

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 三 部 会 第 30 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成25年10月23日（水） 14：00～17：00

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- （1）農薬（キャプタン、トリシクラゾール）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

三枝座長、納屋副座長、浅野専門委員、小野専門委員、佐々木専門委員、
田村専門委員、永田専門委員、八田専門委員、増村専門委員

（食品安全委員会委員）

佐藤委員、山添委員、三森委員

（事務局）

姫田局長、磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
磯技術参与、進藤技術参与、南係長、丸野専門職、木村専門職、齊藤係長、大田係員

5. 配布資料

- | | |
|----------|---|
| 資料 1 | 農薬専門調査会での審議状況一覧 |
| 資料 2 | キャプタン農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料 3 | トリシクラゾール農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料 4 | 論点整理ペーパー（非公開） |
| 机上配布資料 1 | ホルペット農薬評価書（案） |
| 机上配布資料 2 | ホルペット、キャプタンに関する参考資料 |
| 机上配布資料 3 | The Fate of [¹⁴ C]Captan in the Rat |
| 机上配布資料 4 | Liquid chromatography-tadem mass spectrometry methods for
the qantification of captan and folpet phthal imdemetabolites in
human plasma and urine |
| 机上配布資料 5 | トリシクラゾール 1 年間慢性毒性試験（イヌ）に関する参考資料 |
| 机上配布資料 6 | 専門委員追加コメント（キャプタン） |
| 机上配布資料 7 | CYTOGENETIC AND DOMINANT LETHAL STUDIES
ON CAPTAN |

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

時間でございますので、ただ今から第 30 回農薬専門調査会評価第三部会を始めさせていただきます。

こんな寒いのにクールビズの御紹介をするのもなんなのですけども、まだクールビズの期間中です。うちわを使っておられるので、どうぞ御遠慮なく、お楽になさっていただければと思います。クールビズ期間中は、ネクタイはいらないことになっているので、もしネクタイが邪魔な先生がいらしたら、どうぞお楽になさってください。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方 9 名に御出席いただいております。

以後の進行を三枝先生、よろしく願いいたします。

○ 三枝座長

それでは、本日の議事に入りたいと思います。本日の議題は、キャプタンとトリシクラゾールの食品健康影響評価についてです。

開催通知でも御案内してありますけれども、非公開で本日は審議したいと思います。

それでは、資料の確認を事務局のほうから、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料確認をお願いいたします。

本日の議事次第、座席表、専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 はいつもの審議状況の一覧表、資料 2 は、農薬評価書、キャプタン（案）、資料 3 はトリシクラゾールの評価書（案）たたき台、資料 4 は、振り分けの際に用いました論点整理ペーパーでございます。

本日ですけれども、机上配布資料が盛りだくさんでございます。

まず、机上配布資料 1 でございますが、キャプタンの類縁化合物であるホルペットの評価書を、前回に引き続きまして御用意させていただきました。

机上配布 2 でございますけれども、こちらは、「database of National Library of Medicine's TOXNT system」というところから情報を落としていただいて、三枝先生に編集していただいたものを、これも前回もお配りしたものでございます。

机上配布資料 3 でございますが、XENOBIOTICA の 74 年の論文、代謝の関係でございますけれども、「The Fate of N-Trichloro」で始まるタイトルのものでございます。

机上配布資料 4 は、「Liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods」で始まるタイトルのものでして、こちらも代謝の関係のもので、この 2 本につきましても、前回審議の際にもお配りしているものでございます。

机上配布資料 5 でございますが、214 ページ、TABLE10 で始まるものです。こちらは、評価書、資料 3 のトリシクラゾールの評価に関連するものでございまして、イヌの酵素

活性に関するデータでございます。審議に関連しますので、御用意させていただいております。

それから、机上配布資料 6 と 7 は関連しているのですが、6 は、先生方は御存じかと思いますが、昨夜、増村先生から、遺伝毒性試験に関連して、優性致死試験の関係でコメントをいただきました。評価書を刷ってしまった後でしたので申しわけございませんが、机上配布資料にさせていただきました。その机上配布資料 6 の一番下に、Tezuka らの論文、こちらがありますかというふうにお尋ねをいただいております、入手できましたので、そちらを机上配布資料 7 としてお配りさせていただいております。

机上配布資料 8 でございますが、キャプタンの試験で、優性致死が問題になります。先ほど、佐々木先生から資料として文献の御提供をいただきましたので、配布させていただいております。

大部でございますが、本日の配布資料、以上になります。不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

○ 三枝座長

先生方、資料はよろしいでしょうか。

お揃いですね。ありがとうございます。

それでは、引き続きまして事務局から、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づいた、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関します専門委員の先生方の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。

本日の議事につきまして先生方から御提出いただきました確認書を確認させていただきましたが、委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生はいらっしゃいませんでした。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

先生方、相違はないですか。

ありがとうございます。

それでは、キャプタンの食品影響評価について、始めたいと思います。

前回、途中まで審議しましたがけれども、そのことも含めて、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 南係長

それでは、資料 2、キャプタンの評価書（案）をお願いいたします。

こちら、前回から引き続いて御審議いただくものですがけれども、前回、遺伝毒性のどこ

ろまで御審議いただきまして、要求事項等を先生方からいただいております。現在の評価書には、その要求事項に対する回答案を入れ込ませていただきまして、それに対するコメント等をまたいただいております。

先ほど座長ともお話ししたのですけれども、今回の進め方につきましては、まず、積み残しでございますその他の試験、14 番から御審議いただきまして、それが終わりましたら、要求事項等の見直しを含めまして、遺伝毒性のところまで御説明させていただければと思います。そういったことでよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

もう一つ、この剤の審議に関連して御報告をいたします。

以前から、本剤とホルペットの評価に関しまして、両方の剤、関連させて評価をしたほうがいいのではないかという御意見を頂戴しておりました。その際に、他の部会の先生にも一緒に審議に加わっていただくということで、日程を調整させていただきましたところ、12 月の本部会の日程で審議ができることになっておりますので、最終的な御判断の部分につきましては、ホルペット、キャプタンあわせて、12 月の本部会で御検討いただくということで進めさせていただきたいと思っております。本日は評価書の中身について詰めていただくことと、もし何か聞くことが更に出るようであれば、ここで詰め切っていただく。12 月になっても忘れていたのだけれども、ということが審議の中で浮上することはもちろん承知しておりますが、できるだけ今回の段階で詰め切ってしまいたいと思っておりますので、御理解、御協力をお願いいたします。

○ 三枝座長

先生方、今の御説明でよろしいでしょうか。

それでは、先ほど南さんからありましたけれども、その他の試験からお願いいたします。

○ 南係長

それでは、資料 2 の 56 ページ、お願いいたします。56 ページ 7 行目から、その他の試験でございます。

まず、代謝比較試験ということで、消化管における残留放射能及び代謝物の解析が行われております。ラットに 90 日間混餌投与した試験でございます。結果、57 ページにいただまして、十二指腸では未変化のキャプタンの割合が減少し、極性成分が増加したことから、キャプタンは pH の高い十二指腸で、こちらは三枝先生から「分解」というふうに御修文いただいておりますが、十二指腸で分解が進むことが考えられたということでございます。

11 行目、尿及び糞中排泄並びに代謝物の解析でございます。16 行目ですが、ラットよりマウスの排泄が速やかであることが示された。投与後 96 時間では、ラット及びマウスともに 80%TAR 以上が排泄されたということでございます。代謝物でございますが、糞

中には主に未変化のキャプタン、尿中では未変化のキャプタンというのは 1%TRR 未満と僅かでした。

58 ページ 3 行目、③キャプタン投与後の消化管粘膜の pH について検討された試験でございます。ラットとマウスにキャプタンを 21 週間混餌投与した試験でございますが、結果、表 43 に示しております。マウスにおいて十二指腸の、雄で pH の低下というのが有意差をもって見られております。

12 行目、【事務局より】というところで、抄録ではキャプタンの長期摂取によって雄マウスの十二指腸の粘膜の pH の低下が示唆されるとされていますが、この考察について評価書に記載したほうがよろしいかどうか、御検討をお願いしますとお尋ねさせていただきましたところ、永田先生から、雄では有意な低下となっておりますが、雌では変わりませんし、用量依存性がないことから、たまたま有意差がついたと考えたほうがよいでしょうというコメントをいただいております。

14 行目から、DNA 結合性の検討試験でございます。

まず 15 行目、*in vitro* の試験ですが、16 行目、a として、キャプタンの化学的分解ということでございます。キャプタンの緩衝液（トリス）中での分解は温度及び pH に依存し、pH9 での分解は pH7 よりも速く、高温ではさらに分解が速くなった。グルタチオンを添加した条件では分解が速くなったが、生成した分解物は同様に、チオホスゲン等が認められております。

59 ページ 1 行目、キャプタンと DNA との結合性でございます。こちらは、キャプタンと子ウシ胸腺由来の DNA を緩衝液（トリス）中でグルタチオン存在下又は非存在下でインキュベートした試験でございますが、結果、キャプタンは濃度依存的に DNA と会合することが示唆されたが、DNA 結合放射能の経時的な増加は認められなかったことから、DNA と共有結合し付加体を形成することはないと考えられたということでございます。

9 行目、キャプタン及びデオキシヌクレオシド又は核酸塩基との結合性ということで、キャプタンとデオキシヌクレオシド又は核酸塩基をグルタチオンの存在下・非存在下でインキュベートした結果、結合は検出されなかったということでございます。

16 行目から、*in vivo* での試験でございます。

17 行目、マウスの 1 本目ですが、マウスを用いた試験では、DNA との共有結合については明確に示されなかったということでございます。

24 行目のマウスの 2 本目の試験におきましても、キャプタンと DNA との共有結合については明確に示されなかったという結論が得られております。

36 行目、DNA 結合性の検討試験、ラットとマウスを用いた試験でございます。

37 行目、①の試験でございますが、60 ページにいただきまして、ラットとマウスにキャプタンを単回経口投与し、投与 4 時間後、また 24 時間後に組織を回収して、DNA 中の放射活性が測定されております。結果、採取した組織中の DNA から放射活性は認められなかったということでございます。

9 行目、マウスを用いた試験ですが、マウスにキャプタンを単回経口投与して、投与 24 時間後に組織を採取して DNA の抽出が行われております。採取したいずれの組織中の DNA から放射活性が検出された一方、透析により 36~90%の放射活性が除かれたため、キャプタンと DNA は非共有結合しているか、可溶性 ^{14}C ヌクレオチドを非酵素的に加水分解する共有結合であることが示唆された。また、発がんの標的である十二指腸と他の組織で結合性に差は認められなかったということでございます。

21 行目から、DNA 代謝過程の検討試験ということで、ヒトの包皮線維芽細胞にキャプタンを添加した試験でございます。結果、25 行目でございますが、生細胞率はキャプタンの添加濃度に依存して減少したということでございます。また、DNA のニック及び取り込みエラーが観察されており、キャプタンの処理細胞は無処置の細胞より DNA をタンパク質に結合させたということでございます。また、キャプタンは DNA 合成を阻害し、ニシン精子 DNA 及びヒト二倍体線維芽細胞 DNA と複合体を形成したということでございます。

33 行目、マウス小腸陰窩細胞における核異常誘発検討試験でございます。

三枝先生から御修文いただいておりますが、雄マウスに検体を投与後、十二指腸を採取し、小腸陰窩細胞の核異常の有無が観察されております。

61 ページにいただいていただきまして、表 44 に示しました試験方法で試験が行われております。このうち、まず試験①から③におきましては、キャプタン投与後の小腸陰窩細胞に核異常は認められなかったということでございます。④におきまして、1,2-ジメチルヒドラジン及びキャプタンを同時投与した場合の核異常は、1,2-ジメチルヒドラジン単独投与と同レベルであり、キャプタン投与により核異常が増悪することはないと考えられております。また、⑤についてですが、還元型グルタチオンの合成阻害剤である BSO を前処理した試験におきましても、小腸陰窩細胞の核異常に変化は認められなかったということでございます。⑥の試験では、小腸陰窩細胞に核異常が認められたが、用量相関性は明確には示されなかった。また、⑦では、小腸の陰窩細胞の核に影響は認められなかったということで、表 44 の条件下においては、キャプタン、また原体混在物 1、代謝物 B は、小腸陰窩細胞に核異常を誘発しないと考えられたということでございます。

増村先生からコメントいただいておりますが、文献については前回の審議の前に送付させていただきます。

62 ページ 6 行目から、前腫瘍性変化検討試験（マウス）でございます。こちら、マウスにキャプタンを混餌投与して実施された試験でございます。

結果につきまして、先生方から用語等の御修文をいただいております。12 行目ですが、小腸陰窩円柱上皮の過形成は、投与 3 か月後から認められ、投与期間に相関して限局性過形成が増加し、びまん性過形成が減少した。過形成病変部位は、小腸の基部 7 cm 内から経時的に末端部へ拡大したが、限局性過形成の 95%が基部 7 cm 内に限局していた。小腸円柱上皮細胞の良性腫瘍は 6 か月目に初めて認められ、悪性腫瘍は投与後 18 か月以上の

群に認められたということでございます。回復群では、小腸の過形成は、び慢性及び限局性ともに発現が減少し、投与の停止により病変が抑えられたが、腫瘍の発現率は対照群に対して増加傾向を示したということでございます。

三枝先生から報告書のコメントがございしますが、こちらも前回の審議前に送付させていただいております。

26 行目、十二指腸への影響検討試験（マウス）でございします。

まず、マウスの 1 本目ですが、キャプタンを混餌投与しまして、投与 28、56、91 日後にと殺して、試験が行われております。6,000 ppm 投与群の全期間において小腸の組織学的変化が認められた。絨毛の退化及び陰窩細胞の過形成が幽門から十二指腸基部 7 cm に認められたということでございます。63 ページにいついていただきまして、2 行目ですが、28 日間の投与ではび慢性過形成が、56 及び 91 日間の投与では限局性過形成が認められ、いずれも十二指腸の基部 7 cm に限局した。また、陰窩細胞数は投与 28 日で最大となり、以降減少——こちら、「減少し」というふうに御修正させていただければと思います。以降減少し、投与 56 日後以降、陰窩細胞の PCNA 標識指数の増加、絨毛の陰窩の高さと比の減少が認められたということでございます。

10 行目から、マウスにキャプタンを 56 日間混餌投与した試験でございします。結果は表 46 に示しておりますが、雄ですと 3,000 ppm 以上投与群で十二指腸及び空腸の陰窩細胞過形成、雌ですと 800 ppm 以上投与群で十二指腸陰窩細胞の過形成等の影響が認められております。

25 行目から、マウスの 3 本目ですが、こちら、前回の議論を踏まえて、事務局で追記させていただきました試験でございします。マウスにキャプタンを混餌投与した試験でして、小腸及び胃での経時的変化が検討されております。3,000 ppm 投与群において、投与 1 日後から十二指腸内腔の膨張が認められたが、投与 28 日後では認められなかった。投与 3 日後に十二指腸で陰窩細胞過形成、絨毛の短縮、腸絨毛細胞の崩壊が認められ、7 日後には腸絨毛先端に未熟細胞が認められた。これらの所見の発現頻度及び程度は、投与 7 日から 28 日後まで持続して認められたということでございます。十二指腸以外では、胃腺部の胃炎等が認められておりますが、空腸及び回腸には、いずれの時点でも検体投与に関連した影響は認められなかったということでございます。

13 行目、微小管への作用検討試験ですが、ブタの脳から調製したチューブリンを用いてキャプタンの影響が検討された結果、濃度及び時間依存的にチューブリンの重合が阻害され、脱重合が促進された。また、マウスの線維芽細胞を用いた試験におきましても、微小管の脱重合が促進された。アクチンを用いた試験では、アクチンとの相互作用はなかったということでございます。

24 行目、精子への作用検討試験でございします。マウスにキャプタンを 5 日間経口投与し、初回投与 35 日後の精子が採取されまして、以下、先生方から御修文いただいておりますが、こちら、細かいところではございしますが、文言として 3 つのうちどれがよろし

いか、後ほど御確認をお願いいたします、精子の形態異常が検討されたということでございます。結果、50 mg/kg 体重以上投与群で精母細胞の異常が、200 mg/kg 体重以上投与群で精子の形態異常が認められたということでございます。こちら、修文案 2 つございますので、どちらがよろしいか、御確認をお願いいたします。

65 ページの試験につきましては、前回、繁殖のところに記載していたものを移動したものでございますので、説明は省かせていただきます。

その他試験、以上でございます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、順番を追って審議したいと思います。

まず、最初に 14 の(1)代謝比較試験。これについて、永田先生、何かございますでしょうか。

○ 永田専門委員

別に問題はないと思います。

○ 三枝座長

あと、私の、この代謝か分解かというところはいかがが……。

○ 永田専門委員

それは先生の御修文で。

○ 三枝座長

分解でよろしいですか。

○ 永田専門委員

はい、それはいいと思います。

○ 三枝座長

それでは、(2)の DNA 結合性の検討試験ですけれども、これは、共有結合はしないというところに落ちついたと思いますけれども、これについて、永田先生、何かございますか。

○ 永田専門委員

これ、このデータで本当はないという断言ができるかという疑問に思っ、実はコメントに困って。内容から見て、それをどこまで言えるのか。検出されなかった等はいいいのですが、明確に示されなかったという表現が多いのですよね、全体的に。だから、ちょっとそのへん、私も何と言っていいか、はっきり言いがたいところがあります。

○ 三枝座長

佐々木先生、この点はいかがでしょう。

○ 佐々木専門委員

永田先生と全く同意見です。本当にこれでないと言えるのかというのはちょっと、その検出感度の問題とかが多分あると思うのです。そうすると、本当はないのかどうかという

のは。あるという結果は多分間違いなく言えると思うのですけれども、ないというのはちょっと難しい。これでいいのかなという気はちょっと。私も永田先生と一緒に、コメントの書きようがなかったのです。

○ 三枝座長

評価書（案）の、この書き方がこのままでいいかどうかということになりますけれども、とりあえずはこのままでよろしいですか。

ありがとうございます。

増村先生、何かございますか。

○ 増村専門委員

いや、このままにしておくしかないのではないかと思います。確立したアダクトの検出試験というのは、しっかりしたプロトコルがないですから、結局 DNA と同じ画分に何かあったかないかというデータの羅列にしかないと思うのですよね。あればあったという証拠になるのでしょうかけれども、なかった場合、このやり方では見えていないのか、ないのかは、ちょっとわからないというところだと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

ここまでで、ほかの先生方、何かございますか。

ないようですので、次に進みまして、(3) の *in vivo* での DNA 結合性の検討試験ということですが、これに関しては、佐々木先生、いかがでしょうか。

○ 佐々木専門委員

やはり *in vitro* と全く同じで、検出できなかったからといって本当はないのかと言われると、ちょっとわかりません。ですから、データの羅列という形で書くしかないかと思っています。

○ 三枝座長

ありがとうございます。ないという証明はなかなかできないので、先生のおっしゃるとおりだと思うのですけれども。

永田先生、これでよろしいですか。

○ 永田専門委員

遺伝子に変異が入ったということであれば、例えばいくつ入ったかという問題もありますよね。全体的にいろいろ入ったとしても、例えば一番オンコジーンとかその辺に入った場合、仮ですよ、恐らく 1 個、2 個入っても、そんなに活性は出ないと言われれば、検出できないのですよね。だから、この内容で、先ほどからお話ししているように、では本当はないのかという、この実験の内容だったら私は判断はできないと思いましたので、結果的には *in vitro* と同じような扱いで、もう文章をそのまま残すしかないのではないかと、うふうに思いますけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

増村先生、それでよろしいでしょうか。

○ 増村専門委員

同意見です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

そうしますと、(4) もやはり同じようなということよろしいですか。

それでは、今度はマウスでの、小腸陰窩細胞における核異常誘発検討試験に入りたいと思います。

これについて、小野先生、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

評価書の記載については、結果は正しく記載されていますので、これ以上、特にコメントはないです。

この結果をどう判断するかというのは、ちょっと僕はあまり。先ほどの話と同じですけども、誘発しない。この結果では誘発されなかったという話でしかないのかなと。

○ 三枝座長

浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

はい、僕も同様に。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

増村先生、文献を御覧になって、何か御意見ございますか。

○ 増村専門委員

いや、表 44 は元文献のデータを正しく反映しているというだけなのですが。

発がん標的の十二指腸を使った *in vivo* の試験ということで、注目すべき試験だというふうに思っています。かなり条件をいろいろ変えてやっております、表 44 の、特に①につきましては 7 日間の混餌を使っていますし、あと、②も 5 日間の経口ということで、つまり、単回投与以外で発がん標的臓器を見た試験というのは貴重かなというふうに思っています。

ただ、この核異常誘発という試験自体は、どちらかといえば小核試験とかそういったほうのカテゴリーに入るとは思うのですが、確立されて広範に使われている試験ではないので、そのへん、どれぐらい重きを置くかというのは意見があるかもしれません。

いずれにしても、結果につきましては陰性ということですので、載せておくべき試験だと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

○ 浅野専門委員

ちょっと質問させていただいていいですか。

○ 三枝座長

はい、お願いします。

○ 浅野専門委員

例えば核の形態に、核異常を誘発した場合には、どういう変化が起こって、どういう物質で。実際にポジティブの陽性例というのは、何か情報ありますか。

○ 増村専門委員

元文献を見ますと、こちらの試験で、抄録にも 61 ページの 2 行目、3 行目にも書いてありますけれども、ポジティブコントロールとしてはジメチルヒドラジンを使っているという形で、小腸の絨毛 10 個ぐらいの細胞を全部見まして、トータルで 400 個ぐらいの細胞の核を、形状を観察して、アポトーシスと、あと小核、この 2 つを主に数えるという試験だというふうに書いてありまして。なので、アポトーシスなどを起こしたときに核が凝縮したりですとか、あるいは主核の外に小核が残っていたりというのを異常なものとしてカウントしていくと。ポジティブコントロールのジメチルヒドラジンですと、しっかりと数は出ていますけれども、陰性対照及び今回のキャプタンの検体群では、それが出ていないということで陰性というふうに論文では記載してあります。

○ 浅野専門委員

ありがとうございました。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

今のところで、ほかの先生、何かございますでしょうか。

○ 田村専門委員

すみません、その前のところで。

○ 三枝座長

はい、どうぞ、田村先生、お願いします。

○ 田村専門委員

DNA 結合試験の (3) の①と②で結果が異なっているという。ネズミの種類は同じで投与量が違う。投与量が少ないほうで DNA と結合活性が見られて、投与量が多いほうで DNA との結合活性が見られないということに関しては、どのように考えたらよろしいのでしょうか。御専門の先生方にちょっと教えていただきたいのですけれども。

○ 三枝座長

59 ページから 60 ページの①と②ですね。

○ 田村専門委員

はい。

○ 三枝座長

田村先生がおっしゃるのは、組織中の DNA から放射活性が見られなかった①に対して、②では全ての組織から検出されたということが 1 点ですね。

○ 田村専門委員

はい、そうですね。その①のところでも、「抽出した DNA 中の放射活性が測定された。」、「採取した組織中の DNA から放射活性は認められなかった。」ここはどう理解したらいいのかなということと、結論として放射活性は認められなかったというのが①で、②は「DNA 中の放射活性が測定された。」、「組織中の DNA から放射活性が検出された。」ということで、結果が異なっているのではないかと感じたものですからコメントさせていただきました。

○ 三枝座長

山添先生、お願いします。

○ 山添委員

多分、DNA にコバレントバインディングは多少しているのだと思うと思います、どちらのデータも。DNA に、もう一つは臓器に、発がん性の標的臓器にコバレントバインディングが常に高いかということ、実は多くの発がん物質で、そういうこととは限らないということもわかっています。だけど、標的臓器にコバレントバインディングが起きているということも事実です。だから、量的なものについては、それが決定因子ということにはならないというのが今の多くの考え方だろうと思います。

でも、必要だということは必要なだけけれども、量が、それが標的を決めるものではないというふうに言われています。というのは、実際にはそのアダクトができて、そのものがどういうふうにリペアをされるまでの間を逃れるような場所、位置に入っているかということと、それから、臓器ごとのリペアの速度も違うわけですね。これはくつついただけをはかっていますので、最終的にその臓器でどれだけリペアされるかという率も違います。

ですから、ここではあった、なかったという極端な議論をしていますけれども、実際のところを言えば、DNA、 μg 当たりの DPM、これ、実際には放射活性のもともとのスペックに依存するのですけれども、ごく微量の DNA は、放射活性は認められたということだけでいいのではないかと思います。このことで標的だけに特有の高い放射能は認められていないと。ということで、十二指腸の標的のところ特に高いわけではないよということさえわかればいいのではないかというふうに私は思いますけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 南係長

一つ、参考になるかわかりませんが、抄録の 419 ページにこの試験があるので、②で用いられたキャプタンの投与量は少ないのですけれども、放射能の比活性としては、①で用いられたものの 25 倍というふうに強くなっていますので、そのあたりも関

係してくるのかなという気はします。抄録の 419 ページの実験 3 というところなのですが、この実験で用いた用量は実験 2 での非活性の 25 倍、キャプタン量で 1/10 という、そのあたりの記載でございます。

○ 三枝座長

田村先生、今の説明でいかがですか。

○ 田村専門委員

ありがとうございます。

○ 山添委員

追加というか、例えば標的の十二指腸の場合、細胞のターンオーバーが早いので、その数字そのものが、ほかの臓器とホットのカウントが高い・低いといって、議論することにはならないと思うのです。非常に特に高くて、パーシステントと言われる、いわゆる残っていく、ホットなアダクトが残っているなら、それを特異的な原因として可能性を考えてもいいですけども、ここのところは細胞のターンオーバーが早いとしても、特に高くなっているわけではないですよ、標的のところ、ということがわかったということだけではないかと思いますが。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

田村先生、よろしいですか。

○ 田村専門委員

はい、ありがとうございました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、先に進めさせていただきます。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。今の結合性試験のところなのですが、ささいなことで恐縮なのですが、例えば 60 ページの 1 行目の単位なのですが、単回経口投与なので、「/日」を 1 行目、2 行目、10 行目と 3 カ所、削除させていただきます。すみません。

以上です。

○ 三枝座長

単回ということで「/日」を削除ということですね。ありがとうございます。

では、次に進ませていただきます。

(6) の前腫瘍性変化の検討ですけども、これについて、浅野先生、いかがでしょうか。用語は「円柱上皮」ということで皆さん書いておられますけれども、内容的には特に何かございますか。

○ 浅野専門委員

そうですね、用語だけでした。

○ 三枝座長

小野先生、いかがですか。よろしいですか。

○ 小野専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

あと、私のほうで、フォーカルとディフューズの使い方がこれだけではわからなかった
ので、報告書を見させていただきましたが、ちょっと使い方が普通と違うかなとい
う印象でした。これは特に問題ないと思います。ありがとうございます。

それから、(7)の十二指腸への影響検討試験ということで、ここで用語のことがあり
ますけれども、内容的に、この3つの試験で、小野先生、何かございますでしょうか。

○ 小野専門委員

3つというのは。

○ 三枝座長

①から③です。

○ 小野専門委員

内容的には、ここに記載されているとおりで、特に追加のコメントはありません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

特に追加のコメントはないです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 三森委員

1点よろしいですか。

○ 三枝座長

三森先生、お願いします。

○ 三森委員

63 ページの 25 行目からの③の試験ですが、さらに追加して下さったということす
ね。64 ページの 3 行目から経時的な変化が載っていますが、問題なのは、このキャプタ
ンは刺激性があるということで、投与初期から炎症性の変化などがあったのか、ないのか
が見えていないのです。チオホスゲンが恐らくいたずらしていると思うのですが、いきなり
投与 3 日後で陰窩細胞の過形成になっているので、その前に何かあったのではないかと
思うのです。

これは事務局でおまとめいただいたのでしょうか。

○ 南係長

はい、事務局のほうで、抄録の参考資料という薄い冊子があるのですが、そちらの記載をもとに、今回追記させていただきました。

○ 三森委員

投与 1 日後に十二指腸内腔の膨張というところがあるのですが、このところで、何かほかに変化はなかったでしょうか。

○ 南係長

抄録の参考資料という薄い冊子の 28 ページから本試験の結果になりまして、30 ページに肉眼所見、31 ページに病理があるのですが、投与群で、浮腫等は 1 日目から出ているのですが、これは対照群でも出ているということで、現在評価書（案）には記載しておりませんが、このような浮腫は 1 日目から出ております。

○ 三森委員

そうすると、1 日目から、十二指腸の粘膜固有層の浮腫ということですね。これが一つの炎症の変化ですね。

○ 堀部課長補佐

ただ、十二指腸の 1 日目からの粘膜固有層の浮腫は対照群でも出ているので。31 ページの表の一番上、0 ppm でも出ているので、これが投与による変化かどうかはちょっと怪しいのではないかと思いますのですが。

○ 三森委員

そうですね。

○ 堀部課長補佐

その下の本文中に、例えば 31 ページ、最後 3 行のところなのですが、陰窩細胞過形成は暴露開始 3 日後に発現するが、絨毛又は陰窩細胞数の変化は観察できないとか、そのほかにも、絨毛の短縮、腸絨毛の崩壊は 3 日では認められるが、それ以前には認められなかったと書いてあって、実は、絨毛関係に 3 日より前に何か変化があったとは、この記載からはちょっと読み取りにくいです。

○ 三森委員

読み取れないですね。ホルペットでは、粘膜刺激性が強いということで、そのへんのエビデンスを出していますよね。ですから、キャプタンも同じだと思うのですが、これでは読み取れないですね。

○ 堀部課長補佐

そうですね。

○ 三森委員

十二指腸腫瘍の病理発生を明らかにしていく上のトリガーだと思うのですが、何かそのへんが少し足りないのかなと思うのです。仕方がないですか、これは。

○ 佐々木専門委員

すみません、一ついいですか。

○ 三枝座長

はい、よろしくお願いします。

○ 佐々木専門委員

さっきから私はひっかかっているのですけれども、ちょっと戻ってもらって、60 ページなのでも、(4) の DNA 代謝過程の検討試験というやつです。

これの抄録は 421 から 425 なのでも、425 を見ていただくと、結論がここにありまして、(3) に、はっきりこう書いています。キャプタンは変化したテンプレート上の重合の正確さの減少を介する変異原性を有すると。この一文をどこかへ入れたほうがよいような気はして。

つまりこれは、DNA 複製の過程での正確性を減少させるということで、取り込みエラーとかの形で、それを介して遺伝毒性を持つのではないかなというように書いているわけですから、DNA と直接反応しなくても、こういうことが起こっているということを書いておいたほうがよいのではないかなという気がして、ちょっとさっきからひっかかっているのです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

425 ページにこれだけはっきりと結論を示してあるので、これを明記したほうがよいのではないかなというのが佐々木先生の御意見だと思うのですけれども。私もそのほうがよいと思いますけれども、先生方、いかがでしょうか。

それでは、この (4) のところは、抄録 425 ページの結論を反映するような形で記載を変更していただけますか。

あと、先ほどの三森先生のところに戻りますけれども、これだけしか記載がないということで、この抄録のままの記載ということでよろしいですか。

○ 三森委員

仕方ないですね。

本当は欲しいのですが。これがないとやはり、遺伝毒性が直接関与しているのか、刺激性によって二次的に細胞増殖が付与されてくるのかが見えないので。この追加試験から何が言えるのというと、何も言えないということになりかねないですね。

でも、仕方がないです。これ以上書きようがないと思います。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

あと、(8) に進みますけれども、これはアクチンとは相互作用しなかったという結論がありますけれども、小野先生、よろしいですね。

○ 小野専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

あと、(9)の精子への検討試験なのですけれども、これは言葉の使い方をどれにするかということで、皆さんおっしゃっていることは一緒なのですけれども。

この修文に参加されていないのですけれども、八田先生、いかがでしょうか。この中から、第三者として選んでいただければと思うのですけれども。

○ 八田専門委員

私は「形態学的異常」というのが、解剖学者的な立場からなじみがありますけれども。

○ 三枝座長

では、これは28行目の浅野先生の案を採用ということでよろしいですか。

それと、33行と35の、これも、では、「精子の形態学的」がよろしいですかね。

○ 八田専門委員

はい。

○ 三枝座長

はい、わかりました。それでは、この修文に関しては、「精子が採取され、形態学的異常が検討された。」という28行の文章と、それから、200 mg/kg 体重以上投与群で精子の形態学的異常が認められた。」と。

○ 堀部課長補佐

35行目ですね。

○ 三枝座長

35行目ですね。これを採用したいと思います。

あと、(10)は、記載する場所が変わったということだけですので、これはこのままでもいいと思います。

今までのその他の試験で、先生方、何か追加はございますでしょうか。

田村先生、お願いします。

○ 田村専門委員

先ほどの結合のところですが、抄録の420ページを見ると、結論に、申請者のほうの結論として、結合のレベルはほかの既知発がん物質での *in vivo* 及び *in vitro* 試験と同程度であったということで、これは結合するというふうに考えてよろしいのでしょうか。

○ 三枝座長

微妙な表現ですね。

○ 田村専門委員

評価書（案）だと結合しないというような結論になっているような印象を受けるのですが、この 420 ページの申請者の結論をどう解釈したらいいかというところをちょっと教えていただけたらと思うのですが。

○ 三枝座長

今、田村先生御指摘の 420 ページのところで、最初の 2 行目のところですけども、DNA と結合することが確認されたと。

○ 田村専門委員

はい、あるのですね、これ。可逆的であるということで、それが既存の発がん性物質と同じレベルだという表現なのですが、このニュアンスは抄録には反映されていないような気がいたしましたので、御質問しました。

○ 山添委員

僕も言い足らずだったのですけれども、どっちもコバレントバインディングをしていると思います。通常のはこういうのでアッセイをして、コバレントバインディングがあるかないかを判断します。これはコバレントバインディングはあると思います。

ですから、例えば 2 の実験であれば、60 の 5 行目ですか。採取された DNA は放射活性が認められなかったではなくて、実際には低濃度の、「組織中 DNA に低濃度の放射活性は認められた。」でいいと思うのです。ただ、十二指腸、標的臓器に特に高い活性は検出されなかったということだと思うのです。

○ 三枝座長

増村先生、よろしくお願いします。

○ 増村専門委員

さっきの佐々木先生コメントの話ですけども、抄録の 425 ページに、(7) 正確さのアッセイというページがあるのですけれども、このページ、先ほど佐々木先生のコメントがあったのですが、現在の抄録には、この評価書（案）には、(7) の試験について一切書かれていないようなので、こちらは *in vitro* の試験でしたので、入れるとすれば 59 ページの「②*in vivo* での検討」の直前に d として、これは DNA 合成試験というのか、DNA 合成試験みたいなタイトルになると思うのですけれども、こちらに、抄録の 421 ページの (7) のところに方法がちょっと書いてありますので、これを転記するような形で追加して、結論として、DNA 合成の忠実度の減少が認められたというような形に、*in vitro* の試験を 1 つ追加するような形で整理してはどうかというふうに思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

事務局、今のはよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

御指示の内容についてフォローはできているのですけれども、一つ、425 ページのデー

タをどう読んでいいのか、教えていただければと思うのですけれども。G・C のところだと、A・T のほうは正しい取り込みのピコモルが減って誤った取り込みが高用量で増えていると読めばいいのでしょうか。

何か例えば A・T のところだと、1.3 mM のところと 26.0 mM のところで、データとしてかなりかけ離れた数字なのかなというふうに見ていて、さらに疑問に思ったのが、G・C をテンプレートにしたときなのですけれども、5.8 mM のところだと、正しい取り込みの確率が 91%ということで、10%弱の減少しか認められていなくて、12.0 mM のところは 80%まで減っていて、誤った取り込みの dTTP が増えているということなのだろうと、素人ながらにデータだけ読むと、そう読めるのですけれども。そこは用量に依存した何かなのか、どんな用量でも起こっている話なのか。

正確さの減少を介する変異原性を有すると、どこまできっぱりと言い切れるのかということについて、どこまで書けるかなというのがちょっと不安です。と申しましたのは、ヒトの試験、JMPR では、その高い用量というのが細胞死が起きるような、IC₅₀ の用量ではそういうエラーが起きるのだけれども、細胞死が起きない用量では起きないというような記載ぶりになっている記載があるものですから、評価書ですので、これは外に出ていったときに、どれぐらいの表現をしておいたほうがいいのかということについて、やや疑問を感じましたので、ちょっとデータの読み方を含めて教えていただけるとありがたいのですけれども。

○ 三枝座長

お願いします。

○ 増村専門委員

いくつかあるのですが、まず、データなのですけれども、こちらは *in vitro* の試験ですので、試験系の検出精度にもよるとは思うのですが、これを見る限りですと、例えばテンプレートにポリの A・T を使っている場合というのは、G や C は本来入ってこないわけですよ。それが、キャプタンとか MNU ですとか、そういったものと共存させた DNA をテンプレートにした場合は、それが量は少ないけれども入ってきてしまうと。これは入ること自体が普通はあり得ないので。ただ、*in vitro* の系ですから、無処置の群でも多少は入っておるわけなのですけれども、それと比べて明らかに高い頻度で入っていて、かつ用量依存性があるということで、要するに、DNA の取り込み、塩基の取り込みが正確ではなくなっているということを示しているわけで。その下のポリ G・C のところも基本的には同じでして、G・C ですから T が取り込まれるはずはないのですけれども、用量依存的に取り込まれているということで。

実際の結論として、この 425 ページの (3) のところの変異原性を有するという言い方をするかどうかというのは、ちょっと微妙なところだと思うのですけれども、先ほど私、ちょっと言いましたのは、書くとしたら、DNA 合成の忠実度が減少したと、この試験系では。そういう言い方は一つできるのではないかなというふうに思います。

○ 堀部課長補佐

はい、わかりました。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、今、増村先生が御指摘になったように記載を変えていただけますか。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

よろしくお願いします。

三森先生、お願いします。

○ 三森委員

その他の試験、全て見た上で、結局何を言いたいのかわからないのです。

一番知りたいのは、マウスの十二指腸に腫瘍が誘発された、そのメカニズムが何なのか。間接的なデータは出ているのですが、結局、根本が何もない状態で、最終的に食品健康影響評価にどうやって持っていくのか。遺伝毒性のところでもひっかかっているところがありますね。

ですから、こういう場合、このままで、例えば 65 ページの (10) の後ろに「当専門調査会としては」云々とか、そのようなことを書かなければいけないと思うのですが、書きようがないですね。

○ 三枝座長

はい、御指摘のとおりなのですけれども、冒頭に事務局から説明ありましたけれども、このキャプタンとホルペットに関して、同じような発がんメカニズムがあるのであろうということも含めて、12 月のこの部会において、幹事会の毒性とそれから変異原性の先生方の応援をいただいて、もう一度改めて総合的に討論をして結論を出したいというところで、今、事務局が準備してくれているところです。

ですから、先ほど事務局からお話ありましたけれども、今の段階で、何が知りたいかとか、足らない部分、要求できるような資料を洗い出して、それで 12 月までにそろえていただくということで準備していただいておりますけれども、結論としては、先生がおっしゃるように、12 月にキャプタン及びホルペットで出したいと考えておりますけれども、いかがでしょうか。

○ 三森委員

さらにここで足らないことを、あったならば、評価要請者に、これをいただけませんかということはできるということですね。

○ 三枝座長

はい、そうです。ですから、先生御指摘のように、こんな病理変化を見たところで何が言えるのというようなことがありますので、さらにそれをサポートするというか、もうち

よっと厳密に検査した結果があるかどうかですね。

それは事務局から申請者のほうに、可能であれば、要求していただくことはどうですか。

○ 堀部課長補佐

あったら出てきているはずです。幹事会でも納屋先生からずっと口を酸っぱくして言っていたにいてることとして、これ以上のデータがあるのであれば、もう恐らく既に出てきているのではないかと推察します。

別に申請者の代弁するわけではないので、聞くこと自体は事務局やぶさかではありませんが、期待を持って聞いてくださいと言われても、恐らく期待はできませんということだけはまず申し上げておかないと。出てこないと思いますけれども、念のために聞いてみますというお答えしかできません。すみません。

○ 三枝座長

それで結構ですから、聞いていただけますか。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

委員の先生方、今までのその他の試験で、ほかに何かございますでしょうか。

それでは、最初に戻りまして、追加のデータが出てきたところとか、それを振り返ってみたいと思いますので、南さん、よろしくお願いします。

○ 南係長

それでは、お戻りいただきまして、評価書 12 ページをお願いいたします。

12 ページ 16 行目から動物体内運命試験でございますが、こちら、いくつか要求事項ございましたけれども、永田先生から、全て受け入れ可能ですというコメントをいただいております。

1 点だけ御確認いただきたいのですけれども、13 ページの 1 行目、お願いいたします。こちら 1 行目、ボックスで【事務局より永田専門委員】ということで、前回、パラメータのデータがあれば望ましいというふうなコメントいただきまして、山添先生から文献を御提供いただきました。そちらについて、当日机上配布させていただきまして、永田先生にもお送りさせていただいたところがございます。こちらについて、特段のコメントございませんでしたので、原案どおりでよろしいかとは思っておりますけれども、何か追加でありますとか、コメントございましたらいただければと考えております。

○ 永田専門委員

一応提出していただいた文献を見たのですけれども、パラメータらしきものは載っていないのですよね、正確な。だから、もうこのままで受けざるを得ないかなというふうに考えました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 南係長

動物代謝は全て審議済でございます、あと、植物・環境につきましても、事前に田村先生のほうに回答等をお送りさせていただきましたところ、全て了承というコメントをいただいております。

○ 三枝座長

田村先生、追加ありますか。

○ 田村専門委員

特にございません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 南係長

毒性試験でございますが、38 ページ、お願いいたします。

38 ページ 12 行目、ラットの併合の試験でございます。要求事項については 39 ページ、一番上に記載しております。

39 ページの上ですけれども、要求事項 1 ということで、「用量設定根拠を説明の上、必要に応じて修正すること。」ということで、前回議論の中で、本剤におきましては、マウスで腫瘍出ておりますが、ラットでは腫瘍が出ていないと。ただ、ラットでは投与量が低いようにも思えますので、用量設定根拠を明確にしたほうがよいというコメントがございました。部会当日に口頭で御説明させていただいたのですけれども、一応このように要求事項を出しまして、申請者のほうに確認をしましたところ、抄録のほうに用量設定根拠というものが記載されました。記載された内容というのは前回御説明したものと同じなのですけれども、前回の議論の中で、通常、抄録に用量設定根拠が記載されておれば評価書には特に記載していないのですけれども、特に重要な情報であるということであれば、評価書にも記載したほうがいいのではないかというコメントもありましたので、こちら、抄録に記載されたということで評価書はこのままでよろしいか、やはり評価書にも根拠を追記したほうがよろしいかだけ、御確認、お願いいたします。

○ 三枝座長

今御説明あったとおりですけれども、今までは、抄録に根拠が示されていれば、特に評価書には出していないのですけれども。

浅野先生、小野先生、いかがでしょうか。このままの記載でよろしいですか。

○ 小野専門委員

抄録の記載、見させていただきましたが、きちんと書かれておりましたので、こちらにはあえて書かなくてもよろしいかと思えます。

○ 三枝座長

浅野先生、よろしいですか。

○ 浅野専門委員

はい、結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

三森先生、今のような説明ですけれども、よろしいですか。

○ 三森委員

抄録の 272 のところが変わったということですね。

○ 南係長

はい。2 つ試験があります……。

○ 三森委員

用量設定根拠が入ったということで。

○ 南係長

はい、そうでございます。

○ 三森委員

はい、わかりました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、次に進んでいただけますか。

○ 南係長

それでは、47 ページ、48 ページ、お願いいたします。

47 ページの 21 行目から、発生毒性試験（ウサギ③）でございます。

48 ページに、9 行目でございますが、八田先生から要求事項ということで 2 ついただいております。

①は用語の要求でございまして、回答①に記載がございしますが、原文が提出されました。現在の評価書案は、この原文、申請者からの回答をもとに記載しております。表 38 もそのような用語で修正しておりますので、やはりおかしいということであれば、さらに御提案いただければと思います。

要求事項の②につきまして、八田先生から、「脳瘤、中脳室の異常はいずれも内臓異常ではなく中枢神経奇形と考えられ、また外脳症もこれに含まれると考えられるため、確認の上、必要に応じて修正すること。」といただきました。申請者からは、提出資料の作成フォーマットをもとに、申請者としては「外表検査」、「内臓検査」、「骨格検査」の 3 つの分類に基づいて記載しているということでございまして、「中脳脳室の極度な拡張」、「肝臓表面ののう胞」というのは内臓異常、そして、「脳瘤」というのは外表異常というふうに分類してきております。

現在の評価書（案）はこの回答に基づいて記載しておりますが、やはり中枢神経奇形というふうな分類にしたほうがよろしいということであれば、その旨、御意見いただければと思います。よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

八田先生、いかがでしょうか。

○ 八田専門委員

中枢神経奇形にするというお話の前に一つ、私、ちょっと見落としていた単語の間違いがあって、それに気がつきましたので、まず先に。表のところと下のところに出ていますけれども、「中脳脳室」というと、これ、こういう言葉もなくて、「中脳水道」ですね、これは多分。ですので、それに直してください。

脳瘤は「Encephalocele」ですよ。これは、神経が含まれている場合と、神経の外側、骨の部分もあります。そこ、全部ぱりっと割れてしまって外に出る場合もあるのですけれども、それは中枢神経奇形に一応、多分、分類としては入ることが多いと思います、カテゴリーとしてはね。

ただ、評価書の書き方として、そのカテゴリーがないので、どこに入れるかという問題になっているのですよね、最終的には。何とも言えないのですが、例えば脳の中の組織で、神経管が普通に正常に閉じていて問題なくて、ただ骨が欠損した場合というのは、これは骨格奇形といえど骨格奇形です、難しいところですね。だから、一番いいのは、中枢神経系の奇形というところがあれば、そこに入れてしまうのが一番いいのですけれども、これまでの通例として、内臓のところにもそういうのを落とし込んでいたのであれば、それはそれでいいと思います。

ただ、恐らくそのメカニズム的なことを考えると、かなり無理のある分け方のような気もいたしますけれども、この 3 つの分類のところになんとかという話であれば、そうなるのではないのでしょうか。ということで、受け入れますというお返事をさせていただきました。

それでよろしいですかね。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、八田先生の御理解を得られましたので。

ただ、言葉としては「中脳水道」ですね。

○ 八田専門委員

「中脳水道」だと思います。

○ 三枝座長

納屋先生、何かございますか。

○ 納屋副座長

結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、先に進んでいただけますか。

○ 南係長

それでは、遺伝毒性、51 ページ、お願いいたします。

52 ページに、本文のほう、増村先生、佐々木先生から御修文いただいておりますが、こちら、御修文いただいた後に追加の資料等もございましたので、今回説明を省かせていただきます。

52 ページの 14 行目、【増村先生より】というボックスでございますが、「*In vivo* の染色体異常試験と小核試験の陽性報告は同一文献によるため、他の複数の報告が陰性の場合、陽性結果の信頼性を考慮する必要がある。」と。佐々木先生からは、染色体異常の陽性を否定できなければ、さらに修正が必要というコメントをいただいておりますが、前回の議論で、これら以外の報告があれば提出するようという要求がございました。

申請者から追加の染色体異常試験が提出されまして、結果につきましては、54 ページ、お願いいたします。54 ページの網かけ部分、染色体異常試験の中の SD ラット、こちら、追記させていただいております。結果は陰性ということでございます。

そして、染色体異常試験の 2 つ下、優性致死試験がございます。こちらについても前回コメントがございまして、申請者の解釈等について要求事項が出ております。優性致死試験、4 つございますが、現在、上の 2 つ、結果のところ、「陰性」^りというふうな記載をしております。

この試験につきまして、次のページでございますが、佐々木先生、増村先生からコメントをいただいております。原文を取り寄せていただきたいであるとか、このように判断した根拠というのを申請者に要求しております。

申請者の回答といたしましては、55 ページの一番下、ボックスの中の下から 4 行になるのですが、「以下の理由で、本文の結果と変異原性との関連は不明であると考えている。」ということで、内容としましては、ラットを用いた 3 世代の繁殖試験において、繁殖能に対する影響は認められていないということで、それを踏まえて、変異原性との関連は不明と申請者は考えているということでございます。

ただ、追加で、56 ページ、佐々木先生からコメントをいただいております。ほかに混餌の陰性の結果はあるのですが、強制経口投与における試験はこの試験しかないということで、「強制投与という条件の優性致死試験をどのように考察しているのでしょうか？」とのコメントをいただいております。

増村先生からもコメントいただいております。増村先生のコメント、恐れ入りますが、机上配布資料 6 をお願いいたします。机上配布資料 6「キャプタン追加コメント」ということで、増村先生からのコメントでございます。

概要でございますが、先ほどの優性致死試験の結果は「陰性とは言えず、評価書案でも陽性と表記するのがよいと思います。」と。注釈で、妊娠雌当たりの総着床数の減少は認められなかったが初期死胚数の増加がみられたということに記載してはどうでしょうかと

いうコメントでございます。

また、下から 6 行目でございますが、以下の文献は、経口投与の優性致死試験と染色体異常試験とともに陰性の報告です。これも評価書案に追加できるでしょうか。可能であれば元文献を送ってくださいということで、こちら、元文献入手いただきましたので、机上配布資料 7 として配布させていただいております。

評価書でございますが、前回から追加になった染色体異常試験の陰性の試験、さらに、増村先生からいただきました机上配布資料 7 という優性致死の陰性の試験、これらの結果等も踏まえまして、どのように考えたらよろしいか。ホルペットと一緒に議論いただくということですので、今回は、その論点でありますとか、更に要求すべきことがあれば、いただければと思います。よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

増村先生、総合的に、論点も含めて、お願いできますでしょうか。

○ 増村専門委員

大きく分けて 2 つあると思います。一つは、先ほど三森先生もおっしゃられたような、発がん標的となるマウスの十二指腸における遺伝毒性。要するに、*in vivo* の遺伝毒性がどう評価できるかということが 1 点と、あともう 1 点は、これはホルペットのときはあまり出てこなかったのですけれども、優性致死での陽性のようなデータがこちらのキャプタンで出てきていますので、それをどう考えるかという 2 つあると思います。

細かい修正についてはちょっと、細かく言ったほうがいいのですかね。原文の文献を取り寄せていただきまして、見て、いくつか細かいところ、修正させていただきました。

最初のほうのポイントになってくる *in vivo* の遺伝毒性についてですけれども、染色体異常試験と小核試験が何本かあるのですが、その中で陽性としているものが、この表 40 ですと 3 項目ありまして、この 3 つが同一文献に由来するということで、そのデータの信頼性ということについて、ちょっと考慮する必要があるのではないかなというふうに個人的には感じています。というのは、それ以外の染色体異常試験と小核試験が全て陰性の報告になっておりますので、どういうふうに考えたらいかなというところです。

あとは、先ほど、その他の試験のところにあった十二指腸の小核試験、そちらのほうの陰性の扱いをどうするかということで、これはホルペットとの絡みで、あわせて並べるときに、一つデータになるかと思います。

2 つ目の優性致死のほうですけれども、こちらは、原文取り寄せていただいて、申請者側の回答も見せていただいたのですけれども、ちょっと陰性と書かないほうがいいのではないかと思います。もう陽性と書いてしまったほうがいいのではないかと思います。現在、表には優性致死試験、文献 3 つあるのですけれども、1 つが今回陽性と書くとしたら陽性と、残り 2 つが陰性という形になりますけれども、追加で、配布資料 7 で、新しく今日とっていただいた論文ですと、もう一つ別な優性致死で、こちらは陰性ということになっ

ていますので、4 つ優性致死の試験がありまして、1 つが陽性らしいと、3 つが陰性というデータになっているという、まとめると、そういう形だと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

佐々木先生、いかがでしょうか。

○ 佐々木専門委員

今回机上配布されたこれを加えると、今、増村先生がおっしゃられたような形になりますね。そうすると、再現性ということにいけば、陰性の再現性が出るわけですね。ということは、陰性ということにできる。全体として陰性ということにできるのでしょうかねという。

ただ、優性致死の、今、陰性で b とついているもの、これ、申請者のほうの回答を見ても、やはり陽性ですね。これは陽性と書くべきかなと思います。

実際に、私がちょっと見つけてきた優性致死の昔の古いやり方を見ても、初期死胚はやはり優性致死性のパラメータに入れていますので、だから、それを入れないで判断するのはおかしいと思いますから、そうすると、やはりこれは陽性と判断すべきだと思います。

やはり、ですから優性致死と *in vivo* の染色体異常は、この Tezuka らの論文が入ることによって陰性のほうの再現性は出る。出て、それ自体は陰性とは言えると思うのですがけれども、三森先生が言われた、では標的臓器はどうかと言われると、これはもうわからないと言うしかないですね、データがないですから。

そんなところですね。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

優性致死のお話から納屋先生に振って申しわけないのですがけれども、繁殖のほうと絡めて、何かコメントいただけますか。

○ 納屋副座長

前回のこの部会でもちょっと申し上げたことです。全く同じことの繰り返しになろうかと思いますが、3 世代繁殖試験では、これよりもはるかに高い用量を雄と雌に投与しているけれども、受精卵に対する影響ですとか、着床に対する影響とか、次世代の生存性に対する影響というのは全く出ておりませんということと兼ね合わせたら、この優性致死はどう評価したらいいですかというのを私は遺伝毒性の先生方にお尋ねしたつもりです。まだ答えをいただいていないような気がします。

○ 三枝座長

佐々木先生、いかがでしょうか。

○ 佐々木専門委員

優性致死の場合、これ、要するに死んでいる胚の数で見えていますので、繁殖毒性の場合

ですと産ませてしまいますよね。ですから、この場合、繁殖毒性には確かに異常はないのでしょうけれども、恐らく異常があるやつはもう着床しなかったり、あと、初期胚で死ぬという形で淘汰されてきているのだと思うのです。だから、産まれてきていないのではないかなと。

○ 納屋副座長

3 世代繁殖試験でも、最後のあたりのところは、お母さん、解剖していますので、排卵した数、黄体数、それから着床数というのは確認できているのですね。そういったところでも影響は出ていないのですよ。ですから、F₀ で、もしかしたらそういう傾向があったのかもしれませんが、そこは観察していないので、データがないので何とも言えませんが、少なくとも 2 世代にわたってずっと投与し続けていたときに、最後に見た妊娠動物の卵巣にはそういう根拠はなかったということは事実で言えると思います。

○ 佐々木専門委員

遺伝毒性をやっていて一番怖いのは、がんよりも、実際にその影響が後代に残る、本当の遺伝なのです。だから、そういう意味では、これは確かに発がん性はあるのかもしれない。だけど後代に対する影響はない。であれば、一つ安心できるのかもしれないですね。実際に哺乳動物という、そういう胎性でいけば、異常がある精子・卵子は全て途中で淘汰されたりすると。だから、優性致死はあくまで淘汰されているのを見ているわけですから、表に出てこないのは当然だと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

あと、先生方に伺いたいのは、それぞれの御専門の分野で、こういうデータがないかというような、出る出ないは別としまして、ありましたら。

ないようですから、今日は結論を得るということではなくて、十分に討議して、それで 12 月に何らかの形で結論を出せるような、その準備段階といいますか、そのために必要な資料がもっと必要であれば、この段階で先生方に要求していただくということが一つの大きなポイントだと思います。

三森先生、どうぞ。

○ 三森委員

このように優性致死試験で陽性で、さらに 3 世代の繁殖毒性試験では陰性という場合に、どのように評価していくのか。例えば、専門調査会では結論は出なくても、食品安全委員会としては結論を出さざるを得ないですね。ですから、その道の専門家の方に重みづけというのでしょうか、ウェート・オブ・エビデンスで、この優性致死試験で陽性という結果が次世代に対してはあまり影響が出ていないようですが、これも陽性ですので遺伝毒性物質になるわけです。それと、発がん性試験で十二指腸に腫瘍が誘発されるけれども、これがブリッジするかどうかは誰もわからないわけであって、こういう場合にどう評価するのか。既にこれに先行して JMPR も EPA も評価しているわけであって、そこではどう

ということからこのところを評価したのか。そのへんのこともよく認識した上で、専門調査会レベルで御議論いただきたいと思います。

どなたか、優性致死をよく理解されている先生はいらっしゃるのでしょうか。御存じないですか。

○ 納屋副座長

私は生殖試験しかやっておりませんので。優性致死試験は生殖試験ではないのですね。遺伝毒性の先生方の御範疇です。御専門の方は、今やもう死に絶えているのではないかなと思います。今ほとんどやっていない試験なのですね、これ。

○ 佐々木専門委員

大変申しわけないですけれども、御存命ということでは、今回机上配布で配らせていただいた 8 のところの著者に挙がっております菊池康基先生。この先生は、昔、武田におられまして、土川先生から直接習っておられますので、今御存命の中で、御存命といっちはあれですけれども、一番詳しいかと思います。

あと、それから渋谷先生ですかね。

○ 三森委員

国立衛研の部長であられた祖父尼先生は。

○ 増村専門委員

祖父尼先生、どちらかというと染色体異常で。

○ 三森委員

優性致死はやっていない。

○ 佐々木専門委員

やっていないと思います。

○ 増村専門委員

そうですね。まだ確かに渋谷先生とかの。

○ 三森委員

石館先生は。

○ 増村専門委員

いや、石館先生、ちょっと。

○ 佐々木専門委員

実際に手を動かしてやられたのは菊池先生です。

○ 増村専門委員

そうですね、それぐらいですよ。

○ 三枝座長

御出席いただくというよりはコメントをいただくという形で、事務局から接触していただけますか。

○ 堀部課長補佐

何をコメントいただければいいでしょう。

○ 三枝座長

三森先生がおっしゃったような、3 世代試験と発がんとの関連ということで。

○ 堀部課長補佐

それだと、評価書だけでなく、試験プロトコルから何から見ていただかないと厳しいのではないですか。

○ 納屋副座長

先ほど三森先生がおっしゃいましたように、USEPA ですか JMPR がこの優性致死試験をどのように評価しているかということを見れば、随分と参考になるのではないかなと思うのです。そこにもう答えがあるような気がします。恐らく無視しているのではないかなと思うのです、この結果を。と私は思っていますので、そういったところで、遺伝毒性の評価のところ、優性致死についてどのような評価を JMPR と EPA がしていたのかということ、12 月までに調べていただければいいのかなと思うのです。

○ 堀部課長補佐

すみません、机上にピンクのファイルがあると思うのですがけれども、キャプタンの JMPR や諸外国の評価につきましては、既に先生方にも御覧をいただいているところだと私は思っていたものですから、さらに何をどなたに伺うのかなというのが、私は正直言うと混乱しておりました。納屋先生がおっしゃるとおり、諸外国においては、キャプタンには遺伝毒性ないを書いてある評価書まであるぐらいで、遺伝毒性に関して問題になっていないというのが私の読んだ素直な印象なのですね。なので、諸外国ではそういうふうに捉えていますという情報は申し上げますけれども、そういう状況を踏まえて、では、何をどう処理していいのか、混乱しています。

すみません、フォーカスが明確になれば、そのことについて、どなたにでも、私のほうからコンタクトして、必要となる御回答をいただくことはいたしますが、そのためには、申しわけございませんが、事務局に何をどのように聞いてほしいかということについて、専門調査会として、お助けいただければと思います。

○ 増村専門委員

すみません、海外評価書だと多分あまり書いていないので、*in vitro* のデータとかで、JMPR のほうでもそういうのはあるのですけれども。

優性致死についての全体というか、感覚というか方向性なのですから、優性致死試験については、本日追加された文献も含めると、論文、全部論文ですけれども、4 つあります。そのうち陽性となっているものが 1 つなのですが、その論文がマウスもラットもやって、IP 投与も経口投与もやって、全部陽性を出しているのです。なので、ほかの 3 つの陰性結果のうち 2 つが混餌だったこともあって、やっぱり強制経口の方が用量が大きいので、そちらの陽性をどう扱うかということで、ちょっと調べていたのですけれども。本日追加資料の、配布資料の 7 で追加した論文というのは、こちらはマウスで

の優性致死で、かつ、5 日間の強制経口なのですね。つまり、問題になっている陽性であろう文献と同じような 5 日間強制経口で、用量が 200、600 ですから、陽性になっている文献より高いのですね。これがちょうどうまくぶつけられると、こちらの陽性の 1972 年の論文というのに対しては、Tezuka らの文献の陰性結果というのがちょうどコンピートするようなものとして捉えられるのではないかと。混餌につきましては 2 つあって、2 つとも陰性という結果になっています。

さらにもう少し追加すると、今回陽性になっている文献については、元論文があるのですけれども、要するに集計というか評価を、統計を使っているのですけれども、実際の産まれた数、死んだ数という、1、2、3 という数を全部、統計的に変換している数値を使って処理をされています。Statistical Analysis で出たデータは、Freeman-Tukey arc-sine 変換をして、その数値でもって検定をやって有意差があるという形をしていますので、もとの実数はもうここからたどれないような形の中での評価ということになっていますので、そこらへんももしかすると一つ懸念になるかもしれないと。

○ 佐々木専門委員

これです。実際にこれでやったのですよ。これなのですよ。

○ 増村専門委員

これ、今、教科書に何か、その変換法のものが出ていましたね。

○ 佐々木専門委員

実際にやっていたから、覚えています。

○ 増村専門委員

なるほど。ということは要するに、粗く言ってしまうと、4 つあって、陽性と言っているのは 1 つだけで、陰性になっている 3 つの試験のうちの 1 つは陽性になっている試験と非常に似たやり方でやられていて、かつ、より高い用量であると。なので、全体を見たときに、どこまでこの陽性の 1 本に、しかも、もうこれからやり直しもできない試験の評価について重きを置かなければいけないのかということについては、ちょっと個人的には疑問に思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。うまく落としどころをつくっていただいたようなふうに思いますけれども。

○ 堀部課長補佐

追加で御覧いただければと思うのですけれども、陽性の試験というのは 1972 年の試験でして、陰性になっている試験が 77 年と 78 年の試験なのですね。5 年とはいえ、実は陰性の試験のほうがやや新しい。その 5 年の間にどれぐらい見方が違うのかというのは、私にはよくわからないし、今となっては恐らくそれを伺える先生は、先ほど御紹介いただいたような先生という話になってしまうのだと思うのですけれども、よく一般毒性とかの評価ですと、より新しい試験のほうが信頼性が多少は高かろうというふうな重みづけとい

うのもいただいているようには思うのですけれども、そのへんも効いてくるものなのではないでしょうか。それとも、この分野に関して、72年でも78年でも変わらないということであれば、そこには重みづけを置けないのかもしれないのですけれども。そのあたりは、もう先生方に伺っても答えは出ないのかもしれないのですけれども、何かヒントがあればなおよいのかと思ったのですが。

○ 三枝座長

私の印象では、今、増村先生がおっしゃったように、同じような試験で、より高濃度で試験をして、それで陰性という結果が出ているということは、大きな差、この考え方を支持することだと思いますので。ですから、年度そのものよりは、試験の内容で判断したということによろしいかと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

それで、増村先生が今おっしゃってくれましたけれども、4つの報告の中で3つが陰性であると、1つのものは陽性と同じような試験をしていて、より濃度の高いところで陰性が出ているということで、結論として、優性致死はないという結論にしたということにしたいと思うのですけれども、先生方、いかがでしょうか。

三森先生。

○ 三森委員

机上配布資料7の206ページのディスカッションのところにも書いてありましたね。下から10行目のところに、用量が非常に高いということと、さらに純度の高いもので実施して陰性ということが記載されていますので、そこを強調されたほうがよろしいのではないかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

佐々木先生、今までのディスカッションなんかで、そういうところでおさめたいと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 佐々木専門委員

はい、私もそのように思います。実際、陰性の再現性はとれていますので。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、今日は、キャプタンについてはこのへんにいたしまして、それで、今までの議論を踏まえて12月に拡大の形で、ホルペットとキャプタンについて、また議論したいと思いますので、よろしくお願いいたします。

休憩を入れますか。

では、あの時計で45分まで休憩入れたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

(休憩)

○ 三枝座長

横山さん、それでは、時間ですので、お願いします。

○ 横山課長補佐

すみません、ちょっと今、堀部と相談していたところなのですが、キャプタンなのですが、12月にホルペットとまとめて御審議いただくということで、もうあまり時間をとっていただくのもどうかとは思ったのですが、遺伝毒性のところ、残っている論点というのを少し確認させていただいてもよろしいですか。

というのは、優性致死試験のほうは、より用量の高い試験が出てきたということで、陰性のある程度再現性が得られたということで、これについてはそんなに大きな問題と考えなくてもよいのではないかという御意見をいただきまして、そうしますと、キャプタンの評価書(案)の51ページから52ページのところに、この剤の遺伝毒性についてコメントを本文中に御記載いただいているのですが、これを見ますと、今のところ、優性致死試験のところ、陽性の結果も出ているけれども、より高い濃度まで投与された試験で陰性であったというようなことを少し書かせていただいてもいいのかなと思ひまして。

そうしますと、この遺伝毒性のところに残った論点というのは、小核試験と染色体異常試験。1本の同一の報告書で得られた結果について陽性が出ているのだけれども、ほかに陰性の結果も出ていて、これらの再現性についてはちょっとまだ検討をいただかないといけないかなという状況であるのか、別な試験も出てきたので、大きな問題は今のところもうなくなっている状況なのかという、その点、確認だけいただいております、その点、12月の論点として残すかどうかというところ、少しコメントいただければと思うのですが、お願いします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

増村先生、先ほど、陽性の結果が出ているのは1つの論文であるというお話でしたが、それも含めて、今の事務局に対する答えをしていただけますか。

○ 増村専門委員

さっき事務局からおっしゃられたように、1つの文献で陽性の報告を出しているのですが、ほかの報告では全て陰性の報告であるので、陽性の報告の再現性が得られていないということを言えればいいのかなと思います。

理想を言うと、個別に、例えば陽性とした報告の中の、これよりも用量が高いとか、これと投与のスキームが同じなのだけれども、こっちでは陰性だとかということが個別に言えればよりいいのかもしれない。

ただ、この陽性の文献では精原細胞とかまで使っていて、それはちょっとほかの試験で

は担保できないですから、この 1 つの論文で使ったものについては本当に陽性だったのかもしれませんが、それはもしかしたら検体の、先ほどの純度ですとか、そういったものの関係もあるのかもしれません。

○ 三枝座長

事務局、いかがですか、今のお答えで。

○ 堀部課長補佐

そうすると、全体としてキャプタンの遺伝毒性については、生体において問題となる遺伝毒性はないと考えてもよいでしょうか。

○ 納屋副座長

EFSA の評価が一番新しいのですよね、2009 年。ここで遺伝毒性に関する総合的な判断をされていらっしゃる。このピンクのファイルの 19 というタグがついたやつの 11 ページ。そこでは「**did not show a genotoxicity potential**」という結論が出ていますので、今、堀部さんがおっしゃったように、生体にとって問題となる遺伝毒性はないという判断をすることは、これに合致しているのではないかなと思います。という個人的なつぶやきです。

○ 三枝座長

増村先生、いかがでしょうか。

○ 増村専門委員

そういうことでいいと思いますけれども、できたら、*in vitro* では遺伝毒性があるというような表現を、その前段に入れていただきたいというふうに思います。*in vitro* はかなりはっきりポジになっていますので。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、評価書の 51 ページのあたりでは、*in vitro* の試験では陽性だとはっきりと記載しているのですが、もう一回、例えば 52 ページの 10 行目あたりの結論のところでも、もう一度何か言っておく必要がありますか。

○ 増村専門委員

どうでしょうか。ホルペットとあわせて考えたときに、十二指腸という発がん標的臓器を考えたときに、経口で暴露されたときに、では、そこが要するに *in vitro* っぽいのかどうなのかというところがたしか議論になった記憶がありますので、やはり物として、*in vitro* では遺伝毒性は陽性なのだけでもという考慮をしていたニュアンスが欲しいかなと思いました。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

事務局、よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 三枝座長

それでは、キャプタンは終了して、次にいきたいと思います。

トリシクラゾールについて、横山さん、お願いします。

○ 横山課長補佐

それでは、トリシクラゾール、説明させていただきます。資料 3 をお願いいたします。

本剤について、経緯をまず説明させていただきます。経緯は資料 3 の評価書（案）の 3 ページになります。3 ページの下半分のところなのですが、この評価部会で、既に 2009 年と 2011 年に、2 回御審議いただいております。2011 年 12 月の御審議の際に ADI を設定いただきました。その際に少し確認をしておく必要のある事項をいただきまして、その点について回答が提出されまして、それぞれ御担当の先生方には既に御確認いただいております。その後、回答の内容を踏まえて評価書（案）のほうに修正させていただいておりますが、若干御確認をいただく必要があると考えられる点が残ってしまいましたので、今日、もう一度御確認のために、御用意させていただいたものです。

ポイントとしては何点かございまして、評価書（案）の記載整備も含めまして、前から順番に御説明させていただいてもよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

はい、お願いします。

○ 横山課長補佐

まず、10 ページの動物体内運命試験なのですが、この試験、10 ページの表 1、表 2 に、血漿中と赤血球中の薬物動態学的パラメータの記載がございまして、永田先生からコメントとして、11 ページの 1 行目のボックス内なのですが、まず、表 1 の静脈内投与の α 相が経口投与よりも低い値ということと、表 2 の $T_{1/2}$ の単位の確認が必要というコメントをいただきまして、表 1 につきましては、10 ページの表 1 ですが、 $T_{1/2}$ の α 相、分ということが確認できましたので、修正させていただきました。表 2 についてです。11 ページになるのですが、単位については間違いはございませんでした。ちょっと見切れてしまっているのですが、この表の一番右の 2 つの雌雄が静脈内投与のもので、左から 4 つが経口投与のもので、静脈内投与の $T_{1/2}$ の α 相と記載のあるものだけ分で、ほかは時間という内容になっております。

ただ、先ほど山添先生にも御指摘いただいたのですが、経口投与のほうの $T_{1/2}$ なのですが、 α 相という記載で 120 時間ですとか 160 時間というのがあります。一方、 T_{max} が、83 分とか 13 分とか分単位なのですが、これと比べてちょっと、 α 相で百何十時間というのは少しおかしいのではないかとということで、例えば、 α 相として計算したということではなくて、何か計算方法が適切ではないというか、そういったことも考えられるというような御指摘をいただいております。ここをちょっと御確認いただ

ければと思います。例えば、静脈内投与のほうは α 相と β 相で分けて数字が出ておりますのでこのままの記載にして、経口投与のほうの $T_{1/2}$ なのですけれども、 α 相、 β 相と分けないで、 $T_{1/2}$ として今ある数字、これを書かせていただくなど、ちょっと評価書の記載について、申しわけありませんが、御確認いただければと思います

また、全身クリアランスに関しましても、永田先生から、何を測定したのか明記してくださいというコメントをいただいているのですけれども、全身クリアランスとしてこの情報が報告書に載っているのみで、これ以上、何をどうしてどのようにこの数字に至ったかというところ、すみません、追うことができません。ただ、全身クリアランスのデータなのですけれども、通常一般的にガイドラインでこれを算出するようにと求めているものでなく、評価書にもほとんど書いているような事例もございませんので、もしこれ、どういうものか追えなくて、評価書に書くにはちょっと不十分ということであれば、全身クリアランスの情報自体をこの表から削除することについてもあわせて……。

○ 永田専門委員

途中ですみません。全身クリアランスだとわかっていたのですが、この表記が消えていたのですよ、私の資料の中には。だから、これは明記したほうがいいというだけの意味で、別に深い意味はございません。すみません、見えなかったもので。時々あるのですよね。調べてみたら裏側に隠れていたというの、実は昔もあって。それだけです。

○ 横山課長補佐

すみません。そのような場合、ちょっとコメントの内容をもう少し御確認させていただければよかったということで、申しわけございませんでした。この全身クリアランスについてはこのままでよろしいですか。

○ 永田専門委員

はい、いいです。

○ 横山課長補佐

$T_{1/2}$ のところはいかがでしょうか。

○ 永田専門委員

では、ついでに。前の表 1 です、2 の表と比較して、 α 相が hour であわせてあると。普通は経口内投与はどうしても吸収がありますので、若干これ、 $T_{1/2}$ が長くなるのですけれども。だから、これ、経口投与は時間ではないですか。それで私は、静脈投与の単位が分かなくと、こちらのほうに書いてあるような表記かなと思ってコメントしたのですけれども。

○ 山添委員

いいですか。

○ 三枝座長

お願いします。

○ 山添委員

青いほうのIX-7、見てくれますか。そこに血中濃度のログ表示のやつがありますよね。それで見ると、ivと経口で出てきて、ここから α 相は相当早くて、 β 相がどれくらいって、大体見当つきますよね。

○ 永田専門委員

はい。

○ 山添委員

そうすると、多分転記ミスか何かで、多分 α の数値を β に持ってくれば大体。

それにしても長過ぎるなと思うのですけれども、これ、実際の血中濃度の半減期で見れば、本当は。例えば、その表1のところにあって、2時間目のところの、経口投与でもどっちでもいいのですけれども、見ていただいて……

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、確認事項の回答書の中にまとめたパラメータの表があるので。

○ 山添委員

いや、その計算の仕方が多分間違っていると思うの。

永田先生、2時間のところと、それで濃度が半分になる時間というのが大体12時間と24時間の間に来ますよね。ということは、10時間から12時間ぐらいが半減期になりますよね。ということは、どの数字も合わないですよ。160時間とかというのにならないですよ、半減期。 β 相にしても。

○ 永田専門委員

いや、これはこの剤だけではなくて、 β 相というのは比較的よくわからない。

とにかく出ているから計算しているというだけであって、私はあまり意味がないと前から思っていたのですよね。

○ 山添委員

だから、先生にそう言われると困ってしまうのだけれども。意味のある表記に変えてもらわないと。毒性の評価に役に立つ表記にしてもらいたいと思うのですけれども。

それだと大体10時間ぐらいのところが β 相の半減期なのですよ、これだと。その後の投与量の大きい40のところを見ても大体その程度で、あまり変化はなさそうなので。これは我々勝手に直すわけにいかないの、確認をして提出を……

○ 堀部課長補佐

パラメータのまとめた表があるので、審議の途中になりますけれども御覧いただいて。審議のほうは、申しわけありませんが、先に進ませていただくとありがたいのですが。

○ 永田専門委員

それで、さっきの α 、 β の、この表2ですね、これは山添先生の御提案のように、もう α 、 β なくて、値をそのまま書くということでもいいと思います。

○ 堀部課長補佐

経口のところですよ。

○ 永田専門委員

はい。

○ 堀部課長補佐

静注はこのままでよろしいですね。

○ 永田専門委員

はい、結構です。

○ 三枝座長

横山さん、先に進んでください。

○ 横山課長補佐

すみません、次が 13 ページになります。表 4 なのですけれども、こちら永田先生からコメントいただいております、この表のところで、特に糞なのですけれども、同定されている代謝物、親化合物も含めて、あわせても放射エネルギーが少ないということで、残りはどういったものかということでした。

14 ページの上のほうに少し情報を出させていただきましたが、この表の同定代謝物というところにあるのが表 4 に記載させていただいているものの合計の数字になります。そのほか、未同定代謝物がかかなりございまして、未同定のⅠ、Ⅱというふうに分画、ピークが出ています。未同定Ⅱについては、この四角の中の一番下なのですけれども、「未同定代謝物 23」と書いてあるのは、これがⅡのことなのですけれども、HPCL 上幅広いピークを呈しているもので、「高分子非極性化合物のようであった」ということなのですけれども、未同定だったというような情報がありましたので記載させていただきました。ちょっとこれ以上今入手できる情報はございません。御確認ください。

○ 三枝座長

永田先生、この表でよろしいですか。

○ 永田専門委員

はい。できれば、未同定が結構ありますので、その数値なり、この表をそのままでもいいですけれども、載せていただいたほうが正確なことがわかると思いますので、そういうふうをお願いいたします。

○ 三枝座長

これを表 4-2 というような形で残すということで。

○ 永田専門委員

そうですね。

○ 堀部課長補佐

14 ページのボックスの中の表を 4-2 として、そのまま載せるということでよろしいですか。

○ 永田専門委員

はい。

今もらったやつですけれども、やっぱり分ですね。

これでデータが正しければ、それで結構です。

○ 堀部課長補佐

先生、先ほどの表 4-2 に関して、1 点だけなのですけれども、未同定の I と II と書いてあるところというのが、この表をそのままコピーしても、未同定 I、II だけだと何だかわからないでしょうか。例えばリテンションタイムの差だとか、何か注釈をつけておいたほうがいいですか。I と II って、単にピークが 2 つに分かれたからということだけで、何らそれ以上の特徴づけができないので、どうしようもないのですが。

○ 永田専門委員

I、II だけでいいと思います。2 つあるということで。これが本当に 2 つか、わからないですけれどもね。まだ重なっている可能性もありますので。

○ 堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○ 横山課長補佐

すみません、続きまして、28 ページをお願いいたします。

御確認いただきたい点ですけれども、28 ページの (1)、イヌの 1 年間の試験です。16 行目から 19 行目、マーカーつけさせていただいているのですけれども、15 mg/kg の雄で、パラニトロアニソール-O-デメチラーゼの活性阻害と、肝ミクロソーム P450 含量減少が認められております。ほかに毒性所見として得られているものとしては、14 行目、15 行目にありますけれども、その上の用量ですね、45 mg/kg の雄で肝と腎臓の重量増加、雌で肝臓の重量増加が認められております。15 mg/kg で認められた影響が肝酵素の変動だけだったという結果になっております。

前回の御審議の際に、専門委員の先生から、P450 の減少が見られているのだけれども、意味のある変化か御意見をお聞きしたいということで、永田先生の御意見を伺っていたのですけれども、毒性が出やすくなるとも考えられるけれども、単純に P450 の量が減ったから全ての化学物質の代謝が低下するとも限らないので、何とも言えないというような御意見をいただいていたところで、ちょっとこの意義について御検討いただきたいということで、今回出させていただきました。

浅野先生からは、コメントとして、28 ページのボックスの下の方からになるのですけれども、ラットのほうではパラニトロアニソールの代謝機能が亢進という情報がありまして、これは具体的には、評価書ですと 26 ページの (1) のラットの試験ですね。11 行目に記載しておりますけれども、635 ppm、1,645 ppm でパラニトロアニソールの代謝機能の亢進が認められております。ラットでも肝重量の増加ですとか、小葉中心性肝細胞肥大が認められているのですけれども、ラットでそういう変化がある一方で、イヌのほうでは減少が認められていて、何か議論はありましたかという疑問をいただいているのですけれども、特段に両者を出して、何らかの毒性との関係についての議論というのは前回ござ

いませんでした。

高木先生からは、それ自身では毒性とまでは言えないというふうに御意見いただいております。

また、小野先生からは、15 mg/kg では酵素活性と P450 含量の低下が認められたのみでほかの影響がないこと、低下の程度も 70%程度なので、それだけで毒性とするのは無理があるというような御意見をいただいております。

また、イヌですので個体データを取り寄せさせていただきました。机上配布資料 5 としてお手元にお配りさせていただいているのですけれども、机上配布のうちの、今、雄で低下が認められているのですけれども、1 ページ目と、おめくりいただいた 3 ページ目が雄のデータになります。

15 mg/kg 以上で有意差はついているのですけれども、まず、1 ページ目の O-デメチラーゼのほうですけれども、少し対照群の値が大きいような結果となっていて、数字だけ見ると 15 から減っているようにも見えますが、ここらへん、コントロール群の数字がばらついているということもあります。このへんも御確認いただければと思います。

また、P450 については 3 ページ目の TABLE11 ですね。こちらにデータがございまして、やはりこちらでもコントロールのほうの数字が少しばらついているのかなというふうにも思われます。御確認いただきたいと思います。

評価書案のほうにお戻りいただきまして、28 ページですけれども、最近の専門調査会で御判断いただいている事例としましては、肝酵素だけ動いていて、ほかに重量の増加ですとか病理とか、そういったものが認められないときは、酵素だけの影響のものについて、毒性影響とはとらないで、ただ、毒性影響に関連した意義のある変動のときは、評価書案にどういったことが起きたかだけ記載して、NOAEL の設定根拠にはしないと。

例えば書き方としては、ちょっと違うのですけれども、26 ページのラットですけれども、表 18 の中にはパラニトロアニソール代謝機能の亢進については記載していないのですけれども、こういったものが認められたということだけ本文中に記載していると。このラットのほうでは、毒性ととらないという量には関係ないので、これが参考にはならないかとは思いますが、そういったふうに判断いただいているところでございます。

仮にこの剤、イヌの試験、毒性影響ととらない場合には、無毒性量の値が、今、雄で 5 なのですけれども、15 に変更になりますので、この点もあわせて御検討いただければと思います。お願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

最初に小野先生に伺いたいのですけれども、この細かいデータを御覧になって、いかがでしたでしょうか。

○ 小野専門委員

あまり毒性試験で P450 含量自体測定することもないですし、イヌのデータは特に見た

ことがなかったのも、もっとばらついているのかと思ったのですけれども、その割には揃って、しかもドーズ、見た目という部分もありますけれども、ドーズディペンデントに落ちているので、この物質の影響であることは多分明らかであろうと。

このへんはちょっと代謝の詳しい先生方にも聞きたいです。この物質自体が構造的に、P450 の含量の低下に関係するような構造なものなのではないでしょうか。

○ 三枝座長

永田先生、いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

正直、調べてみないとわかりませんとしか言えませんが、イミダゾール系のとかはやりましますので、この構造。いや、これはちょっとわからないですね。でも、もしイミダゾール系みたいな阻害をするのであれば、動物間であまり変わりなく下がると思うのですよ。これは動物間で差があるということから、正直言って、わかりません。

恐らくタンパクの発現に要するにかかわっているのか、単純に P450 に結合して活性を阻害しているのか、このデータからはわからないですね。P450 は下がっていると言っていますけれども。それが 1 点と、それから、測っている基質が実はあまりよくないといえますか、昔から測られている基質で、今はやはり P450 は何種類もありますので、比較的選択性の高い基質を使ってやるというのが今のやり方なのですが、これ、どの P450、どういうので代謝されるかというのはよくわからないような昔のものなのですね。

そういうのを含めて考えてみると、正直言って、わからないというのが私の答えです。

○ 小野専門委員

永田先生のコメントも読ませてもらったのですけれども、そういった点から、実際これが 70%低下したのが、この物質の影響なのは多分明らかだとは思われるのですけれども、毒性学的にどんな意味があるかと言われるとちょっと、かなり疑問な部分があつて。

今の事務局からのお話ですと、記載としては残すけれども、毒性としてはとらないというような扱いもできるという話でしたので、そうであれば、評価書のほうには、文章のほうには残すけれども、無毒性量としてとる必要はないのではないかなというのが僕の意見です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

私の意見も全く小野先生と一緒にです。酵素、薬物代謝酵素の増減に関しては、いろんな薬又は化学物質が出てくることで、毒性所見、肝細胞の肥大ですとか、それによってきちっと血液データが、またパラメータも上がってくるとか、そういうものでもなければ、横山さんのコメントにもありますように、毒性所見としてはとらないということで最初から決めていましたので、それでよろしいかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。今日はいらしていませんのすけれども、高木先生も毒性とはとらなくていいのではないかとということで、皆さんの意見が一致したと思います。

今、小野先生から御提案ありましたけれども、事実としての記載は残すけれども、これは毒性とはとらないということで。そうしますと、雄も 15 mg/kg ということで、NOAEL は変わってくるのすけれども、これは 15 mg でよろしいですか。

それでは、これは先生方、御同意を得られましたので、本試験における無毒性量は、雌雄とも 15 mg/kg 体重/日というふうに変更したいと思います。

○ 浅野専門委員

質問よろしいですか。

○ 三枝座長

はい。

○ 浅野専門委員

結局、この肝臓のパラニトロアニソール・O・デメチラーゼ、この活性に、この酵素に対する種差というのはやっぱりあると考えればよろしいのですか。

○ 山添委員

あまり種差考えなくてですね。例えば 21 ページのところの、評価書の、一番下のところにペントバルビタールの睡眠時間の延長があります。これが 50 で出ていますね。それと、呼吸の循環器系のところの抑制が 20 で出ています。こういう比較的、薬理作用が低めから若干出ているのすね。恐らくこういうことが影響して、結果的にイヌの場合にたまたま、その含量の多少の変化にきて、それから、トリアゾール系ですので、ヘムの共有結合もあるので、若干下がったのではないかと。むしろラットの場合、酵素誘導を起こしているのは、構造からは若干 AH レセプターへの結合能が考えられるので、そっちから量が多いときに誘導がかかってきた。だから種間で、今おっしゃった、ラットは上がるのにイヌは下がった。その強弱の出方の差というふうに見たほうがいいのではないかと思います。

○ 浅野専門委員

ありがとうございます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

事務局、よろしいですか。

○ 納屋副座長

すみません。

○ 三枝座長

はい、どうぞ。

○ 納屋副座長

毒性の専門外の間が口を挟んで申しわけないのですが、28 ページの (1) の 16 行から 19 行は残した上で、なおかつ毒性所見とは判断しなかったとするのか、毒性所見ではないから、ここをさっと削除するのか、どちらかだと思うのですが。通常、本文中に書くときには、毒性については書くけれども、毒性所見でないものは書かないというのが最近のルールだったと思うので、私は外すべきだと思うのですが、そのあたりのところの御判断をいただけませんか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

いかがいたしましょうか。先ほどのお話では、26 ページには亢進が認められたと書いてあるので、それに合わせようかというお話だったのですが、誤解を招かないという意味では削除してもいいかと思えますけれども。

小野先生、いかがでしょう。

○ 小野専門委員

私は、事務局からの説明で、そうやって残すようなケースがあるような印象を受けたので、そうであれば残してというふうに言ったのですが、もし納屋先生が言うような形で、これのほうで低い用量で出ていますから、毒性ととらないのを残すことで誤解を招くということであれば、削除したほうがいいと思います。

○ 山添委員

多分あまり意味のないパラメータなので、通常はこういうのはとらないと思いますね。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

浅野先生、削除ということでいかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 三枝座長

では、16 行から 19 行は削除ということでお願いします。それで、無毒性量は雌雄とも 15 mg/kg ということに変更したいと思います。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございました。

○ 横山課長補佐

続きまして、長期の毒性のところ、29 ページからになります。

小野先生の御質問があるのですが、ちょっとこれだけ御覧いただくとわかりにくいと思いますので、この御質問の背景を少し御確認いただきます。

ADI の設定のところ、39 ページ、40 ページを御覧ください。今回、すみません、40 ページの表 33 を御覧いただければと思うのですが、高木先生から御指摘いただいたのですが、新しく EFSA の評価結果が出ておりまして、それを確認いたします

と、EU というところの欄なのですけれども、2 年間のラットの試験で、LOAEL を 4.2 としまして、不確実係数 1,000 を掛けて ADI を設定しているという情報がございまして、この LOAEL 4.2 の根拠なのですけれども、肝腫瘍が雄で 1 例あるというような情報がありまして、そこについて、まず、高木先生から調べるようにという御指示をいただいております。

今日、机上に EFSA の海外評価書を配布させていただいております、青いファイルなのですけれども、こちらの 13 ページ、お願いいたします。13 ページの一番下、TABLE2-4 というのがあります。こちらを御覧いただきますと、左から、用量の欄と、adenoma、carcinoma、total とございまして、1 ページおめくりいただきますと、投与量ごとの発生数が記載ありまして、100 ppm 投与群、一番下の投与量、これで雄 1 例で adenoma が認められていると。その上の用量ですと、adenoma、carcinoma、雌雄それぞれ 1 匹ずつと、その上だと 2 匹というような結果が得られているということが確認できました。EFSA では、このような結果に基づいて LOAEL を、一番下の用量、100 ppm のところの 4.2 を LOAEL と判断しているようでございます。

本調査会のほうでは、今まで過去に御審議いただいた内容では、このラットの長期試験では発がん性なしと御判断をいただいているところです。

ちょっとお戻りいただきまして、評価書（案）の 29 ページなのですけれども、EFSA のほうでは、長期の毒性試験として、かなり匹数の多い結果が出ていまして、この 29 ページのラットの長期の試験①と②との関係を御質問いただいたものでございます。

この（3）番と（4）番の試験ですが、投与量も使用動物数も全て同じで、これ、なぜ同じ試験を 2 回繰り返したかというのは、前回の部会のときにもコメントいただきまして、確認させていただきました。この試験開始が 1974 年ということで、かなり古い時代の試験でして、当時は背景データもあまり豊富でなかったもので、背景データを十分に入手する観点からも、試験を 2 つに分けて、それぞれの試験に対照群を置いて実施したのではないかというような回答が得られているところでございます。

回答にあわせて、今日お手元にお配りしている抄録では、この 2 つの試験を合わせた形でまとめてきているのですけれども。具体的には抄録のⅧの 60 ページというところにあります、60 ページから試験なのですけれども、A 及び B ということで試験がまとまっておりまして、例えば、61 ページを御覧いただきますと、平均体重なんかは A と B それぞれ、61 ページ、62 ページ、試験 A と B で体重のデータがそれぞれ、63 ページを御覧いただきますと、検体摂取量も A と B でそれぞれというような記載もございまして、それぞれの結果をあわせて、発生数を合計して統計しているというようなことでもございませんでしたので、評価書（案）の記載は別々の試験のまま残させていただいているのですけれども、ちょっとわかりにくいですとか、そういったことがございましたら、今日御意見いただければと考えているところでございます。

背景についてはそのようになっております。

一方、EFSA のほうは、これら 2 つの試験をどうも 1 つの試験と考えて、腫瘍性病変も、この使用動物数が 240 匹とか 160 匹になっていますので、2 つを合わせた数字を評価書として出してきているのではないかなと考えられます。

このような内容になっております。

○ 三枝座長

小野先生、今のようなバックグラウンドなのですから、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

私はこれ、前回評価のときに参加していなかったものですから、評価書を見て、ここに質問したとおり、同じ試験が 2 つ書いてあるのかなと思った次第で質問させてもらって、説明をいただきまして、納得いたしました。

今、EFSA の資料の件、事務局から説明ありましたが、これだけ古い試験の中で、adenoma が 1 例とか carcinoma が 1 例といった状態のもので、非常に厳しい判定をしたものだと感じます。僕個人としては、これは催腫瘍性があったとは判断しなくてよいのではないかというふうに考えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

私も今回初めてなのですから、腫瘍性病変の頻度の表、この抄録も今眺めていると、肝細胞腫ということで頻度も少ないですし、それから、用量依存性というのははっきり見られるわけでもないということもありますので、これはもう腫瘍性病変ととる必要はないのではないかと考えます。発がん性ありと考える必要はないのではないかと考えますけれども、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

三森先生、お願いします。

○ 三森委員

EFSA では無処置対照群はゼロとなっていますが、この抄録のⅧの 75 を見ると、B の試験で 1 例出ているのですね。ですから、対照群でも 1 例出ている、100 で 1 例で発がん性があるとは、信じられない評価を EFSA がされているという感じがいたしますので、これは無視でよろしいのではないかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。よく覚えていませんけれども、多分、前回も同じような議論があったと思います。どうもありがとうございます。

○ 小野専門委員

1 点いいですか。この評価書のほうの記載ですから、2 つの試験を個別に書いてあ

るのはいいのですけれども、コントロール群は 40 匹ではなくて、雌雄各 60 匹だと思いますので、その旨、記載してください。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

では、記載ミスを直しておいてください。

○ 横山課長補佐

それでは、次、進めさせていただきます。

34 ページをお願いいたします。すみません、御審議済んだところで大変申しわけないのですけれども、ちょっと以前の書きぶりで書いてあるのかなと考えましたので、少し修正案をお示しさせていただきました。

34 ページの(3)番の発生毒性試験なのですから、11 行目からになりますが、胎児で 50 mg/kg 投与群で低体重、小型胎児で 20 mg/kg で骨化遅延などが認められておりまして、異常が認められた用量が母動物で検体の影響が認められた用量で、母体への影響に起因するものであると考えられたという理由、考察と、17 行目に「催奇形性は認められなかった」という記載がありますが、最近の記載ですと、修正案を書かせていただいたのですが、母動物に影響の認められた用量で小型胎児等が認められたという整理をさせていただいてよろしいのかなと。違う。すみません。御意見賜ればと思います。お願いいたします。

○ 三枝座長

納屋先生、お願いします。

○ 納屋副座長

ここの修正、私がこういうふうにしたのかなと思って、すごく反省をしていたところなのですが、事務局でお書きいただいたというので、すごくほっとしました。

小型胎児というのは、胎児の体重低下というか低体重と書いていますよね、これと 1 対 1 の対なのです。奇形を示しているものではないということをまず御理解ください。

それから、20 mg 以上で見られた骨格検査の所見は、すべからず骨格変異であって、骨格異常ではないということも御理解ください。したがって、催奇形性の指標ではないということもあわせて御理解ください。

ですから、催奇形性は認められなかったという言葉はイキで、復活です。母動物に影響の認められた用量で何とかかんとか書いてあるところは必要ありません。

これに関連して、食品健康影響評価のところでも、あわせてちょっとまた修正を提案させていただきます。

○ 横山課長補佐

ありがとうございました。申しわけございませんでした。

続きまして、(4)は単に、母動物と胎児ともという記載がございましたので、記載整備だけです。内容には関係ございません。

続きまして、食品健康影響評価のところ、御確認をお願いできればと思います。

すみません、まず、26 行目からの催奇形性のところは、催奇形性、24 行目のところに、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となるような遺伝毒性は認め認められなかったという記載にして、催奇形性はなかったという御判断を今いただきましたので、26 行目から 29 行目は削除でよろしいですか。

○ 納屋副座長

はい、それが一番すっきりするかと思います。

○ 横山課長補佐

そのように修正させていただきます。

30 行目から暴露評価対象物質になります。

○ 納屋副座長

すみません、26 行から、せっかく事務局が書いてくださっているのに、この文章を最大限利用したいと思います。

丁寧に説明するのであれば、26 行は、「小型胎児等が認められた」は消してありますから、そのとおりでいいのですが、母動物に影響が認められる用量で骨格変異等が認められたが、ウサギを用いた発生毒性試験において胎児に影響は認められなかったとすれば、その後ろの催奇形性はないというのは生きるのですけれども、ないほうがいいですか。

○ 堀部課長補佐

先生に、事務局に御配慮いただいたのには深謝申し上げるところではございますが、普段ですと、骨化遅延含め骨格変異の場合で催奇形性なしと御判断いただいた場合には、それ以上、食品健康影響評価で深掘りするというのはないので、納屋先生の御配慮にはありがとうございますと申し上げつつ、そこまでの御配慮をしていただかなくても構いませんというのが本音でございます。

○ 納屋副座長

結構です。ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。すみません。

○ 横山課長補佐

それで、30 行目から暴露評価対象物質なのですが、今回初めて田村先生に御覧いただくこともございまして、代謝物 D を暴露評価対象物質に含めた理由を少し御説明させていただきます。

田村先生から、まず、具体的な%TRR の数字を示してくださいということと、あと、植物代謝試験の 10%TRR を超えたものについて御質問いただいていますので、少しデータを御覧いただいたほうがよろしいかと思います。15 ページから 16 ページが植物体内運命試験になりまして、代謝物の解析をしているのが表 8 と表 9 になります。10%TRR を超えているのは表 9 のもみ殻の 31.5%で、あと、可食部の玄米については 3.2%ですとか

4.1%という結果になっております。

それと、すみません、あと、作物残留試験の残留量を少し御覧いただいたほうがよろしいかと思います。49 ページになります。別紙 4 に、トリシクラゾールと代謝物 D を分析した結果がございまして、可食部ですと玄米の結果になりますけれども、親に対して半分ぐらいから、採取時期によっては同じぐらいの量、親に比べると少くない量が残留しているという結果が得られております。

評価書（案）の 37 ページにお戻りいただきますと、この代謝物 D というのはラットの尿で認められておりまして、最近、調査会でおつくりいただいた暴露評価対象物質の選定のためのガイダンスですと、動物と共通のものについては暴露評価対象物質からまずは外してしまうという考え方があるのですけれども、この場合は、ラットの尿で認められておりまして、ラットと共通の代謝物ではあるのですけれども、急性毒性がもともとそんなに大きな値ではない。

具体的には 25 ページ。いろんなところに飛んで申しわけありません。評価書（案）の 25 ページに D の LD₅₀ がございまして、マウスで 655、730 という数字が出ております。親化合物につきましては、23 ページ御覧いただきますと、マウスで 500 ですとか、200、300 というような数字が得られておりまして、親と比べて大きい数字ではあるものの、もともとそんなに大きな数字でもないということで、親と比べて極めて毒性が低いとは判断できないというふうに御判断いただきました。

それと、残留量が親と比べて僅かというわけでもなく、半分ぐらいですか。かなりの量を認められていますので、ラットと共通ではあるものの、これは暴露評価対象物質にしたほうがよろしいのではないかという御意見をいただいて、D も暴露評価対象物質とされているところでございます。

田村先生から、30 行目から 31 行目のところ、具体的な数字をとということで、すみません、今見ますと、ここに記載があるのは玄米ともみ殻で、もみ殻のほうの数字しか記載がございませぬので、玄米のほうの数字も、最大で 4.1%ですけれども、4.1%TRR、書くのかな。ちょっと微妙な。

○ 田村専門委員

私は、今御説明のとおり、ここには関与を最初していませんでした。ガイドラインに従って考えると、10%TRR が基準になると。ところが、今御説明のように、それを超えているのはもみ殻だけだったのですね。ところが、この影響評価のところの文章ではほかのものも入っていたので、それだったら数字を入れたらいかがですかという趣旨だったのです。

それにしても、代謝物 D というのは、動物で見られていて、毒性は親化合物とほとんど同じであるということであれば、我々が作成しているガイドライン上は暴露評価対象物質に入らない。そのガイドラインからあえて外れたことを書き込むというのであれば、その根拠はどういうことでしょうかという趣旨の質問でした。

○ 堀部課長補佐

今の御説明、ちょっと玄米の TRR に関して混乱をしたので補足しますと、玄米に関しては、確かに 10%TRR は超えておりません。無視できると御判断いただけるのであれば、それはそれで構わないと思っているのですけれども、残留量が相当量、それなりに残っているということから、無視できないのであれば、農産物中の暴露評価対象物質にも D を含めておくべきだろうというのがあります。

それから、もみ殻で、こちらは 31.5%TRR 残っておりますので、餌を介して畜産物に残る可能性はございますので、畜産物中ではもう、こちらラットの尿にも出て、僅かながら出ているので、外すという御判断も、どちらも判断はつき得ると思うのですけれども、31.5%TRR って相当な量でもありますので、畜産物中には残してはどうかということです。

ただ、一旦はそういう御判断をいただいておりますけれども、本日、食品健康影響評価、再審議いただいているわけですので、ガイダンスの中身、それから今のデータを御覧いただいて、最終的にどうしていただくかは、ここで御判断いただければよろしいかと思いますので、データを御覧いただいて御判断いただければありがたいのですけれども。

○ 三枝座長

田村先生、いかがいたしましょうか。

○ 田村専門委員

今日は、多分議論になるのかなと思ったのですが、もしそうであれば、農産物は親化合物だけで、畜産物が親化合物と代謝物 D とか。多分、EFSA とかももしかしたらそうかもしれないが、そういうことでもいいのかと思います。

玄米に残っているのは事実なのですが、非常にここは悩ましいところなのですけれども。

そうすると、毒性のデータとしては、親化合物と同じ、同等というのが、どのくらい我々が気をつけなければいけない毒性なのかということですね。そこが急性毒性ということですが、動物実験で 1 例だけですよね、毒物及び劇物取締法で劇物に相当するのが。経口で 300 mg 以下ということだったと思いますが、そうすると、その事例だけかなと思うのですが、そこはどのように判断したらいいかというのは、毒性の先生方に御判断いただきたいところですが。

○ 横山課長補佐

補足ですけれども、今御指摘いただいた代謝物 D の 275 のほうのデータは腹腔内投与ですので、ちょっと投与系が。

○ 堀部課長補佐

経口の数字としては 600 とか。

○ 田村専門委員

そうですね。だから、劇物でもないという。

○ 山添委員

この代謝物、メチル基がアルコールになった代謝物なのですね。恐らくグルクロン酸抱合が容易に起きる、硫酸抱合か。なので、消化管で、経口で入ってきたとしても比較的容易に吸収される前に排泄されるか、入ったとしても抱合体としてすぐに出ていくタイプのものであって、残留性とかそのへんについてはあまり考慮する必要はないかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

○ 姫田局長

ちょっといいですか。

参考になるかどうか、わからないのですが、これは、もみ殻というのはもみ殻単独で飼料になることはなくて、もみ殻までついてしまった玄米ですので、もみ殻だけでは餌にはならないので。ニワトリで、もみ殻ごと食べてしまうということになるかと思うので、そこはセットだと思います。

○ 納屋副座長

局長にお尋ねしたいのですが、今の御発言だと、畜産物を対象としたときも代謝物 D は入れなくてもいいということによろしいですか。

○ 姫田局長

ということで私の発言が御判断のプラスになるのだったら、そういうことだと思います。

○ 三枝座長

田村先生、いかがでしょう。

○ 田村専門委員

使用現場、わかりませんが、事実としてあるのは、もみ殻に親化合物以上残ることですね。毒性は親化合物と同じぐらいで、経口では劇物でもない。作物残留試験では玄米にも残っている。もし農産物として使うのであれば、玄米と、今のコメントから考えれば、玄米ともみ殻は飼料として同時に入ると考えてよろしいわけですね。となれば、この代謝物 D は、より多く畜産物には摂取されるであろうということによろしいのですか。

○ 三枝座長

私が局長のお話を伺ったときは、主に玄米をあげるけれども、もみ殻が少し混じるよというふうに聞いたつもりなのですが、それはどうなのでしょう。

○ 姫田局長

通常は玄米しかやらないのですが、特殊な農家で、もみ殻つき玄米を給与するというので。当然、その数量としては、今のもみ殻がついているから玄米の量が、米の量が増えるということではなくて、その配合割合が例えば 3 割だと、玄米として 3 割やるのか、もみ殻つき玄米として 3 割やるのかなので、トータルとしての摂取量は変わらないので。そういう意味では、もみ殻が玄米で薄まるのかなと思って発言させていただいたのですが、

○ 堀部課長補佐

実は、畜産物残留試験だと、肝臓になのですけれども、トリシクラゾールよりも代謝物 D が多く残るという事実があります。肝臓での残留量自体は大したことないので、大したことないからいいのだというのも理屈としてはあると思います。

評価書の 52 ページにウシの肝臓のデータが入っております。ただ、これですと、ヘレフォードのウシのデータなのですから、肝臓で高いものと、それなり相応量出てきていますので、畜産物まで外してしまっているのかといとところに、幹事会でどう説明しようかなと思っているというのも正直なところです。

○ 三枝座長

ここでは、ワーキンググループの提案にのっとって決めたいと思いますけれども、いかがでしょうか。

よろしいですか、10%を超えるというところで。

○ 納屋副座長

畜産物だけですか。

○ 三枝座長

畜産物だけですね。

田村先生、どうでしょうか。

○ 田村専門委員

農産物については、先ほど山添先生もおっしゃったように、代謝試験のデータでも代謝物 D というのは、単回投与では、低濃度では出てこないで、40 mg の高濃度処理したときに D がやっと出てくると、同定されているということです。反復投与でも代謝物 D は出てきていけませんので、農産物については、10%を超えても毒性面で、先生方の御意見で、劇物でもないということで、この D は入れなくても、ワーキンググループの考えをそのまま踏襲してもいいのではないかと私は考えます。

ただ、畜産物に関しては、もう明らかに親化合物よりもウシの肝臓で残るということと、飼料として使われるものに親化合物以上残っているということで、入れてもいいのかなとは、私は考えますけれども。

○ 三枝座長

この委員会では、今の田村先生の御発言を支持したいと思うのですけれども、先生方、いかがでしょうか。

それでは、今、田村先生がおっしゃったように、農産物としては D は入れないけれども、畜産物のほうでは D を入れるということで、この委員会の結論としたいと思います。

○ 堀部課長補佐

すみません、魚も親のみ。実は、農産物と畜産物に焦点が当たっているのですけれども、魚もあるので、魚も親のみで。ここはいつも親のみでやっていただいているので、そこも御了承いただいたということで。

○ 小野専門委員

魚にもみ殻やるのですか。

○ 横山課長補佐

魚の推定残留量は親だけで計算されておりまして、情報がございません。

○ 小野専門委員

まき餌するのかと思って。

○ 横山課長補佐

すみません、ありがとうございます。

そうしましたら、ADI の御確認をお願いできればと思います。

評価書ですと 39 ページになりますが、ADI の設定根拠として、イヌのほうは NOAEL は変更になりましたので、②のイヌの記載については削除させていただきます。

設定根拠といたしまして、ラットの発生毒性試験で、先ほど、20 mg/kg で骨化遅延などが認められた試験です。20 mg/kg で骨化遅延ですとか、あと、母動物の体重増加抑制などが認められておりまして、これが設定根拠となります。御確認をお願いできればと思います。

○ 三枝座長

トリシクラゾールの ADI としまして、ラットの発生毒性試験の NOAEL、5 mg/kg 体重/日を根拠にしまして、安全係数 100 で除して、ADI は 0.05 mg/kg 体重/日としたいと思います。よろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。

それでは、今後の進め方をよろしくお願いします。

○ 横山課長補佐

キャプタンにつきましては、今日御審議いただいた内容を踏まえまして修正します。確認が必要な点については確認いたしまして、次の 12 月の部会前にまた送付させていただきますので、よろしくお願いいたします。

トリシクラゾールにつきましては、いろいろあって申しわけございませんでした。修正させていただいて、幹事会に進めさせていただいてもよろしいでしょうか。

では、そのようにさせていただきます。

○ 三枝座長

以上で本日の審議は終わりなのですけれども、先生方から何かございますか。

ないようです。

では、事務局のほうから。

○ 堀部課長補佐

今後の開催日程をまずお知らせします。

本部会、次回でございますが、本部会は 11 月 26 日、火曜日でございます。

それから、幹事会でございますが、すみません、幹事会は 10 月が実は台風の日になりまして、見事に中止になりました。次回幹事会でございますが、11 月 19 日、火曜日を

予定しております。

日程関係、以上でございます。

続きまして、先生方のお手元に食品安全委員会のジャーナルの表紙、見本、投稿規定等をお配りしております。食品安全委員会では、食品安全に関連する論文等に関しまして、1号はペーパーで出るのですが、2号以降は電子ジャーナルの形でジャーナルを発刊するというになっております。先生方のほうからも、もし何か掲載するようなテーマがございましたら、ぜひ御投稿いただきたいということで、本日、熊谷委員長の御指示により、本ペーパーを配布させていただいております。内容を御覧いただきまして、もし何かございましたら、ぜひとも御投稿いただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

事務局から、以上でございます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

ほかに、先生方からございませんか。ないようです。

それでは、本日の委員会はこれで終了したいと思います。どうもありがとうございました。