

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第52回会合議事録

1. 日時 平成28年2月3日（水） 14:00～16:24

2. 場所 食品安全委員会大会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- (1) 農薬（フェナザキン）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）

上路座長、赤池座長代理、相磯専門委員、浅野専門委員、篠原専門委員、
清家専門委員、林専門委員、平塚専門委員、若栗専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、吉田委員

（事務局）

関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、濱砂専門官、
清水技術参与、賀登係長、齋藤係長、小牟田専門職、山原専門職、小田嶋係員、
楠井係員

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 フェナザキン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

資料4 スピロテトラマト農薬評価書（案）（抜粋）（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第52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9名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を上路座長にお願いいたします。

○上路座長

今年初めての部会だと思えます。お久しぶりでございます。

それでは、議事に入りたいと思えます。本日の議題は、農薬フェナザキンの食品健康影響評価です。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、よろしく申し上げます。

事務局のほうから、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 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 フェナザキン農薬評価書案（案）

資料3 論点整理ペーパー

資料4 スピロテトラマト農薬評価書（案）（抜粋）

を用意させていただいています。

こちらにつきましては、幹事会で少し議論がありましたので、その点を御報告させていただきたいと考えております。

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

○上路座長

続きまして、事務局のほうから「食品安全委員会における調査審議方法等について」ということで、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。

以上です。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、今、事務局のほうからお話がありましたけれども、確認書について相違はございませんね。

（「はい」と声あり）

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、早速ですけれども、フェナザキンの食品健康影響評価について、審議に入りたいと思います。経緯も含めまして、事務局のほうから御説明をいただきますようお願いいたします。

○齋藤係長

それでは、資料2をお願いいたします。フェナザキンでございます。

資料の3ページ、審議の経緯でございますけれども、2015年11月にインポートトレランス設定の要請に関しまして、厚生労働大臣から評価依頼がなされたものでございます。

6ページ、24行目、6. 構造式に記載のとおりとなっております、フェナザキンはキナゾリン系の殺虫・殺ダニ剤でございます。ミトコンドリア呼吸鎖電子伝達系の阻害により殺虫効果を示すと考えられております。国内での農薬登録はなされておられません。今回、インポートトレランス設定の要請に関して評価がなされたものでございます。

7ページ、1. 動物体内運命試験でございます。

8行目、山崎先生から全体を通しまして、特段の意見はない旨、コメントをいただいております。

9行目以降、動物体内運命試験のラットの結果でございます。

21行目の①吸収率でございますけれども、尿中及び糞中排泄試験における尿中の放射能から、吸収率は投与後24時間で少なくとも9.20%とさせていただいております。このことに関しまして、平塚先生からその根拠を御教示くださいというコメントをいただいております。

10ページを御参照いただければと思います。10ページの表4でございますけれども、尿中及び糞中の排泄率でございます、0～24時間の中で尿中排泄率が最小の値を示しました30 mg投与群の9.20を採用させていただいておりますけれども、試験といたしましては168時間まで実施されているということ等がございますので、より適切な値等がございましたら、御教示のほどをお願いいたします。

8ページ、②分布の試験でございます。

5行目、脂肪及び卵巣でやや高い放射能濃度が認められたという結果でございます。篠原先生から6行目でございますけれども、その他の臓器においてはという御追記をいただいております。残留放射能の分布に性別、投与量、投与方法の違いによる顕著な差は認められなかったという結果でございます。

10行目の表2でございますけれども、篠原先生より肝臓の「臓」の御追記をいただいております。

13行目から③代謝でございます。

17行目、尿中の代謝物につきまして、未変化のフェナザキンは認められず、主な代謝物として、M2が認められております。このことにつきまして、9ページに先生方からコメントをいただいております。

平塚先生のコメントの(1)といたしまして、M2の生成に関しまして、抄録におきまし

て、エーテル結合の開裂が吸収後に代謝された結果か、若しくは吸収前に加水分解された結果かどうか判断できなかつたとされていることに関しまして、吸収前に加水分解された結果とは、どのような代謝経路、メカニズムを想定しているのかというコメントをいただいております。先ほど親委員の先生から、初回通過の際に消化管で切れる可能性と肝臓で切れる可能性があり、どちらか区別が難しいのではないかとといったようなコメントを頂戴いたしました。

平塚先生からのコメントの(2)でございます。M2への代謝中間体として予想される化合物、代謝物M8は尿中代謝物として検出されなかつたのか。検出されなかつたとすると、その理由について御質問をいただいております。このことに関しまして、篠原先生からもコメントをいただいております。M2とともに生成すると考えられるM8が検出されていない。さらに代謝を受けるか、未同定の複合体に含まれているのかというコメントをいただいております。

平塚先生のコメントの(3)といたしまして、表3の欄外b、cについて未同定NN-2及びNN-3複合体に関しまして、代謝物の混合体という意味かどうか。そうでないとすると、どのような複合体あるいは複合体構造を推定しているのかという御質問をいただきました。この点に関しまして、申請者へ確認中ではございましたけれども、申請者からは現在対応中で本日までの回答が難しいという連絡をいただいております。

10ページ、2行目から④排泄の試験でございます。こちらにおきまして、結果でございますが、主に糞中に排泄されたというような結果でございました。

動物代謝につきましては以上でございます。

○上路座長

ありがとうございます。

全体を通してですけれども、今回のこの剤につきまして、質問事項を申請者のほうへ出しても十分な回答がまだ得られておりません。直ちに申請者から来るような状況にはなっていないというのが事実だと思います。そういうこともありますので、今、得られているものでオーケーなのかオーケーでないのか、あるいはこちらから質問を出しても、それに対して具体的にきちんとした回答が得られるかどうかは、非常に難しいという点も危惧されます。ですから、できるだけ質問を出す上で、具体的にここがわからないというような形で出していかななくてはいけないのではないかと思います。ちょっとしたコメントですけれども、それをあらかじめお話ししておきます。

7ページ、平塚先生から御質問がありました。

○林専門委員

座長、すみません。その前にこの剤自身のことなのですけれども、6ページのCAS番号は合っていますか。普通、CAS番号の一番最後の1桁はチェックディジットなのですね。その次は2桁のはずです。これは今3桁になっているというのは、ひょっとして私が見ているのが古いのかも知れないですけれども、通常は1桁、2桁、それから、その上は今フ

リーで増えていくというような構造になっているはずなのですが、抄録のほうにもこれと同じように089になっているのですが、これで計算すると8というチェックディジットとは合わない。

○吉田委員

EPAの資料ですと、最初の6つは同じで、次は違っていきまして、09-8です。8が1つ余計に入っています。

○林専門委員

計算してみます。

○上路座長

お願いします。非常に疑念の目を見ながら、やっていかななくてはいけないような気がいたします。ありがとうございました。

7ページの吸収率のところですが、9.20は事務局のほうから、10ページの表8の0～24時間の数字を使ったということです。平塚先生、これでいかかでしょうか。

○平塚専門委員

まず感想として、もちろん尿中ということなのですが、非常に吸収率が低いということが懸念されて、農薬抄録の187ページの表2を御覧いただきたいのですが、まずここで1つわからなくなったのは、尿排泄が%TARではなくて、TRRで記載されているところが1つありました。

それと、EPAの11ページの吸収、分布、代謝、排泄、ADMEの4-2の記載で、これは1 mg/kg投与ということなのかと思うのですが、48時間で雄の吸収率が65%という数値が記載されていると思います。

○上路座長

EPAの何ページですか。

○平塚専門委員

11/45ページです。そういうことで、このデータそのものについて疑念を持ったということです。確かに今、御説明いただきましたように、10ページの値を見れば、30 mg/kg体重/日、単回経口投与での0～24時間での吸収率は9.20%TARということ。この数値そのものには、ここに記載されている値で問題はないと思いますが、そういったところからお伺いを立てたということになります。

先ほども御指摘をいただいた、まず、なぜ30 mg/kgという高投与量の低い吸収率をここに記載していたのか。だとすれば、抄録の中に30 mgの高投与量における24時間における吸収率と書かないと、低用量だと吸収率はもっと高いわけですから、非常にわかりづらい。これは確認なのですが、吸収率の記載は、条件の中で最も吸収率の高いところを記載するのか。あるいは低い値なのかという、そのあたりは確認をさせていただきたいです。書きぶりということです。

○横山課長補佐

書きぶりですけれども、「少なくとも」とさせていただいているので、低いほうから書くということです。ただ、今回、先生の御指摘どおり、低用量と高用量を一緒にしてしまいましたが、低用量と高用量で結果が違えば低用量ではいくら、高用量ではいくらと書き分けている例がございまして、このケースについては事務局のまとめ方が乱暴であったなと思います。そこは分けて書いて、さらに一番低いところをとって、それぞれ「少なくとも」と記載させていただくというのが、まずは修正案としてあると思います。その上で、24時間をとっていますけれども、168時間まで考慮したほうがよいという御指示をいただきましたら、そのようにしたいなと思います。

○平塚専門委員

その点についてはわかりました。「少なくとも」ということで私も理解はしていたつもりなのですが、今、申し上げたように、何か申し合わせがあったかなということを改めてお伺いさせていただきました。

○上路座長

では、今の線で事務局のほうで直していただいて、このまとめ方を整理していただくということでよろしいですね。

○平塚専門委員

それで抄録の187ページの尿排泄%TRRという、これはTARの誤りかどうか。このデータをもとに表10が作られていると思うのですが、これは申請者に確認しないと基本的にはわからないということになるわけでしょうか。187ページの表2、経口投与後の¹⁴Cバランス単回経口の高用量、尿排泄%TRR。

○横山課長補佐

すみません。こちらは報告書で確認させていただきます。

○平塚専門委員

この点に関しては以上です。

○上路座長

ありがとうございます。いろいろ出てくると思います。

そこはいいとして、その次の8ページ、篠原先生から御修正をいただきましたが、篠原先生、よろしいですか。

○篠原専門委員

はい。

○上路座長

その次に9ページのボックスは平塚先生からいただきましたことに関しまして、まず一番目のいわゆるフェナザキンのエーテル結合の開裂、ここに関して親委員の先生からのコメントがありましたけれども、これに対してはいかがでしょうか。平塚先生。

○平塚専門委員

消化管における代謝のファーストパスは、消化管並びにむしろ肝臓が大きいと思うので

すが、基質によって当然違ってくるといのはよく知られていることですので、親委員の先生からの御指摘はそのとおりかと思えます。ただ、これをここに書かせていただいた理由は、1つは吸収率が非常に低いということに対しての疑念。なぜ低いのだろうかということ。

また、198ページの結論のところに書かれていた申請者の考察ですけれども、吸収前と吸収後という書きぶりをしています。ですから、そのあたりをどう考えているのかなということで、お伺いをさせていただいたということです。吸収前に加水分解されたというところの真意といえますか、そこについてお伺いしたかったということです。冒頭、御説明いただいた消化管と肝臓のどちらかというのは、回答をいただくのは非常に難しいことになるのかなと思えます。ということで、納得しています。

○上路座長

わかりました。2番目のところは不思議なことなので、2番目あるいは3番目ということで想定される代謝物が片側からしか出てこない。なぜ片側は出なかったのか、本当に分析がうまくいっていたのかという疑問があります。これは篠原先生からも御指摘がありますので、分析に対する質問をさせていただくということと、(3)の表3の下のほうに書いてあるNN-2あるいはNN-3という複合体。

もう一つ、M12という植物代謝で10%を超えているものがありまして、これが暴露評価対象物質になっています。これは二量体という表現で出されているのですけれども、それを暴露評価対象物質に入れるのかどうかというので、今、悩んでいるのです。それがもし動物代謝でできてくれば問題ないのですけれども、そのM12というものが動物で検出されてきているのかどうかを確認していただきたいです。そうすれば、最後の健康影響評価がすんなりいくものですから。そこをに加えていただけますでしょうか。

今、平塚先生のところから未同定の複合体というのがNN-2とNN-3と出ていますけれども、それに加えてM12、二量体というものが動物でできてきているのかどうか。あるいはそれが脂溶性がすごく高くて吸収されないのかとか、そういうコメントがついてくるのかどうかというのが多分、今の吸収率などにも引っかかってくるのかなという気もしましたので、そこはしつこいのですけれども、聞いてください。お願いします。

何かコメントはありますか。

○平塚専門委員

M12は、どういうふうに関連されているのですか。

○上路座長

わかりません。ただ、EPAでは構造式はちゃんと出ていますし、ちゃんと同定はされているみたいです。ただし、9ページのNN-1という極性が低いものなど、もしかしたら、この中に入っているのかもしれませんが、ちょっとわかりません。非常に不消化の状態なのですけれども、そんなことも含めて、お尋ねください。

○横山課長補佐

今、植物代謝試験を確認したのですけれども、ダイマーであるM12はLC/MSで見ているみたいですよ。

○上路座長

LC/MSで見られるのですか。

○横山課長補佐

抄録には書いてあります。

○上路座長

すみません、そこまで見ませんでした。ありがとうございます。

○清家専門委員

その部分は今ちょうど開けていて、抄録の253ページに書かれているのですけれども、M44と書かれていたので、その判別が難しいです。

○上路座長

この構造ですね。

○清家専門委員

M44という表示がM12だったら確実にダイマーの話でするすると行くのですけれども、ここではM44と書かれていたので自信がないです。

○横山課長補佐

この抄録のM44は評価書でM12と呼ばせてもらっていますので、そこは大丈夫です。

○上路座長

でも、分子量は612だから、それほど大きくはないですよ。

○堀部課長補佐

分子量は抄録だと612と書いてあります。

○上路座長

これを信用すれば612ですね。ほかについていないから、そのくらいでしょうね。そこは今の代謝のところの質問を申請者に出してください。お願いします。

○横山課長補佐

平塚先生からいただいていたM2の片割れのM8がどこに行ってしまったかというようなこととあわせて、あと未同定のものですね。NN-1、NN-2、NN-3というのがあるのだけれども、この中にダイマーが入っているかどうかも含めて、これが代謝物というものがわかる範囲で説明をしてもらおうということですね。

○上路座長

そういうことです。お願いします。

ほかに動物のところでは何か御質問はありますか。

○平塚専門委員

1つコメントなのですが、今、LC/MSが使われてダイマーが同定されているというお話だったので、確かに文章の中にはLC/MSが使われてはいるのですが、特にこの尿中代謝物

の分析については、単離して、きちんとスペクト分析によって同定しているというのはすばらしいことだと思います。ただ、LC/MSを使って分子量から代謝物を推定し、キャラクタリゼーションをするという方法が簡便で一般的です。ところが、報告書を読んでいるとそういったデータがないようなので、この複合体が混合物なのか、まさに今、御指摘があったダイマーなのか、そのへんが非常にわかりづらい書きぶりになっているという印象を受けました。

以上です。

○上路座長

とにかく申請者には、毒性のほうもそうなのでしょうけれども、代謝についても出てきた抄録も不完全だし、不信感を持っているということを伝えておいてください。お願いします。

それでは、植物のほうをお願いします。

○齋藤係長

10ページ、11行目から2. 植物体内運命試験の結果でございます。

(1) ぶどうの試験でございます。

結果は11ページの2行目でございます。主要成分は未変化のフェナザキンでございますが、複数の代謝物が認められておりますけれども、いずれも10%TRR未満でございました。

9行目、枝茎葉処理においてと上路先生に御修正をいただいております。茎葉からは放射能は検出されておりますが、果実からはほとんど検出されなかったという結果でございました。

12ページ、5行目から(2) りんごを用いた試験でございます。

6行目、りんごの品種名につきまして、上路先生、清家先生から御修正をいただいております。

9行目、10行目、果実の収穫の時期でございますけれども、上路先生から一部削除をいただいております。

結果でございますが、15行目、果肉中に未変化のフェナザキンは認められず、複数の未同定代謝物が認められたが、いずれも3%TRR以下でございました。果皮中における主要成分は未変化のフェナザキンで、代謝物M3等が認められておりますけれども、いずれも5%TRR以下でございました。

27行目から(3) オレンジの試験でございます。品種名バレンシアオレンジにしまして、13ページ、上路先生から品種名かどうか確認してくださいというコメントをいただきまして、オレンジの品種とされておりましたので、その旨を御報告いたします。

7～8行目、上路先生から平均を御追記いただいております。

結果につきましては、果実中の主要成分は未変化のフェナザキンで、ほかの代謝物といたしまして、M13が認められたというような結果でございました。

19行目から(4) とうもろこしの試験でございます。

結果につきまして、26行目、穀粒における結果につきましては、主要成分は未変化のフェナザキンでございまして、代謝物としてフェナザキンの二量体であるM12のほか、複数の代謝物が認められておりますが、いずれも10%TRR未満でございました。

30行目、茎葉におきまして、主要成分は未変化のフェナザキンでございまして、10%TRRを超える代謝物といたしまして、M12が19.8～54.3%TRR認められております。

32行目、茎葉におきまして、光により代謝物M12が生成され则认为られております。

14ページ、11行目から、植物における代謝経路のまとめでございますけれども、一部、上路先生より御修正をいただいております。

15ページ、2行目から（1）好氣的土壤中運命試験①でございまして。結果でございますが、数種の分解物が認められておりますが、10%TARを超えるものはございませんでした。処理0～56日の結果から算出されましたフェナザキンの推定半減期は58日、処理84～365日の結果から算出されました推定半減期は163日でございました。

14行目から（2）好氣的土壤中運命試験②でございまして。

15行目、シルト質壤土の採取地でございましてけれども、上路先生、清家先生よりドイツと御修正をいただいております。推定半減期につきましては、表10に記載のとおりとなっております。

認められた分解物でございましてけれども、23行目、分解物M5、M1等、多数の分解物が同定されておりますが、10%TARを超えるものはございませんでした。

31行目から（3）好氣的/嫌氣的土壤中運命試験でございまして。砂壤土の採取地は不明であったという旨、上路先生に御修正をいただいております。

34行目に記載がございましてとあり、湛水して試験が実施されているということで、先ほど上路先生のほうから、好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験と修正するように御指摘をいただいております。

結果でございますが、16ページの1行目から、嫌氣的期間中、好氣的期間中に生成した微量の分解物に変化はございませんでした。推定半減期は155日と算出されております。

6行目から（4）土壤表面光分解試験でございまして。結果につきまして、11行目、フェナザキンの推定半減期は14.3日と算出されております。

17行目から（1）加水分解試験①でございまして。

18行目、清家先生から、検体の添加量の追記をいただいております。

結果でございますが、21行目、フェナザキンの推定半減期はpH 5、7及び9の各滅菌緩衝液でそれぞれ9.6、130及び219日と算出されております。

26行目から（2）加水分解試験②でございまして。結果につきまして、推定半減期は17ページの表12に記載のとおりとなっております。表中、清家先生からpHの修正をいただいております。

5行目から（3）水中光分解試験でございまして。

7行目、試験条件の温度を上路先生に御追記いただいております。結果につきまして、

推定半減期は15日と算出されております。

12行目から5. 土壌残留試験でございますが、参照した資料に記載はございませんでした。

15行目6. 作物残留試験でございます。

結果につきましては19行目、最大残留値は散布7日後に収穫した茶(荒茶)の4.97 mg/kg ございました。

植物、環境につきましては以上でございます。

○上路座長

ありがとうございます。

植物及び環境のところについて、清家先生から何か追加のコメントはございますでしょうか。

○清家専門委員

先ほども話が出ましたけれども、ダイマーが気になったくらいで、基本的には、ほかの数字とかは特段気になったところはありませんでした。

○上路座長

ほかに動物体内運命試験を通しまして、ここまででよろしいですか。

○平塚専門委員

しつこくてすみません。先ほど消化管での代謝というお話を親委員の先生にいただいたわけですが、それはそのとおりだという点では変更ないのですが、しかしながら、糞中の代謝物の種類とその構造の点で疑問が残ります。すなわち申請者らは、尿中と糞中の主要代謝物について示していますが、私が評価書9ページの(2)のコメントでも尋ねたように、親化合物の構造中のエーテル結合が切れるということはM8とM2の両方の代謝物が生成するはずで、そうしますと、もし消化管で生成すれば、糞中で両方の代謝物が検出されるはずで、そのへんの整合性がついていないのが疑問点の一つでした。

もう一つは、先ほど加水分解試験についての御説明をいただいたのですが、(1)と(2)のコメントで親化合物の構造中のエーテル結合が切れるメカニズムを問いかけたのは、親化合物の構造中のエーテル結合が酸化的に切れてアルデヒドとキナゾリンのアルコール体ができるのか。あるいは加水分解ということであるならば、エーテル結合の加水分解に関するエビデンスが文献情報としてあるのかといったところも実は問い合わせたかったということです。きちんと最初に御説明できなくてすみません。

結論というか、私が疑問に思った3点のコメントは、消化管での代謝を説明するにしても、データとしてはかなり不足ですねと。その考察について、やはりもう少し説明していただきたいという意味を込めて出しました。

以上です。

○上路座長

ありがとうございます。抄録にそれなりの考察が欲しいということですね。

○平塚専門委員

彼らは吸収前に加水分解を受けたのか、あるいは吸収後かというふうに書いているのですが、その意味をもうちょっとわかりやすく書いてほしい。そこは非常に曖昧というか、理解しづらい。そういった意味で、もう少しきちんと考察を書いていただければと思います。

○上路座長

願わくは。

○平塚専門委員

願わくは、です。

○上路座長

ということでございます。お願いします。

それでは、環境のところまでは終わりになったということになります。

次に、17ページの急性毒性からお願いします。

○齋藤係長

17ページの23行目から毒性試験でございます。一般薬理試験につきましては、参照した資料に記載がございませんでした。

27行目8. 急性毒性試験でございます。結果につきまして、18ページの表中に記載のとおりでございます。ラットを用いました経口投与におきますLD₅₀値が雄で134、雌で138でございます。症状といたしましては、自発運動の抑制、円背位等が最低用量から雌雄とも認められております。

1行目下の相磯先生からのコメントでございますけれども、後肢麻痺が認められているということで、こちらもARfDのエンドポイントになるのではないかというコメントをいただいております。

37ページのARfDのエンドポイントの取りまとめの表を御参照いただければと思います。37ページの表28といたしまして、こちらの試験はARfDのエンドポイントとして挙げているところがございますけれども、症状に関しまして、当初は「等」でくくっておりましたが、相磯先生に御指摘をいただきましたので、関連する所見を具体的に書き出すように修正をさせていただいております。

18ページにお戻りいただければと思います。3行目から(2)急性神経毒性試験(ラット)でございます。こちらに関しまして、19ページでございますけれども、【事務局より】といたしまして、130 mg投与群の雄における自発運動量及び自発運動時間の減少が認められたということに関しまして、一般状態の悪化による変化との区別が難しいと考えまして、明らかな急性試験毒性は認められなかったといたしまして、先生方に御検討をお願いしていたものでございます。先生方から、一般毒性の可能性が高いとする御意見をいただいております。また、相磯先生からは「明らかな」を削除してもよいのではないかというようなコメントをいただいております。

このことに関しまして、18ページに一度お戻りいただければと思いますが、先ほど親委員の先生から、急性毒性の経口投与の試験におきまして、雌では50 mg投与群以上で後肢麻痺等、種々の影響が認められているということから、そのことも鑑みまして、ここの急性神経毒性試験は認められないと記載していかどうか御検討のほどをいただければと考えております。

19ページの相磯先生からのコメントでございますけれども、表中の「脱水症」となっていた部分を「脱水」と御修正をいただいております。

19ページの3行目から9. 皮膚感作性試験でございます。モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されておきまして、皮膚感作性は陰性でございます。

急性毒性につきましては以上でございます。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、17ページの急性毒性のところからです。次のページの表13のところですが、相磯先生からコメントをいただきまして、Fischerの経口試験で100 mg (雄)と50 mg (雌)というところで、ARfDのエンドポイントになるのではないかという御指摘です。それに関しまして、表37にそれを加えたという回答がありました。相磯先生、これでよろしいですか。

○相磯専門委員

ありがとうございます。

○上路座長

その次の急性神経毒性のところでございます。11行目の「明らかな急性神経毒性は認められなかった」の「明らかな」を相磯先生から削除という形でございます。赤池先生、ここに関する事と、先ほど親委員の先生から、急性毒性の雌の50でいろいろな症状が出てきているので、これは急性神経毒性と言えるのではなからうかというようなコメントの回答も含めてお願いします。

○赤池座長代理

まず、先ほどの18ページの(2)急性神経毒性試験(ラット)自体で見ますと、こちらの所見は急性神経毒性と捉える必要はないと。これはほかの先生方の御意見もそうですが、その点は問題ないと思います。

1つは、18ページの上のほうになりますけれども、急性毒性試験です。こちらで神経毒性をかなり疑わせる所見が出ております。運動失調ですとか後肢麻痺といったようなものは神経毒性の可能性はあるのではないかと。一般毒性よりはかなりきつい所見だろうと思っております。ただ、問題は(2)急性神経毒性試験(ラット)にそれを書き込めるかどうかという問題で、異なる試験であるということ。同じラットですけれども、(1)のほうはFischer系のラットで、(2)はSD系のラットを使っているということで系統が違いますので、(1)急性毒性試験の内容を(2)の中にまで盛り込んで書くというのは難しいのかなと考えま

す。

ですから、少なくとも（２）については、急性神経毒性は認められなかった。ただ、やはり（１）でこういった所見が出ているということもありますし、確実にここに出ている所見でも神経毒性が全くないとまで断言するというのは難しいかなと思いますので、私は「明らかな」という言葉は残しておいたほうがよろしいかなと思います。

（１）の所見について、もし神経毒性のことを何か考えるとすれば、それは（１）の試験のほうに少し何か追記の形で入れるかということは考える必要があるかもしれません。そういうふうに考えますが、毒性の先生方はいかがでしょう。

○上路座長

相磯先生。

○相磯専門委員

赤池先生の御意見で了承いたしました。「明らかな」は残しておく。

○上路座長

多分、吉田先生のコメントではないかと思います。赤池先生の御説明でいいですか。

○吉田委員

はい。

○上路座長

それでは、18ページの急性神経毒性は「明らかな急性毒性はなし」ということで残しておいていただきたいということでございます。全体に19ページの事務局からに対する質問等も含めまして、ここに対して相磯先生、いいですか。コメントに対して、全部答えましたでしょうか。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。

それでは、その次に19ページの亜急性毒性のほうをお願いいたします。

○齋藤係長

19ページの8行目から10. 亜急性毒性試験の結果でございます。

9行目から、ラットを用いました試験の1本目の結果でございます。

15行目、相磯先生から「以上」を削除いただいております。また、肝臓に関する酵素名につきまして、フルネームで記述をしたほうがよいということで御修正をいただいております。

回復期間終了後には回復傾向が認められたということをお追記いただいております。それにあわせて、3～4行目も御修正をいただいたものでございます。こちらの記載でございますけれども、回復期間終了後としているところは「終了時」と、差し支えなければ、そのように修正をさせていただければと考えております。

8行目下のボックス内、相磯先生からのコメントでございます。2つ目のポツといたしまして、明らかな毒性影響と考えるのは体重増加抑制が見られる30 mg投与群だけと判断します。10 mg投与群で認められました変化については、病理組織学的所見がない。回復群で回復していること等から適応性の変化ではないか。適応性変化の取り扱いが調査会の判断に従いますというコメントをいただいております。

申請者への質問といたしまして、本試験は強制経口投与で実施されておりますけれども、懸濁にアカシア溶液を選択した理由、動物に対する影響もあわせて説明が欲しいというコメントをいただいております。このことについて申請者へ確認中でしたが、本日までの回答が難しかったという状況でございます。

結果につきましては、表15に記載のとおりとなっております。雄の30 mg投与群におきまして、体重の増加抑制が投与1週以降に認められております。

11行目下の【事務局より】でございますけれども、その程度につきましては、僅かではないかと考えまして、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたけれども、先生方へ御検討をお願いしておりました。

21ページ、先生方からのコメントでございますけれども、ARfDのエンドポイントの対象としなくてよいという回答をいただいております。

2行目から、ラットを用いました2つ目の試験でございます。10～12行目に関しまして、相磯先生から肝臓に關します酵素名につきまして、フルネームで記載したほうがよいという御修正をいただいております。先ほど親委員の先生から、11行目のBNZにつきましては、ベンツフェタミンでないかという御指摘を頂戴いたしました。

16行目の事務局修正で削除している箇所に関しましては、誤記でございましたので、修正をさせていただきました。

19行目下、相磯先生からのコメントでございます。2つ目のポツといたしまして、450 ppm投与群の雄のALT、AST、LDH、BUNの統計学的高値は無視できない毒性影響と判断しますというコメントをいただいております。21ページ、22ページにかけまして、表17に御追記をいただいております。

450 ppm雌雄で減少している項目がいくつかございますけれども、こちらは体重減少が影響している可能性が考えられるのではないかとコメントをいただいております。

22ページ、2行目からハムスターの試験でございます。

7行目、8行目、こちらは相磯先生からフルネームで記載するようにということで御修正をいただいております。

結果でございますが、表18のとおりとなっております。先ほど親委員の先生から確認をしてほしいという事項がございまして、恐れ入りますが、抄録の38ページを御参照いただければと思います。抄録の38ページにおきまして、臓器重量のところでございます。雌の卵巣と子宮につきまして、一番右のカラムの100 ppm投与群でございますけれども、絶対重量がともに低下しているという結果でございます。雄の投与群、雄の精巣につきまして、

精巣の絶対重量の低下が認められておりました、こちらは毒性影響として挙げているということから、雌の卵巣、子宮についても毒性影響として取り上げたほうが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。

もう一点が、39ページの所見を御覧いただければと思います。雄の所見といたしまして、精巣萎縮、精子形成低下が認められております。こちらの発生頻度でございますけれども、こちらは75 mgから影響としているところでございますけれども、この所見が同一の個体かどうか確かめたほうがよいという御指摘をいただきました。25 mg投与群におきまして、もし違った個体ですと4例になるということをお懸念いただいたものと考えておりますけれども、先ほど報告書を確認したところ、同一の個体の所見を振り分けたというものでございました。

それでは、評価書にお戻りいただければと思います。23ページの4行目から(4)90日間亜急性毒性試験(イヌ)でございます。結果につきましては、13行目の表19に記載のとおりでございます。こちらに関しまして、15 mg投与群におきまして消瘦が認められているということですが、こちらは先ほど親委員の先生から、体重の増加抑制の程度が10%程度と余り強くないということから、消瘦を影響ととるかどうかは検討したほうがいいのではないかという御指摘をいただきました。報告書のほうで例数を確認いたしました。報告書では、**thinner**と書いてありまして、特段、例数の記載等はございませんでしたので、差し支えないようでしたら、こちらを削除させていただければと考えております。

16行目から(5)21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)でございます。結果につきまして、21行目、いずれの投与群におきましても、検体投与による影響は認められなかったということから、無毒性は雌雄とも本試験の最高用量1,000 mg/kg体重/日であると考えられております。

亜急性毒性につきましては以上でございます。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、19ページの最初のラットの90日間の試験でございます。ここについて、相磯先生から修正等が出されてきました。問題なのは表15に書いてある10 mgのところですね。ここについて適応性変化ではないかということで、このところは毒性所見としてとらなくてもいいのではないかというお考えですか。

○相磯専門委員

この試験の評価書を見ますと、最初のほうに肝薬物代謝酵素誘導試験の結果が書いてあって、そこで回復傾向があると書いてあります。次に一般毒性所見が出ている。その所見は病理組織所見が副腎の臓器重量などは、回復期間を置くと回復してしまう。そういったものは適応性変化の中に含まれるのではないか。この評価書を見たときに、ふっと疑問が湧き起きている。そういったところを一応ここで検討して、本当に我々としてはこれを毒性所見として残すのか、削除して適応性変化として考えるべきものなのかをはっきり

させておいたほうが良いなと思って、こういう提案をしました。

その上の30のほうは体重増加抑制があるので、明らかに毒性影響としていいと思うのですけれども、10 mgの扱いが非常にこれから厄介になってくる。このごろ適応性変化の考え方について申請者のほうもジャブを出してきますので、こちらの考えておく必要があるかなと思っています。

○上路座長

ありがとうございます。

浅野先生、このところは何かありますでしょうか。

○浅野専門委員

適応性変化に関しては、今、相磯先生がおっしゃったとおりの意見を私も持っているのですけれども、これはルールとして絶対重量と比重量はともに有意差を持つところでは、毒性の範疇に入れているのだと思います。もちろん病理変化が生化学変化とあわせてあれば、完璧に毒性所見としていいと思うのですけれども、これは後に相磯先生が指摘されている長期の試験で、ALT、ASTも上がってきて有意差がある。つまり肝臓に対しては何らかの注意をしなければいけない影響があると総合的に判断すると、比重量、絶対重量がともに上がっているということは、これは毒性所見と入れて構わないのではないかと判断します。

○上路座長

ありがとうございます。

相磯先生、いかがでしょうか。

○相磯専門委員

私も、このところは非常に微妙なところだと思います。考え方はどちらに振ってもいいかなと思っています。

○上路座長

そうしますと、表15の記載はこのまま毒性所見として残しておくということになりますね。

○相磯専門委員

親委員の先生の御意見はいかがでしょう。

○吉田委員

私の懸念はどちらかという副腎のほうでして、今回、動態で脂肪に比較的高い蓄積がある。この試験は強制経口なので、あとは混餌なので、ひよっとしたら血中濃度の上がりというのは違うかもしれないと思っていたことが1つ。あとはこの剤でハムスターにもイヌにも共通に出てくるものとして、コレステロールの減少があります。私は動態はよくわからないので、できれば篠原先生や平塚先生に伺いたいのですが、これもひよっとしたら、このコレステロールの減少というのが、そういった本剤の何か脂質代謝というのを動かしている可能性はないのかなというところは気になりましたので、重量のところは先

生方に御判断を任せたいのですが、動態等を思いますと、表15に見られた所見を全部消し去ることは少し難しいのかなというように私は見ておりました。

○上路座長

ありがとうございます。

今の総合的に判断して、絶対重量、比重量という両方がそろえば、という幹事会の判断、これは今でも残っていますから、それを使うということが1つ。それと多分、代謝のところにも関係するのでしょうかけれどもということで、今、吉田先生からコメントがありました。ということになりますと、表15の10 mgのところは非常に難しい判断ですけれども、このまま毒性所見として残しておきたいということになるかと思えます。

○相磯専門委員

了解しました。副腎10 mgの臓器重量の増加は絶対重量、総対重量とも約10%で余り大きくないのですけれども、残しておきましょう。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。では、これで1つは終わりです。

その次の21ページのところです。

○相磯専門委員

あと、よろしいですか。酵素活性のところですけども、省略の名称、21ページの19行目からのボックスのところで、BNZ活性、7-ER活性、こういうふうに略しているものをそれぞれ申請者の抄録から拾い上げると、*p*-ニトロアニソール*O*-脱メチル化酵素活性、*N*-脱メチル化酵素活性、*O*-脱エチル化酵素活性と書いてあるのですが、この略語からこのフルネームが思い浮かばないのですけれども、こういう略称は普通使われているものでしょうか。もし使われているのだったら、このまま略称で書いてもいいと思うのですけれども、代謝の先生、これはどうでしょうか。それと、こういった酵素活性が実際に肝臓の中で、この剤は本当に中心に来て働くものかどうかというところの御意見をお伺いしたいです。

○上路座長

平塚先生、どうぞ。

○平塚専門委員

後者は、働くかどうかは難しくわかりませんが、一般に略称を使うときにはフルネームできちんと書いて、そして略称というのがマナーだと思うので、そうした方がよろしいのではないかと思います。

○相磯専門委員

調査会の評価書では略称で書いていて、後ろに略称の一覧として載せてあるので、事務局としてはそこで対応をとっているのかと思うのですけれども、この場合の取り扱いがそういう扱いでいいのかどうかというところです。

○平塚専門委員

随所に出てくるのであれば、当然、略称がきちんと明記されていれば、それを見れば何

であるかは対応できるので、それはそういう書きぶりでもいいのかなと。

○相磯専門委員

では、フルで書かなくてもいいですか。

○平塚専門委員

1か所しか出てこないというのであれば、そういう書きぶりもあるのかもわかりませんが、対応ができれば、私はよろしいと思います。

○上路座長

表記の方法ですね。表記の仕方が後ろにまとめてあればいいではないかということで事務局のほうはまとめたと思います。

○相磯専門委員

これは事務局に、ほかの剤の書きぶりもあわせて、統一してもらえればと思います。ただ、ここでぱっと見たときに、見慣れない言葉だなと思って戸惑ったものですから。

○平塚専門委員

ただ、ここで例えば、いくつか使われていますが、一般に代謝のペーパーでは、略語として今の記述があった上で一般に略される略語はありますので、それに準拠していただければ、特に代謝に関係している人でしたら、わかります。例えば、ALDHとかADHとか酵素の省略と同じと思います。これはP450の汎用基質なのですけれども、そういった観点から見る人が見れば、わかると。ただ、省略ですから、きちんとフルネームでどこかに記載しておくべきだろうと。後ろのところに書いておけばいいのかなと思います。

○上路座長

相磯先生は省略の仕方が間違っているという御意見ですか。

○相磯専門委員

そういう意味ではないですけれども、余りにも見慣れなくて、この省略からフルネームで抄録に書かれている言葉が連想できないので、こういう単語を使っていいのかどうかというのが気になったものですから。

○上路座長

わかりました。では、後は事務局に任せましょう。お願いします。

○相磯専門委員

それと、抄録の45ページを見ていただきたいのですけれども、肝臓のPNAの酵素活性です。雄は1、3、10、30 mg投与群で全て上がっていて、回復期は活性が認められていない、増加がないけれども、雌は30 mg/kg投与群で121%と上がっていて、それが回復期で112%、これを評価書のほうで回復傾向としているというところで、私も回復傾向という言葉でいいと思いますけれども、そこの確認です。完全に回復しているのではなくて、まだ少し活性は残っていると。

○上路座長

抄録では回復していると言っているけれども、45ページ。でも、これは雌でしょう。雄

は回復している。回復傾向という形でまとめていただいたので、これはこれでよろしいですね。ありがとうございます。

20ページのボックスの中に申請者への質問というので、アカシア溶液を選択した理由。懸濁にアカシア溶液を選択するということはあるのでしょうか。

○相磯専門委員

アカシア溶液は初めて耳にする言葉なので、本当にこういうものがどうなのかというのは、情報提供をしていただきたかったということです。あと、なぜこれは餌に何か直接混ぜ込んで投与しなかったのか。

○上路座長

浅野先生、御経験はありますか。

○浅野専門委員

私自身はないです。

○上路座長

では、なぜこれを使ったのかということを探ねてみるほかにないですね。

○横山課長補佐

アカシアについては確認します。今、相磯先生から御質問があった強制経口投与による試験を実施した理由としましては、40ページの抄録の用量設定のところ少し記載がありまして、さきに実施した6週間の混餌投与試験で体重と摂餌量に影響があつて、餌の嗜好性の懸念があつたので、強制経口でやってみたと記載されておりました。

○相磯専門委員

ありがとうございました。

○上路座長

それでは、申請者に対する質問が残りましたが、これはお尋ねいただきたいということになります。ラットの垂急性はこれでよし。その次の21ページのラットの2本目もこれでいいですね。

22ページのハムスターのところ8行目から、相磯先生、これはPNAでいいですね。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

表18の雌の100 mgの卵巣への影響が出ているので、それを追記すべきではないかということと、50 mgの雄の精巣の萎縮について記載をしたほうがいいのではないかという御指摘をいただいているのですけれども、そのデータは抄録の何ページでしたか。

○齋藤係長

精巣につきましては、抄録の39ページです。

○上路座長

精巣の萎縮が39ページの表に出ている。

○吉田委員

私がコメントをしたので、よろしいでしょうか。報告書のハムスターのところを今、見たのですが、ハムスターの3か月の96ページのヒストパソロジーの要約を見ていただくと、精巣萎縮という文言がないですので、むしろこの精巣萎縮は消してしまってもいいのかなと。恐らくマクロの所見ではないかなと思います。

○吉田委員

ハムスター3か月の96ページ、下のトータルで言いますと97ページになります。そちらにTable 16というところですか。

○佐藤委員長

先生、ページがいっぱいあります。

○吉田委員

すみません、この上の0096です。0096で、下のページでいきますと、97/487です。そちらにあるのがBilateral Slight Hypospermatogenesisだけなので、恐らく精子形成。111のほうはあるのか。そこは単にatrophyになっていますが、これもヒストパソロジーですが、萎縮があるのは用量が2つあって、すみません。

Testisというところが2つあるのですね。Final何とかというところと。Final何とかは全然わけがわかりません。そこには精巣のものしか出ていなくて、上が0111というところを見ると、精巣萎縮はわけがわかりません。普通、精巣萎縮というのは肉眼所見でしか使わないので、どちらか削られたほうが同じ個体だというのがすっきりするかなと思ったのですが、どうも違ったのですみません。ここはそのまま記載するしかない。ミクロの所見として出たということを先生方に一応御確認いただければよろしいかと思えます。

○上路座長

そうしますと、表18に関しては、精巣萎縮はそのままでよろしいですね。

○吉田委員

はい。

○相磯専門委員

雌の子宮、卵巣について御指摘いただいたように思いますけれども、重量について、100 mg投与群で、これは雌の卵巣と子宮は絶対重量だけの低下です。精巣のほうは雄で絶対重量の低下なのですが、病理組織所見があるので、毒性所見にする。雌の卵巣と子宮については病理組織所見がなくて絶対重量だけの低下なので、毒性所見とは。

○上路座長

雌の100については、入れられないということですね。

○相磯専門委員

入れられないということになるのではないかと思いますけれども、どうでしょうか。

○吉田委員

低下については、絶対重量のほうがセンシティブです。

○相磯専門委員

確かにそうなのです。

○吉田委員

毒性量であるので、どちらでもいいのですが。

○上路座長

すみません、もとに戻っていただいて、21ページのラットの亜急性のところ、表17の450 ppmのところの考え方で相磯先生からコメントが出されていますけれども、これに関して確認を、これは何もやっていなかったですよ。

○相磯専門委員

抄録の51ページを見ていただきます。血液生化学検査のTableが出ていまして、雄の450 ppm群でALT、AST、LDHの増加があります。一番上の行に血中尿素窒素の増加が有意差でついていますので、これは入れておくべきではないかと思えます。

○上路座長

問題ないと思うのですけれども、よろしいですね。ありがとうございました。ここの確認を忘れていまして、ごめんなさい。

その次に23ページのイヌの亜急性です。

○相磯専門委員

先ほどの子宮の絶対重量ですけれども、吉田先生がおっしゃるように、減少については絶対重量のほうがセンシティブというのが納得できるのですけれども、ハムスターの雌の100で卵巣と子宮の絶対重量減少というのを入れますか。私はこれを入れたくなってきたのです。毒性量ですけれどもね。

○浅野専門委員

体重の増加抑制または減少、そういった体重への影響がありますね。それで二次的な変化として、影響が出てくるということではないのですか。特段懸念しなければいけないということがなければ、絶対と比重量を両方あわせて減少するというルールに従うというのはいいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○上路座長

相磯先生。

○相磯専門委員

いろいろとぶれてすみません。浅野先生の御意見に了解しました。

○上路座長

ありがとうございます。了解ということで、そうするとハムスターまではよろしいですね。

その次にイヌの亜急性のところ、先ほど表19の15 mgの消瘦は非常に小さいから、これは特別に所見として入れる必要はないのではなかろうかというお話でしたけれども、

それはそれでよろしいですね。

○相磯専門委員

体重増加抑制があるので、削瘦は削除していいと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

その次のウサギの亜急性、これについては何のコメントも入っておりません。全体を通して、亜急性について、まだコメントは残っていますでしょうか。よろしいですか。

それでは、23ページの下の方のイヌの慢毒からお願いします。

○齋藤係長

23ページ、27行目から（1）1年間慢性毒性試験（イヌ）の結果でございます。

28行目、投与量の脚注でございますけれども、こちらは数値に脚注番号をつけておりましたが、24ページの藤本先生からのコメントでございますとおり、累乗のように見えるので避けてくださいという御指摘をいただきましたので、修正をしております。

結果につきまして、表20に記載のとおりでございます。1点ほど、削瘦につきましては先ほどの90日の試験と同様に報告書のほうにはthinnerと記載がございまして、体重の減少の程度が10%程度ということで、こちら差支えなければ削瘦を削除させていただければと思います。

12行目下からの相磯先生からのコメントでございます。（1）確認したい点。

①体重変化について、抄録では雌は1 mg/kg投与群の下顎犬歯を破折した処理316日以降の個体を除いて無処理と比較した結果と記述がされているが、この個体の316日以降のデータは統計検定に使用しなかったと理解していいか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、申請者から回答がなされておりました、316日以降の統計検定が除外されているという回答がなされております。

②摂餌量に関して、抄録で高用量群雄は試験35日以降の検体濃度を一定に維持したと記述されていることに関しまして、どのように一定にしたのか理解できないというコメントをいただいておりますので、申請者に確認をしたところ、どのように一定にしたかということについての直接の回答ではございませんけれども、35日以降、前週と同じ濃度で投与94日まで一定で推移したといったような回答がなされております。

③血液生化学に関して、抄録におきまして、12 mg投与群の雄におけるALTの高値とクレアチニンの低値について検体投与の影響を否定する根拠として背景データが引用されておりますが、こちらの動物の週齢についてコメントをいただいております、申請者に確認をしておりましたが、本日までの回答が難しかったという状況でございます。

（2）マイナーなコメントとして、病理組織所見の表に誤記が散見されますといったようなコメントをいただいております。

25ページ、1行目（2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）でございます。こちらは脚注の4として記載をさせていただいておりますが、当初、発がん性試験としてい

たものでございますけれども、血液学的検査等が実施されておまして、1年時点での病理検査は未実施でございますが、慢性毒性については評価が可能でございましたら、こちらを慢性毒性/発がん性併合試験と修正をさせていただければと考えております。

9行目、検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったという旨、記載整備として追記をさせていただいております。

結果につきましては、18行目、表22のとおりでございます。100 ppm以上投与群の雄におきまして、当初、限局性肝細胞異型と記載していたものでございますけれども、相磯先生から「変異肝細胞巢」と御修正をいただいております。

22行目下、ボックス内でございますけれども、相磯先生からの関連するコメントといたしまして、報告書・病理の記述に限局性肝細胞異型の特徴は次のとおりということで記述を抜粋いただきまして、そのように御修正をいただいたものでございます。

26ページのボックス内の(2)で感染症(寄生虫感染を含む)の群間、雌雄の偏りは?というコメントをいただいております。報告書の病理の部分の記述によると、線虫の消化管寄生等、感染症があったようです。感染症の罹患状況が群間で異なると血液学的検査データ等が変動して読めなくなるというコメントをいただいております。後述いたしますハムスターの発がん性試験と同じ試験で同時期に報告されているということで、感染症の罹患状況が気になりますというコメントをいただいております。このことについて申請者へ確認中でございますが、本日までの回答が難しかったという状況でございます。

2行目から(3)18か月間発がん性試験(ハムスター)でございます。

7行目、結果でございますが、35 mg投与群におきまして、雌で副腎皮質腺腫の有意な増加が認められておりますが、その発生頻度は背景データのほぼ範囲内であったということから、毒性学的意義は低いとされております。

27ページ、ボックス内でございます。本試験におきまして、対照群を含む全ての投与群におきまして、*Clostridium difficile*によるエンテロトキシン腸炎による死亡が認められているということから、この感染による死亡を防ぐために全動物に試験期間中のバンコマイシンが投与されております。本試験の取り扱いについて、先生方へ御検討をお願いしておりました。

藤本先生、浅野先生から、評価可能ではないかといったようなコメントをいただいております。

相磯先生からでございますけれども、1つ目のポツといたしまして、非腫瘍性病変については評価ができないのではないかとということで、26ページの表23、非腫瘍性病変を記載しておりますけれども、こちらは表を削除したほうがいいのではないかと御提案をいただいております。

一般毒性病変は評価不能であるものの、発がん性の有無だけに絞り込めば、評価は可能ではないかというコメントをいただいております。死亡状況等から判断して、対照群と投与群の飼育環境が同一ではないと考えられ、対照群が本来の対照群とはならないのではな

いか。抗生剤投与により腸内細菌叢への影響、さらに一般症状や毒性に及ぼす影響が懸念されるといったようなコメントをいただいております。

この試験におきまして、死亡動物が多く、病理組織学的検査は強い死後変化のため、非腫瘍性病変については詳細な判断が不能と想像される。腫瘍性病変について、腫瘍が存在したか否か、存在する腫瘍について、おおよその分類・診断は可能と想像されるというコメントをいただいております、申請者に病理方法の死後変化の状態を確認する必要があるというコメントをいただいております、この件について、申請者へ確認をしておりますが、本日までの回答が難しかったという状況でございます。

(3)といたしまして、本試験における雌の死亡率が高いといったようなコメントもあわせていただいております。

慢性毒性/発がん性につきましては以上でございます。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、23ページの一番下、イヌの試験です。表20の12 mgの一番上の削瘦は削除するというので、これは先ほどの亜急性と同じ理由でございます。

相磯先生からコメントをいただいておりますけれども、申請者から①と②については回答があったということですが、①と②に対して回答を聞いた上で、まだ納得いかないということだと思っておりますが、いかがでしょうか。

○相磯専門委員

①については了解しました。②についてはよくわからないのですけれども、そんなところだろうなというところです。

○上路座長

ありがとうございます。③は聞いてみるよりほかはない。

○相磯専門委員

これは抄録の67ページの表の下に12 mg/kg群の雄におけるALPの高値は背景データの範囲内とありますけれども、これはいろいろな時点でデータをとっています。投与前、投与3か月、投与6か月、12か月、どの時点での背景データを使ったのかというのが知りたい。全ての時点での背景データの中に入っているのか、そのところがよくわからない。ただ単に一般的な背景データの数値がラットの背景データとして載っていて、その範囲内に入っているというだけなのか。厳密にこの試験施設の週齢のラットと比較した結果なのかということが知りたいというところです。

○上路座長

それは実験の結果について、67ページのあちらからの回答に対する質問ということですね。ここのイヌの試験については相磯先生からコメントが出されましたけれども、これは直接、いわゆる毒性所見については問題ないと捉えていいですね。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

ということになりますと、無毒性量は雌雄5 mgでオーケーということになると思います。その次の25ページのラットの慢性毒性/発がん性併合試験でございます。ここについては表22の修正、これはこれでよろしいですか。

○相磯専門委員

私もコメントで、ここは同じように修正したと思いますけれども、変異肝細胞巢のほうが適切な言葉ではないかと考えます。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。

感染症について、線虫の感染症、これがいろいろなデータに対しての信頼性を落としているのではないかという懸念だと思うのですけれども。

○相磯専門委員

線虫だけではなくて、報告書を読みますと、血液学データと生化学データがかなり変動していて、それについてはエージングの影響と蔓延している病変、要するに感染症の影響があると英文の報告書に書いてあります。エージングとなると2年の時点、1年ではどうなのかというところは問題です。

○上路座長

いわゆる試験環境が悪かったから、この試験は成り立たないと、先生は判断されますか。

○相磯専門委員

そこまでは言いません。どこまでデータを厳密にこれが上がった、下がったと細かく言っているのか。もっと特徴をつかむような試験ではないのかなと思うのですけれども。

○上路座長

一応、GLPでやっているからということなのですから。

○相磯専門委員

GLPというのは手順どおりやっているという証明だけで、その精度は別です。

○上路座長

わかりました。

○吉田委員

GLPについては確かに手順どおりということですが、それは毒性試験においてはとても大切なことで、かつガイドラインに準拠していますから、もし論文だったら、こういうことは出てこないけれども、GLPだから、これを正直に言わなければいけないという状態であると私は考えています。

○上路座長

むしろ、GLPだから表になってしまったということですね。わかりました。ということは、試験としては成立している。

○吉田委員

あとは例えば、こういう感染症があったけれども、これは評価可能として判断したと一言お書きいただくというのが一番いいのかなと。お書きいただくというのも一つの御提案としてはあります。盲腸くらいの線虫だったら、結構います。

○上路座長

林先生いかがですか。

○林専門委員

そのへんこそ、この部会のこの分野の専門委員のエキスパートジャッジだと思います。

○上路座長

浅野先生、今、吉田先生からいろいろな感染症が起こっているとか、そういう状況があるということだけれども、それによって出された結果は評価可能であるというようなことを評価書に書き込んだほうがいいのではないかというようなサジェスションがありました。が、いかがでしょうか。

○浅野専門委員

このラットの試験に関しては、私は評価可能だと考えます。明らかな感染症があった上で、データとしては評価可能であると考えていいと思います。

○上路座長

それは評価書として書き込むということは今までありましたか。では、それと同じような形で。

○横山課長補佐

感染症があったけれども、こうだからというのは試験ごとに違いまして。

○上路座長

こうだからというのが、どこに。

○横山課長補佐

各検査はきちんとやってあったからとか、結果に影響を及ぼさなかったと考えられることから、というような一言は部会で御議論をいただいて、そういったものを書いた例はあります。

○上路座長

今、事務局のほうから案が出てきました。相磯先生、いかがですか。

○相磯専門委員

私も基本的に評価は可能とは考えています。抄録の77ページの染性赤血球のところを見ても、染性赤血球そのものがもともと数が少ないので、少しの変動で大きく変わってしまうのですけれども、雌の最高用量群で7%になってしまっている。雄の0.2%、最高用量群で35、53%とかなり大きく変動している。好酸球が雌の0.045%で、最高用量で900%まで上がっている。こういったものが申請者は抄録の中では、ほとんど軽微な影響という形で片づけてしまっているのですけれども、これについては病理の報告書を読むと、それ

なりの推察ができるので、それなりの情報を抄録の中に入れておいてもらいたかったなと思います。

○吉田委員

今、染性赤血球のことをおっしゃいましたが、これは青いものですね。青いのは貧血が出るから出るので、ないというのが本来です。だから、7%はほとんどない。

○上路座長

特に問題はないと。

○相磯専門委員

染性赤血球についてはわかりました。勘違いでした。

○吉田委員

この血液学的検査成績を見る限り、余り炎症が遷延しているなという感じはないです。白血球はそんなに増えていないですし、せいぜいこんな程度ですので、そのうち好中球が上がっているというのもそうはないので、こんなものかなという感じはいたしますけれども、それは先生方の御判断にお任せします。

○上路座長

そうしますと、相磯先生が（2）で指摘されたような、いわゆる血液学的検査データ、こういうものは、それほど大きな影響とは認められないということですね。

○相磯専門委員

好酸球くらいですね。あと生化学データは79ページ、これについても多少の変動はありますけれども、評価できる範囲と考えていいと思います。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。

そうしますと、25ページのラットの2年間慢性毒性は評価できるし、特段いろいろなコメントを評価書の中に書き込む必要もないということになりますね。ありがとうございます。

26ページのボックスに関しては、相磯先生の御質問に対する申請者への残りはないですか。いいですね。ありがとうございました。

26ページのハムスターの18か月です。このところで問題は、バンコマイシン投与について、これを与えたことによって評価ができるのか、できないのかということだと思います。藤本先生、浅野先生からは、評価可能と考えますということと、相磯先生は疑問だねということだと思いますけれども、浅野先生はいかがでしょう。

○浅野専門委員

基本的にこれは18か月間発がん性試験（ハムスター）となっています。かなり死亡数が多いのですが、ガイドラインの規定に沿っての生存数が確保されているということで、発がん性に関しての評価は、発がん性は認められなかったというのはいいと思います。

相磯先生が御指摘のように、一般毒性のほうとしては非常に判断が難しい。相磯先生、

一般毒性に関してはどうですか。

○相磯専門委員

これはアミロイドーシスによる死亡が雌の対照群で多いとなっていて、高用量群ではエンテロトキシンによる死亡率が多い。アミロイドーシスはいろいろなタイプにもよると思うのですが、マウスのあるものでは、例えばAApoA2といったものでは、これは乳汁とか糞尿を介して、かなり強い感染とは言わないでけれども、強くうつるというようなもので、プリオンと同じようにオートクレーブをかけても、そのアミロイド物質がなかなか分解されない。どんどん飼育場所に蓄積されていく。

対照群がずっといるところで飼育環境によって、本来あるブリーダーから導入したとか、遺伝的にはアミロイドーシスになるような遺伝的背景は同じはずなのですが、対照群だけでこういうふうに集まってしまったというものは、飼育環境が違うのではないかと。エンテロトキシンは高用量群だけでかなり死亡率が高いといったものも、高用量群を中心として飼育環境、ケージの配列とか給水管を介した感染が広がってきていると。群間でかなり偏りがある背景として、投与による影響よりも背景の偏りが大きいのではないかと。

対照群での動物の状態が通常のとらえていて、これを100%として比較していいかどうか。あるものについては通常よりも対照群の値が上がっている可能性もあるし、下がっている可能性もある。そういうことを考えると、この実験は血液生化学検査とか一般毒性についてはあまり評価できないのではないかと考えます。

もう一つ、死亡動物が多いということで、動物を回収してきてから評価までの間が少したちますと、特に小型の動物は死後変化が進んできて、ほとんど標本では細かな一般毒性病変は判断できないような状況になってきていまして、ところが腫瘍に関してはある程度はこの部分に腫瘍がもともとあったのだなというものは想像できるということなので、腫瘍に関しては評価が可能であるけれども、一般毒性病変に関しては血液生化学についても病理組織検査についても余り評価の対象にはしないほうがいように私は思います。

○上路座長

どうぞ。

○林専門委員

今話を聞いていて、私も混乱してきたのですが、この試験の一般毒性の部分が評価できないということなれば、これは参考資料とするのですか。

○相磯専門委員

発がん性試験としてはいけるのではないかと思います。要するに発がん性の有無だけはチェックできるのではないかと思います。

○林専門委員

これは一般毒性が評価できないような試験をやっている、それで発がんのところだけは評価可能という、そのロジックがよくわからないです。

○相磯専門委員

この物質の発がん性の有無ということについては、病理の検査からある程度のことを言えるけれども、一般毒性でどのへんに非腫瘍性の影響があるかどうかというところについては判断できないというだけのことにならないかと。要するに非腫瘍性病変についてのNOAELは出せないけれども、発がん性があるかないかについての判断は可能であるということになるかと思えます。

○吉田委員

相磯先生にお尋ねしたいのですが、先生がそういうふうにお考えになったのは、死後変化のものが多から、それとも、エンテロトキシン腸炎というものが出たから。それでもし体重とかが変わってれば、もちろん発がんのインシデンスには変わってくるわけですから、全部を参考資料にするという、もともと感染があった、だから死亡率が高いというのであれば、感染によって死亡率が変わるということは発がん性のインシデンスには大きな影響を受けますが、どちらですか。

○相磯専門委員

感染の死亡率が高いのは対照群で、感染というかエンテロトキシンの死亡率は3群で高いのですけれども、特に対照群で死亡率が高いのはアミロイドーシスです。

○吉田委員

そここのところをきちんと切り分けていただかないと、今、林先生がお尋ねになったように、感染がある、かつ抗生剤を打ってしまったということによって、これは判断ができないというのならば、参考資料にする。ただ、そうなってくると発がん性試験が1種になりますから、ラットだけで評価が可能かどうかということ先生方に御審議いただかなければいけないですし、少なくとも感染があったことによって何らかの影響を受けているとすれば、それは一般毒性だけではなくて発がん性も同じなので、同じように考えるべきではないかというように思うのですけれども、いかがでしょうか。

この場合は遺伝毒性はありませんので、発がんというものは自然発生のもものが上がってくるという状態ですので、それが何らかの毒性の先の像として出てくるということもありますから、特に体重の影響というのは腫瘍の発生には大きく影響を及ぼしますので、そのあたりもあわせて見て。どちらでも私は先生方の御判断だと思います。

○相磯専門委員

ラット、マウス、げっ歯類は2種類ではなくて、1種類でも評価は可能という判断ができるわけですか。

○吉田委員

それは先生方の御判断だと思います。1種類もないというのはまずいかなと。何らかの最終的な御判断がまた加わるかもしれないのですが、少なくとも1種はラットがあるので、発がん性試験に今までずっと使われてきた動物種はあるということになります。

○上路座長

それでよろしいですか。

○堀部課長補佐

2つ観点があって、先生方に評価できるかどうか御判断いただくというのは、そのとおりだと思います。ただ、今までは動物種を2種類と言ってきたことがあるので、科学ではないところの話をする、そこの不平等さは残ります。それが1つ。

もう一つ、私はさっきからの議論を聞いていて、素朴に素人なりにわからないのですけれども、一般毒性が見られないとなると、一般毒性の変化は把握せずに発がん性試験として成立しているということがどうして言えるのかなど。何か変化があって初めてドーズが正しかったとか、そういうこと、一般毒性の兆候で発がん性試験が成立しているかどうかを判断するのだと理解をしていたのですが、一般毒性の部分が全く見られなくて、スライドを切ったら、がんがあったかどうかはわかりますよという話だと、それでスライドを切ったけれども、何もなかった。では、ドーズが大丈夫だったのかというのはどうやって判断するのかなというの、今わからなくて混乱していました。

○上路座長

ありがとうございます。

○相磯専門委員

抄録の108ページを見ていただいて、そこにこの試験の死亡率が記載されています。この表のカラムの左側が雄で、右側が雌。雄の下に週齢と書いていますけれども、これは月齢の間違いだと思います。18、17、16か月。最終週の18か月のところを見てみますと、雄のほうで対照群が38%死亡している。低用量群が31%死亡、中用量群が24%、高用量群が32%の死亡で、死亡率としては、各群はほとんど変わらない。雌のほうは対照群が83%死亡して、低用量群が85%死亡している。ここの群については対照群と低用量群は非常に死亡率が高くて、対照群が早いうちに死んでしまったということです。そして、中用量群が49、高用量群が48%。中高用量群については、50%近い動物が確保されている。

そうしますと、動物の生存率から見ますと、発がん性の評価としては、雄については対照群から投与群までほぼ一定の数字が確保されている。雌については対照群のほうに先に死んでいますから、腫瘍が出てくるのだったら、一般的には後のほうになって出てくるはずですから、どちらかという、この試験では高用量群での腫瘍発生が検出される確率が高くなってきている。

そういったことで、生化学データ、血液生化学データ等についてはかなり信頼性がないのですけれども、ただ単に腫瘍発生だけから見ると、腫瘍ができた背景についてはわかりませんが、結局はなかったという結果については、ある程度の評価ができるのかなど。その前提としては、ラット、マウス、げっ歯類2種類、これはマウスに代わってハムスターですけれども、2種類の動物を使った試験結果での評価ということにできるだけ近づけなかなという気持ちが強く働いていることは事実です。この試験は本来だったら、本当に参考データとすべき実験だと私は思っていますけれども、発がん性のところだけは何とか拾えるのかなという気持ちで、こういうコメントを出しました。このハムスターの英文の

報告書の中には、相当かなり強い変化があるようです。

○林専門委員

もしそのファイナルレポートに書かれていて、それが抄録にうまくサマライズされていないのであれば、この抄録の書き直しを求めればいいのではないですか。

○上路座長

そういうことだと思います。

○林専門委員

私の提案とすれば、これは分野外ですけれども、このデータ自身を参考データとしてしまつて、考察のところ、がんの誘発を示すような証拠は認められなかったというような追記を行つて、ラットだけではなくて、もう一種類でも、がん原性を示す根拠は明示されなかったというようなことを考察として加えるというのは一つの手かだと思います。

○上路座長

手かかもしれませんね。試験自体がものすごく成り立っていないと言つたら失礼だけれども。

○相磯専門委員

この時期の試験というのはそんなひどくない。

○吉田委員

私が申し上げようと思つていたことは林先生に言われてしまったのですが、私もそのような判断ができます。これはなぜハムスターかと。普通はラット、マウスなのにとすると、代謝試験をしているのです。出てきていないけれども、それは抄録に書いてあつて、マウスとラットとハムスターで代謝試験をして、薬物動態を調べたら、ラットとマウスはどうも感受性が低そうだったので、あえてハムスターを選んだというので、それなりに考えて試験設計はされていたというので、むしろ代謝試験の結果を出してというのが私の言いたかつたことでもあるのですが、もしこの試験がどうしても非常にサバイバルカーブが対照群で低いので無理だと言うのであれば、今、林先生が言われたことで。ただ、結構ラットでも確かに2割と言つていますがけれども、SDなどは6～7割は下垂体腫瘍で死んでしまうこともあるので、そのあたりはどちらでも先生方のエキスパートジャッジだと思います。採用しないというのであれば、私は林先生の御提案がいいのかなと思います。

○上路座長

参考資料として、なおかつ、しかし、という形でつけ加えるということですね。

浅野先生、いかがですか。

○浅野専門委員

私は最初、ファイナルの時点で比較して評価して、例数はコントロールは少ないのですがけれども、表23に示されたような一般毒性的な特徴が見られているということ。一番問題になったのは感染症の問題で、バンコマイシンを投与している影響が出ているかどうかは気になったのですが、それも明らかにあらわれていない。仕方がない状況で影響が出てい

ない範囲で投与されていると判断をいたしましたので、一般毒性の内容に関してもあわせて評価して、18か月間発がん性試験で、こういう所見が見れて、さらに腫瘍で増えているのがあるのですが、これは背景データの範囲内である。また、ハムスターで出やすい所見であるということで、発がん性なしという結論にして、2種で評価が可能であったと、そういう結論がいいのではないかと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

相磯先生、いかがでしょうか。

○相磯専門委員

その考え方はその考え方でよろしいかと思います。ただ、この抄録は英文報告書の内容が本当に反映されていないというか、この試験は死因の中に膿瘍とか肺炎とか、そういったものも随分いろいろ書き込んであるのですけれども、組織学的検査の結果には全くそういうものは出てこないです。

○上路座長

最初に私が申し上げたとおり、この試験自体が非常に信用できないし、きちんと申請者に返しても答えが出るかどうかはわからない。

そういう懸念を持っています。先生方からいろいろな御意見をいただきましたけれども、いろいろな観点から議論をして、それは議事録として残るということでございますから、最後にまとめていただいた浅野先生のお考えでまとめさせていただきたいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

林先生、御納得いただけましたでしょうか。

○林専門委員

それはエキスパートジャッジそのものですので、尊重します。

○上路座長

相磯先生、よろしいでしょうか。

○相磯専門委員

はい。林先生の御意見もいいなと思っているのですけれども。

○上路座長

わかります。ありがとうございます。

吉田先生、御納得いただいて。

○吉田委員

はい。

○上路座長

ありがとうございました。

発がん性なし、一般毒性についてもそれなりの評価ができるという判断にさせていただくということで、この試験を採用したいと思います。ありがとうございました。

慢性毒性について、3本、ラットとイヌとハムスターで行われていますけれども、その3つとも採用したということになります。

それでは、27ページの生殖発生のところをお願いします。

○齋藤係長

27ページの3行目から12. 生殖発生毒性試験でございます。

2行目、福井先生からでございますけれども、特段のコメントはない旨、御連絡をいただいております。

4行目から(1) 2世代繁殖試験(ラット)①でございます。

28ページ、8行目下の【事務局より】のボックス内でございます。25 mg投与群の雄におきまして、投与1週以降に有意な体重増加抑制が認められておりますけれども、程度が僅かではないかと考えまして、ARfDのエンドポイントとはしておりませんでした。先生方へ扱いについて御検討をお願いしておりました。堀本先生から、事務局案を了承しますという回答をいただいております。

10行目から(2) 2世代繁殖試験(ラット)②でございます。こちらは投与量1用量の40 mg投与群で実施されております。

29ページ、【事務局より】のボックス内でございます。本試験は1用量で実施されておりますが、先ほどの試験の結果を受けて実施されているということから、評価資料としまして、総合評価する案とさせていただきます。総合評価の案文につきましては、3～5行目に記載のとおりとなっております。

事務局よりの②といたしまして、40 mg投与群のP世代の雄におきまして、投与1～8日以降に体重増加抑制が認められているということですが、程度が僅かではないかと考えまして、ARfDのエンドポイントとはしておりません。堀本先生から、①、②とも事務局案を了承しますという回答をいただいております。

7行目から(3) 発生毒性試験(ラット)でございます。

17行目下の【事務局より】のボックスでございます。40 mg投与群におきまして、投与初期に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められておきまして、その程度でございますが、体重増加量は対照群が+18.6 gに対して、40 mg投与群においては+7 gという程度でございます。減少まではしておりませんが、有意差も認められたということから、こちらをARfDのエンドポイントとしておきまして、先生方に扱いについて御検討をお願いしておりました。堀本先生、浅野先生から、事務局案に賛同しますという回答をいただいております。

30ページ、2行目から(4) 発生毒性試験(ウサギ)が実施されております。

13行目下、【事務局より】のボックスでございます。60 mg投与群の母動物におきまして、飼育中の技術的な原因による死亡が4例認められておきまして、EPAにおきましては検体投与に関連のない死亡が多数見られているということから、当該用量は評価から除いたとされていたということから、評価資料として扱ってよいか御検討をお願いしておりました。

堀本先生からのコメントでございますけれども、60 mg投与群の母動物におきまして、死亡や流産等が認められておりまして、胎児データが得られた母動物は11例であったということです。投与過誤や事故による死亡例はこの群のみ発現したのは偶発的なのか疑問は残りますが、GLP適用試験であること、得られた母動物、胎児のデータについて十分に評価することができるということから、評価資料として扱っ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。

ただし、毒性判断につきましては次のとおりということでございまして、60 mg投与群の摂餌量減少、早期吸収胚の増加、流産の1例については検体投与の毒性所見と判断できるというコメントをいただいております。また、催奇形性はないと思われましてコメントをいただいております。

このコメントを受けまして、本文中の6～10行目にかけて、修正をさせていただきました。

また、1点ほど追加で修正をさせていただきたい点がございまして、11行目の最後でございまして、通常、催奇形性は認められなかった旨の記載をしているものですが、記載が落ちておりましたので、そちらを追記させていただければと考えております。

早期吸収胚の増加と摂餌量の減少、投与初期であります妊娠6～12日に認められているということから、こちらはARfDのエンドポイントとなるかどうか、堀本先生に追加で再度お伺いをさせていただいております。堀本先生の追加コメントとして、30ページの一番下に記載がございまして、早期吸収胚の増加はエンドポイントになると考えてよいと思いますという回答をいただいております。摂餌量につきましては、体重減少等の急激な変動を伴っていないので、エンドポイントとしなくてよいのではないかと御意見をいただいております。

生殖発生毒性につきましては以上でございます。

○上路座長

ありがとうございました。

堀本先生と福井先生、お二人とも出席されていませんけれども、コメントをいただいております。堀本先生のコメントに沿って修正をいただいておりますけれども、ほかに何かお気づきの点はございますでしょうか。よろしいですか。発生毒性のラットの試験がARfDのエンドポイントになるということになります。

それでは、次の遺伝毒性をお願いいたします。

○齋藤係長

31ページの2行目から13. 遺伝毒性試験の結果でございます。

7行目、マウスリンパ腫細胞を用いたというように林先生、若栗先生から御追記をいただいております。遺伝子突然変異試験におきまして、代謝活性化系存在下で突然変異頻度の軽度の増加が細胞毒性を伴って認められておりますが、細菌を用いて実施されました復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、こちらは林先生に御修文、御

追記をいただいております。また、若栗先生からはUDS試験を御追記いただいております。また、その他の試験が全て陰性であったということから、フェナザキンに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとされております。

また、表26のUDS試験の投与量につきまして、若栗先生から御修正をいただいております。

18行目の脚注につきまして、+S9で弱い陽性であったという旨、林先生に一部御追記をいただいております。

32ページ、若栗先生からのコメントでございますけれども、抄録に誤記があったということで御指摘を一部いただいております。

遺伝毒性試験につきましては以上でございます。

○上路座長

若栗先生、林先生、コメントを出していただきまして、このほかに何かありますでしょうか。

○若栗専門委員

記載していただいたとおりなのですが、もともとこのマウスリンフォーマを用いた試験は陽性反応が出やすい試験でございます。その補足といたしまして、同じDNAのダメージの見られるUDS試験ですとか、その他試験で陰性となっておりますので、特段生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと結論いたしております。

○上路座長

ありがとうございます。

林先生からは。

○林専門委員

内容については問題ございません。あとは、後で読んだときにストーリー性がちゃんとできているかどうかということで、少し修文させていただいたところです。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、32ページのその他の試験を1本やっておりますけれども、これをお願いします。

○齋藤係長

32ページの3行目から(1)28日間免疫毒性試験(ラット)でございます。

4～5行目にかけて、藤本先生に御修正をいただいております。

8行目、事務局で削除をさせていただいておりますけれども、こちらは記載が重複してりましたので、削除をさせていただきました。

17行目下のボックスでございます。30 mg投与群におきまして、運動失調/低活動が投与2日後から1例、3日後に3例に認められ、1例は3日後に死亡したためARfDのエンドポイントとしましたが、急性神経毒性試験等、ほかの試験の同様の用量では死亡が認められていないということから、先生方へ扱いについて御検討をお願いしておりました。

藤本先生から、急性神経毒性試験は単回投与で、本試験は反復投与ということで、毒性の違いは理解できるということ。2日目以降の結果は単回投与の影響ではないと考えるということで、ARfDのエンドポイントととらないということになると思いますというコメントをいただいております。

相磯先生からエンドポイントとしないという回答をいただいております。

1点ほど御確認をいただきたい点がございまして、30 mg投与群におきましてお伺いをしておりましたが、その上の用量の37.5 mg投与群がございまして、こちらにおきまして、投与2日以降に死亡が合計で4例認められておりまして、運動失調が8例全例で投与2日以降に認められているという結果がございまして、こちらの最高用量の取り扱いについて、ARfDのエンドポイントとなるかどうか、あわせて御検討のほどをお願いできればと思います。

その他の試験につきまして、以上でございます。

○上路座長

最後のところについて、どこかにデータがあるのですか。

○齋藤係長

抄録の179ページに試験の概要がございまして、抄録の179ページの表の臨床所見のところ、37.5 mgの結果の死亡が4例、運動失調が8例という記載がございまして、発現時期につきましては報告書で確認をしたところ、投与2日以降に認められたという所見でございまして。

○上路座長

高濃度のほうでね。高用量のところ、それぞれ症状が出ているようではございますけれども、これについて、ARfDのエンドポイントとしてとる必要があるかどうかの判断でございまして。いかがですか。

○相磯専門委員

45 mg群ですね。これは2日以降ですから、エンドポイントとする必要はないと思います。

○上路座長

よろしいですか。浅野先生。

○浅野専門委員

これは確認ですけれども、2日目投与前に発見されたということですか。そうすると1日目の投与で、この状況が起こっているということですよ。文面のとおり理解をすれば、投与2日に投与して死亡したという解釈でよろしいですか。それだったらARfDにとる必要はないと思います。

○相磯専門委員

これは第1日には正常と認められると、その次に書いてありますね。

○浅野専門委員

では、それでいいです。

○上路座長

ありがとうございます。

全体を通しまして、何か疑問のところはありますでしょうか。先ほど来、言っていますように、9ページの平塚先生あるいは篠原先生から出された代謝物のことが1つ残っています。直接にADIの決定とか、そういうわけはございませんけれども、相磯先生から出された申請者への質問として、20ページに検体懸濁のアカシア溶液の選択の理由が残っています。

答えが出るかどうかはわかりませんが、24ページのイヌの慢性毒性のところの血液生化学的なものの動物の週齢、これは何か関係してきますか。やはり何らかの毒性を判断するときに聞いておいたほうがいいと判断されますか。相磯先生。

○相磯専門委員

ボックスの③ですか。

○上路座長

そうです。

○相磯専門委員

これは単純に淡々と抄録の中には、背景データと比較して、というだけですので、このところはどの週齢のものを用いたのかをできれば出していただきたいと思います。

○上路座長

全体を通して、申請者のほうに抄録をもう少し、なぜそういうふうに考察したのかというような内容をきちんと入れて、解析の根拠を示してほしいということだと思います。そういうことは残っているのですけれども、よろしければ、33ページの食品健康影響評価のところをお願いします。

○齋藤係長

33ページ、Ⅲ．食品健康影響評価でございます。

2行目、動物体内運命試験の結果でございます。吸収率に関しましては、先ほどの動物代謝における議論とあわせまして、こちら修正をさせていただきたいと思います。排泄に関しましては、主に糞中に排泄されたという結果でございました。主な代謝物といたしまして、尿中でM2、糞中でM1等、各種が認められております。

8行目以降、植物体内運命試験の結果でございますが、10%TRRを超える代謝物といたしまして、とうもろこしの茎葉でフェナザキンの二量体でありますM12が19.8～54.3%TRR認められております。

フェナザキンを分析対象といたしました作物残留試験の結果、最大残留値は茶（荒茶）の4.97 mg/kgでございました。

フェナザキン投与による影響は、主に体重（増加抑制）に認められております。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び生体において問題となる遺伝毒性は認

められなかったという結果でございました。

植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物といたしまして、M12が認められておりますが、フェナザキンの二量体であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をフェナザキン（親化合物のみ）と設定しております。

各試験で得られました無毒性量のうち、最小値はラットを用いました2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.46 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除しました0.0046 mg/kg体重/日を一日摂取許容量と設定しております。

また、フェナザキンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に関しましては、37ページの表28で御確認をいただければと思います。堀本先生からのコメントに基づきまして、ウサギの発生毒性試験をエンドポイントとして追加をしております。また、免疫毒性につきましては、削除をさせていただいたものになります。ラットの発生毒性試験で得られました無毒性量10に基づきまして、0.1 mg/kg体重をARfDとして御提案をさせていただきます。

食品健康影響評価につきましては以上でございます。

○上路座長

どうぞ。

○林専門委員

1つ教えてほしいのですけれども、今のところの17行目、M12が二量体であったことから、となっているのですが、この二量体であったことからということで、これを除外する説明として十分なのでしょうか。

○上路座長

それは先ほどもものすごくもめました。ここについて、やはりいろいろな分析とか、この二量体の性質的なもの、脂溶性とか生物体内へ取り込まれやすいとか、取り込まれにくいとか、あるいは毒性的にどうなのか、そういう情報をもらわないと、これだけではだめだねということを言っています。

それが動物体内運命で出てきているかどうか。それを確認してもらおうということも必要だと思って、それで先ほど平塚先生の代謝のところまで二量体、これが動物でできているかどうかを確認してくださいというのは、そのところでございます。動物のほうから言いますと、ここに出てきている排泄のところについても、もう少しデータをもう一度確認をしていただいて、これがこのままでいいのかどうかを考えなくてはいけないということもあります。

先ほど打ち合わせのときに見てしまったのですけれども、植物体内運命試験でEPAに出されたデータは、今日出されたこの試験以外に、ぶどうとか、ほかの植物で違った代謝物が10%を超えたものとして見つけられているというのがデータとして出ています。それは10%TRRの計算の仕方、EPAの評価書に出てきているのかどうか。それを確認していただかなくてはいけないということもあります。今、M3とM7が2つ出ているのですけれど

も、M3は動物体内運命試験で見つけられている。M7には動物で出てきていない。それに対する考察も必要だろうと思っています。

そういうことで植物に関しては、暴露評価対象物質がまだクエスチョンのところがあります。ですから、フェナザキンのM12というもののいろいろな毒性学的、あるいは代謝的なものとあわせて、ほかのEPAの評価書に出てきた代謝物との比較あるいは計算の方法、それも確認していただきまして、ここをもう一度書き直しを事務局のほうにお願いしています。

今日はそういういろいろな事項を申請者に出したいのですけれども、直ちに申請者から答えが出てくるような状況ではないと判断していますので、今日は申請者に来てもらっても無駄だということで、来ていただいています。でも、毒性の試験を見ていくと、先生方のいろいろなコメントはあるけれども、そのコメントは出させていただいて、ADIとARfDの決定するようなところに行くだろうと。ADIとARfDの設定だけはさせていただくというところでストップです。ですから、後から全部そろった段階でもう一度、確認をしていただくという手順になるかと思います。非常に苦しくてすみません。

○林専門委員

では、私の頭の中を整理させてもらおうと、ADIとARfDに関しては一応ここで設定可能だろうということで、それは設定しましょうと。ただし、食品健康影響評価の文面、特に暴露評価対象物質のところに関しては条件つきであって、申請者からそれなりの回答が出てきて、それをもう一度眺めながら、その部分に関しては修文を行う。その修文を行った後に、この評価書から（案）がとれるという理解でよろしいですね。

○上路座長

私はそう思っていますけれども、いかがでしょうか。

○横山課長補佐

食品健康影響評価の記載のし直しがあった場合は、やはり部会でもう一度御覧いただく必要があるのかなと考えております。

○上路座長

最後にまとめさせていただきますと、ADIにつきましては、ラットの慢性毒性/発がん性試験のところから来た0.46に、安全係数100で除して、0.0046。ARfDについては、ラットの強制経口の発生毒性試験で、10 mgを100で除して、0.1という形で決定をさせていただきたいと思います。先ほど来、お話をしましたように、この剤の暴露評価対象物質については全部書き込めるような状態にそろってから、もう一度見直して、もう一度お諮りをすることになるかと思います。そういう流れですけれども、よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

先ほど吉田委員のほうから御指摘があったハムスターの代謝試験ですけれども、通常、発がん性試験はラット、マウスでやるところを今回、動態などのデータに基づいてハムスターを選んだということの理由は出ているのですけれども、具体的な細かいハムスターの

動態のデータが出ていないので、可能であれば、提出を求めてもらって、念のため、この部会でハムスターでよかったという判断が問題なかったということについても、必要に応じて見ていただくことになるのかなと思います。

平塚先生から、代謝のパートを御審議いただいたときに、尿と糞の排泄ですけれども、**TRR**か**TAR**かという御質問がありまして、報告書の書きぶりを見る限りは**TRR**なのですが、推測の部分もありますので、そこも念のため、申請者に確認をさせていただいてよろしいですか。

○上路座長

お願いします。

○横山課長補佐

その際に仮に**TRR**だったときに、放射能の回収率は極めてよいようなのですが、**TAR**に換算してもらう必要はありますか。

○平塚専門委員

していただいたほうが良いと思います。きちんと出るはずです。

○横山課長補佐

わかりました。

○上路座長

たくさん宿題が残りましたが、一応この剤については審議が終了したということにさせていただきたいと思います。

○林専門委員

一番最初のCAS番号の件ですけれども、先ほどの8を除きますと、チェックディジットは成立します。したがって、少なくともそういう番号は存在するということですので、一度、念のためにCAS番号から逆に検索をかけていただくのがいいかと思いますけれども、まずそれで間違いないだろうと思います。

○堀部課長補佐

EFSAにも8を除いた同じ番号が記載されているので、多分大丈夫だと思います。

○上路座長

それでは、この剤については、ここまでということになります。この後の取り扱いについては、先ほど事務局のほうでお話しいただきましたので、申請者からの回答を待って、もう一度やっていただくということになるかと思います。

今日は事務局のほうからもう一つ、スピロテトラマトに関して御報告をいただくということで、お願いします。

○横山課長補佐

フェナザキンを締めてもいいですか。評価書案ですけれども、今日の御議論を踏まえたものをお送りさせていただきます。もう一度、部会で御審議いただくということですので、継続審議にしましょうか。

○上路座長

そうすると、ADIもARfDも未決定ということになって、もう一度、再度審議という形になりますね。

○横山課長補佐

次に出てきたデータを見て、念のため御確認をいただいて、仮に代謝物の毒性がめちゃめちゃ強いと。それはないかなと思うのですけれども、どうかと思ひまして、数字を出してしまうかどうか。この部会の結論として数字を公表するかどうかというところが変わるのですけれども、今日は。

○上路座長

継続審議のほうがいいですか。

○横山課長補佐

きちんと申請者にお答えをもらうという観点では、やはり継続審議で、次の部会では、ここまで御議論いただいたということは明確にさせていただいて、逆戻りはないように、追加の部分はどこかというのは明確にわかるような資料をお作りするというので、それでよろしいでしょうか。

○上路座長

そうしてください。お願いします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

続きまして、資料4をお願いいたします。スピロトラマトでございます。こちらは評価第一部会で御審議いただいたもので、一部、幹事会の御審議で記載ぶりの修正がございました。その点について、どういう議論があったかということについて御報告させていただきます。

1 ページ目をおめくりいただきまして、2 世代繁殖試験です。こちらは異常精子の増加がF₂世代の児動物で出ております。この異常精子ですけれども、今日の評価書に入っていないのですが、その他試験でより用量を上げていくと、より強い反応が出るということで、この試験を見る限り繁殖のパラメータに影響はないのですけれども、やはり繁殖能に対する影響と考えようということで、評価第一部会で御審議いただきまして、食品健康影響評価のところも3 ページの34行目でございます。2 世代繁殖試験において、異常精子の増加が認められたと明記していただいたというものでございました。

一方、1 ページにお戻りいただきまして、2 世代繁殖試験の本文のところに、繁殖能に対する無毒性量の記載がございませんでした。そうすると、食品健康影響評価とこの試験を見比べたときに、繁殖能に対して、どのような判断がされたのかがわかりにくいという御指摘がありました。もし繁殖能に対する影響があると判断されたのであれば、無毒性量もきちんと書いておいてはどうかという御意見がございまして、幹事会終了後、第一部会の生殖発生毒性の御担当の先生方に御意見を確認させていただきまして、これは繁殖能あ

りと判断したものなのだから、それに沿って記載整備という形で、この文言のほうを整理してくださいと御了解をいただきましたので、このように修正をさせていただいたものでございます。

以上、報告させていただきます。御確認をお願いします。

○上路座長

幹事会での指摘で、評価書の修正は基本的に部会でやるということになっていましたので、部会の上承を得ることになって、それで今日幹事会の経緯を御説明いただいて、こういうふうに直しましたという御説明だと思います。ありがとうございました。

それでは、これで全部終わったと思いますけれども、これからのことにつきまして、事務局から御説明をお願いします。

○横山課長補佐

本部会につきましては、次回は3月2日水曜日です。本年度最後の部会になります。幹事会は2月8日、来週の月曜日で、もうすぐで申しわけございませんが、どうぞよろしくお願いいたします。

以上です。

○上路座長

それでは、今日はこれでおしまいです。どうもありがとうございました。

以上