

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

第 24 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 17 年 2 月 9 日（水） 14:00 ～18:05

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）農薬（アゾキシストロビン、~~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

※ベンチアバリカルブイソプロピルについては次回以降に審議することとされた。

（２）その他

4. 出席者

（専門委員）

鈴木座長、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、
津田専門委員、長尾専門委員、廣瀬専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

寺田委員長、寺尾委員、見上委員

（事務局）

齊藤事務局長、一色事務局次長、富澤評価調整官、木下課長補佐

5. 配布資料

資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料 2 アゾキシストロビン安全性評価資料（非公表）

資料 3 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

○鈴木座長 時間になりました。津田委員は十分ほど遅れるということですので、本日、出席される委員方は皆さんおそろいようです。

第 24 回の「食品安全委員会農薬専門調査会」を始めたいと思います。

今回の会議につきましては、既にお知らせしましたとおり、非公開で行います。

それでは、事務局の方で、まず最初に確認事項をしていただきたいと思います。

○木下課長補佐 資料確認をお願いいたします。

議事次第が1枚、座席表、委員名簿。

それ以外に、今回、資料1として、今までの審議状況を一覧にしたもの、後で参考に見ていただければと思います。

それ以外に、アゾキシストロビン評価書たたき台、ベンチアバリカルブイソプロピル評価書たたき台を配付してございます。確認をお願いいたします。

○鈴木座長 どうもありがとうございます。審議としては、資料2以降のものになるんですが、資料1については、もう少し御説明いただいた方がいいのではないかと思います。

○木下課長補佐 1年と少し経ちましたので、幾つか数が増えてきたものですから、今、審議中のもの、もしくは以前に審議いただいて追加資料をお願いしているもの、終了したものを表にしてあるところでございます。

○鈴木座長 「①審議中のもの（のべ98件）」というのは、清涼飲料水中の91農薬というのは、これが非常に数が多いということで、実質審議としては結構こなしているというふうに読んでよろしいわけですね。

○木下課長補佐 はい。

○鈴木座長 わかりました。それでは、議事といたしまして、農薬アゾキシストロビンと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ということになりますが、まず、アゾキシストロビンについて事務局の方から御説明をいただきたいと思います。

○木下課長補佐 御説明の前に御紹介いたします。本日の会議には、食品安全委員会から寺田委員長、寺尾委員長代理、見上委員が出席でございます。

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

それでは、アゾキシストロビンについて簡単に経緯を御説明させていただきます。

アゾキシストロビンは、農薬取締法に基づく適用拡大申請中の品物でございます。

まず、たたき台の3ページを見ていただければと思います。その検討の経緯を御覧ください。

本品は、平成15年7月1日付けで厚生労働大臣より清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価が意見聴取されました。

その後、10月8日に追加資料として、対象の93農薬が示されまして、その中にアゾキシストロビンが含まれております。

また、その件につきましては、平成15年10月27日の第1回会合、平成16年1月28日の第6回会合、あと前回の1月12日にも御審議いただきまして、引き続き資料収集しているという状況でございます。

また、それとは別に、昨年2月26日に農薬取締法に基づく適用拡大申請がありまして、それを受けまして、昨年11月30日付けで厚生労働大臣より、残留基準設定に係る食品健康影響評価が意見聴取されたということでございます。今回は、それを併せて御審議いた

だきたいということでございます。

その評価資料につきましては、事前に送付申し上げていまして、各担当の分野ごとに御確認いただいているところでございます。

資料送付に当たりましては、一部の委員に資料の入れ違いとかがございまして、この場をもって御迷惑をおわびしたいと思います。

その後、資料を見ていただきまして、たたき台について各委員から御意見をいただいて、それを見え消し状態にして、本日配付しているというところでございます。

また、いつものように予備の生データのフルセットを後ろのテーブルに、また、農薬登録申請に係るガイドラインを各テーブルに置いてございますので御利用ください。よろしくお願いいたします。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。実際の審議というのは、初回農薬登録時と、それから今回と、途中に2003年の7月1日のところ、水に係る問題としてその中に含まれていたという経過があるようですね。

一応、この委員会としては、初めて審議するというふうに考えて差し支えないわけですね。

それでは、例によりまして代謝の方から順次説明と審議をしていきたいと思います。動物代謝に関して、たたき台6ページのところの「II. 試験結果概要」のところが、動物と植物の両方の代謝に関わることのように見受けるんですが、これは先に説明していただいた方がよろしいですか。

○木下課長補佐 ここの部分には、武田委員から御議論いただいているんですけども、もしよろしければ、先に議論いただいても結構かと思います。

○鈴木座長 では、武田委員。

○武田専門委員 動植物の代謝物と環境分解物の記号を統一して欲しいという点です。動物と植物の代謝物、環境分解物を示す記号の基本が違うものが多い。本来、代謝・分解経路を見るにはこういうのを見るわけです。それぞれ基本がみんな違いまして、本文を見たときに非常にこんがらかってくるわけです。できるなら動物から植物、土壌まで通し番号でやるとか、そういうことの希望なんですけど、はっきり言いまして、探すのに苦労するんです。それはここだけではありません。何遍も言ったと思うんですけども、今後そのように付けていただければと。

○鈴木座長 とりあえず、アゾキシストロビンに関しての問題と、それから今後全体としてどういうふうにしるというような問題と分けて。

○武田専門委員 もう一つは、同じラボから出てきても動物と植物で違っているんです。たしかに私も縦割というのはある程度わかりますよ。だけど、出てくる以上は1つのレポートですから、最終チェックする部署できちんとチェックして欲しい。見る側のこれに対するエネルギーの消耗はかなり大きいですよ。

○鈴木座長 確かにそうですね。これは事務局の方から何か指導的にできますか。

○木下課長補佐 評価書上では、別紙1で同一の略語を使っております。これは初期のころのお約束でそうしております。たまたま英語のアルファベットでは足りないだけのものが出てしまったので、大文字、小文字になってしまいました。数字にすればよかったんですが、できるだけ原本の中で一番多用されているものを用いました。

どこを見たかという、抄録のページの一番頭に一応通しの番号をつくってあるんです。抄録で言うと、282 ページ辺りからです。そこも完全に整合していないんですけれども、そこを基本にしてやりました。

個別データは、GLP 上の問題があるので、生データを訂正するのは非常に困難かと思いますが、もし抄録をより見やすくするという観点で、抄録の段階でもう少し統一性を持たした方がいいということでありましたら、関係省庁の方をお願いをするとかいうことも可能かと思われれます。

○鈴木座長 なかなか生のデータの修正に関わるようなこととか、状況によって投稿してしまった論文を引用しているような場合とか、その辺のところで簡単に変更するわけにいかないようなことがあると。

○武田専門委員 ここはできるわけですね。これは報告書ですから、今はできませんよ、受け付けたときにさせることはできるわけです。だけど、今回はもう受け付けた後ですから、こちらの簡単なところを訂正するよりしょうがないんでしょうけれども、これはこのままでいいですよ、今後してもらえれば、一応私は見てきたんですから。

○鈴木座長 要望としては、こちらが要望を出して、統一的に直すように指導してくれと窓口の省庁に言ったら直る部分なんですかね。

○木下課長補佐 可能性は十分あると思います。

○武田専門委員 だから動物は全部付けているんでしょうけれども、それと同じようなのが植物にもあるわけですね。それは要するに、例えば最初から 1、2、3、4 と番号を付けると、動物だって植物だって 1 が出てきてもおかしくないんですから、同じ化合物なら同じ番号が出てくると。

○鈴木座長 その方が素人的にはわかりやすいし、代謝マップの中で全体で土壌とか、植物とか。

○武田専門委員 今後の問題で考えていただければ。

○鈴木座長 要望があったということで、一応、我々の委員会としては、別紙というような形で、とりあえずわかりやすい対応を取るということにしてきたということで御了承いただきたいと思います。

今後、何らかの形で対応を取りたい。事務局の方にその辺りはよろしく願いいたします。

○木下課長補佐 関係省庁の方をお願いしてみます。

この評価書なんですけれども、今回、アルファベットを超えてしまったものですから、とりあえず今回は数字の方がよろしければ、よく使うローマ数字という方法がありますが、

どちらがよろしいでしょうか。

○武田専門委員 彼も言っているように、要するに突っぱねるのが一番いいんですよ。そうしたら絶対直してくるでしょうから。だけど、通すから直らないので、一番いいのは却下と言えは直してきますよ。だけどそこまではね。新規じゃないですから、そうはいかないでしょうね。一度どこかで評価したものですから。そういう意味では今回は妥協的な案でいかないと。

○鈴木座長 しかし、アルファベットの数を超えてしまったというのはどうでしょうか。今の話は、経過上わかるとして、別紙のところで統一を図る分は仕方がないことですね。我々のところでやればいいことだから、確認ができる形という数字を使うしかないわけですか。

○木下課長補佐 これぐらいの数になると、過去によくやっていたのはローマ数字を使うと。

○鈴木座長 確認ができる、同定ができるという形のところを一番の原則として、それで誤解のないように番号を付ければよいという形にしていきたいと思います。

それでは、動物の代謝からお願いいたします。

○小澤専門委員 それでは「1. ラットにおける動物体内運命試験」から始めさせていただきます。

たたき台の 6 ページの下半分からでございますが、吸収・分布・代謝・排泄をピリミジンラベルの ^{14}C -アゾキシストロビンを使って行っております。

1mg/kg の低用量と 100mg/kg の高用量が用いられておりまして、SD ラットで吸収・分布・代謝・排泄試験が実施されたとあります。

この剤は、血中最高濃度到達時間 ($T_{\max}$) が雄で大体 4~8 時間、雌で 1~4 時間。高用量投与群で 2~12 時間とあります。

それで、($T_{1/2}$) が問題になるかと思いますが、低用量投与群で 14~21 時間、高用量投与群で 16~33 時間でありました。

それから、広範な組織に分布しているようでありますけれども、組織中の放射能濃度の分布が高い組織は、小腸、大腸、肝臓、腎臓ということであります。

消失半減期は、先ほど 14~21 時間高用量で 16~33 時間ということでしたけれども、消失のプロファイルをよく見ると、全体に速やかな消失を見せる剤であるということ。

たたき台の 39 行目に書かれていますが、192 時間後までに $T_{\max}$ の 2000 分の 1 から 10 分の 1 以下に低下したと書かれております。

性差ですけれども、血中濃度及び組織内分布について特にないということです。

それから主要組織の残留放射能ということで、ピリミジン標識体の低用量、高用量投与群で表 1 にまとめられております。

これは、先ほど申し上げたとおりで、小腸、大腸、肝臓、腎臓が目立って分布の高い組織となっております。

ちょっと言い忘れましたけれども、たたき台の最終行 40 行目のところですけども、消失が速やかだという特徴的な剤なので、血中濃度及び組織内分布の後に各組織からの消失プロファイルについて性差は認められなかったとしていただければよいかと思います。

吸収・分布・代謝・排泄試験で、これはやはりピリミジン標識体を使っているようですが、これもやはり消失が早いということが言われていまして、それが 12 行目に書かれています。

投与後 168 時間までの糞中及び尿中の排泄率ということですが、低用量投与群で糞中に主に排泄されると。糞が主な排泄経路であったということです。そういう剤であります。それから、投与後 7 日後の組織内に残留していた総放射エネルギーということですが、これは高用量と低用量群で 0.4 %TAR 未満であったということでもあります。

放射能の残留が高かった組織は、腎臓と肝臓ということでもあります。

それから、ピリミジンのほかにフェニル体、それからシアノ標識体を用いた試験が (3) 以下にまとめられています。

ここでは、尿・糞及び胆管カニューレを挿入しているラットを使って、胆汁中の排泄量が測定されています。

胆汁排泄率が 56.6~74.2% ということで、これは吸収に用量依存性が認められると。低用量では、ほぼ全量が吸収されますけれども、高用量では吸収漏れといってしまうか、糞中にそのまま出てしまうことがあることだと思いますが、約 70% の吸収にとどまるということでもあります。

それから、標識位置の間で、特に排泄パターンに差は見られないということです。この構造式から見ると、環の間の開裂生成物で目立って量が多いものはないと考えていいのかなと思います。

次のページに行きまして、代謝経路としては 2 とおりあると。メチルエステルの加水分解と、グルクロン酸抱合反応、これが代謝物 Y、それとシアノフェニル環のグルタチオン抱合というのが代謝物 Z と、それに続くメルカプツール酸の生成によって、体外に排泄されるということです。

それから、代謝物の種類には性差が認められたということで、それは雄、雌の対照した表として表 2 に書かれています。

確かに、一見して性差らしきものがあるようには思いますが、標識位置によって、6 行目以下ですが、排泄パターン及び代謝物のプロフィールに大きな違いが認められないので、ピリミジン環を用いて、その後代謝物の検索を専ら行ったということで、結果が表 2 にまとめられているわけであります。

ちょっと武田委員の御指摘も、15 行目、16 行目にありまして、動物代謝において、親化学物質から代謝物 Y、グルクロニド抱合体が生成するのだろうかという御質問が挙がっております。

抄録の 402 ページに、代謝分解経路図というのが載っていまして、これが動物から加水

分解を通じて植物も含めて、すべての生物種の代謝分解経路図が載っているんですが、A が原化合物、代謝物 Y というのが右の上に動物でのみ見られるという書き方をされておりますが、この図は間違っているかもしれません、これは水酸基がどこかに入って。

○武田専門委員 先ず B に行けばいいんですよ。B を経由しないと。

○小澤専門委員 そうですね、B を経由しないといけないですね。この書き方は何か変ですね。これは総合的にすべての試験が書かれていますが、311 ページに動物代謝だけの試験結果が書かれているんですけども、結果的に同じなんですね、Y は右横に出ていますね。これはまた代謝物がわかりにくい。V じゃないですね。これは 5 なんですね。

この代謝経路ですけれども、起こるとすれば、脱メチル化が起こらないといけないんですね。A の下側のところに、カルボニルがあってメトキシがありますが、このメトキシのところで脱メチル化の反応というのが比較的 P450 でよく触媒される反応ですけれども、それが起こって OH が露出して、グルクロン酸抱合が起こると、そういう経路であっても不思議ではないと思うんですが、これの OH になったものが同定されているかというのは、これは植物なんですね。

○武田専門委員 だけど、ちょっと要らんこと言いますけれども、昔、カルボン酸のグルクロニドと、アルキルのグルクロニドとかは、酵素的に転移するかということを、昭和 30 年代後半に議論したことがあったんです。カルボン酸エステルから直接グルクロニドが生成するという新しい知見が出たのかなと思ってちょっと聞いてみたんですが。通常ではやはり OH 基ができて、それが素早く行ってしまうのか、それとも体の中での代謝経路に乗って、そういうような反応がここでは UDPG となっていますが、私たちは UDPGA と言っていたんですが、UDPGA からトランスファーしていくのか、ちょっと聞いてみたいなと。

○小澤専門委員 なるほど、今おっしゃられたように、メトキシからダイレクトにグルクロナイドが付くということは恐らくないと思うんです。脱メチル化が起こって、402 ページの抄録で言うと、B ですか、脱メチル化体ができてグルクロン酸抱合が起こると考えるのが普通だと思うんです。本当に脱メチル化体というのが、動物体内で 1 つも同定されないのか、どうなのかというのは、グルクロン酸抱合というのはかなり早く起こると思うので、もしかしたら動物体内ではつかまっていけないということなのかもしれないんですけども、脱メチル化というのは、比較的シトクロム P450 で一般的に起こる反応なので、私は不思議ではないと思いました。

むしろ、私が不思議に思ったのは、これは胆汁排泄の試験で、グルクロン酸抱合体が出ていると、これもよくわかることなんですが、胆汁中にグルクロン酸抱合体を排泄するというトランスポーターが最近非常に有名になっていまして、これが胆管上皮細胞にあって、実質細胞から胆管に排泄されるというのはよくわかるんですが、この後、これは胆汁にカニューレーションしてしまっている試験系なんです、そういう試験系ではなくて、糞中にグルクロン酸抱合体として出ているという証拠があまり見受けられないんです。それが本当なのかなと。

○鈴木座長 私は別の意味で、グルクロン酸抱合があつて、腸管まで出てしまった場合、腸内の細菌でそこをちょん切られて、また吸収されるんじゃないかと。その辺のところがデータとしてないんだね。

○小澤専門委員 そうです。私のメモにも実はそう書かれておりまして、挿管ラットで5ないしYは糞中に現われているのか、あるいは腸管内のフローラで脱グルクロニド体として糞中に転出されているのかというメモ書きがしてあるんですが、やはりそれは座長と全く同じ考えを持っていまして、毒性と関連するかな。

○鈴木座長 これは、やはり植物の方の代謝経路、脱メチル体を経由するという話のところと、動物体でそれが本当にないままグルクロン酸化されるのか。それから、グルクロン酸抱合を受けたものの運命やいかんという話のところで、ちょっと尋ねた方がよいでしょうか。

○小澤専門委員 そうですね。今の腸内細菌のグルクロニダーゼによって分解されるという点と、それからグルクロン酸抱合体の生成経路と、その2つのことを尋ねるようなコメントを出しておいた方がいいと、私は思います。

あと、平塚委員からもコメントをいただいております、これはメルカプツール酸の前駆体であるグルタチオン抱合体の生成の過程で、活性代謝物の生成はないかということなんですが、代謝物のZの方に行く方ですから、402 ページの全体図で見ますと、斜め左の方に行く経路です。このグルタチオン抱合体ができる過程で、どういう代謝経路で行くかというのが省略されてグルタチオンが付くことになっているんですが、その間、①という矢印があるところ、中間体として非常に反応性の高い中間代謝物ができるかということをお尋ねになっていらっしゃるんだと思います。

この剤は、発がん性とか、遺伝毒性はどうなっているんでしたでしょうか。

○太田専門委員 ありません。

○小澤専門委員 ということは、そういう結果としては見えてこないという中間体なのかもしれませんがけれども、このことは毒性との関連もありますでしょうから、平塚委員のコメントと、今の代謝物Yの生成経路と、腸内細菌での分解の問題という2点のコメントを出していただきたいと思います。

以上です。

○鈴木座長 3点ですね。

○小澤専門委員 3点になりますか。

○木下課長補佐 済みません、聞き漏らしたんですが、分解の点は、糞にあまり出ていないということなんですか。

○小澤専門委員 糞中で代謝物Bが出ているという記載もありますし、糞中にYがあるということもあまりはっきり書かれていないです。

○木下課長補佐 310 ページですか。

○小澤専門委員 試験がいっぱいありますね。

○木下課長補佐 これは、たまたま 1 つの表を抜き出して。

○小澤専門委員 糞中ではありますね。高用量単回投与、V (Y) は単回投与で少し出ているのか。

○木下課長補佐 前のページの 309 ページにあります。

○小澤専門委員 そうですね。糞に少し出ていることになっていますね。それならいいのかな。

○木下課長補佐 いっぱいあるところ、評価書に 1 つだけ載せたものですから、もしその選び方がよろしくないのであれば、それは考えさせてください。

○鈴木座長 309 ページ、310 ページの表の V (Y) という記載が、糞中で代謝物として同定されているんですが、量的にはこんなもので、あるからいいということになるんですか。

○小澤専門委員 1%ありますね。それならリーズナブルなのかな。

○鈴木座長 あまり壊されないで出てきていると。

○武田専門委員 私は、かなり壊れて吸収されているから糞中排泄が長いんだと。

○小澤専門委員 ただ、胆汁で 29% も出るの、これがすごく目立っているなと思ったんです。それがやはり変かなと思ったんです。

ですから、腸内細菌での脱グルクロニド反応で十分説明ができるんでしょうかというような聞き方がいいのではないのでしょうか。

○鈴木座長 そうしますと、動物体のところでは、評価書を英訳する関係のところ、ちょっと気になっているところがあって教えておいてもらいたいんですが、代謝物の種類には性差が認められたという表 2 の話なんですけれども、これはどう読むんですか、本当に性差があるのか、どこのところがどうだということを教えておいていただきたいんですけれども。

○小澤専門委員 これはちょっと難しいと言えは難しいんですが、検出限界の問題ということはあるのかな、でも確かに C という代謝物は、胆汁に 4.8 も雌で出ているんです。ところが雄では見えないことになっていますね。これをどう考えるかなんですけれども。

○鈴木座長 X+Z のところも胆汁中、あるいはその他のところで雄には検出できていなくて、雌で出ていますね。X+Z というのと、上の W+Z という辺りを考えるとよくわからないんですけれども。

○小澤専門委員 そうですね。確かに数字にされてしまうと、そうなんですけれども。

○鈴木座長 大きくくりにしたときに、C に至る代謝経路の直前の代謝酵素なり何なりが雄と雌で相当活性が違うぞと、あるいは雄にはないぞというようなことを言っているんですか。

○小澤専門委員 例えば、代謝物 Y というのが、今、問題になった代謝物ですが、これの尿中の値を見ると、表 2 で雌が 1.7、雄が 0.1% とありますね。そうすると、雌の方が高いというのはそうですが、何の酵素が雌で高いかということを考え合わせると、ちょっと変なような気もするんですね。

この性差の原因について考察してもらった方がいいのか、これはミクロソームでの代謝とかはやっていないと思うんです。やっていたとしても、雌雄ともにやっているということが少なかったりするので難しいんですが、これは英文にする方が先になりますか、後になりますね。ですから、申請者から当然返ってくるわけですから、そこも聞いておきますか。1.7 と 0.1 というのは、かなり大きいですし、尿中あるいは胆汁中に検出された代謝物の雌雄差を肝臓の代謝酵素レベルで説明してください。

○鈴木座長 もう動物代謝に関連しては、よろしゅうございますかね。

どうぞ。

○高木専門委員 基本的なことなんですけれども、検体の溶媒はポリエチレングリコールを使用していますけれども、これは完全に溶けた状態で投与していくと考えていいのかどうか。

あと毒性試験の方は、コーンオイルを専ら用いて投与していると思うんですけれども、ポリエチレングリコールのデータをそのままコーンオイルのデータに外挿していいのかということです。

○小澤専門委員 確かに、ADME の試験はほとんど全部を通してポリエチレングリコールを溶媒に用いているんです。

実は、私もどうしてそうなのかなということは思っていたんですけれども、ポリエチレングリコール溶液と書かれていますし、代謝試験で懸濁で投与するというのは、あまり好ましいことではないので、これは溶けたものとして投与していると考えざるを得ないなと思ったんですが。

○木下課長補佐 物性表が抄録の 6 ページにありますので、ここから石井委員に見てもらって、溶けるものかどうか、いかがでしょうか。

○石井専門委員 どのぐらいの濃度になっているんですか。

○木下課長補佐 0.057ppm です。

○石井専門委員 実際に、実験ではポリエチレングリコールですから、アルコールですね。だからメタノールというほどにいかないかもしれないけれども、メタノールほどは溶けないにしても、分子が大きいですかね、ポリエチレングリコールでどのぐらいの濃度を溶かしているんですか。

○木下課長補佐 それは毒性試験ですから ppm ですね。

○石井専門委員 それなら十分溶けるでしょう。

○木下課長補佐 この物性からはそのように読み取れるでしょうね。

○武田専門委員 化合物の作用性を考慮して溶剤を選ばないと。肝臓に直接作用するようなものは気をつけないといけないと思いますよ。油だと肝臓に直接行きません。だから EDB の場合なんか、毒性の出方が油と界面活性剤とでは差があると読んだことがあります。これは私は差はないと見てきたんですけれども。

○鈴木座長 どうしましょう、そうしましたら 1 回聞きますか。

○小澤専門委員 コーンオイルで代謝試験を併せてやるというのも、ちょっと変なような気も。

○武田専門委員 逆にコーンオイルに溶解すると吸収が遅れるから、マックスは少しずれてくるが、吸収率はいいいんです。だからずれても吸収率が上がると、血中濃度が高くなるという傾向は私も読んだことがありますけれども。

○小澤専門委員 恐らくマックスの代謝速度などを見たいということで。

○鈴木座長 多分、高木委員が言っているのは、毒性の方との関係で見たときに、どのぐらい参考になるのかという意味合いを込めて聞かれたんですね。

その辺が定量的なところではものが言えないかもしれないけれども、定性的にはどの臓器に分布するかというような話のところから見ていくと、あまり大きな影響はないかもしれませんが、それがわからないんです。

もし気になれば、先ほどちょっと言われたように、コーンオイルで代謝実験しますかということになるんですけれども、どうもそこまでやる意味も、私もなかなか毒性の関連だけで言うと、きついなと思っているんです。

○小澤専門委員 私もそう思いますね。毒性試験と比べれば、比較的短い時間、そういうスパンの代謝を見ているだけですので、コーンオイルでやってプロファイルが違っていたということを見てもらうというのは、あまり価値がないような気もするんですが。

○鈴木座長 私もそんなふうに思いますけれども、高木委員、まだそのほかに根拠があれば。

○高木専門委員 そうしたことだと思うんですけれども、1つ私が聞いたのは、後で発生毒性試験のところで、ウサギのところで出てくると思いますけれども、そこで例えばコーンオイルに対する溶解性の違いが、毒性の発現の違いに出てくるのではないかと思います。

○鈴木座長 代謝の話としてではなく、催奇形性のウサギのところで聞くように、忘れないでまた言ってください。

よろしければ、植物の方に移りたいと思いますが、よろしいですね。

それでは、石井委員お願いします。

○石井専門委員 武田委員、後にやります、先にやりますか。後でいいですか、ではざっと説明いたします。

稲とか麦、ブドウ、落花生を使った試験をやっております。

まず、稲ですが、これの使い方としては通常に葉っぱにまくという方法と、それから田面水の中に粒剤の形で散布して、それで吸収させて効果を維持させるというような使い方がありますので、それを模してやっているんですけれども、まず、粒剤を散布しますと、茎葉散布なんかよりも放射濃度としては高いんです。0.5～0.7とか、茎葉が0.3～0.4なのに対して、この理由は少し下の33行目辺りのところに書いてあるんですけれども、残っているのが糖に取り込まれていると。だから、土の中で分解したものが入ったのではないかというふうな言い方をしておりますが、確かに今までいろいろこういうのを見てきて、

糖がこんなに生成しているのかなと。これは実験の方法が、ちょっと細かいことがわかりませんので、確かに茎葉散布した場合は、粒剤で散布するよりはできていないんです。だから、葉っぱや木から吸収されて、糖まで代謝されるというようなことには行きにくいのかもしれない。地面に落ちて、炭酸ガスになってそれを吸ったというのが試験者の解釈なんですけれども、ちょっと高いという感じがするんです。

だから、どんな試験をやったのかということ。1つは、実は10ページのところに少し書いておいたんですけれども、成育がかなり遅いなと読んでいて思うんです。収穫までが90何日でしたか、成熟するのに普通の倍かかっているんです。だから結構吸収する時間が長かった。炭酸ガスになる時間が長かったのかなと、そういう理解もできないことはないんですけれども、確かにそれにしても随分、糖にまで代謝されるということになると、やはり炭酸ガスを吸収したんだろうなというふうな理解になってしまうんですけれども、そこから辺りがどうなのかなと。

できている代謝物としては、お米の中には糖がほとんどで、親化合物そのものが多少残っているということはあるんですけれども、稲わらの方も、9ページの39行目からのところなんですけれども、これも結構8~10ppmとか、5~7ppmというふうに粒剤散布の方が多いです。茎葉散布の方が直接くっつくかのように普通は思うんですけれども、結構根から吸収されるのか、結構そういう吸収のされ方をしている。

ただ、代謝物としては、そんなにたくさん何かができるというのではなくて、Bというのは、側鎖のところがメチル基が取れて酸の形になっている、これがBというんですけれども、あとJとかKというのは、水酸基の入っている位置が図で言うと、左端上と言った方がわかりやすいかもしれませんが、説明がややこしいんですけれども、水酸化されているということです。

量的にはそんなに多くないです。残留放射能の10%を超えて残っているようなものは、親以外はなかったということなんです、これが稲の方です。

今度は麦ですが、その次に書いていますけれども、私がいただいた資料を開けてみたら構造式が随分ずれているんです。

それから、小麦の場合なんです、これはちょっと稲と違いまして、小麦の場合は散布の試験をやっているんですけれども、小麦の粒には、16行目に書いてありますように、0.1ppmもないぐらいの残留しかない。わらは稲わらと同じぐらいのレベルで残っているんですけれども、この辺は米と随分違うものだなと思うわけです。それから、麦とお米で近い種類の残留の仕方が違うと。

あと、できているものとしては、20行目辺りから、残っているものとしては、散布ですから、親化合物そのものが残留放射能の20%ぐらい残っていると。ぶどう糖にも結構残っているということは、このものが結構早く代謝されて糖にまでいくのかなと。

例えば、抄録の小麦のところ、336ページのところにずっと代謝のマップが載っておりますけれども、ここまでしか書いていないんですけれども、随分と早く植物成分の中に取り

り込まれているということを示しておるんですけれども、ベンゼン環なんてこんなに早く壊れるのかなと思ったりして見ておるんですけれども、データがそういうふうを示しておりますので、22 行目のところにわらの濃度が書いてあるんですけれども、これも散布ですから、親化合物が 2 割から 4 割に残っていると。

代謝物としましては、24 行目のところに M というのが比較的多かったと、10%は超えておりませんけれども、これは抱合体もありますので、合わせればぎりぎり 10%ぐらいになる場合があるかなという感じです。

それから、代謝物の D とか B、D というのは親化合物の異性体だったと思います。これは E 体、Z 体と言われている、効くのが E 体、Z 体は異性体というか。

あと、B というのはメチルが取れて、エステルになっていたものが酸になるような形になったと。こういうのができてくるということです。

代謝の経路が、冬小麦ではということを行わなくても、植物ではと言った方がいいのかもしれないんですけれども、ちょっとどこかに書いておかなければいけないなと思ったんですが、経路をずっと 7 つほど書きました。

1 つは、フェニルアクリレートという長いしっぽが出ているところなんです、これとピリミジル環の間にエーテル結合があります、ここが切れる経路。それから光化学、要するに光によって U13 という化合物ですから、336 ページで言えば、斜め上のところへ行ったら光化学反応でこういうものができる。

それで、アゾキシストロビンの E 体が Z 体が変わるという反応、これも光ですね。それからアクリル結合によって、しっぽのところが変化しまして、メトキシが 2 つあるんですけれども、もう一方の方のメチルが取れるというような反応ですね。こういうものが起こる。

それから、一番単純な B というものができるのは、それほど多いわけではないみたいで、順番から行くと、B というのはメチルが取れる反応ですね。

6 つ目としては、アクリル結合のところが還元される、要するに二重結合があるのが、そこに水素が 1 個入って還元されるようなもの、そういう反応も起こっている。

もう一つは、土壤中で二酸化炭素に取り込まれて同化されて、糖の方に変化していくというような、この 7 つぐらいをざっと書けば、こういう反応が植物の代謝では起こっているだろうと。

だから、ここに書いてありますのは、一番単純な化合物は F というのが一番単純なベンゼン環に CN と OH が付いたものが一番単純なんです、これ以上単純なものがどこにも書かれていないし、そんなに早く二酸化炭素、あるいは糖の方へ取り込まれてしまうのかなと思いながら読んでいます。

それから、ブドウですが、ブドウの場合も実験としては同じなんです、これは濃度を書いてもらいました。3 回散布しておりまして、21 日経ちますと、これは実験それぞれによって多少ばらついておりますけれども、0.4 ～1.4ppm ぐらいの総残留放射能があって、

親化合物が大半を占めておったと。そのほかに、たくさんの代謝物ができております。

DとかFとかLとかMとか、ここら辺は特に今まで出てきたものと変わらないものが出ておるんですが、やはり共通項としては糖という言い方をしています。糖にまで取り込まれている。

ブドウは、先ほどの稲ほどではありませんけれども、数%ですけれども、糖の中にも取り込まれている。これは、御指摘のとおり、葉っぱについてはやっていないようです。

落花生なんです、これは御存知のとおり、食べる場所は地面の中に潜り来んでおりますので、直接薬剤がかかるわけではありません。ところが、結構放射能は残っておりまして、0.2～0.6というふうに、結構構成成分が分解されて、それが移動して、落花生の場合は、オレイン酸とか、リノレイン酸という形で残っていると。糖はわずかなんですが、油の成分に取り込まれているということです。

茎葉部には薬剤がかかっていますので、40ppm ぐらいの残留放射能があるということなので、代謝物としてはM、Rというようなものができています。それから、からの中にも地面の中に潜っているわけなんですけれども、結構移動して放射能が残っております。

というようなことで、植物代謝としては、残留放射能の10%を超えて残るような代謝物はないんですけれども、親が主に残っている。そのほかに、植物の構成成分にまで取り込まれているような形で残留放射能があるということになります。

植物は以上です。

○鈴木座長 ありがとうございます。全体として、まだ武田委員から出てきている問題もありますし、パーセンテージでは10%に及ぶようなものはないといっても、代謝物Bというのは、先ほどの動物代謝のグルグロナイドに至る直前の代謝産物ですね。

その辺のところを考えた場合に、毒性試験との関連でいうと、Bについてはほとんどデータが出ていないんですけれども、これはどのぐらい重要なといいますか、しかも動物ではB自体が検出されていなかったように思うんですけれども、その後の代謝経路はあると思うんですが、どんなものなんでしょうか、毒性学的に見たときに、どれぐらいの重要度があると思えばいけないのか。その辺りをちょっと御説明願いたいんですが。

○武田専門委員 私がなぜこだわったかといったら、動物で見つからないとターミナルレジデューとしての可能性を検討する必要があるからです。できてくれば落とせる。

もう一つは、これはまだ石井委員が話していないけれども、実態調査をやっているんです。それから、植物の代謝試験を実施している時期が実態調査の時期と比べて遅いんです。こういうものは散布したら1日、2日以内でできる可能性がある。そうすると、代謝試験は直後のものは反映していない。

ですけれども、これを見てもらったらわかるけれども、要するに実態調査が1日から7日というような実態調査で、場合によっては前の日にまいて、明くる日に収穫してもいいよという作物が今後出てくる可能性がある。登録するかどうか知りませんが、そういうときに、代謝試験からあまり残っていませんよ。しかし実態では意外と翌日は残って

いたというようなことが出てこないかなというのが気になります。

要するに、石井委員が言ったように、これは最初にできる代謝物の1つですので、ある時点で考察したときに、その代謝物が残っておれば、もし毒性があれば問題になる。これは農薬の基本骨格を持っているわけですよ。だから、私は書いたんです。私としてはこんなのは落としたいです。だけど、そういうような証拠がなければ一言ものを言わなければならない。基本骨格を持っていて、最初の実験の確か米とかに何か残っていますけれども、後の方でも残っている。あるものは残っていないのもありますけれども。だけど短かったら残っている可能性があると考えたわけです。

極端に言えば、作物によっては今日まいて明日取りますという可能性だってあります。ADIの関係で出てきたときに、ここに出てきている代謝が使用実態の合った代謝試験をしているのかということが若干書いてあるんです。

○鈴木座長 これは、とりあえず申請者の見解を聞いて、その上で判断しますか。申請者がどういうふうに言ってくるかわからないけれども、そう問題はないというようなことについて十分合理的な話があれば。

○武田専門委員 それであるならば、もう一つ言わせていただければ、残留実験で1ないし3日ぐらいの残留をみるのもよいのでは。残留していないか。

○鈴木座長 そうすると、石井委員、この件に関して、今の意見に付け加えるような話というのはございますか。

○石井専門委員 Bについては実験をやっていない。植物代謝の中で出てくるのは、アイソトープの試験ではメジャーではないんだけど、出てきていることは出てきています。確かに武田委員がおっしゃったとおりに、早いとどうなのか言われると、わかりませんとしか、今のところ言いようがないですね。

○武田専門委員 そういう例が過去にもあったんですよ。

○石井専門委員 これは活性成分は何でしょうね。やはりBは活性成分かな。

○武田専門委員 私はそう思う。

○石井専門委員 エステルは吸収しやすいためにエステルにしてあるということが多いものですから。

○鈴木座長 片方のメチル基が取れただけですね。

○石井専門委員 これはオクタノール分配係数を見ると2.5と書いてあるんです。植物では一番吸収されやすいと。

○武田専門委員 大体数百という感じのところが $\log 2$ ですから。このあたりが一番いいんですよ。大きくなり過ぎると、今度は溶解度の点で、水溶性が小さくなり、水には溶けなくて、水中の粒子に吸着されるようになる。三桁というのは、そういう面では一番吸収がよいわけです。

○鈴木座長 小澤委員、動物の代謝との関連で、このBをどう見るべきかという御意見があれば。

○小澤専門委員 これは多分中間体としてもつかまっていないので、どうしようもないと言えばどうしようもないんですが、肝臓までちゃんと見ているはずであるにもかかわらず出ていない。

○鈴木座長 ただ、どう考えてもグルクロナイドができてくる過程で、ここは通らなければならないですね。

○小澤専門委員 通らなければならないと思います。それ以外にちょっと考えにくいので、そういう意味で先ほどYの生成の全体を含めて考察してくださいというようなことを申し上げたと思うんですが、それにはBはどうかということが含まれているわけです。

○鈴木座長 ここはBも特に中心に、もう一つ別個の問題として質問して、その後、武田委員の言われるように、残留の問題で短期のことを実際にちょっと調べると、それがあればもう少し安心できるぞというのを今回のコメントで出しますか、どのみち何か言ってもう一回かかるときに言わなければならないかもしれないですね。

○武田専門委員 それよりも後の代謝物ですから。

○鈴木座長 短期間のことであれば、比較的データは出しやすいのではないと思うんですけれども、その辺、私はあまり植物のことはわからないんですが、石井委員大丈夫ですか、やってもらって。

○石井専門委員 コールドの試験でやるのなら、そんなに難しい話ではない。アイソトープを使ってもう一回やれなんて言うと、これはまたものを合成したり、何かいろいろなことがあるんですが、コールドの試験で出ないなら出ない、確認してもらえれば、確かにアイソトープの試験ではBはそんなにメインではないんですが、動物の代謝の関係があるとすれば、あるいはBそのものが生理活性があるのかどうかという問題もありますので、その辺も申請者はよく知っていると思うんですけれども、これ自身が、いわゆる有効成分として同じような効果があるのかどうかというような問題は。

○鈴木座長 そうすると、一応見解を糺すとともに、比較的容易な実験であるのならば、短期間のことでもあるし、残留性についてBを検出。

○武田専門委員 Bをコールドでやってもらえれば、そんなに何か月もかかるわけじゃないでしょう。

○鈴木座長 そうした方がいいでしょうかね。

○武田専門委員 いいと思いますよ、1日、2日ぐらいとか、せいぜい2~3日ぐらいのところ。

○石井専門委員 だから、ここにデータが載っているのを見ますと、例えばキュウリだとか、イチゴだとか、こういうものは結構親が残りやすいところでやってみれば。

○鈴木座長 そうしたら、やってくださいということをコメントに出すという形で、Bについては幾つかの解説とともに、そういったことを実際の実験として要求するということにしたいと思います。よろしゅうございますね。そうすると、大体不安な点はなくなるだろうと思います。

トータルとして、武田委員からそのほかに。

○武田専門委員 あと、炭酸ガスを出しましたけれども、よく読むと、今までもずっとあったんですが、炭酸ガスを大気中から吸って、それが糖に取り込んでいると書いてもいいんです。だけど、炭酸ガスが地上に出てくれば、ある面では無限大希釈でしょう。

○石井専門委員 確かに量としては多いですね。ただ実験系がどんな実験系、例えば狭いところで処理して、ガスが抜けない状態で、しかも通常よりも倍以上の成育期間をやっているでしょう、そうすると入っているなど、でも土壌中の半減期が結構長かったり、短かったりよくわからないところがあるんですけれども、結構長いことは長いですが。

○武田専門委員 私が気にしているのは、もう一つはベンゼン骨格というのは、やはり生体内ではそんなに簡単に壊れないですね。大体とまってしまう。そういう意味では土壌かなと思うけれども、途上で CO_2 が出てほんと上がって、そこで炭酸ガスを一緒に取るわけでしょう、要するにコールドと一緒に、それでこんなに残るのかなと、何遍も出てくるものだから、聞いてみる必要があると思います。

○鈴木座長 確かに不思議ですね。糖に変わっていく前駆体のところが、確かに炭酸ガスが勿論候補なんですけれども、この書き方によると、アゾキシストロビン由来の ^{14}C がというふうに書いてあって、そこは厳密に炭酸ガスとは書いていない形の評価書にしているんですけれども。

○武田専門委員 確かに ^{14}C だから、それぐらいであることはわかるんです。

○鈴木座長 可能性のあるものというのは、ほかに考えられますかね。少なくとも前々回の話というところというのは、なかなか難しそうですね。

○武田専門委員 糖合成系で言うと、一番末端はアセチル CoA ですから、有機物が壊れるのは、それからいってもおかしくないし、だけどベンゼン骨格はそんなに簡単には壊れませんし、ベンゼン骨格が壊れるのは土壌の中ですから、それで説明できるのかなと。できると言われれば、私はそれで納得しますけれども。

○鈴木座長 ただ、メチル基で炭素とか、そういう話なら話はわかるんですが、そういうところに移っていくような話でもあれば別なんですが、普通はあまりそうしないから。

そうすると、糖になる経過のところについてもう少し。

○武田専門委員 ここだけじゃないですから、これはここで議論やるだけでいいですよ。

○石井専門委員 これも土壌のところで炭酸ガスの分解の話が出てくるんですけれども、意外に炭酸ガスの発生量はそんなに多くないんです。上の土と違う土だと言われれば、それ以上わからないですけれども。

○武田専門委員 土壌の中は結構、芳香環が壊れるから、私も理解できないことはないんですが、土壌で壊れた状態で吸収した中で、C1 ユニットまである程度代謝だけを糖合成を持つのならわかりますね。炭酸ガスなんて書かれるから、もういいですよ。

○鈴木座長 いや、一応聞こうということについては、植物の通常成分に取り込まれた放

放射性物質に関して、土壌中で分解して無機化して生成した炭酸ガスが取り込まれたと考察したことについての科学的根拠に基づいた資料を提出してくださいと、こういう形で出そうと思っているんですけども。

○武田専門委員 ここだけじゃないですしね。

○石井専門委員 これを読んでいて、実験者もそれしか解釈のしようがないからそう言っているんだと思うんです。

○武田専門委員 私が疑問に思ったものをここで聞いたというだけで。

○石井専門委員 確かに多いと思いますよ。こういう形で散布しながら散布剤でも糖にまで取り込まれているというでしょう。結構、ベンゼン環に入っているものがこんなにという気持ちはありますよ、ありますけれども。

○鈴木座長 恐らく石井委員が言われていた稲の成育が一方で非常に遅いこととか、比較的に閉鎖環境中で土壌にまいているために、生成した炭酸ガスがなかなか拡散なくて、植物が取り込んでしまったために、こういう量になったのではないかと。これは恐らく救済的な話だろうと思うんですけども、その辺りを込めて、質問の中にどうなんだと聞くしかないような気もするんですけども、確かにベンゼン環に ^{14}C 標識をして、どうしてというのはわからないですね。

○石井専門委員 同じように、麦の方はそれほど入っていないんです。だから稲が結構実験条件がちょっと劣悪だったのかな、なんて思いながら、ちょっと温度が低い状態でやったんじゃないとか、いろいろ思ったんですけども。

○鈴木座長 あまり回答を誘導してもいけないので、とりあえず質問という形で、不思議ですねということを、確かに不思議な話ですから、聞いてみるよりほかはないと思います。糖の話はそれでよしとして、もう一つ武田委員から、稲、小麦、ブドウ、落花生の4種の農作物で、他の農作物の代謝が読めるでしょうかと。

○武田専門委員 残留の試験がこんなにいっぱい出てくるから、稲と小麦はイネ科ですね。ブドウは果実ですね、それも実だけしかしていない。逆に落花生は豆科ですか。これ等の結果からこんなにたくさんの適用作物を本当に読めるのかなと。私は代表選手として適当なのかなと、あまりたくさん適用作物候補が出てきたからそう感じたんです。後からずっと作用を見ていったら、こんなにいっぱい適用されているんだと。だけど、それはほかのでもあるかも、最初出していなくて、残留の試験を5つ、6つ出しておいて、後からぱっぱと増やしていくときにそういう矛盾は出てくるかもしれません。

○鈴木座長 ちょっとその辺の事情は、作物残留試験としては、ここで代謝をやったもの、あるいは登録を取ろうと思っているもの以外の作物も随分含まれているんですが、これらは何か意図的に代謝の適用拡大をしようという意図で取られているんですか、その辺はどなたに伺えば。

○木下課長補佐 ちょっと確認ですけども、適用作物はどちらを見ていらっしゃるんですか、22 ページとか、23 ページですか。

○武田専門委員 35 ページから残留試験に出ていますね。

○木下課長補佐 もう既に相当の登録がございます。22 とか 23 ページを見ていただければ、今回の拡大のところに星印を打っていますから、それ以外のところは既に登録があるということです。

○石井専門委員 では、幾つやればいいんだという話になるから、ガイドラインが決められていますので、会社によっては、ものすごい数、よけいなものまであるぐらいたくさんありましたけれども、そういう会社もあるし、やらない会社もあるし、だからガイドラインが決められているんだろうと思うんですけども、ガイドラインは一応種類の違うものを 3 つやれということに、これは最低限ですけども。

○鈴木座長 一応、それはイネ科 2 種と、ブドウと南京豆だから、一応 4 種類あって。

○石井専門委員 適切な選択かという問題はありますけれども。

○武田専門委員 もう一つ葉菜を入れてくれるとか、そういう選択があっていいかな。この適用から見たら、あと果菜類とかね。

○鈴木座長 でもガイドラインの話になると、絶対やらねばならないという話にはならないですね。望ましいという表現をしたいと思うんですけども、そうすると、なかなか難しいですね。よくわからない。

とりあえず、種類の違うものをやっておいて、一応葉の代謝等々についてもデータを出していないものがあつたけれども、やっている部分もあるようだから、それを参考にして見るしかないだろうと。そういう形にしますか。

それでよいのでしょうか。前のところで、試料における放射能の減衰を示す資料がありませんと。

○武田専門委員 これは、あるところでぼんとデータを出してくるからです。普通なら何時間おきに減衰曲線をずっと書いてくるじゃないですか、それがなくて、例えば散布後 1 か月後のデータをぼんと出しているけれども途中はないよと。それは会社によっては出しているわけです。

○石井専門委員 ガイドラインがどういうふうに書いてあるのか、私もよく覚えていないですけども。

○武田専門委員 出したところもあるし、出していないところもある。たまたま今度は出していなかった。

○石井専門委員 普通は、途中の変化、あるいは散布直後の量を調べるとか、普通はやりますけれどもね。

○武田専門委員 だから、動物で言うと血中濃度をはかっているじゃないですか、それに相当するものがないと。

○鈴木座長 事務局は、その辺のところについて、ガイドラインとか、そういったようなものとの関連ではどうですか。

○木下課長補佐 出ているもので読めるかどうかをまず御検討いただいて、先ほどの委員

の御指摘は、ブドウの葉を採取しているにもかかわらず出していないというのは確かなようですので、そこは出してくださいと言えば、いただけるかもしれませんね。

○鈴木座長 そうすると、やはりとりあえず問い合わせをするしかないだろうということですね。十分なものではないし、ブドウの葉っぱのデータはあるにしても付けていないから。

それではよろしゅうございますかね。植物の代謝に関連して、ほかにコメントなり意見なりがあれば、どうぞ。

なければ土壌中の運命、水中とその他、どこまでですか。

○石井専門委員 土壌中の試験は、湛水状態というのと、普通の畑状態、あるいは嫌気的な湛水というような試験をやっております。

湛水状態というのは、多分日本の水田をイメージしてやろうとしたんでしょうけれども、およそ水田とは違いまして、池の水というか、川の土と水を取ってきてまして、なんと水深 30cm なんです。だから、普通、モデル的なことをやろうとして環境中のいろんな池の中での動態試験でやるようなことはありますけれども、これは水田のつもりでやったんでしょうけれども、それとは大分違うんですね。水深 30cm なんていうのはあり得ないことですので、それはそれとしまして、土と水が存在する状態で、水に添加した試験をやっております。

系全体としましては、半減期が 150 日ぐらい、20℃で暗所でやっております。それで半減期は 150 日ですね。親化合物が 120 日の状態で、約半分ぐらいになっているから、それから計算して、半分よりちょっと大目に残っていますので、150 日という結果が出ております。

無菌の場合は、ほとんど親化合物は分解、ほとんどではないんですけれども、92 とか、85 とか多少は分解しているんですけれども、分解物としては B、この場合は土壌で B が出てきてまして、最大は処理放射能の 20% ぐらいに達しております。

もう一つ、分解物としては C がわずか 3% 弱できてきております。

炭酸ガスが、ここで先ほどの話じゃないんですけれども、累積の炭酸ガスの発生を 1.5 ～ 6.2 というので、そんなに多くもないんです。

ということは、そんなに土壌中でベンゼン環がこなごなに壊されているというイメージはないんですね。これは、いわゆる湛水状態での試験です。

今度は、畑状態、これはアメリカの土を使っております、アゾキシストロビン、この場合はちょっと私がよけいなことを言ったものですから、例えば 29 行目のところは半減期が 7.7 ～ 23.4 週と書いてあるんですけれども、その下の 33 行目は 50 ～ 56 という単位が違っているんですけれども、原本は週で書いてあったものですから、週で書いてあるんですけれども、もともとは週なんですから、事務局がつくられたときは日で書いてあったんです。別にどっちでもいいんですけれども。

結局、土によりまして、大分半減期に幅があります。一番遅いものは 3 倍ぐらいの時間

がかかっているんです。これは、もともとバイオマスの量がかなり違った土を使っておりますので、それで分解速度が違ったということです。

一方で、同じ土で後で出てくるんですけれども、圃場試験をやっております。そのときは2週間程度で分解したので、その理由は光分解であるというのが実験者のコメントなんです。それはある程度当たっているんですが、それがなくても結構圃場試験と容器内試験とは随分違うので、光分解も確かに関与していますので、これ自身は、そう言えばそうかもしれないなと思っております。

嫌気的狀態では、全体としては週で言うと8週ぐらいで、結構分解はしておるんですけれども、分解物は、やはりこの場合もBというものができて、Bというのは要するにメチル基が取れた形のものですね。これは結構途中で増えて、また減ってということで、そのほかにCとか、Mとか、Pとか、これは量的には非常に少ない量です。

炭酸ガスの発生量も、この場合は15~27と、もうちょっと多いんで、これは土によって当然半減期が短ければ炭酸ガスにまで行くものが当然多くなると思います。

それから、嫌気的な状態、これは水を入れまして嫌気的な状態を保っているんですけれども、これでも7週か8週ぐらいで分解が進んでおります。やはりBが主にできております。

やはり、メチル基が割合簡単に取れてしまうのかなというふうに思います。勿論、この場合は嫌気的な状態でやっていますが、炭酸ガスはほとんど出ておりません。

もう一つ(3)番は、「裸地」と書いてありますが、要するに圃場で葉をまきまして分析をしております。深いところまで取ってやっているんですけれども、ほとんど表層5cmのところに残っておりまして、この状態で行きますと、半減期は14日と書いてありますけれども、先ほどと同じ土を使って容器内試験に比べれば随分と短い、その差が光分解だろうといっているんですけれども、そればかりでもなかろうと、微生物の影響も活性度が違ったんじゃないかなと思いますけれども、そこはちょっとはつきりしませんので。

ここで違うのは、容器内試験では、Bができたんですけれども、この場合Bはできなかったと言っているんです。そこは、やはり容器内の試験と、こういう圃場でやった試験では違う。Nとか、Mとかいうのができています。ちょっとこの辺がなぜ違うのかというのは、なかなか興味があるところなんですけれども。

今度は、水中運命試験ですが、加水分解試験、これはpH5、7、9で試験をやっておりますが、これは酸性、中性ではほとんど分解しません。pH9になって初めてわずかに分解するというので、非常に加水分解に対しては安定だろうということです。

次が水中光分解ですが、pH7の無菌の緩衝液中で試験をやって、300~400の波長の光を当てているんですが、これは実測値では8日~12日ですが、これを東京の春に換算しますと、約50日の半減期であると。32日、48日、ラベル位置によって、そんなに半減期が変わるわけがないんですけれども、やはり実験誤差ということなんだろうと思います。

次の14ページになりますが、分解物としてはD。Dというのは、光によってZ体ができ

ているんです。これが一番多かったようです。あとは M とか、I、N、L というのもわずかにできております。

それから、これは自然水の中で試験をやっているんですが、これもやはり光によって異性化が起こって、Z 異性体、これは分解物の D に当たりますが、これができてきているということで、特に今までと同じような自然水の方が蒸留水よりも早く分解している。これは普通はそうなんですけれども、自然水の中には光増感作用がある物質も含まれておりますので、それは普通の現象です。

もう一つは、土壌の表面における光分解というのは、いわゆる土に染み込ました状態で光を当ててやっております。

この場合は、たくさん分解物ができてきています。炭酸ガスもできてきている。ただし、処理放射能の 10% というものはほかになくて、炭酸ガスが一番多かったということになります。

それから、土壌吸着試験、これは 2.5 といいましたけれども、大体それで想像する以上によく吸着されて、270 ～ 4500 というような吸着係数になっております。これは日本の土ですが、英国の土でも大体同じレベルの数百という数字になっております。

カラムリーチング試験というのは、これは雨が降って縦浸透するかどうかの試験をやっているんですけれども、それをやる限り、大量の雨を降らした状態でも、要するに溶出液の中にはそういうものは出てきていなかったということで、アゾキシストロビンそのものは、縦浸透といいますか、地下水汚染の原因になるような動き方はしないだろうということが言えると思います。

以上です。

○鈴木座長 土壌残留と作物残留は後でやる形にして、今、土壌中の運命については、いろいろばらつきが大きい話とか、炭酸ガスの量が多いもの、少ないものいろいろあって、わけがわからないところがたくさんあるんですが、これはこれで毒性の方の関係とはあまり関係ないと見てよろしいですかね。

○石井専門委員 そうですね。そこは特にはないと思います。

○鈴木座長 気になったところは、二酸化炭素、炭酸ガス、 CO_2 と、どれもばらばらな書き方をしているので、多分 ^{14}C 、 CO_2 というのがあるから、 CO_2 でまとめたらどうかと思うんですが、一般の人は大丈夫かな、 CO_2 ぐらいはわかりますね。

○木下課長補佐 はい、統一いたします。

○鈴木座長 それから、水中運命の 4 番の項目なんですが、これは特に問題はないようなんですけれども、光を当てているところで、光学フィルターの詳細は不明と事務局から出されているんですが、これは特に問題にしていますか。

○石井専門委員 一番問題なのは、大体キセノンランプで、太陽光に模してやる、290 ぐらいから短いところでやりますので、フィルターの種類じゃなくても、300 ～ 400 の光を当てましたよと言っていますので、それは構わないでしょう。

○鈴木座長 それでは、水中運命試験については問題なくて、土壌吸着の方についても特に問題はないということです。

それでは、土壌残留と作物残留について簡単にお願いたします。

○石井専門委員 土壌残留試験は、コールドの試験でして、容器内試験、これは容器の中に土を取ってきて、添加して分解性を見るんですけども、これが結構長い場合 180、それから分解物まで入れると 240 というような結構長い半減期、容器内試験はどうしても長いですね。

それから、圃場試験では、それでも長い感じはしますけれども、100 日前後の数値が出ております。これだけ土によって半減期が違うんです。勿論日本の土を使っているんですけども。

特にだからといって何が問題かということではなさそうですので。

○鈴木座長 この前のときに、これは基準が変わってくると。

○石井専門委員 土壌残留、半減期が云々という話、あのときは環境省は 180 日というところで線を引きたいと。

○鈴木座長 それで容器内試験と。

○石井専門委員 容器ではなくて圃場を重視すると言っていましたので、そういう意味では引かかるものはないんですが、例えば 3 か月ぐらいのものは、ものによっては次の作物を植える場合があるということで、こういう場合はどうされるか、ちょっと具体的にはわかりませんけれども。

○鈴木座長 とりあえずは、容器内試験の一番上のデータが 180 日を超えているようなところがあるけれども、問題はないだろうということによろしいですね。

○石井専門委員 はい、それは特に今のところ問題ないと思います。

それから、作物の残留試験、これはたくさん表が後ろに載っているんですけども、やはり一般的に、例えばイチゴとかブドウというように粒が小さくて、そういうものは残りやすいと。残りやすいために、それらについては代謝物の残留性の試験もやっております。若干出ている場合があります。

例えば、34 ページのところにまとめた表が載っておりますけれども、水稻のわらなんかは、牛の餌に使うことはありますけれども、これは除外するとして、例えばネギ類ですね、35 ページの下から 3 つの欄のところに、親が 1ppm ぐらい残っていて、零コンマ零幾らレベルで残っています。でもこのレベルですので、割合からいくと、大して高い割合ではない。

それから、リンゴとかナシとかいうところも高い、やはり残留している分解物のレベルは、零コンマ零幾らのオーダーです。その辺りで検出はされています。

あとイチゴも意外に少ないな。ブドウも高いですね。あとお茶はやっていないですね。お茶が一番高い。

でも、アイソトープの試験で見られたように、残留放射能の数%ぐらいの代謝物が出る

ということは、それと特に矛盾する結果ではありませんので、これはこれでよろしいかと思えます。

○武田専門委員 これを決めたときには、Bというのは対象にしていなかったんでしょう。

○鈴木座長 それは先ほどの代謝のところではBについてコメントを出すことになっているので、ここで言われている話はカバーできるのではないかと思います。

そうしますと、推定摂取量についてのことですが、これは計算上のものですし、計算に間違いがないだろうということで、こういうふうになっているということなのですが、これは事務局からですかね。特に注意しなければいけないことが何かあれば。

○木下課長補佐 特にございません。

○鈴木座長 それでは、一応、動物、植物、土壌、その他の代謝残留まで含めて終わります。これから毒性の方に入りたいと思います。

それでは、急性毒性についてお願いします。

○高木専門委員 アゾキシストロビンの Wistar ラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験、SD ラットを用いた急性吸入毒性試験、CD-1 マウスを用いた急性経口毒性試験が実施されておりまして、急性経口の LD₅₀ は、ラット、マウスの雌雄で 5000mg/kg より大。経皮 LD₅₀ はラットの雌雄で 2000mg/kg 体重より大。吸入 LC50 はラットの雄で 962 μg/L、雌で 698 μg/L ということでございます。

代謝物 D については、CD-1 マウスを用いた急性経口毒性試験が実施されておりまして、雌雄で 5000mg/kg 体重より大ということです。

○鈴木座長 問題はないように思います。

○高木専門委員 コメントがあります。系統の表記の仕方で、最初が Wistar ラット、その後 SD ラットという呼び方になっていますけれども、正式には農薬の抄録の 79 ページにあるような CRL: (WI) BR 系、それから Alpk:ApfSD 系ラット (Wistar 由来) ということで、その後の方の発生の方でも表記法のことに書かれて、24 ページの上のところに、ラットは Wistar 由来のラットでなく、SD ラットというふうに書かれているので、それに合わせる方がよいか、それとも正式名を前言ったように入れるかです。

○鈴木座長 これはどうなっていたんですしたか、一回議論したことがありましたね。実験動物で言う正式表記を使うというふうになりましたか。それだともうすごくややこしくなるからというふうにしたような気もするんですけども、JMPR ではどういうふうになっているかという話もそのときにしなかったでしょうか。

○高木専門委員 JMPR は正式名です。

○鈴木座長 そうすると、やはり国際的というようなことを考えると、だんだん実験動物で使っている正式な形を使わざるを得なくなるのかな。いつからやるかというようなことになると思うんですけども、何か意見がございますか。

○吉田専門委員 たしか、この春か夏ぐらいからチャールズリバーの動物の名称が変わるというような連絡を受けていますので、SD も勿論随分変わるようです。そうしたらまたや

やこしくなるので、ただ系統によっては出てくる病変等が大きく違ったりするので、特に Wistar については、ある程度の情報があると助けになると思いますけれども。

○鈴木座長 Wistar だけではなくて、遺伝的な背景というのをちゃんと認識した上で毒性評価しないと、非常にやばい。だから系統差というのは非常に大きな問題になってくるので、できる限り再現性をきちんと考える上で、それなりに正確に表記する方がよいというふうに個人的には思っているんです。

だけど、いつからどうするかの話とか、それから今言ったような、ある会社のものが名前が変わりますというような話を考えると、どうしようかということなんですけれども、何かいい知恵はあります。

○高木専門委員 知恵はないですけれども、JMPR にならって、正式名を使った方がいいんじゃないかなと思います。

○鈴木座長 英語の評価書が全世界的に出回ってしまうので、我々のところもそれなりに汎用度の高い形にした方がよいというふうには思っています。

どうぞ。

○木下課長補佐 今、吉田委員がおっしゃられたリストというのは、今後、社会的に使われるという感じでしょうか。

○吉田専門委員 恐らく、生産場の方の意見だと、これで統一するという事らしいです。

○木下課長補佐 でしたら、それを待ってというのはいかがでしょうか。恐らく、この資料作成側にも早目に通知して、恐らく今は混ざっていますので、そういうことでいかがでしょうか。

○鈴木座長 妥協的な線でとりあえず行くしかないだろう。学問的には若干まだ論争しなければいけないところも残っているようなので、そういうこともこの委員会から発信できればと思っているんですが、とりあえず、4月以降というようなところをにらんで、今後はきちんとした表記にしますからということを知照して対応するようにしましょう。

今回のところはどうしますか。繁殖のところコメントがあった形の SD、Wistar というのは SD でいいんだよという話のところの形で、この剤については統一していいですか。

○江馬専門委員 原則的には申請者から出された資料の表記に従うべきだと私は思います。

○鈴木座長 そうか、こっちで勝手に変えられないということですね。

○江馬専門委員 そう思うのですけれども。

○木下課長補佐 以前にもこの話があって何回かやっていますけれども、今までの間は一般的なもの、例えば SD だとか、Wistar だとかを使っています。

○鈴木座長 以前から、例えば CD とか、申請者がわかる表記ではなくて、一般的な名前を使うということになっていたんです。

言われたのは、その意味でしょう。そうじゃなくて、申請者が使っているのというのと、CD で返ってきたら CD を使うということですか。

○江馬専門委員 それでもいいのではないですか、それが一番考えなくて済むんですよ。

○鈴木座長 それは確かにそうだけでも。

○木下課長補佐 今回の場合は、ALPKLが出ているんです。これはここの研究所の住所の略語なので、それを載せるかどうかという問題ですね。

○鈴木座長 確かに Wistar 系で、Wistar 研究所が今は供給しないので、種をいろんなところで持っているんですね。そうすると、実験動物のレベルでは、みんなクローズドコロニーということになって、遺伝的な背景がそれぞれみんな違うんですよという認識になるんです。

その意味で、厳密に書いておかないと、例えば自然発生の水腎症なんて Wistar 系だとものごく幅がありますから、1%レベルから 80%ぐらいまで出るという系統がありますから、その辺のところを認識するか、しないかの話で重要なことになるんです。

そうすると、今までの議論と若干ずれてきてしまうところもあって、前は一般的に通用するものであれば、CDではなくてSDにしましょうというような話でやってきていたので、ここをどうしようかということになってしまうんですけれども。

○江馬専門委員 確かに、今、鈴木座長が言われたように、ブタノールの催奇形実験の追試を行ったときに特定の系に依存して異常が出ていることがうかがわれるような結果となりました。そういう場合は、やはりはっきりと論文なり報告書に書かれている名称を使った方が正確だろうというふうに思います。

○鈴木座長 そうすると、場合の問題として考えるというふうに、今回の場合はどうしようというので、特に問題のあるような現象がなければ、一般的な形に読み変えていいよと言えれば、そうすると前の方とつながりが付くんですけれども、それでいいですか。

○江馬専門委員 はい。

○鈴木座長 そういう形に落ち着けようと思います。高木委員もいいですね。

ちょっと系統の話でごちゃごちゃしましたが、一応、今後のところで正確な方向に変えていくというのは、勿論合意されたことになります。

○高木専門委員 もう一つ、7行目に代謝物 D について毒性試験を実施して、いきなり代謝物 D と書いてあるんですけれども、代謝物 D について選択した理由を一言前文として入れていただきたいと思います。

○鈴木座長 代謝物 D というのは、比較的多いですね、異性体ですか。

○石井専門委員 E が有効成分。

○鈴木座長 そうすると、やはりなぜかと聞いた方がいいですね。Eの方が有効成分でしょう。そのほかの代謝物についてはやっていないわけだから、やはり聞きますか。

○木下課長補佐 表記上の問題で、これは親化合物の異性体であるというのを頭に付けるという趣旨でしょうか。それは本体の異性体だからやっている。

○鈴木座長 多分申請者が何か言ってくるとすると、そんなことを言ってくるんだと思うんですけれども。

○高木専門委員 ただ主要な代謝物ということ。

○石井専門委員 原体中に一番多い、多いと言ったって 2~3%です。

○武田専門委員 ある意味では混入物。

○鈴木座長 それ以上の何か特別な理由はないような気がするんですが、そういう単純な話として理由を聞くという形でよいのかもしれない。

それでは、ほかになれば、それ以降の試験結果をお願いします。

○高木専門委員 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験は、ニュージーランド白色ウサギを用いて眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施されております。

眼一次性試験では軽度な影響が見られて、無〜軽度の刺激反応を示したという結論です。皮膚一次性刺激性試験においても軽度な影響があるということで、この原体は眼及び皮膚に軽微な刺激性があると考えられたという結論です。

皮膚感作性試験については、ハートレー系モルモットを用いた Maximization 法が実施されておまして、陰性であるという結果が報告されております。

○鈴木座長 これについては、特にコメントはありませんね。

では、急性神経毒性についてお願いします。

○高木専門委員 SD ラットを用いた経口投与による急性神経毒性試験が実施されております。

投与量は、200、600、2000mg/kg で 1 回投与です。

症状といたしましては、2000mg/kg 体重では雄に体重増加抑制。それから、2000、600、200 の各検体投与群で爪先歩行あるいは円背位、下痢の発現が対照群に比較して多く見られました。

それから、2000 と 600mg/kg 体重投与群の雌では、着地開脚幅の増加が見られておりますけれども、用量相関性がないということで毒性とは取っておりません。

それから、2000mg/kg の投与群の雄で後肢握力の低下が見られました。それから、自発運動に有意差が見られましたけれども、いずれも一過性に見られたということで、投与による影響ではないと考えております。それから、神経行動毒性所見と神経病理学的検査では影響はないということで、一般毒性に対する無毒性量は 600mg/kg 体重、神経毒性に対する無毒性量は 2000mg/kg 体重としております。

○鈴木座長 基本的に神経毒性は急性の場合にないという意味合いで、最高用量が NOAEL になっている、神経毒性に関してはということですね。

○江馬専門委員 ここに書いてある所見は、神経行動毒性を示す所見ではないのですか。

○鈴木座長 神経行動毒性の毒性所見に相当するのではないのかということなんですが、高木委員、それはどういうふうに解釈するんですか。歩行がおかしくなっているとか、背中を丸めているとかというところで、姿勢制御に関する神経的な影響があると見る方がよいのか、それから下痢といったようなものが何かの自律神経系に対する問題、あるいは腸管の粘膜に対する刺激から、どこか神経系を介したような問題として見るべきなのではないかというような話のことなんですが、その辺はどんなふうに。

○高木専門委員 この文章の中で、1つ着地開脚幅の増加が見られたが、用量相関性は見られなかったと、それを根拠にしていますけれども、それに関しては93ページで、用量相関性は私はあると思っていたんですけれども、まずそこから違っているんですけれども。93ページの表1です。

○江馬専門委員 わからないのは、30行目の「いずれも一過性にみられた変化であったため」というのは、「いずれも」というのは、どこからどこまでがいずれもかがわからないのです。

○高木専門委員 それは、私も同じ意見です。

○江馬専門委員 神経行動所見に取らなかったというのは、「いずれも」で全部含めてしまっているからかというふうに読めば、無毒性量2000でもおかしくはないのですけれども。

○木下課長補佐 ここは、いずれも自発運動量で有意差が付いているポイントが幾つかあって、そのいずれによってもと、基の抄録がそういう書き方なので、そこから持ってきています。93ページの真ん中ぐらいです。

○江馬専門委員 「いずれも」を指す言葉が、自発運動量だけになると、1つだけなので、「いずれも」という表現はおかしいですよ。「何々と何々といずれも」となればわかるのですが。

○木下課長補佐 何々群で見られた有意差のあることについてはということですかね。

○江馬専門委員 だから、無毒性量が2000という解釈は、「いずれも」というのは、上の症状いずれも一過性に見られた変化であったために、投与による影響ではないと考えたというのなら筋は通じると思いますけれども。

○木下課長補佐 ジャッジフローだけですから、ほかのところに一過性という用語は当てはまりませんから。

○鈴木座長 いや、そうでもないんですよ。93ページの一番上の行のところで、ここに書いてあるような、爪先歩きとか、そういうようなことについての記載があるんですけれども、投与後2時間後にそういう症状があって、2日後には消失したと。

ですから、その意味で確かに一過性なんだけれども、だけど明らかに症状としては薬物投与に起因しますね。

○高木専門委員 もう一つあるんですけれども、単回投与なので、一過性だからいいんだと、そういうのはおかしいんじゃないかと。混餌投与とか、連続投与ではわかるんですけれども、当然一過性であってもおしくない、血中の最高濃度のところに一番強くなる可能性も考えられると思います。一過性だけでだめというのは、おかしい。

○鈴木座長 2つほどあるんですけれども、1つは、94ページに神経組織の病理学的検査等々をやって、基質的な変化はありませんでしたというのが1つありますね。

だから、行動上こういう話があったとしても、これは毒性とは取らないよというような話が一般的なのかというのが1つ。

それから、特に繁殖、催奇形の委員方にお伺いしたいんですけれども、発達行動毒性の

ときに、こういう変化等々が出てきた場合、どういう毒性と取るのか、あるいは取らないのか、その辺のところについて教えてください。

最初の方は、病理所見がないから、行動上の問題としては発達しても一過性でそうたいしたことではないというふうに言ってしまうといいのかという話なので、これは一般の毒性の委員方。

○江馬専門委員 所見として取ると思います。というのは、すべてが病理組織学的な検査をするわけではないですね。だから、症状の強さとかにもよるのでしょうけれども、行動上の変化だけでも取ると思います。

それから、一過性というのも、これも症状の種類、強さに原則的にはよるのでしょうけれども、十分に対照群との差があれば、あるいはドーズディペンデンシーがあれば取ると思います。

もう一つは、一番高用量 2g/kg で見られた変化だということなのですが、その意味では相当高用量ですね。非常に特異的な現象として神経毒性を言うのか、それとも非特異的な問題ではないかと考えるのかとか、いろいろややこしいことはあると思うのですが、この前に何かの議論のときに、たしか代謝の委員から、これを取るのというような話がありましたね。今回の場合もそれに留意するとどうということになるのでしょうかね。

○小澤専門委員 そういう観点からすれば、これは 1 回投与ですね。2g/kg と、これもやはり高過ぎるんじゃないかなと私は思います。

定義として、無毒性量というのを、このデータからどう導くかということになると、データがないわけですから、無毒性量は 2000mg/kg 体重以上と書くしかないとか、そういうことになるとと思いますが。

○鈴木座長 神経毒性と取らなければね。ただ神経症状があったというふうに取りべきだと、繁殖の委員方は言っているんですが、それについて一般毒性の方は。

○吉田専門委員 同じような変化が 90 日の反復投与でも出ておりますが、ただ反復投与の場合は同じ用量を、これは 2000ppm ですね、大分低いですが、同じようなことが項目としてはあるんですが、ただ、後肢の握力については、雄では下がっていて、雌では上がっている、これは正反対ですね。

あと、自発運動量につきましては、スコアがこれだけコントロールでもばらついているものに対して、果たしてどの程度、この程度の変化を影響と取るかということがあると思うんですが、ただ、一点気になるのは、同じような項目が 90 日でも挙がっているということです。

○鈴木座長 まず、混乱がないように整理しますけれども、600 の後肢の握力の問題については、雌と雄で用量が違うというのと、2000 の自発運動量についても一過性だということで、あるいは 600 の雌の着地開脚幅の変化についても一過性として、この薬物に起因するとは限らないという形で除外できると思うんですが、ところが爪先歩行とか、円背位、下痢といったようなものというのはどうなのかな、実際に 2000、600、200 で見ら

れたとなっていて、これは用量相関はあるのか、ないのか、そこがはっきりしていないんですね。

○高木専門委員 用量相関は見られないとは書いています。

○鈴木座長 そうすると、一番高用量辺りで出た影響については用量が高過ぎるから、非特異的なものだという考え方も成り立つかもしれないですね。

○高木専門委員 あと、開脚幅についても急性では増加ですけれども、90日だと狭くなって逆なので、そこもちょっと似ていて違うということがあります。

○鈴木座長 今のような状況だとすると、やはり神経症状として取らなければいけないものですね。

○江馬専門委員 いや、私が言ったのは、取らなければならないというふうに言ったのではなくて、文章がわからなかったわけです。「いずれも」というのはどこまで指すのかと。これを丸で切って読んでいくと、神経毒性があると読めるのです。「いずれも握力の低下が見られた」と。

自発運動というのはどこの群に見られたのかよくわからないんですが、「いずれも一過性に見られた変化であったため」と。

最後のここの「以上のこと」の前に、「神経行動毒性所見及び神経系の病理組織学的所見は認められなかった」と書いてある。

○鈴木座長 私、混乱していて、何を言っているのかよくわからない。表現があいまいで、何が何を指しているのかよくわからない。

最終的には、31行目にあるように、「神経行動毒性所見及び神経系の病理組織学的所見は認められなかった」と書いてあるので、これは全群でないということでしょう。

そうではなくて、江馬委員が言われる意味は。

○江馬専門委員 ないということですがけれども、例えば、また、2000 mg/kg 投与群で後肢握力の低下が見られたというのは、この文章には否定する言葉がないんです。

○鈴木座長 どうぞ。

○吉田専門委員 恐らく、江馬委員がおっしゃっているのは、この「いずれも」が、この自発運動量だけではなく、例えば全部にかかってくればいいけれども、この文章を読む限り、自発運動にしかかかっているように見受けられないという御質問なのだと思うんですが、そうではないんですか。

○武田専門委員 要するに「見られた」で「。」だからまずいんです。そこで文章が切れてしまっているわけです。多分、そうだろうと思います。

○鈴木座長 これはちょっと修文しましょう。それで、実際に、いずれもすべて、ここに挙げてあるようなものは一過性に見られた変化であったと言っていいんですか。

さっきの質問だと、行動の変化、3時間目に認められた、2日目には消失したというのも、見られたものと見られないものがいてというような話とか、いろんなものがあるんだろうけれども、よくわからないな。

○江馬専門委員 「9. 急性神経毒性試験」で見られた有意な所見というか、毒性学的に意味がある試験は、雄の体重増加抑制だけなのです。そういうことを書いてありますね。

○木下課長補佐 最後のマルに関与するのは、そのことなんです。それで、それぞれを否定した文章を書くつもりであったんですけども、ちょっとマルの切り方を間違えたということです。

○江馬専門委員 そうすると、2000、600、200 からの 5 行を削除すればいいわけですね。

○木下課長補佐 その上の 3 行は、用量相関がないというところのマルまでつながっているんです。座長がおっしゃるように、投与後の回復のことも書いた方がよければ、書いた方がいいかもしれません。

できていないものは、握力の低下なんです。それは効率性というのを書き忘れたということです。

○鈴木座長 結論的に言うと、さまざまな症状は確かに見られたんですけども、あるいは統計学的に有意な話はあったんですけども、神経行動毒性所見とは見ないという点について、皆さんの同意が得られれば、何らかの修文をして誤解のない形に直すしかないだろうと。

基本的には、神経行動毒性ないという評価で間違いありませんね。

それでは、若干の修文を事務局にお願いして、今の趣旨がはっきりわかるような形に直してもらおうと。

そうしますと、体重増加抑制を毒性として、一般毒性については無毒性量が 600 で、神経行動毒性については NOAEL は 2000 であるということによいかと思います。

それでは、続けて、亜急性毒性。

○高木専門委員 抄録の方に間違えた NOAEL の考察があるんですが、それは指摘しなくてもいいですか。

○鈴木座長 指摘した方がいいです。

○高木専門委員 抄録の 94 ページの真ん中ぐらいの段で、「海馬体または梨状皮質に軽度な神経細胞壊死が見られたが、この変化はアポトーシスであったことから、検体投与に関連した変化ではないと考えられた」と、アポトーシスだけ書いていますけれども、コントロールにも同様に見られているということで、検体投与に関連した変化ではないというふうに直していただきたいと思います。

○鈴木座長 コントロールにも見られたから。

○高木専門委員 コントロールの、表 3 の、この文章だけ見るとアポトーシスだから、関連した変化ではないとしており間違いだと思います。

○鈴木座長 94 ページ、これは事務局から指示を出してもらおうと思います。

それでは。

○高木専門委員 亜急性毒性試験が、SD ラットを用いて実施されております。投与量は、200、2000 及び 4000 ppm で、投与期間は 90 日。

4000 ppm については、当初 6000 ppm でしたけれども、体重増加量が減少したために、3 週から 4000 ppm に落としたということになっております。

結果ですけれども、4000 ppm 投与群の雌雄では、表 5 にありますように、摂餌量減少、体重増加抑制、飼料効率低下、白血球数及び GGT 増加、ALT、AST、トリグリセライド低下、肝比重量増加。雄で、ALP、CK、コレステロール低下。雌で、ヘマトクリット値の低下傾向、赤血球関連項目及びグルコースの低下。あと、肝内胆管、総胆管及び卵円形細胞の増生が認められております。

2000 ppm 投与群の雌雄では、摂餌量・体重増加抑制の減少、トリグリセライドの減少、GTP 及び AST の低下。雄で、更に、コレステロール減少、ALP 及び CK の低下。雌で、グルコースの減少が見られております。

その結果、無毒性量は、雌雄とも 200 ppm ということが報告されております。

以上です。

○鈴木座長 これについては、事務局から高投与量群の 2 例の所見と、1 例についての、2 例の方は上に書いてあるような所見なんですけれども、もう 1 例が胆管炎、脾の炎症云々かんぬんというのがあるんですけれども、ここまで詳しく書く必要があるかという話だったんですが、多分、肝内胆管、細胆管及び卵円形細胞の増生ということでまとめてよろしいという話になったんだということですね。

○高木専門委員 あとの 104 週の方でも、胆管の方に異常が出ているので、それとの比較対比ということで短期の方に書くことはいいことだと思います。

○鈴木座長 どうぞ。

○吉田専門委員 済みません、ちょっと私が勘違いしていたのかもしれませんが、私は「事務局より」という括弧の中は消さずに入れるべきだと思います。すべての所見は書くべきだと思います。

と申しますのは、このままですと、肝臓の一般毒性を示す所見及び肝臓内での所見しかないのですが、このメインとしては総胆管、肝臓の外の胆管の所見がメインですので、それについてはこの文章のままだとわからない。したがって、この「事務局より」のかぎ括弧を全面的に生かして書くべきだと思います。

また、1 件間違いがありまして、4000 ppm の雌雄はと書いてありますが、雌では認められていない結果だと思います。

○鈴木座長 表 5 にまとめてあるのは、一般の行動とか体重の変化、あるいは生化学的な変化、臓器重量の変化というようなところで、組織所見というのがまとまっていないから、どこかに書くとすると、4 行目、5 行目の書き方は幾つかの点で不正確だと。

そうすると、これは「事務局より」の話、括弧のところを生かして、「高投与量投与量群」というのは「4000 ppm」というふうに置き換えて、「雄 2 例に」から、最終的に「肝リンパ節に反応性変化がみられた」までを生かす方がいいだろう。どうですか。その方がいいような気がしますね。

それでは、そういうふうに変更してください。「4000 ppm 群の雄 2 例に」という形にして、上の 4 行目、5 行目の話のところは消すと。それで、「変化がみられた」まで。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」の方に移りたいと思いますが、よろしゅうございますか。

○高木専門委員 19 ページ 9 行目のところで、「本試験における無毒性量及び無影響量」と書いていますけれども、無影響量は求めていると思います。

○鈴木座長 何でこう書いたんでしょう。

○高木専門委員 ビーグル犬を用いた 90 日間亜急性毒性試験が実施されております。投与量は、混餌で 10、50、250 mg/kg 体重/日、検体をゼラチンカプセルに充てんして、給餌直前に経口投与しております。

混餌というように言わないかもしれないですね。

○鈴木座長 混餌ではないですね。

○高木専門委員 そして、各投与群で見られた所見は表 6 に示すとおりで、最高用量 250 mg/kg 体重/日投与群では流涎、吐き出し、嘔吐、液状便の増加、体重増加抑制、摂餌量低下、血小板増加、アルブミン低下、ALP 増加が雌雄で見られております。

雄では、加えて MCV、MCH、MCHC の低下。

雌では、肺に硬化域、黒色域、褐色域の発現、トリグリセライドの増加が見られております。

その下の 50 mg/kg 体重/日投与群では、雄で流涎、吐き出し及び嘔吐。

雌で、体重増加抑制、250 mg/kg 体重/日投与群と同様に、肺に硬化域、黒色域、褐色域発現が見られております。

250 及び 50 mg/kg 体重/日投与群に見られた血液生化学的数値の変動については、用量相関性がなく、孤立した変化であることから投与に関連した変化ではないとしております。雌で見られた肺の硬化域、黒色域あるいは褐色域については、このコロニーのビーグル犬に見られる自然発生的な変化であり、投与の影響とは考えられなかったということで、無毒性量は 10 mg/kg 体重/日としております。

○鈴木座長 19 ページの文章で書いてあった所見が、20 ページの表 6 の形でまとまりました。それを説明していただいたんですね。

それで、MCV と肺の硬化域、黒色域等については毒性所見ではないという形にしているんですが、これでよろしいですか。前はこういう書き方でしたか。

○廣瀬専門委員 ただ、これは肉眼所見なので、たしか病理組織学的にこの変化をとらえていたと思うんです。だから、できれば病理組織学的な所見の方がいいとは思っています。こういう硬化域とか黒色域というのは、恐らく複数の異なった変化で起こると思いますので、できれば病理組織学的な所見をここに書いておいた方がいいかなと思います。

○鈴木座長 どうぞ。

○吉田専門委員 私も廣瀬委員の御意見に賛成で、この自然発生的な、抄録の 108 ページ

の表 7 に記載されている細気管支周囲炎、あるいは間質性肺炎に対応する変化でありというようなことを書いたらいかがでしょうか。恐らく、その変化だと思いますので。

○鈴木座長 自然発生が見られたが、自然発生的な細気管支周囲炎、もしくはスラッシュして間質性肺炎であるというふうなことをそこに足せばよいということですね。

事務局、わかりましたか。108 ページに表 7 という病理組織の所見の表があるんですけども、その臓器で肺のところの一番上のところに、細気管支周囲炎／間質性肺炎というのがあります。それが恐らく、黒色域その他に相当するものであろうというので、それを文章として、26 行目の「自然発生的な変化」のところに足してください。

○木下課長補佐 表の中は、どうでしょうか。

○鈴木座長 表の方に所見を足しますか。

○吉田専門委員 組織所見としては増えてはいないというか、コントロール 2 例に対し、最高用量群で 4 例というようなことで有意差がないですし、特に表の中に入れる必要は私はないと思います。

○鈴木座長 それを言うと、肺の黒色域その他というものも要らなくなるんですね。

○廣瀬専門委員 削ってもいいかもしれないですね。

○鈴木座長 対照群でも見られているし、自然発症でというものも問題なので。

○廣瀬専門委員 削ったらどうですか。

○鈴木座長 今の組織所見を抜いて、削ってしまった方が話がしやすいという気がするんですけども、この組織所見が間違いなくて、これでということであれば、これは抜きましょう。

そうすると、トリグリセライドの増加だけが残るということですか。それから、50 mg/kg 体重/ 日のところの肺黒色域発現というの、これも雌のところが消えるということになるんですか。

記載的には、24 行目の「また」以下のところが 26 行目の「考えられなかった」までのところで、これが消えると。

NOAEL については、問題ないですね。

ほかに、この件について、コメント、修正、その他、ありますか。なければ。

○高木専門委員 それでは、次は、90 日間亜急性神経毒性試験が SD ラットを用いて行われております。投与量は、100 、500 、2000 ppm です。

神経毒性試験における影響としては、2000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、雄で飼料効率の低下が認められております。それから、投与に関連すると考えられる一過性の自発運動量低下が見られています。

機能総合観察においては、着地開脚幅の低下が雄の全投与群の 5 週及び 2000 ppm 群の 9 週で、前肢及び後肢の握力低下が雄の全投与群の 5 週で観察されましたが、一過性の変化であるということと、背景データ内であるということ、それから、病理組織学的にも変化がないということから投与に関連した変化ではないとしております。

それから、自発運動の軽度の低下が 2000 ppm 群雌の 9 週で見られました。これも一過性であることから関連した影響ではないとしております。

重量のところでは、雄の 500 ppm 群で脳の幅及び脳比重量増加が認められましたけれども、他の脳の測定項目に影響がないこと、用量相関性がないことから、影響とは取っておりません。

それから、最高用量の 2000 ppm 投与群の神経毒性を示す所見はないということで、一般毒性に対する無毒性量は 500 ppm、神経毒性に対する無毒性量は 2000 ppm としております。

○鈴木座長 さっきの急性の神経毒性のところでがさっと切ってしまって、吉田委員から 90 日でも同じような所見が出ているんですけれどもという話も含め、蒸し返しになるかもしれないですが、この形でよろしいですか。この後、どういうことになるんですか。いずれも一過性の変化、あるいは病理的な変化がないからということで、着地開脚幅とか、自発運動の低下とか、そういったようなものについては、あるいは FOB というんですか、機能総合観察で見られたものについて問題ないという書き方にしているんですけれども、これについては先ほど意見を言われた関係上、吉田委員、何か。

○吉田専門委員 私は特になのですが、この文章で言うと、12 行目の「投与に関連すると考えられる」、ここを削除しませんと一番下の 16、17 行目と合いませんので、どちらか削除しないといけないので、私としては投与による影響ではないとするならば、12 行目の「投与に関連すると考えられる」を削除しなくてはいけないかなと思うんです。

○鈴木座長 流れからすると、やはり 12 行目の「投与に関連すると考えられる」のところをどこまで消してしまうんですか。「みられた」まで消してしまうんですか。

○江馬専門委員 そうすると、話は合う、意味は通じると思います。

○鈴木座長 そういうことですね。

○江馬専門委員 結果を評価したのは高木委員ですから、私は文章の意味を言ったので。

○鈴木座長 そうすると、もう一遍確認すると、「投与に関連すると考えられる一過性の自発運動量低下等がみられた」というのは削除。

○江馬専門委員 そうすると、意味は通じます。

○鈴木座長 英文にするのは厄介ですね。

それでよろしければ、ここと行ってしまいますが。

どうぞ。

○津田専門委員 ちょっと変な質問かもしれませんが、一過性であって問題でないという説明が何度も出てきますが、例えば座長、そのお茶を飲んで一過性に口がしびれて、これは一過性だからもう何ともないと言って、次、飲めますか。

○鈴木座長 だから、根拠としてどういう意味合いになるかというのはちょっと議論しないといけないところだと思うんです。

○津田専門委員 症状が出て、ある程度時間が経てばその症状は、適応で治ってしまう場

合だっているわけです。

例えば、対照にもあったとかいうのならそれはわかるのですが、その個体に対して一過性に出たということで何ともないというのは少しおかしいなという気がします。

○鈴木座長 これは、実際上はその個体についてとかそういうことではないだろうと。実験をしていたときに自発運動量の軽度の低下というのは、対照と比較した低下なんです。それが1回測定するだけではなくて、何回か測定していて、ある時点だけ統計的に低下があったというような意味合いですから、今、津田委員が言われるようなお茶を飲んだときの話とはちょっと様子が違うと私は思っています。

○江馬専門委員 ここの90日のところでは、一過性の変化であり、背景データ内の変化であったということが影響でないという根拠になっていると思うんです。変化であったけれども、小さくて背景データの範囲に収まる変化だという評価をしていると思うんです。

ところが、その前の急性毒性の方は一過性に見られた変化であったためということしか記載がない。打ち消すのなら、例えば、非常に変化の幅が小さいとか、背景データの範囲内であるとか、ドーズとの対応がないとか、そういうことを書かないと意味が通じにくいと思います。

○鈴木座長 確かに、急性の神経毒性のところでは、津田委員が指摘されたような状況が一部出てしまうかもしれないとかそういったようなもので、例えば、症状が消えるまでに2日間かかってしまったというような話になるとちょっと問題は残るかもしれません。それについては、江馬委員が言われるように、もう少し丁寧に評価をしないとまずいんだろう。

ただ、90日間亜急性のところも、今のような誤解を生じないとも限らないので、もう少し文章を練らないといけないのかな。例えば、16行目から17行目のところで、「9週で認められたが一過性であることから関連した影響でないと考えられた」、もう少し、これをきちんと書き直した方がいいですね。

○江馬専門委員 値が小さい、範囲内である、対照群にも見られる、それから、ドーズデペンデンシーがないとか、打ち消すのはそういうことが必要だと思います。

○廣瀬専門委員 多分、雌雄で一貫した影響が出ていないというのも。

○江馬専門委員 それと、廣瀬委員が言われたように、試験ごとに雌雄で出方が違うとかということだと思います。

○鈴木座長 そこまで言うのだとすると、あえて評価としていろいろ見た上で、投与に関連した影響ではないというふうなことになるれば、この所見をあえて書くのかという話にもなるんだと思うんですけれども、一応、有意差がある問題としてとらえた上で、でも、違いますという解説を加える手法も我々取ってきていますから、なるべく丁寧にということであれば、今のような4点セット的な理由づけを付けて、それで出しましょうということになるんですが、それでよろしいですか。津田委員もいいですか。

○津田専門委員 あえて一過性という言葉を使う必要は、全くないと思うんです。痙攣が

見られたが、コントロールにもある、背景データにもあるから、意味がないと。それならわかるのですが、単に一過性であるからこれはいいと言ったら、先ほどの私のお茶の例にも想像する人は幾らもいると思います。

○鈴木座長 表現が非常にまずい。したがって、一過性というような言葉をもし使う場合には相当注意して使わなければいけないし、理由づけとしては、今、議論されたように、用量相関がないだの、幅が小さいだの、その他、幾つかの合理的な理由を書かないといけない。そういう合意に達したということで、前に進ませていただこうと思いますが、高木委員、いいですか。

○高木専門委員 結構です。

○鈴木座長 それでは、慢性毒性の方に移ります。

○吉田専門委員 そうしましたら、イヌから、21 ページからです。ビーグル犬を用いまして1年間の慢性毒性試験が行われております。

これも混餌でなくて、カプセルだと思います。投与量は、200、25、3、0 mg/kg 体重/日です。

見られた主な変化というのは、症状といたしましては、雌で流涎の増加が最高投与量群で、また、液状便が最高用量群の雌雄で認められております。

また、体重、餌、血液等には、特に投与による影響は認められておりませんが、血液生化学的变化でコレステロールの増加、トリグリセライドの増加、ALP の増加がやはり最高用量群の雌雄で認められております。

また、臓器重量では肝臓の重量が最高投与量群の雌雄で認められております。

これらを投与の血液生化学的变化と、肝臓の重量をもって投与による影響とし、200 mg/kg 体重/日では影響が見られたとして、25 mg/kg 体重/日を無毒性量というようにしております。

○鈴木座長 ということで、実際は25 mg/kg 体重/日のところで一部コレステロールとかその他のデータが動いているというようなところとか、肝臓の比重量の増加といったようなことが統計的には差があるような話になっているんですけども、これについては基本的に病理的な関連、あるいはそのほかの機能上の関連といったものが200 mg/kg 体重/日で見られるのとは違って見られないから、25 mg/kg 体重/日については特にこれらを毒性所見としませんということでもいいんですね。

○吉田専門委員 イヌは、非常にいろんなときでばらつきが多いので難しいところなんです。基本的には25 mg/kg 体重/日の雄で見られましたコレステロールの増加と、トリグリセライドの増加、あと、25 mg/kg 体重/日の雌で見られた肝臓の重量というのはこれに対応する所見がないという。

○鈴木座長 肝比重量は、一応、対応するということなんですね。

○吉田専門委員 でも、それは雌雄が違いますから、変化でないという意見は納得できるのかなと私は思っております。

○鈴木座長 だから、雌と雄で変わってくるわけですね。

ここで書いてあることが、無毒性量は 25 mg/kg 体重/日で、無影響量は 3 mg/kg 体重/日という形になっているんですけれども、この無影響量というのは書く必要はあるんですか。

○木下課長補佐 済みません、消し忘れです。

○鈴木座長 そうすると、特に御議論がなければ、この件はこれでいいと思いますが、どうぞ。

○廣瀬専門委員 ちょっと前に戻るんですけれども、イヌの 90 日間の亜急性で、50 mg/kg 体重/日で吐き出し及び嘔吐、何か似たような所見でどう違うのかわかりませんけれども、こういう所見があるんですが、これは投与直後に、もし、吐き出しあるいは嘔吐が起こってしまうと被験物質が出てしまうので、毒性がなくなってしまう可能性があると思うんですが、この場合、その辺のところはどうだったんでしょうか。投与して、どのぐらい経ってから吐き出した、あるいは嘔吐したのかという所見をちょっと確認したいんです。

○鈴木座長 これは高木委員ですか。

○木下課長補佐 今、生データを出しますから、お待ちください。

○廣瀬専門委員 これは時間がかかりそうなので、先に進んでくれて結構です。

○鈴木座長 103 ページの表 1 のところに、投与に関連した臨床所見というのがあって、吐き出しと嘔吐という話のところ表にまとまっていると思うんですけれども、雄で 1 例 2 回、発現時期が 1 週という話で、恐らく吐き出しに関しては、要するに投与したカプセルをそのまま吐き出してしまうという意味ですね。

嘔吐ということになると、もうちょっと投与から後で別の形で吐いたということになるんだらうと思うんですけれども、嘔吐の方は発現時期が 4~7 週というので、4 と 7 と読むべきなのかよくわからないんですけれども、所見が 2 で、所見を有する動物数が 1 だということになっていて、これが上の吐き出しの動物と同じだったかどうか、ちょっとわからないんですけれども、トータルで見ると、こういうことをしなかったものについては、一応、薬物が投与されているのではないかと思っているんですけれども、もう少し具体的なデータもあるみたいなので、先の方へ話を進めておきたいと思います。

どうぞ。

○高木専門委員 さっきのコメントのところで、1 年の慢性のイヌのところで、25 mg/kg 体重/日の雌で見られた肝比重量の増加は、この文章だと投与による影響とはしないような印象なんですけれども、上の文章では投与による影響であるが、毒性学的意義はないというふうにして、ちょっと違うんですけれども、私は投与による影響だという、上の方かなと思ったんです。

○鈴木座長 もうちょっと解説をしないといけないのでしょうか。

21 ページの 13 行目、14 行目の 25 mg/kg 体重/日の雌、肝比重量増加。これは、他に関連する所見がないから、毒性学的意義はないものと考えたとなっているので、したがって、25 mg/kg 体重/日が無毒性量であると。

ただし、実際上は前の表現で、28 行目、29 行目のところからすると、無影響量は 3 mg/kg 体重/ 日というふうになっているのは、25 mg/kg 体重/ 日に見られた肝比重量は薬物に関連する変化であると。だけど、悪影響ではないと。

ここで、28 行目の無影響量というのを消してしまうから無毒性量だけが出てくるということになるので、これはその意味で問題はないのではないかと思いますですけれども、ダメですか。

○高木専門委員 本文はいいんですけれども、吉田委員のコメントが、25 mg/kg 体重/ 日の変化は、肝比重量の増加は投与による影響ではないと。そこが。

○吉田専門委員 というのは、肝臓重量が上がって、これだけ何回も測定して、何か変化があれば何らかの項目が出てきそうだと思うのですけれども、それでもないということであれば。

○鈴木座長 全然、悪影響でないということではなくて、影響ですらないと。

○吉田専門委員 でない可能性の方が高いのではないかと、私自身は思ったんです。

イヌは何回も測定をいたしますから、それでも出てこないということは、私としては。

○鈴木座長 もっと偶発的なもの、何か誤差的なものではないのかと。

○吉田専門委員 偶発的なものもあるのではないかという、n 数も少ないですし、そのように私は思ったのでコメントを、別にこれは採用していただかなくても結構なので、私個人はそう思ったということです。

○鈴木座長 そこのところは、決着つけられないですね。

トータルで無影響量 3 mg/kg 体重/ 日というような書き方を消したから、そこの評価は非常にぼやかした形にはなるんですけれども、総合的には無毒性量を 25 mg/kg 体重/ 日にしたということで問題はないというふうには思いますけれども、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○鈴木座長 ちょっと混乱しました。

それでは、先に 104 週のラットの発がん試験を。

○吉田専門委員 それでは、評価書のたたき台 21 ページ、「(2) 104 週間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット)」について説明いたします。

SD ラットを用いまして行いました。投与量は、1500、300、60、0 ppm です。最高用量群につきましては、雄で死亡が増加したために、39 週以降、雄だけ 750 ppm、投与量を減少しております。雌は 1500 ppm のままです。

認められた主な変化といたしましては、体重の減少が最高用量群の雌雄で、摂餌量の減少も認められております。

また、雄では血液生化学的検査でアルフォス、GPT の減少とか、トリグリセライドの減少、コレステロールの減少などが認められております。

また、途中死亡あるいは切迫した動物のみに雄で、先ほど、90 日で見られた同質の総胆管の拡張ですとか、それに伴う変化が最高用量群のみで認められております。雌では、こ

のような変化は認められておりません。

腫瘍の発生頻度は、投与によって動いておりません。

これらの結果から、最高用量群には影響が出ているとして 300 ppm を無毒性量としております。催腫瘍性はなしという結果で、私は特に異論はありません。

○鈴木座長 毒性の委員方で、何か御意見のある方はございませんか。

○廣瀬専門委員 あります。胆管への影響がなぜ起こったかということがよくわからないんです。

抄録の 128 ページを見ると、非腫瘍性病変の 3 行目には総胆管の拡張が見られ、これに伴い、胆管炎、胆管壁肥厚、上皮過形成等が見られたということになっていますが、先ほどの 90 日のデータを見ると、拡張がなくて、胆管炎が起こっているという所見があります。

もう少し下に行くと、管腔内に沈着物が見られて、その結果として過形成が起こっているというような所見が記載されています。従って、まず、一番先に、胆管にどういうイベントが起こってから胆管の拡張、あるいは壁の肥厚、上皮の過形成が起こってくるかという流れがわからないんです。

なぜ、この病変が起こったかということ、時系列を考えて考察してほしいというのが私のコメントです。過形成が出ているので、やはりあまりいい影響ではないと思うんです。

○鈴木座長 この過形成というのは、腫瘍性の変化との関連で言うと。

○廣瀬専門委員 腫瘍性ではないと思いますけれども、何かイニシエーションがあれば、当然、胆管の腫瘍ができる可能性は非常に高いと思います。

○鈴木座長 それから、この言葉がよくわからなかったのは。

○廣瀬専門委員 表 8 で、総胆管のところの所見に上皮過形成と胆管過形成というのがありますけれども、これが似たような所見で、違いがよくわからないんです。

○鈴木座長 私は、総胆管というのにこだわるのですけれども、この総胆管というのは肝臓の組織の中にある胆管を言っているのとは違いますね。

○廣瀬専門委員 そうではないと思います。

○鈴木座長 外に出てきているものですね。ですから、ラットの場合ですから、脾臓等々がくっ付いているようなところに出てきている管ですね。

その場合の胆管炎というのは、外に出ていているところの胆管炎なんですか。

○廣瀬専門委員 この書き方では、そうだと思います。

○鈴木座長 肝臓の中で見られる変化として、胆管の過形成という表現になるわけですね。胆管の増生の意味とは違って過形成。

○廣瀬専門委員 上皮が多分、かなり増殖しているんだと思います。

○鈴木座長 そうすると、やはり、どうしてそうなるのかという話について整理して説明をしてほしいという形でコメントを出しましょうということですね。

○廣瀬専門委員 たしか、以前のコメントでも触れられていたと思うんですけれども、胆汁酸には雌雄で特に差は認められないという回答はあったかと思います。

それから、胆汁酸の問題ではなくて、先ほど代謝物の話が出ていましたけれども、あの中で雄で若干多い代謝物があったので、その辺の影響がどうなのでしょう。胆管の病変は雄だけに見られているので、その辺の代謝物との関係はどうかと。

○鈴木座長 代謝との関係も論じてくださいということですね。

小澤委員、先ほどの話のところで、グルクロナイドが生じて外に分泌される場合、胆管上皮にそのようなトランスポーターみたいなものがあるというようなことをおっしゃっておられましたね。

○小澤専門委員 そのとおりです。それは、このたたき台の 8 ページの表 2 の Y という代謝物に相当します。この Y が胆汁中に分泌されるときに、そのトランスポーターが大いに働いているだろうという話で、今、廣瀬委員が着目された代謝物、雄だけに多く見られるということになると、a ですか。グリシン、システイン抱合体です。メルカプツール酸になっていく途中の。

○武田専門委員 グルタチオンのあれですね。

○小澤専門委員 そうです。

○鈴木座長 そうすると、そのいずれかである可能性があるわけで、その辺との関連性ですね。それも含めて考察をしてほしいということになるわけですね。

それでは、これは新しくコメントとして起こします。

どうぞ。

○木下課長補佐 もう一つ、この資料をご覧下さい。これは全員に行っていると思うんですけども、これの 1 番に B 及び B の抱合体の胆管への影響というのが出てきますけれども、これを踏まえて更に何か考察というふうな書き方になるのかと。

○鈴木座長 代謝物 B 及び K の胆管の影響については、どうなっていたのでしょうか。

さて、どうでしょうか。今のところで、言っていることと我々が見ていることと若干違いそうな気がするんです。それで、申請者は一応実験もしたと言うんだけど、胆汁中の代謝物の種類に質的な違いはなく、主要な代謝物と相対的な量の差がないことが示されましたというのがここの回答なんですけれども、今回まとめたところによると、明確に違っているという話ですね。そうすると、どちらかがおかしいんですね。

○木下課長補佐 それでは、それを含めて、総合的な考察か何かにいたしましょうか。そういう案をつくって見ていただきますか。

○鈴木座長 そうですね。やはり、この回答自体が変ですね。今まで我々が議論してきたこととは抵触すると思います。したがって、コメントを出すし、その案をつくっていただいてということになると思います。

出ましたか。

済みません、イヌの亜急性の 90 日の吐き出しのところでちょっとごたごたしました。マウスの後で吉田委員が見てくださるということなので、マウスの方を先に進めたいと思います。よろしくお願いします。

○吉田専門委員 C57 ブラックマウスを用いまして、104 週間の発がん性試験が行われております。投与量は、2000、300、50、0 ppm の混餌投与です。

認められた変化といたしましては、体重の増加抑制が最高用量群の雌雄で。あと雄で、軽度ですけれども、体重増加抑制が 1 ポイントで認められております。

餌には影響がなく、また、臓器重量で肝臓の重量が、やはり最高投与量群で認められております。

特に投与によって認められた病理学的所見、あるいは腫瘍性変化はありません。

これらの結果から、主な変化は 2000 ppm というように抄録では書かれており、2000 ppm を影響量とし、300 ppm を無毒性量としておりますが、ただ、98% と非常に軽度ですけれども、300 ppm 群では体重が若干低い傾向というのが認められております。

それで、ここをどうするかというのは若干難しいかなという部分が出ております。

○鈴木座長 これは、毒性の委員方で御議論を。

どうぞ。

○津田専門委員 有意差を持って、きちっと減っているわけですね。

○鈴木座長 1 か所だけです。79 週のところ。

○津田専門委員 もう一つ、抄録の次のページを見ますと、ヘマトクリット値もやはり下がっていますね。

○鈴木座長 105 週のところですか。

○津田専門委員 はい。

それで、私は、これを無毒性量と取るのはちょっと無理があると思います。

○鈴木座長 どうなっているのでしょうか。血液のところに関しては、2000 ppm では MCH が下がるけれども、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板等、300 ppm で見られたような低下の所見は 2000 ppm で見られていないけれども、津田委員のおっしゃるには、300 ppm のところは血液と体重の値が雄で 79 週に有意差があるから、これを無視するわけにはいかないということなんです。

○廣瀬専門委員 ヘモグロビンとヘマトクリット値の低下は、105 週だけの一過性のもので、その 105 週の体重を見てみると、コントロールと差はないんです。

79 週では体重の減少がありますけれども、ヘモグロビン、ヘマトクリット値の変化はないということを考えると、確かに 300 ppm では全体に体重減少の傾向はあるんですけれども、あえて取らないでもいいのではないかという印象はします。

○鈴木座長 量的に非常に小さいということでしょうか。

105 週ともなると、恐らく、こういう血液検査の値等に関しては対照群自体が相当変動が大きくなると思うので、中に含まれている動物によっては差が出ることがあったり、逆に差が出なかったりというようなこともあって、なかなか評価が難しいことが多いのではないかと思いますけれども、病理組織学的に、この 300 ppm 群で特に問題にしなければならぬようなものがあるとすれば、やはり関連性を見なくてはならないと思うんですが、

いかがでしょうか。

○吉田専門委員 それはありません。

○鈴木座長 そうすると、用量相関性は見られないと。胆汁については、差はわずかだけれども、一過性というか、1回だけしか出ていないと。

血液に関しても、一番最後のところで出た影響で、これもやはり別途、用量相関性とかそういうようなものはないと。雄と雌で共通する所見でもなさそうだと。

それから、臓器重量としても、146 ページ、2000 ppm で腎が低下しているというのはあるんだけど、300 ppm ではそういうこともなさそうだと。

さて、どうしましょうか。

どうぞ。

○高木専門委員 私は、廣瀬委員と同じ意見で、300 ppm は毒性とは取らなくてもいいのではないかという意見です。

○鈴木座長 確かに、有意差があるということについて無視するわけにはいかないんでしょうけれども、毒性所見ではないというふうに考える方が大勢を占めるようですが、もし。

○津田専門委員 私は先ほど申し上げたように、取るべきだと思います。それは有意差でも全く客観的な状況で言っているわけで、長くやるとコントロールがぶれるとか、そういうことは別の次元の話です。

○鈴木座長 どうしましょうか。もう少しわかりやすく言ってもらわないとよくわからないんですけども、毒性の委員方のところで、今のそういう意見に対して客観的に、この2つの指標、血液系の話と代謝の話のところから、300 ppm は基本的には LOAEL ということになりますか。

毒性量であるとするべきだという御意見が強く出されているんですけども、それに対してそうではないという話は既に幾つか理由を持って言われたんですけども、更にこうすべきだという話があれば追加していただいて、この際、それで決着がつかないとどういうふうにしようかなと思っているんですけども。

結構、悩ましいことになるかもしれませんね。仮に 300 ppm のところを LOAEL というにしますと、NOAEL が 8.5 mg/kg になるわけで、そうしますとすべての試験の中でその値が最も低い NOAEL になってしまうということになりますね。いま一つ、何かこの 300 ppm の変化を否定できることを見つけていただけると、私も具合がいいと思うんですけども。

○廣瀬専門委員 結局、体重ですね。さっきのヘモグロビン、ヘマトクリットにしても、2000 では出ていないし、投与の一番最後の時期ですから、いろんなファクターが加わってきて、この時点の血液学的な検査所見といっても、それほどあてになるわけではないと思います。

ですから、この一過性の体重のわずかな減少をもって、毒性と取るのは少し難しいかなと思います。

○鈴木座長 私も含めて4名の方がそういう意見なんですけれども、津田委員は客観的に

考えてという表現を使われたので、その辺のところが私にはちょっと理解できない。どう
いうことをおっしゃっているのか。

○津田専門委員 統計上出ているということと、体重は 100 に対して 98 ですから大きく
はないんですけども、これは一過性と言われたけれども、13 週からずっと低いですね。
一過性ではありません。

○鈴木座長 体重のことについてはそうですね。それから、血液に関しての問題について
は、どういうふうに。

この体重に関して、79 週以外は有意差が出てないということと、対照 100 に対して 98
という数値を維持しているということは、体重の増加なり変動というのが、対照の変化と
パラレルだということを意味するので、特に増加が抑制されてくるような形になれば、例
えば、2000 で見られるように 94、92、88 といったような傾向が見られても不思議ではな
いと思うんですけども、そうではないので、もともと群分けとかそういうところで固定
されていたものが、そのまま反映されているだけなのではないかというふうに私は見てい
て、79 週で 98、105 週で 101 というようなことからしても、ならしてみると恐らく体重
的にはパラレルだったのではないかと考えているんですが、その辺いかがでしょうか。

多数決でえいやと決めてしまうのは、私の性格上できにくいところで、何かもう少し。
どうぞ。

○吉田専門委員 ちょっと気になる部分はあるのですが、やはりこれを影響とするのは難
しいかなと思う 1 つといたしまして、2000 ppm では、今、座長がおっしゃいましたように、
それ以上上がってはこないんですね。体重の増加抑制があったままなのですが、300 ppm の
雄を見ますと、たまたま 79 週は有意差が付いていますけれども、これがそのまま増悪化す
るような傾向というのは、この数値からは認められないと思いますので、やはりこれを影
響とするのは難しいのかなというように思いますけれども、いかがでしょうか。

○鈴木座長 どうでしょうか。そのほかのところ、病理組織所見の中で、非腫瘍性の病
原、あるいは腫瘍性の病変で、用量相関的に影響が見られていて、300 のところでこの所
見は問題にしないと具合が悪いというようなことがあるのであれば、300 を毒性量と取る
理由にはなと思うんですけども、それがないとなったときに、体重の所見と血液の所
見というのは、どちらかと言えば、マイナーな偶発的な所見のように見えると私は思うん
ですけれども、津田委員、その辺のところでは。

○津田専門委員 いや、皆さんの意見ならあえてここでは議論しません。もう一つは、抄
録にヘマトクリット値は 2000 ppm ほどではないと書いてあるんです。

○鈴木座長 どこですか。農薬抄録ですか。

○津田専門委員 そうです。

○鈴木座長 津田委員が言われたとおりの表現は、どこですか。

○津田専門委員 2000 と同様の変化がなかったということが書いてあります。済みません、
読み間違えました。

○鈴木座長 2000 では同様の変化が見られなかったと書いてありますね。津田委員の方で、皆さんの考えがそうならというような発言がございましたから。

○津田専門委員 そういう意見もあったということ。

○鈴木座長 議論は尽くしましたということで、議事録には残ることですので、そういう形でとりあえず 300 ppm を NOAEL とするという形で決着をつけたいと思います。

それでは、話している間に議論を進めた方がまだ賢明ですね。高木委員が、何か意見があるそうなので、どうぞ。

○高木専門委員 1 つだけなんですけれども、評価書の 22 ページの 22 行目の「いずれの投与群においても、病理組織学的所見に検体投与の影響はみられなかった」という一文ですけれども、詳論の 151 ページの非腫瘍性病理所見で、腎臓の雌のところを見ていただくと 2000 ppm 群で、例えば、尿細管好塩基性変化が有意に増えているんですけれども、これについて、背景データ内と考えれば、今はネガティブなんですけれども、かなり用量相関性があるように思うので、そこら辺はどう考えていいのかということです。

○鈴木座長 これは、有意差レベルが 0.01、1% レベルの有意差だということになっているんですが。

○廣瀬専門委員 その上も有意差があるんじゃないですか。

○鈴木座長 2 つ「！」マークが並んでいますね。表現を変えますか、そのところを触れないまでも、いずれの投与群においてもというのを何か変えればいいですか。

○高木専門委員 コメントでは、変化の程度は軽度であり、毒性学的に有意であるとは考えなかったということで、軽度であるということを経由にしています。

○廣瀬専門委員 これを入れるということですか。

○高木専門委員 毒性と取るか取らないかの判断をした方がいいんじゃないかと。

○鈴木座長 多分もうずたずたのころだと思うんですね。

○高木専門委員 雄の精巣上体も精子減少が見られています。

○吉田専門委員 これらについては、この系統における背景データを示していただいて、背景データの範囲内かということもありますから、それをもって判断したらいかがでしょうか。

と申しますのは、精巣でそういうことがあれば、精巣に変化が出て当然ですし、腎臓でそういうことがあれば、これは勿論腎毒性でも出るような所見ですので、ただ一般的な糸球体硬化症とかいう変化がこの試験では出てこないのが不思議なぐらいで、そういうものを表しているのかもしれませんが、背景データを示していただいたらいかがでしょうか。

○鈴木座長 ここは、とりあえずは、今回はいずれの投与群においても、病理所見について影響が見られなかったところは、とりあえずこのままにしておいて、コメントとして質問をすると、例えばということで、150 ページ、151 ページ辺りの非腫瘍性病変について、雌の 2000 ppm で見られている腎病変。あるいは、雄の精巣における 300 と 2000 の病変。これについて、背景の頻度等々を示して、その範囲内であることを示すことというような

背景病変を示して比較して説明してくださいというコメントを出して、その後で判断することによろしいですか。

どうぞ。

○木下課長補佐 抄録の 147 ページに、背景データの範囲内であったという文章はあるんですけども、生データには付いていませんね。

○鈴木座長 背景データの範囲内であったという文章はあるんですね。

○木下課長補佐 きっと生データには付いてなかったんでしょう。

○鈴木座長 これについて背景データがあれば、普通はどこかにあるんですけども、多分ここにはないので。

○木下課長補佐 資料確認しておりますので、次へどうぞ。

○鈴木座長 はい。そうしますと、先ほどの 90 日の急性神経毒性の話でしたか、吉田委員、嘔吐、吐出。

○吉田専門委員 拝見しましたところ、residue という形で個体番号とそのパーセントが書かれておりまして、一個体だけ、動物番号の 125 という個体だけ大分何回も戻っていて、その値も低いときは数%ですけども、高いときは 50%に近いようなときもあるようです。

○鈴木座長 あの飼料は、餌の残量というような意味ではないですか。カプセルの飲み残しという意味なんですか。飼料って書いてあったので、カプセルの話じゃないと思って読んだんですけども。

○吉田専門委員 でも、その中を拝見する限り、カプセルが残っていたというような表現はないです。今、先生の後ろにありますけれども。

○武田専門委員 普通飼いイヌは巧妙ですよ。飲んだと思ったら出していたりね。

○鈴木座長 ここは、やはり飼料のことしか言っておらぬのですよ。だから、他の群では動物に与えた飼料の全量が消費された。残存飼料が 250 mg/kg 群では雌 1 匹で記録されたと書いてあって、つまり飯を食べなかったんです。

○吉田専門委員 廣瀬委員の御質問に答えられる資料はないということですね。

○廣瀬専門委員 かなり出ている可能性はありますね。

○鈴木座長 多分その場合、その 1 匹は行動上のことから予想するに、吐出というのは、カプセルが出たから突出と言っているんでしょうね。だから、その日は取ってない。

嘔吐というのは、胃の中で溶けて、刺激があったか何か知らないけれども、胃液とともに出てしまったので、一部は吸収されているかもしれないけれども、どのぐらいかわからないけれども、かなり出てしまっています。

それが毎日続いたわけではないということで、トータルで見ると何回かという話になっていましたから、90 日のうち 1 週に 2 回だけとかいうような話のことであれば。

○廣瀬専門委員 そのぐらいならいいですけどもね。

○鈴木座長 どうも数値からするとそういうふうを読むべきで、残存飼料の方は普通に食べている餌のところの食べ残しがどれだけありましたと読むと。

○廣瀬専門委員 とにかく、ほとんど吸収されているということであればいいんですけれども。

○鈴木座長 1回か何回かは戻してしまって、その日はダメだったけれどもということで、90回の投与のうちの80何回は大丈夫だったと。

○廣瀬専門委員 そのぐらいなら許容の範囲内ですね。

○鈴木座長 そうすると、神経毒性の話についてはいいですね。マウスの104週の発がんのところは、今ちょっと背景データが。

どうも腫瘍性の変化について、2つの病変については明らかに背景データが付いてきているんだそうですけれども、非腫瘍性病変については今すぐ見つけられないということですね。だから、やはり見たいということで背景データを示せという話をするしかないですね。

大変遅くなっていますが、生殖毒性の方お願いします。

○江馬専門委員 生殖毒性、ラットのところは直してください。2世代繁殖試験は、1500 ppmで母体の体重低下、摂餌量低下、あるいは先ほど話に出ました胆管の病変等々が出ております。

児動物では1500 ppmで、児体重の低値が見られていることから、無毒性量が親、児動物で300 ppmとなります。繁殖に対する影響は認められませんでした。

長尾先生からコメントが出ております。

○鈴木座長 それでは、長尾先生、説明してください。

○長尾専門委員 たたき台の方の内容は、ほとんどこのとおりで結構です。評価には直接関係ないのですが、抄録の記載の方で追記した方がいいという箇所が、最初のコメント、両方とも159ページの2つですが、そこに追記という形でほかの試験でも見られなかったということを入れてほしいと思います。

それはどうしてかと申しますと、先ほどからも問題になりました、一過性の変化ということで議論があったんですが、それだけの理由で投与に関連した変化ではないというような考察になっておりましたので、他の同系統のラットを用いた試験でも影響がなかったということを入れた方がいいだろうということです。

それから、対照群との差は軽微でありという表現も、非常に好ましくないという判断で削除した方がよいと考えております。

3つ目のコメント、これも同じですが、低下の程度は非常に軽度であることから、毒性的に意義のある変化とは考えられなかったという表現も、非常に好ましくない判断しましたので、削除していただいた方がよいと思います。

それから、23ページの一番下のコメントですが、これもやはり先ほどから話題になっていた一過性の変化の議論の延長線上にあるかもしれませんが、背景データの範囲内にあるということで影響ではないという考え方がありますが、確かに、それは大切なことです、今回の抄録の161ページの一番下に載っています表の背景データは、子どもの体重の背景

データがそこにあるのですが、あまりにも幅が大き過ぎます。確かに、こういうケースもありますが、このように背景データの範囲内にあるというように言われてしまうと、それですべて片づいてしまうというケースが結構あるので、そのコメントに書いたように背景データの科学的信頼性が本当にあるのかどうか、これをやはり評価の際にはもう少し重視した方がよいのではないかと考えております。

それから、24 ページの一番上のコメント、これはもう先ほど議論されたので済んでおります。

以上です。

○鈴木座長 何か解説なり御意見なりあれば。

○江馬専門委員 特段の意見はありません。提出された抄録は、長尾委員のおっしゃるとおりだと思います。評価書は、私はこの間も言ったんですが、なるべく簡略化して簡素に書いた方が、言いたいことを書くだけでいいと思います。いろんなことを書くと文章が誤解して取られたり、表現がまずかったりすることがあるので、基本的には NOAEL の根拠になった所見だけ書くということが一番誤解されない方法だろうと思います。

○鈴木座長 基本的には、議論の中でいろんな問題になる所見等々のことが挙げられて、これらについては毒性とは考えないということが議事録として残っていれば、最終的に評価書としては毒性所見として採用したものだけを書けばよいという話で、この前その方向で行きましょうとなりましたね。

ですから、今日のところもそれを受けて、そこまで書くんですかという話もしたんですが、けれども、なかなか統一が取り切れないこと。あるいは、個別の薬剤によって多少状況が変わることなども含めて考えなければいけないと思っています。

私が江馬委員に振ったのは、例えば、長尾委員のところから、低下の程度は非常に軽度であるとか、その辺のところについてまで全部消してしまえという御指摘があつて、それは先ほどの毒性所見として取る場合に、議論の中ではこういうことについてはやはり考慮しようというような傾向の議論があつたので、これをどうするのという話でお聞きしたんです。

どうぞ。

○江馬専門委員 長尾委員の話は、抄録の話なのです。申請者から出されて抄録で差が小さいとか、あるいは背景データの中にあるということをもうちょっと慎重に考察してくださいということだと受け取っています。

○鈴木座長 我々の評価ということではなくて、159 ページなり何なりの。

○江馬専門委員 抄録の文章です。

○鈴木座長 端的に言うと、もうちょっと書き直してくださいと。

○長尾専門委員 そうですね。書き直してくださいということで、例えば、今の対照群との差は軽微であるということに関して申しますと、その軽微というのは何かということになってくると、非常に難しいので、できる限り考察するのであれば、そのあたりの根拠と

なったことを記載してほしいと思います。

例えば、表 2 でもいいのですが、有意差の付いているところは確かに少ないんです。数値を見ると、対照群とそれほど差がない、確かに抄録に書いてあるように軽微な差なんですけれども、対照群の値よりも。例えば、体重ですが、低下しているところをマークしていくとほとんど引っかかってしまうということもありますので、この対照群との差は軽微でありという表現は非常に好ましくないということを言いたかったわけで、その抄録の書き方をもう少し考えてくださいという意味です。

○鈴木座長 トータルの評価としては、毒性量とかの決め方については、とりあえずはよいけれどもということですか。

○長尾専門委員 はい。

○鈴木座長 多少誤解していたかもしれません。いずれにしても、そういうことで、それでは。

○木下課長補佐 済みません。最後の背景データはどうでしょうか。

○鈴木座長 これももう少し解説しないとわからないのかな。

○木下課長補佐 これは、これの 4 に出ていますけれども。幅が広いという話なんですけれども、生データを。

○長尾専門委員 確かに、他試験の対照群の値を背景データとしているのですが、媒体が異なっているとか、普通はそういうものも背景データとして扱うケースが多いんですが、この試験はあまりにも幅が大きいということで、例えば媒体が同じであるとか、できるだけ条件をそろえた背景データを一度示してほしいということです。

○鈴木座長 前の回答の資料では、何番ですか。

○木下課長補佐 4 番です。

○鈴木座長 どうでしょうか。

○江馬専門委員 問題になっているのは、161 ページの背景データですね。

○鈴木座長 そうです。

○江馬専門委員 少なくとも、雌雄を分けて書くと。300 で雄の体重がどうか、それから 60 で雌の体重がどうかということを論じているわけですが、この背景データは兎動物体重の背景データとしか書いてないです。少なくとも、雄か雌かはっきりさせるか、雌雄に分けて書く必要はあるだろうと思います。

○鈴木座長 事務局から言われた話は、以前にコメントとして背景データを示せ、それも体重に関しての話だということで、一応資料が付けられてきていると、それをどうしますかという話を含めて考えなければいけないということだったんですけれども、今、見ると成育期間中の体重についての背景データが、前のときの回答資料として付けられていると。今回言っているのは、時期が違うと。その意味で、もう一度このデータについては背景データを示してくれというのは合理的だと。

○木下課長補佐 もっと細かいデータを付けてということですね。わかりました。

○鈴木座長 今、言われたような雄雌の話とか。それから、実験のときの背景で、なるべく似たものをとかという話は、非常に合理的な疑問であると。

それで、前に進んでよろしいですか。

○江馬専門委員 発生毒性試験ですが、ラットとウサギで、精子発見日を妊娠 1 日としているんです。括弧に入れてわざわざ書いたのですが、こんなこともする必要もないかもしれませんが、0 で合わせて書いてしまうか。どっちがいいのでしょうか。

○鈴木座長 妊娠 0 日とすれば括弧がなくなって、6 日になるんですか。

○江馬専門委員 6 から 15 日です。

○鈴木座長 さっきの理屈だと、提出してきた人たちのことをなるべく書くという話だとこういう形になるんですか。

○江馬専門委員 0 日とする場合が多いのですが、こういうこともなくはないので。

○鈴木座長 これは、妊娠日が 7 日から 16 日という定義について、精子を発見した日を 1 日としましたという形で、通常とは違うけれども。だから、妊娠 7～16 と言っているのは、実は普通は合わせると 6～15 なんですけれども。そう書いても悪くないと思うんだけど、今度書いてしまった場合に、また資料を見た人が違うじゃないかということを言うかもしれないですね。

しょうがないからこれで行くしかないんじゃないですか。

○木下課長補佐 脚注はいかがでしょうか。

○鈴木座長 そうか。妊娠 6～15 日としておいて、脚注でこの場合報告書では 7～16 となっているが、それは精子を発見した日を 1 日としたからだと書きますか。どっちでもいいですね。

○江馬専門委員 それでいいです。

○木下課長補佐 イコールで書いてしまうと、また何ですかということになるといけないので、下に文章で書いておいたらと思ったんですけれども。

○鈴木座長 では、トータルはその方が格好いいか、脚注にしましょうか、そうすればこのところは、普通の妊娠 6～15 日に直して、精子発見日イコール妊娠 1 日というのを脚注にすると。それで、本論文では 7～16 日となっていると。

○江馬専門委員 それで、ラットの試験では 300 と 100 mg/kg で体重減少などの影響が出ております。25 mg/kg のところは頻度が少ないということで、私は毒性影響とは考えられなかったので削除をいたしました。

胎児については、100 mg/kg で化骨遅延の増加が見られたと。この間の文章を削除いたしました。

無毒性量が、親動物及び児動物に対しても 25 mg/kg で、催奇形性は認められないという結果になります。

それで、長尾委員からコメントが出ております。

○長尾専門委員 これも、評価に関しては私もこのとおりで結構です。抄録の方で、この

後ウサギの発生毒性試験で、コーンオイルの投与影響量が問題になってくるのですが、やはりラットも同様のことが問題になったという論文がありますので、抄録にはこのコーンオイルの投与影響量を明記すべきだと考えております。

コメントの2つ目は、単なるミスだと思います。

それから、一番最後「各胎児の頭部を開き、脳の肉眼的…」というように書いてあるんですが、胎児の頭部を開いて肉眼で脳の形態を見ても、ちょっと何がどのようになっているのかは、少しわかりづらいと思います。何のためにこういう実験をやったのかという目的と観察説明、それから、その結果が私は見つけられなかったもので、それについても記載していただきたいと思います。それだけです。

○鈴木座長 一番目のコーンオイルの投与量、これはそうですね、あった方がいい。

2番目も問題ない。

3番目のところ、これは何だったんでしょうね。聞くしかないですね。普通こういうことしませんね。

○江馬専門委員 ウサギではなかったのですね。

○鈴木座長 ページが違いますか。170～174までだから。

ウサギではこういうことをやりますか。

○江馬専門委員 ウサギは内臓検査を固定前に行いますから、やらないことはないですね。

○鈴木座長 ウサギと間違えたのかな。

○江馬専門委員 確認を取っていただければいいと思います。

○鈴木座長 確認していただきましょう。

そうすると、ラットのところはいいですね。

コーンオイルの話はウサギでやりますよ。

○高木専門委員 そうですか。あと一つ。

○鈴木座長 まだありますか、どうぞ。

○高木専門委員 先ほど流涎のところの25 mg/kg、24分の7の発生率が少ないという気がしたんですが。コントロールは27分の0なので、コントロールから言うと別に少なくはないんじゃないかと思うんですけども、その辺の何か根拠は。

○鈴木座長 25の24分の7というのが、無視されているんじゃないかということですね。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 これこそ本当に一過性の話なんだろうけれどもね。

○江馬専門委員 ほかのところで慢毒のところで流涎はなかったですね。あるのですか。

○吉田専門委員 イヌでありましたけれども、ラットはなかったと思います。

○鈴木座長 投与期間中の話なんですね。あまりひどい影響ではないと見たのは、恐らくその投与期間中に母動物の体重増加が影響を受けなかった、多分ものを食べたりいろいろすることについても、あまり影響がなかったんだろうということで、重要視しなかったんだろうと想像はしますけれども。

○江馬専門委員 日にちが限られていることと、急性の毒性でも見られてないということ
で、25の影響としては考えなくてもいいだろうというふうに考えたわけです。

○鈴木座長 その辺のところは、長尾委員、どうですか。

○長尾専門委員 私も、流涎は24分の7ということを見れば、頻度としては高いかもしれませんが、流涎自体、私はこの場合は毒性とは見なくていいんじゃないかと思います。

○鈴木座長 特に毒性とは見なくていいのではないかと。

○長尾専門委員 はい。

○鈴木座長 ただ、100のところでは24分の17になっているし、体重増加にも影響を及ぼしているし、摂餌量も変わっているから、やはり何かにつれて変化していると見た方がいいだろうというぐらいですね。ということだそうですね。いいですか。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 それでは、残りのウサギのところ。

○江馬専門委員 ウサギは、ニュージーランドホワイトで、まず1回目の試験が50、150、500 mg/kg、これがコーンオイルの2 ml/kgで発生毒性試験が行われまして、50 mg/kg 投与群でも体重の低下、下痢が観察されております。

これがLOAELとなりますので、母動物に対する無毒性量が「特定」と書きましたけれども、設定がいいのか、求められなかったと書くのがいいのか、ちょっと言葉を考えていただきたいんですが、無毒性量が決められなかったということで、次の試験が行われております。

ここでは、胎児への影響は認められておりません。

次に、投与量が25、40、150 mg/kgで、コーンオイルのボリュームが1 ml/kgで経口投与しましたところ、40 mg/kgで体重の低下、摂餌量減少、下痢、生殖器周辺の汚れ等々が見られておりまして、母体に対するLOAELが40 mg/kg、NOAELが25 mg/kgとなっております。

長尾委員のコメントが出ています。

○長尾専門委員 まず、最初のウサギの1回目の試験ですが、これはコーンオイルの投与液量は2 ml/kgとありますが、これは1 ml/kgじゃないですか。ですから、①も②も1 ml/kgで投与量だけを変えたというような内容のものを載せているんじゃないですか。176です。

○鈴木座長 投与のところで、コーンオイルの用量は。

○長尾専門委員 それで問題にしたのは体重の低下だけで、投与期間の初期に顕著に見られているということで、対照群202 gに対して、投与群はマイナス3、マイナス5、マイナス238 gということで、しかもこの時期、摂餌量も用量に依存して低下しておりますので、この50 mg/kgは無毒性量とはならないと判断して、この上の評価でいいんじゃないかというふうに考えております。

次の②の方、これもやはりコーンオイル1 ml/kgで、今度は投与量を下げたということで、最初のコメント、抄録の方ですが「偶発的」というふうに記載しているんですが、そ

の根拠がちょっと私にはわからなかったもので、その根拠としたものを教えてほしいということです。

それから、2つ目の母動物の毒性と無毒性量についてのところなんですけれども、体重の増加抑制は最初の試験で観察された時期とほぼ一致しているので、40 mg/kg/day で見られた体重増加抑制は影響と見るべきだというふうに考えております。

その次の3行目に、一般状態の変化として25 mg/kg/day 投与群で下痢及び生殖器の周囲の汚れが25 mg/kg/day でも見られて、これを毒性と判断するというふうにここにコメントしましたが、対照群でウサギの①の実験で、これらの変化は少数ながら見られておりますので、25 mg/kg/day のこの変化は影響ではないと訂正します。

以上です。

○鈴木座長 そうすると、最初の実験の方の話は、一応抄録の178ページの書き方が悪いということですね。NOAELが50 mg/kg であると考えられると農薬抄録の方に書いてあるのはおかしくて、特定できなかったなり何なりの表現が正しい。そうなれば、コメントについては整合性を持ってくるということですね。

あと2つ目の実験のところなんですけど、今の25 mg/kg/day の変化のところが、これは薬物によるものではないという形で了承されたとすれば、ほとんど問題がなくて、40 mg/kg/day のことは毒性ということになってくるんですけれども、そうすると25 mg/kg/day 云々の「偶発的」とした根拠ぐらい聞いておかないと、やはり不安だということですね。

実際は、まだ幾つかあると思います。1つ代謝との関連でコーンオイルの問題のところ、高木委員からさっき話が出ていたんですが、もう一度コーンオイルの毒性の問題、代謝の話で、ポリエチレングリコールでの代謝の話と、コーンオイルの代謝の話と、どういう関係にあるんだと。今回ここに出てきているような下痢とか、その他の所見というのが、コーンオイルのせいにされているように見えるんだけど、実際この剤の影響ということはないのかといったように聞こえたんですが、そういう要約でよろしいですか。

○高木専門委員 そうです。コーンオイルのボリュームの問題ではなく、ADMEの問題も考えられるんじゃないかということ。あと溶解性、先ほども出たんですけれども、コーンオイルに2 ml/kg 体重に溶かすのと1 ml/kg 体重に溶かすのは、当然2 ml/kg 体重の方がよく溶けるわけです。溶解性はどうだったのか。抄録の213ページの上の方に、アズキシストロピンをコーンオイルに懸濁して、500、1500、5000 mg/kg で投与したというふうに、ここでは懸濁を使っていて、発生毒性試験の方では溶解したということで、そのときの投与量における溶解性がどうだったのか、そこがちょっと知りたいところです。

○鈴木座長 ウサギの場合、一番高いのが500 mg/kg かな。2回目の実験はもう150が一番トップドーズになってきているので、生体影響のところは500 mg/kg が最低の用量で、1500、5000ということになると、幾らコーンオイルと言っても懸濁にならざるを得ないだろうというのはあるんだけど、500が両方で使われているんですね。その辺のところ、溶解度はどうだったんだという疑問なんです。

それから、毒性との関係のところは、私が言ったような話のところでもいいんですが、ポリエチレングリコールからとコーンオイルから。

代謝の委員方で、何かこれはどうだということがあればお聞きしておいて、なければ聞くしかないかなと思っているんですけども。

○小澤専門委員 代謝の試験は、少なくともポリエチレングリコールで行われて、最高代謝速度の条件を設定しているということで、試験の意味がちょっと違うところがあるんです。ですので、同列に比べることはできないと思います。

○鈴木座長 そうすると、どういう聞き方をすれば一番いいんですかね。

○小澤専門委員 そうですね。1つの問題は、コーンオイル自体の影響ですね。もう一つの問題は、コーンオイルに、代謝試験はポリエチレングリコールでやられていますけれども、コーンオイルにしたときに、吸収にどの程度が遅れが出るのか。これでいかがですか。

○鈴木座長 ちょっとひねっているんですけども、今のような話でいいですか。コーンオイルにおける溶解度がどのぐらいかというのと、それからコーンオイルにした場合に、吸収がどのぐらい遅れるのかという話を、ウサギの発生・生殖毒性との関係で質問に加えると。

○木下課長補佐 吸収はどのように表せばいいかという質問が来る気がするんですけども。

○小澤専門委員 ためらう理由は確かにそこにあるんですけども、結局のところは、ある程度の経時変化を追っていただいて、採血をして血中濃度を見てもらうか、Tmaxですね。それで出してもらうのが一番簡単ではないかと思うんですけども。

○木下課長補佐 例えば、Tmax で表すと。

○鈴木座長 なるほど、どうぞ。

○武田専門委員 もう一つ聞きたいのは、要するに、コーンオイルでウサギに投与しますね。確かにあまり油の出る植物ではありませんから、大豆とかを食べさせれば別ですけども、ほかの実験では1 mg/kg ぐらいの油を投与したときにやはり下痢しているんですか。全然これとは関係ないですか。

○江馬専門委員 ウサギですか。一般的に弱いですね。

○武田専門委員 人間で言えばむかつくぐらいの量でしょうね。

○木下課長補佐 参考資料で、2 ml/kg でやったものが5番にあります。184 ページ以降です。

○鈴木座長 昔、ラットで1匹当たり10 ml ぐらいのコーンオイルを投与して、その中でいろいろやったことがあるんですけども、もうほとんどそのまま素通しで出てきて、またそれをなめるんですけども、なめ切れないんですね。

そういったところでコメントを出したいと思います。もし生殖のところはこれでよければ、遺伝毒性の方に移りますが、済みません、お待たせしました。

○太田専門委員 遺伝毒性は、27 ページの表を見ていただきたいと思います。6 種類の試

験が、アゾキシストロビンについて行われておりまして、このうちの2つが陽性に出ています。ヒトの末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で、±S9で陽性。もう一つは、遺伝子突然変異試験、これはマウスリンパ腫由来の細胞ですけれども、これでも同じように陽性に出ています。

こちらの試験を見ますと、試験の名称が遺伝子突然変異ですので、遺伝子突然変異を起こしたのかと思われる方がおられるかと思えますけれども、この試験はTKというチミジンキナーゼの遺伝子の変異を見ておりまして、確かに遺伝子の突然変異も見られるのですけれども、同時にチミジンキナーゼの遺伝子の近傍が全部欠失したような、染色体異常型の異常も検出できるんです。それは、欠失が起こった場合には、その近傍の遺伝子が全部なくなりますから、細胞の増殖が遅くなってコロニーは小さいと。そういうことで、コロニーの大きさで染色体異常型か、遺伝子突然変異型かが大ざっぱにわかるということになっております。

この遺伝子突然変異試験での結果は、小さいコロニー、つまり染色体異常に由来すると思われるコロニーが多いということで、それはその下にあります染色体異常試験の結果と一致するというので、いずれも染色体異常を起こす活性があるだろうと推測されます。

一方 *in vivo* での染色体異常を調べる小核試験で、5000 mg/kg の単回投与ですけれども、これで異常がないということ。それから、*in vivo* の肝 UDS 試験でも DNA 損傷誘発がなかったということから、*in vivo* で染色体異常が出てくることはないだろうと考えられます。

遺伝子突然変異試験の方は、微生物で陰性に出ていることも考えあわせ、培養細胞でのジーンミューテーションは起こらないだろうと考えております。

先ほど代謝の方の委員から、この変異原性についてお尋ねがありましたけれども、この染色体異常の出現というのは、代謝活性系 S9mix を入れても、入れなくても、ほぼ同程度です。つまり、代謝活性化によって起こるものではなくて、原体が直接作用して起こるものでありますので、代謝物が関与しているということはちょっと考えられないと思います。ということで、先ほどの質問は多分クリアーできるかと思っております。

それから、代謝物 D に関しましては、微生物の変異原性だけですけれども、陰性の結果を得ております。

以上です。

○鈴木座長 ありがとうございます。一応、ここままで審議すべき内容のところは終わって、あと残りが一般薬理試験なんですけれども、これもさっとやっちゃいますか。

○小澤専門委員 御説明します。この試験からあまりこういう薬理作用があるという、断定的なというか、結論的なことが得られる事実はあまりないんです。結果概要のところには何か書いてあることだけちょっと説明しますと、中枢神経系の一般状態、これは何を見ているのかわからないんですけれども、その反応性の軽度の低下が見られると。

そのほか、作用メカニズム的なことがある程度予想できるような試験が、下に幾つか並んでいるんですが、それに関しては影響がないと。

それから、自律神経系のモルモットの回腸条片というのを使った試験がありまして、これはどういうことかという、これは g/mL ですが、本薬を $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-4}$ g/mL の量、マウスの試験だと思うんですけども、摘出回腸をつるしたような試験で、回腸の収縮を見るということなんです、そういった試験で本薬のいろいろな濃度を作用させても、直接的に腸管の収縮が見られるということはないということなんです、そこにアセチルコリン並びにヒスタミンをいろいろな濃度で共存させていきます。そうすると、本来アセチルコリンとかヒスタミンというのは、それぞれのレセプターの作用を介して腸管の収縮をさせます。ところが、この検体が入っていることによって、本来アセチルコリンあるいはヒスタミンが低濃度で収縮させるはずの収縮高を減少させるということを行っているんです。ですから、この結果からわかるのは、直接作用はないんですけども、アセチルコリンレセプター、またはヒスタミンレセプターに、ある程度の親和性があるのではないということだけが言えます。それ以外のことは何もわからない。

アセチルコリン受容体に作用するということから、その次の循環系の作用の結果を見ますと、血圧に反映してないので、私のこれからの考察が正しいかどうかは何とも言えないんですが、心拍数の増加傾向というのは迷走神経刺激ということになるのかなということぐらいしか言えません。ですから、この試験からはアセチルコリンレセプターとヒスタミンレセプターとの相互作用が何らかあるかもしれないということだけ能说えるということです。

以上です。

○鈴木座長 ありがとうございます。恐らく、アセチルコリン作用を抑制するという意味では、迷走神経系の抑制があれば、心拍数が増加したり、呼吸数が増加することがあって、恐らくそれはアドレナージックな作用ではないんだらうと。そういう点で、統一が取れているというぐらいの話ですね。

○小澤専門委員 そうだと思います。ヒスタミンのことは、要するに、血圧に反映しないので、もう何もわからないなということです。

○鈴木座長 わかりました。これで一応終わったことになるのですけれども、今日の時点では非常にたくさんのコメントを出さざるを得ないということになってしまいました。今日の委員の皆様のところには、一番の最後の2枚におおよそコメントと抄録の修正要求というのが出されているんですが、これに幾つか付け加わることになります。それらについては、もう一度事務局と私とで整理して、皆様にお見せしてという形にしたいと思います。そうしますと、最終的な総合考察のところは、今日はやらなくてもよいのではないかと思います。もしアゾキシストロビンに関連して何か特に落ちているのではないかなということがあったら御指摘願いたいと思うんですが、いかがでしょうか。

なければ、アゾキシストロビンについてはこれで、大変時間がかかってしまいましたけれども、終わりにしたいと思います。

もう一つの議題があるのですけれども、これは時間からすると無理だと思うのですが、

事務局の方で何かアドバイスがあれば。

○木下課長補佐 特にございません。

○鈴木座長 では、次回にベンチアバリカルブイソプロピルに関しては延ばさせていただきます。

その他の件について、何かございますか。

○木下課長補佐 次回は、3月2日水曜日をお願いいたします。

○鈴木座長 それでは、今日のところはこれで終わりにしたいと思います。どうもありがとうございました。