

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第一部会 第2回会合議事録

1. 日時 平成18年7月19日(水) 14:40～17:45

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(ピリプロキシフェン)の食品健康影響評価について
- (2) 農薬(ペノキススラム)の食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

(委員)

長尾委員、野村委員、見上委員

(専門委員)

鈴木座長、上路専門委員、小林専門委員、高木専門委員、長尾専門委員、林専門委員、平塚専門委員

(他部会からの出席委員)

小澤専門委員、三枝専門委員、廣瀬専門委員、柳井専門委員、山手専門委員、吉田専門委員

(事務局)

一色事務局次長、國枝評価課長、中山評価調整官、都築課長補佐、宇木専門官

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 ピリプロキシフェン安全性評価資料(非公表)
- 資料3 ペノキススラム安全性評価資料(非公表)

6. 議事内容

- 鈴木座長 済みません。幹事会が若干遅れてしまったので、既に定刻を過ぎております。
- 都築課長補佐 それでは、ただいまから第2回「食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会」を開催いたします。

本日は10名の先生、そのうち総合評価第一部会の先生には、7名御出席をいただくと

いう御連絡をいただいております。

それでは、以下の進行を座長にお願いいたします。

○鈴木座長 本日の議題は、ピリプロキシフェンとペノキススラムです。ペノキススラムに関しては、前年度の体制で審議していた剤の持ち越しになりますので、円滑な議事進行のために、総合評価第二部会に所属しておられます、小澤専門委員、廣瀬専門委員、吉田専門委員に今回の審議に加わっていただきます。

それから、開催通知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、よろしくをお願いいたします。

まず、事務局より資料確認をお願いいたします。

○都築課長補佐 資料を確認する前に、まず、委員の改選について御報告をさせていただきます。

去る7月1日に食品安全委員会の改選がございました。その結果、寺田雅昭委員、見上彪委員、小泉直子委員、本間清一委員が再任されました。

それから、新たに長尾拓委員、野村一正委員、畑江敬子委員が就任されました。

委員長は寺田委員、委員長代理は見上委員となりましたので、よろしくをお願いいたします。それでは、資料の確認なんですけれども、お手元に議事次第、それから農薬専門調査会専門委員名簿、座席表のほか、資料1として「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2として、ピリプロキシフェン農薬評価書たたき台。

資料3として、ペノキススラムの農薬評価書たたき台を配付しておりますので、御確認願います。

なお、本日の会議には食品安全委員会委員が4名出席しており、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。

以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。先ほど幹事会が開催されました関係で、確認評価部会の座長3名の方も、今回参加しておられます。とりあえずオブザーバーという資格ではございますが、状況によって御意見を伺うようなことがあるかもしれませんので、よろしくをお願いいたします。

それでは、審議に入ります。

農薬ペノキススラムの食品健康影響評価についてから始めたいと思います。まず、経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

これは、一応先ほどお話があったように、前回の体制で審議した関係があつて、第二部会の先生方に参加していただいておりますので、それを先にしたいということでございます。

よろしく申し上げます。

○都築課長補佐 それでは、御説明申し上げます。ペノキススラムにつきましては、農薬

取締法に基づく、登録申請中の農薬で、平成 17 年 2 月 14 日付けで厚生労働大臣より意見聴取をされたものでございます。登録申請されている作物は米です。

同年 4 月 27 日開催の第 29 回農薬専門調査会会合での調査審議結果に基づき、本年 1 月 17 日に追加資料の提出を受けたところです。評価資料につきましては、事前に先生方に送付しております。担当分野ごとに御確認いただいたものと思います。

また、農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方々からさまざまな御意見を事前にいただいており、これを見え消しの形にして作成しております。

また、予備の生データのフルセットを、そちらのテーブルに並べておりますので、必要なファイルがございましたら、お申し付けください。

以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。ペノキスラムなんですが、1 回審議がありまして、追加資料の要求というのがあります。全部で 10 項目ございます。抄録及び報告書の記載整理に関する項目 2 項。それから、動物代謝、植物代謝、遺伝毒性に関するものと多岐にわたっております。

あとは、毒性に関する項目 6 項目、繁殖毒性 1 項目、遺伝毒性 1 項目という形になっております。

この追加資料要求を順次見ていきたいと思えます。まず、動物代謝の方からお願いしたいと思えます。

平塚先生、お願いします。

○平塚専門委員 それでは、始めさせていただきます。

農薬評価書ペノキスラム（案）の 7 ページに、追加資料要求事項ということで、動物代謝の方からは、まず、要求事項 1 ということで、代謝物の一覧表についての誤記とか記載漏れということについて指摘させていただきました。

特に、具体的な指摘といたしましては、代謝物のうちで、硫酸抱合体の記載がされていたわけですが、その硫酸結合位置について代謝物一覧表中で不明確であった点について指摘させていただきました。

回答といたしましては、4 行の文章で記載されておりますように、不適切な部分の訂正等がなされているということで、私の方からはこれで結構であると思えます。

一つひとつについて触れますと複雑になりますので、一応それは確認させていただいたということにさせていただきます。

続いて、構造についてですが、(2) といたしまして、旧抄録 156 ～161 ページ、新しい抄録で 163 ～168 ページの表の 6-10 というところで、古い抄録では、ピーク名と化合物名に同じアルファベットが使われていて、非常に読みにくかったわけですし、それについてきちんと区別ができるようにしてくださいという要求事項を出しました。

その結果、新しい抄録では、ここでは記載例が示されておりますが、A が [1]、L が [12] というような形で修正されているということで、これで結構であると思えます。

簡単ですが、以上です。

○鈴木座長 評価書の方の代謝物の記号も適合修正されていると事務局の方から報告がございます。これでよろしゅうございますね。

小澤先生もよろしいですか。

○小澤専門委員 結構でございます。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。それでは、引き続きまして、植物代謝のところなんです、これはどうしましょうか。

○上路専門委員 前回検討していただいたときは、武田先生と石井先生に担当していただきまして、それに対する質問事項が出ており、それに対する回答が出されておりました。

たくさん細かいことがございます。代謝試験などの記号の付け方とか、あるいはデータを追加しなさいとか、例えば本試験ではなくて予備試験だけのデータではないとか、そういう指摘がありました。

それに対して全部見ましたけれども、きちんと修正されておりましたので、それで了承したいと思います。

○鈴木座長 ということは、水中運命試験まで全部よろしいということですね。

○上路専門委員 はい。

○鈴木座長 それで、代謝に関しては全部終わると思います。

○上路専門委員 そうですね。16ページまでですね。

○鈴木座長 そうですね。そうしますと、その次に毒性試験全般についての話で、これは吉田専門委員からですか、これも要するに単位を mg/kg 体重/日にしろという話ですね。

○吉田専門委員 申し上げます。この試験におきましては、一般的に混餌投与の場合は ppm という記載がされる場合は多いのですが、今回の試験では非常に細かく体重をはかって、それに合わせて飼料を変えらるということで、 mg/kg 体重/日と表示されています。これがただの kg だと、餌かどうかというのが不明確であるということなので、体重を入れていただきました。確認いたしました。

○鈴木座長 これはいいですね。直っている。

その次の亜急性毒性でイヌの話が出るんでしょうか。

○吉田専門委員 こちらにつきましては、これは誤訳だと思うんですが、**tubule** は尿細管ということで訂正されていますので承認したいと思います。

○鈴木座長 そうしますと、(7)の話で、2世代繁殖試験のところなんです、これは長尾専門委員ですか。

○長尾専門委員 (7)番は、いずれも修正がされていることを確認しました。

ただ、抄録の96ページの記載というのは、これは以前のページですね。ちょっと私は括弧して99ページと書いたんですが、それは今回の抄録のページということで、前回のページを確認できなかったの、そういう意味で付けました。

ということで、(7)の2つに関しては、修正を確認しております。

○鈴木座長 そうしますと、(8) 番目の遺伝毒性試験の話です。

○林専門委員 これは、単に表記上の訂正をお願いしたようなところで直っておりますので問題ないと思います。

○鈴木座長 ここまでの話のところは、比較的簡単な話でよしということになります。

そうしますと、次の問題は、20 ページに飛ぶんでしょうか。途中 13 ページとか、そういうところに一部ありますが、それは後ほど戻りますので、大きい問題、過去に出された問題とすると、20 ページのところから「追加資料要求項目 3」の話がございます。

これも吉田専門委員からですか。亜急性毒性試験のマウスで、以下の資料を提出することという話で、病理組織学検査表に統計学的解析結果をとという項目です。

○吉田専門委員 統計の処理がされているかどうかというのは、抄録からは明らかでなかったもので、それを確認してくださいということだったので、統計処理を実施しましたと書いているので、統計処理ということに関しては了承したいと思います。

ただ、内容の肝細胞肥大はこれからも出てきますので、今、コメントするのは控えたいと思います。

○鈴木座長 2) のところで、結石、膀胱粘膜の変化について、これは廣瀬先生お願いします。

○廣瀬専門委員 この結石については、4 週間の予備試験で膀胱結石が最高用量の雌 5 匹中 1 匹認められており、検体投与の影響と疑われたわけですがけれども、より長期の 13 週の投与試験では、500mg の雄で 1 例認められたのみで、1000mg の最高用量では全く認められませんでした。

更に 18 か月間の発がん性試験でも、最高用量が 750 となっておりますけれども、雌雄とも観察されておりません。

更にマウスでは、腎臓がラットとは違って標的臓器ではないというようなことを考慮すると、4 週間の投与試験で認められた膀胱結石は偶発所見だろうと解釈されたということで、これはこれでいいかと思います。

それから、ロットの件ですけれども、マウス、イヌ、ラットとも予備試験では 597-C04 9-17C というロット番号の検体が用いられておりまして、本試験では別のロットが用いられております。

マウス、イヌ、ラットとも 13 週間の予備試験の結果、それから本試験の結果を比較してみますと、別のロット番号でありますけれども、得られている結果は、ほぼ同じということで、この 2 つのロットの間の差というものはないということですので、これもこれでよろしいかと思います。

○鈴木座長 そうすると、結石等々について、あるいはロットの違いについても了承されたということで、次の 3) 番目、100mg 以上の雄で肝細胞肥大を認めているにもかかわらず、無毒性量を 101.8mg とした根拠についてということなんですが、これも廣瀬先生でしょうか。

○廣瀬専門委員 これは、マウスの13週間の毒性試験で、雄で100mgの投与量のところですが、雄で小葉中心性の肝細胞肥大が2例認められておりました、更に小葉中心性並びに中間帯の肝細胞肥大が2例認められております。

それで、申請者は小葉中心性あるいは中間帯の肝細胞肥大というものを検体投与に関連した所見ととらえております。確かに統計処理を行いますと、小葉中心性肝細胞肥大、それから中心性、中間帯と分けた場合には有意差はないんですけれども、これを同一病変とみなして4例ということにすると、恐らく有意差が出てくるだろうということを考えると、100mgでの肝細胞肥大は投与の影響とすべきだと考えられます。

○鈴木座長 これについて、吉田先生からもお願いします。

○吉田専門委員 私も廣瀬先生と同意見です。更に加えまして、抄録の53ページの、今、廣瀬先生がおっしゃった表の下の部分には、電顕で検査をしております、これは最高用量群ですが、小葉中心部の肝細胞を電顕検査したところ、滑面小胞体の増加だけではなくて、リソゾーム内の高電子密度体の蓄積があったと書かれています。

私は、これについてちょっと気になりまして、滑面小胞体だけですと、いわゆるCYPの誘導等が出てくるんですが、リソゾーム内の変化というのが、ひょっとしたらこれは毒性につながる可能性があるかなと思って気になったんですが、今日は病理の先生もいらっしゃるので、電顕の詳しい先生がいらっしゃったらと思います。

○鈴木座長 私もその辺はちょっと気になっているところで、リソゾームでしょう。だから何か細胞内の膜系のもので消化されて壊れているのかなという印象を持ったんですが、廣瀬先生、この辺はどういうふうに解釈したらよろしいですか。

そちらのオブザーバーで来ておられます確認評価部会の先生方、3名おられるんでしょうか、いずれも病理の先生方だと思いますので、何か一言御意見をいただければありがたいと思いますが、どなたかございますか。

○山手専門委員 毒性変化として、一つの所見だと思うんです。

○鈴木座長 特にリソゾームの中に、ここで示すようなものがたまっているというのは、どんなふうな変化と考えたらいいんでしょうか。

○山手専門委員 これは、細胞内の代謝ですが、十分代謝されていなくて、リソゾームの中でとどまっていると理解していいと思います。

○鈴木座長 何かはわかりませんね。

○山手専門委員 それはちょっとわかりません。

○鈴木座長 やはりそうすると、全体としては毒性の所見ととらえた方がいいということですね。

○山手専門委員 はい。

○鈴木座長 三枝先生はいかがですか。

○三枝専門委員 特にありません。

○鈴木座長 どうもありがとうございます。そうすると、結論的には、100mg/kgという

のが、この実験としては LOAEL になる、NOAEL が 10 になるということですね。

○吉田専門委員 ですから、電顕を 100 で見たわけではないので、必ずしも同じということは確認はしていないんですけれども、やはり用量依存性がありますので、同質と考えるのが一番素直なのかなと思うんです。滑面小胞体の肥大ですから、重要な適応反応だけではないのではないかと私は思うんです。

○鈴木座長 今の話でも、ある程度毒性的な反応ととらえた方がよいという意見も出てきていたと思うんですけれども、そうとすれば、今の話は、必ずしも適応的な反応だけではなくて、100mg のところでしょうか。

○吉田専門委員 電顕を見ているのは、最高用量群だけなんです。ですから 100 は見ていないんですけれども、1000 につきましては、病理の御専門の先生方から、これは毒性所見だというのは確認していただきました。

○鈴木座長 いずれにしても 10 分の 4 というような解釈のところと、高濃度 1000 で電顕所見として毒性を示唆するような所見が認められているので、この 100 については、この調査会としては、毒性を表わす群であるという形の結論にしていいわけですね。

ですから、そういう意味でこのところは NOAEL が変わってくる可能性がございます。

申請者に対してのコメントの回答としては、これでよいということで、解釈が変わるといっていいですね。

○吉田専門委員 はい。

○鈴木座長 わかりました。4) のところは、先ほど廣瀬先生は説明されたんですね。

○廣瀬専門委員 はい。

○鈴木座長 そうしますと、22 ページのところに移って「追加資料要求事項 4」。これは先ほど話があったようなところであるんですが、もう一度やや詳しく話なので、尿中の結晶の有無について検討したかどうか。それから結石、膀胱粘膜の変化が認められたかどうかを示して考察してほしいという話なんです、廣瀬先生、お願いします。

○廣瀬専門委員 これは、ラットを用いた亜急性毒性試験では、尿沈渣の検査を行ってありまして、その結果、全群で三リン酸塩の結晶が見られて、対照群と投与群との間に差は認められなかったという記載があります。

更に、もう少し下に行くと、結石はいずれの用量群においても認められなかった。また、対照群と最高投与群の全動物について、膀胱の病理組織学的検査をしたが、すべて正常の範囲であったという記載があります。

しかしながら、もう少し下の方に行くと、実際に 500mg の雌では、腎の上皮の鉍質沈着という形で、微小結石が 10 例中、6 例に認められているわけなんです、この結石に関しては、恐らく大量のペノキスラムまたはその代謝物が尿中に排泄され、集合管の遠位端あるいは腎盂・膀胱内の尿中で沈殿・凝集し形成されたものと推察したということで、上の記載と下の記載がどうも一致していないんです。上では結石は認められなかったということですから、下になると、結石があったということで、どうも文章の整合性がう

まく取れていないので、少し書き直してもらった方がいいのではないかと考えております。

○鈴木座長 これは、結石という区分が大きい結石、微小結石で、あと鉍質沈着という話もある意味で言えば、微小結石のように見えてくるので、最初のところで言っている結石がなかったという話と、微小結石、あるいは鉍質沈着、それが結石だとすると、どうも話が合わないということですね。

○廣瀬専門委員 そうですね。でも上で言っているのは、一般に見られる三リン酸塩の結晶等のことだけなのかもしれないんですけども、その辺がよく文章を読んでいてわからないんです。

○鈴木座長 そうしたら、もう一度確認しましょうか。

○廣瀬専門委員 そうですね。

○鈴木座長 結石の表現について、あいまいなので、結石が見えなかったとする部分について、これは三リン酸塩結晶だけのことなのかどうか。下の微小結石との関連について、よりわかりやすい表現をして説明し直せという形にしましょうか。

○廣瀬専門委員 そういふことでお願いします。

○鈴木座長 再度説明を求めるといふ形になります。代謝の面から考察するという話も、今のと関連で出ているんですが、いかがですか。

○廣瀬専門委員 代謝の面では、大量のペノキススラムまたはその代謝物が尿中に排出されて沈着したということしか書いていないんです。できれば、結石あるいは結晶の成分が何かということまでちゃんと検討してくれればよかったです。また後でいろいろ回答が出てきますけれども、そこでも一切それについては検討していないということです。

○鈴木座長 これは、どうなっているのかな、推測したという形で、暗青色の針状結晶は、尿中のカルシウム塩が微小結石の核質周囲に沈着したものと類似するといふ表現をしているんですが、これでは不足といふか、わけがわからないですね。これは実際に確認したわけではないんですかね。

○廣瀬専門委員 結晶の写真はあるんですけども、その写真を見た限りでは、カルシウムに類似した結晶で、この中にペノキススラムか、あるいはその代謝物があるといふことはとてもわかりません。

○鈴木座長 そうすると、これはどうすればよろしいですか。代謝物の存在なりをきちんと確認しろといふことなんですかね。

○廣瀬専門委員 前回のコメントではそこまで要求していないんです。ですから、今回また新たに結石の成分まで同定しろといふのもちょっと無理かと思っています。

○鈴木座長 もともと雄雌の差が腎盂にあった鉍質のところの沈着についてあるので、それを雄雌の代謝の違いから見たときに合理的に説明できるのかといふことだったんです。それからすると、その答えにはなっていないといふことでしょうか。

○廣瀬専門委員 あと、また次に雌雄差という観点から4の2)に雌雄差が認められたので、その原因を代謝の面から考察すること。

○鈴木座長 今、その話を言っていたんです。

○廣瀬専門委員 今は、その話でしたか。

○鈴木座長 はい。

○廣瀬専門委員 済みません。「2) 腎盂上皮に付着した鉍質の種類及び雌雄差が認められた原因を代謝の面から考察すること」。これですね。13週の実験をしてみると、腎臓の鉍質沈着、それから腎盂の過形成とも雄では全く見られていないんですが、雌で6例見られております。それで、その雌雄差を代謝の面から考察するという事だったんですけども、代謝の面から考えると、尿中へのペノキスラムあるいは代謝物の量が雌の方がかなり多いという事実がありますので、申請者は、恐らく排出の違いによって起こるのではないかということ考察しています。

13週については、それでいいですけども、あと2年間の試験では、いろいろ矛盾した所見が出てきますので、その辺りについては、また後で触れたいと思います。

○鈴木座長 そうすると、少なくとも13週の話については、雌の方で排泄が多いので、ペノキスラムが結晶のところで絡んでいる可能性があるという話はとりあえずいいけれどもということですね。

○廣瀬専門委員 代謝の先生の御意見も伺いたいと思います。

○鈴木座長 尿中排泄の話のところをお願いします。

○小澤専門委員 この剤の説明をしたのは、たしか私なので、そのときの議論の中で、今、廣瀬先生から御紹介があった話が出ています。どちらかというと、本剤の代謝プロファイルが、雌では尿中排泄がメインであって、雄では糞中だということで、青色針状結晶ということで、本剤の物性を考えたときに、色が付くような吸収スペクトルを持つのか、そういう議論もしたと思うんですが、残念ながら尿中代謝物のメインのものが、親化合物であって、これはどうも色は付きそうもないということで、剤そのものではないんだと思います。ただし、量的な関係は13週のところに関しては合っているので、申請者の方もこういう回答をしてきたんだらうとしか言いようがないのではないかなと思います。

要するに、実体がわからないので、申請者もはっきり言えないんだらうと思います。これ以上、ここはつついても無理かなという気がします。

○鈴木座長 結晶を取ってきて、更に分析しろという話になればあれなんでしょうけれども、やはり動物体内で出てきているものでもあるし、なかなか難しいのかなという気はします。

そうすると、とりあえず、このことが毒性学的にどういうふう絡んでくるかのところが一番問題にはなるので、代謝の方からすると、量的な観点からすれば、こういうことはあり得るかもしれないと思うんですが、廣瀬先生、その辺のところはどういうふうにしましょうか。

○廣瀬専門委員 先ほど少し言いましたけれども、沈着しているものが紫色で、これはカルシウムだと思うんです。ですから、これは本当にカルシウムだけなのか、もしカルシウ

ムだけとすると、骨等に異常が来ていてもおかしくはないんですけども、そういう異常もないということになると、多少のカルシウムに加えてペノキスラムあるいはその代謝物が混ざっているものかなという想像はしています。この辺は申請者が想像しているのと同じ意見です。

○鈴木座長 とすると、とりあえず 13 週に関しての問題については了承するというところでいいですね。

○廣瀬専門委員 はい。

○鈴木座長 そのところで、もう一つが 50mg/kg の雌、250mg/kg の雄で、会陰部の汚れについて、毒性所見としたことについて考察することというのがございます。これは吉田先生ですか。

○吉田専門委員 今、その質問をしたんですけども、回答におきまして、この汚れを毒性と毛づくろいの減少等ということで毒性とするということでした承したいと思います。

○鈴木座長 そうすると、次の 4)、肝比重量増加について 50mg/kg のところで毒性学的な意味のありや、なしやの話です。

○吉田専門委員 こちらに、先ほどのマウスと同様、最高用量群につきまして、ラットでも電顕検査をしているんですが、ラットでは、何も電顕的には異常はなかったということなので、この変化は適応範囲ということでもいいのかなと思ひまして、了承したいと思ひます。

そういたしますと、評価書たたき台 21 ページに 250mg/kg の雄で、小葉中心性肝細胞肥大と書かれていたんですが、対照群にも 2 例ございまして、この用量でも 2 例でしたので、8 例認められた 500 のみが、恐らく何らかの投与による影響で増えたということで、こちらに 1 つ挙げたということなんです。

○鈴木座長 一応、回答を了承して、なおかつ 250mg/kg の小葉中心性肝細胞肥大は対照群と同程度なので削除したということなんです。

血小板は関連しないということによろしいでしょうかというコメントはどういうことでしょうか。

○吉田専門委員 私は、この辺は詳しくないんですが、血小板が 50mg/kg から用量依存性に増えているんですが、それは肝臓の変化とは関連していない、という考え方でよろしいでしょうかということなんです。

○鈴木座長 これは、廣瀬先生、高木先生辺りから御意見をお願いします。

どうぞ。

○高木専門委員 聞いたことがないです。凝固因子なら別ですけども、血小板が変動するというのは聞かないです。

○吉田専門委員 それならば、特にはないです。

○鈴木座長 何か関係あるとすれば、血小板の成長因子とか、何か考えるかもしれないんですが、あまり形態に vivo で影響があるというのは、聞いたことがないですね。

よろしゅうございますか。多分大丈夫だろうと思います。

そうすると、4 の項目については、一応よろしいことになるのかなど。最初のところで説明を求めなければいけない話が、結石のところで残ってしまっている。

23 ページの追加要求 5 の亜急毒イヌについて、腎臓の結晶成分が何かというところなんですけど、これは廣瀬先生、吉田先生の話です。

○廣瀬専門委員 腎臓で認められた結晶成分が何であるか、加えて尿路上皮の過形成が結石あるいは結晶成分による炎症に起因した反応である可能性はないか考察することということだけで、石の成分については同定しろとここで言わなかったのが、残念だったと思うんですけども、回答では結晶成分については、ラットと同様に形だけのことを言っておりまして、その成分については、同定しておりません。

腎盂の上皮の過形成につきましては、炎症性の変化はないということですので、結石あるいは結晶成分が沈着したことによる物理的刺激ということではいいだろうと思います。

○鈴木座長 吉田先生、どうぞ。

○吉田専門委員 私も同じです。

○鈴木座長 そうすると、これはコメントに対する回答を了承するというところでよろしゅうございますね。

それで、腎盂粘膜の剥離、赤血球の存在、最高用量の件について、潜血が関連していた所見がなかった、これはどうしてかということなんですけど、いかがでしょうか。

○廣瀬専門委員 最高用量で腎盂粘膜の剥離、特に過形成性病変の部分で剥離している。それから腎盂の腔内に赤血球が認められているということですので、当然尿の潜血があっただけいいと思っていたんですけども、それがいいということなんです。回答としましては、尿の採取時に出血がなかったという可能性を1つ挙げていますけれども、尿の採取時というのは、動物を殺す直前ですので、ちょっとこの回答はきついかと思います。

それから、2番目として、試験紙で検出しているらしいですけども、検出するには出血の量があまりに少なかったのではないかと。そういうことでしたら、この試験紙の感度はどの程度のものか、ひょっとしたら期限切れのを使っているんじゃないかという疑問もわいてくるわけですけども、最後には、いずれにしても顕微鏡観察で腎盂に赤血球が確認されたことは事実であると、開き直ったような意見が出ていますけれども、これはどうしたものでしょうか。

○鈴木座長 認めるわけにいかないということになりますか。

○廣瀬専門委員 とにかく腎盂に出血があったということを経験した事実としてとらえれば、それでいいかなと思います。

○鈴木座長 実質的に潜血反応がなかったというのは、これも事実だという話になれば、理由はわからないけれども、赤血球は確かに腎盂にあって、出血性の変化があったようですよということで、理由はわからない。それ以上仕方がないということでしょうかね。

○廣瀬専門委員 そうですね。

○鈴木座長 最高用量での話でもあるし、恐らくそのほかのエンドポイントでいろんな変化があることでしょうから、これをものすごく神経質にとらえる必要がないのかもしれない。

そういうことでよろしければ許すという話で、よろしゅうございますか。

○廣瀬専門委員 はい。

○鈴木座長 そうしますと、慢性発がんの話のところでは、26 ページの追加資料要求のところから行きます。6 番目のところですが、これは LGL 白血病との関係なんですが、結構いろんな議論をして、その上で申請者の方にコメントを出したんですが、これは吉田委員からお願いします。

○吉田専門委員 本剤では、用量相関性はないものの、2 年間の雄において最低用量群である 5 mg/kg からラット LGL 白血病の発生頻度が増えました。

この変化は、全身に広がる前に、脾臓等でマージナルゾーンから増えてくることがあるものですから、前腫瘍性病変はどのように増えているかということを質問しました。

それについて回答してあるんですけども、ピアレビューワーキンググループでも見ておまして、特に異論のある結果ではないので、この回答を了承したいと思います。

○鈴木座長 2) のことも、やはり LGL なんですか、それもですか。

○吉田専門委員 2) につきましては、ラットの LGL 白血病が最低用量群から増えているということは、事実としてはあるんですけども、では、これは人の白血病と比較してどうですかということを質問しました。

そういたしましたら、いろいろ関連文献も付けてきまして、その中で特に 1999 年にレギュラトリー・トキシコロジー・アンド・ファーマコロジーから出されているラットの LGL リューケミア、いわゆるモノニュークリアセル・リューケミアに関するレビューを添付しています。この腫瘍についてこの論文でよく説明してあります。

この内容で、ラットの LGL リューケミアというのはラットに特異的なものである、いわゆるヒトにもラージ・グラニューラー・リンフォーサイト・リューケミアというのがありますけれども、これとは違うものであろうという回答を了承したいと思います。

この内容につきまして、やはり腫瘍性病変が増えておりますので、総合考察に入れたらどうかということをコメントさせていただきました。

○鈴木座長 そうすると、とりあえず、LGL 白血病についてはクリアーしたということによろしいですね。

○吉田専門委員 はい。

○鈴木座長 高木先生どうぞ。

○高木専門委員 回答資料の方の 6 の 1) のところで、発生数が試験機関の背景データ以下、それから NTP の背景データ以下ということで、発生率は、ここでは 12~30%と書いているんですけども、検査数 50 例で発生数が 12~30 だと、その倍の 24~60%と計算されるので、そうすると、試験検査施設の背景データも NTP の背景データも超えるの

で、必ずしも偶発とは言えないのではないかという意見です。

○鈴木座長 今の数値の確認をもう一度していただきたいんですが、その辺のところは廣瀬先生、吉田先生、いかがですか。

今の高木委員から NTP データと比較した場合の具体的な数値が私の手元にないのでわからないんです。

○吉田専門委員 NTP のデータは、平均ではないんですか。この腫瘍はかなりラットのロットによって異なり、また年ごとに LGL の白血病の値は変わっていることが論文に記載されていたと思うんです。

○高木専門委員 まず、この試験での発生率は 5 mg で 60% というのは確認できますでしょうか。26 ページの真ん中の表 19 は 60% ですね。この回答資料の 6 の 1) の 2 ページ目の真ん中辺りに、なお、この試験群の LGL 白血病の発生頻度を雄で 12~30%、雌の 6~11% は試験実施機関の背景データ、29% (16~40% 以内) であるというところがおかしい。60 ならば背景データを超えるはずですよ。

○鈴木座長 雄で平均 50% というのが、これは NTP データの自然発生率なので、仮にこの試験での 60% という話が、平均値を上回ったとしても、十分にあり得る話だろうというのがこの申請者の主張かなと思うんですが、その辺がちょっとかみ合っていないんです。

○吉田専門委員 先ほど申し上げた、1999 年に書かれた LGL 白血病のレビューを見ますと、テーブル 1 に 1990 年から 1996 年までの NTP のバイオアッセイで見られた LGL リューケミアの平均頻度が出ていまして、最初は雄では 28.5% だったものが、90 年~96 年では 50.5% に上がっています。これは平均ですから、恐らく 60% ぐらいにはいくのかなと私は思って特に気にしないで読んだんですけども、それがいけないんでしょうか。

○鈴木座長 確率的に仮に平均 50% というような話であれば、それらが単純に統計的に分配されたときには、60% ぐらい起こるとするのは、私の直感では相当高い確率で起こることだと考えられると思います。

高木さん、それではだめなんですか。

○高木専門委員 NTP に関してはほとんど同じぐらいですけども、少なくとも試験実施機関については、明らかに誤りなので、それは修正していただきたいと思います。

それと、最後の結論の「検体投与と無関係であり、偶発所見と判断した」というのも、ちょっと言い過ぎではないかと思えます。

○鈴木座長 偶発所見というのは言い過ぎだということ。どこか別のところで LGL 白血病について頻度が増加していることはたしかなので、総合評価の方で考察するのはいかがかと、26 ページのところ吉田専門委員からの提案があるんですけども、そういう形の中に解消してよろしいですか。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 では、そういう形で、とりあえず数値が違っているところについては直せという話にしたいと思えます。

肉眼的病理検査結果の統計処理結果、これは高木専門委員から出ているんですが、いかがですか。

○高木専門委員 これは、肉眼的病理検査結果の統計処理をしてくださいということで、カイ 2 乗検定をしてもらった結果、雄の腎臓の 250mg/kg と雌の 250mg/kg の会陰部の汚れと、膀胱の結石のところと同じく 250mg/kg ですけれども、そこに有意差が付きまして。

それらについては、先ほど述べられたようなコメントが返ってきておりまして、これでもよろしいかと思えます。

○鈴木座長 250 のところで有意差が出たということですね。

4) の腎臓の障害発生について 5 mg/kg の雄の変化が毒性ではないのかということについて、廣瀬先生、お願いします。

○廣瀬専門委員 障害の発生機序ということで、腎臓には大きく分けて腎盂の病変、それから慢性腎症が発生しております。腎盂の病変については、以前からいろいろ言っておりますので略します。

次に慢性腎症は、一般的に加齢的な変化としてとらえられるわけですけれども、この剤を高用量の 250mg/kg で投与すると、雄でグレードが高くなるということで、本剤が腎尿細管に直接的な影響を及ぼして、腎症の進行を促進させた可能性も否定できないと回答しております。

NOAEL につきましては、高用量、特に雄で明らかに検体投与に起因すると考えられる種々の腎障害所見、例えば BUN の増加、尿量の増加と尿比重の低下などが認められています。

病理組織学的にも微小結石あるいは腎盂の上皮の過形成から糸球体腎症の発生の程度の増加が観察されておりますので、これは毒性ととらざるを得ない。

一方、低中用量では、腎臓の比重量は統計的に有意に増加し、中等度の慢性腎症の発生頻度も増加しています。

しかしながら、申請者はこの増加については用量相関があまりクリアーではないということで、背景データとの比較を行っており、その結果、背景データの範囲内であるということですので、結論的にコントロールの値が低かったために、中用量ではグレードが増加したように見えるということで、これは毒性として取るべきではないという結論になっております。

しかしながら、やはり BUN 等の腎機能の血液生化学的な変化では、はっきりした影響が出ておりませんが、最終的な病理の所見で有意にグレードが増加しているということを見ると、私としては LOAEL を 5 mg にすべきではないかと考えております。

この辺については、ほかの方の意見も伺った方がいいと思えます。

○鈴木座長 まず、吉田先生、その辺のところ、5 mg で見られている形態変化で、腎臓について、これは毒性所見ではないのかということなんですが、いかがですか。

○吉田専門委員 90 日のラットの試験では、腎の組織学的変化は、たしか認められてはい

ないです。重量も上がっていない。生化学的な値も上がっていないので、90日では腎盂の変化だけで、それより上の皮質の変化は見られていなくて、24か月だけで出てきているのですが、ちょっと私は確認していなかったんですが、体重等が落ちてきても、慢性腎症の頻度というのがいろいろ、ちょっとした要因で変わっていきますので、確かに有意差は付いているのですが、ほかの報告があまりに腎臓に関連して、もし、5 mgで24か月で出たならば、もう少し90日でも出ていいかなという気もしているんですが、済みません、この程度のコメントです。

○鈴木座長 高木先生、その辺は何か御意見はございますか。

○高木専門委員 5 mg群の腎への影響も本剤によって引き起こされた可能性はあると思ったんですけども、背景データを出してきて、それと同程度ということなので、ここはマージナルなレベルだから無理に取らなくてもいいかなと思ったんですが。

○鈴木座長 マージナルですか。

○高木専門委員 マージナルなところなんです。

○鈴木座長 どちらもちょっと言い難いところがあるということですね。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 どうでしょうか。どうぞ。

○廣瀬専門委員 結局、申請者の方が、これは250mgの群ですけども、慢性腎症のほかは検体の影響に関連している可能性があるということで、最終的に本剤が尿細管上皮に直接的な影響を及ぼし、腎症の進行を促進させた可能性も否定できないという記載があるので、そういうことを考えると、やはり並びで一番低い用量でも影響と取るべきだろうという結論になってしまうんです。

○鈴木座長 これは、発生頻度その他のところのデータ、抄録で言うと何ページぐらいになるんですかね、82ページでいいんですか。これは違いますか。

○廣瀬専門委員 発生頻度は、全く差がない、これは当然のことなんです。それで5 mgになると、軽いものが減って、中等度が増えてくる。ただ重度のものは250mgで増加傾向がある。

○鈴木座長 これは、104週のところですね。薬物に起因した、しかも悪影響である可能性を否定できないという評価になるのでしょうかね。そうすると、5 mgがLOAELだよという話になってしまうデータだということなんですけど、先ほどの吉田さんの話だと、104週のところだと非常に加齢性の変化が強いので、必ずしもこのことからストレートに毒性的な話というのは、なかなか判断しにくいんじゃないか。

それから、高木さんはマージナルな変化だろうということで明言を避けたという話になっているんです。非常に悩ましい変化だと思うんです。

○廣瀬専門委員 この場合は慢性腎症だけではないんです。腎盂に過形成が来たり、石灰沈着が来たりして、尿の排泄がいろいろ障害されたりしているわけですね。

ですから、そういうものが慢性腎症の発生に影響しているということは否定できないと

思うんです。

○鈴木座長 例えば、今の過形成とか、腎盂上皮のところでの変化等は、どちらかというところ、最高用量のところではっきり影響が出ているように見受けられるんですが、低い方では比較的少ない。

問題は、進行性の糸球体腎症という話のところでは悩ましい。軽微のものは減って、中等度のものが増えてくるというような変化の中でこれをどう見るかという話になるんですね。

○吉田専門委員 私も最高用量群に関しましては、廣瀬先生と同意見で、恐らく尿細管に直接障害性があるというよりも、むしろ腎盂なりの変化で2次的に慢性腎症の頻度が上がっている可能性はあると思います。

この系統はF344ですので、ほかのSDとかに比べますと、慢性腎症の発生頻度が低いと思いますが、やはり雄で軽度というのはいくほどの程度から取ったかというのはわかりませんが、重度が4例であるというのは、慢性腎症のF344の24か月、雄のデータとしては若干低いのではないかなということだと思います。

○鈴木座長 対照がですね。

○吉田専門委員 はい、対照群におきましてね。そう思いますと、5 mgと50mg/kgで増えたように見える慢性腎症の頻度というのは、ひょっとしたら対照群が低かったことによるということは、うなずけるんですが、最高用量群に関しては、やはり投与との何らかの変化と取ったらどうかなと思うんです。

○鈴木座長 最高用量群については、どなたも毒性所見であるというのは納得されておられるようなんですが、50と5の話のところをどう見るかというところで、若干ニュアンスが違っているようなんですが、廣瀬先生、その辺のところは、どういうことがわかればいいということになるのでしょうか。

○廣瀬専門委員 このデータで判断するしかないですね。

○鈴木座長 ある意味で、高木先生が言っていたマージナルだよという表現は非常に言い得て妙だなというところはあるんです。

ものすごい確定的な証拠というのではないわけでしょう。対照群がちょっと頻度が低過ぎるために、若干強調されて低用量のところなんかが見えている可能性もあるしということ考えたときに、はっきりしたところだけ取って、それでいいのかなという話なんです。

確かに、腎臓が一部ターゲットになっていますから、その辺りのところがややこしいんですが、これは決着がつかないような気がするんです。

ちょっとペンディングにさせていただいて、これは状況によっては、腎臓の所見についてLOAELが5 mg/kgになる可能性があるということで、もう一度後で戻りたいと思います。よろしいでしょうか。先に進めたいと思います。

5)の最高用量を250mgにした理由ということなんですが、これは割と明解な答えが返ってきているような気がするんですが、廣瀬先生、いかがですか。

○廣瀬専門委員 私のコメントがどうかよく覚えていないんです。

○鈴木座長 代謝の関係だから、小澤先生ですか。

○廣瀬専門委員 検体の飽和というのが、よくわからないんですが、血中濃度が飽和になるという意味でしょうか。

○小澤専門委員 吸収が飽和するという議論だったような気がします。これは試験のときの用量が 5 mg 対 250mg ですので 50 倍あるわけですけれども、AUC が線形になっていないんだと思うんですが、AUC はここには出ていませんけれども、投与量が 50 倍になっていますけれども、AUC は高用量群では下がっているんです。50 倍になっていないわけです。これは腸管からの吸収が、やはりキャパシティーが飽和していて、ここに飽和という表現で出てくるのではないかと思います。ですから、検体の飽和というのは表現としておかしいんですけれども、吸収の飽和ということのようです。

○鈴木座長 そういう意味ですか。

○小澤専門委員 ですから、毒性以外の理由をとということになるのではないのでしょうか。

○鈴木座長 もっと高用量でも本当はいいはずなのに 250 までしかやらなかったことはなぜかという意味だったのか、それで EPA からの指導もあってという話で、吸収の飽和が見られるという話をしてきたのかなと思っていました。

○廣瀬専門委員 農薬では、そういう用量の取り方はしなかったと思います。一般的には回答の上の方に書いてあるように最高用量というのは MTD のレベルですね。それをあえて AUC のことを考えて最高用量を決めたという理由については、特にここには書いていない。

真ん中辺に雌では 500mg/kg で体重への投与の影響は認められなかった。しかしながらラットの代謝試験結果より 250 で吸収の飽和が見られたから、そういうふうにしたということですが、250 と 500 で腎盂に対する毒性を比較してみると 500 の方がはるかに強い毒性が出ていますので、やはりその考え方というのは、おかしいと思うんですけれども、最高用量の 250 で腎盂に対する毒性が出ていますので、結果としては仕方がないと思っています。

○鈴木座長 90 日のところでも 500 を最高にしているので、本当はそれをやってもいいんだらうけれども、結果論的に 250 で影響は出ているからやむを得ないねと。理屈はこういう形で吸収の飽和があるからしたんだよと言っているんだけれども、これ以上どうにもしようがないですね。これはこれでとりあえず、不審な点はやってしまったものはしようがないということになりそうですね。

○小澤専門委員 私の説明が誤解を生ずるものだったかもしれませんが、250 で AUC がそのままそれ以上投与量を上げて全く同じになるわけではありませんので、そういう意味です。500 で何かその反応がより強く出るというのは、ある意味で当然だと思います。

○廣瀬専門委員 うがった見方をすれば、500 では腫瘍が発生する可能性があったので、わざわざ何か理由を付けて下げたというような見方もできないことではないと思っています。

○鈴木座長 確かにあり得ます。結果論的に 250 で明らかな毒性影響がつかまれているから、とりあえずこれでいい。だけれども、本当はわからないねというのが一部残りますということで、とりあえず了承はされました。

6) の方に移りますが、今度は亜急性試験と慢性のところ、腎臓における変化が逆転するということなんですが、それについて考察してほしいという話だったんですが、先ほどの矛盾点と併せて廣瀬先生、説明をお願いします。

○廣瀬専門委員 いろいろ長いことが書いてありますけれども、要約して言いますと、90日試験の場合には、これは先ほど説明しましたように、尿中の排泄が雌の方が雄よりはるかに多いということで、最高用量の雌にだけ腎盂の鉱質沈着あるいはそれによる2次的過形成が出てきております。

慢性毒性あるいは発がん性になると、雌では腎盂の変化が出ないんですけれども、この原因は慢性毒性、発がん性では最高用量を 250 に減少しているためであろうということですが、ただ、膀胱では結石、それから過形成が発生しております。

一方、雄では90日では尿中排泄の関係でほとんど腎盂に変化は来ておりませんが慢性腎症が発症する。慢性腎症が発症すると、腎機能の低下が起こって、腎臓での結晶形成が顕在化して、長期になると腎臓の変化が起こってくるということらしいです。

膀胱の変化もあるんですけれども、膀胱の変化は雌より弱い。恐らく腎臓にある程度の石が沈着するというので、膀胱の変化は雌より弱くなるんだらうと思います。そういう考察をしております。これで一応は納得できるような形にはなっていますから、これでいいかと思えます。

○鈴木座長 わかりました。用量との関係もあってということで、雄、雌の発生頻度で90日のことと比べると逆転するんだけれども、これはここに書いてある話でよいだろうということで6番目はクリアーできた。

7番目の話のところも、やはり腎臓関連なんです、膀胱内に結晶がなくても過形成が発生している動物がいるんだけれども、結晶と過形成の間の相関関係ありや、なしやということで考察をしてほしいということで、廣瀬先生どうぞ。

○廣瀬専門委員 これは、これで特に問題ないと思いますので、了承します。

○鈴木座長 8番目、これは最高用量の病理写真を出せということです。この過形成の話が乳頭腫のような発がん性を示唆する変化ではないかどうか考察してほしいということなんですが、これも廣瀬先生ですね。

○廣瀬専門委員 非腫瘍性の所見を見ますと、膀胱の過形成というのは、多中心性、それからびまん性に分類されておまして、更にそれが軽微、軽度、中等度と分類されております。ここに写真が幾つか出ておりますけれども、膀胱にホルマリンを注入しないで標本をつくっていますので、非常に見にくいんですけれども、例えば写真の2Bですか、全体的に軽い過形成が出ているという程度の変化で、この写真だけ見ると、膀胱の発がんのプロモーションの作用はあるかもしれませんが、前がん以上の変化まではないような

気がします。

ただ、申請者があえてグレードの低いものについて写真を撮ってきたのか、あるいは本当はもう少し強いものがあるのに、それをあえて出していないのか、その辺はよくわかりませんが、発がんを示唆するような変化ではなからうと思います。

○鈴木座長 そうすると、とりあえず上皮過形成については、がん性の変化を示唆するものではないという考察でよろしいということですね。

○廣瀬専門委員 はい。

○鈴木座長 ありがとうございます。どうですか。次のところに進むか、ここで腎臓の 5 mg の話をもう一度やるか。もう一つは、ここのところで新たに津田委員からヘモグロビンと血小板のカウントの話というのが新たに出されてきているんですけども、それが 5 mg/kg のところで変化があるんじゃないかという話があって、腎臓の病理変化の 5 mg/kg の問題と併せて見ると、このところをどうしようかなと思っているんですが、ここで先にやってしまいますか。それとも後でもう一度戻りますか。後で戻ると忘れそうな気がするんですが。

腎臓の病理はややこしいのであれなんですけど、抄録の 68 ページでしょうか。そこに今朝ほど津田先生から言われたので、私もまだよく理解していないんですが、多分廣瀬先生に伝えたということだったので、この辺で少し追加してもらいたいと思うんですが、68 ページのヘモグロビンのところというのが 5 mg で 3 か月のところで若干低下して、対照を 100 とした場合、98% ぐらいの変化をしている。

それから、血小板が 3 か月と 6 か月でやや増加しておりまして、109、108% になっている。それらはいずれも高濃度のところでも見られる変化なので、5 mg/kg で認められたこれらの変化を無視するのは承服できない。毒性的な影響と取るべきだという話だったと承知しているんですが、廣瀬先生、その辺のところは、今の話でよろしいのでしょうか。何か追加されることはありますか。

○廣瀬専門委員 電話で聞きましたが、そんなことだったと思います。

○鈴木座長 私は、そのときに議論をして、変化が非常に小さいのでということ津田先生は言っておられたんですが、根拠としては高用量でも同じ変化が見られるということだったので、廣瀬先生も同意されたということだったのか。

○廣瀬専門委員 いやいや、そういうわけではないです。すべて同意しているわけではないです。

○鈴木座長 私は、ウェートオブエビデンスの話を考えたいと思いますという話をしたんですが、どうも私の言っているウェートオブエビデンスと津田委員が理解しているウェートオブエビデンスがちょっとかみ合わなかったのかなという印象を持っていて、私は全体的なものを見たときに、この証拠というのは本当に毒性なのかという形でもう一度見たいという話をしたんですけども、どうも津田委員はこれは毒性だという話のところで、逆にウェートがこっちに来るという意味で見ているような印象だったので、ちょっと本人

がないのではっきりしないんですが、データはここにありますから、若干議論した方がいいかと思います。

吉田先生、その辺は何かございますか。

○吉田専門委員 確かに抄録 68 ページの表で拝見する限り、3 か月、6 か月に低い用量は 3 か月、6 か月にしか認められていませんが、用量相関性をわずかですけれども、取っているように見えるんですが、あまりに 98%とか、96%の変化が毒性かと言われると、それは違うのではないかなと思いますので、このヘモグロビン及びヘマトクリットにつきましては、少なくとも変化ととらえなくてもいいのではないかと思います。

○鈴木座長 整理をすると、3 か月でしか見られていない、血小板が 6 か月まであるんですが、それで変化が比較的小さい、98%であるということ。それから、他の群では、赤血球数やヘマトクリット値が連れて動いているんですが、この 5 mg ではそういったこともないということ。

それから、恐らく 90 日の試験のときにも 5 mg/kg、50mg/kg と同じ用量があるんですが、5 mg では影響が見られていないとすると、この話は特に毒性的影響だと取らなければいけないという強い根拠は、私もないような気がするんですが、廣瀬先生、その辺はいかがですか。

○廣瀬専門委員 まず、ヘモグロビンの話は、同時に赤血球、ヘマトクリットが全く動いていませんし、ヘモグロビンについても 98%とごく微量の変化ですので、まずこれは毒性から外していいと思います。

それから、血小板ですけれども、3 か月と 6 か月で若干上がっている。以降では全く差がない。それから、プロトロンビン時間についても 5 mg では影響がない。それに加えて 3 か月の 90 日試験では影響がないということを考えると、血小板の変動を毒性と取る必要はないと思っています。

○鈴木座長 高木先生、今の件についてはいかがですか。

○高木専門委員 基本的に同じです。ただ、90 日で 50mg の雄で血小板は一応上がっているんですが、慢性の方で 12 か月以降は上がっていないので、これも慢性では毒性と取らなくてもいいのではないかと思います。

○鈴木座長 そうすると、ほぼ委員の意見が一致して、ヘモグロビン、血小板の 5 mg の変化は取らなくてもいいだろうというところに落ち着いたと思います。

そうすると、この群では、5 mg/kg の形態変化が毒性的影響なのかどうかということなんですが、これだけが残ってしまう。どうしようかと思っているんですが、再度申請者にこの点について考察をしてもらうという形で、若干その場しのぎの形なんですが

○廣瀬専門委員 あれば、自然発生で多い変化ですから、私もどうしてもという気はないんです。

○鈴木座長 極めて微妙なところにあるのは事実だと思うんですが、いよいよ今日のところで、我々の間でちょっと決めかねるということであれば、申し訳ないんですけど

も、先ほどの結石の話のところは、必ずしも説明が付いていないという話もあったので、もう一回、なるべくそうはしたくないとおっしゃっている方がいるので、もう少し時間を置いて、もう一度戻ってくることにしたいと思います。

残ったのは、ここのところは **5 mg/kg** の腎臓のところですね。

○廣瀬専門委員 腎症については、私さえ特に問題ないと言えればいいわけですね。

○鈴木座長 そういうことになります、あとはマージナルだという方の話があって、本当に非常に難しいところだと思うんです。

○廣瀬専門委員 それにあの腎症というのは、ヒトに外挿できるというものでもないんです。だからあくまでもラットの話ですから、あまり事を大きくはしたくないんです。

○鈴木座長 一応、**50mg** のところで、非常に明瞭な **LOAEL** 所見があるようには思うので、**5 mg** だけのところにはなるんですけども、全体のところで影響が出ている量というのを見ても **5 mg** 程度のところがマージナルな **NOAEL** の話になりそうなので、ここのところもその辺でぎりぎりのところかなという印象はあるんですけども、もし、先生がお許しいただけるのであれば、ここは申請者の言い分をとりあえず認めて、非常にわかりにくい話ではあるけれども、これ以上決着がつけられないだろうということで、もし、よろしければそうしたいと思います。

もう一つ、先ほど高木先生が言っておられた、数値が若干違いますよという **LGL** 白血病の話のところなんです、これは **NOAEL** には直接関係ないので、事務局の方から直せという形の話にしておいてもいいのかなと思っています。この分に関しては、そういう形で済めばよろしいかと思っています。

よろしゅうございますね。

では、**30** ページのところのマウスの慢毒の話に移りたいと思います。

これは、高木専門委員と廣瀬専門委員からの話がありまして、高木専門委員からは、腎臓と卵巣の病理組織データについて、フィッシャーの直接確率検定を実施して、その結果を抄録に記載し、考察せよという話なんです、高木先生、どうですか。

○高木専門委員 これは、回答資料の方に統計結果が出ています。雌雄とも **10** と **100mg/kg** で尿細管拡張の発生率が増加している。ただし、上の **375** では有意差は付いていない。あと、雌の尿細管の鉍質沈着が **750ppm** で、これは有意差が付いている。

それから、卵巣嚢胞、両側で雌の **750mg/kg** 群で有意差が付いているという結果です。

まず、卵巣の方は有意差は付いているんですけども、背景データを示して、それ以内ぐらいなので、影響ではないということで、これは了承しました。

それから、腎臓の **10** と **100** の有意な増加について、用量相関性がないということも挙げていて、これは **1** ついいんですけども、その後の「マウスの腎臓は本剤の標的臓器がなく」という一文がちょっと気になります。少なくともラットでは腎臓は標的なので、これをいきなりマウスに当てはめていいのかどうかというところで、少し引っかかるところです。

○鈴木座長 そうすると、これは根拠を示せという話になるんですかね。マウスの腎臓が本剤の標的臓器ではないと言い切っている話は、どこにそういう根拠があるのかというのがわからないということですね。

○高木専門委員 亜急性では、一応、何も腎臓に影響がないということは示されておりまして、ただエイジングで、もしかしたら腎臓に影響が出てくる可能性も否定できないではないかと思いました。

○鈴木座長 マウスは亜急性では 90 日間のところが 1000mg までやっているわけですね。それで、特に腎臓に変化があるようには書かれていない。

このことを基にして、マウスの腎臓が標的ではないと言っているのかと思うんですが、それではちょっと不満だということですか。

○高木専門委員 そうです。何を根拠にそう言っているのかが、ちょっとよくわからない。

○鈴木座長 次のところが腎臓関連なんですけれども、マウス、ラットの種差の原因を腎盂、膀胱の変化について考察してほしいというのが廣瀬専門委員から出ていまして、それと併せて見ると、マウスの腎臓が本当に標的ではないのかどうかというのがわかるかもしれません。

廣瀬先生、お願いします。

○廣瀬専門委員 ラット、マウスの種差の原因ということですが、マウスでは 90 日間の反復投与毒性試験、それから 18 か月の発がん性試験において、腎臓あるいは膀胱に対する明らかな検体の影響は出ていないように見えます。

なぜかということで、当然薬物動態の話になってくるんですけれども、実際にマウスでは、薬物動態をやっていないんです。申請者の方は「推測に過ぎないが、種差の原因はおそらく検体の吸収、分布、代謝、排泄がラットとマウスでは異なることに起因するものと推察される」ということで、全然答えになっていないんです。

○鈴木座長 小澤先生、平塚先生、こういう表現をされていますが、どうですか。

○平塚専門委員 納得できないですね。

○鈴木座長 どうしましょうね。確かに、今、一応 ADME の試験はラットでやるという形にはなっているんですけれども、やはり先行きをいろいろ考えると、それなりにこういう種差が見えてきたようなときには、ADME の試験を多種の動物でもやれというようなことを本当は言わないと、水かけ論というか、全くの推測だけになります。

しかも、先ほど言っていた亜急性のときのターゲットではないから、だからマウスとラットでは違うんだという話では、ちょっと納得できないですね。

どうしますか、思い切って代謝試験を要求しますか。ちょっとガイドラインでそういうあれはないんですね。世界の趨勢を読むに、恐らく先行き ADME を重視して毒性を考えようという傾向は出てくると承知しているんです。

ですから、例えば繁殖試験なんかにしても、今までは妊娠動物なんかではやっていないんですけれども、そういうようなこともやらないと評価できないのではないかという流れ

はできつつあるんです。

だから、ちょっとそれを先取りしても悪くはないと思うんだけど、後で相当悪く言われそうな気もするんです。

どうぞ。

○平塚専門委員 剤によって、ラットとマウスに限って言えば、同じような動態を取る場合もありますが、やはり種差というのは、極めて大きいという認識で考えられていると思います。

○鈴木座長 少なくともラットとマウスで胆のうのある、なしでめちゃめちゃ違うんです。

○平塚専門委員 やはり両方でやらないと評価できないというスタンスが正しいんじゃないかと私は思います。

○鈴木座長 覚悟して代謝をやってくれと言いますか。どうぞ。

○林専門委員 私はちょっと専門外なんですけれども、要するに毒性試験というのは、動物に投与して、それで影響があるか、ないかを見ているわけですね。今の場合はマウスに、一応最大投用量まで投与して影響がなかった。そこで更にラットとの差を説明するために、本当に今の ADME のデータまで求めるのかどうか、それはかなり考えないと、どんどんエスカレートして、では、一体毒性試験とは何なのというようなところまで行きかねないと思うので、ちょっとその辺は気を付けた方がいいんじゃないかと思います。

○鈴木座長 確かにそのとおりで、それはデータがあるに越したことはないですけども、だけれども、本当にそれが必要なのかというのは、また別の観点で考えなければならない。この代謝の種差というのは大抵は人間ではどうなんだというところを念頭に置いて言うので、その辺りとの兼ね合いでどうなんだと。ここでは、毒性の試験の問題として考えると、ラットとマウスで、確かに腎臓において影響の出方が違うんですよという事実関係、データとしては、それはある。だから、それを更に細かく見て、それで人間についてはどうだという話までものが言えれば、それに越したことはないんだけど、先ほど廣瀬先生も言っておられたように、ラットの腎臓の変化というのは、必ずしも人間には外挿できないということから考えると、ここでものすごくこだわっても仕方がないというようなことも言えそうです。

どうぞ。

○平塚専門委員 まさしく、林先生がおっしゃるのはもっともだと思うんですが、推測するのであれば、やはりエビデンスを示していただきたいということですね。

○鈴木座長 必ずしも、この表現に納得するものでなく、あまりにも木で鼻をくくったような表現なので、当たり前のことではないか。でも証拠がない。しかし仕方がないということになるんですかね。もう少しきちんとした形でエビデンススペースの話が聞けるとよかったです。それはないということで仕方がないのかもしれませんが。

○廣瀬専門委員 この回答を認めると、もうこの委員会における回答はこんなものでいいんじゃないかと誤解されて、どんどんレベルが低くなる。

○鈴木座長 何かいい知恵はないかね。今回はこれで許したとしても、先行きと時が経つと、やはり ADME といったようなもの、代謝に関する情報というのは、もっと厳格に必要になることがあるから、それらを念頭に置いて、今後の毒性試験もしくは評価に関して検討しておいてくださいというぐらいのことしか、とりあえず言えないんです。それでよろしければと思います。

○廣瀬専門委員 少なくともヒトはどっちに近いのかということだけでも考察してくれればね。

○鈴木座長 でも、それもデータがないでしょう。

○廣瀬専門委員 ないでしょうね。

○鈴木座長 何か簡単な *in vitro* の代謝の様子とか、そういった違うようなことで、何か要求できそうな実験とかはありますか。

○小澤専門委員 この剤に限った議論はちょっと難しいと思うんですけども、ヒトとはいえ、まさか投与して PK を見るわけにはいかないんで、代謝物の生成プロファイルを *in vitro* で同じ条件にして、ラットとマウスとヒトの肝ミクロソームを使って、どういう代謝物が出てくるか、プロファイルの違いを見るということぐらいしか、今のところではできないだろうと思うんです。

もう一つは、もう少し幾つかの動物種についてデータを取らないといけないんですけども、これにウサギとイヌか何か加わって PK を取って、今のところはヒトのクリアランスを予測するという程度だと思うんです。だから、なかなかヒトではどうなのかというクリアなデータを求めるというのは難しいとは思いますが、一番現実的なのは、やはり代謝物の生成プロファイルがどうかということぐらいはあり得ると思います。

それから、今回のようなマウスとラットの問題で、要求できる水かけ論にならない場合というのは、ラットでは出なかったんだけど、マウスでは毒性が出た。だけれども、マウスの動態については、何の考察もしていないので、そこは申請者の見識でということになりますけれども、そういうことに現状では限られるのではないかと思います。これは私見です。

○鈴木座長 私は非常にわかりやすい話だと思って聞いたんですが、どうでしょう。マウス、ラットの種差で、最終的にヒトの問題もにらんで、代謝プロファイルというか、代謝物の相違を *vitro* でよいからやってもらおうという形のことももう一度言いますか、それとも最終的にマウスでは、実はラットと違ってネガティブだったので、これ以上メカニズムをとというような話がなかなか言いにくいので、今回はこの形でよしにして、先行き、代謝のデータが必要になることはあるという程度の議論をしましたという話でよしにするか、廣瀬先生、どうでしょう。

○廣瀬専門委員 少なくとも *vitro* でどうのこうのというのは難しいですね。一番簡単な方法としては、尿中の結晶がラットとマウスで量的なものが違うかですね。忘れてしまったんですが、短期で結晶は出てくるんでしょうか。

- 鈴木座長 腎臓にあまり病変はないんですね。
- 廣瀬専門委員 ないんです。だから、少なくとも腎臓に病変がないというのは、尿中にそれだけの結晶成分が出てきていないと考えられる。
- 鈴木座長 それをやってくれというんですかね。
- 廣瀬専門委員 少なくともその辺だけでもとらえられれば、結晶のせいにはできるんですけども、あえてそれを課していいものかどうか。
- 鈴木座長 一応、尿細管拡張とか、多発性の鉍質沈着の発生頻度というのが取られているので、今、言われたような尿中排泄に関係する問題というのは、マウスでもないわけではないから、そうすると、尿中の量的な問題ですか、代謝物がどのぐらい出るかということとをコールドではかる形になるんでしょうか。
- 廣瀬専門委員 代謝物の量まではかることができればいいですけども、結晶成分がどのぐらい出てくるかということだけでもいいかなと思います。
- 鈴木座長 鉍質沈着ですか。
- 廣瀬専門委員 鉍質沈着が出る前に、当然結晶が尿中に出てくると思うんです。ラットで出てきていましたね。
- 吉田専門委員 青い何とかというのでしょうか。
- 鈴木座長 そうすると、何をやってもらうかというのをもう一度具体的にお願いします。
- 廣瀬専門委員 尿中に排泄される結晶成分の量がラットとマウスと比較してどうか。
- 鈴木座長 沈渣を見るという話ですね。それであればやれますね。
- 廣瀬専門委員 それが一番簡単な話だと思うんです。
- 鈴木座長 どのぐらいの日数で見てもらいますか。3 か月ぐらいですか。
- 廣瀬専門委員 そんなに長くなくてもいいと思います。
- 鈴木座長 1 か月ぐらいですか。
- 廣瀬専門委員 1 か月くらいで十分だと思います。
- 鈴木座長 これはラットと比較をしろということになるわけですね。
- 廣瀬専門委員 そうですね。
- 鈴木座長 そうすると、用量は 500 とか 750 とか、そのぐらいの高濃度でラットとマウスの尿沈渣中の結晶成分の量的な違い、あるいは質的な違いを出してくれと、そうすればやれない話ではないということですね。
- 小澤先生、その辺のところどうでしょうか。
- 小澤専門委員 コールドでやるのであれば、親化合物がはかれるのであれば、そこまでやってもらうのであれば、どうせなら尿中に出てくる量をコールドで、恐らく HPLC でいでしょうから、それを付けてもらったらいかがでしょうか。
- 鈴木座長 これはコールドではかれるということになれば、それから恐らく高濃度であればはかれるね。
- 小澤専門委員 750 ですか、はかれると思いますね。

○鈴木座長 750mg/kg 1 か月投与をラットとマウスで行って、尿沈渣中に現れる結晶の量及び質、更に尿中に排泄される化合物の濃度、これを測定して差を明らかにしると。これは基本的には腎臓における病変の違いを明らかにするためであるという話でよろしゅうございますかね。これで追加事項 7 については終わりにしたいと思います。

8 番目、慢性神経毒性に関連した方に移りたいと思います。

これは、統計処理の話で吉田専門委員ですが、これはいいんですね。

○吉田専門委員 これにつきましては、特にごさいません。ただ、私はあまり抄録について申し上げないつもりだったんですが、抄録の 62 ページ、これは 1 年間の慢性神経毒性をしている、病理組織学的検査結果の表がございまして、0、5、50、200 と用量が振ってあって、その間に検索剖検例数とかが振ってあるんですが、その上の病理組織学的検査を見ますと、試験終了時に対照群及び 250mg/kg 体重と書いておまして、中間の 2 群はしたとは書いておりませんで、よく見ますと、中間の 2 群の頻度はすべて 0 です。ですので、これはあまりにもひどいのではないかと思ひまして、あえて書きました。統計処理については問題ございません。

以上です。

○鈴木座長 そういう意味だったんですね。記載を変えて、0 ではなくて、検査しなかったとちゃんと書けという意味ですね。わかりました。

これは、やり直せという話ではないですね。

○吉田専門委員 あまりにも表のつくり方が。

○鈴木座長 これは、直したのを後で事務局に確認してもらえばいいですね。よろしゅうございますか。そうすると、今の慢性神経毒性の話は済みました。

追加資料要求事項 9 で 2 世代繁殖のところですが、30mg/kg の雌の死亡例を考察して、これが毒性じゃないという理由を示せということなんですが、長尾専門委員どうぞ。

○長尾専門委員 結論から言いますと、回答は十分ではないんですが、了承します。同系統のラットの試験がないので、どうしても考察というのは不十分になってしまうんですが、申請者の回答として、30mg、雌 2 例、死亡あるいは切迫と殺がいるんですが、切迫と殺の方は、外傷によるものということで、これは問題ないんですが、もう一例の死亡の方は検体投与とは無関係な子宮の化膿性炎というものであったという、それだけの一文になっていましたので、私は修正案ということで、もう少し所見を述べたということ。

それから、本動物の死因と考えられたわけですが、同様に中用量あるいは高用量群の雌動物には、このような子宮に関連する所見というものが見られていないという一文を入れれば、もう少し説得できる文章になるのではないかと。

それから、申請者の回答に 100 及び 300mg 投与群の雌で、死亡例はなかったと、これは内容的に間違っているということで、ここも修正しました。

いずれにしても、私の回答の修正案がベストというわけでは当然ないんですが、手元にあるデータから推察できる回答は、このぐらいただろうということで、承諾するという結論

に至りました。

○鈴木座長 非常に丁寧に書くと長尾先生が示唆していただいたような書き方が、データに基づいてもこう言えますということで、こういうことであれば了承できますという話なので、これは申請者側に伝えてあげればよいことですね。

○長尾専門委員 そうですね。

○鈴木座長 内容的には、**30mg/kg** の死亡というのは、特に薬物に起因したものではないということで了承されるということですね。

次が、追加資料 10 です。遺伝毒性の話ですが、これは 2 つあります。高木先生と林先生です。

○林専門委員 最初の方は、これで結構です。

○鈴木座長 ラットリンパ球初代培養細胞の染色体異常の関係。

2 つ目、CHO 細胞のところの未提出のデータというのがあるんですが、これは高木先生どうですか。

○高木専門委員 一応データを出していただいたところ、ざっと見たところ特に問題ないと思います。

○鈴木座長 林先生、この内容は問題ないですね。

○林専門委員 問題ないんですけども、私はこのコメントが出た経緯がちょっとわからないんです。

○鈴木座長 これは、後ろの方の参考文献か何かにその話があったので、データを調べたら載っていないという話だったような気がするんです。違いましたか。

○林専門委員 これは、ICH 等のコンセンサスでも、微生物を用いるミュートーションと、それと *in vitro* の染色体異常試験と *vivo* の小核試験等をして、すべてネガティブであった場合には、それは遺伝毒性はないこととしましょうという一応コンセンサスがあるので、それ以上にデータを追加要求することは、私はなかったと思っています。

特に内容的には問題になるようなものはないです。ほかは全部陰性ですから、この場合はないと思います。

○鈴木座長 多分データがあるんだったら出してという話だったんですが、高木先生どうぞ。

○高木専門委員 多分外国の資料だと思うんですけども、CHO 細胞のデータを見て評価しているというのがあったので、そのデータがもしあれば、日本のにも出していただきたいと思いました。

○林専門委員 だから、今後もそれを要求していくのかどうか、すごく大事だと思うんです。

○鈴木座長 一応、世界的なコンセンサスがあって、ここまでの話でよいとされているので、それに従って書いている。ただ、データはあるけれども、それについて出していないからといって、特にとがめ立てする必要はないではないかというのは先生の話ですね。

○林専門委員 はい。

○鈴木座長 データは全部見たいから、あれば全部出してと言いますかということなんだけれども、どうしますか。ここの調査会としては世界的な趨勢に従っても悪くはない。特に変異原性の話であって、なおかつ発がんのところでの問題も、もしかしたら、今回ののはネガティブということですから、それ以上要求しても仕方がないとも言えるんです。

○高木専門委員 そうだと思います。ただ、今後のことも考えると、もしほかの遺伝毒性試験でポジティブに出たときには、その場合はまたということですか。

○林専門委員 そういう場合には、また別だと思います。今の場合は、完全にネガティブですから、ベーシックなコアバッテリーがすべてネガティブなので、通常、これ以上は要求しないというのが、今、少なくとも薬事の方ではそういうふうになっています。

○鈴木座長 一応、あまり非常識だと言われるような過度の要求はしない方がいいだろうということで、高木先生もその点ではケース・バイ・ケースということにさせていただけるわけですね。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 一応、全体的にはコメントの話について済んで、やり残したところなどをちょっと見ていきますが、一番最初の5ページのところに、今回の評価書記載の仕方について、私の方から10点ほど、こういうふうにしたらいかがかという話を書いたんですが、これ自体は特に問題ないと思いますので、専門委員の方々で見ておいていただいて、要するに英文の評価書をつくる際に、日本語の表現が誤解を招きかねないようなところをなるべくなくしましょうという意味合いのことですから、特に他意があるわけではありません。後で見ていただいて、問題があれば、また御指摘をいただきたいと思います。

それで、13ページ、小林専門委員からペノキススラムの抄録について、構造式の略字が統一されていなくてわかりにくいという印象を持ちましたということなんですが、これについては、どなたから説明してもらいましょうか、事務局ですか、とりあえず、これは前のときの話で幾つかあって、7ページの動物代謝のところの命名の仕方等々をいろいろ変えろということ言われていたので、その点と関係しているのかと思いますが、小林先生どうぞ。

○小林専門委員 私は、ちょっとわかりづらいなと思った程度で、別にそれを直してくださいということまで要求しているわけではないです。

○鈴木座長 なるべくわかりやすいようにというのは、私もそのとおりだと思います。

○小林専門委員 そうですね。ペノキススラムの方を見ても、試験をやっているところがいろいろ違うので、ある意味ではしようがないかしらと思うんですけれども、非常に読むときに読みづらいと思います。

○鈴木座長 それはしょっちゅうあるんです。

○小林専門委員 これは違うものかしらとか、何か検証しなければいけないので、そういうことで、これは感想だったので、とりあえず、ただ報告させていただくということにと

どめていただければと思います。

○鈴木座長 わかりました。いずれにしても、目にあまるような場合は、今回のように統一しろとか、いろんな話が出てきますので、それは御遠慮なく御発言いただきたいと思います。

それから、15ページの武田専門委員の話は済みましたね。

○上路専門委員 これは、きちんと入っていました。

○鈴木座長 そうすると、とりあえずコメント関係で、慢性のラットの話の津田専門委員の話もどうするんだということになってきていまして、そうすると、22ページのところで、腎臓あるいは尿のところの結石の表現というのが、非常にわかりにくい。鉍質沈着のところ、微小結石というところで、結石として見るとないんだけどもという話が、微小結石あるいは鉍質沈着も結石ではないかという話につながるようなところがわかりにくいので、これをもう少しわかりやすく書き直せというコメントが残ってしまうわけですね。これは聞いてみないとわからないですね。

○廣瀬専門委員 こっちで直すわけにはいかないのですね。

○鈴木座長 恐らく残るのは、これ1つだけということになります。

もう一つは大きなコメントとして、追加資料7の問題に関連して30ページのところで、ラットとマウスの腎臓の病気の違いについて、実際に実験をやってもらおうということで、750mg/kg、1か月を投与して、ラットとマウスの尿沈渣中の結晶の量及び質の違い並びに尿中の薬物の濃度の測定をして違いを明らかにしてほしいという話が出ました。

最後に、総合評価のところ、先ほどのLGL白血病の話を書いて、数値が若干違うところも含めて、そちらに書いておけば様子が違うんではないかということで、37ページの4行目からのところを御覧になっていただきたいと思います。

これでは、明らかに「ラットの雄でLGL白血病の頻度が5 mg/kg 体重/日以上の群で増加した」と書いてあります。「しかし、発生頻度及び発生時期に用量相関性は認められなかった。本試験で同腫瘍が増加した原因については不明であるが、本腫瘍が同系統ラットのみ好発すること、同腫瘍の病理発生が明らかではなく、ヒトではラットLGL白血病細胞と同じ細胞由来の白血病は存在しないことが知られていること、後述するように本剤では問題となる遺伝毒性が認められないことから、同腫瘍の増加は遺伝毒性によるものではなく、またヒトへの外挿性も極めて低いものと結論した」。こういう文章を、慢性のところなんです挿入するということで合意されれば、LGL白血病の話について、若干議論になった点も解消するのではないかということなんです、ちょっとこの点について議論していただきたいと思います。いかがでしょうか。

これは、私は非常に端的に書かれているなという印象なんですけれども、高木先生、どうですか。

○高木専門委員 おおむねいいと思うんですけれども、1つだけ、「ヒトではラットLGL白血病細胞と同じ細胞由来の白血病は存在しないことが知られていること」というのは、

既に国際的に確立されているようなことでしょうか。

○吉田専門委員 付いていた文献で、リンパ球の表面マーカーのこととかずっと出ていまして、私がもし違っていたら御指摘いただきたいんですが、LGL 細胞にラージ・グラニューラー・リンフォーサイトについては、ヒトとラットでは非常に共通性があるということに論文ではなっています。私はついつい LGL 白血病と言ってしまおうんですけども、ラットの白血病化した LGL 細胞は、ヒトでもあるタイプのナチュラルキラー由来とは違うという報告が出ています。したがって存在しないことと断定していいかということについては、むしろ先生方の御意見を聞きたいなと思ったのが、私の印象です。

F344 ラットのみと書くのはちょっと言い過ぎかなと。実を言うと、私はほかの系統ラットでも、これはラットの LGL 白血病だなと思ったものが、1 例誘発ですけども経験したことがございますので、のみと入れるのはあれかなと思ったので、その後には好発という言葉をつけて、ちょっとマイルドにしてしまったんです。

ただ、ここで申し上げたいのは、単に LGL とすると複雑なので、やはり我々病理の専門家も、このラットの LGL 白血病には「ラット LGL 白血病」というか、「モノニュークリアセル・リウケミア」と言った方が今後紛らわしくないのかなと思いました。ちょっとここについては存在しないと切り切りたいかどうかなというのは、私自身あまり自信がないところでもございます。

○鈴木座長 どうぞ。

○林専門委員 これも一般的な話なんですけれども、今の話もありますし、廣瀬先生のさっきのラットとマウスの種差の説明の部分だとか、あと抄録に関しても遺伝毒性のところ非常にデータの数値自身に不整合があったり、かなりできがよくないんです。

だから、そういう意味では、今回の回答も、この文面すべてを認めたというのではなくて、内容を我々が解釈したという、その辺のところは確認しておく必要があると思うし、申請者の方にも、この回答で調査会が満足したのではないということは、それなりに伝えておいた方がいいのではないかと思います。

○鈴木座長 議事録が出ますから、それは十分に伝わるだろうと思っています。

それで、実際上の文言の話に戻ってよろしいですかね。同じ細胞由来の白血病は存在しないというのは強過ぎる、廣瀬先生、ここら辺の表現で何かサジェスションはありますか。

○廣瀬専門委員 その辺は、もう少しマイルドにしておいた方がいいかもしれないです。

○鈴木座長 すぐに答えが出てこないようでしたら、事務局とやりとりをして、若干その辺の修文をする。同系統のラットのみには好発するという表現は、その方が具合がよいのではないかということなんですけれども、それはそんなに問題ないように思います。やはり存在しないと切り切るのはちょっと問題があるかもしれない。にわかにならぬ表現が一番いいかというのは、私も出てこないんです。

それから、もしそこのところは事務局との対応で病理の先生方で表現を変えていただくのであれば、そこはそれでとどめたい。よろしいですか。

そうすると、36 ページに戻っていただいて、私からの話のところ、これは解説の問題なんですけれども、総合考察の中で米についてのみ評価対象としているということが書かれているんですけれども、これは前回の議論の中で、もっと実際にたくさんの作物について、やがて適用拡大されたり、いろいろするはずであるから、通常は2種、3種の植物についてデータを出すのが当たり前なんだけれども、それが無いから、当面米だけという話で書いておく、それと同時に、適用拡大の際には、適用作物について代謝試験が要求されるものと解釈するという武田専門委員の発言があって、そのことを意味しているんだねという意味でのリマインダーだけなんですけれども、そう解釈してよろしいんですね。

○都築課長補佐 はい。

○鈴木座長 そうであれば、ここはそういうことで消される話になります。

今日のところは、2つ大きなコメントが残ってしまいましたので、ADIを決めるわけにはいきません。なるべく早急にデータを出してもらって、次の機会にADIを決めるようにしたいと思います。

どうぞ。

○小澤専門委員 追加資料要求の7のところ、実験を求めるところですが、マウスの病変というのは性差あるんですか。

○鈴木座長 90 ページのところに肝臓と腎臓の病理的な変化が書かれた表があるんですけれども、腎臓のところで見ると、いずれも10mg、100mgのところ、尿細管の拡張とか、多発性の問題のところが増加しているというので、差があるようには見えないのですが、肝臓のところだと、やや雄の方が反応性が高いようなデータになっているのかと思いますけれども、病理の先生は、それでよろしいんですか。

○廣瀬専門委員 腎盂、膀胱については性差は、たしかなかったと思っています。

○小澤専門委員 コメントを出すときに、性については何にも言わないでおいでいいかなと、今、ふっと思ったんです。

○鈴木座長 動物、雄、雌について投与してと書いていないから、これは通常は雄、雌やるんでしょうね。雄だけでいいんですか。

○小澤専門委員 普通の感覚だとやると思います。ですから、雌雄と一言入れておけば間違いないと思います。

○鈴木座長 ラット、マウス雌雄について、1か月間投与してという話にしたいと思います。とりあえず、こういうことでこの審議は終わりますが、どうでしょう、事務局から次の剤についての話とかございますか。

○都築課長補佐 あともう一つ、ピリプロキシフェンという剤があるんですけれども、時間が少ないのでどうしようかというのと、もう一つ、この第一部会の座長代理を先生の方から是非御指名いただきたいんです。

○鈴木座長 もうどうの昔に指名したと思っていたものですから、私としては林先生にお願いしたいと思っています。委員としては、前からの継続でもあるし、がんとの関係で変

異原の経験もおありですので、是非お願いしたいと思っているんですが、よろしゅうございますね。よろしく願いいたします。

○林専門委員 はい、わかりました。

○鈴木座長 それで、やめますか。

○都築課長補佐 やれるところまでやるという感じでよろしいですかね。

○鈴木座長 前に、なるべくなら読み切りでやろうと言っていたんだけど、この前は、小澤先生のところも途中までだったんですね。だから、やはりそういうやり方でやりますか。そうすると、あと何分ぐらいですか。

○都築課長補佐 5時半までです。少しお休みをとりましょうか。

○鈴木座長 では、5時まで休んで、5時から30分間行いましょう。

(休憩)

○鈴木座長 それでは、時間になりましたので、再開したいと思います。

まず、ピリプロキシフェンについて、5時半までの審議ということで、通常の審議の手順で、動物代謝のところから話を進めていきたいと思います。

まず、事務局から経緯等を説明していただきたいと思います。

○都築課長補佐 御説明いたします。

ピリプロキシフェンにつきましては、農薬取締法に基づく適用拡大申請がなされている農薬でございます。

平成17年11月8日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。適用拡大申請されている作物はお茶です。評価資料につきましては、先生方に事前に送付しております。

また、評価書のたたき台につきましては、各先生からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

予備の生データのファイルのセットをそちらのテーブルに並べておりますので、必要なファイルがございましたら、お申し付けください。

以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。若干補足しますと、この薬は、昆虫の幼若ホルモン様の作用を持っておりまして、したがって、脱皮阻害とかそういうようなところで作用を有する殺虫剤であります。

今回は、お茶のところでも適用拡大があったということで、既にADIが出ております。

一応、この調査会としては初めて審議するという事なので、逐一見ていこうと思います。

ちなみに、後のところでも出てくると思いますが、5ページの構造式を見ていただきますと、3か所にOというのがあって、エーテル構造になっております。この辺のところは結構ややこしい話になるかもしれません。

いずれにしても、まず、動物代謝のところから説明をお願いしたいと思います。

○平塚専門委員 それでは、動物代謝の方から説明をさせていただきます。

今、座長の方からお話がありましたが、評価書（案）たたき台の 5 ページの「6 . 構造式」を持った本剤について、2 種類の ^{14}C 標識化合物を使うことによりまして、動物体内運命試験等が実施されています。

初めに、6 ページになりますけれども、本抄録評価書並びに抄録の中で、ピリプロキシフェンのフェノキシフェニル基を ^{14}C で標識したもの、これを略称 $\text{Phe-}^{14}\text{C}$ -ピリプロキシフェン、それからピリジル基の 2 と 6 位の炭素を ^{14}C で標識したもの、これをピリジンの ^{14}C ピリプロキシフェン、このように略称されて使われております。

私からのコメントとして、実は、代謝物の略称としてピリプロキシフェンという意味で Pyr という使い方と、ピリジンの 2 と 6 位が ^{14}C で標識されたということで、 $\text{Pyr-}^{14}\text{C}$ ピリプロキシフェンという使い方が混在しています。

このように両者は混在してしまっていて、これはやはり統一しないとまずいなと考えて、ずっと見ていったんですが、実は事務局の方から指示をいただいた標識体の表記については、標識位置を英字 3 文字で付記するようにしているというものでした。これは確かにそうなんですが、そうしますと、代謝物の略称の方を変えると、全部変えていかなければならないということになります。

したがって、1 つの提案としてピリジンの r を取って Py と私は変えたんですが、例えばスモールの yr をキャップの PYR にして 3 文字にするとか、例えば何かそのような形で統一していただきたいと思います。先生方の御意見もちょうだいしたいと考えております。

それから、この前に議論されました剤については、昔からということもあるのかもしれませんが、2 文字表記になっていたように思いますので、その辺を統一していただければと思います。

○鈴木座長 事務局、何かその辺はございますか。

○都築課長補佐 3 文字というのは、最近はそういうふうに行っているという程度の意味合いで、それよりも明確に識別できるという平塚先生の御意向の方が私は優先されるべきと思うので、後は、先生方に決めていただければと思います。

○鈴木座長 先ほど非常に代謝物の表記がわかりにくいと小林先生が言っておられたので、この剤等々について、今の議論のところでは、どちらがいいのかというところがあるんですが、いかがでしょうか。

○小林専門委員 私も抄録へのコメントということで、ちょっと書かせていただいたのですが、略語が統一されていなくて、例えば $4'\text{-OH}$ -ピリプロキシフェン、それと $4'\text{-OH-Pyr}$ または全部大文字とかいろいろあります。ピリプロキシフェンは剤の名前なので、そこを大文字にするか、今、こちらの先生がおっしゃったように、 $\text{Pyr-}^{14}\text{C-Pyr}$ の場合、ピリジンは P の後を小文字にしておく。日本語で書かれたときは、ピリプロキシフェンと

書くのでいいのですけれども、そうではないときには、P の後がスモールになっていると分かりづらい。ですから、私の個人的な意見としては、本当はここを大文字にした方がわかりやすいかなと思っております。

○鈴木座長 上路先生どうぞ。

○上路専門委員 混同するというのが、一番わかりにくい。だから、どちらかに統一すればいいことだと思うんです。

それで、先ほど前のペノキススラムも確かに 2 文字で来ていますから、ここも Py あるいは Ph という形に直せば一番わかるんじゃないかと思います。後は大文字にするのか、小文字にするか、どちらの方が使いやすいかだけだと思います。

○鈴木座長 これは、今、3 文字にこだわるわけではないと事務局の方も言っておられるわけですし、わかりやすい識別が問題だということですから、今の話をすると、Ph の話と Py という 2 文字表記の方がかえって混乱は招かない。

それから、ピリプロキシフェンのところをどうするのかという話だけだと思うんですけれども、それは大文字にすればいいんですか。

○上路専門委員 Ph の場合は、pH との関係があるのではないですか。

○鈴木座長 ただ、pH の場合は小文字の p に大文字の H ですから、それは恐らく間違えないだろうと思うんです。

○上路専門委員 いえ、大文字で PH と書いた場合も考えられます。だから大文字、小文字ということです。

○鈴木座長 そういう意味ですか、私は Ph で考えていました。

○上路専門委員 そうですね。大文字、小文字。

○鈴木座長 そうですね。正確に言うと、大文字、小文字の 2 文字表記。

○小林専門委員 ただ、フェニル基というふうに解釈すると、やはり Ph だけだとちょっとわかりづらいような気もしないでもないです。ピリジンの方は私も 2 文字でもいいと思います。

○都築課長補佐 ということであれば、平塚先生のこの修文で非常に区別が付くのであればいいのではないのでしょうか。

○鈴木座長 フェニルの話と Py の話で行きましょう。そこは一応原則として混同がないようにという話で行きましょうということでもいいですか。

○上路専門委員 そうすると、Ph ということになるんですか。

○鈴木座長 今のを確認すると、平塚先生の修文というのは、Phe ですね。

○平塚専門委員 3 文字表記と 2 文字表記が混在しますけれども、¹⁴C を特定するというのであれば、別にいいのではないかと思います。

○鈴木座長 フェニルのところを小林先生の言うように、Ph よりは Phe の方がわかりやすいですね。

○平塚専門委員 ただ、一言申し上げますと、例えばフェニルの略称として構造中に、文

字表記としては Ph と書かれることもあるんです。ですから、もし 2 文字表記で統一してということであれば、私は、そういうことでどちらでも結構です。

○鈴木座長 形のいい方をとりあえず選んで、混同がなければという話で行きたいと思います。

そのところで、もう一つ事務局からというか、エーテル結合のところの開裂について言葉として何がいいのか、開裂でいいのかというところを代謝の先生方にお聞きしましょうということでした。

もう一つは $T_{1/2}$ に触れた記述が、抄録に表現として文章中に $T_{1/2}$ が、例えば四コマ何ぼというような形の記載があるんですけども、どうも表としてというか、数値が載っていない。これをどう見るかというところなんですけど、特にこれは代謝の先生方から御意見をいただきたいと思います。

○平塚専門委員 エーテル結合の開裂という言葉は、私は使っていいと思います。

○鈴木座長 では、問題ないですね。一応、加水分解かなというような感じがしていたものですから、開裂というとかね。

○小林専門委員 ちょっと、私もそれは調べたんですけども、エーテルの反応として酸開裂というのがあるんですけども、開環反応といって、環が本当に開裂する。それも勿論開裂を使いますし、それから普通のエーテルを切るのに対しても、一応開裂と使っているようですので、いいと思います。

○鈴木座長 英語だとスプリットを使うのか、何を使うんですか。

○小林専門委員 クリベージです。

○鈴木座長 わかりました。それでは、それは特にこだわる形ではなくてよいでしょう。

それから、 $T_{1/2}$ のところはどうしましょうか。要するに、端的に言えば、時系列の測定値が並んでいるだけで、きちんと $T_{1/2}$ を計算したんでしょうねという証拠がなくて、そういうことが気になっていて、實際上、一部の $T_{1/2}$ を見ると、時系列のデータのところでトップから半分に減るようなところの時間を見ると、ちょっと合わないぞというところがあったりしたものだから、どうしましょうかと思っただけのことなんですけど、記載として書いてある以上、データをきちんと計算した結果であるから、それは信用しますというのであれば、別に問題はないんです。

○上路専門委員 半減期というのは、いろいろな扱い方があると思うんです。例えば残留試験などを行った場合は、最高濃度から半分になって、それは計算式でやる場合もあるし、図表から見て読み取るということもあるし、それは試験の方法として認められていると思います。だから、いわゆる半減期という表現でいいと思います。

ただ、先生が御心配されるような計算をしているのかというのは、ちょっとわかりません。

○鈴木座長 $T_{1/2} \beta$ のところと α のところというのは、やはり厳密に言えば、求めておいてもらった方が毒性を理解する上では具合がいいことがあるので、その意味で、数値が

出てきていて、どちらともわからない。恐らく $T_{1/2\alpha}$ の方しか書いていないんだと思うんですけれども、それでいいのかという意味も含めてはいるんです。

ただ、現実はこの剤はどこか非常に蓄積性に問題があるような、つまり $T_{1/2\beta}$ が長いというような臓器はないようなので、あまり言っても仕方がないということはあるんですけれども、もし、今、言われたようないろいろな測定法があつて、計算法があつて、その範囲内であるし、記載としてある以上、恐らく計算しなかったわけではないんだから、これはそれで信用できるものだということであれば、特にこだわる必要はないと思います。

今の上路先生のお話を総合すると、そうこだわっても仕方がないというふうに聞こえたんですが、それでいいですね。

○上路専門委員 非常に簡単な試験で、自分たちで図表を書いて、それでその値から $T_{1/2}$ を求めることも許されています。

○鈴木座長 わかりました。それでは、引き続き動物体内運命試験の話をお願いします。

○平塚専門委員 それでは、本文の方に入ります。6 ページの 10 行目からですが、まず「1. 動物体内運命試験」「(1) 薬物動態 (ラット)」ということで、そして次のページの (2) に排泄、これは単回経口投与、そして (3) として同じく排泄なんですが、反復経口投与という順番になっております。

まず、6 ページ目の動態試験の方についてですが、先ほど申し上げましたフェニル環、左のページのエーテル結合の 2 番目です。左から 2 つ目のベンゼン環に ^{14}C を標識したピリプロキシフェン、これを低用量、これは毒性が認められない量ということで、 2mg/kg 体重。

それから、ラット 2 週間の摂食毒性試験において毒性が認められているのが、 1000mg/kg で影響が出ているんですが、ちょうど 1000mg/kg に対応する濃度、これを高用量投与群として単回経口投与をされております。

その血中放射能濃度の推移は、このページの下の方の表 1 に記載されているとおりでございます。

T_{max} 、 C_{max} 、それから次のページの $T_{1/2}$ が記述されておまして、低用量、雄並びに雌の T_{max} は 4 時間雄、雌が 8 時間、そして C_{max} が 0.399 と 0.086 と続いて、 $T_{1/2}$ が 10 時間、14 時間ということで、性差がここで認められていることがおわかりいただけだと思います。また、高用量につきましては、 T_{max} 、 C_{max} 並びに $T_{1/2}$ でございますが、 T_{max} は雌雄とも 8 時間、 C_{max} で雄が 70、雌が 12 ということで、低用量投与群と傾向が似ている結果でございます。

また、 $T_{1/2}$ につきましては、ともに 12 時間、こういったようなラットにおける動態傾向、血中における放射能濃度推移というのは、こういう傾向を示している剤です。

続きまして、7 ページの「(2) 排泄 (単回経口)」でございます。

ここでは、2 種類の標識体を用いております、1 つはフェニル環の ^{14}C 標識体並びにピリジン環の 2 位と 6 位が ^{14}C で標識されましたピリプロキシフェン、それぞれ低用量、

それから高用量で、先ほど申し遅れましたが、SD系ラットを使っているんですが、これを使って排泄試験が実施されております。

結果につきましては、表2に記載されている、投与後、7日間の尿中及び糞中排泄率、これは投与量に対する割合、パーセントで示されております。

結果は、この表を見ていただくとおわかりのように、低用量、高用量ともに糞中、尿中排泄では、糞に大部分の代謝物あるいは原体が排泄されております。尿には、わずか5%~10%ぐらいでしょうか、このぐらいの量が排泄されています。つまり、糞排泄型であることが分かります。標識位置によって、特に排泄経路に大きな差はないように見受けられます。

鈴木先生の方から、何かございますか。

○鈴木座長 農薬抄録の232ページの表のところに、糞中排泄、尿中排泄及び呼気中への排泄という表があって、ただ、不思議だなと思っただけのことなんです。1日目と2日目のところは、雄も雌も呼気中の排泄量ははかっているんです。それらを足したものが、恐らく合計という話になっているんですけれども、3日、5日、7日というのは、呼気中のものはかかっていないんですけども、全体というのが出てきていて、全体というの、実際に3日以降のところはどうやって測定していたのかというのが、書いていなかったのかわからなかったんです。

これは、別に書いていなくてもいいのかなと、事務局に確認したら、呼気中のものというのは、2日目以降のところははかかっていないけれども、同じぐらいだろうということで、トータルを出してあるようですというお話だったんですけれども、非常に細かい話ですから別にどうということはないんですけれども、気になっただけのことです。

○平塚専門委員 マイナーな経路だということで、多分こういう対応をしているのかなと思いますけれども、でも放射エネルギーですから、完全に一致しなければいけないんですけれども、私自身はその程度しか考えていなかったんです。

○鈴木座長 ちょっといいかげんではないかなという気もするんですけれども、はかり方があるのであれば、別にどうということはないんですけれども、呼気をはかっているということは、結局何かトラップの中に入れてはかるわけでしょう。どうして3日目以降のところをはからなかったのかなと思うんですけども、量が少ないからやめたということなんですかね。比率としては非常に少ない、パーセンテージとして1%以下ですので、あまり大きな問題ではないんですけれども、気になっているだけですから、別にどうということはないです。

○平塚専門委員 済みません、的確なお答えができなくて申し訳ありません。ということで、単回経口排泄でございます。

続きまして、反復経口投与でございますが、この場合には、フェニル環の14Cのピリプロキシフェン、これは低用量を14日間、1日1回連続経口投与をいたしまして、最終投与24時間後に放射性のピリプロキシフェンを1回経口投与した後の排泄試験の結果で

ございます。

結果は表の 3 にまとめられております。投与後、7 日間の尿中及び糞中排泄率で記載されています。

御覧のように、先ほどの単回経口投与と同様でありまして、糞の方が尿より大量の代謝物が排泄されている。糞排泄型で 80%糞中、そして尿中に 20%以下という傾向は同様であったということでございます。

続いて、胆汁排泄でございます。経口投与された後に、消化管吸収されて、そして一部は胆管から胆汁へということで、主要排泄経路である糞、そして胆汁という経路を確認するために代謝物を含めて分析がされているのが「(4) 胆汁排泄」です。

ここでは、フェニル環標識体、低用量、単回経口投与後の胆汁排泄試験が実施されています。

投与後、2 日間の糞中、そして消化管内容物、尿及び胆汁への排泄量の定量と、そして代謝物の同定を行っているというものです。

ここに記載されていますように、糞中の排泄率、これは胆管からカニューレで胆汁を取っておりますので、胆汁排泄率と糞中排泄率を見ていただくとわかるんですが、糞中排泄率は 38.4~51.3%と減っています。

その代わり、胆汁排泄率として 30%~37%排泄されている。したがって、吸収されて代謝されて胆汁中に出てきた後に糞中に排泄されるものが 40%弱ということ。残りは直接糞中に排泄されたものと思われま。

胆汁中の代謝物としては、ここに書いてあります 4'-OH-ピリプロキシフェン並びに幾つかの代謝物、そしてその硫酸抱合体が検出されております。

ただし、特徴としましては、ピリプロキシフェンの未変化体は胆汁中から検出されていなかったというものでございます。

代謝物の構造式につきましては、抄録の 229 ページ、これは予想代謝経路ということで、同定された代謝物が記載されていますが、ただいま申し上げました胆汁中で検出、同定された代謝物がここに構造式で記載されています。

ピリプロキシフェンからの主要な経路としては、太矢印で示されておりますように、末端のベンゼン環、4'-OH-Pyr ですが、この水酸化体が主要代謝経路のようです。また、糞中からもこのものが排泄されているということです。

ピリプロキシフェンの吸収率が、ここから求めるわけですが、吸収率は大体 7 割、比較的高い吸収率を持った剤であると言えます。

続きまして、体内分布ということで、同じくフェニル環の ^{14}C 体を低用量並びに高用量 2mg あるいは 1000mg/kg を単回経口投与したときの体内分布を調べたものです。

また、非標識体を 14 日間反復経口投与して、24 時間後に同じく ^{14}C -ピリプロキシフェンを 1 回投与したものの両者を比較検討しております。

結果、詳細につきましては、次の 9 ページの表の 4 に記載されております。

表の 4 を御覧いただきたいんですが、 T_{max} 付近における低用量、高用量、そして雄、雌の組織内残留放射能濃度、 $\mu\text{g/g}$ で記載されております。

ただし、表 4 の下に書いてありますが、低用量群におきましては、雄で 4 時間、雌で 8 時間後、これは先ほど申し上げました T_{max} 値です。高用量につきましては、雌雄とも 8 時間でしたので、8 時間後ということで測定されております。

また、投与後、168 時間、7 日目になりますが、7 日目における各組織中の残留放射能も記載されています。

表を見ておわかりのように、 T_{max} 付近では肝臓、そして雄では肝、血液、腎、脂肪、こんな順番のようです。そして、雌では肝、脂肪、腎臓、卵巣、血液、そして 7 日後でございますが、脂肪への残留量が最も多く、続いて肝臓あるいは腎臓、雌では卵巣、腎臓と、こんな傾向です。

それから、高用量につきましても、雄で、肝、脂肪、腎臓、血液、雌では肝、脂肪、腎臓、卵巣、この程度残留放射能が T_{max} 時付近、8 時間後になりますが認められます。

7 日後では、いわゆる脂肪への蓄積量が多くて、続いて肝、腎あるいは卵巣、腎臓、このような傾向で、低用量、高用量ともよく似た残留放射能分布が認められていると思われまます。

続きまして (6)、時間になってしまったんですが、よろしいですか。

○鈴木座長 はい。

○平塚専門委員 代謝物の同定定量ということで、SD 系ラットに対しまして、フェニル環標識体とピリジン環標識体、両者、低用量、高用量、単回経口投与を行った後の代謝物の検討がなされています。

上の (6) のフェニル環標識体につきましては、表 5 に代謝物がまとめてられておりますが、先ほどちょっと触れましたけれども、ピリプロキシフェンの主要代謝経路は、4' 水酸化ピリプロキシフェンですので、このものがキー代謝物となりまして、各種の代謝成績体あるいは抱合体として検出されております。

代謝物の排泄経路としましては、糞中に主要な放射能が排泄されておりましたので、そういう傾向については当然同じになります。

表の 5 の方にその結果がまとめられておまして、単回経口投与、低用量、高用量、尿中、糞中、このような各種代謝物が検出されています。細かく見ていきますと、幾つか疑問点があるんですが、一応、追加資料要求事項として、1 点ここで挙げさせていただいているんですが、これは 4 ヒドロキシ体、これが主要酸化成績体になりますが、このフェノール性の水酸基、これは硫酸抱合、あるいはグルクロン酸抱を受け抱合体として、極性化されて排泄されていくというのは、これはよく知られている代謝経路ですが、このグルクロン酸抱合体については、ピリジン標識体でのみ、実は同定されている。

しかしながら、フェニル環標識体では、このグルクロン酸抱合体は同定されていないようです。これは当然放射能を追って代謝物を分析して、そして代謝物を同定するという、

そういうプロセスを取っていると思うんですが、そうしますと、今まで申し上げたように、標識位置による代謝、排泄系にはあまり大きな差がないということを考慮しますと、ピリジン標識体だけで、グルクロン酸抱合体が検出されて、フェニル標識体では検出されないのは、何か分析上の問題か、構造同定上に何か問題があるのではないかとということで、その妥当性を再検証していただきたいというのがあります。

もう一点、それとは直接は関係ありませんが、実は代謝物を特に抱合体について見えますと、抄録の 241 ページを見ていただきたいんですが、これはピリプロキシフェンの標識体 2mg/kg を経口投与したときのラットの血液における代謝物の経時的分布濃度を測定した表です。

申請者は、血液、それから腎臓、肝臓、これら臓器組織において、各代謝物の経時変化を見ています。

まず、241 ページに注目していただきたいんですが、上から 4 行目、上の段は雄、下の段は雌なんですが、5",4'-OH ピリプロキシフェンの硫酸抱合体というのが、雄のラットの血液中の主要代謝物のようです。

先ほど申し上げました、4 ヒドロキシピリプロキシフェンの硫酸抱合体ですが、これはそれに比べて、14、12、7、3、1 と、2 時間、4 時間、8 時間という順に、この程度しか検出されておられません。

それに対しまして、雌のピリプロキシフェンの代謝物は、血液中ですけれども、雄と大分違いまして、5",4'-OH ピリプロキシフェン硫酸抱合体というのは、御覧のように非常に少ない。雄では、5",4'-OH ピリプロキシフェン硫酸抱合体が血液中では主要であるというのがわかります。

そのことを念頭に置いて、243 ページの肝臓における代謝物の経時分布を見ていただきたいと思います。

同じく上が雄で、下が雌です。当然、これは経口投与されていますので、消化管から吸収された原体は全て、肝臓に行きます。肝臓において、P450 によって水酸化を受けて、そして硫酸抱合を受けたと考えることができます。

そうしますと、肝臓では、先ほど血液中で主要だと申し上げました 5",4'-OH ピリプロキシフェン硫酸抱合体は、肝臓でも当然のことながらたくさん生成しております。

上から 2 段目のところを注目していただきたいんですが、4'-OH ピリプロキシフェン硫酸抱合体は、肝臓では非常にたくさん生成しております。

しかしながら、血液中では非常に低くしか検出されない場合もあります。つまり抱合体の肝臓からの血中側への排泄と、胆汁への排泄に差異が見受けられます。

では、雌ではどうですかということですが、雌の場合には、4 ヒドロキシピリプロキシフェン硫酸抱合体というのは雄に比べて少ないですが、この程度できております。

それから、もう一つの 5",4' もこの程度できていますが、血液においては ND あるいは非常に少ないということで、硫酸抱合体の種類によってその排泄経路に性差がある。そう

いったことを背景にして、尿中と糞中の代謝物を見ますと、どうも整合性がない様に見受けられます。

したがって、この人たちは、代謝物の定量分析、特に抱合体の分析というのをきちんとしているのだろうかという疑問が湧いてきて、グルクロン酸抱合体、先ほどの要求事項1を出させていただいたということです。

少し長くなりました。済みません。

○鈴木座長 多分時間が来たので、動物代謝が一応終わったという形にしたいと思うんですが、まず、いろんな方からの質問とか、御意見とかがあれば、先に伺いたいと思います。

植物の代謝の先生方で、今の動物代謝の関わりで疑問に思っている点とか、質問があればお願いします。

○小林専門委員 疑問に思っているというよりは、植物の方では硫酸抱合体というのは出ていないのです。グルクロン酸抱合体が出ているので、その辺の代謝経路は大分違うようです。

○鈴木座長 私は、もう一つ POP、フェノキシフェノール、あれが非常に気になって仕方がないんです。フェノキシフェノール。ジフェニルエーテルでしょう。だから、實際上、これはハロゲン化されていないので、あまり強い毒性とか、そういったものはないのではないかと思うんですが、その辺のところを、もし代謝の先生方が情報をお持ちだったら、ちょっと解説をしていただいた方がいいのかと思います。

今までもジフェニルエーテル系の除草剤で、クロロフィルの代謝につながるようなところの抑制がプロトクロロフィル代謝の関係ではありましたが、そういうような話が肝臓の方にどんなふうに影響するのとか、あるいはものによってはジフェニルエーテルがハロゲン化されると、変異原性が出るとか、がんが出るとか、そういうような報告もあるので、その辺りがこのものについてはないんでしょうね。

確かに、土壌などでは、POP そのものが出るんですけども、動物では、明らかな硫酸抱合で全部出てきてしまうので、その辺は本当はどうなるんでしょう。結構、たくさんのジフェニルエーテル体が出てくると思うんです。

その辺りはいかがですか。

○上路専門委員 今、平塚先生がおっしゃったことは、すごく大切なところだと思うんですけども、先生の質問だと、いかにも分析、同定の仕方とか、分析がおかしいのではないかとことだけで突っ込んで行かれるのではなくて、やはり雌雄での量的なものが違うから、この差はどうなのかとか、そういうことに対する考え方を説明してほしいとか、そういうことも要求したらいかがですか。

○平塚専門委員 先生がまさにおっしゃるとおりです。

○上路専門委員 そんな分析法だけの問題でもないような、本質的なことがあるのではないかと気もしますけれども、いかがなものでしょうか。

○平塚専門委員 私もそのように思っています。

○鈴木座長 それでは、今のことを取り込んだ形で、事務局と修文してコメントを出すような形にしようと思います。

小林先生が言われた植物体ではグルクロン酸抱合がほとんどで、動物では硫酸抱合のようだというところも、これはなぜかというようなことを聞くんですか。

○上路専門委員 植物体で、そういうのはあるか、ゼロではないけれども、あまりないですね。

○小林専門委員 多分グルクロン酸の方が多いですね。

○鈴木座長 POP、フェノキシフェノール体自体が、この形でハロゲン化されていなければ、強く毒性を疑うようなことはなくていいんです。

○平塚専門委員 私もそう思います。

○鈴木座長 ありがとうございます。それでは、それは抜くということです。

そのほかの毒性の関係の先生方で、動物代謝に関わることで、質問、その他はありますか。ないですか。

高木先生は、いいですか。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 林先生も、今日はよろしいですか。

○林専門委員 はい。

○鈴木座長 では、今日は、動物代謝のところまでが終わったということで、平塚先生のところから出されてきた同定のプロセスの妥当性プラス性差等についてのコメントというのを一つ出させていただくことにしたいと思います。

それでは、ピリプロキシフェンについては、これで打ち切りますけれども、事務局からそれ以外のことについて何かあればお願いします。

○都築課長補佐 済みません、先ほどのペノキスラムの追加試験の要求のことに関連してなんですけれども、廣瀬先生は非常に結石ですとか、微小何とかというのを気にされていて、追加で投与試験を行って、尿中の結晶を解析することによって、この辺の結石なんかのところについても非常に大きいヒントが得られる。これは、追加試験の要求をするときに、そういった観点も入れてよろしいんですかね。

○廣瀬専門委員 結石ができるために、腎盂の過形成だとか、膀胱の過形成が発生するわけですから、そういうことでお願いしたいと思います。

○都築課長補佐 わかりました。

○鈴木座長 理由づけとしては、今のような微小結石、鉍質沈着といったようなところの違いも、今回、投与実験をやれば、多少解明されるかもしれないので、こういうコメントが付いたと言っていると思います。

どうもありがとうございます。

○都築課長補佐 済みません。それ以外に今後のスケジュールを御説明させていただきます。

今後、7月31日に総合評価第二部会、これは第2回目に当たります。それを開催させていただきます。

それから、次回の本会合、農薬専門調査会総合評価第一部会につきましては、8月2日の開催を予定しております。また、詳しい開催案内は御案内させていただきます。

以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。特になければ、今回は、これで終わりたいと思います。

どうも遅くまでありがとうございました。