

# 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第 87 回議事録

1. 日時 平成 26 年 6 月 4 日（水）14:00～16:57

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品（フルメキン）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)

津田座長、石原専門委員、今田専門委員、桑形専門委員、小林専門委員、  
戸塚専門委員、中山専門委員、細川専門委員、宮島専門委員、  
宮本専門委員、山田専門委員、山中専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

熊谷委員長、三森委員、山添委員

(事務局)

東條事務局次長、山本評価第二課長、前田上席評価調整官、  
関口課長補佐、水野評価専門官、村山係長、津田技術参与

5. 配布資料

資料 1 平成 26 年度食品安全委員会運営計画

資料 2 意見聴取要請（平成 26 年 6 月 3 日現在）

資料 3 （案）動物用医薬品評価書（フルメキン）

6. 議事内容

○津田座長 それでは、ただいまから第 87 回肥料・飼料等専門調査会を開催いたします。

本日は、荒川専門委員、池専門委員、今井専門委員、下位専門委員、高橋専門委員の 5 名の専門委員が御欠席でございまして、13 名の専門委員が御出席です。

また、倉敷芸術科学大学の唐木先生に専門参考人として御出席いただく予定でしたが、急遽、所用により御欠席ということでした。

それでは、議事を進めさせていただきます。本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元の「肥料・飼料等専門調査会（第 87 回）議事次第」が配布されております

ので、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局から議事、資料等の確認をお願いいたします。

○関口課長補佐 事務局でございます。

本日もよろしくようお願いいたします。

まず、議事、資料の確認の前に、事務局で4月1日付の人事異動がございましたので、御紹介をさせていただきます。

事務局次長でございますが、本郷の後任といたしまして、東條が着任をしております。

○東條事務局次長 東條でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 また、肥料・飼料等専門調査会担当の評価専門官でございますが、本河の後任として、水野が着任しております。

○水野評価専門官 水野でございます。よろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 引き続き、よろしくお願い申し上げます。

それでは、議事、資料等の確認をさせていただきます。

本日の議事でございますが、「動物用医薬品（フルメキン）の食品健康影響評価について」と「その他」となっております。

資料の確認をお願いいたします。資料としまして、本日の議事次第、委員名簿、座席表が綴っております2枚紙をお配りしております。

その他に資料1～3、参考資料が1部ございます。また、机上配布資料として、1～3までをお配りしております。

資料1は、「平成26年度食品安全委員会運営計画」でございます。

資料2は、昨日現在のリスク管理機関からの評価要請と審議の状況を取りまとめた資料でございます。

資料3は、動物用医薬品フルメキンの評価書（案）となっております。

参考資料としまして、フルメキン関係の文献等の参考資料を先生方お一人に1部ずつお配りしております。

また、机上配布資料でございますが、机上配布資料1としまして、フルメキンの発がん性関係の文献をお配りしております。

机上配布資料2としまして、「動物薬のADI算出の際に用いた追加の安全係数の根拠」。動物用医薬品及び農薬の追加の安全係数について、過去の事例を取りまとめた資料でございます。

机上配布資料3としまして、「遺伝子突然変異試験（*gpt delta* マウス）」。こちらもフルメキンの御審議の際の御参考としていただく資料として御用意させていただいたものでございます。

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、事務局までお知らせいただきますようお願いいたします。

○津田座長 資料についてはよろしいでしょうか。

続きまして、事務局から、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の「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。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関します専門委員の先生方の調査審議等への参加に関する事項、いわゆる利益相反につきまして、御報告をさせていただきます。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から御提出いただいております確認書を確認いたしましたところ、平成 15 年 10 月 2 日の委員会決定の 2 (1) に規定いたします、調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生方はいらっしゃいませんので、御報告させていただきます。

以上でございます。

○津田座長 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。

それでは、議事に入ります前に、本年度の運営計画についての説明があるとお聞きしています。事務局から説明をお願いいたします。

○山本評価第二課長 それでは、26 年度初めての専門調査会になりますので、運営計画について簡単に説明させていただきます。資料 1 をお願いします。

1 ページに「審議の経緯」がございます。内容は企画等専門調査会で議論いただいて、26 年 3 月 24 日に委員会に報告されたものとなります。

2 ページからが中身となります。

「第 1 平成 26 年度における委員会の運営の重点事項」とあります。

「(1) 事業運営方針」の最後の行にありますように、昨年 10 周年を終えまして、新たな 10 年に向けて、委員会の業務改善を進めていく。

「(2) 重点事項」で①～④とあります。専門調査会はここにおいては①です。食品健康影響評価の着実な実施を引き続き図る。

目新しいものでは、②のリスクコミュニケーションの戦略的な実施と書いてあります。2 行目にありますが、改めてリスクアナリシスの考え方におけるリスクコミュニケーションのあり方を検討し、後でも説明しますが、本年度はリスクコミュニケーションのあり方の検討会を立ち上げております。

「第 2 委員会の運営全般」。

「(1) 委員会会合の開催」。最初の行にありますように、毎週 1 回、委員長が定める日にとということで、26 年度は火曜日ということで変更されております。

さらに 3 ページで、関係するところでは、「(3) 食品健康影響評価に関する専門調査会の開催」でございます。特に複雑な問題等については、①、②、③とありますワーキンググループや他の専門調査会の専門委員を招く、あるいは合同開催ということも含めながら、効率的に審議を行うということでもあります。

「第 3 食品健康影響評価の実施」ということでもあります。

(1) 要請された案件。この専門調査会では多いのですが、(2) 企業申請品目、(3) ポ

ジティブリスト対象品目について効率的に行う。特に（２）の企業申請については、標準処理期間内に評価結果を通知できるように行うということでもあります。

ちなみにこの食品健康影響評価は、昨年度は 252 案件を食品安全委員会全体で処理しておりまして、過去最高の数を処理しております。

４ ページ「２ 評価ガイドライン等の策定」の最後の行にあります、26 年度においてはベンチマークドーズ法の適用方法について検討を行う。昨年は急性参照用量について検討しております。

３として、「自ら評価」を行う案件について整理しております。この専門調査会の関係はございませんが、こういった案件が現在、評価対象となっております。

５ ページ、「第 4 食品健康影響評価の結果に基づく施策の実施状況の監視」ということで、リスク管理機関における実施状況を引き続き、しっかり監視していきたいと考えております。

「第 5 食品の安全性の確保に関する調査・研究事業の推進」であります。

１ が技術研究。省略しますが、後ろに別紙がついていまして、スケジュール等もつけておりますが、調査研究案件を進めていく。

６ ページの中段にあります「(5) 関係府省との連携」も、連携と政策調整を強化することを書いております。

「２ 食品の安全性の確保に関する調査の推進」ということで、調査事業も引き続き進めていく。

７ ページ、「第 6 リスクコミュニケーションの促進」。このページは様々書いてございますが、「１ リスクコミュニケーションのあり方に関する検討」ということで、設立 10 周年を契機に改めて勉強会を設置し、議論を行うということ、先般第 1 回の勉強会を行ったところでございます。

目新しいところでは、下から 5 行目「さらに」ということで、Facebook を昨年から導入して、実施しております。

８ ページ、これも目新しいところで、「３ 『食の安全』に関する科学的な知識の普及啓発」の（１）食品の安全性を体系的に理解する連続講座の実施ということ、昨年始めまして、非常に好評でございます。DVD の配布等、昨年の講座の内容については、さらに本のような形でまとめていく。また、今年も連続講座を実施することで進んでいるところでございます。

「４ 関係機関・団体との連携体制の構築」ということで、（３）にありますように、マスメディア、消費者団体との連携。これは情報交換や意見交換を行うことを引き続き進めると考えています。

９ ページ「第 7 緊急の事態への対処」ということで、３ にあります緊急時対応訓練、今年もこのようなスケジュールで実施していきたいと考えております。

10 ページ「第 9 国際協調の推進」ということです。ここにあるようなスケジュールで、

委員あるいは事務局職員を派遣することを考えております。

「(2) 海外の研究者等の招へい」。

(3) にあります、EFSA あるいは FSANZ との定期会合の開催等を進めていく。

「(4) 海外への情報発信」ということで、一番下 3 行に書いてあります、平成 25 年度に創刊した英文ジャーナルを年 4 回程度発行していきたいということとなっております。

以上でございます。

○津田座長 事務局から今年度の運営計画について説明がありましたが、何か御質問、コメント等がありますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、議題 (1) に入らせていただきます。「動物用医薬品（フルメキン）の食品健康影響評価について」です。

事務局から説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、評価書（案）について御説明させていただきます。資料 3 をお手元に御用意ください。動物用医薬品フルメキンの評価書（案）になっております。

5 ページ、23 行目「7. 使用目的及び使用状況」を記載しております。

フルメキンは、キノロン系合成抗菌剤であり、主にグラム陰性菌に抗菌活性を示します。

海外におきましては、動物用医薬品として、牛、羊、鶏、魚類等に使用され、経口、筋肉内又は皮下投与されます。家畜におきましては、主に腸管感染症の治療に用いられております。ヒト用医薬品としましては、尿路感染症の治療に限定的に用いられているものでございます。

日本におきましては、動物用及びヒト用医薬品としては承認されておられません。

こちらのフルメキンにつきましては、JECFA において評価されておりますので、まず簡単に JECFA での評価の経緯等を御説明させていただきます。

45 ページ、3 行目「(1) JECFA における評価」ということで記載しております。

JECFA の第 48 回の会議におきましては、腸管内で優勢な偏性嫌気性菌はフルオロキノロンに比較的感受性が低いことから、フルメキン残留物によるヒト腸内における生態系の阻害は起こりそうもないと考えられたことから、毒性学的 ADI を採用することが適切であると考えられました。

マウスの 13 週間亜急性毒性試験の NOEL 25 mg/kg 体重/日をもとに安全係数 1,000 を適用して、ADI が 0~30 µg/kg 体重/日と設定されております。しかし、その後の第 60 回の会議におきまして、フルメキンを投与した雄マウスを用いた *in vivo* コメットアッセイの結果から、フルメキンが DNA 鎖の損傷を引き起こすことが推測され、フルメキンのマウスの肝臓に腫瘍を誘発させる可能性を否定することができないということから、ADI が一旦取り消されております。

しかし、その後の第 62 回の会議におきまして、コメットアッセイの限界に言及しつつ、また新しく得られた試験としまして *in vivo* のラット肝細胞における不定期 DNA 合成 (UDS) 試験で陰性結果が得られ、フルメキンは肝臓の DNA に直接的に作用しないこと

が示唆されたことから、マウスの肝臓における腫瘍形成は非遺伝毒性で閾値に基づいたメカニズムによるものであると結論づけております。そうしまして、ADIの0~30 µg/kg 体重/日が再び設定されております。

こちらの文章におきまして、下位先生から、事務局案でございますコメントアッセイが「限定的な試験であることを考慮し、」という記載について、この記載を検討したほうがよいのではないかという御意見をいただきました。事務局としましては、JECFA 評価書の原文を下位先生にもお伝えしまして、「コメントアッセイの限界に言及しつつ」では、いかがでしょうかとお聞きしましたところ、下のコメントにありますように、最終的には「コメントアッセイの限界に言及しつつ」の文言でニュアンスが伝わればよいか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。

申しわけありませんが、6 ページにお戻りください。

8 行目から「1. 薬物動態試験」を記載しております。ラットとイヌにつきまして、単回経口投与で薬物動態試験が実施されております。

「①血漿中濃度」におきましては、イヌでは投与 2~4 時間後に  $C_{max}$  となっております。また、その血漿中からの消失は二相性でありまして、半減期につきましては  $\alpha$  相で 75 分、 $\beta$  相では 6.5 時間となっております。ラットにおきましては、投与後 2 時間で  $C_{max}$  になっておりまして、血漿中半減期は 5.25 時間となっております。

22 行目、「②排泄・代謝」におきましては、ラット及びイヌとも投与 5 日以内に尿及び糞中から投与量のほとんどが回収されております。しかし、その排泄におきましては、イヌとラットで異なっておりまして、26 行目の最後からですが、イヌでは投与量の 55~75% が糞中に排泄されておりますが、ラットでは 10~15% のみとなっております。また、イヌの尿中には、未変化体としてみられたのは 5% 未満となっております。ラットにおきましては、投与量の 20~36% が尿中に未変化体として排泄されております。

7 ページ、「(2) 薬物動態試験 (牛)」が実施されております。投与量は初回投与量が 12 mg/kg 体重でありまして、その後、12 時間毎に 6 mg/kg を 9 回投与しております。

8 行目から「①吸収及び排泄 (筋肉内投与)」について記載しております。投与 2 時間後に  $C_{max}$  に達しまして、繰り返し投与をすることにより、最終投与まで定常状態が持続しております。最終投与後、血漿中放射活性はゆっくりと減少し、最終投与 168 時間後にはフルメキンに換算しまして、0.2 mg eq/L となっております。投与された放射活性の 48~63% が尿中に排泄されておりまして、糞中には 21~41% 排泄されております。

19 行目から「②吸収及び排泄 (経口投与)」を記載しております。こちらは経口投与におきましても、その濃度推移は筋肉内投与と同様でありましたが、その推移の数値は筋肉内投与と比較して低値であったとなっております。 $C_{max}$  は投与 0.5 時間後になっております。また、同様に繰り返し投与によって、最終投与まで定常状態が続いております。

25 行目、投与された放射活性の 52~73% が尿中に排泄されまして、糞中へは 21~36% が排泄されております。

35 行目から「(3) 薬物動態試験 (えび)」を記載しております。こちらは投与量としては、12 mg/kg 体重/日で、単回筋肉内、または強制経口投与しております。

8 ページにその結果を書いております。2 行目から、筋肉内投与では投与 2 時間後に  $C_{max}$  に達しております。強制経口投与につきましては、投与 12 時間後に  $C_{max}$  に達しております。

こちらは細川専門委員から「エビの強制経口投与とはどのような投与でしょうか」とコメントをいただいております。調べましたところ、カテーテル等を用いまして行っているようです。また、以前、オキシテトラサイクリンの評価をいただきました際に、エビの強制経口投与試験は可能という御発言が専門委員からございました。

8 ページの 17 行目から「(4) 代謝試験 (*in vivo*)」を記載しております。

「① 牛」における代謝試験を記載しております。こちらは投与経路が不明となっております。投与量につきましては、初回投与量が 12 mg/kg 体重、その後、12 時間毎に 6 mg/kg 体重となっております。

9 ページの 2 行目から、腎臓、筋肉、脂肪、尿及び糞から分離された主要な物質は、フルメキンとその代謝物である 7-ヒドロキシフルメキンとなっております。

事務局から、本試験の経路投与は不明ということで、投与経路不明のままよいでしょうかとの御質問をさせていただきました。また、こちらの表 3 における肝臓の項目におきまして、数値が二つあるのですが、下段の数値の意味が不明で、削除したいと考えておりますが、よろしいでしょうかということで御相談させていただきました。宮島専門委員、細川専門委員、宮本専門委員からコメント等をいただいております。

10 ページの 2 行目から、先ほどの牛の代謝の試験におきましては、肝臓からの放射活性の抽出率が低く、主要代謝物の厳密な特定ができなかったということで、抽出に用いる溶媒を変えて試験をしております。

その結果としまして、10 行目からになります。先ほどの試験でみられましたフルメキンと 7-ヒドロキシフルメキンのほかに、13 種類の代謝物 M1~M13 が検出されております。しかし、フルメキンと 7-ヒドロキシフルメキン及び M1 という代謝物が総抽出放射活性の大部分を占めたということで、表 4 にその結果を記載しております。

この M1 につきましては 14 行目になりますが、M1 は抗菌活性を持たず、遊離型及びタンパク結合型として存在しており、最終投与 24 時間後以降の肝臓における主要代謝物であったが、同定はされておられません。

11 ページ、こちらは牛の三つ目の試験になります。12 mg/kg 体重/日を 5 日間皮下投与して試験を実施しております。それぞれ採材した組織について HPLC、放射活性、抗菌活性を測定しております。HPLC によってフルメキンを測定しております。HPLC と放射活性の分析の結果を 20 行目からの表 5 に記載しております。こちらをみますと、肝臓中に放射活性の約 83% がフルメキンの代謝物、またはその結合型の残留物であることが示されております。抗菌活性を有する残留物の平均濃度は、肝臓におきましては 1,794  $\mu\text{g}/\text{kg}$  と

なっております。

こちらから後の記載につきまして、荒川専門委員から、微生物学的活性とはどのような活性かわかりにくいので、章やパラグラフの最初に出ているものは微生物学的抗菌活性とし、それ以降は抗菌活性としてはどうでしょうかというコメントをいただきました。事務局としましては、「微生物学的活性」は全て「抗菌活性」に修正させていただいております。

11 ページの 24 行目から「② 羊」の代謝試験を実施しております。こちらは初回投与量が 12 mg/kg 体重で、その後、12 時間毎に 6 mg/kg 体重を 5 日間筋肉内投与しております。先ほどの牛の試験と同様に、HPLC 及び放射活性の測定をし、その結果を表 6 にまとめております。肝臓中の放射活性の約 94%がフルメキンの代謝物、または結合型残留物であることが示されております。

こちらに記載しております表 6 につきましては、コメントに記載してありますが、もとの資料におきましては、「i.v. administration」と記載されております。こちらは恐らく記載ミスではないかと思いますが、宮島専門委員から、表 4 のタイトルはミスだと思われるというコメントをいただいております。

12 ページの 18 行目から「③ 豚」の代謝試験を実施しております。こちらは投与量が初回で 15 mg/kg 体重を投与し、その後、12 時間毎に 7.5 mg/kg 体重を 9 回投与という 5 日間筋肉内投与をしております。測定方法等は先ほどの牛の試験と同様に、HPLC、放射活性、抗菌活性を測定しております。

結果としましては、13 ページの表 7 に記載しております。こちらでも肝臓中の放射活性の約 93%がフルメキンの代謝物、または結合型残留物があることが示されております。抗菌活性を有する残留物の濃度につきましては、筋肉、脂肪付き皮膚、肝臓、腎臓及び投与部位それぞれで 378、288、803、3,024、131,422 µg/kg という結果になっております。

13 ページの 21 行目から「④ 鶏」の代謝試験を記載しております。投与量は 18 mg/kg 体重/日を 5 日間強制経口投与しております。測定方法等は先ほどの試験と同様に行っております。

14 ページに、その結果としまして、表 8 を記載しております。肝臓中の放射活性の約 30%がフルメキンの代謝物、または結合型残留物でございました。また、抗菌活性を有する残留物としましては、肝臓におきましては 2,013 µg/kg となっております。

13 行目から「⑤ にじます」の試験を記載しております。水温が 2 種類、7°C と 16°C の水温による試験内容を記載しております。投与量は 12 mg/kg 体重を単回強制経口投与して実施しております。

こちらも HPLC、放射活性の結果を 15 ページの表 9 に記載しております。

14 ページの 22 行目ですが、どちらの水温の群におきましても、フルメキンの代謝物はみられなかったとなっております。

15 ページの表 9 を御覧いただきますと、表 9 の右側のカラム、HPLC 検出フルメキンと <sup>14</sup>C 放射活性の比率ということで、いずれもほぼ 1 となっております。

5 行目からは「(5) 代謝試験 (*in vitro*)」を記載しております。こちらにおきましては、ラット、マウス、子牛、豚、鶏、ます及び羊の肝ミクロソームを用いて *in vitro* の代謝試験を実施しております。結果としましては、フルメキンは第 I 相反応酵素群で、僅かに代謝された。主要な代謝物としましては、7-ヒドロキシフルメキンであり、総放射活性の 6% 未満であったとなっております。

15 ページの 13 行目から「2. 残留試験」をまとめております。

「(1) 残留試験 (牛、経口投与)」です。投与方法等は初回に 12 mg/kg 体重、その後、12 時間毎に 6 mg/kg 体重を 5 日間経口投与しております。結果としましては、組織中フルメキン濃度を表 10 に示しております。こちらは投与後 72 時間におきまして、腎臓で最も残留している結果となっております。

22 行目、代謝物である 7-ヒドロキシフルメキンにつきましては、筋肉、脂肪及び肝臓からは検出されず、腎臓から微量が検出されたとなっております。

16 ページの 4 行目から「(2) 残留試験 (牛、筋肉内投与)」になります。こちらの投与量は先ほどの試験と同様です。結果としましては、表 11 に示しております。こちらでもやはりフルメキンは腎臓に最も多く残留しております。

20 行目から「(3) 残留試験 (羊、筋肉内投与)」を記載しております。投与量は先ほどの牛の試験と同様です。結果として、16 ページの一番下の表 12 に記載しております。こちらを御覧いただきますと、腎臓と脂肪で長く残留している結果となっております。

こちらですが、参照資料 10 の FNP41/10 では筋肉内投与となっておりますが、参照資料 13 の TRS879 では経口投与と記載されておまして、筋肉内投与ということによりよろしいでしょうかと、事務局から御相談させていただきました。細川専門委員、宮島専門委員からは、恐らく誤記ではないかということで、筋肉内投与でよいのではないかのコメントをいただいております。

4 行目から「(4) 残留試験 (豚)」について記載しております。経口投与試験と筋肉内投与試験があります。

5 行目からの「①経口投与試験」におきましては、投与量としましては 15 mg/kg 体重を初回投与し、その後、7.5 mg/kg を 12 時間毎に投与しております。結果は表 13 に示しますように、先ほどの牛と同様に腎臓で最も長く残留しております。

17 行目から「③筋肉内投与試験」の結果を記載しております。投与量はさきほどの経口投与試験と同様となっております。

結果は 18 ページの表 14 に記載しております。こちらも最終投与後、72 時間におきまして、腎臓で最も多く残っているという結果となっております。

11 行目からは、鶏の飲水投与による残留試験を記載しております。投与量は 12 mg/kg 体重で 5 日間飲水投与をしております。結果としましては表 15 に記載しておりますが、最終投与は 96 時間後には、肝臓及び腎臓からフルメキンは検出されておられません。

19 ページの 4 行目から「(6) 残留試験 (七面鳥、飲水投与)」を記載しております。投

与量は 18 mg/kg 体重/日を 5 日間飲水投与しております。組織中のフルメキン濃度につきましては、24 時間後より後の時点におきましては、皮膚/脂肪のみで検出され、最終投与 48、72 及び 96 時間後に、それぞれ 74、53、56 µg eq /kg 体重であったとなっております。

17 行目におきまして、代謝物 7-ヒドロキシフルメキンが各時点で 2~3 例の皮膚/脂肪から検出されております。

22 行目から「(7) 残留試験 (にじます、混餌投与)」を実施しております。投与量は 12 mg/kg 体重/日を 5 日間混餌投与しております。各時点の筋肉/皮膚中の濃度を表 16 に示しております。こちらは水温が二つ、7.4℃と 16.4℃とありますが、どちらにおきましても、最終投与 14 日後以降は定量限界未満となっております。

20 ページの 3 行目から「(8) 残留試験 (乳汁、皮下投与)」が実施されております。

まず、「①放射標識試験」を記載しております。牛に 12 mg/kg 体重/日を 3 日間皮下投与しております。

12 行目、乳汁中の放射活性は最終投与 3 時間後に 808 µg eq/kg となっており、その後、減衰していきまして、48 時間後には 16 µg eq/kg となっております。

フルメキン濃度も同様の傾向でありまして、最終投与 3 時間後では 205 µg/kg、48 時間後には 8 µg/kg となっております。

22 行目から「②非放射標識試験」として、フルメキンを 12 mg/kg 体重/日で 5 日間皮下投与しております。

結果は 27 行目からになります。最終投与 12 時間後は 107 µg/kg から低下していき、48 時間後には 11 µg/kg となっております。

32 行目から「(9) 残留試験 (えび)」を実施しております。12 mg/kg 体重/日で 5 日間混餌投与しております。

結果としましては、37 行目からになります。最終投与 96 時間後までに検出限界未満となっております。

エビの試験の表 17 につきまして、宮本専門委員から、投与開始経過日数と同じ段に、最終投与後 24 時間後の数値が入っているとわかりづらいのではないのでしょうかというコメントをいただきまして、段をずらして記載しております。

以上になります。よろしくお願ひいたします。

○津田座長 ありがとうございます。

この部分は特に細川先生、宮島先生から修文をいただいておりますが、6 ページに修文いただいたこと、7 ページの細川先生の御質問はよろしいですね。経口投与。

ほかの先生方、もし御意見なければ、お二人の先生に特に修文していただいておりますので、そのまま進めていきたいと思っております。

9 ページ、投与経路不明ということで、これについては宮島先生と細川先生では、この投与経路は不明のままよいということですか。

○細川専門委員 そうです。

○津田座長 では、ほかの先生がよろしければ、これは不明にしかできないということで、不明とさせていただきます。

その下の段、細川先生は削除してよいということですが、宮島先生からは脱抱合後に測定した値なので残してはということですが。宮島先生。

○宮島専門委員 さらに宮本先生から、元論文をみてはという御意見をいただいているので、ぜひそちらをお願いして、その上で御判断をいただいております。

○津田座長 ただ、事務局からは難しいと。

○宮島専門委員 難しいですか。

○津田座長 何とか判断をしていただければ、助かると思います。

○宮島専門委員 特に削除して問題があるわけではないと思いますので、削除でもよいと思います。

○関口補佐 では、事務局で入手できるかどうか、確認させていただきたいと思います。

○宮島専門委員 そうですね。せっかくわざわざ注をつけてまで、この二段で載せているということには、もともと意味があったと思いますので、残せるのであれば、残すという方向で、全く元論文が引けないということであれば、削除をお願いします。

○津田座長 では、そのようにしていただきたいと思います。よろしく申し上げます。

その次、抗菌活性はほかの先生方、大丈夫ですね。荒川先生はおられません、そのように進めさせていただきます。

12 ページ、腹腔内か筋肉内かということですが、これは宮島先生から筋肉内ということで、細川先生もそれでよろしいですか。

○細川専門委員 はい。

○津田座長 では、筋肉内ということで、これはミスプリントだということですが。

またタイプミスが出てきましたが、16 ページ、17 ページの i.v. が筋肉内。これは両先生が筋肉内でよいということです。ほかの先生から御意見がなければ、進めさせていただきます。

18 ページの中で、宮島先生から、できるだけ単位を統一してくださいということが出ました。先生、御説明ください。

○宮島専門委員 これは例えば、表 14 ですと、 $\mu\text{g}/\text{kg}$  ですが、本文の中は  $\text{mg}/\text{kg}$  で、次の (5) の残留試験ですと、表 15 は  $\text{mg}/\text{kg}$ 、その上の本文は  $\mu\text{g}/\text{kg}$  という形になっていて、単位が  $\mu\text{g}$  や  $\text{mg}$  など、行ったり来たりし過ぎているので、読んでいくときに、できればそろえていただいております。

○津田座長 そうですね。違う実験で単位が全然違う、数字が違うということでない、説明が違っているのは読みにくいかもしれません。できるだけ合わせて、読みやすくすることです。

○関口課長補佐 こちらのものの文献が EMEA なので、おそらく文章しか載っていないかと思っております。それを表に落とした際に齟齬が出たかと思っておりますので、事務局で注意して

作成させていただきたいと思います。

それから、18 ページの表 14 でございますが、こちらはタイトルが 5 日間経口投与になっておりますが、これは筋肉内投与の表になりますので、こちらを筋肉内投与に修正させていただきたいと思います。よろしく願いいたします。

○津田座長 では、その件はよろしいですね。

19 ページまでよいということで、20 ページもよろしいですね。宮本先生から来たものに関しては、そのように事務局で修正したということになっていると思います。

ほかの先生方、この残留試験まで何かコメント等はございますか。

○細川専門委員 15 ページの代謝試験の 4 行目「さらにフルメキンはグルクロン酸化され」は違和感があるので、「グルクロン酸抱合され、抱合体は」と記載したほうがよいと思います。「グルクロン酸化」はあまり使わないと思います。

○津田座長 それでよろしいですね。「グルクロン酸抱合され」でよろしく願います。

○山添委員 先ほど単位の表記の問題で、 $\mu\text{g}$  というのがあったのですが、実はこれは農薬専門調査会でも時々問題になっています。ただ、もとの論文がどう記載しているかで、農薬専門調査会のように、そのまま引用するというやり方をしている調査会もあります。そうしないと、単位の問題で勝手に丸められないということがあって、表記上、もとの論文ですが、今回の場合は少し複雑で、オリジナルではないですね。評価書に記載された内容を取ってきてしまっているのので、その点を含めて事務局で確認してもらって、問題がなければ修正する、そうでなければ表記上の問題があるということを御理解ください。

○津田座長 ありがとうございます。山添先生の御意見を取り入れて、よろしく願います。

では、次の説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、引き続き、御説明いたします。

21 ページの 4 行目「3. 遺伝毒性試験」から御説明いたします。こちらは表 18、表 19 に *in vitro* 試験、*in vivo* 試験とまとめております。こちらは試験のまとめ方につきまして、山田先生、下位先生から修文をいただいております。

結果を説明しますと、表 18 の *in vitro* 試験につきましては、復帰突然変異試験で陰性、マウスリンフォーマ細胞、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験におきまして、両方とも陰性となっております。

表 19 の *in vivo* 試験につきましては、マウスの肝臓及びほかの組織を用いたコメットアッセイにおきまして、陽性。ラットの肝臓を用いました UDS 試験におきまして、陰性。ラットの骨髄を用いた染色体異常試験で陰性。また、*gpt delta* マウスの肝臓を用いました遺伝子突然変異試験におきまして、陰性となっております。

この表 19 の下にコメットアッセイにつきまして、試験系、その結果を脚注として記載しておりました。この脚注につきまして、山田専門委員、下位専門委員から、このみ注釈をつけているのはなぜでしょうか。この注釈はなくてもよいかと思っておりますといった御意

見をいただきました。事務局としまして、コメントアッセイの結果が陽性ということですので、その詳細を記載し、試験系につきましては記載を削除して、どのような陽性の結果であったかということを確認するために、試験結果のみ残した記載とさせていただきたいと考えております。こちらにつきましては、記載をどうするか、御審議いただければと思います。

10 行目から、山田専門委員、下位専門委員に修文をいただきました遺伝毒性のまとめの記載になっております。結果としましては、フルメキンを用いた *in vitro* の遺伝子突然変異試験の結果、Ames 試験をはじめとして、いずれも陰性であった。*in vivo* 試験におきましては、DNA 傷害性を検出するコメントアッセイは肝臓で陽性の結果であったが、遺伝子突然変異試験が陰性であったことから、DNA 損傷はその後、修復され、突然変異に至らないと推察される。

また、フルメキンはトポイソメラーゼ II を阻害することが報告されており、コメントアッセイにおいてみられた DNA 損傷は、本酵素阻害による二次的な作用と考えられた。よって、本専門調査会は、フルメキンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと判断したという結論になっております。

その下の【事務局より】というコメントです。最初は、結論として遺伝毒性はないという結論でよろしいでしょうかというお伺いを記載しておりましたが、そこに至るまでの理論展開が不適切でありましたことから、山田専門委員、下位専門委員から様々御修正をいただきまして、こちらの結論の文章になっております。

○津田座長 これは問題がかなり大きいので、これを先に審議してしまってよいですか。様々な修文をいただきましたが、今日は下位先生と高橋先生はおられないので、山田先生、よろしくをお願いします。

○山田専門委員 説明させていただきます。21 ページの表 18 ですが、これは文言の整理の問題ですので、特に重要なところではないです。復帰突然変異試験の下にある、マウスリンフォーマの試験やチャイニーズハムスターの卵巣由来細胞を使った試験について、前進突然変異試験や遺伝子突然変異試験という記載がされていました。

いずれも間違いではないですが、マウスリンフォーマ細胞を用いた、ここに記載されている試験とチャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた試験は、いずれも遺伝子突然変異をみた試験ですので、違う項目にすると違う試験のように思われます。どちらも遺伝子突然変異試験であり、前進突然変異試験であるので、これは一般的な書き方に修正させていただきました。

表 19 については、染色体異常試験が一番上に書いてありましたので、通常の *in vivo* 試験の順番としては、やはり DNA 傷害性をみるコメントアッセイから順番に記載して、最後に遺伝子突然変異試験が来ると思いますので、これは順番を変えました。

最後の *gpt delta* マウス、トランスジェニックマウスですね。これを用いた試験は、単なる突然変異試験では適切でないので、遺伝子突然変異試験という表記にさせていただき

ました。

脚注については、下位先生もこれはなくてもよいのではないかという意見で、私も確かに陽性だからといって、その試験内容を書くということは通常しないのではないかと思うので、それは要らないと考えました。

その下に書かれている詳細ですが、これも要るかどうかと言われると、私は特に記載はなくてもよいのではないかと思います。これについては、下位先生と私で意見を交換することをしていませんでしたので、下位先生の意見はわかりません。きょうはいらっしゃらないので、ここは後で相談させていただければと思います。

その後の修文について、このコメントのみをみても意味がわからないと思います。最初にあった事務局の案を私が修文して、その後、下位先生が詳しく、これの倍くらいの長さの長い文章を出された後に私がこのコメントをしています。大幅に削除したというのはそういうことです。

まず、*in vitro* の試験は陰性であったということを書いて、*in vivo* でコメントアッセイが陽性だったが、トランスジェニックで突然変異として最終的に検出されないということは、傷はできても、修復されて突然変異には至らないのだろうという考え方で、遺伝毒性は特段問題になるようなものはないという流れでよいのではないか、それがわかるように最小限のことを書いたということです。

JECFA での判断の文章あります。参考資料の 116 ページにあるパラグラフの二つ目や三つ目あたりに書かれていることが、以前の JECFA での判断だと思うのですが、実際に「フルメキンにトポイソメラーゼ II を阻害することが報告されており」ということで、あまりここに詳しく書かなかったのですが、トポイソメラーゼ II を阻害することで、トポイソメラーゼ II は DNA のねじれを解消するために一旦切って、ねじれを解消した後につなぐという酵素活性を持っているのですが、DNA を切ったところで、もう一回再結合するところを阻害するような作用があると、結局切れたままのものができるので、それで DNA の二重鎖切断がたくさんできるということです。

それがフルメキンの直接の作用ではないということを書いたのは 15~16 行目に書いてはいるのですが、間接的にしろ、*double-strand break* (二本鎖切断) ができることは事実です。JECFA は二次的な作用だからフルメキンは問題ないとは記載していなくて、二本鎖切断ができると記載していたので、確かにこの 15~16 行目の記載は、実際はあまり問題がないということを書くために書いたものではあるのですが、本当に問題がないかというところ、むしろその前の 13~14 行目に書いてある「突然変異に至らない」というところが、二本鎖切断ができてあまり問題がないという根拠になると思います。また、15~16 行目は書く必要があるのだろうか、この文章を書いた後に考えたのですが、きょうは相談する相手の先生方がいらっしゃらないので、中途半端で申しわけないですが、15~16 行目の扱いについても検討させていただければと思います。

遺伝毒性は以上です。

○津田座長 どうもありがとうございます。書き方の問題であって、今、先生がおっしゃった15～16行目のことを下位先生と表現を話していただくとしても、*gpt delta*の突然変異のデータがあるので、トータルとしては、特段問題となる遺伝毒性はないという表現になることは事実だということですのでよろしいですね。

○山田専門委員 そうですね。17～18行目に書いた結論は、これでよいと思います。

○津田座長 もし追記するのであれば、二本鎖切断は出ると思うが、遺伝子突然変異までは至らないと考えられるなど、そういう文章を入れて、トータルとして、整理いただければよろしいということですね。

○山田専門委員 そうです。

○津田座長 では、そのあたりは下位先生、高橋先生と御相談をされて、結論は変わらないということで、事務局と文章を考えていただくということですのでよろしいでしょうか。

○関口課長補佐 後ほど御審議いただく部分ですが、46ページの最後の結論の部分、26行目からの「(1) 毒性学的 ADI について」ということで、31行目からのまとめで遺伝毒性について記載しております。この中で *gpt delta* の所見などを記載しておりますので、こちらの内容も踏まえて、こちらの記載も整理をさせていただければと思います。

○津田座長 同じ内容だと思いますので、よろしくをお願いします。

○山田専門委員 細かいことですが、14行目の頭の「DNA」のフォントが違うので、すみませんが、そろえてください。

○津田座長 どうもありがとうございます。

では、急性毒性からお願いします。

○水野評価専門官 23ページを御覧ください。

2行目から「4. 急性毒性試験」をまとめております。表20に結果をまとめておりますが、マウス、ラット、ウサギの経口投与では、いずれもLD<sub>50</sub>が1,000 mg/kg 体重以上となっております。

24ページの5行目から「5. 亜急性毒性試験」を記載しております。

「(1) 14日間亜急性毒性試験（マウス）」となっております。ただし、こちらは試験の詳細が報告されていないことから、参考データという取り扱いにしております。500 mg/kg 体重/日を14日間強制経口投与しております。特にこの試験におきましては、脱毛の発現に注意して観察されておりますが、結果としましては、脱毛、またはほかの毒性徴候はみられておりません。

「(2) 13週間亜急性毒性試験（マウス）」が実施されております。こちらは投与量としましては、14行目の右から書いておりますが、雄におきましては、0、25、50、100、400 又は800 mg/kg 体重/日相当、雌におきましては、0、100、400 又は800 mg/kg 体重/日相当となっております。一般状態や摂餌量の測定が行われております。

最終投与後、被験動物を剖検し、肝重量の測定、肝及びそのほかの肉眼的に異常がみられた組織試料を病理組織学的検査に供しております。試験終了時には肝ミクロソームを用

いまして、チトクローム P450 (CYP) 含有量を測定しております。

結果としましては、25 行目からになります。死亡例は認められておりません。

28 行目から、血液生化学的検査です。400 mg/kg 体重/日以上投与群で ALT 及び ALP が、800 mg/kg 体重/日投与群で LDH 及び AST が有意に上昇していたという結果が得られております。こちらは宮本専門委員と吉田専門委員から、それぞれ修文をいただいております。

肝重量につきましては、34 行目に書いておりまして、400 及び 800 mg/kg 投与群におきまして、増加していたとなっております。

25 ページの 1 行目から、肝臓の病理組織学的検査について記載しておりまして、用量依存的な肝細胞の変性がみられたとなっております。その内容としましては、小葉中心性肥大や脂肪化等がみられております。これらの影響は雄でより顕著であったとなっております。また、有糸分裂像の増加が 800 mg/kg 体重/日投与群の雄で観察されております。しかし、肝臓の CYP 依存性の薬物代謝酵素、またはグルクロニルトランスフェラーゼ活性には、ほとんど、または全く影響を及ぼさなかったとなっております。

9 行目、これらのことからフルメキンは肝臓の CYP 依存性の異物代謝酵素系、またはグルクロン酸抱合に目立った誘導や阻害の効果はない。また、肝臓はマウスにおけるフルメキンの標的器官で特に雄で顕著であると結論づけられております。50 及び 100 mg/kg 体重/日投与群の雄でみられました肝細胞の軽度な肥大性変化は、肝毒性病変の徴候であり、変性、壊死と再生を繰り返したものとみなされております。以上のことから、本試験におきましては、雄における肝毒性病変に基づいて、NOEL を 25 mg/kg 体重/日と考えられたとなっております。

本調査会におきましては、50 mg/kg 体重/日投与群の雄のマウスで肝細胞の変性がみられたことから、本試験における NOAEL を 25 mg/kg 体重/日と設定したとしております。

21 行目から、こちらも参考データであります、「(3) 14 日間亜急性毒性試験 (ラット)」を記載しております。

①の試験では、0、125、250、500 mg/kg 体重/日を 14 日間強制経口投与しております。試験期間中、死亡例はみられておりません。500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄におきまして、投与開始 3~5 日におきまして脱毛が観察されております。この脱毛は試験期間中に持続したとなっております。

②の試験におきましては、2 系統のラットを用いまして、0 又は 800 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間強制経口投与しております。投与群におきましては、臨床徴候として腹部膨満、チアノーゼ、脱水、体重増加抑制等がみられております。

33 行目、CFN ラットの投与群の雌雄各 1 例が試験期間中に死亡したということがみられております。

26 ページ、「(4) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」を実施しております。投与量は 0、200、400 又は 800 mg/kg 体重/日となっております。

5 行目から結果になっておりますが、死亡例はみられておりません。一般状態におきましては、投与群の全例で脱毛がみられております。

11 行目、体重につきましては、400 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄におきまして、有意な増加抑制がみられたとなっております。血液生化学的検査におきましては、投与に起因する影響はみられておりません。しかし、投与群の全例におきまして、用量依存的な尿のアセトン（ケトン）反応陽性がみられたが、フルメキン代謝物による干渉によるものと考えられたと、今井専門委員から修文をいただいております。

臓器重量につきましては、投与群の全例で、用量相関的な相対肝重量の増加がみられております。

22 行目、剖検におきましては、唯一観察された異常は脱毛であったということで、こちらは吉田専門委員から、群は確認できますかと意見をいただきましたが、引用した海外評価書からは確認できておりません。

25 行目から、肝臓の病理組織学的検査を記載しております。800 mg の投与群におきまして、肝細胞の腫脹及び拡大が観察されたとなっております。こちらの腫脹及び拡大につきましては、表記をまとめたらいかがでしょうかということで、吉田専門委員、今井専門委員からコメントをいただいております。

27 ページの 2 行目から結論になります。投与群の全例で用量相関的な肝臓の相対重量の増加がみられたことから、本試験における NOEL は設定できなかつたとなっております。

本調査会は投与群の全例で肝臓の相対重量が増加していることから、本試験における LOAEL を 200 mg/kg 体重/日と設定したとしております。こちらの結論につきましては、肝臓の重量についてですが、絶対重量ではなく、相対重量の増加のみをもって毒性として記載しておりますというコメントをつけさせていただきましたが、吉田専門委員からは、脱毛、尿失禁、ケトン尿も全群で観察されていますというコメントをいただいております。

8 行目から、モルモットの 14 日間亜急性毒性試験を記載しておりますが、こちらも参考データとしております。投与量 0、300 又は 500 mg/kg 体重/日を 14 日間強制経口投与しております。被毛を採取して、その被毛について調べております。

結果は 12 行目からになります。500 mg 投与群におきまして、投与 4 日に 2 例、投与 3 日に 3 例が死亡しております。300 mg 投与群におきましては、投与 12 日及び最終投与後に各 1 例死亡しているということでした。

試験期間中、どの時点においても脱毛はみられておりません。また、試験終了時の被毛と試験開始時の被毛に特に変化はみられなかったということになっております。

こちら吉田専門委員から、原文でも「microscopically」となっていますが、肉眼で見た被毛の様子が試験開始時と変わらなかったという意味でしょうかということですが、事務局としまして、こちらの参照資料を確認しましたが、詳細は不明でわからないということになっております。

21 行目から、こちら参考データの「(6) 21 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」を記載して

おります。投与量は 300 mg/kg 体重/日を 21 日間経口投与しております。

結果は 28 ページの 1 行目からになります。投与 3 時間以内に嘔吐や抑鬱状態、運動失調等がみられております。これらの徴候は、投与 10~14 日の間で最も重篤でありましたが、その後は軽減したという結果になっております。

7 行目から「(7) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」を記載しております。投与量は 0、50、100 又は 200 mg/kg 体重/日を 90 日間投与しております。

13 行目から、一般状態ということで、徴候は投与群にみられたのみであったとなっております。こちらは荒川専門委員から修文をいただいております。

15 行目、体重の変化はわずかであり、投与に関連した変化とみなされてはおりません。

19 行目、血液生化学的検査におきましては、LDH の上昇がみられております。しかし、投与中の 42 及び 90 日目におきまして、LDH は正常に戻っております。

22 行目、試験終了時の剖検及び病理組織学的検査におきましては、特に影響はみられておりません。

結論としまして、24 行目からになりますが、本専門調査会は全投与群において血中 LDH の上昇がみられたが、投与期間中に正常に回復し、そのほかに毒性徴候はみられなかったことから、本試験における NOAEL を最高用量である 200 mg/kg 体重/日と設定したとしております。

28 行目から「(8) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ、若齢)」、特に関節への影響を見た試験を記載しております。投与量は 0、15、30、60 又は 150 mg/kg 体重/日となっております。

36 行目から結果になりますが、死亡例はみられておりません。

38 行目、一般状態としましては、失調性歩行及び運動性の低下といった関節障害の臨床徴候はみられなかったとなっております。

40 行目、150 mg 投与群におきましては、顕著な体重増加抑制がみられたとなっております。

29 ページ、こちらは肉眼所見や組織学的所見について記載しております。

2 行目、150 mg 投与群におきましては、投与 3 週後には雌雄各 2 頭に滑膜の限局性過形成及び関節の病変がみられております。13 週後には、雌 1 頭に肉眼所見としてみられる関節病変、雌 2 頭に組織学的所見の関節病変 (軟骨の軽度のびらん) 及び雄 1 頭に滑膜の過形成がみられております。

60 mg 投与群におきましても、投与 3 週後には、雄 1 頭に股関節の軟骨にびらんがみられております。30 mg 投与群におきましては、投与 3 週及び 13 週後におきまして、何ら所見はみられておりません。15 mg 群におきましては、投与 13 週後の雌 1 頭の股関節に肉眼所見として、びらんがみられたとなっておりますが、こちらのびらんには組織学的変化はみられなかったとなっております。

試験の結論としまして、13 行目からになります。15 mg にみられた股関節の肉眼所見は

毒性学的に意味があるものと考えなかったことから、NOELは30 mgと考えられたとなっております。

17行目、本調査会の結論としましては、15 mg群でみられた雌1頭の股関節でみられた肉眼所見のびらんは偶発的なものであり、60 mg/kg体重/日投与群の雄1頭に股関節の軟骨のびらんがみられていることから、本試験におけるNOAELを30 mg/kg体重/日と設定したとしております。

22行目から、こちらも参考データとしておりますが「(9) 15.5日間亜急性毒性試験(サル)」をしております。こちらは用量100~600 mg/kg体重/日の漸増投与、用量を漸増しております。そのような亜急性毒性試験を実施しております。

1例が投与2日目に偶発的に死亡したとなっております。

試験期間中、嘔吐や拒食といった臨床徴候がみられております。ただし、剖検及び病理組織学的検査(皮膚)では、どの被験動物にも変化は観察されなかったとなっております。

以上になります。よろしくお願いたします。

○津田座長 どうもありがとうございました。

では、24ページに戻っていただきまして、今井先生、宮本先生、吉田先生が24ページを修正していただいております。文言の修正ですね。

25ページも今井先生、吉田先生に修正をいただいております。

○細川専門委員 これはCYPの誘導がなかったと結論しています。原文を読んでも、どの基質かはっきりしないのですが、レゾルフィンとクマリン系でアロクロール、要するにPCBをコントロールとしていることから、CYP1Aだと思います。これはCYPの何かを限定しないと、後でペントバルビタールの睡眠時間の短縮がみられたところと矛盾してしまうので、要するにフェノバルビタール型の誘導を起こしている可能性があります。

ところが全体を通じて、ここではおそらくCYP1Aのみ測定していて、後のmRNAは2Bのみ測定しているで、肝心のほかのフェノバルビタール型の2Bなど、そういったものを測定していません。ここは何か括弧つきでもよいから、CYP全体ではない、レゾルフィンとクマリンのみで測っていますし、UGTも $\alpha$ -ナフトールのみを測定していますので、限定して書かないと違う結果になってしまいます。これはCYP全部ではなくて、おそらくCYP1Aという一つのアイソザイムについては誘導も阻害もかからなかったが、ほかについては後でペントバルビタールの睡眠時間短縮という明らかなものが出ていて、全体が矛盾してしまうので、ここは少し限定したほうがよいと思います。

また、グルクロニルトランスフェラーゼとグルクロン酸化など、全部統一してグルクロン酸抱合活性として、CYPでも脱アルキル化活性、グルクロン酸抱合活性など、酵素活性を測っているので活性としたほうがよいと思います。

○津田座長 どうもありがとうございました。亜急性というか、その部分については、そうするとCYPの1Aなどを書いたほうがよいということによろしいですか。

○細川専門委員 山添先生、これは1Aと書いてしまってよいですか。レゾルフィンとク

マリンド、基質までは書いていないですね。レゾルフィンとクマリンと、それでアルクルールを陽性対象としているということから、1Aしか考えられないのですが。

○山添委員 ただ、断定はできないので、さきほど先生がおっしゃってくださったように、レゾルフィン及びクマリンをアルキル誘導体を指標としたCYP活性、CYPの依存性の代謝活性及び1-ナフトールのグルクロン酸抱合活性に影響を及ぼさなかったと具体的に記載するより、しようがないのではないかと思います。

○関口課長補佐 こちらは海外評価書から引用した記載ですので、評価書案本体には記載できないかもしれませんので、脚注でその旨を記載する等の対応を検討させていただければと思いますが。

○山添委員 さきほどみたら、本文そのまま同じことが海外評価書に記載してあるので、そのまま訳して記載するより、しようがないのではないかと思います。超えることはできないと思います。

○細川専門委員 CYP全体で書くと、少しおかしい感じなので、この前の試験結果を踏まえて、「レゾルフィンとクマリンの誘導体の脱アルキル化活性に関与するCYP」という形でよいと思います。

○山添委員 評価書はそう書いてしまっているが、先生のおっしゃるように、限定したほうがよいと思います。

○津田座長 では、文章については細川先生、よろしくお願いします。それがわかるようにと書いていただくと。グルクロン酸抱合活性など、そのあたりは細川先生の案で統一していただきたいと思います。

それ以外の部分で、慢性関係、亜急性関係で、25ページは修文をしていただいたのだと思います。

26ページで吉田先生からコメントがありまして、相対重量の増加は体重増加抑制の影響だということと、全例で脱毛がみられた群について、吉田先生から。

○吉田専門委員 まず、相対重量の件ですが、26ページの15行目から臓器重量の記載があります。青でハイライトをしてもらった部分に対しては、体重増加抑制の影響のような気がします。最後の文章でこれらの臓器の組織学的影響はなかったということなので、「これらの臓器」がどこからかかっているかを明確にするのであれば、この文章は残していただいても結構かと思います。このままだと、最後の800 mg/kg体重/日投与群の心臓のあたりを想定して書いてあるようですが、おそらく副腎と腎臓にも影響がなかったということだったと思います。

22行目ですが、できれば群情報を入れていただきたいのですが、6行目の一般状態では全例で脱毛があったということで、これに対応した所見であるということからすると、おそらく全群であったということではなかったかと思います。

○津田座長 そうしますと、この相対重量の件は多分、体重増加抑制の影響だろうが、残してもよいということではよろしいですか。

○吉田専門委員 そうですね。肝臓の相対重量の件もあるので、残して病理組織学的検査がなかったということを明確にするのもよいのではないかと思います。

○津田座長 ほかの先生方、今井先生は今日はおられていないのですが、山中先生。

○山中専門委員 調査会が始まる前に吉田先生とお話ししていたのですが、この後の発がん性試験で肝臓がターゲット臓器ということがわかっていて、肝臓の相対重量には意味があるのではないかとこのところがあります。ですので、とりあえずは残しておくのかなと思います。

○津田座長 では、ほかの先生方、それでよければ、情報として残しておくということでもよろしくをお願いします。

吉田先生から、今度は文章の問題ですか。腫脹及び拡大を肥大ということでもとめたということですが、これはよいですか。中山先生。

○中山専門委員 今井先生から、腫大となっていますね。肥大よりは腫大がよいのではないかと思います。言葉の問題ですから、微妙なニュアンスがあるかと思います。

○津田座長 吉田先生、よろしいですか。

○吉田専門委員 はい。

○津田座長 では、そういうことでよろしくをお願いします。

これは重要なことですが、吉田先生から、脱毛、尿失禁、ケトン尿も全群で、これはやはり書いたほうがよいということですね。

○吉田専門委員 そのほうがよいと思います。

○津田座長 ほかの先生から御意見がなければ、これは入れるということだと思います。そのようにしていただければと思います。

ここに吉田先生から、顕微鏡検査において被毛に影響はなかったということですが、これは肉眼的とはどうかと。

○吉田専門委員 原文どおりに書いていただいたのが今井先生の修文ですが、この剤は脱毛が様々な動物で出ているので、詳しくモルモットで調べたということだと思います。ただ、顕微鏡だったのか、実体顕微鏡だったのかはわかりづらい、不明瞭な文章なので削除しても問題ないのではないかと考えております。

○津田座長 どこを削除ですか。

○吉田専門委員 27 ページの 14～15 行目「顕微鏡検査において」以下です。その前の文章で、試験期間中どの時点においても脱毛がみられなかったということで、もう十分にモルモットに対しては脱毛を起こすような変化はなかったということがわかりますので、その下の文章は削除をしても問題ないのではないかと思います。

○三森委員 そうすると、27 ページの 11 行目で、試験方法には「被毛の成長パターンの違いについて調べた」と記載していますので、これが宙に浮いてしまいます。調べた結果がわからなくなるのではないかとと思うので、やはり調べて変化はなかったことは残さざるを得ないのではないのでしょうか。

○吉田専門委員 ただ、被毛を組織切片にしてみていたのか、私が言ったように、実体顕微鏡でただみていたのか、そのあたりはわからないですね。

○三森委員 ここは「microscopically」と書いてあります。実体顕微鏡は microscope ではないと思いますので、顕微鏡検査で一応みたと取るしかないと思います。

○津田座長 参考データであって、これを記載したからといって結果を間違えることはないと思うので、このとおりに記載しておくということではよろしいですか。

○吉田専門委員 はい。

○津田座長 では、そのようにしていきたいと思います。

27～28 ページに修文を荒川先生にいただいておりますが、中山先生から限局性と入れていただいて、修文がありますが、これは問題ありませんね。

○山中専門委員 細かいところですが、29 ページのサルのデータです。28 行目、「完全な拒食」とあるのですが、これは臨床的な言い方として、「食欲廃絶」と修文するのがよいのではないかと思います。

○津田座長 では、そのようによろしくお願いします。

では、次をお願いします。

○水野評価専門官 それでは、29 ページの 32 行目「6. 慢性毒性及び発がん性試験」を御説明します。

「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」が行われております。投与量は 0、50、100 又は 200 mg/kg 体重/日を 1 年間経口投与しております。

38 行目、1 年間の投与期間におきまして、死亡例はみられておりません。

30 ページの 1 行目、一般状態では、投与群で用量相関的な痙攣の発現が観察されております。ただし、その発現時間は短時間であったということで、大部分の場合におきましては、続いて運動失調及び振戦が発現したとなっております。投与約 10 分以内に正常な行動に回復しております。そのほかの臨床徴候としましては、運動失調、低運動性、振戦、嘔吐、摂餌量の低下及び体重減少がみられております。

9 行目、試験期間中におきまして、全投与群で摂餌量の減少が顕著でありました。その結果、試験開始 3 週間は体重減少がみられておりますが、この体重減少に用量相関性はみられておりません。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査におきましては、投与に起因する影響はみられておりません。

以上のことから、本試験における NOEL は 50 mg/kg 体重/日と考えられております。

16 行目、本専門調査会の結論としましては、用量相関的な痙攣の詳細が不明であることから、本試験における NOAEL は設定できなかつたと記載しております。

この NOAEL の設定根拠につきまして、事務局から御相談をしておりましたが、今井専門委員から、事務局案に賛成ですというコメントをいただいております。

20 行目から「(2) 18 か月間発がん性試験 (マウス) ①」を実施しております。投与量

は 0、400 又は 800 mg/kg 体重/日を 18 か月間混餌投与して行っております。臨床的な毒性徴候を毎日観察し、摂餌量や体重を測定しております。試験終了時には被験動物を剖検し、全被験動物の組織及び肉眼的病変部の病理組織学的検査を実施しております。

26 行目から結果になります。毒性徴候として、投与 6 週から試験終了時まで 800 mg/kg 体重/日投与群におきまして、僅かな体重増加抑制がみられたとなっております。生存率、摂餌量、一般状態に投与の影響はみられておりません。

また、肝腫瘍がみられた動物数を次のページの表 21 に記載しております。その結果におきましては、肝腫瘍の発生率は用量相関的であり、雄が雌より高頻度であったとなっております。

31 ページの 11 行目から記載している肝臓の腫瘍の組織学的分類に関しましては、原文におきまして「hepatoma」と「hepatoma with atypica」、「hepatocellular carcinoma」と記載されておりますので、最初は事務局案としまして、肝癌、非定型肝癌、肝細胞癌と記載しておりました。こちらの「hepatoma」と「hepatoma with atypica」という記載につきまして、中山専門委員、吉田専門委員、今井専門委員からそれぞれ、このような訳がよいのではないかとコメントをいただいておりますので、御審議いただければと思います。

15 行目、こちらの結果になりますが、用量相関的な肝細胞の毒性変化は 400 mg/kg 体重/日投与群の雄、800 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でみられております。これらの肝細胞の毒性変化としましては、細胞腫の変性変化、空胞化、脂肪浸潤、リンパ球及び好中球の浸潤がみられております。これらの肝毒性の発現と並行して肝腫瘍の発現がみられたとなっております。

400 及び 800 mg/kg 体重/日投与群の雄におきまして、全腫瘍及び良性腫瘍は対照群と比較して有意に増加しております。800 mg/kg 体重/日投与群の雄における良性及び悪性の両腫瘍を発現した動物数も有意に増加しております。雌におきましては、800 mg 群の全腫瘍発生動物数及び良性腫瘍のみの発生数が有意に増加していたとなっております。

32 ページ、本試験の結論としましては、NOAEL は設定できないと考えられたとなっております。

4 行目、本調査会の結論としましても、全投与群の雄に全腫瘍及び良性腫瘍の発生率の増加がみられたことから、本試験において NOAEL は設定できないと判断したと記載しております。

7 行目から「(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス) ②」を記載しております。こちらは先ほどのマウスの発がん性試験でみられた腫瘍の発生と投与期間の長さの関係を調べる試験となっております。詳しい投与方法につきましては、表 22 にまとめております。B 群につきましては 800 mg/kg 体重/日を 18 か月間混餌投与した群となっております。

こちらの B 群を経時的に剖検し、まとめた結果が次のページの表 23 となっております。こちらの表 23 をみますと、経時的に肝腫瘍の発現匹数が増加しております。

先ほどの試験と同様に、腫瘍がみられた動物数を群ごとにまとめているのが、表 24 になります。B 群は先ほど申しましたように、18 か月でフルメキンを 800 mg/kg 体重/日投与している群です。E 群につきましては、800 mg/kg 体重/日の用量でフルメキン製剤を 18 か月間投与しているものになりますが、B 及び E 群におきまして、対照群と比較して腫瘍の発生率が有意に増加していたとなっております。それらの B 及び E 群の被験動物の多くに肝臓の毒性変化がみられております。

表 24 の脚注の表現につきましても、先ほどの試験と同様に、hepatoma の訳につきましても、御審議いただければと思います。

34 ページの 12 行目から「(4) 二段階肝発がん試験 (マウス)」を行っております。申しわけございません。これはタイトルの数字「2」を「二」に直しまして、発がん性の「性」を削除したいと思っております。それとあわせまして、表 25 におきましても同様に修正させていただきます。

こちらはフルメキンを混餌投与する 2 週間のイニシエーション相と 13 週間のプロモーション相を設定した二段階肝発がん試験となっております。具体的な投与方法におきましては、表 25 に記載しているとおりとなっております。フルメキンは 2 週間又は試験期間中飼料に混餌して投与しております。投与開始 2 及び 5 週目に D-ガラクトサミンを腹腔内投与する群、また、フェノバルビタールを 13 週間飲水投与する群がございます。

22 行目、結果につきましては、試験期間中、フルメキンの投与群で対照群と比較して有意な体重の低値がみられたが、基本飼料に切り替えると回復したとなっております。3、5、6 群におきまして、肝臓の絶対重量の有意な増加がみられております。これはフルメキンをとフェノバルビタールの長期投与の影響と考えられております。病理組織学的検査につきましては、5 及び 6 群におきまして、肝細胞増殖巣がそれぞれ 8 匹中 2 匹、7 匹中 6 匹がみられた結果となっております。それらの結果は表 26 に記載しております。

本試験の結論ですが、本試験で 5 及び 6 群に肝細胞増殖巣がみられた動物数が、それぞれ 8 匹中 2 匹、7 匹中 6 匹にみられたこと。また、遺伝毒性試験の *in vivo* のコメットアッセイにおいて DNA 損傷を示す結果、こちらは引用しているのは同じ論文ですので、その結果もあわせて記載しまして、DNA 損傷を示す結果であったことから、フルメキンは腫瘍イニシエーターの可能性が高いと示唆されたと記載しております。ここの記載に関しまして、御審議いただければと思います。

15 行目から参考データで「(5) 26 週間発がん性試験 (マウス)」ということで、ヘテロ接合 *p53* 欠損マウスにフルメキンを 4,000 ppm の濃度で 25 週間混餌投与しております。その結果、好塩基性肝細胞巣が発現しましたが、その時点で壊死はみられなかったとなっております。

21 行目から「(6) 30 週間二段階発がん試験 (マウス)」を行っております。こちらは当初専門委員の先生方にお送りした評価書案では、参考データとして記載しておりましたが、その後の事務局内で詳しい試験内容がフルメキンの肝発がん性メカニズムの評価に必要と

いう意見がありまして、その試験内容及び結果を詳しく記載させていただきました。

こちらの引用している文献は、本日お配りしました机上配布資料 1 になっております。内容としましては、マウスを 6 群に分けて実施しております。1～3 群におきましてはジエチルニトロソアミン (DEN) を投与し、4～6 群には生理食塩水を単回腹腔内投与しております。腹腔内投与の 1 週間後から、1 及び 4 群にフルメキンを混餌投与、2 及び 5 群にはフェノバルビタールを飲水投与、これを 30 週間行っております。3 及び 6 群は基本飼料を与えた対照群となっております。

フルメキン投与開始後、9、19、24 又は 30 週目に各群 5 匹ずつ安楽死処置し、肝臓を採取して検査しております。毒性所見としましては、1 群及び 4 群の全時点におきまして、小葉中心性肥大及び脂肪滴を含む極性肝細胞、炎症性細胞浸潤及び有糸分裂肝細胞の増加がみられております。しかし、フルメキンは CYP1A1、2B1 及び 3A2 を誘導しなかったとなっております。免疫染色法で 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG) が陽性の肝細胞数が 1 及び 4 群ともに増加しておりました。フェノバルビタール投与群の 2 及び 5 群におきましては、好塩基性の肝細胞肥大が顕著にみられておまして、この肝細胞におきましては、CYP1A1 及び 3A2 が強く発現したとなっております。変性細胞巣は DEN 投与の有無にかかわらず、フルメキン投与群の 1 及び 4 群でみられております。

結論としまして、フルメキンのマウスにおける肝発がん性は、肝毒性とその結果として生じる細胞増殖に依存すると考えられた。また、酸化 DNA 損傷は発がん性と関連がある可能性が示唆されております。

22 行目から「(7) 2 年間発がん性試験 (ラット)」ということでもとめております。投与量は 0、200、400 又は 800 mg/kg 体重/日を 2 年間混餌投与しております。

27 行目、結論としまして、400 mg/kg 体重/日以上投与群におきまして、死亡率は有意に減少しております。

用量相関的な平均体重や摂餌量の低下が投与群にみられております。

30 行目、臓器重量につきましては、400 mg/kg 体重/日以上投与群におきまして、下垂体、肝臓、心臓等におきまして、相対重量が有意に増加したとなっております。

33 行目、病理組織学的検査におきまして、400 mg 以上の投与群の雄の下下垂体におきまして、良性の色素嫌性腺腫がみられておりますが、発生率は対照群よりも高くはなかったとなっております。

39 行目、全群で観察された良性及び悪性の腫瘍は自然発生的なものと考えられ、対照群に比較して、投与群の腫瘍発生率に有意な増加はみられなかったとなっております。

以上のことから、37 ページになりますが、本試験における NOEL は 200 mg/kg 体重/日と考えられたとなっております。

本調査会の結論としましては、400 mg/kg 体重/日投与群におきまして、臓器の相対重量の有意な増加がみられていることから、本試験における NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と設定した。また、本試験では発がん性はみられなかったとしております。

この試験におきましても、臓器重量、絶対重量の記載がなかったことから、相対重量の増加のみを毒性ととらえて NOAEL を設定していますので、そのことについて御検討いただければと思います。

37 ページの 8 行目から「(8) フルメキンのマウスにおける肝発がん性メカニズム」ということで、まとめさせていただいております。

こちらは最初の段落におきましては、遺伝毒性試験の結果から、フルメキンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられ、フルメキンは非遺伝毒性発がん物質であると考えられたとしております。

げっ歯類の肝臓における非遺伝毒性発がん性は、さまざまなメカニズムにより発生するとされている。

現在、フルメキンにはホルモン活性を有するとの報告等はないと記載しております。

これまでの試験について記載しておりますが、マウスを用いた 13 週間亜急性毒性試験では、フルメキンは肝毒性を有し、雌雄マウスにおきまして肝細胞の変性、巣状壊死を引き起こし、その結果、最高用量投与群の雄マウスにおいて細胞分裂応答が生じた。また、800 mg/kg 体重/日までの用量の投与群におきまして、肝臓のチトクローム P450 依存性の異物代謝酵素系、またはグルクロン酸抱合活性に目立った誘導も阻害しないことが示されたとなっております。こちらの P450 も後で修正させていただきます。

マウスを用いました 18 か月間発がん性試験におきまして、雄においては肝腫瘍の発生率は用量依存的、または投与期間依存的に増加しており、並行して肝毒性の変化もみられております。

マウスの二段階発がん試験におきましては、フルメキン投与群に肝細胞増殖巣がみられ、また *in vivo* のコメットアッセイで DNA 損傷を示す結果であったことから、肝イニシエーション作用が示唆されたと記載しております。

さらにマウスを用いた 30 週間二段階発がん試験におきましては、フルメキン投与群におきまして、8-OHdG の免疫染色陽性の肝細胞が増加しております。変性細胞巣というのが DEN の投与の有無にかかわらず、フルメキン投与群にみられております。特に DEN 及びフルメキンの投与群では、肝毒性の発現と並行してみられております。

以上のことから、フルメキンのマウスにおける肝発がん性は肝毒性と、その結果として生じる細胞増殖に依存すると考えられた。その要因として酸化的 DNA 損傷が挙げられたと、マウスの 30 週間二段階発がん試験について記載しております。

さらに、この後の「11. その他の試験」の項目で記載しておりますが、フルメキン投与マウス由来肝臓の mRNA のプロファイル分析におきましても、酸化的ストレスに対する反応がマウスのフルメキンに起因する肝細胞癌の発生に大きな役割を果たす可能性が示唆されております。

その後、*in vivo* の UDS 試験におきまして、陰性の結果が得られております。

これらのことから JECFA におきましては、フルメキンのマウス肝臓における腫瘍形成

は非遺伝毒性で、閾値に基づいたメカニズムによるものと評価し、肝毒性による肝細胞の壊死-再生サイクルの誘発及び酸化ストレスが関連しているとしております。

この JECFA の評価の後に、*gpt delta* マウスの試験の報告がありまして、*gpt delta* マウスを用いたフルメキンの 13 週間混餌投与試験におきましては、HPLC で測定しました 8-OHdG の量がフルメキン投与群では、申しわけありません、こちらは「増加し」と書いておりますが、誤記でありまして、「対照群と差はなく」という記載に訂正させていただければと思います。

また、BrdU 陽性細胞が増加しております。

以上のことから、フルメキンの肝腫瘍メカニズムは、酸化的 DNA 損傷ではなく、肝毒性による肝細胞の壊死-再生の繰り返しによるものであると、この試験報告書ではしております。

以上のことから、フルメキンの肝発がんメカニズムは、肝毒性による肝細胞の壊死-再生の繰り返しが関与しており、プロモーション作用と考えられたと結論しております。

こちらの記載内容につきまして、御検討いただければと思います。

なお、先ほど説明いたしました *gpt delta* マウスの 13 週間混餌投与試験につきましては、本日お配りしました机上配布資料 3 ということで、試験内容を簡単にまとめております。こちらは評価書（案）に追加するのが間に合いませんので、このようにまとめさせていただいておりますので、こちらの試験内容も御審議いただきまして、評価書（案）のどこの部分に記載すればよいかということも御指導いただければと思います。よろしく願いいたします。

○津田座長 どうもありがとうございました。

それでは、29 ページに戻りまして、逐次進めていきたいと思っております。

まず、1 年間慢性毒性のイヌですが、用量相関的な痙攣があったということで、NOAEL が設定できなかったということです。これはよろしいでしょうか。

では、次に、18 か月間の発がん性試験で、今井先生からも修文がありますが、大事なものは病理学的な用語だと思います。11 行目、肝臓の腫瘍は組織学的に肝腫、異型を伴う肝腫及び肝細胞癌に分類された。これはどの先生が直してくれましたか。

○水野評価専門官 11 行目に書いております肝腫、異型を伴う肝腫という表現につきましては、中山専門委員から修正いただいているものです。

○津田座長 では、御説明ください。

○中山専門委員 これは要するに腫瘍を三つに分けているのです。三つに分けていて、それを悪性度に伴って、良性のものから肝腫、異型を **hepatoma with atypica**、一番悪性度の高いものを肝細胞癌、**hepatocellular carcinoma** として三つに分けていて、前者二つを一応良性、肝細胞癌のみを悪性というとらえ方をしていると思っております。

日本語の訳ですが、英語では **hepatoma**、**hepatoma with atypica**、**hepatocellular carcinoma** ですので、それをそのまま訳すと、この日本語の訳になると思っております。その分

け方で記載していけばよいのではないかと思います。

○津田座長 ありがとうございます。それでよろしいですね。

○三森委員 マウスの肝腫瘍ですが、昔からの分類で、片仮名で「ヘパトーマ」という用語を使っているところがあります。これはもともと肝細胞癌のことを指すのですが、ある学者グループは「ヘパトーマ」と言って、**hepatocellular carcinoma** と分けてしまっています。この文献では「ヘパトーマ」を後で良性腫瘍と言っているわけですが、「ヘパトーマ」と片仮名で書いたらどうですか。

○中山専門委員 片仮名で書くということは、**hepatoma** という英語の表記をヘパトーマにするということですか。

○三森委員 日本の中でも片仮名で「ヘパトーマ」と言って、なるほどと思っている方たちがいるのです。

○中山専門委員 混乱しませんか。

○三森委員 混乱しているのです。昔からこの用語を使っていて、**hepatocellular carcinoma** とどう違うのだ、同じではないかということになるのですが、ある一派の方たちは、この **hepatoma** は「ヘパトーマ」であるということす。

○中山専門委員 先生がおっしゃるのは、この英語の表記の **hepatoma** を片仮名で「ヘパトーマ」、**hepatoma with atypica** は異型を伴う「ヘパトーマ」。

○三森委員 もう一つは肝細胞癌。そういう形で記載しておいて、後ろに英名で括弧づけする。それでよいのではと思います。

○中山専門委員 よけいに混乱するような気がするのですが、わかりました。

○三森委員 肝腫という用語は、実験動物の発がん性試験を行っている方たちの間ではあまり使われていません。それであれば、肝細胞腺腫か肝細胞癌と言ったほうがよいと思います。

○中山専門委員 ただ、それならば、原文は **hepatoma** になっていますから、ヘパトーマにしたほうがよいと思います。**hepatocellular adenoma** ならば、そうしたほうがよいと思います。

○三森委員 あと、これは括弧づけの中に **hepatoma with atypica** と書いてありますが、**atypica** ではないですか。

○中山専門委員 そうですね。

○津田座長 では、片仮名を書いて、括弧の中に英語を書いて、「ヘパトーマ (**hepatoma**)」。それから、異型を伴う、これはどう書くのでしたか。「異型を伴うヘパトーマ (**hepatoma with atypica**)」にして、肝細胞癌、これはそのまま漢字で書く。

しかし、中山先生に修文していただいたように、前二者を良性と書いておけば、どちらにしても大きな間違いはないということで、そういう表現ということですね。よろしいですか。

○中山専門委員 はい。

○津田座長 吉田先生、御意見は大丈夫ですか。

○吉田専門委員 はい。

○津田座長 では、よろしく申し上げます。

そして、NOAELは設定できなかった。これはよろしいですね。

33 ページも中山先生に修文していただいて、問題はないですね。

次に行きまして、二段階発がん試験の 34 ページから、35 ページで御確認くださいという事です。

遺伝毒性では、遺伝毒性発がん物質、DNA 損傷、突然変異を起こすものではないと言って、ここでコメントアッセイの例を挙げて、イニシエーターの可能性が示唆されたということが記載されています。これは、この時点の結果ではこれが正しいという表現にするか、あるいは何か特別な表現があるかということだと思えますが、どなたか先生方から御意見はございますか。

○三森委員 遺伝毒性試験で、*gpt delta* マウスを用いて遺伝子突然変異は陰性というデータがあります。そこで結論を出していたにもかかわらず、ここでまたイニシエーターという言葉が出てきており、ここで非常に論旨が砕けてしまっています。

時系列的なものがあって、*gpt delta* マウスのデータは 2007 年です。参照 16 は 1999 年と書いてあります。最後の食品健康影響評価で、その辺をディスカッションするということになりませんか。ここはこのように記載せざるを得ないと思います。

○津田座長 では、後ろに JECFA の評価も記載してあるので、これはこのように評価されたということで、残すということで進めていきたいと思えます。よろしいですか。

あとは吉田先生から修文をいただいている部分がありました。

36 ページ、CYP 関係のこともあります。細川先生、これはよろしいですね。

○細川専門委員 はい。

○津田座長 どうぞ。

○山添委員 35 ページの 10 行目で、確かにこれは二段階発がん試験で 8 匹中 2 匹等々に病変がみられているわけです。それは事実なので、そこはよいのですが、その後の「*in vivo* のコメントアッセイにおいて DNA 損傷を示す結果であった」という、ここは要らないのではないですか。事実さえ書いておけば。

○津田座長 それがよいかもしれません。それでよろしいですか。言ってみれば、結局は投与により肝病変が出たというのみですね。

○山添委員 後ろでまた言っているから。

○津田座長 単独でも出ているわけですから、その事実は変わらないので、そののみを書くこと。

では、それがよいと思えますので、要するにイニシエーションというよりは、投与して肝病変が出たというのみにしておく。

○関口課長補佐 7 匹中 6 匹でみられた、でとどめることでよろしいですか。

○津田座長 はい。

次に 37 ページのいわゆる相対重量ですが、その前は吉田先生が、27 ページにもう一回戻ると、単純に相対重量ではなくて、脱毛、尿失禁、ケトン尿も全群で観察され、相対重量が増加していることからと直されたと思います。NOAEL は設定できなかつた。しかし、こちらは相対重量の増加のみで NOAEL の設定を行っている。ここについては、吉田先生、御意見はありますか。

○吉田専門委員 少し難しいです。体重増加だったのか、平均体重だったのかも重要で、このラットの試験は平均体重が投与群では低下がみられたということですので、かなり低下していた可能性があるでしょうか。そうすると、相対重量はこの場合、実は体重の影響がかなり出ていた可能性が高いと思います。

○津田座長 ほかの先生方、これは本当に微妙だと思っているのですが、山中先生。

○山中専門委員 一応 NOAEL ということですね。体重抑制も含めて、そういうふうを考えるのかなと一応みえています。相対重量が臓器の重量の増加とみるのか、体重の減少とみるのか、両方になってしまうのですが、体重減少も毒性影響としてみると、NOAEL になるのかなと読んでいます。

○津田座長 先生の御意見を聞けば、むしろ今までの話では、体重の低下は毒性ですね。あまり微妙なものは別にして。そして、用量相関的な体重の低下及び摂餌量の低下があったのだから、そちらを書いて、むしろ、これのみを書かずに書くほうがよいという御意見だと思いますので、それでよろしいですね。

では、山中先生の御意見で、用量相関的な平均体重及び摂餌量の低下が認められたので、ということでもよろしいですね。

○関口課長補佐 NOAEL は 200 mg/kg 体重/日はとらないということでもよろしいでしょうか。

○津田座長 NOAEL が取れなかつたということになりますね。こういうことでもよろしいでしょうか。

もう一回言いますと、投与群全群で用量相関的な体重の低下と摂餌量の低下が認められたことから、NOAEL を求めることができなかつた。それでよろしいですか。

では、それでお願いいたします。

○山添委員 戻ってしまうのですが、(6) の試験で、これはマウスの試験ですね。CYP について、例えば 36 ページの 12 行目に「CYP1A1、2B1 及び 3A2」と書いてありますが、1A1 はよいのですが、2B1、3A2 はラットの分子種のことです。種が違うものがあるわけではないので、これはどうしてこう書いてあるかといいますと、2B1 なり 3A2 に対する、ラットのタンパクに対する抗体を使っていて、クロスをするので、マウスにアプライしているのです。だから、測定しているものは実はマウスの場合は 2B10 なり 2B11 で、3A と言えば別の分子種ですが、1A1 はあるのでよいとして、2B1 の「1」のみを取る。サブタイプとしては合っていますので、3A2 も「2」を取る。

同じことが 15 行目の 3A2 もそこを取れば、要は測定している意味合いとしては変わりませんので、ただ、間違いのみを直しておくということになると思います。

○津田座長 ありがとうございます。CYP1A1 はよいのですね。2B、3A とする。

○山添委員 1A1 は種が変わらず共通の遺伝子から由来なので、共通の名前で残っています。

○津田座長 ありがとうございます。

細川先生、よろしいですか。

○細川専門委員 はい。

○津田座長 では、そのようにお願いいたします。

○中山専門委員 それで、これは病理所見を記載してあるのですが、何かおかしいのです。机上配布資料 1 の Abstract を訳しているのだと思いますが、36 ページの 10 行目「毒性所見として小葉中心性肥大及び脂肪滴を含む極性肝細胞」ですが、極性肝細胞はそもそも何だろうなど。机上配布資料 1 を読んでみますと、polar hepatocytes と書いてあります。ところが、これは内容をみてみますと、polar ではなくて pale です。多分これは配布資料の Abstract のスペル間違いだと思います。あまり染まりがよくない、非常に薄く染まっているという意味合いだと思います。

それから、訳し方も、これは小葉中心性に腫大して染まりがよくなくて、なおかつ脂肪を含んでいる肝細胞が小葉中心性に存在する、という訳がよいと思います。

同様に、同じページの 14 行目「PB 投与の 2 及び 5 群では好塩基性」となっていますが、好酸性だと思います。配布資料をみると eosinophilic swelling of hepatocyte になっていますから。好酸性の肝細胞、swelling を肥大と訳されているようですが、これは腫大がよいと思います。そこを修正していただければと思います。

○三森委員 さらにその下の 15 行目、中央に「変性細胞巢」とありますが、これは「変異細胞巢」です。

○津田座長 ありがとうございます。専門委員の先生と事務局で正しい表現に直していただけますか。よろしく申し上げます。

○関口課長補佐 御相談させていただいて、修正させていただきますので、よろしく申し上げます。

○三森委員 すみません、気になったのですが、机上配布資料 1 の 105 ページに Fig.5 があります。ここに肝細胞増殖巣の発生頻度が載っているのですが、四つグラフがあって、左下が FLU と書いてあるから、フルメキン単独群で、9 週、19 週、24 週という形で増えてきています。これは 24 週で何をみているのでしょうか。縦軸が cells と書いてあるのですが、Fig.5 のタイトルは Numbers of proliferative lesions と書いてあるから個数をみているはずですが、24 週では、これは Eosinophilic foci ですね。これが 5 個くらいふえているという意味合いなのではないでしょうか。

○水野評価専門官 Basophilic ではないかと思えます。

○三森委員 Basophilic foci が増えているということですか。

○水野評価専門官 はい。

○三森委員 これは 5 細胞ではなくて、focus ですから病巣ですので、個数でみるのではないですか。DEN でイニシエーションをかけていなくても、24 週間フルメキンを投与すると 5 個くらいの病巣、前がん病変が発現してきてしまっているということです。事務局、よいですか。

これはイニシエーション処置をかけていないにも関わらず、こういうことが起こっているということです。さきほどの別の文献でも 8 例中 2 例と書いていましたが、これもそういうことですか。

食品健康影響評価の考察で、特段問題となる遺伝毒性はないと言っておいて、イニシエーション作用が出てきてしまっている、がんの芽が誘発されてきているという、毒性試験データが 2 報みられているというところがあります。これを何とかすべきです。

○中山専門委員 三森先生、これは本文の Result を読んでみますと、要するに foci の数のようです。104 ページの右側のカラムの第 2 パラグラフに「Date for numbers of proliferative and neoplastic lesions detected in the liver are shown in Fig.5」となっているでしょう。その後をずっと読んでいくと、どうも foci の数みたいです。だから、その Fig.5 の foci というか lesions ですよ。cells と書いてある、それが間違えているのではないかと思います。cells ではなくて、foci あるいは lesions ということではないですか。

○三森委員 これは食品健康影響評価で引っかかりますね。ありがとうございました。

○津田座長 この単独での lesions は、このくらいの増加は普通にあるものですか。統計的には有意差が出ていますか。

○三森委員 通常は発現してこないものです。イニシエーションがかからない限りは、このような前がん病変は発現してきませんので、無処置対照群ではほとんどみられません。

○津田座長 さきほど言った遺伝毒性はないが、最初に単独で実施して出ていますね。そういうものもあるのではないですか。プロモーターと両方を持っているものはいっぱいあるわけでしょう。

○三森委員 それは多段階発がん説でいくと、この initiation foci が発現する前に DNA に傷害があって、遺伝子突然変異が起こり、それによって、この前がん病変が発現します。これが腫瘍に行くかどうかは別問題です。ただ、2 年間の発がん性試験では肝臓腫瘍が多く出てきているということですから、そこがつながっているわけです。そこを断ち切らないといけません。遺伝毒性試験で、gpt delta マウスでの陰性結果はインパクトが強いですが、最終的な考察で、そこについて専門調査会で相当御議論いただかないといけないということになると思います。

○山田専門委員 専門外なのですが、この吉田先生の論文の 105 ページの最後のパラグラフから、今、言っていたフルメキン単独で処理した場合に検出された foci のことについて discussion されています。次のページまで行くと、basophilic type がほとんどなので、そ

これは aged mice では spontaneously に生じることで知られているということで、その 3 行ほど下に、発がん性があるとしても、それほど強くはないであろうと考察がされていますが、これは関係ないでしょうか。

○三森委員 2 年くらい長期飼育をすると、このような focus が自然発生します。しかし、20 週や 13 週という短期暴露ではほとんど発生してこないのが普通です。

○津田座長 事務局、どうでしょうか。これまでの議論ですと、用意された机上配布資料 1 の内容以外では、DNA 不定期合成はない、*gpt delta* も陰性ということで、遺伝子突然変異を起こしていないことから、遺伝毒性発がん物質ではないという結論になるかと思っはいるのですが、今、三森先生から、このペーパーを精査した場合には、やはり遺伝毒性発がん物質の可能性はある。ここはしっかり評価しなければいけないということになると、ADI が設定できるか、設定できないかということですので、一つの考え方としては資料を整理していただいて、もう一回みていただくのがよいのか。あるいはここで結論が出そうなのかということですが、どうでしょうか。

○関口課長補佐 本日初めて、こちらのデータを御確認いただいた形になりますし、こちらの内容につきましては、37 ページからの発がんメカニズムということで取りまとめる内容にも関わってくることになるかと思ひます。こちらのデータも精査をしつつ、事務局で再度、内容について取りまとめをさせていただければと思ひます。

○三森委員 ほかの専門調査会でもこの議論がありまして、このようなイニシエーション作用を起こし得るものがありました。バックグラウンドで発生するのか、しないのかというところを調べてもらいました。様々な文献を探しましたら、プロモーション作用を有する物質でも短期間投与によって、このような前がん病変が発生する場合があるという文献を探して、このくらいの低頻度のものであれば、否定してもよいという形のディスカッションをした専門調査会があります。

したがって、これについてももう少し専門の先生方にみていただいて、マウスの肝臓に、altered focus が無処置対照群で本当に発生しないのか。その辺をお調べいただいて、もし 13 週あるいは 20 週間くらいの投与で無処置対照群においても発生するというデータがあるのであれば、それを利用して、最終的な結論を出されるのも一つの方法と思ひます。少し時間をかけて、その辺をお調べいただいたほうがよいのかもしれない。

○津田座長 わかりました。では、事務局もそのような提案だったと思ひますので、少し資料を調べて、整理をしてください。

まだ時間もあるので、生殖発生毒性試験を終わらせますか。

○関口課長補佐 微生物学的影響くらいまでお願いします。

○津田座長 そうですね。よろしくお願いします。

○水野評価専門官 それでは、38 ページを御覧ください。

22 行目から「7. 生殖発生毒性試験」を記載しております。生殖発生毒性試験につきましては、ラットの 1 試験になっております。雄につきましては、交配 80 日前から交配期

間を通じてフルメキンをこちらに記載した用量で強制経口投与しております。雌につきましては、その下の表 27 に書いてある用量で、交配 21 日前から交配、妊娠及び授乳期間を通じて投与をしております。

39 ページに試験結果を記載しております。II 群におきまして、雌ラットでは投与 1 週目に 4 例、投与 2 週目に 15 例が死亡しております。

III 群、こちらはフルメキン 400 mg/kg 体重/日投与群になりますが、雌ラットは対照群と比較して体重の有意な低値、妊娠期間の延長、同複児数の減少、死亡児数の増加がみられたとなっております。

IV 群の雌におきましても、III 群と同様の傾向でありましたが、統計学的な有意差はみられておりません。

9 行目、V 群、VI 群、VII 群、VIII 群の雌に生殖パラメーターの有意な変化はみられておりません。しかし、妊娠期間及び授乳期間を通じまして、フルメキンを投与した母動物から出生した児動物におきましては、出生時及び離乳時における平均体重の有意な低下がみられております。

13 行目、本試験の結論としまして、全投与群の児動物の体重が対照群と比較して低値を示したことから、NOEL は設定できないと考えられたとなっております。

15 行目、本調査会の結論としましては、400 mg/kg 体重/日投与群におきまして、対照群と比較して有意な母動物の体重の低下、妊娠期間の延長、同複児数の減少がみられたことから、本試験における母動物の NOAEL は 200 mg/kg 体重/日と設定した。児動物については、全投与群の児動物に体重の低下がみられたことから、NOAEL は設定できなかったとしております。

こちらの NOAEL の設定根拠につきましては、桑形専門委員から事務局案を支持しますというコメントをいただいております。

40 ページの最初から「(2) 発生毒性試験 (マウス) ①」を記載しております。マウスにつきましては、発生毒性試験は二つ行われておりますが、その一つ目になります。こちらにもマウスに妊娠 6~15 日目にフルメキンを強制経口投与して調べております。

6 行目、母動物におきましては、体重が 200 mg 以上の投与群におきまして、妊娠 12 日以降、妊娠期間を通じて体重が有意に低下しております。生存胎児数及び吸収胚・胎児数は、いずれの投与群においても有意差はみられておりません。

胎児につきましては、400 mg/kg 体重/日投与群におきまして、胎児体重の僅かな低下がみられましたが、対照群と比較して有意ではなかったとなっております。肉眼検査におきまして、口蓋裂が 400 mg 投与群の 3% にみられております。12 行目、50 及び 100 mg 投与群におきまして、口蓋裂を有する胎児は各 1 例であったが、200 mg 群にはみられなかったとなっております。胸骨分節及び頭蓋骨の骨化遅延は、対照群を含む全群の多く胎児で顕著でありましたが、この骨化遅延は、通常、帝王切開を行う妊娠 18 日より早く胎児を検査したことによるものと考えられたとなっております。

本試験の結論としまして、NOELは本試験の最高用量である400 mg/kg体重/日と考えられたとなっております。

20行目、本専門調査会の結論としましては、200 mg/kg体重/日以上投与群の母動物において有意な体重の低下が認められたことから、本試験の母動物のNOAELは100 mg/kg体重/日と設定した。児動物については400 mg/kg群の児動物に複数の口蓋裂がみられたことから、本試験における児動物NOAELは200 mg/kg体重/日と設定した。また、催奇形性はみられなかったとしております。

26行目から、「(3) 発生毒性試験 (マウス) ②」になります。妊娠2～15日目に強制経口投与してあります。

30行目、結果は200 mg/kg体重/日以上投与群におきまして、骨化遅延、陥入した気管、腎盂拡張及び口蓋裂が観察されております。しかし、これらの所見は、フルメキンの投与に起因した催奇形性ではなく、胎児毒性と考えられたという記載になっております。

本試験におけるNOELは100 mg/kg体重/日と考えられております。

35行目、本専門調査会の結果としては、200 mg/kg体重/日以上投与群の児動物に胎児毒性がみられていることから、本試験における児動物のNOAELを100 mg/kg体重/日と設定した。また、催奇形性はみられなかったとしております。

39行目から、「(4) 発生毒性試験 (ラット)」になっております。妊娠6～15日目に強制経口投与してあります。

41ページの3行目から結果になります。母動物におきましては、用量相関的な体重の低下がみられ、400 mg/kg体重/日投与群では対象群と有意差がみられた。胎児におきましては、200 mg/kg体重/日以上投与群におきまして、胎児体重が対照群と比較して有意に低かった。200 mg/kg体重/日以上投与群におきましては、胸骨分骨等の骨化遅延が顕著でありました。

8行目、本試験のNOELは100 mg/kg体重/日と考えられたとなっております。

11行目、本専門調査会の結論としましては、400 mg/kg体重/日投与群におきまして、母動物に有意な体重の低下がみられたことから、母動物のNOAELは200 mg/kg体重/日と設定した。胎児については200 mg/kg体重/日以上投与群の胎児の体重が対照群と比較して有意な低下がみられたことから、本試験における胎児のNOAELを100 mg/kg体重/日と設定した。また、催奇形性はみられなかったとしております。

18行目から「(5) 発生毒性試験 (ウサギ)」になっております。こちらは妊娠6～18日に強制経口投与してあります。

25行目から結果を記載してあります。200 mg/kg体重/日以上投与群におきまして、母動物及び胎児の体重の軽微な減少がみられておりますが、対照群と比較して有意なものではありませんでした。児動物の骨格検査の結果、いずれの投与群においても骨化遅延はみられておりません。本試験において、投与に起因する胎児毒性もみられておりません。

以上から、本試験のNOELは本試験の最高用量である400 mg/kg体重/日とされており

ます。

32 行目、本専門調査会の結論としましては、全投与群の胎児に起因する毒性徴候はみられなかったことから、本試験における胎児の NOAEL は 400 mg/kg 体重/日と設定したとしております。

続きまして、「8. 微生物学的影響に関する試験」になります。

(1) としまして、国内での調査に基づく試験結果を記載しております。こちらは荒川専門委員より、腸内細菌という言葉は腸内細菌科と混同されやすいので、腸内細菌叢や腸内細菌叢構成細菌などに統一したほうがよいと思われましてコメントをいただいております。

事務局で整理いたしまして、腸内細菌叢分離株、一部分につきましては腸内細菌叢という表現に修正させていただきました。

42 ページの表 28 に国内の調査の結果を記載しております。

8 行目、調査された菌種のうち、最も低い MIC<sub>50</sub> が報告されているのは *E. coli* になっております。その値は 0.5 µg/mL となっております。これらの菌種の MIC<sub>50</sub> の数値を用いまして、MIC<sub>calc</sub> を求めましたところ、1.937 µg/mL と算出されております。

12 行目からは、海外での調査の結果をまとめております。

43 ページの 1 行目から表 29 ということで、結果を記載しております。こちらは石原専門委員から、参考資料の本文中に MIC<sub>50</sub> の幾何平均と記載がありますが、実際には各群 10 株の MIC の幾何平均ではないでしょうか。また、MIC<sub>50</sub> は各群で一つの値となるため、幾何平均を出す意味はありませんというコメントをいただいております。

4 行目、表 29 のまとめの文章ですが、*E. coli* が最も感受性が高く、平均 MIC<sub>50</sub> は 0.33 µg/mL となっております。最も感受性の高い一般的な偏性嫌気性菌である *Clostridium spp.* と *Fusobacterium spp.* に関しましては、0.95 及び 1.0 µg/mL となったとなっております。

先ほどと同様のコメントを石原専門委員からいただいております。群ごとに一つの値が決まるため、平均という言葉は必要ないのではないですかというコメントをいただいております。

11 行目から、(3) としまして、代謝物である 7-ヒドロキシフルメキンの腸内細菌叢分離株に対する MIC を調べております。

14 行目、結果としましては、濃度が 2 µg/mL では発育の組織がみられず、4 µg/mL で発育が 100% 阻止されたとなっております。結論としまして、7-ヒドロキシフルメキンのヒト腸内細菌叢に対する活性は、親化合物であるフルメキンと比較すると僅かであったとなっております。

44 ページの一番の「(4) ヒト腸内細菌叢の利用分画」について記載しております。こちらは健康なヒトにフルメキンを投与しまして、尿及び糞中の放射活性を測定しております。

6 行目、その結果は、排泄物からは合計 84% の放射活性が回収されておまして、糞中

には 9%みられております。

以上のことから、フルメキンの投与量の約 10%がヒト腸内細菌叢で利用可能であると結論づけられております。

11 行目から「9. ヒトにおける知見」ということで、まとめております。こちらは EMEA の評価書の内容を記載しております。調査した 1984～1993 年の間に報告された内容というものは、アレルギー、消化に対する影響、神経学的影響及び知覚神経への影響といった副作用が報告されております。

18 行目から「10. 一般薬理試験」として、ヘキソバルビタール性睡眠時間に対する影響についてまとめております。こちらはフルメキンによる前処置をしたラットにおいて、ヘキソバルビタール性睡眠時間が著しく短縮されたという結論から、これらの試験条件下ではフルメキンの投与により、ラットにおいて薬物代謝酵素が誘導される可能性が示唆されたとなっております。

26 行目から「11. その他の毒性試験」ということで「(1) フルメキン投与マウス由来肝臓の mRNA プロファイル分析」と記載しておりますが、こちらは発がんメカニズムとも関係する部分かと思いますので、次回に資料等を整備して、一緒に御検討いただければと思いますので、今回は省略させていただければと思います。

○津田座長 わかりました。

それでは、戻りまして、38 ページから生殖発生毒性ですが、桑形先生、小林先生から修文をいただいております、39 ページも事務局案を支持しますということで、桑形先生からいただいております。

発生毒性試験もマウス①、②も桑形先生、小林先生から修正をいただいて、41 ページもそうですね。発生毒性試験のウサギは小林先生の御意見では、「胃挿管により投与」を全て削除するということですね。

○小林専門委員 これは参考資料をみますと記載されていまして、大丈夫だと思うのですが、(1)～(4)までの統一性という意味で、強制経口投与とありますので、なくてもよいという感じです。

○津田座長 今井先生も全部削除してありましたから、統一ということで、小林先生の御意見で削除と。このみではなくて、全部を削除するということですね。

○小林専門委員佐 追加なのですが、40 ページの (3) の 28 行目に関しても指摘するのを忘れてましたが、そこも同様に「胃挿管により」を削除いただければと思います。

○津田座長 わかりました。よろしく願いいたします。

生殖発生毒性で、桑形先生、何かありますか。

○桑形専門委員 時間を取ります。きのうの夜の時点で、事務局に 39 ページの下の NOAEL の設定を支持しますと連絡しました。一昨日までは実は支持していなかったのですが、きのうの夜に支持したのですが、今日、ここに来て考えて、支持しません。理由を説明します。

(1) 生殖発生毒性は、昔の Segment I で、交配前に雄に非常に長い間投与して、雌は交配前 2 週間のみ投与して、その雄と雌を交配させて、雄はそこで投与はストップ、雌はそのまま、一部は帝王切開を、一部はこの試験に期待されているように、産ませて授乳期間まで投与して、母動物の影響と次世代の影響をみている試験です。

今回、海外評価書しか資料がないので、そこから読み取ることができる内容は、きちんと評価書案に訳されていることを確認して、間違っているところは直したのですが、ここからどうしても判断し切れないことがいくつかあって、それで支持しなくなりました。

まず、(1) ですが、様々な投与群で実施しているのですが、共通してみられるのは、出生児の体重が I 群から IV 群まで低下している。すなわち出生児への NOAEL は求められていません。それははっきりしています。

母動物の影響をみてみると、II 群及び III 群、800 又は 400 mg/kg 体重/日、雌に投与した群では、共通してみられている母動物への毒性として妊娠率の低下、妊娠期間の延長、出生児の減少があります。IV 群、200 mg/kg 体重/日になったときに、これが同じような傾向でも有意差がないから、これを NOAEL にしたという事務局案ですが、共通した次世代の影響が 100 mg/kg 体重/日までみられているということは、私はやはり 200 mg/kg 体重/日でみられた母動物の影響は毒性だろうと考えます。

したがって、どうしても NOAEL を決めなければいけないのであれば、母動物への NOAEL は 100 mg/kg 体重/日とするべきではないかと思います。ただ、傾向がどのくらいかはわからなくて、生殖試験は有意差があっても影響としなかったり、有意差がなくても影響としたりすることが多いので、この原文にあるように、傾向があったが、有意差はなかったものをどちらに取るかなのですが、決め手としては出生児の体重が 100 mg/kg 体重/日まで共通して低下しているということは、母動物の共通した毒性の傾向は、やはり毒性と取るべきではないかと私は考えて、母動物の NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と今ここで提案します。

海外評価は、単純に何に対する NOEL ということが期待されていないので、この訳のとおりでよいのですが、その後、各試験、一般毒性もそうですが、この調査会で NOAEL をさらにもう一回決め直すわけですが、実際に雄に対する NOAEL はどうするのか、繁殖能に対する NOAEL はどうするのかなど、そういうことを考え始めると、その二点は記載されていないのですが、この評価書（案）のみで全てを言ってよいのかなと。私は怖いなと思います。

ただ、どうしてもと言うのであれば、原著を読んでいくと、reproductive performance や fertility には、no effect だと書いてあるということは、雄と雌は交尾をするのだろう。交尾率には問題がないということで、雄の生殖能に対する NOAEL は 800 mg/kg 体重/日とも書けるのですが、妊娠率が下がっているということで、雌と雄の感受性が違うということも書かなければいけないのかと思っていたりもしています。実際にどこまで記載すべきなのかが、この評価書案では、私はよくわかりませんでした。

あえて書かなくてもよいのではないかとも思ったりしますが、少なくとも事務局の 200 mg/kg 体重/日は 100 mg/kg 体重/日にすべきではないかと思いました。小林先生、いかがでしょうか。

○小林専門委員 桑形先生と重なる部分もありますが、参考資料の翻訳という意味ではよいと思うのですが、実際にその体重のデータや生殖パラメーターに差がなかったのか、そういう細かいパラメーターが出ていないということから、はっきりとはわからないのですが、桑形先生がおっしゃったように、NOAEL をどうするかということについての判断は、私自身は明確な判断に至るところまでは行かなかったのが事実です。

○津田座長 ありがとうございます。

原文をみて評価をしていない、あくまで海外評価書に基づいていた場合にどうするかという難しい問題があって、だからこそ JECFA に対して、この委員会はどうかということの判断が必要ということでもあると思います。原文に戻れなくて、ここからみて、しかも桑形先生がおっしゃるように、わからない部分がかなりあって、こういった場合、以前はどうしていましたか。

○関口課長補佐 通常、評価書評価ということになりますので、評価書から読み取られるものについてはお読みいただいて、場合によってはエキスパートジャッジといたしますか、専門の先生方の観点から御判断をいただいているかと思えます。動物用医薬品については、肥料・飼料等専門調査会ですと、生殖毒性について雄の影響などを細かくみているものは過去にあまりなかったかと思えます。従来、おそらくこの程度の記載かと思っております。

○桑形専門委員 それでは、(1) から確実に言えるのは、出生児への NOAEL は 100 mg/kg 体重/日以下で、NOAEL が設定できなかったのは確かだと思いますし、母動物の影響は、私は 200 mg/kg 体重/日は傾向であったとしても、400 mg/kg 体重/日以上でみられた動きと一緒なので、傾向も毒性として母動物への影響は 100 mg/kg 体重/日としたらよいのではないかと思います。

○津田座長 ありがとうございます。

小林先生、いかがですか。

○小林専門委員 同意見です。

○津田座長 そうしますと、この文章は 200 mg/kg 体重/日というものを、例えば本試験における母動物の NOAEL は 200 mg/kg 体重/日と考えられたと。そして、児動物では全群にみられたので、ということよろしいでしょうか。

ほかに先生方、何か問題は生じますか。

○桑形専門委員 母動物は 100 mg/kg 体重/日です。

○津田座長 母動物の NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と考えられた。児動物の NOAEL は設定できなかった。そのようにしたいと思います。

○関口課長補佐 また、こちらの 100 mg/kg 体重/日についても理由を修正させていただいて、御相談させていただこうと思います。

○桑形専門委員 引き続き、(2) 発生毒性で、私が読み切れていなかったので申しわけないのですが、20 行目から本調査会での NOAEL が設定されていますが、ここは胎児での評価なので、22 行と 23 行の「児動物」という言葉は「胎児」、本試験における「児動物」の NOAEL は、「胎児」に対する NOAEL と変えてください。多分、次の試験もそうです。

(2) ですが、ここにも記載してありますように、妊娠 17 日でなぜか帝王切開しています。この時期は 1 日で非常に大きく発達するので、1 日前に帝王切開してしまったことで、胎児の発達がわかりにくくなっています。ただ、NOAEL の設定根拠で、胎児に複数の口蓋裂がみられたことを根拠にして 200 mg/kg 体重/日にしていますが、口蓋裂の閉鎖時期が、マウスでは確かではないですが、ラットでは妊娠 16、17 日くらいなので、割と体重が落ちていることを考えると、ほかの高用量群以外の群でもみられてもおかしくないのかなと思います。有意差の有無が書いてありませんから、22～23 行目を胎児体重の低下傾向がみられたことからとしたほうが、口蓋裂を根拠にするよりも scientific かなと考えました。

○津田座長 ありがとうございます。

小林先生、いかがですか。

○小林専門委員 マウスの場合、口蓋閉鎖は妊娠 15 日くらいだったと思います。用量相関性なども出ていないので、これを根拠に決めるのは自信がないというか、いかがなものかとは感じました。

○津田座長 桑形先生がおっしゃったように、口蓋裂ではなく、体重低下を入れて、NOAEL は 200 mg/kg 体重/日と、これではよろしいですか。では、そのように変えていただきたいと思います。

桑形先生、それ以外に。

○桑形専門委員 (3) は単純に「児動物」という言葉を「胎児」の NOAEL と、35 行目と 36 行目の二つを変えていただくことのみです。

(4) ですが、41 ページの 3 行目に、母動物では、用量相関的な体重の低下がみられて、高用量群のみ有意差がみられた。ここも実際にどれくらい低下しているのかわからないまま、母動物の NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と決めてしまってよいのか迷うところです。胎児のみに NOAEL を設定したほうがよいのではないかと思います。どうしても決めなければいけないのであれば、エキスパートジャッジだと責任を取りますが、私的にはここは書きたくないのが正直なところです。

(5) に関しては、特にはないです。

(1) ～ (5) の中で、海外評価書から読み取られることはきちんと読んでもよいと思います。例えば、(3) の試験でさきほど言いませんでしたが、これは 400 mg/kg 体重/日まで投与していて、200 mg/kg 体重/日以上で胎児に影響があった。では、母動物はどうなのだとしたとき、原著にもなにも記載がなくて、記載しないというルールであれば、ほかの試験も記載しないほうがよいのかなと後半思ってしまいました。また、事務局とき

ちゃんと相談して、そこを統一したいと思うのですが、ルールがどうだったのか。前と違うような気がしないでもないので、この専門調査会で統一できればと思って、あえて問題提起形になってしまいましたが、発言させていただきました。

○津田座長 ありがとうございます。基本的に、こういう海外評価書を資料としてもう一回評価をするときには、その範囲で評価するので、評価できないところを形式的に全部決める必要もないと思います。読めるところを読んでいって、事実と違わないように、そういった方向でもう一回、桑形先生、小林先生と事務局でこのあたりの話をして、意に沿わない結論にはしないで、読める事実の範囲でそれを記載していく。そういう方向で事務局と相談をして、大きな変化はないと思いますので、よろしくお願いします。

それ以外にありますか。ほかの先生方、御意見を伺えればと思いますが、それでよろしいですか。

では、微生物学的影響に移らせていただきます。荒川先生から表現についてありますが、石原先生、それでよろしいですか。例えば、細菌叢など、言葉の使い方です。

○石原専門委員 荒川先生がおっしゃっている腸内細菌という言葉が、腸内細菌科など、ほかの言葉と区別しにくいというところはよくわかります。ただ、腸内細菌叢分離株という言葉がよいかと言われると、違和感といたしますか、細菌叢は複数混ざっている状態であるもののことを指していると思いますので、それに分離株をつけるのがよいかは、違和感があるような気はします。

○今田専門委員 細菌叢からの分離株という意味ですね。

○石原専門委員 そうですね。由来は腸内細菌叢だと思うのですが、一つの単語になるのは、あまりみないような気がします。

○関口課長補佐 腸内細菌叢からの分離株といった表現に修正させていただこうと思います。

○津田座長 よろしく申し上げます。

それから、先生からのコメントで 43 ページを説明してください。

○石原専門委員 その前に、42 ページの表 28 で、これも多分、荒川先生からではないかと思うのですが、表の中段あたりに「偏性嫌気性菌」と、「偏性」が追加されています。今までコメントをしなかったのですが、この下にある嫌気性菌の中には、通性嫌気性菌のものが混ざっていると思います。このまま偏性嫌気性菌にするわけにはいかないなので、そこを整理し直す必要があるかと思います。偏性嫌気性と書いてあるのは、MIC を測定したときの条件が嫌気性条件で測定しているという意味ですか。そこからわからないですが、私もここに記載されている菌が偏性嫌気性菌か通性嫌気性か、すぐには分けられませんが、混同していますので、表を整理し直す必要があるかと思います。

○津田座長 これはどう考えたらよいでしょうか。

○石原専門委員 表 28 の菌の分類に、今まで偏性が入っていなかったのです。通性嫌気性が上にあるのですが、下にも実際には通性嫌気性の菌が入っているはずなので、分類を

整理する必要があると思います。

○関口課長補佐　こちらは平成 18 年度の調査事業報告書の記載をもとにしております。こちらの分類については、培養条件であるのか、菌の性状であるのかについて確認し整理をさせていただきたいと思います。

○津田座長　石原先生、事務局と確認をしていただきたいと思います。

○山添委員　石原先生に質問です。先ほどの腸内細菌叢の表現の問題ですが、例えば、41 ページの 37 行目「分離ヒト腸内細菌株」という表現ならよいですか。それでもまずいのですか。

○石原専門委員　多分、荒川先生としては、腸内細菌というところのみで止めたくないということかと思いますが。

○山添委員　わかるのですが、分離を最初に持ってきて、分離ヒト腸内細菌株。

○石原専門委員　腸内細菌叢株ということですよ。

○熊谷委員長　例えば、ヒト腸内細菌由来株ではいけないのですか。

○今田専門委員　荒川先生は恐らく、叢という言葉を残したいから修正したということだと思います。

○山本評価第二課長　もう一度、荒川先生とも相談させてください。経緯を言いますと、これは修正もれで、事務局の修正が入ってなくて、そのまま言葉がつながっていたところもあります。由来株という案も確かに、そういった表記も可能ですので、どちらがよいのかというようなことも相談させてください。

○津田座長　では、御検討いただくということで、よろしく申し上げます。また次の会もありますので。

43 ページの幾何平均の件で、石原先生。

○石原専門委員　43 ページの表 29 の一番右の欄に、MIC<sub>50</sub> の幾何平均という欄があります。これは一番左側にある、それぞれの菌の種類もしくは属ごとに MIC<sub>50</sub> を出しているわけですが、グループごとに 1 つの値しか MIC<sub>50</sub> が出ませんので、その幾何平均値は、出そうと思えば同じ値になると思うので、この一番右の欄に入っている数字は MIC<sub>50</sub> の幾何平均ではないと思います。

出そうと思えば、MIC 値そのもの、各菌の種類ごとに 10 株ずつ MIC を測定していますので、その 10 株の MIC の幾何平均ではないかと私は思ったのですが、本文には MIC<sub>50</sub> の幾何平均と書いてあったので、あまり意味はないのかと思うので、削除していただくほうがよいのではないかと思います。

○津田座長　事務局いかがですか。

○関口課長補佐　こちらにつきましては、参考資料でお配りしておりますファイルの 26 ページ、JECFA の評価書でございますが、こちらの Table 1 をもとにした記載でございます。表中は 26 ページにありますとおり、単に「Geometric mean」で幾何平均ということですが、上の文章の 2.1.2 「Special studies on human intestinal flora」ということで、

その2パラグラフ目で測定しているものとして、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>及びGeometric mean of the MIC<sub>50</sub>という記載をしております。これに基づいて、評価書案中の表では、こういう表現をさせていただいております。しかしながら、確かに石原先生のおっしゃるとおり、同一の菌種でのMIC<sub>50</sub>の幾何平均というのは適切ではないと思いますので、こちらの表はJECFAのTable 1と同じように、単に幾何平均という表現に修正させていただければと思っております。

○津田座長 石原先生、事務局の説明でよろしいですか。

○石原専門委員 はい。

○津田座長 わかりました。ありがとうございます。

それ以外に、ほかの先生方からも何か御意見はございますか。一般薬理まで。

○石原専門委員 本文もよいですか。43ページの表の下です。本文中にも「平均MIC<sub>50</sub>」という表記が出てきているのですが、表29と比べますとMIC<sub>50</sub>の値を意味していますので、「平均」は削除してください。

以上です。

○津田座長 よろしくをお願いします。

それ以外にほかの先生方、何か。

○山田専門委員 表記ですが、43ページの11行目からは、speciesがsp.になっていて、ほかは全部 spp.と書いてあります。これは統一するものではないかと思えます。

○関口課長補佐 統一させていただきます。

○津田座長 よろしくをお願いします。

ほかにごございますか。ちょうど時間ですが、どうしてもイニシエーションかどうかということを含めて整理していただいて、それを踏まえて、食品健康影響評価は次回以降ということでもよろしいでしょうか。よろしくをお願いします。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

それでは、また特に発がん性のメカニズムについて再度、事務局で整理させていただきます。そのほかに今回御指摘いただいた部分もございますので、そこも修正等した上で次回以降、御審議いただければと思っております。

それでは、最後に次回の日程を御連絡させていただきます。次回の本専門調査会につきましては、7月17日木曜日の午後を予定しております。議題等が固まりましたら、改めて御連絡させていただきますので、よろしくお願いいたします。

本日は長時間、まことにありがとうございました。

○津田座長 では、どうもありがとうございました。

(了)