

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 総合評価第一部会 第 13 回 会合 議事録

1. 日時 平成 19 年 7 月 4 日（水） 14:48～17:18

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（ペンチオピラド）の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

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

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、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 ペンチオピラド農薬評価書（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 13 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、総合評価第一部会 9 名のうち、8 名の専門委員に御出席をいただいています。

また、親委員会から3名の委員にも御出席いただいています。

○ 鈴木座長 それでは、本日の議事を始めたいと思います。本日の議題は1件のみです。「農薬（ペンチオピラド）の食品健康影響評価について」です。

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

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「ペンチオピラド農薬評価書（案）」を配布させていただいております。

○ 鈴木座長

皆さん、お手元に資料はおそろいですね。

それでは、審議に入らせていただきます。本日は親委員会の委員の方々にも御出席いただいております。親委員会の委員の皆様方におかれましても審議に御参加いただき、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと思ひます。

「農薬（ペンチオピラド）の食品健康影響評価について」を始めます。経緯も含めて、事務局より御説明いただけますでしょうか。

○ 都築課長補佐

御説明します。資料2の3ページを開いていただけますでしょうか。農薬ペンチオピラドは、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請がされておりまして、平成19年5月22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、キャベツ、レタス、たまねぎ等です。

審議に当たりまして、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、御入用でしたらお申し付けください。

以上です。

○ 鈴木座長

それでは、審議を始めたいと思ひます。

まずは動物代謝から審議を行いたいと思ひますけれども、各分野とも御説明は5分ないし10分程度で簡単をお願いしたいと思ひます。迅速な議事の進行のために御協力をお願いいたします。

本日は、平塚専門委員が欠席ですので、動物代謝については事務局から御説明いただけ

ますでしょうか。

○ 都築課長補佐

わかりました。それでは、6 ページから動物体内運命試験の結果について、簡単に御紹介させていただきます。

試験に用いました標識化合物でございますけれども、5 ページの「6. 構造式」を御覧いただけますでしょうか。右側の方に窒素を含みます 5 員環がございます。このピラゾール環でございます炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したものを pyr- $^{14}\text{C}$ -ペンチオピラドとこの評価書では表記させていただきます。

左側でございます硫黄を含みます 5 員環チオフェン環の 4 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したものを thi- $^{14}\text{C}$  ペンチオピラドと表記させていただきます。

「(1) 薬物動態」でございます。表 1 を御覧いただきますと、 $T_{\max}$  は低用量側で約 30 分程度、高用量側で 1 時間程度ということで、比較的  $T_{\max}$  は早いということが言えるかと思えます。

$C_{\max}$  につきましては、低用量と高用量の濃度差が、投与している量が 10 倍違うんですけども、 $C_{\max}$  の濃度差もおおむね 10 倍程度ということで、大体、線形性が保たれているのではないかと思います。

$T_{1/2}$  につきましては、おおむね 15 時間程度ということで、比較的排泄も早いということが言えるかと思えます。

「(2) 排泄」がございます。主な排泄経路は糞中でございますして、6 ページの一番下の行を御覧いただきますと、糞中で 69.6~79.0%、尿中に 13.3~23.6% が排泄されるということがわかっております。

標識位置の違い等によりまして、排泄パターンの差は認められませんでした。

7 ページ「(3) 胆汁排泄」でございます。表 3 を御覧いただきますと、6 割強から 8 割程度、胆汁中に移行するというので、腸肝循環をして最終的に糞中に排泄をしていくという動きがここからも読み取れるかと思えます。

体内分布でございます。表 4 を御覧いただきますと、 $T_{\max}$  付近では消化管にかなりの量があるんですが、 $T_{\max}$  が 30 分程度でございますので、まだ消化管の内容物として親化合物が残っている結果であろうと思えます。これを除きますと  $T_{\max}$  付近では肝臓、脂肪といったところに比較的多い分布がされているということが言えるかと思えます。

72 時間後のところで見ますと、pyr- $^{14}\text{C}$ -ペンチオピラドの方はほとんど全血あるいは血漿を超えて分布をしているという臓器は肝臓ぐらいといった結果になっております。

thi-<sup>14</sup>C-ペンチオピラドにつきましては、72 時間後は肝臓等に分布が見られるということが言えるかと思えます。

9 ページ「(5) 代謝物同定・定量」でございます。非常にたくさんの同定をしていただいております、9~10 ページのところにもいろいろと書かせていただいたんですが、見にくいので抄録の 367 ページを開いていただけますでしょうか。

動物体内における想定代謝経路をこちらに書いてあります。367 ページの真ん中よりやや右側にペンチオピラド親化合物がございまして、動物体内ではこれが右側の方、735-T-DO というように酸化が進んで、こういった化合物ができる経路。

右下の方でございます 753-A-COOH というように、こちらにも末端にございますカーボンがカルボン酸に変わるような経路。その 753-A-COOH から左側に行きまして、DM-A-COOH というように、これは窒素を含みますと 5 員環のところに付いておりました CH<sub>3</sub> メチル基が脱離したような構造のものでございます。

もう一つの系が、親化合物ペンチオピラドから左側に行きまして、753-A-OH ということで、水酸基が導入されるような、こういった代謝を受ける経路もございます。

いずれにいたしましても、酸化が進んでいって、最終的に抱合体を形成していくというような形がメインの代謝経路かと思えます。

動物体内運命試験について、非常に簡単ではございますけれども、概略を説明させていただきました。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。ある意味では非常にわかりやすいといえますか、糞尿中に非常にたくさん出てくる。ただ、糞中に出てくる部分というのが一旦吸収された後、胆汁中に排泄されて出てくるというようなことは非常に明瞭に見える薬でございます。

特に毒性との関係で強調しなくてはならないような問題とか、そういったところも T<sub>1/2</sub> の問題なども見ても、あまり大きくないといえましょうか、非常にわかりやすい話で、非常にたくさんの代謝物を同定してくれているので、その部分のところがかえって我々毒性の側からすると繁雑だなという思いはするんですけども、実際上はとても大変な仕事をやってもらっているわけで、よくやっていると評価していいのではないかと思います。

ただ、多分、植物代謝の方の話かと思えますが、上路先生の方から、この表 5 を含めて代謝物の記載について、評価書と抄録で名前が違っているのです、この辺りを何とかしてくれという話があって、評価書案の 36 ページでしょうか。「別紙 1: 代謝物/分解物等略称」というので、ここの評価書に使われている略称と化学名というのが載せられているんです

が、このところにできれば農薬抄録で用いられている略称というのをに入れていただいて、そうすると非常に読みやすくなるのではないかと思います。

○ 上路専門委員

そのとおりです。抄録と評価書を合わせていくときに、いちいち全部チェックをしながらやっていかななくてはいけないという手間がありましたので、できるだけきちんと整理していただければありがたいと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

そのくらいのことで、動物代謝の方は特に問題はないかと思いますが、赤池先生は何かありますか。

○ 赤池専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

平塚先生から何か御指摘はございましたでしょうか。

○ 都築課長補佐

いただいておりません。

○ 鈴木座長

それでは、動物代謝はこの評価書に書いてある形によしとして、植物代謝の方に移りたいと思います。上路先生、小林先生。

○ 上路専門委員

植物体内運命試験は、ブドウ、トマト、キャベツの3種類で行っております。いずれも植物体に直接散布するという方式で処理しました。

例えばブドウです。ブドウの場合には、果実の表面には付いているけれども、中には入っていないというようなことが見られております。ブドウですと30日後、60日後、トマトだったら14日後、21日後、キャベツだったら21日後というところで試料を採取しておりますけれども、ほとんどの場合にいわゆる可食部ではなくて、キャベツの場合は葉にもあるんですけれども、外葉部ということなんですが、全体として茎葉部に放射能が分布していたということになります。

そういうことで、ブドウですと果実について親化合物が0.004mg/kg、トマトだったら0.005とか、あるいはキャベツだったら親が0.1~0.88mg/kgというぐらいの残留量で、残留量は非常に低いということがわかっています。

では、その代謝物がどうなっているのかということで、抄録の方の 387 ページを見ていただきますと、この中にブドウにおける想定代謝経路ということで、これで全部説明ができるとは思いますけれども、ペンチオピラドから左側の 753-A-OH という、いわゆる抱合体ですね。この方へ行くのが一つ大きなところですよ。

右側の方に 753-T-DO あるいはその上の 753-F-DO という形で、チオフェン環のところが酸化されていくというようなものが主要代謝物。ここに出ているのはブドウの代謝物ですけども、一番下の DM-753 がキャベツとトマトに検出されていません。それ以外は全部、トマトあるいはブドウというのは共通の代謝物が出ているということです。

親化合物自体は比較的早く分解しているということですし、果実部の方に放射能が残っているという経緯があまり見られませんでした。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。動物と異なった代謝物はないですか。

○ 上路専門委員

ないです。

○ 鈴木座長

量的にも非常に少ないということですね。

○ 上路専門委員

少ないです。

○ 鈴木座長

小林先生、何かございますか。

○ 小林専門委員

構造式のところで、若干ミスがあったと思います。367 ページのところ。これはラットの代謝経路ですけども、一番右下の 753-A-COOH です。化合物の記号が CH<sub>3</sub> のところに入り込んでしまったんだろーと思いますけれども、CH となっていて 3 が抜けておりますね。

○ 鈴木座長

N の下のところですね。

○ 小林専門委員

はい。あと、その列の一番左のところですけども、DM-A-OH 異性体及びその抱合体のところ、これは OH の位置は合っているんですか。これは恐らく 753-A-OH 及び異性

体と書いてあるところから太い線で下へ来ています。そのところの位置から右の DM-753 のメチル基が  $\text{CH}_2\text{OH}$  になるというのだったら、まだわかるんですけども、753-A-OH および異性体の経路が太線で書いてあるので、これは OH の位置を確認していただきたいと思います。

○ 上路専門委員

真ん中なんでしょうね。

○ 小林専門委員

多分上からのところの位置の方が合っているんだと思うんです。

○ 鈴木座長

これは事務局の方から問い合わせをしていただいて、間違っていれば、修正をするという形にしていきたいと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 鈴木座長

それでは、ほかにはないですね。

そうしたら、土壌中の運命の方に移りたいと思います。

○ 上路専門委員

土壌と水の方の運命試験です。非常に簡単にやっております、土壌中運命試験は好気的な条件と吸着試験の二種類だけです。土壌中運命試験で推定半減期が 130～139 日ということになっております。

代謝物ですけども、これは植物代謝とほとんど同じでして、炭酸ガスが最後に出てくるといっているところになっています。

4 種類の土壌を使いました吸着試験をやっていますけれども、中くらいかなという感じがするんです。特別に水に溶けやすいわけでもないし、吸着しやすいというわけでもないというような性格だと思います。

水中運命試験ですけども、加水分解試験あるいは水中の光分解試験をやっています。加水分解試験は  $50^\circ\text{C}$  で試験をしていますけれども、半減期は  $25^\circ\text{C}$  で計算をした場合に 1 年以上ということで、非常に長期間分解しないであろうということです。

自然水で比較的分解が進むんですけども、この剤については光分解が 15 日間行われていて、ほとんど分解しないということが出ています。ですから、環境中では非常に安定であるという化合物のようです。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。小林先生、何か追加はございますか。

○ 小林専門委員

ございません。

○ 鈴木座長

ほかの方たちもよろしゅうございますね。

そうしましたら、土壌残留をお願いします。

○ 上路専門委員

土壌残留と作物残留についてはここに書いてあるとおりでして、土壌が容器内試験と圃場試験と2種類でペンチオピラドと分解物 A-4 というものを使ってやっています。

ペンチオピラドで6日～85日の推定半減期。分解物を加えた場合、6日～190日の推定半減期ということになります。

ついでに作物残留試験ですけれども、後ろの方に一覧表になっていますが、39ページ以降ですけれども、ここの中でブドウに比較的多く残っているということがありました。最終散布14日後にブドウの果実に3.77 mg/kg というのが最高値ですけれども、その後の採取日でも数字3.77が3.68という、ほぼ同じぐらいであり徐々に減っていくんだろうと思われれます。

ほかに分解物 A-3、A-5 と A-15 と3つやっていますけれども、これは量的に非常に少ないということで、作物残留試験が行われたとしております。

以上です。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。小林先生、この件についてはよろしゅうございますか。

○ 小林専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

今の植物代謝に関連して、お二人からコメントが出ているようですが、これはどういうふうにしましょうか。多分、代謝物の表記については1つ終わったと思いますが、その他のことについて、若干説明をしていただきたいと思います。

小林先生の方で、構造式の誤りは先ほど言われましたね。

○ 小林専門委員

構造式は言いました。キャベツの方で、私の一番最後のところなんですけれども、753-T-DOというのがA-13という記号なんですけれども、それが抄録の表には記載されていないんですね。ですけれども、このマップの方では太線になっていたような気がする。

○ 鈴木座長

これはどうすればいいのかな。

○ 小林専門委員

A-13というのが、抄録の401ページの代謝経路のところの下から4行目に、753-T-DOというのが生成してとなっているんですけれども、753-T-DOというのは、この404ページの表のところには記載されていません。

○ 都築課長補佐

御指摘いただきましたので、これは申請者に確認をしたいと思います。

○ 鈴木座長

表現上ちょっと矛盾があるようですから、確認していただいて。

ただ、ここで確認されれば、特に大きな問題を生ずるわけではないですね。

○ 小林専門委員

ありません。上のところも同じようなことなので、太線で矢印になっているのに、こういうところに載っていないのに太線の代謝経路になっているからというのが気になったものですから、確認だけで結構です。

○ 鈴木座長

今のは381ページの件ですね。

○ 小林専門委員

そうです。

○ 鈴木座長

その2か所の件についてです。それから、最初の段階で構造式が間違っているよといった話のところも併せて確認していただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

植物代謝については、ほかに問題がなければ、よろしゅうございますね。

そうしたら、一般薬理試験の方に移りたいと思います。赤池先生。

○ 赤池専門委員

一般薬理試験です。16 ページにありますように、マウスとラットで実施されております。これは表 11 に結果がまとめられておりまして、中枢神経系、循環器系、腎機能、血液系を一般薬理試験として調べられております。

中枢神経系の一般状態については、雌雄両方でマウスで調べられておりまして、それ以外の項目についてはラットあるいはマウスで、雄のみで調べられております。

全体として、毒性は非常に低いという結果のようであり、表 11 の一番上、中枢神経系の一般状態、これは Irwin 法で調べられておりますけれども、これで雄に関しては 2000 mg/kg で、「結果の概要」に書かれていますように「軽度な沈静化、歩行失調及び体温低下感覚」というものが認められたということで、ある程度の作用があったということですので、無作用量としては雌雄で若干差があるということで、雄は 2000mg/kg、雌が 600mg/kg ということになっております。

それ以外に調べた項目が表の続きにずっとございますけれども、項目によって一般状態の機能観察。あとは血圧心拍数等で若干の変化が 2000mg/kg で見られたということで、それについては 600mg/kg が無作用量。それ以外の項目については 2000mg/kg が無作用量で、最高用量が無作用量ということになっております。

○ 鈴木座長

特に問題はないですか。

○ 赤池専門委員

特に問題はありません。

○ 鈴木座長

どなたか御意見はございませんね。

では、引き続きまして、急性毒性の方に移りたいと思います。これは高木先生ですか。

○ 高木専門委員

急性毒性試験がラットを用いて実施されております。経口・経皮とも LD<sub>50</sub> は 2000mg/kg 体重超ということになっております。

吸入試験も同様に Wistar ラットを用いて実施されておりまして、LC<sub>50</sub> が雌雄とも 5.67 mg/L 超ということになっております。

マウスについては、急性毒性試験は実施されていないんですけれども、薬理試験の一般状態のところでは 2000mg/kg 体重の投与がなされておりまして、特に死亡もないので、恐らくラットと同様に急性毒性は弱いものと推測されます。

代謝物、原体混在物についても急性毒性試験が実施されておりまして、結果は表 13 に

あるとおりです。ほとんどのものはそこにありますように、2000mg/kg 体重超ですけれども、代謝物 A-3 と原体混在物の Me-753 が LD<sub>50</sub> が 300mg/kg 超の 2000mg/kg 体重以下ということで、それぞれ自発運動低下等の症状が見られております。

以上です。

○ 鈴木座長

これについても、特に問題はない。全体的に致死作用で見える限りにおいては、毒性は非常に弱い。代謝物についてもそう考えてよろしいということですね。

それでは、眼、皮膚に対する刺激性、皮膚感作性について。

○ 高木専門委員

ウサギを用いて、眼と皮膚刺激性試験が実施されておまして、眼に対しては軽度の刺激性が認められましたが、皮膚に対しては刺激性が認められませんでした。

モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されておりますけれども、感作性は陰性という結果でした。

○ 鈴木座長

これも問題はないですね。

そうしますと、亜急性毒性試験の方に移りたいと思います。まずラットからです。

○ 高木専門委員

Wistar ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験が実施されております。投与量は 40、100、250、625mg/kg 体重/日となっております。

なお、そのような投与量になるように検体の量を調整して飼料に添加しております。

結果につきましては表 15 に示されたとおりで、625mg/kg 体重の群で死亡が 1 例認められております。

血液系に対しては若干の影響が見られておまして、雄ではヘモグロビン、MCH 減少、PT の延長。雌では RBC 増加、MCH 及び MCHC 減少。いずれも軽度のものですけれども、変化が見られております。

生化学検査では、ALP の増加が雌雄とも見られております。雄ではトータルコレステロールの増加が見られています。

臓器に対しては、肝臓に対する影響が見られておまして、雄で肝臓の絶対重量が最高用量。雌では肝臓の絶対重量がこれはその下の 250mg/kg 体重以上で、更に雌雄とも 100 mg/kg 体重/日以上で肝臓の比重量増加が見られております。組織学的には肝臓で最高用量では肝大胞性脂肪化、クッパー細胞の増殖が雄で、雌では肝細胞の変性とクッパー細胞の

増殖が、100mg/kg 体重以上で肝細胞肥大が見られております。肝臓で最高用量で肝細胞肥大が見られております。この結果、無毒性量は 40mg/kg 体重/日ということとなっております。

以上です。

○ 鈴木座長

このところでは、NOAEL としてはここにあるように、40mg/kg 体重/日という形で見てよいかと思うんですが、高木専門委員から、網赤血球蛍光率の低値への左方移動という話について、申請者に確認の上、記載することというのですが、これはどういうことですか。

○ 高木専門委員

「網赤血球蛍光率の低値の左方移動」という意味がわからなかったので、例えば網赤血球の量的な変動とか質的な変動を意味するものであれば、それを記載した方がわかりやすいのではないかということです。

○ 鈴木座長

赤血球が増加しているというような話のところと併せて見ていった場合、この赤血球の増加というのを有害作用と見るのかというようなところですね。網赤の蛍光率に、どなたか詳しい方はおられますか。意味がよくわからない。

先生、御存じですか。

○ 赤池専門委員

私も知りません。

○ 鈴木座長

多分、全体から見た場合に網赤自体は減るんだろうというふうには読み取れるんですけども、赤血球の増えた話と併せてみると、どちらかと言えば、減っていくのであれば、問題はないかなとは思うんですけども、この蛍光は何を言っているのかな。

何か細かい話をいろいろして、mRNA が残っている部分のところは網赤の問題なんですけれども、恐らくその辺のところを蛍光で見ている、強度のもの、中強度のもの、弱いものという話のところで一応細かく分類していったときに、625mg/kg で影響があったということにはなるんですけども、これがわからないと特に問題かというような話ではないので、聞いてみて、どういうことかと。細かい話で納得していただければ、それで済むとは思っています。

本当はこの赤血球が増えたというのは影響なんだろうかといいのもあって、どうも見

ていると 625mg だけで、しかも 105%とかその程度の話ですから、これはあまり影響と見なくてもよいし、この表からは消してもいいような気がしていたんです。

何らかの形で微弱ながらヘモグロビン関係にもいろんな影響があるようですから、書いておくのはいいとは思いますが、どうでしょうか。RBCの増加だけは抜きましょうか。

○ 高木専門委員

毒性と取らなくていいと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、表 15 から RBC の増加は抜いていただいて、網赤血球の蛍光率については申請者の方に問い合わせをして、どのような内容かというのを聞くだけ聞いてみてください。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 鈴木座長

全体として見た場合に、NOAEL を 40 とするという話についてはよろしゅうございますね。

実は 18 ページ以下のところで、高木専門委員からだと思うんですが、例えば 18 ページ 10 番の (1) のところの 15~16 行目のところで、消してある部分があります。対照群及び最高投与群の 1 群雌雄各 10 匹については、90 日間投与後に 4 週間の回復期間を設けた。確かに回復試験が行われているので、それを評価書案をつくる過程で丁寧に記載してくれているのですが、その 22 行目のところにも、やはり消してある部分があります。

これらは、評価に関しては特に関係がないので消した方がいいという意見だったと思います。その後のところで、19 ページ以降も消去という話が基本的には同じコンセプトで提案されております。

これについては後ほどまとめて議論はしようと思っているのですが、全体としては評価書をいろいろな剤で並べてみた場合に、あまりばらばらになってもいけないので、この辺のところは、できれば幹事会の方に挙げて議論をしたいと思っております。

したがって、今日のところは、この消してある部分は一応、高木専門委員の意見であるということがわかる形にして残しておいて、上の方に挙げて議論をしたいと思います。

議論はそうしますので、高木専門委員からそういう提案についての解説とか、そういったようなところを毒性のところをやった後で、こうだという話をさせていただこうかなと思います。それでよろしゅうございますか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうすると、亜急性のところのラットは一応終わったという形になります。

(2) 90日間亜急性のマウスを引継いで、御説明いただきたいと思います。

○ 高木専門委員

ICR マウスを用いた 90 日間の亜急性毒性試験が実施されております。投与量は 0、30、100、300、1000mg/kg 体重/日です。

結果といたしましては、表 17 に示されているとおりで、1000mg/kg の雌雄で赤血球の減少が見られております。両性に共通して甲状腺の濾胞上皮細胞肥大が組織学的に見られております。び慢性の肝細胞肥大も同様に両性で見られております。雄では甲状腺の絶対・比重量が有意に増加しております。300mg/kg 体重/日以上で肝比重量の増加が見られております。

この結果、無毒性量は 100mg/kg 体重/日ということになっております。

以上です。

○ 鈴木座長

300mg/kg で見られた肝比重量の増加。これは毒性と取るという話になっているようでございます。これはどういうことなんでしょうか。適応だと断定するにはデータが足りないという意味合いなんでしょうか。

一応、申請者側でそういう形の結論を出してきておりますので、ここでは安全の側に立って、とりあえずこれでよしという形にせざるを得ない。積極的にこれを適応だというデータは、この時点では出ていないということのようでございます。

御意見は何かございますか。なければ、90 日間の亜急性のイヌです。

○ 高木専門委員

ビーグル犬を用いた 90 日間の亜急性毒性試験が実施されております。投与量は 300、3000、30000ppm ということになっております。

結果といたしまして、最高用量の 30000ppm で雌雄とも体重増加抑制と摂餌量の減少、T.Bil 及び ALP の増加が見られております。雌ではそれに加えて GGT の増加が見られております。組織学的には、び慢性肝細胞肥大と胆嚢炎が雌雄とも見られております。その結果、無毒性量は 3000ppm ということになっております。

以上です。

○ 鈴木座長

30000ppmのところのトータルコレステロールは雄雌。それからTGが雄なんです、表19のところを見ますとかぎ括弧に入っていて、統計的有意差はなしという話になっているんですが、これは高木専門委員、何か説明は必要ですか。

○ 高木専門委員

これは有意差がないけれども、増加傾向が最高用量で明らかに認められているということで。

○ 鈴木座長

恐らくそのほかの肝機能関連の酵素の変動とかを見ていると、やはり影響があるので、そうするとコレステロールとグリセリドの値は統計的に有意差はないものの、上昇というような点からすると、やはり影響と見た方がよいんだらうという考え方の方ですね。それでよろしゅうございますか。

そうすると、このかぎ括弧は外してよいということですね。

○ 林専門委員

これは何度か議論になっていたと思うんですけども、イヌの場合は確かに統計学的有意差だけで判断はできないという議論があると同時に、表の中には書かないで文章中にそういう傾向があったということに記載するというふうに以前決まったように私は記憶しているんです。

毒性学的な意義が十分認められるようなものは表の中に入れるけれども、単なる傾向のようなものについては本文中に書くという話だったと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、今の21ページの7行目辺りのところに、本文中に記載がありますから、これは表からは削除という形にしようと思います。雄のところの3番目の項目、雌のところの3番目のトータルコレステロール関係ですね。それから、雌のAG比の問題というところも今のような話になります。注書きも消えることになりますね。よろしゅうございませぬ。

では「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の1年間のラット。これは津田先生ですか。

○ 津田（洋）専門委員

1年間の試験は表21のとおりでして、ラットについては明らかな発がん性はないようにみえます。ただ、ほかの試験で見られたように、恐らくこの物質がCYP2Bを誘導するために甲状腺ホルモンの代謝を促進して、肝細胞腫大と甲状腺腫大が起こったということは

共通して見られます。直接に発がん性とは結び付いていませんが、無関係ではないと思われれます。25mg 以下では特に所見はないので、これによろしいと思います。

ただ、この表ですけれども、「肝細胞」がずらっと並んでいますので、1 つに統一できると思います。

○ 鈴木座長

肝門脈周囲性脂肪空胞化とかいうようなところで、肝門脈周囲性という言葉が 3 行続いているので、これらを省いていいよということですね。

○ 津田（洋）専門委員

1 つにして、脂肪空胞化と腫大と単細胞壊死を並べておくぐらいでいいのではないでしょうか。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。毒性の先生で高木先生、何か御意見はございますか。

○ 高木専門委員

ないです。

○ 鈴木座長

先ほど 1 つ飛ばしてしまっただけですけれども、プロトロンビン時間の話のところの部分があって、それについては事務局で資料をつくってくれたようです。類似の項目で 90 日のところで APTT の短縮の話があったんですが、短縮というのはあまりこの病型については問題にすることがないので、これは特に取らないとして、プロトロンビン時間の延長というところですね。これはどうしましょう。事務局から説明してもらいますか。

○ 都築課長補佐

会議が始まる前に配布をさせていただきました、背景データと書いてあるものなんですけれども、ペンチオピラドを用いましたラットの慢性毒性試験で、プロトロンビン時間の増加が雌の最低用量から見られているということに関連して、高木先生の方から背景データを示してほしいというリクエストがございましたので、報告書を見ましたら、報告書の中に背景データがございましたので、お示しをさせていただきました。

727 ページと書いてある方の面の黄色いマーカーで塗ってあるところなんですけれども、黄色いところは 45to70 と書いてあって、これは 45～70 週間の試験においては一番右側の方に行きますと、RANGE OF STUDY MEANS とあって、幅として最低で 0.86～1.00 の範囲であるということがございます。

裏面を御覧いただきますと、報告書の 583 ページに今回のこの試験における測定値が出

ておりました、コントロールのところは背景データの範囲を外れた低い値、0.781 という数字でございまして、このため最低用量から高用量に至るまで、コントロールに比べて有意に高い数字というのが出ている結果になっております。

以上です。

○ 鈴木座長

今の説明で非常にわかりやすかったかと思います。対照が低すぎたということと最高用量も背景データの範囲にありますよということのようなので、取り立てて問題にする必要はないということのようです。

ちなみにこれは、いずれも個体巻の方にデータとして付いてきていたんですね。

○ 都築課長補佐

はい。そちらに並べてある報告書の中に入っていました。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。高木専門委員、これで納得されますね。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

それでは、1年間のラットの慢毒試験については、25mgのところはNOAELになりますということで、先に進みたいと思います。

イヌの1年間の慢毒です。

○ 津田（洋）専門委員

ここで問題となるところは、ADIにかかってくるころなんですが、表で見ていただいで、2150ppmのALPの増加が恐らくかかってくる、NOAELが1つ下になる根拠になったと思うんですけども、NOAELが310ということですね。

このALP増加のところは報告書の表を見ないとよくわからないのですが、抄録だと比率でパーセンテージで書いてあるし、このパーセンテージの統計はどういうふうにとってあるかわかりませんが、有意差が付いていないということですが、そこをきちんとしてから進めた方がいいのではないかと思います。

報告書23ページで、抄録が133ページです。

○ 鈴木座長

これは1群が4匹で行われている実験だと思います。実際上はこの部分というのが雌

のところで1匹についてALPが上昇したというので、これを毒性だと取った。これは個体別に見た場合、臨床的に考えた場合、この動物には悪影響があったという考え方のようだと思います。

○ 津田（洋）専門委員

抄録で言うと、4匹の平均が223%ということですね。

○ 鈴木座長

抄録133ページのところで、52週齢で2150の平均値が223ということにして、1匹の値がどうかということになります。

○ 津田（洋）専門委員

これはパーセンテージ表示ですので、コントロールを100としていますが、2.2倍になったということで、4匹では統計処理のしようがないと思います。生物学的意味があるということになると、ALPの増加、かぎ括弧を外して取るということになると310ということですね。

○ 鈴木座長

念のために個体巻を調べていただいて、この1匹の雌ですね。これが一体ALPがどのくらい上昇しているのか。やはり相当異常な値になっているのかということですね。津田先生が御指摘のように、平均値で見るとパーセンテージ表示で223%、2.2倍程度に上がっているということなんですが、1匹について問題にしているということになりますと、やはり相当高くなっていたのではないかという感じがありますので、これは後ほど調べていただいて、もしこれが1匹の問題ではあるけれども、やはり相当高い値になっていて、毒性と取った方がよいということであれば、この用量がLOAELになるということになりますね。表のところではALP増加のかぎ括弧を外すというような形になるかと思います。

これも先ほど、林先生の方から指摘があったのですが、表のところこの文をどうしましょうかというのがあります。統計的な有意差はない話をイヌの場合の1年の慢毒のところ取ってしまうと、かなり悩ましい問題がいろいろあって、例えば雄の方の15000で腹水が2例というような話のところがあります。

更に胆嚢粘膜上皮過形成3例とかいったものがあって、これらについて、なかなか統計検定をするというのは難しい問題だと思うんですが、異常所見であることには間違いはない。その個体は何らかの反応をしていて、しかもそんなにいい反応ではないというのは問題ないように思うので、これらについては統計の処置の有無を問題にせずに、異常所見であるとした方がよいと思うんです。

腹水、胆嚢粘膜上皮、胆嚢炎、その上の ALT の増加 1 例といったようなところも雄雌であるんですが、その辺もそうですね。肝の雌のところでは肝の絶対・比重量の増加。これは除いた方がよいのだと思います。平均値でやっている話だと思いますから、個別の問題があれば別です。

体重増加抑制についても同じような判断で、これは表からは除外というふうにして、そのほかの何例と書いてある部分に関しては、いずれも表に残すと、かぎ括弧を外すという形にしたらいかがかなと思います。

そうしますと、ALP の話、2150 の話待ちということで、先に進めたいと思います。ラットの 2 年発がんの話に移りたいと思います。

○ 津田（洋）専門委員

次はラット 2 年ですね。これはマウスとラットで長期を見ますと、マウスは肝発がん性があり、ラットの場合は甲状腺に対して発がん性がある可能性が高いということになります。これは先ほど申し上げた CYP2B のインダクションによって甲状腺ホルモンの分解が促進された結果、TSH レベルが上昇して、甲状腺の増殖に作用したと思われます。そのところをどう取るかということになると思います。

甲状腺に関して言うと、表 26 の濾胞腺腫。本日の別紙資料を見ていただいて、腺腫と癌とを合わせると、250ppm で 0 ドーズの対照の倍のネズミに甲状腺腺腫と癌を足したのが出る。各々でやると 9、3 はそれぞれ有意差が出ていないようですが、抄録によると 158 ページ、9 で出ていると書いてあります。統計の方法が違うんだと思います。

158 ページの表 2、甲状腺のところ、9 のところに上向きの矢印。これは Fisher の直接確率検定で印が付いています。濾胞細胞腺腫です。ここの表 26 は同じことが書いてありますが、このいただいた別紙。たしか両方を足しますと、両方を持っているものが 250 ppm の 10 で同一個体においてあったものを足して、一応 Fisher の直接確率で有意差は出ないんですか。

○ 林専門委員

有意差は付いていないですね。

○ 津田（洋）専門委員

消えるんですか。星が付いているからそうだった。これはどう取りますか。9 が出ていると抄録にあるんですけども。

○ 鈴木座長

それは違うんですよ。どう読むかということ、今の 158 ページのところは、これが検査動

物数が違うんですね。全動物数の話のところで見ていかないと話がまずくて、それを今、探しているんですけども、どこでしたか。

163 ページのところの下から 4 つ目のところに甲状腺というのがあって、その辺のところの数値が関わってくるんだと思います。ややこしいな。数が合わないのかな。

○ 津田（洋）専門委員

9 と 3 で同じです。

○ 鈴木座長

同じですね。これで例数が違ってくるので、実際上は 50 分の 3 と 49 分の 9 で有意差がありませんという話。

○ 津田（洋）専門委員

最終計画殺で出るけれども、全部足すと出ないということですね。

○ 鈴木座長

それで今の両方を合わせてみたらどうですかという話のところは、単純計算をすると 250 のところは 49 分の 12 になるかと思ったら、実は重なっていたので、49 分の 10 にしかありませんということで、統計検定をやってみた場合に私が計算をしたときに 49 分の 12 と 50 分の 5 で Fisher をやったんですけども、差がなかったので、10 だったらますますないねという話になりますけれども、そういうことだと思います。

津田先生、今の説明でよろしいですか。

○ 津田（洋）専門委員

はい。しかし、全部足すと薄められますね。特に初期死亡数が加算されるため。

○ 鈴木座長

そのほか、結構いろいろな話がありまして、高木先生の方からので、今の腺腫と癌の話というのは済んだと思います。

肺の病巣とはどのようなものかという話のところなんですけれども、この肺の病巣というのは、表に拾ったのは肉眼所見を拾ったんだと思います。

抄録の 149 ページのところに、肺の組織所見の話が記載されておりまして、その表の下の方に解釈が記載されていると思います。それを見ますと、肺の所見というのは肺胞大食胞が散見されるのと、間質性の炎症があるよという所見に分かれて書かれているんですけども、大食胞が出る話のところは雌ではさまざまなドーズのところに出てきているし、雄でも 83 で出てきているというような話があって、これらについてはこの人たちは用量反応が認められない。雌では病変の程度が対照群と同等か軽度のものだというよう

なところから、異物反応による偶発の変化だろうとしておまして、250の雌で間質性の炎症が見られたことについては、これは薬物の影響と考えるという話が出ております。

それを踏まえた上で、高木先生はどういうふうと考えられるか。その辺のところをお話ください。

○ 高木専門委員

肺の病巣で記載しているんですけども、それがNOAELの設定根拠の一つになっているところなんですけれども、肺の病巣は間質性の炎症もあったと思うんですけども、それ以外の例えば別のものと混ざった状態であった場合に、それを肺の病巣と一くくりにして、それをNOAELの設定に使っていいものかという疑問があったので、私はコメントをしたんです。

○ 鈴木座長

この用量では特に雌の場合、83mgですか。そこは問題にすべき所見というのは、この肺の肉眼所見の話、147ページの肉眼病理所見のところですね。それ以外にはなかったんですかね。確かに高木委員の言われるように、この肺の肉眼所見をもって、なおかつ組織所見との関係で問題にしているのは、雌の場合も間質性の炎症は薬物の影響だという格好で、250のは言っているんだけど、83にはないんだよね。

だとすると、この肉眼所見というのは確かに取り過ぎだよねという話になると思うんですけども、ほかに何か適切な指標が動いているのであれば、この83mgのところはLOELとしてよいと思うんですが、何を取りますか。これはいっぱいあるのではないですか。

高木先生のサジェスションでもいいし、あるいは津田先生のサジェスションでもいいんですが、この83mgの雌というのは、これは中毒を起こしている悪影響がある量だと見るか見ないかというところだと思うんです。

先に調査を依頼していた話ですが、雌の2150ppmのところなので、一例にALPが高いという話だったんですが、これを見ますと明らかに52週で1例非常に高いのが出て、他の部分、対照が大体100~200ぐらいなんですけど、1例1000を超えるものが出て、これは非常に影響だと取った方がよいと思います。

そうすると、これを取りますか。

○ 津田（洋）専門委員

そうですね。

○ 鈴木座長

24ページの書きぶりのところで、肺の病巣というのを消して、こだわると1例のという

のが入るんだけど、ALPの上昇という話。

よろしゅうございますか。疑問があるのだったら、どうぞ。

○ 林専門委員

専門家ではないんですけども、この値を見ていると、最初からこの30番という動物は、この個体はずっと値が高いので。

○ 鈴木座長

遺伝的な影響ではないかという話ですか。恐らくは最初からかなり反応性が高くて、そういうような変化を起こしているのではないかと。どちらもちょっと決着は付けられないですね。

○ 津田（洋）専門委員

難しい話なんですけれども、この動物だけ値が上がっていて、ほかは全く何ともなければいいんですけども、ほかも多少は上がっていて、この動物だけ特に感受性が高いと解釈をすれば、一応有意と取ってもいいと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

もう一つ残っておりまして、腎臓の所見が毒性であるかどうかということなんですけれども、それは事務局の方で腎臓の所見を24ページの7行目から15行目まで書き加えてくださいました。

要約しますと全体として、これは抄録の149ページの腎臓の所見というのを見ていただくと割とわかりやすいんですが、一番下に慢性腎症というのがあって、コントロールから250まで、大体50分の28とか50分の30から40といったような、かなり高率の変化が生じておりまして、対照群との間に雌の場合は全然有意差がない、雄の場合は散見されるというような形のことですが、用量反応相関はない。

ですから、加齢性の変化と見て間違いはないということなんですけど、各コンポーネントの尿細管の好塩基性化、間質性の線維化、腎盂炎、糸球体硬化症といったようなものが慢性腎症を構成する要因であるというようなことを考えると、それぞれの話のところでも統計的な有意差を論じてあまり意味がないというのが要約した書き方でございます。

腎臓には加齢性の慢性腎症が非常に多いので、その意味で個別に分けて毒性を論じることができるよう段階には既がないという意味だと思います。

高木先生、それでも満足していただければ先に進めますけれども。

○ 高木専門委員

私はこれは薬物の影響があったと取ったんですけれども、違いますか。

例えば糸球体硬化症とか、コントロールの8例に対して9mgが12、27が21、23が23と割と、最高用量の辺はあまりはっきりしないけれども、下の方は割とドーズレスポンスが見れるような感じなので、影響があることは否定できないのではないかととらえたんです。

○ 鈴木座長

津田先生、その辺のところの御意見は何かございますか。

○ 津田（洋）専門委員

自然発生慢性腎症を高頻度に起こしてくるので、非常に難しいところですね。

○ 鈴木座長

そのほかの問題等々と合わせても、なかなか難しい部分ではあるんだけど、明確に毒作用だと断定するのもなかなかしにくいなというようなところなんです。これは困ったときの廣瀬先生ということで。

○ 廣瀬委員

このデータを見る限りでは、慢性腎症としての間質の線維化あるいは、これは二次的な影響とは思いますが、糸球体への影響が明らかに増加しているわけですね。ですから、自然発生とは言え、慢性腎症がこの剤によって進行が進んだというような解釈になるのではないかと思います。

○ 鈴木座長

なかなか難しいのは、用量反応相関のものを慢性腎症として見ると、なかなかそうも見えないというところがあって。

○ 廣瀬委員

そうすると、糸球体の硬化症あるいは間質の線維化が慢性腎症の一部なのかどうかというところに話が行ってしまう可能性もある。ただ、27mg以上で、あまり用量相関性が出ていないんです。そうすると判断がなかなか難しくなる。

糸球体硬化症、間質性の線維化を慢性腎症の一つの症状として取らなければあれですけども、これはどうしても出てきていますね。

○ 鈴木座長

ですから、ここは非常にクリアカットには論じることができないので、標本を見て報告書をつくっている人たちが言っていることをとりあえず信用してもよいかなと。149ページの腎臓の所見の表の下、これは個別にいろいろ言っているんですけれども、27mgある

いは 83mg のところの問題で、個別の病変のことをいろいろと言っておりまして、確かにこういうふうに変化したよというのを言っておいた後で、例えば 83mg/kg 体重/日以下の投与群の雄で認められた幾つかの腎病変は慢性腎症と関連のある所見と考えられるが、これらの用量投与群においては、慢性腎症の発生頻度に影響が見られなかったこと及びほとんどの検体投与群において、対照群に比べ病変の程度が同等あるいは軽度であったことから、検体投与による悪影響ではないと考えたという話がしてあるので、これをとりあえず否定はできないだろうねとは思っているんですけども、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

そうですね。グレード等も見ていて、それでそれほど検体の投与でグレードが上がっていないというようなことであれば、それほど大きな問題ではないのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

そういうところに落ち着きそうですね。

津田先生、高木先生、今の御意見でよろしゅうございますか。とりあえずは 83mg の雌のところは ALP の増加というのをもって LOAEL とするという話にしたいと思うんです。

○ 林専門委員

座長、すみません。今はどこの議論をしているんですか。さっきの ALP というのはイヌの話ですね。今の腎臓もイヌの話ですか。

○ 鈴木座長

私の勘違いだね。ラットだものね。ALP の話は忘れてください。ALP の話はイヌの話でして、今のところは別のところで、今、高木先生が言おうとしている 151 ページのところの所見です。こちらを持ってこないといけないですね。

○ 高木専門委員

廣瀬先生のお話でいいと思うんですけども、この抄録を見ると 151 ページの最後から 2～3 行目のところに、250mg/kg 体重/日投与群の雄の腎臓の病理組織学的変化を NOAEL 設定の根拠に使っているの、どれを指しているかをはっきりして、それをどうするか決めていただきたいと思うんです。

○ 鈴木座長

整理をすると、雄の場合、83 または 250 の雄で認められた肝の門脈周囲脂肪変性、250 の投与群は腎及び雌の副腎、これは 250 の副腎の雌、限局性の脂肪化でしょうか。これは 250 の雄の腎臓。250 の場合、149 ページのところの一番上に、250 投与群の雄において慢性腎症の発生頻度が増加し、その慢性腎症を構成する個別所見の一つである尿細管の好

塩基性の発生頻度の増加が認められたということを書いているので、慢性腎症の中で、特に尿細管好塩基性が 83 以下ではないのに 250 で認められたし、数も多いということで、これを取ったんでしょうね。慢性腎症のところも 250 では増えている。

そうすると、慢性腎症だけを見たときに 9mg でどうなのという話になるんだけど、それは他の構成成分の話等々から見ると、対照とそう変わらないのではないのかということをお願いしたいと思うんですけども、あまりすっきりした話ではないと思います。

○ 廣瀬委員

250 のところは、やはりすべての構成成分が有意に上がっているということで、これだけ取って、他はそれほど重要な所見ではないと思いますので、棄却してしまっただけですか。

○ 鈴木座長

比較的合理的な判断だとは思いますが、そのほかの先ほど指摘があった甲状腺の重量の増加であるとか、肝臓の肥大につながるような変化であるとかいうようなものも 250 では見られていますから、トータルで見ただけには問題はないかなと思っただけですけども、83 のところに影響があるよという話は、これで例えばどうなのかな。

○ 都築課長補佐

抄録の 148 ページに肝臓の表がございまして、この一番下に門脈周囲性脂肪変性、ここを取っているようです。

○ 鈴木座長

それが雄は 83 で出ている。雌は 83 が消えてくるのかね。低体重というのが出ているんだよね。雌の場合、139 ページでしょうか。52 週以降で 83mg のところに低体重があって、250 も 88 週以降低体重があるということで、雌の場合は低体重を取っているのかな。

ですから、この肺の病巣というのをとりあえず低体重と直す。雌はどうもそのぐらいしかないし、雄の方は肝門脈周囲性でいいですね。腎臓のところはなかなかすっきりしませんが、一応先ほど議論したような話のところでは 250 は。

○ 林専門委員

腎臓のところなんですけれども、素人であまり口を挟みたくないんですが、これは見ていると今の 250 のところの 45、要するに尿細管の好塩基性化というところ。これは 50 分の 45 なんです。確かに有意差は付いているけれども、その一番下の 9 のところでも 44 なんです。44 と 45、どれだけ大きな差があるのかというのは、それはちょっと突っ込まれるとなかなか答えるのに難しい。

だから、もしこれを書くとしたら、すべてのパラメーターが動いている 250 を最低影響量と考えたという、それぐらいの簡単な書き方がいいのではないかと思うんです。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。確かにそのとおりですね。数字を一つひとつ比較すると、ややこしいことになりますから、これは事務局と相談をして修文をしようと思います。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 廣瀬委員

そもそもこういう所見の取り方をするからいけないんですね。慢性腎症として、そのグレードで分けていけばもっとクリアーに行くのに、こういう取り方をわざわざするので非常に困る。

○ 鈴木座長

コンポーネントで見て行くと結構ややこしいし、切片の場所にもよるしね。

一応、今の話でとりあえずは 250 は明らかに毒性所見があって、83 のところでは雄の肝門脈周囲脂肪変性、雌の低体重をもって毒性と取るということで、27 のところが NOAEL ということになると思います。

○ 廣瀬委員

148 ページにある肝臓、雌の肝細胞肥大は 27 で有意に増加していますけれども、これは無視することになるんですか。

○ 鈴木座長

小葉中心性の肝細胞肥大がコントロール 0 に対して 27 mg/kg 投与群以上で有意差がある。これをどうするかということなんですけれども、こここのところの考察を読みますと、27 及び 83 投与群の雌で認められた肝細胞肥大は他の関連所見を伴わない単独所見であり、生理学的適応と考えられたという話にして、この 83 以下のところはとりあえず切り捨てていますね。

雄と雌で多少、反応の仕方も違うのは違うんですが、脂肪化と合わせて見るという話になっているんでしょうかね。

○ 廣瀬委員

肥大と脂肪化は全然違いますから。

○ 林専門委員

これは今、Fisher の正規確率で見えていますね。ここは実際には 4 群。だから、コントロ

ールと 4 回比較しているのので、その多重性を本来なら考慮しないといけないはずですが、それを考慮しているかどうかはわからないんです。だから、もし多重性を考慮するとすれば、これは今、細かい方の矢印なので、5%有意ということになります。単純なボンフェローニのコレクションをかけてみると、5%という場合は 0.0125 と比較しないといけないことに。

それで実際には 1%以下の矢印にはなっていないので、これは恐らく多重性を考慮すると、統計学的有意性は消えてしまうと思います。

○ 廣瀬委員

確かにコントロールで 1 例でもあればなくなるわけですから、そういう問題もあるんでしょうけれども、このディスカッションは無理があると思うので。

○ 鈴木座長

かといって、これ自体はなかなか決着が付けられない話にはなるんですけどもね。明らかな問題として、肝臓が腫れることと甲状腺が腫れてくる。一部の雄の場合には腫瘍が出てくるかもしれないというような話のところにつながる変化があるというのは確かなようなんですが、それを合わせて見た場合に、雌の場合はその辺の反応が、雄に比べると比較的弱いという話になっているので難しいですね。どう見るか。

今、林先生が言われたような統計的な検定のところの解釈からすると、83 以下の変化は恐らくは有意差のない話になるのかもしれない。

先生、この統計検定はすぐにやれますか。

○ 林専門委員

これの正確な p 値さえわかれば、それはすぐにわかると思います。これはあくまでその範囲というか、0.05 以下ということしか言っていないので、その p 値が 0.038 だとかいうような値がわかれば、それは多重性を考慮した場合にどういう判断ができるかというのわかります。

○ 鈴木座長

これは数値は載っていないですね。限界値で切っているのは 0.05 と 0.01 でしかやっていないからね。

○ 都築課長補佐

廣瀬先生の御指摘も NOAEL の取り方というよりは、こちらの最後の考察のところ、他の関連所見を伴わないので生理学的適応と考えられたということではさっと切ってしまう。この論旨が納得いかないという御指摘だったかと思いますので、少し書きぶりの改め方を時間をいただいて考えさせていただくということで、どこから所見と取るかという

ころについては、先生方の御意見は一致しているかと思しますので、できましたら先に進めさせていただけるとありがたいです。

○ 鈴木座長

書きぶり自体は抄録の方を拾ったのでこうなったんだけど、評価書として我々はもう一度書きぶりを検討しますから、それでお許しくださいと。今話を総合すると、所見としては雌の場合、250を肝臓については取りますと。雌のLOAELの根拠としての問題は低体重という形にしますということになりますかね。

廣瀬先生、津田先生、高木先生。今話でよろしゅうございますか。

では、そういう形でお許しいただきたいと思います。そうすると、ここは27mgがNOAELという形になります。

もう一つだけ残っておりまして、評価書の24ページ、23行目から28行目で四角の枠に囲われている部分なんですけれども、先ほど津田委員の方から、この件について甲状腺濾胞細胞過形成についての問題で、CYPの分子種が誘導されることと関連があるという説明を既に受けました。

その意味では、このところは薬物代謝酵素の分子種までは見ていないんですが、この程度のことはとりあえず書いておいて、総合評価でもう少し詳しく書き加えるというような形にしておいた方が、全体として現象を理解する上では具合がよいのかなと思っているんですけれども、津田委員の説明からすると、ちょっと足りないところがあるかもしれないんですが。

○ 津田（洋）専門委員

31ページのその他に書いてあるように、2Bも含めて測っているんで、上がることは当然知っているわけです。ですけれども、その機序として甲状腺腫大が来たということがわかっているわけですから、癌が出ていない範囲に収まっているということです。

○ 鈴木座長

とりあえずは、ここにこの形で残しておいて、後ろのまたということでよろしゅうございますね。どうもありがとうございました。

そうすると、ラットの話はこれで片が付いたと思います。もう少しですね。マウスの18か月。

○ 津田（洋）専門委員

マウスの方はラットの方と違って、肝臓が全動物で抄録の182ページにあるように、最高用量で肝臓腫の有意の増加があります。倍ぐらいで、7に対して15匹になります。一応

は 0.05 以下ということが付いています。これで発がん性を取るかどうか。悪性腫瘍までは行っていないようですが、両方足したデータがないので、わからないんです。

評価書にありますね。表 29「肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度」で、全動物だと 600、「腺腫＋癌」、最終屠殺だけですと 200 まで有意差があるということになって、マウスに関しては肝臓を標的とした発がん性があるということになります。

○ 鈴木座長

マウスの場合、200mg 以上のところで、雄で肝臓に対する発がん性を有するという形のまとめでよいかと思います。

そのほかのところを含めて考えた場合に、NOAEL が 60mg という形になりますが、それもよろしゅうございますね。表 28 のところの所見で特に問題になるようなものはほかになければ 60mg が NOAEL、200mg 以上で肝臓に対して雄の場合、発がん性があるということになります。

○ 津田（洋）専門委員

腫瘍というのは肉眼所見の話で、表 28 は組織所見の方ですね。肉眼所見とどちらでしたか。

○ 鈴木座長

表 28 のところの肝臓の腫瘍ですね。

○ 津田（洋）専門委員

甲状腺で見ればこれは組織所見ですし、肝臓の種類はあくまでマクロ所見ですので、組織学的には腫瘍と書くべきだと思います。

○ 鈴木座長

先ほど下の方にあるように、表 29 で明らかなように、やはり雄の場合、両方を合わせた場合のことであるので、これは腫瘍としていいんでしょうね。

○ 津田（洋）専門委員

200 のことを書くなら腺腫ですね。

○ 鈴木座長

そういう意味ですね。

○ 廣瀬委員

このところは非腫瘍性病変の項目ですので、削除してはどうでしょうか。200mg 投与群のみと書いてありますけれども、下を見ると 200mg と 600mg で腫瘍が増えているので、整合性が取れていないということもあります。だから、もう削除した方がいいと思います。

○ 鈴木座長

非腫瘍性病変だから、肝臓の腫瘍というのを入れることはないですね。腫瘍の話は表 29 の方に出ていますよということで、廣瀬先生、それでよろしゅうございますか。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 鈴木座長

そうすると、これはこれでよろしいということになると思います。

○ 廣瀬委員

毒性のところの一つあるんですけども、イヌの 1 年間の慢性毒性試験の表 23 の最高用量のところ、腹水が 2 例あって、胆嚢粘膜の上皮の過形成が 3 例、胆嚢炎が 1 例ある。よくわからないのが、この腹水が何で起こったかということです。ひょっとしたら、胆嚢炎があるために腹水が起こったのか。また別の原因なのか。胆嚢粘膜の過形成が胆嚢炎のために起こったのかどうか。

90 日試験、21 ページの表 19 を見ても胆嚢炎が起こっていますので、どうも胆嚢にこの剤は標的性があるように思えるんです。1 年間で過形成が 3 例も起こるといのは、もっと長期になれば、腫瘍になるのではないかというような危惧もありますので、この胆嚢炎にしろ、胆嚢上皮の過形成にしろ、その原因と、胆嚢に関係があるかどうかわかりませんが、腹水が起こった原因とを申請者に聞いていただけないかと思います。

○ 鈴木座長

聞くのは問題はないと思うんですが、これは NOAEL の設定等々のところにはとりあえずは影響しないかなと思うんですが、そこの部分がわからないと評価できないということになりますか。

○ 廣瀬委員

そうではないと思います。

○ 鈴木座長

これはイヌの胆嚢ですね。マウスではあまり胆嚢についての所見はないのかな。ラットは胆嚢がもともとないのでしょうがないんですけどもね。ややこしいことになるかもしれないね。

○ 都築課長補佐

これはハザードをより明確にするという意味で、申請者に一度コメントを求めて、幹事会までに情報を集めてみたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○ 鈴木座長

よろしゅうございますか。

○ 廣瀬委員

はい。それと 22 ページの 7～8 行目の辺です。ここも「背景データの範囲内であり」、検体投与との関連はないと書いてありますので、もうちょっと科学的な理由で検体投与とほとんど関連はないということにしてもらいたいと思います。

○ 鈴木座長

これは先ほどデータを示して、こういう数値であるという話をしたんですけれども、これも預かりますかね。事務局、座長の問題で少し検討してみますという話にさせていただければと思います。

○ 都築課長補佐

これは先ほど、ここで論じていただいたことに比べると、やや雑な表現になってしまっていると思いますので、座長の指示をいただきながら少し修文を考えたいと思います。

○ 鈴木座長

一般毒性、慢毒発がんに関連しては、そのほかに御意見はございますでしょうか。

なければ、それでは生殖発生毒性試験です。

○ 長尾専門委員

生殖発生毒性試験は 3 つ行われておりまして、まず最初のラットを用いた 2 世代繁殖試験では 200～5000ppm を Wistar ラットに混餌で投与して実験が行われております。

結果としては、その表 31 にすべて要約されております。親動物では 1000ppm 以上で雌雄で体重増加抑制、肝及び副腎の病理組織学的変化を伴う重量増加が認められております。また、最高用量の 5000 では低体重と密接に関連した性成熟の遅延が見られています。

児動物では最高用量 5000ppm で哺育期間中の体重増加が抑制されています。

以上のことから、無毒性量は親動物に対しては 200ppm、児動物に対しては 1000ppm ということで、繁殖能に対する影響はなかったと。

ラットの発生毒性試験、催奇形性試験ですけれども、これも同じく Wistar ラットを使って器官形成期に 62.5～1000mg/kg を投与しております。最高用量の 1000mg で母動物の体重増加抑制と摂餌量の減少、胎児では死亡率の増加、生存胎児数の減少が認められております。

以上のことから、無毒性量は母動物、胎児ともに 250mg である。催奇形性はなかったと結論しております。

同じくウサギを用いた発生毒性試験では、25～225mg/kgを強制経口投与して実施されていますが、最高用量の母動物1例で体重減少、摂餌量の減少、流産が見られましたが、これは用量設定試験においてもほぼ同じ用量で同様の所見が見られていますので、1例であっても一応影響ではないかと判断しました。胎児に対しては最高用量で低体重が見られています。

以上のことから、無毒性量というのは母動物及び胎児ともに75mgで催奇形性はないと判断しています。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。御指摘の点は既に直っているわけですね。

○ 長尾専門委員

はい。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。そうすると、発生、生殖はいずれもNOAELが決まるという形になっていると思います。

それでは、林先生、遺伝毒性試験をお願いします。

○ 林専門委員

遺伝毒性試験の方も、最終的には生体内で特に問題となるようなものはないと考えます。

標準的な試験を含めて、いろいろな試験が行われていまして、*in vitro*のチャイニーズハムスターの培養細胞を用いる染色体異常試験において陽性が得られたということなんですけれども、実際にこの陽性の中身は非常に弱いものというか、細胞毒性が出ているようなところで初めて出てくるというようなものでございました。

それにつきましては、*in vivo*の小核試験で、これは限界用量まで試験されていて、陰性であったということから、今の染色体異常の誘発は、生体内では起こるとは考えにくいというようなことがあります。

これはマウスでなくてラットだったのが残念なんですけれども、ラットの肝細胞を使ったUDS試験でも陰性であったということから、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと結論づけていいと思います。

一部修文したところがありますので、それは後ほど事務局の方にお渡ししておきます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。代謝物及び混在物については、遺伝毒性はやられた限りではないと、陰性であるとしていいわけですね。

その他の試験というのがありまして、肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験というのがあります。これについては、先ほど津田先生がお話くださったんですが、どうですか。

○ 津田（洋）専門委員

ここでフェーズ I 酵素の誘導によって、多少肝臓が大きくなっているの、いろいろ調べているようです。詳しいデータがあるかどうかわかりませんが、恐らくそうでしょう。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。一応 P450 系統のもの、これは CYP の系統ではかったものとペントキシリゾルフィン、*O*-脱アルキル化酵素とか UDP-GT といったような酵素活性そのものを測っている部分があって、そのほかにコネクシン 32 という、これは細胞接着のところの分子だと思うんですが、そこの変化というのを調べております。

PCNA の標識率等も調べていて、細胞増殖に関しては 2 つぐらいの形で、少なくとも PCNA の話で認められておりますし、CYP の系統のところの話が薬物代謝酵素の話ですが、肝細胞肥大の話につながる部分だろう。

UDP-GT の上昇というところでとどめてあるんですが、これが実はサイロキシン関係についての代謝で、非常に重要な働きをしているというのが知られているものですから、これが上がっているということであれば、特に TSH の測定をしなくても、この機序で甲状腺が大きくなるんだろうと考えて問題はないだろうと思います。

そういうことでよろしゅうございますね。

○ 津田（洋）専門委員

ただ、ここの書きぶりがその他のところで、14~15 行目のところのコネクシンのことですけれども「連絡蛋白測定では」というとウェスタンをやったかと思うんですけれども、そう思って読むとスポット数と書いてあるので、どちらを言っているのかよくわからないので、もう少しクリアーに書いてほしいと思います。恐らく肝臓の標本で免疫染色をやってみて勘定をしたんだと思います。

○ 鈴木座長

これは免疫染色ですから、それでスポット数になるんですね。

○ 廣瀬委員

これはラットの話でしょう。

○ 鈴木座長

これは基本的にはラットでやっていますね。ラットでも甲状腺の濾胞があつたり、肝細胞も高濃度では。

○ 廣瀬委員

甲状腺はいいんですけれども、肝臓については、あまり直接のエビデンスにはならないのが気にはなります。

○ 鈴木座長

必ずしも肝臓の癌との関係だけではなくて、肝細胞肥大とか、その薬物代謝亢進による甲状腺の方の反応とか、そういうようなところとの。

○ 廣瀬委員

甲状腺は腫瘍まで行っていないわけでしょう。

○ 鈴木座長

肥大とかそういう話のことです。

○ 廣瀬委員

肝臓は腫瘍ができていますから。

○ 鈴木座長

マウスはね。

○ 廣瀬委員

それが大きな問題ではないですか。私はあえて試験しろとは言いませんけれども。

○ 鈴木座長

恐らく共通する話だろうということと、測定項目が非常に多いというところから、ラットを動物種に選んだんだろうとは思いますが、マウスでやってくれば、肝臓の癌に関して、より直接的な話の結果が得られたんだろうと。

ただ、恐らくこの結果を見て、マウスでも同様の変化があるだろうと想像するのは難しいので、そのことですね。

○ 廣瀬委員

肝臓については、酵素誘導はそうかもしれないけれども、細胞増殖とかそういうのは、どうなるかわからない。

○ 鈴木座長

厳密に言えばそういうことですけれどもね。

○ 津田（洋）専門委員

これはあくまでラットだけの話であって、マウスとは別のストーリーですので、あまりそれから類推しない方がいいと思います。ラットについてやったというだけです。マウスでどうして発がんするかというのは、今もって癌の原因はわかっていないわけですから。

○ 鈴木座長

ラットで発がんしないのに、マウスでは出るということは多いですからね。

○ 津田（洋）専門委員

それはもともとマウスができやすいということがあって、恐らくプロモーションを起こしたという想像しかできないので、そのことは一般論ですので、ここには別に触れていないし、触れるということも無理して要求することもないと思います。

○ 鈴木座長

トータルで見た場合の話ですが、遺伝毒性に関しては全体として見ると、陰性であると考えるよるしい。特段、生体にとって問題になるような話はないということなので、今、話題になっていたマウスの発がんのところ。これも明確に実験の段階のところでは閾値があるようにも見えますし、そういったようなところからすると、ADIが設定できるのではないかと思うんですけども、その点についてはよろしゅうございますか。

そうしますと、一応そういう流れで総合評価の方に移って、ADIの設定に移りたいと思います。

総合評価は、事務局から少し。

○ 都築課長補佐

事務局から、総合評価を簡単に御説明させていただきます。

32 ページ「III. 総合評価」でございます。

動物体内運命試験につきまして、経口投与試験によりまして、血漿中濃度が 0.4～1.3 時間後に  $C_{max}$  に達しまして、 $T_{1/2}$  は 13.6～20 時間ございました。比較的  $C_{max}$  も  $T_{1/2}$  も早い薬剤であるということが言えると思います。

主要な排泄経路は、胆汁を介しました糞中ではございまして、96 時間後には糞中に 72～84.3% TAR が排泄されるということがわかりました。

すべての組織で投与 1 時間後に最高濃度となりまして、以後、速やかに減衰していくという傾向が見えております。72 時間後にはほとんどの組織中濃度が血漿中濃度と同等かそれ以下となっております。

尿中には親化合物は認められませんが、10%を超えるような代謝物も見られませんでした。糞中の主要な代謝物は A-6 と A-8 でございまして、胆汁中では B-3 のグルクロン酸抱合体が主要な代謝物でございました、

主な代謝経路は、チオフェン環の酸化、チオフェン環由来の環構造の分解とアミド結合の加水分解、チオフェン環側の鎖アルキル基の酸化やピラゾール環メチル基の脱離、及び

それに続く抱合化が考えられました。

植物体内運命試験でございます。ブドウ、トマト、キャベツを用いて植物体内運命試験が行われております。可食部における主要成分は親化合物でした。主要な代謝物としては A-11 抱合体、及び A-3 が検出されました。主要な代謝経路はペンチオピラドの側鎖アルキル基の酸化とそれに続く抱合化、チオフェン環由来の環構造の分解とアミド結合の加水分解が考えられました。

先ほど、植物体内運命試験において、動物体内運命試験とは異なる植物独特の代謝物ができるといえるということはないということをお伝えいたしました。

土壌中運命試験でございます。ペンチオピラドは好氣的な条件下では比較的緩やかに分解されまして、推定半減期は 130～139 日でした。主な分解物は A-3、A-4、A-12、A-13 でした。

代謝分解経路といたしましては、チオフェン環の酸化、チオフェン環由来の環構造の分解とアミド結合の加水分解、ピラゾール環のメチル基の脱離。最終的には二酸化炭素等の揮発性成分に分解していくという経路が考えられました。

土壌吸着係数は先ほど中程度であるという御指摘をいただきましたが、有機炭素含量で補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 371～522 でした。

水中運命試験では、加水分解試験では非常に安定であるという結果が出ております。土壌残留試験でございますけれども、畑地土壌における土壌残留試験は、推定半減期はペンチオピラドとして 6～85 日、ペンチオピラドと分解物の合計として 6～190 日でした。

野菜と果実を用いて、ペンチオピラド A-3、A-5、A-11 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されました。ペンチオピラドの最高残留値はももの果皮を除きますと、ブドウの 3.77mg/kg、これが最大の数字であったかと思っております。

ラットの急性経口  $LD_{50}$ 、経皮  $LD_{50}$  は雌雄ともに 2000mg/kg 体重超、吸入  $LC_{50}$  は雌雄ともに 5.67mg/L 超でした。代謝物、原体混在物について、急性経口  $LD_{50}$  がやられているんですけれども、一部最高用量で死亡が見られているところがあるんですが、おおむね親化合物と同程度であろうという結果が出ております。

刺激性に関しましては、軽度の眼刺激性が認められましたが、皮膚刺激性は認められておりません。モルモットを用いた皮膚感作性試験では陰性でした。

亜急性毒性試験、慢性毒性試験におきまして、先ほど御覧いただいたように、主に肝臓等で毒性が見られているということでございます。発がん性試験で得られました無毒性量はラットで 27、マウスで 59.8 でした。ラットで甲状腺濾胞に腺腫が見られた。マウス

では雄の肝臓で腫瘍が見られたという結果が出ておりました。

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11mg、児動物で54mgでした。繁殖能に対する影響は認められませんでした。

発生毒性試験で得られました無毒性量は、ラットの母動物及び胎児で250mg、ウサギの母動物及び胎児で75mg/kg体重/日でした。催奇形性は認められておりません。

遺伝毒性試験として、標準的な試験が実施されておまして、細胞を用いた染色体異常試験において、一部陽性の結果が得られましたが、これは強い細胞毒性が見られる濃度のみ見られた所見でございまして、マウスの小核試験及びラットの肝細胞を用いたUDS試験の結果が陰性であったことから、生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられました。

原体混在物及び代謝物の細菌を用いた復帰突然変異試験では、結果はすべて陰性でした。

発がん性試験において、雄ラットで甲状腺濾胞腺腫、雄のマウスで肝細胞腺腫、たしか腫瘍も出ていたと思うんですが、この発生頻度の増加が見られました。追加試験においてペンチオピラドはPBに類似した肝薬物代謝酵素誘導能を有し、肝細胞の増殖活性を亢進することが示唆されました。これらの作用には閾値が存在することが確認されましたので、発がん性試験で見られた腺腫の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられました。

また、各種の試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をペンチオピラド親化合物のみと設定いたしました。各試験における無毒性量と最小毒性量は表33に示されておりでございます。

総合考察は、以上のところで御説明を終わら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した。全体をお聞きして、そう違和感はないんですが、最後のところのがんの関係のところは少しどうかと。

○ 津田（洋）専門委員

今のところの25行目で「肝薬物代謝酵素誘導能を有し、肝細胞の増殖活性を亢進する」とありますが、薬物代謝酵素の誘導と肝細胞の増殖とは何も関係がないので、ここで文章を切って別々にしてください。もし、肝細胞の増殖活性を亢進するという事に理由が必要ならば、肝毒性によってです。

○ 鈴木座長

PCNAが一応ラットでは測定されていたので、薬物代謝酵素誘導能とは違う形で測られ

るのは。

○ 津田（洋）専門委員

薬物代謝酵素誘導という効果と、肝細胞が増殖するという現象は、直接の因果関係はありません。

○ 鈴木座長

そういうふうに申し上げたつもりです。ですから、文章を2つに分けて、とりあえず書いておけば問題ないかと思います。もう少し詳しく書く必要があると言われるのかなと思っていたんですけども、それはよろしいんですかね。

林先生、何かございますか。

○ 林専門委員 私もその書き方のところだけなんですけど、今の部分と11行目に「発がん性試験で得られた」ということで、その11行目にも発がん性試験があるし、今までの並びだと、長期毒性をやって発がん性試験があって、生殖発生毒性があって、遺伝毒性があって、それで最終的な全体の考察という流れできていたと思うんですけども、これももう少しそういう形に流れとして合わせておいた方がいいのではないかという印象を持ちました。

○ 鈴木座長

私も類似のことを感じていて、補佐が口頭では11～12行目のところで、甲状腺の話と肝臓についての話をしていたので、そちらを取っておいて、下のパラグラフのところは発がん性のメカニズムについてはという形にした方がいいかもしれませんね。

○ 齊藤事務局長

事務局から申し上げるのは恐縮なんですけれども、今の23行目のところで、ラットの方の甲状腺濾胞細胞腺腫の増加ですが、これは統計的には有意ではないんですね。

○ 鈴木座長

たしかそうだったと思います。

○ 齊藤事務局長

25ページの方の5行目のところに高木先生からコメントがあって「腺腫と癌を合計した値についても統計計算を実施すること」で、その処理がどのようにされたかということです。

○ 鈴木座長

それは有意ではありません。

○ 齊藤事務局長

総合評価に書いてあっていいのでしょうか。

○ 鈴木座長

有意でないのに書いておくことがおかしいのかということですか。

○ 齊藤事務局長

それでもよろしいのかどうかという確認です。議論として、そのところがラットにおける毒性のターゲットだということはよくわかるんですが。

○ 鈴木座長

非常に微妙なところですね。

○ 津田（洋）専門委員

腺腫は増えたのですが、腺腫と癌とを足すと増えないんです。

○ 鈴木座長

腺腫は先ほどの話で、殺したときの話です。全部の動物を入れると有意差は消えるんです。途中で三十何例でやったところがありますね。それでやると有意差が出てくるんです。

ですから、非常に微妙でして、その意味ではこの濾胞腺腫の話を含めて、有意差はないけれども、取っておいていいんだというふうには思います。

○ 津田（洋）専門委員

酵素誘導とかいろいろなことが出てきていますので、全動物では有意差はなしとか、そういうことをどこかに入れておいた方が、この酵素誘導があるとか肝臓が肥大するとかいう説明につながると思います。

○ 廣瀬委員

肝臓ではなくて甲状腺もそうなんですか。

○ 鈴木座長

もう一度確認します。先ほど、津田先生の御指摘に対して、ページを指摘してお話をしたところがあるかと思うんですけれども、158ページのところで最終計画殺のところでは有意差が濾胞細胞腺腫についてはありますと。250ですね。全動物にするとこれは消えてきますという指摘をしたんだと思います。その意味で言うと、この濾胞細胞腺腫が生ずるという傾向はやはり無視できないだろうというふうに思います。

○ 都築課長補佐

それでしたら、評価書の25ページと26ページを見比べていただくと、マウスの18か月間の試験の方は最終計画殺動物と全動物を並べて書かせていただいているんです。ラットもこのような書き方をした方がわかりやすいかもしれないです。

○ 鈴木座長

確かに誤解がないですね。その方がいいと思います。

○ 津田（洋）専門委員

計画屠殺は非常に大事な所見でして、全動物では早く死んだ動物はまだ腫瘍ができる前に死んでいるわけですね。それも入れてしまうと、当然  $n$  数が増えるので消えてしまうということになるわけですから、やはりそういう所見はどこかに入れておくべきだと思います。計画屠殺では有意差があったとか、全動物ではないということがわかるような書きぶりにした方が正確だと思います。

○ 鈴木座長

そうですね。表 26 を大幅に書き換えて、マウスと対応が取れるようにするというところで、大分宿題が出ましたけれども、ほかに問題はないでしょうね。

代謝の方の書きぶりは、こんなところでよろしゅうございますか。

○ 小林専門委員

32 ページの 37～38 行のところに「おうとう（果実）及びブドウ（果実）」と書いてあるところがキャベツの 0.11 だったと思います。

○ 鈴木座長

数値が違うんですか。

○ 小林専門委員

15 ページのところの 13～14 行で直しているんです。5 についてですね。

○ 上路専門委員

前の方の作物残留試験の結果と並べてですね。

○ 鈴木座長

わかりました。事務局、いいですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

ほかにはございませんか。

○ 高木専門委員

33 ページの 26～27 行目ですけれども、これは先ほどの津田先生の議論であったんですけれども、マウスの肝発がんに対してラットの肝細胞の増殖とか、酵素誘導で類推をするのは飛躍があるということで、それからすると、ここの腺腫の発生機序は遺伝毒性メカニ

ズムと考えがたくという根拠のところ、その上の2つを採用しない方がいいのではないかと思います。

マウスの肝発がんの発生機序を遺伝毒性メカニズムではないとするところの根拠に、ラットの肝細胞の増殖活性があることを使うのは飛躍があるのではないかということです。

○ 鈴木座長

どうですか。マウスでの発がん試験に関しては、世界的にさまざまな議論が行われているところでありまして、マウスで出てくるがんの大半が肝臓がんであるということ。一部ホルペットとかキャプタンとか、ああいったように腸管にがんが出るものが一部ある。

どこに出るのかよくわからないんだけど、それとは違う出方をするものがあるんだけど、いずれの場合も人に外挿する際に、その外挿性というのは極めて低いということから、先行きのところでマウスの発がん試験をやめてしまおうというような議論が世界的に行われております。

そういったようなところを考えると、これは機序のところの問題について、注意深く書いて、マウスについての話は試験結果のところから見ると、閾値があると言ってよさそうなデータなので、それだけを取りあえず書いておくという形にして、修文するというのはいかがかなと思うんです。

○ 林専門委員

その理由づけの1つとして、遺伝毒性のところでは先ほどもいろいろな試験が行われているという話をしました。そして、その中にこれは微生物なんですけれども、*B.Subtilis*を用いたDNAの修復試験というのが行われておりまして、これは陰性です。あと、これはラットですけれども、生体内でもUDS試験が行われており、これも陰性です。

この2つから類推すると、このもの自身がDNAとダイレクトアクティングをする、結合をして、アダクトをつくったりというようなことはまずないだろうと推測されます。それはバクテリアのような*in vitro*の系でも証明されているので、マウスについてもそれは演繹しても大きな問題にはならないだろうと思いますので、それを一つの説明材料とすることはできると思います。

○ 鈴木座長

特にその部分について言及をして、DNAとの直接作用はないものと考えられるというところを入れたら、割と強めの話になるだろうと思います。その辺のところの修文は、また林先生にお手伝いいただいて、事務局と座長のやり取りの中に加えさせていただきたいと思いますが、それでよろしゅうございますか。高木先生、いいですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうしますと、ほかに議論はないですね。長尾先生はいかがですか。

○ 長尾専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。そうしますと、34ページの表33を見ていただきたいと思います。議論の中でNOAELが変わったという試験がなかったので、この数値のところを見て一番低いNOAELは何かというところに持っていけばいいのだと思います。

34ページ、イヌのところの1年間の慢性毒性試験でしょうか。雌の8.10が一番低いNOAELになると思います。催奇形性もない、変異原性もないというようなところで、発がん性はあるんですけども、遺伝毒性によらないということになりそうなので、安全係数を100にして、そうしますと0.081mg/kg体重/日ということになるかと思いますが、若干御議論をいただきたいと思います。

高木先生、これでいいですか。林先生は今のでもいいですか。

○ 林専門委員

これまでの流れから考えれば、横並びで考えれば仕方ないというふうには思います。今まで言っているように、私の個人的な見解としては、やはりこのイヌの1匹だけのALPですべてADIを設定するというのには、個人的には抵抗があります。

もう一点は、今回の場合、先ほどマウスの肝発がんについて、一応そのDNAのダイレクトアクティングな様式は否定できそうだから大丈夫でしょうという発言はしましたけれども、メカニズムがちゃんとわかっているわけではありません。

そういうふうなときに、がん原性があるような場合でも、そのセーフティーファクターが100であるかどうかというのは、それは個人的に疑問視というか、今後詰めていかないといけない問題だなという認識はございます。

でも、これまでの流れからすれば、このものについては今の議論で止めるより仕方ないかなとは思っています。

○ 鈴木座長

考え方として、確かにマウスの発がんのところとか、幾つか気になる部分はあるんですね。イヌの1例だけで決めてしまったということの是非とか、今後のところで、これで毒

性試験あるいはハザードのアイデンティフィケーションが全部終わったというのではなくて、申請者側に引き続いてメカニズム試験等々を実施するようというような要望を出しておくことは悪くはないと思うんです。やるやらないはわかりませんが、強制力があるわけではありませんから。

○ 廣瀬委員

マウスの肝臓で発がん性がありながら、メカニズム試験が何もやっていないんです。今まで発がん性があった場合には、細胞増殖だとか幾つかの試験を必ずやってきたんですけども、この剤に限って何もないということになると、やはり後々混乱すると思うので、現時点で ADI を取ることはいいですけども、できる限り何らかのメカニズム試験を追加してくれとか、そういうことは言ってもいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

メカニズム試験として、やはりマウスの問題のところは今後の申請者の努力によって追加しろと。できればその後、公表しろということですね。

とりあえず ADI は林先生の意見によればということですが、私も同じような意見なんです。認めないわけにはいかないという話のところを進めるという話になると思います。

幾つか修文をしなければならないこと。あるいは申請者に問い合わせをして反映させなければならないことというのがございますので、幹事会が次回行われるまでのところで、できる限りその辺を詰めて、またメール等々で委員の方に連絡をしていきたいと思っております。そのことを手続の問題としてお認めいただいた上で、ADI は先ほどの数値で決めるということでもよろしゅうございますね。

○ 津田（洋）専門委員

今までここで 100 でやってきたので、そういくでしょうけれども、がん原性が明らかな物質に対して、本当に 100 でいいかどうかということは、ここでする議論ではないんですけども、ある程度きちんとしないといけないと思います。

例えばもっと 200 とか 400 とか、あるいは桁を上げるとかいうことをしないと、本当に安全が確保できるかという問題になってくると思います。これだけの試験から言うと、IARC で言えば Group 2B に相当するわけですね。1 個の試験できちんとしていけば 2B に行く場合が多いですから、2B のものに対してもほかのものと同じに 100 でいいかどうかという議論はきちんとするべきだと思います。

○ 鈴木座長

今後の検討ということで、これはこれとしてよろしゅうございますね。

○ 津田（洋）専門委員

今までそれでやっているのだったら、今ここで特に急に変わるわけにはいかないという  
意味であって、必要ないという訳ではありません。

○ 都築課長補佐

農薬は発がん性試験ではかなり高用量で、ほかの化合物ではやらないような 20000ppm  
とか、そういう用量で、あえて癌が出るような試験をやっていますので、そうするとほか  
の試験よりは出やすいのかなという感じはいたしますけれども、これはもう農薬だけの問  
題ではなくて、ほかの化合物にも考え方を共通で求めていくべきことかと思しますので、  
これは食品安全委員会全体として考えていった方がいいかもしれません。

○ 廣瀬委員

発がんの標的が肝臓や甲状腺で、多くが肝臓の酵素誘導が恐らく関与しているだろうと  
いうものなので、直接ヒトに外挿はできないのではないかなという気はあるんですけど  
も、それだけが救いです。

○ 鈴木座長

もう一つは、暴露レベルが極めて低いという問題のところがあって、確かに補佐の言う  
ように、ハザードをアイデンティフィケーションして、農薬の場合というのは非常に高濃  
度のところで、発がん性ありやなしやというのを限定しているので、その辺だけ見ていき  
ますと、現実の暴露水準と非常に大きな隔たりがあるということも、やはり今後のとこ  
ろで評価の際に考えていかないといけないところだろうと思っております。

いずれにしても、農薬専門調査会としても少し議論をするような機会を今後のところで  
持ってみたいと思っておりますので、連絡がありましたら、また御参加いただきたいと  
思います。

もし他になれば、今日この話はこれで終わりにいたしたいと思うのですが、事務  
局の方は何かありますか。

○ 都築課長補佐

今後の進め方について、ちょっと触れさせていただきます。本日、ADI は決まりました  
けれども、評価書や抄録の書きぶりについては、さまざまな御意見をいただきましたので、  
これを踏まえて修正をさせていただきたいと思います。

また確認すべきところについては、至急確認するという手続を取らせていただきたい  
と思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。

それでは、本日の総合評価第一部会を終わりたいと思います。どうもありがとうございました。

○ 都築課長補佐

次回の本部会は、8月1日に予定しておりますので、よろしくお願いいたします。