡率を見ていただくと大体同じような曲線で、だらだらと1年過ぎたあたりから死に出すといういつものパターンです。78週でとまっていますので総死亡率は高いものではありません。これを以前は2年やりましたから、この後にもっと死亡率が下がるのですが、1個手前の64ページの雄を見ていただきますと、私はこれを見て、実を言うのとまげてしまって、こんなに対照群が死なない試験は初めて見たというぐらいで、ほとんど100%に近いような値で1年半まで飼っていますよね。

飼い方が上手だったのかどうかはわかりませんが、ICRで1年ぐらいからの排尿障害をほとんど起こさず、76週ごろからちょっと死んでいるというのを私は初めて見たということです。ですから、ドシエ内にある背景病変のあたりが今回の試験で言う高用量と中間用量ぐらいのパターンで死んでいるパターンなのかなと私は見ましたけれども、先生方がこれに対してどうお感じになって。

もう一点は、死亡動物以外にも膀胱等への組織所見が見られますけれども、これをあえて削る必要はないと思うのです。結果は結果ですので、先生方に御議論いただきたいのは中間用量及び高用量で出てきた死亡が毒性かどうかということの御判断を先生方にさせていただきたいと思います。

以上です。

○ ○○

今、サバイバルカーブを見ていただいた上でどのように考えるかということですが、カーブ自体は明らかに死亡が増えていますね。いかがでしょうか。

排尿障害で、自然発生で死ぬケースが多いというのは確かだと思うのですが、投与群のほうでそれが多いということが、剤の影響がないのかどうかということも含めてコメントをいただけたらと思います。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

難しいですね。B6C3F1の1試験しか経験がないので、あれはほぼ死なないマウスで、78週だとほぼ全部生きているのですけれども、改めてドシエの162ページの所見を見て、膀胱のところを見ると、尿路上皮の肥大が17例、尿路上皮内の封入体形成が11例だが、コントロールや中間用量には出ていない所見がちょっと出ているなというのが今気になって悩み出したところです。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

まず、死亡例とかサバイバルカーブの話で、やはり雄のほうがはっきりしていて、最終的に割と背景データごと高い死亡動物が認められるということ自体は、確かに今回の投与群で中間用量とか高用量もこのぐらいまでは行っている、当然コントロールはこのぐら

いの推移をたどっていくのだらうなと見ると、明らかな変化ではないということも理解できます。私自身は6か月のマウスの発がん性試験しか見たことがないので、確かにCD1マウスというのがこういう死に方をしているのであれば背景データとは一致するので、それをあえてとる必要はないかなということはありません。

尿路系の所見が17例出ていた。これは明らかだと思うのですけれども、これと死亡動物がうまくリンクしているかどうかというところがあまりはっきりしていなくて、今あるデータからすると、無理にそこが結びつけられないのであれば、死亡率増加の所見とは分けて考えて、あえて増加のほうはとらなくていいのではないかなと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

今、ちょっと気づいたのですけれども、最高用量は7,000 ppm、途中で死亡率が増加して、雌で衰弱が認められたので、投与量を5,000 ppmに落としたと書いている。明らかに剤の影響だと申請者が言っているわけです。これの7,000 ppmはとるべきです。用量を減らさざるを得ないぐらいの死亡があったという判断をしたわけですから、そういうことで7,000 ppmはとるという形がよろしいかなと。

700 ppmはなかなか判断が難しい部分ではありますが、病理の変化などを見ていると700 ppmのほうは7,000 ppmと違って見える部分もあるので、7,000 ppmは死亡率増加を残すという形にしてはどうかと思うのですけれども、先生方、いかがでしょうか。

○ ○○

もっともです。

○ ○○

○○、雄は対照群で死亡率が妙に高かっただけだと、本来は7,000 ppmでずっと続けていただければもう少しクリアにわかりましたよね。

○ ○○

本来はそうなのですが、これはラボの判断としてそうしたということですので、脚注に書いてある部分もありますけれども、影響としてとったほうがよろしいかなと考えますので、現在の事務局案どおりでよろしいかなと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それ以外にコメント等はないですよ。

○ ○○

先生、またマウスの死亡率なのですけれども、7,000 ppmはとられて、このかぎ括弧の中は排尿障害ではないかと思うのですが、これだと見られた肉眼所見をずっと列記されていると思うのですけれども、むしろ何による死亡というのが、頻度が高いのであれば、それを書かれたほうが、例えば「腐肉の」というのは名称がグロテスクなような気がいたします。

○ ○○

死亡の後ろの括弧書きの所見ですね。これをどこまで書くかという話もあるので、排尿障害が原因だと考えられるのであれば、そのことについては記載があったほうがよろしいかと思うので、排尿障害については脚注でよろしいのではないですか。死亡率増加のところに星マークか何かをつけて「死亡の原因は排尿障害と考えられた」と。

先生方、括弧内の所見についてはどうですか。

要らないような気もするのですが、今までここまで特に書いていないような気がしたので、死亡の後ろの括弧内の所見は死亡にひもづいて認められた所見ですので、ここは書かなくてよろしいのではないかということで、よろしいでしょうか。

そのようにさせていただきたいと思います。

その先に進みたいと思います。生殖発生毒性試験について説明をお願いします。

○ ○○

39ページをお願いいたします。3行目からラットの2世代繁殖試験でございます。

結果は表34のとおりでございます、40ページ目の1行目ですけれども、肝重量の増加について「適応性変化である」という部分を、○○から「毒性学的意義は低い」と修文をいただいています。

16行目の【事務局より】をお願いいたします。

3点お伺いしております、①ですけれども、700 ppm投与群のF₂児動物で、哺育0～4日に肺動脈の血腫が有意に増加しております。これについて、哺育5日から離乳時では全てのF₂児動物で同様の所見が認められなかったこと、また、生後の生存率低下を伴う発生率低下も認められなかったことから、毒性所見としない案としておりました。

②ですけれども、700 ppm投与群のF₁親動物で精巣上体尾部あたりの精子数の有意な増加が認められております。これについては1g当たりの精子数に有意な変化がないこと、また、背景データの範囲内であることから毒性所見としない案としておりました。

③ですけれども、700 ppm投与群のP世代の雌で投与初期に体重増加抑制が認められておりますが、ARfDのエンドポイントとしない案としておりました。こちらの3件について、いずれの先生からも御同意をいただいております。

41ページの2行目からラットの発生毒性試験でございます。結果は表35のとおりでございます。催奇形性は認められておりません。

14行目の【事務局より】ですけれども、2点お伺いをしておりまして、1点目が60 mg/kg体重/日投与群の胎児で、第11肋軟骨不連続の腹ごとの発生頻度の増加が認められておりまして、こちらについては背景データをやや上回るものの用量相関性が認められないこと。また、対照群のほとんどの母動物で発生が認められておりまして、毒性所見としない案としておりました。

また、2点目ですけれども、60 mg/kg体重/日投与群の母動物で投与初期に認められている体重減少、摂餌量減少について、ARfDのエンドポイントとはしない案としておりました。こちらについて、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

42ページの2行目からウサギの発生毒性試験でございます。結果は表36のとおりでございます。

15行目の【事務局より】ですけれども、20 mg/kg体重/日投与群の母動物で投与初期に認められた体重減少、摂餌量減少について、ARfDのエンドポイントとはしない案としておりまして、こちらも先生方から御同意をいただいております。

よろしく願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

本日、○○はお休みですが、いずれも事務局案に関しては御同意いただいております。○も事務局案にいずれも御同意ということですが、40ページの一番上のほうで少しだけ修文をいただいておりますので、その趣旨も含めて、全体を通して意見をいただければと思います。お願いします。

○ ○○

肝重量が増加して、肝細胞の肥大がある場合には、適応性変化だというのは農薬専門調査会で合意して、そういう文書も出しているのですよね。でも、病理組織所見がなかったときに適応性変化でいいとは言っていなかったもので、ここは毒性学的意義が低いとしたほうがいだろうと思って、修文をさせていただきました。

ところが、話はそれだけに終わらないで、繁殖試験にドシエの番号を書いていますよね。これと予備試験の番号が違うためにiPadの中身が全然一致していなくて、先ほどマウスの発がん性試験で予備試験と本試験の番号が違うとおっしゃったでしょう。同じことがここでも起こってまして、私、この病理組織所見を探すのにえらい苦勞をしたのですよ。それだけです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そういうことで、番号が違うのは誰のせいなのですか。

○ ○○

これは申請者。

○ ○○

事務局の確認ミスです。すみません。

○ ○○

ここの中に一覧表が書いてあって、そこから間違っている。議事録に残してください。

○ ○○

これはそういうことですので、申請者にはそのあたりを御指導いただくとありがたいかなと思います。

○○も、事務局案のいずれも御同意ということですが、コメントをいただければと思

ます。

○ ○○

○○のおっしゃられた40ページの「毒性学的意義」のところは、表に反映するとすると「なし」ではなくて「低い」という。

P世代700 ppmの雄と200 ppmの雌で肝臓の絶対及び比重量が低かったか、「毒性学的意義はない」のほうがよいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○ ○○

きっと「低い」より「ない」のほうがいいという意見ですよ。

○ ○○

これまでの慣習として、毒性学的意義はないと思われる言葉に対する適正な、公的な文章としては「毒性学的意義は低い」というのが一般的に用いられている。でも、ないのだったら、ここでないと大胆にないと言えよということであれば、それはそれでも構いません。○○にお任せします。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

その前に○○にお尋ねしたいのですけれども、既に表からも削除されていますか。

○ ○○

そうです。

○ ○○

表には入っていません。Pの親の雄の700 ppmですから。

○ ○○

700 ppmですね。

○ ○○

雄の700 ppmと雌の200 ppmですから、今の表にはこれが記載されていません。

○ ○○

わかりました。ありがとうございます。

○ ○○

ちょっと訂正というか、毒性学的意義は低いということで毒性所見とはしないという御判断ですか。

○ ○○

そういうことです。

○ ○○

申しわけございません。

○ ○○

舌足らずなものですみません。

○ ○○

私のほうこそすみません。

○ ○○

毒性学的意義は低いという形で、評価書を通常書いていましたか。

○ ○○

事務局で調べていただいて、今までどおりのやり方でここは処理していただければ「低い」でも「ない」のどちらでも結構ですのでお任せいたします。

○ ○○

御趣旨としましては、肝肥大のガイダンスの取り扱いではなくて、そもそも重量しか増えていないので、毒性学的に重要なものではないから所見としなかったということが書ければよろしいということで、前例を参照して記載を考えます。

○ ○○

よろしくお願いします。

○ ○○

よろしくお願いします。

それでは、生殖発生毒性の部分は以上でよろしいかと思えます。

忘れていましたが、○○がいらしたので、植物代謝の部分も1回終わってしまいましたけれども、先生、もし何かコメントがございましたらよろしくお願いします。

○ ○○

ここに書かれているとおりで大丈夫です。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性試験の部分に進みたいと思えます。

説明をお願いいたします。

○ ○○

43ページ目をお願いいたします。

遺伝毒性試験でございまして、結果は表37のとおりでございます。全て陰性という結果でございます。○○、○○から特段のコメントはない旨をいただいております。お願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、特にコメントはないということですが、よろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

○○も特によろしいですか。

○ ○○

はい。特にないです。

○ ○○

ありがとうございます。

遺伝毒性に関しては、陰性であるということで先に進みたいと思います。

代謝酵素誘導のメカニズム試験がラット、マウスともにされています。

説明をお願いいたします。

○ ○○

43ページの12行目からお願いいたします。

まず、ラットの試験でございまして、結果は表39から表42のとおりでございます。

表40を御覧いただきますと、雌の検体投与群でTSHが有意に増加しておりまして、そのほかの項目については有意な変化は見られておりません。

45ページをお願いいたします。表41ですけれども、○○から測定項目について修正をいただいております。

7行目の【事務局より】ですけれども、表41のUGTの数字の扱いについて御確認をお願いしておりまして、○○、○○から問題がない旨を頂戴しております。

表41ですけれども、T₄を基質とするUGT活性について活性の亢進が認められておりまして、表42を御覧いただきますと、mRNAの発現の亢進が認められているという結果でございます。

46ページの4行目からマウスの試験でございまして、結果は表44から表47のとおりでございます。

47ページの表45を御覧いただきますと、雌の検体投与群でT₃の値が有意に減少しておりますが、ほかの項目については有意な変化が認められておりません。

表46について、○○から同様に測定項目の修正をいただいております。マウスにつきましても、UGT活性の亢進、また、mRNAの発現の亢進が有意に認められたという結果でございます。

48ページの8行目から試験のまとめを記載しております。

12行目の「ネガティブフィードバック機構」という部分につきまして、○○からホルモン分泌を抑制するとき用いる用語ではということで、「TSHの分泌亢進」のほうがよいのではないですかとのコメントをいただいております。

こちらのまとめの記載ですけれども、○○から肝肥大と甲状腺についての記載は2つに分けて記載をしたほうがよいとの御指摘をいただいております。また、それぞれ試験結果を引用して修正案を作成しておりまして、机上配布資料5をお願いいたします。

まず、4行目からの修文ですけれども、「オキサゾスルフィル投与により肝CYP及びUGTのmRNA発現並びにUGT活性の亢進が認められたことから、肝薬物代謝酵素誘導によると考えられた」。また、甲状腺の肥大について「肝UGTのmRNA発現及びUGT活性の亢進が

認められたことから」との修文案とさせていただきます。

こちらの甲状腺についての記載の部分については、ラットの2年間の試験でも御議論をいただきましたけれども、こちらの記載までしたほうがよいかというところも含めて御議論をお願いできればと思います。よろしくお願いたします。

○ ○○

ありがとうございます。

酵素誘導の試験ですので、代謝の先生方の御意見もお聞きしながらと思います。

試験そのものの記載もそうですけれども、まとめのところの記載で「肝CYP及びUGTのmRNA発現並びにUGT活性の亢進が認められたことから」という案の説明がありましたが、いかかでしょうか、○○、コメントをいただけたら。

○ ○○

上はこれでいいと思うのですが、下の「甲状腺ろ胞上皮細胞肥大は」の後の「肝UGTのmRNA発現」は上で言ってしまっていますから要らないと思うのです。このポイントは活性が上がったかどうかなので、ここはもう省いて簡潔にしたほうがいいと思います。

以上です。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

私は、今、○○が言われたUGTのmRNAの重複を除けば、もともとのところの文章と同じようになるのではないかなと思うのです。

○ ○○

○○が言われたのは、「肝UGTの」というのが2回書かれているのでということだと思いますけれども、「肝CYP及びUGTの」という机上資料ですね。

○ ○○

つけ加えられるだけです。

○ ○○

それをつけ加えられたということなのですが、単純にあったほうがいいのか、要らないかということだと思います。

○ ○○

あったほうが詳しく説明しているということにはなるのですが、実際の甲状腺重量があまり変動していないところがちょっと気になるところで、それで、○○もネガティブフィードバックのほうでコメントされたのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

とりあえず肝肥大の話に関しては、「肝CYP及びUGTの」という記載を入れた形で「肝薬物代謝酵素誘導によると考えられた」というところまではよろしいでしょうか。

毒性の先生方も、その部分はとりあえずよろしいでしょうか。

ちょっと考えてほしいのは、甲状腺の肥大のほうですけれども、これを申請者は肝臓の酵素誘導のせいだと言いたいということなのですが、実際問題でT₃、T₄、TSHに有意差がついているポイントはあるものの、変化がないと見えるのですが、この辺を先生方はどうお考えでしょうか。

T₃、T₄、TSHにほぼ変化が認められていないという状況下で、肝酵素誘導の影響だと言っているのかどうかということですが、〇〇。

〇 〇〇

何となく傾向は出ていそうなだけけれども、はっきりと有意差がついていないというのがこのフォローアップの試験だと思います。ただ、考察なので、こういうことが考えられたというのはいいかもかもしれません。

ネガティブフィードバックというのは負のフィードバックですよ。これはポジティブフィードバックですよ。

〇 〇〇

違う。

〇 〇〇

違いますか。

〇 〇〇

先生、ポジティブフィードバックは排卵のときにしか起きないですよ。

〇 〇〇

でも、Thyroid-stimulating hormoneを出して、T₃、T₄をポジティブにアクセルを踏む反応が出ているわけですよ。

〇 〇〇

恐らく、この場合のネガティブフィードバックというのは、T₃、T₄が下がるという前提に立って、下がるのでそれに対して、視床下部下垂体系が動いて、TSHが上がり、それをネガティブフィードバックと言うと思うのです。ポジティブフィードバックという言葉は、恐らく排卵のときのエストロゲンの動きしか私は知らないのですけれども、これもポジティブフィードバックという用語を使うのですか。

〇 〇〇

ポジティブという言葉がいいとは言っていません。負のフィードバックではないのではないかとことです。

〇 〇〇

あと、これは〇〇にもお尋ねしたいのですけれども、これからOECDのテストガイドラインが変わって、90日のホルモンのデータが出てくると思うのですが、個人的に僅かなホルモンのアッセイの結果からホルモンの値というのは、非常にセンシティブなメッセージの値あるいは血液の値とは違って、測るタイミングなどによって大きく変わったりして、例

えば先ほどのALPやGGTのように必ずしも思ったようには動かないパターンが多いのではないかと私は思うのです。

今回のデータも出てきて、T₄は落ちていてほしいのですけれども全く落ちていない。でも、UGTのII相酵素は活性化されていたりというのもあるので、恐らく先生方に見ていただくのは、1個のポイントがないからこれは違うというよりも全体を俯瞰して、このホルモンの値が出てきたときは見ていただくしかないのかなと最近は思いつつあるのですが、ホルモンやそのことに造詣の深い〇〇のコメントを伺えたらありがたいのです。

〇 〇〇

突然で戸惑っておりますが、確かにOECDのテストガイドラインに入りましたよね。欧州の連中の意見で、入ってしまいました。

今のここについては、申請者はこう考えた。でも、申請者が言うほどの説得力はなかったねというのが皆さんの思いではないかなと思うのですよ。だから我々はそのようにここを書けばいいのではないかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

〇 〇〇

ありがとうございます。

もう少しかみ砕けば、ホルモンについては明らかな大きな変動はなかったがというフレーズを一つつけて、ただ、全体からはこういうことが見えるよねということでしょうか。

〇 〇〇

はい。

いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

私もこういう経験をして、ホルモンアッセイをすると、実験をしても思ったとおりにならないのですよね。ただ、最終と殺解剖とかでうまく説明がつくようなデータがあれば本当はよかったのかなと思います。

それは置いておいて、遺伝子のレベルは甲状腺の影響とは別事象でUGTとかが肥大を伴うような変化だったら、非特異的に上がってくるのではないかなというのもあって、無理にこれを結びつけるのも難しいのです。ただ、今は考察の段階なので、一応肝臓ではそういう現象がありましたと。だから本来落とし得る影響というのは少し見出せている部分で、先ほど〇〇もおっしゃいましたが、そこまで明確ではなかったが、こういうことが考察されましたみたいなまとめになるのではないかなと思います。本来申請者が言っているような肝臓の酵素誘導があって、それで甲状腺への影響があったのではないかなという記載は残しておいたほうがいいかなということで、否定するところではないかなと思います。

〇 〇〇

はっきり言ってメカニズム試験として、明らかにメカニズムを証明できたかという証

明できていないわけですよ。

○ ○○

できていないと思いますよ。

○ ○○

甲状腺はですね。

○ ○○

だから、私の意見としては、甲状腺については記載を削除したほうがよいと考えるのです。

○ ○○

「メカニズム試験からは明快にはならなかった」と書くのが正しいのではないのでしょうか。

○ ○○

了解しました。

甲状腺のろ胞上皮肥大に関しては、「メカニズムは明確にはならなかった」と。

○ ○○

ただ、この誘導試験のまとめとするのであるか、それとも、今回の本剤における肝肥大及び甲状腺への影響の機序の予測というか推測とするかによって、書き方が違うと思うのです。一番大切なのは、どういう機序かということで想像をたくましくしていただくことが必要だとすれば大変恐縮なのですけれども、メカニズム試験ではここが明らかにならなかったが、先生方のエクスパティーズからこのあたりまでは言えるのではないか。これだけしかデータがないわけですから断定はできないと思いますよ。

そういうことを積み重ねていきませんか、恐らく最終的にこれはヒトに外挿するとかしないとかというステップに、この評価書は進めないのではないかとすることがありまして、メカニズム試験が出たときはなるべくもっと出せみたいなのが書けるようなことのほうが、今後評価書として熟成していくのかなというのは、私の希望です。

○ ○○

でも、この試験では明らかにならなかったということ。この試験でも酵素誘導だけで、それがフィードバックだと言ってしまうという形にすると、将来的にこれぐらいの試験をやっておけばフィードバックということで逃げられると思われるのが嫌なのです。この剤は実際にフッ素を持っているので、フッ化物がダイレクトに甲状腺に作用するものがありますから、必ずしもこのフィードバックだけと受け取られるのは、フッ化物だからというところを書く必要はないと思うのですけれども、何となく嫌な感じがする。

○ ○○

でも、先般フッ化物があったのですけれども、フッ化物のときはこちらの部会でしたよね。歯が白くなるというのがありますし、それは先生方のエクスパティーズでどうお考えになるかなのですけれども、ここで確かに明快な機序はわからない。そのことはクリアに

書いていいと思うのです。

ただ、共通しているのは肝臓が腫れていますよね。そして、肝臓が腫れた用量において甲状腺が出てきますよね。肝臓が動いていないところで、甲状腺ががっちり動いているような変化というのはあまりないわけです。本来だったらいつものようにペルオキシダーゼの直接の影響、メカニズムを出してくるべきだったかもしれないので、明らかにならなかったと書くことが重要だと思うのですけれども、その可能性が示唆されたぐらいは記載しても、私はよいのではないかなと思うのですが、それも書き過ぎなのであれば先生方の御判断に任せますけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

いかがでしょうか。

○○。

○ ○○

またわけのわからないことを言うかもしれないのですけれども、それをつなぎとめるのが肝臓で、UGTのmessengerが上がっているというのは確かなのですよね。そこから波及すると現象としては、甲状腺のホルモン代謝が上がる可能性はあるので、そこは少しつなげておいてもいいのかなというのが先ほど言いたかったことなのです。

○ ○○

ありがとうございます。

○○。

○ ○○

妥協案として、肝臓で酵素誘導があるので、その結果、通常であればこういった機序が考えられるのだけれども、今回の試験からは明らかにならなかったということでどうでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。おおよそアグリーです。

○○。

○ ○○

私も○○と同じ意見です。正直にそのように書けばいいと思います。

○ ○○

○○、何かコメントはありますか。

○ ○○

大変なところで話を振られてしまったよね。

みんなが納得できるような案とするならば、「甲状腺については、メカニズム試験の結果から肝薬物代謝酵素による影響も考えられたが、明快なメカニズム解明には至らなかった」ぐらいかなという気がしますが、こんなところでいかがですか。

○ ○○

大変きれいにまとめていただき、ありがとうございます。

私もそうですけれども、先生方は今の意見に全く同意ですので、事務局のほうはよろしいでしょうか。今のような形で記載をしていただければと思います。

それでは、食品健康影響評価の部分に進みたいと思います。説明をお願いいたします。

○ ○○

49ページをお願いいたします。

4行目からラットの動物体内運命試験の結果を記載しております。13行目からヤギ、ニワトリの体内運命試験の結果、15行目から植物体内運命試験の結果を記載しております。

17行目から作物残留試験の結果、21行目から畜産物残留試験の結果について記載しております。

26行目から毒性試験の結果を記載していきまして、主な影響として、体重、肝臓、甲状腺及び神経系に認められたとの記載をしております。

30行目から暴露評価対象物質に関する記載ですけれども、体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として、植物でAが認められておりますが、ラットにおいても認められること、また、作残試験において、いずれの試料でも定量限界未満であったことから暴露評価対象物質を親化合物のみとする案としております。

また、各試験における無毒性量が表48、単回経口投与等によって惹起されると考えられる毒性影響等が表49に示されております。

表48が51ページ、52ページからになりますけれども、先ほどの御議論を踏まえまして、ラットの2年間慢性毒性、発がん性併合試験の無毒性量が1段階上がりまして11.7、次のページですが、イヌの90日間亜急性毒性試験の無毒性量が1段階下げまして、3となりまして、イヌについては90日と1年間の総合評価で、イヌに対する無毒性量は5と評価をいただきまして、ADIの設定根拠としまして、NOAELがイヌの1年間慢性毒性試験の5に安全係数100を除しまして、ADIが0.05と修正させていただく形になるかと思っております。御確認をお願いいたします。

また、ARfDですけれども、53ページに表がございまして、ラットの急性神経毒性試験の無毒性量25を根拠としまして、安全係数100で除した0.25 mg/kg体重とするという案となるかと思っております。

よろしくをお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

ただいまの説明がありましたとおり、ADIは当初の事務局案から変わりました、イヌの1年間の試験の5 mg/kg体重/日を根拠としてという形になりますが、先生方、全体の記載につきまして特にコメントはございますでしょうか。

○○、お願いします。

○ ○○

15～16行目に「植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてAが中間採取期の茎葉部で認められた」と書いているのですが、何の茎葉部かわからないから、例えば「水稻の中間採取期の茎葉部で認められた」と言う。

○ ○○

ありがとうございます。

代謝のところは、特にこれでよろしいですか。

毒性のパートもよろしいですか。

51ページの表48のラットの2年間の無毒性量が変わるのは変更していただいているのですが、備考欄の所見も恐らく変更が必要だと思しますので、そちらの変更をお願いします。

あと、追加のコメント等がなければ、今の形にさせていただきたいと思えます。よろしいでしょうか。

それでは、全て終了いたしましたので、本日の審議を踏まえ、オキサゾスルフィルの許容一日摂取量につきましては総合評価と書くのですか。

○ ○○

御提案なのですが、食品健康影響評価の部分に「最少の無毒性量はイヌの90日の試験の3 mg/kg体重/日であったが、1年間で5 mg/kg体重/日がとれていて、LOAELで認められた所見が同じだったのでイヌの無毒性量は5 mg/kg体重/日と判断した」というのを書いて、設定根拠をイヌの1年にしてはどうかと思えますが、いかがでしょうか。

○ ○○

それで結構だと思います。

先生方、よろしいでしょうか。

そのような形で記載をお願いします。

そうすることで、イヌの1年間の試験における無毒性量である5 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI、0.05 mg/kg体重/日、急性参照用量、ARfDにつきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量である25 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した0.25 mg/kg体重と設定したいと思えますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ ○○

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いたします。

○ ○○

修正がございましたので、評価書案を修正の上、もう一度メールでお送りさせていただきますので御確認をお願いします。

その中で、コロイド変性を毒性所見としなかった理由というのは、エキスパートの御判断でメモでも結構ですので案文をいただけますと幸いです。よろしくお願いいたします。

○ ○○

○○、○○、お手数をかけますが、よろしくお願いいたします。

以上でよろしいでしょうか。

それでは、そのほかに事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

日程をお知らせいたします。

本部会につきましては、次回は12月6日金曜日、幹事会につきましては来週になりますが、11月15日金曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかに、先生方から特にございませんか。

では、本日の会議はこれで終了させていただきます。ありがとうございました。

以上