

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第123回議事録

1. 日時 平成29年6月16日（金）14:00～16:35

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)

荒川専門委員、今井専門委員、今田専門委員、植田専門委員、川本専門委員、
小林専門委員、佐々木専門委員、下位専門委員、菅井専門委員、高橋専門委員、
中山専門委員、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)

山添委員、山本委員、吉田委員

(事務局)

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、橘評価調整官、大倉課長補佐、水野評価専門官

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成29年6月15日現在）

資料2 (案) 動物用医薬品評価書 フルメキン

資料3 二段階発がん試験の記載案

6. 議事内容

○今井座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまより第123回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、桑形専門委員、戸塚専門委員、宮島専門委員が御欠席でございまして、15名の専門委員の先生方が御出席です。

議題に入ります前に、事務局から議事、資料の確認と、「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。

○大倉課長補佐 それでは、議事、資料の確認をさせていただきます。

本日の議事は、動物用医薬品（フルメキン）の食品健康影響評価と、その他でございます。

資料につきましては、本日の議事次第、委員名簿、座席表、それから、議事次第に記載をしております配付資料が3種類でございます。

参考資料につきましては、タブレットにてお一人に1台ずつお机の上に置かせていただいております。

不足の資料等はありませんでしょうか。

それから、本日の議事1、フルメキンに関する審議につきまして、参照21の文献でございますが、こちらは吉田委員が共著者でいらっしゃいますが、本文献は査読を経て公表された科学論文であり、調査審議等に参加しないこととなる事由には該当しないことを申し添えます。

そのほか、専門委員の先生方から御提出いただきました確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2（1）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。

○今井座長 提出していただいた確認書について、相違はありませんでしょうか。ありがとうございます。

それでは、議題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」です。事務局は資料の説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、資料2を御準備ください。こちらの4ページをお願いいたします。4ページの上のほうに審議の経緯がございます。

本件につきましては、2014年6月に一度御審議いただいております。その際にはマウスの肝腫瘍の自然発生例に関する論文等を探すという御意見をいただきまして、継続審議となっております。先月の本専門調査会におきまして御報告しましたとおり、論文等は見つからなかったということで今回、再度御審議をいただくことになっております。

今回、準備しました評価書案につきまして、前回御審議いただいた部分につきましても、現在の評価書案の様式に合うように記載整備等を行っております。

まず前回、御審議いただいた部分のうち、御修文等をいただいた部分について御説明いたします。

8ページをお願いします。こちらから安全性に係る知見の概要ということで記載しております。7行目からは薬物動態試験を記載しておりますが、記載整備等を行っております。

9ページに移りまして、21～23行目の部分を削除しておりますが、こちらの部分については、排泄物につきましては既に上の試験の記載において記載しておりますので、こちらは削除ということにしております。

そのほか（3）、また、次のページの表1、表2で記載整備をしております。こちら表2の中にAUCがございますが、AUCの単位が「 $\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}/\text{kg}$ 」となっておりますが、AUCですの

で掛けるが正しいと思いますので、こちら「 $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{kg}$ 」に修正させていただければと思います。

その下の10行目から始まります代謝試験で、まず牛についてですが、11ページの表3の部分につきまして、前回御審議いただいた際に肝臓の下段の数値、こちらは本試験の元となる資料が入手できて、数値の意味も確認ができれば記載を残すという御意見をいただいておりますが、元となる資料は入手できませんでしたので、削除とさせていただきます。

12ページの表4も記載整備をさせていただきます、11行目から始まります牛の試験につきましても、測定方法の定量限界等を参照資料から追記しております。

続きまして13ページの6行目から始まります羊の試験、こちらも定量限界等を記載しております。

14ページの豚の試験につきましても、追記をしております。

その下の30行目から始まります鶏の試験、また、次の15ページ、21行目から始まりますにじますにつきましても、定量限界等の追記をさせていただきます。

16ページの18行目から残留試験を記載しております。(1)の残留試験ということで、脚注2とつけてございますが、こちらは参照資料にしておりますEMEAの評価書とJECFAの評価書において、その結果の残留濃度の記載が全く同一ということになっていないので、これらの試験が同一とわかるように脚注をつけたということにしています。

17ページの6行目から始まります牛の筋肉内投与の試験にも脚注をつけております。また、表11につきましては、EMEAの評価書から投与部位の残留濃度を追記しております。

18ページに移りまして、30行目の羊の筋肉内投与の残留試験。こちらも脚注をつけております。

19ページに記載しております豚の試験、また、20ページの鶏の飲水投与の残留試験についても記載整備を行っております。

21ページに移りまして、34行目から始まりますえびの残留試験の結果につきまして、表17に記載しております。こちらの部分につきまして22ページの8行目、事務局よりということでボックスを設けております。表17において144時間、168時間後の残留濃度が「0」となっております。こちら「0」の記載のままではよいか、検出限界未満とすべきか御検討をお願いしますということで、ボックスを設けさせていただきました。

こちらの部分につきまして少し御説明させていただきますと、タブレットの参照11を御用意いただければと思います。44ページの下に「Medicated feed」と記載がございます。その次のページのTable 2が元の資料となりますけれども、こちらの144時間、168時間というところは「0」という数値になっております。

ただ、元のこちらの参照資料の本文44ページの「Medicated feed」と書かれているところにおきまして、2行目に「Residue concentrations were determined daily for 15 days or until they fell under detection limit of 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。」ということで、15日間毎日測定する

か、または5 µg/kg未満になるまで測定したということで、もしかすると5 µg/kg未満になっているので144時間、168時間を測定しなかったということかもしれませんので、こちらの記載の取り扱いについて御検討いただければと思います。

評価書案に戻りまして22ページの10行目の遺伝毒性試験になりますが、こちら後ほど肝腫瘍の部分と一緒に御説明させていただければと思いますので、飛ばしまして、25ページにまいりまして3行目から亜急性毒性試験となっております。9行目から始まります(2)の試験につきましては、次の26ページ8行目でEMEAの評価を追記しております。

同様に、その下の(5)の90日間亜急性毒性試験についても、次のページになりますけれども、EMEAの評価を追記しております。

28ページになりまして、(8)90日間亜急性毒性試験(イヌ)におきまして、山中先生から御修文をいただいております。

29ページに移りまして、慢性毒性及び発がん性試験になります。まず、イヌの1年間慢性毒性試験になります。こちら山中先生から御修文をいただいております。21行目の右のほうの記載ですが、当初、事務局から「母趾反射」ということで修正をしておりましたが、山中先生から23行目のコメントになりますけれども、ナックリング反応の部分と母趾反射に関してコメントと御修文をいただいております。

次の30ページの2行目から始まります18カ月間発がん性試験の表20において対照群の一番下の肝毒性の部分、こちらは参照資料8に数値の記載が特にありませんでしたので、このような記載にさせていただいております。

また、31ページの9行目から、本専門調査会の判断の部分になりますが、現在は、本試験でみられた肝腫瘍はフルメキンの肝毒性による代償性の再生反応によるものと記載しておりますが、後ほど御審議いただきます肝腫瘍の発現メカニズムに関する記載の部分に合わせて記載を修正させていただこうと考えております。また、本試験につきまして中山先生から御修文をいただいております。

33ページに移りまして、「(4)2年間慢性毒性及び発がん性試験(ラット)」において、EMEAの判断やJECFAの判断を追記しております。

34ページの7行目から始まります(5)につきましては、後ほど御説明させていただきます。

39ページから始まります生殖発生毒性試験でございます。まず、「(1)生殖毒性試験(ラット)」の本専門調査会の判断の部分についてなのですが、40ページの5行目から事務局よりのボックスで書かせていただいております。こちら前回御審議いただいた際には、200 mg投与群でみられた影響を母動物の毒性として捉えて、本試験におけるNOAELは100 mg/kg体重/日とする旨の御意見をいただいております。そのような理由を本専門調査会の判断、根拠のところに追記しております。

その下の「(2)発生毒性試験(マウス)①」、こちら24行目にEMEAの判断を追記しています。

41ページに移りまして、14行目から「(4) 発生毒性試験 (ラット)」を記載しております。こちらの部分につきまして33行目から事務局のボックスに、前回御審議いただいた際には、本試験における母動物のNOAELは設定しないほうがよいのではないかという御意見をいただいております。その御意見に基づきまして、27行目から始まります本専門調査会の判断の文を削除等して御提示しております。

この部分に関しまして次の42ページになりますが、桑形先生、小林先生からコメントをいただきまして、桑形先生からは、「「用量相関的な体重の低下」のみの記載であり、どの群からどの程度の体重低下があったのかは確認できませんが、JECFAやEMEAは100 mg/kg/dayと判断していることから、本専門調査会においても母動物のNOAELは100 mg/kg/dayと判断することでいいと思います。」というコメントをいただいております。また、小林先生からも同様に、「参照資料を見直しました。評価書への追記、またEMEA、FAS 33、TRS 851ではNOELが100 mg/kg体重/日となっています。本専門調査会の判断について、桑形先生の意見に賛成です。」というコメントをいただきました。

桑形先生、小林先生にコメントをいただきまして、事務局からその下に本専門調査会の判断となる根拠文を作成しております。「食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、各投与群の母動物において用量相関的な体重の低下がみられたが、各投与群における体重の低下の程度は不明であること及び国際機関の評価を支持し、本試験における母動物に対するNOAELを100 mg/kg体重/日と判断した。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は100 mg/kg体重/日と判断した。また、催奇形性はみられなかった。」との修文案を作成しておりますので、御検討をお願いいたします。

43ページに移りまして、こちら1行目から微生物学的影響に関する試験となっております。(1)の試験が食品安全委員会の調査事業で行った試験となっております。こちらで得られたMIC_{calc}¹⁵、0.00194 mg/mLを用いて微生物学的ADIを算出しております。

44ページに移りまして、19行目からヒト腸内細菌叢の利用分画ということで、ヒトの経口投与試験を記載しております。糞から回収されたのが9%、約10%をヒト腸内細菌叢が利用であると結論づけられたということで、こちらの10%を微生物学的ADIを算出する際に用いております。

次の45ページに移りまして、17行目からその他の毒性試験ということで、18行目から関節への影響に関する試験です。当初は亜急性毒性試験に記載しておりましたが、イヌの関節への影響をみている試験ということで、「その他の毒性試験」に移させていただきます。

46ページになりますが、EMEAのNOELに関する根拠を追記しております。

以上になります。よろしく申し上げます。

○今井座長 ただいま事務局から説明がありましたように、フルメキンにつきましては2014年6月に開催されました本専門調査会において一度審議されておりますが、病理組織学的変化に関して文献等があるかないかを検討してから再審議となっておりますので、

その確認をしたところ、該当する文献は見つからなかったということを受けての2回目の審議ということでもあります。したがって、今、事務局から評価書案の最初のところから微生物学的な評価のところまで通して御説明をいただいたところですが、事務局としての記載整備もごさいますし、各先生方からコメントをいただいている点もありますので、最初から確認しながら進めてまいりたいと思います。

まず最初、7ページ、8ページをお開きください。こちらに先ほど申しましたように記載の整備を行ったということが、8ページ目5行目のボックスのところ、事務局からのお伝えごととして記載しております。この2ページに関しましては、特に先生方から追加のコメントがなければ次に進めたいと思います。

9ページの21～23行目の重複の削除あるいは10ページ目の表2のAUCの単位について説明があったところですが、その他のところもし問題がなければ次に進みます。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら11ページ、12ページにお進みください。こちらに関しては6行目の事務局よりのボックスがありまして、前回、表3の肝臓の項目にあります2行目の数字について、確認ができなければ削除ということで、結局、原典に戻れなかったということですので削除されているということです。

12ページの表4に関しましても、表題などが少し修正されているところですが、こちらは酵素を用いた加水分解後のフルメキン関連物質の割合ということで、加水分解という言葉が11ページ目の8行目から始まる段落あるいは16行目から始まる段落には記載がないのですけれども、恐らく本文のところでの脱抱合を指して加水分解と表で記載されていると思うのですが、佐々木先生、この点いかがでしょうか。

○佐々木専門委員 すみません、原文を見ていないのですが、恐らくこの酵素で加水分解を受けてグルクロン酸抱合が外れると、素直にそう読めるので、文中の11ページの12行目ですかね。酵素を用いた加水分解反応により、脱抱合したとか入れれば座長の御指摘のような部分は理解しやすくなるのかなということと、もう一点、表4の「子牛の肝臓における *H. pomatia* を用いた」なのですけれども、これは酵素ではなくてマイマイの名前だとすると、マイマイを使うのは変だからマイマイ由来の酵素と言うか、酵素という言葉がないことに今、気づいたのですけれども。座長の先生の御指摘のところは、恐らくいずれにしても加水分解反応を受けてグルクロン酸抱合が外れるということなので、1つの案としては11ページの12行目のところに「酵素を用いた加水分解反応により脱抱合化した」と入れると、読んでいる方はわかりやすいのかなと思いました。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、今の佐々木先生のコメントは二点含んでいましたけれども、まず第一点としては、11ページの11行目に「酵素による脱抱合」とあり、12行目にもリンゴマイマイ由来の酵素を用いた脱抱合とありますので、いずれかの脱抱合の前に「加水分解による」という言葉を追記していただくことが1点かと思います。

第二点目ですけれども、12ページの表4の表題ですが、「子牛の肝臓における *H. pomatia* 由来の酵素を用いた加水分解後の」ということで加筆していただくということです。

もう一点、表4の表題ですが、加水分解後のフルメキン関連物質の経時的放射活性割合か何か、経時的という言葉への変更と「放射活性に対する割合」の「に対する」は不要のよう見受けられますので、そちらも記載の整備をお願いできればと考えています。

今、二点の御指摘をいただいたところですが、11ページ、12ページ、そのほかよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、13ページ、14ページ目にお進みください。このページあたりから検出限界に関する追記をされたという事務局からの説明がありました。そのほか、もしなければ次に進めます。

15ページ、16ページ目をごらんください。こちら私から事務局への質問になって恐縮なのですが、16ページ目の脚注2に関する説明で、EMEAとJECFAの二つの資料を、それぞれの数値が少し違っているようなところもあったけれども、そのところがわかるようにまとめられたという説明だったかと思うのですが、具体的にどこか両資料の数値が違って、どのようにまとめていただいたか御説明いただけたところはありますか。

○水野評価専門官 例えば(1)の牛の経口投与試験になりますけれども、結果としては次の17ページの表10に記載しておりますが、表10は参照10から引用している試験になります。参照10の64ページのTable 5になります。

一方、EMEAの評価書は、参照4の項目25に、1段落目の試験設計は同じようにフルメキンを1日2回、5日間経口投与となっております。ただ、実際の数値がJECFAの評価書の表に記載しているのは幅記載になっておりますけれども、EMEAの評価書におきましては筋肉中の濃度が0.12 mg/kgとか、脂肪におきましては0.31 mg/kg。と幅記載等の残留濃度の示し方をしていない。恐らく平均をとっているのではないかと思うのですが、そういう意味で実際の数値が異なる。実際というか、それぞれの評価書において残留濃度が異なるということで、読んだ人が混乱するかと考えまして、このように脚注を設けさせていただいて、同じ試験だと判断したというように記載させていただいたということになります。

○今井座長 ありがとうございます。

例えば今、EMEAの資料の4ページ目、項目25のところ筋肉の値が0.12 mg/kgという値を御紹介いただきましたけれども、例えば表10の筋肉でいきますと、0.12に含まれていれば、それでEMEAのデータも含まれていると解釈しているというような説明だったということと、表10に関しては幅で記載されているので、基本的にはJECFAの表を引用して記載されたというような理解でよろしいでしょうか。

○水野評価専門官 EMEAの数値が幅の間に含まれるものか、もしくは最大なのか最小なのかというところがあるかと思えますけれども。

○今井座長 両者の齟齬がないような形で評価書案をおまとめいただいたということですね。ありがとうございます。

そうしますと、今の点に関して特に先生方から御異論がなければ、このまま進めてまいりたいと思います。事務局からは実際に両者の参照を見たときに、この評価書案のまとめ方に関して混乱を来さないように脚注を入れたという説明でありました。もしよろしければ17ページ、18ページ目に関しても同じような脚注がございますけれども、こちらで問題なければ先に進めます。

19ページ、20ページを御確認ください。お願いいたします。

○川本専門委員 すみません、確認です。私が理解していないのかもしれませんが、表10で幅がある形でデータが表示されていますが、0.12 mg/kgというのがこの範囲に入っていればいいというお話ですか。筋肉の24時間のところが0.18～0.43 mg/kgで、検出限界が0.018 µg/gなのですが、そういうもので見ると、これはこの範囲に入っているのでしょうか。

○水野評価専門官 EMEAの評価書(1)は、はずれているかもしれませんが、こちらは削除させていただきます。EMEAの評価書(2)の17番になります。17番も筋肉、脂肪、投与後24時間の数値です。

○今井座長 今、事務局が説明されている資料は、EMEAの評価書(2)の5ページ目、17項になります。何番目のパラグラフになりますか。

○水野評価専門官 2番目のパラグラフになります。こちら上から4行目あたりで24時間後の最終投与、24時間後の数値がそれぞれ281、594、1,117、1,815 µg/kgとありますが、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓という順番になっておりますが、筋肉、肝臓、腎臓はこの範囲の中に入ると思います。脂肪も594となっていますので、こちらの範囲に入ります。

○今井座長 順を追っていきたいと思いますけれども、今、事務局の説明はEMEA(2)の5ページ目、項目17のパラグラフ二つ目の上から4行目のところを説明していただきました。数字の順番としては筋肉、脂肪、肝臓、腎臓なのですが、まず表10の筋肉の24時間後のところをご覧くださいますと、単位が 10^3 違いますので、そのように見ていただくと、281という値が0.18～0.43の間に入っているということ。二番目、脂肪になりますので、表10では一番下になりますけれども、EMEAの資料では594ですので、やはり範囲に含まれているということ。3番目、肝臓は表10では上から2番目の数値になりますけれども、1,117というEMEAの値ですので、やはり入っているということ。4番目の腎臓ですけれども、1,815という値が、やはり表10の一番上の腎臓の24時間後で見るとその範囲に入っているということで、事務局としてはEMEAのほうが恐らく中央値あるいは平均値などで示しているであろうということで、JECFAの範囲で示した表10のようなまとめ方をしていたということでした。

ただ、今、事務局から説明があったように、EMEA(1)の数字とは若干合わないところがあるので、評価書案の16ページ目の29行目にありますEMEA(1)の項目25については、削除するということの説明でありました。

ただ、もう一度事務局にお願いですけれども、EMEA(2)に関して、全てこの表の中にき

ちんと合致するかどうかということは再確認いただいて、もし違っていればメール等で専門委員の先生方にお知らせいただくということでお願いできればと思います。よろしくお願いいたします。

○山中専門委員 今回のEMEA(1)の項目25の例えば0.12という数字なのですが、あれは24時間とか書いていないのです。今、山田先生と一緒に見たのですけれども、そうすると72時間、一番最後のところの可能性があって、それだと今ぱっと見たときには合っていたのですが、その辺も含めて御確認いただきたいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、今の点も含めて事務局のほうで再確認をお願いいたします。

○水野評価専門官 そうしましたら、この試験以降で同じように記載している部分につきましても再度確認させていただきまして、また修正等ありましたら御相談させていただきます。

○今井座長 お願いします。

そうしましたら20ページ目まで同様の脚注があるわけですが、その点、先生方に事務局のほうでの再確認ということでお認めいただけるようであれば、先に進めてまいりたいと思います。

21ページ、22ページにお進みいただきまして、22ページ目の8行目にやはり事務局よりのボックスがあり、こちらに関しては原典に関しても事務局から説明をいただいたところです。その内容としては表17の経時的に見ている平均筋肉中濃度の144、168時間のところが、通常、定量値ですと検出限界未満という形での表記となるところが「0」になっているのを、そのまま原典を引用して「0」と記載したところなのですけれども、その「0」の意味合いについては原典の本文を見ますと、検出限界未満になった後に関しては測定しないというような内容も含まれていたということなのですが、こちら佐々木先生にコメントをお願いすることになるのですが、144、168時間のところを「0」という表記にするのがいいのか、本文から読み取って測定しなかったという解釈をして「-」か、あるいは別の表記にするかということかと思うのです。

○佐々木専門委員 この英語で書いてあるところ以外に情報がないというと、判断が苦しいところですが、素直に読めば測定をしていないということは、そもそも例えばどれだけ原典を我々の評価書が忠実に書くかなのですが、そもそも我々の評価書はそのように判断したので検出限界まで書いてある120時間でとめて、144、168時間はそもそも載せないというのはいかがでしょうか。

○今井座長 ありがとうございます。今の佐々木先生の御意見ですが、私もそのような形でもよいのかなと考えているところですが、ほかの先生方、今の御意見でもし御異論がなければ144、168時間は削除して、96時間で検出限界未満になるということが表記されているという評価書案にしていければと思いますが、よろしいでしょうか。高橋先生、お願いします。

○高橋専門委員 教えていただきたいのですけれども、1日目のところは「0」ですよね。これはどのように解釈したらよろしいのですか。

○今井座長 そうですね。投与前ではなくて1日後ということですよ。佐々木先生、今、原典をお開きいただいていますか。

○佐々木専門委員 確かに「Day 1 of treatment」が「0」です。すみません、これは5日間毎日投与していただいているですよ。でも測定をする人間だとすると、恐らくクロマトグラムが出てきて、ノイズに埋もれて検出限界以下であれば検出限界以下と書くので、ゼロという数字と検出限界以下の使い分けをしているところが理解できないので、今すぐには1日目の「0」となっていることの理解がこれ以上できない状況なのですが。

○今井座長 ただ、今、私が気づいたことを申し上げますが、引用されているのがタブレットの中にある参照11の45ページ、Table 2になります。そのTable 2の脚注にDay 5が「Last day of medicated feed treatment」となっていて、もしもDay 1の採材のタイミングが給餌の前に採材して0ということであれば、何となく0でも納得できるけれども、ちょっと納得できないのが、Day 5のところも給餌の開始が例えば朝8時だとしますと、8時に採材している。それで次の行にあります24時間後はDay 6の24時間後ということであれば、その解釈は成り立ちますか。私の勘違いもあるかもしれないのですが。

○佐々木専門委員 もう少し周辺を見てみると、今、即答ができない状況ですすみません。

○今井座長 追加して申し上げますと、もしもこの引用11のTable 2の解釈が今のような形であるとすると、原典と少し表17が違ってしまうかもしれないですけれども、本来であれば表17の投与開始後日数1というところは0にすべきで、0、1、2、3、4で、24時間目のところがトータルとして24×5時間投与した後の筋肉中濃度だというような変更もあり得るということで、佐々木先生、すみません、この会議終了後になるかもしれませんが、引き続き御確認いただいて、そのあたりのところを御助言いただければと思いますが、よろしいでしょうか。

○佐々木専門委員 はい、わかりました。

○川本専門委員 よろしいでしょうか。43ページのDisposition and residuesというところの3つ目のパラグラフの下の方に、いつ採材したかというのが書いてあるのですけれども、before medicated feed was administered in the morning for a 15 day periodということなので、投与は15日間。15日間投与して、また投与前に測定したみたいなことが書かれているのですが、記述が曖昧なので難しいところだなと思います。Day 1 of treatmentというのは、そういう意味では投与した当日ということ、その前に測定したという意味だとすると、先生がおっしゃるようにこの0というのは投与前のコントロールになるのかもしれないのですが、このまとめからでは読みづらいと思いました。

○今井座長 少し混乱しているのですが、今、川本先生から御指摘いただいた方法のところの段落はAfter drug administration,で始まっていて、それで1時間、2時間、4時間、8時間後ずっと続きますけれども、投与後のということになりますと、この表17のデータの内

容と少し違ってくるので、恐らく今の方法の結果というのは原典の44ページに記載されている数字でしょうか。ということで、この点は時間の様子を見ながら。

課長、お願いします。

○鋤柄評価第二課長 今回の先生がおっしゃられたところはTable 1だと思います。今、問題になっている表17、すなわちTable 2ですが、Table 2の方法については44ページの下のところ、Medicated feedに5日間連続で投与しました。その後、ずっと測ってみまましたということが書いてあるように思います。投与3日目が一番高かったですというのが、このTable 2ないし表17と同じ書き方になっていると思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そのようなことで全体がどのような形での進行になるか読めないところもありますので、このところはこの会議の結論の前に、もう一度御確認いただく時間があれば取るようにいたしますし、もし時間がないようであれば会議後に御専門の先生方に再度、文献を確認いただいて調整いただくという形にさせていただければと思います。そのような形でよろしくをお願いいたします。

そうしましたら、毒性のところに入ってまいりたいと思います。24ページ17行目の急性毒性試験から御確認いただければと思います。

24ページは特に大きな修正はございませんので、次に進んでいただいて25ページ、26ページであります。海外での評価がなされている点についてはそのようなところが明確にされたということ、あるいは25ページ目17行目あるいは26行目に、中山先生から御修文をいただいているところですが、このあたりは御修文の内容で御確認いただければ先に進みたいと思います。よろしいでしょうか。

そうしましたら27ページ、28ページにお進みください。こちらは7行目に中山先生の御修文あるいは11行目のところでは山中先生の御修文がありますが、こちらの11行目に関して、山中先生、フルメキン代謝物による反応阻害というところをお願いいたします。

○山中専門委員 これについてはケトン反応が陽性、しかも用量依存性ということなのですが、もとのところを見るとテストに対するinterferenceと書いてあって、反応阻害と言うか反応干渉と言うか言葉は考えたほうがいいかもしれないのですが、ケトン尿になったということではないと判断されていたので、ここはこのように書きました。それで、先に行ってしまうのですけれども、26行目のところに「ケトン尿が」というところがあるのですけれども、それを消させていただいております。

○今井座長 ありがとうございます。

こちらはケトン反応が偽陽性になるということなので、今、反応阻害か干渉かということで両者を述べていただいたわけですが、言葉としては阻害と言うと何か陽性に出るべきものが出ないような印象も、多分、日本語だけの平べったいお話で申しわけないのですが、どういう言葉が適切なのでしょうか。

○山中専門委員 私も反応阻害はまずかったかなと。阻害して陽性になるようなものもあ

るのですが、そこまでそういうものかどうかはわからなかったのですが、ただ、干渉と言ってしまうと、もとの言葉のままにしまいますと、ケトン反応陽性であったことを否定する感じにならないと思うので、反応干渉としていただいたら、要するに反応だけ付けていただいたらよいかと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

今の御意見は、干渉だけだと意味合いとして明確ではないので、反応という言葉をつけて反応干渉ということで御意見をいただいたところですが、ほかの先生方もそれによろしいでしょうか。

それでは、こちらは反応干渉ということで御修正いただいたということで進めてまいりたいと思います。

そのほかのところはEMEAの追記がある部分、あるいは28ページ目に進んでいただきますと、山中先生から17行目からの御修正をいただいているところですが、これらの修正あるいは御修正に追加のコメントがもしなければ、先に進めてまいりたいと思います。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

29ページ、30ページ目にお進みいただいて、14行目から始まるパラグラフに関して、山中先生から詳しい御説明を口頭でお願いできればと思います。

○山中専門委員 活動性低下というのは、このほうが普通の言い方かなということと、そのほかにゆっくりしたナックリング反応という書き方なのですが、本当はナックリングという言葉自体が足の甲を地につけるという反応の検査のやり方なのです。ただ、ナックリング反応の遅延という言い方をすればわかるかなと思いました。それから、このコメントのところにも書きましたけれども、屈曲反射という足の先を触ると戻すようにするというようなことなのですが、これはイヌなので後ろ足には親指はありませんので、肢端とさせていただきました。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまの説明で先生方も御理解いただけたと思いますけれども、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、山中先生からいただいた修文案どおりにまとめていくということで先に進んでまいりたいと思います。

次のページにお進みください。31ページ、32ページ目です。31ページの2行目から4行目にかけて、山中先生から病理学的な所見の記載に関して御修正をいただいています。

続きまして9行目からは、フルメキン投与によって誘発された肝腫瘍に関する発生機序に関する記載なのですが、網かけ部分については38ページにあります肝腫瘍の発現メカニズムにおける記載に合わせて修正ということで、後ほど御議論いただくことにしたいという事務局からの説明でありました。

そのほか表21の表題が修正になっている、あるいは32ページの表23の表題に関しても若干修正が加えられているところですが、特にこのあたり問題がなければ先に進めて

まいりたいと思います。

33ページ、34ページです。17行目にはラットの2年間慢性毒性及び発がん性試験の結果なども記載されていて、一部、肝細胞の肥大を腫大に変えたりなどの修文がなされています。

また、34ページの7行目からは、今回の審議で追加された試験が36ページから38ページにかけて追加記載されているところですが、まず第一点ですが、34ページの11行目に13週間二段階肝発がん試験ということで、この後も二段階試験の項目が幾つかあるわけですが、この二段階肝発がん試験を発がん性試験としてもし問題なければ、発がん性を評価している試験ということでわかりやすいと思うのですけれども、この点、吉田先生、こちら項目の名称として「二段階肝発がん性試験」としてもよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 通常の発がん性試験が発がん性と入っていますので、それに合わせてよいと思います。この書き方はいろいろ研究者によって少しばらつくところなのですけれども、評価書としては合わせておいたほうがよいかと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

事務局、お願いします。

○水野評価専門官 こちらの(5)の部分は、まだ御説明をしていないところです。

○今井座長 遺伝毒性について大変失礼しました。こちら私の先走りがありまして、先ほど申し上げた38ページのところまでは後ほどまた御説明いただき、審議いただくということで、先に進めます。今の試験面に関してだけは「性」を入れるという方向で修正いただければと思います。

そうしましたら39ページ、40ページの生殖発生毒性試験になります。この点につきましては前回、審議された内容から若干修正があるということで、40ページの5行目にボックスを設けてあります。前回審議した際に、200 mg/kg体重/日投与群でみられた影響も母動物の毒性として捉え、本試験におけるNOAELは100 mg/kg体重/日とする旨の意見をいただきましたので、理由を追記しましたということで、桑形先生は確認しましたということでコメントをいただいているところですが、こちらに関して小林先生、いかがでしょうか。

○小林専門委員 私も同様にそれでよろしいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしますと、今、御専門のお二方の先生から御確認いただいたということで、特に問題なければ先に進めてまいります。

24行目あたりには、EMEAの評価に関して追記されています。

41ページ、42ページにお進みいただきまして、14行目(4)のラットの発生毒性試験のところについても、やはり33行目に事務局からのコメントがありまして、そこを少し読み上げさせていただきますと、以前の専門調査会において生殖発生毒性の専門委員から母動物のNOAELを設定せずに、胎児のみにNOAELを設定するほうがよいのではないかという

意見でしたけれども、今回の審議に先立ちまして、桑形専門委員から42ページのボックスに続きますが、用量相関的な体重低下のみの記載であり、どの群からどの程度の体重低下があるか確認できないけれども、JECFAあるいはEMEAでは100 mg/kg体重/日と判断しているということで、海外評価の判断も踏まえて記載してよいのではないかと考えております。

続きまして、小林先生からも桑形先生の意見に賛成ですということで、事務局案としてつくられましたのは、一番下の段落になりますけれども、食品安全委員会肥料・飼料専門調査会は、各投与群の母動物において用量相関的な体重低下がみられたが、各投与群における体重の低下の程度は不明であること及び国際機関の評価を支持し、本試験におけるNOAELを100 mg/kg体重/日と判断するという文章を作成され、この文章に対しても桑形先生、小林先生が確認されたということを経済局から伺っていますけれども、この事務局案の「国際機関の評価を支持し」という文章がないと、データがないので100 mg/kg体重/日という線引きをする理由がないのでということで、入れざるを得ないという事情もありますが、この点に関して小林先生ではなく、ほかの先生方からこの修正案に関してコメントがあったらお聞かせいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。そうしましたら、専門の先生も御確認いただいた事務局案で取りまとめを進めるということでお願いできればと思います。

生殖発生毒性試験がこの該当ページで終了しまして、引き続き43ページ、44ページにおきましては微生物学的影響に関する試験ということで取りまとめられていて、一部記載の整備もありますけれども、大きな変更点はありません。この点に関して微生物学的なところで御専門の先生方、特に追加の御発言がないようでしたら先に進めたいと思います。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、45ページ、46ページ、ヒトにおける知見あるいは17行目、その他の毒性試験ということで、関節への影響に関する試験が1項目設けられています。46ページの8行目のところに、事務局の記載の整備ということで3行追記されています。また、その上の6行目のところにおきましては、中山先生から関節傷害という、この点は中山先生、今までたびたびコメントをいただいているところですので、事務局のほうで評価書案の取りまとめのところで「障害」と「傷害」の使い分けを今後もしていただければと思いますが、この点に関して特に追加の御発言がなければ事務局に戻りたいと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、事務局から引き続きの御説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、22ページにお戻りください。10行目から遺伝毒性試験となります。結果を表18にまとめてございますが、タイトルを間違えておまして、「遺伝毒性試験結果」と修正させていただきます。こちら前回御審議いただいた試験の内容とか、新しく見つけた論文等の試験を追記しております。こちらの表18にその結果をまとめております。表18及びまとめの文章につきまして山田先生、下位先生から御修正いただいて

おります。表18の結果につきましては*in vitro* DNA損傷試験、コメットアッセイなのですが、陽性。また、*in vivo*のコメットアッセイにおきましても陽性といった結果になってございますが、そのほかの試験、特に*in vivo*の*gpt delta*マウスを使った遺伝子突然変異試験では、陰性ということになっております。

24ページの5行目からまとめの文章となっております。*in vitro*の遺伝子突然変異試験の結果はAmes試験を初めとしていずれも陰性であったが、コメットアッセイの結果が陽性ということになっております。こちらのコメットアッセイは*in vivo*試験でも肝臓で陽性の結果であった。しかしながら、*gpt delta*マウスを用いた遺伝子突然変異試験が肝臓において陰性であったことから、DNA損傷はその後、修復されて突然変異に至らないと推察される。フルメキンがトポイソメラーゼ II を阻害することが報告されていることから、コメッ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に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ようにしてございます。

34ページ、7行目からの(5)のフルメキンのマウスにおける肝腫瘍に関する知見ということで記載をしております。8行目から①ということで、二段階肝発がん性試験としております。こちら青字で「肝」と入れてございますのは、事前に先生方に御確認いただいた資料から、さらにその後に追記した部分につきまして青字で入れさせていただきました。二段階肝発がん性試験につきましてはa、b、cと3つ試験を記載しています。特にbの試験につきましては前回、参考資料扱いにしておりましたが、こちらの原報が手に入りましたので、資料3に評価資料として詳しく記載をしております。また、aとcの試験につきましてもよりわかりやすく記載を整備するというので、資料3にまとめさせていただいております。

お手元に資料3を御準備ください。こちらには3つの二段階肝発がん性試験を記載しております。一つ目は13週間の投与期間ということで記載をしております。結果、投与方法、投与計画につきましては6行目から始まります表で、こちら中山先生から御修正いただいております。結果につきましては18行目から始まります表のところに記載をしております。こちらはいずれも肝発がん性試験というふうに後で修正させていただきます。

2ページ目に移りまして、こちらが前回、参考資料にしておりました試験になります。26週間の二段階肝発がん性試験となります。投与計画及びその結果は、26行目からの表にまとめております。イニシエーション相でジメチルニトロソアミンを単回腹腔内投与しております。プロモーション相ではフルメキンを26週間混餌投与しております。こちらの結果につきましては、用いたマウスというものが*p53*ヘテロ接合欠損マウスまたは野生型のマウスとなっております。両投与群におきましても肝臓に変異細胞巣がみられたということになっております。

3ページの5行目から30週間の二段階肝発がん性試験を記載しております。こちら10行目から始まります表のところで、投与群1にジメチルニトロソアミンと書いてあるのですが、

申しわけありません、こちら「ジエチル」に修正をお願いします。こちらも記載整備しております、表にまとめております。14行目から始まります段落におきまして、中山先生、吉田先生から御修文をいただいております。

こちらの試験につきまして、次の4ページをお願いいたします。こちらのcの試験につきまして、吉田委員からこの試験についてもbの試験のように、投与と結果を一つの表にまとめたほうがよいという御意見をいただきましたので、11行目から始まります表ということで記載をまとめておりますので、御検討をお願いいたします。

資料2に戻らせていただきます。36ページの14行目②肝細胞増殖に関する試験ということで、*gpt delta*マウスにフルメキンを13週間混餌投与しております。こちら肝細胞の増殖性を検討しております。結果につきましては21行目から体重、肝臓の総体重量の結果を記載しております。また、病理組織学的検査につきましては、フルメキン投与群の雌雄に空胞を伴った小葉中心性の肝細胞腫大がみられたとなっております。また、標識率につきましても、フルメキン投与群は対照群より有意に高かったとなっております。

30行目から遺伝子発現への影響に関する試験ということで、これ以降、2試験記載しております。

まず一つ目の③の試験につきまして、フルメキンを投与して肝臓を採取してcDNAマイクロアレイ分析を行っております。結果につきましては36行目からになっておりまして、投与によって発現量が増加または減少した遺伝子がみられております。これらの増加した遺伝子にはシグナル伝達及び細胞周期調節に関する遺伝子があったということになっておりまして、特にストレス応答分子であるグルタチオンS-トランスフェラーゼ α 及び μ の発現量の増加は著しく、酸化ストレスの発生が示唆されたとなっております。

37ページの10行目から、もう一つの遺伝子発現への影響に関する試験となっております。こちら*gpt delta*マウスにフルメキン、そのほかの物質、2物質を混餌投与して肝臓を採取して調べております。投与群の詳細につきましては18行目から始まります表26となっております。病理組織学的検査につきましては24行目からになりますけれども、フルメキンを投与しました2及び4群に小葉中心性の肝細胞の空胞を伴った肥大がみられております。

また、cDNAマイクロアレイ分析におきまして2及び4群を調べておりまして、投与に影響される代表的な遺伝子の機能というものがアポトーシスの誘導とか、細胞周期の進行、サイトカイン、DNA修復、薬物代謝に関するものであったとなっております。

38ページの1行目からになりますけれども、こちら細胞周期関連遺伝子のmRNAの発現量の増加に即して標識率の増加もみられております。また、病理組織学的に明らかな肝傷害に加えて、サイトカイン遺伝子のmRNA量も増加していったとなっております。これらのことから、著者らはフルメキンの投与による細胞増殖活性の亢進は、代償性の再生反応によるものと考えたとなっております。

8行目から肝腫瘍の発現機序に関する考察をまとめております。11行目からになりますけれども、マウスを用いた発がん性試験において肝腫瘍が認められた。また、「二段階発が

ん試験の3試験」で始まります文章の部分につきまして、吉田委員から御提案いただきます文章が14行目からのボックスになりますので、御検討をお願いいたします。こちら肝腫瘍の発現機序を解明するために、複数の二段階肝発がん性試験が実施されたという御提案になってございます。

16行目からになりますけれども、フルメキンの遺伝毒性につきまして*in vivo*のコメントアッセイでは肝臓で陽性の結果が得られているものの、そのほかの多くの試験は陰性の結果であり、*gpt delta*マウスを用いた2つの*in vivo*の遺伝子突然変異試験においても、いずれも肝臓で陰性であったことから、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と考えられたとしております。こちら下位先生から御修文をいただいております。

21行目からですけれども、*gpt delta*マウスを用いた試験の一つにおきましては、HPLCで測定した8-OHdG量というものが増加しておりませんでした。また、もう一つの*gpt delta*マウスの試験におきまして、病理組織学的に明らかな肝傷害に加えて、細胞周期関連遺伝子のmRNAの発現量の増加、サイトカイン遺伝子のmRNAの増加が認められたということになっております。

27行目になりますけれども、本専門調査会の判断としてフルメキンの肝腫瘍の発現機序は肝毒性による代償性の再生反応によると判断したとこちら記載してございますので、こちらの部分につきまして29行目からになります。吉田委員から修文を御提案いただいております。こちらの網かけの部分、フルメキンの肝腫瘍の発現機序は、慢性的な肝傷害が関連していると考えたという御提案をいただいておりますので、御検討をお願いいたします。

47ページ、国際機関等の評価になります。まずJECFAの評価になりまして、JECFAにおきましては、第48回の会議においてまずADIが設定されておりました。48回の会議におきましては、微生物学的ADIにつきましては9行目の部分になりますけれども、37 µg/kg体重/日となっております。また、毒性学的ADIにつきましては、マウスの13週間亜急性毒性試験で得られましたNOEL 25 mg/kg体重/日に安全係数1,000を適用しております。その部分を23行目に記載しております。試験期間が短いことと、変異肝細胞巢の組織化学的特性の情報が欠如しているというような理由から、安全係数1,000を適用しまして毒性学的ADI 30 µg/kg体重/日となっております。毒性学的ADIを採用しておりました。

その後、28行目からになります。第60回の会議におきまして、第48回の会議以降に入手されました二段階肝発がん性試験のデータと、コメントアッセイでDNA陽性であったという結果がございまして、それらを踏まえてADIを一旦、取り消しておりました。その後、62回の会議におきまして再度これらの試験を評価しまして、これらの試験に肝毒性がみられたといったこと、酸化ストレス指標の増加がみられたといったこと、また、遺伝毒性試験になります。不定期DNA合成試験で陰性であったというようなことがありまして、ADIを復活させまして再度30 µg/kg体重/日が設定されております。

48ページの14行目からEMEAにおける評価となりまして、EMEAにおきましてもフルメ

キンに遺伝毒性はないと判断しておりまして、毒性学的ADIにつきましては、マウスの3か月間投与試験に安全係数1,000を使っております。こちらは主要な発現機序が完全に解明されていないということで通常の安全係数100に追加10をして、安全係数1,000を適用しまして、毒性学的ADIを0.025 mg/kg体重/日としておりました。微生物学的ADIにつきましては29行目に示しております試験によって、8.25 µg/kg体重/日となっております。こちらの微生物学的ADIを採用しているということになっております。

以上になります。

○今井座長 遺伝毒性並びに発がん性に関する説明を今、事務局から説明していただいたところです。

そうしましたら、順を追って修正された点あるいは新たに追加された点について御確認をしていただければと思います。

まずは資料2の評価書案本体の22ページにお戻りください。10行目から遺伝毒性試験に関する記載が始まりまして、まずは表18の表題が事務局から修正されたということです。また、表18の中身、22ページ目に関しましては、山田先生から若干の修正が加えられておりますけれども、こちらの内容に関して特に問題がなければ先に進めてまいりたいと思います。山田先生、よろしいでしょうか。

○山田専門委員 私が修正したのは*gpt delta*マウスの系統が外に出ていたもので、ほかと合わせて括弧の中に入れてだけです。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら23ページ目に進んでおりますけれども、23ページ目、上から順を追って進めてまいりたいと思いますが、まず*in vivo*のDNA損傷試験に関しまして、下位先生から修正をいただいているところですが、こちらはもともと24ページの脚注に記載されていたのを事務局で表の中に取り込まれたと理解していますが、対象となる臓器が少し多かったので、そのあたりを削除いただいたということですね。

○下位専門委員 このコメントアッセイに関しましては、今ここに消した臓器も全部試験がされているのですけれども、陽性反応が出たのは肝臓と胃と結腸と膀胱だけでしたので、それで消しました。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら今の御説明のとおりだということですが、そのほか事務局で種々追記がされているところですが、特に専門の先生から御修文が入っていないので、記載としては問題ないと理解しています。

先ほど山田先生から御説明がありましたように、*gpt delta*マウスのバックグラウンド系統の追記がなされているというようなあたりも含めまして、全体的に事務局案の追記の内容あるいは専門の先生方からの修正の内容で問題がなければ、次、24ページに進んでまいりたいと思います。

○山田専門委員 すみません、見落としていたのですけれども、22ページのコメントアッ

セイの用量のところ、細かいのですが、多分、数字と単位の間半角スペースが入っていないように思うのです。物すごく狭くなっているのかもしれませんが、一応確認をお願いします。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、事務局で確認をお願いいたします。

24ページ目の5行目です。フルメキンの遺伝毒性に関する評価がこちらにまとめられています。山田先生、下位先生から若干の文言の修正は入れていただいているところですが、全体のフルメキンの遺伝毒性の評価としては、特に御異論はないと理解しておりますので、ほかの先生方からも特に追加の御発言がなければ、フルメキンに関しては生体にとって特段の問題となる遺伝毒性はないものと判断されたということで取りまとめをしまいと、よろしくをお願いいたします。

そうしましたら、肝発がん性試験に関する記載ですけれども、34ページ目にお進みいただきますが、こちらの内容については資料3を別途用意していただいています。①のa、b、cから始まる内容ですけれども、こちらに関してはまずは試験の名称の中に事務局から提示されました「肝」を入れるということと、「発がん」を「発がん性」とするということで全体を修正していくという内容です。

引き続きまして、資料3の2ページ目、3ページ目ですけれども、まずbに関しては26週間の二段階肝発がん性試験、cに関しては30週間の二段階肝発がん性試験であります。両者ともフルメキンは4,000 ppmの混餌投与がなされている試験でありまして、ただ、実験の内容が用いているマウスあるいは用いている二段階の1段階目の発がん物質の種類が違ふというようなところがあります。病理学的な所見に関して吉田専門委員から、2ページ目のbの試験については修正をいただいているところで御確認をいただければと思います。

また、3ページ目のcに進みますと、事務局からDENですのでジエチルニトロソアミンを使った実験であると修正の御説明があったところです。

14行目から「病理組織学的検査において」という文章で始まる段落につきまして、同じ14行目の後段、「全時点で小葉中心性に腫大して」という文章に関して、御専門の中山先生あるいは吉田先生から2つの御修文をいただいているのですけれども、こちらに関しましては参照21をごらんいただきますと、Cancer Lettという論文がありまして、その資料の6ページ目、論文のページとしては104ページの左のパラグラフの2段落目、「Histologically」で始まる文章の中なのですけれども、そのHistologically以下3行目から「This was characterized by swollen、」肥大した、腫大したという言葉あるいは「pale hepatocytes」、染色性が低下した肝細胞、「with vacuolation」、空胞化、「in the centrilobular zone」ということで、キーワードとしてとしてはswollenとpaleとwith vacuolationとcentrilobularということ、それぞれの先生方、事務局案に対して修正をいただいているのですけれども、中山先生はかなり事務局案に近い形での御修文ですし、吉田先生は脂肪滴を含む小葉中心性肝細胞腫大とかなりコンパクトにまとめていただいたところですが、どこまで忠実に所

見を記載するかというところなのですけれども、**pale**という言葉は染色性が低いという記載にするか、あるいは淡明なという記載をもしも加えるとすると、事務局案のところを、「小葉中心性に腫大し、脂肪滴を含む淡明な肝細胞」とすると、やはりおかしいですね。

○吉田委員 今井先生、ありがとうございます。今井先生の今の案が多分一番、顕微鏡を見た本人としては合っています。

○今井座長 すみません、自分で話していてわからなくなってきたのですけれども、ちょっと事務局で修正していただいて、最終的な確認のときにおかしければまた修正させていただきます。できるだけ忠実にということでコメントをさせていただきました。失礼いたしました。

3ページ目から4ページ目にかけてですけれども、まず3ページ目の14行目から始まる文章が「病理組織学的検査において非腫瘍性変化として」という文章で始まって、1段落目が終了するのですが、4ページ目に進んでいただいて2行目、非腫瘍性変化に対して「腫瘍性病変については」で始まったのですけれども、その後の変化が腫瘍性病変ではなくて前がん病変に当たることで、事務局としては削除されたということだと理解しています。文章が続くのに日本語の問題で恐縮ですが、「また」とか何かつなぎ言葉を入れていただいたほうが読みやすいかなと感じておりました。

ということで細かく二段階肝発がん性試験について記載され、また、吉田委員から表のまとめ方が前のp35へテロ接合欠損マウスと同様のまとめ方がわかりやすいというコメントを受けて、事務局のほうで4ページ目、11行目に整備いただいていますけれども、こちらのほうがかなりわかりやすくなっていると思いますので、吉田専門委員もこのまとめでよろしいですね。こちらのほうがわかりやすいですね。

○吉田専門委員 はい、結構だと思います。

あと、少しコメントなのですけれども、まとめ表をずっと見ていくと、毒性と腫瘍性病変とまとめていただいているので非常にわかりやすくなっているのですが、p53の試験のところに毒性変化がないので、もし可能であれば並列で書いていただけるといいのかもしれませんが。本文中には資料3の2ページ目、16行目、17行目に単細胞壊死だとか核の大小不同があるということなので、フルメキン単独で変異細胞巣が増えている理由がこれによる再生性変化の一つなのだろうということがわかるのですけれども、発生頻度が拾えるかどうかという問題もあるのですが、少し確認をしていただくといいかもしれません。

○今井座長 ありがとうございます。

今いただいたコメントの確認ですけれども、まとめ直していただいた4ページ目の表の一番右の主な非腫瘍性変化という表があって、病理学的な所見がまとめられているのですが、そのようなまとめ表に書くということではなくて、本文中のところに追記するという理解でよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 各試験、まとめ表に非腫瘍性変化と増殖性病変が書かれているので、まとめ表に入れていただくと、よりわかりやすくなるのではないかと思うのです。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、事務局で今いただいたコメントに従って、表をもう一度p53へテロノックアウトマウスのところに関して御提示いただいて、それをまた御専門の先生方に御確認いただくということで進めていただければと思います。

以上で資料3の御確認をいただいたところですが、引き続き資料2の評価書案にお戻りいただいて、続きが36ページの13行目からになります。

今回、この評価書で追加されている試験として14行目の肝細胞増殖に関する試験、30行目の③遺伝子発現への影響に関する試験a、37ページ10行目の④遺伝子発現の影響に関する試験bということで試験が追加されておりますけれども、こちら事務局でまとめたいただいた本文に関しては、先生方、特にコメントが付記されていませんのでほぼお認めいただいたということですのでよろしいですね。37ページの14行目に吉田先生から増殖活性という修文が入っていますが、それ以外は特に追記がありませんので、内容的には問題がないと理解しています。

続きまして38ページ④の記載の続きですけれども、事務局で4行目「これらのことから、著者はフルメキン投与による細胞増殖活性の亢進は代償性の再生反応によるものと考えられた」ということで、追記をされているわけですが、その背景としましては最終的な⑤、肝腫瘍の発現機序に関する考察の取りまとめとして、この著者らによる記載をそのまま引用するのか、あるいは吉田委員が14行目のところ、ボックスの中に修文案として記載していただきましたが、肝腫瘍の発現機序を解明するために複数の二段階肝発がん性試験が実施され、また、29行目の記載、ボックスの中で、「フルメキンの肝腫瘍の発現機序は、慢性的な肝傷害が関連していると考えた」という形にまとめられていて、著者らのまとめを引用するか、あるいは吉田委員に御修文いただいたところを採用するかということになるかと思いますが、こちら吉田委員から少し補足あるいは御説明をいただいてもよろしいでしょうか。

○吉田委員 38ページの件ですよね。確かに論文では著者が代償性のおっしゃっているのですけれども、ある意味ではcytotoxicな刺激が続いたことによる肝傷害、それに引き続く恐らく何らかのこの場合はプロモーター作用になると思うのですが。促進作用に代償性ということは、代償性といいますとどちらかというと腎臓を切除した後に片方が機能的なというのが入りますので、むしろ共通しているのがアポトーシスが増えたりということや、あとは増殖活性が上がったり、いわゆるcytotoxicな変化のほうが出ていると思いますので、代償性の再生は起きているのかもしれないのですけれども、どちらかというと肝炎のような状態が持続的に続いているというほうが、今回のマウスの肝発がんにはよりふさわしいかと思って御提案したのですけれども、こちらにつきましては先生方の御意見をあわせて御判断いただければいいかと。少なくとも代償性というのは少し異なるニュアンスが入ってしまうのではないかというので、削除したほうがいいかなというのが私の御提案です。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら今、吉田委員から御説明いただいた内容に関して、改めて吉田専門委員にお返しいたしまして、今の代償性というよりも、慢性的な肝傷害が関連しているという記載に関して御意見をいただけますでしょうか。

○吉田専門委員 考察的なニュアンスを入れるか入れないかということなので、事実としては「慢性的な肝傷害に関連した」でよいかもしれません。該当部分を見ると、38ページの25～26行目にもほぼ同じ表現があって、27～28行にまた委員会の同じ言葉が続くので、先ほどの御紹介にあった簡潔な言葉もよいのかなと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら引き続き、中山先生、この点についていかがでしょうか。

○中山専門委員 踏み込んで再生反応によるもの、代償性のものというのを入れるかどうかということですか。そこが議論だと考えてよろしいですか。

○今井座長 むしろ代償性とまで言えるかどうかということだと理解しています。

あと、追加されている④の遺伝子の発現の影響に関する試験での結論的な著者らの言葉として代償という言葉が使われているのですけれども、38ページの2行目あたりをみますと、サイトカインは肝細胞傷害の際にクッパー細胞から放出されることが知られているということで、このあたりも恐らく増殖因子あるいはサイトカインによって慢性的に起こる傷害に対する反応として、そのような増殖性の因子が出ての細胞増殖の亢進ということで、恐らく代償性というよりも慢性的な肝傷害という言葉のほうが適しているという御説明だったと思うのですけれども、それで特に大きな問題がなければそのように取りまとめさせていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○中山専門委員 はい、それで結構です。

○今井座長 どうもありがとうございます。

お願いいたします。

○吉田委員 1点、御提案としては28行目の「判断した」だと強いので、これこそこの因子だというようなことが、これらのメカニズム試験からわかったわけではありませんので、むしろこれが遺伝毒性によるものではないということが幾つかの試験からわかったというのが一番重要なエビデンスだと思いますので、「可能性が高いと考えられた」とか、少し「判断した」を若干マイルドな言い方にされるのはいかがでしょうか。

○今井座長 ありがとうございます。その点に関して、どのような言葉を使うかということなのですが、先ほど吉田専門委員からも24～25行目の文章との重複ということで、25行目には「再生反応によるものと考えられた」ということですので、同じ言葉を使うのもいかがかと思いますので、事務局、お願いします。

○水野評価専門官 25行目の右のほうから始まります「フルメキンの投与による肝細胞の増殖は代償性の再生反応によるものと考えられた」という部分につきましては、特に必要

ないと思いますので、削除させていただくことはいかがでしょうか。

○今井座長 それは4行目、5行目にも同様のことが記載されているので、重複になるということですよ。

○水野評価専門官 ④の試験で著者らはこう考えたとなっております、その発現機序に関する考察ということで、ここの部分を記載させていただいておりますので、21行目から始まります段落の部分で最後の「細胞周期関連遺伝子のmRNAの発現量の増加、サイトカイン遺伝子のmRNA量の増加が認められた」で切ってしまうと、本専門調査会はこう考えましたという流れにさせていただくというのはいかがでしょうか。

○今井座長 ありがとうございます。今、詳しい説明をしていただいて、ようやく私が理解できて、ほかの先生方は既に理解されていたかもしれないですけども、こちら16行目あるいは21行目から始まる文章に関しては、本調査会での判断ということで、その前提となる事実として24行目では「サイトカイン遺伝子のmRNA量の増加が認められた」ということの記載で止めてしまって、26行目から、以上のことから本専門調査会はフルメキンの肝腫瘍の発現機序は、慢性的な肝傷害が関連していると考えられたという、吉田委員の修正案の「考えられた」という文章で締めくくりにさせていただければと思います。よろしいでしょうか。ありがとうございました。

お願いいたします。

○山添委員 その考え方でいいと思うのですが、それをサポートするデータなのですが、実は後で言おうと思って言わなかったのですが、今回M1という未知の代謝物がほとんど同定されていないのです。実はメジャーな代謝物は、多分グルタチオン抱合体とメルカプトツール酸だと思うのです。というのは、これは α,β -不飽和ケトンなので非酵素的に反応してしまうので、結果的に高い投与量で投与していると肝臓及びメインのところのグルタチオンの濃度が下がってしまって、そのために結果的に炎症が起きやすいということが多分背景にあるのだらうと思うのです。ですから遺伝毒性の機序ではなくて、結局、抗酸化的なもののレベルが下がってくることで結果的に出てきた。では、ラットとマウスで、ラットはどうして出ないかということ、CYP3Aの誘導がラットの場合はかかっている、7位の水酸化体が代謝物として出るけれども、マウスは恐らく出にくい。特に雄は出にくくて多分、こちらが出ているというのは割と妥当だと考えられるのだと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

今回、追加されている試験、今、見ていたのは④ですけども、③に関しても遺伝子発現に関する影響というものが追加されているのですが、今、御指摘いただいたような内容が、この二つの実験の結果からは積極的に引用するようなことはできないですか。

○山添委員 残念ながら、どこかのところでマウスでグルタチオン遺伝子の発現が上がっていたという、gene expressionが既に前のところにあったと思うのですが、そのところは代償的に上がっているというデータはあったのですが、追加の遺伝子発現のデータでは特に検出されていないと思います。③の36ページから37ページのところでGSTの α

と μ が上がっていますね。投与によって代償的に上がっているのだと思います。その辺のところはある程度サポートしていると思います。

○今井座長 ありがとうございます。今、御説明いただいた36ページの38行目のあたり、GSTの記載に加えて、引き続きまして酸化ストレスの発生が示唆されたというような文章も記載されているので、例えばですけれども、吉田委員が修正案を作成いただいた38ページの29行目の四角の中ですが、発生機序は慢性的な肝傷害あるいは酸化ストレスの関与などが示唆された、あるいは考えられた。何かそういう言葉も加えてよろしいですか。ありがとうございます。そうしましたら、御提案いただいた文章に酸化ストレスの関与ということを加えていただくということで、取りまとめさせていただきたいと思います。

下位先生、お願いいたします。

○下位専門委員 山添先生がおっしゃってくださった36～37ページのところに関しまして、GSTが関与しているということでしたが、30週間二段階発がん試験では、8-オキシグアニンも増加しているということが書かれています。37ページの5～6行目です。OGG1のことも書かれていますのですが、8-オキシグアニンそのものの量は測っていないですね。遺伝子発現だけです。

38ページの*gpt delta*マウスの場合には、昔の書き方で8-OHdGになっていますが、これは増加していなかったのです。これは先ほどの山添先生の話からしましても、投与量の違いでこちらの場合こそここまで炎症反応が惹起されていないから上がっていないと考えられるかなと思います。しかし、38ページの文章の中だけで考えますと8-OHdGは増えていないという表現になっていますので、説明を入れないと、酸化ストレス反応が起きていないという印象を持ってしまうと思うのです。ですので、文章を少し工夫したほうがよいかもしれないと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

発がん性試験等が行われている用量というのは明確に記載されていたのですが、こちらフルメキンが0.4%ということで、長期の発がん性試験などの投与量と比較をしまして、今、下位先生から御指摘いただいたように38ページの*gpt delta*マウスを用いた試験における8-OHdG量の増加に関する用量等と比較しながら追記をして、先ほどの慢性的な肝傷害に加えて酸化ストレスの関与が入れられるかどうかというのを、私も含めて記載の整備をしてみたいと思いますので、よろしく申し上げます。

肝発がんに関する内容、あるいは御議論いただきました遺伝毒性に関する内容は、おおむね今の方向性でまとめていきたいと思いますが、引き続き事務局から国際機関等の評価ということで。

お願いします。

○下位専門委員 23ページのところで表の中の一番上なのですが、先ほど臓器の幾つかを削除したのですが、これは試験対象でしたので削除しなくてもよかったと思いますので、もう一度元に戻していただければと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうですね。左から三つ目の列に関しては試験対象ということですので、今の下位先生の御発言で元に戻すということで事務局は再度お願いいたします。

それでは、国際機関等の評価ということで、事務局からまずは47ページの2行目、JECFAにおける評価。48回、60回あるいは62回で評価が変わってきているという御説明をいただきました。ただ、この62回の会議についても2004年ですので、直近で御議論いただきました論文等がその後、提出されているということで、さらに本専門調査会における審議では情報量が増えているということでもあります。また、EMEAにおける評価も1996年の評価でありますので、少し古いということですか。JECFA、EMEAともに毒性学的ADIの算出におきましては、NOELに対して安全係数1,000で除した値をベースにしているということですので、若干今回の審議の内容とは違っているということでもあります。

引き続き50ページ目の食品健康影響評価に入っていくわけですが、こちら事務局から説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 50ページの食品健康影響評価を御説明いたします。

まず体内動態に関して記載しております、経口投与後0.5～4時間後にC_{max}に達したと記載しております。また、体内に吸収されたフルメキンが7-ヒドロキシフルメキン又は代謝物M1に代謝され、さらに抱合されると考えられたとしております。排泄経路としまして、ラット及び牛では尿、イヌでは糞と記載しております。

ヒトに経口投与した場合の回収率につきまして、糞便では投与量の9%、尿では75%になっております。

8行目からは残留試験について記載しております。牛及び豚の残留試験におきましては腎臓に比較的長く残留してございました。鶏におきましては最終投与72時間後の筋肉に残留がみられております。

12行目から遺伝毒性について記載しております。*in vivo*のコミットアッセイで肝臓で陽性の結果が得られておりますが、*gpt delta*マウスの二つの遺伝子突然変異試験の肝臓で陰性でして、こちらの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たことから、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と考えられたとしております。こちら山田先生から御修正いただいております。

16行目からマウスの肝腫瘍の形成について記載しております。遺伝毒性発現機序によるものではないと推察されたとしておりまして、先ほど御議論いただきました*gpt delta*マウスの試験で8-OHdG量が増加しなかったといった旨や、もう一つの試験におきまして細胞周期関連遺伝子mRNAの発現量の増加や、サイトカイン遺伝子のmRNA量の増加が認められたと記載しております。

さらに22行目の網かけの部分につきましては、先ほど御検討いただきました記載に修正させていただきます。

26行目からになりまして、以上のことからフルメキンのADIを設定することは可能と判

断したとしております。各種毒性試験で認められた影響は、主に肝毒性、関節障害としております。こちら「障害」を「傷害」に直させていただきます。

28行目、生殖発生毒性試験について、児動物及び胎児に認められた主な影響は体重の低下ということで、催奇形性はみられておりません。

31行目から毒性学的ADIについて、マウスを用いた13週間亜急性毒性試験で得られたNOAEL 25 mg/kg体重/日に、安全係数としまして100を適用して、毒性学的ADI 0.25 mg/kg体重/日と設定することが適当と判断したとしております。こちらの安全係数が100でよいかどうかについて、御検討をお願いいたします。

51ページの2行目から微生物学的ADIについてなのですが、MIC_{calc} 0.00194 mg/mLを用いまして計算しましたところ、微生物学的ADIは0.071 mg/kg体重/日と算出されております。

12行目からADIの設定ということなのですが、現在こちらに提案させていただいている案ですと、微生物学的ADIが毒性学的ADIよりも小さいことから、フルメキンのADIとして0.071 mg/kg体重/日と設定することが適当であると判断されたとしております。

先ほど御説明させていただきました31ページのマウスの18か月発がん性試験、専門調査会の判断のところの31ページの9行目から始まります網かけの部分につきましても、先ほど御議論いただきました内容に修正させていただきます。

以上になります。

○今井座長 ありがとうございます。

50ページ目の1行目から始まります食品健康影響評価、以下に続く文章ですが、23行目までの全体の取りまとめの文章に関して、山田先生からターゲットになる臓器に関して、肝臓であることを明確に示していただいているところがございますが、そのほかに関しては特にコメントをいただいておりますけれども、この取りまとめ文章でよろしいでしょうか。ありがとうございました。

そうしましたら、26行目に記載がございます「以上のことから、フルメキンのADIを設定することは可能と判断した」ということでもあります。

31行目からの毒性学的ADIですが、JECFA、EMEAなどにおいてはデータが十分でなかったこともあり、51ページ目のボックスにございますが、それぞれ試験期間が短いあるいは変異細胞巢の性質としての情報が欠如している、あるいは腫瘍の発現機序が完全に解明されていないということで、安全係数1,000を適用しているところですが、その後、追加されたデータに基づいて、本専門調査会におきましては50ページの24行目あたりのボックスに吉田委員の修正案等が記載されています、発現機序については慢性的な肝傷害が関連している。あるいは追加の検討が必要ですが、酸化的ストレスが関与しているというような発現機序も明らかになったということで、当専門調査会では安全係数100でよいのではないかとこの点ですが、こちら安全係数としての100の適用に関して事務局からの御提案に関してお認めいただけるかどうかということですが、先生方いか

がでしょうか。よろしいでしょうか。

吉田委員、よろしく申し上げます。

○吉田委員 もう時間が迫ってきたところで、食品健康影響評価なのですが、一般毒性のターゲットの記載が今回、ADIの設定根拠としていただいたのは、マウスの13週間の肝臓だと思うのですが、あと、少し高い用量で若齢のイヌでキノロンなので関節がきれいに出ていますので、書いてありますか。

○大倉課長補佐 27行目に。

○吉田委員 すみません、見落としていました。関節傷害は「(イヌ)」ですね。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、27、28行目あたりの肝毒性に加えて、関節傷害については「(イヌ)」を追記いただくということで、取りまとめていければと思います。

そうしましたら、安全係数に関しては100でお認めいただいたということで、引き続きまして51ページに進んでいただきまして、2行目、微生物学的ADIに関しましては、VICHの算出式によって0.071 mg/kg体重/日ということで計算値が出されています。さらに12行目からADIの設定について、微生物学的ADIが毒性学的なADIよりも小さいことから、フルメキンADIとして微生物学的ADIである0.071 mg/kg体重/日と設定することが適当であると判断されたということでもありますけれども、こちらの結論に関してもお認めいただけますでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、最終的な結論としましては、フルメキンのADIを0.071 mg/kg体重/日と設定することにさせていただければと思います。

以上で結論まで至りましたけれども、先ほど議論になりました検出限界の算定に関するところを除いて、あるいは肝発がんの機序のところには酸化ストレスを加えるかどうかというところを除いた、それ以外のところで先生方から追加の御発言があればお聞かせいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。お願いいたします。

○川本専門委員 見逃していたのですが、35ページの表25のcの脚注のところの有意差が $P<0.05$ の「5」が抜けてます。論文のほうも確認したら0.05でした。

それから、37ページの表26なのですが、6番が対照なのですが、これは基礎飼料のみと記載されているので、例えばもう少し丁寧に書くとすれば対照(基礎飼料)のみと、基準飼料とか言うのですかね。というのがいいのかなと少し思いました。

資料3のまとめの表なのですが、二段階肝発がん試験という書き方にするというお話があったかと思います。この二段階という表のタイトルのところです。評価書の中では二段階発がん試験というものと、二段階肝発がん試験という表現が二つありましたので、それは統一したほうがよいと思います。あと、46ページの先ほどの関節傷害のところでは中山先生の修文が6行目にありますが、その下の赤字で書いている中に「若齢イヌにおける関節障害」というのを「傷害」に変えていただけたらと思います。

○中山専門委員 50ページの27行目も「傷害」にしておいていただければと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

今、四つポイントで修文の御提案をいただきましたけれども、後ろのほうからいきますと、まずは関節傷害に修正いただくということでもあります。

3番目にいただきましたコメント、資料3のマウスにおける二段階試験の名称ですけれども、再度確認いたしますが、マウスにおける二段階肝発がん性試験ということで全体を取りまとめていただくということでもあります。

2番目にいただきましたコメントが、資料2の評価書案の37ページ表26の6群のところ、対照と書いてあるのは余りにも内容がよくわかりづらいので、今、基礎資料という言葉も使っていただきましたけれども、毒性試験などの中では御提案いただいた基礎資料という言葉がよく使われると思いますので、そちらの文章でもし御同意いただければ、そちらで取りまとめるということです。

1番目にいただいたコメントは。

○川本専門委員 35ページの表25です。

○今井座長 有意差の脚注のcのところ、0.05ということで数字が抜けているということなのですが、ここは私からも1群、2群は必ずそろっているのです。フルメキンを投与していない群に関しては必ず有意差がついているということなので、もしかしたら記載をa、bまとめてしまってもいいのかもしれないと思いましたので、そちらも事務でもし統一が可能であれば、そのようにお願いしたいと思っています。

そのほか、お願いいたします。

○高橋専門委員 ついでに修正していただきたいところが何か所かあります。37ページの④の遺伝子発現のところですが、11行目の最初のところ、遺伝毒性試験の表のところ、山田先生が指摘したように、B6C3の括弧の中に入れるということと、12行目と表の中もそうなのですが、化合物MEIQxのEは通常小文字で書かれますので、小文字にしていたほうがよいと思います。

もう一つ、先ほどから傷害が何個も出ていますけれども、53ページの表の上から4行目の「関節障害」も直していただいたほうがよいと思いますので、よろしく申し上げます。

○今井座長 ありがとうございます。

そのほかいかがでしょうか。お願いいたします。

○荒川専門委員 ちょっと教えていただきたいのですが、山添委員のお話でグルタチオン抱合が起きてということで、酸化ストレスというお話があったのですが、8ページのところを見ていくと、例えば27行目とか29行目は、ただ単に抱合体と書いてあるのですが、次の10ページの17行目は、主要代謝物はグルクロン酸抱合となっていて、確かにグルタチオン抱合、グルクロン酸抱合、硫酸抱合、いろいろ抱合というのはあるのですが、この主要代謝物はこのようにグルクロン酸抱合体と書いてあるということと、先ほどのグルタチオン抱合との関係とどちらがメインなのか。両方あるのか、あるいはどちらかが不安定で消えてしまうのか、その辺を教えてもらいたいのですが。

○山添委員 私も気になってJECFAとかの報告を見たのですが、結局はメインの代謝物というのは、測れるもののうちのメインの代謝物というニュアンスのようです。したがって、M1ないし13個の代謝物と出てくるのですが、そのものについて彼らは一切、カウントしていないときに、メインの代謝物とかいう言い方をしているみたいです。M1の構造に関する知見は一切どこにも出てきません。ただ、これは α,β -不飽和なのでグルタチオンは非酵素的に反応して、それで結局、タンパク分画と可溶性の分画どちらにも分布をするという特性を持っているのは、こういうグルタチオンの抱合体の特性ですので、恐らく間違いはないのだと思います。そういうことで実際は先生のおっしゃるとおり、この辺の修文が本当は必要なのだと思いますが、事務局でみてもらうということではよいのではないかと思います。

○荒川専門委員 あと、34ページのあたりは、例えば表の群1のところ、フルメキン(FL)、その上の15行目はフェノバルビタール(PB)、それで多分表の中に省略形で書かないと長くなってしまうので、ここはあえて省略形で書かれていると思うのですが、3行目のところには「フェノバルビタール」と書いてあったり、少し統一性が、内容的には問題ないのですが、それが気になったのと、あと、26ページのあたりの(4)のマウスのSDについて、以前に系統の場合は後ろに「系」をつけるとして修正したような記憶があるので、SDラットとかCFNラットと書いてあるのですが、これは「系」をつけるのかつけないのか、そこら辺を整備する必要があるかと思っています。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。今の動物系統に関しましては、基本「系」を入れていただくという方向性と、フェノバルビタールなどの省略形に関しては、統一していただくということをお願いいたします。ありがとうございました。

そのほかいかがでしょうか。よろしいでしょうか。もし追加でございませでしたら、少し戻ることになるのですが、佐々木先生にお願いしていた資料14の件なのですが、今、御確認いただく時間は大丈夫ですか。

資料として4ページ中の3ページ、全体のページとしては45ページのところにあるTable 2に関する議論であったということを御確認いただければと思うのですが、方法については先ほど課長から御指摘いただきましたように、44ページの一番下のところに記載がされていて、5日間投与をして、真ん中の行に結果としてはTable 2にまとめてあるという記載があって、引き続いてmaximum peak concentrationはday 3に認められ、post-treatmentの96時間で検出限界未満になったという記載があります。これを踏まえて次の先ほどのTable 2をごらんいただきますと、96時間目に確かに5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満でありますから、検出限界未満になっているという理屈が本文と表の記載が合いますので、Table 2の左のカラム、Timeと書かれているところは投与が終了してからの時間が書いてあると理解できると思います。

一方で、投与期間は5日間なのですが、Day 5 of treatmentの次に24時間という記

載があるので、最終投与後の24時間、つまり5日目の採材、5日目の投与が終了した採材というのは、ここで言うところの24時間になると思います。そうするとやはりずっとさかのぼっていきますと、1日目の投与をした後、5日間の投与が終了してから24時間後ですから、そうしますとDay 1というのは投与前になりますか、投与後になりますか。山中先生、いかがでしょうか。

○山中専門委員 前ですね。

○今井座長 前で大丈夫ですか。

○山中専門委員 そう思います。今、戻っていきますと要するにDay 1 of treatmentですから、投与する期間の1日目となって、Day 5 of treatmentが投与する期間の5日目で、その24時間後にとるという形ですから、Day 1 of treatmentは投与前で大丈夫だと思います。

○今井座長 佐々木先生、お願いいたします。

○佐々木専門委員 追加でよろしいですか。やはりこれを見ると、今、御説明があった1ページ前の43ページの下から4行目にも、結局、餌に、ペレットにまぜている場合は、結局、朝、投与する直前にタンクからとっていると書いているので、結局これはこの表17も投与日の1、2、3、4、5として、ですから投与日1というのはまさに採材は直前に実施しているということで、コントロールとして0ということで、それでいいかなと今、思っています。したがって、表17も投与開始後日数ではなくて、投与日の1、2、3、4と変えればつじつまは合うのかと思います。

ただ、一つだけつじつまが合わないのは、5日目のデータが4日とかに比べると少し低いので、そこは動態的につじつまが合わないですが、こういう試験ですからなかなか難しいのだと思います。ただ、1日目は直前だという理解が一番自然かなと今、思っております。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、今、佐々木先生から御指摘いただきましたのは、評価書案、資料2の22ページの表17ですけれども、投与開始後日数というところを投与（日）ですか。

○佐々木専門委員 そうですね。第1投与日、第2投与日という意味だと思うので、これに合わせるとすると、一番上の投与開始後日数（日）を投与日ですか。第1投与日、第2投与日、第3投与日という形で何か適当な表現を考えていただければいいと思うのですが。

○今井座長 そうしましたら、そこところは佐々木先生から事務局に。

○水野評価専門官 現在、投与開始後日数と書いていますので、どうしても後になってくる。後というのを削除させていただいて、投与開始日数ではいかがでしょうか。

○佐々木専門委員 開始という表現が。

○水野評価専門官 そうしたら投与日はいかがでしょうか。

○鋤柄評価第二課長 おそらく、投与日という佐々木先生のおっしゃる言い方で、1日目、2日目、3日目ないしは第1日、第2日、第3日という言い方がわかりやすい。佐々木先生は多分そのようなことをおっしゃっておられるのではないかと思うのです。

○佐々木専門委員 第1投与日のときは、投与日の直前に採材しているので「0」というこ

とでよく、144時間と168時間は先ほどお話ししたように検出限界が終わっているの、採材しなかったと我々は判断をして、表に載せないということでやるのがいいのかなと今、思っています。

○今井座長 ありがとうございます。今、表示の案について佐々木先生から二点、おまとめいただきましたので、事務局のほうで記載の整備をしていただけるようお願いいたします。

○大倉課長補佐 併せて、表のタイトルが「混餌投与後」となっているので、「混餌投与における」にそろえさせていただきたいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

もう一つ宿題が残ってしまって、もう少しだけもし時間がいただければ、網かけ部分の代償性という言葉をどのように変えるかということの幾つかのところ記載があるので、最終的な評価書案の取りまとめのところで見ていただければと思います。50ページの24行目のボックス「フルメキンの肝腫瘍の発現機序は、慢性的な肝傷害」に加えて酸化ストレスが書けるかどうかということだったのですけれども、下位先生が先ほど御指摘いただいたのは、8-OHdG等が上がっていないということが1つのポイントで、そこに用量との関連性が可能性としては考えられるので、それを加味して記載を加える方向性ということだったのですが。

○下位専門委員 用量もあるかもしれないのですが、持続的に投与していた場合に炎症反応とか起きてくると活性酸素が出てきますので、それでということもあるかなと思うのです。したがって、フルメキンそのものが原因でということではなくて、フルメキンの長い持続した投与によって炎症反応が惹起されて、そのために活性酸素によって8-OHdGが生じる可能性があるということだと思っております。

○今井座長 ありがとうございます。一点、私がフォローができていない部分があって、8-OHdGを測定していた試験というのはどこだったのでしょうか。

○下位専門委員 遺伝毒性のところの表18で、23ページの真ん中あたりに13週間混餌投与(0.4%)で投与しているのですが、そのときの*gpt delta*マウスにおいては酸化損傷は増加してませんでした。

○今井座長 ありがとうございます。事実を確認したいと思うのですが、こちら23ページ、8-OHdG検出の試験、13週間混餌投与(0.4%)とありますが、0.4%といいますと4,000 ppmなので、二段階発がん性試験などを行っている用量が4,000 ppmで、似たような用量で行っていたと思うのですが、例えば37、38ページにあります、表26の2群フルメキン、やはり0.4%ということで、用量的にはかなり高濃度の用量で実験をしているということ。そして8-OHdGの試験に関しては13週間にわたって投与しているということで、それほど短い結果ではないということになりますと、御指摘いただいたように酸化ストレスを100%肯定できるような試験結果ばかりではないというふうにも思うわけです。

一方で山添先生から御指摘いただいたように、肝臓でのグルタチオンの枯渇ということ

も機序としては十分考えられるということで、そのあたりをどのように取りまとめていくかというのはなかなか難しいところなのですけれども、私が勝手に酸化ストレスという言葉を入れたらどうかと言ったのですが、ほかに何か適切なグルタチオン関係をうまくフルメキンの代謝過程におけるイベントとしてあらわせるようなもし言葉があれば、御教示いただければと。山添先生、お願いします。

○山添委員 1つは今回、直接的にグルタチオンの変化を示唆する直接の測定結果はないのです。だから恐らく書けていたとしても示唆されるぐらいのところを書くのが精いっぱいのところのような気がします。だからいろいろな肝臓の解毒機構の機能低下が関与することが示唆されたということぐらいしか言えないのではないかと思います。

○今井座長 高橋先生、お願いします。

○高橋専門委員 先ほどの8-OHdGの件ですけれども、資料2の35ページの30週間二段階肝発がん性試験だと、36ページに書いてありますように誘導がかかっているのです。増加していると載っていますので。

○吉田委員 これは免疫染色でございますので、余り確実ではないというように、むしろその後しっかり8-OHdGそのものを測っているというほうが、おそらく試験の信頼性としては高いであろうと思います。

これは私が実験をしたので申し上げたいと思うのですけれども、抗体が売っているので、その免疫染色の結果でございますので、免疫染色というのはタンパクを染めているという場合もありますが、そのものを測るということについては不確定なところもございますので、ここで8-OHdGが上がったからそうではないかというのを確実に言えるほどの強いものではないというような、このフルメキンのマウスの肝臓につきましては非常に肝傷害が、肝炎に近いような状態が続いたというのが、病理組織学的検査を行った担当者としての実感でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、慢性的な肝傷害が関連しているということに加えて、はっきり追加された論文などから言えることを少し付記できるかどうかということに話の矛先を変えて整理してみたいと思うのですが、38ページの21行目にBrdU陽性細胞が増殖していた。これは陽性細胞が増加していたということですね。思わぬ副産物が増加していたということなのですが、これは論文を見てみますと、その上がり方あたりは今、吉田委員から御指摘があったように劇的に上がっている。その原因となることとして先ほど来の取りまとめ文にあります慢性的な肝傷害というものが、二つ加えられている発現遺伝子を計測した論文を見ますと、慢性肝傷害に関連して種々のサイトカインなどの産生ということが記載されているので、文章は長くなりますけれども、丁寧な説明にすれば、フルメキンの肝腫瘍の発現機序は、慢性的な肝傷害に伴う細胞増殖の活性化。後で文章が変わるかもしれませんが。細胞増殖の活性化並びに関連するサイトカインの放出ですとか、そのようなことが関連していると考えられたというようなことを申し上げている途中で、今、山添先生

が首を横に振られたので、山添先生、お願いいたします。

○山添委員 多分、結果論としてサイトカインは傷跡でも出るので、要するに毒性に導くルートなのか、後から出てくるのかよくわからないので、余りサイトカインは機序のときに入れないほうが良いと思うのです。だから、増殖が盛んになっているとか、肝機能の変化はいいですが、その辺のところとどめておくほうが良いと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、再度私のほうから提案させていただきます。

「肝腫瘍の発現機序は、細胞増殖の活性化を伴う慢性的な肝傷害が関連していると考えられた」でよろしいでしょうか。事務局から恒例でありますけれども、全体の取りまとめ、修文をしていただいた後に、再度、評価書案を先生のお手元に届けられると思いますので、そのときに全体を通して御確認いただいて、今、合意をいただいておりますので、言葉の微細な修正にとどまると思いますけれども、言葉のおかしなところがもしありましたら直していただいて、最終案とさせていただきますということではよろしいでしょうか。

お忙しい中、御議論いただきまして、おかげさまで何とか宿題はなしということで今回の審議を終了させていただければと思います。どうも長時間にわたりありがとうございます。

その他ということですが、事務局から何かございますか。

○大倉課長補佐 特にございません。

次回の調査会でございますけれども、7月20日木曜日の午前を予定しております。議題等につきましては改めて御連絡差し上げますので、引き続きどうぞよろしくお願いいたします。

○今井座長 それでは、本日の議題は全て終了いたしました。これで閉会とさせていただきます。ありがとうございました。

(了)