

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第二部会 第10回会合議事録

1. 日時 平成23年8月22日（月） 13:58～17:29

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（トリフルラン及びフラメトピル）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

小澤座長、吉田副座長、浅野専門委員、泉専門委員、桑形専門委員、小林専門委員、
長尾専門委員、根岸専門委員、藤本専門委員、細川専門委員、松本専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、畑江委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、
高橋評価専門官、磯技術参与、工藤係長、南係長

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 フラメトピル農薬評価書（案）（非公表）

資料3 フラメトピル論点整理ペーパー（非公表）

資料4 トリフルラン農薬評価書（案）（非公表）

資料5 トリフルラン論点整理ペーパー（非公表）

資料6 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について

机上配布資料1 フラメトピル報告書（抜粋）

机上配布資料2 フラメトピル抄録修正回答資料

机上配布資料3 トリフルランFinal addendum to the DAR（抜粋）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻より若干早いのですけれども、先生方、皆様、おそろいいただきましたので、ただいまから第10回農薬専門調査会評価第二部会を開催させていただきます。

本日は、評価第二部会の専門委員先生方、11名に御出席をいただいております。

先般、先生のほうからもメールをいただいております。評価第二部会の先生方、皆様、御承知かもしれませんが、本部会に性殖発生毒性の先生を新たにということで、桑形先生に本日から部会に御出席をいただいております。評価書は先月からごらんいただいていたのですが、部会にお越しいただきましたので御紹介いたします。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 桑形専門委員

桑形と申します。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それから、食品安全委員会でございますけれども、5名の委員が出席をされております。それでは、以後の進行を小澤先生にお願いいたします。

○ 小澤座長

それでは、議事を始めます。

本日の議題は、農薬（トリフルラリン及びフラメトピル）の食品健康影響評価についてでございます。

評価部会で審議する農薬は、あらかじめ幹事会でその特徴などを踏まえつつ、審議をお願いする評価部会を決めております。今回、審議予定の2剤については幹事会専門委員において事前に調整し、評価第二部会で審議を行うこととなっております。また、評価部会では1回に1剤の審議を原則としておるところですが、今回、審議する剤は2剤とも旧総合評価第二部会で一度、審議が行われており、その際、追加資料要求あるいは抄録修正要求が出された剤でございます。

本日は、申請者から提出された追加資料及び抄録修正要求に対する回答の内容を中心に審議いただきまして、一度、審議が終わった部分もございしますが、2剤、審議をよろしくお願い申し上げます。本日、御出席の親委員の先生方におかれましても審議に御参加いただきまして、それぞれ御専門のお立場から御意見をいただきたいと思っております。開催通知で御連絡いたしましたように本日の会議は非公開で行います。よろしくお願いいたします。

まず、事務局より資料の確認をよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

お手元の資料確認をさせていただきます。お手元でございますが、本日の議事次第、それから座席表、農薬専門調査会評価第二部会の先生方の名簿に続きまして、資料1といたしまして、農薬専門調査会での審議状況一覧を先週金曜日現在で取りまとめたもの、資料2といたしまして、先ほど小澤先生のほうから御紹介いただきましたフラメトピルの評価書のたたき台、資料3はフラメトピルに関する前回の議論のポイント等をまとめた論点整理ペーパー、資料4といたしまして、トリフルラリンの評価書案たたき台、資料5はトリフルラリンの論点整理ペーパー、資料6といたしまして、1枚紙片面で評価部会から幹事会に検討を依頼された案件の審議結果についての御報告。

それから、机上配布資料でございますが、机上配布資料が 3 種類ございます。机上配布資料 1 は横紙でデータがずっと入っているものですが、表 42、血液生化学的検査というところから始まっているもので、これはフラメトピルのイヌの 90 日試験に関連する資料でございます。机上配布資料 2 は、申請者のほうから提出をされました回答資料でございます。これはフラメトピルに関するものです。それから、机上配布資料 3 でございますが、こちらはトリフルラリンの **Addendum: Toxicology and Metabolism** というものでして、トリフルラリンの遺伝毒性に関して表中に記載されているにもかかわらず、海外文献の中から欠落をしていた資料がございましたので、先般、先生方にもメールでお送りをした資料でございます。大変失礼をいたしました。この点につきまして、根岸先生から御指摘をいただきまして事務局で確認をした結果、これが落ちていたということが判明したものでございます。大変失礼をいたしました。

配布資料は以上でございます。それ以外に先生方のお手元には、抄録、それから抄録修正、海外資料等でハードファイルが 4 冊、お手元にあるかと思えます。

以上でございます。不足等がございましたら事務局までお申しつけください。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

先生方、資料が多いようでございますけれども、大丈夫でしょうか。

それでは、農薬（フラメトピル）の食品健康影響評価についてから始めたいと存じます。

まず、経緯を含めまして事務局より説明いただけませんかでしょうか。よろしく願います。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 2 に基づきまして御説明をさせていただきます。おさらいの意味を兼ねまして剤の概要を御説明した後、今回、御審議をいただく内容について、順次、御説明を差し上げたいと思っております。

評価書の 6 ページでございます。本剤はフラメトピルという殺菌剤でございます。カルボキシアミド系の殺菌剤で、イネ紋枯病を初めとする担子菌類に高い活性を示しております。作用機構としては呼吸系のコハク酸脱水酵素の阻害と考えられております。我が国では 1996 年に初回農薬登録をされております。今回の審議は、魚介類の残留基準値の設定、それからんさいに対する適用拡大申請、それと暫定基準値の見直しでございます。

この剤につきましては先ほど小澤先生からもございましたが、2009 年 6 月に旧総合評価第二部会において、一度、御審議をいただきまして ADI は決まっているものの、抄録修正要求事項が出ている剤でございます。

安全性に係る試験の考察、8 ページからでございます。おさらいのために概略を御紹介させていただきます。

ラットの吸収でございますけれども、フラメトピルは速やかに吸収され、血中放射能は低用量群では 0.5 時間、高用量群では 24 時間後に C_{max} に達しております。速やかに減少

するというような剤でございまして、AUC が雌のほうが高いという特徴を持っております。吸収率は98%以上でございました。

分布でございますが、最も高かったのは肝臓、次いで腎臓というようなこととございました。

代謝物といたしましては、糞中で12種類、尿中で16種類の代謝物が同定されております。尿中において親化合物は検出されておられません。糞中においてはいずれの代謝物も5% TAR 未満という結果でございました。それから胆汁中には各種のグルクロン酸抱合体が見られるということがございます。

排泄でございすけれども、投与3日間で速やかに排泄をされております。胆汁中排泄の試験が行われておりますけれども、胆汁中へは投与2日後までに雄で54.2% TAR、雌で52.5% TAR が排泄されておまして、胆汁への排泄が優位な排泄経路であることが示唆されております。

駆け足でいきますけれども、11 ページにいましてマウスでございす。マウスも分布試験が行われておりますが、低用量群で比較的残留放射能濃度が高かったのは、肝臓、腎臓、皮膚といったところでございました。ただし、組織蓄積性及び性差は認められておられません。

代謝物の同定・定量の結果でございすけれども、糞中、尿中で代謝物は25種類、検出されておりました。親化合物は糞・尿中、いずれからも検出はされておられません。ラットと基本的には主要な代謝経路は同様であるというふうにご考えられております。

排泄のほうですけれども、こちらでも速やかに排泄されるという結果でございまして、低用量群における尿中排泄率は、雌が雄の約2倍の高値を示しているというようなことがございました。それからまた、高用量群においては低用量群と比較して尿中排泄率が増加する、それも雄で顕著であるというような結果がございました。

12 ページにまいりまして、植物体内運命試験結果でございす。

水稻の試験が2本、それからてんさいの試験、小麦の試験が行われております。

水稻の1本目でございすけれども、処理葉中における残留放射能の81% TAR 以上が抽出層に認められております。親化合物は経時的に減少しております。主要代謝物としてはC及びJというものが見出されておりました。

水稻の2本目の試験でございすけれども、こちらにおいては葉面処理においては46.3% TAR が処理葉中に残存しておまして、玄米に移行するということはほとんど見られておられません。それから穂での処理においては64.5% TAR がもみ殻に、それから6.9% TAR が玄米に残存するという結果でございまして、この処理においては玄米の中にCという代謝物が10% TRR を超えて検出をされておりました。

それから、14 ページ、てんさいの試験でございすけれども、てんさいの根っこにおける残留放射能濃度は低かったことから、茎葉散布した標識フラメトピルは葉の表面にとどまっっていて、根への移行はわずかであるというふうにご考えられております。

それから、すみません、その次のページに小麦の試験がございますけれども、小麦のほうでは穀粒から検出された残留放射能は低かったということで、散布したフラメトピルはわらともみ殻にとどまっています、穀粒への移行というのはわずかであるというふうに考えられております。成熟小麦の穀粒中での主要成分でございますけれども、10%TRR を超える代謝物として、やはり C というものが見られておりました。

それから、環境のほうにまいりまして、土壌中運命試験の結果でございますが、推定半減期としては土壌が違いますけれども、50 か月～121 か月と非常に長い半減期を持つものがございます。それから、好氣的土壌中運命試験におきましては、推定半減期は 120 日ということでございました。嫌氣的土壌中運命試験においては、推定半減期が水層において 7.3～7.4 日ですが、水系及び土壌系全体では 19～27 年という結果が出ております。分解物 C、J においても嫌氣的土壌中運命試験が行われておりますけれども、水系での半減期は日単位と早いものの、水系及び土壌系全体では年単位の非常に長い半減期が出てきております。

それから、土壌表面の光分解試験の結果でございますが、親化合物の推定半減期は照射区で 47.2 日、東京の春の太陽光換算で 87.4 日という結果でございました。

それから、土壌微生物による分解物試験がフラメトピルと代謝物 C について行われておりますが、いずれも土壌微生物によって分解されるというふうに考えられております。

土壌吸着試験でございますが、吸着係数は 1.76～4.69、有機炭素含有率により補正した吸着係数は 96.4～180 でございました。

それから、移動度の測定試験あるいはカラムリーチング試験というようなものが行われております。移動度測定試験の中では、フラメトピルの移動度は 2 つの土壌ではクラス 2 (Low)、それから別の 2 つの土壌においてはクラス 3 (Intermediate) であるというふうに分類がされております。分解物 C の移動度は、すべてクラス 2 (Low) というふうに分類をされております。カラムリーチング試験の結果でございますけれども、比較的上のほう、上層部だけで残留放射能が認められておるところでございます。土壌各部の主要成分は親化合物でございました。

19 ページの 36 行目から水中運命試験の結果が記載されております。まず、加水分解試験でございますが、フラメトピルはこの試験条件下ではほとんど分解が認められず、加水分解に対して安定であったという結果でございます。それから水中光分解試験の結果でございますが、推定半減期は滅菌の蒸留水で 74.7 日、滅菌自然水で 19.6 日、これを東京の春の太陽光下に換算した推定半減期としては、289 及び 75.9 日でございました。

土壌残留試験の結果でございますが、結果は 20 ページの表 9 に記載されております。

それから、ここまでのところは先生方も前回、御審議済みかつ先生方からもコメントがついておりませんので、非常に駆け足で説明をさせていただきました。作残のところまでいって、一たん、説明を切らせていただきます。

22 ページ、作物等残留試験結果でございます。

まず、作物残留試験結果でございますが、対象としました物質はフラメトピルと代謝物 C でございます。合計の残留値の最高でございますが、処理後 30 日で収穫した稲わらにおける 1.77 でございますが、可食部においては処理 30 日後に収穫した玄米の 0.14 mg/kg ございました。ここですけれども、最近の書き方ですと、可食部の最大残留のみを記載しておるので、ただ、乳汁のほうの試験と絡むので稲わらというのを残すかどうかというところは、場合によっては御判断いただければと思っております。

それから、2 番目でございますが、乳汁の移行試験が実施されております。この中身について小林先生のほうから 20 行目のボックスにございますが、評価書では ppm という表記があったけれども、試料は用量で採取しているので mg/L でしょうということで修文をちょうだいしております。結果でございますが、搾乳した試料中にフラメトピル、それから対象物 C、J はいずれも定量限界未満でございました。乳汁への移行性はないものと考えられております。

22 行目から、後作物残留試験でございますが、試験に用いたすべての後作物においてフラメトピル及び代謝物 C は定量限界未満という結果でございました。

それから、魚介類における最大推定残留値が 31 行目から記載されております。魚介類における最大推定残留値は 0.173 mg/kg ということでございました。

申しわけございません、先ほど私は稲わらについて畜産が関係するかもと申し上げたのですけれども、今回、評価の対象に畜産は入っておりませんので、稲わらのことは気にしなくてもいいと思いますので、お認めいただければ、作残のところですけども、稲わらの記載を削除させていただければと思いますので、22 ページ、5 行目のところはフラメトピルと対象物 C の合計の最高値は、可食部においては処理 30 日後に収穫した玄米の 0.14 mg/kg であったということを残せば、最近の評価書のスタイルになるかというふうに考えます。

駆け足でございましたが、植物まで以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

今、御説明いただいたところを最初から動物体内運命試験のところは、私は取り立てて問題はないと思いますが、細川先生あるいはほかの先生方、特に何かございませんか。どうぞ。

○ 細川専門委員

一応、ほかの部会でなんかあったような気がするのですが、 T_{max} のおくれというのが多分、吸収の飽和度ということ、これは記載しなくていいのですかね、特に、 T_{max} が著しく高用量群でおくらえていますよね。0.5 時間が 24 時間までおくらえているので、これに対して少しは考察しておいたほうがいいのか。多分、吸収の飽和だと思うのですが、その辺は前に何かの剤のときに、そういうふうな記入したような気がするのです。

○ 小澤座長

どうでしょうか。生データというか、グラフなどがあればちょっと見せていただければと思うのですが、どうでしょうか。なかったでしょうかね。

○ 細川専門委員

グラフはなかったですね。

○ 小澤座長

グラフはなかったでしょうかね。ちょっとお待ちくださいませ。

○ 細川専門委員

表だけだったと。

○ 小澤座長

表だけですかね。だから、わからなかったのかもわからないですね。ちょっとお待ちください。

○ 堀部課長補佐

325 ページに表があるのみで、生のグラフというようなものがここでは添付されておられませんので、抄録の 325 ページでございます。

○ 小澤座長

特段、吸収過程というようなことはちょっとこれだけではわからないでしょうかね。細川先生、何か手がかりはありますでしょうか。

○ 細川専門委員

それ以外に考えられないというか、0.5 時間が 24 時間まで延びるとするのは、吸収の数の飽和以外はほとんど考えられないと思うのですが。

○ 小澤座長

どうしますかね。吸収の飽和という言葉に関して、ちょっと私はひっかかるころがあって、吸収がおくれるというような言い方はしてもいいような気もするのですが、どうでしょうかね、薬物トランスポーター御専門の先生に言わせると、吸収過程は普通、飽和とは言わないよとおっしゃるものですから、ちょっとひっかかるころがそれ以来あるのですが、どうでしょうか、裏づけのデータが特にないので、ここはこのままでよろしいでしょうか。すみません。ありがとうございます。

そうしますと、動物体内運命試験は、よろしければ植物体内運命試験並びに先ほど御指摘のあった作物残留のところあたり、きょうは小林先生はいらっしゃる、よろしくお願ひします。

○ 小林専門委員

私のほうも特にございません。それから、先ほどの作物残留のところでは最高値は玄米の可食部という変更で結構です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。ということは、現在の書き方に準ずるということで、ありがとうございます。

それでは、ほかの先生方から特に植物体内運命試験、土壌作物残留などございませんでしょうか。

よろしければ先に進んでいただければと思います。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

そうしましたら、23 ページから一般薬理試験の結果でございます。ラット、マウス、ウサギ、イヌ及びモルモットを用いました多種の一般薬理試験が実施されておりまして、結果は表 10 に示しておるところでございます。

24 ページ、5 行目から急性毒性試験の結果でございます。結果は表 11 のほうに並べておりますけれども、ラットでの経口の LD₅₀ が雄で 640、雌で 590 といったような結果でございました。それから代謝物 C 及び J の急性毒性試験が実施されておりますが、こちらは親化合物に比べて弱いということでございます。

それから、ウサギでの眼刺激性・皮膚刺激性試験でございますが、眼に対しては軽度の刺激性、皮膚に対する刺激性は認められないという結果でございます。また、モルモットを用いました皮膚感作性試験が行われておりますが、Buehler 法では陰性でございましたが、Maximization 法では軽度の皮膚感作性が認められたという結果でございました。

通常ですとここで切るのですけれども、ここまでもコメントがないようでございますので、急性までいって切らせていただきます。

26 ページでございます。亜急性毒性試験でまず 2 行目からラットの 90 日間亜急性毒性試験の結果でございます。結果は表 13 のほうに記載しておりまして、泉先生、松本先生から修正をいただいております。14 行目のところに泉先生からのコメントを記載させていただいておりますが、尿素窒素の増加に関して付記していただいたのですけれども、クレアチニンの変化はないようなので、意義は不明であるということコメントとしていただいております。本試験におきましては、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増力抑制、摂餌量減少、肝の絶対及び比重量増加等が認められておりますので、無毒性量としましては雌雄とも 100 ppm であると考えられております。

26 ページ、15 行目からマウスにおける 90 日間亜急性の試験でございます。結果は表 14 のほうに示されております。この試験に関しまして、抄録修正要求事項 2 となっております。要求事項の順番にまとめておりますので、ナンバーがちょっと評価書の順番と合わなくて恐縮なのですけれども、ここが 1 つ目の抄録修正要求事項でございます。この試験とそれから後ほど出てきますラットの併合の試験に関してなのですけれども、雌雄での設定用量を変えた理由と、それからマウスでの亜急性では雌のほうが用量が高いのに対して、ラットの併合試験では雄のほうが用量が高い理由というのを抄録に明記することということで、それぞれ抄録修正要求事項が出ておりました。

回答のまず①番でございますが、27 ページ、下のほうのボックスの回答①番でございますけれども、設定用量を雌雄で変えた理由としましては、マウスにおける 2 週間の試験において、毒性が雄のほうに強く認められたので、設定用量は雌雄で異なる用量といた

しましたということで、詳細に関しては回答②のほうに記載がされております。

2 週間の投与試験において、フラメトピル投与に起因すると考えられる体重及び症状への影響は認められず、主な標的臓器が肝臓であると考えられたことから、90 日間亜急性毒性試験の投与量は、肝臓への影響を基準に設定しましたということでございました。抄録中の根拠に書いてあるとおりで肝臓の変化を見て、結果的には 2 週間の試験で雄のほうに強く影響が認められたために、雄の投与量は雌の投与量よりも低く設定して、90 日の試験が実施されたということでございました。なお書き以降に関しましては、90 日の試験に関する申請者のほうのコメントが書かれておるところでございます。

ページがまたがっておりますが、29 ページでございますが、藤本先生からは毒性発現の雌雄差については不明確な点もあるようですけれども、亜急性試験の用量設定については、2 週間の試験の結果をもとにしたということで結構です。浅野先生からも回答内容を確認しましたが、特記すべきコメントはありませんというコメントをいただきました。

結論でございますが、前後して恐縮です、27 ページ、1 行目からですけれども、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝の絶対重量の増加と肝細胞肥大と、それから 2,000 ppm 以上投与群の雌で肝比重量の増加及び肝細胞肥大等が認められておりますので、無毒性量としましては雌雄とも 100 ppm であると考えられております。

29 ページにまいりまして、イヌの 90 日間亜急性毒性試験の結果でございます。ここに關しまして抄録修正要求事項 1 番ということになっておりますけれども、肝の大型化に関して肝重量も増加傾向を示していたかどうか、個別別データを確認してくださいという要求事項が出ておりました。

これに関しましては 30 ページのほうに表がございますけれども、個別別のデータが出てきておまして、273 番という動物番号の雌でございますが、もともと体重が高値であった子で、肝臓の重量が大きいということが認められたということでございまして、検体投与による肝重量の増加傾向はないと考えられますという回答をいただいております。

これに関連しまして、このコメント確認の後、吉田先生のほうから抄録中なのですが、抄録の 135a というページ、135 ページの後ろに 135a というページがあるのですが、ここの以上のごとくというところの下なのですが、以上のごとくというところで 5 mg/kg 以上の群で血清酵素の活性 (ALP、 γ -GDP)、それから BSP の停滞率試験など肝機能に関する検査値の変化を認めたということで、これらに関しても申請者の言っていることに関して、データを確認したというふうなコメントがございましたので、この結果について机上配布資料 1 として、データを申請者から取り寄せたものを配布させていただいております。事務局で確認をしたところ、5 mg/kg 投与群というところで、それぞれの指標に関して有意差もついておらず、それから増加傾向が認められないというふうに見えたのですが、ここについては後ほどデータを確認いただいた先生方のほうから、コメントをちょうだいできればと思っております。

結論でございますが、今の段階では 5 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝小葉像明瞭化、そ

れから 50 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 0.5 mg/kg 体重/日、雌で 5 mg/kg 体重/日であると考えられたとしておりますが、先ほど座長レクの際に、雄の 0.5 mg/kg 体重/日投与群で見られた肝小葉像明瞭化というのは肉眼所見だけなので、ここに残しておく必要はないではないかという御意見をちょうだいしております。そうすると、雄のほうも無毒性量が 50 mg/kg 体重/日に上がるという可能性もあるかなというふうに考えております。今の提案としては、雌の NOAEL を変更しましたので、御検討くださいというふうに事前にお伝えをしましたところ、藤本先生から了解しましたという回答をいただきました。

亜急性まで以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

評価書に戻っていただきまして、23 ページからということでございますが、まず、急性毒性まで何か先生方から特段の御意見などはよろしいでしょうか。

そうしましたら、26 ページの亜急性毒性試験、10 項になります。26 ページの表 13 に関して、泉先生並びに松本先生から修正をいただいております。先ほどの御説明で、泉先生の御修文に対しての御説明がありましたけれども、まず、泉先生、いかがでしょうか、この点に関しては。

○ 泉専門委員

抄録の 117 ページのデータなのですが、尿素窒素の値が最高濃度に関してだけなのですが、123 と 118 ですか。雌雄とも片方だったらどうしようかなと思ったのですが、雌雄とも尿素窒素が上がっていると。でも、クレアチニンのデータがここに出ていないということは変動がないということなので、加えておいてもいいかなという程度でございます。後のところで腎毒性が出ていないようなので、それは要らないといえども要らないということになるかもしれません。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

どうでしょうか。そうすると、御修文いただいたように尿素窒素の増加ということでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

あと、松本先生から御修文いただいたところは、これでよろしいでしょうか。

○ 松本専門委員

私の修文が不十分でした、申しわけありません。6,000 ppm の雄の α 1-グロブリンの削除なのですけれども、この削除は実は低下しているのと群が全く違うので、何かの間違いだらうと思って削除してくださいという指示を出しました。ただ、よく見ますと、今の泉先生の続きなのですけれども、117 ページを見ますと、この書き方はどうやらアルブミンと書こうとして、 α 1-グロブリンと 1 行間違えて書いたのではないかと思います。なので、アルブミンが 6,000 ppm から上がっているのが削除ではなくて、ごめんなさい、ア

ルブミン及び GGT の増加とするとすっきりすると思います。

それで、その下を見ますと、また、3,000 ppm でアルブミンが出てきますけれども、これは記載の間違いで、これは削除しないといけないと思います。ちょっとややこしいのですけれども、よろしいでしょうか。6,000 ppm の雄の α 1-グロブリンをアルブミン及び GGT 増加というふうにしまして、3,000 ppm 以上のところに TP、その次に Alb と出てくるのですけれども、これは間違いで直っていませんでしたので、3,000 ppm の雄の Alb は削除するというごことをお願いします。

それと、ほかの網赤血球の増加と、その隣の雌の PL と書いたのは、修正の単なる間違いというか、修正が十分ではなかったという点だけだと思います。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。6,000 ppm 以上の雄のところ、「 α 1-Glob 及び」を消していただいて、アルブミン ALB 及び GGT 増加に直していただく。それから、3,000 ppm のところで直していただいたのは、雄ですと網赤血球増加という増加が入っていなかったかなということをございますね。どうもありがとうございました。

ほかの点で何か毒性の先生方を中心に、この項はよろしいでしょうか。

そうしますと、(2) のマウスのところですが、ここに関しては抄録修正要求事項として出していただいて、回答も寄せられております。ここはどうでしょうか、吉田先生に御解説いただきましょうか。いいですか。

○ 吉田副座長

はい、私は。

○ 小澤座長

そうですか。ありがとうございます。

あと、藤本先生、よろしいでしょうか、御回答を見ていただいたようですが。

○ 藤本専門委員

マウスについては、結局、雌雄差というのは、トータルで見るとすっきりしなかったというようなことではあるようではございますけれども、実験の流れとして、検討の流れとしてこうなったという説明はそれで結構だと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

浅野先生、特記すべきコメントはありませんということをございます。

○ 浅野専門委員

今の藤本先生と同じ理由です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

それでは、この項はよろしいでしょうか。

そうしますと、(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ということでございますが、ここはちょっと御確認などをいただく必要があるかと思えますけれども、まず、事務局で修正をしていただいた NOAEL 変更ですか、雌ですね、変更していただいたところは。ここに関しては藤本先生から、雌の無毒性量を 5 mg/kg 体重/日で了解しましたということでコメントをいただいております。まず、藤本先生、これはこれでよろしいですね。

○ 藤本専門委員

私は回答の部分だけ、1 個体の体重が大きかったという、その部分だけを確認して、そのようなコメントを出させていただいております。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

今、藤本先生がおっしゃられた部分に関して、何か御意見等はよろしいでしょうか。

そうしますと、先ほど堀部さんから紹介していただいた事前の打ち合わせの際の事柄でございますが、雄の 5 mg/kg 体重/日以上、評価書においては肝小葉像明瞭化というのがあるのですが、ここは残さなくてもよいのではないかという議論をいただいたのでありますが、これに関しては、吉田先生、よろしくをお願いします。

○ 吉田副座長

まず、前回、追加要求事項として出しました雌について、これはよろしいのですが、先ほど事務局より御説明のあった抄録の 153 ページに、5 mg/kg におきましても特に雌だと思っておりますけれども、ALP、GGT、BSP、つまり肝臓機能に関するところが上がっているのを、これを毒性量ととって NOAEL は 0.5 mg/kg だというような説明が抄録にはあるのですが、どうも表からは拾えないので、個別別表を事務局から御提示していただきました。これが今回、最後につけてあるところですが、皆さんにも御確認いただきたいと思っております。

まず、最高用量の 50 mg/kg におきましては、GGT、ALP、BSP が上がっていて、肝臓への影響があるということは明らかなのですが、その下の 5 mg/kg です、特に雌なのでございますけれども、イヌですので経時的にデータを採取しております。GGT につきましては確かに 50 mg/kg では上がっているのですが、コントロールが 0 という値があったりして、大体、3~5 で流れているのですけれども、5 mg/kg でも大体 3 から高いところで 7 なのですけれども、特に上がっている様子はないので、これで増加ということとはとれないだろうということで、雌の GGT の 5 は毒性影響はないというように取りました。

次、隣の ALP ですけれども、ALP につきましては対照群が大体 120、低いのは 100 を若干切りますけれども、150 ぐらいに対して 50 mg/kg はやはり 500 以上ということで、あと、そして投与量、投与期間とともに上がっておりますので、これは毒性であろうと考えました。しかし、5 mg/kg を見ますと個別別表になっておりますので、横に見ますと個体の動きがとれますけれども、特に上がっていない。0 から 12 週まで上がっていないので、これも毒性ではないというように取りますので、GGT、ALP ともに上がっていない

ということになります。そして、表 74、BSP ですけれども、BSP につきましてもやはり雌雄とも 50 mg/kg では大体 1.5 倍ぐらいになっておりますが、5 mg/kg では全く上がっていないということで、これも影響でない。

なので、抄録で何でここを記載したのかがわからないのですけれども、生データを見る限り、5 mg/kg につきまして、GGT、ALP 及び BSP の増加は認められないということで、5 mg/kg の影響が消えます。そして、先ほど申し上げましたように肝臓の小葉明瞭化という雄の所見につきましては肉眼所見であり、これで肝細胞肥大あるいは脂肪化という所見は組織ではございませんので、これも消えるということになりまして、5 mg/kg は無毒性量ということになります。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

ただいま、御説明を机上配布資料に基づきましていただいたところでありましてけれども、いかがでしょうか。これは先生方に御確認いただいとということなのですから、すみません、浅野先生、振って申しわけないのですけれども、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

今の吉田先生の御説明は非常にクリアで全く異論はありません。ですから、5 mg/kg 体重/日という雄のほうの肝小葉像明瞭化は消すべきであると考えますし、同意いたします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そのほかの先生方から何か御意見があればと思いますが、よろしいでしょうか。

そうしますと評価書の 6 行目のところの削除、そういったものと、それから 50 mg/kg 体重の書きぶりを、ここでは雌だけになっておりますけれども、この辺も書きぶりを変えていただかなければいけないわけですね。そのあたりは御修文をよろしくということをお願いいたします。無毒性量は雌雄ともに 5 mg/kg 体重/日ということになります。

幾つか修正するところがありますけれども、よろしく願いいたします。

それから、そのほかの点、これらの項目に関していかがでございましょうか。よろしいでしょうか。

そうしますと、先に進んでいただいていいかなと思いますけれども、30 ページ、11 項目から慢性ですか、よろしく願いいたします。

○ 堀部課長補佐

今のイヌの 90 日のところに関してですけれども、1 点だけ確認をさせていただきます。雄のほうで具体的に特徴的な所見を本文中に記載することになるのですけれども、何か、これをどうしても書くべきというような所見がありますでしょうか。なければ例えばぱっと見、雌雄で共通の所見としてび漫性の肝細胞肥大とかというのがあるので、もし何か特段、特筆すべき所見がなければ、雌雄ともび漫性の肝細胞肥大が認められたのであると、評価

書としては「等」という言葉をつけますけれども、そういうのがクリアかなと思いますが、もし、ほかの所見のほうがいいよというアドバイスがあれば、まず、いただければと思うのですが。

○ 小澤座長

この点に関してはよろしいでしょうか。特に御異論もないようでございますので、そのようによろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

そうしましたら、30 ページ、3 行目から慢性毒性試験及び発がん性試験にまいります。

まず、4 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。結果は表 16 にまとめさせていただいておりますけれども、5 mg/kg 体重/日以上 of 投与群の雄で体重増加抑制、肝細胞巣状壊死等、それから雌で肝細胞肥大及び巣状壊死等が認められましたので、無毒性量としては 1.5 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。

それから、31 ページ、4 行目にまいりまして、ラットの発がん性併合試験でございます。毒性所見につきましては表 17 のほうにまとめておりまして、先ほどと同じにリン脂質を PL という略語を使うということで、松本先生のほうから修文をいただきました。この部分でそれから最高用量群の雌雄の各 3 例の肝臓について実施された電顕での観察で、雌雄とも 3 例中 2 例に滑面小胞体の増生が認められております。それから腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかったということでございます。

32 ページの 3 行目、ボックスでございますが、抄録修正要求事項、先ほどと同じ 2 番という番号が当たっておりますけれども、事項としては先ほどのマウスの亜急性と同じでございます。雌雄で設定用量を変えた理由と、それから、この試験では雄のほうが用量が高い理由について抄録に明記することということでございました。

これに関しまして雌雄で設定用量を変えた理由、まず、回答①でございますけれども、さきに実施したラットにおける 13 週間亜急性毒性試験の毒性影響の発現程度の差異から、本試験における用量は雌雄で異なる濃度とされております。具体的な用量設定理由については、回答②のほうで理由としてまとめていただいております。

この試験における最高用量には、最大耐量 (MTD) に相当する用量が設定されております。このラットの 13 週間亜急性毒性試験の結果、12,000 ppm 投与群の雌雄で肝細胞肥大、巣状壊死、単細胞壊死、水腫様変性が同程度に見られておりまして、6,000 と 3,000 ppm 群では肝細胞の肥大のみが見られたということ、それから 3,000 ppm 以上の群の雌雄での体重増加抑制が見られましたということがございました。

MTD の要件というのが前のページの 32 ページの最後のほうに書いてございますけれども、3 か月試験の 12,000 ppm 群の雌雄では同程度の著しい体重増加抑制及び肝臓の壊死性変化が発現していること、それから 3,000 ppm 群の雌及び 6,000 ppm 群の雌雄では、対照群と比べ 20%を超える著しい体重増加抑制が認められていることから、MTD を超過

すると考えましたということで、本試験の最高用量には対照群に比べ 10%~15%程度の体重増加抑制が見込まれる量、すなわち、雄で 4,000 ppm、雌で 2,000 ppm を設定し、用量反応を検索するため、中間用量を最高用量の 2 分の 1 量に、また、最低用量は雌雄ともに被験物質投与による影響があらわれないと考えられる 20 ppm を設定しましたということで、この考え方に基づいて、併合の試験においては雄では 4,000、2,000、20 ppm、雌では 2,000、1,000、20 ppm という投与量が決定をされております。13 週の試験の結果では、中間用量域で毒性発現の程度に若干の性差が認められ、用量設定試験の結果が再現されましたということでございます。

この点について、藤本先生から 13 週の亜急性毒性試験で、毒性発現の雌雄差を認めたためということで了解しました、浅野先生からも特記すべきコメントはありませんというコメントをいただきました。

結論でございますが、31 ページ、12 行目からですけれども、2,000 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制、肝の比重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm であると考えられました。発がん性は認められなかったという結論でございます。

33 ページの 2 行目から、マウスの 78 週間発がん性試験が行われております。毒性所見については表 18、34 ページの 1 行目でございますが、こちらにまとめさせていただいておまして、吉田先生のほうから修正をいただいております。腫瘍性病変の発生頻度には、検体投与の影響は認められなかったということでございます。

34 ページの 2 行目、ボックスでございますが、3 つ目の抄録修正要求事項といたしまして、3,000 ppm の雌において肝臓の腫瘍が増加しているけれども、組織学的にはどのような病変に対応していたか示すことということで、回答でございますが、発がん性試験の内容を確認したところ、腫瘍の発現頻度としては、それぞれ 44 分の 1、39 分の 4、43 分の 6、42 分の 9 であって、3,000 ppm 群で有意に増加しているということで、これらの肝臓に腫瘍が認められた動物について、腫瘍のサイズと組織学的な所見をまとめていただいております。

腫瘍としては肝細胞がん、肝細胞腺腫あるいは血管腫のような腫瘍性病変もしくは変異肝細胞巣、肉芽腫、炎症、脂肪壊死のような非腫瘍性病変でしたということで、3,000 ppm 群においては腫瘍性病変でないものは、すべてが細胞変異巣に対応していたということでございます。

フラメトピルには薬物代謝酵素誘導作用があり、これについてはメカニズム試験で検討されているところですが、本発がん性試験においても、雌では 3,000 ppm 群で小葉中心性肝細胞肥大が認められております。本試験において認められた変異肝細胞巣は、ほとんどが径の小さな病巣であって、比較的大きなものも含めて、すべてが組織学的に酵素誘導に起因した肥大肝細胞から成る好酸性変異巣でありました。好酸性変異巣については周囲正常組織への圧排性が認められることがあること、それから大きな病巣へと成長す

ることが知られており、本試験においても肉眼的にわずかに盛り上がって観察され、剖検所見として腫瘍とされたものと考えられますという考察がなされました。

浅野先生から、この回答内容を確認しました、特記すべきコメントはありませんというコメントをいただきました。

この結果から、1,500 ppm 以上投与群の雄で肝の絶対重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大、それから雌で肝の絶対及び比重量の増加が認められましたので、無毒性量としては雌雄とも 100 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果でございます。

長期は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

評価書、30 ページからでございますが、30 ページの 11 行目は「で」を入れていただくとして、ここはよろしいかと思えますけれども、(1) のイヌのところは問題ないでしょうか。よろしいですか。ありがとうございます。

(2) 2 年間慢毒／発がん性併合試験（ラット）ということでございます。ここもよろしいでしょうか。松本先生から、先ほどと同じような PL という御修文をいただいております。ありがとうございます。

それから、次は抄録修正要求事項、これに関して御説明をいただいておりますが、回答に対しては、藤本先生、浅野先生から了解ということでございますけれども、よろしいでしょうか。ありがとうございます。コメントを出していただいた吉田先生におかれても、ここは問題ないですか。ありがとうございます。

そうしますと、(3) マウスの 78 週間発がん性試験、ここでございますが、ここは表 18 の御修文をいただいたということ、それから抄録修正要求事項を吉田先生、廣瀬先生から出していただきまして、腫瘍の組織学的所見を記述しなさいということでございまして、回答が出されております。この件に関しましてはいかがでしょうか。吉田先生、この回答に関しては。

○ 吉田副座長

私は腫瘍増加とありましたので、これは何かなというので御質問したのですけれども、対応してくださる表があつて、いろんな腫瘍を含めた病変であつたけれども、実際の発生頻度自体につきましては、抄録の 185 ページと 187 ページに頻度がございまして、特に肝細胞腺腫についても肝細胞がんについてもふえておりませんので、特にこの剤で発がん性があつたということではないというふうに思います。この後、好酸性で云々ということが書いてありますが、聞きたかつたことは腫瘍が何かということでしたので、特にこの回答というか、発がん性はないということでよろしいのではないかと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

廣瀬先生、ここの回答に関してはいかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

基本的にはいいのですけれども、細かいところを言うと、組織所見での非腫瘍性病変で肉芽腫だとか炎症、脂肪壊死というのがあるのですけれども、肝臓にこんな肉眼的にわかるような肉芽腫だとか脂肪壊死、そういうのが本当にできるのかどうか、非常に疑問に思います。それから 35 ページの四角の中の 3 行目、これは書き方の問題ですけれども、「組織学的に酵素誘導に起因した肥大肝細胞から成る好酸性変異巣」というのは、何か肥大肝細胞と変異細胞巣の細胞というのは基本的に違うわけですから、こういうふうを書くのはちょっと適切ではないなと思いますけれども、全体としては問題ないと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

申請者の回答は別にどこにも反映されるわけではないのですよね。

何か、吉田先生、御追加はいいですか。ありがとうございます。

そうしますと、慢性毒性／発がん性試験に関しては、これでよろしいでしょうか。何か御追加等があればと思いますが、ありがとうございます。

では、よろしければ生殖発生毒性試験をよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、ちょっと後の審議に響いてまいりますのでくどいようですが、確認だけさせていただきます。ラット、マウスとも発がん性はなかったという御結論でよいということでございますね。

それでは、35 ページの 2 行目から生殖発生毒性試験でございます。

まず、3 行目からラットにおける 2 世代繁殖試験の 1 本目の試験成績でございます。SD ラットでの 2 世代繁殖試験が実施されておりまして、各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されているところでございます。全体的には、母動物では体重増加抑制、摂餌量の減少、それから下垂体の絶対重量・比重量の減少、肝臓の比重量の増加、それから P 世代、F₁ 世代ともに着床数の減少というのが認められております。

児動物においては低体重というふうに記載しておりましたけれども、36 ページ、1 行目のボックスの中に桑形先生のほうから、1 番としまして「低体重」と「体重増加抑制」の用語が混在しているけれども、測定点が複数あるので「体重増加抑制」に用語を統一したほうがいいと思いますということで、表中の修文をいただいたところでございます。

もう一つ、ボックスの 2 番でございますが、桑形先生から繁殖能力に関する記載がありませんということで修文をちょうだいしておりまして、そちらのほうを 35 ページの 12 行目、13 行目に反映させていただいているところでございます。この部分に関しては評価書作成の段階で記載が漏れていたようで、繁殖能に対する着床数の減少のように、影響があるときには繁殖能に対する無毒性量を記載しているケースが結構ございましたので、このような記載ぶりで提案していただいたとおりのものを反映させていただいております。

それから、36 ページの 3 行目にまいりまして、ラットの 2 世代繁殖試験、2 本目でございます。

ごめんなさい、先ほどの 1 本目の結論を申し上げないとその次にいけないのですけれども、親動物では 100 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少等が、それから児動物では 100 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められましたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 100 ppm 未満であると考えられた、それから 1,000 ppm 以上の投与群で着床数の減少が認められたことから、繁殖能に対する無毒性量は 100 ppm であると考えられたということにしております。

今、申し上げたように、1 本目の試験で一般毒性の無毒性量が設定できないということがございましたので、36 ページ、3 行目からもう 1 本、ラットでの 2 世代繁殖試験が行われております。この試験における毒性所見については 37 ページ、4 行目の表 20 にまとめさせていただいております。親では雄では毒性所見がなく、雌のほうでは 100 ppm のところで摂餌量減少、それから P 世代では体重増加抑制が見られております。児動物ではいずれの投与群においても、毒性が認められないという状況でございました。この試験の結論でございますけれども、36 ページ、8 行目でございますが、親動物の雄では毒性所見が認められず、それから 100 ppm 投与群の雌で体重増加抑制、それから摂餌量減少が認められ、児動物では毒性所見が認められなかったので、無毒性量は親動物の雄で最高用量 100 ppm、雌で 30 ppm、児動物の雌雄で本試験の最高用量 100 ppm であると考えられたとしております。ここは繁殖能に対する影響は認められなかったということにしておりまして、37 ページの 6 行目から、この 2 本の結果からラットでの 2 世代繁殖試験の総合考察でございます。

この点につきまして、37 ページ、18 行目、ボックスでございますけれども、桑形先生のほうから、親動物の無毒性量の記載の部分について、少し説明を足す必要はないでしょうかということ、案文を御提案いただいたところでございます。また、長尾先生のほうからは、繁殖能に対する影響の有無を明記すべきですということ、繁殖能に関する無毒性量を記載すべきだというコメントをいただいております。

6 行目に戻っていただきまして、2 世代繁殖試験①の 100 ppm 投与群 F₁ 雌雄で認められた体重増加抑制に再現性はなかったが、変化のすべてを検体投与の影響ではないとすることはできなかったことから、100 ppm 投与群で認められた変化を影響と判断して、親動物の無毒性量を 30 ppm とした、児動物の無毒性量は、2 世代繁殖試験①の 100 ppm 投与群 F₁ 雌雄児動物に見られた体重増加抑制が、①の F₂ 児動物及び②の F₁ 及び F₂ 児動物で再現されなかったことから、100 ppm であると考えられた、繁殖能に対する無毒性量は 100 ppm であると考えられたということにしております。

38 ページの 3 行目にまいりまして、ラット発生毒性試験の結果でございます。親動物においては 60 mg/kg 体重/日以上投与群で、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められております。胎児においては 200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、有意差は雄のみで

すけれども、低体重が認められております。同群においては内臓変異である胸腺頸部残留及び過剰冠状動脈口の発生頻度が有意に増加しております。また、その下の用量においても、胸腺頸部残留の発生頻度の増加傾向が認められておりますが、対照群との間での有意差は認められておらず、検体投与の影響とは考えられなかったということでございます。また、200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において化骨進行度の遅延傾向が認められましたが、有意差は認められず、検体投与の影響とは考えられなかったということでございます。

23 行目のボックスでございますが、桑形先生から、200 mg/kg 投与群に観察された化骨進行度の低下傾向は、同群の胎児体重の低値を裏づける項目となり得るので、無毒性量設定の根拠に追記したほうがよいと思いますということで、17 行目からの結論のところでは、桑形先生の修文に、農薬専門調査会のほうでは用語として骨化遅延という言葉をよく使っておりましたので、この言葉に直させていただいて骨化遅延傾向が認められたと書いておりますので、13 行目から「これらの他に」というところではそれを否定しておりますので、ここはちょっと記載が矛盾しておりますので御検討いただければと思います。結論としましては、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で 60 mg/kg 体重/日であるというふうに考えられております。

それから、25 行目にまいりまして、ウサギにおける発生毒性試験の結果でございます。母動物では 100 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が、それから胎児においては 100 mg/kg 体重/日投与群において内臓奇形である後大静脈の左奇静脈内還流の発生頻度が有意に高かったということで、この異常というのが右の静脈還流の発生機序と同じ異常型ととらえることができ、これらの発現例数を合計すると対照群と有意差は認められず、検体投与の影響ではないと考えられた。その他の投与群においても、検体投与の影響は認められなかったということで、母動物では 100 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児では検体投与に関連した毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量である 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかったということで結んでおります。

繁殖関係は以上でございます。不勉強で申しわけございません。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

評価書たたき台 35 ページからでございますが、順番に桑形先生からいただいた御修文からと思いますけれども、このあたり、ボックス、それから、それに呼応した修文を御確認いただき、御意見がありましたらよろしく願いいたします。桑形先生。

○ 桑形専門委員

まず、(1) の 2 世代繁殖試験のほうですが、これは長尾先生とも一部コメントが一致しておりますけれども、まず、繁殖能の無毒性量が書いてなかったのも、これは記載したほうがよいということと、体重増加抑制と低体重の言葉が混合してございまして、抄録を見ますと何ポイントか、常に低下をしていたので、あと、抄録も体重増加抑制という言葉

使っておりましたので、これは用語を合わせたほうがいいのではないかと思います、

それから、(2)の2世代繁殖試験、37ページ目のボックスの中に記載いたしましたけれども、親動物の無毒性量の記載について、少し説明を足す必要はないでしょうかということなのですが、この案は抄録をそのまま記載しました。多分、2回にわたって実施した試験の中で、再現性が認められなかった項目が2つあって、一つは親動物への影響、もう一つが保育児の低体重なのですけれども、抄録の見解では、保育児の低体重については自分たちの背景データ等を用いて否定していますが、親動物についてはわざわざすべての変化を投与検体の影響ではないとすることができなかつたと記載していることから、これは多分、実施者の中では印象として影響ではないと言い切れないものがあつたのだろうというふうに私は考えて、言葉を残したほうがいいのではないかとというふうに提案させていただきました。

それから、(3)の発生毒性試験ですけれども、38ページの13行目から16行目まで、少々、私の修文によりますと、ここは矛盾するのですけれども、胎児で低体重がありますと多分に骨化進行度がおくれていることがあるので、これは有意差がついていないとはいえ、胎児の低体重、それに付随して骨化遅延があつたというふうに考えたほうが自然かなというふうに印象を持ちました。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

どうぞ。

○ 吉田副座長

すみません、何点か御質問があるのですが、まず、近直のウサギの発生ですが、そのように増加抑制に二次的なものであるにしろ、投与の影響であれば、38ページの14行目から17行目のこういう表現だと齟齬があつて困るので、これは影響なら影響というふうに書くべきではないかというように思うのが1点、そしてあと、37ページの2世代繁殖の(2)ですけれども、まず、この2回目の繁殖試験での毒性量と無毒性量はどうか、そして、合わせて考えてどうかと書かないと、試験によって、これはppmで混餌で投与しておりますので、微妙にppmからの投与量がケミカルインテークがずれますと、そこでまたADIが変わってきますので、そういうような二段構えで書いていただくことは可能でしょうか。

○ 桑形専門委員

申しわけありません。少々、修文に不足がありましたけれども、最初に吉田先生がおつしゃつた影響があつたか、なかつたかというのは親動物に関する記載で。

○ 吉田副座長

すみません、私の言葉が足りなかつたのですが、まず、表20で雌だけですけれども、一応、100ppmまで影響が出ていますよね。ですから、これだつた。30ppmにはなかつ

た。子どもは 100 ppm でなかったということが 2 番目の結論だというように、この表からとれるのですが、それを踏まえて、ただ、①では今、桑形先生が御説明して下さったように影響がとなると、こうだった。でも、①と②を考え合わせた場合というような書き方でないと、ちょっとこれだけ普通ですと数行で結論を書くところが 10 行ぐらいにわたってしまうので、なかなか見にくいのではないかなというようなのが、ちょっとまとめる側としての御提案なのですからけれども、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

なかなか難しいところかもしれないのですけれども、長尾先生にも御意見を伺いたいかなと思いますけれども、いかがでございましょうか。

○ 長尾専門委員

まず、親動物なのですが、世代が違うのですけれども、1 回目の試験と 2 回目の試験、世代は違いますが、いずれも 100 ppm で影響が出ているということで、余りそこで世代を細かく区切って評価はしなくてもいいのではないかと。それから、次の哺育児というか、児動物のほうですけれども、これは私がコメントにも書きましたが、38 ページの上、補足と書いてあるところなのですが、今ごろ、こんなことを言っても仕方がないのですがというか、前回、いませんでしたので、抄録の 200 ページに児動物の 1 回目の試験で影響があった、なかった、2 回目であった、なかったの考察といいますか、試験責任者の見解があるのですけれども、これはやはり余り適切ではないなど。

試験の対照群の成績が施設の背景の対照群と比較してどうだこうだという、それは考察のときに若干考えはしますが、それでこのような結論に持っていくというのはちょっと難しいなということで、どう説明すればいいかというのは、ちょっと今さら試験責任者に問うわけにもいきませんので、私のここでの結論としては偶発的なものであるということで、児動物に対する影響は 100 ppm が無影響量ですよ、そうですね。1 回目の低体重というのは打ち消している、2 回目は 100 ppm 以下ではなかったということなので、その見解が適切ではありませんが、私の結論としてはこれは偶発的なものであるというふうに考えても、それはいいかなということで、その辺の書きぶりですが、私もちょっと考えてはいませんが、今、言ったようなことをちょっと整理して書けばいいのではないかなというふうに思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

○ 長尾専門委員

ごめんなさい、余り再現性がどうだこうだとかというふうには持ってこないほうが。今まで余り評価書の時点で再現性がどうだこうだと、再現性がなかったから追加試験をやったというのはありますけれども、その 2 つを合わせて再現性がどうだこうだということで評価するというのは非常に難しいので、余り表現の中には入れないほうがいいかなと。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

確におっしゃるとおりで、吉田先生もまとめてくださったように、これらの試験で結論として何が言えるのかということをも明快に書かないと言えないということですが、どうでしょうか、ここは……どうぞ。

○ 吉田副座長

今の長尾先生のエキスパートジャッジというか、コメントだと、表 19 の児動物が 100 ppm から 1,000 ppm に上がるということなのですか。それではなくて次のですか。

○ 長尾専門委員

表 19 はこのままで結構だと思います。表 20 は当然、このままで結構なのですが、その 6 行目からの数行、ここでのまとめ方を変えればいいかなというふうに。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうですね。①、②はやった試験で事実は事実なのでどうにもならないわけですが、この評価結果をどう判断して、どうまとめるかというところさえ明確に書けばいいわけで、今、長尾先生から御説明いただいたとおり、37 ページの 6 行目の以下のところ、そこの記載を簡潔かつ明快に述べるといったことで、お考えいただければと思うわけですが、これはどうでしょうか。ちょっと時間をとってうまい文を考えますか。どうぞ、吉田先生。

○ 吉田副座長

もしできればまだ若干時間がありますので、桑形先生と長尾先生に事務局にこのような文章はどうかというのを御提示いただければ、我々はそれで異論はないのではないかと思います。いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

休憩がございますので、その間に御相談させていただければと、事務局の勝手な事情で申しわけないのですが、できれば余り宿題を残してしまうと、どんどん時間がたってしまうのも余りよくないかなと思いますので、事務局の方で、今も私も考えた案文と先生と御相談させていただいて、後半の最後あたりにでも先生方にごらんいただいて、結論を出していただければと思うのですが、お休みの時間で申しわけないのですが。

○ 小澤座長

大変恐縮なのですが、やはりお時間をとっていただいて、お考えいただいたほうがいいので、エキスパートがお二人、そろっていらっしゃることで、そのような方向で恐縮ですが、よろしく願いいたします。恐らく最終的に ADI がひっくり返るといったようなことはないと思いたいところですが、そういったことも……どうぞ。

○ 長尾専門委員

一つ内容的なことではないのですが、前回、終わったときに (1) 番、(2) 番の審議

はされていますよね。その後、(1) 番、(2) 番の評価を終えて、ここはどのようなまとめ方になっていたのでしょうか。

○ 小澤座長

事務局、ありますか。すみません。

○ 堀部課長補佐

加筆する前の状態の文章が取りまとめのものなので、読み上げるとすれば、2 世代繁殖試験①及び②の結果から、親動物の無毒性量は 30 ppm、児動物の毒性量はということで、理由を全くなくしてさらさらと流れている、アンダーラインの入っていない、もとの修正前の文章が審議後のまとめられていた評価書の案文のままでございます。そこに先生方からいただいたのを見え消しの形で加除しているだけです。

○ 長尾専門委員

わかりました。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

ということで、恐れ入ります、休憩時間等を利用して、よろしく願いいたします。

ほかに先生方から何かございますでしょうか。よろしければ遺伝毒性試験、よろしいでしょうか。では、お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、39 ページ、13 行目から、遺伝毒性試験の結果でございます。各種の遺伝毒性試験が行われておりまして、結果は表 21 のほうにまとめさせていただいております。この部分に関しまして、まず、表の中は根岸先生と本間先生のほうから修文をいただきまして、事務局でも内容を確認して一部、修文をかけさせていただきました。

全体を御説明する前に、まず 41 ページの 13 行目のボックスにまいりまして、追加資料要求事項の 4 番に関してなのですけれども、まず、この時点、旧総合評価第二のときには、この部会で若栗先生に遺伝毒性のほうを見ていただいていたという関係で、若栗先生からのコメントとして、一つはマウスでの染色体異常試験と小核試験、*in vivo* 染色体異常試験の比較の表中に記載のフラメトピル原体の 24 時間処理及び 48 時間処理の数がほかのものと同じなので、生データを確認してくださいということがございました。これに対する回答は下のボックス内でございますけれども、偶然、同じ数値だったというだけで、間違いとかではなかったということが確認されております。

それから、②番は根岸先生からですけれども、マウスを用いた染色体異常試験—小核試験、*in vivo* 染色体異常試験の比較において、染色体の数的異常を観察しているか、確認することということでございまして、42 ページの上のボックスの線から下のところに回答②ということでございますけれども、報告書、生データを確認したけれども、染色体の数的異常誘発性の有無を評価するための標本観察は実施されておりましたという回答がきております。

それから、その次なのですけれども、42 ページの 1 行目から、本間先生からのコメントをボックスに記載させていただきました。

1 つ目ですが、表 21 と照らし合わせながらごらんいただきたいと思うのですけれども、表 21 の 40 ページの上から 2 つ目、チャイニーズハムスター肺由来細胞における染色体異常試験で陽性が出ているのですけれども、これについては 24 時間処理、48 時間処理の結果は極めて強い細胞毒性下、50%以下の細胞増殖率の結果であるため判定できない。構造異常及び数的異常の陽性は短時間処理での S9+、S9-で観察されるということで、ここでの陽性反応はすべて沈殿存在下で観察されますが、沈殿存在下でも用量に応じた細胞毒性が観察されるためガイドライン上は陽性と判定できるということ。

それから、2 つ目ですけれども、*vivo*、*vitro* というところ、表の 40 ページの真ん中のところの UDS 試験の結果ですけれども、UDS は陰性であるが、この結果から DNA 損傷性はないと結論づけることはできない。発がん物質に対する UDS 陽性率は 17%と極めて低く、多くの DNA 付加体を形成する化学物質を検出できない。UDS 試験は主として Ames 試験陽性の化合物の検出に有効であるということでした。

それから、40 の表、*in vivo* の下から 2 つの試験を削除していただいているのですけれども、これに関連して 42 ページ、ボックス 3 番ですが、*in vivo* 試験の③と④、すなわち小核試験及び染色体異常試験というものと、それからセントロメア検出の小核試験というものは一般的な遺伝毒性試験ではなく、小核の発生メカニズムの解明を目的としたメカニズム試験であり、ここからは削除し、その他の試験に入れることが望ましい。また、結果も染色体切断を否定できるものではないということで、その理由を (ア) (イ) としてまとめていただいております。

③の試験では核の 4 分の 1 以上の小核は染色体切断以外の作用としているが、その科学的根拠が不明である。事実、この試験で陽性対照として用いている紡錘糸阻害剤のビンクリスチンは 4 分の 1 以上の大きな小核だけでなく、小さな小核も強く誘発する。

それから、④の試験では CREST 陽性の小核の割合は、フラメトピル投与で 20%から 29%と増加したとしているが、小核全体の誘発率は 6.3 倍であることから、この結果は CREST 陽性の小核だけでなく、CREST 陰性の小核も誘発することを示すものであるということで、したがって、フラメトピルは紡錘糸形成阻害による作用によって小核を誘発し得るが、同時に染色体切断によっても、小核を誘発することを示す結果であるということでした。

4 番でございますが、発がん性試験が陰性であれば、混餌投与による 13 週間の小核試験が陰性と認められることから、生体にとっては問題となる遺伝毒性はないものと考えられだとして差し支えない。一方、肝発がん性を認めた場合には、肝臓での適切な遺伝毒性試験が必要かもしれないというコメントでございました。

この本間先生のコメントを踏まえて、本間先生のほうから 39 ページの本文でございますが、小核試験及び染色体異常試験の③番、それから小核試験④番に関しての記載の部分

をメカニズム試験で動かすということで記載を削除していただきまして、小核の①番、②番までの結果から、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという修文をいただきました。

それから、43 ページ、2 行目にまいりまして、代謝物 C 及び J については細菌を用いた Ames が行われておりますけれども、試験結果としてはすべて陰性でございました。

遺伝毒性は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

ここは追加試料要求事項としては、若栗先生がいらしたときのものが含まれているわけですが、どうでしょうか、両者を含めまして、根岸先生、どうぞよろしく願いいたします。

○ 根岸専門委員

若栗先生から何かコメントをいただいているのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

事前に回答をごらんいただきまして、この内容で了承はいただいております。

○ 根岸専門委員

わかりました。

追加要求の点につきましては、私のほうからお願いしたものについては観察していないということですので、何ともそれで了承するしかないのですが、ただ、ちょっと本間先生も書かれています、遺伝毒性なしとするのに非常に困難な剤だったと思うのですね。本間先生からほかの試験、遺伝毒性試験ではなく、メカニズムを見る試験ということで、まとめるという御提案で私もそれでよろしいと思います。ただ、確かに大きな小核が出るというものでピンクリスチンでしたかね、一緒にやっているのですけれども、恐らく若栗先生と検討したときには、それと大体比率が一緒なので、大きな小核が出るのも、それと同じようなメカニズムでいくのではないかとということで納得したのだと思うのですね。だから、確かに小さい小核も出ていますので、完全に否定はできないという本間先生の御意見はごもっともだと思います。書きぶりもそういうふうに書いていただいたらいいのではないかなというふうに思います。

表 21 の中の染色体異常試験ですね、チャイニーズハムスターを使った、これでその下に注釈として本間先生は倍数体の誘発というのも含めて書かれています。実際のデータは抄録 210 ページにあって、数的異常として倍数体のパーセントが確かに無処理が 0.5 それか 5 とか 3.5 とかにふえているのですね。ただ、判定としてはプラスマイナスというふうになっているので、どうしてこれがプラスマイナスか、ちょっと統計処理がここにはないのでわかりません。前回、気がつかなかったのですけれども、ふえているのは確かにふえていて、これもあったので一つ前の試験についても、数的異常はどうかということを開いたのだと思うのです。0 が 5 とかにふえているところがプラスマイナスという判定になっ

ているところは、ちょっと納得ができないのですが、実際、本間先生が言われるように発がん性がなければということで、特段、問題となる遺伝毒性はないと判断してもいいかなということだと思えます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

○ 根岸専門委員

ちょっと追加でよろしいでしょうか。

○ 小澤座長

よろしくをお願いします。

○ 根岸専門委員

UDS の試験ですが、確かにこれだけで遺伝毒性がないという、DNA 傷害がないということは言えないと思えます。今、気がついたのですけれども、用量設定のときには使ったラットの数が書いてあったのですが、実際の試験で何匹使ってやったのかというのがなかったと思うのです、抄録の中に。それは今さらなのですけれども、聞いていただいて表の中に本来、これは *in vivo*/*in vitro* なので、匹数が必要なのではないかなと思えます。

○ 小澤座長

たたき台の 40 ページの表の……。

○ 根岸専門委員

表の UDS の試験。

○ 小澤座長

UDS の試験ですね、SD ラット。ここのところの匹数が、確かにそうですね。

○ 根岸専門委員

匹数が、用量設定では何匹用いたというのが書いてあったのですけれども、実際の試験で何匹というのが、ちょっと今、抄録が何ページだったか、見つからないのですけれども。

○ 堀部課長補佐

抄録 219 ページです。そうですね。6~7 週齢の雄ラットの肝細胞という記載のみです。

○ 根岸専門委員

なので、ちょっとこれも聞いていただけたらと思えます。

○ 小澤座長

そうですね。220 ページにある用量設定根拠のところを書いてあるのみですね。確かにそうなので、ここはやはり聞いていただくしかないですね。そこはよろしくをお願いします。

○ 根岸専門委員

もう一つ、細かいことなのですけれども、おそらく本間先生がされたのかと思うのですが、農薬抄録の参考としての 244~247 というページが削除になっているのですが、代謝物の遺伝毒性試験なのですね。それで、ここに書かなければ実際に代謝物の表のところですかね、表 22 になりますが、その上のところにこれを入れていただいたほうがよろしい

かと思います。

○ 小澤座長

そうですね。ありがとうございます。今のところは大丈夫ですね。根岸先生、ありがとうございました。

評価書をまとめるに当たって、ちょっと悩ましいところもあるようではありますが、本間先生でしょうかね、39 ページの遺伝毒性試験のところ、21 行目のところから、今、見え消しで消されているところですが、こういうつなげ方で最終的に生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたということでもよろしいわけですね。

○ 根岸専門委員

in vivo の小核試験の①と②というところで、陽性が出ているのが染色体異常の *in vitro* の試験、これについては本間先生も書かれていた、高用量で細胞毒性が出ているようなところから出ていますので、よろしいかと思います。マウスのほうは雄で陽性が出ているのですが、*in vivo* の小核試験が、②で陰性になっていますので、長期間投与に 43 週とあったのが、ですから、ここには書きませんが、あと、発がん性はないということも含めて、遺伝毒性はないと判断してもよろしいのではないかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

確かにここは悩ましいところですが、どうぞ、吉田先生。

○ 吉田副座長

すみません、私は専門外なのですが、今、根岸先生がおっしゃったようなことをもう少し説明として加える必要はないですか。それが十分、この評価で読み取れるならいいかと思うのですが、もし説明が必要ならば、遺伝毒性のところなので説明を加えていただいたほうがいいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○ 根岸専門委員

本間先生が消された部分ということでしょうか。

○ 吉田副座長

も含め、プラス、必要であるところは。

○ 根岸専門委員

実際に DNA 傷害という意味の遺伝毒性がないというふうにするならば、やはりセントロメア抗体陽性小核の増加があつて、そういう紡錘糸形成阻害物質に類似したという記載が必要かなとは思いますが、ちょっとすっきりしない状態になるかなとも思いますので、後ろに追加でメカニズム試験として書き入れた場合に、その結果をここに一緒に入れるというのも、おかしいのではないかなと思うのです。

○ 吉田副座長

そうしますと、44 ページの (2) (3) としたところも合わせて、この剤はどう考えるのかということを書いていただくのはいかがでしょうか。

○ 根岸専門委員

それは、その他の試験の結果のところ、そういうことを含めて書くということですか。その前の遺伝毒性試験の結論としては、小核試験の②までのことで遺伝毒性はないものと考えられたとしておいて、ほかのメカニズム試験のときに、それは遺伝毒性がないことをサポートするというような書き方にするというのでしょうか。

○ 小澤座長

そうですね。すごく悩ましいところなのでしょうけれども、私はエキスパートではないので全くよくわからないのですが、紡錘糸の形成阻害をするピンクリスチンを対象に使っているわけですね。ピンクリスチンを使った結果とのアナロジーというのかな、類推というのかな、そのあたりがエキスパートのジャッジなのだろうと思うのですね。そこを根岸先生のお考えに従ってうまく、今、御提案があったようなその他の試験の(2)(3)の後ろでしょうかね、そういうところにまとめの一文を書いていただいて、問題となる遺伝毒性はないという要旨を繰り返していただくようにするのでしょうかね。何かそういったことがあったほうがいいような気がしますね。確かに44ページの(2)(3)を見せていただくと、特に(3)などはセントロメアを含まない小核も誘発したと書いてあって、これはどう考えるのだという御意見も出る可能性は多いにあると思うので、その辺あたり、まとめをしていただく。どうぞ。

○ 根岸専門委員

これがありますので、本間先生も一概に言えないけれども、発がん性が出ないのだったらいいのではないかとということだったと思うのですね。私も恐らく若栗先生も類似性ということで納得するということだと思います。ちょっと本間先生が修文されていますので、これは今すぐではなくて、本間先生と御相談して一文をつけ加えろとか、その辺を検討させていただきたいと思うのですけれども、事務局のほうとしてはよろしいでしょうか、ちょっと遅くなるかもしれないのですけれども。

○ 小澤座長

すぐにはできないかもしれませんが、どうぞ。

○ 堀部課長補佐

よりよい評価書をつくらないと仕方がないので、本当は事務局にちょっとした下心があったのは事実でございますけれども、それよりもよりよい評価書をつくることを優先すべきだと私は思いますので、しようがないと思います。よろしく願いいたします。

○ 小澤座長

難しいところですが、本間先生と根岸先生並びに事務局との間でうまくやりとりをしておまとめいただければと、このように考えます。どうぞよろしく願いいたします。

ということで、遺伝毒性まではよろしいでしょうか。そうすると代謝物のところもいいわけですね。CとJ、これは植物体内運命試験で出てくる代謝物ですね、このところもいつていただきましたし、該当する抄録ページのことも触れていただいていますので、よろ

しいかと思えます。

あと、1点、ちょっと私が今、気がついたところで、40ページの表21ですか、*in vivo* 小核試験①の右のところに「陽性**」、ここの部分の脚注は削除するのですかね。

○ 堀部課長補佐

本間先生が消していただいたところなのですけれども、これがないと確かに……。

○ 根岸専門委員

ここの陽性は間違っていないと思うのですけれども、ついていても。

○ 小澤座長

これはついていてもいいわけですね。そのあたりも御確認いただけませんかでしょうか。

○ 堀部課長補佐

恐らく1行目の2つの*のところは生きですね、先生。

○ 小澤座長

生きですね、そういう気がしますね。では、そのあたりも合わせてよろしくお願ひいたします。

では、よろしければ、その他の試験をよろしくお願ひします。

○ 堀部課長補佐

43ページ、8行目から、その他の試験でございます。

1つ目はマウスの肝薬物代謝酵素系に対する影響が見られております。これは78週間の発がん性試験（マウス）において、3,000 ppm 投与群の雌で変異肝細胞巢の増加が認められたために、肝臓の薬物代謝酵素系に対する影響を明らかにするために行われた試験でございます。

この試験の結果でございますけれども、16行目から書かれておりますが、1,500 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓の絶対及び比重量の増加、肝の暗調化及び大型化が認められておりました。病理の検査でも肝細胞肥大、それから電顕の検査で肝細胞の滑面小胞体増生が認められております。肝臓ホモジネート液のたんぱく量の測定では、S0.6 たんぱくが1,500 ppm 以上投与群の雄、それから3,000 ppm 投与群の雌で、それからS105 たんぱくが1,500 ppm 以上投与群の雄、3,000 ppm 投与群及び100 ppm 投与群の雌で増加しております。それからMs たんぱくについては3,000 ppm 投与群の雄と1,500 ppm 以上投与群の雌で増加しておりました。それから1,500 ppm 以上投与群の雌雄でP450 含量が増加しておりました。それからBRODの活性、それからクマリン-7-水酸化活性、それからERODの活性も増加しておりました。特にBROD活性の増加が著しいという状況でございます。フェノバルビタールの投与群においても同様の傾向が認められております。

これらの結果から、フラメトピルの肝薬物代謝酵素誘導作用が明らかとなったという結論でございます。

それから、(2)番、(3)番でございますけれども、これは先ほどごらんいただきおりました遺伝毒性試験のうちの小核の③、④といったものを本間先生のほうがその他試

験に移動したらどうかということで、表中に書いてあったものを文中に本間先生のほうで移動させていただいたものでございます。

その他の試験の関係は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

43 ページの 22 行目、Ms たんぱくというのはマイクロソームにしませんかね、片仮名書きで。私たちはわかりますけれども、そのほうがいいのではないのでしょうか。あとは BROD、これはよく書かれていますので、これも一般的になったということでよろしいと思います。私からはそれだけですが、よろしいでしょうか。

大体、これでまとめていただいたとおりののですけれども、今までのところで前のほうも含めて、何か御追加あるいは御意見等はよろしいでしょうか。

そうしますと、食品健康影響評価でございますが、よろしいでしょうか。よろしく願います。

○ 堀部課長補佐

そうしますと、幾つか記載ぶり等で確認をしなければならない箇所が出てまいっておりますけれども、ADI の設定には影響がないようございましたから、食品健康影響評価を御紹介させていただきます。45 ページでございます。先ほどまで私のほうで説明してきた内容でございますので、詳細は割愛させていただきます。

4 行目から、動物体内運命試験の結果を概要としてまとめさせていただきました。14 行目からは植物体内運命試験の結果でございます。植物の中では主要代謝物として 10% TRR を超えるものとして、代謝物 C というものが可食部で認められたということでございました。それから魚介類での最大推定残留値を記載しております。

23 行目から毒性でございますけれども、フラメトピル投与による影響は主に肝臓（肝細胞肥大）、ここは「等」が抜けております、等に認められたということでございます。それから事務局のほうで、繁殖能に対する影響があるということでございますので、繁殖能に対する影響に関しての記載を削除させていただきました。発がん性及び生体にとって問題となるような遺伝毒性は、認められなかったということでございます。

それから、ラットを用いた発生毒性試験での内臓変異が認められておりますけれども、奇形の増加は認められず、ウサギにおいては奇形及び変異の増加は認められなかったことから、フラメトピルに催奇形性はないと考えられたということにしております。

各種試験結果から、農産物の暴露評価対象物質をフラメトピル及び代謝物 C、魚介類のほうをフラメトピルのみと設定しておりますけれども、この点について考え方を整理していただければと思っております。事実としては、代謝物 C は確かに玄米中には 10%TRR 以上残ります。ただし、毒性のほうの結果として急性毒性は親よりも弱く、それから遺伝毒性は C では認められていないということでございました。

各試験における無毒性量等は、表 23 のほうに示させていただいておまして、23 のほ

うもこれまでの本文中の修正を踏まえまして、一部、事務局で修正を加えさせていただきましたのと、それから 49 ページのイヌの 90 日の亜急性毒性試験に関しては雄の無毒性量が変わりましたので、ここは後ほど修正をさせていただきます。

このときには、イヌの 90 日の雄の 0.5 mg/kg というのが最小値でございましたので、ここのところをいろいろと書き加えておったのですけれども、今回、33 ページ以降のところのイヌの記載が全く必要でなくなりまして、結果としては各試験で得られた無毒性量のうち、最小値は 39 行目に飛びまして、ラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験における「より低値の」というのもなくなって、0.7 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.007 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量としたというふうにするのが、きょうの御審議の結果をもって取りまとめた結論になると思います。したがって、33 行目の後段から 39 行目の「一方」というところまでが全削になるのかなというふうに思います。

ADI の結論としましては、0.007 mg/kg 体重/日ということでございますが、ここについて事務局からは、イヌの無毒性量に関する書きぶりについて御検討くださいということと、それから繁殖能についての書きぶりについて御検討くださいということを書いたのですけれども、繁殖能に関しては余り食品健康影響評価のほうには詳細を書いていないケースが多かったので、ここに書くべきかどうかということを含め、あわせて御議論いただければと思います。

食品健康影響評価は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験で NOAEL が変わっておりますので、それに伴ってかなりの書きぶりの変更があります。それから、ちょっと前後してしまいましたが、45 ページの 24 行目、繁殖能に対する影響はあるので、ここは文章の末尾「認められなかった」はおかしいので、ここは削除するということになります。

ということですが、幾つか、今、事務局からの問いかけがございましたけれども、今の点に関しましていかがでございましょうか。何か御意見がありましたらと思いますけれども。

失礼しました、その前に一つ残してありました。45 ページの 30 行目のところです。暴露評価対象物質ですね。「農産物の暴露評価対象物質をフラメトピル及び代謝物 C、魚介類の暴露評価対象物質をフラメトピルと設定した」と書かれておりますが、ここは御説明がありましたけれども、C に関して急性毒性が弱く、遺伝毒性もないということを踏まえて、評価対象物質をどうしましょうかということでございます。恐れ入ります、小林先生、この点に関して御意見をいただければ。

○ 小林専門委員

確かに作物残留で水稻の玄米に最高で C が 0.03 ppm 出ているのですけれども、そのと

きの親は 0.11 ppm なのですね。C というのは親に対して水酸化が起きているのですけれども、ちょっと悩ましいのですけれども、遺伝毒性もないということを踏まえすと、親だけでもいいのかなとは思いますが。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

遺伝毒性、急性毒性が弱いということでございますので、ここは各種試験結果から、暴露評価対象物質をフラメトピル親化合物のみと設定したといった書きぶりにさせていただいてよろしいのではないかと御意見をいただきました。それで、この点に関してはいいかと思えますけれども、そのほかに関していかがでしょうか。繁殖能に関する問いかけと、それから今のイヌの 90 日間亜急性毒性試験の取り扱いについてかと思えますけれども。まず、イヌの亜急性に関しては事務局の提案でよろしいかと思えますけれども、どうもよさそうなので、それでいかせていただきます。

全削除というところ、33 行目の途中から 39 行目の「一方、」までと 40 行目の「より低値の」を削除ということになるかと思えますが、よろしく願いいたします。

繁殖能に関する書きぶりということなのですからけれども、これはどうでしょうか。今、何か御意見をいただけるようであれば、どうぞ、長尾先生。

○ 長尾専門委員

ここは着床数の低下なのですからけれども、それだけを書いてしまうと、排卵への影響あるいは着床への影響のどちらかわかりませんので、余り詳細に書く必要はないかなと。ちょっと余計なことになってしまうのですが、そういうふうにしてしまうと、27 行目に内臓変異の型をわざわざ入れていると、ここに何か意味があるのかなと。やはり、そういう催奇形性とか、そういうことに絡んでいるので、重篤な変化というような意味合いもあっているのかなという気もするのですが、私としては両方とも、今、言った繁殖能に対する影響のところも詳細に書く必要はないかなと。それから 27 行目の変異のタイプも、ここでわざわざ入れなくてもいいかなと。余り意味がありませんのでという、そういうふうに思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。繁殖能及び変異のタイプについて、特に食品健康影響評価の中で言及するには及ばないだろうということでございますが、よろしいようでございますので、そのようにさせていただきたいと思えます。どうもありがとうございました。

そうしますと、あとは 46 ページの事務局からの問いかけは、これはいいわけですね。

○ 堀部課長補佐

解決済みです。

○ 小澤座長

そうですね。これはよろしいということですね。

そうしますと、次のページの無毒性量の比較並びに ADI 設定ということになるのです

けれども、ここは先ほど残させていただいて、休憩時間にと申し上げた繁殖試験のところを見直したとしても、NOAEL に影響はないですね。なので、先に表 23、各試験における無毒性量等の比較のところに進んでよろしいかと思えます。本剤に関してはイヌの 90 日間亜急性毒性試験の 0.5 mg/kg というところが一段、上がったので、余り憂えるところなく事務局案に従って ADI を設定して大丈夫なのかなと思うのですが、特段の御意見があればぜひいただきたいと思えますけれども、よろしいでしょうか。

そうしますと、46 ページに書いてあるような次第となると思えます。一応、表 23、記載ぶりは大丈夫だろうと思うのですが、イヌのところですね、ここだけ直していただくということになりますね、ということでございます。よろしいのですよね。そうですね。

そういたしますと、評価書たたき台 46 ページにありますとおり、ラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験における無毒性量は 0.7 mg/kg 体重/日であり、これを根拠としまして安全係数 100 を採用し、0.007 mg/kg 体重/日、これを一日摂取許容量として本部会の案といたしたいと思えます。これでよろしいでしょうか。ありがとうございます。では、この値、0.007 mg/kg 体重/日を ADI とさせていただきます。

よろしければ、ここで休憩ということにして先ほどの……。

○ 堀部課長補佐

先生、遺伝も残りましたので、今でなくて 1 か所しか残らないのであれば、ここで結着してしまえばと思ったのですが、遺伝と性殖と 2 つとも残っていて、遺伝は本間先生がいらっしゃらないので、きょう、決められない状況でございますので、繁殖のところもじっくり先生方と、というのも手かなと思えますが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

それはそうかもしれませんが、どうぞ。

○ 吉田副座長

もうここまで決まったので、ある程度のところまで決めておかないと、また、説明になるので、エキスパートとしては根岸先生がいらっしゃるので、これは根岸先生に御一任でよろしいのではないかと思います、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 根岸専門委員

一応、文を考えてみましたので、それを本間先生のほうで確認していただくということで、もし修正が入れば本間先生の修正されたようにしていただければいいかと思えます。

○ 小澤座長

わかりました。では、エキスパートの先生方に御一任します。よろしく願いいたします。

それでは、結着できるところまでは結着をしていただくということで、10 分でよろし

いですか。そうしたら 4 時 10 分まで休憩とさせていただいて、次の剤に移らせていただきたいと思います。どうもありがとうございました。この後もよろしく願いいたします。

(休 憩)

○ 堀部課長補佐

すみません、事務局の不手際でちょっと時間を超過しておりますけれども、ただいま、今のフラメトピルのほうの性殖と遺伝のところの書きぶりについて、先生方からちょうだいしたものを事務局で急ぎリタイプをさせていただきました。事務局のほうからお手元に配布をさせていただきますが、小澤先生、この点、どういうふうに取り扱えばよろしいでしょうか。

○ 小澤座長

配布していただいて、エキスパートの御意見を伺って、できるだけまとめる方向でいきたいとは思いますが、あと、一応、本間先生にも見てはいただきたいと思っておりますけれども、ということでいかがでしょうかね。

○ 堀部課長補佐

根岸先生に御了解いただければという点だと思いますが。

○ 小澤座長

ほぼそれでいいのではないですか。

○ 堀部課長補佐

わかりました。それでは、ただいま、事務局のほうから先生方のお手元に 2 種類、配布をさせていただきますので、ごらんをいただければと思います。両方とも、今、性殖のほうは長尾先生と桑形先生に、それから遺伝毒性のほうは根岸先生に、この場で作成をしていただいたものを事務局でリタイプをしたものでございます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

これはもう先生方のおつくりいただいた案文でしょうから、これでよろしいのかなと思うのですが、繁殖のほう、ちょっと御説明があればと思いますが、すみません、よろしく願います。

○ 長尾専門委員

1 行目、2 行目の①の 100 ppm、それから②の 100 ppm でどういふ変化があったかというのを書く、書かないをちょっとまだ最終的には決めてはいないのですが、先ほども申しましたように、ここで再現性がどうだこうだと、それから兎動物の体重変化のところ再現性がどうだこうだという記載はしないほうがいいだろうと。繁殖試験の場合、再現性というのはやはり試験が異なると指標によるのですが、このような体重に関する指標は微妙なところで有意差があったり、なかったりということが結構ありますから、再現

性の有無をここに出してしまうとやはりまずいなということで。ただ、先ほど私が申しましたように、試験責任者の見解については100%、なかなかよくできているなというふうに思っているわけではないので、ちょっとつらい部分があるのですが、親動物と合わせて矛盾がないように書くとすれば、このようになるかなというふうに思いましたので、これがよろしいのではないかなというふうに思っております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。桑形先生も御異存はないでしょうか。ありがとうございます。それでは、遺伝毒性の件ですけれども、何か御追加等があれば。

○ 根岸専門委員

今、検討試験という題目が一緒でしたので、それを②番として、①、②というふうに2つの実験を並べていただいたほうがいいかなと思ったので、そういう体裁にして、最後、3行ほどをつけ加えてみました。恐らく本間先生としては発がん性がなければ納得というところが大きいと思うのですけれども、ちょっとここにそれを入れるのはおかしいかなと思ったので、若栗先生と同意したと私は思っているのですけれども、ビンクリスチンとの類似性というところだけを書いて、指示するデータということでまとめました。本間先生に簡単な議事録と合わせて送っていただいて修正していただければ、それでいいかなというふうに考えております。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

まとめていただいて、確かにこのほうがずっとスッキリしているかなと思いますし、最終的に直接的な遺伝毒性でないことを指示するデータと考えられるというふうにつないでいただくということで、よろしいのではないかなと思うのですけれども、先生方、御意見がありましたら、ぜひ。よろしいでしょうか。そうしましたら、このような……どうぞ。

○ 小林専門委員

タイプミスがあるので、今のその他の試験のところ、ヒラメトピルになっている。

○ 小澤座長

なるほど、確かにヒラメ、フラメですね。よろしく申し上げます。どうもありがとうございました。

○ 堀部課長補佐

それから、先ほど根岸先生から御質問いただいていたフラメトピルのUDSの本試験のラットの匹数なのですが、今、申請者に確認したところ、1群3匹だったということなので、評価書中に追記させていただきます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。大体、これで済んだかと思えます。どうもありがとうございました。

事務局、よろしいですか。

それでは、農薬（トリフルラリン）の食品健康影響評価についてに進ませていただきたいと思います。

まず、本剤の経緯を含めまして、事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

この剤につきましては、評価書、資料 4 でございます。トリフルラリンという農薬でございます。

2009 年 7 月に、これもやはり旧総合評価第二部会で一度、御審議をいただいております。その際には ADI の決定に至らず、追加資料要求事項が出たところでございます。ことしの 4 月にその回答が申請者から出されましたので、御審議をいただこうとおっております。

9 ページにいきまして、剤の概要から御紹介をいたします。トリフルラリンという除草剤でございます。ジニトロアニリン系の土壌処理型除草剤です。雑草の発芽時に分裂組織の細胞分裂を抑制して成育を抑える剤で、1966 年に初回登録がされているという非常に古い剤でございます。今回は魚介類への残留基準値の設定と、それからポジティブリストの見直しの諮問がきておった剤でございました。

10 ページにまいりまして、安全性に係る試験の概要でございます。こちらも一回、御審議をいただいております。審議済みになっているところにはマーク審議済みというのを書いておりますけれども、先生方からコメントいただいた点を中心にして、御紹介をしてみたいと思います。

10 ページ、14 行目から動物体内運命試験でございます。

まず、ラットの試験についてですが、全体としては先生方のほうで御了承いただいているところですが、表 1 の中で T_{max} 、 $T_{1/2}$ について単位を時間と漢字で書くのか、hr と書くのかという点ですけれども、最近、hr と書いているものが多いので、細川先生に直していただいたとおり、hr というところで修正をさせていただければと思っております。極めて早く吸収される剤でございまして、特に気になるような臓器への蓄積性というようなものも見られておりませんでした。それから吸収率は低用量で 82%、高用量で 72%、それから低用量群でも高用量群でも比較的早く排泄されるような特徴を持っており、それから糞中への排泄のほとんどは胆汁経由であるということが見られておりました。

それから、13 ページの 15 行目にいきまして、ラット及びイヌのデータでございます。こちらに関して、まず、a の *in vivo* 代謝試験、これは参考データ扱いになっておりますけれども、この点について尿中では、A、D、E、F というような代謝物が認められているのですけれども、糞中では親化合物及び A が認められたと書いていたところ、細川先生の方から A 以外の代謝物は認められなかったというふうに修文をいただいております。

それから、14 ページにまいりまして、脂肪中の代謝物濃度のところも細川先生のほうから、「並びに」という言葉を消していただいておりますが、まず、「並びに」というところを修文していただいた上で、12 行目、ボックスですけれども、毒性のほうと関連性

が低いのでしたら、この試験について特に脂肪中の蓄積性も認められていないので、non-GLP の試験結果を入れる必要があるかどうか疑問ですというコメントをちょうだいしております。

それから、14 ページ、14 行目から牛及びヤギの結果でございます。調製第一胃胃液中での分解試験ということで、ここに追加資料要求事項がございまして、最初は人工胃液での分解試験というタイトルあるいは本文中になっておったのですけれども、このところは抄録中を調製第一胃胃液に修正することということで抄録が修正されております。それから、代謝試験に関しましては既にごらんいただいたとおりでございまして、牛のほうでは糞中に親化合物、代謝物が認められましたけれども、尿、血液、乳汁中では認められておりません。ヤギの試験におきましては、血液中で 2 µg/kg 以下の残留放射能で、ほかの組織、乳汁中ではトリフルラリン及び代謝物は認められなかったということでございました。

動物関係は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

何点か、細川先生から御意見をいただいて、どうもありがとうございました。私も全くそのとおりだと思うのですけれども、動物体内運命試験でそのほかの点で私から特につけ加えることはありませんが、細川先生、いかがですか。よろしいですか。ありがとうございます。ほかの先生方から何か御質問その他はよろしいでしょうか。

それでは、続けて進んでいただければと思います。どうぞ。

○ 細川専門委員

14 ページの non-GLP の試験が毒性データのほうで参考データになっていたのも、わざわざこれを入れる必要があるかな、どうかな。

○ 小澤座長

すみません、確かにそうですね。改めて見てみますと、なくてもいいのかなという気もしてまいりますけれども。

○ 細川専門委員

11 の (1) と 11 の (4) が参考データになっているのですよ、non-GLP ということで。そうしたらあえて入れる必要はないのかなと、この意味合いが全くわからないので。

○ 小澤座長

これは参考にしますか。それとも下手に参考というのも、何か文献引用であればというようなこともありますけれども、毒性的にはどうですか。プロファイルに何か関係しそうな私もそうは思えないなという気もするのですけれども、何分、古い試験で、どうしましょうかね。毒性を見てから決めませんか。

○ 細川専門委員

毒性のほうで吉田先生のほうから、評価できないので省いても可能ですよというような、

31 ページ、32 ページにそういうコメントがあるのですが。

○ 堀部課長補佐

小澤先生、この剤は非常にたくさんの試験成績が当初から出されているのですけれども、非常に評価が困難な試験成績というのも多々あるようでございまして、ちょっと飛ぶのですが、評価書の 60 ページのところでは別紙 1 というので、既に評価対象外の扱いになっている試験というものたくさんあります。評価対象外とするということであれば、ここに理由を付して入れるというのも一つの手法ですし、それから、ほかの評価書でも参考データということで評価書に記載は残すのだけれども、評価の段階では余り使っていないよということで、参考データという扱いのものと、そもそも評価書から記述を削除するものと、この剤に関しては両方のタイプのデータも存在しますので、後ほどそれをあわせて御検討いただければと思うのですが。

○ 小澤座長

わかりました。そうしましょう。ありがとうございました。

では、そのようにいたしまして、先に進んでいただければと思います。すみません。

○ 堀部課長補佐

それでは、15 ページ、17 行目から、植物体内運命試験でございまして。基本的にはこの部分に関しては、先生方にごらんいただいたところでございます。

まず、にんじんの試験が行われておりまして、こちらのほうでは根部での主要成分は親でございましたが、可食部で 10%TRR を超える代謝物は見えておりません。

それから、らっかせい、かんしょの試験が 16 ページ、2 行目から記載されておりますが、こちらにつきましては抽出された放射能のほとんどは極性物質でございまして、親と代謝物 C 以外には代謝物が同定されていないという状況でございます。この点につきましては 18 行目以降、小林先生から評価書の正確性を期するための修文をいただいております。

それから、16 ページ、23 行目にいきまして、とうもろこしの試験でございまして。まず、1 点、おわびでございまして、24 行目のところとうもろこしの高さが非常に高い高さになっておりますが、45.7～61.0 cm の誤りでございまして。申しわけございません。事務局が修文したにもかかわらず、単位が間違っておりました。ここも内容的には審議済みということになっておりまして、こちらのほうとしては、残留放射能は 14 日後までに急速に減少するというものでございまして。それから穀粒と穂の軸中では検出限界未満でありましたので、部位への移行はわずかであるということが確認をされております。

それから、17 ページの 13 行目からからしなの試験結果でございまして。可食部は葉なのですが、葉の放射能というのは根部とか土壌中の残留濃度に比較すると、低値であったということでございまして。1%TRR 以上認められたものが、根部で H、W、土壌で Q、W というふうに書いてございましてけれども、多量のものではございません。

それから、18 ページにいきまして土壌中運命試験でございまして。圃場中の分解に関し

てなのですけれども、施用量を小林先生のほうから修正をいただいております。この点についてなのですが、実はとうもろこしのほうの単位系が間違っておりまして、g ai/ha というのが実は正しいので、とうもろこしの記載が誤りだったことに私は今朝気がつきました。植物のほうは、大体、g ai で書いているので、そちらに合わせるほうがいいかなと思います。小林先生、御了解いただければ、そのような形で統一をさせていただければと思っております。この土壌中運命試験のほうではすべて小林先生のほうから、そういう御修正をいただいておりますので、この点については御了解いただければ、もとのままでもかかせていただいて、とうもろこしを修正したいと思っております。

この辺、土壌中運命試験に関しては 18 ページ、28 行目からの③の微生物による分解を除き、基本的には審議済みでございますけれども、③の微生物による分解の試験の中で 19 ページの 2 行目、ボックスでございますが、追加資料要求事項として農薬抄録の中で特定の微生物の増加は認められなかったということを書いてあるのですけれども、測定された微生物が何かということを示してくださいということだったのですが、この資料は公表された文献の引用であって、発行年が非常に古かったために、詳細な試験成績は入手できなかったもので、対象となっている測定微生物を特定することはできなかったということでもございまして、抄録の修文がなされております。小林先生から了解という御回答をいただきました。

しばらく御審議いただいておりますので、飛ばしていきたいと思うのですけれども、審議済みのマークがついていないところだけ御説明すれば、19 ページ、22 行目で嫌気的条件下での分解物の検索というのがなされました。主要代謝物は A で、処理後 5~6 日後に最大となって、次第に減少するという結果でございました。

それから、20 ページにまいりまして、土壌中運命試験の中で湛水土壌における分解、嫌気的条件下での試験の部分が、ここは (2) 番全体が審議済みでございます。失礼いたしました。

それから、ずっと審議済みのマークがついておりまして、作物残留まで飛ぶ直前です。24 ページの 1 行目のところのボックスでございますが、自然水中の光分解試験のところ、緩衝液及び自然水中における水中光分解試験の暗所対照区の半減期を算出することということで、追加資料要求が出ております。この点についてのメーカーの回答でございますが、HPLC 分析によって測定した暗所対照区の添加放射能に対する回収率を t 検定した結果、0 時点との比較で直線勾配に有意差が認められなかったということで、暗所下の緩衝液及び自然水中でトリフルラリンの分解が起こらなかったことを示しているという回答がまいりました。それに伴い、抄録の修文がなされております。小林先生からは了解という御回答をいただきました。

24 ページ、12 行目から作残試験の結果でございます。最大残留値は散布 22 日後に収穫したみつばでの 0.034 mg/kg でございました。魚介類に関してですけれども、25 ページ、1 行目から記載をしておりますが、魚介類における最大推定残留値は 0.454 mg/kg で

ございました。

ここまで、以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

最初のところで単位ですか、これに関しては小林先生も御了解くださったと思いますのでよいかと思えます。追加資料要求に関しても御了解いただいております。そのほか、小林先生、御説明、御追加あるいは御意見があればよろしく申し上げます。

○ 小林専門委員

回答に対しましてはすべて了承いたしましたので追加はありません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ほかの先生方から何か特段の御質問等があればと思えますが、よろしいでしょうか。

そうしましたら、先に進んでもいいかな、よろしく申し上げます。

○ 堀部課長補佐

それでは、25 ページからでございます。7 行目から一般薬理試験の結果がまとめられております。

それから、26 ページにまいりまして、4 行目から急性毒性試験の結果でございます。結果は表 12 のほうにまとめさせていただきました。これもラットでも新生児とか離乳時とか、そういうところも含めていろいろな試験がなされておるようでございます。

また、28 ページの 2 行目のボックスでございますが、浅野先生のほうから、観察された症状の記載において、投与量というのが 4 けたまで細かく測定をされているときに、1 位を四捨五入した数字に修正していますけれども、記載方法について、このような決まりはありますかということで、実際に設定された投与量を記載すべきと考えるけれども、どうでしょうかということだったので、評価書の中は基本的にすべて有効数字を 3 けたで今までは記載をしておりましたが、ここの最後の 1 けたに関して、もし意味を持つので、ここはどうしても書かなければいけないということであれば、書くこともありかなとは思っていますので、そこは後ほど、浅野先生、コメントをちょうだいできればと思っております。

それから、前後して恐縮です。28 ページの 4 行目からは代謝物の A、C、D、E、F、I に関しての急性毒性試験の結果が得られております。表中に記載したような結果でございました。

29 ページにまいりまして 5 行目から、刺激性・皮膚感作性の試験でございますが、眼に対してわずかな刺激性、皮膚には刺激性なし、それからトリフルラリンの皮膚感作性が陽性という結果でございました。

ここまで、以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

今、御説明いただいたところで毒性の先生方から特によろしいでしょうか。浅野先生からいただいた疑義に関していかがいたしましょうか。

○ 浅野専門委員

試験結果 LD₅₀ の値というのが四捨五入されるというのはいいのですが、LD₅₀ を求めているちょっと古い試験ですので、かなり細かく用量設定をしますよね、LD₅₀ の場合は。投与量というのはプロトコルできっちり既定された数値で、例えば抄録のほうでは 69 ページに投与量はこのように設定したと書いてあるわけですね。ですから、ここの部分というのは、1,395 というのを四捨五入してしまうのはいかがなものかなと感じたものですから書かせていただきました。ここの結果として四捨五入するのは全く問題ありません、私も前回からそのように決まりを聞いていますので。ただ、投与量を 2,750 というふうにしてしまっているのですよね、これは。このところはきっちりとプロトコルにある投与用量を設定すべきかなというふうに感じました。

○ 小澤座長

よろしいですか、それで。

○ 堀部課長補佐

そうすると、これは今後、一般論としてプロトコルどおり用量設定はきちんとけたを最後まで書いて、結果のところは 3 けたに丸めるという従来のルールでやるというほうがより正確性があるということ、そういう理解をしたほうがいいということですね。今後、気をつけたいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

これはもうそれでいいですかね。つまり、幹事会で一回、確認するというようなことは必要ないですか。

○ 堀部課長補佐

御報告して全部会の統一としておいたほうが、多分、先生方も 3 けたというのだけが頭に入っているような気がいたしますので、もし先生方の御了解が得られるようであれば、第二部会から上げて幹事会でそうしましょうという御決定をいただければと思います。

○ 小澤座長

そうですね。吉田先生、どうお考えになりますか。

○ 吉田副座長

投与量は正確であるべきだと思うので、浅野先生の御意見に賛成です。

○ 小澤座長

では、そうしましょう。よろしく申し上げます。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 小澤座長

そのほかの点で、今、御説明いただいたところに関して何か御意見等がありましたら、よろしいでしょうか。

それでは、その先の御説明をよろしく申し上げます。

○ 堀部課長補佐

29 ページ、14 行目から亜急性毒性試験の結果が記載されております。ラットで 3 本、それから経皮でウサギとラットの試験、それから代謝物の C と D に関する亜急性毒性試験が行われておりますけれども、ここはすべて審議済みということで、先生方からも事前の特段のコメントはついておりませんでした。

先に進ませていただいてよろしいですか。

○ 小澤座長

お願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、31 ページの 26 行目から慢性毒性試験及び発がん性試験の結果でございます。

まず、1 本目はラットの 2 年間慢性毒性試験の結果でございますが、これに関しては投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は本試験の最高用量である 2,000 ppm と考えられたということだけなのですけれども、32 ページ、2 行目のボックスで吉田先生のほうからのコメントにありますように、詳細不明が多いので評価できないのではないのでしょうかということで、これを省いても評価可能ですので参考データにしたいと思っておりますという御意見をいただきました。先ほど申し上げたように参考データか、削除にするのかという点もあわせて後ほどコメントをいただければと思います。

それから、2 番目でございますが、イヌの 1 年間慢性毒性試験の結果でございます。結果を表 17 に示しておりますけれども、貧血の傾向が見られておまして、それからメトヘモグロビンの増加、それから便の変化、肝臓の重量変化、それから雌では心臓と卵巣の重量変化等々が見られておりました。

32 ページの 15 行目から、追加資料要求事項の 3 番でございますが、メトヘモグロビンの増加に関する詳細データを提出し、毒性学的意義を考察することということでございましたが、メーカーからの回答として、雄では対照群と 40 mg/kg/日投与群の試験終了時のメトヘモグロビンレベルがそれぞれ 0~1.1、0~1.2%であったと。それから雌では対照群と 40 mg/kg 投与群の比較をすると、対照群で 0~0.3、40 mg/kg 投与群で 0.7~1.7 であって、40 mg/kg/日投与群では 1%程度の増加が認められたが、投与開始前の動物でメトヘモグロビンが高値を示した個体が数例認められていたので、メトヘモグロビンの増加に関しては正常範囲内の変動であって、毒性学的意義はないというふうに考察するというので抄録に追記がなされています。

これについて吉田先生のほうからは、個別別表を見ると非常にばらつきの大きいデータであって、1996 年の EPA はメトヘモグロビンを投与の影響としていますが、2005 年の

EFSAには血液の記載は文中にないので、ばらつきを考えると毒性とするのは難しいとも思えますというコメント、それから松本先生のほうからも、メトヘモグロビンについての回答は受け入れざるを得ないと判断しますというコメントをいただきました。

それから、33 ページ、3 行目にまいりましてイヌの慢性毒性試験、2 本目でございます。こちらは EPA の評価書のほうから抜き書きしてきたものでございまして、これに関しては審議済みでございますが、これ以上の詳細は不明でございます。食品健康影響評価のところ吉田先生のほうから、49 ページのところにありますけれども、このデータの詳細を申請者に確認してもらえませんかということだったのですが、実はこのトリフルラリンに関しては原体を供給するメーカーが 2 つございまして、この試験というのは、日本で登録申請をされている申請者とは違うところで実施された試験の成績でございます。データの詳細を入手できるかどうか、メーカーに確認をしたのですけれども、データの詳細に関しても、それから EPA での評価結果の詳細に関しても、情報がとれないという状況でございます。したがって、これに関しては、これ以上の情報は一切入手することが現時点では全くできませんというのが回答になってしまいました。

それから、その次は 3 年間慢性毒性試験（イヌ）の結果でございますけれども、こちらは参考データ扱いというふうにしていただいております。

それから、21 行目からラットの併合試験の結果でございます。結果はまず表 18 のほうに非腫瘍性病変の結果が、それから表 19 で腫瘍性病変に関して、腎盂上皮過形成及び移行上皮がん、それから膀胱移行上皮乳頭腫及びがん、甲状腺ろ胞状腺腫の発生頻度をまとめております。

34 ページ、14 行目からのボックスでございますが、雄の腎で認められた腎移行上皮がんの発生機序について、腎結石との関連も含め考察すること、その際、腎結石の種類も確認し、尿中電解質異常との関連について考察すること。それから 2 つ目として雌雄で認められた膀胱の移行上皮乳頭腫、雌で認められた移行上皮がんについて考察をすること、その際、膀胱には結石が認められていないかどうか確認し、さらに尿中電解質異常との関連について考察すること、それから、すみません、35 ページにいきまして、3 番目として雌雄で認められている甲状腺ろ胞状腺腫の発生機序についての考察と、それから抄録上の非腫瘍性病変についての統計解析を実施することという 4 つでございました。

メーカーからの回答につきましては、別ファイルですべてトリフルラリンの食品健康影響評価に係る追加資料ということでファイルでいただいております、参考資料、回答資料の 4 だけでファイルの半分以上を占める膨大なものになっておりますので、事務局のほうで要約を作成させていただきました。

メーカーからの回答としてはそこに記載しておりますとおりで、トリフルラリンには *in vivo* 及び *in vitro* での遺伝毒性がないので、非遺伝毒性のメカニズムによる腫瘍発生と考えられる。尿中代謝物には水への溶解性が低いものが含まれていて腎臓で結晶化し、結石となる可能性が考えられる。尿中のカルシウム、マグネシウムが増加し、三リン酸結

晶と考えられる不定形物質が観察されたことから、腎臓での結石が生じることが示唆され、この結石による持続的な物理的刺激により、上皮組織の過形成から腫瘍が発生すると考えられた。すみません、ここは引用がいまいちよくないのですけれども、進行性糸球体腎症の発生数、重篤度には用量相関性があり、この病変の進行及び重篤化により増殖性病変を増強するとの報文がある。上記以外に雄の腎腫瘍増加には、 $\alpha 2u$ -グロブリン腎症の関連も考えられる。腎臓及び膀胱の腫瘍発生には結石形成、進行性糸球体腎症が関連すると考えられ、閾値が存在すると判断する。それから、甲状腺に関してはメカニズム試験が後から出てきますけれども、メカニズム試験の結果をもって考察がなされております。統計検定についてはカイ 2 乗検定が実施されました。

藤本先生からは、メカニズム試験について、その他の試験として記載をお願いしますということで、45 ページのほうに事務局追記をさせていただいております。それから、吉田先生のほうからは結石による持続的な物理的刺激で、雄の腎、それから雌の膀胱の移行上皮の腫瘍が発生したという回答は了承できるけれども、 $\alpha 2u$ -グロブリンの考察は雌でも認められていることから了承できず、また、ラット進行性慢性腎症例における膀胱腫瘍形成は一般的でないので、ここは了承しかねますが、これ以上の回答を求めるものではありません。それから、甲状腺のほうは回答を了承しますというコメント、それから部会のコンセンサスとしてのコメントということで、投与量が MTD を超えているというところを吉田先生のほうから強調していただいたところです。それから、浅野先生からも本試験における考察としては、進行性糸球体腎症の発生数や重篤度と増殖性病変に関する記載というのは、不適切であるというふうに考えるというコメントをいただきました。

結論でございますけれども、813ppm 以上投与群の雄で進行性糸球体腎症、それから雌では 3,250 ppm 以上投与群での体重増加抑制等が認められておりますので、無毒性量は雄ではとれず、雌で 813 ppm であるというふうに考えられております。

それから、36 ページ、まず、2 行目からはマウスの併合試験の結果、それから、14 行目からは 2 年間発がん試験のマウスの結果が記載されておりますが、これらはいずれも審議済みとなっております。

長期は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

31 ページに戻っていただきまして、まず、ラットの 2 年間慢性毒性試験、これは 1966 年の non-GLP ということで、これに関して吉田先生から、詳細不明が多いので評価できないのではないかと。これは省いても評価は可能である、したがって、参考データにということでどうでしょうかという御意見をいただいております。これに関してどのような扱いにするかということディスカッションしていただきたいと思うのですが、まず、吉田先生、ちょっと口火を切っていただけますか。

○ 吉田副座長

33 ページをごらんいただきますと、(5)として1980年にnon-GLPではありますが、Fischerを用いて系統が違いますが、発がん性試験と慢性毒性の併合試験が行われています。投与量は(1)をほぼカバーするような量です。非常に古いということと、それでもデータがあればよろしいのですけれども、一番最後についている表を見ると、表26、一番最後の健康影響評価の後についている無毒性量の比較ですけれども、ラットの真ん中あたりにあるのですが、0~2,000 ppmまで投与はしている。全部、詳細不明が並んでいて、これではやはりデータにはならないのかなということ、これは評価データとはしないということをご提案したいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

もうおっしゃるとおりだと思いますけれども、これはどうでしょうか。参考データとして載せるか、削除するとすれば何らかの理由を書いて削除ということになるのかな。しかし、理由といっても……どうぞ。

○ 吉田副座長

もし削除をしないとしても、詳細が全く不明であることから、同データは評価には使わなかったという書きぶりはいかがでしょう。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

「(詳細不明)と考えられた」という31ページの一番の最後のところの後に、試験の詳細が全く明らかでないため、本試験は評価には用いなかったとかなんとか、そういうようなことを書けばいいでしょうかね。どうぞ。

○ 堀部課長補佐

すみません、参考データであれば特に理由を残さず、参考データとしているケースも多々ありますので、もし使わないことを残したほうがいいのであれば、そのほうがいいかもしれません。ここは残すことで。わかりました。

○ 小澤座長

ありがとうございました。では、ここはそういうことで残しましょう。評価には使用しなかった。

それから、では、その先でございますが、(2)イヌの1年間慢性毒性試験、1992年のnon-GLPということなのですが、これは追加資料要求事項が出ていまして、メトヘモグロビンの件で追加要求が出ております。これに関しまして、吉田先生、松本先生から御意見をいただいておりますが、両先生ともに文章のニュアンスは若干違うかもしれませんが、これは毒性と判断することは難しいのではないかとということですが、吉田先生、何か、もういいですか。血液ですから松本先生に伺いましょうか。松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本専門委員

文献検索しますと、この剤でメトヘモグロビン血症という言葉が実は出てくるのですね。なので、非常に気になったのですけれども、出てきたデータは余りよくないのですけれども、このデータからメトヘモグロビンだということはちょっと言えないということだと思います。同じ用量で貧血が明らかに出ていますので、それでよろしいかなと思います。

○ 小澤座長

なるほど。ありがとうございます。代替する試験があるということでございますね。

これは結論はどうなっているのだ。死亡例は認められなかった、無毒性量が書いてあるだけで表が載っているわけですね。これは回答を受け入れざるを得ないということなので。

○ 松本専門委員

この比重量増加を削除するということで。

○ 小澤座長

削除するのですね、そうですね。

どうぞ。

○ 小泉委員長

このメトヘモグロビン結晶というのは、ベンゼン環とかニトロ基とかアミノ基がついているものに特徴的ですよね。昔、顔料をつくっているような作業で非常に多く見られたので、この投与の影響は無視できないと思うのですね。影響はあるとは言えますが、データを見る限りはやはりおっしゃるとおり、この量で発現するとは言えないですが、最後の50ページを見ますと最小毒性量は30 mg ですよ。この投与量は高々40 mg なので、100 mg ぐらい投与するとおそらくメトヘモグロビン結晶が出てくると思うので、全く無視できるかなと。EPAはその辺を考えたのではないかなと私は思ったのですけれども。

○ 小澤座長

なるほど、ありがとうございます。

どうぞ。

○ 吉田副座長

確かに小泉先生がおっしゃるとおりなのですが、少なくともデータから読めないものについて記載するのは、いかがなものかなというように思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

本試験項目において……。

○ 吉田副座長

可能性は私もあると……。

○ 小泉委員長

試験結果からはおっしゃるとおり。だから、EPA はやっぱりその辺のことを考えたのかなと私は思ったのです。

○ 小澤座長

小泉先生、その次の(3)の項、33ページにイヌの試験でメトヘモグロビン増加が認められたのでという記載があるのですが、ここを残しておけばいいとは。

○ 小泉委員長

わかりました。

○ 小澤座長

よろしいでしょうか。だめですか、どうぞ。

○ 吉田副座長

すみません、この次の(3)はEPAが使っていない試験。EPAに提出されていないのか、EPAの審議も若干古いのですね。1996年、今から15年以上前でEUのほうが審議としては新しく、ただ、EPAにどういうバッテリーの試験が提出されたかが全然わかりませんで、EUを見る限り、どうも次を先走ってしまいますが、毒性の指標からいうと、どうもEUの記載は(2)のようなのです。というのは、血清脂質のこの記載がEUにはないので恐らく(2)なのかなと思って、そのあたりが聞きたくて事務局にお問い合わせしたのですけれども、申請者がわからない。

○ 小澤座長

そうですね。申しわけありません。これは先ほど事務局から御説明があったところなのですよね。そうすると、ここはデータの取り扱いも含めてちょっと毒性の先生方から御意見を、あと、書きぶりでしょうかね、評価書の書きぶりその他、御議論をいただきたいところなのですが、どうしましょうか。どうぞ。

○ 吉田副座長

間をとるようですけれども、例えば文献的にはメトヘモグロビンの可能性は否定できないが、このデータからは読み込むことはできなかったという事実を述べるというのは、ちょっと中間的ですが、いかがでしょうか。

○ 松本専門委員

今までそういう書き方があったでしょうか。実は今、小泉先生もおっしゃったとおり、これはアニリン系で起こっても全く不思議ではないのですね。そういうことがあって、ちゃんとデータを見たほうがいいのではないかという流れでデータを要求したのだと思うのですね。それを見たら、先ほど私がよいデータではないと言ったのは、非常にばらつきが大きくて、コントロールの値も1.3%、1.4%と、ちょっとないような数字を持ち上げて、その中におさまっているという言い方で、実は余りすっきり私は認めたわけではないのですけれども、数字から拾い出そうとすると、メトヘモグロビンの増加があったというようなことは、言えないというのが正直なところかなというふうに思いました。

○ 小泉委員長

それでいいと思うのですが、ただ、投与量の問題だと思うのですね。最小毒性量が30mgだといえ、40mgではばらついて当たり前のように私は思うのですね。だから、50mgとか100mgとかを投与すれば明らかな増加が見えてくるだろう。したがって、

この試験からは言えないけれども、可能性はあるということだと思います。

○ 小澤座長

難しいですね。松本先生、先ほどおっしゃられた文献データというのはどこにあるのでしたか。

○ 松本専門委員

サマリーだけ持ってきたのですが、*Food and Chemical Toxicology* の 92 年なのです。これを置いていきますけれども。

○ 小澤座長

どうでしょうか。そのデータを申請者はどう取り扱っているかというようなことは、事務局ではわかりませんか。

○ 堀部課長補佐

そこに関しては、今、1 番の試験に関しては少なくとも申請者側が出してきている試験なので、文献を示して、こういうような情報があるけれども、どう考えますかということのを再考察になってしまいますけれども、再考察を求めることは可能だとは思いますが、今の段階では特段の情報は入ってきておりません。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田副座長

おそらくこの追加資料の中の個別データは、これ以上のものはもう出てこないというように思いますので、例えば 6 か月とか 12 か月、雄では 6 か月で有意差がついて、雌では 6 か月と 12 か月で有意差がついているということに関して、これはある意味、評価書評価のようなどころがあるのだとすれば、EPA を受け入れるならば、それは記載するというのも一つの案かなというように思います。これは先生方の御意見のまとめであると思えますけれども。

○ 小澤座長

そうすると、吉田先生、(3) の参照 5 ですか、今、おっしゃったところは。

○ 吉田副座長

(2) です。

○ 小澤座長

(2) ですね。

○ 吉田副座長

(2) のこれを残したままにする。

○ 小澤座長

残したままにする。表中にですか。

○ 吉田副座長

おそらくばらつきに紛れて、本当に上がっているとしても、それが見えなくなっている

可能性はないのかというところはわからないのですが、多分、個別別データが出ておりますから、当時の精度とか、そういうことを考えると、これ以上のものを求めるのも無理ですし、ここで我々が判断するしかないというように思います。

○ 小澤座長

なるほど、難しいところですね、これは。どうでしょうか。脚注を入れますか。このまま表に残して黙っているというのも、コメント対応も求めて、部会でもこれだけの議論をして、その上でこのまま残すというのも何かちょっと釈然としないものを感じるので、ここは先生方からエキスパートのアイデアをいただけると、非常にありがたいのですけれども、どうでしょうか。どうぞ。

○ 松本専門委員

EPA の海外評価資料の 15 ページなのですけれども、ここにメトヘモグロビンが見られたという言葉は、EPA の評価書として出ているのですけれども、先ほど吉田先生がそれを使っていないというお話があったのですが、その辺はどう。

○ 吉田副座長

EPA が ADI の設定にこれを使っていないということ。

○ 堀部課長補佐

先生、1 本目は使っています。使っていないのは EFSA、EU のほうはこの試験を評価書の中に一切記述をしておりません。

○ 吉田副座長

でも、EPA は 1 本目と 2 本目がちょっとごちゃごちゃの記載なのですが、では、EPA は 1 本目の試験についてもメトヘモグロビンを使っているということですよ。

○ 堀部課長補佐

今の松本先生が御紹介いただいた参考資料 5 の 15 ページの上から 3 行目のところなのですけれども、increased、methemoglobin というのがここはもう明確に、これが 1 本目の試験でございまして明確に記載されております。

○ 吉田副座長

ごちゃごちゃしてしまうのですが、second beagle dog study ということで、2 本目も書いてあるけれども、実は 2 本目については ADI 設定に使っていないのですよね。その理由はわからない。でも、少なくとも EPA はメトヘモグロビンの増加について、毒性としてとらえているという記載ですよ。

○ 堀部課長補佐

それは 1 本目も 2 本目も同じように、メトヘモグロビンに関しては 2 種類の試験でとっています。逆に EU のほうは、同じファイルの 6 という耳のついているところの 77 分の 10 というところなのですけれども、なぜか、2.3 の SHORT TERM TOXICITY の中に、1-year dog study という単数で表現されていて、ここではドーズから見ると 2.4 ということなので、1 本目の試験を EU では見ているようでございました。こちらでは、血

液に関しては明確な記載は見当たらなかったというふうに理解をしておりますが、EU のほうでは、2 本目の試験は評価にも使っていない。EPA のほうは両方とも評価書には記載されているけれども、2 本目の試験は ADI の設定根拠としては使われていないというのが海外の状況でございます。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田副座長

多分、海外は 1-year dog は short term としてとらえるので、chronic ではないと思う。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

では、今の状況を理解した上で、2 本目の試験は ADI の設定には使っていませんけれども、所見は所見として書いてあるのですよね。なので、まず、小泉先生からいただいた御疑義なのですが、所見として書いてある以上、この評価書にも 33 ページの (3) にメトヘモグロビン増加が認められたのでという、この所見は残して、メトヘモグロビンが出るという可能性は明らかにしておく。まず、これでいかがでしょうか。よろしいですか、そこまでは。

あと、1 本目の試験のメトヘモグロビン増加というのを表に堂々と出してしまっ、これが世に出るときには追加資料要求事項 3 という、この議論が全部とれますよね。なので、ちょっと私としては釈然としないので、何とかしたらどうかなという気がするのですけれども、いかがでしょうか。部会として、これは毒性所見としてはとれないよねと判断しているものをそのまま表に残すというのは、私はまずいのではないかと思いますけれども、何かよいアイデアをいただければと思うのですけれども、いかがでしょうか。議事録が残っているからいいという考え方もあるかもしれません。どうぞ。

○ 藤本専門委員

ちょっとよくわからなくなってしまったのですけれども、2 つ目の 2 本目の試験を一応、これは EPA からの引用という形で残してあれば、この剤のキャラクターがそれでわかるわけですよね。ですから、それで最初はデータを見て消さざるを得ないということで、そういう話だったのかなとは思っていたのですけれども、その辺がちょっと僕もよくわからなくなってきたのですけれども、それではまずいのですかね。1 本目ではデータを見れば、これは仕方ない。いろいろコントロール時のばらつきが大きいとかはあるにしても仕方ないということで、だけれども、2 本目の試験をここに残しておけば、剤のキャラクターは非常に明らかになるので、全体を見たときに、そういう可能性というのは少し見えてくるということでよろしいのではないのでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ということは、表 17 から除くということでもいいですか。という御意見もいただきましたけれども、どうでしょうか。どうぞ、吉田先生。

○ 吉田副座長

すみません、2 と 3 では投与量が、先生、違うのですね。そうなってくると、さらに低い容量でメトヘモグロビンが出てくるということになって、余りにデータ不足のものに対して評価をしてしまっているのです、私はちょっとさっきから (3) のことも申し上げて恐縮なのですが、まず、(2) にフォーカスを絞って、これのメトヘモグロビンをどうするかということを考えて、もし、ほかの毒性の先生方にもお尋ねして、これをとろうということになれば、例えばこれはばらつきが多いデータであるが、EPA は毒性としてとっているというようなことを記載するというのも一つでしょうし、あと、部会としてもばらつきが多かったとしても、例えば回答をもらっていたとしても、もう一回、協議して、やっぱりこれは毒性だよねとなれば、それはそれで私はいいいのではないかと思うのですが、あくまで抄録は申請者の抄録であって、我々が評価するときの参考とすべきものであって、我々の評価ではないわけですから、我々はどうしたかということが評価書に書き込まれていけばよろしいのではないのでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ということは、文章中にメトヘモグロビンに関する考察を入れるということですか。それであれば私は非常に納得しやすいというか、非常にわかりやすいと思います。確かに私は素人なものですから、頭から飛んでいたのですけれども、投与量が違う。これは非常に大きなことなわけで、そうであれば何らかの議論を反映するようなことをやったほうがいいなと思います。どうもありがとうございます。

書きぶりはどうしましょかね、先生。ちょっと悩ましいところですが、どうでしょうか、部会終了後に少し考えますか、ここで余り煮詰まってしまうと、先に進めないというののもちょっとまずいなと思いますので。では、ここは重要ポイントマークみたいなことを入れまして、ちょっと先に進ませていただきたいかと思いますが、そうしますと、(2) (3)、ここはよろしいでしょうか、イヌの 1 年間。何か御追加があればどうぞ。

○ 吉田副座長

先ほど事務局からも御説明があったのですが、イヌの (3) は先ほどの参考データとしてはラットと同様、ほとんど情報が、確かにここには毒性の幾つか指標は書いてあるのですが、EPA の 1996 年でしたか、そこにしか書かれていなく、詳細が余りにも分からないものに対して、例えばひよっとしたら匹数が 1 匹だったら、それをもとに、実を言うと、これが一番 lowest の NOAEL になってしまうものですから、これをもって ADI を設定するというのはどうかなというのが、これは一番、今、決める必要はありませんけれども、先生方にぜひ (3) はそういった試験なのだということをちょっと頭の隅に置いていただければと思うのです。

○ 小澤座長

どうも御指摘をありがとうございます。

そういうことで、これは ADI を設定する上で非常に重要なポイントになる試験なので、そのあたりのことを今、吉田先生から御説明いただいたことを念頭に置いて進ませていただきたいと思います。

(4)、これはもう参考データなので、これ以上は余りでしょうか。

(5)、これはラットの 2 年間慢性毒性／発がん性試験、これも雄で NOAEL がとれないという問題のあるところではありますが、これについては表 18、表 19 にまとめていただいています。さらに追加資料要求事項も出ているということですが、これはどのように議論をお願いしていきましょか。まず、甲状腺のところからいきますか。藤本先生から甲状腺腫瘍の発生機序についてのメカニズム試験、これは直していただいているようですけれども、ここに関しては、これでその他の試験に移行するということがよろしいでしょうか。

○ 藤本専門委員

結構です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

では、甲状腺の試験についてはそれで協議して、そのほかの御意見は吉田先生から順番としてはいただいておりますが、よろしくをお願いします。

○ 吉田副座長

申し上げます。この実験では尿路上皮系の腎臓あるいは膀胱に腫瘍が出たので、そのメカニズムはというお問い合わせをしました。廣瀬先生も御一緒に聞いていただきました。その原因としては恐らく今回は尿中の代謝物が出て、それが結晶化して結石ができて、慢性刺激がというメカニズムであろうという、そこについては私はそうなのかなというようには思うのですが、幾つか余り普通、考えられないようなメカニズムもくっつけてしまっていて、例えば今回は雄にも雌にも尿路系の過形成が出るのに、雄にしか出ない $\alpha 2u$ -グロブリンのことをつけたり、あとは慢性腎症がこういった腎毒性で出ることはいいのですが、慢性腎症が進むと尿路上皮の腫瘍が出るといったようなことは一般的には考えられず、慢性腎症がうんと進行したものについては、むしろ出るのは尿細管の上皮の腫瘍であって尿路系ではないので、ちょっとメカニズムとしては、後半は非常に変な考察をしているのではないかというのが私の意見です。ぜひ、ほかの先生の御意見も。

○ 藤本専門委員

ということですので、ぜひ、ほかの先生からの御意見をいただきたいと思うのですが、どうぞ、浅野先生。

○ 浅野専門委員

今、吉田先生が言われたように、腎臓にしろ、膀胱にしろ、移行上皮の腫瘍化に関して

は、機械的刺激だけで考察はとめるべきだと思うのですね。ですから、私もちょっとα2u-グロブリンに関してもそうですけれども、進行性糸球体腎症というのは、また、この問いかけに関しては回答になっていないということを書かせていただいたのですけれども、だから、申請者の回答としては前半の情報だけで十分だと思います。三リン酸結晶と考えられる不定形な物質も認められていますから、機械的刺激というところで考察をとめておくのがいいのかなと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

ほかの先生から何か、廣瀬先生、御意見をいただけるようであれば、よろしく願いします。

○ 廣瀬委員

今のお二方の御意見を聞いて、腎臓の移行上皮の腫瘍についてはそれでいいのですが、膀胱にも腫瘍が出ていまして、それと膀胱結石との関係を聞いたところ、結局、雌の最高用量で膀胱の移行上皮乳頭腫あるいは移行上皮がんが出ているのですけれども、膀胱結石自体はないのですよね。ですから、膀胱結石と膀胱腫瘍の関係というのはどうも否定的と言わざるを得ない。ただ、膀胱の尿の中に結晶成分はあるということですので、そういう結晶成分が何か刺激して、膀胱の過形成あるいは腫瘍を増加させているというような可能性は否定できないと思っています。ですから、膀胱の結晶成分が増加しているかどうかというような所見が入っていると、膀胱の腫瘍の発生との相関関係が見られていいのかなという気がしました。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

そうしますと、この追加資料要求は泉先生からもいただいていますので、ぜひ、いただければと思います。

○ 泉専門委員

腎臓の腫瘍に関しては、結石との関係と、結晶も出ているということであれば、今、廣瀬先生が言われたように、そのことを記載すれば済むことかなと。それから、進行性糸球体腎症に関しては直接、関係ないかもしれないというふうには確かに思いました。あとは、文章の中に結晶のことで膀胱がんの関係を記載すれば済むことかなと。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 吉田副座長

よろしいでしょうか。農薬抄録の 127 ページに腎毒性試験が 1985 年に GLP 対応で行われているのですが、その尿検査の中で 127 ページの下の最後の段落ですけれども、尿

中に不定形物質の軽度増加がと、その程度しかないのですね。本当はもっと激しくあったのかもしれないのですが、何せ試験が行われているのは発がん性試験が 1980 年で GLP が施行された翌年ですし、このメカニズム試験というようなものも 85 年と非常に古い試験なので、そこまでの詳細がないのかなというのが私の結論です。おそらく出ていたのかもしれないけれども、ちゃんと見ていなかった可能性はないのかなというようには思いません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうしますと、大体、先生方からの御意見で一致しているところは、機械的刺激あるいは結晶の生成というところ、ここは大体コンセンサスをいただいているのではないかと思います。α₂u-グロブリンに関連するところは、ちょっといただけないのではないかと思います。ただ、本部会の目的は、メーカーの回答がだめであるということの評価するということではないので、ここはここでどうしましょうかね、回答を受け入れないとはいっても、さらに追加資料要求をするというのも恐らく何も出てこないでしょうし、これは実際的ではないので、委員会として受け入れられるところだけは受け入れたということで、評価書に文章として反映させるということが必要であれば、そういった対応をとればいいのではないかなと思うのですけれども、そのあたりはいかがでしょうか。

今現在の評価書案では、実際、所見が並べられているということと、雄では NOAEL がとれないよということ、その辺が書いてあります。追加資料要求でメカニズムについて少し求めています、認められるところは認められるし、そうでないところは、これはちょっとねということになっていますね。そうすると、どうしましょうか、何か委員会の判断として、議論の結果として回答から何か反映させるようなことはありますでしょうか。どうぞ。

○ 吉田副座長

そういたしますと、この評価書の後のその他の試験で、今、私が申し上げた毒性試験等が行われているので、その最後のところに考えられるメカニズムとしてということで、膀胱あるいは腎臓の発がんメカニズム、もちろん、全部がわかっているわけではないということ、断り書きした上で、記入するというのはいかがでしょう。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。

すばらしいアイデアではないかと思うのですけれども、もし、それでよろしければ、ここで停止するのはこれぐらいにしておいて、大分、議論をしていただいたと思いますので、その他の試験で発生メカニズムについて、少し触れるというスタンスでいけばよろしいのかなと思います。

この辺まででやり残しているところはないでしょうか。

そうすると、(6) マウスの 2 年間慢性毒性/発がん併合試験、(6) と (7) マウスによる 2 年間発がん性試験が残っておりますが、ここに関しては何か御意見をいただけることがあれば御追加あるいは、どうぞ。ないですか、すみません。ということで、腎臓あるいは尿路系の腫瘍に関しては先ほどのような対応をします。マウスの試験に関しては特段の御追加等はないということであれば、生殖発生毒性試験に進むかなと思うのですけれども、どうでしょうか。どうぞ。

○ 廣瀬委員

後の追加の試験のところでもよかったのですけれども、今、追加資料を見ていましたら、参考資料 3 の 152 ページになるのだね、左上に書いてあるページ数でいうと 85 ページになるのですが、ここにトリフルラリンを投与して、1、6、13 日と経時的に尿を観察して、それでクリスタルが投与群でできるというような所見がありますので、この所見も他の試験のところに加えてもらえると、膀胱腫瘍の発生メカニズムを考える上で、一つの助けになるのではないかなと思ったのですけれども、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうしますと、今のは先生、追加資料の冊子ですね。その該当……。

○ 廣瀬委員

参考資料 3。

○ 小澤座長

3 ですね。3 の……。

○ 廣瀬委員

3 のページの左上にページ数が振ってありますけれども、その 85 ページ。

○ 小澤座長

85 ページですね。なるほど。APPENDIX F、Urine Sediments from Study というところですね。そうですね。これをうまくその他の試験のところに織り込むということですね。ありがとうございます。ちょうど、これはメカニズム試験のところで、腫瘍発生のメカニズムに関して言及するところに入れさせていただければいいかなということで、どうもありがとうございました。

それで、どうでしょうか、36 ページからの生殖発生なのですけれども、時間が、どうしますか。

○ 堀部課長補佐

先生方の判断にお任せしますが。

○ 小澤座長

このペースでいったら、最後まではとていけませんので、ここで継続審議にしますか。恐縮ですが、ここでとめさせていただいて、あと、継続審議ということにさせていただきたいと思います。いろいろ難しいところがあって、座長の不手際もありまして申し

わけありませんが、今回はそのようにさせていただきたいと思います。

ということで、この次は生殖発生毒性試験からということで、第二部会の次回ということでもよろしいのですかね。わかりました。大変恐れ入りますが、そのようにさせていただきたいと思います。ちょうど、長尾先生、桑形先生もおそろいで生殖発生の前でとめるというのは非常に心苦しいのですけれども、申しわけありませんが、今回はそのようにさせていただきたいと思います。

それでは、種々、連絡事項について事務局からよろしく申し上げます。

○ 堀部課長補佐

資料 6 に関しては簡単に御報告だけさせていただきます。前々回の本部会のほうから、幹事会に植物体内運命試験の試料採取時期について検討を依頼したところでございまして、審議結果としましては、本部会からの提案どおりにしましょうという御結論をいただいたところでございます。今後、評価書を作成する際には、こちらのほうでも注意をしておりますので、御報告のみにとどめさせていただきます。

剤関係はここまででよろしければ、日程の御連絡だけさせていただきます。本部会は実は 9 月はお休みでございまして、次回の会合は 10 月 14 日、金曜日でございます。この状況でございますので、トリフルラリンの継続審議ということで、かなり議論していただくことが残っていると思いますので、1 剤でいければというふうに考えます。

それから、それまでの間の幹事会でございますが、9 月 13 日、火曜日の午後の開催を予定しておりますので、よろしく願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○ 小澤座長

資料 6 は、今、説明していただいたところですよ。どうもありがとうございました。

第二部会は次が 10 月 14 日の金曜日ということで、先生方、どうぞよろしく願いいたします。

ほかにはないようでしたら、本日の部会はこれにて閉会とさせていただきます。

どうもありがとうございました。