

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第二部会 第28回会合議事録（案）

1. 日時 平成21年2月17日（火） 14:00～17:32

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（アラクロール）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

小澤座長、泉専門委員、小林専門委員、代田専門委員、根岸専門委員、藤本専門委員、
松本専門委員、吉田専門委員、若栗専門委員

（他部会からの専門委員）

鈴木調査会座長

（食品安全委員会委員）

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員

（事務局）

大谷事務局次長、猿田評価調整官、都築課長補佐、渡邊評価専門官、高橋評価専門官

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 ア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

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第28回「農薬専門調査会総合評価第二部会」を開催いたします。

本日は総合評価第二部会の先生9名全員に御出席いただいております。また、確認評価第三部会より鈴木専門委員に御出席いただいております。

親委員会からは、ただいま廣瀬委員、長尾委員に御出席いただいております。後ほど見上委員長も来る予定でございます。

それでは、以後の進行を小澤座長にお願いしたいと思います。

○ 小澤座長

では、議事を進めたいと思います。本日の議題は、農薬アラクロールの食品健康影響評価でございます。

本日御出席の鈴木先生並びに親委員会の先生方におかれましても、審議に御参加いただきまして、それぞれ御専門の立場から御意見をいただきたいと思っております。

開催通知で御連絡いたしましたように、本日の会議は非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

まず事務局より、資料確認をよろしくお願い致します。

○ 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。

資料1「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2「アラクロール農薬評価書（案）」を配付しております。

また追加資料として、アラクロール抄録質問事項というのをお配りさせていただきました。これは事前に事務局で抄録を見て、記述のあいまいな点を申請者にただして、その答えをいただいたものでございます。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それではアラクロールの食品健康影響評価を始めたいと思います。

まず経緯を含めまして、事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、お手元の資料2に基づきまして、説明させていただきたいと思います。

評価書の8ページでございます。アラクロールの概要について、まとめられているページでございます。本日は酸アミド系の除草剤でございます。本剤については、2007年3月5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して、それに加えまして、魚介類への基準値設定の要請に伴いまして、2008年4月1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。

本日はテーブルに農薬評価書のほか、参考といたしまして、農薬登録申請に係るガイドラインを準備させていただきましたので、適宜御活用ください。

評価書の方に戻りまして、8ページでございます。アラクロールの構造については6番に示されているとおりでございます。前回本部会で御審議いただきましたブタクロールと同様の除草剤なんですけれども、ブタクロールについては、このアラクロールの酸素原子にくっ付いているアルキル鎖が4つの炭素で構成されたノルマルブチルという構造を持っているものでございまして、そのアルキル鎖の長さの違いがあるだけのものでございます。

アラクロールの作用機序なんですけれども、33行目に書かれているとおり、超長鎖脂肪酸の合成阻害作用によって、成長部位での正常な細胞分裂を阻害するということによって植物を枯死させるということが考えられております。

9ページにまいります。運命試験につきましては、9行目にとおりに書かれているとおり、幾つかの放射能標識体を使って実施されております。

親化合物については、フェニル基の炭素を均一に¹⁴Cで標識したものと、カルボニル基の炭素を¹⁴Cで標識したものと、それから、アセトアミド基の2位の炭素を¹³Cで標識した3つの標識体を使って実施されております。また、5つの代謝物については、いずれもフェニル基の炭素を¹⁴Cで均一に標識したものを使って試験が実施されております。

それでは、動物代謝でございます。まず(1)ではLong-Evansラットにフェニルの標識体と¹³Cの標識体の混合物を経口投与して、血中濃度推移について検討された試験でございます。

結果の概要については10ページの(1)に示されているとおりでございます。7と70 mg/kg 体重の投与群においては、 T_{max} と $T_{1/2}$ は同程度でございましたが、用量が700 mg/kg 体重と増えますと T_{max} 、 $T_{1/2}$ ともにさっきの7と70 mg/kg 体重の投与群に比べると大きい値となっております。

②では排泄の1本目の試験が実施されております。SDラットを使って単回と反復経口投与によって試験が実施されております。結果の概要につきましては、表2に示されているとおりでございます。アラクロールは投与後48時間で尿及び糞中に、雄では82.9~86.2%、雌では83~83.7%が排泄されているということから、排泄は速やかであると考えられております。

7 mg/kg 体重投与群の単回投与群と反復投与群におきましては、雄では糞中、雌では尿中を主排泄経路として出ていたんですけれども、700 mg/kg 体重単回投与群になりますと、雌雄とも糞中排泄がメインとなっております。吸収率については、雄では40.5%、雌では46.2%という値が算出されております。

③では、2つ目の排泄試験がLong-Evansラットを使って実施されております。11ページにまいりまして、結果の概要につきましては表3に示されているとおりでございます。単回の7及び70 mg/kg 体重投与群では尿中、単回の700 mg/kg 体重と反復投与群では糞中が主排泄経路となっております。

④では、体内分布試験が実施されております。SDラットを使った試験なんですけれども、放射能の分布といたしましては、どの投与群においても脾臓や腎臓、肝臓といったところに放射能が分布する傾向が認められております。

7 mg/kg 体重投与群については、血球における放射能濃度が測定されていなかったんですけれども、700 mg/kg 体重投与群と反復投与群においては、血球中の放射能濃度が高いということで、血球にも分布する傾向が認められております。これは本剤の1つの特徴かと思われまます。

⑤の方では、Long-Evans ラットを使った 2 つ目の分布試験が実施されております。

結果としては、さっきの SD ラットとほぼ同様なんですけれども、いずれの投与群におきましても放射能は血球に非常に高い濃度で分布するというのが特徴として挙げられております。また、血球に次いで、甲状腺や鼻甲介への放射能分布も認められております。

各組織における放射能の減衰については、二相性を示すということが 22 行目に書かれております。

⑥では、代謝物の同定・定量が行われております。アラクロールは非常にさまざまな代謝物に代謝されるということが特徴かと思われまして、したがって、親化合物については糞中にのみ存在するというような結果になっております。代謝物につきましては、尿中では 15 種類の代謝物が同定されております。[15]、[35]、[20]、[32]といったものが主要代謝物として検出されております。

一方で、糞中の方でございます。代謝物は 13 種類存在しておりました。主要代謝物としては、[7]、[5]といった代謝物がそれぞれ検出されております。

13 ページの⑦です。2 本目の代謝物同定・定量試験でございます。この試験では尿、糞、消化管内容物、血液、胆汁を試料として試験が実施されております。さきの試験と同様に、親化合物については糞中にのみ存在するというような結果となっております。

血中の方でございます。血中からは少なくとも 15 種類の代謝物が同定されておきまして、主要代謝物としては[35]、[15]というようなものがそれぞれ検出されております。糞中ではございますが、代謝物は少なくとも 14 種類存在しておりました。主要代謝物として[5]、[22]などが検出されております。

血漿につきましては、投与 2 時間後には親化合物を含め、代謝物 3 種類が検出されているんですけれども、時間の経過とともに代謝物の種類が増えておきまして、血漿中において代謝速度が速いということがわかるかと思えます。

胆汁中におきましては、代謝物として[2]、[3]、[4]などといったものが存在しておりました。

ラットにおける代謝の初期においては、メルカプツール酸経路とチトクローム P450 の酸化経路が競合しておきまして、P450 によって水酸化を受けた代謝物がグルクロン酸抱合を受けて、7 とか 12 といったような代謝物が生成するというようなことが示唆されております。

(2) では、ラット、Long-Evans ラットを使った静脈内投与による代謝試験が実施されております。尿と糞中の排泄率についての概要は 14 ページの表 4 に示されているとおりでございまして、投与量、性別にかかわらず、尿中排泄が主経路でございました。

代謝物の同定・定量の方でございます。尿中で同定された代謝物は、少なくとも 16 種類存在しておりました。尿中の主要代謝物として[35]、[32]、[37]、[18]、[36]、[38]というようなものが検出されております。

糞中におきましては、少なくとも 6 種類の代謝物が存在しているということがわかって

おります。主要代謝物としては[22]、[5]といったものがそれぞれ検出されております。

(3) では、反復経口投与によって試験が実施されております。尿中排泄と糞中排泄の差は大きくはないというような結果となっております。また、代謝物の方でございますが、尿中ではいずれの投与群においても[35]、[32]というような代謝物が検出されております。一方で、糞中における主要代謝物は[35]でございました。

続きまして、15 ページ (4) のラットの慢性混餌投与による動物体内運命試験でございます。16 か月間混餌投与した後に、標識体の混合物を単回投与して、試験が実施されておりました。試験設定については表 5 にまとめられているとおりでございます。

標識体投与後、5 日間の尿及び糞中の排泄率については、混餌投与群では尿中では 49.8 ~ 55.0% TAR、糞中では 30.8 ~ 40.2% TAR ということで、尿中排泄が糞中排泄よりもやや多いという結果となっております。

基礎飼料を 16 か月かん混餌投与した後に、放射能標識体を単回投与した群。これは表 5 で見ますと I、II の群に相当するものでございますが、これらの群では尿中排泄が増加するというような結果となっております。

代謝物の同定・定量でございます。尿中においては 12 種類、糞中には 1 種類、代謝物[22]の代謝物が同定されております。尿中における主要代謝物としては[32]、[35]というものがそれぞれ検出されております。

16 ページ (5) です。こちらは代謝物[24]を使ったラットの代謝試験が実施されております。0.73 mg/kg 体重と 7.93 mg/kg 体重を単回投与して試験が実施されているんですけども、両投与群とも尿中排泄が主経路でございました。尿中においては代謝物[20]及び[35]といったものが検出されております。

(6) では、マウスを使った代謝試験が実施されております。排泄率でございますが、いずれの投与群におきましても、糞中が主排泄経路でございました。

29 行目なんですけれども、168 時間までの排泄率が書かれているんですけども、66.5 と 19.0、53.6 と 25.8 の値の位置が逆になってしまっているの、それを入れ替えていただきたいと思っております。そうすることによって、主要排泄経路が糞中であるということがわかるかと思っております。

代謝物の同定・定量でございますが、親化合物については尿中には存在しておりませんでした。糞中に存在するだけのものでもございました。

尿中におきましては、14 種類の代謝物が同定されておりました。一方で、糞中には 9 種類の代謝物が同定されております。最も多く存在したのものとしては、[12]、[56]、[5]といったものでございました。

17 ページ (7) サルを使った代謝試験でございます。静脈内投与によって行われた試験の 1 本目でございます。排泄経路としては尿中でございます。排泄については 48 時間でほとんどの放射能が排泄されるということがわかるかと思っております。

また、(8) でも 2 本目の静脈内投与によるサルの試験が実施されておりました。さきの

①の試験と同様に、尿中を主経路として48時間でほとんどの放射能が排泄されております。尿中代謝物としては5種類の代謝物が同定されております。その中で最も多かった成分としては、15というような代謝物でございました。

代謝経路といたしましては、グルタチオン抱合を受けた後、メルカプツール酸経路によって代謝物[5]及びシステイン抱合体[4]といったものが生成される経路が考えられております。

18ページ(9)でございます。この試験はサルを使った試験でございますが、投与方法としては経皮と筋肉内投与によって試験が実施されております。筋肉内投与における主排泄経路は尿中 でございました。また、経皮につきましては尿中に17.8%が排泄されるという結果が得られております。代謝物といたしましては、[5]、[15]、[58]といったものがそれぞれ同定されております。

動物代謝につきましては、以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。何か先生方から特にございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

いろんな試験が行われておりますけれども、特徴的なことの1つが血球への結合性ということで、タンパク質とアフィニティーがあるような代謝中間体が生成するらしい。これはメカニズム試験のところなどでもかなり重要な議論になってくると思いますので、そこでもまた議論をさせていただきたいと思っております。

よろしければ、植物の方によろしくお願ひします。

○ 渡邊評価専門官

「2. 植物体内運命試験」です。だいた、とうもろこし、ほうれんそうについて試験が実施されております。

(1) はだいたについてでございます。フェニル標識と¹³C標識体と非標識のアラクロールの混合物を使って、試験が実施されております。試料としては茎葉部、子実、外被を試料として試験が実施されております。

結果でございますが、可食部、子実への移行はわずかであるということが結論として書かれております。また、茎葉部と可食部からの親化合物は同定されておられません。

代謝物として、茎葉部からは7種類の代謝物が同定されておまして、[69]という代謝物が最も大きく、続いて[63]、[61]、[49]、[60]といった代謝物がそれぞれ同定されております。一方で、子実で同定された代謝物は、[63]、[67]、[59]というような代謝物でございました。

(2) では、とうもろこしでございます。先ほどの標識体の混合物を土壌処理して試験が実施されておまして、資料としては茎葉部、子実、花梗、芯を試料として、試験実施されております。結果でございますが、可食部への放射能の移行はわずかでありました。

19ページでございます。茎葉部では親化合物は検出はされませんで、主要代謝物として

[55]、[60]というような代謝物が存在しておりました。子実における代謝物は分析はされませんでした。親化合物は子実からは検出されておられません。

(3) では、ほうれんそうを使った試験が実施されております。フェニル標識体を土壌処理して、可食部、茎葉部を試料として試験実施されております。茎葉部に存在した放射能は 0.19 mg/kg でございました。親化合物は検出をされませんで、代謝物としては[48]、[49]、[54]、[59]というようなものが検出されております。

全体を通じまして、植物におけるアラクロールの主要な代謝経路としては、グルタチオン抱合を受けた後に、更にスルフィニル酢酸及びスルホン酸へ代謝される経路。また、もう一つとして、酸化的な脱塩酸化を介して、オキサニル酸への代謝が考えられております。

17 ページの方に書かれているんですけども、これは小林先生から出された御意見でございまして、5 種類の代謝物について、ヤギ、鶏を使った試験が実施されているということで、この試験について、この評価書の方に追記してはどうかというような御意見をいただいております。後ほど御判断いただければと思います。

それでは「3. 土壌中運命試験」です。好氣的土壌中運命試験として、(1) と (2) で 2 つ試験が実施されております。

(1) の試験では 3 種類の土壌を使って、試験が実施されております。結果の方でございしますが、抽出放射能は経時的に減ってきておりまして、それに応じまして、CO₂ の発生量と土壌結合性の放射能の量が増えるというようなことが書かれております。親化合物につきましましては、いずれの土壌におきましても経時的に減少いたしまして、主要分解物としては[48]、[59]というものが検出されております。

推定半減期につきましましては、20 ページの 6~7 行目に書かれているとおりでございまして、9.7~21.4 日というような値が算出されております。

(2) では、4 種類の海外土壌を使いまして、試験が実施されております。シルト質壤土のみ温度条件を 10℃ に変えまして、併せて試験も実施されております。結果の方でございしますが、①の試験と同様に抽出放射能は経時的に減っておりまして、それに伴いまして、CO₂ の発生量と土壌結合性放射能が増えるというような結果が得られております。

また、親化合物の方でございしますが、こちらはいずれの土壌におきましても経時的に減少しておりまして、主要分解物として[48]、[50]、[59]というような分解物が検出されております。

温度条件を 10℃ に変えまして行った試験におきましては、CO₂ の発生量と結合の放射能の生成は 20℃ のときと比べますと非常に鈍くなるという結果が書かれております。この条件下での分解物としては、[59]というものが最も多い分解物として検出されております。

半減期といたしましては、34~35 行目に書かれているとおりでございまして、温度が下がりますとアラクロールの分解が鈍るということがわかるかと思っております。

(3) では、嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施されております。水/底質系を使った試験でございまして。この条件下におきましては、アラクロールは速やかに分解されておりました。

て、推定半減期としては3～4日と算出されております。

(4)では、土壌表面光分解試験が実施されております。試験終了時にアラクロールは85.4%存在しておりました。分解物としては[71]のみが同定されております。推定半減期としては、80日と算出されております。

(5)では、土壌吸着試験が実施されております。4種類の国内土壌を使った試験です。Freundlichの吸着計数は0.9～20.0、有機炭素含有率によって補正した吸着計数は61～789でございました。

(6)では、2種類の海外土壌を使った土壌吸脱着試験が実施されております。Freundlichの吸着計数は、シルト質壤土及び底土でそれぞれ1.5及び12.8でございまして、有機炭素含有率によって補正した吸着計数は、それぞれ122及び916でございました。

(7)では、土壌溶脱性試験が実施されております。4種類の海外土壌を使った試験でございます。浸出液中には、0.6～91.8%の放射能が存在しておりました。すみません。38行目でございますが、タイプミスで「放射のの」になっておりますが、最初の「の」は「能」です。

22ページの「4. 水中運命試験」が実施されております。

(1)では、加水分解試験が行われているんですけども、いずれのpH条件下でもアラクロールは安定というような結果となっております。

(2)では、水中光分解試験が行われております。蒸留水と自然水を使った試験です。推定半減期でございますが、蒸留水中で58日、河川水中では27日と算出されております。

27行目に書かせていただいたんですけども、農薬抄録の方にはもう一本、参考資料として水中光分解試験が実施されていたんですけども、試験条件等の詳細が不明な点が多いということと、(2)の試験があるということで、この評価書には記載してございません。この事務局中に対して、小林先生から御意見をいただいております。後ほど御意見をいただければと思います。

23ページ「5. 土壌残留試験」でございます。国内土壌を使って、アラクロールを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施されてございまして、結果の概要は表6に示されておるとおりでございます。半減期として、圃場試験で得られた半減期では、10～20日というような半減期が得られております。

小林先生から御意見をいただいております。この試験では親化合物だけを対象としているんですけども、親化合物以外の分析、分解物については対象としなかったのかというような御意見を賜っております。

「6. 作物等残留試験」が実施されております。

(1)作物残留試験でございます。果実と野菜を用いまして、アラクロール、アラクロール及び2,6-ジエチルアニリド系の代謝物の合計、または2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)アセトアニリド系の代謝物を対象化合物として試験が実施されております。

結果の詳細につきましては、評価書の後ろの方に添付しておりますが、別紙3の方に詳

細が記載されております。アラクロールについては、可食部における最高値が、採集散布 21 日後に収穫したほうれんそうの 0.013 mg/kg でございました。

また、アラクロール及び 2,6-ジエチルアニリド系代謝物の合計については、可食部における最高値は同じほうれんそうでございますが、最終散布 45 日後に収穫したものの 0.49 mg/kg でございました。2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)アセトアニリド系の代謝物については、いずれも定量限界未満であるというような結果となっております。

24 ページにまいりまして、(2) では、魚介類における最大推定残留値が算出されております。アラクロールの水産 PEC0.020 μ g/L、BCF はブルーギルを使って算出した値として 519、これらの値を使って魚介類における最大推定残留値を計算した結果、0.052 mg/kg という値となっております。

小林先生から、6 行目に書かれているとおり、代謝マップについての御指摘なんですけれども、241 ページと抄録の 162 ページの代謝マップとで若干齟齬があるということで御指摘をいただいております。また、代謝物[54]の構造式についても確認してほしいというような御意見をいただいております。

ここまでは、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、小林先生からいただいた御指摘を中心に、そのほかも勿論、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、まず 18~19 ページに戻っていただいて、植物体内運命試験の(3)のほうれんそうの下ところに、小林先生から植物代謝物の前駆体[27]、[39]、[59]、[48]、[55]について、ヤギや鶏で反復投与試験が実施されております。この結果がどこにも書かれていないのですけれども、どこかに記入してはいかがでしょうかという御指摘でございます。

これは確かに私も抄録を確認させていただきまして、これはいつも動物代謝の後ろの方に書いていただいているような気もするんですけれども、どうでしょうか。

○ 小林専門委員

抄録の IX-235 ページに植物代謝で出てきている前駆体、こちらに書いた数字のものなんですけれども、それをヤギ、鶏で反復投与しまして、尿中に代謝物が未変化のまま行ってしまいますよというようなことなので、蓄積性がないということを試験しているの、載せた方がい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。抄録の 235 ページの 6~8 行目ですか。

○ 小林専門委員

そうですね。変更して下さってもいいんですけれども。

○ 小澤座長

とうもろこし、だいず、ほうれんそうでということですね。どこがよろしいでしょう。

「2. 植物代謝運命試験」の一番最後にしますか。

○ 小林専門委員

こちらではそうなっていますね。特に私が思ったのは、ヤギとか鶏ですと食肉としても使うので、植物代謝で出たものが肉中というか、そういう意味で載せた方がいいのではないかと思ったんです。

○ 小澤座長

そうなりますと、食品健康影響評価の中かなという気もしますが、事務局はいかがですか。通例はどうですか。

○ 渡邊評価専門官

通常、畜産動物についての代謝試験は、動物体内運命試験の方には入れているので、もし必要であれば、そちらの方に入れて対応します。

○ 小林専門委員

必要であるかどうかは、御判断いただきたいと思うんですけども、一つの意見としてください。

○ 鈴木調査会座長

通常、ヤギとか鶏などのところは、原体投与しての実験ではなかったですか。今回ののは、例えばだいたいのがらに残っているものを動物に食べさせたらどうなるのかという話だから、実際は分析対象化合物との関連で、その結果が役に立つのか立たないのかという観点になるんだと思います。そうだとすると、小林先生に判断いただくのが一番いいんだと思うんです。

○ 小林専門委員

ちょっと難しいんですけども、代謝物としてはカルボン酸の形になっているものとスルホン酸の形になっているものが出るので、そういう意味で前駆体は、ヤギと鶏をやったことはいいのかなというくらいの判断です。

○ 都築課長補佐

先生方が特にこだわりがなければ、動物体内運命試験のところに入れていただいて、一旦見ていただいて、収まりが悪ければ、また動かすこともできます。

○ 小澤座長

特に小林先生から御指摘いただいた抄録 IX-235 ページの極性代謝物として蓄積し、蓄積が認められなかったという、ここがキーの文章ですので、これを生かすような形で入れていただければと思いますので、よろしくお願いします。

小林先生、よろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

結構です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。その次の小林先生からいただいた御意見、たたき台の 22 ページです。水中光分解試験が記載されていますが、詳細が不明であるということで、評価書に

は記載しませんでしたということですが、ここはどうでしょうか。

○ 小林専門委員

参考で載せてあるので、光増感剤としますと、こちらの(2)だと比較的半減期が長いんですね。それにアセトンを加えることによって増感させると、自然に近い状態になったときにどのくらいかということで、パーセンテージにもよりますが、かなり急速になっているということの参考資料なので要らないと思います。

○ 小澤座長

わかりました。では、あくまで参考資料ということで、これはあえて載せないで。

次の土壌残留試験の親化合物以外の分解物については、分析対象としなかったのかということですが、これはどうでしょうか。

○ 小林専門委員

多分分析していると思うんです。ブタクロールと違うところは、このベンゼン環に両方のエチレンが付いているところにOHが水酸化するのがブタクロールの方はなかったと思うんです。その辺が違うのと、ヘキソースのコンジュゲートができるんですね。

そこともう一つ、例えば抄録IX-155です。これはだいたいのなんですけれども、その図の中の一番右下の方で、[69]という化合物です。そういうのが特色として出ているんです。これは茎葉の方で可食部ではありませんけれども、可食部にも[63]という化合物が左側にありますね。これはコンジュゲートはしていないんですけれども、そういう化合物とか何かが特色的に出ているんです。

この[63]はほうれんそうとかは出ていないで、だいたいのなんです。ですから、そういうのを踏まえて、2,6-ジエチルアニリド系のものと、そこにOHが付いているといった類型のもの（エチル（ヒドロキシエチル）アセトアニリド系）を出すために、酸とかアルカリで加水分解して、作物残留が行われているんです。

それでこの土壌にも土壌代謝物としては[59]とか[48]、植物のところでも見られるものが出ていますので、土壌でも分析していないのかなと思っていました。特に[48]と[59]は、ほうれんそう、だいたいで検出されている化合物なんです。分析していると思うんですけれども、現実には定量限界以下だったのかどうかということ踏まえて、お聞きしたいと思いました。

○ 小澤座長

分析対象としなかったかどうかですから、これはどうでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

念のために申請者の方に問い合わせるしかないと思うので、確認した上で、もしデータがあるようでしたら、追記するというような形になるのかなと思うので、確認してから対応したいと思います。

○ 小澤座長

それしかないと思いますので、そういうことでお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それと1点、どの分解物が対象になっているとか、そこまで具体的に聞いた方がいいですか。

○ 小林専門委員

分解物になっているのは、恐らく加熱で加水分解していますので、そのままやっていると。2,6-ジエチルアニリド系というのは、ほかのものがとれてしまって、このひげのところと網になっているところしか出てこない。そういう化合物を測定していると思うんです。片方がそれでOHが付いているヒドロキシエチルアニリンというものが出ているんだと思うんです。2,6-アニリンだと思うんです。それを検出しているから加水分解はしていると思うんですけれども、そういうことをやってあるのかどうか。作物と同じように土壌でもということをお聞きしたいと思います。

○ 小澤座長

今、抄録の155ということだったんですけれども、これでは2,6-ヒドロキシエチルですから、ここはどうしましょうか。いずれにしてもメーカーに問い合わせるので、この加水分解処理をしているデータがあるのかどうかということですね。そういう聞き方をさせていただくということです。

○ 小林専門委員

それと抄録の203ページには、この代謝経路で炭酸ガスまで行っているふうになっているので、いいと思うんですけれども、抄録の179ページの方は炭酸ガスが出ていると思うんですけれども、書いていないですね。

○ 小澤座長

この179ページも土壌の試験ですので、これももし出てくるのであれば、書いていただいた方がよろしいですね。

○ 小林専門委員

炭酸ガスの試験は定量はしていますので、ここに書いた方がいいのではないかと思います。

○ 小澤座長

それも併せて伝えていただければということをお願いします。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 小林専門委員

それで非常にイージーミスで、抄録の174ページの表3と表4には、好気性の「好」という字が抜けています。

もう一つ、[55]から[54]、[48]は順番が違うのではないかと思います。ここは書き直していただければと思います。

○ 小澤座長

最後の 24 ページの御指摘のところは見ていただいたんですね。

○ 渡邊評価専門官

確かに齟齬があったので、これは確認したいと思います。逆になっていますね。

○ 小林専門委員

逆だと思うんです。[54]の構造式も何か。

○ 渡邊評価専門官

これは不鮮明でわかりませんね。

○ 小林専門委員

多分切れてしまっているような気がします。でも、これだと SH になっていますね。だから、これはミスではないかと思います。

○ 渡邊評価専門官

では、そこも併せて確認します。

○ 小澤座長

この抄録はいろいろと問題が多いので、確認をよろしくお願いします。

それでは、ほかはよろしいでしょうか。よろしければ、一般薬理試験に進んでいただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 渡邊評価専門官

24 ページ「7. 一般薬理試験」です。マウス、ウサギ、モルモット、ラットを用いた一般薬理試験が実施されております。結果の概要は表 7 に示されているとおりです。

高濃度におきましては、神経系に影響が認められております。また、呼吸、循環機能に対する抑制性の作用が認められていることがわかるかと思えます。

25 ページ「5. 急性毒性試験」でございます。結果の概要については、26 ページの表 8 に示されているとおりでございます。本剤は普通物相当になるものでございました。

「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」が実施されております。ウサギを使った眼及び皮膚の刺激性については、軽度の刺激性を示すという結果になっております。一方で、モルモットを使った感作性試験の方でございますが、結果は陽性というような結果となっております。

ここまでは、以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。今の御説明で何か御追加等、特に毒性の先生方、よろしいでしょうか。

それでは、先に進んでください。

○ 渡邊評価専門官

「11. 亜急性毒性試験」です。

(1) では、ラット、マウスを使った 90 日間亜急性毒性試験が実施されております。混餌による試験です。結果でございます。ラットでは検体投与の影響は認められておりませ

ん。また、マウスにつきましては、雌で腎臓や肝臓の重量増加が認められております。

27 ページにまいります。吉田先生より、この試験について御意見が出されております。この試験の扱いについての御意見になるかと思えます。

(2) では、マウスを使った亜急性毒性試験が実施されております。1,500 ppm 以上投与群の雌で肝臓の比重量の増加が認められたということで、無毒性量としては雄では 1,500 ppm、雌では 1,000 ppm と考えられております。一部、泉先生から修正案をいただいております。

この試験でございますが、雌の 1,500 ppm と 2,000 ppm で認められた所見というのが、肝臓の比重量の増加という所見だけということで、この辺は肝臓の比重量の増加というだけの話なので、この辺の取扱いについて、後ほど少し御議論をいただきたいと思えます。

(3) でございます。イヌの 6 か月間亜急性毒性試験が実施されております。ビーグル犬を使ってカプセル経口投与による試験でございます。一部、吉田先生から肝臓の比重量の扱いについての修正案をいただいております。25 mg/kg 体重/日以上以上の雌雄で死亡率の増加等が認められておりましたので、無毒性量としては雌雄とも 5 mg/kg 体重/日と考えられております。

28 ページの表 9 につきましては、松本先生と吉田先生から修正をいただいております。また、松本先生からは、抄録の方の不備についての御指摘をいただいております。

(4) におきましては、ウサギを使った 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施されております。1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で潰瘍性の皮膚炎が認められておりましたので、無毒性量は雌雄とも 200 mg/kg 体重/日と考えられております。

亜急性毒性試験につきましては、以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。今、御説明いただきましたけれども、追加資料として配っていただいた抄録に対する質問事項ですか。慢毒くらいからですか。

○ 渡邊評価専門官

次の項からです。

○ 小澤座長

わかりました。それは次からということで、今の御説明に関しまして、吉田先生、松本先生から御意見もいただいておりますけれども、例えば (2) のマウスの 90 日間亜急性毒性試験のところで、肝比重量の増加のみが認められたところをどうするかなど、幾つか議論を要する点がございます。泉先生からも御修正をいただいております。

では、どうでしょうか。吉田先生からよろしく願います。

○ 吉田専門委員

申し上げます。まず評価書 26 ページの事務局からお問い合わせがあった件ですが、1972 年はまだ GLP はありませんので、non-GLP で行われた 90 日の亜急性毒性試験をどうしようかというお問い合わせなんです。申し上げたように、ラットの亜急性毒性試験の結果

というのが今回、この試験以外には抄録に記載されておられません。この試験の結果というのは、結果として非常に不十分でありますので、参考データとして、今回、ブタクロールと同様、いろいろな変化がラットには出ますので、参考という形で記載をすべきではないかと思ひまして、お答えしました。

以上です。

○ ありがとうございます。参考として記載する。これはほかの先生方は、何か特に御意見はありますか。参考として記載するのも結構なのではないかと思ひます。その趣旨を明記していればよろしいのではないかと思ひますが、よろしいですか。

次に(2)のマウスの試験のところ、これは泉先生から御修文いただいておりますけれども、154 mg/kg 体重/日を274 mg/kg 体重/日に直すという、1,500 ppmの27ページの7行目のところですか。

○ 泉専門委員

これは単純なミスかなと思ひたんですが、確かめてください。

○ 小澤座長

154 mg/kg 体重/日が274 mg/kg 体重/日ではないかと。これはどうですか。

○ 渡邊評価専門官

これは抄録を確認して、単純なミスでございます。

○ 小澤座長

では、これはこれでよろしいかと思ひます。

次の(3)はイヌの6か月間亜急性毒性試験でございます。これに関しては、吉田先生から御修文をいただいております。5 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝比重量の増加が認められているが、病理組織学的所見等の変化が観察されなかったことから、毒性影響とは考えられなかったという修文をいただいております。

これはこれでよろしいでしょうか。どうぞ。

○ 吉田専門委員

申し上げます。抄録のVIII-26ページを御覧ください。抄録が結構ひどいのですけれども、イヌの臓器重量のデータがあります。雄が左側に書いてありますが、雄の肝重量を見ていただきますと、これが重量が上がっておりますが、これについては何も記載してありません。

ただ、ほかのデータを見ますと、何も変化が出ない用量なので、これについては何らかは書いておかなくてはいけないかなと思ひて、特に変化もないので、ただ、これを見ると比重量ではなくて絶対重量も上がっているのでしょうか。でも、この用量では何も変化が出ておりませんし、1年は更に低い用量でやっておりますので、肝臓重量が1年のデータで上がっているのは、一番上の10 mg/kg 体重/日だけです。私はこの用量はいいのかなと思ひて、このように書かせていただきました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今、御説明いただきましたけれども、ほかの先生方、いかがですか。特に病理組織学的所見等の変化が観察されないということで、このような修文をいただくとお考えでございます。松本先生、いかがですか。よろしいですか。

○ 松本専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、その他。これは松本先生か修文をいただいているのか、御指摘をいただいておりますけれども、これに関しては申請者に確認をしてくださいということでしょうか。

○ 松本専門委員

その矢印とパーセントが全く逆のところがあって、矢印だけを見ると、事務局のまとめてくださったようなことになるんですけども、どちらが正しいかわからないのが10か所くらいあるので、それを確認していただいた方がいいかなと思うのと、ここで削除したのは、どちらにしてもそう大きな変動ではないので、こういう程度でどうでしょうかと思って修正しました。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。いずれにしても、これは確認していただいた方がいいですね。項目の表題まで違うことが書いてあるというのは、いろいろな意味で確認をお願いします。相当な項目の数になると思うのですけれども、恐縮ですが、事務局の方で議論に出てきたところはフォローしていただいて、まとめて確認をしていただきたいと思います。よろしくをお願いします。

○ 吉田専門委員

このイヌの試験なんですけど、実を申しますと、最高用量群のイヌが全例死亡しております。こういうことは普通あり得ない。今ですと動物愛護の問題からもあり得ないというような試験の結果です。それなのに5 mg/kg 体重/日では本当になかったのかどうか、不安なところもあるんですけども、この試験はそうでもないのですが、ほかの試験ですと用量設定根拠はIBTLの用量設定から本試験の用量設定をしているようなところがありますので、本当にこの抄録そのものを信用していいのかというのを思いながらでないと、見られないのではないかと思います。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。27ページの脚注に、100 mg/kg 体重/日で投与群を設定したが、重篤な臨床症状が観察されたということが書いてあって、これも転帰としては全動物死亡ということなので、困りましたね。しかし、全動物死亡は事実として書くしかないですね。

それと先ほど松本先生より御指摘があったように、数値と矢印の不整合ですか。小さい

表ですか確かにありますね。113になっているのに下向きになっているとか、これはもう確認をしてくださいとしか申し上げようがないと思います。

事務局から投与量を正していただいたということで、これはいいですね。

(4) はウサギを用いた 21 日間の経皮毒性試験ですが、これは製剤を用いて原体ではないということで、評価書には記載しなかったと。これは了解していただいております。

亜急性毒性試験に関してよろしいでしょうか。何か御追加等がございましたら。結局は申請者への確認が多くなってしまっていますけれども、1つ残りました。

○ 藤本専門委員

1 点削除をお願いしたいんですけれども、26 ページの 16 行目です。100 ppm 以上の投与群の雌で腎絶対重量の増加が認められたという表現があるんですけれども、これは現実に抄録の 35 ページを見ていただいたらわかるように、連続性がない変化で、こう書けないと思いますので、ここは削除していただければよろしいかと思います。

○ 小澤座長

16 行目ですね。「100ppm 以上投与群の雌で腎絶対重量の増加が認められた。」ここが 100ppm では見えないよということでしょうか。

○ 藤本専門委員

そうです。

○ 小澤座長

ここはどうしましょうか。全く削除ですか。それとも、ここは 200 と直すんでしょうか。

○ 松本専門委員

削除でいいのではないのでしょうか。

○ 小澤座長

200ppm がありますから、これは削除ですね。ありがとうございます。

ほかに先生方から何かございませんでしょうか。27 ページの (2) はよろしいでしょうか。6 行目の 1,500ppm 以上投与群の雌で肝比重量増加が認められた。ここはこれでいいんですか。

○ 渡邊評価専門官

1,500ppm と 2,000ppm の雌については、肝比重量の増加だけであって、最高用量群の雌では絶対も動いているので、2,500ppm については比重量も当然所見としてはとるべきのかなと思うんですけれども、その下の 1,500ppm、2,000ppm については比重量だけなので、これについてはどうするのかなということでございます。

○ 小澤座長

ここはどうしましょうか。吉田先生、すみません。

○ 吉田専門委員

非常にデータが不十分なので、マウスですと、いろいろな試験も一応調べたようにはなっておりますけれども、わからないものは、とりあえずこのままで置いておくというのは

いかがでしょうか。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。では、そのようにさせていただきます。

慢性毒性及び発がん性試験をよろしくお願いします。

○ 渡邊評価専門官

29 ページの「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」です。

(1) はイヌの 1 年間慢性毒性試験です。ビーグル犬を用いたカプセル経口投与による試験です。最高用量群 10 mg/kg 体重/日の雄におきましては、貧血を示す所見が認められております。また、10 mg/kg 体重/日の雌 1 例で死亡が認められたというようなことで、吉田先生から修文を一部いただいております。

11 行目になりますけれども、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で下痢等が認められておりましたので、無毒性量として雌雄とも 1 mg/kg 体重/日という値が出されております。

(2) におきましては、Long-Evans ラットを使った慢性毒性／発がん性併合試験、混餌による試験でございます。概要については表 10、腫瘍性病変、発生頻度を表したものにつきましては表 11 にそれぞれ示されております。一部、吉田先生から、腫瘍性病変の記述についての御指摘をいただいております。

無毒性量の方でございますが、14 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄でぶどう膜の障害等が認められたということで、無毒性量としては 14 mg/kg 体重/日未満ということになっております。

30 ページの方で表 10 につきましては、吉田先生から一部修文をいただいておりますのと、42 mg/kg 体重/日以上で認められている肝細胞細胞質すりガラス様変性については、用量相関がないという御意見をそれぞれいただいております。特徴的な所見としては、最高用量群で眼に障害が認められているということが挙げられるかと思えます。

31 ページ (3) では、発がん性併合試験の追加試験①として、試験が実施されております。さきの試験で無毒性量が設定できなかったために行なわれた試験であります。死亡率には検体投与の影響は認められておりませんでした。病理組織学的な検査におきましては、非腫瘍性病変としては 15 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、鼻の粘膜に過形成が認められたり、鼻腔に炎症が認められたりしております。

また、鼻腔の呼吸上皮腺腫及び胃の腺がんの発生頻度については表 12 に示されているとおりでございます。2.5 mg/kg 体重/日の雄の 1 例に胃の腺がんが認められております。無毒性量といたしましては、雌雄とも 0.5 mg/kg 体重/日という値が考えられております。胃の所見につきましては、31 ページの下の方でございます。松本先生から御意見をいただいております。

32 ページにまいりまして、同じく胃の腫瘍につきましては、吉田先生から御意見をいただいております。胃の腺がんについての発生頻度につきましては、事前に申請者の方にお問い合わせをいたしまして、やはり文章どおりで 2.5 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例のみ

の発生というような回答がございました。また、泉先生からも御意見をいただいております。

2行目にEPAの見解が書かれていますのですが、これに対しまして、吉田先生から御意見がございまして、EPAの記載の方が詳細な部分があるということで、EPAの記載については評価書に加えるべきではないかというような御意見を賜っております。

(4)慢性毒性／発がん性併合試験、追加試験②でございまして、この試験におきましては、さきの試験において認められた腫瘍とがん病変について、その回復期間及び潜伏期間を検討するために行なわれた試験でございまして、試験設定につきましては、33ページの表13に示されているとおりでございます。

結果の概要でございます。表13における試験群3群の雌雄で眼の病変が認められたことから、アラクロール投与による眼の変化は投与を停止しても回復しないということが、この試験から示唆されております。また、病理組織学的検査において、非腫瘍性病変として3群の雌の約半数、1群の雌の全例に眼の変性性の病変が認められております。雄では眼の病変については、罹患率は雌よりはるかに低いものでございました。

一方で、腫瘍性病変としては、1群の雌雄で鼻腔上皮の腺腫及び発がんが認められております。この発生頻度については、1群と3群とで大きな差はございまして、投与期間の違いによる影響は認められていないというような結論に至っております。

胃の腫瘍につきましても、長期投与によって発生したものと考えられております。更に甲状腺腺腫及び腺がんにつきましても、投与期間が長期化することによって発生が増加するというようなことが考えられております。この試験につきましても、吉田先生から抄録の不備等々の御指摘をいただいております。

37ページ(5)マウス18か月間発がん性試験、混餌による試験でございまして、最高用量群1,600ppm投与群の雌雄では肝臓の重量の増加や鼻甲介嗅上皮の好酸性化等が認められております。また、400ppm以上投与群の雄では、小葉中心性の肝細胞肥大が認められております。

以上のことから、無毒性量として、雄では100ppm、雌では400ppmと結論づけられております。なお、この試験では発がん性は認められておりません。

事務局から、無毒性量の取り方について、少し御質問させていただいてございまして、抄録の方では無毒性量を雌雄とも100ppmとしているんですけれども、先ほど御説明しましたとおり、雌の400ppm投与群におきましては、所見がないということで、無毒性量の書きぶりとしては、EPAと同じような書きぶりとしていただいております。この点につきまして、吉田先生からは、了解の回答をいただいております。また、泉先生からは、肺で認められた病理所見についての御意見を賜っております。

(6)マウスの18か月間発がん性試験、2本目の試験でございまして、死亡率につきましては、検体投与の影響は認められておりません。

35ページにまいりまして、この試験におきまして、78 mg/kg 体重/日以上投与群では、

腎臓の重量増加、雌では肝臓の重量増加が認められておりましたので、無毒性量は雌雄とも 26 mg/kg 体重/日、発がん性はございませんでした。吉田先生から、EPA の評価についてコメントできないという御意見を賜っております。

先ほど小澤座長の方からも説明がございましたけれども、お手元の追加資料の方も先生方に配付させていただいております。該当の試験の箇所が何点かございますので、その辺で不明な点等ございましたら、併せて御意見をいただければと思います。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。今の追加資料の件なんですけれども、慢性毒性試験は発がん性試験のところだけで 7~49 ページくらいまで、四十数ページにもものぼるんですね。多分この追加資料の半分くらいは慢性毒性試験で、事務局で見つけていただいた問題点で、これは資料を送っていただいたときに付けていただいたものでしたか。

○ 渡邊評価専門官

昨日の時点で先生方に送付させていただいております。多分全部見るというのは時間的にかなり無理だと思いますので、併せて気づいた点でもよろしいと思うので、もし何か不明な点等がございましたら。

○ 小澤座長

これを繰り返しながら、見ていただくということになりますでしょうか。大変な作業になると思いますけれども、順を追って進めさせていただきたいと思います。この追加資料もたたき台と同じ順番で出てきますでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

かなり順不同になっています。

○ 小澤座長

わかりました。私もよく見ながら、審議を進めさせていただきます。評価書たたき台に沿って進みますけれども、(1) イヌの 1 年間慢性毒性試験。これは吉田先生から 10 mg/kg 体重/日群の雌 1 例で死亡が認められたと。こういう修文をいただいております。

この試験に関しては、何か御追加はございませんか。

○ 吉田専門委員

情報といたしまして、この試験は先ほど申し上げましたが、用量設定におきまして、IB TL の研究所で行なった用量を基に設定したということが書かれていました。でも、その I BTL での予備試験の結果は記載してありません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、ほかの先生方から特によろしいでしょうか。

それでは、ラットの 2 年間に進ませていただいてよろしいでしょうか。ここは吉田先生から、脳腫瘍については老齢ラットにおいて比較的よく観察されるということなので、事務局に書いていただいた文案をかなり簡単にさせていただいております。これはいかがでし

ようか。どうぞ。

○ 吉田専門委員

申し上げます。この試験は抄録の頻度を御覧になっていただくのが一番いいんですけれども、Ⅷ-58で1981年バイオダイナミクス社によって行なわれた1回目のラットの発がん性試験の表です。私がこれを消しました1つの理由といたしましては、まず合計でということなのですが、脳の腫瘍はそれぞれ起源となる細胞腫瘍が違うので、まず脳というところで雄、雌と書かれております。

字の間違いがものすごいのですが、この2つ、「上衣細胞腫」、「上衣細胞腫」と同じことが繰り返して書かれておまして、確かにこの腫瘍はこの下の星状膠細胞細胞腫に比べて発生頻度は低いものです。しかし、この3つ目に行なった試験だと、最初は上衣細胞腫として診断したけれども、よく見たらば鼻腔の腫瘍が浸潤して上の方にあったというような記載も書かれているので、本当にこれは上衣細胞腫だったかどうかとも疑わしいというように私は思っております。上衣細胞腫は確かに出ないことはないですけれども、自然発生ではかなりまれなものだと思います。下の2つについては特に足す必要はないと思いましたが、この上だけを見ると増えているんですけれども、この診断名が2つとも同じなので、多分下は悪性と書きたかったのかもしれませんが、非常に抄録が不備なので、ある意味ではこういう不備な状態でディスカッションをしても、先に進まないかなと思っております。

○ 都築課長補佐

この58ページは、追加資料の方で所見名を書き直してきておまして、この追加資料の冊子の11ページです。

○ 吉田専門委員

診断名が**乏突起細胞腫**。乏突起細胞腫は神経の膠細胞腫の仲間ですから、これは老齡ラットで比較的認めることがありますけれども、こういう間違いをするというのは考えにくいです。

○ 小澤座長

現時点では、この追加でいただいた資料の11ページが基の抄録のⅧ-58ページに相当するということですね。

○ 吉田専門委員

上衣細胞腫の1つがオリゴデンドログライオーマだったということで、そうなりますと上衣細胞腫だけということで残りますけれども、本当にこれも上衣細胞腫なのか。これはたしか最初、脳には移行しなかったと思いますので、もし増えてとしたら、それは非常に考えにくいことだとは思いますが、削除してもいいのではないかと思います。

○ 小澤座長

削除してよろしいですか。そもそも抄録にこういう間違いがあって上がってくるというのは、つまり申請者側で何が起こっていたか。そこはどう考えられるんでしょうか。だれ

がどこで間違えたかということなんですけれども。

○ 都築課長補佐

うちの手元に来るまでの流れで言いますと、一番最初に申請者がつくって、それを独立行政法人の消費安全技術センター農薬検査部というところがチェックをして、その上で農林水産省を経て、我々の手元に来るという行政上の流れになっているんですけれども、本来、農薬検査部で指摘をして直して上がってくるべきところが、そこのチェック機能がうまく働かなかったと。

この剤は過去に安評で評価をしているんですけれども、昭和 60 年に一番最初につくられているんですが、恐らくその時点からこの間違いが生きていたんだと思います。

○ 小澤座長

昭和 60 年ですか。今、問題にされているこの抄録は、元は日本モンサントですね。英訳の、ターミノロジーの、訳し間違いということなんですか。

○ 鈴木調査会座長

それはその前の表を見ると、オリゴデンドログライオーマはちゃんと訳されているところがあるんです。そうすると、ここの表だけどうしてなのかわからないんですけども、恐らく翻訳のところで担当者が違ったとか、何かいろんなことがあれば、チェックもうまくいかなかったということがその社のところであるかもしれないけれども、今となってはわかりませんね。

○ 小澤座長

わかりました。とは言うものの、こういうことがあると本当なのかという不安はぬぐえなくなってしまうと思うんです。ですから、例えば今、吉田先生から解説をいただきましたけれども、乏突起**膠腫**ですか。これに関しては老齡ラットで起こり得るということであれば、どうでしょうか。126 mg/kg 体重/日で 1 例起こっていますね。

○ 吉田専門委員

これは自然発生です。ただ、上衣細胞腫に関しましては、もし今日でこの審議が終わらないのであれば、1 回問い合わせて、これは非常に珍しい腫瘍だとは思いますが、本当にエペンダイモーマだったのか、この発がん性の 3 つ目の抄録に書かれたように、この高い用量では鼻腔に腫瘍が発生いたしますので、それが浸潤したものではなかったのか。両方とも上皮性のものですので、ひょっとしたら見誤ることがあるのかなというように思っております。

○ 小澤座長

そういうことであれば、これは加齢による変化とは考えにくいものだよということであれば、一つひとつ、追加資料要求で聞いてしまうということでもよろしいかと思うんですけれども、それでも終わるかどうかわからないというような気もしますが、毒性の先生方、そういうスタンスでよろしいですか。

○ 廣瀬委員

病理所見で言えば、ほかにも結腸の悪性混合腫瘍が転移性なのか原発なのかもわからないし、膀胱でも乳頭腺がんと移行上皮乳頭がんと所見名が別々になっていて、また移行上皮乳頭腫と乳頭腺腫と別々にあったり、乳腺でも腺様繊維腫と線維腺腫というのが2つ分けて書かれていたり、組織の診断がおかしいですね。これはやはり一旦返して、もうちょっとわかるようにまとめてもらった方がいいのではないかと思います。所見が全然信用できないです。

○ 吉田専門委員

この剤につきましては、ブタクロールと同様に、胃や鼻腔、鼻腔に近い脳。あとは今、廣瀬先生がおっしゃったように膀胱とか、幾つかターゲットがあるので、それについてはきちんと記載していただきませんか、更に言ってしまいますと、筋肉腫などはまるで考えられないような診断名になっていて、甲状腺のところの診断もやはり直っていませんし、小胞性腺腫というのも変ですし、原文が変なのかどうかはともかくとして、もともと標的臓器がある程度わかっているのですから、もう少しそれにターゲットを絞ったような書かれ方もされたら、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す。ほかの先生方からは、今の御意見に集約されるというところでもよろしいでしょうか。確かに前回、構造的に似ている剤の評価をしておりますし、今の廣瀬先生並びに吉田先生の御意見を考えに入れますと、標的組織として重要なものがある程度わかっているということも踏まえて、今回の数時間を使って病理組織に関する所見を文字だけで追っていても、あまりきちんとした議論ができないのではないかと、これは確かに申請者にもう一度見てもらうという作業をしてもらった方がいいのではないのでしょうか。

ということになりますと、幾つか御疑問いただいている点などもありますので、所見について、必要に応じて疑問を呈することは必要だと思いますが、追加資料要求事項として、まとめて病理所見を整理し直すことでしょうか。この委員会での議論を集約したような形で、うまく事務局から伝えていただくということになるかと思えますけれども、いかがでしょうか。

見るべきところは、評価書たたき台に沿って見ていって、これは遺伝毒性試験とかメカニズム試験などもやられていて、そこは議論するに値するのではないかと、思いますので、そういうところでひととおり見るということにしたいかと思えます。

○ 鈴木調査会座長

私もよくわからないんですけども、この剤はEPAで審議もされていて、今のがんに関わる試験のところなどを見ると、一応、「Acceptable/guideline」と書いてあるんです。その評価をしている形跡があるので、恐らく英文の報告書の方は、それなりに専門的には評価できたのかなと思ったりするわけです。それからすると、恐らくここの日本語の抄録が非常に不正確な形になっているんだと思うんです。病理所見のところについては特にそ

うなんだけれども、その辺りをもう一度きちんと翻訳し直せという話をした方が早いのかなという気もするんです。

○ 廣瀬委員

事務局に1つ聞きたいんですけども、前のブタクロールのように、胃の腫瘍はピアレビューはされているんですか。

○ 都築課長補佐

こちらについては、はっきりいって、その確認をとっていません。

○ 廣瀬委員

壁細胞の状態がどうかということも何も書かれていないですね。

○ 都築課長補佐

後ろの方でまた胃のメカニズム試験を二段階発がんなどでやっているの、よければ、そちらの写真か何かを取り寄せましょうか。

○ 廣瀬委員

それも重要ですけども、壁細胞がなくなって、代償性に内分泌細胞が増加してくるとか、そういう所見があるのかどうかということも全然書かれていないですね。恐らくこの悪性の混合腫瘍と書かれているのは、前のブタクロールと同じ腫瘍だろうとは思いますが、違った診断名になっているので、同じ会社でしたら、この辺も併せて同じようにやってもらわないと困ると思うんです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ブタクロールときは未分化のがん肉腫というターミノロジーもあったと思いますけれども。

○ 都築課長補佐

では、ブタクロールの所見名とも併せて整合をとっていただくようにということですね。

○ 小澤座長

両剤とも米国モンサントですから、そういう作業をした方がいいのではないのでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

よけいなことですけども、鼻のがんのところで、鼻の薬物代謝に関わる部分は、この剤で初めて非常にきれいに関わる酵素の違いなどを種差としてとらえてきているので、ブタクロールと併せてきちんとその辺りを、現在の科学的評価に耐えるように抄録をつくり直せと言う必要があるのではないかと思います。

○ 小澤座長

それは全く賛成でございます。現在の科学的水準に合わせた評価をしたいと言うことで、それに必要な資料を整備してもらいたいという言い方はできると思いますので、よろしくお願ひしたいと思ひます。

○ 小林専門委員

こういう言葉のところで訳で違うということになると、非常に混乱を招くので、元の言

葉を書いておいてもらったらどうでしょうか。勿論、日本語も書かないと、私みたいに専門外の人は全然わからないですけれども、それとそここのところに小さな字でいいから、書いてもらったら間違いはないのではないかと思うんですけれども、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

これはあくまでも私の個人的な意見としては、実を言うとテーブルは英文の方が私はこちらがたいと思います。

○ 小澤座長

事務局としては完全に二度手間になってしまうんでしょうけれども。

○ 吉田専門委員

どちらかしかないと思います。

○ 小澤座長

どちらかでしょうね。

○ 小林専門委員

確かにこのテーブル以外の文章のところは日本語で書くと思うんです。ですから、しようがないから、テーブルのところも併記しておいてもらえば、誤認はなくなりますね。難しいでしょうか。

○ 小澤座長

昔だったら、もっと生データのセットを送っていただいたりして、委員は見ることはできましたね。そういうスタイルですか。

○ 都築課長補佐

この会社もできます。

○ 吉田専門委員

でも、私はまず書き直していただくのが先ではないかと思います。

○ 小澤座長

そうですね。まずは書き直していただきましょう。米国と日本のモンサント両方で協力していただいて、きちんとした抄録をつくっていただいて、それを委員に供覧していただくということにいたしましょう。よろしく願いいたします。

そうしますと、病理所見のことは一つひとつのターミノロジーなどは、もうとても追求できないかと思いますが、今のところで2年間慢性毒性／発がん性併合試験ラットの部分に関しては、相当いろいろな問題が出てきてしまっております。

改訂された追加資料もつくっていただきましたけれども、ここはどうしようもないということで、申請者に米国モンサント社の資料を基に翻訳の作業をやり直していただくということですね。

(3)に関しては、ラットの2年間慢毒／発がん性併合試験。これは松本先生から、やはり腺胃に関する詳細な情報が必要だということ。

吉田先生からも腺胃のことに関して、これは発生頻度の御確認ということで、これはし

ていただいて、雄ラット 1 例のみということなのですが、病理所見に関して、統計を追加ということもありますが、これも先ほどの議論の作業の中に含まれると思います。無毒性量の判断は、すべて整理されてからということになりますね。

EPA の記載ですけれども、これは 32 ページの 2～5 行目に書いていただいたものが相当するわけですね。これは抄録が整理され次第、御追加いただくということでいいかと思えます。

(4) はもう抄録に不備が目立っていて、改訂版が来ておりますが、これももう一回作業をしてくださいということでございます。

34 ページに事務局からの御質問と泉先生の御意見が書かれておりますが、これも同じようなことになるかと思えます。抄録を確認していただく。

(6) に関しては、18 か月発がん性試験マウス。これも EPA の記載が 35 ページの 10～13 行目にあるということですね。参照 9 というのは送っていただいた、かなり厚い資料ですか。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 小澤座長

わかりました。では、これを見せていただければよろしいということで、慢性毒性試験に関しては、ぼろぼろでどうしようもないということで、これはもう申請者に整理をし直していただく。

生殖発生毒性試験の御説明をいただけますか。

○ 都築課長補佐

少し休みませんか。

○ 小澤座長

では、5 分ほど休ませていただきまして、45 分からということでよろしく申し上げます。

(休 憩)

○ 小澤座長

それでは、生殖発生試験から再開させていただきたいと思えます。よろしく申し上げます。

○ 渡邊評価専門官

35 ページ「13. 生殖発生毒性試験」です。

(1) ラットの 3 世代繁殖試験です。SD ラットを用いた混餌による試験でございます。評価書の方には、親動物、児動物ともに検体投与の影響はないということで、無毒性量としては本試験の最高用量である 30 mg/kg 体重/日を無毒性量として設定しております。繁殖能に対しての影響は認められていないというような書きぶりで提案させていただいております。

この試験につきまして、26 行目に書かれておりますが、代田先生から何点か御指摘をい

ただいております。その中で上から4行目で、慢性腎炎についてでございます。本所見について、抄録には全くこの所見については記載がないということだったんですけれども、これは申請者の方に問い合わせをいたしまして、申請者の回答といたしましては、30 mg/kg 体重/日で認められた慢性腎炎という所見については、所見としてとることについては何ら問題ないという回答をいただいております。腎臓の重量等についての回答は、まだいただいております。

36 ページにまいりまして、発生毒性試験でございます。(2) のラットの試験でございます。母動物、児動物ともに最高用量群で所見が認められております。無毒性量といたしましては、母動物及び胎児で 150 mg/kg 体重/日、催奇形性はないというような結論になっております。

(3) でございます。ウサギの発生毒性試験です。母動物につきましては、最高用量群 150 mg/kg 体重/日で体重増加抑制等が認められております。一方、胎児では検体投与の影響はございませんでした。したがって、無毒性量としまして、母動物では 100 mg/kg 体重/日、胎児では 150 mg/kg 体重/日、催奇形性は認められないというような結論に至っております。

ここまでは、以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。以上の説明をいただいておりますが、代田先生から幾つか御指摘をいただいております。いかがでしょうか。

○ 代田専門委員

御説明させていただきます。発生毒性試験でラットとウサギの方に関しましては、ここに書いてあるとおりで、親動物に対する影響量を把握して、その上で催奇形性がないということが確認されております。3 世代繁殖試験の方なんですけれども、こちらはそこのところにも書いておりますが、抄録に書かれていることの表の部分ですね。ページにいたしますと抄録の VIII-100 のところに表 2 というのがございまして、そこに結果をまとめて書いてくださっているんですけれども、その結果と隣にありますその結果をまとめて文章にしたものと一致している点もあるんですが、一致していない点があります。

例えば VIII-99 にございます臓器重量のところ、F_{3b} 離乳時雄の平均臓器重量は差が認められなかったと書いてあるんですが、F_{3b} の離乳時のところは臓器重量。VIII-100 ページのところでございます下から 2 行目のところなんですけれども、そこは斜線が引いてありまして、実施せずというような書き方になっております。

影響がなかったのか実施しなかったのか。そのほかにも文章と結果の概要のところを確認一致しない箇所が多々ございまして、ここは先ほどの慢性毒性試験と同じように、もう一度内容をよく確認をしていただいて、表として成立するようなものをつくっていただきたい。例えば世代というところにも、親が P なのに児が F₂ となっていたり、よく理解してつくっていただくようお願いしたいと思います。

ここにも書いてございますように、この結果から判断して、申請者がおっしゃるように 30 mg/kg 体重/日でも影響がなかったのか。あるいは EPA が評価しているように 30 mg/kg 体重/日は影響があったのかということについては、やはりこの結果をまとめていただかないと、私の方もなかなか判断が付きかねるというところでございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。これは表とその概要に関する記述の不一致が見られるので、確認し直してくださいという追加資料要求の一言で済みますね。

○ 代田専門委員

もう一つ、今、慢性腎炎のところを入れてもよいというような申請者のお話ですが、やはり数値をちゃんと示していただいて、各世代でどの用量でどのくらいかというのをきちんと出していただくようお願いいたします。

○ 小澤座長

以上の代田先生の御意見を含めて、伝達の方をよろしく申し上げます。

それでは、これ以上はどうしようもないと思うので、遺伝毒性試験に進ませていただいでよろしいでしょうか。では、よろしく申し上げます。

○ 渡邊評価専門官

36 ページ「14. 遺伝毒性試験」でございます。アラクロールについて、37 ページの方にございます表 15 のような試験に基づいて、各種遺伝毒性試験が実施されております。結論から申し上げますと、アラクロールについては生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと考えられたというような結論に至っております。

アラクロールの遺伝毒性試験全般につきましては、根岸先生と若栗先生から御意見を賜っております。また、本文と表 15 を含めまして、修正をいただいております。

同様に 38 ページの方でございますが、EPA の資料に掲載のございました *in vivo* のコメントアッセイについて、若栗先生と根岸先生から御意見を賜っております。

9 行目になりますけれども、各種代謝物を使いまして、39 ページの表 16 にございます遺伝毒性試験が実施されております。一部の代謝物について陽性というような結果が得られておりましたが、ほとんどの代謝物につきましては陰性というような結果が得られております。この代謝分解物についての遺伝毒性試験に関しましても、根岸先生と若栗先生の方から詳細に修文等をいただいております。また根岸先生の方からは御意見を賜っております。

遺伝毒性につきましては、以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。今、御説明いただきましたけれども、両先生から御意見をいただきたいと思っております。評価書たたき台の順番から、まず、37 ページの 3 行目と 5 行目に若栗先生からいただいた修文が出ておりますが、ここはよろしいでしょうか。

○ 若栗専門委員

今、御説明いただきましたように、ほとんど原体の方は陰性なのですが、UDS 試験の方で高濃度で陽性反応らしきものが出ているということで、あと後ろの方でそれに関しましては、その他の試験のところですね。これが肝毒性及び細胞増殖に対する影響試験というところから、肝臓毒性に関連する可能性が示唆されて、これによって高濃度のところだけで出ているように見えているのだという内容がございましたので、それを追記しております。

この試験全体の原体の内容につきましては、上がっている内容からすれば、これは陰性と考えてよかろうということなのですが、この剤につきましては、鼻と胃についての腫瘍が出ているということがございます。こちらの抄録の方には入っていなかったんですけども、EPA の方の資料に鼻の *in vivo* のコメントアッセイの内容が載っておりました。できれば、こういうクリティカルなものについては、資料として提出していただいた方がよろしいかと考えております。

38 ページにも書いておきましたし、ほかの先生方からの御意見でも既に何度もお話に上がっていることなんですけれども、表中の数値の明らかな間違いだろうというところ。あとは文中の語彙が間違っているというところが目立ちますので、もう一度精査していただくとありがたいかと考えます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。こちらやはり抄録の整理という問題をいただきました。これも伝達の方をよろしく願いいたします。

根岸先生、御追加をよろしく願います。

○ 根岸専門委員

1 つは 37 ページの 3 行目なのですが、RDS の試験は遺伝毒性にしないということに前回のときになったと思いますので、私はそこは消したつもりでした。RDS 試験というのは「UDS 試験・複製合成 RDS」です。その RDS は消していただいた方がいいかと思えます。

括弧付けで書いていただいたんですが、今、若栗先生がおっしゃったように、このデータから見れば、遺伝毒性は無いと判断できると思うんですが、気になりましたのは、このデータに出されていなくて、VIII-121 ページのところに *in vitro* の染色体異常ということで、幾つか表がまとめてあります。

その表の内容がここには追記されていないのと、121 ページの一番下、これは後の試験のところでも問題になるかと思うんですが、今、若栗先生がおっしゃったコメントアッセイのこともそうなんですけれども、*in vivo* 組織における DNA 結合性試験がここでははっきりと陰性を示したと書いてあるんですが、EPA の英語の方では、はっきりそういうふうには言わず、証拠としては結合したという方の証拠があるという書き方がしてあるというように私は読みました。したがって、どうしてはっきり陰性だと言い切れるのかという根拠がよくわからないので、DNA 結合試験を根拠に遺伝毒性はないということをはっきり言うとする、賛成しかねるということで、ここで議論をしていただければと書きました。

追加としては、それくらいです。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。大変重要な問題で、実はこの件は評価書たたき台で後の方にもまとめていただいていたしまして、53 ページですか。eメールで昨日までに何度か意見交換をしておりますが、そこから事務局で転記していただいております。53 ページにも今の問題が書かれておりますので、そのときにまた議論させていただきたいと思っております。

RDS の問題は消していただいたということですが、DNA 結合の点についてはメカニズム試験のところでも再度議論をさせていただくと。抄録はやはり整備をしていただきたいということでもよろしいかと思えます。そのほかにも記載ミスなどが幾つもあるのですが、それも含めて、きちんとやっていただきたいということでございます。

○ 根岸専門委員

表が複雑になるんですけれども、メカニズム的に必要かなと思ったので、表 15 の中の復帰突然変異試験に入れ込んだんですが、普通にラットの S9 でなくて、日本語がよくわからないので、英語のまま nasal turbinate と書いたんですけれども、その S9 を使ったというのが EPA の表の中にありました。それで陰性という結果というものは入れていただいた方がいいかなと思いましたので、追加しました。

先ほどの VIII-121 以降の表のものをすべて入れるかどうかということなんですけれども、今、若栗先生がおっしゃったような、必要なものは検討していただいて、入れ込んだ方がいいのではないかと思います。特に *in vitro* の染色体異常試験なんですけれども、これは後のディスカッションでグルタチオン濃度との関係で、遺伝毒性は否定してあったんですが、*in vitro* の染色体異常試験としては、ヒトのリンパ球を使ったものが陽性になっているということは入れた方がいいのではないかと考えたんですけれども、若栗先生はいかがでしょう。

○ 若栗専門委員

in vitro の染色体異常試験につきましては、23 ページを見ていただくと、そこに染色体異常試験を提出しなかった理由のところの今までやった試験のまとめみたいところで、染色体異常試験は 7 つ行なわれていて、すべてポジという結果が出ています。これはもう *in vitro* では染色体異常が出てくる剤と考えていいと思いますので、データとしては染色体異常は *in vitro* のはポジということだと思います。

それが実際に生体の中でどうなのかという話になったときに、ここの表にいろいろとまとめてございますが、いわゆる GLP でやられているこちらの評価書の方に載っている試験を見ますと、小核試験で 2 つとも陰性。その後の *in vivo* の染色体異常試験でも陰性の結果になっておりますので、生体で起こるようなものではないのだろうかと、私は結論として考えております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。in vitro の染色体異常試験はマップ時には出るのですが、in vivo では特段問題にしなくてもいいのではないかとということによろしいですか。

○ 若栗専門委員

ただ、そのときに in vitro の方の試験のデータを提出しておりませんので、in vitro でポジだったという記載がどこにも入っていないという評価書になります。なので、普通そういうときにどういう記載をするかによるんですけども、ひょっとしたら提出除外されているけれども、こういうデータはがあると記載しておいた方がよいのか。そこら辺のところは今までの例から、記載するかしないかというのは考えていただけるとありがたいかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。確かに 8 の 123 は本当に概要のようにまとまっているだけで、データとして載っていないわけですが。

○ 若栗専門委員

すみません。125 以降に今の 7 つの in vitro 染色体異常試験のデータの概要は書いてございます。

○ 小澤座長

この程度の書き方でよろしいものなのでしょうかということなんですが、普段、評価書たたき台にまとめられる、例えば復帰変異コロニー数/プレートとあって、濃度を幾つかの段階で S9mix± で、幾つかの菌株でコロニー数が幾らになったのかという表が出ますね。それと比べるとかなりスケッチっぽい。

○ 根岸専門委員

でも、染色体異常試験ですから、例えば 125 ページの表 2-1 などは、用量、試験系、結果がちゃんと出ていますので、それであとはディスカッションとして、本当にグルタチオンレベルが低いから出ているんだということがはっきり言えるのであれば、先ほどの生体内ではあまり特段問題にならないということにもつながると思いますので、やはり in vitro では出るということを、表にするかどうかは別にして、入れてあった方がいいと感じます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。この件を評価書たたき台にまとめるということは、別に全く問題はないと思うので、生体にとって特段の影響はないということの論拠に、in vitro の試験系ではグルタチオン含量が低いからであるという考察をすることは別に構わないと思うので、申請者がそう言ってきてあるとすれば、そういう考察をもって、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと結論づけるということでも構わないのではないかと思います。そういうことも念頭に置いて、次に新しい抄録が来て、評価書たたき台をまとめていただくときに入れ込んでいただければと思いますので、よろしく願いいたします。

これはグルタチオンがこの試験系において低いということなのですからけれども、それをサポートする実験というのは何かできるのでしょうか。

○ 根岸専門委員

実際に細胞で低いかどうかというのを私は知らないんですけれども、こういうことを言うからには、そのデータはあるのではないかと思うんですが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。そういうことをメーカーに言ったらいいのではないのでしょうか。グルタチオン含量が低いということを議論にするのであれば、その根拠を併せて示してくださいということを送達していただければよろしいかと思えます。高いのであれば、グルタチオンの合成阻害剤なども入れて、マイナスだったものがプラスになってしまうとか、そういう方法もあるのではないかと思えますけれども、低いことになる外からグルタチオンを入れても、なかなかうまくいかないんですね。どうなんですか。

○ 松本専門委員

135 ページに急性の今のグルタチオンを測ったデータが載っているんですが、今の話とかみ合いませんか。

○ 小澤座長

135 ページのところは、肝臓のグルタチオン含量ですね。多分先ほどの *in vitro* の染色体異常試験というのが、ラット、マウス S9、ヒトリンパ球ですか。ヒトリンパ球を使っていますね。

○ 根岸専門委員

あとは CHO、培養細胞ですね。

○ 小澤座長

培養細胞ですので、ちょっと話は違うかもしれません。ありがとうございます。

ということを入れていただくということで、ほかに遺伝毒性について御追加がなければ、その他の試験の御説明をいただきたいと思いますが、若栗先生、どうぞ。

○ 若栗専門委員

代謝物の方の話をまだしていなかったかと思うんですけれども、代謝物の方でも陽性反応が幾つか出ております。すべて Ames 試験の方で出ておまして、それについて修文したんですけれども、先ほど来議論された中で、発がん性併合試験のところでも膀胱に陽性ではありますけれども、病変が認められていたようなので、ここの修文はもう一度考えさせていただきたいと思えます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。この代謝物の試験も含めて、あとは先ほど根岸先生から、nasal turbinate の表現ですね。これを入れ込んだ方が私もいいと思えますので、そういう方向で進めていただければと思います。よろしいでしょうか。

その他の試験の御説明をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

40 ページ「15. その他の試験」です。

(1) では、全身オートラジオグラフィーによる検討がなされています。検討の目的ですが、アラクロールの組織中の局在及び蓄積性について種差を検討する目的で試験が実施されております。

まず①でございます。ラット、マウス、サルを用いた試験でございます。Long-Evans ラット、ICR マウス、リスザルを使ってフェニル標識体を 7、70 または 700 mg/kg 体重/日で単回投与、もしくは 7 または 70 mg/kg 体重/日で単回経皮投与をして試験が実施されております。

放射能の分布なんですけれども、経口投与群におきましては、投与 24 時間後においては、どの動物においても血液中に放射能が存在しておりました。また、ラット及びマウスでは腸及び鼻甲介に放射能の蓄積が認められております。これらの鼻甲介などにおける蓄積については、特にラットで顕著なものでございました。

投与 120 時間後になりますと、血液中の放射能はラット、マウスでは存在はしていたんですけれども、サルでは検出はされなくなりました。経皮投与群におきましては、経口投与群のラットの放射能分布と違いはございませんでした。

41 ページにまいりまして、今度はラットとハムスターを使った試験です。ラットについては 3 つの系統のラットを使って試験が実施されております。フェニル標識を 7、70 mg/kg 体重/日で単回経口投与して試験が実施されております。排泄率につきましては表 17 にございますとおり、系統間で若干の差が認められております。Fisher ラットでは尿中排泄が有意でありました。更にハムスターにおきましても尿中排泄が有意なものでございました。

分布の方でございます。投与 24 時間後での分布を見ますと、ラットでは鼻部に局在しておりました。特に Long-Evans ラットでは著しい局在を示しておりました。投与 120 時間後になりますと、全系統のラットで鼻部への局在が顕著になっております。しかしながら、ハムスターにおきましては、鼻部への局在は認められておりません。

③では、代謝物[24]を使って全身オートラジオグラフィーが実施されております。Long-Evans ラットを使った試験です。投与 24 時間後、投与 120 時間後において、代謝物[24]で放射能の分布はやはり先ほどと同じような鼻甲介に分布するということが書かれております。

④におきましては、ラット、マウスを使って代謝物[19]、ジエチルアニリンを使った全身オートラジオグラフィーが実施されております。SD ラットと ICR マウスを使った試験でございますが、放射能の分布の方でございます。投与 24 時間後では、ラットでは鼻部への局在化が非常に顕著であると。しかしながら、マウスでは鼻部での局在化は認められなかったのですが、逆に肝臓への局在化が顕著であったというような結果が書かれております。

(2) in vitro の代謝試験でございます。この試験ではアラクロールの代謝経路を詳細に検討いたしまして、代謝について種差があるのかどうかを見るために、in vitro によって試験が実施されております。

①の試験はラットでございます。肝臓と腎臓のホモジネートを使った試験でございます。結果の概要について、表 18 にまとめておりますが、アラクロールもしくは 6 種類のアラクロールの代謝物を使った試験でございます。各反応系で各基質から種々の代謝物が生成していることがわかるかと思えます。

②の試験でございます。こちらはラットを使って反復もしくは単回経口投与による影響を見ている試験でございます。

43 ページにまいりまして、アラクロールを単回投与した系におきましては、サイトゾルにおいてはアラクロールの代謝反応速度は増加したというような結果となっておりますが、ミクロソームにおきましては影響がない。ただし、反復投与になりますとサイトゾルとミクロソームの画分において、それぞれ代謝反応速度が増加するというような結果となっております。

③におきましては、ラット、マウス、サルを使った試験になっております。こちらの試験では、サイトゾルとミクロソームによる代謝速度に見られる種差と性差を観察している試験です。サイトゾルにおける反応速度でございますが、雌雄マウスで最大でございます。続いて雄のラット、雌のラット、雌雄のサルという順番になっております。

一方で、ミクロソームにおける反応速度でございますが、雌のマウスが最大でございます。続いて雄のラット、雄のマウス、雌雄のサルと雌のラットという順番で速度が異なっているということがわかるかと思えます。

また、ラットとサルについては、腎臓の S9 においては代謝速度に種差はないという結論になっているんですが、これはアセチル CoA 存在下で試験を実施いたしますと、ラットとサルとの間で N アセチルトランスフェラーゼの活性に差が認められるとの結果が出ておまして、ラットでは肝臓、腎臓ともに高い活性を示していたんですが、サルでは腎臓でわずかに活性が上昇したのみでございました。

④では、ラットを使って試験が実施されております。腫瘍発生部位に関連する組織のホモジネートを使用した試験でございます。結果の方でございますが、肝臓、鼻甲介の S9、ミクロソーム画分において、アラクロールの代謝活性が大きいというような結果となっております。

代謝物 [19]、ジエチルアニリンからジエチルアニリンのアミノ基にパラ位に水酸基がくっ付いた代謝物 [68] が生成する速度は、鼻甲介で早いというような結果となっております。この代謝物 [68] というのは、活性中間体である [76] の前駆物質でございます。

鼻部での代謝については、グルタチオン抱合よりも、むしろ酸化経路の方が有利に働いておまして、これによって活性中間体であるキノンイミン、代謝物 [76] を生成して、腫瘍発生に寄与する可能性が大きいというような考察がなされております。

⑤でございます。ラット、マウスの肝臓と鼻のミクロソームとサイトゾル画分を使って試験が実施されております。鼻甲介の組織におきましては、[8]の生成や[13]、[24]から[19]の生成、更に[19]から先ほどいった[68]の生成についてのラットでの反応速度が、マウスに比べると極めて高いということが結果として書かれております。

以上の結果におきましては、ラットでは[76]、キノンイミンの前駆体である[68]がマウスより多く生成して、更に肝臓では[20]に代謝され、排泄されやすいが、鼻部では滞留する可能性が示唆されたというような結論に至っております。

⑥では、ラット、マウス、サルを使って試験が実施されております。45 ページにまいりまして、この試験では肝組織切片を使った試験なんですけれども、この切片を使った実験での代謝物の違いというのは、アラクロールと代謝物の分布と特性といったものが投与量、処理用量と動物種によっても異なるということがこの試験の結論と言えるかと思えます。

⑦では、ラットとサルを使った試験が実施されております。結果でございますが、アラクロールからキノンイミン、代謝物[76]が生成される速度については、マウスやサルよりもラットにおいて特異的に高いことがこの試験から示唆されております。また、サルにおいてはこの[76]の生成量が少ないということから、ラットで観察された鼻部の腫瘍性発生機序については、霊長類には当てはまらないであろうというような考察がなされております。

46 ページの⑧では、ラットとヒトの試験が実施されております。ラットの鼻甲介はアラクロールをキノンイミン、代謝物[76]に変換する特異的な代謝能を持っているんですけれども、ヒトにおいてはキノンイミン代謝能は無視し得ることがこの試験から示唆されております。

⑨では、代謝物 33 を使って試験が実施されております。結果でございますが、この代謝物 33 の代謝については、ラットの鼻部組織のみに認められたものでございました。

47 ページの(3)です。ここでは血液との相互作用を見る試験が実施されております。

まず①でございます。ラットを使って各血液画分におけるアラクロールの分布を見る試験が実施されておまして、単回経口、経皮、反復経口によって試験が実施されております。いずれの投与群におきましても、血球中の放射能濃度は減少していないというようなことが書かれております。

次に②でございます。ラット、マウス、サル、ヒトにおける各血液画分におけるアラクロールの分布を見る試験が実施されております。結果の概要は表 21 に示されているとおりでございまして、ラットのヘモグロビンではほかの動物種と比べて特異的にアラクロールの結合量が多いということが示唆されております。

○ 小澤座長

ここで止めましょうか。どうもありがとうございました。今まで御説明いただいたところは、一番最初が全身オートラジオグラフィによる組織分布の検討ということでございまして、その動物種差に関して試験が行なわれております。それと代謝物を 2 種類ほど

使った全身オートラジオグラフィも行なわれている。結果としては種差があるということと、ラット、マウスでは腸や鼻甲介に放射能の蓄積が認められている。これは原体フェニル標識体の結果であるわけです。ジエチルアニリンという代謝物[19]を用いても、そういう結果が見られる。

お手元の抄録のIX-124ページを開いていただくとよろしいかと思うのですがけれども、今まで一連の御説明をいただいた代謝、特に鼻部組織との結合ですか。あるいは血液画分との結合ということに関して、代謝活性化反応について、IX-124にまとめられております。

今、御説明した代謝物[19]というのがIX-124のちょうど真ん中に書かれておまして、これがジエチルアニリン体ということでありまして。これがアミノ基に対してパラ位に水酸化を受けると、前回のブタクロールするときと同様な活性体、タンパク質のシステイン残基との結合性が高い代謝物ができてくる。[76]でございますが、こういう一連の流れになっております。

この[19]から[76]に行く流れの中に、例えば[19]から[68]に進む反応が、アニリンハイドロキシレースと書かれておりますが、こういう反応の活性の種差というもので説明できるんだということでございます。

そういう見方でこの一連の今、説明していただいた部分を見ていただければ、*in vitro*の代謝試験の結果がリーズナブルに書かれているのではないかと考えられるわけでございます。

今のは代謝活性化だけに着目して、ストレートに申し上げたわけですが、幾つものマップを見ていただいてもわかりますように、解毒的な代謝物。例えば[46]のグルクロン抱合を受ける代謝物、あるいは[20]のように硫酸抱合を受けてしまって、これらは恐らく尿中。肝臓でできるんだとすれば胆汁中排泄かもしれませんけれども、いずれにしても排泄に向かっていく代謝物であると。

タンパク質の結合が起こってしまうというのは、一番下の[76]、[77]及び結合付加体の図も書いてありますけれども、[76]から付加体に行く流れが種々の臓器毒性に関連する代謝経路ではないかということでございます。

今の説明でほとんど重要なところはエッセンスを御説明申し上げたかなと思いますけれども、いろいろな解毒的な代謝として、グルタチオンなども出てきますけれども、それが今のマップで言うと、[1]から左の方に[2]、グルタチオン抱合体ができてきて、これは解毒的に代謝されていく経路の1つ。[38]からアリルアミレースというアミラーゼで戻ってしまうという経路も一部ありますけれども、これは解毒的な反応の1つであると考えていいのではないかと思います。

ですから、先ほど来、少し出てきましたように、染色体異常試験で試験系の細胞のグルタチオンの含量が少ないものに関しては、この[1]から下の方に流れてしまって、タンパク質に対する損傷が起こる反応が系の中で起きているのではないかと考えられるということでございます。よろしいでしょうか。

肝心なことは、[1]から[76]に行く流れという活性をラット、サル、マウス、更にヒトでも見ているわけですが、この活性がヒトでは少なく、ラットに特異的な高いのだということで、ヒトではリスクが低いであろうと。これは鼻部の腫瘍に関するリスクは低いであろうという結論になるわけでありませう。

何か先生方から御議論がありましたら、よろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

代謝に関わるところはそれでいいと思うんですが、血液との結合の話はこれからやるんですか。血球との結合のところ。

○ 小澤座長

そこも説明していただいたんですね。

○ 渡邊評価専門官

そこは説明しました。

○ 小澤座長

ごめんなさい。これは実は私も悩んでいるところがあります。これは評価書たたき台の47ページの①ですか。これはラットでの分布を見ている。フェニル標識体を投与しているんですね。それで血球に残るといふことなのですが、これはこの抄録のIX-124ページの[1]が原体なわけですから、ここから[13]、[19]、[68]、[76]と流れて、血球中のタンパク質との結合性が高く離れてこないというふうに読めばいいのかなと思っただけなんですけれども、量的に本当にそれで説明できるのかどうか疑問に思っているわけです。

先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今のは大筋の話なんですけれども、私は実験がよくわからなくて、放射能標識は確かにフェニル体は均一に標識される形なんですけれども、安定同位体、¹³Cでラベルしたアセトアミド基のところをラベルしたものと混ぜて実験をやっているんです。ただ、追跡しているのはRIの方だけになります。

実際にここのはいろいろと化学反応をして、ヘモグロビンのグロビンのところとくっついたものを確認した上でなんですけれども、それを科学的に切り取ってみますと、どうやら硫黄を介して結合しているらしいところまではいくんですけれども、それはそれでどのくらい確かなのかわからないんですが、私が一番よくわからないのは、¹³Cを使って何でこれをやらなければいけなかったのかというところがよくわからないんです。その辺りのところでもしわかる方がいればあれですし、わからなければ聞いた方がいいのかなと思ったりもしているんです。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。確かにおっしゃるとおりで、もっと早い段階でそこを申し上げておいた方がよかったのですが、これは動物体内運命試験をやったときにも既に¹³C、安定同位の話は出てきているんですね。

○ 鈴木調査会座長

植物代謝の方でも確かに安定同位体を混ぜてだいで代謝をやっている、その場合はマススペクトルで見ているので、その質量の違いで分けられるし、ここのアセトアミドのところは切れてというのと、そうでないのというのを分けて追跡できるような形にはなると思うんですけども、この実験だけやるんだったら、別にこの¹³Cラベルの話でなくてもいいと思っていたんです。

今、隣で都築補佐から、これはそういう混合物みたいのがあったから、それをたまたま使ったに過ぎないのではないかという解説があったんですけども、よくわかりません。

○ 都築課長補佐

ほうれんそうの植物代謝などは、¹⁴Cでフェニル環をユニバーサルラベルしたものを使っている、そういう試験もあるので、何でこのヘモグロビンとの結合だけ混合でやったのに、¹³Cについては一切トレースしていないのかというのが確かにわからなくて、謎です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ここはもし何か米国モンサントの資料などがあるのであれば、聞いた方がいいように思うんですね。確かにこれは剤の特徴として、血球への分布が特徴の1つなんですね。それが本当に私が先ほど申し上げたような[1]から[76]の経路で説明できるのかどうかというのは、私も甚だ自信がないんです。むしろ聞きたいところなので、本当に[19]が生成する量で、この血球の高い分布が説明できるのかということも聞いてみたいと思うんです。

○ 鈴木調査会座長

小澤先生が先ほど指摘された124ページの代謝マップで、[68]を経て[76]のキノンの形になって、その後、更に水酸化をもう一回受けて、タンパクと結合するところにSを介するという話になっていますね。多分この話と血球のところは実は絡んでいるんだと思うんです。そのところはどのくらい証拠があるのかということに尽きるのではないかとは思ってはいたんです。

○ 小澤座長

おっしゃるとおりだと思います。例えば全く想像ですけども、¹³Cを使ったので、もしかしたらタンパクのアダクトか何かを切り出して、構造決定もやる気になればできるのかな。難しいと思うんですけども、構造決定をやって、この124ページの一番下の右に書かれているような水酸基に対して、タンパクのスルフヒドリル基の結合が起こっている。いわゆる付加体ができているということは、つかまえようと思えば、つかまえられないことはないかもしれないですね。実際に米国モンサントはそういうデータを持っているかもしれないので、聞いてみたらいいのではないかと思います。それと量的に説明できるのかということも含めていかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

これはプレチラクロールを先生方に御審議いただいたときにも、全く同じようにヘモグ

ロビンに結合しているというデータを御覧いただいている、そのときにくっ付いているアミノ酸の種類まで、129番目のシステインでしたか。それは種差もちゃんとあるんだよということ。確かに実験については ^{13}C のことが全く載っていないので、その点は聞かせていただきます。

○ 小澤座長

よろしくをお願いします。

○ 若栗専門委員

1つ、今の血液のところとあまり関係なんですけれども、前回審議した剤のときには、この[19]の経路ではなくて、別の経路で行く方が主だったという話に、たしか最終的になったと思うんですけれども、この剤につきましては、この[19]を介する経路の方でずっと走るということなんでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。どうぞ。

○ 都築課長補佐

前回、追加資料を申請者の方から出していただいて、それはアセトクロールとアラクロールとブタクロールのすべてについて、代謝経路は従来言っていたようなジエチルアニリンではなくて、少し違うものができるんですということでしたので、キノニンミンができることは確かなんです。ただ、キノニンミンはジエチルアニリンのキノニンミンではなくて、側鎖が付いた形のものが主であるということを言っています。

○ 小澤座長

そうでした。ありがとうございます。ですから、同じモンサント社なんですけれども、これは変えてしまった方がいいのかもしれない。私はブタクロールの抄録を今きちんと見比べることができないので、はっきりしたことを申し上げられないんですけれども、どうだったでしょうか。

○ 都築課長補佐

今ブタクロールのもを持ってきます。

○ 小澤座長

この124の中間体のうちの何かからパラ位に行っているのではないか。

○ 都築課長補佐

たしか[13]のまま、キノニンミンになってしまうとか、そういうことだったような気がします。

○ 小澤座長

スルホキンドですね。だから、ちょっと違うのか。[13]はクロールですから、グルタチオン抱合体ができて、メチルスルフィドになるのか。ですから[2]から進むんですね。

○ 根岸専門委員

^{13}C が付いたものが出るのではないのでしょうか。ジエチルアニリンだと ^{13}C がなくなって

いるんですね。それは調べてもらえば、そちらで付いたかどうかはわかるのではないのでしょうか。

○ 小澤座長

確かにそうですね。もしかするとモンサントはそういうことを考えた上でやっているのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

それで今回の種差のところとか、ヘモグロビンとの結合のところとかいうのが、何か説明が本当にこれでいいのかという話になりませんか。アニリンヒドロキシレースの種差だという話には行きそうもないような気がするんです。

○ 小澤座長

その点ですけれども、これはある程度の実験は必要ですが、CYPの何の分子種によるのかということで、芳香属1級アミンないし2級アミンに対して、パラ位にヒドロキシレーションが起こるという活性を同じP450が持っているのであれば、話は済むかもしれませんが、この一連の試験で見てくれていることというのは、標識体を用いて活性を見ているわけですから、どうなんでしょうね。

例えば[19]を基質にしてやったということでは必ずしもないので、どうなんでしょうか。46ページの⑧を今、読み直しておりますけれども、[19]の生成及び[19]の水酸化による[68]の生成に関して比較をしたと書いてあります。ですから、この辺はもしかしたら若干の見直しをしてもらった方がいいのかもしれませんが。

46ページのどういう実験かということに関しては、サイトゾル及びミクロソーム画分をフェニル標識体の原体と代謝物[13]、[19]、[31]の存在下でやっていると書いてあります。ですから、[31]というのが入っていますね。[31]が今、若栗先生から見せていただいたものと全くずばりそのものではないんですけれども、その前ですね。メチルスルフィドだから、ここから行く可能性はあるわけです。ですから、今の議論も含めて、代謝物、代謝経路を再評価するとともに、パラ位の水酸化に関与するシトクロムP450の分子種についても含めて考察をしてくださいという議論になると思います。

最初の病理所見のところから出てきた議論でありますけれども、胃などの組織の所見病変について、ブタクロールとアラクロールとコンパラティブに比較をしてくださいというような議論もありましたので、それとともに両剤の代謝あるいは代謝活性化も含めて議論をしてくださいという追加資料要求になるのではないのでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

追加資料の話が出てくるので、今のでほとんど尽きているんですけれども、実はラットのところで肝臓の鼻のところの代謝の違いをやっているのが、評価書(案)の43ページの④の実験だと思うんです。非常にきれいに代謝物[19]から[68]への変化が肝臓よりも鼻の方で高いよというのが出てきているんですけれども、この辺のところも先ほど出ていたブタクロールの追加資料の代謝経路と併せて、もう一度整合性をとるよということとは必

要かもしれません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。全くおっしゃるとおりだと思いますので、そのところも含めていただければと思います。よろしくお願いします。

できれば最後まで行ってしまった方がいいと思いますので、ほかによろしければ、復帰突然変異試験のラットの尿のところの御説明をよろしくお願いします。

○ 渡邊評価専門官

47 ページの (4) 復帰突然変異試験ということで、(4) と (5) でラットの尿と胆汁を試料にして試験が実施されております。いずれもラットにアラクロールを投与いたしまして、得られた尿及び胆汁を検体として、この試験が実施されております。いずれの試験におきましても、各資料の復帰突然変異の誘発性については、陰性であるという結果が得られております。表 23 につきまして、一部、根岸先生から修正案をいただいております。

49 ページの (6) ラットの肝毒性及び細胞増殖に対する影響というような試験が実施されております。アラクロールを急性投与した後の肝毒性、細胞増殖及び肝臓のグルタチオン濃度への影響を検討するために実施された試験でございます。

結果でございますが、肝組織における細胞増殖活性については、有意な増加は認められませんでした。また、肝臓の病理組織学的な検査におきましては、50 mg/kg 体重以上投与群では、肝細胞空胞化、500 mg/kg 体重以上投与群におきましては、肝細胞質の好酸性増加等が認められております。

(7) におきまして、ラットの二段階発がん試験が実施されております。胃で認められた腫瘍発生について、アラクロールのプロモーション作用を検討するために実施された試験でございます。試験群の構成については、表 24 に整理されておりでございます。

結果についてでございますが、50 ページでございますが、この試験からイニシエーターの投与と組み合わせることによって、アラクロールによってラットの腺胃における腫瘍発生が促進されるということが明らかになっております。一方で、イニシエーターの投与と組み合わせなかった場合には、アラクロールの投与のみで腺腫の腫瘍の発生の増加は認められていないというような結果となっております。

(8) では、甲状腺ホルモンに対する影響が検討されております。さきの併合試験において認められた甲状腺の腫瘍の発生増加について、アラクロールの甲状腺ホルモンに対しての影響を検討するために行なわれた試験でございます。

この試験について、50 ページから 51 ページにかけて、吉田先生と藤本先生から、それぞれ修正案をいただいております。また、藤本先生から御意見をいただいております。

結果の方は 51 ページの 19 行目でございますとおり、アラクロール投与によって生じる甲状腺腫瘍の発生について、UDPGT 活性の増加による甲状腺ホルモンの代謝促進に伴う血中の TSH 値の上昇が関与していることが示唆されたというような結論に至っております。

(9) では、ラット、マウスの細胞増殖に対する影響が検討されております。さきに行わ

れたラットの慢性毒性／併合性試験において、胃、鼻腔、甲状腺の腫瘍が認められたという事で、細胞増殖に対する検討を見た試験でございます。

試験条件については 52 ページの表 25 にまとめられているとおりでございます。試験群 I については、全投与群で鼻甲介の増殖活性が認められております。肝臓においては投与開始から 30 日以降は対照群と投与群との細胞増殖活性は同等でありました。一方で腺胃におきましては、252 mg/kg 体重/日投与群で増殖活性の増加が認められております。試験群 II においてはラットの鼻甲介において対照群に比べて有意に増殖活性が増加してございました。

試験群 III におきましては、マウスの鼻甲介において有意な増殖活性の増加は認められませんでした。

(10) ラットの細胞増殖に対する影響が試験されております。アラクロールの鼻甲介、腺胃、甲状腺の細胞増殖に対する影響を検討するために行われた試験でございます。試験条件等は表 26 に整備されているものでございます。

結果でございますが、試験 I 及び II においては、腺胃及び甲状腺について、細胞増殖活性に対する影響は認められておりません。また、試験 III については鼻甲介及び腺胃については、アラクロールの投与群で細胞増殖活性が認められております。

(11) 肝臓及び鼻甲介における DNA 共有結合、ラットの試験が実施されております。ここで 16 行目でございますとおり、アラクロールについては肝臓と鼻甲介で DNA の共有結合は認められずというような結論が書かれているんですけども、この結論に対して事前に根岸先生と小澤先生からそれぞれ御意見をいただいていたんですが、これは事前に申請者の方に確認いたしまして、申請者の見解といたしましては、この試験結果からですと何も判断することができないというような回答をいただいております。

54 ページの (12) ラット鼻甲介におけるタンパク共有結合でございます。in vivo における鼻甲介へのタンパク質への共有結合を測定するために実施された試験でございます。結果でございますが、鼻甲介のタンパク質へのアラクロール由来の ^{14}C 結合量は、経時的に増加してございました。また、放射能の結合が認められたタンパク質は、代謝物 [76] に由来するものであるということが示唆されております。

この試験と in vitro の代謝試験の結果を併せますと、アラクロールによる発がんメカニズムは、ラットの種特異的なものであるということが示唆されたという結論が出されております。

(13) 鼻甲介における細胞ストレス応答遺伝子に対する影響というような内容で、鼻甲介の腫瘍発生メカニズムを検討するために試験が実施されております。結果につきましては、24 行目に書かれているとおりでございます。細胞ストレス応答遺伝子がアラクロールの投与によってラットの鼻甲介で発現することが確認されております。

(14) では、鼻甲介における細胞毒性に対しての影響が検討されております。アラクロールと 3 つの代謝物を使って試験が実施されております。マーカーとしては酸性ホスファ

ターゼを用いている試験なんですけれども、アラクロール及び代謝物[19]、こちらは5 mM存在下でございますが、この条件下では嗅部と呼吸部では酸性ホスファターゼの放出率が有意に増加するというような結果になっております。

55 ページにまいりまして、最後のその他の試験でございます。胃腫瘍及び胃粘膜の厚さに対する影響ということで、試験が実施されております。さきの発がん性併合試験で認められた胃の腫瘍について、ブタクロールによって誘発されたものと同一であるか否かを検討するために試験されております。更にラットの胃粘膜の厚さに対しての影響を評価するためにも試験が実施されております。

結果についてでございます。この胃の腫瘍については、ブタクロールの投与で報告された胃の腫瘍と類似するものであるという結論に至っております。また、胃粘膜の厚さについては、ブタクロールを投与した際に認められたものと同様の所見であるという結論になっております。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。まず復帰突然試験に関する2つの試験ですけれども、これに対して何か御追加等はございますでしょうか。若栗先生、根岸先生、どうぞ。

○ 若栗専門委員

実はこの試験の趣旨があまりよくわからなかったんですが、先ほどの遺伝毒性のところの代謝物でポジに強めに出ていたのが[27]と[35]という代謝物がございます。それがラットの尿中で主要な代謝物の中に数えられているものだったので、ひょっとしたら、それを見たかったのかなということは考えるのですけれども、あまり一般的な方法ではないと思いますので、この結果をもって、もしこの代謝物を評価したいというのであれば、なかなか難しいかなということが言えるのが1つ。

先ほどの代謝物のところで言い忘れましたが、アカゲザルでは[35]、[27]というのはあまり見られていないようで、[15]という代謝物が見られておりますが、この[15]という代謝物につきましては、遺伝毒性試験の方の代謝物の中には入っておりませんでした。

○ 小澤座長

ありがとうございます。根岸先生からは何かございますか。

○ 根岸専門委員

特に追加はないんですが、今、若栗先生がおっしゃったように、代謝物を検討するとすれば、原液というんですか、尿あるいは胆汁そのものというのでやるには、非常に量が少ないので、試料を増やすとヒスジチジン影響が必ず出ますので、やはり濃縮して、そのヒスジチジンは除くような操作がなければ、データそのものを本当に信用できるかというところが少し疑問なところはあると思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。実験系にも疑問をはらむところがありますね。ほかの先

生からよければ、増殖活性と胃に対する二段階発がん試験の辺りに関してはいかがでしょうか。何御意見等はございませんでしょうか。この辺はブタクロールと同じですかね。

○ 吉田専門委員

特に追加することはないのですけれども、前回のブタクロールと同様、発がんターゲットとなるところの細胞増殖活性を調べられたものでは、増殖活性がまず(6)の肝臓では一時的に上がってくるということですね。二段階の発がん性試験をして、胃が標的のMNNGをイニシエーションとしてプロモーションの時期にアラクロールあるいはポジコンとしてカテコールを使ったという実験。

ただ、この前胃腫瘍が増えてくるのですけれども、50ページの13行目くらいから、特に雌に4例に認められたと書いてあるのですけれども、詳細なことについては抄録を含め、腫瘍としての見方しかしていない。

ここは前回も問題にして、重要なところだと思うのですけれども、145から147ページとずっと書いてありますが、胃の詳細な病理所見については、胃底性領域の腫瘍という程度にとどまっていると思います。

あとは甲状腺のところは、藤本先生のUDPGTが上がってくるということですね。51ページ以降の細胞増殖も臓器によって一時的に上がるのと持続して細胞増殖が上がっているのがあるということで、発がん性試験の結果をサポートするようなことばかりだと思います。

(13)の細胞ストレス応答についても、これは比較的新しい試験ですけれども、ストレス応答遺伝子が上がってくるというようなことととらえておりますけれども、もし藤本先生から追加することがあれば。

○ 小澤座長

何かホルモンのことなど、藤本先生から御追加があれば、どうぞ。

○ 藤本専門委員

私は甲状腺ホルモンに対する影響のところに対してコメントをさせていただいたのですが、抄録の151ページから見ていただいて、基本的には最後にまとめてあるような形で、メカニズム的には肝臓のUDPGTの活性増加で甲状腺ホルモンが代謝されて、TSH値が上がるという、よく知られたメカニズムであろうと考えられるわけですが、実際のデータはT3値が上がっているということがありまして、血中のT3値は大体実験期間を通じて有意に増加しています。

しかし、T4は上がったたり下がったりで、下がっているところもあるということで、これはフィードバックとか、これは多分トータルのT₃、T₄を測定してあると思うので、T₃があまり低下に必ずしも行かないというのは、何となく一応理解ができるわけで、そうするとT₄がある程度下がっているの、一般的な代謝促進に伴う甲状腺ホルモンの低下によるTSH値の上昇という結論でいいと思うのですけれども、そういう形で抄録の方は修正させていただきました。

ですが、この抄録の方の最後の 153 ページからの考察の文章なんですけれども、下から 2 行目です。「以上の結果から TSH の循環器に対するアラクロールの作用が甲状腺上皮に対する腫瘍形成に関与することが示唆された。肝臓の酵素抱合を介した T_4 の甲状腺ホルモン排泄の増加は循環 TSH の増加に起因する」とか、これはちょっと理解できない。この辺は直していただければと思いますし、先ほどの T_3 、 T_4 値の幾らかのぶれというのについては、何となく理解はできるわけなんですけれども、少し考察をしていただいたらどうかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。どうぞ。

○ 吉田専門委員

重要なところをきちんともう少し言わなくてはいけなかったのかもしれませんが、評価書の 49 ページの二段階発がんのところですが、抄録 VIII-150 ページに胃の腫瘍の発生部位の要約で分類等が載っております。これは先ほどの説明なのでなんですけれども、MNNG のみイニシエーションだけの群から先ほど申し上げた MNNG カテコール陽性対照の群、アラクロールの用量が 15 mg/kg/日と 126 mg/kg/日と低い用量と高い用量が振ってありました、一番右がイニシエーションのないアラクロールだけ投与したという群でございます。

注目すべきは、恐らくイニシエーションがなくともアラクロールの群では、胃底部の領域の腫瘍、腺腫、腺がん、未分化がんというものと混合腫瘍が発生しているということをちゃんと申し上げなかったかなと思います。

雄ではアラクロール群だけでは出ておりません。今まで申し上げたのは雌だけでの腫瘍です。あとは陽性のカテコール群は、雌雄とも出ております。アラクロールの高用量でも出ている腫瘍は大体同じで、頻度としても決して低くない頻度で、胃の腫瘍が発生しているということです。

ただ、ここにはこれがエンテロクロマフィンセルとかいうことは、一切出ておりません。むしろそういうことには記載しておりません。また、この試験ではガストリン等もはかっておりまして、前回のブタクロールと同様、ガストリンの量が上がって、胃酸の分泌量が雌雄では一部減少しているけれども、また雌では増加しているようなところもあるが、胃酸の分泌量が減少して、pH が増加したというような実験もこの試験で行っております。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。まず藤本先生の御意見を整理させていただきたいんですが、抄録の 153~154 ページの考察のところ、評価書たたき台では 51 ページに藤本先生からの御意見としてありますけれども、UDPGT の活性の増加が TSH の増加に起因するのではなくて、UDPGT の活性の増加により甲状腺ホルモンの排泄促進が起こったため、血中 TSH が上昇したという記載に直してほしいということ。

それから、 T_3 、 T_4 の測定値の変化が一貫していない理由についても、考察していただき

たいということだと思います。

○ 鈴木調査会座長

今のところに関連して、抄録の 154 ページ。先ほど藤本先生が指摘されたところですが、因果関係が逆に書いてあるように思います。ですから、その辺のところも直させた方がいいです。要するに TSH の増加が甲状腺濾胞細胞上皮の増加は慢性的刺激が原因であったというのは逆でしょうという感じですね。ですから、その辺を直させなければいけないと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ラットの胃の二段階発がん試験に関しては、今、吉田先生から御追加いただきましたとおり、抄録Ⅷ-150 の表 5 にあるように、腺腫、腺がん、未分化がん。これが雌で増えているのですが、これはスターが付いていないんですか。

○ 吉田専門委員

スターは付いていないです。これは比較のしようがないです。

○ 小澤座長

わかりました。比較しようがないから検定しようがない。でも、現象としては、腺腫、腺がん、未分化がんが雌ラットにおいて増えていると見ざるを得ない。それと血清中ガストリン濃度との関連ということが考えられる。これはブタクロールのと時と同様のことが考えられるので、評価書たたき台の 55 ページの (15) に書かれている胃腫瘍及び胃粘膜の厚さに対する影響ということも考慮の上、本剤及びブタクロールの胃の腫瘍の発生に関して、考察してくださいというような追加要求になるかと思えます。

重要なポイントが評価書たたき台の 53 ページの肝臓及び鼻甲介における DNA 結合ということなんですけれども、ここに行く前に今、説明いただいたところで、何かほかの方でも構いませんので、御追加等はございますでしょうか。

よろしければ、DNA 結合のところなんですけれども、申請者は回答をくれて、何も判断することはないということなんです。

○ 吉田専門委員

先ほどの胃の厚さのところにつきましては、抄録Ⅷ-192 に出ています。この試験では胃の厚さだけではなくて、胃の腫瘍についてももう一度見直したということが書かれておりまして、その評価がⅧ-194～195 ページに記載されています。これは前回のブタクロールと同じだと思います。追加いたします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ここに原語も書いてあっていいんですけれども、やはりブタクロールときは標本を見せてくれという追加資料要求だったと思うんですが、同じ会社ですから、同様の議論の延長みたいなことになるのではないかと思います。ありがとうございます。

ほかによろしければ、大分時間も押し迫ってきていますけれども、DNA 結合性のことに

に関して、これは申請者は何も判断することはできないと言ってきたということなんですけれども、EPA の評価書では 119 ページの下の方です。

これが要するに 2) 書いてあるパラグラフではなくて、1) のパラグラフの一番下の行ですね。アラクロールのラベル体が鼻部組織の DNA に共有結合したというクオリタティブエビデンスがあると言っているんですね。定性的な証拠があると言っている。確かにそういうことを言っているんです。

○ 若栗専門委員

評価書の 181 に出ている数字だと同じ数字だと思うんですけども、先ほど審議が始まってから、事務局の方から配っていただいたハイデンスさんの論文があると思うんですけども、その 369 ページの右下のところの表がこちらの表のものと同じだと思います。

この論文自体がモンサントの論文で、アラクロールの評価を行っています。同じカラムのディスカッションのすぐ下くらいのところに、ディスカッションみたいなことが載っておりますので、御参考になると思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。これを見る限り、要するに mgDNA 当たりの結合した放射活性ですか。これをオートメイトドエクストラクションにしろ、マニュアルエクストラクションにしろ、どちらでもいいんですけども、例えばこのテーブル 4 のプールドグループの 1 番、8.00 から 7.16 を引きなさいということですね。こういうふうに読むわけですか。そうすると 0.84 になるということ。9.27 から 4.44 を引けば 4.83 になりますね。

これをそのまま解釈するならば、DNA に結合している放射活性はあると見ざるを得ないということをお願いわけですね。平均値をとってくれていますけれども、9.78 から 6.67 を引くとか、マニュアルエクストラクションですと 5.99 から 2.69 を引くということ。

EPA では確かにクオリタティブエビデンスと質的に結合の証拠があると言っておきながら、これを評価にどう反映させているのかがわからない。申請者は何も判断することはできないと言ってくるし、どうすればいいのか。

○ 都築課長補佐

申請者は判断できないと言っているわけではなくて、申請者は EPA の主張に対して納得しているわけではないが、反論する材料がないと言っているんです。

○ 小澤座長

そうですか。

○ 鈴木調査会座長

ややこしい考察をしていますね。

○ 小澤座長

もう一回読んでこないとだめですね。

○ 鈴木調査会座長

「biological significance ~ questionable」という形で言っているから、ややこしい

んだと思います。

○ 小澤座長

そうですね。ディスカッションの最初のところに書かれています。「biological significance ~ highly questionable」と書いてあるのに、何でクオリタティブエビデンスと言うんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

定性的であって、定量的ではないんです。数字で示されるようなはっきりしたデータではないよと。トータルで考えると、あるという質的な変化。

○ 小澤座長

そういう意味ですね。わかりました。しかし、これはどうなのでしょう。鼻部腫瘍へのDNA付加体を見ているんだと。それがあつたということになってしまうとすると、どう考えればいいんですか。根岸先生、どうですか。

○ 根岸専門委員

EPAのデータに「Unacceptable/nonguideline」と書いてあるんですね。ですから、そういうものは評価に入れないとすれば、もうこれはないものとして考えた方がいいということに。ただ、ここにも「covalently bound to DNA in nasal tissues」と書いてあるみたいなので、ケミカルネイチャーとしてはDNAに結合するということですね。

だから、データとしては数字的には出ているけれども、意味がほとんどないだろうということなんだろうと思うんです。方法的に問題があるとすれば、このデータは考慮に入れないということで判断するのかなと今は考えています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。実験的なことは昔のことで忘れてしまったんですけども、この評価書たたき台に反映していただいた文章にも書かれているんですが、例えば¹⁴Cの測定としてmgDNAに例えば8dpm。¹⁴Cは8dpmというのは確かに間違いなく放射活性ありと見えていい値なんですか。バックグラウンドですか。

○ 根岸専門委員

実際の測定値を何dpm測っているかということだと思つたんです。それを割って数値として出てくるんだと思つたんですけども。

○ 鈴木調査会座長

一応dpmとしているから、cpmではないので、量的にはある程度わかるんだけれども、数値は低いですね。

○ 小澤座長

低いですね。ただ、それは確かにディグラデーション・パー・ミニッツですか。dpmにしてありますけれども、宇宙線から来る値だってdpmにできるわけです。そういう意味での地球に降り注いでくるノンスペシフィックな放射線の上乗せとしてはかつたと言える値なのかどうなのかは、確かに非常に疑問に感じまして、3dpmというのは判断していいのか

どうかと書かせていただいたんです。

今の根岸先生の御意見に私も賛成でして、EPAは「Unacceptable/nonguideline」と書いてありますし、数値としては出てきたけれども、委員会としては評価には参考にはできないという判断で仕方がないのかなと思います。時間も押していることもありますけれども、今日の議論はもう完全に追加資料要求ということになるわけですが、最後に整理をさせていただかなければいけないと思いますが、何か毒性の先生方から、あるいはほかの先生方から御追加等、これはどうしても入れたいというようなことはございますか。

とりあえず私からまとめさせていただきたいのですけれども、まず1つは、抄録は和訳を確認しつつ、米国モンサントの原文に忠実に和訳述語を確認して、抄録を整理していただきたい。勿論、病理所見その他を含むということが1点あると思います。

病理所見は当然そこに含まれてくるということですが、胃の腫瘍に関しましては、ブタクロール、アラクロールを比較をしながら、両剤の毒性として整理をしてくださいという追加要求になると思います。同様にタンパク質との結合に関する代謝酵素についても、ブタクロール、アラクロール両剤の代謝経路を考慮に入れて、整理をし直していただきたいということ。

遺伝毒性に関しては、*in vitro*の染色体異常について、系の細胞のグルタチオンの含量が低いということ。その根拠を明確にして、生体にとって特段の遺伝毒性はないと判断できるという結論に導いてほしいと。ですから、そのグルタチオンが低いことの根拠を明確にしてほしいということが出てきたかと思います。

ほかに何かございますか。

○ 代田専門委員

先ほどの繁殖毒性試験のところ、やはりこの試験はなかなか詳細なデータが少ないものですから、器官重量を測定して有意差が付いたような場合には、対照群に比べてどの程度なのかというような参考になるデータを付けていただくようお願いいたします。

○ 小澤座長

繁殖毒性における測定した器官重量に関して、明確な測定結果を示してくださいということでもいいでしょうか。

○ 代田専門委員

そうですね。対照群の何%でも結構ですし、ほかの試験はみんなそういうような形出ているので、こちらもお願いたします。

○ 小澤座長

ありがとうございました。事務局はよろしいでしょうか。鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

やはり非常にいろんなところで問題があって、特に代謝関連の話のところ、実際のブタクロールの追加資料との間に齟齬があるのではないかと思うんです。ジエチルアニリンのところの話とそれの代謝物の話で、このアラクロールでは終わっているのですけれども、

実際にブタクロールのときはそうっていなかったと思うんです。ですから、その値の作用機序とか、どの代謝物、どの代謝経路が本当にがん効いているのかというところについて、整合性がとれるような形に直せというのはいけないのではないのでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。全くおっしゃるとおりだと思います。ブタクロールで指摘されたメチルスルフィドを介した代謝経路に関する考察を本剤アラクロールでも考慮した上で、トータルの代謝活性化について再整理してくださいということになるとは思いますけれども、スルホキシド体とっていただければわかると思います。ブタクロールで提案されたスルホキシド体を経由した代謝活性化経路と本剤の代謝活性化経路との関連について、考察し直して、代謝と毒性に関する考察を再度行ってくださいという形になるかと思います。

○ 鈴木調査会座長

病理の先生方に確認したいと思っているんですが、ブタクロールのときに胃の病理写真をとった話をしましたね。今回のほうはもういいですか。

○ 都築課長補佐

前回はがん肉腫というのが出ていたので、がん肉腫は何なんだ、見せろということを行ったんですけれども、今回のものは胃のカルチノイドが一応ちゃんと出ているので、ブタクロールほど恐ろしい病名ではないなという感じはします。

○ 廣瀬委員

所見を見ていると、多分同じではないかと思うんです。

○ 小澤座長

同じ会社でもありますし、両方とも出してもらおう方向で聞いてみますか。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 小澤座長

どこかで申請者もそう言っているわけですしね。この際、この系統の両剤について、徹底的にやっつけてはいかかかと思えます。

ほかに何か御追加はよろしいでしょうか。それでしたら、以上の追加事項について、整理をしていただいて、また連絡などをいただければと思います。そういうことでよろしくお願いたします。

事務局の方から何かありますか。

○ 渡邊評価専門官

それでは、事務局で整理したものをつくりまして、専門委員の皆様方へメール等でお送りさせていただきます。また修正等がございましたら、2~3日中に御指摘いただければと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。以上でよろしいでしょうか。

○ 都築課長補佐

最後にスケジュールだけ確認させていただきます。この総合評価第二部会ですけれども、今回は3月13日の開催を予定しております。それ以降、年度が変わりまして、5月13、6月26日の開催を予定しております。

また、ほかの専門調査会の開催予定についても念のため申しますと、2月20日に確認評価第一部会、24日に幹事会、3月2日に確認評価第二部会、3月11日に確認評価第一部会の開催を予定しております。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかに何かございますでしょうか。ないようであれば、本日の会議はこれで終了とさせていただきます。

どうもありがとうございました。