

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第一部会 第12回会合議事録

1. 日時 平成19年6月6日(水) 14:51～17:23

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(クロルフェナピル及びフルオピコリド)の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

鈴木座長、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、
平塚専門委員

(他部会からの専門委員)

西川専門委員、柳井専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

日野事務局次長、國枝評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官、
渡邊評価専門官

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 クロルフェナピル農薬評価書(案) (非公表)

資料3 フルオピコリド農薬評価書(案) (非公表)

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、ただいまから、第 12 回「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、9 名のうち 7 名の先生に御出席いただいております。

また、農薬専門調査会幹事会より、西川先生、柳井先生、吉田先生に、親委員会から 3 名の先生に御出席いただいております。

○ 鈴木座長

それでは、早速、本日の議事を始めたいと思います。

本日の議題は「農薬（クロルフェナピル及びフルオピコリド）の食品健康影響評価について」であります。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては、非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

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、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料 1 として「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料 2 として「クロルフェナピル農薬評価書（案）」。

資料 3 として「フルオピコリド農薬評価書（案）」を配付させていただいております。

○ 鈴木座長

それでは、審議に入ります。

本日は、幹事会より西川専門委員、柳井専門委員、吉田専門委員、また、親委員会の委員の方々にも御出席をいただいております。皆様におかれましても、審議に御参加いただき、それぞれ御専門の立場から御意見をいただきたいと思います。

まず、農薬クロルフェナピルの食品健康影響評価について始めます。まず、経緯を含め事務局より説明いただけますでしょうか。

○ 都築課長補佐

資料 2「クロルフェナピル農薬評価書（案）（非公開）」の 3 ページを開いていただけますでしょうか。そこに審議の経緯が書いてあります。

クロルフェナピルは、1996 年に初回の農薬登録がされております。今回、適用拡大に関する登録申請がございました。

それで、平成 17 年 10 月 4 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されております。

これまで、2006 年 3 月 1 日の農薬専門調査会第 42 回会合で審議がなされまして、そ

の後、更に適用拡大申請ですとか、追加資料というのが提出されまして、今回が2回目の審議となります。

また、この剤については、ポジティブリスト制度の導入に伴います暫定基準も設定されております。

通常、暫定基準が設定されたものについては、確認評価部会で評価するという事になっているんですが、この剤につきましては、制度が導入される前から、こちらにいらっしゃる先生方に御評価いただいているものですので、引き続き総合評価部会で御審議いただきたいと思います。

評価に当たって、必要な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。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。では、クロルフェナピルの審議を始めたいと思います。説明にあったように、コメント対応という形になっております。追加要求事項は全部で6項目あります。2項目は、動物代謝関連、それから1項目は一般薬理、他は毒性試験関係でございます。

まずは動物代謝、つまりその評価書(案)の順に従いまして、審議していただこうと思っております。

各分野とも、なるべく御説明を手早く、5分ないし10分ぐらいで行いまして、審議の迅速な進行に御協力をお願いしたいと思います。

まず、11ページを開けていただけますでしょうか。これは、平塚専門委員から、塩酸処理により主にPY-4CO-5-OH(K)を生成する前駆体としてグルクロナイドを除外している理由に、 β -グルクロニダーゼによって加水分解されないというのを根拠にしているんですが、グルクロナイドの中には、 β -グルクロニダーゼによって加水分解されず、酸処理によって加水分解される抱合体もあるので、申請者が言う、何らかの抱合体構造を含め、上記について考察をしろという話です。

それについて、平塚先生、お願いします。

○ 平塚専門委員

それでは、11ページの追加資料要求事項の抱合体代謝物についての追加資料を説明します。申請者の方からは、回答資料の中で添付資料1並びに添付資料2ということで、文献的な根拠について教科書レベルなんですけれども、それを付けていただきまして、御回答をいただきました。

私がこの点について確認を申し上げましたのは、抱合代謝物であると申請者は言っているんですが、その抱合代謝物について特に考察がなされていないというのが背景にあります。

結論から申しますと、申請者が回答していますように、 β -グルクロニダーゼに対して抵抗性のあるグルクロン酸抱合体としては、炭素に直接グルクロナイドが付いたものと、それからアミノ基、窒素に付いたものというのは、教科書的に知られておりまして、炭素にグルクロナイドの結合したものは、酸処理によっても分解しないという、科学的に非常に安定だといったことも検証されているということから考えますと、可能性としては、クロルフェナピルの K の窒素にグルクロン酸抱合を受けたものである可能性は 1 つとして考えられます。

ただ、アルコール性の OH に対するグルクロン酸抱合体であっても、 β -グルクロニダーゼの起源によってカタツムリの β -グルクロニダーゼだと抵抗性を示すけれども、哺乳類であれば切れるということもありますので、必ずしもここで言っていることが正しいかどうかわかりませんが、ただ、彼らが知っている内容については、十分理論的にも、また文献的根拠もあるということで、この件に関しては了承したいと考えております。代謝物として量が少ないということも勿論あります。

以上でございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。そうすると、回答を了承するというので、1 つ済んだようでございます。

次のところで、14 ページのところに「追加資料要求-2」ということで、動物体内運命試験に関して、農薬抄録を修正することという話で、平塚先生、小澤先生、武田先生から御指摘がございます。

○ 平塚専門委員

すみません、もう一点先ほどのグルクロン酸抱合体については、そういうことで了承ということにして、実はもう一つ追加資料要求事項がございまして、12 ページの上から 2 行目からですが、実はこの原体を *in vitro* で S9 と NADPH 産生系共存下、*in vitro* 系ですがインキュベーションをしております。

これは、添付資料 2 というところになります。要望事項に対する回答書、添付資料 2 の (2) 代謝物の定量という表を見ていただくと、その内容がおわかりいただけると思いますが。

○ 鈴木座長

どれですか。要望事項 1 中の添付資料 2 ですか。

○ 平塚専門委員

要望事項に対する回答書の要望事項 2 です。

これが、12 ページの上 2 行目から 3 行目に書いてあることに関するものなんですけれども、*in vitro* で S9mix 共存下、クロルフェナピルをインキュベーションしますと、その酢酸エチル抽出物からは、A ~ N までの代謝物並びに抽出残留物という形で、代謝物の量が定量されています。

ここで代謝物を、御覧のように PY という代謝物は、次のページを見ていただくとおわかりいただけると思いますが、脱アルキル化したこのものですが、このものは主要代謝物になりますけれども、抽出残留物の中にかなりの放射能が残っているということで、この放射能というのは、一体何に由来しているのか。何にというのは、どうしてこんなに抽出残留物の中に放射能が残っているのかということに対する問いかけです。

申請者の方は、大きく 3 つの理由を挙げていまして、1 つは水溶性の高い代謝物だから有機溶媒に抽出できない。

2 番目は、抽出操作中にタンパク質が変性しますから、その中に化合物が取り込まれてしまった。

3 番目として、反応の中間体として、タンパク質と共有結合を形成するような活性代謝物ができる可能性があるということを想定しているわけですが、ただ、申請者は、3 番については活性代謝物ができるような代謝経路というのは、非常にマイナーな経路だから、こんなにたくさんの放射能がタンパク質に結合することはないであろうということ。

また、毒性試験等、変異原性等の試験で DNA 損傷性のあるものはできないから、活性代謝物というのは、できても非常に不安定だろうというようなことで、抽出残留物というのは、水溶性の高いもの、あるいはタンパク質に取り込まれたということであると結論づけているわけですので。それが回答になります。

確かに申請者が申していることというのは妥当なんですけど、やはりこれだけ多くの放射能が抽出残留物中に残っているわけですから、そのものが本当にコバレントバインディングをしたものでないのかどうかというのは、調べようと思えば、簡単に調べられるわけですので。

ですから、例えばタンパク質を可溶化した後に有機溶媒で再度抽出しても放射能が抽出されないですとか、あるいはタンパク分解酵素処理した後に抽出してみるとか、本当に活性代謝物というものが関与しないのであれば、例えば HS 系試薬などを共存したときに、この抽出残留物の顕著な減少がないとか、そういった検討は勿論やろうと思えば、できるわけですが、取り立てて、それについて私の方もするような指示もしていませんでしたし、それはしておりません。

ただ、その点については、気にはなりますが、ただ毒性というところから見た場合には、特に強い毒性もないということでありますので、彼らの言っている回答を了承したいと、基本的にはそういうふうに思います。

○ 鈴木座長

可能性としては、彼らの考察で尽きているけれども、十分なデータで裏づけはされていないよということですね。一応了承するということですね。

○ 平塚専門委員

一応可能性というのは、きちんとここで答えていただいていますので、それで了承します。

○ 鈴木座長

そうしますと、今のが追加資料要求事項-1と2の話で、それ以外のところに移ってよろしゅうございますか。14 ページの話に移りたいと思います。

これは、単なる修正なのでね。

○ 平塚専門委員

問題ありません。

○ 鈴木座長

ないですね。一応抄録の方も直っているということでございます。

では、続いていきまして、18 ページまでのところで、植物体内運命試験のところは、要求事項-2に関連する変更で事務局で直してくれましたということですがけれども、上路先生、小林先生、この辺のところはどうですか。

○ 上路専門委員

要求事項は何もございませんでした。ただ、表面的に非常にすっきり落ちてこないということで書き直しをさせていただきました。

この剤がいろんな植物体の表面なんかに塗布したり、あるいは土壌からの吸収をやった場合に、いわゆる可食部分に入っていく量というのは、非常に少ないということがあ

ります。

それと、代謝物ができたとしても、代謝物の量が非常に少ない、せいぜい多くても3%とか、あるいは代謝物ができたとしても、ほとんど検出限界以下とか、定量限界以下とか、そういうものですので、ここの植物の中で残留する恐れもないということで問題はないというふうに理解します。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。小林先生はどうですか。

○ 小林専門委員

私の方もちょっと加筆していただいたり、少し修正していただいたということなんですけれども、私が気になるのは、例えば言葉のことなんですけれども、18ページの「事務局より」と書いてあるところの25行のところの代謝物ができているところでピロール環上のブロム基の還元、何か言葉が適切ではないような気がするんです。還元によりDができるというのは、Dというのは脱ブロムしているんですね。ですから、これはブロムの脱離とかね。

それから、もう一つ気になったのが、臭素の加水分解による水酸化によるK及びN脱エトキシメチル化による、ちょっとよくわかりづらいんですけれども、臭素の加水分解というか、これはKができる行程ですので、これも適切ではないような気がするんです。これは、多分臭素の加水分解による水酸化、最初の原稿が脱ブロムと酸化だったんです。それを臭素と水酸基との置換あるいは臭素の加水分解による水酸化と訂正してくださいという依頼があったんだと思いますけれども、実際には脱ブロムが起きて、それでヒドロキシル化が起きてジオールになって、それからジオールの酸化というか、そういうふうに進んでいるような気がするので、私としては、水素の加水分解による水酸化というのは、ちょっと意味がわかりません。

○ 上路専門委員

脱ブロムが最初でそのあとに酸化と。

○ 小林専門委員

その方がいいと思いますね。

○ 鈴木座長

確かに、平塚先生、その辺はどうですか。

○ 平塚専門委員

私も同感です。

○ 鈴木座長

今のところは、事務局と諮っていただいて、正確な形に直していただきたいと思えます。ほかには何かございますか。

○ 小林専門委員

それと、*N*-脱エトキシメチル化による代謝物 **F** の生成というのも、エトキシメチルでよろしいと思えます。省いていましたね。すみません。

○ 鈴木座長

これはよろしゅうございますか。

○ 小林専門委員

はい。

○ 鈴木座長

土壌中運命とか、そのほかの水の中の話等々はよろしゅうございますね。

○ 上路専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

それでは、24 ページの一般薬理の方に行くんですが、実はこれが追加資料要求事項-4 となっておりまして、事項 3 は何だという話だったんですが、この前のときに、外国で使っているんだったら、外国での作残データを出せという要求をしていたんですけども、その後、ポジティブリストの話のところ、厚生労働省と我々のところで話し合いができまして、そういうことはしなくてもよろしい。最終的に **MRL** が決まったら、また我々のところに話が来ますということになったので、取り下げたものがございます。それで、要求事項-3 が消えて、要求事項-4 が残ったという話になっております。

これは、高木専門委員からの話で、薬理試験で見られた体温上昇について等々でございます。説明していただけますか。

○ 高木専門委員

薬理試験で体温上昇が見られていますけれども、そのメカニズムについて考察してくださいということで、回答の方は 25 ページありますように、クロルフェナピルの代謝物 **PY (F)** に酸化的リン酸化の脱共役作用が認められているということから、恐らくクロルフェナピルが脱共役作用を起こして体温上昇としたのであろうと考察しております。これで了承します。

○ 鈴木座長

了承できるということで、クロルフェナピルによる酸化リン酸化の脱共役、これが発熱の原因だろうとするということでございます。

次は 32 ページのところ、これはコメントではないんですけれども、事務局の側から高木専門委員から「前記のクレアチンの増加を毒性的变化にするの」という形での修文の指示があったんですが、これはどうしましょうか。議論し落としたので議論してくださいというのがあります。そう難しい問題ではないと思いますので、ちょっと議論をしていただきたいと思います。

これは、抄録でいうと、何ページになりますか。

○ 都築課長補佐

抄録の 144 ページでございます。クレアチニンが 120ppm 以上の雄のところ、129 に増加しているということです。この評価について、表の下のところに文章で書いてあります。

○ 鈴木座長

それによると、背景の範囲内ということでしょうか。多分、これは私のはちょっと古くて、同じページが出てこないんですけれども、よろしいでしょうか。

144 ページのところ、投与開始 6 か月時の投与終了時に 120 と 240ppm の雄で見られたクレアチニンの高値は、背景データの範囲内である。

したがって、ここに背景データの範囲というのも書いてありますけれども、検体投与に起因した変化であると考えられたという考察をしております。

この点、申請者の言っているのが妥当かどうかということなんですけれども、毒性の先生方は、どのように感じられますか。若干議論していただきたいと思います。

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

確かに軽度の増加であり、背景データの範囲内にあるということと、腎臓の重量にも影響がない。組織学的変化もないということから、積極的に毒性とするような変化ではないと思います。

○ 鈴木座長

ほかの方も同意されますね。ということで、これは結果ということになりますから、表 31 のものが生きてくるという形になります。これは、1 つ決着がつけました。

高木先生、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、33 ページに行きます。

これは、ラットの亜急性毒性と 2 年の慢毒発がんの試験のところで、神経病理の多発性の違い、それについて加齢とか、そういうふうな話で出てくる神経根症状の発現状況も考慮に入れながら考察をしてほしい。

それから、ラットでは、神経病変の出現に性差が見られるので、この点についても考察をしてほしいということになっていまして、私と廣瀬先生からの話になっていのですが、どなたか解説をお願いしますでしょうか。吉田先生。

○ 吉田専門委員

ラットでは、系統としては SD を使っていますから、特に老齢になりますと、後肢麻痺を伴う末梢神経根神経症が好発するのですが、なぜこのような質問を両先生がなさったと申し上げますと、恐らく同じ用量で 1 年では神経の変化が出てきたけれども、2 年では出てこなかった。ひょっとして病変に紛れてしまっているのではないかということが、先生方の質問の一番の内容だったかと思います。

それに対しまして、私としては丁寧な回答が寄せられたと思います。と申しますのは、神経根神経症と今回見られた病変の発生部位あるいは変化の特徴と病変を病理も含めた考察をなさっています。

まず、今回認められましたクロルフェナピルにより間が開いたというか、空胞化という表現を使っていますが、これにつきましては、認められた部位がここに書かれているように脳、脊髄、視神経、坐骨神経、末梢神経根ということです。

一方、末梢神経根神経症におきましては、むしろ脳や神経などには認められず、この主病変というのは、三森らが詳細な電顕の論文を出しておりますけれども、末梢神経の神経根に見られる病変なんです。

これは脱髄性の変化でして、末梢神経の萎縮を伴う。一方、こちらのクロルフェナピルで認められた病変について、末梢神経の変化は認められていない。ここが、大きく部位と形態が異なります。

また、末梢神経根神経症におきましては、往々にして、変性を起こしました髄鞘にマクロファージ等の浸潤が認められるんですけども、そういうことも認められていない。この変化は、たしか回復性があったように思います。この辺りは非常に形態的な大きな特徴がある。

更に、どうしてこのような病変が起きたかということにつきましては、先ほど来、何人かの専門家がおっしゃったような、そういうミトコンドリアの、及び髄鞘の細胞膜のところの透過性が変わっているのではないかということ述べているので、私としては、何で2年に出なかったかということ自体はわからないんですけども、恐らく一緒にはしていないだろうということが、これらの回答からはわかりますので、納得できる内容ではないかと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。非常にわかりやすい説明だったと思います。病理の方の話について、今の吉田専門委員の説明で、廣瀬先生、よろしゅうございますか。

○ 廣瀬委員

特にコメントはありません。

○ 鈴木座長

もう一つ性差の問題というのがございまして、これは1つ実験をやっております。PY(I)、PY(F)という、先ほど平塚先生がお話しくくださった、脱アルキル化された最初の化合物なんですけど、どうもこれが毒性の本体だろうという話のようで、そのところ生ずるところ、N-脱アルキル化に関する実験をしております。

そうしますと、雄と雌で明らかに生成、例えば雄が1.02nmolというような話になっていますが、雌の方は0.4ということで、2倍とちょっと雄の方が強いというようなことを根拠に出てくる量があからさまに雄と雌で違うからという説明をしております。

これは、私あるいは小澤先生から、あるいは吉田先生もそうなんですけど、回答を了承しますということなので、これでよろしいかと思います。

そうしますと、ここの部分は済みまして、引き続いて見ていただきますと、40ページ。発生毒性試験のところ、追加資料要求事項が、江馬委員から出されてきております。これについては、江馬委員は、回答を了承しますということで、要するに腰椎と肋骨の骨化数の増加、それに伴う腰椎骨化数減少という話が、トータルで見ないといけないのではないかとということで、まとめ直せということだったんですけど、これは長尾先生、ちょっと説明をしていただけますか。

○ 長尾専門委員

トータルで見るといって、仙椎よりも前の椎骨の数を数えてみると、いずれの答えも26であったということ、それから、過剰肋骨が観察された、すべての個体で、機械的というのは、これはコンピュータの処理上という意味だと思うんですけど、過剰肋骨が観

察されますと、自動的に胸椎の数が 14、腰椎の数が 5 というふうに記録されて、そこで有意差が検出されたというふうに回答しています。

先生と同様に、私もこの回答で結構なのですが、40 ページの回答の下から 3 行目に「したがって、高用量群でみられた胸椎数及び」の後の「腰椎数」というのは、肋骨数だと思います。

それと肋骨数の減少のところは、腰椎数の減少というところで、少し引っくり返っているので、そこだけ直していただければと思います。

あと、私の方から修文なのですが、最初の文章で、40 ページの 7 行目にありますが「相互に関連した変化」というのは、ちょっと表現上わかりづらいということで、少し直していただければということでコメントを出しました。それが 8 行目から 12 行目の文章になっています。

ということで、私も江馬先生と同じように、すべて了解しております。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。これは、仙骨前の椎骨数で考えると、問題はないという意味合いだと思います。発生毒性関係は、それで終わりです。

42 ページに、遺伝毒性関係のコメントが 6 として出てきております。これについて、お願いします。

○ 林専門委員

これは、太田先生の方から出されて、太田先生自身も回答を了承ということなので、それでいいかと思います。

問題となっているのは、TA100 株の対照群の値が非常に低いということで、通常、TA100 の対照群の値が低い場合には、プラスミドが落ちているとか、いろいろ不具合がある場合もあるんですが、この場合は、一応、ヒストリカルデータの範囲内であったということで、考察してきています。

今回の場合は陽性対照に対して、きちんと反応しているので評価可能と太田先生も考えおられるようですし、私もそう考えるんですが、やはりコントロール値の低いというのは、あまりよろしいことではないので、これは今後のこととしても、その辺の注意喚起はしておいた方がいいのかなというような気もいたします。一応、回答は了承ということでもいいかと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。やはり保存している間にそういうプラスミドが抜けてしま

うようなこともいろいろあるので、この辺りの管理はきちんとしてという話は必要です。

それから、43 ページのところに、やはり太田専門委員から要求が出ておりまして、P Y(F) についての話でございます。

これは、実験をやり直したことになるんですか。

○ 林専門委員

これについては、やり直していきまして、問題ないという結果が得られていますので、これも了承ということでもいいと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。そうしますと、コメントの対応としては、全部クリアーできたと思うんですが、今、御覧になって、特に問題になるようなところはございましたか、御指摘いただきたいと思います。

廣瀬先生、長尾先生、何かございますか、よろしゅうございますか。

そうであれば、総合評価の方に移りたいと思います。

最終的にコメントがクリアーされたので、ADI を決めることができるという作業をすることになります。

総合評価なんですけど、これは事務局の方から説明していただくのですか。

○ 都築課長補佐

すみません。津田洋幸先生から、今日いただいた紙を1枚別紙ということで、お配りさせていただきましたので、これについて、ちょっと御説明させてください。

1枚紙でお配りいたしました。クロルフェナピルについては、抄録162ページの骨髄のところ、新しい抄録でいきますと、176ページになります。

ここの表で、骨髄のところ、有意差があるのに、20ppm、120ppmで検査動物数が少ないのではないかと。ここはADI決定に関わるので全頭検査が必要ではないかということが言われています。

これは、前回も津田洋幸先生から類似の御指摘があったんですけども、これはテストガイドライン上、肉眼所見で問題があるものについては、解剖して必要な病理組織学的な検査をやるということで、必ずしも全頭をやらなくてもいいというのが国際的な合意になっていますので、14頭、16頭という検査が行われていたものと思います。御指摘がございました。

○ 鈴木座長

この骨髄細胞の増加というのは、非常に重視しなければならないような毒性の所見な

んですかね。つながるんですか。

○ 吉田専門委員

申し上げます。今回、特に骨髄あるいは血液に対する毒性はなかったと思うんです。ですから、恐らくそういうことで、これは異常があった動物だけを検索するという事になっていたと思うんですけれども。

○ 鈴木座長

柳井先生、西川先生、その辺のところについて、何か御意見があれば、どうぞ。

○ 西川専門委員

程度の問題にもよるんでしょうけれども、血液学的に明らかな検査所見がなければ、積極的に毒性とする所見ではないと思います。

○ 鈴木座長

柳井先生も同意されますね。

○ 柳井専門委員

同意見です。

○ 鈴木座長

そうしますと、これは、却下してよいというふうに判断いたします。この件に関しては、どこかで津田専門委員には、農薬でやっているガイドラインのところについて、どなたかきちんと説明をして御理解いただきたいなと思っているんですけれども、なかなか難しいことでしょうか。

○ 都築課長補佐

テストガイドラインは先生にもお渡ししてあります。先生は、既に何年間かこの部会の専門委員をされているということなんですけれども、改めて事務局から御連絡はしておきたいと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。そうしますと、総合評価に移れると思うんですが、大筋、46ページの2行目から21行目までのところが、動物の代謝でございます。どうしますか。

○ 都築課長補佐

では、事務局から簡単におさらいさせていただきます。クロルフェナピルについて、まず、動物代謝のところでございますけれども、投与後の血漿中濃度、8時間から12時間で最高濃度に達しまして、その後、43～58時間で半減いたしました。

主な排泄経路は糞中でありまして、90%以上を占めました。

大部分が吸収されたものが胆汁中に排泄されるということがわかっております。

主な代謝経路といたしまして、まず、N-エトキシメチル基の脱離が起こりまして、その後、ピロール環4位のブロム基の脱離、水酸化、カルボニル化というようなことが起こっております。ピロール環とフェニル環の結合部分の開裂は見られないというのも1つの特徴かと思えます。

それから、植物体内運命試験でございます。ヒメリンゴ、ナス、キャベツを用いて行われております。

これで行きますと、検体処理後の半減期は処理果実で14~100日、処理葉で3~60日、根の吸収量は、水耕法では、3日後に70%を示しましたけれども、根から上部への移行はほとんどないということがわかっております。

それから、植物における主な代謝なんですけれども、代謝物といたしましては、ヒメリンゴでFとK、ナスではF、キャベツでFとK及びDというものが検出されております。いずれも代謝物としては0.3% TAR以下というようなことで、あまり問題にならないかと思えます。それから、土壌中の運命試験でございます。畑地土壌、好気的な条件では半減期は230~260日、それから嫌氣的なところでは、半減期が遅くなるということで、微生物による分解が示唆されたということでございます。

主な代謝の進み方といたしましては、ピロール環4位の脱ブロム化、それからそれに引き続くアミド化、加水分解によるアミノ化等であります。

土壌残留試験でございますが、容器内試験で23~92日、ほ場試験では35~48日という結果でございました。

それから、水中運命試験でございます。水中光分解試験では、緩衝液pH5、7、9で、それぞれ半減期は12.6、18.1、11.6日、自然水では12.3日でした。

加水分解試験では、顕著な分解は認められませんでした。

急性経口毒性では、ラットで雄の場合461mg、雌で304mg、吸収のLC₅₀は雄で0.83mg、雌で2.7mg/L 超えでした。

マウスの急性経口LD₅₀は雄で45、雌で78mg/kg 体重、急性経皮毒性はほとんど問題にならないかと思えます。

代謝物F、Dについて急性経口毒性が調べられておりまして、代謝物Fはラットの雄で27、雌で29.4mg/kg 体重ということで、親化合物に比べて毒性が強い結果になっております。代謝物Dの方は問題ない。代謝物G、Kも調べられておりまして、こち

らも親化合物より弱い毒性でございます。

それから、急性神経毒性試験が行われておりますが、無毒性量は雌雄とも 45 でした。ウサギを用いた眼刺激性、皮膚刺激性試験は、皮膚刺激性は認められませんでした。眼刺激性については、軽度から中等度認められております。皮膚感作性は陰性でした。

亜急性毒性試験では、ラットで 10.9 mg/kg 体重/日、マウスで 7.1 mg/kg 体重/日、イヌで 3.9 mg/kg 体重/日という無毒性量が得られています。

亜急性の経皮毒性試験はウサギで 100 mg/kg 体重/日でした。慢性毒性試験で得られました無毒性量はラットで 2.9 mg/kg 体重/日、イヌで 4.0 mg/kg 体重/日でした。発がん性試験では、無毒性量はラットで 2.9 mg/kg 体重/日、マウスで 2.8 mg/kg 体重/日でした。発がん性は認められておりません。

1 年間の神経毒性試験の無毒性量はラットで 2.6 mg/kg 体重/日でした。2 世代繁殖試験で得られました無毒性量はラットの親動物で 4.4 mg/kg 体重/日、児動物で 4.4 mg/kg 体重/日でした。繁殖能への影響は認められておりません。

発生毒性試験は、ラットの母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で 225 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 30 mg/kg 体重/日でした。催奇形性は認められておりません。

それから、遺伝毒性試験につきましては、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由来 CHO 細胞を用いた突然変異試験、チャイニーズハムスター由来 CHL 細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた不定期 DNA 修復試験、マウスを用いた小核試験が実施されておりました。いずれも陰性でありました。

代謝物 F、D、G を用いた、in vitro の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されておりました。いずれも陰性でした。

各種の試験結果から農産物中の暴露評価対象物質をクロルフェナピルといたしました。以上でございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。動物代謝では、今の書きぶりによろしゅうございますか。

○ 平塚専門委員

46 ページの 40 行目「シアノ基の加水反応」となっているんですが、加水分解ですね。

○ 鈴木座長

植物代謝を続いてお願いします。

○ 上路専門委員

31 行目と 32 行目、主遊離形代謝物あるいは下の方が主要遊離代謝物ですけれども、これは主代謝物だけでいいと思います。

○ 鈴木座長

遊離形は要らないということですね。

○ 上路専門委員

はい。

○ 鈴木座長

小林先生もよろしゅうございますか。

○ 小林専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうしますと、毒性の方に移りますが、どなたか、よろしゅうございますか。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

すみません、いつも申し上げているのですが、できれば、主に投与によりどこに影響があるかについて記載して下さい。

○ 鈴木座長

主にどこに効くという形に、今回は入れたらいいですか。

○ 吉田専門委員

今回ですと、47 ページの 21 行目ぐらいのところに、1 行程度入れていただけますか。

○ 鈴木座長

そのときに、主にどこの臓器に毒性を及ぼすのでしょうか。

○ 吉田専門委員

まず、神経です。それと肝臓などでよろしいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

あとはくっってしまうということですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

主な悪影響は神経と肝臓に認められたという表現でよろしゅうございますね。それを 22 ないし 23 行目辺りに加えるということでございます。

発生毒性の方は、この書き方でいいですね。それから、遺伝毒性の方もよろしゅうございますね。

急性毒性で代謝物 I が非常に毒性が強いんですけれども、一応、これは動物代謝の中でも検出されている物質ですので、原体投与の実験で、毒性は担保されているという形になっているので、特に問題はないだろう。また、これについては遺伝毒性もないということが確認されていますから、これでよろしゅうございますね。

どうぞ。

○ 林専門委員

字句の間違ひだけ 1 つ。47 ページの 12 行目、LD₅₀ のラットが両方とも雌になっているので、たしか前が雄だったと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

そうしますと、これで総合評価というのができたと思います。48 ページの表 45 というのをざっと見ていただきますと、ラットのところの発がん性試験で発がん性は認められない。それから、マウスについてはどうだったのか、若干ありましたか。

○ 都築課長補佐

ありません。

○ 鈴木座長

これは、書き忘れたんですか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

18 か月の発がん性試験のところ、発がん性は認められないというのが入ります。

それから、ラットに戻っていただいて、2 世代繁殖能への影響はない。それから発生毒性試験で催奇形性は認められない。

同じく 49 ページのウサギの催奇形性試験で催奇形性はないということで、最も低い N OAEL が、ラットの 1 年慢性神経毒性でして、2.6mg/kg 体重/日というのが一番低い N OAEL になっております。発がん性、催奇形性等ございませぬから、安全係数を 100 として、2.6 を 100 で除して、0.026mg/kg 体重/日を ADI と設定いたしたいと思いま

す。よろしゅうございますかね。もし、御同意いただければ、幹事会の方に送るようになりたいと思います。

どうもありがとうございました。1つ審議が終わりました。比較的順調に進んだようであります。

それでは、2剤目のところ、これが若干紛糾するかもしれませんから、急いで仕事を始めて、その後にもしかして紛糾したら途中で休むというようなことをせざるを得ないと思っているんですが、よろしゅうございましょうか。

よろしければ、2剤目のフルオピコリドの話について、まず、事務局から御説明いただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、資料3のフルオピコリドを御説明させていただきます。

資料3の3ページを開いていただけますでしょうか。フルオピコリドにつきましては、新規に開発された農薬でございます。農薬取締法に基づく農薬登録申請がされています。平成17年12月13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1つだけでございます。バレイショです。

平成18年1月の農薬専門調査会、第40回会合で1回審議されまして、コメントが出されて、今回が2回目の審議になります。

審議に必要な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。それでは、フルオピコリドの審議を始めたいと思います。これもコメント対応でございます。コメントが全部で13項目あります。抄録の訂正事項が多いんですけれども、それでも結構重いものもございます。

1項目は、動物代謝関連、もう一つのものが植物代謝、それから環境中運命関連のものが2つ。それから、1項目が薬理試験、その他は毒性関連でございます。

先ほどと同じように、動物代謝の部分から始めたいと思います。しつこいですが、なるべく簡潔な説明を各委員からお願いしたいと思います。

それでは、まず、動物代謝に関連してということで、12ページ。これについては小澤専門委員からではあるんですが、代謝物M14の生成経路等において、エポキサイドなどの高反応性の中間体生成の可能性について考察することということになっているん

ですが、平塚先生、突然でいいですか。

○ 平塚専門委員

小澤先生の方からの質問ということで、回答が挙がっております。評価に関わる追加資料要求事項 3 というところの代謝のマップを見ていただきたいんですが、すぐ終えませけれども、代謝物 M14 というのが、どのものかというのを見ていただきたいと思います。

横長の代謝 101、変更後と書いてある大きな図です。中央にフルオピコリド P という原体ですが、そこから右に 2 つ目のカテコール、M14、これが小澤先生が言っている代謝物 M14 の生成経路等において、エポキサイドが中間体にできているんじゃないかということでもあります。

フルオピコリドからエポキサイドができますと、エポキサイドは 1 つにジオールに加水分解される経路と、それからフェノールに転移する経路と、それからグルタチオンのような求核剤とグルタチオン抱合体をつくる経路、こうやって安定化されていきます。

したがって、そういった代謝物ができているかどうかというのが、中間体にエポキサイドを経由しているかどうかという大きな指標になります。

そうやって考えますと、P のフルオピコリドからは幾つかのエポキサイドを中間体としてあるだろうということがわかります。フルオピコリドから左へ M41 というのは、これはシステインアダクトですけれども、グルタチオンを前駆体になります。これもエポキサイドを経由している可能性が非常に強い。

それから、小澤先生が御指摘された当然そうでございます。

それから、すぐ隣の M3 というのも当然これもエポキサイドの転移生成物。

右下の M16 のジヒドロジオールですが、このものもその可能性があります。

というように、申請者も申しておりますけれども、生成を否定できないのかもしれないということよりも、やはり必ず生成しているということだという証拠が痕跡として残っている。しかしながらエポキサイドは不安定ですので、単離することは極めて注意深くやらなければならないということでございます。

あと、毒性等から考えると、できるんだけれども、非常に不安定化して、障害性は低いだろうというような結果が得られていますので、小澤先生もここに書かれておりますように、回答は了承できると考えられると思います。

以上です。

○ 鈴木座長

これは、仕方がない。結果からすれば、エポキサイドを経由しているというのは明らかなんだけれども、証拠がつかみにくいですよということですね。それで、了承ということのようです。

次の方に行きますが、15 ページを開けていただけますでしょうか。これは、武田専門委員から抄録の訂正ということで、これは特に問題はないかと思うんですけども、一応確認をしていただけたのでしょうか。

小林先生か、上路先生のところだと思いますがね。どうぞ。

○ 小林専門委員

M1、M2 への開裂というのをピリジルメチルベンズアミド基の加水分解と酸化あるいは酸化的加水分解による M1 と M2 の生成ということなんですけれども、そのように書かれているんですけども、ピリジルメチルベンズアミドで、この全体の化合物の母核なんです。それで切れるところは、ピリジルメチルとベンズアミドの間なんです。メチル基と N のところですね。親化合物ですと、NHCO というのが真ん中にあります。そのアミドのところではなくて、NH の左側の方です。ピリジル環に近い方のところのメチレンのところまで切れて反応が進んでいるんです。

これは、全体のピリジルメチルベンズアミド基というのではなくて、アミドという化合物のことなので、基を外していただければ結構です。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。代謝の先生方、これはその話でよろしゅうございますか。

○ 平塚専門委員

こちらの抄録の方で、事務局の方から修正しましたというところが、11 ページなんですけど、そこを飛ばしてしまって、ここなんですけれども、スルホキシド体、スルホン体への酸化、それに続くスルホン酸への加水分解と書かれているんですが、やはり加水分解ではなくて、やはり酸化的脱メチル化で酸化なんです。ですから、加水分解だと、まずいのでね。

○ 鈴木座長

酸化的脱メチル化。

○ 平塚専門委員

そうしていただければわかりやすいかと思います。

○ 鈴木座長

その次の 2) のところが、今の小林先生のところで、基というのを取る、ピリジルメ

チルベンズアミドという形にするということですね。

そうしますと、16 ページのところも、やはり武田専門委員から確認せよという話なんですけれども、これは、上路先生か小林先生かのどちらかをお願いします。

○ 上路専門委員

これは、土壌代謝で M1 と M2 への生成なんですけれども、親から M1 を経由してというルートだけを書かれていたんですけれども、直接の方もあるということで、2 通りのことが書かれて、修正されております。

ですので、OK です。

○ 鈴木座長

武田先生の指摘が正しくて、そういう形に農薬抄録も修正されたということですね。どうもありがとうございました。

次は、幾つか抄録の修正につながった修文があると思うんですが、17 ページのところに、上路先生からの御指摘があります。ちょっと説明していただけますか。

○ 上路専門委員

加水分解の試験のところなんですけれども、pH の 4 と 5 と 7 と 9 でやっているんですけれども、4 というのは、あくまでも予備試験としてやっていますので、これはこの中に入れる必要はないということで、そこを切っていただきたいということでお願いします。

○ 鈴木座長

これは、なくて問題ないわけですね。

○ 上路専門委員

ない方がいいと思います。

○ 鈴木座長

わかりました。その後のところは、19 ページに武田専門委員から要求項目 4 としてございます。これもどちらかをお願いします。

○ 小林専門委員

そうですね。先ほどの平塚先生と同じように、これはスルホンへのというところを酸化的脱メチルというふうに直していただきたいと思います。

○ 鈴木座長

加水分解ではなくて、これは酸化的脱メチル化。

○ 小林専門委員

はい。

○ 鈴木座長

これは、こちらで直せば、それでよいということですね。

○ 小林専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そこにもピリジルメチルベンズアミド基というのがあるので、これも基は要らない。

○ 都築課長補佐

先生、こちらは抄録の記載も直す必要があると思いますので、申請者の方に事務局から伝えたいと思います。

○ 鈴木座長

(2)の方はどうですか。

○ 小林専門委員

これは直っております。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。では、問題ないと思います。

それで大体代謝関係は終わったんでしょうか。20 ページのところの推定摂取量のところについて、これは事務局から簡単に説明していただけますかね。

○ 都築課長補佐

バレイショについて、検出限界未満だったんですけれども、前回の評価書では、それを基に無理やり推定摂取量を試算していたんですが、あまり意味がないということで、ほかの評価書でも、すべての作物で検出限界未満だった場合には、その旨を文章で記述して、このような表はつくらないということにしていますので、その並びでここも整理させていただきたいと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。それで、よいと思います。

そうしますと、毒性の方に行くんですが、まず最初に一般薬理試験でしょうか。これは津田専門委員、評価書案の 22 ページです。要求事項 5、1 というところで、中枢神経系・一般状態 (Irwin 法) でラットを用いた理由という話なんですけれども、これはマウスの方が現法だし、マウスに比べてラットの方が眼球としては瞳孔反射などの眼の観察がしやすいこと。また、FOB の詳細観察では一般にラットが用いられていることか

ら、一般薬理の試験で症状観察についてラットに十分に実施が可能だと考えられたのでラットを用いましたという回答が返ってきておりまして、津田専門委員からは了承しますということで、ただし、同様の試験をする場合は、異なる動物種を用いた方がヒトへの外挿が容易になることを考慮してくださいという注文が付いていますが、了承したということなので、特に問題はないと思います。

高木先生、これはよろしいですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

その次に要求事項の 5、2、腎機能検査の結果についてということなんですが、尿量の減少と浸透圧の増加は、投与の影響と考えられるので、再考察すること。投与の影響としないなら、その根拠を示してくださいということなんですが、高木さん、お願いできますか。

○ 高木専門委員

これについては、腎臓で病理組織学的な変化として、硝子滴変性、尿細管単細胞壊死、尿細管好塩基性変化が認められていることから、600mg/kg 体重以上の尿量等の変化については、投与による影響の可能性は否定できないとしています。それについては了承できると思います。

ただ、発生機序については、回答の中では明らかにできなかったとしております。恐らく腎臓の影響が関与しているのではないかと推測できますが。

○ 鈴木座長

了承せざるを得ないということですね。一応、最初は何も触れていなかったんですけども、薬物の影響であると。ただ、機序はわかりませんという話で、しょうがないなと思いますので、これはほかの毒性の先生方、よろしゅうございますか。ありがとうございました。

では、小澤先生からも了承しますということだったので、これでよいかと思います。

急性のところは済んで、神経毒性のところは 24 ページにあります。追加資料要求事項 6 のところですよ。これは高木専門委員から出ておりまして、急性神経毒性のときの体温低下が薬理試験では体温低下が見られていない。この理由は何だろう。

それから、予備試験で神経症状が出ているけれども、本試験では必ずしも神経症状を示す動物数は増えていない。これはどういうことなんだという話なんですけれども、高

木先生、説明してください。

○ 高木専門委員

最初の体温低下については、測定の時間が関係していて、急性神経毒性試験では6時間なのに対して薬理試験では3時間ということです。

メカニズムについては、明らかに説明することはできなかったということでした。それから、予備試験で神経症状が出ていて、本試験、薬理試験で神経症状が出ていないことについての考察につきましては、回答の方では本試験の方で見られた振戦については、用量相関がないということもあって、投与の影響とは考えていない。

それから、予備試験の方で認められた結果と異なることについては、動物の数それから測定時期における週齢の差などが関係したのではないかと推測しております。

それ以上のことは、わからないと思いますので、これで了承しました。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。振戦に関しては、再現性がないということで、悩ましいなと思うんですけども、こういうのが基本的には神経毒性というふうにとらなくてもいいんですね。本当のことはわからないけれども、とりあえずこう言うしかないだろうからというのと、一応了承されたというんですが、毒性の先生方で、ほかにこの件について、しょうがないですね。一応、結果がこうだったということのようです。

引き続きまして、ここら辺から少しややこしくなります。25ページのところの亜急性毒性試験、ラット90日の試験なんですけど、これについてちょっと書き方がいろいろややこしいんですが、まず、コメントは26ページのところの4というのが吉田専門委員、廣瀬専門委員から出されているものがあります。「骨の変化の原因として考えられるもの」ということに関連した話がございます。

28ページのところに、高木専門委員と廣瀬専門委員からコメントの4としてまとめられたものなんですけど、1つ肝臓、腎臓、副腎、骨で見られた変化について、代謝試験の結果も踏まえて考察してくださいということ。

先ほど吉田専門委員、廣瀬専門委員のところでは、実は2つ出されていて、骨髓球減少との関係が脾臓の重量低下に対応しての問題で、と含まれておりました。

実際上は、それが29ページまで続いておまして、下のところに「事務局から」というのが全体のまとめみたいな形でまとめられております。

26ページに戻っていただきまして、やはり同じように事務局から質問というような話があって、これは前回調査時のときに出されていたもので、それに対する吉田専門委員

からの回答というものが付けられておりますし、津田専門委員からも、あるいは高木専門委員からも回答があって、それを受けて最後に事務局からという話になっています。

悩ましいのは、各委員間で若干意見が食い違っているようなところがございます。これはどこから話をするのが、一番いいのか、26 ページのところの吉田専門委員、廣瀬専門委員からのコメントから、まず行きますか。コメントの方を先にやって、事務局からの話でまとめてみましょうという話、それでいいですか。

○ 吉田専門委員

どちらでも。

○ 鈴木座長

まず、26 ページの吉田専門委員、廣瀬専門委員からのコメント要求が 2 つ出ておりますが、これの変化の話と、骨髄球減少との関連の話のところ。

○ 吉田専門委員

申し上げます。今回、毒性の変化として過骨化という変化が大腿骨のみで胸骨には認められなかったんですが、大腿骨の海綿状、過骨化という変化が認められました。組織写真も添付されております。確かに骨が増えております。

この変化は、コントロールにも認められるのでというようなニュアンスが前回は強かったのですが、今回の回答内容では、発生原因はわからないけれども、何らかの投与の影響の可能性が高いというような回答が寄せられていますので、恐らくこれは非常に複雑なメカニズムだと思いますので、これ以上の内容を求めるものではないので、了承したいというのが私の結論です。

1 つ過骨化に伴いまして、骨髄球の減少ということはどうだったのかということも質問いたしましたが、個別別に見てということ、見直して下さったみたいでして、それについては特にないということなので、了承したいと思います。

また、この変化と、例えば肝臓あるいは副腎、卵巣などとの関連性についても回答で述べられておりますが、これについても恐らく関連はないということで、これらについては了承したいと思います。

○ 鈴木座長

今のが (3) の 5 の話ですね。そうすると、吉田先生は、骨の話、それから骨髄球、脾臓の関係のところ、メーカーからの回答で了承します。それから、状況によっては副腎等の関係についての (3) についても代謝の問題と関係しないというところ、了承ということだったんですが、3 番目のところは、高木専門委員からの質問でもあります。

まず、高木専門委員の方から話を聞きたいと思います。

○ 高木専門委員

4の3ですか。

○ 鈴木座長

そうです。

○ 高木専門委員

肝臓で見られた変化については、回答の方では薬物代謝酵素の誘導によるものであるということで、実際に薬物代謝酵素を活性測定して、増加していますので、これはこれでいいと思います。

腎臓の変化につきましては、これはちょっと同意できないところがあって、腎臓で見られた変化は慢性腎症の初期段階として考えられ、検体投与との関連はないものと判断できるとしています。慢性腎症の初期段階というのはいいんですけども、これは検体投与の関連は、むしろあるものと私は判断しました。

副腎については、球状帯の軽度肥厚が見られて、それはストレスによるものであるという考察で、これはこれでいいかと思います。骨については、先ほどの回答にあったとおりです。

代謝試験結果については、その代謝の分布や検体の分布との比較で、高用量で見られた病変が組織分布量に関連しないと言っております。

ですから、腎臓以外については了承ということです。

○ 鈴木座長

腎臓については、ちょっと御議論いただきたいんですが、これは高木先生の感触からすると、検体投与の可能性があるという指摘なんですけれども、これはどんなふうを考えましょう。

○ 吉田専門委員

私も、これは事務局からというところの29ページを御覧いただければわかるんですが、私もこれは毒性と、高木さんと意見は変わらないと思います。

○ 鈴木座長

ここで明らかに影響が出ているしね。柳井先生、西川先生、この辺はやはり腎臓は関係なしというのは、ちょっとまずいですね。

○ 西川専門委員

自然発生的に出てくる病変ですけれども、恐らく投与によって、その病変の進行が促

進されたと考えます。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。それで、両方の質問に関係して、廣瀬先生に、御意見を承りたいと思います。

○ 廣瀬委員

特にコメントはありません。

○ 鈴木座長

大体今の議論のところで尽きている感じでよろしゅうございますね。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。そうすると、コメントに関してはそういうことなのですが、実は事務局から質問をされていることについて、若干委員間で温度差がございます。

これは、前回の調査時の話に対して、吉田専門委員、津田専門委員、高木専門委員よりこういう回答が得られていますというのは、26 ページのところに書かれております。

ちょっと前のところの話と後ろのところがあればあれなんです、29 ページに、それを踏まえた上で事務局からもう一度まとめた部分というのがあるので、ここを議論すればいいのかなと思います。

○ 都築課長補佐

ポイントとしては、3つの問題のうち、白血球ですとか、MCV の減少、腎臓の病変というのは、もう御議論をいただいたと思いますので、コレステロールのところを絞っていただいてよろしいかと思います。

○ 鈴木座長

確かに言われるように、100ppm の雄のコレステロールの増加について、これを影響と取るのか、取らないのかというところが、どうもお三方で意見が食い違っているようでございます。それぞれ、どういうふうにしようか、今、おられるのは2人なので、吉田さんと高木さんのところで、ちょっと御意見を主張していただきたいと思います。

○ 吉田専門委員

恐らく26 ページの高木先生の御意見と、25 ページに私が申し上げたのと、そう変わらないと思うんですが。

○ 鈴木座長

そうすると、明らかにコレステロールを 100 のところで取るべきだと言っているのは、津田先生だけなんですか。これはどうしましょう。

○ 都築課長補佐

参考情報なんですけれども、高木先生から雄の 100ppm 群の軽度のコレステロールの増加については、背景データの範囲内であれば、毒性と取らなくてもいいと考えるという御意見をいただいております、申請者に背景データを出せるかということで確認をいたしました。

手元にあるデータだけで見ていただいたところで、幾つかの剤で背景データで、この程度のコレステロール濃度が出ているということでしたので、背景データの範囲にあるということを出し出すことが可能だという御連絡をいただいております。

○ 鈴木座長

もう少し端的に言うと、100ppm のところのコレステロールの上昇というのは、5%水準ぐらいで有意差が付くんだらうけれども、背景データが範囲に収まっているということですね。

そうすると、やはりこれは 100ppm のところのデータはあえて取る必要はないというふうに思いますが、いかがでしょうか。柳井先生、どんなふうに思いますか。

○ 柳井専門委員

今までの議論とデータからしますと、あえて取る必要はないと思います。甚大な影響ではないと思います。

○ 西川専門委員

私も全く同感で、雄だけの変化であって、ほかの試験では同様の変化がないということから、仮に影響があっても、これは毒性とするような変化ではないと思います。

○ 鈴木座長

この用量では、特に悪影響が表われているとは考えられない。

廣瀬先生、それでよろしゅうございますか。

○ 廣瀬委員

問題はないと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。これはもっと紛糾するかと思ったら、意外と簡単に済んでしまいました。

そうしますと、これは 100ppm のところが NOAEL になるということで、25 ページ

の書きぶりによろしいということになると思います。とてもうれしいですね。

引き続きまして、その次がまたややこしいのかもしれないんですが、ラットの2年間慢毒／発がん併合試験のところで、また幾つかコメントが出ております。33ページのところでございます。

8としてまとめられていますが、大きく分けて3つに分けられていると思います。最初の部分からやっていきますが、高木専門委員、吉田専門委員、津田修治専門委員、廣瀬専門委員から3つほど出てきております。

グルコースの増加が50ppm以上で認められているけれども、これを毒性としないならば、その根拠を示せ。90日の毒性試験では、グルコースは減少しているのです、この違いについても考察しなさい。

それから、前立腺の細胞萎縮の機序、それから甲状腺の過形成の機序、これらについても考察してほしいということなんですが、吉田先生、高木先生、廣瀬先生、どなたからでも結構ですが、ここのところをお願いします。

○ 吉田専門委員

申し上げます。抄録の毒-42に血液生化学的データのまとめが出ておりますので、そこでグルコースの値、これで見ると一番低い用量から78週、104週とも200ppmにおきましては、52週から上がっております。

ただ、その上がりが、用量依存性に一層増えているというものでもないですし、投与期間の延長に伴って、どんどん上がっていくというものではないのですが、いつも上がってきているというので、非常に難しいところだと思います。これにつきましても、もしできましたら、先ほどの背景データとの比較ということになってしまうのではないかと私は思います。

○ 鈴木座長

毒-42ページですか。

○ 吉田専門委員

毒-42だと思います。

○ 鈴木座長

背景データ、もしくははと違っていろいろしたんですけれども、これは違っているんですか。

○ 都築課長補佐

回答資料の8番のところを御覧いただきたいと思います。

○ 鈴木座長

もう少し細かい具体的なデータが出ているんだね。

○ 都築課長補佐

はい。背景データが書いてあります。

○ 吉田専門委員

バックグラウンドをわずかに上回るということで、よけいにややこしい。

○ 鈴木座長

それで、これが mmol/L のデータなんです。これは、私はグルコースの話はややこしくて、大体腎機能のときに 100 と 120mg/dl ぐらいのところでは糖が出る、出ないの境があるので、mg/dl のデータに直してといて、配っていないんですか。

○ 都築課長補佐

お配りしていません。コピーしてきます。

○ 鈴木座長

すみません。それを見ていただいた方が、恐らくグルコース mmol レベルであまり臨床検査のときはやらないでしょう。それでちょっとわかりにくいなと思って直してもらったのがありますから、それなどを見ながらしたいと思うんですけども、その回答のところで、るるこのデータのところが、例えば 50ppm と 750ppm のところで変化が見られることもあるし、ないときもあるというふうな話だとか、それぞれのデータの変動について、まず最初に言っているんですけども、最終的には、今、言ったように、背景データの上限をわずかに超える程度、これがわかりにくい。

それで、実際には、もしこれが高血糖というような話で、悪い話につながるのであればということで、付随して病理変化がつかめるような話というのを言っておきまして、下垂体における ACTH の増加を示唆するような腫瘍を含む増殖性変化といったようなものがない。今、見ているのは、追加資料要求事項 8 の回答の 2 枚目のところの真ん中辺のところですよ。

まず、下垂体で腫瘍みたいなものが見られていません。それから、クッシング様の病変を示唆するような肥満に関連した変化というものも見られません。肝臓で、糖新生を示唆するような病体像もなかった。

副腎皮質のところ、球状帯における腫瘍を含む増殖性の変化、これはクッシングの方とつながるんですが、こういったようなものはありません。

インシュリン分布の抑制を示唆するような膵臓の病変もありませんでした。

それから、糖尿病性の腎症を示唆するような糸球体病変もございません。尿糖も調べていて、実際に尿糖は出ていません。増加していませんというようなことを理由に、これは言うなれば、生理的な変動の範囲なのだろうというようなことを言っております。
mg/dl に直したデータは、まだ来ないんですか。

○ 都築課長補佐

もう来ています。すみません。

○ 鈴木座長

では、52 週のところが、多分一番高くて、コントロールが 135mg/dl で、200 がちょっと高くて 171 ぐらいなんです。雌の方はおおむね 120 から多くても 140 台全般ぐらい。78 週では、もうほとんどが 120 台です。対象は 102 とか 109 という状況でして、104 週あるいは回復期というのも大筋高いところで 130 ぐらいとすると、これでは尿糖が出てくるという話ではまずないという話になります。

今、データが来るので、その辺で一応確認した方がいいと思うんですが、それで、大筋の話はそここのところに行くんですが、津田修治先生から、これはどう読めばいいんですか。回答は了承できませんという話をして、基本的には、どうも論理展開がなっていない。雄のみに認められた影響だということから、毒性影響ではないというのは、論理が変だという意味だと思います。

○ 都築課長補佐

今、お配りしているのは、ラットの 2 年間慢性毒性試験の、ラットの血中のグルコース濃度を mmol/L から mg/dl に換算した表でございます。下の方の表が mg/dl でございます。

○ 鈴木座長

確かに背景値を若干上回るというようなところは、週齢ごとに見なければならぬのかもしれませんが、腎機能との関係で見ますと、常時、それにしても 52 週の雄のところはコントロールも含めて、少し高いなという感じがするんですが、恐らくこれは食後の一過性の高血糖なんか似ているのかなと思って見てはいるんですけども、慢毒のときに、一晚絶食させますか。

○ 吉田専門委員

多分普通は絶食をかけると思います。

○ 鈴木座長

そうすると、もっと低いはずですね。それからすると、雄の 135mg/dl は高過ぎる。

だから変だなと思っているんですけども、いずれにしても、コントロールが高いことを引きずっているのかよくわかりませんが、いずれにしても用量相関とか、そういう感じではないんですけども、ちょっとわけのわからない高血糖は示していますが、そのほかのところで見ると、ほぼ、いわゆる正常の範囲、糖は出てこないねという範囲になっていると思います。

これをどうするかというところが問題になると思うんですが、どうぞ。

○ 西川専門委員

まず、この変化をどうしてこれほど重視しているのかよくわからないんですけども、要するに背景データを若干上回るかどうかというような変化なんです。

それと、採血の前に絶食したかどうかという情報もよくわからない状況で、一番考えられるのは、例えばコントロール群を一番最後に採血すれば違ってきますね。そのぐらゐの変動ではないかと思うんです。

ですから、その辺の詳しい状況はわかりませんが、群ごとに採血したときに、コントロール群が最後になれば現れるような変化とも考えられるわけですね。

○ 鈴木座長

どうでしょう。そこは非常にほじくり返して、細かい話までしないと判断がつかない。そういうことはないですね。

そうであれば、あえてこれを毒性の問題として重要な変化だとすることはしない。あるいはメーカーの側で、病変との関係、その他考察してきた部分からすると、ある程度合理的な部分がある。そうしてよいかと思うんですが、高木先生、何か違うような顔をしているね。

○ 高木専門委員

影響ではない、偶発性の変化でと考えられるというところに関しては同意できない。ただ、毒性かというところ、ちょっと考えるところがあるんです。

○ 鈴木座長

妥協的な問題として、糖が高かったという話を書くだけ書いて、毒性とは取らないという話をどこかに書きますか。そうすれば、今の印象として影響じゃないと言い切るのはどうという話が、とりあえず生きるのかなと思うんですが、恐らく津田先生が言っていることというのは、例えば 34 ページの津田専門委員からの一番下から 4 行目ぐらいのところから出てくるんですが、グルコースの変化のそれ自体が生体機能を直接的影響を示すこと、グルコースの変化が必ずしも明確な病理組織学的変化を伴わないとも言わ

れているので、この変化を最終評価に組み込むかは議論するとしても、影響なしと結果から切り捨てることには納得できません。それは、今の高木専門委員の表現と同じことだというふうに思うんです。

そうであるとすれば、今のような妥協で、全体としては毒性とは言い難いだろうという話のところで結論が得られるかなと思うんですが、どうぞ。

○ 廣瀬委員

高血糖であって、毒性でないということは、どういうことになるんですかね。私は高血糖があれば、これが長期間続けば、いろいろなところに腎臓だとか、神経だとか、血管だとか、そういうところにいろいろな影響が出てくる可能性はあるわけなんです。

これは尿糖が出ていないですから、程度としては低いとは思いますが、やはりこれは52週以降、ずっと高血糖というような変化が続いているわけですから、毒性と取らざるを得ないかなと思うんです。

○ 鈴木座長

そのために、メーカー側も具体的な数値でデータを示してくれて、それが mmol/L のデータだったために、もう少し我々が親しんでいる、mg/dl の話に変換してみました。

そのときに、このデータを見て、持続的高血糖であるというふうには言えないだろうという議論をしたつもりだったんですが、高血糖という言葉だけですと、確かに先生の言われるように、長期間経てば、さまざまな場所に影響が及ぶのは当然なんですけど、この程度の血糖の上昇であれば、高血糖というふうにとらえる必要はないんじゃないかという議論をしたつもりです。

○ 廣瀬委員

そうすると、高血糖の意義というのは、どういうことになりますか。一応ネズミでは、コントロールより高ければ、血糖値は高くなるという判断をせざるを得ないわけですね。

○ 鈴木座長

臨床的に見れば、人の場合とほとんど。

○ 廣瀬委員

空腹時血糖が126というのがありますけれども、ラットでは一匹一匹はかるわけではないですね。

○ 鈴木座長

基本的には、腎機能の問題のところと、糖の吸収のところの基礎的なデータが出されておまして、中には糖尿病になってしまうようなラットはいますけれども、普通のラ

ットですと人の場合とほとんどデータは同じです。そういう糖に関する再吸収のデータというのは、基本的な情報として非常にたくさん出ておりまして、ラットだけではなくてイヌについても知られておりますし、草食獣のウシなどでは極めて低いということもありますから、生理的に見ますとほぼ常識的な範囲かと思っております。

ヒトの方の臨床基準というのが、ラットの場合にもこの糖の問題については当てはまると考えていただいて、問題ないだろうと考えております。

○ 西川専門委員

明らかな高血糖という変化であれば、当然毒性ということも考えないといけないと思うんですけども、この場合は非常に微妙な増加であって、用量相関性もはっきりしていない。それから、時間の経過とともに進行しているわけでもない。まず、本当に高血糖とっていいかどうかというところも疑問がありますので、そういう点から積極的に毒性と取る必要はないと考えたわけです。

○ 廣瀬委員

高血糖でなければ全然問題ないですけども、コンスタントにコントロールより高くなっているところを見ると、どうしても高い傾向は否定するわけにはいかないですね。

○ 鈴木座長

単純に対照群との間に統計的な有意差があるからという話では、この高血糖か否かという話のところは、なかなか決着が付けられないと思います。

○ 廣瀬委員

あと 52 週だったかどうかは覚えてないですけども、コントロールは背景値の中にずっと収まっていて、投与群だけ高く背景値を超えている群がありましたね。

○ 鈴木座長

そうしますと、今のところでどなたかございますか。

○ 吉田専門委員

私は、先ほど西川先生がおっしゃったように、やはり用量相関性がはっきりしていないことと、もう一つはもし高血糖とこれが言えるようなものであれば、きっと 52 週以降、約一年間あるわけですから、これとともに複雑な、いわゆる高血糖に伴う病変が表れると思うのですが、それらが一切なく、またこの値自体も決して上がってこないというところからして、先ほど高木先生がおっしゃったように、影響かどうかということはいわゆるわからない、ひょっとしたら影響かもしれないけれども、少なくともこれが直接腎臓などの毒性に結び付いている変化は、いただいた資料からは得られてないので、私は先ほ

ど座長がおっしゃった考え方を支持するものです。

○ 鈴木座長

柳井先生は何かございますか。

○ 柳井専門委員

先ほどおっしゃったとおり、西川先生、吉田先生のポイントに同意いたします。上昇傾向は見られるが、現時点で明らかな毒性とは考え難いと思います。

○ 鈴木座長

とりあえず、当委員会としては、今のグルコースには上昇傾向は見られるけれども、毒性とするには当たらないという形のところで若干修文して判断したいと思いますが、よろしゅうございますか。

廣瀬先生とは、もう少し別の機会に議論するような形にした方がいいのかもしれないと思います。

○ 廣瀬委員

私は、血糖が高くなること自体が、もうある程度毒性と思っていますから、その点で若干意見が合わないところがありますけれども。

○ 鈴木座長

その点については、おおよそ委員の皆さんも了解していると思います。

○ 廣瀬委員

あったとしても、高血糖の程度が非常に低いということは理解しています。それに、確かに 52 週から経時的に 104 週になるにつれて下がっているという、それも普通の薬物の影響としてはおかしいというところもあります。

○ 鈴木座長

ですから、一応影響かもしれないという部分を残しながら、されどこれが毒性所見であるというふうには言い難いというところでまとめさせていただきたいと思います。

2) のところに移ろうと思うんですが、これは吉田先生ですか。

○ 吉田専門委員

申し上げます。ラットの雄で、前立腺の細胞萎縮という所見が、2500ppm で有意に増加しましたので、この機序はどうでしょうかということで御質問申し上げたところ、精巣及び精巣上体に特に影響はないということから、恐らく何らかのホルモンを介してという可能性は低いという回答でして、この用量では体重増加抑制等も認められておりますので、1つはそういった体重増加抑制の可能性。あともう一つは、加齢性によるも

のではないかという回答です。直接影響あるいはホルモンを介しての影響ということが、回答内容から否定されましたので、内容を了承したいと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

ほかの毒性の先生方は、今の形でよろしゅうございましょうか。津田先生も1番についてだけのようだったので、それでは3番に行きたいと思います。これも吉田先生ですね。

○ 吉田専門委員

申し上げます。やはり雄だけで、一番上の用量、2500ppmのみで甲状腺の過形成が認められましたので、この発現機序について考察してくださいと御質問しました。

その結果、肝薬物代謝酵素誘導試験を追加実施して、チトクローム P450 及び UDPGT をラットを用いて測定してくださいました。その結果が、追加資料として提出されていると思います。

結果といたしましては、肝臓の UDPGT が上がっておりまして、P450 あるいはそれに関連した薬物代謝酵素も上がっておりまして、これに関連して甲状腺の影響が出たと思われましたので、了承したいと思います。

○ 鈴木座長

これは、データも付いてきているということで、他の毒性の先生方、よろしゅうございますか。

高木先生もよろしいですね。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

それでは、要求事項の別項目、34 ページのところですが、今、言っていたようなところを含めてですか、それはまた最後ですね。4 番目として、雄雌で増加している肝臓の変異巢の増加について、プロモーターである可能性を含めて考察してほしい。

カルシウム、リン及びカリウムの増加について、投与の影響としないなら、その根拠を示せということでございます。

これについても、吉田専門委員から御説明していただきたいと思います。

○ 吉田専門委員

申し上げます。まず、ラットの発がん性試験におきまして、肝臓の好酸性、小増殖巢

というのが、どうも正式らしいのですが、変更したのは大きな意味はございません。そういう変異巣が増えましたので、それについて御質問したところ、あとその後出てまいります、18か月のマウスの発がん性試験では、やはり本剤におきまして、肝細胞腺腫が雌雄とも増加しております。やはりラットでは、少なくとも過形成では止まっているけれども、これらが増えたというのは、やはり弱いながらも何らかのプロモーター作用はあるのではないかとということころで、2年の時点でラットにおきましては腫瘍が増えているわけではないので、明らかに2年で発がん性があるということは言い切れないと思いますが、回答内容につきましては納得できましたので、了承したいと思います。

5) ですけれども、これにつきましても説明をしてくださいましたので、了承したいと思います。

○ 鈴木座長

カルシウム、リンとかというのは、恐らく若干甲状腺とか骨とか、その辺りを意識した話だったんだろうと、あるいは一部腎臓も絡んでいるのかなという話なんですけれども、あまりそういった形からは関係がない、用量相関がないという話のところ否定されてしまった感じですね。

○ 吉田専門委員

今回につきましては、骨変化で認められたのは全身性の変化ではございませんので、特にカルシウムやリンが動いていないということは納得できると思います。

○ 鈴木座長

最初の方は、マウスの方で腫瘍化があるので、ラットについても必ずしも腫瘍までは2年ではいけないけれども、可能性としてはあるということによろしいということですね。

柳井先生、西川先生、その辺についてはよろしゅうございますか。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 西川専門委員

はい。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

廣瀬先生は、よろしいですか。

○ 廣瀬委員

細かいところですけども、先ほど小増殖巣にするという話が出ましたけれども、ほかの部会では小増殖巣という名称は、みんな変異細胞巣に直しているんです。ですから、変異細胞巣でよろしいかと思います。

○ 鈴木座長

そうすると変異細胞巣に統一をすることですね。それでよろしゅうございますか。多分、小増殖巣というのが正式な名前なんだという話も聞いたことがあるんですけども、基本的に言っているものは同じなんですね。そうすると、ここでは統一を図るという意味であれば、こちら側から小増殖巣だと強く言うよりは、ほかのところと合わせてということで、よろしゅうございますね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうすると、変異細胞巣と元に戻せばよいということですね。

ありがとうございました。

それでは、次のところ、津田修治専門委員から、6) 雌の回復期のリンパ球の有意な減少 (50ppm 以上) について、投与の影響としないならば、その根拠について説明せよという話になっております。

回答は、どなたかに説明していただくとして、津田修治専門委員から、回答は了承できませんとして、先ほどと同じなんですけれども、論理展開が不明ということですね、投与の影響とは考えなかった。その理由は、毒性学的有意性がないからだという話が、あまりにもずさんだということに尽きると思うんです。

ですから、これについてはリンパ球の変化をどのような最終評価に組み込むか議論するとしても、影響なしとするのは納得できませんということなんですが、若干毒性の先生方で御議論いただきたいと思います。

どの方からがいいですか。いつも吉田先生では悪いから、西川先生、大丈夫ですか。

○ 西川専門委員

ちょっと待ってください。

○ 鈴木座長

それでは、やはり吉田先生、お願いします。

○ 吉田専門委員

申し上げます。恐らく抄録毒の 40 ページのところでしょうか。

○ 都築課長補佐

雌の回復期です。

○ 吉田専門委員

41 ページですね。41 ページにおきまして、やはり雌のすべての群におきまして、リンパ球が減少しております、71%~75%ぐらい、しかし、用量相関性は認められておりません。

この前の投与期間中を見ますと、リンパ球が減少する時期が 750ppm 以上で散見されておりますが、特に用量相関性を示すものではなく、すべての時期に認められている変化ではありません。

白血球数を見ますと、若干低いところもあり、リンパ球等からも好中球を見ましても、特に大きな変化は出ていないのですが、私はこのぐらいの変動は、まず用量相関性がないということから、今まであまり影響というようには考えてなかったものですから、津田先生の下承できないという意味がわからないのですが、申し訳ありません。

○ 鈴木座長

多分、津田先生が言っているのは、回答のところでいっている論理展開が変だということを行っているんだと思うんです。

一応、添付資料、回答書のところで、8 の一番最後のページにデータが出てきておりました、それによりますと、今の 41 ページのところでは、回復期間終了後しかデータがないんですけれども、実はもうちょっと前の 13 週、26 週、52 週、78 週、104 週の話の白血球の経時的な変化というデータが出てきているんですけれども、それらを見ても、回復期にたまたま対照群と比較したときに、どの群でも白血球数が減った。少なかったということであって、その意味は一体どうなるのかという話で、いつもそういう傾向があったのか。あるいは逆に回復期、つまり投薬をやめたときの話、投薬前は高くて、それが減ったという話なのかと見ると、どうもそうでもないんです。だから、その辺の意味合いとしてどうとらえるかということなんです。

○ 都築課長補佐

ここはもう皆さん、影響はあったけれど毒性ではないということで御了解いただいていると思いますので、あまり時間をかけない方がいいと思います。

○ 鈴木座長

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した。助け船をいただきまして、なかなかずぼっと切れなくてすみません。

そうしますと、今ので大体ここは決着が付いたような気がします。次のところに進みたいと思います。

37 ページ、これはマウスの 18 か月発がんのところだと思います。これは、吉田先生からの要求なのですけれども、例数の不整合、そんなに難しいことではありませんね。

○ 吉田専門委員

こちらにつきましては、確認いたしました。

○ 鈴木座長

問題ないですね。

それでは、その次がちょっと問題ですね。38 ページ、要求事項 10、3200ppm 群の精巣精細管変性と卵巣無黄体の増加について、これもそんなに難しくはないですね。

○ 吉田専門委員

はい。高用量群で認められた変化だったものですから、同じようなメカニズムで起きているのかと思って御質問申し上げましたが、いろいろ説明をしてくださって、恐らくこれも体重増加抑制に関わるものであろうということで、了承したいと思います。

○ 鈴木座長

問題はなさそうですね。いずれも正常範囲のことから、生殖期毒性に結び付くような変化ではないということのようでございます。

40 ページ、これは私のところから、二世代の繁殖毒性なんですけれども、500ppm 群の F0 雌の甲状腺の重量の増加、これは絶対と比重量及び F1 雌の肝臓の比重量の増加について、投与の影響としないなら、その根拠を説明することということで質問を出したんですけれども、いずれにしても、これは 20000ppm で見られている変化と 500ppm で見られている変化が、連続性のように見えるからというところが背景にあったんですけれども、発症率とかその他いろんな病理的考察、薬物代謝誘導の話等々を含めて考えてみると、500ppm については基本的に甲状腺も肝臓も投与の影響とは考えられないということで、ただし、2000ppm のところは影響であるというふうに言ってくれていますので、了承したいと思っております。

長尾先生から何かこれに関連して、どうぞ。

○ 長尾専門委員

回答に関しては、私もこれで結構だと思います。39 ページの本文中、13 行目辺りから、最初は変化の程度は軽度でありという表現で済まされていたんですが、それでは何のことかよくわからない。変化の程度が軽度であっても、生物学的に意味のある変化もありますから、その下にアンダーラインで修文していただいたようなことで、私は納得しております。

○ 鈴木座長

回答してきた部分あるいは一般毒性との関連とか、そういうことも説明して、投与の影響とは考えなかったと、丁寧に書けということですね。

ありがとうございました。

そうしますと、次はどこに行くんですか。13 が済んだので、14 の遺伝毒性でしょうか。これは、抄録の修正のようですけども、太田専門委員から、林先生。

○ 林専門委員

これは、もう抄録の修正なので、特に議論することないと思いますけれども、この T A98 というような代表的な菌株を塩基対置換型というふう間違えること自身、本当は問題だと思います。だから、このラボ自身大丈夫なのかという気はしますが、これは修正されていますので、これ以上どうしようもないと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

そうしますと「15. その他の試験」のところでございますが、結構あります。吉田専門委員、廣瀬委員から、3 点ほど出されております。薬物代謝酵素誘導に関連しての問題で、小葉中心性の細胞肥大という部分が、マウスの場合とラットの場合で違うんではないか。増殖活性の問題について、それから、肝細胞腺腫の発生機序について考察してくださいという内容でございます。これは、吉田専門委員、お願いします。

○ 吉田専門委員

先ほど来申し上げていますが、やはり腫れている場所が酵素誘導、CYP1A1 などが存在するところとは違うだろうというところについては、やはりわからないままということです。確かに酵素が誘導されることも事実だと思いますし、BrdU の陽性細胞が増加することも事実だと思いますが、これが本当に、BrdU の増加というのは恐らく小葉中心性肝細胞肥大に結び付くのかもしれませんけれども、フェノバル型はきれいに小葉中心がマウスでは腫れますので、必ずしもフェノバル型、それとは違う像だと思います。したがって、あまりそこを強調なさらなくてもいいのかと思いました。

しかし、これらのメカニズム試験をしていただきましたので、試験自体の内容としては納得いたしますが、フェノバル型で云々ということについては、ちょっと違うかなと思います。これ以上の内容を求めるものではありません。

○ 鈴木座長

酵素誘導はあるし、細胞増殖もあるようですけれども、これをフェノバル型という話はちょっとという話だと思います。

評価書のところで、うまい書き方があればと思うんですが、フェノバル型ということを行わなければいいということですか。

○ 吉田専門委員

私はそう思います。

○ 鈴木座長

そうですね。でも、そう書いてないんですね。

○ 吉田専門委員

平塚先生がフェノバル型と言わない方がいいとおっしゃれば、大変ありがたいと思います。

○ 平塚専門委員

御同意いたします。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。それでは、そういう形にいたします。

ほかの、西川先生や柳井先生は、今の議論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した。

そうすると、これで全部とりあえず終わったのでしょうか。一応、全部終わってきたような気がするんですけども。

今、林専門委員の方から、先ほど議論があったグルコースの増加に関連して、こんな修文でどうだろうという文案が出されてきました。

せっかくですから、今、読み上げて、御了解いただければ、これでいこうかと思っております。

グルコースの増加は、値に関しては対照群と比較して、統計的に有意となった点があるが、ドーズレスポンス、タイムレスポンスが認められない点から、これはどういうの

ですか。

○ 林専門委員

これは、先ほどの先方の回答書の説明事項です。

○ 鈴木座長

回答の説明事項ですか。ちょっとわからないですね。

○ 林専門委員

素人なんですけれども、話を聞いていて、こういうことかなと思いましたので申し上げます。「グルコースの増加に関しては、対照群と比較して、統計学的に有意となる点があるが、ドーズレスポンス、タイムレスポンスが認められない点。それから、先ほどの回答書に書いてあったような（尿糖の増加が認められないとか、その7点をここに書いて）、そういう点は認められない。以上を総合的に考察すると、投与による影響である可能性は否定できないものの、NOAELの根拠となるようなものとは考えられない。」

○ 鈴木座長

非常に具体的でよろしいかと思えます。

○ 高木専門委員

ドーズレスポンスが一応ある期間もありましたね。

○ 西川専門委員

ですから、それは影響を否定できないということに含まれるので、別にいいんではないですか。

○ 林専門委員

明確でないと。

○ 鈴木座長

それでは、事務局の方にもう少し検討していただきながらという形にしたいと思えます。とりあえず、毒性とは取らないという点では一致していると思えます。

何か議論し落とした点とか、今、気が付いた点とかございましたら、どうぞ。

○ 都築課長補佐

津田洋幸先生からコメントをいただいておりますので、ちょっと御紹介させていただきます。抄録49ページ以降、表が幾つかあるのですけれども、空白がある部分について、どういう意味だろうかということだったのですが、この表の空欄を御覧いただきますと、表の欄外のところに病変該当せず、該当する病変がなかったところについては空欄にしましたという説明がありますので、ゼロと同じとお考えいただいでよろしいかと

思います。

先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

この場合は、ただ、0という数字も入っているんです。だから、統一性が取れてないということ津田先生はお怒りなのではないかと思えます。これはちゃんと抄録を整えてくださればよろしいのではないかと思えます。

○ 都築課長補佐

それから、雄の腎臓について、病変に有意差があるのに200ppmのところは、ほかは20頭やっているとここは15頭であるということについてなんですけれども、実は途中死亡の動物が5匹あったので、最終と殺動物数15、全数を検査しているということについては、整合性は取れているかと思えます。

毒-58ページ、表1-4、甲状腺の嚢胞性濾胞細胞過形成のところ、最高用量のところでは有意差があるのに、検査動物数は全頭検査していない。同様なことが表1-5についても、最高用量群で有意差が付いているのに全頭検査していないのは問題ではないかということなんですけれども、恐らくこれは肉眼所見が毒-45のページに書いてありまして、これで見ますと肉眼所見で最高用量側で6匹に影響が見られているんですけれども、それ以外の用量のところで大分肉眼的な所見が出てないということで、恐らく部分的な検査が行われたというふうに考えられます。

以上です。

○ 鈴木座長

吉田先生、何か追加ございますか。よろしいですか。

今の話からすると、特に津田先生から出されてきている疑問は、問題にする必要はないとなるんですが、よろしゅうございますか。

○ 都築課長補佐

抄録のゼロと空欄の不整合については、申請者に伝えたいと思えます。

○ 鈴木座長

今、49ページの表のところではゼロというのが出てくるのは、一番上の行の動物数のところだけで、切迫と殺動物のところの話ですからゼロというのは当然あるんですけれども。

○ 吉田専門委員

所見でもゼロがあります。例えば胸腺の嚢胞でもゼロがありますし、顎下リンパ節の

ところでもゼロが出てきます。

○ 鈴木座長

49 ページの表にですか。

○ 吉田専門委員

表 1-1、非腫瘍性病変とあります。もう一回見直していただければと思います。

○ 都築課長補佐

表 1-1 の一番下の子宮のところにゼロとありますね。

○ 鈴木座長

検査動物数が 2 だから、やはりゼロというのはなくてもよかったんですね。やはり不整合が一部あるということですね。それでは、メーカーの方にそれは伝えていただいて、どちらかに統一してくださいという話で済むと思います。

ほかに落としたところはないでしょうね。よろしゅうございますか。

それでは、総合評価の方に入りたいと思います。これは、まず事務局の方から説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

49 ページ「III 総合評価」、まず動物代謝でございますけれども、フルオピコリドは、比較的速やかに吸収、それから組織に分布いたしまして、最高用量、低用量群ですと 8 時間以内に最高濃度に達しまして、比較的多く分布する臓器は、腸+内容物、肝臓、腎臓、副腎といったところで行いました。

主要な代謝経路は 3 つありまして、フェニル環の塩素原子のグルタチオン抱合、2 番目が N-脱アルキル化による分子の開裂、これで M1 と M2 が生成いたします。それから、フェニル環の水酸化でした。主な排泄経路は糞でした。低用量群では、胆汁に移行するということが観察されています。

次に、植物体内運命でございますけれども、バレイショ、ブドウ、レタスを用いているんですが、植物体内への移行はわずかでした。主な代謝物としては、フェニル環の水酸化によって、M3、M1、M2 が生成するということがわかっています。

土壌中運命試験でございますが、土壌中での分解は比較的緩やかであるということがわかっています。

水中運命試験でございますけれども、水中で分解しにくいということが言えるかと思えます。土壌残留試験でございますが、容器内試験だと比較的長いんですけども、圃場では 100 日以下で分解が進んでいるということがわかります。

作物残留試験は、フルオピコリド、M1、M2を対象として分析したところ、すべて検出限界未満でした。

急性毒性試験、親化合物は5000 (mg/kg 体重/日) 超のLD₅₀ということですので、急性毒性はほとんどないということです。

代謝物の急性毒性でございますけれども、代謝物M1が親化合物に比べて急性毒性が強いということが言えるかと思えます。

眼、皮膚に対する刺激性でございます。皮膚刺激性は認められませんが、眼刺激性は軽微、それから皮膚感作性は陰性という結論でございます。

50 ページの上の方、フルオピコリド投与の影響は主に肝臓と腎臓に認められました。

亜急性毒性試験の無毒性量は、ラットで7.4、イヌで70でした。

亜急性神経毒性で得られました無毒性量は、ラットで15でした。神経毒性は認められませんでした。

慢性毒性試験で得られました無毒性量は、ラットで8.4、イヌで300でした。

発がん性試験で得られました無毒性量は、ラットで8.4、マウスで7.9でした。発がん性については、マウスで肝細胞腺腫が増加するという所見が認められました。

繁殖毒性試験で得られました無毒性量は、ラットの親動物で25.5、児動物で28.3でした。繁殖能に対する影響は認められませんでした。

発生毒性で得られました無毒性量は、ラットの母動物で60、胎児で60、ウサギの母動物で20であると考えられました。

催奇形性につきましては、ラットの700という高用量の投与によって、骨格異常が認められました。

マウスの発がん性試験について、3200ppmの投与群で、肝細胞腺腫の発生頻度が増加したわけですが、これを踏まえてマウスを用いて28日間の混餌投与後、肝細胞増殖をBrdUの取り込みによって評価する。併せて、肝薬物代謝酵素を測定する試験が実施されました。その結果、肝細胞の増殖が誘発されていることがわかりましたが、一過性であるということ。それから、28日間投与後に増殖は認められなかったという結果がございました。また、本剤投与によりまして、フェノバルビタール型の酵素誘導を招くということが示されました。

そのほか、ラットを用いた7日間の混餌投与、肝薬物代謝酵素活性を測定する試験が実施されまして、ラットにおいてもフェノバルビタールと同様の肝薬物代謝酵素の誘導を誘発することが示されました。

遺伝毒性試験の結果でございますけれども、遺伝毒性は認められず、本剤による発がんの発生機序は、非遺伝毒性メカニズムによるものであって、閾値が設定できると判断されました。

遺伝毒性試験につきましては、細菌を用いた復帰突然変異試験。ヒトリンパ球を用いました染色体異常試験、NMRI マウスを用いた小核試験、ラット肝細胞を用いました不定期 DNA 合成試験、いずれも、すべて陰性という結果でした。代謝物 M1、M2 につきましても、陰性でした。

各種試験の結果から、暴露評価対象化合物をフルオピコリド、親化合物のみと設定いたしました。

各試験の無毒性量と最小毒性量を 51 ページにお示ししております。この中で最小の NOAEL が、マウスの 18 か月間混餌投与で行われました、発がん試験の 7.9mg/kg 体重/日という値でございましたので、これを安全係数 100 で除した 0.079 mg/kg 体重/日を ADI としたいと思っております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。それでは、逐一確認をしたいと思います。動物代謝、平塚先生、この書きぶりによろしゅうございますか。

○ 平塚専門委員

マイナーなんですが、10 行目の②のところですが、N-脱アルキル化による分子開裂(M1 及び M2) というのを、N-脱アルキル化及びアミドの加水分解 (M1 及び M2) と、正確には N-脱アルキル化というのは (M1) で、アミドの加水分解が (M2) という事です。

○ 鈴木座長

事務局は、今ので大丈夫ですね。

○ 都築課長補佐

はい。わかりました。

○ 鈴木座長

ほかにはありませんか。

どうぞ。

○ 小林専門委員

土壌の方ですけれども、同じように M1 及び M2 への開裂というのは、先ほどの要求

事項で出ていたとおりの直し方にするか、今、平塚先生のおっしゃったような直し方に
していただきたいと思います。先ほどのときは、ピリジルメチルベンズアミドの加水分
解と酸化によって、M1、M2 がということで修文していたと思います。

○ 鈴木座長

18 行目の植物のところの M1 ですね。

○ 小林専門委員

21 と 22 行にかかっていると思います。

○ 鈴木座長

2 か所あるんですね。

○ 小林専門委員

片方がフェニル環の水酸化によって M3 ができますと書いてあるので、やはり M1、M
2 の方も、イントロ的にちゃんと書いた方がいいと思ひまして、追加資料要求のときも、
そこを直させていますので、同じような言葉にしていきたいと思ひます。

○ 鈴木座長

ただ、動物のところ、一応そういう話があつて、植物も土壌ももう一遍繰り返すわ
けですね。

○ 上路専門委員

もうそれはいいと。

○ 小林専門委員

M1、M2 ができるとしてもいいですね。M1 及び M2 への開裂とてしまつと、1 回で
開裂していくような誤解があります。

○ 鈴木座長

M1 及び M2 が生じると推定された。それで、動物のところできちんと書いておくと。

○ 小林専門委員

そうですね。

○ 鈴木座長

平塚先生、今のでいいですね。

○ 平塚専門委員

はい。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

どうぞ。

○ 上路専門委員

土壤のところの 20 行目ですけれども、二酸化炭素まで分解されたということですが、この実験系で最終的に二酸化炭素は 0.何%しか検出されてないんですね。ということは、前のところでも二酸化炭素まで分解されると考えられるとしか書いてないんです。半減期がこれだけ長いものですから、二酸化炭素への分解は、それはちょっと書き過ぎだという感じがしました。

○ 鈴木座長

そうすると、これは二酸化炭素まで分解されると考えられると。

○ 上路専門委員

考えられるぐらいですね。そうしないと、0.何%しか二酸化炭素ができてないんで、そう思いました。

それと、水のところですが、先ほど言っているように、25℃で pH5、7、9 というのが本試験で、pH4 というのは 50℃の予備試験ですので、pH4 は外していただきたい。それと後ろの方の pH4 及び pH7 で 1 年以上、ここのところも pH4 は外すようにお願いします。

○ 鈴木座長

そのほかのところでは、よろしゅうございますか。作物残留試験までのところは、これでよろしいですか。

多分、全体として土壤の残留が 180 日を超えているので、調べたら後作の試験をやっているんですね。だから、これはもうこの形だけで構わないということですね。

ありがとうございました。

それでは、毒性の方に移りたいと思います。急毒から、どこでも結構でございます。毒性関連の先生で問題のところがあれば、急毒から慢毒までぐらいのところでは問題はないでしょうか。

50 ページの最初のところに主な毒性のターゲットが、肝臓及び腎臓と書かれている。肝、腎及び骨、がんの記載等々は問題ないと思います。

繁殖試験のところは、これでよろしゅうございますか。

あとその他の試験のところ、フェノバルビタール型という表現が何回か出てくるんですが、これはどうでしょうか。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

また、平塚先生にお伺いするのですが、誘導されているものはフェノバルビタールと同じだというようにしか、この文章からは。

○ 鈴木座長

フェノバルビタール型のというのはやめてほしいと、もうちょっと具体的にフェノバルビタールと同様の。

○ 吉田専門委員

と同様とはなっているのです、そこまではいいと思います。

○ 鈴木座長

その上の 21 行目に、本剤投与によりフェノバルビタール型の酵素誘導を招くと書いてあるところは、ちょっと言い過ぎかということですね。

○ 吉田専門委員

私は専門ではないので、それは。

○ 都築課長補佐

これは、総合考察ではない、本文中の方にもうちょっと詳しく分子種を書くような形にして、それを踏まえてフェノバルビタール群と比較したところ、同じような酵素が誘導されると書けるかどうかですね。ちょっと修文で工夫してみたいと思います。

○ 鈴木座長

それでは、そこはそういう手続をするということで、御了承いただければ、話を進めたいと思います。

遺伝毒性のところはこれでよろしゅうございますか。

○ 林専門委員

これも書き方なんですけれども、25 行目のところに「また、遺伝毒性試験の結果（後述）から」と書いてあるんですけれども、そのすぐ次に遺伝毒性の記述があるので、ここにもそれを書き込んでしまったらいいのではないかと思います。その文章をやめて、また、細菌を用いた復帰突然変異云々というのを書いてしまって、したがって、本剤による発がん発生機序は、非遺伝毒性メカニズムに続けていけばいいのかなと思います。

○ 鈴木座長

27 行目、28 行目のところを書いてしまえと。後述のところは書かないでね。

○ 林専門委員

あと、その遺伝毒性の中身の修正ですけれども、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA

合成試験を「ヒトリンパ球を用いたの」前に持って来ててください。いつもそういう並び方にしております。

○ 鈴木座長

事務局の方、よろしゅうございますか。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 鈴木座長

ほかにはございませんか。どうぞ。

○ 平塚専門委員

先ほどちょっと質問しまして、49 ページの 9 行目なのですが、S-メチル体のスルホン体 M7 となっていますが、これはスルホキシド体の間違いです。それから、10 行目がスルホンキシドとなっていますが、これがスルホン体 M8 です。

○ 鈴木座長

よろしゅうございますか。これで大体話が通るような形になると思います。

そうしますと、ADI としてマウス 18 か月発がんの雄のところは一番低い NOAEL なので、これに基づいて安全係数を 100 として、これは発がん性がマウスであるんだけど、遺伝毒性的なメカニズムではないということから、安全係数を 100 にするという形になると思うんですが、これでよろしゅうございますね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

よろしければ、これをもってとりあえずは幹事会の方に上げていきたいと思います。

これで、一応フルオピコリドの審議を終わりたいと思います。

どうぞ。

○ 高木専門委員

書き方のことなんですけれども、52 ページの 1 行目「これは最小毒性量以下の用量を低く設定しすぎたためと考え」のところで、これだけ見ると用量設定を間違えたことを食品安全委員会が非難しているように受け止められる可能性があるので、もうちょっと書き方を工夫した方がいいと思います。

○ 鈴木座長

これは、ときどき表れてくる話でして、短期間の NOAEL の方が、条件設定上低いと

ということがあって、長期間の毒性試験のところで担保されている。これはややこしいんですね。ラットで 90 日の 7.4 がラットの慢毒発がんが 8.4 になっているということなので、ラットの最も低い NOAEL は 8.4 であるという表現に最終的にはなるんですね。それが、わかるような表現になっているかということだと思います。

○ 都築課長補佐

また修正案を考えて御相談させていただきたいと思います。

○ 鈴木座長

そうですね。とりあえずは今の補足的な説明の中で、マウスの 7.9 が最も低いという話になるということをお承りいただきたいと思います。

よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

それでは、これでフルオピコリドの審議を終わりたいと思います。

事務局の方から、何かございましたら、どうぞ。

○ 都築課長補佐

本日の結果を、また今後、農薬専門調査会幹事会に報告させていただきます。農薬評価書の案につきましては、本日さまざまな御指摘をいただきましたので、修正した上でまた御相談させていただきたいと思います。また、今後の開催予定ですが、6月15日に第12回総合評価第二部会、6月19日に第5回確認評価第三部会、6月20日に第20及び21回幹事会、6月25日に第7回確認評価第一部会を予定しております。次回の本部会は7月4日を予定しております。以上です。

○ 鈴木座長

それでは、本日の第12回「農薬専門調査会総合評価第一部会」を閉じたいと思います。

どうもありがとうございました。