

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

第 37 回 会 合 議 事 録

1．日時 平成 17 年 10 月 12 日（水） 14:00 ～ 17:18

2．場所 食品安全委員会中会議室

3．議事

（１）農薬（フェンヘキサミド、オリサストロビン、ベンチアバリカルブイソプロピル）
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）

鈴木座長、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、津田（修）専門委員、出川専門委員
長尾専門委員、林専門委員、平塚専門委員、廣瀬専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

寺尾委員

（事務局）

一色事務局次長、福田評価調整官、木下課長補佐

5．配付資料

資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料 2 フェンヘキサミド安全性評価資料（非公表）

資料 3 オリサストロビン安全性評価資料（非公表）

資料 4 ベンチアバリカルブイソプロピル安全性評価資料（非公表）

6．議事内容

。。。 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第37回「食品安全委員会農薬専門調査会」を開催いたします。本日は14名の専門委員に出席いただいております。

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

最初に「農薬専門調査会」専門委員が新たに1名加わりましたので、事務局から御紹介いただきたいと思います。

。。。 新たに「農薬専門調査会」の専門委員をお願いいたしましたのは、。。。です。10月1日付けで内閣総理大臣より任命され、10月3日付けで「食品安全委員会」委員長より「農薬専門調査会」の専門委員への指名が行われました。本日より会議に参加していただいております。

。。。におかれましては、既に辞令と指名文書をお手元の封筒でお渡ししてございます。よろしくお願いいたします。

。。。 ありがとうございます。それでは、。。。から簡単にごあいさつをお願いいたします。

。。。 ただいま御紹介いただきました、岩手大学の。。。と申します。よろしくお願いいたします。

一応、専門は毒性学なんですけれども、あまり当てにならないふつつか者なんですけれども、精一杯、。。。をサポートしていけたらと思いますので、よろしくお願いいたします。

。。。 どうもありがとうございました。。。。には、主として一般毒性の分野をお願いしたいと思っております。よろしくお願いいたします。

それでは、次に事務局より資料確認をお願いいたします。

。。。 お手元に、議事次第、「農薬専門調査会」専門委員名簿、座席表のほかに、資料1として「農薬専門調査会での審議状況一覧（H17年10月11日現在）」。

資料2として、フェンヘキサミドの農薬評価書たたき台。

資料3として、オリサストロピンの農薬評価書たたき台。

資料4として、ベンチアバリカルブイソプロピルの農薬評価書たたき台を配付してございますので、御確認をお願いいたします。

本日の会議には「食品安全委員会」から寺尾委員が出席しております。

また、関係省庁からオブザーバーとして農林水産省、環境省の担当の方も出席しておりますので、あらかじめ御報告申し上げます。

。。。 どうもありがとうございました。それでは、早速審議に入らせていただきます。

議事では、フェンヘキサミド、オリサストロビン、ベンチアバリカルブイソプロピルの順になっておりますが、進行の都合によりまして、順番をオリサストロビン、続いてベンチアバリカルブイソプロピル、最後にフェンヘキサミドとしたいと思いますが、よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

。。。 それでは、農薬オリサストロビンの食品健康影響評価について始めます。

まず、経緯について事務局より説明をお願いいたします。

。。。 オリサストロビンにつきましては、農薬取締法に基づく農薬登録申請中のものがございます。平成 16 年 2 月 3 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。

平成 16 年 4 月の第 9 回、平成 17 年 7 月の第 32 回の「農薬専門調査会」での審議結果を受けまして、平成 17 年 8 月 17 日に追加資料が提出されたところです。

資料につきましては、事前に送付いたしまして、各分野ごとに御確認していただいております。

農薬評価書のたたき台においては、各専門委員からの御意見を事前にいただきまして、見え消し状にて配付してございます。

また、いつものとおり、予備の生データフルセットを左のテーブルに、各テーブルには農薬登録申請に係るガイドラインを置いてございます。よろしくをお願いいたします。

。。。 それでは、オリサストロビンの審議を始めたいと思います。

ずっとおられます専門委員に関しては経過がおわかりと思いますが、ピラクロストロビンとセットで審議をしまいいりまして、若干オリサストロビンには疑問点があったために主に 2 つのコメントが付きまして、それが発がんや繁殖に関するものだったんですけれども、審議の都合上、比較的簡単な繁殖毒性の方から審議したいと思っております。

。。。 よろしくをお願いいたします。

。。。 投与群での児の雌の膣開口の遅れが見られていまして、そのことに関して体重の伸びが悪かったためだという考察をしておりましたことについて、背景データなどで詳しく説明してほしいというコメントを出しました。

その結果、500 ppm までのところでは背景データの範囲内であるということ、それから一番高いドーズでは差は大きかったのですが、有意差がないということで、膣開口の遅延は体重増加の遅れによるものだという当初の考察で了承したいと思います。

以上です。

。。。 どうもありがとうございます。前のときにたしか表現が非常に稚拙で、なかなかどう解釈してよいかわからないというので背景データを要求したんだと思いますが、一応それらと合わせると、結論的には発育遅延によるものだということでした承ですね。

。。。 はい。

。。。 どうもありがとうございました。

それでは、病理組織写真についての問題が発がんとの関連で問題になっておりまして、これについては。。、若干、経過等々も加えてわかりやすく御説明ください。

。。。 オリサストロピンで、十二指腸に高頻度に腫瘍ができるということで、その原因をいろいろ問い合わせている過程で、十二指腸の腫瘍の組織学的所見を見たいということになりまして要求しましたところ、最初は非常にピンぼけの写真しか来なかったんです。

それで、再度請求しまして、次にはいい写真が来たんですが、今度は病理学的な診断にいろいろ問題がありまして、一番の問題は正常の上皮をがんと診断しているようなところがありましたので、申請者側にこれらの診断が本当に合っているかどうかということを確認したわけです。

けれども、申請者の方は結局その診断を取り下げないということですから、最初の診断を一つたりとも変えないというような方針らしいので、我々としては正常の上皮をがんと診断しているような写真をそのまま通すというわけにもいきませんので、このたたき台の18ページの中ほどにある下線の引いてあるところ、こういうようなコメントをたたき台の中に付けてはどうかということで、事務局といろいろ話し合ったわけです。

ここの下線の部分は「なお、申請者が腺癌と診断している所見のうち、いくつかは腺腫等である可能性がある」ということですが、実際は正常の上皮をがんと診断したり、多少異型的な上皮をがんとしたり、あるいは腺腫をがんとしたり、いろいろな病変をがんとしておりますので、こういう表現より、例えば申請者は腫瘍性病変を過大に診断していると考えられたが、評価には大きな影響を与えるものではなかったというようなことではどうでしょうか。

。。。 腺がんと診断している所見のうち、幾つかは腺腫等である可能性があると書くとなかなか意味が伝わらないので、過大に診断して。

。。。 腺腫でなくても正常のものもあるわけですから。

。。。 これはそうですね。正常のものも腺がんとしているというのはちょっと問題です。ただ、基本的にはすべてが腺がんでないにしろ、一部腺がんであるというのは間違いのないわけですね。

。。。　そうです。それは間違いありません。

。。。　そうすると、どちらの表現がよいか。申請者が過大に診断していると思われるのだけれども、評価上は問題なかったという。

。。。　そういうように、具体的に評価上問題なかったということを書いておいた方がわかりやすいのかなとも思うんです。

。。。　両方書いてしまったらどうですか。最初のうち、それに近いような話があったとは思いますが、くどいですか。

。。。　私は、今の。。。が口頭でおっしゃった方がより正確かなと思います。

。。。　確かにそうですね。

。。。　悪性のものは悪性でないとしたわけではなくて、むしろ過大にという言葉は残しておいた方がいいように思います。

。。。　実際上は一応あるかもしれないけれども、そう問題はないんだという意味合いになりますから。

。。。　。。。のおっしゃったことで、今こちらの評価書たたき台の 18 ページの部分も含まれていると思いますので、そちらは直していただければと思います。

。。。　ほかの病理、一般毒性関係の方、今の議論に対して何か御意見がある方は。

。。。　次の 19 ページの上に、括弧の中に申請者の説明がありますけれども、この説明がおかしいところが数か所ありまして、特に 2 行目の「癌性増殖のある絨毛」というのは非常にわかりにくい。

それから「陰窩構造に見えるが」、これは「腺膜下」になっていますけれども、多分「粘膜下」です。「粘膜下組織にあることから腺癌の局所浸襲と診断し」というのも非常に病理学的に見るとおかしな表現になっていますので、この括弧の中の記載というのは必須でしょうか。

。。。　これは除くんですね。

。。。　これは参考のために、提示された資料をそのまま書き写したものです。

。。。　議論のためにこういうおかしな部分もあるということを示しただけだと思います。

ですから、。。。の言うように、診断基準としては問題ないのかもしれないけれども、基準だけで実際に当てはめてみると、所見の問題は必ずしもそのとおりになっていないというように読んでいたんです。そうすると、診断名を申請者が変えないということもあるので、過大な診断が見られるようだという形の表現に切り替えて、これは後ほど事務局と相談をして、文言を皆様のところにまたお返ししたいと思います。それでよろしければ。

どうぞ。

。。。今の。。の表現でいいと思うんですが、要するにここで言っておかないといけな
いのは過大評価であって、最終評価に影響がないということを明記しておかないといけな
いと思うんです。

あと、単純な疑問なんですけれども、これで実際に評価が可能なんですね。

。。。どうでしょうか。病理の先生、何か言えますか。

。。。それについては、全部の標本を見ているわけではないので、ただ確かにこういう
がんの診断基準というのは国際的に幾つかは決まっていますが、やはり診断者によって非常
にボーダーラインという部分があるのですが、ただ今回、写真上だけで拝見する限り、こ
れは明らかに正常構造であろうと思われる部分も入っているので、多分このインシデンス
等を拝見しますと、今まで報告されているものとそう大きく変わらないので、非腫瘍性病変、
腫瘍性病変ともに受け入れられるものであるというように思うんです。

ただ、この十二指腸の腫瘍というのは、一般的に発がん剤等を投与しませんと自然発生
ではあまり出るものではありませんので、診断基準としては微妙なところがあったのでは
ないかとよい方に解釈するということです。

。。。前にもこういうことが幾つかありまして、基本的にはこの委員会で申請者の評価
というのはひっくり返して、我々としてはこう考えるという形の評価を下したことがある
ので、一つの側面としては、今回のもその形の中に写真提出を受けて、もう一度見たらこ
うであったというふうに言える。

もう一つは、ストロピン化合物の発がん機序というのをずっとコメントを出して検討し
てもらってきていた経緯があって、その中で十二指腸の鉄吸収部の担体辺りがどうも関与
しているものらしく、ジェノトキシックな問題ではない。

それで閾値もあるというようなところが大筋で了承されてきておりましたので、その点
から考えると、今回の2つの問題については厳密に考えれば、もう一遍、最初の段階でた
しか。。がピアレビューをとというような話をされていたことがあって、本当はそこまでや
らないと客観的なデータですかという問題は残るかもしれないんですが、今回のケースは
そこまでやらなくても評価は付くのではないかという議論になるのかなと思っているんで
すが、。。、そんな意味合いでよろしゅうございますか。

。。。腫瘍ができるということは明らかですから、あとはがんか、腺腫か、その辺りの
問題になりますので、評価上はまず問題はなかろうかと思っています。

。。。。。、よろしゅうございますか。

。。。 わかりました。

。。。 どうもありがとうございました。そうしますと、出されていたコメント 2 つに関してはこれでクリアーできたということになると思います。

2 つともということになりますと、ADI の設定に向けての話をするわけですが、先ほどお話ししましたように、ストロビン系の化合物の発がん機序その他等々の問題を含めて、大筋はジェノトキシクではなくて、恐らく鉄吸収が絡む部分の問題で、理由は完全にはわからないけれども、細胞増殖系が活性化してがんになるらしいというところで、閾値もあるということから、ADI の設定はできるという形になります。

27 ページ以降、たたき台の「III . 総合評価」から実際は審議しないといけないんだろと思うのですが、大筋は既にピラクロストロビンのときに話をしていて、この剤で特にという話があれば別なんですけど、全体として動物代謝、27 ページ 2 行目から 11 行目ぐらいまでのところは、この書き方で問題ございませんか。

。。。 特に問題はありません。

。。。 そうしますと、植物代謝と土壌の関係についてもよろしゅうございますか。

。。。 この親化合物と代謝物といいますか、F001 は残留実態から見ても、もう一つの代謝物の F033 というのは少ないんですけども、F001 はこれでいきますと、2 % 以上ありませんけれども、入れておいての評価ということによろしいのではないかとということで、特に変えるところはないと思います。

。。。 水中土壌に関しては、これによろしいんでしょうか。若干、土壌中の残留等が長い部分があるのかなとは思いますが、この辺は。

。。。 249 日というのはどちらだったでしょうか。長いのがあることは、いわゆる容器内試験というのが長いので、圃場を優先して考えるということですので、それはそれで問題は特にないかと思います。圃場の場合は 50 ~ 60 日というところですので、特に問題にならないと思います。

。。。 ありがとうございました。

ちょっと様子が変わるところで、27 行目 ~ 29 行目で乳牛の問題、牛乳中への移行の問題がないというところですが、これもよろしゅうございますね。

それから、35 行目、36 行目で、暴露評価対象物質なんですけど、親化合物とその EZE 異性体（代謝物 F001）ということなんですけど、これも特に問題ございませんね。

毒性試験の方ですが、これは一まとめにしてよろしゅうございますか。急性毒性から亜急性毒性まで、ここは問題ないと思いますが、7 行目以下に鉄イオンの吸収阻害の件のと

ころがいろいろに書いてあります。これも前と、オリサストロビン以外のピラクロストロビンあるいはストロビン系全体に関わる問題だとは思いますが、問題ございませんね。

あと、甲状腺腫瘍のことも問題がない。

それから、慢毒発がん、2世代、生殖等々について特に問題がなくて、遺伝毒性もおおむね陰性であるということで、閾値が設定できる話なので、ここでもし、そのほか問題があれば別ですが、なければADIの設定、次のページの表に移りますけれども、よろしゅうございますか。

これが、一応、マウス、ラット、ウサギ、イヌという形に動物種別にまとめてありますけれども、最も低いADIがラットの慢毒発がん性でしょうか。ラットの試験の3つ目で、雄で5.2 mg/kg 体重/日というのが圧倒的に低い話になります。

これを根拠にしまして、ジェノトキシックではないというようなことから、また生殖発生毒性試験も問題はないというようなことから安全係数100としまして、ADIが0.052 mg/kg 体重/日ということになるんですが、これについては問題ございませんか。

どうぞ。

。。。 1つ考えているのは、この腫瘍がレアな腫瘍であるということで、その点をどう考えるかということがあって、例えばJMPRではカルバリルという剤がヘマンギオザルコーマを起こすんですけれども、そのときにNOAELも取れなかったことで2000というセーフティーファクターを付けたという事例があるんですけれども、ここでレアな腫瘍をどう考えるかということ。

あと、先にピラクロストロビンが十二指腸粘膜の過形成と肥厚を起こしたことが審議されたんですけれども、当然この剤が認可されれば、同時に2つの十二指腸に作用する剤を摂取することになるわけなので、そのところをどう考えるかということを議論していただきたいです。

。。。 形の上では、十二指腸にできてくるこの腫瘍ないしはがんというのがまれなもので、それについて慎重に審議する必要はないかという内容だと思います。

。。。、その辺、何か。

。。。 ヒトに対してどうのこうのということが一番問題になると思うんですけれども、ヒトでは十二指腸腫瘍自体が非常に珍しい腫瘍で、めったにお目にかからない。それから、ヒトの場合は十二指腸腫瘍が発生する部位はファーター乳頭の部分がほとんどでして、ラットみたいに乳頭と関係ないところにはまずできない。

それから、疫学的なことははっきりと知りませんが、鉄の欠乏で十二指腸に腫瘍

ができたなどということはまず聞いたことはないということを考えると、幾らこの腫瘍がラットで珍しいといっても、ヒトに対してのリスクはほとんど無視できるものではないかとは思います。

〇〇〇 〇〇は、その点について。

〇〇〇 私も、この剤につきましてはメカニズムがある程度のところまでこの委員会でもいろいろ検討いたしましたし、そういう資料も提出されてわかっておりますので、その腫瘍が珍しいからといって、それがいきなり過形成もなく出てきた場合は問題かもしれませんが、そういうのもありませんので、私は特にそういうセーフティーファクターを上げる必要はないのではないかと思います。

〇〇〇 〇〇としても、この程度の感触を持っておりますが、最初の〇〇の問題について、今のお二人の見解で納得されますか。

〇〇〇 私にはわからないので。

〇〇〇 基本的に、この剤でこの腫瘍がどうしてできるのかというメカニズムを追求して、相当長い期間にわたってさまざまな機序が研究されてきて、行き着くところ、十二指腸吸収部の恐らく鉄の担体の機能が抑制されるために、それ以降のところははっきりわからないけれども、恐らく鉄欠乏の状態でも類似のことが起こるので、そのためにがん化するのであるという話が比較的きれいに証明されていたことから考えると、〇〇が言うようにまれな腫瘍だからというような話は一部メカニズム的にクリアーされているだろう。

それから、〇〇の言うように、疫学的な問題で鉄欠乏で十二指腸にというようなことはあまり出てもないし、腫瘍の発生の場所もちょうど違うようだとということからすると、殊更安全係数を上げる必要はないのではないかという意見だったように思うんですが、特にまだどうしてもまずいということがあればなんですが。

〇〇〇 では、結構です。

〇〇〇 そうしますと、自動的に 2 剤についての話が同じ機序だからということで承認されていく形になるんですけども、これについても最初の問題をクリアーできれば論理的には問題ないということになると思うんですけども、それでよろしゅうございますか。

〇〇〇 2 剤摂取すれば少なくともアディティブなことにはならないですか。

〇〇〇 同じストロピン系の農薬で ADI が出てきたときに、ADI の問題として加算していくような話というので問題が出てくるのではないかと。

〇〇〇 これから 10 剤、20 剤と似たようなものがどんどん出てきた場合を考えると、例えば 2 剤だと問題なくてもいいと。

〇〇〇 これは、ADI 設定の根拠となる化合物の問題との関連だと思うんですが、こういう場合はどういうふうにするんでしょうか。代謝の先生か、あるいは〇〇その辺はお詳しいですか。

〇〇〇 この手の化合物が、あとどのくらい出てくるかとかと言われても、それはわからないんですが。

〇〇〇 既にいっぱいありますね。

〇〇〇 あります。それでそろそろ終わるでしょう。

〇〇〇 多分、ストロピン系の化合物で十二指腸の腫瘍形成について議論したのはここが初めてだと思うんです。恐らく、それより前のものについてはそういう認識がなかったと思うんですけれども、事務局。

〇〇〇 今まで評価した中に、明らかに代謝の全く同じ物質ができるものについてお話ししたときに、両方から摂っても大丈夫な範囲ですねというお話はしたことがあるかと思えます。

そのレベルと、その次に、今回のようにひょっとしたら近いところを突いているかもしれないというレベルと、ずっと先に、全然わからないけれども、ひょっとしたらあるかもしれない。その何段階かあるかと思うんですが、いかがでしょうか、今度そういうことを集中的に議論するという方向ではいかがでしょうか。

〇〇〇 今後の議論に回すということですか。それで具体的に出てきたときに、やはり同じ系統の化合物であるからということで慎重審議するようにということにきつとなるんでしょうね。

〇〇〇 これは農薬だけの問題ではありませんので、もう少し幅の広い観点で考える機会を設けたいと思います。特に、この薬で問題がなければですが。

〇〇〇 よろしゅうございますか。とりあえず、この剤に関しては、これで ADI が設定できるとしておきたいということなんですが、よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

〇〇〇 どうもありがとうございます。それでは、ほかに意見ございませんね。

なければ、オリサストロピンに関しては ADI が決まりました。ラットの慢毒発がんの 5.2 mg/kg 体重/日の NOAEL を基にして、安全係数 100 で、0.052 mg/kg 体重/日でございます。どうもありがとうございました。1 剤済みしました。

そうしますと、次がベンチアバリカルブイソプロピルの方に行きたいと思います。これは、やはり 1 回事務局から簡単に経過を御説明ください。

。。。ベンチアバリカルブイソプロピルにつきましては、農薬取締法に基づく農薬登録申請中のものです。平成 15 年 12 月 25 日付けで厚生労働大臣より意見聴取され、平成 16 年 1 月の第 5 回専門調査会、平成 16 年 6 月の第 13 回専門調査会、平成 17 年 3 月の第 25 回専門調査会の 3 回行っております。

今回、平成 17 年 8 月 19 日付けで追加資料の提出がありまして、今回、農薬評価書たたき台に各専門委員の御意見を反映いたしまして提出してございます。よろしくお願いいたします。

。。。その他のところはいつもと同じなんですが、審議を始めます。

もう一度確認しますと、お手元に追加資料要求項目ということで、事前に配られた 2 枚紙の資料と、本日、更にその後で追加資料要求の話が出てきていたりしたものも加えてやや詳しくまとめてくれた資料が、全部で 13 ページにわたるものですが、その 2 つがあると思います。

大筋で、最初にお手元にあるものについてやっていけばよいと思いますので、まずコメントの話を中心にして、最初に 2 枚紙の話のコメントの 1、3、5 に関して。。、それから 2 と 4 を。。に御説明いただいて、その後で評価書案等々に戻って、審議を完全なものにしたいと思っております。

最初のところ、主として用語等々の問題なのですが、。。、それではよろしくお願いいたします。

。。。まず最初は、ラットを用いた慢性毒性/発がん性の併合試験で、肝臓におけるマクロファージ集簇、炎症性細胞浸潤及びリンパ球への浸潤との違いについてということですが、マクロファージ、炎症性細胞、それからリンパ球というのはいずれも炎症性細胞の範疇に入りますので、これをわざわざ分けた理由についてお聞きしまして、その回答が回答書の 9 ページの要約にまとめて書いてありますけれども、上半分になります。

ここに炎症性細胞浸潤、リンパ球浸潤、マクロファージ浸潤の定義がこのように書いてあります。定義はそれなりにそうだろうとは思いますが、本来ですとこのような組織学的な違いが何を意味するかというところまで書いてもらえればいいんですが、組織の炎症性細胞浸潤はさまざまな炎症性細胞であって、リンパ球はリンパ球だ、マクロファージは泡沫細胞が浸潤するというようなことだけで、意味合いが書いていないのが歯がゆいと思います。

最近は見方がやたらに細かく書いてあり、その意味合いがどれほど理解しているのか非常に危惧しているんですが、この回答もそういうたぐいになるのかなと思います。

ます。しかし、肝臓の毒性を評価する上にはそれほど大きな問題ではありませんので、仕方がないかなというところでしょうか。

次の、肝臓における変異肝細胞巣/区域というのは、英語に直すとフォーサイ、あるいはエアリアということですが、原則的にはフォーサイもエアリアも類似したものであるということで、「/区域」という言葉を削除してありますので、これはこれで結構だと思います。

それから、肝臓における血管拡張。この血管拡張の部位あるいは種類がはっきりしていなかったということでお聞きしたんですけれども、この血管拡張というのは肝臓の類洞であるということで、これもこれでよろしいかと思います。

それから、腎臓における移行上皮細胞がん及び膀胱における移行上皮細胞腫について言葉がおかしいということで、一般に移行上皮細胞腫という言葉は使いませんので、移行上皮乳頭腫と訂正するということで、これもいいかと思います。

次の 90 日の小肉芽「腫」も字が違うということで、これも訂正したら、これで問題ないと思います。

。。。 それから、これは。。。からの指摘だったかもしれないんですが、マウスの甲状腺腫瘍発生メカニズム試験と、ラットを用いた甲状腺機能亢進メカニズム試験についての要望なんですが、これはよろしゅうございますか。

。。。 これは、たしか申請者が甲状腺機能亢進というような言葉を使っていたので、それはおかしいのではないかと御指摘だったと思いますけれども、この回答では甲状腺機能亢進という言葉を使わずに、UDP-GT の誘導によるフィードバック機構を介して甲状腺上皮の過形成が発生したということになっておりますので、これもこれで問題はないかと思います。

。。。 修正されたということですね。

そうすると、どうでしょうか。先ほどは。。。に 2 番目を飛んで 3 番目の話以降もやってもらおうという話をしたんですが、どうしますか。この要約の資料からすると、要求事項に従ってやった方がやりやすいですか。それであれば、要求事項 2 の部分を。。。に。

。。。 それでは、要求事項 2 ですが、これはラットの慢性毒性/併合性試験で認められました慢性腎症に関する定義のところですよ。

これにつきましては、ある意味では。。。と同じように細かく分かれ過ぎていてわかりにくかったというところでまとめていただきまして、こういうものを慢性腎症とするということがこちらの要求事項の 11 ページの上に慢性腎症はこういうものであるという定義が書かれておりまして、これはたしか本文にも書かれていたと思いますので、それでいいと

ということで、まず についてはよろしいかと思います。

また、 ~ につきましても、適宜直されているようですので、それについても了承したいと思います。

特に、要求したかったのが ですが、定義が書かれておりまして、脚注にも書いてありますので、それ以上は要求はされなくていいかなと思います。

。。。 のところは、データ上の齟齬の話ですから、直っていればそれでよい。 も、先ほどの。。と同じような話のことになるので、これももし直っていればそれでよいだろうと。

は、もしかすると。。が出されたんですか。

。。。 何かそういうことになっているんですけども、全部が全部ではないような気もするんですが、むしろ。。が先ほどいいとおっしゃってくださった要求事項 1 の 3 、 10 ページにある甲状腺腫瘍の発生メカニズムのことで、UDP-GT の誘導の記述が気に食わなかったといいますか、それで言ったんだと思います。

。。。 そうすると、甲状腺の UDP-GT 問題は。

。。。 私は、これで結構だと思います。

。。。 どうもありがとうございます。そうすると、2 番目のところまでは全体として修正されてきたようです。

3 番目が、腎結石、慢毒発がん併合のラットの 10000 ppm 投与群で見られた腎移行上皮過形成というのは 5000 ppm 以上で見られた腎結石に起因するのかどうかという話なんですけど、これは。。にお願いしているのでしょうか。

。。。 この試験では、腎結石の発生頻度が雌雄ともかなり高頻度に見られており、その腎結石よりも若干頻度が低いんですけども、腎粘膜に過形成が発現しております。

一般的に腎結石がありますと、その刺激で腎に移行上皮の過形成が起こってきますので、その腎結石が過形成の原因かと思って念のために聞いたんですけども、その回答は、腎結石を持っている動物が必ずしも移行上皮の過形成を持っていない。過形成のある動物でも腎結石がない動物があるということで、どうも腎結石と移行上皮の過形成は相関性がないというような回答です。

回答はそれだけなんですけれども、それならどうしてこの移行上皮の過形成が発生したか。特に雄で一番高用量で有意差を持って起こっているんですけども、その腎盂の移行上皮の過形成の発生理由についてまで言及されていないというのが少し残念です。やはり、この腎盂の移行上皮の過形成というのは一応前がん的な病変でありますので、どうしてこ

の過形成が発生したかというところまでディスカッションしてほしかったと思います。

尿を見ても、特に尿の沈渣が増えていたり、尿中にクリスタルがあったりということも見られておりませんし、血中のカルシウムについても、雌では増加はしているんですけれども、雄では増加していないというようなことで、腎結石の原因と移行上皮過形成の原因が良く分かりません。できればその原因についてまでディスカッションをしてほしいということを希望します。

。。。 できればということで、非常にあいまいな表現なんですけど、もう一人の病理の方の御意見としてはどんなものでございましょうか。

。。。 私も、腎結石と移行上皮の過形成というのは最初関連しているという考えが通常だったと思うので、もし普通は考察する場合は、その個体に出ていたかどうかということ、例えば頻度で拾うとかそういうこともしていただければ、この試験においては少なくともどうだったかということは明らかなのですけれども、これは同時でということで、これではないということなので、これ以上のことは恐らくなかなか難しいのかなということだけです。

。。。 一応、頻度は回答書の要約 12 ページの 5000 及び 10000ppm の話のところ、雄で 10 分の 2、14 分の 3。雌で 19 分の 1、28 分の 0 というような話で、比較的少ない頻度のように見えるんですけれども、これは要するに腎結石と移行上皮の過形成が同時に観察されたものということなんですけど、実際上は移行上皮過形成というのはどのくらいの頻度で観察されていたんですか。これはもっと非常に多くなる。

。。。 移行上皮の過形成は、コントロールで 2 例です。それで、50 ppm で 0、200 ppm で 0、5000 ppm になって 5 例、10000 ppm で 11 例と有意差がついています。雌では、差はありません。

それに対して、腎盂の結石の方は 5000 ppm の雌雄で既に有意差がついておりまして、10000 ppm では用量相関的に増えているということです。

。。。 これはどういうことになるんでしょうか。腎結石が何らかの原因であれば、しかも用量相関的に増えるというようなことであれば、移行上皮過形成というのもそれにつれて増えるはずであると。ところが、その頻度の問題については必ずしもパラレルになっていないから、因果関係はないという話をしただけのことだとは思いますが、素人にはよくわかりません。

移行上皮については、最高用量群の雄で有意差があっただけであるということなんですけど、それについては前がん病変でもあるし、より詳細にどうして生ずるのかということに

ついて論じないと絶対だめなのか。それとも、先ほどのできるならばという表現が非常に微妙だったのでどうしようかと思っているんですが、どういうふうに考えましょうか。

〇〇〇 やはり、申請者はどういうふうに考えているかということは何らかの形で示してもらいたいと思います。

〇〇〇 具体的には、発がん性があるとかないとかというようなところにつながるような考察になるんですか。そうではなくてですか。

〇〇〇 例えば、これで腎結石があるということはわかりますけれども、腎盂の中に何らかの結晶成分が出ていたかどうかだとか、あとはどういうことが考えられるでしょうか。それに伴う腎盂の炎症があったかどうかというようなことですね。

〇〇〇 そうすると、そのようなより詳細な腎臓の移行上皮過形成に向かうところの経緯について説明を求めるということで、今回のでは不足であると。

〇〇〇 そうです。

〇〇〇 要求事項 3 がクリアできなかったということになります。

今、言ったような話で、移行上皮の過形成に関連して、腎盂での結晶性のものなどが出現していなかった、あるいは炎症性の変化というようなものがなかったかというようなことを含めて、再度、腎結石との関連を考察せよという形になりますか。それでよろしゅうございますか。

〇〇〇 それで結構です。

〇〇〇 どうぞ。

〇〇〇 済みません、今のとおりですと、腎結石との関係を再度聞くことになりますので、ここでもう一度確認したいんですが、この回答資料の 3 番の本文には、それぞれの動物ナンバーを添えて、結石のあるもの、過形成のあるもの、両方あるものが提出されていますが、これで結石との関係がないという考察を了解して、それ以外にも原因を考察せよというのか、この検討では結石との関係がわからないから、それも含めて検討せよというのか、そこは決めておいた方がいいと思います。

〇〇〇 できれば、どうしてその結石ができるかというところまで行ってしまおうと思うんですが、これは以前にそういう指摘をしていないから新たに出すのはあれですね。そういうことでしたら、移行上皮の粘膜にどうして過形成が起こったかということになるかと思うんです。

〇〇〇 ヒト結石との関連は言わずに、移行上皮の過形成がどうして生じたのか、更に詳細に説明せよ、あるいは仮説でもいいから示せというようなことになるんだと思うんです。

どうぞ。

。。。 済みません、参考になるかどうかよくわかりませんが、新しく提出された薬理試験のところですが、ラットの腎機能に対する作用というのが書かれています。

所見は非常に簡単にしか書いていないのですけれども、これは CMC に懸濁いたしまして、200、600、2000 mg/kg 体重/日経口投与しました。投与後 6 時間尿を採取し、尿量、尿浸透圧、ナトリウム、カリウム、塩素を測定しております。この最高用量の 2000 mg/kg 体重/日のみで尿の浸透圧が有意に上がっているという記述はあるんです。

尿量なんですけれども、これはドーズディペンデンシーがあまりないので何とも言えないんですが、若干の尿量の減少が認められておりますので、わずかながら尿が濃縮したと考えられると。

先ほどの慢性毒性で腎結石が出ている投与量が 5000 ppm ということで、これが雄で大体 250 mg/kg 体重/日で、雌で 318 mg/kg 体重/日ということで、最高用量の 6 分の 1 ないし 8 分の 1 というようなところなんですけど、長期間投与するともしかしたら何か関係があるのかもしれないということで、その辺りも含めて考察をしていただければよろしいのかもしれないと思いました。

。。。 確かに、一見合理的な疑問のように思います。薬理試験、短期間ではありますけれども、尿の軽度の濃縮を伴う浸透圧の上昇があるので、用量から見ても長期に及んだ場合、薬理試験の影響が見られている量の 6 分の 1 程度が慢毒の用量にはなるんですが、それらも含めた上で、つまり腎機能に及ぼす影響を考えて結石の問題を今回提出されたような結石と上皮過形成が同時に起こっていたような動物を個別的に拾い上げたというだけではわからないから、もうちょっと細かく考察してほしいという話であれば合理的かもしれません。よろしゅうございますか。

いずれにしても、要求事項 3 は納得できない。委員会としてはこのようになります。

3 についてはいいですね。要求事項 4 なんですけど、これはどちらになりますか。

。。。 要求事項 4 について御説明します。これは、本剤ではラット及びマウスで肝腫瘍が増えたのですが、それに関する件で要求を出しました。

は、薬物代謝酵素亢進により酸化ストレスによって肝障害が発生するとしているけれども、実際は 8-OHdG が上がっていないことについてどうかということなのですが、それについての説明が 12 ページ に書かれております。

この内容について、私は専門でないので代謝の先生にお伺いしたいんですが、中ほどに書かれております CYP が上がって、これらの酵素タンパクは肝臓における薬物代謝酵素

の一部にすぎないが、それは肝臓全体の薬物代謝活性亢進の指標となるため、肝臓では酸化還元過程の反復から過剰の活性酸素種が産生されたと推測されるということで、CYPが誘導されると、あたかも過剰の活性酸素種がという言い方がちょっと過激だというのが、私、専門外なので、この辺りについて、ここまでのオーバースペキュレーションが受け入れられるのかどうかということについて、むしろ私が専門の先生方にお伺いしたいと思っていることがまず です。

まず、 で切ってよろしいですか。

。。。 では、ちょっと切って、代謝の先生に今の、多分オキシドレダクターゼ辺りのところだと思うんですが。

。。。 今、。。。が指摘されたように、非常に問題が微妙です。確かに、この P450 系のエンザイムが増えるというよりも実際に働くということなんですけども、特に分子によってラジカルの発生が違うというようなことがありますて、2B などだと結構ラジカルができるというような話がございます。

しかしながら、それが本当に一般化している話かといいますと、まだまだちょっと難しいところがあるので、可能性として分子の 2B とか、あと 2C か何かだと思うんですけども、幾つかの分子が増える。確かにそういう可能性はあるんですけども、だからそれをこのような形でぱっと言われても判断が難しい。可能性としては否定できませんが、すべてこれで片付けるということは非常に難しいように思われます。

。。。 實際上、TBA で、多分これは私の間違いかもしれないけれども、バルビツールを使ってはかるんですか。その辺だと若干影響があるような話があって、オキシドリダクターゼか何かそちらの話が動いているのは動いているんだけど、要するに CYP の分子種の誘導と活性酸素の関係ですか、その辺をあまりにも単純に結び付け過ぎている。

。。。 あと、8-オキシグアニン、デオキシグアニンの量を見ていますけれども、これはほとんど動かないということなので、そういった意味からすると、P450 系が云々でという話は、あったとしてもそんなに大きなものではないと推察されます。

。。。 どうぞ。

。。。 ちょっと追加ですけども、申請者の方は CYP1A2、2B1 、それから 3A2 が誘導されたということで、フェノバルタイプというようなことを言っております。

一般的に、このフェノバルタイプですと、8-OHdG は上がる場合が多いんですが、TBA が増加するということは、今までの経験ではほとんどないんです。このベンチアバリカルブの場合は、8-OHdG がほとんど上がらないで、逆に TBA が上がっているということで

すので、どうもフェノバルタイプの酵素誘導だけではやはり解決がつかないのではないかという感じがします。

例えば、四塩化炭素ですと、それ自体がラジカルになって、脂質過酸化を起こす。しかしながら、ほとんど 8-OHdG の増加がないというようなものがありますので、何かそういうメカニズムに似ているのではないかという感じはしているんですけども、このベンチアバリカルブがラジカルになるという可能性はどうなんでしょうか。

。。。 代謝の先生方、にわかに答えられますでしょうか。

今のは、。。。お得意のエポキサイドか何かの話のことになるんですか。

。。。 今、そういう話をしていたんです。

。。。 どうぞ。

。。。 エポキサイド系というのは、肝臓ではラジカルは多分ほとんどできないと思うんです。

御存じのように、発がん性のあるアロマトニック・ハイドロカーボンなどの活性体はエポキサイドですけれども、肝臓ではみんな抱合されて解毒されてしまいますので、できたとしてもラジカルとして作用するということは考えにくいと思うんです。

。。。 そうすると、どうしますか。ここの説明というのが若干矛盾しているところもある。フェノバル型の話からすると、8-OHdG の話と TBA の話の誘導方向が逆だぞとかというようなことからすると、ここで申請者が提唱しているような機序は考えにくいというようなことになるのかなと思ったりもするんですが、どうしますか。これはもう一度、この剤自体がラジカルケースだということはないようだというような話にはなるんですが、再度考察せよというふうにして、どんなことになりますか。

結果的に、これはペンディングにしておいて、。。。 の話をやった上で、この発がんのメカニズムのところが酸化的ストレスで説明がつくのかつかないのかというようなところで勘案できるかどうかに移った方がいいかもしれません。

どうぞ。

。。。 そういたしましたらば、続きまして です。

では、肝臓の増殖活性が本剤の投与によってマウス、ラットで上がったかどうかを確認していただいたということなのですが、それにつきましては、マウスの 4 週間では 20,000 及び 50,000 ppm で上がった。13 週でも、有意ではないけれども、増加傾向があったけれども、ラットでは差がなかったというような傾向ですが、でもマウスでは増殖活性がありそうだという結論だと思います。これは特にこの内容でよいと思います。

。。。 この点、PCNA、細胞増殖の核抗原の話からすると、マウスとラットで若干差があるようで、ラットではあまりないんだけど、マウスでは高用量でPCNAの活性が認められたということで問題ないんですか。

。。。 1つ付け加えると、このマウスでのPCNAは雄でしかやっていないんです。その理由が、腫瘍の発生が雄に多いということになっていきますけれども、細胞増殖が発がんに関係しているということを考えると、雌でもやって、雌では細胞増殖の増加がなかったというところまで出ていれば、発がんの頻度とのパラレティーが出てきて良かったのですが、手抜きと言っては悪いんですけれども、少しそういうことが感じられます。

。。。 一応やったぐらいの話にしますか。ラットとマウスで、マウスはB6C3F1なので、肝臓の腫瘍は比較的多い。もともと多いと思うんですけれども、ラットの方はFisherということなので、比較的低くて高用量で出てきていて、PCNAではあまりはっきりしなかった。マウスの方は非常にはっきりした。

ただ、。。。が言われるように、マウスは雄しかやっていなくて、雌はやっていないというような話なんですけれども、一応大筋だと増殖活性がというような話はとりあえずはよいという。

。。。 雄でも増加傾向があるというぐらいですので、多分雌では出ないんだろうということを考えると、しょうがないかなとは思いますが、やはり研究者であればそういうことまで考えて、雌までやっていただきたいものです。

。。。 とりあえず、増殖という話について、。。。の話よりはまだわかりやすいということです。

それから、。。。ですが。

。。。 につきましては、マウスで認められました肝臓の腫瘍の件です。マウスでは、肝細胞腫及び肝細胞がんだけではなく、肝芽腫も有意に増加いたしましたので、これらのそれぞれの腫瘍の関係がどうかということについて質問いたしました。と申しますのは、個体別表を拝見しますと、ほとんど肝芽腫は肝細胞がんあるいは肝細胞腫瘍がある個体に発生しているというような所見表になっておりましたので、その点について質問いたしました。

回答につきましては、やはりそれらについて肝芽腫の発生はほとんど肝細胞がん、一部肝細胞腺腫がある個体であるという回答ですので、これは受け入れたいと思います。

もう一点、肝障害性と肝芽腫の発生についてはどうかということについても質問いたしました。と申しますのは、今は肝芽腫というものは肝細胞がんよりも悪性であるということ

らえ方は論文等ではしておりませんで、同程度の悪性度ではないかということなので、肝芽腫が出たからといって、特にそれは悪性を示すものではないということだとは思っていたのですが、肝障害性等について質問したところ、肝障害性と、それらの腫瘍の発生については特に相関性はないといったような回答で、そのような表も出されております。

もし、肝細胞の壊死を、例えば肝細胞障害の指標としているようなのですが、実を言うともう一つ、伺っても仕方がないのかもしれませんが、肝障害性の末期の症状として肝繊維化というものが重要だと思うのですけれども、そういうところまでは踏み込んでいらないので、これはこれで受け入れざるを得ないのですけれども、慢性の肝障害といったら、やはり最終的には肝繊維化ということもありますので、そういうことももう一歩踏み込んでやはり考察していただきたかったかなというのが私の感想です。

内容としては了承したいと思います。

。。。今の最後の総合考察的なところが、。。。どうですか。前のときに今の話で食べ足りないと言われていた、特に 8-ヒドロキシ dG の話と TBA との関係のところから、壊死を含めて肝障害性の問題から増殖系あるいは発がん性へという道筋の問題、その辺のところを考えたときに、この申請者が言っている話で納得されてしまいますか。

。。。たしか、文献的には肝障害性と肝芽腫の発生に何らかの相関があるというようなものがありましたので、期待としては肝障害とパラレリティーがあるのではないかとは思ったのですけれども、残念ながらそういうことはないということで受け入れざるを得ないかなと思っています。

。。。そうすると、私は、をやった上で、またの話にならざるを得ないんですが、総合的に、この要求事項 4 を考えたときに、非常に不満は残るけれども、特に 1 番目のところは何か納得いかないような雰囲気なんですけど、この辺をどうされますか。肝腫瘍発生のメカニズムとして、よくはわからないんですけれども、これだとどういうことになるんですか。酸化ストレスのせいで残るんですというふうには言えない。

1 番目の話はわけがわからないけれども、2 番目、3 番目の話からすると、どこかでこの剤が肝障害性みたいなものを持っていて、それに伴って TBA みたいなものが誘導されてきて、障害が起こるからそういうふうに副次的に増殖系も亢進するというような話には見えるんですけれども、だとすると 1 番目の話は何だったんだというような話になるんです。

。。。TBA が上がるから肝細胞の障害が起こるということは十分考えられると思うんです。そうすると、今度、なぜ TBA は上がったかということがどうしても問題になって

くるので、そのときに何か別の経路でのラジカルというものが出ていればストーリーとしてはわかりやすいんですけども、それが出る可能性が低いということになると、何だということにどうしてもなってくるんです。

P450 はかなり誘導されていますけれども、どうしてもそれだけでは腫瘍ができるという理由になりにくいと思っているんです。ですから、このディスカッションはやはり非常に不十分なところが多いと思っています。

。。。　。。、ジェノトキシクではないという認識の下に、この辺の肝臓での酵素誘導なり、別の酸化ストレス等々の機序でがんが起こるのであるという流れであるという認識だったような気がするんですが、その辺りのところについて、ちょっと話は急なんですが、もう一度おさらいをして、遺伝毒性の話はどうだったんですか。どう読めばいいんですか。

。。。　これに関する遺伝毒性は、かなり幅広く試験が行われていまして、ほとんどのもので陰性でした。

この遺伝毒性の結果表でサマライズされているものからすれば、酸化的 DNA 損傷試験等でも陰性となっていますので、実際に肝臓の中で DNA に対する酸化的損傷が起こっていたというのは非常に疑問です。多分起こっていなかったのではないかと考えることはできるかと思います。

。。。　そうすると、ジェノトキシクというところはあまり気にしなくてもよいようだと。となると、恐らくそれ以外の機序でということになって、今回やってきたようないろんな考察あるいはそのほかの実験もあるんですが、やってみて、決着がつかないんですけども、どうやらがんが出てきているというだけのことで、それでいいのか。それとも、更に厳密にといえますか、もうちょっと何とかわかるまでやってよと言うべきなのか、その辺のところに行くのかなと思うんです。

どうぞ。

。。。　メカニズムについては、私にはわからないのですが、少なくともマウスではラットと違う点として、評価書の最後の「III . 総合評価」で。。が加えてくださったのかなと思うんですが、肝障害性がマウスでは強いということがやはり何らかの一つの違いを明らかにしているのかなと思いますが、これ以上のメカニズムを要求することというのはなかなか難しいのかなと思うので。

。。。　なかなか、こちらは何を要求しているのかという点が難しいかもしれません。

。。。　その辺のところについて何か。

。。。　特に、新しい試験をしるとかそういうことはないんですけども、文章の問題で

す。例えば、メカニズム試験で産生された活性酸素量がどうのこうのということになって
いますけれども、メカニズム試験で活性酸素が産生されたなどという証拠がどこにもない
ですし、そういうことが堂々と書いてあるので、もう少しわかりやすく納得できるような
書き方にしてほしいと思うんです。

。。。 どうでしょうか。これは確かに変ですねという表現はたくさんあるんですけれ
ども、初めて来てまだ声が出ていませんが、。。、今までの議論で何かコメント等々ござ
いますか。

。。。 私も教えてほしいといいますが、まず 1 つはこのデータとして専門家の先生が読
まれたとき、例えば。。が読んだときにはサルモネラでは弱い変異原性があるということ
を含めて総合的に見て、これは変異原性がないと判断されたわけですね。

それから、発がんに関しては 2 段階試験において、これはプロモーターであるという判
断をされた。そして、プロモーターとしてのメカニズムはどうかということをいろいろや
って、それなりのことをしてみた。そうしたら、いろんな感度があります。8-OHdG は非
常に感度が低いですから、それが出ない。あまり強ければ、これはもしかしたらジェノト
キシックな可能性さえあるわけですが、それがなかった。だけれども、脂質過酸化は多少
上がった。だけれども、それがそれだけで説明できるかどうかわからぬ。

では、さらにどうするかといいますと、アポトーシスをどうだとかこうだとかあるけれ
ども、この評価としてプロモーターであろうということはほぼわかっていて、全くやって
いないわけでないというときに、それ以上のことが要求できるのだろうかと思います。私
は学問的でしたらこれやったら、あれやったらと言うんですけれども、一応ある程度の機
序、即ち CYP の誘導と、酸化ストレスだとかそういうものを調べたということになれば、
明確にこれだとは言えないけれども、プロモーターの作用であって、もしかしたら活性酸
素の増加を示唆するけれども、明確ではなかったという程度のものだろうと。

その程度のもので、要するに新しい試験をなさいとは言えないかなと私は思います。

。。。 一応、考えられる機序等々も含めて、前のときには若干サジェスティブなことを
言って考察をお願いしているので、その意味で大筋は今、専門委員が言っているような話
のところに落ち着くだろうとは思っているんですけれども、なかなか悩ましいところがあ
るわけです。

。。。 先生、ちょっと教えてほしいんですけれども、そうすると今の問題はこの内容の
書き方ではこれでそのとおり、はいわかりましたというふうには、この委員会としてはな
かなか納得できないところだと思うんです。その場合に、やはり書いたものではないとだ

めなんですね。

。。。 といいますか、ここで基本的に評価するということですから、申請者が書いてきたものに対して、これは違う、我々はこう解釈するというふうに結論が出れば、勿論それで通します。

。。。 ただ、もっと言うと、いろいろなデータから見て最終的に ADI の決定とかそういうものに大きな違いはないだろうと思われるときでも、やはり文章的におかしかったらちゃんと直してくれなければ困る、こうやらなければいけないということですか。

。。。 そういうことになると思います。きちんとしないといけないと。

。。。 わかりました。では、そういうことになると、やはりそうしたら、この書き方が非常におかしければ、ここは理論的に間違っているので、ちゃんとするようにと言うのかなと。そのところで、例えば申請者が有害性を過剰に強く書いてきたとき、私たちが大丈夫だろうと思った時は逆に言うことはできるのかなと思いながらも聞いてはいたものですから、そこをどの程度に考えるのか。

。。。 どちらもあるんです。だから、この専門調査会できちんとした結論が出せばよいわけで、ただそこに行くときにあくまでエビデンススペースの話をやらないとなかなか主観的にこうだと決め付けるわけにはいきませんから、その辺のところで議論をしているのだというふうに了承してもらえればいいんですけれども、ただ、それにしても、この剤でこの話をどうするのかというのが大変悩ましいところに来ているのは事実です。大筋の問題として、がんというのは一応、毒性試験の中でつかまれてきてはいる。今、まだ肝臓のところが出ていたんですが、それでその機序をどうするか。恐らくジェノトキシックではない。プロモーションがかかる過程が一体何だろうというようなところで幾つかやってきたんですけれども、はっきりしない。はっきりしないけれども、このままでとりあえずよしとするかどうかという話になるんだとは思っているんですが、子宮の問題がもう一つ残っていますから、これもついでにやってしまって、その上で今の最終的な落としどころを考えることにしたいと思うんですが、子宮の問題は。。。でよろしいですか。

。。。 要求事項 5 は、子宮腫瘍の発生メカニズムについて酸化性ストレスあるいは 4-ヒドロキシエストラジオールに関連した文献等をということで、再度考察になります。

結論的には、恐らくメカニズムはわからないけれども、可能性としてこういうことがあるのではないかなというようなことだと思うのですけれども、これはどちらかといいますと、やはり私より御専門の先生の方がいいと思うのですが、私ができる範囲としては、少なくともこの試験では直接的なエストロゲン作用は本剤にはないので、何らかの肝臓の代謝が

関連して DNA アダクト等をつくりやすい 4-ヒドロキシエストラダイオールができて、それが子宮がんを促進した可能性があるのではないかとということだと思うのですけれども、繰り返して申しますが、あくまでこれはスペキュレーションであって、必ずこのメカニズムであるというのではないということが大前提にあると思うのですが、細かいところは代謝の先生でないと。

。。。 まず、代謝の先生方にエストロゲンのところのカテコールエストロゲンの話とか、4-ヒドロキシ体の話等々について、これはこの剤とは関係がないように思うんですが、若干解説していただけたら。

。。。 この要求事項は、子宮腫瘍の発生メカニズムと本剤由来の酸化ストレスとの関連を考察しなさいということが趣旨なので、考察にとどまるのは無理がないところだと思います。文献等を収集し考察してくださいと言っていますので、申請者たちはかなり文献を収集して、13 ページに回答をまとめてくれています。

ここで書かれていることは、大筋でといいますか、今まで言われている説を考慮に入れて間違っているところはないように思います。たしか、この前の議論のときに申し上げたような気もするんですが、本剤との関連を直接的に言うとしたら、本当に本剤が CYP1B1 を誘導していて、この子宮が 4-ヒドロキシエストラダイオールに暴露されているのかということを直接的に示す以外にないのではないかと申し上げた覚えがあります。ですけれども、そこまで言うのは非常に難しいでしょうから、きちんとした考察資料を提出しなさいということで落ち着いたんだと思います。

ですから、この要求に対する答えとしては満足すべきものだと考えますが、直接、本剤との関連ということになると、改めて要求事項を出さなければならないのではないのでしょうか。ですから、この要求事項に対する答えとしては、私はこれでいいと言わざるを得ません。

。。。 。。。何か。

。。。 。。。と同じ意見です。

。。。 そうすると、考察として可能性の問題としてはエストロゲン関係についてこういう話で、本剤との関係はというのはもともと聞いていなかったのではないのかという話になってしまうようなんですけれども、子宮で腺がんができるのはラットだけでしたね。マウスも出ていましたか。

。。。 本剤では出ていません。ラットだけです。

。。。 ですから、その辺がラットとマウスで違うところがあるのかもしれませんが。 肝

臓のところにしても、どうも障害性というようなところで見ると、マウスとラットで大分違いもあるかもしれないというようなところが見えてきて、総合的に見た場合、この要求事項 4 と 5 の話を受け入れたとして、どうなのでしょう。

それから、絶対ここがクリアーできないと受け入れられないことになるんだろうというところなんです、これはどうでしょうか。どなたに伺ったらいいのでしょうか。

やはり、。。。でしょうね。

。。。 またさっきと同じ意見になってしまいうんですけれども、問題はこの申請者が CYP の誘導にこだわり過ぎているのではないかと思うんです。CYP の誘導が全部発がんに関連しているというような書き方になるので、少しそこで話がわからなくなってくるわけで、確かに CYP の誘導はそれであることは確かなんです。しかしながら、その影響は弱いと思うんです。

それ以外に、原因はわかりませんが、TBA が誘導されて、その原因で肝細胞に障害が起こる。それから、その障害が非常に大きな発がんの要因になっているというようなことだとストーリーとして。

。。。 非常に話がわかりますね。

どうですか。そうすると提案なんです、一応ここで現象論的にはいろいろ調べてくれて、わかったことについてはエビデンススペースでこれこれこうだったと書くけれども、発がんのメカニズムについてはここでは触れない、要するにわからないことだと。

今、言ったマウスに関しての肝細胞障害性のところから出てくる機序というのも一応議論した上で、そういう可能性の方が高いという認識をしているという話にとどめて、総合的に見た場合にジェノトキシクではないし、データから見た場合に恐らく閾値の設定もできるだろうというような観点で、これ以上この委員会としてメカニズムの解明に向けて何かあれこれしろ、考察しろというようなことは言っても多分無理だろうというようなところに落ち着かせたいと思っているんですが、いかがでしょうか。

。。。ということは、この文章はこのまま認められてしまうということですか。

。。。 認めはしません。

。。。 その点で教えていただいてよろしいでしょうか。今の件に絡みますが、さっきの専門調査会としてという立場の話ですが、今、先生のおっしゃったようにすれば我々も責任が果たせるといいますか、そういう言い方はあれですが、何も考えずにしたのではなく文章も吟味した上で大局的な判断をしたんだと。

。。。 今までもそういうことが多かったんです。

。。、どうぞ。

。。。 結局、ちゃんとしているんだと思います。でも、この発がんのメカニズムは多分、非常に難しいと私自身は思っています。ジェノトキシクな場合には何となく遺伝子がやられたからという、それだって実は非常に難しい。実験としてやれることは一応やっている。本当のメカニズムはわからないと素直に書いていただければよろしいのではないかと思います。

。。が言われたように、P450 上がるからとか、それはよくこういう書類に出てくるんですが、私は何の根拠もないと思うんです。だから、上がるということで全部逃れるといいですか、説明がそれをつくというような、そういった形で収めるのは非常に間違った方向だと思いますので、それはそれということで、今回は何しろトータルとして見たときにある程度納得できるという形でよろしいのではないのでしょうか。

。。。 今、そういう話が出てきまして、確かに発がんのメカニズムでどちらで細胞が増殖するのかというところについては結構ややこしいし、発がんの抑制遺伝子が壊れても増殖系に行くとかいろんな部分もあるので、大変複雑なのは事実ですから、なかなかには結論は出ないし、今後としても問題が残るところだと思います。

これを機会に、いろいろ申請されてくるメーカーの方たちがあまりにも短絡的に CYP が誘導されてきて、フェノバルビタール型の酵素誘導が認められるからプロモーションがあって、がんができるんだというような考察はやめてほしいという話にして、この分については落ち着かせたいと思います。

それで、先ほどのところで、もう一つ、要求事項 3 の話についてはしようがないですね。もう一遍聞くしかないですね。

すると、要求事項 4 は認めるわけではないけれども、大局的に見た場合に ADI が設定できる方向に行くだろうということのようでございます。

そうしますと、どうでしょうか。それ以外に、その後に出されてきた問題等々がございますから、今日のところでは一応、この評価書のたたき台のところをざらっとおさらいをして、どこまでの到達段階にあるかというのを確認した上で議論を終了したいと思います。

評価書をざっと繰っていただきますと、まず 2 ページで動物代謝のところなんですけれども、これは表現が変わっておりまして、残留放射能等の推移について表が入ってきております。これはこれで内容的に問題がなければ、特に問題はないと思うのですけれども、よろしゅうございますか。

これは、多分、〇〇から表にまとめてほしいという要望があったので。

〇〇〇 表の数字については、今日いただいているのでわかりませんが、今までと同じような趣旨で表にまとめていただきました。

〇〇〇 どのみち、コメントが1つ残ってしまいましたから、そのところでもしお気づきの点があればよろしくお願いします。

それから、3 ページへ続きます。

4 ページで、これはやはり抄録の構造式の記載の整合性ということで、259 ~ 261 ページ。これはどうなっていますか。

〇〇〇 記載がまちまちでして、正しく修正していただきたいとといっただけのことでございます。追加要求事項1の(1)と(2)も同様です。特に大きな問題ではありません。

〇〇〇 いずれにしても、これは追加で要求を出すという意味ですね。

どうぞ。

〇〇〇 アミド結合のHのあるなしということによろしいんですね。

〇〇〇 そうです。

〇〇〇 それが、何らかの平衡状態にあるとかそういう意味ではなくて、記載上だけの問題でよろしいですね。

〇〇〇 はい。平衡状態とかではなくて、全くの記載上の問題です。

〇〇〇 そうしたことだったんですね。そうすると、4 ページのところはそれです。

植物代謝に関しては、修正すべきところはございません。

土壌についても、問題はありません。

一般薬理については、先ほど説明がされましたけれども、これは場所をこちらの方に移したということでございます。一応、前に審議はしていたんです。

毒性に移りまして、急性毒性は問題なかった。

亜急性毒性も問題がなくて、28日間亜急性神経毒性について、これは細かいことで「有効数字の桁数確認を」というのが出て、これは〇〇。

〇〇〇 細かいことなんですが、けた数 1845.8 mg/kg 体重/日、そこまで取らなくてもいいかなと。

〇〇〇 そうですね。小数点以下1けたという意味でやったのでしょうか。有効数字というふうに見ればこんなに要らないですね。

今まではどうだったんですか。

〇〇〇 まちまちな部分もあるんですが、たしか〇〇だと思うんですが、3でそろえまし

ょうかという提案をされたことが過去にあったかと思うんですが、ちゃんと整合されていません。

。。。そのまま残っていたんですね。

今回、どうしますか。低い方が 17.7 mg/kg 体重/ 日という話のところで、19.3 mg/kg 体重/ 日とかというのがあって、上の方に行くともた 1845.8 mg/kg 体重/ 日とかというので、どういうふうにするのでしょうか。

これは、実質的には、例えば小数点以下を四捨五入してという形で悪くはなさそうですね。

。。。有効数字にはならない。それも、私たちがここに来て、初めから私の分野にもあるんです。こんなにぼわっと出ているけれども、分析値がこんなに正確かと。

。。。そうでしょう。だから、その辺のところは。

。。。では、4 を超えたら 3 に丸めるということでしたき台をつくって、個別に問題があったら御指摘いただくということでいかがでしょうか。

。。。それでは、そうしましょう。

4 週間経口は問題なくて、13 ページに移りますが、これも問題はないと思います。一応、5 行目にアンダーラインの部分がありますが、これはほかのところも同じなんですが、N OAEL の設定根拠になった影響の記載が書いてあるという形の問題です。表のところと合わせてみて問題がなければ、問題はないと思います。

それから、13 ページ、4 週間反復経口投与の話なんですが「血清アルブミン増加を毒性ととる必要があるでしょうか」というのが。。。から出てきているんですが、これは何か意見ありますか。

。。。私も、。。。の意見に賛成で、特に取る必要はないように思います。

。。。低下だったら問題ですけども、そうすると、これは血清アルブミン増加を消去ということになります。

そうしますと、ここの 20000 ppm と 500 ppm のところが消えてしまいます。500 ppm 以上の雄で「血清中アルブミン増加」、それから 20000 ppm の雌で「血清中アルブミン増加」というのが消えます。

そうすると、どうなるかといいますと、これは 14 ページの 2 行目からのところで 500 ppm 投与群の雄で血中アルブミンの増加があったのが消えてしまいますから、3 行目で雄 50 ppm というのがなくなって、雌で 500 ppm というのが雌雄でという形になって、雄の用量をここに足してもらうという形になると思います。

〇〇、それでよろしいですか。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 そうすると、亜急性毒性まではそれで済んで、慢性毒性です。

1 年のイヌの慢毒で、これは文章表現上の問題だと思いますが「毒性が最高用量まで見られなかった」という文言を足した方がよいということで、これは足せばよろしいですね。

78 週のラットの慢毒。文言の修正その他については既に終わっております。NOAEL の設定根拠の話も 5 行目で終わっておりまして、15 ページの要求事項と書いてあるところでは、要求事項 3 の話が残ってしまった。

24 か月のマウスの発がん試験ということになるのですが、表中にある文言の修正は終わっています。

それから、16 ページの 10 行目以降で、これはどういうふうになるのでしょうか。何か消えてくる話になるのではないかと思うんですけども、表 12、2500 ppm 以上の雌で卵巣重量減少という話が消えてくるとどうなるのでしょうか。「2500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、肝細胞肥大等」というふうな話で、雌でという話があったんですが、その雌のあれが消えると、1 行上の 2500 ppm 以上の雌雄でいろんな変化が出てきているので、その中から拾って適切なもの、肝細胞肥大でも拾うとすれば、2500 ppm 投与群の雌雄で肝細胞肥大等というような形に根拠を書けば、ここは問題がないのかなということになると思うんですが、よろしゅうございますか。

生殖発生毒性については、この書き方で、要するに根拠が書いてあってという話で、基本的に影響がないという話なので、よろしゅうございますね。

〇〇〇 発生毒性のウサギのところは「胎児動物の内臓及び骨格所見には」というのを消してしまって「胎児動物には投与による影響は認められなかった」の方がいいかと思います。

〇〇〇 「内臓及び骨格所見」を取る、言う必要がないということですね。

遺伝毒性なんですけど、これが前と変わっているところは表の中の「投与量」のカラムのところで、前は「mg/kg 体重」という形が残っていたんですが、それだと vitro の用量がわからないということで、それを取って、vitro の用量も書けるようにしたという感じになっております。

内容的には問題ございませんか。

〇〇〇 あと 1 か所だけ、11 行目ですけども、文章のおしりの方で一部削除されてしまっていてつながが悪くなっておりますので、確認して戻しておいてください。「遺伝子突然変

異試験細菌を用いた復帰突然変異試験」と、何かおかしくなっています。

〇〇〇 何か抜けている。

〇〇〇 文章が何か抜けてしまったと思います。

〇〇〇 確認いたします。

〇〇〇 これは、事務局で再度確認していただきたいと思います。

代謝物、混在物の話も、特に問題ございませんね。

その他の試験ですけれども、大分話はしてきたんですけれども、多分議論の中で一部出てきた問題があると思います。

まず、肝腫瘍のメカニズム。 はプロモーション試験という形で、プロモーター試験から変わる。 も同じということで、内容上は特に問題はないようです。

の薬物代謝酵素誘導と細胞増殖確認試験では、既に議論になったところですが、P450 の分子種がフェノバルビタール投与のというところ、これは抜いてしまった方がよいだろうと。これは全体的に客観的な事実だけということで、こういうところではよい考察をするなという形に今後のところはしていきたいと思います。

も似たような話なんです、16 行目に〇〇から以下の文章を削除してほしいということで、削除すべき部分というのが「ラット慢性毒性/ 発がん性併合試験における 10000 p pm 投与群の雄で発生した肝細胞腺腫は」云々のところなんです、これも言わずもがなであるということで、議論の中で似た話がされていたと思いますから、問題はないと思います。

の PCNA の話も、したがって「PCNA 標識率に有意な差は認められなかった」という話だけで、それを基に考察はしないということです。

脂質過酸化の測定についても、同様のコンセプトになっていると思います。

要求事項の問題のところでは、ほとんど議論されたのでしょうか。されているのではないかと思います、要求事項 2-3 、再要求事項 2-4 、4-1 。これらは基本的に評価書の中には入らない部分ですね。そういうことなのですが、それで了承されればそれでよいと思います。

「マウス及びラット肝臓における肝細胞増殖活性測定」なんです、これについては新しい部分だと思うので、全部記載が加えられております。

既に議論したところで、これも問題はないかと思うんですが、最後の 37～38 行目で「以上のことより、肝細胞腫瘍が誘発されたマウスでは、高用量を投与すると肝細胞の増殖活性が増加すると考えられた」というのを残すか残さないかだとは思いますが、残してお

いた方がマウスの場合は問題ないような気がするんですけども、○○、○○、ここのところはどうしますか。23 ページの 37～38 行目です。

○○○ これでもいいのではないですか。

○○○ このままでいいですね。

そうすると、24 ページに行って甲状腺の話ですけども、これも既に議論になったところで、確認のところで問題ないと思います。「ベンチアバリカルブイソプロピルはマウス肝臓の UDP-GT を誘導することにより」云々は削除して構わないという○○の話なんです、議論の中でそうになっていたように思います。

その次のところはちょっとわかりにくいかもしれませんが、前のときの評価書でラット UDP-GT だったんですが、それを 3 番目に落として、3 番目だったマウス血清中 TSH の測定を前の方に持ってきたということで、これも断定的な言い方はせずに「甲状腺腫瘍の発生は、内分泌ホルモンのフィードバック調節の結果に起因することが一因である」ということで、全面的にそうだというふうにはしないという書き方にしています。これも、議論の中で大体出てきたようには思うんですが、これでよろしゅうございますね。

それで、ラットの話。これも書き方が変わったと。

25 ページの子宮のところですが、これも大体言われてきたところが客観的に書かれているんだと思います。と で、子宮肥大試験の話で、エストロゲン作用がない。

あと、肝臓でのエストロゲン代謝酵素の測定はとりあえずしたけれども、文献的に考察してみた場合にという話のところの問題で、あまりはっきりしたことにはなっていないんですが、これでよからうということなんですけれども、25 行目からの話は、今、議論はしてきたんですが、既に終わっていると考えてよろしゅうございますね。

エストロゲンの 4-ヒドロキシ体の話に多少されたのが理由かもしれない。だけれども、F344 ラットの遺伝的な特性も考えられるしということなんですけれども、結局答えは見つかりませんでしたということなんです、今まで議論した内容が書かれていて、このこと自体は評価書には含まれない内容になっています。了承されれば、これでよいと思うのですが、よろしゅうございますか。

どうぞ。

○○○ 具体的なデータだけ教えていただきたいんですけども、このアロマターゼについては私のところに資料があるんですけども、エストラダイオール-4- ヒドロキシレースというのが回答書の資料 A38 というものらしいんです。私のところには A37 があって、その次が A39 に飛んでしまっているんです。

具体的に数値がどのくらい上がっているのかをちょっと確認させていただきたかっただけなんです、先ほどの議論ですと、本検体投与による影響のことは言っていないんだけど、文献的考察は正しいからいいという議論だったと思うんですが、やってあるのならなおさらこれで仕方がないと思います。

〇〇〇 何で 38 が抜けてしまったんでしょう。

〇〇〇 確認いたします。しばらくお待ち下さい。

〇〇〇 ですから、それは今日のところで 3 番目の項目が残ったのと、代謝から 2 つほどコメントが出ている。総合考察の話は今回は触れる必要がない格好になりますか。

〇〇〇 結構です。

〇〇〇 よろしいですか。それとも、今の話のところで落としたのではないですか。要するに、大多数が発がんの機序のところははっきりしないことであるしという議論の中に吸収されてしまったようには思います。資料 38 はありましたか。

〇〇〇 資料 38 の生データは毒性担当の委員にのみ送付いたしておりましたが、抄録には資料 38 があります。173 ページです。

〇〇〇 では、見られるのだったらやってしまいましょう。〇〇その辺を急いで要約していただけますか。

〇〇〇 これは F344 です。これは飼料に混餌投与で 0、200、10000 ppm ということでアロマターゼと同じだと思います。174 ページに表があって、投与量依存的に 10000 ppm でコントロールの 4 倍から 5 倍の誘導が認められるということです。

これがメカニズムの決定打とは言い切れないとは思いますが、一つの有力な資料として結構なのではないかと思います。

〇〇〇 そうですね。最高用量で確かに 4-ヒドロキシダーゼが 4 倍ぐらいに上がっている。そうすると、エストラジオール-4-OH 体というのがあるから、その意味では子宮の発がんにも多少貢献しているという根拠にはなります。

そうすると、この分に関しては特にコメントはしなくてもよいことになりますから、最初の代謝のところをきっかり書きなさいという話のことと、実際上は 3 番目の腎臓のところの移行上皮の過形成と、尿結石の話が納得いかないということなので、再度コメントを求めます。

一部、遺伝毒性関係で修文が必要なところを確認した上で、また皆様にお諮りしたいと思います。

事務局の方は、これでベンチアバリカルブイソプロピルについて終わって問題ございま

せんね。

。。。 結構です。

。。。 そうしますと、どうでしょうか。5 分くらい休憩しましょうか。フェンヘキサミドに移る前に 5 分ほど休憩したいと思います。

(休 憩)

。。。 引き続いて「フェンヘキサミド」の審議を始めたいと思います。まず、最初に事務局からいきさつに関係して御説明いただきたいと思います。

。。。 フェンヘキサミドにつきましては、農薬取締法に基づく適用拡大申請中のものがございます。平成 17 年 8 月 3 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。

以下、通常と同じ要領で配布してございます。よろしくお願いいたします。

なお、フェンヘキサミドにつきましては、いわゆるポジティブリスト制度導入のための暫定基準案が、厚生労働省より公表されておりますが、現時点で厚生労働大臣よりの意見聴取がなされておらず、データの提出もされていないことから、既に意見聴取された部分のみの審議をお願いします。

。。。 ということで、出されてきた適用拡大、ホップに適用拡大するということで出されてきたもので、一応 ADI としては 0.17 mg/kg 体重/day というのがイヌの慢毒に基づいて設定はされているのですけれども、かなり初回の農薬登録が 1999 年ということで、比較的近々のことでもあり、割と議論も尽くされているようにも見えますし、各委員からいろいろな意見が出されて、既にこの評価書の中にある程度組み込まれていると思いますので、時間も大分過ぎてしまったことですし、一番最後のところで「フェンヘキサミドの追加資料要求事項(案)」というのが、最後の 1 枚に付いているかと思います。これに従って、とりあえず評価書の必要なところに戻って審議するという形で進めたいんですが、よろしゅうございますか。全部事細かに頭から動物代謝、植物代謝という形にせずに、全体として見ますと、コメントが付くことは間違いなさそうなので、そういう形にして時間的な節約を図りたいと思います。

よろしければ、そうさせていただきます。よろしいですね。

それでは、最初の要求事項のところが代謝の先生方から出されてきておりまして、動物・植物体内運命試験に関して、以下の点を確認し、必要があれば抄録を修正することとなっております。これは、評価書のところで、最初の動物代謝、植物代謝のところにおいて、

出てくるのが 7 ページのところでしょうか。7 ページ、8 ページ、既に 9 ページ以降のところは大幅に修正されていると思いますが、10 ページ、11 ページ、12 ページのところに出てきておりますから、一つひとつ説明をしていただきたいと思います。

まず最初、7 ページの〇〇から出てきている、農薬抄録の 19 図 2 について。

〇〇〇 農薬抄録の代謝の 19 というところの図 2。経口投与後の糞尿中への本剤の放射能の排泄という図が間違っているのと、非常に図が見にくいということもあります。もう見ておわかりのように、縦軸投与量 (kg/mg) と書いてありますが、これは尿及び糞中排泄率が縦軸になっていなければいけないという、非常にイージーなミスです。

それから、実線と破線につきましても、実線は糞中、それから破線は尿中だと思いますが、そういったシンボルについてもきちっと書いていただきたいといった点でございます。

書かれている内容につきましては、表に記載されているように、本剤が糞への排泄型であることと、それから雄と雌では、雌の糞排泄率が高いんですが、雄に比べて尿中が高いといったような内容になっております。内容自身は間違いではありません。それが (1) でございます。

〇〇〇 引き続き (2) の方をお願いします。

〇〇〇 引き続きまして (2) は 29 ページの図 5 です。構造式が全然確認されてないというか、非常にひどい図になっております。OH の H が逆になっているのは、これはもう見てすぐおわかりかと思いますが、右下の硫酸抱合体につきましても、 OHSO_3O ということで、これはきちっと書いていただきたいという指摘でございます。構造式がでたらめである。

〇〇〇 今のは特に問題ございませんね。それ以外に動物代謝の方では、特に。

〇〇〇 ここに記載はしていないんですが、代謝の 14 ページのところの薬物動態パラメーターの略語が、AUC が ACU になっているということで、その訂正も付け加えていただきたいと思います。

〇〇〇 〇〇、〇〇、ほかにはよろしゅうございますか。

〇〇〇 結構です。

〇〇〇 それでは、植物の方に移りますが、これはどうでしょうか。全面修正にしてあるところは、これはもうしょうがないですね。

それでは、〇〇の話のところの 10 ページです。

〇〇〇 3 番目で、要するに、50% 水和剤、これは水和剤の中の含量は 50% であって、それをどう希釈したかがわからない。それで、本文を読んだんですけれども、何かも

のすごく面倒くさい計算をやっておりまして、ただこれを何倍に希釈したかということだけ書いてもらえばいいんですから、この 50% は粉の方の含量ですから違うと。

あと 54 ページ、抱合体の番号の付け方が、要するに、私はこういうふうに書いてくれた方がわかりやすいんじゃないかということです。54 ページの下の方に、4-OH[I]と、たしか[]は親化合物に[]に OH が付いたという意味なんです。それをわかっているんですから、4-HO 体で[]と書いてあって、要するに、代謝物は出ているわけですね。これも書き直していただければいいということです。

あと 5 番目が、37 と 45 の代謝物の図です。同じものに矢印が 2 本も付いているんです。例えば、その横を見てもらったらわかります。ここに同じように[]、[]と出ていますね。こんなの 1 個でいいので、そういうのを整合性を合わせてくださいというだけの話です。

。。。 何でこんなことしたんですかね。

。。。 私も考えましたけれども、全く同じものなんです。下が混餌ゲートなんです。だけど、今まで動物ならフェノールですからサルフェート抱合、その他ありますけれども、大体植物の場合はグルコース抱合ですし、それしか議論してないわけですから、それでいいんじゃないかと思います。

そこでこれがもし違う代謝物なら別の番号を書いてもらわなければ困りますね。[]が 2 つあると。あくまで[]というのはグルコシドなんですから、それだけ直していただければ結構だと思います。

。。。 そうすると、植物のところは、今の話で終わって、土壌とか水の問題のところは、特に問題はないようですね。コメントを出さざるを得ないようなことはありませんね。

作物残留のところは、実は一番最後のコメントの問題としますと、8 番目の項目になるんですけれども、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム、ネクタリン、アンズ、ウメ、ラズベリー、キウイ、その他の果実、アーモンドについて、残留基準がありますが、作残データがありませんという指摘がありました。これはやはりデータをもらわないといけないので、データをくださいということです。事務局、これは委員の方たちに、どういふことですかという事情を説明していただけますか。

。。。 初期のころは保留基準から残留基準になった例が多かったんですが、今回の途中で残留基準をつくっております。そのときに使ったデータはこのセットに入っていない。こういうことが何回か起こっております。今後こういうことができるだけ起こらないように事前に全部集められたら良いな、と思っております。

。。。 ありがとうございます。ということで、8 番目の問題もこれで済ませます。

また元のところに戻りまして、亜急性毒からの話が、毒性の方の話のところになってくるんですけども、前にベンチアバリカルブのところであったように、一般薬理試験は急性とセットでという形になってきておりますので、今後のところは一般薬理試験が前の方に出てくる形になります。

それで、亜急性毒以降のところ、これはラットの亜急性毒性試験について、。。。からコメントが出ております。これを説明してください。21 ページのところでは、これは亜急性毒性試験ですね。

。。。 21 ページの 17 行目に、ウイルス感染性のものと考えられると記載があるんですけども、所見からどんなウイルス感染が考えられるか。また、ウイルス感染が起こったとして、そういうものは毒性試験の評価に当たって問題がないかどうか確認したくてコメントを出しました。

。。。 これは、抄録の 41 ページのところの記載だと思います。抄録 41 ページのちょうど中央辺りの 2 つ目のパラグラフのところですが、全用量群の動物の肺に、血管周囲性円形細胞浸潤が見られたが、ほとんどの場合はごく軽度から軽度であり、臨床上の所見は見られなかった、これはウイルス感染によるものと思われ、検体投与に起因するものではなかったという記載がございます。

40 ページに表 6 というのがございまして、そここのところに肺という項目があって、今の円形細胞浸潤、肺泡マクロファージというような項目があって、雄と雌でいずれも 10 分の 1 ~ 10 分の 5 ぐらいまでの話のところ均等に出ていまして、勿論有意差はないという話になっているようでございます。どうされますか。

。。。 私は、その程度にもよるかと思うのですが、例えば、それ以上のアブセス等の所見がないことから、特にこれでこのウイルスが何の感染であったかまでを、この組織所見から見ることはほとんど現状不可能なので、これについては特によろしいのではないかと思います。

。。。 データの全体をざっと見たときに、歪んでないと思うんです。ですから、前例が感染していたという話であれば別ですけども、感染してないものもいるし、軽微だと言っているので問題はなかなとは思いうんですけども、。。。、いかがですか。

。。。 私も大体同じような意見で、どういうウイルスが感染したかということは問題じゃない。それに細胞浸潤のあるのが肺だけですし、それに加えて長期のがん原性試験でも、特に肺等に何も所見はありませんので、特に問題はないかと思います。

〇〇〇 そうしますと、評価書 21 ページの 16 行目、17 行目、ここはもし生かすとするれば、全用量の動物群に見られた肺のという言葉を入れないと不正確にはなるんですが、16 行目、17 行目の問題は書くまでもないような気もするので、削除でよろしいですか。

〇〇、コメントを出さないことになりますが、よろしゅうございますね。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 そうすると、2 番目までが終わりました。

3 番目、イヌの 13 週間亜急性毒性試験について、やはりこれも〇〇からのコメントがごきます。評価書で言うと 23 ページ。

〇〇〇 抄録の 42 ページの下から 3 行ぐらいで、封入体が文献でも報告されていることから、特に血圧上昇の結果とみなされているということについて、由来の文献を示してから考察してくださいということです。

〇〇〇 これは、同様のことで、〇〇からも出ておりますが、〇〇は、これは言うまでもないという話をしているんですが。

〇〇〇 もし文献を紹介してもらえれば、構わないと思います。

〇〇〇 文献ぐらい要求しますか。書いてないから、どのあれにあるかわからない。本当にこういうことって起こるんですか。

〇〇〇 よくマウスなどは核の中に細胞質が介入することはありますので。

〇〇〇 それを言っているんですか。

〇〇〇 そうかなとも思うんですけども。

〇〇〇 血漿成分って、本当ですか。

〇〇〇 多分、文献的に見てということなので、もしあれば文献を。

〇〇〇 不審だなとは思っていたんだけど、やはり文献を要求する形で生かしたいと思います。その上で、もしこれがそうであれば、特に毒性の問題とは関係がないということですから、評価書のところでは触れないという格好にしてもいいと思うんですけども、一応文献を要求して、その結果を見ての話にしたいと思います。

その次が 4 番目の項目で、ラット亜急性吸入毒性試験、これも〇〇からの話なんですけれども。

〇〇〇 抄録の 71 ページの右上のところで、好塩基性骨髓球が雄で有意に下がっていて、雌では中・高用量で有意に下がっていますけれども、これについては顕著な毒性影響を示唆するものではなかったとしているので、その根拠について背景データを示して考察してくださいということです。

。。。 実を言いますと、これは原著と比較しますと、この抄録の表が間違っておりまして、幼若好中球が雄で下がっているんですが、雌でも下がっておりまして、雌では 68.7 から下がっているんです。ですので、何らかの骨髄の塗抹は投与に伴って動いているようですので、私もこれについては何らかの投与の関係が示唆されますので、。。の御意見に賛成で、もう少し原著をよく見ていただくとともに、これについて考察が必要かなと思います。

。。。 インハレーションのところでということなんですけれども、これは基本的には骨髄塗抹の話ですね。そうすると、これも聞きましょうということですね。今のはどこになるんですか。評価書 25 ページのところでは、どこになるんですか。9 行目のところで、大腿骨骨髄塗抹標本の話があるんですが、これについて背景データを示した上で考察することというのが、とりあえずできたのですけれども、後でまた戻ることになると思います。肺の話と一緒にやってしまいますか。

。。。から。

。。。 私が申し上げたのは、吸入暴露、かなり高用量暴露で肺に変化が出ておりますので、ひょっとしたら骨髄塗抹の変化というのは関連しているかもしれないなと思っただけですが、やはり投与の影響ということなので、資料の要求としては。。の要求でよろしいかと思います。恐らく肺等の変化ということは、おっしゃってくると思うので。

。。。 背景データを示した上で、肺との関連についてというようなことを言わないと向こうは。

。。。 そうしたら、肺を加えていただくと。

。。。 背景データを示した上で、肺の炎症性変化との関連についてもということですね。そうすると、骨髄に関しての問題は 4 番目まで進んだと思います。

5 番目が、イヌの 1 年慢毒で、。。から 3 つ出てきています。

。。。 1 つは雌の子宮重量が減っているので、統計処理結果がはっきり書いていなかったもので、それを明らかにしてほしいということです。

。。。 それは、もしかすると抄録に載ってないんじゃないですか。

。。。 個別というか、抄録にはないです。

。。。 抄録に記載がないのだけれども、雌の子宮の重量減少が、高用量群でかなり著しいんですか。

。。。 半分ぐらいに減少しているように見えるので。

。。。 これについては無視できないだろうと。統計検定がないんですか。

- 〇〇〇 見当たらなかったんです。
- 〇〇〇 そうすると、統計検定の結果とか、病理ですか、それをちゃんとやれと。
- 〇〇〇 病理とか子宮の項目がちょっと見当たらなかったの。
- 〇〇〇 〇〇、これはどうですか。
- 〇〇〇 今、あちらの生データで確認しますけれども、もし投与によるそんなに激しい減少ならば、抄録に書いてないのも変だと思います。
- 〇〇〇 そうですね。
- 〇〇〇 生データを用意します。
- 〇〇〇 これは多分データを見せてもらえば、わかると思うんですが、引き続いて先に（２）の方に。
- 〇〇〇 （２）は、抄録の 122 ページの体重曲線で、ちょっと見にくいですがけれども、雌の 3500 ppm というのが 25000 ppm に近いぐらい減っているように見えるので、それを有意かどうかもう一回確認してくださいということです。
- 〇〇〇 これは、やはり変ですね。これも確認です。
- それから（３）。
- 〇〇〇 （３）は、ハインツ小体がイヌでも見られたということで、安評の資料の方に一応考察があるんですがけれども、イヌでは感受性が高いということが書いてあるんですがけれども、メトヘモグロビンの増加がないということが 1 つと、もしかしたらイヌでは何か特異的な代謝があるのではないかとということが考えられるので、そういった点からも考察していただきたいということです。
- 〇〇〇 アニリドだから、血液毒性があるかもしれないんですね。イヌの方は、ハインツ小体が出てくるけれどもということで、やや矛盾する部分もあるよと、メトヘモグロビンが必ずしも出ているわけでもないしというところで、やはり聞いておかないと適切な評価はできないということになりますか。
- 〇〇、その子宮のところは確認できましたか。
- 〇〇〇 日本語の表ですと、確かに数値はコントロールが体重比 1.83 なのに比べて、最高用量では 1.03、1.58 とそれぞれ下がっているんですが、個別を見まさんと発情周期との問題があるので、ちょっと個別表までもう一回探してみます。
- 〇〇〇 それは、取っているんですか。
- 〇〇〇 日本語の表であるのは数字だけなので、SD 等が出ていないので、ちょっとわからないのだけれども。

〇〇〇 9 月から始めて 9 月ですか。

〇〇〇 調べておりますので、先にどうぞ。

〇〇〇 それでは、もう少し待つことにして、6 番目のラットの 24 か月慢毒 / 発がんのところ、これも〇〇、お願いします。

〇〇〇 抄録の 99 ページに腫瘍性病変の表がありまして、真ん中辺のポリープ間質の良性というところで、雌の 6 の横に「*」が付いていて、経緯がよくわからないですけども、付いていること。

あとちょっとさかのぼっていただいて、93 ページの腫瘍性病変の右下のところの、子宮の過形成というところが、20000 ppm で矢印が付いていて、子宮に何らかの影響があるようなので、それらについて考察してくださいということです。

〇〇〇 〇〇、この子宮の問題については、何かございますか。

〇〇〇 ポリープの増加というのは、どこにあるんですか。

〇〇〇 99 ページです。

〇〇〇 これは有意差があるんですか。

〇〇〇 これは異様ですね。

〇〇〇 コントロールが 6 ですしね。あるとしてもぎりぎりかな。それに対して、子宮の過形成の話というのは、若干有意差があるということで、これについて考察をしるということですか。どういう考察をしてもらえばいいんですか。何も書いてないからということですね。記載がないので、これらについては、再度記載した上で考察してくださいということですね。

それから、7 番目の項目が変なんだけれども、170 ~ 180 ですか。

〇〇〇 これは 164 ページです。

〇〇〇 一般薬理試験ではなくて小核試験ですね。抄録の 163 ページ ~ 165 ページですね。

〇〇〇 そこの 16 時間のところの値が、1782 なので、1000 個の多染性赤血球当たりの正染性赤血球数というのが増加しているんですけども、これがどういうことを意味しているのか。

〇〇〇 これは全く予想された結果だと思います。書き方はこういうふうになっていますけれども、これは要するに幼若な赤血球と成熟赤血球の割合を見て、細胞毒性を評価しているわけで、この 16 時間、24 時間のところでは、かなり細胞増殖抑制が効いていて、相対として正染性赤血球が増えているということで、48 時間経過するとそれがもうリカバリ

ーしてきているというような状況を示しておりまして、これは全く問題のないデータだと思います。

特に小核試験では、プライマリーエンドポイントとなるのは一番右端の 1000 個の多染性赤血球当たりの小核を有する細胞数というところで、その値は何ら問題となるような値は出ていませんので、この試験は少し古い試験で、1997 年に改定された OECD のガイドラインは満たしていませんけれども、その前の試験ですので、こういうふうな高い用量の 1 点で、サンプリングタイムを 3 点取るというのは認められていた試験ですので、十分成立していて評価可能だというふうに考えます。

〇〇〇 内容からしても、合理的だと。

〇〇〇 全く問題ないと思います。

〇〇〇 ということで、よろしいですか。

〇〇〇 内容については問題ないと思うんですけども、多染性赤血球が下がるということとはどういうことですか。

〇〇〇 多染性赤血球が下がるというのは、要するに、幼若なものが下がっているんで、細胞の増殖が抑えられているんです。だから、相対的に幼若赤血球の生成スピードが落ちて、その分末梢血からの正染性赤血球が補充されているので、相対的にこういう値が逆転するような形になっているという例だと思います。

〇〇〇 比較的良好に見られる現象なんですね。

〇〇〇 これは、細胞毒性が見られるものについては、よく見られる現象ですし、また逆にこれを利用して骨髄の細胞の暴露の証明の 1 つのパラメーターとしても使われております。ただし、ここでの変化はそれほど大きなものではありません。

〇〇〇 途中のところで、エリスロポエチンについて言及しているような試験結果があるんですけども、その辺のところともある意味ではつながってくるんですかね。エポは多分低下するんじゃないかな。

〇〇〇 多分つながってくると思います。

それから、先ほどの骨髄のスメアーでいろんな細胞種が動いている。その辺とも絡んできているんじゃないかと思います。

〇〇〇 これは、代謝の先生に伺いますが、骨髄の方には分布等々で特殊なことがあったんですか。若干血液毒性があるみたいなんです。

〇〇〇 全体的に広範に分布はしているんです。ただ、そこに特に強いというものではないと思います。

〇〇〇 〇〇、それで納得いきましたか。

〇〇〇 今の議論で、亜急性のところでは網状赤血球は減少傾向を示したが、貧血を示唆する変動とは考えられなかったという申請者の考察が、今、削除になっているんですが、そうは言えないんじゃないかということの根拠に、もしかしたら多染性赤血球の減少があるんじゃないかと思ったんです。

〇〇〇 済みません。何ページの亜急性ですか。

〇〇〇 22 ページの消しているところなんですけれども。

〇〇〇 22 ページの 8 行目「50000 ppm の投与群では」という話ですね。

〇〇〇 そうです。「網状赤血球は減少傾向を示したが」と。

〇〇〇 確かに、今の話のところからすると、これを消したのは、事務局、なぜでしたか。

〇〇〇 〇〇からもう少し整理された文案を提案していただいたので、すぐ下のパラグラフと差し替えてはどうかという案です。

〇〇〇 差し替えですね。表現を変えているわけですね。その場合は、今の〇〇の 13 行目以下のところを読んでいただいて、生きてきているか。それとも全く落とすと具合が悪いのかという話になるんですけども、上の方の話で問題になるところは、「網状赤血球は減少傾向を示したが、骨髓組織や骨髓塗抹標本検査において、造血器系への影響は認められていないなど、一定傾向を示さないことから、貧血を示唆する変動とは考えられなかった」という話になっているところを、途中ちょっとはしょって、最終的に同じような造血器系への影響は認められていないなどでくくる形になっているんですけども、「網状赤血球は減少傾向を示したが」という言葉が落とされているんですね。どうしますか。一番高用量の問題ではあるし、イヌのハインツ小体のような話とはまた違うところでもあるし、難しいところではあるんですが。

〇〇〇 〇〇の御指摘は、血液毒性に関することが幾つかあると思うんですが、気になるところを幾つか書き出して、血液毒性について総合考察するというのはいかがでしょうか。

〇〇〇 そうですね。一応ここで勝手にいろいろしてしまうわけにもいかないし、血液毒性に関連して、先ほどイヌのハインツ小体の話はあったんですが、全体として見られる血液に対する影響について、ラットの骨髓細胞の話、貧血傾向の話、イヌの問題等々について、総合的に考察せよというようなコメントを出すしかないですね。

〇〇もそれでよろしいですか。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 もう一点よろしいでしょうか。私が抄録たたき台 22 ページを書き換えたのは、

腎臓への影響との関連があったものですから、マウスだけでエリスロポエチンをはかっていて、後でははかっていなかったの、ただこの程度から腎性貧血ということを示唆するような所見には、私は取れなかったの、書いたのですが、そこについてはもし加えていただければ、確かにそれはいいですね。ということを確認いただくと、安心できます。

。。。 腎性貧血の可能性についても、併せてということですね。

それでは、また後ほど事務局で、貧血に関する問題について。。。との話を組み合わせた文案を作成して下さい。

イヌの子宮重量の件は分かりましたか。

。。。 個別別表を確認いたしました。個別別から申し上げますが、対照群、リラティブですが、1.6 ~ 2.7。その次の群が 0.9 ~ 3.4。一番大きい 3.4 というのが 0.9 の約三倍以上というの、一個体います。その次の群、サブドーズは 0.7 ~ 2.5。最高用量群は、非常に 0.9 ~ 1.3 とばらつき少ないです。つまり対象群の 1 例、2.7 が 1 匹。その次の群で 3.4 が 2 匹。その次の群で 2.0 と 2.5 と若干大きいのが 2 匹いることが恐らく全体を引き上げていたのだと思います。

卵巣の重量を見ますと、一番大きい 3.4 は、かなり卵巣の重量も大きくなっています。ということは、恐らく発情周期の影響だと思いますので、これは恐らく発情周期に伴って子宮が大きな個体が対象群とほかの投与群にいて、たまたま高用量群には 1 例もいなかったということではないかと思えますけれども、これでは不足でしょうか。

。。。、どうしますか。今のよう話があって、個別のばらつきの問題と。大丈夫そうかな。

。。。 私はそう思うのですが。

。。。 4 例ずつの群の話のところだと、その程度の。仮に発情と思われるような動物が 10% から見たぐらいのところだと、こういうばらつきが起こる。

今の説明で、子宮の影響について、つまり 5 のところの (1) というのは、なくてもよいということになります。

一応これでコメントとして書き上げられているのは、全部終わったんですが、念のため見ていきますと、18 ページの小核試験というのは、場所が違っているので、既に。。。から説明があって、これは取らないということですからよいと。

評価書 20 ページのエリスロポエチンの話は、亜急毒、マウスの話で、先ほど貧血の機序についての話で、これも含めて聞こうという話にはなっているんですが、この評価書の

ところでエポについて否定する必要もないと思います。と言うんだけど、この意味は、エリスロポエチン低下が認められたで切っておけばいいじゃないかという意味ですね。書いておけばそれでいいよということですね。それ以降の腎病変が云々かんぬんのところかな、それで投与の影響とは考えられなかったという話は、特に言う必要はないということですね。

。。。 私はわざわざ否定しなくてもいいなとは思ったんですけども、それが投与との影響、骨髓等がどうのこうのは別として、エリスロポエチンの活性低下をどう考えるかということに関して、私は否定する必要はないのではないかなと思ったままで、これからの議論でそれがどうなるかというのは、また。

。。。 合理的に言うとそのまさしくそのとおりで、これで低下を言えば別に投与の影響とは考えられなかったという考察はする必要ないですね。

19 ページの 35 行目のところで、活性の低下が認められた。として、それ以降は消去ということですね。

21 ページのラットの亜急性毒、ALP について申請者の意見を採用してよろしいでしょうか。というところがあるんですが、これは何でしたか。

。。。 用量相関の範囲ということ、認めていいかどうかということです。

。。。 20 ページから引き続いているところですか。ALP の活性の上昇について、病理的に関連する臓器で、何か変化があったんでしょうか。それが問題だとは思いますが。肝臓、腎臓、腸管、骨、メジャーなところで言うところですか。妊娠はしていないから胎盤は関係ありませんね。その辺に逸脱性の変化があるようなことがあれば無視するわけにはいかないと思うんですが、どのぐらいの上昇率があったということも問題になるのかもしれません。

。。。 35 ページです。

。。。 そんなめためたな数字じゃありませんね。用量相関があるというよりは、問題にするような上昇率ではないですね。多くても 120 % ぐらいのところですから、これは根拠は違うけれども、薬物投与の影響とは考えられないというのは問題ないと思います。多少修文が要るにしても。

引き続いて、。。。から、ラットの試験で用量相関があるというところがあるんですが、これは。

。。。 これは、抄録 37 ページの上のところで、20000 ppm で 229 % 増加というのがあって、申請者がたまたま対照群が低いからだということで、投与の影響とは考えていな

いとしているんですけれども、次の試験でもやはり同じように尿量増加が見られているので、ここは単に尿量増加が見られたとした方がいいんじゃないかと思いました。

。。。なるほど、影響がないと否定するまでのことはないよということですね。これは、どういうふうにやったんですか、通常飼っていて、その日だけ代謝ケージに移すかして取ったんですか。16時間の蓄尿と書いてあるから、きっと代謝ケージに移したんですね。その日だけ16時間の蓄尿ってよくわからないな、どういうものなんですか。代謝ケージに移してない、けれども移さなければ取れないですね。ずっとおしっこさせないわけにもいかないから、その日だけやると相当変動するような気がするんだけど、どうなんだろう。

これは、コメントを出すほどのことはなくて、要するに、尿量が増えたという記載を入れろという意味ですね。

。。。そこで止めればいいと思います。

。。。これはそうしておいたら特に問題はなさそうなので。

それから、21ページの肺の話は終わっている。22ページの腎性貧血の問題については、先ほどのところでコメントを出すことになっていたと見ていいんですか。そういうことですね。どうぞ。

。。。いろいろテーブルがあって、その表題を見ると、みんな毒性所見なんです。例えば、この23ページの表の中に、尿中のタンパク質減少、尿中タンパク質濃度減少だとか、湿潤した床敷、摂餌量の増加、飲水量増加、こういう所見がいろいろあるんですけれども、これが本当に毒性所見と言えるかどうかということをはっきりさせておかないと、影響がみんなここに入ってくると少し誤解されるんじゃないかと思います。

。。。そうですね。これは表のタイトルを変えればいいんですか。影響の見られた観察項目ということになるんですかね。

。。。影響となると、たくさんの項目が入ってくるので、私はやはり毒性所見に限った方がいいと思います。ただ、その場合どれを毒性所見と取るかということは、いろいろな所見を見比べて判断しないといけないので、難しくなることはあるんですけれどもね。

。。。そうですね。でも、非常に本質的な問題ですから、確かにこの中に含まれているので。

。。。ほかのところでも、28ページの表24でも、GLDHの低下、これは恐らく上昇の方が毒性影響だと思うんですけれども、低下は毒性学的な意味はないと思いますし、ここにも尿のタンパク濃度の減少、雌ではビリルビンの減少という項目まで毒性所見としてと

らえられていますので、ちょっと問題があるのかなと思います。

。。。これは有意差が見られた項目を全部拾い上げたという可能性が高いですね。どうぞ。

。。。この議論は発足当初からあって、直近の御議論、恐らく。。。からの御指摘だと思いますけれども、毒性というか、有害な事象に限って表をつくって、表の名前を毒性所見にするということになったと思います。たたき台は、見落とすといけないので、やや広めに採っていますので、そこを消していただくという観点で見えていただければよろしいかと思います。

。。。そうすると、どの道コメントが出ますので、これはここの調査会の話なので、更に各委員のところでもう一度検討していただいて、落とすべき項目を事務局に再度集中していただくという形でよろしいかと思います。

そうすると、22 ページまで終わりました、23 ページのところは先ほど済みました。24 ページのさっき決まっていなかった話が、一番下のところの 28 日間急性吸入毒性試験の握力の増加、減少及び後肢開脚幅が認められたが、投与との関係がなかったというところについて、少なくとも雄では用量相関性があるのではないかという疑問が、。。。から出されていて、これをちょっと。

。。。これは、そこにある表と、あと抄録の 67 ページの真ん中辺りの表で、影響ではないとありますけれども、よく見ると後肢開脚幅の辺は用量相関もありそうだし、たとえそれが 0 日で見られなくても、だんだん強くなってきたと考えれば矛盾はないので、投与の影響ではないと言い切れるかどうかと思いました。

。。。用量相関がというのは、どのデータを見ていうんですか。67 ページの表の話で、ここを出してくれたのが、後肢の開脚のところ、中間用量と高用量のところの 21 日で、78 とか 71 というのは対照群に対するパーセントですね。ということは、後肢の開脚の幅が狭まっているということですか。対照に比べると、後肢開脚幅が後進しているんですか。どういうふうに見るんですか。

その辺、前にどこかの発達神経毒性か何かのところ、後肢開脚幅が広がってしまうという話は問題になるかもしれないけれども、狭まるというのは何か意味があるのかなという議論をしたような気がするんですけども、その辺のところはどういうふうに見るんですか。

。。。何かコメントできますか。こういうところの行動毒性というか、神経毒性というか、後ろ足の広がり方が少なくなる話は。

。。。 わかりません。ただし、例えば、一般論として用量依存性に広がれば筋力が弱っているとか、固くなっていれば硬直が起こっているかもしれないので、何か用量依存性があれば、それは全く無視はできないと思うんですが、これのゼロ日目というのは投与してないわけでしょう。

。。。 やっております。

。。。 ですから、今、データを一生懸命に見ておりましたけれども、難しくて。

。。。 握力の方は一応あってはあるんですけども、そちらがどうなるんですかね。握力もどちらかというところ下がるような話になってきて、それで後肢の開脚幅が狭まっていくよというの、ちょっと矛盾しますね。あまり意味のある指標ではないような気がするんですけども、聞きますか。聞くななら聞いてもいいんですけども、何を聞きますか。

。。。 用量群云々よりもばらつきの範囲内の方だと思います。

。。。 この基礎の背景データ持っていますか。あまり聞いても仕方がないような気がするんですけども。

。。。 文章を修正するだけでいいと思います。

。。。 これも後肢開脚幅の現象が認められたという話だけで切ってしまうという話にすれば、そう問題はありますか。要するに、投与の影響とは考えられなかったまで、そんな確定的なことは言わなくて、一応減少は減少だという話にしておきますか。でも、それをすると、この場合の NOAEL が変わってしまいますか。

影響とも影響でないとも言わないけれども、決着つけなければいけないんですかね。

。。。 の言っている意味は、中間用量で 78、高用量で 71 というふうに狭まる方向に反応が強くなっているから、用量が増すにつれてそうなっているの、用量相関があるんじゃないのというふうに言っているんですね。

。。。 そうです。用量相関が認められないというところが正しくない書き方だと。

。。。 そうしたら、聞きますか。事務局、この分が付け加わる感じになりますね。

。。。 抄録上の用量相関がないのでというところは、少なくともおかしいので、それは再考察なり、書き直しなりしていただいても結構だと思います。

。。。 しょうがないですね。そうすると、24 ページは決着がついたとして 25 ページです。これは尿量の増加、先ほども議論したところではあるのですが、さっきの尿量増加は切るという形ですね。そうすると、ここも同じ扱いでそのほかのところに問題は生じないですね。そうすると、これは問題ないですね。

26 ページのところは終わっていて、28 ページの 7 行目以降のところ、角膜の混濁、

白内障、盲腸粘膜の変化というところが、これは。。。

。。。 申し上げます。抄録の毒性の 84 ページ、眼科学的検査で、角膜混濁と白内障というところがあるのですが、有意差がないので私は別に否定してもいいかなと。特に白内障については、病理組織学的にも増加しておりませんし、いいかなと思いました。 もう一点の盲腸の所見は、抄録の 86 ページですが、これについても有意差は付いておりませんので、有意差が付いてないものについてはよろしいのかなとは思いますが、削除したかどうかと思いました。

。。。 肝臓と腎臓の話はいかがですか。

。。。 肝臓と腎臓は、これは最高用量群でなくて 5000 ppm のみの話ですので、それについてどうこうというのは、ちょっと視点が違うのではないかと思います、これも削除してよろしいのではないかと思います。

。。。 ということで、これは別にコメントではなくて、我々の評価の問題でということですね。。。、この点は。。の意見でよろしいですか。

。。。 それでいいと思います。

。。。 どうぞ。

。。。 用語の使い方ですけども、虫垂でもいいですか。

。。。 だめです。ラットの盲腸です。

。。。 盲腸と虫垂は違うから。

。。。 違う用語がなければ仕方ないです。結構です。続けてください。

。。。 盲腸は盲腸ですよ。虫垂はアペンディックスで、普通動物にはないです。ヒトについてはありますけれどもね。ですから、腸管の区画として動物の場合は盲腸というのは明瞭に認められる区画になっておりますから仕方ないですね。

まさか「盲」という字が差別用語だとかいう話になるんですか。

。。。 また今度。

。。。 28 ページが終わって、29、30 は特に問題なくて、発生毒性のところは、ややこしいことに 2 回やっているんだけど、特に何かコメントありますか。ないですね。

。。。 修文したのですが、ちょっとおかしいので、更に修文します。事務局に渡しておきます。

。。。 そうして下さい。

。。。 いかがでしょうか。

。。。 私の方も内容的には結構です。

〇〇〇 遺伝毒性のところは、いかがでしょうか。

〇〇〇 遺伝毒性のところなんですけれども、33 ページの最後の *in vivo* 小核試験のところに、これは 16、24、48 時間後に標本作成をしたことの記載をどこかに入れていただきたい。要するに、これは用量 1 つだけなので、サンプリングタイムの方でカバーしていますというようなニュアンスを残しておいていただきたいと思います。

〇〇〇 欄外でもいいですか。

〇〇〇 欄外でもいいと思います。

〇〇〇 それでは、そうさせていただきます。

〇〇〇 先ほどちょっと説明いただきましたから、それを入れておいた方が確かによいですね。

コメントを中心にして議論をしました。一応見落としがないかということで全体をもう一度さらったんですが、「総合評価」のところはコメント対応が整ってからということで、今日はこの問題についてはしないでもいいかと思います。

したがって、またの機会に ADI の話ということですし、当面は ADI はこのまま生きておりますから、これも特に問題はないということになります。

以上、8 件のうち 2 つ落ちて、更に貧血の話ともう一つありました。後ほどまたこれらについては事務局と〇〇と相談しまして、各委員のところに確認のための文章を回すことにしたいと思います。

本日は、主要な議論はこれで終わりますが、事務局の方でその他のこと、お願いします。

〇〇〇 次回は、11 月 16 日でお願いいたします。

〇〇〇 本日はこれにて終了いたします。どうもありがとうございました。