

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 四 部 会 第 33 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成26年2月21日（金） 14：00～17：15

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（1）農薬（フルアジホップ）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）

長野座長、山手副座長、井上専門委員、川口専門委員、代田専門委員、玉井専門委員、
根本専門委員、森田専門委員

（食品安全委員会委員）

佐藤委員、三森委員、山添委員

（専門参考人）

中塚専門参考人、西川専門参考人

（事務局）

姫田事務局長、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、丸野専門官、南係長、木村専門職、齋藤係長、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 フルアジホップ農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

資料4 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について

机上配布資料1 抄録差替えページ等

机上配布資料2 代田専門委員コメント

机上配布資料3 與語専門委員コメント（追加）

6. 議事内容

○ 横山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただ今から第 33 回「農薬専門調査会評価第四部会」を開催いたします。

本日は、評価第四部会の専門委員の先生方、8 名に御出席いただいております。

また、専門参考人として中塚先生、西川先生にも御出席いただいております。

また、食品安全委員会から 3 名の委員が出席しております。

初めに、1 月 1 日付で専門官として丸野が就任しております、御挨拶させていただきます。

○ 丸野専門官

1 月 1 日付で専門官になりました丸野でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 横山課長補佐

引き続きよろしくお願いいたします。

それでは、今後の進行は長野座長にお願いしたいと思います

○ 長野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、「農薬（フルアジホップ）の食品健康影響評価について」です。

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。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料 1 として、農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料 2 として、フルアジホップの農薬評価書（案）。

資料 3 として、論点整理ペーパー。

資料 4 として、評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について。これは本第四部会から幹事会に検討を依頼することとされた件について、幹事会で審議された内容を御説明させていただきたいと思います。

また、机上配布資料 1 として、抄録の差替えページなどを御用意しております。

また、机上配布診療 2 として、代田先生からのコメント、こちらは、すみません、事務局の作業時間の関係で、資料 2 のほうに入れ込むことができず、今回は別刷りで御用意させていただきました。

また、與語先生から今日御欠席ということで、追加で御確認いただいた部分がございます、そちらを机上配布資料 3 として配布させていただいております。

資料は以上になります。不足等ございましたら事務局まで、随时お申しつけください。

○ 長野座長

では、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（平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定）」に基づき、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行ってください。

○ 横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成 15 年 10 月 2 日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専門委員はいらっしゃいませんでした。

○ 長野座長

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

では、相違なしということで議事を進めたいと思います。

それでは、「農薬フルアジホップの食品健康影響評価について」を始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ 南係長

それでは、資料 2 をお願いいたします。資料 2、「農薬評価書（案） フルアジホップ」でございます。

まず、5 ページに審議の経緯を記載しております。こちらは 2013 年の 8 月に要請事項の説明がありまして、今回の部会で審議されるものでございます。

7 ページ、要約がございますが、こちらは食品健康影響評価の記載と合わせて修正させていただきたいと思いますので、そちらであわせて説明させていただきます。

9 ページ、お願いいたします。評価対象農薬の概要でございます。こちらは有効成分としてフルアジホップブチル、一部、川口先生からも御指摘いただきまして、修正させていただいております。また、フルアジホップ P ブチルというものでございます。

10 ページの 6 に示したような構造式でございまして、フルアジホップブチルというのは、ラセミ体、*R* 体と *S* 対が 1 : 1 のもの、フルアジホップ P ブチルというのが *R* 体になっております。

開発の経緯でございますが、こちらアリルオキシフェノキシプロピオン酸系の除草剤であり、植物に吸収された後、脂肪酸の生合成を阻害し、除草効果を示すと考えております。国内では 1986 年 10 月に初回農薬登録されており、海外では米国、EU 等において登録されております。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、今回、インポートトレランス設定（だいず）の要請がなされております。

暫定基準値はフルアジホップとして設定されているのですが、本評価書におけます各種試験は、主としてフルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルを用いて実施されております。また、一部フルアジホップ酸、代謝物 D というものを用いた試験も実施さ

れております。

それでは、11 ページから安全性に係る試験の概要でございます。12 行目のボックスですが、フェニル基の標識位置につきましては、フェニル環の全ての位置の炭素が標識されているという回答がございました。

12 ページ、動物体内運命試験なんですけれども、その前に評価書を一部修正させていただければと思います。評価書の 76 ページをお願いできますでしょうか。評価書の 76 ページの 10～11 行目にかけて【事務局より】のボックスがあるんですけれども、違う試験のものをこちらに記載してしまいましたので、このボックスは削除していただきますようお願いいたします。初めに訂正させていただきます。申しわけございません。

それでは、12 ページにお戻りいただきまして、12 ページ 2 行目から動物体内運命試験でございます。根本先生より、ラットでは雌雄差が認められた。①としまして、雄ラットは雌と比べて排泄は遅延している。また、雌では尿中排泄が主であるのに対して、雄の低用量投与では尿と糞中排泄がほぼ同等であった。この原因としては、雄では代謝物 D のタウリン等の抱合体 G が胆汁を介して糞中へ排泄されたためと考えられる。しかし、雄の糞中代謝物は主として D であるので、腸内細菌による分解が起こっていると思われる。高用量では雌雄とも尿中排泄が主であった原因として、用いた用量では毒性症状として口渇と食欲不振が観察され、尿量の増加と糞量の減少があったためと考えられるというコメントをいただいております。

4 行目から、ラットのフルアジホップブチルを用いた試験でございます。

血中濃度推移でございますが、17 行目から説明いたしますと、未変化のフルアジホップブチルは検出されなかった。雌に比べて雄では血中放射能の消失は緩やかであった。血中におけるフルアジホップブチルから代謝物 D への加水分解は急速であることから、血中に未変化のフルアジホップブチルは存在しないと推測されております。

13 ページの表 2 に血中薬物動態学的パラメータを記載しておりまして、こちらは一部申請者に確認していたパラメータがございました。AUC の値等が追記されましたので、評価書にも追記させていただきました。

13 ページ 4 行目、吸収率でございますが、根本先生から、胆汁排泄試験はストレスが大きい状態での試験であるので不適當、吸収率の算出には表 5 の単回経口投与のデータが使えますということで、本文中御修正いただきまして、少なくとも吸収率 44.0%と考えられております。

11 行目から、分布でございます。根本先生から、ラットの系統「Alpk」を追記いただいております。分布としましては、脂肪に多いという結果でございました。

14 ページ 3 行目、【事務局より】のボックスですが、オートラジオグラフィーに関する記載については、たたき台へ記載していないということで、根本先生から同意しますといただいております。

5 行目から、代謝の試験でございます。尿糞中では D というもの、胆汁では G とい

うのが主要代謝物として検出されております。

15 ページ、お願いいたします。4 行目の脚注については根本先生から御追記いただいております。

7 行目、尿及び糞中排泄でございます。投与後 2 日の尿及び糞中の排泄率は、雌で 80.4～96.1%TAR、雄では雌より排泄が遅く、29.3～46.6%TAR でございました。こちらは静脈投与後の排泄率を採用することは不適當ということで、根本先生から御修正いただいております。雌では、投与放射能は主に尿中に排泄された、雄では低用量群及び反復投与群では尿及び糞中への排泄は同程度であったということでございます。

16 ページ 4 行目から、胆汁中排泄試験でございます。こちら根本先生から御修正いただいております。胆汁中への排泄は、雄が雌よりも多かったということでございます。先生からですが、原文では雄の主要排泄経路は糞中と受け取られる。表 5 及びその説明にあるように、糞と尿は同程度であるということで御修正いただいております。

17 ページ、フルアジホップ P ブチルを用いたラットの試験でございます。

パラメータは表 7、主要組織における分布は表 8 に示しております。雌では、経口投与群に比べ混餌投与群で低値を示し、AUC も顕著に低い値であったということでございます。雌雄とも肝臓及び腎臓の残留放射能が高かったということでございます。そのほか、精巣でありますとか眼球にも一部分布が認められております。

18 ページ 7 行目から、フルアジホップブチルとフルアジホップ P ブチルを用いたラットの試験でございます。

13 行目ですが、血液中の代謝物 D の $R:S$ 異性体比は次のページに示されておるんですが、結果としましては 14 行目、代謝物 D の放射能濃度は全放射能濃度に近いものであり、血液中に認められた代謝物 D は 93%または 95%以上が R 体で存在していることが示されたということでございます。

19 ページ、お願いいたします。5 行目から分布の試験でございまして、脂肪に多く分布しているという結果でございます。

15 行目から、代謝の試験でございます。尿及び糞中の代謝物 D の $R:S$ 比は、次のページの表 11 に記載しております。投与群の尿及び糞中の主要成分はいずれも代謝物 D であった。尿中に検出された代謝物 D は 93%以上が R 体であった。糞中では尿中に比べると S 体の割合が高かったという結果でございます。

20 ページ 6 行目から、尿及び糞中排泄試験でございます。結果は表 12 に示しております。根本先生から、主に糞中に排泄されたというものを削除いただいております。こちらで結果でございますが、雌は雄より排泄が早く、主に尿中に排泄されたということでございます。雄では糞中排泄率が雌より高いという結果でございました。

21 ページ、お願いいたします。2 行目の ND の脚注につきましては、玉井先生から御削除をいただいております。また、表中の数値は根本先生から修正いただいております。

4 行目、胆汁中排泄、結果ですが、雄では胆汁を介して糞中に排泄される割合が高いと

考えられたということでございます。こちらも根本先生から御修文いただきました。

16 行目、ラットのフルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルを用いた試験で
ございます。

21 行目ですが、血漿中に未変化のフルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチル
は検出されず、代謝物 D のみが認められたということでございます。代謝物 D の血漿中
濃度推移及び R : S 異性体比は表 14 に示されております。主にこちら R 体のみが検出さ
れたという結果でございます。

22 ページでございますが、7 行目以降、玉井先生から一部御修文いただいております
で、「エーテル結合の開裂反応を受けると考えられた」というふうにしております。また、
フルアジホップブチルは代謝物 D へ変換された後は、血漿中で大部分が R 体として存在
していることが示されたとまとめさせていただいております。

12 行目から、フルアジホップブチルと代謝物 D を用いたラットの試験でございます。

18 行目、血液中放射能濃度の推移は、フルアジホップブチルまたは D 投与群の間に大
きな差は認められなかった。組織中の残留放射能濃度は雌より雄で高かったという結果で
ございます。

23 ページ 7 行目から、こちらは代謝物 D を用いたラットの試験でございます。結果は
表 17、18、19 に示しておりますが、残留放射能は雌雄とも脂肪に高いということでござ
いました。また、尿及び糞中に代謝物 D 及び D の抱合体である G が認められております。
雌に比べ雄で代謝物 D の排泄が遅く、フルアジホップブチルの排泄試験と同様の結果で
ございました。

24 ページ 8 行目から、代謝物 D を用いた試験の 2 本目でございます。血中薬物動態学
的パラメータ、表 20 に示しておりますが、雌に比べて雄では血中放射能の消失は緩やか
であったということでございます。こちらは傾向としてはフルアジホップと同じようなも
のになっております。

25 ページ 1 行目から、分布の試験でございます。白色及び褐色脂肪で高い残留放射能
が認められております。

14 行目、代謝でございますが、尿及び糞中では主に未変化の D が認められ、ほかに J
及び D の抱合体である G が認められた。脂肪中には代謝物 G が検出されております。本
文中ですが、J は抱合体ではないのですが、この文章ですと、J も D の抱合体とも受け取
られかねないということで、玉井先生から御修文いただいております。

26 ページ 6 行目から、尿及び糞中排泄試験でございます。雌は雄に比べて排泄が早く、
投与放射能は主に尿中に排泄されたということでございます。

17 行目、胆汁中排泄試験でございます。こちらでは、雄は雌に比べ胆汁中への排泄率
が高かったということでございます。

結果は 27 ページの表 24 のとおりでございます。

27 ページ 3 行目から、こちらは代謝物 I を用いたラットでの試験でございます。放射

能は主に尿中に排泄されております。

9 行目でございますが、投与後 24 時間の尿及び胆汁中の主要成分は未変化の I ございました。吸収された I は未変化体として尿中へ排泄されと考えられております。

16 行目から、マウスを用いたフルアジホップブチルの試験でございます。分布でございますが、残留放射能は雌雄とも主に腹部脂肪に検出されたということでございます。

28 ページ 5 行目から、代謝でございます。尿及び糞中の代謝物は表 27 に示しておりますが、いずれの投与群においても主な代謝物は D 及び G ございました。

11 行目の後半ですが、代謝物 D への加水分解、D のタウリン等の抱合体及びメチルエステル体の生成、さらにピリジン環及びフェニル基のエーテル結合の開裂による I 及び J の生成であると考えられております。こちらは根本先生から御修文いただいております。

29 ページ、お願いいたします。4 行目から、排泄の試験でございます。雄では主に糞中、雌では主に尿中へ排泄され、ラットを用いた排泄試験に比べると、マウスでは性差は顕著ではなかったということでございます。

16 行目からは、イヌを用いたフルアジホップブチルの試験でございます。血液中の放射能濃度は投与 0.5～1 時間後に C_{max} に達しております。

30 ページにいただきまして、組織中の放射能につきましては、肝臓、腎臓及び脂肪で 0.01～0.09 $\mu\text{g/g}$ 認められております。尿及び糞中への排泄は、投与 48 時間では雄が 30.7 及び 39.0%TAR、雌が 39.0 及び 40.9%TAR ございました。尿中には代謝物 D、糞中には未変化のフルアジホップブチルが認められております。

13 行目ですが、代謝プロファイルに雌雄間で顕著な差は認められなかったということでございます。

19 行目から、ウシの試験でございます。24 行目ですが、最終投与 4 時間後までに尿中に 78.1%TAR、糞中に 3.2%TAR、排泄されております。また、乳汁への移行量は 1.1%TAR ございました。組織中の残留放射能濃度は、記載してありますが、比較的低目の値となっております。

32 行目、組織中の残留放射能中には、代謝物 D、G、H がそれぞれ最大で腎臓に 10%TRR を超えて認められております。

31 ページ 6 行目から、ニワトリの試験でございます。

11 行目でございますが、最終投与 4 時間後までにフルアジホップブチル投与群で 97.0 及び 97.7%TAR が排泄物中に認められております。卵黄につきましては、投与 2 日目以降、0.003～0.021 $\mu\text{g/g}$ で推移し、卵白は 0.001～0.008 $\mu\text{g/g}$ で推移しております。組織中では、腎臓で最も高いという値でございました。

21 行目ですが、代謝物 D 及び G がそれぞれ最大で卵白に 10%TRR を超えて認められております。根本先生から「TRR」を御追記いただいております。

32 ページ 4 行目から、ヤギを用いた試験でございます。

14 行目でございますが、代謝物 D 及び H がそれぞれ最大で腎臓に、D は 38.5～

35.9%TRR、H は 1.3～1.5%TRR 認められております。乳汁中にも代謝物 D 及び H が認められております。尿中の主な主要成分は代謝物 D でございました。こちらでも根本先生から値を修正いただいております。

33 ページ、お願いいたします。こちらは表 33 について事務局修正しておりますが、こちら ND と 0.000 の違いについて確認しておりまして、こちらは「ND」というふうに修正させていただいております。

33 ページ 10 行目から、ニワトリを用いたフルアジホップ P ブチルの試験でございます。

34 ページにいただきまして、投与放射能は最終投与後 24 時間までに 89.9 及び 93.3%TAR が排泄物中に認められております。肝臓、脂肪及び卵の残留放射能中には、主に代謝物 D が認められております。

動物体内運命試験、説明は以上でございます。

○ 長野座長

では、ありがとうございました。

9 ページからいきますか。9 ページのところが、事務局のほうで川口先生の指摘に従いまして、フルアジホップブチルの英名が変わっております。

それから、11 ページのフェニル基の標識位置ですが、玉井先生、根本先生、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

次に、12 ページ、動物体内運命試験、最初のボックス、根本先生からですが、先生、コメントをいただけますでしょうか。

○ 根本専門委員

ラットの試験で、これは非常に雌雄差が大きくあらわれたということで、2 つの大きな特徴が出ているということを書きました。それで、代謝は非常に早くて、ブチル基が外れるということで、代謝物 D が血中なんかに検出されているというようなことであります。

○ 長野座長

ありがとうございました。

では、(1) ラットにつきまして、最初の吸収の部分ですが、血中濃度推移の 13 行目、低用量、この修正でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

次に、13 ページ、最初の表 2 ですが、事務局のほうから修正していただいておりますが、玉井先生、根本先生、この修正でよろしいでしょうか。

○ 玉井専門委員

結果がよろしければこれで。

○ 長野座長

次に、b. 吸収率のところですが、根本先生、玉井先生のほうで修正いただいております。

す。根本先生、いかがですか。

○ 根本専門委員

胆汁中の排泄試験のデータを原文ではとっているわけですが、この試験では、表幾つかに出てくると思うんですが、1匹ずつのデータであるし、それから、時間が雄の排泄が非常に遅れるということで、7～8日の間で80%ぐらい出てくるというのに対して、この胆汁中排泄試験ではそこまで見てないということがありますので、そのデータを採用するのはちょっとまずいんじゃないかということでコメントしました。

○ 長野座長

わかりました。玉井先生、これでよろしいでしょうか。

○ 玉井専門委員

はい。これでいいんですが、通常はやっぱ胆汁中排泄試験をやって、胆汁と尿中を足したもので吸収率を測っていいと思うんですが、この場合は、今根本先生が言われた理由で、ちょっと別の数値を使ったほうがいいかなと。この数値で結構です。

○ 長野座長

では、この修正でいきたいと思います。

それから、②分布のところで、Alpk Wistarということですが、今回の提出されました抄録の中では、Wistarについてある試験施設から出ているデータでは、みんなこのAlpkという系統が書いてあるんです。本来はWistarについてあるいはSDについて細かい系統は書かないんですが、毒性試験のほうでもラットとマウスでやはりAlpkという表示がしてありまして、特にラットはAlpk Wistarですが、マウスの場合、単にAlpkマウスという記載がしてあります。したがって、Alpkを切りますと、系統がわからないような格好になってしまいますので、全体としてこのAlpkを、根本先生が書かれたように、記載するというようにしたいと思います。

それから、次に、15ページの表の脚注の単位ですが、これはこの修正でよろしいでしょうか。根本先生。

○ 根本専門委員

結構です。

○ 長野座長

玉井先生もよろしいでしょうか。

○ 玉井専門委員

はい。

○ 長野座長

それから、次の排泄の部分、「57.2」から「46.6%」ということで、根本先生、玉井先生、よろしいでしょうか。

○ 根本専門委員

コメントにあるとおりでありまして、雄では、主としてではなくて、糞と尿が大体同程

度ということで、修正しました。

○ 長野座長

今の部分は 15 ページですか。

○ 根本専門委員

そうです。

○ 長野座長

では、16 ページのほうは、この修正ということで。

○ 根本専門委員

結構です。失礼しました。

○ 長野座長

わかりました。

それから、あと、表 5 の数字もこれでよろしいですね。玉井先生、これでよろしいでしょうか。

○ 根本専門委員

計算しましたら、こういう形でした。

○ 長野座長

承知しました。

では、その後ずっといきますと、20 ページの排泄の部分ですが、ここの部分は先ほどと同じだと思うんですが、「主に糞中に排泄された」という、この文章を切るということです。これでよろしいでしょうか。

それから、21 ページ、脚注のところの ND に関する記載を切るということで、これは表中に ND が入っていないからということでよろしいですね。

それから、胆汁中排泄の部分につきましても、主にということではなくて、「割合が高い」というふうに修正いただいております。

それから、22 ページに移りまして、22 ページ 8 行目の部分ですが、玉井先生、この「受けると考えられた」という、この修正でよいでしょうか。

○ 玉井専門委員

はい。それで結構です。

○ 長野座長

根本先生はこれでよろしいでしょうか。

○ 根本専門委員

はい。

○ 山添委員

座長いいですか。今までの何カ所かそうなんですけれども、排泄率のところなんですけれども、これ累積排泄率ですよ。日にち、日を書いてあるので、その日にちの排泄率ではなくて、足し算になっているわけですよ。1 日目、2 日目、3 日目。

○ 長野座長

先生、例えばどの表でしょうか。

○ 山添委員

ほとんど全部の表なんですが。

○ 長野座長

今、表 14 ですが。

○ 山添委員

表の、スタートからいきますと何番からになるのかな。

○ 堀部課長補佐

例えば 21 ページの表 13 とかですか。

○ 山添委員

表 6 からずっと排泄率、日にちを、例えば……。それから、12 もそうですし、それから 13、それから 18 ですかね。この辺のところ、これ累積排泄率と書けば、この表の表記でいいですけども、そうでないと、その日の排泄率ではないですよ。足し算していますよね。

○ 南係長

はい。ちょっと事務局からなんですけれども、これまでの評価書の中で、細かいんですけども、例えば 21 ページの表 13 というのがある場合に、例えば題名で「投与後 4 日の」というふうにすると、この「投与後 4 日」だと累積という扱いで、「投与 4 日後」だとその 4 日後のみの値というふうに、一応細かいですが使い分けはしております。

○ 山添委員

そうじゃなくて、その数値を見ると、1 日目、例えばフルアジホップのところが胆汁が 4.34 になっているじゃないですか。2 日目が 15.6 だけれども、2 日に 15.6 排泄されたわけじゃなくて、1 日目プラスアルファですよ。だからこれ累積なんです。だから、表記のところに「累積排泄率」と書けばいいんです。そうしないと、これ 2 日の排泄率、3 日の排泄率ということになっちゃうから。

○ 玉井専門委員

山添先生がおっしゃることはわかるんですけども、今、事務局からは、その表現を「投与後」という表現で統一しているという、そういう意味なんですよ。

○ 山添委員

「投与後 4 日」というと……。 「投与後 4 日間」ならいいんですけども、。

○ 玉井専門委員

これは事務局の判断だと思いますが。

○ 長野座長

今までこういう表はずっと出てきたわけですよ。その今までの表との整合性で、事務局と話し合っただけであればというふうに思いますが。

○ 山添委員

表は 2 通りあって、1 日目、2 日目、3 日目で、最後の時はパーセンテージ、一緒なんだけれども、だんだん減っていくタイプの表記の時と、ここみたいに足し算のやつを合算しているのと 2 つあるのよ、実際。本当は、1 日目なり 2 日目なり、それぞれの分を足して行って、最後の数字が合っているというなら、それでいいんですよ。ただ、今回の場合はそういう表記になってないので。これは申請者がこういうふうに書いてきたわけだけれども。実際にはそのところは 2 通りの表記を今まで使っているわけ。

○ 横山課長補佐

すみません。これまでの例もあるので、後でもう一度御相談させていただいてよろしいですか。

○ 長野座長

では、そういうことでお願いいたします。やはり先生がおっしゃるように、累積かどうかというのは重要な問題なので、できるだけわかりいい格好にしてもらったほうがいいと思います。

○ 山添委員

従来だとあんまり影響ないんだけど、今回は性差が大きくて、極端に雌雄で差が違うので、その表記の時に問題が数字上出てきちゃう。

○ 玉井専門委員

僕も何度か見直しました、この生データのところで悩んで。

○ 山添委員

それで、そうなっちゃうので。

○ 長野座長

では、次が 25 ページの 19 行目の部分ですが、玉井先生のほうから修正いただいております。コメントいただけますか。

○ 玉井専門委員

さっき説明いただいたとおりで結構です。

○ 長野座長

わかりました。では、この修正でまいりたいと思います。

次は、28 ページの部分、根本先生から 12 行目の部分、修正いただいております。先生、これで修正、よろしいですか。

○ 根本専門委員

はい。結構です。

○ 長野座長

次が 31 ページまで進みまして、22 行目の部分に、根本先生から「TRR」という追加をいただいております。

それから、32 ページの部分、18 行目、「約 95」から「94.2%TRR 以上」という修正

をいただいております。玉井先生、この修正でよろしいでしょうか。

○ 根本専門委員

実際のデータとしては、2 匹のデータで 94.2 と 95.8 の平均で 95 になるので、それよりはと思って、こう直したわけです。

○ 長野座長

ありがとうございました。

それから、33 ページ、表 33 ですが、事務局のほうで修正しております。新しい修正ですが、玉井先生、根本先生、これでよろしいでしょうか。

動物体内運命はここまでですが、玉井先生、根本先生、そのほかにございますでしょうか。

○ 根本専門委員

いえ、事務局の説明どおりで。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、35 ページ、植物体内運命試験のほうに進んでください。

○ 南係長

それでは、植物体内運命試験からでございますが、與語先生から追加でコメントをいただいていることもございますので、机上配布資料 3 を用いて説明させていただきます。机上配布資料 3 をお願いいたします。

机上配布資料 3 の 1 ページ 1 行目から、植物体内運命試験でございます。與語先生から、アリルオキシアルカノエート系除草剤耐性作物に関する記載をいただいております。

3 行目から、だいたいの 1 本目の試験でございます。與語先生から、品種でありますとか葉について御修正いただいております。

結果は 10 行目ですが、未変化のフルアジホップブチルは僅かでございます。代謝物 D 及び G がそれぞれ 54 及び 72%TRR 検出されております。

なお、與語先生のコメント、以後幾つかございますが、先生のコメントを踏まえた修正等をしておりまして、特にコメントがない場合は了解というふうにいただいております。

2 ページにいつていただきまして、だいたいの②、フルアジホップ P ブチルを用いた試験でございます。こちら 7 行目、未変化のフルアジホップ——こちらは「P」が抜けております。申しわけございません。フルアジホップ P ブチルは検出されず、代謝物 D 及び J というものが検出されております。

16 行目、だいたいの③、フルアジホップ P ブチルを用いた試験、24 行目ですが、未変化のフルアジホップ P ブチルは僅かで、ほかに代謝物 D、H、I が認められております。こちらは D の最大値については、與語先生のコメントを踏まえ、追記しております。

3 ページ、お願いいたします。5 行目から、てんさいを用いた試験でございます。主要代謝物として D、また G、J というものが認められております。

表 39 の中に U1 というものがありまして、こちら削除しております。これに関しまして、4 ページの 1 行目、【事務局より】というボックスで、こちらの代謝物 U1 につきまして、別の試験、光由来の代謝物で U1 というのが Q として抄録に記載されておりましたので、これが同じものかどうか確認中でございました。確認した結果、これは別物であるということと、申請者のほうではフルアジホップ酸のアミノ酸抱合体と推定されているということでございました。與語先生に、抱合体ということで、G に含めてよろしいですかというふうにお聞きしましたところ、下のほうに【與語専門委員より】というのがございますが、U1 をそのまま、または削除するのがよいと判断します。理由としましては、申請者が言っていることから、これが G の抱合体であるというふうに確実に言えないということでございますので、こちらは削除させていただいております。

4 ページ 3 行目から、にんじんの試験でございます。代謝物 D、G、I、J というものが 10%TRR を超えて認められております。こちらも與語先生からのコメントを踏まえて最大値を記載させていただいております。

5 ページ、お願いいたします。5 ページの 9 行目、セロリの試験でございます。こちらは品種について確認しておりましたが、報告書に記載ないという回答でございましたので、不明としております。こちらも與語先生から了解しましたというコメントをいただいております。

6 ページ、お願いいたします。このセロリの試験でございますが、10%TRR を超えて認められた代謝物として、D、G、J というものがございました。

15 行目から、エンダイブを用いた試験でございます。網かけの部分、「定植または移植」というものがございますが、こちらは與語先生に御確認いただきまして、「植え付け」というふうに修正させていただいております。結果でございますが、10%TRR を超えて認められた代謝物として、G、H 抱合体及び J の混合物、J の抱合体及び I というものが認められております。

7 ページ、お願いいたします。表 42 でございますが、こちら確認中でございましたデータが申請者から出されましたので、事務局で修正させていただきました。こちらについても與語先生から、確認しました、問題ありませんというコメントをいただいております。

8 ページ、お願いいたします。レタスにおけます R 及び S 異性体の代謝の比較試験でございます。試料中にはフルアジホップブチルが 51.6%TRR、また 49.0%TRR 認められております。

13 行目ですが、レタス中において、フルアジホップブチル、主要代謝物 D 及び G の異性体比率には差がなく、フルアジホップブチルの R 体及び S 体は、レタス中で相互変換を起こさないと考えられた。代謝物 M の抱合体はフルアジホップ S ブチルからのみ生成したということでございます。

25 行目から、わたにおける R 及び S 異性体の代謝の比較の試験でございます。

9 ページでございますが、フルアジホップブチルは 23.9 または 23.2%TRR 認められておりまして、6 行目、わた中においてフルアジホップブチル及び代謝物 D 及び G の異性体比率には差がなく、フルアジホップブチルの *R* 体及び *S* 体は、わた中で相互変換を起こさないと考えられたということでございます。

表 44 の修正につきましても、與語先生から了解しましたというふうにいただいております。

20 行目にまとめを記載しておりますが、植物体内において *R* 体及び *S* 体の相互変換は起きないものと考えられております。

23 行目から、土壤中運命試験、まず好氣的土壤中運命試験でございます。

10 ページ、いっていただきまして、7 行目ですが、非滅菌土壌においてインキュベーション 2 日以内に未変化のフルアジホップブチルは 97%TAR 以上が消失し、加水分解による分解物 D への速やかな分解が認められた。その後、分解物 D は H 及び I へと分解が進んだということでございます。

13 行目、滅菌土壌でのフルアジホップブチルの分解は、非滅菌土壌と比較して緩やかであったと。

16 行目、オートクレーブ滅菌では、2 日後で 96.3%TRR であったということでございます。また、CO₂は僅かに検出されるにとどまっております。

27 行目、湛水及び好氣的/湛水土壌中運命試験でございます。

11 ページにいていただきまして、網かけの部分につきましては、確認事項の結果を踏まえまして、事務局で修文させていただいております。與語先生からは、了解しましたというコメントをいただいております。

結果は 6 行目ですが、フルアジホップブチルの分解は、湛水条件及び好氣的湛水条件下のいずれにおいても早い。また、土壌中に認められた分解物は、D 及び H でございました。

16 行目、土壌中異性体解析試験でございます。こちらは保存した試料というところは、與語先生のコメントを踏まえて削除しております。

24 行目、*R* 体である分解物 E の割合が高いということでございます。

12 ページ 4 行目から、土壌カラムリーチング試験でございます。

13～14 行目にかけまして、與語先生から御修文いただいております。塩化カルシウム水溶液による漏出期間終了後で、74.8～103%TAR であったということでございます。砂土での移動性が高いことが示されておまして、溶脱液中の主要成分は分解物 I で、ほかに分解物 D 及び H が認められております。

13 ページ 2 行目から、好氣的土壤中運命試験でございます。

10 行目ですが、フルアジホップブチルは *R* 体及び *S* 体のいずれも急速に加水分解され、半減期は 2 時間以内だった。試験期間中のフルアジホップブチルの *R* : *S* 比に大きな変化は認められず、光学的な配置は保持され加水分解されるが、*S* 体である分解物 F は *R* 体

の分解物 E に変換されるということでございます。

こちらは 16 行目、與語先生から、湛水していないことから、閉鎖系でも好気系というふうにしてよいかというコメントをいただいております。また、OECD のテストガイドラインではどうなっているのでしょうか、申請者に確認したほうが早いと思いますということです、こちらは特段の議論がなければ、申請者に確認させていただければと考えております。

18 行目から、好氣的土壤中運命試験でございます。フルアジホップ P ブチルの分解は早いと。ほかに分解物 D、H、I が認められております。

14 ページ、お願いします。分解物 D の土壤吸着試験でございます。吸着係数は 0.153～2.99、補正した吸着係数は 20.1～112 でございました。

9 行目から、分解物 E の土壤吸着試験でございます。吸着係数は 0.205～2.39、補正したものは 21.1～105 でございました。

16 行目、分解物 D の土壤吸脱着試験でございます。吸着係数は 0.65～51.3、補正したものは 24.0～529、脱着係数は 2.07～69.2、補正した、こちら「吸着係数」ではなくて、22 行目、「脱着係数」に修正をお願いいたします。脱着係数は 103～713 でございました。

25 行目、土壤表面光分解試験でございます。本試験の条件下で推定半減期は 70 日以上であったということでございます。

15 ページから、水中運命試験でございます。まず、フルアジホップブチルの加水分解試験でございます。

8 行目、フルアジホップブチルは酸性条件下では比較的安定であったが、アルカリ溶液中では速やかに加水分解され、分解物 D が生成したということでございます。

15 行目、フルアジホップ P ブチルの加水分解試験でございます。

21 行目からですが、pH 5 では加水分解に対して安定であると考えられたと。pH 7 及び 9 における推定半減期は 78 日、また 29 時間で経時的に分解物 D の増加が認められております。

26 行目から、分解物 E を用いた加水分解試験でございます。いずれの pH においても分解物 E が 97%TAR 以上検出されており、安定であると考えられております。

16 ページ 2 行目から、フルアジホップブチルの水中光分解試験でございます。

7 行目、フルアジホップブチルの蒸留水中の推定半減期は 408 日、春の太陽光換算では 385 日でございました。

12 行目、フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルの水中光分解試験でございます。

18 行目の後半からですが、非滅菌自然水及び純水でのフルアジホップブチルの推定半減期は 1.0 及び 2.1 日、太陽光換算で 4.4 及び 9.0 日でございました。試験終了時の分解物 D の R:S 比は、およそ 65:35 と、R 体が多かったということでございます。フルア

ジホップ P ブチルでは $R:S$ 比は 95:5 で、 R 体から S 体への変換はないと考えられております。

28 行目、水中光分解試験、緩衝液を用いた試験ですが、フルアジホップ P ブチルの推定半減期は、太陽光換算で 6.02 及び 17.5 日ということでございます。

17 ページ 1 行目から、土壌残留試験でございます。

まず、フルアジホップブチルの試験ですが、推定半減期はほぼ 7 日以内という結果でございます。

13 行目、フルアジホップ P ブチルの試験でございます。

18 ページにいていただきまして、推定半減期もこちらも 7 日以内ということでございます。

18 ページ 3 行目から、作物等残留試験でございます。

9 行目でございますが、まず国内の試験におきまして、フルアジホップブチル及び代謝物 D の合計の最大残留値は、散布 141 日後に収穫されたみかん（果皮）で認められた 0.02 mg/kg、代謝物 E の最大残留値は、散布 45 日後に収穫されたいんげんまめ（乾燥子実）で認められた 1.26 mg/kg でございました。

こちらは與語先生より、ほかの値もありますという御指摘をいただいております。こちらの最大残留値につきましては、使用方法から逸脱している場合、別紙の 3 で「a」を付しているものは除外しております。修正させていただきましたというふうに記載させていただきましたところ、與語先生から、修正了解しましたというコメントをいただいております。

16 行目から、海外の作残試験の結果でございますが、フルアジホップ P ブチル及び代謝物 E の合計の最大残留値は、最終散布 58 日後に収穫されただいず（乾燥子実）の 11.0 mg/kg でございました。

植物、環境、説明は以上でございます。

○ 長野座長

ありがとうございました。

ただ今の事務局からの説明のように、植物体内運命試験に関しましては、與語先生から修正・確認をいただいております。1 点だけ、13 ページのボックスの部分、【與語専門委員より】という部分で、閉鎖系でも好氣的としてよいかという部分を後で與語先生に確認していただければと思います。

そのほか、植物体内運命試験に関しましてコメント等ございましたら。お願いいたします。

○ 玉井専門委員

内容はいいんですけれども、ちょっと與語先生のコメント、4 ページの一番上にある ND と「-」ですか、この違いは何ですかということで、同じですと書いてあるんですけれども、今まで私自身は区別したことはないんですけれども、やっぱり ND、いわゆる検

出できなかったという意味とデータがないという意味はちょっと区別するような形がいいんじゃないかって、今これを見ていて思いました。今までちょっと覚えていないんですけども、これはやっぱり同じだというのは、我々が解釈変わってきますので、どんなものですかね。

○ 長野座長

事務局にお伺いします。この ND というのは、データがないのか、あるいは検出できなかったのかという、どっちなのかということですが。

○ 南係長

各試験によって脚注でそれぞれ記載させていただいているんですけども、本試験に限っては、この「-」というのは「検出されず」ですので、いわゆる not detected といいますか、各試験で脚注の定義が多少異なっているというのは確かにありまして。

○ 玉井専門委員

できれば統一されたほうが間違いはないかなという気がするんですけども。

それ見ていて思ったんですけども、ちょっと動物試験に戻って申しわけないんですけども、31 ページの表 29 なんかもそういう「-」があるんですけども。それはいいんですけども、31 ページの表、2 行目、「-」、これは「同定されず」で、「物」が余分でしたというのに気がつきましたので、よろしくお願いします。それはコメントです。

○ 長野座長

ありがとうございます。それと、今の表 39 ですが、表の中では ND がなくなって、全部「-」になって、そして「-」は「検出されず」ということでよろしいのでしょうか。あるいは、ND を消したけれども、実際的にはノーデータであったということなんですか。

○ 南係長

可能であれば、全体で統一したほうがいいというのは確かにそうですけれども、各試験で例えば定義がばらついて、各試験各試験で、基本的には抄録に記載されている定義どおりに記載していますので、そこを全ての試験で統一的に……

○ 横山課長補佐

例えば、not detected とか、試験共通で示されている事項が「-」になったり ND になったりしますと見にくいですので、それはできるだけ合わせるようにさせていただきます。そのほか微妙に定義が違うようなのは、書き分けさせていただく場合もあるかもしれないんですけども、できるだけ 1 つの評価書の中ではわかりやすくなるように努力したいと思います。御指摘ありがとうございます。

○ 玉井専門委員

了解しました。よろしくお願いします。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、ちなみに、I のところで ND の隣の欄が空欄なんですけれども、これは空欄でよろしいんですか。

○ 堀部課長補佐

「-」が必要です。

○ 山添委員

座長いいですか。

○ 長野座長

お願いいたします。

○ 山添委員

36 ページの 8 行目、たたき台のですね。8 行目で、「代謝物 D 及び J」は、これ日本語の 1 つね。それで、問題は、J という代謝物は抱合体の G からできるかもしれないんですけども、加水分解じゃないので 2 つをまとめるわけにいかないの、別に加水分解であってもどうでもいいと思うので、ここでは、「J は抱合体の代謝物 G から生成したもの」として、「加水分解」を取っちゃってください。そうしたら、両方統一しちゃってもいいと思うので。

○ 長野座長

では、その修正でお願いいたします。私、ついていけないんですが。

○ 山添委員

多分、この J はグルクロニル・トランスフェラーゼでは切ってしまうので、形上、加水分解に見えるんですけども、実際は GST が関与する反応なので。

○ 長野座長

ありがとうございます。

そのほかにコメント等ございますでしょうか。

では、毒性試験のほうに移ってください。

○ 南係長

それでは、資料 2、評価書（案）にお戻りいただきまして、資料 2 の 52 ページをお願いいたします。

52 ページ 9 行目から、一般薬理試験でございます。こちらは井上先生から、死亡例のところ、「全例死亡」というふうに御修正いただいております。

53 ページ 3 行目から、急性毒性試験でございます。

まず、(1) 急性毒性試験で、フルアジホップブチルを用いた試験、表 50 に結果を示しております。ラットでは LD₅₀ が 3,000 台、1,000 台、2,000 台というような値となっております。

54 ページの吸入のところ、事務局で確認していたことがございましたが、抄録のほうで修正されまして、「雌：死亡例なし」というふうに追記させていただいております。

55 ページ、いっていただきまして、55 ページの表 51、こちらはフルアジホップ P ブ

チルの試験でございます。こちらラットの LD₅₀ は 2,000 以上というふうな結果でございました。

表 52、7 行目でございますが、こちらは代謝物及び原体混在物の急性毒性試験結果でございます。結果、おおむねこちら LD₅₀ が 2,000 以上というふうな結果となっております。

56 ページ 2 行目、急性遅発性試験毒性試験（フルアジホップブチル）でございます。脱力や鎮静、また体重増加抑制、摂餌量減少並びに全身性筋肉萎縮、また死亡例というふうなものが認められておりますが、神経病理学的検査では検体投与による影響は認められなかったと。

57 ページでございますが、急性遅発性神経毒性は認められなかったとしております。

57 ページ 5 行目から、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験。まず、フルアジホップブチルを用いた試験ですが、眼粘膜に対してごく僅かな刺激性が認められ、洗顔による症状の変化は認められなかった。皮膚に対して軽度の刺激性が認められております。また、Maximization 法による皮膚感作性試験では陰性でございました。

14 行目、フルアジホップ P ブチルを用いた試験。眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められ、洗顔による症状の変化は認められなかった。皮膚に対して軽度の刺激性が認められております。こちらは Maximization 法と LLNA 法が実施されております。前者では陰性、LLNA 法では軽度の感作性が認められております。

急性毒性試験まで説明は以上でございます。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、一般薬理試験の部分の 52 ページ、表の一番最後の部分ですが、「全例死亡」ということで井上先生のほうからコメントをいただいております。この修正でよろしいですね。

あと、事務局にお伺いしますが、こういうふうに、死亡の場合、残った最低用量を書くんですが、そのとき全例死んでいれば、このように「全例死亡」というふうに書いてよろしいのでしょうか。

特に間違いではありませんし、このほうが正しい表現なので、このようにさせていただきます。

それから、53 ページの部分の「500 mg/kg 体重以上で死亡」、これもこの用量は全例死亡しておりますので、「全例死亡」という修正にいたします。

それから、54 ページの吸入の部分、これにつきましては、雄の部分につきまして抄録が修正されたので、「>5.24」というものが「<5.24」という形になります。ただ、こういうときには「以上」という記載はするんですが、「未満」という表現は余り使わないとは思いますが。実際の数字が、これは 1 用量でやっていまして、5.24 の用量のときに 5 匹中、多分、3 例ぐらい死んでしまえば 5.24 より下なので、下というような書き方になっ

てしまうのかもしれませんが、普通は余り書かない記載ですが、5.24 以上でなければ、仕方ないなというふうに思います。

急性毒性試験関係、そのほかにコメントございますでしょうか。

では、次に進んでください。

○ 南係長

それでは、57 ページ 24 行目から、亜急性毒性試験でございます。

まず、90 日間亜急性毒性試験、フルアジホップブチルのラットを用いた試験でございます。

58 ページをお願いいたします。8 行目のボックスで【事務局より】ということで 4 点お尋ねさせていただいております。

まず、①2,000 ppm 投与群雄の Hb 及び Ht 減少、100 ppm 投与群雌の RBC 減少は有意差が認められておりますが、変動が僅かなため影響としていないということ、これにつきまして、長野先生は、ほかの試験でも赤血球への影響が認められているということで、採用したほうがいいのではないかと。ただ、ちょっと 59 ページにもコメントをいただいておりますが、井上先生、川口先生からは、変動が僅かであり、事務局に同意しますというコメント、山手先生は造血器への影響があることから、採用したほうがいいということをいただいております。

58 ページに戻っていただきまして、②雄の BUN 及び T.Chol 減少は用量相関性が明確ではないのですが、肝臓及び腎臓への影響が認められた用量について影響としましたというお尋ねにつきましては、BUN の削除につきましては、全ての先生方から削除してよいというコメントをいただいております。また、Chol につきましては、長野先生は、こちらは事務局案に同意しますということで採用というコメント、川口先生、山手先生からは、また 59 ページにいつていただきまして、他の試験との兼ね合いで検討する必要があると思いますが、この試験に限っては用量相関性もなく不採用でよいというコメントをいただいております。井上先生からは、肝臓で影響が認められた用量で T.Chol について記載するのであれば、2,000 ppm のみである、また、T.Chol の低下は投与の二次的影響であるが、毒性ではないと考えますというコメントをいただいております。

58 ページ、お戻りいただきまして、③雌雄で認められた脾臓の重量変化につきまして、抄録では影響とされていませんが、用量相関性が明確で、他の亜急性試験でも認められているので影響としました。こちらについて、長野先生、川口先生、山手先生からは、影響としてよいと。井上先生からは、他の試験を考慮に入れなければ、影響であるが毒性ではないと考えるというコメントをいただいております。

58 ページ、④ですが、10 ppm 以上投与群雌雄の有意差のある心絶対及び比重量の減少は、抄録では偶発的で影響ではないとしていることにつきましては、全ての先生から偶発的ということでコメントをいただいております。

また、表 54 の中ですが、長野先生、井上先生から、脳の絶対及び比重量については削

除いただいております。

また、川口先生から、ウロビリノーゲンについて追記いただいております。

また、2,000 ppm の雄の腎の比重量増加につきまして、井上先生から御削除をいただいております。関するコメント、59 ページのボックスの中、②の上のほうに井上先生からいただいております。こちらは、2,000 ppm 雄の腎比重量の増加は、有意ではあるが6%と僅かであり、削除してもいいのではないかというコメントをいただいております。重量でございますが、こちら病理組織学的変化が認められておりますので、たたき台としては比重量の増加のみを記載させていただきました。ただ、その変動率が僅かであるという理由等で削除をしてよろしいかどうか、こちらについても御検討をお願いできればと思います。

ですので、この試験につきましては、①～③につきまして、影響とすべきかどうか御議論いただければと思います。

60 ページ 1 行目、90 日亜急性毒性試験（フルアジホップブチル、イヌ）でございます。

まず表中ですが、長野先生から、MCV については増加というふうに御修正、また雌のほうは削除いただいております。

井上先生から 14 行目、250/125 投与群の雄の精細管上皮成熟障害、こちらは精上皮変性ではないでしょうかというコメントをいただいております。こちら上皮変性としたほうがよろしいかどうか、御確認をお願いいたします。

15 行目、【事務局より】ボックスですが、雄の全投与群で認められた T.Chol 減少について、背景データの範囲内であること、用量相関性が明確でないことから、影響としていない、こちら御検討くださいということをお願いしました。長野先生からは、ほかの試験でもある等を踏まえまして、影響としたほうがいいというコメント。61 ページにコメントをいただいておりますが、川口先生、山手先生からは、こちらは不採用でいいのではないかと。井上先生からは、肝機能低下（肝障害マーカー値の増加、BSP 停滞）が原因だと考えられますと。また、投与による二次的影響（毒性ではない）はいつも記載しているのでしょうかというコメントをいただいておりますが、こちら二次的な影響については、やはりケース・バイ・ケースで御判断いただいて、投与の影響であるというふうなことで記載していただいていることもありますので、こちらケース・バイ・ケースということでございます。ですので、この T.Chol の減少について、影響とすべきかどうか御議論をお願いいたします。

61 ページ 3 行目から、90 日間亜神経神経毒性試験（フルアジホップブチル、ラット）でございます。2,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が認められております。亜急性神経毒性は認められなかったということでございます。

19 行目、21 日間亜急性経皮毒性試験（フルアジホップブチル、ウサギ）でございます。

こちらは 62 ページの表 57、当初記載しておりました。長野先生からも修正いただきましたが、63 ページ、いっていただきまして、63 ページ 6 行目のボックスで、こちら擦傷

した個体と剃毛のみの個体がありましたので、それぞれどちらの所見であるか、申請者に確認しておりました。その擦傷した個体と剃毛のみの個体についてのデータというのが出されてきて、こちらは実際の抄録のページでは 217 の A というところ、あと、ちょっと資料が複雑で恐縮ですが、机上配布資料 1 の中に関連するものもお配りさせていただいております。机上配布資料 1 では、17 ページからこの試験に関することが申請者の回答として記載されております。また、その抄録の修正前と修正後のページが以降記載されておりまして、机上配布資料 1 の 19 ページ以降、黄色マーカーで示したところが修正された部分でございます。

そして、申請者としましては、この擦傷により影響はほとんどないということですが、机上配布資料 1 でいきますと 21 ページ、抄録でいきますと 217 の A というところを御覧いただきますと、雄におきまして 2,000 ppm 投与群で「擦傷あり」のところ、門脈周囲性肝細胞肥大に有意差がついております。ここは初めに提出された抄録にはなかった所見でございます。ですので、62 ページと 63 ページ、大きな違いというのは、この雄の門脈周囲性肝細胞肥大ということになります。あとの所見につきましては、抄録の修正部分、主に黄色マーカーの部分をもとに事務局のほうでそれぞれ当てはめて記載させていただきました。こちらは資料を御覧いただく時間がなくて恐縮なのでございますが、63 ページの擦傷あり、なしの表を用いるということによろしいかどうか、その点も含めまして御確認をお願いできればと思います。

64 ページ 2 行目から、90 日間亜急性毒性試験でございます。こちらはフルアジホップ P ブチルのラットを用いた試験でございます。

65 ページ、お願いいたします。まず、65 ページ 5 行目から、井上先生より、腎の比重量の増加につきまして、雌雄とも相対重量のみの増加で増加率が 10%以内であることから、腎重量については雌雄とも記載しなくてもよいと思いますというコメントをいただいております。こちらにつきましても、雌のほうでは、下のほうで尿細管腎症という病理所見がありましたので、たたき台では記載させていただいております。ただ、やはりこちらでも変動の幅が小さいということで、雌についても比重量削除によろしいかどうか、御確認をお願いいたします。

6 行目からの【事務局より】のボックスで、雄の尿細管腎症について、用量相関性が明確でなく、影響としておりませんというふうに記載して、先生方にコメントをいただいております。長野先生からは、事務局案に同意しますというコメント、川口先生、山手先生も同意しますというコメントをいただいております。井上先生からは、この尿細管腎症という用語につきまして、適切な用語でしょうか、本当に慢性腎症なら慢性腎症としたほうがよいと思います。また、66 ページですが、タンパク尿レベルと尿細管腎症の程度に相関があるか、個体別に確認できるでしょうかというコメントもいただいております。

そして、65 ページ、長野先生のコメントに戻りますが、Ht と RBC の減少は 100 ppm 以上ということで御修正いただいております。

また、T.Chol の減少は「10. (1)」と同様に考えるなら、肝臓への影響が認められる 2,000 pm を毒性所見としたほういいというコメントをいただいております。

ですので、こちら、雄の尿細管腎症に影響としなくてよいかどうかと、長野先生に御修正いただきました Chol、そして血球のパラメータについて御確認をお願いできればと思います。

66 ページの上のほうの【事務局より】というところ、関連する情報としまして事務局で確認した結果について記載させていただいております。長野先生からも、「10. (1)」で認められた腎尿細管上皮変性壊死と本試験における尿細管腎症はそもそも同じかどうかというコメントをいただきましたので、原語を確認いたしました。そうしましたところ、本試験における尿細管腎症の原文は、「tubular nephropathy」とであると。一方、「10. (1)」における原語は、こちらは日本語でしたので、そのまま。ただ、関連する組織標本の写真というのが提出されております。それは机上配布資料 1 の 5 ページ、6 ページに写真が記載されております。写真自体はこの試験ではなくて、「10. (1)」の試験の尿細管上皮変性壊死のほうの写真でございます。ですので、参考程度かと思いますが、本試験における尿細管腎症の所見名についてもあわせてこれらを踏まえて御検討をお願いできればと思います。

66 ページ 3 行目、90 日間亜急性毒性試験（フルアジホップ P ブチル、ラット）（追加試験）でございます。

こちらは先ほどの「10. (2)」の試験において、雄の尿細管腎症の初期の発生率を調べるために実施された試験でございます。腎臓について、臓器重量、肉眼的及び病理組織学的検査が実施されておりますが、検体投与による尿細管腎症の発生頻度の増加は認められなかったということでございます。

67 ページ 1 行目、お願いいたします。90 日間亜急性毒性試験、フルアジホップ P ブチル、こちらはハムスターの試験でございます。腎で絶対及び比重量の増加等が認められております。

68 ページ 1 行目、30 日間亜急性毒性試験、フルアジホップブチル及び代謝物 D の試験でございます。代謝物 D の投与群では ALP 増加が認められております。

11 行目から、こちらはマウスでの試験でございますが、代謝物 D の投与群では肝絶対及び比重量増加が認められております。

こちらは 8、9 とともに参考資料としております。理由としましては、フルアジホップブチル及び代謝物 D の毒性を比較する目的で実施された試験であり、用量設定群が不足し、病理組織学的検査が実施されていないことから、参考資料としております。

(9) の試験につきましては、長野先生から、「用量設定群が不足し」というのは削除したほうがいいということで、削除いただいております。

21 行目、28 日間亜急性毒性試験、こちらは代謝物 I を用いた試験ですが、検体投与の影響は認められなかったということでございます。

69 ページ 4 行目、こちらは 11 週間のフルアジホップエチルを用いた試験でございます。こちらはエチルを用いた試験であり、病理が実施されていないことから参考資料としております。

結果、300 ppm 投与群において肝の全体及び比重量増加が認められております。

亜急性、説明、以上でございます。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、57 ページから一つ一つ検討していきたいと思います。

まず、58 ページの【事務局より】のボックスの質問であります。最初の①血液系のほうですが、Hb と Ht の減少、それから、赤血球数、RBC の減少に関しての部分です。これに関しましては、井上先生と川口先生からは、影響としない、それから山手先生と私は、影響とするという意見を記載しております。今回、幾つかの試験で赤血球系での減少傾向があるということで、私はそれに準じて、この試験もとったほうがいいという意見なんですが、井上先生、いかがでしょうか。

○ 井上専門委員

私の意見はこちらにコメントしたとおりなんですけれども、確かにほかの試験でも赤血球系の値が下がっている試験はほかにもあるのですが、まずは一つ一つの試験で検討したほうがいいのかなと思って、このようにコメントしました。

○ 長野座長

ありがとうございます。

川口先生、いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

抄録の 210 ページにあるように、非常に僅かな変化だったものですから、毒性とするにはどうかという疑問のほうが強く思いましたので、とらないほうがいいんじゃないかと思いました。

○ 長野座長

ありがとうございます。

データは抄録の 210 ページにございますが、山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手副座長

私は座長と同じ意見で、この剤全体に造血系への毒性があるということで、それで 2,000 ppm のところ、95、96 という、僅かと言えば僅かですけれども、有意差があるということを考えれば、とっておいたほうがいいのかなと思いました。

○ 長野座長

ありがとうございます。

確かに、下がってはいるけれども少ないということで、とらないでいいという意見と、それから、ほかの試験の類似性からとったほうがいいという、2 つの意見に別れておりま

す。西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門参考人

この試験だけだと、確かに低下の率は低いので、通常これは毒性ととらないという意見が出ると思うのですが、他の試験でも見られていることですので、この場合は採用したほうがよいかなと思います。

○ 長野座長

ありがとうございます。

井上先生、川口先生、試験全体から見ると幾つか変動があるので、それに従って、少ないけれどもとりましょうという意見だと思います。よろしいでしょうか。

○ 川口専門委員

結構です。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、これは 2,000 ppm の雄の Hb と Ht の減少、それから 1,000 ppm 群での RBC の減少、これはとるということでお願いいたします。

それから、次が②ですが、まず雄の BUN と総 Chol の減少ですが、まず BUN のほうにつきましては、低下ということで、全員とらなくていいという意見なので、とらないということにしたいと思います。

一方、T.Chol ですけれども、これにつきましては、どの用量からとるか、あるいは全くとらなくていいという 2 つの意見があります。

井上先生、まずコメントをお願いします。データとしましては、抄録の 211 ページの上の表の上から 3 つ目であります。10 ppm から 85、71、73%というふうに低下しているデータです。

○ 井上専門委員

私の意見はこちらに書いたとおりなんですけれども、ほかの試験でも T.Chol の低下という変化は認められていて、私の考えとしては、この原因というのは投与の二次的な影響というふうに考えているんですけれども。もしここに掲載するのであれば、ほかのパラメータ、肝臓に関するパラメータが動いた 2,000 pm だけでいいんじゃないかなと思っております。

○ 長野座長

わかりました。

それから、川口先生と山手先生は採用しなくていいという意見であります。コメントをいただけますでしょうか。

○ 川口専門委員

ほかの試験は全体的に、自分は T.Chol については減少は余り毒性学的意義はないんじゃないかなと思ってとらなかったんです。ただ、井上先生がおっしゃるとおり、二次的な影

響というのでも考えられるので、この試験に限っては、肝臓の値が雄の 2,000 ppm では上がってきていますので、それも加味してとるというのであれば、とってもいいかとは思いますが。

○ 長野座長

山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手副座長

これは本当に、211 ページ見てもらうとわかるように、一番下の用量からある程度用量相関性がうかがえる減少があるので、影響も可能性はあるなと思いながらも、10 のところで出てくるということがどう考えたらいいのかなと。ただ、井上先生からありましたように、肝臓の影響等を考えるならば、この 2,000 ppm は確かに何か意義があるかなと。それと、この剤がもともと脂肪酸の代謝の合成を抑えて除草効果があるという薬ですので、ひょっとするとこういう動物にも何らかのそういう脂質系への合成阻害があるのかなと。そうすると、この 10 と 100 のあたりの——特に 10 ですね、器質的な毒性変化はありませんけれども、生化学的には下がっているというのは、そういう薬効的な延長上のものもあるのかなと。そういうことを考えますと、井上先生が言われた範囲内で、2,000 でとっておくというのが科学的に評価できるかなという気がいたします。

○ 長野座長

幾つかの試験で、総 Chol の減少は同じように動いております。しかし、意義という点では、例えば総 Chol が下がりますのは、例えば栄養状態が悪いという場合、下がるんですが、今回の場合、体重の増加抑制は 2,000 ppm だけでありまして、これに対して総 Chol は一番下の 10 ppm まで下がっていますので、どうもそうした影響でもない。すると、肝臓への影響に伴って下がったというふうな考え方もできるかもしれません。すると、100 ppm 群ではウロビリノーゲンが上がったりしておりまして、それもとってもいいような気がしたりいたします。そうしますと、山手先生がおっしゃいましたように、脂質系への影響というような、ここではわからないような原因かもしれません。

私は、今回、総 Chol 自体がよく意義がわからない。しかし、ほかの評価書でも変化としてとらえておりますので、とらないわけにはいかないのかなと思います。これが何か原因と結果がわかっている場合なら、二次的な影響というような格好でとる手もあるんですが、ちょっと原因、結果がはっきりしていない時点であって、かつ、ほかの評価書でとっているならば、とらざるを得ないのかなというふうに私は思います。

しかし、変化が最低用量の 10 ppm でも出ているんですが、そこまでとっていいのかということになりますと、そこまでの勇気がないなと思います。ほかの評価書でも一番下の 10 ppm はとっておりませんので、それだけ下までとることはちょっと難しいかなというふうに思っております。

西川先生、いかがですか。

○ 西川専門参考人

恐らく影響であろうとは思いますが、それを毒性と言えるだけの組織変化も伴っていないというようなことですので、私としては、井上先生の言ったような、肝臓の障害パラメータが動いている一番上の用量に Chol の減少をつけ加えるのがよいのかなというふうに思います。

○ 長野座長

ありがとうございます。

今、西川先生おっしゃいましたように、肝臓での明らかな変化、つまり重量増加が起きている 2,000 ppm だけについてとるということですが、これでよろしいでしょうか。

では、そういうことで、Chol の低下は最高用量の 2,000 ppm だけということにいたします。

次に、③脾臓の重量の低下であります。これにつきましては、データとしては、同じく 212 ページに記載されております。有意差が雌雄ともに 100 ppm まで出ております。これについてであります。これはどういう意見になっているかといいますと、全員採用する、ですかね、これ。井上先生、これ採用するでしたっけ。どっちになっているのかな。

○ 井上専門委員

私のコメントの 3 番の最後にしたとおり、影響ではあるかもしれないけれども、毒性ではないということなので、記載しなくてもいいかと思っています。

○ 長野座長

そうですね。わかりました。

あと、川口先生、山手先生、私は採用するという方向でよろしいですか。

○ 川口専門委員

はい。

○ 長野座長

これにつきましても、先ほどの総 Chol と同じように、幾つかの試験で共通して変化が起きているという変化です。それで、ほかの評価書でも、EC では標的臓器として脾臓が入っております。そういう意味で、これがどういうメカニズムかということはよくわかっていないと思いますが、わかっていないということであり、かつ、ほかの評価書で使っているということなので、安全サイドから見てとっておいてもいいんじゃないかというふうに思うんですが。

西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門参考人

その意見に同意します。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、井上先生、雄雌ともに毒性か影響かよくわからないけれども、安全サイドから見て、とるということにさせていただきます。

次に、④ですが、心臓の絶対及び比重量が 10 ppm 以上で上がっております。これは 211 ページの表の下から 3 段目ですが、雌雄ともに 10 ppm 群から上がっております。これについてですが、これについては、井上先生、山手先生、それから私から影響としないということに意見が出ております。

川口先生、これでよろしいでしょうか。

○ 川口専門委員

書き忘れているだけです。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、影響としないということで、消します。

それから、あと、同時に雄の 100 ppm 群、データとしましては抄録の 211 ページの雄の部分、脳ですが、100 ppm から上で体重比、実重量が上がっております。しかし、これにつきましては、私と井上先生から、別にとらなくていいんじゃないかという意見を出しておりますが、川口先生、山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手副座長

それで結構です。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、これは削除ということになります。

あと、この「10. (1)」の試験につきまして、そのほか何かコメントを私、言い忘れておりますでしょうか。

○ 川口専門委員

ウロビリノーゲンの所見の書き方、「尿中」を書いたほうが丁寧なのかどうなのかと思って、一応書いてみたんですけども、要らなければ消してください。

○ 長野座長

事務局にお伺いします。このウロビリノーゲンは一般的に測るのは尿中なんですけど、これはほかの評価書では入れていますでしょうか。

○ 南係長

基本的に尿中の検査であるということがわかるということですので、これまで余り書いていなかったとは思いますが、ちょっと過去の例と合わせてそこは統一させていただくということでよろしいでしょうか。

○ 長野座長

はい。では、過去のものに合わせてください。その場合には、雄の 2,000 の部分だけに書いてありますが、雄の 100 ppm の部分につきましても入れる場合には記載をお願いします。

○ 南係長

あと、2,000 ppm の雄の腎比重量増加、井上先生から御削除をいただいておりますので、御検討をお願いいたします。

○ 長野座長

2,000 ppm の雄の腎比重量増加、これにつきましては、井上先生から、比重量だけなので削除という御指摘を受けています。これはデータとしましては、抄録の 211 ページの対体重比の部分で 106%の増加であります。ただし、絶対重量には変化がないという点です。今までの食品安全委員会での表の書き方としましては、臓器重量については比重量と実重量、両方上がってれば記載すると。一方だけ、特に比重量だけの場合には、組織の変化を伴っている場合には記載するというのがその方針だと思います。その場合には、100 ppm 以上まで腎臓での尿細管上皮の変性壊死という記載がありますので、入れるというのが今までの原則ではあると思います。ただし、2,000 ppm 群では体重増加抑制がありますので、単にその影響という読み方もできると思いますので、どちらにするかという点ですが、井上先生、コメントをお願いします。

○ 井上専門委員

先生がおっしゃったとおり、比重量だけということと、6%しか上がっていないということで、入れなくていいのかなと思っているんですけども。例えば、雌で病理変化と重量増加というのを両方入れているので、それを考えると雄も……。

○ 長野座長

いや。両方の回答があると思うんですよ。それで、どちらでもいいと思うんですが、そういう意味で、川口先生、山手先生、どちらがよろしいでしょうか。

○ 山手副座長

これは本当に毒性の影響によって比重量だけが上がったのかと言われると、私も答えがありません。ただし、原則として、組織変化があるので比重量の影響へも何か考えられるという範囲内での採用という形で今まで進めてきていますので、そういう理解しかないんじゃないかと思います。

○ 長野座長

川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

組織変化を伴っているので、安全サイドでとっておいたほうがいいと思います。

○ 長野座長

西川先生、それでよろしいでしょうか。

○ 西川専門参考人

はい。採用することでもいいと思います。

○ 長野座長

では、そういうことで、今までの原則ということで、先生おっしゃるとおりかもしれませんけれども、書くということでいきたいと思います。

では、60 ページの (2) のイヌの試験に移ってよろしいでしょうか。

では、イヌの試験に移ります。

まず、60 ページの最初のボックスですが、「精細管上皮の成熟障害」という言葉があります。これについて井上先生、コメントをお願いいたします。

○ 井上専門委員

すみません、ちょっと不勉強で、イヌの精巣の成熟時期というのがわからなかったんですけども、こちらにコメントしているとおり、もしこれがもう成熟期を過ぎている月齢であれば、「成熟障害」ではなくて「精巣上皮変性」とすべきではないかと思っていますが、もし繁殖毒性の御専門の先生、おわかりでしたら教えていただけたらと思います。

○ 長野座長

ありがとうございます。

どなたかこれについて何か。

○ 中塚専門参考人

すみません。僕も「変性」のほうがいいと思うんですけども、「成熟障害」でもわかるんですよね。精巣は成熟していますけれども、精子形成という意味で、胚上皮のステージングってありますよね。それを成熟ととれば。要するに精細管の異常じゃなくて、精子形成の成熟障害ととれば、可能かなとは思いますが。

○ 長野座長

今、中塚先生がおっしゃったように、私もこの用語が「精細管上皮の成熟障害」と言ったときには、動物の個体自体が成熟するのではなくて、いわゆる精原細胞がだんだん精子に成熟していくという、その過程が障害を受けているということかなというふうに思いました。その時にそれを「変性」と書いていいかどうかという問題なんですが、例えば遅れた場合には、いわゆるステージの構成は変わりますけれども、精上皮の変性はないというケースがあります。そうしますと、この精上皮の成熟障害というのが、本当に変性壊死があるのかどうかかわからないということで、では、今この抄録で出てくるこの用語自体で書くしかないのかなというふうに私は思っているんですが。ただ、余りいい言葉ではないですけれども。

○ 井上専門委員

成長不全というような感じに思っちゃうんですけども、病理学的にこの言葉がどうかというのをちょっとほかの先生にも御意見いただいて。

○ 長野座長

わかりました。

○ 井上専門委員

例えば、多核巨細胞が出ているということがすごく大事だと思っているんですけども。ということは、もしかして変性のほうではないかなと思っていますが、いかがでしょうか。

○ 長野座長

おっしゃるように、確かに多核細胞が出るときには、精上皮の変性、壊死とともに出てきますよね。

山手先生、どうでしょうか。

○ 山手副座長

確かに、変性と言われるのは、先ほど言われた合胞体のようなものが出てきて、成熟した精子が薬物によって影響を受けたと。もう一つのこの「成熟障害」という言葉がもしあえて使われているのであれば、やっぱりスパマトジェネスという段階で、各ステージがうまく動いていないという。そういう意味ではちょっと病態としては違うのかなという感じがいたします。そういう意味では、確かに合胞体も巨細胞形成も書いてありますので、やっぱり「精上皮の成熟障害」という言葉は残しておいたほうがいいようなちょっと感じがいたします。プラス、「巨細胞形成」も入れておいたほうがいいんじゃないでしょうか、変性という意味では。

○ 長野座長

ありがとうございます。

川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

1 つ、私も不勉強で教えていただきたいんですけども、成熟障害があった場合には、精子形成異常も伴って、例えば精子数の減少とか、そういったものも見られるような気がするんですけども、精子に関しては今回何もコメントがないので、どちらかというと、井上先生の案のほうで僕は「精巣変性」ととどめておいたほうがいいんじゃないかなという印象を持つんですけども。

○ 長野座長

西川先生はいかがでしょう。

○ 西川専門参考人

実際の内容がよくわからないので、どちらかになると思うのですが、確認されたらどうですか。

○ 長野座長

それは可能でしょうか。

○ 横山課長補佐

報告書で原語がどのように記載されているかをまず確認してみるということでよろしいでしょうか。

○ 長野座長

できれば写真が手に入れば、一番よろしい……

○ 三森委員

よろしいですか。

○ 長野座長

お願いします。

○ 三森委員

スタートしている週齢が何週齢ですか、28～31 週齢ですね。それで 90 日間試験ですから、1 年までいっていないですね。ですから、もともと精巣自身の発達はそんなに進んでない状態と思うのです。そういうことから、精巣の精上皮サイクルがうまく回っていないのは当たり前と思うのです。心配なのは、多核巨細胞形成がありますので、これは精母細胞や精子細胞もそうですが、全部ブリッジングされています。そのブリッジが切れると、だんごのように接合したのが多核巨細胞ですので、退行性変性が発生していると思うのです。206 ページの表を見ると、その発生頻度が 2 例、2 例ということで、パラレルに出ているのです。ですから、何か精上皮の変性があるのではというような気がするのですが、このような書き方では、そこから先に評価ができません。性成熟に達してない雄のイヌであれば、このような、性成熟に達していないということではよいと思うのですが、巨細胞が出現するということところが少し気になります。

○ 長野座長

では、これ自体を、もしも可能であれば、申請者のほうに写真あるいは細かい所見について問い合わせるということをお願いいたします。

その次はボックスの下であります。総 Chol の減少についてであります。私はこれについては所見とするということにしております。それから、井上先生は二次的影響なんだということ、先ほどと同じだと思います。それから、川口先生は影響としないというほうに賛成いただいております。それから、山手先生も影響としないという、要するに不採用ということであります。データとしましては、抄録の 203 ページの表の下から 3 段目があります。5 ppm では 13～55 日に有意に下がっている。25 ppm では 27 日目だけ。最高ドーズの 250/125 では 27 週以降、下がっている。それから、雌では 25 ppm で真ん中の 27～55 日の部分が下がっていて、最高用量では雄と同じように 27 日以降 84 日まで下がっているというデータであります。先ほどのラットのように、幾つかの同じような傾向があります。

川口先生、御意見を。

○ 川口専門委員

当初、事務局案に同意していましたが、先ほどの経緯がありますので、最高用量だけは雌雄とも T.Chol の減少はとっておいたほうがいいんじゃないかというふうに思い直しました。

○ 長野座長

ありがとうございます。

山手先生、いかがでしょう。

○ 山手副座長

先ほどラットの試験で、例えば Hb、Ht の軽度な変化が毒性だという話をしたんです

けれども、ラットの場合、やっぱり 20 匹というグループで評価されていると。そういう意味では、その平均をとっても、軽度な変化であっても影響が反映しているのではないかと。その一方で、イヌの試験はやはり 4 匹の数の評価ですよね。そういう場合は、やはりイヌの場合は一個体一個体、投与前との比較であったり、あるいは背景データとの比較というのが非常に重要であると。そういう意味では、メーカーがやっている評価方法というのは大きな間違いはないんじゃないかなと。

ただ、先ほど井上先生が言われたように、肝臓の変化との関連と考えましょうという御意見は非常に重要だと思います。そういう意味では、この 250/125 のところで ALT、AST が上がっているということを考えると、科学的な評価とするのであれば、この調査会では一番上だけとってもいいかなという気がいたします。

○ 長野座長

今、最高用量だけについて雄雌とるという意見が強くなっておりますが、西川先生、それでよろしいでしょうか。

○ 西川専門参考人

先ほどの判断と同じような形で、そのようにしたほうがいいと思います。

○ 長野座長

井上先生もよろしいでしょうか。

○ 井上専門委員

はい。

○ 長野座長

では、はっきりした変化が出ていて、かつ、そのほかの変化もありそうな一番上の用量、すなわち、雄雌ともに 250/125 mg/kg 体重の部分に T. Chol の低下を入れるというふうにしたいと思います。

このイヌの試験につきましては、そのほかコメントございますか。

では、次の試験、61 ページの (3) のフルアジホップブチル、ラット、亜急性神経毒性試験、これはコメントありませんので、その次の (4) の 21 日間亜急性経皮毒性試験のほうに移ります。ウサギの試験です。これにつきましては、63 ページに、剃毛、それから擦傷というタイプとそれから剃毛のみという 2 つのタイプに分けた表を作っております。これにつきまして、2 つ表を作るべきかどうかということですが、まず井上先生、いかがでしょうか。

○ 井上専門委員

2 つのタイプの処置の仕方でたしか肝臓の変化の出方が違うということだったので、分けて表記したほうがいいと思います。

○ 長野座長

ありがとうございました。

川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

同意見です。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、西川先生、両方分けた表にしようと思うんですが、よろしいでしょうか。

○ 西川専門参考人

はい。結構です。

○ 長野座長

では、事務局案のように、擦傷、剃毛とそれから剃毛のみに 2 つに分けた表、現在のものでもいいということにされました。

そのほか、ウサギの経皮毒性試験につきまして、検討すべきことはありますか。

では、ないようですので、次に 64 ページ、90 日間亜急性毒性試験、フルアジホップ P ブチルの試験です。これにつきましては、65 ページにコメント等が入っております。

まず、これにつきましては、井上先生のほうから、最初のボックスで、腎の比重量の話が記載されておりますが、これにつきましては先ほどの比重量と同じなので、パスさせていただきます。

次のボックスですが、この雄の尿細管腎症、これにつきまして、これは書いてあるページは抄録の 224 ページであります。224 ページの上の表の腎臓、尿細管腎症として軽微・軽度・中等度という 3 段階に分けてその程度が出ておりまして、雄のほうでは 100 ppm で合計の有意な増加があると。それに対して、雌のほうでは 100 と 2,000 の両方にあるということで、事務局は、雌のほうはとっていいが、雄のほうはいかがでしょうという質問だと思います。

これにつきましては、まず私のほうは、用量相関がないので確かに同意しますが、しかし、ここで書いてあります尿細管腎症自体が尿細管上皮の変性壊死と同じかどうかという質問だけはさせてもらっております。

井上先生、コメントをお願いできますか。

○ 井上専門委員

長野先生と同じように、尿細管腎症という言葉の使い方にちょっと疑問があったので、病変をあらわしたもっと適した言葉があったほうがいいんじゃないかなというコメントをさせていただきました。

あと、雄の尿細管腎症は記載しないということなんですけれども、一応尿タンパクが雄の 2,000 ppm で増加しているのに病理所見がないというのも、ちょっとおかしいなと思ってしまったので、個体別ということに戻ってしまいましたが、タンパク尿レベルと腎臓の病変のレベルに相関がないか確認したほうがいいんじゃないかなと思っております。

○ 長野座長

ありがとうございます。

これにつきまして、川口先生、山手先生、いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

統計学的に、あと数値を見ても、ちょっと用量依存性が余りにも明らかでないので、2,000 をとる勇気がないというか、そんな感じですが、井上先生がおっしゃるとおり、ほかのことを加味してやっぱりとったほうがいいということであれば、それも一つの意見とは思います。

○ 長野座長

机上配布資料 1 のところへ写真が出ておりますが、山手先生、この写真を含めてコメントをいただければというふうに思います。

○ 山手副座長

写真はこの試験でしたかね。違いますね。

○ 南係長

はい。

○ 山手副座長

変性壊死という所見で。

私の意見ですけれども、この雄の尿細管腎症に関しては、追加試験を一応されています。そこで出なかったということを含めて、雄のほうはいいのかなと。その一方で雌に関しては、これがもし慢性腎症の前駆病変というか、そういう初期病変であるならば、雄よりも雌が出るのが遅いということも含めれば、雌のほうは明らかに影響があると。これはいいと思うんですけれども、雄に関しては、追加試験を含めて、用量相関性も本体の試験ではないということも含めて、採用は必要ないかなと判断しました。

○ 長野座長

雌につきましては、100 ppm 以上でとるということでよろしいでしょうか。

すると、問題は雄のほうですが、私、実はこの尿細管腎症自体の組織像がどうもよくわからなくて、どういうものなのかということ自体が実際わからない状態で、大変気持ち悪い状態で、どうしようかなというふうに思っております。

西川先生、いかがですか。

○ 西川専門参考人

実際には写真を見ないとわからないのですが、すぐにそれを要求するかどうかですよね。そのあたりをまず議論したほうがいいかもしれません。

○ 長野座長

ありがとうございます。

これは、所見としましては、100 ppm までとるか、あるいは 2,000 までとるか、あるいは全くとらないかという選択肢だと思います。そうしますと、100 ppm まで出しても、雌のほうでは 100 ppm まで出ておりますので、いわゆる ADI の設定自体には影響を与えないかなというふうに思います。

あとは、事務局のほうにお伺いしたいんですが、これは外国の試験でしたっけ。

○ 横山課長補佐

そうですね。

○ 長野座長

海外で行われた試験であり、大変古いということで、多分、その写真等は手に入らないと思うんですが、そういう意味で、所見自体は、どうも尿細管自体に何か変化があるというものというぐらいなとらえ方にしておいて、その上で、この数字だけから雄でとるかとならないかという判断をしようと思います。

私、それから山手先生、それから川口先生はとらないでいいという意見ですが、井上先生はいかがでしょう。

○ 井上専門委員

判断に迷ったんですけれども、発生頻度に関して、100 ppm しか有意差がついていないんですけれども、もしかしたら高度になっていないかなと思って。

○ 長野座長

やはりタンパク尿が出ているという……

○ 井上専門委員

そうですね。タンパク尿が出ているけれども病変がないというのも、何かちょっとおかしいし。

あと、すみません、ちょっと、病変をあわらす言葉で、抄録の 224 ページの真ん中ぐらいに、申請者注で、「慢性腎症の所見の一つである硝子円柱を含む尿細管拡張及び尿細管上皮変性であった」というふうなコメントがあるので、これを参考に、誰が聞いてもわかるような所見名にしてはいかがでしょうか。

○ 長野座長

なるほど。確かに、今、この所見名を見ると、あるいはそのコメントを見ますと、慢性腎症という用語に置きかえるのは可能ではないかという。

○ 井上専門委員

本当に私たちがよく知っている慢性腎症かわからないんですけれども。だから、慢性腎症とするにはちょっと不安なんですけれども、例えばここに、硝子円柱があっても尿細管上皮変性というのは絶対あったと思うので、少なくとも尿細管上皮変性とかそういう言葉で置きかえてもいいかなと思っていますけれども、いかがでしょうか。

○ 長野座長

慢性腎症という言葉ではなくて、尿細管上皮変性ですか。

○ 山手副座長

1 ついいでしょうか。基本的には、申請者が書いている尿細管腎症としておいて、括弧づけで、この申請者コメントで確認していますので、慢性腎症の所見としての硝子円柱とか尿細管拡張、尿細管上皮変性を含む所見という形にしておけばいいんじゃないですか。

腎症という言葉は生かしておくということで。

○ 長野座長

ということは、64 ページの 12 行のところに、尿細管腎症の発生云々という言葉がありますが、このところに括弧で……

○ 山手副座長

ええ。括弧づけで。

○ 長野座長

記載するということですね。

○ 山手副座長

そうすれば、この腎症の所見が見えてくると思うんですけども。あえてこの言葉を選んで使いたいということじゃなくて、腎症の後に括弧づけにしておけば、わかるかなと思います。

○ 三森委員

座長、よろしいですか。机上配布資料 1 の 5 ページ、6 ページの Fig.9 が Fig.8 の強拡大ですが、これは慢性腎症の変化ではないです。同じ濃度で同じフルアジホップですね。よいのですか。

○ 長野座長

おっしゃるとおりだと思います。今、机上配布資料の Fig.8、Fig.9、これ見ますと、僕なんかは多分、遠位尿細管の変化かなというふうに思いますし、いわゆる慢性腎症ではないですよ。ということは、動物の系統あるいは施設等によって出る腎臓の変化が違うというふうに考えるのか、あるいは、P ブチルの変化の用語が違うのかという問題ですが、ただ、抄録の 224 ページに書いてあります申請者の注からすると、この P ブチルの腎臓の変化と、一番最初の「10. (1)」でありました尿細管の上皮の変性壊死とは、どうも違うようだというふうに私は思いますが。

三森先生、いかがでしょう。

○ 三森委員

違うと思うのです。一方、一番初めの 57 ページのほうは、これは WistarImamichi です。ですから、Alpk とは違うという気もするのですが、これ以上、原典にはつけないのではないかと思うのです。ですから、ここに書いてある記載でいくしかないと思うのです。あとは、山手先生がおっしゃるように、括弧づけで慢性腎症という形でつけてもよいと思います。こちらの後ろのほうですが、CTL で実施しているほうについては。これ以上突っ込んでも仕方がないのではないかと。あとは、再現性がないですね、これ。雄で追加試験を実施して、発現してきてないわけですから、雄のほうは毒性とはとらないという形でいくというように思うのです。

○ 長野座長

では、まず、雌については 100 ppm 以上についてはとると。それから、雄については

とらないと。それから、用語については、用語自体は今のこの申請者が使っている用語であります尿細管腎症という用語を使う。ただし、64 ページの文章の中の尿細管腎症の部分のところに括弧をつけて——どういう文章がいいでしょう。もう一回、山手先生、お願いします。

○ 山手副座長

いや、そんなに難しいことではなくてですね。何ページでしたかね。ここにありますね。224 ページのところで、「慢性腎症で認められる硝子円柱を含む尿細管拡張及び尿細管上皮変性の所見」でいいんじゃないでしょうか。

○ 長野座長

それでよろしいでしょうか。

○ 山手副座長

あとは事務局のほうで練っていただいて、また回していただければ、座長扱いという形で検討されればいいと思うんですけども。

○ 長野座長

では、事務局のほう、もうちょっと単純化等を工夫していただきまして、後日、各担当のほうに回していただければと思います。

○ 中塚専門参考人

すみません。ちょっと専門外ですけども。森田先生とちょっとお話ししていたんですけども、この腎臓を雌でとられるという話ですけども、有意差はついていんですけども、雌で増えているのは軽度じゃなくて軽微な変化なんですよね。このグレードを考えると、有意差はついていんですけども、雌のほうに変化ないんじゃないかなという気がするのが 1 つと、これの検体は P ブチルですよね。P ブチルは、雌は混餌投与すると、極めて血中濃度が上がらないことを考えると、雌のほうこそ投与と関係ない変化じゃないかなという。素人ですけども。

○ 長野座長

ただ、代謝の先生方に確認したいんですけども、雌のほうは尿中に多く出るということではなかったでしょうか。

○ 根本専門委員

急速に雌では吸収されて、尿中に早く出てくると。雄のほうはずっと遅くなってくるといような傾向が見られましたね。

○ 長野座長

そうしますと、代謝のほうからしますと、1 つは、尿、腎臓を通過しやすいので出やすいという意見が 1 つ、それからもう一つは、血中濃度が高いので……

○ 中塚専門参考人

いやいや。反対に早くなくなっちゃうので、体内に蓄積しないという方向。

○ 山手副座長

224 ページに書いてありますように、ラットに特有な、いわゆる加齢性の慢性腎症の所見であろうということが書かれています。これは通常は雄のほうが先に出るんですね、かなり早く。雌はこの週齢で出るということ自身が、極めて珍しいと。そういう意味では、軽微であっても用量相関が明らかにありますので、これは影響があるという見方のほうがいいと思うんですけども。

○ 中塚専門参考人

軽微でもですね。

○ 山手副座長

ええ。慢性腎症がより早く出ているという理解なのか、あるいは、もっと別な形での、この薬物がトリガーになって病変を起こしているのか、そこはわかりませんが、少なくとも慢性腎症という観点からすれば、影響はある。

○ 中塚専門参考人

ちょっと素人からの質問で。

○ 山手副座長

いえいえ、そんなことはありません。大事なポイントだと思います。

○ 長野座長

ありがとうございました。

では、弱いけれども、とるということでまいりたいと思います。

○ 川口専門委員

1 つだけ。65 ページの表 59 なんですけども、雄の 2,000 のところで 2 行目に「尿タンパク質及びウロビリノーゲン増加」って、「増加」のところに「b」という脚注がついているんですけども、この増加という言葉は本当にいいのかなと思って先ほど見たんですが。検出と書いてあるんですけども。抄録のほうは 220 ページです。増加と言い切っていないのでしょうか。

○ 長野座長

多分、検出されたものが増加としたというふうなことだとは思うんですけども。ウロビリノーゲンなので、多分、尿試験紙でしょうから、そういう意味で、タンパク質のように数値が出ないので、単に検出としたんだと思います。それを表にしたときに、そうしたものがあるので、増加という書き方になっていると思うんですが。

○ 川口専門委員

わかりました。

○ 長野座長

いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

問題なければいいですけども。

○ 長野座長

表の中で検出としますと、それはそれでひとり歩きしたときにおかしいなというふうに思います。それでよろしいですか、現状のままでいいという。

○ 山手副座長

検出ですので、ないものがあったということだと思いますので、この表の中では、今議論があったことも含めて、増加ということでもいいと思うんですけども。

○ 長野座長

ありがとうございます。

そのほかに、この P ブチルのラットの試験について何か御意見ありますでしょうか。

なければ、次に、追加試験はありませんので、68 ページのほうにまいりまして、68 ページの (9) で、これは 17 行目のところで「以上」を消してありますが、これはトップドーズが 150 ppm なので消しました。

それから、この試験を参考資料とした理由が脚注に記載されております。この中で、「用量設定群が不足し」という文章について、3 群が使用されておりますので、切ったほうがいいのではないかというふうに思いましたが、いかがでしょうか。

では、切ってください。

では、次に、69 ページの慢性毒性試験から始めてください。

○ 南係長

69 ページ 11 行目から、慢性毒性及び発がん性試験でございます。

まず、1 年間の慢性毒性試験、フルアジホップブチルのイヌの試験でございます。

69 ページ、70 ページ、御覧いただきまして、70 ページの 3 行目、長野先生から、雌の 25 mg/kg の副腎皮質空胞化変性、投与は影響としないほうがいいと。125 に上げていただいております。こちらは井上先生も同様に、こちらは 125 というふうに御意見いただいております。

また、井上先生から、雌雄の 125 で認められた眼の水晶体粟粒大空胞形成は白内障の変化だと思うので、白内障のみ記載してはいかがでしょうかということで、現在、こちらの所見を削除しております。こちらは削除でよろしいかどうか、御確認をお願いいたします。

また、井上先生のコメント、3 ポツ目でございますが、本試験の肝臓、脾臓、骨髄の病理組織学的検査を確認することはできるでしょうかというコメントをいただきました。こちらは確認しましたところ、結果が提出されております。そちらは机上配布資料 1 の 10 ページになります。こちらはこの資料を御覧いただく時間が短くて恐縮でございますが、机上配布資料 1 の 10 ページに、肝臓、脾臓、骨髄の結果が黄色マーカーで新たに追加されております。例えば雄の 125 におきまして、脾臓の髄外造血、こちらは有意差等も認められておりまして、貧血の所見も認められております。ですので、こちら採用したほうがよろしいかどうか、ほかにも採用すべき所見があるかどうか、恐れ入りますが、御検討をお願いいたします。

70 ページ 7 行目から、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（フルアジホップブチル、ラット）の試験でございます。

71 ページ、お願いいたします。71 ページ、72 ページでございます。72 ページの 2 行目から、【事務局より】のボックスで、こちらは抄録のほうに、「投与期間の前半に群を問わず、雄 69 匹及び雌 28 匹が切迫と殺され、病理組織学的検査において感染症による肺病変が認められた」と記載され、また、DAR のほうにも「無毒性量の評価には用いない」と記載されているということでございます。このような状況を含めまして、本試験を評価資料とするかどうか、御検討をお願いしますとさせていただきまして、長野先生から、発がん性がないことを証明する試験としては不十分だと思います。しかし、評価資料として利用したほうが良いというコメントをいただいております。

井上先生からは、53 週以降の生存・死亡動物には感染症の症状、病変は認められなかったか、確認できるでしょうか。また、血液学的検査において感染症罹患個体の検体を除外したか明らかではないようです。参考資料にしてはいかがでしょうかというコメントをいただいております。

こちらに関連しまして、また申請者から机上配布資料 1 の 23 ページに、関連する考察が提出されております。机上配布資料 1 の 23 ページでございますが、まず（ア）につきましては、後半部分でございますが、主に試験期間の前半に感染性呼吸器疾患が多発したことがうかがえると。また、当該試験の血液学的検査及び血液生化学検査については、感染症罹患個体の検体を除外したものではないというコメントをいただいております。

続きまして、評価書に戻っていただきまして、72 ページ、川口先生から、1985 年と古い GLP 試験であることを考えると、肺炎発生を許容したほうがよいかもしれませんが、現代では許されない実験結果です。可能であれば参考資料としたいところです。審議をお願いするというコメントをいただいております。

山手先生からは、73 ページですが、古い試験であり、感染症があり、問題のある試験です。これにかわり得るラットの慢性毒性試験・発がん性試験がなく、評価に含めざるを得ないと思います。この試験から腎毒性はうかがえますというコメントをいただいております。

こちらを踏まえまして、この試験、評価資料とできるかどうか、御検討をお願いいたします。

また、72 ページの【事務局より】に戻っていただきまして、②で精巢の重量変化、精細管精上皮萎縮について、偶発性のものと判断されておりますと。毒性とすべきかどうか、御検討をお願いしますとさせていただきまして、長野先生、山手先生からは、採用したほうがよいと。井上先生からは、データが不足していることもあり、採用しなくてよいと。川口先生は、偶発的なものと考えられるというコメントをいただいております。こちらにつきましても、所見として採用すべきかどうか、御検討をお願いいたします。

また、長野先生のコメントの一番下でございますが、腎症については、抄録には腎症と

慢性腎症という言葉がございまして、これは違うのかどうか、明確にする必要があるというコメントをいただいております。こちらに関しましては、机上配布資料 1 の 24 ページに原語等が記載されております。こちらは腎症と慢性腎症、多少原語が違いますが、所見名としてどのようにすべきかどうか、後ほど御検討をお願いいたします。

現在のところ、この試験においては発がん性は認められなかったとさせていただいております。

73 ページ 2 行目、お願いいたします。98 週間慢性毒性/発がん性併合試験、フルアジホップブチルのマウスの試験でございまして。こちらでも現在のところ、発がん性は認められなかったとしております。

74 ページ、お願いいたします。3 行目のボックス、①につきましては投与期間について、こちらは 98 週としておるということ、②は試験名を併合試験としておるということでございます。

③ですが、雄では肝細胞癌が増加していますが、発生頻度が背景データの範囲であり、有意差のある増加ではありませんので、たたき台では影響としておりません。これについて、長野先生、川口先生、山手先生からは、事務局に同意ということでございます。井上先生からは、この試験を評価するのであれば、現在の記載でよいというコメントをいただいております。

④でございまして、この試験でも供試動物がセンダイウイルスの感染症により切迫と殺されたとの記載がありまして、対照群の死亡率が 75%を超えております。また、EFSA の DAR でも「長期毒性の無毒性量の評価に用いない」と記載されているということでございます。先ほどと同様、本試験を評価資料としてよいか、御検討をお願いいたしますとしましたところ、長野先生からは、センダイウイルスの感染症は参考資料とする理由にしないでよいと思います。また、死亡率については、試験終了時の死亡率しか記載されていませんが、マウスなので、76 週の死亡率から判断したほうがよいと思いますというコメントをいただいております。こちらの 76 週の死亡率に関しましては、机上配布資料 1 の 25 ページ、こちらにまた申請者からデータが、黄色マーカーで 78 週の死亡率が記載されておりますので、こちらの死亡率も含めて御議論をお願いできればと思います。

また評価書に戻って恐縮でございまして、74 ページ、井上先生からの④に関するコメントでございまして。こちらは参考資料にしてはいかがでしょうかというコメントでございまして。また、これまでどのように扱ってきたでしょうかというコメントがございまして、その下の【事務局より】というところで、これまで感染症が疑われた評価剤、前例について記載させていただいております。1,3-ジクロロプロペンというものにつきましては、感染症が疑われておりますが、原因は不明ということ、あと、その他評価書に記載いたしまして、最終的には評価資料とされております。一方、オキシシン銅というものにつきましては、75 ページでございまして、本試験は感染症の影響が認められたとされていることから、参考資料としたというものもございまして。また、フルバリネートというものに関しま

しては、ウイルス検査というのが実施されておりましたので、その事実のみ記載して、評価は可能と判断されております。

川口先生は、この④につきましては、先ほどと同様、当時のことを考えますと許容したほうがいいのかもかもしれませんが、現代では許されない実験結果です。可能であれば参考資料としたいところです。山手先生からは、感染症は試験成立において問題ですが、評価できる匹数はあるのではないのでしょうかというコメントをいただいております。

こちらは先ほどの試験と同様、評価資料としてよいかどうか、御検討をお願いいたします。

75 ページ 3 行目から、ハムスターの 83 週間発がん性試験でございます。

76 ページの 14 行目、事務局ボックスにつきましては、補正重量の定義について確認がとれましたので、これまでどおり脚注のほうに記載させていただいております。

77 ページ、いつていただきまして、一番上、井上先生から、3,000 ppm 雌雄の Hb、赤血球、750 ppm の Ht の減少について、ごく軽微であるため毒性として明記しなくてよいと思いますというコメント、また、明記するのであれば、「53 週時」と記載する必要があるというコメントをいただいております。

77 ページ 8 行目ですが、長野先生から、表 71 の脚注に追記したほうがよいということで、追記させていただいております。

また、長野先生の (2) のコメントですが、全動物だけを記載すればよいと思いますというコメントでございます。こちら、表 71、全動物のみの記載でよろしいかどうか、御検討をお願いいたします。

9 行目、【事務局より】というボックスで 3 点お尋ねさせていただいております。

投与期間については 83 週ということで、長野先生、山手先生、川口先生から了承いただいております。

②の慢性腎症、胆石、精細管変性（片側性）については、対照群と背景データに対してともに有意差が見られている用量を毒性としましたと。これにつきまして、長野先生からは、対照群との有意差に基づいて評価したほうがよいと思いますというコメントをいただいております。

78 ページ、井上先生の②の 2 行目ですが、背景データ値の由来が記載されていますが、本試験と同施設で実施され、購入元が同一の動物を用いた試験であることの確認が必要です。また、精細管変性については、750 ppm 以上で対照群との明らかな差が見られること、精巣上体の減少も見られることから、750 以上から毒性とすべき。胆石については、200 ppm 以上で有意差の有無にかかわらず背景データ及び対照群の発生頻度を上回る値が出ていることから、影響である可能性が高い。慢性腎症については、雌は記載のとおりでよいと思いますが、雄は対照群の発生頻度が低いため、判断が難しいですというコメントをいただいております。

山手先生からは、了解しましたということで、事務局案どおりというコメントをいただ

いております。川口先生からは、精細管変性について、750 ppm 以上に修正いただいております。

そして、【事務局より】、77 ページの③でございますが、こちらは対照群が 2 群設けられており、2 群の合計値との比較において、良性生殖索/間葉組織腫瘍に統計学的な有意差が認められておりますが、それぞれに対しては有意差は認められていない。また、ほかの試験施設における背景データ、5～10%の範囲内であり、発がん性はないと結論している、このことについてコメントをお願いしております。

こちらは川口先生のコメントを一部反映できておらず申しわけないんですけれども、長野先生、川口先生、山手先生からは、発がん性はなしでよいというコメントをいただいております。井上先生からは、こちらは 78 ページ、井上先生の③でございますが、本腫瘍は投与の影響であると考えますというコメントをいただいております。こちらの腫瘍につきまして、影響とするかどうか、発がん性について御検討をお願いいたします。

78 ページ 3 行目から、代謝物 D を用いたラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。

79 ページにいただいてきまして、79 ページ 17 行目から、【事務局より】のボックスでございますが、まず①3.0 mg/kg の精巢の絶対重量及び比重量減少について、関連する病理所見がなく、抄録では偶発的であるとされておりますが、有意差をもって減少していることから、たたき台では影響としております。このことについてコメントをお願いしましたところ、長野先生、山手先生からは、影響とする。井上先生、川口先生からは、病理の所見がない等の理由により、削除してよいのではないかとコメントをいただいております。

また、②ですが、生存率が 25%を下回っていますが、発がん性の評価は可能であるかとお聞きさせていただきましたところ、長野先生からは、100 週の時点で 25 匹前後の動物が生存していますので、ある程度の評価は可能と思います。また、前腫瘍性変化も観察されていない。JMPS と EFSA の「発がん性なし」という評価を支持してもよいと考えるというコメントをいただいております。井上先生からは、ガイドラインに適合していないため、参考資料としてはいかがでしょうか。川口先生からは、規則上は評価できませんというコメントをいただいております。山手先生からは、前腫瘍性変化がなく、発がん性はなしという評価ができるというコメントをいただいております。

この試験につきましても、評価可能であるか、御検討をお願いいたします。

80 ページ 3 行目から、こちらは代謝物 D のマウスを用いた併合試験でございます。

81 ページに先生方からのコメントを記載させていただきます。

【事務局より】ということで、①の投与期間については、83 週とさせていただきます。

また、試験名につきまして、併合としたことは、長野先生、川口先生、山手先生から了承というコメントをいただいております。

③ですが、こちらは抄録に「63～76 週の間ティザー病に感染した」という記載があり、死亡率が 75%を超えていますが、EFSA では評価資料としています。本試験を評価資料としてよろしいかどうか、御検討をお願いしましたところ、長野先生からは、発がん性がないことを証明する試験としては十分とは言えないと思いますが、感染が後期であること、前腫瘍性変化の増加が観察されていないことから、EFSA の「発がん性なし」という評価を支持してよいと思いますと。井上先生からは、先ほどと同様、参考資料にしてはいかがでしょうか。川口先生からは、さきの試験と同様、古い試験であることを考えると、許容したほうがいいかもしれませんが、参考資料としたいところですと。山手先生からは、試験終了近くに感染したこともあり、組織検査で前腫瘍変化がないようですので、これらを勘案し、発がん性なしとしてよいと思いますというコメントをいただいております。

また、その下、1 行目からの井上先生のボックスですが、こちらは評価書中、80 ページを修正させていただいております。

81 ページ 2 行目の事務局ボックスなのですが、こちらは抄録の 274 ページの非腫瘍性病変の所見におきまして、全動物の結果というのが記載されておりましたので、確認をしていましたところ、全動物の結果が出されました。そちらを下に記載しております。この中で、例えば雌の脾臓の髄外造血亢進等が 3.0 で有意差がついて認められておりますが、申請者のほうでは、ほかに関連する所見等もございませんことから、投与の影響ではないとしており、そのような扱いでよろしいかどうか、恐れ入りますが御確認をお願いいたします。

長期試験、説明、以上でございます。

○ 長野座長

ありがとうございました。

では、69 ページ、11. (1) 1 年間慢性毒性試験のフルアジホップブチルのイヌの部分から始めます。

まず、70 ページの部分ですけれども、一番最初のボックス、副腎皮質の空胞変性ですが、これにつきましては、抄録の 253 ページに表が出ております。副腎の皮質の空胞変性ですけれども、雄のほうは、対照群が 2 群に対しまして、125 ppm では定期解剖群が 1 で、それから死亡例では軽度が 3 で、中等度が 1 例と増えております。それから、雌のほうでも、125 ppm 群では中等度、高度というものが合計 6 匹出ております。しかしながら、雌の 25 ppm につきましては、対照群が 2 例であるのに対して 25 ppm では 3 例ということで、1 例しか増えていないということで、記載しなくてよいのではないかというふうに私は思いました。

井上先生、そういうことでよろしいでしょうか。

○ 井上専門委員

よろしいと思います。

○ 長野座長

今、副腎皮質の空胞変性につきまして、削除という意見が出ておりますが、川口先生、どうでしょうか。

○ 川口専門委員

いいと思います。

○ 長野座長

山手先生、よろしいでしょうか。25 ppm です。

○ 山手副座長

ええ。結構だと思います。

○ 長野座長

ということで、西川先生、削除したいと思いますが、いかがでしょうか。

○ 西川専門参考人

はい。いいです。

○ 長野座長

では、削除いたします。

次に、ボックスの 2 つ目、井上先生から、眼水晶体粟粒大空胞形成という部分は白内障と同じなので、記載しなくてよろしいのではないかという意見が出ております。これは眼科的検査の結果です。

井上先生、コメントをお願いします。

○ 井上専門委員

恐らく、これは白内障に相当する変化だと思っていて、その後で白内障とちゃんと明記してあるので、1 つ表記すればいいんじゃないかと思います。

○ 長野座長

ありがとうございます。ただし、括弧のところに先生からコメントがありますように、ちょっと発生頻度がうまく合っていないという問題点はあるようではありますが、私も先生がおっしゃるように、白内障、組織変化のほうだけでいいというふうに思います。

川口先生、いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

いいと思います。

○ 長野座長

山手先生、よろしいですか。

○ 山手副座長

はい。

○ 長野座長

西川先生もよろしいでしょうか。

○ 西川専門参考人

多分、この変化というのは、眼科的検査による、より詳細な所見だと思います。白内障

は恐らく肉眼的な観察に基づくものじゃないかなという気がしますので、併記するか、白内障だけでもいいんですけれども。どちらでも。

○ 長野座長

川口先生、いかがでしょう。

○ 川口専門委員

書いていても特に問題はないので、どちらでもいいです。

○ 長野座長

山手先生はいかがですか。

○ 山手副座長

もう白内障でいいと思いますけれども。

○ 長野座長

両方書いたほうがいい、あるいは白内障だけでという意見が出ていますが、私はこの表 64 の中の眼水晶体粟粒大空胞形成は、かえって組織所見のような受け取り方をいたします。そういう意味では、井上先生の御意見のように、白内障 1 本に絞ったほうが、組織所見と眼検査の所見を合わせた所見として適切かというふうに思います。したがって、眼水晶体粟粒大空胞形成を切って、白内障 1 本という書き方にしようと思います。

○ 中塚専門参考人

すみません。ちょっと白内障で。抄録の 10 ページ、先ほど山手先生がおっしゃったんですけれども、この剤のメカニズムが脂肪酸の生合成という形で、もしそうだとしたら、この白内障は投与の影響だと思うんですけれども、これは動物でも脂肪酸の合成阻害するんですか。植物だけ？

○ 根本専門委員

ちょっと調べてみたんですけれども、見当たらなかったものですから、わかりません。

○ 中塚専門参考人

これ、申請者に聞いてみてはどうですか。というのは、生殖のほうでも、ちょっと意味合いは違いますけれども、胎児で白内障が出ているんですよね。混濁ですけれども。ハムスターとかでも出ているし、何か白内障がちょっと気になるので。本当にこれ動物で脂肪酸の生合成を阻害するのかなというのは、かなりクリティカルな話になってくると思うので、ちょっとお調べ願えないですかね。

○ 長野座長

ほかの動物種でも出ております。多分、時間的には本日は最後までいかないと思います。そういう意味で、中塚先生がおっしゃいましたように、脂肪酸代謝の変化が動物でも起きているかどうかということを、申請者のほうに聞くわけにはいきませんか。

○ 根本専門委員

1 つよろしいですか。代謝のほうでこれまで体内分布を見たデータがいろいろあったんですけれども、今回の剤に関しまして、眼球というのが出てきたんですね。17 ページの

残留放射能濃度、これ全ての項目に眼球というのがありまして。だから、申請者のほうもこれに注目していたんじゃないかと思います。

○ 長野座長

ありがとうございます。

事務局のほう、いかがでしょうか、今の質問ですが。

○ 横山課長補佐

質問してみるということは可能かと思うんですけども。ただ、例えばメカニズム試験など、作用機作を確認するような試験が実施されていれば抄録に載ってきていると思うんですけども、今回はそういったものではなくて、どういうレベルで返事が来るかはちょっとわからない状況なんですけど、とりあえず聞いてみるというレベルでよろしいですか。

○ 長野座長

推論にしろ、あるいは実施をした証拠があるかどうかを含めて、答えられる範囲で答えてもらったらいかがでしょうか。

○ 横山課長補佐

わかりました。

○ 長野座長

お願いいたします。

○ 中塚専門参考人

すみません。聞くとしたら、抄録の 56 ページの遅発性神経毒性試験で、全身性筋肉萎縮とか起こっているんですよ。これを変化として書くだけじゃなくて、このメカニズムがもし脂肪酸の生合成を抑えるのであれば、やっぱり申請者としてはメカニズムベースかどうかとか、何かそういうような考察をある程度すべきだと思うので、ラットで脂肪酸の生合成を抑えるかどうかということについては、データを持っていると思うんですよね。

○ 堀部課長補佐

先ほど申し上げたように、あって評価に必要なものは全部出すようにということは、もう 3 年ぐらい前に指示を出しておりますので、出てきてないということは、この段階ではないと思っていただいたほうが自然だとは思いますが。

○ 中塚専門参考人

薬理のデータでも？

○ 堀部課長補佐

全てです。評価に必要なものは全て出せと言っております。

○ 長野座長

では、これは用量的には上のほうの用量でしか見られない変化なので、多分、ADI の決定上では問題はないかと思いますが、ただし、やはりメカニズムとしては知っておいたほうがいいという観点から、申請者への質問ということで、先ほどと同様に質問することのできたいと思います。しかし、ない場合でも仕方がないということで。

○ 中塚専門参考人

はい。

○ 長野座長

次に、今のイヌの試験につきましては、ほかに机上配布資料で新しいデータが出てきております。机上配布資料 1 の 10 ページの表ですか。1 の 10 ページに表が出てきておりまして、肝臓のヘモジデリン貪食クッパー細胞の増加が 125 ppm の雄雌、それから、脾臓の髄外造血の亢進だと思いましたが、これは 125 ppm の雄、それから、骨髄の細胞密度の増加が雄雌の 125 ppm で増加しております。これについて、この結果を踏まえて、今、表 64 に入れるかどうかであります、井上先生、いかがでしょうか。

○ 井上専門委員

肝臓、脾臓、骨髄の病理の結果について追加をお願いしたのは、赤血球関連の値あるいは骨髄細胞のデータが出ていたので、ちょっと造血関連がどうだったのかということをお願いしたんですけれども。この追加していただいた表を見ると、雄の最高用量で脾臓の髄外造血が増えていますが、例えば赤血球減少とかに関連した反応なので、載せてもいいのかなとは思いますが、いかがでしょうか。

○ 長野座長

多分、これはほかの試験でも血液系の変化が起きていますね。そこを見ますと、溶血なのか、あるいは造血自体が弱まっているのか、よくわからないというデータだと思いました。そういう意味で、今ここに出てきました所見を表を入れますと、この試験に関しましては溶血を疑うというような表現ができる表になるのかなというふうに思っております。

川口先生、いかがでしょうか、入れたほうがいいでしょうか、それとも書かなくていいという。

○ 川口専門委員

脾臓の髄外造血についてでしょうか。

○ 長野座長

肝臓のクッパー細胞でのヘモジデリン沈着とそれから脾臓と骨髄です。机上配布資料の 10 ページの上から 3 つですが。

○ 川口専門委員

数字だけを見れば、まず脾臓は、雄の高用量だけは髄外造血をとっていいんじゃないかなと思います。肝臓は、特に傾向がないように見えます。骨髄はちょっと微妙なところですけれども、高用量だけ雌雄ともに骨髄の細胞密度増加、一応所見として残したほうがいいのか、ちょっと微妙な数値だと思います。

○ 長野座長

山手先生、いかがですか。

○ 山手副座長

これは資料としては確かに貴重な資料だと思います。肝臓のヘモジデリンのクッパー、

これに関しましては、死亡例の D で、これは 2、2 になっていますけれども、多分、これ合計 4 例だと思いますね。下の。それと、雌においても中等度の例が 3 例と増えていますので、これはイヌであるということを考えると、肝臓のヘモジデリン貪食クッパー、これは明らかに増加していると。雄雌とも増加していると。とるべきだと思います。髄外造血に関しては、雄でとるべきだと思います。それと、骨髄の細胞密度増加ですけれども、これも中等度、重度というものが雄雌ともありますし、雌は軽度ですけれども、動きとしてはありますので、これもとっておくべきだと思います。3 つともとったほうがいいと思います。

○ 長野座長

わかりました。ただし、脾臓の雌の……

○ 山手副座長

脾臓は雄だけです。

○ 長野座長

これはとらないと。肝臓のほうは、そのクッパー細胞でのヘモジデリンの……

○ 山手副座長

ええ。ヘモジデリン貪食ですね。

○ 長野座長

変化につきましても、程度が高いのをとるとのことですね。

○ 山手副座長

ええ。中等度でも雄雌とも増えていることを見ると、とっておいたほうがいいと思います。

○ 長野座長

西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門参考人

いずれも貧血に関連する病変ですので、皆さんの意見と同じで、採用したほうがいいと思います。

○ 長野座長

では、肝臓については雄雌とも 125 ppm、脾臓については雄だけ 125 ppm、それから骨髄については雄雌とも 125 ppm で、これを所見として採用するということにしたいと思います。

では、これはイヌの試験はそのほかにコメントございますでしょうか。

では、(2) のフルアジホップブチルのラットの試験に移りたいと思います。

まず、一番下の投与期間につきましては、これはラットの試験ですね。これの修正ということで、修正されております。

それから、コメントは、72 ページのボックスに移ります。まず、【事務局より】の①であります。この試験では投与期間の前半に群を問わず、雄 69 匹、雌 28 匹が切迫と

殺され、病理組織学的検査において感染症による肺病変が認められたということになっております。ただし、この雄 69 匹、雌 28 匹なんですが、多くは雄の場合には高用量群の上から 1 群、2 群、それから、雌の最高用量群が死亡率が多いようであります。その数字は抄録の 280 ページに死亡動物の推移が記載されております。30 週から徐々に増えていきます。最終的には雄の場合には 80 ppm が全部で 70 匹中の 53 匹、それから 250 ppm 群が 48 匹が死亡して、対照群より多いという数字です。それから、雌のほうでは 250 ppm だけが最高用量で雄よりも有意に増えているという傾向がございます。これについて、試験としての評価資料とできるかどうかということです。

各先生からの意見では、井上先生と川口先生は、できれば参考資料にしたほうが良いというようなことでありまして、私と山手先生は、余り適切ではないけれども、ほかの試験でラットの発がん性試験として適切なものがないので、採用するしかないのかなという意見になっております。

井上先生、コメントをいただけますか。

○ 井上専門委員

このような感染が拡大した試験というのは、本来だったらあり得ないと思うんですけども。感染が例えば血液とか血清とか病理所見に影響していなくて、影響していないであろう変化をとらえることができるのだったら採用してもいいと思うんですけども、ちょっと。

○ 長野座長

川口先生、どうでしょう。

○ 川口専門委員

基本的には受け入れられません。

○ 長野座長

わかりました。

山手先生、コメントをいただけますか。

○ 山手副座長

1985 年で GLP 適合という意味では、感染症が生じること自身、大きな問題ですけども。10 ppm のところでどう見るかというのがポイントになると思うんですけども、一応、雄 50%、雌 30%の死亡率ということを含めると、雄 50、半分、雌 70、その評価はある程度評価できるのかなということで、それ以外かわり得る試験がないので、採用せざるを得ないのかなという気がいたします。

○ 長野座長

ありがとうございます。

最後のところに残っている動物数は、ラットの雄の場合ですと、282 ページの数字からいいますと、250 ppm ですと、48 匹死亡ですから、引き算しますと 22 匹と。それから、80 ppm では 17 匹、10 ppm からは 35 匹、対照群で 29 匹ということで、ある程度は残

っているなというふうに思います。ただし、やはり問題になるのは、80 ppm と 250 というふうに、上の用量が多く死んでいるということで、試験としての群の均整というのは余りとれていないように思います。

西川先生、御意見いただけますでしょうか、採用してよいかどうかという点につきまして。

○ 西川専門参考人

厳密には採用したくない試験ではありますが、この試験がないと評価できないんですよね。ということもあって、やらざるを得ないんですけれども。その前に、もっと短い試験で出てきたような病変が、感染症と関係なく出てきているかどうかということも確認しながら評価していったらどうかと思いますけれども。

○ 長野座長

ありがとうございます。

○ 三森委員

よろしいですか。今の西川先生の御意見に私も賛同です。52 週前にこの感染症で死亡しているのは事実ですが、腎障害がありますね。抄録の 292 ページをあけていただくと、表 1 の 1 が載っています、非腫瘍性病変の腎臓のところを見ていただくと、80 ppm 以上のところで腎症と書いていますが、恐らく慢性腎症だと思います。これは有意に雄では 80 から、雌は 250 で上がっています。この腎障害がどのぐらいかということを反映しているのが、その上の骨のところに線維性骨異栄養症があります。これは腎性二次性上皮小体機能亢進症が起こっているということで、かなりの腎障害が薬剤投与によって誘発されているというふうに理解できるかと思うんです。したがって、感染症だけで死亡したのみならず、薬剤投与との関連は否定できないと思うのです。

残念なことに、この試験もそうですが、非腫瘍性病変の総発生頻度の表がついていないのです。トータルが見えないというところがあって、探してみたのですが、切迫と殺例の 52 週以前、52 週の間殺、52 週以降の死亡切迫と殺例だけで、最終と殺の表もありますが、総発生頻度が載ってないです。ですから、トータルでどのぐらいの病変が発現しているのかを、認識しなければいけないと思うので、その辺を申請者をお願いして出していただくなり、そのへんのところを専門調査会で御議論いただけたらと思います。

○ 長野座長

三森先生、腫瘍の発生頻度総数という面で、302 ページから全動物の数字が書いてありますが、ただし、これは最終と殺プラス中間と殺の 10 匹を加えた匹数になっているんですが、これではなくてということですか。

○ 三森委員

これは腫瘍性病変ですね。

○ 長野座長

非腫瘍性病変のことですか。わかりました。非腫瘍性病変は、294 ページに、やけに簡

単な表ではあるんですが、出ていますが、これは最終と殺ですね。合計していませんね。

○ 三森委員

必要なのは全てのトータルの発生頻度です。

○ 長野座長

ああ、トータルですね。合計するしかないのかなというふうに思いますが。

あと、ちょっとそれますが、293、294 ページのところに慢性腎症というふうに記載してあるんですね。ところが、53 週までは腎症という用語を使っていて、ちょっと用語の統一がとれていないということで質問したんですが、やはり慢性腎症という格好で、腎症についてもとっていいというふうな回答がありますので、慢性腎症というとり方があると思うんですが。今、53 週までのデータは、先ほどのようにグレードが出ているんですが、この 53 週以降の死亡切迫、それから最終と殺に関しては、慢性腎症について例数だけであって、程度が書いていないんです。そういう意味で、本来は、多くの動物に慢性腎症が出ますから、グレード分けしないと、53 週以降の傾向がわからないなというふうに私は思ったんですが、いかがでしょう。

○ 三森委員

Mann-Whitney の U 検定を 52 週までに死亡した例で実施しているのですね。ここだけやって、その後はやらないということもおかしな話だと思います。座長のおっしゃるとおりだと思います。

○ 長野座長

では、非腫瘍性病変について合計の数、それから、できればこの慢性腎症についてのグレード分けについてのデータがあるかどうかということを聞いてくれますでしょうか。特に合計での有意差検定を含めてということですね。それでよろしいでしょうか。

それから、この試験が評価として使えるかどうかというのが途中で終わってしまったんですが、西川先生がおっしゃいましたように、使いづらいデータであるけれども、使わざるを得ないなということだと思います。少なくとも腎臓の病変等につきましては評価できるので、データとして使うと。発がん性につきましても、データの質としてはよくない。しかし、ほかに適切な試験がないので、ある程度使わざるを得ないのではないかなということだと思います。

○ 西川専門参考人

三森先生の御意見は、使えるかどうかを確認しながら、いろいろデータを検討するということだと思うんです。

○ 三森委員

すみません。1 つ足らなかったのは、最終生存率を見ると、25%を切っている群がないです。ほとんどその上なので。1980 年代の発がん性試験ですから、当然このような感染症は発生していますから、25%を切っていて発がん性も評価できないというものではないと思うのです。ですから、そういう面では、これを参考資料というよりは、使っても大丈

夫というように理解します。ただ、病変がいろいろ出ていて、腎障害が生じているにもかかわらず、それも全部一緒にオーバーラップされているので、肺の炎症がすごくアクセラートしたのではないかと思います。そこは精査されたほうがよいのではということです。

○ 長野座長

では、非腫瘍性病変についてのデータをとって、再度確認するということでいきたいと思います。ただし、基本的には、ある程度がん原性についても評価をするような方向にしたいと思います。

次に、②ですが、精巣の重量変化、それから精細管上皮の萎縮ですが、これについてどうするかということが事務局から質問が来ております。これについては、私と山手先生は採用するという意見です。それから、川口先生とそれから井上先生は、採用しないほうがよいという意見が出ております。

まず井上先生、御意見をお願いいたします。データは 292 ページですね。

○ 井上専門委員

先ほどの試験の信頼性というところがどうなるかというところで決まってくると思うんですけども、例えば動物が死亡した週齢とか時期によって、精細管の病変の出方ももしかしたら違う可能性があるのかなと思ったので。もし感染とか死亡とかに関係なく出ているのであれば、その変化を採用すべきだと思いますけれども、もし影響を受けているのであれば、ちょっと評価は難しいんじゃないかなと思います。

○ 長野座長

川口先生、いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

非腫瘍性病変の総数、全体の資料も見てからもう一回再検討したいんですが、今ある資料でいうと、52 週の間と殺では有意差がついているんですが、最終と殺の段階では精巣の精上皮萎縮ですか、これは有意差が消えて、若干増加傾向があるように見られるんですけども、そんな状況なので、再現性がとれていないんじゃないかなと判断しました。精巣重量のほうも同様です。最終と殺で変化が見られないので、再現性がないということで否定しておいたほうがよいんじゃないかなと思いました。

○ 長野座長

ありがとうございます。

山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手副座長

精巣に対する毒性はほかの試験でもありますので、特にこの 52 週、1 年間で出てくる変化はやはり毒性所見だと私は思います。ただ、2 年間のものを含めると、2 年間になるといろんな変化が出るのでなかなか一緒にはできないんですけども、そうはいっても所見として上がってきていますので、とっておいたほうがよいかなという意見です。

○ 長野座長

ありがとうございます。

私も、ほかの試験、特に 250 ppm、この用量ですと、後から出てまいります繁殖試験では精巣への障害、変化が出ているようです。ただし、井上先生、川口先生がおっしゃいますように、余り継続的に出るという変化ではないですし、匹数も少ないということで、変化としては余りはっきりは出ていないなというふうには感じますが。ただし、やはり影響としてとっておいたほうが安全かなというふうに私は思いました。

西川先生、いかがでしょう。

○ 西川専門参考人

毒性の全体的なプロフィールからいって、とっておいたほうがよいかなと思います。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、精巣の重量の減少、それから精細管上皮の萎縮について、記載しておくというこ
とでいきたいと思います。

この試験はそのほかに何かありましたか。

○ 井上専門委員

すみません。事務局にはお伝えして、削除していただいているんですけども、80 ppm 以上の精細管精上皮萎縮というのを有意差がないから消したほうがいいんじゃないかということをコメントしました。

○ 長野座長

私もそう思います。250 ppm だけだというふうに思います。

○ 井上専門委員

すみません。それから、今の精巣のディスカッションなんですけれども、確かにほかの試験でも影響があるので、影響とすることでもいいと思うんですけども、先ほどの腎臓の変化も集計、52 週までの生存例、死亡例、合わせたデータを見てということだったので、川口先生おっしゃったように、一応、そうはしておくけれども、合計のデータも見た上で最終判断してはいかがでしょうか。

○ 長野座長

ありがとうございます。そう思います。

○ 横山課長補佐

もう 5 時を回っておりますが、いかがいたしましょうか。

○ 長野座長

では、できればここで一度切って、また次回以降に要求されたデータを含めて検討していきたいと思います。

○ 横山課長補佐

すみません、それでは、ちょっと次回までに確認する点について確認させてください。
まずは、剤のプロフィールとしまして、脂質代謝への影響が動物でも見られるかという

点、確認するという事。あと、イヌの亜急性試験の病理の所見で、精細管の精上皮成熟障害について、原語ですとか写真があれば確認するという事。あと、ラットの併合試験で、非腫瘍性病変の全動物で所見をまとめるということ、これは統計検定も実施が必要ということですね。それと、慢性腎症のグレード分けがしてあれば、その情報もということですね。

○ 長野座長

はい。

○ 横山課長補佐

それと、與語先生の土壤代謝の試験条件について確認するというものもいただいております。

次回までに確認しておくべきことがもし何かあれば今教えていただければと思うんですけども。

○ 長野座長

次回までに確認しておくこと、あるいは申請者に要求する点についてほかに何かありますでしょうか。

○ 山添委員

さっきの脂質代謝の件なんですけど、この資料の 458 ページのところに、一応パーオキシゾームの増殖に関する試験は提出はされているんですよね。ということは、それ以外のデータを質問するという事でいいですかね。

○ 長野座長

それでよろしいでしょうか。

○ 玉井専門委員

これは性差について見ると、ラットでいわゆる体内動態的には非常に性差が大きいんですよ。組織中濃度でいうと 10 倍か 100 倍とか違って、いわゆるドーズが 10 倍ぐらい違うと同じことが起きる可能性があるんですけども、イヌとかマウスだと、あんまりその性差はないんですよ。だから、もちろん僕はよくわからないですけども、毒性とかを考えると、ラットで見るときとほかの動物で見るときのこの性差という点が少し違っているように見えるかもしれないので、ちょっとそのへん、参考になればと思って。かなり違います、ラットだけ。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、そのほか質問……

○ 三森委員

すみません。80 ページの (6) 83 週間の慢性毒性/発がん性併合試験 (代謝物 D) ですが、抄録を見ますと、用量設定の根拠が明確でないということです。これから ADI 設定にもっていくことを外国の評価機関では実施しているわけであって、最高用量は 3 mg/kg

です。非常に低い用量であって、なぜこの上を実施しなかったのかを専門調査会としては知っておいたほうがよいと思うのです。

○ 長野座長

わかりました。

事務局、代謝物 D についてのラットとマウスの試験ですけれども、用量の設定根拠、最高用量設定根拠ですね、これについて質問を加えてください。それと、あと、この D の、これの R 体と S 体の比が 1 : 1 なのかどうかの確認をしておいてください。今……

○ 横山課長補佐

すみません。今、三森先生からいただきましたマウスの代謝物 D の試験なんですけれども、用量設定根拠について、抄録の 269 ページに一通りの説明がしてあるようなんですね。

○ 三森委員

すみません。間違えました。ラットのほうです。

78 ページの 8 番のほうです。ごめんなさい。抄録の 255 ページには報告書に記載がないと書いてありますね。

○ 横山課長補佐

それと、長野先生から今御質問がございました代謝物 D の長期試験が実施されておりますが、ここで言う代謝物 D はラセミ体を使ったということです。

○ 長野座長

わかりました。ありがとうございます。

では、ここで終わりにしてよろしいですか。

○ 中塚専門参考人

すみません、質問の追加を。105 ページに書いているんですけれども、甲状腺に対する影響の検討を P ブチルでしかやってないんですよ。僕は肝臓の重量変化とか、パーオキシゾーム、そちらの関係でこれだけやるというのはわかるんですけれども、生殖発生毒性で横隔膜ヘルニアが出ているんですよ。ちょっと難しいですけれども、横隔膜ヘルニアの原因の一つとして副甲状腺機能の影響というのがあるので。

生殖発生毒性の試験では、P ブチルでは横隔膜ヘルニアは出ていないので、ないと思うんですけれども、やっぱり P ブチルではなくて、ラセミ体での甲状腺に及ぼす影響があるかないかだけ、聞いておいていただけますか。

○ 長野座長

では、その部分を追加していただけますか。

質問ができましたら、全体に回して確認をお願いいたします。

あと、そのほかに追加質問等の御意見ありましたら、よろしくお願いします。

○ 横山課長補佐

すみません。次回までの進め方なんですけれども、確認事項なんですけど、結構、事実の

確認だけですぐ来るものと、かなり考察も含めていろいろ説明が必要なものもあって、時間がかかるものもあると思うので、その時間のかかるものも来ないと次回、審議できないということなのか、今回はこれの続きを御審議をいただくという予定をしていただいて、それに間に合うところについて入手するというような段取りでよろしいか、御確認をお願いできますか。

○ 長野座長

多分、ADI 設定上は、今日、三森先生がおっしゃったような非腫瘍性病変の合わせた統計処理の部分、そのほかのところにつきましてはメカニズム関係が多いので、ADI の設定には関与しないものが多いというふうに思いますので、申請者のほうにはできるだけ早く回答をもらうということによっておいて、かつ、次回までにそろった部分のデータだけで進めるということではいかがでしょうか。

先生方、いかがでしょうか、それで。

○ 山手副座長

いいと思います。

○ 長野座長

では、これで終わらせてよろしいですか。

では、事務局のほうはどうでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先ほど座長からの御指示で、質問がまとまったらサーキュレーションしてという御指示があったんですけれども、それをやっている、質問をまとめるのに、今日は金曜日ですので、来週の早い時期まで時間かかって、それから先生方に御覧いただいて、申請者に投げて回答が返ってくるとなると、先生方に御確認をお願いしていると、恐らく次回審議の前に回答が出てくるということは、ほとんど期待できない可能性が高くなるような気がします。ですので、確認をいただいた上でお流ししなければならないのであれば、次回追加情報を補足した形での審議というのがなかなか難しいのかなというのが率直な印象でして、むしろ、今、口頭で確認させていただいたようなことで、まずできるところまで、先生方からもとることの中身に関しては御納得いただいていると認識しておりますので、まずは申請者に聞くことを優先して、次回、継続して御審議いただけるのであれば、そのほうがもしかしたらやりやすいかなと思ったんですけれども、いかがでしょうか。

○ 長野座長

ありがとうございます。

事務局のほうから提案がありましたように、とりあえず何はともあれまず質問を優先するというので、内容の確認をしない状態で進めてもらうということでいいでしょうか。

では、事務局、よろしくお願いします。

では、終わらせていいですか。

○ 横山課長補佐

はい。それでは、次回の開催日程ですけれども、本部会につきましては、3月20日、木曜日の開催を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。また、幹事会が3月12日、水曜日に予定されておりますので、よろしくお願いいたします。

○ 長野座長

では、ほかには何かございますでしょうか。

ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

ありがとうございました。