

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第二部会 第 11 回会合議事録

1. 日時 平成 19 年 5 月 18 日（金） 14:29～17:29

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（オキサジアルギル及びシエノピラフェン）の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

小澤座長、石井専門委員、江馬専門委員、大澤専門委員、太田専門委員、

津田（修）専門委員、吉田専門委員

(他部会からの出席専門委員)

鈴木調査会座長、柳井専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、野村委員、廣瀬委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、國枝評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、

宇木評価専門官、渡邊評価専門官

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 オキサジアルギル農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 シエノピラフェン農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、ただいまから第 11 回「農薬専門調査会総合評価第二部会」を開催いたします。本日は、9 名のうち 7 名の総合評価第二部会の専門委員が御出席されています。

親委員会から見上委員長、長尾委員、野村委員、廣瀬委員に御出席いただいております。

農薬専門調査会幹事会より鈴木専門調査会座長、柳井専門委員にも御出席いただいております。

また、本日は御欠席されていますが、3 月 31 日付けで、廣瀬先生が退任されたことに伴いまして、4 月 25 日付けで、国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験センター病理部長の西川秋佳先生が、農薬専門調査会の専門委員として着任されましたことを御報告させていただきます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。では、本日の議事を始めたいと思います。本日の議題は、オキサジアルギル及びシエノピラフェンです。時間内に 2 剤の審議ができますよう、御協力よろしくお願いいたします。

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

まず、事務局より資料の確認をお願いします。

○ 都築課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿の他、資料 1 として農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料 2 としてオキサジアルギル農薬評価書（案）。

資料 3 としてシエノピラフェン農薬評価書（案）を配付させていただいております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。資料は大丈夫でございましょうか。

それでは、審議に入らせていただきます。

本日は、鈴木専門調査会座長及び柳井専門委員、また、親委員会からも先生方に御出席いただいております。是非審議に御参加いただき、それぞれ御専門の立場から御意見をいただきたいと存じます。

まず、農薬オキサジアルギルの食品健康影響評価について開始いたします。経緯を含め、事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

御説明申し上げます。資料 2 を御覧くださいませ。資料 2 の 3 ページに、これまでの審議の経緯がございます。

オキサジアルギルにつきましては、農薬取締法に基づく食用作物への適用拡大申請がされていまして、平成 15 年 11 月 17 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。適用申請されている作物は水稻です。

これまで、合計 3 回の審議を踏まえまして、本年 3 月 20 日に追加資料が提出されました。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して、担当分野ごとに内容を御確認いただいております。

農薬評価書につきましては、先生方からいただいた意見を事前に反映させた形でつくっております。

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。

○ 小澤座長

では、オキサジアルギルの審議を始めたいと思います。

追加資料要求事項は、全部で 4 項目ありますが、このうち 1 項目は動物代謝関連、1 項目は抄録修正関連、2 項目が毒性関係となっております。

まずは、動物代謝の部分から始めたいと思います。各分野とも御説明を 5 分ないし 10 分で、よろしく願いいたします。迅速な議事進行に御協力よろしく願いいたします。

それでは、まず、動物代謝でございますけれども、評価書たたき台、まず、6 ページに構造式が載っておりますが、評価書たたき台の 8 ページに追加資料要求事項 1 がございます。これは出川専門委員からということでございますが、本剤の動物体内試験の一環として、ラット及びマウスの肝スライスを用いた ^{14}C 標識オキサジアルギルの *in vitro* 代謝試験が行われております。

ところが、これは陽性対照としてテストステロンを基質に用いた試験が行われ、そのデータは妥当なものだったようでありますが、 ^{14}C 標識オキサジアルギルの場合には、3 行目のところの点で始まる場所ですが、肝スライスのない場合においても、肝スライスを用いた場合と同様に親化合物及び代謝物が検出されております。

ということは、この実験条件においては、本剤の代謝が進んでいないことになりまして、結果について再考察してくださいというものでございます。

回答は、恐らく肝スライスが失活していたということになってしまうと思うのですが、2 パラグラフ以下、ラット及びマウスの試料について代謝物を調べた結果、緩衝液のみの

区との間にプロフィールの明確な差異が認められておりませんで、ほぼ同一代謝物が生成されておりました。

これは、肝スライス中に存在する肝薬物代謝酵素に依存する代謝ではないということ、単にこの実験条件下で起こった加水分解によるものであるということになります。

したがって、申請者らは、調査会の指摘どおりにオキサジアルギルの動物体内における代謝は再現できなかったということから、これは参考資料扱いにしたいと考えますということで、次のページに行っていただいて、四角に囲まれておりますように、当該試験条件下においては、オキサジアルギルは代謝されなかったと考えられるということであり、ます。

私は、これを実際に確認させていただきまして、回答を了承いたします。

それから、次に、ちょっと飛ぶんですけども、抄録修正関連ということが動物代謝関連でありますので、そこを先に済ませておきたいと思っております。

たたき台の 30 ページに飛んでいただきたいと思っております。

30 ページの下に追加資料要求事項 2 の「平塚委員より」ということで、UDPGT の日本語名に誤りがあるので修正してくださいということで、これは私も確認いたしましたので、了承いたします。

これで、動物代謝関連と抄録修正関連というところが終了ということでよろしいかと思いますが、何か御意見がありませんでしたら、毒性関係に進ませていただきたいと思っております。よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

ありがとうございました。

○ 都築課長補佐

すみません、事前に動物代謝のところ、抄録の修正を若干お願いした方がいいのではないかというのがございましたか。この肝スライスを用いた実験で、肝スライスを入れたことによって代謝が進んでいないにもかかわらず、抄録を見ると、適合修正がされていないというようなお話があったかと思うんですが、抄録の代謝の 27 ページ。

○ 小澤座長

抄録の代謝の代-27 ですね。ここに表がありまして、どこを直してもらいましょうか。

28 ページのところは、テストステロンを用いたということですが、26 ページの記述ですか。こここのところの表 2 にマウス肝スライスによるオキサジアルギルの代謝を示すと書

いてあって、下から4行目辺りに、代謝物 RP025496 の想定は、放射能の4～5%であった。

次の行にも他の代謝物について認められたという記述がありますね。ですから、ここを追加資料要求に対応してきたことと同じように、オキサジアルギルは代謝されなかったと考えられるという結びに直していただく。そういう必要がありますね。事務局から御指摘いただいたとおりだと思います。よろしゅうございますね。

○ 都築課長補佐

すみません、ちょっと私、勘違いがあったみたいで、代謝の28ページを見ると、やはり結論として代謝されなかったと考えられています。

○ 小澤座長

書いてありますね。すみません、私も間違いましたが、26ページのところも、単純に事実だけを書いているだけです。

では、抄録はそれでいいということで、すみませんでした。

それでは、毒性関連に進ませていただきたいと思います。かなり大きなコメントが、まず1つ出ています。評価書たたき台の24ページでございます。

ここはラットの培養肝細胞を用いた実験で、プロトポルフィリン IX の蓄積が認められたということ。

しかし、*in vivo* のラットの肝臓では、沈着色素がポルフィリンであったという確証は得られていないではないかということです。

そういう点が1つ。標本が古かったのではないかとか、いろいろ調査会として解決のヒントを付け加えた上で、回答を求めています。

2) が次の25ページにあります。これもやはり1) と関連しております。ポルフィリンの検査方法について、ラットでは慢性毒性/発がん性試験の HE 染色標本観察及び培養肝細胞でのプロトポルフィリン IX 蓄積検索となっておりますが、マウスでは亜急性毒性試験と28日間の試験である。

イヌでは、慢性毒性における肝臓の凍結切片である。異なる動物種において異なる方法を用いた理由を説明してください。なおかつ、動物種、*in vivo*、*in vitro*に分けて整理してくださいということ。

3つ目は、一番重要なところかと思いますが、マウスにおける肝腫瘍発現とポルフィリン沈着との関連性について考察してください。

並びにポルフィリン沈着により酸化的ストレスが誘導された直接的証拠は得られなかった。他の考察をしてくださいということで、マウスの肝腫瘍発生に絡めてプロトポル

フィリンについての考察を求めているわけでは

その回答が、ここに 1) 2) 3) として出てまいりました。

まず、28 ページに飛んでいただきますけれども、この回答を見せていただきまして、今回、私の意見ということなんですが、よく整理して回答をしてくれております。

ということで、回答 1) 2) 3) について、それぞれ私は了承したいと思っております。

ただし、回答 3) の雄マウスの肝細胞腫瘍を引き起こす要因について、酸化ストレスでは説明できないということ。それから、細胞増殖指標である PCNA と腫瘍発生の性差とは一致しないところがあるということで、PCNA では説明できない。あるいは一致しないところがあるということですか。

問題は、3 つ目の肝薬物代謝酵素誘導の性差と、腫瘍発生が一致したという回答に関連しまして、下から 3 行目の「ただし」というところ、薬物代謝酵素誘導と肝腫瘍プロモーターの論理展開がよく見られることなんですが、他の剤についても見られることですが、適切ではないと思いますので、この点を議論して、伝達して修文するということをお願いする。そういうただし書きがあった上で、私は了承する。そのように考えました。

他の先生からもいただいておりますが、吉田先生、いかがでございましょうか。

○ 吉田専門委員

これは、まず、マウスの肝腫瘍からでよろしいんですか。マウスの肝腫瘍につきまして、まず、1 として酸化ストレスはどうかということで、回答資料の 3 の 9 ページを御覧いただきますと、色素沈着と腫瘍との個体別の関連性について、頻度の関連性についての表があります。この表の結果から、申請者の方々は色素沈着がある動物に必ずしも肝腫瘍が発生したというわけではないので関連しないのではないかとこのように結論づけております。

ここで問題なのは、色素沈着だけでは、判断するのは難しいかなと思うのですが、さて、これ以上、マウスには実際、その前のポルフィリンの沈着は認められているわけですから、酸化ストレスということをはっきりと証明するようなものが、まずなかったということは、ある程度認めなければいけないのかなと思いました。

次に、薬物代謝酵素誘導では、いつものパターンで測りまして、いわゆる 2B が上がったということで、これが腫瘍の発生には一番、これだけというような断定的な言い方はされていないのですが、関連しているのではないかとこのようにおっしゃっています。

3 番目の持続的な肝障害につきましては、肝の逸脱酵素であります ALT 及び AST の増加が認められましたので、炎症性の持続的な刺激というのも関連しているのではないかと

いうことで記載されております。

④については性差について書いているのですが、これはあまり関係ないかなというように思っております。

問題は、私としては、これは1つに限定することは難しいのかなと思います。申請者の方たちは、ここでP-450を全面的に押しはいるのですが、やはりいろいろなポルフィリンとの関係も完全には否定できませんし、持続的な炎症の存在というのがありますので、すべてが総合的に、持続的に肝細胞を刺激していて、肝腫瘍が発生したのではないかとこのように思っております。

肝腫瘍の発生といたしましても、ものすごく悪性のものが、高頻度で出ているわけではありませんので、結論としては了承したいと思います。

ただし、小澤先生がおっしゃったように、いつもフェノバルとおっしゃることについては、それだけではないのではないかとこのように思います。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。肝腫瘍の発生の機序という観点で、回答の3)について御説明いただいたところでございますけれども、その他の毒性の先生方、まだポルフィリン蓄積に関する考察と、それから検査方法のことにに関して何か御意見をいただけるようであれば、是非にと思っておりますが、どうぞ。

○ 吉田専門委員

まず、ポルフィリンの蓄積部位につきましては、評価書たたき台の26ページの2)に一覧表が出ておまして、確かにラットの慢性毒性あるいは発がん性試験では、偏光顕微鏡及び蛍光顕微鏡で見つけることはできなかったのですが、尿中にも出ていることですので、培養細胞で蓄積が認められておりますので、これについては恐らく私は限りなく色素はポルフィリンの蓄積に近いものではないかと言わざるを得ないのではないかとこのように思っ

ておりますので、検査方法も含めまして、申請者にこれ以上の質問なり、あるいは追加試験を求めるものではありません。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。確かにこの検査方法に関しては、実際に行った時期その他、どうも実際的な実験の実施に絡む問題が幾つかあるようございまして、改めてこのよう

に整理をしていただいて、考察を加えてきたということで、今の吉田先生の御意見で、私もよろしいのではないかと考えておりますが、柳井先生、何かございますか。よろしいですか。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 小澤座長

津田先生は、何かございますか。よろしいですか。

○ 津田（修）専門委員

はい。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

1点だけ評価書（案）の25ページの回答の1)のところなんですけど、4行目「蓄積を直接に証明することは不可能と考えるが。」となっているんですけども

「証明することは可能と考えるが、」だと思います。それでないと実験をやりませんという話につながらないので、あれなんですけれども、全体としては状況証拠からして、ラットの場でも、こういうことは十分にあったという主張は認められると、私も思っています。

その他のところの肝腫瘍のところ、フェノバルビタール型のというところは、ここの会議でいつも言われているとおりで、あまりにも短絡してはいけないよという話でよいと思います。

○ 小澤座長

おっしゃるとおりですね。ラットにおけるポルフィリン蓄積を直接的に証明することは可能であると考えられるが、新たな試験を実施しなくともならないと、そうですね。これは回答資料から多分コピーペーストしてきたんだろうと思うのですが、なっていますね。ここは修文をしていただくということで、確かにマウスの肝腫瘍に関しては、吉田先生から御意見がありましたように、ここで腫瘍発生と関連するであろうと考えられる、種々の要因、例えば持続的肝障害ということと、それから酵素誘導に随伴する腫瘍プロモーション的な事象ということ、その他もあるかもしれませんが、勿論ポルフィリン沈着ということも考えられると思われませんが、総合的に腫瘍発生という結果になったのではないかと考えられます。

大体この回答に関しては、了承するという事によろしいのかと思うのですが、先ほどの腫瘍プロモーターに関する考察について、一言だけ私の方から修文の案を示させていただきたいと思います。

評価書たたき台の 27 ページの②のところでございますが、3 行目のところ以降「肝薬物代謝酵素の誘導と肝腫瘍のプロモーション作用との関連性については文献にも報告されており」、ここは正確な記述だと思うんですが、次の「フェノバルビタールや DDT のような CYP2B の強力な酵素誘導物質はいずれも強力な肝腫瘍プロモーターである」と断わってあって、次に「オキサジアルギルにより、程度は弱いもののフェノバルビタールと同様の P-450 アイソザイム誘導が見られたことから」という論理展開になっているのですが、実は事実はそういうことではなくて、まず、腫瘍プロモーションの試験が行われて、腫瘍プロモーターとして、いろいろな化学物質が、例えばフェノバルビタールは典型的なものですが、腫瘍プロモーターであると認識されたわけです。

一方でフェノバルビタールは CYP2B ファミリーと呼ばれる P-450 の誘導をしている。そういう事実関係になるわけでありませう。

ですから、腫瘍プロモーターの中で CYP2B を誘導するものが多い。こういう論理展開なのですが、CYP2B 類を誘導するものが腫瘍プロモーターであるという議論をするのはおかしい。つまり、CYP2B の誘導ということが、腫瘍発生の必要十分条件だという科学的証拠が、現時点では蓄積されていないので、ここで申請者が言ってきたような論理の展開は適切ではない。私はそのように思いますので、その趣旨で修文を申請者側にお願いしていただきたいと思ひます。

この案で、よろしゅうございますでしょうか。

○ 都築課長補佐

御趣旨は非常に明解で、恐らく申請者もこの議事録を読んで、今後は気をつけようということになるかと思ひますけれども、回答資料の修正も指示した方がよろしいですか。

○ 小澤座長

回答資料は、②の文章がまさに出ていますので、こういうことは、徐々に各社の剤が出てきて、同じような考察をされているときに、調査会としての見解を伝達するという事で徐々に直っていくのではないかと期待して、直していただくことでいかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

わかりました。そういうことであれば、指示を出したいと思ひます。ありがとうございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。それでは、よろしければ、次の追加資料要求事項 4 の「高木委員より」ということでもあります。

これは、回答資料 7 の 2 ということではありますが、今では 4 になっているのでしょうか。試験結果、統計方法 13.75 μ M における作用に関する考察、この文章を修正してくださいということと、それから 2) は、本試験結果から考えられる毒性発現への影響についてということで、これはオキサジアルギルがラットにおいて PPO 活性を阻害し、ポルフィリンの蓄積を誘発する可能性が示唆されたという文章をオキサジアルギルがラットにおいてポルフィリンの蓄積を誘発する可能性が示唆されたということに修正することとなります。

それで、回答は、そのとおりにしたということでありまして、吉田先生から、これも了承ということではいただいておりますが、これは、まず、吉田先生、何か御意見があれば、どうぞ。

○ 吉田専門委員

これは、前の部分のものと一緒だと思って書いてしまったので、高木専門委員のことに對する私のコメントではないんですが、今、拝見しまして、高木専門委員の要求に従って、恐らく直っているのではないかと思いますので、よろしいのではないかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。これは、高木先生からは何か連絡をいただいているのでしょうか。

○ 都築課長補佐

事前に電子メールのやりとりでは、回答を了承するというお答えはいただいております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、これは修正ということでもありますし、私もこれでよろしいのではないかと思います。

そうしますと、追加資料要求事項に対する回答は、すべて了承ということだと思いますが、何か御追加、その他ございましたら、特に毒性の先生、よろしゅうございますか。

よろしければ、本剤の ADI の設定に進みたいと存じます。

評価書たたき台 34 ページを御覧いただきながら、確認をさせていただきたいと思えます。本日の審議を踏まえすと、オキサジアルギルの一日摂取許容量 ADI は、表 21 を御覧いただきまして、各試験の無毒性量の最小値ですけれども、これはラットを用いた 2

年間の慢性毒性/発がん性併合試験の 0.8mg/kg/ 体重/ 日ということになります。これを根拠といたしまして、安全係数は特に問題はないと思われまますので、100 分の 1 を乗じまして、ADI=0.008mg/kg 体重/ 日、これを一日摂取許容量 ADI とすることを農薬専門調査会の審議結果としたいと思えます。

先生方、いかがでございませうか。御確認よろしくお願ひいたします。

これは、数値上の問題もありませんし、長期のラットの 2 年間慢性毒性発がん性併合試験ということによろしいかと思えますが、もう少し時間をとっていただきませうか。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

数値ではなく、総合評価のところでもいいですか。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

33 ページのところなんです、私がちょっと勝手に修文してしまつたのですが、修文がよくないので、さっきのマウスの肝腫瘍のところですけども、やはりこれはいろいろな複数の要因であるということ进行全面に打ち出した方がいいと思えますので、ここは修文が必要かなと思ふんです。

私は申請者側の回答から、例えばポルフィリンとかを全部削除してしまつたものですから、むしろ細胞の増殖活性の増大ですとか、あとは持続的な肝障害あるいはポルフィリン蓄積あるいは薬物代謝酵素等々ということで、複数の要因が関連して関わっているものと思われたとすべきではないかと思ふのですが。

○ 小澤座長

ありがとうございます。腫瘍が認められた、そのメカニズムを検討するために以下を削除して下さつたということですか。

○ 吉田専門委員

33 ページの 3 行目から 6 行目のところ、

○ 小澤座長

「マウスでみられた肝腫瘍発現の機序として、細胞の初期増殖活性の増大及び P-450 等の変化」。その次を削除するはずだつたということですが、これらの要因も肝腫瘍発生に寄与している可能性が考えられる。幾つかの要因が関連していると考えられるという要旨に修文をしていただくということで、よろしいかと思ふます。

○ 吉田専門委員

しつこいようですが、そこに「及び酸化的ストレス等の作用」というのが入っているんですが、これは入れた方がいいんですか、私は削除した方がいいのかなと思います。

○ 小澤座長

そうですね。ここは申請者側のデータを見る限り酸化ストレスの証拠は得られていないということで、ここは削除でよろしいかと思います。他の毒性の先生にも御確認をいただいた方がいいかなと思いますが、ここは削除ということでよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

ありがとうございました。酸化ストレスは非常に可能性が低いということで削除ということで修文をよろしく願いいたします。

そうしますと、先ほど来、確認いただきましたとおり、本剤の ADI をラット慢性毒性/発がん性併合試験、2年間の試験の無毒性量 0.8mg/kg 体重/日を根拠といたしまして、安全係数 100 として ADI は 0.008mg/kg 体重/日ということで、よろしいかと思います。

これを本日の農薬専門調査会の審議結果としたいと思います。

これで、よろしいかと思いますので、今後の進め方について、事務局より御説明をよろしく願います。

○ 都築課長補佐

ありがとうございます。本日、オキサジアルギルにつきまして、ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果の案といたしまして、農薬専門調査会幹事会に報告させていただきます。

評価書につきましては、先ほど御指摘があった事柄を踏まえまして修正させていただきます。

○ 小澤座長

それでは、そのようをお願いいたします。

それでは、2剤目があるんですが、5分ぐらい入れますか。それともそのまま行きますか。

○ 都築課長補佐

お任せいたします。

○ 小澤座長

そうですか。比較的調子よく行っているようなので、このままよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

では、そのまま次に行きたいと思います。

それでは、農薬シエノピラフェンの食品健康影響評価について始めさせていただきます。

まず、経緯を含めて事務局から御説明いただけますでしょうか。よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

シエノピラフェンの農薬評価書(案)、資料3を御覧ください。資料3の3ページに審議の経緯を書かせていただきました。

シエノピラフェンは、農薬取締法に基づく新規の登録申請がされたものでございまして、今年の3月5日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。適用申請されている作物はかんきつ、りんご、なしなどがございます。今回が初めての審議になります。評価資料は事前に先生方にお送りしておりまして、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。農薬評価書のたたき台につきましては、先生方からいただいた意見を反映させた形で見え消し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。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それでは、シエノピラフェンの審議を始めさせていただきます。

まずは、動物代謝について審議を行います。各分野とも御説明を5分から10分程度で簡潔にお願いし、迅速な進行のために御協力よろしくお願い申し上げます。

それでは、動物体内運命試験でございますけれども、今日は出川専門委員に出席いただいておりますので、私から説明させていただきます。

まず、評価書たたき台の6ページに構造式が載っておりまして、このようなプロペンニトリル骨格を有する殺ダニ剤である。

作用機序は、シエノピラフェンの加水分解物がミトコンドリアの電子伝達系複合体IIに作用し、コハク酸からコエンザイムQへの電子の流れを非拮抗的に阻害するというところで、呼吸阻害剤ということでございます。

それでは、7ページ以下の動物体内運命試験に進ませさせていただきます。

まず、本試験では、Wistarラットを用いております。一群雌雄各12匹であります。こ

れはピラゾール環の標識体と、それからこれはベンゼン環の標識体を用いて、10mg/kg 体重と 1000mg/kg 体重で単回強制経口投与を行っております。

この投与量設定根拠であります、10 という低いドーズは、無影響のドーズを取っております。

高いドーズですが、これはガイドラインの上限の 1000mg/kg 体重を取った。このように抄録には記載されてございます。

それで、まずは血漿、全血中放射能の濃度推移が載せられておりますけれども、これは時間を追われているわけではないので、ちょっと見にくいんですけども、少し補足をしますと、徐々にこの剤が血球に分布しているなということが見受けられる、そういうデータであることを付け加えさせていただきます。

7 ページの 19 行目に「標識体及び雌雄による差は認められなかった」とございます。

それから、 T_{max} は低用量で、雄が 2 時間、雌が 4 時間ということで、 $T_{1/2}$ が 3 時間から 5 時間、雌の血漿中の 5.2 時間というのは、ばらつきが大き過ぎて解析に耐えないということが書いてございます。それは仕方がないことではないかと思えます。

それから、低用量での排泄と分布の試験が行われておりますけれども、これは 6 行目に尿及び糞中放射能の大部分が投与 48 時間後までに排泄されて、主要排泄経路は糞であったということでありまして。これも標識体と雌雄差はありませんということですよ。

それから、投与 120 時間後における組織分布が載っておりますけれども、先ほど申し上げた血中分布が 120 時間後にリストアップはされているなという程度ですが、ちょっとあるようであります。

血中濃度時間曲線のデータを見ると、そのように考えられるデータがありましたが、そのとおりになっております。

それから、高用量で排泄・分布の試験が行われておりますが、これも 9 ページの表 4 に、尿、糞中排泄率が載っております、大部分が糞に出ているということでありまして。

これは、高用量で未吸収の部分が目立ってきているということの一部示しております。

それから、次の胆汁排泄と関連するので、そこで述べたいと思いますが、腸肝循環がある剤でありまして、主要排泄経路は糞ではありますが、吸収されずに通っているということではございません。

9 ページの 10 行目の「(4) 胆汁排泄」がございまして。これは胆管カニュレーション処理をした Wistar ラットにピラゾール標識のシエノピラフェンを単回経口投与しております。

この胆汁排泄率、結果は表 6 に出ておるところであります、胆汁排泄率が 51.5~64.1% TAR ということで、相当胆汁に出ているなということで、このことから想定されるのは、抱合体がかなりできていのかということでもあります。

それから、高用量群における胆汁排泄率が低用量群より低くとありますけれども、これは先ほど述べましたように、吸収されずに、未吸収のまま排泄されてしまった部分が多くなっているということと一致しております。

それから「(5) 体内分布」でございますが、これは低用量、高用量、ピラゾール環の標識体を用いて、体内分布試験が行われているということでもあります。

結果は、表 7 に書かれておりますが、特に分布が高くて、残留が問題になりそうだという組織は特段にはないということではありますが、ここでも血球がリストアップされているということではありますが、だからといって、血液と関連する毒性が出るかということ、それはそうでもないのではないかと思います。

それから代謝物の検索、(6) に進ませていただきますが、ここは構造が載っているだけなんです、これは抄録の最後の方の IX の 100 というところに動植物における代謝分解経路というのが載っていて、これはちょっと煩雑ですから、もう少し前に戻って IX の 27 ページというところに、ラットにおけるシエノピラフェンの推定代謝経路を示すというマップがございますので、そこに載っている代謝物が、ここに出ているわけであります。

後で、代謝物プロファイルの代謝経路の評価がまとめてされておるので、そこは後に譲りますが、評価書たたき台 11 ページに進んでいただきまして、尿と糞中ともに代謝物プロファイルは、いずれの用量でも質的に類似して、性差はないということでもあります。

それから、胆汁中の代謝物ということで定量が行われております。結果は表 9 に載っております。

先ほど、私はグルクロン酸ないし硫酸抱合体が出ているのではないかと申し上げましたが、この表の低用量の V という 11.0~20.0 と一番多い代謝物ですが、これがグルクロン酸抱合体であります。

グルクロン酸が切れるような酵素処理をしているようですが、そうすると、E、水酸化体が遊離してくるということで、恐らくグルクロン酸抱合体だということで、結構かと思えます。

それから、次の「(8) 代謝物の同定・定量」ということで、肝臓と血漿中における代謝物が測定されて、評価書たたき台の表 10 に載せられております。

12 ページの 17 行目以下に、ラットでの代謝経路が総括されておりました、抄録の IX の

27 と対比しながら御覧いただければわかりやすいかと思いますが、エステルの加水分解で C、それからベンゼン環の *tert*-ブチル基の水酸化で E、ピラゾール環 3-メチル基の水酸化で F、*tert*-ブチル基とメチル基の両方の水酸化で G、両環架橋の開裂で O、P、R 及び T が生成する。それから、グルクロン酸抱合化で U 及び V ということであります。

次のページに進んでいただいて「(9) ラットにおける腸肝循環」ということでありますけれども、これはかなりの腸肝循環がございまして、4 行目、ラットにおける主要排泄経路が胆汁であったために、腸肝循環試験が実施された。胆管カニューレション処理した Wistar ラットにピラゾール標識体を低用量強制経口投与している。6 時間までの胆汁を胆管カニューレション処理した Wistar の十二指腸投与を行っているという再吸収の検討ということをやっているわけです。

そうしますと、結果が表 11 に書かれておりまして、投与 24 時間までの間に、これは胆汁中に 25.2% も排泄されていて、糞には 26.4% 出ている。尿はそれより少なくても 7.1 %。

消化管からの胆汁の再吸収率というものが出せるということで、35.9% 再吸収されると計算されたとございます。

これは、かなりの割合が、糞中排泄されたという記述があったわけですがけれども、その排泄された量というのが、大体 30~40% 程度ですので、相当部分が吸収されて、腸肝循環されていると、このように考えられる特徴を持った剤でございます。

「(10) シエノピラフェン及び代謝物 B の比較代謝試験」ですが、これは代謝物 B というのは、動物の体内でできるものではなくて、これは異性化しているんですね。いわゆる CC の二重結合を挟んで、EZ でよく示される異性化のようであります。

評価書たたき台 6 ページに構造式がございましてけれども、C、C ダブルボンドを挟んで、例えば CN とカルボキシル基、エステルが対称の位置になっているんですが、これが対称にならない、くるっと回る、そういう異性化ですね。

そのような反動が植物では起きるようで、植物中の主要代謝物と言えるんでしょうか、石井先生、そうですか。

○ 石井専門委員

そうですね。

○ 小澤座長

そういうことで、比較代謝試験がなされているようでございますが、特に次のページの最後のところ、15 ページの 16 行目に結果が総括されておりまして、以上の結果からとい

うところですが、ラットにおけるシエノピラフェン及び B の代謝プロファイルは、吸収率の違いはあるものの、質的には類似しており、両化合物に代謝の違いは認められなかったということで、両化合物は同等の代謝様式を有し、動物体内でエステル部位が、加水分解されて C となり、その後、水酸化反応を中心とした代謝を受けるということで、植物で見られる主要代謝物 B もほとんど親化合物と代謝プロファイルは変わらない。そういう剤でございます。

以上です。ポイントは、腸肝循環が非常に大きな剤であるということと、蓄積性という点から特に目立った臓器はないという代謝プロファイルを持つ剤だと思います。

以上でございますが、何かございますでしょうか。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

ちょっと教えてもらいたいと思っているんですけども、評価書（案）では 10 ページの表 7 のところに出てくると思うんですけども、抄録だと、IX の 21 とか 22 のところ、主要組織内の残留放射能の話のことなんですけれども、比較的早い T_{max} 付近の話で、血球と血漿の数値が出ています。それは、最初の方で説明があったように、どうも血球に分布しそうだよという話にはなるんですが、もう一つ、抄録の方で見ると、全血の数値が出てきているんです。

例えば、表 7 のところで言うと、低用量の方の雄で全血が 0.715 となるんです。これが不思議だなと思うんですけども、血球と血漿の半分ずつぐらいを足せばいいのかと思ったら、そうっていないんです。実際にはどういうことなのかということがよくわからなくて悩んでいたんです。何かわかったら教えてください。大体両方足したものの 4 分の 1 ぐらいになっているんです。

○ 小澤座長

先生のおっしゃるのは、抄録の IX の 20。

○ 鈴木調査会座長

21、それから高用量は 22。

○ 小澤座長

これの全血ですね。0.715、それから血漿が 1.18、これは 2 時間か 4 時間ですね。

これは、比率としては血漿が 1.18 で全血が 0.715 ですからね。

○ 鈴木調査会座長

ヘマトクリットは、大体 50% として計算すると、半分ずつ足せば全血になるのかなと思

ったら、そうではなくて、もう少し低いんです。それで、どういうことかなと思って、あまり大きな問題ではなくて、実際に測定したらこうだということなんでしょうけれども、どういうふうに見ればいいのかというのを教えていただければよかったです。

○ 小澤座長

これは、比率からいうと、2時間、4時間が全血 0.715、血漿 1.18 で、24時間ぐらいになると、その比率がちょっと狭まってくるかなと。でも、そうでもないですか。雄はそうだけれども、雌はそうでもないですね。

○ 鈴木調査会座長

血球に多少分布したとしても、毒性の方との関係であまり見るべき影響もないということなので、あまりこだわりませんが、数値上のところで、ちょっとわけがわからないのでお聞きしただけです。

○ 小澤座長

ただ、これの原因として何があるかと言われると、申し訳ないですけども、今、すぐに材料が浮かんでできませんが。

○ 鈴木調査会座長

どのところも、雄も雌も低用量も高用量も、いずれも同じような関係になっているんです。血球と血漿を足して4で割ると全血の量になっている。ちょっと変だな、2で割ってなるのではないのかなと思っていたら、どうしたことかなと思っただけです。

○ 小澤座長

これは測定結果ですから、どの時間を取ってみても、大体同じような傾向になっているので、恐らく間違いではないと思うので、ですから、これは仕方がないと言えば、仕方がないのですが、確かにヘマトクリット 50 で考えますと、そうですね。だから聞くほどのことでもないような気がしますね。

○ 鈴木調査会座長

おわかりにならなければ別に結構で、データとしてはこういうことだったんだろうということでした承はしております。

○ 小澤座長

では、そういうこととさせていただいて、他になければ、植物代謝に進ませていただきたいと思います。

お願いします。

○ 石井専門委員

植物代謝では、みかんとナスとイチゴで試験が行われております。ラベル化合物は動物と同じものが使われております。

結論的には、いずれにしましても、親化合物が主たる残留物として、例えばみかんの場合は 28 日まで観察をしておりますけれども、ほとんどが表面洗浄液の中に表われてきて、代謝物としては、わずかで、みんな数%以下の残留放射能に対する割合なんです。ほとんど親化合物が主たる残留物であるということが言えます。これは標識の位置は別にあまり関係ないんです。

ナスにおきましても同じ傾向、それは何も変わりませんで、この剤は、みかんでもナスでもそうなんです、表面から中へはゆっくりと入っていくんですけども、やはり時間が経ちましても、表面洗浄液が過半数を占めるという残留物で、あまり浸透性はないようです。

散布するときに、かからないように被覆してやった果実なんかを分析しましても、わずかに検出されている例はあるんですけども、そういうことから浸透移行性もほとんどないだろうということが言えます。

イチゴも結果的には同じでして、やはり表面の洗浄液に親化合物が主として表われてくるという状況で、代謝物は、作物が変わりましても、特に大きな変化はありませんで、まず、親化合物は光分解によりまして、B という EZ の異性体の変化が起こります。

もう一つ、B から環が形成されるんです。これも光によるのではないかと思うんです。D という化合物です。それができるんですけども、植物だけで、これが形成されているんですけども、光反応の中でも、これが実はできているのではないかと思うんですけども、つかまっちはいないんですね。

それから、更に B というものから C、これはやはり側鎖が消えまして、エステルのところは切れて、OH 基が入るということになるんですけども、そういうものができてくるということ。更に、分解が進みまして、環が 2 つありますが、その辺が切れていくという反応が出てきますけれども、実際の残留試験では、一応、メインの B とか D とか E とか、C もそうかな、そういうものは一応測っておりますけれども、いずれもあまり量的には親に比べて低い割合です。それは、また後で説明します。

そんなことで、植物では、主たる残留物は親化合物であって、しかもほとんどが表面にくっ付いた状態で残っているということが言えると思います。

私、もう一つの部会の確認部会に出ていて思ったのは、アメリカやオーストラリアの評価書というのは、非常に簡単に書いてある。我々もあのぐらい簡単でいいのかなと思っ

しまして、ちょっとこれを見ていて長過ぎるかなと思ったわけなんです。

なぜ長いかというと、例えば 16 ページのジクロロメタン画分云々というところ、それと同じことが 25 行目にもあるんです。やはり分画したものをいちいち説明していると、非常に長くなってしまいうんです。だから、あっさり分画したことを言わずに、表面と内部ぐらいは分けてもいいんですけども、そこはもう少しあっさり書けば、かなり短くなるのではないかと思います。

別に書いていることが間違っているわけではないんですけども、長くなる要因は、どうもそこら辺にあるのではないかと思います。

今のはみかんです。ナスも同じことが言えまして、やはり表面洗浄液の大部分はという説明をしておられるんですが、それはそれでいいんですが、やはり分画したものの説明をしていくと、どうしても長くなる。

もう一つは、17 ページの 30 行目のところに、これは実は水溶性画分を加水分解しまして、何が出てくるかというのをやっているんですけども、実は実験の技量的なミスがありまして、要するに本来ならば、ジクロロメタンで振ったときに取れなければいけないものが残ってしまったんですね。それを加水分解したら、たまたま出てきたということの評価書まで書く必要はないなということなんです。

そういうところを除いていきますと、もう少し短くすることができるだろうと思います。

結論的には、主要残留物は親、それから異性化した B とか D というものが、あるいは C とか E とか、そういうものが出てきますよということです。

先ほど B の植物でしか出てこないという問題がありまして、それは、先ほど動物代謝の方でも、やはり申請者も気にしたらしくて、試験をやっておりますので、多少親とは違うけれども、代謝をされていくというようなことが言われておりますので、特に B は C に移行しますので、C は共通項目だろうと思いますので、毒性的に B を特段に問題にすることはないのかなとは思いますが。

植物代謝は、そんなところだと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。両作物ともに主要化合物が親で表面にとどまるということと、それから代謝物が B、D、C というのと、それから修正案というのをあらかじめいただいておりますが、それが先ほど先生が御指摘くださったところなんですか。

○ 石井専門委員

これは、単に短くしようということで書いてみただけですので、別にこの原文が間違っ

ているわけではなくて、説明はきちんとされていますので、わかりがいいのかもしれない。

ただ、書き方としまして、トータルの残留が、多分抄録に書いてあるのをそのまま写させるからかなり長くなっているんだと思うんですけども、やはりトータルの残留が幾らで、そのうち、洗浄液が何%で、内部が何%ぐらいでいいのではないかと思います。

もう一つ、ちょっと私、わからないところがあって、おわかりになれば教えていただきたいところがあるんですが、B というのは Z 体なんですね。親が E 体ですね。C はまた E 体に戻っているんですね。では、C と同じもので、Z の配置のものがあるのかどうか、何も書いていないので、その辺、おわかりになればお願いします。

○ 小澤座長

その点、大澤先生、いかがですか。何か御意見があれば、その他にも何か御追加があれば、よろしくお願いします。

○ 大澤専門委員

ちょっとわからないですね。C の Z 体なんていうのは、存在しないのかどうかなんです。E はここに書いてあるんですけどもね。

○ 小澤座長

最後のマップが 100 ページですね。それで C が異性化したものが出ない。B から C に行くときにね。

○ 石井専門委員

これは親から直接行くのと同じものができてしまうということ。

○ 小澤座長

植物では、こういうものはイソメレースという範疇になるんですか。あまり動物の代謝の中で聞いたことがない。

○ 石井専門委員

これは、結局、加水分解されているんですね。それで OH になっていますので、エステルが切れていますのでね。

○ 小澤座長

ですから、むしろエステレースのようなたぐいのものが、反応を触媒して、そうでもないんですか。

○ 石井専門委員

やはりエステルが切れていますのでね。

○ 小澤座長

そうですね。どうぞ。

○ 都築課長補佐

これは、ひょっとしたらただ単に同定していないだけという可能性もあるんですかね。

○ 石井専門委員

同定しなかったというのは考えにくいですね。やはりできないのかもしれませんが、面白いなと思って ADI には関係ないですが。

○ 鈴木調査会座長

B から C への変化のところで、やはり Z 体の OH 体というのがあるはずで、中間代謝として、絶対にそれが出てこない、C にはならないと思うんです。

○ 石井専門委員

なぜ見つからなかったのか、想定しなかったのかはわかりません。

○ 小澤座長

そうですね。聞きますか。どういう聞き方がいいでしょうか。これは、動物でもありますので、B より C の生成において、異性を伴う反応が起こることが考えられるか考察してくださいという聞き方になるかと思いますが、いかがですか。

○ 石井専門委員

単純に C の Z 体はないのか。Z 体は見出せなかったのかということで、ちょっと聞いてみましょう。

○ 小澤座長

ありがとうございました。では、植物の方は大澤先生もこれでよろしければ、土壤をお願いします。

○ 石井専門委員

次は土壤ですが、これは好気的な土壤に薬剤を添加してやっておるんですが、主たる分解物は二酸化炭素、19 ページのところですが、まず、二酸化炭素が、これは標識の位置によって多少違うんですが、13%か 26%、これは環の標識位置によってできてくるものが、分解しやすさが違ってきております。半減期は、これで大体平均して 138 日ということで、結構時間がかかりますね。分解しにくいのか、これは微生物の活性にも関係しますが、そんなことで、分解物は、やはり土壤中ですので、S とか R とかというような、SR というのは、今の 100 ページのところを見ていただきますと、P の 2 と書いてあるように、環が切れまして、5 員環とベンゼン環の方が切れてできてくるもので、R ができて S ができ

るというか、そういう順番で、カルボン酸のところがメチル化されているようなものが土の中でできております。

こういうものが、割合容器の中では、しっかり出てきております。半減期もやはり百数十日というふうに、90%の消失が平均 460 日というのでかなり長い。だけれども、炭酸ガスにかなり分解されていますので、一応、微生物によって二酸化炭素まで無機化されてはいくと思います。特に何かがたくさん残るといようなことではなさそうです。

土壌の表面の光分解なんですけれども、これは土壌を広げまして、それに薬剤を付けまして、それで上から光を当てるとい試験をやっております。

この場合も、やはり二酸化炭素、光が当たっていますので、光による反応がやはり起こっております。やはり B なんていうのはできてきておりますし、これは明らかに光による反応だと思います。

この場合の半減期は、光を当てますと、これは短くて 24 日、90%減衰が約 80 日弱というところで、暗所でもある程度分解していますので、これは必ずしも光だけではない反応があると思います。

これは、特に上の好氣的土壌での反応よりは分解が早いということで、できてくるものそのものはそんなに変わったものができたわけではありません。

土壌吸着試験、これは、吸着係数、情報に従って試験をやっているんですが、そこに書いてありますように、有機炭素含有量による補正で行きますと、4700~17000 ぐらいというふうに、割合土の粒子には吸着されやすい。したがって、土の中での移動性はあまりないだろうということが言えると思います。

水中運命試験は、加水分解なんですけど、加水分解はエステルを持っているものですから、pH が上がるほど分解が早くて、pH4、7、9、そういう緩衝液の中で試験をやっているんですけど、酸性側では比較的安定で、半減期 166 日、pH7 で 26 日ぐらい。9 になりますと、1 日もたないというふうなことで、できてくるものとしましても、C というのは、加水分解されたものですね。動物でも植物でも出てくるんですけど、それが主たる分解物であったということです。

それから、水中の光分解試験なんですけど、これが水の中での滅菌蒸留水の中での光を当てて分解性を見ております。光には非常に弱いようでして、半減期は次の 21 ページのところに半減期がずっと書いてあるんですけど、12 行目のところから、これは本当に短くて、0.02 日、0.06 日というふうに非常に短いです。

その次に、日本の東京の春の太陽光という換算をしていますが、これでも 0.05 日のよ

うな、非常に光にはどうもこの薬は弱いようです。

光による反応の主たる経路というのは、やはり B ができてから、それぞれ変化が起きるようであり、未同定のものもあるんですけども、光によっても二酸化炭素なんかはどこまでも分解をしているようです。

ですから、どうも土壌、水中運命、環境中では、どうもこの薬はそんなに移動性もなければ、割合光分解も早そうなので、たまるというようなことはなさそうです。

土壌残留性、21 ページなんですけど、これは容器内試験というのと、以前からやられております試験と、それから実際の畑で散布した試験をやると思うんですけども、これは半減期が非常に短くて、数日ということで分解が進んでおります。

あと、作物残留試験は、実際に作物に散布してやった試験なんですけど、これは例えば評価書のたたき台の 48 ページのところを見ていただきますと、申請中の作物に対する残留試験の成績が載っております。

ここで、先ほどから問題にあります B というのは、検出されております。例えば 48 ページの上から 3 つ目、みかんの果皮というのがあるんですけども、果皮の場合は、やはり親化合物が非常に高いんですけど、その 1 けたは下がっていますが、B というものが検出されております。

B とか、あとは C なんかが出てきております。C というのは加水分解、B から C へ変化するものなんですけど、そういうものが検出されていまして、どこまで問題にすべきか、ちょっと難しいですね。親に対する比率というのから見ると、あまり影響はなさそうですね。特に B なんていうのは、質量数が別に変わっているわけではないので、残留から行けば、親がけた違いに多いということになります。

あとは、果実、例えばみかんの果肉というところを見ていただきますと、親も代謝物も含めまして、中へはどうも皮 1 枚あると、それだけで入らないということがわかると思います。

ただ、すだちなんていうのは、E というのができているんです。これが、何でこうなるのかなと、みかんの仲間なのに、なぜこうなっているのかが、ちょっとよくわかりませんが、すだち、かぼす辺りが E が出てくるんです。親に比べれば 1 けた下ですけども、あとは、お茶は 49 ページですけども、これは全然話しにならないぐらいで、やはり親化合物が、これを見ると、B、E、C、D 全部それなりに検出されております。

それを下の浸出液で、いわゆる普通のお茶として飲もうとすると、親は水に溶けないんですけど、E は少し溶けて出てくるということが言えますね。ちょっと変わった傾向がある

んではないかと思います。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。大澤先生、何かございますか。

○ 大澤専門委員

特にありません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、土壌は移動性もなければ、光分解が早くてたまらないという考えでいいだろう。作物残留試験で代謝物も含めて検討すると、なかなかちょっと面白いパターンになる剤であるということ。

それから、大事なことは、みかんなどの果皮にとどまって、中には入っていないというようなプロファイルかと思います。

よろしければ、一般薬理試験に進ませていただきたいと思いますが、では津田先生、よろしく願いいたします。

○ 津田（修）専門委員

22 ページからですけれども、その前に急性毒性なんですけど、23 ページ、同じラットを使って実験をして経口投与すると、5000 までやっても、3 匹中 1 匹がちょっと立毛を示した程度で何も無い。

ですから、当然かもしれませんが、最高を 2000 までにして何度もやっても何も無い。それから、イヌが 2000 までやって、呼吸、血圧、心電でやりましたけれども、これも変化がないという話です。

それから、次に代謝物が、今、いろいろ御説明ありまして、動物が C、E ですから、B、D、I とこの 3 つが環境中に出るということで、もし、それが何かあればということですが、B、D とともに 2500 までやって、ラットで何も無い。

それから、すごく少量なので、ここだけマウスを使う。量を減らそうというところでしょうね。そして、300、これしかできなかつたけれども、何もなかつた。そのようなことです。

それから、刺激性ですが、皮膚では刺激性がなくて、眼も結膜に少しあったという程度、それから、感作性も Maximization でやってあるんだし、皮膚感作性もあつたけれども、見る限り強いものではなさそうだということなんです。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。これだけ何もない剤というのも珍しいような気がしますけれども、ありがとうございました。

○ 津田（修）専門委員

ただ、これも考え方ですが、1つだけ、せっかくラットをやるのなら、薬理だけマウスをやってくれれば、もう少しわかりがよかったかなと思いますが、多分大丈夫だと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それでは、毒性の先生方、他に問題がなければ、亜急性をよろしくお願いします。

○ 吉田専門委員

24 ページの 15 行目から「10. 亜急性毒性試験」を申し上げます。

まず、90 日間の亜急性毒性試験が Wistar ラットを用いて行われています。投与量は 0、500、5000、20000ppm です。こちらにつきましても、認められました毒性所見が 25 ページ、表 24 に記載されております。幾つか所見が認められますけれども、非常に明らかなものといえますのは、そう多くはございませんで、最高用量群で体重増加抑制、あるいは肝細胞の肥大、小葉中心性の肥大等が認められております。

5000ppm で、雄では肝臓及び甲状腺重量の増加及び雌では体重の増加抑制あるいは腎の色素沈着等々が認められました。

その下の用量では何もないということで、ここが線引きになりまして、無毒性量は雌雄とも 500ppm となっております。

次にビーグル犬を用いまして、90 日間の亜急性毒性試験が行われております。これは 26 ページの 2 行目から 21 行目に記載されております。

これは、あまり大きな変化がなかったため、表には記載されておられません。体重あるいは餌等に影響は出ておりません。ただ、血液生化学的検査におきまして、トータルコレステロールの低下が認められています。これは、他の試験でも認められておりますので、私はとりあえず投与の影響として記載しておくべきかと思っております。

引き続きまして、次に 21 日間の亜急性経皮毒性試験が SD ラットを用いまして行われております。

26 ページから 27 ページにかけて記載されております。

投与量は 0、100、300 及び 1000mg/kg を 1 日 6 時間閉塞貼付が行われております。

それで認められました結果が、表 25 に記載されておりますが、大きな毒性としてはありませんで、雌では認められておりません。雄では最高用量群で体重増加抑制と摂餌量減少が認められておりますが、1 点気になりますのが、この表からは明らかではないのですが、抄録の該当ページ、VIII の 28 からが経皮毒性試験なんです、ここに体重が記載されております。VIII の 28 ページですけれども、体重変化が表になっておりますが、雌では、むしろ増加をしているんですけれども、雄が 52% まで減っております。半分の量になっているということで、これはなぜだろうと気になりました。

亜急性毒性試験につきましては、以上、4 つです。

○ 小澤座長

ありがとうございました。他の毒性の先生、何か御追加などございませんでしょうか。柳井先生、何かありますか。よろしいですか。

○ 柳井専門委員

結構です。

○ 小澤座長

津田先生もよろしゅうございますか。

○ 津田（修）専門委員

はい。

○ 小澤座長

これは、先ほどの 21 日間の経皮ですけれども、経皮でこんなに体重が減る、これは体重ですね。これは確かに著しいので、追加要求ということで、よろしければ慢性に進んでいただきたいと思っております。お願いします。

○ 吉田専門委員

申し上げます。27 ページ、8 行目から「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について申し上げます。

まず、1 年間の慢性毒性試験がビーグル犬を用いまして行われております。投与量は 0、2、20、200 及び 400mg/kg 体重/日をゼラチンカプセルにて投与しております。認められた変化は 28 ページ、表 26 に記載されております。

こちらにつきましても、あまり強い毒性は認められておりませんで、雄では認められておらず、雌におきまして、若干体重増加抑制あるいは貧血傾向等々が認められております。この結果をもって、雄の無毒性量は 400、雌は 200 となります。

こちらにつきましても、1 年間でイヌですので、何回か採決をして、血液検査をしてい

るのですが、こちらでトータルコレステロールの低下が認められているポイントがありますので、それに 200 以上で認められておりますので、これは投与による影響として、私は取るべきではないかと考えております。

続きまして、28 ページ、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が Wistar ラットを用いまして、行われております。

投与量は 0、20、100、2000、10000、後は最高用量として 20000 ppm です。発がん性試験では 100 ppm がなく 10000 ppm が加わっているということになります。

認められました変化が、30 ページ、表 28 でございます。ここになってごっそりとございまして、かなり高用量な 20000ppm という高い量のことでもあるのですが、いろいろと認められております。

しかし、低い方の用量では、認められておりませんで、慢性毒性試験群では 100ppm 以下雌雄とも、発がん性試験では、2000ppm 以下には毒性所見は認められていないというようになっています。これについて、もう少し検討が必要などころがあるかもしれません。

主に認められた変化は、亜急性毒性試験で認められました、甲状腺あるいは肝臓、腎臓等々の変化が認められ、より強い変化として認められているのが主なのですが、一点、雌におきまして、子宮内膜腺癌及び前癌病変と思われる子宮内膜過形成の発生頻度が上がっております。

それにつきましては、31 ページ、表 29 に記載されております。

子宮内膜腺癌は子宮内膜過形成、あまり私は腺腫があるかどうかはわからないんですが、一応、腺腫、腺癌と多段階に進むといたしまして、内膜過形成も上がっておりますし、子宮内膜腺癌につきましては、子宮内膜腺癌単体では 20000ppm で上がっております。全部トータルすると、前癌病変と思われる内膜過形成も含め、20000 の 1 つ下の 10000ppm から上がっているということになります。

また、申し上げませんでしたですが、眼球の網膜萎縮が発がん性試験群では、雌において認められております。

最後に 18 か月の発がん性試験、マウスです。31 ページから記載されております。ICR マウスを用いて行われており、0、80、800、4000 及び 8000ppm の混餌投与です。

認められました結果は、32 ページ、表 31 に記載されております。

こちらにつきましては、上の 2 つの用量で毒性所見が認められておりますが、大きな変化としてはございまして、肝細胞が腫れていたというような変化だけです。

雌では、髄外造血等が認められておりますけれども、あまりこれに関連したような所見というのもなく、肝臓が一番大きな所見かなと思われまます。

それで、マウスにおきまして、発がん性は認められておりません。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。ここの慢性毒性試験の中に、幾つか指摘事項がありまして、まず 28 ページ「事務局より」というところで「専門委員より上記 27 項 9 行目の『尿素』→『尿素窒素』とのご指摘がありました」と、これは。

○ 都築課長補佐

書き方が悪いんですけれども、西川先生から御指摘をいただきました。尿素というふうに記述してあるのが、27 ページの 14 行目、アンダーラインを引いているものなんですけれども、ここの表記の仕方を尿素窒素に改めた方がいいのではないかという御指摘がございました。報告書、抄録ともに確認させていただいたんですけれども、この剤については測定項目は UREA になっていまして、測定しているのはひょっとしたら尿素中の窒素を指標に測定しているのかもしれませんが、すべて細かい数字まで含めて尿素で表記が統一されておりますので、評価書中でも尿素のまま表記をさせていただければと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。14 行目というのが正確なところなんですね。アンダーラインが引いてある尿素というところで、測定項目が UREA をダイレクトに測定しているということですか。

○ 都築課長補佐

そこは、ちょっと確証が持てないので、場合によっては申請者に確認をした方がいいかもしれません。

○ 鈴木調査会座長

調べればわかるんじゃないですか。測定項目書いてなかったですか。

○ 事務局

測定項目は UREA しか書いていません。

○ 小澤座長

津田先生、どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

私たちが昔やっていたときは、UREA を調べていました。ですから、尿素窒素ではなく、尿素有調べていました。

○ 鈴木調査会座長

今もそうだと思います。通常は、ウレアーゼインドフェノール法で、尿素有測定する。アミノ態窒素と尿素態窒素という言葉が使われるんですけども、それは意味合いとして尿素態の窒素をはかっているという意味合いで、はかっているのは尿素有であることがほとんどです。

○ 小澤座長

ということは、ここはもう尿素有でいいということですか。

○ 鈴木調査会座長

はい。

○ 小澤座長

わかりました。

それから、今、触れられなかった御指摘事項ですが、ラットの2年間の慢毒発がん性、31 ページのところに、吉田先生から雌の20000ppm 群の体重について、これは対照群の62%とあるのですが、これだけ体重が減少した発がん性試験で評価していいものだろうかという御意見があります。これはいかがですか。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

それは、27 ページの亜急性のところでも共通するのですが、体重が低下しているのではなくて、体重増加が何%であるという表現になっていますから、体重がこれだけ低下したら大変なことで、体重が低下しているわけではありません。体重増加抑制です。言葉もそのように明らかになっていますし、増加が100%まで行ってなくて60%であったという程度の話ですから、そんなにもものすごく問題にする話ではありません。

ですから、27 ページのところも追加要求のときに、雄の1000mg/kg 体重が対照群の52%、これは体重増加が52%ということで、増加はしているんですけども、対照群と比較すると52%にしかかってないという意味です。

もしそうであっても、理由を聞かなければいけないものなのかどうなのか。私は体重増加抑制の話であれば、そう聞かなくてもいいのかなとは思っているんです。したがって、慢毒のところの問題も評価は十分にできると思います。

○ 吉田専門委員

理解しましたので、その件については取り下げます。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 江馬専門委員

発がん試験は6週齢ぐらいからするんですね。そうすると、体重増加といっても、6週で150～200gですか。対照群が400gになっているのに50%増加で300しかになってないというのは、やはり大きいと思います。

○ 鈴木調査会座長

だから、問題だということで、その理由は何かということをお聞きになるならお聞きになっても悪くはないという意味です。

増加してないわけではない。それから、減少しているというのとは違うという意味ですね。

○ 江馬専門委員

だけれども、150g～200gのものが300g程度しかなかったのと、400gぐらいまでなったというのは、増加は若いからするんですけれども、それは非常に大きいことだとは思いますが。

○ 鈴木調査会座長

それ自体は非常に大きいことです。

○ 小澤座長

まず整理をさせていただきますと、亜急性のところでは私からも確認をさせていただいたところは、確かに増加量と明記されておりますので、そこはもういいと思います。

それと、慢毒/発がん性の今の問題に関して、江馬先生の御指摘について、本調査会としてどう判断するかという問題だろうと思います。

○ 鈴木調査会座長

VIIIの39ページに表があります。これで、江馬先生が言われたように、スタートから全部比較しているわけではなくて、スタートから24週、24週～52週という形の比較になっていると思います。勿論、0～52週まで含めという話になっていますし、発がん試験では104週というところもあります。

○ 小澤座長

今のは抄録の39ページですね。

○ 鈴木調査会座長

そうです。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 江馬専門委員

今の体重のことですけれども、2世代繁殖試験でも一番高いドーズで失敗しているんです。失敗しているというのは、F1の離乳後に死んでしまって、群が維持できなかったのも、最高濃度では毒性影響が評価できなかったという結果になっています。発がん性の話をお聞きしても、多分上のドーズが失敗に近いような形になっているのではないかとということに疑問に思ったわけです。ドーズが濃過ぎたのではないのですか。

○ 吉田専門委員

もしよろしければ、もう一回生データを見まして、39ページはいずれも体重増加量ですね。ですから、実体重のグラフが記載されているかもしれませんから、それを拝見したいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、そこは確認をお願いします。

どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

せっかくまとまったときに余分なことを言うようすけれども、発がん試験で確かに増加量は減っているということは、薬物がちゃんと効いていますね。効いていて、この死亡率を見ていると、上のところまで見て、ちゃんと障害試験ができていますね。ですから、むしろ発がん性試験としてはいいのではないかとも言えると思います。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

繁殖試験の離乳後の非常に若いときの話というのは、確かに影響が大きく出て、子どもが死んでしまって試験が成り立たなかったというのはわかるんですけれども、ある程度大きくなってからの話のところだと、同じような傾向が確かに出て、体重増加抑制は非常に大きく出るんですけれども、でも増加しないわけではない。それから、死んでしまうというわけでもないという話なので、かろうじてではあるけれども、試験は成立しているのではないかと考えております。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

それでは、今の点は吉田先生に生データの確認をしていただくということでよろしいかと思えます。

31 ページの西川先生からの御指摘のところは議論をした方がいいと思いますが、20000 ppm 投与群の雌で、腹腔腫瘍が有意に増加しているが、組織学的には何であったのかということでもあります。

事務局が個体データを確認してくださっておりますので、この表にまとめられておりますように、7 例中 5 例が子宮腺癌の転移巣、1 例が組織球性肉腫（転移巣）、1 例が肉芽腫性炎症であるということでもあります。転移巣だったということ。

それを受けまして、西川先生から、それであれば腹腔腫瘍というのは、意味がないのでたたき台、表 28 から削ってはどうかという御意見があったということで、これを議論しておきたいということがございましたが、どのように処置いたしましょうか。要するに、腹腔腫瘍というのは、内訳がわかったと。子宮腺癌の転移巣であったということであるので、表 28 の所見から除いたらどうかという御提案があったということでもあります。

どなたかそれに対して御意見がございましたらいただきたいと思えます。別に抜かなくてもいいというお考えか、あるいはやはり抜いてはと。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

この事務局でつくっていただいた表を拝見しまして、腹腔内腫瘍の半分以上が子宮内膜腺癌の、それも転移巣だったということですので、私は入れてもいいのかなと思えますけれども、もしこれが全く異なる腹腔内腫瘍の存在であれば入れる必要はないので、どうなんでしょうか。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 廣瀬委員

腹腔腫瘍というだけでは、腫瘍の内容がわかりませんので、このままで入れておいてもあまり意味がないと思えます。もし入れるなら、この子宮内膜腺癌のところ、5 例が腹腔内に転移していたという記述なら非常にわかりやすくなると思えます。

○ 吉田専門委員

私も廣瀬先生の御意見に賛同します。もし腹腔内腫瘍がばらばらのものだったら、全く意味がないということは、この言葉自体だけでは不十分だということになります。

○ 小澤座長

ありがとうございます。他の毒性の先生方、何かよろしゅうございますか。

それでは、今の御意見がよろしいかと思imasので、事務局におかれましては説明を付け加えていただきたいと思imas。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

それに関連して、あと 2、3 付け加えたいんですが、評価書 30 ページ、表 28 の発がん性群の右側の 4 行目に乳腺肥厚の減少というのがありますけれども、この肥厚というのがよくわからないんですけれども、原本も肥厚になっているんでしょうか。肉眼的所見としてなら、ある程度わかるんですけれども、病理組織学的所見としては、ちょっと不十分かなと思imas。

その下の投与群の上から 4 つ目に、子宮腫瘍の減少となっていますけれども、それは子宮腫瘍の増加ではないかと思imas。

○ 小澤座長

ここは増加ですか。

○ 事務局

はい。

○ 廣瀬委員

それから、次のページに行って表 29 に子宮内膜の詳細な病変がありますけれども、この子宮内膜腺腫というのは、やはり子宮の標本をよく見ている人にとっては、少し違和感を感じるんです。

先ほど吉田先生も言われましたけれども、多くの場合は内膜の過形成、あるいは異型過形成から腺癌になるというのが多いと思imas。実際問題としてこの腺腫と腺癌というのは、かなり似たものだと思うので、これを combine して考えた場合には、子宮の腫瘍の発生頻度も、もしかしたら統計的に有意差が出るかもしれないと思imas。

というのは、腺腫と腺癌を合わせますと、コントロールで 1 例ですが、10000ppm では 7 例になりますね。有意差が出る可能性はあるかなと思imas。

○ 小澤座長

ありがとうございました。今の廣瀬先生の御意見に関して、吉田先生、お願いします。

○ 吉田専門委員

全く同意見です。

○ 小澤座長

そうしますと、これは内膜腺腫と内膜腺癌とを合わせて、統計的処理を申請者側にしてもらうということになりますね。これはコメントということになりますね。それでは、これは新たに1つ出てきたということになるかと思えます。

お願いします。

○ 柳井専門委員

31 ページの一番上の表 29 に関しましては、子宮における増殖性病変となると、やはり子宮内膜の間質のポリープについても、増殖性の変化であって、しかも、29 ページの 27 行辺りに、投与群雌で子宮内膜間質ポリープが有意に増加したが、用量相関性が認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかったというふうに切り捨ててあるんですけれども、抄録の 68 ページのところを確認させていただきますと、10000ppm で有意差が出ているんですけれども、20000ppm についてもちょっと増加傾向があつて気になるんですけれども、この辺は吉田先生が非常に詳しいと思うんですけれども、確かに間質の肉腫は出てないので関係ないと思うんですけれども、やはり子宮のホルモンバランス等も崩れているのかと思っておりますので、ポリープも気になる病変だと印象を持っております。その辺、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

難しい御質問なんですけれども、確かに最高用量群でも 9 例なのですが、まず子宮の内膜間質ポリープと間質肉腫は、それが進展した病変ではありませんので、恐らく別のものだろうというように思っております。

ただ、今回何で子宮内膜間質ポリープができるかということが、ラットにおいてはよくわかっておりませんで、ホルモンバランスということは、あまりポリープに関しては言われてなかったように思います。しかし、今回増加していますから、聞くのは悪くないのかもしれないのですが、私は個人的にはこの上皮性の内膜過形成から腺癌に至る病変とポリープとは別のものと思っておりますので、これについては特によろしいのなかと思っております。

むしろ、コントロールが 2 例ということで、通常のラットの雌にしては低い発生頻度なのではないかと思っております。

○ 柳井専門委員

了解しました。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。他の先生方、何かございますでしょうか。よろしいですか。

お願いします。

○ 廣瀬委員

細かいことばかりですみませんが、少し後に戻りますけれども、25ページのラットの90日亜急性毒性試験で、3、4行目の辺りに、尿細管褐色色素沈着（リポフスチン）沈着が増加したとありますが、これはリポフスチンと確認しているのでしょうか。また、褐色色素が増加したけれども、尿細管障害を伴っていないので、毒性学的意義は明らかでなかったということになっていますけれども、表24の中では5000ppm以上のところに毒性所見として尿細管褐色色素沈着が入っておりますので、結局この病変を毒性所見と取っているのか、取っていないのかがよくわかりません。整合性を取ってほしいと思います。

あと、26ページの4行目を90日試験に。

○ 都築課長補佐

すみません。間違いました。

○ 廣瀬委員

これは90日でいいんですか。

○ 都築課長補佐

その下の25行目を直そうと思って間違いました。これは90日を21日に直さないといけません。

○ 廣瀬委員

それから、細かいことですが、同じページの30行目、病理組織学的所見において、表皮の肥厚と書かれていますが、この肥厚は病理組織学的な所見ではない。肉眼的な所見になると思いますので、何か別の病理組織学的な所見があれば、それも書いておいた方がいいと思います。

それから、27ページの23行目、腎臓の比重量の増加については病理組織学的変化がなかったから毒性学的な意義がないとしておりますけれども、32ページの表31の右側、雌の8000ppmのところを見ると、腎比重量の増加が毒性所見として取っておりますので、この辺も整合性を取っておいた方がいいと思います。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。この辺りの整合性ですけれども、委員の方からは何か御意見がありますか。資料を御覧になって、明らかにここは、どちらの表現が正しいということがあれば、この場で教えていただきたいのですが、なければ後で確認をしていただくということになります。よろしくお願ひします。

他には、今、議論しておくべき、吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

28 ページの 1 年間慢性毒性試験で、イヌに認められましたコレステロールの低下なのですが、申請者の方々はこれは毒性学的意義はないということで否定されているのですが、私はこれを入れたいと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

どうですか。

○ 津田（修）専門委員

亜急性で同じような変化が見えていますので、別にこれを削る理由はないと思っています。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

難しいのは、恐らく投与によって、この剤によって変化が起きているのは問題ないと思うんですが、これがどういうアドバースエフェクトなのかというところが、かなり難しいと思います。コレステロールの低下だけで、前の方の話もそうなんですけれども、とりあえず形態的には変化がなかったとか、いろんな話が出てきていますね。そうすると、増加したという話だと、肝機能との関係とかいろいろ出るかもしれないんだけど、その辺ではなはだ決め付けるのが難しい。何か悪影響だという話が、どの投与群、どの週でも出ているからというだけでは、ちょっと不安だと思っています。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

これだけのことで、どういう理由だということは明確に言えないと思うんですが、上がることも、下がることも、薬物によって引き起こされた場合には毒作用である可能性が十分にある。なぜならば、コレステロールが下がるということは、体重も少し減っていますから吸収が抑制されたのか、合成が抑制されたのか。あるいは他のものも動いていますか

ら、例えばコリゾールだとか、そういうものの変化があつて、消費が増えているのか。そういうことが人の病気の方でもありますね。これは、低下だから全く要らないということではないと思っています。

○ 鈴木調査会座長

可能性としては、いろいろ考えることができるんですけども、やはりエビデンスベースで考えたときに、はたしてこれが悪影響かという話になると、私はちょっとヘジテートですね。

○ 廣瀬委員

そうしますと、例えば肝臓の所見が何もなくて、トータルコレステロールが増加した場合は悪影響と取るわけですね。

○ 鈴木調査会座長

トータルコレステロールが肝臓の所見がないのに増加する場合というのは、最近ではネフローゼ症候群のときに、よくそういうことが起こるといことが言われておまして、これもまた非常に形態的にはややこしい話になって、ネフローゼ症候群を病理組織学的に証明しろというのはできにくいんですね。その辺のところは、機能的な変化みたいなところと合わせて、疑うべき根拠があればトータルコレステロールの増加だけであったとしても、腎臓との関係でということになるんだらうとは思いますが、これもまた非常に難しい問題が残っていると思います。

ですから、コレステロールの変化だけでというときには、なかなかそれ1つの指標だけでは悪影響と言いくいと思います。

○ 廣瀬委員

こういう場合も、例えばグルコースだとか、そういうものと同じように、なかなか形態的な裏づけを取れない場合が非常に多いわけですね。むしろ原則的には、コレステロール量が上がったり、あるいは下がってたりした場合には、毒性と取った方がいいとは思っております。

最近、人ではトータルコレステロールが低いより高い方が寿命が長いとか、トータルコレステロールが下がれば、他の病気も合併しやすいようだとか、これと関係あるかどうかわかりませんが、そういうことも最近いろいろとされていますのでね。

○ 鈴木調査会座長

一般論として、そういう話はあるんですが、基本的に機能障害を表すような指標だらう、エンドポイントだらうとは思っております。

ただし、この機能障害というのが、どこまで行っているのかというのは、非常に評価しにくいところがありますね。何かその辺のところをサポートするようなデータが出れば、割と気兼ねなく悪影響であると言えるんでしょうけれども、そうではなくて今のような話のところ、津田先生言われていたように、ステロイドの合成系などにまで影響が及ぶわけだからという話のところ、可能性を重視して、これを取るとすれば、非常にコンサバティブに考えて、安全性の立場に立って取るんだということにしかならないと思います。

これは、今の点ではデータ上は決着が付けられない。そうすると、今のような考え方の問題として、取る、取らないを決めておいて、実際上は先のサイエンスの進歩に委ねるということにしかならないと思います。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

そういう難しい話をしているわけではなくて、この中で数々毒性に影響を及ぼすであろうと思われる項目を測定して、その項目が明らかに変化をしていると。しかもその結果が、例えばコレステロールが下がるということは、全く影響がないのかといたら、それはコレステロールというのは、細胞膜をつくったり、ステロイドホルモンをつくったり、さまざまなことがあって、それが下がったり、あるいは上がり過ぎるのもいけませんけれども、そういう状況なので、データには少なくとも削る理由は何もないだろうということです。

○ 鈴木調査会座長

私自身は、薬物の影響であるということは最初から認めています。ただ、これが悪影響なのかどうかというのは判断ができません。その他の指標が動いているようなところでの問題であれば、これを悪影響の1つに入れることはやぶさかではありませんが、単独でこれだけが動いている、他のものがないというときには、ちょっとヘジテートしますということを行っているだけです。

○ 吉田専門委員

私も、トータルコレステロールだけが動いたときではなくて、今回の場合におきましてはいつも動いているということと、あと私が申し上げたいのは、ラットの2年間の発がん性試験で、子宮癌が増えておりますが、この申請者の方々の何で子宮癌が増えたかというメカニズム試験を拝見しますと、子宮におけるエストロゲン代謝が変調しているという記載がありますので、エストロゲンの基はコレステロールと考えますと、今回は何らかが影

響している可能性も否定できないので、今回の剤に限っては、やはりコレステロールを取るべきではないかと考えますが、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

今、言っておられるのは、ラット2年間の話ですね。同じ指摘が、イヌの1年間のところにもあるので、それはどうなんですか。

○ 吉田専門委員

イヌでは13週でも下がっておりますし、やはり1年でも下がっている。用量もそう違います。あとラットでは一貫して下がっている。マウスはあまりデータがないので。

○ 鈴木調査会座長

それはわかるんですけども、ただそのときに2年の慢毒のような、その他の指標がつれて増えているということ考えた場合、イヌの場合はどう考えるのかということですね。それがなければ、イヌのところはとりあえず取っておいても、健康上の問題はなかったのではないかなというふうに見てもいいかなと思っています。もし他のことがあれば。

○ 小澤座長

先ほどの吉田先生から御意見が出た、エストロゲンとコレステロールとの関連を、代謝酵素という観点からすると、全く確証はないのですけれども、コレステロールの合成に、この剤が阻害剤になっている。例えばCYPでしたら7Aとか、そういったコレステロール合成に関係する酵素の阻害剤であるという考え方も十分できると思いますので、これは数々の試験で認められた毒性所見ということで、それぞれ統計的有意差があれば載せるというスタンスで行くということで、私はいいのではないかと考えております。

もし今のコレステロール合成について、もうちょっと毒性的意義の裏づけがほしいということになれば聞かなければいけないということになると思いますけれども、そこまでの必要は認めないので、ここでは明らかな有意差をもって見られた所見ということで出したらいいのではないかと考えておりますが、他の先生方はいかがですか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

ありがとうございました。それでは、次の議論をさせていただきたいと思います。吉田先生からいただいております、追加資料要求事項2、網膜萎縮のところですけども、ここについて毒性の先生方、何か御意見があれば、これはもう問題にして追加資料要求ということでよろしいということであれば、それでいいと思いますが、何かございます。

柳井先生、それでよろしゅうございますか。

○ 柳井専門委員

やはり重要なポイントだと思いますので、よろしくお願いします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

津田先生はいかがですか。これはやはり聞きますか。

○ 津田（修）専門委員

吉田先生に伺ってください。

○ 小澤座長

吉田先生、補足があればお願いします。

○ 吉田専門委員

網膜萎縮というのは、いろいろな原因もあると思いますし、薬剤等ではいろいろなメカニズムが知られているので、考えられ得るものがあるのかないか程度は、もし聞くことがあれば聞いていただければいいと思います。もう出たことはたしかですから、それ以上聞きようはないので、もし追加として聞くことがあれば伺いたいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、ここに書いていただいたように、背景データを示すとともに、機序として考えられる文献考察をしてくださいということできたいと考えます。

他に発がん性については、事務局から幾つかの確認をお願いしますという点が 33 ページにございますので、そこを今、議論しておきたいと思います。

33 ページの 1) 8000ppm 投与群の雄において心臓心筋線維化、腎臓間質炎症性細胞浸潤、肝臓小葉中心性肝細胞肥大、これは肝臓を取った方がいいんですか。その発生頻度も有意に増加していますが、本文中では述べられていません。これについては、いかがいたしましょうか。

吉田先生、お願いします。

○ 吉田専門委員

まず、肝肥大につきましては、恐らく他の動物種でも認められている変化なので入れていただきたいと思うのですが、心筋の線維化につきましては、20ppm でもほぼ同じ程度だったので、それに老齢マウスで頻発する所見であるということから、よろしいのではないかと思います。腎臓につきましても同様です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

他の先生方、何か御意見があれば、よろしいですか。

一通り済ませさせていただきたいと思います。2)本文中で「脾臓、腸間膜リンパ節及び唾液腺でも軽微な所見が認められた」としか記載がない。しかし、脾臓、髄外造血、腸間膜リンパ節、洞拡張/嚢胞化、洞赤血球増加/赤血球貧食、血管拡張を表に記載しましたとありますが、これはいかがでしょうか。

吉田先生から、脾臓、リンパ節での変化のうちというところとも若干関連するのではないかと思いますが、いかがですか。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

申し上げます。リンパ節につきましては、部位によってかなりいろいろな変化が認められてきて、それが今回マウスで認められた変化と特に関連しているような、腹腔内に何かあるとか、そういったような所見ではありませんので、私はいろんなところのリンパ節を調べた結果いろいろ出てきたという程度で、直接毒性に結び付けるものはないように思いましたので、特に申請者の方の記載でよろしいのかなと思っております。特に毒性所見とすることは必要ないと思います。洞赤血球増加/赤血球貧食についても同じです。よく腸間膜リンパ節で認められる所見と思っております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

他に、御意見はございますか。ここはよろしいですか。

3) 腸間膜リンパ節については洞赤血球増加/赤血球貧食は雌雄の 800ppm 投与群でも発生頻度の有意な増加が認められています。これを毒性変化としますと、NOAEL の変更を来すということで、ここはよく議論しておきたいと思います。

ここについては、いかがでしょうか。お願いします。

○ 吉田専門委員

申し上げます。これについても、この変化というのは、単体で起きるものではなくて、何かに引きずられて腸間膜リンパ節が反応した結果起きることが多いのですが、それに関連するような所見はないということと、先ほども申し上げましたが、腸間膜リンパ節では、このような変化は他のリンパ節と違いましてかなり認められるので、今回偶発的なものではないかと思ひまして、特に毒性とする必要はないと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

他の先生はよろしゅうございますか。

ありがとうございます。

そうしますと、最後ですが、4) 肝臓の門脈周囲性炎症/壊死については、本文では「4000及び8000ppm群雌雄の肝臓において、発現頻度及び程度の増加が認められた」と書かれておりますが、有意差があるのは、雄の8000ppm投与群のみであります。また、雌の8000ppm投与群を毒性変化としますと、800ppm投与群も同じ発生頻度でありますので、この群も毒性変化とせざるを得なくなりまして、NOAELの変更となるということになります。

その結果として、表にまとめていただいております。雌の800、8000のところをどう考えるかということですが、毒性の先生の御意見は、吉田先生、お願いします。

○ 吉田専門委員

この4)で書かせていただいたのですが、雄につきましては、何で起きたかという原因がわかりませんが、有意に増えておりますので記載していただきたいと思っております。

しかし、雌につきましては、コントロールでも11例ある変化ですので、有意差のないものについては、同じ頻度だからといって記載する必要はないと思っております。これはもう事務局のおっしゃるとおりで、雌については記載する必要はないと思っております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それでは、他に御意見がなければ、そのようにまとめさせていただきたいと思っております。

これで、吉田先生から直下に出ている御意見についても済んだということになりますが、吉田先生、ここについてはよろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それから、ちょっとページ戻りますが、31ページにまだ2点ほど残したところがございまして、真ん中の子宮内膜腺癌の前腫瘍性病変は、ラットではむしろ内膜過形成と考えられるので、この所見を表29に加えてくださいということですが、加えてあるということですね。

次のエストロゲンの件ですけれども、持続的なエストロゲン刺激とは言えないのではな

いかという問題ですけれども、ここを少し御議論いただければと思います。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

申し上げます。病理の形態像からだけではなかなか何も言えないのですけれども、たしかここで持続的なエストロゲン刺激がということが抄録に書かれていたのですが、むしろこのもの自体には子宮肥大試験などで子宮肥大性はないので、エストロゲン作用はないので、むしろあるとすればエストロゲン代謝に関連した何かに変化している可能性が高いように思いましたので、この記載は削除していただきたいと思います。

形態的には、もし持続的なエストロゲンの変化があるとしますと、膣の粘膜細胞は減少しているだけではなくて角化に及びますので、この文章は削除していただきたいということだけです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。確かに、後の方でエストラジオールのカテコールエストロゲンへの代謝という点が出てきますけれども、エストロゲン状態については、何か御意見が御ありであれば、毒性の先生方、よろしければここは削除でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

ありがとうございます。

各委員からの事項、事務局の質問に関しては、大体議論できたかと思いますが、幾つか廣瀬先生から御指摘がありましたように、表と本文との間の齟齬があるところ、30ページの乳腺肥厚というところが、病理組織学的検査に基づいたことなのかどうなのかということに関して、確認を必要とするのではないかと思います。

他に毒性の先生から何か御意見がなければ、生殖発生毒性試験に進ませていただきたいと思います。

江馬先生、よろしく願いいたします。

○ 江馬専門委員

2世代繁殖試験は、検体投与群4群で行われていまして、先ほど申し上げましたように、7500ppmではF1の離乳後に実験を中断しております。見られた影響は、一番低いところではP世代の雌で、卵巢、副腎の絶対重量、相対重量の低下が認められております。

児動物には、1500ppmまでは影響が見られておりません。

包皮分離の遅延は1500ppmで認められておりまして、包皮分離の完了した日齢の体重

が 300ppm 以上で増加しております。1500ppm では、少なくとも毒性影響かと思いますが、申請者はその後の F1 の繁殖指標には影響があったので、これは毒性ではないという判断をしているようですが、追加資料要求に書いてありますように、背景データ、文献等による説明を求めたいと思います。

説明次第では、NOAEL が変わると思います。

NOAEL は、事務局からいただいた文章、包皮分離についてはそのままにしておりますので、これは変わるかもわかりませんが、後で修正します。

続きまして、発生毒性はラットとウサギで行われていまして、ラットでは母体では投与の影響は認められておりません。胎児では、1000mg/kg 体重/日、一番高いドーズで、胎児体重の低下がありますので、NOAEL は母体で 1000、胎児で 100mg/kg 体重/日となります。催奇形性はありませぬ。

ウサギの発生毒性、これは最高投与量 100 までで行われていまして、母体重の増加抑制が 50mg/kg 体重/日以上で認められておりますので、母体の NOAEL が 10mg/kg 体重/日、胎児では影響が認められておりませぬので、NOAEL が 100mg/kg 体重/日となります。ウサギでも催奇形性は認められていませぬ。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。江馬先生から追加資料要求事項ということで、3点出ております。他の先生から何か御意見があればいただきたいと思っておりますけれども、よろしいですか。

2番目の包皮分離については、今、御説明の中で指摘いただいたところではありますが、あと2点も追加要求ということでよろしいわけですか。

○ 江馬専門委員

3番は修正だけなので、修正していただければ結構です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

他に何か御意見がなければ、大変お待たせしました。遺伝毒性試験、よろしくお願いたします。

○ 太田専門委員

遺伝毒性につきましては、37ページに表がございます。遺伝子突然変異につきましては、バクテリア並びにマウスリンパ腫の培養細胞レベルで、いずれも陰性であります。

染色体異常誘発性に関しましては、*in vitro* でヒトリンパ球を用いて、また小核試験で *in vivo* でやっておりますけれども陰性です。

本剤については、先ほどもありましたように、子宮での腫瘍のことがありますので、DNA 損傷性について追加で幾つか試験をしております。

1つが、不定期 DNA 合成試験、これはラットの幹細胞をターゲットにしてやっておりますが、そういった損傷性は見られなかったということです。

in vivo のところにコメットアッセイというのがありますが、これも DNA 損傷性を調べる試験でありまして、ラットの肝細胞と子宮細胞を用いてやっております。試験した条件下では、そういった DNA 損傷性が一切検出されなかったということでありまして。

表 35 の方は、代謝物等について、バクテリアを用いた遺伝子突然変異の試験と、マウスを用いた染色体異常を見る小核試験が行われております。

被験物質は、B、C、D、E です。I につきましては、先ほどもありましたように、検体数が少ないということで、小核試験の方はやっておりますけれども、いずれも結果は陰性でありまして、全般的に見て遺伝毒性は全くないと考えていいのではないかと思っております。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。これは、子宮の催腫瘍性と関連して、遺伝毒性の試験は非常に重要な意味を持ってまいります。試験項目の範囲内で特段の遺伝毒性はなしということ、ありがとうございました。

次に、その他の試験という項目がございます。ラットの子宮における催腫瘍性に関する検討というところですが、これは先ほど吉田先生からハイドロキシエストラジオールという点を踏まえた。考察をいただいたところでありまして、この 14 項について、全般的に説明をいただければと思っておりますが、お願いします。

○ 吉田専門委員

申し上げます、38 ページの 14 ですが、1) につきましては、今、太田先生が説明してくださいました。

2) ですが、まず表 36 に検討事項の概要が簡潔にまとめられておりまして、大変見やすいものをつくっていただきました。

39 ページ、表 36 です。まず、子宮肥大作用に関しては、卵巣摘出後 3 日間経口投与したもので、0、250、500、1000mg/kg 体重/日を投与していますが、子宮肥大作用なしという結果でございます。

ホルモンの測定ですけれども、28日間混餌投与によって、0、20000ppm、この20000ppmというのは、子宮癌が増えた用量です。

その次に、毒性徴候はありますけれども、ステロイド、プロラクチン、あるいはエストラジオールとプロゲステロンの比率で影響はないという結果になっております。

薬物代謝酵素誘導ですが、これもWistarラットを用いまして、雌で0、100、20000ppmで28日間混餌投与によって行っております。この結果、エストラジオールの2水酸化酵素、2-ヒドロキシエストラジオール、4-ヒドロキシエストラジオールと、CYPの1A1、1A2、1B1、2B等々を測っておりますが、この結果これらの酵素が上がっております。

子宮薬物代謝酵素誘導ということで、その前では肝臓について調べておりました、その次は子宮で局所においてどうだったかということ、投与量0、20000ppmで調べておりますが、これにつきましては、2-ヒドロキシエストラジオール、4-ヒドロキシエストラジオールの活性及びCYP1B1のmRNAの誘導はなかったという結果です。

したがって、子宮自体での局所での薬物代謝酵素誘導と、よく局所でエストロゲンがつくられるということが乳癌では言われておりますが、そういったことは子宮では起きてないのではないかということを示すデータだと思います。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

これは、メカニズム試験ということで、活性も調べておりますし、mRNAの発現率も、肝薬物代謝酵素誘導が先になってしまいましたけれども、増加しているということのようです。

その前に、子宮肥大に関しては、子宮肥大作用はないということと、ホルモンバランスということも、測定項目を見た限りではバランスが乱れているという証拠は得られていないということです。

薬物代謝酵素に関しては、恐らくERODという活性がかなり、ここに挙げられているような、少なくとも3分子種が反応を触媒しますので、よりスペシフィックなものということで、mRNAの発現量を調べたのだろうと推測するのですが、CYP1B1、1A1が上がっているということから、確かに肝臓でのエストラジオールの4-水酸化、発がん性と関係すると考えられているカテコールエストロゲンの生成が上がっているけれども、子宮ではそれは認められないということでもあります。

ですから、吉田先生に教えていただきたいのですが、この4-ヒドロキシエストラジオールの肝臓への代謝の亢進というのは、子宮腫瘍とも関係あると考えた方がいいということですか。

○ 吉田専門委員

すみません。専門外なので、ちゃんと説明できないかもしれませんが、教科書的にはよく2-ヒドロキシエストラジオールへの代謝が肝臓ではメインに行われていて、4-ヒドロキシエストラジオールは、肝臓ではあまりメインではないというように書かれております。

でき上がった代謝物の2-ヒドロキシエストラジオールというのは、ほとんどエストロゲン活性もなく、そういった発がん性作用もないと言われております。一方で、4-ヒドロキシエストラジオールは、エストロゲン活性もありますし、それ以前にエストロゲンに比べてかなり強い発がん剤だと言われておりまして、確かにそれを投与いたしますと、子宮癌等が出るという文献がございます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ということは、恐らくCYPの1B1というのが、2-ヒドロキシエストラジオールと4-ヒドロキシエストラジオールの触媒活性が高いと思うのですが、ラットの肝臓での発現レベルは、CYP1B1というのは、必ずしも非常に高いわけではないと思います。むしろホルモンが標的になるような、前立腺ですとか、子宮も恐らくそうだと思いますけれども、そういうホルモン感受性の組織の発現が目立つという分子種だと思います。

ただ、ゼロではないので、やはり肝臓である程度できて、結局のところは肝臓でできた4-水酸化体というものが子宮に到達して発がん発生を示しているのかどうかという問題になってしまうと思うので、そこを申請者に考察を求めるのは、ちょっと難しいのではないかと思います。事実としてこういうことがあったということをごきちんとしてくださったということは、非常に意義のあることだと思います。

他に何か御意見ございますか。お願いします。

○ 津田（修）専門委員

質問ですけれども、ということは、結論的には4-水酸化エストラジオールができたことが、この原因であると言っていいんですか、いけないんですか。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

抄録等々で書いている書きぶりは、関与が示唆されたという書き方にしているんです。だから、原因が特定されたとは言っていない。それは肝臓でできた4-ヒドロキシエストラジオールというのが、子宮にどこまで行くのかという話がわからないからだと思います。

○ 津田（修）専門委員

でしたらというか、今度は太田先生にお聞きしたいんですが、こういう疑われたときというのは、変異原、ジェノトキシックがないということが重要ですね。そのときに、せっかくコメントをやったときに、コメントというのはさまざまな臓器のDNAの損傷を測ることができて、その全体で出る発生頻度と発がんの相関はすごくいいんですけれども、組織、組織は合わないんですね。なのに何でここで1つだけやったんでしょうか。

○ 太田専門委員

肝細胞をやっていますね。肝プラス子宮で。

○ 津田（修）専門委員

8臓器から12臓器はやってくれればいいという気がしたんです。動物愛護からいっても、どうせ1匹殺すんですからね。それで別に何も難しくないですね。

○ 太田専門委員

コメントについての現状は、ガイドラインもできてないアディショナルな試験になっておりますので、それはなかなか難しいところがあって、どこまでやるか。

○ 津田（修）専門委員

そう思います。ただ、非常に難しいから、ここで決めることはすぐにはできないと思うんですけれども、例えばジェノトキシックカルシノジェンでないことを証明するときには、通常の3点セットよりはこのぐらいが必要であって、やる場合には、例えばどうだという程度のものがあってもいいかなと思っているんですけれども、どうなんでしょうか。

○ 太田専門委員

難しいですね。*in vitro*で陽性とか弱陽性という結果が出た場合には、少しそういうことを考えなければいけないと思いますけれども、この場合にはそういった変異原性を疑わせるデータは一切出てない。そういう状況で、そこまでやる必要は難しいと思います。

○ 津田（修）専門委員

では、コメントも肝臓と2つやれば、ここではもういいだろうと。

○ 太田専門委員

その条件です。ネガティブなデータというのは、あくまでも実験条件下です。

○ 廣瀬委員

今のと関連の質問なんですけれども、子宮のコメントアッセイというのは、何かコントロールは使っているんですか。

○ 吉田専門委員

使ってなかったと思います。

○ 太田専門委員

使えないと思います。そういうのがないというか、臓器ごとにそういったものを出すのは難しいと思います。

だから、損傷性がポジティブではなくてネガティブで比較してあったかどうかという試験になってしまうと思います。

○ 廣瀬委員

信頼性の方はどうなんですか。

○ 太田専門委員

データベースがない。例えば肝臓ですとそういったポジティブコントロールにおけるかありますけれども、他の臓器に行った場合には研究段階ですね。津田先生の方が御存じだと思います。

○ 津田（修）専門委員

私たちは大体 200 個ぐらいやってみたんですが、残念ながら子宮粘膜でやったことがないんです。膀胱粘膜あるいは腸管粘膜は出るものですから、それはポジコンもちゃんとあって出るのわかっているんですが、それで私も今他のところを、ポジコンもあってしっかりしたところを含めて 12 臓器ぐらいやってくれば、よくわかるんじゃないかと思ってちょっとお聞きしました。

○ 都築課長補佐

子宮はやっていますね。124 ページです。

○ 小澤座長

124 ページですか。

○ 津田（修）専門委員

出ていますか。あまりよく見てなくてすみません。

○ 都築課長補佐

抄録Ⅷの 124 ページです。

○ 小澤座長

MMS 出ていますね。対照で 0.47 が、メチル・メタン・スルホネートで 1.09 が出ていますね。これは子宮ですね。

○ 津田（修）専門委員

やっているんですね。

○ 太田専門委員

肝臓で使ったのを、そのまま使ったんじゃないですか。

○ 廣瀬委員

ということは、4-ヒドロキシエストラジオールが発がんに関係しているということは、かなり否定的になるということではないでしょうか。4-ヒドロキシエストラジオールというのは、結局ミュータージェンということになっていますね。

○ 吉田専門委員

4-ヒドロキシは発がん剤。

○ 廣瀬委員

関係してないということになるんですか。

○ 吉田専門委員

実際は 4-ヒドロキシエストラジオールを投与すると、ラットで子宮癌が出たという文献は幾つかございます。

○ 廣瀬委員

それはわかっていますけれども、この場合 4-ヒドロキシエストラジオールが結局肝臓でつくられ、それが子宮に行って、その関与が示唆されたと書いてありますね。だから、もしこれが子宮の発がんに関与しているとなると、やはり子宮のコメントでポジティブに出るとかね。この 4-ヒドロキシがカテコール体になって、それで付加体をつくるということは、たしか前から知られていると思うんです。

○ 吉田専門委員

私が思うに、恐らく申請者の方がこれをしたのは、肝臓でのメタボライトの変調がメインであって、子宮の局所でそういったような薬物代謝酵素で変わっているということはないですということを証明なさっただけなのかと思っていたのですけれども、そういうことではない。その局所でアダクトをつくりということではないかと思います。

○ 廣瀬委員

肝臓に代謝されたものが、子宮に行ってアダクトをつくってという可能性はどうなっているのかと思います。

○ 津田（修） 専門委員

測れるんです。測れるんですけれども、例えばこの場合 MMS だったら、MMS がいきなり行ってアダクトをつくりますから、これを見てわかりますけれども、大体 3 時間ぐらいぼんと上がって 24 時間、でもこの場合は、今シエノピラフェンがエストロゲンの代謝に影響を与えて、その代謝物が行く時間って、どのぐらいかかるんですか。それが 24 時間しか見てないので、もうちょっと後でもし起こるのであれば、それはつかめていないかもしれないかもしれません。

ですから、ここで見ることはいいと思うんですが、代謝の方から見て T_{max} が 2 時間とかで非常に早いです。その薬をやったときに、24 時間まで見ていて出ないということですので、このデータそのものは通常の条件では出ないと言っているのではないですか。ですから、太田先生に聞いたんですけれども、やり出すと切りがなくなって、1 週間投与の後がどうなのかとか、8OHdG でもありましたけれども、いろんなことが起こるので、非常に難しいので、例えば太田先生のようにケース・バイ・ケースで専門的に考えてもらおうと。

○ 廣瀬委員

この遺伝毒性の試験をこれだけやって、ネガティブだから、まず遺伝毒性のメカニズムは考えられないということで、大筋はいいですね。

○ 津田（修） 専門委員

そうだと思います。

○ 太田専門委員

切りがないですね。28 日間の混餌とかやっているの、本当はそういうところでコメントをやるか、いろいろなことが考えられるんですけれどもね。

○ 小澤座長

先ほどから考えていたんですけれども、カテコールエストロゲンですから、アダクトもできますし、DNA も若干は切れるのではないかと思います。そうすると、コメントで、条件によっては測れてもおかしくはないということになりますか。

○ 津田（修） 専門委員

pH13 でやっているんですか。pH が 12.1 だったら鎖切断しか見られないです。だから、何もなくて pH が 9 でも、中性でも 2 本鎖切断は勿論見られますね。それから、12.1 にするとアンバインディングが起こりますから、今度は切断が見られる。今度は、13 までありますと、アダクトができるとグリコシレースで取れますね。あそこがアルカリに不安定に

なる。これは切れるんです。

ですから、アルカリレーザルサイトまで切れますので、アダクトが全部見られます。私たちがやったんですけれども、そういうものを入れてアダクトの状態で切れるかどうか調べた実験もありますけれども、コメントでは見ることはできません。

○ 小澤座長

ということは、この条件では子宮での DNA 鎖切断は見られなかったということですね。pH は実際どうなんですか。13 なんですか。そこは書いてないですね。

○ 津田（修）専門委員

多分、書いてなければ 13 ですね。

○ 小澤座長

そうすると、遺伝子に作用してというのは、ここではないと。可能性がないとは言いませんけれども。

○ 津田（修）専門委員

投与して 24 時間以内の状態ではないし、これ以上通常で要求するのは現状では難しい。臓器をたくさんにするのは楽なんですけど、時間的にやるのは切りがないと。

○ 廣瀬委員

エストロゲン作用がないわけですね。それで付加体もつくらないということで、これだけ強い発がん性があるわけですね。何でしょうかね。

○ 小澤座長

そこが引っかかるところで、コメントも幾つもありますので、聞いた方がいいのか、どういうふう聞くかということもありますけれども、いい答えがちゃんと出てくるか。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

これは、たしか **Wistar Hannover** だと思ったのですが、この系統は子宮内膜腺癌の発生頻度がそこそこにあると思うので、今回、対照群 1 ですけれども、もし背景病変の頻度が文献値でもいいので、わかったらそれもお知らせいただくと、一見 16 と非常に増えておりますし、その下の腹腔内までというとすさまじい。ラットの子宮内膜腺癌は腹腔に入り及び遠隔転移を両方起こしますので、それはいいんですが、その背景病変を調べていただくというのは、どうでしょうか。

○ 小澤座長

背景データを出した上で、ただ、メカニズムの考察を求めるのは非常に難しいので、そ

れでは、背景データを示してくださいというだけでいいですか。

○ 吉田専門委員

それだけです。

○ 小澤座長

他に何かございませんか。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

江馬先生にも伺いたいのですが、子宮癌は上の2群だけで出たのですが、2世代繁殖試験では7500でかなりいろいろな変化が出ているので、これは別に申請者の方に質問をするということではないのですが、この包皮分離とか、そういうことにも絡めて、2世代だけどうしてこんなに毒性としては強いのか、この辺りの先生からのコメントがいただけたらと思います。

○ 鈴木調査会座長

代わって、一般論という話にもなるのですが、実は妊娠・哺育中のところで、雌の体は非常に大きく変わります。一番大きいのは、血液量がまず全然変わってしまうこと。血中の脂肪構成が全然変わる。リピットの関係ですね。その辺のところで、薬物代謝自体が非常に大幅に変化するというのは、最近大分わかってきているんですけども、EPA辺りでは、先行きのところで代謝試験の中で、妊娠動物での代謝試験をやれという方針を出してくる可能性があるかと聞いているんです。その辺のところで見ていかないとわからない。

私からしてみると、例えば20000ppmぐらいの非妊娠動物の普通のところで影響が出た。ところが、これが妊娠期あるいは哺育期になった場合に、7500ぐらいのところで影響が出ることは十分にあり得ることで、しかも、非常に拡大されて出てくるというのは十分にあり得ると思います。

子どもの方へという話のところも、これも本当はちゃんとやらないとわからないんですが、乳汁移行の話をちゃんとやらないと見えないんですね。だけれども、それを要求しますか。いずれにしても、7500では子どもがうまくいかなくて死んでしまっているの、このところで見ても仕方がない。

ただ、その下が1500ということでちょっと飛び過ぎているという印象はあるんですけどもね。いずれにしても、多少のデータギャップがあることはあります。

○ 小澤座長

吉田先生、それでよろしいでしょうか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

他に何か御指摘ございませんようでしたら、本日は追加資料要求事項がありますので、それをまとめさせていただきたいと思います。

まず、植物代謝の際に出てきましたけれども、代謝物 C の Z 体はないのかということが 1 つです。

次に順番でいきますと、体重増加のことはなくなったのですが、ラット 2 年間慢性毒性 / 発がん性併合試験のところ、Wistar ラットの子宮内膜腺癌の背景データを示してください。これが 2 つ目です。

3 つ目が、表 29 の子宮内膜腺腫、子宮内膜腺癌を合わせて統計処理をやり直してくださいということが 3 つ目です。

4 つ目が、江馬先生からの御指摘の事項で、1 つは修正ですが、2 つはコメント対応ということですが。

この 4 つになるかと思えますけれども、以上でよろしゅうございますでしょうか。

どうぞ。

○ 柳井専門委員

網膜の件があります。

○ 小澤座長

すみません。網膜ですね。大事なものを落としてしまいました。順番としてはラットの 2 年ですから 3 番目ですね。それで全部で 5 つ出ているということになります。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

先ほどいいよと言ったんですけれども、血液のところ、血球と血漿と全血の話で、いろいろコメントが出ているようですから、やはり教えてくださいというのを入れていただけないか。

○ 小澤座長

やはり倍違いますので、ちょっと気になりますね。何かちゃんとした答えが出てくれればいいのですが、確かに結果として幾つかの視点について共通して見られることですので、

何か理由があるのではないかと思われまますので、それが動物代謝ですから 1 番になりますか。聞き方としては、どういう聞き方がよろしいでしょうか。

動物体内運命試験において、血球、血漿の濃度と全血濃度との関係について考察してくださいというか。

○ 鈴木調査会座長

説明してくださいと。

○ 小澤座長

説明してくださいにしますか。

○ 鈴木調査会座長

多分、実験条件とかいろいろなことが出てきて、なるほどということが出てくる可能性があるのでは。

○ 小澤座長

血球、血漿濃度に比して全血の濃度が低いように見えるので、その理由を説明してくださいと言いましょう。

以上の 6 点ということになるかと思えます。これでよろしければ、これらの追加資料要求事項について、事務局で整理していただくようお願いいたします。

○ 都築課長補佐

わかりました。先生、ちょっと聞き漏らしかもしれないんですけども、25 ページの腎臓のリポフスチン沈着、西川先生は毒性学的意義は明らかではなかったというふうに修文を御提案くださって、吉田先生は毒性所見に入れておいたらどうですかということで、どちらを取ったらよろしいでしょうか。

○ 小澤座長

西川先生は、毒性学的意義は明らかではなかったにされたんですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木調査会座長

両方の間を取っていただくしかないですね。今、意見が分れているでしょう。

○ 廣瀬委員

リポフスチンというのは、何か障害があって二次的に増えるものですから、それを考えると、やはり毒性に取っておいた方がいいなと思います。

○ 小澤座長

それでは、そういうことで、ありがとうございました。

○ 廣瀬委員

本当にリポフスチンは染色で確認しているんですかね。腎臓の色素というのは、何かよくわからないんです。本当にいろんな色素が沈着してくるのでね。

○ 小澤座長

ここはいかがでしょうか。吉田先生は、何かございますか。

○ 吉田専門委員

もし原文にシモール染色反応等をしているかどうかを確認してからの方がいいかと思えます。もししていれば、リポフスチンということが確認されますのでね。

○ 小澤座長

これは抄録のレベルではだめですか。

○ 都築課長補佐

記載していないと思います。

○ 小澤座長

記載してないですね。では、これは生データを確認していただきながら、最終的な判断をくださいということです。

○ 都築課長補佐

わかりました。次回までに整理しておきます。

○ 小澤座長

よろしくお願いいたします。

それでは、その他事務局から何かあればよろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

今後の予定だけ御紹介させていただきます。この後、5月28日に第4回確認評価第三部会を、6月4日に第5回確認評価第二部会を、6月6日に第19回幹事会及び第12回総合評価第一部会を予定しております。

次回の総合評価第二部会につきましては、6月15日を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

それでは、他によろしければ今日の調査会はこれで終了とさせていただきます。

どうぞ。

○ 見上委員長

先ほど石井先生が言った修文案、短くすることも可能だということ、これは国産の農薬ですから、多分姿勢として英文化が進むとき、短い方がいいという意見を私は持っているんですけども、その辺も後ほどでいいですから、幹事会なりどこかでディスカッションしていただければと思っています。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それでは、幹事会に上がるのはまだ当分先かと思えますけれども、その点は議論できると思いますので、よろしくお願いします。

どうもありがとうございました。