

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 総合評価第一部会 第3回会合議事録

1. 日時 平成18年8月2日(水) 14:00～16:56

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(ピリプロキシフェン、フルベンジアミド)の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

鈴木座長、赤池専門委員、上路専門委員、小林専門委員、高木専門委員、津田(洋)専門委員、長尾専門委員、林専門委員、平塚専門委員

(他部会からの出席委員)

吉田専門委員、柳井専門委員

(参考人)

本間正充 国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部第一室長

(食品安全委員会委員)

長尾委員、野村委員、本間委員

(事務局)

國枝評価課長、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 ピリプロキシフェン安全性評価資料(非公表)

資料3 フルベンジアミド安全性評価資料(非公表)

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3回「食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会」を開催いたします。本日は、総合評価第一部会の専門委員9名全員に御出席いただいております。

また、本日は遺伝毒性の参考人といたしまして、国立医薬品食品衛生研究所安全性生物

試験研究センター変異遺伝部第一室長の本間先生にもおいでいただいております。

それでは、以下の進行を座長にお願いいたします。

○鈴木座長 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、ピリプロキシフェンとフルベンジアミドです。フルベンジアミドにつきましては、前年度の体制で審議しておりまして持ち越しになっております。円滑な議事進行のために、総合評価部会第二部会に所属している吉田専門委員にも今回、審議に加わっていただきます。また、柳井専門委員にも御出席いただいております。

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、よろしくをお願いいたします。

それでは、事務局より資料確認等をお願いいたします。

○都築課長補佐 それでは、確認させていただきます。

お手元に、議事次第、農薬専門調査会専門委員名簿、座席表。

資料1 「農薬専門調査会での審議状況一覧（H18年8月1日現在）」。

資料2 「ピリプロキシフェン評価書（案）たたき台」。

資料3 「フルベンジアミド評価書（案）たたき台」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。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。

審議に入りますが、審議の都合上、フルベンジアミドから審議を始めたいと思うのですが、いかがでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○鈴木座長 御異議がないようですので、フルベンジアミドから始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より御説明いただきたいと思います。

○都築課長補佐 フルベンジアミドにつきましては、農薬取締法に基づく登録申請中の農薬で、平成17年3月31日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。登録申請されている作物は、大豆、レタス、茶などです。

平成17年6月15日開催の第31回農薬専門調査会会合、本年1月11日開催の第40回農薬専門調査会会合での調査・審議結果を受け、本年4月3日に追加資料提出がなされたところです。

評価資料につきましては、事前に先生方に送付しております。担当分野ごとに御確認いただいております。

農薬評価書のたたき台につきましては、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、予備の生データフルセットをそちら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。

以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。

追加資料の要求については、4項目あります。いずれにしましても、それを一つずつやらなければいけないということと、新しく出てきた資料が1部ありますので、それらを審議した上で最終的に「III．総合評価」に移れば移りたいと思っております。

このブルーのファイルのところで、追加資料の提出の話があったと思います。まず、第1項目のところで報告書第VII巻資料No.M3の原文69ページに記載されているシステム抱合体の構造式が間違っているということなのですが、動物代謝の先生よろしく願います。

○平塚専門委員 ただいま座長の方からありました、システム抱合体の修正が提出されております。修正後、メチレン基が1つ脱落していたということで、それが修正されておりますので、これで結構であると思います。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。

評価書のたたき台としては、11ページのところに修正後の構造式が書かれていると思います。これについては、最終的な評価書の場合、勿論、取るわけですね。確認いただければ、これでよいということになると思います。

そうしますと、2つ目のところでは毒性の方で、これは前に間違っていた話があって、PTとAPTTという形で勘違いがあった。これはPTではなくてPLTだったということで、亜急性及び慢性毒性試験のラットとイヌのAPTTは、ラットでは延長し、イヌでは短縮している。このことと、PLT（血小板数）が両方とも増加していることを考慮して再考察してほしいというコメントでした。

評価書（案）の21ページを御覧いただきたいと思います。基本的には、廣瀬先生と吉田先生からの話で今の追加要求が出されたのですが、吉田先生、廣瀬先生の分も含めて御説明いただけますか。

○吉田専門委員 申し上げます。

まず、私の分に関しましては、回答を拝見したところ、ラットでは延長し、イヌでは短縮したこと等、いろいろあるんだというようなことで、これ以上の回答は無理かと思いません。あまりすっきりとした回答ではないように思うのですが、現象が現象ですので、これ以上は仕方がないのかなと思います。

あと、この剤に関しましてはあまり主要な毒性というわけではなかったかなと思いたので、了承したいと思えます。

廣瀬先生の御意見も同じです。上から3行目に「これ以上の回答を期待することは無理と思えますので、了承したいと思えます」ということで、ちょっと後ろ向きではございますが、了承したいということになります。

以上です。

○鈴木座長 APTTが、イヌとラットで変化する方向が逆なのではすけれども、血小板が増えている。その違いは何なのかということだったのですが、あまりにも著しい毒性とは考えにくいので、しかもデータはデータでこうなっているもので、それ以上は言えないというので、お二人とも了承されるということですから、結果論としてこうだったと認めるしかないということです。よろしゅうございますね。

○吉田専門委員 はい。

○鈴木座長 それでは、3つ目のところで、これが大きい問題なのかもしれません。「マウスにおいて認められている甲状腺への影響を再考察すること」というので、ラットの場合と質的に異なっているように見える甲状腺コロイド変性と濾胞上皮変性、大型濾胞増加等を考慮に入れて再考察してほしいということでした。これは、評価書(案)たたき台25ページからの話のところになるかと思います。

これも、吉田先生よろしくお願ひいたします。

○吉田専門委員 申し上げます。

この剤では、肝臓が小葉周辺性に入りまして、恐らく UDPGT 等の酵素誘導があった結果、T3、T4が多く代謝されてしまって、その結果、血中のT3、T4が下がって、TSHが上がって、甲状腺の濾胞が肥大するというパターンがラットでは認められます。

ラットでは、幾つかメカニズム試験をしていただいてそのような現象なのですが、どうもマウスではそういったものははかっているのですが、マウスの組織所見を見ますと、ラットでいつも見られるような濾胞上皮細胞の丈が高くなっているものではなくて、濾胞の変性のようなものがあるので、これはひょっとしたら甲状腺への直接作用もあるのではないかとということで、何回か質問をさせていただきました。

その回答資料を拝見しますと、まず種差があるかについてですが、種差については否定はできないけれども、あまり大きなものではないのではないかとコメントと、もう一つ、直接作用についてはどうかについては、直接作用があるかもしれないというようなことが回答資料中にも盛り込まれておりました。この2点については、了承したいと思いません。

この変化がなぜ起きたかについては、別紙に廣瀬先生と私からの、この組織所見を拝見しての感想を書いておりますが、廣瀬先生と私の考えはほぼ同じだと思います。

追加資料の写真を、回答資料3の6ページの組織写真を御覧になりますと、左の上がコントロールで、右の上が10,000 ppmの投与群なのですが、御覧になってわかるように、濾胞が大きくなっているというだけではなくて、非常に小さな、形が変わった濾胞がいっぱいあるのが御覧になれるかと思います。

このような変化というのは、成書あるいは文献等でも報告がされておられませんので、どういったメカニズムでこれが起きるかわからないのですが、恐らく間接的というよりも、むしろ直接的な影響も否定できないのではないかとこのように思います。それを回答資料

の中に盛り込んだ、この申請者の方からの意見は了承したいと思います。

肝臓絡みの甲状腺への変化というのは非常に農薬で多く見られる変化ですので、今後こういうような変化が出てくるかどうかは、毒性を担当する我々も注意して見なければいけないと、蛇足ですが、改めて思った次第です。

以上です。

○鈴木座長 私の読んだところでは、廣瀬先生からは若干、病理の所見として不適切な所見が取られているのかもしれないというようなことも含めて指摘がありましたけれども、大筋で、今、吉田専門委員の方から説明があったように、肝臓絡みの話プラス直接的な影響というような点でほぼいいのではないかというように読み取れる話だと思います。

これについては、どうでしょうか。高木先生あるいは津田先生から、もし補足の御意見があれば伺いたいと思いますが、よろしいですか。

○津田（洋）専門委員 特にありません。

○鈴木座長 高木さんはよろしいですか。

○高木専門委員 私も、特にありません。

○鈴木座長 トータルとしては、この件について、評価書のところにはあまり大きくは触れず、最終的な総合評価のところには何らかの形で追記しようということで、評価書（案）たたき台の 26 ページの枠の中、吉田専門委員からのところの下から 3 行目のところですが、その辺りの表現、つまり「① マウスとラットの甲状腺の変化が質的に異なり種差があること、② マウスでは甲状腺に対する間接影響だけでなく直接影響も否定できないこと、を追記していただければと思います。」というのがありますが、この種差のところは種差があるというふうに見てしまった方がいいのですか。ここの回答では、コロイド変性に関しては種差はなかったという表現になっていますね。

○吉田専門委員 この回答では、それぞれに見られた変化を一つひとつ比べているのですが、恐らくそういうことはあまり意味がなくて、やはり甲状腺の変化をトータルとして、ラット、マウスというふうに見た方がいいと思います。

○鈴木座長 そうすると、所見としては明らかに違うとってよいのですか。

○吉田専門委員 そうですね。

ただ、メタボライトの関係からラットとマウスとはどうなのかというのはあると思うのですが、組織学的に見ますと、やはりどうもラットとマウスは違った変化というふうに取りざるを得ないのではないかと思います。

○鈴木座長 組織学的な所見として、種差といいますか、差があるというふうに見ることは、津田先生、これはその方がよろしいのですか。

○津田（洋）専門委員 はい。

○鈴木座長 では、種差があるという形の表現をここは生かして、その次の直接的な影響ですが、マウスでは、実は代謝の実験はやっていないんです。ラットで代謝の実験がやってあって、多分、2 回目の議論の際に甲状腺への分布の問題というのが一部議論された形

跡があります。

それで、どうも血中での減衰よりも、甲状腺での減衰の方が、特に雌のラットの場合にはゆっくりしているというようなことがあって、状況によって連続投与がされた場合には蓄積がある可能性があるかもしれないというようなことが、そこまではっきりは言っておりませんでしたけれども、一旦、議論されたこともあります。それからすると、恐らくラットのこの病変は肝臓での代謝亢進等々と関連があるというのも否定できないでしょうし、一方で直接的な影響があるのかもしれないというのも否定できないのかもしれない。

ここは、マウスだけではなくて、両方でそういうふうな形が見られたという表現にされたいかがかと思いますが、それはいかがですか。

○吉田専門委員 私は、それでもよろしいのですけれども、代謝の先生の御意見としてはいかがなものなのでしょうか。

○鈴木座長 それは、この前、小澤先生が言ったんです。

平塚先生、急ですけれども、今のような話のところで、ものすごくはっきりはしているわけではないのですけれども、抄録の 211 ページ、212 ページにラットのフタル酸に <sup>14</sup>C ラベルをしたフルベンジアミドの単回経口投与の臓器中放射能濃度の推移が書かれた表があります。

その中で、甲状腺を見ていただくと、雄の場合は低用量で 168 時間後のところが検出されていないのですけれども、特に雌の場合には血中濃度よりもいずれの時間でも非常に高いというようなことが推測されるところがあるので、これは長期間にわたって連投すると、もしかすると甲状腺に対しては何らかの蓄積性の変化につながるようなところはあるかもしれないという印象があるのですが、そこまではっきり言えるかどうかは別として、傾向は見えるかなと思ったのですが、平塚先生、その辺はいかがですか。

○平塚専門委員 今、指摘された甲状腺における性差というのは、確かにこの数値からは伺えますので、当然、否定できないとは思いますが。雌の方が高いという傾向はあると思います。

○鈴木座長 直接作用は、マウスだけでなくラットについても総合考察の中では可能性があると書いておいてもらって、問題はなさそうですね。

○平塚専門委員 私は、そういうふうに思います。

○鈴木座長 代謝の方の先生から、そういう話だったのですが、それであればよろしゅうございますか。

○吉田専門委員 間接作用については、明らかですね。直接作用については、あくまで推測ということだとは思いますが、それでいいと思います。

○鈴木座長 マウスも、基本的には推測ですからね。

そうしますと、残りの問題が、繁殖試験で哺育児のところで眼毒性が見られている。これは恐らく緑内障的な話で、哺育の途中から眼球が腫れてきたという話だったのですが、これが薬物の影響なのかどうなのかというようなことで「以下の点に配慮し、再考察する

こと」ということで、異常発生について腹当たりで再集計して、遺伝的な偏りを確認してほしい。

それから、発生時期を確認して、感作時期を推定すること。

その結果を踏まえて、遺伝的要因による発症の可能性の有無について考察し、最後に薬物による緑内障発生等の関連文献を調査して、本剤の特性から考えられる発生機序を考察しなさいという、比較的親切的な順番でこう考えてほしいという話を出しておいたのですが、これはたたき台の 28 ページにその結果が要約されております。

どなたからお願いしましょうか。一応、高木先生、吉田先生と私という形で要求したのですが、トータルで見て、一番最後のところに吉田先生が「回答を了承します」ということだったのですが、どうでしょう。吉田先生、ざっとやっていただけますか。

○吉田専門委員 申し上げます。

私は、これらの中の最後のところだけで、腹ごとに計算したらどうなるかを出してほしいということで、腹ごとに出した場合、例えば 1 ) の回答ですと、常染色体の劣性遺伝子によって引き起こす可能性があるというところまで書き進めていただいていますので、内容的には了承したいと思います。

○鈴木座長 わかりました。

高木先生は、いかがですか。

○高木専門委員 今のは、要求事項 4 の 1 ) に関してですか。全体に関してですか。

○鈴木座長 全般に関してで、多分、高木先生が気にされていたのは、この剤がリアノジンレセプター絡みの効き方をしているというところとの関係で気にされていたのではないかと思います。その辺りを中心にして、いかがでしょうか。

○高木専門委員 腹当たりの計算では、常染色体上の単一劣性遺伝子、異常児と正常児の分離比が 1 対 3 というので、大体、それに当てはまるということで矛盾はないというところはまず問題ないと思います。

それから、その後の発症時期については、授乳期暴露が最も考えられますけれども、催奇形性試験で病理組織検査を実施していないので、ほかの時期の可能性も否定することはできないということで、これも了承したいと思います。

3 番目が、これはさっきの 1 番と重なるとは思いますけれども、遺伝的な影響のみでこういった現象が起きるかどうかを計算すると、そういう可能性は非常に低いということで、実際には感受性と検体の影響の両方で起こっている可能性があるということで、ちょっと先ほどの御意見と違う結論だと思います。

最後の文献的検索については、緑内障を起こすような剤は見られなかったけれども、緑内障を促進するような剤が幾つか知られていて、アドレナリン作動薬とかが知られているのですけれども、そういったものに見られる散瞳作用は、この剤では見られないので、そういった剤とも違うメカニズムで起こっているのだらうと思います。

それから、リアノジンレセプターに関しては、哺乳類で 1、2、3 がありますけれども、

3 つとも、この剤が活性化させなかったということを示しているのですから、恐らく、それ以外の理由が関与しているということですから、遺伝的な影響も考えられるけれども、剤による影響により引き起こされる。そのメカニズムについては不明であったと認識しており、それでよろしいと思いました。

○鈴木座長 若干、矛盾した表現のように聞こえるところがあって、多少補っておきますと、腹ごとの偏りという点で見ていくと、いずれも常染色体性単純劣勢というような仮説で、4 分の 1 に生ずるという話で説明がつきそうで、ここでは、例えば対照群で発症がなかったというようなことについて考えると、それが、この頻度で説明がつきますという話になっている。

ところが、高濃度で非常にたくさん出てきているところの問題を見ていくと、確率的にはちょっと難しいかなという話がありまして、その分が必ずしもすべて単純劣性で説明がつくものではないという表現になっている。ただ、実際には起こることはあり得るので、可能性が全部否定されたわけではないということになります。

その上で、もう一度考えてみますと、発症全体を見たときに、一見、用量相関的に見えるような部分等々も考慮して考えてみると、閾値が明瞭に存在するようにも見えるので、確実にどうだというふうに決めるわけにはいきませんが、安全性というところからすれば、遺伝の感受性と、この薬物の両方が絡んだものとして考えた場合に、極端に危険な問題はないだろうというような話でまとめてあるように思います。

長尾先生、その辺のところについて何か御意見はありますか。

○長尾専門委員 私も、この回答書を精査して感じることは、かなりしっかりと書けているということで、最後、結論として書かれた本剤の投与と遺伝的背景の両者が関与しているということで締めくくっても大きな問題はないと感じております。

○鈴木座長 そうしますと、多くの方の同意が得られたので、これも回答を了承することにしたと思います。

そうしますと、コメントとして出されてきていた 4 つの問題についてはほぼ解消しましたので、この評価書についてざっと頭から見ていきたいと思えます。一部、新しく付け加えられたものもありますので、それらについて評価をしつつ、なるべく短時間で終わりたいと思えます。

評価書をずっと開けていきますと、7 ページ、8 ページのところ、主要組織の残留放射能濃度の表が若干変わってきておりまして、前のときは少数の臓器しか書いていなかったのですが、血中濃度を基準として、それより高い臓器についてはとりあえず表に載せるという今までのコンセンサスに従うと、この形になりますということで、確かに煩わしいといえば煩わしいのですが、一応の決まりとしてこうしたいということですが、よろしくごさいますね。

(「はい」と声あり)

○鈴木座長 どうもありがとうございました。



それから、10 ページの追加資料要求は済みました。

12 ページから、植物代謝のところがあるのですが、ここは上路先生からお願いいたします。

○上路専門委員 評価書をいただいたときに、トマトのところにキャベツのものがそのまま張り付けてありまして、あっと思いまして、文章をつくり直したということもあります。

また、数字が合っていないというところがありましたので、それを見直していくと修正された数字でいいと思っています。

○鈴木座長 そうすると、修正されているということですね。

○上路専門委員 そうです。

○鈴木座長 土壌等々のところでは、14 ページに上路先生と小林先生から意見がございます。いずれも代謝物とか、あるいは用語の問題と思いますが、どうでしょうか。

○上路専門委員 これは、事務局の方から考えていただきます。ただ、小林さんの方はどうでしょうか。

○小林専門委員 分解物は、私も気づきまして、今日、言おうと欲していたのですけれども、分解物は E ではなくて M です。B から M に行くということで、了承しております。

○鈴木座長 そうすると、直ったわけですね。

○小林専門委員 直っております。

○鈴木座長 あと、用語の統一のところはいかがですか。

○小林専門委員 これは、全体としてまとめていただきたいと思います。

○鈴木座長 とりあえず、問題提起がされて、今後の評価書の際に検討しましょうということですね。

もし、先生から、これはこういうふうにした方がいいというのがありましたら、是非、御指導いただきたいと思います。

○小林専門委員 わかりました。上路先生と相談して、一応取り決めて、全部の評価書の同じ言葉で統一したいと思っています。

○鈴木座長 事務局の方は、それでよろしゅうございますね。

○都築課長補佐 はい。

○鈴木座長 それから、14 ページの水中運命のところ、緩衝液のところ、少し細か目に書いてあります。これは別の評価書との適合修正だろうと思います。

それから、15 ページ、16 ページのところも修文が幾つかありますが、大きな問題ではございません。

18 ページに移りまして、これは亜急性毒性試験でマウスの試験が加えられたのだと思います。これは吉田先生ですか。

○吉田専門委員 申し上げます。評価書（案）たたき台の 18 ページで、マウスの 90 日間の亜急性毒性試験が今回追加されました。ICR マウスを用いまして、0、50、100、1000 及び 10000 ppm を 90 日間混餌投与しております。

表 10 に、検体摂取量が雌雄別に書いてあります。

認められた主な変化が、表 11 に記載されております。

認められた内容といたしましては、先ほど来、話題になったものばかりでして、雌雄とも、これらのドーズに 1000 ppm 以上で肝臓への変化が認められております。雌では 10000 ppm でビリルビンも増加しております。しかし、報告書を拝見いたしましたけれども、甲状腺への変化は 90 日では認められませんでした。

また、ちょっと種類の違う変化ですが、10000 ppm の雌では卵巣の比重量増加という所見がございますけれども、特に発がん性でそれに関連して問題となっているものは、たしかなかったと思います。

これらの結果から、100 ppm では毒性がなかったということで、100 ppm が無毒性量となっております。

以上です。

○鈴木座長 津田先生、高木先生、この件については御意見はございますか。よろしいですか。

○津田（洋）専門委員 はい。

○高木専門委員 結構です。

○鈴木座長 恐らく卵巣の話というのは、90 日の試験ですから、性周期等々のばらつきもあったりして、必ずしも長期のがんとの関係とかというふうにはならないと思います。

代謝は、マウスで行われていないのではっきりしないのですが、ラットでは多少、卵巣に高濃度で分布するというようなデータもあことはあります。特に問題ないということで、100 ppm のところが、このマウスの NOAEL と考えられるということで了承したいと思います。

ずっと来て、ラットの 90 日、イヌの 90 日で、20 ページの 11 行目の修文はどういうことだったのですか。「40000 ppm 投与群の雄で見られた軟便は検体投与の影響によるものと考えられた」というところなのですが、これは恐らく、事務局の方が抄録から拾ってくださったのだと思うのですが、そうですね。

○都築課長補佐 そうです。

○鈴木座長 血小板の話は、先ほど済みました。

ラットの 1 年間慢性毒性試験の話、イヌの 1 年間慢性毒性試験の話、マウスの 78 週間発がん性試験、ラットの 104 週間発がん性試験、それらの中で甲状腺の話は済みましたから、26 ページまでが済んだということになります。それで、26 ページの枠の中の甲状腺についての記載を総合考察の方に入れるということになります。

生殖発生毒性についても、28 ページで眼の話のところ全面展開されておりますから、これもよしということになりますと、残るところが、発生毒性も済んで、遺伝毒性が済んで、その他の試験。これが、4 つ加えられています。特に、機序に関連する話なのですが、既に話されてしまったようなところなのですが、一応やらないといけないのかな

とは思いますが。

1 つは「(1) ラットの甲状腺関連ホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素に対する影響」という実験が行われております。これはどうでしょうか。どなたにお願いでしょうか。通常だと、これは高木さんですか。

○高木専門委員 Fischer ラットを用いて、甲状腺関連ホルモン濃度に対する影響が調べられております。1 群 20 匹のラットを 2 つに分けて、28 日間あるいは 7 日間投与しております。

検体投与によって、UDPGT 酵素活性の増加が見られました。また TSH 濃度も増加したのですけれども、T4 と T3 の濃度は減少しなかったということで、結論としては酵素誘導によるフィードバックメカニズムだけでは説明できないということです。

○鈴木座長 その件について、津田先生、若干解説していただくとありがたいと思います。

○津田(洋)専門委員 済みません、今どこですか。

○鈴木座長 肝臓での UDPGT 活性が誘導されているので、TSH が増えているのですけれども、T3、T4 の濃度が上がっていない。だから、甲状腺への影響は必ずしも肝臓での酵素誘導によるフィードバックだけでは十分説明できないというふうに言っているのですけれども、先ほどの追加提出された甲状腺の写真のところとか、その辺りから考えると、これが妥当であるか、それとももっと違う形にした方がいいのか、あるいは何か御意見があればお願いいたします。

○津田(洋)専門委員 結局のところ、明確な答えは出ないわけで、スペキュレーションしか出てきません。

一般的に、肝臓の酵素誘導が起こって、甲状腺ホルモンの代謝を促進して、TSH が出るということはそのまま当てはまらないし、写真を見ても、必ずしもそうとは限らないような変な像もありますので、これ以上やっても出てきません。非常にクリティカルなことでもないで、この辺でよろしいのではないかと思います。

○鈴木座長 「(2) in vitro におけるヨードサイロニン脱ヨード酵素 type1 に対する影響」というところで、これは平塚先生にお願いした方がよろしいでしょうか。基本的にはネガティブだったということだと思います。

○平塚専門委員 私、専門ではないのですが、評価書(案)たたき台で記載されていますように、Wistar のラット 2 匹の肝臓を用いて、甲状腺ホルモン代謝について、基質としましては T4 から T3 への活性化反応を見ているわけです。それでヨードサイロニン脱ヨード酵素 type1 に対する原体フルベンジアミドの影響を調べております。

結論といたしましては、検体が肝臓のヨードサイロニン脱ヨード酵素 type1 の阻害というものを通して甲状腺ホルモンの恒常性維持に対して全く影響がなかったということが示されたという実験です。

○鈴木座長 特に、問題はないということですね。

高木先生、それは何か御意見ございますか。

○高木専門委員 特にありません。

○鈴木座長 そうしますと「(3) 1 世代繁殖試験における児動物の眼球の病理組織学的検査」ということで、これは先ほどの追加提出されたものと絡んでくるんだと思うのですが、これは吉田さんに御説明していただきましょうか。

○吉田専門委員 それでは、申し上げます。

2 世代繁殖試験と 1 世代繁殖試験において、F1 児動物に眼球の腫大が認められたので、1 世代繁殖試験の F1 児動物を対象として異常所見のあった眼球について組織学的検査を行いました。また、その前駆病変があるかどうかということで、肉眼的異常を認めなかった動物の眼球についても検査していただきました。

その結果ですが、高用量群 2000 及び 20000 ppm 投与群で肉眼的異常を示した離乳児では、虹彩癒着、出血、角膜炎、虹彩炎、白内障、角膜上皮基底細胞の水腫様変性、あるいは角膜上皮空胞化など、いろいろな組織学的所見が認められまして、この原因は虹彩癒着による眼房水の排泄障害による眼圧増加が眼球腫大の原因であるという可能性が考えられました。

また、前駆病変ということで、肉眼的に異常のない離乳児の眼球では、このような検体投与に関連した影響は認められませんでした。

この結果から、1 世代繁殖試験における眼球への影響に関する無毒性量は 2000 ppm の下の 200 ppm であるということです。

以上です。

○鈴木座長 これは、基本的に出生後、哺育中に生ずる結果で、離乳児について前駆病変を見たけれどもなかったということですね。

○吉田専門委員 生まれただけです。

○鈴木座長 それで、問題はないだろうと思います。

「(4) 肝ミクロソーム画分による *in vitro* 代謝試験」ということで、Fischer ラット、それから CD1 マウスとなっておりますが、これは直さないといけません。ICR マウスと、ビーグル犬及びヒトについて肝臓のミクロソーム画分を用いて *in vitro* の代謝試験を行った成績が、抄録の 227 ページから記載されております。

これは、どなたにお願いしましょうか。

どうぞ。

○平塚専門委員 抄録の 227 ページに、動物における代謝経路というものが記載されておりますが、この(4)で行われている *in vitro* の代謝試験は、原体のフルベンジアミドから、すぐその下の E という、A16 と書いてあるベンジルアルコールへの酸化反応についての種差、それに関与する P450 について検討されたものです。

実験方法等につきましては、227-1 ページから記載されておりますが、この代謝反応の特徴といたしましては、Fischer ラットで非常に大きな性差が認められるということです。227-2 ページの表 M3-1-1 を見ていただくとおわかりになるとと思いますが、ラット、それ

から ICR マウス、イヌ、ヒトであります。ラットの雄で、この活性が非常に高い。また、マウス、イヌ、ヒトでは、低いながら活性が認められています。

それに対しまして、雌の肝臓のミクロソームを使いますと、全く雄で認められた E の生成が認められない。しかしながら、マウス、イヌ、ヒトは若干高いですが、この程度が認められているということです。

そして、このラットの雄の E への代謝反応は、ラットの P450 の 2C11 のポリクロナール抗体だと思えますが、抗体で阻害することができます。したがって、免疫化学的には 2C11 が関与している。申し遅れましたが、2C11 というのは、ラットの雄特異的な分子種として知られている酵素です。

申請者らは、更にラットの肝の P450 発現ミクロソームを用いまして、分子種の特性について検討しています。先ほど申し上げましたように、免疫化学的にはラットの雄特異的な 2C11 抗体によってラットの活性が阻害されたのですけれども、2C11 の発現酵素を用いた検討では全く反応が行かなかったということで、著者らは 2C11 と免疫化学的には非常に高い同等性を示す分子種であるけれども、2C11 ではないんだという結論をここで考察しております。

ちなみに、ヒトでは CYP の 3A2 というものがこの反応を触媒していること。これは免疫化学的にも、発現酵素を用いても同様の結果が得られております。しかしながら、ヒトの肝臓の同酵素のレベルは低いということで、活性はあまりない。そういった *in vitro* の結果でございます。

以上です。

○鈴木座長 これは、実際はどういう意味があるということになるんですか。

○平塚専門委員 この初発の反応のベンジルアルコールへの代謝経路、A25 と A16、つまり代謝物 I と E のパスウェイがあるわけですが、ここでラットにおいて性差が認められている。そして、雄は E パスウェイでいく経路。

それに対して、雌ではこれがありませんので、I を通って、左の方に、227 ページの動物代謝ですが、こういった大目の代謝物が取れてくる。これで言いますと、初発の P450 における代謝反応の性差を検討しているということになります。どういう意味があるかと言えば、より詳細に主代謝経路を明らかにしているということがわかります。

○鈴木座長 ありがとうございます。

以上で、追加的になされた試験等々についても評価されて、いずれも最終的には詳細に検討されたということになるんだと思います。

そうしますと、総合評価のところに移りたいと思いますが、全般的にはコメントの対応とかそういったところもクリアーしておりますので、ADI を決める形の話になっていくんだと思います。

34 ページの「III . 総合評価」というところからなのですが、それぞれの大まかな区画でお話ししますから、もし意見があれば、その修正等々をしたいと思います。

最初のところ、動物代謝なのですが、3行目から10行目ぐらいまでのところですけども、この書き方で問題はなさそうでしょうか。

特に、問題はなさそうですね。

○平塚専門委員 特にありません。

○鈴木座長 Tmax のこと、代謝の分布のこと、経路のことが書かれていると思います。

11行目から15行目のところの、植物代謝についてはいかがでしょうか。

○上路専門委員 問題ないと思います。

○鈴木座長 16行目から20行目が、土壌中の代謝なのですが、いかがでしょうか。

○上路専門委員 19行目の代謝物 B は、代謝物 E ではなくて代謝物 M を経由しています。

○鈴木座長 先ほど直したところですね。

21行目から、水中光分解です。これは問題ないですか。

○上路専門委員 これは、問題ないと思います。

○鈴木座長 25行目から28行目が土壌のところですが、これもいいですね。

○上路専門委員 そのとおりです。

○鈴木座長 それから、作残について、29行目から31行目「いずれの作物においても検出限界以下であった」。これはいいですね。

32行目から35行目も作残ですが、よろしゅうございますか。

○小林専門委員 はい。

○鈴木座長 以下、毒性の方に入ります。36行目から38行目、急性毒性ですが、これも問題なさそうですね。高木さん、大丈夫ですね。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 39行目から次のページの1行目のところで、刺激性と感作性なのですが、ウサギで軽度の眼毒性が認められている以外はないということです。

それから、35ページの2行目以下が亜急性毒性試験で、ここではマウスとラットとイヌの話が書かれております。

4行目に、慢性毒性試験のラットとイヌ。

6行目に、マウスとラットの発がん性試験で NOAEL と、発がん性がないということが書かれています。

8行目が、2世代繁殖試験で、NOAEL はこれでよろしゅうございますね。

○長尾専門委員 はい。

○鈴木座長 それから、11行目に発生毒性試験、催奇形性ですが、これも問題はありません。

14行目以降が遺伝毒性なのですが、林先生、大丈夫でしょうか。

○林専門委員 特に、問題ありません。

○鈴木座長 そうということで、記載は大体よさそうでございます。

どうぞ。

○高木専門委員　ここで、先ほどディスカッションに出た甲状腺とか眼の影響について一言か二言かコメントを入れる必要があると思います。

○鈴木座長　それは、どこに入れるのでしょうか。発がん性のところでしょうか。6行目、7行目の後ろに、先ほどの甲状腺に関する問題として、ラットとマウスで甲状腺の病理学的な所見には種差があるということと、可能性として肝臓の薬物代謝酵素誘導による間接的な影響と、直接的な薬物の影響の両方が考えられるというようなことを適当に修文して、後でまた皆さんにお諮りすると思いますが、事務局の方でそこに入れてください。

○都築課長補佐　はい。

○鈴木座長　表30のところは、今、文章で読み上げたところのデータになっておりまして、無毒性量と、最小毒性量、それから、その他が備考という形で書かれておりますが、数値は恐らく問題ないと思います。前のものに比べますと、マウスの90日間亜急性毒性試験が加わりました。

全体を見ていただきますと、ラットの104週間発がん性試験で認められるNOAELが最も低いということになりまして、1.70 mg/kg 体重/日がADI設定根拠のためのNOAELになります。それで、発がん性も催奇形性もありませんし、勿論、遺伝毒性もないので、安全係数は100ということになりますと、ADIは0.017 mg/kg 体重/日となります。

お認めいただけますでしょうか。特に御意見のある方はございませんでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○鈴木座長　それでは、これでADIが設定できたということで、この議論は終わりにしたいと思います。

途中、はしょってしまいましたけれども、付録的な問題として、作物残留の成績とか、推定摂取量の問題とかが後ろに付いておりますが、これは一応、暴露が大体どの水準かを知る目安のものでして、一応、議論はさせていただいたということにさせていただきたいと思います。

よろしければ、これでこの議論は終わりたいと思います。ADIが1つ決まったということになります。

これについては、その後の手続等を事務局から御説明いただきたいと思います。

○都築課長補佐　本日、ADIの評価をいただきましたので、これを審議結果の案として、今度は幹事会に諮る必要がございます。それで、農薬専門調査会幹事会を、できれば近いうちに行われる総合評価部会にくっつける形で開催したいと思っております。ただ、これは多分に形式的な部会になりますので、御多忙な先生におかれましては、それほど無理をして出いただく必要もないと考えております。

幹事会で御了解いただきました後に食品安全委員会に報告し、その後、国民から意見・情報の募集を行う予定でございます。

農薬評価書の案につきましては、本日御指摘があった事項を踏まえまして、修正の上、

もう一度、先生方に御覧いただくことになると思います。

以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。

それでは、一応、フルベンジアミドが終わったということで、次の剤に移らせていただきたいと思います。ピリプロキシフェンなのですが、どうしますか、休みますか、そのままやりますか。そんなに休む必要はありませんね。

ピリプロキシフェンについて、やはり事務局から多少、経緯等々を含めてお話ししていただきたいと思います。

○都築課長補佐 御説明申し上げます。

ピリプロキシフェンにつきましては、7月19日に開催いたしました前回の第2回総合評価第一部会で御議論いただきまして、本日、継続審議となったものです。

農薬取締法に基づく適用拡大申請中の農薬で、平成17年11月8日付けで厚生労働大臣より意見聴取をされております。適用拡大申請されている作物は、お茶です。

評価資料につきましては、事前に先生方にお送りしてございまして、担当分野ごとに御確認をいただきました。

農薬評価書のたたき台につきましては、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、ピリプロキシフェンにつきましても予備の生データのフルセットをそちら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。

以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。

前回は動物代謝まで終わっておりますので、今日は植物代謝から後ということになります。

それでは、植物代謝の先生の方から御説明をお願いいたします。

○小林専門委員 それでは、植物代謝の方から行きます。

「2. 植物体内運命試験」につきましては、動物代謝と同じように、フェニル基のラベルのものと、ピリジルをラベルしたものの2つのラベル体を用いまして、キュウリ、トマト及びオレンジの3試料につきまして実施しております。

また、キュウリにつきましては、土壌表面にピリプロキシフェンを処理しまして、土壌からキュウリへの吸収移行及び代謝試験を行っております。

まず、キュウリの方ですけれども、処理方法は葉面と果実表面に塗布しております。採取日としましては、葉の方で0、1、3、7、14、21日後に、果実につきましては0、3、7日後に採取しております。葉の方は葉、処理葉以外の茎葉部、果実。果実は実のところ。それぞれ取りました部位につきましては、表面を洗浄した液とその後に抽出した抽出液、それと未抽出残渣に分けて、3点をそれぞれ分析しております。

結果につきましては、葉に処理されましたピリプロキシフェンは経時的に消失しまして、



半減期が 12.5~18.4 日です。果実につきましては速やかに消失しまして、7 日後に 8.2 ~8.5%TAR となっております。半減期は 1.9 ~2.0 日で、葉の約 6 分の 1 から 9 分の 1 になっております。このように、葉よりも果実の方に非常に早く半減期が取れております。

主要代謝物及び主要代謝の経路につきましては、抄録の 253 ページのマップを見ていただきまして、まずピリプロキシフェンが真ん中に書いてあります。下の方に行きまして、フェニル基 4 位の水酸化、それから、ビフェニルエーテルのところは切れる方よりはコンジュゲートになっています。4'-OH-ピリプロキシフェンができて、それがコンジュゲートしたものが葉で約 9 ~11%TAR、果実の方で約 14%TAR 検出しております。

そのほかに、主要代謝物としましては、左横へ行くのですけれども、ピリジルが取れた POPA で、そのコンジュゲートなものが実の方で 8.5%TAR 検出しております。

更に、ピリジン環のところは水酸化されたもので、N の方から数えて 5 番目です。そこに OH が入ったものです。これもやはりコンジュゲートの方が出来ておりまして、果実で約 7.8 ~8.5%TAR 得られております。

このように、キュウリにおける主要代謝経路は、フェニル基 4 位の水酸化で 4'-OH-Pyr が出来てコンジュゲートしたものが、実の方が多くて、約 13 からということです。

それと、脱ピリジル化して、これも POPA が出来てコンジュゲートしている。それから、ピリジン環 5 位の水酸化ということで起こっておりますが、いずれも葉より実の方が多く、高濃度検出しておりまして、抱合体はすべてグルコシド結合抱合体です。

次に、土壤に散布した後にキュウリへの移行を見ているのですけれども、キュウリを栽培しました土壤表面に 250 g ai/ha で投下しておりまして、土壤とキュウリについて調べております。

土壤に関しましては、表面土壤から 10 cm までのところと、10 cm 以下で調べております。キュウリにつきましては、果実と茎葉部ということで調べておりまして、抽出画分と未抽出残渣ということでやっております。

結果ですけれども、親化合物が表面土壤にほとんど存在しています。10 cm 以下には 0.3%TAR 程度しか移行しておりません。

土壤からキュウリへの移行ですけれども、これは抄録 256 ページの表 1 を御覧いただきますと、PYPAC ができております。この PYPAC というのは、260 ページにトマトの代謝があります。キュウリではこれができていなかったのですけれども、トマトの方でできておりまして、右の真ん中辺にある PYPA というアルコール体が酸化されてカルボン酸になったもので、ピリジン環の方です。0.4%TRR になって、非常に少ないのですけれども、それができております。親化合物はありません。

茎葉部も同様ですけれども、非常に少量です。

この PYPAC というのは、トマトでは代謝経路が検出されていますけれども、キュウリとかオレンジでは検出されていないという結果があります。

トマトの方ですけれども、今のことを踏まえまして、トマトは 7 日後に取っております

て、散布回数は 3 回散布です。

これは、表面洗浄液、果汁、搾りかすと、搾りかすをもう一回抽出したものと未抽出残渣とに分けてそれぞれ分析しております、かすのところに大体 65~82%TRR の総処理量が来ておりますけれども、主な残留物は親化合物であります。

主要代謝物としましては、PYPA。それから、トマトの方は抄録 260 ページの代謝経路で説明しますと、ピリプロキシフェンからフェニル基の水酸化。右の方へ行きまして、PYPA。下におきまして、アルコールが酸化されて、PYPAC。それから、エーテルのところを外れまして、ピリジンの 2-OH が付いたものになっておりまして、それぞれ抱合体が得られております。

主な代謝経路は、このように、フェニル基 4 位の水酸化及びエーテル結合の開裂です。

次に、オレンジの方に行きまして、これはバレンシアオレンジを用いております、28 日後にサンプリングしております。

調べている部位としましては、果実と葉です。果実の方では表面洗浄液、果皮、果肉残渣及び果汁について調べておりまして、葉の方につきましては表面洗浄液と未洗浄抽出残渣で調べております。

結果としましては、表 7 で、抄録の 264 ページのところに細かいデータがあります。果実の方はピリプロキシフェンが 50%TRR 近くあるのですけれども、その大部分は果皮に存在しています。葉の方では、ピリプロキシフェンは 22~28% TRR ということで、代謝物は 4'-ヒドロキシ・ピリプロキシフェンです。

オレンジの方につきましては、抄録 267 ページの代謝経路を御覧いただきまして、これですと、まずピリプロキシフェンが一番上のところに書いてありますけれども、左の方へ行って、フェニル基 4 位の水酸化で 4'-OH-ピリプロキシフェン。

4'-OH-ピリプロキシフェンが果実で約 4 ~6.5%TRR 得られておりますけれども、これはコンジュゲートは得られていません。

葉の方は、フリー体の方は約 4 ~4.9%TRR なのですけれども、抱合体の方は 6 ~7%TRR 得られております。

そのまま 4'-OH-ピリプロキシフェンの方からは下に行きまして、エーテルです。ピリジンとアルキル基が付いているところが切れまして、4'-OH-POP になって、その抱合体が葉っぱの方で 7% TRR ぐらい得られております。

あと、主なものとしましては脱ピリジル体も得られているのですけれども、これ自体はあまり多くはありません。脱ピリジル体の POPA から POP になって、それが抱合体になって、葉っぱの方で 6% TRR 程度得られているということです。

そのほかに、微量の未同定の極性代謝物が果実の方で 26~37%TRR 程度得られておりますし、葉の方ではやはり 20~29%TRR 程度得られているのですけれども、これは非常に成分が多くて、約 20 成分ぐらいが得られていますけれども、いずれも 7%TRR 未満ということです。そのほかに、抄録 265 ページの表 2 と 3 で、極性領域というところで、こ

れは液クロのリテンションタイムで 2 ～5 分のところのものなのですけれども、それでピリジンにラベル化したものが実の方で 13.2% TRR、葉の方で 10.3% TRR 得られております。このものは、加水分解の結果、既知物質ではなくて複数の成分が混在しているということです。

このように、フェニル基 4 位の代謝と、脱ピリジル、フェニル基 4 位の方がメインですけれども、そういう代謝経路が得られております。

そこまでが植物代謝です。

○鈴木座長 どうでしょうか。上路先生から補足、もしくは御意見をいただけますでしょうか。

○上路専門委員 今回の代謝物がどういう形で出てきたかというのは、小林専門委員の方からの説明でわかったと思います。

私の方からは、抱合体についてですけれども、評価書（案）たたき台、あるいは農薬抄録の中のまとめ方が非常にわかりにくい。表の中では確かにコンジュゲートと書いてあるけれども、まとめ方の中で本当にそれがコンジュゲートなのか、フリーなのか。あるいは、農薬抄録ですずっと代謝物を追いかけていくと、いっぱい並んでいるコンジュゲートの意味が、量的なものでいっているのか、あるいは代謝経路の順番でいっているのかともわかりにくいので、コンジュゲーションなのか、あるいはフリーなのかということ整理してほしい。これは全体の代謝の表にも当てはまると思います。評価書と、評価書をつくるための抄録を少し整理していただきたいというのが大きなお願いです。

あと、フリー体か抱合体かというのはすべての作物について言っています。しかし、例えば評価書 15 ページの中に果肉とか、果皮とかでの代謝物の分布量などをコメントしてあるのですけれども、それに対応するデータが抄録の方に入っていないんです。そんなものもちゃんと付けていただきたいというお願いを入れておきました。

そういうことで、私はそれだけです。

○鈴木座長 どうもありがとうございます。

そうすると、まとめてあれしますか。どうしますか。表現の問題で、13 ページの代謝物についての抄録の表と文章の整合性を取る。フリー体と抱合体については、きちんと書きなさい。同じことが 14 ページにも出てきています。

ただし、表面洗浄液、搾りかす、果汁等に含まれる量をちゃんと表として示しなさい。これらは一応、表現上の問題として、次の 15 ページのところの果肉、果皮の親化合物と代謝物の分布量を一応、一まとめにして整理すること、ないしはきちんと書けというふうな話の中でコメントにさせていただいてよろしゅうございますか。

○上路専門委員 お願いします。そうしてください。

○鈴木座長 そのほかのところでは、細かい話は事務局の方で既に手を入れてくださっているようです。例えば、mg/kg を数値として加えてほしいというようなことは表 7 にそういう形になってございますので、ほとんど問題はないと思います。

細かい話なのですが、12 ページのところに修文案が、上路先生のもの和小林先生のもの  
と 2 つあります。

○上路専門委員 これは、2 人でどちらにするか相談しましょう。

○鈴木座長 内容的には、ほとんど変わらないようです。

○小林専門委員 上路先生の方でいいです。

○鈴木座長 多分、どちらか要領のよい方に決めていただければよいと思います。

○上路専門委員 お任せします。

○鈴木座長 それから、若干、既に説明の中で指摘があって、結果論としてはもう問題はないと思いますが、代謝経路等々が作物によって多少違っているようであるということなのですけれども、これについては特にコメントを出すまでもないと思いますが、いかがですか。

○上路専門委員 ないと思います。ほかの農薬で調べてみますと、類似する植物の小麦とカラス麦でも代謝経路や生成される抱合体の種類が変わっていたりしますので、こういう例はいっぱいあるみたいですから、それはあえて出す必要はないと思います。

○鈴木座長 そうですね。特にお聞きしておかなければいけないことは動物代謝との関係で、植物の方の場合に非常に特有のものが、あるいは量的に非常に多いものが出てきているというようなことがあると、また毒性との関係を考えなければいけないんですが、それは特にはなかったと考えてよろしいのでしょうか。

○上路専門委員 この前、動物代謝の方で出されたコンジュゲーションで、システインでしたか、何でしたか。

○都築課長補佐 硫酸抱合です。

○上路専門委員 これは植物ではほとんどありません。

○鈴木座長 大体が、くつついて、糖との関係ですね。

○上路専門委員 そうです。

○鈴木座長 動物の方は、硫酸との話がベースになっているようで、それはたしか、前のときに聞く話になっていたと思いますので、それ以上の話ではないと思います。

そうしますと、植物代謝に関しては今までのところの御説明で問題はないという形で、表現上の問題、抄録を直せというところをコメントにさせていただきたいと思います。

それでは、引き続いて「4. 土壌中運命試験」からお願いいたします。

○小林専門委員 「4. 土壌中運命試験」につきましても、2 個のラベル体のピリプロキシフェンを用いまして、好氣的土壌中運命試験と土壌表面光分解試験について実施しております。

好氣的土壌中運命試験につきましては、砂質埴壤土を用いまして 30 日間インキュベーションしております。それで 30 日後までを経時的に見ております。採取しました土壌は、分析画分としましては抽出液、土壌残渣の 2 画分です。

土壌中における残留放射能は、処理後徐々に減少しまして、30 日後で 64~77% TAR が

得られておりまして、30日後のピリプロキシフェンですが、親化合物は両化合物とも25.3% TAR でありました。

半減期は、6.3日です。この6.3日は、ラベルの位置による違いはありません。

そのほか、結合残留物ができておりまして、バウンドレジデュースです。30日後の平均で、33.9~45.7% TAR が得られておりまして、主に腐植酸とか、ヒューミンとか、フルボ酸画分に大体10~16% TAR ぐらい検出されておりますけれども、このフルボ酸につきまして溶媒で抽出しまして、4'-OH-ピリプロキシフェンがどのぐらい出来るかを検証しているんですけれども、それは0.3~0.6% TAR ぐらいしか得られておりません。

土壌の代謝経路につきましては、抄録の275ページを参照していただきまして、これは主代謝物としては炭酸ガスと言われております。二酸化炭素です。

DPH-Pyr、フェノキシフェノールの方のベンゼン環が1個外れているものです。それでDPH-ピリプロキシフェン。それからPYPA、アルコール体です。それが酸化されたというふうに来て、PYPAC ですけども、PYPAから2'-OH-ピリプロキシフェン、ピリジン環の2位にOHが付いたものから炭酸ガスになっているルートが一番多くて、28.2% TAR 得られております。

土壌の代謝は、それが一番メインです。ですから炭酸ガスまで行くということで、あまり土壌中に残留することは少ないのではないかと思います。

○鈴木座長 上路先生、これは特に問題ございませんね。

○上路専門委員 17ページのところのコメントについて、炭酸ガスへ行くということが、どれぐらいの時間的経緯をもって無機化するかというのは非常に説明しにくいのではなからうかと思えます。

特に、抄録274ページの表を見ていただきますと、確かに炭酸ガスには行くのですけれども、かなりの部分がバウンドしているんです。放射能のうちの半分ぐらいはバウンドする。そうすると、二酸化炭素まで行ってしまふから蓄積性がないとっていいのかが疑問になりました。私のコメントを消そうかどうしようか悩んでいるんです。

○小林専門委員 確かに、バウンドレジデュースはフェニルラベルの方が45.7% TAR ありまして、ピリジンの方のラベルしたものが33.9% TAR あるんです。その中で、先ほど言いましたように、腐植酸とかで試験したものをしているのですけれども、このときには炭酸ガスを見ているのではなくて、代謝物の方を追っているんです。そこは確かに疑問点は残るところなんです。

炭酸ガスに行っている量も、比較的多いかなと思うんですけれども、どうなのでしょう。

○上路専門委員 経過日数と、バウンドしている量のバランスをどうするのか。だから最終的には、確かに二酸化炭素まで行くというまとめ方をしてもいいと思うのですけれども、無機化されて蓄積性がほとんどないといっていいものかどうか疑問に感じたものですから消したんです。そういう意味です。

○鈴木座長 とりあえず、無機化されることについては問題ないけれども、腐植酸等に結合している量も結構多いので、その辺のところ、本当に土壌中に蓄積性がほとんどないといっているかどうかは疑問なんですね。

○上路専門委員 そういことです。そういう意味で消してしまったんです。

○鈴木座長 小林先生、そのところは可能性の問題としてどちらとも決着がつけられないので、とりあえず無機化するという話に重点を置いて、土壌中の蓄積性はほとんどないというようなところを消してもよいというのであれば、上路先生と同じということによろしいですか。

○小林専門委員 そうですね。バウンドの方は幾つできているかはわからないところもありますし、確かに炭酸ガスに行くというところまではいいと思います。

○鈴木座長 そうすると、その形に表現を変えるということによろしいですね。

○小林専門委員 はい。

○鈴木座長 今の話が見えなくなったんですけれども、17ページの(2)ですか。

○小林専門委員 そうすると、17ページの「土壌中での蓄積性はほとんどないと考えられた」というところは消さないといけませんね。

○鈴木座長 そこを消すわけですね。「無機化される」にする。

ちょっと待ってください。その最後の文章は要らなくなるんですか。「分解物は二酸化炭素へと無機化されるため」というのは理由ですから、その前のところに「分解される経路もある」と言っていますね。

○小林専門委員 「経路もあると考えられる」でマルにしていましようか。

○鈴木座長 あとは、消せばよいということですね。

事務局、よろしゅうございますか。

○都築課長補佐 はい。

○鈴木座長 そうしたら、土壌表面光分解試験をお願いいたします。

○小林専門委員 土壌表面光分解試験につきましては、砂壤土とシルト質壤土を用いております。それで、8週後までを経時的に採取してございまして、抽出液と抽出残渣に分画しております。

8週後に、ピリプロキシフェンの残留放射能が54~60%TARぐらいです。この場合に、暗所対照区につきましては約88%TARぐらいですので、こちらの方が分解が進行している。光による影響を受けておりますけれども、推定半減期は11~13週です。

抄録の279ページに、土壌表面光分解の図がありますけれども、これは比較的、土壌表面での分解が少ないんです。炭酸ガスまで行くのですけれども、フェニルの方をラベルしたもので炭酸ガスが8週で13.3%TAR。それから、ピリジンラベルの方で8週で3.4%TARです。

278ページの表のところに、4'-OH-ピリプロキシフェンとあるのですけれども、これは暗所の方が多いいんです。例えば一番上の愛知土壌のところ、暗所が0.5で、ほかは0.

2 以下なので、これは光分解ではなくて微生物分解等によってできているのではないかと  
思うので、この 4'-OH-ピリプロキシフェンのところは、ここの代謝経路にも書いてあり  
ません。

これの主要代謝ですけれども、18 ページの 8 行目の「ピリプロキシフェンの土壌表面  
光分解の主な経路は、太陽光によりフェニル基の水酸化、エーテル結合の開裂」等と書いて  
あるのですけれども、フェニル基の水酸化というのはないのではないかと、これは生成し  
ていないのではないかと思います。4'-OH-ピリプロキシフェンは暗所の方があるので、  
これは微生物によるもので、光ではないと思います。

以下のところは、全部のエーテル結合が開裂して、OH にはなっているけれども、エー  
テル結合が切れたので、フェニル基の水酸化というのは省いた方がいいのではないかと思  
います。

○鈴木座長 事務局、よろしいですか。

○都築課長補佐 はい。

○鈴木座長 そこで説明が終わってしまして、要求事項が上路先生と小林先生から出てい  
るのですが、ちょっと説明してください。

○上路専門委員 17 ページの真ん中のところに私の名前で土壌表面光分解試験について  
も同様ということで、18 ページの「以上のことから」というところを削除するようお願い  
しました。

これは、今の表を見ていただくと、期間的なものもあるのですけれども、一応、8 週間  
やっても親化合物が 50% 以上残っているんです。そうすると、ここのところは「長期に  
渡って環境中に残留する可能性は極めて」の、「極めて」という言葉も非常に気になるの  
です。ここのところはあえて残す必要はないのではなかろうかということで「二酸化炭素  
まで分解される経路である」というところで抑えていただいた方がいいのではないかと思  
います。

○鈴木座長 先ほどのと同じですね。

○小林専門委員 これは異存ありません。

○鈴木座長 18 ページの 10 行目から 11 行目に関する「したがって」以下のところを消  
すということですね。

それで、追加要求ですね。

○小林専門委員 追加要求ですけれども「成分が分かれば」と言うのですけれども、  
これはあえてわからなければ結構です。

○都築課長補佐 あるかどうかは、聞いてみます。

○小林専門委員 次の真ん中のところは、今、説明したように、私は微生物か何かによる  
のではないかと考えているんです。

あとは、用語の統一です。

○鈴木座長 これは、聞く形でよろしゅうございますね。

○小林専門委員 結構です。

○鈴木座長 では「5. 土壌吸着試験」の方に移りたいと思います。

○小林専門委員 「5. 土壌吸着試験」に関しては、フェニルの方のラベルをしたものだけを用いまして、水／土壌混濁系における土壌吸着試験、土壌溶脱性試験を行っております。土壌溶脱性試験というのは、土壌カラムの試験です。

水／土壌での分配のところでは、4種類の土壌、壤土、埴壤土、砂壤土、砂土を用いております。土壌層と水層から処理量の90% TAR以上が回収され、ほとんどピリプロキシフェンが検出されるということです。

それで、Freundlichの吸着係数は、25～637。これは表にあるとおりののですが、これを有機炭素含有率で補正しますと、Kocは13000～58000。これ自体は抄録297ページに説明があるのでありますが、Freundlichの吸着係数は5以下。それと、Kocですと300～500以下。普通は500以下で考えているようです。それで、地下水汚染農薬の基準というものがこのように考えられておまして、これよりも高いので、地下水汚染は引き起こしにくいのではないかと申請者たちは言っております。

次に、土壌溶脱性試験ですが、これはシルト質壤土と砂質壤土を用いまして、土壌カラムです。内径が3cmのものを水で流していくのですが、360mlぐらいを流速2.0ml/hrで流していきますけれども、ほとんど溶脱されてこないということで、半減期はでていません。

こういう結果です。

○鈴木座長 この土壌吸着に関しては、先ほどの抄録297ページの地下水汚染の可能性ありやなしやというところについて、この評価書に書くか書かないかということなのですが、これはどういたしましょうか。上路先生と小林先生で、若干、御意見が違っているように見受けられるのですが、いかがでしょうか。

○上路専門委員 土壌吸着試験のところですか。

○鈴木座長 そうです。

○上路専門委員 私、そこは何もコメントしていません。

○小林専門委員 私は、鈴木先生の「これらの吸着係数は十分に大きく、地下水汚染の可能性はほとんどないと考えられた」という文章でよろしいと思います。

○鈴木座長 書きますか。

○小林専門委員 もし書くのであれば、細かいことは書かないで、大分、このCohenが言っている値とはかけ離れていますから、そのくらいは言ってもいいかなとは思ったんです。

○鈴木座長 先ほどの土壌の中での蓄積性のところは、データがあつてちょっと言いにくいところがあったのですが、今回のところは、もし、それがなければ、書いておいても悪くはないかなということですね。

「吸着係数は十分に大きく」程度の形で書きましょう。わかりました。

「6. 水中運命試験」、お願いします。



○小林専門委員 水中運命試験につきましては、ラベル体は2種用いております、加水分解試験と水中光分解試験が行われております。

加水分解試験につきましては、pH4.0の酢酸緩衝液、pH7.0、pH9.0のホウ酸緩衝液の3種を用いております、暗所でのインキュベーションを7日間行っています。

いずれの条件におきましても、ピリプロキシフェンはほとんど分解されておられません。半減期は、ピリジンにラベルした方でしか取れていないのですけれども、pH4.0で367～718日と、加水分解的には非常に安定であります。

次に、水中光分解試験ですけれども、これは蒸留水と河川水を用いまして、光強度が21.4 W/m<sup>2</sup>の太陽光の下で行っております。5週間暴露しまして、ピリプロキシフェンは太陽光によって分解が促進されまして、5週間後には蒸留水で約30～34%TAR、河川水で34～45%TARと、ここでは両者にもものすごい差はありませんけれども、半減期としましては蒸留水で17.5日、河川水で21日でした。暗所では、5週間でも安定でした。

代謝経路は、抄録の294ページを見ていただきますと、主に右の方のPYPAの方に行く率が高く、脱フェノキシフェニル体ですから、アルコールになっているということです。ピリジンの方でメチルアルコールになっている方ですけれども、そちらの方が高いです。

それから、ヒドロキシピリジンを経て、これは推定ですけれども、炭酸ガスへと行く。この辺の経路は、PYPAから炭酸ガス。これは土壌と同じような経路を取っております。

PYPAの生成率は、河川水と蒸留水で倍の差がありまして、蒸留水では15.8%TARに対して、河川水では30.4%TARと2倍違っております。

そこまでで、一応区切りますか。

○鈴木座長 よろしいですか。

抄録の305ページの表1の略語の誤記の問題と、これは似たような問題だと思うのですけれども、4週のデータになっているのですけれども、文章中では5週のデータとなっておりますね。

○小林専門委員 これは、B4判だか何かの表なのですから、まとめてあるところがありますね。植物とか、動物のも書いてあるところで、DHPと書いてあるものがあつたんです。そこがDPHではないかと思うのと、この水中光分解のところのフェニルラベルとピリジルラベルのところの値が、4週の値が書いてあるんです。何で4週の値が書いてあるのかと思ったんです。抄録の方は5週の値で議論しているので、ちょっと変だと思ったんです。

○鈴木座長 そうすると、理由を述べるか、もしくは5週を使うのなら5週に訂正しろという意味ですね。

○小林専門委員 そちらの方がいいのではないかなと思うのですけれども、どうでしょうか。何か理由があるのでしょうか。

○都築課長補佐 真意を申請者に聞いてみて、単なる誤記であれば訂正させるようにいたします。

○小林専門委員 それと、よけいなことかもしれませんが、この代謝物と書いてあって、4'-OH-ピリプロキシフェンの硫酸抱合体の下のところが GUL と書いてあるのですけれども、これは GLU ですか。上から、代謝物と書いてあって、ピリプロキシフェンから数えて 4 つ目の 13) となっているところです。

○都築課長補佐 GLU です。

○小林専門委員 そこが間違っていますね。

○鈴木座長 わかりました。ほかにはございませんね。

どうぞ。

○上路専門委員 私、よけいなことを書いてしまいました。評価書（案）たたき台の方の 19 ページの、私がコメントしたところですが、水中運命試験については、29 行目の「以上のことから、ピリプロキシフェンは加水分解的に安定であると考えられた」ですけれども、これはこのまま残しておいてください。

それと、次のところの水中光分解試験が、最後まで「長期に渡って水系環境中に残留する可能性は少ないと考えられた」というところなのですが、これはどうでしょうか。

5 週の段階で、ピリプロキシフェンが約 30~50%TAR ぐらい残っているんです。だから、これはまだ少し、あえて外しておいた方がいいのではないかと思います。

○鈴木座長 わかりました。そうすると、17~18 行目は消すということですね。

よろしゅうございますか。それでは「7. 土壌残留試験」ですか。

どうぞ。

○平塚専門委員 今、見ていたら、抄録の 294 ページの図 3 のフェノキシフェノール、POP の構造式で OH が抜けています。

○上路専門委員 そうですね。POP の OH、フェノールです。

○鈴木座長 では、それも修正いたしましょう。

もうないですね。それでは「7. 土壌残留試験」の方に移りましょう。

○小林専門委員 残留試験につきましては、土壌と作物で実施しておりまして、まず「7. 土壌残留試験」です。火山灰軽埴土と沖積埴土を用いております。試験は容器内と圃場で行っております。

推定半減期は、火山灰の方が沖積よりも低いのですけれども、容器内の方が 21 日。沖積の方は 26 日です。圃場の方は、火山灰が 4 日、沖積が 6 日です。

○鈴木座長 非常に短いということですね。

○小林専門委員 短いです。

このフィールドでの分解というのは、ほとんど土壌微生物による分解なのではないでしょうか。

○鈴木座長 そうですか。

○小林専門委員 そうなのかなと私は思ったのですけれども、といたしますのは、表面土壌だから、もし光分解とかを受ければ、光だと 11~13 週ぐらいあるんです。だから、どう

なのかなと思ったんです。

○鈴木座長 恐らく、その辺は微生物が絡んでいると考えて間違いはないのでしょうかけれども、やはり容器内試験の方が少し時間がかかるということからしても、そういう可能性が高いのでしょうか。

○小林専門委員 そうですね。そう思いました。

それから「8. 作物残留試験」に移りまして、対象作物としては、野菜ではキュウリ、ナス、トマト、ピーマン、シシトウを用いております。そのほかに、お茶です。

○鈴木座長 別紙3ですね。

○小林専門委員 分析法は、よけいなことかもしれませんが、最初は分析対象が代謝物4成分も含んでいたもので、一斉分析にしようと思ったので、塩酸酸性下で加水分解しているのですが、今、対象がピリプロキシフェン、親だけなんです。そうすると、普通には溶媒だけの抽出でいきますけれども、酸性にしてピリプロキシフェンを分析しても影響していないので、分析そのものは大丈夫だと思います。

結果ですけれども、お茶は三重で30日で約3 ppm 出ておりまして、福岡では0.15 ppm なんです。これが45日後になりますと、三重で0.07 ppm、福岡で0.03 ppm です。申請の経過日数としては45日を希望しております。

お茶につきましては、3 ppm を超える濃度が検出されたので、次年度に代謝物の4'-OH-ピリプロキシフェンを福岡のお茶で検証して、残留しないことを確認しています。

結果はそうですけれども、なぜ、この福岡を選んだのかというのが疑問に残ったんです。4'-OH-ピリプロキシフェンは毒性がないということが安全性の考察のところに書いてありましたので問題ないとは思いますが、高く出るということは分解物が得られないからだと懸念したのかかもしれませんけれども、どうして福岡を選んだのかというのが疑問に思いました。

○鈴木座長 どうでしょうか。それは聞きますか。かといって、データ自体が変わるわけではないと思いますが、事務局からこそっと聞いてみてもらえますか。

○都築課長補佐 申請者に、真意を確認しておきます。

○小林専門委員 確かに、ガイドラインでは1個でいいのですか。

○鈴木座長 一応、最高値を示した部分のデータとしては生きている感じにはなっていませんので、その意味では特に問題はないとは思いますが。

○小林専門委員 以上です。

○鈴木座長 ありがとうございます。

上路先生、その点で何かございますか。

○上路専門委員 特にありません。

○鈴木座長 そうすると、表9のところ推定摂取量がございます。これも一応、計算してみますとこういうことだということにして、恐らく推定のADIのところからしても、そう問題はなかろうという形にゆくゆくはなるんだろうと思います。

ここまでのところで、動物と植物、土壌、その他、残留に関する成績の評価が終わったのですが、何か付け加えること等々はございますか。なければ毒性の方に移りますが、よろしゅうございますか。

とりあえずは、いいですね。それでは、また何かあればお願いいたします。

それでは、毒性の方に移りますが、まず一番最初に「9. 一般薬理試験」なのですけれども、これは赤池先生と高木先生の話になると思います。どちらからでも結構です。

○高木専門委員 最初は神経ですので、赤池先生お願いいたします。

○赤池専門委員 そうしましたら、最初は神経系の方が入っていますので、私の方から簡単に説明させていただきます。

何よりも 21 ページ、22 ページの表で、投与量、無作用量、作用量の単位の mg/kg 体重の m が大文字、小文字がまざっていて、これは当然、小文字にすべきですので、直していただく必要があると思います。

あと、細かい点なのですけれども、22 ページの呼吸・循環器系の上の方、呼吸数・血圧・心拍数の心拍数のところに※が付いているのですけれども、これは特に記述がないので、取った方がいいという、その 2 点だけ、一種の誤植みたいなものなのでしょうけれども、まず訂正をよろしくお願いいたします。

全般として、中枢神経系に対する作用といたしましては、最初の一般状態というところで 5000 mg/kg 体重と非常に高用量で軟便・下痢等の発現が認められたという記述がありますが、それ以外、自発運動量、ペントバルビタール睡眠等、次の 22 ページになりますけれども、けいれん、鎮痛、体温、脳波といったものに対して、いずれも影響なしということです。

あと、この化合物の作用機序がいわゆる昆虫ホルモン様の作用を示すということ。それから、脳内の分布もそれほど高くない、むしろ低目であるということも含めまして、中枢神経系に対する作用、あるいは毒性というのは、まず影響はなかろうというふうに判断していいと思います。

あと、呼吸・循環器系に対する作用をイヌとモルモットで見えておきまして、ここに記述がありますように、呼吸数に関して検討して、一番高用量で 50 mg/kg 体重ですけれども、一過性の呼吸促進及び一時的な呼吸停止、血圧に関して軽度な低下及びその後の上昇、血流量の増加が認められたという表現がございます。これも、非常に高い量、50 mg/kg 体重を静注したときのみ認められる作用であるということ、無作用量が 10 mg/kg 体重ということですので、極めて強い毒性があるというものではないと考えられます。恐らく呼吸の変化というのは、血圧等の循環器系の変化に連動した変化だろうと思われれます。

それ以降、平滑筋、消化器系、体性神経系等に対する作用というのはほとんど影響がないということで、摘出回腸標本のモルモットにおきまして  $10^{-5}$  g/mL の投与群で、セロトニンによる収縮反応の抑制が認められたという記述がございますが、これも非常に高いもののみ認められているということですので、重要視する必要はないと思われれます。

次の 23 ページでありますけれども、血液凝固に対する作用も影響なしということですので、全体として本化合物は、こういった一般薬理試験において、検討した用量の範囲ということですが、著明な毒性は示さないと考えられます。

○鈴木座長 特に大きな問題はなさそうです。それから、作用機序をうかがわせるような話も、あまり影響がないのでわからないということですね。

○赤池専門委員 はい。

○鈴木座長 そうしますと「10. 急性毒性試験」の方に移りたいと思います。これは、高木先生、お願いします。

○高木専門委員 急性毒性試験が、ラット、マウスで実施されております。LD<sub>50</sub>は経口投与では、ラット、マウスいずれとも 5000 mg/kg 体重超。経皮試験でも、ラット、マウスとも 2000 mg/kg 体重超ということです。

吸入毒性試験は、SD ラットで行われておりまして、LC<sub>50</sub>は 1300 mg/m<sup>3</sup>超ということです。

○鈴木座長 急性毒性試験は、いつごろやった試験ですか。かなり古いんですか。

○高木専門委員 これは、1987 年です。

○鈴木座長 この当時だと、最高用量として 5g というものを使ったんですか。今はこんなに投与しなくてもいいんでしょう。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 非常に高用量で、若干、自発運動などが抑制されているようですけれども、死亡例はないということで、特に問題はなさそうです。

今のが原体の話でして、原体混在物とか代謝物についてもよろしく願いいたします。

○高木専門委員 さっきのところで、死亡は ICR マウスの経口投与で若干見られていますけれども、LD<sub>50</sub>に関しては 5000 mg/kg 体重超ということです。

それから、混在物につきましては、4-フェノキシフェニル(RS)-1-メチル-2-(2-ピリジルオキシ)エチルエーテルが ICR マウスで調べられておりまして、LD<sub>50</sub>は 2000 mg/kg 体重超ということです。症状としては、特に見られておりません。

○鈴木座長 混在物については、いいですね。

そうすると、代謝物についてお願いします。

○高木専門委員 代謝物につきましては、そこにありますように、5 種類の化合物について調べられております。それで ICR マウスで実施されておりまして、いずれも経口の LD<sub>50</sub>は 2000 mg/kg 体重超ということです。

○鈴木座長 これも、特に問題はなさそうです。

そうすると、急性神経毒性試験でしょうか。これはどちらが御説明されますか。赤池先生ですか。

○赤池専門委員 先ほどの一般薬理試験と重複する点があると思いますけれども、最初に記述されていますように、ラット急性経口毒性試験において一過性の自発運動量の減少、

軟便、下痢等が認められたということですのでけれども、いずれも非常に高い量で認められたものであるということですので、それ以外の変化は全くなかったということですので、急性神経毒性において神経系に対する影響は恐らくないと考えられます。ここに書かれているとおりでございます。

あと、神経系に対する病理所見も見ておりまして、そちらも影響がないということですので、調べた範囲の中では神経毒性というようなものはないと考えられます。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。ここまでで、急性の話が大体終わっていると思います。

24 ページの枠の中のところは、これは事務局に伝えたい話だったので、特に問題はございません。

「11. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性」なのですが、続いてお願いいたします。

○高木専門委員 ウサギを用いた眼一次刺激性試験と皮膚一次刺激性試験が実施されておりまして、眼に対しては非常に軽度の刺激性が認められ、皮膚に対しては刺激性は認められておりません。

それから、モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されておりまして、感作性は認められておりませんでした。

○鈴木座長 いずれも、刺激性、感作性ともにネガティブであるということですので。

引き続き「12. 亜急性毒性試験」の方に移ります。マウス、ラット、イヌで亜急性毒性試験が行われております。

どなたでしたか。高木さんですか。

○高木専門委員 ICR マウスを用いた 90 日間の亜急性毒性試験が実施されております。投与量は、0、200、1000、5000 及び 10000 ppm です。

所見といたしましては、特に腎臓の嚢胞が雄の 10000 ppm で見られております。それから、赤血球数の減少が見られております。

5000 ppm 以上では、そこにありますように、体重増加抑制、ヘモグロビン濃度の減少、それから、BUN の増加、ALT、AST の増加等が見られております。

1000 ppm 以上の群で、雄で MCH の減少、雌でトータルコレステロールの増加が見られておりますことから、無毒性量はその下の 200 ppm ということですので。

○鈴木座長 マウスの亜急性毒性ですが、どうでしょうか。津田先生、吉田先生、赤池先生、それから柳井先生もおられましたか。何か御意見があればお願いいたします。

大丈夫ですか。ラットの 90 日間亜急性毒性試験の方に移ろうと思います。

○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、400、2000、5000 及び 10,000 ppm です。

2000 ppm 投与群の雌で死亡が見られましたけれども、これは事故と思われます。それから、所見といたしましては、その表 15 にありますように、10,000 ppm の雌雄でトータルプロテイン、アルブミンの増加。雌では、更にリン脂質の増加。

5000 ppm で、雌雄とも体重増加抑制、肝実重量の増加が共通に見られております。

2000 ppm 以上の雄で、RBC、ヘモグロビン濃度の減少、肝比重量増加、肝細胞肥大。雌でも同様に肝細胞肥大が見られておりまして、無毒性量は、その下の 400 ppm ということになっております。

○鈴木座長 無毒性量は、雌雄とも 400 ppm ということなのですが、これについても御意見があればお願いしたいのですが、よろしゅうございますか。

それでは、引き続いてイヌの 90 日間亜急性毒性試験の方に移ろうと思います。

どうぞ。

○津田（洋）専門委員 この記載ですが「病理学的に認められた肝細胞肥大は脂質代謝に本剤が影響している可能性があると考えられた」と書いてありますが、肝細胞肥大と脂質代謝を関連付けるようなデータが出ているのではないので、あえて書くことはないと思います。

○鈴木座長 これは、何を見たのでしょうか。コレステロールの増加を見たのでしょうか。

○高木専門委員 コレステロールの増加と、リン脂質の増加です。

○鈴木座長 可能性があるというふうにしたんですけれども、わからないのではないかとということですか。

○津田（洋）専門委員 肝細胞障害があれば肥大もあるかもしれませんが、この場合は肝細胞肥大とは直接には関係はないと思います。

○高木専門委員 私も、そう思います。

○鈴木座長 ここは、表の中にリン脂質の増加、あるいはコレステロール系の話が乗っかっているから、特に肝細胞の肥大と脂質代謝の関係を評価書の中に書くこともない、消してしまっていていいということですね。

○津田（洋）専門委員 はい。

○鈴木座長 高木さんも了承されたので、では、これは消したいと思います。特に御意見はございませんね。

（「はい」と声あり）

○鈴木座長 それでは、イヌの 90 日間亜急性毒性試験に移りたいと思います。

○高木専門委員 ビーグル犬に、0、100、300 及び 1000 mg/kg 体重/日で 90 日間投与した亜急性毒性試験が実施されております。

300 mg/kg 体重/日以上で、肝重量の増加が見られております。病理組織学的には、雄では 1000 mg/kg 体重/日、雌では 300 mg/kg 体重/日で肝細胞腫大が見られております。

1000 mg/kg 体重/日投与群に対して、肝臓の検査を行ったところ、雌雄とも滑面小胞体の軽度の増加が見られたということです。

無毒性量は、その下の 100 mg/kg 体重/日ということです。

○鈴木座長 イヌについても、肝臓における変化の問題でこういう話になっているのですが、これも特に問題はないのでしょうか。

実際は、病理所見の中に何か肝細胞のところで色素が沈着するとかそういうような表現はないのですね。

○津田（洋）専門委員 ありません。

○鈴木座長 何でそんなことを言うのかといいますと、POP、フェノキシフェノールが実際に入れている物体ですから、もしかしてポルフィリン代謝などに影響があつてはいけないということで、前のときにもそういうふうな議論をしたのですが、特になければ問題にすることはないと思います。

もう一つ、亜急性の問題がありまして、神経毒性試験なので、これは赤池先生にお願いいたします。

○赤池専門委員 急性神経毒性の方でも、影響はなかったということですが、こちらの90日間亜急性神経毒性試験で、これはラットで実施されております。

こちらの方も、記述のとおり、全く神経毒性を示唆する所見が認められなかったということで、こういった亜急性においても神経毒性は示さないという結論になっております。

○鈴木座長 これは、実際にやられたのですか。

○赤池専門委員 これ用の実施はしていないということです。

○鈴木座長 後ろに、実施していないという話で、これはどういう書き方がいいのでしょうか。これはわかることはわかるのでしょうか。

○赤池専門委員 はい。

○鈴木座長 急性の話とか、より長期の話でも神経的な変化というものは認められていないから、特にはやらなかったということのようですね。

○赤池専門委員 ただ、前の文章との関係がわかりづらいです。

○鈴木座長 何か混乱していますね。

よろしければ、お知恵を拝借して、多少修正していただくとありがたいと思いますが、事務局の方と連絡を取っていただいて、修正していただきたいと思います。

○赤池専門委員 わかりました。

○鈴木座長 どうぞ。

○平塚専門委員 今の神経毒性のところで、文末の方に検体の化学構造と既知神経毒性物質との相関ということがうたわれているのですが、ここで言う化学構造はどのようなものを想像したらいいのかがわからなかったので、教えていただきたいと思います。

○赤池専門委員 確かに、私もそれは疑問に思っておりました。非常に抽象的な書き方で、一体何を意味しているのかがよくわからないので、これは削除してもいいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○鈴木座長 あるいは、これはあえて神経毒性試験をやらないので、そのときの根拠にこういうことを言っているわけですから、何を見ているのかをもうちょっと詳しく聞いてもいいかなと思ったんです。

○赤池専門委員 既知神経毒性物質というもので、一体何を想定しているのかということ



は聞く必要があるかもしれません。

○平塚専門委員 私も、できれば、是非聞いていただきたいと思います。

○鈴木座長 聞いた方がいいです。これは非常にあいまいな形です。

○赤池専門委員 つまり、農薬あるいは類似化合物で既に報告があるものと比較しているのか、神経毒性を発現する物質はたくさんありますから、そういったものまで比較しているのか。少なくとも、そのぐらひは確認する必要があります。

○鈴木座長 それは聞きましょう。聞きながら、多少修文をするということで、これは聞いた後で直した方がいいですね。

○赤池専門委員 そうですね。

○鈴木座長 ちょっと混乱しましたが、ここでは検体の化学構造と、あるいは既知神経毒性物質との相関がないと言っていますけれども、事務局の方に、これは具体的に何を示しているのかということでコメントを出していただきたいと思います。

よろしければ、慢性毒性試験の方に移りたいと思います。

どうぞ。

○柳井専門委員 細かいことなのですが、表 16 の 300 mg/kg 体重/日の雌のところの肝細胞腫大ですけれども、肝細胞肥大なのではないでしょうか。

○鈴木座長 腫大と肥大を使い分けているのか。それで、実際にはどちらだったのかということですね。

○柳井専門委員 腫大となると、何か病変というふうにとらえられる表現なんです。

○鈴木座長 病理の先生方に伺わないとわからないのですが、少なくとも今のイヌのところの話では、どうとらえるべきでしょうか。

○吉田専門委員 済みません、私も抄録を拝見していないので何もわからないのですが、電頭で ER だったということなので、これは肥大ではないかと、私も柳井先生の御意見に賛成なのですが、恐らく原本を見て、ハイパートロフィーとなっていれば肥大でよろしいかと思います。

○鈴木座長 確認をしてみないといけませんね。

これは何ページでしたか。勘違いしましたか。抄録の 65～70 ページですね。細胞腫大と書いてありますね。

これは、抄録に使われていた言葉をそのまま拾ったので腫大となっているのですが、言われるとおり、これはもう少し丁寧に所見を取るべきところでしょうから、どうなのかというのは見ないといけないのだと思います。

これは、肝細胞腫大が認められた。この変化は滑面小胞体の増加によるものであり、同時に、細胞質内に検体の解毒に関与する滑面小胞体増殖の特殊形を示す同心円状構造が認められたということなので、ここまで書くというのは、普通、電頭をやってあるということですね。

電頭をやらずに見たのでしょうか。見えないこともありませんけれども、電頭はやって

あるのですか。やっていないような気がします。

○津田（洋）専門委員 やってあります。書いてあります。

○鈴木座長 見落とししましたか。では、電顕所見として ER の増殖、それから、同心円状のいわゆるファールボディーといったようなものが見つかっているということで、これだったら腫大というよりは肥大の方がよろしいのかということですね。

○津田（洋）専門委員 私は、腫大でも肥大でも、大きいのだっただちならどちらでも構いません。大きくなっただけですから、腫大だったらどうする、肥大だったらどうするということがないですね。英語だとエンラージメントと書いてあるものもありますし、丁寧にハイパートロフィーと書く場合もありますし、あまり区別していないように思います。

○鈴木座長 日本語の文字から来るイメージの「腫」というものが、何となく腫瘍を思わせるようなところがあって、それと、実際上の病理的な定義との問題では、肥大であれ、腫大であれ、そう大きな違いはないということですね。

柳井先生、そういうあれらしいのですが、よろしいですか。

○柳井専門委員 そういうことで、同じ報告書の中で肥大と腫大があるということで混乱すると思いましたので、どちらかに統一していただければと思います。

○都築課長補佐 用語の統一が取れていないということですね。

○鈴木座長 やはり、その辺は、もし明らかに違うのであればどう違うのかを聞かなければいけませんし、単純に用語が不統一なだけであるのならば、どちらかに統一してほしいという話で済むとは思いますが、一応、サイエンスの内容に関わることで、今の形で腫大と肥大の話について同一のものであるのならば、用語を統一するようにする。また、違うのであれば、その違いを明らかにしてほしいという形で、マイナーですが、コメントを出したいと思います。柳井先生、ありがとうございました。

よろしゅうございますか。よろしければ、慢性毒性の方に移りたいと思います。これは津田先生ですか。

○津田（洋）専門委員 イヌの慢性毒性試験の①と②があります。

①の方ですが、1000と300 mg/kg 体重/日で所見を取っておりますが、高用量では全部に肝障害があるということです。

30 mg/kg 体重/日のところですけども、まだここでは若干の所見がありそうということです。

次に、またイヌのものをやっております。①の方は、これで特に大きな修正点なり疑問点はないと思います。いずれも高用量でやっておりますので、障害が出たということです。

②の方は、N数が少ないのですけれども、ビーグル犬の雌雄4匹ずつでやって、3 mg/kg 体重/日と10 mg/kg 体重/日をゼラチンカプセルに入れてやっておりますけれども「血小板数の増加が認められたが、用量相関性はなく偶発的なものと考えられた」。実際に抄録を見ますと、更に血小板数がわずかながら認められたが、用量相関性はなく偶発的なものと書いてあります。

これを見ると、そうかと思えますけれども、実際に見ますと、3 mg/kg 体重/ 日で血小板数が 24 週で 126 。有意差がついたもので、36 週で 140 、50 週で 127 。その上で、36 週だけやってありますけれども、126 です。

雄でも、10 週で 144 、50 週で 125 とあって、偶発的でわずかながらというのは言い過ぎではないかということなので、これは 3 mg/kg 体重/ 日のところに係ってくることで、なぜ偶発的なものと考えたのかということに対して理由を求めた方がいいと思います。

○鈴木座長 同じような話が、抄録 90 ページの雌の ALT が、やはり 3 mg/kg 体重/ 日で 12、24、50 週で相当動いているようなのですが、併せて聞きますか。

○津田（洋）専門委員 更に、ラットの慢性毒性のところに出てきますが、これは高いところなので仕方がないのですが、ALP 上昇が 120 、600 、3000 ppm 出ていて、これも偶発的、たまたまなことであるということを書いてありますが、取るべきは取って、きちんと記載するべきできちんと書きなさいということも言ってもいいと思います。

○鈴木座長 単純に、偶発性だとあまり簡単に言い過ぎているようなので、理由をもう少しきちんと考察しろということですね。

○津田（洋）専門委員 そうです。

○鈴木座長 そうしたら、それはコメントとして出したいと思います。

今、イヌの話で、ラットの話はまた後ほどにと思いますが、イヌの件についてほかの病理関係の先生方はどうされますか。今の話以外のところでは特に問題はないですか。

これは 2 つに分けていて、本当は 2 回目の試験も、できれば 30 mg/kg 体重/ 日というようなところをやって再現性を担保するようなことをした方が懸命だったとは思いますが、イヌは高いし、なかなか難しいと思います。

どうぞ。

○吉田専門委員 先ほどの柳井先生の質問のところに戻ってしまうのですが、実を申しますと、今回、高用量で肝炎のような非常に激しい肝障害が認められていまして、今、生データを拝見しましたら、イヌの 1 年の、最初に検査をした投与前と、12 週の検査で、1000 mg/kg 体重/ 日では ALT が約十倍上がっているんです。

同じ投与量の 90 日では、全くそういった傾向は認められませんが、この 90 日のデータから肝障害がこれから起きるということは予測ができないのですけれども、ひょっとしたら、さっき柳井先生がおっしゃった肝細胞腫大となっているのは申請者の側で肥大と言えない部分があるかもしれないので、もしかしたら、これは 1 回お聞きになった方がいいかと思います。

○鈴木座長 先ほどのところと、腫大、肥大の用語の話として議論したのですが、実はもうちょっと深い問題があるかもしれない。そうすると、この腫大についてももう少し細かく説明してほしいということですか。

○吉田専門委員 深読みし過ぎかもしれませんが、1 回伺った方がよろしいと思います。

○鈴木座長 炎症性の反応みたいなものがあるんですか。

○吉田専門委員 1年では、肝硬変のような像ですから、それに炎症細胞を持つと肝炎です。

○鈴木座長 壊れて、白血球系のものがいっぱい寄ってきているということですね。

○吉田専門委員 既に、最初の12週の検査時から、その兆候が出ています。

○鈴木座長 そうすると、同じ用量でもあるし、1000 mg/kg 体重/日の腫大のところは、先ほどの用語だけではなくて、腫大についてより詳細な説明を求めるといふことにしたいと思います。

そうすると、慢毒のところの1年の2つの試験をつないでみて、後で行われたところの3 mg/kg 体重/日のところの偶発性と言われている血小板の増加とか、ALTの増加についてもコメントを出して、どうして偶発性なのかについてより詳細な見解を示せという話ですから、イヌについては2つになると思います。

よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○鈴木座長 高木さんもいいですか。

それでは、その次のラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験です。これも津田先生ですね。

○津田(洋)専門委員 マウス、ラットとも120、600、3000 ppmで食べさせております。特に、このところでは、がん原性はないということで、3000 ppmで肝障害を示すような所見が雌雄とも認められているということでもあります。

この試験と、その記述については今のよう傾向はなくて、特に用量が高いところから、それで良いと思います。

○鈴木座長 そのほかの方たちから、補足として高木先生から何か意見が出ているようですが、これはどういうことですか。

○高木専門委員 雄の3000 ppmで、肝細胞壊死が途中死亡切迫動物と、最終と殺を合算したところで有意差がついているのですけれども、申請者の方は最終解剖動物だけを見ると有意差がないからこれは関係ないと言っているのですけれども、むしろ感受性が高い個体が肝障害を起こして早く死んだ可能性もあるので、記載すべきではないかと思ったんです。

○鈴木座長 これはどうなるのでしょうか。さっきの肝障害の話は、イヌで比較的早い時期から1000 ppm辺りで肝障害の兆しがあって、時間が経つにつれて非常に重篤なものになるという話があったのですが、ラットについても同様の変化があるというふうに考えた方がいいのではないのでしょうか。そうは言えないのですか。

○津田(洋)専門委員 済みません、さきほど言い忘れました。

120 ppmと600 ppmのところですが、アルホスのデータが雄で、経過途中、26、50、78週でやっておりますが、120、600、3000 ppmとも、130とか150、1.5倍あるい

はそれ以上に増えています。これは肝障害を意味するわけです。雌は出ていませんが、600 ppm 以下は毒性所見なしというのは問題があると思います。

○鈴木座長 そうすると、ここはそうしたアルホス関係の所見を除いたのはなぜかという話を聞かないといけないということですね。

○津田（洋）専門委員 そうですね。肝毒性があることは間違いのないことで、それに関連してアルホスが上がっているわけですから、これを低用量で無視するというのは無理があると思います。

○鈴木座長 そうすると、やはりこれは無視したといいますか、毒性と取らなかったのはなぜかという話を聞けばいいということですね。

高木先生、それとの関係で、一応、表の中に肝細胞壊死は入れてはありますけれども、感受性のことを言うまでもなくて、この剤は肝毒性が強いようだとするところからすると、低用量で見られた変化について拾っていないので、その理由はなぜかというふうに聞いた方がいいという感じにまとめさせてもらってよろしいですか。

○高木専門委員 結構です。

○鈴木座長 吉田さん、何かございますか。

○吉田専門委員 今、高木さんがおっしゃったのは、高用量で有意差がついている変化ですね。

○鈴木座長 そうだと思います。

○吉田専門委員 ですから、例えばこれで本当に死んだのかどうか分からないのですから、病変のグレードはどうだったかということも併せて聞けばよろしいと思います。

○鈴木座長 そうすると、若干付け加えて、肝細胞壊死に関しては、ここでは表の中に入れてはありますが、やはりある程度聞く方がよい。この肝細胞壊死のグレード等々はいかばかりかということ、もうちょっと細かく示してほしいというふうに言えばいいですね。

○吉田専門委員 はい。

○鈴木座長 ここでは、病変の程度は2つ出てきます。しかし、もし仮に120 ppm の変化が毒性の変化であるということになりますと、NOAEL が決まらなくなってしまいます。結構、イヌの問題も含めて深刻な問題になるかもしれません。

それはそれとして、次に行きます。78週間のマウスの発がん性試験です。抄録では111ページからです。

○津田（洋）専門委員 これも、120、600、3000 ppm で実施されています。高用量では多く出ています。特に、肝臓の実重量が増加という程度なのですが、実際には600 ppm で生存率低下等があります。

120 ppm で「毒性所見なし」と書いてありますけれども、見たところ、マウスの方が多少、この化合物に対する抵抗性はあるようで、例えば3000 ppm で肝障害等もラットほど派手に出ていないということもあるかもしれませんが、見たところ、120 ppm では特に障害は出ていないということになります。

○鈴木座長 これは、昔の審査のときでしょうか、特にアミロイドーシスについてのコメントが入っていたような気がしたのですが、その他にあるという話のところ、もしかして、このピリプロキシフェンの投与によって引き起こされたのではないかというような話が、昔、されていて、特に考察をした部分が抄録の最初のところに付いてきているとは思いますが、基本的に発現機序としては明らかではない、薬物によるものというふうには断定できないというようなことが書かれているので、それは問題ないというふうに見てよらしいですね。

○津田（洋）専門委員 マウスは、もともとバックグラウンドとして、結構、アミロイドーシスが出ますので、よほどはっきりと数が出ないことには、あまり結論は出せないと思います。

○鈴木座長 評価書（案）たたき台の 31 ページ、表 21 の中にアミロイドーシスの記載が含まれています。これをどうするかということになるのですが、どうでしょうか。削除するんですか。それとも、一応出ていることなので載せておきますか。

○津田（洋）専門委員 所見として取っていますから、別にそのまま良いのではないですか。わざわざ削る理由もないと思います。

○鈴木座長 薬物に起因しているかどうかはわかりませんが、とりあえず所見として載っているの、載せておくということにしたいと思います。

事務局から、これは評価書の書き方、表のつくり方のところで、例えば、この場合ですと、600 ppm 以上というような書き方というのは今まで結構やられていたのですが、そうするか、それとも各用量群で出てきたものを書くかということなのですが、今回はとりあえず、どちらでも構わない形なのですが、先行きをちょっと議論して、どちらかに統一を取りたいと思います。できれば、各用量群で何回出てきてもよいから、エンドポイントで変化があったものを各用量群ごとに記載する方がわかりがいいのではないかというような意見があるということで、もう少し検討させていただきたいと思います。

マウスに関しては、ラットとは違って、この程度の話でよかろうということでしたので、特にコメントはないということですね。

どうぞ。

○高木専門委員 1 つだけわからないのは、600 ppm の生存率低下というのがなぜ起きているかが私にはよくわかりません。「アミロイドーシス増加（腺胃）」というのがあるのですけれども、腺胃のアミロイドーシスで本当に生存率が低下するのかどうかというのがわからないので、聞いてもしようがないかもしれないと思ってコメントは出さなかったのですけれども、そこは納得のいかないところなんです。

○鈴木座長 ほかの病理の先生方、今、高木さんから何で 600 ppm の生存率が下がるのかという話なのですけれども、いかがでしょうか。

○津田（洋）専門委員 抄録の方には、アミロイドーシスの頻度と死亡例とは関係がないと書いてあります。

○鈴木座長 そうすると、独立した話として、とりあえず死んでいるわけですから毒性所見になるので、600 ppm のところではそれが書いてあります。でも、どうしてそうなったのかというのがわからないということですね。

○高木専門委員 抄録の方には、最初の方ですけれども、雄の 600 ppm 以上にはアミロイドーシスが主要な原因と考えられる生存率の低下が観察されたと書いてあるので、抄録の方はアミロイドーシス絡みのようなことが書いてあります。

○鈴木座長 そうすると、もう一度、この死因は何かという話ですか。それも変ですね。何を聞けばいいんですか。慢毒/発がんでしょう。ちょっと死亡率が高過ぎることは高過ぎます。

どうぞ。

○吉田専門委員 結局、雄では 600 ppm 以上で生存率が低下したわけですから、その原因を伺ったらいいのではないですか。

○鈴木座長 聞きますか。そうすればいいですか。

○吉田専門委員 そうしたならば、例えば悪性リンパ腫が増えたとか、アミロイドーシスが増えたら、死因ということで、ある程度、浮かび上がってくる病変があるはずですから、わかると思います。

○鈴木座長 抄録の 111 ページの表に関連して、雄 600 ppm 以上で生存率が低下しているけれども、この理由はなぜかという話をコメントとして聞きましょう。本当にアミロイドーシスによるものか、それとも薬物によるものかがわからないのでという意味合いだと思います。

よろしゅうございますか。

一応、慢毒までが終わりました。「14. 生殖発生毒性試験」に移りたいと思います。

○長尾専門委員 生殖発生毒性試験の最初は、評価書（案）たたき台 31 ページの真ん中辺りにありますラットの 2 世代繁殖試験ですけれども、SD ラットを使いまして、原体の 200 ～5000 ppm 投与による 2 世代繁殖試験が実施されましたが、親動物に死亡はありません。表 23 に示されていますように、毒性所見としては、親動物では、まず P 世代、F1 世代ともに 5000 ppm で体重増加抑制、摂餌量減少等が見られております。それから、F1 世代のうち、肝重量の増加等が見られております。

続いて、臓器重量ですけれども、1000 ppm 投与群の雄で、肝の比体重値の増加、腎の比体重値の増加等が見られております。

性周期、それから親動物の繁殖の能力等に関しては、投与による影響は認められておりません。

児世代の動物では、両世代とも 5000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められておりますが、それ以外には異常は認められておりません。

以上のことから、無毒性量は、まず親の場合は 200 ppm、児世代の場合が 1000 ppm というふうに考えられております。

○鈴木座長 特に、問題ないと思います。続いてお願いいたします。

○長尾専門委員 続きまして、ラットの発生毒性試験ですが、これはそこにありますように、器官形成期投与試験ということで、母動物、胎児、それから出生児に対する影響を見ております。ですから、これまでの催奇形性試験とは若干指標が追加されているということです。

投与は、100、300、1000 mg/kg 体重/ 日を妊娠 7～17 日に経口投与しておりますが、母動物の一番高い 1000 mg/kg 体重/ 日で中毒症状が見られております。それで、42 例中 12 例に死亡が見られています。

一番低い 100 mg/kg 体重/ 日以上の投与群において、用量相関性のある体重増加抑制、摂餌量の減少等が認められております。また、剖検で 1000 mg/kg 体重/ 日投与群において副腎の腫大、胸腺の退縮が見られております。

臓器重量では、まず帝王切開時、妊娠 20 日だったと思いますが、1000 mg/kg 体重/ 日投与群で胸腺重量の減少、腎重量、副腎重量の増加等が見られておりますが、更に分娩 21 日後の剖検においても、一番高いところでは脾重量の減少が見られております。

胎児では、一番高いところで胚死亡率の増加。それから、骨格変異については第 7 頸椎横突孔の開存の発現率が 300 mg/kg 体重/ 日以上の投与群で増加しております。

以上のことから、母動物の 100 mg/kg 体重/ 日以上の投与群に体重増加抑制、摂餌量減少が見られたということで、母動物の無毒性量は 100 mg/kg 体重/ 日を若干下回る量である。それから、胎児の 300 mg/kg 体重/ 日投与群で変異が認められたということで、無毒性量は 100 mg/kg 体重/ 日で、出生児は一番高いところでも影響はなく、催奇形性も認められなかったということです。

○鈴木座長 この辺のところの最終的な書き方で、母動物の NOAEL について 100 mg/kg 体重/ 日を若干下回るという書き方はちょっと問題があるかなとは思うのですが、基本的にはこの量が LOAEL になるわけですね。

○長尾専門委員 そうです。

○鈴木座長 しかし、NOAEL は、その影響の度合いから考えると、非常に 100 mg/kg 体重/ 日に近いところだろうということで、ここはどうしますか。そこまで書きますか。あるいは LOAEL とだけ書いておきますか。私は、どちらでも何とかなるとは思います。

○長尾専門委員 私も、そう思います。

○鈴木座長 一応、科学的には LOAEL だというふうに言う分には問題ないと思いますけれども、それに近いという話は想像されますけれども、データがあるわけではありませんから、そこは無毒性量は求められなかったとするよりは、最初、中毒量がこれだけというふうにした方がいいのかなと思ったりもしているんです。

○長尾専門委員 そうですね。若干下回るという根拠もここでは明白に記載されていないので、それで結構だと思います。

○鈴木座長 これが LOAEL であるというふうにしましょう。



それでは、ウサギの試験についてお願いいたします。

○長尾専門委員 続きまして、ウサギですが、これはこれまでの試験と同じように、催奇形性試験ということで、妊娠 6 ～18 日に原体の 100、300、1000 mg/kg 体重/日を経口投与して試験が実施されております。

母動物では、300 及び 1000 mg/kg 体重/日投与群で一般状態の変化が見られております。それで、流産・早産も見られております。最高用量の 1000 mg/kg 体重/日投与群では、死亡例が見られたことから、評価を行う上で十分な数の生存胎児は得られませんでした。300 mg/kg 体重/日以上投与群の流産・早産、死亡及び衰弱のためと殺した母動物の剖検所見として、胃と盲腸の変化等が見られております。

胎児では、1000 mg/kg 体重/日投与群で母動物の流産・早産がありますので、生存胎児数の減少が見られた以外には影響は見られておりません。

以上のことから、母動物で 300 mg/kg 体重/日以上投与群において一般状態の変化、流産・早産が認められたことから、無毒性量は 100 mg/kg 体重/日。胎児は、胎児の発育及び生存性に影響の認められなかった 300 mg/kg 体重/日で、催奇形性は認められなかったというふうに考えられます。

○鈴木座長 前のときの評価も、そういう形で、1000 mg/kg 体重/日投与群では十分な検討を行うだけの胎児数が得られなかったのも、これは評価しないという形で切り捨てたんです。それであれば、この書き方になるかと思えます。特によけいなことは言わなくてもよいのかもしれないと思えます。

この 1000 mg/kg 体重/日で生き残ったところを見ますと、特に生存胎児数の減少とかそういったようなものはないので、それを NOAEL と考えても悪くはないと思ったのですが、やはり試験が成立していない、つまり再現性が心配だということであればこれを省くということで、従来どおり 300 mg/kg 体重/日を胎児の無毒性量というふうにしてよいと思えます。

よろしゅうございますか。

それでは、もう一つお願いいたします。

○長尾専門委員 続きまして、ラットの妊娠前～妊娠初期投与試験ということで、投与期間は、雄は同居開始の 9 週間前から交配期間終了までの 12 週間、雌は同居開始の 2 週間前より交配期間を含め妊娠 7 日までという試験です。

各投与群で認められた主な所見というのは、表 24 に示しておりますが、私の修文というのは、表 24 に所見が示されていますのでかなり省略したものですので、座長からの修文案にあります文章の方が、私は最終的にはよろしいのではないかと考えております。

○鈴木座長 それは、最初の評価書（案）が出てきたときに事務局が引用してきた場所が違っていたので、引用するのだったらこの場所だということで書いた文なんです。

今、長尾専門委員が言われたように、表 24 に既に拾うべき項目が記載されているので、私が書いているところまで詳しく書く必要はないと思えます。ですから、長尾先生の修文

案でよろしいのではないかと思います。

○長尾専門委員 簡単に説明いたしますが、この妊娠前及び妊娠初期投与試験は、雌の一番高い 1000 mg/kg 体重/日投与群で 24 例中 2 例が死亡しております。

それから、雌雄とも 300 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制があるということ、雄の 300 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓、腎臓、副腎に変化があるということ、1000 mg/kg 体重/日投与群で胸腺の萎縮が見られていますが、雌では影響は見られておりません。

臓器重量では、雄の 100 mg/kg 体重/日以上投与群で、肝臓、腎臓及び副腎重量の増加傾向がある。それから、300 mg/kg 体重/日以上投与群で胸腺の重量の低下傾向が見られております。

雌雄ラットの繁殖能には影響はありませんでした。それから、胚/胎児への毒性作用及び催奇形性はなかったということから、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝臓、腎臓及び副腎重量の増加、雌で 100 mg/kg 体重/日以上投与群で腎重量の増加が認められたことから、先ほどの表現を使いますと、無毒性量は親動物で 100 mg/kg 体重/日を下回る量というふうになるのですが、先ほどのラットと同じ表現に合わせればいいかなと思っています。

胎児では、無毒性量は 1000 mg/kg 体重/日と考えられます。繁殖性に対する影響並びに催奇形性は認められておりません。

○鈴木座長 私も、この形でよいと思います。

特に御意見がなければ、もう一つの発生毒性についてお願いいたします。

○長尾専門委員 発生毒性の最後は、周産期及び授乳期投与試験ということで、妊娠 17 日から母動物分娩後 20 日まで、原体の 30~500 mg/kg 体重/日を経口投与して、母動物及び出生児に対する影響を調べております。

主な所見は、表 25 に示されていますが、母動物では 500 mg/kg 体重/日投与群で一般状態の変化、300 mg/kg 体重/日投与群でも軟便・下痢等が散見されております。

それから、300 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加の抑制、摂餌量の減少等、肝の重量増加が認められています。

分娩後 20 日の剖検では、500 mg/kg 体重/日投与群で、少数例ですが、肝臓に変化が見られています。そのほか、脾臓の萎縮、副腎の腫大、胸腺の萎縮、肝臓の鬱血、胃底腺部の潰瘍が観察されております。

出生児では、一番高いところの 500 mg/kg 体重/日投与群で出生率の低下が認められ、授乳期間中の生存率の低下が認められております。

300 mg/kg 体重/日以上投与群で、体重増加の抑制並びに成長分化の遅延が観察されています。それから、生殖器の分化として、300 mg/kg 体重/日で精巣下降の遅延。それから、500 mg/kg 体重/日投与群で雌の膈開口の遅延が認められております。

そのほかの出生児への影響は認められておりません。

以上から、300 mg/kg 体重/ 日以上の投与群で母動物及び出生児に体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は母動物及び出生児、いずれも 100 mg/kg 体重/ 日というふうに考えられます。

○鈴木座長 特に、御意見がなければあれなのですが、一応、ちょっとした解説をしておかないといけないのかなと思います。

それは、発生毒性試験のラットの器官形成期投与のところで、既に長尾専門委員の方から若干説明がありましたけれども、本来だと、日本の農薬のガイドラインであれば妊娠末期に全部殺してしまうわけです。それで、哺育以降の仕事はしないのですけれども、次の妊娠前期、あるいは周産期も併せて、これは医薬型の 3 セグメント試験というものが行われているのでこういう形になったのだということなんです。

実際は、2 世代繁殖試験が混餌でやられていますので、こういう投与期間を限って実施する試験というのは、農薬の場合はあまり人に外挿する際に意味がないんです。ですから、少しややこしいとは思っているのですが、ラットの器官形成期投与の話はガイドラインに一部該当しますが、それ以降のものをどうしようかと思っているんです。

長尾先生は、医薬のガイドラインとはいえ、毒性を判定するのに有用なものとして、やはり、この評価書の中に加えてよいとお考えですか。

○長尾専門委員 はい。私は勿論、そのように考えています。

○鈴木座長 柔軟に考えましょうということで、医薬系のガイドラインのものではありませんけれども、生殖発生毒性に関する付随的なデータであるので、この中に取り込みましょうという形にしたいと思います。

特に、繁殖に関するコメントはないですね。

では「15. 遺伝毒性試験」の方をお願いいたします。

○本間参考人 「15. 遺伝毒性試験」は、*in vitro* の試験として 3 試験、*in vivo* の試験として 1 試験実施しております。

表 26 を見ていただきたいと思います。*in vitro* の試験としては復帰変異試験、いわゆる Ames 試験と、枯草菌を使った DNA 修復試験。あと、チャイニーズハムスター CHO 細胞を使った染色体異常試験を実施しておりますが、いずれも陰性です。

染色体異常試験は、1 回目の試験で中間用量において統計的に有意ではないのですけれども、若干、陽性傾向がありましたので、再試験を実施しております。そのため、2 回試験をしておりますが、濃度の記載が違って比較しづらいのですけれども、この物質は分子量が約 300 ちょっとぐらいですので、下の 300 µg/mL がちょうど上の 10<sup>-3</sup> M に相当していますので、ほぼ同じ条件で試験をしていると考えていただければと思います。

2 回目の試験においても、陰性が確認されております。

*in vivo* の試験としては、ICR のマウスを使った骨髄での小核試験を実施しております。ガイドラインの最高用量 5 g/kg 体重で強制経口投与をしておりますが、小核の誘発は認められません。

混在物については、下に書いてありますけれども、やはり Ames 試験を実施しておりますが、すべての混在物において遺伝毒性、変異原性は認められませんでした。したがって、本物質は *in vitro*、*in vivo* の試験とも遺伝毒性はないと考えられます。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。

一応、提出されてきた毒性試験並びに代謝に関連する試験のところを評価し終わりましたが、幾つかのコメントが出されておりますので、今日はこれ以上の話はせずに、コメントの対応が整ってから「III．総合評価」以降を行って ADI を決めたいと思います。

事務局の方、どうでしょうか。まだ約束の時間までには若干時間があるのですが、逐一、コメントのところを確認いたしますか。

○都築課長補佐 ありがとうございます。時間は多少余りますけれども、別に皆様を拘束してもしようがないので、皆様がこれでよろしければここで終わっても私はよろしいかと思えます。

○鈴木座長 一応、どのみち事務局の方から、再び各専門委員のところへこういうコメントをという話で出てきますし、やりとりをして修文をするようなこともあると思えますので、これ以上、細かに確認はいたしません。それで、この次、コメントに対する回答が出てきた時点で ADI を考えましょうということになります。

今日は、これで終わりたいと思います。これ以降のところの予定とか、その他のことについて、事務局からもし何かあればお願いいたします。

○都築課長補佐 今後ですけれども、専門調査会の予定を申し上げますと、8月28日に第3回農薬専門調査会総合評価第二部会を予定しております。できましたら、このタイミングに合わせて幹事会を開催させていただきたいと思っております。また、幹事会メンバーの先生には、改めて日程の調整を図らせていただきます。

また、次回の第4回農薬専門調査会総合評価第一部会につきましては、9月6日に予定しております。

以上です。

○鈴木座長 わかりました。

ほかになければ、今日はこれで終わりにしたいと思います。どうもありがとうございました。