

# 食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

## 第 40 回 会 合 議 事 録

1．日時 平成 18 年 1 月 11 日（水） 14:00 ～ 17:35

2．場所 委員会中会議室

3．議事

（１）農薬（フルベンジアミド、フルオピコリド）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、江馬専門委員、太田専門委員

小澤専門委員、高木専門委員、武田専門委員、津田（修）専門委員、

林専門委員、廣瀬専門委員、吉田専門委員

（委員）

寺田委員長、寺尾委員、小泉委員、本間委員、見上委員

（事務局）

一色事務局次長、國枝評価課長、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 フルベンジアミド安全性評価資料（非公表）

資料 3 フルオピコリド安全性評価資料（非公表）

6．議事内容

。。。 それでは、時間になりましたので、第 40 回の「食品安全委員会農薬専門調査会」を始めさせていただきたいと思います。

まず最初に、明けておめでとうございます。今年もよろしくお願いいたします。

さて、既に通知で御連絡いたしましたけれども、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。

4 人ほど専門委員が欠席しておりますので、本日は 11 人の専門委員で会議をすることになります。

まず、事務局より資料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（H18 年 1 月 10 日現在）」。

資料 2 として、フルベンジアミドの農薬評価書たたき台。

資料 3 として、フルオピコリドの農薬評価書たたき台を配布してございます。御確認をお願いいたします。

なお、本日の会議には、食品安全委員会から、5 名出席しております。

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、環境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。

。。。 どうもありがとうございました。

議事進行の都合上、フルオピコリドの方から議論をさせていただきたいと思うんですが、よろしゅうございますか。

よろしければ、農薬のフルオピコリドの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

まずは、経緯も含め、事務局より説明をしていただきたいと思います。

。。。 フルオピコリドにつきましては、農薬取締法に基づく登録申請中の農薬でございます。

平成 17 年 12 月 13 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。

これらの評価資料につきましては、事前に送付いたしまして、各分野ごとに御確認していただいております。

また、農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員から御意見をいただきまして、見え消し状にて配布してございます。

また、いつもと同様に、予備の生データフルセットを左のテーブルに、農薬登録申請に係るガイドラインを各テーブルに置いてございます。

よろしくお願いいたします。

。。。 どうもありがとうございました。それでは、通例に従って、フルオピコリドの審

議を始めたいと思います。

まずは、動物代謝のところから。

。。。 それでは「1 . 動物体内運命試験」について説明をさせていただきます。評価書たたき台 6 ページからでございます。

本剤フルオピコリドの構造式が 5 ページに載っております。これには、複素環と芳香環が 1 つずつありますけれども、芳香環をラベルしたものをフェニルの  $^{14}\text{C}$  フルオピコリドと称し、ピリジン環をラベルしたものをフルオピコリドと称するようであります。

高用量は、100 mg/kg 体重。これは慢性毒性/発がん試験から体重増加抑制が出た 100 mg/kg 体重を設定しているようであります。

低用量は、毒性影響が見られないという用量になっております。

このようなドーズを単回経口投与する薬物動態試験から記されております。

血漿中放射能濃度推移ですが、これは表 1 にまとめられております。血漿中及び血液中の濃度は、低用量群では雌雄や標識位置の違いによらずに、8 時間以内で最高濃度に達したということであります。

血漿中及び血液中の  $C_{\text{max}}$ 、最高濃度は雄の方が若干高いということであります。

血漿中半減期も正確に求められておりますが、いずれも減衰は速やかでありまして、性差は認められない。また、用量差もないということであります。

次の 7 ページに進んでいただきますと、ここに排泄試験ということで、これはフェニル体、ピリジン標識体ともに使われておりまして、先ほど申し上げたような低用量、高用量で試験が行われております。

そうして見ますと、この剤は、投与後 168 時間までによく排泄されておりまして、これは尿中に低用量で 11~27% 及び糞中に 69~83% ですから、これは主に糞中に排泄されるということです。そういう剤であります。

表 3 にその結果がまとめられております。一見して、糞中排泄が高いということが見て取れるかと思えます。

胆汁排泄試験が (3) 以下で行われておりまして、これは標識体の記号を統一してくださいということで直していただいたわけではありますが、この結果、排泄試験で糞中に認められた放射能の一部が吸収されて、胆汁を経由して、肝代謝を受けた後、排泄されるということがサジェストされたということでございます。

(4) に行きまして、体内分布であります。これも標識体、それから投与量は先ほどと同じ投与量で、投与後、 $C_{\text{max}}$ 、それから  $C_{\text{max}}$  の 2 分の 1、4 分の 1、10 分の 1 に対

応する時間に解剖して、組織・臓器中の濃度をはかったということであります。

結果は、表 5 にまとめられております。これは分布した濃度の高い順に並べ替えていただいたようです。

それから、幾つか数値が、雄雌でひっくり返っていたようなところもあったようですが、これも全部直していただいているようであります。

それで、ちょっと気になるところですが、まず表 5 の  $T_{max}$  付近、A の標識体の雄です。8 ページの一番下のところですが、血漿と血液の濃度を見ますと、血漿が 3.47 で、血液が 2.26 ということになっております。すなわち、これは  $T_{max}$  付近で、この辺りはいいんですが、右側のカラム、最終試料採取時間ですが、これは血漿が 0.09 に対して、血液の方が高くて 0.18 ということになっている。ということは、これは時間が長くなってくると血中に分布しているのではないかということが、このデータから見て取れると思われます。

それから、臓器分布が高い低いということと、毒性との関連ということは、このデータからでは申し上げるのは難しいかなと思いますが、今までにいろいろな剤を審議してきましたけれども、それとの比較も含めて考えてみると、ちょっと腎臓の分布が高いかなという印象がありました。

それから、この後で述べさせていただきますが、一般薬理試験のところ、ほとんど影響がないとされているんですけれども、若干、尿の浸透圧には変化があるのではないかとと思われることがあったので、それも併せて触れさせていただきたいと思います。

(5)、評価書たたき台の 9 ページ、代謝物の同定・定量というところですが、ここはフェニル体、ピリジン体、両方の標識体で、用量もフェニル体の方は 2 用量使って試験がなされております。

かなり広範な代謝物ができてくるようでありまして、結論として、評価書たたき台の 10 ページの 11 行目以下にまとめられております。

農薬抄録の一番最後の方に、代 101 という代謝分解経路図があります。これを見てくださいと、このたたき台の 10 ページの 11 行目以下の記述が大体理解できると思います。

主な代謝経路が、フェニル環の塩素原子のグルタチオンによる抱合を經由してシステイン抱合体及び S メチル体へ代謝されるということで、これはペアレントのフルオピコリドから左の下、A というところへ行くと、グルタチオン抱合体ができております。

それから、今度は右の下に折れて、M28 を經由していく経路を示しております。

次に「2)N-脱アルキル化による分子開裂」とあります。これが斜め右の上に行く経路。

「3)フェニル環の水酸化」というのは、ペアレントから右へ行く経路を示しております。

そのほかに、マイナーな代謝経路がいろいろあって、一つずつ細かく書かれております。

総じて、いろいろな代謝物に広範に代謝されて、硫酸抱合やグルクロン酸抱合などを受けて排泄されるということでもあります。

このマップには、M1に行く代謝経路のときに、同時にM2が載っています。これが毒性試験がわざわざ行われているようでありますけれども、ちょっと急性毒性が出ていると書かれております。

ただ、これは開裂生成物ですので、分子の数にすると、もしかすると親化合物と大体同等くらいの分子の数で毒性が出るということかもしれません。

以上です。

。。。 どうもありがとうございました。

それにしても、えらいことたくさん同定してありますね。

。。。 まじめにやっているんですよ。普通なら、ほかの農薬でもこのくらい出るんです。

。。。 私たちが若かったころだと信じられないような数ですから、あれですけども、今のところで血中への分布がもしかすると血漿中よりも長時間にわたるということで、6~7ページの血液中の放射能推移のところにも、非常に $T_{1/2}$ が長くなっている部分が、これは血液のデータですね。

。。。 そうです。

。。。 今のと併せて読めばいいわけですね。

。。。 そのとおりだと思います。

。。。 毒性との関係は、まだ十分にはわかりませんが、腎臓に行くというようなこと。

副腎に関しては、どんなふうに。

。。。 副腎も、確かに腎臓と同じような組織中濃度を示したような印象があったんですけども、勘違いでしょうか。

代の27ですか、あるいは26、副腎ですね。一番左側で、短時間ではかなり高い分布を示しています。腎臓もそうだとすればそうなんですけれども、8時間、24時間までかなり分布している組織の一つになると思います。

どうもありがとうございました。

。。。 何か、毒性の方々に、今、とりあえず聞いておきたいと思います。

どうぞ。。。。

。。。 毒性というか、一番先のところですけども、5ページの「7. 開発の経緯」の

ところで「脱共役阻害」は脱共役作用でしょうね。阻害したら、元に戻ってしまいます。

〇〇〇 確認しておきます。

〇〇〇 それから、7 ページの、今、先生から御説明があったところで、胆汁排泄ですけども、特にこれから大事になりそうな 10 mg/kg 体重のところではものすごく多いですね。後で肝臓の毒性が出ますので、濃度が高くて、そこを経由しているというようなことで、これは「一部は」というよりは大半がという表現はだめなんですか。

〇〇〇 おっしゃるとおりです。というのは、たたき台にも、7 ページ 23 行目から、投与 48 時間後までの胆汁排泄は、フェニル体の低用量で、単純に 70% とあります。それに対して、糞中に 60% とありますので、これは高用量ですか。低用量で糞中は。

〇〇〇 糞中は、例えば上の標識で、雄で 82.6、雌で 82.1 ですね。それに対して、胆汁では 70 くらい出ていますね。

〇〇〇 そうですね。ですから、これは確かに「一部」ではないですね。「一部」は削除して、確かに肝代謝を受けて排泄されるという剤だと思いますので「一部」は取っていた方がいいと思います。

ありがとうございました。

〇〇〇 「一部は」を取って、大部分は、とか入れないと。

〇〇〇 大半とか、そんな表現で。

〇〇〇 そうですね。70% を超えていますから、大半と言っても悪くはないですね。

〇〇〇 ここの文章ですけども、ここで言っているのは胆管処置をしていない動物では糞中に大量に出ているけれども、それは胆汁経由にできたものであるということをここで確認したという趣旨の文章になればいいわけでしょうか。

〇〇〇 はい。そういうことになると思います。

〇〇〇 基本的には、そうです。

〇〇〇 では、そのような文章で修文して、次回に検討願います。

〇〇〇 お願いします。

〇〇〇 そのほかには、特にございませんか。なければ、また。

どうぞ。

〇〇〇 表記的なことなんですけれども、表 3 からは標識体が A、B で表示されているんですけども、表 1、表 2 ももし統一するのであれば統一して、文章中の一番最初の 6 ページの 10 行目のところに A、B というのを定義してしまえば、脚注に同じことを何度も書くことはないと思います。

。。。 ありがとうございます。それは事務局の方でよろしゅうございますね。表 1 と表 2 のところが A、B の形に変わると。せっかく表 4 で変えたのに。

ほかには、よろしゅうございますか。後でまた、毒性のときに代謝の方からアドバイスをお願いするようなことになると思います。

それでは、植物の代謝の方に移りたいと思います。

。。。 それでは、植物の説明をいたします。

植物では、バレイショと、ブドウとレタスを用いた試験をしております。いずれも年間最大使用量が有効成分の 400 g ということから、それを何回かに分けて散布をするというような試験になっております。

バレイショの場合は、ヘクタール当たり 200 g ずつを 2 回計算して、散布量を決めております。

この剤は、オクタノール水分配係数の対数値は 3.26 ですから、まあまあそんなに脂溶性が高いというわけでもないんですけれども、追加してもらった部分は、この農薬自身が植物の表面に長くとどまって、ただ、これは殺菌剤といいますか、この薬は一応、効き目から行くと浸透するというような説明もしてあるんですけれども、要するに治療効果があると。感染したところに散布すると、浸透していった効果があるというような説明もあるんですが、この表の試験を見る限りは、浸透性はそんなにあるのかなと思いながら読んでいました。

それで、追加してもらったのは、その辺の植物体の挙動の部分が抜けていたので、それを入れてもらったので、ちょっと長くなってしまったんですが、一応、最初に散布してから最後の収穫まで 69 日間あるんですが、そのうち、通常散布区と高濃度散布区、10 倍濃度の散布区をつくってやっております。通常散布区の方では、2 か月ちょっと経ちますと、散布した最後に残っている量の 4 割ぐらいが葉っぱの中に入っていて、6 割がまだ外にくっ付いているというような、かなり安定なもののように思います。

ただ、高濃度と低濃度では、植物の処理能力をかなりオーバーして散布していますので、10 倍のところの方はまあまあ、私、12 ページのところにコメントを書いたのは、普通は通常濃度のところで評価して、高濃度のところは参考程度に書けばいいのかなと思ったんですが、せっかく、分析している方もかなりちゃんとしているし、まとめの方もそこまで書いておられるので、中途半端になってはいかぬと思って、こういう書き方でとどめたんですが、確かに高濃度処理というのは通常処理では見つからなかった代謝物を見つけられるということがあるので、これは大体、必ずやっているんです。ただ、こういう残留性を

見るときに、高濃度というのはやはり植物の代謝速度以上に多量に投与していますので、あまりそこを重要視する必要もないのかなと思ってコメントしたんです。

それはそれで、せっかくやっていますので、書いておくことは別に問題はないんですが、ただ、ときどきはしごを外されまして、最後の方になると、この部分は分析しなかったというのが出てきまして、今回の場合も、最後の方の茎葉部は分析していないわけなんですけれども、そういうことがあるものだから、話をしていくときについ高濃度を入れていくと、後ろの方で話が途切れてしまうというようなことがあるものですから。

それはそれとしまして、これはそういうふうに浸透性は非常にゆっくりであると。ただ、浸透は確かにしております。

22 行目辺りのところに書いてありますが、69 日目、ジャガイモの葉っぱの方には 12 ppm ぐらい残っているんですけども、イモの方にも 0.1 ppm 弱ぐらいは浸透しております。これが大体、親の化合物が半分ぐらい占めておりますので、だから、結構、そのままに入っていることは入っているんです。これで、病気に対しての効果がどうかというところわかりませんけれども、確かに浸透はしているようです。ただ、非常にゆっくりだという印象を受けております。

これは、本当は、報告書の中にはあまり書いていないことなので、恐らく野帳には全部分析して、この本体の全体の量がわかると思うんですけども、レポートにはそんなことは一切触れていないので、恐らく、このもの自身も全体としても投与量のかなりの部分が残っているのではないかなと思うんですけども、それはよけいなことです。

ブドウにつきましても、非常によく似ておりまして、表面洗浄液にほとんど、特に 1 回目から、これもブドウの場合は 3 回散布をしております、3 回に分けて 400 g をまいております。そして、葉っぱと果実のところを分析しているんですが、この 1 回目から 2 回目直前までの減少率を見ますと、本当にわずかで、あまり減っていないということが言えます。

例えば、17 行目のところに書いてある 32.3 mg/kg。これが直後のものなんです、それが 23.6 mg/kg と、その程度にしか減っていないと。20 日ぐらい経っても、1 か月ぐらい経っても、かなり安定なものであると。

最終的な収穫期におきましても、アセトニトリルでまだかなりとれると。これは 23 行目のところに 49.5 ~ 70.18 % で、これはどうしても高濃度を書くところということになって、まだ随分残っているではないかという印象を与えたりするので、それでちょっと別々に書いた方がいいかなというような印象を持ったわけなんですけれども、通常処理区では半分

ぐらいがまだ表面に残っているという状態になっております。

さっきの方で、代謝物のことを言うのを忘れていました。

バレイショの場合も、ブドウの場合も、親化合物が主たる残留物なんですけど、これは真ん中のアミドのところの結合で切れまして、代謝物が主として2つ出てまいります。要するに、オフィシャルの方の標識は、それぞれピリジンの方とフェニルの方にしておりますので、それぞれの特徴のある代謝物が出るんですが、要するに真ん中で切れてできたものです。

もう一つは、フェニル環の方には水酸化されるようなものが、量的にはわずかなんですが、できてきております。

ブドウの場合も、それは同じようなことでして、例えば13ページのところにM1とM2という代謝物を書いてあります。でも、やはり主たる残留物は親化合物。

13ページのところにレタスがあるんですが、レタスも似たような現象でして、やはりレタスも2回に分けて400g散布しておりますので、これが、経過日数が一番最後は35日です。それで、35日の成熟試料におきまして、表面洗浄によって大半が取れてしまうように、この場合はほとんど移行もしていないように見えます。

残留物は、先ほどのバレイショやブドウと同じように、M1とかM2、M3ができてきております。こういう意味で、植物の代謝においては3つの作物で大きな差はありませんが、それが今までの植物の代謝でして、測定するべきものとしては、親化合物は当然なんですけど、あと、2つの切れてできたものをどうするかということはあるんですけども、確かに10%辺りを超えてできるかできないかというのは一つの判断の分かれ目なんですけれども、親化合物自身が、フェニル基が水酸化されるものというのはわずかししか出ていませんで、それは無視してもいいのかなと。

これは、動物代謝でも似たような代謝物ができてきておりますので、特段、毒性上、問題になるようなものは出てきていないと思います。

。。。とりあえずは、その辺のようですね。動物代謝で見られなかったようなものというのが出ているわけではないと思います。だから、M1、M2、それからフェニル環の水酸化によるM3ということだから、そうすると、やはり親化合物だけ見ていけば問題はないということですか。

。。。急性毒性的に言って、さっき。。。が言ったように、これが近いのかな。たしか500 mg/kg ぐらいだったんですか。

。。。今のところ、登録申請上はどうもバレイショだけのようですので、バレイショか

らはいずれも出てこないんです。

こちらの放射能を使った試験では、イモからも親化合物が出ていますけれども、実際の栽培では出てきていなかったと思います。出ても非常に低いレベルですけれども、また更に 10% といっても大した量にはなってしまいますので。

。。。 そうすると、そう目くじらを立てるほどの問題はなしであるということで、植物の方はよろしいんですか。

。。。 特に、問題になるようなところはないかとは思いますが。

。。。 何か、。。。の方から、評価書のバランスをよりよくするためにというようなあれがあって、御議論という話になっているんですが。

。。。 これは、ページ数が増えるのを気にしなければ一向に構わないことなので、なるべく少なく書こうと思うと、そこははしょらないと書けませんというだけの話ですから。

。。。 少し数字が多いので、表か何かを書きましょうか。

。。。 動物のように、表にしますか。

。。。 結局、植物も同じなんですけど、要するに物を取ろうと思ったら、ある程度よけいにやらなければいけない。それで、結局、高用量と低用量で、それは同じことが植物にも言えるわけです。

ですけれども、動物ではっきり言えば、高用量、低用量でも足りなければ違うわけです。最後は、高用量が本当の代謝経路を示しているか。私はいつもそのように見えています。高用量の場合は代謝能をオーバーしますから。。。。も言ったけれども、実際の場合は低用量の方が本当の代謝経路を示している。植物も同じ、残留という目で見たら、低用量の方で量的関係を見るという意味になるのかもわかりませんが。それは書き方の問題です。

私は、ここで何遍も同じことを言っていますが、代謝経路についてもうちちょっと反応をきちんと書いてほしいと思います。どうしても気になってしかたありません。開裂には違いありませんが、メチルスルホンからスルホン酸へは加水分解ですから。反応の本質をはっきり書いてもらいたい。

。。。 17 ページに入れてあります。

。。。 入っていますか。

やはり、私は、酸化は酸化、水酸化は水酸化とちゃんと書いてもらいたい。ずっと何遍も言っているけれども、一つも直っていない。なぜ言うかというといひますと、指摘しなければこういうことは直りませんので。これは私の経験です。だから私はあえて言ってい

るんです。

。。。 それは、確かにそのとおりです。

。。。 これは、原本もそう書いていないものだから、抄録をつくる人がその言葉をそのまま使って。

。。。 私が言っているのは、原本の方も言っているんです。抄録だけではないです。

。。。 サイエнтиフィックに、正確に記載をするということでありますから、それは当然のことです。

。。。 すべてがわかるわけではないけれども、はっきりわかるものは、やはりちゃんと原本から詳しく、ぴしっとしてほしい。

。。。 それは、本当にそのとおりで、これはたたき台の 17 ページに。。からの例えばということで、5 項目訂正してほしいというのが出てきておりますが、今回の場合は、これ以上、ほかにはないですか。

。。。 細かく言えば、まだあります。だけれども、それはやめておきます。

。。。 主要なものとして、これはどうしても直してもらわないとうまくないですという意味ですね。

これは、指摘して直してもらえればいいわけですね。

。。。 書き直すだけでいいんですから。

。。。 ここも大変大事な点ですから、何回も先生に言ってもらわないとだめかもしれません。

。。。 毎回言わなければだめです。

。。。 そうすると、この記載の方法のところをどうするかというのは、とりあえず事務局に預かっていただいて、状況によっては表にするというようなことも検討してもらおうと。なければならないで、一応、正確に書かれているわけですから、これは生かして使えばよいと。

そうしますと、植物の方はこれで終わりにしてよろしゅうございますか。

そうすると、土壌中の話に移りたいと思いますが、土壌から残留まで。

。。。 土壌中は、好氣的な土壌条件と、嫌氣的な土壌条件で試験をやっております。標識化合物は同じものを使っております。

これも、年間最大使用量が 400g ai/ha ということから、乾土当たり約 20  $\mu$ g を添加することで、約一年間インキュベートしております。

まず、この物質の土壌中での代謝が非常にゆっくりであるということで、12 行目辺りから半減期が書いてありますけれども、300 日前後というような、これは容器の中の試験で

すので、外はありませんけれども、こういうように非常に安定なものであるということ  
をうかがわせるものです。

できてくるものは、土の方法でも割合単純で、親化合物のほかに M1 とか、M4 とかとい  
うようなもの。これは、今の植物でも M1 が出てきましたけれども、それから、標識の  
位置によって M2 が勿論できてくる。M4 というのは、たしか水酸化されたものです。

〇〇〇 M3 が水酸化されたものですね。

〇〇〇 いや、M4 が、たしかアミドのイオンと隣なのではなかったでしたか。

〇〇〇 多過ぎるということなんですか。

〇〇〇 植物では、フェニル環が水酸化されて。これは M4 でしょう。

〇〇〇 真上です。それだけ、これですね。

〇〇〇 そうなんです。そういう、やはり土の中ではちょっと違う分解経路をたどるよう  
です。でも、量的には、やはり M1 とか M2 とかというものが主要なものです。

そのほか、未同定ですが、B とか、C とか、D とかというのが、これは量的には多く  
ありませんが、こういうのもできてきております。特徴的には、土の中でもかなり安定だ  
なというのが一つの特徴です。

嫌気的の方は、水を張ってやる湛水状態という条件をつくりまして、投与量は同じなん  
ですが、水の中に加えますと、当然、水の中に加えますと、この化合物は 3.26 という分配  
係数を持っているので、これは当然、水の方から土の方へ移行していきます。

それは、当然そうなるんですが、16 日という数字が載っておりますのは、次の 2 回目  
のサンプリングの中から 16 日というだけでありまして、大して意味のある話ではないん  
ですけれども、添加してやりますと、いきなり 7 割は最初、水相に存在しているんですが、  
16 日後は 2 割で、ほとんど土の方に移行していくということを言っておりまして、水相  
中も、土壌中も、結局トータルの残留放射能のほとんどが親化合物で、分解物としては M  
1 とか M2 がわずかにできてくるということで、こういう状態ですので、これも、こうい  
う条件の中でもかなり安定なようです。

土の中はそんな条件で、割合、単純と言えば単純なんです。

それから、土壌吸着係数は 4 タイプの土壌で、ここに OECD の分類が書いてあります  
けれども、これでやりますと、吸着係数は 2 ~ 14。これは土によって違います。

有機炭素で補正しますと、やはり何百。これは特に吸着が強いとかというわけではなく、  
通常、このもので、このくらいありますと、あまり土の中で移動するようなものではありません。

水中の運命なんですが、加水分解試験。これは滅菌した緩衝液中でやっております。

これも、加水分解に対して半減期が計算できないぐらい、非常に安定です。わずかに分解物も出てくるんですけども、やはり M1 が出てくるということから見ると、真ん中のところで切れているのであらうと思われます。

それから、水中光分解試験。これは緩衝液中でやっております。

これも、一応、290 nm 以下をカットしましたキセノンランプを使っておりまして、これは 12 時間ずつ交代で明暗を繰り返してやっているんですけども、31 日経ってもまだ 75～76% が親化合物のままで残っているというようなことで、光分解に対してもかなり安定ということが言えると思います。

これはよくやる手なんですけれども、春の東京の太陽光にということをやるとは、それでも 231 日。光分解に対してもかなり安定と言えると思います。

それから、水中光分解の 2 つ目の試験をやっておりまして、これも標識の位置が違っただけでして、別にそこが変わったから何が変わるわけではありませんし、これも分解物が見つからないぐらい非常に安定であるということなんです。

もう一つは、自然水。要するに、これはイギリスかどこかの川の水だったと思うんです。pH が 8 ぐらいあるものなんですけど、それに溶かして、キセノンランプで 16 日間当てております。

この条件でも、親化合物以外は見つからなかったと言っていますので、やはり非常に安定だということが言えます。

そういうことを踏まえて、土壌残留試験。これは普通のコールドの条件で、いわゆる畑でやったのと、容器内といいまして、フラスコの中で土を取ってきて、それで添加してやった試験をやっているんですけども、容器内試験は先ほどのアイソトープの試験よりは短いんですけども、140 日とか 190 日とかというような、やはり結構長いと思われる半減期になっております。

ほ場試験の場合は、やはり外でやると、そんなにはもたないんでしょう。やはり 45 日とか 82 日。そんなに長いという感じはしないんですけども、こういう結果になっております。

。。。これについては、。。。土壌のところで、前に場所の特定とかそういうのが問題だという発言があったと。

。。。毎回やっていました。

。。。今回ののは、これでよろしいですか。

。。。 外国のものは、やはりわかりません。

もう一つは、やはり日本の場合はちゃんとどここのほ場とか書いてあるので、やはりある意味で不公平です。だから、やはりそれはどこで取ったかはわかる範囲内で書いてもらいたい。

。。。 今回ののは、これではやはり足りない。米国ミネソタとか、米国ノースカロライナ。

。。。 ミネソタといったら、日本より広いんです。採取場所が特定できるように書いて欲しい。

。。。 わかりました。もう少し調べた上で、やや詳しく書くようにという形に出させていたきたいと思います。

そのほかのところでは、この土壌残留の話をもとに考えればいいわけですね。

。。。 そうですね。この後、土壌中での関連して後作試験などというのもやっているんですけども、それで、もし、環境問題での御質問がなければ次の作物に。

作物は、当面はバレイショの病害防除にだけ申請が出ているようでして、試験をやって分析しております。

代謝物の M1、M2 というものを一緒に分析しておりますが、いずれも検出限界以下ということで、アイソトープでやった試験よりは低い濃度です。

しかし、ここに使用量が書いてあるんですけども、13.75 ~ 16.5g ai/ha です。先ほどは 200 g ai/ha やっていますので、べらぼうに多い量です。

。。。 単位が違っているようですね。

。。。 そういうことで、この作物残留上は特に検出限界以下ということで、これ以上、別に特に何をすることもないと思います。

先ほど、土の中で残りやすいという話が出ましたが、それで後作試験といいまして、前作でこの農薬を使った後のほ場にキュウリとか、ダイコンとかを植えまして、多分、土の中に残っているだろうから、それが吸収されるかどうかというような試験をしております。

この場合も、いずれも親化合物も代謝物も出てこなかったということで、それはそれでいいんですが、私、それで疑問に思ったのは、では、植えたときとか収穫したときの土の中の濃度ぐらい調べておきなさいというのが、普通は残っていたのか、残っていないのかわからないようなところで試験をやっているわけですので。

。。。 だから、その試験の初日ですね。

。。。 そうですね。

最終的に収穫した時点で調べて問題ない、いいというわけには本当はなかなかいかないんだと思うんです。

。。。 土の中に残っていないなら、試験をする必要もないので、でも、まだ非常に半減期が長いというから、残っているんでしょう。だけれども、残っていても吸収されないと言うためには、その土の中にはこれこれありましたと言っておいてくれないと、それは本当に残っていたのかという話になってきます。

。。。 どうぞ。

。。。 御指摘いただきまして調べたんですが、データは付いていません。ガイドライン上も求めています。

恐らく考えられるのは、土壌残留試験で 90 日、120 日を経時的に取っていますから、ある程度は推測はつくのかなというところなのではないでしょうか。セットで見たかったというお考えはわかりますけれども。

。。。 どうでしょうか。

。。。 やはり、これはこれで、ガイドラインに書いていないものを申請者に言うのもちょっと、それはそれで受付側が今後の問題として考えていただいたらよろしいのではないのでしょうか。

。。。 やはりスタートのところは見て、最後に取りだけというのをしないと、本当はわからないと。とりあえず、リスクアセスメントをするのには、これでよしとせざるを得ないということですね。

ほかの委員の方から、何か御指摘、御質問ございませんか。

なければ、それでは毒性の関係の方に移りたいと思いますが、まず「8 . 一般薬理試験」なんですけれども、先ほど若干、。。。の方から御発言がありましたけれども、全体を通してもう一度お願いいたします。

。。。 では「8 . 一般薬理試験」を御説明します。

まず、漢字の間違いが、19 ページの一番下の「自立神経系」。これを直してください。

それから、この試験は、大体において 1 %メチルセルロースに懸濁して投与しているということで、いろんな試験もありますけれども、例えば中枢神経系の体温の試験の場合ですと、投与後、15 分、30 分、60 分から 180 分まで追跡して体温の変化を調べているという試験で、概要に書かれておりますように「投与による影響なし」とあります。

ここまでは問題ありませんが、次の呼吸・循環器系というところで「投与による影響なし」として、その後に括弧内「2000 mg/kg 群で投与後 180 分後に心拍数減少した」とい

うことは、心拍数の測定値が確かに減少していたということなんでしょうけれども「変化値に差は認められず」というのは、どうも文章としてよくわからないと思いまして、原本に当たりましたところ「変化値に差は認められず」というのは、項目が呼吸数、血圧、心拍数、心電図と4つありますので、この4つ全部に係ることらしいんです。ところが「心拍数減少した」などという、ここだけは心拍数の2000 mg/kgの投与群のところでの絶対値が減少したということを示すらしいので、そのように、ここの記述を直していただきたいと思います。

実は、抄録にもたたき台と全く同じように書かれているんですけども、生データを見ると、そこはきちんと書かれているんです。よろしくお願いします。

ですから、ちょっと長くなってしまいますけれども、180分後に心拍数が変化したが、それ以外の項目には実測値、変化値に差は認められずということをお願いいたします。180分後に心拍数が減少したというのは事実なわけであります。ですから、これは「投与による影響なし」と言ってしまうのもまずいのではないかと思うので、この括弧内のところだけ生かしたらいかがかと思います。

次の腎機能なんですけれども、これは「投与による影響なし」とさっと書かれているんですが、抄録の毒の125ページというところを御覧いただきたいと思います。上の方に「3. ラットを用いた腎機能に対する作用」というのがございます。これを見ていただきますと、結果として表にまとめられていますけれども、尿浸透圧の項目で、0 mg/kg 体重で550、200 mg/kg 体重で464、投与量を上げて600 mg/kg 体重になりますと770とあって、2000 mg/kg 体重で744。

その下にあるコメントが、600 mg/kg で尿量の減少及び浸透圧の増加が認められましたが、いずれも用量に関連性のない変化であって、投与の影響とは考えなかったとあるんですが、これは言えないのではないかと思います。要するに、途中が200 mg/kg 体重と600 mg/kg 体重の間が取られていないので、投与量依存性がないように見えるだけの話ではないかと思いますので、これは浸透圧に対して600 mg/kg 体重で尿量の減少及び浸透圧の増加が認められたという書き方に直していただきたいと思っております。

そう思って、毒性試験のところを見てみますと、この試験は投与後6時間まで採尿しているという非常に短い試験でありますけれども、腎臓への毒性がある程度しっかり見られておりますので、この薬理試験が毒性試験の結果にも反映しているということではないかと考えております。

以上です。

〇〇〇 どうもありがとうございました。

〇〇〇 済みません、ちょっと要らぬことを聞きます。

今、たまたま言われて、毒の 127 ページを開けたので見たんですが、表題、一番上、肝臓混合型酸化酵素でいいんですか。

〇〇〇 これは、ミックスド・ファンクション・オキシダーゼです。

〇〇〇 私はこの前それで読んだから、これでいいのかなと思って。

〇〇〇 今はこういうふうには言いませんね。

〇〇〇 逆に、今はどう言うのかなと、率直にお聞きしたかったんです。

〇〇〇 肝薬物代謝酵素系で、いかがでしょうか。

〇〇〇 それでいいです。

〇〇〇 その方がわかりやすいですね。MFO、ミックスド・ファンクション・オキシダーゼですか。

〇〇〇 ちなみに、評価書では 36 ページに「代謝酵素誘導試験」というふうに書いております。

〇〇〇 その方が、ずっといいと思います。

〇〇〇 腎臓のところとか、それから、〇〇から何か質問というか、コメントというか、この薬理試験に関して出ているようですが。

〇〇〇 この生体機能に及ぼす影響に関する試験で、一般薬理でラットを用いた Irwin 法をしているんですけども、もともと原法というのはマウスであって、ラットで非常に出にくいことがわかっているわけですね。しかも、神経毒性はラットで別個にやられているんです。なぜ、ここでわざわざラットを選んだかということの理由は聞きたいと思っています。

〇〇〇 これは、聞いたらいいのではないかと思います。

〇〇〇 では、聞いてみましょう。

問題は、腎機能のところの話なんですが、農薬抄録の 125 ページの表のところを見ると、確かに有意差があるのは 600 mg/kg 体重だけなんですけど、2000 mg/kg 体重のところでも、尿量などはかえって平均値で見ると下がっているようなこともあって、申請者の注で 600 mg/kg 体重のばらつきが大きかったからだというのは、ちょっといただけないだろうという感じがします。

ここは、どうしますか。もう一度検討しろとか何か言いますか。

〇〇〇 ラットを用いた腎機能に対する作用の結果について再考察してくださいとか。

〇〇〇 これ自体は、変えさせないとまずいですね。

〇〇〇 それは、そう思います。何しろ、結論が変わってしまうので、これは再考察を求めた方がいいと思います。

〇〇〇 これは、明らかに我々の抄録のところでも「投与による影響なし」ではなくて、どう書きますか。尿量の減少と。

〇〇〇 浸透圧の増加は。

〇〇〇 入れておいた方がいいですか。

〇〇〇 それは、そうだったと思います。

〇〇〇 何かあれば。

どうぞ。

〇〇〇 先生にお伺いしたいんですけども、これは  $T_{max}$  が遅いですね。それで、こういう実験をするときは、やはり  $T_{max}$  とか動態と絡めながら見なさいというのが原則だと思うんですが、何で 3 時間で切っているのか。先生の御意見を。

〇〇〇 これは、 $T_{max}$  が 4.2 時間。

〇〇〇  $T_{max}$  は、かなり遅いんです。

経口で 8 時間とか、そのくらいでしょう。3 時間で切っちゃっているんでしょう。そこを見ていない。

〇〇〇 6 時間まで採尿しているようです。抄録の毒の 125 ページです。

〇〇〇 違います、3 時間、24 時間です。180 分というのは 3 時間です。

〇〇〇 毒の 125 ページの 180 分。

〇〇〇 3 時間でしょう。それで、実際は 8 時間とかずっと後になって。

〇〇〇 尿量の話でしょう。

〇〇〇 尿量の話は、6 時間ではないでしょうか。

〇〇〇 私は全体の話をしたので、全体の試験が 3 時間でほんと切っている。 $T_{max}$  がもっと後ろに行っているのに、何で切っているのかということ。

〇〇〇 それは、確かにもっともな御指摘だと思いますが、代謝の抄録で言いますと、臓器分布を時間で取っていたグラフが、代謝の代の 28 ページ、29 ページ辺りにありますが、眼についてはグラフが見にくくて、どうしようもないです。

かなり遅れています。だから、なおさら、確かに 3 時間で切っちゃっていいのかという問題はありますね。

〇〇〇 薬理試験というのは、この辺の測定時間というのが何かガイドラインみたいなも

ので決まっているとかそういうことはあるんですか。

〇〇〇 もともと、主な目的は急性的な影響なものですから、短いものが多い。これは非常にスタンダードな状態でありまして、今まで審議したものと比べても一般的ではないかと思います。

特にこの剤について何か必要があれば、個別に考えられるということではないでしょうか。

〇〇〇 そんな印象ですね。全般的なことからすると、私自身はそんなに違和感は覚えなかったものだから、言われてみてなるほどと思うところはあるんです。

〇〇〇 でも、御指摘はもっともだと思いますし、代謝の 21 ページの血中濃度の変化などを見ると、 $T_{max}$  で 8 時間ですから、確かに 3 時間で切ることの妥当性というのは難しいところになります。

〇〇〇 吸収は速い方ではないですね。速くて 8 時間です。普通は 2 時間か 1 時間半ぐらいです。

〇〇〇 8 時間よりずっと速くマックスになります。

〇〇〇 血中の濃度は、30 分から始まって、1 時間、2 時間、ずっと短いところを見て、ピークを取ってという話なんだけれども、臓器濃度のところは 8 時間からいきなり行ってしまっていたような気がするんです。だから、その辺りも、本当のことは見えないのかもしれないです。

〇〇〇 そうかもしれません。

〇〇〇 そこをカバーするような時間の取り方ですね。

〇〇〇 かといって、それをやり直せというわけにもいかない。

〇〇〇 やったところもやったところでしょう。これがやっているんですか。

〇〇〇 これは、〇〇 から出てきたように、あくまでも短い時間での毒性を見るということだと考えれば、別の毒性試験の中のプロトコールで担保されるということであれば、それは仕方がないと思います。

〇〇〇 そう考えるしかないんでしょうね。

たまたま、今回の具合がいいことに、腎機能のところでは 6 時間まで見てもらっているものですから、ある程度、どうも尿細管の再吸収機能や、水代謝に関連するようなところで影響がありそうだという形で腎機能への影響が見えたといったことになるんですか。

呼吸・循環器系のところも、一番高用量ではあるけれども、心拍数が 3 時間後辺りで低下したというようなところが見えてきていると。

とりあえずは、だからといって、腎血流量とか、あるいは糸球体ろ過量がどうだったとか、吸収量がどうだったと、そんな細かいところまでわかるような話には行っていないわけで、しょうがないんです。

。。。 こういう試験というものはヒトに対する影響を調べるために一番センシティブな動物を用いて、薬物動態から考えて一番出やすいところを使って、適切な動物を使って、それでしなさいということが常識でありますから、一応、そのくらいのことを聞いて、注意を促してもいいのではないかと考えています。

。。。 原則はこうですという話のところで、一般薬理試験というのも、一応、NOAELなり ADI を決める上で、毒性試験では担保し切れないようなところを作用機序に関連するような情報が入るかもしれないからということで、本調査会でも評価している試験ですので、より意義がはっきりするような方向で、今後、改善されるようなことがあればよいと思っております。

これ以上のことを何か、当面、要求できるわけではないので、こういう意見があったということを申請者の側にもよく考えていただきたいと思っております。

それでよろしゅうございますか。

。。。 はい。結構です。

。。。 そうしますと、毒性の方に移らせていただきますが、急性毒性のところから遂次お願いいたします。

。。。 それでは「9 . 急性毒性試験」から御説明します。たたき台案の 20 ページからです。

急性毒性試験は、SD ラットを用いて、表 15 にありますように、経口、経皮、吸入が行われております。

いずれも、この親化合物の場合は最高用量まで死亡動物はないということです。ただ、症状としては、幾つかの試験で出ているということが 7 行から 12 行までに記載されております。

また、代謝物の M1 と M2 について、急性毒性試験が行われておりまして、これについては表 16 に記載されております。

経口で、M1 のみが LD<sub>50</sub> 値が出ております。雄で 2000 mg/kg 体重、雌で 500 mg/kg 体重となっております。

症状は、この 2 つの代謝物では、いずれも出ております。これも表 16 に記載されているとおりです。

〇〇〇 どうでしょうか。急性神経毒性までやってください。

〇〇〇 そういたしますと、急性神経毒性試験がSDラットで行われております。症状といたしましては、最高用量の雌雄で体温低下が認められたので、その下の用量を取って、無毒性量は雌雄とも100 mg/kg 体重ということになっております。

〇〇〇 影響量その他は問題ないとして、体温低下について、〇〇、前のときの薬理試験のところとの関連も含めて、ちょっと説明していただけますか。

〇〇〇 前のページにも書いたと思うんですけども、3時間の薬理試験では体温低下が見られなくて、6時間の急性神経毒性試験で体温低下が認められたということで、そのことについてどういうことが考えられるか。

やはり、薬理試験が6時間ならば、もしかしたら見られた可能性はあるのではないかなと思うんですけども、3時間なので、そこら辺はどう考えていいのかということを特に考察していただきたいと思います。

〇〇〇 若干、先ほどの薬理試験のところでも〇〇からもクレームがついていたわけですが、それらを取り入れて、急性神経毒性で2000 mg/kg 体重で体温低下があったことについて、これはどうしてなのか。その機序について考察してもらうとともに、薬理試験では体温に触れていなかったことについて併せて考察してくださいという話でいいんですね。

〇〇〇 もう一つあるんですけども、同じ急性神経毒性の試験で、毒性の13ページを見ると、投与量の設定根拠という項目がありまして、ここでは雌雄各3匹ですけども、2000 mg/kg 体重で1回強制投与しています。

その結果、この投与量設定根拠試験では、2000 mg/kg 体重の投与量で背湾姿勢、眼瞼閉鎖つまり閉眼ということですか、振戦、活動性及び後肢立ちの現象等が見られております。更に、もう一回、同様の試験をした結果では、やはり雄で同じような毒性が見られております。

2000 mg/kg 体重以下の投与量でも、例えば500 mg/kg 体重あるいは50 mg/kg 体重でも活動性、後肢立ちの現象及び振戦が見られているわけですが、本試験ではそういう神経症状が全く出ておりません。

それから、先ほど一般薬理の方でもラットの一般状態の試験がありましたけれども、それでも神経毒性が見られておりません。その違いがどうしてあるのかということを申請者にお聞きしたいと思います。

〇〇〇 再現性がないと。予備試験と本試験との間で、当然、例えば本試験で選ばれた1

00 mg/kg 体重より低い 50 mg/kg 体重というのが予備試験で選ばれていて、行動的影響が見られていたのに、今回、本試験の方では出ていない。こういった点について、理由はなぜかというようなことを、とりあえず細かく聞くしかないですね。

。。。代謝物の M1 では、中枢神経に対する同様の影響が見られておりますので、この検体を投与しても、当然、そういうことが起こっても不思議ではないと思いますので、一応、どうしてかということについて伺いたいと思います。

。。。これは、データからは推測できるような点がないので、やはり聞くしかないですね。

ほかにはございませんか。

なければ、刺激性、感作性。

。。。申し上げます。たたき台案の 21 ページですが、ニュージーランドホワイトウサギを用いまして、皮膚及び眼の刺激性試験が行われております。

皮膚の刺激性はないのですが、眼につきましては 2 匹で眼瞼の発赤が認められまして、ただ、48 時間後には回復しているということから、軽度な刺激性ありという結論に至っています。

また、ハートレイ系のモルモットを用いまして感作試験が行われていますが、これについては影響はないという結果です。

以上です。

。。。これについては、特に問題はないと思います。

よろしければ、亜急性毒性の方に移りたいと思いますが、よろしいでしょうか。

。。。亜急性毒性試験が、ラット及びイヌで行われております。

まず、ラットですが、SD 系のラットを用いまして、亜急性毒性試験が行われております。投与量は、0、100、1400、20,000 ppm を混餌投与しております。

その毒性試験のまとめが表 18 に記載されております。

主な毒性といたしましては、1400 ppm 以上で、血液、生化学にも出ておりますが、肝臓、腎臓、副腎、骨、骨髓に毒性が結構多岐にわたっているのが特徴です。特に申し上げますと、症状といたしまして、最高用量群で被毛の汚れ、あるいは雌では生殖器周囲の汚れといった所見が認められております。ただ、行動については影響がないということです。

先ほどの腎臓に関することとしては、水の摂取量が雌で 4 週だけに上がっているのですが、それ以外の雄では認められておりません。

尿検査では、1400 ppm 以上の雌で尿量が増加したためだと思うんですが、比重の低下

といった所見が認められています。

腎毒性については、ほぼ雄だけに認められております。硝子滴変性、尿細管の単細胞壊死、あるいは再生性の変化と思われる好塩基化、あとは顆粒円柱といった腎毒性が認められております。

あまり認められない毒性として、骨の変化が、この亜急性毒性試験のみで認められております。これは雌雄ともに認められておりまして、雌では中用量の 1400 ppm でも認められておりますが、骨梁の過骨化、これは「関節」と書いてあるのですが、関節には骨の組織はないので、「関節」は取っていただいた方が正確かと思いますが、骨梁の過骨化が認められております。

あとは、骨髄の細胞減少といった変化がやはり最高用量群の雌雄で認められております。

これに関しまして、それぞれ専門委員からコメントが出ているようです。

。。。事務局からも、幾つか疑問点が出されると同時に、各専門委員から幾つかの疑問点が出されてきております。これは、一つずつ聞いていった方がいいような気がします。どれからやりましょうか。

まず、20,000 ppm 群の白血球の変化とか、MCV の減少とか、あるいはコレステロールの増加とか、これらを毒性所見と取るべきかどうかという話のところが腎比重量も含めてあるんですが、これらについては皆さん、意見が一致したということですか。毒性所見として取ると。

。。。ばらばらだと。

。。。一致していないんですか。ばらばらなんですか。どうなっているんでしょうか。

100 ppm の雄のコレステロールは、。。は影響ではないと。それから、。。は影響だ、増加は入れるべきだと。相当、ばらついてますね。

。。。コレステロールが一番ばらついてるところにつきましては、抄録の毒性の 23 ページに書かれております。

私は、この用量でほぼ一般の毒性がなかったものですから、毒性ではないのではないかと申し上げたんですけども、この辺りは恐らく、。。や。。の方が御専門なので。

。。。ちょっとずつ御意見を伺いましょう。

今、。。は、肝臓とかその他にあまり器質的な影響も見られていないようだから、無理に影響としなくてもいいのではないかとっているんですが、これは影響と入れるべきだというふうに言っておられる方、そちらについて、まず。

。。。体重が減少していて、全体的に栄養状態がそんなによくなっていないのに、コレ

ステロールが上がっている。それが用量依存性があって、119、130、223 と上がっていれば、これはほかのことを考えずに、ここの試験のこのデータとして統計的に有意差が出て、そのようになっているのであるから、影響があったと考えるというものだと思います。

〇〇〇 これは、どういう意味合いで悪影響である、健康被害につながるというようなことになるのですか。

〇〇〇 ここだけのデータでは、具体的な機序とかはわかりませんが、用量依存性を持って上がっていることと、例えばほかの、栄養状態がよくなったどうのこうので普通にトリグリセリドと一緒に上がって、軽微であるというような状況だったら別ですけれども、逆向きに出ていると思うので、むしろ。

〇〇〇 例えば、肝機能障害とかそういったようなことが考えられるかもしれないと。

〇〇〇 多分、そうです。あったとは言うべきだと思うんです。

〇〇〇 だから、これは用量相関から見て薬物の影響であるという点については多分そうだろうと。だけれども、それが悪影響かどうかについてはわからないものの、可能性を否定できないというのが〇〇の御意見ですね。

〇〇も似たような話ですか。

〇〇〇 基本的にそうですけれども、ただ、100 mg/kg 体重については119 %と軽度であるということで、背景データと比較して、その範囲内ならば、あえて毒性と取らなくてもいいと思います。

〇〇〇 しかし、これは決着がつかないですね。

ほかのところでもあるんですけれども、一応、その話はまだ決着がつかないけれども、どうも影響と見るか、あるいは悪影響と見るかというところで、ちょっと保留にさせておいてもらって、次のところの腎臓の話とか、その辺はどう考えますか。これについても御意見を伺わせていただきたいと思います。

まず、〇〇のところからですか。

〇〇〇 腎臓は一致しています。

〇〇〇 腎臓は、みんな一致していますか。

〇〇〇 先ほど申し上げそこなっただけなんですけれども、最高用量の20,000 ppmでは2例、脊髄の出血と、肝壊死で雄が2匹死亡しているものですから、Nが8となってしまうために、恐らく有意差がつかないということが出てきているのではないかと思います。

〇〇〇 だから、20,000 ppmの話は一応、統計的な問題はやるやらないのあれはあるけれども、とりあえず影響だねということになると、皆さん一致して、1400 ppm以上の雄

では影響だと見るということになるわけですか。

これは、また後で議論になるかもしれないと思っていたんだけど、抄録の毒の 23 ページ、クレアチニンとか尿素の動態のところがあって、雄の場合はクレアチニンが 1400 ppm から上がってきている。尿素も 20,000 ppm で上がる。雌も 13 週だけでも、クレアチニンが上がる。

ただ、クレアチニン尿素は、雌の場合は低用量では下がっているというようなややこしい話があって、腎機能障害を示唆しているデータのようにも見えるんだけど、形態ではわからないような話なのかもしれない。あるいは形態で見えているところが、今のようなどころにつながっていくのかというようなところもある。

どうでしょうか。ちょっと意見の一致しない点もあるので、恐らく腎毒性に関しては、そのほかのところでも若干関連のある部分が、ラットの 1 年とかそういったようなところでも出てくると思いますから、それらと併せてコメントを考えますか。

。。。腎毒性につきましては、。。。が腎の比重量は不必要ということなんですけれども、比重量ですので、入れるということではいかがでしょうか。

。。。それをやったとしても、まだここで議論になっていない骨の問題とか、比重量の問題とか、副腎の問題とか、あるいは血球系の変化の問題とかがあって、いろいろややこしいことがたくさんあるではないですか。それらを総合して考えると、。。。から肝臓、腎臓、副腎、骨で見られた変化について、その機序について考察するという漠然とした話が出てきているんですけれども、先ほどの代謝の方の話も含めて、何かサジェスティブなところがあるんです。だから、その辺りをもうちょっと何か答えやすいような形にできればいいけれども、できなければそのまま出すと。

いずれにしても、これがどこの用量までの、どの変化が毒性影響なのかというのが、現時点での議論では決着つけにくいでしょう。これはこうだと思ってもいいけども、さっきのコレステロールの話にしても、100 ppm のところの変化をどうするかというのはわからないですね。機序がわかって、これはやはりこういう影響なんだということになれば、100 ppm のところは影響があると取ってしまえば、そうすると、これは NOAEL が決められないんだけど、そういうところもあるから、もうちょっとはっきり了解させてというふうに全体として言わないと、私たちは判断がつかないような気もするんです。

どうぞ。

。。。私はこの程度の試験といいますか、スクリーニングに近いものから厳密にメカニズムとかそういったものを追うのはかなり難しいだろうと思っています。ただ、用量依

存性をもって、測定系にこういう、特にコンカレントなコントロールが一番大切。それに対して差が出たものについては、ほかにそれを否定する正当な根拠がない限りは影響であって、それは安全な側で見れば、毒性であると考えてのが普通だろうと思うので、そうだと思うがどうだと聞いて、そうでないという根拠を向こうから出してもらって納得できれば、それを変えるという方が正しいのではないかと思います。

。。。 いずれにしても、聞き方は問題があるかもしれないけれども、角が立たない言い方をすれば、今のような形で、我々の見解としてはどうも用量相関が認められるし、毒性というふうに取り組んでも、これについて異論があればという話でコメントを出すと、。。。までの話のところ、出てきているいろんな変化のところすべてについて聞くという話になりますから、。。。の追加要求をモディファイして聞かざるを得ないということになりますか。ここでは、とにかく決着はつかないと。

どうぞ。

。。。 たたき台の 24 ページの。。。からの追加要求事項で、本剤の分布からは一致しないところがありますが、骨についてはそんなに分布は高くないんですが、前の 3 つ、肝、腎、副腎については結構分布は高いですね。それで、代の 101 の代謝マップを見てみますと、原体から右の方に行く経路なんですけれども、M3、M14 です。M3 はともかく、M14 のようにカテコールなどが出てくるというのは、途中、エポキサイドを介しているかもしれないし、単なる水酸化かもしれないし、結構なリアクティブ・インターメディエートが出ている可能性があると思うんです。ですから、そのことを申請者に聞くコメントに入れるか入れないかは別として、恐縮なんですけど、今日は早期退席させていただきますので、ちょっと指摘をさせていただきたいと思っております。

。。。 確かに、重要な話です。

。。。 前々回に、OH が入るのは、途中にインターメディエートでエポキサイドを。

。。。 ちょっと気になると思いましたので。

。。。 一つ、そういう可能性について、どう聞くんですか。

。。。 これらの代謝物の影響として考えられる病理所見。何かうまい言葉はないですか。

簡単に言ってしまうと、バインディングみたいなことかなと思うんですけれども、あるいは何がいいですか。

。。。 なかなか聞きにくい話ですね。

事務局、何か。

。。。 では、後で原案をつくって、確認的にはそのまま M14、M16 辺りの生成に当た

り、エポキサイドなどの活性代謝物の可能性いかんと。それに付随する毒性いかんぐらゐの内容で案をつくってみます。

〇〇〇 それで一応、とりあえず聞いておくという形にはしておいて、意味合いとしては毒性との関連について何かサジェスティブなことが出てくればいいけれども。

〇〇〇 出てくれば一番いいと思います。

〇〇〇 特に、何か出すものがあればあれですけれども、そう簡単につながるんでしょうか。

〇〇〇 そう簡単にはつながらないんです。例えば、これがバインディングがあって、ラジオ・アクティビティーが相当長期間残るとかそういう証拠がないと、なかなか難しいものがありますけれども、結構、時間依存的に排出されてはいたので、このデータからでは考察は難しいとは思いますが、一つのコメントとして参考にさせていただければ。

〇〇〇 どなたに聞けばいいのでしょうか。〇〇に聞けば、一番経験があるのかなと思ってあれしていたんですけれども、骨の骨梁過骨化という表現がなかなかぴんとこなくて、これはどういう。

〇〇〇 ありますね。器質変化としては骨の厚みが増していると。

〇〇〇 これはそうです。例えば、エストロジェンの影響でも過骨化が起こります。

〇〇〇 そうすると、例えばハイパーパラサイロイディズムみたいな状況で、上皮小体機能亢進症みたいな形で、あれはどちらかという骨軟症みたいな形になっているでしょう。そういうのとは違う形の話なんですね。

そうすると、そこには、例えば腎臓の機能との関連などというのは何かあるんですか。

〇〇〇 腎臓に強い障害が起こって、二次的に上皮小体の機能亢進が起こるとしたら、逆に骨が融解して、ほかの臓器に種々の程度の石灰沈着が起こってくるという状態になりますから、それとは違う状態です。この場合、カルシウムあるいはリンの状態とはあまり関係なく起こっているような感じがするんです。ですから、確かにメカニズムはよくわかりません。ただ、どの程度の過骨化なのか、私は写真を見ていないので、良く分かりません。

いずれにしても、どうしてこういう過骨化が起こるかが非常に興味あるところでもあるし、何らかのコメントは必要だと思います。

〇〇〇 だから、その意味では比較的、〇〇の言っている機序について考察せよというのは素直なあれなんですね。

今の代謝の方から出てきた問題と併せて、聞き方は先ほどの〇〇のサジェスチョンに基

づいて直すとして、この部分はコメントをいただかないと評価ができない。 イヌの亜急性の方に移ってよろしいでしょうか。

〇〇〇 たたき台 24 ページ、イヌの亜急性毒性試験がビーグル犬を用いて行われています。投与量は、0、5、70、200 mg/kg 体重/ 日を 1 % の CMC で強制経口しております。

その認められた変化というのが、表 19 に書かれておりますが、あまり大きな変化は認められておりません。肝臓重量及び比重量の増加が最高用量群で認められていることから、その下の 70 mg/kg 体重/ 日群が無毒性量ということになっております。

〇〇〇 これについては、〇〇からコメントが出ているんですが、説明していただけますか。

〇〇〇 1 つは、字句のことで、組織の表で「Liver」のところが「Liver」と「Liver ORO」と書いてあるので、ORO の意味を聞きたかったんです。

〇〇〇 オイルレッド O ではないんですか。

脂肪でしょう。脂肪染色をしたということではないんですか。

〇〇〇 そうかもしれないですね。ORO のところに、脂質の蓄積が 1000 mg/kg 群のところの雄 4 例中 2 例に見られていますけれども、それを影響としなかった理由についても聞きたいと思いました。

〇〇〇 私は、この資料の表自体が手元にないので、なかなかイメージが湧かないんですが、どういうことですか。

〇〇〇 1 つは、肝臓と「Liver ORO」のところで分けて項目を、これはオイルレッド染色だったということで、あと、脂質が 4 例中 2 例にあるというところを影響としていないんです。

〇〇〇 だったら、単純にこの「Liver」というのはこっちで、リンパ球の浸潤。それと、こっちの染色で脂肪滴が見つかったという話については、何か病理の先生方の間で議論ができますか。

〇〇〇 見てみないとわかりません。

これは、脂肪に関係しているんですね。

〇〇〇 だから、これはオイルレッド O で。

〇〇〇 オイルレッド O で染色したということでしょうか。

リピッドだから、やはり脂肪染色ということだと思います。

〇〇〇 どの程度あったかですね。

〇〇〇 基本的には、もうちょっと具体的な記載がないと判断はできないということです。非常にレッド O を、ポジティブな脂肪滴が物すごく多く出てしまっていてなのか、それとも。

〇〇〇 ただ、1 年で同じ用量で認められていないんです。ですから、イヌは肝臓すべてを切り出しているわけではありません。一部ですから、そういうことはあるのかなと思うのですが、2 例出ているので、投与との関連は本当になかったかどうか、その程度はどうかというのを聞いておくのは、1 年でも肝臓の腫大が認められますからいいのかもしれません。

〇〇〇 とりあえず、聞いてみないとわからない。このデータからだけでははっきりしないから、聞くしかないということですね。

〇〇〇 聞く必要はないと思います。肝臓の件ですが、オイルレッド O の ORO で、特に 4 例中 2 例出ているということだけはわかっていますので。

〇〇〇 聞いてもどうなるものでもないかもしれませんね。

先ほど言われたように、もっと長期になった場合に、それが認められていないしというようなこともあるから、あまり神経質にならなくてもよさそうだと。

〇〇、それで納得していただけますか。それであれば、聞かなくても良いかと思ってはいるんですが。

〇〇〇 それは、毒性と取らないということですか。

〇〇〇 脂肪沈着が、こちらには肝臓の ORO の後に脂肪沈着ということが書いてありますので、それでこちらの方の評価では 4 例中 2 例で、有意差がないから影響とは取らないと。それも脂肪沈着も非常にスライトと書いてありましたので、大きな問題はないと思います。

〇〇〇 一応、認識もされているようだし、程度の問題もあるしというようなことで、これは記載があるから、これでよからうということで、除かさせていただきます。そうしますと、ここでは NOAEL は 70 mg/kg 体重/日という話になります。

90 日の亜急性神経毒性試験のところを。

〇〇〇 SD ラットを用いまして、0、200、1400、10,000 ppm の混餌投与で行われております。

神経毒性に関わるようなところは、特に認められておりません。神経系にも異常は認められておりません。

表 21 に、毒性所見が書かれておりますが、これは先ほど申し上げました亜急性毒性試

験とほぼ同じ内容になっております。

以上です。

。。。 神経毒性は特にはない。それで、一般毒性的な問題として見れば、再現しているという形で、特に問題なさそうだと。

よろしければ、慢性毒性、発がん性の方に行きたいと思いますが、まず最初、イヌの 1 年慢性毒性。

。。。 ビーグル犬を用いまして、1 年間の慢性毒性試験が 0、70、300、1000 mg/kg 体重/日の強制経口投与で行われております。

最高用量で、雄で体重増加抑制、雌でコレステロールが増加しているという、あまり大きな変化はないのですが、そういうことを毒性所見ととらえて、無毒性量をその下の 300 mg/kg 体重/日としております。

ただ、先ほど申し上げましたように、肝臓の腫大といったマクロの所見はあります。ただ、臓器重量は変化は出ておりません。付け加えることとしては、そのぐらいかと思えます。

。。。 これは、たたき台のところに、。。。からの肝腫大についての話が乗っかっているんですが、これは最終的には消して構わないという話になるんですか。それとも、どういうふうに。

これは、上の書き方で、肝腫大が認められたけれども、肉眼的変化に対する病理的变化が認められなかったと書いているので、それをある意味で解説してはいるんだけど、書くまでもないことですね。

。。。 ただ、実を申しますと、顕微鏡をのぞいていても明らかに肝細胞が腫れているというのがわかるのは、重量が変化する量よりも高い用量でなければ認められないという、眼というのは主観的なものですから、そういうことがありますので、必ずしもミクロでなかったからといって毒性とは取らないというのが、5 例中 3 例に肝臓腫大が認められているのは、私は取りたいかなと思います。イヌですから、重量もかなりばらつきますので。

。。。 比重量も、有意差はつかないんですけども、増加傾向を示しておりますので、顕微鏡学的にははっきりわからないということですが、多分、何らかの影響は出ているんだろうと想像されます。

。。。 今の 300 mg/kg 体重/日の話ですね。それを影響と取ると。

。。。 だから、1000 mg/kg 体重/日ですから、別に NOAEL には影響しないと。

。。。 そういう意味ですね。

。。。ですから、1000 mg/kg 体重/ 日で体重の増加抑制が既にありますから、NOAEL は 300 mg/kg 体重/ 日になりますけれども、1000 mg/kg 体重/ 日のところで肝臓の腫大を入れるかどうかということだけです。

。。。わかりました。そうすると、とりあえず 1000 mg/kg 体重/ 日のところの話は肝臓の腫大が入っていたとしても、そう大きな問題ではないと。

とすると、とりあえず NOAEL は 300 mg/kg 体重/ 日で問題はないということですね。  
ラットの 1 年間慢毒 / 発がん併合試験。

。。。SD ラットを用いまして、慢性毒性発がん性試験が 0、50、200、750、2500 ppm の混餌投与で行われております。亜急性毒性よりも低い用量が最高用量です。

認められました影響につきましては、表 24 にまとめられております。

認められている変化は、亜急性毒性とある意味では同じような変化ですが、骨には最高容量がかなり低くなっている関係かもしれませんが、認められておりません。

発がん性につきましては、腫瘍として増えているのは、たしかなかったと思うのですが、ただ、ろ胞上皮の過形成が 2500 ppm の雄で有意に増加しております。

ちなみに、腺腫の発生は雄で 3 例あります。ですから、過形成と腺腫を足しますと 10 例ということになりますが、明らかな腫瘍性病変の発生というのは甲状腺が問題になるぐらいで、ほかには腫瘍としてはありません。

ただ、肝臓の変異巢が、クリアーエオジノフィリックにつきまして雌雄ともに増加しております。

慢性毒性 / 発がん性試験は、以上です。

。。。御追加等々ございましたら。

事務局からも、結構いろんな質問が出てきているんですけども、グルコースに関しての話が 50 ppm 以上で認められているんだけどもという話なんです、意見が割れているようです。

これについては、専門委員間で議論をしていただきたいと思うのですが、毒性としなくてもいいというのは関連所見がないからということで。。から出てきている。

それから、これらグルコースの増加は影響と取るべきだという話が。。から出てきている。

。。。も、やはり影響ではないかと。休薬して回復性がないから、偶発ではないだろうと。これを毒性としないなら、逆に説明してくれという話ですね。

それで、50 ppm からということになると、これもまた NOAEL が決められない話にな

ってしまうので、やばいねということなんです。

。。。 グルコースは、先ほどの 90 日試験ではたしか下がっているんですね。それで、1 年間の毒性試験では逆に増加しているんです。

90 日試験でも用量相関性があったんですけれども、この 1 年間の慢性毒性でも、今度は増加の方で用量相関性が出ているので、非常に困るんですけれども、ただ、言えることは、こういうグルコースの増加というのは必ずしも組織変化を伴っていない場合もあると思います。例えば、膵臓の機能の異常だけでも起こってきますので、組織の変化がなくてもこういう変化が起こりますので、こういうような用量相関性があった場合には、やはり影響と取った方がいいのではないかと、原則的には思います。

ただ、90 日で下がり、今度、長期になると増加するというのが本当にあり得るのかどうか、その辺がわかりませんので、申請者にこの辺のことは聞いたらいかがでしょうか。

。。。 同じような形で聞いてみようと。もし、議論をするとすれば、血糖の上昇ということであれば、膵臓がどうなっていたか、あるいは副腎のところのクッシングみたいなものを想像するかというようなところとか、いろんなことがないわけではない。

あるいは腎臓との関係で、何か物が見えるかというようなところなんですけど、いずれにしても、この血糖に関しては、今の状況からすると用量相関もあるし、毒性と取らざるを得ないのだけれども、申請者の方に見解やいかんという形で聞くしかない。

どうぞ。

。。。 質問のつくり方のための参考 2 です。。。。からの要請で表をつくっています。次のページに表を経時的に置いています。表に星は付いていないんですけれども、13 週も入っていて落ちているんです。

見ると、終わりの方で対照が大きく落ちていくんです。それで星が大量に付いてしまうという現象なんですけれども、この対照群の動きというのは普通考えられるような動きなんでしょうか。

。。。 ちょっとわかりませんが、ばらつきを見るとそれほどないので、データそのものにおかしいところはないと思うのと、あと、背景データというか、どれくらいのところに大体あるものなのかを確認して考えたらいいのではないかと思います。

。。。 もうこういう実験から離れたので、きっちりした何週でどのくらいというデータは覚えていないんですが、考えられるのは 104 週でほとんど老齢になっていますから、ある程度下がってもいいかなとは思いますが。

それから、単にこのコントロールだけでなく、回復期は違う群を取っているんですけれ

ども、そこでも同じような現象が起こっていますので、たまたま、その対照がおかしかったというのではないというように思っています。

。。。 mmol 表示なので、ちょっとぴんとこないところもあるんだけど、いずれにしても、104 週辺りに向かって対照群で糖が下がるというようなことがあっても不思議はないだろうと。

それから、その他全般的なことを見た場合に、投薬群で血糖が高いという傾向はもっと前のところから明らかでもあるので、影響には間違いはないだろうというような趣旨だと思うんですが、そういうことですね。

。。。 もう一つ、たまたまそれで選んだコンカレントのコントロールが低い値を示したために高くなっているかということは見なければいけないんですが、もしその場合だったら、52 週は群を別に取り替えているんです。そこでも同じ傾向があるので、このデータから見ると信用できる。

それから、。。。もおっしゃったように、ばらつきはある程度あるけれども、異常なデータのように感じられない。やはり影響ではないかという感じはします。

。。。 そうすると、グルコースについては、とにかく今言ったような話からすると、影響がかなり疑われるので、これについて見解をとということにしたいと思います。

そのほかのところで、腎重量の話、雌 200 ppm の体重減少の話、これらについても一応聞いておくべき部分があるのかもしれませんが。

ほかに、前立腺の細胞萎縮、あるいは甲状腺の過形成の機序。これは、今、説明の中でも若干出てまいりました。

それから、肝臓の好酸性への変異巣増加のこと。

カルシウムとカリウムの増加は影響と取らなくてよいのか。

これらはみんな、いずれも素直に、それぞれの項目について影響ではないと考える理由をというような形で聞くしかないですね。

ほかに、ここのところでは聞いておかなければならないようなことがございますでしょうか。

なさそうですね。では、18 か月のマウスの試験に。

。。。 では、申し上げます。たたき台 29 ページ、18 か月のマウスの発がん性試験が C57BL/6 マウスを用いて行われています。投与量は 0、50、400、3200 ppm です。

その結果が表 26 にまとめられております。

影響は、上の 2 つの用量で、雌雄ともに認められております。

主に見られた臓器といたしましては、肝臓がターゲットのようです。そのほか、重量で申し上げますと、腎臓、副腎なども上がっておりますが、恐らく一番メインは肝臓だと思われる。

それに関わり、重量を上げているものとして、肝細胞の肥大が雌雄ともに 400 ppm 以上で認められております。

腫瘍性変化といたしましては、肝細胞腺腫が 78 週の雌雄で上がっております。肝がんは上がっていないようですが、増殖性の変化としましては変異巢のうち好酸性の変異巢が上がっております。

あと、付け加えるいたしますと、この C57BL というのは肝腫瘍の嫌発系ですので、あまりほかの BCF1 や ICR に比べて肝臓の腫瘍は出にくい系統で肝臓の腫瘍が出ております。マウスの発がん性については、以上です。

。。。 そのほかにも、病理関係、毒性関係の先生方で付け加える点等々ございましたら御指摘いただきたいと思います。

。。。

。。。 「追加要求事項 9」の話ですけれども、抄録の 85 ページの病理の表で、全動物の肺の血管腫瘍、リンパ球腫瘍が雌で、質問は雄となっておりますけれども、雌です。雌で 50、400、3200 ppm で、それぞれ有意に用量相関性を一応持って増加しているので、それを毒性としない理由について質問を求めました。

。。。 そうですね。これもやはり理由といたしますが、いろいろよくわからないところがあるし、毒性としない理由はなぜだと聞くのは一番本当かもしれませんが。これは聞くことにしましょう。

どうぞ。

。。。 お聞きになってもいいのかもしれませんが、単核細胞浸潤は一般的に何らかの感染症があった場合、かなり遅くまで残る所見だということなので、そうしますと 50 ppm から上がっていますね。ですから、むしろ炎症との関わりはどうだったかとかそういうことも絡めて、もしコメントをしていただくなというところ。

あと、今、見過ごしていたのですが、毒性の 86 ページに精細管の変性と、あとは卵巣の無黄体という所見が最高用量群の雄雌で有意差を持って増えているので、マウスの試験はこれだけですから、ひょっとしたら生殖系でどうだったかということに含めてコメントをいただけたらということを追加したいと思います。

。。。 雄の精巣精細管の変性と、雌の無黄体、生殖性への影響があるのではないかと

うのも聞きたいと。

前立腺のところは、だれか何か言っていましたか。

。。。 マウスは言っていない。

。。。 これはよくあることだから、いいんですか。コントロールと比べての話からすると、このくらいは確率論的な話からすると、有意差はあるけれども、許してしまうんですね。

これは、検査例数が雌のところではっきりしない、抄録の 78 ページと 89 ページで不整合があるというので、これは指摘して、どうなっているのかというのを聞くしかないと思います。

全般的には、恐らく後で、発がんとの関係で代謝のところの実験などがきつとどこかで出てくるんだと思うんですけども、そのときの話にしますか。それとも、先に、この評価書の 36 ページに「15. その他の試験 - 肝薬物代謝酵素誘導試験」というのがあるんですが、そこに飛んでしまいませんか。順番でやっていったいいですね。

それでは、お待たせいたしました。生殖発生のところ。

。。。 生殖発生毒性、2 世代繁殖試験は、表 29。所見の前に毒性と言う言葉が要るのだと思います。親動物では 2000 ppm で影響が見られたので、無毒性量が 500 ppm、児については 2000 ppm で影響が見られたので、無毒性量が 500 ppm となっています。

繁殖への影響は見られておりません。

事務局より、親動物の 500 ppm の甲状腺重量増加、比重量増加、それから肝臓の比重量増加が毒性試験所見ではないかというコメントが出されています。私は甲状腺については F1 には見られていないということと、それから、肝臓の比重量は 108 %、8 % 増なので、毒性所見としなかったのですが、。。は毒性所見ではないかという御意見になっております。

。。。 どうしますか。病理の方々にここで見られている甲状腺あるいは肝臓のところの所見が毒性、健康上悪影響であるというふうに取りなければならないのかどうかというようなことをちょっとお伺いしたいと思うんですが、その辺は。

。。。 同じような用量が、750 ppm を長期に投与すると、雄では臓器重量が 750 ppm では上がっているんですが、これは 500 ppm ですね。でも、肝臓については、8 % なんですけれども、関連と考えてもよいのではないかというように思いますが。

。。。 。。、特に、これはやはり毒性と取らないとまずいというところはどういう根拠ですか。

〇〇〇 私は、こういう状況で、絶対重量と相対重量ともに、20%も上がっているという状況をそのまま何もないとほうっておけるのかなと思ったんです。

違いますか、そうですね。

〇〇〇 そうです。中用量と高用量で上がっているので、毒性所見とするというのが〇〇の御意見だと思います。

〇〇〇 ですから、甲状腺のところの500のところ。

〇〇〇 絶対重量で20%、比重量で20%上がっています。

〇〇〇 ですから、体重の変化とか、そういうものに関わって比重量だけが動くとか、関連性がないというなら別ですけども、数値としても20%で用量依存性があるって、両方とも動いているというときに、私は取ってちゃんと聞くべきだと思っています。

〇〇〇 これも、やはり毒性所見としない理由は何か聞く方が早いかな。

〇〇〇 もう聞くまでもなく、私もやはり毒性と取るべきだと思います。

〇〇〇 それがわからないんですよ。一般毒性との関連で、確かに同じ影響が見られてきていたもののところに影響が出てきているから、影響であるのはたしかなんですけれども、これが何か非常に極端な健康影響を及ぼしているかということ、繁殖成績とか、そういうところに影響はないので、健康被害があるようなことにはあまりならないんです。

〇〇〇 私も毒性所見にしないということに、固執する気持ちも何もありませんので、お二方の先生のご意見の通りで結構だと思います。

〇〇〇 そうすると、聞くまでもなくて、これが500のところでは影響がありますということにして、1つ下げて。

〇〇〇 親のNOAELが下がるということになります。ということは、親のNOAELが100ppmになります。

〇〇〇 それで、子どもの方はそのまま500ですね。別に面倒くさがらずに、私たちが面倒くさいわけではないから、聞くなら聞いてもらって構いません。

〇〇〇 私も先生と基本的には同じ考えですけども、申請者が500は違うと、軽微だと言っているんですから、我々はそう思うんだけども、そうではない理由はどうかと聞いた方がいいんじゃないかと思います。

〇〇〇 とりあえず、申請者の意見を尊重して、聞いてあげましょうか。

〇〇〇 その方がいいですね。

〇〇〇 それでは、恐らく影響と見ても悪くないという話だったんですが、これも一応毒性としていない理由を聞くという形で、甲状腺の変化のところ。

肝臓の比重量の増加は、比重量だけだからいいですね。

〇〇〇 しかも小さいので。

〇〇〇 それでは、甲状腺のところについてという話にしたいと思います。

発生毒性試験、催奇形性、ラット。

〇〇〇 ラットの催奇形性については、投与量の振り方に非常に幅があって、5、60、700 という投与量になっておりまして、700 mg/kg 体重/日のところで母体重の増加抑制、胎児につきましては胎児体重が低いということと、頭臀長の短縮、胎盤重量の低下等の影響が見られております。

同じく、700 mg/kg 体重/日投与で骨格に異常。申請者の表現では、マイナーディフェクトという表現をしております。恐らく奇形にとってもいいのだろうと思います。異常の頻度と化骨遅延がみられています。胎児の外表及び内臓には異常は見られておりません。

これらの結果から、母体の NOAEL が 60 mg/kg 体重/日。胎児の NOAEL も、60 mg/kg 体重/日となります。催奇形性につきましては、母体毒性の発現する 700 mg/kg 体重/日で催奇形性が発現するという結果になると思います。

〇〇〇 マイナーディフェクト、これを奇形と見るのは問題はないんですね。

〇〇〇 問題はないと思います。それで、マイナーディフェクトのところを見ますと、癒合とか欠如という表現が出てきますので、これは通常奇形としてとらえると思います。

〇〇〇 変異としてとらえるよりは。

〇〇〇 奇形としてとらえた方が普通だと思います。

〇〇〇 素人として考えると、化骨遅延などの率の増加が、5 mg 以上、すべての投与群で結構高いんですが、これについては、特に問題はないと。

〇〇〇 それは、背景データが付いていまして、一番高い投与量でしか背景データから外れないということですので、影響ではないと判断してよろしかろうと思います。

〇〇〇 そういうことだそうです。そうすると、母体に毒性が得られるような高用量で催奇形性が発現するという結論になります。それで、NOAEL も決まるという話ですね。

御意見がなければ、ウサギの発生毒性試験に移ります。

〇〇〇 ウサギの発生毒性は、5、20、60 mg/kg 体重/日で行われておりまして、60 mg/kg 体重/日では、母体の死亡、23 例中 15 例で早産が観察されております。体重増加抑制、摂餌量減少等が見られております。

胎児につきましても、60 mg/kg 体重/日で、体重の低値、頭臀長の低値が見られております。外表、内臓及び骨格所見には異常は見られておりません。

NOAEL が、母体及び胎児について 20 mg/kg 体重/ 日となりまして、催奇形性は認められないという結果になります。

以上です。

。。。 一般には、ラット、マウスよりウサギの方が催奇形性に関して感受性が高いような場合もあるんですが、今回ののは逆で、ラットでは出たけれども、ウサギでは出なかったと。量が違いますね。けたが違ってきますね。

。。。 ウサギは死んでしまいますからね。

。。。 死ぬというところからして、ウサギの方が感受性高いわけですね。そうすると、あまり矛盾はない。これでよいかということですね。

どなたか、もし御意見があれば。なければ、遺伝毒性の方に移ります。

。。。 遺伝毒性の方は、標準的な試験がされておりまして、原体の復帰突然変異試験、*in vitro*での染色体異常試験、*in vivo*での小核試験、不定期 DNA 合成試験が行われておりまして、いずれも方法、結果ともに問題がございません、陰性と考えられますので、この原体には遺伝毒性はないものと考えられます。

なお、代謝物としての M2 と M1 についても、微生物を用いる復帰突然変異試験が行われておりまして、こちらについても遺伝毒性を示すようなデータは見当たりません。

以上です。何か付け加えることがありますか。

。。。 細かなことなんですけれども、表 30 と表 31 の中に参照という番号がありますけれども、本文中の方の番号が正確なのでそれに合わせて直しておいてください。

抄録で、先ほど訂正というのがあったので、こちらの方も一緒に訂正しておいてほしいと思います。毒性の 134 ページ、135 ページのところの表ですけれども、菌株が TA98 というのが上の方に書いてあります。これはフレームシフト型の方のコラムに入れていただいて、一番右側の WP2uvrA というのは逆に塩基対置換型の方に入れておいてほしいと思います。

137 ページに行きまして、同じことですが、TA98 をフレームシフト。それから、TA102 というのがありますが、これを塩基対置換型の方に入れておいてください。

試験内容については、問題ないと思います。

。。。 ありがとうございます。基本的には、遺伝毒性試験は陰性だということになります。

どうぞ。

。。。 ちょっと教えてください。これは殺菌剤で、使っている量が実際の有効濃度がか

なり低いところで効いていますが、1 つのプレートに 5 mg やったときに、本当に評価できるような状態だったのでしょうか。

〇〇〇 特に特記事項がなかったので、評価できていると思います。キリングが非常に強いような場合には、その旨の記載を普通 Ames 試験のときにははすることになっておりますので、それがされてないということと、あと復帰変異コロニー数が特に異常な値を示していないということから、このサルモネラの菌についてはそれほど強いキリングはなかったのではないかと考えます。

〇〇〇 今、よくわからなかったんだけれども、5 mg ですか。

〇〇〇 5 mg ですけども、こっちがヘクターで 200g のパーヘクターぐらいで効いているんですね。それで殺菌作用を持っているものですから、こんな小さなプレートに 5 mg まいて何もなければ出てこないと思って聞いたんです。

〇〇〇 多分対象となっている菌が違いますよ。

〇〇〇 少なくとも、サルモネラ菌、大腸菌については、そういった殺菌作用が見られないということです。

〇〇〇 そうですか。わかりました。どうもありがとうございました。

〇〇〇 これで、がんとの関係のところ、あとでまた次の酵素誘導試験との関連等等で出てくるんだと思います。その他の試験のところ、肝臓の薬物代謝酵素の試験がありますから、これをちょっと説明していただきたいと思います。

〇〇〇 申し上げます。評価書たたき台 36 ページ、肝薬物代謝酵素誘導試験が C57BL、これ肝の発がん性試験で用いた系統ですが、それで行われております。

用量は、肝腺腫が増えた 3200 ppm です。

その結果のまとめが、表 33 に記載されております。おおまかなところは、発がん性試験と同じなのですが、更に追加した項目といたしましては、増殖活性、あるいはアポトーシスを数えておりまして、BrdU 陽性の細胞及び BrdU の陽性細胞数も雌雄とも増加しております。これは雌だけしか用いられておりませんが、アポトーシスの細胞も増えております。問題の薬物代謝酵素なのですが、中間には出ていないのですが、最終のみで総チトクローム P-450、BROD、EROD、PROD、それとラウリン酸水酸化酵素が減少しております。

これらの結果から、薬物代謝の酵素が誘導されるということがわかったと思います。あと増殖活性も上がるということがわかったと思います。ただ、フェノバルビタールを陽性には持って来ていないので、ここでフェノバルビタールということをあえて書く必要があ

るのかなと思いましたので、このような書き方をしましたが、私は専門ではないので、これでいいかどうかを伺いたいと思いました。

。。。 ただ、EROD とかは、あれは大体 450 の。AHH 活性でよく言うじゃないですか。あれが一般論で言うと大体 448 です。要するに、ベンゼン環で水酸基が入る方が、大体 448 の、それを言っているんだと思います。

。。。 それはそれでいいんです。ですから、CYP のサブタイプを測定するという形ではなくて、酵素活性ではかってくるということで、薬物代謝酵素自体は誘導されますよということ自体はわかっている。

恐らくは、このマウスの系統の雌で肝細胞腺腫が増えたので、そのところの理由の一環として、薬物代謝酵素誘導試験をやったんだと。雌だけでやったと。雄の肝臓のところを一部、腺腫が増えたり、重量が大きくなったりいろいろしているので、本当はどうかというのはわからない。

そのほか、ラットやイヌ等々での肝臓の変化のところが似たようなものなんだろうというふうにはなるんだけれども、どうしますか。

遺伝毒性の方では、とりあえず通常やる試験のところは、皆陰性だということになっていて、マウスも C57BL では普通あまり肝臓の腫瘍性変化はないんだけれども、これは結構高いところで出ました。そのところは、この変化からすると、恐らくイニシエーションの話のところではなくて、プロモーションの話で出てくるんだろうということなんだけれども、そこははっきり書いてないんですね。その辺は、どういうふうにすればいいですか。

。。。 これは、何も発がんに関する考察がされてないですね。ですから、少なくともそれはしてもらわないといけないと思います。

それから、これがフェノバルタイプかどうかということですがけれども、酵素誘導のことはさて置いて、肝細胞肥大のパターンがマウスでは小葉周辺性、ないし汎小葉性になっているんです。フェノバルの場合は、たしか小葉中心性だったと思いますし、ラットでは肝細胞肥大のパターンは小葉中心性になっています。だから、この肝細胞肥大のパターンが小葉周辺性でありながら、なぜフェノバルタイプになるのかというのがまず疑問点です。

もう一つの疑問点は、細胞増殖を測定していますけれども、中間と殺時、つまり 8 日目ですけれども、小葉中心、小葉周辺とも、確かに 3200 ppm で有意に増加しております。しかしながら、129 ページの表ですけれども、下の表では 28 日目のデータが出ておりまして、この時期になると小葉中心の BrdU 標識率が逆に有意に下がっております。小葉周

辺性の BrdU も若干低下傾向が見られます。

一般的に非遺伝毒性の発がん物質で発がんが誘発される場合には、持続性の細胞増殖が必要だというのが知られておりますけれども、この場合は 8 日目で増加して、28 日目では逆に低下している。こういう状態で本当に発がんが起こるのかどうかとうことが、もう一つの疑問点です。

その辺のことについて、申請者に問い合わせていただきたいと思います。

マウスで 90 日の試験を行っておりますので、できるなら 90 日の肝臓を使って、BrdU はもうできませんので、PCNA 等で細胞増殖を測定するということも必要ではないかと思えます。

。。。試験をやってみてほしいと。ノンジェノトキック、カルシノーゲンの可能性もあるので、そこをいよいよはっきりさせるために、通常の知見と若干矛盾するように見える肝細胞の肥大のパターン、マウスの場合、小葉周辺性に肥大があるということが今回の試験で言われておりますが、フェノバルビタールでは中心性の肥大のことが報告されているし、ラットでは中心性だったというところからすると、本当にフェノバルビタール型と言えるのかということ。

それから、増殖性と発がん性との関連について、BrdU の取り込みが持続的に高まっているようには見えない。それで、果たして発がんが起こるのかということ。

それから、せっかく材料があるので、90 日試験のときの材料を使って PCNA 染色を行って増殖性の指標についてもう一度確かめてほしいと。

その 3 点でよろしゅうございますか。

。。。済みません。90 日はマウスですか。

。。。マウスです。

。。。90 日のマウスは、どれでしょうか。

。。。予備試験です。

。。。それがあればということで。

。。。たくさんのコメントが出てきましたが、もうございませんね。それであれば、あえてもう一度全部繰り返すことはいたしません、事務局の方と連絡を取り合って、また皆様に問い合わせをして、コメントを出すことにしたいと思います。

フルオピコリドについては、これで終わりたいと思います。

5 分ぐらい休憩しましょう。

( 休 憩 )

。。。 それでは、よろしいですか。「フルベンジアミド」に移りたいと思います。これについては、事務局で若干説明していただけますか。

。。。 フルベンジアミドにつきましては、農薬取締法に基づく登録申請中の農薬でございまして、平成 17 年 3 月 31 日付けで厚生労働大臣より意見聴取され、17 年 6 月の 31 回調査会で審議を受けまして、同年 12 月 12 日に追加資料が提出されたところでございます。

これらの資料につきましては、事前に送付いたしまして、各分野ごとに御確認いただいております。

評価書の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状に配布してございます。

なお、追加提出資料の要旨についても、コピーを配布してございます。

生データフルセット、ガイドラインは同様でございます。

よろしくお願いいたします。

。。。 お手元に、追加資料要求事項というのと、回答の要旨というのと、評価書（案）の 3 種類があるかと思います。回答の要旨を使ってやってもいいんですが、どうせまた後で評価書の方へ戻りますから、評価書のところを前からくりながら、落ちがないようにして、主としてまず回答に関連するところをやって、その後で文言の修正があったところをざっと見てというような順番でやっていきたいと思います。

評価書の 6 ページを開けてください。本剤が、害虫のカルシウムイオンチャンネルに作用するが、哺乳類のカルシウムイオンチャンネルに対する影響について考察することという話について、リアノジン受容体という部分がかなりはっきりした形で、文献とかいろんなものを含めて出されてきまして、昆虫類のリアノジンレセプターについては活性化するけれども、ウサギ等等の実験からして、哺乳類のリアノジンレセプターは活性化しないと。これらの作用機序については、科学論文に投稿する予定であるということで言われております。

これは、私に関してはおよそ了承しようと思っっているんですが、もう一人、。。、いかがでしょうか。了承してよろしゅうございますか。

。。。 これに関しては了承いたします。ただ、後のところでこれに関連して質問をしたいと思います。

。。。 トータルで作用機序のところでは、害虫についてリアノジンレセプターを介するカルシウムチャンネルの活性化というのが昆虫ではあるけれども、哺乳類にはないという形の話になったということでございます。

次をめくっていきますと、11 ページでしょうか。。。。の部分でして、これは幾つかあるんですが、1 つは代謝物 M-3 の構造式に誤りがあると思われるので再確認してほしいということで、これは報告書を訂正しましたということですが、。。。から、更にどうもまだ間違っているんじゃないかという話だったんですが、事務局からこれは CH<sub>2</sub> が脱落しているだけではないかということで了承されたようです。

事務局は、特にこれについて何かございますか。

。。。 前回も。。。の御意見だったんですが、それを。。。と私が勘違いして、違うところを指摘しているかのような議事録になっていたのが勘違いされたんだと思います。単純なプリントミスです。それは、今日お休みの。。。に確認したところそのとおりだということでございます。

。。。 今のような経緯で、実際はもっと単純な質問だったということのようです。2 つ目で、単回経口投与で胆汁中に検出・同定されたフタル酸環のグルタチオン抱合体の生成メカニズムについてということで、やはり。。。から質問が出ていたんですけれども、これも途中エポキシドを経由してグルタチオン抱合体の生成に至ることについて、その代謝マップの中に想定中間体を組み込みましたということで、これは。。。了承されるというふうに言われております。

それでよろしゅうございますか。

それから、追加要求の問題で、。。。からのもので、吸収・排泄臓器分布に雌雄について時間差等が見られるので、毒性の雌雄差との関連等を含め考察することということで、これについては雌ラットの肝ミクロソームにおいては、主要代謝経路のフルベンジアミドのトルイジン環メチル基の水酸化活性に関わる酵素だということなんですが、それが欠損していると。

したがって、雌ラットでは代謝がゆっくりになって、その意味でさまざまな毒性が強く出たりいろいろするんだということなんですが、特に毒性との関連をものすごくきちんと論じてはいないけれども、追加資料の 6- のところで行われているので、この形で了承する話になっております。

これも特に問題はないと思います。

それから のところ、抄録の 215 ページ、222 ページの表で、マイナスの検出限界以

下というのと、0.01 以下という 2 つの記述があって、両者の違いを明らかにしてくれということなんですが、これはよくわからないんだけど、〇〇、簡単にぱっと説明できますか。

〇〇〇 要するに、これは片一方は若干あるけれども、検出限界と称するものより低いものについては、より小さい順位を付けたということではないですか。見ただけだからよくわからないですけども。あるんだけど、表示にするのは小さ過ぎるというものを以下としたということじゃないですか。

〇〇〇 そのようですね。いずれにしても、区別があったんだということで、そういう内容だということで、〇〇はいかがですか。

〇〇〇 ときどき間違うのは、やっていないのを示す「-」があるんですね。実験をしていませんと。それは、ちゃんと区別していただかないと。

〇〇〇 これは、ラジオルミノグラフィーの検出限界が幾らだったかがわかっていればいいんですけども、それが書いてないものだから。

〇〇〇 いずれにしても、ちゃんと測定はして、その上で検出限界のところの記載に若干の違いが出たということだけのようですから、やってないという意味ではないという話のことのようです。

動物代謝に関連しては、今、出ていた 4 つの問題が一応クリアーされたと。

それから、その次は〇〇からの話で、15 ページの下のところ、動物及び植物における代謝試験について、抄録 279 ページの代謝分解経路図中 G、A-28 の構造式に誤りがあるから、正しく整備してほしいということだったんですが、これはよろしいんですね。

〇〇〇 それがどうも、正しいんだと思うんだけど、どれのことだったかわからなくなって。

〇〇〇 フロロが付いている方のベンゼン環のメタ位にメチルが付いていたんです。付いていたのを外したと。要らない棒が入っていたということです。

〇〇〇 要するに、位置が違っていたんですね。

〇〇〇 一番下の真ん中のものですね。

〇〇〇 これでいいんです。

〇〇〇 そうすると、そこが済んで、次のところが恐らく 22 ページだと思うんですけども、〇〇から、慢性毒性試験、ラットにおいて雌の 20000 ppm 群で見られた立ち上がり姿勢スコアの増加を偶発的としているのが、同じ変化がラットの亜急性毒性試験での 20000 ppm 群でも見られている。検体投与の影響であるかどうか、再考察することという

ことなんです、。。、これは。

。。。 回答の方に、背景データを上回る増加ということで、影響であると取っています。ただし、そのほかの所見に影響がないから毒性学的意義のない変化と判断したという回答で、その回答を了承しました。

。。。 了承するということですね。

どうぞ。

。。。 関連する所見とは、何を言っているのですか。

。。。 ここはどう書いてあるんですか。回答資料の 4 ですか。

。。。 資料の 4 に、自発運動、自発運動量、過敏性などの反応の扱いやすさと、一般及び詳細な受容体の観察項目並びに機能検査項目への影響を想定しております。

。。。 回答資料の 4 というところの 4 ページ目の恐らく 3 段落目辺りのところでしょうか、自発運動、自発運動量、過敏性の有無、ハンドリング時の扱いやすさ等というのが関連した影響ということになるんでしょうか。それらに影響がなかったという意味合いだと思います。よろしゅうございますか。

次のところに移ります。23 ページ、。。、。。からの話なんです、急性と慢性に関連して、ラットで共通して認められる軽微な小球性貧血の原因について検体のキレート作用の可能性も考慮し、考察することという話になっているんですが、これについてどちらか。

。。。 今回、キレート作用があるかどうかということを中心にして書いていただければよかったので、それはほぼ可能としてはないということですので、了承したいと思います。

ただ、先ほどの。。と同じなんです、主語がよくわからない文章が多くて、例えばこの回答の真ん中辺りですが、「さらに」云々で「貧血との関連は薄い」、何と貧血かがわかりませんし、次の「一方」のところでも「一方、本剤は特に雌ラットの骨髄において高濃度・長時間の分布傾向があり、貧血も雄より」ということですから、上では貧血との関連性が薄いと書いていながら、下では雄で傾向が強かったのは云々のような形になっておりますので、もう少し文章を整理していただきたかったというのが希望としてはありますが、回答としては了承したいと思います。

。。。 。。、何か。よろしいですか。

。。。 特にありません。

。。。 そうすると、キレート作用はないということを中心に行っているんで、作用機序に関しては、よいだろうと。

それから、24 ページのところ、慢性毒性試験雌の 20000 ppm 群の 52 週後での、骨髄

の赤芽球の減少が、有意差がないのに影響だとしたことについて理由を示してほしい。

また、網赤血球の増加を伴わない赤血球減少の示す意味についても教えてほしいという内容でした。

〇〇〇 これにつきましても、骨髄への影響ということを示していただきたかったのですが、内容については了承したいと思うのですが、ただ大変恐縮ながら、この回答の後半部分で心の相対重量を心筋の肥大まで考察をふくらませていらっしゃるのですが、そこまではなくていいかなと。前半の部分だけでいいのではないかと思いましたので、若干。

〇〇〇 酸素の分圧の低下とか、その辺のところで、確かに心筋は肥大するよという話が一応生理的にはあるんだけど、可能性の問題ぐらいいとどめておけばいいんですね。あまり断定的に言うから、えっという話になってしまうので、それはどうしますか。そういうふうに多少修文しろという指示は出せるとは思うんですが。

〇〇〇 特にいいです。骨髄への影響が、統計的な処理のことだということがわかりましたから、心臓は特に結構です。

〇〇〇 よろしいですか。〇〇、どうされますか。

〇〇〇 別にそれで構いません。

〇〇〇 〇〇は、特によろしいですか。

〇〇〇 結構です。

〇〇〇 25 ページ、これは結構ややこしいですね。〇〇から、追加資料要求としてイヌの慢毒、1500 ppm 以上の投与群で肝臓とか骨に影響がないのに ALP が増加している。その原因についてという話なんですけど、これについては。

〇〇〇 かなりクリアーに増加しておりましたけれども、それに対応する病理変化がどこかにないかということで見ても、どこにも変化がないということで、何でこれが増加したかということで質問したんですけども、申請者からの回答では、5 つの可能性を挙げてきまして、最初の 3 つは胆道系の障害、骨の障害、小腸の異常によるアルホスの増加の可能性ということですが、これらの臓器にはすべて病理学的にもほとんど異常がないということで、これらからのアルホスの増加ということはまず否定しております。次に 4 番目に、薬物代謝酵素誘導に伴うアルホス増加の可能性ということですが、この可能性については、例えばフェノバールをイヌに投与すると、2 週間で 3 倍、27 週間では約十倍にアルホスが増加するということです。本薬におけるアルホスの増加につきましても、フェノバールと同様に薬物代謝酵素の誘導による二次的な変化が考えられるということですがけれども、実際に 13 週間の試験を見ていまして、肝臓では重量の増加もありませんし、慢

性毒性におきまして肝細胞の肥大がないということから、この可能性も少ないであろうということです。

次に、最後の可能性として、副腎皮質機能亢進に伴うアルホス増加の可能性ということですが、こういう可能性は私もよく知らなかったんですけれども、イヌでは副腎皮質ホルモン、特にグルコルチコイドが肝臓における、肝臓型及び副腎型アイソザイムの合成を誘導することによって、血中のアルホスを顕著に増加させるということです。

副腎の重量増加及び副腎皮質の細胞の肥大が、特に束状帯で起こると、この束状帯は、グルコルチコイドを産生する細胞があるということですので、本剤の投与によって束状帯の肥大が起こり、グルコルチコイドの分泌が亢進して、それが原因となって二次的にアルホスの増加をもたらさせた可能性が高いと考えられるということです。

従いまして、念のために、アルホスのアイソザイムを測定しております。その測定の結果は、肝臓型、副腎型、両方とも増えていたということです。しかしながら、慢毒と90日試験の中で、血糖値が増加してない。グルコルチコイドが増加しますと血糖値が増加しますので、血糖値の増加がないということは、まずこのグルコルチコイドの増加によってアルホスの誘導がされたということも、どうも違うんではなかろうかということで、最終的には原因はよくわからないということですが、アルホスが増加に関連するような重篤な毒性は認められていないということを考慮すれば、この回答で仕方がないのかなと思います。

一応了承ということですが、代謝の先生の方から、何かコメントがあったらいただきたいと思います。

。。。私も、その副腎機能亢進でアルホスというのがよく知らなかったんですけれども、文献等々も付けてきているし、プレドニゾロンでの増加というのものもあるしデータもあるんだけれども、でも最終的には確かに糖の上昇がないと。クッシングとの関係を見なければいけないのしょうけれども、わからないけれども、健康影響にはそう大きな影響がないからという、。。。の話でよいのかと思います。

特に御意見ございますか。。。は、よろしいですか。

。。。1つだけそこに書いてあります。日本語の表記の仕方ももしれないんですけれども、イヌにおけるアルカリホスファターゼの増加についても、ラットの場合と同様薬物代謝酵素の誘導による二次的な変化である可能性というふうに書いていますけれども、薬物代謝酵素がアルホスの発現に影響を与えるということは考えにくいと思ったので、何かそういう論文があるのかどうかちょっと知りたかったんです。

。。。 これはトータルで見ると、添付書類では、いずれも特定できないというふうに最終的にはしていますね。たしかそうだったんです。断定はしてないのですけれども、最終的なところの回答資料 5 の 5 ページの上から 2 段落目辺りのところに、今、言われたところで、可能性としては薬物代謝酵素誘導に伴うものか、副腎機能亢進に伴うものの可能性が高いんだけど、矛盾なく説明できるわけではなくて、最終的に ALP 増加の原因が特定できなかったという結論になっているようですけれども、そのどこら辺が。

。。。 薬物代謝酵素がアルホスの増加を誘導させるという因果関係は明らかなのかというところがわからなかったんです。伴うというのが、パラレルなのか、それとも因果関係があってアルホスが上がったという関係がわからなかったんです。

。。。 この説明資料によりますと、結果としてフェノバルを投与すると、相当量、先ほど。。。から説明があったように、ALP が 3 倍とか、10 倍とか上がると。考え方としては、ALP の増加は酵素誘導に伴う肝臓のたんぱく合成促進による変化であると考えられている。しかし、肝臓重量云々で、この場合は断定できないというふうに結んでおりますが、いかがでしょうか。

。。。 パラレルな変化ということですね。

。。。 数値としては、フェノバルは ALP を上げたというデータと、考えられることとして酵素誘導に伴うたんぱく合成促進ではないかと。それが不自然であればあれですけれども、いかがでしょうか。

。。。 このアイソザイムというのは、肝臓のアイソザイムしかはかってないんですか。

。。。 そうではなくて、副腎型、骨型。

。。。 それと小腸がありますね。

。。。 はい。腸の話も記載はあるんですが、データとしては腸の話は載っていません。

このアルホスのところは、結構ややこしいところがあって、現実には殺菌剤なんかの場合だとアルホスが低下する場合があって、それも対照群と比べて有意に低下するから理由があるはずだという話をするんだけど、結局いろんなことをやってももらったんだけど、わからないままになっています。今回ののは、逆に増加するという話のところ、さればといって何か逸脱するような形での病理的な変化を伴わないということですね。けれども、どこかに増加する限りにおいては合成増加があるはずだということで、増加するときの状況を考えて、酵素誘導の話と副腎皮質ホルモンのところ、これも結局コルチコイドの転写のところの作用を視野に入れているんだと思います。

結局、そのことですばっと割り切れるような結果にはならなかったということで、了承

してよろしいかと思います。よろしゅうございますね。

次のところに行きます。亜急性慢性のラットとイヌで、PLT 増加にかかわらず、APTT がラットで延長し、イヌで短縮している原因は何かということなんですが、これは。と。とですか。

。 。 。 先に言いますけれども、この回答は少し誤解があるようなんです。我々は、PLT は増加しているにもかかわらず、APTT がラットでは延長し、イヌでは短縮しているということですが、回答では APTT と PT についてディスカッションしているんです。PLT は血小板のことを言っているんですが、それがどうも PT と勘違いしてディスカッションされているようなんです。ですから、ちょっとディスカッションのフォーカスが違っている気がするんです。

できれば、もう一度ディスカッションしてもらえると。

。 。 。 血小板が増加しているということは、どちらかと言えば凝固亢進の方に行くだろうというところが、実際に凝固系をはかってもらったら、動物種によって延長したのと、逆に短縮したのと、この違いが何だと聞いただけなのに、PT と APTT にすり替えてしまったということのようです。

。 。 、どうしましょうか。

。 。 。 そのほかに、今回また何うことがあると思いますので、やはりその凝固系のところを勘違いしてらっしゃるんだとしたら違いますので、もう一度血小板との関連で回答していただいた方がいいと思います。

。 。 。 あと今回の話の中に、結局血小板の話は出てこなかったんですね。

。 。 、やはり何か。

。 。 。 回答書の中で、1500 と 20000 の APTT の減少についても、毒性学的意義はないと言ってきて、その根拠として 1 つには、栓塞が病理で見られないからというふうに書いてきたんですけれども、それについてはちょっと賛成できないということをコメントとして書きました。

。 。 。 さて、どうしょうかな。一部は凝固系の話のところ、この次にもう一つ同じ質問を出して、間違えていたよという話をして出てきたときに、役には立つんだろうけれども、そのときに既に。 。 が言っているような部分のことも含めて、APTT が毒性学的な意義がないというような話は、これはちょっと言い過ぎではないかということも含めて、もう一度考察してもらえないような気がするんですが、そうするしかないですね。これは、どうしてこんなふうになってしまったのかな。事務局の方に、何か問い合わせがあ

りましたか。

。。。 特にございません。

。。。 しょうがないですね。こういうことがあるのかもしれませんが。

。。。 PLT をちゃんと血小板というふうに、日本語で書いた方がよかったのかもしれませんが。

。。。 今回は、きちんとその辺のところを書きましょう。

その次の 27 ページのところで、トータルコレステロール、トリグリセライドなど、脂質関連マーカーの変動や、肝、卵巣、副腎などにおける病理組織学的変化、あるいは重量の変動が見られ、検体の脂質代謝への影響が示唆される。また、明らかな雌雄差、種差も認められている。これらの原因について考察してほしいということで、これは。。。ほか、何人かだと思います。

。。。 これは、きっとほかにも関連しているのだと思いますが、イヌとラットで脂質関連マーカーが本剤では動いたと思うんです。今回、メカニズム試験をラットについてなさってまして、イヌについては、先ほどから副腎ではないかということなんで、私はこの辺りはわからないので、それで説明が十分つくというならばそれでいいんですが、ラットにつきましては、むしろ回答書の真ん中のところにあります。リポタンパクリパーゼの活性化があってということで、どんどんトリグリセライドの分解が進むものですから、トリグリセライドが下がって肝臓の中に取り込まれた結果、でも肝臓は分泌が亢進しているわけではないから、脂肪化としてたまってしまうといったような説明がなされていると思うんですが、文章を拝見する限り、特に私はラットに関してはそうなのかなと思ったのですが、何分そのところはものすごく専門というわけではないので、。。。がそれでよろしければ、私はこの回答で了承したいと思います。

。。。 だれだろうな、。。。か何かが一番いいのかもしれないんだけども、おられないし。

。。。 もう一つ、ラットで副腎と卵巣の重量が上がったことについては、あまり説明にはなっていないのかなと思うのですが、特に所見として認められてはいないので、このようなものなのかなと思うので、むしろ前半部の、イヌでは副腎がメインで、ラットではリポタンパクリパーゼのところだということところが、専門の先生がそうでいいのではないかなというのならば、それで了承したいと思います。

。。。 別のところで、ラットの雌でちょっと特殊な代謝系があるよというデータが出てきているので、種差があることについてはいいんでしょうが、その細かい点についてこ

れでいいかというのは、私もちょっと確信が持てないんですけれども、どうでしょうか。

〇〇、その辺はわかりませんか。

〇〇〇 一応根拠となるような文献データを出してくれば、それでいいのではないかと思います。

〇〇〇 〇〇、どうぞ。

〇〇〇 例えば、最近ラットで中性脂肪が上がって、その理由がリポタンパクリパーゼの抑制だと言うのですが、その一方でトリグリが増えていたり、説明できないようなものが非常に多いので、多分今の現状、非常に専門的な実験でもそうなので、この辺りをクリアカットに聞けというのは難しいのかなというイメージは持っております。

出たものは出たものとして、これは影響だということで見て、もうその機序をあまり追求しても、これでは無理だという気がしております。

〇〇〇 〇〇、いかがですか。

〇〇〇 その辺はわかりません。

〇〇〇 この前コメントを出すときに、脂質代謝のところ、一応少しは議論して、相当複雑な話になるということで、なかなかどう聞こうかという話のところも難しかったんですけれども、一部かなり明快に副腎との関係等々を言っているようなので、その辺のところではよしとせざるを得ないのかなという気もしているんですが、〇〇が指摘したように、なかなかクリアカットには今の現状では答えが得られない問題なのかもしれません。それでよろしければ、これは了承せざるを得ないということでよろしいですか。

29 ページ、〇〇からで、要求事項 8- 、1 つは大型脂肪滴と小型脂肪滴を区別して評価した科学的根拠を示せということなんですが、これについては〇〇、いかがですか。

〇〇〇 対照群と検体投与群の差を検出するために、大型と小型で分けたということで、その分けた基準についても、そこにありますように、核の偏在を伴っているか、いないか等で分けておりますので、これはこれで了承いたしました。

〇〇〇 写真も出ておりますし、病理の先生方、これについて特にコメントはございますか。よろしいですか。

そうしますと、8- の項目にいきます。肝腫瘍に対応する変化として、肝細胞変異巣を挙げているが、変異細胞巣の大きさの定義を示すとともに、腫瘍が肝細胞腺ではないことを確認せよという話なんですが、これは〇〇と〇〇ですか。

〇〇〇 これで、この追加資料に一覧表がマクロで見られた肝腫瘍に対して、組織では何だったかという一覧表を載せてきていただいております。そういたしますと、私はこれが

すべて肝変異巣も腫瘤として、そんな大きなものばかりだったのかなというのが気になっていたのですが、大きさにかかわらずすべて腫瘤という表現をしているということが 1 点と、腫瘤には変異巣だけではなくて肝細胞がんですとか、肝腺腫も含まれているということでしたので、この回答を了承したいと思います。

。。。　。。、これはいいですね。

。。。　問題ないですね。

。。。　そうしますと、31 ページにいて、甲状腺に関する影響で、。。。、。。。からということで、まずこの原因について、各種毒性試験、マウス及びラットにおいて、甲状腺への影響が認められているがということなんですが、肝の変化から示唆される甲状腺ホルモンの代謝・排泄の促進と考察している試験もあるけれども、それについてデータ、または再考察をせよということなんですが、これはどなたにうかがえばいいんですか。

。。。からですか。

。。。　ただ TSH が上がっているのに、T3、T4 が結構一緒に上がってたりするので、確かにそういう 2 相の薬物代謝酵素の兼ね合いもあるのでしょうかけれども、結果は結果なので、断定ができなかったという回答を了承せざるを得ないのではないかと。ただ、フェノバル型ではないと明確に書き込んでくださっておりますし、回答は真摯に受け止めていただいているなという印象を受けました。

ただ、ラットなんです。もう一点申し上げたかったのは、マウスで認められた組織の変化というのは、ラットとは全く違うような組織変化が見られているにもかかわらず、そういう変性性の所見についてコメントをされてないので、マウスについてはどのように考えられたかということを加えていただきたかったと思います。

。。。　大筋で、幾つかの可能性を除外したというところではあるんだけど、病理形態がマウスとラットで大分違うので、ラットでの考察が、果たしてマウスに当てはまるかどうか疑問で、もう一遍聞かないといけないという話になるんですか。

。。。、その辺どういうふうに。

。。。　わからないですね。TSH が上がっているのに、何らかの影響はしているんですけども、T3、T4 の動きを見ると逆なんです。一過性に、T3、T4 が上がるというならまだわかるんですけども、この物質の場合はコンスタントに、T4 ですと投与 3 日後から 28 日後まで、どうもコンスタントに上がっております。T3 も 7 日後からもう既に上がっているということで、なぜ TSH がこういう状態で上がったのかよくわかりません。

ここでも可能性を挙げていますが、何らかの機序により甲状腺と下垂体のいずれ

が、ネガティブフィードバック機構による制御範囲を超える程度に活性化されることが考えられたということぐらいしか考えられないですね。ほかにメカニズムを考えるといても、なかなか難しいと思いますので、了承せざるを得ないかなと思います。

。。。 次のところの質問として、この検体成分のヨードが直接甲状腺に影響した可能性についてどうなんだという話があって、これもまた否定されてきているんですが、。。、今の問題と併せてどう考えるか。

。。。 やはり、T3、T4の値と、TSHの値が今まで知られている剤と必ずしも一致しないということで、それ以外のメカニズムが考えられるわけなんですけれども、そのヨードについても特に遊離することもないし、ヨードを含むもので5'脱ヨード酵素活性の障害が知られているんですけれども、それについても障害がないということなので、やはり32ページの回答に書いていますように、本剤は直接的にネガティブフィードバック機構による制御範囲を超えて甲状腺に作用しているという考え方が、一応今のところはもっともらしいと考えておりまして、回答を了承しました。

。。。 なかなかクリアカットの回答にはならなかったということなんですけれども、最終的にはこれがNOAELの設定のところでは、特に問題にはならないというか、この影響は閾値があると考えてよろしいですか。

そうだとすると、私たちの科学的な水準で考えられるところの範囲を超えていそうなことなので、恐らくこれ以上何かを要求しても答えは出てこないだろう。これは、そういう意味でどなたかが言っておられた、了承せざるを得ないという話になりますか。よろしゅうございますか。

そうしますと、最後、36ページ、繁殖と催奇のところの話で、特に世代試験、繁殖試験のところなんですけど、児動物で見られた眼球腫大について背景データを比較するとともに、薬物投与による影響なのかどうか、発生機序について考察せよという話なんですけど、。。と。。から話が出てきておりますが、どちらからでも結構ですが、。。、先にお願ひします。

。。。 そこにある回答のように、眼球腫大については、明らかに背景データを超過しているということで影響と取っています。

眼球腫大の原因については、組織学的な観点からすると、角膜と虹彩との癒着による眼房水の排出障害が、最も考えられるということで、これについてはそれでいいんではないかと思ったんですけれども、その発生機序について考えると、組織学的観点からは癒着ということなんですけれども、生化学的な観点からの考察を考えると、この剤がリアノ

ジンレセプター、カルシウムチャンネルに作用するということを考えると、もしかしたら子どもの目のリアノジンレセプター、あるいはカルシウムチャンネルに作用して、緑内障を発症することが考えられるのではないかとということで、例えばリアノジンレセプターの目での発現や、カルシウムチャンネルに作用する薬物が緑内障を誘発するかどうかについて文献を整理して、その機序について考えてくださいというコメントを出しました。

。。。 どうもいきなりリアノジンレセプターに行ってしまうのもどうかと思うんだけど、ここで回答してくれた、言うなれば先天性の緑内障という形のところで、主に 2 つぐらいの話をしているんですか。

一応、ノックアウトマウスの話から、CYP1B1 のノックアウトをすると、先天性の緑内障が出てくることがあるという話が 1 つ。

もう一つは、緑内障の治療薬として、アセタゾールアミドという薬があって、これが実際上は炭酸脱水酵素の活性を抑制するから、水が移動して眼圧の亢進を抑制するという話で使われているんですが、この薬が実は妊娠動物に投与すると奇形が出るのではないですか。

だから、緑内障の発生にもしかすると炭酸脱水酵素が亢進するということが関わりあっている可能性があるかもしれないというような話はしているんだけど、実際は炭酸脱水酵素というのはいろんなところにあるので、例えば腸管とか、そういうところの話に影響がないから、この仮説は捨てるという考察をしてきたということなんですけど、。。。はそれに対して、そこはいいからもともとの機序のリアノジンレセプターとの関係で、こういうことが起こるか、起こらないかというのをちょっと明らかにしてくれというわけですね。

もうお一方、。。。それについては。

。。。 私は、今までこの変化は、ほかの毒性試験でも何ら出ていなかったの、繁殖の専門の先生に、こういった変化はよく出るのかどうか。人への外挿ということがございますので、。。。にその辺りは御経験を。

。。。 これは私も見たことがありません。

。。。 私もそんな経験があるわけではないですが。遺伝性の緑内障というのは、確かにあって、だけれどもここで言っているように、組織までして初めて虹彩の癒着のところが見てきて、それが恐らく眼球が巨大化しているもの以外のところにもそれはあったという話になってきて、ということは非常に遺伝的な問題としては頻度が低いので見られていなかったんだと思うんです。だから、バックグラウンドも何もないしわからないんです。一部対照にもそういう変化があったという記載がありますから、そうすると申請者は用量反応

相関があるから、薬物のせいですねと言っているんですけども、本当にそうかどうか分からないです。

でも、今のところそれを否定するような話もないから、そう見るしかないかなと思っております。

〇〇〇 これで、これが薬物の誘発だというのは、2世代の繁殖試験で出て、かつもう一回追加試験なさっていますので、これが薬物の誘発ということは。

〇〇〇 遺伝的な問題で、特に劣性の遺伝なんかの場合で、なおかつこれは単一性の遺伝だと思うんですけども、そういうときに世代を通じて出てくるということも、確率的には説明がつくし、いろいろするんですけども、でもそのことについて、因子は何なのか、CYP1B1の異常だとか、そういう話のところもわかってないし、いろいろしているので、当面は薬物によって起こるという話は明確に否定できないと。だから、とりあえずは薬物によって起こったとしておくしかないんですね。

〇〇〇 Wistar Hannover では通常出ないのですか。

〇〇〇 これは、もし〇〇が言っているように、リアノジンレセプターとの関係をとという話で文献調査を依頼してみるとわかると思うんですけども、恐らく自然発症の問題として気が付かれずに過ごしていたということがだんだん明らかになるんじゃないかという想像はしております。はっきりわからないからやってみた方がいいのかもしれませんね。

Wistar Hannover についても、甲状腺についての話は、最近スイスとか日本でもそうなんですけれども、異常があるというのはわかってきましたけれども、目についてはあまり言われていませんね。

〇〇〇 この眼球の肥大は、もし薬剤の影響とするならば奇形ということでよろしいのですか。

〇〇〇 奇形ということになりますね。もしそうだとすれば、かなりよろしくない奇形ですよ。

〇〇〇 24分の1でコントロールにも出ていますね。これは統計学的に発生毒性所見と取るかということになりますね。

〇〇〇 これもややこしいんですよ。わかりやすい遺伝性疾患で、単純劣性という話のときだと、すごく話がわかるんですけども、何かの環境要因なんかに加わったときに悪い方向に影響が出るよというような多因子性の問題になってくると、一概にコントロールにもあるから薬物の影響と考える方がいいんじゃないかというばかりにも単純にはいかない。

だから、何かのやり方をして、親子関係であるとか、同腹での問題で発生率がどうであ

るとか。そういうところを使って、これは遺伝性の疾患の可能性の方が高いという考察ができれば、それは非常にリスクアセスメントする上では助かるんです。そういう確率論的な話で考察をするのは方法がないわけではありません。この辺のところ、もう一度考え直したらいかがかという話にしましょうか。

。。。もし。。。のおっしゃるように劣性遺伝子だとすると、腹ごとに出たり、出なかったりしているはずですね。ですから、そこをもしクリアーにしていだけるなら、ひょっとしたら遺伝的なバックグラウンドの、今まであまり Wistar Hannover というのは使われていませんから、そうしたらそういう可能性が出てくるのではないかと思います。

。。。そうですね。その際に、ですから文献の問題も含めて、。。。が言っているリアノジンレセプターが関与しているようなことはないかというのを調べてもらって、合わせてハノーバーのところでこういう背景データがないか。それから、実際上は腹によって偏っているような発現のところ、それからもし遺伝性の問題で比較的単純な伝播をするのであれば、ヘテロ同士の交配でなければ出てこない場合、出てくる腹の中で4分の1という仮説に合致するような話になるかということとか、全体として、もしそれが遺伝性の根拠があった場合に、その集団の遺伝子頻度というのを求めてみて、それによって発現全体がどのように説明がつくかという確率論的な話をして、もう一度考察し直した方がよいのではないかという形に落ち着けましょうか。その方が安心できますね。

もしこれが誘発性のものだとすれば、やはり明確な悪性の奇形になりますね。

。。。どこから有意差がどの程度出てくるかということが問題になってくると思います。剤の性質を示すためには、重要な所見だと思います。

。。。。。。、今のよう形で先生の御主張も取り込んで御質問を出そうと思いますが、よろしいですか。

。。。はい。

。。。。。。、何か御意見ありますか。

。。。いいえ。

。。。そうしますと、37ページにもう一つ残っておりまして、追加資料で他の試験と異なる系統のラット、つまり Wistar Hannover のことなんですが、GGTPの増加が共通して認められているということで、検体が胆道系に与える可能性について考察することというのがあるんですが、これについてはいかがでしょうか。

。。。回答で記していらっしゃるとおり、胆道系に影響ありということで回答していただいておりますので、全面的に了承したいと思います。

。。。 これで一応出てきていたコメントはすべて見終わったかと思います。非常に残念なことながら、全部クリアーというわけにいかなくて、1 つ大きなのは眼球についての話なのですが、やはり遺伝性の根拠等々について、もう一つ確率論的なもの、親子の伝搬といったようなことを含めて考察をし直して、併せてリアノジンレセプターとの関連といったようなことについても、文献検索等をしてもう一回回答してほしい。

2 つ目は、先ほどの甲状腺の変化なんですけど、マウスについてどう考えるのかというのを、もう一度改めて聞きましょうという話になるかと思います。

そのほかのところ、改めて気が付いたというようなことがあれば、コメントを出しますから、これはよろしいですか。

。。。 マウスは聞くんですか。

。。。 とりあえず、聞かなくてもよければいいんですけども、どうしますか。一応コメントが出ればと先ほどおっしゃっていたから。

。。。 そうですね。できれば聞いていただければと思います。

。。。 それは Q の 1 ですね。

。。。 ですから、ラットについては了承しますが、マウスはいかがでしょうかと。

。。。 ラットについて了承するけれども、マウスについてはという話があったのは、聞いた方がいいですね。

。。。 それと PT の件ですね。

。。。 プレートレットとの関係ですね。3 つ残ってしまいました。

以上でフルベンジアミドの審査を終わりたいと思います。事務局の方から、その他のことについて何かあれば、お願いします。

。。。 ありがとうございます。次回の予定は、通常どおり 2 月 1 日 2 時からでございます。

。。。 そのほかに何かございます。なければ、本日の会議を終了させていただきたいと思います。

どうもありがとうございました。