

# 食品安全委員会農薬専門調査会 確認評価第二部会 第19回会合議事録

1. 日時 平成21年2月3日(火) 14:00～17:32

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(トリネキサパックエチル及びピリフルキナゾン)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)

柳井座長、今井田専門委員、大谷専門委員、高木専門委員、玉井専門委員、津田専門委員、根本専門委員、布柴専門委員、與語専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員

(事務局)

大谷事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、高橋評価専門官、渡邊評価専門官

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 トリネキサパックエチル農薬評価書(案)(非公表)

資料3 ピリフルキナゾン農薬評価書(案)(非公表)

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 19 回「食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会」を開催いたします。

本日は、確認評価第二部会の先生 9 名全員出席の予定ですが、布柴先生が若干遅れて到着されるというふうに事前に連絡を受けております。

また、確認評価第三部会より鈴木専門委員が出席されています。

食品安全委員会からは、見上委員長と長尾先生が出席されています。

それから、事務局で幹部人事の異動がございましたので、御報告させていただきます。

1 月 5 日付けで事務局次長が日野から大谷に替わりましたので、御紹介いたします。

○ 大谷事務局次長

大谷でございます。よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、以後の進行を柳井座長にお願いしたいと思います。

○ 柳井座長

どうも、皆様こんにちは。それでは、議事を進めたいと思います。本日の議題は、農薬トリネキサパックエチル及びピリフルキナゾンの食品健康影響評価についてでございます。

本日御出席の鈴木先生と親委員会の先生方におかれましても、審議に御参加いただき、それぞれの御専門の立場から御意見を頂戴したいと思います。

開催通知等で御案内しましたように、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。

それでは、事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

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、「トリネキサパックエチル農薬評価書（案）」。

資料 3 として、「ピリフルキナゾン農薬評価書（案）」を配付しておりますので、御確認願います。

それから、追加の資料として、根本先生から出されたコメントについて申請者からの回答というものを机上配付させていただいています。

以上です。

○ 柳井座長

それでは、農薬トリネキサパックエチルの食品健康影響評価について開始したいと思います。

ます。経緯を含めて、事務局より御説明いただきたいと思います。

なお、説明へのコメントは簡潔にいただければ幸いです。

よろしく申し上げます。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、資料 2 の 3 ページを御覧ください。

本剤でございますけれども、植物成長調整剤でございます。いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の施行に伴い、2007 年 6 月 25 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。

評価資料につきましては事前に送付しておりまして、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。

農薬評価書（案）たたき台につきましては、各専門委員の方々からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

また、本日はテーブルに農薬評価書（案）のほか、参考としまして農薬登録申請に係るガイドラインを準備させていただきましたので、適宜御活用ください。

そうしましたら、剤の概要に入ります。資料 2 の 6 ページになります。

本剤の構造としましては、ここの 6 番にあるような構造をしております。

「7. 開発の経緯」でございますけれども、本剤はチバガイギー社、現在のシンジェンタ社によって開発されたシクロヘキサンジオン系の植物成長調整剤でございます。ジベレリン生合成を阻害することによって、葉と節間の伸長を防止するものでございます。

日本では 1996 年に農薬として登録されまして、このときは水稻の倒伏軽減剤としての登録があったんですけれども、現在、食用の登録はございません。日本では、芝の刈り込み軽減、杉の雄花の着花抑制といった目的で、現在、登録が取られております。

続きまして、7 ページにまいります。本評価書は、農薬抄録と豪州の資料に基づいて知見を整理しております。

代謝試験に用いました化合物としまして、2 種類のラベル標識したものをを用いております。

それでは「1. 動物体内運命試験」でございます。玉井先生の方から修文等をいただいております。

「(1) 血中濃度推移」でございます。結果を表 1 に示してございますとおり、吸収、それから、全血からの消失は非常に速やかでございました。

こちらで申し上げるのがいいのか、後ろの方がいいのか、あれなんですけれども、玉井

先生の方から、組織濃度推移の半減期につきまして、抄録の方では二相性で解析しているということで、血漿中濃度推移についても二相性で解析すべきというような御意見をいただいております。

「(2) 排泄」でございます。ラットを用いまして、低用量と高用量の単回経口投与、それから、低用量の反復経口投与試験、それと、単回静脈内投与で試験が実施されております。

主要排泄経路は尿中ではございました。呼気中への排泄は認められませんでした。排泄率、排泄経路に性別、投与量、投与方法といった差は認められておりませんでした。それから、低用量単回経口投与と静脈内投与で排泄率に差がなかったことから、本剤は急速に吸収されるというふうに考えられました。

「(3) 胆汁中排泄」でございます。こちらは御覧いただきますとわかるとおり、胆汁中排泄率が3.3% TAR ということで、胆汁中排泄の寄与はあまり大きくないという結果でございました。吸収率としましては84.3%という結果でございました。

「(4) 体内分布」でございます。低用量と高用量の単回経口投与で分布を見ております。

低用量群では、腎臓、肝臓、血漿、肺、全血といった部分に残留放射能の高い分布が認められました。それぞれ、 $\alpha$ 相での $T_{1/2}$ が0.5時間程度、 $\beta$ 相におきましても3.2時間程度の消失を示すと考えられました。

高用量群につきましても、同じような組織分布が認められております。

「(5) 代謝物同定・定量」でございます。排泄試験の試料を用いまして試験が実施されました。

尿中の主要代謝物としましては、脱エチル体のBといったものが92.0% TAR 認められております。糞中につきましても、主要代謝物はBでございました。そのほか、経口投与群では親化合物も少量認められるという結果でございました。

「1. 動物体内運命試験」につきましては以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、最初から順に、特に問題になりましたところについて検討していきたいと思っております。

まず7ページを開いていただきたいと思いますが、22行目で玉井先生から二相性のことを御指摘いただいているんですが、この辺につきまして、玉井先生、よろしく申し上げます。

○ 玉井専門委員

8 ページの「(4) 体内分布」の 31 行目ぐらいから、組織分布の時間推移に二相性を示すと書いてありますので、これは組織分布だけ二相性で解析するのはおかしいので、血中濃度推移も二相性で解析してくださいというだけのことです。これは掲載してもらえればいいと思うんです。

○ 高橋評価専門官

申請者の方に伝えたいと思います。

○ 柳井座長

よろしく申し上げます。

○ 玉井専門委員

あと、ついてですけれども、今のところの 8 ページの 33 行目の見え消しにされている「一次反応を」の「を」は残しておいてください。「二相性を示す」です。通常、これは一次反応なんですけれども、通常、一次反応とは書かないので、よろしく申し上げます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

そして、9 ページの 12 行目の脱エチル体についてもよろしいですね。

○ 玉井専門委員

はい。

○ 柳井座長

そうしますと、引き続きまして、10 ページ目に移りたいと思います。「2. 植物体内運命試験」で、その中で表 3 のところで。

○ 高橋評価専門官

先生、すみません、説明がまだです。

○ 柳井座長

ごめんなさい。それでは、ここまでの御説明をよろしく申し上げます。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、9 ページから「2. 植物体内運命試験」でございます。與語先生の方から修文をいただいております。この稲の体内分布試験の記載につきまして、少しわかりにくいので整理をというような御提案をいただいているんですけれども、後ほど相談しながら修文の方はさせていただきたいと思います。

それでは、試験の概要でございます。移植水稻を用いまして試験が実施されております。

最初の試験は、ha 当たり 40 g の処理をしております、茎葉、田面水、それから、玄米等を用いて試験が実施されております。

茎葉、田面水につきましては、経時的に残留放射能は急激に減少しております。処理 8 2 日後の玄米、もみ殻、わらにおける残留放射能はそれぞれ、玄米で 0.085 mg/kg、もみ殻で 0.168 mg/kg、わらにつきましても 0.161 mg/kg というような残留量でございました。

また、残留量が少なかったということで少し量を増やしまして、通常の 4 倍量ということで更に処理をして実験が追加されております。そちらで代謝物の同定・定量等が行われております。

玄米におきまして、主要代謝物としまして B といったものが認められております。玄米中から 35.6% TRR が検出されております。そのほか、玄米中では F、G、H といったものが認められておりますが、いずれも 3.2% TRR 以下というような量でございました。親化合物につきましては玄米中から 6.4% TRR が検出されております。わら、もみにつきましても、玄米と同様に親化合物が認められております。代謝物としまして、玄米と同じような B、F、G、H といったものが認められております。主要代謝物としまして、わらでは F、もみ殻では B、F といったものが同定されております。

水稻におけます推定代謝経路としましては、親化合物のエステル結合の加水分解、B の水酸化、脱水及びシクロヘキサン環の芳香族化といったもの、それから、B のシクロヘキサン環の開裂、酸化及び脱炭酸によるものが考えられております。そのほか、これは先生の方からのコメントを受けて追加したものなんですけれども、本剤のクエン酸回路の中間代謝物である E、F といった代謝物がありまして、これがクエン酸回路で代謝されて、中間物質が植物成分に取り込まれるというふうに考えられております。

與語先生からいただきましたコメントとしましては、本文の組み立ての整理の仕方が 1 点目でございます。

2 点目としましては、食用作物で、海外を見ますと麦類といったものが主要なものになっていて、水稻を選択した理由ということなんですけれども、当初、日本で水稻の適用がありましたことから恐らく水稻でやられたんだと考えております。

それから、抄録の E2 の値がわかりにくいということで、これは小数点が重なっているようございましたけれども、55.5 というふうに理解しております。

「2. 植物体内運命試験」は以上でございます。

○ 柳井座長

それでは「2. 植物体内運命試験」について、幾つかの御指摘について確認していきたい

と思います。

與語先生の方から、10 ページ目の表での御指摘を受けて変更があったんですけれども、その辺の御説明をお願いします。

○ 與語専門委員

最初は、表のタイトルのところに (mg/kg) とあったんですが、実際は TRR が 2 つもあるものもありますので、ここに修文してもらったように書いた方がわかりやすいということです。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

少し教えてください。與語先生のコメントを受けて 19~21 行目に追加されている部分があるんですけれども、その中で「中間物質が *de-novo* 合成により植物成分に取り込まれると考えられた」とあるんですが、私、その *de-novo* というものが具体的にどういうことなのかがわからないんです。

○ 與語専門委員

これは多分、抄録に書いているものをそのまま書いているんだと思うんです。私もそこは読み飛ばしてしまいました。取り込まれることが大事なので、そのことを言ったんですけれども、そこがうまく説明ができないんです。

○ 都築課長補佐

事務局からですけれども、一般的に *de-novo* 合成というものは何か出発物質があって、それが部分的に変わってできるのではなくて、全く新しく構成されてくるというものを *de-novo* といいます。

○ 鈴木調査会座長

植物の方ではそういうふうと言われるんですけれども、動物の方ですと、例えば酵素などの合成がある場合に、遺伝子発現があって新たに合成されますという意味合いで、もとの合成されていたものが何かの反応を介して反応が大きくなるとかそういうものではなくてというときに使うので、それとのアナロジーで考えると、植物の方の話は、今の遺伝子応答の話ではなくて、物が基質として出発するものが植物体になくて、それが新たに利用されてという、ただ単に、単純にそういうことだということですね。

與語先生、今のでいいんですか。

○ 與語専門委員

基本的によろしいかと思えます。

○ 鈴木調査会座長

ありがとうございます。

○ 柳井座長

あと、10 ページ目の 19～21 行目の追加については、それでよろしいということですね。

○ 與語専門委員

はい。

○ 柳井座長

あと、與語先生からの御指摘が大きく分けて 3 点あるということですが、これについて御説明をお願いします。

○ 與語専門委員

簡単に、1 点目は先ほど事務局の方からお話がありましたように、後で具体的に表現を相談するので、大丈夫だと思います。

2 点目に関しても、今、事務局から回答がありましたのでよくわかったんですが、抄録を見るとわかりますように、このトリネキサパッケチルというものは、食用では麦とかナタネ類でよく利用されているんです。そのデータは必ずあるはずなので、そちらの方がメインかなと思っていたものですから、それで質問させていただきました。そういうことなので、先ほどの説明でわかりましたので、それは大丈夫です。

それと、抄録の E2 のことは後で確認しましょう。見ないと本当にわからないほど字がくっついているので、そこは確認した方がよいと思います。

以上です。

○ 柳井座長

よろしくをお願いします。

それでは、引き続き説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、11 ページの「3. 土壌中運命試験」でございます。同じく與語先生の方から修文等をいただいております。

「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」でございます。河川系の底質、それから、湖沼系の底質を用いて試験が実施されております。

まず「①河川系底質」でございますけれども、水相では、親化合物が処理 20 日後には定量限界未満となるという結果でございました。主要分解物としましては B が検出されて

おります。

土壌相の方でも、主要分解物は B でございました。そのほかに、CO<sub>2</sub> の発生が経時的に増えてまいりまして、最大で 72.8% TAR の発生がございました。系全体の推定半減期としては 3.9 日という結果でございました。

「②湖沼系底質」の方でございますけれども、こちら主要分解物としましては B が認められております。

同じく CO<sub>2</sub> の発生が認められまして、最大で 58.9% TAR 程度で、推定半減期としましては 5.5 日という結果でございました。

以上の結果から、推定経路としましては、エステル結合の加水分解による B の生成を経て、最終的には CO<sub>2</sub> まで分解されるというような分解経路でございました。

「(2) 好氣的及び好氣的/嫌氣的非滅菌土壌ならびに好氣的滅菌土壌中運命試験」でございす。

まず好氣的条件でございすけれども、推定半減期としましては 3~6 時間ということ急速に分解いたします。主要分解物としましては B というものが出ております。また、CO<sub>2</sub> の発生も認められております。そのほか、非抽出性の放射能が増加してくるという結果でございました。そのほか、分解物 C といったものが認められております。

嫌氣的湛水条件下でございすけれども、こちらになりますと親化合物の分解がやや緩慢に分解するという結果でございました。31 行目の「土壌からは B が 29.3~57.9% TAR 認められた」というところについては、與語先生からのコメントがございす。この嫌氣的条件下では、CO<sub>2</sub> の発生はほとんど認められないという結果でございました。

好氣的滅菌条件下におきましては、B が最大で 73.2% TAR 認められておりまして、親化合物の減少は非常に緩慢であるということございす。親化合物の処理 61 日後におきましても 31.4~40.4% TAR と数字の修正をございすけれども、その程度が認められるという結果でございました。

この結果を受けまして、トリネキサパックエチルは好氣的条件の土壌中で急速に分解され、カルボン酸体である B を経由して最終的に CO<sub>2</sub> まで分解される。それから、親化合物の分解は、主として微生物によるものというふうに考えられました。

事務局の方から、C 及び D の生成量が確認できないということで指摘させていただきまして、與語先生の方から申請者に確認するというコメントをいただいております。

それから、先ほどの記載につきまして、この考え方について與語先生の方からコメントをいただいております。

「(3) 土壌吸着試験」でございます。6種類の土壌を用いて試験が実施されておりました。有機炭素含有率によって補正した吸着係数としましては188~2740という結果でございました。

続きまして「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験」でございます。3種類の緩衝液を用いて試験が実施されておりました。酸性から中性のところでは、ほとんど分解が認められないという結果でございました。この中での主要分解物としては、Bが認められております。

アルカリ側では分解が進みまして、推定半減期としましては8.1日という結果でございました。Bが最高で88.2% TAR認められるという結果でございました。

緩衝液の組成について不明な点を確認することということで、與語先生の方からコメントをいただいております。

「(2) 水中光分解試験(滅菌蒸留水及び自然水)」でございます。それぞれの半減期としましては、滅菌蒸留水で32日、自然水で8日という結果でございました。

ここの9行目の「600日超」という言葉なんですけれども「以上」という意味かということで先生の方から御質問をいただいております。この不等号の付いた600日より大きいというところで、よく毒性の方で、この場合に「超」という言葉を使っていて、同じような記載をしているんですけれども、適切な言葉があったら、また、こちらの方を御示唆いただければと思います。

「(3) 水中光分解試験(緩衝液)」でございます。これは2本試験がやられております。その整理が付いていなかったのも、先生の方からコメントをいただきまして、補足しております。光強度につきまして、1回目と2回目で、ごくわずかですけれども、強さが違っております。

半減期としましては、63.5時間でございます。主要分解物はIが一番最大で55.7% TARで、そのほか、分解物Aa、これはシストランスがあるということで、合算値で11.8% TARということで修正いたしました。そのほか、Bといったものが認められております。

「(4) 水中光分解試験(滅菌自然水)」でございます。こちらにつきましては、15ページでございますけれども、推定半減期としましては72時間程度でございました。主要分解物としては同じくIといったものが認められております。

「5. 土壌残留試験」でございます。畑地条件、水田条件でそれぞれ試験が実施されておりますけれども、圃場試験で見ますと、最大でも1日程度で半分程度になるというような結果でございました。

「6. 作物残留試験」でございます。トリネキサパックエチルと代謝物 B を分析対象化合物として試験が実施されております。

結果を別紙 3 の方に示してございますけれども、トリネキサパックエチル自体は、すべて定量限界未満という結果でございました。B の方につきましては、最高値が玄米中の 0.49 mg/kg という結果が最高の数値として出ておりました。

ここまでは以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございます。それでは、11 ページの「3. 土壤中運命試験」からです。それ以降、12 ページを御参照いただいて、12 ページに若干の修文がありますけれども、これは與語先生の方からの修文だと思うんですが、よろしいですか。

○ 與語専門委員

基本的に、修文されている部分はそれで結構です。

それで、13 ページの 7 行目辺りに少しコメントしている部分があるんですが、これに関しては、実を言いますと、0 時間で測定していないというのがありますので、特に下限値を示さなくてよければ、例えば最大 57.9% TAR とか、次のものも同じになるかもしれませんが、そんな形の表現でも問題ないのではないかと思うんです。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

13 ページにまいりまして、先ほどの 6~7 行目についてはよろしいということですね。

○ 與語専門委員

6 行目の方も、このように、申請者に表の追記をお願いしていただきたいと思います。

○ 柳井座長

わかりました。

13 ページの 28 行目に「緩衝液の組成について確認すること」ということなんですが、これについてはいかがでしょうか。

○ 與語専門委員

これも確認すれば必ずデータはあると思いますので、よろしくお願ひしたいと思います。

○ 柳井座長

それでは、引き続きまして、14 ページの「(2) 水中光分解試験 (滅菌蒸留水及び自然水)」のところで、11 行目に用語の「超」に関する御指摘があるんですが、これはどういうものがよろしいのでしょうか。

○ 與語専門委員

これは、私がいまだにこういう表現をしなかったから御質問をさせていただいただけで、事務局の方にお任せいたします。

○ 柳井座長

あと、次の「(3) 水中光分解試験(緩衝液)」についても先ほどと同じような御指摘と修文をいただいておりますが、よろしいですか。

○ 與語専門委員

これに関しても、よろしいです。

多分、事務局も迷われたのは、1回目試験と補足試験ということで、本試験はどこにあるんだろうというふうに本当に思うような表現になっていたのも、事務局がこういうふうに整理されたみたいで、並行して書かれておけばよろしいかと思っております。

○ 柳井座長

そして、15ページと「5. 土壌残留試験」「6. 作物残留試験」とも特に大きな御指摘はなかったんですが、現在のところ、15ページまでで何か先生方で追加の御発言はないでしょうか。

どうぞ。

○ 與語専門委員

これを見るとわかりますが、植物体内でも主に主要代謝物としてBというものが出てくるんです。かなり、それが割合としては大きいんですけども、代謝全体を見てみますと、動物でも同じようにBというものが出てきまして、私としては、この流れから言って、とりわけBの毒性を非常に重く取り上げる必要はないのではないかと考えています。ですから、親化合物の毒性を見ていく中で、きっとBができていて、Bの毒性を見ていることになるんだろうということを思っていますので、特に植物を終わった時点での結論としてはBを見なさいというようなことは、私、結論は出していません。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

ほかになれば「7. 一般薬理試験」から説明を続けてください。

○ 高橋評価専門官

それでは、16ページの「7. 一般薬理試験」でございます。結果は表5に示してございますとおり、ほとんど作用は認められておりません。

高木先生の方からコメントをいただいております。浸透圧による血圧上昇の根拠が不明

確ということでございますけれども、抄録の方の t-118 から 119 ページにかけて記載があるんですが、あまり詳しい情報がここでは出ていませんので、必要に応じて申請者の方に説明を求めるなりをしないと詳細はわからないという状況でございます。

続きまして、17 ページの「8. 急性毒性試験」でございます。こちら以降、毒性の方につきましては豪州の評価書に載っていた情報も追記してございます。

こちらにございますとおり、急性毒性は非常に弱いという結果でございました。

18 ページの方でございますけれども、代謝物 H といったものの急性毒性試験が実施されておりまして、こちらにつきましても弱い結果でございました。

こちらの代謝物 H というものなんですが、植物固有の代謝物ということで恐らく試験が実施されているというふうに考えられます。

高木先生の方から、ラットの系統名等の修文をいただいております。このスペースの方につきましては表中を訂正してございます。

それから、ICR マウスにつきまして「CD-1 マウス」ということで訂正の御指示をいただいているんですけれども、こちらは従前から系統名を簡略な名称で書くということで整理させていただいているところでございます。

続きまして「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。いずれも刺激性は認められないという結果でございました。それから、感作性につきましても陰性の結果でございました。

一方、豪州の方の試験結果を見ますと、軽度の刺激性。それから、皮膚感作性も認められたという結果なんですけれども、一応、日本に提出されています試験が GLP 試験ということで、こちらを採用していけばいいのかなというふうに考えております。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございます。それでは、16 ページの「7. 一般薬理試験」から確認していきたいと思います。

まず問題になりますのは、16 ページの 10 行目の高木先生よりの御指摘で「呼吸・血圧試験で浸透圧による血圧上昇の根拠が不明確でした」ということで、事務局で調べられたところ、詳しい情報がないということなんです、高木先生、いかがいたしましょうか。

○ 高木専門委員

もう手に入らないんでしょうか。

○ 柳井座長

申請者に確認するということでよろしければ、そのようにいたします。

○ 高木専門委員

そうですね。

○ 鈴木調査会座長

データを若干解説してあげた方がいいのではないですか。抄録の t-119 ページの表が何かにあるところで、何をもちて浸透圧の影響というふうに評価書（案）で書いたのかというところを、この表を説明したらどうですか。

○ 高木専門委員

申請者の方は浸透圧による血圧の上昇としていて、その根拠についてははっきりしていないんですけれども、1つ、ポジコンとして高張食塩水が投与 1～5 分後に有意に血圧が上昇とあるので、それと同じような感じで、投与後すぐに血圧が上がっているということで、作用といいますか、タイミングが似ているから浸透圧のせいとしているのかなと読み取れないことはないんですけれども、それでは、この 3 mg/kg とか、10 mg/kg とか、30 mg/kg が高張食塩水と同じような浸透圧を持っているのかというような情報とかがない。

また、もしかしたら、高張食塩水か高張な浸透圧以外の作用で血圧上昇が引き起こされた可能性も否定できないのではないかということで、浸透圧が原因であると判断したもとなったデータがあったら見てみたいということです。

○ 鈴木調査会座長

これは高張食塩水のところで、投与後直ちにとということではなくて、1分ぐらいしてから5分間ぐらい続く血圧の上昇があって、これは hypervolemia、血液量の増加に伴って起こる血圧の上昇だと考えられます。

そのことから、この 30 mg/kg のところの変化が経過からすると似た反応を示しているということで、とりあえず、そういうふうになっている。それで、どのくらい上がったのかとかそういうようなところがはっきりしないので断定はできないんですけれども、経験的には高張物質の問題でいいのではないかとは思っています。

ここは何か完璧に機序がわからないとまずいですか。

津田先生、何かありますか。

○ 津田専門委員

高木先生の言うことは非常によくわかるんですが、単純に 1 規定の NaOH と HCl ですから、1 規定の食塩水と同じものを入れてみて、要するに完全な適合対象と同じように上がったというのなら、それで済む。そのところが記載していないから、それが知りたい。

これだけです。

○ 高木専門委員

そうです。

○ 柳井座長

それでは、その辺のデータがあれば確認するという事でよろしいですね。

どうぞ。

○ 津田専門委員

先ほどの感作性のところですけども、今、御説明いただいたんですが、これは豪州といっても、同じチバガイギーがやって、10年後にやっているんですね。ですので、全く違う結果にプラスが出ているので、同じ場所でやったんですから、一体、どちらが正しいんだと聞いてもらってもいいのではないのでしょうか。

○ 高橋評価専門官

試験法も違いますので、少し確認をします。

○ 津田専門委員

そうですね。これもそうですが、でも、多分、Maximizationの方が正しいんだと思いますので、強く出ていますので、10年後にやり直したんだと思います。

○ 高橋評価専門官

確認した後に、併記するような方向で整理したいと思います。

○ 柳井座長

わかりました。

どうぞ。

○ 津田専門委員

ものすごく小さいことでごめんなさい、言うべきだったかもしれませんが、一番最初の一般症状なんですけれども「散瞳または眼裂縮小、グルーミングの低下及び自発運動低下」と順番を変えてみた方がいいと思います。散瞳と眼裂縮小は一緒には見られないので、これは「または」なんです。ですけども、それとほかのものが一緒に起こっているので、前に持って行ってしまえばいいかと思います。

○ 柳井座長

わかりました。それでは、表5につきましては、一般症状の結果の概要につきましては順番を変えるということでお願いいたします。

ほかに「7. 一般薬理試験」ではありませんね。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは、17 ページの「8. 急性毒性試験」では特に御指摘はなかったということなのですが、よろしいですね。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

すみません、あと、18 ページの表 7 のところで高木先生の方から、ラットとマウスの名称に関する御指摘をいただいておりますが、系統名は簡略な名称で書くことに従前からなっているということなのですが、確かによろしいですね。一応、ラットの方は「Tif:RaI f」で「I」と「f」の間にスペースを空けるということなのですが、訂正していただきました。

ICR というものは従前からよく使っていたんですけども、これについては広く使っているということなのでね。

そうしますと、あと「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」については、2 つの試験が、時間的なずれはあるにしても、結果が全く反対の結果になっているということで、どちらが正しいのか、確認していただくということで、この点についてはお願いいたします。

それでは「10. 亜急性毒性試験」から説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

引き続き、説明へまいります。「10. 亜急性毒性試験」でございます。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」でございます。結果は 19 ページの表 8 に記載しておりますとおり、ラットの方では尿中の pH の低下といったものが長期の方でも共通に見られております。そのほか、雄の方では尿細管の硝子滴の沈着といったものが見られておりますので、雄の方の無毒性量としましては 500 ppm、雌の方としましては 5,000 ppm という結果でございました。

こちらにつきましては、高木先生の方から、雌の 5,000 ppm、それから、20,000 ppm で好中球比の増加が認められておりまして、これが眼の化膿性炎症に関連するのではないかというようなことでコメントが出されております。こちらに関する抄録の記載なんですけれども、t-20 ページなんですけど、一応、こちらにつきましては明瞭な用量相関がなく、個体別値のほとんどが対照群の値の範囲内にあることから、偶発的変化というふうに記載がありまして、評価書の方はそこに従って記載をしたところでございます。

それから、肝臓の比重量につきましては、投与によるものではないという根拠が乏しいと

いうことで、こちらコメントをいただいております。こちらにつきましては、従前より肝臓につきましては、実重量の増加がなくて、血液生化学、それから、病理所見が認められていないことから、影響というふうにとっておりません。一方、抄録の方では、雄の所見に影響と取っております。

「(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)」でございます。こちらにつきましては、最高用量まで特に毒性所見は認められておりませんでした。

「(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)」でございます。こちらにつきましては、結果の方を表9に示してございますとおり、胸腺の萎縮等が認められております。

それから、柳井先生の方から修文をいただきまして「膝窩リンパ節萎縮」といったものを追記してございます。

こちらにつきましては、事務局からコメントさせていただいているんですけども、抄録の方で、こちらの30,000 ppmの摂餌量減少につきまして、抄録の方では嗜好性に関連があるということで、その嗜好性試験の結果を引用した形で、影響ではないというふうにしてあるんですけども、こちらのt-31ページを見ていただきますと、嗜好性試験の結果で50,000 ppmのところでは嗜好性が損なわれたというふうにありますので、30,000 ppmのところはここで言及されていないことから、評価書の方では30,000 ppmを検体の影響ということで取らせていただいております。

こちらにつきましては、柳井先生の方から、この嗜好性ということが少しわかりにくいということで、忌避が起こっているのかどうかというようなことでコメントをいただいております。

「10. 亜急性毒性試験」までは以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、18ページの「10. 亜急性毒性試験」から確認していきたいと思います。

まず「(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)」でございます。19ページにまいりました、9行目のところで高木先生の方から2点の御指摘がありました。これについては事務局の方で説明があったんですが、まず高木先生、説明をお願いします。

○ 高木専門委員

好中球の増加については抄録のt-20ページの表1にありまして、用量相関性はあまりないんですけども、5,000 ppmで193%、20,000 ppmで167%というふうには増加しています。それについては偶発的ということで申請者の方はしているんですけども、ただ、病理の

所見の t-24 ページの表 6 の眼のところの上から 2 段目を見ますと、亜急性の化膿性の炎症というものが若干、5,000 ppm の雌で 6 例という具合に上がっているのも、もしかしたら、偶発的というよりは眼の化膿によって生じた可能性はないかという意味で、個別のデータを照らし合わせた方がよいのではないかと思ってコメントを出しました。

もう一つの肝比重量の増加については、抄録 t-22 ページのところ、雄の方でわずかですけれども、5,000 ppm と 20,000 ppm で肝臓体重比の増加が見られています。申請者の方は、対照群の値の範囲内と、それから、組織学的等に影響がないということで、検体投与による影響とは考えられなかったということですが、用量相関性が認められるので、投与による影響でないとは言えないのではないかと。生理学的なところで上がっている可能性があるのではないかと。ただ、それを毒性と取るほどのことはあまりないと思うんですけれども、そこら辺の考え方で、一応、コメントを出しました。

○ 柳井座長

そうしますと、抄録の t-20 ページのところと、t-24 ページのところと比較すると、確かに少し微妙な点を御指摘されていると思いますが、確かに投与量依存性はあまりはっきりしない。その辺が少し個体ごとに確認していないということなんです、これについては、個別別表はないわけですね。

○ 高橋評価専門官

申請者の方に確認しないとわかりません。

○ 柳井座長

確認していただきたいと思います。

これでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 都築課長補佐

先生、確認ですけれども、それは個別別表で、眼の化膿性炎症が出ている個体で、この好中球の増加が起きているというのが、関連性が認められれば、高木先生がおっしゃっている懸念は確認できる。そういうことですね。

○ 柳井座長

そういうことです。といいますか、個体ごとに病変と血液の値を確認するという事です。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 津田専門委員

白血球数も見ておいたらいいのではないですか。

○ 柳井座長

はい。

あと、2番目なんですけれども、雄の肝臓の比体重値の増加については、共通の認識としては、比重量だけ動いている場合には特に毒性とは記載しないというふうにやっていますので、これについてはよろしいかと思います。

今のところでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

「(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)」に関しましては19ページですね。これは特に問題ないということです。

あと、20ページの「(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)」に関しましては、まず9行目のところに事務局より、餌の検体混入飼料の嗜好性に関する試験の結果について説明がありました。その中で私の方から、嗜好性の試験というものは、むしろ、私の印象としては味覚の異常が起こるかどうかを調べた試験かなと思っていたんですけれども、要するに実際の内容としては、むしろ忌避が起こっているかどうかということなので、忌避ということで理解しました。

あと、11行目の表9につきましては、30,000 ppmの雄で膝窩リンパ節萎縮というものを追加させていただきました。といいますのも、実重量、比体重値が低下している所見があったというふうに思います。

豪州の方は、むしろ比体重値だけで影響量として、その結果として50 ppm以上が影響量となり、無毒性量は設定できなかったということなんですが、むしろ豪州の方は少し厳しく見ているというような印象がありました。

このところで、毒性の先生から何かありませんでしょうか。

どうぞ。

○ 高木専門委員

膝窩リンパ節萎縮で、抄録 t-36 ページの表9を見ますと、30,000 ppmで実重量と比重量が減っているんですけれども、よく見ますと、1,000 ppmでも実重量と比重量が減っている。そういうロジックで取るんだったら1,000 ppmも考慮しないといけないのではないか。

あと、膝窩リンパ節だけが減少して、ほかのリンパ節に影響がないということが実際問題としてあり得るのかどうか、よくわからないんです。

○ 柳井座長

抄録の t-36 ページの表 9 の臓器重量なんですが、雄の 1,000 ppm に関しては、私の方では特に投与量依存性が見られなかった。1,500 ppm については、特に明らかな実重量と体重値が変動していないということもありまして、特に取らない方がいいのではないかとというのが意見なんですけれども、いかがでしょうか。

とりあえず、3,000 ppm は、やはり脳重量比、体重比も含めて動いているので、取る必要があるのではないかというような結論なんです。

ほかに何かありませんでしょうか。

それでは、よろしければ「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について御説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

続きまして、20 ページの「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。結果は 21 ページの表 10 に示してございますとおり、10,000 ppm 以上で脳の限局性空胞化といったものが認められております。そのほか、血液系の値が少し動いてございます。

こちらにつきましては、高木先生の方から、子宮の実重量の減少については程度が大きいのので偶発とは言えない。それから、柳井先生の方からも、実重量、比重量とも動いているということで、記載する必要があるというふうにコメントをいただいております。

抄録の方では、一応、t-46 ページのところで、病理がなかったということで、特に影響として取っていないという記載がございました。

すみません、少しページが飛ぶんですけれども、脳の限局性空胞化につきましてメカニズム試験がやられておりますので、そちらの方の御説明をさせていただきたいと思っております。評価書(案)の 26 ページの最後からなんですけれども、主な記載は 27 ページの方にございます。こちらはそれぞれの標本を用いまして、組織学的、それから、形態学的にいろいろ考察をしております。

まず、イヌの 1年間慢性毒性試験の対照群と 20,000 ppm の群につきましては、組織標本の製作過程で何か影響するようなことがあったのかどうかを検討しております。こちらにつきましては、空胞化は高用量群のみに認められることから、この組織をつくる過程で何か不備があったということではないことが考察されております。

空胞化の特徴としましては、脳の両側に左右対称に分布して、主に白質に見られているということ。それから、白質と灰白質の移行部でも認められておりました。

こちらにつきましては、1年間の慢性毒性試験では、10,000 ppm から 20,000 ppm のところで用量相関があるような形で空胞化が見られております。一方で7週間の用量設定試験、90日間の亜急性毒性試験、それから、1年間の慢性毒性試験を比較しますと、7週間の試験では50,000 ppm を投与しているんですけども、特に空胞化は認められていないという結果でございました。90日の方でも30,000 ppm を投与しているんですけども、8分の1例で変化が認められただけでございました。一方、1年間の方では10,000 ppm、少し少ない用量なんですけれども、その用量で8分の3例。20,000 ppm になりますと、全例に空胞化が認められているというような結果でございました。

組織の特徴としましては、ここは高木先生から修文をいただいているんですけども、空胞は主に腫脹した乏突起膠細胞内に見られたということでもございました。多くの空胞で軸索を持たない細胞核が認められたことから、乏突起膠細胞への影響が推察されております。ニューロン周囲と血管周囲の浮腫も明らかに認められておりました。神経膠星状細胞にも腫脹が見られております。一方で、神経細胞の空胞化、あるいは破壊といったものは認められておりません。貪食作用、炎症性細胞浸潤、神経膠症等も認められていないという結果でございました。

次の(2)なんですけれども、これを受けましていろいろ考察をした結果を書いているんですけども、一応、高木先生の方から削除でいいのではないかとというようなコメントをいただいております。

21ページの方に戻らせていただきます。「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」の方でございます。こちらは4週間の回復期間を設けまして試験を実施しております。

結果としましては、20,000 ppm 投与群の雄の方で前胃の扁平上皮がんの発生頻度が有意に増加したという結果がございました。こちらにつきましては、前がん病変である過形成には特に用量に相関した増加は認められていないという結果でございました。一部、高木先生から削除のコメントをいただいております。

甲状腺のろ胞腺がんにつきましても、統計学的に有意な増加が認められております。ただ、例数は4例ということで、こちらの試験機関の背景データ、60分の3例にほぼ近い結果でございました。また、雌の20,000 ppm で膀胱乳頭腫の増加が認められております。例数は2例でございました。前がん病変につきましても、特に高用量群で増加が認められな

いという結果でございました。

その他、非腫瘍性病変につきましては表 11 の方にまとめて記載してございます。こちらにつきましても、10,000 ppm 以上で尿の pH の低下といったような所見が見られております。そのほか、尿細管の方に一部所見が認められております。

以上の結果を受けまして、無毒性量としましては雌雄とも 3,000 ppm という結果でございました。

高木先生の方から、腫瘍性病変の表がないということで事前にいただきまして、確認しましたところ、これは落丁でございましたので、追加させていただきました。

それから、柳井先生の方から、これは恐らく混餌の試験すべてに共通するんですけども、アセトンで原体を溶解した後に混餌飼料をつくっているんですけども、どのぐらい残留しているのかというようなコメントをいただいております。

23 ページの「(3) 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス)」でございます。こちらにつきましては、いずれも毒性所見は認められないという結果でございましたので、無毒性量としましては最高用量の 7,000 ppm という結果でございました。発がん性についても認められないということでございました。

一方、豪州の方では 7,000 ppm の好中球とか単球の影響を取って、無毒性量が 3,500 ppm になっているんですけども、抄録の方では対照群の値の範囲内、一過性の変動ということで、特に毒性と取っていないという結果でございます。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、20 ページの「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について確認したいと思います。

まず「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。これにつきましては、特に問題になるところは、まず表 10 に示しますように、10,000 ppm 以上の雌雄で脳の限局性空胞化が起こったということなんですけど、これにつきましては 27 ページのところフォローアップの試験がありまして「(1) 脳及び脊髄標本の組織学的及び形態学的特徴」ということで、考察も含めて 2 つの文章が書いてあります。その中で、高木先生にはその辺を修文していただきました。そして「(2) 脳への影響についての検討」につきましては削除するということと、14 行目から 20 行目の病理の所見についても修文いただきました。

高木先生、この修文のところについて御説明をお願いします。

○ 高木専門委員

最初の 27 ページの (1) につきましては、ここで大事なのは空胞化がどこに起こったかという情報で、それについて 14 行目から 20 行目にかけて、空胞が起こった部位について書き加えました。

(2) については、これは考察としては、ある程度、参考にはなるかと思いますが、評価書として載せるほどの根拠があるとは思えないので、ここは削除いたしました。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

結論としては、グリア細胞に影響が本検体では起こるということが明確に記載されています。

それでは、この件につきましてはよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それで、元に戻っていただきまして、21 ページ目を開いていただきたいと思います。脳の変化以外に、もう一点、子宮についての変化がありまして、それは子宮重量の減少ということなんです、これにつきまして高木先生と私の方でコメントをいたしました。

特に、実重量、比体重値が明らかに動いているので、やはり記載する必要があるのかなと思っていますが、高木先生、この点につきましてはよろしいでしょうか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木調査会座長

聞き漏らしたんですが、子宮の話ですか。

○ 柳井座長

子宮です。

○ 鈴木調査会座長

これは、5 か月齢で 8 月からスタートして、8 月でということになっていますね。

○ 柳井座長

はい。

○ 鈴木調査会座長

子宮重量のところというのは、成長との関係とかいろんなことを考えても、どのくらい意味があるのかと思っているんですが、あまり私も、ネズミはわかるんですけども、イヌはよくわかりませんので、どなたか、その辺の成長に伴う変化とか、そこの辺りでの間

題で、生殖発生との関係との問題で解説できる人がいたらしてもらった方がいいのではないかと考えているんですけども、いかがでしょうか。

○ 柳井座長

玉井先生、いかがでしょうか。

○ 玉井専門委員

わかりません。

○ 柳井座長

根本先生はいかがですか。

○ 根本専門委員

私もわかりません。

○ 柳井座長

すみません、大谷先生、いかがでしょうか。

○ 大谷専門委員

イヌですね。私も知識がございませんので、わかりません。

○ 柳井座長

津田先生はいかがでしょうか。

○ 津田専門委員

よくわかりません。

○ 柳井座長

そういう意味で、この現象についての明確な意義づけがわからない段階なので、削るにしても理由づけがあまりにも足りないのかなと考えていますので、とりあえず、載せておくというふうにいたしたいと思いますが、よろしいですね。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

引き続きまして「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」でございますが、これにつきましては22ページを御参照ください。4行目のところで高木先生の修文がありまして、これについては特に高木先生の御指摘のとおりだと思います。

そして、23行目のところで、抄録に腫瘍性病変表15がないということで、これは追加対応ということですね。

あと、私の方で、試験の全体を通じて、アセトンを経口投与として、しかも混餌の試験に使っているということなので、このアセトンを溶媒に使うことが試験に影響しているのかど

うかということが少し気になって、単なる疑問なんですけど、その辺を御存じの先生はいらっしゃいますでしょうか。

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

一応、若干解説しますと、物によってですけども、アセトンによく溶けるようなもの場合には、一応、アセトンに溶いて、この実験ではそのまま餌に加えた。要するに濃度を変えてつくって、コントロールは何も、原体を入れずにアセトンだけで、量を同じくして餌にまぜたとなっているので、基本的には、この場合、餌にまぜてしまうと、アセトンは非常に取りにくいです。それで、かなり残ると思うんですけども、一応、コントロールとの比較という点で大丈夫だろうと思っています。

普通は、一旦、コーンスターチか何かにまぜて、それをもう一度餌にまぜるようなことをするように思うんですけども、いろんなやり方があるんでしょう。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

あと「(3) 18ヵ月間発がん性試験(マウス)[1991年、GLP]」がございまして、特に発がん性もなく、御指摘もなかったということでございます。

今までのところで、先生方で何か追加の御発言はありませんでしょうか。

どうぞ。

○ 今井田専門委員

前胃の扁平上皮がんの発生が2例だけなんですけれども、認められています。ただ、被験物質による発がん性を否定する理由の一つとして「前癌病変である基底細胞過形成には用量に相関した増加はみられなかった」ということで挙げていますが、厚い方の抄録のt-68ページに表16として、基底細胞過形成の一覧表があります。それを見ますと、最終と殺のところで、2例認められていて、最終と殺のところで傾向検定でp値が0.05で有意差がついています。勿論、有効匹数を80にして全動物数で見ると有意差はなくなりますが、この「前癌病変である基底細胞過形成には用量に相関した増加はみられなかった」と言い切っているのかというのは懸念があります。

それで、他の腫瘍性病変、例えば甲状腺のろ胞腺がんとか、あるいは膀胱の乳頭腫など、発生症例が少ないということや、施設のヒストリカルデータと比較して、被験物質の発がん性を否定しています。ですので、この扁平上皮がんの評価も、その点を加えた書いた方がいいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○ 柳井座長

もう少し、この 22 ページの 1 行目から 9 行目の間で修文するということですね。

○ 今井田専門委員

はい。

○ 柳井座長

おっしゃるとおりだと思うんですが、その修文についてはもう少し、それも加えるというところで検討していきたいと思います。

○ 今井田専門委員

お願いします。

○ 柳井座長

ほかにございませんでしょうか。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

評価書（案）の 19 ページの高木先生からのコメントで、好中球比の増加について、雌の場合の眼の化膿性炎症の関連をという話だったんですけども、これはどうも、好中球が増えて、リンパ球が減ってというので、言うなればストレス性の変化になるんですけども、どうも、いろいろ見ると、表で見る限りは眼の化膿性の炎症は雄の方の変化でしょうか。それで、雌の方との関連はなかなか難しい。

一応、背景のデータと比べると、この辺りはあまり変化がなかったというので、これはパーセントで書いてあるから非常にわかりにくいんです。これは、もし分画のところがあるままデータが出てきてくれていると、このくらいだったらという話はわかるんですけども、一方では変化したところが有意差があるというので、少し数字を想定して、70%、30%のところ、正常はそのくらいですから、その辺のところ、どのくらい変わるとというのを計算してみたんですけども、どうも、ここに合致するような値がなかなか出てこないものから、それで悩んでいたんです。

ただ、一応、そういうような話のところ、いろいろな状況で変動する指標でもありませんし、特に、そのほかの病理的な所見との関連をなかなか見るのも、少なくとも、この表で見る限り、あまりぴたっとくるものがないので、その意味ではコントロール、背景データの範囲内という話のところにとどめておいてもいいのかなと思っているんですけども、若干、議論していただけたらと思います。

○ 柳井座長

ただいまの鈴木専門委員の方からの御指摘なんですけど、その辺、好中球比のパーセントにつきましては結構変動するということなんですけど、その辺のデータが、抄録の t-20 ページですね。

高木先生、鈴木先生の御指摘なんですけれども、いかがでしょうか。

ほかの先生方で、ただいまの鈴木先生の御発言について、何かコメントはありませんでしょうか。

○ 都築課長補佐

すみません、事務局からなんですけれども、鈴木先生からわりと個体でも出たり、出なかったり、ばらつきが出るような指標でもあるというお話があったんですけども、高木先生の御指摘のとおり、抄録の t-24 ページを見ると、やはり雌の方でも眼のところでは膿性の炎症が何個体が出ていますので、全く関係ないということも言えないかなという気はするんですけど、ただ、これはいずれにせよ、5,000 ppm と 20,000 ppm のところですので、これをぎりぎりやったことで ADI にどれだけ影響があるのかなといえますと、あまりそこまで詰めなくてもいいのかなという気はしております。

○ 柳井座長

そういうことですね。わかりました。そういうことで、これについては、先ほど個体ごとと比較するという、まず個体別表を確認していただくということが重要だと思います。ここでとめ置きさせていただきます。

どうぞ。

○ 津田専門委員

今井田先生のおっしゃったことで、もう一回確認させていただきたいんですが、今の御意見というのは、相関がなかったとは思えないということですね。ということは、最高用量においてはあったという結論になる。要するに、この言い方で、これはそのまま読むと、無いような感じですけども、高用量においてはあった。そういうことを先生がおっしゃっているというように理解した上での修文ですね。

○ 今井田専門委員

最終と殺の場合の匹数において、群だけで見ると、高用量群で有意にあった。でも、全体の匹数、要するに有効匹数を 80 にすれば有意差は無くなります。最終と殺だけだと有意差がつくので、この「前癌病変である基底細胞過形成には用量に相関した増加はみられなかった」という表記が私は少しひっかかるということです。

だからといって、これは発がん性があるとは私は思っていないので、このデータの評価

の仕方として、たとえば背景データなどを持ってきて評価をするという表記の仕方をした方がいいのではないのでしょうかと申し上げたんです。

○ 津田専門委員

わかりました。

○ 柳井座長

御指摘ありがとうございました。

○ 津田専門委員

ただ、くどいようですが、私が先生のおっしゃったことはそうかなと誤解したのは、抄録の中に背景データより、少しだけけれども、高いと書いてありますね。それから、極めてまれなものである。そう考えて、それが出るということも踏まえて先生がおっしゃったのかなと思っていたんです。

○ 柳井座長

対照群にも出ているということで、抄録の方については全くまれなものということではないと思うんですが、今井田先生、この辺はいかがでしょうか。

○ 今井田専門委員

要するに、まれかもしれませんが、ゼロではない。自然発生し得る病変であるという、その点の認識をすればよろしいのではないかと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

どうぞ。

○ 高木専門委員

発がん性については、今のところいいんですけども、有意差があったのは、傾向検定で有意差がぎりぎりあって、フィッシャーの直接確率検定では有意差がなかったということも、一応、書いておいた方がよいのではないかと思います。

それから、背景データについてですけども、甲状腺の突然変異の扁平上皮がんの背景データはあるんですけども、膀胱の乳頭腫の背景データがよくわからないので、そこら辺の情報があれば、それも付けておいた方がいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。そうですね、膀胱についても記載するというので、その辺は、また修文及び追加については専門の先生方とも協議をお願いします。

よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

ほかになれば、引き続き御説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、23ページの「12. 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)」でございます。結果は24ページの表12に示してございますけれども、主な所見としましては、親動物につきましては体重増加抑制が雄の方で少し下の用量まで見られております。児動物につきましては生存率の低下、低体重といったものが認められております。

これを受けまして、親動物の雄で10 ppm、雌につきましては10,000 ppmという無毒性量でございました。児動物につきましては10,000 ppmが無毒性量でございました。繁殖能に対しては特に影響は認められてございません。

「(2) 発生毒性試験(ラット)」でございます。こちらにつきましては、母動物、胎児とも毒性所見は認められておりませんでした。

それを受けまして、無毒性量としましては最高用量の1,000 mg/kg体重/日であると考えられました。

「(3) 発生毒性試験(ウサギ)」でございます。こちらにつきましては、最高用量の方で母動物の死亡が認められております。そのほか、360 mg/kg体重/日で摂餌量の減少。60 mg/kg体重/日では体重増加抑制等が認められております。

胎児につきましては、最高用量360 mg/kg体重/日で着床前、着床後の死亡率の増加が認められております。

これをうけまして、無毒性量としましては、母動物で10 mg/kg体重/日、胎児の方で60 mg/kg体重/日であると考えられました。催奇形性は特に認められておりませんでした。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。ただいまの説明されたところでほとんど御指摘はなかったということですが、23ページの33行目で事務局の方からのコメントがあるんですけれども、これについてはよろしいですね。

大谷先生、よろしいですか。

○ 大谷専門委員

結論については、そういう判断もありでもいいかなと思っているんですが、ADIに関係

することなので、(2)、(3)にも突っ込めば突っ込めないことはないのですが、こちらは目をつぶるとして、(1)が直接 ADI に関わってくるので、一応、農薬抄録の記載を指摘させていただきますと、t-87 ページに、ここには表がございませんで、文章での記載しかありません。体重変化についての記載があつて、1,000 ppm が LOAEL 的に書いてあるんですけれども、実際は体重低下とか摂餌量の低下とか、しかし、軽度で散発的であったとしか書いていないんです。

それで、まとめが t-89 ページにありますけれども、農薬抄録の立場としては、下から 3 分の 1 ぐらいのところ、に、「したがって」で始まる場所があるんですけれども、親動物に対する無毒性量は少なくとも 10 ppm であり、実際は 1,000 ppm である可能性が高い。むしろ、無毒性量、NOAEL を 1,000 ppm であると考えた方が妥当ではないかと農薬抄録は言っているわけです。

ただ、オーストラリアの抄録の方でも、ここにも少し書いてありますけれども、体重減少とか摂餌量の減少ということをちゃんととらえていますので、その評価を、高目を取るよりは厳し目を取る方がいいだろうということでは結論としてはいいんですが、あまり科学的根拠は実はないのではないかと思います。

先ほど、結構、有意差があるものを丸めた割には、ここは有意差がないのに強く取っているという、少し整合性に欠ける印象はあります。ただ、結論について文句をつけるつもりはございません。

以上です。

#### ○ 鈴木調査会座長

実は、会議の前に事務局で話していたんですけれども、これをどうするかという話で、亜急性毒性とか慢性毒性とかと比較をしますと、ここの交配前の雄のデータをもって充てようというのは、まるっきり一般の飼育しているときの話と同じ話になるので、それと比較しますと、亜急性毒性とか慢性毒性のところ、この用量ではほとんど影響が見られていないんです。ですから、その辺で、本当はこれをどのくらい取らなければいけないのかというような話は少ししました。大谷先生の指摘は非常にごもつともだと私も思っております。

ですから、ここのところで、これは取らなくてもいいのではないかとということになれば、ここの雄の NOAEL が 1 つ上に上がるのかなということにはなります。

#### ○ 大谷専門委員

それに関連して、オーストラリアの方は実は、この 0.59 mg/kg 体重/日というものをこ

ここでは取っているくせに、最終的な ADI のところでは無視しているんです。それは、今、先生がおっしゃったような総合的な配慮なのか。だったら、最初から取らなくてもいいではないかという気は少ししました。

○ 鈴木調査会座長

それは、NOAEL とか LOAEL というものは、一応、実験データに基づいて決めている量なので、それぞれの実験についてデータがあれば、そういうふうに決まってしまうんです。それで、ADI を決めるときにどれを根拠にしましょうかというようなときには、全体でながめたときに、これは果たしてラットの NOAEL としてふさわしいかというようなことになります。

例えば、2 世代の試験のところのラットの雄の交配前の投与期間というものは、そんなに長いものではありません。それと比べた場合に、より長期間のところと比較してみたときに、多分、ここの用量よりも高いところで影響がないとか、その辺のところを比較した上で、これはジェネリックのときの用量をどう考えるかというところの問題の応用ではあるんですけれども、それで総合的に決めるというようなことがよく行われております。一応、実験的には、この場合はこうですという話にはなっているだけです。

○ 柳井座長

そうしますと、いかがでしょうか。ここで議論していただくのは、やはり 10 ppm が無毒性量として妥当かどうかということなんですか。その辺はいかがでしょうか。

ほかの先生方、何かございますか。

津田先生、どう考えていらっしゃいますか。

○ 津田専門委員

それを決めている先生が、そこがあまり科学的でないとおっしゃればね。

○ 大谷専門委員

科学的でないと言い切るわけにはいかないと思うんですが、科学的かどうかを判断する材料が具体的にはない。散発的である、軽度であるとしか書いてごさいませんので、これをもって、私も先ほどは言い過ぎたと思うんですけれども、科学的であるかどうかを判断できないと思います。

ただ、オーストラリアの方がそういう科学的判断に基づいて、一応、ポジティブと取ったのであろう。彼らを信用するのであれば、ここはここで実験データとして 0.59 mg/kg 体重/日というものを取ってもいいのではないか。ただ、それを単純に、鈴木先生がおっしゃいましたように、これが一番低い NOAEL だから、それに 100 をかけてという ADI の決定

のところでは、もう一遍、その点を含めて検討し直した方がいいのではないか。そういう含みのあるデータとして考えた方がいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

わかりました。

○ 鈴木調査会座長

データの評価という点で見たときに、1,000 ppmの雄のF<sub>0</sub>の親のところの交配前で、餌のところでは0～7日と、21～63日、70～77日という限られたところで若干の餌の低下があって、体重の問題も散発的であったという形でしか書かれていないんです。次の世代であるとかそういったところでは、同じ交配前の期間でもそういう変化がないと考えられます。

それから、そのほかの一般毒性の方では、この1,000 ppmのところでは、こういう影響は見つかっていないとすると、これはやはりフロックだろうと考える方が妥当かもしれません。そうであるとすると、ここの実験でNOAELは1,000 ppmになってもいいのではないかという考え方になるかもしれません。

○ 柳井座長

ありがとうございました。あとのADIの設定のところでは、このことはやはり、もう一度、議論する必要があると思います。

それでは、引き続きまして「(2) 発生毒性試験(ラット)」及び「(3) 発生毒性試験(ウサギ)」に関しては特に御指摘はなかったということなんですけれども、24ページの9行目のラットの記載方法については訂正する必要がありますね。これは直っていますか。

○ 高橋評価専門官

直します。

○ 柳井座長

ここは直していただくということですね。

それでは、ほかになれば、少し時間が押していますので、25ページの「13. 遺伝毒性試験」について説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

「13. 遺伝毒性試験」でございます。結果は表13に示してございますとおりで、すべて陰性の結果でございました。

一部、布柴先生の方から、小核試験の結果の解釈についてコメントをいただいているところでございます。

それから、表 14 の方で、代謝物 H を用いた復帰突然変異試験が実施されておりました、  
そちらも陰性の結果でございました。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、布柴先生の方から御説明をちょうだいしたいと思います。

○ 布柴専門委員

説明といっても、とりたててすることでもないんですけれども、若干、小核試験①の 3,000 mg/kg 体重で投与して、16 時間、24 時間、48 時間処理したものと、2 番目の 750 mg/kg 体重、1,500 mg/kg 体重、3,000 mg/kg 体重というもので 48 時間処理という、その実験データを見ますと、ぼつぼつとポジティブと判断されるようなデータがあるんですけれども、この①では 3,000 mg/kg 体重で 48 時間のところで、コントロールが 0.02 であるのに対して 0.12 で有意に増加というふうに出ているんです。

それを確認する意味で、その次の②というものをやっているんですが、そこでは 3,000 mg/kg 体重で出てこなくて、1,500 mg/kg 体重で出てくる。それを見たときに、背景データの陰性の枠の中に、このポジティブとみなされる数値がはまり込んでいるわけなので、恐らく、これは少し疑わしいということで、2 番目の小核試験というものをやっています。

これでは完全にネガティブになっているので、トータルで考えてネガティブと結論したというような説明が後ろに、t-114 ページに書いてあるんですけれども、これまでこういうことを評価書の中に入れていたかどうかというのは私はよく知らないんですが、今までが入れていなければ入れていなくていいですし、入れていたのであれば少し補足的に書いておいてもいいのかなという気がします。

○ 高橋評価専門官

陽性のところに、下の脚注ぐらいで、例えば株によって陽性が出たとか、そういったものを入れている経緯はあるんですけれども、ここまで長いものを入れたものはあまりないので、何か表の下に書けるようなものがあれば、そこに入れておくのはいいかと思います。

何か文案をいただければと思います。

○ 柳井座長

それでは、後でやりとりしていただくということで、掲載するというご希望をお願いします。

あと、その他の試験については、先ほど説明されたところでございます。

そうしますと、今までの議論を踏まえまして、食品健康影響評価については、この剤につきましては可能だというふうに考えますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは、28ページの「III. 食品健康影響評価」について、事務局の方から説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

要所だけ説明させていただきたいと思います。28ページの「III. 食品健康影響評価」でございます。

28行目のところですけれども、今回の暴露評価対象物質をトリネキサパックエチル（親化合物のみ）と設定したというふうに記載してございます。

ここにつきましては、代謝物Bを含めるかどうか、先ほど與語先生の方からも解説をいただいているんですけれども、併せまして、29ページの方で根本先生から、やはり、この代謝物Bについては、特に親化合物の試験で評価できているのではないかとということで、特に加えなくていいのではないかとというようなコメントをいただいているところでございます。

それから、28ページの24行目のところなんですけれども、先ほど議論がありましたラットの発がん性試験のがんの記載なんですけれども、あそこでないような記載をしながら、ここでは一応、取り上げているところでございますので、ここの記載についても御検討いただけたらと思います。

最終的なADIでございますけれども、表15を見ていただきたいと思います。31ページになるんですけれども、イヌの1年間の慢性毒性試験でございますが、先ほど子宮重量を毒性として取ることになりましたので、雌の無毒性量が1つ下がりました、1.37 mg/kg 体重/日というふうに数字が変更になります。

それを受けましても、一番小さいものとしましては、先ほど来、議論のあります、30ページの中段にございますラットの2世代繁殖試験の0.59 mg/kg 体重/日という値が、一応、最小の毒性量となっております。

そうしますと、現在のところの提案としましては、この0.59 mg/kg 体重/日に基づきまして、安全係数100で除した0.0059 mg/kg 体重/日をADIというふうに提案させていただいております。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、まず重要なところとしましては、28 ページの 24 行目からでございますが、ラットの雄の前胃扁平上皮がん及び甲状腺ろ胞腺がん、雌で膀胱乳頭腫の増加という表現につきましては、先ほど今井田先生の方で御指摘されたところで、その修文について、こちらの方とも整合性を取っていただくというところで、今井田先生とやりとりしていただくということで、先ほどの今井田先生のおっしゃっていた表現に統一するというところでよろしいですか。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 柳井座長

あとは 34 行目ですけれども、代謝物 B を暴露評価対象に含めるべきかどうかということにつきましては根本先生の方から明快な回答をいただきましたので、必要ないということによろしいですか。

根本先生、いかがですか。

○ 根本専門委員

はい。

○ 柳井座長

あと、ADI 設定につきましては、先ほど大谷先生の方からの御指摘の議論で、ラットの 2 世代繁殖試験については、やはり再現性についても含めて、ADI 設定については少し根拠としては弱いのではないかということをおっしゃっています。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

先ほど、F<sub>0</sub> だけで見られたという表現をしていたんですが、抄録の t-92 ページを開けていただけますでしょうか。親動物の試験結果を見ますと、体重の変化、摂餌量の変化というところで、F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> ともに雄の 1,000 ppm で影響があって、なおかつ、と殺時の体重のところすと、F<sub>1</sub> の雌で、これらは対照群に比べて統計的に有意差を持って低いですというデータが出ていて、非常に微妙なのは微妙なんです。ここの 1,000 ppm の雄の体重変化、摂餌量については、散発的というようなことは前の本文中にはあるんですけれども、再現性がないわけではない。世代を超えて再び出ているという点では、これをとりあえず影響として取っておかざるを得ないのかなと思います。

一般毒性と違うところ、交配前の話というのが、これは餌の量として使うという話のことだけでして、この体重変化とか摂餌量の低下というのは、例えば交配中とかというようなところでも影響があったというようなことが書いてあるので、多少、一般毒性と違うフェーズが入ってはいるので、やむを得ないのかなというところもあります。

非常に微妙なので何とも言い難いんですが、再現性という点だけで言いますと、世代を超えて、同じ用量で影響がありますということになります。御参考までに申し上げておきます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

どうぞ。

○ 大谷専門委員

少し確認させていただきたいんですが、この表の「抑制」と書いてあるのは、有意というのはそういう、いつの時期にどの程度のということを統計的にどう評価できるのかどうか、よくわからないのですが、これが先ほど私が申し上げた科学的と言えるかどうかという根拠がないので、これだけでは少し、先生のおっしゃることもわかるんですが、私は厳密には判断しかねるということなんです。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

まさしく、そのとおりで、10,000 ppmとか20,000 ppmのところは全期間を通じて一貫して低かったとあるので、これは別の統計検定をしてみれば、明らかにそれは差がある。全期間でそういうことが起これば、ノンパラメトリックなどに持っていけば必ず差はつきますから、それはいいんですけれども、1,000 ppmのところが大変微妙ですね。これをどう考えるかということになると思います。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 大谷専門委員

もう一点よろしいでしょうか。この実験では、1,000 ppmの下が10 ppmである。2オーダー下がってしまう。それで一挙にどんと、非常に1,000 ppmのところ微妙であるのに、それを取るとNOAELが10 ppmになってしまうというところもあって、ここでこれを取ることが、その下が10 ppmであることも含めて、妥当かどうかという疑問も持ちました。

以上です。

○ 柳井座長

ほかの先生方、いかがでしょうか。

鈴木先生、よろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

少し待ってください。

○ 都築課長補佐

これは、この書き方ですと、この抄録だけを根拠に我々は話しているわけですから、毒性と取る方も自信がないし、否定する方も自信がないということかと思うんです。

あと、1,000 ppm の下がいきなり 10 ppm ということなんですけれども、これは農薬メーカーの気持ちが非常によくにじみ出ているものなんですけれども、植物成長調整剤ですので、そんなにたくさんかけるものではありませんから、10 ppm で ADI が決まってくれば、それでいいという用量設定の押さえだと思います。実際、これで ADI 占有率には問題ないということなのかと思います。

○ 大谷専門委員

わかりました。そういうことであれば、特にこれ以上、申し上げるつもりはございません。

○ 柳井座長

そういう意味では、今、議論し尽くされたと思いますが、繁殖試験についても少し微妙なシチュエーションにあるんですけれども、この ADI 設定については、一応、使えるというところでございます。

そうしますと、先ほど提案のありましたような形で、一番低いラットの混餌投与の 2 世代繁殖試験で、0.59 mg/kg 体重/日ということで、安全係数は 100 でよろしいと思いますので、ADI については 0.0059 mg/kg 体重/日ということで提案させていただきますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

どうもありがとうございました。

それでは、ここで、この剤についての説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

本日 ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果案としまして、農薬専門調査会

幹事に報告する予定でございます。なお、農薬評価書（案）につきましては、本日の御指摘を踏まえて修正をさせていただき、また御確認いただきたいと思っております。

ありがとうございました。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、すみません、5分ほどトイレ休憩ということで、そうしますと、15時47分ぐらいから始めたいと思っております。

（休 憩）

○ 柳井座長

では、時間となりましたので、再開したいと思います。引き続きまして、次の剤につきましては、ピリフルキナゾンの食品健康影響評価について審議を始めたいと思っております。

それでは、事務局より経緯を含めて御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、お手元の資料3に基づきまして、説明させていただきたいと思っております。このピリフルキナゾンでございますが、前回は昨年6月13日に初回審議がなされまして、その際に11点ほど先生方から追加要求を出されたということで、今回の2回目の審議ということになります。

本剤でございますが、評価書の6ページの方に本剤の概要が書かれてございまして、用途としては殺虫剤ということでございます。作用機序といたしましては、害虫の摂食行動を制御する神経系または内分泌系へ作用するというようなことが推定されております。本剤は新規登録がなされてございまして、バレイショ、キャベツ等に登録申請が提出されております。

先ほども申し上げましたとおり、前回の調査会におきまして、各先生方から11個のコメントが提出されております。そのコメントに対して申請者の方から回答が提出されてございまして、その回答の提出と同時に5ページの方の要約の下の方に書かれてございまして、新たに10項目の試験が追加として提出されております。

これから進めてまいります説明につきましては、このコメント対応と新たに追加された10個の試験、これとは別に各先生方からいただきました修正案等を中心に説明をさせていただきたいと思っております。

まず、動物代謝でございます。全体的に玉井先生の方から修正案等をいただいておりますので、適宜この評価書の方には反映させていただいております。

12 ページにまいりますが、ここに新たに追加された試験といたしまして「(6) ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験」が新たに追加提出されております。ラット、ビーグル犬とヒトの女性に由来する肝臓のミクロソームと SD ラットとイヌからとった鼻腔粘膜のミクロソームを使って代謝の比較試験を実施しているものでございます。

結果につきましては、13 ページに書かれているとおりでございまして、結果の詳細についてはその下の表 8 に示されているとおりでございます。

結果でございますが、ピリフルキナゾンについて、*in vitro* の代謝に定性的な差異は認められておりませんでした。また、ヒト及びイヌにおいてもラットと同様の経路を経て、代謝を受けるものと推察されております。更には、鼻腔粘膜における代謝についても肝臓での代謝と同質のものであったという考察がなされております。この試験につきまして、11 行目にところに根本先生からコメントが出されております。

このコメントは事前にいただいたものなのですが、事前に申請者の方にこの結果の考察について、もうちょっと見解がいただけないものかというようなコメントを出されておりました、申請者からのコメント、回答なんですけれども、これは先ほど先生方にお配りいたしました、4 枚紙で構成されている別紙の方に申請者からの回答案が出されております。

動物代謝につきましては以上でございまして、先ほどの特に根本先生から出されましたコメントについて、また根本先生から補足がございましたら、御説明いただきたいと思えます。

以上です。

○ 柳井座長

それでは、コメントと追加要求事項を中心しておりますが、とりあえず問題となりますところで、7 ページを開いていただきたいと思います。16 行目のところで玉井先生の方から修文がありますので、これについて玉井先生の方から説明をお願いします。

○ 玉井専門委員

16 行目はこれで結構ですけれども、1 か所だけ、表 1 の一番下のピリジンラベル化した方の半減期のところですが、ここも「\*」と「\*\*」を付ける必要があると思えますので、ここだけ加えてください。

○ 柳井座長

そして、8 ページの血中濃度推移の続きでございます。玉井先生からの修文で、事務局の方から適切な記載方法がございましたら御指摘をとということで、これはいかがですか。

○ 玉井専門委員

これはもう結構です。

○ 柳井座長

次の「(2) 排泄」なのですが、これについては玉井先生の方から修文がありました。9行目のところですが、糞中のところですね。これについて、玉井先生の方から説明をお願いします。

○ 玉井専門委員

吸収と未吸収というのはこの間も話題になりましたけれども、その辺を区別して書いたかどうかという意味で、この訂正で結構かと思います。

○ 柳井座長

わかりました。その後は特にありませんで、12ページ目に行きます。追加試験ですね。「(6) ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験」について新たに実施されたということなのですが、これについては根本先生の方から、かなり長文の御指摘をいただいているんですけれども、根本先生の方から、これをかいつまんで説明をお願いします。

○ 根本専門委員

これはなぜ出てきたかという、わざわざ出す必要もなかったのではないかと思ったんです。ヒトに関するデータはこれまでほとんどデータとして出てこなかったわけでありましてけれども、ここではヒトに対してのデータが出てきたということで、そうすると当然それで比較しなければいけないということなのですが、この評価の前提といたしまして、幾つかの動物種で同じような代謝がされていたらヒトでも同じだろうという、それを前提に評価していくのでありますけれども、それかどうかということをよく見てみたんです。

表8は抄録の329ページ。こちらの方が見やすいと思うんですけれども、それで見ますと、ラットとかイヌでは代謝物B、C等が肝臓でも鼻腔粘膜のミクロソームでもメインのメタボライトということで得られているわけです。ところが、ヒトではどうかというと、ずっと下の方を見ていって、その他の合計。つまり微量未同定代謝物の総和ということで、70%がそういうことになっています。これはいわゆる実験としても、70%のものが微量で未同定ということは考えられないので、これは何であるかということなんです。

この微量未同定というのは、ラット、イヌでもかなりのパーセンテージで認められるんですね。そういうことで、これが何であるかということが問題なんですけれども、企業のコメントとしては、これは代謝がかなり早く進んでいった結果、そういうものが得られたのではないかということを行っているわけでありまして、本当に代謝が早いかどうかというのも、例えば途中の代謝物Bというのもあって、それが更に代謝されていてというよ

うな、そういうことも調べていないわけでありますので、本当にヒトとラットとイヌは代謝経路が同じかどうかというか、主たる代謝物が果たしてどうかというのが疑問に思いましたものですから、このコメントをいただいたということです。

生のデータが付いておりますので、これを御覧になると一目瞭然なんです。2ページ目の左下がヒトのマイクロソームを使った場合です。2ページ目の上がラットとイヌですか。この肝臓ですね。4ページが鼻腔粘膜のマイクロソームですので、これは代謝があまり多くっていないのではないかとということが考えられますけれども、2ページ目の肝臓について見てみますと、代謝物Bはこれでいいますと4の01というものなんです。01というのはヒトではほとんどないということでありますので、もっと短い時間のインキュベーションで01というのがあるって、これがインキュベーションを長くすると減って行って、ほかのものに変わっていくということがわかればいいんでありますけれども、どうもそういうデータなしに会社側のコメントがあったということで、そこも問題ではないかと思ったんです。

○ 柳井座長

ありがとうございました。修正どおりでよろしいということですね。

○ 根本専門委員

修正というか、私はラットとイヌはいいと思うんですけども、ヒトも同じだというのは、ここでは言えないということです。

○ 柳井座長

申し訳ありません。そうしますと、別紙のことに関しても説明いただいたんですけども、この申請者からの回答については、特にこれでよろしいということですか。

○ 根本専門委員

ですから、未同定の大半は溶媒先端に行っているということですが、実験として未同定代謝物が一番多いという、それがどうも実験としては成り立たないのではないかと思います。

○ 柳井座長

ということは、根本先生としましては、この御指摘に対する申請者側の回答が不十分だったということで、どのようにしたらよろしいですか。

○ 根本専門委員

まず最初に、個体差があるのではないかと。ヒトの場合は個体差が大きいということで、ここら辺でそうだよということで答えをいただけたら、それでよかったですけれども、1

0名分をプールしたという言葉で書いてあるものですから、そこら辺で個体差ということは考えなくていいということでもありますので。

○ 柳井座長

やっと理解できました。

○ 鈴木調査会座長

これはヒトのミクロソームを売っているんだと思うんだけど、どういうふうに解釈すればいいんですか。

○ 根本専門委員

これは日本ではなくて、大体フランスから輸入しているんですね。そういう民族的な違いもあると思いますし、このデータは要らなかったと思います。

○ 鈴木調査会座長

無ければ無いでどうってことはないんだけど、難しいですね。

○ 都築課長補佐

扱いとして、イヌとラットの比較はできるということなので、もうその部分だけ書き出して、参考程度で付けておくなら問題ないかと思います。

○ 根本専門委員

参考としていただいて、ヒトも同じだというふうに書いてあるところは訂正していただきたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

多分オーバースペキュレーションにはなると思うんですけど、これだけパターンが違っていった場合、何か代謝経路からして違うということを考えないといけないんですか。

○ 根本専門委員

時間的な経過ですね。そのデータがあればいいんですが。

○ 鈴木調査会座長

わかりました。

○ 柳井座長

ということで、ヒトの表現については特に採用しないで、ラットとイヌということで、参考データとするということをお願いします。

説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

続きまして、植物代謝の方でございます。植物代謝の方から2点、與語先生から追加資

料要求事項が出されております。

まず1点目でございます。16ページになります。内容でございますが、葉と根における放射能濃度の減衰について、申請者の方は最初は植物の肥大成長に伴う希釈に起因するものと推察されたというような考察をしていたんですけれども、この考察というのは不適切であろうというように指摘がありました。したがって、今回はこのコメントに対しての回答もその指摘に従いまして、該当部分を抄録の方から削除するという回答案が出されておまして、與語先生の方からも修文どおりで結構ですというような了解の回答をいただいております。

2点目については、17～18ページにかけてでございます。こちらのコメントでございますが、レタスの結球と葉における放射能の濃度の減衰について、植物の肥大成長がおおむね停止した時期に処理及び収穫を行ったためという考察が最初はなされていたのですが、この考察も不適切なのではないかというような内容のコメントが出されておまして、申請者の方からも不適切であったというような回答が出されております。この回答案につきましても、修文どおりで結構であるというように了承の回答をいただいております。

そのほかに植物代謝の方で15ページに戻ります。「(2)はつかだいこん」の部分で一部修文案をいただいております。

その点につきましては、以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、ここままで確認をしたいと思えます。まず最初に問題になりますのは、15ページの1行目のところ。與語先生からの御指摘なんですけれども、これについて御説明をお願いします。

○ 與語専門委員

15ページの抄録のところに関しては、このとおり直していただければ結構ですし、文章中の修文をしてあるところに関しても、事務局の修文どおりで結構だと思います。

○ 柳井座長

そして、16ページの追加資料要求事項については回答どおりで、考察を抄録から削除するというところで、與語先生の方で了解ということよろしいですか。

○ 與語専門委員

結構です。

○ 柳井座長

16ページで、レタスの10行目のところで修文をいただいております、17ページに行

きまして、やはり同じようなことで、6行目に関しては同じような御指摘があって、申請者の方からは考察を抄録から削除するというごさいますが、この2点につきましてはよろしいですか。

○ 與語専門委員

これも結構です。

○ 柳井座長

もしほかに御指摘がなければ、土壤運命中試験から説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

土壤中運命試験から亜急性毒性の項目まで特にコメント等はございませんでしたので、続いて28ページの3つ目の追加資料要求事項の方にまいりたいと思います。この追加資料要求事項については、柳井先生と高木先生より前回出されたものでございまして、内容でございまして、この1年間慢性毒性のイヌで認められた鼻腔の嗅部単核細胞浸潤について、軽度及び中等度の所見については毒性とせずに、重度の所見について毒性とした根拠について再考察するということ。

また、背景データを示してデータの比較をして、この所見についての毒性学的な意義をはっきりさせてほしいということ。更にはこのピリフルキナゾンの炎症惹起性の有無についてもしっかりと考察してほしいというようなコメントが出されております。

このコメントに対しまして、以下の回答が出されているんですけども、かの回答を出すために先ほど説明いたしました、イヌとラットとヒトを用いた *in vitro* の代謝比較試験と29ページの「(3) 1年間慢性毒性試験及び6か月間の回復試験」と、40ページにあるその他の試験の「(3) イヌ末梢血及びリンパ節を用いた免疫学的試験」というような追加試験のデータが提出されております。まずこれらの試験について説明した上で、申請者からの回答についての概略を説明させていただきたいと思います。

先ほどの *in vitro* の比較試験につきましては説明させていただきましたので、29ページの(3)の回復試験を設けた慢性毒性試験の方を説明していきたいと思います。

この試験については、ビーグル犬を使ってカプセル経口投与によって試験が実施されております。この試験の目的なんですけれども、1つ前のイヌの1年間慢性毒性試験で認められた鼻腔病変の再現性を確認するというような目的と、その変化の免疫学的な意義。これは後ほど説明いたしますが、この意義を検討するために実施されたものでございまして。

最高用量群の雄で軽度、また雌では中等度の鼻腔嗅部の単核細胞浸潤が認められたんですけども、これらの所見については軽度及び中等度であったということと、6か月間の

休薬期間を設けたことによって、この病変が可逆性である可能性が高いということが示唆されたという結果に至っております。(3)における無毒性量としては、最高用量群の5 mg/kg 体重/日が妥当であろうというような考察がなされております。

40 ページにまいりまして、その他の試験の「(3) イヌの末梢血及びリンパ節を用いた免疫学的試験」が行われております。この試験はイヌの慢性毒性試験と先ほど説明した6 か月間の回復試験を設けた試験において、鼻腔病変が認められたということで、この病変の発現機序を解明するために試験がなされたものでございます。

結果につきましては、41 ページに書かれておりますとおり、各解析を行った結果、ピリフルキナゾンの免疫学的な影響は認められなかったという結論に達しております。

以上の試験の結果等を踏まえまして、ページで申し上げますと、先ほどの3番目の追加資料要求事項、28 ページでございますが、ここで各先生方から出されたコメントに対しての考察がなされております。

まずは単核細胞浸潤の所見について、軽度、中等度の所見については、毒性所見としてはみなさずに、重度のもののみ所見としてとった理由についての申請者解答が出されております。

そもそもこの単核細胞浸潤についての明確な発生機序を明らかにすることはできなかったとありました。また、臨床症状の観察においても特に異常がなかったということで、少なくとも軽度ないし中等度の病変では生体機能に悪影響をもたらすものではないというような理由で、これらの所見については毒性とは考えておりませんでした。

一方、重度の症例につきましては、粘膜上皮の変性や壊死及び神経変性を伴っていたということで、恐らく嗅覚機能に対して影響を及ぼす可能性があるだろうということで、毒性所見としてとらえているような考察がなされております。

下の方にまいりますが、29 ページの(3)の休薬期間を設けた試験でも説明いたしましたが、この単核細胞浸潤という病変は、休薬期間を置くことによって回復するということがございましたので、この病変については可逆性である可能性が高いということが示唆されております。また、免疫学的な解析によって、このピリフルキナゾンは全身免疫機構には影響を及ぼさないだろうというようなことも明らかとなっております。

更には、先ほど動物代謝の方でも御説明いたしましたが、*in vitro* の代謝系で代謝比較試験を実施したのですが、このイヌに認められた鼻腔の病変というのは、特異的な代謝物の存在によるものではないということも考察として述べられております。

以上のような試験結果を総合的に判断いたしまして、最終的に申請者の方が提案してお

ります、このイヌの慢性毒性試験の無毒性量といたしましては、1.5 mg/kg 体重/日という値を提案しております。

この3番について、申請者から出された回答につきましては、柳井先生から28ページと29ページの箱の中に囲ってございますようなコメントをいただいております。

29ページの(3)の試験についての無毒性量の取り方についても、柳井先生から御意見をいただいております。

このコメントにつきましては、以上です。

○ 柳井座長

これは1つの毒性の大きなポイントとなりますので、この点について審議していただきたいと思っております。

追記資料要求事項3のところ、私と高木専門委員の方から追加事項を要求したんですが、このイヌの1年間反復経口投与試験で観察された鼻腔の単核細胞浸潤についての発生機序について明確にするということを要求しまして、特に先ほど説明がありましたように、重度のものを毒性としてとって、それ以下のものについては毒性とはとらなかったということについての考え方を前回指摘したわけですが、これについては今回も申請者の方からは、より詳細な説明をしてきて、同じような考え方であるとは理解しております。

なぜ私の方でこの鼻腔の単核細胞浸潤にこだわったかということなんですが、病変の程度があまりイメージとしてわかかなかったというのがありまして、これについては先ほど事務局の方から写真がありましたということなので、配っていただきました。これを見ますと、どうも右の方の8番は軽度なんでしょうか。

○ 都築課長補佐

そうです。右下8番が軽度な単核細胞浸潤が見られた像です。

○ 柳井座長

7番が重度ということですね。申請者の言うこともわかりますが、その辺は議論する余地があると思っております。この点について今井田先生、いかが考えられていますでしょうか。

○ 今井田専門委員

病変の程度を分類すれば軽度、中等度、重度というのがわかるんですけども、だからといって、重度の方だけとって、軽度とはとらないということは、これだけでは言いにくいと思っております。コメントが難しいです。

○ 柳井座長

ほかの先生方、いかがでしょうか。確かに今井田先生のおっしゃるとおり、ちょっと微妙ですけれども、軽度の方はこれくらいは自然発生のイヌをよく見ているわけですから、それについては、これくらいあってもあり得るかなという気はするんですが、そういう意味ではちょっと微妙ですね。

#### ○ 鈴木調査会座長

難しいと思いますね。恐らくメーカーの方から来た話を総合すると、あまりイヌの鼻でこれだけ細かく調べたという経験が蓄積されていない。そのためにほとんど見ていないというのは、私はわかるような気がするんです。

一応そうすると背景データと比較してくださいという話もあったんですけども、背景データはないですよという話もあって、そのことについては、やむを得ないと思います。詳しく調べたんだろうと思いますが。

そうすると、ここの病変のところでは単核細胞の浸潤については、この写真上、恐らく赤紫に出ている小さな細胞を単核細胞と考えていいんですね。それだけ確かに重度、軽度という話のところは、割と素人目にもわかりやすいので、区別はちゃんとやられているなということになると思います。

その次にこれがどういう意味合いを持ってくるのか。一応メーカー側はこれらの病変が薬物によって引き起こされたということについては認めているので、そうするとどこからが悪い反応なのかという話になるんだと思います。

これもさっき言ったように、あまりデータの蓄積がないわけですから、何らかの形で考えるしかなくて、それについてはメーカーは追加実験も行って、いろいろな検討をしたわけですから。その中で恐らくメインの危惧は免疫毒性といったようなことが起こるのではないか。それを示唆しているのではないかということを考えて、いろいろな実験をしたように見受けられます。

そうすると代謝の方からすると、どうも鼻に局在して特殊な代謝物ができるわけではないということになると、一旦吸収されて、後に肝臓で恐らくはメインに代謝されて、それは血行性にいろんな場所に行くとすると、鼻のところの話で免疫毒性があるとすれば、そのほかの例えばリンパ節全般にわたること。

例えば喘息みたいなことと合わせれば、肺とか気管支みたいなところ、粘膜全般で考えれば消化管みたいなところ。これも一応やってくれていますね。そういったようなところで同じような変化があるとすれば、ちょっと考えなければいけないということで、一応調べてみたら、それはあまりなくて、なおかつ臨床症状を伴うような免疫介在性の変化とい

うのもなかったとは言っていますね。

それからすると、わけはわからない、機序はわからないと彼らも言っているんですけども、鼻のところと単核細胞の浸潤があって、なおかつどうも組織破壊も起こるようなところまで行っていて、それからすると重度のところでは嗅上皮の破壊があるとすれば、これは健康影響ではないかと考えるという筋で読み取れるのかなと思っています。ただ、これは私の解釈なので、間違っていたら御指摘いただければと思いますけれども、とりあえずはそこまでの話です。

回復性がどうのこうのというのは、二通りの解釈になると思います。このところでは、1つは薬物に起因した変化だったよというのが示唆されるということと、そんなに固定的になってしまう病変ではなかったよというところの二通りの話が言えるのではないかと考えています。

○ 柳井座長

ありがとうございます。鈴木調査会座長の方でおっしゃったとおりだと思うんですが、やはり一番議論になるところは、単核細胞浸潤をどの辺りで線引きするか。それは薬物に起因した変化であるし、休薬によってなくなるということは明確な薬物の影響が考えられるんですけども、その辺を線引きできるのかというところで大きな議論が前回もあったのではないかと考えています。

○ 津田専門委員

私は全然わからないんですが、これはほかの言葉で言うと、どういう単核細胞なんですか。

○ 柳井座長

リンパ球です。

○ 津田専門委員

そうしますと、これは軽度には浸潤は普通に見られるものでもないんですか。

○ 柳井座長

自然例などだと、野外で生活しているような犬ですと、鼻かぜも結構引いていましてね。

○ 津田専門委員

それと今ここで言っている嗅部粘膜上皮の変性壊死、あるいは神経の変性とは必ずしもそれが重度になったら、それが起こるというものでもないですね。

○ 柳井座長

ただ、それがわからないんです。

○ 津田専門委員

明確な関連はわからなくて、正常なところでもリンパ球の浸潤があるとすれば、それが起こらない範囲はネグってもいいのではないですか。

○ 柳井座長

ですから、その辺が例えば単核細胞の浸潤とこのリンパ球浸潤、一種の炎症の結果として、上皮が壊死する可能性は高いのではないかと思うんです。

○ 津田専門委員

でも、出ているのはその上です。出ていないところは出ていないとして、それは普通にリンパ球の浸潤はあり得るものであって、いつもあるんだったら、それは正常の範囲としてネグるといふか、毒性と認めないということではいけないんですか。

○ 柳井座長

その辺の線引き。

○ 鈴木調査会座長

今のを簡単に言うと、単核細胞の浸潤が大きいというのと、壊死性の変化が嗅上皮といったところにある。その両方があったら悪性だけれども、片方だけだったらいよいよという意味ですか。

○ 津田専門委員

まず正常な状態を超えているというときは、やはりとるべきだと。そうしたら正常の範囲に中等度、軽度はある。それから、ほかの変性がある。これは別の可能性がありますから、当然とるべきですけれども、そこがないんだから中等度、軽度はとらなくてもいいのではないだろうということですか。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

○ 高木専門委員

この表を見る限りにおいては、コントロールはゼロなので、正常の範囲は超えていると見るべきなのではないですか。

○ 津田専門委員

それはもう病理の先生の判断です。

○ 柳井座長

今井田先生、いかがですか。

○ 今井田専門委員

これは本当に難しいところなんですけれども、壊死まで起こっているのは勿論毒性ととるべきなんです、軽度といいますか、ごく軽いリンパ球の浸潤というのは普通の場合でも当然あります。ですけれども、中等度のリンパ球の浸潤となると、それは炎症を起こしているということの一つの表れであるといえます。ですので、中等度の炎症性の細胞浸潤があるということは、何らかの炎症はその時点で起こしていると見た方がいいと思います。

そうすると、中等度をどちらに付けるかということになるので、さっき高木先生が言われたように、病変として対照群で出ていないというのは、やはり重視しなければいけないのではないかと思います。

○ 柳井座長

ほかの先生方、いかがですか。どうぞ。

○ 見上委員長

ちょっと気になることなんですけれども、この程度の場合に限って休薬等をすると元に戻るというのは、可逆性と書いてある言葉がどこに絡むかによって判断できるのではないかと思います。

普通の鼻腔粘膜辺りのことは知らないけれども、こういうリンパ球が神経辺りに入ることがありますね。鶏のマレック病はそうなんですけれども、ああいう場合はこの軽度というものは、ほとんど症状も表わさないし、ただあるという感じの例が結構あるので、元に戻るというところをどうやって判断するかによって違うのではないですか。中等度はリンパ球がどれだけあるかによって判断するのかな。回復するというのは、すごく大きなポイントだと思います。専門ではないですけれども、病変を見ていた感じでは、そんな感じがします。

○ 柳井座長

回復するということは、薬物がなくなれば元に戻るとのことなんです。

○ 見上委員長

炎症を起こしてしまうと、もう多分そうではないと思うので。

○ 鈴木調査会座長

今井田先生の話だと、中等度は炎症ととらえるべきだろうということでしたね。

○ 今井田専門委員

要するにどういうメカニズムで起こっているかというのがわからないんですけれども、リンパ球の浸潤は通常は炎症の変化として起こり得るわけですので、そういうふうには判断すればいいと思います。

先ほどの意見で、この可逆性云々という話がありましたけれども、神経のところはわかりませんが、こういうところの部分ですと、普通の炎症ですと、その炎症の原因になるものがなくなれば、元に戻りますね。だから、この被験物質を投与している間は病変が起こっていると。それが炎症の病変であったとしても、それはたとえ休薬すれば元に戻る変化だとしても、被験物質によって起こっているのであれば、やはりそれは変化としてとらえるべきだと私は思います。

○ 鈴木調査会座長

この追加資料の話を回答資料3の5ページ目に結論めいた話があって、最後の数行です。今、議論していたようなところで、細胞浸潤の炎症の話と細胞の変性壊死との関係が判断として示されている部分だと思います。

したがって以降のところ、その前にリンパ細胞のことについて書いてあるんですが、それは置くとして、とりあえず単核細胞浸潤以外に組織学的異常がなかった用量 1.5 mg/kg 体重/日を NOAEL と判断し、細胞浸潤に加えて嗅部粘膜の変性壊死及び神経線維変性を伴う重度の症例が見られた用量 5 mg/kg 体重/日以上を毒性用量と判断したと彼らは結論しているんです。

今井田先生の見解は、この話に比較的近いかなと思って聞いておりましたが、いかがでしょうか。違うんですか。

○ 今井田専門委員

炎症性の変化を起こした場合を毒性ととるかどうかということですね。この理論で行くと、炎症を起こしていても、それはいいんだけど、炎症を起こして、なおかつその上で、変性壊死なり、そういうものを起こした場合だけを毒性と考えますよと。けれども、普通の炎症は毒性と判断しませんよという解釈ですね。それはそういう解釈でいいのでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

ちょうど中等度というところの解釈が誘発性なのか自然発生性なのかというところの微妙な解釈になるのかなと思って見ていたんです。私たちはそこら辺は組織図を見ただけでは判断できないので、専門家のジャッジをお願いするしかないかと思っていたんです。

○ 柳井座長

回復群では全く軽度も中等度も重度もなくなっていますので、そういう意味では何らかの検体投与との影響があったとは言えるのではないかと思います。その辺をどう考えるかと。要するに中等度以上は毒性だけれども、軽度だったら入らないと。その線引

きは非常に微妙なところですよ。

○ 鈴木調査会座長

明らかなのは、嗅上皮の変性とか壊死がある。神経細胞にも変性がある。これは悪影響であるというのは、とりあえず明らかとしてよさそうですね。

○ 柳井座長

そういうことからしますと、変性のあった重度を中心に明らかな毒性として認識することは、一つの考え方だと思います。そういう意味で、このメカニズムがはっきりしていれば、指摘した私としてもクリアーに理解できるんですけども、その辺のメカニズムがわからなかったという。

○ 鈴木調査会座長

完全にはわからないけれども、一応免疫毒性が起こるのではないかというような仮説に対しては幾つか調べていて、それについては否定的なデータが出てきている。

○ 柳井座長

ある程度の説明はいただいているので、あと局所の免疫反応であるということは理解できますので、その辺は総合的にこの中でいろんな意見を出していただいたので、ある程度の結論としてはあれですね。

○ 鈴木調査会座長

ちょっと煮詰まってしまったから、とりあえず。

○ 津田専門委員

先生、教えてください。もしリンパ球の浸潤だけであって、炎症が見られなければいいわけですね。

○ 今井田専門委員

リンパ球の浸潤自体を炎症とみなすと思います。

○ 津田専門委員

でも、程度で、先生が見られたのは炎症のレベルなんですか。私もわからなかったのは、90日間で30までやっても、そこには炎症反応が出るとしたら、90日間で出なくて、1年間経ったら出て、やったら終わってしまう。そんなに長い炎症というのはあるのかなと。

もし何かの形で生理的な状況で、私は見ていないから、その判断はわからないんですけども、それがちょっと増えているだけだとすれば、それはあえてとらなくてもいいのかなと思ったんです。

○ 今井田専門委員

一応、病理学的な総論から言いますと、リンパ球の浸潤というのは慢性炎症のときに起こってくるので、先生の言われる長いことが起こるからこそ、リンパ球の浸潤がしているということなんです。

○ 津田専門委員

よくわかりました。

○ 鈴木調査会座長

4 ページのところに、実は今、議論になっていた炎症惹起性に関してのメーカー側からの見解があります。一番下のパラグラフのところにあると思います。本剤の炎症惹起性に関してはこのところからが書かれている部分です。本試験においても鼻腔の嗅部粘膜固有層のリンパ球を主体とした単核細胞浸潤以外には、検査組織のいずれにおいても炎症性病変は観察されなかった。つまり鼻腔のところには炎症があったというふうにもとれるんでしょうけれども、また鼻腔においても細胞浸潤の誘発に関連づけられる細胞障害、あるいは組織障害は認められず、反応細胞のリンパ球系の単核細胞が主体で、好中球などの通常の炎症時、これは急性炎症ですが、それに見られる細胞浸潤や水腫などの炎症の兆候ですが、そういう反応は見られなかった。

慢性炎症時にはリンパ球や形質細胞などの単核細胞が浸潤することはよく知られていますが、この症例では慢性炎症を示唆をするような所見は、いずれの組織においても認められていない。

そのほかに追加試験で実施したリンパ球のサブセットの解析とか、血中のイミノグロブリン。これは IGG と E と M か何かが調べられていたと思いますけれども、それについても検体投与による影響は見られなかったということからすると、この検体には炎症惹起性はないものと解釈されたと言っているんですけれども、たまにはあるけれども、全身的に見た場合にはないよという意味なんですね。

○ 柳井座長

矛盾しますけれども、そうでしょうね。

○ 鈴木調査会座長

原因は不明ながら、出るのは鼻腔の嗅部粘膜固有層に局限した一種の局部免疫反応として解釈するのが妥当だろうということが書かれていて、さてどうしようというものです。今まではあまりよくわからない話にはなっているんですけども。

○ 柳井座長

今までさまざまな可能性と御意見を伺ったということなんです、そういう意味では確

かにリンパ球の浸潤が重度であって、粘膜の変性壊死が起こっているということが明らかな毒性だということは、皆さんも御理解のとおりなので、それは一つの事実だと思います。

○ 鈴木調査会座長

提案なんですけれども、ここの話をいつまでやっても仕方がないので、次のところで恐らくラットとかマウスにも鼻に類似の変化があるので、これは種を超えて同じ影響があるのではないかというコメントが出されていたと思うんです。そちらの方に行って、その回答と合わせ技でもう一度考えてみたらいかがですか。

○ 柳井座長

ありがとうございます。おっしゃるとおりでございます。どうぞ。

○ 大谷専門委員

これまでも例えば肝臓の変化、私は専門ではないのであれですが、議論を伺っておりますと、反応としては出る。しかし、それが毒性としてとらえるかどうかという議論はあって、反応だけでも毒性ではないから、これは毒性ととらないようにしようという解釈はあったと思うんです。それに近い議論ではないかと思うんです。反応は物があるわけですから、それに対して反応する。これは細胞レベルで動いているから、より強いかもしれませんが、それは毒性としてとらえなくてもいいのではないかということであれば、それはなしでもいいという。これまでもそういう議論があったとは思いますが。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。そういう意味では、鼻ということについて総合的に考えて、もう少し動物種を考えながら、後でもう一回総合考察したいと思います。イヌの鼻については議論が出尽くしたと思います。

続けて説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

先ほどもありましたので、動物種を超えてという内容で、根本先生から追加資料要求事項が出されておりますので、そちらの方を飛ばして説明させていただきたいと思います。

34 ページの 8 番目でございます。内容でございますが、動物種を超えて鼻粘膜に症状が発生しているということについて、まず 1 番目にしっかりと発生機序を考察してほしいということが出されております。

また、マウスの方で好酸性状態が認められておりまして、ラットでは雄のみの所見なんですけれども、鼻炎が認められているということで、これらの所見は同じものとして考え

てよいのかということ。

更に3番目として、ラットで認められた鼻腔鼻炎が雄のみに認められたことについて、考察してほしいということでコメントが出されております。

回答なんですけれども、まず鼻粘膜に所見についての発生機序についてなんですけれども、病変の発現部位とか形態像が種間で異なっているということで、恐らく病理の発生機序も異なるものであろうという回答がなされております。しかし、発生のメカニズムの詳細についてはわからないままであったというような考察が出されております。

2点目でございます。マウスで好酸性の状態。ラットの方で鼻炎が認められて、これらは同じ所見なのかということに対する回答です。こちらはラット及びマウスに認められたこれら鼻腔の病変は、いずれも対照群の動物にも観察される自然発生性の病変と質的に差がなかったことから、長期間にわたって高用量を投与されたことによって、粘膜が何らかの影響を受けて、病変が発生しやすい状態に陥ったものと推察しております。

3番目でございます。雄ラットにだけこの鼻腔の鼻炎が認められた理由なんですけれども、ピリフルキナゾンがラットの雌でエストロゲン様作用を示した結果、抗炎症作用が強く発揮されて、この鼻炎の発生頻度が出されるのか。奨励されなかったというのが考えられたというような考察を出しております。申請者から出された回答については、根本先生からコメントが出されているのと同時に、柳井先生から2点ほどと質問が出されております。

8番目につきましては、以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。マウス、ラットとも鼻に病変が出るということでございますが、それについて追加資料要求事項の8を要求していただきました。動物腫を越えて鼻粘膜に症状が発生しているということについての発生機序を考察するという点に関しましては、あまり明確なことがいろいろな実験を考察されているんですけども、明確な結論は得られなかったということなんです。そういう意味では鼻にはこの剤がかなり影響しているということはあるんですが、それが本当に毒性かどうかということに関してもいろいろと議論があると思います。

私の方で高齢マウスでの鼻粘膜における好酸性小体の背景データを示せということなんです。これについては事務局の方からデータをいただきまして、私の方はマウスの鼻については詳しく見た経験がなかったんですが、好酸性小体については非常に高齢マウスでは多いということが載っていますので、これについてはある程度理解できると思います。

ただ、有意な増加を示すということについては、やはり最終的なメカニズムはわからないということでございます。

ラットでは呼吸部を中心とした炎症性変化ということなんですが、これについても雌ラットの鼻炎の発生した理由というのは、34 ページの真ん中辺りにも出ているんですが、本剤がラットのメスでエストロゲン作用を示した結果、作用が強く発揮されて、鼻炎の発生頻度が招来されなかった可能性が考えられたというような考察をされているんですが、これについても根拠をもう少し明らかにしていただきたいという印象を持ちました。

そして、最終的なところは、イヌとラットについての鼻粘膜における炎症なんですが、これについて、全体としての免疫毒性はなかったということ。しかしながら、局所の免疫反応があるというようなことを述べられていますので、その辺が混乱しやすいのかなと。

免疫毒性という立場に立って見たところ、そういう免疫反応を引き起こすような要因があるのかが疑問になりましたので、単なる疑問としてそこにコメントをしました。しかしながら、結論としては今のところはだれにもわからないということです。

あと、根本先生からもコメントをいただいています。根本先生、よろしいでしょうか。

○ 根本専門委員

これでよろしいかどうかは、病理の先生に判断していただきたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

これも回答書の資料 8 をもう一度見ながら議論をしないと、言葉だけが先走ってしまうような気がします。回答資料の 8 の 1 に表 1 として、ラットの 2 年間の発がん試験での鼻炎の発生頻度、表 2 にマウスの発がんにおける好酸性小体の発生頻度が出されてきております。ラットの方だと雄の 1,300 ppm のみで有意な増加があって、これは勿論コントロールでも出てきているので、この 1,300 をどう見るかなんですが、やはり薬物によって引き起こされている可能性は否定できないし、そういう書き方になっていると思います。

好酸性小体についても勿論、加齢性の変化があるんですけども、雄でも雌でも 1,000 ppm と最高用量では高くなっていて、これはやはり薬物によって引き起こされた変化だろうとは言えるのではないかと思います。

この解釈、イヌの話がその次のページに出っていますが、イヌはさっきやったので、とりあえずラット、マウスの方に限りますが、ラットについては雌では非常にコントロールが出るのが少ないし、1,300ppm の高用量でもコントロールよりも更に低い。その他の用量では出ていない。こういう特色がある。

実際上は鼻炎もしくは好酸性小体という形で、反応が起こっている細かい場所とか反応

の様式とか、そういったものは、種によって違いそうだということは書いていると思います。ただ、仮にマウスの場合の加齢性の変化があったとしても、やはり薬物によって増強されているらしいという話のところがあるのではないかと思います。

その辺のところではいろいろ考えると、どうなんでしょうか。イヌのときもそうだったんだけど、鼻に確かに変化が起こって、それがどうも本当に直接的に例えば非常に若い時期から何か特異的な変化を引き起こすかということ、どうもそうではないけれども、高用量ではメカニズムはわからないものの、何らかの反応が引き起こされている。その辺のところでは何を持って悪性と考えるかということに議論を集約すれば、このラット、マウス、イヌの話はもしかしたら割と、今のところメカニズムがわからないというもどかしさはあるものの、結論は得られるのではないかと考えているんですけども、いかがでしょうか。

○ 柳井座長

今の鈴木先生からのコメントなんですけれども、いかがでしょうか。津田先生。

○ 津田専門委員

今の鈴木先生の説明は難し過ぎて、ちょっとよくわかりませんでした。結論的に言うと、どうなんですか。

○ 鈴木調査会座長

結論的には、要するに NOAEL という話で言うと、例えばさっきのイヌの話で言えば、5 mg/kg 体重/日で見られた変化というのは、やはり変性もあるというようなことで、LOAEL と考えるのかなというふうになるし、ラット、マウスの話のところも最高用量は明らかに影響があると見ていいのではないかとこのふうになると思います。

○ 津田専門委員

そのとおりだと思います。今、一番問題になっているのは、中等度をどうするかによって、その判断が非常に変わってしまうところが問題だったと思います。

○ 鈴木調査会座長

イヌの方は 5 mg を LOAEL という表現をしたので、その下のところは NOAEL かなと知っているんですが、その判断は微妙なところはいろいろとあります。いずれにしても、先ほどのイヌの方について言えば、炎症のところの部分はそんなに激しい炎症でもない。

それから、津田先生がさっき言われたように、比較的早期に起こるような変化がないようなところもある。それからすると、中間用量のところの問題は、とりあえずは悪影響ととらなくてもいいのではないかと考えています。

○ 津田専門委員

私はこの辺りは全然素人なので、今の先生の御判断というか、やはり炎症が長期だったら出てくるよと。リンパ球がこれだけ中等度で出るものは炎症であって、炎症は薬物反応と見ると。こうおっしゃることは大事だと思うんですけども、こちらの回答書を見ると、軽度と重度だけが書いてあって、中等度はあまり記載がないような気がするんですが、その辺りはどうですか。病理の先生に判断していただく以外はないと。

○ 柳井座長

そうですね。現物がないということなので、ちょっとわからないんですけども、ただ写真の中間辺りといっても、その辺が難しいところなんです。そういう意味では、要するにここで言えるのは、いろんな考え方があるんですけども、リンパ球浸潤があって、しかも粘膜に変性があるのをもう既に明らかな毒性ととるということで、まだ軽度についてはその辺が、確かに自然発生との鑑別ができないような程度だとは思いますが、その辺のスタンスが認識いただければ、それでよろしいと思います。

そういう意味で前回も含めて、この議論をしなくてはいけないということで、時間をかけてきたわけですけども、その辺はいかがでしょうか。私の方からも提案した、もっと下のドーズをとることも考えなくてはいけないというのも一つの提案として、この場で議論をしていただくために行いましたので、そういう意味では毒性がある量で、しかもリンパ球が重度に侵入しているのを、ここでは明らかに毒性的な影響ととるというのも非常に明確でありますので、もしよろしければ、津田先生のおっしゃっていたような形でしたいんですけども、高木先生はいかがでしょうか。

○ 高木専門委員

私は1人だけかもしれないですけども、違う意見です。やはり炎症そのものはもう既に悪影響なのではないかと思うので、軽度であろうが中等度であろうが、炎症が生じた時点でそれは毒性ととるべきではないかと思えます。

○ 柳井座長

確かにそういう意味での議論で2つがぶつかっているわけですけども、どちらにしても非常に難しい判断を迫られると思います。今井田先生、いかがですか。

○ 今井田専門委員

病理学的な立場から言いますと、今、高木先生が言われたのは全くごもっともで、私もそのとおりだと思います。ただ、その炎症がその対照群のところでも起こるような軽度な変化の場合、それはやはり差し引かないといけないと思うんです。その方法がどうもはっきりしないし、座長が言われたように、ここでは明らかな障害性のあるところだけを毒性

ととるというやり方も一つの方法かもしれません。ただ、くどいようですけれども、炎症も有害性の変化であると思います。

○ 柳井座長

そういう意味では、結論を導かなくてはいけないんですけれども、いろんな議論がありまして、そういう意味では、このリンパ球浸潤の性格がわからない時点なんですけれども、一つの指標としては、粘膜の変性壊死ということも加味して、申請者が提案するものに従うということではなくて、我々の議論の中で重度のリンパ球浸潤と粘膜の壊死を影響ととるようにしたいと思います。

動物種についてもいろいろなことが言えるのですが、鼻にはある程度の影響があるということですが、明確なメカニズムはいずれもちょっとわからないということと、免疫毒性があるのかなのかということなんです、局所の免疫毒性はあるかもしれないが、全身的な生体に影響のあるような免疫毒性は見られていないというのが一つの共通認識かと思いますが、いかがでしょうか。

非常に難しいので、このままだと結論が付かない状況になります。そういう意味では、そのような提案をしたいと思いますが、もしよろしければ、次に進ませていただきたいと思います。

では、次の説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

31 ページでございます。4 つ目の追加資料要求事項として、柳井先生から出されたものでございます。ラットの2年間発がん性試験の内容で出されたコメントでございます。雌で観察された切歯過長について、毒性学的な意義について考察してほしいということでコメントが出されております。

この所見については、同じラットの亜急性毒性試験と慢性毒性試験では、このような所見は認められていないということで、投与期間中で散発的な発生した臨床症状の発生頻度の合計に偶発的に有意差が見られたものであって、検体投与に関連する持続性のある変化ではないというような回答が出されております。

5 つ目の追加資料要求事項も柳井先生が出されたものでございます。ラットの発がん性試験の雌雄で観察された眼球混濁について、検体投与の影響であるのか、もしくは実験室環境によるものなのか。これらをしっかり明確にしてほしいというような内容のコメントが出されております。

申請者の回答でございますが、この試験におきましては、雌雄で白内障の発生頻度の増

加が観察されておりました、この眼球混濁については恐らくピリフルキナゾンの投与に関連するものと考えておりました。したがって、この眼球混濁の発現機序については、明らかにはなっていないんですけれども、この所見についてはピリフルキナゾンの投与に基づいた変化であるというような回答がなされております。したがって、実験室環境によるものではないというような回答になっているかと思えます。

申しおりましたが、31 ページの上の表 28 の続きなんですけれども、雌の 350 ppm 以上投与群の所見の一番下のところでございますが、柳井先生から若干修文をいただいております。

32 ページにまいりまして、6 つ目の追加資料要求事項として、高木先生から出されたものでございます。内容は 100 ppm 投与群の雄で観察された精細管萎縮について、毒性所見としなかった理由について、背景データと比較して考察してほしいというような内容のコメントをいただいております。

申請者からの回答でございますが、背景データと比較いたしましたところ、100 ppm 投与群に認められた精細管の萎縮というのは、背景データの範囲内であったということで、恐らく偶発的な変動であろうというような考察が提出されております。

33 ページの先ほど柳井先生からも若干補足があったんですけれども、7 つ目の追加資料要求事項で出されております。マウスの発がん試験で認められた好酸性小体についての毒性学的な意義について考察をしてほしいということで、申請者の方からの回答といたしましては 34 ページに書かれているとおり、この所見の発生頻度の増加については、老齢マウスに認められる自然発生性の非特異的な変化の発生が増加したものであると考えておりました。機序または毒性学的な意義については、明らかにすることはできなかったというような内容のコメントが返ってきております。

ここまでは、以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、順を追って、まず 31 ページの追加資料要求事項 4 で、切歯過長についてなんです、申請者の回答については検体投与との関連が明確ではなかったということで、了承いたしました。

追加資料要求事項の 5 なんですけれども、これは申請者の方で解析したところ、眼病変の発生については紫外線の影響はなくて、紫外線の影響というよりもむしろ薬物投与によって起こされたものであるという結論で、これは了承いたしました。

追加事項要求事項の 6 で、高木専門委員の方から出された意見なんですけれども、精細

管萎縮に関しては偶発的な変動であろうということなのですが、高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

結構です。

○ 柳井座長

引き続きまして、33ページの資料要求事項の7については、先ほど説明しましたように、老齢マウスの好酸性小体は、背景的にも非常に頻繁に見られる変化であるということでございます。

続きまして、検討していないのは資料要求の9です。廣瀬先生の方で追加要求されたことについて、説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

34ページでございます。追加資料要求事項9として、廣瀬先生から出されたものでございまして、35ページの方に①～③というような各毒性試験で認められた所見について、これは雌のラット、マウスの生殖器で認められた所見をまとめたものなんですけれども、これらの所見について、このピリフルキナゾンが与える性ホルモンへの影響との関連性について考察してほしいというような内容のコメントが出されております。

ちなみに①の試験がラットの90日間亜急性毒性試験、②の試験がラットの2年間発がん性試験、③の試験がマウスの発がん性試験でございます。

廣瀬先生から出されましたコメントに対して、申請者からの回答が35ページの6行目以降に書かれているんですけども、この回答をするに当たりまして、追加試験が新たに行われております。該当する試験といたしまして、評価書の43ページにまいりまして、こちらにアンドロゲンレセプターへの影響、Hershberger試験系に関する検討というような内容で試験が新たに追記されております。

まずこの試験についての概要を説明させていただきます。試験の目的なんですけれども、ピリフルキナゾンの抗アンドロゲン作用の機序として、アンドロゲンレセプターの発現量に対する影響を検討するために、ピリフルキナゾンの抗アンドロゲン作用が確認されているHershberger試験条件下で、前立腺におけるアンドロゲンレセプタータンパクに対する本剤の投与の影響が検討されております。

結果の概要につきましては44ページ、表39に示されているとおりでございます。結果といたしましてはピリフルキナゾンはHershberger試験条件下において、アンドロゲンレセプター量を減少させることが明らかになっておりました。

続きまして、関連する試験といたしまして、次の(9)の試験について追加されております。この試験は目的としてはピリフルキナゾンの抗アンドロゲン作用の機構解析を目的として、アンドロゲンレセプターの発現量に対する影響を検討するために、ラットの前立腺においてアンドロゲンレセプターのタンパク発現並びにアンドロゲンレセプターをコードするRNA量に対するピリフルキナゾン投与の影響について検討されたものでございます。

試験の結果については、18行目の下に書かれている表40にまとめられているとおりでございまして、結果としてはピリフルキナゾンは前立腺中のARタンパク発現量を用量依存的に減少させるということと、RNA量についてはむしろ増加する傾向にあったということから、AR遺伝子の転写以降の過程に何らかの影響を与えて、ARタンパク量を減少させたものというようなことが推測されております。

3つ目の試験でございまして、45ページに行っていただきまして、(11)という試験が実施されております。この試験はエストロゲン受容体結合試験という内容の試験なんですけれども、ピリフルキナゾンのラット及びマウスにおける各毒性試験で、雌の生殖器系に認められた変化の原因を明らかにするために、ピリフルキナゾンと主要代謝物4種類を使って結合試験が実施されております。

結果でございますが、代謝物Vというものについては、高濃度で $\alpha\beta$ のエストロゲンレセプターに対して阻害作用を示したという結果になっているんですけども、ピリフルキナゾンを含むほかの3種類の代謝物については、いずれも阻害作用はなかったというような結果となっております。

そして、4つ目の試験として「(12)幼弱ラット子宮肥大試験」というものが行われております。試験の目的としては、ピリフルキナゾンのエストロゲン、抗エストロゲン作用を確認するためにこの試験が実施されております。

結果は38行目以降に書かれているとおりでございまして、ピリフルキナゾンはエストロゲン作用を示さないのですが、高用量になりますと弱いながらも抗エストロゲン作用を示す可能性が考えられたというような結果に至っております。

35ページに戻っていただきまして、以上の追加されたメカニズム試験の結果に基づいて、卵巣の萎縮とか膣の粘液貯留上皮細胞の増加、もしくは乳腺腺上皮過形成等のメカニズムについて考察がなされております。

細かく書いておるんですが、結論といたしましては、下から4行目に書かれているとおり、このピリフルキナゾンの雌の生殖器官への影響については、非常に弱いエストロゲン受容体への作用とアンドロゲン受容体の発現量低下が関与する可能性が同時に推察された

んですけれども、各臓器での所見を統一的に説明可能な発現機構については、結論は得られなかったというような回答が提出されております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、時間が迫っているんですが、順を追って確実に審議したいと思います。追加要求事項の9につきましては、廣瀬先生の方から御指摘のあった件なんですが、性ホルモンへの影響との関連性についての考察ということでございまして、それで幾つかのフォローアップの試験をされています。結論としては非常に高濃度で、弱いエストロゲン受容体への作用及びアンドロゲン受容体への発現量低下が関与する可能性が推察されたというところで、非常に最終的な発現機構については結論が得られなかったというのが申請者の答えなんですが、それは幾つかの試験をされていて、大体理解できると思います。

その下の方で、私の方で非常に紛らわしい疑問を書いてしまったんですけれども、本剤は性ホルモンにもやはり高濃度で影響があるということは確認できたんですが、一般に言われているような非常に低濃度で環境中で性ホルモンに影響するような可能性はないのかということを確認のために記したんですが、明らかな高濃度での影響は見られるが、低濃度での影響はないと考えられますし、自然界での代謝の状況からすると、ほとんど考えられないということで結論づけたいと思います。

この性ホルモンの影響に関しては、いかがでしょうか。今井田先生、よろしいですか。

○ 都築課長補佐

すみません。今日は廣瀬先生がお休みなので、事前に御覧いただいた限りでは、この回答を了承するということでした。

○ 柳井座長

よろしいですか。どうぞ。

○ 高木専門委員

字句の修正だけ。評価書の45ページの13行目で、「ピリフルキナゾンはラットARの転写誘導活性を阻害するものと考えられた。」と書いてありますが、ARを介した転写誘導活性と入れていただきたいです。そうしないとARのメッセンジャーRNAを誘導したようにも誤解されますので、よろしくをお願いします。

○ 柳井座長

ありがとうございました。どうぞ。

○ 大谷専門委員

評価書の 44 ページの表 39 の有意差ですね。それをぱっと見たときに、ここだけ有意差があるのかなと勘違いしてしまいますので、全部有意差があるということがわかるようにしていただいた方がいいのではないかとということ。

同じく 44 ページの 26 行目の後半の方の「AR 遺伝子の転写以降の過程に」とありますが、「以降」というのは、そこも入ると。ですから、ポストトランスクリプションという意味では、「後の方」が正確ではないかと思いました。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。では、訂正をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 柳井座長

それでは、ほかになれば「13. 遺伝毒性試験」の御指摘の方の説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

37 ページ「13. 遺伝毒性試験」でございます。本文と表 35 と 39 ページの原体混在物についての試験結果の概要をまとめた表 36 の脚注の方に布柴先生の方から修正案をいただいております。

それと同時に 38 ページの 8 行目のボックスの中に布柴先生からコメントをいただいておりますので、コメントをいただければと思います。

以上です。

○ 柳井座長

布柴先生、よろしいですか。

○ 布柴専門委員

これで結構です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、あと少しなんですけど、42 ページの追加資料要求事項の 10 と 11 をまとめてお願いしたいと思います。

○ 渡邊評価専門官

42 ページにまいりまして、追加資料要求事項が 2 つあります。鈴木座長の方から出されたコメントでございます。10 番の方は臓器重量の記載について相対値だけではなく、実測

値も記載してほしいということで、これは改訂された抄録の方には指示に従って実測値も併せて記載しているということをございました。

11 番目の追加資料要求事項についてですが、これはピリフルキナゾンの 5 $\alpha$ 還元酵素阻害について、その考察をするということと、繁殖毒性試験の方で児動物で認められた尿道下裂の出現に矛盾があるということで、レポータージーンアッセイと Hershberger 試験の結果について考察してほしいということでコメントが出されております。

申請者からの回答については、その下に書かれているとおりなんですけれども、鈴木調査会座長から出されたこのコメントに対して、新たに追加試験としては(6)(8)(9)(10)について、新たに試験が提出されております。そのうち(8)(9)につきましては、広瀬先生のコメントの際に説明いたしましたので、(6)と(10)の新たに追加された試験についての概要を説明させていただきたいと思っております。

43 ページの方でございます。(6) 5 $\alpha$ 還元酵素活性に対する阻害作用に関する試験という内容に試験が実施されております。

試験の内容なんですけれども、Hershberger 試験において抗アンドロゲン作用の検討におきまして、5 $\alpha$ 還元酵素活性に対しての阻害作用が示唆されたということで、ピリフルキナゾン及び代謝物 4 種類を使って、この酵素の活性に対しての阻害作用を *in vitro* で検討しているものでございます。

結果でございますが、5 $\alpha$ 還元酵素活性阻害について、ピリフルキナゾンは明らかな阻害は認められていないということと、代謝物 B につきましては非拮抗的な阻害を示したというような結論に至っております。

(10) でございます。45 ページになりますが、ラット AR 強制発現系を用いたレポータージーンアッセイ及び AR タンパク量への検討に関する検討という内容で試験が実施されております。

試験の目的なんですけれども、ピリフルキナゾンの抗アンドロゲン作用の機構解析を目的として、強制発現系を作成して、レポータージーンアッセイとウエスタンブロットを実施して、AR を介した転写誘導活性並びに AR 発現量に対してのピリフルキナゾンの影響について検討がなされてございます。

結果でございますが、ピリフルキナゾンはラットの AR を介した転写誘導活性を選択的に阻害するということが考えられておりました。また、ピリフルキナゾンによって惹起される抗アンドロゲン作用はラットに対して選択性を有する、AR のタンパク量の低下作用に起因するという結論に至っております。

以上の追加試験の結果を加味しつつ、鈴木座長から出されたコメントに対しての考察がなされております。詳細についてはただらだと書かれているんですけども、いずれにいたしましても、この尿道下裂というのがそもそも抗アンドロゲン作用に起因しております、 $5\alpha$ 還元酵素阻害によるものであるという考察が(5)の試験の結果から導き出されております。

しかしながら、(6)で説明いたしましたように、ピリフルキナゾンには $5\alpha$ 還元酵素阻害作用を示さないということで、この酵素の阻害を介さずして、どのように抗アンドロゲン作用を示すのかというようなことで、更に(8)(9)という試験が実施されているんですけども、これらの試験を行ったことによってわかったのが、恐らくアンドロゲンレセプターの直接的な関与によるものであろうということ、多分アンドロゲンレセプターの発現量の低下によって、このような所見が認められたのではないかというような考察がなされておりました。

簡単ではございますが、以上です。

○ 柳井座長

鈴木調査会座長の方からは、いかがでしょうか。これでよろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

先ほどのARに対する作用とも関連してくるんですが、少なくとも $5\alpha$ -リクターゼに関する問題のところ。これらと代謝物Bにどうも可能性があるよということと、(9)のところでは非常にはっきりしてくると思うんですが、ポストトランスクリプション。ARについてトランスレーションが非常に抑制されるというところから、この繁殖に関する問題のところは割と矛盾なく説明が付いたなと思っております。それなりにちゃんと実験をしてくれたので、よかったと思っています。

ちなみにこういう物質はARに対してもかなり高濃度で、相互作用するのは常識なので、その点でもARに対する実験で得られている結果というのは、非常にリーズナブルな結果だと考えています。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。それでは、大体これで追加資料要求事項及びコメントに対するいろいろな内容については、検証してまいりました。どうぞ。

○ 渡邊評価専門官

その他の試験で、私が説明し忘れた試験項目が1つだけありました。43ページの(7)

のアンドロゲンレセプター結合試験の説明が抜けていたので、これだけ概略を説明させていただきたいと思います。

ピリフルキナゾンと4種類の代謝物について、このレセプターに対しての結合性を検討して、影響が出てくるかどうかというような可能性を検討するために試験が実施されているんですけども、ピリフルキナゾンと代謝物Bは高濃度でアンドロゲンの結合を部分的に阻害するということが明らかになっております。しかしながら、その作用が極めて弱いということで、in vivoにおける影響は非常に低いであろうというような結果となっております。

すみませんが、以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、時間にまいりましたので、総合的な審議をしなければいけないんですが、どうぞ。

○ 高木専門委員

アンドロゲンレセプターの減少がラットで特異的で、ヒトでは起こらないというような考察がしてあったと思うんです。ADI設定には関係ないですけども、それに対する根拠の実験がもう一つなんです。もうちょっと考えておいた方がよいです。使った細胞がヒト細胞はMCF7で、ラットはまた別の細胞なので、ヒトとラットというよりは細胞の種類によって違った可能性もあるということを指摘しておきたいと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、以上いろんな意見を出していただきまして、議論もしました。その中で最終的にはラット、マウス、イヌで見られた鼻粘膜の病変のとらえ方についても、いろんな角度から議論したと思います。

その結果、この剤についてはまだ完全には解明できていない毒性メカニズムもあるんですが、現時点ではフォローアップの試験についても、できる限りの試験を提出してもらって、それを基に考察することができたと思います。

したがって、現時点で発がん性についても、やはり遺伝毒性によるものではないということが明確に示されるものでありますし、その他の病変についても閾値を設定することは可能であると考えられますが、よろしいでしょうか。

それでは、食品健康影響評価についての総合考察をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、時間も迫ってまいりましたので、概略だけ説明させていただきます。

動物代謝でございます。吸収・排泄は非常に速やかであるということと、血液からの消失がピリジン標識のものにつきましては緩慢であるということが書かれておりました。代謝については非常に広範に、かつ多様な代謝を受けるということが考えられております。

植物代謝の方でございます。残留成分としては親化合物が一番多かったんですけれども、そのほかにN-アセチル化体であるBといったものも非常に高い濃度で検出されておりました。

毒性試験の結果でございますが、投与によって影響は主に精巣や肝臓といったところに認められております。また、ラット、マウスでは精巣間細胞腫の発生頻度が認められたんですけれども、抗アンドロゲン作用による二次的な影響であろうというような結論に至っております。

各種試験結果から農作物中の暴露評価対象物質については、ピリフルキナゾンと代謝物Bというものを設定いたしております。無毒性量と最小毒性量をまとめた表につきましては、45 ページでございます表 41 にまとめておりますとおりでありまして、ADI の発生につきましましては、事務局案として提案させていただいておりますのは、48 ページでございますとおり、1 年間慢性毒性試験で得られました無毒性量 1.5mg が一番小さな値でしたので、安全係数 100 を用いまして、ADI としては 0.015 mg という値を提案させていただいております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。説明いただいたとおりでございます。ADI 設定に関しては議論を長い時間しましたように、イヌの鼻腔粘膜の細胞浸潤を含めた変化をどうとらえるかということで、共通の認識に現実的な判断としてたつということで、48 ページの 6 行目にあります私の方の質問については、その議論に基づいて取消しさせていただいて、無毒性量はイヌの 1 年間慢性毒性試験、カプセル経口投与の 1.5 mg/kg 体重/日、安全係数は 100 ということで、0.015 mg をこの評価会では提案させていただきたいんですが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

では、そういうことで提案させていただきます。進め方について、よろしくお願ひします。

○ 渡邊評価専門官

本日 ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果案として専門調査会幹事会の方に報告する予定でございます。評価書（案）につきましては、本日御指摘があった事項を踏まえて修正させていただきます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。では、事務局の方から。

○ 都築課長補佐

今後の専門調査会の予定について御紹介させていただきます。本部会につきましては、今回は 3 月 2 日の開催を予定しております。4 月以降の予定につきましては、現在調整中でございます。決まり次第、先生方にまた御連絡させていただきますので、よろしくお願いいたします。

それから、他の部会の開催予定を御紹介させていただきます。来週金曜日の 13 日に総合評価第一部会。2 月 17 日に総合評価第二部会。2 月 20 日に確認評価第一部会。2 月 24 日に幹事会の開催を予定しております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、これをもちまして、部会を閉じさせていただきます。長い間、どうもありがとうございました。