

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

第 31 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 17 年 6 月 15 日（水） 14:00 ～ 17:30

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （１）農薬（フルベンジアミド）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、
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、林専門委員、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、小泉委員、寺尾委員、見上委員

（事務局）

一色事務局次長、村上評価課長、福田評価調整官、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 フルベンジアミド安全性評価資料（非公表）

6. 議事内容

○鈴木座長 それでは、時間になりましたので、第 31 回「農薬専門調査会」を開催したいと思います。

本日は、11 名の専門委員に出席いただいております。

前もって御連絡申し上げましたように、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。

まず、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○木下課長補佐 資料の確認をお願いいたします。

まず、議事次第、座席表、専門委員名簿。

そのほかに、資料 1 として審議状況一覧。これは後ほどお読みいただければと思います。

資料 2 として、農薬評価書（案）フルベンジアミド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。

また、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、小泉委員、見上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、厚生労働省、農林水産省、環境省の担当の方も出席しておられますので御紹介申し上げます。

○鈴木座長 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。

今回は 1 剤だけということですが、議題 1 の「農薬（フルベンジアミド）の食品健康影響評価について」を始めます。経緯も含めまして、事務局より御説明いただきたいと思います。

○木下課長補佐 本日、予定しておりますフルベンジアミドにつきましては、農薬取締法に基づく新規に登録申請中の農薬でございます。

平成 17 年 3 月 31 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。これらの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いただいております。また、農薬評価書のたたき台について、各専門委員の方からいただいたさまざまな意見を見え消しにして配付してございます。

更に、いつものとおり予備の生データフルセットは左のコーナーに、参考として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、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す。

それでは、早速フルベンジアミドの審議を始めたいと思います。

この剤は「7. 開発の経緯」等を読みますと、鱗翅目害虫の筋肉細胞小胞体のカルシウムイオンチャンネルに作用して、体収縮症状をもたらして殺虫活性を示すものだという事になっております。

哺乳類に関しては作用しないというようなことが書かれていたと思います。あまり関係のないことではありましたけれども、そんなところを念頭に置いて審議を進めたいと思います。

まず、動物代謝の方からお願いします。

○小澤専門委員 それでは、本剤の動物代謝運命試験について御説明申し上げます。たたき台の 6 ページから始めさせていただきます。

本剤のフタル酸環を ^{14}C で標識したもの（Pht- ^{14}C -フルベンジアミド）、それからアニリン環を ^{14}C で標識したものを用いて各種薬物動態試験が行われております。

9 行目以下に行きまして、単回経口投与では、2 及び 200 mg/kg 体重という用量が設定されておりますが、これはラットの 90 日経口投与毒性試験において、最小毒性発現量が

約 10 mg/kg/day でありました。

そこで、明らかに毒性兆候を認めるであろうと思われる量、200 mg/kg を高用量として、それから毒性兆候がないと思われる 2 mg/kg を低用量として動物代謝運命試験が行われておるわけです。

本剤のプロファイルですけれども、まず低用量、高用量で単回経口投与された結果が表 1 に載せられております。これを見ただけでは動態の中身まではよくわからないと思われますけれども、抄録の 209 ページ、これも表なのであまりぴんと来ないんですけれども、209 ページに血液、血漿中放射能濃度が載っております。

この血液と血漿の間の関係を上から順々に追っていただきますと、最初は、例えば投与後 1 時間ぐらいですと、雄の 2 mg/kg で血液で 0.056、血漿で 0.083 と、大体血液が血漿の 6 割から 7 割というところなんです、時間が経つにつれて、その差がだんだん少なくなっております。

ということは、時間が経ってくると、若干は血球中の分布があるのかなと読めるかと思えます。血液、血漿中の濃度推移についてはこの程度でよろしいかと思えます。

「(2) 排泄・分布 (単回経口)」でありますけれども、本剤は、実は吸収があまりよくない剤のようで、19 行目にありますように、ほとんどが糞中排泄であります。その程度でよろしいかと思えます。

ページをめくっていただきまして、7 ページに行きます。「表 3 主要組織の残留放射能濃度 (単回投与)」ということです。

本剤は、抄録によれば、蓄積性はないと。それは確かだろうと思いますが、脂肪によく分布が見られる剤のようであります。構造を見れば、ベンゼン環が 2 つありますし、アニリン環と申しても、アニリン環は C-N 結合で挟まれていますので、あまり水に溶けそうな基もありませんので、油に溶けるというのももったもかなと感じられます。

それで、特徴的に分布が高いという組織については、168 時間後の骨髄がちょっと目立つかなと思えました。雄 Pht 標識体で 0.11、それから雌はアンダーラインを引っ張ってありますが、0.17 とありますが、それがちょっと目立ったかなと思われます。

先ほどの血球中への分布と絡んで何か毒性との関わり合いがあるかと思えます。これは後で、このたたき台の後ろの方に私のメモで示してあります。

排泄分布、反復経口投与ですが、7 ページから 8 ページに書かれております。これは、特に蓄積性がないということでよろしいかと思えます。

「(4) 胆汁排泄」に移らせていただきますと、これは胆汁排泄試験から吸収率を大体求めるということが、よく行われているわけで、本剤でもそのような計算が行われています。

肝臓と消化管、それから屍体の残存放射能の総和として吸収率を出すということをやっておりますが、それで見ますと、雄では吸収率 23.5% 程度、雌で 34.1% 程度、若干雌の方が高いという結果になっております。

次に「(5) 代謝物同定・定量」ということですが、これは吸収はあまりないんですけれども、先ほどの表 5 の胆汁排泄試験で、胆汁中に 10%、雌では 3% と低いわけですが、ある程度の回収があるということです。一度吸収されて代謝をある程度は受けて胆汁に排泄されると。一部そういう運命をたどっていくということでもあります。

代謝物に関しては、主に 9 ページに行ってくださいまして、E という代謝物がいろいろ出てきます。これは、抄録の 279 ページに、ベンジルアルコール体として書かれているものでありますが、フルベンジアミドのアニリン環の方のメチルが酸化されてベンジルアルコールになるといった代謝物がメインであるということのようでもあります。特に、反応性の高そうな代謝物とか、そういったものはあまり認められないと思われます。

それで、平塚先生から構造に関するコメントをいただいているようですが、これは評価書の原文ですので、お持ちでない方もいらっしゃるのかな。たたき台に書かれていますように、M3 の原文 69 ページ及び 85 ページに記載されているシステイン抱合体、グルクロン酸抱合体の構造に誤りがないかを確認することということで、まず、69 ページの方は下の事務局よりというところの上側がそのことに対応すると思われます。

修正するとすれば、テーブル 21 の図に「NH₄⁺」を書き込むということによろしいと思われますが、必要でしょうかということなんです。

○鈴木座長 今配られました資料があるので。

○小澤専門委員 そうですか。これがテーブルの 21 になるわけですね。上と下を見比べていただきますと、上ですと 824 というところに m/Z でナトリウムイオンが付いたクワジモルキュラーイオンというのが出てきていますけれども、下はアンモニウム塩になっていると、この違いだけなんですけれども、これは修正するとすれば、事務局がおっしゃるように「NH₄⁺」を書き込むだけでよろしいかと思います。

それから、85 ページに記載されているグルクロン酸抱合体、これはカルボキシベンジルアルコールですね。ですから、グルクロン酸抱合ではなくてカルボキシベンジルアルコールと直していただければよろしいと思われます。

それから、これは最初の方で申し上げましたように、若干の血球分布があると思われますので、何か血液毒性との関連があればということで書いたことでもあります。ですから、毒性で何も出てこなければ、これは削っていただいて結構かと思います。

コメントとして「胆汁中排泄試験において」というところで、ちょっと気になったんですが、抄録の 225 ページの表 M-3-1 というところで屍体というところの排泄率が雄で 5.92%、雌で 22.78% であります。

結局吸収率というのは、10% 程度の差があったんですけれども、それはほとんど屍体の分布量の差に帰せられるわけです。

一方で、209 ページの血液中濃度にはあまり性差は認められないと書いてあるんですけれども、よくよく見ると、若干はあるんです。

ですから、わざわざ「(追加資料要求事項 1-3)」と書いてくださったんですけれども、

これは言ってもちょっと出てこないと思うので、多分削除かな、と思います。

○鈴木座長 それはちょっと別のところで気がついているところがあって、219 ページをお開けいただけますか。反復投与なので、ちょっと今までの議論のところとは違うんですけども、M-2 の表のところで、臓器中の濃度推移が出ていますね。雄雌で 2mg を 14 日間反復投与したという話なんです、データを御覧になると、例えば上の方から見ていったときに、例えば唾液腺ですか、9 時間から 168 時間まで雄と雌であからさまに大きく違ってしまっているんです。

そのほかずっと見ていくと、いずれのところ、一部雄雌でほとんど同じ推移をたどるかなというようなところはあるんですが、血液ですら最初の 9 時間のところはいいんだけど、168 時間になるととんでもない値、けたが違っている、これは一体どういうふうに読めばいいのか。

それから、体の中に云々かんぬんのことで、消化管の内容物なんていうのがいろいろ出てくる部分もあるんですが、あるいは大腸、小腸のもの、これを見たときに、これはちょっと違い過ぎはしませんか。

○小澤専門委員 確かに雌の方が分布がゆっくりで、しかも排泄もゆっくりであるということで、血中の AUC をとると、雌の方が結果的に高くなるんです。その中身はということで、確かに、今、鈴木先生からの御指摘のように、臓器中の濃度推移を見ると、雌の方が非常に排泄というか、濃度の減少が緩徐であるということは言えるんです。

どうでしょう、このコメントの中身を雌の緩徐な性差のメカニズムを考察させることとしますか。

○鈴木座長 もう一つ、関連するところがあって、209 ページの表なんですけれども、先ほど濃度の推移について、やや細かく説明いただいたんですが、雄と雌で 2 ミリのところで血液中の濃度をずっと見ていきますかね。

そうすると、雄の方で、9 時間後に 0.171、12 時間後に 0.182 となって、6 時間のところと比較すると、その時点でやや高めの値が出ていますね。雌の方は 6 時間から後、ずっとストレートに減少するというパターンがあって、雄の 9 時間、12 時間のところというのは、一旦わずかとはいえ、吸収されて胆汁中に出たものが、もう一度吸収されたのではないのかと。そうすると、雌の方はそういう形跡がないから、パターンが違うのかなと。

そういうことを含めて考えると、性差といいますか、その辺について、この報告書の中ではあまり触れていないぞという気はするんです。

○小澤専門委員 そうですね。どこかで代謝物との関連で、質的にはあまり変わらないとだけ言っているんです。

量的な違いについて、もう少し考察をさせるにしても、何かうまい言い方をしないと何も返ってこないなと思ひまして、どうしたらいいでしょう。濃度推移の非常に緩徐な組織が雌において散見されるが、そのメカニズムというか。

○鈴木座長 最初の、たたき台 10 ページのコメントのところをとりあえず生かして、雄

雌の話のところで矛盾する記載があるので、それらについて整理をしてくださいとか、何かこれをやってくれというような言い方をしないと何も返ってこないように思うので、非常に悩むんですが。

確かに、雌で遅いのは気になるころではあるんです。吸収及び臓器中分布について再整理が必要と思われるぐらいにしますか、そのくらいだったら返ってくると思うんですが。

○木下課長補佐 胆汁の排泄も時間に差がありますね。

○小澤専門委員 そうですね、ありますね。それも入れていただけるといいかと思います。

それから、次の 215 と 222 の表というのは、これはちょっと私もよく意味がわからないんですが、検出限界以下と言っておきながら「 <0.01 」というのがあって、恐らくこれは計算上のことなのかもしれませんが、説明を載せていただければと思いますので、これはそのまま出していただければと思います。

○鈴木座長 ここはそんなにあれじゃないですね。恐らく表現上の矛盾を解説しろということですね。

○小澤専門委員 そうです。以上でございます。

○鈴木座長 先ほど私が言った 219 ページのところのデータ、雄と雌の濃度について結構大きな乖離だと思うんですが、これは代謝実験をやっていると、このぐらいのデータの乖離というのは起こることなんですか。

○小澤専門委員 済みません、具体的にどこですか。

○鈴木座長 219 ページ、先ほどちょっと反復投与のときのさまざまな臓器の残留濃度のところですね。

○小澤専門委員 それは勿論ぶれますけれども、ここまで傾向が一致している組織が幾つもあると、その傾向がみんな一致して雌で緩徐であるということが出てくるのならば、これは本当だと思います。

ですから、例えば唾液腺の雌で 168 時間と 24 時間を比べて、0.86 が 0.24 まで下がっていると。これがそれぞれプラスマイナス 20% ぐらいずれることはあっても、それに対して雄は非常に低くなっておりますので、明らかにこの差は何度実験しても残ると思います。ですので、これはもうあからさまな差と言っていいと思います。骨髓の 9 時間の 0.3 と 2.0 ですか、こういうような差は必ず残ってくると思います。あと、24 時間だと 0.08 が 1.33 ですから。

○鈴木座長 そうだとすると、この剤は後でまた毒性のところ血液の話とか、甲状腺の話とか、肝臓の話というのが出てくるんですけども、甲状腺も雄雌ともに血中濃度からすれば相当高い分布を示しているわけだし、消失の仕方というのも雄と雌で大分違っているし、肝臓とか骨髓にしても似たような形の違いというのはあるんです。

これは素直に解釈すると、この形で分布してそれが毒性に関連があるとすれば、雌の方がよほど強く出るという形に解釈した方がいいんでしょうか。

○小澤専門委員 それはそうだと思います。結局、閾値との絡みということになるんですし

ようけれども、毒性でこの代謝の性差とパラレルのような所見が出てくれば、それはある程度代謝が関係する。

○鈴木座長 それがそうではなかったら。

○小澤専門委員 逆だったりということですか、それは何とも言えないです。

○鈴木座長 ちょっとその辺は毒性のところで、もう一度戻って今話を議論しましょうかね。幾つか、まだその関連では多分問題にしないといけないところが出るのではないかと思います。

一応、予告だけしておきますと、甲状腺のところで、この剤が直接影響を持っているのか否かというところが、代謝との関連で出てくる可能性があります。そのときに、この剤中に含まれているフタル酸の方の形のベンゼン環に付いているヨウ素、これがどうなるのといったようなことも関係で出てくるのではないかと思います。

ほかの委員の方で何かお気づきのことがあれば、ここでちょっと議論をしていただきたいと思うんですが、毒性の方の方、何かございますか。

○廣瀬専門委員 1つお伺いしたいんですけれども、この剤はキレート作用はないですか。

○小澤専門委員 あるとすれば、窒素2つですけれども、立体がわからないから。

○武田専門委員 側鎖は回転しますから、1つは酸アミドのところと隣りのカルボニル、それからスルホン基と。

○鈴木座長 カルシウムとかそういったものとキレートするという意味なんでしょうか。

○廣瀬専門委員 鉄ですね。

○鈴木座長 貧血の関係のことで。構造上、非常に明瞭にキレーティングの作用があるというふうには断言はできないという感じですか。

○小澤専門委員 そう思いますね。可能性はゼロとしないというのは、ちょっと何だか。

○鈴木座長 これについても貧血のところの話でもう一度持ち出すような形にしましょうかね。

ほかにございますか。

なければ、私の方からちょっと要望なんですけれども、今、小澤先生の方から、このたたき台に基づいていろいろ御説明いただいたことの中に、評価書に取り込んだ方がよいと思われる表現が結構出ていたように思うんです。

例えば、8ページの「(4)胆汁排泄」のところで、吸収率が雄で何ぼ、雌で何ぼであるという表現というのは、確かにどこを見てもあまり載っていないくて、それは足した方がいいというようなところがありました。

それから、これは後ほど貧血との関係でまたというふうには言っておられたんですが、例えば血漿の濃度推移と血中の濃度推移のところで長時間経ったときの差が減ってくることから、長時間経ったときに、血中に分布が見られる可能性があるといったようなことを修文して、足しておいた方がいいのかもしれないなど。これは毒性の方もそうなんです、表にまとめていただいたので、表を見ればわかるという書き方にはなっているんです

が、さて、この表の何をどう見ればいいのかというのはなかなかわからないので、大事なことは何か書いておかないといけない。

例えば、 $T_{1/2}$ の問題にしても、雄と雌でもしかすると、今の話だと違いがあって、雌の方が排泄が長いように見えるというのであれば、何かそういったようなことは、文章として残した方がいいのかもしれない。そんなことを思っているんですが。

○小澤専門委員 それは全くそのとおりだと思います。私も先ほどの血球の話を持ち出したのも、やはりたたき台の表 1 からではそこまでは読めないなので、補足した方がいいと考えたからです。

○鈴木座長 今後のところの書き方ということで、毒性の方でも出てきますから、同一の流れの中で問題を解決していきたいと思います。動物代謝に関しては、後ほどまた議論するというので打ち切って、植物代謝の方に移りたいと思います。

○石井専門委員 植物代謝では、リンゴとキャベツとトマトの試験をやっておりまして、一言で言えば、いずれの作物もほとんど変わらないパターンを示しておりまして、主たる残留しているものは親化合物そのものであると。

それで、この剤は後で光の分解のところに出てくるんですけども、光には割合不安定、不安定というほどではないんですが、やはりそれなりに環境中では半減期が 30 日とかそれぐらいになるんですけども、これそのものは非常に作物の表面には安定に残っているということが言えると思います。

例えば、リンゴでは 56 日までずっと調査しているんですけども、最初と 56 日後では大体 50% ぐらいが放射能として残っておりまして、ですからリンゴの果実そのものにもともと付いている量がわずかですので、0.01 のオーダーですので、残留量としてはわずかなものなんですけれども、そのわずかな残っているものが、結構長く残っているということが言えます。

葉っぱの方は、今度はけた違いに残留量が多いわけですが、出てきている代謝物も多いからある程度見つかっている。少ないと、代謝物 B というのは脱ヨウ素体ですか、そこが一つ取れてしまうものが見つかっておりますけれども、葉っぱの方はもう少し濃度が濃いものですから、そのほかにも水酸基の入ったもの、B のヨウ素が取れたもの。それから E というのがあって、E というのはベンジルアルコール、いわゆるアニリン環のところの側鎖のメチル、そこが水酸化されると。それでも量的には非常に割合としては少ないです。リンゴではそうなんです。

キャベツにおきましても同じような傾向でして、キャベツの場合は外葉と申しまして、外に開いてしまっている葉っぱにたくさん残っておりまして、ここに書いてありますように、リンゴの葉っぱほどではありませんけれども、零コンマ何 ppm というような残り方をしております、これは 42 日経ってもほとんど減っていないということです。

ただ、本来、可食部と言われている結球部分は、全体的に濃度が非常に低いと。11 ページの辺りから外葉部のこと。

そこで、外葉部も勿論濃度が高いから、代謝物としては B とか C とか E とか H、これはリンゴの葉っぱなんかと同じものが出てきております。特にその辺は変わった現象は見られておりません。

ちなみに、今の B のように、ヨウ素が取れたようなものは、これはどうも光化学反応によるのではないかと。それは後で出てくる光化学反応で、こういうものができておりますので、そうであろうと考えられます。それから、リンゴは野外で試験をやっているとして、カリフォルニア州での野外の実験です。キャベツは室内です。

トマトの場合も、これも塗り付けるような試験をやっているとして、これも結果的には親化合物がほとんどの残留の主体を占めておりまして、代謝物としては先ほどと同じように、B とか C とか E とか H とかというのはわずかな量が検出されているということです。

したがって、作物の残留性から見ますと、ヨウ素原子が取れたもの、それから水酸基が導入されたようなものが若干できるので、作物残留性としては測定しておりますけれども、それも後で説明しますが、量的には親に比べれば少ないということで、規制対象としては親で十分じゃないかと思っております。

作物につきましては、特にあまり問題はないと思います。

よろしければ、土壌の方へちょっと進みたいんですが。

○鈴木座長　どうぞ。

○石井専門委員　土壌の方は、これは非常に環境中で安定な様相を示しておりまして、11 ページの 27 行目から好氣的土壌中の試験をやられているんですが、実は 180 日間試験をやっているんですけども、ほとんど分解をしておりません。

この土は、高知土壌と書いてあるんですが、これは非放射性、いわゆる通常圃場で散布した試験を高知県の植物防疫協会の圃場だと思うんですけども、その土でやっておりまして、圃場試験ではそんなに長い残留性は見られていないんですけども、どういうわけですか、容器内へ持ち込みますと、非常に長い残留性を示します。180 日でほとんど分解しておりませんので、この間の環境省の基準ではないんですが、半減期は本当に通常に数式に当てはめる計算をしますと、何年という話になってしまうんです。実際はそんなことはないだろうと思っておりますけれども、このデータだけ見ると、そういうことになってしまいます。

分解物としにしても、これは植物でも見られたような B とか E とか H というようなものができて、これもできている量はわずかです。ですから、親はほとんど分解しておりません。

どういう訳か、土はこれしかやっていないんです。水田の方は適用がないからやらなかったと、そこまではいいんですが、嫌氣的条件のデータがないんです。それもそんなところへこういうものが出ていくわけがないからやらなかったというような言い訳が書いてあるんですけども、やはり畑で使う以上は、やはり河川に流れ込むことは想定しておくべきだと思うんです。水田からは、代かき時に土砂が河川に流れ込むということはよく見ら

れている現象なんですけれども、畑だってそれは起こっております、当然、これは土にくっついて川底に沈みますと分解しないということになってしまいます。

本当に嫌気的条件下で分解しないんでしょうかと。例えば、DDTのような有機塩素系のものなんかの脱塩素反応というのは、結構嫌気的条件下の方が行く場合がありますので、やっいて無駄はないんじゃないかと思うんですが、このメーカーはやっていない。その辺は新しい剤の割にはちょっと手抜きだなと思います。

これで ADI が決める、決められないの話ではありませんけれども、そこは新しい剤を開発される会社に対しては一言文句を言いたいですね。

○鈴木座長 この委員会としては、どういう扱いにしましょうか。今、確かに ADI との関係だけで考えれば問題はないのかもしれないんですが、先行きの問題をいろいろ考えたときに、水質の汚染とか、あるいは更にどうなっているんでしょうか。生物濃縮とか、いろんなことを考えていった場合に、回り回ってきてというようなことがあるにはあるんですが、当面の問題として。

○石井専門委員 そうですね。そういう懸念がありましたので、今、動物試験の方で濃縮性があるのかということが気になっていたんですが、ないというお話だったので、そういう意味ではある程度底質にたまって、そこで魚類等が泥とともに体内に取り込んでも、魚類での代謝がどうなるかというのは、また別の話かもしれませんが、そう心配はないのかなとは考えたわけです。似たような話は、合成ピレスロイドがそうなんですけれども、あれも非常に水に溶けないで、あれは光にある程度安定だし、残留性も高いんです。

だけでも、魚類での代謝は早いんです。ですから、蓄積されるということはない。だから、この剤もそうであれば、別にそんなに大きな問題は起こさないんですが、やはりそれはそれで新しい剤については証明しなければいけないですね。

○鈴木座長 どうぞ。

○武田専門委員 結局、今、石井専門委員が言われたように、水稻に適用がない、水田でやっていない。それから、好氣的土壌を 1 か所しかない、今まで必ず 2 か所以上でやってきましたね。それは結局、ガイドラインに適合しているかどうか。高知土壌だけですので、それは特に今言ったように、初めてですから、1 か所ではちょっとひどいのではないかと。

あと、嫌気的な条件、今、環境がかなり問題になっていますので、それは少し力を入れてもらいたいなど、特にせつかく日本で開発した初めての剤ですから。

もう一つは、代謝のことを言われましたけれども、一般的に言ったら魚の代謝は哺乳動物よりも弱いですから、蓄積度なんか、これは脂身とかないですから、身全体に分布しますけれども、結果的に代謝能は哺乳動物より魚は弱いですから、だから哺乳動物の代謝から魚類の代謝がそうですかというわけにはいかない。

以上です。

○鈴木座長 この点のところでは、土壌中で容器内とはいえ、非常に長いこと残留するというので、後作でどうなるかというのは、後ほど出てくるんですけれども。

○石井専門委員 一言で言えば、後作は、特に試験した作物は吸収されていない。だから土に吸着されているものが吸収されるようではないようですが、一番懸念されるのは、川の底にたまり込んだりした場合に問題が生じないでしょうかというところです。とっさにこれを見て思ったのは、それなんです。

○鈴木座長 そうすると、当面、ADIを設定する上で、とりあえず最小限の話としてクリアはしているようだけれども、やはり新規剤でもあり、先行きのことをいろいろ考えたときに、どこまで言いますか、嫌気的な土壌での代謝とか、あるいは好気的な土壌にしても更に追加して実験をするとか、そういうようなことが望ましいと我々が言ってしまうか、あるいは今日の議論のところでメーカーの自主的な判断に任せるのか、その辺のところについての判断かなと思うんですが、何か特にこういうふうにした方がいいという示唆があれば、石井先生。

○石井専門委員 今の唯一環境中で残りやすいかどうかのところなんで、今すぐに何か問題が起こるわけではないので、すべての作業を止めてしまうところまでは必要ないと思うんですけれども、やはりメーカーさんは、自分のところの新しい商品に対して責任を持ってもらわなければいけないと思いますので、それなりに努力をしていただく必要はあると思うんです。

○鈴木座長 非常にわかりやすい話ではあるんですが、私としては法律上の問題、その辺のところは詳しくないので、事務局の方で何かその辺のところにサジェスションがあれば。

○木下課長補佐 ちょっと整理してみたいと思います。恐らく、登録申請、農薬取締法を所管している者が審査していますし、今、確認しましたけれども、ガイドライン違反ではないと思います。

適用は畑作物で、これは溶解度が低く吸着係数が大きいものです。つまり土の表面上にとどまっており、それで水に流れにくいということは、抄録 250 ページに書いてあり、数字的にはそのとおりだと思います。

それで、石井専門委員のおっしゃるように、仮定ですけれども、底質に残って、将来魚に残留するという可能性を懸念されるということですのでけれども、御存じのとおり、農薬は各方面から審査されています。それは魚を食べる食物という意味でないですけれども、一般の川環境について環境省もしくは中央環境審議会の方で、以前水田を中心にやられていましたけれども、畑作物についてもやられるように聞いておりますので、そちらの方で適切な判断がされるのではないかという点が1点。

食品安全の観点からは、将来、武田専門委員もおっしゃいましたように、畜産物中の代謝と魚中の代謝という議論が、以前にも何回か申し上げましたけれども、国際機関でも将来に向けていろんな議論がされているし、今後の課題ではないかなと考えますので、本日の議論は議事として残りますが、本日のところは、この剤について見ていただいて、武田専門委員御指摘のとおり、後作物に少なくとも全く出ていないという観点で、今回の扱いについては、環境という観点からは環境サイドの方の正式な指示を待てばよろしいのかな

というのが私の整理でございますが、いかがでしょうか。

○鈴木座長 どうもありがとうございます。事務局の整理はそういうことだそうですが、御意見がおありであれば、石井先生どうぞ。

○石井専門委員 確かに、別に ADI を決めるのにどうこうという話ではないので、ただこれのために止める必要はないと私も思います。ただ、魚毒性は大したことではないんですけれども、甲殻類に対して毒性が強いんです。だから、かなり数値は小さい。だから、たまたま畑にしか使わないから直接川に流れ込むということはないにしても、どのぐらいの濃度になるかです。合成ピレスロイドとよく似ている。合成ピレスロイドの方がはるかにオクタノールの水分配係数は大きいんですけれども、あれはエステル結合があるものですから、割合代謝されやすいです。動物も魚でも代謝されやすい。アミドの場合はどのぐらいなのかよくわかりませんが、生体内にはアミド結合がいっぱいありますから。

○鈴木座長 将来的な危惧の問題があるので、その辺の指摘になっているということで、議論はしました。今後、別の部署で正式には議論されるであろうということを期待して、今日のところの問題は ADI の点では不足の点を元にして審議を止めることのほどではないだろうということで、もし御一任いただければ。

○武田専門委員 止める気はないです。ただ、新規以外が出てきて、結局、土壌の何ヶ所しかしてこないということは前例がないわけです。すると、他もしたくなりますよ、2 例、3 例した人がばかを見ることになります。新規剤だから、せめてもう一個してほしいというのが私の意見です。ADI には関係ないですよ。ただ後からでもいいから出してほしいと、追加実験はそんなに時間がかかるわけではない。

○鈴木座長 ちょっと事務局に伺いますが、そういう要望を出すというのは無理なことですか。

○木下課長補佐 以前にも同じような御意見があったと思いますけれども、今の申請のためのガイドラインにおいて、最初の受付の審査として、この試験はガイドラインどおりです。

○鈴木座長 つまり足りないよというわけではないからということ。

○武田専門委員 わが国のガイドラインにはどういう条件の試験を何ヶ所でとは書いていないんです。

○木下課長補佐 嫌気性土壌試験をどう考えるかなんですけれども、これは聞いた話ですけれども、国際的にはフラッド、洪水の時だとかいうこともイメージされておられると聞くんです。だから、畑が好氣的土壌で、それが洪水時点、洪水ではものすごい嫌気状態になりますから、なかなか土壌表面でそんなことは起こらないような条件まで試験をするわけです。非常に特殊な条件であるということと、日本の水田は、好氣的かん水土壌に非常に近い状態なんです。

今回、特に何か理由なく嫌気性を求めるのは、何となく不自然な気がするなと。

○武田専門委員 ちょっと待って、私が今言ったのは嫌気性をやれと言っているんじゃない

いですよ、好気性が一ヶ所しかしていないよということです。好気性土壌が一個しかない。私はガイドラインを読みましたが、何ヶ所以上とは書いていないんです。

○木下課長補佐 1です。ガイドラインというのは最低レベルを示しておりまして1なんです。この前の登録保留基準のときにも議論がありましたけれども、不偏性、偏りの少ないということを求めていますので、それは今後先方で御検討いただけるのではないかと思います。

これは、我々食品安全の方の立場からすると、もっと例数を増やさなければ分野がほかにありますので、あまり土壌のこのみをたびたび言う必要はないと思います。それは別に比べる必要はないんですけれども。

○武田専門委員 私は、今までずっとやってきた中の農水サイドが、強制ではありません。代表的な土壌で2例以上やるということですからずっとやってきたんです。農薬学会とか何とかの話でね。だから言っているんです。それが時としては1件で、ガイドラインがそうになっているのなら、これから1件というのが出てくるでしょうから。それはそれでしょうがないので、私の意見として述べただけです。

○鈴木座長 土壌の問題というのは、確かに非常にややこしくて、実際上は土壌中の細菌によっていろいろ分解されるんだろうと思われるような話は、この間も議論されたんですけれども、場所によってそういったようなものをほとんどコントロールできないですね。

○武田専門委員 だから代表的なところで、例えば火山灰と何とかというような格好を2か所以上選んでやってくださいと。土壌中の挙動は土壌の性質で大きく変わってきます。そこで代表的なもの、火山灰とか。

○鈴木座長 そういう秩序的な話のことからすれば、サンプリングポイントを何か所かやるしかない。これも非常に分解がよいような土をいろいろ探してきて、それを報告書に使っている、いや、ほかのところでやるとねなんていうような話はいろいろ聞くことはあるんですけれども。

○石井専門委員 これでも分解しやすいと思われる方が選んだんです。けどもだめだったんです。

○木下課長補佐 今の点で一度整理しておきます。代謝の方が各土壌1例なんです。土壌残留の方が2例でこういうセットで、ここにもありますけれども、圃場で火山灰土と沖積埴壌土ということで、代謝試験はモデル的な試験ですから、勿論、圃場の方がばらつきがあることはわかっているんで2例を義務づけていると。前回指摘したのは、それをもっとばらつきのないようにしましょうという指摘をしたということでございます。

○鈴木座長 一応、環境省側への指摘もしてあることですから、おいおいもう少しデータが充実するだろうというふうに期待して、一応ガイドラインからの逸脱というか、それはないようなので、それ以上文句を付けるのはなかなか難しいようですね。それでよろしゅうございますか。

○石井専門委員 まだちょっと残っていますので、よろしいですか。

○鈴木座長 はい、説明してください。

○石井専門委員 その次は、12 ページのところの「(2) 土壌表面光分解試験」なんですが、これは光では割合分解されるようです。光分解で、先ほどありましたように、B とか E とかというものができてきておりまして、これは小さな試験ですので、土の量としては、光分解試験はわずかな量なんです。3.1 g です。石英の容器に少し入れて、そこで光を当てているという非常に小さな試験なものですから、たっぷり光が当たっていると思います。

そういう状態では、いわゆる試験室内で 11 日間連続照射したところ、約半分を少し超える程度まで分解したと。これをいわゆる太陽光線、これはちょっと自然状態の半減期云々ですけれども、これはこのままではよくわからないので、たしか書いておいたと思ったんですけども、これはアメリカの平均値と書いてあったかな、それはちょっと言葉を補ってもらった方が、これではどこかよくわからないので、そうすると、大体 34 日ぐらいで半減期を迎えると。

できるものは B、だから B というのはヨウ素が取れてしまったものです。炭酸ガスまでは行くというんですけれども、これもそんなに多いわけではありませんで、これから植物体でもできている B とか E とかいうのは、やはり光が関与しているんだろうということかと言えるわけです。

「(3) 土壌の吸脱着試験」、これは水に溶けにくい剤で非常に有機物質にくっつきやすい、土壌単体に対しては 30 から 55 ぐらいです。これを有機化学物質、中に含まれている有機炭素に換算しますと、こういう数千という非常に吸着されやすいということが言えると思います。

面白いのが、脱着係数がここに書いてあるんですけれども、脱着係数は吸着と近いでしょう。吸着と脱着がこんなに近いことは珍しいんです。普通はくっついたら離れないんですけれども。

○鈴木座長 どういうふうになるんですか。

○石井専門委員 もうくっついたら、普通は吸脱着が同じだということは、いわゆるクロマト現象と同じでして、くっついたり離れたりが、要するにくっつくエネルギーも離れるエネルギーも同じだからそういうふうに言えるんですけれども、普通はくっついたら二度とはがれない方向に土の中では行きます。ほとんどの農薬がそうです。だから、これは珍しいなと思って見ていたんですけれども、でも実験でこうだと言われれば、ああそうですかというしかないですけれども。

○鈴木座長 それで、土壌中で結構長くとどまるよという話が。

○石井専門委員 それはそれで、吸脱着ではがそうとして、無理にはがそうとすればはがれてくるんですけれども、普通にしておけば、むしろ Koc、いわゆるオーガニックカーボンに対する比率で見ていただくように数千という比率で、水に対して土の中に数千倍の濃度で土の方へ行くということが言えると思うんです。

相手は水ですので、ここに「わずかな移行性」とあるけれども、確かに全く動かなけれ

ば、書いてあるから特に異議は申し立てないんですけれども。これはいいでしょう。

その次は、水中の運命なんですけれども、これは加水分解と水中光分解をやっているんですけれども、加水分解に対しては非常に安定でして、pH を 4 とか 5 とか 7 とか 9 とかでやっておりますが、ほとんど分解は見られておりません。だから、アミド結合というのは非常に安定だということです。

それで、アミド結合は 2 つあるんです。これは 2 か所持っているんです。だから pH によって多少分解してできるものは違って来るんですけれども、でも非常に安定だということには変わりありません。どっちが切れやすいかというのは、pH によって多少違います。

それから、水中光分解、これがガイドラインに沿った試験をやっております、いわゆる蒸留水とか自然水に溶かしたものに、増感剤としてアセトンを入れた試験をやっております。それでやりますと、7 日間で 3~4 割のところまで分解されるということで、土壌の試験と同じように、光によって分解されるということが、これではっきりしているわけです。

出てくるものが、B とか C、それから D というのが出てきております。でも、その量もここに 7 日間照射では、やはり圧倒的に B が多い。要するにヨウ素が飛んでしまった方が多いです。

これで半減期が「自然太陽光の下」とここに書いてありますけれども、この場合でも水中でも約 1 か月ぐらいの時間を要しております。土の試験とよく似たような結果が出ています。

特にここは、そういう問題はなくて、唯一環境中での分解要因は光だということが言えると思います。

それから、土壌残留性ですが、先ほど議論がありましたように、2 か所の土で火山灰と沖積土とやっていますが、下の圃場試験の方を見ていただきますと、2 か所の数値がものすごく違っていると。違うことはよくあることなんです、ただ違い過ぎましたので、特にこれからの問題としては、やはり何で違うのかぐらいは考えないといかぬと思うんです。微生物の活性が違うんだと言ってしまうと終わりますが、やはりあまり違い過ぎた場合に、一方ではこれだけ短いんだから問題ないという、一方では土の中にこんなに残るのかと言われるし、その結果を踏まえてやる 180 日以上は問題だという環境省からのもありますし、後作試験をやっております、ここではキャベツとかレタス、ダイコンを植えて分析をしておりますが、その限りにおいては、いわゆる提出されていないということで、後作への吸収はないと見ていいと思います。

それから、作物残留試験が 7 番にあるんですが、これは表が後ろに載っていると思うんですが、これも特段散布する濃度が、そんなに濃い濃度ではありませんので、残留量そのものは、全体的に低くて、お茶ですね、36 ページの最後のところに、お茶、荒茶と浸出液というのがありますけれども、荒茶の場合だと 30 ppm ぐらい最高値で残っていて、平均すると 16 ということでありますが、ここで見ると代謝物 B も C も親に対してはわずかな

量であると思います。

それから、浸出液というのは、それこそ煎茶にして飲むような形でやった場合は大体 10 分の 1 ぐらいというようなことで、これが一番残留量としては多いですね。その上のモモなんていうのは皮は高いんですけども、実の方にはほとんど入っていない。これはどうも浸透性はなくて表面にくっついているというような剤だと思います。

特に残留性の問題で何か言っておかなければいけないことはない。唯一 B とか C とかは大した残留量はなかったということぐらいでしょうか。

以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。武田先生、何か追加されることはありますか。

○武田専門委員 いえ。

○石井専門委員 279 ページの抄録の構造式が間違いで、これは A-28G というものです。下の方に側鎖、フッ素が 3 つ付いているところの、いわゆるアニリン環の側鎖が付いているんです。これはくるっと回っているからないはずですよ。これは棒が一本よけいだということです。メチル基が要らないと。

○木下課長補佐 わかりました。

○武田専門委員 水に溶けると、浸出液 1 はちょっと高いですね。

○石井専門委員 そう思いますね。

○鈴木座長 そうしますと、残留性その他についてのお話は一応クリアできそうで、確認しておかなければいけないことは、動物代謝と異なるような代謝物で大量に出てくるようなものが、植物もしくは土壌、水の代謝の中で何かあるのかという点が 1 つ。

あと、基本的に残留のところで、対象とすべき化合物は、今の話を総合すると親化合物でよいということになるんですが、そういう解釈でよろしいのかと、その 2 点だろうと思います。

○石井専門委員 植物特有の残留物というのは、いわゆる光分解で出てくる B、特にヨウ素が飛んでしまったもの、水酸基が導入されたもの、ヨウ素の光によるので、動物では B は、でも量的にはそんなに多いわけではないので、多分動物では出ないんでしょうね。そうでもないのか。

○武田専門委員 B と C は動物から出ていないことになっているので。

○石井専門委員 そこですね。

○鈴木座長 そうすると、B と C については、何か簡易的な毒性試験がやってあって問題がないというようなことがあれば、ほとんど問題ないだろうということですね。急性毒性とか変異原性というのがやってあれば、ほぼ害はないと。

評価書の 26 ページで遺伝毒性試験のところで、代謝物 B、C がやってある。急性毒性はどうですか、代謝物 B、C は。

○高木専門委員 やっています。

○鈴木座長 非常に大きい値ですね。ということらしいので、そうすると、そちらはクリアできそうであると。

あと、残留物として出てくる B、C については残留試験のところで見たとおり、非常に少ないので、規制対象として測定できるのは親化合物と考えて。

○石井専門委員 いいと思いますね。けたが違うぐらいですので、10%もいかないような感じですので。

○鈴木座長 わかりました。そうしますと、今までのところで、一応土壌、それから水、作物残留試験のところがちょっと残っているのかな。これは通常どなたにやってもらうんですか、事務局からですか。今、話にはなったんですね。それで評価書のところで、食品中より摂取されるフルベンジアミドの推定摂取量はこういう量ですということ、これは計算上の話ですから、これについてどうだという話は特別にないので、そこまで話が進んだということにさせていただきたいんですが、よろしゅうございますか。

よろしいようですから、それでは毒性の方に移ります。続けてやっていいですね。

それでは、急性毒性のところからよろしくお願いします。

○吉田専門委員 では、毒性試験について申し上げます。

フルベンジアミドの急性毒性試験ですが、まず、SD ラットを用いまして、急性経口毒性試験、経皮及び吸入毒性試験が実施されております。

これらの急性毒性試験では、特に死亡した動物もなく、症状もなく、まず経口毒性試験では雌雄ともに 2000 mg/kg 体重以上で、死亡、症状はありません。経皮でも同じく。吸入でも 0.0685 mg/L 以上ということです。

ただ、先ほどの話にも出ましたが、代謝物 B、C について急性毒性を行っておりまして、代謝物 C のみ軟便という症状が出ております。しかし、B、C ともに LD₅₀ は 2000 mg/kg 体重以上という結果になっております。

○鈴木座長 これは特に問題ありますか。なければ続けてください。

○吉田専門委員 続きまして、評価書たたき台 15 ページの「9. 目・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性」ですが、日本白色ウサギを使いまして、皮膚刺激性及び眼刺激性の試験が行われております。

皮膚刺激性はなかったんですが、眼刺激性については虹彩、結膜の発赤が軽度にございまして軽度の眼刺激性ありという結果になっております。

皮膚感作性につきましては、Hartley 系のモルモットを使って行われましたが、皮膚感作性はなしという結果です。

○鈴木座長 わかりました。軽度の眼刺激性があったということなんですが、ADI には関係ないんですが、作業者、そういったようなところで関係が出てくる部分だと承知しております。特に問題はないと思います。

なければ、亜急性毒性試験の方に移りたいと思います。よろしくお願いします。

○吉田専門委員 では「10. 亜急性毒性試験」について申し上げます。亜急性毒性試験は、

ラットとイヌで行われております。**Fischer** 系ラットを用いまして、90 日間の亜急性毒性試験が行われました。

濃度は、20000、2000、200、50、20 及び 0ppm の混餌投与です。

高木委員から御意見が出ていたんですが、これをお話しした後でよろしいですか。

○鈴木座長 そうですね。

○吉田専門委員 表 10 に主な毒性所見が出ております。この試験では若干雌の方が毒性が強く、ほかにもこれから申し上げますが、出ております。

見られました主な毒性といいますのが、軽度の貧血傾向と、あと臓器重量におきまして肝臓重量の増加、副腎及び卵巣重量の増加が高用量群、あるいはその下の用量群で認められております。

肉眼的な病変としまして、やはりこれらに対応いたしまして、肝臓の暗調化あるいは腫大といった所見が認められておりますし、組織学的にも、小葉周辺性肝細胞脂肪化、びまん性の肝細胞肥大及び甲状腺に小胞の上皮細胞の肥大といった所見が高用量群、あるいは雌ではその下の 2000 ppm でも認められております。

今、申し上げた所見は 90 日だけでなく、これから申し上げます、1 年あるいは発がん性試験でも共通して認められております。

これらの結果から、雄の無毒性量を 200、雌の無毒性量を 50 ppm と設定しております。

○鈴木座長 今、ラット 90 日亜急性毒性試験について説明していただきまして、口頭で、先ほど代謝のときにも申し上げたんですが、同じように比較的どういう症状であるというようなことをおまとめいただいたので、聞いている分には非常にわかりやすかったと思うんですけども、実際上は、90 日のところ、ラットの部分だけが表 10 のところに、一応まとめた形で、この程度のことは文章として言いましょう、この剤の毒性としては、こんなふうなことが見られますということを表 10 だけ示すということではなくて、ちょっと書き加えてあるタイプにしてあります。

NOAEL の設定根拠のところというのも、ちょうどこの場合、200 ppm というのと 50 ppm のところで、200 ppm のところでは、明らかな毒性の所見が見られているので、これこれの肝臓の変化とか、そういったような毒性が見られているので、それ以下の 50 ppm が NOAEL になるというような考え方を一応書いてあると思います。

それで、高木専門委員の方から、その後のイヌの毒性試験とか、慢性毒性試験のところ、簡便な形で毒性所見を表としてまとめて、表に示したとおりという形では、ちょっといかに何でもわかりにくいのではないかというような意見が出されておりますので、若干これは毒性の先生方あるいは代謝の先生方も関係のあることだと思しますので、まとめてフリーディスカッションをしたいと思いますので、

どうの方が望ましいとか、あるいは世界的な傾向がどうか、今まで過去のことと、我々が今回やろうとしていることとの間の整合性をどう取るかといういろんな観点があるかと思いますが、御自由に御発言していただいて、今後どういう形にするのがよいとい

うところで、落ちを付けたいというふうに思っています。

どうしましょう、まず、高木先生から言い出しっぺで。

○高木専門委員 表 10 の方の表だけでは簡単過ぎるのではないかというのは、鈴木先生が先ほどおっしゃられたとおりなんですけれども、それを補足する形でもう少し詳しくそれに用量相関とか、変化の程度、それから毒性学的重要度等について本文中に書く。それから、NOAEL の設定についてもその根拠となった LOAEL のところの毒性所見について書いた方が見やすいし、より正確ではないかということで、もう少し詳しく文章をつかった方がいいんじゃないかと思って提案いたしました。

○鈴木座長 毒性の先生方、どうぞ御自由にどの方がよいとか、どういうことを書くべきだという話のことで御意見をいただきたいと思うんですが。

○吉田専門委員 私も高木委員の御意見に賛成します。特に今回書いていただいたのでいいなと思ったのは、なぜこれを毒性量とし、これを無毒性量としたかということ、やはりいちいち貧血傾向なら貧血傾向ということでもいいんですけれども、それをきちんと書くべきだというのが私の意見です。

済みません、先ほど少し申し損ってしまったことで、今回、貧血傾向が認められているんですが、赤血球数の減少ということが見られないことから、小球性の貧血だということが一貫してこれからも出てきますので、そういうことについては、評価書を見る限り出てきませんので、やはりそういうことについても書くべきではないかと思っております。貧血でもいろいろございますので、基本的には賛成です。

更に、ちょっと事務局の仕事を増やしてしまうかもしれないんですが、表 10 なんですが、以前から思っていたんですけれども、やはりできれば項目別の方が見る方には見やすいのではないかと思います。

例えば、症状あるいは体重、あとは血液検査、血液生化学検査と分かれている方が、やはり見やすいのではないかと思います。

同じ肝臓腫大という表現がありまして、我々病理している人間はこれはマクロの所見であると思いますけれども、なかなかそういうようなことは専門家じゃないとわからないところもありますので、表の方が恐らく上がった、下がった、増えた、増えないはわかりやすいので、もう少し詳細な方がいいのかなと個人的には思いますけれども。

○鈴木座長 その辺のところも、難しいところがあるかもしれませんが、いずれにしても、従来のところで、あまり検査項目の関連というようなことがわからないまま、何 ppm 以上ではこういうものがどっと動いてというような形のずらずらとした表記になっているんですけれども、それは何でもわかりにくいから、表にした方がわかりやすいねと。でも表を見たらいいじゃないとだけ言われたのでは、何が起きているのか、これはなかなかわからない。その辺の兼ね合いのところ、ちょうど先ほど高木先生が言われたような話のことに加えて、小球性の貧血というような形の、なかなかデータだけでは出てきにくい臨床診断といいましょうか、そういうようなところ、毒性の本体がわかるような書き方

が望ましいという意見のように聞こえました。

○廣瀬専門委員 今の吉田先生の御意見はごもっともなんですけれども、私らはやはり事務局の手間ということを考えると、なかなかあれもやれ、これもやれということを書えないのが実情なんですけれども、ただ、何も書いていないということになりますと、後で英文にしたりする場合に、少しみっともないかなと思いますので、必要最低限のこと、細かいデータだとか、所見までは要らないと思いますけれども、例えば 90 日のラットの試験では、どういうところに毒性が出ているというようなことを書くことは必要だと思います。

それから、やはり一番重要なポイントは NOAEL の根拠です。こういう変化が、この用量であったから NOAEL をこういうふうにしたということを書けば、それで許されるのかなと思っています。

ただ、メインの毒性、どういう毒性があるかということにまで詳しく触れると、事務局だけではなかなか対応できないのかなと思います。

例えば、本剤の場合、小球性の貧血があるということまでは、なかなか難しいかと思うしますので、貧血と肝臓への影響、それから脂質関係の代謝異常ですか、それから甲状腺の問題、その辺をメインに若干の説明を入れてもらえたらと思っております。

○鈴木座長 ありがとうございます。津田先生、何か一言。

○津田専門委員 基本的には廣瀬先生と同じですが、表がきちんとしていればほとんどわかるので、あまり説明は要らないという立場です。

例えば、例文で言いますと、下から 4 行目の「本試験における」というまとめがありますね。この程度でいいと思います。

そうすると、1 つは見る方としても、言葉の間違いとかをいちいち見る手間も省けるし、表を見ればほとんどのことがわかりますから、大事なものは、いわゆる一番低い量でどうなっているかということですので、高用量は何か起こるに決まっていますから、そこまで一緒の文章にする必要はないし、要点がわかればいいと思います。

○鈴木座長 今、若干意見が分かれていますんですが、評価書というのは、ホームページ上で公表されるというようなことがあって、専門知識を持っておる方からすれば、どういう手順で、どういうことに着目して NOAEL を決めていく、そのたくさんある試験の中の最も低い NOAEL に基づいて ADI を設定するということについては理解できると思うんですが、一般の方々も御覧になるチャンスが非常に増えているので、ある程度の期間は、一般の人が読んである程度理解できるところまでは書いておいてやらないと具合が悪いんだろうと。私自身は思っております。

実際は、どういう形の毒性症状かというのは、なかなか決め難いところも結構あったり、それから関連が見えないところもいろいろあるので、表としてこういう項目についても対象と比べると差がありましたというようなところを書き加えておけば、委員会として毒性の評価をするに当たって見逃したとか、そういうようなそしりを受けにくくなるだろうということを考えていたんですけれども、だんだん国民全体の水準も上がって、こういうよ

うなものを見たときに、もうこれだけやってあれば十分ですという話になれば、そういう方向にしていっていいと思うんですけれども、ちょっとその点で津田先生とは見解が若干異なるんですが、どうぞ。

○林専門委員 ちょっと門外漢ではあるんですけれども、今、座長がおっしゃったように、この評価書というものがどういうふうに使われるかによっても考え方を分けないといけないのかもしれませんが。あくまでこの場での議論というのは、やはりデータに基づく評価をしているわけで、大きなレビューペーパーをつくっているわけではないということからしても、私は津田先生の御意見に賛成する立場です。

遺伝毒性につきましても、これまでもほとんど表何々を参照で終わっていますし、JECFA等の評価書を見ていると遺伝毒性の部分は非常に簡単に述べられています。

その中で、とにかく注意しないといけない点があれば、それを記載しておくという程度にとどめているのが、今までやってきたやり方だと思います。しかし、毒性のこの部分についても本当にまとめとキーになる部分が文章で書いてあれば、あとはこういうテーブルが付いておればそれでいいのかなと思います。

今のテーブル 10 について、更にちょっとコメントさせていただきますと、更に下の用量のカラムもあって変化なしとか、何もなかったということがわかるカラムもあっていいのかなと思います。それがあれば、NOAELをどの辺で線を引いたというのも一目瞭然になってくると思います。できるだけ簡単なものの方が後で英語に直すときのことを考えてもいいんじゃないかなと思います。

○鈴木座長 大筋は今の形で、津田先生、何かありますか。

○津田専門委員 言い忘れましたが、林先生と全く同じです。例えば表 10 を見ると、無作用領域は書いていないので、そこを明示した欄をつくり、できるだけ文章の方は簡略にする方向でよいと考えます。

○鈴木座長 どうぞ。

○吉田専門委員 表なんですけれども、やはり表 10 に比べまして、評価書の 22 ページにあります二世代繁殖試験に、表 22 というのがあるんですが、表 22の方がずっと見やすいんです。やはり、表 10 は横並びで書いていますので、もう少し表 10 については今後、できれば事務局の方と御相談しながら、なるべく毒性の所見も見やすいものにしていくと、文章も減らすことができるのではないかなと思うんですけれども。

○廣瀬専門委員 確かに、表 10 を見ても毒性がどこにあるかよくわからないんです。例えば、貧血に関係する MCV だとか、MCH、そのような値もいろいろな欄にばらばら出てきていますし、肝臓の変化もばらばら出てきて、頭の中でまとめるのがちょっと難しい。

ですから、もう少しうまくこれがまとめられると、その表だけでもよくなってくる可能性はあると思います。

○鈴木座長 それについては、例えばこの表の左側の項目のところ見ると、2000 ppm 以上というような形にしてあるでしょう。そうすると、その上と、そのところでは、ここ

に書いてあるような項目が、増加したとか、減少したとかあるわけですね。

もし、これを最初のところの報告書的に、一番最高用量から低用量まで並べて、それぞれの項目について差があるか、ないかという格好に書けば、また様子も違うのかもしれない。

ただ、そうすると、要はどのぐらいのスペースが必要になってきて、そのときにどちらがわかりやすくサマライズしたことになるのかというのは、兼ね合いになるだけだろうとは思っているんですけども、どうぞ。

○吉田専門委員 恐らく、何かひな形みたいなものがあれば、こちらの方がいいという議論ができるかと思いますが、今日はそういうものもありませんので、できれば次回までに何らかの形を毒性の先生方と相談してつくってまいりますので、それで事務局なり皆さんにお諮りした方がよろしいのではないかなと思うんですけども。

○木下課長補佐 ありがとうございます。

○鈴木座長 実際上は、ここのところで、いろんな変化が出た項目がある。これを我々の委員会としてはどういうふうに評価するよと、それからこの項目の中で、これとこれとこれは落としてはいけないと、先ほど廣瀬先生が言われたように、ここのところでは肝臓の問題、甲状腺の問題含めて、貧血の問題と、その辺りはどうしてもまとめておかないと具合が悪いですよというような話があれば、それを文章化しておいて、それ以外のことに関連するような部分というのがあるかもしれないし、あるいは関連していないのかもしれないけれども、一応変化としては、こういうものもあって、我々はそれを認識しましたという意味で表としてまとめておくというような話が、多分、だれが見る話かというのはあるにしても、どちらであったとしても評価をしたということについては、そうしておけば問題はないのかなというふうに思います。

ですから、そういうようなところで、いずれにしても 90 日のラットの試験に関しては、とりあえずこういうひな形をつくっていただきまして、本文につけて、表を出すという形のスタイルになっていまして、まだブラッシュアップが要するという指摘はあるんですけども、トータルで見ればこの形、本文があって表になるという形にしていこうという話で、それについて、今日はこれ以降のところについては、表だけの形になっていますから、担当の先生方から、例えばイヌの 90 日については、本文のところで、これとこれを付け加えるように、あるいはこういう形で毒性ですということを御指摘いただいておいて、それで吉田先生に少し文章の方を考えていただくという形にさせていただければありがたいなと思います。

○廣瀬専門委員 スタイルがある程度決まったら、申請者の方にそういう形でやってくれと頼んでしまうというのも一つの手かもしれないと思いますけれども。

○鈴木座長 イメージがなかなかかわかないんですが、例えば我々が評価する前に。

○廣瀬専門委員 そうです。業者の方に、例えばラットの 90 日でしたら、一つのテーブルに変化のサマリーをずらっとつくってもらって。

○鈴木座長 まとめの表みたいなものですね。

○廣瀬専門委員 そうです。そうすると、いちいち全部ばつと見なくても。

○鈴木座長 どうぞ。

○長尾専門委員 ちょっと確認させていただきたいんですが、例えばこういう表にまとめるときの、ここで例えば表の 10 ですが、認められた所見とあります。これは認められた変化をずっと書いているのか、あるいは毒性と判断した、あるいは評価した結果を書いているのか、その辺がちょっとはつきりしないなと。私の認識では、とりあえず我々が評価した結果、毒性と判断したものをここに書き、その根拠、あるいは影響としなかった理由とか、影響とした理由を文章として付け加える。あるいは、最後の NOAEL のところでも、こういうところで NOAEL が何 mg ですというものを書けば、いいのではないかと私は理解していたんです。

○鈴木座長 基本はそうですね。

○廣瀬専門委員 基本はそうですけれども、あくまで事務局の方で判断されたものを書くわけですから、いろいろなものが混ざってきているのは確かなんです。

ですから、我々の方で適宜所見は要らないとか、この所見は付け加えるべきだとか、それは指示するべきだと思います。

○長尾専門委員 ということで、最終的には、こんなにきれいに行くかどうかはわかりませんが、そこに載る表の中に記載されている所見というのは、我々が毒性だと評価したものが載るということですね。

○廣瀬専門委員 そうですね、今は必ずしもそういうことになっていないと思います。

○鈴木座長 大体そういうコンセンサスで今まで仕事をしてきたと思います。ですから、事前にいろんな意見を伺って、それで事務局で挙げていたものについて削除とか、足りないものを足すというような作業をしてきたと思います。今後もそういう方向でいいのではないかと思います。

もう一つ、これに関しては、表 9 というのがありまして、15 ページですが、非常に丁寧に各用量群の検体摂取量を雄雌に分けて書いていただいているんですけども、従来は、文章の方、原体の ppm 表示とその後ろに平均検体摂取量をそれぞれ雄雌で何ぼ何ぼと数字をずらずら並べてしまうという形だったんですけども、表にした方がいいのかどうか。

これは、何でこんなふうになったのかというのをつつら考えるに、繁殖試験のところはややこしくて、親の世代、子どもの世代、更に雄雌の話があって、これも実際は妊娠期とか哺育期とかそういうのを言い出すと切りがないので、それで表にして、わかりやすく平均期間の問題として書くと、そうもしないと、とてもじゃないけれども文章にはまとまらないと、見てもわからないということで表にしたのがきっかけだったんですが、それらをその他の一般毒性の試験の方まで準用して表にした方がいいのかということになるんですが、それについて何か、この方がよいという意見、あるいは前の方がよいという意見がございましたら、ちょっと聞かせていただきたいと思います。

また高木さんから行きますか。

○高木専門委員 別に表にしようが、本文に入れようがどっちでもいいんですけども、今回の場合は農薬抄録の方は表で来ていて、それをそのまま入れているような感じで、評価書の書き方が、農薬抄録の書き方にふり回されて、毎回パターンが違うという感じなので、抄録にかかわらず、評価書の方は常に一定の表記法にするとした方がいいのではないかと。

例えば、抄録で GOT、GPT と書いていても、評価書ではそれを ALT、ALST に変換するとか、そういったように常に統一の方向に持っていった方が見栄えもいいし、いいのではないかと思います。

○鈴木座長 そのほかに御意見があれば、とりあえず、もう 1～2 伺った方がいいと思うんですが、津田先生どうぞ。

○津田専門委員 今の御質問は、表 9 の摂取量の表はこれでいいかという意味だと思います。私はこれでいいと思います。表になっていた方がはっきりわかり、これで十分だと思います。

○鈴木座長 従来は、この形ではなくて、文章に書いていたので、その意味でここで改めて切り替えてしまうという形にはなるんです。その辺のところをどうしてもその方がいいのか、それとも従来どおりの話のところで継続性を重んじるのかといったような論点も含まれております。

○津田専門委員 今回は表にされた理由はなんですか。

○木下課長補佐 試験的にやってみたものです。

○津田専門委員 それはもうありがたくお受けして、この方がいいと思います。手間がかかっているんじゃないかと思いますが、評価する側としては一目瞭然でいいと思います。

○鈴木座長 最終的には、評価書のところで、この検体摂取量が問題になってくるのは、NOAEL の水準のところでした、各用量のところの摂取量が、これだけ細かく出てきたとして、実際上の毒性の評価のところについて、どのぐらい役に立つ情報かということになると、人によって大分違うんだと思うんですが、非常に割り切った言い方をすれば、本当のことを言うと、あまり役には立たないという側面もあります。

どうでしょう、その辺のところ、今、完璧に真っ二つに分けている感じがするんですが、もし毒性の方の方で、更に引き続いてどうだということがあれば、どちらとも言い難いような話もあるんですが。

○廣瀬専門委員 別にどっちでもいいですよ。事務局の方の手間を考えると、事務局のやりやすいようにやっていただければいいと思いますけれども。

○木下課長補佐 恐らく、今回の最初のものが 5 ドーズなんです。それで字で書いたときに非常に読みにくかったということで、始めたものだから全部表にしてしまったというのが真相ではないかと思いますが、これは先ほどの所見表と同じで、次までの間に例をつくらせていただくということではいかがでしょうか。これを議論する時間がもったいない

ので。

○鈴木座長 ちょっと決着が付かないようなので、少し時間を置いて、更に例示が幾つか出てきた上で、綱引きはあるんでしょうが、やがては形が定まるであろうと、そんなふうにさせていただいていいですかね。

そうしますと、ここでとりあえず 90 日亜急性、ラットに関しては NOAEL に至る部分のところ、それから毒性の問題については議論としては一応済んだということにしましょうか。

内容上の問題としては、どの動物にも出てくることなので、後で貧血の問題とか、肝臓が腫れる問題、腎臓が腫れる問題、それから甲状腺の問題をどう見るのかというようなことと脂肪の代謝のこと、そういったようなところについて、また代謝の絡みもあるので、議論しましょうと。

少し休みましょうか。スタートから 1 時間半ちょっと経ってしまっておりますが、やや混乱した議論もあったりして、少し頭を休めた方がいいかもしれません。約 10 分ぐらいお休みしましょう。

(休 憩)

○鈴木座長 それでは、時間が約 10 分経ちましたので、再開したいと思います。全体的な毒性の議論は、また臓器別のものについては、その次に回すとして、試験ごとの議論を進めたいと思います。

まず、90 日間の亜急性、イヌの試験について、これは先ほど申し上げましたように、全体としてどこをまとめて本文にするかということ等々を御指摘いただいた上で、NOAEL がどうというふうに議論していただければ助かります。

○吉田専門委員 申し上げます。どこまでうまくしゃべれるかわからないのですが、それは次回までの宿題にさせていただきます、今日準備してきたことをお話します。

ビーグル犬を用いまして、90 日の亜急性毒性試験が行われております。一群は 4 匹で、濃度は 40000、2000、100、0 ppm と、最高用量群は先ほどのラットの倍のかなり高い用量の投与量になっております。

認められました主な変化は、体重増加抑制が雄で、軟便が雄で最高用量群で認められております。血液では、ラットのような貧血傾向がこのイヌでは認められず、活性化プロトンビンタイムの短縮と、あとヘモグロビン、赤血球数の増加が雄で認められております。これはラットとは異なった所見です。

また、生化学的検査では、アルカリフォスファターゼの増加が、雄で最高用量群、雌では 2000 ppm 以上で認められております。

あと脂質関係といたしましては、トータルコレステロールの減少が雄で、中性脂肪の増加が雌で 2000 ppm 以上に認められています。これらは、ラットでは認められない変化ですが、投与による影響というようになっております。

最もはっきりした変化といたしましては、臓器重量及び組織学的検査におきまして、副腎に変化が認められております。副腎の変化としては、有意差はないのですが、臓器重量の増加が 40000ppm の雄で認められておりまして、組織学的に皮質細胞の肥大、恐らく球状体から束状体にかけての皮質の空胞化、あと細胞の肥大といったような所見が、雌では 2000 ppm 以上、雄では 40000ppm のみに認められております。

イヌにおけます毒性所見の精査というのは、ラットほどクリアでないように思いまして、ほぼ同じような変化が雌雄で認められているのかなと思います。ただ、副腎の変化は若干雌の方が強いのかもかもしれません。

これらの所見に基づきまして、無毒性量は雌雄とも 100 ppm ということになっております。

○鈴木座長 何か単純なストレス性の変化のようにも見えますね。でも、例えば消化管の変化とか、下痢、軟便ですか、それと副腎の所見だけからすれば、そんな気もするんですが、すべてそれで説明がつくわけでもなさそうですね。

○吉田専門委員 ただ、アルカリフォスファターゼですとか、コレステロールの変化等もありますので、やはり何らかの脂質系の影響というのは、あるように思います。

あと、ひょっとしたら、この血液系に変化があったということで、これは肝臓に絡んで

いるのかもしれませんが、その辺りは肝臓の所見としては特に出ておりません。

○鈴木座長 そうすると、2000 の下の用量で、100 ppm が NOAEL であるということですね。何か御意見が毒性の先生でございますか。

なければ、慢性毒性の方に移ります。

○吉田専門委員 引き続いて申し上げます。Fischer ラットを用いまして、1 年間の慢性毒性試験が行われております。1 群の匹数は 25 匹です。この慢性毒性試験において認められた所見は、表 14 にまとめられておりますけれども、若干追加することはあるとしても、基本的な毒性試験は 90 日の延長線上にあるものが主なものだと思います。

投与量は、90 日の毒性試験と同じ用量の 20000ppm を最高用量として、2000、50、20、0 ppm を混餌投与で与えております。

まず、脂肪及び症状、オープンフィールドや立ち上がりスコア等において変化がなしというような所見になっておりますが、これについては高木先生より後でコメントがあると思います。

体重、えさについても、変化は出ております。

以下検査項目ですが、血液関係では、やはり先ほどの 90 日と同様、上の 2 つの用量で軽度の貧血傾向が認められております。

今回は、一番高用量群では赤血球数の減少も認められております。

また、凝固系におきまして、活性化プロトロンブインタイムの延長も認められております。

血液生化学的变化といたしましては、GOT、GPT がむしろ下がっておりまして、これは毒性所見とはしていないのですが、γGTP が上 2 つの群で増加しております。これは恐らく肝臓への影響ということがあるのかもしれませんが。

そのほかにトータルプロテインの増加ですとか、アルブミンの増加、トータルコレステロールの増加、トリグリセライドの減少といったような変化が、やはり上の 2 用量群で出ております。

血液生化学的变化で見られたものは、ほぼ雄でも雌でも認められているのですが、先ほど申し上げました貧血の傾向につきましては、若干雌で強く出ているようです。

そのほか、臓器重量では、幾つか臓器重量の増加が認められておりまして、肝臓が雌雄で 2000 ppm 以上で、あとは腎臓、副腎、心臓、脾臓及び卵巣重量が、雌のみで 2000 ppm 以上で上がっております。

また、肉眼的にも雌では肉眼所見が認められておりまして、肝臓の暗調化や肝臓の腫大といったような変化が、やはり上の 2 つの群で認められています。

それに対応いたしまして、組織学的変化が肝臓に認められております。認められた変化は、90 日とほぼ同じでして、小葉周辺性の肝細胞脂肪化とび慢性の肝細胞肥大です。これもほぼ大部分の雌に認められております。

こういったことを考えますと、やはり雌の方に毒性が強く出ているようです。

また、そのほかの共通の所見といたしまして、甲状腺の濾胞細胞の肥大が認められてお

ります。ただ、これに関しましては、雄でも認められておりまして、雌雄ともに上の2つの群で有意に増加しております。腫瘍性の病変は1年の慢性毒性試験では認められておりません。

あと、骨髄の塗抹像を今回調べていまして、赤芽球の減少というものが、有意差はないけれども、雌雄で認められるといったようなことが記載されております。

1年の慢性毒性試験の結果としては、以上のようなことなのですが、変化としては90日の延長線上にあるものが多くて、貧血、肝臓の脂質系及び甲状腺といったところに、どうも変化が出ているようです。

幾つかの意見が出されてきているように思いますが、指摘があった立ち上がり姿勢のスコアとか、この辺のところについて、どうぞ。

○高木専門委員 ラット1年間試験の立ち上がりスコアの増加は、農薬抄録77ページに記載されておりまして、雌の20000ppmで6週、8～10週、15週、52週、若干一過性ではありますけれども、増えております。申請者の方は、一貫性がない、用量相関性に乏しい、偶発的変化としているんですけれども、ラット90日間試験等を見ると、これは抄録の54ページのところですけれども、上から6行目辺りに、20000ppm群の雌で立ち上がり姿勢スコアが投与7、8、11週のうちに増加したと。

しかし、この変化には持続性がなく、また同じ条件下で飼育した20000ppm群では変化は認められなかった云々と書いてありまして、ここでは再現性はなかったんですけれども、慢毒と亜急性のところで、同じ用量の同じ性で一過性に見えているので、偶発と言い切っているのか、ちょっと疑問になってコメントを出しました。

○鈴木座長 このオープンフィールドなり、こういう行動の試験というのは、90日もしくは1年の実験でやられているんですか。通常これはやらないですね。何でこれは注目したんだろう。どこか急毒、そのほか代謝、薬理、そういうところで何か疑ったんですか、そういうことは書いてありましたか。

○高木専門委員 なかったような気がします。特に神経毒性試験がないと思われるからという理由で省略しています。

○鈴木座長 そう書いてある割には、何でこんな行動上の試験というのを、一般毒性の中でやったんだろう。通常、繁殖試験の中で、発達行動毒性みたいなどころでは、もしかするとやることがあるかもしれないけれどもね。だから、一応、今の高木さんの言われた偶発性ではないのではないかという話に合わせて、どうしてこの試験が必要だったのか聞いてみた方がいいかもしれませんね。

事務局で、またその辺を調べてみてください。

それから、貧血の問題のところは後回しにしますか。それとも、ここで1つずつやってしまいませんか。これは、共通して出てくるから後に回してもらって、事務局から赤血球のコリンエステラーゼが増加したという話が、取るべきか、取らざるべきかという話で、質問が出てきているのですけれども、血漿中のコリンエステラーゼが減少したというのは、

この剤は有機リンではないんですけれども、有機リンのときにはこれはあまり意味がないとして記載していないということで、取らないという話にしたんですけども、赤血球のことについては、一応メーカーの側は何か考察していることはしているんですね。どうも小球性の貧血があるようなので、それからすると、単位面積当たりで考えると増えるようなことがあるのかもしれないということを書いていると思うんですが、そうするとこれは毒性所見とすべきなのか、どう見るのかというのは、私もこういう経験があまりないものだからわからなくて、毒性の先生方、特に御意見があればあれなんですけど、なければ有意差が付いているんだから、とりあえず入れておきますよという話で判断が付かないから、表の中には入れましたという話でいいのかもしれないんですけれども、どなたか決定的なことが言える方は、いないような気がするんですけども。

○高木専門委員 私は、むしろ血漿コリンエステラーゼの方を残して、赤血球コリンエステラーゼ増加を削除する方がいいのではないかと思いますんですけども、理由としては先に血漿コリンエステラーゼの減少があって、有機リン作用があるかどうかを見るために、恐らく赤血球のコリンエステラーゼを測ったと思うんですけども、それは増加していて、それは **MCV** に示されているように赤血球の球が小さくなったために、相対的に高くなったという理由は納得できるので、コリンエステラーゼの血漿中の減少は。

○鈴木座長 肝機能の低下というふうに考えることができますね。

○高木専門委員 脂質低下薬の場合は、割とよく認められるので、毒性かどうかはわからないんですけども、影響としてはそのまま残しておいてもいいのではないかと思います。

○鈴木座長 要するに、有機リン的な形の活性の低下、確かに活性で測っているからあれなんだけれども、活性の低下が酵素レベルで起こっているということではなくて、コリンエステラーゼを血漿中で測るもう一つの意義というのは、肝機能の指標として測る場合があって、その意味で低下している。肝臓の機能を反映しているとする、産生量が減っているからだという形になるんですけども、そうすると血漿中のコリンエステラーゼの活性低下というのは意味があるけれども、赤血球の方は貧血との関係という話になるということになる。

どちらもその意味では、肝臓の機能の2次的な指標が血漿中のコリンエステラーゼであって、貧血のところが反映されたものとして、赤血球のコリンエステラーゼの増加があったとすれば、どちらを生かしてもいいのかもしれないですね。

ただ、確定はできないけれども、そういう可能性を見た上で、どちらも残すというふうにしますか。御意見があれば、どうぞ。

○廣瀬専門委員 一般的には、このコリンエステラーゼというのは、有機リンの指標になるわけですから、この指標をこの表に入れたままにすると、どうしても誤解を受けると思うんです。ここに入れた場合に、更に肝臓の所見とはだれも取れないと思います。肝臓の所見でしたら、ほかの所見で幾らでも取れますし、また赤血球の小形化による変化としたら、ほかの **MCH**、**MCV**、その辺りで取れますので、あえてこれを入れることもないので

はないかと思います。

○鈴木座長 確かに、その方がすっきりしますね。一応肝機能、あるいは肝臓の障害というのは、はっきり形態とかいろんなところに出てしまっているし、赤血球系の話ももっとわかりやすい指標があるとするれば、あくまで2次的なものだし、これをあえて強く言う必要もないと。議論はしたということで両方とも削除、その方がすっきりしますね。そうしますか。

血漿コリンエステラーゼの減少と、赤血球コリンエステラーゼの増加は、ともに削除ということでいきたいと思います。

貧血については、また後ほどということで、1年間のラットの慢毒については、ほかに意見がなければこれで終わりたいと思います。

それでは、イヌの1年間慢毒の話に移ってください。

○吉田専門委員 申し上げます。1年間のイヌの慢性毒性試験がビーグル犬を用いて1群4匹で行われております。

投与量は、20000、1500、100、0 ppm 混餌投与です。

投与に関連した変化は、表16に記載されております。これで今回認められた変化は、90日と血液生化学では似た項目なのですが、更に肝臓の所見が加わり、副腎の変化がなくなっております。個別に申し上げますと、まず体重の増加抑制というものが、雄では1500 ppm 以上で、雌では2000 ppm で認められております。

血液の項目が、いろいろ動いてはいるのですけれども、共通の項目といたしましては、PLTの増加が雌で、あとは活性化プロトロビンタイムの短縮が1500 ppm 以上の雌雄で認められております。

血液生化学的な項目といたしましては、やはりアルカリフォスファターゼの増加が上の2ドーズの雌雄で認められており、GPTも最高用量群で上がっております。

また、アルブミンの低下とAG比の減少が認められております。これは最高用量群の雄だけです。

また、電解質関係といたしましては、ナトリウムの低下が雄で認められております。

臓器重量では、90日では認められておりませんでした。肝臓の重量増加が認められてきております。肝への影響が1年ではあるようです。こちらは、1500 ppm 以上の雄と、2000 ppm の雌で認められております。

組織学的検査では、肝重量に伴う変化かどうかはわかりませんが、クッパーの色素沈着が最高用量群の一部の動物で認められておりまして、この色素沈着につきましては、シュモール反応が陽性であったということから、リボフスチンではないかといったような考察がなされております。

これらをまとめますと、90日と同様に体重の増加抑制、あるいは血液生化学的な項目で脂質関連が認められたのに加えて、どうも肝臓での影響も出てきているようです。ただ、副腎は変化は消えていると。繰り返しになりますが、このような変化が認められています。

これらの結果から、雌雄ともに 100 ppm を無毒性量としております。特にイヌの毒性については大きな性差はないようです。

○鈴木座長 コメントとして、血液凝固系の変化のことが出ているんですが、これは APTT の短縮、プロトロンビン活性化の短縮、つまり凝固系が亢進するということですか。

○吉田専門委員 短縮なので、よくわからないのですけれども、90 日も認められていたの、何らかの影響だと思うのですが、血液そのもの、凝固系に影響があるというよりも、むしろ肝臓に何か変化があった場合、それはタンパク系全体が動きますので、血液、例えば、軽度の貧血等あったりすることはありますので、そういうこともあるのかなと思ったのですが、特に大きな質問ではないのですが。

○鈴木座長 ラットでも、APTT は短縮するという傾向が出ているんです。

○吉田専門委員 ラットは逆に延長なんです。

○鈴木座長 そうすると、1 年の慢毒で APTT の延長ですね。イヌはそれが短縮するわけですね。

いずれにしても、どうしてそうなるのかという話は、聞いておいた方がいいですね。

○廣瀬専門委員 聞くのでしたら、イヌだけではなくてラットも絡めて聞いた方がいいですね。

○鈴木座長 ラットでは、逆に延長して、イヌで短縮が見られると。これらの原因については、どう考えられるのかということですね。

實際上、この APTT の短縮とか延長とかというのは、どのぐらい毒性所見として重要なものになるんですか。

○廣瀬専門委員 程度にもよると思います。

○吉田専門委員 これ自体の凝固系に対する直接的なこととは考えにくいと思うんですけれども、教科書的にはやはり肝臓障害がある人だったりすると、やはりこういった指標にはなるということは、教科書的には書いてありました。

○鈴木座長 一応、薬理試験のところで、血液凝固、溶血に関しての試験があって、2000 までやってあるんですけれども、影響なしなんです。そうすると、やはり肝障害との関連性みたいところで考察してもらうのが一番わかりやすい話になるのかもしれませんがね。

○廣瀬専門委員 肝障害で、この APTT が増加する。肝障害の場合は逆ではないですか、延長の方に。

○吉田専門委員 むしろ延長だと、合成傾向が落ちていきますから。

○廣瀬専門委員 必ずしも肝臓の影響とは思えないんですが。

もう一つわからないのが、アルカリフォスファターゼが非常にきれいに増加していることです。アルフォスですから胆管系か、あるいは骨に影響が何かあるんじゃないかと思って、病理所見を見てもその辺には何も異常が出てないものですから、ひょっとして検体自体に色が付いていて、それで上がっているのかなとか、そんなことまで考えてしまうんですけれども、ちょっと原因がわかりませんね。

○鈴木座長 なかなか合わないということですね。これは別項目で立てますか。

○廣瀬専門委員 そうですね。

○鈴木座長 アルカリフォスファターゼの増加について、その原因が何と考えるかというところを1つ新たに起こす形にしたいと思います。

それと、イヌだけではないですね。ラットもないですか。ラットもありますね。亜急性でALPの増加、それから1年の慢毒でもラットはないんですか。そうすると、イヌのところと特にとという形でいいんですね。

これで一応2つの項目が確認されました。それで、慢毒に関してはよろしいですか。発がん試験の方に移りたいと思いますが、マウスとラットがあります。マウスからお願いします。

○吉田専門委員 ICRマウスを用いまして、78週間の発がん試験が行われております。投与量は、10000、1000、50及び0 ppmの混餌投与です。マウスの試験は、この試験だけなのですが、主に認められている変化といたしましては、肝臓と甲状腺に投与による影響が認められております。体重ですとか、死亡状況、症状あるいは血液検査に影響は認められておりません。

臓器重量では、一番最高用量群で雌雄とも甲状腺重量が増加し、肝臓重量は1000 ppm以上で雌雄とも増加しております。副腎は、雄だけで10000ppmで重量が増加しております。肉眼的に肝臓は暗調化をこれらの用量で示しておりまして、甲状腺も肉眼的に腫大ということが認められております。

また、肝臓の腫瘍の発現頻度が、最高用量群の雄ですが増えております。これは対応する所見として、肝臓の変異巢の増加が雄でありますので、これが恐らく肝腫瘍、これは腫瘍と評価書にはなっていますが、瘤という字の間違いです。腫瘍の増加として認められるのではないかなというような考察がなされています。

組織所見として大きな変化といたしましては、先ほども申し上げましたように、肝臓と甲状腺で投与による影響が認められております。

肝臓の影響といたしましては、1000と10000、上2つの用量で小葉中心性、あるいはびまん性の肝細胞の脂肪化ですとか、周辺性の肝細胞の脂肪化ですとか、脂肪化が投与による影響として出ております。また、単細胞の小葉中心性の肝細胞肥大も上2つの群で認められております。

脂肪化の程度は、ほぼ雌雄ともそう変わりはないようです。肝臓の変異巢は、雄だけで認められております。甲状腺にもラットと同様変化が認められておりまして、小胞上皮細胞の肥大といった所見がやはり認められており、更にマウスでは過形成といった変化も最高用量群で認められております。

この甲状腺の変化なのですが、若干ラットと違うような所見が認められておりまして、水腫性の変性を伴う小胞細胞の腫大ですとか、普通ですとラットでは小胞細胞の肥大といった所見だったんですが、反対に大型の小胞細胞の増加、あるいはコロイドの変性といっ

たような変化が認められておりまして、これがラットも同様に認められた変化の延長線上なのか、そうでないのかということが気になりました。これらの変化も雌雄ともに認められております。上 2 つの用量です。

これらの腫瘍で増えたものとしましては、腫瘍性変化としてはありません。先ほど申し上げた肝臓と、あとは甲状腺の過形成といった所見が、腫瘍との関連としては挙げられるぐらいです。

これらの結果から、無毒性量を雌雄ともに 50 ppm という設定になっております。

○鈴木座長 一応見られた変化等々についての概説的な説明はそれで終わりですね。幾つかコメントが出ているようですけれども、それらについて、ちょっと説明していただいた方がいいような気がするんです。今までもずっと出てきているけれども。

○吉田専門委員 ラットまで申し上げてからの方がよろしいですか。

○鈴木座長 全体で甲状腺の話としてまとめますか。そうですね。全部共通しているから、そういうふうにしましょう。

それでは、マウスについて、ほかの先生方で発がん試験についてのことで、言い落とし、その他指摘することがあればお願いします。

なければ、ラットの方に移りたいと思います。よろしくお願いいたします。

○吉田専門委員 それでは、最後ですが、ラットの発がん試験が Fischer ラット一群 50 匹を用いまして行われています。用量は、今までの 1 年、あるいは 90 日と同様の 20000 ppm を最高用量として、1000、50、0 ppm の混餌投与です。認められた変化は、やはり 1 年の慢性毒性試験の延長線上にあるものが多いようです。

まず、脂肪に関しては、投与による影響は認められていないのですが、体重の減少が雌で認められております。

血液、塗抹における変化は認められておりません。

臓器重量ですが、甲状腺の重量の増加が雌雄で、最高用量群の雌雄、あとは肝臓、あるいは腎臓の重量の増加が雌雄で、副腎及び卵巣の重量が雌でといった形でほぼ 1 年の慢毒と同じような傾向が臓器重量では認められております。

肉眼所見ですが、脾臓の暗調化、及び肝臓の暗調化、表面の粗造、小葉像の明瞭化ですとか、腫大といったような所見が、最高用量群及び一部雌の 1000 ppm で認められております。

組織学的には、脱毛が雌の上 2 つの群で認められております。組織学的検査では、やはりこれらに対応する変化がそれぞれ認められておりまして、肝臓では小葉周辺性の肝細胞脂肪化、あるいはび漫性の脂肪化が認められております。これも上 2 つの群です。

腎臓では、今まで腎臓には変化が重量増加の面で認められておりませんでした。慢性腎症が 1000 ppm 以上の雌雄で頻度が増加しております。

また、甲状腺の小胞上皮細胞の肥大、これは今までも認められておりましたが、やはり雌では 1000 ppm、雄では 20000 ppm で認められております。

さっきの皮膚の脱毛ですけれども、皮膚の毛嚢炎の頻度が雌で増えております。この原因については、わからないといった記載になっております。

やはり発がん性試験におきまして、肝臓、それから甲状腺、あと脂質系に変化が出ておりまして、更に腎臓へも変化が出ているのかなといった結果になっております。

これらの結果から、50 ppm が雌雄とも無毒性量となっております。

以上です。

○鈴木座長 さて、ラット・マウスともに、発がん性という点では、問題はないようだという点ではいいんですね。

そうすると、病理所見のところでの幾つかのコメント、特に今回は発がん試験の中では甲状腺の問題が1つ。

それから、肝臓でしょうか。大型脂肪滴、小型脂肪滴というのが、マウスのところで言葉として使われているんだけど、これはどういうことかということ。

それから、マウスで肝腫瘍との対応病変について、これはちょっと説明していただかないとわからないんですが、腫瘍の大きさの定義について聞きたいという部分が、マウスの方で出てきています。

ラットでは、逆に甲状腺関連でC細胞過形成とか、腺腫が減少するんだけど、これはどうとらえるのかということが関連として出されてきております。どちらからでも構いませんが、まず甲状腺に関連して若干説明をしていただいた方がいいのかなと思います。

高木先生から行きますか。

○高木専門委員 ラット・マウスで、甲状腺に組織学的変化が見られていますけれども、申請者の方は原因として肝臓での甲状腺ホルモンの代謝・排泄、セカンダリーなエフェクトを考えているんですけれども、最初に鈴木先生言われたように、構造的にその剤がヨードを持っているということで、可能性としては直接その剤が甲状腺作用をかく乱するようなことがあるのではないかと考えて、それについて考察を求めています。

○鈴木座長 これは、非常に合理的だろうと私も思っているんですけれども、甲状腺にこの剤が割とたまりやすかったですね。それから、雄雌で多少排泄が雌の方が遅い感じになっていたのでしょうか。

○小澤専門委員 おっしゃるとおりだと思いますが、ちょっとお待ちください、確認します。そうですね、抄録219にありますように、明らかに168時間で、雌の方が消失が遅いんですね。雄の6倍ぐらい、低用量分解反復強制経口投与で差が出ていますね。

○鈴木座長 今のは、ラットの話でそういう差があつて、もしかすると病変が雌の方がひどく出る可能性があるということは、十分に考えられるという部分と。どうなんですか、この場合重量はラットもマウスも高濃度のところでは増加するわけですね。組織像としては、腫瘍という形、増殖性の変化とか、そういうものではないわけでしょう。それは、今、高木さんが言われた、メーカーは多分肝臓での薬物代謝亢進で云々という話をしていくとすれば、フィードバック機構がかかって、TSHが増えて、甲状腺が増殖性の変化を示すと

いう話からすれば、ちょっと違うタイプのように見えますね。そうではないのですか。

○廣瀬専門委員 一般的にヨードを投与すれば、逆に甲状腺は萎縮してくるのではないのでしょうか。

ヨード結合のときは、甲状腺は肥大してきますけれども、ヨードそのものを与えた場合は、逆にそんな働かなくていいわけですから、逆に萎縮してくるのではないかと思います。違うんですか。

○鈴木座長 必ずしもそうではなくて、甲状腺の亢進でも、逆に低下でも、甲状腺自体はなぜか知らないけれども腫れてくると。今、言われたヨードが結合する場合というのは、まさしくなぜか大きくなるのはその辺のところの。

○廣瀬専門委員 肥大すると。

○鈴木座長 不足する場合はですね。逆に、今回のものがどのぐらい過剰な要素になっているかと、その辺のところが全然わからないんです。それよりは、甲状腺にたまって、甲状腺に対して何か別の作用をしている、それが実際は甲状腺の機能を亢進させているのか、低下させているのか、それすらわからない。

○廣瀬専門委員 亢進させていれば、基礎代謝が増えるわけですから、当然体重の減少が起こったり、あるいは血清のほかのマーカーもたしかいろいろ変動すると思うんですけれども。

○鈴木座長 あまり関連した変化は見られないでしょう。

○廣瀬専門委員 それはないですし、甲状腺自体の変化としては、主に肥大ですから、抗甲状腺剤のときの変化として、別に矛盾はしないわけですね。

○鈴木座長 どちらかと言うと、甲状腺機能低下があるような組織像になってきていると。甲状腺機能低下であれば、もしかすると脱毛とか毛嚢炎とかは関係あるかもしれないと思うんですけれども、どうぞ。

○津田専門委員 写真見せていただきましたが、軽い抗甲状腺作用があるかもしれないということです。甲状腺濾胞上皮が少し背が高くなっているところがあります。また、濾胞が小さくなっている所見は、ごく軽い抗甲状腺作用がある可能性を示します。

それは、90日試験ですで見られているにもかかわらず、慢性毒性試験において血清のTSH、T3は測っていない。全く機械的に慢性毒性試験をやっているということがわかったということです。

○鈴木座長 要するに、基本的にこの形態像、あるいは関連する病態のところ、甲状腺の機能低下によるものなのか、機能亢進によるものなのか、それをもう少しわかるように、薬物が甲状腺に行っている部分があるわけですから、それとの関連で解明しろというのは必要だろうと思います。

○津田専門委員 この所見が血清値まで影響しているかどうか分かりませんが、組織像で見れば機能低下が示されます。甲状腺の血中レベルが下がったために、甲状腺のTSHが多少増えて、分泌の亢進、要するに、正のフィードバックが軽くなっているということ

が、考えられます。

それ以上のことは、やはり血清値で、確かに TSH が上がっているとか、そういうことをやらないとわからないと思います。血清が取ってあれば、調べることができるかもしれない。

○鈴木座長 何らかの形の証拠の提示を求めながら、そういう薬物が甲状腺に行くということも含めて考察し直す必要があると思います。

ついでに、ラットの方で C 細胞過形成とか、腫瘍が確かに減ってきています。それについては、どういうふうにしますか。

非常に単純に考えて、今のような抗甲状腺作用という形のものがあるんだとすれば、通常のコントロールレベルである程度の加齢性の変化として腫瘍が出てくる部分が、逆に抑えられるということは考えられますか。

○吉田専門委員 それは多分難しいと思うので、できればバックグランドデータを示していただいて、確かに 50 分の 1 しか腺腫が出ておりませんので、C 細胞腺腫というのが非常によくラットでは出現する腫瘍にもかかわらず減っておりまして、1000 ppm でも減っておりますので、バックグランドデータを示していただいてということですが、ただこれが私は個人的には小胞細胞と関連しているとは思にくいのですけれども、むしろ C 細胞になりますとカルシウム代謝のところですから。

○鈴木座長 高カルシウム代謝と言うんですか。

○吉田専門委員 今回は濾胞の変化と C 細胞の変化が、相関あるいは逆の動きをするということは思いにくいので、これは別に分けて考えた方がいいのではないかというように思います。

○鈴木座長 腎臓の変化とか、骨の方の変化とか、いろんなことが絡んでくるとは思うんですけれども、ややこしいな、どういうふうにしますか。そうすると、単純に聞くには、なぜこのような現象が起こっているのか、どういうふうに考えるのかということを、とりあえず聞くしかないですね。

○吉田専門委員 C 細胞についてですか。

○鈴木座長 悪影響の一環なのか、その腫瘍の変化の話が、吉田さんの言うように、バックグランドから見て偶然この程度のことだけなので、あまり関係ないというふうに見るのか、それともどうなんだと、ちょっとわけわからないですね。

○津田専門委員 今の濾胞の話と C 細胞とは関係ないと思われます。たまたま起こったことで、その C 細胞の過形成が減ったことの理由を求めても、これ以上出てこないと思います。

追求しても、出ないものを出せと言っても、どうにもならないんじゃないですか。

○鈴木座長 代謝の先生、そのところは何か考えられますか。

○小澤専門委員 代謝からは、やはり分布しかものを言えませんので、ちょっと無理だと思います。先ほどカルシウム代謝という話があったけれども、もし腎臓の機能的な変化が、

ほかの代謝よりも早く来ていてとか、逆になっているのか、ちょっとよくわかりませんね。とりあえず、これは現象論としてどういう理屈にしますか、腫瘍が増えたわけではないからということにしますか。とりあえず無視と、高木さん、それでいいですか。そうじゃなくてという話だったら、何か言ってください。

○廣瀬専門委員 確かに、これで骨代謝に何か影響があるようだという所見があればいいですけれども、それも何もないですし、例えば、乳性腫瘍が減るなんていうことになると、これは内分泌の作用があるというようなことを疑いますけれども、この場合はなかなかそれも疑うようなところがないんです。だから、質問をしても非常に酷だと思います。

○鈴木座長 ということなのですが、よろしいですか。とりあえず、大まかな話としては、腫瘍が増えたわけではないので、今回はラットについては質問を保留すると。

それで、甲状腺のところについては、マウスのところで、あるいはそのほかのところで、もう少し抗甲状腺作用との問題で、ある程度の証拠も示した形で考察をしろと、この剤が甲状腺にたまるということについても、同様に考慮した形で考察してほしいということなのですが、マウスとラットの病態の違いについては、一部吉田先生からコメントが出ていたような気がするんですが、これはどうですか。

○吉田専門委員 今、鈴木先生がおっしゃったような内容で、特に異論はないのですが、ただ、所見がマウスで大分違っていたものですから、今、先生がおっしゃっていただいたことで、十分私が申し上げたかったことは含まれていると思います。

○鈴木座長 甲状腺に関しては、今の形のまとめで済みそうだというふうにしていいですか。

そうすると、残るは赤血球系の話と、肝臓の話ということになるんですが、どちらからやりましょうか。赤血球系の話からやりましょうか。

どうぞ。

○小澤専門委員 代謝と絡めるとラットに限ってしまう話なんですけれども、甲状腺に対する所見が明らかに雌の方が低ドーズから起こるとか、そういうことはあるんですか。

○鈴木座長 甲状腺じゃないんです。貧血の方は、雌が強いというのは、ラットの慢毒でたしかあったんですけれども。

○吉田専門委員 甲状腺につきましては、まず 90 日では雌の方が強いです。1 つ下のドーズから出ています。

反復投与については、肝臓の変化は雌が強いですが、甲状腺の変化については、若干雌の方が頻度が高いという程度です。

慢毒につきましては、やはり雌で 1 つ下の 1000 から増えていますので、やはり甲状腺の変化は雌の方が強く出ているようです。

○鈴木座長 薬物代謝のところで、排泄が雌の方が遅いということと、そうした病変の強さ、発生頻度の増加は雌で多いということ、これとは関係するだろうから、それらについても考察をしてほしいという意味合いですね。

○小澤専門委員　そう思います。

○鈴木座長　やはり人の健康被害のところに結び付ける上で、ここで見られている甲状腺の変化がどのぐらいのものなのか。つまり、それは本当に、先ほど津田先生は形態から見ると軽い抗甲状腺作用といふように言われたんだけど、どのぐらい軽いのか、重いのか、そこが全然わかってないので、その辺りについて慎重にこの委員会としては考えなければならないだろうと。そういう意味で、いろんな証拠も含めて提出をしてほしいというふうに考えたいと思うんですが、そういう意見で今の雌の症状が重いことも含めて、コメントをするという格好でまとめてよろしいですか。

そうすると、幾つかの項目のところで、後で事務局の方で整理して統合していただきたいと思います。

それでよろしければ、赤血球、貧血の方の話、よろしくお願いいたします。

○吉田専門委員　貧血につきましても、軽度な貧血ですので、これがどうしても解決されなければというものではないのですが、共通して小球性の貧血が出ているものですから、この原因として考えられるものについての考察があまりされていないようで、小球性というところにとどまっていたので、していただきたいということが1つと。

もう一つは、骨髓の赤芽球形の現象のところで、抄録にも書いてあったと思うのですが、網赤血球の増加を伴わない赤血球の現象というような言い方をしていたので、ちょっとよくわからないと思いました。骨髓に変化があるとは、造血組織に変化があるとは私は思えませんので、わざわざ有意差の付かない骨髓の赤芽球の現象を、なぜ取られたのか理由を聞いたかったと、その程度のことです。大きな理由ではありません。

○鈴木座長　代謝との議論の中では、やはり血中の動態で、血漿と全血の話のところに若干乖離が初期のうちにはあるんだけど、後になるとそれが減ってきてしまうので、というのは、赤血球に付いている可能性があるという示唆と、骨髓に分布して、それが比較的長くにとどまっているようだという指摘があって、そうすると貧血所見と何か関係があるんじゃないかというような疑問が出されていたものですから、それでどういう形にしようかと思っているんですけれども、網状赤血球症の話とか、その辺のところを実際調べてみたら差がなかったらしいけれども、でも数が減っているという記載が腑に落ちないということで、それだけの話にとどめるか、もうちょっと全体として小球性の貧血について何らかの機序みたいなものについて考察してもらうのか。

○吉田専門委員　私は、小球性の貧血の機序について、それだけでまず考察していただければと思っています。赤芽球形に関しましては、抄録の82ページの上から2段落目辺りに書いてあるのですが、なぜ減少傾向までをとらえたかなというのが非常に気になって、もしそれを変化としてとらえなければ、別にそこは特に影響なしということになったのに、なぜそこをあえてとらえたかというのがわからなかったという非常に単純な質問です。

○鈴木座長　独立した2つの質問として、小球性の貧血が生ずる原因について、薬物の代謝との関連で考察しなさいというのと、今、言った網赤とか赤芽球の変化を傾向レベルの

話として問題にしているのか。それについて教えてください。その 2 つについては、別々に出すことにしようと思います。

ちょっとわかりにくいんですけども、造血系のどの段階にこの剤がきいているのかということ、本当は聞いてみたいと思うんですけども、ちょっとそこまでは今は言えないでしょうね。

○廣瀬専門委員 小球性の場合は、多くの場合鉄欠乏性の貧血ですが、実際脾臓の所見を見てみましても、特にヘモジデリンの沈着が増加していないし、脾臓の重量が減っていますので、恐らく鉄がなくなっていく方向の貧血ではないかとは想像しているんですけども。先ほど、この関連でキレート作用がどうかということを知りたいのですが。

○鈴木座長 もしその話があるとすれば、十二指腸とかその辺の鉄吸収部に何か変化ありましたか。ないでしょう。

○廣瀬専門委員 それは、見ているのか、見てないのかわからないんですけども、ただ貧血の程度からすると、変化がでるほど強くない可能性があります。

○鈴木座長 どうでしょうか。疑いがあるんだから、キレーティングの話のところを含めて、貧血の機序の中で関係があるのではないかということについて聞いてみますか。足しておきますか。

先ほど代謝の方からは、化学構造上はあまりそういう部分がないという指摘があったのですが、念のためということで、もしそういうことがないならいい、それはそれでよいことにはなると思うんですけども、鉄結合ということからの小球性の貧血ということが、一般的に起こることから考えると、この剤のキレーティング作用によって鉄が吸収されないなどの機序は考えられないのかということ、小球性貧血の作用機序のところは足していただけますか。

小球性の貧血、あるいは小球性でなくても血液に対する影響というのは、このぐらいでよろしいですか。

残るは肝臓での問題なんですけど、重量が増加するというのと、脂肪の変化があるということなんですけど、これについてはどういう形で聞けばよろしいですか。

○吉田専門委員 これも大きな質問ではないのですが、表 18 を御覧になるとわかると思うんですが、マクロで肝腫瘍増加と書いてあったのが、肝細胞の小増殖巣が対応するのは、随分大きさに乖離があるのではないかと思います。やはり腫瘍というのは肉眼でわかるほどの大きさですから、やはり小増殖巣がそれだけのかなり大きなものだったのかなとも思いますけれども、抄録の対応としては、この肝腫瘍は肝細胞の小増殖巣が増えたせいであるということなので、それ以上は聞きようがないのかもしれませんが、特に肝腫瘍も増えてはないので、どのぐらいの大きさからを腫瘍、腫瘍と言ってらっしゃるのかというのが、ちょっと気になりましたので。

○津田専門委員 肝腫瘍って何ですか。

○吉田専門委員 肝腫瘍というのは、結節として、マス (mass) とかノジュール (nodul

e) という意味だと思うんですけども、そうなるのかなり大きなものを私は想像してしまったので、大きな胞細胞だったんですかね。

○鈴木座長 マウスで見られた変化としての話ですね。

○吉田専門委員 はい。

○鈴木座長 ですから、一応コメントのところの 5 の 2 番目に当たることで、これについては別にそれ以上の話はないですね。

全体として、肝臓の変化というのが、どういう変化なのかというのを、もうちょっと明らかにしておく必要はないですか。

○吉田専門委員 恐らく、脂質体関係にも影響が出ているようですから、それはまた生殖試験の方が明らかに変化が出ているので、脂質系あるいは卵巣も含めた脂質系の影響についてどう考えるかというのは、とても興味があると言うか、明らかにしておいた方がいいかなとも思います。

○鈴木座長 あまり言いたくはないと思っていたんですけども、この化合物はフタル酸系の構造とアニリン系の構造を持っていますね。フタル酸系の構造の側鎖の長さとか、位置とか、いろんなものによって変わるとは思うんですけども、PPAR γ とか、その辺のところとの相互作用があって、肝障害を起こすとかいう話も化学構造によってはあるから、そういう関係はあまり考えなくてもいいのかと。實際上代謝物として若干切れて出てくることはありますね。その辺りは意識しないでもいいのかということも考えているものだから、その意味で肝臓での変化というのは、どういうことなんだというのは、ちょっと聞いておいてもいいのかなと。肝臓に割と量としては多く分布するのは分布するので、その辺は何をやっているのかというのを見ておいてもらった方がいいのかなという印象なんです。そこまで言う必要がないということであれば、もっと別に考えればいいとは思っています。

小澤先生、その辺はどんなふうですか。

○小澤専門委員 確かに肝臓も甲状腺と同じように、ラットですと雌に分布がパーシステントになるような印象なんです。やはり何か出るのではないかと考えていたということもありますので、先ほどと同じような議論で、答えが返って来ないにせよ聞くべきではないでしょうか。

○鈴木座長 コメントのつくり方が難しいのですけれども、肝臓の病変の本体、それから肝臓に脂質が沈着するところの問題と、この薬物の関連について、もう少し明らかにしろという、漠然とした言い方にならざるを得ないのかなという気がするんですけども、そういうふうにした場合に、先ほどのマウスの肝腫瘍の問題は、また別の問題として、確かに組織像と対応しにくいのではないかとすることがあると思いますから、廣瀬先生、その辺はいかがですか。

○廣瀬専門委員 そうすると、それに加えてコレステロール代謝も含めてということですね。

○鈴木座長 そういうことになりますね。

○廣瀬専門委員 そのコレステロール代謝がよくわからないですね。血中総コレステロール値がラットでは雄と雌で逆になっているんですね。つまり雌では下がるんですけども、雄では逆に上がっています。またイヌでは全くラットと逆で、雄では総コレステロール値が下がって、雌では増加傾向と、普遍性のない傾向が出ているんです。だから、この辺が代謝の面から何か解決できるのか。代謝はイヌはやってないですから、その辺わからないかもしれませんけれども。

○鈴木座長 フタル酸の話で、ジエチルヘキシルみたいな強烈なものであれば、PPAR γ という話で、すぐいくと思うんですけども、これでちょん切れて出てくるものが、必ずしもそういうふうに行くとは思えないんですけども、ただ、何となく肝臓で起こっている変化というのが、コレステロールの問題も含めて、ちょうど脂質代謝もその辺のところに、PPAR γ 系を考えると出てきそうな気はするんです。

もう少し的を絞って、これを調べろという話が議論の中でできれば、本当は具合がいいとは思いますが、そこまでは出てこないでしょうから、もし電頭なんかをやったらもう少しわかりますか。

○吉田専門委員 それがもし明らかにあれば、もう少し交差性腫大とかいう形で肝細胞の変化が出てくると思いますので、あまりそれは期待はできないと思います。

○鈴木座長 そうすると、なかなかあまり決めつけるわけにはいかないところが多い、1回聞いてみるしかないぐらいですかね。

○小澤専門委員 例えば、組織像では出てなくても、コレステロールの代謝に関連する酵素というのは、薬物代謝型とは全然違うものですが、ある程度の種差があってもおかしくはないでしょうし、直接コレステロールの合成系を *in vitro* で構成してみて、ラットでの話ですけども、どういう影響が出るかという見方だったらできるのではないのでしょうか。

○鈴木座長 その辺の結果と合わせて、肝臓での病変等々をもう一度考察してくれという話になれば、今の話からすればリーズナブルな話になりますかね。

それでは、コレステロールの話も含めて肝臓の変化を聞くことにして、その中で本剤がコレステロール代謝にどのような影響を及すか、*in vitro* の系で確認してほしいという形のコメントを出したいと思いますが、よろしゅうございますか。

これで、肝臓と脂質代謝の話も一応まとまったかなと思いますけれども、落ちはないですね。甲状腺やって、赤血球やって、肝臓脂質が、大丈夫ですね。

そうしたら、もしまた関連があれば。

済みません、マウスの今の肝臓での脂肪の変化のところで、腫瘍とはまた違うところなんですけど、大型脂肪滴と小型脂肪滴という表現があるんだそうです。これは、ちょっと説明してください。

○高木専門委員 細かいことなんですけれども、1つは大型と小型の脂肪滴に分けた基準について、報告書の第3巻の方では、小型脂肪滴は小型で、大型脂肪滴は大型と小型を含むものと書いてあるので、それを抄録に記載してほしいということです。

あと大型脂肪滴と小型脂肪滴を区別して評価した理由が、私にはよくわからなかったもので、例えば、小型脂肪滴がもっとシビアになったものが大型脂肪滴に発展していくのか、それとも全く別物と考えるのか。それから、2つをまとめて評価した方がいいのかどうか。その辺の科学的根拠があったら、説明していただきたいと思いました。

○鈴木座長 これは、そういう形で質問すればよいことだと思います。5-1というところに、先ほどの肝腫瘍と同じ項目でまとめて質問することにしたいと思います。よろしゅうございますね。

そうしたら、お待たせいたしました。生殖の方に移ります。

○江馬専門委員 生殖毒性は、2世代繁殖試験で50 ppm以上で、雄の包皮分離で雄の性成熟の遅延が出ておりまして、確認のために1世代繁殖試験を追加したということになっています。

私は、児動物の雌雄で無毒性量が50 ppmになると思います。包皮分離のことは、下で多重比較の結果を書いているのですが、1世代試験でも2000 ppmという数字が出ているので、ここの評価は2000 ppm以上で包皮分離の遅延があったということでいいのかと思いますが、長尾先生、いかがでしょうか。

○長尾専門委員 私も江馬先生と同じ意見で、案1の方で結構だと思います。それで、多重比較検定までやって確認もしておりますので、これで結構だと思っております。

○鈴木座長 具体的に言うと、50 ppmでの包皮分離の話はどうなるんですか。

○江馬専門委員 NOAELが50 ppmです。

○鈴木座長 1世代試験ではやはり再現されてしまったから。

○江馬専門委員 1世代試験の方は、腎臓の雌のF₁で、離乳時の腎臓の相対重量、絶対重量が増加しておりまして、それを毒性と考えるなら雌で50。結局、2世代と同じ数字になると思います。

○鈴木座長 1世代の方は、間に200というのを入れてやったんだけど、腎臓でやはり影響が出ているし、最終的には50 ppmがNOAELだということですね。

○江馬専門委員 はい。長尾先生は、いかがですか。

○長尾専門委員 そのままで結構です。

○江馬専門委員 発生毒性、ラットとウサギは、このままで結構です。催奇形性はないということでもよろしいと思います。

表ですが、離乳時に次の親の世代にする子どもを残して、その他を処分しますので、その残した子どもを親という表現にしているわけです。だから、既に離乳時に親という表現になっています。生殖毒性と発生毒性も同様です。分けて記載するのがもともと無理なのを便宜上分けて記載しているというのが、繁殖試験の表現なんです。それを今までやってきたものですから、それを崩さずにやろうと思うと、例えば、表24のところですけども、投与群のところを、一番上のラインを消して、P世代、F₁世代の箇所です。親をP世代、児がF₁世代とします。2世代の方は表22ですが、一番上のライン、親が同じよう

に P 世代、F1 世代というのを削除して、親のところに P、子どもを F1、右の親が F1、子ども F2 と書くのが、今までのとおりで直さなくていいのではないかと思います。

○鈴木座長 それは、確かに言われるとおりです。だから、親の F1 とか、子どもの F2 とか、いろんなややこしい表現を使って言わざるを得ないところがあって、ですから影響というのも、つまり P の世代に投与して、子どもはおなかの中にあるときから影響を受けながら育って、生まれてからは母親のミルクを通じてまた影響を受けて、なおかつ今度自分で食べるようになるということで、離乳後辺りに影響が出てきたら、これをどういう影響と見るかというのは、非常に複雑でややこしい話になるんですね。一応育成中に見られた変化という形にはするんですけども、もしかすると母親の体内にあった時期から既に影響を受けているかもしれないという意味合いも出てきますから、そのときどきによって一番正しい表現を使わざるを得ない、あまり単純には規定できないということになります。どうぞ。

○木下課長補佐 児の F₁、F₂ と記載するか。P、F₁ と記載するか。不透明な状態で今まで来たんですが、今回キーになる所見が包皮分離で、ちょうど離乳を終わった後の所見です。それが、自分の摂食による毒性だと考えると、自分の食べたものを摂取量としなければいけないので、F1 親のところに書き込んだんですけども、上に P と打っておかないと、例えば、今、江馬専門委員のおっしゃった、児 (F₁) にしてしまうと、児毒性、これは児がサンプルだということが重要ではなくて、児毒性が発生したときの摂取量を、P 世代の、もしくは P が大人のときに食べた量ということを書かなければいけないので。

○江馬専門委員 だから、催奇形性試験もそうなんです。胎児の NOAEL というのは、親の NOAEL を書いているんです。胎児は直接投与されていないですから。だから、それと同じ表現になるんだと思います。

○木下課長補佐 そうしますと、表 28 を見ていただいて、今回 NOAEL を 50 にしてしまうと一緒にしてしまうんですけども、もしも違う場合がありますでしょう。そのときに、今回の案の 2 の児のところの 3.3 が一番小さな数字になり得るんですけども、そういうときに P の世代が食べた量が NOAEL だったと考えるのか、F₁ と書くか。

○江馬専門委員 NOAEL は、一番低い値を書くでしょう。例えば、50 ppm の換算値で一番低いものを NOAEL にしますね。ここの記載は、ここの児動物 P と書いてあるのは、児動物は F1 なんですね。

○木下課長補佐 そうなんです。児動物毒性を及した摂取量。

○江馬専門委員 そうです。だから、3.3 というのは P の摂取量が書いてあるということですね。だから、発生毒性のところもそうなんです。胎児と書いてあるけれども、胎児は直接投与されていないので、親の摂取量です。

○木下課長補佐 同じ毒性を及した摂取量ですね。

○鈴木座長 実際にそうするしか方法がないんです。だから、ある投与をして、胎児にどれだけの濃度が行っているかというのは測定してないからわからないんです。そうすると、

便宜的に親に投与したところで、子どもに影響があったと。複合的に見て親に投与した量を影響のある用量なり、ない用量なりに使う以外に方法がないんです。

○木下課長補佐 結論を急ぐようですけども、児の方を P、F₁と表現するか、F₁、F₂と表現するか。

○鈴木座長 P と F₁を使うか、P のところに F₀を使うかという議論が残っているんですね。

○木下課長補佐 大分前にそれは P で統一されたと思います。

○江馬専門委員 児動物は、F₁、F₂でいいと思います。

○木下課長補佐 よろしいですか。例えば、親動物でも児動物でも同じ場合、便宜的に P と F₁しか書いていなかったんですね。それはそれでいいですか。

○鈴木座長 今すごくややこしい議論になっているので、P と F₁という形の表現をすると、例えば、ここで今、提案があったように、F₁が親になっていく過程のところは、親 (F₁)と書くわけでしょう。そうすると、ちょっと抵触するのではないのという表現になるわけです。

だから、それを矛盾なくするためには、P の親というのを F₀の親としておけば、全部似たような形にはなるんですけども、蒸し返しの議論になってしまうんですけども、私はわかるからいいんですけども。

○江馬専門委員 そうすると、児動物のところの摂取量を F₁雄（親 P）と書くようなことになってしまいますね。

○木下課長補佐 当面従来どおりにいたしますか。

○江馬専門委員 はい。解決方法がないので。

○木下課長補佐 ありがとうございます。

○鈴木座長 従来どおりというと、この表はどういうふうになるわけですか。これは新しいものだから、今の提案のところでいいわけですか。表現の問題のところが先に行ったんですけども、内容としては本当にこれでいいんでしょうね。一般毒性との関連で見ても、そんなに大きなそごはないとしてよろしゅうございますか。

繁殖試験に関連しては、他の委員からの質問も出てきております。高木先生のところから、眼球腫大、これは説明していただけますか。

○高木専門委員 眼球腫大というのが、表 22 の真ん中辺りに出ていると思うんですけども、まずその発生自体が背景データと比較して本当に増加しているのかどうかというのを確認していただきたいのと。あとその機序については、抄録の 148 ページの真ん中ぐらいいに、腫大が認められた離乳時の眼球でほぼ全例に虹彩癒着が認められ、眼房水の流出障害が眼球腫大に至ったと考えられる云々と考察していますけれども、原因としては虹彩癒着が考えられるということですが、それなら虹彩癒着が起こった原因については、どのように考えるかということについて、考察していただきたいと思いました。

○鈴木座長 恐らく自然発生なのか、薬物によるものなのかというところが、一番知れた

いところでしょうから、それに関連した考察がそう聞けば出てくるでしょうね。それは聞いてみていいですね。

それから、吉田先生のところからは、系統に関する問題等々が出ています。

○吉田専門委員 系統が今回ウィスター・ハノーバーに変わっておりまして、一般毒性試験は **Fischer** でやっていたものですから、その系統差が少しあるのかなと思ったので、質問事項を書きました。特にウィスター・ハノーバーの方が毒性が強く出ているように思われたものですから、例えば、肝臓の変化というのは、脂肪化とび慢性の肝細胞肥大だけだったのですが、例えば、表 22 の 20000 ppm で肝臓の胆管増生、あるいは多核肝細胞増加といったような所見が、P 世代あるいは F₁ 世代でも認められておりますので、若干強いのかなと思ったことと、確かに 90 日、あるいは 1 年でも γ GTP の増加とかありますので、胆管への影響というのは、示唆はされたのですが、明らかな変化としては顕性化はしていませんでしたので、そういう系統差があるのかなということで、胆管への影響というものもあるのかなと思ったので、コメントを加えました。

また、卵巣につきましても、重量は増加していたのですが、組織学的変化はなかったのですが、表 22 で拝見しますと、2000 ppm 以上の P の世代の雌で卵巣間質細胞の空洞化といった所見が出てきておりますので、恐らく関連しているのかなと思ってコメントをいたしました。

○鈴木座長 卵巣の話はどこに書いてありますか。

○吉田専門委員 表 22 の 2000 ppm の P の雌です。一番下のところに、卵巣間質細胞の空洞化とあります。

○鈴木座長 ありますけれども、当初のコメント要求としては、胆管系の話は見えたんだけれども、卵巣の話はどこに書いてありましたか。

○吉田専門委員 卵巣は、今、申し上げました。

○鈴木座長 新たにということですね。併せて卵巣の変化についても。これは、基本的に何を聞けばいいんですか。

○吉田専門委員 卵巣につきましては、さっき脂質系ということが出てきましたので、特に今、加える必要はないのかもしれないですけども。

○鈴木座長 **Fischer** とウィスター・ハノーバーの違いが背景にあるのではないかということを見ていられるわけですけども、その上で。

○吉田専門委員 違いはあるとしても、出ている変化というのは共通のものがあると思いますので、更に追加したい変化として胆管の変化が出てきたので、これについてはどう考えるかということを申し上げたかったというのが一番です。

○鈴木座長 本来は、**Fischer** でも見られたかもしれない話なので、こちらで見られたのが、だから薬の影響ですねと確認したいわけですね。

ということだそうですから、卵巣の話も同じように入れておくということでもいいんですかね。

それから、基本的に NOAEL は 50 ppm ということなので、案 1、案 2 がありますが、案 1 で行くということでもいいですね。

あと 25 ページのところで、ラット 1 世代繁殖試験でしょうか。長尾先生から、卵巣の絶対重量の云々という。

○長尾専門委員 評価書の 157 ページに、200 ppm では影響がないということで、その 25 ページの上に表があるんですけども、200 を消してその上の 2000 へ移動するというだけのことです。それは 157 に。

○鈴木座長 それはもう表の方では直っているということですね。

○長尾専門委員 はい。

○鈴木座長 16 行目、事務局から「『以上の結果から、』の箇所ですが」ということなんですが、これは。

○木下課長補佐 書き方が今度変かりそうなので、またそのときに御相談させていただきます。

○鈴木座長 わかりました。そうすると、発生毒性も一応全部終わった形になります。

お待たせいたしました。遺伝毒性の方なんです。

○林専門委員 遺伝毒性の方は、バッテリーが標準的な方法で行われておりまして、結果に問題はございません。したがって、原体には遺伝毒性はないものと考えます。

また、B と C、これは代謝物と読んでいいのか、分解物と言った方がいいのか、その辺はあると思うんですけども、これに関しても Ames 試験が行われていまして、結果は陰性ということです。

あとは表記上の問題なんですけれども、昨日添加物の調査会の方で、この±S9 の書き方で、±S9 というのはあまり見栄えがよくないと言うか、どういう意味かわからないという方がおられまして、両方やった場合には+/-の S9 というふうな表記にしましょうかというようなことを、添加物の方では決めました。できれば統一という意味で、+/- S9 という表記にしておけばよろしいのではないかと思います。

○鈴木座長 +/- という話だと、遺伝だと野生型とそうじゃない形のヘテロという意味になってしまいますね。

○林専門委員 それはそうですけれども、場所が場所だから、その方がまだいいんじゃないかと思います。

あと文書で書くというような話もあったんですけども、文書で書くとしても長くなり過ぎるし、こういうテーブルの中だと+/- S9mix と書いておけば、一番間違われはしないだろうということで、このような提案をさせていただきました。遺伝毒性に関しましては、特に問題となるような所見はありません。

○鈴木座長 B、C は分解物としますか。植物、土壌と。

○石井専門委員 光分解で出てくるものと言うから、植物が改変したものではなさそうなんです。だから、分解物でしょうか。

○鈴木座長　そういうふうにしてしまいますか。植物でもとらえられてはいるが、恐らく。

○石井専門委員　植物が改変したものではないと思います。

○武田専門委員　要するに、植物の葉っぱにかけただけだから、動物のように飲み込ませるわけではないから、どちらにしたか難しいんですよ。形からしたらあまり入ってないから、表面上の光分解でしょうね。

○鈴木座長　一応、判断としては、植物が代謝したわけではなかろうと、光分解なり何かの形の分解物なのか。今回は分解物という形にするということでよろしゅうございますね。

それで、残りが一般薬理試験です。小澤先生、ざらっと。

○小澤専門委員　一般薬理試験は、所見として 27 ページの下から 3 段目ですか、小腸輸送能、炭末輸送能で見ているんですけども、若干の抑制が見られるということで、コリナージックな神経に対する作用が考えられるんですけども、血圧その他には何も出ないので、はっきりしたことは言えないということです。特に問題になるものではないのではないかと思います。

○鈴木座長　ほとんど影響が見られていませんから、その点では昆虫、特に鱗翅目の幼虫が主体だと思いますが、その辺りで近種疾患が起こってしまうような話から比べると、哺乳類では確かに薬理作用としても、その手の影響はなさそうだというふうに考えてよろしゅうございますね。

どうもありがとうございます。もしかすると、途中で議論を飛ばしたところで、全体として話しますよといった部分で、議論し忘れているようなところがあるといけないんですが、お気づきの点、どこかございますか。多分、評価書案の 18 ページのところの軽度な小球性貧血、あるいは赤芽球の話というのは、これは拾いましたね。そうすると、恐らく私の記憶としては、大体拾えたのではないかと思います。

幾つか追加要求が出てきましたので、本日はこれ以上の議論をしても仕方がありませんから、一応大筋として繁殖試験のところでの 50 ppm の NOAEL というのは決まりましたから、そちらに取るということを決めましたから、大筋今後の議論はしやすくなっていると思いますので、総合評価はこの次に追加資料が出てきた時点で議論したいと思います。

また、評価書の表現のところでは今日はいろんな指摘がありました。これについては、委員の方から協力もあって、本文をどうするか、表の書き方をどうするかということで、内容が変わってくると思います。

事務局の方から、また資料が各委員のところに回ると思いますので、よろしく御協力をいただいて、またブラッシュアップをしていきたいと思います。

今日は、そういうことで、ほかに何か要望があればあれですが、この件に関しては議論を終えたいと思います。

その他の件等について、特にありませんか。

○木下課長補佐　次回についてですが、春から 1 週遅れが続いていて済みません。あともう一回だけ、トキシコロジー学会などがあって、もう一回だけ遅らせていただいて、7 月

6 日でお願いします。ストロビルリン系を準備中です。1 月にお願ひした年間スケジュールから言うと、まだ 1 週遅れています。よろしくお願ひします。

○鈴木座長 それでは、本日はこれで会議を終わりたいと思います。長いことどうもありがとうございました。