

食品安全委員会農薬専門調査会

第4回会合議事録

1. 日時 平成15年12月24日(水) 14:00~17:55

2. 場所 食品安全委員会7階 中会議室

3. 議事

(1) 農薬(オキサジアルギル、ボスカリド、ピラクロストロピン)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)

鈴木座長、廣瀬座長代理、石井専門委員、江馬専門委員、太田専門委員、
小澤専門委員、高木専門委員、武田専門委員、出川専門委員、林専門委員、
平塚専門委員、吉田専門委員

(事務局)

宮寄評価調整官、木下課長補佐

5. 配布資料

資料1 オキサジアルギル安全性評価資料

資料2 ボスカリド安全性評価資料

資料3 ピラクロストロピン安全性評価資料

6. 議事内容

鈴木座長 それでは、時間になりましたので、第4回の農薬専門調査会を始めたいと思
います。本日は津田委員がお休みという連絡を受けておりまして、12名御出席いただい
ております。

事前に御通知申し上げましたとおり、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。

まず、事務局より資料の確認をお願いいたします。

宮崎評価調整官 お手元の資料を確認させていただきます。議事次第、それから委員方の名簿、座席表がそれぞれ1枚紙で入っているかと思えます。そのほかに安全性評価の資料といたしまして、オキサジアルギル、ボスカリド、ピラクロストロピンの農薬評価書案のたたき台を配布しておりますので、御確認いただければと思います。

また、本日の会議には、オブザーバーとして、食品安全委員会から寺田委員長、ほかの委員も出席予定となっております。今、ちょっと別途会議打ち合わせ中ですので遅れると思いますが、出席の予定となっております。また、関係省庁から厚生労働省、農林水産省、環境省からも担当の方が出席しておりますので、あらかじめ御報告申し上げます。

以上でございます。

鈴木座長 どうもありがとうございました。資料等々で不足はございませんね。

それでは早速審議に入らせていただきます。

まず議題1、オキサジアルギル、ボスカリド、ピラクロストロピン、その食品健康影響評価についてですけれども、配布資料も含めまして、まず、事務局よりご説明いただきたいと思えます。

木下課長補佐 本日、御審議予定になっております農薬3剤は、すべて農薬取締法に基づく登録申請中の品物でございます。事前に御送付いたしまして、皆様からいただいた御意見をたたき台という形で席上に配布してございます。よろしく願いいたします。

また、いつもどおり、生データのフルセットが後ろに、また担当者に声をかけていただいて、すぐにお手元に届けたいと思えます。また、農薬申請に係るガイドラインについては、各テーブルに1つ置いてございますので、これも御利用ください。

以上でございます。お願いします。

鈴木座長 どうもありがとうございます。それでは、オキサジアルギルから早速審議を始めたいと思えます。

なるべく要領よく審議を進めたいと思えます。前回申し上げたとおり、各担当のところでは約5分ぐらいで説明をしていただきたいと。代謝の方からよろしく願いいたします。

出川専門委員 早速、では代謝の方から説明させていただきたいと思えます。

まず、この1ページ目の化学構造式を御覧いただきたいと思えますけれども、この化学構造式のフェニル環部分を¹⁴Cで標識した化合物を用いて、ラットの体内運命試験を行っております。

その結果、等々が2ページ等にまとめられておりまして、この標識化合物をSDラットに低用量として10mg/kg体重、あるいは高用量として1,000mg/kg体重を用いまして、単回あるいは反復強制経口投与して体内動態の試験を行っております。低用量、高用量とも単回投与時の血中最高濃度、血中最高濃度と書いてある後ろに、括弧して「 C_{max} 」、これは入れないことになったのか、その辺はちょっとわかりませんが、今までは C_{max} というふうに一応書いてあったかと思っておりますけれども、それぞれここに書いてあるような、3.3~3.9時間後にそれぞれ低用量では云々、あるいは7.2~9.5時間後に云々というふうになっております。

血中濃度半減期、これも括弧して「 $T_{1/2}$ 」というのをに入れていただければと思っておりますけれども、それぞれここに示した時間でありました。低用量では45時間前後、それから、高用量だと33時間~40時間前後の時間であったということでもあります。

投与後の72時間以内に低用量、単回あるいは低用量反復投与もいずれも、ほぼ80%以上、80%~90%排出されておりますし、高用量単回投与でも93%以上排出されるということでもあります。

排泄の主なルートは糞中でありまして、その次に尿中であったと。7日後での糞中の排泄率は、ここに書いているのはおよそ50~87%、それから、尿中排泄率は8.9~43%であったということでもあります。予備試験を行った結果、呼気中排泄はほとんどないと。ほとんど糞中及び尿中から排泄されるということでもあります。

このオキサジアルギルの組織分布についてありますが、これについても、低用量、高用量の単回投与群の主な組織での残留量を表にして示しております。ここで特徴的なのは、胃及び胃の内容物というところにはかなりの残存がありまして、組織でいいますと、どの場合にも肝臓・脂肪組織等々に多く集まるという傾向があるということでもあります。投与を48時間後におきまして、やはり、分布は肝臓を中心としてハーダー腺等々に表に示しておりますように残るということでもあります。これは後ほど、恐らく発がんとか、ほかの臓器の毒性等にかかわると思うんですけれども、こういったことがひょっとすると肝臓に残るということが一部関連するのかもしれない。これはラットですけれども、肝臓にマウスの雄でがんができるというようなことがありますので、肝臓への蓄積というのが何らかの意味があるのかもしれない。

この代謝物について、さらに調べられておりまして、これは21行目からでありますけれども、尿中からは16種類の代謝物が検出されております。主なものは、この210ページに書かれておりますが、ここのBを經由してEができて、さらに実際にはそのグルクロン酸抱合体のH、右側の一番下ですね、それから、ここには構造式を書いてございませ

んけれども、Jという、これは硫酸抱合体でありますけれども、それからIですね、Hの上の右側の化合物の真ん中ですけれども、こういったものが主な代謝物として出てくるということでございます。それから、糞中からはほとんど吸収されずにそのまま投与した、化合物自身が主なものとして出てくるということでございます。

こういったことを考えて、オキサジアルギルの主要な代謝経路は、O-脱アルキル化、トリメチル基の酸化及びグルクロン酸又は硫酸抱合であると考えられるということでございます。

それから次のページにいきまして、実際にどういった代謝が起こるかというのを、これは *in vitro* といえますか、肝のスライスを使った実験で行っておりまして、この実験では、あまりこの系では代謝をうまくすることができなかったということだと思えますけれども、ほとんどが親化合物といえますか、加えた化合物自身が94%以上、ラットの場合もマウスの場合も残るということであります。得られた代謝物としては、ラットでは代謝物のD、210ページを見ていただきますと、この代謝ルートの左肩の一番最初に示された化合物の右側にあるトリメチル基の1つのメチル基が水酸化を受けた化合物ですけれども、こういったものができる。それから、マウスでは、未同定の1種類の代謝物が検出されたということでもあります。いずれにしても、非常に代謝が悪いということでございます。

以上でございます。あとは、毒性との関係でまたと思えますけれども、とりあえず動物代謝として。

鈴木座長 ありがとうございます。今の御発言にあるように、肝臓での問題が若干毒性のところの問題になる。そうすると、毒性のときに、もう一度お話しするような形でよろしゅうございますか。

それと、細かいことですが、 C_{max} 、 $T_{1/2}$ 、これをどうしましょうか。この前のノバルロンのときには、どういう扱いにしましたっけ。両方とも併記しましたか。

木下課長補佐 確認いたします。

鈴木座長 多分、丁寧に書くと、これは恐らく国民のいろんな方が見るということを前提にしているので、こういう書き方にしているんだと思いますが、何か所かにこの言葉が出てくるのであれば、例えば $T_{1/2}$ とか、 C_{max} とか、そういう言葉で短縮するというのはよいと思うんですけれども。

木下課長補佐 今確認しましたら、 C_{max} の方は、「最高濃度 (C_{max})」というのがありまして、半減期の方は、そこの表現がなく、「何時間後に」などというだけの表現でございます。

鈴木座長 そういうこともありますね。時間経過を見ていることもありますからね。そ

のときによって多少変わるとは思いますが、恐らく $T_{1/2}$ 、あるいは T_{max} 、 C_{max} といったようなところは、何回か文章中に出てくる場合は略記するというようなことでよろしいかと思えます。それでよろしいですか。

今回の $T_{1/2}$ は 1 か所だけなので C_{max} の方は前に使っているということなのであれなんですけれども、入れても入れなくてもよいということになりましようかね。

そうすると、動物代謝の方はとりあえずこういうことで、事務局の方もよろしゅうございますね。

それでは植物代謝の方、土壌の方とお願いいたします。

石井専門委員 それでは植物代謝です。植物代謝は、イネとヒマワリとレモンの 3 種類の植物を使ってやっておりまして、除草剤ですので、この使用方法からいきまして、稲の場合は、いわゆる田植えをする前後に使う形態ですので、収穫期からかなり離れた時期に使うということから、いわゆる玄米の部分には極めてわずかなものしか残っておりませんで、わらがやはり多いんですけれども、多いと言いましても、0.01 のオーダーというのか、0.1 ぐらいまで、わらではなっている場合があるんですけれども、わらというのはなかなかサンプリングが難しく、お米とか籾殻の場合は、簡単に混合できるから均一にとりやすいんですけれども、わらはなかなか均一にとれないので、トータル法ではかった場合と、抽出法ではかった場合で足し算すると違っていたということがよくあることでして、これは仕方がないかなと思うんですけれども、いずれにしましても、玄米ではほとんど問題にならないぐらいの量しか、放射能でラベルしているから検出されるようなものでして、それ以外でしたら、まず出てこないんですが、残っている化学形態としましては、やはり親化合物であるオキサジアルギルそのものが一番よく残っておりまして、代謝物としましては、側鎖のプロパギル基のところがちん切れまして、メチル基が入ってメトキシになっている形、代謝物のアルファベットで言うと、K というものが代謝物として残っておりまして、それからもう一つは、プロパギル基がちん切れて、OH、水酸基になった形、B という代謝物、こういうものが主要な代謝物として検出されております。これもわらの方が主にそういうものが出ております。

ヒマワリにつきましても、使用時期は発芽前後の使い方をします。ヒマワリの食べる所でございます、いわゆる実の子実のところつきましては、イネの玄米と同じレベルの ppb ぐらいのオーダーの残留量になっております。この場合も、代謝物としまして、同じような B とか、K とかというようなものが検出されております。それで、発芽後処理の場合は、茎の根元の方にたくさん残留しておることが報告されておりまして、すなわち、これはどうやら発芽してから散布しておりますので、その部分には薬がかかったんでしょ

けれども、いわゆる移動性はあんまりないということが言えると思います。

それから、レモンなんですけど、レモンの木にぶっかけるわけではないんですけど、レモンの場合はいわゆる木の生えている地面に通常散布して、除草剤として使うんですけども、日本ではそういう使い方は申請されておられませんけれども、土に処理した場合は、まず吸収されて、それがレモンの実の方に行くということではなくて、実験では多少果実の表面についていたという報告があるんですけども、これは地面から多分、気化したものが実についたのであろう。洗浄することによって簡単にとれたという報告がありますから、多分そういうことだろうと思います。

葉に塗ったり、レモンの果実に注射したりして、そういうことをやっておりますけれども、どういうものができるかを見るために、地面にまいただけではわかりませんので、やったんですけども、現実にはそういうことは起こり得ないことなんですけれども、それで見ますと、主要な代謝物としては B、いわゆるプロパギル基がちょん切れた形のものですね。これができているというようなことで、この 3 種の植物を見る限り、代謝のパターンとしては、同じようなパターンなんだろうなと思っております。

植物代謝はそこまでなんですけど、次は土壌中の運命ですけども、土壌中は好氣的な土壌、嫌氣的な土壌ということで実験をやっております。好氣的な土壌、いわゆる空気がたっぷりあって、微生物の活性があるような状態でやりますと、このオキサジアルギルの半減期は、これも DT_{50} と書くかどうかという問題もありますけれども、半減期 35 日とか、72 日とかというような土によって多少この辺は違ってきます。それは微生物の活性が違ったりしますので、これはよくあることです。分解物としましては、プロパギルがちょん切れまして、メチルがきて、メトキシ、いわゆる K です。これは植物の場合と同じで、K という代謝物ができてきております。

先ほどの動物からいきますと、K は動物代謝ではないのかもしれないんですけども、ただ、類似のというか、メトキシとフェノールの形、いわゆる B というのは隣り合っている化合物ですので、B はどちらにもできているようなんですけれども、いずれにしても、量としては植物単位には微量ですので、問題にするかどうかということはありません。

それと、そういう状態で、土の中で長く残留するというようなことはないようで、二酸化炭素も結構発生しておりまして、最終的には、暗所で約 363 日、1 年間ぐらい試験をやっていますけれども、その間に 16% から 30% ぐらい炭酸ガスとして出ておりますので、この化合物そのものが安定的に土の中に残るということはまずないだろうと。

それからその次に代謝物、代謝物というのはおかしいんですけども、いわゆる分解物の K とか、B とかというものにつきましても、土の中での運命試験というのをやっております。

まして、これも B の半減期は 20 日ぐらいと。B から K に土の中ではいっているような報告をされております。それから、K そのものは、B よりは長くて 80 日以上、ちょっと長いという感じがします。それにしましても、炭酸ガスにまで分解はされておりますので、いずれは、そういう経路で分解されていく。気化されていくものと考えられます。

それから、今度は嫌気的な条件でやりますと、これは同じように 1 年間 365 日試験をやっております、水を張った状態で嫌気的な状態という試験をしておりますので、水の中に加えておりますので、すぐさま、オクタノール分配係数が 4,000 なので、水にはほとんど溶けないで、すぐに土の方へ移行してしまうというような現象を、これは当然のことなんです、見られております。

それで、主要な分解物としましては、やはり B ができております。これは試験終了時点で 66% というような、かなりそっちの方向へ、嫌気的な条件ですので、あんまり酸化されてというようなことではなくて、プロパギル基は、切れるような形でできてきております。

そのほかにマイナーなものとしては L とか M と、ちょっとこれは何か一言説明を入れた方がいいとは思いますが、L、M と言われてもわかりませんものね。なるべく入れたんですが、今回自分のメモには書いていないので申し訳ないんですけども。特に土の中でこのものが長く残るといような心配はないかと思えます。

土壌吸着試験、これは今言いましたように、非常に水に溶けにくいものですから、土の方に吸着されていって、地下浸透というようなことの心配はしなくてもよさそうだと。90 から 4,000 ぐらいの数字が出ておりますので、移動性はまずないと考えられます。

土壌カラムの移行試験なんかもやっておりますけれども、これはいわゆる上の方にだけ残っております、まず下層への移動はない。土の中の分解物としては、やはり B とか K とかという、今までどおりのものができてきております。

それから、水中の加水分解ですが、これについては非常に安定でして、加水分解に対しては安定で、pH が 4 から 7 ぐらいではほとんど分解が見られていない。アルカリ性にしますと、7 日ぐらいの速度で、半減期 7 日ぐらいで分解していって、代謝物としては、主要なものは、N、R ですからすぐにはちょっと説明しにくいですが、できてきております。

環境中では、したがって加水分解というのはいくらも期待できないということが言えるかと思うんです。ただ、水田の中では、夏場暑いときには、水田の水中濃度は pH9 を超えるぐらい高い pH になりますので、水の中に存在していれば、かなりそういう意味では分解がいくかもしれません。ただ、土の中はそんなに pH ではありませんので、土に吸着されてしまえば、この加水分解というよりは、別の微生物分解が働いてくるものと思えます。

それからもう一つ特徴的なのは、水中の光分解をやっておりますけれども、光分解は一言で言って光で分解されやすいということが言えると思います。pHをやや酸性側にして、キセノンランプでの試験という常套手段でやっておりますけれども、これは非常に早く半減期 25 時間ぐらいということで、光に対しては非常に弱いということが言えると思います。それは滅菌水であっても、それから自然水でも試験をやっておりますけれども、これも半減期は約 45 時間ぐらいということで分解が進んでおります。

ということで、環境中では、光分解がかなりきいて分解をするであろうということが言えると思います。とりあえず、ここまでにしておきます。

鈴木座長 どうもありがとうございました。あと武田委員、追加を。

武田専門委員 LとかMというのは、土壌中で特殊な化合物が出てきましたけれども、要するにLというのは、三重結合がございますね、それに水素 2 個を付加したような形で二重結合に変わるということと、その次はそれがさらに今度は水が付加したような格好でOH、これがMになるという化合物、これは土壌で初めて出てきた化合物かなということだと思います。大体あとはさっき言いましたようなBとかKとか、それは、そんなに代謝物が変わってきたものではありません。

石井専門委員 プロパギルというのは、三重結合が持っている炭素 3 つのものをプロパギルと言うんですけれども、本当は慣用名だと思うんですけれども、正式にはプロピニルだと思うんですけれどね。慣用名は、プロパギルという言葉がありますので、別に間違っているわけではなくて、オキサジアルギルの名前の中に取り込まれていますので。

武田専門委員 いや、プロピンですね。その次がプロペンですね。それに水が付加したような格好なんですけど、Mというんですか、私ども最初そう書いていたんですけれども、要旨は、全部プロパギルに書き直してきたんです。

鈴木座長 構造式のところの一番左側のところの構造ですよ。

武田専門委員 そうです。

鈴木座長 それでちょっと気になっているのが動物代謝では出てこないかもしれない代謝物に、植物とか土壌でKというのが出てきている。これはどういうふうに扱ったらよろしいんでしょうね。残留としては比較的少ないというような話もあったんですが、恐らく作物残留試験のところでも、その辺は意識して、多分、測定がされていると思うんですけれども。

石井専門委員 親化合物を超えて出るようなことはない。要するにコールドの試験では検出されていない。いわゆる 10ppb のオーダーで分析して出てきていないということですので、ADI がどのぐらい大きいかによって、ものすごくきちきちでしたら入れなきゃいか

んかもしれませんけれども、余裕があるので、ここまでやると、かえってこういう分析しにくくしてしまいますので、本体のみが良いと思います。

鈴木座長 残っている作物残留試験、土壌残留試験のところを引き続きお願いします。

石井専門委員 それでは、作物残留試験は、今回申請されておりますのが水稻の除草剤として申請されておりました、植物代謝は外国ではヒマワリの登録もあるようでして、そういうことも含めて試験をやったんだと思うんですけども、日本では水稻の試験だけで、これはとにかく 100 日以上経ってから収穫して分析するものですから、まず残ることはこれはアイソトープの試験でも、大体このレベルぎりぎりのところですので、まあ出ることはないだろうなと思います。

土壌残留試験も、いわゆるアイソトープを使った試験でも大体そんなに違ってない。要するに、親化合物の推定半減期が書いてありますので、これは代謝物を入れますと、もちろん長くなってきますけれども、それでも今の 1 年を超えて残るといような心配はないかと思います。

鈴木座長 今のようなことで……。

石井専門委員 今の検出限界、作物残留では 0.01、わらはちょっと分析しにくいから 0.02、わらではちょっと出るようなことがあるんですね。わらはどうしても土がついたり、それから毛管現象でわっと茂っているところ、水が上がってきたりしますので、どうしてもつきやすくなると思います。

鈴木座長 いずれしても、この使い方であれば、植物について、残留というのはさほど気にすることはないということですね。土壌についても、そういうことでしょうかということです。

よろしければ、引き続き毒性の方に入りたいと思います。よろしいですね。

まず急性毒性の方からお願いします。

吉田専門委員 そういたしますと、オキサジアルギルの毒性について説明申し上げます。

まず急性毒性は、マウス及びラットを用いて経口、経皮及び吸入毒性を行っております、また、先ほどお話のあった代謝物の B、K についても行っております。その結果ですけれども、経口では 5,000mg/kg 体重以上というような高いドーズになっております。また、先ほどの代謝物 B、K の急性経口の LD₅₀ はラットの雌雄で 2,000mg/kg 体重となっております。また、目の刺激性及び皮膚感作性について、それぞれウサギ及びモルモットについて実施されておりました、弱い刺激性及び皮膚感作性が認められております。

亜急性毒性試験につきましては、CD マウスと F344 ラットを用いて、それぞれ 90 日の

試験が行われております。

まず、マウスですけれども、マウスでは毒性といたしましては肝臓に認められておりまして、そのほか特にマウスでは、貧血傾向は 90 日では出ておりません。

ラットにつきましては、やはり肝臓を中心として出ておりますけれども、注目すべきとして、ラットにおきましては、甲状腺のホルモン T3、T4 の上昇傾向及び TSH の上昇傾向ということで、廣瀬委員からの御指摘もあったように、若干いつものように T3、T4 が下がった結果、TSH が上がるというパターンではないということがあります。また、肝臓では、今回、また申し上げますが、ヘム合成にかかわるポルフィリン代謝異常ということがありまして、それに伴いまして、小葉中心性の肝細胞の腫大だけでなく、肝臓、腎臓あるいは単球・食細胞系へのクッパー細胞などへの色素沈着がラットには認められております。

続きまして、52 週の慢性毒性試験は、イヌが 52 週、マウスが 78 週、ラットが 104 週、24 か月で行われております。

まずイヌですが、イヌにおきましても認められた毒性というのはラットと同様でして、主に肝臓を中心といたしました肝障害に伴う生化学的な変化及び軽度の貧血傾向と、あとは全身の色素沈着、特にイヌにつきましては、恐らくポルフィリンであろうということが示唆されております。

続きまして、ラットの 52 週の慢性毒性及び 24 か月の発がん性試験ですけれども、まず、毒性から申し上げますと、毒性の変化としましては、ほぼ 13 週と同じ変化が出ております。甲状腺につきましても、T3、T4 の低下傾向とあと TSH の上昇傾向が認められております。しかし、メインの毒性といたしましては、やはり肝臓が中心でして、13 週で認められましたポルフィリン代謝障害に起因すると思われる色素沈着、あるいはそれに伴う貧血傾向が、あとは肝障害性を示唆する項目が上がっております。

ラットで特に付記することといたしましては、甲状腺には影響が認められるんですが、甲状腺の腫瘍性の病変としては増加しておりません。

最後にマウスですが、マウスにつきましては、まず非腫瘍性病変から申し上げますと、やはりラット、イヌと同様に肝障害を中心とした変化が認められております。主に小葉中心性の肝細胞腫大及び色素沈着系の変化が認められております。それに伴って貧血傾向及び肝障害を示唆するような項目、又は尿検査において、ポルフィリンノーゲンなどの増加が認められております。

あと、ラットで申し上げ損なったんですが、ラットの 24 か月の発がん性試験におきまして、最高用量群で MTD を超えた体重減少が認められたために、65 週以降は投与をしな

いで、そこで動物をサクリファイスしております。

このような結果から、たたき台にありますような、無毒性量というものが決定されたというように考えております。

鈴木座長 そうすると、毒性の方の委員の方で追加される方ございますか。

吉田専門委員 それぞれの委員からコメントが出ていますので、それぞれの委員に伺った方がいいかと思えます。

鈴木座長 よろしいですか。全体として、急性、刺激性のところは問題がなくて、亜急性以降、どの動物についても肝臓での変化というのが問題になっていて、マウスでは、一部発がん性も示されているのでしたよね。

吉田専門委員 すみません、大事なところを忘れまして。非腫瘍性で終わってしましまして、腫瘍性病変といたしましては、マウスにおきまして、雄で肝細胞腺腫の頻度が増加しております。肝がんについては増加しておりません。ただ、肝細胞腺腫につきましては、1 個体当たりの有する肝細胞の腺腫の数も増加しております。

以上です。

鈴木座長 そうすると、そのあたりがどういうことかというのはいろいろ問題になる。それからもう一つは、この剤がポルフィリン代謝に影響を及ぼすというところから、ヘム環を持っている化合物が関与する生体现象ですね。貧血の問題とか、あるいは薬物代謝酵素のかかわるようなところというのが問題になるだろう。このマウスでのがんが実際上はどういう機序で出てくるのかというようなところが解決しないと、なかなか NOAEL や ADI が決められないというようなことがございます。

それでは、各委員から若干コメントが出ておりますので、その辺についてどうしましょうか。最初は 90 日のところで、特に肝臓と甲状腺の変化についてというのが吉田さんから出ているんですけど。

吉田専門委員 これについては先ほど中で、一般的に認められるような T3、T4 が下がって TSH が上がるというパターンばかりでないので、どのように考えたらいいかというような……。

鈴木座長 これについては次の慢毒ラットのところで別の委員からも類似の疑問が出ておまして、廣瀬委員、その点について若干。

廣瀬専門委員 経時的に T3、T4、それから TSH を測っておりますが、たしか T4 が減少しているのが一時期で、あとはほとんどの時期 T3、T4 がかなり上がっている。TSH が上がっているということはわかりませんが、どうして T4、T3 がコンスタントに上がっているのかということが理解できず、その辺が一番疑問に思っているわけでございます。普通

ですと、下垂体甲状腺軸のネガティブフィードバックがある場合には、コンスタントとは言わないまでも、T3あるいはT4は減少、あるいは減少傾向があるんですけども、それとはかなり違ったパターンなので、本当に下垂体甲状腺軸で説明できるのかどうかということですが。

鈴木座長 機序として、確かに通常のネガティブフィードバックが見られない。ずっとTSHが高いままであるということですけども、T3、T4が高くてということで、その辺が不思議であるし、やはりちゃんと解明してほしいということですね。それについてはどうしましょうか。後ほどその他の毒性試験のところでは若干は出てくるんですが、高木委員は、これについては何かコメントありますか。

高木専門委員 私もよくわからないので、コメントを聞いてから判断したいと思います。

鈴木座長 これは1つ残しておきます。後ほどまた考える機会があると思います。そのほかのところでは、もう一つは、これは色素沈着に関連するコメントが出ています。これについて若干説明いただけますか。

吉田専門委員 これについては、この評価書の最後の総合評価のところでは、やはり一言、ヘム代謝に関連するポルフィリン代謝障害があるのではないかとということを入れていただくということによって、これらの病変が関連づけられるのではないかとこのように考えておりますので。

鈴木座長 それでよろしいですか。これは多分、議論の経過の中で特殊染色を施して、どういう色素かというようなことを調べたことがあって、それによると、リポフスチンだという話が前に出てきているんですね。

廣瀬専門委員 リポフスチンだけでは解決はつかなかったですね。

鈴木座長 そうだったんですか。

廣瀬専門委員 それ以外にいろいろミックスしている。ヘモジデリンも多少染まるし。

鈴木座長 そういう意味だったんですか。僕はリポフスチンだと決めつけていたと思っていたものだから、これはちょっと矛盾するのではないかと感じていたんですが、そうではなくて、ほかのものもあるということだったんですね。

廣瀬専門委員 はい。

鈴木座長 そうすると、ここは今の吉田委員の言うように、ヘムの壊れたもの、もしくはポルフィリン系のもの。

廣瀬専門委員 ポルフィリンの可能性は十分あります。それからヘモジデリン、それからリポフスチンと、恐らくその3つが複雑に絡み合っているのだらうと思うんです。

鈴木座長 そうすると、比較的そういう形の記載にすれば矛盾がなくなるということでは

しょうかね。

廣瀬専門委員 そう思いますね。

鈴木座長 それはどうします、もう一遍確認しろというふうに言うか、それとも、この委員会としてここまで機序がわかっている以上、こういうものであるというふうに言ってしまうというのでいいか。

廣瀬専門委員 イヌではポルフィリンがわかっていますので、これ以上あえて返すことはないと思うんです。

鈴木座長 わかりました。それからもう一つは、用語の問題として、小葉構造の方の問題が挙げられておりますが、これについてはどうしましょうか。たしか誤訳であるとかいろんな話が途中で出てきていたところがあって、これはいろんなところで、この剤だけではなくて、今後出てきそうな気がするんですけど。

廣瀬専門委員 用語はかなりありまして、ここでやっていると時間がかかるかもしれませんが、よろしければ指摘したいと思います。

鈴木座長 していただいているのではないかと思います。

廣瀬専門委員 よろしいですか。

鈴木座長 はい。

廣瀬専門委員 そうしたら、マウスの90日間の毒性試験で4行目に「肝褐色色素沈着」とあります。それからその下もそうですね。肝褐色色素沈着、これは肝細胞なのか、クッパー細胞なのかははっきりわかるようにしていただかないと。肝細胞とクッパー細胞ではたまる色素が違ってきますので、はっきりさせておいた方がいいかと思います。

鈴木座長 これは個別表を見ればわかりますかね、だめだとすると、所見を聞き返さないといけないということですね。はい、どうぞ。

廣瀬専門委員 それから、ラットの90日試験の5行目に、「脾肥大」というのがありますが、あまり脾臓の場合は肥大と言わないで「脾腫」というので、脾腫が認められたということの方がいいかと思います。

それから、イヌの52週間の試験の6行目ですけれども、「胆嚢中異常内容物」、「胆嚢内」の方が、これは細かいことで申し訳ありません。胆嚢内という意味ですね。

それから次、マウスの78週間の発がん性試験の4行目に「小葉中心性肝細胞肥大」がありますが、これはアブストラクトの80ページを見ると、非常に複雑怪奇で、同時に行っている中間層殺では小葉周囲性肝細胞肥大が雌雄に非常に高頻度に出ているんですが、81ページの最終層殺全動物の表を見ると、小葉周辺性という記載がなくて、表では中心性肝細胞肥大、それから、その一番下の行から3行目ですけれども、ここでは多中心性肝細

胞肥大という言葉がありまして、どれが正しいのかわかりません。また、肝細胞肥大の発生頻度が最終屠殺の雌ではゼロになっているんですね。だから、これは非常に矛盾しているのではないかと。ここをもう少し整理していただかないと、何がどうなったかよくわからない。

鈴木座長 問題は、病変の定義があいまいだということと頻度について問題がある。その2つですか。

廣瀬専門委員 はい。

鈴木座長 それを指摘してもう一度整理し直せということでしょうかね。

廣瀬専門委員 そうですね。それからもう一つ、やはりマウスの78週間の試験の5行目に「胆管上皮ポルフィリン結晶」というのがありますけれども、これは83ページの一番上の表を見ると、確かにこれは胆管ポルフィリン結晶の発現頻度となっています。しかしながら、86ページに細かい表がありまして、その表の下の方に、全動物の中で胆嚢という項目がありますが、その項目を見ると、胆嚢はポルフィリン結石になっています。発生頻度はポルフィリン結晶の発現頻度と同じなので、これもよくわかりません。実際に胆嚢の中に結石があったのか、胆管の上皮にポルフィリンの結晶があったのかははっきりしませんので、これもちゃんと整理していただきたいなと思います。

鈴木座長 これも上皮にポルフィリンの結晶が沈着しているということと、胆嚢中に結石までできているということとで、まるっきりその評価は変わってきますか。

廣瀬専門委員 いや、それは同じだと思いますけれども、やはり正確を期して書いていただきたいと思います。

鈴木座長 そうすると、整理をして……。

廣瀬専門委員 両方あるのかもしれません。

鈴木座長 現象として、本当はどっちなんだというのをきちんとしろということですね。

廣瀬専門委員 はい。

吉田専門委員 あと、恐らく日本語に訳されるときの間違いが多いように、この剤に関しては思いました。適切な病理用語が使われていない場合が多いので。

鈴木座長 そうすると今の点は、例えば、小葉構造の認識等々に関しても翻訳者の側で理解していないというふうに言われるわけですね。そこは一旦ちゃんと整理したのを見てからでないと、外に出すわけにはいかないということですね。このままこちらでこうだろうというふうに判断して出すよりは、一応ちゃんとした形で提出し直してくれということですね。

吉田専門委員 それに関しては、全所見が膨大な量ですので、ざっと拝見して、この表

現はあまりにもわからないというところについては、事務局と相談しながら確認した方がいいと思います。

鈴木座長 事務局はいかがですか。

木下課長補佐 前回ノバルロンの場合、限られた場所であったということと評価を終了したということで、事務サイドで指示願いたいというのを受けて、事務連絡として訂正依頼を出しました。今回の場合、御意見としていただいておりますので、最終ページの公式な資料要求の欄に委員からの案として入れてございます。もし今回、特に全面的に多いので、公式に依頼せよという御判断でありましたら、公式文書で再整理を依頼いたします。それはどちらかにするかは皆さんで決めてください。

鈴木座長 多分、今の議論を聞いていますと、やはりこれは捨ておけないと、公的に意見をいただいた方がよろしいというふうに解釈できるような気がします。後でまたもう一度確認いたします。

そのほかに高木委員からも、これは悪性リンパ腫の話について。

高木専門委員 マウスの78週間発がん性試験の結果、抄録の85ページの病理の表1を見ていただくとわかると思います。雌の造血組織の項目のところ、悪性リンパ腫が低用量の20ppmと中用量の200ppmでそれぞれ有意に増加して、2,000ppmでは有意差はないということで、これについて申請者の方では、背景データの範囲内ということで、検体による影響ではないというふうに結論しておりますが、その背景データ、中身が示されていないので、それを示していただいて、再度考察していただきたいと思います。

鈴木座長 わかりました。関連して表現の問題、たたき台のところ、マウスの9ページの23行目からのところなんです、「20ppm投与群で認められたクッパー細胞色素沈着は、他の関連所見がないことから毒性学的意義はないと考えられる」ということを記載するかしないか、あるいは、このことがこれでよいのかどうかというようなところなんです、御意見があれば伺いたいと思います¹。

廣瀬専門委員 このクッパー細胞の色素沈着がもしヘモジデリンであるのならば、そのほかに溶血を示すような血液学的所見が20ppmでは見られませんので、そういう意味では毒性学的な意義は非常に低いと思うんですね。ただ、これがもしポルフィリン関係のものですと、若干意味が違ってくるとは思いますけれども。

鈴木座長 ということは、これについては、一回沈着しているものが何かというのを再度確認しないと評価できないよということですか。

廣瀬専門委員 ポルフィリンかどうかですね。ヘモジデリンか、あるいはもう一つのリポフスチンか、それについては随分いろいろやっておりますが、マウスに関しては、たし

かポルフィリンかどうかということはやっていなかったと思います。

吉田専門委員 尿検査だけです。

鈴木座長 尿検査と、あと、あるとすれば、胆管上皮のポルフィリンの結晶ぐらいにということですかね。これがもし仮にポルフィリンだとすると、この剤の性格からすると、やはり何らかの影響があるということになって、これは非常に重大な副作用と見ると、この実験では NOAEL がとれなくなっちゃう。そうすると、やはりこれは確かめてくれということと言わないとまずいということですね。

廣瀬専門委員 そう思います。

鈴木座長 今のような話が一般毒性関係のことで出てきたのですが、先ほどちょっと代謝の方から肝臓についての話がございましたけれども、どうでしょうか、まだ、後のところで若干代謝酵素の話、ポルフィリン代謝のことがあるので、そのときまで延ばしますか、それとも、今お話しされた方がよいことがあればお話しください。

出川専門委員 代謝といいますか、代謝にかかわる酵素の件なんですけれども、チトクローム P450 の酵素で、2B とか 3A というサブクラスの酵素がラットでもマウスでも誘導がかかるという実験報告がここに記載されておりまして、肝臓の腺腫といいますか、がんの発生との関係で考えますと、この誘導とか、肝の肥大といいますか、重量の増加が必ずしも一致しないんですよ。その辺はどういうふうに考えたらいいかちょっとわからないんですが、肝の増殖も、ある意味ではがん等々につながる 1 つのイベントとしてとらえるということであれば、それはそれでよろしいのかもしれないし、フェノバルビタールタイプの酵素誘導が起こるといことと、今言った肝重量が増えるというようなことが一般的には大体同じように起こるので、ただ、そういうことで受け入れればいいのか。発がんとの関係で見たときに、ちょっと難しい点があるんですが、その辺はどういうふうに考えたらいいかちょっと。

鈴木座長 非常に重要なところでして、色素沈着の問題、もしくは T3、T4 のところの増加、あるいは現象と TSH の増加、これが普通、ネガティブフィードバックで様子が変わるといようなところが常識とは違って動いている。今回の肝臓の肥大のところというのも単純ではない。どうも機序がプロトポルフィリンで、特にプロトポルフィリン 9 のところにかかわるところの酸化酵素がおかしくなるというようなところで、トータルとして考えますと、ヘム環を持っているタンパク質の合成低下が一方であるはずだということになるんですよ。そのくせ一方で、代謝酵素の誘導があるというような、かなりややこしい反応を起こしているというふうに考えているんですけれども、私としてはね。その辺が今言っていたような表現としてフェノバルビタール型の現象というふうにアナログスに

考えるわけにはいかないと思っているんですけども、その辺をどういうふうにか考えるかということだろうと思うんですけども、腫瘍の発生とか薬物代謝との関係、あるいは肥大との関係等で、毒性の方たちのコメントは何かございますか。これはどうしてももうちょっとやって、いろいろに明らかにしてもらわないと危ないとかというようなことが何かあるんでしょうかね。

出川専門委員 酵素誘導のことでいいますと、フェノバルビタールタイプの酵素誘導を行いますと、当然のことながら、グルクロニルトランスフェラーゼ系の酵素も誘導が同時にかかってきます。そうしますと今までの常識的なことだと、T4とかT3の血中濃度は低下するはずなんです。その辺もある時期になると増えてしまうというのもちょっとメカニズム的に、代謝の面から見たときにも解釈が難しいんですね。その辺もどうなるか、ちょっと難しい点でもあります。

鈴木座長 確かに問題は通常の代謝誘導が起こる薬として考えると、まるっきり違うタイプになってきている。その点については、まだ決して改善されているわけではないということだと思いますが、今の酵素誘導とがん、もしくは甲状腺ホルモンの関係のところについては、何かコメントはございますか。

廣瀬専門委員 これはマウスでは酵素誘導以外に、毒性として肝細胞の壊死が起こっています。その壊死の原因が活性酸素による可能性がある。これはリポフスチンが沈着しているということと、血液が酸化を受けるというようなことからそういう可能性があるんじゃないかということで、活性酸素の可能性を調べているのですが、どうもその可能性は低いだろう。ただ、用いた系が、173ページにラット、マウスの初代培養肝細胞における酸化ストレス試験で、具体的にはXTTアッセイ、LDH測定という2つの方法で行ってありますが、結果はネガティブで壊死の原因はわからない。ただ、メカニズム試験として、もう一つPCNA染色を行っており、この結果を見ると、一時的ではありますけれども、かなりラベルされた細胞が増えており、細胞増殖のポテンシャルはどうもありそうだといえます。ただ、この細胞増殖のポテンシャルは、雌雄ほとんど変わりません。172ページのマウス細胞周期検査でPCNA陽性の細胞が増加しておりますが、雄雌ともコントロールと比べて、大体雄が4倍、雌が7倍ちょっとで両方とも増えている。しかし発がん性は雄だけなんです。ですから、細胞増殖だけでは、どうも理解できないところがあるので、それでは何かということになってくるのですけれどもね。いずれにしろ、遺伝毒性の観点から見ますと、UDS試験もネガティブで、そのほかの変異原性試験もネガティブですので、この発がんに遺伝毒性が関与しているという可能性は非常に低いと思います。

鈴木座長 しかし、このままでは不安が残ることがありますか。

廣瀬専門委員 そうですね。何らかのコメントの考察ですか、そういうものがあればいいなと思います。

鈴木座長 もう少し説得力が出てくるだろうということですね。

廣瀬専門委員 そうですね。

鈴木座長 今の議論は13ページまでの、あるいは12ページのチトクローム含有の件、それから、13ページ、(4)のラットを用いた肝細胞、肝毒性試験、(5)のラット、マウスを肝細胞初代培養における酸化ストレス試験というようなところの問題を含めての解説だったというふうに思うわけですが、確かに矛盾することが非常に多いのですけれども、代謝の方、まだ御発言されていない方が何人かおられます。その点について、どちらからでも結構ですけれども。

平塚専門委員 出川委員がおっしゃった点については、やはり非常に疑問に感じるところです。遺伝毒性はないということなので、あえて、ここで触れることはないと思うんですが、オキサジアルギルの主代謝経路で生成される、名前で見ますと、2-プロピン-1-オールという化合物は、その反応性という点で気になります。それに関する追加資料として、12ページの(2)の *in vitro* 試験が企画され、実施されたわけですが、このように非常に反応性の高い分解物が代謝過程でできてくるという点についてだけ指摘させていただきます。但し、実際に原体から代謝的に生成したその分解物が発がん活性本体になる可能性の有無については、種々の遺伝毒性試験で検証されておりますので、特に申すことはありません。そういったところでよろしいでしょうか。

鈴木座長 あと小澤さんは。

小澤専門委員 今の平塚委員の御指摘の点が気にかかるところなんですけれども、遺伝毒性はないと、それはそれでいいんだと思うんですけれども、この評価書案の14ページの(2)のところですが、ここは恐らく代謝物なんだろうと思うんですけれども、P450依存的に何らかのメカニズムとしか言いようがないんですけれども、タンパクの含量を下げるというか、そういうことをしているという結果を得ていますね。ですから、DNAと相互作用するとか、そういうことではないんだと思うんですけれども、何か別のメカニズムで生体高分子とのインタラクションがある物質ができています。それは確かなんじゃないかと思うんですけれども。

鈴木座長 僕はもっと単純に考えていて、ヘム合成がうまくいかないということになれば、当然、ヘム環をもっているタンパク質の合成が下がるということは合理的かなと思ったんですけれども、そういうわけじゃなくて、もっと複雑なんですか。

小澤専門委員 両方あるのかもしれないんですけれども、この系は、あくまでも *in vitro*

で NADPH、電子伝達系を加えてあるか否かで比較をして、電子伝達系があると P450 が壊れるのが観測されるということを言っているの、これはあくまでもそれでしかないんですね。合成系にどうのこうのということは言っていないわけです。

鈴木座長 それは確かにそうですね。

出川専門委員 今回のことと言いますと、この資料の中で非常に厄介なことが起こっているんですね。実はチトクロームの総含量を見ますと、ラットの場合ですと、総含量が全部低下するんです。ところがマウスの場合には全部上がるんですね。そこでラットとマウスで影響の出方が全然違う。だけど、分子レベルで見るとフェノバルビタールタイプの 2B とか、3A とかと言われるサブクラスのもの、ラットでもマウスでも誘導がかかってくる。逆に言うとラットの場合は、それ以外の、わかりませんが、メインな酵素が落ちちゃっている。その落ちる原因の 1 つとして、このメタボライトが自殺基質的になって減らしている可能性もないわけじゃない。非常に難しい訳がわからないことが起こっているような気がするんです。

もう少し言いますと、これは複雑なことになっちゃうのかもしれませんが、代謝のいろいろな経路で出されている代謝のデータは、ラットの系で出されているわけですね。実際には発がんとか何かのこと、マウスの方が非常に大きな問題が出てくるので、ひょっとするとマウスで代謝ルートを見れば違うかもしれないということもあり得るんです。そうするとラットの代謝の経路から、マウスに対していろんなことを類推することも、場合によっては危険かもしれないということになっちゃうんです。

鈴木座長 かなり合理的な疑問ですね。

出川専門委員 これは一般的なことなんですが、非常に強い特殊な毒性が出た場合には、その動物で実際に代謝がどうなっているかというのをデータに付けてもらった方が、審議するときに正確なことができるんじゃないかな。この薬剤は非常にわかりにくい。難しいことを含んでいるように思うんですけれども、ちょっとこのデータからはなかなか判断することが難しいように感じております。

鈴木座長 それについてどなたか。

平塚専門委員 そういったことを踏まえて、特に、主要代謝経路から三重結合を持つアルデヒド体のような反応性物質ができてくるということを考えると、先ほど代謝の両委員の方から指摘があったようなことも当然予想されると思われま。特に *in vitro* の実験では、1 つは自殺基質としての作用の有無という点についての結果がここで証明されたという点も考慮する必要があります。

鈴木座長 自殺基質についての資料は出ていましたよね。

平塚専門委員 そういったことを踏まえて、特に、主要代謝経路から三重結合を持つアルデヒド体のような反応性物質ができてくるということを見ると、先ほど代謝の両委員の方から指摘があったようなことも当然予想されると思われます。特に *in vitro* の実験では、1つは自殺基質としての作用の有無という点についての結果がここで証明されたという点も考慮する必要があります。

鈴木座長 そうすると、自殺基質の問題というのはどういうふうに関係するんですか。

平塚専門委員 誘導されるタンパク質、CYP が、この基質を非常に良い基質とする場合ですと、例えば 2B とか、そういった CYP 分子種が誘導されると、この基質の代謝回転というのは高くなるわけです。そうなれば、当然できてくる活性体も多くなることが予想されます。その1つの傍証として、反応性の高いものが、酵素内でできるわけですから、CYP 分子種の失活も起きるであろうという考えで、この自殺阻害という可能性について検討したところ、ここで言う 3A、2B という CYP 分子種の失活が認められたわけです。先ほど出川委員がおっしゃられたように、分子種が違えば 1A というのは失活しにくいということからも、CYP 分子種に選択的な自殺阻害作用が見えてきたような気がします。この様な点からも、CYP による酸化的代謝によって活性体ができることが明らかになったのではないかなという気がしています。

鈴木座長 そうすると、これはそういうところからするとかなり實際上複雑で、でも、これは形態とか発がんとかそういったようなところの問題で、うまく合理的な説明がつくような話になりますか、それはわからない。

平塚専門委員 それは非常に難しいと思います。

鈴木座長 そうすると残るのは、それでもわからないのは、マウスでの實際上、がん発が見られているようなところでどうなのかというところの問題が見えない。ここはやはりマウスの代謝試験というのをやってもらわないと議論は終らないということになりますから。これは結構時間がかかっているんですね。それはしょうがないことなんですけど、明らかにせざるを得ないものであれば、せざるを得ないと思うんですけども、僕もよくわからないところがいろいろあるんですけども、確かに今の項目、13 ページあたりのラットを用いたがん細胞試験のところも、マウスとの関係等々ではよくわかっていないところもあるというようなことからすると、マウスでの代謝の情報が入手できると、それなりに理解できるところが広がるというのは、多分、事実だろうというふうには思うんですけど。

出川専門委員 ちょっと矛盾するようなことを言うかもしれないんですけども、いろんな毒性を考えたときに、マウスで代謝がどうなっているかというのを調べるのは非常に

有益でありますし、そういうデータがあれば、より正確なことがわかってくると思うんですけども、発がんのことを考えますと、ちょっと私が見えないのは、マウスにおいて性差が出るわけですね、雄と雌で。その酵素誘導とか、肝重量の変化とかそういったものを見ますと、途中段階ではそういったところでは、そんなにべらぼうに大きな違いが出ないということがあって、酵素誘導だけ、あるいは代謝物だけ云々しても、実際に答えは出ないのかもしれないという、この場合ですね。がんができるできないというのと、酵素誘導がかかるとか、肝重量がある時期大きくなるというのは、この剤については、それだけでそういう毒性を、何をやっても説明がつかないような気もしないでもないんですね。どうやってあれしたらいいのかわからないところがあるんですけど。

鈴木座長 そういうところもあるし、同じように甲状腺ホルモンの関係で、甲状腺ホルモンが高くて、なおかつ TSH も高くてというところの問題についても、肝臓を間に入れていると話がつかないようなところもあるんです。それをもう一遍ちゃんと証明しろということになったときに、甲状腺が関与して、肝発がんなりその他の、もしかしたら、まだ隠されている何かの証拠が見つかるのかということ、それもわからないですよ。その辺のところでも実用的に、あるいは現在の科学水準として、どこまでのことを求めるかという話に最終的になるのかなと思っているんですけどね、その辺については、どなたかこういうことをやれば、絶対クリアカットにというような話があればいいなと思うんですけども、何かありますでしょうか。

廣瀬専門委員 甲状腺については、ディスカッションとしてたしか UDPGT が誘導されてというメカニズムを考えていると思うんですけども、その証拠がないんですよ。だから、それが1つ気になっていたところです。肝臓に関しては、ここまでやってなかなかメカニズムがはっきりしないのが、あと何をやってわかるかということ、これはかなり難しいんじゃないかと思えますね。

鈴木座長 そうですね。甲状腺のことについては、要するに、下手に UDP-GT の誘導というようなことで処理しないで、わからないという形で言ってくれた方が正確だというふうに僕も思いますね。それから、肝発がんは困りましたよね。これをどうするか。簡単な表現にすれば、遺伝の絡むメカニズムで起こっているようには見えないという話のところ、このポルフィリン代謝がかかわっていて非常に複雑な生体現象が見えているのでというようなところで、とりあえず、用量との関係と閾値があるだろうという関係のところ、これ以上の問題は現状では無理と考えるというようなところに落ち着かざるを得ないのかなと思っているんですけどね。

ちょっと時間が長くなりましたので、この辺でちょっと、とりあえず一旦この話は中断

して、次のところがまだ残っておりますので、繁殖の話と変異原の話のところに移りたいと思います。

江馬専門委員 繁殖試験は二世代繁殖試験が行われていまして、一番高いドーズで全胚吸収 2 例。それから、出生後の全児死亡が 1 例です。したがって、無毒性量は母体、児動物について 50ppm ということになるかと思えます。親動物の無毒性量と児動物の無毒性量を分けるのは、あまり合理的ではないのですが、従来表現からすると、母体の毒性が 150ppm で出て、例えば児単位で集計すると恐らく影響は出てこないんですが、全胚吸収と全児死亡が母体の影響か、児への影響かがわからないので、母児ともに無毒性量を 50 にした方がいいんだらうと思えます。催奇形性試験のところ、これは一番高いドーズで有意差がないんですが、体重が 11%、児体重の伸びが 11% 減少している。これは毒性ととってもよからうと思えます。

胎児の方では、一番高いドーズで低体重が見られまして、児の小さいもの、胎児の蒼白化、あるいは化骨遅延が、これも有意差はありませんが、これは多分、胎児単位で集計すれば有意差が出てくると思えますので、これもこのままにしておきました。無毒性量は母動物と胎児で 80 ということになると思えます。

ウサギの試験ですが、これも母体重の増加抑制が 80 以上で出まして、80mg のところでは有意差がないんですが、30% ぐらいの低下がありますので、これも体重増加抑制で母体毒性と言ってもいいのではないかと思います。それで母動物で「80」を消して「200」にしていますが、80 に戻していただきたいと思えます。80 以上で体重増加抑制、胎児の方には影響がないということで、無毒性量は母親で 10、胎児動物で 200 になると思えます。追加資料というのは、これは資料 4 で取り下げます。全体的に用量は低いんですが、整理してみてもよろしいかと思えますので取り下げたいと思えます。

それから、言葉の問題なんです、「12. 繁殖毒性試験 / 催奇形性試験」、これは恐らく農薬のガイドラインの言葉に従っているんですが、ほかのところのガイドラインでは「生殖発生毒性」という表現になっていまして、私の案ですが、12 を「生殖発生毒性」、(1) を「二世代繁殖試験」と具体的に試験の名前を入れてしまったらいかかと思えます。

それから、(2)のところは、催奇形性試験というのは、あまり最近使わなくなりまして、発生毒性試験という方が一般的というか、最近をよく使いますので、発生毒性試験に直したらよろしいかと思えます。

それから、催奇形性のところは、発生毒性……。

鈴木座長 が認められない、催奇形性は認められないじゃなくて。

江馬専門委員 これは低体重が出ているので、多分、形態発生異常は認められないとい

う表現でしょうか、どうしますか。

鈴木座長 多分……。

江馬専門委員 多分というか、「奇形」という言葉は差別用語になるのかなということもありまして、あまり使わなくなっているんで、一般に公表される文章では、そういう言葉は避けた方がいいのかなということであれば、催奇形性というのも変えた方がいいのかなと。

鈴木座長 最終的には、ここの繁殖と催奇形性の話に関しては、内容的には問題がなく、コメントも取り下げるとのことなので、用語の話だけということですよ。

江馬専門委員 そうです。

鈴木座長 たしか1回、病理の方からこういう問題が提起されまして、それでガイドライン上では、別の言葉で言われているんだけど、やはり、内容から見て変えた方がよろしいというので、そういう方向に議論を進めたことが実はあるんです。實際上、見ていきますと、評価書をつくって、さらにそれで英訳をするという段階で、それで恐らく生殖発生毒性なり、それからディベロップメンタル・トキシシティナリの形に変えざるを得ないというような状況を考えますと、ここのところである意味でガイドラインとは名称が違うんだけどという問題が起こっても、当面やむを得ないのかなと。恐らく、先行きガイドラインの修正に関しても、この委員会がどこかで物を言わなきゃならない日が来ると思うんですけども、そういったことも勘案して、ここではどうでしょう、今の江馬委員の言われるように、12番全体を生殖発生毒性として、その中の内分けを二世世代繁殖試験と発生毒性試験というふうに分けるというふうにしてよいかと思うんですが、催奇形性が認められないというところが、果たして形態的あるいは形態発生毒性は認められないというので、催奇形性は認められないという言葉の代わりに使ってよいかというところなんですけれども、どんなものかなというふうに思っているんですが、これは外国などでは、そういう書き換えをしていますか。それともテラトゲニシティーというのを、そのまま使っているんじゃないですか。

江馬専門委員 テラトゲニシティーは使っている人もあるし、使わない人もいます。答えになっていませんね。私自身がどっちが見やすいかと言えば、催奇形性は認められないと書かれていた方が、ぱっと見てわかるということはあるんです。

鈴木座長 ですから、タイトルは変えるとして、内容のところではわかりやすいところをとってもいいんじゃないかなと思うんですが、だめですか。やはり、そのところは統一して、催奇形性という言葉の問題、あるいは発生毒性という言葉の定義のところからすると、形態発生毒性を催奇形性にかえるというのはちょっと異論があるんですね。違うので

はないかと思うんですけれども、多分、この言葉は催奇形性というのを英語に直すと、使う人もあれば、使わない人もあるということなんです、これはテラト・ジェネシティになるんだろうと思うんです。そうすると、その言葉の訳として定着しているのは、恐らく催奇形性だろうと。そういうとまた、試験の名称自体もややこしいんですけどね。いろんなところで妥協もせざるを得ないとは思っているんですが、何か。はい、どうぞ。

林専門委員 今の形態発生毒性というのは、英語的には何と言うのですか。

江馬専門委員 モルフォーゲネーシス、違いますか。

鈴木座長 今のは形態形成という意味ですね。ですから、アブノーマリティ・オブ……。

江馬専門委員 ディスマルフォーゲネーシス。例えば、ホール・エンブリオ・カルチャーはテラトゲニシティーではなくてディスマルフォーゲネーシスなんです。

林専門委員 これは遺伝毒性と変異原性のときにもいろいろと問題になりまして、最近ではジェノトキシティティという英語が広く使われるようになってきております。そのジェノトキシティティというのを日本語に直すときに、どういうふうな訳がいいのかというのは、医薬のガイドラインを改訂するときに非常に大きなディスカッションがありまして、最終的には遺伝毒性という言葉に落ち着いております。遺伝毒性と変異原性とで、多少意味するところが違うというような考えが主流になってきていますので、その辺のところも、ちょっと参考にしていただければ、この用語の問題はいいのかなと、思います。遺伝毒性という言葉の方が広い意味を、変異原性というのは、遺伝子突然変異と染色体異常の2つに限定しようというような動きになっています。

鈴木座長 恐らく今の議論と似たようなところでして、催奇形性と形態発生毒性、それを例えばディスマルフォーゲネーシスというふうに言った場合、催奇形性の方がやや意味合いとしては広くて、機能的な発生異常も催奇形性という言葉を使って表すことができますから、多少、広いことは広いんですよ。

どうでしょうか。タイトルのところでは、前からの話のことで問題はないかと思うんですけれど……。

江馬専門委員 結論のところですね。

鈴木座長 ディスマルフォーゲネーシスをテラトゲニシティーの代わりに使うという意味合いで変えちゃいますか。

江馬専門委員 それを言われると困りますが。発生毒性の中で、依然として一番重要なのは催奇形性がどうかということで、そういう意味では、この言葉を入れておくということとは、それなりの意味を持つというふうには思います。

鈴木座長 では、今の妥協的な発言で……。

江馬専門委員 タイトルを変えて。

鈴木座長 本文中ではとりあえず催奇形性は残すという形にしたいと思います。大変遅くなりましたけれども、それでは変異原性の遺伝毒性の方をお願いいたします。

林専門委員 遺伝毒性に関しては、結構、多くの試験がされていまして、*in vitro*ではレックアッセイ、それからエームスアッセイ、それとあと、マウスリンフォーマ細胞 L5178Y を使うミューテーションアッセイ。それから、*in vivo/in vitro*法として、マウスの肝細胞を使った UDS 試験、それから *in vivo* 試験として、マウスを用いた小核試験が行われておりまして、どれも陰性の結果になっております。統計学的に有意な点がポツポツと見られますけれども、これはほとんど意味のない程度の値だと思しますので、陰性というふうに結論して問題ないと考えます。

それから、代謝物の B 及び K につきましても、細菌を用いた復帰突然変異試験が行われておりまして、これもネガティブです。

以上でございます。

鈴木座長 ありがとうございます。別の委員からちょっと異論が出されているようですけれども、マウスのリンパ腫細胞を用いた試験とマウスの小核試験で、1 回目と 2 回目の試験の成績が違うようだ。これについては、どんなふうに考えたらいいでしょうか。

林専門委員 もちろん、再現性というのは非常に重要で、再現性は判定の根拠に使います。ただし、それは片方のレスポンスが非常に明らかな場合であって、今の場合は非常にマージナルというか、これぐらいの値というのはコントロールで出てくる値です。小核の方にしましても、これはほとんどコントロールの値の範囲での振れだというふうに、たまたまそのときのネガティブコントロールの値が低かったというようなことだと思しますので、先ほども太田専門委員と話し合ったんですけれども、それについてはまず問題はないというふうに考えています。

それと、陽性・陰性と判断する十分なデータがないというような含みを持たせた方がという意見に対してですけれども、それは 11 ページの表のすぐ上にもありますように、遺伝毒性はないものと「考えられる」というような表現になっていますので、それで十分じゃないかというふうに考えます。

鈴木座長 それでよろしいですか。ですと、コメントを出された方、今の説明で納得されますか。それとも、もう少し厳密に言っておかないと困るよということだったんですか。

高木専門委員 今ぐらい詳しい説明があれば、納得できるんですけれども、単に 1 回目と 2 回目で違うからという理由で陰性だと、疑問を持たれても困るなと思って書きました。

鈴木座長 今回の議論は誤解されますので、その意味で、もし疑問を持たれた方は議事録に戻って、ここを読んでいただくと、こういうことだというふうにはわかるんですよ。そうすると、多分ここまで詳しく評価書として書くというものはなくてもよいのかなと。そういうことになるんですが、それでよろしいですか。

いいですね。わかりました。そうすると、変異原性、遺伝毒性ですが、それまでのところが終りまして、その他の毒性試験というのは、先ほど実は先に議論をしてしまいまして、さらに追加をする話があれば、若干議論をしていただきたいと思います。

大体、議論され尽くしたとは思いますが、総合評価の方に行ってよろしゅうございますかね。総合評価といっても、今日の議論の流れをずっと振り返りますと、一番最後のところにオキサジアルギルの追加資料要求事項という部分が付けてございます。そのところ、結局、疑問点が出されたことについて、クリアな回答が得られなかったので、やはり追加資料を要求するしかないと思うんです。そうだとすると、ここの総合評価というのはやらなきゃいけないことになるのかな。飛ばしていきなりでいいんですよ。追加資料要求の話にしていいのだと思います。

この追加資料要求が総合評価のところでもいろいろなコメントが各委員の方から出てきてはいるのですが、これらについても、例えば総合評価の安全性の項目では、例えば、全動物種で見られたような変化についてはちゃんと記載しろとか、そういう順序があった方がよいというような書き方についての委員からのコメントがあったり、色素沈着についての問題についても、これは議論が今日のところでございましたので、多分コメントのところに移ってよいのだというふうに思います。

そうしますと結構ややこしくて、大まかに言うと、肝毒性についての資料提出の問題のところ、いずれも ADI を設定するか否かの判断について、肝臓の発がんがどういうものかというのを確認しないとイケないということがありますから 4 点ほど出されてきております。表現はこの辺でよいかと思うんですが、例えば 1 番目、ラットの 90 日亜急性、慢性毒性、発がん性の試験で、肝臓と甲状腺の変化が認められているのですが、この関連性について考察をしてほしいということで、これは先ほど来のお話が出ているように、甲状腺と脳下垂体のネガティブフィードバックからはちょっと考えにくい、あるいはフェノバルビタール型の酵素誘導に見られる現象ともちょっと違う。それらについて何らかの合理的な説明が必要であるということだと思っておりますが、この表現でよろしゅうございますか。

その次に、亜急性、慢性発がんのいずれについても色素沈着が肝臓を中心として見られているというので、この色素沈着の発生機序、これもポルフィリン代謝のというようなと

ころがあるのですけれども、特に、マウスのところでクッパー細胞の色素沈着については、ポルフィリン代謝に関連するものなのか、それとも、ヘモジデリンの沈着なのか。その辺をきっちりしてくれないと、毒性か否か評価ができないというようなこともございますが、これらも議論の中で出ていますので、それらが含まれていると考えて、この表現でよろしゅうございますか。

そうすると3番目が、これまた増殖の指標でマウスの場合の肝毒性試験でPCNAの陽性細胞の指数が雄雌同程度であった。ところが、雄のみでALTとか、ASTの増加があったり、あるいは肝腫瘍の発生数の増加が逆に見られないというような、これは雄で見られたんじゃないかな。腫瘍は雄ですよ、雌ですか。

吉田専門委員 雄です。

鈴木座長 だから、そういうところが雄でしか見られなかった。ALPとASTは逆に雄では下がったんじゃないかな。

吉田専門委員 雄で上がっています。

廣瀬専門委員 PCNAの値が雄雌変わらないんですね。

鈴木座長 逆に雄だけで増加したということですね。雄のみにおける増加が見られたことだな。だから、雄のみでしか見られなかったの方がわかるかな。これは先ほど代謝の方から幾つか類似の雄雌の性差についてという発言がございましたので、それらも含めて、この表現で代謝の方はよろしゅうございますか。これについては、もうちょっと事細かに言わないといけないというようなことはないですね。この関係では代謝からは最終的にマウスでの代謝試験をやり直してくれ、追加してくれという意見が出たんだと思うんです。

出川専門委員 それが、だから微妙で、それは先ほど言いましたように、何かメカニズムを考えるとときにはデータがあった方がいいに決まっているわけです。そういう意味では必要だとも思うんですが、雄と雌の薬物代謝酵素等の動きを見ますと、ほとんど変わらないわけですね。それから、ほかの動きもほとんど変わらないわけです。発がん性が出るか出ないかだけが違うわけです。そうしますと、代謝をやったところで、その違いは答えが出てこない可能性が高いので、そういうことを踏まえると、難しい判断になるなと思うんです。

鈴木座長 そうすると、そこまでは言わなくて、考察をした資料というようなところで……。

出川専門委員 そうですね。酵素誘導と肝臓の肥大ですか、それと発がんとの関係、今までの知見を踏まえて、それに合わないケースになっているわけなので、その辺、考察するのは難しいでしょうけれども、何か今までとは違った例であるということになっちゃう

のかもしれませんけれども。

鈴木座長 非常にややこしいと思うんです。このところ確かにプロトポルフィリンの酸化酵素阻害剤として除草剤がかなりたくさん出てきていまして、それなりに作用機序を明らかにしろというようなことをこれまでも要求してきたんですけれども、確かにものすごく複雑になるんです。訳がわからないんですよ。何かいい方法があればなと思っているんですが、なかなか難しくして、何かよい知恵があるかもしれませんから、今のような形で酵素誘導の件、発がん性の件、至るところで通常の常識からは乖離した現象が見られるのと、それらについても一度考察をしてほしいという形でとどめますか。それでよろしいければ……。

出川専門委員 多分、それでよろしいんだと思いますけれども、考察する方は困っちゃうんだと思いますけど。一般に例えば、僕の守備範囲ですと肝がんなんかができる場合には、フェノバルビタールタイプのいわゆる肝増殖を促すようなものは、何らかの形で肝がんのプロモーター的な作用を持つと。そのときに、フェノバルビタールタイプの酵素誘導が一般的によく起こる。そういうことは一応何となく、でも、それが起こったから必ずがんにつながるというわけじゃなくて、それはもしかすると、必要十分条件とかそういったことを考えますと、ある1つの、その範囲を越えた違うところで、実はそれ以外に非常に難しいことがあるんだということを逆に言うと裏付けているデータなので、そういったことを踏まえて書いていただければよろしいんじゃないかなと。現時点ではわからない。

鈴木座長 だけど、こういう現象を通して、従来の問題と違うことが確かにあるということを示しているということですね。

そのほかに、例えば先ほど肝臓の壊死について、酸化の話とかそういったようなところ、スーパーオキサイドですか、そういったような影響についてもなさそうだというようなこともあるので、確かにこれ以上やると何も出てこないですね、現状ではね。そうすると、出川委員が今言ったような表現にとどめるというようなこと。今のが4番目の肝臓における発がん性の発生機序に関してというところに、酵素誘導というような言葉を含めて4番目というような項目にしてよろしゅうございませうかね。

さて、その次のことですが、2番目の問題として用語の問題等々につながるのだと思いますが、これは病理所見について正確な所見、病理用語に直すようにということ。それから、特にその中で肝臓の小葉構造については、小葉単位に統一して記載することというような問題で、これは再度提出をしてもらってみたいと何を言っているのかよくわからない。現象自体が正確に把握できないということでコメントが出ております。

あと1つなんですけど、雌のマウスの発がん性で20ppm、200ppmの投与分で、悪性リン

パ腫の有意な増加が認められているのですが、これについては背景データの範囲内だといっているが、背景データは示されていないので、この資料を提出していただいて、評価の足しにしたい。併せて 20ppm での、これはさっき 1 番の方で言ってしまいましたけれども、色素沈着の問題もあって、20ppm の問題がもし悪性の影響だということになりますと、NOAEL はこの分では設定できなくなりますということになります。

もう一つ出ていた問題は、これは削除ということで、大きく言うと、この 3 つの資料の提出を待つて再度評価したいということになるかと思えます。よろしいですね。

(「はい」と声あり)

鈴木座長 過不足がありましたら御指摘をいただきたいと思いますが、すみません、時間が 30 分ほど超過してしまいましたけれども、よろしゅうございますか。

よろしければ、オキサジアルギルについての審査を終わりたいと思います。

事務局の方は、多分、今言った話でよいと思いますけれども、再資料のところ、またなるべく早く資料をつくっていただいて各委員にお願いいたします。

それでは、4 時からスタートということにして、若干、休憩したいと思えます。

(休 憩)

鈴木座長 お約束の時間が来ましたので始めさせていただきますと思えます。

始める前にちょっと御相談なんですけれども、あと残りが 2 つあります。今日のところでお一方、5 時までに出なくちゃならないという方がおられるので、その方のコメントを最初にいただくという点ではいいんですけれども、もし、皆さんのお時間の都合が許すのであれば、6 時まで延長して、この 3 つをやっちゃおうかというふうにも思っているんですが、これができないとすると、1 月の調査会までに審査の剤があと 2 つ来そうな予想だそうです。それは既に皆さんのお手元に資料が行っていると思えます。そうすると、また 3 つということになるんですけど、そのときに会議を 2 時からではなくて、1 時からやるような形にして 3 つをやるか、今日 1 時間延ばして 3 つやるか、どちらかだと思っているんですけれども、御都合だろうと思うんです。この次は 1 月 14 日なんです。多分、次のボスカリドまで済むだろうと思っているんですが、ピラクロストロピンの方はちょっと時間がかかるかなとは思いますが、それもやってみないとわからないんですが、どうしましょうか。今日 6 時までで都合の悪い方というのはございますか。

江馬専門委員 都合は悪くないけど…。

鈴木座長 いろいろあるかもしれない。そうすると、やはり無理か。今日のところは 2 つにして、その次のところを 1 時からというような形に変えさせていただいて、3 つやるということによろしゅうございますかね。

とりあえず 6 月以降、結構時間が経ってしまして、その間のところで剤がたまっているんですね。それでどうしてもある程度こなしていかなないと安全性が担保できないというようなことがございますので、申し訳ないんですが、今日のところはボスカリドに集中するとして、この次、1 時からの会議ということにさせていただきたいと思います。

先ほどちょっとお話ししたんですが、ボスカリドについて途中で抜きたいという委員がおられます。遺伝毒性の関係なので、そちらの方から先にやりたいと思うんですが、よろしゅうございますか。それでは、林委員。

林専門委員 5 時に退席させていただきたいのですけれども、この剤に関しましては、遺伝毒性試験は、*in vitro* で復帰突然変異試験、不定期 DNA 合成試験、それから染色体異常試験、さらにチャイニーズハムスターの培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験等が行われております。また、*in vivo* ではマウスを用いた小核試験が行われておりまして、いずれも陰性の結果が得られております。また、代謝物の F49 というものについても細菌を用いた復帰突然変異試験が行われておりまして、これについても陰性として問題ないものと思えます。

以上をまとめますと、このものに関する遺伝毒性には問題はないというふうに考えることができると思えます。

以上でございます。

鈴木座長 もう一人の委員から、たしか何かコメントというか、メールが来ていたような気がするんですが、特に問題があったのかしら、太田さん。

太田専門委員 これは問題ないと思えます。

鈴木座長 言葉のところでしたかね、「特段の問題となるような」というのではなくて、完璧に遺伝毒性はないよという意味で……。

太田専門委員 通常、この言葉は、*in vitro* の試験で変異原性があり、*in vivo* でなかった場合に、「生体にとって特段の問題になるような」というような表現を使っておりますので、今回すべて陰性ですので遺伝毒性はないと記載してよいということです。

鈴木座長 わかりました。どうもありがとうございました。遺伝毒性試験については問題がないようでございます。

それでは、前の方に戻りまして、代謝のところから御説明いただきたいと思います。

小澤専門委員 それでは、ボスカリドの動物体内運命試験から御説明を申し上げます。ボスカリドはアニリド系の化合物の殺菌剤として開発されているもので、動物体内運命試験では、ジフェニルの標識体、すなわち D 標識体とされておりますけれども、それとピリジン環の 3-位を標識したものを、これを P 標識体と称しておりますけれども、この両者の

標識体を用いて各種試験を行っております。

それから、投与量に関しては 50mg/kg 体重 を低用量、それから 500mg/kg 体重を高用量としております。その設定根拠は、亜急性毒性試験の結果をもとにしておりまして、若干の毒性作用のある高用量を採用して 500mg/kg 体重としておりまして、無毒性量として低用量群 50mg/kg 体重を選定いたしております。

それで、ここにつくってくださった資料に関しては、それほど分量も多くなかったので、特に表にはしておりませんが、最初に申し上げてしまうと、数字に関してはすべて問題はございません。10 行目のところから、投与後 168 時間の尿中及び糞中排泄率ということで、低用量群、高用量群で行われております。数値をよく見ていただければわかることなんですけれども、高用量群としては吸収が飽和している、飽和が見られる用量を設定しているようだなということがわかります。

それから、14 行目から D 標識体での血漿中放射能濃度ということですが、最大 8 時間後ということになります。

それから、組織分布のことについて 17 行目から書かれておりまして、投与 168 時間後の残留ということですが、甲状腺及び肝において高い。それから、今のが D 標識体の低用量群でありますけれども、D 及び P の高用量群では、甲状腺、肝のほかに骨髄、腎、副腎において高いということがございます。甲状腺については、後で若干、甲状腺毒性について考察すべきところがありますけれども、この甲状腺に分布が高いということが甲状腺毒性と関連するかどうかというのは、代謝データだけではわかりません。

それから、尿中の代謝物の解析が 21 行目から書かれております。尿中には未変化体はほとんど検出されていないといっているかと思いますが、主要な代謝物が F01、02、F48 とありまして、簡単に申し上げますと F01 がジフェニル環、1 ページに構造式が載っておりますが、ジフェニル環の水酸化体、それから F02 が、その水酸化体がさらにグルクロン酸抱合を受けたものではないかと思えます。

この F02 の構造式なんですけれども、205 ページからのところに代謝物の一覧表があって構造式が載っております。これは口頭確認みたいなことになると思うんですけれども、F02 の構造式が正しいかどうかというのをちょっと確認をしていただきたいんですが、グルクロン酸抱合をされているところに O がついていないんじゃないかと思えますので、それをちょっと確認をしてくださいということです。それから、F48 というのがクロールがグルクロン酸抱合を受けているということでもあります。

それから、あと重要な問題は糞中の排泄ですけれども、24 行目に行きまして、未変化体が若干残っている。低用量群で 30 から 40% ぐらい残っている。

それから主要代謝物がここに書かれているとおりで、F01、F06、F20、F48 ということで結構かと思います。

胆汁中排泄試験が 27 行目あたりから書かれておりますが、未変化体が検出されずに主要代謝物が、先ほどのジフェニル環の水酸化体と、F05 というのが出てきております。

それから、回収された代謝物の数値に関してはこれで結構であります。

それから、肝臓及び腎臓中、組織の中での代謝物ということではありますが、30 行目から書いてありまして、投与 8 時間後で未変化体はかなり検出量が低いということでありまして、主要代謝物がやはり水酸化体の F02、それから F43、F46 は、いずれもグルタチオン抱合体を經由しているものと思われま。

それから、F43 については、また口頭指示的ですが、構造式が違って S がついていないように思われるので、これも確認をしていただきたいと思ひます。

ということで、33 行目以下に書いてありますように、主要代謝経路はジフェニル環の水酸化及びグルタチオン抱合、またはピリジン環クロロ基とグルタチオンのチオール基との置換であると考えてよろしいかと思ひます。

それから、2 番として「ラットにおける動物体内運命試験」とございませうが、これは高用量投与量に相当する 500mg/kg 体重/日の用量で、1 日 1 回 14 日又は 28 日経口投与を行って、その後、D 標識体を同用量で単回経口投与をしたというものでございませう。

結論としましては、次の 3 ページの 6 行目に書かれておりますが、反復投与をしても特に単回投与と比べて顕著な差は認められなかつたということがございませう。

一応、体内運命としては以上で、後で本剤による誘導その他が若干出てくるかと思ひますが、それはまた毒性との絡みのときに議論したいと考えております。以上でございませう。

鈴木座長 どうもありがとうございました。代謝の委員方でほかに追加されることはございませうか・・・ございませうね。

それでは、植物代謝、土壌代謝、その他、よろしく願ひいたします。

石井専門委員 それでは私の方から申し上げますと、植物代謝はレタス、ぶどう、いんげん豆を使ってやっております、一言で言へば、あんまり代謝を受けない。いずれの作物にもたくさん残っております、レタスのような、御存じのように形態からいって残るのは仕方がないんですけども、残っているもののほとんどがボスカリドそのものであつたということです。

ぶどうにつきましても、これは、一応 3 回散布して最終処理から 45 日後という条件でとっておるんですけども、たくさんこれも残っております、果実には 1 から 2 ppm ぐらい残ります。これはコールドの試験なんかも、かなり残っているデータが出ております

ので後でまた言いますが、これでも、ぶどうはそのままほとんど代謝をされていないので、そのまま残っている。

いんげん豆におきまして、いんげん豆の場合は未成熟、これは外国で試験しているんですけど、日本でももちろん未成熟のものと、成熟して乾燥した豆と両方食べますので、その両方の試験をやっておりまして、いずれの場合も、これも一言で言えば、親化合物が大半残っておりまして、この場合、代謝物としてジフェニル環とピリジン環の間のアミノ結合があるんですけども、そこがちょん切れたような代謝物ができるとい、そういうことが考えられるんですけども、ほとんどが親化合物が残っているという形になっております。そういう意味では、非常に単純なパターンだと言えます。

土壌の中では、これは好氣的、嫌氣的な条件で両方で試験をやっておりますけれども、いずれも 1ppm ぐらいで、土に添加して 20 度の暗所という光の影響を排除した条件で 1 年間やっております。結構、こういう条件でやりますと、二酸化炭素が 15% から 25% ぐらい出ておりまして、ほとんどが吸着されている、いわゆる土壌有機物として取り込まれてしまうような形になりまして、抽出されないという形になります。

炭酸ガスは結構出ていますので、20 行目、「好氣性土壌中でほとんど代謝を受けず」という言い方はちょっと当たらないと思いますので、炭酸ガスまでは出ておりますので、半減期が非常に長いものですから、分解がゆっくりだというような表現の方がよろしいかと思っておりますので、そこはちょっと修正していただいて、分解物としましては、結局、1 年ぐらいたりますと、親のもとの化合物は 20% を切るぐらいに減ってしまうんですけども、分解物として F49 というのは、これはピリジン環に塩素がついていますから、塩素がとれまして水酸基が入ったもの。

それから、50 というのは、塩素はそのままに残っておるんですけども、どこかにどうか、水素が水酸化されているんですね、そのピリジン環が、そういうものができてきておるとい、量的には大したことはないんですけども、そういう代謝物がわずかに検出されるということです。ほとんどがそのまま土壌有機物の中に取り込まれて、抽出されないような形で残っておるとい、

嫌氣的土壌では、これはちょっと短い試験なんです。120 日の試験なんですけれども、これは七、八割親化合物そのまま残っておりまして、好氣的土壌よりは安定で、炭酸ガスの発生も、わずか 0.1 とか、0.4 とか、そのぐらいわずかしかできておりません。できてくるものと言、F08 というのは、これはピリジン環の方の塩素がとれたものです。

それから、F49 というのは、とれてそこが水酸化されたものとい、もう一つはとれずに水酸化されたもの、これが F50 というものです。こういうものが、これは量的には

わずかです。やはり親化合物がほとんどの形で残って、あとはいろんなものになっていてというような、嫌気的な条件では、さすがに炭酸ガスにはなりにくいということが言えます。

それで今度は、土壤に添加して光が当たった場合どうかというような試験をやっております。土壤用水量 40% に調整しと書いてありますけど、水の含有量は非常に重要でして、土壤用水量というのは、私も土壤学は専門ではないんですけど、最大用水量というのは、イメージとしましては雨が降ったときに、大雨というんじゃなくて、土の表面に水がたまらない程度に雨が降ったとき、つまり、水がたまっているということは、土壤の保持用量を超えているということですので、その程度で水が含んでいる状態、それが最大用水量。イメージとして、そういうことになるんですけども、それから 1 日ぐらい経った状態、水が垂直方向に移動しますので、そのときの用量が、いわゆる圃場用水量と言われている。イメージとして正確じゃありませんけれども、そういうことが言えるんですけども、その状態が植物や微生物にとって一番都合のいい水分含量というふうに考えられております。それが 40 なのか、60 なのかというのは、土によって違うので何とも言えないんですけども、なるべく都合のいい条件というのは、多分 40 だったんだろうなと思うんですけども、ちょっと少ないような気もするんですけども、これは土によって違いますので何とも言えません。

そういう状態でやりましたところ、15 日ぐらいの試験では、ほとんど親化合物がそのまま残っておりまして、これで半減期は 135 日という計算になっていまして、光を与えますと当てないよりは分解はしているという結論になっております。ただ、下の方に光のあれが出てくるんですが、それとはあまり合わないところもあるんですけども。

次に土壤の吸着試験です。これは吸着係数が、こういうふうに数百、土壤吸着係数は数十という単位で、中程度というか、これぐらいありますと、あまり縦浸透というものはしませんで、縦浸透は、この K_d という数字が 1 桁の下の方になりますと、そういうことを心配しなきゃいけない。例えば、1 とか、2 とかというような数字になりますと心配しなきゃいけないんですけども、数十あれば、2 桁あれば、そんなに心配は要らないんじゃないかと思えます。

水中の運命です。これは加水分解に対して非常に安定でして、pH4、pH7、pH9 でやっておりますけれども、分解は見られなかったということです。

それから、水中の光分解を緩衝液や自然水、蒸留水なんかでいろいろやっているんですけども、結論では、この条件では分解しないということです。光分解にも加水分解に対しても安定である。

そういうことがあったので、自然条件をつくりまして、これは池の水と底質をとってきて、外で試験系をつくってやっておるんですけども、そういうふうにしますと、炭酸ガスだと考えられるんですけど、26.8%を120日の間に系からなくなったということで、炭酸ガスとして飛び出したんだらうと推定されるわけです。こういう条件下でも、いわゆる分解物としては、F64というのはパラクロロ安息香酸なんですけれども、これが10%弱、標識体がD標識体を使っておりますので、当然と言えば当然なんですけれども、こういうものができてきたということです。

それから、次は作物残留試験、これはいろんな作物に使われております。ここにずっと表が載っておりますように、たくさんの適用作物があるということで、これはずっと見ていただきますと、先ほどぶどうの例が出てきましたように、アイソトープの試験でもppmのオーダーで残っておったんですけども、これは随分残っております。5ppm前後の数字が残っております、ここで剤型のDFというのは、ドライフロアブルということで、一種の水和剤を散布している試験です。

ここで見ていただきますと、例えば、きゅうりのところを見ていただきますと、1、3、7と経過日数、3回散布してからの経過日数ごとに急速に低下しております。これは肥大成長による現象です。この剤そのものは、どうも光分解もしませんので、分解することではなくて肥大成長だと。たまねぎのようなものは地中に埋まっている部分ですので、直接薬がかかることがないので、あまり浸透移行ということもしていない。わずかは、ということが多少検出はされておりますけれども、そういう残留性が見られる。だから、いちごのようなものは非常に高いですね。ぶどうも粒が小さいから高い残留性を示しております。

それから、次のページにもたくさんあるんですが、豆なんかも、これは普通はそのまま乾燥して食べる場合と、青いものを食べる場合と両方あるんですけども、これは乾燥した、いわゆる豆の状態です。これも結構残っていますね。

りんご、なしというのは大体形態的にも大きさ的にも同じで、なしの方が表面はちょっとザラザラはしておるんですけども、ただ、りんごのようなものを1、7、14で薬を使うかという、そんなことはないんですけど、SEというのはsuspo emulsionという、いわゆる水の中に懸濁しているような状態で製剤をつくっているものだと思うんですけど。

それから、作物残留としましてはそういう状態で、特にこういう形態ならこうだろうなという程度で、特に大きいとか異常だというようなことはないかと思えます。

それから、土壌残留試験なんですけど、これは先ほどのアイソトープの試験が示しましたように、一般的に寿命が長いんです。半減期が非常に長いという。そういう意味では土の

中では残りやすい、土によって違うんですけれども、一般的に残りやすい化合物だろうというふうに、そうは言っても、半減期が1年を超えるようなことはありませんので、通常に使っておれば、そんなに土の中でたまって困るというような、そういうものでもないと思います。

以上です。

鈴木座長 どうもありがとうございました。そうしますと、これもそう問題はないようなんですが、例えば、ちょっと気になったのは、記載上の問題として、4ページのところ好氣的土壌の運命のところがあって、ここには代謝物の記号名がなくて、出てくるのはF49とF50だということなんですが、21行目のところのピリジン環の水酸化、これが多分F50に相当するんだと思います。

石井専門委員 49が水酸化物なんです。50というのが、これも水酸化されているんですけども、塩素がとれて、そこが水酸化されるか、塩素がついたままで水酸化されるか、どちらも水酸基が入っているんですけども。

鈴木座長 そのことを解釈しますと、その後ろのピリジン環クロロ基の置換水酸化というのがF49ですよ。

石井専門委員 これはニコチン酸側だからピリジン環のと言った方がいいんですかね、これはピリジン環の水酸化又はピリジン環のクロロ基の置換水酸化、これはこれでいいんじゃないかと思えますけれども。

鈴木座長 多分、それを記号で言うと、後ろが49になって、前が50になるんだろうと。

石井専門委員 そうです。

鈴木座長 それを入れておく方が、多分、後ろの話のところ等々を考えると都合がいいのかなと。

石井専門委員 そうですね。わかりやすいという意味では、そういう意味で記号だけではイメージがわきませんので。

鈴木座長 多分、そのあたり。それから、次の嫌氣的土壌のところの32行のF08というのが、やはりこれが何も書いていないので。

石井専門委員 やはり、一言補った方が後で読む人はわかりやすいと思えますね。

鈴木座長 多分、ピリジン環の脱塩素化合物というようなことを入れた方がいいだろう。そのぐらいしか僕もわからなかったんですけども。

石井専門委員 それから、45は今、出ましたね。

鈴木座長 なるほど。武田委員、何か追加は。

武田専門委員 これは、ただ、肥大成長とかそういうものは期待できない。肥大成長で

残留値が減るというようなことはあまり期待できないというやつで、長く残るということです。

鈴木座長 そうすると、毒性との関係で、特にこちらの話、植物、土壌、その他のところで問題になるようなものはないと。

石井専門委員 そうですね。だから、規制というか、その対象も親化合物だけでいいと思いますね。

鈴木座長 わかりましたか。

木下課長補佐 今のを確認いたしますと、代謝物 49、45 の 1 回目に出てくるところの前に「脱ピリジン環の水酸化による」とか、そういう表現を付けるということですね。それは、ほかの化合物、代謝物もすべて頭に入れますか、それとも、この主要なこの 2 つだけでよろしいでしょうか。

鈴木座長 僕は 2 つだけのつもりでいたんですけれど。

木下課長補佐 もう一点だけ、語句の訂正ですけれども、同じ 4 ページの 40 行目の「最大用水量」の「用」が違ってしますので、「容れる」という字ですから、すみません、訂正をお願いします。

鈴木座長 それでは、毒性の方に移りたいと思います。急毒からお願いします。

高木専門委員 急性毒性試験はラット・マウスを用いて行われておりまして、ラットでは LD₅₀ は 5g/kg 体重以上、マウスでも同様の値になっています。経皮の LD₅₀ はラット雌雄で 2 g/kg 体重、吸入の LC₅₀ はラット雌雄で 6.7mg/L ということで、急性毒性は非常に弱いということが報告されております。

代謝物 F 49 を用いた急性毒性試験でも LD₅₀ はラット雌雄で 2g/kg 以上という報告があります。

急性神経毒性試験をラットを用いて行っておりますけれども、最高用量の 2,000mg/kg 体重で雌で立毛が認められましたけれども、特に神経毒性というものは認められておりません。それから、目、皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性はウサギを用いた眼一次刺激及び皮膚一次刺激性試験で、いずれも陰性、モルモットを用いた感作性試験もネガティブという結果が得られております。

続いてラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験で投与量は 100、500、2,000、5,000、15,000ppm を 90 日間混餌投与しております。先ほど甲状腺に蓄積が高いという報告がありましたけど、15,000ppm で甲状腺の体重比重量の増加が見られております。同じく、5,000ppm でも甲状腺比重量の増加、それから 2,000ppm 以上の投与群の雄で、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、甲状腺びまん性過形成が認められております。この結果から無毒性量は、

2,000 の下の 500ppm を採用しております。

続いて 90 日間亜急性試験、マウスの結果ですけれども、これは 150、1,000、4,000、8,000ppm で 90 日間混餌投与したもので、これは、甲状腺への影響というのは特にはないですけれど、8,000ppm で血中トリグリセリドが減少している。4,000ppm 以上の雄でタンパクアルブミン及びグロブリンの減少、それから肝細胞の脂肪化が見られている。雌で血中 ALT の増加が見られておりますことから若干肝毒性がある。1,000ppm では肝の実重量が雌雄で、比重量の増加が認められています。この結果から、無毒性量は雌雄で 150ppm という結論になっております。

吉田委員の方からコメントがありますけれども、最初は 1,000 と書いてありましたがけれども、150 に訂正されているようなので……。

鈴木座長 問題はないと。

高木専門委員 次に、90 日間亜急性毒性試験がイヌで行われておりまして、これは 250、2,500、25,000ppm を 90 日間混餌投与したもので、25,000ppm で体重減少、体重増加抑制等が認められております。甲状腺の比重量の増加がやはり認められております。

2,500ppm では、雌雄で褐色の便、軟便、雄で血小板数の増加、血中 ALT、AST の増加等が認められておりますけれども、甲状腺に対する影響は結構見られております。無毒性では、その下の用量の 250ppm ということになっています。

それから、90 日間亜急性神経毒性試験がラットで行われておりますけれども、これは 150 から 15,000ppm までの投与量で行われておりますけれども、いずれも神経毒性は認められなかったもので、無毒性では最高用量の 15,000ppm ということになっております。

慢性毒性試験、イヌで 12 か月間試験が行われておりまして、200、800、2,000、20,000ppm 群で、20,000ppm 群でやはり甲状腺の比重量の増加が見られております。その下の 2,000ppm でも甲状腺の比重量の増加が雄で見られております。無毒性量はその下の用量の 800ppm ということになっております。

続いて 24 か月間慢性毒性試験がラットで行われておりまして、これは 100、500、2,500、15,000ppm で行われています。15,000ppm については 17 か月目に中止されております。2,500ppm 群では、やはり甲状腺のびまん性ろ胞細胞肥大及び限局性ろ胞細胞過形成が認められております。500ppm 群ではそれらの変化が見られておりません。ただし、ALP と総ビリルビンの減少、雌で血中の総コレステロールの増加、プロトロンビン時間の短縮が見られております。この結果から無毒性量は 500 の下の 100ppm ということになっております。

吉田委員の方からコメントがあります。

吉田専門委員 ビリルビンの低下なので、増加ではございませんので、特に毒性学的意義は低いかもしれないんですけども、GGTにつきましては、2,500ppmでは雌雄、500ppmでは雄で増加しております。特に、ここで肝臓がどうのこうのという所見はないのですが、それについて、なぜこの100ppmのGGTについて説明がないかというのがわかりませんので、コメントを求めたいと思いました。

鈴木座長 これは何か毒性の委員の方々に、特に、これを除外してしまった理由がこんなことではないかというようなことがあるんでしょうかね。やはり、聞かないとわからないことであれば、聞いた方がいいと思うんですけども。

吉田専門委員 この用量では、特に肝臓の重量が上がっていないんですけども、ドーズ・リレイティッドの変化が起きているにもかかわらず、何もコメントがないということなので。

廣瀬専門委員 肝臓のGGT、ALT、ASTやビリルビン等が下がっている場合は、毒性学的な意義がほとんどないということで、今までは記載していなかったんですね。今回の場合には、みな下がっていますので、毒性学的な意義がないと考えられる現象は、最初から除外しておいてもいいのではないかなと思っています。用量相関性に下がっているような場合もあり、このような場合確かに影響ではあると考えられますが、毒性とは言えないわけですね、現在では。ですから、そういうことを考えると要らないんじゃないかと思いません。

鈴木座長 これはかなり前から議論があるところで、なかなか自分で実験できないものですから、メーカーにコメントを出して、その都度幾つかデータを得ているという経緯があるんです。例えば、一番有名なものというか、よく見られるのは、抗菌剤などで肝臓が用量相関的に腫れていく。アルカリフォスファターゼが血中でずっと用量相関的に下がるという話があって、原理的に考えると、肝臓でのアルカリフォスファターゼの合成が少ないか、肝臓から放出される量が少ないか、血中から消失するスピードが上がるか、腎臓からの排出が上がるかというようなところで、全部それを証明しろとやったことがあるんです。みんな否定されてしまって、ついに何をやったらいいかわからないという状況になって、今、廣瀬委員が言われたように、毒性学的には意義がないのではないかとこのところにとりあえずは落ち着いているんです。これも本当はもう一度考えてみる必要はあると思うんですけども、そのほかのALP以外のASTとかそのあたりについても、こういうふうに肝臓が腫れてきたときに、確かに血中濃度が減るということはよくあるんですけどね。

どうでしょうかということなんですが、当面、いつもこういう有意に現象が見られる場合というのは、載録しない、意義がないとして載録しないという方向で意思統一をしち

やうか、あるいはケース・バイ・ケースでやるけれども、今回の問題については、特段ここでは記載する必要がないとして除外するか。あるいは、今回やはり記載しておくべきであるというふうに考えるか。いずれかということになると思うんですが、どういたしましょうか。

江馬専門委員 後々のことを考えれば、ケース・バイ・ケースにしておいた方がいいと思います。

鈴木座長 そうすると、今回の場合、載つけるか載っけないかという議論になるんだと思うんですが、どうですか、廣瀬委員がもうこれはしょうがないから、後々のということも、まず10年、20年は解決がつかないよということで、もうとらないというふうにしちゃう……。

廣瀬専門委員 今までは、そういうふうに下がった場合、何か意味がある場合というのは、ほとんどなかったと思うんです。

鈴木座長 気になってやってもらったけれども、結局、答えが出てこない。

廣瀬専門委員 書いても、その意味がわからずにここに記載するということになってしまっただけで、それでNOAELがえらく低くなる可能性も出てくるわけです。

鈴木座長 この場合はやはり意味がないというようなことで、最終的には、特に肝酵素の場合については、低かった場合、それを恐らく影響なんだろうけれども、毒性影響とはとらないという格好で処理されていたとは思いますがね。

廣瀬専門委員 原則的に、やはりそういうふうにしておいた方がいいかなと思います。

鈴木座長 原則的にはそうだとこのことのように思いますが、決着はつかないんですね。もし、何かあるとまた嫌ですから、とりあえず、ケース・バイ・ケースというところで、問題を残しておくというのでは悪くはないかと思うんですが、それではもうだめですか。そうではないですね。

廣瀬専門委員 こういう所見を入れる場合に、影響も入れるのか、それとも毒性だけ入れるのかということにもなってくると思うんです。

鈴木座長 その場合のところというのは、恐らく専門家同士の問題であれば、影響のこと、それが適用の範囲の影響であるというようなことは、ある意味で了承される話なので、あつたらかえって煩雑だよという議論になると思うんですが、こういうデータが公表されて何かものを見たときに、この影響はどうして除外してしまったんだろうかというようなことを感じないとも限らない。そうだとすると、一応丁寧に影響としては挙げておいて、しかし、それは悪影響ではないと。

廣瀬専門委員 解説を必ず入れるというようなことが……。

鈴木座長 すれば丁寧ですよ。

廣瀬専門委員 丁寧は丁寧だと思うんですけども……。

鈴木座長 煩雑は煩雑ですね。この辺は事務局何か意見はございますか。

木下課長補佐 どちらでも結構です。恐らく、今決めていただいて、委員がおっしゃったように、ケース・バイ・ケースになるかと思いますが、この件については、この場で決めていただければ、この農薬について、決めていただければと思います。

鈴木座長 そうすると、今、事務局からはここで決めてもらっていいよということで、恐らくはケース・バイ・ケースということなんですが、この場合はどうでしょうか。抜きますか、それとも残しますかということなんですが、これはどこで絡むのかな。もしかすると、肝臓の薬物代謝酵素誘導のあたりと微妙に絡んでくることはあると思うんですけども、ただ、薬物代謝酵素誘導のところもどうなのかな。500、2,000 でラットでやっているから、絡むことは絡むのか、ちょうどいいところかな。ただ、問題にしている 100 がわからないね。

吉田専門委員 GGT の増加なんですね。

鈴木座長 GGT の増加はとるという。ただ、その場合に、この GGT の増加をどう評価するかということにはなりますね。

吉田専門委員 ほかの指標は動いていないドーズなので、それに絡めてのコメントをいただきたいと。

廣瀬専門委員 GGT は、GOT や GPT が変動していないのに関わらず、非常に大きく変動する場合があります、このあたりがわからない。

鈴木座長 そういうところは一般的にあるんですか。

廣瀬専門委員 ヒトではないと思いますが。

鈴木座長 ちょっと僕らも判断しにくいところがあるから、申請者の判断をまず最初に聞こうという形の方がいいかもしれませんね。それはよいとして、そうすると低下した話のところは、これもコメントで聞きますか。

廣瀬専門委員 これを聞いても出てこないですよ。

鈴木座長 そうすると、我々はここに記載として残すか、残さないかの話なんですけれども。

廣瀬専門委員 原則として削除しておいて、必要な場合に限って記載するとかそういうことでも。

鈴木座長 今回の場合には、特に問題はないから記載しなくてもよいだろうと。

廣瀬専門委員 と思うんですけども。

鈴木座長 どうですか、それでよろしゅうございますか。

そうすると今回はケース・バイ・ケースで考えて、低下の方の問題というのは、特に影響がないようなので、あと重大な影響を持たないようなので削除しようということになりました。

じゃ、すみません、続きを。

廣瀬専門委員 ラットの24か月間の発がん性試験は、100、500、2,500、15,000ppmで行われておりまして、15,000ppmはMTDを超えているという理由から、17か月目に試験を中止して屠殺しております。

まず、2,500ppmでは、肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大、それから甲状腺に肥大、あるいは過形成が出ております。ここでは雌で有意差なしとなっておりますけれども、以前コメントが出されておまして、その回答では肝細胞肥大、それから過形成をあわせる有意差がみられております。

それから、500ppm以上の雄で肝臓の好酸性肝細胞小増殖巣が増加をしておりますが、これは有意差がないようです。甲状腺の発がんメカニズムは、肝臓でT4を解毒するUDP-GTが誘導されて、その結果T4が減少し、それによる下垂体、甲状腺のネガティブフィードバックで、このような甲状腺の変化がくるであろうということが書かれています。

遺伝毒性試験はネガティブであるということも考えあわせると、甲状腺への発がん機序は非遺伝毒性メカニズムであり、閾値を設定することが可能であると考えられます。無毒性量はこれでいいかと思えます。

それから、マウスの18か月間の発がん性試験は、C57BL/6マウスで、80、400、2,000、8,000ppmで行われており、8,000ppmでは肝臓にラットと同様に肝細胞の肥大、肝の橢円形細胞増殖、これは卵円形の方がいいですね。原本ではoval cell(卵円形細胞)ですから。2,000ppm以上でやはり肝臓への影響。それから、400ppm以上でも同じような肝臓への影響。80ppm以上では雄で副腎の比重量の増加が見られており、マウスでは発がん性は認められておりません。

下の方にコメントとして800ppm以上投与群の雄及び8,000の雌の副腎の比重量の増加は、背景データであるので毒性ではないと申請者は考えています。それから、400ppm投与群雌の肝臓の所見、この辺の話がよくわからないんですけれども、これは後でディスカッションしたいと思えます。そういうことで、ここでは無毒性量は雄で80、雌で400となっております。

鈴木座長 そうしますと今のところで、毒性の問題のところ、発がんまで済んだのですけれども、どうでしょうか。甲状腺の話、それから肝臓の件でしょうかね。これをその

他の毒性試験のところと併せて議論した方がよいのだったらそうしますが、どちらがよ
しいですか。

廣瀬専門委員 ちょっと細かい点がありますので、その辺を先に議論したいと思うん
ですけど。マウスの90日間の肝比重量のことはよかったですね。

吉田専門委員 はい。

廣瀬専門委員 それからイヌの90日間で250ppmや2,500ppm投与群の血中のトリグ
リセリドの増加を背景データの範囲内ということにしているんですが、これでいいのでし
ょうか。追加考察の2の結論にありますけどトリグリセリドは雌雄とも増加しており、非常
にきれいな用量相関性がある。ほかの動物でもトリグリセリドが増加しているというよう
な事実もありますので、これは背景データの範囲内とするには無理があるなと思います。

鈴木座長 つまり、同時並行的な対照に対して明らかに差があるのだから、これらを背
景データ内があるからといって無視することについては問題があると。

廣瀬専門委員 そうですね。この申請者は他のいろいろなデータについても、背景デー
タ内で説明したいという傾向があるので困るのですが、少なくとも、トリグリセリドにつ
いては背景データ内とするのは難しいのではないかと思います。

吉田専門委員 3か月では250ppmの雄のトリグリセリドも上がっておりまして、ほぼ
12月の慢毒のドーズ、上のドーズと3か月は同じようなドーズなんですけど、12か月のデ
ータを拝見しますと、雄では大体上がっているんですが、メスでは散発的だったりして、
何ポイントかで上がっておりますので、やはりコメントが必要ではと思います。

鈴木座長 そうすると、何を考察してもらいましょうか、どういうふうに考察してもら
いましょうか。

廣瀬専門委員 既に考察をしているんですよ。考察をしているけれども、背景……。

鈴木座長 結局、背景データの範囲内だと。

廣瀬専門委員 こういう場合はどのように対応すべきか悩むところですが。

鈴木座長 納得できないので再度ということにはなるんですけども、何を言えばいい
かなということなんです。

廣瀬専門委員 同時に行ったコントロールと比較するというのが一番のやり方だし、そ
ういうことをしても、どうしてもわからないようなところがあれば、背景データで比べる
ということなんですけれども、この場合には、とにかく背景データを重視して比較してい
る。

鈴木座長 それにしてはあまり考えないという態度ですよ。もう少し別の考察ができ
るような気がするんですけどね。

吉田専門委員 個体ベースで。

廣瀬専門委員 個体ベースでね。その範囲を超えているものが何匹いるかとかね。匹数が少ないから、なかなか有意差が出ないかもしれない。

鈴木座長 トリグリセリドが増加するということが、特にアドバース・エフェクトであるというふうに考えないといけないのか、それとも、他の指標との問題との兼ね合いで、これはそう問題ではないとするのか、あるいは、そういうことを抜きにして考えないとまずい変化なのか、どうなんでしょうね。

廣瀬専門委員 脂質代謝に障害があるのか、肝臓に障害があるためなのかわかりませんが、一般的には毒性と考えるべきだと思います。この場合は、肝臓には特に組織学的な変化がないので、脂質代謝への何らかの障害が起こっている可能性が示唆されると思いますが、当然、重篤な毒性であるとは考えられません。

鈴木座長 どういうふうにしようかな。12か月の慢性毒性試験でも、先ほど指摘があったように、高濃度ではトリグリセリドは増加している。ただし、同様に関連する病理組織学的変化はなかったと、ここではそういう話にしていますね。こういう表現で果たして本当に毒性が評価されていると見るのかということでは残るんですけども、脂質と見ると、コレステロールもやはり増加するというのが種を越えて見られている。何らかの、これはどう見るのか、肝機能が一部低下しているというようなことの指標にはなるんだと思うんですね。もしかして、14ページ以降にその他の毒性試験として肝薬物代謝酵素誘導試験、あるいはラットを用いた甲状腺ホルモンと肝薬物代謝酵素に関しての実験が幾つか載っています。特に後ろの方の話では、500、2,000、5,000ppmといったような大用量の実験がされておりまして、こういう代謝酵素が誘導がある系で、トリグリセリドないしはコレステロールが動くというようなことと、機能障害もしくはもっとさらに悪性への影響というか、そういうようなことが一般的に認められるものなのかというようなこと。代謝の委員の方で、もし何かサジェスションがあればお教えいただきたいのですが。

小澤専門委員 これはアドバース・エフェクトとしては、その他の毒性試験ですね、このデータをアドバース・エフェクトとしては見られないなと思いました。これは単に誘導がかかっている、この剤はあらゆると言っていいほどのUDPグルクロン酸転移酵素の分子を当ててしまうと、ビリルビンもそれによって下がっているということで説明はついてしまうなと思ったぐらいです。

鈴木座長 だとすると、甲状腺関係のT3、T4の低下とTSHの上昇というのも、この話でほとんど説明ついちゃうんですね。

小澤専門委員 それは説明がつくと思います。

鈴木座長 そうすると、脂質の代謝に関連しては、今のような代謝誘導のところの一種の適応的な変化と見るのか、それとも、何らかの悪影響なのかという点なのですが、これは今度毒性の方に戻りますが、この点のところはやはり非常に気になるのは、用量相関的に変化が見られているということと、実験で設計された一番低用量のところから変化が出ているということで、これがいわば NOAEL の決め手になるだろうというようなところがあるので気にされているんだと思うんですね。それで申請者は、とにかく背景データの範囲だからいいじゃないのという、そういう話なんですよ。それをどう言ったらいいか、どういうふうなことでクリアしたらいいかなということなんですけれども、何かいい知恵はありますか。

江馬専門委員 生殖発生毒性でもそういう言葉が出てきますよね。僕はそれを了承したんです。

鈴木座長 なるほど。これは何か実験すればわかるというようなことがありますかね。

廣瀬専門委員 今更実験と言っても。実験をもう一回やれということにいかない。

鈴木座長 高木委員、何かアイデアがありますか。

高木専門委員 あまりいいアイデアはないですけども、影響は影響なので、影響としては採っておいて、採っても毒性ではないと判断するというふうにするのが一番いいんじゃないかなと。

鈴木座長 常識的なことで、より毒性として重篤な影響、その他の指標等々と併せてどこから毒性が見られたかという話で、とりあえず今回は結論を出そうということになりましかしらね。

高木専門委員 申請者側の背景データの範囲だから影響はないというふうに……。

鈴木座長 言っているけれども……。

高木専門委員 それは間違いだ、影響はちゃんとあるというふうに判断する。

鈴木座長 そうだね。そここのところは明らかに影響であると、本試験での無毒性量はこのところがその他の指標との関連で、ここをもう少しうまく具体的に書いて、250ppm が NOAEL であるというふうにする。それでよろしいですか。

廣瀬専門委員 そうなると、これから全部トリグリセリドはとると。

鈴木座長 ちょっと頭痛いんだよね。さっきの吉田委員の話だと、これはコメントを求めるということでしたよね。

吉田専門委員 すみません、私、ちょっと生データを拝見していないんですが、もし、イヌですので、試験前にも採血をして測っている可能性もありますので、その前のデータと比較してどうかということも加えて、それでも、さらに投与によっては上がっているの

か、もともと高い個体だったかということもあるかもしれないと思うんです。

鈴木座長 なるほど。そういうことも含めて再度コメントを出すと、今のは確かに合理的ですね。投与前の代謝に対してどうか。当面はそのぐらいしか考えられないような気がしますね。

小澤専門委員 今問題にされているところというのは、抄録で言うと71ページのところですか。

鈴木座長 そうですね。恐らくここだと思います。

小澤専門委員 これですね。これは本試験のコントロールの値が0.30であって、背景データが平均0.38で範囲が0.24から0.45と、これを見る限りでは、2,500ppmまでこれはちょっと影響としてもとれるのかなという、ど素人的な目で見ると、そういうふうに見えてしまうのですけれども、むしろ評価案にわざわざ書かない方がいいんじゃないかとすら思えたんですけれども、いかがなものなんでしょうか。もっと詳しい毒性データを見ると、もうちょっとちゃんとした書き方がされているのかもしれないんですけれども。

鈴木座長 それをどうふうにするかということ、その上の表をちょっと見ていただきたいんですけれども、そうすると、トリグリセリドの項目が2回にわたって測定されているんですよね。43、44日と87、90日のところで測定されていまして、中間で測定したときに、25,000ppmのところは雄も雌も共に2倍強、もしくは2倍弱の上昇があるんです。それが90日になっても、やはり25,000のところでは同様の高レベルを維持しているの、これは明らかに何らかの影響だろうということになるわけですね。それで見て90日のところのデータをならしてみると、250、2,500ppmでもやはり高くなっているよということからすると、このコントロールが下の表で、雄が0.30、雌が0.33というのが背景データの下限近くであった。コントロールが低すぎたから、これが影響が出たように見えるんだよというのはちょっと変だね。25,000ppmの変化を見ると、そういうふうに見ていたものから、ちょっとそう簡単には否定できない。

小澤専門委員 そう簡単にぱっさりとはいきませんね。

鈴木座長 それから、ほかのラット等々でも、やはりこれは動いているのは動いているんですよ。

小澤専門委員 そうですね、種を越えているというのは確かです。なるほど、わかりました。

鈴木座長 何かその辺はコメントを求めますか。

廣瀬専門委員 用量相関性が、ほかの種についてもみられ、12ヶ月でもトリグリセリドは動いている。

鈴木座長 背景データの範囲内であるとする根拠には、委員会は首肯できないという形で、別のことで説明するようというコメントを出しましょうか。さっき高木委員も言っていたように、明らかに影響だというふうには、毒性の関係の方はほとんどそういうふうに見ていると思うんですね。小澤委員も、今の観点からすると、やはり影響だということに。

小澤専門委員 納得します。

鈴木座長 そうするともう一度コメントを出さざるを得ないですね。間違っていると。背景データの範囲であるから、薬物投与の影響であるというのは違う。違うという観点からやはり説明し直せというふうに言うしかないだろうと思いますね。

いいですか。それで一つずつやっていると、(2)のラットのところの精巢のう胞状変化ということについてという話なんです、これは何かコメントが戻ってきていて、「のう胞状変成」と訳していたのが、「のう胞状変化」というふうに直すというようなことが書いてあったような気がするんですけど。

廣瀬専門委員 「二次的な変化であって」というような言葉が書いてあったようです。それで、その大もとの変化である精細管萎縮、間細胞の過形成、間細胞腫瘍の発生頻度は特に影響ないから、この変化は本剤投与による影響ではないと考えられるとなっていますが、これはそれでいいと思います。ただ、ここの書きぶりで、「加齢性変化であり」というのは、削除したほうがよいでしょう。のう胞状変化については、本変化に伴い観察され得る精細管萎縮等々ということで、精巢の加齢性変化であるというのを削除すると。

鈴木座長 事務局わかりましたでしょうか。今の22行目、23行目のところで、「ラットの雄における」というところから「また、」まで、それを削除する。そうすると、GGTの増加についてはコメントを出すということでしたからよいとして。

廣瀬専門委員 それからもう一つ、一番高用量の群を、大きなストレスが加わっているという理由から途中で殺しているんですが、これは回答資料の6番目になりますが、よく見ると、体重の増加抑制は確かに17か月の時点で雌で20%を超えているんですが、死亡率には全く影響はしていない。それから、臨床的な検査でかなり強い影響がみられたと書いてありますが、貧血は傾向だけではっきりした貧血は出ていない。それから、GGTは確かにかなり上がっているんですけども、肝臓のほかの酵素、例えば、GOTあるいはGPTは全く動いておらず、本当に強いストレスがかかっているのかがよくわかりません。

この用量で17か月投与して解剖したら、恐らく甲状腺に腫瘍ができていた可能性が非常に強いと思うんですね。だから、うがった見方をすると、それを隠すために動物を殺したのではないかというような見方もできるわけです。

鈴木座長 殺してしまったのでデータがないと言っていますね。

廣瀬専門委員 データがないんです。全くないんです。

鈴木座長 そうすると、これは変ですよ、どう考えても。

廣瀬専門委員 この試験を実施した研究所では、どういう場合に動物を途中屠殺するかというような具体的な指針でもあるのでしょうか。

鈴木座長 たしか指針がどこか1か所書いてありましたよ。

廣瀬専門委員 それがあまり具体的じゃないのです。何がストレスになるのかとか、何も書かれていません。

鈴木座長 そうですね、確かにそれはあります。そうすると、どういう聞き方にしましょうか。データがないと言っちゃっている以上、データは出せといても出てきませんし。

廣瀬専門委員 それはしょうがないので、なぜ殺したか、そのストレスの判断基準だと思えます。一般的には死亡率がある程度超えれば、途中で実験を中止することは認められているわけですけども。

鈴木座長 たしか体重の問題からすると、ほかの用量のところと比べると、そう大差なかったような気がしているんです。だから、それは確かに変ですよ。それはそうすると、殺してしまうほどの問題になったんだけど、その基準って一体何だったんだというのを聞きましょう。そのところで甲状腺の問題、がんと前がん状態を含めて問題なんですが、これは吉田委員からの話はどういうことなんですかね。2,500ppmの児動物のところ、これは上の方で書いていることが繰り返されているような感じなんだけど、限局性ろ胞の過形成と、ろ胞腺腫、ろ胞細胞がんを全部合計すると、2,500ppmのところ、50分の10になるので、やはり明らかに老化しているとする.....。

吉田専門委員 資料で拝見すると、びまん性肥大と限局性の過形成をトータルで数えていて上がっているというような表現で、もちろんそれも、今回、甲状腺は肥大も起こしておりますけれども、一般的にびまん性の肥大というのは、機能性的変化を表していることが多くて、限局性の過形成というのは、いわゆる一般的には前がん状態というようなことを表すこともあるので、前がん状態である限局性過形成と、その次のステップと追われるろ胞細胞腺腫を合計してみるというのも一つの解析方法かなと思ったんです。ただ、特に甲状腺の場合は、びまん性過形成なり、限局性の過形成も投与を中止すると元に戻ることがありますので、ほかの内分泌系とはちょっと下垂体や副腎とは違っている部分もあるので、そういうあわせ方もあるかなと思って、私の意見として出させていただいたんですけども。

廣瀬専門委員 これはそういう統計のとり方で、申請者が有意差がないと言っても出て

くるよということですね。

吉田専門委員 はい。そうです。

鈴木座長 ですから、こことしては、申請者の意見を受け入れずに、やはり影響であるという形にする。そうすると、この試験では NOAEL が雄で 100、雌で 500 というのでいいんですか。

吉田専門委員 それ自体は変わらないですよ。

廣瀬専門委員 何の試験ですか。

吉田専門委員 ラットです。ラットの 24 ヶ月です。

鈴木座長 ただの高用量分、途中で殺しちゃった分ですね。

廣瀬専門委員 ひょっとしたら一番上の用量では、甲状腺がかなり肥大して、それによって二次的に状態が悪くなったということも考えられると思います。

鈴木座長 特にラットですから、甲状腺にこの手の変化があるとすれば、相当影響は出るはずですからね。そうすると、ここの甲状腺の話のところでは、特に NOAEL との関係でいって、100ppm の雄のところが出てくるとすれば、機序等々のこと、後ろの方で代謝やホルモンの話がしてありますから、これ自体は問題ないということになります。前のところで、なぜ殺したのというようなところの話がコメントになって出てくるということになります。

その次の 18 か月のマウスの発がんのところでは、ここも議論のところでは、800ppm 以上の投与群の雄、それから 8,000ppm の雌で副腎の比重量の増加があるんだけど、これもまたいずれも背景データの範囲内であったから、投与による影響ではないと言っているんですけども。

鈴木座長 いかにしましょうか。また、同じように先ほど指摘があったんですが、400ppm の雌の小葉中心性肝細胞脂肪浸潤、それからびまん性の肝細胞脂肪浸潤というのは、毒性学的に意義がない。

吉田専門委員 こちらのコメントは私が出しました。これは、まず簡単なところからいきますと、肝細胞の脂肪浸潤は病理用語として間違いだろう。脂肪浸潤というのは、むしろ脂肪細胞なり、脂肪組織に、実質組織に入り込んだことを言う名称であって、むしろ脂肪の蓄積とか、脂肪化とか、そういう用語に改めるべきではないかということで申し上げたのが、この上の部分です。

もう一つの後半のパラグラフにつきましては、18 か月では小葉周辺性肝細胞肥大という名称がついているのですが、同じような変化は 3 か月には認められていません。ラットについて申し上げますと、小葉中心性ということで、中心部と周辺部では酵素の分布が違う

はずなので、何でもこういうことが起きているのかがよくわからないので、これについては、本当にそうなのか、例えば、また英訳の問題もあるのかということもありますので、確認していただけたらと思ひまして書きました。

廣瀬専門委員 それに付け加えると、この脂肪というのは、本当に脂肪かどうか非常に疑わしいんですね。というのは、小葉中心性肝細胞の脂肪化が、高用量でみられ、びまん性の肝細胞の脂肪化が低用量でみられています。一般的には、脂肪化が起こる場合は、弱い毒性の場合は小葉中心性、あるいは周辺の一部で起こって、毒性が強くなると、びまん性に起こってくるというのが脂肪化の起こり方ですから、この所見を見ていると反対ですので、これが本当にとても脂肪であるか疑わしいと思います。グリコーゲンか他の所見を脂肪としているのではないのでしょうか。

鈴木座長 これはもちろん組織像が……。

廣瀬専門委員 組織像があれば、それで確認するのが一番早いんですね。

鈴木座長 見たいですね。グリコーゲンと脂肪ではまるっきり違うからね。そうすると、ここはやはり今のようなことも含めて考えると、肝臓についてでいいですね。組織写真を提出すると。

廣瀬専門委員 副腎の所見もおかしいんですね。120 ページに副腎皮質の欄がありますが、限局性萎縮がコントロールで 33% であって、投与によってそれがなくなるということは、投与すれば、逆に肥大が増加しているという解釈も出来、この所見のとり方は納得できないですね。

鈴木座長 そうすると、副腎についてもやはり組織を見せてもらって……。

廣瀬専門委員 副腎については 80 以上の投与群で比重量が上がっているわけですね。だから、この所見と合うんです。

鈴木座長 なるほど。ということは、この背景データの範囲内であったからという話については、これについてもやっぱり納得できないので、組織を示しつつ、もう一度再考察をせよということですね。副腎と肝臓について。言葉がもちろん間違っているというところもあるし、それから、その意味で組織が示されれば、中心性なのか、周辺性なのかという話のところも決着がつきますね。

廣瀬専門委員 脂肪か別のものかということですね。

鈴木座長 これは組織写真を求めるという形のコメントにしますので。やや時間をとりましたけれども、一般毒性の方は今のようなところでよろしゅうございますか。

では、繁殖と発生毒性ですね。

江馬専門委員 タイトルを変えてもらうということと、それから親動物では 10,000ppm

の最高ドーズ、それからその下のドーズで一般毒性学的な変化が出ています。胎児でも 1,000ppm 以上で体重減少等が出ていますので、100ppm 以上の胸腺重量の変化については括弧書きのとおりであります。それで繁殖に関しては、18 行目に出産時の減少、F1 の後に「生存率低下 (F2)」と入れてください。これもさっきから話題になっています背景データ範囲内ですが、これは数字を見てもらえば、ほかの F1、F2、それからほかのドーズの群よりも低くなっている。これは影響ととっていいのではないかと。そのほかの発生毒性の指標ですが、着床数の減少、これは一番低いドーズでも出ていますし、対照群が高いということの影響かと思います。精子運動率も非常に背景データの幅が広いので、対照群との差も小さいということ。それから、胚死亡率の増加につきましても、横並びで見ると F1 のところで、有意差が出ていないところよりも小さい値である。そのようなことから、これらは背景データの範囲であるというふうに思います。無毒性量は親と児で 100ppm になります。児の生存率の低下、0 から 4 日の生存率の低下がありますので、これが生殖発生毒性の LOAEL となりますので、「繁殖毒性は認められない」を削除してください。

次にラットの発生毒性ですが、これも胸椎体の化骨遅延が出ています。これは概要を見てもらうとわかりますが、化骨遅延と変異を含めたものの発現率が対照群も含めて非常に多いということと、それから胸椎体の化骨不全もそれほど大きくはない。用量に対応して増えているわけではないと思いますので、私は、背景データの範囲内であるということで、投与の影響とはしないというのでいいのではないかと思います。無毒性量は母動物、胎児動物で 1,000mg/kg 体重、催奇形性はないという結果だと思います。

それから、ウサギの発生毒性試験、これも 300mg/kg 体重以上で流産が認められております。ウサギの発生毒性試験の 10 行目のところの早産に、「流産 / 早産」にしてください。300mg/kg 体重でも流産が見られます。流産の場合、先ほどは全胚吸収と出生時の全児死亡というので、児側の影響としてもとったんですが、早産 / 流産というのは、児の生死がはっきりわからない。数がわからないということがありまして、一応、母体側の指標とすることになっておりますので、この場合は、母体側の影響でとって、これを母体の無毒性量が 100mg/kg 体重、児が 1,000mg/kg 体重 ということだと思います。それから、胸椎体の化骨不全でも、先ほどラットでも言いましたように、ウサギでも変異を持っている率が非常に高い。それから、それほど大きな差ではないということを考えまして、背景データの範囲内であるということで、それから 13 行目の線を引いて僕が直したところですが、13 行目の後半「骨格変異を有する」から、次の 14 行目の全部、それから 15 行目の「ことから」までを削除してください。ちょっと表現がわかりにくいんです。というのは、いろんな骨格変異を有するすべての胎児の発現率は対照群の方が高い。それから椎骨のほか

の部分にも、特に影響があるわけではない。それで胸椎体の化骨遅延も、それほど高くはないということを言っていることで、特に要らないと思います。

以上です。

鈴木座長 そうすると、「背景データの範囲内であること」から「投与の影響によるものではない」ですね。

江馬専門委員 入れた方が。

鈴木座長 こっちの後ろはとるんでしょ。

江馬専門委員 ええ。

鈴木座長 だから、この修文として「ことから」がないとつながらないというだけのことで、これで僕も大体いいと思うんですけど。

江馬専門委員 生殖発生は以上です。

鈴木座長 とすると、生殖発生については、今のような形で特段問題はないということになりますか。

江馬専門委員 はい。

鈴木座長 そうすると、これもまだ、その他の毒性試験との関連のところ、特に免疫毒性との関連のところが残っております。これはどなたにお願いすればいいのかしら。ラットを用いた免疫毒性試験、これは繁殖試験のところでは胸腺の重量低下とかそういうのがあって、ということでは、実際上この試験をやってもらったところ、特に問題はない。これも 100、1,000、10,000ppm で免疫毒性試験をやって、胸腺と脾臓重量、細胞数、それから胸腺と脾臓のリンパ球のサブセットの解析、それから抗ヒツジ赤血球免疫グロブリン M 抗体価などについて差がなかった。免疫的には影響がないだろうということなんです。最初のところで、甲状腺にかなり、このものが分布するという話のところなんです。このところと肝臓で酵素誘導があるために、甲状腺ホルモンの分解が進んで、その後ネガティブフィードバックがあって、TSH が下垂体から放出される。その結果、甲状腺が肥大をし、ひいては、これが腫瘍化するという話なんです。甲状腺に最初にもものが蓄積するところと今の腫瘍化の機序というところは、若干、説明が足りないような気もするんですが、これはもういいんですかね。肝臓にももちろんこの場合行っていますか？

小澤専門委員 これは説明が足りないというか、説明のつけようがないというしかないんじゃないでしょうか。

鈴木座長 恐らく、ジフェニルの構造自体がちょん切れた場合に、多分、甲状腺に相当親和性が高いというふうには思うんですけどね。

小澤専門委員 そうしたことなのかもしれませんが、あくまでも推測の域を出な

いと言うしかないかなと思います。

鈴木座長 そうすると、特段今のような形で甲状腺の肥大について、他の生物試験から説明がつくような場合であれば、特に代謝の方から、もうこれ以上は言わなくてもよいということですね。

小澤専門委員 私はそう思います。

鈴木座長 ほかの代謝の委員方は、今のでよろしいですか。

そうすると、もう一度確認をしていかなきゃいけないと思います。コメントを出さざるを得ないという形になります。それで、代謝のところでは構造式等々の違いとかいろいろありましたけれども、これは事務的な話だけで済みますね。それから、土壌中のところも特になんかと思いません。

そうしますと、やはり毒性のところにつきまして、90日のイヌの亜急性毒性のところ、血中トリグリセリドが250ppm、2,500ppmで増加している。これを背景データの範囲内であるとしているけれども、用量反応相関が認められて、他種あるいは他のイヌの実験でも、やはりトリグリセリドが増えていることから、これを投与による影響でないとするのは問題がある。したがって、これについては再度考察を求めるとというのが第1点です。

同様に、ちょっとまとまっていないので、順番等々は違ってしまってもかもしれませんが許していただきたいと思います。

試験の順番に言っていきますと、24か月のラットの話で、100ppm群のGGTの増加について、やはりこれも薬物の影響ではないのかという点について意見を求める。同様に、これはどうなったんでしたっけ。ビリルビンの減少とか、その他の肝酵素の低下の話はコメントを求めないんですよね。そうすると、ここはGGTだけですよね。

それから、24か月の発がん試験に関連して、15,000ppmのところ、途中で屠殺をしているのだけれども、体重、脂肪率、貧血、肝酵素の動態等々から考えると、さほどストレスが動物にかかっていたとは考えられないのだけれども、この申請者はこれらの動物を殺して剖検していない。これについて詳しい指針、動物を殺すに当たっての詳しい指針について資料を提出してほしいと。どうしましょう。ここで甲状腺の腫瘍があったのではないかということについてデータがないと言っているんですよね。

小澤専門委員 全然ないんです。しょうがないですよ、これは。

鈴木座長 疑いがあるけれども、聞けないと。

小澤専門委員 聞けないんですよ。

鈴木座長 そうすると、今までの指針がどうなっているのかというところでよいと思います。

廣瀬専門委員 サイエнтиフィックじゃないですね。

鈴木座長 それから、18か月のマウスの発がん試験に関連して、800ppm以上の副腎の変化について、並びに400ppmの雄等の小葉中心性の肝細胞脂肪浸潤ということについて、いずれも委員会としては納得できないので、これらに関して、組織写真を付けて再度コメントを求める。実際には理由が幾つかあるのですけれども、例えば、小葉周辺性とか、小葉中心性という言葉が、18か月あるいは3か月のところで使われているけれども、どうも一貫性がないというようなこともあるので、この写真を見た上でないと判断ができないということで組織写真を付けてくれと。それから脂肪変性というようなことに関して、こういう言葉が使われている以上、こういう言葉というのは脂肪浸潤というような言葉が使われている以上、果たして正確に定義できているかどうかもわからないので、実際この写真を見る必要があるということになるんだと思います。

僕が考えていたのはそのぐらいでよいのかなと思うのですが、10ページの24か月のラットのところで、ここに印が付けてあるんですが、甲状腺のところで、何か組織図に関連してあったような気もするんですが、これは吉田委員、何か記憶はありますか。

吉田専門委員 限局性過形成については、廣瀬委員からの御意見もあったように、雄も雌もあるということで、申請者がそういうようなとらえ方をしているならばそれで……。

鈴木座長 よいということだったんではかね。実際、ここではNOAELが100ppmになって、若干不十分かもしれないけれども、いろいろな病変をまとめて評価をしたために、2,500とか、500のところでの問題が影響ありの形に変わっているんですよ。そうすると、それはよいのですかね。こんなところかなとは思いますが、繁殖関係はないですね。

江馬専門委員 ないです。

鈴木座長 それから、代謝の方も先ほどの話でもうないですよ。植物、土壌も今回はいいですよ。変異原も問題はなかったですね。そうすると、そういうことだというふうに思います。

大分時間が超過してしましまして、超過した割には、もう一つできなかったんですけど、今日のところはこれで終わりにしたいと思います。座長の不手際でちょっと遅くなりまして申し訳ありませんでした。今日はこれで終わりにしたいと思います。

小澤専門委員 一つだけ細かいことなんですけれども、評価書の14ページのところで、記載の中で有意差がない場合にどうのこうのという話が前にあったと思うんですけども、14ページの28から29行目にかけて、「雄でT4濃度の増加(有意差なし)」と書かれているんですけども、これは最終的にどういうふうにすることにしたんでしょうか。有意差がなかったら書かないことにしたんですね。だから、ここは削除ですか。

江馬専門委員 いやいや。僕も有意差はないけれどもというのを消したんですけどね。前回の議論がありましたよね。

廣瀬専門委員 僕は前回出ていないから。

江馬専門委員 林委員から話があったんですが、結論は……。

鈴木座長 結論は有意差がないものについてというので……。

小澤専門委員 ケース・バイ・ケースで。

太田専門委員 基本的には書かないということですよ。

鈴木座長 基本的には書かないけれども、何か誤解を生ずるような場合には書くということですね。

江馬専門委員 基本的に書かないというのは、有意差がないということだから。

鈴木座長 有意差がない場合には特に触れない。例えば傾向があるとか……。

江馬専門委員 僕が消したのは、見たものが低下だと判断したので、有意差があるなしは関係ないという意味で消したんです。

鈴木座長 トрендがあるということですね。

江馬専門委員 低下と見ていいだろうと。有意差はないけれども、低下と見ていいだろうという判断をしたという意味で消しました。

鈴木座長 そうすると、この場合は、確かに有意差がないんですよ。ただ、傾向はあるんで、このままにしておいた方がいいのかもしれないね。

実際は甲状腺ホルモンのところというのは、投与期間によって若干違うんですよ。増えたり減ったりのところ、肝酵素の誘導の度合いによって、若干、微妙に変わってきて、長期になれば減るんだけどということですよ。

小澤専門委員 資料を見る限り、これは減少かもしれませんね。雄で T4 濃度の減少で括弧して「有意差なし」。

鈴木座長 そうじゃないと話が合わないですね。ちょっと事務局、恐れ入りますが、今の 14 ページの 28 行目、確認をして訂正をお願いします。

木下課長補佐 確認します。

鈴木座長 事務の方から今後の予定について御説明願います。

宮寄評価調整官 今後というよりは 1 件御報告事項なんですけれども、本専門調査会で御議論いただいてとりまとめられましたノバルロンの審議結果(案)につきまして、11 月 20 日から 12 月 17 日までの期間、国民からの意見募集、情報の募集ということを行ったんですけども、意見は 1 件も寄せられませんでした。したがって、まとめられました審議結果は、一部誤字等を多少修正しておりますけれども、当初ここでまとめいただ

いたとおりの原案どおりということで、先ほど座長に決済いただきましたので、本日付けの文書で本調査会から食品安全委員会の方へ審議結果を報告いたします。ノバルロンの審議結果につきましては、明日の25日の食品安全委員会の方で御審議いただくというような段取りになりますので御報告申し上げます。

鈴木座長　　本日の会議はこれで終了させていただいてよろしいですね。

では、どうも御苦労さまでございました。

(了)