

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第二部会 第1回会合議事録

1. 日時 平成18年6月26日(月) 14:00～17:00

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(インドキサカルブ)の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

小澤座長、石井専門委員、江馬専門委員、大澤専門委員、太田専門委員、
津田(修)専門委員、出川専門委員、廣瀬専門委員、吉田専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長、泉専門委員、大谷専門委員、小林専門委員、三枝専門委員、
佐々木専門委員、成瀬専門委員、布柴専門委員、根岸専門委員、藤本専門委員、
柳井専門委員、山手専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員、寺尾委員、見上委員

(事務局)

齋藤事務局長、一色事務局次長、中山評価調整官、都築課長補佐、宇木専門官

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 インドキサカルブ安全性評価資料(非公表)

参考資料1 農薬専門調査会の運営体制に関する事項

6. 議事内容

○都築課長補佐 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第1回「食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会」を開催いたします。本日は、総合評価第二部会の専門委員9名全員に御出席いただいております。また、他部会より12名の専門委員に御出席いただいております。

本日開催の総合評価第二部会は、部会として第1回目の会合となります。初めて審議に御参加いただく専門委員もいらっしゃいますけれども、小澤座長の進行の下、よろしくお願いたします。

本日は、会議資料といたしまして、参考資料1「農薬専門調査会の運営体制に関する事項（平成18年5月30日農薬専門調査会決定）」を配付させていただいております。この運営体制に関する事項は、4月26日の今の体制での第1回目の農薬専門調査会において御審議をいただきまして、その後、座長の修正案に各専門委員の了解が得られまして、5月30日に決定となりました。6月1日の食品安全委員会においても御報告いたしまして、委員会としての了承もいただきましたことをお知らせいたします。

幹事会、各部会の構成員については、参考資料1の3ページ以降のとおりとなっておりますので、後ほど御確認いただければと思います。

この運営体制に関する事項の第3条第6項に「総合評価部会の座長に事故があるときは、当該総合評価部会に属する専門委員のうちから農薬専門調査会の座長があらかじめ指名する者が、その職務を代理する」とあります。この部会につきましても、座長代理を指名する必要がありますが、あらかじめ、農薬専門調査会の鈴木座長より、この部会の中で吉田先生にお願いしたいとの意向が示され、事務局より確認しましたところ、お受けいただけるとのことでした。ここで御報告いたします。

それでは、以降の進行は小澤座長にお願いしたいと思います。よろしくお願いたします。

○小澤座長 ありがとうございます。

進めます前に、先ほど言及いただきました参考資料1について、手元がないという専門委員がいらっしゃるよう思うんですけども、後で確認いただけますでしょうか。

○都築課長補佐 わかりました。確認して、配付させていただきます。

○小澤座長 よろしくお願いたします。

それでは、本日の議事を始めたいと思います。本日の議題は、インドキサカルブでございます。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行います

ので、よろしくお願い申し上げます。

まず、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○都築課長補佐 お手元に、議事次第、農薬専門調査会専門委員名簿、座席表。

資料 1 「農薬専門調査会での審議状況一覧（H18 年 6 月 23 日現在）」。

資料 2 「2006/6/26 農薬専門調査会総合評価第二部会第 1 回会合 インドキサカルブ
評価書（案）たたき台」。

参考資料 1 「農薬専門調査会の運営体制に関する事項（平成 18 年 5 月 30 日農薬専門
調査会決定）」を配付しておりますので、御確認願います。

本日の会議には食品安全委員会委員が 3 名出席しており、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。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。

それでは、審議に入らせていただきます。「(1) 農薬（インドキサカルブ）の食品健
康影響評価について」を始めます。

まず、経緯を含めまして御説明いただけますでしょうか。事務局、お願いいたします。

○都築課長補佐 インドキサカルブは、不斉炭素を 1 つ持つ構造でございまして、光学異
性体が存在いたします。

平成 13 年 4 月 28 日に、ラセミ体の製剤での農薬登録がされております。今回は、光学
異性体のうち、S 体の含量を高めた製剤について、農薬取締法に基づく農薬登録申請がさ
れており、平成 17 年 11 月 8 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。

適用作物は、キャベツ、ダイコン等でございます。

配付資料は、事前に先生方に送付させていただいております。担当分野ごとに御確認い
ただいたところと思います。

農薬評価書のたたき台は、各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にいただいてお
りますので、これを見え消しにして作成しております。

また、予備の生データのフルセットを横のテーブルに並べておりますので、必要なファ
イルがございましたら、お申し付けください。

更に、参考といたしまして、農薬登録申請に係るガイドラインを各テーブルに置かせて
いただいております。

それから、諸外国におけますインドキサカルブの評価の状況を参考資料として机に置か

せていただきました。

JMPR で、2005 年 9 月に出されましたレポート。

EUにおきまして、これも 2005 年 9 月に出されましたレポート。

同じく EU のトレードマークが入っております、やや薄目の資料。これは NOAEL の設定根拠についてコメントを求められて、EU が作成した資料でございます。

アメリカの EPA が作成したインドキサカルブについてのファクトシート。

この 4 種類を机に置かせていただいております。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。

それでは、インドキサカルブの審議を始めたいと思います。まずは、動物代謝の先生より御説明をお願いいたします。

○出川専門委員 それでは、説明させていただきます。

この評価書の 7 ページから「1.動物体内運命試験」ということで、最初にラットを使った薬物動態が試験されております。ここで用いられました化合物は、インドキサカルブのインダノン環 1 位炭素を ^{14}C で標識した化合物が主に用いられております。その結果、まず、血中での濃度推移がここに記載されております。

この試験体を、低用量、5 mg/kg 体重でございますけれども、それを単回経口投与して、以下、血中濃度推移等々を調べております。その要約された結果が、この表 2 に示されております。赤血球と血漿の中のそれぞれの推移を見ておきまして、血漿におきましては、 T_{\max} は、雄、雌ともに 7.3 ～8.0 時間、ほぼ同じであったということでありまして、 $T_{1/2}$ は、雄の方が 39 時間、雌の方が 49 時間でありまして、雌の方が若干、濃度推移が遅いということがわかりました。赤血球についても、雄では 91 時間、雌では 74 時間ということで、この剤はかなり消失が遅いということが言えるのではないかと思います。

それぞれの血漿、赤血球の雄、雌での C_{\max} でございますけれども、血漿中では、雄では 2.3 $\mu\text{g/g}$ 、雌では 2.9 $\mu\text{g/g}$ 。赤血球では、雄では 1.1 $\mu\text{g/g}$ 、雌では 1.4 $\mu\text{g/g}$ ということで、ここにまとめられたように抄録に記載されております。

次に「(2) 排泄」について 8 ページ以降に記載されております。

この ind- ^{14}C -インドキサカルブは光学異性体で、S 体が 75%、R 体が 25% 含まれているという剤で、「ind- ^{14}C -インドキサカルブ MP」と書いてあるのがラセミ体でありまして、S 体、R 体が 50 対 50、1 対 1 の割合で混ざっているという剤でございますが、こういったものを使いまして、単回経口投与した後の 168 時間後までの尿中、あるいは糞中の放

射能の排泄を見ております。

表 3 は 168 時間後のものでまとめておりますけれども、この文章の 5 行目に書いてございますように、投与後 96 時間でおおよそ 72.8~76.8% が尿中あるいは糞中に排泄される。168 時間まで見ますと、この表のように、2 つの種類は光学異性体が含まれている量が違うものですが、ほぼ同様に、雄では 80% 以上、90% 以下。雌では 80% 前後。いずれの剤でも、尿中あるいは糞中にトータルとして排泄されるということでございます。

こういったことで、光学異性体の比率が違う 2 つの剤を使って、ほぼ同じような速度で排泄されるということで、この S 体、R 体の排泄速度等々にはあまり違いがないのではないかというような形で表現されております。

特記することは、この文章の 6 行目に書いてございます「168 時間後の組織内残留」で、雄、雌で差がありそうだということでありまして。雄では 4.4% でありまして、雌では 12.9% で、組織内残留は雌の方が高いということが特記されてございます。

次に、単回投与した場合の体内分布であります。低用量 5 mg/kg 体重の ind-¹⁴C-インドキサカルブを SD ラットに投与した結果が記載されております。

先ほど申し上げましたように、今回用いられた、申請されておりますインドキサカルブは、光学異性の S 体が 75%、R 体が 25% ということで、S 体の方が高い比率を含んでいるわけですが、これが MP と言われるものと T_{max} 等々がほぼ同じだということがあります。

あと、MP の方がサンプルの調整がしやすいということで、主に最初の T_{max} 付近のものについては MP を使った実験がなされておまして、168 時間後におけます臓器・組織内放射能は両方の化合物を使って行われているということでございます。

数値等々は、文章に書いてある数値でよろしいかと思いますが、168 時間後の組織内分布を見た特徴は、脂肪中への残留量が非常に高いということが一つの特徴になっております。これも、また雄と雌で違って、雌の方が蓄積量が多いということでございます。この 9 ページの表 4 を見ていただくとよくわかるかと思うんですが、最終試料採取時間の雄と雌というところがございまして、雄は脂肪が 1.25 μg/g でありまして、雌では 6.47 μg/g で、雌の方が脂肪への蓄積が非常に多いということが、この剤の特徴かと思われまして。

ちなみに、こういった代謝物がこういうところに残るのかということでございまして、農薬の抄録インドキサカルブという冊子の IX-20 ページという、代謝ルートがまとめられているページを見ていただくとありがたいかと思っております。この代謝ルートを見て

いただきながら、以下「(4) 代謝物同定・定量」等々について御説明させていただきたいと思います。

今、申し上げましたように、脂肪にたくさん残るということでございますけれども、どういったものがそこに残るかを踏まえて、以下、御説明させていただきたいと思います。

脂肪に残りやすいというのは、この 20 ページの代謝ルートの真ん中の一番上に書いてあります II というものがよく残るということになっております。これは、原体の右側の下といますか、カルバメイトになっておりますけれども、ここが飛んだものでございますので、こういったものが脂肪によく残っているということのようでございます。

ちなみに、20 ページのところを見ていただいて、この II と III。このルートは、主に糞中から見出される代謝物でございます。II と III は糞中の代謝物として見出されたものであります。

それ以降の V 以下は、ほとんどが尿中の代謝物として見出されたものであるということでございます。

この特徴を見ますと、糞中は、このトリフルオロメチルのところに付いている、どちらかという化合物全体の大きな構造を保持した形のもものが糞中の代謝物として出てきておりまして、尿中の代謝物は、どこかが開裂して壊れている。そういったようなものが、尿中の代謝物として同定されてきているという形になっているように思われます。

こういった代謝ルートを受けているということを入れていただきながら、9 ページ以降の「(4) 代謝物同定・定量」を御説明させていただきたいと思います。

この実験を行うに当たりまして、2 つのアイソトープラベルをした化合物を使っております。

1 つ目は、先ほどの血中濃度推移の実験に用いましたように、20 ページのところを見ていただければいいかと思っておりますけれども、母化合物の五員環の 1 位というんですが、右下の塩の二重結合をしている、付け根のカーボンが 14 ラベル化された化合物。

それから、代謝物の同定等々につきましては、右側の方のトリフルオロメチル基が付いている、フェニル環がランダムに ^{14}C でラベルされている化合物。この 2 つの化合物を使って、代謝物の同定等々が行われております。

こういったものを、これも低用量でございますけれども、単回経口投与して測定されているわけでありまして、そのまとめが次のページの表 5 に記載されております。

この場合も、化合物として S 体、R 体が 75 対 25 といったサンプル「ind- ^{14}C -インドキサカルブ」と書いてある上のグループです。

それから「ind-14C-インドキサカルブ MP」というグループ。これは光学異性体の S 体、R 体が 50% ずつ含まれるラセミ体のもので試料をつくってありますけれども、いずれのものを使った場合にも、代謝物の種類としてはほぼ同様のものが得られるということでございます。

9 ページの中で特筆すべきことは、この場合も当然でありますけれども「(4) 代謝物同定・定量」で 15 行目に書いてあるところに相当いたしますけれども、残留放射能の 96% 以上が脂肪から抽出される。その中の代謝物は何かといいますと、さっき申し上げましたように、抄録 IX-20 ページにあります代謝物 II が大部分を占めている。非常に限られたものが脂肪の組織に多量に残るということでございます。

もう一つ、S 体、R 体ということで申し上げますと、17 行目以降に書いてございますけれども、S 体の方が R 体よりも残る割合が多いということで、この薬自身は S 体の方が効くようですので、S 体だけにしますと、また少し、この残存量が増えるということの方が予想されるかと思えます。

以下、糞中総排泄量が 33~47% ということでありまして、放射能の大部分は、先ほどの排泄のラフな実験と同じでありますけれども、72~96 時間ぐらいの間に大部分が排泄されるということでございます。

尿中の排泄についてであります。これは 10 ページの 7 行目からございますけれども、これも大体、35~45% が尿中に排泄されるということでございます。これも糞の場合と同様に、代謝排泄時間というのは、大体、72~96 時間に排泄が行われるということでございます。

排泄速度、排泄率については、インドキサカルブと、その MP を使ったときにほぼ同様であったということでもあります。

この中の 1 種類の主要な代謝物が尿中では見られるということで、主なものは抄録 IX-20 ページの代謝の表を見ていただいて、右側に 3 列書いてありますけれども、左側の一番下を書いてある VII という化合物。MU716。この化合物が、尿中のメインの代謝物でございます。非常に複雑ではあるんですが、メインの化合物は割合限られております。

未同定のものが、糞中あるいは尿中とも十数% ありますので、この辺はわかりませんが、同定された化合物については、今、申し上げましたように、糞では、抄録 IX-20 ページで言いますと、II と III というものが糞ではメインであって、特に II は脂肪に非常にたくさん見出されるということです。

尿については、今、申し上げました VII を始めとして幾つかのものがございますけれども、

真ん中にXIVという代謝物がございます。このXIVという化合物から派生して、またいろいろな尿中の代謝物が出てきます。このXIVという化合物も、尿中の中間代謝物として重要な意味を持っているのかもしれませんが。

よろしいでしょうか。

そういった代謝物ができて、あるいは尿中にそれぞれの割合で排泄されるというのが表5にまとめられているわけでありまして。

以上のことをまとめた文章が「以上、脂肪、糞及び尿中の代謝物の同定、定量結果から、以下のような」というようなことが記載されておまして、これはここに記載のとおりでよろしいかと思えます。

ただ、次のIIという代謝物は「親化合物のトリフルオロメトキシフェニル部分の」云々と書いてありますけれども、ここは、もう少し表現を変えた方がよろしいかと思えます。これは事務局の方に相談して変えさせていただきたいと思っております。文章の流れ自身はいいんですけれども、言葉の使い方が必ずしも的確ではないと思われる点がございまして、これは座長、そして事務局の方に、言い回しについて相談しようと思っております。

それから、1つ、この記載の中で、今、申し上げた「IIは親化合物の」云々という言葉がありまして、カルボキシメチルが加水分解されて生成するというようなことが書かれているんですが、これは加水分解ではないような気がするので、この辺も確認させていただきたいと思えます。

一番最後の文章で、なお書きのところがございまして。「なお、前述の通りインドキサカルブの尿中」云々という言葉がございまして、ここが私には理解が難しいので、場合によっては、この最初のところはなくてもいいような気がしますので、この辺についても御相談させていただきたいと思えます。

早い話が「なお、前述の通り」云々とあって「確認されており」と次の文章が書いてございますが、この「確認されており」まではなくてもいいのではないかと。これがあると、私には理解が難しかったんですが、そういうふう感じております。

以上でございます。

○小澤座長 どうもありがとうございました。

ただいまの御発言の内容に関しまして、どなたか御意見・御質問などございませんでしょうか。

○廣瀬専門委員 1つ質問があるんですけれども、9ページの「表4 主要組織の残留放射能濃度」がありまして、下の方ですけれども、インドキサカルブの場合には、雄、雌と

も、脳にそれぞれ $0.05 \mu\text{g/g}$ 、 $0.10 \mu\text{g/g}$ の残留があるとなっているんですけども、インドキサカルブ MP については脳に関する記載がないんですが、これは脳ではほとんど残留しないということでしょうか。それとも、単に記載されていないということでしょうか。

○出川専門委員 これは、抄録 IX-12 ページに組織内分布の比較ということで結果が記載されておりまして、脳ですね。

○廣瀬専門委員 そうです。

○出川専門委員 これは、全くないというわけではなくて、それぞれここに書かれたような数値が見つかっていると思います。

○小澤座長 数値が間違っているような気がします。

この抄録 IX-12 ページの脳ですけども、左からずっと行きますと、ind-MP062 というのが最終と殺で、雄が 168 時間でずっと孤立して出ていますね。そこの脳を見ますと、 $0.05 \mu\text{g/g}$ ですね。これは、たたき台の表 4 の MP の方に書かれるべき数字ではないでしょうか。

○出川専門委員 そうですね。

○小澤座長 違いますか。

○都築課長補佐 MP062 というコード名は、S 体が 75% 含まれるものです。

○小澤座長 これはいいんですね。

○都築課長補佐 この表 4 に拾った数字なんですけれども、事務局の方で整理するとき、血漿濃度より高い臓器の部分を持って書いておきますので、それで脳の記述を載せておりません。

○小澤座長 済みません、わかりました。

ということは、あえて載せるとすれば、この抄録の JW062 を拾うべきなんですね。

○都築課長補佐 そうです。

○小澤座長 ごめんなさい、MP で間違えてしまいました。

ということは、書くとすれば、雄が $0.03 \mu\text{g/g}$ 、雌が $0.05 \mu\text{g/g}$ となるということですね。わかりました。

○廣瀬専門委員 そうすると、インドキサカルブの方が若干高いということによろしいのでしょうか。誤差範囲内なのではないでしょうか。

この薬のメカニズムが、昆虫の軸索に作用して、神経膜のナトリウムチャンネルの機能を阻害して、その結果、神経を麻痺させ、死に至らしめると書いてあって、つまり、S 体

にのみそういうものがある。R 体にはそういう作用がないということですので、そういう神経に対する作用の関連で、若干、気になったものですから聞いたわけです。

○小澤座長 ありがとうございます。

非常に小さい問題なんですけれども、今日いただきましたたたき台の 8 ページの「(3) 体内分布 (単回投与)」でございますけれども、22 行目「血漿及び赤血球における残留放射能の薬理動態」という言葉を使ってありますけれども、出川先生、ここは「薬物動態」の方がしっくりするように思いますので、確かに、抄録には「薬理動態」と書かれているんですけれども、正確には「薬物動態」だと思いますので、よろしくお願ひします。

もう一点だけ、確認なんですけれども、このたたき台の 7 ページの (1) の比較的最初の部分に、放射能の濃度推移というのは、どちらかという雌の方が遅いというお話がございました。たたき台の 8 ページの一番上に表が載っているんですが、赤血球では、時間的に言いますと、雌の方が 74 時間で、雄が 91 時間となっていて、雌の方が早いように思われるんですけれども、これは抄録にグラフか何かはありましたでしょうか。今、伺っていて、あれと思ったんです。

○鈴木調査会座長 よけいなことかもしれませんが、今、言われたところは、血漿中の消失速度は雌の方が遅いということでもいいんです。その文章で読むと、赤血球中の話は別の文章になっているので、特に間違った表現にはなっていないんです。

○小澤座長 わかりました。グラフが抄録 IX の 10 ページにありますけれども、確かに、赤血球ですと、ほとんど動態は同じように見えます。

済みません、ありがとうございます。

どうぞ。

○江馬専門委員 薬物動態、排泄、それから、体内分布は、インドキサカルブと MP は同じと見るべきですか。違うと見るべきですか。どちらなのでしょう。

○小澤座長 これは、いかがですか。

○出川専門委員 おそらく、同じと見てよろしいのではないかと思います。ただ、この文章にありましたように、光学異性体の S 体であるか、R 体であるかで、ほぼ同じような代謝を受けても、物性の違いで残留性等々が違ってくるということなんだと思います。

全く同じかと言われると、多分、そうではないと思うんですけれども、それほど大きな違いは見られてこないと判断してよろしいのではないかと私は思ったんですが、ただ、でき上がった化合物の物性等々の違いによって、組織分布性が若干違ってきているのではないかと感じております。

もう一点、よろしいでしょうか。これは直接関係ないかもしれないんですけども、抄録IX-20 ページの代謝の中で、尿中代謝物等々で推定の機構で、ちょうど一番下に書いてありますX Xという代謝物が、途中、括弧の推定の経路が書いてございますが、この経路が最初のX VIIから、次のステップはアセチル抱合でこういった形になるということなんでしようけれども、それ以降が、本当にこういうものがこういう経路でできるかといいますと、私が知らないだけなのかもしれませんが、この経路が正しいかどうか、納得がいかないような点がございます。

もう一つ、尿中のずっと来る一つの間接代謝物として、ちょうど真ん中辺に書いてありますX IVという化合物がございまして、これはカルバメイトですね。それで、ウレア様の構造をしていて、片方にフェニル基が付いているわけですけども、これがアルキル基とか何かの場合には、これのニトロソ体というのは、昔から知られている血液系の発がん剤になるものが多々ございます。この中間体のカルバメイトの構造がかなり保持されて、血液の中を動いているというのが何となく、私個人的には毒性を出すときに嫌な構造のものかなというふうな気持ちで、実は読んでおりました。

これは、どこかのところで、例えば、NOみたいなものが何かの拍子にくっついて、ニトロソアミンタイプになると、悪さが出てきてもおかしくはないので、構造から嫌な気分だと思って見ていたというのを付け加えさせていただきます。

○小澤座長 どうもありがとうございました。

○石井専門委員 たしか、EPA かどこかの文書の中に、何か要求していませんでしたか。アニリン様物質か何かを要求していましたね。

○小澤座長 では、今の点から、このカルバメイトの中間体の前に、X IVのメタボライトと、次に動く1級アミンが出てくるアニリン誘導体の辺りと、血液毒性との関連で、後で考えることが出てくると思います。

それから、御指摘のようなカルバメイトの中間体と毒性の関連についても、もし、議論ができるようでしたら、考えたいと思います。

江馬先生の御指摘のところは、決定的に同じだというのはなかなか難しいところだとは思いますが。基本的には、大きな違いはないとしか言いようがないんですけども、出川先生のお答えで結構かと思えます。

ほかに、何かございますか。

よろしければ「2.植物体内運命試験」に移らせていただきたいと思います。よろしゅうございますか。

よろしくお願ひいたします。

○石井専門委員 植物代謝は、ワタとレタス、ブドウ、トマトの4種類を使っております。

11ページの32行目以降、代替理由書が書いてあるとおり、いずれも似たような代謝で、見つかるものはほとんど親化合物ということで、結論を言えば、SもRも、実はMP体、要するにラセミ体で残留試験をやっておりますして、調べているものを見ましても、ラセミ体をちゃんと分離して、SとRを両方とも測定しております。その結果を見ますと、同じように変化して、SがR、RがSに偏るようなことは何も起こっていないようです。この代替理由は、そういう意味では認めてよろしいかと思えますけれども、ここへ書き込むのはどうかと思いました。

では、ワタの話をしていきます。この試験は、さすがアメリカだと思ふのは、野外でやっております、散布するときは覆いをして散布するんですけども、あとは外に出して試験をやっています。

ワタの茎葉部の濃度は、12ページの16行目辺りに書いてありますように、7 ppmとか14 ppmとかという高い残留濃度を示しております。

その次に、100%TARとあり、TARという言葉は適当ではないので意見を言っておいたんですが、どういうふうを書くか。それは初期の総残留放射能を100にした場合なんです。初期の処理量ではないんです。だから、そういう意味でTARという略称は正しくありません。略称がなければ、ややこしいけれども、初期の総残留放射能としか書きようがないんですけども、とりあえず、それは後にします。

そのぐらいあったものを、90日間見ていまして、そのときに植物体に残っておるものは、わずかに0.02 ppm及び0.05 ppmぐらいに減っている。ただ、この化合物自身は非常に安定な化合物で、全く浸透移行しません。

種子の方には、20行目に書いてありますように、0.01 ppm未満。実際は、もうちょっとちゃんとはかっていますけれども、この程度ですので、種子の中の化学形態は分析しておりません。

残っているものは、ゼロ時点では97~98%が親だったんですが、収穫時点はばらつきますが、低い方で60%、高い方で84%ぐらいが親化合物そのものであった。ちょっと前の59日の時点では80数%が親だったというので、最後の60%というのはばらついていからかなとは思いますが、残留形態のほとんどは親化合物であるということが言えると思います。

それから、あまりにも残るものだからというので、29行目に、これは室内実験で、葉っ

ばに塗って、室内の容器に入れてやったところ、21日間観察したんですが、これでも、やはり90数%が親だったということで、このもの自身は非常に安定でありました。ほとんどが表面に残っておりまして、13ページへ行きますが、移行性はほとんどない。移行といいますが、表皮にちょっと浸透する程度で、アセトニトリルでの洗浄ぐらいでは取れないぐらいにかたくくっついておりますけれども、ほとんど処理したところに残っています。

このものの植物体での変化としましては、代謝というのはあまり受けない。ほかの要因、例えば、雨とか風による流亡、あるいは蒸発。蒸気圧は低いんですけども、低いといっても、長い期間には飛んでいきますので、そういうことによって減っていると思います。

それから、この13ページの9行目から表6とか表7があるんですが、これはせっかくなつくられたので消さずに残しておいたのですが、動物代謝の方も表を大分活用されていきますので、表でいった方が確かに一目でわかっていいとは思いますが、これで何が足りないかといいますと、やはり親化合物の変化と、今回は主要代謝物はないのでいいのですが、せめて親化合物の変化が載っておれば、この表で全部済んでしまうかなと思ったんです。

ここに表を入れようとする、行が入るかなと思ったりして入れなかったんですけども、今後、もし、こういうことであれば、表を使った方が、いちいち何日目に何だと言うよりは一目でわかるので、なるべく、私も、今後はこのようにしたいんですが、うまく表が入るかどうかな問題なんです。

今度はレタスです。質問事項は、後にします。

レタスは、4～5葉期ぐらいからスタートしまして、これも親化合物がほとんどです。例えば、14ページの14行目辺りに濃度が書いてあるんですけども、最初の濃度は11 ppmぐらい残っておりまして、これはほとんど親ですので、これが35日後にはぐっと減るんですけども、残留濃度としましては、20行目に0.4 ppmとか0.2 ppmぐらいなんですけども、22行目に親化合物がありますが、99.2%と94.6%。このように、残留しているのはほとんど親化合物で、代謝物と言われるものは、確かに、多少は検出されますが、同定に至っていないということで、ここで23行目に「代謝物IIは検出されなかった」とありますが、これは、実はJT333というコード番号が付いている、急性毒性が親化合物よりも強い化合物で、動物代謝では出るのでしょうか。植物の方でも気をつけて見ているようです。これは、土の中に出てきます。そういうものが植物では出てきていません。

15ページの上の表も同じことで、願わくば、これに親の量が書いてあれば更にいいんですが、まとめ方としまして、やはり初期濃度ぐらいは書いておいてもらって、あとはパーセント変化でいいと思うんですけども、全部をパーセントで書かれると、一体、起点は

幾らだったんだろうかと思imasので、是非、それはまとめるときに事務局にひとつお願いしておきたいと思imas。

「(3) ブドウ」なんですが、ブドウも同じでして、13行目のところから下線が引っ張ってあります。この部分をどうしようかと思って引いたんですが、これは少し言葉が落ちていまして、間違っているわけではないんですけれども、自分としてはどうしようかと思いなから、コメントを横に書き付けたんですが、何が抜けているかといimasすと、最初の濃度は書いてあるんですけれども、では、これが収穫期にどうなったかというところが、葉っぱのことは書いてあるんですが、問題の果実がはっきりしなかったものですから、どうだったのかと思imasました。

私の調べたものでは、初期は果実の総残留放射能が 3 ppm と 3.67 ppm だったのが、6 日後の放射能が 0.38 ppm とか、0.34 ppm になっています。葉っぱはもっと高いんですが、そういう言葉が抜けていて、減ることは減るんですが、それでも結構、長く残るんです。

ついでながら、この 15 ページの 10~11 行目に散布した非標識体の製剤のつくり方が書いてありますけれども、これは要らないと思imas。これは普通こういうふうにしてつくるものです。

「(4) トマト」なんですが、トマトも、これは 4 葉期とって、小さな苗の状態から 4 回散布しておりまして、その都度、サンプルする直前と直後で試料を取って分析していまして、最終収穫期には果実そのものには 0.08 ppm ぐらいしか残ってなくて、そのうち 0.07 ppm が親というような状態で、ほとんどが親であるということが言えると思imas。 「(5) レタス、ニンジン、コムギ、ダイズを用いた後作物への吸収・移行試験」。これは後作物への吸収を見ているんですけれども、実は、もともと散布してから土の中の濃度が低くなってからといimasるか、わざわざそうしたわけではないんでしょうけれども、前作物で使って後作物で植えるという試験をやっております。もともと土の中の濃度が低く、Kow も 4 を超えていますので、そんな移行性はないと思imasので、そのとおりの結果になっております。

ここまでの、作物の代謝試験です。

ちょっと戻りまして、幾つか質問事項が書いてあるんですけれども、12 ページで、この抄録はどういうわけだか、親切に 25% 製剤と書いてあるんですけれども、本文はどこを見ても 25% 製剤というのは出てこないんですけれども、どうして計算したのかと思って、この四角の中につくり方を書いておいたんです。こういうふうには報告書には書いてあるん

ですが、わかりません。

○小澤座長 では、これはコメントとして残しておいた方がよろしいですか。

○石井専門委員 もう要らないですから、こんなものは消してもらって構いません。

○小澤座長 消しておけばいいですね。

○石井専門委員 だから、いわゆるそういう散布用の製剤をつくりましたと言うだけで十分だと思います。

13 ページには、事務局で TAR と書かれたんですが、本当は TAR ではありませんという意味で、ここに書きました。

それから、資料には書いていないんですけれども、抄録の方には、例えば 13 ページの 17 行目に「他の資料からこの変化は正しいが」と書いてあるのは、確かに、言っていることは正しいんですけれども、抄録にだけ書いてあって、25% の製剤の話も、本文にはどこにも書いていなかったんです。

○小澤座長 そうすると、ここはどういたしましょうか。

○石井専門委員 特に、コメントとして何かをしてくださいということではないんです。

○小澤座長 わかりました。

○石井専門委員 それから、製剤のつくり方は、多少違いますけれども、普通はこうやってつくりますので、多分、説明を入れる必要はないと思います。

結論としましては、残っているのは親化合物だけで、代謝物として特に目立つものはない。それから、動物で問題になっていた代謝物Ⅱは検出されていません。

○小澤座長 あとは、表のつくり方で、親の変化は事務局に試していただくということでしょうか。

○石井専門委員 親が入れられれば、言葉で言うよりは話が簡単だと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。

○石井専門委員 もし、御質問がなければ、土の方に移ります。

その前に、この剤は、ラセミ体をやめて、75% の S 体に切り替えるという意味ですか。

○都築課長補佐 そういことです。現在、ラセミ体として登録を取っているのは日本国内だけで、全世界的に S 体の含量が 75% の製剤に切り替えていっている途上にあるといことです。

○石井専門委員 そうしましたら、植物代謝はすべてラセミ体で試験をやっている。ところが、環境の方は、一部、土壌の代謝とか、水中光分解のようなものとかは新しい処方で行っています。

しかし、植物は面倒だからはしよったのかもしれませんが、せつかくデータがあるのなら、しかも、ほとんど同じとみなせるのならば、やはり資料として入れておけばいいと私は思うんです。

更に、事をややこしくしましたのは、MP062 というのは、75% 対 25% のことを言っているんですね。そのくせに、このラセミ体を MP と言うからややこしいんです。

○都築課長補佐 そうですね。ややこしいです。

○小澤座長 では、先生、よろしくお願ひします。

○石井専門委員 それでは「3.土壤中運命試験」。これは 75%S 体を含むものをアイソトープラベルしたものを使っています。土はドイツのものを使っています。

私、申し訳ないんですが、ちょっと消し過ぎたと思ひまして、23 行目にサンプリングした日数が書いてあるんですけれども、これは植物の方には書いていますので、これは残した方がいいかなと思ひ直しました。本当は 365 日試験したものであるんです。これで処理しまして、土の中で、最初は当然、95~96% は親であるとおるんですけれども、これが最終的には ind 標識、要するに ind 環といひますか、6 角形か 5 角形がくっ付いたものなんですが、あれで標識した方がたくさん炭酸ガスになつてしまひて、19%。

それから、トリフルオロメチルフェニルですから、メトキシフェノールで処理した方は、炭酸ガスとしては 8.8%。だから、そちらの方が分解しにくいといひことが言えると思ひます。

最終的には、1 年後に土壤中に取り込まれている非抽出成分としまひては 6 割以上といひう、この辺は、どちらも同じような結果になつております。

37 行目なんですが、親化合物そのものの半減期は 6 日と、90% の消失期間が 21 日。これは、ラセミ体の場合は同じような試験をやつておるしまひて、これは土が違ふので簡単に比較できませんけれども、3 日と 26 日といひ結果が出ております。

40 行目の言葉は正しいんですが、これは、ここに書くのではなくて、もうちょっと後ろの方に書かれた方がよろしいと思ひます。その次に各標識体の代謝物の説明がずっとありますので、その後ろでよろしいのではないかと思ひます。

ind-¹⁴C-インドキサカルブ標識体の場合も、どちらも主要の分解物としまひては、10% を超えて生成したものは II といひう、要するに JT333 といひう急性毒性の強いものだけれども、それはいつまでも残るのではなくて、365 日後には 2% ぐらいまで減つていひる。

それから、X X VIIIは何でしたか。これも初期に 18% ぐらいまで達しまひすけれども、あとは、やはり 2% 台まで減つてしまひていひる。

このトリフルオロメトキシフェニル標識の方でも、やはり主要の分解物としましてはⅡですね。これが18~19% ぐらいまでできますが、試験終了後には2%まで減っている。

同じように、XXⅧという分解物も10% を超えますが、最終的には2%程度に減っていくということで、この中で一番気がかりな主要分解物Ⅱの半減期も求められておりました、6日と、90%の消失期は18日という結果が出ておまして、そんなに残りやすいものではない。

その後、20行目で、では、SとRの比率は変わったかという問題なんですけど、これは変わっていないという結論でよろしいと思うんですけども、非常に微量のところをやっているものですから、中には変動しているものが見られまして、でも、大半が1対3から1対4。ほとんど変化していない。

代謝物Ⅱも、これは不斉炭素原子がありますので、この場合もものすごく変動しておまして、これは私もはっきりしません。

これは事務局からで、私も気がついていたんですけども、抄録の表2と表3を照合しようとしたら合わないからおかしいと思っていたら、間違えています。逆になっています。これは差し替えてもらえばいいと思います。

あとは、インドキサカルブMPでラセミ体の好氣的土壌条件における分解をやっておまして、結論的には別に変わったことができていないわけではないので、これの方が少し分解が早いのでしょうか。やはり12か月の試験をやっておまして、最終的には親化合物、これは7ppmを仕込んで、最終的に、12か月後には0.01~0.06ppmと、これはこちらの方が分解がかなり早いです。それで、半減期が3日と、90%の分解期が26日という結果が出ております。

主要代謝物は、やはりⅡ。この辺も全く同じ傾向で出ておまして、これの半減期は、こちらの方はちょっと長いです。24日で、90%の消失期が97日と、多少は違います。

もう一つ、できているものが、やはり土が違ふと多少違ふのは、12行目に書いてありますXXⅢという、ML437-OHなんですけど、これが目立って、10%を超えて検出されているぐらいが違っていたかなと思います。

あとは、同じと見てよろしいと思います。

「(2) 土壌吸着試験」は、Kowが4を超えていますので、非常に土壌吸着性が高くて、この有機炭素で補正したものは1000を超えている。土によく付くということが言えると思います。

「4.水中運命試験」で「(1) 加水分解試験」。これは、酸性条件では非常に安定です。

34 行目に、pH5、pH7、pH9 で試験をやっている状態で、半減期は 600 日を超えたり、21 日、0.25 日と、pH が変わると極端に半減期が異なっている状態で、アルカリ性で不安定です。

できるものは、XXVIII と XXXII で、これもこのままではよく見えないんですが、分解の速度で、比率を途中で測定している状態で、S と R の比率を求めますと、その比率には変化がなかったところから、加水分解の速度は同じではないかと結論付けられます。

同じことをラセミ体でもやっております、この場合も、勿論、別に違ったところがあるわけではなくて、酸性では分解しないんですが、アルカリ性ではよく分解して、親化合物は 30 日後で 10% 程度しか残っていない。主要な分解物としては、XXVIII という分解物ができております。

今度は「(2) 水中光分解試験(緩衝液)」ですが、これが pH5 の、要するに加水分解しにくい条件で試験をやっております。

これも、一応、炭酸ガスにまで分解はします。10% ちょっとならぬ超えているぐらいで、どちらか炭酸ガスが発生しております。

光分解物の主なものとしましては、XXIV、XXX、XXXI が、やはり 10% を超えてできてきております。

この光分解の速度に関しましても、20 ページの 36 行目にありますが、これは比率は変わっていないという結論になっております。

半減期は、34 行目に載っておりますように、この条件での光分解の半減期は 3 日。これを太陽光に換算すると 6 日ちょっとということで、光分解は受けやすいかなと思います。

もう一つは、自然水の中で MP 体を使ったものをやっております、これは自然水の pH が高いんです。たしか、8 を超えていたので、それだけでも分解してしまいますので、それは補正はしております。暗所における数値の補正をしましたところ、親化合物の半減期、5～6 行目にかけてですが、3.2 日及び 4.5 日ぐらいの速度で太陽光換算で分解しております、S と R の間の比率の変化もないということです。

大体、理由書にこういうふうに書いてあるんですけども、これもここへ書くというより、どこか別のところに書いた方が、要するに、この専門調査会として言い分を認めるか認めないかということです。

それと、その後の 13 行目以下で「MP」と書いてあるのは、私、最初は MP とインドキサカルブが逆かなと思って勘違いしていたところもありまして、事務局に送ったときに、よく消さずに書いていたところもありまして、これはこれでよろしいんですか。どちらが

どちらだったか、わからなくなっていました。

それは、後でチェックしてもらって、水中光分解の方は両方やっています、22 ページのところでは MP 体の分解をやっております。

22 ページの方は、インドキサカルブだから、これは多分、MP ではなかったのか。ここはどうだったのでしょうか。ここを確認していただけますか。

送ってきてもらったものを見ます。

これは、MP でいいんですね。

これは自然水でやっております、先ほど言いましたように、光分解を非常に受けやすく、分解しております、この半減期が 23 行目に 2.34~2.52 日。これを日本は春でやっていますので、35 度の春の太陽光下でやると、2 日以内になります。

そうすると、22 ページのこれは、普通の緩衝液中のあれと自然水は、両方、前の抄録です。前の試験データとしてはやっています。これも結論は同じことで、別に特に目新しいものはないんです。

ただ、ちょっと違いますのが、実は 23 ページを見ていただきますと、私、向こうが言う質量数 297 のものが見つかったけれども、同定に至っていない。要するに、なぜできなかったかといいますと、標品が合成できなかったということで、ただ、パイロット試験をやった結果とか、MS の分解パターンを解析すると、これだろうと言っているんですが、パイロット試験でよくあったなど書いてあるんですけども、パイロット試験のことなど何もデータが載っていませんし、確かに、297 は安いソフトで書いて名前を付けてみたんですけども、抄録にはもっと簡単な名前が付いているわけです。

付けるなら、ちゃんと付けてもらいたいですけれども、これが正しいかどうかはわかりませんが、実は、こういうものが、MP 体でやった光分解試験の中ではできてきていて、ところが、新たに出されたものには、これは見つかっていないんです。なぜかと思って、違うところをいろいろ探してみたんですけども、どうも、バッファーの濃度が前にやった方がかなり薄いんです。新しいデータの方が 5 倍ぐらい濃い濃度でやっていて、そのせいかなどと思っているんですけども、分解速度を見ると、それ自身は古い方が早いんです。ところが、できているものが、この質量数 297 の後が同じなんです。これだけが違うんです。

ちょっとした実験条件の違いで、何ともわからないんですけども、なぜ、これが新しい方で見つからなかったのかというのがよくわかりませんが、この後、ずっと光分解されていきますので、このもの自身だけを問題にしても仕方がありません。自然界では、

自然水の中ではもっと早く分解していますので、あまり気にしても仕方がないかなとは思っています。

ついでに、土壌残留性なのですが、これは非放射性のものを使いまして試験をやっています。分析は、代替理由書がありますように、前のラセミ体で、S 体、R 体、両方とも測定しておりまして、その合算したもので表しております。これで見ると、放射能の試験とそんなに変わらない結果で、3 日ぐらいの半減期です。土によっては 32 日という長いものもありますけれども、そういうことになっております。

「6.作物残留試験」も、実は MP 体を散布したもので分析しておりまして、キラルの分析用カラムを使いまして、それぞれ別々に測定して合算しています。その変化を見ますと、作物体での比率の変動はないようです。ですから、そのまま使えるという意見には特に異論はありません。

以上ですか。あと、何かありましたか。

○小澤座長 どうもありがとうございました。

大澤先生、何かございますでしょうか。

○大澤専門委員 特にありません。

○小澤座長 よろしいですか。

ほかの委員から、何か御質疑がございましたら、お願いいたします。

よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○小澤座長 ありがとうございました。

幾つか御指摘をいただいておりますけれども、コメントにするようなものはないですか。

○石井専門委員 特にコメントは書かなかったんですが、日本のガイドラインでは別に抜けていないので、後でアメリカとか EU の文書をちらちらと見ていますと、オクタノール分配係数が $K_{ow}4.6$ と非常に高いんです。これは先ほど、動物の試験でも脂肪にたまりやすいという話がありました。

もう一つ、土の方では嫌気的な状態での試験が付いていないんです。嫌気的な状態が起こりそうなところといたしますと、水の中、底質になるんです。そうすると、魚でどうなるか。当専門調査会がやることかどうかは別の話としまして、そういうことが問題だろう。もっと言えば、ヨーロッパやアメリカで出していて、何で日本に出さないのかという話も一つあるわけです。

ADI を決めるための資料として必要なわけではありませんので、コメントにはしません

けれども、中身を読んでいますと、そういうことだと思いました。

○小澤座長 わかりました。どうもありがとうございました。

それでは、先に進ませていただきまして「7.一般薬理試験」は初めてですけれども、私
がざっと見たところ、評価書たたき台で 25 ページになります。

中枢神経系は、いつもと同じように比較的短時間の作用を見ておりますけれども、中枢
神経系はマウス、ラットで行われておりまして、Irwin 法ということです。

検体は、1%の Tween80 に溶かして行っております。

マウスの場合は ICR の 6 週、ラットの場合は SD の 6 週ということであります。

結果の概要は、ここに書かれているとおりであります。後ほど、急性毒性試験などの結
果が出てきますけれども、そんなに齟齬はないと思います。

睡眠時間は、ヘキソバルビタール睡眠ということで、検体はここに書かれている投与量
であります。検体投与の 3 日後にヘキソバルビタールを投与してございます。

これは睡眠時間の延長が見られたと書いてありますが、コントロール、すなわち 0 mg/
kg 体重では 57 分であったものが、5000 mg/kg 体重では 89 分になったということであ
ります。投与量は非常に高いということです。

あとは、投与による影響がしばらくないようではございますけれども、炭末はマウスの炭末とい
うことで、検体投与後、3 日目で 10%。アラビアゴムの炭末です。これが 10 ml/kg の用量
で投与されております。それで、30 分後にエーテルと殺をして、炭末の移動距離の比率を
検討してございます。

それで、5000 mg/kg 体重で、これは 63% に低下したとあります。とはいいながら、特
に副交感神経がどうのこうのということが言えるほど、ほかでそれを支持するような結果
は出ておりません。

投与による影響はなしです。

あと、溶血・血液凝固ということで、ラットで 2000 mg/kg 体重というところですが、
これはこれ以上で死亡が見られたということでもあります。ここに書かれているように「50
00 mg/kg 体重で活性化部分トロンボプラスチン時間の軽度な減少」ということでありま
す。具体的に申し上げますと、コントロール 0 mg/kg 体重で 17 秒だったものが、5000
mg/kg 体重で 15.8 秒に縮まっているということでございます。

以上でございます。何もございませんようでしたら「8.急性毒性試験」に移らせていた
だきたいと思っております。

よろしく申し上げます。

○吉田専門委員 評価書案 26 ページ「8.急性毒性試験」から御説明いたします。

まず「(1) 急性毒性試験」ですが、まとめた表が表 14 にございます。LD50 は、F34 4 ラットで、雌雄 1500 mg/kg 体重超。経皮は SD ラットを使っておりまして、やはり 5000 mg/kg 体重超になっております。1500 mg/kg 体重超に認められました症状については、この表のとおりです。

次の 27 ページ、吸入の急性経口毒性試験につきましては、SD ラットを用いた結果で 5.5mg/L 超で、これにつきましても、認められた症状が書いてあります。そう高い急性毒性というわけではないと思います。

続けてよろしいでしょうか。

○小澤座長 はい。

○吉田専門委員 続きまして、急性神経毒性試験が SD ラットを用いまして行われております。投与量は、雄が 0、25、100、200 mg/kg 体重で、雌が 0、12.5、50、100 mg/kg 体重です。これらの用量のインドキサカルブを単回投与いたしまして、15 日後に解剖するといった試験ですが、その前に、一般状態の観察ですとか、機能観察総合評価 (FOB) を行っております。

その結果が、表 15 に書いてあります。これらの結果から、結論といたしましては、評価書 (案) たたき台 28 ページで「以上の結果より、本試験条件下における検体の影響として、雄では 200 mg/kg 体重投与群で前肢握力の減少及び後肢開脚幅の減少が認められたことから、雄における一般毒性」。これは「全身毒性」よりも「一般毒性」という言葉の方が一般的ですので、私もこれがいいと思います。「一般毒性及び神経毒性に関する無毒性量はそれぞれ 50 mg/kg 体重及び 100 mg/kg 体重と判断された。また雌では、50 mg/kg 体重投与群で体重減少及び体重増加抑制が認められたことから、一般毒性に関する無毒性量は 12.5 mg/kg 体重、100 mg/kg 体重投与群で自発運動量の一過性の減少が認められたことから、神経毒性に関する無毒性量は 50 mg/kg 体重と判断された」ということになります。

急性毒性については、ここまでです。

○小澤座長 ありがとうございます。以上のところまで、何か御意見・御質疑ございませんでしょうか。

○廣瀬専門委員 急性神経毒性は、インドキサカルブの SR75 と 25 のデータと、もう一つ、MP のデータがありましたけれども、MP のデータを見ると、最高用量がかなり高くなっているんです。こちらのインドキサカルブの場合だけ低くした理由がわからないんですけ

れども、それは何か記載はありましたか。

○吉田専門委員 1500 mg/kg 体重と、5000 mg/kg 体重の違いですか。

○廣瀬専門委員 最高用量が、インドキサカルブ MP の場合は 1000 mg/kg 体重でやって、その下が 250 mg/kg 体重になっていたと思うんです。

それは、MP の抄録の 29 ページですけれども、投与量は最高が 1000 mg/kg 体重です。

○吉田専門委員 これは神経毒性ですね。

○廣瀬専門委員 はい。

○吉田専門委員 高いですね。

○廣瀬専門委員 インドキサカルブの場合は、ここに書いてある 100 mg/kg 体重投与群のところ、何か恣意的なものがあるかと疑ってしまうんです。

○鈴木調査会座長 用量が全然違うような気がするんですけども、どうなってしまっているのでしょうか。

○吉田専門委員 インドキサカルブの方が低いということですね。

○廣瀬専門委員 そうです。

○吉田専門委員 MP では、1996 年に雄、雌。あと 1997 年にもう一回、雌だけで行っていて、これはかなり高い用量で 0 ~2000 mg/kg 体重なんですけど、今回の MP の付かないインドキサカルブでは 50~200 mg/kg 体重という、かなり低い用量で行っておりますけれども、結果としては、どちらかといいますと、MP の方が高い用量でしか変化が出てなくて、今回のインドキサカルブでは低い用量から神経関連の変化が出ているということで、これは逆さまではないですから、特に問題はないと思いますが、いかがでしょうか。

○廣瀬専門委員 納得しました。

○小澤座長 よろしいですか。ほかに、ございませんでしょうか。

よろしければ、次に移ります。

○吉田専門委員 28 ページ「9.眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性」です。

眼の刺激性及び皮膚の刺激性につきましては、ニュージーランドホワイトウサギを用いて行っております。眼については、軽度の刺激性が認められましたが、皮膚については認められておりません。

また、Hartley 系のモルモットを使いまして、皮膚感作性試験を行いました。皮膚感作性については陽性という結果が出ております。

ちなみに、MP についてですが、眼については刺激性が軽度ですが、あり。皮膚刺激性についても軽度で、あり。皮膚感作性については、なしという異なる結果が得られており

ます。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。この部分についてはいかがでしょうか。

お願いします。

○津田(修)専門委員 インドキサカルブに、皮膚感作作用がありますね。皮膚に塗った場合の感作がいきなり経口摂取のアレルギーに関係するとは限らないんですが、急性で皮膚の直接刺激はなかったんです。でも、後期になると、脱毛と痂皮があるんですが他の試験でも脱毛があるのですが、それを比べてみて、これはアレルギー等の症状ではないという可能性は、病理の吉田先生などはどうでしょうか。

○吉田専門委員 組織所見だけから見て、それがアレルギーではないということはまず不可能ではないかと思います。

○津田(修)専門委員 では、後で、そのことだけを頭の中に入れて評価していただきたいと思います。

○吉田専門委員 脱毛が出て、症状として増えてくるのは確かだと思います。

○小澤座長 お願いします。

○江馬専門委員 神経毒性に戻りますが、よろしいでしょうか。

この神経毒性で、さっき御指摘がありましたように、ドーズが違う。これが両見解によると、投与は類似しているということで、90日間反復経口投与神経毒性をインドキサカルブ原体の同試験で読み替え可能と考えるとき、ほかの試験の急性経口投与毒性試験の結果を読み替える材料に使っているんですか。

○吉田専門委員 ほかの試験のですか。

○江馬専門委員 はい。

1 ページに、「所見が類似していました。したがって、インドキサカルブ MP の反復経口投与神経毒性試験成績は、インドキサカルブの反復経口投与神経毒性試験成績による読み替えが可能と判断されます」というのが、この代替理由書の結論なんですが、それは急性神経毒性の結果が類似しているという根拠に立っているわけですが、これは類似していると読めますか。

生殖発生毒性試験も、読み替えるというようなことがあるんですが、私は生殖発生毒性は読めないと判断したんです。この場合は、読み替えられるという判断ができるのですかという質問です。

○津田(修)専門委員 関連して、私もさっきから気になっていたんですが、75% 対 25%

と、50% 対 50% の割合にしては、MP は全部弱いという感じはするんです。

例えば、一般薬理試験のラットの Irwin 法で、5000 mg/kg 体重までやって何も出ていない。普通は Irwin 法の方がきつく出るんです。片方の急性毒性試験は、ラットにやって、1500 mg/kg 体重で死んでいるんです。ほかを見ても、5000 mg/kg 体重で何も出ていないというのは、その比率ではないという感じが私はしています。

○江馬専門委員 まだ先の話ですが、生殖発生はラットの催奇形性試験で LOAEL を比較すると、25 倍違うんです。胎児の体重を比較すると、100 倍以上違うんです。それで読み替えられると言っているんですが、その所見は体重減少とかでごく一般的に起こるような所見で読み替えられるという判断をしているわけです。量的に、全然違いますし、それで読み替えられるのかどうか。

少なくとも、私は生殖発生毒性は読み替えられないと思っているんですが、量の違いというのは、例えば、50% が 75% になったら、毒性が 2 分の 1 とか、3 分の 1 強くなるとか、あるいは比率的にそういうことが証明できれば、それはいいと思うんですが、どうも違う。片一方で 50% が 25% になると、それが除かれたために、片一方の毒性がものすごく強く発現したというような感じがするんですけれども、それは多分、そういう結果では読み替えられないと思います。

○廣瀬専門委員 後で出てくるんですけれども、90 日の反復経口投与毒性試験でも、インドキサカルブ MP と原体を比べた表が代替理由書の中にありますね。やはり、死亡率がインドキサカルブ原体の方が高いというのが気になります。

具体的には、MP の方は雌の 125 ppm で 10 匹中 1 匹しか死亡していないんですが、原体の S 体対 R 体が 75% 対 25% のものでは、雌で 100 ppm と投与量が若干低くなっていますが、この用量で、10 例中 5 例に切迫と殺、あるいは死亡がみられています。90 日の神経毒性試験でも、インドキサカルブ原体の方が死亡率が高い。この死亡の原因がよくわかりませんが、それ以外にも体重の変化では原体の方が体重増加の減少が強いし、血液ではさほど違いはないと思いますけれども、全体的に見ると、原体の方が毒性が強いのではないかという気がします。

ですから、この後で慢性毒性、あるいは発がん性がインドキサカルブ MP で置き換えられていますけれども、原体の場合では、もう少し毒性が強くなるのではないかという危険は、私もしています。

○吉田専門委員 でも、例えば、イヌとかですと、MP でしか行っていないですね。ですから、原体の毒性のはかりようがないです。

あと、神経毒性が出てくるマウスも、たしか MP だったと思うので、それについてもはかりようがありません。しかし重要な部分だと思しますので、もう一度、聞くなりしないといけないと思います。

○廣瀬専門委員 本来だったら、R 体単独あるいは S 体単独での短期の試験でもやってあればいいんですけども、R 体の合成が難しいという話で、所見がないので、比べられないのが残念です。

○小澤座長 済みません、今の急性神経毒性試験の議論では、確かに、江馬先生の御指摘のように、代替理由書に述べられていることはあるんですけども、この評価書にまとめられている結果というのは、インドキサカルブ原体で行われている結果ですね。違いますか。

評価書の 27 ページです。

○吉田専門委員 そうです。急性神経毒性については、インドキサカルブ原体で行われています。

○小澤座長 これはそうですね。ですから、ここでの目的をはっきりさせませんか。つまり、毒性試験について、原体で行った試験をきちんと評価するというスタンスでいくということをはっきりさせておきませんか。

それで、MP だけでしか出ていないというものに関しては、そこで初めて代替理由書を使うというスタンスをはっきりさせて、審議を進める必要があると思います。いかがですか。

○江馬専門委員 結構です。

○小澤座長 そうすると、今までの神経毒性と刺激性は、後に問題が残ってくると思えますけれども、今まで吉田専門委員から御説明いただいたところに関しては、その問題はなくなるとは思いますが、いかがですか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○小澤座長 それでは、次の「10. 亜急性毒性試験」に移りたいと思います。

○吉田専門委員 28 ページから、ラットを用いた 90 日間の亜急性毒性試験が SD ラットを用いて行われております。投与量は、雄が 0、10、50、100、200 ppm。雌が 0、10、25、50、100 ppm となっております。雌の方が低い用量設定になっております。

表 16 に、その平均検体摂取量が書かれております。

認められました毒性所見が、表 17 なのですが、これにはいろいろ問題がありまして、まず、抄録 VIII-23 ページを見ていただきたいと思えます。今後も出てくるのですが、この

剤によりまして溶血が起きて、それに伴って貧血性の所見が出てくるのですが、貧血をどうとらえるかが一つのポイントになっています。

この抄録Ⅷ-23 に、この試験で認められました雄と雌の血液学的検査成績がまとまっております。全体としては、顕著な貧血ではないのですけれども、RBC、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV 等々、貧血に関わるものが低下しております。ただ、よく見ますと、例えば雄 50 ppm のヘモグロビンは 1 ポイントだけだったりいたしますし、必ずしも用量相関性がないようなものもあると思います。

抄録では、貧血が軽度であるということから、この試験機関の歴史的背景データを基に RBC、ヘモグロビン、ヘマトクリットの 3 つのうち、2 つの項目で低下しているものと、今までの歴史的背景データを比較した場合、こうなりましたという表が抄録Ⅷ-23 ページの下の表に出ております。そういたしますと、すっきりした表になってしまいまして、雄では、100 ppm 以上でなければバックグラウンドデータと比べて 2 項目以上下がっているものはなく、雌でも、50 ppm 以上でなければ 2 項目以上下がったものはないということになっております。

これをどうとらえるかなんですが、今回、溶血で認められます、例えば網状赤血球の低下ですとか、生化学的検査で出てきますビリルビンの増加といったような溶血に関連するような項目が、これらのドーズ、0、50 あるいは 25 ppm では動いてまいりませんので、これを明らかな毒性としなくてもいいのではないかと私は思うのですが、各毒性の先生の御意見を聞きたいと思っています。

もう一つが、形態学的に認められます色素沈着です。色素沈着につきましては、やはり抄録のⅧ-27 ページにまとめの表が出ております。この 27 ページの表によりまして、高い用量で認められるものにつきましては、例えば雌ではヘモグロビンの沈着といったようなことは明らかに溶血に伴うものですので、この 100 ppm での変化は明らかに毒性ととらえるものなのですが、雌では 10 ppm から髄外造血亢進あるいは脾臓の色素沈着といった変化が認められております。

しかし、用量相関性が 50 ppm ぐらいまでは雄雌ともにほぼないこと。あと、個体別の表で見ますと、程度が出ているのですが、ほとんど軽度であったり、50 ppm まではほとんど用量相関性に上がってこない、最も軽度なものとしかとらえられていないということから、この 50 ppm までの変化が明らかに毒性なのかどうかについては、私自身は疑問があります。100 及び 200 ppm の変化は明らかに毒性だと思うのですが、50 ppm 以下の変化については、明らかな毒性とするのは難しい面があるのかなと考えております。

そのことを基にして、この表 17 をまとめております。

ここで、まず、毒性の先生の意見を伺えればと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。ここは非常に重要なところだと思いますけれども、いかがでございましょうか。

○廣瀬専門委員 まず、貧血の取り方ですけれども、一般的には赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの 3 点セットが有意に減少すれば貧血があると判断しますが、この試験機関では、先ほど、吉田先生がおっしゃったように、2 つのパラメーターが下がっていて、かつ、背景データより下がっていないと貧血に取らないということですが、そこが第 1 に疑問に思うことで、なぜ、コントロールの値があるのに、あえて背景データ等を比較するのかということですか。

実際、この剤は貧血を起こすことがわかっていますので、この 3 点セットがコントロールに比較して有意に下がっていれば、今まででも貧血と判断してきましたし、このデータを見ても、やはり貧血と判断すべきと思っています。例えば、雄では 100 ppm 以上で、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットが下がってくる。MCV、MCH は下がっていませんが、貧血ととるべきでしょう。問題は、次の 50 ppm ですが、脾臓の髄外造血が有意に増えて、脾臓の色素沈着も有意に増えているんです。これをどう考えるかということになるんですけれども、髄外造血と色素沈着の両方とも上がっているということは、いずれかの時点で貧血があったということの意味しているわけですので、きつく取るような場合には、やはり、この 50 ppm でも貧血があると取らざるを得ないかなと思っています。

雌の場合には、10 ppm でヘモグロビン、ヘマトクリットが若干下がっていますけれども、3 点セットではないということ。それから、脾臓の色素沈着は増えていますけれども、髄外造血の増加には用量相関がない。先ほどの脾臓の色素沈着にも用量相関がないということを見ると、少なくとも 10 ppm は明らかな貧血はない。ただ、25 ppm になると、4 5 日あるいは 90 日の時点で、やはり赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットが下がりますので、貧血と判断しないといけないかなと思っています。

先ほどの吉田先生は、若干甘いですがけれども、私はかなり厳しく取っています。今までも安評で、大体、こういうようなクライテリアでやってきたかなと思いますので、これがこの剤で大きく変わってしまうと、今後、ほかの剤についても、影響が及んでくるのではないかなと思っています。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。

津田先生、何かございますか。

○津田(修)専門委員 廣瀬先生とほとんど同じなのですが、やはり、まずコンカレントなデータを基本とすべきであって、これをこのようなことにしてしまうと、今度は出現の頻度をどのように考えるかという非常に難しい問題になってしまって、恣意的なものを感じます。

確かに、用量依存性はそんなに厳しくないけれども、その原因が代謝物であるとするれば、ある程度、飽和が起これば、こういうことがあっても不思議ではなくて、高用量では3つのパラメーターがすべて動いている。それに関連したところが2つ以上動けば、両方考えて、両方とも動いているという確率はかなり高くなりますから取る。

ただ、廣瀬先生がおっしゃるように、雌の10 ppmというのは、ヘモグロビンにしても非常に一過性で、90日のときでは見えていませんので、結論的にはここは取らないでいいだろうと思っています。

○小澤座長 ありがとうございます。

吉田先生、総括的なことがまとめられますでしょうか。

○吉田専門委員 そういたしますと、10 ppmについては、各先生方のご意見では影響とらなくてもいいであろうということなのですが、雌の25 ppmについては、私も何らかの影響ではあるけれども、本当に毒性となるのかというのが非常に疑問に思っているところです。

例えば、病理の変化につきましては、やはり有意差があるものから取るべきではないかとも思うんですが、有意差がついているものについては特に異論はないんですが、有意差がついていない変化でも、例えば、脾臓の髄外造血が、コントロールで雌では1例認められていますけれども、10 ppm、25 ppmの4例から取るべきなのかどうか。恐らく、程度としては上がっていないのですけれども、この辺りはいかなもののでしょうか。

○廣瀬専門委員 私は、25 ppmは取るべきだと思っています。

○吉田専門委員 結果でなくて、脾臓の髄外造血が25 ppmで4例である。これは恐らく有意差はついてこないと思いますし、特に雌の脾臓の髄外造血においては、用量相関性が全くないんです。100 ppmで、明らかに毒性のあるものは2例しかなかったりするような変化なのですが、こういった点については、今後もイヌなどでいっぱい出てきますので、どこかで1本、線を引いておいた方がいいかなと思います。

○廣瀬専門委員 髄外造血だけですと、非常に厳しいところがあるかなと思います。ずっと以前に溶血があって、だけれども、現時点では溶血がないということになると、こうい

うことが起こってくる場合もあります。

○津田(修)専門委員 まず、そちらよりも、貧血のパラメーターが2つ以上動いて、時間依存性、用量相関性の両方が認められたときは取る。

○吉田専門委員 2つですか。

○津田(修)専門委員 2つです。そうしますと、例えば雌の場合には、ヘモグロビン、ヘマトクリットが25 ppmでは動いて、しかも、時間的な依存性もありますね。90日で両方出ています。

ところが、10 ppmの場合には、ヘモグロビンに関して見れば、90日では消失しているということもあるので、極めて軽微であろう。全体的に10%以下の動きであるので、これは非常に取りにくいんですけれども、ここまで取らなくていいのではないだろうかという判断をしております。

○鈴木調査会座長 難しいです。

○廣瀬専門委員 ただ、我々がこの基準でNOAELを設定すると、最終的にほかのJMPRでのNOAEL、あるいはほかのNOAELと、かなり差が出てくるという問題が後々起こってくると思います。

○吉田専門委員 雄については、問題ないと思います。

○津田(修)専門委員 ただ、NOAELの件で言いますと、この評価書には書かれていないんですけれども、抄録の方にある文章で見ていくと、BUNなどが、雄で50 ppm以上から明らかに上がっていますね。なぜ書いていないのかはわかりませんが、私は取るべきだと思っていますから、そういうものを入れると、このくらいになるのかなと思っています。

カルシウムの85は、非常に軽微かなという感じはしました。

○吉田専門委員 そういたしましたら、次へ行ってよろしいでしょうか。

○小澤座長 済みません、吉田先生、1回まとめだけしていただけますか。

○吉田専門委員 そういたしますと、この表17が変わります。

50 ppm以上の雄でブランクのところ、これは貧血としてまとめてよろしいのでしょうか。でも、今まではそれぞれの項目で書いてありますので、例えば、RBC、ヘモグロビン、ヘマトクリット、いずれか2項目の減少と書くなりして、そこの項目が50 ppmに入り、25 ppmの雌のところにも、RBC、ヘモグロビン、ヘマトクリット、いずれか2項目の減少ということが入る。

○廣瀬専門委員 25 ppmは、3項目でしょう。2項目でしたか。

○小澤座長 3項目で取るということではないんですか。

○吉田専門委員 今、津田先生は2項目以上とおっしゃいました。

○廣瀬専門委員 2項目以上になると、10 ppm も入ってしまいます。

○津田(修)専門委員 ただ、時間の依存性がないということです。

○廣瀬専門委員 45日と90日のことですね。

そこの2項目にするか、3項目にするかというのが、また問題だと思います。

○小澤座長 本剤のみならず、広く考えるというスタンスを取りますと、3項目というところで一貫していかなければいけないという話ではありませんか。

○吉田専門委員 ただ、今までの剤で、たしかRBCが下がって、かつヘモグロビンが下がった場合は、貧血として取ったことがあるように思います。

○津田(修)専門委員 その、貧血の発生の機序等も関係しますから、いわゆるジェネライズではなくて、このデータをこの剤で見て、判断していくべきだと思います。

○吉田専門委員 私も、津田専門委員の御意見には賛成です。

○小澤座長 廣瀬専門委員は、いかがですか。

○廣瀬専門委員 そうすると、この剤は溶血性貧血ですから、当然、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットも下がりますね。それから、MCV、MCHについては溶血性貧血だから、正球性、あるいは大球性の貧血になるので、MCV、MCHはあまり影響を受けないか、あるいは増加するということになってくると思います。

だから、正確に言いますと、MCHやMCVの値も一緒に見ておいた方がベターかもしれません。

○津田(修)専門委員 先生、おっしゃることはすごくわかるんですが、3つが動くでしょうと言いますが、ここで見えているのは確率で見ている有意差なんです。ですから、その有意差がどこで出るかというのは、2つ以上が同時に動くということについて、しかも、ここで3つのパラメーターが高用量で動いて、しかも、時間的に依存性があるときにどこまで取るかと考えたら、私は2つで出たといっているのではないかと思います。

○廣瀬専門委員 例えば、ヘモグロビン、ヘマトクリットだけだとか、あるいはMCH、MCVだけだとか、そういうことでもいいわけですか。

○鈴木調査会座長 済みません、この件に関しては休憩にしませんか。といいますのは、後の溶血の話でイヌのハインツ小体が出てくるのではないですか。それがどうして出てくるのかを考えてみると、今の溶血に伴って赤血球がどうなるかをもう一遍見て、臨床所見として本当に貧血に向かうような話がどこから見られるのだろうかというような議論がもう一遍できるような気がするんです。

ラットでは、このハインツ小体の話は出てきていないんです。だから、その辺りを含めて、もう一度、考えてみる方がいいのではないかと思います。

○津田(修)専門委員 私は、貧血の用量については結果的に廣瀬先生と同じレベルに落ちているので、そこの理屈の言い方だけです、3 つということでも取れると思いますが、その場合には、本当に 3 つ動かなければいけないのかという疑問はありますが、結果的に先生のおっしゃることでも一緒だと思っています。

○小澤座長 ちょうど、ここで休憩を取るのがよろしいかと思いますので、10分休憩というところで、その間に頭を整理することにしましょう。

では、あの時計で 4 時 15 分からということで、よろしくお願いいたします。

(休 憩)

○小澤座長 それでは、今、毒性の専門委員の先生方で協議をしていただきまして、この先にも更にイヌのハインツ小体の問題、その他いろいろな問題がございます。

毒性の NOAEL を決めるに当たって、確率的にどれが一番起こりやすいかということをかながみまして、当委員会としての見解を出すということで、吉田先生にまとめていただいて、次に進みたいと思います。

○吉田専門委員 今回の血液学的な検査を毒性担当の専門委員で検討いたしました結果、まず用量からいいますと、雌の 10 ppm につきましては、やはり時系列での変化と、貧血で一般的である RBC、ヘモグロビン、ヘマトクリットのこの 3 つが下がっていないということから、今回この用量で認められた変化を毒性としなくてもいいのではないかというような見解に至りました。

しかし、更に 1 つ上の 25 ppm につきましては、やはり RBC、ヘモグロビン、ヘマトクリットのいずれも下がっている時期があるということからいたしましても、これはやはり何らかの貧血に関連する影響があると取らざるを得ないのではないかという結論に至りまして、本剤に対するこの変化につきましては、影響であるというように取りたいと思います。雄につきましては、50 ppm を影響量というように考えたいと思います。その根拠は形態学的に認められました脾臓の髓外造血亢進が増加しておりますので、これを影響ととらえて、50 ppm は影響量であると考えたいと思います。

表の 17 につきましては、また事務局と相談して書き直したいと思います。以上です。

○小澤座長 どうもありがとうございました。よろしくお願いいたします。事務局の方も

よろしく申し上げます。

では、次の 90 日間亜急性毒性のイヌの試験をよろしくお願ひいたします。

○吉田専門委員 90 日間のビーグル犬の試験につきましては、インドキサカルブではなくて、インドキサカルブ MP を用いております。代替理由書といたしましては、この評価書案にあるとおりですが、これについてはまず毒性の先生方によろしいかどうかお尋ねしたいです。

○小澤座長 いかがでしょうか。代替する理由につきまして、合理性について何か御意見があれば、よろしく申し上げます。

○江馬専門委員 私は代替できないと思います。量が全然違うし、これだけの所見で同じ所見が出ていると言えないだろうと思います。

○小澤座長 そういうことになりますと、まずそれに対する御意見を少し伺わなければいけないですね。廣瀬先生、いかがですか。

○廣瀬専門委員 ラットでは MP と原体で 90 日で比較してあって、その毒性のどちらが強いかということがある程度判断できるんですけども、イヌの場合にはその比較がやっていないんですね。だから、MP での毒性が本当に原体の毒性になるかということについては、これはわからないのではないかということしか言えないんです。江馬先生の意見に賛成です。

○小澤座長 吉田先生、その辺りはいかがですか。

○吉田専門委員 確かにそうおっしゃられると、私は生殖毒性のところをきちんと読み込んでこなかったもので、ラットに関してはあまり大きな差がないかなというようには思っていたものですから、薬物動態からもそう大きな差はないということで、イヌについてもそうなのかなという程度だったんですが、確かにデータがないので比較しようがないという御意見には同意せざるを得ないと思います。

○小澤座長 そうなりますと、この場合はインドキサカルブ原体でのデータがイヌではないということですね。お願いします。

○江馬専門委員 ラットの急性神経毒性のインドキサカルブ MP のデータとインドキサカルブ原体のデータを比較して、これが同じだったらイヌでインドキサカルブの原体の試験をやる必要がないというのが申請者の論旨ではないんですか。

○小澤座長 ここでの代替理由というのは、ラットにおける動物体内運命試験の結果を見て、ラセミ体と S 対 R が 75 対 25 というものの間の薬物動態と代謝パターンは同等である。それが 1 つですね。

また特徴的な所見として認められた血液学的影響は回復性がある。血液学的毒性に關与する代謝物 X VII は、S 体と R 体のいずれからも生ずることが確認されたので、代替可能と判断するというものであります。

ですから、神経毒性の場合の違いのことを引き合いに出しているわけではないということになるので、それを認めるか認めないかという問題になってくると思います。

○廣瀬専門委員 これは諸外国では認めているんですね。

○小澤座長 そうだったと思います。お願いします。

○鈴木調査会座長 事務局は、これが日本で ADI が決まったときの MP ですね。それから後で、外国で原体で ADI を決めていくわけですけども、そのときに日本に出した MP の設定とすると、プラス新たなもので全部ではない。代替できるよという話をほかの各国のところは認めたからこういう形になってきているんだと思うんですが、その辺りの事情をわかる限りお話しいただけませんか。

○都築課長補佐 抄録の 1 の 1 ページの開発の経緯のところ、その辺のところを若干触れられています。

○小澤座長 MP の方ですか。

○都築課長補佐 済みません、違いました。MP ではない方です。参考といたしまして、本剤の開発当初においては、全世界的にラセミ体の原体が供給される予定であった。その後、殺虫活性を示す光学異性体である S 体の比率を上げた原体がラセミ体に代わり供給されることが決定された。ただ、日本においては時間的な問題から、ラセミ体による登録申請を行って登録を受けました。

一方、諸外国においては日本で提出された MP の安全性評価用データパッケージを核として、それに S 体の比率を上げた原体を検体として用いた数種類の試験成績を加えたもので登録申請を行い、インドキサカルブが登録された。

ですから、諸外国では、日本で登録を受けたときに使用した MP のデータに数種類の S 体の比率を上げた検体での試験を加えて登録申請を行って、そして登録をされているという状況がございます。

今回、原体を世界的に統一するという目的から、日本でも同様の手法で登録申請を行っている申請者は書いております。

○小澤座長 ということは、諸外国では S 体の比率が上がったものでの試験が多いということではないですね。

○都築課長補佐 私どもが今、評価しているものとほぼ同じデータセットで評価をしてい

ると考えていいと思います。すなわち、MPを検体として用いた試験をベースに一部S体の比率を上げたデータを追加しているという状況です。

○小澤座長　そういうことですね。つまり日本で先ほどの神経毒性のような場合は両方のデータセットがそろっているということですね。

○都築課長補佐　はい。

○小澤座長　わかりました。今これから審議に入ろうとしている90日間の亜急性の毒性試験、イヌを用いたものでは、MPのデータセットしかないのだということですね。それはもう世界的にもトレンドは同じであるということですね。

○都築課長補佐　はい。

○小澤座長　わかりました。代替理由はここに申請者から出ておりますように、薬物動態と血液学的影響の回復性と、あとは血液学的な影響に最も関与すると考えられる代謝物XVIIがS、Rともに生ずることから代替可能と判断している。これを認めて審議をしてくださいということでもあります。これ以上の選択肢はないようにも思えますが、どう考えるかということですか。

○廣瀬専門委員　殺虫活性を示すのがS体なわけですね。

○小澤座長　そうです。

○廣瀬専門委員　S体は昆虫の軸索に作用して、神経のナトリウムチャンネルの機能云々ということですね。そうすると、やはり殺虫活性のあるS体の方が常識的には毒性が強いのではないかと素人考えでは思うんですけども、この辺は一般的にはどうなのでしょう。S体とR体と比べると毒性はどちらが強いとか、そういうことはないんですか。

○小澤座長　有機化合物の観点からしたら、それは何も言えないと思います。Sだからどうだとか、Rだからどうだということは全くなく、例えば極端な話をすれば、リセプタータンパクとの結合性がどちらの入りがいいかに尽きるということだと思います。

例えば、ほかの試験でMPとMPでない両方のセットがあったときに、そのドーズレスポンス数が全く違うということのを代替できない。この90日間亜急性毒性試験で代替できないということが100%言えるかということ、そこら辺の議論が必要かなと思いますが、いかがですか。

○江馬専門委員　先ほどの理由書にありましたように、ラットの急性神経毒性所見でMPの方とそうでないもので違うわけですね。毒性はその量的にも違うし、出てくる所見も違う。急性でそれほど違うことがあるのに、90日の亜急性毒性試験をやって同じと言えるかということ言えないでしょう。1回投与でもこれだけ違うのに、90日もやればもっと違う可

能性は大きくなるだろうと考えますが、いかがでしょうか。

○小澤座長 お願いします。

○鈴木調査会座長 まさしくその辺のところの問題になっていて、この評価書のたたき台 24 ページのところに、一般薬理試験についての代替理由というのが書いてある部分があるんです。そうすると MP 原体で実施された一般薬理試験で、致死量に近い用量でやった実験を S 体の投与量に変換してみると、今回のインドキサカルブ原体の話と MP 原体の話が同等量になる。だから、同じ薬理作用をもたらすのに、インドキサカルブ原体の同等量、つまりこの場合は S 体と言っているんだらうね。

その投与量が同じ量になるだけで、MP のときの話と比べたら、原体の方が用量が低くなるだけだと言っているんだけど、本当なんだらうか。

確かに毒性のところでも、原体の方が強くなっているように見えるけれども、本当に本当なのかというのは、私は確信を持っていない。

量的な問題とか、そこら辺の話ですっきりすればいいねということ、マウスの場合とラットの場合で、どうも毒性の出方がちょっと神経症状とかその後の脳の変化とかが違うみたいに見えるようなところがある。

血液毒性もイヌは若干強めに出ることは知られてはいるんだけど、ラットで貧血に加えて、ハインツ小体が検出されていないような形になっていますね。厳密に言うと、そこら辺も同じ機序なのかなというのがわからない。

だから、その辺りをどう考えますか。非常に大きくりに考えたときに、同じような機序で効いているようだから、これでいいかねという話になるんだけど、実際に証拠はないですね。

○都築課長補佐 申請者が提案しているもので、抄録の一番最初のところに総合考察というのを付けさせていただいておまして、このイヌの試験でいいますと、血液の影響を示唆するような趣旨の表現が見られているんですけれども、この総合考察の 1 ページのところに P0036 という代謝物がオキシダント作用を持っていて、それに起因する血液への影響というのがあるのではないかと。この P0036 というのは、インドキサカルブ MP とインドキサカルブの両方からでき得るものである。

かつラットにおける動物代謝の試験の結果を見ると、インドキサカルブもインドキサカルブ MP も同様の代謝を受けるということで、多分イヌにおいてもこの P0036 というのが発生することによって、こういった血液の影響が出るのではないかと。この申請者は提案しております。

もし、これが認められるのであれば、ここでの読み替えというのも可能なのではないかと考えます。

○小澤座長 そうしますと、全く同等に P0036 が出るということで、毒性代謝物の存在量はどちらを使っても原理的に同じになるであろう。これを根拠として審議を進めるということですね。

○都築課長補佐 申請者の提案でございます。

○廣瀬専門委員 マウスの神経毒性についてはどうなんですか。

○鈴木調査会座長 小澤先生でも出川先生でもいいんだけど、今のような代謝のパターンの類似性からということで、生物作用とか毒作用というのは、本当に同一だと考える強い根拠は与えているんでしょうか。

○江馬専門委員 確かにその血液学的影響については一緒かもしれないけれども、別にそれだけ見ているわけではないので、現にその神経毒性を見れば違ってくるし、催奇形性試験をやれば違ってくることがあるわけなので、少なくとも血液毒性以外の点では違うと思います。

○小澤座長 催奇形性試験のところの量的な違いというのは、どのくらいの違いになりますか。例えばこの S 体と R 体で、純粋に S 体だけが毒性を持つ異性体だと考えたときに、原理的には 1 対 1.5 ということになるわけですがけれども、それをはるかに超えるだけの差が出るのかどうかという点に関しては、いかがですか。

○江馬専門委員 インドキサカルブの代替理由書というのがありますが、その 18 ページに催奇形性試験の比較があります。

原体の方は 75 対 25 と書いてあるんですが、概要では 79 対 21 となっています。数値だけ、これは用量設定の関係があるので、正確な NOAEL はわかりませんが、NOAEL を比べていくと母動物の死亡率、母動物の体重・摂餌量に及ぼす影響は MP の方が 25 倍弱い。それから、胎児の体重低下については、4 mg と 500 mg という数値が出ています。

ただ、LOAEL は用量設定の加減によるので、どこが正確かわかりませんが、数値だけ比較するとこうなるということです。

○小澤座長 ありがとうございます。そうすると、これは S 体と R 体の比率だけでは到底説明が付かないということになりますね。了解しました。

審議の進め方として、いろいろなことが考えられると思いますけれども、理想的には両方の異性体の比率を持ったもので試験ができれば一番いい。そうでなければ、まずは MP の試験の評価を行う。すべてについて評価をしたところで、今、江馬先生から御指摘があ

りましたような、両者で 25 倍もの量的な開きがあるということについて、吟味をする。その上でもう一度、この全体の評価に対して、どういう態度を示すかということを決めるというのが実際的かと思えますけれども、いかがでございましょうか。

○江馬専門委員 試験を要求するという選択肢はあるんですか。

○小澤座長 私も、それは確かに聞きたいところなんですけれども、事務局、いかがですか。

○都築課長補佐 選択肢として全くないわけではないと思うんですけれども、何で日本だけ要求するんだと言われるかもしれません。

○廣瀬専門委員 それはちゃんといろいろな理由を今まで専門委員の先生方が言っているわけだから、それを書けばよろしいのではないですか。

○吉田専門委員 まずこの代替理由書の 18 ページで、今、江馬先生がおっしゃった、この催奇形性で 25 倍違うということを申請者の方はどう考えているかという理由を聞いたらいかがでしょうか。

○江馬専門委員 例えば 2 世代繁殖試験は MP の方でやっていますね。これも量的にはおかしいと思う。1 つは MP は CMC の懸濁液でやっていて、インドキサカルブ原体はポリエチレングライコールに溶解してやっています。その違いがどのくらいあるのか。そんな 10 倍も 20 倍も違わないと思うんですが、若干はあるだろうと思います。

それから、2 世代繁殖試験の NOAEL の量というのはかなり低くて、むしろインドキサカルブ原体の催奇形性の NOAEL に近い値であるので、試験が本当に正しいのかということがまずある。

それから、この比較表を見ただけで判断すると、インドキサカルブ原体の方 25~100 倍低く出ているということは、2 世代繁殖試験のエンドポイントがほぼ催奇形性試験と一緒に投与期間が長いわけですから、それだけ低いところに NOAEL が出てもおかしくないですね。そうすると非常に低い値の NOAEL が出てくる可能性がある。それをどういうふうに説明されるのかということを知りたいです。

○小澤座長 都築さん、時間的には、あと 15 分ということですね。その 15 分の間にこれをまとめるとか方向性を完全にフルセットを付けるというのは、今のところ実際的ではないと思います。

今の 75 対 25 と 50 対 50 の間で、極めてそのレスポンスに乖離が見られるという具体的な点を御指摘いただいたわけですね。ですから、このことに関して、日本と世界がどうのこうのというよりは、それよりもずっと大きい問題をはらんでいるように思えます。ここ

は拙速に審議を進めるべきではないと思いますので、申請者に1度疑義を挙げるということではいかがでしょうか。その挙げ方については、eメール会議をするなりして、専門委員の間でまとめて、全体が責任を持つということではいかがでございますか。

ほかの専門委員の先生からも御意見がありましたら、伺いたいと思います。

○吉田専門委員 特にありませんが、その回答を得てからということになりますと、これからイヌの試験とラット、マウスの試験についても全部MPですので、ここでお話をしても違う可能性があるかと思えます。

あと申し上げるとするならば、90日間のラットの急性神経毒性だけは原体ですので、今日さっとお話をすることはできます。

○小澤座長 確におっしゃるとおりだと思います。そうするとMPしか行われていない試験項目に関しても、何が問題であるのかということをおぼろげにでもあぶり出さなければならぬというか、そういうきちんとした方向性を出すべきだと思います。

ですから、あと15分くらいありますが、まず吉田先生の御意見ですと、1項目はできるということですか。

○吉田専門委員 はい。

○小澤座長 それだけでも、まずはやってみるという考え方も確かにあると思います。私は、それはリーズナブルだと思いますが、いかがでしょうか。それでいいですか。

○都築課長補佐 はい。

○小澤座長 では、お願いします。

○吉田専門委員 そういたしましたらば、飛びまして、評価書たたき台32ページの「(3)90日間亜急性神経毒性試験」について御説明いたします。

SDラットを用いまして、雄は0、10、50、200 ppm、雌は0、10、50、100 ppmの投与量で90日間の神経毒性を行っております。表20に検体の平均摂取量が書いてあります。認められました主な毒性所見は表21です。

毒性は雄では100 ppm以上、雌では50 ppm以上に認められました。しかし、神経毒性に関連するような変化というのは認められておりません。ただ1点気になるのが、この100 ppmの雌で3匹死亡しておりますが、この死因については検索していないという点です。

また、この100 ppmというのは亜急性でも死亡が認められている量なので、これが毒性なのか神経毒性に関与するものなのかということとは不明です。以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。今の御説明に対して、何か御質疑はございません

でしょうか。

○廣瀬専門委員 特にないんですけれども、やはり 100 ppm で 12 例中 3 例死んでいる、その死因が神経毒性かどうかということは非常に気になります。

急性毒性では高用量で神経毒性らしい症状は出ていますので、これが本当に神経毒性でないのか、神経毒性なのか、非常に気になるころではあります。

○小澤座長 そうしますと原体、いわゆる 75 対 25 を用いますと、これは今の 100 ppm のような用量での死亡が認められてくる。それから、先ほど津田専門委員から御指摘いただいたように、一般薬理試験は MP で行われているんですけれども、相当な高用量でも死亡が出ていないということです。それでよろしいですね。

○津田(修)専門委員 はい。

○小澤座長 そういう乖離があるというのも問題点の 1 つではないかと思しますので、これも申請者に対して、この化合物の S 体と R 体の内訳の違いがもたらす反応性の違いということで、これの疑義をただす根拠になり得ると考えます。

ほかに何かございますか。

○廣瀬専門委員 前にも言いましたけれども、90 日の反復投与でも死亡率が 75 対 25 の方が高くなっています。だから、原体の方がやはり毒性が強いのではないかと疑うところでは。

○小澤座長 どうもありがとうございました。そうすると幾つか疑わしいところが出てきております。代謝のところでも、確かに原理的には、S 体、R 体ともに毒性代謝物 X VII、あるいは P0036 というのが出てくる量は全く同じということなのかもしれませんが、本当にそうであるのかどうかということも含めて、少し考え直す必要もあるかもしれません。

それから、S と R の間で動態が違うということも、もしかしたら関係があるかもしれないということで、考えるべきことはいろいろあると思われまます。その方向性を全部網羅するというのは、なかなか難しいかと思います。

鈴木先生、どうぞ。

○鈴木調査会座長 今、座長が言われたことのほかに、血液毒性に関しては比較的、原因の代謝産物というのを特定しているように見えるんですが、神経毒性のところについて、先ほど廣瀬先生が言われていたように、昆虫同等の神経のナトリウムチャンネルの抑制という話のところと、動物で見られている神経症状の話というのは、本当に関係するのかどうかということも聞かないといけないのではないかと。あるいはどういう代謝物がそこに効いているんだということは聞いていいことだと思います。

○小澤座長 全くおっしゃるとおりだと思います。それも疑義の 1 つのポイントになり得ると思います。

○出川専門委員 あとは、この光学異性体の比率が、ある意味では、ちょっと違っただけでいろんなことが違ってくるということで、ひょっとするとこれは S 体と R 体とそれぞれで、ある作用に対して、アゴニスト、アンタゴニストの関係にあるということも考えられるのではないかと思います。

その辺はどの辺まで調べられているか。もしその辺がわかっているならば、このちょっとした比率の違いで大きく違ってくるということが理解しやすいのではないかと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。幾つかのポイントが出てきまして、今のは S 体と R 体間の相互作用というものをどう考えるかと、一言でくれることではないかと思うんですけれども、それも挙げてみたいと思います。

あとほかに何かポイントはありますか。

○津田(修)専門委員 今、ここにはないんですけれども、さっきの皮膚感作性と関連して、痂皮と脱毛がここに見えています。こういう場合に、もしこれがアレルギーであるとしたら、用量依存性がなくても出る可能性がありますので、記憶にとどめておいて、後で評価していただきたいと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。今までのところまでで、もう非常に重大な問題がたくさん出てきておりますので、細かいところでも聞くということの中に、例えば確認を忘れてしまったんですけれども、動物代謝のところから出てきました、代謝物 X VII から X VIII の中間代謝体のスキームを確認してくださいというのがありましたけれども、そういうことも含めて、事務局と私を始めとした専門委員間でよく相談して決めたいと考えます。ほかに何か御追加はございませんでしょうか。事務局から何か最後によろしゅうございますか。

○都築課長補佐 日程のことを御説明させていただきたいと思います。次回の農薬専門調査会ですけれども、総合評価第一部会を 7 月 19 日、総合評価第二部会を 7 月 31 日に予定しております。

前回のミルベメクチンの審議のときに、作物からの推定摂取量を試算する方法について、農薬専門調査会の幹事会で 1 回話し合ってくださいという御指摘がその後、専門委員からございました。

それから、ほかの剤で、有効成分は 1 つですけれども、それを製造しているメーカーが複数あって、データセットがそれぞれそろっているものが複数種類あるというような農薬

がございます。そういったものを今後どうやって評価していくか等々、これは一度、農薬専門調査会の幹事会を開いて、大きな方向性のある程度考えておきたいと思っております。近いうちに幹事会の日程調整を先生方にさせていただきたいと思っております。

以上です。

○小澤座長 どうもありがとうございました。

○江馬専門委員 農薬の資料ですけれども、第一と第二に分かれましたね。ペンディングになっているものはどちらへ振り分けるんですか。それによって資料を返却したいんです。

○都築課長補佐 どの農薬をどの部会で審議するかというのも農薬専門調査会の幹事会の審議事項ということになっていきますので、幹事会が開かれた時点で明らかにしたいと思えます。

○廣瀬専門委員 幹事会はいつごろ開かれるのでしょうか。

○都築課長補佐 可能であれば、7月中に開かせていただきたいと思います。それで専門委員の先生方の御負担が少ないように、今、予定しております第一部会か第二部会にくっ付ける形でやらせていただけたら、ありがたいと思っております。

○小澤座長 わかりました。ほかに何かございますか。

○鈴木調査会座長 マウスの発がん試験のところで、やはり神経症状とか、あるいは心臓の毒性というのはいろいろ出ていますね。その辺りについても同様な、どういう代謝物が効いているのかというような話について、もう一度聞いてみた方がいいような気がしているんです。

○小澤座長 今後、事務局と専門委員の間ですべて質問事項を練り上げるプロセスを練る必要があると思いますので、その中でこれらすべての今日審議しなかった項目についても、よく考えまして、一度全員で回覧して、その上で固めるということで無理ですか。

○鈴木調査会座長 できたら項目ぐらひはここで議論をしておいて、それでメールに何なりのやり取りをしましたというふうにしないと、一応公開なので、全くどこにも審議された形跡がないものがいきなりコメントで出ましたというと、ちょっと問題になってしまいます。

○小澤座長 ということは、実際問題としてどうしますか。次に持ち越しますか。

○鈴木調査会座長 持ち越さなくてもいいから、例えば今、私が言ったように、マウスの慢毒ではこういう問題がありますねとか、あるいはそのほかの試験のところで気が付いていることがあればという話をしています。

○吉田専門委員 かなりいろいろ問題があると思います。特に江馬先生の重要な問題があ

りますから、今日は 15 分や 30 分では無理かと私は思うのです。今日までのところで質問を出すということで、いかがでしょうか。

○小澤座長 まず今日までのところでまとめるしかないと思います。あまりにも項目が多過ぎるのではないのでしょうか。

○鈴木調査会座長 しょうがないですね。

○小澤座長 どうもありがとうございました。