

# 食品安全委員会農薬専門調査会 総合評価第一部会 第4回会合議事録

1. 日時 平成18年9月6日(水) 13:58～17:25

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(メタフルミゾン、ベンチアバリカルブイソプロピル)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、  
長尾専門委員、林専門委員

(食品安全委員会委員)

長尾委員、野村委員、本間委員、見上委員

(事務局)

日野事務局次長、國枝評価課長、中山評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官

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 メタフルミゾン安全性評価資料(非公表)

資料3 ベンチアバリカルブイソプロピル安全性評価資料(非公表)

6. 議事内容

○鈴木座長 ほぼ時間ですし、皆さんお集まりのようなので、始めていいですね。

それでは、よろしく願いいたします。

○都築課長補佐 それでは、ただいまから第4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7名の専門委員が出席されております。

また、今般、委員会及び専門調査会の議論を活性化し、親委員会と専門調査会との連携を強化するという趣旨で、現在、食品安全委員会にございます13の評価グループについても企画専門調査会、リスクコミュニケーション専門調査会、緊急時対応の専門調査会と同様に、委員長以外の常勤の委員が担当を持たれるということになりました。

農薬専門調査会につきましては、常勤委員では主担当が長尾委員、担当委員が見上委員となっております。その他の委員につきましては御出席が可能であれば、これまでと同様に御参加いただくこととなっております。

○鈴木座長 それでは、今回、当専門調査会の担当となられました長尾先生、見上先生、両委員におかれまして何か一言ごあいさつをお願いいたします。

○長尾委員 専門調査会の議論が活性化して、親委員会と専門調査会の意思疎通がより円滑に進むようにということで、親委員会として委員同士で話し合いまして、常勤の委員が担当の専門調査会を持つということになりました。分担はいろいろございますが、私が農薬専門調査会の担当ということになりました。

先生方、お忙しい中、非常に貴重な時間を割いていただき感謝しております。サポート役として専門調査会に参加して、座長を始めとして専門委員の皆さんにいろいろ相談に乗っていきたく思いますので、よろしくをお願いいたします。

○見上委員 この農薬専門調査会というのは、非常にお忙しい専門調査会で、特にポジティブリストで約100種類ぐらいの農薬が目標として今年度中にとの話なんですけれども、それはさておき、慎重に、かつスピーディーな審議をよろしくをお願いしたいと思います。

厚生労働省、または農林水産省から、例のポジティブリストの農薬関係もまだ5つぐらいしか食品安全委員会に諮問が来ていないということで、そちらの方も相当遅れているようなんですけれども、是非、よろしくをお願いいたします。

以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。極力、慎重にかつ敏速にということで、準備はしておるところでございますが、今後の問題、またいろいろ御忠告等々をいただいて進めていきたいと思っております。

それでは、本日の議事を始めたいと思っております。本日の議事はメタフルミゾン、ベンチアバリカルブイソプロピルです。

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。

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、農薬専門調査会総合評価第一部会専門委員名簿、座席表の他に、資料1「農薬専門調査会での審議状況一覧（H18年9月5日現在）」。

資料2、メタフルミゾンの農薬評価書たたき台（案）。

資料3、ベンチアバリカルブイソプロピルの農薬評価書たたき台（案）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、先ほど御挨拶いただきました2委員を含む計4名が出席を予定しております。

また、関係省庁からオブザーバーとして厚生労働省、農林水産省、環境省の担当の方も出席しておりますので、あらかじめ御報告申し上げます。

○鈴木座長 どうもありがとうございます。不足の資料等はございませんね。大丈夫です。

それでは、審議に入ります。審議上の理由から、今日はベンチアバリカルブイソプロピルの方から審議を始めたいと思います。

事務局から、農薬ベンチアバリカルブイソプロピルの食品健康影響評価について、経緯を含めて説明していただきたいと思います。

○都築課長補佐 説明します。ベンチアバリカルブイソプロピルにつきましては、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請中の農薬で、平成15年12月25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、バレイショ、トマトなどです。

平成16年1月14日開催の第5回農薬専門調査会会合、平成16年6月30日開催の第13回農薬専門調査会会合、平成17年3月2日開催の第25回農薬専門調査会会合及び平成17年10月12日開催の第37回農薬専門調査会会合と、これまで4回の調査審議結果を受けまして、平成18年3月6日に新た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たところでございます。

農薬評価書のたたき台につきましては、各先生方の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。

事務局から、今、この剤の審議経過として既に4回審議をしているということで、議事録についても事務局から皆さんのところにベンチアバリカルブイソプロピル関係のものを抜き出したものが送られていると思います。

とはいっても、新規に専門委員になられた方もございますし、非常にかいつまんで、どんなことが問題になっていたのかを試みに話してみますので、もし不足するところとか間違っているところがあったら、事務局あるいは前からの専門委員の方で訂正いただきたいと思います。

この剤、最初の段階で幾つか問題が出てまいりましたが、大多数は病理関係の問題でして、テクニカルタームその他等々が不適切であるといったようなところから始まりまして、特に肝臓、甲状腺、子宮に関する腫瘍性の辺りが議論の主たる問題になって進行いたしました。

これらについては、1つはフェノバルビタール型の酵素誘導がかかるということ。8-O HdGが出てきて、酸化障害があるというようなこと。それから、全体として見ると遺伝毒性はほとんど問題にならないというようなところからすると、プロモーター作用が問題だろうということに行くんですが、フェノバルビタール型の酵素誘導と、プロモーターであるというのはあまりにも直接結び付け過ぎている、説明が非論理的であるというようなことから、発がんに関する問題で何回かやりとりがございました。

最終的に、いろいろの矛盾があったり、全面的にメカニズムは解明されないものの、現状としてはこれ以上メカニズム解明をとということになると科学的に扱うしかなくなってくるので、無理だろうと。大まかに言って、遺伝毒性がないし、プロモーションの問題だろうと考えられるし、閾値もあるようだから、それはこの剤についてはここまでにしようというようなところで、一応、合意がされました。

ただし、議事録の最後のところで、フェノバルビタール型の酵素誘導があるからといって、直ちにそれがプロモーターであることを証明しているわけではないので、今後、そういった短絡的な議論は慎んでもらうようにメーカーに言いましょうという形で、がんについての話はほぼ終わりました。

最終的に残ったのが、今回のところに出てきている腎臓の移行上皮の過形成の問題でして、これが剤による影響なのか、それとも、何らかの理由で腎結石みたいなものができて、それが物理的に刺激をして増殖性の変化を起こすのかどうか、その点についてはっきりさせてくれというのが1つ残りまして、それが今回、回答として出されてきた。大筋、こう

いう経過があります。

その審議の中で、例えば決着が必ずしもついたわけではないんですが、血中のアルブミンが増えてきているように見える話であるとか、一部、貧血などが起こってくるような問題だとか、そういったようなこともとりあえず議論はされておりますが、一応、クリアされたというような話になってきております。

簡単に、これまでの4回の審議経過を報告しました。事務局の方は、おおよそ、今のような話でよかったですでしょうか。

○都築課長補佐 結構でございます。

○鈴木座長 そうしますと、今日のところは一番最後のコメントの問題が、先ほどは病理の方の話で、もう一つ、代謝の方の話が残ってはいたのですが、この評価書たたき台の9ページ、平塚先生から追加要求事項1というのがありまして「抄録(259～261頁)の構造式の記載の整合性(アミド結合)を確認のうえ、必要があれば修正すること」というようなことだったんですが、これは基本的に整合性を図って修正しましたということで、平塚先生からはOKという話が来ているようでございます。

同じく、その下に追加要求事項1・(2)として「推定代謝経路(抄録269頁)の構造式の記載を確認のうえ、必要があれば修正すること」という話がありまして、これについても申請者からは「アミド結合、メチル基の表記法を統一するとともに、GSがグルタチオンである旨記載した」ということで、これは了承するというようになっております。

更に、これについては平塚先生から「1)構造式表示の適正化」ということで「p.230,U6のカルボキシル基水酸基と結合の修正ならびにB13のN-アセチル基のNとアセチル基の結合の修正。p.261,B11のグルクロン酸の略称の誤記の訂正。p.269,M-15の水酸基、Metabolites-11AのOHならびにSGの結合の修正」というようなことが出されております。

これについては、基本的に修正で済むことですし、もう一度コメントとして出すまでもなくて、どうしようかと思っているんですが、一番後ろの方に似たような話が出てくるのではございますが、とりあえず抄録を修正してほしいという形の伝達を行いまして、修正されたか否かは座長に一任させていただこうかと思えます。

ADI決定のところに関しては、特に問題になるようなことではないのでそうさせていただきたいと思っているんですが、一応、出されてきた追加要求事項に関してはクリアした。その上でということで、よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○鈴木座長 ありがとうございます。

それから、病理の方のコメント対応が 23 ページです。要求事項 2 ということで「ラット慢性毒性/発がん性併合試験でみられた腎移行性上皮の過形成について、より詳細な所見について説明し、薬理試験で認められた影響なども考慮しながら、発生原因について再考察すること」ということになっておりまして、これについては、そこにありますように、基本的には結石等々の話から説明される話ではなくて、やはり薬物が関与しての問題だということで、細かくは読みませんが、大筋はそういうことですので、廣瀬先生は二次的な影響だという話で回答を了解しますというふうに言われております。

津田先生も「回答を了承します」ということでしたので、一応、これでクリアーしたということになると思います。

これについて、高木先生、よろしいですか。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 そうしますと、全体としてはベンチアバリカルブイソプロピルについては委員会として出していたコメント対応が終了したということになりますので、今日は ADI が決められるという話になります。

それで、細かい話が一部残っておりまして、抄録を修正してほしいという話になる問題が幾つかございます。それらを、たたき台を前から繰っていただいて確認していこうかと思っております。

まず、10 ページ目の植物代謝の関連のところ、これはこの評価書の修正ということだけなので問題はないかと思いますが、未同定化合物の種類が 1、2、6 の 3 種類だったんですが、実は 1、2、3、6 ということであったので「3 種類の」を削除するというような形で修正してあるようでございます。

小林専門委員からは、その他、未同定化合物は抱合体として存在しているので、その抱合体という話もきちんとしましたという話が出されております。それは 20 行目の記載に反映されているのではないかと思います。

よろしゅうございましょうか。

○小林専門委員 はい。

○鈴木座長 それで、12 ページの 3 行目に、少し数値の訂正がございます。これも間違いはないと思います。

それから、13 ページで小林専門委員から、これは結構いろんなところで問題になっているんですが、分解物と代謝物の使い分けについてきちんとしろという話がありまして、これについて小林先生、何か御提案があったらざっと言っていただけますか。

○小林専門委員 分解物に関しましては、明らかに標準品でやるので、土壌とか植物というのは分解過程が微生物によったり、種々の要因があると思います。だから、そういう要因のないもの、加水分解とか光分解とかは分解物の方がいいのかと思いました。

○鈴木座長 そうすると、土壌のところは中間ぐらいかなと思います。

○小林専門委員 この中で、代謝経路というのがあるときと分解経路、確かに代謝分解というふうに入れると、広義の意味では分解経路でもいいんですけども、あまり評価書の中でいろいろな言葉が使われているので、クリアーにした方がいいのではないかと考えているんです。

○鈴木座長 とりあえずは、水とか、あるいは光とかの物理化学的な分解については分解を使う。

○小林専門委員 分解物の方がクリアーかなと思います。

○鈴木座長 土壌で、例えばカオリンなどに吸着されて、そこで物理化学的に分解されるという場合と、微生物の話が絡む場合があるでしょう。その辺はものすごく区別しますか。

○小林専門委員 その辺は区別しないで、代謝物でよろしいかなと思います。

というのは、はっきりと何の微生物が関与しているとか。

○鈴木座長 わかりませんものね。

○小林専門委員 そういうことがクリアーならいいけれどもと思ったんですけども、どうでしょうか。

○鈴木座長 これは、一応、私は非常に合理的な提案だと思うので、今後の評価書をつくる上で、事務局の方で周知徹底して統一を図るようにしていただきたいと思います。よろしゅうございましょうか。

○都築課長補佐 はい。徹底して統一したいと思います。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。

そうしますと、14 ページ。これは試験の関係で、加水分解試験の pH について、上路先生と小林先生の間でかけ合いがあったように思いますが、終わっていますね。

最終的には、予備試験と本試験の話があって、pH5 の問題でよろしいということですか。

○小林専門委員 そうです。一番下に書いてあるように、オリジナルを見ましたらこうなっていましたので、5 でよろしいです。

○鈴木座長 ありがとうございました。

16 ページで、表 4 の中のウサギの溶血試験のところに「雄 6?」というのがあって、これは確認しないといけないんですが、これは事務局はどなたに聞けばよろしいんですか。

どうして「？」が付いてしまったんですか。

○都築課長補佐 すみません、これは高木先生からのコメントでこのような修正をします。

○高木専門委員 これは、雄 6 匹から採血したデータということで「雄 6」の方がいいのではないかと思ったんです。

○鈴木座長 「雄 6」が正しいんですか。

○高木専門委員 6 匹から採血して取ったデータです。

○鈴木座長 それは、はっきり書いていないんですか。

○高木専門委員 そうだと思います。

○鈴木座長 そうすると、これは抄録の方にきちんと書き直してくださいと要求しますか。

でも、試験自体はここに書いてあるように、影響がないことについては問題ないんですね。

そうすると、ここは抄録にきちんと記載してというのを話すことにしたいと思います。これはコメントというわけではなくて、先ほどの代謝のときと同じ扱いの話にさせていただければと思います。

○都築課長補佐 座長、すみません。抄録を見ると、明確に 6 匹と書いてありますので、ここは 6 です。

○鈴木座長 6 です。

○都築課長補佐 評価書を修正して「？」を削除して「雄 6」にさせていただきます。

○鈴木座長 17 ページでは、問題ないですか。

幾つか、表記上のことがあります。これは正しく訂正されていると思います。例えば 5 行目、6 行目の代謝物、それから、21 行目にもありますが、ネズミの Fischer の記載が直してあります。

表 5 には、既に混在物 I-1 (R)、I-1 (S)、I-4、I-13 が加わっておりまして、修正されております。

18 ページの表 6 で、これは前にはなかったところに、例えば 20,000 ppm の雄で、赤血球の隣に「及びクレアチニン」。それから、雌の方で「摂餌量増加に伴う体重増加」というのが書いてあるんですが、これはどなたからの話だったんでしょうか。

クレアチニンの減少というのは、どこかで取らなくてもいいという話になっていたのではないかと思うんですけれども、事務局どちらですか。「及びクレアチニン」というのは足したんですか。



○都築課長補佐 括弧書きで書いていたのが、括弧が取れて、クレアチニンが明確に所見として加えられたという整理です。

○鈴木座長 その隣の「摂餌量増加に伴う体重増加」というのも、同じことですね。

これはどうでしたか。毒性の所見を基本的にまとめるというコンセプトではありませんでしたか。

○都築課長補佐 ここに書くのは、毒性所見だけということで整理したつもりです。

○鈴木座長 そうすると、血中のクレアチニンの減少というのはほとんど毒性とは取らないんです。あと「摂餌量増加に伴う体重増加」というのも毒性には取らない。

高木先生、その辺は何か御意見はありますか。

○高木専門委員 私も同じです。

○鈴木座長 クレアチニンというのは、腎機能との関連で見るとはすけれども、腎臓から糸球体ろ過されて再吸収されないというので、腎機能の機能的指標としてよく調べられています。これが高くなってくると、腎臓の機能が悪くなったという話で見ると臨床的には一般的なので、低くなっている分のところはそう問題はない。

それから、体重の増加というのも一般的には毒性所見としては取りませんので、この「及びクレアチニン」というのと「摂餌量増加に伴う体重増加」というのは、高木先生からも同じ意見ということでしたので、これは消していただきたいと思います。

○都築課長補佐 わかりました。削除いたします。

○鈴木座長 19 ページでは、表中のところで若干変わってきております。特に、これはイヌの 90 日亜急性毒性試験なんですけれども、雄の 200 mg/kg 体重/日の用量のところ、血中アルブミンの問題等々が毒性影響とは取られないということになりまして、毒性所見がなくなってきました。その関係で、雄の NOAEL が 1 つ高い方に動きまして、200 mg/kg 体重/日というふうに変わります。

これについて、高木先生、説明していただけますか。

○高木専門委員 これは、農薬抄録の 56 ページと 57 ページの表を見ていただくとわかると思いますけれども、56 ページの雄の 200 ppm のアルブミン分画の影響が全然なくて、次の 57 ページのアルブミン分画量も 200 ppm と、全然有意差がついていないということで、ここは NOAEL と取るべきだと思いました。

○鈴木座長 そうですね。そうすると、やはり雄は 200 mg/kg 体重/日では毒性所見がなくなりますので、雄の NOAEL が 200 mg/kg 体重/日、雌の NOAEL が 40 mg/kg 体重/日になります。

雌の方で 40 mg/kg 体重/日ですので、最終的には ADI 決定の際には大きな問題は生じないと思われます。その他のところが、28 日間亜急性神経毒性では数値が若干変わっております。

マウスのところも同様です。これは有効数字の関係で変えましたということになります。

20 ページに、やや悩ましい表現がありまして、このデータも農薬抄録に記載して閲覧できるようにした方がよいという高木専門委員の意見は、これも伝える形にしたいと思いますが、その下のところで「回答書（17 年 5 月 12 日付け）改定前と後の資料が逆になっているようですが」という話が高木専門委員から出されてきています。これについて、簡単に説明していただけますか。

○高木専門委員 これも、すごく細かいことなのですが、病理のデータが回答前の方が数値が入っていて、回答後の方がたしか発現率がゼロと記載されていたと思うんですけれども、本文の方と比較してもおかしいので、恐らく表が逆になっているのではないかとということで、確認していただければということです。

○鈴木座長 これは、とりあえず確認をして正しい方にして提出せよということで、内容上は問題はないわけですね。先ほどのものと同様の扱いにさせていただければと思います。

20 ページには、ラットの 28 日間亜急性毒性試験のところで数字の変更がございました。

あと、実際上は次の 21 ページの表 9 のところで、500 ppm 以下のところに「毒性所見なし」というふうにして 1 つ欄が設けてあります。これも前々からの話で、一応「毒性所見なし」という欄を設けた方がわかりやすいということが指摘されておりまして、このところ、この欄が消えていることが多かったので、今後はこれを付けるような形で形式を統一していただけたらと思います。

それから、これも農薬抄録に含まれていないという話があったので、これも足してくださいという話になっております。

慢毒と、23 ページの腎臓の話は終わりました。

発がん試験、マウスの話も既に終わっております。

25 ページ以降、生殖試験についても細かい修文のことだけで、現在形が過去形になっているという話です。遺伝毒性のところも、類似の表記の変更がございました。

27 ページ、28 ページに、遺伝毒性の話が表になってまとまっております、その他の毒性試験が 28 ページ以降になっております。

細かい点は省略いたしまして、29 ページの「④ラットを用いた薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖確認試験」では、表現が若干変えられておりますが、これは結果の記載にとどめ

たということで、例えば「CYP2B1、CYP3A2の誘導はフェノバルビタール投与で、CYP1A1は多環芳香族炭化水素投与により誘導されることが知られている」といったような解説的ところを削ったということでございます。

それから、30ページには脂質過酸化に関する試験の成績がありまして、これが農薬抄録になかったので足してほしいという話が出てきております。

あとは、問題ないでしょうか。

30ページ、「②マウス血清中TSH測定試験」というのが、これは記載を若干精密にしたというだけで「14. (2) ①の試験で」というふうに具体的に記載を変えてあります。

31ページでは「甲状腺を刺激した」という記載が13行目にあるんですが、それについて解説として「ろ胞上皮過形成」を加えてございます。

以上でして、44ページの次、一番最後のところなんですが「ベンチアバリカルブイソプロピルの抄録修正要求事項(案)」というのがございます。これについては代謝の件と、高木専門委員から出てきている抄録に足してほしいということ、それから、所見の表が回答の前後で違っているのではないかという問題があって、いずれもADIを決める上では問題は生じないんですが、正確を期するためにきちんとしておいてほしいという内容です。

これを、もう一度コメントとして出して、この専門調査会でもう一度確認をした上でADIをつくるというほどの問題ではないと思われまので、これはメーカーの側に厚生労働省、農林水産省を通じて指摘した上で、座長に一任していただいて、後ほど確認をする。これはできたことという形にしてADIを決めたいと思いますが、それでよろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○鈴木座長 ありがとうございます。それでは、そういうふうにさせていただきます。

そうしますと、32ページからの最終的な評価「III.総合評価」を一応確認していきたいと思えます。

まず、32ページ4～13行目までが動物代謝の記載になっております。これは平塚先生がおられないんですが、問題はないのではないかと思います。

その次の14～18行目が植物の問題で、「ばれいしょ、トマト、ぶどう、トマト幼苗」の話なんですが、植物はこの記載程度でよろしゅうございますね。

あと、19～21行目が土壌、22～24行目から水中運命、25～28行目が土壌残留。そこまでの話は問題ございますか。

○小林専門委員 よろしいと思えます。

○鈴木座長 29～33行目が、作物残留試験関係の話になっております。これについては、いかがでしょうか。

○上路専門委員 結構です。

○鈴木座長 最終的に、34、35行目で、農作物の暴露評価対象物質についてはベンチアパリカルブイソプロピルの親化合物のみというふうにする。

特に、問題になるような代謝物等々はないということで、これもよろしゅうございますね。

それ以降が毒性の話になっておりまして、36～38行目が急性毒性。これは特に問題ございませんね。

39行目以降が、亜急性から慢性/発がん性の話で、主要な毒性のターゲットがラットで肝臓、甲状腺及び腎臓、イヌで肝臓、マウスで肝臓及び甲状腺である。

次の33ページに行って、亜急性毒性のNOAELがラット、イヌでそれぞれ14.1 mg/kg 体重/日、40 mg/kg 体重/日という形になっています。

3～5行目に、がん関係の話がございまして、ラットの場合、雄で肝細胞腺腫、雌で子宮腺がん。マウスの場合、雌雄で肝細胞腺腫、雄で甲状腺濾胞細胞腺腫、肝芽細胞腫、肝細胞がんが認められたということになっております。

肝腫瘍について、非常に簡略に事実関係についてのみ書くことになってきておりまして、ここではメカニズム試験から考えて、とりあえずP450分子種の薬物代謝酵素誘導があって、2段階発がん試験でイニシエーション作用は認められなかった、プロモーション作用があったということで、本剤の発がんメカニズムとしては、本剤の肝細胞傷害作用とプロモーション作用により腫瘍の発生頻度を増加させたものと考えられたという形にして、あまり細かい話、例えば酸化的ストレスとかそういったような話は省いてあります。

甲状腺腫瘍についても、メカニズムの話がUDP-GTの誘導という話に集約されていると思います。

子宮については、ややこしいのですが、エストロジェンの代謝物が関与する可能性があるという話のことですが、基本的には29行目に、子宮腺がんの発生機序については現時点で不明であると、この専門調査会では結論しましたというふうになっております。

腫瘍関係では、林先生こんな形でよろしいですか。あるいは高木先生のところ、一応、先ほどお話ししましたように、あまり物すごくはっきりしたメカニズムはわからないということなので、このくらいにとどめるという話だったんですけれども、いかがでしょうか。

○林専門委員 私は、前回の議論で、これくらいにとどめようということだったと思いま

すので、これで問題ないと思います。

○鈴木座長 そうしますと、31～33行目がメカニズムとして、がんについては非遺伝毒性の問題、特に遺伝毒性試験において生体にとって問題となる遺伝毒性はないということで、一部、*vitro* の実験で陽性があるんですけども、大多数が陰性なのでという意味合いでございます。したがって、閾値が存在するというふうに考えられます。

34～35行目は、NOAELの話が書いてあります。

36行目以降が、2世代繁殖と発生毒性の関係でございますが、これは長尾先生よろしゅうございますか。

○長尾専門委員 内容的には全然構わないんですが、よく見ると、例えば36行目「繁殖毒性は認められなかった」と言っているにもかかわらず、無毒性量はラットで6.9 mg/kg 体重/日だというふうになっていますね。ということで、ここでの無毒性量というのは一般毒性学的な無毒性量という意味です。

○鈴木座長 「繁殖毒性」と書いてあるから悪いんですね。「繁殖に及ぼす影響」というふうに書けばいいんですか。

○長尾専門委員 そうですね。

○鈴木座長 どちらかの形で修正をしていただいて、いずれにしてもNOAELが6.9 mg/kg 体重/日であるというのは問題ないですね。

○長尾専門委員 結構です。

○鈴木座長 発生毒性、奇形の方もなくて、繁殖に及ぼす影響、催奇形性はない。遺伝毒性は既に言ってしまいましたが、ここは一部、細菌を用いた変異原性で陽性があったけれども、ほとんど問題なかったということですね。

その他に、トランスジェニックマウスを用いた試験などでも陰性だったというようなことで、特段、生体にとって問題になるような遺伝毒性はないと考えられたということでございますが、林先生、これはよろしゅうございますか。

○林専門委員 特に追加はありません。

○鈴木座長 それから、代謝物についての記載が最後の数行でございます。これも、やはり一部、陽性があったんですが、非常に量が少ないし、問題はないという結果になっております。

35ページに移っていただきたいと思いますが、全体で表がまとめてございます。動物種と試験、無毒性量、NOAELです。それから、最小毒性量、LOAELがそれぞれ書いてありまして、備考のところにもどのような毒性があったかというのがメモで書いてございます。

繰り返しはしませんけれども、全体をざっと見ていただきますと、無毒性量の項目をたどりますと、ラットの2世代繁殖試験、親動物のところで、Pの雄で6.9 mg/kg 体重/日というのが最も低いNOAELとしてピックアップできるのではないかと思います。多分、間違いないですね。

催奇形性も、繁殖毒性もなく、非遺伝毒性的な発がんの問題だろうということから、安全係数を100として、6.9 mg/kg 体重/日を100で割りますと、0.069 mg/kg 体重/日というのがADIになると思います。

これで間違いはないと思いますが、よろしゅうございましょうか。

一応、書き方としては、これでわかると言えばわかるんですけども、5ページに要約が書いてありまして、18行目から最後までのところ「各試験の無毒性量の最小値はラットを用いた繁殖試験の6.9 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.069 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした」という記載がございしますが、これに類した言葉を入れておいた方が親切かなと思います。恐れ入りますが、事務局の方でその作業だけしていただけますか。

○都築課長補佐 わかりました。

○鈴木座長 それで終わりですか。

ここでは、作物残留試験等々についてはもう言いませんが、一応、ADIの関係からすると、とりあえずは問題なさそうだということになっております。

そうしますと、とりあえずベンチアバリカルブイソプロピルについてはADIが決まりましたということで、一つ審議を終えたいと思います。

何かございますか。

○高木専門委員 1つだけ、5ページの要約の真ん中辺の「遺伝毒性は認められなかった」を、評価書の評価のところに書いてある「また、生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった」と同じ表記に修文したんですけども、これでいいかどうか。

○鈴木座長 林先生、これは意味合いとして、遺伝毒性的には *in vitro* のところで一部陽性になっているものがあるから遺伝毒性なしというふうに言い切るわけにはいかなくて、全体として見た場合に生体にとって問題になるものはないからという表現ですね。

○林専門委員 私は、これで問題ないと思います。リスクアセスメントの場面ですから、全体として遺伝毒性なしというふうに考えるのであれば元の文章でもいいんですけども、これはどちらでもいいです。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。そういうことだそうです。

高木先生、それではよろしゅうございますね。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 それでは、一応、ADI が決まったということで、この剤の審議を終わりたいと思います。

○都築課長補佐 それでは、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いたしまして、農薬専門調査会幹事会及び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、それから抄録につきましては、本日、御指摘があった事項を踏まえまして、座長の御指示をいただきながら修正させていただきます。

○鈴木座長 それでは、引き続きメタフルミゾンの評価に移りたいと思います。事務局から説明いただきたいと思います。

○都築課長補佐 メタフルミゾンにつきましては、農薬取締法に基づく適用拡大申請中の農薬で、平成 18 年 2 月 27 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。

適用拡大申請されている作物は、ハクサイ、キャベツです。

評価資料につきましては、事前に送付しておりまして、各担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。

農薬評価書（案）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、予備の生データのフルセットを後ろ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 今、「適用拡大」と言われましたか。

○都築課長補佐 これは、適用拡大申請ではなくて「新規申請」です。すみませんでした。

○鈴木座長 焦ってしまいました。全くの新規剤ということでございます。

本日、専門委員が何人かお休みになっておりまして、ややこしいと思っているんですが、一応、この剤のところ、5 ページ「7.開発の経緯」を見ていただきますと、Na<sup>+</sup> チャンネル阻害剤として鞘翅目、もしくは膜翅目、鱗翅目も含めてですが、それらの害虫に対して殺虫活性があるということで、どうも Na<sup>+</sup> チャンネルというのがちょっと違って、電位依存性の Na<sup>+</sup> チャンネルに作用すると考えられているんだということが一つのポイントかなと思われる剤でございます。

一応、型どおり審議を続けていきますけれども、なるべく説明される各専門委員におか

れましては簡潔に説明いただいて、5分ないし10分程度で説明が終わるといいなと思っております。よろしく御協力をいただきたいと思います。

最初の動物代謝からということなのですが、これは私がやらざるを得ないという形になるんですか。平塚先生がお休みなので、平塚先生のコメント等々を踏まえて、こちらで簡単に説明させていただこうと思っております。

7ページから見ていただきたいと思います。抄録としては222ページ以降になります。

5ページの構造式を見ていただきますと、おわかりのように、この剤はトリフルオロメトキシフェニル、シアノフェニル、つまりベンゾニトリル基、それから、トリフルオロメチルフェニルの3つのベンゼン環がくっついた構造をしております。これについて、トリフルオロメトキシとシアノフェニル基のところに<sup>14</sup>Cでラベルして動物体内の代謝実験が行われております。

「(1) 薬物動態 (ラット)」では、とりあえずラットの慢毒でNOAELと想定される30 mg/kg体重、それから、高用量として何らかの毒性兆候が表れると思われる1000 mg/kg体重を単回、もしくは14日間投与して、各種の代謝パラメーター等から化学物質の変化といったようなものが調べられております。

最初のところでは、表1を見ていただくとわかるのですが、 $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 、 $T_{1/2}$ といったようなものは型どおり調べられておりまして、非常に奇妙なことに、ベンゾニトリル基の方の問題は、例えば $T_{1/2}$ が低濃度も高濃度も大体40時間前後ということなのですが、ところが、トリフルオロメトキシ基のラベルの方は非常に長いというような話が出てきております。例えば、30 mg/kg体重では雄で139時間、雌で325時間となっておりまして、これは非常に特徴だろうと思えます。

「(2) 排泄」ですが、これは要するに尿、糞、それからケージの洗浄液等々を集めて、どういうふうになってくるかを調べているんですが、大多数が糞中に出てしまって、尿中のところ、これはケージの洗浄液も含めてなんですが、多くても3%ぐらいしか尿中には出てこない、つまり体の中にあまり入らないという話が、この特徴です。これはベンゾニトリルの方も、トリフルオロメトキシフェニル基のものについても同様です。

それから、胆汁排泄の話のところがあります。これもトータルで見ますと、とりあえず吸収されたものは胆汁中に排泄されるのだけれども、量は多くない。尿中への排泄物も非常に低いというようなことで、表3に大筋のまとめが書いてあるとおりでございます。

それから、9ページに行って体内分布のところがあります。これは「主要組織の残留放



射能濃度」として表 4 にまとめてあって、非常に見にくいんですけども、単回投与の話のところではあるんですけども、例えば時間の問題等々と併せて見ていったときに、大体が消化管、肝臓、脂肪、副腎、甲状腺、膵臓、腎臓に比較的高濃度の分布があって、ところが時間が経つにつれて、ほとんどの組織では下がるんですけども、消化管と脂肪のところでは逆に結構残りますという話が大きい問題かなとは思っています。

これについては、十分に反映されてはいないんですが、例えば抄録の 227 ページ辺りに書いてある AUC の問題とかそういうようなデータも取ってありまして、いずれにしても、トリフルオロメトキシラベルの方の問題が、体に非常に長くとどまるというところが大きな問題かなと思います。

それから、血液についての問題、血液、血球、血漿の話が、やはりベンゾニトリルのところと、トリフルオロメトキシ系のところで挙動が大分違ってあって、トリフルオロメトキシの方が血球に長くとどまっているというようなことがうかがわれるデータになっていると思います。

とりあえずは、ここまでのところで、9 ページと 11 ページに私と平塚先生からコメントが出てきておりまして、内容的にはほとんど重なる問題です。

11 ページの四角の中、平塚先生の話を読ませていただきますと「ben-<sup>14</sup>C-標識体に比べ tri-<sup>14</sup>C-標識体の投与が単回（表 4）あるいは 14 日間の反復経口（表 8）投与」、これはまだやっていないんですが、抄録のところの表のことを言っているんですね。「単回（表 4）あるいは 14 日間反復経口（表 8）投与において、赤血球中の残留放射能が顕著に高い。また、血中内動態の結果からも、tri-<sup>14</sup>C-標識体の消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) が長く（表 1）、AUC が高く、クリアランスが低いことが示されている（農薬抄録 P.229,表 M-1-2）。その理由を代謝との関係で考察してほしい」という話になっております。

これは、だれが見ても不思議だと思うところですので、あるいは、このコメントから推測されるように、この剤の代謝の特色がよく表れている部分かなと思ったりしております。

その他、私から出されてきている部分については、脂肪に長くとどまる点とか、あるいはシアノベンゼンのところのシアノ基が問題はないのかといったようなことが出されてきております。ここら辺については、また後ほど毒性との関係で考えなければならないと思います。

11 ページで、代謝物の同定のところが出されてきておりまして、これは同じ用量、30 mg/kg 体重と 1000 mg/kg 体重で投与して、実際上は、まずアセトニトリルで抽出して、その後、物によってはメタノール/水抽出をするしないというような形で調べております。

ほとんどは、その形で抽出されてくるということで、それらの抽出されたものについて調べてみると、27行目にあるんですが、ほとんどがメタフルミゾンの未変化体、親化合物だったということなんですが、この LC-ARC で分析したというところがあって、これは事務局からは「LC-ARC は商品名のようなので、「放射能検出器付液体クロマトグラフィー」に変更しようと思います。（ラジオ HPLC と同じもの?）」ということなんですが、これは上路先生あるいは小林先生、この辺は何か御存じですか。

○都築課長補佐 すみません、これは調べましたら、ARC というのは会社名で、エイム・リサーチ・カンパニーという意味の頭文字で、全くの商品名でした。

○鈴木座長 別にどうということはないですね。

○都築課長補佐 はい。型番を見ましたら、ラジオ液クロでしたので、それを書きたいと思います。

○鈴木座長 それでは、それでよろしいですね。

○都築課長補佐 はい。

○鈴木座長 いずれにしても、このオクタノール/水分配係数を見ると相当高くて、非常に脂溶性が強いんですけども、代謝物になって抽出する際にはどちらかというと極性の形のところで抽出されてきて、なおかつ、ほとんどが親化合物だったということのようでございます。

それで、13 ページ以降に、代謝物についての同定の結果がそれぞれの標識位置によって記載されております。ベンズニトリル基のときには胆汁中に 10 種類。これが、用量によって出てくる代謝物の量の多い少ないの順番が多少変わりますという話があって、トリフルオロメトキシ基の方の代謝物のところでは、胆汁中に 13 種類、尿中の場合、ベンズニトリル基で 9 種類、トリフルオロメトキシ基の標識で 9 種類というような形になってきております。

それらの検出される量的な問題等々は、表 6 にまとめられているとおりでして、種類は確かにあるんですが、量的には極めて少ないという話になっているかと思えます。

全体として見ますと、14 ページの 10 行目以下で「以上、メタフルミゾンはラットに投与されると、そのほとんどは未変化体として糞中に排泄されて、体内に吸収されたメタフルミゾンは、アニリンあるいはベンズニトリル環の水酸化、及びヒドラジンカルボキサミドの加水分解を経由して、アニリン及びフェナシルベンゾイルニトリル誘導体を生成すると推察された。トリフルオロメトキシアニリン部分はマロン酸及びシュウ酸抱合を受けた (O、P)」ということで、これはちょっとややこしいので、抄録 246 ページを御覧い

ただきたいと思います。

そこに、図 M-1-1、動物における推定代謝経路というのがございまして、真ん中を出発点として上下に代謝する図が書かれていると思います。それをたどっていくと、こういう記載になるということで、更に「環が水酸化された代謝物は容易に硫酸あるいはグルクロン酸抱合を受けた（J、M、N）」という形の話が記載されております。

平塚先生から、更に「シアノ安息香酸のカルボキシル基はグリシン抱合され（L）、一方トリフルオロメチル基あるいはトリフルオロメトキシ基の1個のフッ素原子はグルタチオンに置換されグルタチオン抱合体となった後、それに続くグルタチオニル基の逐次的加水分解により、システニルグルタミン酸（K）あるいはシステイン抱合体（S）、（Q）へ変換された」という表現でよいということではあるんですが、結構ややこしい問題がありますということで、これは私自身はすごく面白いと思って見ているんですが、15ページに平塚専門委員から指摘がございまして。

今の抄録 246 ページの推定代謝経路の中で、代謝物（R）というのは一番上の段の左から3番目の構造で、N-3201-19 というものです。これが「システイン抱合体の誤記ですか？ そうでなければ、その生成機構について考察して下さい」。

もう一つの問題が「本剤の代謝推定経路の中には多くの二重抱合体（グルタチオン・グルクロン酸（T）、システニルグルタミン酸・グルクロン酸（K）」が入っておりまして、これらの抱合体が実際に同定されているわけです。一般には極性代謝物である単抱合体が更に酵素的に抱合されるという、二重抱合体の生成反応は起こり難い反応だと思います。本剤の推定代謝経路上ではそれぞれ二重抱合体の前駆体となる単抱合体の記載がありませんが、その理由と、本剤が二重抱合反応を受け易い理由を考察して下さい」というふうに言われておりまして、これはまさしくそのとおりだと思っているんです。

もう一つが、この代謝マップ上の代謝物（T）から代謝物（Q）。これも一番上のところからでございます。これはグルタチオン・グルクロン酸抱合の話のところから、下に行って代謝物（Q）のところに行く経路なんですけど、これは私にはよくわからないんですが、この生成経路の妥当性、本当にそうなのか聞いてくれということなので、聞くしかないと思います。

もう一つ、私の方からは、同じ表で左端の方に偏っているんですが、JとかIに至る経路のところ、トリフルオロメトキシフェニル基の隣の炭素のOH基になったところの構造は、この図でいいのかというのがわからなくて、細かい話なのでどうということはないんですけども、そんなところがコメントとして出てくるのかなと思っています。

上路先生あるいは小林先生、その辺のところで、植物とはちょっと違うのかもしれないけれども、もしコメントをいただければと思います。

○上路専門委員 植物代謝は、すごく単純なんです。未同定物質もすべて5%以下とか10%以下で、ほとんど抱合体もない。動物の方が非常に面白い代謝経路だと思いました。

○小林専門委員 そうですね。代謝物(Q)に行くときは水酸化も起きているみたいなので、やはり聞かれた方がいいですね。

○鈴木座長 いずれにしても、極めて興味深い代謝のパターンを示しているということになると思います。

残りが「(6) 反復投与後の排泄・分布・代謝」ということなのですが、これも基本的には14日間ラベル体を投与して、投与最終日から後、時間を追って12、168、288時間後に動物を解剖して、放射能濃度を調べているわけでございます。

それらについての問題ですが、表7が、これはアセトニトリル等でやった、要するに単回のときと同じなのですが、これを見ても、やはりほとんどが糞中に出てきまして、吸収される量というのはそう多くはないという話になるんですが、かなり長くなってきますと、初期の時点では骨髄とか、消化管、これは消化管内容物も含めてですが、子宮、甲状腺、腎、肺及び心に行くんですけども、それが時間が経つと、脂肪、赤血球及び血液の側に偏ってくるというようなことです。

更に、筋肉とか肝臓、腎臓、脂肪に相当多くなってきまして、16ページの27~28行目辺りで、14日間反復投与後の筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び血漿中のメタフルミゾン濃度を、単回投与の結果と比較すると、30 mg/kg体重の用量であったとしても、筋肉やその他で13~43倍ぐらい高いというような数値が出てくるということになっております。これが非常に大きな特色だと思えます。

結果的な話というのは、大体そういうところで、この点については、平塚先生からは特にコメントがいただけなかったんですけども、18ページの四角の中に動物代謝全般の疑問というようなことで、特に脂肪に蓄積するように見える部分というのが一体どうなっているんだろうか。体の中にそんなに入らない。入ったものも腸管に出て行ってしまったり、時間とともにどんどん減るように見えるんですけども、なぜ脂肪にたまっていくのか。その辺は、どういうふうの説明するのかということ。

それと、この部分で、脂肪への蓄積はベンゾニトリル標識の方が大きいんですけども、血中への分布は逆にトリフルオロメトキシ標識の方が多いように見えて、この違いもどうして起こるんだろうかというようなことについて、私は疑問に思ったんですけども、もしそれ

が妥当であれば、コメントとして聞いた方がいいのかなと思ったんです。これは恐らく、毒性との関連では結構重要なポイントだと思うんです。

似たように、2番目の問題では長期毒性の方が非常に強く出てくるわけです。急性毒性ではほとんど毒性が認められないんですが、非常に低く出てくるので、この辺りが脂肪に蓄積した、あるいはその他の臓器に蓄積した話とどういうふうに関係するのかわからないのかというようなところも聞きたい。

更に、実際には検出されているものがほとんど親化合物なんですけれども、本当に代謝物の中に強い毒性を示すものはないんだろうかといったような疑問もあります。

3番目は、実際上、後ほど神経系の問題と関連してくるんですけれども、イヌの一般状態の変化で観察されるような自律神経症状が、ある程度、時間が経ってから表れてくるような場合があるように見えて、それが蓄積と関係するかどうか。これは後ほどお話ししようと思います。

血液に対する作用についても、同じように、やはり非常に血液にたまっているので、その辺の関係も見たいと思います。

5番目は、単純な誤記でして、直してくださいということで、表のタイトルが違いますというだけです。

以上、簡単ではなかったかもしれませんが、動物代謝の話について説明申し上げました。植物代謝の先生の先生方で何かコメントをしていただきたいと思います。いかがでしょうか。

○上路専門委員 植物と環境の代謝は、立体異性である E/Z というものがすごく気になります。E/Z は、最初 9 対 1 で投与しているんですけれども、時間経過により植物もそうですし、光の方も Z 体の方が増えていっているんです。毒性のことはよくわからないんですけれども、E 体及び Z 体と一緒に毒性試験をやっているものなんでしょうか。

○鈴木座長 毒性実験のときに、E 体と Z 体は確かに原体中に 9 対 1 ぐらいで存在するんですが、それを投与しているので、後に Z 体だけの毒性実験もやってはいるんですけれども、だから、体内でどういうふうに変換されるかとか、そういった細かいデータはなかったと思います。

○上路専門委員 私も、次の植物代謝試験でお諮りするんですけれども、E 体と Z 体とどちらが分解しやすいのかとか、代謝反応として異性化が起きるのか、それとも代謝のスピードが違うのかというところが、もしデータがあれば出してもらえればありがたいです。

○鈴木座長 一応、聞いてみますか。どこかでどちらかであるというような考察があった

ような気がするんです。変換のスピードが変わるか、それともとかというような話のところで、可能性を論じていただけだとは思いますが、これは私はあまり化学の方が詳しくはないのですが、E 体、Z 体、この化合物で比較的簡単に。

○上路専門委員 分離ができて、安定であるならばいいんですけども、どうなのでしょう。よくわかりません。

○鈴木座長 可能ならばという話で、それでは、後ほど考えてみましょう。

○上路専門委員 それと、R/S だったら完全に毒性が違うと思います。E/Z の場合はよくわからないんですけども、どうなのでしょう。

○鈴木座長 これは、後で、そのデータのところで、多分、性差があるように見えるデータが出てくるのでどうしようかと思っていたところではあるんですけど、そのときにもう一度蒸し返していただけますでしょうか。大変気になるところだと思います。

毒性の関係で、高木先生、あるいは赤池先生、今、動物代謝の話をざらっとしたんですが、もしコメント等々がおありでしたらお願いいたします。

○高木専門委員 私も、毒性試験で用いた原体の E/Z の比率がどうだったのか、知りたかったんです。

○鈴木座長 E/Z のところは、多分、最初に比率が書いてあると思うんですけどもね。

○都築課長補佐 原体の成分組成は、抄録の 14 ページに記載がございます。

○鈴木座長 E 体が、約 90%、88~92% ぐらいで、Z 体が 6.7 ~8%ということで、實際上、これが使われているということだそうです。

赤池先生、何かございますか。

○赤池専門委員 後の毒性試験は、大体 9 対 1 になると思いますけれども、その混合体として投与して作用を見ているということになりますね。

一般的に考えれば、量の多い E 体の方の作用が出ているというふうに考えたらいいと思いますけれども、先ほど御指摘がありましたように、急性ではほとんど毒性がなくて、長期投与になってきたときに、勿論、高用量の場合ですけれども、初めて非常に強い毒性が見られてきているということで、その場合に、当然、問題になるのは蓄積の問題と、代謝物の問題が入ってきますので、そうなりますと、はっきり言って、これはよくわからないということになるのではないかとは思いますが。

○鈴木座長 このデータだけではわからないですね。

○赤池専門委員 急性で毒性が出る場合には、かなり判断はしやすいと思います。

○上路専門委員 ありがとうございます。

○鈴木座長 何らかの形で、今の疑問が反映されたようなコメントを後ほど考えてみようと思います。

もし、よろしければ動物の代謝は終わって、また毒性の関連のところまで蒸し返しされると思いますので、先に進みたいと思います。

「2.植物体内運命試験」について、よろしくお願いします。

○上路専門委員 それでは、私の方から申し上げます。今の動物から比べますと、非常に単純な代謝結果です。

代謝試験は、キャベツとトマトとワタという3種の植物でやっております。

評価書（案）たたき台の18ページから「(1)キャベツ」について説明してあります。それと、農薬抄録の方の260ページ、推定代謝経路を見ていただきながらということにさせていただきますと思います。

キャベツにつきましては、栽培が始まって100日以上経ったとき、4回散布し、最終散布後からの0、3、7日目というところでサンプリングをし、葉の中での放射エネルギーを測定しているというものです。

残留総放射能を見ると、親のメタフルミゾンは大体75~98%TRRということで、かなりのものがメタフルミゾンのE体とZ体として残留しています。その比率なんですけれども、散布時9対1という大体の目安に対し、E/Zが7日後で8対2ぐらい、Z体の方が量的に少し増えているということです。

その増えたというのが、異性化して増えたのか、それともE体の方が分解しやすいのか、そういうのはわからないというところです。そういうことで、E/Zのところはすごく気になるデータです。

主代謝物は、抄録260ページの図を見ていただきますと、一番多い主代謝物がDということ、いわゆる加水分解、ベンズニトリルの方が残った形のものが3日後で約16%TRR、7日後で15%TRRほど残っている。これが主代謝物です。

それと、G、C、あと未同定代謝物がありますけれども、いずれも5%TRR未満ということで、それほど気にならない量であるということです。

次に「(2)トマト」ですけれども、これは週に1回ずつ、6回に分けて散布したということです。最終の処理から2時間後と7日後にトマトを採取して、トマトの果実の分析を行ったということです。

これにつきましても、抽出溶媒の方に98%TRRぐらい抽出されてきますので、かなりそこに入ってくるということです。

メタフルミゾンが、E プラス Z で大体 62~83%TRR ぐらいが残っているということです。トマトではキャベツより E/Z の異性化が進んでおり、7 日後に約 4 対 6 になりますので、Z 体の方がさらに増えてしまうということの結果が出ていました。

代謝物は、やはり D が主代謝物で 7 日後で約 12%TRR ぐらい入っています。

それと、G は検出されていないのですが、G の閉環した C と、G からの加水分解物あるいは D からの加水分解物という F と、そして未同定物質がすべて 5%TRR 以下ということですので、トマトでも非常に単純な系であると思われます。

「(3) ワタ」については、種子ワタをサンプリングしてきて、ジントラッシュとアンデリントコットンシードというものに分けて、それぞれの代謝を見ているということになっています。

鈴木先生の方から、ワタの分析部位が一体どんなものであるかということが出ています。多分、種子ワタの方はワタ毛と実が付いたものだろうと思っています。ジントラッシュというのは実とワタ毛を分けて、これは残留量の結果を見ても多分、ワタ毛の方ではないのかという感じがします。

アンデリントコットンシードというものは、綿実油として搾油する種のことではないだろうかというようなことが得られています。ただし、種子ワタの各部位についてはっきりしないのでやはり聞いた方がいいと思います。

ついでながら、ワタの中でアンデリントコットンシードの農薬残留基準値というものが各国で定められておりますので綿実油として注目するのかなと思います。ワタについては、週 1 回の割合で 6 回散布して、これも最終処理後から 21 日目に分析をしているということです。アンデリントコットンシードとジントラッシュの分析をしていますけれども、量的にジントラッシュの方が残留量が 2 けたぐらい違い、絶対的にジントラッシュの方が多ということになります。

どれぐらいの親化合物、メタフルミゾンが残っているかということですが、大体 5 割ぐらい、33~46%TRR ぐらいがそこに入っているということです。

それと、E/Z の比率も約 4 対 5、あるいは 5 対 5 というように半分半分と、E/Z の比率が変わってきているということになっております。

代謝物ですが、このワタについても、やはり D がメインの代謝物で、約 16%TRR ぐらいがそこに入っているということになります。

ジントラッシュの方についても、やはり D がメインの代謝物で、約 13%TRR ぐらいの値です。



代謝物は、C と E と F、あと、未同定物質ということで、いずれも 10%TRR 未満で、先ほどの動物と違って抱合体などは出ていないということになります。

以上です。

私が質問したのは、やはり代謝物自体は量的にそれほど多くないんですけども、E 体と Z 体の比率が変化しておりなぜ Z 体が増えるのか、本当に異性化なのか、あるいは E と Z の間で代謝スピードが違うのかというようなことをもう少し、できれば E 体と Z 体と別々に代謝試験をやっていただければと思います。そういうデータがあれば出していたきたいというのがお願いです。

以上です。

○鈴木座長 ありがとうございます。

小林先生、追加で何かございますか。

○小林専門委員 特に、追加することはありませんけれども、私も、なぜ E と Z の比率が変わってくるのか。そこが毒性絡みで、先ほどの毒性の先生のお話でもちょっと気になるところだなということです。

○鈴木座長 いずれにしても、確かに植物の方で動物と違った形の代謝物等々が見られますから、これは毒性試験も一部やってはあるんですけども、やはり聞いた方がいいと思います。

20～21 ページに、お二方の修文で若干違う部分がありますが、これはどちらをどうすればよいのでしょうか。お二方で決着をつけていただけますか。

○上路専門委員 これは、もう少し時間をください。内容を見て確かめさせていただきます。

○鈴木座長 どのみち、今回はたくさんコメントが出る予定なので急ぎませんから、お二人でよく相談されて、事務局の方に御連絡いただければよいと思います。

不思議に思うことが幾つかあるんですけども、これは多分、キャベツとかハクサイが適用ですね。それでトマトとワタがやってあるというのが不思議だと思っています。

○上路専門委員 やはり、海外でも販売するというのを念頭に置いているのではないかと思います。特にワタなどに残留基準値を設けたいのではないんですか。

○鈴木座長 先行きを考えているので出しているんだと思っていらっしゃるんですね。

○上路専門委員 そうだと思います。

○鈴木座長 当面の登録に関係ないから、取れということはしなくていいですね。

○上路専門委員 そうだと思います。より多くの作物で見いただければ、それでいいの

ではないかと思えます。

○鈴木座長 ありがとうございます。

もう一つ、22 ページで「アンデリントコットンシードの中の代謝物中に、メタノール/水/塩酸画分の記載がない」というのがあるんですけども、これはやはり聞くことにした方がいいんですか。

○上路専門委員 これは、図表のまとめ方が、アンデリントコットンシードとジントラッシュでの表現の仕方が違うものですから、そのところを整理していただきたいと思えます。

○鈴木座長 その方がわかりがいいということですね。

○上路専門委員 そういうことです。

○鈴木座長 それでは、これは大事な指摘ということにさせていただきます。

植物に関連して、毒性の方々に御質問等々ございますか。

なければ、それでは「3.土壤中運命試験」の方に移りたいと思えます。

○上路専門委員 土壤については、評価書（案）たたき台の22 ページからです。これも抄録の方の268 ページの代謝経路を見ていただきながらというふうにしたいと思えます。

水田での使用予定が今のところないらしく、いわゆる好氣的土壤試験ということだけでやっております。

アイソトープラベルは、ベンゾニトリル、あるいはトリフルオロメトキシフェニルと2つの標識の化合物を使っています。これらを砂壤土に加えて、 $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ で364 日間インキュベートしております。

その結果ですけれども、試験が終わった段階でメタフルミゾンは約30%TAR ぐらい残るということです。このときのE/Zの比率は試験直後が9対1、364 日では大体63~73/27~37、いわゆる70%TAR ぐらいと30%TAR ぐらいという比率で、ここでもZの方が増えているということです。

このとき、主要な代謝物は、抄録の268 ページの一番下に示されている炭酸ガスで、364 日後で、約8~28%TAR ぐらいです。

それと、C、Gの閉環したものが約7%TAR。それと、その上のGで、メチレン部分のいわゆる水酸化したところが約2%TAR ぐらいということです。それ以下は、最高1.4%TAR からそれ未満ということで、主な代謝物は炭酸ガスと、その上のCとGであるというふうになっています。

これが、好氣的土壤中の運命試験で少し分解するよということです。

次の「(2) 土壌吸着試験」の結果ですけれども、有機炭素含量での補正吸着係数が万の単位、10,000以上50,000以下ですので、水への移行がほとんどないということで「吸着係数は大きく、メタフルミゾンの地下水汚染の可能性はほとんどないと考えられた」という言葉を追加してくださいという形にしておきました。

そういうことで、今回は好氣的土壌と、土壌吸着試験の2通りだけの試験だということです。

○鈴木座長 ありがとうございます。

小林先生、追加をお願いいたします。

○小林専門委員 追加はありませんけれども、私は23ページの「E体の分解速度が速い」というところで、E体は0日の92.5%TARが、364日では約19%TARぐらいになっていて減少している。そのとき、先ほどから話題になっておりますように、E体からZ体に行ったのか。Z体自体は10.8%TARから、ファイナルでも11.1%TARだから、Z体が分解しているとは考えづらいということなので、誤解を招くような書き方をしてしまいましたけれども、EからZへの異性化はないのではないかと思います。

だけれども、比率として書いてあるときに11.1%TARとなっていましたけれども、表か何かで10%TARのものが11.1%TARとかとなっていないませんでしたか。

○鈴木座長 TARというのは、最初に投与したといいますか、最初に適用した量ですね。

○小林専門委員 そうです。それだと、92.5%TARのE体が364日、試験終了時には18.9%TARで、Z体の方は0日のときの10.8%TARが、ファイナルで11.1%TARです。比率としては変わってくるんですけれども、この辺はどういうふうに解釈するのかちょっとわかりません。

○鈴木座長 これは、聞けばいいんでしょうか。実際にこういうことなので、比率は確かに変わっているけれども、何が起きているんだということですね。

○小林専門委員 そうです。炭酸ガスになっている比率とかは高くなっていますし、それから、非抽出のところが高くなっているんです。それはフミン酸とかいろいろ調べていて、フミンが原因とかというものもあるんですけれども、どうもここら辺がすっきりしません。

○鈴木座長 確かに、そうですね。TAR比率で考えると、Z体はそんなに変わっていないみたいに見えますね。

○上路専門委員 光などはもっと明確ですから、やはり何らかの方法でE/Zを分離して、光分解試験をやることを依頼して結果を出していただきたいと思います。

○鈴木座長 実際に言わないと、答えが出てきませんね。それでは、それも含めて後ほど

考えましょう。

まだ、もう少しありますね。

○上路専門委員 水中ですね。

○鈴木座長 それでは「4.水中運命試験」をお願いいたします。

○上路専門委員 水中の手法は、加水分解試験と光分解試験と2通りやっていました。

加水分解の方は、抄録276ページの方の、これは先ほど言った代謝経路ではなくて、分解経路という言葉を使っています。2種類の標識化合物を使って、pH4、5、7、9という緩衝液に添加して、25℃で30日間インキュベートして加水分解を見ているということになります。

この条件でやったときに、pHによって非常に残存率が変わってくるということになります。pH4の方が約3% TAR ぐらいしか残っていない。pH5が約45% TAR ぐらい、pH7が88~94% TAR ぐらい、pH9が87% TAR ぐらいということです。

当然、半減期もpH4だと6~7日、pH5が27~31日、pH7が304~648日、pH9が218~249日ということで、酸性条件になればなるほど加水分解がされやすい。逆に、中性あるいは塩基性で安定であるというような結果が得られています。

分解物が、一体どういう形で出てくるかといいますと、やはりDが主代謝物ということです。それと、分解物1と2というものがかなりの量で検出されて、特に分解物1の方が場合によっては50% ぐらい検出されています。使用しているフタル酸水素カリウム緩衝液のフタル酸カリウムと、その上の分解物Hが反応して、こういうアミド体、あるいはイミノ体、すなわち分解物1と2ができてくるとされています。

ですから、もともとH体そのものは検出されていないんですけれども、分解物1と2から見て、Hができていんだらうと推定しています。これが加水分解の方です。

水中光分解は、抄録282ページの方を見ていただきます。自然水、いわゆる地下水でpH7.88と蒸留水がpH約5.6 ぐらいのものに、キセノンランプを15日間照射して、その後のメタフルミゾンの分解を見ているということです。

半減期が、蒸留水で3.7~7.1日、地下水で5.5日ぐらいということで、非常に分解が早いことが分かります。

それと、異性体の比率というのが、ここでは逆転する形を取ってしまっていて、例えば抄録280ページのE-5-2を見ていただきますと、360時間後でEが6.6のZが15.3ということで、今度は逆にEよりもZの方が多くなってしまいうんです。ということは、植物体でみられたE/Zの比率の変動は光分解の関与と思うんです。

ということで、光分解試験は非常に短い時間で試験ができますから、E 体と Z 体を分離してこういう試験をやっていただくと、全体を通してもっとクリアーな解析ができるのではないかと思います。

○鈴木座長 E 体、Z 体が検出されているわけですから、分割自体はそんなに難しくもないでしょう。どうなんですか。

○上路専門委員 多分カラムで分割するんですか。

○小林専門委員 分割は、合成レベルでやるのは結構難しいのではないかと思いますけれども、機器で比較するという事はできると思います。これでも勿論、ラジオアイソトープでやっているんでしょう。

○上路専門委員 液クロか何かで E 体と Z 体を分けてしまって、それぞれ光分解反応試験として 2 週間ぐらいで E 体と Z 体との動態について確認はできるのではないかと思います。

先生、教えてください。

○赤池専門委員 実際に、後の方で毒性試験で Z 体だけの毒性というのを見ていますから、多分、この会社は E 体と Z 体、それぞれの単品を持っていると思いますから、それは簡単にできるのではないのでしょうか。

○上路専門委員 そうしないと、植物の考察などはできないと思います。

○鈴木座長 やはり、その辺のところできちんとしたデータを求めましょう。しかも、そんなに時間的にもかかるものでもありませんし、毒性試験で絶対に使っているところを見ると、申請者が持っているだろうということをコメントの柱の一つにしたいと思います。

事務局の方、今の部分をよろしくお願いします。

○都築課長補佐 わかりました。

○上路専門委員 次は「5.土壌残留試験」と「6.作物残留試験」ですね。

○鈴木座長 そうです。

○上路専門委員 「5.土壌残留試験」が、評価書（案）たたき台で 24 ページからです。これも火山灰と沖積土壌という 2 種類を使って、容器内試験とほ場試験をやっています。

このときの分析は、E 体と Z 体と代謝物 C の 3 種類を分析対象として実験しています。容器内試験で 51 日あるいは 119 日、圃場でも 100 日前後というような推定半減期を求めています。

そういうことで、まあまあだなという感じがいたします。

○鈴木座長 そうですね。半年以上というような長いものではないということですね。

それでは「6.作物残留試験」の方をお願いいたします。

○上路専門委員 「6.作物残留試験」は、その後の25ページですけれども、これもE体とZ体のメタフルミゾンと代謝物C及びDというものを対象としてキャベツとハクサイで分析しています。代謝物Dがハクサイの一部で値が高くなっているところがありますけれども、1 mg/kgぐらいで、また、メタフルミゾンのZ体の方でも3日目に3.43 mg/kgという最高値が得られています。これがちょっと高いという気はします。

○鈴木座長 これは、実際に結果がこうだったということですね。

○上路専門委員 作物残留試験は2カ所で行われており、特別に高いところがありました。

○小林専門委員 ただ、14日で減っていますからね。

○上路専門委員 そうですね。問題ないでしょう。

○鈴木座長 実際のところでは、表11に推定摂取量が出されているんですけれども、この程度であるという話になっています。

小林先生、水中運命以下のところで付け加えるところ等々はございますか。

○小林専門委員 水中以下では、ありません。

○鈴木座長 なお、念のためということで「7.後作物残留試験」がやられています。

○上路専門委員 これは、レタスとダイコンで試験をやっていますけれども、E体、Z体、あるいは代謝物C、D、すべて検出限界以下であるということです。

○鈴木座長 先ほどの土壌中の残留半減期のところが、100日ちょっとぐらいというところからすれば、当たり前というようなことになりますね。

以上で、植物の方の話は終わりますが、いろんな話の中で、特にE体、Z体の関係の問題がやはり非常に問題だろうということで、これはE体、Z体それぞれを用いて分解試験等々をもう一度やって、植物代謝に対する解釈等々が可能な状況にしてほしいという話になると思います。

よろしければ、次に移りたいと思います。まず「8.一般薬理試験」なんですが、赤池先生よろしくをお願いいたします。

○赤池専門委員 まず、評価書(案)たたき台の27ページの「8.一般薬理試験」、表13にございますけれども、先ほど話が出ていましたが、急性の試験ではほとんど毒性といえますか、行動に対する影響は認められておりません。

中枢神経系、循環器系、消化器系、腎機能、血液と見ておりまして、消化器系のところで、それ以外はすべて最高用量の2 g/kg体重ということになりますけれども、これで全く無影響ということで、消化器系だけ若干、炭末輸送能に関して影響が出ていますけれど

も、これは量が多いですから、そういったことで出るということで、基本的には無影響というふうに考えてよろしいかと思えます。

○鈴木座長 また後ほど、もう少し投与期間が長くなった場合のさまざまな症状等々について議論していただきたいと思えます。

続きまして「9.急性毒性試験」なのですが、これは高木先生ですか。

○高木専門委員 急性毒性試験が、ラットを用いて実施されております。経口投与で LD<sub>50</sub> は雌雄とも 5000 mg/kg 体重より大、経皮では雌雄とも 5000 mg/kg 体重より大ということで、特に症状は見られておりません。

吸入毒性試験では、LC<sub>50</sub> は雌雄とも 5.2 mg/L より大で、暴露可能な最大投与量ということです。症状としては、雌雄とも逃避行動、過呼吸、うずくまり、被毛の汚れ、剖検では肺葉の赤色変化が見られております。

○鈴木座長 これも、基本的には急性投与の場合というのは生体影響は出にくいということですね。

そこに、もう一つ、代謝物と Z-異性体の話があります。続けてやっていただけますでしょうか。

○高木専門委員 代謝物と Z-異性体の経口毒性試験が SD ラットを用いて実施されております。LD<sub>50</sub> は、そこにありますように 5000 mg/kg 体重より大ということで、症状としては雌雄とも全身状態の悪化、呼吸困難、立毛が見られております。

代謝物 C についても、ラットを用いて急性毒性試験が実施されておまして、これは雌のみですけれども、LD<sub>50</sub> で 2000 mg/kg 体重より大ということで、症状は認められておりません。

○鈴木座長 赤池先生、何か御追加はございますか。

○赤池専門委員 特に追加する内容はありますが、感想に近いんですが、LD<sub>50</sub> で見る限りは全く影響はないんですけれども、ただ、症状で見ると、今の表 15 の方ですけれども、Z-異性体の方で死亡例はないにしても、かなりの影響が出ているようですので、E と Z と比較して、上の表 14 の方は E/Z 体ですけれども、E が 9 割ということですから、E 体の方の作用と考えますと、Z 体の方が若干毒性が強いのかなというようには見受けられます。○鈴木座長 そうですね。非常に高濃度の急性毒性の結果であるので、なかなか難しいかもしれません。

これは、それでよろしいですね。

そうすると、次の「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性」についてです。

○高木専門委員 ニュージーランド白色ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施されております。眼一次刺激性試験はネガティブ（無し）、あるいは軽度の刺激性あり。これは判定の分類法で、ECの分類では無しで、EPAの分類では無しから軽度の刺激性ということです。

皮膚刺激性は、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では陰性ということでした。

○鈴木座長 赤池先生、特に御追加はございますか。

○赤池専門委員 特にありません。

○鈴木座長 これも、さほど問題はないと思います。

先に進みたいと思います。「11. 亜急性毒性試験」です。

○高木専門委員 イヌを用いた亜急性毒性試験が実施されております。一群雌2匹、投与量は0、100 mg/kg 体重/日ということで、これは後の試験のための用量設定その他の試験として実施されております。

その結果といたしまして、100 mg/kg 体重/日投与群では、嘔吐が散発的に認められ、また体重減少、摂餌量の低下も見られております。

そういうことです。

○鈴木座長 どうやりましょうか。このイヌの試験というのは、たしか長期毒性試験のうちの一部を28日とか90日で調べている感じの試験でしたね。

○都築課長補佐 先生、それは多分、評価書（案）たたき台の30ページの90日間亜急性毒性試験で、こちらのものは独立ではないですか。

○鈴木座長 28日は、独立だったんですか。それでは、90日後のところでもそういう形にしましょうか。

問題は、後の方でも出てきますからあれなんです、嘔吐の問題とかその辺をどこで議論しようかと思っていたんですが、もうちょっと先にしますか。後にしますか。

それでは、これはこれとして、これ以上話さなくてもよろしいかということになりますか。

そうしますと、どうしようかと思っているのは、イヌの問題をざっと見てしまう方がいいのか、それとも亜急性として違う動物種の問題をやった方がいいのかと悩んでいるんですが、高木先生、説明しやすい方でどちらでも構わないから選んでもらえますか。イヌだけでやっていってみるか、時期の問題として亜急性をやって慢性にというふうにするか、どちらがいいですか。



○高木専門委員 私は、どちらでもいいです。

○鈴木座長 それでは、一応、評価書の順番に行きますか。

次は、90日のラットの試験です。

○高木専門委員 SDラットを用いた90日間亜急性毒性試験が実施されております。投与量は、強制経口投与で0、30、60及び300 mg/kg 体重/日です。雌では、投与3週目より200 mg/kg 体重/日になっております。

毒性所見につきましては、雄の300 mg/kg 体重/日群で肝小葉中心性の肝細胞肥大、雌の300 mg/kg 体重/日群と200 mg/kg 体重/日群で体重増加抑制と摂餌量の減少が見られました。

無毒性量は、その下の用量の60 mg/kg 体重/日になっております。

○鈴木座長 表のところは、やはり毒性所見なしの欄をつくってもらわないといけませんね。

実際はどうなるのでしょうか。結構、いろんな話があると思うのですが、これは餌に混ぜないで強制経口投与していますね。その辺りはどういうふうに解釈すればいいんですか。

○高木専門委員 コメントに出しましたけれども、混餌投与すると忌避作用が現れて、体重増加抑制が見られたために経口投与に切り替えたと記載が見られております。それにつきましては、どの程度の摂餌量減少があったのかということを示すデータを示してほしいということでコメントを出しました。

○鈴木座長 これは、聞かないとその辺がわかりません。あとは、全部これでやっていますから、ここの根拠は必要だという話で、それはいいでしょう。

そうすると、神経系統の話のところ、抄録の56ページに後肢握力が雄の場合に強くなってくるというのでしょうか、対照群よりも上がっている。これは、特に問題にする話はないんですね。

○赤池専門委員 弱くなっている場合には問題になると思いますけれども、強くなっているのは私もあまり見たことがないんですが、特にけいれんとか筋の硬直が起こっていれば別ですけれども、そうでなければあまり問題にしないでいいのではないかと思います、高木先生いかがでしょうか。

○高木専門委員 データを見る限りにおいては、用量相関性はあまりないので、特に問題にしなくてもいいかなと思いました。

○鈴木座長 特に問題にしないということですね。

体重増加抑制というようなところが、抄録 57 ページの表で見ると、雌の場合、60 mg/kg 体重/ 日でも有意差はあるんですけども、これはさほど大きな問題ではないととらえるわけですね。

58 ページに、申請者は生理的変動の範囲内というふうに考えていると書いているんですが、それはそう認めていいんですね。

○高木専門委員 はい。軽度ですし、体重増加量を見ると、3～4 週以降は特に有意差はついていないということです。

○鈴木座長 赤池先生も、それでよろしゅうございますか。

○赤池専門委員 はい。

○鈴木座長 そうであれば、大筋はこの辺のところ、私からは抄録 63 ページに考察しているものがあって、病理組織学的検査の項目のいろんな臓器が書いてある下のパラグラフに、検体投与に関連する所見がというところなんです、小葉中心性肝細胞肥大の話があって、これは同系統に偶発的に見られる発生だったから、検体投与により誘発された影響ではないと判断しているというんですけども、これはどうなんですか。

肝細胞肥大は、一般的には多くの異物の存在に対する肝臓の適応反応と考えられており、検体による直接的な肝細胞毒性ではないと考えられたということが私は言い過ぎではないかと思うんですけども、肝細胞肥大というのは結構いろんなものがあるというふうには思いますので、ここで見られている話は、もうちょっと具体的にこれこれこういうことだからというのであればわかるんですけども、なかなか難しい表現で、何をどういうふうにするかというのが難しいんです。

61 ページの表なんですけれども、雌の 30 mg/kg 体重/ 日以上のところ、トータルビリルビンがいずれも上昇してきているところがあるんですけども、これはどういうふうにかえたらよろしいですか。

もし、特にあれがなければ、これを毒性所見としなかった理由は何かというような形で聞くのは悪くはないと思います。

○高木専門委員 抄録にある用量相関性があまりないと、背景データがないですね。

○鈴木座長 ある意味で、先に行ってサチュウレートしてしまうような話もあるだろうし、いろいろと変化しますので、用量相関性というのをそんなに金科玉条のようにしなくてもいいです。

○高木専門委員 ただ、気になるのは、他の実験でもビリルビンが上がっているデータがあるので、毒性かどうかはわかりませんが、作用があるのではないかと思います。

○鈴木座長 全体で聞きますか。通常、ビリルビンの場合というのは、後ろの方で津田先生は肝毒性の指標ではないかと言っているんですけども、もしかして血液が壊れたときに、ヘム環の方の分解過程で出てくるビリルビンの話のことは見ておかなければならないから、その辺りが、この剤が血液、特に血球とくっつきやすい部分があるので、無視はできないとは思っているんです。

全体として、ビリルビンが動いているところの話を通じて、今のような状況で毒性との関連について考察してほしいというふうにすればいいですか。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 それでは、そんなふうな形でそこを拾うことにします。

赤池先生、今のでよろしいですか。

○赤池専門委員 はい。

○鈴木座長 そうすると、基本的には **gavage** 投与にしたことの話と、ビリルビンの話が大きなコメントとなりまして、肝細胞の肥大に関しては、後で表現についてまた考えなければいけないということで、残しておきます。

イヌの 90 日間の毒性試験をお願いいたします。

○高木専門委員 ビーグル犬を用いた 90 日間の亜急性毒性試験が実施されております。雌雄とも 1 群 4 匹で、カプセル投与で 0、6、12、30 及び 60 mg/kg 体重/日です。60 mg/kg 体重/日投与群については毒性が強く認められたということで、後に 40 mg/kg 体重/日から 30 mg/kg 体重/日に減量されております。

もう一つは、この 90 日間亜急性毒性試験が単独で実施されたのではなくて、後の 1 年間の慢性毒性試験の中に含まれて実施されております。そのために、病理組織学的検査、臓器重量の検査は実施されておられません。

結果ですけれども、表 17 にありますように、最高用量の 60/40/30 mg/kg 体重/日投与群で雄 2 匹、雌 3 匹が切迫屠殺をされております。

それから、本来の 30 mg/kg 体重/日投与群では、そこにありますように、嘔吐、運動失調、流涎、体重減少、摂餌量減少、MCHC 減少が見られております。

12 mg/kg 体重/日投与群以下では、毒性は見られておりません。

以上です。

○鈴木座長 ここでは、どういうふうに考えるのでしょうか。

今、聞き漏らしたかもしれませんけれども、今日初めて見たこともあるのでお伺いしますが、評価書（案）たたき台 30 ページの 18 行目以下のところはどういうふうになるので

すか。以下の段落を削除するという高木専門委員からの修正の提案があるので、今、よくわからなかったんですけども、そのところはどういうふうに考えるのでしょうか。

○高木専門委員 この箇所については、削除というよりはディスカッションして決めましょうという意味で書かせていただきました。

中身は、90日間の試験で見られた影響が1年間の試験でも確認され、あるいは増大したということで、90日間の病理組織学的変化は特になかったということが示唆されているという内容なんですけれども、これについてはディスカッションする必要があると思いました。

○鈴木座長 そうですね。何か言っていますね。だけれども、実際にこの試験で病理組織学的な検査というのはやっていないんでしょう。それで長期毒性でやってきたときに、症状とかそういうものは前と変わっていませんし、一応、それでやったら影響がなかったから、この話も影響がなかったんだろうと推測しているだけです。

それを認めてしまうんですか。エビデンスの問題としてどうなんだということなんですけれども。

○高木専門委員 外国では、受け入れたというようなことも書いてありますけれども、ただ、こういうことをやみくもに認めてしまうと、これからみんな病理の実験はやらなくなってしまいますので、問題があると思います。

○鈴木座長 例えば、抄録の66ページに体重の推移が書いてあるグラフが載っているのではないですか。その中に、体重がどんどん落ちていって、スタートのときよりも下がってしまうぐらいまで行って、切迫屠殺してしまっているというのがあるんでしょう。

この辺りでは、多分データを出していないんですけども、2年のところか何かにデータは出してきているのか、よくわからなくて、こういう影響があるのに評価できるのかとったりしているんですけども、どうなんでしょうか。

赤池先生、もし何かあればお願いいたします。

○赤池専門委員 切迫屠殺したものは、全く病理は調べていないんですか。私の読み方が悪いのかもしれませんが、調べていますか。1年の慢性毒性に入っていますか。その読み方がよく分かりません。

すみません、私の見落としかもしれません。1年の慢性毒性の時点で切迫屠殺の方を調べていれば、特にそれは問題はないと思います。

○鈴木座長 それのはっきりわからないんです。

○赤池専門委員 あるいは、入れているのかもしれませんが、28日間反復経口投与

試験として毒性試験として独立して記載されていますから、その間で切迫屠殺をしたものについて病理所見を調べているだろうと思いますので、それについてはここで記載してもらおうようにしてもらったらいかがなものでしょうか。

○鈴木座長 そうすれば、仮に両方に出てくるとしても、90日の試験のところでは切迫がこの範囲に起こったものについては病理所見を示せばよろしいわけですね。なければ出てこないですね。

○赤池専門委員 細かく書く必要はないんでしょうけれども、どうであったかというのを、文章でもいいです。

○鈴木座長 それはひとつ、やってみる必要がありますね。だけれども、本当はどうだったんでしょうか。

○赤池専門委員 それが明確でないと、例えば1年間やって途中で具合が悪くなると、どんどん殺していった生き残ったものだけで見るということになってしまいますから、毒性試験の意味をなしません。

○鈴木座長 全く、そのとおりだと思います。もともとイヌの試験ですから、そんなにたくさんを飼ってやるわけではないので、その辺が非常にあやふやになります。

そうすると、今の形で聞けば、多少は評価の対象になりますか。もっとはっきりさせなければいけないだろうとは思いますが、3か月の時点で切迫屠殺した動物についての病理所見をこの場所で示せという話にして、それらも併せて、この評価をし直してほしいということですね。

高木先生は、その件はそれでいいですか。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 もう一つは、さっき言っていた、どこかでやるかという話なんですけれども、一種の全般的な症状、全身状態の悪化というのをどういうふうに見るかという問題が出てくるのかなと思いますけれども、これは通常、全身状態の悪化という形で書く場合、これは臨床的、あるいはメカニズム的にどういう状態だと考えればいいんですか。

○赤池専門委員 今のは表17のものですか。

○鈴木座長 はい。ですから、嘔吐、運動失調、流涎及び横臥位、一般状態の悪化というような問題です。これはカプセルで投与していますけれども、どう考えても、この薬物に原因があるようには見えるんです。

○赤池専門委員 非常に難しいのは、一時的な作用として出ているのか、あるいは、今おっしゃっていたように、全身状態が悪くなった結果として出ているのかというのは、この

データだけでは非常に判断し難いと思います。そういう意味では、どこか文章の説明の中で、こういった症状がどのぐらいの時点で表れたのかというのを一言入れていただけると判断しやすいと思います。

それは出ていましたか。すみません、私が見落としていました。

○鈴木座長 それは、抄録 66 ページの上から 3 行目辺りに、投与初期にのみ特異的に認められることはなく、投与 90 日以降に影響が表れることが認められたというようなことが書いてあります。その辺が非常に気味が悪いところです。

○赤池専門委員 ということは、勿論、神経系に対する影響というのは否定はできないと思いますけれども、少なくとも特異的な神経毒性があるとすれば、投与初期に表れる可能性は非常に高いと思います。

全身状態が悪化したかというのは、また別の問題にはなってきますけれども、そういった結果として出てきている可能性はあるようには思います。ただ、確定はちょっと難しいです。

○鈴木座長 何を聞けばいいのでしょうか。

もう一つは、さっき代謝のところでは脂肪とか幾つかの臓器で蓄積があるようなデータが出ましたね。そのことからすると、実際はそういう影響が時間が経つにつれて強く出てくるといようなことも考えなければならぬのかを考えると、一概に特異的な神経毒性ではないというふうにも言えないですね。

○赤池専門委員 言えないですね。そういう意味では、切迫屠殺している例がありますから、それで病理を調べていると思いますので、そのデータを出していただいて、それと、このデータを比較した考察をしていただければいかがでしょうか。

○鈴木座長 わかりました。そうすると、先ほどの切迫屠殺の話をもっと、これはもしかして、やっていなければ標本が残っているから調べろということですね。

○赤池専門委員 そうです。標本は恐らく残していると思います。まさか消去はしていませんでしょう。

○鈴木座長 わかりません。

○高木専門委員 ただ、抄録 110 ページに、切迫屠殺については、体重減少に伴う二次的变化として胸腺の萎縮、精巢のびまん性萎縮、前立腺の萎縮が組織学的に見られた。肉眼的には、偶発的及び自然発症性の変化と考えられるような影響あるいはヘルニア穿孔が見られたという記載があるので、あまりはっきりした変化というものはないような感じなんです。

○鈴木座長 胸腺の萎縮ですか。多少、ストレス性も考えられることは考えられますね。  
どうでしょうか。

○赤池専門委員 今の 110 ページの記載で、神経系に異常がなかったかどうかという質問をした方がよろしいのではないのでしょうか。

○鈴木座長 そうすれば、もうちょっとはっきりしますか。坐骨神経とか、骨格筋とかいろいろなものがありますね。

それから、切迫屠殺例について病理所見、特に神経系ですか。

○赤池専門委員 神経系と骨格筋でしょうか。

○鈴木座長 その辺に病変がなかったか否か明らかにした上で、行動上の所見の問題等々と併せて考察してほしいということですね。

ありがとうございました。高木先生、それでよろしいですか。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 文章のところで、抄録について私がいちゃもんをつけた部分があるんですけども、単純に詳細な状態の観察というようなところがあって、この詳細な状態の観察の状態とは一体何なんだというのをもうちょっとはっきり書いてという話にはしてあるんですけども、あまり大きな問題ではありません。

ビリルビン、全体を通じて考えようという話になっていると思います。

それでは、引き続きラットの Z 体での 90 日の亜急性毒性試験をお願いいたします。

○高木専門委員 SD ラットを用いた 90 日間の亜急性試験が、Z-異性体について実施されております。投与量は、0、100、300 及び 1000 mg/kg 体重/日の強制経口投与です。

見られた所見につきましては、32 ページの表 18 にありますように、1000 mg/kg 体重/日投与群の雌で腹臥位、歩行失調、強直性けいれん、横臥位、四肢の外転、運動協調性の消失。

300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で、肛門生殖器の汚れ、自発運動量減少、体重増加抑制、摂餌量減少、副腎比重量増加、副腎皮質の空胞化が見られております。

100 mg/kg 体重/日以上投与群では、雌で、先ほども出ましたビリルビンの増加が見られております。

雄では、300 mg/kg 体重/日以上投与群から毒性所見は見られておりません。

NOAEL は、雄で 1000 mg/kg 体重/日、雌で 100 mg/kg 体重/日になっております。

○鈴木座長 そういうことなのですが、特に高木先生からはコメントはないですか。

赤池先生はいかがですか。

○赤池専門委員 特に、コメントといたしますものはありません。

○鈴木座長 本当ですか。

○高木専門委員 1000 mg/kg 体重/日のところで、わずかな神経症状が出ています。

ただ、さきの90日間の試験に比べると、用量が高いというのがあります。

○赤池専門委員 1000 mg/kg 体重/日という非常に高い濃度で出ていますので、それを問題にするかどうかというところだろうと思います。

○鈴木座長 もう一つ、非常に面白いと思っているのは、雄と雌で著しく症状の出方が違うんです。これはどうでしょうかと思っているんです。

Z体ではあるんですけども、先ほどの代謝のところでは話が出たことは出たんですが、雌の方がEプラスZの場合ですけれども、やや体内に保持される傾向が強いという話からすると、雌で強く出ても不思議はないんですが、Z体かどうかはわからないんです。

だから、神経系の話が一番高濃度での話だからといって除外できるかどうか。

○赤池専門委員 確かに興味深いのは、急性では全く作用がないんです。それが慢性投与でこれだけやっていくと、非常に高い用量ではありますけれども、劇的な症状が、しかも性差を持って出てくるということがありますので、E体、Z体の問題と、当然、代謝物の問題、それから、蓄積がどうかについて、恐らく、この会社自体もデータを持っていないと思いますけれども、少なくともどういったことが考えられるかという簡単な考察はしていただいた方がいいかもしれません。

○鈴木座長 確かに、そうだと私も思います。今のはコメントとして質すべき問題でしょう。あまりにも雄と雌で差がありますし、確かにZ体ではありますけれども、動物でのE体、Z体の変化の話はわかっていませんし、代謝物のせいなのかどうなのかもわかりません。

全体として、急性よりも慢性で非常に顕著な症状が出てくるので、その理由について蓄積の可能性等々も含めて考察しろというコメントを出しましょう。

○赤池専門委員 非常に高い用量で、初めて出てくる作用ですから、実験等で検証する必要はないと思いますけれども、少なくとも、どのように考えているのかということは明らかにしていただいた方がいいと思います。

○鈴木座長 ビリルビンの問題は、また後ほど考察するというにはなりますが、これがもし影響だというようなことになると、雌の場合にNOAELが取れなくなります。実際は、ヘモジデリンの脾臓への沈着などが見られていることもありますから、その関連は見ないとまずいとは思っています。



津田専門委員は、肝毒性の問題だというふうに言っておられますが、それらも含めて、後ほど全体で考えたいと思います。

高木専門委員からは、肝臓の小葉中心性の肥大の話のところ、これはやはり偶発性の変化ではなくて、恐らく薬物に由来するものだろうから、それについて考察した方がいいという意味ですね。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 それでは、代謝物 C による 90 日間亜急性毒性試験をお願いいたします。

○高木専門委員 SD ラットを用いた 90 日間の試験が実施されております。投与量は、0、50、200 及び 1000 mg/kg 体重/ 日で、強制経口投与です。

毒性所見は、表 19 にありますように、1000 mg/kg 体重/ 日投与群で、雄で肝小葉中心性肝細胞肥大、雌で肝比重量増加と肝小葉中心性肝細胞肥大が見られております。

無毒性量は、雌雄とも 200 mg/kg 体重/ 日ということです。

○鈴木座長 これについては、私と津田専門委員、高木専門委員からコメントが出てきていますが、その前に一部、神経行動学的検査の詳細観察が行われていますので、赤池先生、若干、解説をお願いしたいと思います。

○赤池専門委員 先生、今、フォローしていませんでしたか。

○鈴木座長 これは抄録 187 ページ辺りに表が載っているんですけども、神経行動学的検査が行われていまして、バリメックスの話で、自発運動量を測定して、その他、オープンフィールドとか、ハンドリングその他の反射機能について、FOB としてバッチでやっているんです。

その中で、立ち上がり、ベアリングの回数が雄で増えたというのがあるんですけども、これは偶発的だというふうに申請者は言っているんです。

○赤池専門委員 これは、コントロールがありませんので、偶発的かどうかを断定するのは難しいと思います。

○鈴木座長 これは、コントロールに対しての百分比で出しているんです。

○赤池専門委員 百分比で、259%と 382%ですね。偶発的というには数値が大きいと思います。ただ、メカニズムは多分わからないと思います。

○鈴木座長 これは、私もちょっと嫌だなと思ったんですけども、実際、比率で出しているからわからないので、もしかして、実数を出してくればもう少しはっきりすると思います。

○赤池専門委員 もし、実数を入れていただくと、ベアリングの回数というのはそんなに

多くはないと思いますので、自発運動量自体は変化がなかったということですから、そんなに問題にする必要はないと思います。

ただ、偶発的とまでは言い切れないといいますか、単純に事実を記載するだけにとどめるということにさせていただいたらいかがでしょうか。

○鈴木座長 特に聞かなくてもいい、実数で出せというふうに言わなくてもいいですか。

○赤池専門委員 少なくとも、コントロールの実数だけ脚注のところに記載していただいたらいかがでしょうか。そうすると 100%で出ていますから、わかります。

○鈴木座長 対象について、実数を示せということですね。

それから、その他の問題もほとんどすべて、これは用量相関がないから偶発的だと言っています。

○赤池専門委員 それを言ってしまうと、行動実験は全部偶発的になってしまいますので、偶発的という表現は削除していただいた方がいいと思います。

○鈴木座長 どうでしょうか。

○赤池専門委員 もっと極端に言いますと、行動実験に対する偶発性がないようなプロトコルを組んでいただく必要がありますので、偶発的ということで片付けると実験系そのものが否定されることになります。出た現象は現象として、ただ、それが薬理的に意味を持つかどうかという考察はしていただいた方がいいかと思います。

○鈴木座長 結果を単純に記載しておけということですね。

○赤池専門委員 はい。

○鈴木座長 それはそれでいいということで、血液、副腎、甲状腺の変化というところも含めて偶発性だと言っているんですが、高木先生、これは偶発性でいいんですか。

抄録 189 ページの表に、雌で赤血球系の指標がある程度動いている。特に、赤血球数が 50、200、1000 mg/kg 体重/日投与群で 92~94% 台の話になっていますし、200 mg/kg 体重/日投与群では影響は見られないものの、ヘモグロビンとかヘマトクリット値も、低くなっているということなんですけれども、あまり問題にしなくてよろしいんですか。

○高木専門委員 血球はいいかもしれませんが、副腎については重量も比重量も上がっていますし、甲状腺の濾胞上皮細胞肥大も明らかに用量相関的でありますから、背景データの範囲内ということだけで全部偶発的と片付けるのは行き過ぎではないかと思いません。

○鈴木座長 とりあえず、正常値を言って、範囲内だと言っていますから、それは認めてしまうしかないということですね。そうではないんですか。

○高木専門委員 そうではなくて、偶発的というには、もうちょっと考察をした方がいいのではないかと思います。

○鈴木座長 だから、一応、それぞれについて、例えば評価書（案）たたき台の33ページの18行目、副腎においては用量相関性もないから影響ではない。それから、甲状腺のびまん性の濾胞上皮細胞肥大については、同試験施設内で最近実施された同条件下での試験の対照群における出現頻度と同じだったから問題ないという形で言っているんですけども、それを認めるのであれば別に構わないんですけども、一応、根拠は示していますね。

○高木専門委員 ただ、甲状腺に関しては、要求事項7に書いていますけれども、前回の最近の1試験のみのデータをもってして偶発とっています。

○鈴木座長 もうちょっと歴史的背景全体を見た上で、見てくれということですね。そうすると、それは問題にしますと言っているわけですね。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 津田専門委員からの話で、流涎について言っているんですけども、これは「『全身毒性を誘発したというよりも検体の物性による変化と考えられた』というのは、どういうことか」ということなんですが、これはどなたか解説できる方はいますか。

忌避性とか、そういうような話のことから来るんでしょうか。

ゾンデで投与して、それが胃の中に投与されて、あと、また上に上がってくる時にゾンデにくっついていたものが何か刺激性があって嘔吐するとか、そんなふうなことをいうのでしょうか。よくわかりません。

○赤池専門委員 勿論、そういうことはあり得ると思います。

○鈴木座長 わかりませんから、やはり具体的にどういうことか、聞く方がいいですね。立ち上がり回数の話は、先ほどの議論のところで解消できると思います。

○赤池専門委員 あと、先ほどの偶発性の問題を蒸し返して申し訳ないんですけども、私、加わって間がないので今までどうだったかというのは存じませんが、少なくとも私の印象では、全体として、この申請書に偶発性という表現が、特に薬理関係の記述に非常に多いように思います。それを偶発性という表現ですべて認めてしまうと、要するに実験を行った意味がない。

つまり、基本的には再現性を求めないといけない問題ですので、例えば先ほどの問題になりましたヘモグロビン濃度とかそういったところで、現象は軽微であったのであまり重大だと考えなかったとか、そういうようなことは考察として可能だろうと思いますけれど

も、起きた変化が偶発的だからどうのこうのというのは実験そのものを否定するような内容になりますので、そういった表現はすべて改めていただいた方が全体としてよろしいと思います。

○鈴木座長 全体として、偶発性と書いてあることについては再度検討して、結論を新たに出し直せというふうにしますか。

○赤池専門委員 ただ、まとめた方は偶発性という意味をもう少し拡大して書かれているような気がしますので、ここで書いている偶発性というのはどういう意味かということも含めて検討していただけたらいかがでしょうか。

○鈴木座長 今の行動毒性だけではなくて、先ほどの臓器重量、血液検査の話も含めて、いろんなところに出てくる偶発性ですね。それは、赤池先生が言われるのはもっともな部分があると感じているんです。というのは、先ほども議論しましたがけれども、肝臓の変化にしては、やはり偶発性を使うというようなどころがあって、それは適応的な変化だと言いついてしまうのは本当にそうかとかというようなどころはたくさんあって、結論を急ぎ過ぎているんです。だから、それは言った方がいいでしょう。

今の偶発性が見られる話は、後で個別のコメントを見なければなりませんけれども、全体として、今のような形で何を意味するのかというのはちゃんと聞かないといけないと思います。

高木先生、他にありますか。なければ、先の慢性毒性の方に行っていただきたいと思います。

○都築課長補佐 先生、すみません、残り1時間を切っているんですけども、途中で5時半きっかりに退席しなくてはいけない先生もいらっしゃるのでもしなんでしょうら順番を多少入れ替えて、5時半までには終わるようにしていただけるとありがたいです。

○鈴木座長 先にやりますか。残りが慢毒関係と、生殖関係、遺伝毒性ということで、生殖関係と遺伝毒性の先生が5時半までには帰りたいということなので、何とか終わるかなと思って見てはいたんですけども、不安ですから先にやりますか。

どちらからにしましょうか。順番からいくと生殖発生毒性の方が先なので、長尾先生お願いいたします。高木先生、ちょっと待ってください。

○長尾専門委員 「13. 生殖発生毒性試験」は3つの試験がありますが、まずWistarラットに、原体の0、12、30及び75 mg/kg 体重/日を強制経口投与して2世代の繁殖試験が実施されました。

まず、問題になります最高用量の75 mg/kg 体重/日投与群ですが、これで雌動物で撰

餌量の減少、体重増加抑制、全身状態の悪化が見られて、分娩、哺育はしたんですが、児動物の生存率が極めて悪いということで、次世代 F1 児を離乳の時点で全例安楽致死させました。この時点で投与量を変更して、最高用量を 75 mg/kg 体重/日から 50 mg/kg 体重/日に落として、同様に、同じ親動物を同じ交配相手と再度、交配させて次の世代を得ました。その結果が、38 ページの表 23 に載っているんですけども、親動物に対する影響としては、この 50 mg/kg 体重/日投与群で、新育成期間中に、詳しくは書いていないんですが、全身状態の悪化、体重が低値で推移した。そういうものが認められております。

次の世代に対する影響としては、死産児数が多いために出生率が低下したということ。それから、母動物の授乳が不十分だったために生存率が低下した。しかし、児動物の性比とか一般状態、体重変化、性成熟とか臓器重量等に関しては検体投与による影響はありませんでした。

そういうことで、これらの結果から、親動物及び児動物の無影響量というのは 20 mg/kg 体重/日と判断されました。

表 23 ですけども、評価書(案)たたき台の 38 ページの下の辺りに書いてありますが、3 つ目は他の試験と統一を取らないといけないので必要がないかもしれませんが、親世代では性差があるということで、このような書き方が当然いいんですが、見た目、次世代ではとりあえず性差がない、雄雌同じ所見ということで、分けて書かない方が、一緒にした方が表を見ただけで性差がないということがすぐわかるので、そのようにしたらどうかということを下に書いているだけです。

それが、今の繁殖試験です。

○鈴木座長 どうでしょうか。そここのところでデータを見てわからなかったんですけども、母親に投与するときには分娩の日の投与はやっていたんですか。

○長尾専門委員 その証拠はどこにもないんですが、私は当然やっているものと思って読んでおりました。といいますのは、例えば投与しようとするときに分娩している場合は終わってから投与するというのが普通です。

○鈴木座長 普通、農薬の繁殖毒性試験というのは混餌投与でやるものだから、強制経口というのは、医薬の場合も 3 セグメントはよくやるんですけども、あまりよくわからなくて、すると、医薬の話に準じて考えるとどうですか。

○長尾専門委員 医薬の場合は、そういう場合でも必ず分娩が終わってから投与するというのが一般的ですので、まず投与しないということはないと思います。

○鈴木座長 わかりました。常識的に判断できるのであれば、それでよいだろうと思いません。

それでは、奇形の方の話をお願いいたします。

○長尾専門委員 それでは、次に催奇形性試験といえますか、ラットを用いた発生毒性試験ということで、Wistar ラットの妊娠 6 ～19 日に原体の 0、15、40 及び 120 mg/kg 体重/日を強制経口投与して、親動物及び胚・胎児に対する影響を調べております。

結論から言いますと、120 mg/kg 体重/日投与群において、母動物の体重増加抑制、摂餌量の減少が認められましたけれども、胎児に対しては若干、奇形とか変異が観察されましたが、その発生頻度はいずれも対照群との間に有意差が認められず、また、用量相関性もなかったことから、自然発生性のものというふうに考えてもいかなということ、無影響量は、母動物に対しては 40 mg/kg 体重/日、胎児に対しては 120 mg/kg 体重/日というふうに判断して、催奇形性はないということです。

○鈴木座長 ただ、そこで波状肋骨の話が出てきているかと思いますが、これはどういうことですか。

この系統は、Han Wistar だから、Wistar Hannover ですか。それとは違いますか。

○長尾専門委員 そうではありません。

○鈴木座長 違うんですね。

交雑してあるんですか。そうではないんですか。よくわかりません。

○長尾専門委員 この波状肋骨ですけれども、処理群で高かったんですけれども、母動物に結構負荷がかかると波状肋骨が胎児等で見られるということもあるので、これの自然発生頻度というものをとりあえず見てみたいということで、そこに要求事項として挙げております。

○鈴木座長 通常は、今、言われるように、母動物への何らかのストレス的な影響があった場合によく出てきて、殺した時点では認められるんですけれども、生後、正常に復してしまうことが多いので、その問題はないと思いますが、一応バックグラウンドは聞きましょう。

それでは、ウサギの方をお願いいたします。

○長尾専門委員 それでは、最後にウサギの妊娠 6 ～28 日に、原体 0、30、100、300 mg/kg 体重/日を強制経口投与して発生毒性試験を実施しております。

最高用量の 300 mg/kg 体重/日投与群では、全身状態の悪化、流産等の毒性兆候が認められております。しかし、体重とか摂餌量、繁殖に関する一般的な検査項目については検

体投与の影響は認められておりません。

胎児に対しては、一番高い 300 mg/kg 体重/日投与群で有意差はないんですが、胎児体重が対照群よりも若干低下しております。これは発育不全、あるいは矮小児の割合が増加しているということで、検体投与の影響というふうに判断しております。

若干、外表奇形が対照群、100 mg/kg 体重/日投与群、300 mg/kg 体重/日投与群で散見されておりますが、有意差はありませんでした。

それから、骨格変異として、胸骨分節の不完全骨化の発生率が、100 mg/kg 体重/日投与群と 300 mg/kg 体重/日投与群で発生率が増加しておりますが、100 mg/kg 体重/日投与群では胎児体重のわずかな減少に関連する変化であるということです。一方、300 mg/kg 体重/日投与群で認められた骨化の遅延に関しては、胎児の発育不全、矮小児の増加に関連する変化であるというふうに考えています。

その他、胎児に対する影響、生存胎児数、胎盤重量、それから、胎児の性比に関しては影響は認められておりません。

これらのことから、300 mg/kg 体重/日投与群では母動物に全身状態の悪化等の毒性兆候が認められ、胎児にも発育抑制などの毒性兆候が認められたので、母動物、それから、胎児に対する無毒性量は 100 mg/kg 体重/日というふうに判断しています。

○鈴木座長 基本的には、その形でよいと思います。

私と長尾先生とで若干こだわっているところが重なってしまっていて、要するに胎児毒性とは一体何なのかというのがきちんとしていなかったのが「発育抑制などの」、あるいは「有意差はないものの矮小、低体重など」、どちらを取ってもいいのですが「発育抑制などの」で構いませんね。

それで「胎児毒性が認められたので」という形にして、NOAEL が母動物及び胎児の場合、100 mg/kg 体重/日という形で、長尾先生からは矮小児の定義、それから「胎児の発育不全」と「矮小児」をどのように区別するかという話が質問として出されております。これはやはり聞いておいた方がいいですね。

○長尾専門委員 そうですね。

○鈴木座長 ウサギがラットよりは感受性が高いのかなというような気がします。でも、300 mg/kg 体重/日というのはラットより高いですね。しょうがないです。

何か質問はございますか。なければ、林先生の方に移りますか。

○林専門委員 それでは「14. 遺伝毒性試験」の方を見させていただきます。今日配っていただいた 1 枚紙のものを見ていただければと思います。私の方で修文させていただいた

ものでございます。

この本体につきましては、一般的なバッテリー試験の他に、Wistar系のラットの肝細胞を使った UDS 試験が行われております。

その結果なんです、Ames 試験では、限界用量まで試験がされておりました、陰性で問題はございません。それから、染色体異常試験の方は少し陽性が出ておりました、これは S9mix 非存在下で陽性。この陽性というのも、それほど強いものではありません。

あと、代謝活性化系を加えることによって、その陽性が陰性になってしまうということで、生体内では恐らく、それほど反応性の強いものではないだろうということが予想されます。それを裏付けるものとして、*in vivo* の小核試験で 2000 mg/kg 体重/日という限界用量まで行われた試験で、陰性の結果が出ておりますので、先ほどの *in vitro* での陽性というのは生体内では起こらないだろうと考えます。

更に、それを裏付けるようなものとしまして、染色体異常よりもっと前の段階を見る不定期 DNA 合成試験においても、これも 2000 mg/kg 体重まで経口投与されたもので、陰性の結果が得られているということで、まず、このものについて、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと言えらると思います。

それで、修文の更に修文なんですけれども、40 ページの「14. 遺伝毒性試験」の 2 行目「Wistar系ラット由来培養肝細胞」とありますけれども、これは「培養」を取ってください。「培養」を付けてしまうと、処理も *in vitro* でしたようなことになってしまいますので、ここでは動物に投与して、肝細胞を分離して試験をしております。

それから、41 ページの表の染色体異常試験の結果の書き方なんですけれども「-S9 下で陽性（構造異常誘発性有）」と書かれていますけれども、これは統一したんですか。もししていなければ「S9mix 非存在下で陽性」。その下の方は「+」を取って「S9mix 存在下で陰性」というような書きの方が読みやすいと思います。

更に、この遺伝毒性に関しましては、Z-異性体、それから、代謝物 C についても試験が行われております。

Z 体につきましては、Ames 試験だけなんです、5000  $\mu$ g という限界用量まで試験がされておりました、これは陰性でございました。

代謝物 C の方に関しましても、Ames 試験は陰性ということでやったんですが、今度は、このたたき台の 41 ページを見ていただければいいんですけれども、染色体異常試験で、やはりこれも一部で陽性が出ておりました。

これは、逆ではなかったですか。



○都築課長補佐 確認します。

○林専門委員 たしか、この C 体の方では S9mix の非存在下では陰性なんですけれども、代謝活性化系を加えることによって陽性の結果が得られていたようでございます。

したがいまして、生体内での活性というのが懸念されるわけなんですけれども、これも 2000 mg/kg 体重/日を 2 回、腹腔内投与したような条件で、これも全く異常は認められませんでしたので、これも陰性ということで、*in vitro* で見られたものは生体内では発現しないというふうに考えていいかと思えます。

先ほどのものは UDS も検討されていたんですけれども、これは小核試験だけの結果ですが、代謝物というようなこともありまして、量的なことも考えると、特にこれが問題となってくるようなものではないだろうというふうに考えました。

今の表 25 の結果の部分も、+S9 下というのを S9mix 存在下というふうに変えていただければと思います。

遺伝毒性については、以上です。

○鈴木座長 ありがとうございます。

染色体異常の構造異常という話は、原体だと抄録 202 ページの表かなと思うんですけれども、現実には何だったんですか。合計すると有意差が出るという話のように見えるんですけれども、何だったのかがよくわからないと思って見ているんです。

○林専門委員 この表自身は、見る人が見ると少し不十分です。

まず、出現頻度の異常の種類のところでは複合型というのはわかるんですけれども、これは細粉化というのは恐らく違うと思います。細粉化というのは *pulverization* という特別な分類があるんですが、恐らく、ここで言っているのは切断のようなものだと思います。

これは、原文を見ましても、非常にあいまいな名称が使われていまして、国際的に認められている標準的な命名法を是非使っていただきたいとは思っています。

○鈴木座長 どうしますか。その辺、何か指摘しますか。いいですか。

○林専門委員 評価には、直接は絡んでこないと思います。

○鈴木座長 全体としては、遺伝毒性が特段問題になる話としてはないからということですね。

○林専門委員 そうだと思います。だから、事務局の方から口頭でコメントしておいていただければいいかとは思っています。

○鈴木座長 わかりました。ありがとうございます。

そうしますと、とりあえず生殖関係と遺伝毒性関係が終わりましたので、戻って「12.

慢性毒性試験及び発がん性試験」のところ、イヌの 1 年、ラットの 2 年、マウスの 18 か月の話をやりたいと思います。高木先生、よろしくお願いいたします。

○高木専門委員 ビーグル犬を用いた 1 年間の慢性毒性試験が実施されております。投与量は、先ほどの亜急性毒性と同じく、0、6、12、30 及び 60 mg/kg 体重/日です。高用量群は、60 mg/kg 体重/日群で毒性が見られたので、40 mg/kg 体重/日、更に 30 mg/kg 体重/日に投与量を減らしております。

結果につきましては、表 20 にあるとおりです。高用量群の雄で嘔吐、運動失調、流涎、横臥位、一般状態の悪化、切迫屠殺。雌では切迫屠殺。

30 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で、血液系として MCHC の減少、低色素性赤血球増加が見られております。それから、トータルビリルビンの増加も見られております。雌では、その条件に加えて、嘔吐、運動失調、体重増加抑制等が見られておまして、無毒性量は、その下の 10 mg/kg 体重/日ということです。

○鈴木座長 ありがとうございます。

ここでは、イヌの試験全体の話が出てくるので、全体を見なくてはいけない話にはなるんですけども、どうでしょうか。どこからにすればいいのでしょうか。

1 つは、血液に関する変化を貧血を示唆する所見ではないと言い切っている部分が非常に問題かなというようなところで、結果だけで、解釈は抜けというような形にして修文を試みました。

それ以外のところで、津田専門委員の方からは、これは 6 mg/kg 体重/日投与群の雌なんですけど、 $\gamma$ -GPT、ALP の増加とか、12 mg/kg 体重/日投与群、30 mg/kg 体重/日投与群でも ALP の増加などがあるので、これらも肝毒性として取る必要があるのではないかという話が出ておまして、これはやはり影響でないとしたのはなぜかというような形で聞くしかないのかなというふうには思います。

高木専門委員からの話では、腎臓の色素沈着の話とか、表に入っていない腸管のパイエル板の細胞密度が低かったという話についてデータを示してほしいということ。それから、雌で特に強く見られたことについてなぜかを説明しろという話になっております。

赤池先生、どうですか。トータルビリルビンの話は血液毒性の関係も含めて、イヌも、ラットも、全部出てきますから全体でやるとして、この神経系の話のところ、全体を通じて何かうまい具合の話で出せますか。

○赤池専門委員 高用量で、いずれにしても運動失調ですとか、横臥位、要するに横倒しになってしまうという非常に激しい症状が出ていますし、途中で用量を下げたり、あと、

急性と殺をしたりというケースもありますので、勿論、それだから、例えば神経の病理的な変化が出ているかどうかというのはわからないと思いますけれども、少なくともそういったものがあるかないかについては回答を求めた方がよろしいのではないですか。

○鈴木座長 さっき、3 か月のところでの話だったんですけれども、全体を通じて聞いた方がいいです。

○赤池専門委員 やはり、この農薬自体が、恐らく哺乳類の Na<sup>+</sup> チャンネルに対してはあまり影響はないということで、それはそのとおりだと思いますが、用量が高くなってきた場合に全く影響がないとは言えないと思いますし、そういったことも含めて、少し持っている病理的な変化について聞いた方がいいと思います。

○鈴木座長 3 か月の話を拡張して、イヌの試験全体で、今の病理的な問題も含めてどう影響なのかを聞くことにしたいと思います。後で、また修文に関しては連絡を取りたいと思います。

どうぞ。

○林専門委員 質問なんですけれども、これで切迫屠殺というのが雄 2 匹、雌 3 匹とありますね。90 日試験のところもありますね。これは同じ動物なんですか。

○鈴木座長 同じです。

○林専門委員 そうなってくると、これは GLP 試験なんです。だから、GLP 試験であれば、動物のアサインメントは個別に行われなければならないはずですよ。

だから、そうであれば、これは一体、どちらのものなのかははっきりさせておいた方がいいと思いますし、それが、もしはっきりしていなければ、先ほど赤池先生がおっしゃったみたいに、都合のいいものだけ取って後で評価すると、毒性というのは当然変わってくる可能性がありますので、GLP との関係を少し明確にすべきだと思います。

○鈴木座長 実際、事務局とも水面下で、こういう試験のやり方はあるのかという話をしていたんです。おっしゃるように、どう見ても別の話ではなくて、1 年の中の話で、殺さずに割り付けたということをしているものですから、GLP でそういう形のやり方しているのかなとは思っているんですけれども、本来は個別にやるべきですね。

○林専門委員 要するに、GLP のプロトコルの書き方によって可能は可能なんですけれども、普通はしないし、どういうプロトコルを書いたのかわかりませんが、恐らく、どこかに欠陥があると思います。

それから、一般的には作為が入らないような割付というのをすることは GLP でも求められていますので、そういうことからすれば GLP 試験として本当に成り立っているのか

どうか、その辺をもう少し確認しておく必要があるのではないかと思います。

○鈴木座長 どうでしょうか。そうすると、プロトコル全体をイヌの話で GLP との関係でどうなっているんだと聞くしかないのでしょうか。普通はこういうことはしないというような意味ですね。

○林専門委員 といいますか、この 2 匹と 3 匹の動物がどういうふうに、どの試験に、試験開始時に割り振られていたかを明確にしてくださいというような質問はできると思います。

○鈴木座長 そうですね。だから、90 日のところと 1 年のところと両方に出てきてしまっていて、90 日の方では飛ばしてあるという話になっているので、どちらに割り振っているかという話で、先ほどは 90 日のところに切迫屠殺した動物についての病理所見等々を示せという話をしたんです。

ですから、その辺で抵触するといいますか、ごちゃごちゃするかもしれませんが、うまく説明をして。

○林専門委員 毒性学的なインフォメーションなので、所見は所見でいいと思います。

だから、ここで私が聞いているのは、本当にバイアスのかからないデータがきちっと取られたのかどうかを確認する必要があるのではないかと思います。

○鈴木座長 GLP に合致して、バイアスがかからないような試験になっているかどうかということで、切迫動物についてはどういう取扱いになっているのかという話ですね。

事務局の方は、今のでよろしゅうございますね。

○都築課長補佐 はい。

○鈴木座長 そうすると、イヌについてはとりあえずそういうことで、ラットの 2 年の慢毒についてお願いいたします。

○高木専門委員 SD ラットを用いた慢性毒性試験が実施されております。投与量は、0、30、60 及び 300 mg/kg 体重/日で、強制経口投与です。

300 mg/kg 体重/日投与群の雌では、体重増加抑制が強く認められたので、途中で 3 週目から 200 mg/kg 体重/日に下げております。

結果につきましては、表 21 にありますように、雄では 60 mg/kg 体重/日以上投与群で小葉中心性の肝細胞肥大、肝細胞の好塩基性化で、雌では最高用量群で体重増加抑制と小葉中心性の肝細胞肥大が見られております。発がん性は見られておりません。

この結果から、NOAEL は雄では 30 mg/kg 体重/日、雌では 60 mg/kg 体重/日になっております。

○鈴木座長 高木先生から、この試験が24か月の話だったんですけれども、実は23か月でやったけれども、腫瘍に関しては24か月になって急に増えるとも思われないので、発がん試験としても試験は妥当であるというようなことをとうとうと書いているんですが、これは書く必要はないだろうということで、削除でいいですね。構いませんね。

それから、実際は死亡率の記載の仕方等々が「死亡率の増加無し」というような形で書いているんですけれども、これも対照群が死亡率78%と結構死んでいるんですけれども、投与群では52~60%なので「死亡率への影響なし」ぐらいの方がいいのではないかなというようなこと。

次が問題かなと思うんですけれども、病理組織の所見が抄録で要覧として表にまとめられていないんです。これは一応、手抜きをせずにきちんと書かないとまずいのではないんですか。

77~101ページでしょう。私の見間違いではないと思いますが、腫瘍性病変についてのみ表があって、非腫瘍性病変についてはないのではないですか、ありますか。

非腫瘍性病変のところというのは、どうなんですか。これだけですか。90ページで、肝臓、それから、これは最終と殺の動物と全動物でということ、見ているものがこれだけで本当にいいんですか。

○高木専門委員 有意差があったものだけ、リストアップしていると思います。

○鈴木座長 載せないんですか。

○高木専門委員 全部出した方がいいですね。

○鈴木座長 今までの話では、普通は載せてきます。

私は、全体として、この人たちが偶発的であるとか、薬物投与の影響ではないとか結論してくれているんですけれども、それは信用できない。だから、これはやはり非腫瘍性病変について統計的に有意差があるなしにかかわらず全部まとめろというふうにして言わないと、私は腹の虫が収まりません。別に感情的に言っているわけではないんですけれども、信用しにくいと思っています。

高木先生がこれでいいと言うんなら、おります。

○高木専門委員 全部出していただきたいと思います。

○都築課長補佐 すみません、座長、抄録の90ページの表1-1を見ますと、非腫瘍性病変で統計学的に有意なものを一応まとめていただいているんですが、これとは別ですか。

○鈴木座長 實際上、長期間飼っているときに加齢が絡んだり、いろんな変化があって、どういう状況かというのをいろんな話を見た上で、本当にそうなんだというのを見なければ

ばわからないではないですか。今までの農薬の評価に関しては、2年の慢毒などのときに非腫瘍性病変について統計的に有意差があったものだけを出すというようなことは前例がありません。

○都築課長補佐 わかりました。

○鈴木座長 そうすると、実際上のところで問題になるのは、非腫瘍性病変の要覧の表を付けてくださいというのが大きい問題になると思います。

他にはよろしゅうございますか。

時間がないようなので、肝臓の病変等々についての話は、どのみち、他のところでも出ていたと思いますから、先に進みたいと思います。マウスの18か月発がん試験についてお願いいたします。

○高木専門委員 ICR マウスを用いた発がん性試験が実施されております。投与量は0、100、250、1000 mg/kg 体重/日で、強制経口投与です。

結果といたしましては、発がん性はいずれの用量も見られておりません。

1000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、脾臓の褐色色素の増加が見られたことから、無毒性量は雌雄とも250 mg/kg 体重/日になっております。

○鈴木座長 一応、高木専門委員からコメントが出ているので、それについても説明してください。

○高木専門委員 これは、発がん性試験だけではなくて他の試験もですけれども、体重増加抑制というのがいずれの試験でもかなり認められているんですけれども、その原因として、他に肝毒性とか腎毒性とかというような毒性がないのに体重増加抑制が見られているということで、機序として本剤が脱共役作用を有しているのではないかということについて考察してほしいということです。体重増加抑制だけではなくて、死亡についても脱共役作用というものが考えられるのではないかということです。

括弧内に入れていますがけれども、例えば脱共役剤の FCCP という物質でトリフルオロメトキシを共有するようなものがあるので、もしかしたらそういったことがあり得るのではないかと思いました。

○鈴木座長 これは、ラットとかそちらの動物について、この FCCP、私はあまりこの辺は詳しくないのでわかりませんが、同じようなことを聞く必要はないのですか。

○高木専門委員 ラットといいますか、マウスは体重増加抑制はなかったと思います。

○鈴木座長 この全体に対するコメントというのは、イヌ、ラット、マウスを含めてということですか。

○高木専門委員 イヌ、ラットです。マウスは、発がん体重増加抑制はありませんでした。

○鈴木座長 マウスは、体重増加抑制はないわけではありません。

○高木専門委員 全体ということです。

○鈴木座長 これは、全体という意味なんですね。

赤池先生、何か、その辺りのことを含めて追加はございますか。

○赤池専門委員 投与量との問題もあると思いますけれども、FCCPとの構造の類似性というのは私も気がつかなかったんですけれども、やはり問題になりますか。作用機序はかなり違うと思います。

○鈴木座長 Cyanide の話になっているのと、hydrazone になっている話のところですから、本当に一部、トリフルオロメトキシ基がある。それで、フェニルのあれがなっているというところは見ているのかもしれませんが、この剤が適当なのかどうなのかというのは私も確信が持てません。

○赤池専門委員 ともかく聞いて、回答を求めたらどうですか。

○鈴木座長 実際、それなりの話にはなるかもしれません。

これは、上路先生、小林先生、もし何か、この FCCP 等の話はわかりませんか。

○上路専門委員 わかりません。

○鈴木座長 聞いてみて、もし関係がないということであれば、メーカー側でそれなりの考察はしてくるでしょうから、一応、気にしているということで、こういう形にしようかなと思います。

一応、全体としてとりあえず終わったのですけれども、ビリルビンの問題についてのところなんです、肝毒性の指標と言う専門委員がいると同時に、血液の毒性との関連でというようなところが気になります。

○都築課長補佐 評価書（案）たたき台の 32 ページの、トータルビリルビンの補足ですか。

○鈴木座長 はい。

○都築課長補佐 わかりました。

○鈴木座長 それだけではないのです。実際は他のところでも、トータルビリルビンの話はイヌの方でも出ていましたし、すべてに出てくる場所があるので、全体として血液毒性との関係でこれはどうとらえるのかというようなことを、もう一度、関係のありそうなところを全部見て考察をしてもらいたいと思っています。

細かいことを言い出すと切りがないんですけども、マウスの問題でも脾臓のヘモジデリンの沈着といったようなところもありますし、一部に、イヌの場合はリポフスチンが沈着というような表現になっているのでしょうか。消耗性の色素だと言っているような部分もあるので、よくわからないんですけども、少なくともヘモジデリンと言っている以上は、そこら辺ももう一度、赤血球がどうなっているのか、壊れていくというようなことがあって、その影響が赤血球系の指数に影響を及ぼしていることはないのかとか、こういったビリルビンが血中に上がってくるということとの関係はどうかというのとは聞かないといけないと思います。

勿論、肝臓との関係を気にされている方がいますから、肝毒性の証拠はあるのかといったような話も必要だと思います。

どうでしょうか。後ろの方でたくさんまとめてくれてあるんですが、大事な点で落としてはいけないところだけ確認しますけれども、代謝の方の関係としてはE体、Z体の変換についての問題があって、これは実験をやってもらいたいという話になってきていますので、その分を忘れないように書いていただきたいと思います。

ちなみに、2枚目の3「水中運命試験に関して」というところに「メタフルミゾンのE/Zの比率が処理後日数によって大きく異なっており、考察すること」となっているんですが、それらを変えて、これは理由として実際にE体、Z体を用いて、分解とか生成に関してきちんとデータを示して、植物における機序、比率が変化することについて考察しろというふうに変えてください。

イヌのところで、大きい方から言いますと、プロトコルとの関係で切迫屠殺の動物がどちらに割り付けられているのかというようなところは入っていなかったんで、それを入れていただきたいというのと、3か月のイヌの毒性試験については、神経系、筋肉等について病理所見を示して、神経症状との関係について考察してくださいという項目が入ります。

毒性の方で、E体、Z体の話では、全体として慢性毒性試験で急性毒性試験よりも低い用量でひどい症状、あるいは性差が発現するのだけれども、これについてE体、Z体のどちらが絡んでいるのか、もしくは代謝物で毒性の強いものがあるのかないのか、あるいは蓄積との関係といったものが関与しているのかといったようなことをきちんと考察してくださいという部分があったかと思います。

最後の、先ほどの高木専門委員が言っていた類似の化合物、脱共役体か何かの話について考察をしてくれという話が全部の動物に絡んできます。体重増加抑制とか、そういった



ような共通して見られる所見についての問題との関連になると思います。

気がついたところは、そのくらいなのですが、ここに書いてあるところで必要ないと言われた部分がもしかすると残っているかもしれませんけれども、どうでしょうか。おおよそ、このくらいの話で、あと、事務局と相談の上で専門委員の方々にもう一度見ていただくということにさせてもらってよろしいですか。

○都築課長補佐 はい。

○鈴木座長 もし、今の時点で、それは間違っているとか、こういうものが落ちているというのがあれば御指摘いただいた方がいいんですけども、高木先生は大丈夫ですか。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 長尾先生もよろしいですか。

○長尾専門委員 結構です。

○鈴木座長 植物の方は、先ほど言ったものに入っていますね。

あと、細かいものはこちらに載っているのもう一度お伺いして、コメントを出す形にしたいと思います。

今日のところは、メタフルミゾンに関してはコメントがたくさん出ましたということで、ADI のところまでは行きませんでした。

議論は、とりあえずこれで終わりますが、事務局の方で何かございますか。

○都築課長補佐 それでは、今後の予定を紹介させていただきます。

9月25日に総合評価第二部会、第4回目に当たりますが、予定しております。

また、次回のこの総合評価第一部会ですけれども、10月4日を予定しております。

以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。

とりあえず、予定した時間内に終わったようでございます。どうもありがとうございました。