

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 二 部 会 第 14 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成24年3月19日（月） 13：58～17：20

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（1）農薬（フルオピラム）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、小林専門委員、長尾専門委員、
根岸専門委員、細川専門委員、藤本専門委員、本間専門委員、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、廣瀬委員

（事務局）

栗本事務局長、本郷事務局次長、坂本課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、
横山評価専門官、進藤技術参与、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 フルオピラム農薬評価書（案）（非公表）

資料3 フルオピラム論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料1 フルオピラム農薬抄録確認事項への回答資料

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻より若干早いのですが、先生方、皆様、おそろいでございますので、ただ今から第14回農薬専門調査会評価第二部会を始めさせていただきます。

本日は評価第二部会の先生方11名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。

それでは、以降の進行を小澤先生、よろしくお願いいたします。

○ 小澤座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（フルオピラム）の食品健康影響評価についてでございます。

本日、御出席の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、それぞれ御専門のお立場から御意見をいただきたいと存じます。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

まず、事務局より資料の確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、お手元の資料の確認をお願いいたします。

資料でございますが、本日の議事次第、それから、座席表、評価第二部会の先生方の名簿に加えまして、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、資料 2 は本日御審議いただきます農薬フルオピラムの評価書（案）たたき台、資料 3 は振り分けの際に用いましたフルオピラムの論点整理ペーパーで片面 1 枚、それから、机上配布資料 1 でございますが、前回の評価第二部会の際に、最後に本剤フルオピラムの評価に当たって、評価の前に事前に申請者から見解をとったほうがいいであろう事項について、先生方から急に列挙していただいて、それを事前に申請者に対しまして確認をしたところ、このような回答が来たというものの回答を取りまとめたものでございます。農薬抄録の修正等が一部かかっておりますけれども、修正の内容につきましては評価書のほうでも反映をさせていただいておりますので、御説明の際に御確認をいただければと思います。

本日の配布資料は以上でございますが、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

よろしいでしょうか。

それでは、農薬（フルオピラム）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

まず、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。

○ 横山評価専門官

よろしくお願いいたします。資料 2 をよろしくお願いいたします。

まず、審議の経緯でございますが、資料 2 の 4 ページをお願いいたします。新規登録申請に関連いたしまして、2011 年 6 月に厚生労働大臣から意見聴取されたものでございます。

7 ページをお願いいたします。フルオピラムは 6 番にございますような構造をしております農薬で、ピリジルエチルアミド系の殺菌剤で、糸状菌のミトコンドリア呼吸鎖におけるコハク酸脱水素酵素阻害により、殺菌効果を示すと考えられております。

それでは、9 ページをお願いいたします。

まず、動物体内運命試験について御説明させていただきます。

9 行目から吸収でございます。

ラットで単回または反復経口投与で血中濃度推移について検討されております。AUC はフェニル基の標識体のほうで投与量に比例して増加しており、両標識体とも低用量群及

び高用量群とも雌でわずかに高いという結果になっております。10 ページにまいりまして、吸収率は少なくとも 93.6% 及び 97.7% と算出されております。

7 行目から分布になります。単回経口投与または反復経口投与で体内分布試験が実施されております。残留放射能濃度は肝臓及び腎臓で最も高く、また、赤血球でも高い結果が出ております。

11 ページの 4 行目から、尿、胆汁、糞を試料といたしまして、代謝物同定・定量試験が実施されております。胆汁中の主要代謝物としては M04、M08、M17、尿中では M21、M30、M36、M37、糞中では M07、M16、M21、M11 が認められております。

結果につきましては、12 ページの表 3 のほうにお示しさせていただいております。

続きまして、13 ページで排泄の試験でございます。こちらでは主要排泄経路は胆汁中で、高用量では低用量に比べまして糞中排泄率が若干高いという結果が出ております。

14 ページの 14 行目からは、定量的全身オートラジオグラフィーについて実施されております。結果につきましては 15 ページをお願いいたします。フェニル基の標識体のほうでは、 T_{max} 時に雄で肝臓、鼻粘膜、雌で陰核腺、鼻粘膜で高い結果となっております。ピリジン環標識体では、 T_{max} 時に雄では肝臓、腎周囲脂肪、雌では褐色脂肪、腎周囲脂肪で濃度が高いという結果が得られております。

20 行目からは臓器及び組織における代謝の結果でございます。血漿、肝臓及び腎周囲脂肪組織中の主要成分としまして、M07 と親化合物が検出されております。また、尿中では M37、M36、M32 が認められております。腎臓中では M37、M07 が認められております。

動物代謝につきましては以上になります。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

私は、特に前もってコメントするようなところはなかったのですが、細川先生、いかがですか。

○ 細川専門委員

私のほうも。

○ 小澤座長

よろしいですか。ありがとうございます。

後ほどの議論で眼に対する毒性ということで出てきますので、また、そのときに戻れたら戻っていただければと思います。ほかによろしいでしょうか。

よろしければ、植物体内運命試験に進んでいただければ。

○ 横山評価専門官

資料 2 の 16 ページになります。

まず、ぶどうの試験です。散布で試験が実施されておまして、果実と葉を採取してされております。主要成分は親化合物で、検出された代謝物はいずれも 1% TRR 以下とい

う結果になっております。

続きまして 17 ページ、ばれいしょでございます。散布で試験が実施されております。塊茎と葉が採取されて試験が実施されました。フェニル基を標識とした処理区では、塊茎と葉における主要成分は親化合物で、ピリジン環の標識をしたものの処理区では、塊茎で主要成分は M40、親化合物、葉では主要成分は親化合物という結果になっております。

18 ページ、いんげんまめでございます。散布を行い、莢と葉を採取して試験が実施されております。未成熟豆では主要成分は親化合物で、成熟豆では主要成分は M21、M40、M37 という結果になっております。結果について続きが 19 ページにございまして、乾燥豆では主要成分は M21、親化合物、M18、M40、M37 が認められております。葉と茎葉では主要成分は親化合物で、10%TRR を超える代謝物は認められておりません。

20 ページにまいりまして赤ピーマンでございます。灌注で試験が実施されております。果実では主要成分は親化合物と M21、M40、M38 となっております。茎葉では主要成分は親化合物でございまして、10%TRR 以上の代謝物は認められておりません。

続きまして、22 ページから土壌中運命試験になります。

まず、好氣的土壌中運命試験が実施されてございまして、この試験で認められました主要成分は親化合物で、分解物としては M07、M21 が認められております。また、CO₂ が比較的多く生成しているという結果でございます。推定半減期は表 9 にお示ししておりますが、フルオピラムで 165 日から 339 日、M07 が 13.2 から 17.7 日という結果でございます。

28 行目から好氣的土壌運命試験でございます。結果のほうは 23 ページのほうに移っていただきまして、この試験の主要成分は親化合物で、分解物としましては M40、M41 が認められております。推定半減期は表 10 にお示ししたとおりで、フルオピラムで 162 から 464 日、M07 が 5.9 から 19.3 日という結果でございます。

19 行目から好氣的土壌中運命試験です。CO₂ が比較的多く生成しております。抽出放射能の大部分は親化合物という結果でございました。推定半減期は 484 日または 922 日と算出されております。

24 ページの 9 行目から、嫌氣的土壌中運命試験でございます。試験終了時に親化合物が 86.1%TAR または 88.8%TAR 残存してございまして、嫌氣的土壌中での分解はわずかであると考えられました。

28 行目から土壌吸着試験でございます。5 種類の土壌を使用して試験が実施されております。非火山灰土壌では吸着係数の K_{oc} は 233 から 399 で、火山灰土壌では吸着係数は 336 という結果が得られております。

25 ページから水中運命試験でございます。

まず、加水分解試験で pH4.0、pH7.0、pH9.0 の試験条件下では、フルオピラムは安定であると考えられております。

12 行目から水中光分解試験、滅菌緩衝液で試験がなされております。分解物として

M43 が最高 12.8 または 12.4% TAR 認められております。推定半減期は東京春換算で 110 日から 132 日という結果でございます。

29 行目から水中光分解試験で滅菌自然水での試験です。分解物としては M43 が最高 1.2% TAR 認められております。推定半減期は東京春換算で 183 日という結果になっております。こちらにつきまして、前回、先生から御質問いただきました M43 につきまして、残存率に差があるという御指摘についてなのですけれども、机上配布資料 1 番になりますが、こちらの 1 ページ目のほうで回答が出ておりまして、要約いたしますと、M43 の残存率につきましては河川水中に存在する光増感物質などの影響で、M43 の分解速度に違いが生じた可能性並びにフルオピラムの分解経路に違い生じた可能性が推定されるというふうに回答されております。また、抄録のほうの修正がございまして、それに合わせて評価書の 26 ページの 11 行目から 13 行目の記載を修正させていただきました。御確認いただければと思います。

また、26 ページの 21 行目から土壌残留試験でございます。畑地の圃場で試験が実施されておりました、推定半減期はフルオピラムで 74 から 144 日、フルオピラムと M21 または M40 を足し合わせたものについては、推定半減期が 75 から 144 日という結果になっております。

27 ページの 5 行目から作物等残留試験でございます。

作物残留試験につきましては、海外の作物残留試験の結果が提出されましたので、その点につきまして追記させていただいております。別紙 5、評価書ですと 64 ページ以降になりますが、こちらも追加させていただいております。国内の試験でフルオピラムの最大残留量はぶどうの 3.55 mg/kg、代謝物 M21、M40、M37 の最大残留量はそれぞれ M21 で 0.031、M40 で 0.008、M37 で 0.016 mg/kg という結果になっております。海外の作物残留試験では、フルオピラムの最大残留量はおとうの 1.23 mg/kg、代謝物 M21、M40、M37 はいずれも検出限界未満という結果が得られております。

23 行目から推定摂取量についてでございます。表 14 のとおり、推定摂取量について計算させていただいております。

以上になります。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

評価書をちょっと戻っていただいて、16 ページから御説明をいただきましたけれども、まず、御修文をいただいたところ、小林先生の御修文の部分ですけれども、きちんと直っておりますでしょうか。

○ 小林専門委員

はい、私のほうは直っておりますので、その部分は結構です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

一つ、先生から質問をいただいて、申請者たちが自然水中と、それから、緩衝液中の M43 ですかの分解に関して考察をしてきましたけれども、これはいかがでしょうか。こんなところでしょうか。

○ 小林専門委員

ラクタム体って M43 なのですけども、代謝のほうの抄録 131 ページの真ん中に囲ってあるので P というのが親化合物なのですけども、それから、水中光分解ということで、ちょっと右のところにあるのが M43 なのですね。それができるということなのですけども、そのでき方に緩衝液と自然水の差がありましたので、その文章のほうから私はこういう書き方でいいのかなと思ったのです。というのは、加水分解は水中で起きないので、緩衝液と、それから、自然水、河川水ですか、それらの pH が違っていたのですけれども、そこは余り関係ないと思った。申請者が言うようにあとは光増感作用なのですけども、何か、これが吸着しているのかなとか、そういうふうな疑問があったものですから、質問させていただいたのです。回答でいいと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

そのほかには先生からいただいた御指摘は、大体、こんなところでしょうか。

○ 小林専門委員

そうですね。特別ございません。

○ 小澤座長

あとは海外の作物残留試験の成績が追記されているということで。

○ 小林専門委員

海外のを見ますと、結構、何十カ所でやっているのですけれども、低いほうと高いほうの残留値が 10 倍ぐらいざらに違っていますので、その辺が気になったところです。

○ 小澤座長

ありがとうございました。とはいうものの、これはどうしようもないといえはどうしようもないですね。どうもありがとうございました。

そうしますと、よろしければ一般薬理に進ませていただきたいと思います、では、よろしくをお願いします。

○ 横山評価専門官

28 ページをお願いいたします。

5 行目から一般薬理試験でございます。表 15 にお示ししておりますように試験が実施されております。松本先生から 29 ページの記載を整備していただいております。

29 ページの 4 行目から急性毒性試験が実施されておまして、経口、経皮、吸入の試験がラットで実施されております。経口、経皮は 2,000 mg/kg 以上、吸入は 5,110 mg/m³ 以上という結果になっております。また、13 行目からになりますが、代謝物 M40 につきましても急性経口毒性試験が実施されておまして、LD₅₀ が 2,000 から 4,000 と

いう結果になっております。

30 ページ、急性神経毒性試験がラットで実施されております。この試験につきまして、事務局から自発と移動の運動量減少につきまして、神経毒性の症状というふうに考えまして、無毒性量などについて記載をさせていただいたことにつきまして、御意見を伺っております。先生方からは神経毒性としなくてよいのではないかという御意見をいただいております。吉田先生から 30 ページの 7 行目から 11 行目になりますが、神経毒性を示す所見ではないと判断したという旨の文章の御追記をいただくとともに、16 行目には急性神経毒性は認められなかったという結論について、追記いただいているところでございます。

31 ページをお願いいたします。

4 行目から刺激性と感作の結果でございます。ウサギの眼粘膜と皮膚に対する刺激性は認められておりません。また、感作性につきましては局所リンパ節試験が実施されております。フルオピラムは非感作性物質であると考えられております。

急性につきましては以上になります。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

一般薬理と急性神経毒性、まず、一般薬理試験、29 ページに松本先生から修正をいただいておりますが、ここはこれでよろしいですか、カリウムイオンは。

○ 松本専門委員

はい、いいです。

○ 小澤座長

急性神経毒性、8 の(1)、29 ページ目、ここは特に御議論はなかったかと思えますけれども、(2)の急性神経毒性試験のところは事務局からの問いかけがあつて、自発運動量及び移動運動量の減少、これを神経毒性とするかどうかということで検討いただいております。各先生より神経毒性とはしなくてもよいのではという御意見のようですが、この部分に関して何か御追加あるいは御議論がありましたらよろしく願います。よろしいですか。どうぞ、吉田先生。

○ 吉田副座長

この試験は、急性神経毒性のために行われた試験なのですが、結論としては自発運動の低下は確かに神経毒性の一兆候としてあらわれることはあるのですが、この剤の毒性プロファイルとして、神経毒性を示唆するような所見はそのほかにも認められておりませんし、自発運動低下のみをもって急性神経毒性ありと判断できる毒性ではないと思いましたので、むしろ、これは一般状態の低下をあらわしているようなものであつて、神経毒性ではないということを記載すべきではないかと思つて追記をいたしました。

また、有意差のない所見については、これは 2 回、追加試験で無毒性量がとれているのですが、もともと、この群は投与前から余り動きの活発な群ではないということ

もありますので、このような状態において、有意差のない変化について毒性であると判断するのは若干無理があるのではないかと、私は 100 mg/kg 体重の有意差のない自発運動の減少は、投与の影響ととりませんでした。

2 点です。まず、急性神経毒性はないということを根拠を示して明記したということと、あと、100 mg/kg 体重の自発運動の有意差のない変化は毒性ととらなかったと、この 2 点です。この点につきまして毒性の先生方の御意見を。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ということで、今の 2 点、急性神経毒性がないということの根拠と、それから、その結論を明記していただいたということ、それから、無毒性量の部分、これは 100 mg/kg 体重以上というところから 125 になっていると、この 2 点ということでございますけれども、何か、追加の御議論がありましたらと思いますけれども、いかがでしょうか。今の 2 点に関して御同意いただけると考えてよろしいでしょうか。

○ 吉田副座長

一応、いろんな先生から御意見をいただいて。

○ 小澤座長

そうですね。各先生から御意見をいただいておりますので、浅野先生、よろしいですか。

○ 浅野専門委員

結構です。今、吉田先生が説明された内容で全く私も同意いたします。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

藤本先生もよろしいでしょうか。

○ 藤本専門委員

はい。

○ 小澤座長

松本先生、泉先生、よろしいですか。どうぞ、松本先生。

○ 松本専門委員

特にありません。

○ 小澤座長

よろしいですか。それでは、今の 2 点について吉田先生が述べてくださった 2 点は、この評価書にかなり反映されているものであります。これでよろしいですね。どうぞ。

○ 堀部課長補佐

すみません、吉田先生から 100 mg/kg 体重のところの所見を消していただいたことによって、表 18 の中の追加試験に関して全く毒性所見が見られなくなってしまったので、追加試験をわざわざ表中に書く必要があるかどうかということに関して、少し疑問が残るというのが一つと、それから、これは実は追加試験とはいえ、別立ての試験なので、もし、

可能であれば表 18 でつなげて書くというよりは、むしろ、この追加試験の部分を削除して、例えばなのですけれども、12 行目と 13 行目の間あたりに雌の 125 では無毒性量が出ていないのだけれども、その後、追加でこの用量でやって 100 mg/kg 体重でも毒性所見は見られなかったということを本文中でそういうふうにしたほうが 2 本の試験であって、両方を合わせて考慮したということがよく見えるのかなと、すみません、今ごろになって事務局で気づいてしまったのですが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

吉田先生、いかがですか、ここは。

○ 吉田副座長

評価書でもきっちり追加試験というように書いていただいていますので、その意味はわかるのですけれども、すべてのバッテリーをこの追加試験で行ったわけではないのですよね。なので、今のように書いていただいて一部の自発運動でしたか、一部の項目について行った結果、影響は認められなかったとしていただいても、どちらでも結構です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ほかの先生もよろしいでしょうか、今のようなことで。

御同意いただけたようでございますので、そのようにお願いします。

そうしますと、あとは 31 ページの第 9 項、4 行目、眼刺激性とそれから感作性試験ですが、ここは特に認められなかったということで御修正いただいていますけれども、これでよろしいかと思いますが、特に御追加がなければ亜急性に進めていただければと思いますが、よろしくをお願いします。

○ 横山評価専門官

31 ページから亜急性毒性試験で、まず、ラットの 90 日の試験でございます。結果につきましては、32 ページからの表 20 に所見をまとめさせていただいております。33 ページをお願いできればと思うのですが、表 20 の中の雄の 200 ppm 以上投与群で認められています近位尿細管内硝子滴増加につきまして、事務局から事前に御意見を伺っているところです。この扱いについてお伺いしております。先生方から御意見をいただいているところでございまして、こちらをどのように扱ったらよろしいか、御審議をお願いできればと思います。

また、すみません、同じ表 20 の中で例えば 33 ページの雄の 1,000 ppm 以上投与群になりますが、び慢性小葉中心性肝肥大というのがございましたが、こちらにつきましては机上配布資料 1 の 6 ページからになりますが、確認をしましたところ、検査した各分葉、左葉ですとか中葉の全体にわたって肥大が認められているということで、diffuse という表現がされておまして、それでび慢性小葉中心性肝肥大という記載がまず抄録に記載されていたのですけれども、これは小葉内の分布を示したものではないということで抄録が

修正されまして、び慢性が削除されました。ですので、それに合わせまして評価でも小葉中心性肝肥大というふうに修正させていただいております。ほかにも該当の部分がございまして、そちらにつきましてもあわせて修正させていただいているところでございます。御確認いただければと思います。

33 ページの 5 行目からはイヌの 90 日の試験になります。こちらにつきましては 5,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加が認められまして、無毒性量は雌雄とも 800 ppm と考えられております。表 22 につきましては、松本先生から体重増加抑制につきまして、体重減少と御修正いただいているところでございます。

34 ページの 13 行目からラットの亜急性神経毒性でございます。こちらにつきましては 35 ページの 5 行目のボックスになりますが、事務局から、500 ppm 投与群の雌で認められております体重減少を伴わない摂餌量低下につきましては毒性所見とはせず、この表 24 をまとめさせていただいておりますことについて御意見を伺っております。この判断で事務局の判断どおり、毒性所見としなくてよいという御意見と、あと、泉先生からは雌の 500 ppm 群の平均体重が 97%と低下傾向があり、摂餌量減少が原因と考えられるという御意見をいただいております。神経毒性につきましては、認められなかったという結論でまとめさせていただいております。

35 ページの 7 行目からラットの 28 日間の経皮毒性になります。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝細胞肥大などが認められましたので、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/日と考えられております。表 25 の 1,000 ppm の雌の所見の大型無染色細胞増加につきましては、松本先生のほうで削除いただいております。

36 ページの 2 行目から M40 の 28 日間の亜急性の試験です。毒性所見は認められず、無毒性量は本試験の最高用量の 20,000 ppm と考えられております。

亜急性につきましては以上になります。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

それでは、評価書 31 ページに戻っていただきまして、(1) 90 日間亜急性神経毒性(ラット)、これは 33 ページまで続いているところでありますが、事務局から 2 点ほど挙げていただいております。1 つ目は 31 ページの 22 行目からのところで近位尿細管内硝子滴沈着と、ここにあります。もう一つは 33 ページのび慢性小葉中心性肝肥大、この部分であります。まず、順番どおり、31 ページの硝子滴沈着からいきたいかと思えますけれども、ここは 32 ページのところに、松本先生、浅野先生、吉田先生、泉先生から御修文をいただいて、泉先生からはコメントをいただいております。硝子滴腎症は回復しなかったでよいのかもしれませんが、事務局からはその旨を文中に記載しましたと、このように書いていただいております。

ということですので、まず、近位尿細管内硝子滴沈着、この部分に関して御議論いただければと思いますが、いかがでしょうか、まず、泉先生、コメントをいただいているので、

何か。

○ 泉専門委員

回復したということを書いたら、何が残ったのかということを書きまして入れたのですが、必要かどうか、判断していただきたいと思いますが。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

この書きぶりについて、また、先生方から何か御追加等があれば御指摘をぜひいただきたいと思いますが、それとあとは、ここは $\alpha_2\text{u}$ -グロブリン絡みの問題があつて、ここに関してはヒトへの外挿性ということも含めて、少し御議論いただいたほうがいいのかと思うのですが、そのあたりも含めますといかがでしょうか、何か、御意見をいただければと思いますけれども、すみません、松本先生、よろしいでしょうか。この部分について何か御意見をいただければ。

○ 松本専門委員

私が指摘したのは血液のところだけだったので。

○ 小澤座長

そうですか。ごめんなさい。では、吉田先生。

○ 吉田副座長

では、今回、免疫組織学的染色で $\alpha_2\text{u}$ -グロブリンあるということを証明していただいておりますので、この変化につきましては投与による影響だけれども、ヒトには外挿されないということを、ほかの恐らくいろいろな審議でもここはこういうように記載されておりますので、評価書においてもこれを記載しておくことは重要だと思って、事務局も記載していただいているので、これは記載するという方向で、先生方、御了承いただけますでしょうかということです。

○ 小澤座長

まず、その点からいかがでしょうか、ここを記載していただくということで、特段、御異論は。どうぞ。

○ 浅野専門委員

今、吉田先生のおっしゃっているのは、200 ppm のところでの記載ですよ。200 ppm 以上のところにも入るかということのお話ですよ。

○ 吉田副座長

すみません、 $\alpha_2\text{u}$ -グロブリン腎症そのものがヒトには外挿されない変化であるということを 31 ページのところに、これを書き込んでおく必要があるのではないかという、このラットの試験については一応、LOAEL が 200 で切れて、50 が NOAEL になる、ラットの試験ではそうなのですが、恐らく最後のヒトの影響については、この変化はとらないという方向でいきたいと私は考えるのですが、先生方の御同意が得られるかどうかという。

○ 浅野専門委員

それに関しましては全く私も異論はありません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ほかにこの件に関しましてよろしいでしょうか。このように書き込んでいただいて、ヒトに対する毒性学的意義は低いと考えられたと、31 ページの一番下の行に結んでいただいているということですが、よろしいようであれば、どうぞ。

○ 吉田副座長

あと、泉先生の回復性についてもやはり回復しなかったという回復性は毒性上、記載することは重要だと思いますから、御修文いただいた内容で私は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

ありがとうございます。32 ページの 6 行目ですね。硝子滴腎症は回復せずと、このように書いていただくということですね。ありがとうございます。

それから、あとは肝臓ですかね。すみません、最初に松本先生に振ってしまって、血液のところとおっしゃられたのは表 20 の中のことでしたか。

○ 松本専門委員

そうです。

○ 小澤座長

そうですね。絶対値及び割合、雌の 3,200 ppm のところを削除、その他血液関係のところということで、ありがとうございます。

では、2 点目がび慢性小葉中心性肝肥大と 33 ページのところになりますが、表 20 の 1,000 ppm 以上の雄のところ、この用語はどうかということでございます。これは申請者がかなりいろいろと見てくれて、今日の机上配布資料の 6 ページになりますでしょうか。11 分の 6 というところに机上配布でも配っていただいております、抄録の上での修正箇所も相当部分を書いてくれています。それに従って事務局のほうで該当部分について修正をしていただいております。申請者は、要するに抄録ではび慢性小葉中心性肝細胞肥大として記載されていたのですが、試験実施機関に問い合わせ、び慢性という記載が適切ではないので、各所見を小葉中心性肝細胞肥大及び小葉中心性から汎小葉中心性肝細胞肥大、このように直していただいている。英文でも **Centrilobular to panlobular** と、こういう言い回しがあるようでございます。

この部分について御議論をいただければと思うのですけれども、これは吉田先生かな、お願いします。

○ 吉田副座長

申し上げます。私も申請者の方の **diffuse** はやはり削除すべきで、通常は **diffuse** と使うのは **panlobular** と同義で使うときもあるのですけれども、肝臓全体に出ている変化を

普通は毒性変化ととるので、何で **diffuse** を入れてしまったかなというのが率直な意見です。ですので、むしろ、小葉中心性肝細胞肥大が高じた結果、**panlobular** に見えるということはよくありますので、申請者の意見はまず了承するというのが 1 点と、あと、そういったしますと評価書にも小葉中心性だけではなくて、小葉中心部、例えば汎小葉と入れたほうがいいのかどうかというところですが、これは毒性病理の先生の御意見を聞いて、この 90 日については、これを加えたほうがいいのかどうかというのは、先生方の御意見を承りたいと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

汎小葉性というところに関してはいかがでしょうか。それでよろしい、泉先生、どうぞ。

○ 泉専門委員

そのび漫性を省いて小葉中心性の一言でいいのだろーと思います。

○ 吉田副座長

汎は。

○ 泉専門委員

汎は要らないという。

○ 吉田副座長

要らないですか。

○ 泉専門委員

入れなくても僕はいいと思いますけれども、はっきり小葉中心ということでわかっているの、それ以上、要りますかね。

○ 小澤座長

ここはどうなのでしょう。机上配布資料の 6 ページですか、ここで申請者からの回答で、**Centrilobular to panlobular hepatocellular hypertrophy: diffuse** と、こう書いてあるここを見てということなのだと思いますが、どうぞ。

○ 堀部課長補佐

抄録の中で、恐らく報告書の **Centrilobular hepatocellular hypertrophy** と書いてあるところと、**Centrilobular to panlobular** と書いてあるところと、両方を書き分けてあって、この試験においては抄録の毒-27 ページ、報告書は後で当たりますけれども、毒-27 ページを見る限りにおいては、ここの英語は恐らく **Centrilobular hepatocellular hypertrophy** のみが当たっているの、び漫性小葉中心性肝細胞肥大と書いてある、このび漫性という言葉だけが余分なことなのだろうと思うので、申請者としては恐らくここは小葉中心性肝細胞肥大だけをとってきているというふうに解釈していると思います。と申しますのは、例えば毒-67 ページ、別の試験のところなのですが、ここでは小葉中心性から汎小葉性細胞肥大という所見がとられているので、抄録上、明確に書き分けられている可能性があります。報告書を今、当たらせてしますので、その点を見ていただきながら御

議論いただければと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

抄録の毒-27 ページと毒-67 の表の対比ということですね。わかりました。

ちょっとお時間をとっていただきましょうか。

○ 吉田副座長

いずれにしろ、小葉中心性がプライマリーの変化だということは、泉先生が御指摘で明らかなのですから、ただ、どんどん肥大が進んでいって全葉を占めるまでになったというのであれば、例えばスラッシュなりをすれば、その間に中間体まで広がったとかあるわけですから、むしろ、今回の 90 日の 1,000 ではそうだったとしたとしても、その上の用量ではより広がっているのだとすれば、あえて小葉中心性だけでなく申請者の方の回答にあるように、申請者の方は「従って」という、この小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大に修正するという、この記載でもよいのではないかなと私は思うのですが、違うのですか。

○ 堀部課長補佐

今、報告書の原文を読ませていただきますと、**Microscopic examination revealed treatment-related changes in the liver and thyroid gland in both sexes and in the kidney in males. In the liver, minimal to moderate centrilobular hepatocellular hypertrophy was observed in both sexes.** という。

○ 吉田副座長

報告書ではなくて表、表のほうがかっちり記載されていると思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。もう少し先に進ませてください。すみません。

○ 吉田副座長

そこで、表のテーブルのところの記載をお願いします。そう大きな問題ではないと思いますが。

○ 堀部課長補佐

テーブルのほうなのですけれども、やはり、**Centrilobular hepatocellular hypertrophy: diffuse** というという書き方になっていて、申請者の回答の前のほうに出ているまま、**panlobular** という言葉は入っていない形で報告書は記載されております。

○ 吉田副座長

では、それは小葉中心性だけを残すということによろしいかと思います。では、**pan** は使っていないのですか。

○ 堀部課長補佐

この報告書のページにおいては、**pan** は今のところ、確認できておりません。

○ 小澤座長

ということのようですけれども、そうしますと。

○ 吉田副座長

ここでは小葉中心性でいく。よろしいですね。

○ 小澤座長

どうしますか。では、小葉中心性でよろしいですか。

そうすると、現時点で配布されている評価書どおりでよいということですね。ありがとうございました。

これで先生方の御意見は一致かと思えますけれども、そうしますと、そのほか、表 20 の 3,200 ppm の雄、雌もそうですか、TSH の増加に関しては時期なども御追記いただいておりますけれども、このあたりはこれでよろしいでしょうか。どうぞ。

○ 藤本専門委員

抄録になかったもので、これは報告書のほうを見せていただいて追記させていただいたのですけれども、何か、この時期を書く書き方については少し議論が最近あったように思ったので、そこが気になるのですけれども、一応、報告書に従って正確なことを追加させていただいたということです。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

では、これは特段の御異論がなければ、このようにと思えますけれども、どうぞ。

○ 吉田副座長

申しわけない、私はちゃんと確認していないのですが、 T_3 と T_4 の増加は有意差があつて増加していたということですね。

○ 藤本専門委員

はい。報告書にはそういうふうは何%の有意差がある増加ということで出ておりました。

○ 吉田副座長

それを申し上げましたのは、具体的にはこの後のメカニズム試験ではむしろ T_3 、 T_4 はクリアランスが増加した結果、上がるという、下というのが通常なので、それと逆さまのイベントが見えたので確認させていただきました。

○ 小澤座長

ということなのですから、藤本先生、これで抄録上、よろしいわけですね。

○ 藤本専門委員

抄録には多分出ていなくて、報告書まで戻らないと出ていないと思います。今、御指摘のあったとおりのことは、この前から何度か同じようなことが起こってしまして、メカニズム的には確かに不思議だなと、メカニズム試験でもそんなに何かタイムコース的にクリアではないところも含めて、少しほかのことも本当はあるのかなと思うのですけれども、やはり、現在、認知されている、オーソライズされている考え方とすると、先のメカニズム試験の話ですから、受け入れざるを得ないのかなということを考えています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、ここはこれで、メカニズム試験はメカニズム試験の結果ということでいくしかないでしょうね。ありがとうございます。

この部分に関してはほかに先生方から、ここは議論していないよというようなことがございますでしょうか。

よろしければ(2)、33 ページ、イヌの 90 日間亜急性神経毒性ですが、よろしいでしょうか。ここは特段の問題はなかったのですが、松本先生から体重増加抑制に関しては減少だろうということで直していただいております。これはこれでよろしいですね。

○ 松本専門委員

特にありません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ほかにこの部分はよろしいでしょうか。

特に御追加等がなければ(3)の 90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)、これは結論は神経毒性は認められなかったということで、35 ページの 1 行目にまとめていただいておりますが、5 行目のところにボックスがあって、事務局から一般毒性の無毒性量を雄で 500 ppm、雌で 100 ppm としていますが、500 ppm 投与群の雌の毒性所見は体重減少を伴わない摂餌量低下であったため、毒性所見と判断しませんでしたということで、その問いかけに対して 4 名の先生方から了解ということだったのですけれども、泉先生は平均体重の低下傾向を見ていただいて摂餌量減少が原因と考えられるけれども、どうかなという御意見をいただいております。この部分について御議論いただきたいかなと思うのですが、どうでしょうか。今、泉先生、お考えをお聞かせいただければと思いますけれども。

○ 泉専門委員

ちょっとでも何か変化があれば、できるだけ罰するといいますか、毒性というふうにとっていく傾向が私にはあるんですが、体重が少しずつ減っていると。それで、2,500 ppm になると明らかに減少ということで、97%ぐらいですから体重減少で有意差もないわけですが、低下傾向があって摂餌量も減ったら、それはとってもいいのではないかと、とらなければならぬということではないんですが、というふうに判断しました。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

抄録でいうと毒-42 と 43 になるかと思います。毒-42 の表で体重及び総体重増加量という表があって、43 のほうに摂餌量の表があるということであります。雌の 500 ppm のところですかね、これは平均体重が確かに 97%なのですが、摂餌量も幾つかのポイントで有意差を持って低下が見られているということでございます。ここの判断ですけれども、どうでしょうか。どうぞ、吉田先生。

○ 吉田副座長

97%は、私はバックグラウンドデータ内かなと思いますのと、同じような変化が今回、

90 日でも 1 年間でもほとんど認められておりませんので、これは影響としなくてもいいのではないかなと私は思います。

○ 小澤座長

なるほど。長いところではということですが、泉先生、何か。

○ 泉専門委員

特にないです。それで困るということではない。

○ 小澤座長

ほかの先生方はいかがですか。とらなくてよいということであれば、泉先生も強いてとらなくてもというような感想が漏れ聞こえたところでもありますので、それでよろしければ、では、ここは通過させていただきます。ありがとうございます。

そうしますと、ここは 500 ppm 投与群の雌の毒性所見は体重減少を伴わない摂餌量低下であったため、毒性所見と判断しないということで統一できたということでもあります。

よろしければ、(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験、これはラットでございます。ここは松本先生から 1,000 mg/kg 体重/日の雌のところ、これは所見を削除していただいておりますが、これはこれでよろしいですね。

○ 松本専門委員

これは大型の非染色細胞だと思うのですが、結局、ペルオキシダーゼに染色されない大型の細胞という意味で、リンパ性の白血病細胞とか、幼若な細胞を見つけるためのフラグみたいな項目なのですね。関連する所見がありませんし、今、言いましたように幼若な細胞を指標にしているので、もともとはゼロに近い数字なので、こういうのがよく有意差がつくのです。ですから、これは不要だと思いました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

これは特によろしいでしょうか。では、ここはそのまま通過ということで、(5) 代謝物の 28 日間亜急性毒性試験、これはいずれの項目についても毒性所見なしということで、これも特に御議論はないかと思いますが、よろしいでしょうか。

そうしますと、亜急性までまとめていただいたということで、では、11 以降、36 ページ、慢性毒性試験及び発がん性、御説明をよろしくお願いいたします。

○ 横山評価専門官

36 ページになります。まず、イヌの 1 年の試験でございます。2,000 ppm 投与群雌雄で ALP の増加などが認められましたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm であると考えられたというふうにまとめさせていただいております。所見については表 28 のとおりになっております。吉田先生から御修正をいただいております。

37 ページの 3 行目からラットの慢性/発がんの併合の試験でございます。まず、37 ページの 16 行目から 19 行目までの眼科学的検査につきましては御指摘をいただきまして、表 30 の毒性所見の中にまとめさせていただいております。また、37 ページの 20 行目か

らの記載なのですけれども、小葉中心性から小葉中間帯の肝細胞大型空胞についてですけれども、こちらについて、まず、大型空胞ということで御修正いただくとともに、毒性影響ではない可能性が高いと考えられたという部分につきましては、御追記を先生からいただいているところでございます。

腫瘍性病変の発生頻度につきましては、39 ページの表 31 にまとめさせていただいておりますが、37 ページの 28 行目に結論といたしまして、1,500 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫及び肝細胞がんの発生頻度が増加したというふうにまとめさせていただいておりますが、このような書きぶりではよろしいか、御検討いただければと思います。

また、39 ページになりますが、吉田先生から肝細胞の巨大空胞化というふうに表 30 のほうで記載しておりますが、本文中にもございましたが、大空胞でよいのではないかという御意見と、あと、泉先生のほうから表 30 の 39 ページになりますけれども、雄の下から 2 行目の 150 ppm になるのですけれども、こちらの動脈炎/動脈周囲炎というところで、精巣という言葉を追記いただいております。

続きまして 39 ページ、マウスの 18 カ月間発がん性試験でございます。750 ppm 投与群雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が増加しております。また、無毒性量は雌雄とも 30 ppm と考えられております。認められた毒性所見につきましては、40 ページの表 33 にまとめさせていただいております。こちらは雄の 150 ppm のところで小葉中心性から、これは汎小葉肝細胞肥大というふうに修正させていただいております。これは雌のほうでも同様に修正させていただいております。

以上になります。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

36 ページから慢性毒性試験及び発がん性試験の記述がありますが、まず、(1) のところ、1 年間のイヌですけれども、ここは先ほど来、議論のあった 36 ページの最下行のところから表 28、び漫性を取っていただいております。ここはこれでいいでしょうか。吉田先生、これでいいですね、び漫性を取っていただくということで。

○ 吉田副座長

はい、び漫性を取っていただく。

○ 小澤座長

1 年間のイヌでほかになれば、(2) の 2 年間のラットでございますけれども、ここは幾つか修正等がございます。まず、37 ページ、16 行目から 18 行目のところの毒性所見、これは表に入れていただくということで表 30 に移して下さっています。それから、この部分で角膜、眼のところ、いいですか、この部分、眼部分は表 30 の雄の 750/375 ppm のところでありますが、蒼白という表現を退色に修正をしていただいたということであります。まず、ここをいきましょうか。ここはこれでよろしいでしょうか。何か御追加あるいは。

○ 吉田副座長

申請者からの回答がありますね。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうです、これは回答があるんですね、机上配布資料の。

○ 横山評価専門官

8 ページになります。

○ 小澤座長

8 ページになりますでしょうかね。7 ページですかね、そうです、7 ページです。7 ページから 8 ページにかけて、かなりいろんなことを書いてくれていますね。確認事項として眼科学的検査において、角膜混濁、角膜浮腫、水晶体核混濁、網膜小血管、眼底網膜色彩異常（蒼白）及び網膜過剰反射の増加が認められているが、これらの所見の発現機序について具体的に説明してください、また、網膜過剰反射とはどのような状態を示すのか、具体的に説明することということで回答が寄せられています。

ということなのですが、ここに関していかがでしょうか。ここも踏まえて、今のポイント、眼科学的な所見について御議論があればぜひともと思いますけれども、いかがでしょうか。どうぞ、吉田先生。

○ 吉田副座長

質問の言い出しっぺなので口切りにということで、本剤ではラットの長期投与のみで眼の変化が出ています。12 カ月では出ておらず、高用量で行った 90 日でも出ておりません。恐らくこの変化は、ですから、何らかの反復投与が持続した結果、出たものだろうというように予測するのですが、どうも申請者からの回答でもメカニズムははっきりいたしません。申請者の回答内容は丁寧に回答していただいているのですが、若干、賛成しかねるところが 1 点ございます。

そこは、病理組織学的にはかなり眼科的検査よりも上の用量でないと、組織学的変化はなかったという回答なのですが、眼科学的検査のほうが鋭敏である、たしか何剤か前にもこの部会で話し合ったと思いますので、少なくともこの薬剤が何らかの眼に対する影響がプライマリーか、セカンダリーかわかりませんが、あるということは確かだろうということで、眼に対する影響がありということはしっかり書き込んでいきたいなと思います。

ただ、メカニズムはわからない。恐らく ADME の分布のところでも眼には直接、いかがだったのでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

これは動物体内運命試験のところで大分戻ってしまうのですが、分布です、評価書でいうと 10 ページの表 2 のところに体内分布の試験が実施されて、分布する組織内の濃度というのが書いてあるのですけれども、抄録に返ってみますと、眼は残念ながら検査項目に入っていないということで、これはしょうがないのですけれども、ただ、この剤は 14 ペ

ーに書かれているように定量的全身オートラジオグラフィーをやっているのですね。それを見ますと眼下腺というところの分布はあることはあるのですね。

抄録ですと代謝の 41 ページと 42 ページのところ、ここには眼下腺というのは表 4、表 5 の一番下に近いところにありますね。それぞれ雄と雌ということなのですが、ともに投与後早い時点で分布濃度の最高値が認められるのですが、168 時間まで見ていると順調に下がってしまうのですね。もとの写真を見るほどのこともなくて、よくわからないというのが正直なところで、当然、分布はある程度はあるとは思いますが、特に特徴的に高いというようなこともない。

ただ、この毒性試験の投与の仕方というのは単回ではありません、継続的に反復投与しておるわけですし、本剤は比較的半減期も長いです。ただ、減衰は投与後、1 時間、4 時間、8 時間で順調に下がっていつてしまうので、結局、先ほど吉田先生がおっしゃられたように反復投与の結果、起こる眼に対する何らかの毒性、二次的か、一次的かというのは全くよくわからないということでもあります。そういったことも踏まえて、申請者はいろいろ先ほどの今日の机上配布資料の 7 ページのところに書かれているように、かなりいろいろな答えをくれたのですが、メカニズムとしてはよくわからないというのが実質上ではないかと思います。

この分布のことは、細川先生、こんなことしかわかりませんよね。

○ 細川専門委員

これは典型的に血中濃度に伴って変化していますので、血中の濃度状態をただ反映しているだけだと思います。

○ 小澤座長

そうですね。ありがとうございます。血中濃度の消長と並行して起こっているだけということなので、これは特に蓄積性があるだとか、そういうような分布が高いとか、そういうことは全く言えないのだということでもあります。ということで、動態からはよく物は言えないよねということではありますが、ただ、先ほど吉田先生が御指摘くださったように、毒性所見は毒性所見なので、しっかりと表などに書き込むということは確かではあろうと、このように思うわけでありまして。ということで、この書きぶりは眼底網膜色彩異常（退色）ということで直すということで、これ以上のメカニズムを書き込めるようなことは、ないのではないかとということなのでしょうけれども、どうぞ、吉田先生。

○ 吉田副座長

浅野先生が医薬品とか随分されていると思うので。

○ 小澤座長

このあたりはいかがですか、浅野先生、医薬品その他で所見として。

○ 浅野専門委員

所見としては出てきますけれども、本当にこのメカニズムはわからないというのが正直な話ですね。吉田先生が御指摘のように、ただし、高用量で出てくる所見として、これ

は全く正常なものではないので、きちっと所見を毒性所見の中に書き込むというのは必要だと考えます。最後の退色という言葉に関してはこれで問題な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。

そうしますと、このところはこういう書きぶりで毒性所見としては認めたので、しっかりと明記するという事でよろしいのかなと思います。

その部分がよろしければ、次は肝臓の所見のことで幾つか御議論をいただいたほうがいいかなと思うところがありますが、それは先ほど来あるようなび慢性を取るというところもそうなのですが、まず、39 ページの 1 行目のボックスの中に書かれていますが、**Macrovacuolation** は巨大と訳すよりも大空胞でよいのではということで、これは反映していただいております。ここは表 30 の雌の 1,500 ppm のところに反映をしてくださっております。それから、それに伴って 37 ページの 20 行目以降の書きぶりについては、ここは吉田先生から御修文をいただいておりますところですが、このあたりも含めて何か御追加、御指摘がありましたらと思いますが、よろしくお願いします。

○ 吉田副座長

この巨大は **Macro** をなぜ巨大とされたかがよくわからないのですが、小さいを小型と大型ということであれば **Macro** でよろしいかと思うのですが、先生方に見ていただきたいことといたしまして、私の抄録は古いかもしれませんが、毒-67 に評価書 37 の 20 から 27 行目に追記したことについて御審議いただきたいと思います。

これは、雄の 30 ppm で 12 カ月のみで小葉中心性から中間帯の大型の空胞化、恐らく脂肪化だと思いますが、これが 30 ppm から増加しております。ただ、コントロールが 0 で、30 からが順次、5、6、9 と増加しているので、5 から有意差がついております。この変化は 24 カ月におきましては、高用量のみにしか認められておりませんし、90 日でもこれより高い用量でしか認められておりませんので、この変化が果たしてこの 12 カ月だけに出てきた 30 ppm、これから高い用量にはその後も出てくるのですが、どのようにとらえるべきかということについて、御審議いただきたいと思います。

私の考えといたしましては、高用量につきましては、いろいろ脂肪化とかが出てまいりますので、恐らく何らかの投与に影響するのだと思うのですが、非常に程度といたしましても抄録によりますと軽微というところでして、また、さらに投与を追加しても 24 カ月では出てこない、あとは途中死亡の群でも出てこない、短期でもこの用量では出てこないということから、この変化について毒性学的意義といいますか、本当に投与によるものだったのかどうかというのを思いまして、むしろ、そうでなくて、今回はいろいろ肝臓に肥大とか、小さなそのほかの脂肪滴とかが出てまいりますので、その間に何か、そういうことも合わさって、たまたまこの 12 カ月に出てきているのではないかなというような気がするのですが、このあたりにつきまして先生方の御意見を賜りたいと思います。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

毒性影響と判断するべきかどうかということで、重要な御指摘をいただいているかと思うのですが、いかがでしょうか。このあたり、ぜひ御意見をいただければと思うのですが、37 ページの 21 行目から 27 行目にかけて御修文をいただいております。抄録ですと毒-67 ぐらいというところになりますでしょうかね。泉先生、では、よろしくお願いします。

○ 泉専門委員

これは重量には反映されていないのですね。

○ 吉田副座長

全くいないのです。

○ 泉専門委員

だから、0 が 5 になったという意味では毒性ですよ。それぐらいしかわかりません。

○ 吉田副座長

余りに対照群が 0 がきれいに並んでいるところかなと思うのです。

○ 浅野専門委員

ちょっといいですか。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 浅野専門委員

先ほどの 67 ページ、抄録を見ると、巨大空胞化とその下の肝細胞空胞化、巣状/多巢性とありますけれども、これは基本的には脂肪滴と考えると何か 30 だけ肝細胞空胞化が多いのですよね。だから、これもちょっと不可思議な所見で、私はこんなに詳しく見ていなかったのですが、今、見てみますと、だから、小葉中心性からの大空胞化とそれから肝細胞空胞化というのが一つ同じ所見と考えると、やはり両方を合わせたところでしっかりと出ているところですかね。言っていながらわからなくなってきましたけれども、150、750 で見られていない空胞化が 30 で多いのですよね、巣状の部分というか。要は用量依存性がない変化になっていますよね。先ほど吉田先生がおっしゃられたように、ほかの試験を見るべきではないかなというふうにこの場合は考えると、やはり 30 というところの対照群は 0 で、5 例で有意差がついているというところ、これに関しては難しいですけれども、毒性学的な意義というのを考えなくてもいいのかもしれないですね。

○ 小澤座長

よろしいですか。ありがとうございます。

という御意見なのですが、ほかの先生方はいかがでしょうか。確かに空胞化に関しては用量依存性が見られない。その上の小葉中心性から中間帯の肝細胞巨大空胞化とい

うところは、用量に依存して変化しているということではありますが、どうでしょうか。ここは非常に判断の難しいところですが、ほかの試験はということもあって、ここだけなのですかね、これは。

○ 吉田副座長

この用量はここだけです。

○ 小澤座長

この用量はここだけなのですか。そうすると、全体的にどう判断するかということになるのでしょうかけれども、もとの文章は雄の 30 ppm 投与群で小葉中心性から小葉中間帯の肝細胞巨大化及び肝細胞空胞化については、そこからずっと飛んで、肝臓の変性変化を伴わなかったことから毒性影響としなかったというのがもとなのですね。そこに関して、もう少し根拠を書き込んでくださっているということでもあります。お二方の先生からこれは積極的に毒性と判断するという御議論では全くないわけで、だとすれば、こういう書きぶりになるのかなという気もするのですけれども、どうぞ、吉田先生。

○ 吉田副座長

あと、実を申しますと、この変化が ADI にかかわってくる可能性があるというので、やはり一人一人の先生に慎重にここは皆さんが納得した上で、これはやはり毒性でなくてもいいよねとして、進めたほうがいいのではないかというように思います。確かに 12 カ月の抄録の 67 を見る限り、軽微ですけれども、用量依存性に上がっているように見える。ただ、これが 24 カ月になると、24 カ月については毒・70 の表に記載されておりますけれども、消えてしまっております。むしろ、有意差を持ってふえているのは最高用量、雌雄とも 750 のみであって、サブドーズでも軽微には出ておりますけれども、全く 0 です。

また、ここもコントロールがきれいに 0 なのですね。本当かなと実を申すと思うのですが、標本を見直すわけにもまいりませんし、24 で 0 になっていることにつきまして私はこの変化はあえて毒性影響ととるほど、非常にこれがもし中等度あるいは高度な変化であれば考えなくてはいけないのかもしれませんが、軽度以下の軽微、ミニマムかスライトか、ミニマムですかね、の変化ですので、これについてあえてとらなくてもいいのではないかなというのが私の意見です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

どうぞ、泉先生。

○ 泉専門委員

それでいいのではないですか。

○ 小澤座長

ずばり、それでいいのではないかという。どうでしょうか、藤本先生、御意見をいただければと思うのですが。

○ 藤本専門委員

これは本当にトータルで考えると、今、吉田先生がおっしゃったようなことを想像できるわけですが、先ほども出た中間屠殺のところだけを見て、それも小葉中間帯のところだけは有意差がついているわけですが、それで、確かに先ほども指摘があったように空胞化で、巣状/多巣性のほうは突然、ここだけがあってほかは 0 とか、わからないですよ。さらにさっきからおっしゃるように、最終屠殺のときには有意には上がってきていない。どうなのでしょう。そこの中間屠殺のデータについて、もうちょっと何か納得できる、状況証拠的にはもういいと思うのですけれども、何か説明がつくと、すっきりするなというところです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ちょっと悩ましいところなので、どうでしょうか、ぜひ、廣瀬先生、御意見をいただけると非常にありがたいと思うのですけれども。

○ 廣瀬委員

今の先生方がおっしゃっていたように 90 日でも変化がないし、今、この表を見ていて最終屠殺全動物というところですか、ここでもやはり最高用量しか有意差がついていないというようなことを考えると、1 年での 10 匹だけで見た場合の変化というのは、たまたまだったのではないかなと思うのですよね。ですから、そのことをしっかりここに書かれてありますけれども、これを書いておけば、そういう判断で私はいいいのではないかと思いますけれども。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

では、このようにしっかりと判断した根拠を明記するといったことで、抄録の毒-67 であったような 30 ppm に関しては、とらないということでもよろしいのかなと思います。そこがよろしければ、あと、事務局、どうぞ。

○ 吉田副座長

あと、泉先生のところが。

○ 小澤座長

それがあるのですが、その前に肝細胞がんはどうですか。この書きぶり、37 ページの一番下の行の 1,500 ppm 投与群、どうぞ、吉田先生。

○ 吉田副座長

今回、ラットにおきまして肝細胞の腺腫は雌におきまして増加しているのですが、肝細胞がんにつきましては確かに 59 分の 3 例があるのですが、有意差がないので、確かに合わせれば有意差がつくのですが、これはむしろ肝細胞腺腫が増加したことによって、引きずられてトータルも上がっているというように私は見たのですけれども、トータルでも増加していると書くべきかどうかは、発がんの御専門の先生に伺いたいところです。

○ 小澤座長

ということでございまして、表 31 ですか、たたき台の表 31 ということでありますが、これを見て、まとめとして 37 ページの 28 行目のような書きぶりでもいいのでしょうかということですが、どうでしょうか、この辺は泉先生ですね。

○ 泉専門委員

毒-83 ページの一番下、ですから、要するに腺腫が 9 になって有意差があるということ、ですから、腺腫でいいのではないかと思います。

○ 吉田副座長

腺腫ですよ、がんは増えてない。

○ 小澤座長

では、ここで、及び肝細胞がんのこの部分を取ってしまえばいいということになりますかね。ここはよろしいでしょうか、これで。

特段の御異論もないようですので、そうしますと、この項目の最後に残ったのが 39 ページのボックス、泉先生のコメントであります。精巣動脈ではないかと。どうぞ。

○ 泉専門委員

精巣と入れないと動脈ユウエンとそのところございまして、ほかのところになかったかと思いますので精巣を入れました。それから、胃の粘膜下細胞浮腫はよくわかりませんでした。浮腫というのは細胞外の変化なので、それを取っただけで、増加は消す必要はないと思うのですが、粘膜下浮腫の増加でいいと思います。単純な言葉の問題です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。動脈炎、これは何の動脈炎、精巣の動脈炎ということです。もう 1 点は 38 ページの 750/375 ppm のところですか、雄、粘膜下浮腫ですか、ということです。この 2 点を直していただきました。これでよろしいのかと思います。

そうしますと、表 31 の腫瘍性病変の発生頻度のことも、今、やりましたので、(3) の 18 カ月マウス。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、蒸し返して恐縮なのですが、先ほどの小葉中心性から小葉中間帯の肝細胞大空胞化なのですけれども、2 年で出ている最高投与群の雄のところは毒性ととるべきででしょうか。

○ 吉田副座長

とる。

○ 堀部課長補佐

表 30 にそれが抜けておりますので、追記をさせていただきます。すみません。

○ 小澤座長

そうですか。では、そのようなことでよろしくお願いします。どうぞ。

○ 小泉委員長

少しよろしいでしょうか。38 ページの一番下の 150 ppm の網膜小血管増加と書いてい

ますが、これは網膜の退色とか、そういったいろんな条件を見ますと、減少ではないでしょうか。血管新生が減少しているということではないでしょうか。というのは、机上配布資料にも血管新生減少と書いていますので増加ではないと思いますが。

○ 小澤座長

吉田先生。

○ 吉田副座長

恐らく色素上皮細胞のところの、ですから、小泉委員長のおっしゃるとおりだと思うので、もう一回、抄録をよく読み直して、ここは正確な用語を……。

○ 堀部課長補佐

すみません、ただ、抄録をごらんいただきたいのですが、抄録の毒-58 ページなのですが、58 ページの一番下に投与 2 年の眼科学的变化の表があるのですが、その下から 3 段目が網膜小血管なのですけれども、1、1、3、3 ということで、数字だけ見るとふえているので、これをどう取り扱ったらいいかと思うのですが。

○ 小澤座長

雄のドーズレスポンスがあって、1、1、3、3。

○ 吉田副座長

これは増えていますか。1、1、3、3 は増えていないのではないですか。

○ 堀部課長補佐

小血管の頻度の増加ということなので。

○ 吉田副座長

よろしいでしょうか。これは有意差がないのですよね。有意差がないのをとるべきではないのではないですか。

○ 堀部課長補佐

なので、表上は傾向という言葉がついているのですけれども、落とすべきであれば、それはそれで。

○ 吉田副座長

傾向であっても入れないほうがいいと思うのです。

○ 堀部課長補佐

そうすると、表をごらんいただきたいのですけれども、150 ppm のところに上がっている角膜混濁というのがこの表の一番上にありますが、これも有意差がついていないし、それから、角膜浮腫に関しても有意差がついてはいないので、何となくドーズレスポンスがあるような雰囲気というようなものになっているので、150 ppm 以上のアンダーライニングしたところの 3 つの所見についてどうとるべきか、御判断をいただく必要が出てくると思います。

○ 吉田副座長

よろしいでしょうか。これは頻度だけではなくて、生き残った動物の生存率が低下した

ためにパーセントでは増加している、n では増加していないということです。これは増加なのですかね、本当に。眼科学的検査を私自身したことがないので、浅野先生にお尋ねしたいのですが、ラットの眼科学的検査の場合に出てくる所見として小血管というのは。

○ 浅野専門委員

私も眼底静脈ソウテン叢をよく見たのですが、網膜小血管というのは血管が小さくなっているという意味ですかね。多分、血管がふえているという意味ではないと思うのですが。

○ 吉田副座長

私もそう思います。ふえていたら変です。

○ 浅野専門委員

門脈の静脈叢は確実に見るのですが、そのときに血管が狭窄とか、細いという意味の所見をとらえていますけれども。

○ 小泉委員長

我々は網膜の血管がおかされると、血管新生が起こってきますね。ですから、この微小小血管の増加なのか、減少なのか、どちらの所見でしょうか。網膜小血管のここに、網膜が退色しているということは血管新生が少なくなっていると考えたほうが妥当なので、網膜小血管の減少という所見なのか、それとも、増加の所見なのかがわかりません。

○ 堀部課長補佐

報告書を当たっておりますので、すみません。

○ 小泉委員長

以前、未熟児網膜症で血管新生が悪い児に過剰の酸素負荷により網膜が未成熟となり、失明とかが起こったことがありましたので。

○ 小澤座長

では、ここは元資料に当たっていただくということで。どうぞ、吉田先生。

○ 吉田副座長

そういたしますと、今、調べていただいている間に、今回、n 数が減っているというために、インシデンスとしてはふえているというところを拝見しますと、今の網膜の血管の変化としては、むしろ、一番上の 750 だけ、その下は 9.7%ですから倍ですが、やはり、明らかに、有意差はないけれども、増加していると思われるのは最高用量だけと判断できますし、角膜混濁につきましては、この表中でよろしいかと思います。角膜浮腫につきましてはどうでしょうか、用量相関性がないのですが、やはり 2 けた台になっているということでとるならば 150 なので、ここについては特に変更はないのですが、網膜につきましては、むしろ、一番上の用量だけふえていたほうが有意差はない変化でありますから、そのほうがよいのではないかなとも思うのですが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

このボックスは 150 ppm 以上。

○ 堀部課長補佐

以上、ここから上が全部というとり方なのですが、今の吉田先生の御意見だと書きぶり
はともかくとして、網膜小血管については 750/375 のところ、150 から消して、その上
に上げたほうがいいのではないかという御提案ですよね。

○ 松本専門委員

もとへ戻るかもしれませんが、網膜小血管の話ですけれども、回答の 7 ページ、机上
配布の 11 分の 7 になっているところの一番下に、網膜に関する所見についてというのが
あって、その 7 行目に網膜小血管は網膜萎縮による網膜の血管新生の減少及び云々と、
こう書いてあるので、今、小泉委員長がおっしゃったとおり。

○ 小泉委員長

血管新生が起きなかったということではないですか。

○ 堀部課長補佐

小血管という名称、表中のものよりも、むしろ、網膜血管新生減少という表現にすれば
ということでしょうか。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田副座長

でも、もし抄録がその用語を使っているならば、脚注に大変お手数ですが、米印なり、
何かをつけていただいて説明を加えておいたほうが、これを御覧になった方がやっぱり増
加していると見る方が多いと思うので、これはこういう意味であると入れていただいたほ
うがいいかなと思います。

○ 小澤座長

そうですね。確かにそういう指示を出していただいたほうがよいのではないですかね。

○ 堀部課長補佐

今の吉田先生の御意見は抄録のほうに脚注ですか、それとも。

○ 吉田副座長

評価書。

○ 堀部課長補佐

評価書は、そうすると表中は。

○ 吉田副座長

表中はそのまま。

○ 堀部課長補佐

網膜小血管という言葉になるということですか。

○ 吉田副座長

と申しますのは、用語をそのまま変えてしまいますと、もし抄録がオープンになったときに、それは整合性がとれませんよね。

○ 堀部課長補佐

そのときにどちらを所見の表に書いて、どちらを脚注にするかというのは書き方としてあると思ってしまして、要するに表中には部会でジャッジをしていただいた所見はこうでしたよと書いていただいて、脚注に抄録上はこういうふうに表示されていると書く方法もあると思いますし、あるいは表中を抄録に忠実にしておいて、我々はこうだと見たということを書き加えるというやり方もあると思うので、どちらがいいかなと思って私も混乱したのでお伺いした次第です。

○ 吉田副座長

よろしいですか。今までは恐らくかなり変な書き方を抄録でされていても、それをそのまま記載していたことのほうが多いと思いますので、むしろ、解説を脚注にさせていただくほうが今までの流れかなとも思います。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 浅野専門委員

そうすると、網膜小血管と書かれているわけですね、そうしたらね。ただし、網膜小血管が所見としてふえているというのは、意味としては血管新生の減少を意味しているところからすると何か合わないのですよね。だから、網膜小血管という最初の申請者側の記載の仕方というのが非常に問題があると思うのですけれども、だから、吉田先生が言われるようにきちっと抄録で、そうはいっても申請者側が書いた上で、新生血管が減少しているということをあらわすというのを、きちっと明記するというのが結論ではないかと思います。

○ 小澤座長

これはどうなのですか、たとえ ADI 設定までいったとしても、マイナーな指示事項ということはあるわけですから、ここはもっと明快に抄録の改訂も含めて、大体、申請者は今日の机上配布資料において明確に網膜の血管新生の減少と書いてきているわけですから、このように直させたらどうですか。そんなに難しいことではないのではないかと思います。

○ 吉田副座長

そうですね、それがベストです。

○ 小澤座長

ということで、委員各位の御了解もいただいたように思うので、そのようにしていただければと思います。お手数ですが、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

では、用語の確認と適切な用語への修正ということで、一つ申請者への宿題という形に

させていただきます。

○ 小澤座長

よろしくお願いします。

それで、どうでしょうか、用量との絡みですけれども、150 ppm 以上、角膜混濁、角膜浮腫増加傾向のところはいいと思うのですけれども、血管新生の減少という文言にして、これはどうしますか、一つ上げますか。どちらでもいい。

○ 吉田副座長

どちらでもいいです。出ていますからね、ほかの所見が出ていますから。

○ 小澤座長

増加傾向にしていますから、このままでいきますか。血管新生の減少に直していただいて、というふうに直しますか。どうぞ。

○ 堀部課長補佐

先ほど委員長は角膜混濁との関連性で血管新生の話をされたので、そうするとドーズの。

○ 小泉委員長

角膜と網膜とでは全然違うと思います。

○ 堀部課長補佐

であれば、ドーズに関してはここでお決めいただくことということでよろしい。そうしたら 150 で傾向でということで整理をいただくということで。わかりました。

○ 小澤座長

それでいいと。ありがとうございます。

では、ここはこれでまとまったかなと思いますね。よろしいですか。

そうすると (3) でいいでしょうか。18 カ月間発がん性試験（マウス）ですが、ここに関してはび慢性、例の肝臓の変化の話を直していただくということです。それ以外は特になかったでしょうか。

よろしければ、生殖発生毒性試験に進んでよろしいでしょうか、先生方。では、よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

40 ページをお願いいたします。

9 行目からラットの 2 世代繁殖試験でございます。毒性所見につきましては、41 ページの表 36 にまとめさせていただいております。先生方から修正いただいております、クレアチニンの削除ですとか小葉中心性の御追記、あと、単球数の削除をいただいているほか、児動物の低体重につきましては体重増加抑制と御修正いただいております。親動物で肝絶対重量及び比重量増加、児動物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の雌雄とも 220 ppm と考えられております。繁殖能に対する影響も認められないというふうにまとめさせていただいております。

続きまして 12 行目から、ラットの発生毒性試験でございます。まず、桑形先生から胸

腺頸部遺残についてということでコメントをいただいております。また、42 ページの 7 行目からのボックスになりますけれども、長尾先生、桑形先生から、母動物の 150 ppm 以上ですけれども、病理組織所見で肝細胞肥大をとっているのも、肝絶対重量増加も入れるという御意見をいただいております。抄録、報告書なども確認いたしました。比重量についての情報については、記載などはございませんでしたので補足させていただきます。

また、長尾先生から抄録ですと 117 ページになります胎児検査所見につきまして、統計処理が実施されているかということの御質問をいただきましたので確認いたしまして、机上配布資料で 11 ページになりますが、統計処理が実施されておきませんので実施いたしまして、結果、有意差がついた部分についてこちらの資料に載っております。蛇行尿管及び/または尿管拡張と胸椎体ダンベル状及び/または二分裂/正常軟骨につきまして、450 ppm 投与群で有意差がついたという結果になっております。

続きまして 42 ページ 9 行目からになりますが、ウサギの発生毒性試験で 43 ページの 9 行目からのボックスになりますが、長尾先生から矮小児の根拠について御意見をいただいております。桑形先生からも根拠を明確にする必要がある旨の御意見と、また、胎児重量の減少が認められたとのみ記載すべきではないかという御意見をいただいております。それと、抄録の 122 ページの胎児検査所見につきまして、先ほどのラットの試験と同様で統計解析が実施されているかという御意見をいただいております。こちらにつきましても机上配布資料の 11 ページに回答が出ておきまして、こちらについても実施されていなかったもので解析が実施されまして、新たに有意差がついた項目はなかったというふうに説明されております。

また、矮小児につきましての定義も説明されまして、背景対照データの平均体重の 25%未満のもの、すなわち体重ですと 28.0 g 未満ということで考えていたということなものですけれども、あわせて抄録のほう、矮小児を低体重児に修正したという旨が説明されております。評価書につきましても 43 ページの 6 行目の記載ですけれども、矮小胎児の頻度の増加という部分ですが、胎児において体重の減少が認められたというふうに記載を修正させていただきます。

以上になります。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

40 ページ、(1) 2 世代繁殖試験(ラット)から始まりますけれども、この項目は 41 ページの表 36 に毒性所見が書かれておりますが、長尾先生、桑形先生、松本先生から御修文をいただいております。ここの部分、この試験に関して、長尾先生、修文の部分等はいかがでしょうか。

○ 長尾専門委員

この繁殖試験に関しては、これ以上、特段ありません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

今日は桑形先生が御欠席ですが、松本先生に直していただいたのは血液のところでしょうか。

○ 松本専門委員

クレアチニンと単球なのですがけれども、もとのデータを見ましたけれども、非常に軽微で、これは削除していいのではないかと思います。それだけです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ここはそれでよろしいのかなと思いますが、では、(2) 発生毒生試験、ここは桑形先生の御修文とコメントがございまして。それから、表 37 については長尾先生、桑形先生の御修正、それから、両先生のコメントをいただいております。この部分に関しては、ここは今日の机上配布資料での追加の部分があるかと思うのですが、11 ページですかね、ここに関して申請者の回答があります。統計解析を追加してやってくれているということであります。これらをすべて踏まえまして、長尾先生、いかがでしょうか。

○ 長尾専門委員

統計解析の追加ですが、これは胎児単位で統計解析をしていたものをリッターユニットというか、それでやってくださいということで、その結果が 11 ページなのですがけれども、そうしますと、ラットの場合は内臓変異、骨格変異で有意差があったものは、蛇行尿管、それから、尿管拡張の 450 と、それから、骨格変異の胸椎の変異、これの 450 mg/kg 体重/日の 28.0 という 2 つの所見だけになりましたので、表 37、私は修正していないのですが、450 mg/kg 体重/日の胎児のところの胸腺の遺残と、それから、胸椎体分離/軟骨分離、これは有意差がなくなっていますので、これは削除するというところでよろしいのではないかなと思います。

それで、もう一つ、矮小個体のところ、これは机上配布の 10 ページ、試験施設の定義を否定するわけではないのですが、この施設の定義でいきますと、体重抑制がかなりきつい場合は矮小個体がたくさん出てくるといふ、そういうふうになってしまいますので、ここでは矮小個体の頻度を統計解析した結果、有意差は出ていませんので、リッターユニットで計算しますと。ですので、ここでの所見は低体重児の増加とかというのではなくて、胎児の体重の低値という所見でいいのではないかというふうに思います。ですので、たたき台の 41 ページの 18 行目、低体重が認められたとあるのですが、それから、胸腺頸部遺残などがとあるのですが、このところは低体重値及び内臓変異と骨格変異の増加が認められたという修正でよろしいかと思います。それから、表 37 は先ほどの変異を削除するという件と、それから、低体重児増加というのを、これは正しくありませんので、体重低値でよろしいのではないかというふうに思っております。それがラットのほうです。

それから、同じくコメントがラットもウサギも同じだったので、続けて説明しますが、たたき台 42 ページの 14 行目、低体重児及び矮小胎児の頻度が増加したとありますが、

これは今回の机上配布で修文させていただくと、胎児体重の低値が認められた、これだけでよろしいのではないかと。それから、同じくたたき台ですが、43 ページの 6 行目、体重の減少が認められたとありますが、これは体重の低値でよろしいかと思います。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

ここの部分は何カ所か、表並びに本文の御修文をいただいておりますけれども、事務局、これはフォローできますでしょうか。大丈夫でしょうか。どうぞ。

○ 堀部課長補佐

1 カ所だけ、長尾先生、確認をさせてください。41 ページ 18 行目を先ほど直していただいているのですけれども、ここも低体重児ではなくて体重低値あるいは何か変えたほうがよろしいですか。

○ 長尾専門委員

発生毒性の場合は、低体重児というふうな表現は余り使わないほうがいいかなと。ただ、繁殖試験の場合は生殖細胞等に処理していますので、そういう表現があってもおかしくはないと思いますが、器官形成期処理の場合の胎児に対しては、低体重児ということで頻度を出したりするのはどうかなという気がしますので、低体重児という表現はやめてください。

○ 堀部課長補佐

では、やはり体重低値というような表現のほうが適切だということですね。ありがとうございます。

○ 長尾専門委員

そうです。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

そうしますと、これで 43 ページのところまで御確認いただいたということでよろしいでしょうか。生殖発生毒性試験については、どうぞ、吉田先生。

○ 吉田副座長

1 点、確認させてください。表 37 の 150 mg/kg 体重/日の母動物で肝臓の絶対重量増加を挙げていらっしゃるのですが、これは恐らく先ほど事務局から説明があった相対重量についての説明が抄録に載っていないで、明らかに体重が絶対重量が上がっていて、体重増加抑制がかかっていますから、相対重量は上がっているはずなのですね。なので、これは恐らく申請者の人にもう一回、確認してもらって、相対重量も上がっているのであれば、絶対/相対重量増加と加えていただいたほうがいいのではないかと思いますのですが、いかがでしょうか。

○ 長尾専門委員

結構です。

○ 小澤座長

御確認をありがとうございます。では、そのようによろしくお願いいたします。

そのほかに何か御追加あるいは御質問その他、よろしいでしょうか。

吉田先生、ごめんなさい、今の肝絶対重量の部分は抄録の何ページですか。

○ 堀部課長補佐

116 ページです。

○ 小澤座長

116 でしたかね。すみません、ありがとうございました。

そうしますと、生殖発生毒性の部分はこれでよろしいでしょうか。

では、43 ページ 13 項、遺伝毒性試験のところの御説明をよろしくお願いいたします。

○ 横山評価専門官

43 ページの 11 行目からになります。表 38 のとおり試験が実施されておりまして、本文及び表 38 につきまして、本間先生と根岸先生から御修正をいただいているところがございます。まず、原体について結果はすべて陰性となっております。また、44 ページの 6 行目からは代謝物 M40 についてになりますが、結果は表 39 にまとめさせていただいております。こちらにつきましても御修正いただいておりますが、結果についてはすべて陰性という結果になっております。

以上になります。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

今、御説明いただいたとおり、いずれの試験についても陰性ということなのですが、御修文等を本間先生、根岸先生からいただいておりますが、まず、本間先生、御修文いただいた部分は適切に反映されておりますか。根岸先生、御修正いただいた部分はいかがですか、大丈夫でしょうか。

○ 根岸専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それから、先生方、そのほかに御追加などは特段、よろしいでしょうか。どうぞ。

○ 根岸専門委員

一つ確認なのですが、代謝物のほうの表というか、復帰突然変異試験の大腸菌を使ったものなのですが、抄録のほうに WP2 *uvrA* で CM891 株というふうに抄録には書いてあったので私は調べて、それで pKM101 の入った菌株だということを確認したので、ここに書いたのですが、抄録の毒-170 と 171 のところになるのですが、表のほうには WP2 *uvrA* とだけ書いてあるので、ここは確認していただいたほうがいいのかというふうに

は思っています。本間先生、何かおわかりになりますか。私は菌株を見たことがなくて、毒-170 ですかね、WP2 *uvrA*/CM891 と特別に書いてありましたので、検索したら、一般的には pKM101 というふうな表現の仕方を使って今までもあったと思うのですね。もしかして違っていただけないので、確認をしていただきたいと思います。もし、そうなら、こちらの一般的な書き方で書いていただいたほうがいいのではないかなというふうに思いますので、よろしくお願いします。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

本間先生は特段、御追加等はよろしいでしょうか。どうぞ。

○ 本間専門委員

今、気づいたので、普通、小核試験というのは経口でやるのだけれども、腹腔内というのは余りお勧めできない方法なのですね。相当痛がりますから。でも、陰性ですから特に問題は。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

これは実際、そういうふうにやっているわけですね。そうですね。では、仕方がないと思うのですね。では、ここは仕方がないですか。わかりました。

そうしますと、先ほど御指摘があった導入したプラスミドの名前ということですね、pKM101。

○ 本間専門委員

菌株の確認をしていただいて、できれば、こちらの書き方のほうがいいのではないかなというふうに思います。

○ 小澤座長

では、これは申請者に確認事項ということでよろしくお願いいたします。どうもありがとうございました。

そのほかに特段のところがなければ、その他の試験、45 ページ以降ですが、よろしくお願いいたします。

○ 横山評価専門官

45 ページの 4 行目からになります。ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導、肝肥大及び増殖活性に関する試験ということで実施されております。この表題について御修正いただいたところでございます。試験の結果につきまして、表 40 に具体的な数値についてはまとめさせていただいておりますが、フルオピラムは肝薬物代謝酵素誘導パターン、肝細胞肥大及び肝細胞増殖能において、フェノバルビタールと類似した影響を示すというふうに考えられております。

46 ページの 11 行目から、マウスを用いた甲状腺腫瘍発現メカニズム試験でございます。マウスを用いた発がん性試験で、雄で甲状腺細胞腫が増加したため、実施された試

験でございます。

まず、47 ページの 2 行目から①といたしまして甲状腺ペルオキシダーゼ活性阻害、*in vitro* で実施された試験でございます。フルオピラムはグアヤコール及びヨウ化カリウムの酸化反応に影響せず、甲状腺ペルオキシダーゼのレベルで甲状腺ホルモン合成に影響しないことが示されたとされております。

14 行目から 2 つ目の試験で、マウスを用いた肝薬物酵素誘導、肝肥大及びホルモン測定に関する試験が実施されております。フルオピラムは肝臓におけるシトクロム P-450 酵素及び UDP-GT を誘導し、T₄の低下、TSH を上昇させると考えられております。

また、48 ページの 10 行目から 3 つ目の試験で、ヨウ素 125 で標識したチロキシンの血中クリアランスに対する影響でございます。チロキシンのクリアランスに対して、いずれの検査時期においても対照群より低値を示しておりまして、フルオピラムは有意にマウス血中からの T₄クリアランスを増加させることが明らかになったとされております。

また、49 ページの 17 行目から 4 つ目の試験で、肝臓における遺伝子転写物の定量的 PCR 解析の試験でございます。結果につきましては表 43 のほうにまとめさせていただいておりまして、肝臓においてスルホトランスフェラーゼ及び UDPGT 遺伝子転写物が有意に増加されたと結論されております。

また、まとめといたしまして、50 ページの 13 行目から記載させていただいておりまして、こちらについて御修文いただいておりますが、マウスの発がん性試験において高用量投与群の雄に認められた甲状腺ろ胞細胞腺腫の増加の発がん機序として、本剤投与による肝薬物代謝酵素である UDPGT が誘導されて血中甲状腺ホルモンの代謝が亢進し、血中濃度が低下した結果、ネガティブフィードバック作用により増加した TSH の甲状腺ろ胞上皮への持続刺激により、甲状腺腫瘍が増加する機序が考えられたと修正などをいただいているところでございます。

また、その他試験でもう一つ、51 ページの 5 行目からラットの 28 日間亜急性免疫毒性試験でございます。参考資料とさせていただいておりますが、こちらについては抄録で参考資料という扱いがされておりましたので、そのまま記載してしまいましたが、内容として免疫毒性を評価するに足るものという御判断をいただけましたら、参考資料というのは削除させていただければと考えております。結果といたしましては、脾臓及び胸腺重量に有意差は認められておりませんで、免疫毒性は認められず、一般毒性に関する無毒性量として 600 ppm というふうに考えられております。

以上になります。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

その他試験、まず、(1)、ラットを用いた、これはもともと肝腫瘍発現メカニズム試験と書いてあったのですが、これは吉田先生の御修文をいただきまして、肝薬物代謝酵素誘導、肝肥大及び増殖活性に関する試験というふうに直していただいております。ここに関

して、目的としては 45 ページの 6 行目以下に書かれておりますけれども、フルオピラムがフェノバルビタール様のシトクロム P-450 誘導剤である可能性を検討したということです。ここは御修文いただいた吉田先生、何か御追加等は、どうぞ。

○ 細川専門委員

これは試験法が間違っているというか、確かに結論はこんなことだろうと思うのですが、これは後ろのほうの 50 ページを見ると、1a、2b、3a すべてが誘導されているのですね。これから見ると、これは AHR か PXR すべてを刺激している可能性があるのです。そういう化合物はありますので、そうすると、ここでフェノバルビタールだけを対照に用いているのはおかしくて、例えばラットでいくと PXR を誘導するのは、ヒトだとリファンピシンなのですが、ラットは種差があってリファンピシンは反応しませんので、プレグナン 16 α カーボニトリルあたりを対照として、それで、AHR に関してはベータナフトフラボンとか、3 メチルコランスレンを対照として 3 つを対照として、それで、その中でフェノバルビタールに一番近かったからフェノバルビタールだという結論ならいいのですが、対照がフェノバルビタールだけで、だから CAR だというのはおかしいですね。

明らかに実験法の間違いだと思いますので、どうすればいいのか、要するに PXR のことも書いてあるのですが、PXR の対象試験をしていないのですよね。それで CAR だと結論づけているので、すみません、ここを私は言っていなかったのですが、あと、細かいところでプレグナン X 受容体も CAR を CAR としているのだと、PXR にしたほうがいいと思います。片方が CAR で、片方がプレグナンというのもおかしいので、統一するのであれば、CAR と PXR で統一するべきだと。あと、もっと細かいことで、ヒトにおける Cyp の yp は大文字をお願いします。ヒトは大文字ですので、細かいところなのですが、結論としては多分、こんな感じになると思うのですが、ただ、この試験からこういうのを導き出していいのかなというのがちょっと疑問になります。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田副座長

これは恐らく、今、肝腫瘍が出たとき、ヒトに対するモードオブアクションということで、これをしないと日本はともかく、海外ではというところがあるのだと思ひまして、私が修文いたしましたのは、いつものようにフェノバル型というのは違うかなと思って、私は専門ではないのですが、一部、変えたので、もし、よろしければ、細川先生、小澤先生にここを御修文いただいて、必ずしもラットについては 1a も 2b も 3a も酵素が上がっているわけだから、これらの可能性が考えられたというようにしていただいてもよろしいのではないのでしょうか。いかがでしょうか。

○ 小澤座長

どうでしょうかね。ここは、そうやってあらゆる可能性を考えると、確かに申請者の抄録も若干舌足らずのような気もしてくるわけで。

○ 細川専門委員

スペース読みにくい。

○ 小澤座長

いえいえ、とんでもない。

○ 細川専門委員

誘導がすごいんですよね、E の 51 ページを見ると。

○ 小澤座長

そうですね。軒並み誘導がかかるということなのですよね。それで、結論がよろしくないのかな。

○ 細川専門委員

こういう結論にはなってこざるを得ないのですけれども、ただ、展開に飛躍があり過ぎる。

○ 小澤座長

どうしましょうね。抄録全体を補足試験ですから毒-137 あたりから全部見直して、適切に直してくれみたいなことになってしまいますよね、本気でやれば。ですけれども、どうしましょうかね、どうぞ。

○ 吉田副座長

すみません、素人で教えていただきたい。むしろ、一番強いのは 2b と CAR と PXR と考えてよろしいのでしょうか、それとも、1a も結構上がっているというふうに。

○ 細川専門委員

EROD 活性も上がって、1a も上がっていますから、AHR も何らかの形で関与している可能性があるのですよね。ただ、最初からフェノバルビタール型と結論づけて話をしていますので、そこは完全に無視してやっているのも、ただ、種差が大きいのでこれがヒトには完全にいけないのですよね。PXR も CAR も種差が大きくて、AHR が一番種差が小さいのですけれども、それ以外は種差が大きくてヒトにそのまま外挿できないというのは常識的になっていますので、こういう結果が出たけれども、実際にはこうだという話に持っていけないとあれですよね。ただ、おもしろい酵素誘導剤だと思いますけれども、酵素誘導から見ると。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

○ 細川専門委員

小澤先生と私のほうで。

○ 小澤座長

そうしますか。審議をまとめる方向にするのに、どういうふうに直すかなという、そこが一番頭をひねられないといけないなと思うのですけれども。

○ 細川専門委員

後ろもそうなのですから、TSH に関係をする。

○ 小澤座長

どうしますかね。

○ 細川専門委員

申請者に一度返して、そこで直してもらおうというやり方もある。

○ 小澤座長

返して直してもらいますか。ただ、確かに 1a をはかっているのだな、MRNA ですかね、これは。149 ページ、MRNA なのですよね。定量的 PCR をやっていて、これだけ上がっているということなので、3a11 が一番高くなってマウスなのだよな。

○ 吉田副座長

ただ、マウスは肝腫瘍が出ていないのです。

○ 小澤座長

マウスは肝腫瘍が出ていないのですね。だから、これは非常に悩ましいのですね。

○ 細川専門委員

PXR に関してはマウスとラットでまた違うのですよね。

○ 小澤座長

だから、ラットの試験結果に絞ってということになると、そうすると、137 から 144 ぐらいまでを絞ってみればいいのでしょうかね。そうしてみますと、確かに EROD、何が一番高いのですかね、増加率が高いのはベンゾキシですよね。ベンゾキシだったら 2b を言ってもいいかなと。ベンゾキシレゾルフィンですから、だとすれば、ラットに関してですよ、ラットに関しては 2b に焦点を絞ってもいいのかなという気もしないでもないのですけれども、どうですか。マウスまで広げてしまうとメッセンジャーRNA をはかっているのは 1a でありますし、そのあたりの結果を見ているにもかかわらず、フェノバルビタール型だというふうに決めつけるのは、確かに論理の運び方としてはちょっとまずいかなという気はしますね。

○ 細川専門委員

ですから、流れとしてはラットで 2b が一番かかっていると、ヒトではこんな 2b は発現していないし、2b 自体、影響は小さい。それで、ヒトではフェノバルビタールでも発がんの報告はないから、この結果は特に CAR とか言わなくてもいいと思うのですね。CAR とか言わなくても主に 2b が上がって、3a も上がっているのですが、3a よりも 2b のほうが上がり方が大きいので、どちらかというとフェノバルビタールで誘導されるものと近いものがあると。ですから、フェノバルビタールはヒトでは発がん性は報告されていないという論理の運び方にしたほうが、受容体を出してしまうとわけがわからなくなってしまうので、むしろ、出さないほうがこの結果を素直に表現できるような気がするのですね。ほかの肝肥大とか、その辺がみんな一致していますので、だから、酵素誘導のことをむしろ出さないで、こっちの肝の話だけにしたほうが話は早いような気がするのですけれ

ども。

○ 小澤座長

先生、肝の話というのはどこの。

○ 細川専門委員

肝肥大とか、その辺の重量の増加とか、これがフェノバルビタールと似ている挙動を示していると。ただし、酵素に関してはヒトとラットで大きな種差があって、受容体の構造も違うし、受容体の感受性も違うので、一概にこの酵素誘導に関しては、これを直接、ヒトに外挿できるものではないというような流れに持っていくのがわかりやすいかな、論理的かなという気がするのですが。

○ 小澤座長

なるほど。ありがとうございます。

種々の生体外物の毒性評価に当たって、最近、モードオブアクションというものの解析が非常にかまびすしく行われているのですね。トキシコロジカルサイエンスのような雑誌にかなり MOA を意識して、フェノバルビタール誘導型というような言い方はしていないかもしれませんが、CAR メディエートというのを結構前面に押し出してきてしまっている傾向があるのですね。そういうことも踏まえて、恐らく申請者は書いてきたのだと思うのですが、確かにこれが CAR メディエートであるという証拠は、このデータからでは全くないわけですから、そのあたりはもうちょっと慎重な言い回しをしたほうがいいかもわからないですね。

ですから、先ほど細川先生が御指摘くださったように、45 ページの 22 行目あたりから書かれている、フェノバルビタールを長年投薬されたヒトにおいて肝臓に発がん性が認められていないことから、今回の薬物代謝酵素の誘導の結果からヒトの肝発がんは外挿されないとか、何か、うまい言い回しを考える必要はありますね。ありがとうございます。ということは、特にこれをもって申請者に書き直しを命ずるというのも、そこまでではないのかなという気もするので、そのあたりの言い回しは私と細川先生で考えさせていただいて、恐らくヒトへの外挿性はないというような結論に関しては、根底から覆るものはないので、このまま少し進めていったらいいのかなと思います。いかがでしょうか。どうぞ。

○ 廣瀬委員

ヒトへの外挿性がないとまで言うと、 $\alpha_2\mu$ -グロブリンと同様に NOAEL の根拠から外れるということになりかねないのですよね。今までこういうフェノバルタイプの酵素誘導も一応毒性の影響として、NOAEL の根拠にしてきましたので、その辺、齟齬がないようにうまく書いてほしいと思うのですが。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田副座長

よろしいでしょうか。先ほど小澤先生はモードオブアクションで、今、ここの表 40 に

書かれているのは、いわゆるアーリーのキーイベントとして、こういうものを挙げなさいということがモードアプローチに書かれていて、さらにその結果がコンスタンシーがありますとか、ノバスティはどうですかと、それについてドーズディペンデンス、それを全部に一々答えるようなフレームワークができていて、最後の結論はヒトへの外挿性はこの用量においてありますか、この用量においてはどうか、そういったような、今、振り分けるというのが恐らく世界的なホロサップルさんたちがつくった兆候になってくるのだと思うのですが、ただ、まだ、その考え方をこの専門調査会に取り入れてはいませんので、今、細川先生がおっしゃったような書かれ方で、最終結論はそのようなことに持っていていただくとして、まとめていただくのが私もいいのかなというように思います。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 細川専門委員

もう少し低容量があれば、すごくよかったと思うのですが、いきなり高用量を出していますので、高用量を出すといろんなイベントが肝臓なんかは起きてしまって、間接的、直接的が全部まじってしまうのですね。この誘導も実はいろんなことがまじって誘導されていると思うのですよ。ですから、もうちょっと低濃度だと本当に 2b しか上がらないとか、きれいな結果になったと思うのですが、それがちょっと残念だなという気がします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

確かにそうですね。あと、廣瀬先生の御指摘は非常に重要なところなので、そこは齟齬がないような書き方をするとすると、結局は事実だけを書くしかないのかということになりますね。確かに本調査会でヒトへの外挿性が非常に少ないとか何とか、そういう書きぶりをしてしまうのもどうかなのということなので、そのあたりは少し慎重に書きぶりを考えさせていただきたいかなと思います。

廣瀬先生、御意見を伺いたいのですけれども、45 ページの 15 行目、16 行目あたりにあるような肝細胞肥大及び肝細胞増殖能において、フェノバルビタールと類似した影響を示すと考えられたくらいでとどめるというのが。

○ 廣瀬委員

いつものパターンですね。

○ 小澤座長

余り気に入らないところもあるのですけれども、このあたりは仕方がないのかもしれないですね。ありがとうございました。あと少し、動物代謝の委員の間で少し考えさせていただいて、まとめさせていただきたいと思っております。

そうしますと (2)、甲状腺のほうに移ってよろしいでしょうか。このあたりはどうでしょうか。吉田先生、恐縮なのですが、47 ページの②の試験、肝薬物代謝酵素、代謝を入れさせていただきたいと思います。

あと、ついでに全部包括的に、シトクロムとシトクロームが混在してしまうので、シトクロムでいかせていただければと思います。それを踏まえた上で、甲状腺に関して、吉田先生、いかがでしょうか、腫瘍発生に関する考察、どうぞ。

○ 吉田副座長

その部分は 50 ページの部分になるかと思いますが、このフルオピラムは直接的な抗甲状腺作用ではないということは①から明らかで、②で **UDPGP** が上がるということは、このイベントが一番甲状腺腫瘍に関しては重要で、あと、**T₄** がマウスでは下がっており、**TSH** が上がっているという、この 4 がキーイベントとしては重要であろうというように考えます。次の③でクリアランスが増加をしているので血中からどんどん出ている。これらを踏まえて、あと、**RTPCR** で表 43 のような遺伝子の発現もある程度見ていらっしゃいますが、あくまで先ほどメッセンジャーRNA のたんぱくレベルではどうかというのは、また、若干違ったことかもしれません。ただし、酵素活性を **EROD** や **PROD** で御覧になっているので、これはつながるかなとも思っております。

問題は 50 ページの 13 行目からの書きぶりなのですが、それについて訂正をさせていただきたいと思うのが 16 行目ですが、血中濃度が低下しというよりも、やはり③の実験結果があるので、「クリアランスが増加し」と書かせていただきたいのと、私が余計な部分を残してしまいまして、17 行目の「甲状腺への」という部分から 19 行目の「示唆された」は削除したいというように思います。できればこの一文についてはよく出てくるパターンなので、こういうようなメカニズムの場合は同じような言い回しを評価書内でしていただけるように、できれば文章を練っていただければいいのかなと思います。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

ということで、甲状腺はマウスですね。今、吉田先生から御説明いただいたスキームで、非常に考えやすいところではないかと思います。マウスのこの **RTPCR** の結果なども踏まえて、何かごっちゃにして考えてしまうと、おかしいことになってしまうということなのでしょうけれども、甲状腺に限っていえば、今の吉田先生の御説明の論理の運び方でよろしいのかなと思います。

③のところの血中クリアランスに対する影響というのは、評価書のたたき台のものと案だと何か人が見たときに、どういう実験からこういう表になったのよというところがわからないというか、誤解を招くような気がしましたので、この実験はあくまでもフルオピラムあるいはフェノバルビタールを 3 日間ないし 4 日間ですか、経口投与してヨードラベルされたチロキシンを静注して血中の放射活性を測定していると。それが実験の事実なのですよね。だから、それをもってこの表にいきなりクリアランスが測定されたという言い回しをとるのは、私は非常におかしいと思ったので、このように増減が評価されたという言

い回しにさせてもらいました。

正確に言えば、クリアランスというのは定常状態における薬物の、あるいはここではチロキシンの消失速度というのを単位としては mg あるいは nmol でも何でもいいのですけれども、重量/ min あるいは時間、そういったものを左辺に置いておいて、血中濃度 $\times$ クリアランスというのが正確な定義ですから、この実験においてチロキシンの消失速度が定常状態になっているということを仮定していないといけないのですね。それを仮定してこの実験を行って、こういう結論を導いているということなので、その仮定は百歩譲ってオーケーだろうということで、クリアランスの増減が評価されたというような言い回しにしてほしいなと思ったのですけれども、ここは、細川先生、いかがですか。どうぞ。

○ 細川専門委員

ここはクリアランスという言葉を使ってほしくないというのが、これはクリアランスではないですよ。定義が間違っていますから、クリアランスというよりは、これはクリアランスではないです、明らかに。

○ 小澤座長

何と言いますかね。この数値を出されてしまうと。確かにおっしゃるとおりで、私が先ほど定義を申し上げましたけれども、その定義に照らせば明らかに間違いではあるのですよね。

○ 細川専門委員

クリアランスは単位からいくと、用量/時間ですから、 mL/min とか L/h というのがクリアランスであって、これはクリアランスではありませんので、コントロールに対する増減ぐらいですかね。コントロールに対する増減という形で、コントロールよりも低かったよと、それだけ T_3 、 T_4 の代謝が早かったよということだけですから、1 時間 20 分後のコントロールに対する血中濃度比ではないですか。

○ 小澤座長

そこまで踏み込みますか、やはり。

○ 細川専門委員

ちょっと恥ずかしいですね。小澤先生と私がいるところでこれをクリアランスと定義していたと言われると、ちょっと恥ずかしいものがありますね。

○ 小澤座長

確かにそうですね。それを言われると多いに悩みますので、どうしましょうか、血中からの消失ぐらいにしますか。でも、それもおかしいですよ。やっぱり、実験事実だけを書くとすると、血中濃度に対する影響になってしまうのですよね。そうしますか。クリアランスは全部濃度に直す、血中クリアランスを血中濃度に直すとうまくいくかどうかですかね。

○ 吉田副座長

では、50 ページももとに戻す。

○ 小澤座長

50 ページは血中濃度、悩ましいですね、非常に。だから、ここはクリアランスが増加したということなのかなという気もするのですけれども、ただ、厳密に言ったら、チロキシンの消失速度がどうなっているかというのをきちんとはかってやらなければいけないのですよね。決してこの条件で定常状態になっているとは思えないようなところもあるので、非常に気になるころではあります、確かに。

ですから、厳密に言ったらどうなのでしょうかね、これはヨードラベルのチロキシンですから、代謝物ではない未変化のチロキシンの減少というのをきちんとはかってやらなければいけないのですよね、厳密に言えば。そうすれば、初めてこれはクリアランスというふうに言えるのだろーと思えますけれども、そこまで求めるのは無理でしょうから、血中濃度に対する影響で、ここも少し動物代謝の委員の間で検討させていただけないでしょうか。結論は百歩譲ってここでいいと思うので、そう大きな間違いはないだろうとは思いますが、これでいいということにさせてほしいと思います。私の精いっぱい抵抗が「クリアランスの増減が評価された」に出ていると、ここでは考えていただいて、これは議事録に残させていただきたいということでもあります。

そうしますと、この議論から本題に戻ってマウスを用いた甲状腺腫瘍発現のメカニズムに関連するメカニズムの試験ということで、そこは認めてもいいのではないかとということで、この書きぶりでもかかせていただきたいと思います。細川先生あるいはほかの先生方から、何か御追加などがありますか。では、後は我々中心で直させていただくということで。ありがとうございます。

そうすると、残りましたのがメカニズム試験では 51 ページの (3) 28 日間亜急性免疫毒性試験（ラット）のところですが、ここは吉田先生から幾つか御修文いただくその前に参考資料でなくいいわけですね、ここは。

○ 堀部課長補佐

先生方で評価に使えるというふうに御判断をいただければ、別に申請者が参考だと言ってきたからといって、参考資料にしておく必要はないと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

これは申請者が参考資料と言ってきたということなので、松本先生、補足、どうぞ。

○ 松本専門委員

余り免疫毒性は詳しくないのですけれども、IgM の濃度をはかって影響がなかった、それと、脾臓/胸腺重量に有意差といいますか、影響は認められなかったという点で、本試験において免疫毒性は認められずという本試験においてというのはいいのですけれども、実は免疫毒性がないということを明らかに言うには、まだまだ、試験がいっぱいあって、ナチュラルキラーというか、NK アッセイがあったり、リンパ球のサブセットがあったり、ほかのイムノグロブリンをはかったりというようなことがあるのですね。ただ、脾臓の重

量も胸腺も影響ないし、IgM がないというのは恐らく免疫毒性は考えなくていいとは思いますが、免疫毒性がないと言い切ってしまうていいのでしょうか。

○ 吉田副座長

GLP ですよ。

○ 松本専門委員

私が言い切るとするのは、どこを言っているかといいますと、この後に出てくる健康影響評価のところと最初のサマリーのところに免疫毒性はなかったという言葉があるので、そこはいかがでしょうか。

○ 吉田副座長

ただ、これは GLP の試験ですよ。ですから、何らかのガイドラインに準じて行っているんで、例えば確かにすべてを調べればいいと思うのですが、そうなってくると、例えば、今、免疫毒性は恐らく液性と両方を要求されてきて提出されることが多いのですが、GLP で免疫毒性に対する例えば OECD の何とかのガイドラインに準じたとなった場合、そのガイドラインに準じた試験に関しては、これはそういうふうに結論づけないと結論が出ませんね。例えば発がんなんかでもそうですし、そのあたりを我々はジャッジをしないといけないのかなと思うのですが。

○ 松本専門委員

それで、私は理解しているつもりなのですが、脾臓も胸腺も重量に変化がない。そのときに何を始めるかという、まず、小手試しといえは変ですが、まず、最初にイムノグロブリンの一番メジャーな IgM をはかってみよう。そこでないわけなので、そういう意味で、私は多分ないでしょうけれども、ということを申したのですが、ないのだけれども、結局、言い切ってしまうていいかなと。免疫毒性はそういうふうに Tier1、Tier2 というか、段階的に入っていくものなので、入り口でないということは私も重々理解しているつもりなのです。

○ 吉田副座長

どういうふうに表現しますか。

○ 小澤座長

そうですね。どういうふうに表現するか、何か名案が。

○ 吉田副座長

松本先生の御意見として。

○ 小澤座長

テストガイドライン上ではどうなのですかね。

○ 堀部課長補佐

今、OECD のガイドライン、手元にあるものを確認したのですが、免疫毒性に関するガイドラインが見当たらないのですね、今、うちでファイリングしているもの。それから、小澤先生、日本のガイドラインをごらんいただいていたようなのですが、日本では

要求項目でないので、当然ながら、そこにはないと思います。今、報告書のほうでこの試験のプロトコルが GLP 上、どういうふうにディクレアーされているかを確認しておりますので、その情報をもって、あわせて御判断をいただければと思います。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。

それを待ちますか。どうぞ。

○ 吉田副座長

JMPR ではこの試験をもって、例えばこれはラットですけども、マウスもあわせて提出されることもあります。ラットにおいてとか、免疫毒性はなかったというようなこの表現をします。それはもちろん、すべてにというよりも、このガイドラインに従って検査した結果はなかったということの意味だと思いますけれども、確かに日本では要求はされていないのですけれども、これだけ GLP で試験がはっきりした結果が出ているので、何らかを追加することはヒトの健康影響上も私は益のあることだと思いますし、要求していないからといって、あるものについては評価をして書き込んでいったほうがいいのではないかなというのが私の意見です。ここの免疫毒性は認められずという用語がよくないならば、それにかわるような適切な用語を松本先生に、ぜひ考えていただいたらいいなと思うのですが。

○ 松本専門委員

もちろん、今までも出てきましたけれども、現時点で調べられる方法で調べて、それで影響がないということで免疫毒性はないという、それはそれで私もわかっているつもりなのですが、要約の一番頭と最後の締めでわっと出てくるものですから、ちょっと、そこだけ気になったということです。

○ 小澤座長

要約と締めともに、そこは文言を考えるべきですね。何かうまい修飾語があるといいのでしょうか、難しいですね。どうでしょうか。毒性の先生方、何か名案というか、ブライトアイデアはないでしょうか。

○ 松本専門委員

ないとしか書けない。

○ 小澤座長

ないとしか書けないですかね。

○ 松本専門委員

なので、私も今、言いましたけれども、今のデータといいますか、今の試験をした範囲では少なくとも、そういう影響はないという判断は間違っていないと思いますから、このままでも私は結構ですけども。

○ 小澤座長

どうでしょうか。「本試験の結果から示唆される免疫毒性はなく」ぐらいにしますか。

「結果から示唆される免疫毒性は認めず」か、「なく」か。

○ 松本専門委員

ここの結果はそれでいいのです、私は。(3) 番でしたか、ここのことはこれで結構なのですけれども。

○ 小澤座長

まとめのところということですね。まとめはどうしましょうか。どうぞ。

○ 吉田副座長

先生、でも、それは健康影響評価の文章でしょうか。でも、これも神経毒性からすべてガイドラインに準じた試験で行った結果というのが前で省かれているだけですから、例えば新しいエビデンスが出てきて、例えば免疫毒性がこれから変わるかもしれませんけれども、今あるガイドライン上はこういう結論であるということで、御理解いただくしかないのではないのでしょうか。

○ 松本専門委員

それは私も理解します。

○ 吉田副座長

それはすべて、遺伝毒性から発がん性から、みんな、同じだと思います。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 堀部課長補佐

今、調べた結果なのですが、まず、この免疫毒性の試験というのは、試験レポート上は EPA のテストガイドラインに基づくものであるということがわかりました。それから、吉田先生にも一個、お伺いしたいところではあるのですが、今、JMPR のほうの評価書を当たっているのですが、この試験に関して JMPR のサマリーレポートの中に一言も触れられていないのですね。

○ 吉田副座長

私が申し上げているのは、このフルオピラムのことを言っているのではなくて、一般、インジェネラルということです。

○ 堀部課長補佐

なので、今回の場合はここにも一言も触れられていないということは、JMPR はどんな判断をなさったのかなというのが不思議、逆に JMPR のレポートの中にイムノトキシシティの I の字すら見当たらないので、先ほど来、御議論になっているような、もしかしたら、これだけでは免疫毒性に関しての判断がつかないとか、何かがあるのか、そういうときに JMPR のルールとして記載されないとか何かあるのか。

○ 吉田副座長

試験実施年が 2010 年です。

○ 堀部課長補佐

2010 年の評価には、だから、入らなかったというだけの話。

○ 吉田副座長

JMPR は 2008 年ですね。2010 年ですから多分、入っていない。

○ 堀部課長補佐

入っていない時期だけだからということですね。

○ 小澤座長

これは本部会の判断ということですから、健康影響評価のところに書いてしまうか、書いてしまわないかというのは、我々の判断にかかっているということでもありますので、先ほど、吉田先生が提示してくださった枕言葉、現時点でのサイエンスの水準から判断したというような、あるいは現状のテストガイドラインから判断してというような枕言葉は、言わずもがなではないですけれども、そういうものが省略があるわけですから、それを踏まえた上で、結局は本試験の結果、本剤の試験結果から示唆される免疫毒性はなかったというまとめになるというような、そこまで書く必要はないと思いますけれども、そういう理念で進めてはどうかという気がいたしますが、いかがでしょうか。ありがとうございます。

ということで、メカニズム試験も一通り、どうぞ。

○ 藤本専門委員

さっきの甲状腺のほうに戻ってしまうのですが、(2) の②の表 41 ですが、さっき気がつかなかったのですが、この試験では UDPGT の活性を見ているのは、増加はないのですね。逆に下がっていて有意差がついていて、ポジコンであるフェノバルビタールでも上がっていないということがあるので、少なくとも文章中にそれは書けない、いつもの書く、でも、さっきから指摘があったように、メッセージを見た次の実験では上がっているわけですね、メッセンジャーレベルでは。ラットでは明確に一つ前の実験でラットは確実に上がっているということは、指摘させていただければと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。

これは困りましたね。抄録は何と書いてあるのですかね。危ないところでしたね。クリアランスといい、何といい。

○ 堀部課長補佐

このまとめに当たるような部分、47 ページの 26 行目あたりの記載との対応なのですが、抄録の毒-159 ページにまとめめいたことがあるのですが、ここでは確かに UDPGT のことには一言も言及されておりませんで、本試験の結果、フェノバルビタールを経口投与したときに肝重量の増加、肝臓の肉眼的及び病理学的変化が観察され、甲状腺ホルモン T_4 の変化並びに甲状腺刺激ホルモン TSH の上昇か、ミクロゾームの P-450 の上昇、EROD、BROD 及び PROD 活性の上昇が誘導されたというような書き方になっていて、それもしかもしはフェノバルで、すみません、本剤に関しては 155 ページです

けれども、こちらでも同じです。本試験の結果からは肝重量増加、肉眼云々かんぬんで、UDPGT の話は一切出てこない。今、読み上げたのと同じ文章がそのままございますので、そういう意味では、評価書のもとの文章がそれをそのままコピーをしていたということでございます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 吉田副座長

そうしますと、ここの 50 ページの書き方を少し変えませんかといけなくなりますね。私
が書き直しますが、少なくとも直接作用はないということを最初を書いて、その後に、た
だ、 T_3 、 T_4 、TSH が上がっているということはありますので、直接作用でなくてという
ことで UDPGT は省く。ただ、この実験が確かではないかもしれないというのは、フェ
ノバルも上がっていないので、この実験結果自体が本当かどうか分からないという信頼
性が余りとれていないのかもしれませんので、ここについては、ですから、14 行目から
19 行目に関しては先ほど直接作用でないということを書き込む、次は T_3 、 T_4 、TSH が
上がっているので、何らかの二次的に TSH が上がるようなことが起きてということまで
しか言えないということで、締めるしかないと思います。そこまで親切に書いてあげたん
ですが、これは却下して、残念ですが。

○ 細川専門委員

もう一つ、いいですか。もう一つ、同じ表で実はフェノバルビタールで 2b に有意差が
ついていないのですね、メッセンジャーRNA。この実験は大丈夫かなという。これは私
もやったことがありますけれども、これで有意差がつかないことはあり得ないです。

○ 小澤座長

この実験はおかしい。あり得ないですね、これはね。

○ 吉田副座長

たんぱくで出なくても、ここでは出ますからね。

○ 小澤座長

細川先生、今のは毒・149 ですね。

○ 細川専門委員

そうです。評価書だと、それでいくと 50 ページなのですから。

○ 小澤座長

評価書でいくと 50 ページ。どうぞ。

○ 吉田副座長

よろしいでしょうか。いろいろ申し上げて、このところに幾つかの点において実験結果
として不明な点もあるが、とつけ加えて修文をかけたいと思いますけれども、先生方に御
賛同いただければ

○ 小澤座長

どうなのでしょう。確かにこれは不思議ですね。

○ 吉田副座長

確かに不思議なのですが、2 年間の発がんの実験を見る限り、やっぱり、肝臓が腫れるというのはこの剤のラットもマウスも共通したプロファイルです、それも小葉中心部なので、何らかの薬物代謝酵素誘導があったと思うのが一般的だと思いますので、直接作用が、甲状腺に対して抗甲状腺作用ではないということであれば、そのほかのメカニズムであろうということで記載していくしかない、余りオーバースペキュレーションもせずに、そのまま記載するしかな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。

ちょっと悩ましいところもありましたけれども、チロキシンの血中濃度の低下とか、そういうのを見ると、あとは TSH のレベル、そういったものを見ると先ほど吉田先生がおっしゃられた TSH の甲状腺ろ胞上皮への持続刺激により、甲状腺腫瘍が増加する機序というところまではいいのだと思うのです。薬物代謝酵素誘導がどうのこうのというところは、ここは書けないという、そういうまとめ方にせざるを得ないのかなと。実験に対する疑義というのは、そこまではこの評価書に書かなくてもいいのではないかなというのが私の考えなのですけれども。

○ 吉田副座長

わかりました。では、議事録だけで。

○ 小澤座長

ええ、議事録だけでいいのではないのでしょうか。それを評価書に書いてしまうと、これは後で公開になったときにえらいことになってしまいますからね。そうしましょう。議事録には当然、議論をしたということで書いていただくのは当然だと思います。

最後のメカニズムになって、いろいろな大問題が出てきてしまいましたけれども、いかがでしょうか。この書きぶりや結論の出し方に関しては、相当ないわゆるメジャーリビジョンみたいな形になって、先生方の御協力をいただきながら最終的にまとめていきたいと思いますが、食品健康影響評価と ADI の設定作業はできるのではないかと思いますので、進ませていただきたいと思います。それでは、52 ページ、食品健康影響評価、よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

52 ページです。動物体内運命試験の結果、吸収率は 93.6～97.7%、主要排泄経路は胆汁中と考えられました。主要代謝物は、M21、M30、M37、M36、M07、M16、M21 が認められております。植物体内運命試験の結果、主要成分としては親化合物、M18、M21、M37、M38、M40 が認められております。作物残留試験の結果ですと、フルオピラムの国内における最大残留量はぶどうの 3.55 mg/kg、海外ではおうとうの 1.23 mg/kg

となっております。代謝物は国内では最高値が M21 が 0.031 mg/kg、M40 が 0.008 mg/kg、M37 が 0.016 mg/kg、海外の試験はいずれも検出限界未満という結果になっております。各種毒性試験の結果では、フルオピラム投与における影響は主に肝臓（重量増加と小葉中心性肝細胞肥大など）、肝臓で重量増加、慢性腎症等、甲状腺（ろ胞上皮細胞肥大等）が認められております。

発がん性試験で、雌のラットで肝細胞腺腫、雄のマウスで甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものでは考えがたく、評価に当たり、閾値を設定することは可能であると考えられております。ラット発生毒性試験においては、母動物に毒性の認められる用量で、ここは胸腺遺残は削除で、蛇行性尿管及び/または尿管拡張、次の胸椎体分離/軟骨分離は削除で、胸椎体ダンベル状及び/または二分裂/正常軟骨の発生頻度増加等が認められた。しかしながら、母体毒性が認められない用量では異常は認められなかったこと、また、ウサギでは胎児に影響は認められなかったことから、催奇形性はないと判断したとまとめさせていただいております。神経毒性、繁殖能に対する影響と現在のまとめなのですが、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかったとさせていただいております。

あと、先ほど 90 日のラットの試験で、雄の 200 ppm で α_2u -グロブリンによる近位尿細管内硝子滴増加が認められておりますが、こちらは免疫染色で α_2u -グロブリン沈着に起因するということが確認されていて、 α_2u -グロブリンはヒトでは産生されないので、 α_2u -グロブリン腎症はヒトに関連のない雄ラットに特有の病変であると考えられているというような旨の一文を挿入してはいかかと思いますが、こちらは御意見をいただければと思います。また、36 行目からに戻りますが、各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルオピラム（親化合物のみ）と設定させていただいております。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は、53 ページの表 45 にまとめさせていただいております。こちらのラットの 90 日間亜急性毒性試験の部分にも、吉田先生からラットの雄の NOAEL の書き方のコメントをいただいているところでございます。

55 ページにまいりまして、各試験で得られました無毒性量のうち、最小値はラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.20 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 0.012 mg/kg 体重/日を ADI というふうに設定させていただいております。

以上になります。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

またもや書きぶりというか、おそらく、今、事務局から適切に御修文いただいて読んでいただいたと思います。正確な文章に関してはやはり先生各位の御協力を得て、固めさせていただきたいと思っております。

それで、特段の御追加等あるいは気がつかれたところは、よろしければ、どうぞ。

○ 吉田副座長

長尾先生の 52 ページ、30 行からの用語で事務局に削除していただいたところは、それでどうでしょうか、ちょっと御確認いただいたほうが。

○ 長尾専門委員

内臓の変異とか、骨格の変異の所見を削除する部分はそれで結構ですが、後でまた、詳細な修文はお示ししようと思っていたのですが、32 行目、「しかしながら」というこの後、2 つのことが出ていますね。母体毒性が認められない用量では異常がなかったということ、それから、ウサギで胎児に影響は認められなかった、だから、催奇形性はないと判断したということではないわけですね。だから、32 行目で、何とかかんとかの増加が認められたが、これらは胎児の発育抑制に起因した所見と考えられた、ウサギにおいても胎児発育抑制が認められたということで、その次に催奇形性はないと判断したと。そこで一たん切らないと、これらが原因といいますか、理由で催奇形性がないと判断したわけではないということです。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

重要なポイントかと思いますので、これも含めて最終的に文章を固めていきたいかと思えます。長尾先生、どうぞ、この部分はよろしく願いいたします。事務局にフォローしていただかないといけないので、ちょっと時間をとりますが、よろしいですか。

そうしますと、ほかに特段の御追加はよろしいでしょうか。

表 45、53 ページから 55 ページにかけてごらんいただきまして、ラットの 90 日間亜急性毒性の吉田先生の御指摘はもう議論としては済んでいますね。

○ 吉田副座長

よろしいでしょうか。ただ、この用量は $\alpha_2\mu$ -グロブリンで出た腎症込みの NOAEL と LOAEL が書いてあるので、できれば雄についてだけは括弧で、 $\alpha_2\mu$ -グロブリン腎症を省いた NOAEL と LOAEL を書いておいていただいたほうがよろしいのではないかと思います。ほかの部会でそういった形はとりますか、それとも、とっていないですか。

○ 堀部課長補佐

基本的にはそういう形にはなっていないくて、先ほど横山専門官が申し上げましたように、食品健康影響評価の本文中で関連がないということを明示するのみにとどめているケースがございます。手元に別の評価書を持ってきておるのですけれども、そちらのほうも表のほうは最低、すべての無毒性量なり、最小毒性量を書いていて、本文中でそれがヒトには影響がないということを書き込むというような処理を今まではしてきております。本文というのは、すみません、食品健康影響評価の本文中です。なので、具体的に申し上げると、52 ページの例えば 27 行目から 34 行目あたりにその特筆すべき特徴を書いているので、ここの後ろあたりに入れるとか、あるいは一般毒性ですので、その前のがんの前に入れる

とか、そのあたりに少し記載をしております。

○ 吉田副座長

それについてはいいのですけれども、表 45 を見たときに、雄の 90 日の無毒性量、3.06 が α_2u -グロブリンが出たからどうかということは、これを読んだだけではわからないですね。雌雄ですから、ひょっとしたら肝肥大があったのかもしれないかどうかというのは、前の評価書を見なければわからない。それは、それでもいいというような判断でしょうか。

○ 堀部課長補佐

これまではそのようにまとめてきましたとしか、今のところは申し上げられないので、そうではないほうがよいということであれば、いろいろと先ほど先生が御提案いただいたような手は考え得るとは思いますが。

○ 吉田副座長

よろしいでしょうか。時間もあれなのですが、これは私からの提案で、この部会ですべきなのか、幹事会に持って行っていただくことなのかもしれませんけれども、ここに括弧で α_2u -グロブリンのように、今、ヒトには外挿されないといったものの省いた値を書くこと、恐らく α_2u -グロブリンぐらいしかないのかもしれないのですけれども、明らかなものは、書くことによって例えば雄だと 12.5、最小毒性量は 60.5、比較的、雌に近い値になって、実際のヒトを見越した NOAEL、LOAEL はこのあたりだなということがこの表からも理解できるので、便利かなとは思うのですけれども、これはこの部会で審議すべきことではないのかもしれませんが。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

これはもう幹事会マターかもしれませんね。吉田先生、いかがでしょうか、幹事会で一回、御議論いただくというような。

○ 吉田副座長

そうですね。そうしていただくようにお伝えください。

○ 堀部課長補佐

表には、それでしたら何か御提案のように書いておいて、こういう意見があったので、こう書いたけれども、ということで幹事会に検討を依頼するという形で上げるということでいかがでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。では、そのようによろしくお願いします。

そうしますと、53 ページから 54 ページの表をごらんいただきまして、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験、雄の 1.20 mg/kg 体重/日になってございます。ここはそれでよろしいですね。それで、これを根拠とし、安全係数 100、これ以外の数値を用いる根拠は特にないということで、安全係数

100 で除して 0.012 mg/kg 体重/日、これを ADI と設定する。これを本部会で決定、設定させていただくということでしょうか。先生方、よろしいでしょうか。

では、本日の審議を踏まえて、そのように設定させていただき、本調査会の審議結果案としたいと思います。

そのほかに 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の 2008 年の試験のところで、小泉先生から御指摘いただいた網膜の血管新生の減少、これに関して抄録の修正など要求の事項があります。遺伝毒性試験のところでも、1 カ所、根岸先生からいただきました。それらを踏まえて、よろしく願いいたします。それから、どうぞ。

○ 横山評価専門官

申請者に確認する事項として、もう 1 点、発生毒性のラットの肝重量のほうで、比重量を確認するという、よろしいでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうですね、それは、それらの申請者への確認事項ということで、3 点、挙げていただき、さらに、これは委員間で結論を誤りのないように適切に表現するという作業が残っております。先生方の御協力をいただきたいと思います。それをもちまして、本部会の審議結果ということになるかと存じますが、どうぞ、吉田先生。

○ 吉田副座長

すみません、食品健康影響評価の毒性プロファイルで今回は目に影響が出ましたので、これについては加えていただきたくお願いします。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。そうですね、眼毒性。

○ 堀部課長補佐

その際に特徴的なプロファイルとして挙げるべき所見に何を挙げればいいでしょうか。例えば、今、肝臓だと重量増加とか、そういうふうにして中身を書いておりますが、眼の特徴的なプロファイルとして何を挙げるのが適切か、もし御指導いただけるのであればよろしく願いします。

○ 小澤座長

すみません、先ほど浅野先生の御意見を伺ったので、この眼の毒性に関して挙げておいたほうがいいのかというのは、どれにいたしましょうか。

○ 浅野専門委員

病理変化がないのですけれども、角膜と網膜の両方を入れるという方向で、角膜混濁というのがまずあったほうがいいのかと思います。それから、網膜のほうは小血管がきいていますけれども、網膜の蒼白というところですか、これで小泉先生、いかがですかね。

○ 小泉委員長

それでいいかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。網膜の退色でしたか、これですね。どうもありがとうございます、浅野先生。

これで、大体、御追加はよろしいでしょうか。どうぞ、小林先生。

○ 小林専門委員

健康影響評価のところなのですが、海外の残留値はすべて、私も気になっていてもう一回、見たのですが、いちごのところでは若干出ているのです。それも、0.02 mg/kg ぐらい出ているのです。M21 と M40 が大した量ではないと言ってしまったらそれまでなのですが、M40 は毒性試験の試験をやっているからよろしいと思うのです。遺伝毒性もないし、急性もないとか。しかし、M21 が私はずっとひっかかっていたのですが、これに関してもラットだと尿中に出ってしまうので、代謝されやすいとか、何か記載したほうが良い。13 行目のところからの文章で、M21 というのは 0.7~64.0%TRR の検出と、書かれていると 10%以上のものを何で暴露評価対象物質としなかったのかというふうになってしまう。そこが気になっていて、それで、M21 はいんげんまめや何かにも出るのですが、尿中にいってしまうので、M37 もそうなのですが、代謝しやすいとか、何とか記載したらどうでしょうか。毒性というか、動物代謝の先生も踏まえて、そこは何か一文を入れたほうがいいかなと思うのですが、そういうことは必要ないですか。議論したということさえわかればよろしいのだけれども。

○ 小澤座長

M21 ですよね。2-（トリフルオロメチル）ベンズアミドですか。ベンズアミドね、どうしましょうか。

○ 小林専門委員

何か、アミドだから気になることも。

○ 小澤座長

容易に排泄されやすいとか何とかという。

○ 小林専門委員

議論してあるというのがわかればいいのですが、だからと言って一言。

○ 小澤座長

今、御指摘いただいたのは食品健康影響評価の文中でという御指摘だったのですが、あるいは作物残留試験のところに加えていただくということではいかがでしょうかね。M21 が書かれておりますので、これは海外において M21 がいちごですか、いちごで実験されたが。

○ 小林専門委員

いちごで 0.02 mg/kg ぐらい出ているのもあるのです。海外は、いただいた資料ですと、すべての代謝物 3 剤、M21、M40、M37 をやっているわけではないのです。日本の場合は、もも、ぶどうとかは全部やっているのです。定量限界もちょっと違いますし、

0.01 mg/kg とか、それで、日本の場合は 0.005 mg/kg をとっているとか、若干、そういう違いがあるので、その辺のところをどこか作残のところでもいいから、何か入れておいたほうがよろしいかと。

○ 小澤座長

作残ですね、やはり。どうですか、事務局。

○ 堀部課長補佐

先月、お示ししたワーキングの御報告の内容からたどると、2 つ、ポイントがあると思っています。一つは動物でも相当量が出る、尿中に排泄と先ほどから御議論いただいています尿中に出るということで、動物と植物の共通の代謝物である場合には、基本、余り考慮の範疇に入れなくてもいいだろうという御結論が一つ。それから、もう一つは、今、御議論いただいていたいちごの作残なのですけれども、親化合物が 0.02 とか、M21 が出ている透過量で、例えば 0.37~0.79 という範囲で親化合物が出ていると、1 オーダー以下になっているということから、相対量として作残が低いということが言えるかどうかという、その 2 つのポイントがあるように見えておりまして、まずは一義的には動物で出ているから、共通代謝物であれば、毒性のプロファイルとしては見ているのですということでカバーできるのかどうか、それでだめでも作残の量で何か打ち消せるファクターがあるのではないかと思いますけれども、先生方、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

ということで、確かに M21 はラットでも動物体内運命試験でしっかり書かれていたと思うのですが。

○ 小林専門委員

ものの果肉のところも 0.031 mg/kg と書かれているので、そうすると、このときは 0.01 mg/kg から経時的にも 28 日で 0.031 mg/kg なのですけれども、ですから、作残のところにそういうのが出ているけれども、何かずっと気になってはいたのです。確かに排泄されてしまうと思うのですね。

○ 小澤座長

そうですね。ラットで。

○ 小林専門委員

ラットの代謝物なのですね。

○ 小澤座長

12.25%が尿に、250 mg/kg 体重で 12%も出てしまいますね。

○ 小林専門委員

そうですね。だから、排泄してしまうので必要ないのですけれども、何か、この健康影響評価のこの文章だけを見た人にとっては、随分、高く感じるような気がしたものですから、ちょっと気になったので、どこかに入れておいたほうがいいのかと。

○ 小澤座長

健康評価の例えばぶどう（デラウェア果実）の 3.55 mg/kg とかなどという数値を読んだときということですか。あと、海外における最大残留。

○ 小林専門委員

いや、親はデラウェアでも減っていくのですね。

○ 小澤座長

ごめんなさい、M21 がですね。

○ 小林専門委員

そうです。M21 がこの場合はデラウェアでも出るのは 42 日後で、ほとんどが経時的にマイナスというか、定量限界以下なのですけれども、21 日だけが 0.004 mg/kg でそこは問題ないのですけれども、もものところで 0.031 mg/kg と書かれているのと、それから、必ずしも全部が、海外のはやっていないのですけれども、定量限界以下ではないと。海外でやられているのは、あと、バナナなのですね。だから、そこを見たときに気になるというのがありますけれども、それは親だけを選んだ理由としては、排泄されてしまうからですとか、何か、そういう理由づけがどこかにあったほうがいいかなと。

○ 小澤座長

そうしますと、動物体内運命試験で M21 は 6.12～12.0%TRR と出ているわけですね。ですから、これを受けてどうしましょうか、容易に排泄されるというような何か言葉を入れるのでしょうか。

○ 小林専門委員

これらの代謝物は、これらかどうかかわからないけれども、M21 とか、M40 とか M37 ですね。M37 も尿中。

○ 小澤座長

M37 も尿中に出ますね。M40 はここには書かれて……。

○ 堀部課長補佐

M40 は動物の代謝物としては目立っていないのですけれども、その分、急毒がはかられていて、非常に弱いという結果が得られていますので。

○ 小林専門委員

だから、毒性のところのそうですね、動物代謝のところか何か一言、書いておいていただけると。

○ 小澤座長

その書きぶりはまた後で御相談ということでもいいですか。

○ 堀部課長補佐

ちょっと考えます。それから、いずれにしても、22 行目、23 行目の海外でいずれも検出限界未満というのは正しくないなので、ここは海外の数字を作残、いちごの 0.02 という数字を入れたいと思います。

○ 小澤座長

わかりました。では、そのようにお願いいたします。

ほかに追加はよろしいでしょうか。そうしますと、最後になって大分まとめの不便際がありまして、大変申しわけありませんが、最後に先生方から特に特段の御追加などがなければ、事務局からの連絡事項その他、よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

いろいろこの剤に関して、まだまだ、先生方に御覧いただかなければいけない、あるいは御検討をお願いするところがありまして、引き続きよろしくお願いいたしますということが一つでございます。

あとは日程の御連絡ですけれども、よろしいでしょうか。

○ 小澤座長

よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

本調査会につきましては、この3月をもって、一応、任期が切れるということでございまして、次回開催につきましては追って御連絡を差し上げたいと思います。2年間、どうもありがとうございました。なお、本部会でございますけれども、小林先生におかれては、この3月31日をもって、調査会を御勇退いただくということになりましたので、あわせて先生方にお知らせいたします。大変お世話になりました。

事務局は以上でございます。

○ 小林専門委員

いろいろお世話になりました。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

ほかに何かございませんでしょうか。

よろしければ、本日の会議はこれで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。