

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

第 30 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 17 年 5 月 25 日（水） 14:00 ～16:00

2. 場所 委員会中会議室

3. 議事

（1）農薬（オキサジアルギル、ピリダリル）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）

鈴木座長、石井専門委員、小澤専門委員、
大田専門委員、高木専門委員、武田専門委員、
津田専門委員、長尾専門委員、林専門委員、
廣瀬専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員）

寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、本間委員、見上委員

（事務局）

齊藤事務局長、一色事務局次長、村上評価課長、
福田評価調整官、木下課長補佐

5. 配布資料

資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料 2 オキサジアルギル安全性評価資料（非公表）

資料 3 ピリダリル安全性評価資料（非公表）

6. 議事内容

○鈴木座長 定刻となりましたので、ただいまから第30回「農薬専門調査会」を開催いたします。

本日は、今のところ11名の専門委員に出席いただける予定です。後ほど遅れて津田委員、林委員が来られる予定です。それで11名ということになります。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては、非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

まず、事務局より資料確認等をお願いいたします。

○木下課長補佐 資料の確認をお願いいたします。

お手元に議事次第、農薬専門調査会専門委員名簿、座席表各1枚のほかに、資料1として「農薬専門調査会での審議状況一覧（H17年5月25日現在）」。

これは後ほど読んでいただければ結構かと思います。

資料2として「オキサジアルギル」の農薬評価書たたき台。

資料3として「ピリダリル」の農薬評価書たたき台を配付してございますので、御確認をお願いいたします。

また、本日の会議には、食品安全委員会から寺田委員長、寺尾委員、小泉委員、見上委員、本間委員が出席しております。

また、関係省庁からオブザーバーとして、厚生労働省、農林水産省の担当の方も出席しておりますので、あらかじめ御報告申し上げます。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。それでは、早速審議に入らせていただきます。

本日は、オキサジアルギルとピリダリルの2剤の話で、順番から行きますと、オキサジアルギルが最初ということなのですが、審議の都合上、ピリダリルから始めてはいかがかと思っておりますが、いかがでしょうか。

なお、オキサジアルギルについては除草剤ですので、石井専門委員については、28回会合の申し合わせどおりですが、議決には参加できませんけれども、求めに応じて意見を願いたいと思っております。

まず、ピリダリルについてと思っておりますが、御意見がなければそうさせていただきますが、よろしゅうございますでしょうか。

（「はい」と声あり）

○鈴木座長 それでは、ピリダリルの経緯につきまして、まず、事務局から御説明いただけますでしょうか。

○木下課長補佐 ピリダリルにつきましては、ピリダリル評価書たたき台の3ページに細かい経緯を書いています。

これは、一度本調査会で御審議いただきまして、その結果を16年1月15日に一度通知してございます。

その後、適用拡大申請があったものですから、平成17年3月15日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。

それらの評価資料につきましては、事前に各専門委員に送付いたしまして、各分野ごとに御確認いただいているところでございます。

本日お配りしました評価書たたき台につきましては、各専門委員からの御意見を見え消しの状態で作成してございます。

追加の資料については、またいつものように予備の生データフルセットをサイドのテーブルに、各テーブルには農薬登録申請に係るガイドラインを置いてございますので、よろしく願いいたします。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。適用拡大だということで、そうしますと、恐らく作物に関する代謝残留等のデータが付いてきていて、新規に毒性関係について追加されたデータはないですね。

○木下課長補佐 ございません。

○鈴木座長 ということらしいので、まずは提出されてきた植物関係に関する説明をいただきたいと思います。

石井専門委員、よろしく願いします。

○石井専門委員 今まで代謝とか、そういうところでは別に修正するところは、別にそこは変わっていないので追加するところは何もないです。

それで適用拡大の作物の試験成績というのは23ページのところに通しのものが載っておりまして、適用拡大分というのは、2003年というのはそういうことに。

○鈴木座長 今のが23ページから24ページ、実際上の適用拡大になる作物というのは何になるのか、これはもしかすると。

○石井専門委員 やはりそうです。23ページの一番下のブロッコリーが2003年にやった試験がそうなんです。これが拡大されるものに相当する試験です。

特に、今までそれからイチゴ以上キャベツまでの上の方は前から登録されたものでして、特に何か変わったことがあるというわけではありませんし、比較的にこの剤は残留性が高いというか、一番高いのは、例えばレタスなんていうのは非常に高い数字が出たりす

るので、これは形状からいって当然のことです。

今回提出されたものも、ブロッコリーから大豆まで、大豆のような乾燥して中の種子だけ取るものというのはほとんど残留しにくいんですけども、そのほか、例えばトウガラシなどというのは、これは新たにデータがつくられて、トウガラシとか、その上のミニトマトとか、その下のシシトウ、この辺は全部分類が変わったんですかね。ここのところはいろいろ法律絡みで変わったところがあったりして、いちいちデータをつくらなければいけないようなことになっていて、それでこういうデータを追加してつくられたということなんでしょう。

こういうものというのは散布して、大体収穫、栽培しながら農薬もまかななければいけないという作物ですので、どうしても散布して翌日という収穫の仕方をせざるを得ない。したがって、1ppm、2ppm というような数値がどうしても出てきます。

後は、散布してから14日も経ちますと、ミニトマトにしても、トウガラシにしてもそんなにものすごくキュウリのように成長が早いわけではありませんが、それでもかなり減っていく。例えばミニトマトで平均が1.2だったのが0.8になる。トマトもそんなに成長が早いわけではありませんので、このぐらいのところで当然のことだと思うんです。

この辺は、似ているものというのは、今までの登録の中では、トマトと比べていただきますと、トマトはかなり大きい、23ページの下から4つ目のところのトマトとか、下から3つ目のピーマン、やはりこれは果実の大きさがかなり違うものですから、こういうふうに差が出てきます。

ナス、トマト、ピーマン、みんなこれは同じ仲間ではありますけれども、ここら辺はよく似ていますね。

トウガラシなんていうのは、特にシシトウなんて特に小さいし、やはり表面積の割には軽いということから残りやすいということが起こっております。

例えば、シシトウのところの平均値を見ますと、何か逆転しているように見えるんですけども、これはばらつき、野外での試験ですので、これはこの程度は仕方がないと思います。

○鈴木座長 データ上はおかしなことはないですか。

○石井専門委員 おかしなところは特にありませんので、これはADIの中でどうやって割り振っていかれるのかということになるかと思います。

○鈴木座長 評価書の中では、11ページのところに、今のデータが反映された「食品中より摂取されるピリダリルの推定摂取量」という表が表3に出てきております。その基にな

るデータが、今の 23、24 ページの話だったということだと思いますが、これら新規の作物が加わったとしても、一応計算上はこういう形の摂取量になりますということで、特に問題はないですね。

私はこの件についてあまり言っても仕方がないことではあるんですが、計算上こうですよという話だけなんですけれども。

もし、それでよろしければ、前のページの 10 ページのところに、後作物の残留性試験結果というのが出ていまして、これについては、従来の評価書では多分落ちていたんですが、新しく加わってきたものだと思います。

○木下課長補佐 資料はあったんですけれども、書き込んでおりませんでした。

○鈴木座長 そういうことらしくて、完全な形になっているらしいんですが、もし何か解説がいただけるのでしたら。

○石井専門委員 これも別にそんなに、土壌残留性が非常に長いというわけではありません。この間、環境省からの登録保留基準について諮問がありましたことについて、半年、1 年の議論をあのときはしていたわけなんです、これはものすごく長いというわけではありませんけれども、一応、後作についての試験をやって、特に試験作物からは吸収を示すようなことはないということで、これも用心をして皆さんこういう試験をやってきておられるわけですので、そういうことで、特に後作物に土壌残留性のものが吸収されて、何らか検出される程度のレベルに達するようなことはないということで、問題はないと思います。

○鈴木座長 かねて安心できる材料が増えたと解釈できるんでしょうかね。

多分、ここで我々が承知しなければいけないのは、今の話の作物残留の関係だけだと思うんですが、念のために評価書をざっとくっていきますと、毒性関係のところでは、多分その後出てきた評価書と形式を合わせるためと思われますけれども、幾つか修正されているようです。

例えば、12 ページの 34 行目「(2) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)」の項目で、2000ppm 投与群の雌 1 例が肝細胞壊死のために死亡したという項目が付け加わったとか、これは丁寧になっているだけのことだと思います。

17 ページの生体機能の影響試験、一般薬理のところなんです、従来文章で書いていたものを表の形でまとめるという形になっています。

これについては、一応、文章と照らし合わせると大筋間違いないようなんですが、念のため、小澤先生、これでよろしゅうございますか。

○小澤専門委員 これは結構だと思います。

○鈴木座長 そうであれば、ほかにはないようなので、基本的に ADI に変更はないと考えられます。御了承いただけますね。

○武田専門委員 だいに適用があるので、ちょっとお聞きします。これは枝豆の適用は考えていないんですね。試験していないから聞きますが。ないならないで。

○鈴木座長 普通ないといった場合には。

○武田専門委員 大豆には乾燥子実と相当枝豆があるわけですから。

○鈴木座長 枝豆の場合は枝豆で試験をやるわけですね。

○石井専門委員 枝豆は枝豆で試験をやります。

○木下課長補佐 抄録の 17 ページに適用と適用申請中のリストがありまして、枝豆は入ってございません。

○武田専門委員 入っていないんですね。

○木下課長補佐 入っていません。

○武田専門委員 それならいいです。ちょっと老婆心で気になっただけです。

○石井専門委員 それから、もう一つちょっと言葉足らずのところがありましたが、先ほど土壌残留性、後作の問題につきまして、こういう剤が一番困るんですけども、1 つは半減期はそんなに長くないんですが、1 つは長いと、何でこんなことが起こるのかという辺りは、これはどうしようもないんですけども、こういう場合になると、どうしても後作で問題ないということを証明しておかないといけないというようなことになりますので。

○鈴木座長 それは本当はよくわからないんですね。

○石井専門委員 例えば、この評価書の案の 10 ページのところを見ていただきますと、作物の後作の上に土壌残留性が書いてあるんですけども、容器内は今回は別としまして、圃場試験のところで 2 種類の土で 78 日と 245 日、これは親化合物の場合です。

この間の環境省の登録保留基準で見ると、「180 日を超える場合は」という問題がありますので、いずれにしてもあれは超えても超えなくても後作に残ってしまう問題になるわけですので。

○鈴木座長 これは、土壌の単純な分類によって違っているというわけでは、中に含まれている土壌細菌とか、そういう違い。

○石井専門委員 やはり微生物の活性が違うということなんですね。それしか言いようがないんです。

○武田専門委員 土壌の違いだけ。

○鈴木座長 実験したときにはこうなったということでしょうから。

○石井専門委員 実際に圃場試験というのは、圃場に本当に散布して、その土を取ってきていますので、なかなかこういう野外の試験というのはばらつきが大きくて、土の取り方一つで半減期もうまく出せないような場合もあったりするんです。

○鈴木座長 確かに先生の言われるとおりなんです、半減期が片方の実験の方がいずれも 245 日とか 361 日とか、こういうときは本当はどう扱うんですか。

○石井専門委員 ですから、これは短くても長くても、要するに後作にさえ影響が出なければいいというような証明をするしかないですね。

環境省の諮問があったものも附帯事項が付いているんです。だから日数だけで決めるわけではないので、後作に対して影響があるのか、ないのかが重要な問題になってきますので。

○鈴木座長 わかりました。とりあえず今回はデータとして後作の話も評価書の中に加わったので、その意味では問題ないだろうと。実際上は、後作にピリダリルが影響して、前の作物のときにまいたピリダリルが残るということはないと言えますので、これでよろしいかと思います。

そうしますと、もう一度念のため確認いたしますが、ADI は前回どおり既に決まっているとおりということとして、21 ページの最後のところ、0.028mg/kg 体重/ 日で設定根拠は繁殖試験 2 世代で混餌経口投与で無毒性量が 2.80、安全係数が 100 であるということになります。

ほかにはもうありませんか。

○高木専門委員 単に評価書の表記法のことなんですけれども、いつも最後に略称というのを入れていると思うんですけれども、それを付けておいた方がよろしいのではないかと。γ-GTP とか本文中に出てきます。あと、ER、TR、AR の辺りも解説があった方がいいと思います。

○鈴木座長 これは代謝物関係の略語表しか載っていない。試験の項目その他についての略語が載っていないという御指摘なので。

○木下課長補佐 以前の記憶をたどりますと、初期のころに、この案件に関しては、ほとんど略語がなくて、ヘマトクリットも片仮名で書いてあると。つづりで出てくるのは γ-GTP ぐらいだと思いますけれども、必要ないという御議論だったかと思いますが、γ-GTP だけでも略語表にした方がよいか、あとは 1 つ、2 つであれば本文の脚注に書き込むという方法もありますし、いかがでしょうか。

○鈴木座長 言われてみれば、確かにγ-GTP ぐらいしかないんでしょうかね。

○高木専門委員 あと、ER、AR、TR。

○石井専門委員 この間、事務局から用語集というのをいただきましたけれども、ああいうものにでも書くしかないのではないかと、いちいち書くとページが増えるので、あの用語集を見ますと、ちょっと気に入らないところがありましたけれども。

○木下課長補佐 何かの方法で ER 等とγ-GTP は記載するという事でいかがでしょうか。

○鈴木座長 よろしゅうございますね。それでは、ピリダリルの審議は、これにて終わらせていただきます。

その次がオキサジアルギルなのですが、これについても、まず事務局から説明をお願いいたします。

○木下課長補佐 オキサジアルギルにつきましては、平成 15 年 11 月 27 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。

平成 15 年 12 月 24 日の第 4 回会合で審議をいただきまして、その際の要求追加資料が、本年 3 月 14 日に提出されたということでございます。

これらの評価資料につきまして送付いたしまして御確認いただいているところでございます。それを今回の農薬評価書たたき台に別紙状態にして配付してございます。

よろしくお願いいたします。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。

それでは、一応、コメント対応ということでございますので、大きなコメント対応としては 3 つだと思いますが、これについて順次説明をしていただきながら審議していきたいと思います。

まず、多分お手元に資料が行っていると思いますが、追加資料の要求については、1 番目の項目が「肝毒性について以下の資料を提出すること」として、ラット、マウスでそれぞれ甲状腺の問題から肝発がんの問題、細胞増殖、肝臓の問題というところが出されてきております。

2 の問題としては病理所見、3 の問題としてはマウスの発がん試験における悪性リンパ腫関連の問題ということになっております。

まず最初に、1 の肝毒性についての①、ラットの甲状腺濾胞病変の発生原因を甲状腺ホルモン、甲状腺刺激ホルモンのネガティブフィードバックとしているけれども、多くのタイムポイントで T4 が逆に増加している。そのことについて考察せよ。また、ネガティブ

フィードバックであるというのであれば、当然背景に肝酵素の誘導があるだろうから、それについて示せという内容でございます。

これについては、病理の先生方の方で、評価書の 18 ページを開けていただきますと、今、申し上げた要求 1 の①の議論のポイントと、回答の要約、それから更にコメントというような順で、四角の枠に囲まれている部分があると思います。

御説明をお願いします。

○吉田専門委員 では、申し上げます。

追加資料を要求した経緯というのは、今、鈴木先生がおっしゃったような T3 と T4 の動きがどうもそのほかの TSH あるいは UDPGT の動きと合わないところがあるけれども、どういうことなのかということを御質問いたしました。

データから拝見しますと、TSH が上がっていることは確かである。これは 13 週でも 2 年のデータでも雄雌とも上がっております。そして、UDPGT が上がっていることも確かだろうと。

しかし、一番最初に UDPGT が上がった結果、T3、T4 の動きがどうも下がるというよりも、むしろ上がっているポイントの方が多いようです。それについては追加資料要求 1 の 3 ページ目のところに書いてありますが、代償性作用ではないかというようなコメントを出されています。

その例として、この剤ではないんですが、フェノバルビタールを投与いたしますと、同じように UDPGT が誘導された結果、T3、T4 が下がり、TSH が上がり、甲状腺に影響があるということがあるんですが、その場合は、最初、最後のパラグラフのところに書いてありますが、1 週間以内に T3、T4 が著しく上がり、その後、下がったりそのまま変わらなくなったりすることがあるというようなことが書いてあります。

しかし、この剤でそういうことは確かめられていないので、本当かなというのが正直なところです。

これについては、むしろ申し訳ないんですが、こういうことで受け入れていいというように代謝の先生がおっしゃれば、それはそういうことなのかもしれませんが、ただ、どうも T3、T4 の動きを専門外の毒性の我々が見る限り、この回答を導くのは無理があるのではないかという気がいたします。

以上です。

○鈴木座長 廣瀬先生、何か御意見はございますか。

○廣瀬専門委員 私もいろいろな抗甲状腺剤で、T3 あるいは T4 を経時的に見たことがあ

るんですけれども、必ずしも T4 の動きと TSH の動きがすべての時点で一致するかといったら、なかなか一致しないんです。

投与初期には TSH が増加するのに対して T4 が減少するというようなことがあるんですけれども、だんだん時間を追っていくにつれて、TSH の増加というのは割とコンスタントにあるにもかかわらず、T4 が逆に増加したり T3 も増加したりということがありますので、このコメントは必ずしもおかしいものではないんじゃないかと思っています。

それで、いろいろデータを見ましても、ラットの慢毒、発がん性では、T4 は一応コンスタントに下がっている、あるいは減少傾向があつて TSH は増加あるいは増加傾向がある。13 週になりますと、ちょっとデータが違ふんですけれども、ということで TSH と T4 がかなり合っているところもありますので、このコメントで仕方がないかなと思っています。

○鈴木座長 そのほかにありますか。

○小澤専門委員 私は、逆に毒性の観点から試験をしたことがないので、今の廣瀬先生のコメントは非常に参考になったんです。それを伺う前は、これはどう考えても代謝の側面から考えたら合わないではないかと思ったんです。

UDPGT の活性の誘導というのは、確かに追加資料にもやっていますね。2 週間の投与でかなり用量が高いわけなんですけれども、上がっていることは確かだろうと。

そういうことだとすると、T3、T4 は下がってこなければいけないんじゃないかと思ったわけです。ですけれども、実際は T3、T4 が高値を示しているというのは一貫して出ていることなので、その乖離はどう考えればいいのかと思っていたんですが、実際に廣瀬先生が御自分の御研究で見えていらっしゃるのであれば仕方がないだろうと思います。

○鈴木座長 若干廣瀬先生の話をサポートするような話になりますけれども、物質名、K としておきますけれども、その研究のときに若干関与しておりまして、ホルモンでこういう分泌を考えると、持続的な分泌、トーニックな分泌と通常は言うんですけれども、そういう話を考えると、非常にこの現象が理解できなくなってしまう。

もう一つに、フェイジックな分泌、すなわちリズム的な分泌があります。それからラットの場合は、サイロキシン・バインディング・グロブリンというのはないものですから、その意味で血中でサイロキシン関係の動態というのは非常に不安定になっていまして、代謝もある意味で早いので、変動が相当大きいんです。

そうすると、血液を採取した時間によっては必ずしも TSH が多いから甲状腺ホルモンが高いはずだというような話にはならないことが結構あるんです。

ですから、そういったようなことを考えますと、UDPGT の上昇と TSH の上昇がある

ということであれば、肝臓での代謝亢進と、それから持続的な TSH の刺激ということで、この甲状腺の腫瘍性の変化というのは決着がついたといっても、とりあえず今のところはいいのかなと。

もし、吉田先生、今のような説明について、もし更に御異義があればということなんですが。

○吉田専門委員 私も最終的には TSH が上がっていますので、甲状腺の変化をもたらす大元がありますから、それはよいと思うんですが、ただ、回答資料の 3 の中でフェノバルビタール、フェノバルビタールと何回も繰り返して、フェノバルビタールになるべく近づけるというような印象を受けるので、そういうことではないのではないかと。そのまま素直に、おっしゃればいいのになというのが個人的に感じたところです。

あと一点、若干回答資料の文章が 3 ページではおかしい部分があります。ただ、今、廣瀬先生がおっしゃったことは非常にうなずけまして、5 ページを拝見しますと、一番下のドーゾからかなり上がったり、下がったりという変動があるので、きっと T3、T4 の測定というのは、こういった性格があるということを認識すべきだということを思いました。

○鈴木座長 そうすると、現象論的には、あるいは説明として肝臓での代謝亢進によって、最終的に TSH の分泌亢進があるからというところは、御了承いただけたと。

表現はどうしますか、こういうふうに直せという話の示唆があればあれですが、とりあえずフェノバルビタールでこの人たちは説明していたけれども、我々は必ずしもそれは肯定していないという議論は議事録に残りますから、それでもいいのかとは思いますが、どうしても直さなければならなければ。

○吉田専門委員 それはないです。

○鈴木座長 ということです。

そうすると、一応決着はついたように思うんですが、四角の中に事務局からのコメントがあります。尿中蛋白のマックスが 1000mg/dL なんですかということですけれども、これはどこのことなんですか。

○木下課長補佐 最初のコメントとは関係ない抄録上の問題なのですから、どうしましょうか、今、やりましょうか。

○鈴木座長 そうなんですか、どうしようか、ついでにここのところの項目であれば、やっておいてクリアーしてしまえば済んでしまうと思うんですが。

○木下課長補佐 抄録の 96 ページ、一般論なんですけれども、尿中のタンパク濃度というのは、1000mg/dL 以上にはならないというか、これ以上測っても仕方がいないんです

ねということを確認しようと思ひまして、尿中タンパク濃度のトップがみんな 1000 で止まっています。恐らく、これが常識なんだと思うんですが、ちょっとわからなかったものですから疑問を書いておきました。

○鈴木座長 これは当たり前じゃない、試験紙でやったんじゃないの。

○木下課長補佐 もう 1000 より出ないようなシステムが普通なのでしょうか。多分そうなのかもしれません

○鈴木座長 多分、試験紙でやっていないかな、ラブスティックとか、何かそんな感じのものでやるのではないの。全部代謝試験みたいなもので尿を取って測定するというふうにはしていないと思うんですけれども、そうでもないか、「尿試料を採取し・・・」ですか、でも外観、尿量、pH、比重、ポルフォビリノーゲン、タンパク、グルコース、ケトン、ビリルビン、潜血及び沈渣について検査したと。これは試験紙じゃないのですか。

○吉田専門委員 そこはちょっとわかりません。少なくとも代謝ケージに入れないと尿量をはかれないですね。

○鈴木座長 尿量はね。でも出てきたものについて、全部逐一これをやりますか、どうもくさい、タンパク、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血と来ると、どう考えても尿スティックの項目なんだけれども。比重も出るものもあるね。

試験紙で、大体プラスとかマイナスとかいろいろするんだけれども、その目安になる濃度が書いてあるから、それでやっているんじゃないかと思うんだけれども。

○木下課長補佐 今、生データを高木・吉田両委員に見ていただいていますので、先に進んでいただいて、後ほどコメントを頂きたいと思います。

○鈴木座長 ちょっと変は変ですね。いずれにしても調べてもらっているので、それではそれは答えが出るでしょうから、先の方に進めたいと思います。

1 の①については、一応委員会として了承したということになると思います。

1 の①、マウスを用いた発がん性試験の 20ppm 投与群で肝クッパー細胞色素沈着が認められているが、この色素沈着がヘモジデリンなのか、ポルフィリン色素であるのかを明らかにしてほしいという要求です。

これは評価資料の 21 ページの四角の枠の中です。表の下のところで、亜急性・慢性・発がん試験、いずれにおいても使用したすべての動物種で肝臓を中心とした褐色色素沈着が投与に関連した変化として観察されていると。この色素沈着の発生基準について考察することということです。

また、同様に色素沈着というのは加齢性の変化ではなくて、本検体の直接影響ではない

のかということで、もし加齢性の変化と考えるならば、その根拠も示せという関連の話から、追加資料の要求が出されております。

○吉田専門委員 そういった経緯で申し上げたのと、20ppm がこのほかの特に肝臓の変化がないのですが、ここの群で有意に色素沈着が78週の検査において上がってしまっているんで、これについて沈着のものは何かということをお願い合わせたのだと思います。

回答資料の2ページと3ページに結果が表にまとめられています。ただ、20ppm の動物については行っていらっしゃるんです。20ppm そのものはわからないのですが、コントロール0ppmの動物についての肝臓あるいは腎臓についても実施しているので、これで代わりになるのかなと私は思いました。

その結果ですが、特に投与群でビリルビンあるいはポルフィリンに陽性ということはありませんで、すべての群でヘモジデリンあるいはリポフスチンであるという見解が出ておりますので、20ppm の色素沈着はポルフィリンではなく、恐らくヘモジデリンあるいはリポフスチンであろうということは推測できると思います。

ですから、20ppm についての色素沈着については、ここには肝臓に変化もないことですし、これを投与によるものと。

○鈴木座長 悪影響と見なくてもよいと。

○吉田専門委員 はい、そう思います。

○鈴木座長 関連のところで、廣瀬先生あるいは高木先生、どうぞ。

○廣瀬専門委員 色素沈着があるのが、20ppm はクッパー細胞なんです。クッパー細胞に沈着するとなると、リポフスチンということは、まず考えられないと思います。

ヘモジデリンあるいはこれはポルフィリアを起こすので、ポルフィリン関係の色素ではないかと思うんですけども、それが結局いろいろ検討したけれどもわからないということなんです。

それで、20ppm に限らず、高用量についても色素沈着を病理所見を併せて考えてみると、まず色素沈着の局在ですけれども、肝細胞、クッパー細胞、ジヌソイド、ジヌソイドの中のマクロファージ、それから毛細胆管にも沈着するというので、普通ヘモジデリンですと沈着しないところはかなり沈着しています。

それで、ポルフィリアが起こると、どこにそういう色素が沈着するかということを調べてみると、毛細胆管、それからジヌソイドにもそういう結晶が沈着することが書いてあるし、またそういう写真もあるんです。

それを考えると、この色素の沈着の仕方というのは、ポルフィリンの可能性がかなり高

だと思います。申請者は、ポルフィリンの検索方法として、いろいろな染色をしているんですが、特にマウスの場合は、蛍光染色をしていると書いてあるんです。

○鈴木座長 蛍光染色ですか、ポルフィリン自体の自家蛍光が上がったのではないんですか。

○廣瀬専門委員 イヌでは偏光顕微鏡を使っているんです。ですが、マウスでは蛍光染色と書いてあるんです。

普通は偏光顕微鏡で光るかどうかが一般的だと思うんですけども、このマウスでは蛍光染色、蛍光顕微鏡で見たということが書いてあるんです。なぜイヌで偏光顕微鏡を使って、マウスでは蛍光染色を行ったかということが1つわからないです。

偏光顕微鏡で見た場合に、色素がポルフィリン由来だということがわかる可能性はないのかなと思います。

○鈴木座長 これは、追加資料要求の中にヘモジデリンであるのかポルフィリン色素であるのかを明確に示した資料を提出しろとなっているわけでしょう。それからすると、今、先生が言われたような試験結果で、ポルフィリンではないということは十分示されているんですか。

○廣瀬専門委員 そこのところが、まず疑問なんです。回答資料1の②の2ページ目の一番下に蛍光顕微鏡検査の結果ということが書いてあるんですけども、蛍光顕微鏡の場合は、抗体を使うわけですね。

○鈴木座長 さもなくばポルフィリンですから、励起波長によっては自家蛍光が測定できるのかなと思ったりもしたんですが、小澤先生はその辺は詳しいですか。

○小澤専門委員 済みません、わかりません。

○廣瀬専門委員 ヒトでは偏光顕微鏡で光らせて見ることが多いと思いますが、ここで蛍光顕微鏡検査と書いてあるので、なぜそういう検査をしたのか、まずよくわかりません。

だから、本当に色素がポルフィリン由来でないという証拠があるのかどうか、まず疑問なんです。

○鈴木座長 これはどうなっているんだろう、もともとがハンチントンでやったデータなんだろう。だからあれは何の証拠にもならない。

とすると、これはやはりもう一度きちんと方法のところを含めてお聞きになった方がいいというか、分布から考えても、もしかしたらポルフィリンの沈着が疑われるというところがあったわけですから、それについてもう少しきちんと指定できるデータを。

○廣瀬専門委員 色素の病理写真があれば参考になるのですが。

○鈴木座長 もう一度写真も示してもらいながら、どうも私は理解がつかないんですが、どうやってポルフィリンを検出したのか、蛍光顕微鏡を使ってというところが、きちんと書かれていないのでわからないんです。ですから、その辺が本当に科学的に根拠が十分にあるものかどうかというところは、聞かないと前に進めないような気がするんです。

高木先生、この件について何か見解はありますか。

○高木専門委員 測定法については調べていただくといいと思うんですけども、あとは評価書の方ですけども、ポルフィリンの沈着、クッパーに対する沈着等についても表 9 の方に一応入れておいた方がよろしいかと思います。

○鈴木座長 表 9、どこですか。

○高木専門委員 20 ページです。

○鈴木座長 2000ppm のところですか。

○高木専門委員 20 はべつとして、少なくとも 200 以上は。

○鈴木座長 ここはもう一度確認した方がいいかもしれない。表 9 のところに所見が非腫瘍性病変でまとめてあって、2000ppm 雄、雌で明確に胆嚢内ポルフィリン結晶という記載が出てくるんですけども、これと今回のコメントの関係からすると、どういうことになるんですかね。

○廣瀬専門委員 これを見ると、ポルフィリンが沈着している可能性が非常に高いと思うんです。

○鈴木座長 それで、高木先生の指摘された 200ppm 以上で云々というのは、どこですか。

○高木専門委員 それが書かれていないから。

○鈴木座長 書かれていないから、この評価の中に落ちているということですか。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 高木先生の指摘は表 9 の中に、今、問題にしていた色素沈着に関する記載が落ちてしまっていますという話のようです。それは足すとして、この様子だと回答してきた話のところが、ちょっと的外れの印象ですね。

○廣瀬専門委員 先ほどと言ったことと関係があるんですが、表 5 の 7000ppm の投与群の雌のところ、ジヌソイドを消してありますけれども、これは間違いなんですか。

○鈴木座長 どこですか。

○廣瀬専門委員 評価書の 13 ページの表 5 の 7000ppm 投与群の雌、類洞ジヌソイドまたはジヌソイド内のマクロファージにと元にはに書いてありますけれども。

○鈴木座長 これは、ジヌソイドまたはジヌソイド内のというのは、類洞内という言葉に変えているから、同じものじゃないですか。

○廣瀬専門委員 いや、もしポルフィリンだとすると、類洞の中と類洞内のマクロファージ、両方に沈着してくることがあるんです。

○鈴木座長 これだと、言葉を類洞というふうに変えて、類洞または類洞内のと。

○廣瀬専門委員 それはどっちでもいいんですけれども。

○鈴木座長 変えないと、というので、片方が落ちてしまったという意味ですね。

○廣瀬専門委員 はい。ただ、この所見が本当かどうかわからないんですけれども。

○鈴木座長 褐色の色素沈着があること自体はわかった。それから、一部で胆嚢内でポルフィリンの結晶の沈着があるといっていることなどがあるのに、こちらにコメントとしてポルフィリンという言葉も出して、そうであるのか、ないのかという話なんですけれども、今の 13 ページのところ、ちょうどマウスの表 5 のところの上のところに、7000ppm 投与の雌、それから 2000ppm 以上投与の雄で見られた褐色色素沈着について、ビリルビン、胆汁色素、リポフスチン及びポルフィリンそれぞれを同定する染色法では同定できなかったという記載がこれにはあるんです。

これはどのぐらい確かなんだろう。

○廣瀬専門委員 ポルフィリンを同定する染色法というのが、さっき言っていたマウスでは蛍光染色を使っているんです。

○鈴木座長 蛍光色素で何かポルフィリンを。

○廣瀬専門委員 蛍光顕微鏡。

○鈴木座長 蛍光顕微鏡検査でしょう。だから、多分自家蛍光だと思うんだけど、ポルフィリンだけじゃなくて、ほかのものだって自家蛍光を発する場合はあるけれどもね、類似の色素だとね。だからわからないな。

○吉田専門委員 私も自家蛍光かなと思うんですけれども。

○鈴木座長 やはり聞き直すしかないかな。ちょっと的外れの答えが返ってきてしまったような気がするんです。何かどこかにコミュニケーション上の問題があって、事務局で、今、見ているのは関係する資料ですか。

○木下課長補佐 これは以前にも色素について何回か問いがあって、写真が幾つも出ていて、どれに合うのかということと、抄録の 80 ページで明確にポルフィリン結晶が認められたと、胆嚢内の方はですね。それは明確にしておりますので、その根拠が蛍光の直接の観察なのか、発色なのかを今ちょっと確認しようと思ったんですが、すぐにはできないん

ですが。

○廣瀬専門委員 これは染色でしょうか。染色ということは抗体を使った蛍光染色になると思いますが。

○吉田専門委員 抄録の 66 ページ。

○鈴木座長 抄録の 64 ページですか。

○廣瀬専門委員 66 です。その真ん中辺です。

○鈴木座長 蛍光染色法と書いてあるんですね。ポルフィリンは偏光を持っているものですね。非常に細かい話にはなるんですけども、やはり色素が一体何なのかというところで、中毒やいかんという話、これが一番最低の用量でも認められていて、どういう悪影響か、それともそうじゃない話なのかというところの決め手のような状況にありますから、今までの話のところでは、少し我々に理解が十分にできないところがありますから、再度もう少し細かく、染色法がどういう形で、ポルフィリンに非常に特異性が高いという形のことが我々にわかるように書いてほしいということで、実際にそうではなかったという話であれば、今回の話が素直に読める形になるんでしょうけれども、どうもまだ色素沈着の分布等々から考えたり、胆嚢の中にポルフィリンの結晶があったというような高濃度での記載を見ると、ポルフィリンがたまっているということについての疑いがまだ晴れないという状況だと思います。

○廣瀬専門委員 ポルフィリンの方は、後でもちよつと言いますけれども、肝発がんにも大きく関与してくることなので、是非これは明らかにしてほしいと思います。

○鈴木座長 我々が神経質に考えているのは、どうもそういうところに根拠があるからなので、少し丁寧に関心を持って回答してほしいという形で、再度コメントを出していただきたいと思います。それでよろしゅうございますかね。

そうしますと、1 の③、これも肝臓に関係することで、マウスを用いた肝毒性試験における肝臓の PCNA 免疫染色陽性細胞指数が雌雄同程度、それにもかかわらず ALT、AST の増加とか、肝腫瘍発生率の増加は雄でしか見られていない。この乖離について考察した資料。それから薬物代謝酵素誘導の現象と肝臓における発がんの発生機序に関して総合的に考察した資料を求めるということで、1 の③は何ページですかね。

○木下課長補佐 28 ページです。

○鈴木座長 結構面白い話かもしれませんね、そんなことを言ってはいけないんですけども、これは廣瀬先生、よろしいでしょうか。

○廣瀬専門委員 たしか、これはマウスの肝臓に発がん性が見られて、その発がんが雄し

か見られなかったんです。雄しか見られないにもかかわらず、発がんのメカニズムとして行った PCNA による細胞増殖を見てみると、雄と雌と全く同じであるということで、発がん率と PCNA の陽性率が変わらないのはなぜかということで聞いたんだろうと思います。

発がん全体に関わるディスカッションがされておりますので、それを要約すると、先ほど申しましたように、肝腫瘍は雄でしか出ていません。

発がん機序を解明するためのメカニズム試験を行っており、まず、酸化ストレスを測定していますが、この試験は *in vitro* であり、実際にラットに投与して肝臓で測定した結果ではありません。具体的には *in vitro* の初代培養肝細胞を使って 2 時間被験物質を暴露させておりますが、全く酸化的ストレスの発現は見られておりません。

それから、PCNA による細胞増殖は雄と雌と同等であるという結果が出ております。

次に、14 日間被験物質を投与して、トータル P 450 と、数種類の CYP を測定しておりますが、P 450 全体の誘導は雄の方が雌よりも強い結果になっています。また、CYP の中でも 2B1、3A の活性増加が見られまして、この活性の増加はフェノバルブタイプの酵素誘導と一致しており、発がんのメカニズムとして CYP の誘導、つまりフェノバルブと同じメカニズムで発がんが起こっているのではないかと考察しています。

もう一つディスカッションとして、マウスの肝発がんにはもともと性差があり、雌より雄の方が発がん率が高いとされておりますので、発がんには CYP の誘導に加えて遺伝的に存在する雌雄差が関連しているとしています。

そういうことで、結局細胞増殖との関連については言っていないんです。簡単にフェノバルブタイプの発がんということで片づけておりまして、それならフェノバルブタイプの発がんというのは何なんだということについても一言も触れていない。

今までフェノバルブタイプの発がんでも活性酸素が出たり、細胞増殖があったりということがあるので、今回のディスカッションでは、それと全く離れて、フェノバルブが独立してしまっ、この剤でもフェノバルブと同じだということしか言っていないんです。だから、これではまずいんじゃないか。

特にさっき申しましたように、これはポルフィリンが沈着する可能性があるわけです。もしポルフィリンが肝臓に沈着すると、酸化的ストレスを誘発するという論文もあるわけなんです。それに加えて、細胞傷害も起こるというような論文もあります。

ですから、発がんが、ポルフィリンの沈着によって活性酸素が誘発されて、更に活性酸素による細胞障害、細胞増殖によって起こった可能性が、なかなか消去できない。

実際にイヌではポルフィリンが沈着して、肝細胞に線維化が起こっているような所見も

あります。線維化と同時に、いろいろな肝酵素の指数も上がっています。それから、マウス、ラットにしても肝酵素が誘導されていますので、ポルフィリンと肝障害、それから酸化ストレス、それから発がんという流れがどうしても否定できないというような状況なんです。

○鈴木座長 そうすると、フェノバルビタールタイプをベースとした酵素誘導の類似性というところからの考察とは離れて、可能性としては恐らくポルフィリン肝傷害、酸化ストレス、そういったようなことをキーワードとしてもう一度考察する必要性があるのではないかと。

○廣瀬専門委員 そのポイントとしては、ポルフィリンの沈着というところが一番ネックになってきますので、まずそれが本当に肝臓であったのかどうか、きっちり見る必要があります。

○鈴木座長 その方向から攻めていくと、PCNAで雄雌ともに増殖があるんだけど、肝臓がんというのはどうも雄だけだと。そういう性差といったようなところがポルフィリンの沈着みたいな話からだと出る可能性が出てきますかね。

○廣瀬専門委員 わかりませんね。

○吉田専門委員 ただ、ポルフィリンは、重要な問題だと私も思います。少なくとも現象としては雄で、今、廣瀬先生がおっしゃったように、ALT、ASTとか、逸脱酵素が確実に有意差をもって上がっています。これは回答資料の2ページでしたか、掲載されています。

更に、病的にも肝細胞の壊死のような、単細胞壊死でしたか、そういうような肝障害性の変化が雄だけに出ておりますので、少なくとも何かあって、そういう肝障害があるということも恐らく肝発がんというものに関わってきている証拠が既に挙げられていると思います。もしポルフィリンでないとしても少なくとも雄だけで肝障害があるようなベースというのはマウスではあるわけですが、その点については触れられていないんです。

○廣瀬専門委員 フェノバルビタールだけでは、肝細胞の壊死まではなかなかいかないような気がします。

○吉田専門委員 前回は議論したと聞いて、代謝の先生から酵素誘導があったらすべて肝の腫瘍のプロモーターかというところが非常に議論になったと思いますので、そういうところをもう少し考察していただきたいと思います。

○鈴木座長 植物の方との関係で、今の議論の問題をお聞きしたいんですけども、農薬の中で除草剤の一部には、プロトポルフィリンの代謝を抑制するというような形で、葉緑

素の合成阻害をやるというのがあって、その場合プロトポルフィリンの多分 IX までの代謝経路が動物と共通しているので、その手の薬を使うとポルフィリンの蓄積が起こるとい
う、結構数が多いんですけれども、農薬なんかの除草剤でそういうのがあるんですが、こ
の場合は、作用機序がはっきりしないし、それから枯らすという話でもないし、植物にか
ける時期も随分違うと思うので、直接関係はないような気がするんですが、何かもし今
のようなポルフィリン代謝との関係でサジェストいただけるようなところがあれば、その分
と併せると、少し今、毒性の方で話しているようなことが補強できるのかなと思うん
ですが、何かちょっと急な話で恐縮なんですけれども。

○石井専門委員 今おっしゃったプロトポルフィリンのこの辺の阻害するのは、最近特
にこういう除草剤が幾つかありますね。

例えば、抄録の 12 ページに生物活性という解説が書いてあるんですけれども、おっ
しゃったとおり、プロトポルフィリン IX のところの阻害のことが書いてありまして、こ
れは除草の活性そのものでして、いわゆる活性の酸素を出すということになるんでしょ
うけれども、全くその辺は。

○鈴木座長 これは立派なポルフィリン代謝の阻害じゃないですかね。だったら、ポル
フィリンだよというのはすごく根拠が出てきてしまうんですね。

○石井専門委員 だから、植物で起こることが動物の中で起こっているのかどうかなん
ですけれども。

○鈴木座長 一応、プロトポルフィリンの IX のところまでは植物と動物で共通経路とな
っております。それで、鉄が入るか、マグネシウムが入るかで、葉緑素になっていくか
ヘムになっていくかの代謝が分かれるんです。

これは立派に根拠を持ちますよ、ポルフィリンのところをもう少しきちんと押さえろ
と。
どうぞ。

○高木専門委員 ポルフィリンの関与については、抄録の 103 ページの非腫瘍性病変発
生率のところを見ると、肝細胞色素沈着を例にとると、雄と雌でそんなに一見差がない
んですけれども、ただグレード付けのデータを見ないと、単に発生率だけだとわからない
ので、グレードを付けたデータもできることならば見せてほしいと。

○鈴木座長 もし、ポルフィリン関係の影響が確かということであるならばという前提
だと思うんですが、腫瘍の発生以外のところで色素沈着との関係であれば。

○吉田専門委員 ラットですね。

○鈴木座長 103 ページですから、これはラットですね。表 1 でしょう。違いますか。ペ

ーが違ふ。

○高木専門委員 85 の表 2 です。

○鈴木座長 85 の表 2 ですか。

○高木専門委員 86、肝細胞の色素沈着辺り。

○鈴木座長 200 で 16 分の 3、14 分の 14 から、雌の方も 15 分の 15、52 週齢屠殺ですね。死亡したものは雄は 10 分の 10 だけど、雌が 19 分の 17、微妙だけれども雄雌差はありそうな気がするけれども、更に程度差の問題も含めて見たらどうだという意見でしたね。

メカニズム試験というのは、肝毒性についてやられているんだけど、その点、我々が気にしているような話というのは、やってあるんですかね。これは基本的に酵素誘導ですね。肝毒性の試験。

○廣瀬専門委員 酸化ストレスについて検討していますけれども、これは *in vitro* なんです。だから実際に *in vivo* で投与してポルフィリン関連の物質が肝臓に蓄積して、それで活性酸素を出すというような状態には、まだなっていないんじゃないかと思うんです。*vitro* で 2 時間の暴露をただけですから、どれだけ意味があるのか、ちょっとまだ判断できないです。

○鈴木座長 そうすると、今、出てきたような意見を取りまとめると、薬物代謝酵素誘導との関連で、フェノバルビタールとの類似性をベースに考察しているけれども、どうもこの薬物の作用機序から考えると、ポルフィリンの代謝の阻害といったようなことが動物体でも起こり得る可能性もあるし、一部の動物実験の高濃度のところで胆嚢中にポルフィリンの結晶が見られていることとか、色素沈着の分布の度合が極めてポルフィリンの分布とよく似ているというようなことからすると、ポルフィリン、肝障害、酸化的ストレスといったようなことをキーワードに肝障害と肝がんについて、再度考察することという形のコメントにすれば理解されるんでしょうかね。

関連のところ、太田先生、特にないですね。遺伝毒性はないですね。

事務局は、今の意見で大体わかりますでしょうか。高木先生から言われた話も関連事項として、マウスのクッパー細胞のように色素沈着について、病変の程度等々も含めて、もう一度再度詳しくというのが含まれる形になります。

○木下課長補佐 まとめ方のイメージですけれども、抄録の 126、127、イヌの慢毒なんですけれども、これもポルフィリンが出ておりまして。

○鈴木座長 1 例だけね。

○木下課長補佐 ええ、程度に分けるというのは、こういうふうなイメージでしょうか、

表の中にリポフスチンですけれども、肝細胞の、どういうふうにイメージするのか。

ここではポルフィリンは赤色複屈折で見えていますということが明示されています。

○鈴木座長 この場合、複屈折があるからポルフィリンだろうという形ですね。雌の最高用量の1例だけ。その他のところのリポフスチンが、さてどうなのとなるかもしれない。

このようなイメージというのは、どういうことですか。

○木下課長補佐 今度いただく、もう少し整理したものというのは、こういうことでしょうか。プラス写真ですか。

○鈴木座長 写真の話が出ましたね。いずれにしても、ポルフィリンの検出のところが、今回言われた話だと、方法が少しイメージが湧き難いところがあるので、もう少し細かくきちんと特異性等々まで含めて記載してほしいというのは含まれているんです。

○木下課長補佐 染色、ステインと書いてあるのは、先ほど廣瀬専門委員が示した、あの1か所だけですね。あとはすべて偏光顕微鏡で観察したとしか書いていないので、それも含めて明確に書いていただいたものと。

○鈴木座長 そうですね。あと、どういう方法かというのを聞かなければいけないですね。イヌは偏光顕微鏡、マウスのところは蛍光染色もしくは蛍光顕微鏡となっているようです。

どうもちょっと思わぬ方向に行ってしまいましたけれども、肝毒性に関する問題については、やはりポルフィリンを中心にして方向を変えて考察をし直してもらおうということで、今回の議論の決着がついたと考えていいかと思います。

それでよろしいですね。

そうしますと、2の問題、病理所見について、変化が推測できない表現が用いられる箇所がいろいろあるということで、特に肝細胞肥大の③、ここでも胆嚢・胆管の変化が上皮におけるポルフィリン沈着か、胆嚢内のポルフィリン結石かなどについて、もう少しちゃんと現象がきちんと把握できる言葉に改めてくれというのですが、これはどこに。

○木下課長補佐 22ページです。

○鈴木座長 追加資料要求2というところですね。それではこれについてお願いします。

○吉田専門委員 肝細胞の肥大部位に2通り考え方があるのですが、前回は、アチナーと小葉というのが混同されているようなところがあったので、どちらかに統一して記載してくださいというのが一番メインだったんです。そのほかにも病理所見といたしまして、あまり適切ではないんじゃないかというところもありましたので、訂正していただきました。

追加資料要求2のこの表に関しては、特に私としては大分改善されたということで受け入れたいと思うんですが、個別表を全部見ているわけではないので、まだあるのかもしれ

ませんけれども、この表については、少なくとも肝臓の部位については統一が図られたのではないかと思うので、それについては了承したいと思います。

○鈴木座長 これは、この場所ということではあるんですが、実際はマウス、ラット、ビーグル犬、いずれについてもということなんで全体にわたってしまうんですね。それはここで一応こういうふうにしたという話で、とりあえずいいんですかね。これは実際に翻訳がまずかったということで済みますんですか、そういうわけでもないのか、よくわからない。

○廣瀬専門委員 **centrilobular** と **periacinar**、これは同じことでいいんですか。

○津田専門委員 アチナーですと、ポータルを中心として考える、ゾーン 1、ゾーン 2、ゾーン 3 という考え方ですね。

ですから、本当は動きとしては違うのかもしれないですけども、どちらかに統一してもらおうとすると、小葉中心性ということになると理解しているんですが。

○廣瀬専門委員 たしか、表に 2 つあるわけでしょう。

○鈴木座長 原文の表記として、2 通りの表記が使われているわけですね。それを例えば **centrilobular hypertrophy** と **periacinar hepatocytic hypertrophy** というのをいずれも小葉中心性と置き換えて、最初の方は小葉中心性なんですけれども、いいんですねということなんです。

○廣瀬専門委員 そういう言葉を使ったことがないから、私はわからないんですけども。

○津田専門委員 よろしいかと思います。

○廣瀬専門委員 場所的に考えるとそういうことになるということですね。

○鈴木座長 そこは修正したとして、實際上、その後提出された資料には、どこを修正しましたというので全部表がたくさん付いてきているんですけども、実際上は、先ほどの 1 のところのポルフィリン代謝関係の話のところ、どうかというところが大きいので、一応名前がきちんと統一されれば、それなりに前進はしたということになると思います。これは、それでとりあえず先に進むしかないですね。

そうすると、追加要求の 3 番目の話なんですけれども、これも 22 ページの引き続きのところになっておりまして、雌の低中用量群において、悪性リンパ腫の有意な増加が認められている。申請者は実施施設における背景データ内ということで、検体による影響ではないとしているんだけど、背景データの詳細を示した上で再考察してほしいという要求でした。

高木先生どうぞ。

○高木専門委員 回答では、背景データが示されておりまして、雌の悪性リンパ腫の頻度

は平均 10.4%、範囲 1.9 ～26.9%ということで、本試験の発生率は背景データ内であると回答しております。

本試験 20 と 200 については、全例を病理組織検査しているわけではないんですが、全例を見た肝臓、腎臓、肺等にリンパ球の浸潤はないということで、それぞれ 4 例のみ発生したと判定して、結果としてはネガティブであると回答しております。これでよろしいかと思います。

○鈴木座長 ほかの病理の先生方もこれは了承されますね。そうすると、大きな問題の 2 と 3 はとりあえず了承されたということで、追加資料要求に関しては 1 番目のところの 2 と 3 の関連のところが合体した形で、ポルフィリン代謝、肝障害、酸化的ストレスということでもう一度考察してほしいという問題が残ってしまいました。

全体で見ますと、評価書の 39 ページのところを見ると、どうもコメント対応以外のところで、いろんな問題が出てきているようで、これはもう一遍見ないとやり残しになってしまうのかな。

最初のところが、これはどこになるんだろう。

○木下課長補佐 評価書で四角書きにしてあるところを前からやっていただければ。

○鈴木座長 ずっとめくっていただきまして、そうしますと 7 ページ、平塚先生からの話です。

これはオキサジアルギルの、要するにコメントではなくて、もう一度抄録を御覧になった上で出されてきたものということのようですが、本剤の動物における想定代謝経路において、グルクロン酸抱合体（抱合体 I および H）はその構造が記載されておりますが、硫酸抱合体（代謝物 J）の構造は記載されていません。210 ページだそうです。

その場合、代謝物 J が硫酸抱合体だとした根拠は何かと。代謝物の E から生成されるグルクロン酸の抱合体はすべてジグルクロニド（抱合体 H）であるんだけど、モノグルクロニドは検出されないのかという疑問なんですけれども、小澤先生、若干説明していただけますか。

○小澤専門委員 これは非常に妥当なコメントだと思います。

私も実は抱合体に関しては、巧みな抄録の書き方に誘導されてしまって、思い込んでしまったところがあるんですが、確かに 210 ページのマップに具体的に構造が書かれていないんです。

ですので、平塚先生のおっしゃるように、改めて追加コメントということになりますが、これは聞いてもいいと思います。

○鈴木座長　ということだそうでございますが、植物の方から代謝関係で何かございますか。今のでいいですね。

そうしますと、この項目が済んで、同じ 7 ページに、これは記載の整理ということで、コメントということではないようなんですが、抄録の 116 から 117 ページのところ、7-ペントキシオキシレゾルフィンとなっているのが、7-ペントキシレゾルフィンであると、「オキシ」というのは要らないよという話ですから、これも当然のことで、これは事務的に通達すればよいということですね。コメントというわけではございません。

8 ページ、9 ページ、10 ページ、11 ページはありません。

12 ページは枠には囲まれていないんですが、急性神経毒性のところ、これは追加ですね。

○木下課長補佐　これも先ほどと同じで、前回書き損じたところです。

○鈴木座長　あったんだけど、書き落としたということです。

13 ページのところは、表 5 のところで、先ほどちょっと御議論になりました類洞というところの表現が、類洞または類洞内ということで、言葉を残してくれという話でした。

一部、6 行目、7 行目辺りのところの表現は、今回の回答によっては変わるかもしれない部分になります。

14 ページに行きまして、コメントがあって、これは記載順序として吉田専門委員の方から順序を変えてほしいという話なんですが、事務局からこの書類の段階では、ごちゃごちゃになってしまうから変えないけれども、最終的に出す段階で変えますというのですが、この状況でよろしいですかね。通常、なるべく過激な症状から病的には書いていくようになっているんだと思いますし、恐らく記載の順序としては、通常、死亡の有無、症状、体重・えさ、血液、生化学、尿、臓器重量に行って、病理、病理組織という形で問題はないと思うんですけれども、どうぞ。

○木下課長補佐　第 1 回会合よりこの順序でずっと書いていたんですけれども、今回、何回も書き直していると大分違ったところが出てしまったので、御迷惑をおかけしました。

御指摘いただいて直そうかとも思ったんですが、一度伺っていた内容でしたものですから、それを入れ替えると、今日見るのに見づらいということで、今日は戻していませんが、基本的にはこの順序でやらせていただきます。

○鈴木座長　全体として表で書くことが多くなりましたので、そう混乱は生じないと思うんですけれども、なるべく統一されていた方がいいということで、これはあまり大きな問

題ではない。我々の問題ですからいいと思います。

どうぞ。

○小澤専門委員 1ついいでしょうか、ちょっと戻って申し訳ないんですけども、12ページの追加された急性神経毒性試験に関連して、抄録の該当部分、63-2というところを見ますと、ちょっと気になる記載があるので、この評価について、毒性の先生にお伺いしたいと思います。

どういうことかという、63-2のところの真ん中辺に表がありますが、着地時後肢開脚幅という表があります。これが雌について5.1から3.8、4.0、3.9と用量依存性がないと言っていますけれども、これはもっと下のドーズをやれば用量依存性があるんじゃないかということが1つ。

もう一つは、この表の上のところに考察があって、第15日目の全投与群雌で開脚幅の減少が認められたが、その程度はわずかでありと書いてあるんですが、これはわずかだといって毒性がなかったと見なしていいのかどうか、ちょっと教えていただきたいと思います。

○鈴木座長 長尾先生。

○長尾専門委員 私もちっと経験がないからコメントできないですね。

○鈴木座長 着地時の開脚幅というのは、筋弛緩なんかがあるときに逆に広がるんですね。狭まるという話のところが何か意味があるんですかというのが、私はよくわからなくて、その意味では、どなたか、高木さんは経験したことはありますか、投げてぽんとやったときに。

○高木専門委員 いや、ないです。

○鈴木座長 吉田先生は、何かありますか。

○吉田専門委員 むしろ普通は開脚幅が広がるというふうに。

○鈴木座長 それからすると、あまり神経毒というような形のところと共通するような話にはならないような気がする。

○小澤専門委員 わかりました。ちょっと確認をさせていただきたかったんで、むしろ広がる方が問題だということが非常に明快になりました。

それで、ちょっと関連しますが、後で一般薬理の試験があるんですけども、これは中枢作用がほとんど認められないんです。ですから、それとの関連でどう考えたらいいかなのということでお尋ねしたんです。ありがとうございました。

○鈴木座長 問題は解消したようです。

それでは、15 ページの上のところに、イヌの話なんですけれども、300ppm 群の雄雌で ALT 、AST の増加があるんですけども、毒性としていない。これはどうしてかというんですけれども。

これは吉田先生ですか、ちょっと説明してもらえますか。

○吉田専門委員 今回、このイヌの試験も新しく追加された資料だと思います。前回は拝見していないものだと思います。抄録の 72-2 の血液、生化学的検査の結果の方なんです、300ppm 以上の云々と書いてあるのですが、ただ 72-4 の結論のところは、最大無作用量は 300 となっているので、どうしてかなと、これだけですから。

○廣瀬専門委員 これは 3000 の間違いじゃないですか、3000ppm の雌雄で ALT 、AST が増加という記載があるので、これは多分間違いじゃないですか。明らかに 300 で増加しているんですから、無毒性量は 30 にしないといけないのかなと思います。

○鈴木座長 そういうことですね。72-4 の結論の書き方のところが 3000ppm ではなくて、ここが 300 なんだねという話ですね。

いずれにしても、それは聞けばいいことですね。そんなに大きい問題ではない。

○高木専門委員 この試験そのものが 1 群 2 匹なので、微妙な上がった、下がったのところをどこまでの確率で信頼性を持って言えるのかというのは、ちょっと試験そのものが疑問なんですけれども。

○鈴木座長 イヌの匹数は大体そんなものでしょう。

○高木専門委員 そうすると、1 匹だけ変化したという場合は。

○廣瀬専門委員 ラットとマウスで 90 日試験が行われていれば、イヌは 28 日でもよかったと、90 日やらなくてもよかった。

○木下課長補佐 亜急性毒性として最低 2 種ですから、追加的に出されたものです。

○鈴木座長 何か新しく出すたびに試験が追加されているから、前になかったものが入っているというのはありますから、その意味で新規のものとして聞くのは悪くないと思います。

同じ 15 ページにもう一つありまして、これは反復経口の神経毒性、ラットでしょうか、これについて吉田先生お願いします。

○吉田専門委員 91 日間反復経口投与神経毒性試験も新たに今回出されてきた試験で、実際は抄録が 72-7 から書かれております。試験の実施は 1997 年です。私が疑問に思ったのは、この濃度が原体で 0 、50、500 、5000ppm で行われているんです。5000ppm というのは、ほかの毒性試験に比べて決して高い量ではないんですが、雄の 7 例が死亡し

てしまっているのです、死因について等は何も記載されていないので、何で死んでしまったんだろうということを死因を書いていただけませんか、症状のところで神経毒性については書いていないので、恐らくないのだろうと理解しているんですけども、ただ7例も死ぬというのは、ちょっと不思議だなと。

そのほかの試験では、それよりも更に高い20,000ppm等で行っていますが、死亡は出ておりませんので、ここで不思議に思って書きました。

○鈴木座長 死んでいるときの様子が変ですね。死に至る動物は嗜眠、肛門周囲の汚れ、排便量の減少及び不規則歩行が、死亡の約2日前から観察されたというんです。

さっきの話じゃないけれども、神経毒性なんかないはずだということからいろいろ考えると、これは何か別の理由ですね。これは言いにくいでしょうね。あまりこの試験は意味のないような気がするんだけど。

○高木専門委員 ただ系統はSDで、ほかの長期のはFischerなので、もしかしたら系統によって違うのかなと思ったんですけども。

○鈴木座長 確かに系統は違います。聞くしかないですけども。やはりあからさまにほかの実験とは結果が違いますから、やはり聞いてみるしかないと思います。よろしゅうございますね。

次の16ページは、これはコメントに関係することではない。17ページも同じ。18ページは終わった。19ページも続きだからよくて、20ページも大丈夫ですね。21ページは全部終わりました。そうしますと、22ページが続きで23まで行っていて、24、25、一般薬理試験は表としてまとまってきたんですが、これは小澤先生、何か問題がございますか。影響はないということでしたね。

○小澤専門委員 これは何もありません。摘出回腸への影響が若干あるように書いてありますけれども、アセチルコリンやヒスタミンよりも本剤の受容体に対する作用が弱いことを示しているだけで、作用機序に関しては明確な結論は引き出せないということで、これは仕方がないと思います。

○鈴木座長 そうすると、27ページまでなくて、29ページのところは既に。

○高木専門委員 27で1つだけ、一番上の「(1) ラットの培養肝細胞におけるプロトポルフィリン IX の蓄積」というところで、ドーズが抄録の161 から162 ページにかけてデータが載っておりますけれども、13.75 の μM のところから、プロトポルフィリン IX の蓄積で有意差が付いているんですけども、一番下のところは、4匹のラットから調整した肝細胞を使っているんですけども、そのうち2例は有意差がないということで、ここ

は平均値の差では有意差があるんですけども、2例は有意差がなかったからネガティブにしたと書いてあるんですけども、それでいいのかなどうか。

○鈴木座長 おかしいじゃないかと。

○高木専門委員 何のために統計計算しているのかというのが1つ。

あと、その下のプロトックス活性のところ、ラット2番、3番、5番というところを記述しているんですけども、その一つ上のところの3番、5番のところでは、有意差が13.75 μ Mのところでは見られなかったということで、要は感度が低いような細胞をあえて選んでやっているのではないかなという気がしたので、この細胞を選んだ選択理由というものを示していただきたいということです。

あと、測定時間等の情報がないので、そこら辺も示していただきたいと思いました。

○鈴木座長 これは、コメントとして *in vitro* の実験であるけれども、初代肝細胞培養でプロトポルフィリン IX に蓄積を見ている話がある。実験の成績の取扱いについて若干疑問があるので、根拠を示したり、細胞を選んだ理由等について答えをと、そういうことですね。

もう一つ何かありましたか。

○高木専門委員 時間です。何時間処理したのかということです。

○鈴木座長 処理時間、それから統計法、それから細胞を選んだ理由。

これは實際上、プロトポルフィリン IX が蓄積すると *vitro* でこれをして、*vivo* でこうなっているというのと、初代肝細胞に対して投与した濃度というのから、*vivo* のところの投与濃度との関係というのは、何か推測がつくんですかね。

かなりややこしい話にはなと思うんですけども、2000年ですから、かなり前の段階で既にやってあったことです。

○高木専門委員 あと、ポジティブコントロールにアシフルオルフェンという物質を使っているんですけども、アシフルオルフェンよりも作用が強いようなデータが得られているので、このもの自身、ほかの化合物に比べてプロトポルフィリン等の蓄積作用が強いのか、弱いのか、考察してもらえればと思います。

○鈴木座長 ポジティブコントロールとの比較、これは正直言うと、いろんな剤が実は今、多分グリホサートなんか、この機序だよ。だからいっぱいあるんだと思うんだけど、ポジコンと比較してください。これはこの試験として独自に扱って、とりあえず前のところで大きなポルフィリン代謝との関係で、肝がんとの問題を聞いていますから、これはこれで一つ単独のコメントを出すことにして、追加をしようと思います。

27 ページのところでは、今のこと以外に、その他の毒性試験のところは問題ないですね。

29 ページの四角の中に入りますが、これはどうなるのかな。

○吉田専門委員 先ほど済んだかと。

○鈴木座長 済んだね。それで 30 ページが UDP 誘導試験のところでもう一つコメントがあるようです。

○吉田専門委員 私が申し上げたところで、これは新たに追加された実施された試験で、UDPGT をはかっているんですが、そのときに確かに UDPGT が上がっているというのがあるんですが、解剖したときに、将来の検査に備えて甲状腺をホルマリン固定したと、抄録でしたか、書いてあったものですから、更に剖検については全身について行ったというような記載、一部の臓器とは書いていなかったのも、甲状腺は肉眼的にどうだったかなというのがちょっと気になったので、何も書いていないから変化はなかったのかもしれないんですけども、そこで情報が欲しかったなと思ったものですから書きました。

○鈴木座長 とりあえず、UDPGT の試験をやったから、それだけはデータを取ったけれども、後ののは、ただ甲状腺は念のために固定してしまったので、重量も何も取ってありませんと、こういうことですか。

○吉田専門委員 恐らく、177-3 に将来に備えてということで、かなり綿密には取っていらっしゃるんだと思うんですが、剖検したときに何か甲状腺にはマクロで変化がなかったかなと思ったものですから。

○鈴木座長 一応、177-2 のところに表があって、2 週目検査動物で甲状腺腫大というのが。

○吉田専門委員 ありますね。あるのならば、これはちょっと見落としておりました。でも組織はしていないということなんですけれども、これがあればいいです。

○鈴木座長 そうすると、これは一応削除するから、5 番目のものは要らない。30 ページはそれで済んだということですね。

31 ページが「III.総合評価」の中でのことで、文章が変えられた部分があるんですけども、これはあまり関係ない。

33 ページのところは、追加された試験で NOAEL が変わってきているということで、そうすると、6 のところというのは、コメントは今の部分のところで終わらして、新たに高木専門委員の方から先ほどの肝初代培養についての実験についてコメントを新たに追加ということになります。

39 ページの最後の 6 の項目のところは、先ほど既に平塚先生のところで名前を直せと、

これは事務的な話でよいと思います。

それから 2)、抄録 81 ページの話は、これも特に問題はなくて、表現を改めろということです。クッパー細胞の色素沈着に関して、背景データ内と記載されているけれども、肝臓においてその他の投与による影響がいずれの検査項目においても観察されなかったことも併せて記載しなさいということですから、ちょっと表現を直せというだけで、特に大きな問題ではないと思います。

さて、そういうことになりますと。

○吉田専門委員 済みません、そこは例の色素沈着のところと絡んできますので、とりあえず私の 2) は取り下げていただいて、総合的に例のポルフィリンの方に移行していただいた方がいいと思います。

○鈴木座長 そうすると、2) は要らない。

事務局に伺いますが、どうでしょうか。これはこの時点で、多分私の印象では肝臓のがんに関しての問題が全然クリアーされていないので、これ以上の議論をして、前に何かの剤でやったときのように、何がクリアーできれば、ADI が設定できそうだよとか、そういうような話は、ちょっと今日はできないと思うんですけども。

○木下課長補佐 今日はこれで結構でございます。

○鈴木座長 そう考えてよろしいですね。そうすると、もう一度コメントのところを出しただいて、それで対応することにしたいと思います。

特に御意見があれば、どうぞ。

○太田専門委員 新規のコメントについての出し方なんですけれども、新たに回答資料に関して、あるいは新たに出された資料について出されるのはよろしいかと思うんですけれども、前回審議して特になかったところを、また次回にコメントを新たに出すというのは、ちょっと我々としても問題があるんじゃないかと思いますので、それはなるべくしない方向で思っております。

○廣瀬専門委員 最初から全部見ないといけなくなってしまいますからね。

○太田専門委員 対応する申請者の方も。

○鈴木座長 これでクリアーできているだろうと思う話が、いや実はという話をされたら困るね。

○太田専門委員 今回、培養細胞の場合は関連しております。ああいうのはよろしいんじゃないかと思います。

○鈴木座長 何か疑義が生ずるような新しい事態があつて、理由が立てばそういう話なん

だけれども、一事不再理というところちょっと大げさだけど、一旦話したことはというような話になるのかなと思ったりもするんだけど、安全の観点からすれば、見落とししていたことがあれば、やむを得ぬ、これは我々のミスでした、あるいは見落としでしたということで御勘弁くださいという話はやらなければいけないと思っているんですが、なるべく減らして1回の審議で確実にやれるようにしたい。皆さん、是非御協力いただきたいと思います。

それで、今日の審議は大体終わるんですが、先ほどピリダリルのところで、このピリダリルについて今後どういう扱いになるのかというのを確認し忘れてしまったんですが、どういうふうに。

○木下課長補佐 通常の扱いになると思います。

○鈴木座長 パブコメということですね。

○木下課長補佐 はい。

○鈴木座長 そういうことだそうです。

そうしますと、今日のところはピリダリルについて ADI が決まって、オキサジアルギルについてはペンディングと、コメントを出しますということでした。

どうもありがとうございました。