

食品安全委員会農薬専門調査会 総合評価第二部会 第5回会合議事録

1. 日時 平成18年10月16日(月) 14:50～17:50

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(アゾキシストロビン、ペントキサゾン)の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

小澤座長、石井専門委員、津田(修)専門委員、廣瀬専門委員、吉田専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長、柳井専門委員

(食品安全委員会委員)

長尾委員、野村委員、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 アゾキシストロビン安全性評価資料(非公表)

資料3 ペントキサゾン安全性評価資料(非公表)

6. 議事内容

○都築課長補佐 それでは、定刻を過ぎておりますので、ただいまから第5回「農薬専門調査会総合評価第二部会」を開催いたします。

本日は、9名のうち5名の先生に御出席をいただいております。また、農薬専門調査会の担当委員として親委員から長尾先生、見上先生が御出席されています。総合評価第一部

会座長の鈴木座長、幹事会委員の柳井先生にも御出席をいただいております。更に親委員会から野村委員に御出席いただく予定です。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御出席しておりますので、あらかじめ御報告申し上げます。

○小澤座長 それでは、本日の議事を始めたいと思います。本日の議題「(1) 農薬(アゾキシストロビン及びペントキサゾン)の食品健康影響評価について」でございます。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしく御願い申し上げます。

まずは、事務局より資料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、農薬専門調査会委員名簿、座席表。

資料1として「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2として、アゾキシストロビン評価書(案)たたき台。

資料3として、ペントキサゾン評価書(案)たたき台を配付させていただいております。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。それでは、審議に入ります。本日は鈴木専門調査会座長、柳井専門委員が出席されています。両委員におかれましても審議に御参加いただき、それぞれ御専門のお立場から御意見をいただきたいと存じます。

まず、農薬アゾキシストロビンの食品健康影響評価について始めさせていただきます。経緯を事務局より説明をお願いいたします。

○都築課長補佐 アゾキシストロビンにつきましては、農薬取締法に基づく適用拡大申請がされておまして、平成16年11月30日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。適用作物は、大根、ピーマン等です。

また、平成15年7月1日付けで厚生労働大臣より意見聴取された清涼飲料水の規格基準改正にかかる食品健康影響評価の対象農薬に含まれております。ですので、平成15年からこの剤の審議を合計4回行っていることになるんですが、ただこれの前半3回は清涼飲料水に係る規格基準の改正に関するものでございまして、この剤についての実質的な審議としては今回が2回目ということになります。

農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方々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、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。

それから、アゾキシストロビンにつきましても、ポジティブリスト制度導入のための暫定基準値というのが設定されておりまして、実施手順としては確認評価部会で審議されるというルールがあるんですけども、本剤については旧体制の農薬専門調査会から引き続いて審議がされている剤ですので、総合評価部会で御審議いただくこととしたいと思えます。以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。それでは、アゾキシストロビンの審議に入りたいと思います。追加資料要求事項ですが、全部で 11 項目ございまして、1 項目目は動物代謝関連、2 項目目は植物代謝関連、更に清涼飲料水の評価関連、ほかは毒性関連ということになっております。

まずは、動物代謝から説明申し上げますが、各分野とも御説明を 5 分～10 分程度で簡潔に要点をとらえたものでお願いしたいと思います。迅速な議事進行のために、御協力よろしくお願い申し上げます。

それでは、まず評価書たたき台の 7 ページに追加資料要求事項の 1 がございまして。これは、武田委員からということで、抄録 283 ページの代謝分解物一覧表のうちアルファベット小文字は間違いやすいということで、AA、BB などとするか数字で振り直せということでありますが、これは申請者からアルファベットの小文字は確かに見にくいということをお認めいただいたようで、代謝物名は AA、BB という大文字で表記することに變更していただいております。それで、確認いたしました。

それから、事務局からも表記を修正したと。本文中と、別紙の代謝物、分解物一覧についても表記を修正して下さったということで、これは結構かと思えます。

追加資料要求事項の 1 項の 2 番目、これが 9 ページにございまして、2) ～5) のサブ項目がございまして。

2 番目は、親化合物から代謝物 Y (グルクロニド抱合体) が生成する経路について、代謝物 B を経由するかどうかも含めて考察してくださいということであります。これは、追加提出要求事項に対する回答書という厚い冊子がございまして、その 1-2 というところに簡潔に書かれております。

これは、代謝物 B を経由するということを認めてくださいますと、その次に添付資料 1、2 と書かれておりまして、添付資料 1 はシンジェンタからの英文のステイトメントを日本語に訳したものがセットになっておりまして、添付資料 2 というところに農薬抄録に載せるべき代謝マップが書かれております。

305 ページとなって、訂正前、訂正後。訂正後の方が最初ページになっておりますが、

その次が訂正前ということになって、アゾキシストロビン、原体から右のところから従来ですと代謝物 3 と書かれていたのが、想定代謝物 B を経るとということに直していただきまして、これで結構かと思う次第であります。

3 項目、代謝物 Y のようなグルクロン酸抱合体は、腸内細菌によって脱抱合されるということも考えられる。また、糞中から検出される代謝パターンが、それだけで説明できるのかということに関して考察してくださいということなのですが、これも回答としては結構かと思うんですが、申請者からの回答によると、胆汁における主要な代謝物 Y は、腸内細菌によって加水分解されたものの、それにより生じた代謝物 B が糞の成分と強く結合して抽出されなかったものと考えられるということでありまして。

この点、確かに糞からの抽出率が低かったというデータがございまして、この説明はリーズナブルであると思います。そういうことで、未変化のメトキシ基が加水分解されて生じた代謝物 B などの代謝物と比較して、未変化のメトキシ基を持つ場合には極性がより低く糞から抽出されるということで、これは回答としては了承いたします。

1-4 なんですけれども、これは平塚専門委員からいただいたものでありまして、メルカプツール酸の前駆体であるグルタチオン抱合体の生成過程について、活性代謝中間体が生成する可能性も含めて考察してくださいということが言われております。これも非常にいいコメントだと思います。

それに対する回答ですけれども、これは補足資料があります。この補足資料は配られておりますか。

○都築課長補佐 はい。

○小澤座長 1 枚紙で追加資料要求事項 1-4、シンジェンタジャパンからの補足説明とございます。もともと説明が不足している、可能性が低いのではないかという説明があったものですから、平塚専門委員から更にコメントが返ってきたものであります。それを見て、更に今、見ていただいている補足説明 2 を出してくれました。

それを見てみますと、平塚専門委員からのコメントの要点は、アレンオキシド、つまりエポキシド体ができるのではないかと、そこからグルタチオン抱合代謝物ができると推定するのが一番リーズナブルではないかということなのでありますが、御指摘いただきましたとおり、一般的にチトクローム P450、CYP による芳香環から、フェノールの生成はエポキシド経由と直接水酸化の経路が考えられていることから、グルタチオン抱合に至る推定中間体としてアレンオキサイドがシアノフェニル環に生成される可能性が高いという考察をし直してまいりました。

紙を裏返していただくとマップが出ておりまして、アゾキシストロビン A から左の下の方に矢印が下りていて、「(中間体)」というものが技術的につかまらないのですが、アゾキシストロビン・アレンオキシド体という中間体できて、それからグルタチオン抱合、つまり代謝物 Z に至るといいう経路が、一番可能性が高いものであるというふうに考えられるわけでありまして。

実は、この資料を見ていただくと右の方にアゾキシストロビンの水酸化体、ここの 3 位の場所に OH、つまり CN 基の左隣の OH が付いておるのですが、こういう 3 位の水酸化体というのは、つかまっていないのでありますが、どこかにフェノール性水酸基があるということはわかっているということから、申請者らはこういう中間体を経るのではないかと推定しているようですが、この反応は平塚専門委員の説明にもあるように、私も考え難いと思いますので、この矢印は削除いただきたいと考えております。

アレンオキシドという中間体の可能性について、申請者からも OK であるという回答が上がってきておりますので、これで結構かと思っております。

5 番目でありまして、抄録 307 ページに、代謝には性差が見られたとあるが、肝臓の代謝酵素のレベルで考察すること。これは私からコメントを出しました。

このコメントは、そもそも後で毒性の評価のところ議論が出てくると思っておるのですが、これは胆管の毒性が雄でのみ発現するというのを踏まえて、これが代謝物の生成の性差によって説明されることはないのかということをお考えまして、代謝には性差が見られたとあるが、本来ならば性差が見られた部分に関しては肝臓の、例えばチトクローム P 450 の 2C の何とかというもので触媒されるという説明を求めたものであります。

しかしながら、回答は 10 ページの 5) のところに、代謝物の数が雄よりも雌が多くなっていて性差が認められている。しかしながら、主要な代謝経路や代謝物には雌雄差がなく、これらの違いは生物的に意義のある違いではないと考えるという回答がまいりまして、これは回答をこのまま了承するのは適当ではないのではないかと私は考えました。

そこで少し案を提案して、修正してもらった方がよいのではないかと考えまして、まず配付されております追加提出要求事項に対する回答書の 1-5 を御覧になっていただきたいと思っております。1-5 を 1 つめくっていただくと、回答がありまして、表 1、代謝物 C および代謝物 Y の排泄経路ということで、申請者らは尿、糞への代謝物に性差が見られるものについて考察してくれております。この評価書たたき台案は非常にうまく書いてくれているのでありますが、申請者の答えそのものは私から見るとつじつまが合わないというか、論旨がしっかりしていないと思われるものであります。

そのことは、この回答のところに書いてありまして、M6の報告書に記載されているとおり云々とあって、その次のパラグラフの真ん中辺りに、1 mg/kg 投与群及び反復投与群では云々とありますが、その2行後に投与群間のばらつきによるものと考えますという回答があります。同様に代謝物 Y についても一貫性がなく、一貫性がないから代謝の違いを表すものはないという論理の運び方もちょっとおかしいのではないかと思われるわけがあります。

実際にこの表1で説明をさせていただきますと、何をもってそう言っているのかといいますと、代謝物 C の雄・雌の欄を御覧いただきたいと思います。M1資料、これは低用量投与群で1 mg/kg である。これが雄では糞中に3.1%、雌では出てこないということがあります。

ところが、同じ代謝物が100 mg/kg の群では、今度は逆に雄では見られないのに対して、雌では4%見られるというふうに性差が一貫してないということを根拠にして、これは投与群間のばらつきではないかと考えて、どういうわけか最後の結論は生物学的に意義のある違いではないと考えるという結論になってしまっています。

しかしながら、それではちょっと困るので、ここの部分をよく考えてみますと、雄と雌の間には確かに雌雄差があって、代謝物 C を生成する酵素が雄と雌とでは代謝に関与する酵素のメンバーが違うのではないかと考えれば投与群のばらつきという言葉で、自分たちの実験がよくなかったのではないかということにあたかも露呈しているようなコメントをせずに済むのではないかと思います。

すなわち、低用量投与群では雄が担当する酵素がある程度代謝物 C を生成して糞中に代謝物が出た。ところが、雌が担当している酵素では、この用量では代謝物 C を生成しなかったと考えるわけです。雌が担当する酵素は100 mg/kg という高い用量のときに初めて代謝物を生成する。逆に雄ではなぜ高い用量で出ないのかということ、薬物代謝酵素にはしばしば現象として見られることなのですが、基質による阻害、あるいはプロダクトによる阻害、こういう現象が見受けられます。したがって、雄が担当するスペシフィックな酵素が高用量群では抑えられてしまったということで、見かけ上糞中に代謝物が出てこなかったという考察をすることが十分できると考えるので、何もこの投与群間のばらつきによるものというような、あまり論理的ではない回答をする必要はないのではないかと思います。

ですから、ここは今のような代謝物の生成パターンには投与量によって全く代謝物の生成プロファイルが異なる部分があるという考察をしていただければ、それでいいのではないかと。また、本剤の代謝から本剤による毒性を説明できる代謝物は見られなかったと。何も生物

学的意義がないとか、低いとかという言い回しを使わずに、毒性学的に本剤の毒性を説明することは代謝物のパターンからはできなかったという文章に修文していただければそれでよかったですのではないかと思います。

この辺り、何もコメントを出して実験をやり直せというのは全くプラクティカルではありませんので、申請者とのやりとりと申請者から来た事前資料で十分だと思いますので、修文しながら最終案を決めていけばよろしいと考えます。つまり条件付き了承という落としどころになると思っております。

以上が 1 ～5 の代謝に関する部分になります。

2 項ですけれども、評価書たたき台の 11 ページ、ここが追加資料要求事項 2 ということで、植物体内運命試験の要求でございます。これは、石井先生、御説明いただけますでしょうか。

○石井専門委員 これは、代謝物の多くが糖の中になんかなり取り込まれているので、実験時間が長かったということもあって、1 つは設問が適当でなかったからかなと思いつつ読み返していたんですけども、実は 11 ページに植物のイネのところがあるんですけども、これは温室内でやっている実験なものでやむを得ないと思いつつ読んでいますが、穂が出るまで 69 日、穂から収穫後までは 70～90 日、これが長いんです。これは幾ら何でも長いという感じがしたんです。

穂が出るまでに 69 日というと、温室内だから外でやるよりははやや早い、5 月の連休ごろやって穂が出るのが 7 月の終わりか 8 月の初めぐらいだから、それよりは早い。だけれども、その後がものすごく遅いんです。そのことが多少気になったので、期間が少し長過ぎるのではないかと感じて、代謝に及ぼす影響などについて意見を聞いてみようということで出したつもりだったんですが、糖が当然多いのは当たり前で、土壌に処理したものは特に炭酸ガスにまで分解されたのは再吸収されて、それが糖に取り込まれているということで、このこと自体は別にいいんですけども、出穂からその後が長かったことについては何も書かれていないんですけども、親化合物そのものも結構たっぷり残っている状態で、代謝物もそれなりに検出されている。ですから、試験としては特にこれで問題はなかろうと思って、回答がこちらの意図とはずれておりましたけれども、これ以上聞いてもということでしたので了承にしました。

もう一つは、ブドウの葉の代謝のデータを出すということで、実は欧米で開発された農薬の場合は、こういう可食部でないところのデータは出てこないことが多いんです。そこで、武田先生の持論でもありましたけれども、植物代謝というのは大体果実よりは葉の方

が盛んなんだから、葉の情報は重要だと、そこをなぜやらなかったのかということだったんですけれども、申請者の方はやったことはやったんですけれども、要求されているわけではないからきちんととりまとめしなかったというのが答えなんです。

それが証拠に本文の中にも、葉で分析したデータを使いまして、果実の方の代謝物の同定をやりましたかと。やらなかったわけではないと、いささか開き直った答えがあるんですけれども、大体欧米の試験はそういうことで、日本のガイドラインがどう書いてあったか、私もうろ覚えでここに書いてみたんですけれども、確かに必ず出さなければいけないとは書いてなかったと思うんです。

だから、これ以上は言っても仕方がないし、一応国際協調というか、ハーモナイゼーションというか、これ以上追及してもしょうがない。ただ、今後のこととしまして、OECD 辺りでガイドラインの見直し、共通化を図ろうとされる場合に、この辺はどうするのかは考えておいてもらった方がいいと思います。ですから、これはないと言われるんなら仕方がないので、これで了承せざるを得ないだろうと思います。

以上です。

○小澤座長 どうもありがとうございました。今、たたき台の 13 ページの石井専門委員からの感想というところも踏まえて御説明いただきまして、確かに日本のガイドラインでは、あのような非食用部分については提出することが望ましいという表現に今のところとどまっている。ここの辺りは非常に重要なことかと思われましたので、コメントをいただけて大変よかったかと思えます。

どうもありがとうございました。

その次のところですが、18 ページまで飛びまして、新しく「乳汁への移行試験」というのが行われておりまして、その部分をたたき台に反映していただいております。これは確認をいたしまして、このとおりで結構でございます。

次が追加資料要求事項の 3 番が 19 ページでございます。代謝物 B の急性経口毒性試験、遺伝毒性試験及び作物残留試験のデータを示すことということで、この作物はピーマン、キュウリ等、PHI の短いもの数種類と書かれております。これについては、石井先生、いかがでしょうか。

○石井専門委員 これも後ろの 39 ページから作物残留試験がずっとあるんですが、41 ページにピーマン、ナス、キュウリが並んでおります。ピーマンについては書いてないんですけれども、ナス、キュウリ辺り、散布してすぐに収穫するような作物の残留例が載っておるんですけれども、これを見ますと代謝物 B についてはここには書かれてないです。恐

らく B は想定していなかったんだろうと思います。

○小澤座長 特に私たちが問題にしたのは、Y ができるときにその中間体として、いきなり原体からグルクロナイドと書かれると、これはちょっと食い足りないということで説明を求めた記憶がありますので、特にそのほかのことをどうのこうのとといった覚えはあまりないんです。

どうぞ。

○都築課長補佐 43 ページの下の欄外に書かせていただきました。

○小澤座長 ないわけですね。そういうことのようにございます。

○石井専門委員 ほかの代謝物も出ていることは出ているんですけども、例えば水稲のわらなどは食べるわけではありませんけれども、39 ページの上で玄米についてはやってないんですが、わらについてはある程度分析しております。このぐらい出てくる。10%ぐらい出ている場合もあるんですけども、代謝物を全部足せば結構な量になってきますけれども、細かい代謝物が幾つか出てくる。

あと可食部では、ナスなどを見ましてもほとんど、0.02 ppm ぐらい出ているものもありますけれども、そのときの親が 0.4 ppm ぐらいというふうに、それを問題にするかどうかということにはなるんですけども、先ほどの B は出なかったということのようです。

こんな状況ですので、入れるか入れないか。B は出なかったんだから、入れる必要はないでしょうと。入れてもあまり意味は出てこないんですけどもね。

○小澤座長 ありがとうございます。代謝物 B は新しくやってくれているのでしょうか。それから、急性毒性の LD₅₀ も非常に高いものである。あまり毒性学的に問題があるものではないという考え方を踏まえて、更に残留も見られなかったということで懸念はないということ。

それから、先ほど事務局から付け加えていただきましたように、表にも追加されているということで、よろしいのではないかと思います。この作物残留の別紙 4 というのは、ちょっと順番が前後してしまいますけれども、小豆、インゲンマメ、コマツナ、ワサビは追加されたということですか。

○都築課長補佐 追加されています。

○小澤座長 アンダーラインが付いているものがそれですね。

○石井専門委員 細かい、いわゆるマイナーな類なもので、必ずしもみんなそうではないんですけども、細かいのが全部入っていますね。その辺の結果を全部踏まえて、これは親化合物だけで計算した場合の総摂取量が 44~45 ページに書いてありまして、合計が国

民平均で 131.82 μ g ですから、ADI が前の想定案では 0.18 mg で体重をかけますと 1 日当たり 9 mg になりますから、十分 ADI の範囲に収まっているということは言えると思います。

○小澤座長 リスクを評価するとそういう議論になるかと思います。ありがとうございました。

動物、植物を通じまして、何かありますでしょうか。よろしければ、追加資料要求事項 4、清涼飲料水中のアゾキシストロピンのモニタリングデータを提出することということで、これは鈴木先生、お願いします。

○鈴木調査会座長 これは調査会で出たもので、私から出た形にはなっているんですが、資料 1 のところで審議中のものという表が載っているんですが、その最初のところの部分の 9 番目のところに、清涼飲料水（アゾキシストロピン）というのがあるって、平成 15 年 7 月 3 日に意見聴取の話が来ているんです。このことについて、どうするかということで、ある意味で言えば先にポジティブリストとかいろんなことも考えられるのでということで、資料をちゃんとつくっていただいて、その上で適宜浴うものから審議しましょうという話にしてきていたんですが、この際資料が欲しいので出してほしいという話をしたんですが、この物性から考えても水の方の汚染はほとんどありませんという、木で鼻をくくったような表現でして、もうこれはしようがないですねという話になります。一応データを出してもらわないと審議できませんという意味で出した話のことでして、これは仕方ない話になります。

○小澤座長 ありがとうございました。非常に先の情勢を見越したコメントだったと思いますけれども、残念ながらこういうことで仕方ないかなと思われれます。

21 ページに進んでいただきまして、追加資料要求事項 5、ラットの急性神経毒性について抄録 94 ページ以下にあります。これは高木先生からですが、アポトーシスがコントロールで見られた変化であることを追加した上で、海馬体及び梨状皮質に見られた軽度な神経細胞壊死が検体投与に関連した変化ではないという結論を導いてくださいというものであります。

申請者からは、そのように対照群でも神経細胞壊死が見られたということを追記したとあります。

ただし、この文章が誤解を生じるのではないかという御指摘が、更に高木専門委員からございまして、それが右のページに書かれていて、修文を求められております。文章を切って、明確にアポトーシスであったと、ただし対照群でも同頻度で見られたことであるか

らという趣旨に修文してくださいとあります。

これは事務局と申請者とのやりとりで修文していただければと思います。それで、よろしいですね。

○都築課長補佐 はい。

○小澤座長 ありがとうございます。

直っていますか。すみません。

○吉田専門委員 抄録自体、最初はアポトーシスであったことからのところを高木専門委員がおっしゃったように、そのまま「対照群（雌雄）でも同頻度で見られた変化であることから検体投与に関連した変化ではないと考えられた」ということで、本文中はよろしいかと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。確かにそうですね。それでは、ここはこれでよろしいということで、どうぞ。

○鈴木調査会座長 非常に細かい話で恐縮なんですけれども、日本語として今の 22 ページの枠の中の「及び/または」は、英語の「and/or」の話なんだと思うんですが、こういう書き方をしますか。それとも、海馬体及び梨状皮質、またはそのいずれかとか、そういう形にした方がいいのか、「及び/または」でよしにするかという問題なんですけれども、事務局に伺いますが、公文書でこういう書き方を最近はするんですか。

○都築課長補佐 しません。

○小澤座長 これは英語の「and/or」のまねですね。ですから、今、鈴木調査会座長から御提案いただいたような書きの方がよろしいのではありませんか。

よろしければ、次の要求事項に進みたいと存じます。

次が、追加資料要求事項 6、25 ページでございます。これは事務局からあったもので、亜急性神経毒性試験（ラット）について、抄録 112 ページ、神経毒性に対する雄の無毒性量に誤記があるため訂正することということで、これは訂正されたということでもよろしいですね。

追加資料要求事項 7、ここは胆管毒性ということですが、各種毒性試験において見られた胆管病変の発生原因及び発生過程について、性差や代謝との関係等も含めて考察することということで、これに基づいて、私がさっき申し上げたような代謝の性差についてしっかり整理しておいてくださいというコメントを出したという経緯になっております。

そういったことで、この説明を吉田先生、よろしいですか。

○吉田専門委員 申し上げます。こちらは席上に配付されていた補足説明の 3 ページ目を

御覧になるとよろしいかと思うのですが、最初の回答資料ではわからないといったような簡単な回答しかなかったのですが、3 ページですと胆管炎が出たのはこの薬物の影響でということが、生体学的にきちんと織り込まれております。

何で性差が抜けたのかは、やはりわからないということなので、それはこれ以上仕方ないと思いますので、むしろ最初から補足説明であったようなことを書いていただければよかったのにとお思いまして、私はこの内容を了承したいと思います。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。

廣瀬先生、いかがでしょうか。

○廣瀬専門委員 若干わかりにくい書き方になっているんです。というのは、補足説明3 ページ目、一番上のパラグラフでは90日試験で肝外胆管に胆管炎がみられ、慢性毒性試験では、更に病変が進行して総胆管の拡張や胆管炎、胆管壁の肥厚、上皮過形成、胆管・肝腔内の沈着物、上皮の潰瘍が観察され、総胆管の沈着物は著しく狭窄している総胆管と十二指腸内胆管との結合部に発生していますという表記だけになっていて、どうしてこの総胆管と十二指腸内胆管との結合部で狭窄しているのかよくわからないんです。

次の6行目以降になりますと、その胆管病変の発生過程として、アゾキシストロビンの投与によって胆管上皮や管腔への炎症性反応である潰瘍や胆管炎が起き、これにより流出した沈着物等が、上のように狭窄していた総胆管と十二指腸内胆管との接合部に沈着して、これによって肝内の圧力が高まったということで、ここを見ても総胆管と十二指腸内胆管に、どうして沈着するかということがわかりません。

一番下のパラグラフになりますと、以上のことから雄のラットで認められた胆管の病変はアゾキシストロビン投与により胆管に炎症が発生し、その影響により胆管が狭窄していると、ここで初めて狭窄している原因が書かれているんです。

ですから、上のパラグラフで著しく狭窄している胆管と十二指腸内胆管との結合部という表現になっていますけれども、この狭窄した原因が炎症であるということをはっきり書いてもらった方が、文章を読んでいてわかりやすいので、こちらでも、申請者側でもいいのですが、その点だけ修正をしてもらったかどうかと思っております。

○小澤座長 今の御意見は、今日配られた補足説明に基づかれているものですね。これを更に、炎症であるということをもうちょっと明確にするという趣旨を盛り込んでくれというか、明確にしてくれということですね。

これは、事務局と廣瀬先生との間で詰めていただけますか。

○都築課長補佐 いただいた御指摘を踏まえて、ちょっと事務局と申請者で案を作成して、廣瀬先生に御覧いただきたいと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、何か御意見がございましたら、よろしゅうございますか。

どうぞ。

○鈴木調査会座長 念のために確認だけしますけれども、ストロビン系の化合物で、一部に鉄の吸収が悪くて貧血が出たり、そのために十二指腸上皮のターンオーバーが抑制されてがんになるという話があって、幾つか審議もされたと思います。この剤に関しては、胆管には今の話ですと炎症に基づいて増殖、変化があるけれども、十二指腸にはそういう変化はないということですね。

○小澤座長 これは、実はこの委員会の前にかなり委員間でディスカッションをしているところではありますが、吉田先生、腸管の毒性はいかがでしたでしょうか。

○吉田専門委員 こちらについては、胆管の変化だけで、例えば十二指腸が肥大したり、それが高じて腫瘍化したりという点は認められておりません。

○鈴木調査会座長 貧血もないですしね。

○吉田専門委員 やはり違うメカニズムなのかと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。十二指腸毒性には、鉄のトランスポートということが関係あって、キレート形成能ということも言われていたと思うんですけれども、本薬は化学的にその可能性も低いということで、今の御議論で大体コンシステントな結論ではないかと思います。ありがとうございました。

追加資料要求事項 8、各種毒性試験の所見名に不適切な部分があるということですが、これは吉田先生から御説明をお願いいたします。

○吉田専門委員 こちらにつきましては、まだ完全というわけではなかなかないのですが、所見を拝見いたしまして病理形態が大体想像できるものに変えていただきましたので、完璧ではないですが、これを了承したいと思います。いつまでやっても時間がかかるばかりだと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。専門家の立場から御覧になって、あまりにもおかしいところは恐らく直していただいたんだと理解いたしまして、次の追加資料要求事項 9 に進ませていただきたいと思います。

27 ページ、発がん性試験（マウス）において、抄録 151 頁目の非腫瘍性病変で有意差のある所見、例えば雄の精巣上体精子減少等々については、本文中で背景データの範囲内

とされているが、背景データの頻度を示してください、その上で再考察してくださいという高木先生からのコメントであります。

回答として、背景データを示しました。そして再考察いたしました。精巣上体、精子減少及び尿細管好塩基性変化については、背景データの範囲内にあり、投与に関連した変化ではないと考えられた。

胆のう嚢胞上皮及び甲状腺単核細胞浸潤の発現率、これはそれぞれ雄、雌ですが、背景データを上回るものであり、投与との関連を否定できないと考えられたということで、高木先生からのコメントは、回答を了承するというところでございました。

この点、これでよろしいかどうか。何か御意見がありましたらいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○小澤座長 ありがとうございます。それではここは了承ということですか。

生殖発生毒性試験について追加資料要求が出ております。追加資料要求事項 10 として、2 世代繁殖試験について以下の資料を提供することということで、長尾委員から出ております。

1 番目、2 世代繁殖試験の記載において、「軽微であり」、「軽度である」等の記載は、その程度がわからないので変更すること云々とあります。

2 番目、対照群の値が高かったことにより生じた差と結論づけるのは不適切ではないかということですか。変動幅が大き過ぎることはないかという観点から、詳細な背景データを示してくださいということでもあります。

これは回答が 3 点ありまして、長尾専門委員より、回答を了承いたします。これは江馬専門委員からもそういう趣旨の回答をいただいておりますということで、結構かと思いますが、よろしゅうございますか。

追加資料要求事項 11、発生毒性試験（ラット・ウサギ）について、以下の資料を提出することということで、これはそれぞれの試験で投与したコーンオイルの量について詳細を示してください。更に、ウサギで認められた母動物への毒性がコーンオイルの影響かどうかということは考察してくださいというコメントが出ているということ。それから、同じく発生毒性試験で、生存胎児についての実験、各胎児の頭部を開いたということがあるんですが、これの目的と結果についてということ。

3 番目、投与量設定根拠で、100 が抜けているのは単純な記載ミスであります、それぞれ回答をされ、回答を了承いたしますということでもあります。

次のページに追加要求が 2 つ出ております。これは、ウサギによる発生毒性試験の 2 種類についてであります。これも発生毒性試験、ウサギの①について母動物に見られる体重増加抑制、これは毒性であると考えられる。これは無毒性量は設定できなかったとするのが妥当ではないかということですが、これは関連した記載を抄録中で改めてありまして、回答を長尾委員より了承するということでもあります。

追加の 11、これは妊娠ウサギにおける母動物性試験についてということで、25 mg/kg 体重/日で見られた下痢及び生殖器周辺の汚れについて、偶発的と判断した根拠。

6 番、妊娠ウサギにおける母動物試験において、40 mg/kg 体重/日で見られた体重増加抑制、一般状態の変化は本剤の影響ではないということで、無毒性量は 25 mg/kg 体重/日ではないかということでもあります。

40 mg/kg 体重/日投与群での所見に関する考察を改めて、更に無毒性量等の記載も訂正しなさいというコメントが出ておりますが、江馬専門委員、長尾専門委員より、回答を了承しますということでもあります。

これは、前者が偶発的な変化、後者は考察を改めましたということでもあります。これは、鈴木調査会座長、よろしゅうございますか。

○鈴木調査会座長 特に追加することはありません。これを読んでいただければ大体わかるか、追加資料もたくさん出てきているので、大体が委員からの指摘を踏まえて書き直しました、検討しましたという内容です。

ただ、非常に微細な言葉の使い方その他には若干疑問が残るところもあるのですが、大筋において評価としてはこれでよいだろうという話、長尾専門委員と江馬専門委員の会話の間に、私も介在しましたので、これでよいかというふうに思います。

○小澤座長 どうもありがとうございました。長尾専門委員、江馬専門委員、鈴木調査会座長の三先生のディスカッションによりよろしいということでもあります。

以上で、今回本剤の追加資料要求事項については、すべて了承されたということでもあります。ここで、総合評価については、事務局、どうしますか。

○鈴木調査会座長 その前に、24 ページのところで事務局から若干表の書き方等々について指摘がある部分がありますが、これを落としてしまったのではないですか。

○小澤座長 そうですね。すみません。これは、表の形式を変更する際に雌雄共通で見られた所見が、雌の欄で漏れていたということで、23 ページの表 9 のところに出ておりますが、雌でアンダーラインで追加されているところでもあります。

これがないとこの毒性が雌で見られなかったという誤解になってしまうわけです。それ

を解消したということでありませう。

前回調査会の審議でアルブミンの低下、アルカリフォスファターゼの低下、トリグリセライドの増加の所見が追加されました。

そういうことで、本文中の血液生化学的変化が投与の影響ではないとした文章が、それに伴って削除されております。

MCV、MCH、MCHCについて、所見が表に整理されておりますので、本文中の文章を削除いたしましたということで、文章と表の間で一部不整合があったところの整合性を取ったということで、こういう作業においてはときどき不整合な部分が削除によって残ってしまったりする場合がありますので、これはよく注意して御検討いただきたいと思ひます。

本剤について、一番問題になった動物代謝との関連も含めて考えなければいけないと考えられていた胆管毒性については、この回答でいだらうということになりまして、本薬のADIの設定もできることになるかと思ひます。

総合評価については、事務局でまとめられますか。

○都築課長補佐 もう総合評価は、先生方皆さんおわかりでしょうから、最後のADIのところだけお願いいたします。

○小澤座長 わかりました。

それでは、軽微な修正事項が若干あって、私も申し上げましたが代謝のところの考察が、今のままでは受け入れ難いので、そういうところを修正してくださいということを申し上げました。その案は、全部事務局にいつているかと思ひます。簡単に言うと、量的に主要代謝物ではないものの、一部の代謝物について認められる性差は、投与量に大きく依存していた。これらの違いと本剤の毒性学的意義との関連は認められなかったというような修文をしていただきたいということでありませう。

ほかにも幾つか、廣瀬先生から胆管毒性のところでの御指摘などを踏まえて修文しながらまとめていただきたいと思ひております。

それでは、評価書たたき台の表16を御覧いただいて、この表上でウサギの発生毒性の母動物については無毒性量が、胎児については最小毒性量が認められなかったということでありませう。しかしながら、これは各試験の無毒性量の最小量は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の18.2 mg/kg体重/日であった。これを根拠として、安全係数100で除した0.18 mg/kg体重/日を1日摂取許容量(ADI)とすることを、農薬専門調査会の審議結果としたいと思ひますが、これではよろしゅうございませうか。何か御意見

がありましたらいただきたいと存じます。

○都築課長補佐 先生、このイヌの 10 mg というのは、より長期の試験でもっと高い用量があるので問題ないということによろしかったですね。

○小澤座長 イヌの 1 年間慢性毒性試験が 25 ということですね。それに対してラットでは、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で雄で 18.2 mg/kg 体重/日ということですか。

○都築課長補佐 イヌの 90 日間亜急性毒性試験 10 mg があります。

○小澤座長 失礼しました。ここは 10 mg/kg 体重/日が NOAEL ということになっておりますが、より長期の毒性を見ましようということで、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験、これの 18.2 mg/kg 体重/日を取りましようということでありまして。失礼しました。

よろしゅうございましょうか。どうぞ。

○津田（修）専門委員 勿論、結果はそれでいいんですが、表現の問題で 90 日でも加齢による変化がないために臓器毒性とかが慢毒よりもはっきり出る場合がありますね。ですから、この場合に、より長期でこうだったから、こちらは選択しなかったという書き方は誤解を与えてしまう可能性があるんじゃないかと思えます。

ですから、この場合には 50 が最小毒性量であるために、10 mg/kg 体重/日が自動的に NOAEL になるんだけど、同じイヌの慢性毒性試験をやった 25 が NOAEL であるので、これを 10 mg/kg 体重/日としては採用しないという方が誤解を与えにくいのではないかと思います。

○鈴木調査会座長 今の件ですが、評価書案の 35 ページの 19 行目～22 行目に、実は同じことが書いてあります。ですから、ちょっと言葉上で言い回しがラットの長期毒性のように聞こえたかもしれませんが、イヌのところでの問題としてより長期の問題から見た場合に NOAEL は 25 mg と考えているのでというふうに、今、津田先生が言ったことと全く同じことが書いてあると理解しているんです。

○津田（修）専門委員 意図は同じかもしれませんが、これを読むと同じ NOAEL を長期と短期で比較して、長期の方を取ったような誤解を与えるんじゃないかと、そこをはっきりさせておいた方がいいんじゃないかという提案です。

○都築課長補佐 先生の御趣旨は、用量設定で真の NOAEL ではなくて見かけ上の NOAEL が 10 だけで、真の NOAEL が 25 であるということ、長期・短期だけではなくてしっかり記述すべきであるということですね。

○津田（修）専門委員 そのとおりです。

○鈴木調査会座長 要するに、LOAEL が短期のときに 50 mg であるということを一言入れろということですね。

○津田（修）専門委員 そういうことです。

○小澤座長 いかがですか。確かにその方がはっきりするようにも思いますが、非常に今の御議論の方が根拠として非常に明確ではないかと思えます。私も見るところを間違えてしまいまして、どうも失礼しました。

そういうことで、ADI の値については、0.18 mg/kg 体重/日にしたいと思えます。よろしゅうございますか。

（「はい」と声あり）

○小澤座長 どうもありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局より御説明をお願いいたします。

○都築課長補佐 アズキシストロビンにつきましては、本日、ADI の御評価をいただきましたので、これを審議結果として農薬専門調査会幹事会に報告したいと思います。農薬評価書の案につきましては、御指摘いただきました事項を踏まえて修正させていただきます。

○小澤座長 ありがとうございます。それでは、そのようにお願いいたします。

今日の議事は、ペントキサゾンがございませけれども、10分ぐらいインターバルを入れますか。

○都築課長補佐 はい。

○小澤座長 それでは、短くて恐縮ですが、4時5分から次を始めさせていただきたいと思えます。

（休 憩）

○小澤座長 よろしゅうございましょうか。そろそろ時間でございます。

それでは、ペントキサゾンの審議に入りたいと思えます。農薬ペントキサゾンの食品健康影響評価について開始いたします。

まず、経緯を事務局から説明いただきたいと思います。よろしくをお願いいたします。

○都築課長補佐 ペントキサゾンにつきましては、農薬取締法に基づく適用拡大申請がされております。

平成18年5月23日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。適用申請されている作物は、ヒエです。こちらの総合評価部会としては、初めての審議になる剤です。農

薬評価書のたたき台につきましては、事前に各専門委員の先生方からさまざまな御意見を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。

○小澤座長 ありがとうございます。

追加提出というのがありますけれども、これは安評ですか。

○都築課長補佐 はい。平成9年です。

○小澤座長 それでは、これは初めからですね。わかりました。

それでは「1.ラットにおける動物体内運命試験」から御説明申し上げます。評価書（案）たたき台の6ページをお願いいたします。

本薬の代謝プロファイルですけれども、まず薬物動態の試験のために Fischer ラットを用いまして、低用量及び高用量群、これは2及び500 mg/kg 体重ということで、250倍の開きがあって、単回経口投与試験が行われてございます。

血漿中及び血球中の放射能変動を表1にまとめていただいておりますが、これは血中濃度時間曲線ではなくて、それから取りました T_{max} 、 C_{max} 及び $T_{1/2}$ を出していただいております。

これは、血球中から抜けるのが遅いということであります。それが一つのポイントで、これは低用量群、高用量群、両方とも言えることではないかと思えます。すなわち、低用量群の雄で血漿で45.5時間が $T_{1/2}$ であるのに対して、赤血球では208時間。雌でも44.6時間に対して101時間。それから、高用量群では25.8時間が155時間になっている。雌では32.8時間に対して97.8時間ということであります。

それから、線形性についてはどうかということをお考えますと、例えば雄の $0.08 \mu\text{g/g}$ の C_{max} というのがありますが、これを100倍すると $8 \mu\text{g/g}$ になりますが、高用量ですとそこまでもいかないということですので、これは恐らく高用量では吸収の方で何か飽和が起こってしまっているのではないかと思われます。代謝が飽和して高用量群になると線形性がなくなって、血漿中濃度がぐんと上がるということとは反対のようであります。

「(2) 排泄・分布 (単回経口①)」であります。これはやはり2及び500 mg/kg 体重の投与群で排泄・分布試験が行われたということであります。

排泄は比較的早くて、主たる経路が糞中でありました。私が今、述べたことが19行目に書かれておりまして、高用量群では低用量群より尿中排泄が少なく、吸収率の低下が示唆されたということではないかと思えます。

残留放射能については、最高が肝臓で、次いで赤血球、腎臓ということであります。ですから、最初に指摘申し上げましたように、やはり赤血球から抜けるのが遅いのではないかとということが一つ、代謝のプロファイルから申し上げておくべきことではないかと考えられます。

7 ページ「(3) 排泄・分布(単回経口②)」でありますが、これは、主排泄経路は用量に関わりなく糞であるということで、72 時間で 90% 排泄されているということであります。尿がほとんど残ります。

それから、組織分布がやはり表 5 に示されておりまして、これは肝、腎並びに赤血球ということであります。

反復経口をやるとどうなるかということで、次の 8 ページにまとめてございますが、これは 14 日間非標識体を低用量で反復経口投与して、15 日目にラベル体を同用量で単回経口投与しているということでございます。やはり排泄は早く、主たる排泄経路は糞であるということで結構かと思えます。

「(5) 胆汁排泄」でありますが、これは単回経口投与をして、胆汁を集める。同時に尿及び糞中排泄を調べるという試験が行われまして、表 7 にまとまっております。

これは、糞中に排泄されるということが主な排泄経路だったということでありますが、この試験で胆汁に放射能が主に排泄されているということでありますので、これはどうも腸肝循環ということが非常に大きな特徴になっていると考えられるわけであります。

「(6) 代謝物同定・定量」ですけれども、尿中の主要な代謝物成分は、すべての試験群で未変化体のペントキサゾンであったということであります。これは高用量群では投与量の 70% 以上を占めたということであります。

それから、単回投与試験①というのは前に出ていた試験ですが、その代謝物同定を行っているようですが、主要な代謝物は化合物 IX であったということであります。それは代謝の、例えば抄録の 262 ページ、あるいは 263 ページに書かれておりますが、糞中・尿中の代謝物は主代謝物としてはペントキサゾン以外ですが、代謝物の中で一番量的に多いのは化合物 IX であります。

このマップですけれども、これが抄録の一番後ろの方の 321 ページに植物まで含めたマップがありますけれども、今の化合物 IX というのが一番右下にあるものであります。

この評価書(案)たたき台の 8 ページの一番下の行ですが「糞中の代謝物の多くは胆汁中の代謝物に由来するものと考えられた」ということで、これは正しいと思えます。

尿中の代謝物というのは、化合物 X の抱合体であったということであります。化合物 X

の毒性が問題になるかと思いますが、それはまた後で議論をさせていただきたいと思いません。

胆汁中に同定された主要代謝物の多くはオキサゾリジン環を持っているということで、ここに書かれているように、イソプロピリデン基、あるいは、ここも「及び/または」と書いてあるんですが、ここも修正してください。シクロペンチル基の水酸化、あるいは脱シクロペンチル化を受けたものであったということです。

血漿抽出液中では未同定代謝物が主成分であるということで、これは量的に少ないということが難しい理由の一つではないかと思いますが、これは仕方がないと思われます。肝臓中の主要代謝物はきちんとわかっていて、化合物 II、III、IV、V、VII ということで、あと 3 種類の未同定代謝物であったということでもあります。

代謝反応としては、イソプロピリデンの二重結合への水の付加。これは化合物 I ですから、左の方に行くものです。イソプロピリデン基の酸化は、化合物 II、IV、VII。オキサゾリジン環の加水分解、これは加水分解が起きているから、環が N-O の間で割れるということではありますが、これは恐らくアミダーゼという酵素が関与していると思われますけれども、これで化合物 III ができる。シクロペンチル環の酸化は、化合物 IV ができるということ。シクロペンチルが水酸化されているわけです。脱シクロペンチル化は、シクロペンチルが取れてしまうということですが、これは化合物 V と VII などがそうだと思います。アニリドの加水分解。これが化合物 X ということであります。これが芳香族 1 級アミンなので、生体高分子 DNA にダメージを与える可能性があるということが後で議論の俎上に上がるかと思いますが。それから、グルタチオン抱合される化合物やグルクロン酸抱合化が起こるということでもあります。比較的、広範な代謝を受ける化合物ではありますが、よく同定されていると私は思います。

今、私、既に触れてしまったんですけども、吉田先生からコメントがありまして「本剤の代謝物のうち尿中への排泄された物がラット及びマウスの膀胱粘膜に対し、増殖性変化を誘発しますが、発がんに向かうことが考えられる代謝物はないでしょうか」ということなんですけれども、芳香族 1 級アミンと私が申し上げた化合物 X というのはやはり怪しいかなと思います。量的にも比較的多いのではないかとと思うのですが、化合物 IX というのが一番メインの代謝物なんですけれども、化合物 X というのも結構、尿中などに出ているということで、注意をしたいと思えます。

それから、その前駆体である化合物 VIII も要注意かなと考えております。

また、該当のところが出てきたときに議論をさせていただきたいと思っております。

動物代謝は以上ですが、何かございますでしょうか。

それでは、よろしければ「2.植物体内運命試験」ということで進めまして、石井先生お願いいたします。

○石井専門委員 この剤は除草剤でございまして、その作用機構はプロトポルフィリノーゲンの IX からプロトポルフィリンの IX に移行する、酸化する酵素を抑えている。これは今まで似たような薬剤がここで評価されてまいりました。この辺りは、動物も、植物も、微生物も、多分、同じ機構を持っているんだと思います。

使い方は、水稻の除草のみに使われている剤ですので、代謝試験もイネを使った代謝試験が行われております。

1 つは、水耕試験と、ポットに土を入れて水を張るといふ、いわゆる土耕試験と書いてありますけれども、そういう方法で代謝試験が行われております。

まず、水耕試験をやりますと、この剤は非常によく根に入りまして、その辺りの分布が 11 ページの表 9 に載っておるんですけれども、私、細かく修文しましたのは、別に間違ったことを直しているのではなくて、多少、語順だとか何かを入れ替えただけです。

表 9 を見ていただきますと、大体 2 週間ぐらいの間に水耕液の中の半分ぐらいが入ってしまう。ただし、それはほとんど根にとどまっております、葉っぱにはその 10 分の 1 ぐらいしか移行しないということで、この剤自身は除草剤なんです、イネが枯れないのはイネが大きいという、ただ単にそれだけで、この薬をまいて、種もみをまきますと、イネも枯れるそうです。ただ、そういうことで、大きくなったイネを植えた後にこの剤をまくのでイネが枯れないだけでありまして、イネ自身も小さいときはやられるそうです。代謝物としましては、葉植物のところでは代謝物 III。これは 5 員環が開裂した化合物で、これは動物とも共通していると思いますが、そういう代謝物 III ができてまいりまして、更に環に水酸基が付いたり、今度は NH と CO の間が切れて、代謝物 XIII というのはアニリン化合物だと思いますが、これが出るんですが、何がたまるというようなことはなくて、大体、出てくる量自身は非常に少なく、数%です。処理放射能に対して、そのぐらいのものしか出てきません。

葉植物の間はそうなんです、今度は実際に土に植えまして、収穫物まで取ってみますと、それが表 10 に書いてありまして、ここで見ますと、おコメの方にはほとんど入らないんです。放射能の量として 0.05 ppm ぐらいしか入っていないということで、放射能さえも可食部にあまり移行していない。これは土の中で分解されますので、このおコメの中に入っているものというのは、いわゆるグルコースから成るもの、糖類、あるいはセルロ

ースのようなものが主たる残留物になっています。

ただ、葉っぱの中で比較的多かったのは化合物 VI で、これは抱合体なんですけど、脱シクロペンチル体といいまして、シクロペンチルが取れてしまって、それが抱合体になっている代謝物がイネの葉っぱの中で見つかっております。

ほかのものは、生成量は非常に少なく、最大の残留物は残渣の中にあります。これはリグニンだとか、グルコースから成るセルロースというものの中に取り込まれているということから、この剤自身は、施用するのは土で、田面水に施用しますので、そこでオクタノール分配係数が数万という高い脂溶性を持っていますので、すぐ土に吸着されて、土の表面で活性層をつくって、そこへ出てくる 1 年生雑草がやられるというパターンなんですけど、ほとんどが土の中に残っています。

水耕の場合は、イネの方にはかなり入るんですけども、土を返しますと、入り方がかなり少なくなります。

そういうことから、地上部への移行性も土の場合は少ないということです。残留物も親も残っていませんし、主要な代謝物でありますところの XII とか XIII も、一応、検出限界以下ということになっております。

植物はそんなことで、割合、処理してから収穫までの間がやはり百数十日という時間がかかりますので、このもの自身はほとんど分解されてしまって、植物の構成成分の中に取り込まれるという代謝経路になっております。

12 ページの「3. 土壌中運命試験」なんですけど、土の場合はやはり水田状態と畑状態で試験をやっております。この場合、土の中では当然、土の形態によって、例えば 31 行目に山形と牛久の土壌を使っておるんですけど、やはり山形の方が分解が早い。それから、牛久の土壌の方が遅い。これは土壌中の微生物の種類にもよるんだらうと思います。

この中でも、土の中でも分解はされていくのですが、半減期が後ろの方の、ちょっと飛びますけれども、13 ページの 16 行目辺りに半減期が書いてあります。山形土壌では 10 週間、牛久土壌では 40 週間で、これは土によって大分違うんですけど、比較的、半減期が長くて、これは週ですから、結構長い半減期を持っております。ということは、土の表層に活性層をつくって、それで除草効果を出しているという、この剤の売りが有効期間が長いということだそうですので、それと大体よく合っているのではないかと思います。

元へ戻りまして、土の中では特に何かたくさんできるということではなくて、最大の代謝物としましては化合物 XV という、イソプロピリデンといいますか、二重結合のところがありますね。水田状態ですが、あそこが還元されて代謝物ができるんですけど、そういうも

のがせいぜい 4 ~5%。そのほかの脱ペンチルだとか、シクロペンチルが取れた後、そこが更にメチル化されるというような代謝物が出ていますけれども、いずれにしましても数% ぐらいで、特にたくさんできるというものはなくて、比較的ゆっくりと分解されて、最終的には炭酸ガスにまで分解されております。

畑の状態にしますと、水田状態よりも早く分解します。これが 13 ページの 2 行目から、畑状態で、これは畑の状態にしますともっと分解が早くて、7 週ぐらいで分解が進んでおります。できてくるものとしましては、別に水田状態とそう変わったものができてくるわけではありません。

このものの移動性をテストしておりまして、これは 18 行目に書いてありますけれども、ほとんど移動性はありません。水/ オクタノール分配係数が 4.6 などというぐらいですから、ほとんど表層にくっついてしまって、移動はないということです。

今度は比較的分解が遅いということ意識したんでしょう、ポットに同じような状態で、水田状態をつくった後、大豆を散布するというので、大豆の中の放射エネルギーをはかっております。それで、98 日ぐらい水田状態を維持しましたときの放射能の残存量は処理量の約 80% ぐらいで、そういう状態で更に 1 か月強置きますと、ほとんど放射能の量は変わりはないんですが、そこへ種を播いて、そのときの親化合物は 0.1 ppm ぐらい、処理量の約 20% が残っている状態です。

そういうところへ、この種を播いて収穫したのですが、地上部での放射能のトータルの量としましては、処理量の 0.26% というふうに非常に少ない状態です。たしか、これは一緒にコントロールを取ってあったと思いますが、コントロールもあまり変わりません。ということは、炭酸ガスになったものを吸収したというようなことで、そのもの自身が根から吸収されて代謝されてできたということではない。だから、そういうことでは、多少、残留性があっても、移行性はまずないだろうと見ていいと思います。

それと、私、読んで疑問に思ったのは、土壌中の代謝の速度を測定してまして、抄録には分解速度を、そこは二相性があるって、一相は非常に早く、二相はゆっくりと、そこまではよかったんですけども、この場合の一相というのは、普通、二相性があるって、二相というのは、第一相では大体水酸化とか加水分解とかいろいろなことが起こって、第二相で、例えば抱合化が起こるといふような言い方をするとき、一相、二相というんだと思っていたんですが、この人たちは一相の反応は早くて、二相の反応は遅い。それが同時に起こっているといふような言い方をしているんです。

そんな言い方はしたかと思って、どうでもいいことなんですけれども、ADI の評価には

あまり関係ないんですけれども、そういう言い方をして、むしろ、これは10年ぐらい前の試験なので、この時代だったら、文献上は土の中の反応でも植物の表面でもそうなんですけれども、必ずどこかで曲がってきます。それは、1つは非常に早い分解反応と、ゆっくり進む反応が同時並行的に進行するというふうに普通考えるんですけれども、それで2つの曲線を計算すると、うまくぴったり一致しているものですから、実際はどうなっているかは別としまして、早い反応、遅い反応というような言い方をしている文献もあります。

もう一つは、もうちょっと統計的な考え方を入れまして、あらゆる速度の分解が同時に起こっているということで計算するとききれいな曲線が描けるので、そういう考え方の文献もあり得るんですけれども、第一相、第二相というのは私はよくわからないんですけれども、そういう計算をしているので、計算自身が間違っているわけではありませぬので、それはそれでいいかなとは思っているんですけれども、ちょっとそこが解せなかった点があります。

それから「(3) 土壌吸着試験」が14ページにあります。これは先ほどオクタノール分配係数が非常に大きいと言いましたように、これでは実験ができないんです。要するに、ほとんど土にくっついてしまって、それ以上の実験ができなかったということです。

「4. 水中運命試験」で「(1) 加水分解試験」。これは、pH4.0、5.0、7.0、9.0とやっているんですけれども、できてくるものは化合物IIIです。これは植物や土の中でも全く同じものができてまいりまして、5員環が切れてしまうというものが主にできてまいります。勿論、これはpHが高くなればなるほど分解が早いということです。

15ページの「(2) 水中光分解試験」ですが、これは光に対しては割合鈍感なのか、光分解は加水分解などに比べて、これは暗所でやっても分解が進みますので、その結果、補正をしなければいけないんですが、一応、15ページの9行目に加水分解が、緩衝液と田面水で載ってまして、16.2日と4.5日という半減期になっています。

これは、加水分解が加わっていますので、それを補正しなければいけないということで、実質的な加水分解は、12行目に34.0日と8.4日で、これが多分そうなると思いますけれども、だから、あまり光に対しては比較的安定なのかもしれません。

それで、田面水の方が緩衝液中よりも早い。これは田面水中にはいろんな有機物が溶け込んでいまして、それが間接的に分解を手助けしている、いわゆる促進している現象がある。これはよく見られることなので、これは合理的な考え方ではないかと思っております。

これも、化合物IIIという、窒素を含む5員環のところが切れるという分解物ができています。この辺は全部共通しております。

次は「5.土壌残留試験」なのですが、先ほど長いと言いましたように、これも実際の圃場でやりますと、容器内試験、これは容器の中に土を入れて、そこへ添加した試験では、約1か月近く、28日ぐらいかかっています。

それから、圃場で実際に散布してやった試験では、随分、土によって差がありまして、一方で23日だったり、5日だったりということで、先ほど山形と牛久の土壌で随分差があったのと同じことです。

「6.作物残留試験」につきましては、これは水稻の除草剤ですので、いろいろ代謝物を分解しておるんですけども、まず出てきますのは、親化合物自身も出ませんし、勿論、代謝物でやっているものも全部検出されておられません。したがって、この17ページのところに事務局が計算していただいている摂取量から見ましても、これは結局、検出限界以下の数字が付いてくるようで、まず、このものがほとんど暴露されることはないだろうということです。

あと、事務局がここに書いておりますヒエは、もとのデータが128日だというのは何か写し間違えたんだろうと思いますので、修正を要求するといえますか、写し間違いでしょうから、直しておいていただければと思います。

以上でございます。

○小澤座長 ありがとうございます。

先生、ちょっと教えていただきたいんですけども、まず、先ほどの第一相、第二相という言葉なんですけれども、あれはあまり一般的な言葉ではないんですか。

○石井専門委員 私は、よく使っているつもりなんですけれども、それは大体、そういう分解速度が変わってきたりするときには、当然、要因が変わるので、動物代謝と同じように、加水分解とか水酸化とかいろんな反応が起こって、その後、抱合化が起こる。その辺が第二相になるんだろうと思っているんですけども、この人たちはそういう使い方ではなかったということなんです。

○小澤座長 それでは、この人たちは、むしろ抄録の291ページに残留消長という表がありますけれども、山形と牛久ですか。

○石井専門委員 はい。

○小澤座長 それで、第一相、第二相という半減期が出ていますね。つまり、早く減少する相と、ゆっくり減少する相という意味合いなんですか。

○石井専門委員 これはそういう意味なんです。だから、ちょっと使い方が違うのではないかと思ったんです。

これは、もとのレポートもそう書いてありますので、直すと全部直すなどということになるので、ADI に関係ないからいいかなと思います。

○鈴木調査会座長 今のところに関連して、抄録 292 ページにペントキサゾン は二相性の中から、滅菌条件では一相性の一次減衰曲線を描き分解したという表現があつて、その辺のところの意味合いもわからぬと書いていたんですが、要するに二次と言われている二相性の後ろの方というのは、細菌が関与する反応だというようなことを示唆しているわけですか。

○石井専門委員 それが、必ずしもそう書いていないんです。要するにトータルで見ると、後ろへ行くほど分解が遅くなっていくので、それを回帰曲線を 2 つに分けて考えると、うまくぴったりいきました。

でも、確かに文献上も、10 年前ですから、1990 年代の半ばでしたら、多分、遅い反応とか早い反応とかという考え方で曲がり方をうまく説明できるので、多分、そういう影響を受けて、こういう書き方をしているんだと思うんですけども、その論文には一相とか、二相とかという言い方はしてありませんでした。

○小澤座長 ありがとうございます。

その滅菌条件というところは、私も、今、鈴木座長から言われて気がついたんですけども、むしろ微生物の分解が早いという考え方もできますね。

○石井専門委員 この一相性というのは、別に滅菌しているんですから非常に分解は遅いんです。一相性というより、曲がらずにまっすぐいった、1 本の直線で表せたという意味なんです。

○小澤座長 そうですね。動物代謝などですと、確かに血中濃度時間曲線は二相性になりますけれども、それは結局、投与してすぐにいろんな臓器に分布するから速くて、代謝を受けてゆっくり、その後、徐々に減っていくのが第二相目に見えるということで、わかりやすいと言ってしまえばわかりやすいです。

○鈴木調査会座長 でも、先ほど石井先生が言われたように、早い反応と遅い反応がちゃんと曲線から外挿できるわけで、だから、普通は同時に起こっているという考え方ですね。

○小澤座長 そうですね。そう考えれば、確かに納得できるかなと思います。

○石井専門委員 それで、早い反応がどちらであるか。例えば物理化学的な反応なのか、微生物によるものなのかについては別に特に何も言っていないわけです。

○小澤座長 どうぞ。

○鈴木調査会座長 もう一つ教えていただきたいんですけども、この剤の枯草活性とい

いますか、植物を枯らす作用で、プロトックスの阻害があるという話がございました。それは、どこかに書いてございますか。

○石井専門委員 はい。前の方に書いてあります。13 ページに生物活性の説明がありまして、その下の作用機構というところに書いてあります。

○鈴木調査会座長 そうしますと、この評価書（案）たたき台の「7.開発の経緯」に、この言葉は別の場所でも出てくるんですが、34 行目に「非ホルモン接触型・光要求性である」というような形で除草の機序が書いてあるんですが、これは勿論生かすとして、やはりプロトックスの阻害というのをに入れておいた方が、毒性との関係では具合がいいですね。

○石井専門委員 はい。この辺は、動物も、植物も、微生物も共通の反応ですね。

○鈴木調査会座長 これはこちらに書いてあるから、評価書の段階で我々が追加すればいいことですね。

○小澤座長 ありがとうございます。

すみません、もう一つだけ、私に勘違いがあるのかもしれませんが、評価書（案）たたき台の 11 ページの表 10 というのがあるんですけども、この 137 日の茎葉部で 0.25 mg/kg ですね。その下に、3 つ、原体と抱合化された化合物 VI と XIII ですが、これは濃度ですね。

○石井専門委員 濃度です。あとは、わからないんです。要するに未同定なんです。計算するとなかなか合わないんですけども、だから、あとは未同定なんです。

○小澤座長 それでは、これ以上は仕方がないということですね。

○石井専門委員 多分、これの反応の速度から行くと、かなりいろいろ細かいものがいっぱい出てきてしまっているんだろうと思っているんです。

○小澤座長 それで、これを見ると、数値を 14 日から追いますと、0.17 mg/kg、0.35 mg/kg、0.25 mg/kg と、意外と減っていませんね。

○石井専門委員 そうですね。これはゆっくりと入って、植物体が大きくなっていますので、濃度だけで見たのではだめなんです。

例えば、根部で 27 日が 1.14 mg/kg で、137 日が 0.23 mg/kg ですから、下がったというよりも薄まったということなんだろうと思います。だけれども、その辺のトータルの数字がわかりませんので、どこかに膨大な資料の中に隠れていると思います。

○小澤座長 よくわかりました。どうもありがとうございました。

ほかに、何か御質問ございませんでしょうか。

そうしましたら、津田先生「7.一般薬理試験」をお願いします。

○津田（修）専門委員 「7.一般薬理試験」は、マウスを用いた Irwin 法とウサギの試験で、マウスの方は腹腔内投与をしているんですけども、1250 mg/kg 体重という量で、これは大体、5,000 mg/kg 体重が致死量なんですけど、その4分の1くらいで一般的な抑制反応というものだけが見られました。認知力・運動性の低下、運動失調、筋緊張の低下、反射の低下、自律神経系の異常と、こんなものだけということです。

それ以外に、今度は経口投与の場合はウサギですが、5000 mg/kg 体重という非常に高濃度までやっても、一般症状、体温、あるいは呼吸循環器系に影響がないというお話です。

「8.急性毒性試験」は、ラット、マウス、両方を使って経口と経皮をやっていますが、経口で5000 mg/kg 体重までやっても影響がない。経皮で2000 mg/kg 体重までやっても何も影響がない、症状もないということです。

ただ、吸入について最大量、5 mg/L ぐらいまでやっているんですけど、これも症状がないということです。

代謝物については、化合物 III と VI についてやりました。それで、化合物 III は多少、雄では2500 mg/kg 体重で何も出ていないんですけど、雌で2000 mg/kg 体重でちょっと出たという程度ですが、症状としては親化合物とあまり変わっていない、一般的な抑制傾向ということです。

そして、化合物 VI に関しては5000 mg/kg 体重以上で、多少、自発運動の減少が見られたということです。

「9.皮膚感作性」ですけれども、Maximization 法で感度のいい試験をしているんですけど、これでもほとんど見られなかった、非常に軽微な反応が見られただけだということです。

「10. 亜急性毒性試験」でも、今の急性毒性試験でも、特別に神経毒性を示唆するような所見が見られなかったということから、急性及び亜急性の神経毒性試験は行われておりません。

以上です。

○小澤座長 どうもありがとうございました。何か御質問その他はございませんでしょうか。

どうぞ。

○廣瀬専門委員 代謝物の急性毒性試験で、化合物 III と VI を選んだ理由というのは、何か書いてあるんでしょうか。

○津田（修）専門委員 私は見つからなかったんですけど、ちょっと調べてみます。

ただ、化合物 VI からは X といいますか、移っていきます。その代謝産物であることは

確かですが、ちょっと待ってください。

III は、何ですか。

○石井専門委員 III は方々で出てきます。

○津田（修）専門委員 そこでは代表的な代謝物ということでしょうね。

ちょっと待ってください。もう一回、書いてあることを調べてみます。まだ、抄録までは書いていないんですが、もとの原文に何か書いてあるかもしれませんので、調べた後で報告します。

○小澤座長 すみません、それではよろしくお願いします。

そうすると、これで、今「9.皮膚感作性」までが終わったところですね。

それでは、吉田先生「10. 亜急性毒性試験」をお願いします。

○吉田専門委員 申し上げます。亜急性毒性試験がラット、マウス、イヌの3種で行われています。評価書（案）たたき台19ページからです。

Fischer ラットを用いまして、90日間の亜急性毒性試験が、0、80、400、2000及び10,000 ppmで行われております。

結果につきましては、評価書（案）たたき台20ページの表18に記載されているとおりです。

主な変化といたしましては、肝臓と、これからいろいろ検討しなければいけないんですが、既に90日間で雌では膀胱粘膜上皮の過形成が認められております。

その下の2000 ppmにおきましても、肝比重量、あるいは腎臓の重量等が上がっていることから、雌雄とも2000 ppmで影響が見られ、無毒性量は400 ppmになっております。

続けてよろしいでしょうか。

○小澤座長 お願いします。

○吉田専門委員 次が(2)で、ICR マウスを用いまして、やはり90日間の亜急性毒性試験が行われております。投与量は、0、80、400、2000及び10,000 ppmで、ラットと同じ投与量です。

結果につきましては、表20に記載されております。

この結果は、ほぼラットと同じように、肝臓及び膀胱に変化が認められております。

膀胱の変化につきましては、マウスでは雌雄ともに認められております。

膀胱の上皮の過形成以外に、好酸性小体。これはPAS反応が陰性で、アザン染色で陽性を示すものですが、これが膀胱の移行上皮のかなり上の部分に沈着していたようです。

この辺が、雄では2000 ppmでは見られないのですが、雌では2000 ppmで認められた

ということで、若干、雌雄で違うのですけれども、雄では 2000 ppm、雌では 400 ppm が無毒性量になっております。

引き続きまして、評価書（案）たたき台の 21 ページ、ビーグル犬を用いました 90 日間の亜急性毒性試験が行われております。この投与量も、0、400、2000、10,000 ppm と、ほぼラット、マウスと同様の投与量の混餌投与です。

結果につきましては、表 22 に記載されております。

主な変化といたしましては、最高用量の 10,000 ppm に認められておりまして、認められた変化は肝臓への影響です。詳細につきましては、表 22 に記載されております。

この 2000 ppm の雄で認められた変化なのですけれども、ALP の増加及び肝の絶対重量につきましては、まず ALP につきましては有意な変化でないということと、あとは肝の絶対重量につきましても、これは絶対重量であって相対重量の増加ではないので、特に影響とする必要はないと私は考えましたので、これについては消しました。

抄録では変化としているのですが、もとの報告書を見ますと変化としていないということなので、むしろもとの報告書の方が私は評価としてはいいのかなと思ひまして、2000 ppm を消しました。

これらから、最高用量のみに変化が認められておりまして、無毒性量は 2000 ppm となっております。

まず「10. 亜急性毒性試験」に関しましては以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。

すみません、ちょっと確認をさせてください。マウスの亜急性毒性試験のところ「アザン染色にて」というところですが、私のノートには雄>雌と書いてあるのですけれども、逆ですね。雌>雄ですね。この毒性は雄には見られなくて、雌にだけ見られるケースですか。

○吉田専門委員 この変化は、最高用量群では雌雄ともに認められておりまして、2000 ppm で認められたのは雌だけです。

○小澤座長 わかりました、すみません。

2000 ppm で認められたのは雌だけでいいんですね。

○吉田専門委員 本編は間違えていません。

○小澤座長 私のノートが間違っていたんです、すみません。ですから、ちょっと確認させていただきました。

違いますか。鈴木先生、よろしいですか。

○鈴木調査会座長 いいです。

○小澤座長 ほかに何かございますでしょうか。よろしいですか。

○鈴木調査会座長 2、3 教えてください。今の PAS でネガティブで、アザン染色で赤色というのは、中性糖ではなくて、物は何だということなんですか。

○吉田専門委員 これにつきましては、恐らく、よく腎臓に硝子滴沈着があるのですが、これにつきましても、やはり PAS 反応がマイナスで、アザン染色が陽性になるので、何かのタンパク質ではないかというようなことがもとの報告書に書かれておりますので、好酸性小体だけですと、いわゆるエオジンに染まっているとしかわからないので、こういうふうに括弧で書きますと、恐らく、これは何かしらの、PAS には染まらないですけども、タンパク系のものかなというのがわかるかなというように思って、このように追加してもらいました。

○鈴木調査会座長 わかりました。

それから、全体として、先ほどプロトックス阻害でポルフィリンがたまるという話があるはずという格好でざっと見てくると、肝臓の細胞の腫大であるとか、あるいは状況によってですが、高濃度のところで貧血傾向が出てくるというのは、多分、その作用だろう。要するに、その機序で起こっている作用だろうというふうに考えて間違いはないと思いますが、どうでしょうか。その辺り、どこかに記載しますか。

多分、問題は、膀胱での増殖性の変化のところ为主体になってくるし、それから、今、行っているプロトックス関係の話というのは高濃度でしか認められていないので、あまりこだわる必要もないとは思いますが、でも、やっていませんから、何とも言いようがありません。

○吉田専門委員 やっていないので何とも言えないのですが、ただ、今回ラットで認められた変化が小葉周辺性の腫大、今でいう肝細胞肥大でして、マウスでは小葉中心性ということで、肥大している部位が違いますので、あと、色素沈着も認められていませんので、その可能性というのは肝臓への変化ですから、否定は勿論あるとは思いますが、ここであえてそれを記載する必要があるのでしょうか。変化としては、ここでの記載以上のものを認めるのはなかなか難しいかなと思います。

○鈴木調査会座長 一応、除草剤でプロポルフィリン代謝の抑制があつてというようなところからすると、よく見られる変化ですから、多少はそれに言及しておかないと、常識あるんでしょねというふうに疑われても困りますから言っているだけなんですけれども、言われるように、ラット、マウスで肥大の部位が違っていたり、あと、必ずしも色素、ポ

ルフィリン関係の話のところが見られているわけでもないし、どうしますかというようなものはあります。

それから、高濃度の話なので、特に ADI を決めるときの NOAEL とかそういうものにはとりあえず関係はないので、ここでこういう議論があったという話だけでとどめても構わないことかなとは思っています。

○小澤座長 貧血その他の所見はあるけれども、根拠はない。プロトポルフィリンの阻害に結び付けられるような議論はできないということですね。

○吉田専門委員 はい。でも、最初の評価書（案）たたき台の 5 ページの「7.開発の経緯」に、今回、プロトックスの阻害ということが明記されるわけですので、そのことは考慮しているということは全体からながめれば理解していただけるのではないかと思います。

○小澤座長 この剤は、広範な代謝を受けまして、低用量では原体よりも代謝物の方が高いんですけども、高用量ですと原体がかなり体の中に回っていますので、そういう面からも書いた方がいいかなと思います。

書きぶりなどについてはどうでしょうか。後で考えますか。

○吉田専門委員 そうですね。

○小澤座長 そうでしょうか。わかりました。

それでは、よろしければ次に進みたいと思いますが、いかがでしょうか。

お願いします。

○柳井専門委員 好酸性小体がマウスだけに出たということについて、もし、文献的なフォローができるようでしたら試みていただきたいという希望があります。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。ほかの先生方、いかがですか。

どうぞ。

○吉田専門委員 私も、この変化が、実を申しますと、原文を拾いますと、2000 ppm の雌で 6 例で認められているんですが、そのうち 3 例につきましては好酸性小体だけで、2 例では移行上皮の過形成と一緒に認められているというようなことで、必ずしも一緒に出てきているようではないので、私も柳井先生の意見に同意で、この変化が一体何なのかということも 1 回考察していただいてもいいかなと思います。

○廣瀬専門委員 一時期、この好酸性小体が膀胱発がんに関与しているというような考え方があったんですけども、今回のラット、マウスの膀胱の病変を比較してみると、ラットでは雌で過形成、あるいは腫瘍も出てきていますので、今回の場合はそういうものは関

係ないのではないかと自分自身、納得していました。

○小澤座長 ありがとうございます。

そうすると、これは好酸性小体がマウスで見られたことに対して、文献的にあってもなくてもいいかもしれませんが、考察してくださいということをコメントとして残したらいいかなと思います。ありがとうございます。

それでは、どうぞ。

○津田（修）専門委員 さっきの廣瀬先生の御質問に対してですが、原本までその記載はなかったんですが、先生がおっしゃるように、特に化合物 VI は植物体に広く多く見られます。その上流にあった III は一般的に見られます。そういうことでやったのではないだろうかと思います。

○廣瀬専門委員 どうせ試験をするのなら、化合物の X と VIII をやればいいのかと思っ
ていたんです。その議論は、また後でしたいと思います。

○小澤座長 代謝物の毒性というのは、化合物 X に関してはわざわざ項目をつくって変異原性等に関して考察をしてあるんですが、急性経口その他を代謝物でやっていたかどうか。もしかしたら、やっていないように思います。それはまた考えたいと思います。

○津田（修）専門委員 いろいろな御意見があると思いますが、ここで、今、植物などで多いものについてやったということは、原体でないものが環境中でそういうものに変化して、動物に入ったらどうかということですが、動物体内で主にできるものに関する急性毒性は、親化合物と代謝物の毒性がすべて含まれていると考えれば、あえてそこを取り立てて要求することはないのではないだろうかと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。

それでは、次は「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」に進んでよろしいですか。

（「はい」と声あり）

○小澤座長 それでは、吉田先生どうぞ。

○吉田専門委員 それでは、申し上げます。評価書（案）たたき台 22 ページからです。

慢性毒性試験としてイヌ及びラットが、発がん性試験としてラット及びマウスが行われております。

まず、ビーグル犬を用いまして 1 年間の慢性毒性試験が、0、200、1000 及び 5000 ppm の混餌投与で行われております。

認められた変化は、表 24、これは 1 年間です。表のタイトルが違っていたようです。

それで、5000 ppm のみで変化が認められておりまして、これは 90 日と同様の肝臓に対

する変化が認められております。1000 ppm 以下では、雌雄ともに影響は認められておりません。

引き続きまして、Fischer ラットを用いまして 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験が行われております。

この結果につきましては、23 ページの表 26 に記載されているとおりです。この試験におきまして、最高用量群であります 5000 ppm で雌に膀胱の良性腫瘍であります乳頭腫が発生いたしました。

雄につきましても、腫瘍までは至らないといたしましても、前腫瘍状態と考えられます限局性の粘膜上皮過形成が認められております。この頻度につきましては、表 27 に記載したとおりです。

非腫瘍性病変といたしましては、5000 ppm で主に肝臓に対する変化が認められておきまして、貧血傾向も雌であるようです。この変化としては、恐らく 90 日と同質の変化だと思えます。雄で 1000 ppm で肝重量が上がっていることから、雄での無毒性量は 200 ppm で、雌では 1000 ppm ということになっております。

3 つ目といたしまして、ICR マウスを用いました 18 ヶ月間の発がん性試験が行われております。この投与量が 0、80、400、2000 ppm でした、実を申しますと、このマウスの発がん性試験ではほぼ影響は認められておりませんで、若干、用量設定が低かったのかなというような印象を受けました。

慢性毒性/発がん性試験につきましては、以上です。

○小澤座長 どうもありがとうございました。ただいまのことに関して、何か御意見・御質問等ございませんでしょうか。

○廣瀬専門委員 1 つ、24 ページの表 27 ですけれども、大体、増殖性病変の発生頻度は入っていますけれども、一応、移行上皮がんも 1 例出ていますので、それも表の中に入れておいていただきたいと思えます。

○小澤座長 ありがとうございます。それでは、これは事務局にお任せしたいと思います。よろしく申し上げます。

○廣瀬専門委員 それから、写真に膀胱の乳頭腫の病理組織学的所見がありますが、それを見ると、これは何ページになるのでしょうか。資料を持ってきていないからわからないんですけれども、申請者が乳頭腫として提出されている写真は、私から見るとどうしても移行上皮がんとしか考えられないんです。できれば、表 27 に乳頭腫が 11 例出ていますけれども、この 11 例の写真を提出していただけないかと思えます。

恐らく、この中の幾つかはがんではないかと思っています。もし、がんだとして、それで有意差がつくと、これは確実に発がん性があるという証拠にもなりますので、是非お願いしたいと思います。

○小澤座長 ほかの先生方、何か御意見はよろしいですか。

そうすると、これも追加資料要求になると思われませんが、先生、これはラットですか。

○廣瀬専門委員 ラットです。

○小澤座長 ラットの膀胱乳頭腫に関する病理組織像を提出せよというようなコメントになるかと思いますが、よろしくをお願いします。

○廣瀬専門委員 あと、先ほど吉田先生が仰っておりましたが、マウスの発がん性試験の用量設定について、申請者はこれで問題ないと言っていますけれども、やはり90日試験の結果を勘案すると、やはり下過ぎるのではないかと思います。90日試験では、10,000 ppmでは若干の毒性が出ていますけれども、その下の2000 ppmになりますと、雌雄とも体重増加の抑制はありませんし、雄では毒性が全く出ていないんです。雌では先ほど問題になりました膀胱の好酸性小体が沈着しているだけで、それ以外の毒性は見られていません。このような90日試験の結果を見れば、通常だと最高用量は10,000 ppmには行かなくても、5000 ppm程度に設定するのが普通だと思います。

これはコメントだけで、新たにやれとかそういう問題ではありませんけれども、用量設定をやはりもうちょっと考えてほしいということです。

○小澤座長 そうすると、これは口頭指示的なものですか。

○廣瀬専門委員 もう言っても、今更しようがありませんし、そういう意見があるということだけです。

○小澤座長 それでは、伝達をするということで、よろしくお願ひいたします。

○都築課長補佐 わかりました。

○小澤座長 どうぞ。

○鈴木調査会座長 廣瀬先生、今のは、せっかくですから、マウスの場合、なぜこの用量でやったのかというところを再度お聞きになった方がいいのではないですか。

○廣瀬専門委員 やはり、もう少し高用量でやれば、マウスでも膀胱に変化が出ていた可能性は非常に高いと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。それでは、この用量設定根拠について説明してくださいというようなコメントになるかと思いますが、よろしくお願ひいたします。

ほかに、よろしゅうございますでしょうか。

そうなりますと、今、これで 18 ヶ月のマウスまで行きましたので「12. 生殖発生毒性試験」になります。よろしくお願ひいたします。

○鈴木調査会座長 生殖発生毒性について、ラットの 2 世代繁殖試験、ラットの発生毒性試験、それから、ウサギの発生毒性試験の 3 つが行われております。評価書（案）たたき台の 24 ページ以降を見ていただきたいと思います。

SD ラットの混餌投与で、0、50、1000 及び 10,000 ppm のコントロールを入れて 4 群の形で 2 世代繁殖試験が型どおり行われております。

25 ページの表 30 に、見られた毒性所見が要約されておまして、親動物では 10,000 ppm のみで親の P、児の F1 と F2 のところで肝臓を中心として影響が見られております。

ただ、雄の P、F1 では 10,000 ppm 群に影響は見られておりません。したがって、1000 ppm 以下では毒性所見がありません。

子どもの動物の方に行きますと、やはり 10,000 ppm で、特に離乳児の生後 21 日の低体重というのがどの世代でも見られます。1000 ppm では毒性所見は見られておりません。したがって、親、子ども、ともに雄雌で 1000 ppm が NOAEL というふうに考えられます。それから、繁殖に関しては特に影響はありませんでした。

残念ながら、膀胱に関する記載はございません。

次に、発生毒性試験、ラットの方ですけれども、これはいわゆる器官形成期に強制経口投与で 0、40、200 及び 1000 mg/kg 体重/日を投与して催奇形性試験が行われております。

胎児には、影響は見られておりません。したがって、この催奇形性試験、発生毒性試験としては、母動物及び胎児で NOAEL は 1000 mg/kg 体重/日で、催奇形性はないと考えられます。

ウサギの発生毒性試験は、日本白色種のウサギですけれども、やはり器官形成期に 0、100、300 及び 1000 mg/kg 体重/日の強制経口投与の発生毒性試験が行われております。

母動物で、1000 mg/kg 体重/日のところで肛門周囲の被毛汚染の発生頻度が増加しております。流産の出現頻度が対照群より有意に高かったほか、死亡例なども認められております。

どうも、この死亡個体、あるいは流産などの見られた個体の剖検によりますと、腸管でのガスの貯留、あるいは内容物による大腸の膨満というようなものが認められております。

この群では、摂餌量の減少も認められております。

胎児には、特段の影響はありませんでした。

したがって、母動物では 300 mg/kg 体重/ 日以上で流産や死亡の増加が見られるので、100 mg/kg 体重/ 日が NOAEL で、胎児に関しては最高用量の 1000 mg/kg 体重/ 日というふうに考えられます。

催奇形性は、同じくありませんでしたという成績になっております。

以上です。

○小澤座長 どうもありがとうございました。ただいまのことに関して、何か御質問、御議論はございませんでしょうか。

よろしいですか。

膀胱の記載がないとおっしゃられたことなんですけれども、これは記載がなかったのか、見たけどなかったのか、どちらなんでしょうか。記載がないんですね。

○鈴木調査会座長 はい。

○小澤座長 わかりました。

あと、もう一つ、今、御説明いただいたガスまたは内容物による大腸の膨満なんですけれども、何か腸管に対する薬理的な影響というようなことは考えられるのでしょうか。

○鈴木調査会座長 ちょっと待ってください。

CMC を 0.5%水溶液に懸濁した状況で投与しているというところがくさいのかなと思います。ただ、わかりません。ウサギで、この剤が腸管に対して何か特別に悪影響を持つのかどうかといったことについてはわかりません。

○小澤座長 これは、ほかの動物ではこういう変化はないですね。

○鈴木調査会座長 強制経口でやったのは、多分、急性毒性と一般薬理だろうと思いますが、あまりなかったような気がします。

○小澤座長 一般薬理で、腸管に達して末梢神経がどうのこうのということはありませんね。

これは、津田先生いかがですか。腸管に対する影響はありますか。

○津田（修）専門委員 いえ、経口では死んでいませんし、5000 mg/kg の死亡は腹腔内投与ですから、わかりません。

○小澤座長 そうすると、懸濁したというような投与方法にむしろ原因があるのかもしれませんが、わからないということですね。

○鈴木調査会座長 もし、CMC の影響であれば、もっと低い用量でも影響が出るはずなんですけれども、それもありますし、オイルに溶いてという話だったらまた違うかもしれないとか、いろいろ考えるんですが、基本的にわかりません。

○小澤座長 わかりました。ありがとうございました。

それでは「13. 遺伝毒性試験」なんですけれども、これに関しては、今、お配りいただいた資料に基づいてということですのでよろしいですか。

○都築課長補佐 はい。

○小澤座長 eメールの1枚紙で、裏表ということなんですけれども、それでは、全く僭越ですけれども、太田先生に随分eメールで御教示いただきまして、それを全くお伝えすることにとどまってしまうのですが「13. 遺伝毒性試験」、評価書（案）たたき台の26ページです。

細菌を用いたDNA修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターの肺細胞を用いた *in vitro* の染色体異常試験、並びにマウスの骨髄を用いた小核試験が行われております。

染色体異常試験で、代謝活性化系存在下で陽性であったんですが、ほかの *in vitro* 試験及び *in vivo* の小核試験はすべて陰性であったということで、ペントキサゾンに生体にとっては、特に問題となるような遺伝毒性はないものと考えられたとここでは書かれております。

次の27ページに進んでいただきまして、これは代謝物（化合物III、VI、X）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターの肺細胞を用いた *in vitro* の染色体異常試験、マウスの骨髄を用いた小核試験が行われております。

ここで「化合物Xの染色体異常試験の結果が陽性であったが、マウスを用いた小核試験では陰性であったので、化合物Xは遺伝毒性はないものと考えられた。その他の化合物では全て結果は陰性であった」と書かれております。

そのように書かれていますが、太田先生からeメールでコメントをいただいております。

この中には、実は幾つものeメールがやりとりされておまして、一番最後が、今日いただいた1枚紙となっております。ですから、時系列としては逆になっていて「小澤先生、委員の先生」で始まるところが一番最近のeメールということになって、逆にどんどんさかのぼっていております。

実は、一番最初に問題になりましたのは、やはり代謝物Xの遺伝毒性に関することでした。昔のeメールをひもときますと、化合物XのAmes試験は、代謝活性化した条件でTA1535株に対して弱い変異原性を示し、TA100株でも増加傾向が見られます。原体を投与したラット尿を採取して変異原性を調べていますが、こういう条件では変異原性が検出されないのですが、それは当然だということでもあります。

あとは、代謝物 X の染色体異常試験で、代謝活性化なしの条件でも 24 時間処理で最低用量 35 μ g/ml で染色体異常が誘発されています。

48 時間処理では、頻度も上がり、60% の細胞で染色体異常が出ます。

in vivo の小核試験は陰性ですが、これが膀胱での作用を否定するものではありません。

本剤の遺伝毒性試験は、1995 年から 1997 年ごろに実施されておりますが、その後、コメットアッセイなどの新しい遺伝毒性試験の手法も開発されていますので、それらを用いれば有用な情報が得られますということで、一番最初に太田先生からいただいたコメントは、これらをまとめて「代謝物 X について、大腸菌 WP2uvrA/pKM101 株、およびサルモネラ菌 TA97 株を用いた復帰突然変異試験」並びに「代謝物 X について、培養細胞を用いた *in vitro* コメットアッセイ、または *in vitro* 不定期 DNA 合成試験」、これら 2 つを行ってください。それにより遺伝毒性の有無を明確にしてくださいというコメントになっています。

それ以降、幾つか代謝に関する議論が出てきまして、この代謝物 X というのは、私が動物代謝で説明したときに少し触れましたけれども、芳香族 1 級アミンであります。芳香族 1 級アミンが *N*-水酸化を受けて、更にアセチル CoA のアセチル基に由来する *O*-アセチル化が起こって、非常に反応性の高いリアクティブ・インターミディエートが出る可能性があります。

こういうリアクティブ・インターミディエートと、膀胱の DNA との結合が起こる可能性があるかもしれないので、注意をすべきではないか。そのような代謝経路の存在、あるいは膀胱での DNA 付加体の検出を含めて、何か追加実験を行ってもらい必要があるという議論になってまいりました。

最後に、出川先生からもコメントをいただいております。これは非常に長いコメントではありますが、要点を申し上げますと、尿中に主要代謝物として検出される代謝物 X は、ほとんどグルクロン酸、あるいは硫酸抱合体となっておりますが、これが脱抱合を受けるという可能性も考えられます。それで脱抱合を受けて、その後、代謝活性化反応を受けるということを想定しているわけであります。

それで、性差があるということを勘案すると、代謝物 X の抱合体の量というのは性差があまりないので、脱抱合をする酵素、 β グルクロニダーゼ、あるいはスルファターゼという酵素があるんですが、それらにももしも性差があるとすれば、性差を説明できるという議論であります。

それで、膀胱での代謝活性化ということなんですけれども、膀胱にはプロスタグランジ

ン H 合成酵素、これはサイクロオキシゲナーゼという酵素なんですけれども、これは *N*-水酸化のような反応を触媒するというので、非常に有名な酵素なんですけど、これが *N*-ヒドロキシ体に X を導いて、毒性発現に関与している可能性があります。ただし、性差についてはわからないということでもあります。

ほかの代謝物でどうか。つまり、性差と絡めて、量的に性差とパラレルであるような代謝物といいますと、抄録 263 ページに表 5 というのがあります。尿中代謝分解物の定量結果というのがあります。これは単位は投与量に対するパーセンテージであります。代謝物 X という問題のものは、低用量単回で 3 %、高用量単回で 1 ~ 2% であります。それに対して、代謝物 VIII は、量的にはそれよりも 1 けた低いのであります。確かに尿中に出ている。ただ、これが抱合体であるかどうかは不明であります。性差という点では雄に比べて雌の方が 2 倍弱、1. 何倍というところで、性差が確かにあるので、この代謝物 VIII というのも勘案するべきであると思われるというのが、出川先生の御意見であります。

ですから、私と出川先生とで芳香族アミンを経由して、ヒドロキシアミン体が生成して、それが代謝活性化体になる、あるいは代謝過程で P450 依存的、あるいはプロスタグランジン H 合成酵素依存的にラジカルが発生しますので、そういったラジカル、活性酸素種が発がん過程に関与するという可能性が考えられるという意見にまとまったということでもあります。

出川先生からのコメントは、膀胱組織における DNA 付加体の生成の有無及び性差を調べてください。もう一つが、代謝物 VIII についても遺伝毒性試験を実施してください。この 2 つが出川先生からのコメントであります。

ただしということなんですけれども、膀胱粘膜上皮過形成が悪性でなければ DNA 付加体ということよりは遺伝毒性の試験にとどめてもいいのではないかとということでもあります。今日の今までの議論で悪性のもも含まれてくるということがありますので、調べて追加実験を求めてみるべきかもしれないという経緯になっております。その上で、今日のこの 1 枚紙という議論になりまして、太田先生が箇条書きでまとめてくださっております。「代謝物 VIII、および代謝物 X について下記の遺伝毒性試験を実施して DNA との反応性について考察すること」。

代謝物 VIII について、先ほど申し上げましたように、菌株を用いた復帰突然変異試験、*in vitro* のコメットアッセイ等、代謝物 X について同様な細菌を用いた復帰突然変異試験、代謝物 X について *in vitro* のコメットアッセイ、あるいは不定期 DNA 合成試験という 4

つのコメントが出ております。

代謝、変異原性の担当者から、議論の結果、今のようなコメントが出てきているということで、私としては、今日の毒性の議論を踏まえると、これらのコメントを出すことは妥当なのではないかと考えますが、御議論いただきたいと思います。いかがでございましょうか。

どうぞ。

○吉田専門委員 今の先生の御説明に加えまして、評価書たたき台案で幾つか膀胱の増殖活性について調べていますので、これも一緒に申し上げるとよいかと思っつけ加えさせていただきます。

○小澤座長 お願いします。

○吉田専門委員 28 ページに膀胱粘膜に及ぼす影響ということで、追加試験が 3 点行われております。最初の 1 つは、慢性毒性試験/発がん性試験の材料を用いまして、ラット、マウス、イヌで PCNA の増殖活性を免疫組織学的に見ております。その結果が表 33 です。結果といたしましては、マウス及びイヌでは認められておりませんが、ラットではやや増加しているような傾向があります。ただ、有意差が書いていないのでわかりませんが、雌では恐らく出るかなという値だと思います。

このマウスにつきましては 2000 という、先ほど廣瀬先生も御指摘なさったように、発がん性試験で影響が何ら出なかったようですので、果たしてこの量で出るということは考えにくいかと思います。

(2) ですが、ラットを用いまして短期間、14 日間の混餌投与におきまして膀胱の増殖活性がどうかということを見ております。この試験が重要でして、実を申しますと既に 7 日間の投与で、単純性過形成が雌 2 例に既に認められております。7 日間で既に単純性過形成、及び PCNA も増加が認められております。

3 点目といたしましては、これも膀胱の尿性状につきまして、変異原性等を見ております。8 週間混餌投与して、尿中の PH 及び尿中の血漿物及び比重などを見ている試験です。その結果といたしましては、29 ページ、表 34 に膀胱粘膜上皮の BrdU の標識率が記載されております。これは雄では大きな変化はないのですが、やはり雌では 5000 ppm 群で上がっているようです。更に細菌を用いた薬物代謝酵素 S9mix の存在下、非存在下で尿につきまして突然変異試験を実施していますが、それは認められなかったという結果になっております。

○小澤座長 どうもありがとうございました。増殖もラットでは恐らく有意差はないとい

う御意見ですけれども、増加がはっきり見られますので、やはりこれはますます重要視せざるを得ないと思うんですが、その辺り廣瀬先生、御意見いかがでしょうか。

○廣瀬専門委員 病理組織学的に膀胱の過形成が投与 7 日で発生するというのは、かなり膀胱に対する影響が強いのではないかと思います。いろいろなメカニズム試験をやっておりますが、陽性に出ているのは細胞増殖が若干増加することだけで、あと pH など尿成分については、何も特異的な変化はありませんし、勿論結石もないということになりますと、やはり尿中の被験物質由来の何らかの成分がこの細胞増殖、あるいは将来的な腫瘍の発生に対して大きく影響しているということは十分に考えられるわけです。

代謝や変異原の先生から、代謝物 X あるいは VIII の遺伝毒性について調べたらどうかというコメントが出ておりますが、これはもっともなことで、それはそれでいいんですけれども、遺伝毒性を調べただけでは、その物質が膀胱に対して実際に細胞増殖等を起こすかどうかということがわからないんです。

ですから、例えばこの代謝物を膀胱の中に直接投与して、それで毒性あるいは過形成が出るかということも見ればどうかとは思っています。以前我々のところで、イソチオシアネート類の膀胱発がんメカニズムをいろいろ検討しまして、その一環としてイソチオシアネートの代謝物を実際に膀胱内に 2 時間入れておいて、入れた後 1 日後に膀胱上皮の病理学的な観察、細胞増殖を見ると、毒性や細胞増殖の増加など、いろいろ変化が出てきますので、恐らくこのような検討も可能だと思います。

ただ、若干コツがいるところもありますけれども、大体 1 日ぐらいでできる試験なので、遺伝毒性の試験と一緒にやったらどうかと思っております。

○小澤座長 どうもありがとうございました。

大変重要な御意見だと思うんですが、ほかに津田先生、柳井先生、よろしいですか。どうぞ。

○柳井専門委員 ちょっと元へ戻るんですが、私の方は肝臓の胆管増生についても少し気を付けないといけないと思いますので、例えばマーカーとなるオーバルセルとか、いろんな細胞の動態も、例えばマウスの発がん性試験の 2000 mg 等でそういう動きがないのか、あるいは文献的に同じような剤ではこういう現象は起こってないのかということを考察する必要がありますのではないかと考えております。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございました。今の御意見に関して何かございますか。

どうぞ。

○津田（修）専門委員 もうおっしゃったとおりなんです、1 つだけ、代謝物 X がほとんど抱合体で、膀胱では抱合体が切られないとしたら、どのように考えて純粋な X だけの試験を要求するということになるのでしょうか。

○小澤座長 脱抱合というのは、比較的よく効率的に起こるものなんです。脱抱合の可能性も 1 つあるとは思いますが、実はこの芳香族アミン系化合物のターゲットオーガンとして、膀胱というのはかなり重要視されるものがあるって、そういう意味でも気になる場所があります。

出川先生は、脱抱合という考え方で御意見を出されましたけれども、N 水酸化が肝臓で起きていて、それが安定であれば膀胱まで到達するという例は幾らもあります。

○津田（修）専門委員 そうであれば、非常によくわかります。アゾなんかがそうですね。アゾなどがアミンになって吸収されて、肝臓で水酸化されますけれども、ターゲット臓器でアセチル化されるので、そういうことであれば要求するのは妥当だと思います。

○廣瀬専門委員 一言追加しますけれども、先ほどイソチオシアネートのことを言いましたけれども、あれは抱合体を合成してもらって、それで膀胱の中に入れてもやはり毒性が起こるんです。だから、ひょっとして膀胱の中で脱抱合も起こるのかと思っていました。たしかそういう文献もあったと思います。

○津田（修）専門委員 よくわかりました。

○小澤座長 確かにそうですが、膀胱中ではほとんどが抱合体だったというのは、事実としてあったので、どううまく脱抱合のことを組み入れるかというのは、ちょっと悩んだところなので、むしろ N 水酸化体が肝臓でできて膀胱にいったと考える方が妥当ではないかと思いました。

どうぞ。

○鈴木調査会座長 廣瀬先生から、膀胱組織における DNA アダクトの検出をしたらどうかという話があって、その話が先ほど飛んでしまったような気がするんですけども、どうされますか。今のような話で増殖活性の話のことと。

○廣瀬専門委員 それはものすごく難しいと思います。膀胱粘膜の組織自体が非常に少ないので、1 回アダクトを測定するのは恐らく何十匹単位の動物が必要になると思います。

○鈴木調査会座長 RI 標識を使えばできるかということもあるんですけどね。

○小澤座長 DNA にしなければいけないですね。そこが難しいんじゃないかという気がします。

○津田（修）専門委員 ポストラベル法でしょう。それはできる場所は極めて少なくて

酷だと思えます。

○小澤座長 そうですね。ですから、その代替と言っては失礼ですけれども、廣瀬先生から御提案いただいた膀胱投与というのが手技的にもう少し実現可能だということであれば、それを要求した方がいいと思えます。

どうぞ。

○鈴木調査会座長 その場合、ラットとマウスと両方やるわけですね。

○小澤座長 ラットだけでもいいように思います。

○廣瀬専門委員 マウスは手技的に難しいですね。それに雄になると手技的に難しいですから、雌ラットですね。

○鈴木調査会座長 それは、尿道のカテーテルのようなもので入れるんですか。

○廣瀬専門委員 そうです。

○鈴木調査会座長 結構大変ですね。

○小澤座長 可能、不可能という議論はどうしても出てきてしまうかもしれませんが、可能だと思えますので、コメントとして出すことは調査会として穏当だと思えます。

今、吉田先生からその他の試験の御説明もいただいたので、評価書たたき台の部分はすべて一応通してやったと思うんですけども、コメントだけ最後に整理をさせていただきたいと思いますが、よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○小澤座長 それでは、本剤に関しては動物、植物代謝のところは特になかったのですが、最初に柳井先生から好酸性小体がマウスで出たことに関して、文献的に考察してくださいというのがありました。

鈴木先生からの御指摘で、プロトックス阻害に関連して、関連しているかどうか必ずしもわからないところはあるんですけども、高用量で認められた貧血とプロトックス阻害との関連について考察してくださいということは入れたらいいんじゃないかと思えます。

次がマウスの用量設定が悪いということ、これは慢性毒性/発がん性の試験ですが、なぜこの用量を設定したか、用量設定根拠に関するコメントです。

ラットの膀胱乳頭腫の写真、病理組織像を提出してくださいというものです。

申請者はパピローマとしているけれども、これは移行上皮がんではないか。これは一緒によろしいんですね。

○廣瀬専門委員 そうです。

○小澤座長 あと変異原のコメントで、今日いただいたメールの4つのコメント、代謝物

VIII と代謝物 X の関連の 4 つのコメントを入れていただきたいということです。

廣瀬先生から、代謝物 VIII、X、ラットを用いて膀胱内投与して過形成の有無を調べる。

○廣瀬専門委員 過形成までは無理だと思うんですけども、細胞増殖あるいは細胞障害ですね。

○小澤座長 細胞増殖あるいは細胞障害を観察する実験をしてくださいということですね。

最後に柳井先生からいただいた、胆管増生が見られる。オーバルセルなどの肝臓の細胞動態について考察してくださいでよろしいですか。

○柳井専門委員 はい。

○小澤座長 以上のコメントが出ておりますが、ほかに何かありますか。

○鈴木調査会座長 プロトックスとの関係のところは、必ずしも聞かなくてもよいかとは思ったんですが、もし聞かれるのであれば貧血だけではなくて肝細胞が肥大していることのところも一緒に聞いてみていただいた方がいいと思います。

○小澤座長 これは、聞いた方がいいという御意見があったように思うんですので、聞くことでいいと思います。

それでは、肝細胞肥大ということも入れていただければと思います。

今日は、出川先生、太田先生が御欠席なので、追加資料要求の案が出たところで、また検討いただくということでよろしいかと思えます。

それでは、以上、事務局で整理していただくようお願い申し上げます。

○都築課長補佐 はい。それでは、ペントキサゾンについて御審議が終わったということで、事務局の方から今後のスケジュールだけ御紹介させていただきます。農薬専門調査会につきましては、総合評価第一部会を 11 月 1 日に予定しております。確認評価部会につきましては、11 月 13 日に第三部会、11 月 27 日に第二部会を予定しております。次回の総合評価第二部会につきましては、11 月 20 日に予定しておりますので、スケジュールの確認をお願いいたします。

また、本日、アゾキシストロビンにつきましては、ADI が設定されましたので、総合評価第一部会の開催に合わせまして、11 月 1 日に幹事会を開催したいと思えます。関係委員には後ほど開催案内をお送りいたします。

以上です。

○石井専門委員 第二部会は 11 月 20 日ですか。私、研究会の委員長をやっているから、出かけなければいけません。

○都築課長補佐 わかりました。それでは、事前にコメントか何かいただく形で進めさせていただければと思います。

○小澤座長 以上でよろしゅうございましょうか。ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

どうもありがとうございました。