

食品安全委員会農薬専門調査会

第 41 回会合議事録

1 . 日時 平成 18 年 2 月 1 日 (水) 14:00 ~ 18:51

2 . 場所 食品安全委員会大会議室

3 . 議事

(1) 農薬 (ピラクロニル、メトコナゾール) の食品健康影響評価について

(2) その他

4 . 出席者

(委員)

小泉委員、寺尾委員、本間委員、見上委員

(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 (修) 専門委員、津田 (洋) 専門委員、長尾専門委員、
林専門委員、平塚専門委員、吉田専門委員

(事務局)

國枝評価課長、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 ピラクロニル安全性評価資料 (非公表)

資料 3 メトコナゾール安全性評価資料 (非公表)

6 . 議事内容

時間も来たようですので始めさせていただいてよろしいですか。まだ来ておられない方が、委員の中にもいますか。 は、どこですか。

は、1 時間遅れの予定です。

それでは始めていいんですね。

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 41 回「農薬専門調査会」を開催いたします。本日は、12 名の専門委員の御出席の予定になっております。開催通知で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願

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。

お手元に議事次第、農薬専門調査会専門委員名簿、座席表のほか。

資料 1 として「農薬専門調査会での審議状況一覧（H18 年 1 月 31 日現在）」。

資料 2 として「ピラクロニル農薬評価書（案）たたき台」。

資料 3 として「メトコナゾール農薬評価書（案）たたき台」。

以上を配布してございます。御確認をお願いします。

なお、本日の会議には、食品安全委員会委員が 4 名出席の予定でございます。

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

どうもありがとうございました。それでは、審議に入りたいと思います。コメント対応ということでもございますし、進行上の理由からメトコナゾールの審議から開始したいと思いますが、よろしゅうございますか。

メトコナゾールの審議に入らせていただきます。まず、経緯も含め事務局より御説明いただけますか。

メトコナゾールにつきましては、農薬取締法に基づく登録申請を受けまして、平成 16 年 6 月 12 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。

同年 4 月の第 10 回、また 9 月の第 17 回、平成 17 年の第 27 回の農薬専門調査会での審議を受けまして、追加資料が直近のもので本年 1 月 14 日付けで提出されたところでございます。これらの評価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おきましては、各専門委員からの御意見を事前にいただいたものを見え消し状にて配布してございます。よろしく願いいたします。

どうもありがとうございました。多分 4 回目の審議になるんだと思います。審議の仕方なんですけど、コメントが前回 7 項目付いておりまして、それらを 1 枚紙でまとめたものがお手元にあるかと思いますが、これを順次やって、もしこのほかに提出できる資料があれば出してくださいということコメントの中に入れておいたんですが、それによって催奇形性、生殖試験に関するデータが追加で出てきていますので、それを 8 番目のものとして審議をしたいと思いますが、よろしゅうございますか。

よろしければ、まず 1 番目のところ、代謝関係が 1 つありますので、そちらの方から解説をお願いしたいと思います。

最初のものは「平成 17 年 2 月 8 日付回答資料、要求事項 3 の回答中の連続反応について、類似薬物において、CYP3A 等、肝臓の薬物代謝酵素活性誘導による代謝亢進の結果、プロゲステロン濃度に影響を与えず、17 β -エストラジオール濃度の低下が起こるような例を文献で示しながら、本剤の代謝系について再考すること」。というコメントが付いておりますが、これは、よろしゅうございますか。

随分昔のことと言うと怒られてしまうんですが、たしか総合的な中で、特に P-450 の本剤による誘導とステロイド代謝という観点から出たのかなと思います。特にトリアゾールは、御存じのように CYP3A の阻害剤という基本構造を持っているものでありますので、このものの阻害はステロイド代謝、特に酸化代謝の阻害が起こる可能性が当然予想されますので、それに伴って、特にエストラジオールの前駆物質であります、プレグネロンやプロゲステロンからエストロゲン生合成のプロセスに関与する酵素のいずれかを阻害するのではないかという観点から質問したものであろうと思います。

結論は、ここに書かれているような、ステロイド代謝はコレステロールを母核として側鎖が切断されて、そしてプレグネロン、プロゲステロン、そして数段階の酸化反応を経て A 環の芳香化を受け、エストラジオールにつながるということは、よく知られている経路でございますが、その各ステップ、ステップに、酵素が関与しておりまして、その中でも特に CYP が関与しているところが何点かあるというのが、トータルの姿かと思えます。

次のページで、かなり申請者はパブメド等を駆使して、冒頭の 4 行ほどにも書かれてありますが、トリアゾール本剤の母核を中心に CYP3A4、すなわち薬物代謝酵素誘導の亢進、あるいはそれに伴うプロゲステロン濃度への影響というものを考慮に入れて調べたわけですが、17 β -エストラジオール濃度の低下が起こるような例、つまりプロゲステロン濃度に影響を与えないで、17 β -エストラジオール濃度の低下が起こるような例については彼らが行った文献検索の結果では、適切な例が見当たらなかったということで、彼らはその下に書いてありますように、本剤の代謝系について、今まで得られた試験成績を見直して、以下かなり長文になっておりますが、以下のような再考察をしたということでございます。

その結論としましては、ラットにおける本剤の毒性というのは、特に妊娠末期で血中のエストラジオール、E2 の濃度の低下にはコレステロールの合成抑制、つまりステロイドホルモンの原料になりますコレステロールでございますが、コレステロール合成抑制によるステロイドホルモンの合成能の低下と、それから CYP1A 誘導による肝臓の E2 代謝亢進が関与しているものと推察されるという結果が彼らのデータからは考えられるんですけども、そういった考えの下でプロゲステロン濃度はどうでしょうかということで見ると、影響が認められていなかったという結論が、データからは導き出されることになっております。

トリアゾール骨格を持つ化学物質の中には CYP を阻害するものがあるといったことを考慮すると、プロゲステロン代謝に関与する CYP とか先程申し上げました A 環の芳香化によるエストラジオールの生成にはアロマターゼという酵素が関与しているわけですが、それらの酵素阻害などによって E2 合成が勿論抑制されますので、それについてもないとは言えないと。つまり E2 の前駆体から E2 の生成を触媒する、つまり芳香化する酵素の阻害というのも、もう一つ可能性としてあるんだけれども、それについて絶対そうであるというデータは勿論出てないわけでございます。

このように、冒頭の要求事項にもあります、プロゲステロン濃度に影響を与えなくて、

そして 17β-エストラジオール濃度の低下が起こるといような、文献的な裏づけはありませんでしたし、また実験データから考察しても、それを明確に証明することにはならなかったということが結論である。

うまく説明できなかったかもしれませんが、結論としてはこのような再考察を申請者はしていることになります。

しかしながら、これらの影響というのは、彼らが行った実験データから、濃度として 150 ppm 以下の用量群では、ここで問題としたようなことは認められないということで、本剤にはこの 150 という数値が出ていますように、閾値が存在するということと言えるであろうということで、私としては了承でよろしいのではないかと思います。

これ以上もう何か要求したとしても、今回の回答を超えるようなものは出てこないだろうということで、了承されるということですね。

毒性の方で関係のある方、 はこの辺のところは。

にもう一度お尋ねするんですけども、少なくともメトコナゾールでコレステロールの合成阻害があるということは了承した。

あとトリアゾールということで、CYP の合成阻害があるということもよろしいだろうと。その 2 つは結果としてあって、それ以外はいろいろ考察したけれども、よくわからないところが多かったということで、結果としてはいろいろな可能性はあるけれども。

そういうことではないかと思います。それぞれの単反応で、ある部分だけをピックアップしてみると、確かに非常にリーズナブルなんですけれども、総合的に果たしてどれがという特定はできないということです。

現象論としては、エストロゲン辺りが下がってくるようなところは、フェーズでは見るんだけれども、ではステロイドの代謝全般にわたってはどうかというと、必ずしもはっきりはしないと。だけど、一応最終的には閾値があるように見えるから、これでどうだろうかということなんです。

毒性関連としては、それでわかったところはわかったし、わからない部分もあるのでよろしいんですけども、むしろ生殖毒性での影響の方がたしか分娩等に関わっていたと思うので、むしろ繁殖の先生方からのコメントはよろしいのでしょうか。

繁殖の試験との関連で、このステロイド代謝についてのところ、お二方おられますが、特に今の代謝の方についての回答で問題はないかということなんです。

私の方は結構です。

は、いかがですか。

特にはありません。

全般的に恐らくは、最後のところでぶっちゃけた話にすると、閾値があるからというところにつながりそうな話で、途中は多少一筋縄ではいかない話があるんだろうけれども、これはこれで仕方がないということになりますか。よろしゅうございますか。よさそうですね。

そのほかにもしあれば、なければこれは了解ということで、一つ済ませたいと思います。
2つ目のところなんです、これは貧血に関しての問題になります。

「平成 17 年 2 月 8 日付回答資料、要求事項 3 の回答中の各種試験でみられた貧血について、以下の資料を提出すること。

1) 体重減少や一般状態悪化の二次的症候として貧血が見られるという考察に関して、文献の引用を加えること。

2) コレステロール合成阻害が赤血球膜の脆弱化を起こすことに関して、文献を用いて考察すること」。という 2 つがございます。

これについては、とりあえず、どうぞ。

評価書(案)としましては、18 ページの「要求事項 2」、これにつきましては「申請者からの回答概要」のところをごらんいただければと思うのですが、結果といたしましては、先ほどと同様に明らかな原因としてはよくわからないけれども、やはり考えられることとして、1 つは状態の悪化、あるいはそういう酸化性ストレス等に関わることが書かれておまして、としまして、先ほどにも関連しますが、コレステロールの合成阻害作用が赤血球の膜に障害を与えて、その酸化性ストレスによって抵抗性が弱くなったこと。更に、活性酸素の産生能があるのではないかということから、そういうことによって赤血球が障害を受けて貧血が起きたのではないかということが書かれているのですが、結論的には恐らくこれ以上長々聞いてもわからないということ。

あともう一つは、これにも閾値があるだろうということで、了承せざるを得ないのかもしれないと思っております。

ただ、今回の回答の概要を拝見しますと、どうもとでおっしゃっているようなことが大分違うので、結果としてはよくわからないということだったのかなということしか申し上げられないです。

どうでしょうか。この辺のところは、はおられないんですけれども、どなたかまだ御意見がある方あれば、その辺はもういいですか。

これ以上聞いてもわからないと思うので、結構です。

そうすると、全般的にコレステロールと赤血球膜の関係というのは、ある意味で言えば内科の貧血のところ、獣医学領域では教科書的に出てきているようなところのものでして、具体的にどうかという話になるとなかなか難しい部分があるのかもしれませんが。現象論として、貧血があったことはたしかでしょうし、体重とか餌の摂取量が減ったということもあったのは事実でしょうし、直接何か証拠があるかと言われるとなかなか難しい部分があるんですが、これ以上考察しにくいだろう。文献もいろいろ調べたけれどもということで、これでやむを得ず了解するということだそうです。これで、第 2 点もクリアーということなんです。

3 つ目の問題は、病理所見関係でしょうか。

「平成 17 年 2 月 8 日付回答資料、要求事項 3 の回答中のマウス発がん性試験及び 14 日

問投与試験で認められた肝臓の毒性所見について、以下の資料を提出すること。

1) 病理組織の写真を提出し、肝障害の部位と所見を明確にすること。

2) 回答中で『mitogen 効果』の定義が不明確である。各種試験で認められた酸化ストレス、酵素誘導、細胞増殖、毒性所見などの関連性を詳細に記載し、肝発がんのメカニズムについて文献を用い総合的に再考察すること」。ということでございます。

これは、お願いします。

評価書たたき台の 21 ページ、22 ページのところですが、まず肝障害の部位につきましては、写真も添付していただきましたので、全面的に了承いたします。

ですが、これはたしか が御指摘なさったことですが、「mitogen 効果」という定義をどうするかということなのですが、回答としてはフェノバルピタールなどの細胞分裂促進物質 (mitogen) が変異細胞 (initiated cell) の増殖を促す作用と意図したということなのですが、もしこれががんの進展に伴って国際的に使われている用語ならば、私はそれでいいと思うのですが、そうでなければもう少しだれでもが理解できるような言葉にと思うんですが、むしろ からご意見を伺う方が。

ちょっと待ってください。

、 からのメールがあったと思います。

、お休みという御連絡とともに、ほかのところは結構だと。この 3 の 2) についても、内容としては結構でございますとのこと。

とりまとめの仕方として、mitogen 効果的な部分と、障害によって細胞増殖が起こる部分とどちらもあるというふうに、2つの事柄をきれいに書いておいてくださいという御伝言をいただきました。

その時点では、mitogen という言葉そのものについては、特にコメントはございませんでした。

そういうことですね。若干フェノバルピタール様のというようなところとか、mitogen というのは一体何なのかということもございますから、 の方から、その辺御解説いただくとありがたいのですが。

フェノバルピタールの発がん促進機序というのはよくわかってません。多分代謝過程でラジカルが発生し、それによって細胞障害が起こりプロモーションが起こると言われています。あえて積極的にフェノバルピタールにイニシエートされたり、あるいはある細胞に対して mitogenic に働くかどうかということと明らかではありません。

従来の議論だと、フェノバルピタールのイニシエーションということではなくてプロモーションの話になって、そのときに酵素誘導があるじゃないですか。その酵素誘導のパターンが、当該の剤でよく似ているから、フェノバルピタールと同様のプロモーション作用があるだろうということで、それはちょっと余りにもあいまいだという話があって、そのときに恐らく酵素誘導、つまり de novo のタンパク質の合成等々のことからすると、細胞周期に関する幾つかのタンパク質が誘導される可能性があるだとか、いろいろ推測さ

れる部分があって、それが増殖系に影響を及ぼすんだという暗黙の了解で書いているに過ぎなくて、その辺をもう少しはっきり書いてくれというふうに言うんだけど、今、
が言われたように、余りはっきりしたところはよくわかってないということですね。

そのとおりです。ですから、苦しまぎれに mitogen なんて書いてきてしまうので、あまり突っ込まない方がいいと思います。

もともとフェノバルビタールの程度とかフェノバルビタール様ということで出てきた場合、これもまだはっきりしないので、あまりそれを要求してもしょうがないということになります。

この場合、どういう表現にしましょうか。一応言っていること自体はわかるし、障害作用の後でがん化するような機序のことも含めて考えているということなんですが、酸化機序もごちゃごちゃだし、よくわからないところがあって、ただいずれにしてもイニシエーターではないという話のところははっきりしているような気がするんですけども、それをこの調査会として、その剤の性格として、どういうふうに書いておきましょうか。やはり mitogen というのは使わない方がいいですね。

使わない方がいいですね。

そうすると、幾つかの可能性のある機序、障害作用とかいろんなことを言って、その増殖効果とか、そんな形でお茶を濁しますか。ちょっと表現は悪いんですが。

要するに、変異細胞の増殖に対してより有利な環境をつくっているであろうということです。そのメカニズムとして、いわゆる代謝する酵素を誘導しますから、それによって出るラジカル等がイニシエートされない細胞のアポトーシスを起こしたりしているだろうということです。

ですから、フェノバルビタール様というのはそういうことも含めて弱いプロモーション作用があると。だけど、これはあくまでもプロモーション作用であるということです。

それでは、最終的に表現のところは事務局ともう一度練る形にはいたしますが、内容としてはこの回答、努力のところをとりあえずはよしとして了承するという形でよろしゅうございますか。　　はいいというふうに。

これ以上書けと言っても出てこないし、それで根本的に評価書が変わってくるわけではないので、この程度でいいと思います。

わかりました。それでは、了承ということで、表現は最終的に事務局ともう少し詰めます。それで、よろしゅうございますね。

4 番目、これも毒性関係です。

「メトコナゾールのマウス亜急性毒性試験、発がん性試験について、以下の資料を提出すること。

1) 個体別表、報告書本文及び抄録に齟齬があるので、個体別表に基づき各表を再確認し、結果について再考察すること。また、他の所見や試験でこのような齟齬がないことを確認すること。

2) 抄録の文書及び表には、高用量群で投与に関連した『びまん性肝細胞肥大』が有意に増加したと記載されているが、同群の病理組織学的検査の個体表を見る限り、増加しているのは小葉中心性細胞肥大(centrilobular hepatocellular hypertrophy)と考えられる。肝臓の当該所見について個体別表を確認して、その内容を正しく抄録に反映すること。特に本試験では肝細胞の肥大の発現部位が酵素誘導との絡みで重要であるので、正確なデータを基に肝障害の部位について再度考察を行うこと。ということです。

これは、申請者の側の対応が最初少しきちんとしていなかった点について、一次データまで戻ってきちんと見直せという内容だったように思います。

これについても病理関係なんですが、手続その他を含めて。

要求事項4につきまして、病理所見等につきましては、きちんと直してくださいました。それは回答資料にすべて添付してありますので、了承したいと思います。あと、これはマウスの部位だったのですが、個体別表の表紙が違っていたということだったと思いますが、それも確認いたしましたして、この内容で間違いはないということですので、1)、2)ともに、全面的に了承したいと思います。

一応提出された、回答資料の要約のところ、英語の所見のところと、前回の翻訳、抄録、それから今回最終的に提出したもの等についての一覧表が出ていまして、これらを見ると一応直っているといって大丈夫だということですね。その意味で、一番大本の話に戻って調べたんだということになると思います。

特に白血病の記載につきましても、きちんと訳が直っておりますので、問題ないと思います。

それから、酵素誘導との関連でというところで、肝細胞のどこがどうだと。その辺についても大丈夫だったわけですね。

はい。

は、これについて何もおっしゃってられなかったと思いますから、そうするとこれも了承されましたということでもよろしいかと思います。結構この作業は大変だったんじゃないかと思います。

5番目の問題として、発生毒性関係についてです。

「1) 全体的に統計処理を行い、結果の再考察を行って、抄録に記載すること。

2) 64 mg/kg 投与群でみられた心室中隔欠損について、例えば、心室中隔の閉鎖の遅れによるものと考えられる等、どのようなものであったか説明し、考察すること」。ということで、まず からお願いします。

統計処理につきましては、Fischer または χ^2 の検定を実施しておりまして、それぞれ報告書の方に記載してあるとおりです。個別についても、それぞれ考察をしております。ただ、その5の のところに関しては、また触れたいと思います。

そうすると、心室中隔欠損を除いては大丈夫だということですね。それでは、生殖の先生方のところで、心室中隔欠損に関連してお願いします。

心室中隔欠損の方は、要求事項 5 ですけれども、この所見の取り方にちょっと問題があるのではないかとということで要求したんですが、回答にもありますように、胎児の発育遅延に関連した心室中隔の膜性部の一時的な閉鎖の遅れと考えております。そのように、奇形ではなく異常に分類したということなので、これは適切に処理されているというふうに判断しております。

は、いかがですか。

特にありません。

恐らく、これは聞かないといけないのは、前の病理のときに用語を申請者の側がラボに確認せずに変えてしまったことがあったので気になるんですけれども、今回のは一応外国のラボでやった実験で、そこまで問い合わせをして、この用語、あるいは状態についてどうだということを確認しているんですね。

はい。

そういうことだそうで、そうすると、いわゆる心室中隔欠損という比較的重篤な奇形とは考えられなくて、発生の途中で一過性に出てくる非常に小さなピンホールを取っていたということで、これは写真も付いていたんですか。

そうすると問題ないで、表現も変えたということのようでございます。

、その話を聞いた上でどうですか。

気になったのは、日本の分類がどうなっていて、外国の分類と一致すれば問題ないんですけれども、もし違っていた場合は併記して書くとか、そういう対応が必要ではないかということが1つ。

あと、原因については、回答書の下の方に、発育遅延に伴う心室中隔膜性部の一時的な閉鎖の遅れによるものと考えられたと書いてあるんですけれども、この人たちの引用していた参考文献の97年のテラトロジーの論文を見たところ、制限食でわざと胎児の発育を遅らせた場合に、発生率を見ている実験が載っているんですけれども、それを見ると特に心臓への影響は見られてないということが載っていて、そうすると必ずしも胎児の発育遅延が原因とは言えないのではないかと。ほかにダイレクトな作用とかも考えないといけないのではないかと思います。

今の、どうしますか。

奇形か、そうではないかというのは、最終的にその実験者の判断によると思います。それは、なぜかという使った動物とか、使った施設の背景データが違って来るからですが、教科書的には IFTS、インターナショナル・フェデレーション・オブ・テラトロジー・ソサエティーと IPCS の会議が何回かやられていまして、そこでターミノロジーと分類に関して会議の結果が出ていて、それが参考にはなるとは思いますが、さっき言いましたように、最終的には実験者の判断になると思います。

こういうわずかな穴というのは、ほかのデータを見ても出てきますので、いわゆる発育遅延としてもいいのではないかとというふうに、私は思います。

恐らく の言われているのは、ソロモンたちの実験では、制限食では出てないので、その引用があまり適切ではないということ言われているんだと。経験的には、私もこの辺の催奇形性実験で非常に小さな膜の穴というのが結構出てくる。しかも、それがややグロースリタレーションを起こしているようなものに多いというのは経験しておりますし、別の系統では生後どのぐらいでそれらが修復されるかといったようなものも追い駆けられているのも知っているんですけども、その意味では引用は不正確かもしれないけれども、現象としてはこういうことで問題はないということなんですが、そのところ厳密に直させますか。

現象論は直させても、 も私も含めて、これらはよく遭遇しておりまして、そんなに問題ないものという認識は、日本の先天異常学会でも共通しているものというふうに考えております。これは、使っていた言葉が VSD という言葉を使ってきたから、これがもし本当に VSD だったら問題だという話で投げかけたのが真意なんです。それからすると、中隔欠損というような重篤な奇形ではないというのが判明したということで、それはそれでよいかと思うんですが、やや引用が不正確だという点は確かに残ります。

その辺、多少何らかの形で伝えるとして、内容がもし問題ないということであれば、それから今、外国の用語等の関連も IFTS との関係などが から話されたので、この部分についても報告書に戻って、あるいはラポに戻っていろいろ協議をされたようですから、その意味では誤解がなくなっていると見て間違いありません。よろしゅうございますか。

はい。

ちょっとごちゃごちゃしましたけれども、 の了解をいただきました。

それでは、統計と心室中隔欠損については了解ということになると思います。

6 番目、これも生殖関連ですけれども「メトコナゾールの 2 世代繁殖試験に関して、脳の絶対重量、下垂体絶対重量、腎絶対重量、精嚢比重量の変化は被験物質投与に関連した変化と考えられるので、再考察すること」。というのが付いております。これは、 、 お願いします。

結論から言うと、この回答で私は十分だと思っております。農薬抄録、変更した抄録ということで、添付資料で出ておりますけれども、この表現で私は十分ですので、ちょっと考察としてはクリアではないんですけども、これ以上は難しいと思っておりますから、申請者から出された資料で私は十分だと判断しております。

最終的には、低体重などの二次的な波及という形で、薬剤の影響になるということですね。そうすると、それでよろしかろうという話になります。

、この辺はよろしいですね。

はい。

7 目、生体機能に関する影響で「hexobarbital 誘発睡眠試験において、3mg/kg 体重投与群にて有意な睡眠時間の延長が認められたことに関して、作用機序や毒性学的意義について、必要であれば神経毒性試験等の結果も交えながら考察すること」。というこ

とで、これは 、お願いします。

回答の方は、可能性としては薬物代謝酵素が阻害された可能性があるということ
で、先ほどの CYP の阻害の話と一致するわけで、それは恐らくそういうことだろうとい
うことで了承しました。

ただ、回答書の最後のところで、投与が継続すれば、やがて肝ミクロゾーム酵素が誘導
され、睡眠時間が逆に短縮されることが予想されるから、毒性学的意義は低いという文章
については、ちょっと納得がいきませんでしたので、そこは削除していただきたいと思
います。

本当はどうなんですかね。大筋へキソバルピタル睡眠時間の延長については、
代謝誘導能みたいなところからすると、あり得るだろうという話でいいんだけども、最
後によけいなことを言っているようだから、それは取ってくれということですか。取れば
了承ということでもいいですね。

はい。

、どうぞ。

全く同じことを私も思いました。ここの試験は、あくまでも短期の試験で、この
最後の が問題にされた 4 行ぐらいは、全く根拠がないので、本当にこれだけ削除して
いただければ了承できると思います。

以上です。

「ただし」以下ですね。

はい。

これは、これだけ削って了承ということで手続上問題ないですね。

もう一つ、追加資料が出てきております。それは、多分外国との折衝の際に使われてい
たデータがあったということで、ウサギの妊娠に及ぼす影響というところが出てきており
ます。これについては、今回お配りしている評価書(案)には含まれておりません。ちょ
っと書き忘れたみたいなので、概要を生殖の先生方から少し簡単に説明していただいて、
どういう形にするか協議いたしたいと思います。

よろしく願いいたします。

試験ごとに、1つ目の試験が、メトコナゾール、8-222 のデータですが、(-)cis
体、trans 体を投与して試験したところ、cis 体では 10mg/kg で影響なし、(-)cis 体で同
じく 10mg/kg 、trans 体では 40mg/kg まで影響がなかったというデータになっておりま
す。

次の試験が、0、4、10、25、62.5mg/kg/day を投与して、母体毒性が 62.5mg/kg/day
で出ておまして、あと着床後胚死亡率増加、胎児数の低下が 62.5mg/kg/day で出てお
りまして、胎児の形態学的な異常、異常というのは、これを全部含めて異常というような
表現になっていると思いますが、一応申請者は奇形という表現で、62.5mg/kg/day で食道
後方の鎖骨下動脈の異常が観察されています。有意差が付いています。2母体の4胎児に

みられたということです。したがって、NOAEL が母体重、胎児で 25mg/kg となると思います。

次の実験は、0、2、4、10mg/kg/day で行われまして、10mg/kg/day では母体毒性が出ておりません。胎児につきましては、内臓で角膜水晶体の白濁、これは変異か、恐らく奇形ではないと思うんですが、それがみられていますので、NOAEL は母体で 10、胎児で 4mg/kg/day になると思います。

次の試験が、2、4、10、40mg/kg/day で行われまして、10mg/kg/day 以上で摂餌量の低下、体重の伸びの悪いのが出ておりますので、体重減少と摂餌量の低下です。胎児につきましては、40mg/kg/day で胚死亡率の上昇と胎児体重の低下が出ております。胎児の形態学的な変化では、40mg/kg/day で頭部の骨格異常の上昇、肋骨部分の異常の頻度の増加、椎骨、腰椎の異常が増加しております。したがって、母体の NOAEL が 4、胎児の NOAEL が 10 になると思います。

次に、0、2、4、10、25 及び 40mg/kg/day で行いまして、40mg/kg/day で母体重の摂餌量の低下とか、体重増加の低下が出ておりまして、着床所見では同腹時の総胎児体重、総量として見た場合の胎児体重の低下が 25mg/kg/day で出ております。しかしながら、個々の胎児体重につきましては、40mg/kg/day しか低下していないということになっております。胎児の形態学的な所見ですが、これも 40 で異常の頻度が増加しておりますので、ここでは母体及び胎児への無毒性量が 10mg/kg/day になると思います。

次の試験が、0、0.5、1、2、10、40mg/kg/day で行いまして、40mg/kg/day で母体の毒性が出ております。胎児につきましては、40mg/kg/day で前手の湾曲等の異常の頻度が増加してございます。この試験の NOAEL は、母体毒性及び胎児で 10mg/kg/day になります。

試験がこれだけありまして、これらの試験を全体的に見ますと、母体及び胎児への無毒性量は、4mg/kg/day になると思います。

以上です。

全部で 6 種類の試験がやられているということになります。そうすると、それらについて簡便にまとめていただいて、認められた影響、その他を勘案すると、全体をざっと見たときに、母体及び胎児の NOAEL が 4mg/kg/day になるとこのことのように。

、それによろしゅうございますか。

結構です。

結構ややこしいんですが、今、言われたところを、この評価書(案)の中の生殖発生毒性のウサギのところには足していただかないといけない。

はい、足します。

一応結論的には、ウサギのところは NOAEL が 4mg/kg/day ということになりまして、それは私も間違いのないと思います。

さて、そうしますと、一応提出された資料に基づく審議はとりあえず終了いたしまして、

7つのコメントに対して、いずれもこの調査会では了承する形になりました。また、ウサギの生殖毒性について提出された試験について審議した結果、母体、胎児のNOAELは、4mg/kg/dayであるということになります。これは催奇形性はないと考えてよろしゅうございますか。

母体毒性の出るところ、40ぐらいでは多分あるでしょうね。

書き方はどうしますか。

胎児について、こういう奇形があったということを書いていきますので、NOAELとは別にそういう表現は入ってくると思います。

それでは、別に書かなくてもわかるということですね。

はい。

わかりました。そういうことだそうでございます。

そうしますと、この全体の流れからいたしますと、とりあえず質問事項等々を了解されたということなので、ADIの設定ができるということになります。一応念のために、たたき台29ページの総合評価の前の部分のところをざっと見ていただきまして、見落としがないかどうか確認した上で総合評価のところを確認したいと思います。

前から行きます。要約の4ページ。概要、開発の経緯の5ページのところ、一部消されていますが、これは問題ないと思います。6番目の試験結果概要として、代謝分解物のところ等々別表に示したという話があります。動物の代謝のところが終わって、8ページに先ほどの話がありました、エストラジオール関係のところ、これは問題ない。植物のところと土壌のところは、今回はクリアーしております。作物残留試験についても、特に問題はない。一般薬理のところ、ヘキサバルビタールの睡眠時間については討議をいたしました。毒性の急性、刺激性、亜急性ですが、16ページのところは用語、その他の話のところは要求事項4との関連で承認されております。16ページの9行目からのところで、NOAELの根拠のところ、30ppm、300ppmのところを書いてある部分が、ASTの増加と比重量の増加等ということで、これは問題ないですね。

では、17ページのラットのところですが、表7のところ細かいところが訂正されておりますが、例えば「・」を「、」に直したり、パーセントを省いたりということで、内容上問題はないと思います。

18ページのエストラジオール関係の表現が、原因については明らかにならなかったということ、それから無毒性量の根拠として雄の肝細胞脂肪空胞化、ちょっと言葉が変ですね。

脂肪化ですね。

脂肪化ですね。そういうことで、根拠が示してあります。

要求事項2との関係では、これは1つ残しました。90日のイヌの亜急性、これも6000ppmのところ体重増加・減少が見られたので、それがLOAELになります。NOAELは600mg/kgですというふうになっております。要求事項2との関連が19ページまで続いておりまして、これは了承されました。

28 日間の亜急性神経毒性について、これは単なる表現上の問題で削除されたところがあります。

無毒性量のところで、170ppm の雌雄で食餌効率減少として LOAEL が示してあります。

11 の項目として、慢毒でイヌの話、1 年のところですが、これも LOAEL1000ppm のところが雄雌で ALP 増加というのが根拠として書き加えてあります。

20 ページですが、ラットの 2 年慢毒、これは飼料 1kg 当たり 5ml のアセトンによる溶解して混餌投与したということで、餌の調整のところがやや詳しく書き加えられました。

表の下のところに、やはり LOAEL の根拠、NOAEL の根拠が書いてありまして、300 ppm 以上で雄の肝比重増加、雌のアルブミン増加等が書き加えてあります。

90 週齢のマウス発がん、これは表の中に非常に細かい修正があります。

21 ページのマウスの肝細胞腫瘍の発生率についてのところは、もう前に終わっていたんですね。どうして発生するかというところですが、15 行目、16 行目辺りところで、本剤の mitogen 効果に加えてというところを消しております。先ほどの議論でカバーできているのではないかと思います。

無毒性量のところは、300ppm の雄で総白血球の増加、雌で肝比重量の増加というのが根拠で、30ppm が NOAEL になります。

次のページまでの要求事項 3 のところですが、これも先ほどびまん性肝細胞肥大という話のところは、言葉であったかどうか定かではないですが、これは問題ないですね。

mitogen 効果のところについても議論をいたしました。基本的には、mitogen というのは使わない方がいいだろうと。表現は若干工夫して、後ほどまた皆さんにということになります。

24 か月の発がん、これは表の中で 10ppm 以上の雄ということで、髄質過形成巣というのが抜かれたのですが、ここはどれとの関係で読めばよかったんでしょうか。これを、

説明していただけますか。24 か月間の発がん試験（ラット）の 22 ページからのところの表 11 で、100ppm 以上のところは、どこで議論したのかと思ったんです。

最初にたたき台として送られてきたときに、既にこの 2 つは削除されてしまいましたね。

前回の議論で、口頭で言われたことを文章にしてお返ししたということです。

これはいいんですね。了承されていた話で、確認されればよいということだったようです。

最終的には、腫瘍性病変についてのところは、LGL に関しての話が主体の形の書き方に変えてあります。これもこの表現でよろしゅうございますか。読むと腫瘍性病変について、顆粒性大リンパ球白血病 LGL の発生頻度が、全動物を対象とした場合、1000ppm 投与群雌にのみ LGL 白血病の発生頻度が有意に増加した。何か文章がちょっと変な感じがしますね。

ちょっとかぶっていますので、片方を消します。

よろしく申し上げます。いずれにしても、最終的には偶発性の変化であるということ、これはよろしいということですね。

ここは前のときに審議していた内容の話だったんですね。今回のところではない。病理の方よろしゅうございますか。

はい。この LGL について、特に誘発ということではないと思いますので、後で事務局と御相談したいと思います。

もう少しリファインするところはすると。

それから、生殖発生毒性試験では、表にしたというところが、23~24 のところでございます。所見を逐一文章で書いていたんですが表にしました。

これも NOAEL の設定根拠として、LOAEL がどうであったというのは 11 行目から加えてあります。

要求事項 6 については、既に審議しました。

25 ページの発生毒性試験、ラット奇形ですけれども、これについては心臓のところの話が中隔欠損は問題ないという形になりまして、用語を置き換えた。14 行目のところで、NOAEL の根拠が示されています。

ウサギのところは、25 ページ、一番下で、この実験はここに記載されたものでは 40mg/kg/day のところで LOAEL の設定がされておりますが、本日 6 つ試験が追加されまして、それについて細かいことは言いませんが、結論だけ言いますと、NOAEL が胎児から母親ともに、4mg/kg/day になるという話になります。これが後ろの方にまた付け加わります。

遺伝毒性については、本日は問題はありませんでしたけれども、細かい点が修正されていると思います。単位とか書きぶりのところですけども、これも特に内容上修正があったことではありませんから、問題はないと思います。

、よろしゅうございますね。

特に問題ありません。

その他の試験、急性毒性、異性体間の比較、13 週間の亜急性のがん毒性試験、これらは事務局に伺いますが、14 のその他の毒性試験というのは、本日審議しないといけないですか。

これは前回御審議いただいて、コメントが付かなかった部分です。全部終了しております。

その中には、サルの話とラットのステロイドの測定、薬物代謝酵素の測定の話、それからマウスの肝臓の代謝酵素誘導、細胞増殖活性の話等々があります。

それから、この文献における各種試験の安全性というのは付け加えられたことなんでしょうか。

これも前回御議論いただいた内容です。

これも前回でしたか。ちょっと開き過ぎて記憶がなくなってしまいました。申し訳ありません。問題ないようです。

M35 と M20 の安全性についての文献考察がありましたということで、そうすると総合評価。

どうぞ。

表現で、すごく細かいことなんですけれども、例えば、17 ページで動物なんですけど、投与各群雌雄 10 匹、投与群雌雄各 10 匹としてもらった方がわかるかなと。そう思って見ますと、次の 19 ページのビーグル犬は、1 群雌雄で 4 匹なのか、雌雄各 4 匹なのか、次の Fischer も対象がほかは各になっていますので、そういうように統一してある方が理解はしやすいという気がしました。

それから、同じような細かいことで申し訳ないんですが、我々は絶対重量と言わずに、何とか重量と比重量という言い方をしていたと思うんですが、例えば 24 ページに脳実重量とか、下垂体実重量という、これはもう全部同じように書いてあった方がわかりいいんじゃないかという気がしますが、違いますか。

過去の議論では、体重比臓器重量はよく使います。第 1 回に出てきたときに、注を付けて、「以下比重量という」と、例えば、肝比重量と言えば肝の体重比重量が動いたというときに使います。

それ以外に、絶対重量というか、その重さそのものが今回結構あいまいで、今も気が付いたんですが、絶対重量と使っている場面と、実重量と使っている場面があります。これは、4 回前は非常に初期のころだったので、この時点では最初に出てきたときに、「以下実重量と言う」という注を付けて、その後に実重量を使っているんですが、もし絶対重量の方が普通だとか、もしくは付けられない方が普通だということであれば、今後統一したいと思います。

この中で、少なくとも 1 つの中では統一した方がいいと思います。

この中では、最初に出てくる 17 ページの表の中に、精巢の絶対重量がありまして、そこに「以下実重量と言う」というふうにしておきました。

本当だ。

今後はどちらがいいですか。

どっちでもいいんですけども、統一する形で考えればいいんですが。

絶対重量という方が、私は慣れているけれども、私が慣れているだけかもしれないので。

最近見ていると、絶対重量の方が多いかなという気もしてきましたね。

絶対重量、比重量で統一した方が私はわかりいいです。

そこは、皆さん合意いただければ、そういたしたいと思います。

多分、絶対重量と比重量、リラティブウェイトの話でいいと思います。厳密に言うところ、比重量のところは脳の重量比というのもある場合があるので、それはそのときに注意すればいいことですね。

わかりました。

あともっと細くなるかもしれませんが、26ページの遺伝毒性の投与量が、*vitro* と *vivo* が重なっているんですが、mg/kg 体重ではないような気がするので、ここも工夫を。

済みません。その当時、*vitro* の方が空欄でやっていて、後から下線を引いて書き足したときに上を消し忘れてました。消しておきます。

済みません。今回初めて見たものですから。

統一すべきは統一していったらよいかと思います。大きな内容について間違っているという話ではなかったようなので安心しました。

さて、それでは総合評価のところに移ります。まず、29ページのところを見ていただきたいと思います。動物代謝に関してのところなんですけど、標識体がどこに標識があったところから始まって、動物の体内運命のところ、それから主要代謝経路に至るまで、これは代謝の先生、この書き方でよろしゅうございますか。

結構です。

その次が植物のところ、15行目～23行目までございます。ちょっとややこしいですが、出てくるのが植物の場合、小麦とミカンの場合でメタボライト35と34だという話のことで、M35については若干の注釈が付いて、NOAELが200mg/kgという話が入っていますね。全体的なところでの問題は、代謝分解が緩慢だということから、特に10%TRRを超えるような代謝物なかったということまででしょうか。植物の方は、この程度の書き方でよろしゅうございますか。

これで結構です。

土壌、水、作物残留等までですか。

土壌、水も長い半減期のものもありませんし、作物残留も一応申請されているのがムギと柑橘類だけですので、データそのものは高い残留性もありませんし、特に問題ないと思います。

暴露対象評価物質のメトコナゾールだけ、*cis* 体と *trans* 体の合算でということ、これも問題ないですね。

ほかは、一応分析しても、その他のものは大したことはなかったの。

そうしますと、急性毒性のところ、それぞれラット、マウス、ウサギが書かれておまして、これはよろしゅうございますか。

はい。

亜急性 / 慢性のところに移ります。

どうぞ。

急性毒性試験の30ページの2行目は、LCだから急性吸入毒性ですね。

吸入を入れないとわかりませんね。

急性吸入 LC50 でよろしいですか。

そうですね。統一するとそういうことになりますね。毒性を吸入に変えるという

ことです。

亜急性 / 慢性の書きぶりは、これでもよろしゅうございますか。慢性のところでは、ラットには発がん性は認められない。マウスで認められた肝細胞腫瘍についての話の記載がありますけれども。

その件なんですけれども、マウスの肝腫瘍の発生については、例えば、28 ページの(4)の肝代謝のところにも出てまいりますし、マウスのところにも出てまいりますし、繰り返し出てくるので、どこか 1 か所にまとめた方がいいと思うのですけれども、同じことが繰り返されていると思います。

例えば、21 ページの 12 行目 ~ 17 行目、ここになぜマウスの肝腫瘍が増えたかということが 1 回目書かれていまして、28 ページの(4)でもう一度同じようなことが書かれておりますので、どちらか 1 回にして。ですから、もしあれでしたら、今、と若干御相談しましたので、その修文を事務局にお送りして、どちらか 1 か所でよろしいかと思ひます。総合評価のところでもいいですし。

できれば、総合評価は入れておいた方がいいような気がするんですが、私もよくわからないところがあって、21 ページの実際のマウスの試験のところと、28 ページの薬物代謝酵素誘導の話のところを 1 か所にするという意味は何ですか。

マウスの発がん性試験のところでも、どうしてマウスの腫瘍が増えたかということが書かれています。もう一度、薬物代謝のところでも書かれていますので、ですから、できればこの薬物代謝酵素の誘導のところは、恐らく何でマウスの腫瘍が増えたかということで行ったことと関連していますから、併せて例えば総合評価に書くなりした方がよろしいかと思ひます。

ここの個別のところを書いてあるのは、この場所に書いてあってもいいからということですか。

それはもう省いてしまって、どこか 1 か所でもよろしいんじゃないかと思ひます。

提案ですが、機構を試験している項は、その追加試験をした事実だけを書く。マウスの本試験については、深く考察しなければいけないですから全文を書く。総合評価には、ほかのところも同じなので結論を最後に並べて総合的に見たという形にするということではいかがでしょうか。

よろしいですか。

はい。

多分、今までそういうコンセプトでつくっていたような気がするんですけれども、よろしければ今の 30 ページのところでのマウスの肝細胞腫瘍のところのまとめとして、遺伝毒性的な問題はなくて、肝腫瘍発現については閾値があって無毒性量を設定することが可能だと考えられるというところをまとめてあるんですが、よろしゅうございますね。

その次のところが、言わば一種の作用機序的なところになるんでしょうか。メトコナゾールは、ラット、マウス、イヌにおいて、コレステロール合成抑制、肝薬物代謝酵素誘導

能及び細胞増殖能を有することが示唆されたとして、幾つか事例が書いてあります。この程度の書き方でよろしゅうございましょうか。

貧血、増血のこと、コレステロール合成抑制の話、これについては必ずしもクリアカットにはなっていないけれどもということ。それから、イヌの目の異常は、サルでは認められないということ。一応、一般毒性的なところがそこまでなんですが、2世代繁殖試験における話が、それ以下のところで3行ぐらいにわたってきております。ここでは、24行目のかぎに入っている催奇形性は認められない以下のところに、ウサギの本日新たに提出された6つの試験の話を入れたいといけないので、これはどうしましょうか。ウサギで20mg/kg/day という話のところから後ろを変える形になりましょうか。

原案をつくって、生殖の先生に見ていただいた後に、皆さんにお返しします。

それをやっている間に合わないかもしれませんよ。というのは、ウサギが催奇形性のところでNOAELが4mg/kg/dayになってしまったでしょう。

4は4としてこのまま議論を続けていただいて、文書の書き方だけ後で回します。

それでは、文章をどうするかというのはまた事務局と相談してということなんですが、今日のところで了承されておかなければいけないのは、ウサギの催奇形性試験で、NOAELが4mg/kg/dayというふうになるということです。

薬物代謝誘導に関わる無毒性量は、150ppm、これもよろしいかと思えます。

遺伝毒性については、33行目まででしょうか。これは問題ないと思えます。

34行目～36行目まで、ADI設定に関してのところ、この時点ではマウスの話が一番小さかったのですが、今日この表現が変わるわけですね。34～36は表現が変わって、恐らく基本的にウサギの催奇形性で認められた4mgが一番低い形になります。

31ページに、表17というのがあって、この項目で下から2つ目のウサギのところの発生毒性の枠の中が大幅に変わって、無毒性量のところで母動物及び胎児のところ、4に変わって、母動物及び胎児の最小毒性量が10ですか。

LOAELは10です。

ということに変わってくると思えます。備考のところ、催奇形性は認められないという項目が、ラットの発生毒性、催奇形性試験とウサギの話が出てくるんですが、これをちょっと書き換えたいといけないんじゃないですか。母体に毒性が見られる用量という形になりますか。

入れるならそういう文書になると思えます。

多分これは入れなければいけなかったような気がします。

多分空欄にしています。ないときはないと。

そうすると、これは空欄になる。

以上ざっと見ますと、前はマウスのところで、NOAELが4レベルぐらいのところがあって、恐らく亜急性が一番低かったので慢性と比較するとどうだということがあって、いろんなことをごちゃごちゃ言っていたんですけども、今回はウサギのところ、それより

も低い 4mg というところが NOAEL として出てきましたので、そのごちゃごちゃする話はしなくてよいことになります。

それで、32 ページの最終のところ、ADI 設定試験根拠がウサギの発生毒性試験で、投与期間は書かなくてよかったんだと思います。投与方法も強制だと思います。

無毒性量が 4.0mg/kg 体重/日、安全係数 100 で、ADI が 0.04mg/kg 体重/日ということになると思います。よろしゅうございますか。

どうぞ。

すでに十分議論されていると思いますけれども、一般薬理でヘキサバルピタールのスリーピングタイムが 1mg で延長していますね。これが肝臓の代謝酵素阻害であるとすると、例えば、グレープフルーツジュースの話も在りますし、過去には、すごく昔ですけれども、例えば、フェニトロチオンが肝臓の代謝酵素を阻害して、バッサの代謝を阻害することによってバッサの体内濃度が異常に高くなって、千葉で肝臓の悪かった人で死亡例もあったとか、そういうことを考えて、一体なぜこれを取らなかったかという根拠を教えてくださいたいと思います。

NOAEL との関係では議論してなかったですか。一応コメントとして、何でヘキサバルピタールは睡眠時間を延長するという話のコメントを出して、その回答についてから解説いただいたと思うんですが、もう一度今のこととの関連で。

回答の方は、機序としては酵素阻害であって、毒性学的には連投すると酵素誘導がかかって、そういう作用が消えるから意義はないという回答でした。

私も、と同じ質問を今しようとしたところでして、例えば、アセチルコリンエステラーゼの阻害の場合は、20%カットオフ値が用いられていますけれども、勿論少しでも有意差があれば毒性だという考えもあっていいと思います。

ヘキサバルピタールの場合も毒性かどうかということですが、少なくとも本剤の単独投与ではフェノタイプが見られない。何かほかの薬物と一緒になった場合に、毒性を顕在化させるということで、毒性と取るべきか、取らないべきか、皆さんの御意見を伺おうと考えていたところなんです。ちょっと回答になってないかもしれないですけども。

私もと同じことを悩んで、どう言おうか考えていたんですが、議論されているかなと思ってお聞きしたんですが、酵素誘導はデータから見ると 10 倍以上高いところでなければ起こらない。そうすると、それより低いところで抑制が起こって、食べ合わせとか、その後の投薬で毒性が起こることは、今までの例からも予想できる。そのときに、我々は何もこれに対して論じなくていいのかということなんです。

まず、14 ページのところの話で、確かに NOAEL は 1mg になっているんだけど、LOAEL のところを見るとこの実験では、とりあえず 3mg のところなんです。その辺のところとの関連でというのが、ちょっとややこしい話になるんですが、代謝薬理、その辺のところ何か御意見があったらお願いします。

今まで、酵素誘導という現象そのものは、毒性とは取らないという考え方があっ

たんですけれども、この試験の場合は代謝酵素誘導に起因するアドバースエフェクトが出たということですね。

急性の抑制です。

抑制ですか。抑制が出て、ヘキソバルピタールによる誘発睡眠時間が延長したというエフェクトが出たわけです。そういうものを見て、結果としてエフェクトが出ているので、しかもその上のドーズというのが3で、これは明瞭に睡眠時間の延長が出ているわけですね。ですので、この1というのをNOAELとして一般薬理試験からNOAELとして取ってそれがADIに影響するというのは初めての例なんですけれども、取った方がいいのでしょうか。いかがですか。

これは、結構ややこしいことになりますね。

後からそういうことを言って、済みません。でも、私はこれは取るべきだと思って話しているんです。

事務局にちょっと伺いしますが、事情がわかりますか。外国での登録申請のときに、一般薬理試験がどの程度メトコナゾールについて使われていたのかとか、その辺りのところわかりますか。

基本的には、ADIには関係ないですね。主要な目的は、作業者の安全のために使うという観点で実験しておりますので、そういう観点ではそうですが、この生データを今お持ちしますので、薬理の先生に見ていただいて、これは腹腔内の投与ですので。

そこだけ見るとコーンオイルに懸濁したものを単回経口投与したと。これは違いますか。

そうですね。失礼しました。ヘキソバルピタールが腹腔内投与です。

そうです。検体は単回経口投与して、それで酵素阻害をさせておいて、1時間後にヘキソバルピタールをやるんです。ですから、間違いなくヘキソバルピタールの代謝酵素を阻害したことによって、ヘキソバルピタールの効果が大きく出たということなんです。

ですから、確かに試験の目的は暴露したときの安全性ということを目的にしているかもしれませんが、ガイドラインに特段の定めがあるとかという例外がなければ、その辺の問題もありますね。

結構ややこしいと思うんですけれども、今のを薬物の影響として見た場合に、確かにそういう影響があるかもしれないんだけど、実際には農薬の残留物についての安全性を見るという流れの中で見ると、この手の長期的な経口投与をやって、何を想定すればいいのか、薬物代謝酵素のところはどうなるんですか。このヘキソバルピタールに変わるようなことが日常生活の中で何か起こるということを考えるんですか。それに対して、どういう形でこのデータを使うかというようなところがあるんだと思うんですけど、非常に使いにくい感じはしますね。

つまり、この事例のようにヘキソバルピタールの催眠作用というものが、日常生活で起こるかどうかということですか。

そうです。確かに、ここの部分を薬理作用だけとして見ると、この瞬間的な段階のところでは薬物代謝酵素が、少なくともこの投与群で落ちていたんでしょ。そのために、ヘキサバルピタールを打ったときに分解が遅くて、なかなか眠りから覚めなかったと。

これは、具体的にどのくらい延長したのかとか、細かい話が見えないのでわからないんだけど、それはさておき、そこは影響だとして、実際上農薬も ADI を定めるときに、どれほどの意味があるのかというところが、私にはちょっとわからない。

マウスの毒性試験のところからしても、ほかの動物と比べるとマウスの場合、一番後ろの表で見ると、4mg とか、そこら辺の話が NOAEL のところの根拠になっていたような気がするんです。

どうぞ。

確かに非常に重要な問題だと思うんですけども、例えば今のような観点で見ると、人の体の中には P-450 のたくさんの分子がいるんです。それぞれの基質というのは、P-450 は基質特異性が広いですから、例えばヘキサバルピタールではなくて、ほかの何か薬物の影響を見ても、極端なことを言うと、そういう観点で見た場合、それは幾らでも探すことはできると思うんです。

例えば、医薬品の場合だと、トリアゾール系の抗真菌剤と、例えば飲み合わせなり食べ合わせというある条件、非常に高頻度で起こるような条件を設定した中で、血中濃度とか、それはあくまでも人を対象にということだと思うんですが、設定して起こる毒性ということだと思うんです。

トリアゾール環を持っている農薬は幾つもあると思うんですけども、それらはこの 3A4、あるいはこの近辺を阻害すると思うんです。

必ずしもそう言えないかもしれませんね。

勿論、必ずしも言えないんですけども、想定することはできると思うんです。つまり、その可能性を調べていけば、どんどん農薬の剤によって、例えば 1mg が 0.5 になったり、その影響量というのはすごい広範になってしまうと思うんです。

ですから、要するに何が言いたいかというと、この段階でこれを本当に取り扱っていくということになると、今まで通ってきた幾つかの剤についても、同じようなことが当然起きていたというふうに思いますし、それをもう一度検証して、例えば ADI なら ADI というのを取り直さなければいけないことにもつながっていくんじゃないかと思います。

例の急性の RFD かな、レファレンスドーズのところという議論と絡んでくるのかなと思ってはいるんですが、それでもよくわからないんですね。ADI ということになると、恐らく一生かかって取り続けてもというような話のことになるんでしょ。そこから見ていったときに、実際、例えばあるシチュエーションでは非常に 1 回に取るようなものが多くなってしまうと、レベルとしては低いんだけど、例えばリンゴを 10 個も食べてしまうと、それなりの影響が出るかもしれないという流れの中で見たときに、ここのマウスでのヘキサバルピタール睡眠時間の延長が、さてどんなふうに絡むのかなと、絡む

とすればその辺りかなと。1回の投与だけの話のことだから。

長期の問題に関しては、実際には亜急性なり慢性の毒性試験をやっているの、そのときにヘキソバルピタールを打ってないからわからないよというのと、その意味で恐らく申請者は長期になると逆に酵素誘導が上がって、こういうことがなくなるのではないかというふうに言っているんだけど、それはあまり関係ないという話で今回切ってしまったのでややこしいことになっているんですけれども、ちょっとまとまらないですね。

がおっしゃられたレファレンスドーズ、海外でやられているようなことを評価する場合にあっても、恐らくこういう非常に薬理的なバルピタールを投与したようなものを使った実験を参照されないと思うんです。その辺の経験は、多分 があると思うんです。恐らくまだ最終的な急性毒性を評価するための世界なガイダンスはできてないかもしれないですけども、想像するにこの日本でやっている薬理試験のようなやり方ではないのではないかと思います。その辺については、 から解説いただければいかがでしょうか。

、その辺のところの経験を、もし話せることがあれば。

Acute レファレンスドーズが ADI より低くなるようなことがままにあるんですけども、それはやはり神経毒性試験で、しかもアセチルコリンエステラーゼをはかったケースが多いです。

そのアセチルコリンエステラーゼに関しては最終的に毒性の評価はフェノタイプを重視するという考えで 20%カットオフ値を採用して、運用しているんですけども、今回の場合、薬物代謝酵素が本剤の単独投与により、完全に阻害されたとして、どんなフェノタイプが出るか、ちょっとよくわからないので、必ずしもアセチルコリンエステラーゼのケースが当てはまるわけではないのではないかと思います。

どうでしょうか。なかなか明快な答えが出にくいところだと思うんですけども。

やはり私は危険だと思うんですが、申請者の立場もあると思うんです。申請者はどのように言っているかという、このヘキソバルピタールスリープタイムが、このドーズでは抑制ではあるけれども、あとでは誘導が起こるから毒性学的意義は少ないだろうと言っています。このことは抑制があれば問題なんだとっていることです。

しかしながら、ここの 28 ページにあるように、代謝の実験をしてみると、47 でないと誘導は出ない。

それから、同じマウスの発がん性試験をしても、40mg という非常に高度でなければ誘導が出ない。少なくとも抑制がこの実験だけから見ると非常に低いところに出ているように見ると、これでも毒性学的意義がないと言えるのかどうかをもう一度聞いてみてもらう。私はそれで納得できる説明があれば納得するし、やはりこれは毒性であるということになればグレープフルーツジュースのこともありますし、そういったものをみんな心配していますから、代謝酵素系でも、遺伝子変異など人によって非常にばらつきもありますし、そういうことを考えたらやはり今は重要視すべきだろうと思いますので、そういう面で一

回聞いてみたらいかがでしょうか。

これは、単純に聞いても答え出ませんね。だから、実験してもらうしかなくなってしまふのではないですか。

どうぞ。

まず、人に対してということが重要だから、マウスとかラットでやっても意味がないと思います。今のお話であるんだとすれば、そういうことだと思ふんです。ですから、もし実験をしてもらおうとすれば。

少なくとも今、議論していた中で、このトリアゾール系の話で、薬物代謝酵素の抑制の話から毒性が出てくる。しかも急性でという話が、すっきりするようなペーパーはどこもないみたいですね。そうすると、何らかの形で実験せざるを得ないのではないかと。

今、が言っていたような、酵素誘導が非常に高度でなければかからない、低濃度の話でやられた長期的な実験のところは、果たしてどうだろうという話をしていて、それをやるとしたらやるしかない。

今、、言われたように、あるいは私もちょっと指摘したんだけど、マウスはちょっと毒性が強くなるぞということから考えると、人に当てはめるんだとしたら、人で何かはっきりわかるようなことを含めてやってもらうしかないだろうという話に行きそうな気がするんです。

そうではなくて、何かうまい具合に考察できるような方法があればそれでもいいんだけど、、その辺何かありますか。

実験をしてもらうのは構わないと思いますけれども、ある程度どうしたらどうなるということを考えて、実験を要求する場合には要求していかなければいけないと思うんです。確かに、先生のおっしゃるように対象は人なんですが、動物実験をして、そこからメカニスティックベースでどこまで人にそれが外挿できるか。そのためには、一体何をどう計ってもらおうかと、こちらが言わなければいけないと思っております。

つまり P-450 のどの種を、どのようにしてはかって、どのように抑制するからどうだと、これが人とマウス・ラットでどのくらい違うから、という話ですね。

薬物代謝酵素の種差というのは、もうよく知られていることですので、もしやっしてもらうんだとすれば、マウスの肝臓のミクロソーム画分と、人の肝臓のミクロソーム画分の両方を使って、幾つかの組み合わせについてやらなければならないと思うんです。そういう実験を要求するかどうかという問題になってきますね。

この試験は、たまたまこの用量というのは、NOAEL ですと 1mg/kg ですがけれども、これは代謝の試験で見てもみると、1mg/kg というのは低用量群の半分なんです。そうすると、最高血中濃度では大体 100 $\mu\text{g/ml}$ ぐらい、これはラットですけれども出ているぐらいの濃度です。

だとすると、1 時間ぐらいでどうかという問題なんです、あるとも言えるし、ないとも言えるし、微妙なところなんです。

答えが出てくる実験を求めるのであれば、今、私が のおっしゃったことから考えてみると、やはりマウスと人とラットの3動物種のミクロソームを使って、本剤による代謝阻害を幾つかの物質についてやってもらう、それが一番いいんじゃないでしょうか。

具体的に実験を考えたときにやれるとすれば、恐らくその辺りしかないだろうと私も感じてはいるんですけども、 、どうぞ。

ちょっと現実的な話をしますと、今これは農薬として使うわけです。人の健康で、健康はきちっと守らなければいけないけれども、農薬としてできるだけ早く使えるようにするときに、このMRLはADIを4から1に変えることによって使えなくなるんですか。そこが大丈夫であれば、安全な側にとってどうですかと言って申請者に。

そのところが、安全係数幾つにするのかという話もわからないではないですか。つまりヘキサバルピタールでの睡眠時間延長のところの現象を、どういうふうに評価するかによって、不確定な部分が増えると見るのか、いや100倍でいいだろうという形の話にするのか、そのところはまたわからない議論になりますね。

常識的に考えて、影響が出るとしたら、代謝酵素が抑えられて、ほかのジェノバイオティクスなり何かの影響すると。それで100倍を取ったとすれば、今、生殖発生で4のものが1になりますね。その4分の1がものすごく大きく影響するんだったら、それを救ったりするために実験をしてもらうことになりますね。

それはやはり不徹底な話だから、どうするのかという話になると思うんだけど、そういう実用上の問題として、例えば、そういう実験を要求したとして、ほとんど使えないようなデータが出てきてしまったとしますね。そうしたら、どうするという話もあるから、それはやってみないとわからないでしょう。

そうなんですけれども、やったとしても、1より高くないでしょう。

それはそうだろうと思います。1は無毒性量ですからね。ただ、その上が3なので、そんなにマージンが大きくはないですね。

だから、1に相当するようなラットの最高血中濃度でやって、出るかどうかという問題じゃないですか。

今おっしゃられた1なんですけれども、恐らくこれは無作用量ということですね。これが毒性かどうかは、まだ認めてないですね。ヘキサバルピタールを体内に持つ動物に睡眠時間が伸びたということがですね。

先ほども申しましたけれども、恐らく毒性評価をするときに、これをヘキサバルピタール誘発睡眠延長を毒性とする指標にできるのか。おっしゃるとおり、非常に鋭敏なバイオアッセイをやったかのようなものですね。うまくねらえば、化学物質を入れれば必ず出せるバイオアッセイなのかもしれないですね。この種の化合物に対して、それを持って毒性評価に使うのかどうかなんですけれども、これは先ほども述べましたけれども、恐らく急性毒性の評価の中で、これを指標にはしないと思うんですが、残念ながら急性毒性の体系的な評価法が確立していないので、もしくは試験方法が確立していないので、総合的に判

断することは難しいと思うんですけれども、これのための実験系を新しく開発することにどれだけの意義があるのか。もしやられるのであれば、将来のレファレンスドーズのための実験系、恐らく 等の世界の担当の方が検討されておる急性毒性的な総合的な評価の体系に従ったものを将来やられるのがいいのではないかなと思うんですが、いかがでしょうか。

幾つか論点があるんだと思うんですが、薬理試験でヘキソバルピタール睡眠時間を見てという話が、急性毒性の話と比較された場合には、どういうことになるんですか。急性毒性だと、明らかに死ぬ、死なないの話を指標にしていますね。ヘキソバルピタール睡眠時間の話というのは、やはりあくまで薬理作用的な話のところであって、この話が急性毒性なり慢性毒性のところ、どのように関係していくとすごくやばいという話になるのかということも、私には見えない。

急性毒性試験の所見が少し出ていますけれども、濃度が2けたぐらい違うので、睡眠時間の試験が非常に鋭敏過ぎて難しいですね。

どうぞ。

私は専門外なんですけれども、今の議論で完全に消化不良を起こしております。今、このまま議論しても時間が経つばかりではないかという気もするんですけれども、もう一度頭を冷して考えさせていただく時間をいただくわけにはいきませんか。

具体的にどうやりますか。

それをまたちょっと考えなければいけないと思うんですけれども、多分今ここでこうやって話をしても、あと1時間続けたとしても、恐らく結論出ないと思うんです。だから、休憩の後に、薬理の専門の方にもう一度説明して頂くのか、何かその辺のところは。今はまだいいアイデアはないんですけれども、何かブレイクスルー方法を考えないと。

私も、一応この辺で中断しないと、これ以上議論しても余り根拠のある議論はできないと思っているので。もし皆さんの了解が得られれば、休憩に入りましょう。

ここまでの整理をさせていただいてよろしいでしょうか。薬理試験を除いて議論は終了したと、NOAELは4.0、そこから想定されるADIは0.04である。休憩の後、薬理試験関連のみについて御議論いただくということではいかがでしょうか。

事務局案に賛成します。

とにかく少し頭を冷しましょうということらしいですね。それでよろしゅうございますか。これはやむを得ないですね。結構ややこしい問題が提起されまして、ヘキソバルピタール睡眠時間のところのデータをどう扱うかでちょっと時間を取って検討させていただきたいと思います。

5分ぐらい休憩しましょう。

(休憩)

それでは、若干時間が過ぎましたけれども、まだ十分に頭の中がクルーダウンしていないかもしれないんですが、薬理の先生に説明して頂きましょう。

「複数の基質が薬物代謝酵素を競合すること起こる薬物相互作用が問題になる」ことは、全くおっしゃるとおりです。しかしながら、農薬専門調査会は審議にかかっている剤が惹起する各種 adverse effect に関する知見を蓄積して NOAEL の最低値を拾い、最終的に ADI 設定することが目的で開催されています。その判断基準を念頭に落ち着いて考えます。各種 adverse effect が惹起されるまでには、種々の内因性の生化学的過程が阻害されたり、誘導されたりします。結果として、有害事象が現れると考えられます。そのような事象を農薬専門調査会では考察対象とするのに対し、ヘキサバルピタールの睡眠時間延長の影響はヘキサバルピタールという外因性物質を介した effect を見えています。内因性異物が絡んで起こる相互作用をも考慮するならば、その組み合わせは膨大な数となり、その中から「食の安全」を確保するために有用な知見を絞り込む事は容易ではないとともに、それだけの作業を行う意義は現時点では不明といえます。また、低い無作用量を得ることは基質の組み合わせを選ぶことによりいわば作為的に行うことも出来ます。そのような作業は農薬専門調査会の役割の範囲外と考えられます。したがって、ヘキサバルピタールの睡眠時間延長を adverse effect と考えることは妥当ではないと考えます。ヘキサバルピタール問題以前に慎重に審議してきた各種毒性試験結果に基づいて ADI 設定を行えば農薬専門調査会の開催目的とも合致し、必要十分な審議を行ったと言えると思います。

本剤については了解しますが、今後相互作用について総合的に検討してはいかがでしょうか。

JMPR では ARfD の設定の際に、受容体やイオンチャネル等の薬理的標的分子が明らかで、作用が可逆的で、かつ、AUC よりも Cmax に依存する場合にはデフォルトの安全係数を 100 から 25 に下げても良いとしています。この剤は標的が薬物代謝酵素であることは明らかですが、もしも、その阻害作用が可逆的で、かつ、Cmax に依存していると仮定すれば、1 mg/kg 体重/日の NOAEL に安全係数 25 を適用すると、長期試験の NOAEL 4 mg/kg 体重/日に安全係数 100 で算出した ADI と同じ値になると試算されます。

ADI の設定根拠に関しては長期試験の NOAEL を採用することに賛成します。理由は、薬理試験のデータは片方の性のみの値であること、
も指摘されているように、他の薬物との組み合わせによりその阻害の程度は変化しうることがあげられます。しかし、医薬品の分野では酵素阻害剤には添付文書にて併用注意を行うことは常識であり、今後検討することについて賛成いたします。

了解が得られましたので、先ほど申し上げましたとおり、メトコナゾールの ADI を 0.04 mg/kg 体重/日と設定しました。なお、急性毒性や、相互作用については、事務局とも相談して、今後の課題として行きましょう。
では、次のピラクロニルの審議に移りたいと思います。

まず経緯について、事務局からお話をさせていただきたいと思います。

ピラクロニルにつきましては、農薬取締法に基づく新規の登録申請中の農薬でございます。平成 18 年 1 月 13 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。評価資料につきましては、事前に送付いたしまして御確認いただいております。たたき台に見え消し状にて御意見を入れてございます。よろしく願いいたします。

それでは、ピラクロニルの審議を始めたいと思います。本剤は除草剤ですので、平成 17 年 4 月 14 日、第 28 回農薬専門調査会での申し合わせのとおり、は審議には参加できませんが、是非御意見を賜りたい議案もございまして、会場にお残りいただいて、の求めに応じて意見ををお願いしたいと思います。よろしゅうございますね。

それでは、まず動物代謝の先生から説明をお願いするんですが、若干全般的なことを申しますと、この剤は除草効果のところはどこで出るといって、プロトポルフィリンの代謝のところ。御存じのようにプロトポルフィリンの合成のところはプロトポルフィリンまでは動物と植物で共通の代謝経路でして、そのところに鉄が入るとヘム環になるというのは動物でして、マグネシウムが入るとクロロフィルになる。そこが阻害されると植物の場合は枯れるという形のものでございます。

この手の剤は非常に多うございまして、多くはヘム環のところは代謝阻害をいろいろ受けますから、貧血が来たり、あるいはポルフィリンがたまってきて、餌によって異なるんですが、著しい場合には発がんが起こったり、あるいは光過敏症といったようなことが起こるといようなことが知られているわけですが、全体をざっと見ますと、この手の系統の剤として見ると毒性はもしかしたら弱いのかなと。これは後で皆さんに議論をしていただければよいことだと思いますが、よけいなことかもしれませんが、一応そういうことを念頭に置いた上で議論をしていただきたいと思います。

それでは、恐れ入りますが、動物の方から。

それでは「1 . 動物体内運命試験」から説明させていただきます。

本薬の構造式は、評価書たたき台の 5 ページにあるとおりであります。2 つの環がありまして、評価書 7 ページのテトラヒドロピラゾロ [1,5-]ピリジン環の炭素を標識したものが thp 標識体。それから、ピラゾール環の炭素を標識したものが pyr 環。こういう 2 つの標識体を用いられております。

用量設定根拠については、低用量はラットを用いた 28 日間の混餌毒性試験の無影響量である。高用量が 90 日の反復投与で、最小中毒量の約二～三倍ということで、何らかの臨床変化を期待して設定されたとあります。そのようなプロトコールで実験が行われております。

評価書たたき台 7 ページのまず表 1 に血中濃度の推移があります。低用量投与群 25 mg/kg 体重では雄雌ともに大体 Tmax、Cmax 同等と考えられますが、高用量投与群では T_{1/2} が随分異なるように見えます。この話はまた後で出てまいります。

「(2) 排泄」に移りまして、これは単回経口投与して低用量及び高用量の排泄試験が

行われております。時間は低用量投与では 48 時間まで、高用量では 72 時間までとあり、尿及び糞、ケージ洗液を取っております。この実際の値は次のページの表 2 に書かれております。これは雌雄ともに主排泄経路が尿中であるということが大きな特徴であります。低用量投与の場合は排泄は急速であるということでありませう。

ただし、高用量投与群の場合に、尿排泄速度に性差があつて、雄では初期の尿排泄が雌よりも早いという特徴があるようでありませう。これの理由の 1 つとして、腸肝循環における雄雌の間の吸収率の差が一因ではないかと考察されております。

「(3) 胆汁排泄」であります。これは SD ラットを用ひまして、胆管カニューレシオン処理をした動物で、thp 標識体をつくつて単回投与実験が行われております。

その結果としては表 3 に書かれておる通りでありませう、これは投与後 48 時間ということでありませうが、この評価書たたき台 8 ページの上の尿糞中排泄率と胆汁排泄試験の糞の値を比べていただきたいと思ふんですけれども、まず表 3 において、投与量に対する雄の糞中排泄割合が 7.1 % とあります。上の表で対応するものが 25 mg/kg では 22.6% ということになりませう。雌では表 3 で 5.4、表 2 では 23.5% ということで、糞中の大部分の標識体は胆汁由来であるということが、この 2 つの試験から読めるということでありませう。

「(4) 体内分布(単回投与)」でありますけれども、これはピラゾール体を低用量及び高用量、単回経口投与してあります。すべての検査時点で標識体に高い放射能濃度が認められるということなんです、次の評価書たたき台 9 ページにたくさん表が載つてありますが、要点は血球への分布が高そうであるということでありませう。これは評価書たたき台 8 ページの 27 行目にはっきり書かれてあります。血漿と比べて非常に血液中の放射能濃度が高く、赤血球への取り込みが示唆されたと思ひます。それでよろしいかと思ひます。

「(5) 体内分布(反復投与)」ということでありませうが、これは評価書たたき台 9 ページの 15 行目にありますが、SD ラットにピラゾール体を 14 日間反復経口投与して「最終投与 48 時間後まで解剖し」とありますが、ちょっと日本語がおかしいので、最終投与 48 時間後に解剖し、と直してください。組織・臓器中の放射能濃度を測定したということでありませう。

ここでも組織・臓器中の放射能在留物濃度というのは反復経口投与によつて高まつたと思ひますが、その高まり方も臓器・組織によつてかなり違いがあるよう、下垂体や血液、これは雄ですか。それから、雌の血液がかなり増加率が高いということでありませう。これは大体そういうところが特徴でしょうか。やはり繰り返しになりますけれども、たたき台 10 ページの 11 行目のところに「赤血球からの消失が遅いことが示唆された」と書かれてあります。

更に、評価書たたき台 11 ページの「(6) 体内分布(単回投与・補足試験)」ですけれども、単回投与の補足試験ということが行われてありますが、これはピラゾール体を使

っております。これは低用量群、高用量群、単回経口投与で行われておりまして、再び尿糞中排泄率が調べられております。やはり主排泄経路が尿中排泄であるということは一致しておるわけでありまして。また、体内残留の大部分が消化管であるということもよろしいかと思えます。

より、ここに書かれたような高用量投与群の尿排泄速度の顕著な性差の理由について考察してくださいというコメントが出ております。

本剤のもともとの標識体を2種類つくったということが2つの間の開裂ということ想定しておるものでありますが、11ページの最後のところに24~26行目に、本剤においてラットではピラクロニルの基本骨格が開裂する可能性は低いとされております。

12ページの「(7)代謝物同定・定量」ということでありますが、これはやはりHPLCとLC/MSによって尿糞中から約六十種の代謝物ピークが認められた。そのうち二十種の代表的な構造が推定されたということで、かなりよく同定も行われていると考えられます。

12ページの20行目のところに飛びますけれども、投与したthp標識体はテトラヒドロピラゾロピリジン環の1か所または複数か所での水酸化とN-メチルプロパルギル側鎖での連続的なN-脱アルキル化と書かれておりますが、これは農薬抄録のマップが出ているところがあるんですが、385ページでございます。

385ページにラットにおける本剤の想定代謝経路というものが載っております。そして、thp環の酸化及び水酸化というのは、1という真ん中の辺りに出ているところから上の方、あるいは上左の方に行っている経路を指すということでありまして。

N-脱アルキル化というのが下の方ですね。8番ピーク9というところでの脱-アルキル化の経路ということでありまして。本剤の代謝プロファイルは大体このようなことになっております。赤血球の分布ということがありましたけれども、これが後で毒性とどう兼ね合いがあるかということとは、また後ほど議論したいと思えます。

以上です。

どうもありがとうございました。

、補うことがあれば、どうぞ。

ほとんどに言っていただきましたけれども、性差というのがあることと、今、385ページを開けていただけていると思うんですが、原体のちょうど中心にある1番から、今、の方から御説明がありました、真下に行く経路。これは雄特異的な経路と考えられます。つまり、環の開環になります。

ここで1つ確認をしたいんですが、7位になりますけれども、7位の水酸化体を経由して下の酪酸体に行っていることになるんですが、雄ではそれが特異的に行っていると考えられますが、その7位の水酸化体の代謝物が検出されていない。それはどうですかというのが1つあります。

もう一点は、プロパギルの脱離に伴ってできてくるのは、いわゆるアルデヒド体なんで

す。三重結合を持ったアルデヒド体で、このものが当然できてくると非常に反応性が高いと思いますので、このものの特に酵素の中で脱アルキル化に伴って出てきますから、このものに先ほどもちょっと出た酵素阻害というのが果たしてあるのかどうかと。いわゆる自殺基質と言うんでしょうか。そういったようなことが起きるかどうかという点について。その2点です。

今、性差に関連しての話として。

7位水酸化体が雄で非常に高く起きると。それは恐らくCYPの分子種の差であると思うんですが、そのときに酪酸体の1番からできる10番の間に入るところに水酸化体というのが存在していると思うんですが、それが全然出てきていないんですけれども、それで良いのかどうか。

もう一つは、例えば、プロパルギル1番の三重結合のこれが外れる反応というのが随所に見られます。例えば、1番から真上に上がった13番が右に行くと4番に行きますけれども、6番から4番に行くときにここで2-プロピン-1-オールというのが取れてくるはずなんです。これは標識されていませんからわからないんですが、そのものは三重結合にアルデヒドを持ったもので、非常に反応性の高いものです。そのものの酵素阻害作用ですか、毒性といった点はいかがなものでしょうか。その反応は随所にあります。

わかりました。今のはたたき台11ページのところの追加要求のところ、尿排泄速度の顕著な性差について理由を考察せよという話のほかという意味ですね。

ほかにたたき台の12ページの最後のところに、N-(メチル)プロパルギル側鎖での連続的なN-脱アルキル化の2つの経路で主に代謝されるんです。そのときに出てくるプロパルギル、これはアルデヒドなんです、このものの酵素阻害効果や、極めて反応性の高い化学物質が出てきますので、そのものの毒性あるいは生体影響ということです。

毒性の先生方、あるいは植物の代謝の先生方でコメントと言いますか、議論したいところがあれば。

私が思ったのは違うんですね。結局1番から18番に行くところで、Rに括弧が付いていますね。あれが*in vitro*だけしか行かないようなことが書いていましたね。18番は植物特有の代謝物になってしまうんです。これは植物から上がった場合、土壌の代謝物なんです。あの次に括弧でRと書いていますね。あれが何かここにあるように予想されるけれども、これは肝臓のスライスを使ってやった実験だと思います。この18番というのは*in vivo*ではつかまっています。だから、植物で問題になってくるんです。

面白いな。切れないんだ。

今のところで特徴として代謝プロフィールの中で、赤血球からの消失が遅いというような特徴があるというようなことがあったり、腸肝循環が相当あるよと。メインの排泄経路は尿だけれども、という話があったんですけども、結構これは腸管に長く残るという印象があるんですが、それにもかかわらず主要な排泄経路は腎臓で7割ぐらいはそちらに出るよというような、その辺のところは合理的な説明がされているんでしょうか。

合理的な説明というところちょっと難しいところがありますが、抄録 338 ページに薬物動態パラメーター、その次には血中濃度の時間曲線が出ておまして、338 ページの一番下のところに、その投与量の比に対して AUC の比率というのが雌では用量相関的なんだけど、雄では 13 倍ということなんです。代謝が飽和するというのであれば、逆に雄では 30 倍とか 40 倍とかになってしまうということなんでしょうけれども、そうではなくてということは、これは雄が吸収は早いんだけど、飽和してしまうということを行っているのか。そこのところはますますわからなくなってしまうんです。

これは腸肝でぐるぐる回りしているのではないかなと思っていたんだけど、そうははっきり書いていないですね。

確かに先ほどの胆汁排泄の試験の結果がありましたので、糞中に出ている部分というのは腸肝循環のものであるということでもいいんだと思うんですけども、絶対量としては全身血中に回って腎臓に行くものが多いということですね。

この代謝物を見ると、385 ページのピーク 11 という代謝物はちょうど右上の方になりますでしょうか。これは雌のみ尿中で検出される硫酸抱合体なんです。確かにグルクロン酸抱合体という文章はあるんですけども、この剤についてグルクロン酸抱合体が検出はされていないんです。これは水酸基をいっぱい持っていますから、当然グルクロナイドができてもいいだろうと。

尿中排泄タイプが硫酸抱合体ですから、勿論、硫酸抱合体でも出ますけれども、グルクロン酸抱合体で胆汁排泄して腸で切れて再吸収されて、腎臓ではむしろ硫酸抱合体が優位に働いて、それで尿に出ていくと。ただ、それは雌に特異的であるとか、要するに種差によって硫酸抱合酵素はかなり活性が違いますから、何かそういう理由があるのかなと。

ステロイドの代謝のところから考えると、硫酸抱合は多分、雌が強いと思うんですけども、よくわかりません。それはそうはっきりは書いていないですね。

全然書いていないですね。ただ、性差ということ。

そのようなことを含めて考察しろというのが性差の話ですね。そうするとその中に腸肝循環での問題とか、腸管で非常に長くとどまるよというような話のところの問題も含まれてきますね。

単純なことだったのかもしれないのですけれども、350 ページの表のところは私はよく読めなくて、表 11 という部分があると思うんですけども、これは血漿中濃度に対する臓器・組織中濃度の比ということになっているから読みにくいのかなと思うんですけども、数値がかなりよくわからない。相当早くに血中でピークをつくって移動していくんだらうと思っていると、その肝臓のところなどは 24 時間以降で結構高い値になっていてというのは、具体的にその血中濃度と残留した量のところを比率で取ると単にこうなるよというだけのことですね。どうってことはないね。

それはそうだろうと思います。ちょっとお待ちください。そういう見方をしていなかったのですが、血中のプロファイルがあったので、それが意外と参考になるかもしれ

ないんですが、339 ですね。これが 24 時間以降で、しかも低用量なんだな。高用量もありますか。

高用量などはあからさまに腸肝循環ですね。

そうですね。低用量の 24 時間以降、これは雌か。これは血漿中の濃度というのが 24 時間から 48 時間までが 0.6 ~ 0.3 ぐらいなんですね。ですから、肝臓中にどんどん入っていくということなのかな。C/T で割っているの。そうでもないのかな。

普通に考えるならばそうですね。全血中から組織に濃縮されていく過程を見ているということになりますけれども、表との兼ね合いで見ると、ちょっと引っかかるような気がします。

342 ページの表 3 は C/T ではなくて、体内分布濃度の経時変化なんですけれども、肝臓は濃度が一見ごく経時的に減っているように見えますね。

だから、そのところの一番上の全血ないし血漿の濃度で今のその肝臓の濃度とかを割っていくと。

そうか、これは血漿ですから。

だから、血漿でだんだん漸減していくのに比べると、肝臓などの場合はかなり後ろの方になってくると残っている割合が高くなっているよということ。

つまり、消化管で吸収されて、肝臓を通過して、全身系に回って行って、それが各臓器に血液を通して行って、各臓器・組織でその分配があるわけですね。そのときの血漿中濃度と各臓器内の濃度との比を取っているということ。時間経過に伴って、だんだん臓器の方が減ってきて、ゼロにどんどん行くわけです。

そうすると、やはりその辺で相当大きな比率を示しているようなものは、とりあえず何らかの生物作用を考えなければいけない。もしかしたらターゲットになるかもしれないよということで、そう解釈していいわけですね。

それもあります、今の 342 ページの表 3 を見ていただきますと、血漿中の濃度が 12 時間から 24 時間までで非常に大きく下がっていますね。これは恐らくいろいろ、例えば、血球中への分布とかその他への分布の結果、血漿中の濃度がぐんと下がっているんだらうと思うんです。割った値というのもそれを反映しているということだと思います。ですから、むしろ 339 ページのグラフがちょっとおかしいのではないかと。

そうでもないですか。0.2 ぐらいから 0.0。いいのかな。そんなにおかしくないですか。

これはそんなにおかしくないような気がします。縦軸が log でしょう。

確かにいいですね。

ですから、組織中での減少に比べて、血漿中の減少が大きく減っているの、割り返してみると、そういうことになるということです。どうも済みません。

いずれにしても、大筋は 352 ページにまとめている話があって、それを基にして評価書のところも書かれていると思うんですけれども、消化管から急速に吸収され体内に広く分布し、投与後 72 ないし 96 時間で体内からほぼ全量が消失した。代謝及び排泄の臓

器である肝臓及び腎臓では、用量及び性に関わりなく高い濃度が認められ、全血液中濃度は血漿中濃度よりも経時的に増加し、赤血球への取り込みが示唆されたと書いてあるんだけど、ちょっとよくわからないなと思うところもあるんだけど、私にはどうコメントしていいかわからない。

先ほどの性差の中で機序を聞くような話があったので、その辺のところでも全部ここがおかしい部分が入ってきますね。

入ってくると思います。

そうであれば、特に問題にすることは無いと思います。

ほかに問題がなければですが、どうぞ。

のコメントの中で、プロパルギルのアルデヒドは非常に活性が高いので心配だというお話だと思いますが、これはラベルしておらないので、恐らく定量的な話は非常に難しいと思うんですけども、例えば、三重結合を持ついろんな化合物の文献情報だとか、そういう趣旨でございませうか。

それで結構です。

わかりました。

今のは のコメントの3つ目のところの問題ということですね。よろしゅうございませうか。

よろしければ、植物の代謝の方に移りたいと思います。

ついでに今、代謝のことを が言われましたけれども、385 よりも 491 ページを見てもらった方が、全部載っていますのでわかりやすいんです。その図を見て特徴的なのは、1 から上側がほとんど動物なんです。こういうのは珍しいですね。動物植物がぱっとはっきり分かれています。

私が今、言った r というのは、1 から下に下がって行って 18 に行きますね。あれが括弧で r をわざわざ書いてあって、それが *in vitro* で使われましたということです。要するにこのマップを見ていただいたらわかりますが、1 から上側がほとんどラットです。

下側がほとんど、若干 r が付いていますが大体 psph という、要するに植物、土壌、それからあとは光の方へ行くようなことで。先ほどちょっと言いました 18 というのが植物の方でもかなりのメインになるものですから。これがラットで 385 のところにこの 18 は付いていないんです。だから、*in vitro* ではつかまらなかったのだから書かなかったんだらうと思うんですけども。要するに *in vitro* で取れたら書くのが本当なのかな、どうかなというのがありましたし、代謝経路で行きますと、さっきの 385 で経路的に言いますと 12 から 2 に行ってもおかしくはないのか。要するに推定代謝経路ですので、そういうことであれば、12 から動物で 2 に行ってもおかしくないのかなという感じが私は持ちました。

これから植物につきまして、説明させていただきます。植物につきましては、除草剤の一発処理剤と言いまして、幾つかの除草剤を混ぜまして、一遍やれば初期の目的を達するというので、主に使っているのは水田の除草剤の初期から中期などにやっているものだと

ということです。主にやっていますのは稲です。ここに出てきているのは稲だけですね。稲につきまして、ここにありますようにポット植えをしまして、これはコシヒカリで書いていますが、200 g/haの投与で1回散布しまして、植物体内試験をやりましたということになっています。中間期を取りまして、あとは収穫期が登熟期と書いてあるものですが、中間期では茎葉では普通、青刈りのような状態だと思うんですけども、登熟期は玄米、籾殻、稲わら、根部というものを採取しまして、それぞれのアイソトープの量、代謝物等につきまして、検討を行っております。

ピラクロニルの親化合物を散布しまして、結局その中間期になりますが、そのときには大体茎葉部に放射活性から換算して0.33~0.37 ppmぐらいのものが残っていましたが、登熟期、要するに収穫期ではそれが1~1.6と放射能活性としては増えていったということになっております。

採取期で一番多いのは稲わらで、これは当然乾燥により余計濃くなるのは事実ですけども、稲わらが最も高く、根部と籾殻はそれに続いて、そこに書いてありますように、0.22~0.27ぐらい、次が0.15~0.16ぐらいはありました。しかしながら、一番問題なのは玄米、可食部ですが、それにつきましては、そこにありますように0.007~0.009 ppmぐらいの残留が認められましたということ。

主要代謝物につきましては、先ほど言いました494ページを見ていただいたら一番いいんですけども、残留物はやはり親化合物です。次の14ページを見ていただいたらわかりますが、時間がありませんので、登熟期の方で行きますと、さっきありましたように稲わらで1.4~1.6、玄米で行きますと0.007とありましたけれども、親化合物としては0.4 ppm以下でありましたけれども、その代謝物の12と15。15というのはその抱合体なんです。15は右下にあります。12がおりてきて、一番右の下にあるのが15ですから、その斜め上に12がありますが、そのOH基がグルコース抱合したものが15です。その和としまして、6.2~7.8 ppm相当。

もう一つが14ですが、1から横に行きます。それとその下に行きますとそれが17ですが、それが大体1.8~2 ppm相当残っていましたが、水酸化しまして、それが抱合体という格好で玄米などに非常にわずかに残っているということで、トータルとしては0.007ですので、残っている量的にはそんなに多くはありません。

植物でやっているのは水稻だけございまして、あとは土壌中運命ということで、好氣的湛水と好氣的土壌。要するに水田に水を張っているときと、水田後期で脱水した後の条件を想定しているんだろうと思います。

宮城県の土壌を使いましてやっておりますが、まずここにありますように、土壌に農薬を添加しまして、25の暗条件下でインキュベーションしまして、それで好氣的湛水条件で運命をやったと書いてありますが、どちらを見たらいいか、なかなか悩むんですけども、要するに試験区では水槽中の放射能は経時的に減っていくと。例えば、0.014ぐらいあったものが0.002というふうに、水槽に出る放射能はトータルとしては減っていきます。

しかしながら、土壌中に存在している抽出可能な放射能は、振盪抽出とソックスレー抽出をやっているんですが、その画分は若干増加していく傾向にありましたということです。主要な代謝物は土壌にありますと、先ほどのマップを見ていただいたらわかりますが、括弧内の 1 ですね。1 から左の方へ斜め下に下りて 19 があって、それがまた 18 に行くような三角の経路があるんですが、そういうものが主に取れましたということです。

これはまず 18 につきましては、両方とも日数の経過とともに増加していきます。わずかですけれども、18 の場合は 0.8 あったものが増加していきまして、大体 10% 前後へ増加しています。19 は日数を経過しますと大体 30% ぐらいにインキュベート中には増えていっているというようなことが報告されておりまして、抽出した後にもやはり放射能として 5% から大体 17% ぐらいの範囲で土壌中に放射能として残っておりましてということでございます。

その中で、要するに 18 というものはインキュベーションしていきまして、徐々に増えていきまして、大体最初入れたときに 10% ぐらいあったものが大体検出される。それから、先ほど言った 19 は土壌中では、この状態では出てこなかったということになります。

土壌中に 10% ぐらい残っておりましてものですから、土壌の中のどの部分に存在しているかということでやりましたところ、やはり一番多く残っているのがヒューミン質というもので、フルボ酸とフミン画分があるんですが、その中の一番抽出されにくいヒューミン画分に 12 ないし 15% の間で残っておりましてということが報告されております。

その場合の半減期が pyr 標識体ですね。ピロール体のものからしますと、半減期は約 131 日。もう一つの方である thp 標識体につきましては、大体 140 日ぐらい。大体 130 日か 140 日の間の半減期にありましたということで、代謝経路を言いますと、親化合物は主に 8 の方は、*N*-プロパルギル基が離脱してできまして、それが 1 つと、19 はこの場合はあまりできておりませんが、19 から *N*-プロペニル基が外れて 18 に行く経路がもし可能であるならば、あるのではないだろうかということです。

19 は要するに還元体の次に多いんですけれども、要するに三重結合から二重結合へ水素添加されますので、酸化条件では非常に少ないんですけれども、それがもしできるならば、18 は 19 から *N*-プロペニル基が次に外れて、斜めに行く経路と 1 から真下に下りる経路の 2 つの経路が考えられるのではないのでしょうかということが報告されておりました。

その次は好氣的で、湛水でない方のものが 14 ページの下に出ていますが、同じ土壌を使ってやっております。使用濃度は大体 0.2 ppm 濃度でやっておりますが、やはり同じようにまず有機溶媒で抽出して、その後ソックスレー抽出してというようなやり方でやっておりますけれども、今度は湛水しておりません場合には、振盪抽出の画分、これはほとんどのものが残っているんですが、大体 90% 近く残ったものが日数の経過とともに、約半分ぐらいまでに分解して減少したというようなこと。逆にソックスレー抽出をした場合には 8% あったものが 33% 近くまで、実験期間中に増加したというようなことが出ています。

しかしながら、この期間中に揮発性物質は非常に少量で、炭酸ガスなどの出方は非常に多くありませんでした。

ここでわかったことは、振盪抽出で来る放射能というものは実験期間中にもあまり減少しませんで、期間中に大体 90% 近くはそのまま存在した。ソックスレー抽出の場合は大体 8 % から 12% で若干増加傾向が認められたというようなことが出ていまして、この場合は代謝物がたくさん取れていまして、数えるだけでも 6 つ、12、18、20、21、22、23 というような代謝物がこの好氣的な湛水していない条件、普通の畑作のような感じの条件のときに取れた代謝物でございまして、主生成物は先ほど言いましたように 18 です。これは大体 119 日、thp 体の方は大体 60 日ぐらいで最大になって、それから減少していったというようなことが出ております。

ここで取れたものを挙げていますが、12 というのは 13 の *N*-プロパルギル基が取れたもの。13 というのは水酸化体ですから、13 というのは 1 の横の OH 体です。18 というのは逆に下に下りまして、*N*-脱プロパルギル体です。

次に 20 がその途中にある中間代謝物のような感じになっていますけれども、取れる途中で *N* のところが、ホルミル化したものです。CHO が入ったもの。21 というのが 18 から 22 に斜めに下りていく化合物で、これは 18 の *N*-脱メチル体ということです。23 は 18 から下に下りたものです。22 というのは 18 から 21 を経て、その次の左斜め下に下りたものです。

そういうことで、いわゆる湛水したのと脱水したので、かなり代謝物の取れた種類が変わっている。ですから、湛水した方、嫌気条件下が代謝が単純だということになります。

土壤残渣につきましては、フルボ酸とかフミン酸、ヒューミン画分などに残留しておりまして、やはり前と同じようにヒューミン画分が一番たくさん、12~13% 残留していたと。ここでやはり 10% 以上ありましたから、DT₅₀をはかっているんですが、大体 7 ~ 8 日ぐらいあります。これは 443 ページに出ております。

ただ、ここでちょっと出てきたのは、代謝物の 18 ですね。要するに多分、分解というのはずっと下りてここに行くわけです。分解は二相で経過しますので、二相に当たる 4 か月と 6 か月後分解傾向で 18 の半減期を見たら、大体 TD₅₀ は約五年であったと。親化合物の 5 年ではありませんので、要するに採取して、途中から代謝され生成するわけですね。出てくるところを 4 か月と 6 か月で外挿していくと半減期は 5 年になったということが出ていました。あと 19 につきましては、要するに三重結合が水素添加されたもの。それについての好氣的土壤試験というのをやっておりますが、代謝物は幾つかあるんですが、この場合も 12、18、22、23 というものが検出されましたということで、これも当初はぐっと落ちていくんですが、逆にこの場合は 18 が経時的に増加していったということです。多分こういう経路ですね。19 から 18 という経路が、先ほども言いましたけれども、間違いなく考えられる。経時的には 19 をやっても 18 が時間の経過とともに増加していったということが報告されております。この場合の代謝物も 19 なんですが、取れたのが 12 と 1

7と18。18の隣にあります。あと22は18からは斜め下に下りた代謝経路です。あとその隣の23というようなものが19の土壤代謝で、取れる代謝種類としては親化合物と変わらないということになります。半減期は大体90日くらいだそうです。

このときにちょっと気になりましたのは、代謝物18のここで見られた半減期がかなり長いこと、5年でしたか、それが土壤中で通常の半減期の試験でやったらどうなるのかなという話がちょっと気になったんですが、もう一つは出てきました代謝物の中で13、18、19、21、それから番号が付いておりませんが、これは不純物ですけども、*NN*-ジプロパルギル体というのが急性毒性が300～2000の間。15というのは大体2000ですか。この中に一緒のものは12なんです。12というのが急性毒性が雄で161、雌で136です。これはペアレンツコンパウンドではありませんで、分解物ですが、毒性的にはかなり毒性の強いものが土壤代謝物として検出されたことになります。

後から出てきますけれども、これは除草剤ですので、作物に残留することは親化合物もほとんどありませんけれども、土的にどのように考えたらいいか、皆さんの御意見を聞かせていただきたいと思います。

土壤吸着は農芸化学出身でないのによくはわからないんですけども、一応読ませていただきますと、土壤吸着を全部で5か所の土壤を使ってやっておりますが、いつも言いますように、土をどこで取ったのかははっきりわからない。例えば、日本でも埼玉県大里郡と書いてあるだけです。もうちょっと詳しく書いてもらいたいというのは、いつも私が口をすっぱく言っているのはそういうことです。私は土壤のことはわかりませんので、あとは追加してもらえればと思います。

半減期は炭素吸着係数が161～362、平均で255であったというのがありまして、これはあまり土壤の吸着は強くない。

普通です。

普通だそうです。

あと、水中運命試験というのをやっております。これは加水分解です。御他聞に漏れずpH4、7、9の緩衝液を使いまして、50で5日間置いておりましたけれども、加水分解は全く認められなかった。もうちょっとすごいのは、pH1.2で37日置いても見られなかった。そういう面では非常に安定な化合物だと思います。

あと、これは光に若干あれなんですかね。要するに0.1Mのリン酸バッファのpHが約7というものについて、滅菌ろ過したものを使ってやっておりますが、水中光分解しましたけれども、21日後で約92%ぐらいで、ごくわずかに分解したということで、あとはこの場合にやはりさっき言いました18が大体5%、21が大体2%弱、20が大体1.6～1.9%ぐらい検出されたということで、光でも非常に安定だということが言えるんだろうと思います。それにつきまして、そのときの条件でのDT₉₀が320日。緩衝液ともう一つ、田面水を使ってやっているんです。田面水の方が適当に壊れたのではなかったかな。田面水では20と18と21などが少量検出されていて、最高では1.3%ぐらい。日数の経過は

先ほど言いましたように 100% 近くあったものが 14 日後に大体 70% ぐらい残っていましたということで、比較的安定なのかなという感じがいたします。

推定半減期は、TD₅₀ が緩衝液でしますと大体 320 日、対照群で光を当てない場合は 1 年以上ということですが、田面水になりますと半減期は 42 日ということになります。対照は勿論 1 年以上。それをいつも が言われますように、東京の緯度で 35 ぐらい合わせたので行きますと、TD₅₀ が緩衝液で大体 823 日、田面水で 108 日ということで、若干、田面水の中に光分解を促進するようなものが少し入っているのかなというような感じをいたしました。

作物残留ですけれども、対象としまして親化合物と、さっき出ました 18 と 12 を対象にして分析しておりますが、散布しまして 79 日～95 日経過した玄米ですべて ND。感度にもよりますが、0.001 ～0.008 の範囲で、ほとんど 0.001 ppm 濃度で検出限界以下となっております。

土壌残留はやり方がいろいろあるんですが、容器内試験で水田に投与した場合は土壌に水を入れて、水深を 2 センチぐらいの状態に置いて容器内試験を行うんですが、これは大阪と長野の土壌を使ってやっております。

分析する対象は、親化合物と 18 と 19。前は 18 と 12 だったのが、こちらは親化合物と 18 と 19 についてやっております、親化合物の半減期が大体 130 日～140 日ぐらいです。各代謝物を全部合算しますと、大体 180 日～190 日ぐらいというのが容器内の土壌試験でございますが、次に今度は水田ほ場で実際にやった場合は大体同じですが、長野、大阪で 5 日、含量値で大体 6 日ということで、土壌中ではあまり半減期云々という問題になるような残留性は示していないと見られます。

済みません。私は不慣れなものですから、説明の仕方が雑駁過ぎましたけれども、何か御質問があれば。

どうもありがとうございました。

、何か補うことというか、特徴的なことがあれば。

ほとんどないんですけれども、一言だけ。例えば、14 ページの好氣的な土壌の添加量のことなんですけれども、有効成分量でヘクター当たり 200 g 入れたと書いてあるんですけれども、これはちょっと言葉が足りないです。水田の標準的な使用量の 200 gai/ha から乾土当たりに計算しますと、実際に添加したのは 0.2 mg/kg です、それだけ言葉を補ってもらった方がはっきりすると思います。

ヘクターだとちょっと広過ぎるんですね。

ちょっと解説だけしておきますと、15 ページのところの湛水状態と普通の畑の状態、代謝物を好氣的な土壌条件でこういう試験をやっておりますけれども、特に 15 ページの(3)の試験は、水田の中でこの 19 というものがたくさんできるので、水田というのは 1 年中水を張っているわけではありませぬので、あとはどちらかと言えば乾燥状態になりますので、そのときにどうなるかを見たという理解をしていただければ、わかりやすい

かと思えます。いずれにしましても、この化合物は非常に安定だと思えます。

もう一つ、入れておいてもらいたいと思ったのは、15 ページの「4 . 水中運命試験」の中で、光の分解試験は書いてあるんですけども、加水分解は書いていないんです。というのは、資料が付いていなかったというか、簡単なことしか書いていなかったの、予備試験をやったらほとんど分解しなかったの、それ以上はやらなかったと書いてあるんですけども、それはそれでやったんだから、そこは記録に残しておいてもらった方がいいと思うんです。だから、資料としても、別にないわけではないんだから、それはそれでお出しになればいいのではないかなとは思ったわけです。

以上です。

どうもありがとうございました。

それから、先ほど が言われたけれども、要するに最初は湛水しているわけですね。ある時期になったら落水しますので、今度は普通の畑よりは少し湿っていますけれども、それで湛水の試験と湛水していない、用水路の大体 8 割ぐらい水を入れた土壌でやったということが 2 番目になるわけです。

全体として、植物あるいは土壌のところ、494 ページの代謝分解経路の表のところ、18、17、21、22、23 といったようなものは、恐らくはほとんど動物体内では出てこない。だけれども、最終的に作物残留で見たら、ほとんどありませんよということだとすれば、さほど毒性学的には重視しなくてもよいと考えてよろしいのでしょうか。

多分、遺伝毒性の試験は幾つかやってあるので、あるいは急性毒性のところもあると思うので問題はないと思うんですが、そういう理解でよろしゅうございますか。

先ほど、代謝物 18 のところが *in vitro* では出るんだけど、*in vivo* ではとらえられていないんだけどという話があって、その部分をコメントとして何か聞かなければいけないことなのか、この場でのコメントだったのかということがわからなかったんですが。

その下に下りるところの括弧がありますね、1 から 18 に行く途中のところ、 $ph(r)$ の r です。

これは我々委員に注意を促したということだけのことと解釈してよろしいですね。

要するに肝臓スライスでやったら、これが検出できましたと。あとは一切文章には出てきていない。

なるほど。

18 番に関しては、遺伝毒性は Ames だけですけれども、やってあります。

だから、特に問題にしなくてもいいですね。

そうしますと作物残留試験で一番最後のところの食品中より摂取されるピラクロニルの推定量というの、これはこういう形のものでよということですから、ここまでは済んだと考えてよろしゅうございますか。

よろしければ、一般薬理試験をして、急性毒性試験に移りたいと思えます。一般薬理試

験は でしょうか。

一般薬理試験を御説明します。たたき台の 18 ページの表 14 にまとめられております。

まず一般状態ですけれども、死亡なしということで、結論的には投与による影響なしとあります。

自発運動、これはビームを横切った回数ということなのですが、100 mg/kg で運動量増加とありますが、これはどういう機序によるものかは、これからだけではちょっとわかりません。

抗痙攣作用、これは検体投与を経口で行った後、1 時間後にペンチレンテトラゾールで痙攣を誘発しているというものでありますが、これは投与による影響なしとあります。

ベントバルピタールによる睡眠時間ですが、これも影響なし。体温も影響なし。

腎機能ですけれども、これはナトリウムイオン、カリウムイオン、クロライド、浸透圧などをはかっております。100 mg/kg 群でカリウムが増加していて、尿中電解質に若干の影響があるだろう。

尿管輸送能ですけれども、これは投与による影響はなし。

呼吸循環器系ということで、これは投与量のところに「頸脈静脈」と書いてあるんですが、多分これは頸静脈内投与の間違いだと思いますので、直してください。これは特に投与による影響なく、結論としては急性中毒の発現の可能性は低いだろうということであり

ます。

以上です。

ありがとうございました。どなたか質問は。

無作用量と作用量のカラムが交換しています。

済みません、間違えました。

それから、データを見ますと、自発運動が 1 点だけの増加ですね。それから、多分この腎機能のカリウムの増加も腎臓の濃縮が影響してたまたま有意差が出た程度のもの。何を言いたいかと言いますと、急性毒性その他に比べて最高用量があまりにも低すぎて、いわゆる毒性症状がつかめないような低い濃度で実験をしているのではないだろうか。次の急性毒性にも絡みますが、そういうことが絡むと本当にこれでいいのだろうかなど。

ここは食品健康影響を決めるところなので、あまり文句は言いませんけれども、きっと作業時安全等で問題になると思うので、何か一言入れておいていただいた方がいいのではないかと思います。

高用量を十分に薬理作用を検出するに足りるだけの高用量でやられた実験ではないかもしれないということですね。

前のときに Irwin 法について、マウスでなくてラットでやったのは何だったか、どこかのあれに付けていたような気がするんですが。

それも私ですけれども、やはりラットの方が出にくいんです。出にくいもので、

またこれをやってもわからない。

なおかつ用量も低いところでやって、どうなんだろうということだそうですが、けれども、あまり毒性との関連としてもさほどに利用できないというか、自発運動とか腎機能のところも、どうもスポンテニアスな変動のように見えるという指摘でした。

實際上、ADI の算出のところでは関係がないと言えれば関係がないのですが、やはりせっかくやるんだったら、薬理試験は役に立つような用量でやってもらおうというような話はしておいた方がいいのかもしれませんが。どういうふうに書きますか。

これは薬理の方に聞きたいんですけども、普通は一般薬理試験のときの用量設定というのはどんなものなんですか。その辺の一般的な基準というか、暗黙の了解事項みたいなものがあるのであれば、教えてください。

暗黙の了解事項というのはあまり聞いたことがないんですけど、確かに投与量として、普通はやはり g/kg に達するような用量を使うように思います。それしかコメントのしようがないです。

最大投与量みたいなところを使うのは、影響がない場合などが多いと思うんですけども、それからすると確かに低いというのは言えそうですね。

常識的に考えると、3 つの用量を取った場合に、1 つは作用のないところ。もう一つは、確実に一般症状が現れるところ。もう一つは、その間で用量関係の見られる用量。それが基本になると思います。

一般薬理と言えども、その作用が出るところと出ないところというところを本当は取らないといけないでしょうということですね。

どうしますか。これは役に立たないから省いてしまいますか。データがあるから、とりあえず付けておくという形で、生かすだけ生かせばいいとは思っているんですけど、よろしゅうございますか。今のようなコメントを何かの形で、これはどうするのかな。

今のは議事録に残れば、よろしいのではないのでしょうか。

それでいいですね。

では、急性毒性の方に移りたいと思います。

では、急性毒性から申し上げます。

急性毒性は、評価書たたき台の 19 ページで、急毒のまとめが表 15 に出ております。こちらで使った系統はその後、亜急性あるいは慢性毒性に用いられた用量です。

値としては、その用量で若干症状が出ております。また、代謝物に関しましては表 16 に出ております。むしろ親化合物よりも代謝物で強く出ている傾向にあるようです。特に 12 です。それらに関連しているのだと思いますけれども、 からコメントからが出ております。

以上です。

、どうぞ。

急性毒性試験のことではなくて、急性神経毒性試験を省略しているということで、

先ほど出ました薬理試験の自発運動のところで一過性ですけれども、自発運動の増加があるというようなことと、代謝物を見ると結構自発運動の減少、振戦、間代性及び強直性痙攣等がたくさん見られているということです。

自発運動の増加について、一過性と から説明がありましたけれども、 C_{max} を見るとピークが30分～1時間ぐらいとあるので、もし自発運動の増加が C_{max} ディペンデントだったら一過性であってもおかしくはないかなということで、急性神経毒性試験を追加しるとは申しませんが、それを省略した関係について、もうちょっと代謝物等のところも勘案して説明していただきたいと思って、コメントを書きました。

農薬抄録の90ページのところに急性神経毒性の項目があって、試験は未実施だけれども、その他の90日間反復等の問題で神経毒性に関連する観察内容を認めているのでやらなかったとなっているのですが、これは無効だということですか。

代謝物で見られた神経毒性。

代謝物12ではなくて全部のところですか。

いろんな代謝物でそれぞれ間代性、強直性痙攣等が出ているということと、一過性であるものの自発運動の増加を神経毒性と取らないのはおかしいのではないかと思ったんです。

これは代謝物のところだけでなく、急性毒性試験だってそれなりの神経症状は出ていると思いますよ。量的に見た場合に、代謝物12は一応これは動物体内でもできてくる代謝物ですね。494ページで1から行って代謝物13を経て12に下りてくるところがラットであるから、これは一応、動物体内でもできてくるものだとすると、親化合物のところの話である程度カバーできているような感じがするんだけど、一応そうするとどこかなだろう。

農薬抄録の90ページのところで、総合考察をすることとして書いてある1番目で、急性経口毒性試験からの考察として、急性経口試験において、一般状態の観察では致死量以下の投与量で特異的な神経毒性を示唆する所見はないと言っているんですが、これが違っているんですか。ここでたたき台の19ページの表にある症状として出てきているのは、投与したどれにも出てきていたのかな。

例えば、いずれも農薬抄録のところで見ると、原体のラットにおける急性毒性というのは77ページのところにあって、相当高用量まで多段階で投与をして、無理やりと言いますか、例えば、5g近いようなところに LD_{50} を計算するというようなことをして、最低の投与量ですら既に1gを超えているようなところでやって、それで症状としては投与後30分から投与剖検時までというところはずっと出ていて、毒性兆候が認められなかった最高用量がラットの雄の場合で2gで、雌は500mgでというようなところがあるんですが、これで実際にその90ページに書いてある致死量以下の投与量で特異的な神経毒性を示唆する所見はないと書いてあること自体がおかしいんですか。おかしいんだったら、毒性があるのではないかという話のところで、これが理由とは認められないなら認められ

ないとすればいいんだけども。

死亡に伴うような症状と神経毒性の区別が、これだけだとはっきりできなかったんですけども、代謝物の方を見ると明らかに神経毒性のような症状が出ているので、総合してみると、やはり神経毒性が少し絡んでいるのではないかなと思って説明を求めました。

そうすると、意味合いとしては、急性神経毒性を省いた理由について、もう少しわかるように書いてくれということですね。

はい。

それで急性毒性の話はよろしゅうございますか。全体で見ると代謝物 12 と言われているのが少し毒性が強くなっていますよということなんですけれども、これは動物代謝の先生方、特に何かコメントはありますか。

動物代謝のところの抄録には、12 は量はそんなに多くないですね。さっきから見ただけなんですけれども、抄録をまとめた表がありまして、380 ですか。これは尿及び糞中抽出液だけに限ってみると、12 は特に書かれていないんです。

これは植物土壌の代謝物。

ただ、r とは書いてある。

r は動物の代謝の方にも取れることが書いてあります。私はクエスチョンを付けて来たんです。

代謝物 12 は、1 から 13 を経由してプロパルギルが取れて、代謝物 3 のちょうど中間代謝物に当たるものです。3 というのはピーク 3 ということではかられていて、結構、糞中、尿中の特に雌に高い代謝物として認められていますから、中間的には一応は存在すると。

そういう意味であれば、親化合物を投与したときの話からすれば、一応 *in vivo* ではそういった代謝の影響があるとすればということで見ているわけですね。

一応、劇物ですから、何か理由を付けなければいけない。DDD のように蓄積するものではないでしょう。

はい。

その辺が代謝のところ結構。

外す理由を付けなければならない。

直接関係あるかないか、むしろわからないんですが、1 から 3 へのプロセスの中で、やはりプロパルギルというのが出てくるんです。

先ほど、土壌中では還元生成体としてプロパルギルの三重結合が二重結合になるという反応があったと思うんですけども、それは取れるとアクロレインになるんです。勿論、今の話は三重結合ですからアクロレインではありませんけれども、あれと同じような化学的性質を持ったものが、この代謝のプロセスの中ではできてくるんだという、先ほどの私の指摘というのはそこに当たるんです。

勿論、見ているのは放射性物質ですから、ラベルしたものしか見ていませんけれども、ただ、そのプロセスの中ではそういうのが外れてくるんです。

見えていない部分があるわけですね。

XII を投与したときに起こる毒性においては、三重結合はほとんどないんですね。そうです。ですから、原体ということでの話です。

とりあえず、そういう代謝の流れの中でつかまれたものとして、実際、混在物のプロパルギル、ジプロパルギルの話も入れると7つですか。急性毒性試験がやってあって、その中に非常に毒性の強いXII というのがあるという話で、とりあえず認識しましたという話で前に進んでおこうと思いますが、よろしゅうございますか。

神経毒性に関しては、やはり御不満なところがあるということなので、もう一度、神経毒性試験をやらなかったのはなぜかというのを丁寧に説明し直してほしいということです。急性のところ、残りが刺激性と皮膚感作性です。

それにつきましては、20ページの9に記載されていまして、両方ともありません。

問題はないです。

どうぞ。

これは、ADIを決めるところとは一応関係ないんですけども、目の刺激は85ページに、結果には刺激性があったと書いてありますので、どうして結論はないのですか。

結膜ですから影響は少ないでしょうが、発赤はほとんど全部出ていますし、浮腫、分泌物はあると言っているんですが、これは私の間違いでしょうか。

いや、発赤のところ、つまりのところ、1日目0.33というような形で途中まであります。だから、スコアとして全体的で見た場合に、この手の問題は2日目、3日目辺りまでが持って。

85ページの結果の書き方も、あったと書いてあって、次に結論はなかったと。

ちょっと書き方が不親切ですね。もう少し一般の人にわかるように書いてくれというのはあるかもしれません。

もう一言、この結果で、なかったと結論をするのであれば、なぜという理由がほしいと思ったのです。

知っている人は、自分でわかるということです。

ドレーズ法でしょう。だから、その評価のところ全体としていろいろやったときに、この辺りの出方だとなかったという話にはなると思うんですけども、それはそう思います。

では、それでいいです。

これは、議事録に残ると思いますので。

もう少し丁寧に記載を。

評価書上は、これでよろしいですね。

そうです。

よろしいですか。

そうしたら、亜急性毒性の方に移りたいと思います。ラット、90日です。

SDラットを用いました亜急性毒性が2回、同じ用量で行われています。用量は、0、40、2000 ppmの混餌投与です。

主な毒性は、評価書に書かれておりますけれども、肝臓、甲状腺、脾臓あるいはそれに関連した臓器に認められております。

主に認められた毒性は、表18と表20に2回目が出ております。ほぼ同じ毒性ですが、若干体重増加抑制等違うところもありますが、ほぼ同じ毒性が出ております。

神経毒性は行われていないのですけれども、詳細な症状の観察ということが22ページの4行目から記載されております。

すごく簡単な説明で恐縮ですが、以上です。

4000 ppmまでのところで、立ち上がりだとかその辺のところだけでしょうか。

毒性所見が2000 ppmまでに両方とも雌雄で認められておりますので、無毒性量は両方の試験とも40 ppmとなっております。

いずれにしても、最低用量と中間用量の間のところがあまりにも飛び過ぎていて、何かもったいないと思うんですけれども、仕方がないかもしれません。

したがって、2000以上のところで共通して、臓器の問題で言いますと甲状腺とか肝臓を主体に影響が出ているということになります。勿論、生化学的にはコレステロールの話とか、あと、いろいろあります。

赤血球数のことについても、この場合、2回目にやったラットでは雌で増加があるとかわからない変化があるんですけれども、それでコメントが から出ていると思います。

これにつきましては、表20を御覧いただければよいかと思っております。

表20では、雄では小葉周辺性の肝細胞肥大で、雌では小葉中心性となっておりますが、表18も最初にやった試験では雄雌とも小葉周辺性になっておりますし、かつ、その後に代謝酵素を含む試験が2週間の試験がほぼ同じ用量で行われているのですが、誘導される酵素は雄雌ともに同じなのですが、こちらではびまん性の肝細胞肥大となっております、微妙に違うので、それはどうしてかということをお答えいただければと思って質問させていただきました。

そういうところですよ。肝細胞の肥大に関して、雄雌あるいは1回目、2回目の試験で、特にどの辺で肥大しているかという領域のところの違いがあって、ちょっとよくわからない。これはどういうことだというような話を聞きたい。

ほかにございますか。 はいいいですか。

実は、悩んでいる部分もあったんですが、ここでクレアチニンとか、何か減っていますね。尿素も減っていますね。

減っています。

それで、多かったら腎臓だとかいろいろ言うんですけれども、ただ、これはほかから見るとアルブミンが後で増えたりいろいろして、例えばタンパクの異化みたいなものが抑制されているふうには全く見られないのでしょうか。これは全く影響がないと考えていいのでしょうか。

どうでしょうか。今、担当の方に答えていただきましょうか。

今のような話のところはどうしますか。

確かに、クレアチニンが 40 ppm から雌で下がっていますし、2 回目の試験でも最高用量で下がっているんですが、腎臓はどちらかということ 1 回目も 2 回目も相対重量が上がっているんです。

ただし、組織学的に特に関連する所見はないということで、特にクレアチニンを変動させるような変化というのは、専門である病理からは何も示唆する所見はないです。むしろ臓器重量の変化は、酵素誘導に関わっているかもしれないです。

そちらの観点だけではなくて、例えば 106 ページのところ、2 回目の試験で、これは尿の pH の成績があって、雌で、これはどう読むのでしょうか。pH が 6 と、その次が 7、7、7 と、これは実際の pH のことなんだろうね。これが実際は、これは血液、尿、どちらですか。

尿です。

尿についてですね。尿についての話は、何か有意差があるとしても影響だと言いますか。それとか、さっきのもクレアチニンが一番低い用量のところから動いています。

それから、雄では AST とか ALT が、やはりこれは上がるのではなくて下がっているけれども、全部低い用量からなんですねというような話のところが悩ましいところで、よくわからないことはわからない。

これはペンディングにさせてもらえますか。後で全体を見て、もう一度、血液とか腎臓とかの話を見直しましょう。もし、それでよろしければ先に進みたいと思うんですが、それでいいですか。

はい。

そういたしますと、23 ページから 90 日の亜急性試験、CD マウスの結果です。見られた毒性所見は、表 22 に記載されております。

認められた毒性といたしましては、主に肝臓の変化なのですが、BUN の増加と、腎の尿細管の好塩基性の変化が認められたことについて、 からコメントが付いています。

毒性所見といたしましては、200 の雄と、その下の 20 の雌では何も認められてはおりません。

以上です。

何がですか。今、聞き漏らしてしまったんですが、一番最後、20 の雌で。

20 ppm の雌と 200 ppm の雄では変化がなしということで、BUN は雄では上がっているのですが、一応、表からいきますと、毒性所見はなしということですよ。

そうすると、ここでは、今、言われた BUN が上がっていること、腎臓の好塩基性尿細管の所見があること等から毒性と考えるべきだという意見が出されている。

、ちょっとその辺をもう少し詳しく説明していただけますか。

腎臓の好塩基性尿細管については、抄録の 130 ページの図表の中にあるんですけども、雄の 2000 ppm で有意に増加しています。

それについては、申請者の方は腎臓で観察された所見は長期の発がん性試験及びラットでの試験では見られないことから、投与による影響とは考えなかったと考えて、毒性とは取っていないんですけども、血液生化学のデータを 128 ページのところの表を見ると、2000 ppm で 139 % に上がっているの、この 2 つを考えると、やはりこれは腎毒性があったと取るのが妥当ではないかと考えてコメントしました。

腎臓の好塩基性の尿細管というのは、通常はどんな解釈をするんですか。

恐らく、これは尿細管が 1 度ダメージを受けた結果の再生性の変化ということで限局性に出てくるのです。ラット及びマウスとも共通だと思いますけれども、腎臓の前段階として見られますので、私は個別別表まで調べていませんので、個別別表でどうであったか。あとは、当該施設においてバックグラウンドがどうかということを示していただいた上で、これは自然発生でもかなりよく見る変化ですので、一概にこれがあったからといって、これがかなり、10 分の 10 とか、あとは強い程度で出てきた場合はやはり腎毒性を疑いますけれども。この抄録等を拝見する限りでは、この所見の増加をもって必ず腎毒性ということは、一概に言うのは難しいかと思えます。

そこは、130 ページの表で見ると、雌の場合は、雄もそうなんですけれども、20、200 は見ていないでやっている。対照にも出ているというところがあるから、必ずしも、ただ雄雌で差があるという部分もあるから、ちょっとわからないんですけども、どうしますか。更にここは細かく聞きますか。この辺りは聞くまでもないような気がするんですけども、ただ、尿素態窒素の話のところも、必ずしも全群に共通しているような変化ではないし、それから、増加率もまださほどに大きいわけではないので、少なくとも腎不全といったような重篤な状態まで行っているとは思えない。

それから、クレアチニンもつれて動いていない。雌の方では 2000 で上がっていて、117 くらいの話のところだと、どうなりますか。

いずれにしても、このくらいの変動だと、腎不全までは行っていない。それから、形態としても果たしてつかめるかどうか。ぎりぎりか、あるいはつかめないことの方が多いかといったような変化ではないかと思うんですけども、何かその辺のところの腎臓に関して何かありますか。私にわからないのは、128 ページの表のところでもリン酸が雄も雌もともに大分下がっているという話の方がわからないんです。

私も同じで、ほかもあるんですけど、高い用量なので、非常に高いところはいろいろなことが起こるだろうというように考えていたので、むしろ低いところに出ているほかのことの方が私は気になっていました。

どうしますか。

腎機能絡みということで、後で 〇〇 の方の話が全体を絡めるような気がするので、後でお話しするということで、これも先送りにしてもらっていいですか。

はい。

どうぞ。

私だけがわからないのかもしれませんが、RBC とか、ヘマトクリット、ヘモグロビンの低下というのがありますね。低いところから出ていまして、これはバックグラウンドの範囲だとされています。ところが、イヌでもみんなそれが下がっていますし、発がんでも下がっているのも、もしバックグラウンドだったらきちっとバックグラウンドデータを出してもらった方がよいと思うのですが、これは 〇〇 などから見ても明らかにバックグラウンドですか。

違うと思うんです。いずれにしても、それは最後のところで、全体を通じて共通する所見の中に赤血球の変化というのがあって、代謝のところでも血球に長くとどまるよーだというような話があったり、作用機序の問題としてプロトポルフィリンの代謝との関係もあるから、後でまとめて出してしまった方がいいと思っています。

それと、先生がおっしゃったリンもそうです。それを併せてこの中に入れておいてもらえれば。

よろしゅうございますか。そうしたら、イヌの 90 日のところです。

そういたしますと、24 ページ、イヌの 90 日の亜急性毒性試験が各群 4 匹を用いて行われております。用量は、0、3、15、75 mg/kg 体重/ 日を強制経口しております。

主な毒性所見は、表 23 に示すとおりで、最高用量にのみ変化が認められております。

主に認められている変化は、肝臓、コレステロール、あとはさつき 〇〇 も御指摘なさいましたけれども、血液系の変化です。

以上です。

表 23 のところの雄のところ、肝臓重量、比重量増加がかぎ括弧の中に入っていますけれども、これは。

これは有意差はないけれども、増加傾向だということで、特にイヌでは N 数の少ないこともありますし、個体差が激しいので、これは入れていただいてよろしいのではないかと思います。

そうすると、これを外すから、アルカリフォスファターゼについても同様ということですね。

特に御意見ございますか。いいですか。

コレステロールはどうなのでしょう。多少、ほかのところでも動くことは動くんですね。

コレステロールは 6 週と 13 週の検査で、両方上がっています。

75 ということで、そうするとイヌのところは特に問題はない。

もし、考えておいてもらうなら、平均赤血球ヘモグロビンとかその辺りが 15 から、同じように赤血球と一緒に下がっているんです。

この辺のところは、これもまた後で多分出てくる。小球性低色素性貧血とかという表現がどこかにあったと思うんですが、それが必ずしもそうは言えないのではないかというようなデータになっている気もするんです。だから、その辺りを含めて、一応、では後でということでもいいですね。

次、亜急性が終わって、それでは慢毒の方に移りますが、それでよろしゅうございましょうか。

24 ページ、11 番。まず、1 年間の慢性毒性試験がビーグル犬 1 群 4 匹を用いて行われております。

認められた変化は、表 24 に書いてあります。このときは、先ほどの 90 日より更に低い用量、0.5、5、50 mg/kg 体重/日を経口投与しておりますので、毒性としてはかなり弱い、大きな毒性は出ておりません。

最高用量のみに体重増加抑制等が認められたということで、その下の用量が無毒性量になっております。

これは、用量の関係もあるし、特にしようがないです。

実際はどうなるのでしょうか。赤血球系の話というのはどうなんですか。138 ページの表とか、ここのところが間違っているのでしょうか。

ごめんなさい、間違っているみたいです。変なところを見てしまいました。143 ページからですね。

ここで、一般にコレステロールが上がっているんです。ここも一番低いところからコレステロールが上がって、絶対にコレステロールが上がって、血球系は小球性貧血と。152 ページの方です。

また勘違いしているのでしょうか。1 年間の慢毒ですね。大丈夫ですか。

イヌですね。

イヌですか。ごめんなさい。

142 ページですか。ごめんなさい、やはり最初の方でよかったんです。

コレステロールは雌だけです。

私もあれだったんですけども、もう一度確認しますが、1 年間の慢毒で、農薬抄録で言うと 134 ~ 142 ページのところ、違いますか。

1 年のイヌです。

それで見ると、血液学的検査の話とか、生化学的な変化の話のことについては言及されていないんですが、これはしないでもいいんですか。

共通して認められた変化というのが、試験前から認められているものが多いので。評価しにくいと。それで、基本的には消瘦関係の話で見ると見えないということですね。

どのみち、また後のところで拾えるものがあれば拾うことになります。では、これはそういうことなんですが、 から尿の pH の増加について。

抄録 141 ページの真ん中の表のところで、雄の 3 か月、12 か月の 50 mg/kg 体重/日のところで、コントロールが 6 に対して 8 。それから、12 か月の 6 に対して 8 と、両方上がっているので、申請者の方はドーズレスポンスがはっきりしないから影響ではないと言っているんですけども、3 か月と 12 か月両方上がっているということで、影響でないとは言えないのではないかというコメントを出しました。

悪影響かどうかという話のところで考えると、なかなか確定しにくいという話なんですけれども、いずれにしても 50 mg/kg 体重/日のところで明瞭な消瘦とか、あるいはアルカリフォスファターゼまでの話を見れば、雄雌ともに影響が見られているので、ここはもしかすると、というよりは、これは影響は影響なんでしょうけれども、悪影響かどうかはわからない。

完璧な悪影響だというふうに言い切りますか。そうそう言い切りにくいですね。

はい。

なので、とりあえず議論はしたということで、この部分は表からは抜いていいのではないかと思います。

よろしければ、2 年のラットの慢毒/発がんの併合試験をお願いします。

25 ページからです。SD ラットを用いまして、慢性毒性/発がん性併合試験が行われております。用量は 10、100、1000 ppm の混餌投与です。

認められた毒性所見が、表 26 に記載されております。主に認められた変化は、体重増加抑制と、肝臓の変化です。

抄録の ADI に関わってしまうのかもしれないのですが、抄録の 146 ページを御覧いただきたいのですが、1000 ppm に体重増加抑制がほぼ投与期間に一貫して認められることは明らかなのですが、100 ppm の雄が 1 年を過ぎる辺りから、軽度ですけれども、持続して低下しているのです、これは取るべきではないかと考えて、100 ppm の雄に体重増加抑制、摂餌量も減少しているのですけれども、入れました。

腫瘍性の変化は、いずれの投与群でも変化はしていないということで、無毒性量は雌雄とも 100 とするのか、雄は 1 段下げて、雌を 100、雄を 10 とするのかというところです。

以上です。

どうでしょうか。大筋のところ、肝臓を中心とした変化であるということなんですが、これは先ほど、何か。

152 ページを見てもらうとわかるんですけど、コレステロールが 6 か月と 12 か月、ともに 10 ppm から上がっております。これをどうしますかということなんです。

このコレステロールの増加というのは、基本的には肝臓機能が何か侵されているというような話と、パラレルになれば毒性と取らざるを得ないと思うんですが、その辺はどんな感じでしょうか。

あと、152 ページの表で、18 と 24 は上がっていないということですか。

そうです。

そうすると、一過性の上昇ということになります。

そういうことですね。ほかのいろんな実験でコレステロールが上がっているのではないですか。だから、嫌なんです。

実際、形態的な問題では、肝臓で重量変化が見られているのは 1000 だけというようなことですし、病理像としても中心性の肝細胞肥大というのはどの辺りから見えてくるかというようなところがいろいろ問題になると思うし、多分、ラットだけではなくて、いろんな動物でも類似の点で動いているし、先ほどのポルフィリン代謝の関係からすると、やはりステロイドのプリカーサーのコレステロールのところがおかしくなっても不思議ではないようなところはあるので、本当はまた後で代謝の先生にいろいろ伺った方がいいと思っています。ですけども、これも後でまとめて聞く話の中に残しておいていただきたいと思います。コレステロールです。

そのほかのところはございませんか。

私は、細かいことで気になっているところが幾つかあるんですけども、156 ページの真ん中辺に表があって、その上のところに肝臓の限局性・緊張性脂肪化という話があるんですが、これは。

これは、原本を見ますと、フォーカス・オブ・テンション・リピドーシス・プレゼンツと書いてありまして、もう少し引用文献等を調べなければいけないんですけども、聞くところによると、よくラットには横隔膜のヘルニアによって結節状に肝臓がふくれるんですけども、その部位にそういうテンション・リピドーシスというのが出るということなので、恐らく自然発生性だろうと思います。ただ、この訳は余り国内の教科書等では見ないので、次回までにきちんとお答えして、恐らく投与による変化ではないと思います。

そういう現象自体はよく知られていることだということですね。ちょっと言葉が耳慣れなかったものだから、言及したんです。

157 ページのところに、脾臓の髄外造血について偶発的だというような記載があるんですが、これもこれでいいんですか。

脾臓の髄外造血につきましては、大体リアクティブな変化ですので、例えば、何か貧血があったとかそういうところと一緒に考えまないと、これだけでは何とも難しいかと思います。

一応、これは脾臓の病変をプラス/マイナスでいろいろに分けて、統計したら有意差がないからということで、あまりけちを付けにくいんですけども、本当にこれでいいかという点では、でも、今のその辺の話の全体を見ないとという話なんでしょうから、どうにもしようがないですね。

これも、後ほどのところでいろいろな問題が出てくるといいますから、それにしていきたいと思います。腫瘍は実際にはないのでいいんですね。

はい。ないと思います。

はもうありませんか。

これは、100 ppm 以上体重増加抑制ということになると、NOAEL は 10 ppm で、0.44 になる。あと、ADI のところが下がる可能性があるということです。

一番低くなるんですね。

どうですか。そこの雄の 100 ppm のところの体重増加抑制が 1 年ぐらい過ぎてから確かにずっと下がっているの、これは私も取るべきだと思っているんですけども、特に違うという強い根拠をお持ちであればあれなんです、それ自体しようがないですね。

よろしければ、マウスの話に。

26 ページからですが、18 か月のマウスの発がん性試験が CD-1 系のマウスを用いて行われています。投与量は、5、50、500 ppm です。

認められました毒性所見が表 28 に記載されておりますが、まず腫瘍性病変については有意な増加等は認められておりません。

雄については、毒性所見がありません。

雌については、唯一、赤色耳介という頻度が症状で増えていまして、この原因はよくわからないらしいのですが、頻度で増えているということで、これを毒性所見と取って、雌では 50 で、雄では 500 ppm が無毒性量となっております。

以上です。

どうでしょうか。赤色耳介なるものなんですけれども、これは何か毒性と取るべきなのか、どうなのか。毒性と取った理由は一体何だったんでしょう。

私が思ったのは、マウスの耳介のところ、毛があまりたくさんは生えていないですね。もし、高濃度のところではポルフィリンが皮膚にたまったりというようなことになると、そこに光が当たって何かの炎症が起きたというようなことでも考えれば毒性ですねというような話になるし、それから、ある種の抗生物質で軟骨の代謝がおかしくなるといような話が知られているのがあるんですけども、そういうようなところからの類推なのか。

どうしますか。これは取らなければ取らないで、様子が変わる、毒性所見なしの話になってしまうでしょう。それから、取るとすれば、そのところで下のところに行くという話ではあるんですけども、もう少しはっきりしてというのを何か言わないと具合が悪いような気がします。

やはり毒性としても、かなり弱い毒性ではないかと思えます。

そこにあったから何なのかという話なのか。

意義が私にはよくつかめません。

ただ、ポルフィリンの蓄積に伴って、確かに光過敏症などが出る場合があるんです。

でも、更に高い用量では今までは一切認められておりません。

これはどうなっているんでしょう。500 ppm で、マウスですね。だから、勿論、

種特異的というような話になるんだと思うんですけども、だから比較的、長期間飼った場合にという話のところ、可能性の問題だけのことなんです。

ほかに、 から胃粘膜の異形成について意見が出ています。

178 ページの表の下から 3 つ目のところの腺胃胃粘膜異形成が、対照群で 5 例が、5 ppm で 16 例、50 ppm で 11 例、500 ppm で 18 例で、申請者の方はとにかく毒性と取っていないんですけども、あと、11 例のところは有意差が付いていないんですけども、全体として見れば増加しているような感じがあるので、背景データを示して、もし毒性と取らないのなら、その理由について説明してくださいということです。

そうですね。これはそんなに難しい話ではないし、一見、50 ppm のところが有意差はないけれども、対照に比べて全体で投与群の話を見ると、もしかすると何か影響があるかもしれないから、念のために聞きましょうということでもいいですか。よろしゅうございますか。

異形成という意味がよくわかりませんので、もし、できましたら、そのときに組織写真をお願いします。

データを示してというところに、これは組織写真を含む意味ですね。

1 つ気になったのは、先ほどの刺激性のところ、ネガティブではあるものの弱い刺激性があるということで、もしかしたら胃に対しては何らかの影響があったのかなと考えたんです。

普通、そういう場合があるのは前胃ですので、前胃にはどうかと思いますが、でも、一度お聞きになったらいかがでしょうか。

今の 178 ページのところを見ると、全動物のところ、あるいは最終と殺のところで明瞭に腺胃というふうに言っているから、その辺のところはちょっと様子が違うのかもかもしれません。聞いてみる中でいろいろにすればいいことだとは思っています。

よろしいですか。

心臓の重量は、ここで一応、影響ないという判断をしたと思うんですけども、ほかのものが何も見えなくて、10% 程度のものが本当に意味があるかという気もするんですが、雌に出る理由は、動態の方ですと心臓にはかなり多く入っていて、雌に特に多い。それで雌に出ているということがあって、全く切ってしまうのはどうかというのがひっかかっています。

やはり、わからないとして、これをより詳細にきちんとすると。

心臓については、病的には何か異常が認められたんですか。

ありません。

ないんですね。

ただ、この重量で、90% ぐらいの話のところだと、もし何かあったとしても、形態的には極めて見つけにくいんです。だから、なかなか絶対こうだというのは言いにくいところでは、だから機能的に見て、何か非常に循環不全みたいなものを伴うとかいろんな話が出

てくれば、また考えなければならぬと思います。

ちょっとだけ考えておいてもらえればと思います。

あと、 でしょうか、これは私はわからないので、教えてください。卵巣にもセルトリ細胞はあるんですか。

セルトリ様に見える細胞があるということです。

年を取ってくると先祖返りするんですけども、顆粒膜細胞というのは発生的にセルトリ細胞と起源が同じでして、そのところが変化するとセルトリ細胞様に見えることがあります。

これは、例えばよくやるように、雄の場合のセルトリ細胞の細胞マーカとかそのようなものまで調べて、明らかに顆粒膜細胞のところがセルトリ細胞様に脱分化したねとかという、そんなふうなことをやっている仕事はありますか。

特に、ヒトでいうように、ホルモンを産生するような変化ではないですから。恐らく、今、 がおっしゃったような、年を取ってくる等の変化のうちに入ると思います。

あまり気にしてもしょうがないですね。変化も少ないですし、特に問題ないでしょう。

そうすると、心臓のところは、とりあえずペンディングにしておきます。

生殖試験の方に移ってよろしいでしょうか。よろしければ、生殖試験は結構たくさんコメントが付いていますので、わかりやすくよろしく願いいたします。

2 世代繁殖試験は、ここに記載されているので大体いいだろうと思います。無毒性量が、100 ppm になると思います。

、どうぞ。

もうコメントに入ってよろしいですか。

どうぞ。

29 ページに書いてありますが、最初「評価書へのコメント」ということで、3 つありますが、これは小さなことなので、簡単に。

生殖試験の結果を記載する場合は、やはり親動物から記載するのが理解しやすいということで、1 つ目に書きました。

2 つ目は、表中に括弧で書かれている所見があるんですが、これは確かに有意差の有無だけで評価するということには問題があるかもしれませんが、先ほどの90日の垂急性でイヌなどは例数が少ないから、その傾向を重視するというで記載してもいいんですが、有意差はないけれども、悪影響と考えられる場合は括弧で示すという何か決まり事があるのであれば、今回の2番のコメントは必要ないというふうに判断しています。

ですから、一応、消しましたけれども、そういう傾向がはっきりした影響だということであれば、消す必要はないかなと思っています。

3 つ目は、その理由を肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が他の試験でも同様に見られたからという一文を入れればいいことではないか。

それから、その下。今度は抄録の方ですけれども、これも小さい問題です。

まず、 の方は、よくわからない指標といいますか、普段あまりなじまないような指標が幾つかあったので、それを書いただけですが、例えばですが、交尾所要期間の中央値とか、交尾率の算出のところで、分母に「受精に要する性周期の数」とかそういうのが幾つか出てきたので理解しづらいものがあるということで、それぞれ申請者は評価に使った指標を的確に記載した方がいいのではないかなというようなコメントです。

2 つ目は、先ほどの評価書のコメントの 3 番と同じで、確かにほかの試験をずっと見ていくと、小葉中心性肝細胞肥大というのは特徴的な所見ですから、注目すべき所見であったということでもわかるんですが、やはり抄録に書く場合には、この表現はあまり好ましくないかなというコメントです。

よりの確な形で書き直せということですね。

そうです。

さて、事務局に相談ですけれども、大分遅くなってしまって、どうでしょうか。

遺伝毒性は、メモをもらいまして、語句訂正だけで内容は問題なし。

一番最後の、今日御出席でない の問 9 は、議論していませんけれども、既に何回も出てきたところですから、恐らく御同意いただけるのではないかなと思うんですが、貧血とコレステロールの件は既に議論したようなものだと思います。

気になっているのは、生殖の方がこれからが山で、2 名とも御出席しておられますので、生殖の問いだけ確定していただければ、今日は終わったらいかがでしょうか。

それでは、急いで最後までやってしまうことにしたいと思います。

この部分については生殖の問いを中心に、短時間でも確定いただければと思います。

わかりました。

今、サジェスチョンがありましたけれども、申し訳ないんですけれども、コメントを中心に話しただいて、なるべく時間をセーブしていただこうかなと思います。

今の 2 世代の話は、それで終わって、発生毒性、ラットの話ということになります。

どうぞ。

発生毒性のラットは、2 つ試験が行われていまして、古いガイドラインの方で試験をやったのでやり直したということで、最初の試験では催奇形性が母体毒性のあるところから出ているという結果になっています。

2 つとも有効だと思いますので、2 つとも有効であれば厳しい方を取らざるを得ないということになりますので、無毒性量 26 mg/kg 体重/日。その上では、母体毒性でやったところでは催奇形性があるという判断になるのだらうと思います。

はいかがですか。

コメントの 1 つ目は、この「低体重」の表現ですけれども、これも何かいい表現がほかにあれば別にこだわりませんが、ただし発生毒性の場合、母動物の体重の変化につ

いては、ほかの一般毒性と同じような扱いにするのはちょっと難しいところもたまにはあるので、その辺、ケース・バイ・ケースで対応していけばいいかなと思っています。

2 つ目ですが、これは今、がおっしゃったことと深く関係しているんですけども、本試験に見られた奇形というのが本剤の母動物を介した、二次的影響に起因して誘発されたものと解釈しているんです。

確かに、見られた異常として肩甲骨の湾曲、私がイメージしている湾曲と申請者が言っている湾曲が同じかどうかわかりませんが、こういう湾曲あるいは屈曲、肩甲骨あるいは上腕骨のこういうものは母体のストレス、そういう負荷がかかった場合に確かに胎児に出てくるということで、二次的な影響というのは考えられなくもないんですが、文献も引用していないし、ただ母体毒性が強く出たからということで奇形をそういう理由としているということで、胎児に対する選択的な催奇形性を示すものではないというふうに結論しているのは、やはりちょっと根拠に乏しいのではないかと。

このまま評価していきますと、やはりこの試験は高用量で催奇形性があるというふうに判断せざるを得ないかなということで、やはり 26 mg/kg 体重/日になってしまって、このまま評価すると肩甲骨の湾曲がいま一つどういうものかというのがはっきりわからないんですが、私の想像している湾曲であれば催奇形性はあるというふうに判断せざるを得ないかなと思います。

2 つ目の点について、、ここはどうですか。

ウサギのところも含めて、先ほど奇形とするかどうかというのは最終的には実験者の判断になると言いましたけれども、ウサギのところでもそれに関してはコメントがあるんですが、もう一度、奇形かどうかというのは確認してもらった方がいいと思うんです。

も、写真を出すというようなコメントを出されておりますので、もう一遍集計をしてもらうということの方がいいのかなと思います。申請者がこれでよければ、催奇形性があるという判断にならざるを得ない。

それは、申請者サイドだけの話ではなくて、客観的に本当にそうなのかというのをここで判定しなくてはいけないことですから、一応それなりに資料を出してもらって、どうなんだというのはやった方がいいですね。ですから、写真をとというのは、ウサギの方ですか。

ウサギでよろしいですか。

私、ここには書かなかったんですが、肩甲骨の湾曲の写真だけでも、私、さっき言った基準で言っていたので、それで催奇形性ありと判断しましたから。

そこはやっぱり、客観的に見る資料をもらった方がいいですね。では、写真をくださいと。

併せて、更に、その辺のところではどうしますか。バックグラウンドのデータとか、そんなものがあれば併せて示せというようなことになるんでしょうか。

そうですね。

そうすると、
の方からは現行ガイドラインの話との関係はもういいということですね。

現行ガイドラインを事前に事務局に確認したのですが、2つ、試験としては有効だということだそうです。

では、それは問題ありません。

からの写真の話、バックグラウンドのデータ、それらを付けて、催奇形性についてきちんと評価し直してほしいということですね。

では、ウサギの方に。

ウサギの試験は、古い方のガイドラインでやって、やり直しはしております。

ここで問題になるのは、尾椎の椎骨の化骨遅延が低用量から有意差を持って出ているということと、申請者は軽度の奇形という分類ですが、そこで胸骨分節の奇形が出ている。これも一番低用量から出ておりますが、有意差を持って上がっている。

この記載を見ますと「胸骨分節；癒合・形成不全・縦変位」。形成不全というのは、通常は化骨遅延、化骨不全というような表現ををすると思うんですが、この部分につきましてももう一度元データに返って集計をし直して統計処理してもらった方がいいと思います。

申請者は、背景データの範囲の上限を超えるものではないから投与の影響ではないと言っているんですが、実験の中ではやはり結果を一時的に判断すべきで、背景データと比較するのはその次の段階だろうと思います。

もう一つ、胎児体重が催奇形性実験で雄雌混ぜて集計されているんですが、これは雄雌で体重が違いますので、別々に集計するように指示をしてください。

それは、確かにそうですね。

コメントも、今、言いましたようなことです。

今の自然発生の話のところ、もし言おうとするのであれば、やはり対照群の話のところも、それで全部説明がつくんですねということと併せて見ないと自然発生だというふうには言えないから、その辺りのところは今の中に含まれていると考えていいわけですね。

それから、
からの追加がありますね。

ほとんど同じなんですけれども、そこに書いてあります3つの骨格に関する所見ですが、これも程度の強いものから恐らく弱いものといろいろあると思うんです。ですから、できれば、その施設での背景データも含めて、この所見の写真を見せていただければ理解に役に立つかなというのと、背景値とかいろいろ出てくるんですけれども、実際、何例の所見かわからないので、それを知りたいと思います。

先ほどのラットのときと基本的には同じですね。これは、そういうふうにするしかないでしょう。ヒマラヤンだったと思うので、この顔面とか胸骨の話については結構ウサギの場合、変動が大きいから、そういう形できちんとして催奇形性の有無を評価した

方がいいですね。

そうすると、繁殖生殖関係の話はこれでよろしゅうございますか。

ウサギのところにつきましては、コメント対応の返事によって無毒性量も変わってきますし、催奇形性についても変わってきますので、その後に評価したいと思います。

なぜ聞くかというところに、やはり NOAEL が設定できないということになってきてということです。

さて、それでは残りの遺伝毒性の話になるんですか。

済みません、確認だけ。

胸骨は細かく分類して再集計というのはわかるんですが、尾椎の方はどういう。

尾椎の方は、化骨数 13 以下の頻度で比べているんですが、化骨数 13 がどういう意味があるのか。何で 13 以上あったらいいのか悪いのか。多分、その背景データとの関わりだと思うんですが、わかりません。

實際上、未化骨のものがあつたとしても、ここは骨の数がどんと減ってしまっているという話ではないから、ただ、化骨がまだ進んでいないというだけなので、これをそのまま生ませて育てていった場合に、恐らく何の影響も出ないと思うんですけれども、殺した時点でこういう話のときの化骨数が変わっている。つまり、化骨数の遅延があつたからといって本当にどうなのかというのははなはだ疑問なので。

ここは、例えば化骨の分布図をかいてみて比較するとか、そういう正確に言えば、程度による分類ですね。

はい。もうちょっといい方法があるのではないかと思います。

よろしゅうございますか。

それでは、遺伝毒性の方に移りますが、 はコメントを置いていってくださったというので、そうではありませんでしたか。

は所用で退席されたんですが、内容に特にコメントはございません。表の順番が違っているとかそういうのは幾つかあります。

多少、修正しなくてははいけません。特に、*in vitro* でチャイニーズハムスターの肺由来細胞で陽性だったというのは特に問題にしなくてもいいんですね。

その表現は「*In vitro* 試験で認められた染色体異常誘発性は、*in vivo* での小核試験で陰性であったことから、生体にとって特段問題となるものではないものと考えられる」という文章でいただいています。

33 ページの 10 行目辺りのところですね。

そうすると、遺伝毒性の話も終わって、肝臓の薬物代謝酵素誘導試験というのがやられているのですが、これはどうでしょうか。 、お願いします。

SD ラットを用いた薬物代謝酵素試験が実施されておりまして、投与量は 40、2000、4000 ppm で、摂取量は表 34 に書いてあるとおりです。

結果といたしましては、表 35 にありますように、CYP1A1、2B1 の増加が 4000 ppm

の雄で、雌では T4 の減少、TSH の増加。

2000 ppm 以上の雄で T4 の減少、CYP3A2 の増加。雌で CYP1A1 増加、CYP2B1 増加、CYP3A2 増加等が認められております。

この結果から、雌雄とも薬物代謝酵素の誘導がある。それから、甲状腺への影響ということで、TSH の増加も確認されたということで、甲状腺ホルモンが代謝されて減少した結果、二次的に濾胞上皮の肥大、コロイドの減少がもたらされると推測しております。

からコメントがありますけれども、雄で投与 2 週目の病理学的変化が弱くなっていますけれども、薬物代謝酵素の方はそれに反して 2 週間目も誘導されていますけれども、この細胞肥大と薬物代謝酵素誘導の反応性の差をどう考えたらいいか。

それから、薬物代謝酵素の誘導の場合、長期投与するとアダプテーションのような変化が起きるかどうかということをして代謝の先生に質問しております。

非常に難しい質問だと思います。

まず、薬物代謝酵素一般論になってしまうんですけれども、第一相酵素の P-450、有名な酵素ですし、UGT とか、硫酸抱合酵素、第二相酵素として有名なものですが、もともとこういったものは外来性異物に生物がインハレーションして、それに対して長生きするためにといいましょうか、適応現象のためにいろんな分子種が進化の過程でできてきたと考えられていますので、したがって、この適応によって誘導されるかというのはイエスという答えになるかと思えます。一般論になってしまうんですが、適応酵素、アダプティブ・エンザイムと言われていますから、適応があってもいいだろうと考えられます。あと、UGT といってもたくさんの分子種がありますし、その分子種によって、例えばピリルピンを代謝する UGT というのはやはり内因性物質を代謝する分子種として必要であるということで存在していますし、また外来性異物を特異的に代謝する分子種もいますので、したがって、よく一般に肝細胞が肥大するから酵素が誘導するという、確かにそういう一般論はありますが、中身を見ていくと、必ずしも肥大しなくても酵素は誘導される物質はたくさんありますので、したがって、あり得る。適応によって変化は起こり得ますし、肝細胞肥大がなくても特異な分子種が誘導されることもあるというふうに考えていいと思えます。

私も、そういうふうに思っていました。確かに、肝細胞肥大が起こるようなときに一連の酵素誘導が起こることが多いんですけれども、そうではない場合もたくさんありますから、この場合は、この剤によって何が起こっているかをもうちょっと細かく見ないと本当はわからないですね。

例えば、CYP1A1 と 2B1 だけを比較しても、1A1 と 2B1 のいわゆる誘導の分子メカニズムは全く違いますから、これが何らかの影響でインディペンデントに、多分、この剤によって引き起こされているんだと思うんです。

わかりました。ということで、 がいないので納得してもらえるかどうかはわからないんですが、一応、、聞いて、客観的に今の説明であり得ると納得されますか。

私は、それでいいと思います。

あれば、 も納得されるだろうということで、こういうことでしたという感じになります。

最後のところが残っているのですが、前の方の話が若干、代謝のところとかいろいろ付け加わったところがありますが、これはまた今日のところで事務局にお任せして、また全体に戻すことにしたいと思います。

問題は、一番最後の9番の話のところでした、たたき台の最後を見ていただくといいんですが「ラット、マウス、イヌで共通にみられる毒性発現について、本剤のプロトポルフイリノーゲン-IX オキシダーゼ (PPO) 活性阻害も踏まえて、以下の点に注意し、総合的に考察すること」ということで「1) 貧血あるいは貧血傾向について、ラットの結果から小球性低色素性貧血としているが、赤血球数の増加所見、脾臓における色素沈着の増加など、小球性低色素性貧血とは一致しない所見があるので、貧血の原因に関する考察が必要である」。これは、確かに途中で既に議論いたしました。

それから、コレステロールの増加についても同じように指摘されておりました。これらについては、そのほかに腎臓の毒性のところはどこかにありましたか。前の方にないですね。肝細胞のところは結構出てくるんですが、腎臓のところがないので。

腎、尿管と、pHと、BUNです。

その辺りと、あとリン酸です。それについて加えていただくことにして、若干、食い足りないところがあるかもしれませんが、とりあえずコメントがたくさん出ていますので、ADIは決定できないということで、今日のところはこれで終わろうかと思います。

事務局の方は、何か、その他ありますか。

ありがとうございました。

次回ですが、3週後だと22日なんですが、いろいろ海外出張とかのある方もいらっしゃると思います、3月1日の2時でお願いしたいと思います。

議題は決まっていらないんですか。

済みません。まだ決まっておりません。

大変不手際もあって、大変遅くまでかかってしまいました。どうもありがとうございました。また、この次はもう少し能率的に話せるようにしたいと思います。

それでは、第41回農薬専門調査会を終了します。