

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第二部会 第6回会合議事録

1. 日時 平成19年7月9日(月) 14:00～17:27

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(フルアクリピリム及びベンゾビシクロン)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)

山手座長、泉専門委員、田村専門委員、納屋専門委員、根岸専門委員、布柴専門委員、
細川専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長、石井専門委員、代田専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員)

長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

齊藤事務局長、北條評価課長、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 フルアクリピリム農薬評価書(案) (非公表)

資料3 ベンゾビシクロン農薬評価書(案) (非公表)

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから、第6回「農薬専門調査会確認評価第二部会」を開催いたします。

本日は、確認評価第二部会7名の先生全員に御出席いただいています。

また、親委員会から、廣瀬先生、長尾先生。

総合評価第一部会から、鈴木座長。

総合評価第二部会から、石井専門委員、吉田専門委員。

確認評価第三部会から、7月1日付けで農薬専門調査会の専門委員に就任いただきました、代田専門委員に御出席いただいています。

7月6日付けで、國枝課長が厚生労働省基準審査課に異動しまして、後任として北條課長が着任しましたので、御紹介させていただきます。

○ 北條評価課長

北條でございます。6日付けで、国立がんセンターの方から評価課の方にまいりました。先生方にはいろいろ御指導を賜ると思っておりますけれども、よろしく願いいたします。

○ 山手座長

では、本日の議事を始めたいと思います。本日の議題は「農薬（フルアクリピリム及びベンゾピシクロン）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。

それでは、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、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿。

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「フルアクリピリム農薬評価書（案）（非公表）」。

資料3として「ベンゾピシクロン農薬評価書（案）（非公表）」を配付しておりますので、御確認願います。

○ 山手座長

それでは、フルアクリピリムの審議に入りたいと思います。

本日は、総合評価第一部会より、鈴木座長。

総合評価第二部会より、石井専門委員、吉田専門委員。

確認評価第三部会より、代田専門委員が御出席されております。

また、親委員会の委員にも御出席いただいております。皆様におかれましても、審議

に御参加いただきたく思います。

それでは、フルアクリピリムについて、その経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。なお、説明へのコメントは簡潔によりしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは、説明いたします。フルアクリピリムは、いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴い、平成 18 年 5 月 29 日に暫定基準が施行されました。施行に伴い、平成 19 年 3 月 5 日に厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。

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

農薬評価書案につきましては、各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

本日は農薬評価書案のほか、参考資料として、農薬登録申請に係るガイドラインを準備させていただきましたので、適宜御活用ください。

それでは、評価書案に沿って説明いたします。評価書案たたき台の 6 ページを御覧ください。フルアクリピリムですけれども、ドイツ BASF 社により開発されました新規殺ダニ剤でございます。その後、日本曹達（株）に継承されました。

本剤は各種ハダニに対して殺ダニ活性を示します。作用機構はミトコンドリアにおける電子伝達系酵素複合体 III の阻害による呼吸阻害作用と推察されています。

ポジティブリスト制度に伴う残留基準値が設定されております。構造式は 6 に示しているとおりでございます。

7 ページを御覧ください。こちらの評価書案ですけれども、農薬抄録を基に毒性に関する主な科学的知見を整理しております。各種運命試験につきましては、ピリミジン環の炭素を ^{14}C で標識したもの（pyr- ^{14}C -フルアクリピリム）、また、フェニル環の炭素を ^{14}C で標識したもの（phe- ^{14}C -フルアクリピリム）を用いて実施しております。

「1. 動物体内運命試験」について説明いたします。

「(1) 薬物動態」です。SD ラットを用いまして、低用量、高用量投与により実施されております。血漿中の最高濃度到達時間ですけれども、低用量ですと雄で 8 時間、雌で 6 時間ございました。また、高用量ですと雄で 12 時間、雌で 24 時間でした。

赤血球中の放射能濃度ですけれども、血漿中濃度と比較しまして、7 分の 1 から 2 分の 1 と低濃度ございました。

本日、評価書案とは別途、別紙にて細川先生からの修文の紙を配付させていただいて

おります。当初、評価書案には雌雄ともにとりいう形で血漿中 T_{max} の数字を書いてございましたが、雌雄分けて書くようにというコメントをいただいております。

「(2) 排泄 (単回経口)」について説明いたします。こちらにも SD ラットを用いて、低用量、高用量投与により試験が実施されております。主要排泄経路ですが、糞中ではやはりピリミジン環ラベルの標識体を用いたものと、投与 48 時間に低用量では 55.0 ~ 66.8% TAR、高用量ですと 91.5 ~ 94.8% TAR が排泄されております。

35 行目以降にフェニルラベルの標識体を用いた試験について整理しておりますが、こちらでも同様に主要排泄経路は糞中であつたと結果が得られております。

8 ページの「(3) 胆汁排泄」の方に移ります。投与後 48 時間に低用量群では約 60 ~ 67% TAR、高用量群では 5 ~ 7% TAR が胆汁中に排泄されております。

経口投与ラットの尿中排泄率と比較しまして、胆管カニューレラットの尿中排泄率が少なく、糞中排泄率が多いことから、本剤が腸管循環を受ける可能性が示されました。こちらにつきましても、細川先生から御修文をいただいております。

「(4) 体内分布」について説明いたします。ピリミジン環ラベル、フェニルラベルの標識体を用いた試験が行われておりまして、両標識体とも臓器ですと肝臓中の放射能濃度が最も高かつたという結果になっております。それ以外に血液系の血漿ですとか血液の濃度が比較的高かつたとなっております。

9 ページの方に移ります。代謝物の同定・定量試験が行われております。ピリミジン環ラベルの標識体を用いたものと、尿中からは D 及び F のグルクロン酸抱合体の O が検出されております。糞中からは親化合物のほか K、L、H というものが検出されております。

フェニルラベルの標識体を用いたものと、尿中からは HPLC 上で多くのピークが検出されましたが、参照物質と一致する代謝物は認められませんでした。

糞中からは、ピリミジンラベルと同様に K というものが主要代謝物として検出されております。そのほか G も検出されております。

胆汁中からは、糞中と同様に K が検出されております。また、抱合体として N、R、Q も検出されております。

主要代謝経路ですが、フェニル環の水酸化、メトキシアクリラートの二重結合の還元と水酸化、メチルエステルの加水分解、アクリラート基の二重結合の酸化的開裂、メトキシアクリラート基の脱メチル、ピリミジン環のイソプロポキシ基の酸化、エーテル結合の開裂及び O-グルクロン酸抱合化でありました。

脂肪組織中からは親化合物のみが同定されております。動物体内運命試験につきましては、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。本剤の経緯と動物体内運命試験について、重要な点を御説明いただきました。

細川先生の方から幾つか修文をいただいておりますけれども、これはこの形で修正していただくということですね。1点、排泄のところでピリミジン環とフェニル環のところの文章の始まりのところを大文字にしてくださいというのがありますけれども、これは他の評価書とも統一性があると思うんですけれども、基本的には小文字の方が使われることが多いということですか。

○ 宇木評価専門官

評価書の中では統一させていただきたいと思いますので、抄録の方との照合のことも考えて、今回は小文字の方で統一させてもらうということだと思います。

○ 山手座長

その辺は御了承をよろしく願いいたします。

それと代謝物のところですが、細川先生、これを見ていただいて、検討する上で注意しないといけない代謝物とかはありますか。

○ 細川専門委員

ないです。

○ 山手座長

ありがとうございます。その他、動物体内運命試験につきまして、何かコメントなり審議すべきことがあれば、委員の先生の方からよろしく願います。

ないようでしたら、植物体内運命試験の説明をお願いいたします。みかんとりんごですね。よろしく願います。

○ 宇木評価専門官

9 ページ「2. 植物体内運命試験」について説明いたします。

こちらではみかんとりんごを用いて試験が行われております。

「(1) みかん」について説明いたします。

結果ですけれども、10 ページの 9 行目以降に記載されております。

放射能ですけれども、大部分が葉と果実とも表面に存在しておりまして、表面洗浄により放射能は、葉で 85～99.5% TRR、果実で 65～97% TRR が除去されております。

表面洗浄後ですけれども、果実につきましては、果皮に 6～27% TRR、果肉には 0.1～1.4% TRR が分布しておりました。

移行性を検討するために、上位、中位、下位で放射能を測定しておりますが、結果としましては、フルアクリピリムは移行はしなかったとなっております。

21 行目以降に主要残留物、代謝物について整理しておりますが、主要残留物は未変化のフルアクリピリムでございました。微量代謝物として E と D が検出されております。

ピリミジン環を標識しました標識体を用いた試験でも、同様に放射能は表面に存在していたと思われ、表面洗浄により大部分が除去されております。

32 行目以降ですけれども、果実と葉中の主要残留物は未変化体のフルアクリピリムで、主要残留物として B が検出されております。

主要代謝経路ですけれども、フルアクリピリムのアクリル酸メチルエステル部分の加水分解による E の生成とその後、アクリレート基の二重結合の酸化的開裂と酸化による D の生成と考えられました。

「(2) りんご」について説明いたします。

果実の残留放射能は、0 日の 0.54mg/kg から 84 日後では 0.06mg/kg、葉では 22.3～9.3mg/kg へ減少しております。

主要残留物ですけれども、未変化のフルアクリピリムで主要代謝物としては B が検出されております。

葉の主要残留物は未変化のフルアクリピリムでございまして、主要代謝物として B が検出されております。

りんごに散布したフルアクリピリムの大部分は表面にとどまり、果実及び葉の内部への浸透移行性は少なく、フルアクリピリムが主要成分として残留しておりました。主要代謝経路はフルアクリピリムの異性化による B の生成と考えられております。

植物体内運命試験については、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。ここの植物体内運命試験、みかんとりんごの重要なポイントを説明していただきました。これは修文をいただいておりますけれども、この修文に關しまして、田村先生、石井先生の方からはいいでしょうか。

事務局の方は、この修文に従って対応していただくということで、よろしく願いいたします。

○ 田村専門委員

1か所だけですが、動物代謝と植物代謝のアクリレートの呼び方が、動物代謝ではアクリレートになっていますけれども、私はそれをアクリレートと訂正させていただいたんですが、こちらは統一をいたした方がいいと思います。

○ 山手座長

よろしく申し上げます。

○ 宇木評価専門官

はい。

○ 山手座長

これはそれぞれの代謝物、主要代謝物が B になっていますけれども、田村先生、何かこれに関しましてございますか。

○ 田村専門委員

これに関しては、特にございません。

○ 山手座長

植物体内運命試験で、その他の審議すべきことはないでしょうか。

ないようでしたら、続きまして、土壌中運命試験から作物残留試験のところまで、御説明をよろしく願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは「3. 土壌中運命試験」について説明いたします。好氣的条件下で2つの試験が行われております。

(1)の方ですけれども、軽埴土を用いて土壌中運命試験が実施されております。フルアクリピリムの半減期は約40日と推定されまして、主要分解物はEでした。

(2)の方ですけれども、こちらは火山灰埴壤土を用いて土壌中運命試験が実施されております。

結果ですが、フルアクリピリムの半減期はピリミジンラベルの標識体ですと108日、フェニルラベルの標識体ですと119日と算出されました。両標識体とも主要分解物はEでした。

主要分解経路ですけれども、アクリル酸メチルエステル部分の加水分解によるEの生成と2つの環の間のエーテル結合の開裂によるFの生成、更に種々の分解を経て、二酸化炭素まで分解されるものと推定されました。

「(3)土壌吸着試験」です。4種類の国内土壌を用いて試験が実施されております。Freundlichの吸着係数ですが13.3～31.4、有機炭素含量による補正吸着係数は603～

1752 ということで、比較的吸着しやすいものであろうかと考えられます。

「4. 水中運命試験」について説明いたします。

「(1) 加水分解試験」ですけれども、こちらでは予備試験を含めまして、pH4、7、9の条件で試験が実施されております。

分解物としましては、B、F、Eが検出されております。フルアクリピリムの半減期は25℃ですと574日、35℃では131日でした。

「(2) 水中光分解試験」ですけれども、蒸留水と河川水を用いて試験が実施されております。フルアクリピリムの半減期は、蒸留水で25.7日、河川水で22.4日でした。光分解物としてB、C、Fが同定されております。

14ページ「5. 土壌残留試験」です。洪積埴土と火山灰埴壤土を用いて試験が実施されております。

推定半減期ですが、フルアクリピリムですと約4～47日という結果でした。

水中光分解試験での成分であるBを用いて、土壌残留試験が実施されておりますが、容器内試験も圃場試験もBは検出限界未満でした。

「6. 作物残留試験」ですが、果実を用いて作物残留試験が実施されております。結果は38ページの別紙3に示しております。フルアクリピリムの最高値は最終散布7日後の温州みかん（果皮）における3.00mg/kgでした。原体混在物・代謝物であるBの最高値は最終散布42日後の温州みかん（果皮）における0.06mg/kgでした。

作物残留試験までは、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。土壌運命試験から6の作物残留試験まで御説明いただきましたけれども、これに関しまして、何かコメント等があれば、よろしく申し上げます。

田村先生の方で何かありますか。

○ 田村専門委員

特にございませぬ。

○ 山手座長

ありがとうございます。その他、どなたか委員の先生で審議すべきことがあれば、お願いいたします。

石井先生、お願いします。

○ 石井専門委員

先ほどの代謝の時に申し上げなかったんですけれども、これは親化合物というか有効

成分は E 体なんですけれども、光の影響でわずかに Z 体が出てくるんです。その残留分析もやってあるんですが、レベルは親に比べて非常に低いということと、多少毒性試験もやっておられますので、今まではこのぐらいの生成量ぐらいでは特に、毒性も短期の試験しかやっていませんけれども、動物では当然これはできていなくて光の影響ですので、それを一応皆様方にも念頭に置いていただいて、量は少ないから、私の個人的な意見としては、問題にするほどではないだろうと思うんです。

○ 山手座長

ありがとうございます。異性体の B ですね。

○ 石井専門委員

そうです。

○ 山手座長

わかりました。確かに 28 日のラットの試験はされていたと思いますけれども、異性体の B は代謝物として、本当にわずかですけれども残っているようです。

その他、審議すべきことがあれば。

ないようでしたら、一般薬理試験から 9 の皮膚刺激性感作性試験のところまで御説明をよろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「7. 一般薬理試験」について説明いたします。

ラット、マウス、モルモット及びウサギを用いて実施されております。結果は表 5 のとおりです。一般状態、Irwin 法で行われた試験で、自律神経系の項目に興奮性症状や抑制性症状が混在して見られるなど、幾つか影響が見られております。800mg/kg 体重以上では死亡も認められております。

そのほか、ヘキソバルビタール睡眠、小腸炭末輸送でも影響が見られております。

「8. 急性毒性試験」について説明いたします。フルアクリピリム原体と代謝物及び原体混在物を用いて試験が実施されております。

結果は表 6 に示しておりますが、原体につきましては特に強い毒性を示すデータは得られておりません。例えば経口ですと SD ラットで 5000mg/kg 体重超という LD₅₀ の数値が得られております。

一部、経皮投与で行われた試験で、膀胱周囲尿付着という症状が認められていると抄録には書いてあるのですが、言葉として適切かどうかということにつきまして、申請者の方に確認をしたいと考えております。

代謝物と原体混在物につきまして、16 ページの方に書いてございますが、特に強い毒性を示すようなデータは得られておりません。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」ですけれども、眼の粘膜に対してわずかな刺激性が認められましたが、皮膚に対する刺激性は認められませんでした。また、皮膚感作性試験が実施されておりますが、陰性という結果でした。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」までは、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでは、一般薬理試験から、今、説明いただきました眼・皮膚の刺激性、皮膚感作性試験について、審議すべきことがあれば、御提案をお願いいたします。

先ほど事務局から説明がありました、原体経皮の膀胱周囲。これは申請者の方に是非とも聞いてください。表現としての確でないと思います。

いかがでしょうか。亜急性毒性試験に関しましては、原体、代謝物、混在物について、それぞれされていますけれども、かなり高い用量で LD₅₀ が表れるということです。

吉田先生、泉先生、何か審議することはありませんか。いいでしょうか。

ないようですので、続きまして、亜急性毒性試験、ラット、マウス、イヌをお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは、17 ページの「10. 亜急性毒性試験」について説明いたします。

(1) ですが、ラットを用いて混餌投与による 90 日間の亜急性毒性試験が実施されております。

結果ですが、10,000ppm 投与群の雄、2000ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められておりますので、無毒性量は雄で 2000ppm、雌で 400ppm と考えられました。

2000ppm 以上の投与群で肝臓重量の増加が観察されておりますが、関連する血液生化学的検査、または病理組織学的検査に変化が認められませんでしたので、毒性とは考えられておりません。これにつきまして、山手先生よりコメントをいただいております。

(2) の方の説明をいたします。マウスを用いて混餌投与による 90 日間の亜急性毒性試験が実施されております。

結論ですが 7000ppm、最高用量の投与群でも検体投与による毒性影響は認められませんでしたので、無毒性量は雌雄とも 7000ppm と考えられました。なお、投与初期で体重増加抑制と摂餌量減少が認められましたが、これは検体に対する忌避作用のためと推

察されました。また、肝臓重量の増加も認められておりますが、先ほどのラットと同様に毒性学的意義はないと考えられました。

(3) ビーグル犬を用いたカプセル経口投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施されております。

150mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で軟便、下痢、嘔吐が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 20mg/kg 体重/日と考えられました。

(4) 原体混在物、または代謝物である B を用いて 28 日間の亜急性毒性試験が実施されております。

20,000ppm 投与群の雌雄で甲状腺濾胞上皮細胞肥大等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 2000ppm と考えられました。

亜急性毒性試験につきましては、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。亜急性毒性試験を御説明いただきましたけれども、最初のラットの 90 日間亜急性毒性試験。ここでは私の方から 28 日間の用量設定試験。ここで甲状腺の重量の体重比と甲状腺の濾胞上皮細胞の肥大があると書かれているんですけども、これはあとで記載されていますが、肝薬物代謝酵素の UDP-GT が増加している。これと関連づけて十分説明できるのではないかと考えていたんですけども、この申請者の方の農薬抄録の方にはそのことがどこにも書かれていなかったの、どこか記載しておいた方がいいのではないかと考えて、ここにコメントを書いたんですけども、これはこの評価書そのものには修文とか追加する必要はないと思うんですけども、もし総合評価のところ申請者の方にせっきく用量設定試験と言えども、この甲状腺濾胞の肥大があるということ考察していただければと思うんです。

この点に関して、他の先生方はどうでしょうか。

○ 吉田専門委員

私も用量設定試験から行くと、恐らく亜急性では普通は出てくる甲状腺の変化が出てきてもいいかなと思ったんですけども、やはり結果は結果で、肝臓重量がまず上がってこないということが、やはり甲状腺もこの亜急性毒性ではほとんど変化が出てこなかったんだと思うんですね。

肝臓重量が上がらないということは、恐らくこの 90 日では少なくとも、そういう薬物代謝酵素の誘導というのは起きていないんだろうと思われるのですけれども、そうであるならば、幾らこれが 28 日の用量設定試験で認めたからといって、90 日で起きてい

ないようなことをここで書いてしまうと、すごく誤解を招きやすいと思います。

マウスでもラットでも肝臓腫瘍が増えていますけれども、もしそれで書くようなことがあるならば、別項目で書くなりされた方がいいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 山手座長

先生が言われているのは、書く書かないというのは、申請者の方に依頼してまで、農薬抄録に書く必要はないということなんですか。私はこの評価書自身には書く必要はないと思うのですけれども。

○ 吉田専門委員

評価書自身には書く必要はないです。一応ここで議論したということが議事録に残ればいいのかもれないんですけれども、確かにそういうことはこの剤の性質としてあるということはあるので、わざわざ抄録には書く必要はないかと思います。

○ 山手座長

吉田先生の御意見は、短期であって、実際この段階で UDP-GT がどうなるかというのも明確にされているわけではないので、その考察もあったというぐらいでいいのではないかという御意見ですね。

○ 廣瀬委員

1つ確認したいんですが、6行目の肝臓相対重量の90日間のラットの亜急性毒性試験ですけれども、肝臓相対重量の増加と書いてありますが、これは絶対重量は増えていなくて、相対重量だけということですか。

○ 宇木評価専門官

そうです。抄録の76ページになるんですけれども、絶対重量の方は有意な変化はなく、相対重量、その比重量の方だけ変化が出ております。

○ 廣瀬委員

わかりました。マウスの場合は肝臓の絶対・比重量の増加が認められたにもかかわらず、これは毒性影響と考えていないということなんですね。

マウスでも結局、酵素誘導があるのかどうかわからないですけれども、将来的に肝臓の発がん性が見られるということを考えると、絶対重量、比重量の両方が増加しているということは、病理学的な変化が認められなくても意味はあるのではないかと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。廣瀬先生の今、言われたことは、ラットの方で肝臓の相対重量の件に関しては問題ないだろうということですか。

○ 廣瀬委員

微妙なところですけどもね。

○ 山手座長

マウスの方に関しては、むしろこれは影響があったと認めるべきだということですか。

○ 廣瀬委員

そう思うんです。

○ 山手座長

ここら辺は修文も含めて、吉田先生に書いていただいているんですけども、どうでしょうか。

○ 吉田専門委員

これはマウスでは肝臓がんまで行っているんですが、この90日の時点では非常に微妙なところでして、まず肝細胞肥大が組織学的にも認められておりませんし、そのほかに血液生化学的データも動いておいてくれればよかったんですけども、それも動いていない。こういう時点で、投与による影響であるということは明らかだと思うんですけども、これで毒性としていいかというのは、非常に難しいところで悩ましいんです。

○ 廣瀬委員

重量が増加しても、必ずしも血液生化学的な変化が動かなくてもいいとは思いますが、病理組織学的変化が本当にあったのか、なかったのかというのは非常に難しいんです。人によっても随分見るところに差があるし。

本来、こういうのはもう機械的に測定できればいいんですけども、そういうことができないという状況の中では、信頼性のことを考えると、この絶対重量、比重量が増加しているという方が信頼できるかなと思うんですね。

だから、どちらかといったら、少なくとも絶対重量、比重量が増加していれば、長期の試験で肝臓にはっきりと影響が出ているというようなことを考えれば、毒性と取った方がいいのではないかと常に思っています。

○ 山手座長

ありがとうございます。

○ 吉田専門委員

そういたしますと、マウスは抄録の 84 ページなのですが、重量を記載しているのですが、ややこしいことに雌雄とも 3000ppm は比重量だけなんです。7000ppm が絶対と比重量と両方上がっているということの場合は、両方上がっているところから取ると。

○ 廣瀬委員

少なくとも。

○ 山手座長

7000 では取るべきだという御意見ですね。この件に関しまして、泉先生はどうでしょうか。ちょっと甲状腺の話から外れましたけれども、今、ラットの肝臓の重量、マウスの肝臓の重量で議論が出ているんですけども、ラットに関しては相対重量のみなので、これは毒性として取られなくてもいいだろうと。

しかしながら、マウスに関しては、肝臓の絶対重量と比重量が増加している 7000 は取るべきではないかという御意見なんですけれども、これに関しまして。

○ 吉田専門委員

3000 は比重量です。

○ 山手座長

鈴木先生、よろしくお願いします。

○ 鈴木調査会座長

2つお話をしておかないといけないと思います。最初は今、話題になっている肝臓の変化について。これは肝臓が大きくなっていくことについて、薬物の影響であることについては間違いはないというのはどなたも認められるんですが、これが果たして適応的な良性の変化なのか、悪影響と見なくてはいけないのかというところでは、現時点ではデータにギャップがあります。

これについては、今のところはどちらかの形で、今回お話があったような重量だけのベースであったとしても、絶対重量と相対重量の両方が動いている場合には取ろうではないかということが、委員会レベルで合意されれば、それはそれでやっていっていいと思うんですが、現実には現在、食品安全委員会の科学研究費で、この肝臓肥大について研究するという話が動いておまして、そこでどのような指標を持って判断すべきかということが 3 年先には答えが出てくるだろうということになっておりますので、今しばらく混乱した議論があるかもしれないということで御承知いただきたいと思います。

2つ目は、最初に議論のあった甲状腺の話のことです。実はこの剤、その次

の剤もそうなんですけれども、登録申請時の農薬抄録を基に確認評価部会で議論をしていただくということになっておりまして、これは何を意味するかというと、最初の方に宇木専門官がしゃべらなかったんですけれども、実は農薬登録がありますよということなんです。

つまり、それは何を意味するかというと、厚生労働省に以前設置していた残留農薬安全性評価委員会で一旦審議をされておりますという意味で、この剤は数回コメントをもらって対応しているというような話が1つあります。そういう経過を一応御覧になって読んでいかないと、読み間違えることがたくさんありますという話です。

甲状腺の話ですが、まず71ページのところに、ラット28日の臓器重量に関する話というのがございます。そうしますと、甲状腺については体重比で雄の2000ppm以上のところで相対重量が上がる。雌の場合は20,000だけというような話の記載がござい

ます。79ページに申請者考察の(1)というのがあって、ラットを用いた90日間反復経口毒性2試験での無毒性作用量の違いについてというところがあります。るる述べておりまして、2パラ目に甲状腺重量対体重比の変化については、変化が軽微であるため、投与期間が3か月になると消失するような一過性のものであったというような話が書いてありまして、これは90日の事例を見ていただきますと、2000のところでは甲状腺の変化がとらえられていないというような話になってきている部分があるんです。

ですから、この程度の書き方であったとしても、一応メーカーや旧評価委員会の方たちは、やはり無視していたわけではなくて、見ていましたよという話の証拠が残っていると読んでいただくと、あえてここの28日間のラットの甲状腺の重量増加もしくは組織変化に対して、何か後ろの方で薬物代謝酵素誘導があったからというようなことで、こちらの抄録にもそんなに強く書かなくてもいいのではないのかなというような経過で見ていただいた方がわかりやすいのかなと思って解説をいたしました。

○ 山手座長

どうもありがとうございます。この剤に関しましては、鈴木先生の方で旧安評の審議に何度か携わっておられますので、まず後者の方の説明がありました甲状腺に関しましては、私の方も了解しましたので、申請者の方に特別問いただしていただくこともないと思います。

これに関連しまして、評価書の18ページにあります代謝物Bの甲状腺の変化に関しましても、特にコメントを付ける必要はないという形で行きたいと思います。

肝臓に関しましてですけれども、現段階でコンセンサスが得られるとしたら、ラットの場合は 2000ppm で影響はないだろうと。マウスに関しましては、7000 に関しては絶対比重が上がっているの、これは 1 つの毒性変化ととらえましょうという方向でいいでしょうか。廣瀬先生が最初に指摘されたことです。

特にないようでしたら、90 日間のマウスの亜急性毒性試験の評価委員会におきましては、7000ppm。これは毒性の影響があるということで、NOAEL は 3000 という形で訂正願いたいと思います。

これに関しまして、他の委員の先生方からコメントなり、更に審議すべきことがあれば、いいでしょうか。

ないようですので、そういうことで事務局の方はよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 山手座長

イヌの 90 日の亜急性、ラットの代謝物 D の 28 日に関しまして、先ほどの問題点以外に何か審議事項があれば。

ないようでしたら、「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」に関しましては、イヌ、ラット、マウスとありますが、3 種の動物の説明をよろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

18 ページ以降の「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について説明いたします。

(1) ですが、イヌを用いてカプセル経口投与による 1 年間の慢性毒性試験が実施されております。各投与群に認められました毒性所見は表 10 に示しているとおりでございます。

結果ですが、100mg/kg 体重/日以上投与群雌雄で軟便、下痢及び嘔吐等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 10mg/kg 体重/日と考えられました。

(2) ですけれども、SD ラットを用いた混餌投与による 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験が実施されております。認められました毒性所見は表 11、また雄ラットの肝臓に認められました変異細胞巣及び肝細胞腺腫、がんの発生頻度は表 12 に示しております。

結果ですが、1000ppm 以上投与群の雌雄で肝に好塩基性変異細胞巣等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 125ppm と考えられました。

腫瘍性病変につきましては、表 12 を見ていただければわかりますけれども、肝細胞

腺腫、肝細胞がんが 8000ppm で認められております。また、変異細胞層につきましても 1000ppm 以上で有意な増加が認められております。

(3) ですが、マウスを用いた混餌投与による 80 週間の発がん性試験が実施されております。認められました毒性所見は表 13、また十二指腸、空腸、肝臓に認められました過形成及び腫瘍性病変の発生頻度は表 14 に示しております。

結果ですが、1000ppm 以上投与群の雌雄で盲腸に色素沈着、また十二指腸、空腸に過形成及び異型性等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 150ppm と考えられました。

22 ページの表 14 に過形成及び腫瘍性病変の発生頻度を示しておりますが、肝細胞腺腫ですと 7000ppm の雌雄に有意な増加が認められております。また、十二指腸、空腸の粘膜過形成／異形成、腺がんにつきましても有意な増加が認められております。

その他の試験で幾つかのメカニズム試験が行われておりますが、プロモーション作用であるとか、また肝酵素誘導の影響であろうと考えられております。

慢性毒性／発がん性試験につきましては、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。慢性毒性／発がん性試験、イヌ、ラット、マウスとありますけれども、まずイヌの試験に関しまして何かあれば。特にこれはコメント等とか議論すべきことは来ていないようですが、お願いいたします。

○ 泉専門委員

細かいことですが、19 ページの表 10 の雌で、100mg/kg で下痢というのがありますが、データから言えば 1000 の方に入れた方がいいのではないかと思います。雄の方は確かに 100ppm で下痢なんですけれども、雌の方は 1000ppm。

○ 山手座長

農薬抄録の 97 ページですね。ありがとうございます。

事務局の方で対応をよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 山手座長

イヌの方で他になければ、ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性試験になりますけれども、この辺りは吉田先生から修文をいただいておりますが、これはそのまま削るということで、それに加えて、何か吉田先生の方から御意見はあるでしょうか。

○ 吉田専門委員

ラットの2年間慢性毒性／発がん性試験についてなのですが、まずこのマクロで認められた12行目から13行目に書いてある所見につきましては、これが対応する組織所見が明らかな場合は記載していいと思うのですが、それが明らかでない場合はこういういろいろな組織所見が合わさったような可能性のあるような肉眼所見については、幾ら有意差でもって増えたといっても、記す必要はないのではないかと思って書きました。これは対照群にも認められているので、今回の場合は対照群にも認められておりますので、記載する必要はないと思ったので削除いたしました。この削除理由は以上です。

今回、表に書かれているにもかかわらず、もう一度文章中で書いてくださっていることがあるのですが、できれば二重書きは避けていただきたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

○ 山手座長

ありがとうございます。これは本来ならば、肉眼的に肝臓に退色領域があったとなれば、そこを本当にきちんと切ったかどうかと確認をすべきことだと思うんですけども、今回はそこまで申請者の方に問いただすのはどうかと思うんですけども、肉眼病変が組織ではどうかというのを、あるなしを含めて確認すべきだと思います。

では、ここの部分削除させていただきます。

このラットの試験に関しまして、私の方から組織球肉腫が8000ppmで有意に増加しています。これは農薬抄録の129ページになるんですけども、その真ん中の辺りに組織球肉腫が有意に増加したとあるんですけども、これに関しまして、安全性に関する考察というところの8ページにも組織球肉腫が増加したと書いてありますので、これは検体投与の影響はないとは思うんですけども、その旨をこの評価書に書いておく必要はないかということなんですけれども、いかがでしょうか。一文でもいいんですけども。

○ 吉田専門委員

もし有意に増えたような腫瘍があれば、増えたけれども、今回はちゃんと背景データが出ておりますので、これを書いて、何々で投与による影響ではなかったとした方が、これは発がん性のための試験ですから、やはり腫瘍に関してはよいと思います。

○ 山手座長

ありがとうございました。廣瀬先生、泉先生、そういう方向でよいでしょうか。有意差があったものなんですけれども。

○ 泉専門委員

組織球肉腫というのは、非常にたくさんいろいろなところに出てくるんですけども、これは一匹の動物に、例えば肺にもある、肝臓にもあるというようなことがかなり重なっているのではないかと思います。その血液かどうかのところにもまとめて本来は書いていただかないと、これだけたくさんあると、有意が出ているように見えてしまうといえますか、複雑すぎるような感じを受けます。

○ 山手座長

それで私のコメントで、最後に書きました農薬抄録の 133～135 ページの表 15 がわかりにくいというのはそういうことなんです。臓器によって、個体によって多発する場合と肝臓なら肝臓のみに出ることがあるので、それをまとめてきちんと書いた方がいいのではないかという。

ですから、これは申請者の方に、もし農薬抄録をもう一度書き直すのであれば、この組織球肉腫が単発あるいは多発であっても、それを一例としてどこかに表示しておくという形のものがあった方がいいと思うんですけども、わかりづらいですか。

要するにラット 1 例において、この腫瘍が肝臓に出たり脾臓に出たり骨髄に出たりすることがあるんですけども、この表を見ていると、その 1 例であっても肝臓に 1 例、脾臓に 1 例、骨髄に 1 例というような記載になっているんですね。そうではなくて、まとめて組織球肉腫というのが 1 例なら 1 例という形でしていただければ。

今、言われた有意差というのは、これは間違いなく 50 分の 5 というのが、これはいろんな臓器に多発した場合と単発した場合、まとめて 5 匹だという意味だと思うんですけども。

○ 宇木評価専門官

抄録 134 ページの表 5 なんですけれども、下から 2 つ目のカラムに血液で組織球肉腫の発生頻度が書いてございます。

○ 山手座長

そうですね。これは血液に組織球肉腫があったということで、これが 50 例中 5 例だという意味なんです。ですから、わかりづらいんです。

これはもう一度御説明しておきますと、組織球肉腫というのはあちこちの臓器に出ますね。例えば肝臓に出ても 1 例、脾臓に出ても 1 例という取り方をされていて、そうではなくて、1 個体として肝臓、脾臓、例えば血液に出ても 1 例として取ってくださいと。肝臓だけ出た場合でも 1 例として取ってくださいと。そういうまとめ方をしてもらわないと誤解を招くということです。

今、血液の場合も多分他の臓器と合わさって出ているんだと思うんです。この 135 ページなんですけれども、それを一つ申請者の方にお願ひしたいということ。

今、出ている 50 例の 5 というのは、多分単発であっても多発でも 1 個体で見て、それが 5 例だということだと思ひます。実際にそれは有意差が出ていますので、事務局の方では今日の評価書のたたき台に組織球肉腫が 8000ppm で有意に増加したが、129 ページに書いてありますように、背景データ内であったという形で、一部付け加えていただきたいと思ひます。

そういうことでいいでしょうか。造血系の腫瘍はそういう意味ではまとめ方によっては影響がないように見えたり、よく見るとあるように見えるとかありますね。そこは慎重にやらないといけないと思ひます。

ラットに関しまして、それ以外はどうでしょうか。ラットの方は表の方も修文が来ていますので、この形で削除してもらってもいいと思ひます。吉田先生から来ています肝組織塊というのは、塊という字があちこちの表に載っていますね。これに関しても、もし農薬抄録の方を申請者が直す場合、肝の結節とか腫瘤とかいう言葉を使わせた方がいいと思ひますので、一回そういう形で問いただしていただければと思ひます。

○ 宇木評価専門官

用語の整理をさせていただきたいと思ひます。

○ 山手座長

実際に評価書の表からは削除していただけていいと思ひます。

続きまして、マウスの 80 日間の発がん性試験はいかがでしょうか。こちらでも吉田先生の方から修文をいただけていますけれども、これも含めて。

後は、その他の試験で幾つか発がん性の機序が検討されて、その内容も考察のところに含まれていますけれども、その辺も含めまして、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

今回やはり一番大きいのは、十二指腸で腫瘍の発生が出てきたということで表 13 にまとめていただいて、抄録を拝見してみますと、いろいろなメカニズム試験が行われていて、普通ですとメカニズム試験は別項にされることもありますが、ここではすべてこのマウスの中に入れておられます。大変恐縮なのですが、21 ページが非常に読みにくくなってしまっていると思ひます。

御提案なのですが、まず 21 ページの 2 行目ですが、判断されたこのリポフスチン沈着ということで、リポフスチンに関する項目については、ここで改行をするなりして、

メカニズム試験について記載されたところを別段落にさせていただくと読みやすいかと思えます。

ここのリポフスチンについてなんですが、7行目からの、しかし盲腸ではから、9行目の作用した可能性が考えられたと抄録にも書いてあるのですが、そういったようなデータがほとんど得られていないにもかかわらず、ここまで書いていいものかどうかというのが私にはわからなくて、機序は解明されなかったで止めておく方がよろしいのではないかと思うのですが、まずリポフスチンの沈着の機序について、ここまで書き込む必要があるかどうかということ先生方の御意見を承れるとよいのですが。

○ 山手座長

それでは、まず1点、リポフスチンの沈着に関しまして、マウスの盲腸です。これについての記述方法については、今、吉田先生からコメントがありましたけれども、いかがでしょうか。

結局これは確かに沈着していて、通常あるところではない。そういう意味では、かなり申請者の方も詳細に検討してしまして、最初見ていると過酸化脂質云々という話があったんだけど、そのうち過酸化脂質などは何もなかったという機序になっていますね。私もその他の試験のところ、リポフスチンの沈着は何なのかと書いたんですが、結局よくわからないというのが本当だと思います。

そういう意味では、今、御指摘をいただきましたように、発生機序はわからなかったというだけの記述にしておいた方がいいのか。あるいは鈴木先生は以前、この剤の評価に携わっていましたが、その流れからしたら、これぐらいのことは書いておいた方がいいということでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

書く必要はないと思います。今回、事務局で評価書をつくる段階で、どこかに書いてあったのはそのままコピー・アンド・ペーストをただけだと思うので、實際上データを見ると、機序は全然解明されていないんです。だから、ここまで書く必要はないんです。

○ 山手座長

わかりました。そういうことで、2行目のこのリポフスチンというところから改行していただいて、行き着くところ、その機序はわからなかったという、そういうふうに短くしていただきたいと思えます。

○ 廣瀬委員

それともう一つ、5行目に「コメントアッセイも陰性であった」という記載がありますけれども、このコメントアッセイというのはリポフスチンとは関係ないと思いますので、そのところは削除した方がいいと思います。

○ 山手座長

わかりました。どちらにせよ、文を短くしていただいて、もし修文ができれば、一度、吉田先生の方に御意見を伺っていただいてもいいと思います。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 山手座長

続きまして、10行のところからかなり削除の形となっていますけれども、この表現も文章上、簡略した方がいいということですね。

○ 吉田専門委員

この文章で書いていただいたことは、恐らく私の思い違いでなければ、表14に記載されていることなので、よろしいのかなと思ったんです。

私が1点加えた文章で気になっておりますのが、次の十二指腸あるいは空腸での腫瘍性変化のところなんです、ここにはコメントアッセイという言葉があつて、このところに腸管上皮細胞を用いたと入れてしまったのですが、変異原の先生にこの用語の使い方でいいのか。もう少し適切なものがあれば、そちらに修文していただいてもいいのかなと思います。

今回やはり十二指腸に腫瘍をつくっていて、メカニズム試験では若干の胃酸分泌亢進傾向というのが認められるのですが、明らかにこういうプロモーション作用でここに腫瘍ができたということがあまり明らかでなく、また3か月でも例えば胃に炎症細胞が認められるとか、そういったような表現はほとんど出てきませんので、このコメントアッセイというのは非常に重要なのかなと思っておりますので、遺伝毒性の先生に私が記入いたしました19行目の表現であっているかどうかを御指摘いただきたいんですけれども。

○ 山手座長

ありがとうございます。いかがでしょうか。腸管上皮という言葉。

○ 根岸専門委員

これは生体に投与して、そこから腸管上皮細胞を取ってきて観察したという結果ですね。このままでの書き方ですと、腸管上皮細胞を取ってきて *in vitro* でやったというふ

うにも取れますので、生体に投与した後、腸管上皮細胞を取り出して行ったコメントアッセイの結果という言い方をしていただいた方がいいかと思います。

○ 山手座長

では、そのような形で、*in vivo* で投与した後というのを「腸管上皮細胞」という前に記載していただいて、よりわかりやすくしていただければと思います。

結局これはマウスの発がん性試験に関しましては、消化管なり過形成なり腺がんができるということ。肝臓にも腺腫、腺がんが増えるということが非常に大事なポイントなんですけれども、この辺も含めまして、今、提示されています表現方法でいいでしょうか。

○ 廣瀬委員

19～21行目の辺りですけれども、コメントアッセイの結果が陰性であって、小腸組織内でラジカルも発生しないことから、イニシエーション作用によるものではなくと言うんですが、ラジカルが発生しないことからイニシエーション作用によるものではなくということは裏返して言うと、ラジカルが発生したらイニシエーション作用があるという誤解を受けますので、そこの表現も削除した方がいいと思います。

22行目に、プロモーション作用を確認するためにこういう試験が行われたということになっていますが、これはプロモーション作用の確認ではなくて、細かく言うとプロモーションのメカニズムの確認ということになるかと思います。プロモーションの確認だと、やはりイニシエーション／プロモーションの試験をやったというような誤解を受けますので、プロモーションのメカニズムの確認をするためにというような記載にした方がいいと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。ということになりますと、このコメントアッセイの結果が陰性であり、小腸組織内でラジカルも発生しないことから、先生の御意見では「イニシエーション作用によるものではなく」というのを削除すればいいですか。

○ 廣瀬委員

違います。「小腸組織内でラジカルも発生しないことから」を削除するという事です。

○ 山手座長

その後の「イニシエーション作用によるものではなく」というところはいいわけですね。わかりました。

○ 廣瀬委員

そうです。

○ 山手座長

わかりました。確認いたしますけれども、コメントアッセイの結果が陰性であり、その後の「小腸組織内でラジカルも発生しないことから」というのを削除していただいて、陰性でありイニシエーション作用によるものではなく、プロモーション作用によるものと判断された。

続いて、プロモーションのメカニズムを確認するというよりは、検討するためでいいでしょうか。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 山手座長

では、そういうことで修正の方をよろしく願いいたします。この辺りは最後のそのほかの試験ともかかわってきますので、もしよければこのぐらいにしておいて、またそのほかのところでも、もう一度議論できればと思うんですけども、泉先生は何かありますか。

○ 泉専門委員

31行目の農薬抄録のページ数が間違っているのではないかと思います。それから、表13で7000ppmの肝退色領域だとか肝組織塊は、全部除いた方がいいのではないかと思います。雌の方も肝隆起領域というのがよくわからないので、除いた方がいいと思います。盲腸暗領域も要らないのではないのでしょうか。もう色素沈着は書いてありますので。

○ 山手座長

これは肉眼所見のところですね。

○ 泉専門委員

はい。

○ 山手座長

いかがでしょうか。事務局、おわかりになりましたか。

○ 宇木評価専門官

削除いたします。

○ 山手座長

組織を含めて確認できるということで、あやふやな肉眼所見のところは取っておきま

しょうということかと思えます。

私の方から、22 ページの中ごろの 4 行目に書いてあるんですけれども、このマウスの発がん性試験で幾つかの非腫瘍性病変が認められています。148 ページを見ていただくとわかるんですけれども、148 ページのところで 7000ppm で幾つか、雄雌を含めて高用量群で、ここに書いてあるような眼球の円錐水晶体変性とかハーダー腺のポルフィリン症、腸リンパ節の洞内出血、脾臓の造血亢進。

これに関して、農薬抄録の方に全くそのことも書いていませんし、その考察も記載されていないので、そこら辺は申請者の方にこういう項目について、例えば背景データ内であるとか、あるいは重要なものではないとかいうことも含めて、一度聞いていただければと思うんです。

○ 吉田専門委員

確かに山手先生がおっしゃるとおりなんですけど、まず幾つかについては、この時点で否定できる、あるいは投与と関連できるかなと思う項目があると思うのですが、まずハーダー腺のポルフィリン症。ポルフィリン症という名前がいいのかどうか。私はポルフィリン沈着だと思うのですが。対照群がたまたま 1 例です。これはかなりげっ歯類において、組織的にハーダー腺によく見られる褐色の色素なんですけれども、1 例であるということで、かなり上がってしまったのではないかと。

これは実を言うと用量 7000ppm では 50 分の 7 なのですが、150ppm におきましても 22 例分の 9、1000ppm におきましても 21 例中 7 となっておりますので、恐らく中間用量の方が高いということになりますので、これにつきましては投与との関連性はかなり否定的ではないかと思うんですけれども、いかがでしょうか。

○ 山手座長

私も意見は同じなんです。上がっているのに、この農薬所見には一言書いていないんです。それをちょっと書いてほしいなというだけのことなんですけれども。

○ 鈴木調査会座長

一応書いてはあります。どういう書き方をしているかというのと、145 ページの非腫瘍性病変というところにくくって書いてしまってあって、その他記載した病変は本系統本週齢のマウスに見られる一般的な病変で、自然発生的なものと考えられる。毒性学的に重要性を持たないと判断をされるというまとめ方をしているんです。

○ 山手座長

私もそれは読んだんです。

○ 鈴木調査会座長

これは表 1 に載っかっている、今、指摘されているような眼球とかハーダー腺、あるいは腸管、脾臓のところの有意差がある項目についてのことをこれでまとめてしまったと、メーカーが思っているわけです。

○ 山手座長

多分そう思っていたんです。

○ 鈴木調査会座長

やはりその部分のところについて、もう少し個別にちゃんと書いてくれという意味なんです。その方が誤解はないでしょうから、そういう指摘はした方がいいかもしれませんね。

○ 山手座長

ありがとうございます。そういうことで事務局の方から、これは農薬の評価書には影響がありませんけれども、抄録の方に何かコメントを付け加えるような形で問いただしていただければと思います。

○ 宇木評価専門官

その修正要求という形でよろしいでしょうか。

○ 山手座長

結構です。お願いいたします。

ちょっと長くなりましたけれども、発がん性試験に関しまして、いかがでしょうか。その他の試験のところ、その発がんメカニズムに関しますデータもありますので、また合わせて議論をしていただければと思いますので、少し進めたいと思います。

「12. 生殖発生毒性試験」に関しまして、ラット、ウサギ、よろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「12. 生殖発生毒性試験」について説明いたします。

(1) ですが、SD ラットを用いた混餌投与による 2 世代の繁殖試験が実施されております。親動物では 1000ppm 以上投与群の雌雄に体重増加抑制等が認められております。また、児動物におきましても 1000ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められております。

児動物では 1000ppm 以上投与群で膈開口の遅延等の発育遅延が認められておりますが、これは親動物への影響による新生児の体重増加抑制に伴う二次的変化であると考え

られました。

結果ですが、無毒性量は親動物、児動物ともに 125ppm と考えられました。繁殖能に対する影響は認められておりません。

この試験につきまして、納屋先生と代田先生からコメントをいただいております。お二人とも発育遅延に関しては体重増加抑制に伴うものであろうということは御了解いただけていると思いますが、その体重増加抑制につきましては、飼育環境などその他の影響なども考えられるのではないかとコメントをいただいております。

(2) ですけども、SD ラットを用いて強制経口投与による発生毒性試験が実施されております。母動物では 1000mg/kg 体重/日投与群で肝絶対及び比重量の増加。また、肝細胞肥大が認められております。胎児では検体投与の影響は認められておりません。

結果ですが、無毒性量は母動物で 300mg/kg 体重/日、胎児で 1000mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。この試験につきまして、代田先生からコメントをいただきまして、記述内容に誤りがありましたので、修正しております。

(3) NZW ウサギを用いて強制経口投与による発生毒性試験が実施されております。母動物では 250mg/kg 体重/日投与群、体重増加量及び摂餌量の減少が認められております。

また、胚吸収を 1 例でも有する母動物数 1 腹当たりの平均吸収数、1 腹当たりの胎児の死亡または吸収の割合に有意な増加が認められました。胎児では 250mg/kg 体重/日投与群で平均生存胎児数が減少しております。

結果ですが、無毒性量は母動物で 30mg/kg 体重/日、胎児で 100mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。この試験につきましても、代田先生からコメントをいただきまして、一部修正を加えております。

生殖発生毒性試験につきましては、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでは、ラット、ウサギの生殖発生毒性試験。

最初は「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」ですけども、これに関しまして、特に膈開口云々というところが大変問題になっているというか、過去の審査会においてもいろいろ問題になったと。これに関しましては、納屋先生より明確な返答をいただいていますし、代田先生の方からもコメントをいただいています。

これに関しまして、何か追加なり審議すべきことがあれば、両先生の方からお願いいたします。

○ 納屋専門委員

特に追加することはありません。

○ 山手座長

代田先生。

○ 代田専門委員

納屋先生のコメントでよろしいのではないかと思うんですが、MCF-7細胞のことがここに引用されている理由が私にはよくわからなかったんですが、御存知でしたら教えてください。

○ 山手座長

その点は鈴木先生にお聞きしたらいいんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

一応、経過として、こういう事情であったという話だけしておきます。MCF-7のところはエストロジェニックな反応を見るということで、よくこの当時は使われていた。ちょうど内分泌かく乱の問題が疑われているその時期に申請があったので、このMCF-7の細胞を使っての実験はメーカーの側の自主的な実験です。委員会の側から要求したものではありません。

ただ、ここで書かれていることは、膣開口が遅れているといったようなところが、もししたらエストロジェンの反応を介したような、要するにその辺のところが遅れるような話があるんだったら、こういうMCF-7細胞を使えばわかるのではないかというような発想でやられたので、ここに関連して書かれているだけでして、実は全く関連もありません。

本当はこういう話は無益なことなので、書かなくてもいいんですけども、エストロジェニックな問題ではなかったということが否定できるかなということで、メーカーの努力を無にしないために、とりあえず書いておいてもいいのではないか。その程度のことだと思います。それでよろしゅうございましょうか。

○ 山手座長

代田先生、そういうことでよろしいでしょうか。

○ 代田専門委員

ここにも書きましたけれども、エストロジェニックな作用であれば、膣の開口の時期は早くなるわけで、これは遅くなっているというデータですから、遅くなっていることへの作用を否定するために、エストロジェニックな作用はないというのはその根拠とし

て、肯定も否定もできない実験成績ではないかと読み取ったんです。

○ 鈴木調査会座長

まさしくそのとおりでして、実際上は何でこの膣開口が遅れたのかというところが、前の安評では相当文句が出て、コメントがあって、何回かやって、例えば成長遅延との問題でちゃんとした相関がありますかという話をすると、実はデータが足りませんか、いろんな話になって、結局はここに載っているような相関分析とかいろんなことをして、恐らくは成長遅延が絡んだものなのだろう。もうそれ以上は追求できないねというようなところで認めざるを得なかったという経過があって、現実にも今ここでもう一度蒸し返してもいいんですけども、多分答えていないし、これ以上は無理かなと。

もともとの発想として、MCF-7の細胞でやろうということ自体が、先ほど申し上げたんですけども、メーカーの側の発想でして、我々はそんなことは当然必要だとは思っていなかったし、やっても答えが出ないというか、何も確定的なことはできないのは当たり前のことですから、そういう話であったということで、もしこのところで、それは今、言われたように、エストロジェニックな問題で膣開口が早まるよという話でないのは最初からわかっているわけだから、このMCF-7の実験は要らないのではないかと、ここで消してしまっても、それは構わないだろうと思っています。

ただ、個人的な見解としては、せっかくやったものですから、残しておいてもいいのかなと。それで先ほど、そういう表現を使ったんです。

○ 山手座長

ありがとうございます。せっかくやったからということもあるんでしょうけれども、確かにこの目的からすると、ずれていますね。私は削除した方がいいのではないかと、思うんです。

要するに22ページの12行目の児動物云々というところで、発育遅延が認められ、これは結局、親動物の影響により新生児の体重増加抑制に伴う二次的変化であると考えられた。その間のところは科学的根拠を申請者がやったといいますが、科学的根拠に乏しいので、取る方がいいのではないかと、思うんですけども、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

確かに非科学的というか、科学的根拠がないよねと言われれば、そのとおりの話で、それをあえて人情にかまけて、ここに載っけておく必要はないですね。サイエンティフィックに行きましょうということであれば、消して構わないことかなとは思いますが。

○ 山手座長

納屋先生、どうでしょうか。

○ 納屋専門委員

必要ないという御意見に同意いたします。私はそれ以外の大きなファクターとして、**F2**全体が何らかの影響を受けて、対照群を含めて体重増加抑制があるというところが一番の問題だと考えておりますけれども、それは新規物質の審査の過程で十分にそのところは議論されているようですので、ここであえて蒸し返す必要はないかと考えております。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでは、先ほど言いました評価書の**22**ページのところですね。特に**13~16**行の頭辺りのところを省いていただいて、もうすぱっと書いていただくということで、事務局もそれでよろしいでしょうか。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 鈴木調査会座長

ついでに後ろの**MCF-7**細胞の実験ですね。これも削除。

○ 山手座長

その他のところですね。わかりました。

では、そういうことで、続きまして「**(2)**発生毒性試験(ラット)」。これは代田先生の方の修文、削除ですが、こういうことでいいでしょうか。

「**(3)**発生毒性試験(ウサギ)」も代田先生の方から修文あるいは訂正がきていますけれども、これに関しまして、代田先生は中に追加コメントとかありますか。

○ 代田専門委員

抄録によりますと、こういう記載がございましたので、考察を入れてもよろしいのではないかと思いましたが、時期との関係で、こういった考察でいいかどうかは先生方に御意見を伺いたいと存じます。

○ 山手座長

今、言われているのは、ウサギの方ですか。

○ 代田専門委員

ウサギです。

○ 山手座長

その辺、納屋先生はどうでしょうか。いいでしょうか。

○ 納屋専門委員

はい。

○ 山手座長

こういう形でいいと思いますので、進めさせていただきます。事務局の方、おわかりになりますね。

○ 宇木評価専門官

わかりました。すみません、1点、代田先生からのコメントに対する御報告が漏れておったんですが、抄録 219 ページに雌の平均胎児重量の数値がおかしいのではないかというコメントをいただいております。確認しましたところ、250mg/kg 体重/日のところの現在 73.25 という数値が入っているところは 43.25 というのが正しい数字でございます。

○ 山手座長

これは申請者の方に訂正させるということですね。

○ 宇木評価専門官

抄録修正要求事項という形で出したいと思います。

○ 山手座長

わかりました。その辺りは確認していただいて、事務局の方で対応をよろしくお願いいたします。発生毒性の方は、それ以外にコメント、審議すべきことがあれば、いいでしょうか。

それでは、遺伝毒性試験の方の説明をよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「13. 遺伝毒性試験」について説明いたします。

フルアクリピリム、代謝物、原体混在物を用いて各種の遺伝毒性試験が実施されております。結果は表 16 に示してありますが、原体を用いた試験ですと *in vitro*、*in vivo*、いずれの試験におきましても陰性という結果でした。

代謝物及び原体混在物の試験が 25 ページの下のカラム以降、26 ページも含めて記載しておりますが、一部の原体混在物に復帰突然変異試験で陽性が認められました。しかしながら、コメントアッセイや小核試験の高用量の用量で陰性という結果が得られておりますので、特段生体において問題となる遺伝毒性はないだろうと考えられました。

この遺伝毒性試験につきまして、布柴先生と根岸先生よりコメントをいただきまして、記載に統一が取れていないところがありましたので、その点は修正を加えておりま

す。遺伝毒性試験につきましては、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。この試験に関しまして、コメントをいただいています布柴先生、根岸先生の方から、追加コメントなり、更に審議すべきことがあれば、よろしくお願いたします。

○ 布柴専門委員

25 ページの 8 行目に「細菌を用いた DNA 修復試験及び」と入れてもらっているんですけども、ここは代謝物及び原体混在物でやっていて、実際に DNA 修復試験をやられているのは原体なので、5 行目の「フルアクリピリムでは、細菌を用いた復帰」というところの間に「DNA 修復試験及び」というのを入れてもらったらいいかと思います。

○ 山手座長

おわかりになりましたか。

○ 宇木評価専門官

はい。

○ 山手座長

その他、いいでしょうか。お願いたします。

○ 廣瀬委員

遺伝毒性の先生に 1 つお聞きしたいんですが、*in vivo* のコメントアッセイで、ポジコンとしてマイトマイシン C やシクロホスファミドを使っておりますが、これで陽性に出ているのはわかるんですけども、何で発がん物質を使わないでやるのかがわからないんです。その辺はどうなんでしょうか。

○ 山手座長

農薬抄録の方の記載ですか。

○ 廣瀬委員

農薬抄録を見るとそうですね。ポジコンとして、そういうふうな抗腫瘍物質が使われていて、抗腫瘍物質の場合は十二指腸に発がんはしないわけですね。

だから、我々から考えると十二指腸に標的性のある発がん物質を実際に使って、十二指腸の DNA の切断がポジティブに出てくれれば、非常にわかりやすいと思うんです。

○ 山手座長

こういう試験はどうなんでしょうか。コメントアッセイに関しまして、根岸先生か布柴先生、何かあれば。

○ 布柴専門委員

ポジコンでこれを使っている理由ということですか。

○ 山手座長

1つはそうです。それ以外に、もっとがんを起こしやすい発がん物質を。

○ 廣瀬委員

遺伝毒性の発がん物質を遺伝子毒性の発がん物質で十二指腸に発がん標的性のあるのを何で使わないかという単純な。時間がかかるようだったら、まあ後で。

○ 山手座長

もし可能だったら、申請者の方にそういうのを聞いていただいてもいいと思うんですけども、陽性対照プロトコルみたいなものはあるんですか。この評価自身に影響はないと思いますので、また後から対応してもらおうという形でよろしいかと思います。

その辺も事務局で調べていただいて、もし陽性対照でこれを使うんだということがわかればそれでいいでしょうし、申請者に聞いて、こういう理由で使いましたということがわかれば、それでいいと思います。よろしく願いいたします。

遺伝毒性試験は、それ以外でいかがでしょうか。

ないようでしたら、その他の試験につきまして、一応すべてについて簡潔な説明でよろしく願いいたします。

○ 宇木評価専門官

27 ページの「14. その他の試験」について説明いたします。

「(1) マウスを用いた発がん性試験の盲腸リポスチン沈着とアポトーシスの関連についての検討」です。

結果ですが、いずれの投与群においても、ssDNA 抗体陽性細胞及び細胞分裂数に有意な差は認められませんでした。したがって、盲腸粘膜上皮にアポトーシスの増加は認められず、同試験で観察された盲腸のリポスチン沈着は本剤のアポトーシス促進を介した変化ではないと考えられました。

「(2) ラットを用いた中期肝発がん性試験及び肝細胞増殖活性の検討」が行われております。

結果ですけれども、DEN 処置後 8000ppm 投与群及びフェノバルビタール投与群において、GST-P 陽性細胞数の増加が認められております。フルアクリピリム混餌投与による中期肝発がん性試験において、本剤が 8000ppm でラットの肝臓に対し発がんプロモーション作用を有することが判明しております。無作用量は 125ppm と考えられました。

「(3) ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験」が行われております。8000ppm 投与群において、P-450、APND 及び UDP-GT の活性の有意な増加が認められております。

甲状腺につきましては、フェノバルビタール投与群でのみ甲状腺濾胞上皮細胞の肥大が認められております。

結果ですが、8000ppm で肝薬物代謝酵素を誘導しました。無作用量は 1000ppm と考えられました。また、フルアクリピリム 8000ppm 2 週間投与では、甲状腺に対し明らかな影響は認められませんでした。

「(4) マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験」が実施されております。7000ppm 投与群において、UDP-GT 及び APND が有意に増加しております。また、P-450 につきましては、有意差はないものの増加傾向を示しました。

結果ですが、7000ppm 以上で肝薬物代謝酵素を誘導し、無作用量は 1000ppm と考えられました。現在のたたき台ですと、UDP-GT 及び APND の有意な発生増加と P-450 の増加傾向が認められ、本剤がフェノバルビタール型の加工物である可能性が示唆されたと書いておりますが、この部分につきましては、細川先生よりコメントをいただいておりますので、後ほど御説明をいただければと思います。

「(5) マウスを用いた胃酸分泌試験」が行われております。pH 調整後の 1000mg/kg 体重投与群において、胃内 pH の若干の低下と胃内容物の増加傾向が認められましたが、いずれも有意差はございませんでした。

結果ですけれども、若干の胃酸分泌亢進傾向が認められました。

「(6) マウス腸管上皮細胞に対する DNA 損傷性の検討」が行われております。こちらの試験につきましては、遺伝毒性試験の方の表 16 で重複する内容が書いてございますので、根岸先生よりこの部分から削除してはどうかとコメントをいただいております。

ちなみにフルアクリピリムの小腸粘膜上皮細胞に対する DNA 損傷性は陰性であるという結果になっております。

「(7) マウスの小腸及び肝臓に対する細胞増殖活性及びアポトーシスへの影響」について検討が行われております。7000ppm 投与群では、小腸及び肝臓に BrdU 陽性細胞が増加しております。

結果ですけれども、マウスの小腸粘膜上皮細胞及び肝細胞に対し、高用量投与により細胞増殖活性を示すと考えられました。無作用量は 1000ppm と考えられました。

「(8) pyr-¹⁴C-標識フルアクリピリムのラットおよびマウスにおける消化管内代謝物

の比較」が行われております。

結果ですが、ラット、マウスの消化管中の代謝物に大きな差はないと考えられました。

「(9) CHL 細胞を用いた細胞毒性試験」が行われております。

こちらにつきましては、結論としましては、フルアクリピリム処理時に見られた細胞毒性は、フルアクリピリム由来の活性酸素に起因するものではないと考えられました。

「(10) 脂質過酸化に及ぼすフルアクリピリムの影響」について検討が行われております。マロンジアルデヒドとスーパーオキシドジスムターゼ産生能について検討が行われております。

結果ですが、フルアクリピリムには、脂質を過酸化する能力はないか、または極めて乏しいと考えられました。

「(11) マウスの肺、肝及び盲腸粘膜上皮細胞に対する DNA 損傷性の検討」が行われております。こちら先ほどのコメントアッセイと同様でして「13. 遺伝毒性試験」の表 16 にまとめておりますので、ここから削除してはどうかというコメントを根岸先生よりいただいております。

ちなみに結果ですが、フルアクリピリムの肺、肝、盲腸粘膜上皮細胞に対する DNA 損傷性は陰性であると考えられました。

「(12) マウスの盲腸粘膜上皮細胞の増殖及びアポトーシスに及ぼす影響」についてです。

結論としましては、本剤は盲腸粘膜上皮細胞の細胞増殖に影響しないと考えられました。(13) につきましては、先ほど御議論いただきましたとおり、削除させていただきたいと思っております。

その他の試験につきましては、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。幾つか試験がありますけれども、それぞれ簡単に審議して行きたいと思っております。

(1) 盲腸のリポフスチン沈着とアポトーシスの関連です。これは結局のところ、私もこの記述に関しましては農薬抄録を見ましたけれども、いろいろやったけれども、わからないというのが本音みたいですね。

もしそこで読んでいただいて、このリポフスチンはこういう機序によって生じているのではないかということをお委員の先生方で何かおわかりになればということで、私はコメントしたんですけれども。

○ 泉専門委員

ヒトの場合もわかっていない。いわゆるメラノヒスポリというものなんですけれども、結局、便秘があって下剤を使ったら治るなどと教科書的には書いてあるので、がんとの意味の関係もほとんどないと思います。わからないはわからないでいいんですけれども、あまり詳しく書く必要もないと思います。

○ 山手座長

わかりました。ヒトの実際の患者さんを含めて、わけがわかっていないということのようですので、これは消していただいてもいいです。

(2) ラットの中期発がんなんですけれども、これについてはいかがでしょうか。私の意見として、このプロモーション作用ということなんですけれども、どういうプロモーションなのかなということ、例えば細胞自身の増殖を促すようなものとか、あるいは腫瘍細胞の周囲の増殖を促すような機序なのか。いろいろなことが考えられると思うんですけれども、結局のところ、ここの委員の先生でどういうプロモーションがあるのかがおわかりになればと思ってお聞きしたんです。特にないようでしたら、これも削除していただいてもいいです。

(3) ラットの肝薬物代謝酵素です。これはマウスもありますけれども、この甲状腺の変化につきまして、先ほど議論しましたので、これも削除していただいても結構です。それ以外に何かコメントがあれば、お願いします。

○ 細川専門委員

(4) のマウスの方なんですけど、フェノバル型というふうに書いてありますが、抄録の 259 ページを見てもらうと、フェノバルのプロファイルと全然違うので、EROD 活性がフェノバルで上がっているのに、これは上がっていませんので、これを見てフェノバル型ということ自体がおかしいと思います。

2000 年で、いまだにフェノバルとか MC 型というのもおかしいですし、誘導機構はわかっていますので、誘導機構からといていくか、あとは分子種を同定するか。

もっと文句があるんですけど、UDP-GT とセルフトランスフェラーゼは基質すら書いていない。何の活性をはかったんだろうか。UDP-GT の UGT の 1A なのか 2A なのかかわからないし、セルフトランスフェラーゼも ST の 1 なのか 2 なのかもわからないというような形で、ただ活性だけ書くというのはやめてほしい。もしあれでしたら、何の活性をはかったかぐらいは農薬抄録に書いておいてほしいと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。今の御指摘はマウスに限らず、ラットも同じことなんですよか。

○ 細川専門委員

そうです。

○ 山手座長

ありがとうございます。今の指摘に対しまして、農薬抄録の方はどうでしょうか。申請者の方に聞いた方がいいですね。

○ 宇木評価専門官

そうですね。抄録修正要求という形で。

○ 山手座長

先生、その辺をもう一度問題点を書いていただいて、事務局に送っていただけますか。

○ 細川専門委員

はい。

○ 山手座長

ありがとうございます。

その他、いかがでしょうか。

○ 宇木評価専門官

すみません。先ほどの箇所の評価書の部分につきましては、7行目と8行目というのは、例えば削除ということによろしいんですね。

○ 細川専門委員

削除してください。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 山手座長

では、そういうことよろしく願いいたします。7～8行目を削除です。フェノバル型という言葉は使うべきではないということですね。

○ 細川専門委員

1990年だったらいいんですけども。

○ 山手座長

私はまだそういう概念がありました。

続きまして(5)マウスの胃酸分泌試験に関しまして、いかがでしょうか。私が気に

なったのは、どういう薬物でも大なり小なり胃酸分泌に影響はあるような気がしたので、どれだけこれが特異性のあるものかが気になるなという気がしました。私のちょっとした疑問ですので、これもいいです。

○ 廣瀬委員

この試験は必要なんでしょうか。胃酸の分泌が促進されたときに、十二指腸でプロモーションが起こるだとか、腫瘍が発生するだとか、細胞毒性が起こるだとか、そういうデータがあつての上なら、まだいいですけども、そういうのは聞いたことがないんです。

○ 鈴木調査会座長

多分、幾つか考えた経過はあると思うんです。マウスだとごくまれにスリーキャットと言われて、ホルペットとかキャプタンとか、あの辺のところは十二指腸にがんが出るので、ただ、C3B6なので、この系統とは違うんだけれどもね。

それでわけがわからなくて、ここではもう一つは恐らくガストリノーマみたいなもの考えたんだと思うんですね。消化管ホルモンのところなんですけれども、それでヒスタミンなどを投与して胃酸分泌を亢進させておいて、その後の変化を見ようとしたんですけども、実は関係がなかったよという話で、これも本当のことは何だかわからない話になっているんです。

多分その辺の間に何が動くかわからないけれども、そういったようなものを想像したので、確かに胃酸が分泌亢進だということなところで、1つの機序として考えたのかもしれません。本当にそう思ったかどうかは確信が持てませんし、よくわからないことなんですけれども、憶測です。

○ 山手座長

ありがとうございます。この剤の過去の評価からして、こういう方向の試験もやったということで、私もあまり意味はないような気がするんですけども、その経緯がわかるという意味では、とどめておいた方がいいんでしょうか。

○ 廣瀬委員

もし仮に書いておくのなら、どういう根拠でやったかというのを書いておかないと意味がわかりにくい。

○ 山手座長

その辺を申請者に聞いていただけますか。

○ 宇木評価専門官

でしたら、根拠を明確にするように抄録を修正して、残すか削除するかというのを考えたいと思います。

○ 山手座長

その辺は申請者に聞いていただいて、対応の方をよろしくお願いいたします。

全体を通して、私もそんなに意義がある試験と見なかったので、特異性が高いのかなと思って疑問でした。

続きまして（6）コメントアッセイに関しましては、これもなくてもいいという根岸先生の御意見なんでしょうけれども、削除させていただいていいでしょうか。

何か追加コメントはありますか。

○ 根岸専門委員

一応、作用機序を調べるためにという目的でされたようなので、その詳しい内容を記載する必要があるかもしれませんが、結果も陰性だったわけですし、表にまとめられたら、記載を簡潔にするというためにも、それでいいのではないかと判断したんです。

○ 山手座長

私もそう思います。では、ここから削除という形でいいでしょうか。

続きまして、（7）マウスの小腸、肝臓の増殖活性はアポトーシスの影響ですけれども、これに関しまして、いかがでしょうか。これはそれなりに意義はあるかなと思います。

ないようでしたら、次は（8）ピリミジン環の標識のマウス、ラットの代謝物の比較。差はないということですが、これもこのままでいいでしょうか。

（9）チャイニーズハムスターの肺の線維芽細胞を用いた細胞毒性試験。特にこれは脂質過酸化を見ている実験だと思うんですけれども、これもいいでしょうか。結局、活性酵素による影響はないということなんですけれども、何かありますか。お願いします。

○ 吉田専門委員

抄録の167ページを御覧いただきますと、マウス発がん性のところで一番下の段落です。4、肝ミクロソームを用いたスーパーオキシドの発生、*in vitro*とあるのですが、それについての記載が評価書案にはないように思います。

結果としては陰性なのですけれども、もしここに書くならば（9）と（10）の間に、こういう試験をしたけれども、なかったということを加えていただきたいと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。抄録の方も簡単な記載ですけれども、確かにそういう酸化ス

トレスを見る上では、肝ミクロゾームのスーパーオキシドの発生も簡単に追加しておいていただけますか。

○ 宇木評価専門官
わかりました。

○ 山手座長
それに関連して、(10) 脂質過酸化の影響を見ているんですけども、これもできたらマウス系統がわかれば書いておいてもらった方がいいと思います。

○ 宇木評価専門官
確認いたします。

○ 山手座長
結局これをいろいろ見ていくと、過酸化脂質には大した影響はないということなので、この動物の尿細管のリポフスチンの沈着とか盲腸のリポフスチンの沈着はどう考えるかということになると、さっぱりわからないなというのが個人的な意見です。

どなたか何か考えられるようなメカニズムがあれば、教えていただきたいんですけども、ないようでしたら、これ以上は無理かと思います。私も特にこの試験をやれという事は思い付きません。

続きまして(11) マウスでこれもコメントアッセイですけども、これも削除してはどうかということで、根岸先生の意見が出ています。そういう方向で行きたいと思えますけれども、いいでしょうか。これも削除ということでお願いいたします。

根岸先生、いいでしょうか。

○ 根岸専門委員
1つよろしいでしょうか。今、気が付いたんですけども、先ほど吉田先生が言われた抄録の 169 のところにも、コメントアッセイが書かれているんですけども、これは今の表にまとめた内容でいいというか、これと同じものになるのかどうかははっきりわからないんです。実際にここにまとめられたのは後ろの作用機序のところの表記だと思うんですけども、抄録の 169 の検討というのが同じものかどうかははっきり分かりません。

○ 鈴木調査会座長
同じものです。この抄録でマウスの発がん試験のところの後ろに、がんの発生機序に関する考察みたいなものがいろいろと載っかっているんですけども、その根拠になっている実験は後ろのその他の実験からのものを持っています。だから、ちょっと

変則的な抄録になっているんです。

○ 根岸専門委員

わかりました。

○ 山手座長

ありがとうございます。

それでは、このコメントアッセイも削除して、表が十分代用できるということです。

続きまして（12）マウスの盲腸粘膜上皮の増殖及びアポトーシスに対する影響です。これも全体の流れからいくと、アポトーシスの亢進とリポフスチンの沈着との関連がよくわからないということなんですけれども、これも私のコメントは取っていただいています。

（13）MCF-7のところも削除ということになりました。いいでしょうか。

それでは、総合評価に入りますけれども、その前にコメント等をもう一度しておくべき、あるいは議論しておくことがあれば、全体を通じてお願いしたいんですけれども。

○ 廣瀬委員

たたき台の 21 ページに戻って、十二指腸の発がんのメカニズムのところ。24～25 行目になりますけれども、総合的に関して、そのメカニズムとして胃酸分泌亢進や直接的あるいは間接的な小腸粘膜障害作用が認められということになっていますけれども、先ほど胃酸分泌亢進のところは削除しておりまして、更に小腸粘膜障害作用というの、今ずっとたたき台を見ている、一言も出てこないと思うんです。

ですから、細胞増殖が一つの要因として腫瘍が発生したということしか言えないのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 山手座長

わかりました。今の御指摘は、評価書の 21 ページのところの 24～26 行だと思うんですけれども、確かに胃酸分泌亢進は特異性云々で問題があるということで、もう削除すべきだと思います。

○ 吉田専門委員

削除するんですか。

○ 山手座長

削除ではなかったですか。

○ 鈴木調査会座長

一応、分泌亢進があるんです。

○ 山手座長

一応やったということで、残しておきましょうということでしたね。

○ 廣瀬委員

でも、それが発がんのメカニズムにどう関係しているかというのは。

○ 山手座長

どのように扱いましょうか。お願いします。

○ 吉田専門委員

私も 21 ページの表現が気になっておりまして、まず不明であると最初に書いておいて、ただ、もしこのメカニズム試験をいっぱいなさっていて、幾つかは何か上がっていたようながあると思うので、それについてはこういった傾向が認められたと記載するのはどうでしょうか。

機序について不明なことは、廣瀬先生がおっしゃるとおりだと思いますので、この文章だけだと 24~26 行目のメカニズムで起きているということになってしまうと思うので、不明であるとして書いて、もし書くならば、こういうことも認められたで切ってしまうというのはどうでしょうか。

○ 廣瀬委員

胃酸分泌を入れるわけですか。実際にメカニズムとして、そういうことが言えるんだったら別にいいんだけども。

○ 山手座長

胃酸が云々というサイエンティフィックなデータは確かにないですね。ガストリノーマだったらあるんでしょうけれども。

○ 廣瀬委員

あれは十二指腸にはできないでしょう。

○ 山手座長

それはかなりの量の胃酸分泌亢進ですか。それほどでもないですか。

○ 吉田専門委員

この剤ではないのですが、先日審議した剤で、これは炎症作用が出てくるんですけども、胃にも変化が出て、十二指腸に腫瘍が。

○ 廣瀬委員

ラットで食道にどうのこうの。

○ 吉田専門委員

実際に腫瘍が出たのはマウスだったと思うんです。

○ 廣瀬委員

その他に過形成がたくさん出ていますね。そういうのが酸による影響だということですか。

○ 吉田専門委員

それはたしか酸も変化していたと記憶しています。

○ 廣瀬委員

それは腸の pH をはかっているんですか。胃ははかっているでもいいんですけども、十二指腸になったら当然 pH は上昇します。

○ 吉田専門委員

そこまでは記憶がないのですが、確かに胃の pH が変化して十二指腸に腫瘍が出た。今回と違うのは、そのときは炎症があったので、今回は大変気になったんです。

○ 廣瀬委員

でも、これは全く分泌亢進傾向だけでしょう。

○ 吉田専門委員

それをどう取るかというのは難しいのですけれども。

○ 廣瀬委員

その傾向だけで、そんな十二指腸の過形成や腫瘍が出るはずがない。だから、やはりここは書くべきではないと思います。

○ 吉田専門委員

このメカニズム試験も削除ですか。

○ 山手座長

廣瀬先生の言われているのは、胃酸の分泌のところだけを除いて。

○ 廣瀬委員

小腸粘膜の障害作用というのがどこに出ているのかわからない。

○ 山手座長

座長の方からの提案ですけれども、高用量投与においてアポトーシス抑制作用、小腸粘膜上皮の増殖が亢進され、これらの相互作用により、その結果、腺腫腺がんが発生したと推察されるぐらいでいいですか。

○ 廣瀬委員

本来は胆汁酸をラットとマウスで比較するとかやってもらえばいいのですけれども、

今更やってもらうわけにもいかないのですね。

○ 山手座長

これはあくまでも傾向程度であるということと、小腸粘膜細胞障害が明確でないということ。そこら辺は取ったらどうかという御意見かと思えますけれども、泉先生、どうでしょうか。

○ 泉専門委員

言いたくないんですけども、本当にその炎症はないのかなと。

○ 山手座長

それを言い始めるときりがないのですけれども。

○ 吉田専門委員

一応、試験はしているのですが、胃酸につきましては、やはりメカニズムのところからは取った方がいいのかもしれないですね。これが明らかならばいいですけれども、そうするとそれが強調されるような気もいたします。

○ 山手座長

ありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

ここのところは80週間発がんマウスの試験なので、その試験についてのことをベースに書くようにして、後ろの方でやっているメカニズム試験等というのをあまりこちらの方に持ってきて、この場所で論じなくてもいいのではないかと思います。大事なことは、恐らくイニシエーション作用によるものではないというところが何らかの形でわかるような話にとどめておけばよくて、後ろのその他の試験のところで行った試験はとりあえずこういう結果であったというのを書くぐらいでよいのではないかと思います。

ここのところでは書くべきことを絞って、もう一度、座長と事務局で相談していただいて、みんなに示しながら、これがわからないとADIが決まらないというわけではないでしょう。だから、そういうふうにしていただいたら、いかがでしょうか。

○ 山手座長

ありがとうございます。基本的にはラットのところの発がん性試験でも、ある程度その他の試験のことは生かされた文章があるので、私の個人案としては、今、言いましたように、高用量投与においてアポトーシス抑制と小腸粘膜上皮の亢進。これらの相互作用によって、その結果、腺腫腺がんが発生したと推測されると。その辺はあってもいいのではないかと思います。そこも含めて、修文を一度送っていただければと思いますの

で、よろしくお願いいたします。

それ以外はどうでしょうか。総合考察に入る前に、何か議論しておくことがあれば。ないようでしたら、総合評価のところの御説明をよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

33 ページの「III. 総合評価」について説明します。農薬フルアクリピリムの食品健康影響評価を実施いたしました。

動物体内運命試験において、経口投与されたフルアクリピリムは速やかに吸収、排泄されました。主要排泄経路は糞中でした。主要代謝物としては、K、L、H、G、尿中ですとDとOが認められております。主要代謝経路として、フェニル環の水酸化、メトキシアクリラートの二重結合の還元と水酸化、メチルエステルの加水分解、アクリラート基の二重結合の酸化的開裂、メトキシアクリラート基の脱メチル、ピリミジン環のイソプロポキシ基の酸化、エーテル結合の開裂及びO-グルクロン酸抱合化でありました。

植物体内運命試験の結果ですが、フルアクリピリムは大部分が表面にとどまりました。果実及び葉の内部への移行は少なかったとなっております。主要成分は親化合物でした。作物残留試験が行われておりますけれども、最高値は最終散布後7日の温州みかん、果皮における3.00mg/kgでした。

各種毒性試験結果から、フルアクリピリム投与による主な毒性影響は肝臓に認められました。また、マウスにのみ小腸及び盲腸に毒性が認められております。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められませんでした。

発がん性試験において、雄のラットまたは雌雄のマウスに肝細胞腺腫及び肝細胞がん、雄マウスに十二指腸腺腫及び腺がんの増加が認められましたが、フルアクリピリムに遺伝毒性は認められないことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルアクリピリム親化合物のみと設定しました。各試験の無毒性量は34ページの表17に示しております。今回、マウスの90日間亜急性試験で無毒性量が変更となりました。現在、雄が1140、雌が1430と書いておりますが、それぞれ500と640に変更になります。

全体を見回しても、現在このたたき台に書いております内容と変更はございませんで、無毒性量の最小値はラットを用いた2年間の慢性毒性／発がん性併合試験の5.9mg/kg体重/日でありましたので、これを根拠として安全係数100で除した0.059mg/kg体重/日を1日摂取許容量と設定いたしました。

暴露量につきましては、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することといたします。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでは、ADIを設定する前に総合評価の全文のところで、何か御議論することがあれば。

私の方では、遺伝毒性がないと言い切れるかというコメントを書いたんですけども、これは原体混合物のところでは陽性を示すものがあったので、これをどう考えるかなという気がしたんですけども、原体自身にはそういう陽性所見がありませんので、これは特にいいです。

それ以外はいかがでしょうか。

○ 泉専門委員

遺伝毒性がないというのはいいんですけども、結局ターゲットが肝臓であり十二指腸であり、場合によってはサルコーマであるというか、かなり多くのばらばらの臓器にターゲットがあるということを何らかの形で表現しておいた方がいいのかなという印象はあります。

○ 山手座長

ありがとうございます。今、先生が言われた項目は、肝臓あるいはマウスの小腸、盲腸の毒性というのは、15～16に書いてあると思うんですけども、その発がんという意味では、肝臓、マウスの十二指腸、空腸の腫瘍でね。これに加えて、組織球肉腫についてもということでしょうか。

ただ、組織球肉腫は多分、背景データ内で発がんなしという形になるというデータだと理解しているんですけども、たまたま有意差があったので一文加えた方がいいという意見なんですけれども、そういうことで御理解いただけるでしょうか。

○ 泉専門委員

はい。

○ 山手座長

ありがとうございます。その他、何か追加コメントがあれば。

ないようでしたら、今、御説明がありましたように、ラットの2年間の慢性毒性／発がん性試験。この59mg/kg体重/日を根拠として100で除した0.059mg/kg体重/日をADIということの設定したいと思います。いいでしょうか。

(「はい」と声あり)

それでは、本日の審議を踏まえて幾つか追加すべきこと、あるいは申請者の方に問いただしていただくことがあると思いますので、その辺は、事務局の方をよろしく願いいたします

○ 宇木評価専門官

では、本日 ADI の評価をいただきましたが、抄録の修正要求事項など、いろいろ御指摘いただきましたので、それを踏まえた上で再度、評価書案を修正した後、また先生方に幹事会前にも御確認をお願いしたいと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。

次の剤を是非とも今日審議したいと思うんですけども、5分間休憩させていただきたいと思います。4時15分から開始したいと思います。時間が短くて申し訳ありませんけれども、そういうことでよろしく願いいたします。

では、5分間休憩に入ります。

(休 憩)

○ 山手座長

それでは、15分になりましたので、次の剤の評価に入りたいと思います。ベンゾピシクロンになると思います。

それでは、ベンゾピシクロンの食品健康影響評価につきまして審議を開始したいと思います。

経緯も含めまして、事務局より御説明をよろしく願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

ベンゾピシクロンは、いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴いまして、平成18年5月29日に暫定基準値が施行されました。

この施行に伴いまして、平成19年3月5日に厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。

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

農薬評価書(案)につきましては、各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にい

ただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

それでは、お手元の資料 3 ベンゾビシクロン評価書（案）に基づきまして、説明を進めさせていただきます。

お手元の資料 3 の 6 ページを御覧ください。6 ページに評価対象農薬の概要が示されております。

用途は除草剤でございます。化学構造式は 6 番に示されております。

「7. 開発の経緯」でございますが、ベンゾビシクロンは、エス・ディー・エス バイオテックが 1992 年に合成し、水稲用として開発したビシクロオクタン骨格を持つ除草剤でございます。イネ科雑草に対する防除効果を有しております。作用機序は、カロテノイド生合成の制御に伴うクロロフィル量の減少により、白化、枯死が引き起こされると考えられております。

諸外国では、2006 年に韓国で農薬登録されておりました。我が国では 2001 年に申請者によって農薬登録がされております。また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されております。

それでは、次のページを御覧ください。

本たたき台につきましては、農薬抄録を基に毒性に関する主な科学的知見を整理して作成いたしております。

各種運命試験には、ベンゾビシクロンのビシクロオクテン環の 2 及び 4 位の炭素を ^{14}C で標識したもの、 $\text{bic-}^{14}\text{C}$ -ベンゾビシクロン及びベンゾイル骨格のベンゼン環の炭素を ^{14}C で標識したもの、 $\text{ben-}^{14}\text{C}$ のベンゾビシクロンを用いて実施されております。

また、水中光分解には、ベンゾビシクロンの分解物 B のビシクロオクテン環の 2 及び 4 位の炭素を ^{14}C で標識したもの、 $\text{bic-}^{14}\text{C}$ -分解物 B 及びベンゾイル骨格のベンゼン環の炭素を ^{14}C で標識したもの、 $\text{ben-}^{14}\text{C}$ -分解物 B を用いて試験が実施されております。

「1. 動物体内運命試験」でございます。

まず「(1) 薬物動態」でございます。試験は Wistar ラットを用いて試験が実施されておりました。bic の標識体を低用量と高用量に単回経口投与、もしくは低用量で反復経口投与して試験が実施されております。

試験結果は、表 1 に示されておりました。低用量群では投与 6 時間後に、高用量群におきましては投与 3~6 時間後、反復投与群では 3~4 時間後に C_{max} に達して、その後、

減衰を示しております。

半減期につきましては、低用量群では 31.9～53.7 時間、高用量群では 31.7～42.6 時間、反復経口投与群では 52.7～56.9 時間といった結果になっております。

続きまして「(2) 排泄」でございます。本試験は Wistar ラットを用いて、bic と ben の標識体をそれぞれ低用量と高用量群で単回経口投与して試験が実施されております。

まず、低用量群でございますが、こちらでは、投与後 96 時間以内に総投与放射能の 100 %に近い値が排泄されております。主要な排泄経路は糞中でありました。

高用量群におきましても、低用量群と同様な傾向が見られておりますが、尿中への排泄率は低用量群に比べると、若干低い結果となっております。

続きまして「(3) 胆汁排泄」の試験でございます。試験は、胆管カニュレーション処理をいたしました Wistar ラットに bic の標識体を低用量と高用量で、ben の標識体を低用量でそれぞれ単回経口投与して試験が実施されております。

低用量群におきましては、投与後 48 時間までの胆汁中への排泄は雄で 7～12%、雌におきましては約 6～14%程度、尿中への排泄は雄では 2.4～4.1%、雌では 2.7～9.8%、糞中では、雄においては 74.3～81.5%、雌においては 73.4～80.7% TAR でありました。

高用量群につきましては、糞中での排泄率が低用量群より高くなる傾向が見られております。

続きまして「(4) 体内分布」でございます。試験は Wistar ラットを用いておりました、Wistar ラットの bic の標識体を低用量と高用量でそれぞれ単回経口投与した群と、低用量で反復経口投与した群、そして ben の標識体を低用量で単回経口投与して試験が実施されております。

臓器と組織内の残留放射能濃度は、いずれの投与群におきましても、肝臓と腎臓が高く、ほとんどの組織におきましては、血中の Tmax 付近が最も高い値となっております。

各臓器での半減期は、高用量投与群では短くなる傾向にございました。

続きまして「(5) 代謝物の同定・定量」でございます。試験でございますが、bic の標識体と ben の標識体を低用量で単回静脈投与した Wistar ラットの糞と尿、そして排泄試験で得られました Wistar ラットの 48 時間までの糞と尿、それと胆汁排泄試験で得られた Wistar ラットの投与後 48 時間までの胆汁を用いて試験が実施されております。

まず、経口投与されましたラットの糞中から認められた成分の大部分は親化合物でございました。

そのほかの成分としては、**B**、**D**、**F**及び**G**が検出されましたが、いずれも少量でございました。また、静脈投与されましたラットの糞中からは、親化合物は検出されておりません。経口投与されましたラットの糞中から認められた親化合物は未吸収なものが排泄されたものと考えられております。

経口投与されたラットの尿中からは親化合物は検出されませんでした。代謝物としては**B**、**F**、**G**及び**I**等が検出されましたが、いずれも微量でございました。

静脈投与されたラットの尿中からは主要代謝物として**I**が検出されております。ほかの代謝物は2%**TAR**未満でございました。

胆汁中につきましては、主要代謝物は**B**でございまして、ほかには**F**及び**G**が検出されておりますが、大部分は1.0%**TAR**未満でございました。

まとめますと、ベンゾピシクロンの主要な代謝経路としては、チオフェニル基の加水分解による**B**の生成、**B**の水酸基のアミノ基及びグリシンとの抱合による**F**及び**D**の生成、ベンゾイル骨格とピシクロオクテン環部分の開裂による**I**の生成でございました。

以上でございますが、本項目につきましては、細川先生より別紙で修文案をいただいております。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。今、本剤の経緯と動物体内運命試験の説明をいただきました。細川先生、何かコメントがあれば、お願いします。

○ 細川専門委員

特にはないです。

○ 山手座長

これは、特に代謝物の多くは残留しないんですね。あまり問題ないような気がします。そのほか、審議すべきことがあればお願いします。ないようでしたら、植物体内運命試験、水稻と稲幼苗についてお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「2. 植物体内運命試験」でございます。

試験は「(1) 水稻」と「(2) 稲幼苗」を用いてそれぞれ試験が行われております。まず「(1) 水稻」でございまして、試験として稲(品種：日本晴)に**bic**と**ben**の標識体をそれぞれ田面水に処理いたしまして、試験が実施されております。

処理119日後に両標識体からは微量の未同定の代謝物を含みます、4種類の代謝物が

同定されております。主要な代謝物として、F が処理 42 日後の茎葉及び稲わらからそれぞれ検出されております。その他、茎葉部からは E が、そして B といったものが認められております。親化合物は、処理後、早期の茎葉で検出されておりましたが、稲わらからは検出されておられません。

田面水処理いたしましたベンゾビシクロンは、処理 42 日以内に、早期に少量が稲体中に吸収されまして、アミン置換体 (F) やエタノールアミン置換体 (E) などにそれぞれ代謝されております。

移行性でございますが、これら茎葉中で生成した代謝物というのは、玄米への移行は極めて低いものでございました。

(1) につきましては、田村先生と石井先生より、それぞれ修文案をいただいております。

続きまして「(2) 稲幼苗」についての結果でございます。

試験は、bic のベンゾビシクロン標識体を湛水状態に設定したポット田面水に処理いたしまして試験が実施されております。

結果でございますが、田面水に処理された bic の標識体は稲の幼苗に吸収されまして、茎葉中の放射能の割合は、処理 1 日後に 1.9 %、5 日後になりますと 2.8 %に達しましたが、それを機に減少する傾向にございました。

ベンゾビシクロンは、水稻幼苗中におきまして、処理直後(30分後)において茎葉部及び根っこ、土壌、田面水のいずれの試料中からも検出されておりますが、これらは時間の経過とともに、B や多数の未知の極性代謝物に変換されております。茎葉部、土壌及び田面水の未知極性代謝物群には B が含まれておりましたが、土壌では更に H を含むことが確認されております。

本項目につきましても、田村先生と石井先生よりそれぞれ修文案をいただいております。以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。植物体内運命試験に関しまして、石井先生、田村先生から修文をいただいておりますけれども、これも含めまして、両先生の方からコメント等をよろしく願いいたします。

石井先生の方からは、いいでしょうか。

○ 石井専門委員

ありません。

- 山手座長
田村先生、いいでしょうか。
- 田村専門委員
特にありません。
- 山手座長
ありがとうございます。ないようですので、ほかの先生方から何か審議すべきことがあればお願いします。いいでしょうか。
ないようでしたら「3. 土壌中運命試験」から「6. 土壌残留試験」まで御説明をお願いいたします。
- 渡邊評価専門官
それでは「3. 土壌中運命試験」でございます。
まず「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」でございます。試験は bic と ben の標識体をそれぞれ埴壤土を試料として処理いたしまして試験が実施されております。
結果でございますが、両標識体は 2 相性の減衰を示しております。各埴壤土中での標識体の半減期が 13 日、90% 消失時間は 120 日とそれぞれ算出されております。
田面水中に遊離された放射生成分の主体は B でございますして、その他に比較的水溶性の高い F、D 及び I が検出されております。また、CO₂ が有意に発生しております。
試験系全体におきましては、主要代謝物の B は 28 日後に急速に増加いたしまして、84 日後には、約 14% に達した後に、若干減少しております。
好氣的湛水土壌におけるベンゾビシクロンの主要分解経路といたしましては、親化合物の加水分解による B の生成でございますして、その他の主要な経路といたしまして、硫黄の酸化による C の生成、フェニルチオ基の置換反応に起因する F、E 及び D への変換が認められております。ベンゾイル骨格とビシクロオクテン環部分の開裂により生成した I は微量でございますした。本項目は、石井先生より修文案をいただいております。
続きまして「(2) 好氣的土壌中運命試験」でございます。試験は bic と ben の標識体をそれぞれ埴壤土に処理いたしまして、畑地条件下で試験が実施されております。
本条件下における標識化合物の分解速度は遅く、土壌中半減期は約 550 ～ 560 日でございますした。
ベンゾビシクロンは、畑条件下での水田土壌では緩やかに代謝分解されております。本項目は田村先生と石井先生よりそれぞれ修文案をいただいております。
続きまして「(3) 土壌吸着試験」でございます。本試験は、4 種類の国内土壌を用い

て実施されております。

結果でございますが、ベンゾピシクロンの水溶解度が小さいため、水での試験溶液の調整が困難でありました。また、除剤を用いて試験溶液を調整いたしましたが、ベンゾピシクロンの土壌への吸着が速やかで強固であるといったことから、水層中には検出されなかったことによりまして、土壌吸着係数は、測定不可能であると判断されております。

続きまして「4. 水中運命試験」でございます。

まず最初に「(1) 加水分解試験」でございますが、こちらは非標識体を用いて試験が実施されておりました、pH4、7、9の各緩衝液で試験が実施されております。

25℃における各緩衝液中での推定半減期は、17.8、16.5及び12.3時間で行いました。温度を40℃、60℃に上げていきますと、この推定半減期は徐々に短くなる傾向になっております。主たる分解物はBと推定されております。本項目は、田村先生、石井先生よりコメントをいただいております。

続きまして「(2) 水中光分解試験」でございます。本試験は蒸留水と自然水を用いて試験が行われております。

結果でございますが、ベンゾピシクロンは光照射区及び暗所対照区で急速に分解いたしまして、7日後に検出限界以下となっております。

推定半減期でございますが、蒸留水の光照射区で16.6時間、暗所対照区で16時間、自然水の光照射区で21.7時間、暗所対照区で17.6時間で行いました。自然水と蒸留水において、分解物Bが経時的に増加しております。この項目につきましても田村先生と石井先生よりそれぞれ修文案をいただいております。

続きまして「(3) 分解物Bの水中光分解試験」でございます。先の(2)番と同様、緩衝液と自然水中で試験が実施されておりました、緩衝液中での推定半減期は約7.6日で行いまして、田面水中での半減期は約3.6時間で行いました。

緩衝液中でも田面水中でも代謝経路は類似しておりました、ベンゾイル骨格とピシクロオクテン環部分の開裂や、キサントン体であるHへの変換であると考えられております。

続きまして「5. 土壌残留試験」でございます。

試験は火山灰埴壤土と洪積埴壤土を用いてベンゾピシクロン分解物B、C、Dを分析対象化合物とした水田(湛水)状態における試験が実施されておりました、推定半減期は下の表3に示されております。分解物CとDは定量限界未満で行いました。

結果でございますが、ベンゾピシクロンの推定半減期は1～16日となっております。
また、分解物 B を考慮した推定半減期は、1～66日という半減期となっております。

続きまして「6. 作物残留試験」でございます。試験は水稻を用いております、ベンゾピシクロン及び代謝物 B を分析対象化合物として試験が実施されております、結果は表 3 に示されております。結果は、すべて定量限界未満でございました。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。「3. 土壌中運命試験」から「6. 作物残留試験」まで御説明いただきました。

田村先生、石井先生から修文が来ていますけれども、これも含めまして、何かコメント等があれば、お願いします。

特に、代謝物 B というのは、今後審議する上で何かあるでしょうか。

○ 田村専門委員

この系統の除草剤は、トリケトン体と言われる除草剤で、親化合物からチオフェノールが取れて活性本体の分解物 B になるということです。

○ 山手座長

どうもありがとうございます。活性本体が、分解物 B という形で影響を与えるだろうということですが、石井先生も何かございますか。

○ 石井専門委員

特にはないです。

○ 山手座長

ありがとうございます。その他、ないようでしたら一般薬理試験、急性毒性試験、刺激性感作試験までの御説明をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「7. 一般薬理試験」でございます。

本試験は、ラット、マウス、モルモット及びネコを用いて試験が実施されております、結果は、次のページの表 5 に示されております。

一般状態 Irwin 法と摘出回腸、それと血圧・心拍数の試験項目におきまして、それぞれ何かしらの症状が出ておまして、他の項目につきましては、投与による影響はございませんでした。

「8. 急性毒性試験」でございます。ベンゾピシクロンと代謝物 B、D、E、F、H

及び I を用いて試験が実施されておりました、結果は、次のページの表 6 と 7 に示されております。

まず、表 6 の原体についての結果でございますが、経口とラット、マウスを使った経口の試験におきましては、LD₅₀ は雄、雌とも 5000mg/kg 体重超でございました。また、経皮におきましては、雄、雌とも LD₅₀ は 2000 となっております。

吸入については、死亡例はなかったんですが、ここに示されたような症状が見られております。

LC₅₀ は、2.72 超で mg/L 超でございました。表 7 の代謝物についてでございますが、各代謝物の LD₅₀ は、雄、雌ともにいずれも 5000mg/kg 体重超でございました。

D、E、F は症状及び死亡例はございませんでしたが、D と H と I につきましては、何かしらの症状がございました。ただし死亡例はございませんでした。

続きまして「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございますが、いずれの試験につきましても、結果はすべて陰性でございました。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。一般薬理試験に関しまして、何か御意見はございますでしょうか。

後は急性毒性試験、原体と代謝物 B、D、E、F、H、I、この急性毒性試験が行われておりますけれども、吸入に関しましては、LC₅₀ が 2.72 以上ということですが、それ以外も非常に高濃度で影響があるかなという程度です。刺激性、皮膚感作性試験は陰性ということです。よろしいでしょうか。

それでは、亜急性毒性試験の方をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「10. 亜急性毒性試験」でございます。

まず (1) 番のラット用いました 90 日間の亜急性毒性試験でございます。

試験は Fischer ラットを用いまして、混餌投与により試験が実施されております。毒性所見につきましては、次のページの表 8 に示されております。

結果でございますが、本試験におきましては、100ppm 以上投与群の雄で尿量増加が認められておりました、また、雌では尿の pH 低下が認められていないといったことから、無毒性量としては、雄で 20ppm、雌におきましては 10,000ppm であると考えられております。

なお、本項目は、吉田先生より下線部のところで修文案をいただいております。

続きまして(2)番でございますが、イヌを用いた90日間の亜急性毒性でございます。試験はビーグル犬を用いたカプセル経口投与によって行われておりまして、結果は、検体投与に関連した毒性所見は認められておりませんで、無毒性量として雌雄とも2000mg/kg 体重/日と考えられております。この項目につきましては、山手先生よりコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。亜急性毒性試験、まず、ラットですけれども、これに関しましては、吉田先生の方からいただいた修文ですけれども、いかがですか。

○ 吉田専門委員

私、ちょっと寝ぼけていたのか、若干修文の言葉が通じておりません。16ページのラットの亜急性毒性試験で6行目ですけれども「雌では毒性所見が認められなかったことから」としてください。と申しますのは、抄録の75ページにラットの尿検査の表がございます。

非常に雌雄差で毒性の出方が、雌にはかなり毒性が弱くしか出ない検体なのですが、唯一尿検査でpHが下がったことは、何らかの投与の影響だろうというように申請者の方も考えているようです。

しかし、投与の影響であるけれども、これが明らかに毒性かどうかというのは、形態も何も出ていないのでわからないという最後の考察を、私も指示したいと思いますので、ここの文章は毒性所見はないということです。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。今のは、6行目のところでの雌では毒性所見が認められなかったということです。そういう記載にしてくださいということです。

それと、これは先ほどの話では、絶対重量と相対重量云々の場合は、少し毒性ととらえた方がいいんじゃないかという話があったんですけれども、10,000ppmの腎臓、絶対相対重量が増加していますけれども、これも組織変化がなかったのも、毒性変化が得られなかったとなっていますけれども。

○ 吉田専門委員

それにつきましては、抄録77ページを御覧いただきたいんですけれども、こちらに

重量がどのくらい上がったかということが記載されております。

雌では、絶対重量が 107 %、相対重量が 105 %という非常に軽度ですけれども、これにつきましても、更にこの先に行ってしまうんですけれども、発がん性試験でも、やはり慢性毒性ですから、10,000ppm ですけれども、同じ用量ですけれども、これでも重量の増加は出ているんですね。非常に微妙な、軽度な増加なんですけれども、やはり毒性とすべきなんではないでしょうか。

○ 山手座長

この点に関しまして、いかがいたしましょうか。腎臓ですけれども、先ほど剤によってケース・バイ・ケースかと思うんですけれども、先ほどの剤に関しましては、肝臓の腫瘍もあったということで、重要視すべきだという意見だったと思うんですけれども、この剤に関しましては、どうしましょうか。組織変化がなかったということ。私は、これは毒性変化として、むしろとらえない方がいいのかなという気がするんですけれども、腎臓ですけれどもね、先ほどは肝臓でしたけれども、廣瀬先生、どうでしょうか。

○ 廣瀬委員

関連した所見が全くないということで、毒性と取る必要はないですかね。

それで、2年の慢毒の場合は、腎臓の絶対重量の増加を毒性と取っているんですね。それで90日では取っていないと、少し矛盾しているので、後ろのデータもよく吟味してから判断したいと思います。

それからpHの低下も2年の慢毒／発がん性では、毒性にしているようなので、その辺の統一も後で総合的に考えて判断したいと思います。

○ 山手座長

発がんの方では、近位尿細管の硝子滴沈着、 α -2u-グロブリン腎症があったということで、そういうことを考えると、90日のラットの雌のみですけれども、10,000ppmの腎臓の絶対相対重量というのは、毒性所見としてとらえておいた方がいいのかもしれないですね。

先生、どうしましょうか。

○ 吉田専門委員

5%ですけれども、あります。尿のpHにつきましても、例えば尿量が増加したときは、尿量が増加するのでpHが下がる、尿量が減少してはpHが上がるということはよく認められるのですが、そういったような所見も認められないのですが。

○ 山手座長

問題は、1つは統一性ということですね。先ほどの剤と、発がん性試験のラットをとらえると、10,000ppmの腎の絶対相対重量というのは、この剤に関しては毒性変化としてとらえた方がいいのではないかと思うんですけども、そういう形の記載をしていただけですか。

○ 渡邊評価専門官

了解いたしました。

○ 山手座長

お願いいたします。

今のラットの亜急性毒性試験につきまして、それ以外に吉田先生に修文をいただいておりますけれども、それ以外に何か議論することがあれば、これは表の方も直していただいているんですね。

それでは、90日の方の亜急性毒性試験ですけれども、これは私の方から、実際にこれは次の1年間の慢性毒性試験も同じなんですけれども、検体そのものが糞として出ているという印象を受けるんですけれども、これで本当に薬物の影響を見ることができるのかなという素朴な疑問がありました。

本来ならば、血中の薬物動態とかがあればいいなと思ったんですけども、多分ないと思います。そういう意味では、これはどうしようもないんですけどもね。これに関しまして、鈴木先生、何かこういうことがあり得るかどうか、御経験があればと思います。

○ 鈴木調査会座長

大量投与の毒性試験、これが毒性のスクリーニングを行うということでやられるものですから、非常に極端な事例というのは、よく起こるわけです。

例えば、私はあるところから力試しでやられたことがあるんですけども、ガラスをすりつぶして粉を持ってこられた。私は何も知らない。それで、ブラインドでやらなければいけないということで、そのLD₅₀を求めてください。そんなもの求まるわけがないじゃないですか。それで非常に大量に投与したんですけども、投与するときに大体困るんですね。沈殿してしまうからね。それをとにかく無理やりに攪拌機で攪拌しておきながら投与して、それで、ほとんど素通りですよ。でも、実際に投与したものについての毒性試験というのは成り立ちますね。

今回の場合のところというのは、非常に大量で、恐らく腸管では吸収されなかったんでしょうけれども、そのために糞中に出てしまったんでしょうけれども、毒性試験とし

て、どのぐらい投与した時にどうなるというようなプラクティカルな問題からすると、これはこれで認めざるを得ないんです。薬理試験みたいな形で、体の中に入ったものでなければだめだとか、ちゃんと溶解したものでなければ培養細胞に対して投与してはだめだとか、そういったような決まりは、毒性試験の場合には、特にはないんだろーと思っています。

○ 山手座長

わかりました。私自身は、検体が全く吸収されていない可能性もあるし、実際に何例中何例ぐらいで、白色の検体がどのぐらいの量でいるのかということを知りたいなと思ったんですけれども、今、鈴木先生の方から、そういうこともあり得るということなので、毒性試験としては成立しているということなんでしょうか。

これに関しまして、どなたか御意見はありますか。お願いします。

○ 布柴専門委員

ちょっと質問したいんですけれども、そういう場合、こういう評価書の中に、例えばこういう形で出てきたとか、それからさっきの剤の遺伝毒性試験がそうだったんですけれども、析出しているものがいっぱいあるんです。結局、評価書には、いくらからいくらまでの濃度でやりました、それで結果は陰性でした、というのはいいんですけれども、その時に析出しているものに関して、何かプラス α で書き加えておかないといけないとか、そういうことはないんですか。

○ 鈴木調査会座長

本当は書き加える必要があると思います。私は、素人で培養細胞に対して CMC で懸濁させて投与したことがあるんですけれども、叱られましたけれども、それと似たような話だろーと思います。析出してしまうというのは、ちょっと培養系では無理ですね。

○ 山手座長

ましてや、今回の場合は、私も剤の特徴はわかりませんが、全く吸収されないということがあるんですね。ちょっと疑問に思ったのであれですけれどもね。

○ 鈴木調査会座長

それはあると思いますよ。例えば代謝試験なんかでも糞中排泄とかいろいろやるじゃないですか。そのときに、実際に白色になって見るとまではいかないんですけども、実際に吸収されていないものは、そのまま素通りして出てくるわけですから、それがある限界を超えてしまって、吸収の閾値を超えていけば、そういうことはあり得ると思います。

○ 都築課長補佐

先生、この剤は物化性の項目を見ていただくと、水溶解度が水 1 リットル当たり 0.052mg ですので、そのまま素通りした可能性もあるんですね。

○ 山手座長

そういう特徴のある剤のようです。ありがとうございます。特に申請者の方に問いただす必要はありません。

それでは「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」。イヌ、ラット、マウスですか、お願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

まず(1)番、イヌを用いた1年間慢性毒性試験でございます。試験はビーグル犬を用いてカプセル経口投与によって試験が実施されております。

結果でございますが、本試験において、検体投与に関連した毒性所見は認められておりませんで、無毒性量は雌雄ともに1000mg/kg 体重/日と考えられております。

続きまして(2)番、ラットを用いました2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。試験はWistarラットを用いて、混餌投与によって試験が実施されております。

本試験においては、100ppm以上投与群の雄で α -2u-グロブリン腎症、10,000ppmの投与群、雌で尿のpHの低下や肝臓、腎臓及び脾臓の重量の増加等が認められておりましたので、無毒性量としては雄で50、雌で1000ppmであると考えられております。なお、発がん性は認められておりません。

続きまして、マウスでございます。18ヶ月間の発がん性試験でございますが、ICRマウスを用いて混餌投与によって試験が実施されております。本試験では、30,000ppm投与群の雌雄で肝臓に小葉中心性の肝細胞肥大を伴う絶対相対重量の増加が認められておりましたので、無毒性量としては、雌雄ともに3000ppmであると考えられております。なお、発がん性は認められておりません。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。まず、イヌの1年間慢性毒性試験ですけれども、これに関しまして、私も同じように糞中に出てくる、それが試験として成り立つのかというコメントを書きましたけれども、先ほど議論がありましたように、これに関しても特に問題ありません。

ラットについてですけれども、これは幾つか修文が来ていますけれども、いかがでしょうか。発がん性はないということになるかと思えます。ただ、近位尿細管の α -2u-グロブリン腎症が雄で出ているということです。いいでしょうか。

お願いいたします。

○ 吉田専門委員

ラット慢性毒性試験で修文です。9行目ですが、もう一度抄録の臓器重量を見直しました。その結果、腎臓及び脾臓の重量については取り下げたいと思えます。時期がずれております。

○ 山手座長

吉田先生の方から追加されていたものですね。

○ 吉田専門委員

肝臓につきましては、52週の時点で、相対及び絶対重量が増加しているのでよろしいかと思うんですが、腎臓及び脾臓については時期が別々なので、これについては取り下げたいと思えます。

○ 山手座長

ありがとうございます。そういうことで、事務局の方、よろしくお願いいたします。

いかがでしょうか。それ以外、ラットの発がん性試験で何かございますか。泉先生、何かございますか。

○ 泉専門委員

ありません。

○ 山手座長

では、続きまして、マウスの18か月間の発がん性試験ですけれども、これはいかがでしょうか。

これに関しまして、少し私の方から農薬抄録の方なんですけれども、126ページなんですけれども、もし、おわかりになれば、他の先生にお聞きしたいんですけれども、農薬抄録の126ページ、ここに腺腫肉腫と書いてあるんですけれども、おわかりになりますか。線維腫の後に腺腫肉腫と書いてあるんですけれども、多分これは線維肉腫だと思うので、これも申請者に確認をお願いいたします。

それと、ずっと下に行くと、冬眠腺の腫瘍というのがあるんですけれども、これはどなたかおわかりになる方いらっしゃいますか。

○ 吉田専門委員

出ます。

○ 山手座長

そうですか。私はちょっと経験がなかったものでありがとうございます。大体このぐらいの割合で背景としては出るのでしょうか。

○ 吉田専門委員

このロットは恐らく多いのではないかと思います。

○ 山手座長

もしあるとしても、極めて稀ですね。

○ 吉田専門委員

そうですね。組織学的に特徴的な腫瘍が出てきます。

○ 山手座長

わかりました。ちょっとその用語はのみ込めなかったもので質問しました。それ以外でマウスの発がん性試験で何かあるのでしょうか。

マウスですけれども、農薬抄録の 119 ページなんですけど、乳腺がんが増えたという記載が抄録の方にあるんですけども、結局のところ、背景データよりちょっと多いという変化なんですけれども、これは取り上げる必要はないでしょうか。雌マウスの乳腺がんの頻度ということで、対象群が全く出ていないということが問題なんだろうけれども、30,000ppm で 50 例中 4 例ある。この背景データから見ると、0~6.7 %、それをやや超えているんですけども、他の先生方で、特に問題にすることではないということでしたら、私もいいと思うんですけども、吉田先生、何か、こんなものですかね。

○ 吉田専門委員

すみません。有意差があったんですか。

○ 山手座長

ないんですかね。

○ 吉田専門委員

もし、有意差があるようであれば、ここの文章を借りるなりして、若干背景データよりも高いということになるんですけど、私は、恐らく、今、山手先生がおっしゃったように、コントロールがゼロということで、偶発的な増加と書く必要があると思うんですけど、有意差がないのであれば、記載する必要はないと思います。

○ 山手座長

わかりました。事務局の方、これは有意差を確認していただいて、もしあるようだった

たら文言としては検討したいと思えますけれども、なければ、このままで結構です。

○ 山手座長

ちょっと、今、私もどこに有意差を書いたのか見当たらないので申し訳ありません。もし、これから評価する間にわかれば、事務局の方から教えてください。よろしく願いします。

泉先生、どうでしょうか、ないですかね。若干気になったから、こういう評価をしてみたということかもしれません。

それでは、続けさせていただきます。発がん性試験、マウス、ラット、慢性のイヌ、何かそれ以外で審査することはあるでしょうか。

ないようでしたら、生殖発生毒性試験、ラット、ウサギをよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

まず(1)番、ラットを用いました2世代繁殖試験でございます。試験はSDラットを用いて混餌投与によって試験が実施されております。

結果でございますが、まず、本試験におきましては、親動物では、1000ppm以上投与群の雄におきまして、腎臓に変化が見られておりまして、また20,000ppm投与群の雄に下垂体や精巣状態及び肝臓の重量の増加が認められております。

また、20,000ppmの投与群、雌で肝臓と副腎及び腎臓の絶対重量増加が見られております。

一方、親動物の繁殖能と児動物に対しての毒性学的な所見は見られておりません。従って、無毒性量は、親動物の雄で100ppm、雌で1000ppm、児動物の雌雄で2000ppmになっておりますが、毒性所見がなかったということで、児動物のNOELは20,000ppmであると考えられております。繁殖能に対する影響は認められておりません。

この項目につきましては、代田先生よりコメントをいただいております。

続きまして(2)番、ラットを用いました発生毒性試験でございます。試験は、SDラットの妊娠6~15日、強制経口投与して試験が実施されております。

まず、母動物では、検体投与による影響は認められておりません。胎児についてですが、胎児の骨格検査において骨化不全を有する腹数が増加しておりますが、この辺は発生段階のラット胎児では、通常に見られるものでございまして、投与量との関連もないということから、検体の毒性を意味するものではないと考えられました。

従って、本試験では、母動物及び胎児ともに、いずれの投与量においても毒性所見が

認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児で 1000mg/kg 体重/日となっております。催奇形性は認められておりません。

続きまして (3) のウサギを用いた発生毒性試験でございますが、こちらは NZW ウサギの妊娠 6～18 日に強制経口投与して試験が実施されております。

試験の結果でございますが、本試験では母動物及び胎児とも、いずれの投与量においても毒性所見が認められておりませんので、無毒性量としては母動物及び胎児で 1000mg/kg 体重/日であると考えられております。なお、催奇形性は認められておりません。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。生殖発生毒性試験、2 世代繁殖試験とラット、マウスの発生毒性試験ですけれども、最初に 2 世代繁殖試験、これに関しまして、代田先生の方は、これで了解していただいているわけですね。

○ 代田委員

はい。

○ 山手座長

ありがとうございます。納屋先生、何かございますか。

○ 納屋専門委員

ありません。

○ 山手座長

ラット、ウサギの発生毒性試験に関しまして、いかがでしょうか。
どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

後で 2 世代に戻るかもしれませんが、発生毒性で、今、渡邊専門官もつかえていたんですけれども、腹数、これは何かいい表現はありませんかね。例えば 137 ページとか、そういうところを見ていただくと、括弧内に腹数というのがあって、これは母親のことを意味するんですけれども、それがちょっと突っかかりますね。何かいい表現はありませんか。

○ 納屋専門委員

英語の litter ごとのという言い方以上のものはないんじゃないかと、日本語に直すのは非常に難しいなど、ずっと考えております。

- 鈴木調査会座長
やむを得ませんかね。
- 山手座長
代田先生、何かありますか。
- 代田専門委員
私も litter がよろしいと思いますが、それ以上のものはちょっと。
- 鈴木調査会座長
リッターと片仮名にして腹数を変えてしまうんですね。
- 代田専門委員
母動物にしますと、不妊、いろいろな事例が入ってくるので、必ずしも胎児のことを指さないということです。
- 鈴木調査会座長
そうすると、リッターというふうに今後変えるというところですか。
- 納屋専門委員
それで、生殖になじみのない方もそれで御理解いただけるのであれば、それでもいいと思うんですが、多分リッターで書いた時には、生殖の経験者しか理解できなくなってしまいますね。それもまたあまりよろしくないかなと思います。ここは非常に難しいですね。
- 鈴木調査会座長
そうすると、直そうと思って、結局直らなくて、それで相談とっていたんです。ちょっとにわかにはというところもあって、ためらうんですけどもね。
- 山手座長
ありがとうございます。ちょっと提案していただいたということで、いい言葉があれば、事務局を含めて考えていただければと思いますけれども、よろしく願いいたします。
本評価書では、腹数という形で、もしあれでしたら括弧して litter ですね。よろしく願いいたします。
- 代田専門委員
すみません、気がつかなかったんですが、18 ページの 22 行のところに「腹数が認められたが」というところは、腹数の増加という言葉が入るのではないかと思います。
- 山手座長

そうですね。腹数だけでは意味がわからないと思います。事務局の方、よろしく願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

はい、了解しました。

○ 山手座長

それ以外で、生殖発生毒性試験で何か審議すべきことがあれば、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

2世代試験のところ、評価書の17ページの26行目に、雄の腎臓の近位尿細管硝子滴変性という言葉が出てくるんですが、2年の慢毒あるいは前の方の試験のところでは、これは硝子滴沈着となっているんですね。その辺を統一された方がいいのかなと思っているんですけども、これは病理の先生方にお任せします。

○ 山手座長

ありがとうございます。これは、それぞれ別々の表現をしてあったんですかね。

○ 都築課長補佐

これは抄録の表現をそのまま引っ張ってきたんですが、もし、同じものを差すのであれば、統一した方がいいと思います。

○ 山手座長

では、硝子滴変性でいいでしょうか。沈着の方がいいでしょうか。**hyalin degeneration**で、総論では教えますけれども、**hyalin deposition**とは言わないんですけどもね。

総論的には、硝子滴変性という言葉で言います。それで、その現象としては、硝子滴が沈着しているという言葉を使うんですけども、どうでしょうか。

泉先生、どうぞ。

○ 泉専門委員

どっちでもいいんですが、教科書には硝子滴変性と昔から書いてありました。

○ 山手座長

廣瀬先生、どうですか。

○ 廣瀬委員

教科書的には、やはり異常な物質が、異常な量存在しているわけですから、定義的には変性になると思います。よく沈着とも言っていますけれども、本来は変性だろうと思います。

○ 山手座長

それでは、硝子滴変性で統一していただけますか。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 山手座長

それ以外でいかがでしょうか。ないようでしたら、遺伝毒性試験の方の説明をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「13. 遺伝毒性試験」でございます。試験はベンゾピシクロン及び代謝物 B、D、E、F、H、I、J について試験が実施されております。結果につきましては、表 9 と 10 に示されております。

まず、原体でございますが、DNA の修復試験と復帰突然変異試験はいずれも陰性でございました。

染色体異常試験におきましては、代謝活性化の有無にかかわらず、陽性が認められたのですが、マウスを用いた *in vivo* 小核試験において、限界用量まで小核誘発性が認められておりませんで、染色体異常誘発は陰性であるといったことを考慮いたしまして、生体にとって特段の問題のある遺伝毒性はないものと考えられております。

代謝物を用いた試験では、いずれの試験においても結果は陰性でございました。

本項目につきましては、布柴先生と根岸先生より、それぞれ修正案をいただいております。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。遺伝毒性試験、修文を含めて、布柴先生、根岸先生よりコメントをいただいておりますけれども、追加すべきこと、更に審議すべきことがあれば、よろしくお願いいたします。

○ 根岸専門委員

染色体異常試験のところ、私の作った修文の意味が通じていなかったのかもしれないんですが、直接法-S9 の 24 時間及び代謝活性化法、6 時間で±S9 というふうに訂正しました。抄録の 150 ページなんですが、代謝活性化法で 6 時間処理と書いてあって、±S9 で 5~40 µg/plate までやってありますので、そういうふうにしていただきたいと思いますので、この表の読み方は間違っていないと思うんですが。

○ 山手座長

今の説明、事務局、おわかりになりましたか。確認しますが、160 ページのところですか。

○ 根岸専門委員

抄録の 149 と 150 ページですけれども、149 の方が直接法-S9 で 24 時間後 5 から 40 $\mu\text{g}/\text{plate}$ というのがあります。

それで、150 ページに代謝活性化法で処理 6 時間で±S9 というのがあります。表の下に処理時間が 6 時間というふうに書いてあります。

○ 山手座長

今の修正文、おわかりになりましたか。もし、わからなければ、もう一度根岸先生の方へお願いします。

○ 渡邊評価専門官

了解しました。

○ 山手座長

それ以外に何かありますか。

○ 根岸専門委員

コメントに書いたとおりなんですけど、表の表記がきちんと整理されていないので、よろしくをお願いします。

○ 山手座長

ありがとうございます。では、事務局の方で対応をよろしく願いいたします。

それ以外、遺伝毒性試験に関しまして、どうでしょうか。

布柴先生、お願いいたします。

○ 布柴専門委員

私は、特にございません。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでは、総合評価に入る前に、これまでの項目につきまして、審議すべきこと、更にコメントがあれば、再度よろしく願いいたします。ないようでしたら、総合評価の説明をよろしく願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「III . 総合評価」でございます。参照に挙げた資料を用いて、農薬ベンゾピシクロンの食品健康影響評価を実施いたしました。

ラットを用いた動物体内運命試験におきましては、経口投与されたベンゾピシクロン

の大部分が投与後、96 時間以内に排泄されております。

主要排泄経路は、主に糞中でありました。また、組織内残留は肝臓及び腎臓で高いものでありました。

主要成分は、経口投与されたラットの糞中では親化合物でありましたが、静脈投与されたラットの糞中からは、親化合物は検出されておられません。

経口投与されたラットの尿中からは親化合物は検出されておらず、代謝物として B、F、G 及び I が検出されておりましたが、いずれも微量でありました。

静脈投与されたラットからは I が検出されております。主要代謝経路はチオフェニル基の加水分解による B の生成、B の水酸基のアミノ基及びグリシンとの縫合による F 及び D の生成、ベンゾイル骨格とビスクロオクテン環部分の開裂による I の生成でありました。

水稻を用いた植物体内運命試験におきましては、処理後早期では、ベンゾビシクロンはアミン置換やエタノールアミン置換され、収穫期では、稲わら中からアミン置換体及び多数の微量代謝物が見られております。これら代謝物の玄米への移行は極めて低いものでありました。

ベンゾビシクロン及び代謝物 B を分析対象化合物とした、作物残留試験が実施されており、結果はすべて定量限界未満でありました。

各種毒性試験結果からベンゾビシクロン投与により、主に肝臓及び腎臓に毒性影響が認められました。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められておりません。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をベンゾビシクロン親化合物のみと設定いたしました。

各試験の無毒性量等は、表 11 に示されております。

各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 1.13mg/kg 体重/日でありましたが、より長期の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で、無毒性量が 1.7mg/kg 体重/日でありました。

この差は用量設定の違いによるものであると考えられましたことから、より長期の試験結果を一日摂取許容量の根拠とすることが妥当と考えられました。

従いまして、食品安全委員会農薬専門調査会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 1.7mg/kg 体重/日を根拠といたしまして、安全係数 100 で除した 0.017mg/kg 体重/日を ADI と設定いたしました。

この項目につきまして、ADI の設定で山手先生よりコメントをいただいております。
暴露量につきましては、当評価結果を踏まえて、暫定基準値の見直しを行う際に確認
することといたします。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。総合評価に関しまして、特に ADI 設定の前の文章につきまして、何か修文あるいは追加すべきことがあれば、コメント等をよろしく願います。

特に来ていないようではすけれども、いいでしょうか。

それでは、ADI ですけれども、ここに書いてありますように、ラットの 90 日間亜急性毒性試験よりもより長い 2 年間の慢性／発がん性併合試験、この無毒性量 1.7mg/kg 体重/日、これを根拠にしたいということではすけれども、どうぞ。

○ 吉田専門委員

この ADI なのですが、設定根拠がラットの慢毒／発がんの雄で、この設定根拠が硝子滴変性の沈着、変性でもいいのですが、これはラットの雄だけでしか出なく、人では外挿されないのですけれども、それをもって ADI の根拠としてもよろしいのでしょうか。

○ 山手座長

それは、基本的には、確か α -2u-グロブリンの件ですね。確かに人への外挿はないと言われてはすけれども、どのように考えたらいいんでしょうかね。

○ 鈴木調査会座長

解説すると、恐らくこれは α -2u-グロブリンの沈着、変性で起こっている変化ですから、ラットそのものにとっては、やはり悪性の所見なんです。だけれども、この所見を人に外挿する際に、果たして意味があるのかという問題が出てくるというのは、確かに吉田専門委員の言われるとおりで、この辺をどうしますか、ちょっと議論しないとまずいですね。

非常に悩ましい問題なんですけれども、実際は抄録の 97 ページから 98 ページのところに、以上の結果から、これはラットの慢毒のところなんですけれども、一番下のところの行の数行に書いてあります。明らかに α -2u-グロブリン腎症だという形で診断しているのです、その辺のところは、ラットに固有の変化だというのは間違いのないと思います。

90 日のところというのは、実際上は、一番低いところの用量の問題からすると、 α -2u-

グロブリンの沈着というのは認められていないんですけれども、その用量から上のところで、用量がずっと増加してきている。更に、その上の用量で α -2u-グロブリンの沈着が見られるというようなことからすると、恐らく連続的な変化で、形態的な変化が出てくる前に、腎機能に影響が出ているという形で考えると、その用量がやはり LOAEL になるというふうに考えても悪くないでしょう。

ただ、長期的な問題でという話については、先ほど事務局から話があったとおりで、それはそれでいいんですけれども、問題は、この毒性所見を基に人に対する外挿を考える時に、ADI を決める根拠にしているのかという問題だと思います。

これは、事務局に聞いてみるけれども、 α -2u-グロブリンの沈着が、これまでのところで、ADI 設定の根拠になった農薬というのは、あったんですか。もしかしたら、これは初めてですかね。

○ 都築課長補佐

私の記憶ではありませんね。

○ 廣瀬委員

α -2u-グロブリンであるということは、免疫染色で確かめられていますか。

○ 山手座長

何かやったというのが、どこかに書いてありましたけれどもね。

○ 鈴木調査会座長

どうしましょう。ちょっと幹事会か何かで預かりますか。

○ 山手座長

私もそう思ったんですけれども、ADI 設定のところをペンディングにしておいて、幹事会で審議した方がいいでしょうかね。全体のこともあるでしょうしね。

○ 鈴木調査会座長

プラクティカルに考えた場合に、今の論調で、これをもし ADI 設定の根拠にしないとした場合に、実は ADI が上がる方向に行くんですね。

ですから、その意味では、低い方向に行くのではないので、プラクティカルな問題が生じないとは思いますが、ただ、実際は、果たしてこれをどうするかというところで、ちょっと議論してみないと、初めてのことであるし、今後の問題もあるしということで、預かりにしてもらった方がいいのかもしれない。

○ 山手座長

どうぞ、お願いします。

○ 泉専門委員

Wistar が出やすかったんですかね。この試験というのは、Fischer も使ったり、Wistar を使ったり、SD を使ったり、結局慢性毒性のところは Wistar を使っていますね。

○ 山手座長

どうでしょうかね。それはラットの雄では、いろんな形で出てくると思うんですけども、系統にかかわらず。私は系統による差というのは、あまり聞いたことがないですね。ちょっと ADI 設定のところで、確かに α -2u-グロブリンというのが根拠になって、LOAEL が決まっているということを含めると、 α -2u-グロブリンなんですけれども、ラットの雄特有に出てくる腎臓の硝子滴様の物質なんですけれども、これに絡んだ毒性変化というのは、ラットの雄に特有であって、人には外挿できないということが、特に (d)-リモネンという発がん性物質ですか、そういうものを含めて検討されています。

そういう意味では、確かにそれを根拠にするのはどうかということなので、この ADI 設定に関しましては、幹事会の方で検討させてもらうという形でいいでしょうか。

○ 廣瀬委員

幹事に上げる前に、証拠の写真を要求するわけにはいかないんですか。

○ 山手座長

HE と免疫染色ということですね。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 山手座長

幹事会までかけるのにちょっと時間がかかるかもしれませんが、もし免疫染色をやっているようでしたら、申請者の方に代表的な HE 染色と免疫染色を出させるようにいたしましょうか。

それを基に確認して幹事会で検討するか、もし、それが α -2u-グロブリンでなければ、もう一度第二確認評価部会で ADI を決めるという形、鈴木先生、そういう方向でいいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

多分、そういったものはすぐ出てくると思うし、見た上でという方がよければ、それをやって、そんなに時間はかからないと思います。

○ 山手座長

ということで、このベンゾピシクロンの評価ですけれども、この評価書に関しまして

は、それ以外のところは修文を含めて直しておいていただきまして、ADI のところに関しては、幹事会預かりという形でお願いします。

その際に、形態像ですね、HE 染色と免疫染色で確認したかということを含めて、一度申請者の方に問いただしていただきたいと思います。そういう形で進めたいと思うんですけれども、委員の先生方、そのほか、何かございますか。そのような形でいいでしょうか。

では、ないようでしたら、そういう形で幹事会預かりということで、ADI のところは進めさせていただきたいと思います。

それ以外の評価書の修文に関しては、よろしく願いいたします。

事務局の方から、今後の予定等をよろしく願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、今後の専門調査会の開催予定について御紹介させていただきます。

今後は、7月23日に第7回確認評価第三部会を予定しております。7月はそれ以外に、7月27日に第23回幹事会、第13回総合評価第二部会を予定しております。

なお、次回の本部会につきましては、9月10日の開催を予定しております。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございました。それでは、そのようによろしく願いいたします。

それ以外に何か審議すべきことがなければ、これで閉会としたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

そういうことで、ありがとうございました。終わります。