食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第73回会合議事録

1. 日時 平成30年3月5日(月) 14:00～16:20

2. 場所 食品安全委員会中会議室(赤坂パークビル22階)

3. 議事

- (1) 農薬(フルピリミン)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)

浅野座長、平塚座長代理、堀本座長代理、小澤専門委員、佐藤専門委員、
豊田専門委員、林専門委員、平林専門委員、本多専門委員、森田専門委員、
山本専門委員、若栗専門委員

(専門参考人)

赤池専門参考人

(食品安全委員会)

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

(事務局)

川島事務局長、吉田評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、諧係長、
一ノ瀬専門職、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、山本専門職、進藤技術参与

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 フルピリミン農薬評価書(案)(非公表)
- 資料3 論点整理ペーパー(非公表)
- 机上配付資料 フルピリミン参考資料(非公表)

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、第73回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

本日は評価第一部会の専門委員の先生方12名、専門参考人の先生1名に御出席いただき
ております。

食品安全委員会から3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を浅野座長にお願いしたいと思えます。

○浅野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（フルピリミン）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、よろしくお願ひいたします。

事務局より資料の確認をお願いします。

○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、フルピリミン農薬評価書（案）、

資料3として、論点整理ペーパー。

また、机上配布資料を1点御用意しております。その他の試験の部分でございまして、
修文案を御用意しております。

資料については以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申しつけいた
ければと思えます。

○浅野座長

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

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申
上げます。

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。

以上です。

○浅野座長

先生方、御提出いただいた確認書につきまして相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

それでは、農薬（フルピリミン）の食品健康影響評価について始めたいと思えます。

経緯も含めまして事務局より説明していただけますでしょうか。

○藤井専門職

御説明いたします。

資料2をお願いいたします。まず3ページでございます。審議の経緯でございますけれども、本剤は昨年11月22日に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請を受けたものでございます。

6ページ、本剤の概要になります。本剤は殺虫剤でございます。一般名、化学名、分子式、分子量、構造式はそちらに記載をしております。

31行目、開発の経緯でございます。本剤はニコチン性アセチルコリン受容体に作用することで殺虫効果を示すと考えられております。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：水稻）及び魚介類への基準値設定の要請がなされております。また、海外での登録はなされておられません。

8ページ、1行目から安全性に係る試験の概要でございます。

5行目、6行目になります。本多先生から代謝物Aを用いた標識体の記載がわかりにくいように感じましたというコメントをいただき、5行目「代謝物Aの」というものを冒頭に書いて、6行目「代謝物A」という部分を消して「もの」という修正案をいただいております。

14行目から動物体内運命試験になります。

まずラットでございます。血中濃度推移でございますけれども、結果、全血及び血漿中薬物動態学的パラメーターは表1に示されております。C_{max}でございますが、低用量群においては投与0.5～1時間、高用量群においては投与2～4時間となっております。T_{1/2}でございますが、低用量群では3.95～89.5時間、高用量群では3.29～34.6時間というものでございます。

9ページ2行目、小澤先生からコメントをいただいております。「特段大きな問題はなさそうですが、表1の各標識体、投与量、性別を通じて全血の半減期が血漿の半減期より長くなっていることに目がつきました。血中濃度時間推移の試験データを見ると二相性の濃度減少がみられ、半減期を求めるための直線をどこで引くのか悩ましいようです。半減期の数値をもってどうこう言うことは難しいと思われます。」

また、「一般的に、全血の半減期のほうが長いということは、血球中への分布があるということを示す可能性を示唆します。実際に表2では[pta]ラベル体の2 mg/kg体重投与群の24時間時点で雄では全血で0.015、血漿で0.015、雌では全血で0.053、血漿で0.045 µg/gとなっております。剤が血球分布しないのであれば全血中濃度のほうが血漿中濃度の3分の2程度ですので、この剤は若干血球分布があるのだろうと推察されます。ただ、毒性試験のほうで血液毒性について問題になっていないようなので、血球分布がありそうであるにせよ、毒性との深い関連はないと判断できるように思います。」というコメントをいただいております。

4行目から吸収率になります。投与後48時間の吸収率は、低用量群で少なくとも99.4%、

高用量群では少なくとも**95.8%**と算出されております。

10行目から分布になります。10ページに行っていただいて、結果は表2に示されております。低用量群、高用量群、いずれにおいても肝臓及び腎臓に高く残留放射能濃度が認められております。ただ、いずれの投与群でも投与72時間後には全ての組織中残留放射能濃度が顕著に低下してございました。

12ページ、3行目から代謝になります。尿、糞及び胆汁中の主要代謝物については表3、組織中の主要代謝は表4に示されております。尿及び糞中には未変化のフルピリミンのほか、主要代謝物としてA、D、F、J、K及びLが認められております。組織中の主要成分としては未変化のフルピリミン並びに代謝物Aは肝臓に、代謝物Fは腎臓に高濃度で認められております。

13ページ2行目のボックス内です。平塚座長代理からコメントをいただいております。試験成績及び概要への考察中に代謝物G及びHのシステインの構造式が誤ってい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。この部分については後ほど事務局から申請者にその旨、お伝えをしたいと考えております。

14ページ2行目から排泄になります。投与後24及び72時間の尿及び糞中排泄率は表5に示されております。排泄は速やかでして、投与後24時間に**79%TAR**以上が主に尿中に排泄されております。

15ページ3行目から胆汁中排泄になります。結果は表6に示されております。投与後48時間に胆汁中に**6.05～18.3%TAR**を排泄されております。

16ページ3行目からヤギの代謝試験になります。結果は表7及び表8にそれぞれ示されております。今回、標識体が2種類用いられておりますけれども、いずれの標識体でも臓器及び組織中の残留放射能濃度は胆汁、肝臓及び腎臓で高く認められております。また、代謝物としてDが最大で**65.5%TRR**認められております。乳汁及び各組織中の主要成分は未変化のフルピリミンでございました。

18ページ5行目からニワトリの代謝試験になります。結果は表9及び表10にそれぞれまとめられております。こちらも2種類の標識体を用いられておりまして、組織中及び卵中の主要成分は、いずれの標識体でも未変化のフルピリミンでございました。

19ページ7行目ですけれども、ほかにというところで筋肉に代謝物C/Dが**13.5%TRR**認められております。

動物体内運命試験は以上になります。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしたら最初の8ページの5行目、6行目のところ、代謝物Aの部分。本多先生、この記載でよろしいでしょうか。

○本多専門委員

このほうがいいかなと思って御提案させていただきました。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかの先生方も特にこの部分はよろしいですね。

そうしましたら、動物体内運命試験で9ページ目、小澤先生から全血半減期に関するコメントをいただいておりますけれども、事務局案に追加する項目はありますでしょうか。

○小澤専門委員

特にありません。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、次が13ページの2行目なのですが、平塚先生から構造式の修正を依頼されていまして、この部分に関しては今、申請者にこれを修正する旨を伝えているということで、これはよろしいでしょうか。

○平塚座長代理

はい。

○浅野座長

あとは15ページの1行目、18ページの3行目に事務局からのコメントがありますけれども、これについて対象の先生方からコメント等がありますでしょうか。大丈夫ですか。追加のコメントはない。

そのほか動物体内運命試験につきましてのコメント、追加でありますでしょうか。小澤先生いかがですか。

○小澤専門委員

特にありません。資料もたくさん出していただいて、大分見たのですが、先ほどの半減期の話ですが、最適な直線を引くのが意外と難しそうなお印象を受けますし、このデータセットから間違いなくこうだと言うのは難しいと思いますので、特段追加することはないです。

○浅野座長

わかりました。ありがとうございます。

平塚先生、いかがですか。

○平塚座長代理

特にございません。

○浅野座長

そうしましたら、植物体内運命試験をお願いいたします。

○藤井専門職

20ページ5行目から植物体内運命試験になります。

まず水稻の試験になります。結果は表11に示されておりまして、各試料における主要成分は未変化のフルピリミンでございました。また、代謝物Aが中間採取茎葉部、玄米、も

み殻及び稲わらで10%TRRを超えて認められております。

表11の中ですけれども、[pta-¹⁴C]フルピリミンの根の部分、総残留放射能の記載について清家先生から数字の修正をいただいております。

21ページ8行目からキャベツの試験になります。こちらの結果は22ページの表12に記載されております。主要成分は未変化のフルピリミンでございました。

15行目からトマトの試験になります。結果は表13に示されております。

23ページでございますけれども、5行目から【事務局より】として、「代謝物FについてはHPLCでは定量されておられませんため、表中には記載しませんでした、TLCの標準物質とのクロマトグラフィーにより存在が確認された旨、記載をしました」と書きまして、清家先生から報告書を確認し、問題ないと思いますというコメントをいただいております。

11行目から植物体における主要代謝経路を記載しておりますが、本多先生から2点御修文いただいております。

まず1点目ですけれども、①の部分、網掛けにしておりますが、「フルピリミンの側鎖、トリフルオロアセチル基の」という部分、動物代謝と合わせて「アミド基の」という記載でよいのではないかと思いますということです。

2点目ですが、②の部分「ピリジン環及び6-クロロピリジン環の」と書いていた部分、「及び」を消して「と」でよいのではないのでしょうかという御修文案でございます。

24ページ1行目から土壌中運命試験になります。

まず好氣的湛水土壌中運命試験でございます。結果は表14に示されております。主要成分は未変化のフルピリミンであり、ほかに分解物Aが認められております。フルピリミン及び分解物Aの推定半減期は、21.8及び202日と算出されております。表14の中ですが、本多先生から滅菌区の数字に一部誤りがございまして、修正をいただいております。

25ページ4行目から好氣的土壌中運命試験でございます。結果は表15に示されております。主要成分は未変化のフルピリミンであり、ほかに分解物Aが認められております。

26ページ6行目から嫌氣的土壌中運命試験、こちらは分解物Aを用いた試験になります。結果は表16に示されております。未変化のA以外に同定された分解物は認められず、嫌氣的土壌における分解物Aの推定半減期は2,580日と算出されております。この部分について21行目からボックスで囲っておりますが、清家先生からコメントをいただいております。土壌中半減期が極めて長いですが、土壌中の腐食に結合し作物移行しない状態になっていると考えられますので、問題はないと思われましてというコメントでございます。

27ページ3行目から土壌吸脱着試験になります。①としてフルピリミン、親化合物、また、②として分解物Aの試験がそれぞれ実施されております。11行目ですけれども、フルピリミンは中程度から非常に高い移行性を有すると考えられたと書いております。また、23行目の部分、分解物Aに関して同様に中程度の移行性を有すると考えられたと事務局案として書いておりましたが、清家先生からいずれの部分についてもどこからどこへの移行

性でしょうかというコメントをいただいております。農薬ドシエ及び報告書を確認いたしましたところ、試験土壤中での移行性と記載されておりましたので、そのことがわかるように「土壤中で」という部分を事務局で追記した案としております。ただ、この移行性に関する記述については、わかりづらい部分がございますので、これまでの評価書の中でも書いていない剤もございますので、事務局のほうでこのフルピリミン及び分解物Aそれぞれの記載の部分は削除させていただければと考えております。御検討いただければと思います。

28ページ2行目から水中運命試験になります。分解物については表17、推定半減期は表18に示されております。まず表17ですけれども、本多先生から数字の誤りがございまして、修正をいただいております。

29ページに行きまして6行目から水中光分解試験になります。こちらは緩衝液と次のページ、自然水ともに試験が行われておりまして、いずれも推定半減期は10日前後と算出されております。

30ページの29行目から土壌残留試験になります。こちらはフルピリミン及び分解物Aを分析対象化合物として試験が実施されており、結果は表19に示されております。

31ページ4行目から作物等残留試験になります。まず5行目、作物残留試験でございます。こちらは水稻を用いてフルピリミン及び代謝物Aを分析対象化合物として試験が実施されております。結果は別紙3、65ページから示されております。別紙3の部分、本多先生から2点、記載整備のコメントをいただきました。ありがとうございました。

結果でございますけれども、31ページの9行目、フルピリミンの最大残留値は最終散布21日後に収穫されたもみ米の3.76 mg/kgでございました。また、可食部においては最終散布31日後に収穫された玄米の0.41 mg/kgでございました。

17行目からは畜産物残留試験になります。まず①として泌乳牛を用いた試験になります。こちらはフルピリミン並びに代謝物A及びDを分析対象化合物として試験が実施されており、結果は69ページからの別紙4-①に示されております。こちらについても本多先生より1か所、記載の修正をいただきました。

予想飼料負荷量の4.6 mg/kg飼料投与群において、腎臓で代謝物Dが0.015 µg/g認められた以外は、フルピリミン並びに代謝物A及びDはいずれも定量限界未満でございました。

次に31行目から②として産卵鶏を用いた試験になります。32行目の部分、網掛けにしておりますが、12羽となっている部分について本多先生から4羽ではないですかという御質問をいただきました。事務局で改めて報告書を確認しまして、報告書を18ページから抜粋の記載をしておりますけれども、本試験については1群につき4羽×3連で試験を実施されたと記載されておりました。そのため事務局で12羽と評価書案を作っております。

産卵鶏の試験結果については69ページからの別紙4-②に示されております。予想飼料負荷量である2.3 mg/kg飼料投与群において、卵及び組織におけるフルピリミンの最大残留値は0.070 µg/gで、代謝物A及びDはいずれも定量限界未満でございました。

12行目、魚介類における最大推定残留値ですが、こちらは0.028 mg/kgと算出されております。

19行目から推定摂取量になります。作物残留試験及び畜産物残留試験の結果等をもとにして推定摂取量の算出を行っており、結果は表22にまとめております。

残留試験までは以上となります。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら戻っていただきまして、20ページから水稻の試験が始まっております。

21ページは清家先生に数値を修正していただいています。

23ページの5行目、この中で事務局のコメントに対しまして報告書を確認後、清家先生から問題ないと返答していただいています。その下のほう、11行目から、ここは本多先生に修文いただいているのですけれども、その前の5行目の清家先生の部分とあわせて本多先生、この部分はよろしいでしょうか。

○本多専門委員

私から何も送っていませんでしたけれども、5行目の部分に関して私も確認してありますので大丈夫だと思います。下のほうは、単純に概要書はこのように書かれていたのですけれども、こちらのほうがより正確ではないかと思ったので、このように提案させていただきました。

○浅野座長

ありがとうございます。では本多先生の修文どおりということではよろしいですか。

それから、25ページの表中も本多先生に修正していただいています。

26ページに問題ないというコメントが21行目、清家先生より送られています。

27ページの11行目、23行目、これは清家先生が移行性についてどこからどこというところで、事務局から確認していただいて土壤中での移行性という、ここもよくわからないですね。土壤中から作物なのか水層なのか清家先生からも御指摘がありましたけれども、この部分、先ほど事務局より削除という御提案をいただいております。この部分は清家先生にも御確認いただきたいと思っておりますけれども、本多先生、削除でもよろしいでしょうか。

○本多専門委員

多分、正確には書けないと思うので、削除するのが一番安全かなと先ほど削除という御提案をいただいたときに思いました。私は削除でいいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。では、ここは削除ということにしたいと思っておりますので、清家先生にも御確認をお願いいたします。

28ページの表中、本多先生から修正をいただいております。29ページにかけてです。ここはよろしいですかね。

31ページ31行目、産卵鶏のところでは本多先生から4羽ではないですかという御質問があ

ったのですけれども、事務局が調べていただいて、ここは12羽となっていますが、本多先生、この部分はよろしいですか。

○本多専門委員

私の確認ミスで、私も今日来て確認しましたので12羽で大丈夫だと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

そのほか植物の動態に関するコメントは追加でございますでしょうか。本多先生いかがですか。

○本多専門委員

特にありません。

○浅野座長

ほかの先生方もよろしいでしょうか。

そうしましたら、続いて毒性のところをお願いいたします。

○藤井専門職

33ページ8行目から一般薬理試験でございます。

まず赤池先生から、修正等のコメントはありませんというコメントをいただいております。

一般薬理試験の結果でございますが、表21にまとめております。まず中枢神経系でございますと、300 mg/kg体重で雄、雌ともに眼瞼下垂であるとか、異常歩行等の所見がみられております。また、雌では300 mg/kg体重で死亡例が1例認められております。

34ページ、結果の続きでございますが、あとは腎機能に対する影響も認められております。

34ページ4行目から急性毒性試験になります。まずフルピリミンの原体を用いた急性毒性試験が実施されております。結果が表22に示されております。

まず経口毒性試験の部分でございますけれども、佐藤先生、浅野先生から観察された症状の枠の中で何回目という部分がありあまり意味を持たないので、消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、その部分については平林先生からも両先生の御提案に賛成ですというコメントをいただいております。

あわせて死亡例の書き方についても、何分の何例というふうに御修正のコメントをいただいております。

また、表の注釈でございますけれども、佐藤先生から1回3匹に投与した計2回の試験を集計という御修文案をいただいております。

本剤、経口毒性試験がLD₅₀で言いますと300～2,000となっております、事務局案としては、ARfDは設定する方向でたたき台を作成いたしました。

35ページ8行目から代謝物A並びに原体混在物の②、③を用いた急性毒性試験の結果でございます。表23にその結果が示されております。こちらも先ほどと同じように佐藤先生、

浅野先生、平林先生から死亡例の記載について御修文案をいただいております。また、平林先生からは、動物種の書き方に関しましても親化合物の原体の試験結果と合わせるという意味から御修文案をいただいております。

表の注釈として、溶媒が代謝物と原体混在物で別となっておりますので、そのことについて豊田先生、平林先生から追記案をいただいております。

36ページ8行目から急性神経毒性試験になります。結果は表24に示されておりました、100 mg/kg体重以上投与群の雄で散瞳、雌で自発運動量の減少等が認められております。

37ページ1行目から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験となります。試験結果でございますが、眼にごく軽度の刺激性が認められ、皮膚刺激性は認められませんでした。また、皮膚感作性でございますが、試験結果は陰性でございました。

急性毒性試験については以上になります。

○浅野座長

ありがとうございます。

まず33ページ、一般薬理試験ですけれども、ここは特にコメントはありませんでしたけれども、よろしいでしょうか。追加のコメント等は大丈夫ですか。

34ページの急性毒性試験のところなのですが、表中の3回目、1回目、2回目というのはすごい違和感があって、佐藤先生から修正していただいたとおりでよろしいかと思えます。

それに続いて急性経口毒性試験の代謝物。これも平林先生から原体と同じような記載、表記の仕方であるラットの記載方法も修正していただいております。

欄外では注釈で使用した溶媒が追記されていますので、この部分についてはこのとおりの修正案としたいと思いますけれども、いかがですか。追加はよろしいですか。ありがとうございます。

急性神経毒性試験は特にはないですかね。皮膚感作性はないですね。

そうしたら、続いて亜急性毒性試験をお願いします。

○藤井専門職

37ページ10行目から亜急性毒性試験になります。

まず初めに8行目からのボックスの部分、相磯先生から28日間の毒性試験が実施されておりますが、評価書に取り上げていないのは農薬テストガイドラインで申請に必要な試験とされていないからでしょうかというコメントをいただいております。試験としてはラット、マウス及びイヌを用いた試験がそれぞれ実施されております。事務局よりとして、いずれの試験も90日の亜急性毒性試験の用量設定を目的とした試験として実施されておりましたので、今回、評価書案には記載しないという案にしております。

11行目からラットを用いた90日間亜急性毒性試験になります。結果は表26に示されております。

38ページ表26の中でございますが、佐藤先生からこの評価書の中に「甲状腺ろ胞上皮細

胞肥大」と「ろ胞細胞肥大」と用語が2種類まじっておりましたので、「ろ胞上皮細胞」に統一したらどうでしょうかというコメントをいただいております。事務局のほうでそれに合わせて修正をいたしております。

8行目からのボックスの中でございます。【事務局より】として3点お伺いをしておりました。

まず1点目でございますが、100 ppm以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大の有意な増加が認められておりますが、100 ppm投与群の雌雄では肝毒性を疑われる所見がなく、雌雄とも1,000 ppm以上投与群において毒性所見といたしました。

②として、1,000 ppm以上投与群の雄において腎臓に近位尿管好酸性小体沈着が認められておりましたが、免疫組織化学的検査の結果、これが α_{2u} -グロブリンであることが確認され、性及び種特異的であることから毒性所見とはせず、その旨を本文に記載いたしました。

3つ目としまして、3,000 ppm投与群の雄で投与1週以降に体重増加抑制が認められておりますが、混餌投与であり、同時期に摂餌量減少が認められていることから、摂餌忌避の影響も考えられ、事務局ではARfDのエンドポイントとしませんでした。この3点をお伺いしており、佐藤先生、浅野先生、豊田先生、相磯先生、藤本先生、平林先生から、いずれも事務局案に同意いたしますというコメントをいただいております。

お戻りいただいて37ページ19行目からになります。当初お送りした事務局案では、19行目から α_{2u} -グロブリンに関して記載をしている中で、21行目真ん中から、 α_{2u} -グロブリンは雄ラットの肝臓でのみ産生されることからとしておりましたが、これまでの評価書案の記載を改めて確認いたしましたところ、雄ラット特有の沈着物であることから腎臓の変化のヒトに対する毒性学的意義は低いという記載が一般的でしたので、21行目真ん中ほど「確認された」から22行目「産生されることから」の部分を修正させていただきたいと思っております。修正案としましては20行目後半からになります。「 α_{2u} -グロブリンであることが確認されており、これは雄ラット特有の沈着物であることから、この腎臓の変化のヒトに対する毒性学的意義は低いと考えられた」となります。御検討いただければと思います。

39ページ2行目からマウスの90日間亜急性毒性試験でございます。結果は表28に示されております。

まず表28の中でございますが、500 ppm以上の雄の欄の中で当初、「肝単細胞壊死」と書いていましたところ、評価書間での統一のために、事務局のほうで「肝細胞単細胞壊死」と「細胞」という記載を追加させていただいております。

また、4行目からのボックスの中になりますけれども、事務局よりとして500 ppm投与群の雌において肝絶対及び比重量の増加が認められておりますが、ほかに肝毒性を示す所見がないことから適応性変化と考え、毒性所見としませんでした。この部分については佐藤先生、浅野先生、豊田先生、相磯先生、藤本先生、平林先生、いずれも事務局案に同意

しますというコメントをいただいております。

6行目からイヌの90日間亜急性毒性試験でございます。41ページに行ってください、7行目からの【事務局より】のボックスのところになります。当初、事務局案としましては、本試験でいずれの投与群においても検体投与による影響は認められないとしまして、300 ppm投与群の雄で血液生化学検査所見、病理組織学所見が出ておりましたが、これが同一の個体でみられる所見でございました。また、300 ppm投与群の雌で1例、食道腺萎縮が認められておりましたが、これも1例の所見でしたので毒性所見としませませんでしたという部分について、その扱いについてお伺いをしておりました。

佐藤先生、浅野先生、豊田先生、平林先生からは、この部分について毒性所見とすべきというコメントをいただいております。佐藤先生からは、動物番号4001については血液生化学的变化を伴う小葉中心性/辺縁性の肝細胞壊死がみられており、また、雌の4103については確かに1例のみの所見ではありますが、積極的に被験物質の関連を否定する証拠がないので、毒性変化として取り上げ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。

一方、相磯先生、藤本先生からは、事務局案どおり毒性所見としなくてよいのではないかというコメントをいただいております。相磯先生からは、部会の御判断にお任せしますが、300 ppmの雄1例で肝臓にみられた複数の軽微な病理所見と、雌1例にみられた軽微な食道腺萎縮は偶発病変の可能性が高いと思います。血液生化学的検査で動物番号4001で統計学的有意差が示されたのは4週と7週だけであり、明確な肝毒性を示すものでもないように思われますというコメントを頂戴しております。

亜急性毒性試験については以上になります。

○浅野座長

ありがとうございます。

まず37ページの90日間、ラットです。その前に相磯先生から28日間の試験についての質問がありましたけれども、事務局から御説明いただいているように、90日間亜急性毒性試験は用量設定試験ということで、評価書に記載していないということでよろしいですね。

90日間の試験で38ページの表の中、佐藤先生からろ胞上皮をつける。これはつけたほうがよいと思います。このまま行きたいと思いますが、よろしいでしょうか。

それと、雄の欄の1,000 ppm以上、肝絶対及び比重量の上の2というのは何ですか。

○横山課長補佐

脚注を示す比重量の説明です。

○浅野座長

わかりました。これはこれでよろしいですね。

それから、次に【事務局より】のところ。ここは100 ppm以上の投与群の雌雄の小葉中心性肝細胞肥大、この部分に関してはルールどおり1,000 ppm投与群以上においてトータルコレステロール等の所見が認められているというところから、1,000 ppm以上の投与群

において雌雄とも毒性所見が書かれています。

また、②としましては腎臓の1,000 ppm以上の雄、腎臓の近位尿細管好酸性小体沈着、これは $\alpha_2\mu$ -グロブリンということを確認できていますので、この点についても事務局案どおりで問題ないと思います。

3番目に関しまして、これは混餌投与ということもあって、摂餌忌避というのがどうしても伴いますので、体重増加抑制と摂餌量の減少が伴っている場合にはARfDのエンドポイントとしておりませんので、いずれも皆さん同意されているとおりでと思います。ここはよろしいですか。追加で何かコメントはなさそうですね。

40ページになります。90日間亜急性毒性試験（マウス）の所見ですけれども、ここも500 ppm投与群の雌です。肝重量の増加がみられますが、これも適応性変化ということで委員の皆さんからの御同意を得ています。

表の中、肝細胞単細胞壊死で「細胞」を加えていただいております。これもほかの評価書案に合わせたということですのでよろしいかと思えます。

40ページのイヌの試験ですけれども、41ページの四角の中です。300 ppm、最高用量群の雄における血液生化学検査所見、それから病理組織学検査所見、これが同一個体の一例ということで、毒性所見としなかったこの扱いについてということで意見が分かれています。この所見が認められたことに関しまして、積極的に被験物質の影響ではないとする根拠が見当たらないということと、申請者のコメントに関しまして被験物質の影響としていることから、半分以上の先生方からこの所見を毒性所見としてよいというふうに判断していただいていますけれども、同じ用量でこの後、イヌの慢性毒性試験、43ページのところではこのような所見は出ていない。ただ、ALT増加、ALP増加が認められているんですね。こういうところからも判断して、同じ用量をより長期に投与した、説明はこれからですけれども、試験と比較してという点から含めても、この試験の中でこの所見をとるかどうかということに関して、もう一度御意見をいただけますでしょうか。毒性の先生方いかがですか。

では佐藤先生、お願いします。

○佐藤専門委員

やはり肝毒性はとっていいと思います。また、食道腺萎縮なのですからけれども、これをやっている施設でもし多分スポンタンな変化も疑っての組織検査をしながら、背景データからネグレクトできないので毒性変化としていると思うので、毒性でよいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

豊田先生いかがですか。

○豊田専門委員

私は肝臓の酵素については、長期の試験でもALTの増加はみられているということで採用していいのではないかと思います。食道腺萎縮に関しては、私はこの意義が果たしてど

うなのかよくわからなかったのですけれども、同じように高用量群でのみ認められていて、申請者のほうでそのように判断しているということを尊重していいのではないかと思います。

○浅野座長

平林先生も同様の意見ですね。逆の意見の先生が今日いないのですけれども、平林先生、どうぞ。

○平林専門委員

特に追加の意見はありませんで、最高用量の変化ということと、背景データも判断しながら最終的に報告を書いた方々の所見を覆すまでの理由はないかなと考えています。

○浅野座長

ありがとうございます。

イヌの慢性でも肝毒性に関しましては出ていますので、では先生方の御意見に従って、ここに毒性所見として残すということをお願いいたします。よろしいですか。

○吉田委員

食道腺についてなのですけれども、確かにこの時点ではそのようにレポートでもスタディーディレクターもみんな思ったかもしれないのですが、その後に1年で行うのですよね。1年行ったから90日行うわけではないので、その時点ではわからないので、この1年とも合わせて先生方はどうとられるかということだと思っております。

確かに肝肥大と言っても全ての肝肥大が適応ではなくて、ある一定の限界を超えたものは毒性ととるという流れなのです。肝の逸脱酵素については申し上げますが、食道腺はどうなのですかね。少なくとも否定できるものは否定しておくというのが最後に残ったとき、ではこれは毒性ですかということになるのだと思っておりますけれども、そのあたりも議論してこれは毒性だとおっしゃるならばいいのですが、もしこれが本当に毒性変化であるならば、さらに同じ用量で長期間やったときに1例ぐらいいは出てよろしいのではないかと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。最初に肝毒性に関しては残すということでよろしいですね。

食道腺は相磯先生の御意見にもありますように、偶発的な変化の可能性も非常に高いのですけれども、先ほど最初に1年間の慢性毒性試験でそれがみられていないという話が気になっているところだったので確認をもう一度したいのですが、今の吉田先生の御意見も踏まえまして、どのようにお考えしたらよろしいのでしょうか。佐藤先生、もう一度お願いします。

○佐藤専門委員

もし積極的に食道腺萎縮を誘発するような物質であれば、1年間投与したらもっと高頻度に出てくるだろうと想像しますけれども、イヌ、個体差も大きいですしn=4ということを見ると、ここで積極的に否定してしまうのはどうかなと私個人は思います。残してお

いてもいいかなと思っています。ただ、はっきりとした毒性ですよと聞かれると、判断がつかないというのが正直なところです。

○浅野座長

ありがとうございます。

豊田先生はいかがですか。

○豊田専門委員

意義がわかりにくい所見だなと思ったのですが、結局のところはなかなか否定が難しいなと考えたのが最終的な判断になるので、確かに1例しか出ていないのですが、ここは安全にとるというか、申請者の判断をあくまで尊重するというスタンスでいいのかなと思います。

○浅野座長

43ページの1年間というのが投与量としては300 ppmで8.51ですよ。これが41ページの300 ppmで8.60、ほぼ同じ用量なわけなのですが、約4倍、期間としては4倍の期間投与して1例も認められなかったということで、総合的に判断するというのも考えられると思うのですが、それでもまだ3か月で認められた。食道腺の萎縮ですからね。この物質が示すほかの動物種では関連するものは認められていないと思いますけれども、この辺も含めてもう一度よくお考えいただいた上でいかがでしょうか。平林先生。

○平林専門委員

評価書の方針として、明らかな毒性試験以外は記載を残さないという方針であれば、そこは少し考えなければならぬかなと思います。投与の影響は否定できないということと、それが明らかな毒性であるというところには多少の差があると考えておりますので、投与の影響は否定できないだろうと思いましたが、豊田先生もおっしゃるとおり、毒性としてどれだけ意味があるかというところにはなかなか難しいのかなと。なのでそういう方針であれば、その方針に従おうということです。

○浅野座長

毒性という意味でこの表の中に入れるわけなので、1年間の試験でこの所見が出てこないというのは不自然かなと思うのです。ですから肝臓に対する病理所見は残して、食道腺の萎縮は偶発病変の可能性が高いということで、毒性の所見から90日間の所見の欄からは除くという提案をしたいと思うのですが、いかがでしょうか。それでも残したほうがいいということがあれば。

よろしいですか。食道腺の萎縮に関しては90日間の所見からは毒性と判断しないということにしたいと思いますが、よろしいですか。

○豊田専門委員

長期の試験を含めて、総合的な判断ということで同意いたします。

○浅野座長

それでは、食道腺の萎縮に関しては削除ということでお願いいたします。

○横山課長補佐

肝臓の所見といたしましては小葉中心体及びグリソン鞘の細胞浸潤、肝細胞壊死、色素含有マクロファージ、あと、酵素という意味ではALTとASTが変化しておりますが、これらを所見ということによろしいでしょうか。

○浅野座長

はい。肝臓に対する所見はよろしいかと思えますけれども、いかがでしょうか。毒性の先生方よろしいですか。

○横山課長補佐

あとALPもありました。失礼いたしました。AST、ALT、ALPです。

○浅野座長

全て肝毒性につながる所見だと思いますので、それは加えてください。よろしいですか。

ほかに亜急性毒性試験でコメントはよろしいでしょうか。そうしたら慢性毒性試験をお願いします。

○藤井専門職

41ページ9行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

まず(1)としてラットの1年間慢性毒性試験が実施されております。一番下の部分ですが、GLP試験でやられたGLPということなのですけれども、事務局のほうで誤ってGPTと書いておりました。豊田先生、平林先生から御修正いただいております。ありがとうございます。

42ページに行ってください、結果ですが表31の中でございます。1,000 ppm投与群の雌の欄で豊田先生から「及びMCH」という部分を削除するよう御修正いただいております。MCHについてはその下の300 ppm以上の部分で記載をしております、実際、300 ppm以上で有意差がみられております。

43ページ2行目から【事務局より】としてボックスを設けております。本試験において甲状腺ろ胞細胞腺腫が雄の300 ppm投与群で3例、1,000 ppm投与群で2例認められており、試験施設の背景データが0例でございましたので、検体投与の影響が否定できないと申請者から説明がなされておりましたが、有意差が認められておらず、また、2年の試験も実施されていることから、事務局案としては検体投与の影響といたしませんでした。このことについて御意見をお伺いしていましたところ、浅野先生、相磯先生からは検体投与の影響としなくてよい、事務局案に同意しますという御意見、コメントをいただいております。一方、佐藤先生、豊田先生、藤本先生、平林先生からは、検体投与の影響とし記載すべきだと思いますという旨のコメントをいただいております。

43ページ4行目からイヌの1年間慢性毒性試験でございます。本試験においては300 ppm投与群の雌雄でALTの増加、また、同投与群の雌でALP及びGGTの増加が認められております。

44ページ、ラットの発がん性試験でございます。現在、事務局案としましては本試験か

らADIの設定根拠としております。各投与群で認められた毒性所見が表34、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度については表35に示されております。

まず表34の中でございますが、1,000 ppm投与群の雄の部分、先ほどと同様に肝単細胞壊死のところを「肝細胞」と言葉を補っております。また、その右側、雌の部分について甲状腺上皮細胞肥大とあったところを「ろ胞」という言葉を足しております。また、300 ppm以上の雌の欄の中にも同様に肝単細胞壊死とございましたので、肝細胞単細胞壊死と修正をしております。

45ページ6行目から、【事務局より】としてボックスを設けさせていただいております。2点お伺いしております。

まず1点目ですが、60 ppm投与群の雌において小葉中心性肝細胞肥大が認められておりますが、ほかに肝毒性を示唆する所見が認められないことから、300 ppm以上投与群を毒性所見といたしましたということ。

2点目としましては、1,000 ppm投与群の雄及び300 ppm投与群の雌でび慢性肝細胞脂肪化が認められており、有意な増加として認められておりましたので、事務局案としては毒性所見といたしました。後で出てきますが、脂肪蓄積に関する回復性検討試験で生理学的反応で可逆的なものとされております。この2点について事務局から扱いについて御検討をお伺いしたところ、まず②の脂肪蓄積に関しては佐藤先生、浅野先生、相磯先生、藤本先生、豊田先生、平林先生から、いずれも事務局案どおり毒性所見としてよいのではないかというコメントをいただいております。

①の部分でございますが、佐藤先生、浅野先生、相磯先生、藤本先生からは、事務局案に同意しますというコメントをいただいております。豊田先生、平林先生からは、血液生化学的検査が行われていないために毒性所見としない。否定する根拠がないと思っておりますというコメントをいただいております。

46ページ2行目からマウスを用いた発がん性試験でございます。毒性所見は表37、腫瘍性病変の発生頻度については表38にまとめております。

47ページ3行目から【事務局より】として、500 ppm以上投与群の雄で多臓器にアミロイド症が認められておりました。これまでの評価書の記載例を参考に、事務局案として全身性アミロイドーシスと記載しております。そのことについて佐藤先生、浅野先生、豊田先生、相磯先生、藤本先生、平林先生、いずれも了解いたしましたというコメントをいただいております。

また、表38におきまして雌の投与群の記載に誤りがございまして、豊田先生から御修正をいただいております。

表38に関係してですが、ドシエの中に対照群と各投与群と比較して有意差あり。これは肝細胞腺腫プラス肝細胞癌の雄の1,000 ppm投与群における30という数字のところについて記載がされておりましたが、具体的な検定手法が不明瞭だったので申請者に確認をいたしましたところ、群間を比較したPeto検定であることが確認されましたので、その旨、48

ページの2行目に注釈として事務局で追記をしております。

慢性毒性及び発がん性試験については以上となります。

○浅野座長

ありがとうございます。

まずは41ページ、GPTをGLPに直していただきました。

42ページの表31のところ、雌のところの1,000 ppmのMCHはその下の量から、300から出ていますので豊田先生の修文どおりとなると思います。

43ページの甲状腺ろ胞細胞腺腫の件なのですけれども、この部分を毒性所見とするかどうかということですね。有意差がない変化なのですが、この点はいかがでしょうか。毒性の先生方、どなたか御意見。

○佐藤専門委員

まず確認しておきたいのですけれども、普通の慢性毒性試験とかで発がん性をエンドポイントとしていない発がん性以外の試験でも腫瘍が出たら、有意差があったら載せて、有意差がなかったら載せていなかったということでしょうか。

○横山課長補佐

基本的には、ほかの試験でも腫瘍性病変が検体投与の影響で毒性所見と判断されたものについては記載しています。

○佐藤専門委員

わかりました。では1年間であまり出てくるような腫瘍ではないのだけれども、薬を投与したらそれがアクセレートされて出てきたという判断ができると思うので、毒性ととったほうが私はよいと思います。有意差はないけれども、通常出てこない週齢というか年齢で腫瘍が出てきたという判断だと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかの先生方いかがですか。どうぞ。

○豊田専門委員

私も佐藤先生と同じく、これまでこういう記載方針であったのかなと思ったのですけれども、そういうことではないということでしたら、この投与による毒性影響というのは明らかだと思いますので、載せたほうがよいと思います。

○浅野座長

有意差がないということですので、欄外に注意書きが入るわけですね。有意差はないが、検体投与の影響とした。実際に2年間の発がん性試験でもこれが所見としては有意差を持って出てきますので、検体投与の影響ということは問題ないと思います。ではここは所見に追加するということによろしいですか。個人的には有意差がないので腫瘍性の病変の場合は有意差が出てからの話かなと考えていたのですけれども、この年齢というか週齢を考えあわせると、検体投与の影響が否定できない。さらに2年でもそれがしっかり出ている

ということで、毒性所見として記載するということによろしいでしょうか。では、ここに記載をお願いいたします。

それから、イヌの1年間の試験に関しては、特に先ほどと比較してみましたのでコメントがなくて、44ページ、2年間発がん性試験のラットの部分。ここも表中、甲状腺ろ胞上皮、それから、肝細胞単細胞壊死を修正いただいております。

45ページの腫瘍性病変の発生頻度に関しましてのところですか。6行目の【事務局より】の①は事務局案に全て同意しているわけではないのか。これは所見と見比べてみてということになると思うのですが、肝重量の増加も含めての上でのコメントが出ていると思いますが、豊田先生が違うのですね。いかがでしょうか。

○豊田専門委員

どうも少数派に回りがちなのですけれども、上の用量では肝酵素の変動が90日試験においても結構ラット、マウスでも伴って出てきていますので、これは長期の試験で血液生化学のデータがないのに、この群が単に適応の範囲であると判断できるのかなと考えたのです。以前に別の剤でも、名前を出していいのかわかりませんが、似たような例があって、そのときは血液生化学がないので否定できないというのがあったと思います。そのときは明確な肝毒性を示す剤ではなかったのですが、今回の剤は明らかに肝毒性を示しているのです、より慎重な扱いをとったほうがよいのかなと判断しまして、こういう書き方になっています。

○浅野座長

ありがとうございます。

○吉田委員

若干、肝毒性という用語について、先生方の中で考え方が違うのかなと思っていて、肝肥大の先としてある肝障害と、例えば肝壊死とか肝炎とかいわゆる肝細胞そのものにダメージを起こすようなものとか、あとは胆道系ですとかいろいろなタイプがあると思うのです。

今回はどういうタイプかなということを思いますと、一番前面に出てくるのがどちらかというと肝肥大を伴うようなパターンであろうということは、その先としてALTやASTが増加してくるだろう。これはよくありますよね。あとはコレステロールが動いたり、さらに脂肪肝が起きたりというパターンだろうということを、農薬は必ず複数の試験が、それもノンロドントもあわせて出てきますから、そのあたりも先生方に一緒に御覧いただきながら御判断いただきたいのですが、1点アドバイスしたいことがございます。それは色々な毒性をインテグレートして御判断いただきたいということでございます。

例えばコリンエステラーゼ阻害薬のような場合に、コリンエステラーゼを測定していなければ、それはやはり判断はきつというところになると思うのですけれども、そういったどういうパターンの毒性が出ていて、例えばこれが測っていないと判断できないのかということをあわせて見ていただく。その用量においてです。多分、上の用量であるから下の

用量にでもあるだろうというのは、もちろん考え得ることかもしれないのですけれども、実を言うと1年間の雌でALTやASTは上がっていないのです。かつ、肝の障害も激しいものが起きていますでしょうか。1年は血液生化学していますけれども、若干、見えてくるというのはよく肝肥大のときは軽度な貧血程度です。それも300で見えてくるのは。これが2年間という投与したときに起きてくるのかな。肝壊死は1,000で出ているだけです。そのようなこともあわせて先生方には見ていただければいいのかなと。この用量と60 ppmというのは約20倍違うという用量でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

まず高用量で肝細胞に障害が出てくるという点、これというのがこの剤について考えられるのは酵素誘導で肝細胞肥大化、それが適応を超えて障害になってくるというようなパターンだと思うのですけれども、そうして考えますと相磯先生の御指摘にありますように60ですと肝細胞の重量の増加もないのです。そこが増えていって最終的に適応性を超えて肝細胞障害というふうに一応、判断できると考えていたものですから、その部分に関して血液生化学のデータがないとしても、60 ppmの用量では肝毒性というのはとる必要はないのではないかという事務局案について賛同したわけなのですけれども、いかがですか。

佐藤先生はそんな感じの御意見ですよね。そのように考えているのですが、豊田先生、平林先生、いかがでしょうか。

○豊田専門委員

どちら側のスタンスで考えるかなというところになってしまうと思うのですけれども、積極的にこの用量でもし血液生化学をやって動くかどうかは確かにわからないところではあるのですが、ただ、90日の試験や1年間の試験を見ると、雌では90日では肝肥大とコレステロールの増加が同時に同じ用量で起こっていますよね。1年間のほうでは同じくコレステロールの増加が肝細胞肥大と同じ用量、300 ppmで起きてきているので、これがもしはっきり小葉中心性肝細胞肥大のほうで低い用量から出てきているというのが明らかであれば、確かにそういう推察もできるかなと思うのですけれども、どうもかなり近い用量で同時に起きてくるような傾向がありますし、積極的に毒性にとるかどうかということではなくて、これを否定できるかどうかというスタンスで見ると、どうしても血液生化学のデータがないというのがネックになるのではないのかなと思っていますので、どちらのスタンスで判断するかだと思います。

○浅野座長

なるほど。

平林先生、いかがですか。

○平林専門委員

ほかに十分な証拠がないにしても、インテグレートすれば判断できるだろうというお話を重く受けとめると、これは延長線上に想像できるという範囲ではここには書かないと

いう約束に多分なっていると理解しますし、そうであればここでわざわざ入れなくてもいいということで、同意いたします。

○浅野座長

いずれにしても豊田先生のお話にありましたけれども、これはどちらかというと積極的に毒性ととらなくてもいい所見ではないかと思うのです。この低い用量では。つまり適応性の変化というのが延長してひどくなったところで、顕著になったところで毒性所見になっていますので、ここは血液生化学検査は行われていないのですけれども、60の部分の雌に関しては毒性所見なしとしたほうがいいのではないかと思うのですが、よろしいですか。佐藤先生はよろしいですね。では事務局案どおりにしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

2番目のほう、脂肪蓄積に関する所見です。び慢性肝細胞の脂肪化については毒性所見ととっていることに関して、これは全ての先生方に同意いただいておりますので問題ないと思います。可逆的と言われても毒性所見としてとるものは普通ありますので、事務局案どおりでよろしいかと思えます。

そして47ページ、マウスの発がん性試験。

○横山課長補佐

すみません、今のラットの発がん性試験も御確認いただきたい点があるのですけれども、よろしいですか。

44ページの10～13行目に腫瘍性病変の増加したものについて記載しておりまして、それについて御確認いただければと思うのですけれども、肝臓につきましては肝細胞腺腫及び癌の発生頻度、1,000 ppmの雌雄と300 ppmの雄、また、甲状腺につきましては雄の300 ppm以上で腺腫と癌の合計の発生頻度というふうに記載しておりまして、このような内容でよろしいか御確認をいただければと思います。と申しますのは、甲状腺のほうなのですが、先ほどの1年の試験で有意差がなくても背景データを超えた場合に影響ととるという御判断をいただいたこともありまして、甲状腺のろ胞細胞腺腫、雄ですと用量相関性は明確ではないのですけれども、背景データ11.8%が最大の値でして、300 ppmでは7で有意差があるのですが、その上の1,000 ppmも背景データぎりぎりの10%弱ぐらいの値であるということ、あと、雌につきましては最高用量が背景データ3.92を超えているということもありまして、念のためですが、有意差があって用量相関性が見えているようなところだけとればよいのかどうか、御確認いただければと思います。

○浅野座長

今の点につきまして、つまり44ページの記載でいいかということですね。これにつきましては腫瘍性病変の発生頻度、発がん性試験においては有意差検定というものがしっかりと出ているという結果を反映したものでいいかと思うのですけれども、この点について違う御意見はありますか。

では44ページの事務局案どおりで進めていきたいと思えます。お願いします。

○横山課長補佐

そうしましたら先ほど1年間の慢性試験の甲状腺のほうは、有意差がないけれども、施設における背景データ0例で、それを超えていたのでという一文をつけたほうがよろしいでしょうか。

○浅野座長

そうですね。そうしていただけますか。

○吉田委員

それよりも重要な点は、先ほど佐藤先生がおっしゃったように早期にということなので、2年のデータがあるからですね。2年でもしる胞細胞腺腫ができていなかったら、これはとらないというので、むしろ普通は併合試験なので1つの表にまとまっているのですが、これがたまたま今回はばらけているというだけの扱いだと思いますので、それもあわせて書くのはいかがでしょうか。

○浅野座長

ではその記載方法でお願いいたします。

続きまして47ページ、マウスの発がん性試験。アミロイド症は全身性アミロイドーシスという記載でオーケーということになっています。それから、47ページ、豊田先生から下の5行目の表38、数字が修正されています。また、48ページでは検定方法が確認されて、それが書かれているということで、慢性毒性試験につきましてほかに追加のコメントはありますか。林先生、お願いします。

○林専門委員

48ページの検定方法なのですが、Petoの検定って傾向性を見る検定だと思うのですが、それを群間比較と相矛盾した表現になっているのですが、これは本当にPetoなのでしょうか。よくPetoとFisherと組み合わせて発がん性試験のときは使うので、もし群間であればFisherのほうが使われたのかなと一瞬思ったのですが、それだけ御確認いただければと思います。

○横山課長補佐

その疑問があって確認をして、このような回答があったのでそのようなものかと思ったのですが、もう一度確認します。

○浅野座長

それでは、検定の確認をもう一度よろしくお願いいたします。

ほかに慢性毒性試験でのコメントや質問はないですか。よろしいですか。

それでは、続いて生殖発生毒性試験をお願いします。

○藤井専門職

48ページ7行目から生殖発生毒性試験でございます。

まずラットを用いた2世代繁殖試験でございます。結果は表40にまとめております。

49ページ16行目から【事務局より】として2点、お伺いをさせていただいておりました。

まず1点目でございます。300 ppm以上投与群のP親動物の雄及び1,500 ppm投与群のF₁親動物の雄で有意な増加が認められた腎臓の近位尿細管上皮好酸性小体沈着について、本試験において免疫染色は実施されておきませんが、ラット90日の試験と同様に毒性所見とせずヒトに対する毒性学的意義は低い旨を本文中に記載いたしました。また、腎臓の絶対及び比重量増加に関しても、毒性学的意義が低いものとしたしました。

②としまして、1,500 ppm投与群のF₁親動物で認められた原始卵胞数減少について、これは過去に評価を行った剤で、単回の投与でもこの原始卵胞数の減少が起り得る変化であるという御議論をいただきまして、まず事務局案としましては本剤においてARfDのエンドポイントとしておりました。

この2点について御意見をお伺いいたしましたところ、まず①の部分については、桑形先生、山本先生、堀本先生、いずれも事務局案どおりでよいですというコメントをいただいております。

②の原始卵胞数減少についてですが、桑形先生からは「成書上あり得ると判断いたしました、他の専門委員の先生方にも御意見を伺いたいと思っております。気になる事象として、本試験では2世代を通じて1,500 ppm群に同様の変化がみられております。2世代にわたり同様の毒性変化が疑われる場合、F₁動物でのみ計測された原始卵胞数減少をARfDのターゲットにしてよいのかという点について懸念があります」というコメントをいただいております。

また、山本先生は、「原始卵胞数減少に関して単回投与で起こる可能性があるという根拠は何でしょうか」というコメントをいただいております。また、卵巣には3,000～54,000と書いてありますが、事務局のミスで、すみません、ここを5,000に修正をお願いいたします。「卵巣には3,000～5,000個の原始卵胞が存在し、卵巣内でその分布は均一ではありません。にもかかわらず、5%の卵巣組織をカウントしたとしか報告書には記載されていないため、この原始卵胞数は信頼できるデータとは思えないのですが」というコメントを頂戴しております。

また、堀本先生からは、「F₁動物は出生後から継続して発育抑制を起こしていること、交尾率・受胎率に影響がないこと、着床数の減少も含め、明らかな影響がF₁親動物にしか発現していないことなどを勘案すると、事務局が考えている単回投与で発現する毒性所見とは異なるものではないかと考えます。したがって、ARfDのエンドポイントとしなくてよいのではないかと考えます」というコメントをいただいております。

50ページ2行目からラットの発生毒性試験でございます。12行目から【事務局より】として、80 mg/kg体重/日投与群の母動物において、妊娠6～9日に体重減少及び摂餌量の減少が認められたことから、ARfDのエンドポイントとしましたという部分について御意見をお伺いしておりました。桑形先生からは、事務局案を支持します。堀本先生からも「初回投与翌日のデータがないので、試験データから総合的に判断する必要があると思います。この試験の場合、増加抑制が投与初期だけでなく、摂餌量減少も含めて投与期間中継続し

てみられること、投与初期の数日間で体重減少を来していることを勘案しますと、単回投与でも影響を及ぼすと判断し、ARfDのエンドポイントとして問題ないと考えます」というコメントを頂戴しております。

山本先生からは、「妊娠6～9日の体重減少はARfDのエンドポイントにはならないと思います。妊娠7日の体重があれば判断できると思いますが」というコメントを頂戴しております。

51ページ2行目からウサギの発生毒性試験でございます。まず12行目からの事務局よりのボックスでございます。2点、事前にお伺いしておりました。

まず1点目でございますが、8 mg/kg体重/日投与群における妊娠子宮重量減少について、ドシエにおいて生存胎児数の減少によるものとして検体投与の影響ではないとされており、本評価書案でも毒性所見といたしませんでした。また、生存胎児数を含めた着床所見について、投与群で対照群よりも低い値となっておりますが、有意差が認められなかったため毒性所見といたしませんでした。

2つ目として、20 mg/kg体重/日投与群の母動物で妊娠6～9日に体重減少及び摂餌量の減少が認められていたことから、ARfDのエンドポイントとしました。この2点につきまして桑形先生からは、いずれも事務局案を支持しますというコメントを頂戴しております。

堀本先生からは、まず①のほうでございますが、「妊娠子宮重量は毒性を評価するためのパラメーターというより、主に妊娠末期の母動物体重を補正するものと考えているので、このパラメーター自身の変化を毒性所見と記載する必要はないと考えます。パラメーターから得られる情報はほとんどの場合、胎児数や胎児体重として評価されるので」というコメントを頂戴しているところです。②については、ラットの試験と同様に判断して、ARfDのエンドポイントとして問題ないと考えますというコメントをいただいております。

山本先生からは、①については事務局の意見に賛同します。②については妊娠6～9日の体重減少はARfDのエンドポイントにはならないと思いますというコメントを頂戴しております。

生殖発生毒性については以上でございます。よろしく願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、まずはラットの2世代繁殖試験、49～50ページの部分で【事務局より】のところがあります。最初の扱いなのですが、これについては一般毒性のほうでもう確認できています。これはよろしいですね。

②のARfDのエンドポイントとするかしないかの点について、先生方で御意見が分かれていますので、まず堀本先生からお願いできますか。

○堀本座長代理

ただ私が書いたように、着床数の減少も軽度なのです。有意差はついていますが、

単回で起こるような変化とは考えなくて、ARfDのエンドポイントにしなくていいのではないかと思いました。変化的に見ても多分そんなに強い変化ではないのでいいと思うのです。F₀、親のほうでも減少傾向はあるのですが、有意差もついていないので、2世代にわたって変化が出ているとは言い切れない部分があり、そういう意味でも私はエンドポイントにしなくていいのではないかと考えています。

○浅野座長

ありがとうございます。

桑形先生の懸念として、2世代にわたって同様の毒性が疑われる場合とありますけれども、これも特に気にしないレベルでいいということですか。

○堀本座長代理

そうですね。軽度な部分だと思います。

○浅野座長

山本先生いかがですか。

○山本専門委員

私がぐずぐず書いている理由はともかく、エンドポイントにならないというところではないかと思っています。

○浅野座長

ありがとうございます。ここは②もARfDのエンドポイントとはしないという結論をお願いします。

吉田先生、どうぞ。

○吉田委員

ここの部会ではなかったでしたっけ。卵巣毒性。違いますね。実を言うと、原始卵胞数が減るといった遺伝毒性がネガティブなのにとというのが以前、新規剤でありました。申請者の方に何回も何回もお問い合わせで追加の解析をしていただいたりしたのですが、そのときはマウスでもラットでも出て、一般毒性の試験でも出るといったところでした。やはり卵巣毒性の重要さというのは“growing follicle”ではなくて、一次卵胞や原始卵胞にダメージがあったときというのは私たちは慎重になるべきであろう。原始卵胞へのダメージというのは、特に激しいのは生まれる前後から生まれた離乳までというのは、放射線がよくあるような影響がよく知られております。そういうこともあると思うのです。

ただ、今回はそういった場合はどうしてもカウントをするというものなのですから、病理の先生はよく御存知のように原始卵胞というのは均一に分布していないのです。ちょっとものすごく一部分に固まって、原始卵胞とか一次卵胞というのは分布しているということもありますし、今、生データを堀本先生は御覧になっていただきましたよね。そうするとやはり数個体、対照群なので数が多いものがあるのです。ということで私も今回は前回のパターンとは違うと思いました。

もしあったらば2年間で少しは何か出てきてもいいのではないかと思うのですが、残念

なことに2年間というのは用量が低いのです。なので原始卵胞が減ってきたときというのは、病理の先生は目をとがらせていただきたいなと思ひまして発言しました。

以上です。

○山本専門委員

原始卵胞というか、ラットの卵巣にある原始卵胞とか卵胞の数を全て数えたこともあります。そうすると5%でどの断面を見たかというのがすごく疑問に思えるので、その中で二百幾つと百何十で下がったというデータは、私にとっては全く信用ならないデータだったので、そうぐずぐず書いてあります。大体原始卵胞はここに書いてあるように3,000~5,000ぐらいあって、断面によって、どこをとるかによっても全く数が違うのをパラメーターにしているのは、どんなものかなというのが私自身にはあります。

○吉田委員

前回のときはたしか10分の1ぐらいでしたよね。2桁ぐらいでしたよね。2桁ぐらいだと減っていると見ていいですかね。

○山本専門委員

3桁と2桁とか。確かに。

○浅野座長

ありがとうございました。そうしたら、この試験においてはそれまで大きく変化した変化ではないということで、エンドポイントとはしないということでよろしく願いいたします。

○吉田委員

そうしたら、これを書き込むか書き込まないかなのですけれども、ある評価書では書き込み、ある評価書では書き込まないというのはあれなので、この変化を投与の影響ではないとするならば、ここは削除すべきでしょうし、そのあたりはいかがなのでしょう。

○堀本座長代理

投与の影響だと思います。投与による何らかの影響は多分あって、これは生まれたときからこの子供には影響が出ているので、それに付随した影響の部分もあるかもしれないですが、これ自身は変化として明確なので、全く偶発的な変化とはとらないで、あくまでARfDに関わる単回投与で出るようなものとは違うという評価になると思います。このデータを見る限りは、かなりリンクした形で着床数も減っているし出生率も減っているという形で、ちゃんと連動したデータが出ています。

○吉田委員

そうしたらそのことがわかるように、一言書いておいていただいたほうが、次にこういうものが出てきた方が比較しやすいと思うので、よろしく願いします。

○浅野座長

本文中に書く感じですかね。

○横山課長補佐

本文中ですか。毒性所見とはしたけれども、程度ですかね。急性参照用量のエンドポイントとしなかった理由として、程度を挙げればよろしいですか。脚注という書き方も最近ございます。脚注ぐらいでよろしいですか。

○堀本座長代理

本文中よりはいいと思います。

○横山課長補佐

それと事務局のほうで最初に書いていなかったのですけれども、この確認がF₁世代でしかしていないというところも脚注にあわせて記載します。

○浅野座長

そうすると、脚注は原始卵胞数減少等の影響と考えたけれども、単回投与の影響とは確定できなかったという記載になりますか。

○横山課長補佐

そうですね。

○堀本座長代理

表40に所見が出ているので、そこにマークをつけて脚注に書くということです。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしたら次に50ページの12行目、【事務局より】のところ。妊娠6～9日の体重減少についてなのですけれども、これをARfDのエンドポイントとするかしないかというところで、山本先生、お願いします。

○山本専門委員

測っていないのですよね。6日の投与前に測って、9日に測って、その期間の体重が有意に減少した。だからARfDのエンドポイントとしますという御意見なので、基本的には1日摂取したときにどのような影響があるかというのがエンドポイントになると私は思っているのですが、そうすると堀本先生のようにいろいろ勘案して、私は勘案するのは好きではないので、勘案しないでデータが出たらエンドポイントだと私は思うのですけれども、ほかの先生たちは勘案しているので、それで皆さんがいいならエンドポイントでいいと思います。

○浅野座長

堀本先生、いかがですか。

○堀本座長代理

できればガイドラインできちんと勘案しなくてもいいように毎日データをとれというやり方をしてほしいのですけれども、最近3日ぐらいの間隔のデータしかないのですけれども、勘案せざるを得ない。そういう意味では今回も慎重にデータを細かく見たのですけれども、かなり継続して投与期間中に出ており、なおかつ、はっきりと最初減少するということはかなりのダメージが出ているので、このような影響が3日目で急に出るというこ

とは考えづらいので、初日から出ていると判断してこの場合はいいだろうと考えました。

連投のデータから単回投与での影響を勘案しなければいけないことが多いので、今、私の研究室ではワンショットのデータを集めてはいるのですけれども、ワンショットでかなり影響の出るものは出ますし、連投するとかなりひどくなってくるものもあるのですが、急に一気に下がることはあまりないように思います。餌は投与後にごんと急に落ちたりしますけれども、それに付随して体重もかなり伸びなくなったりという影響がみられ、そういう意味では経験的に投与翌日から出ていると判断してもいいのではないかと思います。

○浅野座長

それでは、勘案してということになりますけれども、山本先生よろしいでしょうか。

○山本専門委員

だめだとは言えないです。

○浅野座長

では、ここは事務局案どおりに進めていきたいと思います。

続いて51ページのウサギの発生毒性試験。①は妊娠子宮重量減少についての記載ですけれども、有意差が認められないということで、毒性所見にしなかったということにつきまして、これも事務局案どおりでよろしいのですか。

○堀本座長代理

これ自体が毒性所見のパラメーターではなくて、あくまで母動物の体重補正用と考えて、これは評価の対象外にしたほうがいいと思っていますので、文章中では削除していいのではないかと思います。

○浅野座長

同様に胎盤重量減少に関しても同じような感覚ですか。

○堀本座長代理

これはデータ的には減っているのですけれども、有意差がついていないことを勘案して、あえて文章に書かなくてもいいだろうと判断しました。体重は有意差がついているので低体重と記載して残していいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

それから、先ほどの四角、事務局案の②の6～9日に体重減少、ARfDのエンドポイントとしましたということは勘案してよろしいですか。では、これも事務局案どおりをお願いしたいと思います。

先ほどの51ページの7行目、8行目は堀本先生から削除の修文がなされていますので、その修正をお願いします。

そのほか生殖発生毒性試験の部分について御意見はありますか。

○山本専門委員

新規が出てくると、多分決まりがあって特に生殖発生毒性のところARfDをとること

がよくこれから出てくると思うのです。そうすると体重を投与してから3日目しかみんなとっていないと、また勘案しなければいけないので、毎日測るように御指導していただければ勘案しなくてもいいと、すごくしみじみ今回のデータを見て思ったので、そのようにならないのですかね。

○林専門委員

ARfDというのは単回投与の影響を見るという大原則があるわけなので、今回エキスパートジャッジとして勘案されたのは、それを否定するものではないですけれども、エキスパートジャッジというのはあくまで前例にならないということが1つ大前提としてありますので、今回のジャッジはエキスパートジャッジとして受け入れるとして、これが前例になって今後ずっとこのやり方でやるというようなことにはならないようにしていただきたいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

単回投与の体重測定というのは皆さんにできないですかね。

○横山課長補佐

今、OECDのガイドラインがたしか3日おきでよかったと思うのです。なので、もし何かリスク管理機関と話し合うような機会があったときに、聞いてみるというか、そういったことかと思えます。

○浅野座長

ただ、ARfDというのがこれだけしっかりとした指標になってきたので、ガイドライン自体にもちゃんと単回で出た影響だということを、いつも推測ではないですか。1週間単位でしか体重を測っていないところもあるので、何かそういう機会があったら、ガイドラインそのものもそういう方向に進めればいいかなと思ったのです。

○堀本座長代理

2年ぐらい前ですか。この食品安全委員会で海外から来ていただいて、ARfDを導入するときに開催されたセミナーの資料を読み返してみました。発生毒性試験で、発生毒性の所見を評価する、単回での所見は重要なところになってくると思うのですけれども、一般毒性のような変化の単回での影響を発生毒性試験で評価することをしなさいと書いてあったのかなと思って見たのですが、資料中にはそのようなことは書いてなくて、発生毒性試験は発生毒性の単回投与での重要な情報が得られるということが書いてあったけでした。どうしても強制経口投与でやる試験が少なく、一般毒性試験の場合は混餌投与がベースになってしまうのでなかなか混餌だとそれでARfDをとる根拠になりにくく、どうしても発生毒性試験のデータが一般毒性的な変化の試験の根拠になってしまうところがあるようです。その辺でむしろガイドラインを変えるほうがいいのか、発生毒性試験でこのような単回の一般毒性のARfDの根拠とするのかどうかなどは、もう少し上部のところできちんと決めていただいて、ARfDの決め方をもう少しルールづけをしていったほうが多分いいの

かなと思い、一言、言わせていただきました。

○吉田委員

確かに先生がおっしゃるとおりだと思うのです。ただ、今回の剤はメーンの毒性は肝肥大なので、肝肥大だけだとすると単回では起きそうもないことの筆頭に挙げられるようなものですから、設定しなくてよいということになりそうなのですが、急性毒性の値を見ると、この剤は残念ながら設定しなくてはいけなさそうだとということになると、しょうがない。必死になって探していただくことになってしまうのです。

例えば混餌であってもちゃんと T_{max} あたりを測っているのであれば、マックスまで混餌でもいっていますよということが単回でもわかれば、ある意味では混餌でも使えるようにも思います。お答えになっていないのですけれども、いきおい発生毒性のウサギかラットの初期の値で決めてくるというので、ADIの設定に比べてARfDの設定というのは歴史も浅いので、これからある意味では日本からどんどんそういった疑問点を発して行って、何らかの形でまとめていくというのも1つの重要な案ではないかと思っています。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしましたら次、遺伝毒性試験に行ってもよろしいですか。

○藤井専門職

52ページ2行目からお願いいたします。遺伝毒性試験でございます。

まず林先生から、この部分について特段のコメントはありませんというコメントをいただいております。

遺伝毒性試験の結果でございますが、表41にまとめております。結果としては全て陰性でございました。表41の中でございますけれども、森田先生から大腸菌の学名の記載について修正をいただいております。また、若栗先生から染色体異常試験の①の部分に「6時間処理」と書いていたところ、「処理後18時間培養」と追記いただいております。また、小核試験についても対象の記載が間違っておりましたので、修正をいただいております。ありがとうございます。

13行目から代謝物A並びに原体混在物②、③を用いた復帰突然変異試験が実施されておりまして、結果は表42にあるとおり全て陰性でございました。

遺伝毒性は以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

遺伝毒性試験については、表中の修文を森田先生と若栗先生にいただいております。このような修正でよろしいですか。林先生もよろしいですか。

○林専門委員

はい、結構です。

○浅野座長

追加のコメントも特に大丈夫でしょうか。ありがとうございます。

そうしたら、その他の試験をお願いします。

○藤井専門職

53ページ3行目から、その他の試験でございます。

まず(1)でございますが、ラットを用いて脂肪蓄積に関する回復性検討試験が実施されております。

5～7行目でございます。当初お送りしたものについて、事務局案では、「ラットを用いた2年間発がん性試験において小葉中心性肝細胞大滴性脂肪化が認められたため」と書いておりましたが、その後、改めて確認をいたしまして90日間亜急性毒性試験、1年間の慢性毒性試験、いずれもラットを用いた試験で同様に小葉中心性肝細胞大滴性脂肪化が認められておりました。ただし、これについて明らかな用量相関性がみられておりませんので、この評価書の本文中、表中には出てきておりませんが、そういったメカニズム試験が実施された背景を明確にするために事務局で今回、追記をしております。御確認をいただければと思います。

メカニズム試験に関する結果は、表44に示されております。

54ページ3行目、4行目でございますが、佐藤先生から肝臓における代謝酵素誘導の早期化に起因するものと書いておりました部分、「早期化」というのは不要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、事務局のほうで修文をしております。

53ページ一番下、19行目から今、御説明をしました54ページの4行目までなのですが、これは脂肪蓄積に関する回復性検討試験の結果を考察したものではなくて、その次にやられております薬物代謝酵素誘導の結果と関連するとか、そちらを中心としたものとなっております、このパラグラフでこの部分の記載を残しておくというのが不相当と考えられるという御意見をいただいたものですから、この部分については丸々削除したいと考えております。御検討いただければと思います。

54ページの11行目から(2)として、ラットを用いた薬物代謝酵素誘導及び甲状腺ホルモン変動に関する試験でございますが、申しわけございません。机上配布資料を御覧いただきたいと思っております。机上配布資料を用いて御説明いたします。

この試験について、おめぐりいただいて2ページ目の一番上なのですが、初めに豊田先生からTSH及びT₄の結果についても表に含めてはいかがでしょうかという御提案をいただきまして、事務局のほうで2ページ目の一番下、表47として血清中の甲状腺関連ホルモンの測定結果として追記をいたしました。御検討いただければと思います。そのため、本試験の表題についても一部、明確となるように事務局で修正したところがございます。

1ページ、本文中でございますが、18行目、19行目、藤本先生から御修文をいただいております。

また、21～24行目の網掛け部分について、この中で藤本先生から「血中TSHの増加が」

という御修文をいただいているところなのですけれども、事務局で改めて見直したところ、肝臓における変化と甲状腺における変化を同じ一文の中で書いてしまっており、強引な感じがいたしましたので、その下に修文案として記載をさせていただいております。修文案といたしましては、「以上の結果より、ラットを用いた発がん性試験における肝細胞腺腫及びがんの発生メカニズムとして、フルピリミン投与による肝薬物代謝酵素誘導が関与したと考えられた。また、同試験で甲状腺に認められたろ胞コロイド変性、ろ胞上皮細胞肥大、腫瘍性変化（腺腫及びがん）等の発生メカニズムは、肝のUDPGT誘導に伴う甲状腺ホルモン濃度の低下と、それに伴うネガティブフィードバックによる下垂体からのTSHの分泌増加により甲状腺が刺激されたことによると考えられた」という修文案にしております。

その他の試験については以上となります。御検討のほどよろしく願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

53ページ、脂肪蓄積に関する回復性検討試験です。こちらが大滴性脂肪化に関する回復性を見た試験ということで載せていただいております。この中で5～7行目、事務局から修文を入れてもらっていますけれども、追記してもらっていますが、この部分についてはいかがですか。大丈夫ですか。よろしいですね。

最後の19行目から次のページの4行目、これまでの部分というのは実際に代謝酵素誘導の話ですので、先ほど事務局から意見がありましたように佐藤先生の「早期化」というものを削ったもの、これにつきまして削除してどこかに移動するのですよね。削除するだけでしたっけ。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

では削除ということでお願いいたします。ここは脂肪肝に関する試験結果ですが、削除ということでお願いします。

それから、54ページの肝薬物代謝酵素誘導及び甲状腺ホルモン変動に関する試験というものが机上配布資料にまとめていただいております。こちらで最初、豊田先生のコメント、それから、藤本先生の修文をいただいたものをさらに事務局案で修文案としてまとめていただいておりますけれども、この辺につきましてどうでしょうか。御意見ありますか。このような変化で大丈夫ですか。どうしてもこの文言がおかしいとかいうところがありましたら御指摘いただければと思います。

○山本専門委員

表47から見ると、下垂体から甲状腺刺激ホルモンがたくさん出ています。だけれども、T₄は減っています。なのでそのところはどのように判断されたのかなという文章にはなっていないのです。

○浅野座長

もう一文加えるということですか。T₄は消費されて減るわけですよ。だからもう少し細かく書いたほうがいいのか。

○小澤専門委員

いいですか。机上配布資料の1ページの網掛け部修文案、これが最終的に事務局として提示するものですね。結局、抄録を見ると甲状腺ホルモンに関してはT₃も測っていることになっているのですが、それがデータとして出てこないのは不思議だなという気もするのですが、それはともかくとして、結局この修文案の31行目、甲状腺が認められたろ胞コロイド変性、ろ胞上皮細胞肥大、腫瘍性変化等の発生メカニズムは、つまり甲状腺ホルモンを代謝してしまう肝臓のUDPグルクロン酸抱合酵素が誘導されるのでという、そういうことですよ。だからどうしますか。もう少しわかりやすく書いてもらえますか。これでもいいような気もするのですが、例えば肝のUDPGTに伴う甲状腺ホルモン代謝の亢進によりとかいうものを1個入れたらいいのか。そこはうまいこと考えていただきたいのですが、最終的には甲状腺ホルモン濃度の低下ということになるのですが、やはりT₃があるとうれしいのですけれども、まあいいです。

○浅野座長

データとしてT₃はないのでしたっけ。

○小澤専門委員

ないのです。

○浅野座長

そうですね。T₃、T₄が減ってTSHが上がるというのがこのパターンですけれども。

○山添委員

測ったと書いてあるのだけれども、データがない。

○小澤専門委員

ドシエには測ったと書いてあるのです。

○吉田委員

小澤先生にもう一個伺いたいのですけれども、その上の事務局修文案のところ、肝薬物代謝、肝臓のほう、私も分けていただいてわかりやすくなったと思うのですが、肝薬物代謝酵素誘導と一言なのですけれども、今回つけていただいた表から見えてくるもので、薬物代謝酵素の何かというものをもう少し書き込んだほうが、せっかく表もつけているのですからと思うのですが。

○小澤専門委員

先生がおっしゃるのは、机上配布資料の18行目あたりのことですか。

○吉田委員

表46でございます。

○小澤専門委員

よく出てくるのはCYP2Bの話がよく出てくるかと思えますけれども、本剤は4Aなので

す。そういう意味で多分吉田先生のおっしゃりたいことというのは、核内受容体のことを書けとかいうことですか。

○吉田委員

核内受容体のうちか、ただ、ちょっと不思議なのは、この剤みんな小葉中心性の肝細胞肥大から始まるのです。ただ、マウスなどで実験してみると確かにフィブラート系でも2Bbも4Aもたしか誘導してくるので、PPARだけではないとしてもメインはどこかというのを御専門の先生に指摘いただくと、一歩というのと、電頭ぐらいやってきてほしかったですね。そうしたらERなのかマイクロボディなのかもわかったのになというのが非常に残念です。せっかく新規剤なのに。

○小澤専門委員

とはいっても委員会としてどう対応しますかね。

○吉田委員

小澤先生の、ここに事務局修文案で28～32行目、薬物代謝酵素が誘導したこの中のもしこれがメイン、これだけだとは言いきれないですよ。ただ、メインはどれかということがわかるならば、それをせっかく表も記載されたことだし、記載するというのはいかがでしょうかと御提案でございます。

○小澤専門委員

メインですか。甲状腺に対する変化は、この結果から読むならばUDPGTなのですよね。代表的基質として4-ニトロフェノールと4-ヒドロキシビフェニルを使ってくれている。それをもってT₃とかT₄の代謝も亢進しているんだと読んでいます。肝臓でしょう、そこはね。

○山添委員

今回、肝臓とかいろいろなところを見てもトリグリセリドが下がってコレステロールが上がって、いわゆる典型的なPPAR α が投与されたときのパターンを肝臓の生化学のパターンも示していますよね。それとここでの酵素誘導のパターンから見れば、この薬剤にPPARが作用して酵素誘導を起こす活性があるということは言えるのだと思うので、それでこれが恐らく関連をして、断定はできないから恐らくこれが関連して、ほかのUDPGTの酵素誘導も起こした結果、甲状腺の機能にも影響したものと考えられるとかいう形でまとめていただくとありがたいです。

○小澤専門委員

これドシエにはPPARなんて言葉は一言も出てこないです。

○山添委員

いや、あります。

○小澤専門委員

だとすれば、ごめんなさい。そこまでちゃんとフォローしきれていなかったのですが、ドシエにそれが書いてあるならば、そうですね。書いてありますね。5-238の一番下ですね。これに書いてくれてあるのであれば、これを引っ張ったらいいいのではないのでしょうか。

PPAR α の活性化が示唆されたというのが一文ありますからね。

○浅野座長

それでは、そのこの部分の修文を事務局のほうで作っていただいたものを小澤先生に確認していただくという形でよろしいでしょうか。

○小澤専門委員

ただ、背景としてPPAR α の活性化によるものはヒトには外挿できないでいいのですよね。

○山添委員

この酵素誘導はね。というか甲状腺のものは適応しない。

○小澤専門委員

だから背景としてはそうなんだということを共有されていればいいと思います。もちろん書き込むとかそんな必要はないですけども、以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。そのような進め方で、先ほどの肝臓の酵素もそうですけれども、甲状腺ホルモンに関しても代謝の亢進によるというようなつけ加えをしていただけると、山本先生の疑問に答えられるのではないかと思います。

そのほか追加の試験の部分、その他の試験の部分でコメント、質問等ありますでしょうか。大丈夫でしょうか。

そうしましたら、最後の食品健康影響評価をお願いいたします。

○藤井専門職

57ページから食品健康影響評価になります。

初めに、この部分について豊田先生から57ページの35行目、表48の部分を網掛けにしておりますが、表47がありませんというコメントをいただいております。当初お送りしたものの事務局案が間違っておりましたが、今回、先ほどのその他の試験の部分で表47を追加いたしましたので、食品健康影響評価の部分については修正なくこのままとしております。

まず4行目でございますが、ラットを用いた動物体内運命試験の結果でございますが、投与後0.5～4時間でT_{max}に達し、T_{1/2}は3.29～89.8時間であった。吸収率は低用量で少なくとも99.4%、高用量で少なくとも95.8%であり、投与後24時間にほとんどの放射能は尿中に排泄された。臓器及び組織中残留放射能濃度は投与72時間後で肝臓及び腎臓で高かった。尿、糞及び胆汁中の成分として未変化のフルピリミンのほか、代謝物A、B、C、D、E、F、G、H、J、K及びLが認められました。組織中には代謝物A及びFが認められました。

11行目、畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、可食部における主な成分は未変化のフルピリミンであり、10%TRRを超える代謝物としてC/D及びDが認められました。

14行目、植物体内運命試験でございますが、主要成分は未変化のフルピリミンで10%TRRを超える代謝物としてAが認められております。

16行目、フルピリミン及び代謝物Aを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、フル

ピリミンの最大残留値は最終散布21日後に収穫した玄米の0.41 mg/kgでございました。代謝物Aは同じく最終散布21日後に収穫した玄米の0.12 mg/kgでございました。

19行目、フルピリミン、代謝物A及びDを分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果でございますが、予想飼料負荷量におけるフルピリミン及び代謝物Dの最大残留値は、それぞれ産卵鶏における0.070、これは肝臓でございます。及び泌乳牛における腎臓での0.015 µg/gでございました。

23行目、各種毒性試験結果からフルピリミン投与による影響は主に肝臓、これは小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞壊死及び甲状腺、ラットにおけるろ胞上皮細胞肥大等に認められました。催奇形性及び遺伝毒性は認められませんでした。

26行目、発がん性試験においてラットの雌雄で肝細胞腺腫及び癌並びに甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の、マウスの雄で肝細胞腺腫及び癌並びに雌で肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められましたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものと考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられました。

30行目、ラットを用いた2世代繁殖試験において産児数の低下等が認められました。

31行目から暴露評価対象物質について記載をしておりますが、植物体内運命試験及び畜産動物を用いた動物体内運命試験において代謝物A、C/D及びDが10%TRRを超えて認められましたが、いずれの代謝物もラットで検出されていること、また、代謝物Aについては水稻の可食部での検出量が非常に小さかったこと等から農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をフルピリミン（親化合物のみ）と設定いたしました。

58ページに移っていただいて2行目からでございます。ADIでございますが、ラットを用いた発がん性試験の1.12 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.011 mg/kg体重/日をADIと設定いたしました。

また、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値ですが、ウサギを用いた発生毒性試験の8 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.08 mg/kg体重を急性参照用量と設定いたしております。

食品健康影響評価については以上でございます。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

57ページ、表48に関しては表を追加されていますので、豊田先生よろしいですね。

それと、この部分に関しては特に委員の先生からコメントはなかったのですが、追加で疑問点ですとか質問、コメント等ありますでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたらまとめに入りたいと思います。

本日の審議を踏まえまして、フルピリミンの一日許容摂取量につきましては、ラットを用いた2年間発がん性試験の無毒性量である1.12 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.011 mg/kg体重/日、また、急性参照用量につきましては、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である8 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.08 mg/kg体重としたいと思

ますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について事務局より説明をお願いします。

○横山課長補佐

先ほど1点、マウスの発がん性試験の統計検定の手法を確認するというものがありましたので、そちらを確認させていただきます。

念のためなのですが、47ページ、48ページの腫瘍性病変の発生なのですが、仮に今、肝細胞腺腫+癌で有意差があるというもののなのですが、仮に両方ともPetoの検定で群間のもが仮にやっていたかとして、最高用量だけ発生頻度が増加したという今の評価書の記載ぶりはそのままよろしいかどうか。念のため。

それか統計手法を確認してから判断するというのであれば、そのように承ってまず確認いたしますが、もし統計検定だけでも、なぜPetoの検定をやったかという1,000 ppmで死亡率が高かったからやったという説明なのですが、仮にPeto検定の傾向検定の有意差だけの場合でも発生頻度から見て最高用量だけ投与の影響としてもよろしいかどうか。書きぶりですが、御意見いただけましたら。

○林専門委員

傾向検定だけだったらどこからという情報はありません。だから、これがもし、この検定方法が本当に対照群との比較検定をやっているのであれば、文章はこのままでいいと思います。

48ページの表の一番下の行の24というところに#が2つついていますね。これが要するにPetoでp値が0.01以下であったという、要するにこの群全体を見たときに傾向検定で有意であったということを示しているのです、この1点だけというのは恐らく違う検定のはずです。だから群間比較の検定がやってあるはずなので、それがやってあればこの記載のとおりで構わないと思います。

○横山課長補佐

そうしましたら統計検定の結果を確認いたしまして、書きぶりは適宜修正するというところで、その上で先ほどのその他の試験のところの酵素誘導の記載ぶりも修正がありますので、評価書につきましては一旦修正した上で、もう一度先生方に御確認をお願いできればと思います。

○浅野座長

では、そのようによろしく願いいたします。

○森田専門委員

1点だけ追加で、61ページの表49のARFDに関する内容のところですがけれども、2世代繁殖試験の原始卵胞数も。

○横山課長補佐

はい、削除します。

○山本専門委員

ついでに表48の2世代繁殖試験のところにも原始卵胞数減少が書いてありますけれども、あえて書くことはないのではないかな。だめかな。本文の表には入っているけれども、ここに抜き出さなければいけないですか。幾分私はこのデータはうーんという感じがあるので、ここに書くのはうーんです。

○横山課長補佐

繁殖能に対する影響として、代表的なものとして産児数減少等にしておけばよろしいですか。

○山本専門委員

はい。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○浅野座長

ほかいかがでしょうか。ほかに御意見等ありませんか。

以上でよろしいですか。

ほかに事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

それでは、日程でございます。

本部会につきましては、年度内今回が最後でございました。また4月1日に改選があるということで、このメンバーでの部会は最後になるかと思えます。先生方どうもありがとうございました。

今後の部会の日程については、また改めて御連絡させていただきたいと思えます。

幹事会につきましては3月19日、月曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。ありがとうございました。

○浅野座長

ほかに何かございますでしょうか。ございませでしたら、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。

以上