

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第一部会 第 18 回会合議事録

1. 日時 平成 19 年 12 月 5 日（水） 15:10～17:20

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（ブタクロール及び~~プレチラクロール~~）の食品健康影響評価について

※プレチラクロールについては次回以降に審議することとされた。

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

鈴木座長、赤池専門委員、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

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、
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 ブタクロール農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 プレチラクロール農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

すみません。前の会議が長引きまして、定刻を過ぎておりますので、ただいまから第18回「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、7名の専門委員の先生に御出席をいただいております。また、親委員会から、本日は4名の先生にお越しいただいております。

○ 鈴木座長

それでは、議事を進めたいと思います。本日の議題は、農薬ブタクロール及びプレチラクロールの食品健康影響評価について、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、よろしく願いいたします。

事務局から、資料の確認をお願いいたします。

○ 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「ブタクロール農薬評価書（案）」。

資料3として「プレチラクロール農薬評価書（案）」。

以上を配布させていただいております。

○ 鈴木座長

資料はお手元に整っておりますでしょうか。大丈夫ですね。

それでは、ブタクロールの審議を始めますけれども、まず事務局から経緯を御説明していただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

まだ、先生方も御記憶に新しいと思うんですけども、前回の総合評価第一部会で、審議が最後まで終わりませんでした。その続きを本日やらせていただきたいと思います。また、前回審議して、先生方から御指摘いただきました点について、一部申請者から回答をいただいておりますので、その点も踏まえて御審議いただければと思います。

ブタクロールのそもそもの諮問の経緯を御説明させていただきます。4ページに審議の経緯が出されておりますが、魚介類に対する残留農薬基準設定に関連をいたしまして、平成19年10月12日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。評価資料については、事前に先生方にお送りしてございまして、担当分野ごとにそれぞれ御指摘をいろいろいただいているところございまして、この評価書につきましては、先生方からいただいた御指摘を踏まえて作成しております。

審議に必要な予備の生データのフルセットをそちらに並べておりますので、必要でしたらお申し付けくださいませ。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。それで、実はメーカーの方から前回出していたコメントへの回答が来ておるといことなので、残りのところをやってしまってからということよりは、このコメントについて最初に見ながら、復習も兼ねてやっていった方が審議がしやすいのではないかと思います。いかがでしょうか。そうさせていただいてよろしゅうございますね。

それであれば、最初から見ていく形にしたいと思います。新しいブタクロールの評価書（案）を見ていきますと、12 ページ、平塚先生から代謝に関しての問題が出されておまして、平塚先生が今日来られてないので、これについて事務局の方からお願いします。

○ 都築課長補佐

昨日の夜に平塚先生とやりとりをいたしまして、御意見をいただいております。本日、机の上に配布させていただきました別紙で「ブタクロールの追加資料要求事項に対する回答」ということで、こちらの 4 ページを御覧いただきますと、代謝のマップが書いてありますので、こちらを御覧いただけますでしょうか。平塚先生のそもそもの御指摘というのが、このマップの一番下にございます代謝物 42 と代謝物 39 の関係なんですけれども、そもそも抄録では 39 から 42 ができるというふうに書いてあって、どういうふうはこの 42 ができるのか、間にエレクトロフィリックな中間体があるとする、毒性上ちょっと問題かもしれないということだったんですが、申請者の方でよくよく検討した結果、中間代謝物の 45 というところからそれぞれ 39 から 42 というのができるというふう考えた方が合理的で、実験結果とのつじつまも合うだろうということで、新たにこのような代謝マップを提出いただきました。これについて、平塚先生から、合理的な考察であり了解するというコメントをいただいております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。そうすると、この問題は解決したということで、先に進むことができるということですね。

御意見のある方、あるいは植物代謝の先生方、平塚先生はそういう形で了解されたんですが、よろしゅうございますか。

それでは、引き続きまして、これはやはり平塚先生からなんですけれども、代謝の特徴

として血中で非常に長くとどまったという問題がございまして、それがまた種差があるということがあって、それについての理由を説明してくれということだったと思います。これも事務局の方からお願いします。

○ 都築課長補佐

御説明申し上げます。申請者から文献とともにこの回答が出されております。ラットのヘモグロビンのβサブユニットの125位にあるシステイン残基というのが、これがラット特有でございまして、この部分にアラクロールという申請者が持っている非常に類似の薬剤があるんですけれども、アラクロールの実験結果としてヘモグロビンのβサブユニットの125位に結合するという実験結果をこの会社が持っています。それに基づいて検討した結果、類似性からブタクロールについても類似のメカニズムでラット特異的に血中の半減期が長いということが起きているんだらうという考察をいただいております。

これについても、平塚先生から御了解いただいております。

○ 鈴木座長

その点について、後に審議するプレチラクロールでも全く同じことが言えるようでして、プレチラクロールの方にはそういったデータがついてきております。念のために申し添えておきます。

以上のようなことで、ラットでこの125位のシステイン残基のところにくっ付くので、その他の動物にはこのところが違うアミノ酸などくっ付かないという話のようでございます。これについて、よろしゅうございましょうか。

そうすると、動物代謝の方で出されていた疑問はほぼ解消したと思います。

次が19ページの植物代謝のところ、上路先生、小林先生からの指摘ですけれども、これは抄録IX-127ページの表2と表3の値が違うという話なんです、これは申請者の方から転記ミスということで、表2の表記に基づいて表3を訂正するというふうになっておりますが、これについてはどういたしましょうか。

○ 小林専門委員

その回答書の18ページの表2の真ん中の6週目のブタクロールの18.7と10週目の8.1、Spinkというんですか、土壌の種類ですね。そのこのところの値が表3に反映されておりますので、カラムとしては抽出可能の放射能の隣のブタクロールです。その下から、好氣的条件の下段の2行目、6週、10週のところ反映されているものでよろしいと思います。

○ 鈴木座長

18.7と8.1ということですね。それでは、この点については修正が済んだということですね。

20ページのところで、代謝マップの矢印の問題、水中分解についてということですね。

○ 小林専門委員

これは、抄録のIXの170ページなので、先ほどの動物代謝の方も含めて修正していただくのではないかと考えております。

○ 鈴木座長

一応この方向でよいと、抄録は修正される見込みであるということですね。

○ 小林専門委員

はい。

○ 鈴木座長

その次が毒性の方で、26ページでしょうか。津田先生のところですね。

○ 都築課長補佐

これは、本日、御欠席の津田先生から、90日間のラットの亜急性毒性試験②で見られた毒性所見で、一番低い用量1,000 ppmのところ、当初毒性所見なしということで書いていたんですけども、肝臓の絶対重量、比重量の増加が見られているので、これを毒性所見と取るべきであろうということに、評価書を津田先生の御意見を踏まえて追記をさせていただきました。なお、この1,000 ppm以上の雌の欄のところ、毒性所見なしという言葉が書いてありますけれども、これを取消し線で消させていただくつもりが、ちょっと残ってしまっています。すみません。

○ 鈴木座長

これは、non GLPの試験でして、1,000以上、すべての投与群で影響が見られることになりますから、NOAELは1,000 ppm未満、つまり決められないという形になります。しかし、全体で見た場合に、①の試験、24ページの90日間亜急性(ラット)の①の試験がGLPの試験でして、そちらの方で300 ppmがNOAELであるという形で担保されているので、特に問題はないと思います。毒性の先生方、いかがでしょうか。

高木先生、その辺はいかがですか。

○ 高木専門委員

それで結構です。

○ 鈴木座長

よろしゅうございますね。ありがとうございました。

その 90 日間亜急性の 2 番目の試験はよしとして、27 ページ、90 日間亜急性(マウス)、これは津田先生と高木先生からの話でございます。津田先生の方は、これも肝重量の絶対重量と比重量の増加があるから、ラットの場合に準じて毒性所見と取るべきだということで、これはどう読むのか。1,000 ppm 以上の雄のところは毒性所見なしではなくて肝重量の件について所見が加わりますというふうに事務局の方で加えていただいたということですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

そうするとこの部分は、上の文章にあるように、雄の場合のところは NOAEL が設定できなくなるという形になります。これも 1980 年の non GLP の試験です。

高木先生の話は、抄録の訂正の話でして、「肝細胞の過形成」は「肝細胞の肥大」に、「脾臓」は「脾臓」に直せということだったんですが、申請者から訂正しますということで、これは問題ないですね。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうすると、ここが片付きましたので、次のところに行きますが、28 ページ、1 年間の慢毒(イヌ)の話のところですか。これも抄録の修正の話でして、肺を肝臓に修正のことという話ですが、申請者から指摘の通り直しますという話になっております。これもこの形で問題ないですね。よろしゅうございますか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうすると次の 32 ページのところでしょうか。高木先生からの話なんですが、胃の腫瘍の発生で性差がある。その原因は？ということと、鼻粘膜の杯細胞過形成の毒性学的意義について、及びその発生機序について考察せよ。それから、精巢毒性の機序についてという話だったんですけども、これについては精巢毒性の機序について申請者からお答えが返ってきたようです。高木先生、この辺のところを説明していただけますか。

○ 高木専門委員

精巢毒性については、特有の動物にのみ 12 か月での死亡、切迫と殺動物に見られてい

て、最終計画と殺動物には見られていないということと、背景データ以内の変化であるということ。

あと、個別に精巣上皮の変性があった動物と体重を比較した結果、低体重がそういった精巣の障害を起こした可能性があるということで、それで了承しました。

○ 鈴木座長

精巣の方の話はよい。基本的には、どうも低栄養状態が絡んでいるという説明のようですが、今、そのように言われたんですね。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

それで、鼻粘膜の話は後ろの方にもまだ出てきそうな気がするのですが、これはどういうふうに扱ったらよろしいんですか。

後ろの方で、その他にメカニズム試験のところがあるので、そのときにもう一度見ますか。今はこのまま先に進ませてもらっていいですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

それでは、33 ページ、これはラットの慢毒の②の試験と③の試験に関連してのことです。いずれも non GLP で行われた試験なんですが、高木先生から再現性がないようだ。100 ppm で前の試験では影響があったんだけど、あとの試験では影響がないということについて、検体のロット差などが関与しているか考察してくれという話だったんですけども、これも高木先生から説明をお願いいたします。

○ 高木専門委員

2つの試験とも同じ用量で、片方は毒性が出て、片方は毒性が出ないという理由について、検体のロットの違いが関係しているのではないかということで、考察を求めました。

その結果、ロットの成分について回答の方で示してありまして、一番差があったのがエポキシ化大豆油 (ESO) というものなんですけれども、その量も低いということを考えて、検体のロットとの影響というよりは偶発的な要因ではないかという回答でした。

これ以上はわかりませんので、これでよろしいかと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。實際上違うロットを使っていたんですけども、また餌のとこ

ろでエポキシ化の大豆油といったようなものを使っていたんだけど、量も低いのでという、今、高木先生が説明されたようなことだと思います。

了承されるということなので、次のところにいきます。

その次は私が出した要求事項なんですけれども、試験実施時期の問題から考えたときに、これは日本で行われた試験のところで、鼻の粘膜における腺腫の問題で、実際上は代謝の違いが関与しているという。後ろの方のその他の試験の鼻粘膜の薬物代謝という話、これも今回の農薬抄録では代謝酵素という形ではなくて、代謝物がある中間代謝物から次の中間代謝物に変わるといふ形の記載しかないんですけれども、それを代謝酵素のという形で書いてある部分があって、その辺が時間的に合わない。もともとこれは残研で行われた試験の報告書なんですけど、その報告書にも代謝に関わる問題が記載されていない。したがって、この部分の記載は申請者註として記載するよという話をしたんですが、申請者からは指摘どおり修正しますということなので、これは一応担保されたと考えたいと思います。

次に津田先生からの話なんですけれども、これは表中の甲状腺濾胞腺腫の発生頻度の数字に、統計学的有意差を示すアスタリスクが付いていないということ。それから、髄質というのは、C細胞癌に修正しろという話だったんですけれども、これは申請者から指摘どおり修正するということではあるんですが、何かございますか。

○ 都築課長補佐

津田先生から、これを認めるとかというお返事はいただいてないんですけれども、もともとアスタリスクが付いていなかったのは、報告書に付いているものを抄録に転記するときに忘れたということですので、それほど統計学的な有意差を検定してないということではございませんので、大きい問題ではないんだろうと思います。

それから、C細胞癌に用語を修正することについて、そのまま御指示どおりに対応するということですか。

○ 鈴木座長

問題はないと思います。34ページのところで、やはり津田先生からの話があるんですけども、これもやはり腫瘍発生頻度について統計処理していないではないかという話だったんですが、これはもともとが胃の腫瘍の問題について、再現性を見る、あるいはメカニズムを考えようとする、原発組織の由来などを解明しようとするというような形であったので、発生が確認されたところから統計処理はしてなかったということなんですけれども、これについて津田先生は何か言っておられるんですか。

○ 都築課長補佐

いいえ、御返事いただいておりません。

○ 鈴木座長

この試験で、特に統計処理が必要だと私は思わないんですけれども。

○ 都築課長補佐

そうですね。3,000 ppm はがんを起こそうとして設定している用量ですので、そこで統計学的な有意差を伴ってがんが出たということ、いちいち確認する必要は多分ないんだらうと思います。

○ 鈴木座長

林先生、この辺はいかがですか。

○ 林専門委員

よくわからないというか、どちらでもいいような気がします。

○ 鈴木座長

データがあるので、処理はできるんですね。

○ 林専門委員

やろうと思えばできる話なので、どれぐらいの P 値になるのか付けておいてもらえばいいのかなと思います。でも、一目瞭然ということなので、それは評価にはほとんど影響なくて、そのフォーマットの話だけだと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。大体その辺が常識的な判断だと思います。それでは、そういうふう伝えるということで、先に進みたいと思います。

35 ページ、これはマウスの 1985 年の non GLP の試験で見られた白内障の問題です。これが毒性所見とされていないということで、高木先生からコメントが出ております。高木先生、これについてお願いします。多分、回答書の 10～11 ページ辺りに数値が載っていると思います。

○ 高木専門委員

回答書のコメントといたしましては、まず病変としては軽度のものである。それから、白内障そのものは自然発生のもので形態学的に同様であって、特異的なものではないということ。それから、白内障の検出に関しては、眼科学的検査よりも病理組織学的検査の方が、より信頼性が高いと申請者の方は判断して 50 ppm で認められた眼科学的検査における白内障は毒性と取らない。その上の 500 ppm は影響と取っております。これに関して

は、まだ納得しないところがありまして、1つには病理組織学的検査の方がより信頼性が高い、それはそうかもしれないんですけども、感度としては肉眼、眼科的検査の方が優れていると思われるので、そちらをあえて取らない理由にはならないのではないかということ。あと表2の真ん中の段の最終と殺計画動物で、検査動物数が書いてありますけれども、表1の眼科的検査動物数よりは、調べた眼球の数が少ないということで、雌の50 ppmで42例検査しているのに対して、病理組織学的検査では40例、どうしても小さい組織なので、失ったりすることもあるんですけども、それにしても病理組織学的検査数が少ないということも問題ということで、この回答に同意できない。もし同じ数だけ病理組織学的検査ができれば、もしかしたら50 ppmの有意差がつく可能性があるのではないかということで同意できませんでした。

○ 鈴木座長

さて、そうするとどうしようかということなんですが、抄録の137~138ページ辺りのところに、眼のところに関してはかなり細かくいろいろ書いてあります。まず、眼科的検査という話のところですけども、これは検眼鏡を用いて、瞳孔を散大させた上で、眼底カメラを用いて眼球病変の写真を撮るという形で検査しているものです。ですから、その辺も合わせて見なければいけないことになると思いますけれども、肉眼でちょっとのぞいてみたものとは違ってきますから、これは感度という点では確かに状況によっては病理組織学的検査よりは検査感度が高いのではないかと思います。病理組織切片の場合ですと、高木専門委員がいろいろ説明しておりましたけれども、すべての水晶体が見えるわけではないので、小さいもの等々についてたまたま切片に含まれていなければ見落としてしまうということも、なきにしもあらずだろうと思います。

それから、回答書の11ページのところで、眼科的な検査で認められた白内障の発生頻度ということで、表1によりますと、雌の50 ppmで42分の31例といったような形で検出されておまして、これについて統計的に有意差がある。申請者がいう感度の高い病理学的検査によって認められた変性の話というのを見ていきますと、全動物で見た場合だと雄雌ともに50 ppmの場合のところでは有意差が消えるということで、この場合83例中6例ということで、この辺のところ为例数が上の104週齢時の検査だと、ちょっと数値が変わってくるので、ややこしいところがあります。

更にグレード別に分けた表が表3に出てきておまして、これで見るとほとんど有意差はない。重篤な例は、雌のところでも1例出てくるんですけども、ほとんど頻度は低くて、用量相関的なものはないという話になっています。

今回の回答では、抄録にある片側性のものと両側性という分析については意味がないとして落としてしまったんですけれども、その辺についてもちょっと疑問ですが、高木先生、この話のところの問題は、この白内障が薬物ブタクロールによって誘発されたものなのか、偶発性のものなのかというところで、この統計的な処理以外の問題で、何かクリアーカットな説明ができる部分があればお話いただきたいと思うんですが、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

今のところは、統計学的に有意に上がったからということで考えています。あとは背景データがどれぐらいのところに来るかということが、1つの検討材料にはなると思います。

○ 鈴木座長

なかなか悩ましいんですね。多分、別の剤のところでは背景データがうかがえるような話があって、やっているのがあるんだけど、同じ CD-1、つまり ICR の方は白内障という記載が全然ないというともあったりして、はっきりしないんですね。それとも、疑わしきという形にしますか。仮にマウスの場合、遺伝性の根拠で白内障が発生するという部分も一つはある。それから、この試験を実施したのがヘイゼルトンで、残留農薬研究所が委託先ということで、どこまでのデータをどういうふうにしたのかが、ちょっとよくわからない部分もあるんですけれども、あまり決定的な話はないんですね。そういう遺伝的な話と誘発性の話を、実際上見分ける方法がない。仮に片側性のものと両側性のものということで、恐らく血液を介して薬物がそこに行くということを考えると、発生は両側性であるという方が合理的かなと。片側性の話というのは、どちらかといえば遺伝的なのかなという想像はできるんですけども、それもあまり根拠がない。しかも、138 ページの表を見ると、どうも両側性の変化が雌の 50 ppm で有意に増えているという話になるから、これは逃れられないんですね。

○ 高木専門委員

あとラットの 2 年間慢毒でも白内障が出ているというのが、1つの根拠になると思います。評価書 30 ページの右上の表の中です。

○ 鈴木座長

ややこしいのですけれども、本当に誘発なのかなという気もするんですけども、かなり明瞭な用量相関性があるようにもデータからすると見えるところがあって、想像たくましくすれば、白内障というのはレンズのタンパク質のクリスタリンという線維タンパクなんですけど、これが SS 結合で平行に並んでいる部分というのが SS が切れて、繊維タンパクが凝固していくというか、形を変える。そのために濁って見える形のものなんですけれども

も、先ほどヘモグロビンのところでシステインとの結合というのがあって、システインというのはやはり SH 基を持っていますから、その辺のところと合わせると、何となく似ているところがある。ただし、これはあくまで私の勝手な推測ですから、そんなこと起こるかどうかもわからないんですけれどもね。

どうでしょうか。もっと徹底的に調べてもらうか、どうするかと思っはいるんですけども、再現性があれば問題なんだと思うんですけども、多分アラクロールの報告のところで調べてみると、マウスのところでは白内障の記載がない。一応眼球は調べているという話にはなっているんですけれども、不思議なことにコントロールにも発生の報告がないということで、どこまで信頼できるかわからない。

基本的に影響でないという結論をクリアーカットに出すのは難しいということになると思うんです。そうすると、これがもし仮に影響だということになると、マウスの雌のところの 50 ppm が LOAEL になりますから、NOAEL がないということになります。その形でいきますか、とりあえずその方向にしておいて、後にまたいろいろ考えることにしましょうか。

扱いとしては、メーカーの言っている話のところで、病理学的な方が確実だと言っているのを是として受け入れて、この統計処理からすると 50 のところは問題ないという話にするか。いや、それでは不満であるという形のところで、50 はやはり影響があるんだというふうにするか、どちらかしかないんですね。

林先生、その辺、知恵を出してもらえませんか。

○ 林専門委員

確かに何かはあるんだろうと思うんですけれども、その 50 のところで眼科的検査でも、病理組織学的検査でも、両方でおれば、それはもう自信を持って 50 か 50 以下が LOAEL ということがいえると思うんですけれども、今の場合、何かあるというのはわかったとしても、本当に 50 を LOAEL とすれば 2 けたぐらい低いところになってしまうわけですね。

○ 鈴木座長

ただ、またほかのところとの比較になると思います。

○ 林専門委員

これは一番低い値になると思うんです。ラットの 2 年間というのは 1 mg/kg 体重/日で、今のマウスの 2 年間の雌の方が、一応、今ここでは NOAEL が 8.56 けれども、LOAEL が 0.85 になってしまうと、更に安全係数がかかって、かなり低くなってしまいます。

1の方はNOAELですね。今回もし取ってしまうと、0.85というのはLOAELなんですね。もう1けた変わるんです。だから、それだけのものなのかどうか。私も毒性学的なものがよくわからないんですけれどもね。

○ 鈴木座長

わかりました。それでは、病理の方にもう一度話を伺いたいと思うんですけれども。

○ 高木専門委員

LOAELが8.5だったから、その10分の1としてNOAELがある。

○ 林専門委員

8.5というのはLOAELでしょう。今は50のところを取っているんだから、それから1つぐらい下がるわけでしょう。

○ 高木専門委員

そうです。

○ 鈴木座長

これは、50が8.56でLOAELになるんですね。

○ 林専門委員

勘違いしていました。10倍だけですので0.85ですね。そうは違いませんね。

○ 鈴木座長

そう思っているんです。ただ、もう一つ聞きたいと思っていたのは、検眼鏡で調べたときのものを取り過ぎていて非常に小さな白内障を取っていた、散在的な、スポット的なものを取っていたとして、病理組織では検出できないほどのものであったという形で解釈すれば、50のところの白内障というのは、非常に軽微なもので、取るに当たらない変化であるという表現もできないわけではないと半分思っているんですけれども、廣瀬先生、その辺のところ、何か病理の観点からございますか。

○ 廣瀬委員

白内障の診断というと、やはり検眼鏡を使うのが普通ですし、それが一番センシティブな診断方法ですので、それに従った方がいいと思います。先ほどおっしゃいましたように、病理の切片なんて、本当に目の一部分でしかあり得ないわけですから、やはり検眼鏡の診断というのは非常に信頼性が高いと思います。

○ 鈴木座長

仮にこの白内障が薬物起因性のものであって、雌のマウスのところでLOAELが8.56という形になるんですけれども、全体の流れから見たときに、恐らくは8.56のLOAELと真

の NOAEL というのはかなり接近しているんだらうということを考えますと、そう大きな問題にはならないかもしれない。

最後にもう一度見直すことにして、ここはとりあえず 50 ppm の雌のところを LOAEL にするという形にしたいと思います。これ以降のところは、この前まで議論が進んでいないところになるのだと思います。生殖発生毒性試験からのところになりますけれども、既にコメントに対する回答が返ってきておりますので、それも加味しながら、恐れ入りますが生殖毒性について、長尾先生、よろしくお願いいたします。

○ 長尾専門委員

そうしましたら、たたき台に沿って説明していきますが、まず生殖発生毒性試験の最初として、ラットの 2 世代繁殖試験、SD ラットを用いた混餌の試験で 2 世代繁殖試験が行われております。結果としては、評価を左右するようなそれほど大きな問題はないので、36 ページに書いてありますように、表 35 が 2 世代繁殖試験で認められた毒性所見ということで、この表に書かれています結果から、親動物では 3,000 ppm 投与群の雌、1,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、児動物では 1,000 ppm 以上投与群で体重増加抑制が認められたということで、無毒性量が親の雄で 100 ppm、雌で 1,000 ppm、児動物では雌雄も 100 ppm ということで、繁殖能に対する影響は認められておりません。

私から出したコメントは、抄録の修正事項ですので、特別、説明は必要ないと思います。36 ページの下、これは文言の修正だけです。

それから、37 ページになりまして、2 つ目のコメントとして母動物の死亡 1 例の死因について記載しなさいということなんですが、死因については不明ですということが返ってきたので、これはこれ以上仕方がないということで、ラットの 2 世代繁殖試験については、大きな問題はない。

次のラットの発生毒性試験、これも器官形成期に原体の 490 mg/kg 体重/日までの原液を強制的に経口投与して試験が実施されております。

母動物では、最高用量の 490 で体重増加抑制等の一般毒性学的な影響が出ています。胎児には、影響が出ていないということで、無毒性量は母動物が 147 で胎児が 490、それで催奇形性はない。

コメントとしては、体重増加抑制についての評価を、投与期間中どうであったかということで評価しなさいというコメントを出しました。その結果、やはり影響があったということで、大きな問題はありませぬ。

あとは表記の問題ですので、そこに書いてあるように修正がなされていますので、これ

で結構だと思います。

3つ目は、今度はウサギで発生毒性試験が、同じく最高用量 490 まで試験されています。母動物では、中用量の 147 mg/kg 体重/日以上で死亡率の上昇、流産、一般毒性学的な影響、死亡・吸収胚数の増加が認められています。

胎児でも、147 mg/kg 体重/日以上で体重の減少が認められております。

そういうことで、母動物、胎児とも無毒性量は 49 mg/kg 体重/日であり、催奇形性は認められていない。

コメントですけれども、これも抄録の修正事項と確認事項で、そこに書いてあるように、適切に修正されていることを確認しました。

38 ページにありますコメントなんですが、そこにある腎臓小突起未発達／尿管膨張が、親動物における毒性症状による胎児体重の低下に起因した所見であると判断した根拠について述べなさいということなんですが、確かに非常に難しい問題です。データも非常に古いということで、ここに書かれているような、確かに母動物に対する毒性が非常に重篤であるということから、その結果、胎児毒性も非常に重篤な胎児毒性が出ていることから、胎児の発育抑制というものが表れて、その結果としてこういう胎児体重の低下に起因した所見が認められたというふうに考察していますが、これでしようがないかなど。ただ、文献を 3 つほど挙げているんですが、私、これは最近確認していないんですが、この文献は母動物に重篤な障害が出ると、胎児体重が低下しますと、発育抑制が表れますということを示した文献なので、私が求めていた腎臓の小突起未発達、尿管膨張、これらが親動物における毒性症状による胎児体重の低下に起因した所見であるということを説明する文献には当たらないと思うので、この 3 つはあまり適切な文献ではないと思っております。

ただ、申請者から寄せられた回答に関しては、これ以上要求することはないと思っております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。今の文献のうち、Khera の文献は、恐らく腎臓が生後回復しますということを言っているように思っていたんですけども、いずれにしてもよくわからなかったのが、腎臓の小突起というのは乳頭のことですか。

○ 長尾専門委員

そうですね。これは乳頭のことだと思います。私はそのように理解しております。

○ 鈴木座長

わかりました。それでは、よく見られる見かけ上の腎盂の拡張のような話になるわけですね。それであれば、そう神経質に考えることもないんですか。

○ 長尾専門委員

はい。ないと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、記載としてはこれで大体よいということですね。

○ 長尾専門委員

はい。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

そうしますと、遺伝毒性について、お願いいたします。

○ 林専門委員

遺伝毒性に関しましては、一部の試験で Ames 試験の TA100 株で陽性になったというところがあるんですが、その部分は大体が非常に高用量の試験がされていて、今のガイドラインで求められている以上の用量での試験結果ということもあります。

あとレックアッセイといって DNA の修復、要するに遺伝毒性の一番最初のイベントのところを見る試験でも陰性であったということ、あと培養細胞を用いた HGPRT の遺伝子座突然変異試験、それでも陰性であったということを考え合わせると、この TA100 の非常に高用量で認められた反応というのは、特に問題になるようなものではないだろうというふうに考えました。

そのほかに、*in vivo* の試験結果等も考え合わせると、生体にとって特に問題となるようなものではなかろうというふうに結論しました。

いろいろ修正させていただいたんですけれども、まず最初の分析用標準品の試験、原体の試験そのものについては、単に結果を記載するだけにして、その後ろに新しいパラグラフを設けて、その中に考察を入れるというような形に修正させていただきました。

結論としては、*in vitro* で認められた反応は生体にとって問題となるものではないと考えられたというふうにしております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。そうすると、基本的には遺伝毒性に関しては、ネガティブと考えてよいということになりそうですね。

その他の試験のところに移りたいと思いますが、これはどなたにやってもらえばいいんですか。もともとは津田先生ですか。何か言っておられましたか。

○ 都築課長補佐

津田先生から、その他の試験の(1)に寄せられたコメントというのが、43ページの18、19行目のところにカテコールのみを投与した群で、腺胃腫瘍発生率が高くということを書文で加えさせていただいたんですけれども、これだとカテコールに発がん性があるということになってしまいますと、変ですというコメントをeメールでいただいております。

恐らく真意は、ブタクロールのことではなくて、ことさらにカテコールに腫瘍性がありましたということをお知らせするということではないかと想像しました。

○ 鈴木座長

ということは、18行目からの話で、雄においてはカテコールのみをという話から、ブタクロールのイニシエーション作用を評価することができなかった、までですか。雄においては、ブタクロールのイニシエーション作用を評価することはできなかったとだけ書くとなぜだという話になるから、それでなかなか難しいのかなと思うんですけども、どういうことなんでしょうか。

これは、二段階発がん試験でイニシエーターなのかどうかという話を見た試験だと思うんですけども、廣瀬先生、この辺のところ解説していただけないでしょうか。いずれにしてもブタクロールは、胃癌もそうですし、幾つかのところからがんが出てくるわけで、その辺のところ、やはりきちんとしておいた方がよいと思うので、よろしくお願いたします。

○ 廣瀬委員

内容を全部読んだわけではありませんので、全体的に理解していないところもあります。ただ、この試験としては、MNNGという胃の発がん物質を陽性対照として、ブタクロールのイニシエーション作用を見た。イニシエーション作用を見る場合には、最初にイニシエーションの時期にブタクロールを投与して、その後にプロモーターである物質を投与するわけですが、ここで使っているプロモーター物質がカテコールということです。それで、MNNGを投与した後に、プロモーターであるカテコールを投与した場合には、まず腺胃のプロモーション作用がはっきりと見られたということではないかと思えます。

今度はブタクロールを投与した後でカテコールを投与した場合にはどうなっているかという、ブタクロールを投与した場合と投与してない場合で、その後にカテコールを投与

した群で比較すれば、イニシエーション作用がわかるということですが、私、データを持ってないので、その辺はわかりません。

○ 高木専門委員

抄録の 219 で、どちらも 100% 近い腫瘍発生数を示しているのです。

○ 廣瀬委員

一応カテコールの影響だけが出てしまって、ブタクロールのイニシエーション作用がはっきりとわからなかったということになる。それは雌でもそういうことになりますか。

○ 鈴木座長

雌はないです。

○ 廣瀬委員

雌はないですね。雄の場合に、カテコール単独でかなり腫瘍が出てしまったということで、ブタクロールのイニシエーション作用が評価できなかったという話になると思います。

このカテコールというのは、やはり雌雄差があって、雌で出やすいという傾向がありますので、そういう影響が出ているのではないかと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、この評価書（案）の書き方というのは、悪くないですね。

○ 廣瀬委員

そう思います。

○ 鈴木座長

そのほか、いろんな合わせ技で見ると、雄の方にしても、ブタクロールにイニシエーション作用はなさそうだと見てよさそうですね。

○ 廣瀬委員

この実験条件の下ではということです。

○ 鈴木座長

高木先生、何か御意見はありますか。

○ 高木専門委員

特にございません。

○ 鈴木座長

都築補佐、今の話で割とすっきりしたように思うのですが、そうすると、とりあえずこの実験条件下では、ブタクロールにイニシエーション作用はなかったと考えてよさそうですね。

(2) のところですが、腫瘍発生機構に関する実験というのが幾つかやられています。これは 45 ページのところを高木先生からいろいろ言われてきている部分もあるので、胃のところの話について、高木先生、ちょっと説明してもらえますか。(2) のメカニズムに関する問題です。まず、最初のところが、胃の腫瘍の話だと思います。

○ 高木専門委員

胃の腫瘍発生のメカニズムを調べるために、SD ラットに 2 年間、100、1,000、3,000ppm の用量で検体投与した例で、経時的にいろんなマーカー指標を測定して考察しています。

胃の発がん機序については、後の方で書いてあることなんですけれども、胃からの胃酸分泌が抑制されることによって、血清のガストリン濃度が上昇して、それが最後に標的細胞に発がん促進的に働くという機構を提唱しています。具体的なデータは、①からずっとあるとおりです。

最初が胃のプロモーション作用ということで、胃底腺細胞に増殖活性があるかどうか。それから、胃粘膜に対してはどうかということ①では見えています。

結果は、抄録の 226 ページにあるんですけれども、胃底腺のところでは、頸部それから基底部とも 14 日目から PCNA の染色、それから 20 か月目は BrdU で増加が見られます。

粘膜の厚さに関しては、14 日目は有意差はないんですけれども、30 日目以降は有意な減少が見られるということです。

次に、血清ガストリン濃度の測定結果が、次の 227 ページにあるとおりで、明らかに 3,000ppm 投与群で投与期間が延長するにしたがって、ガストリン濃度も上がってくるということです。100 と 1,000ppm では有意な増加が見られなかったということです。

それから、胃の pH に関しては、228 ページのところ、3,000ppm 群で pH が対照群の 2.67 に対して 5.69、アルカリの方に来ているということを確認しています。

次に、血清のガストリン濃度が上がるということで、できた腫瘍にガストリン受容体が発現しているのではないかとということで見えていて、腫瘍 4 サンプル中 2 サンプルでは、ガストリン受容体の結合、結合部位の濃度の上昇ということを確認しています。

次に⑤では、グルタチオン濃度を測って見まして、酸化型の胃では量が少ない、検出限界付近なんですけれども、還元型の GSH については、検体投与の影響は見られなかったということです。そこまでが胃に関する試験です。

○ 鈴木座長

一番最初に標準品と原体とを比較して、3,000ppm では、どちらも発現しますよという

のを確かめた上で、今、説明があったような実験がずっと行われてきていると思います。

胃の粘膜の厚さのところはよくわかりませんが、高ガストリン血症が生ずるらしい。ガストリンが上がったことによって、胃のガストリン受容体がダウンレギュレーションではなくて、逆の形、ポジティブ・フィードバックのような形になって増加している。その辺が増殖に関連するんだらうということと、胃酸の分泌が抑制されるというところがわかってきたというところに、割りときれいな結果がでていていると思います。このグルタチオンの話は、どう解釈するんですか。

比較的初期にはグルタチオン濃度の上昇があるけれども、120日以降では上昇が消えたということで、胃において、仮に代謝されたとして、その分の抱合体形成に関わるようなグルタチオンがあまりないという形になるんですかね。胃のところの問題としては、ガストリンを介した細胞増殖であると、あまり簡単に言えないのかなと思います。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

46 ページの 2 行目～6 行目にサマリーが書いてありますけれども、もしこのとおり胃底腺の粘膜の萎縮が最初に起こって、低酸症があるということであると、壁細胞が脱落、萎縮していると思うんです。その萎縮が最初に起こって、その結果として、pH が上昇する。そのフィードバック作用としてガストリンが過剰生産されるということになると、これはいわゆるガストリン産生細胞が増加しないといけないわけなんですね。それにもかかわらず、腫瘍の発生頻度、32 ページの表 30 ですけれども、これを見ると、ガストリン産生細胞の増殖性病変であろうというのは、胃のカルチノイド、それからその前段階の内分泌細胞の過形成だけであって、ほとんどの腫瘍というのは、未分化の胃癌と書いてある。カルチノイドとは書いてないんです。

ですから、もし、この胃癌というのがカルチノイドの成分であれば、それは納得できるんですけれども、胃癌となると、ちょっと違うんじゃないかという気がしてしょうがないんです。

○ 高木専門委員

どこかでカルチノイドであったという報告があったような気がします。

○ 廣瀬委員

未分化の胃癌というのは、最終的に未分化なカルチノイドと診断されているわけですか。

○ 高木専門委員

そうです。

○ 廣瀬委員

もし、そうだとしたら、表の 30 は未分化な胃癌ではなくて、カルチノイドと書かないと誤解を受けると思うんです。

○ 鈴木座長

今のところで、未分化の胃癌、32 ページ、表 30 のところの雌の 3,000ppm に 20 例出ているわけですが、これがもし胃のカルチノイドであるとするれば、この発現機序に関わる部分、ガストリンに関わるというところは、こういう機序を提唱して合理的なんですか。

○ 廣瀬委員

ストーリーとしておかしくはない。医薬品では、たしか H2 ブロッカーだとかプロトンポンプインヒビターで、そういう腫瘍が出ているという報告があると思いますので、それと似た機序であるということでおかしくはないと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、この未分化の胃癌という病理所見が、1983 年の話で標本は残っていますかね。non-GLP というところでもあるんですが。

○ 都築課長補佐

抄録の 239 ページを見ると、未分化な胃癌というところなんですが、上から 6 行目ぐらいですか、「総合的に本腫瘍は悪性の高度に未分化な胃カルチノイドであると考えられる」とあります。

○ 鈴木座長

書いてありますね。そうすると、これはどこの話でしょう。

○ 都築課長補佐

1994 年です。

○ 鈴木座長

1994 年で、アメリカン・ヘルス・ファンデーションというところが、レトロスペクティブに、つまりさかのぼってラットの胃組織切片を再評価している。その結果、カルチノイドだと言っていると解釈できますね。

そうだとすると、どうやらハイパーガストリネミアというか、ガストリン血症でがんが起きるという話は、かなり現実味を帯びてくるという話になるかと思います。

○ 廣瀬委員

ただ、ここまで悪性なカルチノイドがこれでできるのかどうか、若干疑問は残りますけれども、ストーリーとしては合っていると思います。

○ 鈴木座長

表のところは、どうでしょうか。未分化の胃癌というところ、評価書の 32 ページなんですが、何かト書きを入れますか。

○ 廣瀬委員

未分化なカルチノイドと診断されているとかですね。

○ 鈴木座長

そういうふうにさせてもらえれば、矛盾はなくなるだろう。

そうすると、胃のところは、それでよさそうですね。高木先生、御異存はないですね。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうすると、鼻のところですか。

○ 高木専門委員

胃に関して、46 ページの四角の中に少しコメントをしました。細かいんですけども、1 つは、pH を測っているのが、21 か月のものなので、ちょっと遅いんじゃないかというクレームを付けました。

それから、胃粘膜の厚さが減っているんですけども、初期では先に増殖が起こっているんで、必ずしも胃粘膜の減少が原因でというのは、言い過ぎなんではないかと思いました。恐らく壁細胞の方が原因だと思うんです。

○ 鈴木座長

出されたデータが、かなり後ろの方の話を基にして、例えば胃粘膜の萎縮が最初に起こるのはその辺からという形で書いているところが、少し現実のデータとは合わないという指摘なんですけれども、どうしますか。

ガストリンに関しては、かなり前からずっと測定をされていて、3,000ppm のところでは、明らかに有意に上昇を続けるという話は測定されているんですけども、最初の話のところというのが、最初に起こる反応というのは、必ずしもつかまれていないというような印象もあるんですけども、廣瀬先生、この辺どうしましょう。カルチノイドとガストリン血症の話はよいとして、最初の引き金のところをここまでしっかり書いてしまうかというところですね。

胃の pH が上がってくる部分というのはあるので、ガストリン血症との関係はわかるんですけども、更に一番最初のところで、胃底腺粘膜の萎縮を書くか書かないかだと思う

んですけれども。

○ 廣瀬委員

これは実際に所見としては取られていないんですか。

○ 鈴木座長

初期にはないんです。もっとずっと後になってとらえられた話です。

○ 廣瀬委員

そうすると、一番初期の変化というのは何になるんですか。

○ 鈴木座長

わからないんです。

○ 廣瀬委員

そうですか。細胞増殖だとか、萎縮というのは、すべてかなり後の変化なんですか。

○ 鈴木座長

細胞増殖は初期の方でも測っていたのかな、後ろの方だったかな。

○ 高木専門委員

一応、14日目から測っています。

○ 鈴木座長

細胞増殖に関しては、かなり初期から測ってある。14日目以降測っているというところ
はあります。

粘膜の厚さというのが、一番最初に有意差が出てくるのは、30日から出てくるんですか
ね、薄くなってきている。

ですから、実際上は、226ページからすると、21.5か月のところのデータだけではなく
て、比較的初期のところでもつかまれて、14日では97%で有意差はないけれどもという
ような話になるんだと思うんです。

○ 廣瀬委員

厚さは、本来だったら壁細胞、そういうふうに分類して数えないといけないと思うんで
す。そうすれば、ある程度の予想はつくんですけれども、ここですべて粘膜の厚さという
ことで一括して測っているのは、非常に理解がしにくいんです。

○ 鈴木座長

ちょっとその辺りが足りないか。227ページ辺りのところに、ガストリンの濃度上昇の
話が経時的に上がっていくところと、とらえているんですけれども、それからすると、や
はり細胞がある程度脱落しているような話がないとすると、付かないから、ここは今の2

26 ページの 30 日前後のところで粘膜が厚さを減じているというので、合理的な説明になると考えてもよさそうだと思うんです。いかがなものでしょうか。

○ 廣瀬委員

一旦下がって、また増加しているということで、その下がっている時期に、恐らく壁細胞が減少しているんだろうと想像はできますけれどもね。

○ 鈴木座長

それから、pH の点は測定してあるのが 21.5 か月の時点だけだということなんだけれども、恐らくは、これと同じような変化が初期にも起きていたのだろうというふうには予測が付くのではないのかなとは思いますが。

○ 廣瀬委員

もう少しその辺を綿密に試験をしてくれれば、ありがたかったんですけども、考察されたとか、何かそんなところも多少修正する必要はあるかもしれませんけれども、大筋においては、いいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

高木先生、その辺でいいですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

高木先生は了承されたので、鼻の方の話に移りたいと思います。ちょっと急がないとまずいんですけども、鼻の話が幾つかまだ出てくる部分もあります。高木先生、引き続きで説明をお願いします。

○ 高木専門委員

鼻にがんができるんですけども、鼻腔の上皮粘膜と気道上皮の粘膜の細胞増殖を PCNA と BrdU で染めてみたということで、嗅上皮の方は 60 日目から増加が見られています。それから、気道上皮の方は 20 か月目から有意に増加したということです。

○ 鈴木座長

今、別のことを考えていて、失礼しました。鼻中隔のがんというのは、ラットで出るんですね。ほかの動物は出ないという意味で、種差か何かのことを抄録で読んだ記憶があるんですけども、どうもその辺りがはっきりしなくなっていて、さっき慢毒のところでは記入していたところのメカニズム試験というのが、ラットの鼻中隔の話だと思っていたんですけども、種差というのを比較した話はありませんでした。

○ 都築課長補佐

たしかアラクロールの抄録に記載があったのではなかったでしょうか。

○ 鈴木座長

ブタクロールはやっていないのか。ややこしいな。

そうすると、とりあえず、種差の話というのは、この剤ではやっていないので、鼻のところでの部分というのは、ありますよという話と、細胞増殖活性の話ということなんでしょうか。少し混乱してきました。

これについては、高木先生から細胞増殖の機序について、アラクロール代謝物を引用しつつ考察することというものが出てきていますけれども、恐らくは種差との関係で、代謝のパターンが何か違って、発がん性の物質が鼻中隔で生じるのであるという話のところが、アラクロールの問題で、かなり明確にされている部分があって、それとの関係をちゃんと書きなさいという意味に聞こえるんですが、そういう意味合いでよろしいですか。

○ 高木専門委員

そうです。もし情報があれば。

○ 鈴木座長

これはまた戻らなければならないかもしれませんが、次の甲状腺に関する問題です。

○ 高木専門委員

甲状腺に関しては、T4、T3が減少、それからTSHが増加ということを確認しています。TSHが発がん促進に働いたと思うんです。よく知られている機序によるものと思われま

○ 鈴木座長

これは、基本的にどうなっているんですかね。肝臓でのUDPGTの濃度の上昇が、つまり薬物代謝酵素の話のところとの関係だと思うんですが、T3、T4の代謝回転を早くしてしまうので、それらがTSHの放出を増加させるので、甲状腺に過形成、腫瘍を起こすという形の実験的証拠が得られたと考えていいわけですね。

そうすると、(2)の話のところは、全体として見ると、胃のところについてはよさそう

うだ。それから鼻のところは、細胞増殖活性が見られたというふうにはなっているんだけど、もっとはっきりと発がん性の本体というのを書かないと納得できません。甲状腺の腫瘍のところは、いわゆるUDPGTの関与するTSHの放出増加、その結果、甲状腺の過形成ということでよさそうですということになります。

(3)、これは高木先生にお願いしたいと思います。

○ 高木専門委員

胃壁細胞の数を組織学的にカウントして調べていたところ、3,000ppmのところでは有意に減少しているのが確認されたというところです。

○ 鈴木座長

これについても、現象としてはわかるということでもいいんですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

この胃壁細胞が減少する機序について、アラクロールの代謝物の情報を引用しつつ考察することというのがありますが、これもアラクロール等々の話で見ないといけないんですね。とりあえず、これもペンディングにしておきます。

次の胃と鼻部組織における細胞増殖に関する影響というところなんですけれども、高木先生、お願いします。

○ 高木専門委員

先ほどと同じく胃と鼻粘膜について細胞増殖を測定したところ、両方とも増殖が確認されたということです。先ほどと同じです。

○ 鈴木座長

これは、鼻部組織というのは、どこにデータが載っているんですか。

○ 高木専門委員

休業によって回復性が認められたというデータもあります。

○ 鈴木座長

基本的に BrdU の標識でポジティブに出ましたというだけです。

○ 高木専門委員

それで回復性があったということです。

○ 鈴木座長

「(5) ラット胃粘膜の細胞増殖に対する影響」。

○ 高木専門委員

これは、Fischer ラットの 13 週間の亜急性試験が行われていて、それに対してレトロスペクティブに胃粘膜の増殖を見たという試験です。

結果としては、3,000 ppm の雌雄で胃底腺の細胞増殖活性が見られたということです。

○ 鈴木座長

粘膜の厚さについて、検体投与の影響は見られなかったというところが悩ましいところであると、一応、PCNAはポジティブだという話ですね。1,000と3,000を比較すると、1,000では増殖活性は認められませんでした。

引き続き(6)をお願いします。

○ 高木専門委員

マウスで、胃粘膜と細胞増殖活性を見ています。投与量はゼロと2,000ppmで、投与期間は14日と60日です。14日と60日で胃底腺頸部のPCNAの標識率が増加した。14日投与群では胃底腺基底底部において標識率の減少が、60日投与群では幽門腺で標識の増加が認められたということです。

○ 鈴木座長

マウスの胃においても、PCNAの標識率が14日、60日のところで増加したという話です。

それから、この実験でも胃底腺の粘膜層の厚さには変化はなかったという話になっているようです。これもこのままでいくしかないですね。表現を変えただけだと思います。

(7) アカゲザルの話です。

○ 高木専門委員

アカゲザルの胃粘膜の細胞増殖に対する影響についても調べております。投与量は、0と0.1と100mg/kg体重/日で30日間強制経口投与でPCNA標識で増殖を見ています。

標識、粘膜の厚さ、それ以外の項目にも検体投与の影響は見られなかったということです。

○ 鈴木座長

それについても説明していただけますか。

○ 高木専門委員

抄録の261ページの表1で予備試験が実施されておりまして、予備試験の200と400mg/kgのところでは、むしろ増殖するというよりは、抑制がかかっているというデータが示されています。200で抑制がかかっている、そのすぐ下の100で、もし、増殖作用があったとしても、それでうまく検出し得るかどうかというので、ちょっと問題ではないかということで、一応、コメントを書いています。ですから、もし、増殖のポテンシャルがあっても、抑制の方の作用によって見えにくくなる可能性があるのではないかということです。

○ 鈴木座長

これは、どういうことになるのかな。261ページの表のところ、予備試験が200、40

0も含めて行われていて、噴門腺の成績が頸部で最初のところに書いてある77とか、それから基底部で16とかというのは200の数字が出ている。これはPCNAの標識率ですか。

何だかよくわからないね。実際、胃底腺部についても、200、400でともに用量相関的にPCNAの標識率は下がっていて、粘膜の厚さは100のときとそんなには変わっていないよというようなことですかね。少し対照に比べると88%まで減っていますという話が、実際の結果のようです。何で200とか400でやらなかったのかという話があるのか。100のところのデータを見ると、30日間の上の方の2つの2匹でやった試験と、30日間の5匹でやった試験のところで、必ずしもデータが再現していないんだね。

最初の予備試験のところはどうですかね。この話から、一応、ここに書いてある話で、5匹でやった実験として、用量が0.1と100という実験だと、測った指標に関しては、ほとんど影響がなかったという話になってしまう。

200、400の予備試験の話のところだと、逆にこれは抑制されているよという話があって、それは今回は採用していない。申請者は最終的にここについては、サルの話のところで影響が見られなかったので、ラットにおいて、ブタクロールの誘発した胃の変化は、ラットの種に特異的であることが強く示唆されたと、そういう証拠に使おうとしているんです。

評価書では、そこまで書いていないわけです。ただ、データがこうですという話で書いてあるだけにしておいたんだけど、その辺のところ、高木先生の意見では、サルの実験というのは意味がないんですか。

○ 高木専門委員

意味がないことはないですけども、100という用量がちょっと増殖を抑制する用量に近過ぎたんじゃないかということがあるんです。でも、評価書26、27行目でその文章を削除してあげればいいかなという気がします。

○ 鈴木座長

結果だけ示しておきましょうということですね。先に行きたいと思います。

(8) 腺胃と肝におけるグルタチオンに対する影響のところ、高木先生、説明していただけますか。

○ 高木専門委員

SDラットに検体を260mg/kg投与して、腺胃と肝臓のGSSG及びGSH濃度を24時間目まで測っております。

その結果、雌の肝臓のGSHは、2～8時間までは有意に減少して、その後、増加に転

じて、24時間では対照群と同等であったと。肝臓のGSSGは、2時間目には減少していたということです。

それから、腺胃のGSHは、雌では24時間後に有意な増加、雄では影響がなかったということです。これから何が言えるかというのは、ちょっとわかりません。GSHに影響があるということは確かです。

○ 鈴木座長

何か結構いろんなメカニスティックな実験がやってあって、ブタクロールでやった実験ということで、これらを抄録に付けてきているんだと思うんですけども、どうも関連性とか、データの科学的な解釈とか、その辺に若干無理があるのかなという印象があるんですけども、廣瀬先生、その辺のところでは何か意見はありますか。

○ 廣瀬委員

恐らく酸化ストレスのことを調べる目的でやったのではないかと思いますけれども、ただ、やるにしても、目的をちゃんと書かないといけませんね。こちらで考えるというのは非常によくない。

○ 鈴木座長

ここまでの話のところで、胃に対する発がん、それから甲状腺に関する発がん、それから鼻に関する発がん、がんが見られる器官はその3つと考えていいのでしょうか。あと肝臓にあるんですかね。肝臓だと大丈夫だということになったんですね。

3つの臓器における発がんだと思うんですけども、それぞれの話のところで、これはイニシエーションによって起こる、つまり遺伝毒性によって起こるものではないという点は、はっきりしていると考えてよろしいのでしょうか。

高木先生か、林先生か、その辺りについてどうぞ。

○ 高木専門委員

甲状腺と胃については、イニシエーションではない。プロモーション作用、鼻については細胞増殖活性があるということを示されていますけれども、それ以外のデータがないので、何とも言えません。

○ 鈴木座長

林先生、そのところ、どうですか。

○ 林専門委員

先ほども遺伝毒性のところでお話ししたように、このもの自身の遺伝毒性というのはあるかもしれないですけども、あったとしても非常に弱い。それで、恐らく *in vivo* では

ほとんどそれは発現していない程度だろうと思うんです。

そうなってくると、今、高木先生がおっしゃるように、鼻についても細胞増殖しか見ていないんだろうけれども、それもちよっとメカニズムがよくわからない。遺伝毒性でイニシエートされるものではないんだろうというぐらいしか言えないですね。また、そこは調べることも、まず、ほとんど不可能と思うんです。

○ 鈴木座長

先ほどちょっと議論して、事務局に話をしていたアラクロールという剤がほとんどこの場合とよく似た剤で、そここのところでやはり鼻中隔にがんができるという話があって、私の記憶では、その際に、各種の動物で代謝を調べているんですよ。ラットでその代謝が非常に亢進する部分があって、それががんをつくるという話になっている部分があるんですけども、そのところをもってくる以外にちょっと説明がつかないんです。

そういうデータがあるということは承知しているので、その辺りを含めて、提出しろという話をして、もう一度議論しろというのはできるかと思いますが、いかがですか。

○ 都築課長補佐

一応、抄録の 100 ページを見ますと、鼻の腫瘍については、ラットに特有な代謝が関与する非遺伝毒性的な閾値のあるメカニズムが関与しているのが判明しているということで、既に資料 6-2 というのを提出いただいております。この抄録には入っていないです。報告書を見ないとわかりません。

○ 鈴木座長

それがアラクロールの話ですか。

○ 都築課長補佐

概要が、一番最初に資料の一覧というのが付いているんですが、25 ページ分の 14 ページというところ、ブタクロールの原体と分析用の標準品を使ってラットの混餌投与によりまして、胃と鼻、それから甲状腺の腫瘍が非遺伝毒性的な閾値のある機構によって誘発されることが明らかになっています。

抄録の 220 ページにあります。これが資料 6-2 です。大雄会でまとめていただいている試験です。申請者としては、これで鼻は閾値のあるものだと説明をしたい。

○ 鈴木座長

これは、さっき話をしたわけじゃないですか。

○ 都築課長補佐

そうでした。失礼しました。

○ 鈴木座長

評価書（案）の 45 ページ、⑥の話がそれに相当するんだと思うんですけども。

○ 都築課長補佐

アラクロールについては、既に諮問されているので、私は手元に抄録を持っているんですけども、これを見ると、ラット、サル、ヒトで鼻の酵素の活性を比較するというような試験が行われておりました。

ちょっと該当部分を読み上げます。ラットの鼻がアラクロールを反応性細胞毒性を疑われるイミノキノン、DEBQI に代謝する能力において特異的に高いことを示し、かつ霊長類（サル）では、こうした活性が非常に低いために、ラットで観察された鼻部の腫瘍発生の機序が霊長類には当てはまらない、そういうような結論を書いています。

○ 鈴木座長

どうですか。今のようなデータがあるらしい。しかし、見ないとわからないね。しかも、そのところで代謝マップですか、その分のところと比較して、アラクロールの話でいっているところがどこに相当するのかというのは、確認しないといけないんだと思うんです。

会社は同じでしょう。

○ 都築課長補佐

アラクロールとブタクロールは同じです。

○ 鈴木座長

鼻の話は、大雄会の実験だけではちょっと閾値があるとか、どうのこうのという話にはならないのではないですかね。ですから、やはりそれなりの根拠を、たとえそれが文献考察になるにしても、根拠のあるものを見ないと、ちょっと言いにくいのではないのでしょうか。

その分、しかし、同じ会社であれば、抜書きしてよこせというだけでしょう。

○ 都築課長補佐

もう既に我々が手元にもらっている資料を抜書きして出してくるだけになりますね。

○ 鈴木座長

それが面倒くさければ、我々は、今、その資料を急いで見てやればいいんですけども、多分、こちらが作業をして、そこまで親切にしてやることはない、誰か言いそうですね。申請者の方でそれなりの対応をしてほしいということになるのではないかと思うんですけども、多分、そういうデータがあるということを念頭に置くと、いずれのがんもイニシ

エーションによって起こるものではないという形で閾値が設定できるようになるんだろうと思います。

そうすると、こここのところで、どうしましょうか。閾値を決めるというような作業をとりあえずして、もう一度鼻のところについてデータを出せというか、鼻を見てからでないと、やはり出せないというふうにするか、どちらかだと思うんですけども。

○ 廣瀬委員

その前に、少し確認したいことがあるんですが、これは発がん性についてで、まず、30ページの表 25、一番上の方ですけれども、肝臓の肉眼的な腫瘍があって、変異細胞巢も 1,000ppm で増加しているという所見がある。そのサマリーが表 26 になるかと思いますがけれども、肝細胞腺腫と腺癌を合わせると、有意な増加になる。

これは、一応、コントロールが低いために、有意差が付いたと否定されていますけれども、変異細胞巢も増えているということを考えると、実数値としてはどのぐらい増えているのかわからないんですけれども、そう簡単に否定していいのか。

それから、膀胱では、腫瘍まではいっていませんけれども、前癌病変ができていているのも気になるところです。

31 ページの表 28、今度は雌になりますけれども、前胃の結節及び腫瘍というのがありますけれども、これに対応する病理学的な所見というのが、どこにも書かれていないような気がします。

もし、これが実際に腫瘍であるということになれば、ひょっとしたら前胃に対しても発がん性があるのではないかということになります。ですから、この確認が必要です。

35 ページの表 33 の 2 年間のマウスの発がん性試験で、肺の小腫瘍というのがありますが、これは何だったんでしょうか。500ppm のところに、肺胞・細気管支上皮の過形成というのがありますので、ひょっとして肺の腺腫が増えているとも考えられますので、この点の確認もお願いしたいと思います。

そういうことを考えると、腺胃、鼻腔、甲状腺だけではなくて、ほかにマウスの肺だとか、ラットの前胃、膀胱、肝臓など多くの臓器に対して発がん性を示唆するような、気持ち悪い変化があるので、これがジェノトキシックなメカニズムで起きているのか、若干気にはなるところです。

○ 鈴木座長

今まで議論してきた臓器以外にラットの肝臓、ラットの前胃、膀胱、マウスの肺における腫瘍性あるいは前腫瘍性の病変と思われる部分について、やはり確認をしたいという話

が出てきたわけです。

この辺のところも含めて考えると、今日のところでは、まだ結論が出しにくいかなと思います。

特に鼻の問題に関しては、アラクロールのデータがあるわけですから、その辺のところでは種差を論ずるならば、ちゃんと論ずる形にする。それから、高木委員からそういうところに関与している代謝物は一体何なんだということを聞かれていますから、その辺と合わせて、もう一度聞いた上で話をしようと思います。

実際上は、今日のところで白内障のところ、先によろしいですか。

○ 廣瀬委員

腫瘍に関してもう一つ付け加えますけれども、先ほど高木委員の方からコメントがありましたけれども、ラットの胃の腫瘍で雌雄差が非常にあるという点です。そのところもなぜかというのが非常に気になりますので、これが代謝の面から解決できるものかどうか、その辺も申請者に確認してください。

○ 鈴木座長

腫瘍との関連で、雄、雌で発生の差が非常にあると。代謝との関連で説明が付くか否かというところをコメントとしていただきました。

それに加えて、今日のところでは、マウスの白内障について、雌の 50ppm を LOAEL とするという話になっておりますから、この辺についても更にもう少し議論するのかな、筋書きだけでも議論しておいた方がいいのかな。

○ 都築課長補佐

先ほど高木先生から、ちらっとヒストリカルデータみたいなものも検討してはという御提案があったので、これは申請者に言っておきたいと思います。その上でもう一度見ましようという話の方が落ち着いていますね。

○ 鈴木座長

そうすると、本日は、またペンディングという形にならざるを得ないと思いますが、御了承いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

すみません、既に 5 時になってしまったんですけれども、どうしますか。

○ 都築課長補佐

やめましょう。

○ 鈴木座長

実際は先ほどから話が出てきているアラクロール、それからブタクロール、プレチラクロール、この辺はみんな絡んでいることで、また、非常に不思議なことに、プレチラクロールでは全く発がん性が見られないという話になっていまして、この辺りも勉強にはなるんですけども、悩ましいところだと思います。

また、この次のところまで若干時間がありますので、是非根掘り葉掘り、いろんなところを見ていただきたいと思います。

また、事務局の方は、何か今言っているような話のところで、関連する情報があったら、委員の方々に回すようにしていただけるとありがたいと思います。

○ 都築課長補佐

アラクロールの農薬抄録は先生方に送ることはできると思いますので、それは手配したいと思います。

○ 鈴木座長

それを送られてから、全部委員で見ていただいてという話で、そういうことではないですね。

○ 都築課長補佐

そういうことではございません。いずれにしてもブタクロールの抄録として完結させる必要はございますので、アラクロールを見ないと独立できないというわけではないと思いますので、そういうわけにはいかないと思いますので、しっかりとブタクロールの説明として文献を提出してもらおう、これはやりたいと思います。

○ 鈴木座長

こちらの不手際もあると思うんですけども、何にしてもややこしい剤で、しかも通常1臓器ぐらいのがんだと思うんですけども、非常に多臓器にわたるということもあって、じっくり議論した方がいいだろうと思います。

林先生、何かございますか。

○ 林専門委員

今、アラクロールの農薬抄録を出すことができるとおっしゃるんですけども、もし、本当に構造的、機能的に非常に相関するものであれば、それは一度きちんとパラレルに並べて、データを付け合せるという作業をすれば、何かもう少し見えてくるのではないですかね。

それと、今日の話はずっと見ている、やはり non-GLP の古いデータというのはかな

りありますね。ですから、その辺を、逆に一度全部捨ててしまっ、GLPの本当に評価に耐え得るデータだけで、もう一度ながめ直してみるというのも1つの手かなという気はするんです。

ですから、遺伝毒性のところでもすごい Ames の試験のデータがあるんです。あれだけやるというのは、やはり何かあるからやっているんだろうと思うんですけども、それにしても、あまり今のガイドラインから見ると、べらぼうなことをやっていたり、ということで、少し整理し直さないと、このまま評価していても、かなり泥沼に落ち込んでいくような気がしないでもないんです。

○ 鈴木座長

一番最初にこのブタクロールを登録しているのは三共なんです。その後、どんどん変わってきて、今、日産化学、モンサントと、そういう並びになっていて、古いところのデータであって、ちゃんと引継ぎができていないかどうか非常に疑問に思っています。ですからそこら辺も含めて、やはり新しくやった方がいいのかなと思います。

○ 上路専門委員

本来やるべきプレチラクロール、これも N に付いた置換基がちょっと違うだけなんです。ですから、作用機構はみんな同じなんです。ですから、もし並べてやるんだったら、3つやった方がやれてしまうのかなという気もするんです。

○ 鈴木座長

事務局、その辺のところ、アラクロール、ブタクロール、プレチラクロールについて。

○ 都築課長補佐

実は、アラクロールとブタクロールを本来一緒に付け合せて評価をしていただくのがいいと思うんですけども、アラクロールについて、海外でも登録があって、その海外の評価書が届いていないというような状況があって、先生方に審議をお願いするに至っていないという事情がございます。

ただ、海外の評価書なしでも評価できるんじゃないかというような御了解がいただけるのであれば、むしろアラクロールとブタクロールを併せて評価をしていただくということも。

○ 鈴木座長

農薬抄録があるわけでしょう。海外の評価書は、ある意味では参考ですね。それからすれば、やはり私は農薬抄録で評価できるんじゃないのと思うんですけども、どうですかね。

林先生、どう思いますか。

○ 林専門委員

中身を見てみないと、ということなんですけれども、抄録がきちんとつくられているのであれば、評価可能ではないかと思えます。

○ 鈴木座長

農薬抄録は結構厚いものですよ。

○ 林専門委員

ですから、やはり先ほどから言うように、何か似たものを並べてみて、カテゴリカルな考えを持ち込んで、それでお互いにながめ合いながら見ていくというのが1つのやり方かなと思います。

○ 鈴木座長

恐らく、これは我々の総合第一だけでは少し手に余る部分があるかもしれないので、何かできたら合同で、総合第一、第二を一緒にやってしまうというような形はだめですかね。

もう少しいろんなところで説明が聞きたい。得意、不得意のものもあるし。

○ 都築課長補佐

非常に悩ましいんですけれども、合同でやると、先生方にその分たくさん出ていただかないといけないというのがあって、負担が増えるというのはございます。

それから、通常行っている総合第二部会の審議を取りやめて、総合第一部会の審議に入っていただくとなると、その分審議の回数が減ってしまうので、ポジティブリスト制度の500剤以上こなさなければいけないというところの時間が遅れることになります。そういう状況はございます。

○ 鈴木座長

そうすると、無理ですか。どうしますかね、若干手伝ってもらうような形で、他の部会の方に声をかけるということはやってできないことではないですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

その辺のところを含めて、ちょっと考えて、やはり3剤まとめてやりましょうという声が多いように思いますから、その方向でちょっと検討していただけますでしょうか。

○ 都築課長補佐

はい、わかりました。

○ 鈴木座長

そうしますと、今日はプレチラクロールは手付かずということですが、一応、これで総合第一部会は終わりたいと思います。事務局の方から何かお伝えすることがあれば、どうぞ。

○ 都築課長補佐

今後の調査会のスケジュールだけ御紹介させていただきます。今後 12 月 10 日に第 10 回確認評価第二部会、12 月 14 日に第 12 回確認評価第一部会、12 月 19 日に第 10 回確認評価第三部会と併せて、幹事会の開催も予定しております。

なお、次回の本部会につきましては、2 月 6 日を予定しておりますので、よろしく願います。

1 月の第 1 週はちょっとお休みの先生もいると思いますので。

○ 鈴木座長

ほかになれば、これで本会議を終了させていただきます。

どうもありがとうございました。