

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 三 部 会 第 6 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成23年5月11日（水） 14：00～17：06

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- （1）農薬（フルトリアホール）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）

三枝座長、納屋副座長、石井専門委員、臼井専門委員、川合専門委員、佐々木専門委員、高木専門委員、永田専門委員、八田専門委員、増村専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員

（事務局）

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、高橋評価専門官、進藤技術参与、工藤係長、藤井係長、大田係員

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 フルトリアホール農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 フルトリアホール論点整理ペーパー（非公表）
- 資料4 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件の審議について

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第6回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

この部会、実はしばらく開催が抜けてしまいまして、年明け初めてお集まりいただく格好になりました。5カ月もたってからのごあいさつで申しわけございませんが、私、実は1月4日に佐藤補佐の後任で参りました堀部と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

まず、本日の出席状況でございますけれども、本日は評価第三部会の先生方、10名の

先生方に御出席をいただいております。また、食品安全委員会からは 4 名の委員が出席をされております。

まず、ただいま評価第三部会の専門委員の先生、10 名と御紹介したんですけれども、今回から新たに評価に御参加いただきます新任の専門委員の先生を御紹介したいと思います。国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター変異遺伝部主任研究官の増村健一先生でございます。3 月 1 日付で専門委員に任命されたところでございます。先生、一言何かお願いいたします。

○ 増村専門委員

ただいま紹介にあずかりました国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部の増村と申します。遺伝毒性試験を中心に試験業務をやっています、このような審査のほうの経験がまだ浅いので、いろいろと教えていただければと思います。どうぞよろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

それから、事務局のほうでございますけれども、12 月 14 日が前回の開催ということで、その後、人事異動等ございましたので、そちらのほうの御紹介をさせていただきたいと思っています。

まず、食品安全委員会でございますけれども、委員会の前委員長でありました見上彪先生が委員を退任されまして、すみません、本当に間が抜けた話で申しわけありませんが、後任として熊谷進先生が 1 月 7 日付で委員に任命されまして、1 月 13 日付の第 362 回食品安全委員会会合で委員長代理に指名されたところでございます。

○ 熊谷委員

熊谷でございます。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それから、事務局でございますけれども、1 月 11 日付で前次長大谷から中島に交代をしております。

○ 中島事務局次長

中島でございます。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

さらに、4 月 1 日付でございますが、資料の発送等を担当しておりました井川が異動いたしまして、後ろに座っております後任で大田が着任しておりますので御紹介いたします。

○ 大田係員

私、大田啓と申します。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、以後の進行を三枝先生にお願いしたいと思います。

○ 三枝座長

5 カ月ぶりということで、皆さんには今年もよろしくお願いいたします。

本日は、フルトリアホールの食品健康影響評価について審議いたします。久しぶりでございますけれども、親委員会の先生方にも積極的に議論に加わっていただいて、いろいろとサジェスションをいただけたらと思います。

なお、御連絡申し上げますけれども、本日のこの部会は非公開でやらせていただきます。

それでは、資料の確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料の確認に入ります前に、もう一点だけ御連絡でございます。既に開催通知の後、メールでも御連絡をしておりますが、5月1日から軽装励行ということで、クールビズの期間としております。きょうは非常に寒いのでクールビズというのはちょっとおこがましいんですけども、職員等のネクタイで対応させていただいている部分がございます。ちょっと蒸し暑かったりもすると思いますので、先生方もどうぞお楽になさっていただければと思います。まず申し上げます。

それでは、資料の確認をさせていただきます。

お手元にごございますけれども、議事次第、座席表、それから本部会の専門委員の先生方の名簿に加えて、資料1といたしまして、昨日現在での農薬専門調査会での審議状況一覧。それから、本日御審議をいただきますフルトリアホールの農薬評価書（案）が資料2でございます。資料3といたしまして、フルトリアホールの論点整理ペーパー。それから、資料4でございますけれども、評価部会から幹事会に検討を依頼された案件の審議についてということで、1枚紙。加えて、机上配付資料ということで、論文のコピーを1本つけさせていただいております。「Laboratory Investigation」という雑誌の中から「Spongiosis hepatis」というタイトルがついている論文が配付されていることと思います。

本日の配付資料は以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申しつけくださいませ。

○ 三枝座長

先生方はおそろいでしょうか。大丈夫なようです。

それでは、フルトリアホールの食品健康影響評価について議事を始めたいと思います。

では、経緯を含めて、事務局から説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

本日は私のほうで説明を担当させていただきます。まだまだ不慣れでございますので、いろいろとお手数をおかけしますが、よろしくお願いいたします。

それでは、資料2に沿いまして御説明を差し上げたいと思います。3ページから御覧ください。

本剤フルトリアホールにつきましては、2009年11月にインポートトレランスの設定の要請があったものでございます。本日、評価第三部会での御審議をお願いいたします。

4 ページの要約につきましては、最後、結論が出てからもう一度御確認をいただければと思います。

5 ページにまいりまして、開発の経緯でございます。本剤はトリアゾール系の殺菌剤でございます、C14 位の脱メチル化を阻害することで殺菌効果を示すものでございます。先ほど申し上げましたように、インポートトレランス設定の要請が来ております。

それでは、6 ページから、動物体内運命試験から御説明させていただきたいと思います。

6 ページ 9 行目から、まずラットの試験でございます。

1 番目として吸収でございますけれども、この部分の冒頭、投与の方法について永田先生のほうから修正をいただきました。吸収された放射能の大部分は、尿中及び糞中に速やかに排泄されております。特に糞中には 61~68%TAR が排泄されております。雌雄の尿中への最大排泄時間は 24~48 時間でございました。投与後 24~48 時間で C_{max} に達しまして、72 時間までで $T_{1/2}$ に到達するというふうに考えられております。

それから、24 行目から吸収率でございますが、胆汁中の排泄試験から得られました吸収率の結果でございますが、78.3~97.1%でございました。

27 行目から、ボックスでございますけれども、抄録のほうでは申請者は尿中排泄率から吸収率を推定しておりましたけれども、単純排泄率の試験結果がございますので、こちらから計算した値で評価書に記載させていただいております。永田先生のほうから御了解というお返事はいただいたところでございます。

29 行目から、分布でございます。

まず、低用量での単回投与によるオートラジオグラフィーが行われております。結果でございますけれども、7 日後の雄ラットの組織中残留放射能は全血中で 0.28%TAR、その他肝臓、カーカス中に認められております。雌でも一番高かったのが全血中で 0.18%、その他肝臓あるいはカーカスに認められております。血液中で測定された放射能でございますけれども、大部分が赤血球と結合しておりまして、血漿には認められなかったという状況にございました。永田先生のほうから、他の組織の状況についての加筆をいただきました。

それから、48 時間後の全身オートラジオグラフィーでございますけれども、残留放射能の大半は胃から直腸にかけての消化管内容物として存在しておりました。肝臓に少量の残留放射能が分布しておりまして、雌では均一分布となっておりますが、雄では網状に広がって小葉の特定領域での選択的吸収というのが示唆されております。また、腎臓の皮髄境界部にも残留放射能が認められている状況でございました。

16 行目から、高用量単回投与後の組織内分布の試験結果でございます。表の 2 のほうに示されておりますけれども、消化器系、全血、筋肉等々に認められているところでございました。ここは、申しわけございません、表番号が 2 から始まっている状況でございます。これは全部 1 つずつずれておりますので、最終的には表ナンバーを統一、整合性をとって修正をさせていただきます。

また、表 2 から動物代謝のところ、ラットの試験成績の中で、単位が「%TAR」と書いてあるところと、それから「%日投与量」という、普段だと%TAR ということで、%日投与量という見なれない単位が出てくるんですけれども、これは単回投与の場合ですと%TAR という表現が妥当かなというふうに考えるんですけれども、反復投与の場合にその表記をすることが妥当かどうか。一体どれだけの放射能が入ったかということを正確に把握することが困難かなということがございましたので、抄録は全部%日投与量となっておりますので、あえて書き分けておりますけれども、この点についてももしも%TAR でいいよというような御指示がございましたら、後ほど御意見ちょうだいできればと思っております。

それから、26 行目から、低用量反復投与による組織内分布でございます。8 ページの 2 行目から、168 時間後の残留放射能濃度が示されておりますが、こちらのほうも全血、筋肉、消化器系、肝臓等に残留放射能が認められている状況にございました。

8 ページ 6 行目から、代謝でございます。

まず、12 行目から、ラットにおける単回経口投与の結果でございます。ラット尿中における代謝物プロフィールについては用量では差がなくて、親化合物は痕跡程度でございます。主要代謝物は〔6〕、それから〔2〕でございますして、それ以外は 8%TAR でございました。永田先生から修文いただいております。糞中における代謝物プロフィールも尿中と同様でございました。胆汁中でございますけれども、95%TAR 以上は極性代謝物（抱合体）でございました。性別、標識位置、投与量による代謝プロフィールの差は認められておりません。

それから、ラットの系統が変わりまして SD 系のラットでの単回経口投与の結果が 23 行目から示されております。こちらでは、高用量投与群の雄において主要代謝物は〔5〕と〔6〕の混合物で、雌のほうでは 10%TAR を超えるものではありませんでした。糞中ではございますが、雌での主要代謝物は〔2〕でございますして、雄では 10%TAR を超えるものはなかったということで、雌雄差が、その代謝物の出方が尿と糞で若干雌雄が違うのかなという感じがします。親化合物は尿中、糞中ともにトレース程度でございました。

9 ページにまいりまして、1 行目から、反復経口投与の試験結果でございます。反復経口投与の低用量群で雄の尿中主要代謝物は〔9〕でございました。〔9〕はβ-グルクロニダーゼ処理によって消失いたしまして、〔5〕と〔6〕の混合物が出てくるということになっております。メスの尿中での主要代謝物は〔3〕でございますして、こちらもグルクロニダーゼとそれからサルファターゼの処理によって〔5〕と〔6〕というものが出てくるということになりました。糞中では雌雄ともに 10%投与量を超える代謝物はございませんでした。親化合物につきましては、雄の投与後 1 日と 10 日の尿中で 0.2%、0.1%認められておりますけれども、雌のほうの尿中では 0.1%日投与量未満でございました。糞中では 0.2~0.4%投与量の親化合物が認められております。

これらの結果から、フルトリアホールのラットにおける代謝は、投与量、投与期間、性

別にかかわらず、ほぼ類似のパターンを示しておりまして、高い代謝分解性が認められました。主要な代謝経路としては、2-フルオロフェニル環の水酸化とその抱合体であり、他の経路としてトリアゾール環の脱離が考えられたということで、ここも永田先生から御修文をいただいております。

9 ページ 22 行目から排泄試験の結果でございます。

まず、23 行目から単回経口投与による尿及び糞中排泄の結果でございます。表 4 のほうに 168 時間後の尿及び糞中排泄率が示されておりますけれども、48 時間以内に尿中に 43～51%TAR、44～48%TAR が糞中に排泄されておりました、全体として 91～95% TAR が尿糞中に排泄されております。

10 ページ 1 行目から、今度は SD ラット、これもラットの種類が変わりますけれども、尿及び糞中への排泄試験の 2 本目でございます。表 5 に、168 時間の排泄率、それから表 6 に反復傾向投与、こちら反復でもやられておりますので、こちらの尿及び糞中排泄率 14 日目までのものが示されております。排泄は速やかで、主要排泄経路は尿中でした。性差は認められず、各時点での排泄は類似しております。雌のほうが雄よりもわずかに高かったですけれども、ほぼ一定の速度で排泄されておりました、蓄積性は認められておりません。

それから、10 ページ 18 行目から、胆汁中排泄の試験結果でございます。冒頭のところで、「Alderley Park ラット」という表現を永田の先生のほうから「Wistar」というふうに記述を変更していただいております。この評価書全体として Alderley Park ラットという表現が続いておりますけれども、これも特に Alderley Park ラットではなくて、Wistar オリジンのものだから Wistar に統一したほうがいいということであれば、評価書の整合性をとることも一つの案かなと。そこはまた後ほど御指示をいただければ、そのように事務局で対応させていただきたいと思っております。

戻りまして、胆汁中排泄試験の結果でございますけれども、表 7、11 ページの 7 行目のほうに結果は示されておりますが、投与後 72 時間後に 47 から 79%TAR が胆汁中に排泄されておりました、胆汁中というのが主要な排泄経路であることが考えられております。胆汁中放射能の約半分は直接糞から排泄されておりますけれども、残りは再吸収されて主として尿より排泄されるというふうに考えられております。

8 行目のボックスで永田先生のほうからコメントをいただいております。代謝が早くて、代謝産物も抱合体ということで、それから腸肝循環を起こすようではございますけれども、排泄が早いので動態的には問題がないと思われま。ただし、酵素誘導についてはほかの先生からも指摘があるように、構造的に見ても酵素誘導の可能性が高いというふうに考えておりますので、酵素誘導についてのデータ提出をメーカーに要請してくださいとのコメントをいただきました。

11 ページ 10 行目から、乳牛での家畜体内運命試験が行われております。

結果につきましては、12 ページの表 8 から表 10 のほうに示されておりますけれども、

最終投与 4 時間後のと殺時まで尿中に 45.2%TAR、それから糞中に 33.4%TAR という
ことで、尿糞中に合わせて 78.6%TAR が排泄されております。乳汁中の残留放射能は、
処理 4 日後に搾乳当たりで 0.007 mg/L でございまして、その後、最終投与までほぼ同等
量でございました。臓器中の主要な放射性成分でございしますが、肝臓ではフルトリアホー
ル、また乳汁、腎臓、尿では〔6〕でございました。反すう動物にフルトリアホールを残留
した飼料を与えた場合のフルトリアホールの残留は極めて低いと考えられました。乳汁
におけるフルトリアホールの生体内変化もラット同様というふうに考えられております。

動物体内運命試験は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

永田先生、追加ありましたらお願いいたします。

○ 永田専門委員

私が話すような内容は、すばらしい説明をしていただきましたので、ほとんどないん
ですが。

先ほどの 11 ページに、私のコメントを簡単にここに述べさせていただいているん
ですけれども、基本的に吸収が早くて、代謝産物が先ほどから説明ありましたように抱合体、
恐らくグルクロナイドだと思うんですね。その結果、腸肝循環があると。ただ、組織にお
ける残留性がほとんどないということで動態的には問題ないと思うんですが、若干肝臓と
腎臓に、この 12 ページの牛を使った実験で、そこら辺に多少高いような値がありますの
で、若干気にはなったんですが、トータル的には問題ないだろうと。

ただ、私の意見を書いておりますように、化学構造を見ると、ビスフェノールの場合、
実は 3A とか P450 を誘導いたします。そんなに強くないんですけれども。そうすると、
この構造、実はカーボンを中心にしてフェノールフェニールがついていて。その末端に
フッ素のところ、オルト、メタ、パラ位ですね。パラ位に水酸基がつけばビスフェノール
と。当然、カーボンの上の水酸基と下はありませんけれども。この構造は、基本的に比較
的、代謝酵素を誘導します。

実は、私ども、この辺の構造についていろいろ誘導体を調べてみたところ、この構造の
ものはまだやっていないんですが、大体この構造の炭素の真ん中に、炭素にベンゼン環が
2 つついて、ほかに上と下にさらに官能基がつけば、比較的誘導します。もし、水酸基が
なければ誘導は低いんですけれども、水酸基があるとこれは誘導します。それから、フッ
素あるいは塩素を、フッ素がなくなればこれは誘導しないんですけれども、ここにフッ素
が入ると、パラ位にフッ素が入ると比較的誘導します。そういうデータをちょっと自分た
ちの実験で認めていますので、もしこの点、もう一度確認させていただければよろしいの
ではないかというふうに思います。

ほかについては、今御説明があった内容でよろしいかと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

先生のコメントの中にデータ提出をということがありますが。

○ 永田専門委員

もしあれば、ですね。

○ 三枝座長

これは可能ですか、事務局のほうから。

○ 高橋評価専門官

はい、可能です。

○ 三枝座長

では、もし可能であれば、入手して先生に見ていただくようにしていただけますか。

○ 高橋評価専門官

あれば、ということで。

○ 永田専門委員

はい、結構です。

○ 高橋評価専門官

手元に何かあれば追加提出ということでよろしいでしょうか。

○ 永田専門委員

はい。

○ 三枝座長

あと、ちょっと先走ってしまうんですけども、永田先生にお伺いしたいのは、この酵素誘導がどの程度であれば生理的反応なのか、どの程度であれば、毒性反応なのか。

○ 永田専門委員

それ、実は医薬品においても開発のレベルでやっぱりどうしても酵素誘導を起こすものは出てくるんですね。製薬会社は結局やっぱり一応相互作用を調べて、誘導があるもの、ないもの。誘導のあるものを全部アウトにしていたら仕事になりませんかというか製品ができませんので、だから一応 3 つの段階ぐらいに分けるか、そういうランクづけをして、いわゆる代表的な強い誘導剤を一つのマーカーにして、それに対して強いのか、その程度が弱いのか。だから、そういう形でいわゆる現行の使われていて誘導がやはり認められるもの、それを一応一つの基準として判断しようという動きはあります。

ただ、恐らく、今誘導すると言いましたが、実際やってみないとわからないですけども、そんなに強くはないと思うんですね。感触的に、この構造から見るとですね。実際ヒトに投与するのはちょっとできないかもしれないけれども、ラットに……。実は、酵素誘導で難しいのは、実験動物のデータをそのままヒトに外挿できない。言いかえると、前もありましたけれども、実験動物、特にげっ歯類で誘導のかかったものがヒトでかからない場合はあるんですね。逆もありますので。だから、結果的にこういう基礎的なデータ、い

わゆる実験動物を使って出されたデータは、やはり実際にヒトでするのかどうか、ヒトのヘパサイトを使うとか、そういうことをやらざるを得ないと思うんですが。基本的に、今言いましたように、そんなに強くないかもしれないけど、誘導を示す可能性は十分あるだろうというふうに考えています。

○ 三枝座長

すみません。くどいようですけれども、そんなに強くないというのは、例えば 2 倍くらいだったらそんなに強くないとか、そういう……。

○ 永田専門委員

評価の仕方があると思うんですね。やり方としては、ヒトで誘導する客観的な評価というのは、やっぱりヘパサイトを使ってやると。ところが、ヘパサイトで問題なのは、かなりの個人差があって、人によっては同じ薬物を同じ用量使って 10 倍、20 倍見られるものが、ほかの人では二、三倍とかわずかししか出ないと、そういう場合があるんですね。だから、基本的に今使われている系は一応レポートアッセイという形で、ある一定の誘導が見られるということで評価をする系がありますので、例えば発現したメッセンジャーの量とレポートアッセイをやっても、発現してくる倍率が違ってくるんですね。同じ細胞で、例えば 3A4 のメッセンジャーをはかると。それで、3A4 の遺伝子をとってレポートアッセイをやったデータと数値が必ず一緒にならないんですね。いろんなものをやってみましたけれども。

だから、何とも言えませんが、やはり 3 倍か 4 倍ぐらい以上になると、ある程度はやっぱり考えないといけないかなと。2 倍程度はそんなに問題はないと思うんですね。というふうに私は思います。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

あと、もう一点確認なんですけれども、反復投与の場合には%日投与量、この表現でよろしいですか。

○ 永田専門委員

私もコメントで書いたんですが、どういうことかとよくよくもう一度見直して考えてみたら、先ほど言われた表現ですね。要するに、単回投与じゃなくて反復投与の中でやられているので、今までのような方法を、やはり正確な内容といいますか結果を反映しないと思ひまして、ちょっと見なれない表現ですけれども、その意味が理解できれば、むしろこちらのほうがいいのかと思って、実はコメントを取り消しました。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。では、この反復投与の場合は%日投与量ということでよろしいでしょうか。

○ 永田専門委員

私のレベルでいいという判断をしていいかわかりませんが、親委員会で 1 回審

議してもらおうというのも一つかなと思うんですけども。

○ 三枝座長

ありがとうございました。では、幹事会のほうに……

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。今ちょっと後から気がついてほかの評価書を見たところ、こういう場合に通常は $\mu\text{g}/\text{mg}$ で全部統一をして記載しているというのがあるようですので、一度それで再整理をしてみて、永田先生のほうが御覧いただいて、どちらの表現ぶりのほうがより現実的かというのをまず御覧いただくというのはいかがでしょう。今までと確かに表記ぶり、整合性を欠いておりますので、統一した整合性で書いてみて、それでもう問題ないようであれば、今までと同じ表現ぶりというのをとるほうが……。事務局のほうの確認ミスで申しわけないんですけども、そのような形でいかがでしょうか。申しわけございません。

○ 永田専門委員

わかりました。

○ 三枝座長

では、事務局に整理していただいて、それで永田先生に一度チェックしていただいてから考えたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 永田専門委員

あと 1 点、ついでで。言い忘れたことですけども。一度、メールで回ってきて、私答えなくてそのままにしちゃっているんですけども、**Wistar** の扱いをどうするかと。こここのところを、私がコメントしなかったのは、獣医の病理の先生のほうがむしろ詳しいんじゃないかと思って余りコメントしなかったんですけども、やはり **Wistar** の場合はいろいろ系がその中にありますので。これは **Alderley Park** ってよくわからないんですが。わかりますか。僕はブリーダーの名前かなと思ったんですけども。だから、むしろ消しちゃったほうがわかりやすいかなと思って、これを消させてもらいました。

○ 三枝座長

ラットのことは実は幹事会でも話題に上がりまして、先生御指摘のように **Wistar** と言ったっていろいろあるので、それに加えて **Alderley Park** という特定の地名も持ってくるというのがやはり私も違和感あります。ですから、この辺も、幹事会、後で説明あるかもしれないですけども、それをもう一度整理し直して。ですから、ここではどうでしょうか、**Wistar** 系ということで統一したほうがわかりやすいと思うんですけども。

○ 永田専門委員

むしろ知らない名前よりも、**Wistar** 系という中の一つの種類ですから、**Wistar** でやったほうが一般的には理解しやすいと思うんですね。

○ 三枝座長

後でまた出てきますけれども、最終的にはこの評価書の中では **Wistar** という形で統一

していただければと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

先生、もう今の話、関連しますので、先に動物種の記載のところだけ資料 4 を使って御説明を申し上げておいたほうが……。結論的には変わるものではないと思いますので。

それでは、資料があちこちしてしまって恐縮ですが、資料 4 をちょっと御用意いただけますでしょうか。その中の資料 4 の 3 番というところが、実は今、三枝先生がおっしゃった動物種の書き方に関する議論の結論でございます。

そもそも、評価第二部会のほうで問題になりましたのは、ここにも書いておりますけれども、Wistar の中で、実験系の中で特定の疾病に感受性の高いような系をあえて使ってその場合の動向を見る試験が特別にやられたケースがございます、この場合の整理として Wistar ラットというだけでは、同じ試験が 2 本やられているように見えているんですけれども、実はその中に感受性の高い動物種とそうでないものを別々に使った試験をやっていて、それをきちんと明確に書き分ける必要があるのではないかということが発端になりまして、評価書をどのように書きましょうかという質問が出たものでございました。

先生方から御意見をちょうだいしたところ、裏側に書いてございますが、先生によっては Wistar 系という「系」をつけて記載すればいいのではないかと、あるいは Wistar の場合には、三枝先生が先ほどおっしゃったように、動物まちまちなので系というのは余り適切ではないのではないかと、あるいは命名法にきちんと沿ってやるべきではないかと、いろいろな御意見をちょうだいしたんですけれども、先ほど申し上げましたように、この問題提起の背景というのが、試験が何のために行われたかあるいは何を目的にして行われたかということと、それを明確に反映するためにどんな動物種を使ったかということが重要な話だということがございまして、確かに命名法の先生が御覧になると、この書き方はちょっと変じゃないかということは生じるかもしれないけれども、試験系がはっきりわかる、あるいは何を目的にしたかがはっきりわかるような情報をきちんと評価書に記載することが大事だろうという結論に達しました。例えばこの評価第二で扱ったように、特定の疾病に関しての感受性の高い亜系統であることを明確にすべきである場合には細かいところまで書くし、そうでなくて、大きく影響がないところであれば、それが理解できるようなところまで書くというような結論にすればどうかということで、ちょっとある意味、そのときそのときの判断にゆだねるようなケースではございますけれども、ケース・バイ・ケースで判断しましょうというような御結論をいただいたというふうに認識をしております。

したがって、先ほど先生がおっしゃったように、この場合は Wistar のほうが理解しやすいということであれば、全体として Wistar という統一した表現を使うというのも一つの考え方かもしれません。もし、例えば後半の毒性試験のほうでこの Alderley Park というのが特定の何かキーになるような場合があるのであれば、その点は御指示いただいて、Alderley Park という表現を残すのも妥当かと存じます。そのような観点で本日の評

評価書を全部一貫して御覧いただけるとありがたいと思いますが、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

先生、何かございますか。

○ 永田専門委員

専門じゃないんですけれども、毒性を見るときにやっぱりいろんな毒性をターゲットにしたマウスとか動物を実際使いますので。だから、今言われたように **Wistar** 系でもこの毒性は特に出やすいとか、そういう場合はむしろこのマウスをこういうものからこういう目的に使うというのを、特に毒性評価のところに明記すればいいと思うんですね。ただ単にこれを使いましたよというだけでは、いわゆる名前が変わっちゃうと特異性だけ目について、今まで使ってきたものとどう違うのかとか、いわゆる疑問だけ残るので、そういう疑問が残らないような形にしてやればいいかなと思うんですけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございます。全く同感です。

どうぞお願いします。

○ 納屋副座長

永田先生が **Alderley Park** ラットって一体何なんだと、ほかの **Wistar** とどう違うんだと。我々も毒性の部分を見ていて、そのように感じました。それで、今回この **CDR** を送っていただきましたので、こちらにオリジナルのレポートがありましたので、私は生殖に関するところをこれ確認しましたら、この申請者、**ICI** というイギリスの会社ですね、その会社の毒性の研究所がある場所が **Alderley Park** という場所なんですね。**Wistar** 系ラットを買ってきて、自分のところの研究所でずっと維持したような感じなんですね。それで **Alderley Park** ラットというふうに言っているように思います。そこで、ほかの **Wistar** とどう違うのかということは非常に興味があるところですので、先ほど永田先生、酵素誘導のデータがあれば出してもらってくれというお話ございましたので、ほかの **Wistar** とどう違うのかという答えも出していただけたらいかがでしょうかという提案です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

私個人としても、この **Alderley Park** ラットがどんな特徴があるかはこの評価書からはわからなかったんですけれども、もしその情報が得られれば非常にありがたいと思います。

川合先生、この辺はいかがですか。

○ 川合専門委員

実際に私も、現場におるときはいろんな系統の動物を使ってきましたしね。特に **Wistar** あたりというのはかなりバリエーションが薬物によって違うということは経験してまして、インダクションはよくわからないんですけれども、少なくとも代謝のパターンまで変わるという場合もあり得るみたいだから、やはりどんな特性の動物であるかという

のは、ブリーダーの場合には私どもも、もらうことにしていたんですけれども、今回は全くノーインフォメーションですから、ただいまの提案は大変に意義があることだと思います。ぜひともどんな特性を持った動物かということを、この機会に情報を得られるというのは大変いいことだと思います。大いに賛成いたします。

○ 永田専門委員

すみません。思い出したんですが、昔学生のとときに SD ラットと Wistar ラットを使って実験をやったら、やはり結果がかなり違うんですよ。そのとき、新米でわからなかったんですけれども、いろいろその後調べて使ってみると、やはり特に代謝酵素なんか発現パターン、含量がかなり違う。特に、一番大きかったのが、SD ラットと Wistar の違いで誘導がかなり違ったのですね。SD ラットのほうがかなり誘導されますけれども、Wistar は余り誘導されないとかですね。それは分子種によっても違うんですけれども。そういうかなり大きな違いがあったのは事実ですね。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

では、事務局のほうから動物の性質も含めて問い合わせをお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

ここに記載したような結果で、今の御審議の結果からいきまして、酵素誘導との関係も含めて、動物種の特性について申請者のほうに確認をするということで進めさせていただきたいと思います。

○ 三枝座長

はい。そのようにお願いいたします。

では、次に植物体内運命試験に進みたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 堀部課長補佐

それでは、12 ページ 15 行目から、植物体内運命試験の結果でございます。

まず、16 行目から大麦と小麦の試験結果でございます。

こちらのほうは大麦と小麦の 2 つについてまとめておりまして、かつ屋内と路地の両方のサンプルの結果がここで取りまとめられております。結果につきましては、13 ページの 22 行目、表 11 のほうに取りまとめておりますけれども、総放射能は炭素のほうにカーボンラベルしたフルトリアホール処理区の穀粒とわらで、最高で 0.02 mg/kg 及び 0.72 mg/kg、トリアゾール環ラベルのフルトリアホールのほうでは、穀粒、わらで最高で 0.41 と 2.1 mg/kg 認められております。

それから、放射能のほうでございますけれども、炭素のカーボンラベルの大麦の穀粒及び麦わらの主要放射線成分は親のフルトリアホールでございました。トリアゾール環ラベルの場合にも同様に主要の放射性成分はフルトリアホールでございます。小麦の場合には、トリアゾール環処理、カーボンラベルの穀粒ではフルトリアホールは 0.3%TRR 以下、検出限界値以下でございまして、代謝物〔11〕が 48～58%TRR でございました。麦わら中

では、親が 57%TRR、それで、大麦と小麦の穀粒中では〔12〕というのが各 26%TRR 検出されております。臼井先生から修文をちょうだいしております。大麦、小麦の穀粒での代謝経路でございますが、メチレンとカルビノール炭素の間で起こるフルトリアールの開裂及びそれに続いて起こる〔12〕並びに〔11〕の生成からなると考えられております。この〔12〕、〔11〕というのはトリアゾールの関連化合物でございました。

それから、14 ページ 1 行目から、なたねの試験結果でございます。

10 行目から結果がまとめておりますけれども、標識位置にかかわらず、各採取時期における主要放射性成分はフルトリアールでございました。残留放射能は種子で 0.398～0.807 mg/kg でございました。莢においては、代謝物〔13〕あるいはセルロース結合体というのが認められておりまして、種子では未同定の R1、それから〔10〕、R5b（未同定のもの）が認められておりました。主要な代謝経路につきましては、なたねでは脱フッ素化とヘキソース抱合、それから高分子成分との結合ということで、ここも臼井先生のほうから修文をいただいております。

14 ページ 22 行目から、てんさいの試験結果でございます。

処理直後には根部における有意な残留放射能は認められておりません。処理後 21 日後では、茎葉で 0.596～0.747 mg/kg、根部で 0.005～0.009 mg の放射能の残留が認められております。それから、茎葉の残留放射能の主要成分は、やはり親のフルトリアールでございました。処理 21 日後におきましては、それ以外に少なくとも 7 種類の代謝物が認められておりまして、そのうちの〔10〕というのはフルトリアールのヘキソース配糖体でございました。各標識体の処理抽出試料のクロマトグラムを比較した結果として、フルトリアールの開裂は認められておりません。

15 ページ 1 行目から、りんごの試験結果でございます。

こちらでも果実の抽出物中の残留放射能について 5 行目から記載をしておりますが、主要な放射能成分としては果実ではフルトリアールでございまして、10%TRR を超える代謝物は認められておりません。りんごにおいても代謝分解は小さいというふうに考えられております。

15 ページ 15 行目からは、土壌中運命試験でございます。

16 行目から、好氣的土壌中での運命試験結果でございます。非常に安定でございまして、推定半減期は 25℃で 365 日以上というふうに考えられております。

29 行目から、嫌氣的土壌中運命試験でございますが、こちらのほうでも水相のほうには処理 0 日後で 8.4%TAR、365 日後でも 6.1%TAR でございまして、土壌層のほうに処理 0 日後で 88.7%TAR、365 日後でも 88.4%TAR が認められております。揮発性物質の発生が 1%TAR 未満ということでございました。

16 ページにまいりまして、非残留放射能でございますけれども、フミン酸及びフルボ酸画分に 1%TAR 以下、フミン画分に 8%TAR 認められております。嫌氣的条件下での水/土壌層における分解は極めて緩やかで、推定半減期はやはり 365 日以上というふうに

考えられております。

9 行目からは、土壌吸着性試験の結果でございます。結果は、今ここでは表 12 というふうに修正をしておりますが、表番号は修正をさせていただきます。多種多様な試験がされておりますので、結果のほうは表中で御覧いただければと思います。

それから、16 ページ 23 行目から、水中運命試験結果でございます。

24 行目から、加水分解の試験、バッファーでの加水分解試験が行われておりますけれども、処理 30 日後のすべての試料においてフルトリアールは 96%TAR を超えて存在しておりますして、フルトリアールは加水分解に対して安定であるというふうに考えられております。

17 ページ 1 行目から、こちらにも緩衝液中の水中光分解試験の結果でございます。フルトリアールは pH7 の緩衝液中の光分解に対して安定であるというふうに考えられております。

12 行目から、自然水における水中光分解試験の結果でございますが、こちらでも自然水中の光分解に対してフルトリアールは安定であって、半減期は算定されておられません。

それから、17 ページ 22 行目、土壌残留試験でございますが、参照した資料の中に含まれておりませんでした。

25 行目から、まず作物の残留試験でございます。

26 行目から、農産物でございますけれども、結果は後ろの別紙 3 に示したとおりでございますが、フルトリアールの最大残留量は、可食部では散布 28 日後の稲の穀粒で 1.51 mg/kg 認められております。

それから、34 行目から、畜産物の残留試験でございます。

35 行目、ニワトリの残留試験の結果でございますが、18 ページ 3 行目から、結果が記載されております。残留量は、5 mg/kg 体重/日投与群の卵で 0.02~0.04 mg/kg、肝臓で 0.07 mg/kg、脂肪で 0.06、筋肉で 0.01 mg/kg 未満でございました。低用量の投与群では、フルトリアールの残留量は卵、筋肉、肝臓、脂肪、いずれも 0.01 mg/kg 未満でございました。

9 行目からは、乳牛における試験でございます。

結果は 15 行目から書いておりますけれども、フルトリアールの残留は肝臓にのみ認められております。牛乳及び腎臓など他の臓器では定量限界未満でございました。

ここまで、以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

臼井先生、修文いただいておりますけれども、追加、何かございますでしょうか。

○ 臼井専門委員

特に追加はございませんけれども、少し補足していただいたほうがわかりやすいのではないかと思います。修文させていただきました。

それとあと、なたねのさやをどういうふうに書くかということで、英文では「pod」となっておりましたので、豆類ですと草冠の「莢」を使うようですので、それに近いのではないかと思います。この草冠のほうがよろしいかなとは思いました。この「鞘」という字も使われるようですが。どちらでもよろしいかと思いますが。

あと、ヘミセルラーゼあるいはセルラーゼ処理して親化合物が抽出されるということで、こういう追記させていただきました。

あと、わからないのは、脱フッ素化合物なんですが、これは 6 ノルマルの塩酸で還流抽出すると出てくるということで、多分何らかの成分と強固に結合していつ加水分解されて出てくるのではないかと思います。どのようにして脱フッ素体ができてくるかということについては残念ながらわかりませんでした。

そんなところでちょっと補足させていただきましたが、あとは結構と思います。基本的にはほとんどがフルトリアホールで残留しているということと、土壌中では、これは log Pow というのがそんなに大きくないものですので、比較的移動しやすいあるいは吸着が少ないんですが、分解はされにくいといえますか、半減期がすごく長いということで、ある文献によりますと 1,000 日以上とかいう値も出ております。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

石井先生、コメントをお願いいたします。

○石井専門委員

このフルトリアホールの類縁化合物というのは幾つもありまして、このいわゆるトリアゾール骨格を持っている、この辺の特徴的な代謝は、植物ではこれが外れて、トリアゾールアラニンとトリアゾール酢酸ができるというのが大体一般的なパターン、これはもうほとんど同じパターンなんですが、この中でちょっと変わっていますのは、てんさいのような場合に、これは脱フッ素化合物ができていますね。どちらが切れているかわからないんですが、これはなかなか植物では珍しい反応だと思いますね。フッ素がついている化合物は幾つもあるんですけども、ここまではっきり切れたものができたと言われていると、なかなか珍しいなと思っています。ただ、これは珍しいという一方で、動物ではこういう代謝物はできていませんので、そういう意味ではちょっと、量がわずかでするので気にすることはないかなと思っているんですけども、そういう意味でちょっと動物とは違う代謝かなと思っています。

それから、先ほどセルラーゼの話が出ましたが、一般的にセルラーゼのほうが生質の範囲が広いから、何でも切ってしまうんですね。アミラーゼだとか何かだったら非常に生質の範囲が狭いから、それこそできてくるものも少ないんですけども。だから、セルロース、何が結合しているかがこれは多分わからないですけども。何か糖類には違いないと思うんですけども。

それと、土壌中の残留性が確かに長いというのは、この手の化合物はほかにもこういうのがありまして、実は半減期が 1 年、要するにこういう試験管の中の試験をやりますとそういうものがあります。こういう場合は気をつけなきゃいけないのは、こういうものを、たまたまこれはインポートトレランスですので、国内で使われるものではありませんから、土の中に残って何か後ではかの作物に吸収されるという事態はないと思いますので、ここでそこを議論することはないと思うんですけども、そういうところに気をつけとかなきゃいけないかなということはありません。

それからもう一つ、例としまして、残留試験の結果を私もちょっと見ていったら、このたたき台にも書いてありますように、米の中、米が結構残るんですね。米なんかは輸入しないと思うんですけども。これはどうもスペインで試験をやっているんですね。実は、米は私も自分自身でこういう試験をやったことがありますけれども、米というのはちょっとおもしろい性質がありまして、穂が出る前に散布するか出た後に散布するかによって、残留形態がかなり違います。日本では普通よく皆さんが食べるコシヒカリなんていうのは、穂が出てから大体 40 日か 45 日ぐらいで収穫になるんですけども、昔の日本晴なんていうのはもうちょっと 10 日ほど長くかかります。これをスペインの米がどうなのかわかりませんが、たまたまゼロから 28 日の試験がしてあって、これは順調に減っている結果が示されているんですけども、この今 log Pow2.3 なんていう薬はもしかしてどこかで吸収のピークが存在するかもしれない。そうすると、28 日で切ってしまったデータではちょっと不十分で、本当はもうちょっと長く試験をすべきであったなと思いながら見ておりました。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

この点は……。

○ 石井専門委員

いや、もう仕方がないです。

○ 三枝座長

仕方がない。

○ 石井専門委員

うん。これはもう。これで基準決めて、超えればつかまるだけですから。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

はいどうぞ。

○ 永田専門委員

私、ちょっと構造を見落としていたんですが、もう一度構造を見てもらえますか。これはトリアゾールがついていますよね。もともとこれ、抗菌剤として使われている。何の抗

菌剤かといったら、植物の P450 の阻害剤なんですね。かなり強いんですよね、アゾール系のやつは。この窒素が P450 のヘムに配位して、それで阻害すると。特にヒトのケトコナゾールとか外用のミコナゾールとか、フルコナゾールは健康なときは使われていますが、そういうやつも非常に特に P450 を強く阻害する。特に 3A の活性を阻害します。実際は、臨床でも問題になっているんですけども、これもこの構造からすると、誘導もさっき言った可能性もありますけれども、これはかなり阻害すると思うんですね。だから、その点もちょっとメーカーのほうに確認していただければいいかなと思うんですけども。

○石井専門委員

余計なことですけども、これ、ちょっとした構造の違いで、今の同じところを阻害することによって植物ホルモンの生合成を阻害しますので、成長が抑えられる。要するに、ジベレリンの生合成阻害。これがするという意味じゃないんです。類縁化合物でそういうものもありますので。

○ 三枝座長

事務局、よろしいですか。誘導と同時に阻害のデータも要求していただくということで、よろしくお願いします。

それでは、次の一般薬理以降をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

そうしましたら、すみません、18 ページ 28 行目から、一般薬理の結果でございますが、結果自体は 19 ページのほうにまとめております。表 13 に取りまとめたとおりでございます。

それから、19 ページ 5 行目から、急性毒性試験の結果でございます。こちらは結果が表 14 のほうに示されておまして、英語が書いてあるものについて、かなり三枝先生のほうに訳していただいたり、表現型を直していただいているところがございます。

21 ページに行きまして、川合先生のほうからのコメントでございますけれども、まず 21 ページの経口のモルモット、ちょうど真ん中ぐらいのモルモットの試験の中で、「青色肝（1 例）」という表現がございました。これは抄録のほうを見ますと、「肝臓が青かった」という表現でございまして、その「肝臓が青かった」を単に名詞形に直すと青色肝ということになるんですけども、報告書のほうの原文を読みますと、「the liver of one animal appeared pale in color」ということで、青白いというふうな表現にはなっているんですけども、「青色」という訳は適切ではないなというふうに感じます。単に「pale」ですので、白っぽかったのか退色していたのか、そういうようなことをあらわしているものだと思いますので、ここは後ほど適切な訳を御指示いただければと。青色や「blue」とかそういう表現ではございません。

それから、同じボックスの中の 2 つ目です。川合先生の②番とそれから三枝先生のコメントが同様なんですけれども、急性毒性試験の LD50 の値がラットとマウスで大きく異なるということが見られております。川合先生のほうからは、この点について代謝面を

含めて何らかの考察をすべきではないかということについて、申請者からの見解をもらうようお願いしますとのコメントをちょうだいしております。

それから、21 ページ2行目から、ラットでの急性神経毒性試験の結果でございます。ここについては一部表現型を川合先生のほうから修正いただいております。投与 16 日後までの観察において 250 mg/kg 体重以上の投与群の雌雄で体重増加抑制と摂餌量減少が認められております。また、最高用量群である 750 mg/kg 体重投与群では、雄で死亡率の有意な増加が認められておりまして、瀕死動物で脱水、紅鼻汁、腹部被毛の尿汚染などが認められております。雌の死亡率は 20%でございまして、脱水症状が認められております。

FOB ですけれども、最高用量群の雌雄で投与 8 時間後に異常姿勢、それから雄で異常歩行増加が観察されております。自発運動量についても、750 mg/kg 体重投与群で投与 8 時間後の雌雄、投与 7 日後の雄で運動回数と運動時間の減少が認められておりますが、これらの変化は投与 14 日後には対照群と同等となっております。病理学的な検査では検体投与に関連した病変は認められておりませんでした。

本試験においては、一般毒性に関する無毒性量は雌雄とも 125 mg/kg 体重であるというふうに認められております。これは、根拠は体重増加抑制、摂餌量減少でございます。

それで、23 行目のボックスでございますけれども、事務局のほうから神経毒性がないと判断してよろしいでしょうかというふうに投げかけをさせていただいております。川合先生のほうからは、FOB での投与 8 時間後の 750 mg/kg 体重投与群の異常姿勢などが見られているということから、たとえ 14 日後には回復していたとしても、この所見を無視して神経毒性なしとすることには賛同できません。ただし、農薬抄録のほうでは、瀕死を起こした用量で観察されたものであって、間接的に関連したものというふうなことが書いてあるので、何らかの見解を述べた上で神経毒性がないとしたらいかがでしょうかという御意見をちょうだいしております。

22 ページ、三枝先生のコメントについても同じような格好で、死亡例が出るような高用量での所見であって、投与 54 日では認められていないので、急性一般毒性の表現型ではないかというふうな御意見をちょうだいしております。

22 ページ 9 行目から、眼と皮膚に関する刺激性、皮膚感作性の試験結果でございます。ウサギの眼粘膜に関しては軽度の刺激性が認められております。皮膚に対しての刺激性はございません。モルモットにおいての皮膚感作性試験の結果では、Maximization 法と Buehler 法のいずれにおいても皮膚感作性試験の結果は陰性でございました。

急性まで、以上でございますが、ここも Alderley Park ラットとか、それから実はここでも今の表ナンバーでいきますと 20 ページの表 14 の中では、マウスに対しても Alderley Park マウスという名称が出てまいります。ラットはまだ Wistar の系統かなというのは推測できたんですが、マウスになってきますと一体何の系統なのかすらわからなくなってきておりますので、マウスに関しては申請者のほうにこれは一体何の系統なのかというこ

とを聞いた上で、先ほどの **Wistar** の統一記載と同じようにマウスの系統をきちんと書くほうが妥当かなというふうに考えますが、いかがでしょうか。

御説明は以上でとめさせていただきます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

先に私のほうから言わせていただくと、用語のことなんですけれども、例えばネズミが反弓姿勢とよく言うんですけれども、そういう言葉があるので、それを入れていただきたいと思います。

それから、「**sides pinched in**」というのは、指で押したようにへこんでいるという意味だと思う。先生、いかがですかね。

あと、先ほどの青色肝というのは、要するに肝が退色しているということですのでよろしいと思うんですけれども。

あと、「**scouring**」というのは、動物の場合ではこれは下痢を言うので、その辺も直していただければと思います。

川合先生、この用語のことで何かございますでしょうか。

○ 川合専門委員

結局、今事務局のほうからお話があって、調べていただいたら、「**pale**」、すなわち色が淡くなっているということでございましたら、それだったらいいと思うんですね。これは青色ということ余り強調すると、何か全く違う病態で、何か違うものが沈着しているんじゃないか、大変珍しい毒性学的なこれは診断名になりますので、その場合には要注意だと思いました。ですから、今事務局のお調べいただいた範囲で、淡色化とかそんなような形で述べられれば、私はいいと思います。

○ 三枝座長

あと、神経毒性のところで先生からコメントをいただいていますけれども、これは高用量であるということもありますけれども、この辺はどうでしょう。

○ 川合専門委員

結論的には三枝先生とあんまり変わらないんですけれども、何が言いたいかというと、あんまり単純に書き過ぎちゃうと、かえって評価書を読む人が戸惑っちゃう。したがって、やはりそこは農薬抄録できちっと書いてあるから、少し言葉を足していったほうがより評価書としての魅力が深まるんじゃないかなと思いますね。表にあるからいいじゃないかとか、あるいはどこかにあるからいいじゃないかといった書き方じゃなくて、少し丁寧に書いておいたほうが誤解はないと思いますね。特に **FOB** の評価に関しては、神経毒性に関してかなり敏感な先生方もおられますから、ですからそこはきちっとすべきだろうと思います。というわけで、私が代案を書きましたように、農薬抄録の記載を上手に使って、そこは修文していただければなと思います。よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

先生に修文いただいているように、瀕死を起こした用量で観察されたとか、そういうことを加えておけばよろしいですか。

○ 川合専門委員

農薬抄録のところも私がいっぱい抜き出したような形で書かれれば、私はいいんじゃないかと思いますが。

○ 三枝座長

じゃ、この部分は、いま川合先生から御指摘のあったように、ちょっと説明を加えて表現していただきたいと思います。よろしくお願いします。

あと、川合先生も私も気になったマウスについて一応問い合わせただけだと思うんですけども。それで、これは類推ですけども、Alderley Park ラットは Wistar であれば、多分 Alderley Park マウスは ICR か何かじゃないかと思うんですけども。その辺は確認していただきたいと思います。よろしくお願いします。

それでは、どうぞ。

○ 納屋副座長

すみません。余計なおせっかいかもしれませんが、事務局の方に御参考までに情報をお伝えします。20 ページの症状に関してできるだけ統一していただきたいということがお願いの趣旨でございまして、実は高木先生が多分中心になってまとめられたんだと思いますが、国立衛研で毒性試験の用語の統一を図るということで用語集を出していらっしゃる。一般毒性関係の用語とそれから病理の用語とそれから奇形に関する用語というふうに分けて出しているらしくあって、ホームページ上でそれを見られるようになっていいますので、もしもこういう外国語を日本語に直すときにお困りになるようなことがありましたら、ぜひそこを見ていただいて、事務局で評価書案をつくっていただくときにもそれを参考にしながらできるだけ標準化をしていただければと思ひまして、余計なおせっかいを申し上げました。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

高木先生、その用語集についての情報を少しいただけますでしょうか。

○ 高木専門委員

用語集について私は直接タッチしていなくて、黒川先生が中心となって作成したんですけども、衛研のホームページでだれでもダウンロードして見られるようになっていますので、それを御利用していただければと思います。ただ、英語の用語で無いものの中にはあるので、そういった場合は個別に対応していただきたいと思います。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、衛研のホームページを参考にさせていただいて、用語の統一をしていただきたいと思います。よろしくお願いします。

では、次の亜急性毒性に移りたいと思います。よろしくどうぞ。

○ 堀部課長補佐

先生、その前に、くどい確認でございますけれども、神経毒性のところは、瀕死のところで出たものであって、神経毒性は認められないという結論を記載させていただくということでよろしいですね。そういう瀕死のところで出ましたよということを申し上げた上で、普段だと、神経毒性が見られない場合ですと、毒性、NOAEL、LOAEL を書いた後に神経毒性は認められなかったとかそういう記載ぶりを追加しているものですから、それを書いてよいのかどうかということに関してだけ御判断いただけますか。

○ 三枝座長

川合先生、いかがですか。

○ 川合専門委員

私、何を一番心配しているかいうと、私のコメントで括弧の中に書いた部分をこれ外しちゃうと、結局ものすごい誤解を生んじゃうんですね。いっぱい状態が悪くなったから出るんじゃないかとか言うけれども、じゃあほかでこんなような毒性所見が出たときには、みんな、じゃあ FOB でこんな感じになるかと逆に問われちゃうから、だから私は——大分考えたんですよ、このところは。どういうふうにしてやっぱり乗り切るべきかを考えて、このぐらい書かないと誤解を生むだろうと思いますので、できるだけ私の意見を御理解いただいて御対応願えたらと思います。

○ 三枝座長

確認ですけれども、先生の御見解では神経毒性はあるということですか。

○ 川合専門委員

いや、違うんですよ。というか、ここまで書いておけば、なしとしても別にいいだろうと思います。そのためにこのの農薬抄録の部分を引っ張り出してきて努力させていただいたわけです。

○ 三枝座長

じゃ、今、川合先生がおっしゃったように十分説明をして、その上でということをお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

わかりました。それでは、加筆を十分にということとセットでということで。

○ 川合専門委員

はい。

○ 堀部課長補佐

また後ほど確認していただくときに……

○ 三枝座長

それで、川合先生に確認していただいて。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

よろしくお願いいたします。

そうしましたら、ちょっと話を遮ってしまいましたけれども、亜急性毒性試験にまいりたいと思います。

22 ページ 11 行目から、亜急性毒性試験の結果でございます。

まず、12 行目から、ラットでの 90 日間の亜急性毒性試験の結果でございます。

毒性所見に関しましては、23 ページの表、タイトルだけが 22 ページになっておりますけれども、23 ページ 1 行目のところに記載しております表に記載したとおりでございます。

ここに関しましては、コメントのボックスが表の上下に分かれておりまして、22 ページの 19 行目からは本文の取り扱いに関してのところ、それから 23 ページの 1 行目、2 行目のボックスは表との関係でとらえているんですけれども、すべて毒性のとり方に関して関連した御意見であろうというふうに理解をしたところでございます。

1 つ、大きいのは、恐らく、22 ページの 19 行目で川合先生、御修文案ということでございますのは、2,000 ppm での所見とそれから 200 ppm での所見が全く違うので、2,000 ppm で見られた所見についても本文中に記載をしたほうがよいであろうという御指示というふうにとらえました。これについて、先生自身の御意見は 23 ページの 2 行目のボックスにその旨が記載をさせていただいているところでございます。これにつきましては、従前の評価書の書き方としては、毒性の見られた最低用量での所見について本文中に書くというのをルールにはしているんですけれども、先生おっしゃっているように得られた所見が全く違うということから、この剤についてこのような書き方をしたほうがよいということであれば、それは部会の御意見として受け入れる、そこは御判断をいただければというふうに考えているところでございます。

それから、もう一つ大きな論点となるところといたしましては、23 ページのほうの三枝先生のコメントにもあります、関連して 2 行目のボックスの津田先生からの御意見にもありますけれども、肝臓での APDM という酵素活性の増加というものをどう見ていくかということがかぎになるかというふうに考えております。例えば、表のほうを御覧いただきますと、肝臓の絶対重量、比重量というのは雄では 2,000 ppm で増加をしております、雄の場合には酵素だけが 200 ppm で活性が増加しているという状況にございます。雌の場合には重量も酵素も増加をしておりますので、200 ppm で何らかの毒性があるというふうにとらえられるかとは思いますが、酵素の活性の増加というものを毒性の発現ととるのか、あるいは適応反応ととるのかということに関して先生方の御見解を伺いたいというふうに考えているところでございます。

それから、表に関しましても三枝先生のほうから修正をいただいているところでございます。いずれにしましても、このあたりのとらえ方についての結論をいただいた上で、本文 16 行目からの無毒性量に関する記載というものが変わってこようかというふうに考えます。

23 ページ 4 行目から、イヌでの亜急性毒性試験の結果でございます。これにつきましては、結果は 24 ページの 14 行目から示しております。こちらのほうも APDM という酵素の活性に関しての増加というのが認められておりまして、本文の 4 行目でございますが、こちらの場合には 5 mg/kg 体重/日投与群での雌雄においても酵素活性の有意な増加が認められているんですけども、ここに関しては肝臓に病理学的な変化が見られなかったため毒性所見とは考えなかったというふうに記載をしているところでございますが、ここについて、2 つあるボックスの下のほうで川合先生のほうから修文をいただいているところでございます。こちらについても先ほどのラットと同じように、この酵素の反応というのを適応反応ととるのか、毒性の発現ととるのかというところが議論の俎上に上ってこようかと思えます。

また、9 行目の川合先生のコメントでございますけれども、「ビーグル犬」という書き方について、動物種をあらわすときは「イヌ」であって、系統をあらわすときは「ビーグル」ですというふうにいただいているんですけども、先ほど来出てきておりますラットの記載等でもそうなんですけれども、Wistar ラットというふうに一応その系統名プラス動物名というのを慣例として書いてきているというのがありまして、ビーグルが系統プラス動物種であるイヌということだと、Wistar ラットという記載と合うのかな、どうなのかなというふうに考えております。ここは先生方の御意見をちょうだいできればと思いますが、今まですべての評価者がイヌの場合はビーグル犬と書いて書いているということも、1 つだけ蛇足ながらつけ加えさせていただければと思っているところでございます。

こちらについては、いずれにしましても、表のやはり酵素のところをどうとらえるかによって毒性量が若干変わってくる可能性があるかと思いますが、現在のところは毒性、イヌのほうは 5 mg のほうでは酵素活性の有意な増加は認められているけれども、先ほど申し上げた病理学的な変化がないので、毒性の所見がなしということで、本試験においては 15 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、肝絶対重量及び比重量増加等が認められておりますので、無毒性量を雌雄で 5 mg/kg 体重/日であると考えられたというふうに結論をつけております。

25 ページにまいりまして、ラットでの亜急性神経毒性試験の結果でございます。こちらのほうでも、1,500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、雄では、3,000 ppm 投与群ですけれども、体重増加抑制、それから摂餌量の減少というのが認められております。それから FOB でございますが、最高用量である 3,000 ppm 投与群の雄で、投与後第 2 週に平均後肢握力の有意な減少が認められておりますけれども、抄録上も記載されていたことなんですけれども、これは体重減少に起因する二次的な一過性の変化であり、神経毒性の影

響ではないと考えられたというふうに書いております。

この点について、15 行目のボックスですけれども、川合先生のほうから、波線部の記載を裏づけできるような文献あるいは成書を提出するように御依頼くださいとのコメントをちょうだいしております。病理学的な検査では検体投与に関連した病変は認められておりません。

結論でございますが、本試験において 1,500 ppm 以上の投与群の雌雄で摂餌量減少等が認められたのでと書いておりますけれども、ここについてボックスの下のほうで三枝先生のほうから、1,500 ppm では一過性のものではないかというふうなことを御意見としてちょうだいしております。一般毒性に関する無毒性量は雌雄で 500 ppm というふうに記載しております。神経毒性に関する無毒性量を書いているんですけれども、ここは最高用量でございまして、神経毒性の影響でないのであれば、この神経毒性に関する記載は削除し、最後の神経毒性は認められなかったということで結ぶというのが妥当な表現ぶりかなというふうに考えますので、御審議をお願いいたします。

亜急性毒性試験は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

川合先生、コメントをお願いいたします。

○ 川合専門委員

少し表現の仕方を、私、丁寧に書くべきだろうと思ったのは、表の中にいろいろ書いてあるから、それで 100% じゃないかという意見もあるんですけれども、この委員会ですらこのコンパウンドの毒性を評価したかというのは、何となくわかるような形でやっぱり表現しておかないといけないかなと思います。確かに、以前何かのお話を聞いていると、表にあるからいいじゃないか式で、本当に用量を、リミットドーズを決める場合の点だけ変えていけばいいじゃないかという御意見もあるかもわからないけれども、この表を見てどう判断したかをやっぱり少し丁寧に触れておいたほうが、この場合の評価書の魅力は高まるんじゃないかと思います。そうでないと、これはとりようによっては、断片的にとっちゃうと、大変に誤解を生みそうな用語がたくさんございますね。特にこのコンパウンドの場合に毒性のターゲットになるのは、決して酵素誘導じゃないんですね。肝臓毒性があり、腎毒性があり、それから赤血球系に対する毒性があったりするから、そのところはやっぱり少し仕分けをして書いておいたほうが後の結果をきちんと理解するのにはいいだろうということで、ここにあってまとめさせていただきました。皆さん方に御意見をちょうだいして、御決断いただければ幸いです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

今、川合先生のほうから剤の特性を明らかにすることが必要だという御意見がございました。それはやっぱり必要かと思いますが、高木先生、その辺はいかがでございま

すか。

○ 高木専門委員

私も川合先生と同じ意見で、毒性のプロファイルを明記したほうがよいと思います。

○ 川合専門委員

じゃあ、やぶへびなことを言いますと、私これを言わなかったのは、何か酵素誘導の話が千鈞しているみたいな印象を逆に受けちゃうから、それは避けたいというのが正直な話ですね。ですから、酵素誘導は酵素誘導としての掘り下げ方があると思うんですけども、やっぱり我々がやっているのはこのコンパウンドの安全性評価、このコンパウンドはどんなような特性があって、それを我々はどんなような視点できちんと評価して無毒性量を決めていったのかという筋道がわかることをできるだけ大事にしてほしいと思います。よろしくお願いします。

○ 三枝座長

廣瀬先生、一言お願いできますでしょうか。

○ 廣瀬委員

確かに、そうですね、毒性のプロファイルをここで書くということも重要だと思うんですけども、それと同時に無毒性量を出すということがそれ以上に重要だということもあるんです。それから、毒性のプロファイルについては、最後のところに食品健康影響評価のほうでも多少は触れているということではあるんですけども、このところで、ただ、すべての試験のところでそのプロファイルを全部並べていくと、またそのところで非常に記載も増えてくるという、その辺をどういうふうに判断していくかということなんですけれども。結局、そういうことも考えて、現時点では毒性のプロファイルは最後のところに少しまとめていくということにしている状況ではあるんですけども。

○ 三枝座長

困ったときの納屋先生は。一言お願いできますか。

○ 納屋副座長

毒性プロファイルは最後の食品健康影響評価のところでしっかり書くと。そのことの根拠をこのラットの亜急性毒性試験のところでも書けるものは書きたいというのが多分、川合先生の御希望だろうと思うんですね。今、そういう意味で、抄録の亜急性毒性のところの中身を読んでいて、考察部分を読んでいたんですが、申請者自身が毒性プロファイルをこの部分では余りはっきり書いておりません。ですから、ここで我々が書くのは書き過ぎかなという気がしますので、このデータを見て我々はこういうふうに判断したんだということが明快に書けるのであれば、結果はこうだと。それに関して我々はこう考えたんだというのを、どこか行を変えて、食品安全委員会ではこういうふうに判断をしたというのが書けるのであれば書けばいいと思いますが。ここから先は、ですから川合先生に丸投げしてあげようかなということでお返ししたいと思います。

○ 川合専門委員

大変なことになっちゃいましてちょっと困っているんですけども、私は、繰り返すようですけども、最初のところの要約の部分、それから最後のところでも、必ずしも毒性のプロファイルがきちんと書けているとは私は思っていないから。結局はこのものの毒性のターゲットは何かといったら、やっぱり大きいのはもちろん肝臓の誘導かもしれないんですけども、それはむしろマイナーであって、肝毒性があり、腎毒性があり、赤血球系に対するものがあるということがやっぱり伝わるようにお書き願いたいと思いますね。その上でここの亜急性の部分では要らないよと言われればいいんですけども、ただ、繰り返し言いますけれども、酵素誘導あたりが大手を振ってカットオフラインのキーパーソンみたいな形で歩き出すのは、私は避けたいというのが信念でございます。要約あるいは健康評価のところできちっと書くからということでございましたら、私はこれ以上申し上げません。

○廣瀬委員

今までは食品健康影響評価のところの書きぶりが若干簡単過ぎるという面は、確かに僕自身もそう思うんです。ですから、今後そこのところでもう少し詳しくその辺を書くということのほうがいいのかなと思いますけれどもね。

○ 三枝座長

今、廣瀬先生のほうからいい解決案を提示していただいたんですけども、例えば肝臓で何々という、あの辺をもう少し詳しくすればよろしいという理解でよろしいでしょうか。

○廣瀬委員

そうですね。肝臓でどういような毒性。今ですと、単に肝細胞肥大が起こったとか、非常に簡単なんです。ですから、もう少しプロファイルがわかるように詳しく。それから、例えば貧血があったのなら、貧血に関連して肝臓でヘモジデリンの沈着があったとか、そういうようなことまで書けばいいのかなと思いますけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

では、最後のほうになりますけれども、その辺を加味して総合評価を考えたいと思います。

それで、私が実は気になったのは、肝臓の滑面小胞体が増加したという表現があったんですけども、いただいた CD の表現では、滑面小胞体が増えている細胞が少し増えているというような、び慢性に増えているわけじゃなくて、そういう細胞が増えているという表現なので。ですから、先ほどから出ていますが、酵素誘導にしても、だからその表現型であるというような考え方もできるんですけども、永田先生、何かサジェスションをいただけますか。

○ 永田専門委員

前もお話があったと思うんですけども、酵素誘導と肝肥大というのはやはり恐らく並行して出てくるんですね。まだ全部わからないんですけども、結局、酵素誘導には幾つ

かの種類があって、その根っこはやっぱり転写因子がどうも共通していると。酵素誘導のほうは要するに遺伝子の活性化ですから、すぐ反応が出てくるんですけども、臓器の増殖も含め肥大、これはやはり転写活性よりおくれて出る、あるいはやはりある程度量になるときちっと視覚的に出てくると。だから、この評価書の中にあるように、200 ppm では誘導は 1.何倍と出るけれども、2,000 ppm になると酵素誘導が 2 倍以上になっていますね。そうすると肝肥大が大体見られる。これはほとんどの誘導剤に共通しています。

ただ、肝肥大が起こるから、じゃ実質的に肝細胞の中のいろんな病理学的なデータから見てそれが毒性と言えるかということ、必ずしもある意味では体にマイナスというわけでもない。確実に言えるのは、酵素誘導というのは転写活性とかいろいろタンパク合成がいきますので、滑面小胞体が増えるというのは当然ついてくる話なんですね。だから、酵素誘導による肝肥大が本当に毒性として評価していいのかどうか。これを 1 回どこかできちっと決める必要があるんじゃないかと思うんです。

ただ、例えば一番典型的な TCDD ですね、これはアрилハイドロカーボンレセプターを介してやりますけれども、肝肥大といってもこれはどっちかというと毒性のほうなんですね。フェノバルビタールのほうは、肥大するけれども、実際その肥大が進むことによって生体に毒性を及ぼすかということ、やってみてそんなにいけないですよ。だから、その辺のところを単なる肝臓が増えたからだけではなくて、その周りも含めた影響で毒性が出ているような感じ、要するに剤によってかなり違うんじゃないかというふうに思うんですけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

廣瀬先生、この点に何かサジェスチョンをいただけますか。

○廣瀬委員

肝細胞肥大、あるいは肝臓の重量の変化がある、あるいは酵素誘導があった場合にどこから毒性にとるかということはもう随分前から問題になっていまして、一応いろいろな方々と協議を行って、現時点では食品安全委員会としては、まず肝臓の絶対重量かつ比重量が増加した場合には原則的に肝臓の毒性影響ととると。これに、もちろん小葉中心性あるいはび慢性の肝細胞肥大があれば、これは形態的に異常がありますので、これも当然肝臓に対して毒性影響だというふうに判断しています。

酵素誘導に関しては、これは酵素誘導がどの程度から毒性にとるかということは、そこまでは議論していないと思いますけれども、少なくとも酵素誘導があって、その結果肝臓の重量がふえるあるいは肝細胞の肥大があれば、これは毒性にとることになっていますけれども、酵素誘導だけでは現時点では我々のところでは毒性というふうにはとっていないです。いわゆる適応反応ってあんまり好きじゃないんですけども、適応反応というふうに解釈していいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

そうしますと、今回の場合は 200 ppm で酵素は増えているけれども、特に雄の場合、多分、電子顕微鏡的には滑面小胞体は増えていても、光学顕微鏡的にはこれはどうなのかというのがちょっとわからないんですけれども。その辺を考えると、雌の場合は肝の絶対及び比重量が増加しているということがありますのでいいと思うんですけれども、雄の場合にこれを適応反応の範囲内ととるかということに判断が必要と思うんですけれども。川合先生、この辺はいかがですか。

○ 川合専門委員

特段に大きな意見は持っていませんけれども、少なくとも酵素誘導があるということは事実だろうと思うんですけれども、結局それがどこから先が毒性学的に問題にするかというあたりだと思いますから、そこだけでもう割り切らざるを得ないと思いますね。例えば、肝重量が増えているというあたりのところまでいくと、幾らアダブテーションだといっても、それはその程度を超えているだろうというふうにシンプルに考えていかないと、ちょっと泥沼になっちゃうと思います。

○ 三枝座長

最初に永田先生に伺ったんですけれども、このデータからすると、この誘導はたかだか 250% くらいなんです。それを、先ほど何倍くらいまでと伺ったのは、実はここが気になったんですけれども。

○ 永田専門委員

先ほど言われて、もう一度ここを見て、じゃあこれ、代謝活性ですよ。だから、要するに薬物なり化合物の代謝活性というのはべらぼうに上がらないんです。もともと理由は幾つかあって、これはアミノピリンの場合はベースの活性があるんです。アミノピリンはいろんな P450 がこれは代謝します。だから、もともとベースがありますから、それによって誘導した場合、それが例えば 1.5 倍、2 倍、当然かなり量が増えたことになるんです。ところが、一番いい例が TCDD で誘導される CYP1A1 はほとんどないんです。あれが誘導されると、数十倍とか、活性もぼんと上がります。

だから、評価が難しくて、これもどの分子がどうなっているかというのがなかなか 1 つの薬物で見にくい。比較的特異性の高い薬物で、要するにこの代謝酵素が主に、よって代謝されるような特異的な化合物を見るのであれば、どの酵素が誘導されたからとか比較的评价しやすいんですけれども、アミノピリンの場合は比較的いろんなものをしますから、だからどういうものが上がってきたかというのはこれでは見えないんです。

ただ、恐らく今まで私がこれをいろいろ使ってラットでやってきましたけれども、やはり活性では 1.4~5 倍以上上がると肝臓が大きくなってくると思います、基本的に。やっぱりこのレベル、1.2 倍なんていうのはもうわずかなものになります。このぐらいではそんなに差はなかったというふうに思うんですけれども。そこら辺のところを実際の判断にするには難しいところが現実的にはあるということですね。

○ 三枝座長

高木先生、コメントをいただけますか。

○ 高木専門委員

私、薬物代謝酵素の増加、それ自身を毒性とするのはちょっと無理があるんじゃないかなと思います。やはり生理的な適応現象の範疇であると考えます。ですので、この増加については毒性ととらなくてよいのではないかと思います。

もう一つは、先ほども話がありましたけれども、トリアゾール化合物が特定の CYP を阻害するということが言われていますので、この剤の特異的な、トリアゾール化合物の特異的な生物学的作用であるというのも、それ自身を必ずしも毒性とはとらないと考える一つの根拠ではないかなと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

今までの議論からしますと、廣瀬先生からサジェスションをいただきましたけれども、肝の絶対重量及び比重量が増加するというのは、これはかなり大きなポイントであると思います。それで、APDM の活性増加というところが余り高くないということで、これは適応反応ということになると、雄の場合は無毒性量として 200 ppm、それから雌の場合は 20 ppm ということになると思うんですけれども、それでよろしいでしょうか。

○ 川合専門委員

それで、津田先生の 120% ぐらいという御提案がありますね。そのあたりを少し参考にして結論をつけられたらどうですか。

○ 三枝座長

これはなかなか一つの提案としていただいているんですけれども、今、永田先生のお話を伺っていると、単にそういう 120 とかという数字で切るよりは、やっぱりそれぞれの特性があるみたいなので。

○ 永田専門委員

さっき廣瀬先生がおっしゃったように、結局、臓器重量とかきちっとそういうデータがあれば毒性というふうに見るべきで、単なる活性が出たからというのは、実際それをずっとやると出るかもしれないんですけれども、現実的にその時点では毒性という判断はちょっと難しいんだらうと思うんですね。だから、やはりそういう重量とか組織学的にきちっと変化があるというものに関しては、毒性と認めたほうがいいのではないかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今までの議論を集約しますと、無毒性量は雄の場合は 200 ppm、雌の場合は 20 ppm ということになると思います。それでよろしいでしょうか。

じゃあ、そういうふうに訂正していただきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

それで、表のほうの整理の仕方についてだけ御相談をしたいんですけれども。そうしますと、雄のほうの 200 ppm のところは、APDM はそうすると上のドーズに上げて記載をしておいたほうが良いということになるのか、あるいはそのところをどのように取り扱うのか。それから、滑面小胞体を有する肝細胞の割合の増加、先ほど先生が御指摘いただいたところですが、これもこの表からは落とすことになるのか、そのあたりどのように表現として、この表の表現の問題だけなので些細なことかもしれませんが、そのところだけ御議論をいただければと思います。

○ 三枝座長

私が言っちゃいけないんですけれども、私個人としては、APDM の活性増加というのは、今までの議論からすると適応反応ということで削除してもいいと思いますし、電子顕微鏡的に滑面小胞体を有する肝細胞が増加したというのが、これはちょっと記憶が定かじゃないんですけれども、有意差はあったのですか。

○ 堀部課長補佐

有意差は雄のほうですと 200 ppm からついております。0.01 水準でついています。雌の 2,000 ppm も同様でございます。お手元にあります抄録の 136 ページ中ほどの表に記載されております。

○ 納屋副座長

この表の検定方法は t-test って書いてありますよね。ステューデントの t 検定だと思われそうですが、もしそうであれば、対照群とそれぞれの投与群の 2 群間の比較をやっていて、全体での多重検定ではありません。非常にシビアなやり方でやっていますので、ここで有意差がついたからということの問題にするのはそんなに大きなことではないと思います。それと、通常は行わないような検査ですね、電顕の検査というのは。しかも全例をやっているわけではありませんので、通常の肝毒性を見るいわゆる普通のやり方ではない方法ですから、ここではそれを取り上げてわざわざ表の中に残す必要はないのではないかなというふうに個人的には考えております。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今、通常では見ないところでというお話がありましたけれども、廣瀬先生、この軽微な変化を評価の対象にしたほうがいいのか、その必要がないのかをサジェスチョンいただけますでしょうか。

○ 廣瀬委員

難しいですね。どっちでもいいんですけれども。ここまで一応やってありますので、この表に入れなくても、文章のほうにそういう酵素活性あるいは電顕的にこういう変化があったよということを書いておく程度ならいいのではないかなと思いますけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

すごくいい解決ができたと思うんですけども、表のほうから APDM 活性増加、それと滑面小胞体、肝細胞の割合増加というのを削除して、それでそれをテキストの中に書き込むということで、ADI にはあんまり影響しないんですけども、最終的な結論としては、この実験では雄で 200 ppm、雌で 20 ppm というところにしたいと思うんですけども、それでよろしいでしょうか。

あと、関連しますけれども、イヌの場合は川合先生、これはどういたしますでしょうか。

○ 川合専門委員

具体的に。

○ 三枝座長

先生から修文をいただいているんですけども、結論的にこの APDM の活性のことをどの程度入れるか。先生おっしゃるように、APDM は増加が認められたけれども、肝の病理変形がなかったので毒性所見とは考えないという、そこでよろしいですかね。

○ 川合専門委員

はい。

○ 三枝座長

じゃ、イヌのほうは、川合先生にいただいた修文を生かしていただいてまとめていただければと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、くどいようですが、またこの表の 16 の中の APDM 活性増加という部分の記載ぶり、雄雌、15 mg のところ、今度は、5 mg のところは今本文で却下をしていただくということなんですけど、先ほどラットのほうですと、酵素に関して記載ぶりを削除しておりますので、ここの 15 mg のところをどう見るか。例えば、重量の変化とセットのところ記載をするという手法もあると思うんですけども、そうすると、さっきのラットの取り扱いとの整合性をとらなければならないので、そのあたりいかがいたしますでしょうか。

ちなみに、酵素の関連データは、イヌのほうは抄録 142 ページに記載をされているところでございますが、ラットよりは少しその上昇の程度は大きいようには見受けられます。ちなみに、ラットのデータは 136 ページでございます。

○ 三枝座長

ここでまた永田先生にお願いするんですけども、この 2.5 倍くらいはどうでしょうか。

○ 永田専門委員

イヌの場合ですか。

○ 三枝座長

はい。

○ 永田専門委員

活性としては結構高いですね。普通の酵素活性で誘導を見るという、先ほど言いました

ようにアミノピリンの脱メチル化の反応で見る限りは、2.5 倍というのはやはりかなり、言いかえれば、マキシマムに近いぐらいの値ですね。

○ 三枝座長

そうすると、問題は 5 mg なんですからけれども、196 とか。

○ 永田専門委員

これも結構高いと思います、だから。先ほど言いました 1.2 ぐらいは、実験系でやると、結局、要するにたくさんやったらそういうふうになっちゃったかというふうになるんですけれども、1.5 あるいは 2 に近いとなると、これは酵素誘導としては比較的、いわゆる先ほどから言いましたように、アミノピリンの反応では私としては高いなというふうな印象を持っています。

○ 三枝座長

一つの問題は、5 mg の場合はこれほど高い値を示しているんですけれども、病理的变化がないというもう一つ逆のデータがあるので、その辺の判断なんですから。

○ 永田専門委員

これは私の推測というか素人の、専門じゃない範囲になるかもしれないんですけれども、実は恐らくラットとイヌの種差の違いが大きいと思うんですね。前から言いますように、酵素誘導の種差というのは非常に大きなものがありますので、特にげっ歯類はヒトとかなり違っていると。比較的ヒトはイヌに、完全にじゃないですけども、イヌのほうに若干似ているというふうに思います。先ほど最初にお話ししたように、この構造を見ると、私の今やっている実験の中では、むしろこれはヒトのほうに強いかなという実は印象があったので、ああいうお話をさせてもらいました。

○ 小泉委員長

資料 4 の 2 を見ていただきますと、有意差がない所見についての書き方というところがあるんですが、その一番下に、表中には「有意差がある毒性所見」を記載する、これが原則であると。しかしながら、有意差がない所見であっても、毒性と判断した場合には表中に記載してもいいというふうに結論されたんですね。したがって、今回のこの APDM の活性増加というのは、ゆくゆくは肝腫大につながるという所見であれば、私は将来的な毒性所見というんですか、発端というんでしょうか、なり得るので。しかも有意差がきちりあるというのであれば、ここは表に記載して、原則論から見ればここに記載して、文章の中にそれは専門調査会としては毒性とみなさなかったという記録のほうですっきりするんじゃないでしょうか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今、委員長のほうからサジェスチョンをいただきましたけれども、そうしますと、この表 16 の 5 mg のところに APDM 活性増加、5 mg 以上ですね。

○ 小泉委員長

さっきの 200 ppm ですけれども。両方で、イヌも一緒ですけれども。書くことは書いて。そうでないと、雌のほうは、例えば、表の 15 では、肝の APDM 活性増加とその上に絶対重量増加、じゃあ肝の APDM だけを外すのかとかいう問題も出てきますので、やっぱり有意差のあるものは一応毒性と関係あるものは書いておいたほうがいいと私は思います。

○ 三枝座長

はいどうぞ。

○ 納屋副座長

今の小泉先生のお話を確認させていただきたいんですが、表のタイトルが「亜急性毒性試験で認められた毒性所見」というタイトルになっておりますので、その中に 5 mg で肝臓の酵素活性が増加したというのを入れた上で、文章でそれは毒性でないというふうに否定をすると、少しまた混乱が出るのではないかなというふうなちょっと一抹の不安を感じたんですが、そのあたりをどういうふうにもうまいことクリアすればよろしいでしょうか。

○ 永田専門委員

いいですか。今のお話。私、小泉先生のお話伺って、その方法があるなと思ったんです。それは、誘導という自身は、出てきた結果は毒性とは直接結びつかないけれども、誘導がかかるということは、用量を上げると要するに肝肥大等の毒性を予測できるという点では意味があると思うんですね。だから、一応入れておいて、文章の中で誘導は直接毒性とかからないけれども、その可能性がある。マーカーだとかそういうふうな内容で話をまとめるといかがでしょうか。

○ 納屋副座長

永田先生のアドバイスを伺いますと、表の中に入れて、5 mg のところではこの「肝臓の酵素活性が増加した」の後ろに※印か何かをつけて、表の下の方注として今の文章を入れておくというのがいいのかなと。

○ 永田専門委員

そうですね。

○ 納屋副座長

これは毒性とはみなさなかったよということがまた文章の中でも本文中でも記載してあれば、より丁寧な説明になるのかなという気はいたしましたけれども、廣瀬先生はそれでは御納得いただけないようです。

○ 廣瀬委員

やっぱり原則的に表の中に入れるのは毒性所見ということになっていきますので、やはり 5 mg で酵素誘導というのは表には入れないで、本文中に書くと。それが一番いいと思う。混乱も起こらないと思うんですね。ですから、私としてはそういうふうにしていただきたいなと思いますけれども。

○ 三枝座長

今までの議論をまとめますと、この表の中に入れるということは、毒性所見ということで、これは毒だということを言ってしまうので、毒かもしれないけれども、毒につながるかもしれないけれどもという場合には、テキストの中で述べるにとどめて、この表の中には入れないということだと思えるんですけども、小泉先生は御納得いただけますでしょうか。

○ 小泉委員長

これは幹事会で決まったことなんですよね。

○ 堀部課長補佐

先生、ここの表の書き方に関しては、議論がちょっと趣旨と違っていまして、ここの資料 4 のほうで書いてあるのは、有意差がある毒性所見は書くんだけど、有意差のないものでも毒性ととらえられるものをどう取り扱いましょうかという議論が発端であって、有意差があれば、毒性とみなそうがなかろうが、何でもかんでも放り込みますという決定をしたものではないというふうに理解をしているんですけども。幹事会の座長の納屋先生がフォローしていただけるとありがたいんですが。

○ 小泉委員長

もちろん、たまたま有意差が出るということはたくさんあります。しかしながら、今、永田先生が言われたように、将来的には肝肥大につながるような所見であれば、しかも有意差があるというのであれば、表中に書くべきというふうに私は解釈したんです。

○ 廣瀬委員

将来的なことはまた別の話で、ここはあくまでも 90 日間の毒性試験で得られたデータを入れるところですので、将来的な話は入れるべきじゃないと思うんです。

○ 小泉委員長

というのは、その上の所見です。2,000 ppm の話です。

○ 納屋副座長

済みません。発言してもよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

お願いします。

○ 納屋副座長

将来的にどうなるのかというのは、次のイヌの 1 年間の試験の表、これが正確にここに反映されていると考えれば、5 mg では肝臓に対する影響はないということになります。それで、90 日間の試験では 5 mg で肝臓の酵素活性が上がっているけれども、それは 1 年間続けたとしても肝臓に対する有害影響は出ていないというふうに読むとすれば、表になくてもいいのかなと。文章の中では警告として書いておけばいいのかなというふうに思いましたが、その辺で何とか落ちつきませんか。

○ 三枝座長

今、納屋先生から御提案ありましたけれども、1 年の試験でこれを踏まえてといいます

か、5 mg は大丈夫だろうという裏づけがあるので、90 日間では酵素の上昇があったけれども、それは適応反応範囲であったというようなことをテキストの中で示して、表の中では酵素の増加は入れないという御提案ですけれども、それでよろしいでしょうか。小泉先生、納得していただけますか。

○ 小泉委員長

専門委員のお考えで結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、今申し上げたような形でまとめていただければと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、ただ、そうすると、先ほど委員長が御指摘いただいた中で 1 点ひっかかっているのは、ラットの雌のほうの 200 ppm のところは重量も動いていて酵素も動いているとすると、例えばここには酵素のことも書いておくべきなのか、あるいは雄の場合でも、200 ppm のところは酵素だけが動いているものなので、本文中で否定というのは今のルールと同じでいけるのかもしれないんですが、2,000 ppm のところも明らかに動いていて、これは重量も一緒に動いていますよということになると、そこはもしかしたら毒性ととらえるのであれば、毒性所見の表に 2,000 ppm のところで例えば雄で入れるとか、そういうことがあり得るのか。あるいは、これは酵素は常に適応反応だからいいということにはならないように今の議論を伺っていて思いましたので、重量の動いたドーズで酵素も動いているところは、酵素が動いたことも毒性としてとらえるのであれば、そういう表の整理の仕方が今の議論を踏まえると一番すっきりするのかなというふうに考えますが、いかがでしょうか。

下のほうでも、潜在的にはあるのかもしれないけれども、そこでは酵素だけが動いているのであって、肝臓全体のほかのものがいないから、そこは今のところは却下をしておきます。ただし、肝臓が大きくなって、かつ酵素も動いていますよというところは明らかに毒性ですよととらえるのであれば、そのドーズにおいてセットで酵素が動いたことも記載するというのとは一つの手法ではないかと考えますが、ちょっと整理論が混乱しているように見えますので、そこだけちょっとお願いいたします。

○ 三枝座長

なかなかいい御指摘で困っていますけれども。おっしゃるとおりで、繰り返しになりますけれども、例えば肝の絶対重量、それから比重量がふえていると。これは毒性としてとると。ただ、繰り返しになりますけれども、酵素活性だけが上がった場合にはそれは毒性ととらないと。セットになれば毒性だという、これは皆さん御同意いただけたと思うんですけれども、その表現を、だから今おっしゃったように……。

ただ、事実としては活性増加ということは事実なので、それをどこに入れるかということで、表に入れてしまったときに、先ほどから御指摘があるように、毒性だということ

になってしまうんですね。そこで悩んでいるところなので、一つの案は、繰り返しになりますけれども、テキストの中で両方見られたからとか、あるいは酵素活性だけだったからこれは適応反応としたとか、そういう表現にとどめて、それで酵素活性の増加というのは表には入れないというほうがいいんじゃないかと思うんですけれども、それではいけないですか。納屋先生、どうですか。

○ 納屋副座長

座長のお考えでよろしいと思います。常に、これは幹事会でこれをもう一回レビューしたときにどういう意見が出てくるのかなということを考えながら今お答えしたんですが、まさに幹事会の先生方の中でも「この酵素、毒性ですか」とまた必ず聞かれます。そのときに、それ 1 つだけを、ちゃんとこれを覚えていて、こういう議論をやったからこうだったんですよとまたスッと出ればいいんですけれども、記憶が飛んでいますので。大分時間がたって幹事会が行われますから。そのときにしっかりとしたお返事ができないと、また、「じゃあ、この酵素は外せるよね」と言われたときに特に反論もできなくて、じゃあそうしましょうというようなことに多分なってしまいます。それ考えると、今、三枝先生がおっしゃったように最高用量に酵素を入れとけばいいんじゃないかという考え方もありますが、外しておいて、必要なことは文章で下にしっかり書いておけば、それはそれでいいのかなと思いました。いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

そうすると、今の納屋先生の御意見からいくと、この表中の肝の APDM 活性に関する言及、表中からは全部削除してという。例えば、今御覧いただくイヌのほうも酵素のところは 15 mg のところからも削除して、本文中で見られた事象とセットでとらえるということでしょうか。そういう理解でよろしいですか。

○ 納屋副座長

はい。そのように提案したつもりです。

○ 堀部課長補佐

わかりました。先生、それではそのような形で一度修文をかけさせていただいて、表現ぶりも含めて御相談をした上で、やはりこうだろうという御意見があれば、ちょっとメール会議になるかもしれませんが御意見をちょうだいして、最終的なまとめ方を御相談させていただくということでしょうか。

○ 三枝座長

それをお願いします。

どうぞ。

○ 高木専門委員

私も納屋先生の意見に同意します。酵素のことについては表からは削除して、本文に入れたほうがいいと思います。肝重量の増加との関連ですけれども、必ずしも酵素誘導が肝重量の直接の原因であると証明されているわけではないので、肝重量とセットで考えるの

はちょっと避けたほうがいいのではないかと思います。

○ 三枝座長

なかなか悩ましいところなんですけれども、必要があれば納屋先生に幹事会の議題として取り上げていただいて、それでコンセンサスを得たいと思いますので、よろしくお願いします。

○ 小泉委員長

確認させていただきますが、今まで GOT、GPT 増加とか、すべて毒性所見に書いてきましたよね。そういうものは今後は全部外すということでしょうか。あるいは、非常に毒性に近い酵素誘導は書くということなんでしょうか。

○ 納屋副座長

すみません。言葉足らずでした。今回のここの APDM という酵素なんですけど、これが一般的に毒性試験で肝障害の指標として用いられている酵素ではなくて、特にこの剤に特徴的に反応しやすいような酵素としてはかられているんだろうというふうに私は解釈をいたしました。それで、酵素誘導ということを前提にして、全部の動物ではないにしても、電顕までやったり、あるいはこういう酵素活性まではかっているということがあったので、これはだから通常のルーチンの試験項目ではないから外したほうがいいということを申し上げただけです。ですから、GOT、GPT につきましては、一般的な肝障害の指標でありますので、これは従来どおり載せるということに変わりはありません。

○ 三枝座長

すみません。座長の不手際で進捗がおくれておりますけれども。

あと、亜急性のほうで、川合先生のほうから、25 ページのところですね、二次的な一過性の変化であることに対する裏づけを提出するようにということですが、これは要求したほうがよろしいでしょうか。

○ 川合専門委員

そうですね。今の原案のままですとえらい誤解を生むことですね。先ほども言いましたから繰り返して言いませんけれども。ですから、やっぱり体重が減ったりするときに、必ずしも FOB の関係で話をする場合には、はっきりした論拠があった上でされたほうがいいだろうと思いますので、念のためどんなような知見に基づいて記載されたのか、これだけは明らかにされればいいと思います。一応もらっていきなさいと思いますが、コメントを。

○ 三枝座長

この評価書にもありますけれども、一応握力の減少はあったけれども、それは動物が衰弱しているためであって、神経毒性ではないという申請者からの説明なんですけれども、それでは納得されませんか。

○ 川合専門委員

でも、一応 FOB をやった場合に、ある程度ポジティブなグループもあったわけですね。

その答えになっているかいうと、私は原案のままですと、少し何かロジックが足りないだろうと思いますので、再確認だけお願いしたいなと思っています。

○ 三枝座長

それでは、事務局のほうから、もしデータが手に入るようであれば入手して、それでそれを再評価していただきたいと思います。

○ 川合専門委員

そうですね。

○ 三枝座長

それを先生のほうに見ていただいて。

○ 川合専門委員

具体的な論文でもいいし、あるいは成書でもいいし、もしそういうものに該当するものがなかったら、当事者のコメントでも構いませんので。一応このところに対して我々としては責任を持っておきたいという願望でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、大分おくれましたけれども、慢性毒性のほうに入りたいと思います。よろしくをお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、25 ページの 17 行目から、慢性毒性試験の結果でございます。

18 行目から、イヌの 1 年間慢性毒性試験の結果でございます。

毒性所見の結果につきましては、26 ページ 1 行目からでございます。やはり肝臓、それから貧血の症状、体重増加抑制、脾臓、副腎に対する影響が出ているようでございます。本試験におきましては、20 mg/kg 体重/日におきまして、体重増加抑制というふうに私も書いておりましたけれども、川合先生から赤血球に及ぼす影響というのを追記していただいておりますけれども、これらが認められておりますので、無毒性量は雌雄で 5 mg/kg 体重/日であると考えられたということにしております。

26 ページの 2 行目のボックスでございますけれども、まず川合先生のほうから、ヘモジデリン沈着に関しての毒性所見は妥当なので、あえてこの脚注を入れなくてもいいのではないかという、RBC の減少に関してのところにあるんですけれども、これが先ほど委員長に引用していただきました資料 4 の 2 の (1) のところにあるんですけれども、毒性所見の表に入れるにあたって、有意差がないものを毒性所見ととらえた場合には、定型的に脚注を入れましょうということでこちらは合意されたため、注を記載するというのが、この有意差はないが毒性所見としたということとの関連で記載をさせていただいているところでございます、この幹事会以降のものについてはこのような表現を定型的に挿入させていただいているところでございます。

それから、津田先生のほうからは、表の 17 と書いてあるのは前の表なんですけれども、

イヌの 90 日のほうの試験の結果に記載されていた「肝クッパー細胞」という表現と、それから今直しております 26 ページの表 17 のほうでは「肝類洞細胞」という言葉が書かれております。これを統一してくださいということでしたので、これはクッパー細胞というふうに修正をかけさせていただきました。

それから、三枝先生のほうからは、肝の重量増加に関しては雌雄ともに肝の絶対及び比重量増加だということで御指摘をいただきましたので、表を修正させていただいたところでございます。

それから、26 ページ 4 行目から、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の結果でございます。

毒性所見に関しましては次の次のページ、28 ページになりますけれども、表 18 のほうに示しております。非腫瘍性病変としましては、1 つは肝細胞の脂肪化、三枝先生から挿入をいただいておりますけれども、肝細胞の脂肪化について 200 ppm 以上投与群の雄、2,000 ppm 投与群の雌での肝細胞脂肪化というのが顕著になっておりました。それから、雄の全投与群におきましては、変異細胞巣と、それから机上配付の資料でつけさせていただいております論文のものでございますが、抄録上は「海綿状肝炎」というふうに最初書いてあったんですけれども、三枝先生のほうからは「spongiosis hepatis」というものの訳語を「海綿状細胞巣」というふうにいただいておりますが、これらが認められておりますけれども、発生頻度に用量相関性は認められておりません。ただし、200 ppm 以上の雄では肝臓の変異細胞巣の合計は有意に増加をしているということでございました。

それから、腫瘍性病変でございますが、雄の全投与群におきまして精巣間細胞腫の発生頻度が増加をしております。2,000 ppm においては有意差が見られているのですけれども、この有意差というのが対照群の発生頻度が 0 であったということによるものであって、かつ背景データの範囲内であったということで、検体投与の影響ではないというふうに判断をされております。

結論でございますけれども、本試験においては、200 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 投与群の雌で肝絶対重量及び比重量増加等が認められており、無毒性量は雄で 20 ppm、雌で 200 ppm であると考えられております。発がん性は認められなかったというふうに記載しております。

先ほどから申し上げております「spongiosis hepatis」というものの訳語につきまして、津田先生のほうからも想像がつかませんということでコメントをいただき、三枝先生のほうからは文献についての情報をいただきましたので、それを机上配付させていただいたところでございます。昨日、廣瀬先生ともお話をさせていただいたときにも、これはやはり肝炎ではない。「hepatitis」ではなくて「hepatis」なので、まず間違いなく肝炎ではなくて、海綿状変性あるいは嚢胞状変性というようなものではないかというような suggestion をいただいたところでございます。

それから、28 ページの 3 行目のボックスでございますけれども、上の表の下線部で肝

の変色ということが書いてありましたが、これにつきましては、表中は先生方のほうから修文をいただいております。「多数の退色病巣を伴う肝腫大」というふうに直していただいております。色調に関してどのように取り扱うかについては、後ほど川合先生のほうからちょっと補足をいただければと思っております。

それから、もう一つですけれども、無毒性量の考え方について、申請者のほうは 200 ppm 投与群の雄での肝臓の変化というものに対して、毒性学的有意性はないというふうに言っておりますけれども、これにつきましては、三枝先生のほうからは、ここは重量も動いているし、事務局案を支持しますということで、雄のほうの無毒性量は 20 ppm という事務局案を御支持いただいたところでございます。

28 ページ 6 行目から、マウスにおける 2 年間発がん性試験でございます。

結果は次のページ、29 ページの表 19 に示しております。この点につきまして、表中は三枝先生のほうから修正をいただいております。この試験におきましても、やはり体重増加抑制、摂餌量、それから血液の関係の指標が動いているのと、肝臓に所見が見られております。

まず結論のほうですけれども、本試験におきましては、50 ppm 以上の投与群の雄で小葉中心性肝細胞の脂肪化、雌では体重増加抑制が認められておりまして、無毒性量は雌雄ともに 10 ppm であると考えられ、発がん性は認められなかったという結論をつけております。

ここにつきましても、29 ページの 5 行目のボックスで、川合先生のほうから、この脚注を削除してはどうでしょうかということでしたけれども、これは先ほど申し上げたとおり、幹事会で整理をしていただいたとおりにこのような格好で記載したところでございます。

それから、無毒性量の考え方について、申請者は 50 ppm 投与群の雄の肝臓の変化や雌の体重増加抑制というものが毒性学的な有意性はないというふうにとらえておられたんですけれども、これについては川合先生のほうからも、結論的には申請者側の見解は賛同できないということで、体重増加抑制も一過性であっても毒性反応とみなすべきである、それから肝細胞の脂肪化についても、薬物代謝誘導があるけれども、その延長とみなすのは無理があるのではないかというふうな御意見をいただいております、川合先生からは、申請者に対して見解をもらって吟味すべきというような御意見もちょうだいしたところでございます。

三枝先生のほうからは、本剤の毒性というのが体重増加抑制や肝細胞肥大・脂肪化とかに出てくるので、事務局案、すなわち 10 ppm で無毒性量ととるという案に御支持をいただいたところでございます。

慢性毒性試験、以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

川合先生、じゃあまずイヌのほうからいかがでしょうか。

この言葉の統一というか、内容的には特に問題ないと思うんですけども。

高木先生、イヌのほうではどうでしょうか。何か。

○ 高木専門委員

このとおりで結構かと思います。

○ 三枝座長

ラットの場合はこの「spongiosis hepatis」のことがあるんですけども、これは本質的な問題ではなくて、「海綿状肝炎」という言葉で皆さんびっくりしたと思うんですけども、一応、津田先生もおっしゃっているように、「cystic degeneration」と言われているような病変であって、文献的には腫瘍であるとか変性であるとか意見が分かれるところですけども、本剤の毒性という意味ではそれほど問題ではないというふうに思います。

ですから、このラットの試験においては事務局の案でいいと思うんですけども、その辺について川合先生はいかがでしょう。

○ 川合専門委員

ここに書いた以上の私の見解はございません。本質的には今、座長がおっしゃったような方向で考えていけばいいだろうと思います。

○ 三枝座長

あと、先生からコメントをいただいた肝の変色というのは、見ますと、要するに discolored foci があると。ですから、変色というよりは退色と。

○ 川合専門委員

退色巢ですね。

○ 三枝座長

はい。

○ 川合専門委員

じゃあ、退色巢でいいかと思います。

○ 三枝座長

ラットのことで高木先生、何かございますでしょうか。

○ 高木専門委員

海綿状細胞巢については、数値を見ると大して増えている感じがしないで、せいぜい 2 倍程度で、しかも有意差もないので、本当にここに取り上げなきゃいけないのか、ちょっと疑問に思いました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、2 年間の発がん、マウスですけども、こちらにおいては、事務局からはお話ありましたけれども、有意差がなくても肝臓の病変があるということで、私のほうからはこういう意見を述べさせていただきましたけれども、川合先生、この辺はいかがでしょ

うか。

○ 川合専門委員

この視点でちょっと気になったのは、肝臓の脂肪化の話がここになってパッと前面に出ているんですけども、そうじゃなくて、例えばラットの 90 日とかほかの試験でも、あちらこちらで肝臓の脂肪化に近いことがあるから、それは酵素誘導と切り離して考えられるかどうかについては、やはりここは確認しておきたいというのが私の念願でございます。ですから、そのあたりについてもう一回御意見をちょうだいできれば、大変助かると思いますね。酵素誘導があった場合はいろんなほかの代謝系にも影響するんじゃないかとかいう御意見もあるんですけども、それにしてもいろいろな複数試験で同じように繰り返して肝細胞に脂肪化があるというふうな感じの、一つの毒性のターゲットのような感じで来ていますから、ここの項目に併せて少し見解をちょうだいできれば、大変理解しやすくなると、そう思っています。

○ 三枝座長

この試験では調べてないんですよ。

○ 川合専門委員

詳しいことは調べてないと思います、恐らく。

○ 三枝座長

ですから、先生も御経験あると思いますけれども、こういう長期の試験では大体が病変を中心にして調べていますので、その関連をもし聞ければなんですけども。多分難しいと思うんですけども。

○ 川合専門委員

一応キャッチボールでボールだけ投げてみて、やっぱりその価値はあるんだと思いますね。

○ 三枝座長

では、事務局のほうからそういう酵素誘導とかのデータがあるかどうか問い合わせてみていただいて、もし返事があれば、それを川合先生のほうに見ていただくということをお願いします。

○ 川合専門委員

ほかの試験でも脂肪化というのがあるから、それについてもこのコンパウンドの感応体、肝脂肪化、脂肪の代謝に与える影響あたりはいかがでしょうかいうて、少しフェイントぎみでもいいから言葉を添えていただければ、よりわかりやすくなると思います。

○ 三枝座長

あと、先生に伺いたいのは、毒性所見なしの 10 ppm というこの区切りはいかがでしょうか。

○ 川合専門委員

ここのところは余り私、実は深入りして考えなかったんですけども。ですから、ちょ

っと私の確認というか、強い私の意見としては今持っていません。

○ 三枝座長

高木先生はこのマウスの発がん試験で何かコメントございますか。

○ 高木専門委員

いえ、特に追加のコメントはございません。

○ 三枝座長

それでは、一応事務局案の 10 ppm というところで結論にしたいと思いますので、よろしくをお願いします。

はいどうぞ。

○ 納屋副座長

結論に関してコメントするつもりではありません。マウスのこの発がん性試験で申請者に確認したいことがあるということをおっしゃいましたので、そのとき、ついでに聞いていただければと思って今発言をしております。これは、抄録を見ますと、C57BL の後ろに垂系であることを書いてあるんですね。ここの研究所特有の Alpk 系マウスと。そうすると、通常発がん性試験で使われる C57BL と全く同じとみなしていいのかどうかと。こういう系統を使ったことの妥当性について申請者からコメントをいただければなと思いましたので、追加発言をさせていただきました。

○ 三枝座長

では、今のことも含めて問い合わせをお願いいたします。

じゃあ、引き続きまして生殖発生毒性に移りたいと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、29 ページ 8 行目から、生殖発生毒性試験でございます。

9 行目から、ラットの 2 世代繁殖試験の記述をさせていただきました。

こちらのほうに関しましては、結果は 30 ページの 8 行目、表 20 のほうに記載をさせていただいております。親の動物では 240 ppm 以上投与群の雄で肝細胞脂肪化、1,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められ、児動物では 1,000 ppm 投与群で生存率低下等が認められております。ここを八田先生のほうから、後ろの繁殖能に関する無毒性量の記載を削除していただいておりますが、この点の結論とも関連しますけれども、もう繁殖能に関しての影響がないということで書き分けないのであれば、この「一般毒性に関する」というところの記載は削除、「無毒性量は」から始めても問題がないものかとも考えられますが、現在のところは、無毒性量は親動物の雄で 60 ppm、雌で 240 ppm、児動物で 240 ppm であると考えられ、繁殖能に対する影響は認められなかったということで、八田先生の修文で結論をつけていただいております。

この点につきましても、毒性所見と判断したかどうかという点について、ここは 30 ページ 9 行目のボックスで納屋先生のほうからコメントをいただいております。統計処理をしていないように見えるんだけど、有意差はないが毒性所見と判断したという記

載の根拠をお示してくださいということでございましたが、これは「認められた」というような記載があって、申請者の判断であろうと思われる記述がありましたので、有意差に関して特段の言及はなかったのです、このような形で処理をしております。事実関係はそういうことでございます。

それから、肝臓の脂肪化に関しまして、240 ppm の親の雄での肝臓の脂肪化について、申請者は毒性学的有意性がないとして、親の無毒性量に関しては雌雄ともに 240 というふうに設定をしておりますけれども、この点についての見解をあらかじめ伺ったところ、納屋先生のほうからは、40 ppm については申請者の判断でもいいけれども、1,000 ppm については、雄の動物で顕著に発現していること、あるいは後から説明しますもう一つの 2 世代繁殖の 300 ppm では両世代で肝臓への影響が見られているということで、今の事務局の判断を支持していただいているところでございます。

八田先生のほうからは、31 ページにボックスがまたがっておりますけれども、申請者の言っている発生頻度が低いあるいは肝重量比に対する影響がないということについて、頻度が低いことは統計的な情報もないし、肝重量比に対する影響がないということが毒性を否定する根拠になるという理由が理解できないということで、この剤全体を見ますと、肝障害が認められる薬剤であることをかんがみれば、事実として採用すべきということで、事務局の判断に御同意をいただいたところでございます。

31 ページの 2 行目から、もう一本、ラットの 2 世代繁殖試験でございます。これに関しましては、表がなくて文だけになっておりますけれども、5 行目から親動物では 300 ppm 投与群の P 世代雌雄で肝比重量増加、P 及び F₁ の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められました。また、児動物ではいずれの投与群でも毒性所見が認められておりません。したがって、一般毒性に関する無毒性量は親動物の雌雄で 150 ppm、児動物で本試験の最高用量は 300 ppm であると考えられ、繁殖能に対する影響は認められなかったとしたうえで、後ろの記載は一般毒性とダブっているということで、八田先生のほうから削除のコメントをいただいております。

それから、事務局からのコメントを 31 ページ 20 行目からのボックスで記載しておりますけれども、1 つは、抄録での記載方法と評価書案での記載方法について、抄録と違ったことを記載しておりますということを申し上げたところ、納屋先生のほうからは了解しましたというコメントでございました。

また、申請者側は 300 ppm 投与群の親動物の肝臓変化を悪影響とせず、無毒性量を 300 ppm と設定していますがということでございましたけれども、これに対しましては、納屋先生のほうからは、300 ppm ではやはり肝臓への影響が認められているので、事務局案を支持しますと。

それから、八田先生のほうからも、300 ppm 投与、親動物における肝臓の変化を代謝適応的な反応を暗示するとして 300 ppm での肝臓への影響を除外しているようですが、何が言いたいのか、それがなぜ除外の根拠になるのかわかりかねるということで、結果を

事実として採用すべきということで、事務局の記載に同意という御意見をちょうだいしました。

それから、32 ページの 2 行目から、ラットでの発生毒性試験でございます。

こちらのほうでは、結果は 13 行目からの表にまとめております。母動物のほうでは、125 mg/kg 体重/日で体重増加抑制あるいは着床後胚死亡率の増加などが認められております。それから、胎児のほうでは、50 mg/kg 体重/日以上投与群で頸肋、第 14 肋骨の増加が認められております。したがって、無毒性量は母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児では 10 mg/kg 体重/日というふうにしております。ここに関しまして、催奇形性に関して何か記載すべきかどうかというところに関しての御判断をいただきたいというふうに思います。

それから、32 ページ 17 行目から、ラット、もう一本の発生毒性試験でございますが、これは、どうやら 1 本目の 0 と 10 の間で用量が飛んでいるので、その真ん中を埋める意味でもう一本試験がなされているようでございました。

結果につきましては、33 ページ 4 行目からまとめさせていただいておりますが、胎児のほうを御覧いただきますと、骨格奇形ですとか骨格変異、骨化遅延といったようなものが 75 mg/kg 体重/日で見られているようでございました。

したがって、結論としては、32 ページ 21 行目からですけれども、75 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、着床後胚死亡率増加等、それから胎児で骨格奇形、舌骨奇形の増加等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられたというふうにしております。

33 ページ 5 行目からのボックスでございますが、実はこれは最初提出された抄録の中で数字が全く合っていないところがございます、その点について申請者側に再度確認をさせたところでございました。その申請者側からの確認の経緯についてこのボックスには示させていただいておりますけれども、最終的には、ボックスの下から 3 行目あたりですけれども、舌骨体屈曲を 2 例、舌骨体の顕著な湾曲を 42 例、正常 7 例として最終報告としたという回答が得られておりますので、表中の記載を変更させていただいたところでございます。

それから、34 ページにまいりまして、ウサギでの発生毒性試験の結果でございます。11 行目の表 23 のほうに結果をまとめさせていただいております。本試験におきましては、15 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、着床後胚死亡率増加等、それから胎児では頭蓋骨の骨化遅延の増加が認められておりますので、無毒性量は母動物及び胎児で 7.5 mg/kg 体重/日であると考えられ、催奇形性は認められなかったという結論にしております。

生殖関係は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

納屋先生、コメントをお願いします。

○ 納屋副座長

まず、繁殖試験ですが、今までの記載ぶりでは、親動物の無毒性量はこう、児動物に関してはこうだということだけであって、繁殖能に関する無毒性量を記載した例はなかったんじゃないかと思ひまして、こういうふうな指摘をさせていただきました。ただ、そんなことはありませんと、過去にもやっておりますというのであれば、事務局から御指摘いただければと思います。

最初の試験は、先ほどから問題になっておりますこの研究所で独自に維持・繁殖をなさったと思われる **Wistar** 由来のラットです。2 つ目の繁殖試験は、これはスイスにある受託研究機関、ハーラン、当時は **RCC** というふうに言っていたと思いますが、そこでやっております、そのラットというのは、今世界中で共通して使おうとしている **Wistar Hannover** ラットです。その両方でこの反応性を見ておまして、ほぼ同様な反応が出ているということはわかるんですが、ほかの今までの一般毒性試験等ではこういうふうな比較がされておられませんので、ぜひとも、先ほどから言いましたように、**Alderley Park Wistar** ラットなるものの正当性についてはちゃんと申請者からコメントをいただきたいと思っております。

繁殖能に対する影響があるかないかという判断だったんですが、親動物に対する毒性が出ているところで子供が死んでいるということであれば、これはそういうふうを考えなくていいだろうということでそのようにいたしました。ここはまた八田先生の御意見も伺ってみたいところであります。

ラットの発生毒性試験で最初のほうで催奇性に関する記載をどうするかということをお尋ねいただきましたが、基本的にはこれは催奇性を示唆するものではないと私は個人的には思っております。ここもまた見解の分かれるところであろうと思っておりますので、八田先生の御意見を伺いたいと思ひます。

お尋ねいただいたのはそれだけでしょうか。

あと、それからラットの発生毒性試験の 2 つ目の試験につきましては、試験がまとまった後だったと思いますが、外部の全く利害関係のない第三者によるピアレビューというのをやっております。アメリカから 2 人の有能な研究者を呼んできて、所見に関してのレビューを行われて、オリジナルレポートを修正したりした対応がなされておまして、そのプロセスは適正だったと考えております。

お尋ねいただいたことにすべてお答えしたでしょうか。よろしかったでしょうか。

○ 三枝座長

よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

すみません。先生、1 つコメントをいただくのを忘れたんですけれども、今のラットの 2 本目の試験に関しては、先ほど 1 本目について催奇性は先生のお考えとしてはないとい

うふうにいただいたんですけれども、2 本目については奇形変異が随分出ているようすけれども、この部分に関してはどのような記載ぶりにすればよろしいでしょうか。

○ 納屋副座長

母体に毒性が発現する用量で骨格異常あるいは骨格変異等の出現が増加したという事実を書けばよろしいかと思います。

○ 三枝座長

八田先生、よろしくお願いします。

○ 八田専門委員

私、コメントをさせていただいたところはほとんど納屋先生が先にすべてコメントをしておられまして、ちょっとおくれてしまいましたけれども。

最初の生殖能に関するところですかね、これについては納屋先生がおっしゃったことと全く私は同じ意見でございます。繁殖試験の結果ですね。

それから、奇形に関するところも、納屋先生がおっしゃられたとおりで、私もそのとおりだと思います。ですので、この薬剤に特異的なこれが直接引き起こした奇形というか、胎児毒性ではないんじゃないかなというふうに考えます。ただ、出てきている奇形というか、これは奇形と変異の境界がちょっと微妙な感じがするんですけれども、こういう異常が出たということを書いていただければいいのではなかろうかというふうに思います。

それと、実はこの発生毒性ではない守備範囲のところなんですけれども、ちょっと私、感じたことを申し上げてよろしいでしょうかね。

○ 三枝座長

どうぞ。

○ 八田専門委員

実は、今までお話をずっと聞いていてちょっと気がついたんですけれども、毒性が出ている場所というのが、肝臓が 1 つですよ。それから、副腎の皮質とそれから腫瘍化なんですけれども、精巣の幹細胞ですよ。これはいずれも smooth ER が発達している場所ございまして、ステロイドをつくっていたりとか、あるいは薬物代謝で滑面小胞体が出てくる場所で、何かすごく特異的に悪さをしているんじゃないかという印象をちょっと持ったんですね。それに対応して、何という酵素でしたっけ、薬物代謝の酵素がぐっと上がってくるというのは、肝臓のところで当然そこが働くというので納得するんです。あと、ちょっともしかして、あればなんですが、ステロイドをつくっているところのほかの場所として卵巣が 1 つありますよね。あと、発生毒性に関連していくと胎盤がやっぱり完結している場所です。そういうところへの影響というのがどうなのかなという気がちょっといたしました。ただ、胎児ではなくて成体に対する毒性というのは、随分、組織特異性がもしかしたらあるのかもしれないという印象を持ちました。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

最後にいただいたコメントはなかなか興味深いんですけども、例えば肝細胞の腫瘍がふえているというのが、あの場合はどうもバックグラウンドデータの範囲内であるとかということなので、その辺は明らかでないんですけども。今、八田先生がおっしゃったようなことの問い合わせは可能ですか。じゃあ、そういうステロイド関係の臓器との絡みということをもし可能であれば問い合わせさせていただきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

先生、それでよろしいですか。

○ 八田専門委員

ええ。

○ 永田専門委員

今のお話、本当かどうかは予測でしか言えませんが、先ほどお話ししたようにこれは P450 のかなり強い阻害剤で、慢性的にずっとやると、恐らくステロイド系の合成の P450 も抑えられちゃうと思うんですね。だから、私の知識で、臓器がどういう変化をするかというのを私はちょっと理解できないんですけども、合成が抑えられて、結局このステロイドの合成が下がってくると、その辺の影響で臓器が変わってくるかもしれないし、もう一つは、そういうステロイドホルモンの血中濃度の変動とか、その辺ももしあれば、データを提出してもらいたいのかと思うんですけども。

○ 三枝座長

今、ステロイドの変動についての御言及がありましたけれども、それもあわせて可能であれば問い合わせさせていただけますか。

○ 堀部課長補佐

すべて可能であればということになるかもしれませんが、問い合わせはさせていただきます。

○ 三枝座長

よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

先生、よろしいですか。先ほど納屋先生のほうから、繁殖能に関しての書き分けを今までどうしていたかということですが、繁殖能に関して無毒性量が別なところにセットができる場合のみ別立てで書いておりましたので、今回のように最高用量であって区別する必要がないのであれば、特段書き分ける必要はないと思いますので、八田先生の修文を生かした形で修文をさせていただきたいと思います。

○ 納屋副座長

それで結構です。

もう一点はちょっと確認したいこと、これはサイエンスではありません。例えば 30 ページの 9 行あるいは 32 ページの 15 行で、表の脚注として「有意差はないが毒性所見と判断した」という記載があって、ここがいま一つ理解できないので、ちょっと今からコメントを申し上げます。というのは、統計処理をして有意差はなかった、でも毒性と判断したというものは書いて、そういう場合にはこういう脚注でこういう表現をするということだと私は思っていました。ところが、ここで今お使いになっているところでは、統計処理をやっていないところで毒性所見として判断したところについては表の中に書いて、そのことの説明としてこういう表現を使っているように思うので、そのように指摘しております。それに対してきちんとしたお答えをいただいていると思います。

ですから、表の中は統計学的な有意差があったものだけをするに加えて、死亡したとか下痢をしたとか、検定をやってなくても書くものもありますので、それはそれで納得した上で御準備いただければいいんだと思うんですね。そのように今までずっとお願いしていたと思いますので、何でもかんでもここ、これを使うということはやめていただきたいというのがお願いです。

○ 三枝座長

では、今御指摘ありましたことは、もう一度見直していただいて、それで表の整理をしていただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

どちらがよろしいでしょうかということなんですけれども。統計処理がなされていないケースの場合、ただ、これは恐らく記載している中身というのは、毒性、影響が出ているものだろうと思いますので。例えば脚注のほうを変更して、統計処理はなされていないけれどもとかいうようなことを、有意差があるものとは明確に区別をしたほうがいいのは、したほうがいいような気がするのですけれども、いかがでしょう。例えば脚注のほう、統計的な処理はされてはいないけれども、委員会としてのエキスパートジャッジですよということを明確にするのか。毒性、この所見としては残したほうがいいと思うんですけれども、有意差のついているものと同列に扱っていいものかどうかという点についてはどのように理解したらよろしいでしょうか。そこだけです。私もきちんと整理をすることに関しては、依存は全くございませんけれども。

○ 納屋副座長

この件は、今までも幹事会でいろいろと部会から上がってきたやつをレビューしたときに話題になってきたことでありましたので、私は先ほどその趣旨に沿ったコメントをさせていただきました。幹事会の今までの方向性からすれば、検定をやっていなくても毒性所見だと思ったものは入れる。そのことについての脚注はしていなかったと思います。脚注をつけて説明をするというのはしていなかったと思いますので、ここの中は正確に言うと、統計処理をして有意差があり、なおかつ毒性としたものを載せる。それ以外に、検定はやっていないけれども、毒性と判断したものも入れてあると。そういう 2 つの種類のもの

が混在しているというふうに私は思っておりまして、そこを一々、ここはこうだよ、ここはこうだよというふうな脚注の説明というのは、今までは必要とはされていなかったと思っておりますが、もし間違っているようでしたら、事務局あるいは親委員の先生方からコメントをいただければと思います。

○ 三枝座長

今、納屋先生から御指摘いただいたことは。

○ 堀部課長補佐

すみません。事務局のほうでどうも抄録の表に一部解釈を間違えているところがあるようでございます。先生の御指摘どおりのように見えますので、先ほど——すみません、何度も混乱させて申しわけありませんでした——座長御指示のとおり表をもう一度確認させていただいて、適切に、それから幹事会の今までの御議論を踏まえた形での整理をさせていただければと思います。申しわけありませんでした。

○ 三枝座長

よろしくお願いいたします。

それでは、時間も押していますので遺伝毒性のほうに入りたいと思います。

○ 堀部課長補佐

すみません。事務局のほうがあちこち行っておりまして、大変御迷惑をおかけしているところでございます。

34 ページ 14 行目から、遺伝毒性試験の結果でございます。*in vivo*、*in vitro* ともにさまざまな試験が行われておりますけれども、結果は 34 ページ 24 行目、表 24 に示しておりますとおりますべて陰性でございましたので、フルトリアホール原体には遺伝毒性がないというふうに考えられております。

それで、35 ページの 4 行目に、増村先生のほうからコメントをちょうだいいたしましたして、細菌に関しての表現なんですけれども、どちらかに統一ということなんです、その下の段に事務局からということで書かせていただいておりますが、これまで慣例上は 1 行目だけはフルに書きまして、2 行目からは省略形で記載をするということで整理をしておりますので、慣例に沿った整理をさせていただいているというところでございます。

遺伝毒性は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

長らくお待たせしましたけれども、佐々木先生はいつも最後で申しわけないんですけれども。全部陰性ということでありますけれども、何か一言。

○ 佐々木専門委員

全部陰性ですので特段問題ないかと思います。最後では、待たされた挙句の果てに何も問題ないというのはあれなんですけれども……

○ 三枝座長

申しわけございません。

○ 佐々木専門委員

遺伝毒性でも、先ほどから問題になっております例のラットが出ております。私、抄録を見たときに、これは何かなと思ってわからなかったんですけども、**Wistar** ですか。多分、遺伝毒性においては系統によって全く違うということはある得ないと思いますので、あえてこの系統の正当性を問い合わせていただく必要はないと思いますけれども。多分大丈夫だと思います。しかも陰性ですからね。ただ、これは個人的な興味ですけども、もし申請者がお持ちであれば、この系統のバックグラウンドデータを見せていただければと思っております。その程度でございます。もし持っておられれば、です。なければ結構です、個人的な興味ですので。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

増村先生、大分お待たせしましたけれども、何か。

○ 増村専門委員

私、事前にコメントをさせていただいた件は、今事務局のほうからありましたとおり従前のルールということですので、そのとおりにやっていただければいいと思います。*in vivo*、*in vitro* の試験ともに複数いろいろやってみて、すべて陰性ということですので、この結論についてもこのとおりでよいのではないかというふうに思います。

以上です。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

○ 永田専門委員

先生、1つ。

○ 三枝座長

はいどうぞ。

○ 永田専門委員

先ほどから言っています、これは **S9**+/- ですよ。 **S9** を入れたときに代謝酵素を、**P450** だけじゃないけれども、**P450** を非常に強く抑制するということになると、この実験が本当に正当に評価できるかという疑問が残るんですね。恐らくこれ、先ほどのようにアゾール系ですから、**P450**、特に **3A** を阻害します。用量を上げると、ほとんどの **P450** が阻害されていきますので、用量依存性もあるんですが、その点のところを最終的にこの結果とどこかに、阻害があった場合のディスカッションなりを入れる必要があるんじゃないかというふうに思うんですけども。

○ 三枝座長

佐々木先生、今の御指摘に対して何か御意見ございますか。

○ 佐々木専門委員

そうですね。この剤が S9 を阻害するという。

○ 永田専門委員

要するに、三環系の P450 系の代謝を阻害すると思います。

○ 佐々木専門委員

もし、そういうことがここでも起こっているのであれば、+S9 は意味がないような感じになりますよね。

○ 永田専門委員

だから、どこまで関与しているかですね。どの程度の阻害力があるかとか、その辺のところをやはりここをきちっと評価する上ではどこかに入れる必要があるんじゃないかと思っていますけれども。

○ 三枝座長

今御指摘がありましたけれども、またもう一つ宿題が出まして、P450 の阻害作用があるかどうかということをして……

○ 佐々木専門委員

vitro がこの条件でどの程度の阻害性があるかということですね。

○ 永田専門委員

vitro のほうが阻害しますね、恐らく。

○ 佐々木専門委員

恐らくそうだと思います。

○ 永田専門委員

投与した場合、動態を見るとほとんど代謝が、未変化体がほとんど残らなくて、グルクロナイドで出てきますよね。代謝が早いので、入れた初期は阻害すると思うんですね。あるいは、慢性的に入れたときには阻害してくると思うんですけれども、この *in vitro* 系に直接入れた場合は、直接、数時間あるんですから、かなり影響が出ると思いますね。

○ 佐々木専門委員

ただ、こう言うと非常に不謹慎だと思うんですけれども、発がん試験が陰性ですよ、これは一応。であれば、遺伝毒性というのはあくまで遺伝毒性発がん物質であるか否かの判断ですので、非発がん物質であるとすれば、遺伝毒性の有無は余り関係なくなるかと私は個人的に思っております。ということでいかがでしょうか。

○ 永田専門委員

in vivo は結局陰性となっていますので、結果的にそんなにないと私も思います。ただ、今言ったように阻害がもしあるのであれば、それはどこかに一応阻害がどの程度だというふうな内容を入れて、トータル的に判断して、いわゆる *in vivo* をこれから判断して、ないという結論であればよろしいかと思うんですけれども。

○ 佐々木専門委員

ただ、可能性としてですけれども、もしこの S9 の阻害がないのであれば、この剤が S9 で代謝されて活性化されて遺伝毒性を持つ可能性も否定はできないんだと思うんですよ。もし——これはすべてもしの話ですけれども。ですから、これも本当にもし、この剤が S9 をどの程度 *vitro* で阻害しているのか、それがわかればよろしいかと思うんですけれども。阻害をしても、100%阻害じゃなければある程度は代謝されていると思いますので、+S9 のデータも全く無意味じゃないと思います。

○ 三枝座長

増村先生、今の点についてはいかがでしょうか。

○ 増村専門委員

そうですね。確かに、+S9 ミックスの条件下で代謝活性化の条件という形の試験になっていますけれども、実際この剤の場合にそれがちゃんとというか、想定したとおりには効いてないんじゃないかという可能性はもちろんある。その場合ですと、佐々木先生がおっしゃったように、+S9 の条件でやっているけれども、通常やられている+S9 の条件とは代謝活性化能が違っているという可能性はあるということがあります。だから、そうしますと、この+S9 の条件での試験結果について、ほかの試験と同等に扱っていいのかということの疑問は多少出てくると思うんですが、ただ、じゃあ S9 の効果がゼロになって、-S9 と同じような結果になっているのかというと、必ずしもそこまで全く効かないようになっているという形ではないと思いますし、あとももちろん、*vivo* のほうの試験の陰性結果というのもありますから、トータルとして遺伝毒性試験として見れば、トータルのネガという結論については問題ないと思うんですね。

だから、あえて今のコメントに対して説明を加えるとすれば、P450 自体に阻害効果があるような薬剤であれば、+S9 の試験結果については、その結果の解釈には注意を要するかもしれないということを入れておくかどうかというところですね。個人的には、それを入れるには、本当に P450 を阻害していたというデータがついてないと、遺伝毒性試験へのコメントとしてはちょっと不足かなという気はします。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

今までいろいろ議論していただきましたけれども、まず先生方に伺いたいのは、きょう議論していただいたデータでこの ADI が設定できるかどうかなんですけれども、サイエンティフィックにはいろいろと興味深いことがあって、宿題もたくさん出ましたけれども、ただ、無毒性量という意味では各実験でそれぞれ出ているように思います。ですから、この手持ちのデータで ADI を設定できるかどうかというところでまず御意見を伺いたいんですけれども、川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

いろんな御意見があったと思うんですけれども、今、座長がおっしゃったように、基本的な無影響量のところにかかわるものというのはあんまりなかったと思いますので、一応

私は今日、この場で見解を出しておいてもいいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

私も同じで、ADI は可能だと思います。

○ 三枝座長

納屋先生、いかがでしょうか。

○ 納屋副座長

私も川合先生、高木先生と同じでございまして、ADI を設定する障害は特にはないと考えております。ADI を設定することに差し支えないと考えます。

○ 三枝座長

ほかの先生方はいかがでしょうか。よろしいですか。

では、今日御議論いただいたデータをもとに健康影響評価のほうに入りたいと思います。よろしくをお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、36 ページ、食品健康影響評価でございます。今まで御説明してきたような内容を取りまとめさせていただいておりますが、おさらいのために簡単に申し上げていきます。

フルトリアホールに関しては、インポートトレランスの設定要請がありましたので、食品健康影響評価を実施したものでございます。

ラットの体内では速やかに代謝されまして、未変化のものは微量でございました。胆汁から腸管に排出される。吸収率が 78 から 97%。

その後、9 行目から、代謝物に関する記載があるんですけども、ここに関しましては、最近、評価書の簡略化との関係がございますので、代謝物に関する記載は削除する方向で、もう少し短くできればというふうに考えております。

それから、14 行目から、植物の試験でございますけれども、ここに関しましてもメインになりますのは大麦、小麦の話でございまして、基本的には親が残るということで、暴露評価対象物質にも特段影響のあるような代謝物が見られないということもございますので、大麦、小麦の記載ぶりを中心として少し簡略化をさせていただければと思っております。今申し上げました動物、植物のところに関しましては、再整理したものを後ほど先生方に御覧いただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

21 行目から、畜産物の残留でございますが、試料中濃度相当での投与では、いずれも定量限界未満でございました。

作物残留試験については、可食部で稲の穀粒に 1.51 mg/kg 認められておりました。

26 行目から、毒性のまとめでございますが、ここにつきましては、今フルトリアホー

ル投与による影響は、主に肝細胞肥大、ヘモジデリン沈着等というふうに記載しておりますけれども、先ほど川合先生のほうからも御指摘いただきました。もう少し毒性プロファイル을丁寧に書くべきということがございますので、御意見を踏まえまして、特に臓器としては肝臓、腎臓、それから血液に対する影響ということを中心にして、もう少し詳しい毒性プロファイルをわかりやすく記載するというところで修文をさせていただきたいと思っております。

それから、27 行目、後段からですけれども、発がん性、繁殖能に対する影響、遺伝毒性は認められなかった。それから、ラットの試験で奇形が出ておりますので、この部分はいつもの記載ぶりで、これを本文中にも戻すような格好で記載したいと思っておりますが、ラットを用いた発生毒性試験において母体毒性の認められる用量で胎児の骨格異常の増加が認められたということが 1 つ。これはラットの試験関係のところに戻させていただきまます。ただし、この影響評価のほうのまとめでは、ウサギでは発生毒性は認められなかったというふうに結論づけたいというふうに考えます。

各種の試験結果から、暴露評価対象物質については、農作物、畜産物ともにフルトリアホール（親化合物のみ）と設定されます。

すべての試験の評価結果及び各試験における無毒性量については、次のページ、表 25 に全部整理をさせていただいております。この点につきましては、無毒性量あるいは毒性の所見につきましては、きょうの議論を踏まえまして再度整理をさせていただきたいと思ひます。

結論でございますが、39 ページを御覧いただきたいと思います。すべてを眺めますと、無毒性量のうちの最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験、表中でいきますと 37 ページの上から 3 段目の試験でございますが、この雄のほうの 1.05 というのが無毒性量として一番小さいものになります。1.05 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を一日許容摂取量、ADI と設定したというふうに御提案させていただきます。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

ラットの 2 年間の慢性毒性/発がん性の併合試験の成績を踏まえて、ADI は 0.01 mg/kg 体重/日ということよろしいでしょうか。

では、そういうことでお願いいたします。

以上で本日のフルトリアホールの評価を終わりますけれども、ほかに何かございますでしょうか。

事務局からのほうは何か。

○ 堀部課長補佐

それでは、ADI の設定はいただきましたけれども、いくつか確認するところがござい

ます。それから、評価書のほうの再度修正等も必要でございますので、こちらのほうは整理をいたしまして、また先生方のほうにメールで御確認をいただいた上、申請者にも必要な要求をしてまいりたいというふうに思います。

以上でございます。

○ 三枝座長

では、そのようにお願いいたします。先生方もお忙しいでしょうけれども、事務局からそのうち修正案が届くと思いますので、御協力のほど、よろしくお願いいたします。どうもありがとうございます。

ほかにはもうよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

もう資料 4 も先ほど審議の中で大分触れておりますので、特立てて報告することはないようにも思うんですけれども、ざっと資料 4 の御報告だけもう一度させていただきます。ただ、資料 4 の 2 と 3 に関しましては、先ほどもう御議論をいただいておりますので割愛させていただきますが、食品健康影響評価の中で先ほども私、暴露評価対象物質をどう決めたかということを読み上げさせていただきましたけれども、今後、暴露評価対象物質が親だけなのか、あるいは代謝物も考慮しなければならないのかということを明記していく必要があるということで、この点につきましては、現在、暴露評価対象物質のワーキンググループのほうで取りまとめの段階に入っております。今後、暴露評価対象物質をどうするかということはこの評価書の中に明記していくということになりました。前回の幹事会のときに先生のほうから御意見いただいて、ある部会で御意見いただいたのは、そういうことに関して、先生方にもどういうふうに見るかという目を持って、例えば代謝試験のほう、特に影響が出てくるかと思いますが、御覧をいただきたいというような御発言がございましたので、申し添えます。今後、そういう代謝物に関しても取りまとめができた後、どういうふうに書いていくかという御議論が必要になってこようかというふうに思っております。

以上で資料 4 の説明は終了させていただきます。

特段、先生方から何もコメントがなければ、もう時間が押しておりますので、次回開催スケジュールの御案内だけさせていただければと思いますが。本部会の次回でございますけれども、ちょっと時間的に短くて恐縮ですが、次回は 6 月 1 日の水曜日、午後の開催を予定させていただいておりますので、よろしくお願いいたします。幹事会につきましては、5 月 13 日、あさっての午後開催の予定でございますが、その日に 6 月 1 日の剤は、もうほぼ決定はしておりますけれども、5 月 13 日、正式決定をいたしまして、6 月 1 日に向けて、次の剤に関しても先生方をお願いをするというような形になります。きょうの剤の確認とあわせて、同時並行になって大変恐縮でございますけれども、どうぞよろしくお願いいたします。

以上でございます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

座長不手際で 5 分ほどおくれましたけれども、これで終了したいと思います。

どうもありがとうございました。