

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

第 42 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 18 年 3 月 1 日（水） 14:00～17:33

2. 場所 委員会中会議室

3. 議事

（１）農薬（クロルフェナピル、~~ミルベメクチン~~、シアゾファミド）の食品健康影響評価について

※ミルベメクチンについては次回以降に審議することとされた。

（２）その他

4. 出席者

（専門委員）

鈴木座長、石井専門委員、江馬専門委員、小澤専門委員、高木専門委員、
武田専門委員、津田（洋）専門委員、廣瀬専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員）

寺田委員長、坂本委員、寺尾委員、見上委員

（事務局）

齋藤事務局長、一色事務局次長、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 クロルフェナピル安全性評価資料（非公表）

~~資料 3 ミルベメクチン安全性評価資料（非公表）~~

資料 4 シアゾファミド安全性評価資料（非公表）

6. 議事内容

○鈴木座長 時間がまいりましたので、第42回「農薬専門調査会」を開催したいと思います。

本日は、江馬先生が少し遅れてきますが、全体で9名の出席で開催する予定になっております。

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、事務局から資料の確認をお願いします。

○木下課長補佐 資料確認をお願いいたします。お手元に議事次第、農薬専門調査会専門委員名簿、座席表のほかに、資料1として「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2として、クロルフェナピルの農薬評価書たたき台。

資料3として、ミルベメクチンの農薬評価書たたき台。

資料4として、シアゾファミドの農薬評価書たたき台を配付してございます。御確認をお願いいたします。

本日の会議には、食品安全委員会委員が4名出席しております。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りますので、あらかじめ御報告申し上げます。

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

進行上、まずシアゾファミドから審議を開始したいと思いますと思いますが、よろしゅうございますようか、資料4です。よろしければ、シアゾファミドの審議に入らせていただきます。

まず、経緯も含めて事務局より説明いただけますでしょうか。

○木下課長補佐 シアゾファミドにつきましては、農薬取締法に基づく適用拡大の申請を受けまして、平成17年6月14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9月の第36回「農薬専門調査会」での審議を受けて、追加資料が本年2月1日に提出されたところです。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。農薬評価たたき台におきましては、各専門委員からのさまざまな御意見を見え消しにて作成して配付してございます。

よろしくお願いいたします。

○鈴木座長 適用拡大ということで、前回、作物残留関係の資料が足りないという話で戻したもののんですが、基本的に今回の審議は作物残留関係のもので、この剤は殺菌剤ということになっていますから、問題ないと思うんですが、植物代謝の先生の方から説明をしていただきたいと思います。

○石井専門委員 では、私の方から追加でというか、基準の内容と合うように不足してい

るデータについて提出されているわけで、残留データの全体の様子は、評価書の 22 ページからずっと書かれていて、たくさんの作物に使用されております。

これは、親化合物のほかに、CCIM という代謝物ができますので、それも測定しております。

特に残留データに何が問題ということはありませんので、ただ、回答の中に一部出されていない資料については、カボチャ、シロウリと書いてあるんですけども、ここら辺のことですね。カボチャ、シロウリについては、残留基準を維持しないとの回答になっております。

それはそれでよろしいんですけども、その代わりということではないんですが、海外でも登録が取られておりまして、アメリカの EPA に出した資料が付いております。それは、いわゆるウリ類のデータが付いているんですけども、日本のデータと、アメリカのデータとではほぼ同じ、アメリカの方がやや低いのかなという感じがしますが、それは一番後ろの 25 ページのところにウリ類の残留データが載っています。これを見ますと、日本よりはやや低いのかなと思いますけれども、そのレベルとしては同じようなレベルにあると思います。

ただ感心したのは、日本ではキュウリのように収穫期に入りますと、毎日収穫するような作物は、散布後 1 日の使用禁止期間を置きなさいということになっているんですけども、アメリカは何とゼロなんです。散布してから穫れという意味ではないですけども、24 時間おこななくてもいいと、資料を読ませていただきますと、そういう言い方もあるねと思うようなことで、今、日本でも 1 日というと、本当に 24 時間厳密にやらなければいかぬのかということを言われておりますけれども、この数値を見ていただきますと、ゼロでも可能なんです。全体的に残留値が低いです。だから、そういう考え方もあったねと、今更ながら思いました。

もう一つ、アメリカのデータを読ませていただきますと、向こうは GLP でやっておりまして、非常に詳細な記録が取られております。ウリ類だけで、この抄録ぐらいの厚さのデータが付いておりまして、それは何も分析の値だけではなくて、サンプル調整から薬剤の散布器の情報から全部書かれておりまして、これは感心しました。このぐらいやれば、確かに、GLP ですから、記録をきちんとしなければいけないということがありました。

いずれにしても、出されたデータそのものにつきましては、特段に問題が何かあるということではありませんので、これはこれでよろしいのではないかと思います。

以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。

そうしますと、それに基づいての摂取量の推定のところまで話が飛んでよろしいのかな。これは、一応、作物残留のデータが出てくれば計算できるという話になりまして、26 ページ以降に細かい数字が出てきて、別紙の 3 というところがあるんですが、今の 11 ページの表 3 のところにまとめの表がございます。

これについては、どうでしょうか、マクワウリについて若干のコメントといいますか、正確には作物残留試験がされていないんだけど、国民の摂取量の問題とか、その他のウリ類の中で比較的近いものの数値を転用して計算すればよいのではないかという話なんですけど、これは事務局、割とよくやる話なんですね。

○木下課長補佐 今回は米国のデータですので、米国は 3 作物で十分にやられて、ウリ類は全部取れるということに基づいて出されたものだと思いますが、それがよろしいかどうかは、石井先生に。

○鈴木座長 石井先生、その辺はどうですか。

○石井専門委員 この話を後でしようと思ったんですけども、この剤そのものは、ウリ類に広く使用可能な剤なんです。何もマクワウリは使わないという話ではなくて、あれば使える剤であろうと思うんです。

事務局から説明がありましたように、アメリカの場合は、こういうウリ類の場合は一応一つのグループをつくって、幾つかデータを出せばウリ類全体の登録が取れるというような方針でやっていますので、そこにマイナー作物の登録が今非常に難しくなっておりまして、それは埋めるためにどうするかというのが、今、関係者は大変な思いでやっておられるんですけども、やはりここのウリ類は、例えばマクワウリについては、メーカーは登録を維持するつもりはないのかもしれませんが、こういうチャンスに、一つ制度をお考えになった方がよろしいのではないかなという気はいたします。

○鈴木座長 細かくウリを規定するのではなくて、ウリ類みたいな形で考えろという意味ですね。

○石井専門委員 そうです。これだけの作物を全部農薬の表示に書きますと、どうしても字は小さくなりますね。

○武田専門委員 結局、マクワウリというのは、日本で、今までほとんど見たことがないでしょう。

○鈴木座長 ちょっと調べたら、日本に入ってくるのは中国からの物が多いという話で、国内では余りできていないみたいですね。

○武田専門委員　子どものとき経験があるけれども、味が上下してしまって余り人気がよくないね。今、マクワウリ買うならメロンを買いますね。それもあるんでしょう。

ただ、一つここで言うておきたいのは、アメリカのキュウリは日本のキュウリと違うから、当然、値が低く出るのは当たり前。日本のような未熟なものは食べないですよ。

○鈴木座長　つるになっているものではないですからね。いずれにしてもトータルで見た場合に、特に問題はないということですね。そうすると、非常に大きな問題は、大体これでクリアできたんだと思います。

そうは言っても全体で毒性関連の話とか、代謝関連の所のところが、もし間違いがあるとまずいですから、一応ざっと見ますけれども、評価書案の所をずっと前の方からくっていただきまして、代謝の所のところでは、4 ページから 5 ページにかけて一部数値が変えられた部分があります。これについては正確に変えられていて、多分話がちょっと飛びますが、13 ページのところに「11. 亜急性毒性試験」の項目で、表 5 というのがございます。これは平均検体摂取量のところの数値が変わっているんですが、全体を通して、有効数字 3 けただという形でそろえたということがございまして、それとの関係もあって代謝の所で一部修正があります。これについては、特に問題はございませんね。

○小澤専門委員　ないと思います。

○鈴木座長　植物については、今、大筋話があったんですが、CCIM というものについての話が主体だということで、一部細かい数値の修正が 6 ページ等にありますが、これもやはり 3 けたの話のところでの修正で、全体として代謝物等々については、特に毒性との関係で問題にしなければならない特異的なものがあるというわけでもなさそうです。

石井先生、それはよろしゅうございますか。

○石井専門委員　はい。

○鈴木座長　7 ページ以下の土壌、それから 9 ページからの水中運命試験、これについても特に修正はございません。土壌残留も非常に短いという形で、10 ページ以降のところ、土壌中移行も含めて特に問題がなさそうです。

11 ページのところ、一般薬理試験が出てきておりまして、これは後ろの方に付け加えられていたんですが、順番を変えたために、アンダーラインが付いているわけで、内容的には変わったものではございません。

これは、高木先生、特に問題はありますか。

○高木専門委員　いいです。

○鈴木座長　12 ページ以降のところは、薬理試験が前に出て 8 番になった関係で、番号

がずっと変わっているというだけでして、内容については、先ほど既にお話ししましたように、表 5 の数値のところは、丸める関係で変わったというだけのことです。

○津田（洋）専門委員 済みません、12 ページの急性毒性試験ラットの原体が mg で書いてあるのですが、ppm じゃないですか。80、400、2000mg/kg と混餌でこんなふうに正確に決められますか。

○鈴木座長 急性神経毒性ですか。

○津田（洋）専門委員 そうです。

○木下課長補佐 ppm の間違いです。では、通常通りの書き方に直しておきます。

○鈴木座長 80、400、2000ppm と直すと。

○木下課長補佐 違いますね。以前は、それに体重から計算してやったという例は何点か見たことがあります。それは生データで確認しております。

○津田（洋）専門委員 普通はなかなか難しいと思います。混餌は、自由摂取になるはずですから。

○鈴木座長 その場合は、自由摂取にしないんです。結構ややこしい仕方でいろいろやるんですけれども。農薬抄録 67 ページのところが、多分相当するものではないかと思うんですが、80、400、2000 で強制経口ではないですかね。

○木下課長補佐 失礼しました、混餌の方が間違いでした。

○鈴木座長 ほかにはございませんか。12 の慢性毒性試験イヌとラットとマウスということで、これはトータルで発がん性はなかったのかな。生殖発生毒性についても問題はなかったようです。したがって遺伝毒性についても問題ありませんということです。

そうしますと、これが前回いろいろしてありますから、19 ページの表 11 のところを御覧になっていただいて、ADI 設定のところの作業といいたいでしょうか、根拠が間違いがなければ、この形でということになるんですが、マウス、ラット、ウサギ、イヌの実験の中をざっと見渡しますと、ラットの 24 か月のところで、雄の 17.1mg/kg 体重/日というのが、無毒性量としては一番低い量になります。発がん性もなく、繁殖に対する影響もないし、催奇性もありませんから、その意味で安全係数は 100 倍ということになりますと、ADI が 0.17mg/kg。前のときは、17.07 となっておりましたが、3 けたで切りましたので、17.1 で ADI は 2 けたという形になります。

これで終わったという形になりますが、よろしゅうございましょうか。

（「はい」と声あり）

○鈴木座長 どうもありがとうございました。そうしますと、シアゾファミドの評価はこ

れで終わって、ADI が決まりました。

それでは、2 つ目の問題は、資料 2 でございますが、クロルフェナピルについて審議をしたいと思います。

まず、事務局から経緯等を含めて御説明いただきたいと思います。

○木下課長補佐 クロルフェナピルにつきましては、農薬取締法に基づく適用拡大申請中の農薬でございます。平成 17 年 10 月 4 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、先ほど同様、御確認、御意見をいただき見え消しにて配付してございます。

先ほど言い忘れましたが、予備の生データフルセットが左のテーブルに、各テーブルには農薬登録申請に係るガイドラインが置いてございます。よろしくお願いいたします。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。クロルフェナピルは殺ダニ剤でして、恐らくは呼吸系のところの脱共役がその主作用ではないかと思われます。

まず最初に、5 ページ、6 ページ辺りのところで、クロルフェナピルが実際に日本農薬から提出されているんですけれども、どうも書きぶりからすると、5 ページの一番下に、2004 年 1 月に三菱化学株式会社から拡大申請がなされというようなところからすると、本来、農薬抄録を三菱化学がつくるべきものではないかというような疑問が一部の専門委員から出されているんですが、これについては、その後の特許とかその他等々の独占権等々を日本農薬が確保しているということで、特に問題はないですね。よろしゅうございますか。

その他のことについては、逐次審議の中で、6 ページの部分で神経毒性等々に関連する問題について疑義が出されてはいるんですが、それはそれぞれの項目のところで議論したいと思います。

それでは、最初に動物の代謝の問題について説明していただきたいと思います。

○小澤専門委員 それでは、動物体内運命試験の御説明をします。

本薬は、構造式が評価書たたき台 5 ページに載っておりますけれども、クロルフェナピルのピロール環の 2 位の炭素を標識したものが **pyr** 体ということです。それから、フェニル環の炭素を標識したものが **phe** 標識体となっております。それを用いて各種試験が行われました。

投与は標識体を 1 %cmc ナトリウム、プラス 1 %Tween80 に溶かして用いられておりまして、低用量が 2mg/kg、これは毒性がないということですが、高用量が 20mg/kg で、これは急性毒性があるけれども、死亡例がなしという用量でございます。

このような用量設定で、まずは単回投与、経口投与する試験が実施されました。血漿中の濃度推移ということですが、これは表 1 にまとめられて数値は直していただいています。

これは、たたき台 7 ページの 15 行目のところに投与 168 時間までの血液中濃度下面積 AUC は、投与量に比例して増加しているということで、線形であるということでもあります。

(2) に行きまして、排泄であります、これは pyr 体、ピロール標識体ですか、これをやはり先ほど御説明しました用量で投与されております。

投与後、168 時間までの糞中及び尿中の排泄率が表 2 にまとめられております。

ここは、糞中への排泄が主であるということ。それから、高用量投与群において、わずかに高まる傾向が認められということですが、これは吸収が飽和してくるということではないかと思います。

次のページに進んでいただきまして (3) の胆汁排泄であります。

これは、やはり pyr 体を低用量、高用量の用量で単回経口投与して、24 時間までの胆汁、尿、糞、ケージ洗液を取っているということでもあります。

結果は表 3 にまとめられておりでありますけれども、この結果を用いて、たたき台 8 ページの 9 行目に書かれておりますように、尿中、胆汁への排泄率の和が尿、糞中排泄試験における尿中排泄率を大きく上回っているとあります。

これは、農薬抄録の 260 ページに多分あると思いますが、260 ページの累積排泄率というところで、0 ～24 時間というところを見ていただきますと、尿プラス胆汁の値、例えば雄 2mg/kg 投与群ですと、34.1 になりますが、それに対して、尿中排泄率が 15.5 ということになって、そのことをここで言っているわけです。

尿と胆汁中への排泄率の和が尿、糞中排泄試験における尿中排泄率を大きく上回っていて、糞中放射能の一部は胆汁を介しているということをおっしゃいます。

先ほどの 15.5 を比べてくださいという根拠は、この評価書たたき台の 8 ページの一番上にある表の一番左の数字の 15.5 ということでもあります。そういう議論がなされていて、これは妥当かと思います。

それから、胆汁排泄のもう一つの試験が 17 行目以下に書かれておりまして、これもやっていることはほとんど似ていますが、これは投与後 48 時間まで取っているようであります。この結果は、次のページの表 4 に示されているとおりでありますけれども、このページの 24 行目のところに、24 時間目までの試験、先ほど説明させていただいた試験と同様に、主要排泄経路は胆汁中であることが示されたということでもあります。

特に、胆汁中の代謝物の組成も 24 時間と 48 時間で比較して、顕著に変化するということとはないということを言っております。

代謝物について幾つか同定されておまして、それが次のページにあります。これは、たしか抄録の 336 ページにマップがありますが、273 ページにもありますか、336 ページの方がいいように思いますが、これによると、主要代謝物が極性代謝物ということで、336 ページの構造式の一番下の右の抱合体ということです。

それから、L、その斜め左上です。それから K そのもの、また斜め左に行って、J、それから B、これは上の一番右のところにあります。こういうものが検出されて、親化合物は検出されないということで、これは大変エクステンシブな代謝を受ける剤だということでもあります。

それから、体内の分布でありますけれども、これがたたき台 9 ページ、10 行目以下に書かれております。

これは、やはりピロール環の標識体を使って、投与 168 時間後に解剖し、臓器組織中の放射能濃度を測定しております。

この剤は吸収も速やかで、2mg と 20mg という用量では、代謝が飽和するということもなく線形であるということで、それから肝から血中への移行も早いという剤であります。

これは脂溶性を反映していることだろうと思っておりますけれども、14 行目に書かれているように脂肪組織中に最も高濃度に分布したとございます。

それから、18 行目辺りまで飛びますが、最高濃度に達した後の減衰というのは、血中濃度の減衰と傾きがほとんど同じであるということで、速やかであったと。24 時間後に脂肪組織には残っておりますけれども、それ以外の組織で血漿中濃度を上回るものはなかったということを言っています。更に、22 行目のところに残留傾向もないという結論になってございます。

それから、10 ページの「(6) 代謝物同定・定量」ということで、これもピロール環の標識体を使って検索が行われております。分析された試料は、10 ページの 9 行目にあるように、糞、尿及び、これは表 6、表 7 にあるのが胆汁及び糞中ということであります。

この代謝物も非常によく分析をされておまして、10 行目に尿中に 11 種、糞中に 25 種と書かれております。

先ほど、胆汁中代謝物で御説明したように、336 ページのマップのようになっております。

それから、細かい話になってきますけれども、極性代謝物というのが幾つかできるよう

でありますけれども、そのキャラクタライゼーションについては、もう少し根拠を出してほしいという趣旨のコメントが平塚専門委員から出されております。

そのことは、評価書たたき台の 10 ページの下 の 4 行です。「U-2 ～U-4、F-2 ～F-6 等の極性代謝物は」というところでありまして、グルクロニダーゼやサルファターゼでは変化を受けなかったけれども、確かにグルクロニダーゼで切れないからといって、グルクロナイドではないという保証はないので、その辺りのことを平塚専門委員が指摘してくださったということでもあります。

次に行きまして、たたき台の 11 ページですが、胆汁中の代謝物は極性代謝物であったということで、これも似たような議論がされております。

それから、9 行目以下、糞中にはこれらに相当する代謝物が検出されないことから、消化管内で変化を受けるか、腸肝循環で更に代謝されることが示唆されたということで、非常にエクステンシブな代謝を受ける剤だというのがプロファイルであります。

12 行目以下「代謝動態が示唆されたということで、クロルフェナピルの主要代謝経路は PY-4-CO-5-OH ですか、つまり K です。K を生成する経路が主要経路であると。

336 ページに、PY という毒性代謝物ですが、ここから速やかに太い矢印で書かれているように、右下に降りてくるということです。

中間代謝物は、いろいろ書かれておりますけれども、最終的に代謝過程において、これは 2 つの環が C-C 結合で結び付いておりますが、この結合が開裂することはないということでもあります。また、体内動態には、特に雌雄差はないということです。

それから、平塚専門委員からのコメントとして、先ほど申し上げたことと、それからタンパク結合体である可能性はないのかということをおっしゃっております。

あとは、私と平塚専門委員から、構造式についてちょっと誤りがあるということで指摘をしております。

それから、今度は反復投与後の排泄、分布、代謝ということを調べております。

これは、評価書たたき台 12 ページの 7 行目以下であります。これは計 7 回反復経口投与して、最終投与 168 時間後まで尿、糞を取っております。

それから、最終投与後、8 時間、24 時間、168 時間まで見ておりまして、解剖して組織中の残留放射能を測定しているということでもあります。

まとめられている表は、ここに書かれているように、8、9、10 ということでもあります。

それから、特筆されていることですが、次のページですが、たたき台 13 ページの 5 行目から 168 時間後の体内残存は低レベルであり、残留傾向は認められなかった。

それから、神経系組織における分布濃度は低く、血漿中濃度の 10 分の 1 から 50 分の 1 ということであります。それで、反復投与によって体内動態は変化することはない。また、代謝物の分析結果も単回投与と同様であって、プロファイルが反復投与によって変化することはないということでもあります。

最後に（８）で、13 ページの下から 14 ページにかけて、マウスを使った体内動態が調べられております。

これは、ICR 系のマウスでピロール標識体を使って、低用量、高用量、単回経口投与するということであります。

血液中の濃度推移が表 11 に出ているということで、これはマウスでは高用量群の血中濃度下面積が低用量の 5 ～6.5 倍ということで、完全に線形ではないようですけれども、むしろ高用量群での面積が 100 倍にもなるということになると、代謝が飽和しているということで問題かもしれませんが、このように低く出る方は、恐らく吸収が飽和することによって、逆よりもあまり問題にはならないことではないかと思えます。

以上でございます。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。

そうしますと、まず、最初に確認すべきことは、コメントが K などの問題のところ、もしかすると抱合体についての問題がちょっと言われているのとは違うかもしれない。

同様に、抽出残留物の話のことで、これがタンパクと結合しているのか、どうなのかということ。

それから、一部構造式が間違っているのも、それを正せという 3 つの点が追加資料要求として出されたということですね。

○小澤専門委員 そのとおりです。

○鈴木座長 全体として、もしほかの毒性の先生方でお聞きになりたい部分があれば、御質問していただきたいと思うんですけれども、高木先生はよろしゅうございますか。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 どのみち後ほど神経系に関する作用であるとか、一部毒性の影響のところ、性差が見られることというようなことがありますので、そのときにまた議論させていただきたいと思えます。どうもありがとうございました。

それでは、植物の方の代謝に移らせていただきたいと思います。

○石井専門委員 それでは、植物の代謝の説明をいたします。

原案を大分修正しましたものですから、必ずしも文章のつじつまがちゃんと合っている

かどうか、ちょっと自信がないんですけれども、植物の代謝はヒメリンゴとナスとキャベツで行われております。この試験も決して新しい試験ではないものですから、ヒメリンゴなどという、今、あまり使わないものが使われております。

というのは、もう最近では、リンゴはちゃんとしたリンゴが手に入るそうで、この当時はヒメリンゴのようなものしか材料として入らなかったんだろうと思います。

最初の表のところは、これはクロルフェナピルという化合物が、どんな性質を持つかという予備試験をやっております、結果としましては、表でも別にこの表が間違っているということではないんですけれども、メインの試験ではないので、表で書かなくてもいいだろうということで、それを文章にしましたのが、15 ページの 1 行目からになっております。

これは、どういうことかという、クロルフェナピルという薬は、ドライフィルム、要するに溶液をガラスの表面か何かに塗って、溶媒を飛ばした後、置いておいてもなかなか飛ばない。

ところが、水が存在する、例えば葉っぱに塗るとか、それから水が下から供給されるような紙に塗り付けて置いておくと飛んでいくと、そういう性質があるということを示したもので、リンゴの葉っぱに塗った場合に、分解しないで飛んでいっているんだろうという一つの傍証といいますか、それを示しております。

こういうことは、農薬ではよくあることでして、この化合物自身は非常に難溶性、水には溶けない化合物で、そういう化合物ほど水があると飛びやすいというような性質があります。

それでは、代謝試験なんです、ピロール環の標識化合物を使っております、この化合物自身は、比較的安定な化合物でして、葉っぱに塗った場合と、それから果実、そういうやり方をしているんですけれども、実は 14 行目のところに、ちょっと書き入れたのは、これは安定なものですから、分解しているのか、肥大吸収で減っているのかがよくわからないものですから、濃度で書かれると、そここのところがはっきりしないので、絶対量を計算して書き加えたんですけれども、それで見ますと、果実に付けた直後は、濃度では約 5.5ppm ぐらいだったのが、実際に量としては $14\mu\text{g}$ ぐらいが付いておまして、サンプルの中に含まれておまして、それが 56 日後には、ppm で言えば、1.5ppm なんですけれども、量としては約 $8\mu\text{g}$ 、約 6 割ぐらい。だから濃度だけで見ているとよくわからないんですけれども、比較的安定なんです。しかも、植物組織の中に入ると、割合安定で、表面に付いていると、先ほどの予備試験のように、水の蒸散とともに飛んでいくと

いう性質があるわけです。

このときの残留放射能のほとんどが親化合物そのものの分解物というのは、その下の 19 行目のところにありますように、私は読んでいてわかりやすいように PY と書いてあるんですけれども、この評価書の中では F でいいんだろと思うんです。これは後で直しておいてもらえればいいと思うので、要するにピロール環の窒素にくっついているしっぽのような基があるんですが、それが取れてしまったものです。これが F の化合物なんです。

F はできるんですけれども、その量は本当にわずかです。28 日で 0.013 とか、56 日で 0.005 ぐらいですから、親化合物に比べて、わずかしかなできないということがここ言えます。

葉っぱの場合は、果実よりは減り方が早いということを言っているんですけれども、21 行目からですが、最初葉っぱに塗ったときに 37ppm ぐらいあって、総量としては $28\mu\text{g}$ だったのが、56 日後には、濃度としては 6 分の 1 か 7 分の 1 ぐらいに減っているんですが、そのときの量は $3.6\mu\text{g}$ というようなことで、果実に比べれば、葉っぱの方が減り方は早いです。親化合物の占める割合も 7 割 5 分ぐらいで、それだけ葉っぱの方が変化しやすいということです。

この化合物は、代謝物としては F という代謝物だけなんです。水溶性の画分を加水分解してやりますと、27 行目のところですが、K という代謝物ができてくる。もう一つ未知のものが UK-1 というのが出てくるんですけれども、これを酸で加水分解すると、こういうものが出なくて、ほかのものが出てくる。

ということは、どうやら酸でやると、分解がかなり進んでしまうんじゃないかということで、実際に残っているのは、グルクロニダーゼで分解した方が残っているんだろと推定しております。

いずれにしても、これは残留物のほとんどが親化合物そのもので、代謝物としては F なんです。これもわずかの量しか出ないということです。確かに、水溶性画分の中には加水分解すると、幾らか K というようなものが出てきております。しかし、それも全体から見れば、非常に少ない。56 日後で 0.087ppm ぐらいですから、量としてはそんなに多くはない。

それから、16 行目のところにありますように、別の見方をしまして、果実と葉っぱにおいての半減期というものをしているんですけれども、放射エネルギーとしましては、果実そのもので 100 日かかるが、葉っぱにおいては 3 日ぐらいで半減すると。残留濃度そのものとして 20 日と 3 日と、要するに葉っぱの方が非常に早く消失しているということを

別の言葉で表わしているわけです。

ナスにつきましても同じようなことをやっていまして、水耕液で、要するに根から吸わせる実験をやっております、そうしますと、入るんですけども、ほとんど根のところで止まって、上の方には 0.4 %、葉の方にはほとんど移動しておりません。

もう一つは、今度は果実に塗布した場合、それから葉っぱに塗布した場合、修正したのは、言葉の順序を変えてもらっただけで、別に中身を変えてもらったわけではないので、答えの方が果実を先に書いてあったから、処理の方も果実を先に持ってきただけのことでして、別に中身がどうこうということではありません。

17 ページのところに行きまして、果実では、処理直後は 95% ぐらい処理放射能が残っていたのが、28 日後には 30% ぐらいまで減ったと。葉っぱでは、同じぐらいのものが 20% ぐらいまで減ったということ。ナスの場合です。

処理していない部分への移行は、わずか 0.2 % ぐらい、ほとんど移動はしないということが言えると思います。

それから、これもリンゴの場合と同じように、葉っぱで処理した方が、果実よりも早く放射能は消失していつているということです。

代謝物としましては、16 行目のところに F というものが検出されています。これもわずかです。処理量の 0.1 %、その程度、残留物のほとんどが親化合物そのものであると。

キャベツの場合なんですけれども、これは 24 行目、ナスのものを切り貼りしたせいか「なす」となっていますね。

○木下課長補佐 失礼しました。

○石井専門委員 これまでは土に処理しまして、大体 30 日ぐらい予備的にインキュベーションしたものに苗を植えた。土からの吸収を見ているんですけども、そのときの土の様子が 18 ページの 4 行目のところから書いてあるんですけども、植え付け時の 30 日間インキュベーションしたときの土の中はどうだったんだということなんです、親化合物が、6 行目のところで、最初に植え付けときには、70 数% が親化合物であって、D という分解物、D というのは脱ブロム体だと思います。臭素が取れたもの、これが 3 ~ 4 % あったと。そういう状況で植え付けましたと。

したがいまして、当然 D という化合物が植物の中からわずかに見つっております。これは当然のことだと思います。

それから、28 日経ちますと、親化合物は 6 割ぐらいに減りまして、D 体そのものはあまり変化がありません。こんなような状況のところで試験をしました。当然、D 体が根か

ら出てくるのは当たり前だろうと思います。

それから、今度は結球部分に塗ったということですね。外側の葉っぱを中心に塗ったところ、これもほとんどが親化合物が残っておりまして、キャベツの場合だけ、代謝物としましては、27行目のところに5種類が見つかったと、親化合物が処理部位での残留放射能の95%以上が親で、代謝物としてK、D、Fという3つが一応同定されたんですけれども、これもいずれも非常に低いレベルの残留を示しただけです。

ここでもDが出てきたと言っていますので、これは葉っぱですので、土の中には当然これを塗ったので、土の中にはそんなにたくさん落ちているわけではないと思いますので、やはりDという脱ブロム体は、やはりキャベツの中ではできるんだなと思います。

植物は以上です。

土壌中では、いろんな土を取ってきて好氣的条件、嫌氣的条件で試験をしております。言えることは、好氣的条件では標識位置が変わっても、土壌中での挙動は何も変わらない。

半減期は23行目のところですが、250日前後、非常にこの試験では長いということが言えると思います。

土壌中の分解物として、一応同定されたのが8種類、25行目のところですが、C、D、E、F、G、H、Kというものを同定しました。主なものは、D体でこれは脱ブロム体だと思いますが、これが出てきていて、結構それは量が多いと。

例えば、茨城県の土壌を使った場合では、240日後で25%ぐらいそういうものが出てきているというようなことですね。結構、土壌中の主たる分解物ということが言えると思います。

その他のものは、できていても、わずか3%以下であったということです。

それと、32行目のところにあるんですけれども、数%しか炭酸ガスまでは行っていない。この化合物としては割合安定なものだなということが言えると思います。

今のは好氣的条件ですが、嫌氣的条件では、やはり分解がぐっと遅くなりまして、30日後でも10%ぐらいしか分解していなくて、できているのは、やはりD体、これもわずか数%ということで、嫌氣的な条件の方が、やはり好氣的条件よりは、そういうもののでき具合が少なかったということですね。滅菌状態でやりますと、ほとんど分解はなかったということですかね。そういうことが言えると思います。

土壌表面における光分解、これは土壌を5g取ってきて、シャーレの上に広げて、ここまでに17行目の表現なんですけれども、直そうかと思ったんですけども、そのままになっていますが、440gai/haとなるように添加したのではなくて、440gという使用量から換

算して、土に添加したのでありまして、文章を書くときに書きやすかったんでしょう、こういう表現になっているんですけども、実際は 16ppm に添加しております。

これでやりますと、30 日ぐらいそれで試験をやっているんですけど、25% ぐらいは分解したということで、特にたくさんできたものというのではなくて、F とか K、F というのは、窒素のところにしっぽのように付いているものが取れたものですね。K はフッ素のところ OH が入って、臭素が吹っ飛んで、ケトンができています、そういうものです。それも生成量はわずかです。

それから、吸着試験なんですけど、これは結構土にくっつきやすく、普通は有機炭素ではなくて、普通の吸着係数が 100 を超えるというのは、最近では珍しいかもしれませんね。有機炭素に換算しますと、数千から 1 万を超える吸着係数になっております。くっつきやすいと言えます。

それから、加水分解ですが、非常に加水分解に対しては安定ですね。分解しないものから、50℃ というと、普通は 25℃ で試験するんですけども、50℃ で 7 日間試験をしておりますが、酸性側かアルカリ側かによると分解はある程度するんですが、pH7 では、ほとんど分解していないんです。加水分解に対して非常に安定な化合物だと思います。

加水分解の標識体を使った場合、これも同じことが言えて、非常に安定であるということをおっしゃっております。

もう一つは、標識体で水中の光分解というのをやっておりますけれども、これは何か追加を入れて、抜けていたので私が入れてくださいと言って入れてもらったものなんですけれども、これも光分解、アセトン溶液で添加して、そうしたら水中の半減期は水で 7 時間で、河川で 14.6 時間、アセトンで入れたところが問題というか、みそというか、アセトンは光増感作用というのがありまして、アセトンに入れると分解を促進している可能性があります。だから、こういう場合はアセトンを使わないで、普通はアルコールかアセトニトリル辺りでやるんですけども、これはアセトンを使えばそうなるということです。

もう一つは、緩衝液を使いました試験ですが、これは見事に光で異性体ができておりまして、どうなっているかという、臭素とクロロフェニル基が入れ替わる反応が起こって、見事に、どこが違っているかと一瞬見てもわからないような化合物なんですけれども、そういうものが光の作用によりまして、非常によくできやすいと。

結局、クロルフェナピルが消失する速度というものは、半減期では pH によって多少違いますけれども、5 日から 7 日ぐらいの時間で半減しておりますけれども、その変わったものが一体どうなったかはちょっと答えがないので、何ともわかりません。これは緩衝液

です。

しかし、自然水でも同じような現象が起こってしまっていて、やはり O という構造の異性体が主たる分解物で、ほかにはそんな大きなものはできてきておりません。

この場合も、半減期は、やはり自然水の方は早くて 2 日ぐらいです。これを東京の春の天候に換算すると、12.3 日というようなことで、光に対しては割合分解されやすいと思います。

今度は、土壌残留試験ですが、作物の放射能を使った試験では非常に長かったんですけれども、これは実際の容器内試験、土を取ってきてやるコールドの試験、それとほ場試験を実際のは場で散布した場合の試験をやっております。そうしますと、そんなに長いものではなくて、100 日に近い、92 日なんていうものもあります。でも容器内試験ですから、ほ場では 1 か月から 1 か月半ぐらいで半減しているということが言えます。

あと、作物残留試験、これも大変たくさんの作物に使われております。この結果は、後ろの 53 ページのところから残留試験が載っております。特に何がどうということではなくて、やはり従来どおり、葉っぱのようなものは残留量が高くて、豆類のようにさやが付いているものは、当然直接くっつきませんので低いと。

そういうことで、特にコメントするという事ではないんですが、一番高いのは葉っぱの何でしたか。

○武田専門委員 モロヘイヤとか、ああいうのは高いね。

○石井専門委員 お茶が 30ppm ぐらいですね。それぐらいが一番高いぐらいで、お茶の場合は、簡易被覆というのと、露地というので随分違うでしょう。浸出液は当然水に溶けにくいですから低くなっているんです。そんな結果で、特にお茶の場合も最初は高いんですけれども、お茶の成長が早いものですから急速に減衰していくのと、それから先ほどのリンゴのところでありましたように、葉っぱについていると、葉っぱは比較的早く飛んでいってなくなっていくという事は言えると思います。

以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。

そうしますと、植物の方では、とりあえず比較的多く出てくる、動物の方でも代謝で出たんだと思いますが、F という代謝物についてはある程度出てくると、でもそんなに多くないと。この F 自体は、恐らく原体の混在物でもあって、混在率が農薬抄録の 12 ページのところで見ると、PYF というものですね。原体成分組成 3 の表の混在物②、PY、これが F に相当するんだと思うんですが、下手をすると、代謝として出てくるよりは混在物の

方が多いだろうという印象がありまして、それでも代謝物で出てくるよという話なんです。

こういう場合は、代謝で出てくる PYF というのは、本当に代謝されて出たものなんでしょうね。混在物がそのままというわけではないですね。

○石井専門委員 ほ場試験は、その可能性は否定できませんけれども、アイソトープを使った試験ではもう少し純度の高いものを使っていますから。

○鈴木座長 どうぞ。

○武田専門委員 私の方は、ちょっと時間がなくて事前コメントを出していませんが、構造式が違っているものが、今、動物の方から言いましたね。

それから、塩素が抜けているものがあるんです。順番に見ていきますと、私の方では 304 ページ、これは言葉上ですけれども、脱ブロムと酸化と書いてある。確かに酸化は間違いはないけれども、こういう反応は酸化とは言わない。水酸化が普通だと思うし、または OH と置換と有機化学の方に書いてあるのもありますから、どちらかにしてもらいたいということです。

○木下課長補佐 何ページですか。

○武田専門委員 304 ページの 16 行目。どちらかは、お任せしますから。

それから、366。これは今あったものですね。F の構造が違っているもの、これは同じです。

あと、249 の PYF のところに塩素が 1 個抜けているんです。この構造式がメチルになってしまうと。

もう一個あって、286 の L7、ジクロロメタンの「ジ」が「次」と書いてある。これもパソコンの打ち損ない。初めのうちに読むと真面目に読むからよく気がつくので。

○木下課長補佐 済みません、これぐらい間違いがあるようでしたら、今いただいたのを列記して全部見直してくださいという形にいたしましょうか。

○武田専門委員 あと、座長が言いましたように、PYF 値の方に、後から出てくる毒性的に言ったら毒物になりますから、その扱いを皆さんで協議してもらいたい。たとえ量が少なくても毒物が出てくるというのを、ここでどうするかという話です。

もう一個、不思議だったのは、私も出てきたから苦労して一生懸命見たんですよ。そうすると、お茶は確かにやっているんです。それがダイコンは、なぜ根しかしないのか。葉っぱはやっていないですよ。結局、残留試験の場合は、葉と根でワンセットなんです。なぜ根っこだけなのか。可食部だというのはわかりますが、ダイコンの葉っぱは食べますし、うちなんかはよく食べます。それからカブだとか、そのときになぜダイコンの根っこだけ

したのかということですよ、そのコメントも聞きたい。残留です。代謝物をした残留。その真意を聞きたい。

○木下課長補佐 代謝ですか。

○武田専門委員 いやいや、残留です。その真意を聞きたい。これには出ていません。

○鈴木座長 評価書 53 ページにダイコン葉部というのがありますね。

○武田専門委員 それは残留だけでしょう。代謝物はやっていない。これではありません。あっちの方です。

○木下課長補佐 代謝物 F ではなくてですか。

○武田専門委員 F はやっていないでしょう。私が見た限りは出ていなかった。

○木下課長補佐 済みません、評価書上あるので、ちょっと原本を今確認します。

○鈴木座長 代謝物 F は多分やってありますよ。

○武田専門委員 ありましたか、済みません。何度も見たのですが、見損ないました。

○鈴木座長 そうすると、ダイコンのところは済んで、修正をしなければならないものについては、後ほど事務局の方に出していただいて、修正せよという形の話にして付け加えたいと思います。

では、F に関しては、後ほどまた議論をいたしましょうということで、土壌中の話のところでは、先ほど石井専門委員からも代謝の試験をやると、半減期が結構長いんだけど、実際の土壌残留の試験をやりますと、かなり短くなっている。こういうことはよくあるんですかね。

○石井専門委員 どうしてもアイソトープの試験は密閉容器の中でやりますので、途中で栄養物をやるわけではないから、微生物の活性がだんだん落ちてきます。そうしますと、当然長くなっていくんです。

○鈴木座長 そうすると、実用的には、土壌残留試験のところで見ればよいということになって。

○石井専門委員 ええ、コールドの試験をやっていますので、そっちはそんなに長くない。でも長いことは長いです。100 日近いのがありますので。

○武田専門委員 長い方ですよ。

○鈴木座長 でも半年というような決まりのところからすれば。

○石井専門委員 それから見れば、それには該当しないとは思いますが。それから、土からはほとんど吸収されませんので、ただ根のものについては、コールドの試験でもキャベツで D が出たというので、分析も D をやっていますけれども、それではほとんど出てきて

いない、検出限界以下ですので、実際はほとんど出ないだろうと思います。

○鈴木座長 そうすると、F 以外には、特に植物、土壌、水中、その他の話のところでは、特に大きな問題はなさそうであるということです。

ちなみに、たたき台 21 ページからのところで、細かい話ですが、(2) の次が (4) になっていまして、ここをちょっと事務局の方で直しておいていただきたいと思います。後ろのところも適合修正して、水中光分解試験が (5) になります。

それで、一応終わって、食品中より摂取されるクロルフェナピルの推定摂取量というのが、実は作物残留の成績が、23 ページの後ろの枠の中に入った部分で、不足しているのが計算できませんということになって、これは資料を提出してくださいというのが、非常に大きい問題になると思います。

一応、これで代謝関係は終わりましたので、一般薬理試験から、また毒性の方に移っていきたいんですが、よろしゅうございましょうか。

それでは、一般薬理試験のところを小澤先生、お願いします。

○小澤専門委員 では、評価書たたき台 24 ページ、一般薬理試験です。

これは、まず、中枢神経毒性としてマウスを用いた Irwin 法で、結果の概要としては、ここに書かれてあるとおり、3mg/kg 以上で症状が発現しているとあります。これは、一般状態は雄マウスと雄ラットだけです。

それから、ラットでは 30mg/kg 以上と、一般的にラットの方が出にくいというようになっています。それから、マウスのところで、間代性痙攣、ここは死亡直前だけ見られるということが書いてありました。それから、死亡率としては 100mg/kg では 100 %になるという注意書きもありました。

それから、ラットでも今の痙攣は同じことが言える。死亡直前であるということであります。

それから、睡眠時間ですけれども、ここに書かれている 0、1、3、10mg/kg 全投与で、3 時間後に 80mg/kg のヘキソバルビタールを腹腔内投与しているということですが、これは投与による影響はなしということです。

それから、直腸温をはかっている、体温ですけれども、これは若干上昇が出ると。それから、自発脳波、ポリグラフによる呼吸・循環器系、これは何もないようです。

済みません、25 ページの自律神経系の字を直してください。「律」です。

消化器系と炭末輸送能ですが、これも影響はなし。

それから骨格筋、懸垂動作試験というのがありますが、これも結果的にはないんですけ

れども、どうやっているかという、水平に針金を張って前足をかけさせて、10 秒以内に後ろ足を針金にかけられないときにプラスとするということです。

それから、血液凝固能も投与による影響はなしということです。

ただ、高木専門委員よりコメントが出ていまして、ラットを用いた自律神経系の試験で影響がないが、マウスでは瞳孔散大が見られていると。よってマウスを用いて確認すべきではないかと。

あとは、薬理試験で認められた体温上昇の機序について、脱共役作用や中枢神経系との関連を含めて考察してくださいということです。

以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。

若干、高木専門委員からの質問について説明をしていただけますでしょうか。

○高木専門委員 最初の方は、ラットの自律神経系では影響はないんですけども、マウスの Irwin 法のところの右の欄の下のところ瞳孔散大と瞳孔に対する影響が見られているので、ちょっと種差があるような感じなので、よりセンシティブと思われるマウスを用いて、もう一回自律神経系の影響を見た方がよいのではないかとということです。次の体温上昇については、脱共役剤の場合、体温上昇が上がるということが報告されていると思うんですけども、それ以外に神経毒性と思われるような症状もあるので、どちらが可能性として考えられるかということ一度考察していただきたいと思ってコメントを出しました。

○鈴木座長 若干議論をしましょうかね。2 つあるんだそうです。1 つは、ラットの自律神経系への毒性として、25 ページの表の中の瞳孔の「経」という字が違ってきますね。「径」だと思います。

それで、30mg/kg までで影響がないと。それに対して、Irwin の方法でマウスとラットの方法がやられているんですが、用量が大体 10 分の 1 ぐらいのところ、マウスの方で出てきて、先ほど小澤専門委員からも感受性がマウスの方が高いという表現があったんですが、それによると、マウスでは瞳孔の散大といったものは認められるけれども、ラットでは出ていないので、マウスを使って自律神経系の実験をもう一遍やったらどうだというのですが、これはどうなのでしょう、Irwin 試験で出ている、瞳孔散大というのは、ある意味で自律神経系の影響をとらえていると考えたら、もう一回やらなければならない問題かという気がするんですが、自律神経系の試験というのは、着目するのは瞳孔の径だけですか。

○小澤専門委員 これはそうだと思います。瞳孔の径だけです。

○鈴木座長 そのほか、消化器管とか、そういったようなところでも、勿論自律神経に絡んでくるんですが、その分を特に言っているんだとすると、一般状態の Irwin の試験のところで、瞳孔散大がマウスで認められているわけですから、マウスの自律神経系の話では影響があったという話で、悪くはないような気がするんですけども、もう一遍やらなければいけませんかね。

○高木専門委員 そういうふうに解釈されるのであれば、やる必要はないと思います。

○鈴木座長 そうすると、次の体温上昇の機序についてという話のところは、これはラットの Irwin 法で認められたことではあるんですが、これについては、この薬物の機序の問題と関連させて、考察をする必要があるということなんですけど、マウスでは、それは特に認められていないようなんですけども、小澤先生、特にこの辺のところについて、何か御意見があれば。

○小澤専門委員 済みません、ここは記述が非常に限られているので、しかもアウトカムは、例えば自律神経系という項目は項目なんですけれども、やっていることは瞳孔径をはかっているだけでありますので、確かに座長からのコメントのとおり、便宜的に分けてあるだけと言え、便宜的だと。

○鈴木座長 瞳孔径はいいんですね。その次の体温上昇のところは、中枢神経系の話で一般状態の Irwin のラットのところに、体温上昇という記載が出てくると、もう一つは、体温についてははかれているのは、ラットで実験があつて、30mg/kg までの話があるんですけども、30 で体温上昇が見られているという、その 2 つのあれがあるんです。

この機序について説明をしてほしいというのが高木専門委員の話なんですけれども、その辺のところで何かコメントがあればと。

○小澤専門委員 これは、むしろ毒性の試験で、もう少し詳細なデータがあればディスカッションのしようがあるように思うんですけども、この資料だけで見ると、体温上昇というのは、一言一般症状の観察の項目の中で、体温上昇と言われているだけで、何をどうやったのかというのは、きちんとはわからないんです。

○鈴木座長 体温を実際に測定しているとか、そういう話ではないんですか。

○小澤専門委員 正常体温に及ぼす影響と書いてあるのは、たたき台で体温と書かれている項目で、これは直腸温をはかっていると書いてあるんです。

ところが、一般状態では、ただ単に体温上昇と書かれているだけなので、これは何とも言いようがないですね。

○鈴木座長 そうすると、直腸温をはかっているところからすれば、明らかにこの用量で行くと 30mg では体温上昇があるということだから、薬のせいだということにはなるんですが、機序をとりあえず考察してくれというのは聞きましょうか。

○小澤専門委員 そうですね。詳細を含めて考察してくださいということになるんでしょうか。方法の詳細ですか。

○鈴木座長 方法とともにですね。

○小澤専門委員 はい。

○木下課長補佐 それは一般症状と併せてと。

○小澤専門委員 併せてです。

○木下課長補佐 これは後で神経の質問がいっぱい出てきますので、そのときに場合によっては一緒にということ。

○鈴木座長 最終的には、私もまとめて神経症状の話の中の 1 項目にしようとは思っています。

ここまでの話でよろしゅうございましょうか。

そうしたら、急性毒性に移りたいと思います。よろしくお願いします。

○高木専門委員 SD ラットを用いた急性経口毒性試験及び急性吸入毒性試験、CD-1 マウスを用いた急性経口、ウサギを用いた急性経皮毒性試験が実施されております。

LD50 については、表 18 に載っているとおりで、SD ラットでは雄 461mg/kg、雌 304 mg/kg で、CD-1 マウスで雄 45、雌 78 と。急性毒性に関してマウスの方が強く出ております。

それから、ニュージーランドホワイトウサギを使った経皮試験では、LD50 は雌雄とも 2000mg/kg 体重超。それから SD ラットを用いた吸入試験では、雄 0.83mg/L、雌 2.7mg/L 超ということになっております。

症状といたしましては、SD ラットでは、自発運動の減少、呼吸促拍、間代性痙攣、流涎、腹臥位等が雌雄等に見られております。

以上です。

○鈴木座長 全体として、経口毒性でラットとマウスでやはり 10 倍ぐらいの開きがありますということと、追加要求の項目が高木専門委員から出てきております。これについて若干説明していただけますか。

○高木専門委員 1 つは、マウスの症状のところ、上にラットのいろいろな症状があるんですけども、マウスの方が LD50 が低いのに症状が活動性低下だけで、ちょっと少な

いということで、元のデータをよく見ると、観察時間は 2 時間までで、しかも 1 匹のみを持続的に観察しているようなデータがあるので、ちょっと信頼性が乏しいのではないかと、この辺はどうでしょうか。抄録ではなく原本の方のデータです。

次に、ウサギの経皮試験で 1 匹死亡が見られているんですけれども、拘束によるものとしているんですけれども、拘束でどの程度ウサギが死ぬものか、背景データや文献データがあれば、それを考察してくださいというコメントです。

○鈴木座長 ちょっとよくわからなかったんですけども、2 つ出ていて、1 つ目はマウスのことですか。

○高木専門委員 これはマウスです。

○鈴木座長 2 つ目のウサギのことですね。

○高木専門委員 そうです。

○鈴木座長 マウスのことというのは、とりあえず抄録で見ると、74 ページの話ですね。

それによると、ラットの前のページの 73 ページのと比べると、中毒症状の記載がマウスの場合、あからさまに少ないぞと、これは何だというのは、一つ大きな問題のようなのですが、その次の話が、実際はよくわからないんです。多分個別のデータを見ないとわからないんですね。1 匹だけ観察してとかという話のところですよ。

最初の一般状態の観察をしていないというふうに入れるかどうかは別として、観察されていた所見が少ないのはなぜかというのは、ちょっと疑問に思いますね。それはそれとして、1 匹のみ持続的に観察しているという話が、農薬抄録では読めないんです。その意味がどういうことなのかなど。生き残ったものが 1 匹だけという意味じゃない。

○高木専門委員 そうです。

○鈴木座長 だから、そうするとそれは持続的に観察して不思議はないですね。

その次に、死亡は投与 8 時間目も観察した、それも一般状態が観察していない。これも観察していないとは言えないんだと思うんですけども、見ていてなんだけれども、74 ページの表を見ると、死亡終了時間というのがあって、こういう言葉があるかどうか知らないんですけども、最後に死亡が見られた時間だと思うんですけども、それが投与後 8 日となっているんです。8 時間とは書いていない。そのところが 8 時間なのか 8 日なのか、それによって多少話が違うぞと。

どうぞ。

○吉田専門委員 通常は、例えば急毒をして何時間かは見て、それで帰りがけに見る、また朝見るというのが普通だと思います。もし、原本で引けないのならば、その辺りは聞い

てみたらどうでしょうか。多分 8 時間ですから、帰りがけに見たということではないかと推察されるのですが。

○鈴木座長 通常、急性毒性のところで、最終的に 14 日間の観察期限を持っているので、一応ごく普通の観察はすると思うんです。なおかつ GLP 対応ですから、その辺のところで間違いがないのだと思うんですが、それを聞きますか、試験の信頼性が乏しいとまでは、私は言う気はないんですね。

○高木専門委員 その部分については削除していただいて、ただ原本を見ると、2 ～8 時間までは、ノット・オブザーブドになっているので、ごく初期の段階のところまでしか観察していないような。

○鈴木座長 ノット・オブザーブドというのは、観察されなかったということですか。

○高木専門委員 観察しなかったということかなと思ったんですけども。

○鈴木座長 しなかったと、されなかったでは大分違いますね。

○高木専門委員 そこら辺がちょっとわからない。

○鈴木座長 ただ、実際上は、ここで多段階の用量が組まれていて、なおかつ信頼限界のある LD50 が得られているのであれば、さほど問題にする必要はないと思うんですが、1 用量だけの話とかでは当然やりませんから、その意味では問題ないような気がするんです。ですから、①は特に問題ないということで、これを取り下げます。

2 つ目の話は、ウサギの話ということなんですが、これは何でしたか。

○高木専門委員 2 つ目は、ウサギが 1 匹死んだ話です。拘束により死亡したとしているんですけども、拘束でどの程度死亡するのか、確認したかったんです。

○鈴木座長 限界量でやった話だね。実験では、何ぼ使っているんだ。1 群各 5 匹で 24 時間塗布して、ウサギの経皮毒性ですね。

○江馬専門委員 ウサギを保定して置いていたのですか。

○鈴木座長 しかし、ずっと 14 日間保定しっぱなしということはありませんね。

だから、塗布 24 時間の話のところで、投与後 2 日に雌一例が死亡したがと、このことですね。

ウサギは、結構保定とか、そういうところなので、暴れたり、腰が抜けたり、いろんな話はするんだけど、細かい点でどうですか、今、新しくわかったことはありますか。

○高木専門委員 特に。抄録と同じです。

○鈴木座長 塗布の試験で、なおかつ非常に高用量の 1 用量群だけの話のことでして、その意味では、仮にこれが何か起こったとして、特に問題ないようには思うんですが、ど

うしても聞かなければならないという話であればあれなんです、吉田さん、今の話はこういう話だったんですか。

○吉田専門委員 報告書に2日目に死亡したと書いてあるんです。それ以上のデータはないんですけれども。

○鈴木座長 それは、抄録にもそういうふうに反映されています。2日目に死んだと。

○廣瀬専門委員 これは、それほど大きな問題じゃないんです。1匹死んだぐらいだったら、申請者を信用してあげて、それでいいんじゃないですか、特にこれで背景データ、文献データをあえて出す必要はないと思います。

○鈴木座長 よろしいですね。では、そういうことで、ウサギのことであるしということにします。

それで、急性毒性試験では、代謝物の毒性試験について、先ほどまだ説明していなかったんですね。

○高木専門委員 代謝物 PY、M-4H、PY-5-COOH、PY-4-CO-5-OH について SD ラットを用いて急性毒性試験が実施されておりまして、結果につきましては、表 19 に示されているとおりです。

中でも PY は雄が 27、雌が 29.4mg/kg 体重という LD50 で、このものが強い急性毒性を示しております。

症状といたしましては、雌雄とも後肢伸展を伴う虚脱状態、雄で精巣突出、雌で活動性増加、苦悶状態が見られております。

その下の 2 つの M-4-H と PY-5-COOH は、急性毒性は弱いことが報告されております。

その下の PY-4-CO-5-OH については雄が 776、雌が 1367mg/kg の値で、やや急性毒性が見られております。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。PY (F) という代謝物を除くと、(D) とか (G) とか (K) といった代謝物は、いずれも原体よりも LD50 は高くなって毒性が弱まっている。ただ、(F) という代謝物に関しては、30mg/kg 以下ですから、毒物になるんですか。

○武田専門委員 毒物ですよ。

○鈴木座長 というようなことになっておりまして、これについては若干ここで議論しておく必要があるんだと思います。

先ほど話がありました、実際上の代謝されて出てくる量、それから原体中の混在物でもあって、すなわち原体中の混在物ということであれば、経口毒性のときの急性の中に、一

部は、この PY の絡む反応というのはあるはずだということになるんですが、それが混在物のところで 1.8 %未満という量で、20 分の 1 ぐらいの量ですから、そうなると、単純計算して、461 という LD50 ラットの雄についての話の問題が、10mg あるいはそれ以下のところぐらいになるのかな。それからすると、PY の単純な LD50、27mg というのは、はるかに大きい値になりますから、原体の中に含まれるものとしていろいろ考える場合には、さほど問題にはならないだろうと、まず 1 つそこは言えるだろうと。

あとは、作物残留とか、そういったようなところの問題も非常に微量であるということになってきますと、30mg 近くの量が体の中に入るという危険性はほとんどないだろうというようなことにはなるんです。

ただ、いずれにしても、この代謝物自体が非常に毒性が強いというのは意識しておかないといけないということだと思うんですが、事務局は、特にこういった問題について、どんなふうに。

○木下課長補佐 今の座長の説明のとおりだと思います。

○鈴木座長 そうだとすると、ほかの方で疑問に思われる方とか、そういったような話のところがあれば。

○武田専門委員 代謝物の分析について、多分役所の指示で行ったのかもしれませんがけれども、やはり少し残りそうなものについて、私は分析してほしいと思います。毒物だから。多分残らないと思いますけれども、やはり安全・安心の方で、例えばシュンギクとか、ホウレンソウとか。これ等の中で残る可能性が高いのはダイコン葉だけなんです。私の希望としては、残留性の高い作物でもう少しやって欲しいと思います。ADI が決まって、その後追加でやりました、こうでただけで、何なら社内データでもいいと思うんですけれども、一応あれはクリアーしているわけですから。

○鈴木座長 要するに、代謝物の中で、ここでやった (F) (D) (G) (K) 以外に。

○武田専門委員 そうではなくて、(F) だけをほかの野菜で、もう少し残りそうな野菜で、どの程度が、ほかの代謝物も普通物ですから、それは何もやることはない。今までどおりやっていない。毒物だから残留を。

○鈴木座長 残留のところをちゃんとはかれという意味ですか、どうでしょう。

○武田専門委員 これは私の希望です。

○鈴木座長 確かにはかってもらえば、非常に安心できることですかね。とりあえずは量が少ないからということで済むのは済むんだけれども、なお安心の問題もあるので、今後の努力として、それをコメントとして出しましょうか。

○武田専門委員 それは皆さんの意見を聞いて、必要ないというのであれば、私は折れます。ただ、私はそう思っております。ハクサイ、キャベツなどで出るわけがないんです。

○鈴木座長 キャベツは、何か代謝が違っていたような気がします。

○石井専門委員 でも、それもレベルは低い。だから、これで見ると、お茶なんかのように数十 ppm も残っているものは、ここでいうと 100 分の 1 ぐらいできているんですね。

○武田専門委員 あれでいうと、50 分の 1 以下だからやることはないと申請者は書いていましたが事実ですよ。

それから、もう一つ作物によって残留値がかなり違ってきます。それは動物以上に違いますから、それでしてもらえればありがたいというのが私の希望です。

○鈴木座長 とりあえず、ここで代謝物（F）をはかってあるのは、全体として見ると、親化合物が残っているのがちょっと多いですからという意味合いですかね。必ずしもそうでもないんですかね。

○武田専門委員 キュウリ、ナス、果実類ですね。

○鈴木座長 これは、こういう毒性が強い代謝物に関しては、状況によっては出てくる量が少ないとはいっても慎重にデータを取る方がいいと、取らなければならないというわけにもならないんでしょうね。

○武田専門委員 だから、社内データで構わないと思うんです。自分のところのほ場でまいてもらって、それでちゃんとやってくれるという前提であれば、そうしたらそんなに申請者も負担がかかりませんし、どこかに出す場合は、この問題もありますから。

○鈴木座長 事務局、何かございますか。

○木下課長補佐 以前にも何回かお話ししたかと思いますが、評価対象物質を何にするかという OECD の考え方が、いつも申し訳ないんですけども、もう近くに公表されます。その中では、石井専門委員とかは御存じだと思いますが、従来の植物代謝で、まず最初に考えますよと。それで目安は 10% TRR ですよというのは、世界的な共通認識になっています。その次にあるのは、そういうものについては、実際のフィールドでトライアルをしましょうと。その時点で、また 10% を目安にどの程度のマグニチュードがあるかということを加味してやりましょうというのが、量的な概念からの判断です。それとは別に、毒性的な概念で、代謝物をどこまで追いかけるかというのがあります。それは、親化合物と全く違う毒性を示すとか、ものすごく強力な毒性を示すということについては、その代謝物の毒性について、更に検討すべしという概念があります。

今回の場合は、植物代謝試験でコンマ数%の TRR です。それで念のために作物残留を

幾つかやったと。それにおいても 1 %、親化合物に対して非常に低い量の残留がある、もしくは ND だということですから、量的な概念から考えると入らないものだと思います。

問題は、毒性的な観点で、これが原体での毒性試験のみでは判断できないと。代謝物を使った毒性試験をせよというかどうかの位置づけになると思います。

いかがでしょうか。

○鈴木座長 今、事務局の方から説明があったんですが、毒性的な観点から PY (F) に関しての問題が、原体の毒性の問題の中に吸収できるかどうか、そこがなければどうしようかという話なんですけれども、どんなものでしょう、この辺のところは。

○木下課長補佐 全体の毒性試験の話をしてからの方がいいかもしれませんね。

○鈴木座長 もう一回戻りましょうかね。実際上は、ちょっとややこしい話があって、ここで混乱させることもないんですが、一応、有機シアン化合物になってはいるということもあって、多分、これはどこかで既に審議がされていて、深刻に考えなくてもよい問題だというふうには、どこかの議事録で読んだ記憶があるんですけれども、その辺のところとの兼ね合いもありますから、後ほどちょっと戻る形にしましょうか。

○武田専門委員 代謝物は要りませんから、親化合物だけの毒性です。要するに、ここの親化合物の LD50 で決まるんです。厳密に、ここはシアン化合物ではないけれども、ニトリルが入ったら全部シアン化合物で持っていくますから、だからよく薬化学の先生なんかは、これはシアンじゃないと言うけれども、それはあくまでも親化合物で、私は食品衛生上どうですかと言っているんです。

○鈴木座長 これがというのは、PY (F) の話ですね。

○武田専門委員 そうです。ここで言う毒性的に言えば、今、補佐が言われたようなことで、やる必要がないという結論があれば、私はそれで結構です。私は毒物だから言っているだけです。今になって、たまにありましたね、劇物のようなものは、こんなことは言わない。

○鈴木座長 実際に取り扱っている法律が違うので、その辺のところは逃げていることが多かったんですけれども、今回はちょっと毒物ということでもありますから、後ほどまた神経毒との関係もあるし議論したいと思います。特に、今の関連で高木専門委員から、これについて (F) の化合物についてのことだと思うんですが、剖検の際に認められた筋肉の線紋化を生物学的に説明することというコメントがありまして、これをちょっとだけ説明していただけますか、今の問題と関連してくるかもしれません。

○高木専門委員 これは、私だけ知らないのかもしれないんですけれども、筋肉の線紋化

という言葉が出ていて、それで例えば死後硬直による一般的な現象なのか、それとも何かスペシフィックな筋肉に対する毒性のようなものが存在したのかどうか、ちょっと確認しようと思ってコメントを出しました。

○鈴木座長 そうだとすると、毒性の先生方で、線紋化というのはどういうことだとわかる方。

○吉田専門委員 このマクロの所見については、どういったマクロ像なのか、はっきり言って想像がつかないのですが、英語で言うと、プロナウンズド・ストリエーションと書いてあります。

ただ、これはすべて死亡動物のみの所見なんです。生存動物の所見ではございませんので、ひょっとしたら死後変化の可能性はあるのではないかと。14日後には、実際にそういう変化が認められておりません。

もし、あるならば14日に出てきてもよさそうなんですけれども、死亡動物には、ほぼそういう所見が付けられていますので、ひょっとしたら死後変化かもしれない。

と申しますのは、その下に、やはりPYのところに、雄で精巣突出があるんです。これもやはりマクロとしてはおかしい所見ですので、恐らく死亡動物で何らかの死後変化があったのか、何かわかりませんが、剖検時にはこんなだったよということだけの羅列であって、特に毒性的に何かその後の神経毒性を示すというようには思えないのですが。

私のコメントは以上です。

○鈴木座長 そのストリエーションというのが、私はイメージが全くわからないんですけども。

○吉田専門委員 ただ死亡動物だけというのも、やはり一つのキーではないかと。組織もつくっていないですから、これ以上のコメントは出しようがないのではないかと。思うんです。

○鈴木座長 それで、その突出というのもよくわからない話で、陰嚢の中に精巣が出て、それが外側の方に特に大きく見えていると。

○津田（洋）専門委員 この線紋化というのは、病理学の言葉にはないですね。意味不明です。

○鈴木座長 もう少しきちんと記載してもらわないとわからない。特にこれが意味があるかどうかもちっと見えないんですけども、専門用語ではないにしても、何かの現象があったということであれば、とりあえず残しておいても悪くはないんですが、これは何と言われたときに、説明してくれなんて言い出してしまうと、どうにもならないので。

今の吉田専門委員の説明として、死亡動物について見られていることだから、特に薬物の問題と考えない方がいいかもしれないという程度のことで、ここでは終わりにしておいて、また後ほど神経毒との関係で、もうちょっと議論をしましょうという話の中に解消させてもらえれば、よろしいでしょうか。

○津田（洋）専門委員 表 18 の一番下の、体重超の「超」というのは、どういう意味でしょうか。

○木下課長補佐 不等号の大なりということです。

○津田（洋）専門委員 それが 2000 に付くのか、体重に付くのか。

○木下課長補佐 体重まで含めたのを単位だと考えているので、何とかという数字の後に単位があって、それより大きいですという表現です。

○鈴木座長 現実にはどういうことかと言いますと、2000mg/kg 体重の用量、単一用量だけで実験をして、要するに、これは実際に 1 匹だけいたんですけれども、実際はこの剤によつての死亡ではないので、この用量では死亡率をゼロとすると、LD50 は、2000mg/kg よりも大きいですよという意味なんです。

○津田（洋）専門委員 私の質問は、2000mg に付くんですね。

○鈴木座長 そうです。

○津田（洋）専門委員 そうしたら、2000mg の後に付けるべきじゃないですか。

○木下課長補佐 2000mg 超と。

○津田（洋）専門委員 以上と言えいいんじゃないですか。

○鈴木座長 この 2000mg というのは、2000mg/kg ですから、単位としては mg/kg 体重までがセットなんです。ですから、ここはわかりにくいので、不等号を使って、それよりも大きい大なり 2000mg という形にしませんか。

○木下課長補佐 当初、不等号とか、いろいろな案があったんですが、ここの部分は日本語になって、未満もしくは超を使うという形にしたんですけれども、その間がすごく長くなって、かつ日本語の体重という単語が単位の中に入ってしまったので、不自然に見えるかもしれないので、どうするのが一番見やすいかは、皆さんで決めていただければと思います。

○津田（洋）専門委員 こういう場合、kg といったときは、体重でない kg があるのですか。

○木下課長補佐 これも当初に。

○津田（洋）専門委員 いやいや LD50 の説明です。

○木下課長補佐 LD50 だけではなくて、NOAEL だとか、どういう記載をしようかという話をしたときに、物質としての濃度として mg/kg というのがあり得るので、そこと書き分けるためにちゃんと体重と書くと、英語で言うボディウエートを入れるということ、まず最初に確定したんです。ここは LD50 だからあり得ないと言え、あり得ないんですけれども、全体を通して同じ単語を使うためにこのようにしています。

○津田（洋）専門委員 わかりにくいですね。

○鈴木座長 超という言葉は、26 ページに吸入のところも使われておりまして、意味合いは、今、説明があったとおりのことです。表記のことは、もう一度検討しますか、わかりやすければいいと。誤解がなければいいと。

○江馬専門委員 LD50 のところに/kg と書いて、2000mg 超と書けばいいと思います。

○木下課長補佐 ありがとうございます。今、御示唆いただいたので整理いたします。

○鈴木座長 ただ、今のだと吸入毒性のところが単位が変わるからね。

それでは、急性神経毒性の方に移りたいと思います。

○高木専門委員 急性神経毒性試験が SD ラットを用いて実施されております。投与量は 0、45、90、180 で 1 回投与、14 日間観察です。

180mg/kg 群で雌雄各 2 匹が死亡、一般状態では 180mg 群の 5 匹に嗜眠状態が見られ、そのうち 2 匹は投与日に死亡ということです。

それから、90mg/kg 群で、2 匹に嗜眠が見られたということです。機能的総合評価法 FOB 検査では、180mg/kg 体重群で、歩行異常、運動障害、覚醒レベルの低下が見られております。

それから、投与 15 日後の神経病理学的検査では、検体の起因する変化は認められておりません。90mg 群で嗜眠状態が見られたことから、無作用量は雌雄とも 45mg/kg と判断しております。

○鈴木座長 さて、これについては事務局からの評価書（案）においては、急性神経毒性は示さない。つまり、今の 17 行目のところに本剤は致死量である 180mg/kg 体重でも急性神経毒性を示しないと判断されたということを行っているわけです。

申請者の方は、FOB で見られた変化は、本剤の急性神経毒性を示唆する変化であるとしているという点で、ちょっと齟齬があるというか、矛盾があるので、これをどうしたらよいかという話が問いかけているわけです。

これに対して、お二人の委員から意見が出されておりまして、お一人が申請者の判断が優先すると。これはそのとおり、意見が異なるのはよくあることで、この場合は責任は申

請者にあるんだから、それでいいんだという話をしている。

もうお一方の方は、恐らく神経病理学的な検査で影響がない、つまり神経細胞や軸索への影響ではなくて、必ずしも神経症状を伴うものではないようにも見えるので、この急性神経毒性での症状が、神経毒性ではない可能性もある。

ということは、お二人の意見が真っ向から対立しているということになるわけで、さてどうしましょう。これは困ったときの小澤先生かな。

○小澤専門委員 これはちょっと考えさせていただきたいんですけども、私はどちらかというと、必ずしも神経症状を伴うものではないと、所見をそういうふうに解釈できるのであれば、調査会の判断としてそういう判断を示すということの方が妥当のように思いますが、いかがですか。

○鈴木座長 逆の聞き方をすると、ここで言われているもののうち、明らかに神経毒性だというふうに言えるのは、どれとどの項目なんですかという話になるのかな、その辺は高木専門委員どういうふうに、あるいは吉田専門委員。

○吉田専門委員 あえてというわけではないんですが、認められたのは、たしか嗜眠と自発運動の低下ですね。ですから、またこの投与量が死亡があるような投与量なものですから、死亡するような用量において、かなり一般状態の悪化というのはよく見られる所見ということと、あと、神経症状とか繰り返し出るのですが、今回認められるのは、神経細胞及び軸索の変化ではないものですから、神経細胞なり軸索の変化、毒性ではないということ私は強調したいという意味もあって、少し別に考えてもいいのではないかと思ったのでコメントしました。どうしてもこれは違うんだということを強調したいわけではないんですが、報告書の方がそのあたりについては素直に書かれているかなと思いましたので。

○鈴木座長 どうでしょう。多分、後でまた神経毒性に関してはかなり議論になると思うんですが、非常に国語的というか、文学的な妥協案として、神経毒性に起因する可能性が否定できるものでもないという形の表現にして、とりあえずは先に進んだらどうかと思うんですが、高木先生、それはどうですか、いいですか。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 多分、今の時点ではどちらとも決着がつかないんじゃないかと思います。

○津田（洋）専門委員 「また、本剤は」というところをなしにすれば良いのではないのでしょうか。

○鈴木座長 一番最後の一文ですね。

○津田（洋）専門委員 はい。

○木下課長補佐　そのところだと思います。

○鈴木座長　解釈としては、どちらとも決め難いのでという話で、文章としては、今の最後の「また」以下「急性神経毒性を示さないと判断された」というところを消そうという形でよろしいかと思います。

それでは、眼と皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性についてお願いします。

○高木専門委員　ニュージーランドホワイ種ウサギを用いた皮膚刺激性と眼刺激性試験、日本白色種ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験が実施されております。皮膚刺激性に関しては認められませんでしたけれども、眼粘膜刺激性については、軽度から中程度のものが見られました。

それから、Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されておまして、その結果、皮膚感作性は陰性と判断されております。

見られたのは、眼粘膜刺激性が軽度から中程度見られて、それ以外の試験は陰性ということです。

○鈴木座長　特にこれは問題ございませんね。そうすると、これから先ややこしいことが出てくるかもしれない話になってくるんですが、まず亜急性毒性試験のところ、90 日間のラットから。

○高木専門委員　SD ラットを用いた亜急性毒性試験が実施されております。投与量は、0、150、300、600、900 及び 1200ppm です。

認められた毒性所見は、表 21 に書いてあるとおりですけれども、一番上の 1200ppm では、雄で運動失調、鼻周囲の暗褐色物、食欲不振、活動低下。RBC 減少、Hb 減少、Ht 減少、Alb 減少。GPT 増加、 γ -GT 増加、BUN 増加。雌で、 γ -GT 増加、BUN 増加が見られております。統計学的有意差はないですが、坐骨神経及び視神経に海綿状変化が見られております。

900ppm 以上の雄で、PLT 増加、ALP 増加、肝重量増加、脾重量及び比重量増加が見られております。

600ppm 以上の雄で、体重増加抑制、摂餌量減少、これも有意差はないということですが、脳白質及び脊髄ミエリン鞘に海綿状変化が見られております。その他、これも有意差はないということですが、精巣精細管萎縮が見られております。

300ppm 以上の雄で、肝比重量増加が見られております。

雌では雄で見られたような神経所見は見られておりません。

この結果から、無毒性量は雄で 150ppm、雌で 300ppm としております。

以上です。

○鈴木座長 実際上は今の話に対して、表 22 のところで神経系に見られた海綿状変化という話について、取り出してまとめてくれているのがありまして、この辺について特に病理形態の方から御説明いただきたいと思いますが、これは多分平成 7、8 年のころの初回のこの剤が登録されたときに幾つか議論になっていた部分が、その後のところもずっと出てくるんですけども、絡んでいるのではないかと思います。

坐骨神経及び視神経の海綿状変化などという言葉が使われますと、かなり重篤な神経的な異常を来したものと思われるわけですから、その辺のところについて、どなたか解説をしていただくとありがたいと思います。

○津田（洋）専門委員 その前に、90 日間の後の表 21 の上の文章の「血生化学的検査において」から「考えられた」まで、正確ではなく、ADI 設定には関係がないので全部削ったらどうですか。その後の、1200ppm 投与群から下のところは自己矛盾が書いてあるので、削った方が良いと思います。というのは、低体重であるのに腎比重量の減少というのはおかしい話です。

○木下課長補佐 お約束では表にするとときに、こういうのは全部消すつもりでしたので、ちょっと古い形式で、かつ間違いがあるようですので、それは消した方がよろしいと思います。

○鈴木座長 毒性所見は、表 21 に示すとおりという話で済んでいるということですね。次のパラグラフが全体的に要らないということになりますか。

○津田（洋）専門委員 本試験において、低いところは後に関係してくるのであっても良いのですが、その前の「考えられた」までは要らないと思います。

○鈴木座長 パラグラフとして 2 つ目のパラグラフは全体として取っていいということになります。それでよろしゅうございましょうか。これは特に残す必要もないし、表に全部入っていることのように思います。

臓器重量の話は、表 21 に入っていないですか。

○木下課長補佐 体重低下に起因しているということで、そういう記載になりました。

○鈴木座長 毒性所見としてはとらなかったということですから、表 21 があれば、それはそれで済みます。よろしゅうございましょうか。

それでよろしければ、神経系についての解説をお願いしたいんですが、どなたにお願いすればよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 申し上げます。今、座長が非常に激しいとおっしゃったのですが、一見

激しいように思うのですが、この海綿状変化というのは英文で書かれた所見をそのまま訳されているので、組織診断名としては特に突飛なものではありません。報告書をそのまま翻訳した海綿状変化と、あとその後出てきます。例えば、ミエリンの空胞化とか出てきますが、ほぼ同じなので、どこかで定義を説明してくだされば、特に私はこのままで追加することもないし、訂正することもないと思います。

○鈴木座長 ただ、牛の海綿状脳症の問題もあるから。

○吉田専門委員 だったらここに「ミエリン鞘に」と書かれていますので。

○鈴木座長 専門的には間違いのない話だと思います。

○吉田専門委員 そこをわざわざ、例えば、これは神経細胞でないとか、軸索には変化ないと、ここであえて書く必要もないですし、そのまま正確なことを書くことが必要ではないかと思います。

○鈴木座長 その解説を入れておけば、この言葉であと全部説明がつくと。

○吉田専門委員 多分、後半に神経細胞なり、例えばシュワン自体への変性はないということが書かれているところがあったと思いますので、よく読んでいただければわかる内容だと思います。

○鈴木座長 それから、回復性なども認められているということも関係するかもしれませんが。どこかで注釈的な話をして、ここで言っているものはそういうものであるという話にすればいいとは思いますが。

そうすると、ここの問題としてはほとんど解決するんでしょうか。表 21 のところの部分は、とりあえずかぎ括弧を外して海綿状変化の話はそのまま残すということですね。

900ppm 以上のところで肝細胞の肥大と、600ppm 以上のところで精細管の萎縮ということが出てきて、やはりかぎ括弧でくくられているんですが、これはどうしてかぎが付いているんですか。統計学的に有意差がないということで付けているわけですね。これは、どうしますか、一応毒性所見であるというふうにしていいわけですね。

○廣瀬専門委員 これは、発生頻度も少ないんですね。

○吉田専門委員 ただ、肝臓重量がしっかり上がっているのです。

○廣瀬専門委員 いや、精巣です。20 例中コントロールは 0 ですが、600 以上で 2 例、3 例、2 例と増加していますが、用量相関もないですし、あまり積極的に影響とはとれないと思います。

○鈴木座長 生殖試験で、最高用量が 600 、精巣に関しての影響はなかったですね。

○江馬専門委員 なかったと思います。

○吉田専門委員 抜いてもよろしいかもしれませんね。用量相関性がないですし。

○鈴木座長 では、それは抜きましょう。

○木下課長補佐 精巣精細管萎縮ですね。

○鈴木座長 それから、肝細胞のところは、これはとりあえず残すのでしょうか。

○吉田専門委員 比重量が上がっていますので、違うかもしれませんが、あえて否定しなくてもよいのかも、絶対関連しないということは断言できないという、後ろ向きのコメントです。

○鈴木座長 とりあえずそんな感じのところでいいのかな。この項目のところで、追加要求の話があって、今、若干過ぎた部分もあるんですが、高木さん説明してもらえますか。

○高木専門委員 測定のこと、子宮と卵巣重量を同時に測定しているんですけども、別々に測らなかった理由は何かあるのかと思って質問しました。

次に、ミエリンのミエリン鞘の変化が雄に強くみられているので、その機序について考えてくださいということと、それから 1200ppm 群の雄で運動失調が見られるんですけども、これは何で起こっているのかという機序について考察を求めました。

○鈴木座長 これは、卵巣と子宮を一緒にして摘出するということはまああることなんですか。

○吉田専門委員 恐らくプロトコル上そうになっていたからだとということで、特に普通はしないとしても、だからといって絶対いけないとか、そういうことではないと思います。

○江馬専門委員 記述しろと言ったら、やり直さなければいけない。

○鈴木座長 別々にとって足し合わせたものではなくて、もともとそういう形でとってやったのでしょうか。データを別々に示してくれと言われたら困りますね。きっとないですね。

○廣瀬専門委員 影響がありそうなんですか。

○鈴木座長 重量でしょうか。これは比体重値だけが 600ppm 以上でパーセントにすると 122 %～129 %ぐらいの範囲で増えているというデータはあるんですけども、恐らく体重比ですから毒性とはとってないと思います。今のプロトコル上の問題ではないかというところが、比較的合理的な説明のようには思うんですけども、毒性所見でもないし、特にあえて聞くまでもないだろうとは思いますが、繁殖の方でも、ここのところは雌のところは何かありますか。

○江馬専門委員 ないです。病理組織学的変化はなかったということなので、いいのではないのでしょうか。

○鈴木座長 特に問題にしないでいい。ミエリンの変化の性差の原因と発生機序、これはちょっと重いかと思いますけれども。

○吉田専門委員 性差についてはわからないので、そんな大きな性差ではないということと、発生機序については以前の回答資料集に書かれていますので、それでよろしいのではないかと思います。

○鈴木座長 特に新たに問題にしなければならないほどの大きな問題ではなさそうだと。そうすると、同様に雄で見られた運動失調発現の機序というのも、これはどういうふうにしましょうか。これは 1200 のところですか。

○津田（洋）専門委員 最高用量だからいいんじゃないですか。

○鈴木座長 特に問題にしないでいいかもしれない。高木さんは、どうして機序を知りたいと。何かわけがあるんですか。

○高木専門委員 今まで出てきた神経毒性と絡んでいるのかなと考えたんです。

○鈴木座長 形態的には、シュワン細胞のところの延長のミエリンのところがほどけてしまうようなへんてこな変化をするんだけど、軸索には変化はないし、神経機能的にも影響はあまりないようだというデータが後ろで示されているとは思いますが。

それに対して、それでも高用量では運動失調が見られたり、それなりに神経症状と思われるような症状もあると、それをどういうふうに見るのかというところがいま一つはっきりしないので、機序についてもしわかるなら教えてほしいという意味だったということですか。

あとでもう一度考えましょうか。あえて高用量のことなので、問題にすることもないような気もするのですけれども。

どうぞ。

○木下課長補佐 海綿状変化の書き方ですけれども、これは残して、星か何か付けて脚注で空胞化ですと書くということですか。

○鈴木座長 そうですね。ですから、これはまた後で議論しようと思っていたんですが、脚注なり何なり付けなければならないのですけれども、病理学的に見て正確を期する必要があると思うので、委員のどなたかに協力をしていただいて、どういう脚注なら正しいというのを、事務局と相談してどこに出すか。

○木下課長補佐 もしくは、もし空胞化で統一できているのであれば、全く同じ所見に 2 つの用語を 1 つのレポートに書く必要もないかなという気がします。

○吉田専門委員 しかし、ちょっと先に進むのですが、たたき台の 34 ページの表 30 の下

にありますので、今、鈴木先生がおっしゃったように一言、程度は違うけれども、同質であるということを一言書いておけば、もし要るならばそれでいいのではないかと思います。

この海綿状変化というのは、同義語として使ったりしますので、私はあまり神経質になる必要はないかなと思っております。

○鈴木座長 よろしゅうございますね。

それでは「(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)」です。

○高木専門委員 CD-1マウスを用いた90日間亜急性毒性試験が実施されております。投与量は、0、20、200、2000ppmです。

毒性所見は、表24に示すとおり、320ppmの雄で1匹で振戦、頻尿、食欲不振、雌で1匹死亡。大きなところでは、脳白質海綿状変化が雌雄ともに見られております。

160ppm以上で、肝比重量増加、脾重量の実重量と比重量が増加。脊髓ミエリン海綿状変化が見られております。

80ppm以上で、リンパ球増加、好中球低下、肝細胞肥大が見られております。

雌では、160ppm以上でアルブミン減少、肝細胞肥大。80ppmで毒性所見がないということです。

無毒性量は、雄で40ppm、雌で80ppmということになっております。

○鈴木座長 ということで、ラットと同じく表25として、神経病変についての表が挿入されております。脚注等々に関しては、ラットに準じてする必要があると思います。

そのほかの問題として、幾つか追加要求のコメントが出てきているのですが、まず32ページの上のところの部分、これを説明していただきたいと思います。

○高木専門委員 最初は細かいことなんですけれども、雌の320ppmで膣炎の増加が0ppmで18匹中1匹、320ppmで18匹中5匹ということで有意差も含めて確認していただきたいということです。

○鈴木座長 これは有意差検定をしてないんですね。

○高木専門委員 確認できなかったの。あと神経の変化については、アーティフィシャルの可能性もあるということですけれども、最高用量の320ppmに非常に強く出ているので、その考え方については受け入れられないということで、申請者の見解はどうなのかということについてコメントを出しました。

それから、神経毒性に関して、目のretinopathyという組織学的変化が書いてあったんですけれども、これはどちらかというと神経毒性の方に入るのではないかという感じがしたので、そこに記載しました。

あと組織学的変化で副腎髄質のリピドーシスが、雌の 0ppm で 20 匹中 14 匹、320ppm で 20 匹中 5 匹と減少しているように見えたので、その有意差検定の有無も含めて確認していただきたいと思いました。

○鈴木座長 一つずつやっていかなければしょうがないでしょうね。まず、目の retinopathy という表現が見つけれなかったんだけど、どこら辺に出てきていた話だったんでしょうか。

○吉田専門委員 何例ですか。

○高木専門委員 1 例です。

○吉田専門委員 網膜の変化ですから、1 例でこれを神経毒性とするのはちょっとオーバースペキュレーションではないかと思います。それが用量相関性で上がっていたり、そのほかのマウスの試験でも、その後も出てまいりませんので、特に気にする必要はないのかなというように思います。

○鈴木座長 遺伝性の変化も十分に考えておかなければいけないから。

○吉田専門委員 ついでに申し上げますと、副腎の髄質の脂肪化に関することについては、この用量で恐らく体重増加が抑制されていると思いますので、体重が増加抑制を起こしますと、例えば全体の、副腎はよく脂肪滴が蓄積しているんですが、それが減ったり、皮質と髄質の領域に特にあるのが減ったりしますので、恐らくそれに関連しているのではないかと思うのですが、それではいけないのでしょうか。あまり毒性学的に見て、これはどうしても毒性というようには、特に脂質関係が動いているのがメインというようには思えなかったのですが。

○鈴木座長 多分、雌の場合のことで、副腎の X ゾーンと言われているところの変化で、それが逆に高濃度で多少減っているように見えるという話なんだろうと思うんですけども、特に大きな毒性学的な意義があるようには見なかったんです。これは、問題にしている雌でしょう。

○高木専門委員 雌です。

○鈴木座長 マウスの場合は、こういう変化は結構いろんな場合、ストレスとの関連で出てきますね。

それで、特に問題ないようだという話で納得されるならば、そこは消えます。

その上のところの神経の変化について、アーティフィシャルなという話のところは、これは考察で言っているんですか。どのことを言っているかというのが問題で、全部を否定しているのでなければ、そう問題にすべきことでもないような気がするんです。

○高木専門委員 原本の中でそう書いてありました。

○鈴木座長 抄録をつくったところでは、消えているわけですか。

○高木専門委員 そうです。

○鈴木座長 そうすると、抄録をつくった人は、これはアーティフィシャルの可能性があるとは思っていないわけですね。もう一遍どうしても聞かないといけないということだったのでしょうか。それとも一応そう書いてあれば、抄録がそういうふうにできているのであれば、抄録作成者の意図はそれで間違いないと読むしかないような気もするんです。

○高木専門委員 そう解釈できるなら、それでも構いません。

○鈴木座長 そうすると、問題は膣炎の話なんですけれども、これは不十分な問題、要するに統計検定をやったら有意差が出るかもしれない、検定はしてないという指摘ですね。多分細かい話だろうとは思いますが、それであれば、それはそれでちゃんとやるように言えばいいことだと思います。

もしそれで、今の 7 の項目のところを済めば、8 の追加要求のところ、病理の表に間違いが多いということなのですが、これは私は表が付いていないのでわからないのですが。

○高木専門委員 原本なんですけれども、サンプル数の表記に間違いが一部あったので、それを直していただきたいということです。

○鈴木座長 これは、御指摘をいただいて、指示として直せという話にしないと正確にはならないということですね。

それでは、90 日間亜急性毒性試験のイヌの話に移りたいと思います。

○高木専門委員 ビーグル犬を用いた混餌投与による 90 日間試験が実施されております。投与量は、0、60、120 です。高用量は、300 で実施されております。高用量につきましては、毒性が強く見られたので、段階的に 240、200ppm と下げております。

認められた変化は、高用量群の雄で、消瘦、嘔吐、体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少。雌で、消瘦、嘔吐、体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少ということで、無毒性量は雄雌ともその下の 120ppm ということになっております。

○鈴木座長 これは、ほかの毒性の先生方、特に問題なければ先に進みますが、よろしゅうございますか。

○津田（洋）専門委員 データに間違いがあって、32 ページの下から 4 行目の「血液生化学的検査において」のところのパラグラフで、腎重量の高値と書いてありますが、データでは低値です。

別に、腎重量は高値であるが、病理組織学的変化がなかったことから影響がないと判断

するのは問題があると思って、元の表を見せていただいたら、高値ではなくて減少です。

○木下課長補佐 抄録が間違えているということですね。

○津田（洋）専門委員 どこかで書き違いがあったと思います。

○木下課長補佐 それでは、評価書修正とともに抄録も修正させていただきます。

○津田（洋）専門委員 もし高値だったら、これは毒性変化ととるべきだと思います。

○木下課長補佐 そうすると、説明する必要がなく、この一文そのものが要らなくなるわけですね。

○津田（洋）専門委員 そうですね。

○木下課長補佐 ありがとうございます。

○鈴木座長 120ppm のところはほかのところがあるから、腎重量のところはもう一遍確認しないとまずいですね。上皮小体のほう胞がという話が、次のページにあるんですが、これがどの用量の話かというところがあるので、これも実際上は影響ではないという話のところに行くだけけれども、どうでしょうか。

後ほど事務局でもう一度検討して、この「臓器重量測定において」からのところは、消すことを前提にして検討してください。よろしゅうございますね。

○木下課長補佐 わかりました。

○鈴木座長 反復経皮毒性試験（ウサギ）、お願いします。

○高木専門委員 ウサギを用いた、経皮投与による 28 日間の反復毒性試験が実施されております。投与量は、0、100、400 及び 1000 mg/kg 体重で、1 日 6 時間、4 週間（週 6 日、延べ 24 日）にわたり塗布されております。

毒性所見については、1000 mg/kg 体重/日群で、雄で肝重量増加、肝細胞質空胞化。雌で GPT 増加、肝退色、肝細胞質空胞化が見られております。

400 mg/kg 体重/日以上で、雌雄ともトータル・コレステロール増加、肝比重量増加が見られております。

この結果、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日とされております。

○鈴木座長 ここでは、先ほどの問題で括弧内の項目が統計学的有意差なしというところが、表 29 で 2 つ出てくるんですが、これはどうでしょうか。一応重量の変化もあるしということからすると、残しておいても悪くはない。あるいは有意差がないから消してしまう。

それでは、特に問題がなければ、反復経口投与神経毒性試験の 1 年間神経毒性試験（ラット）、お願いします。

○高木専門委員 SD ラットを用いた 1 年間神経毒性試験が実施されております。投与量は、0、60、300 及び 600ppm で、混餌投与で 52 週間、その後 16 週間の回復試験が実施されております。

認められた所見といたしましては、表 31 にありますように、600ppm 群で脳の各部分、いろんな箇所における空胞性変化、例えば、淡蒼球、海馬采、錐体、視神経等、坐骨神経：髄鞘の腫脹が見られております。

300ppm 以上の雄では、体重増加抑制、摂餌量増加、食餌効率低下、小脳白質：髄鞘の空胞化、脊髓神経根：髄鞘の腫脹が見られております。

300ppm 以上の雌では、体重増加抑制、摂餌量増加、食餌効率低下が見られておりまして、これも雄に特異的に神経の組織学的影響が見られております。

この結果、300ppm での体重増加抑制、食餌効率低下。雄での小脳と脊髓の組織学的変化から、無毒性量を 60ppm としております。

○鈴木座長 600ppm をトップドーズとして行われた、1 年間の神経毒性試験で、表 31 に毒性所見がまとめてあるということのようなんです、表 31 の右側、雌の 600ppm のところで（300ppm と同じ）というのは、何を意味するのかよくわからなくて、次のページの 300ppm 以上のところの右側の項目の部分というのが生きているわけですね。

○木下課長補佐 普段は書いてない。こういう場合は空欄です。

○鈴木座長 記載自体は、これで問題ないと思うんですが、高木専門委員より神経系の影響について性差があるように見えるから、それについて考察せよというんですが、これは委員の間でちょっと議論していただきたいと思います。

この用量で、雌では神経系に形態学的な変化がないけれども、雄では見られるということについて性差というふうに言っているんですか。

○高木専門委員 そうです。

○吉田専門委員 質問したとして、雄で出ているのは明らかだし、雌ではないのが明らかなので、どういう答えを求めるかということになると思います。実にきれいな電顕写真も付けてきておりますし、雄に多いことは明らか、回復性があることも明らかです。何を求めるかによるかと思うのですが。

○鈴木座長 高木先生は、何を聞きたいのですか。何を考察すればいいんですか。

○高木専門委員 例えば、代謝分布等に性差があって、それが原因と考えられるとか、そういうことです。

○鈴木座長 代謝のところで、2 か所性差という言葉が出てきたんですね。その辺のどこ

ろが、この神経の問題のところと関係しそうですか。

○小澤専門委員 今日予定されている次の剤の方がむしろその点あやしいと思ったところがあったんです。

この代謝の試験から、神経との関係を疑われて、しかも考察を何らか可能であるというのは、ちょっと私は難しいと思います。

○鈴木座長 雌雄間差が認められたのは、この評価書 7 ページの排泄の部分で、排泄率にわずかに雌雄間差があった。11 ページの 18 行目のところに、体内動態に関する記載があって、体内動態に顕著な雌雄差は認められなかったとあって、だから、神経系のところの問題についても他の部分と特に変わった蓄積性とかを示唆するようなデータもないという話になっていたので、それを代謝の関係で何か考察しろと言われても困るなと思うんだけど、どうでしょうか。

確かに、これは非常にきれいな電顕写真も含めて、ものすごい膨大な数の写真を、前の審査のときに提出したものがあって、それについては前の委員会の方たちは了解されていたことでもあります。ここであえて雄で見られるけれども、雌で見られないことの理由を明示しないと、リスクアセスメントができないかということを含めて考えるとちょっと難しいかなという気はしますけれども、病理の先生、何か助け船を。

○津田（洋）専門委員 必要ないと思います。特段この評価に影響することもなく、返答は返ってこないで、聞いても仕方がないと思います。

○鈴木座長 とりあえず、ここの神経毒性試験の話のところでは聞けないだろうということで合意されたとして、マウスの回復性の話のところに移りたいと思います。

お願いします。

○高木専門委員 雄の ICR マウスを用いた経口投与（原体：0 及び 500ppm）投与による 16 または 19 週間の神経毒性試験が実施されておりまして、4、6、8 及び 12 週の回復性について観察されております。

そこにありますように、500ppm 群で脳、視神経に空胞化が見られておりますけれども、休薬により、4、6、8、12 と時期が進むに従って、それらの認められた変化は減弱しております。したがって、回復性は認められたということです。

電顕検査で、病変部の髄鞘ないし軸索には影響がないということが示されております。それから、神経症状の発現は見られなかったということです。

○鈴木座長 大筋説明があって、回復性が認められるということ、それから神経症状としての発現がない、病変はあるんだけど、機能には影響を及ぼさないだろうという話で

すが、表 32 に神経毒性についての神経病変のまとめの表が新たに加わっております。これについては、視神経の空胞化による視力の低下が生ずる可能性がないか考察することという話があるのですが、これはどれを見るんですか。今の表 32 のところで言うと。

○高木専門委員 0 週のところです。

○鈴木座長 休業期間 0 のところの、対照群にはないのに 500ppm で軽度のもの、中等度のものが全例空胞化があるということで、徐々に回復すると。12 週では影響がないという話になっているんですが、どうでしょうか。この辺のところは。

○吉田専門委員 機能的な視力の低下はわからないのですが、ただマウスにつきましては視神経自体ではないものの電顕写真が出ています。末梢神経の回復像を見ますと、特に脱髄があつて、例えば、髄鞘の再生があつたという電顕像ではなく、コントロールとほぼ同じ回復像です。恐らく軸索に影響があつたというようには思いにくいので、それを考えますと視神経の軸索自体には大きな変化があつたとは思にくいということから、視力へはあまり影響がなつたと推察されるのですが、いかがでしょうか。視力をどうはかるのかがわからない。

○鈴木座長 ERG というのか、エレクトロ・レチノ・グラムというものでやればやれるんだけど、マウスでやると条件を出すのがすごく難しいんです。だから、アルビノの場合はある意味ではもともと視力が弱いから、その辺のところも実際かなり難しい。これが種を超えて起こるような問題で、しかも何か神経的な症状が出るということが、イヌなどで出ているのであればちょっと問題にしなければいけないと思うけれども、神経的な症状自体という話のところ、その他の視覚以外との関連で見ても、形態学的な変化自体はもしかすると類似のものだとすれば、その他のところで機能的な異常がなければ目の方もそんなに心配する必要はないと思います。

○廣瀬専門委員 空胞化があまり強くなると、二次的に髄液の圧力が高まって、その影響で視力に影響するというのは、考えられないことはないですけども、ただ、その場合視力だけではなくて、ほかの症状も出てきますので、そういう影響があつたかどうか判断できると思います。

トリメチルスズでも、同じような変化が出ると書いてありますけれども、その場合にはやはりそういう変化は出ているようです。

○鈴木座長 回復性その他については、トリメチルスズの場合は少し難しいということですか。

○廣瀬専門委員 髄液の圧力が増加すると同時に、軸索も変性してくるということが書いて

てありますので、そういうことになってくれば、当然回復性はなくなってきますけれども、今回の場合にはそういうところまでいっていませんので、十分回復性はあると考えられると思います。

○鈴木座長 そうすると、これも特にここの調査会としては問題にして、聞かなければならないことだというふうには判断しないという話でよろしゅうございますか。

そのほかのところで、500ppm 群の死因についての話があるんですが、これは。

○吉田専門委員 500ppm 群で検査動物数が 8 となっていて、5 匹死亡しております。この用量というのは、大変高い用量なので、死亡すること自体はいいのですが、機能的な変化はないというように、神経症状の発現はなくということになっておりますので、一言死因について記載していただけるとよりよかったかなという程度のことです。

もし何もないければ、あえて聞く必要はないのですが、ほかに聞くことがあれば、ちょっと聞いていただけたらと思いました。

○鈴木座長 恐らくは用量からすると、他のマウスの話からしても、死んで不思議はない用量ではあるので、もし特に問題だということであれば聞きますが、そうでなければこれはなしにしましょうか。

事務局から、神経病変の表の中に有意差検定の結果の記載は必要かというのがあるんですが、これは表 32 の話のことですか。これは恐らく事務局でつくった表ですね。

○木下課長補佐 データから拾ったものですから、元のデータには付いておりませんでした。

○鈴木座長 出てないので、あれば申請すると。

○木下課長補佐 高木専門委員の指摘で入れた表です。

○江馬専門委員 例数が少ないので。無理じゃないですか。

○木下課長補佐 厳しいですね。ありがとうございます。

○鈴木座長 何でもかんでも統計検定が必要ということは必ずしもなくて、データを見れば明らかということもありますから、今回ののは特に気にしなくてもよいのかもしれませんが。急がないと、次の剤もありますので。

「13. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の話に移りたいと思います。1 年の慢毒イヌ。

○吉田専門委員 申し上げます。ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）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。投与量は、60、120、240ppm です。認められた変化は表 34 のとおりで、一番最高用量だけに投与による変化が認められておりまして、その下には認められないということから、無毒性量は雌雄とも 120ppm ということです。特に

付け加えることはありません。

○鈴木座長 特に問題はなくて、神経症状というような点からするとイヌはあまり出ないと考えてよろしいんですか。

○吉田専門委員 本剤では出なかったということです。

○鈴木座長 勿論、腫瘍性の変化もないということでもいいんですね。病理の先生方、加えることはございませんね。

「(2) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)」、お願いします。

○吉田専門委員 SDラットを用いまして、2年間の慢性毒性／発がん性併合試験が行われております。投与量は、0、60、300及び600ppmです。

認められました毒性所見が、38ページの表36に記載されております。こちらでは、神経毒性、ミエリンの変化は有意に増えてはおりません。

300ppm以上で、投与による変化が認められましたので、その下の60ppmが無毒性量ということになります。

高木専門委員から要求事項が出ております。

○鈴木座長 高木専門委員、ちょっと説明していただけますか。

○高木専門委員 細かいことなんですけれども、BUNについては抄録の136ページの表で、雄の600ppmで53週と73週の両方に出ているということで一過性とは言えないということです。

次に、ラット神経毒性試験でいろんな変化が見られているんですけれども、同じSDラットを用いた本試験で、神経毒性は1年間の試験ですけれども、この2年間の試験の中間と殺の1年の時点でも、2年目のと殺の時点でも、神経毒性が見られていないので、何か理由について説明してくださいということです。

○鈴木座長 まず、BUNの変化ですが、これは肝臓か腎臓かどっちの問題と関連するのがあるのかよくわかりませんが、形態的に関連するような変化というのは、特につかまれているようにも見えないんですけれども、仮にこれが毒性所見だとしても、300ppm以上の雄だけということですから、毒性所見のこの表の中に入れても悪くはないかもしれないですね。それはそれで決着が付くかもしれません。

その次の神経毒性試験で見られた神経的な影響が本試験では認められていない。これは、どうしてでしょうね。

○吉田専門委員 確かに私も不思議に思うんですが、1つ考えられることは、これはSD系を使っているんです。SD系を使いますと1年齢以降、いわゆる神経変性が認められる

末梢神経症と言われる変化が激しく出てきます。その坐骨神経の神経変性という所見を取りますと、コントロールが最終解剖で、32 例中 30 例、高用量が 35 例中 34 例ということで、もうほとんどの動物に認められているので、ひょっとしたらそれでマスクされている可能性もあるのかと思いました。

○鈴木座長　そういうことですか。回復してしまったとか、何か。

○吉田専門委員　それも 1 つ考えられますが、1 つは末梢神経に関しては、そういうことが言えるかもしれません。ただその変化は恐らく 1 年間の神経毒性で出てきました、例えば脳梁ですとか、大脳着には出ない変化なので、こういうところの空胞化が消えてしまったことについてはよくわかりません。

ただ、これだけ今までずっと見ているところですから、本当に変化はなかったんだと思うんです。1 つは、やはり末梢神経症がかなりの頻度で出てきた結果、この髄鞘に出てきた変化を何か変えてしまった可能性があるのではないかということが推察として言えるかなというのが 1 つあります。

○鈴木座長　長期に飼っていて、毒性が強く表れてくる蓄積のような話があって、低用量の方で毒性が強く出るというんだったら、ちょっと問題にしなければいけないんだけど、逆に影響が消えてしまったという話のことだとすると、影響があったとしても比較的早期の問題だけのように考えられるので、割と気が楽にはなるんです。長期間飼っていて影響が割と少ないと。でも、それは一体何でという話はどこまで聞きますか。代謝の方で何かありますか。

○小澤専門委員　大体常套手段は誘導ということになりますけれども、それは見るしかないということになります、そこまで聞く価値があるかどうかというバランスの問題だと思います。

○吉田専門委員　ある意味では、今回、神経毒性を通常の 3 か月ではなくて 1 年間しているわけです。1 年間では出ていて、16 週の回復期間で回復しているというところまで見ております。2 年間ではなかったということは不思議と言えば不思議ですけども、ある意味では何らかの誘導で病変が出なくなったということかもしれません。

投与量は同じですか。同じですね。

○鈴木座長　わけわからないな。

○高木専門委員　1 つ考えられるのは、ラボが違うから、見る病理の人の主観によって違うと。

○吉田専門委員　これだけ見ると、恐らく見落とす可能性は低いと思います。

○鈴木座長 形態として素人が見てもわかりそうな空胞ですからね。

○吉田専門委員 確かに、パラフィン包埋をした場合は、アーティファクトとして空胞化は出るのですが、それはかなり部位特異的な空胞ですし、恐らく見誤ることはないと思いますので、聞いていただいてもいいですけども、恐らく顕微鏡を見直さない限りはローデータからは拾えないと思います。

○鈴木座長 最初のところの申請が平成 7 年とか、そのぐらいの話で、データを取っているのはもっと前の話だから、残っているかどうか知りませんが、多分ラボが違っても、見落す可能性は少ないと思います。

理由を、小澤先生言われるように、どこまで聞くかというバランスの話だと思いますけれども、それ自体は毒性がある意味で減弱する方向に動いているというふうに考えていいわけですね。そうだとすると、理由は何だと言うと、どうしてそんなことを聞くんですかと言われたら、説明が難しいかなという気はします。

○廣瀬専門委員 理由はともかく、本当にあったのかどうかだけ確認するという程度のことではどうでしょうか。

○鈴木座長 念のため聞きますかということで、本当に神経的な形態変化はなかったんですね。特に先ほど言われたような脳の方の変化というのは、本当になかったんですねというふうに聞きますか。

それでは、そういうふうにしましょう。見られなかった理由までは言わないということではよろしいですか。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 そうすると「(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)」の方に移ります。

○吉田専門委員 たたき台 38 ページからです。CD-1 マウスを用いまして、18 か月間の発がん性試験が行われております。投与量は、0、20、120、240ppm です。認められた変化は、39 ページの表 38 に記載されております。マウスでは、空胞化が認められているようです。120ppm まで変化が認めれておりますので、無毒性量はその下の 20ppm ということになります。発がん性は認められておりません。

以上です。

○鈴木座長 一応、神経病変の頻度と表は表 39 としてまとめられております。これによっても、120ppm のところが LOAEL になるという話になっております。これについて、どなたかコメント、質問があれば。大体今までのところで出尽くしたようには思いますが、よろしゅうございますか。

全体として慢毒／発がん試験では、神経毒性の話については見えるんですが、発がん性は認められていないというところは大きいことだろうと思います。

それでは「14. 生殖発生毒性試験」「(1) 2 世代生殖試験(ラット)」をお願いします。

○江馬専門委員 繁殖試験は、300ppm 以上で親動物、児動物の体重増加抑制等が出ておりますが、60ppm でも雌の児に体重低下があったということで、申請者は検体投与の影響ではないとしておりますので、それを考えに入れて、NOAEL が 60 ppm、これは 300 ppm 以上で何々の影響があったので NOAEL を幾らにするという表現になっていたと思います。繁殖試験を、60ppm のところで影響が出ていたので、30 と 60 でやり直して、60ppm では影響がなかったということで、NOAEL が結局 60ppm となっております。

1 回目の繁殖試験で、申請者の言うことは正しかったという結果になっています。

○鈴木座長 それで、高木専門委員から、子どもの神経系にミエリンの変化が生じる可能性について述べ、発生神経毒性試験の必要性について見解を示すことという話があるんですが、これは説明をしていただきましょうか。

○高木専門委員 これは、今までの試験でアダルトの神経系にミエリンの変化があるということで、そういう変化が児にも生じているのではないかとということで、それを調べた方がいいのではないかとということです。

あとそれに関連して、発生神経毒性試験というものも詳しく見た方がいいんじゃないかということでコメントを出しました。

○鈴木座長 どういうふうにしましょうか。確かに、親で 600ppm あるいは 300ppm といったような形のことでラットに投与すると、形態学的な神経系の異常が見つかってくるよという話があって、この場合繁殖試験で親の方では、そういう変化があったんですか。

○江馬専門委員 病理も一応やっているとは思いますが、症状としては記載がありません。神経発生毒性は非常に難しい。

症状として明確にとらえられるものがないと、中枢神経系、あるいは末梢神経系の病理組織学的検査にたよることになるとと思いますが、非常に難しいというか、時間的、経済的な面も考えると難しいのではないかと思います。

○鈴木座長 難しいからやらなくてもいいよというふうには必ずしもならなくて、どうしてもやらなければならないという根拠があるんだったらまた考えなければいけないと思うんですが、特に。

○江馬専門委員 その根拠を探すのは非常に難しいだろうと思います。

○鈴木座長 今、高木さんが言われているのは、特に発達神経毒性の話だから、生まれて

から後の子どもについて何らかの神経系の話で影響があるようなことがあって、しかもそれがアダルトの場合とは違うような、アダルトの場合は休薬すれば回復するという話だったんですが、そうではないような話があるかもしれないという話につながる話が、哺育期間、あるいはその後のところで何かあればやれということになると思いますが、その辺はありませんか。

○江馬専門委員 抄録の記載ではありません。

○鈴木座長 毒性の先生方で、今の議論のところに絡んでいただきたいんですが、どうでしょう。この剤について、発生神経毒性、発達神経毒性のところについて見解を問う必要があるという話のところは、どういうふうに考えればいいか、何か意見があれば。

どうぞ。

○吉田専門委員 コメントを出すのであれば、2世代繁殖試験の神経系の病理学的所見でそういうものがあつたかどうかということとは。

○鈴木座長 これは病理検査をやっているんですか。肉眼病理までしかやってないですね。

○吉田専門委員 いえ、抄録によりますと、雄と雌、PとF1世代の親は対照群と600ppmでは生殖奇形とあとは異常部位程度はやっています。

○鈴木座長 普通はそうですね。

農薬抄録168ページ、最初の繁殖毒性試験の方法の一番最後、病理学的検査というところがあって、PF1世代の親動物について対照群600ppmについて以下の病理組織学的検査を実施した。精巣、精巣上体、前立腺性の凝固腺、下垂体、組織腫瘍、肉眼的病変部、これが雄です。雌については、卵巣、子宮、子宮頸、膣、下垂体、組織腫瘍、肉眼的病変となっていて、剖検は全例やっているんだけれども神経系の話はないですね。これは今のような話でデータを要求しても出てこないと思います。

高木さんの質問としては、子どもの神経系にミエリンの変化が生ずる可能性について述べよということは、可能性があると考える、あるいは可能性がないと考えるという話ですね。

その場合、仮に可能性がなければ発生毒性をやらなくてもいいけれども、ミエリンの変化が可能性あるかもしれないというふうになってきた場合、それでも発達神経毒性はやらなくてもいいですというのか、それをどうするかというのを、一応聞くだけ聞こうかということですか。やるやらないはあまり関係なくて、どう考えているのかという見解を正すだけですか。

○高木専門委員 可能性があるんだったら、少なくともミエリンの変化についてどの程度

の低用量まで起こったか、起こらなかったかを確認した方がいいのではないかと思います。

○吉田専門委員 江馬先生にお伺いしたいのですが、この2世代繁殖試験が2回行われている結果から、発達神経毒性があるのではないかと疑われるような所見はあるのですか。

○江馬専門委員 ないと思いますが、それは病理組織学的な検査で出ないと云えないかも知れませんが、試験の検査項目の範囲の中では、ないだろうと思います。

○鈴木座長 ここのF2というのは何なんですか。

○江馬専門委員 F1の子どもの離乳までですから。

○鈴木座長 ということは、F1のところに生殖能力とか、そういったような話のところでは影響がなかったということですね。

○江馬専門委員 そうです。

○鈴木座長 そうすると、それは大きい根拠ですね。

○江馬専門委員 体重低下しか出てないので。

○鈴木座長 それはそうなんだけれども、吉田さん、この最初の試験のところで、これは実はF2までやっているんですね。もし今、危惧しているような話があったとすると、F1の繁殖性とかに至るまでの間に、相当いろんな障害が出てくるはずというふうに考えるのが普通です。F2が取れているということは、何か影響があるかもしれないけれども、機能的には恐らく問題なかったんだらうというふうに見て間違いのないような気がします。

それから、ミエリンのところに、病理形態的にどういう変化があったかというのは、興味あるところなんだけれども、でもとりあえず子どもはとれているんですね。

○吉田専門委員 ミリエンに変化があった可能性は否定はできないのですが、ミリエンに変化があったとしてもそれが発達神経毒性に関わるようなものでは恐らくないだろうということぐらいまでは言えると。F2までも出ているし。

○鈴木座長 データがないので、そこは断定できないにしても、そういう推測はして悪くないだろうということですね。逆に言うと、発達神経毒性の試験をどうしてもやれという根拠はないということですね。

そういうことで、この議論は決着がついたとさせていただいてよろしゅうございますか。そうすると、残りの発生毒性試験なんですけど、お願いします。

○江馬専門委員 ラットの発生毒性では、母体の体重の低下、摂餌量、摂水量の低下、胎児に対して強い影響は出てないのですが、抄録の184ページの表の一番下の化骨数となっているのですが、これは骨格の変異で腰椎の胸椎化ということだと思います。胸椎と腰椎を足すと全て19になります。データがあるなら腰椎の胸椎化の頻度を出してくださいと

いうコメントです。

外国のラボなので、それが可能かどうかわかりませんが。

○鈴木座長 評価上、NOAEL の設定には問題ないですね。

○江馬専門委員 1 つ下がるかどうかという話だけなので、大したことはないと思います。

○鈴木座長 特に子どもの方の話ですね。

次に、ウサギ、お願いします。

○江馬専門委員 ウサギは、15 mg/kg 体重/ 日で体重増加抑制、摂餌量の低下がありましたけれども、特に児、あるいは繁殖成績に影響は見られておりません。

NOAEL が、母体で 5 mg/kg 体重/ 日、胎児で 30 mg/kg 体重/ 日となります。催奇形性はないという結果です。

○鈴木座長 特にラットとウサギの発生毒性に関しては問題はないようで、ただラットの奇形のところで、腰椎と胸椎の話のところが、胸椎の腰椎化、要するに肋骨が減ったという話ではないかということで、その部分を確認するというコメントが付いたことになりました。特に質問ございますでしょうか。

なければ、遺伝毒性の方に移りますが、今日はお二方とも休んでおられます。これも全体として問題はないようなんですが、追加要求が太田専門委員から出てきております。これは、私がやりましょうか。

○木下課長補佐 私がやります。2 名の先生に伺ったところ、林先生よりは結構ですということと、太田先生より Ames 試験で幾つかテクニカルにまずいところがあるという指摘がありました。ここに書いてある 14、データの Ames 試験の 1 つでは用量が足りない。もう一つも同じです。あと TA100 では、対照値に異常値が出ているということで、酸化部分について問題あり、確認せよということです。

代謝物 PY の方も TA100 で変異コロニー増加が認められているので、用量を細かく設定し直して確認すること。

ちょっと注が付いていて、やらせるかどうかは、発がん性との関係でどこまで要求するかは、どうしようという感じで書かれております。

以上です。

○鈴木座長 試験自体は vitro の系でもあるし、やってもらってもそう大したことはないですね。時間的にもそんなにかからないので、やってもらったらいいいんではないかと思います。

もう一つは、代謝物のところについて、やはり同様に太田専門委員からコメントが出て

おります。これは、PYのところについての話ですが、これもどうしますかという話なんです、

○木下課長補佐 これも、説明がつかなければやり直していただくということでいかがですか。

○鈴木座長 ということで終わりにしましょうか。

とりあえず、全編を通じて議論は今日のところ終わったのですが、大きい方からいきますと、まず作物残留の話のデータがないので、それが出てこないと最終的には評価できませんということなので、今日は総合評価に関してはもうこれ以上は議論しないことにしたいと思います。それでよろしゅうございますね。

前の方から戻ってきまして、1 つは最後の PY の問題について、急性毒性が非常に強いものであると。これについてどうしましょうかという話のところが、1 つ残っているんだと思います。これは、武田先生、もし何かいいアイデアがあれば。

○武田専門委員 一番金のかからないのは、社内データでやってもらおうと。大体どういう作物で出やすいというのは申請者は知っているわけですから、そんなたくさんやれとは言いません。もし皆さんがやるということであれば。

○鈴木座長 コメントの出し方が結構ややこしいかなと思います。

○武田専門委員 それともさっき補佐の言われたように、もう 10%なら 10%でばっさり切るなら切ってもいいと思います。

○木下課長補佐 任意で気をつけられたらどうですかという趣旨を伝えたいということであれば、こちらの議事録で残っておりますので、自主的にやるかもしれません。それよりも、毒性の方を心配しておりまして、毒性の評価としてよろしいかどうか。

○鈴木座長 毒性の方の問題については、途中でちょっとしゃべり過ぎたと思うのですが、ある程度考え方については述べました。

それに反論、逆にそれでいいという話があれば、そこだけ確認して、恐らく武田先生の言われていたものは、ここで強制的にこうしろという話ができないので、補佐の言われるような形で、この方がいいですというアドバイスの話を考えてもらうしかないと思います。

毒性の方は、最初のところで話したような内容に加えて何か議論があれば。

大筋は、もう一度繰り返しますと、混在物でもあるとともに、代謝物として出てくるといこと、その毒性に対する寄与率を考えると、急性毒性のところの用量というのは、少なくとも量から考えると十分に高い用量になってくるので、逆に言うと原体の投与に伴う

問題としては、あまり問題にしなくてもいいのではないかという考え方だったように思います。

勿論、代謝物として植物等々で出てくる話のところも極めて微量であるという話が付け加わると思います。

その2点ぐらいでよろしゅうございますか。よろしければ、問題は神経毒性の話のところ、全体としてどうしようという話になるのですが、今日の議論の中で確認されたことは、ラット、マウスで、ある用量から上で、非常に形態的にはミエリン鞘のところに著しい変化が出てきて、空胞変性のようなもの、もしくはスポンジ様変性と言いましょか、海綿状変性が出てくるのだけれども、これは休薬すると回復する性格のものであって、機能的にはあまり関係のあるような神経症状は認められていないという話で、それらについて若干性差が見られる。つまりラットの雄だけで見られて、同じ用量の雌では変化がないとか、その他幾つかの疑問点はある。慢毒にしたときに、1年では立派な変化が出ていたのに、2年にすると変化が同じ用量でも見られないとか、不思議なところはあるのだけれども、どうしようかと。

一応昔の登録の際に神経毒性について、相当大的な問題として取り扱われて、コメント対応で非常に細かい病理形態の話とか、勿論それは電顕像の分析を含めたものなんですが、そういったものが出されていることも考えると、なかなかこれ以上何かコメントを求めるのも難しいかなと思っているんですが、病理の先生方、特にその辺のところでは何か御意見があれば、どうぞ。

○吉田専門委員 先ほども申し上げましたけれども、神経細胞、ニューロン、あるいは軸索へは変化が、この用量ではないということは、毒性的には大きなことですし、回復するということです。それは明らかなだと思います。

○廣瀬専門委員 あと急性毒性で見られている症状が神経毒性を示すのかどうか、その辺はまだわからないところがあります。ただ、症状は出ているんですけども、病理学的には何も神経に変化はないと。もっと低い用量でミエリンの変化は出ていても、そこでは神経症状は見られないということなので、ひょっとしたらここで見られている神経症状類似の症状はミエリンの変化とは全く違う別の神経症状なのか、あるいは全く神経症状ではないのか、わからないんですけども、この辺は一応申請者に見解を聞いてみたらどうでしょうか。

○鈴木座長 一応聞いてみましょうか。今、言ったようなさまざまな変化のところを要約して、幾つか抄録の説明だけ、あるいは追加提出された資料等々を考えてみても、十分に

説明がつかないところもある。特に急性毒性のところでの症状と病理形態上の乖離等について、どういうふうに考えるかと。もう一度、今の目で見てもうだということは聞いておきましょうか。どの道直ちにA D I 設定にはいかない問題だと思いますから、幾つか細かいコメントがたくさん付いておりますので、それを聞いても悪くはないですね。聞くことにしましょうか。

○木下課長補佐 総合考察ということで、今の趣旨を踏まえて文章をつくって確認いたします。

○鈴木座長 それでは、その件は事務局と相談をして、皆さんにまたお伝えしたいと思います。

5 時半ですが、どうしましょうか。

○木下課長補佐 どちらでも結構です。

○鈴木座長 一応、ミルベメクチンについては、コメントのところからやろうかということのを当初考えてもいたのですが、これもまた時間のかかる部分が幾つかあると思います。今日はこれにて終わりにしたいと思います。

それでは、事務局、どうぞ。

○木下課長補佐 次回、随分前に3月15日をお願いしておったんですが、会議等で都合の悪い方が多くて今回は見送りました。その次の予定がまだ立っておりませんので、また御連絡差し上げます。よろしくお願いいたします。

○鈴木座長 それでは、これで今年度の最後になるかもしれない専門調査会を終了します。どうもありがとうございました。

○木下課長補佐 ありがとうございました。