

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第二部会 第14回会合議事録

1. 日時 平成19年8月24日(金) 14:55～17:52

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(ダイムロン及びピリブチカルブ)の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

小澤座長、石井専門委員、江馬専門委員、津田(修)専門委員、西川専門委員、
吉田専門委員

(他部会からの出席委員)

鈴木調査会座長、山手専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

日野事務局次長、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 ダイムロン農薬評価書(案)(非公表)

資料3 ピリブチカルブ農薬評価書(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14回「農薬専門調査会総合評価第二部会」を開催いたします。

本日は9名のうち、6名の総合評価第二部会の専門委員が出席されています。

また、農薬専門調査会幹事会から、鈴木座長、山手先生。親委員会からも、見上委員長、廣瀬先生、長尾先生、本間先生に御出席いただいております。

○ 小澤座長

では、本日の議事を始めたいと思います。本日の議題は、ダイムロン及びピリブチカルブでございます。時間内に審議ができますように、御協力をお願いいたします。

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

事務局より資料確認、その他の事項について、御説明をよろしく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、ダイムロン農薬評価書（案）。

資料 3 として、ピリブチカルブ農薬評価書（案）を配付させていただいております。

また、本日の剤について、太田先生と津田先生から、データ作成に関与されたと申し出がございました。食品安全委員会の取り決めによりまして、データの作成に関与された先生は審議に参加できないというのがございますけれども、座長の許しがあれば、審議に参加してコメントを述べることができるということになっております。ただし、議決に参加することはできません。

この点について、座長の方に確認をしたいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今おっしゃられたことで結構かと思しますので、よろしくをお願いいたします。

それでは、審議に入らせていただきます。今日は、太田先生には御出席いただいておりますけれども、津田先生には御出席いただきましたので、議決のところ以外で、専門的なお立場から、御意見を賜りたいと思います。

それでは、審議に入らせていただきます。本日は鈴木農薬専門調査会座長、山手先生、親委員会の先生方にも御出席いただいておりますので、是非、審議に御参加いただきまして、御意見を賜りたいと思います。

資料 2 の農薬ダイムロンの食品健康影響評価について、開始させていただきます。

経緯を含め、事務局から御説明をよろしくをお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 2 のダイムロンについて、御説明させていただきます。

3 ページを開いていただけますでしょうか。

ダイムロンにつきましては、審議の経緯のところ、清涼飲料水関係と魚介類関係というものがございます。

清涼飲料水関係のところでは、ダイムロン個別剤については実質的な審議というのはされておりませんので、今回が実質初めての審議ということになるかと思っております。2007 年 7 月 30 日に、農林水産省から厚生労働省に魚介類についての基準設定依頼がござい

まして、8月6日に諮問がなされております。

評価資料につきましては、事前に先生方に送付させていただいております。担当分野ごとに御確認をいただいているところがございます。農薬評価書のたたき台につきましては、先生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た形で作成しております。

また、予備の生データのフルセットをそちらのテーブルに並べておりますので、必要なファイルがございましたら、お申し付けください。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

では、ダイムロンの審議を始めたいと思います。まずは動物代謝について審議を行いますが、各分野とも御説明をできるだけ簡単によろしくお願いいたします。迅速な議事進行のため、御協力を賜りたいと思います。

それでは、動物代謝について御説明申し上げます。

評価書たたき台7ページでございますが、6ページに構造式が載っております。これは化学構造式を直していただいたとおり、尿素系でございます。

7ページに進みまして、動物体内運命試験。まず「(1) 吸収・排泄」試験でございます。

その前にこの動物体内運命試験では、種々の¹⁴C標識体が使われておりまして、それに関しては試験結果概要の7ページの2行目から書かれてございます。

11行目から、供試動物はWistarラットでございますが、これは慢性毒性試験と同じ系統のものをういたということが書かれております。50 mg/kg体重で単回強制経口投与または腹腔内投与をして、吸収・排泄試験が実施されております。また、この50 mg/kg体重というのはLD₅₀の1%以下を投与量設定根拠としたという注釈がございました。

本剤の排泄でございますが、表1に簡潔にまとめられております。量的には尿中に出ているということですが、この糞中の排泄量の中身が必ずしも吸収されずに糞に行っているということではなくて、どうも腸肝循環が起こっているということを述べておきたいと思っております。

「(2) 胆汁排泄」でございます。これは胆管カニュレーションをしたWistarラットの雄でございますが、これにダイムロンを50 mg/kg体重で単回強制経口投与ないし125 μg/kgで静脈内投与をして胆汁排泄試験を実施したと、このように書かれております。

実際にその胆汁中排泄の量が経口投与では39% TARであり、静脈内投与では42% TARということで、かなりの部分が胆汁に出ているということでもあります。

「(3) 腸肝循環」でございます。これは胆管カニュレーション処理をしたWistarラットの雄で、まずAラットとBラットという2匹を使っているようです。Aラットにダイムロンを124 μg/kgで静脈内投与をしております。それで12時間の胆汁を採取して、そのカニュレーを別のラットであるBラットの十二指腸に挿入して、腸肝循環試験を実

施しているという試験をやっています。

その結果、8ページの2行目に書かれておりますが、ラットAにおける胆汁排泄は速やかであったと。投与後30分～60分でそのピークがあって減少している。胆汁中には投与後12時間で53%もの排泄が見られたということでもあります。

その胆汁を集めて、別のBラットの十二指腸に投与しておるわけですが、その場合の胆汁排泄。つまり、これが腸肝循環を見ているということになるわけですが、2つのピークがあって、1つはA同様速やかであったが、他方は前者の8～11時間後に表れているということで、一度十二指腸から吸収されて排泄されたものは、もう一度吸収されるという、まさに腸肝循環がはっきりと見られているということでもあります。活発に行われたことが示唆されており、このことが糞中の見かけの排泄量を大きくしているということでもあります。

「(4)代謝物同定」であります。この試験は代謝物がたくさん同定されているというわけではないのですけれども、主要代謝物Eというものがあまして、主要代謝物Eというのは、6ページの構造式で、ウレアの窒素に対してパラ位にメチル基が付いておりますけれども、このメチル基がカルボキシル基まで酸化を受けているという代謝物であります。

恐らくアルデヒドを経由しているのではなろうと思いますが、カルボキシル基まで代謝が進んでいる酸化代謝物ということでもあります。29～30行目に書かれているように、トリル基メチルの急速な酸化であるということでもよろしいかと思えます。

分布が高い組織とか、そういったデータは特にありませんで、動物体内運命試験についてはこれぐらいでございます。何か先生方からございませんでしょうか。

なければ、植物体内運命試験を石井先生、よろしくお願いします。

○ 石井専門委員

これは水稲用の除草剤ですので、稲を使った試験が行われています。この試験、古い試験でして、もう20年も昔の試験なので、今の目から見るとかなり古過ぎるなという感じがするんですけども、最初は幼植物を使いまして、いわゆる水耕栽培で吸収させていたところ、よく吸収して、地上部、根全体に分布するということを言っておりまして、地上部とか根とかの中で、ほとんどは初期、幼植物ですので、親化合物がほとんどでして、代謝物としては尿素結合のところまで切れて、Aというものができるんですね。

もう一つは、全体のいわゆるメチル基の方が酸化されて、OH基が入った水酸化物ができてきているんですけども、ここでは水酸化物というのはDなんですけれども、DとかAというのは微量だと。例えば根の周りで微量。地上部でもそんなに多くないような表現がされておるんですけども、UK1と書いてあるものはDのグルコシドなんです。

だから、これはわかっているから、UK1だけで書いていくより、具体的に名前を入れておいた方がいいのかなと思うんですけども、上に書いておきましたように、もともとこの

論文が学生さんの修士論文を持ってきていまして、これは勿論、会社が援助してやらないとできない、お金のかかる実験ですが結局、形としては修士論文としてしか、手書きの原稿しか残っていないんです。

それに対しては、指導教官が後でとりまとめをされておったものが、併せて1つの資料として出されていまして、他のものとはちょっと違うんで、裏づけ資料も今やどうしようもないぐらいないわけですね。ADIの評価にあまり関係がないから、これはこれでいいのかなという気もしないのではないですけれども、他のものとのバランスを見ると、古過ぎて困ったなという感じはします。

よけいなことを途中で言ってしまいました。したがいまして、いろんな数値がグラフは示されているんですけれども、数値がないものですから、大体この7%ぐらいかなぐらいはわかるんですけれども、それ以上のことはわからない。もう20~30年も前のことですので、今更どうしようもないだろうと思います。

その他に、実はこの除草剤というのは面白い除草剤でして、水稲には悪さはしないんですけれども、カヤツリグサという雑草には特異的に効くということで重宝がられている剤なものですから、今でも使われているんです。その他にこの剤は、実はその使い方よりも、薬害軽減剤としての使用方法が有名でして、除草剤よりはそちらの方が有名かなというような剤です。

10ページの(2)のところですがけれども、この除草剤自身は、稲を新鮮な培養液の方に移しますと、一旦吸収したものを排出するというか、分解物を根から培養液に出すというようなことがあって、カヤツリグサではそういうことがないから、多分その辺が効果の差として出てきているのではないかなというようなことが言われています。

(3)のポット栽培で、これは今度は玄米までの移行を調べておるんですけれども、実はこれもまずいなと思うのは、放射能の分布は調べているんですけれども、代謝物についてはあまりよく調べていないですね。

実は10ページの29行目のところに「微量代謝物として、FとかEとかがあったと」書いてあるんですけれども、これも別に学生さんの修士論文には書いていなくて、その後、指導教官の先生がおやりになって、口頭発表したものを引用してきているというようなこともありまして、全体的にどうもすっきりしないなという気持ちです。別にこのこと自体がまちがっているわけでも何でもないんですけれども、裏づけ資料に乏しいという感じがいたしました。

米の試験についてはそんなところで、玄米には0.033 mg/kgぐらいの放射能が検出はされているんですけれども、このものについては何もわかっておりません。後ろの方のメーカーさんがお書きになりました総合考察のところを見ますと、多分、配糖体の形で残っているのではないかというような言い方をしています。

この後で審議しますピリブチカルブの場合は分析して、これがグルコース、いわゆるデンプンの中に取り込まれていたというところまで、要求されて証明しているんですけ

れども、これは分析せずに多分そうだろう。

確かに稲わらの中の放射能の分布を見ますと、全身的に放射能が分布しています。結構な濃度で残っています。コールドの試験でも、稲わらの中に化合物そのものが、ダイムロン自身が 0 コンマ数 ppm で検出されていますので、多分そうすると、玄米の中にも代謝物が入っているかなと思います。

ダイムロンそのものを分析して、それは出てきていないんですけども、私もそれは感じでしか物の言いようがないんですけども、そんな状況です。ただ、レベルとしてはこの 0.03ppm ぐらいですので、レベルは非常に低いということと言えます。

植物代謝は、以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。何か特にございますか。確かにこれは試験が非常に古いので、困ってしまうところがあるのですが、動物代謝の方は修士論文とか口頭発表ということはさすがにないのでね。

なければ、土壤に進んでいただけますでしょうか。

○ 石井専門委員

これは実は結構幅広く使われていまして、あまり評価はないんですけども、このままで放っておいていいかなという気もしないではないんですね。要するに生育中のわらとか米の中の化学形態については、多少は指導教官の方がやっておられて、微量の代謝物が出てきたということがあるので、この辺がもうちょっとはっきりしておけばですね。でも、今さらどうしようもないのかな、もうちょっと資料が集められないのかなという気はしています。

これはハワイで行われて、国際会議のどこかで発表されたもののようです。ちょっとそこが気になりまして、何か要求するのかもしれないと言われても、困ってしまうと思っています。これは後ほど、また総合的なところで議論していただくと思います。

次に、土の中の試験です。これは畑の条件と水田状態を模擬的にやった試験です。表が表 4 のところに載っておるんですが、これは標識位置が真ん中のカルボニルのところを標識しておりまして、そこを標識しますと、あまり炭酸ガスにまで分解していないんですね。

これがなかなか興味があるというか、そこの部分は多分、土壤中の腐植層の中にも取り込まれていっているのかなという気がしていますが、これは土壤中の分析はやっていないんですね。抽出されたものと炭酸ガスで、回収率がこう書いてあるのはそのせいなんです。土壌の中の分を分析していないものだから、回収率が低くなっているわけです。

土の中でできてきました代謝物ですが、これは植物とはちょっと違った趣がありまして、植物の場合は、尿素結合の切れる位置が 2 か所あるわけなんです。クミルウレアという形で切れるか、トリルウレアという形で切れるのです。その植物の場合はトリル

ウレアの形で切れるんですけれども、土の中では両方の切れ方がありまして、どちらかと言えばクミルウレアという切れ方の方が多かった。多分それは微生物の作用によるものだろうと思うんですけれども、そういうふうに土壌中と植物では切れ方が違うものだから、出てくる分解物が違っているということです。その辺が植物の代謝などとは違っているところですよ。

今のは好気的な条件ですが、滅菌状態でやるとどうなるかといいますと、12 ページの(2)です。滅菌状態で当然、微生物が関与しませんので、火山灰だとか砂質土壌の中では分解せずに残っていたんですけれども、粘土質の土壌では、これは化学的な反応によるんでしょうけれども、半分ぐらいまで減ってしまっていて、トリルウレアという形のもの結構できてきている。そういう切れ方をしております。

滅菌土壌では C という、いわゆるクミルウレアの方は生成していない。要するに菌が関与しないと、そちらの切れ方はしないんだなということがこれでわかると思います。

ポット試験でダイムロンを加えて、ずっと浸透移行するかどうかというのを見ているんですけれども、抄録の方は深部への移動はあまり認められなかったと書いてあるんですが、試験の下の層にも放射能がかなり移動していますので、それはそこまで認められなかったのではなくて、多少は移動しているという程度の表現にした方がいいのではないかと、そこは直しました。

土壌吸着なんですけど、これはこの剤の通常の吸着は 12 とか 32 とかで、そんなに強く吸着されるものではないんですが、有機炭素に補正すると数百から大きい方は 1200 ぐらいまで吸着される。だから、そんなに移動しやすいものではないんですけれども、若干は移動性はあるようです。

水中運命ですが、これは pH を 4、7、9 でやっておるんですが、これは安定でして、尿素結合は大体、中性からアルカリ性では一般に安定で、酸性の方がやや不安定になります。加水分解などをする時には、普通は塩酸で加水分解を行います。

したがって、pH4 では若干分解するけれども、7 と 9 ではほとんど分解されなくて安定だったということが最初の試験で示されております。

今度は 2 種類の標識を使って試験をやっております、他でやっても分解しません、pH4 でやったところ、pH4 でも 200 数十日という長い半減期を示しております。だから、加水分解に対しては、この化合物はかなり安定である。後で出てきますけれども、これは結構土の中にも残っています。そんなに問題になるほどの半減期ではありませんけれども、収穫期の土の中にも結構残っております。

光分解なんですけれども、これは光分解によつては分解されます。蒸留水と自然水で、1 つは荒川の水を取ってきてやったと書いてありますが、蒸留水の方では分解されなかったんですけれども、自然水の方では早く分解された。これは恐らく光増感物質が自然水の中には入っていて、例えばケトン類の化合物ですね。腐植のようなものが溶け込んでいて、そういうものが分解の手助けをしているんだろうと推定はしております。

それをもうちょっと詳しくやった試験が（４）の試験でして、同じような標識化合物を使いましてやりましたところ、**J** という化合物なんですけど、これは切れ方が、先ほどはクミルウレアが土の中で出ると言いましたけれども、そのウレアまで行かなくて、これはクミルアミンのところまで切れたものが**J** というもので、これがほとんどの生成物です。

もう一つの反対側の方を標識しますと、これはもっと先まで分解が進んで、都合よくアミンのところまで切れてくれなくて、未同定ということなんですけれども、52%ぐらいこういうものが出てきております。

いずれにしても、親化合物は光によりまして、結構早く分解しております、半減期が春の太陽光の下でと書いてありますが、3日もかからずに半減しております。勿論、暗所では分解はしておりません。

土壌残留性の試験をやっております。ここで見ていただけますように、土質によって随分違うということがわかると思います。長いものは95日などというのものもあるぐらいで、一方で非常に早くて、2週間程度というものもあります。

その下の作物のところがあるんですが、作物では通常の除草剤ですので、初期に田植えの直後に散布しますので、稲の収穫期までは100日以上ぐらいの時間がありますので、親化合物そのものは残留しておりません。わらには0コンマ数ppmの残留が認められております。それは可食部でないから計算に入れていないんですけれども、そういう現状があります。

あとは魚介類の問題で、今回は魚介類の基準をつくるということでの諮問のようですが、よくわからないのは、魚介類についてはこの資料は何も付いていないわけですので、結局、我々は何をどう申し上げたらいいのかがよくわからない。事務局の方では、一応想定した計算方法によって計算はしておられますけれども、いいとも悪いとも何とも言いようがないということです。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

今の議論は、事務局から御説明いただいた方がいいかなと思いますので、よろしくお願ひします。

○ 都築課長補佐

魚介類のところですね。魚介類の関係は、昨年から島根県とか鳥取県、滋賀県といったところで、シジミから一律基準を超える農薬が検出されるという事例が相次ぎまして、それを受けて厚生労働省の方で研究班を立ち上げてまして、農薬専門調査会のメンバーでもある上路先生も含めた先生方で審議をした結果、今年の6月22日に報告書がまとめられまして、その中で魚介類における生物濃縮係数はLog Po/wの関数で表すことができるというような結論と、併せて魚介類における最大推定残留値を求める計算式と

いうのを出示していただきました。

これは環境水中での予測濃度、かける生物濃縮係数、かける種差を考慮しての5倍というようなものでございまして、今回のこのダイムロンに関して申し上げますと、PEC、環境中予測濃度が1.71 ppbでございまして、生物濃縮係数の43.7というのは実測値がございませんので、Log Po/w から、上路先生も入った研究班の中の報告書で求められている計算式によりまして、生物濃縮係数43.7というのを算出いたしました。この1.71かける43.7かける5の計算で0.374 ppmというのを求めたものでございます。

先ほどの幹事会の場合でも申しましたけれども、ある程度、科学的な根拠を持って定められました計算式ですので、これをもって現在のところは推定値というのを算出することにしていきたいと思っておりますが、もし将来的に、より精緻な計算方法等が定められましたら、その時にはまた、それに即した形で改めていきたいと思っております。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。

石井先生、今のでよろしいでしょうか。

○ 石井専門委員

そういう計算式があつて、そういう論文が幾つも出ていることは承知しておるんですけども、これはあくまでも天井値を言っているもので、実体値ではないんですね。大体こういうダイムロンなどというのは動物代謝でも見られるように、そんなに何かが残りやすいものではない。そうすると、例えば数週間の試験をやったときに、多分このぐらいの濃度に達するであろうという推定をやっているわけですね。

除草剤などというのは、ある一時期、ある濃度にはなりますけれども、ここにあるPECの濃度だって、これはある天井値であつて、1年間この濃度があるわけではない。だからと言って、取り締まる方からいけば、変動しているものの値をいちいち変えられたのでは困るということもあるでしょうから、これを越えることがないという意味で、最大残留という意味で決めておかないと、世の中の騒ぎが収まらないという意味で了解します。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そういう理解かと思えます。

石井先生、1つだけ教えていただきたいのですが、水中光分解のところ、(3)では自然水の場合に、荒川水系、無滅菌とわざわざ書いてありますが、こういう分解に微生物が協調的に働くということはないんですか。

○ 石井専門委員

あります。ですから、フィルターでやるか何かの形で、滅菌を普通はやるんです。今は皆さんは大体滅菌した上で実験されるんですけども、初期のころはその辺があまりはっきりしていなかった。これは何せ随分古い試験でしてね。この剤は抄録の日付けを

見ると 20 年前に 1 回つくって、そのまま人目にさらされずに来たような剤ですから、昔は多少ずさんなところがあったように思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ただ、(4)と比較しながら見ると、光の寄与が大きいのだろうということは読めますので、それでいいのかなと思います。

○ 石井専門委員

半減期もそんなに桁違いというわけでもないですね。これは光の強さにもよります。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。先生方、何か他によろしゅうございますでしょうか。それでは、一般薬理試験に移ってもよろしいでしょうか。津田先生、御意見をいただければと思います。

○ 津田（修）専門委員

まず一般薬理の前に、急性毒性試験の方を見ていただきますと、経口でマウス、ラットとも大体 5000 ぐらいまでやっても、症状もなければ死亡もないということです。死亡の記載だけですが、腹腔内でも結構毒性がない。そういうデータです。

その状態で一般薬理を見て見ますと、Irwin 法でやって 150 から、軽度から中程度の中枢神経系の興奮を示す呼吸増加、触反応増強、軀幹筋緊張度の増大などの症状が投与後 90 分でピークとなったと書いてありますが、不思議に思うかもしれませんが、この 150 というのは 90 分で見ると非常に微妙な変化であるということで、ちょっと呼吸数が増えて、ちょっと触反応が増えたという程度であって、もう 6 時間には、1500 も多少あるんですけども、最高 5000 に近いところでわずかな呼吸数と触反応があったという程度だろうと思います。

一方、急性毒性の方は、当時ですので、1 日 2 回しか見ていない。そういうところがあるということですが、一般的にそんなに強くないということだと思いますので、整合性はあるだろう。

呼吸循環系のところに関しては、静脈内に投与で、10 mg/kg で死んだということですね。これは直してほしいんですが「呼吸率」を呼吸数に直していただきたい。

10 mg/kg では急激な循環呼吸器の虚脱を生じた直後に死亡したということで、上の方は、本当のこと言うと少し変化があったけれども、心拍呼吸数には影響がなかったというのが原文の記載でした。その程度の作用でありました。

そういう状況で刺激性を見ますと、皮膚においては無いのですが、眼にわずかにある。でも、これも結膜だけで 2 日後に生じていますので、可逆性であり、本当に軽いものです。あと、皮膚感作性はなかった。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。抄録のところ、10 mg のところの g が抜けているような

ので、直していただければと思います。今、御指摘がありましたタームの変更ですね。それから、呼吸率は呼吸数ということで、その辺りをよろしくお願いします。

他に毒性の先生から何か特になければ、亜急性に進んでいただきたいと思います。お願いします。

○ 吉田専門委員

引き続き、亜急性毒性試験を申し上げます。こちらにつきましても、先ほど津田先生から急性毒性は非常に低いということですが、亜急性毒性試験から発がん性に至るまで、一部マウスの発がんを除き、非常に毒性は低いものとなっています。

ただし、亜急性毒性試験に関しましては、非常に年代が古く、GLPの対応の試験ではございません。1971年とか1972年で、ほぼ30年以上前ということです。ただ、認められた変化としては、マウスはマウス、ラットはラットで一貫しておりますので、項目は一応立ててありますので、評価は出来るかなというように思います。

評価書案の16ページの亜急性毒性試験のラットでございます。ラットについては2回行っております。用量は0~5%で2回とも同じ用量で行っておりますが、これについては変化は両方とも認められておりません。

引き続きまして、17ページにマウスの90日間の亜急性毒性試験が行われております。これも2回行われておりますが、これにつきましても肝臓でのみ、最高用量群で、1回目の試験で重量の増加が認められております。2回目の試験では、雄のみで有意ではないものの肝臓重量の増加傾向のみが認められております。

1つ目の①のマウスの試験におきましては、この肝臓重量の変化を毒性ととらえて、雌雄ともに1%が無毒性量になっております。2回目の試験では有意ではなかったもので、この変化は毒性と取らず、5%が無毒性量となっております。

引き続きまして、イヌです。イヌの試験につきましては、17ページから記載されております。13週間ビーグル犬を用いまして、行っております。6~7ヵ月齢のビーグルを用いております。用量は0、100、1000、10,000及び30,000 ppmの混餌投与です。認められた変化は18ページの表14に記載されております。

中を若干訂正させていただきましたが、毒性は10,000 ppmで認められております。若干肝臓への影響がここでは認められているようです。雌雄とも1000 ppm以下では認められなかったことから、1000 ppmが無毒性量となっております。

引き続きまして、18ページの(6)ですが、28日間の亜急性神経毒性試験が行われております。これは2003年のGLP対応試験です。普通の神経毒性試験よりも短い試験なのですが、いずれの項目におきましても0~20,000 ppmまで混餌投与で行いましたが、影響は認められていないといった結論になっております。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。これはラットが90日間亜急性毒性試験を2種類、マウス

も 2 種類ということですね。これは時期はほとんど同じなんですか。

○ 吉田専門委員

時期はなぜか重なって行っているの、どうしてかなというのがあるのですけれども、同じところで行いましたので、全く違う結果が出るというのは考えにくいのですけれども。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それから、イヌは何年ですか。

○ 吉田専門委員

イヌは 1985 年です。これも GLP 対応試験です。

○ 小澤座長

ラットの 28 日も GLP 対応ということですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。

毒性の先生から何かございますか。

○ 都築課長補佐

ここの部分で、西川先生からコメントをいただいております、17 ページのマウスの肝重量増加が、絶対重量なのか相対重量なのかが不明なので、確認をしてくれという御指摘でございます。

これについて申請者に確認をいたしましたところ、実は個別の肝臓の数値というのは報告書に記載があったんですが、それに対応するマウスの個体の体重がわからないので、今となっては相対重量を計算することはできないということなんですけれども、もう一度この絶対重量については統計学的な有意差を再計算してみるということでもございました。

ただ、若干時間がかかりそうで、来週の前半ぐらいにならないと答えが来ないということでもございます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。でも、いずれにしても来週辺りにはいただけるということですね。

西川先生、そのことで何かございますか。

○ 西川専門委員

元のデータを見てもよくわからなかったの、コメントを出させていただいたんですけれども、少なくとも絶対重量だけでももう一度確認していただければと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、他にございませんでしょうか。

○ 都築課長補佐

関連して、イヌの 90 日間の亜急性毒性試験についての肝重量の軽度な増加ということが書いてあるんですけども、これも西川先生から御指摘をいただいております。相対重量か絶対重量かを確認してほしい。統計学的に有意差があるのかないのかですけども、確認いたしましたところ、これは相対重量のみ統計学的に有意差があったということです。絶対重量については有意差がなかったということでした。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これはそういう確認の結果ということで、西川先生、よろしいですか。

○ 西川専門委員

はい。肝相対重量の増加ということで、結構だと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それでは、よろしいですか。

○ 吉田専門委員

すみません。その前にマウスの 2 回目の試験で、評価書には書かれていないのんですけども、抄録によりますと、肝臓の雄でマウスの 2 回目の試験ですけども、肝臓の相対重量が上がっているのですが、これは有意ではないので、影響として取らなくてよろしいですね。私はこれは他にも変化が出ていないので、よろしいかなと思っているんですけども、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

この点、毒性の先生方はいかがですか。これはそのままでもよろしいですね。では、慢性毒性をお願いします。

○ 吉田専門委員

引き続き申し上げます。評価書たたき台の 18 ページから、慢性毒性試験及び発がん性試験について申し上げます。

「(1) 1 年間の慢性毒性試験 (イヌ)」ですが、これは 0、100、300、1000、10,000 ppm の混餌投与です。こちらは 1996 年で GLP 対応試験となっております。こちらにつきましても、主に変化が最高用量群の 10,000 ppm に認められております。認められた毒性所見につきましては、19 ページの表 17 に記載されております。

主に認められた変化は肝臓においてです。ただ、組織所見の対応する所見は認められておりません。これらの結果から、無毒性量は雄で 1000、雌では最高用量の 10,000 というようになっております。

以上ですが、雌の絶対重量の増加傾向を消したのは私にして、絶対重量のみであるということと、かつ有意差がないものですから、この変化を影響というようには取りにくいと思われましたので、それを消しますと、雌では何も認められないことになってしましまして、雌の無毒性量は 10,000 というように書かせていただきました。

引き続きよろしいでしょうか。

○ 小澤座長

お願いします。

○ 吉田専門委員

次に 19 ページ、2 年間の慢性毒性／発がん性試験が Wistar ラットを用いて行われております。これが 1978 年に行われた試験です。投与用量は 0、100、1000、10,000 ppm の混餌投与です。認められた変化は 20 ページの表 19 に記載されております。こちらも非常に毒性が低くて、10,000 ppm のみで非常に軽度な生化学的変化及び体重増加抑制が認められたのみです。この結果から、10,000 ppm で影響が認められ、1000 で認められなかったことから、雌雄とも 1000 ppm が無毒性量となっております。

引き続きまして、20 ページ (3) 18 ヶ月間のマウスを用いた発がん性試験が行われております。系統は ICR です。用量は 0、500、5000、50,000 ppm の混餌投与です。認められた変化が 21 ページの表 21 に記載されております。

実を申しますと、この 18 ヶ月のマウスでのみ精巢に 5000 ppm 以上で影響が認められております。これはかなり強い精細管の萎縮が 5000 ppm 以上で用量相関性に認められております。

しかし、雌では一番高い用量で体重増加抑制と、私が一緒に消してしまったのかもしれませんが、もしこれは死亡率が増えているようでしたら、死亡率の増加を入れないといけないのではないかと思います。しかし、雌で認められた変化は 50,000 ppm のみなので、無毒性量といたしましては、雄が 500、雌が 5000 ということになります。

もう一つ申し上げてもよろしいでしょうか。

○ 小澤座長

お願いします。

○ 吉田専門委員

19 ページの 15 行目に書かせていただいたのですが、事務局より、イヌにおける慢性毒性試験がもう一個あるのですけれども、これにつきましてはデータ内容自体が信憑性に乏しいということが申請者からあったということなので、こういう試験、データそのものの信憑性が乏しいものは、例えば抄録から外していただいてもいいですし、少なくとも評価には使えないということで、もし抄録にはあっても評価に使わない場合は、評価には使わなかったということをきちんと評価書案に記載すべきではないかと思っております。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。まず西川先生から幾つかコメントをいただいておりますが、今、吉田先生から御説明いただいた範囲の中で、19 ページの 5 行目ですか。肉眼的病理検査というのは剖検だということですが、これは何で評価書に反映していないんで

すか。

○ 都築課長補佐

すみません。時間的に間に合いませんでした。それだけです。

○ 小澤座長

わかりました。では、これは剖検でよろしいですね。

それから、20 ページの表 19 ですが、Glu はグルコースかな。軽度増加というのは、軽度ではないよという意味でしょうか。

○ 西川専門委員

データを見てみますと、十数%の増加であり、どういう基準で軽度を付けるかよくわかりませんが、必ずしも付ける必要はないのかなと判断しました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

軽度とかそういう修飾語は、今までどう処理していましたでしょうか。

○ 都築課長補佐

あまり軽度という修飾語は付けたことがないと思いますので、グルコース増加の方がはっきりしていいかもしれません。

○ 小澤座長

そうですね。それから、20 ページの 22～24 行目のところで「うずくまり」その他というところは削除をさせていただいています。「病理組織学的変化は認められなかった」のところはどうですか。これは全部削除してしまっているからいいんでしょうか。

○ 吉田専門委員

全部削除してしまったのは私です。20 ページの 22 行目の「死亡率が増加した」は、恐らく生かしておかなければいけなかったんだと思うのですが、死亡動物に認められた変化というのは瀕死期に見られる一般所見だったものですし、一気に全部削除してもよろしいのではないかなと思ったのですが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

西川先生、ここはいかがでしょうか。

○ 西川専門委員

どちらでもいいと思います。

○ 小澤座長

そうしましたら、全部削除でよろしいですか。山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

死亡率の増加は残すんですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 山手専門委員

わかりました。いいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。では、死亡率の増加だけ残して、その後は削除ということ
でよろしくをお願いします。

21 ページですが、これは無精子形成は精子無形成。これはそうだと思います。西川先
生からいただいた御指摘は以上かと思います。

○ 西川専門委員

それで、今の吉田先生のお話の中で同意できない点は、表 17 のイヌの 1 年間慢性毒
性試験で、雌に認められた肝の絶対重量の増加傾向を削除するという事なんですが、
雄で肝臓を標的としていて、ラット、マウスでも同じように肝臓が標的であり、更に表
14 のイヌの 90 日間の試験でも雄雌ともに肝の絶対重量が増加しているということか
ら、イヌの試験は動物数が少ないので、統計学的な有意差が出にくいということを考慮
しますと、この雌における肝の絶対重量の増加傾向はやはり残すべきではないかと思
います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

○ 山手専門委員

私も西川先生の言われた意見の方を支持したいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ここはどうでしょうか。

○ 吉田専門委員

雌はどれぐらい上がっているか。

○ 小澤座長

そこをちょっと確認しましょうか。

○ 吉田専門委員

抄録からは拾えないんです。抄録の 89 ページになると思うんですけども、雌につ
いては記載していなくて、私は対応する内容を確認していないのですが、ここに有意差
がないものの絶対重量の軽度な増加と書いてありますので、この程度をちょっと見て
いただいでよろしいでしょうか。

○ 小澤座長

生データはありますか。

○ 都築課長補佐

すみません。持ってきていないです。

○ 小澤座長

では、そこは生データを持ってきていただく間、イヌの 1 年間慢毒の先ほどの信頼性
のないデータの点の扱いを先にしましょうか。これは評価書たたき台には載っていない

わけですね。抄録にも記載は省くかどうかという議論かと思います。

○ 吉田専門委員

申し上げますと、この抄録だけを拝見する限り、どこが信頼性がないかというのはよくわからないものですから、そうならば、抄録からも省いていただいた方がいいと思います。

○ 小澤座長

95～96 ページを見ると、信頼性がないというのはどこに書いてあるんですか。

○ 都築課長補佐

書いていないです。

○ 小澤座長

申請者による信頼性に欠けることが発覚しという、ここのところですね。

○ 鈴木調査会座長

実は IBTL、Industrial Bio-Test のデータ捏造事件というのは非常に有名な話でして、全世界的に非常に大きい影響を持った事件です。この事件の後、今のような GLP の方向に行こうということで、1978 年あるいは 1980 年ぐらいまでのところで法律化されていくというような事情があります。

ですから、その後の試験については、残農研が受け持って、とりあえずまとめてくれてはいるんですけども、歴史的に信頼性がなくて、支持をしないということになっていますから、抄録の中に納めることができないと考えて差し支えないんだろうと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今、座長がおっしゃられたことでいいのではないかと思いますけれども、いかがですか。毒性の先生方はよろしいですか。

では、その方向で、事務局は調整していただければと思いますので、よろしくお願ひします。

吉田先生、生データの方は見ていただきましたか。

○ 吉田専門委員

今、見ていただいて、もしこれで傾向が認められたらば、そこの 10,000 ppm の雌は影響とするという形で、私もよろしいと思います。

○ 小澤座長

わかりました。では、そこはちょっと飛ばすということで、毒性の先生から、その他に何か御意見はございませんでしょうか。よろしいですか。

事務局、ありましたか。

○ 都築課長補佐

今、探しております。すみません。

○ 小澤座長

わかりました。それでは、この1年間のイヌの慢毒のところはいいですね。

今のところもよくて、毒性所見は比較的あまりないですけれども、後でも出てくると思いますが、精細管に関する毒性というのは、今のところ、はっきりしているところかなと思います。

今、見ていただいていますけれども、よろしければ、生殖発生毒性試験に進みながら、後でまたここに戻るということで、江馬先生、よろしくお願いいたします。

○ 江馬専門委員

抄録 106～111 頁に関して、【事務局より】と書いてありますが、これも先ほどの問題と一緒に削除ということになるんだろうと思います。たたき台に書かれておりますのは、やり直した試験の結果です。

2世代繁殖試験は 10,000 ppm までで、見られた毒性所見というのは F₁ のみで、軽度の体重増加抑制がみられています。先ほどと整合性を合わせるために「軽度」は削除してください。親動物に対する NOAEL が 3000 ppm、児動物に対する NOAEL が 10,000 ppm となります。

「(2) 発生毒性試験 (ラット)」も 1000 mg/kg まで行われておりますが、母動物、胎児動物に対して毒性所見は認められておりませんので、NOAEL が 1000 mg/kg 体重/日となります。

ウサギの発生毒性が 1000 mg/kg まで行われておりまして、見られた毒性所見は 1000 mg/kg で、胎児体重は有意差ないけれども低下しておりまして、これが検体投与との関連があるということで、NOAEL が母動物に対して 1000、胎児動物に対して 200 mg/kg と、いずれも重篤な影響は見られておりませんので、問題はないだろうと思います。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

特に生殖発生毒性試験に関しては、問題はなさそうだということです。表 22 の「軽度の」を削除するということです。それから、抄録の 106～111 ページも先ほどと同様の問題があるので、抄録から削除するという方向で調整していただくということによろしいかと思いますが、毒性の先生を中心に何かございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、遺伝毒性試験ですけれども、四角で囲んでいるところに太田先生からコメントをいただいております。

評価書たたき台は 8 行目のところに「ダイムロンは生体にとって特段の問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた」ということに対して、太田先生の御意見です。

細菌を用いた復帰突然変異試験は 30 年前の古い試験であるということです。対照よりも高い値が若干見られるということですが、再現性に欠けるので陽性ではないと判断されます。理想的には現行ガイドラインで GLP 対応の再試験が望ましいのですが、これを言い出すと他の毒性試験も同様になってしまいますということでもあります。本剤の

発がん性が陰性であることをかんがみて、確認評価としては遺伝毒性は陰性ということで了解して下さるということでありませう。

これに関しまして、何か御意見はございませうでしょうか。よろしゅうございませうでしょうか。

では、遺伝毒性はないということで、代謝物を用いた復帰突然変異試験もネガティブであるということでありませう、本剤の遺伝毒性は陰性と了解するということになるかと思ひませう。

本剤は毒性としては比較的強くないものではないかと思ひませうけれども、吉田先生、先ほどの体重増加の件はいかうでしょうか。

○ 吉田専門委員

申し上げます。約 10%絶対重量が上がっております。また SD が非常に大きいので、恐らくばらついて、高い個体もあったというように思ひませうので、数例は低かったけれども、数例は高いということですから、影響とした方がいいのかもしれないと思ひませうけれども、いかうでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。影響として取るということで、この委員会でのコンセンサスが取れば、それはそれで当委員会の考え方ということでよろしいかと思ひませうが、西川先生はいかうですか。

○ 西川専門委員

先ほど申し上げたとおりです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、ここは肝絶対重量増加傾向ということでよろしいかと思ひませう。

この本剤の試験は各委員から指摘がありましたように、非常に古い試験ではありますが、一部 GLP 対応のものもある。複数回試行されたものに関して、一貫した結果が出ているということでありませう。評価書たたき台の 26~27 ページにまとめられている各種試験における無毒性量及び最小毒性量を基に ADI を算出するという作業に入ってもよろしいかどうか。何か御意見がございませうたら、いただきたいと思ひませうが、いかうでしょうか。

例えば GLP 担保の試験を見て、GLP で担保されていない試験とコンシステンシーがないところがというような問題はないと考えてよろしいですか。そういうことがなければ、ADI 設定でよろしいかと考えるのでありませうが。

○ 廣瀬委員

1 ついいですか。先ほどの 2 年間のビーグル犬の試験ですけれども、試験機関が病理組織学的検査は残農研でやって、インダストリアルバイオテスト (IBTL) 研究所では飼育と病理学的検査以外の検査をやっているということなんですよ。ですから、先ほど鈴

木先生が言うておりましたけれども、どれだけ信頼性があるのかわからないのか、一度確認しておいた方がいいのではないのでしょうか。

もし、この結果が評価できるとなると、NOAELが10分の1になってしまうんです。だからひょっとしたら、NOAELがあまりに下がるので、評価から外したなどという考えも、ないと言えません。

○ 吉田専門委員

その24か月のイヌのデータを拝見する限り、例えば腎結石のために途中で手術をしてしまったり、とんでもないことが色々に行われているんですけども、IBTLのデータ捏造というのは非常に有名な話でして、ここのデータ自身が恐らく、病理の評価に行く前のデータが非常に信頼性がないということになりますと、幾らその後の病理をしっかりと見ていただいたとしても、そこが本当に正しかったのかというのがわからないので、私はこのIBTLという研究所自体がなくなってしまった現在、これを確認することは非常に難しいのではないかと思うので、確かに病理検査では、他の試験では認められないような変化が認められているのですけれども、1996年に行ったGLP試験ではこのようなイヌの変化は認められていないということから、恐らくIBTLでの動物実験の信頼性があまりに低いために、24か月というのはそれ自体を使わない方がいいのではないかというような気がします。参考資料にもならないのではないかと思うんです。

○ 廣瀬委員

飼育は別のところでやっているんでしょう。

○ 吉田専門委員

飼育はIBTLで多分したのですけれども、これは多分イヌだけではないと思うんですけれども、死んだネズミが生き返ってしまったというのは非常に有名な話なんです。

○ 廣瀬委員

そういうことがあるようだったら、かまいません。

○ 小澤座長

そういうことであれば、やはりこの資料8、抄録の95～96ページは、評価の俎上に上らすことはとてもできないと思われまますので、本評価書たたき台にリストアップされた根拠から作業を進める以外にないのではないかと。さもなければ、すべてやり直しということになってしまうと思われまますけれども、その点に関しまして、毒性の先生方はいかがですか。

○ 鈴木調査会座長

現行のガイドラインからして、データギャップがあれば、やり直しあるいは追加というふうにならなければならぬと思うんですが、イヌの場合は1年のGLP試験があるので、それ自体は問題はないかなと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。実際にこの1年の慢性毒性試験というのがADIの設定根拠に

なるのですが、これは 1996 年の GLP 対応試験ということで、ADI 設定への作業に進んでもいいのではないかと思います。もしよろしければ、表 25 を用いて確認することによってさせていただきたいと思いますが、最終的によろしゅうございますでしょうか。何か他に反対の御意見があれば。

○ 鈴木調査会座長

さっき石井先生が微妙なことを言っておられて、恐らくは代謝物の同定とかそういうところが現状の水準からすると、大分水準が低いのではないのかという意味になるのかなと思って聞いていたんですが、その辺でどうしてもやらなければならないことがあるのであれば、また考えなければいけないと思うんですが、その辺りはいかがなものでしょうか。

○ 石井専門委員

もともとの試験自身が、収穫物の方にはあまり力を入れていないんですね。どうも稲わらの詳しい分析はこの修士論文でないところでおやりになって、それが口頭発表されている。コメの粒の中の分析はどうもやっていないのかなと思うんですけども、その辺りがもう少し代謝物、放射能自身は稲わら全体に結構分布していますし、その辺の形態がどこまでわかっていたのかという辺りが、追加試験をしないでわかるのかどうかなんです。

ただ、もう 30 年前の試験ですから、今更どうしようもないとだろうと思います。そのとき修士の学生さんだって、今はもうどこへ就職しておられるかわかりませんが、そんな状況ですのですね。しかも、この剤が今後ともずっと使われるなら、メーカーさんにこちらから要求するというほどひどい話ではないんですけども、代謝試験をおやりいただいた方が私などはいいような気がするんです。

○ 鈴木調査会座長

何か勧告するとか推奨するような形で、今ここで評価に際しては、それが無いというわけでもない印象ですか。

○ 石井専門委員

このもの自身は、抱合体のようなものがあっても、これは動物の代謝とそんなに違っていませんし、そういう意味では特に何か危険なものが残っているという懸念はないと思います。そういう意味で、毒性の方で問題がなければ、ADI を設定されること自体は別に問題はないと思うんですね。

ただ、やはりこれは 30 年前で古くて、しかも根拠データがもうなくなってしまっているような試験で登録を維持するというのが、本当にいいのかなというような気がするわけです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

抄録では 193 ページに植物も含めてマップがありまして、抄録の記述では、動物体内

では E という亜酸化代謝物が主代謝物と書かれておりますが、これは腸肝循環しますから、糞中の代謝物は原体以外のものは、肝臓由来の代謝物あるいは腸管ということもありますでしょうが、そこには 5 種類の以上の代謝物が存在したと書かれています。

ただし、尿中の主要代謝物が酸性フラクションに存在して、カルボキシダイムロンと推定されたということで、なかなか糞中の抽出物は TLC でやっているようですが、抽出代謝物には見つからない。TLC により尿中には 10 種類以上、糞中に 5 種類以上ということで、これ以上の分析は難しいのかもしれない。

尿中代謝物としては微量代謝物として、パラトルイジン I というのがあるということでもあります。そういう目でマップを見てみますと、動物体内ですと A という経路ということになりますが、切れるところもあまりたくさんのところは想定しかねるところがあって、ダイムロンから右の矢印があって、下に下りていくという経路。そこで開裂が起こっておりますが、それが 1 つ。あとはダイムロンから下におりる A ができる経路がありますけれども、これぐらいなんでしょうか。大体想定するところはマップに載っている。量的に少なく、当時の水準では構造決定には至らなかったということなのではないかと思しますので、動物をもう一回要求するというのは難しいのではないかと思います。

植物に関してもどうなんでしょうか。

○ 石井専門委員

植物も大体 D に行く経路が主代謝経路なんです。それが今度は抱合体になって、 CH_2OH のところが抱合体になるのと、ただ、それが残っていたとしても、多分切れて代謝側は下のカルボン酸になるような代謝。これも植物体ではわずかにある。だから、その辺は動物と非常によく似ている代謝経路を取っているということから、残っていてもそんなに問題になりそうなことはないだろうとは推定しているんです。

そうなると、何をやるかということ、もし比較的手軽にやれるとすれば、お米の中に残っているものとして、例えば OH 基だとか CHO 基みたいなものがあるのかという程度ですね。

○ 小澤座長

ありがとうございます。植物体内でどうでしょうか。

○ 石井専門委員

192 ページの表を見ていただきますと、動物では E と抱合体でしょうか。E というのはカルボン酸ですね。植物では収穫期のものは詳しく分析していないから、わからないんですけども、幼植物を見ると、D というのはその一つ前のアルコール CH_2OH の形なんです。非常に近いところのものができているので、そんなに違った経路で代謝されているわけではない。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうすると、E は土壌であるんですね。イネ体では見えない。

○ 石井専門委員

わずかに出ると書いてあります。ただ、これは古い論文で、それこそ学生さんがやったものではなくて、その後、指導教官の方が更に分析をしたら、稲わらからわずかに出てきましたよという言い方はしている。それは口頭発表なものですから、はっきりしたデータは残っていないんです。

○ 小澤座長

抄録の脚注にも載っている国際学会ですね。

○ 都築課長補佐

先生、このまま続けていてもすっきりしないので、自主的に試験をやってくれというのをこの専門調査会の結論にいたしませんか。

○ 小澤座長

植物体内代謝試験ですか。稲についてやってくださいということで、ADIについては作業を進ませていくということですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。

それでは、そういう方向でまとめさせていただきたいと思います。各種毒性試験から無毒性量を見ていただいて、1日摂取許容量ですけれども、安全係数100以外を採用するという根拠は恐らくないと思われますので、ADI設定根拠はイヌの1年間慢性毒性試験の30.6 mg/kg 体重/日ということで、これを100で除しまして、0.30 mg/kg 体重/日。

○ 江馬専門委員

イヌの1年間でADIを決める場合は、これまでも安全係数100を用いていましたか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 小澤座長

ということで、0.30 mg/kg 体重/日をADIと設定するというので、何か御意見は大丈夫でしょうか。ただし、附帯意見として、イヌ体の代謝物について、より精査を求めますということ、これを附帯意見とするということで、これを本調査会の判断とさせていただきたいと思いますが、いかがでございますでしょうか。よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それでは、今のことでダイムロンについては本調査会のまとめということで、事務局から何か追加はございましたら、よろしくお願いたします。

○ 都築課長補佐

ただいま ADI の決定をいただきましたので、これを本部会の案といたしまして、幹事会に報告させていただきたいと思っております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、そのようにお願いしたいと思います。

次の剤は、ピリブチカルブでございますけれども、よろしゅうございますか。

それでは、次のピリブチカルブの審議に入らせていただきます。

農薬ピリブチカルブの食品健康影響評価について、まず経緯を含めて事務局から御説明をよろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

ピリブチカルブにつきましては、資料 3 の 3 ページを開いていただけますでしょうか。先ほどのダイムロンと同様に、清涼飲料水関係と魚介類関係ということで、審議の経緯を分けて書かせていただきました。清涼飲料水関係では、ピリブチカルブの個別剤としての評価は一度も審議されておりません。ですので、今回が初めての審議になると思っております。

この魚介類の関係では、7月 26 日に農林水産省から厚生労働省に基準設定依頼がなされまして、8月 6 日に厚生労働大臣より食品健康影響評価について要請が出されております。評価資料につきましては、事前に先生方に送付しておりまして、担当分野ごとにそれぞれ御確認いただいているところでございます。事前にいただきました意見につきましては、評価書に反映する形で、見え消しにして作成しております。また、予備の生データのフルセットをそちらのテーブルに並べておりますので、必要なファイルがございましたら、お申し付けください。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

それでは、ピリブチカルブの審議を始めたいと思っております。まずは動物体内運命試験から審議を行いたいと思っております。各分野の先生方、御説明を 5~10 分程度で簡潔にお願い申し上げます。

それでは、動物体内運命試験から始めさせていただきます。

「(1) 薬物動態」というところでございます。これは各種運命試験をピリブチカルブのピリジン環標識体を ^{14}C で標識したものと、ベンゼン環を ^{14}C で標識したもの。この 2 種類を用いて Wistar ラット 1 群雌雄各 5 匹で低用量群、高用量群をここに書かれている用量で単回経口投与した薬物動態試験が行われております。

2mg/kg 体重の用量設定根拠は、亜急性毒性試験で毒性がない量であります。高用量投与群は単回経口投与のところから出てくるわけですが、115 という 50 倍をちょっと超える程度の用量を設定しております。投与方法は、胃ゾンデのイントラガストリックで、溶媒はオリーブオイルに懸濁して試験を行っております。

13 行目以下、単回経口投与後の血中濃度の最高到達時間というところから始まってお

りまして、低用量では T_{max} が 4 時間で、その後、二相性の減衰を示して行っております。第一相、第二相の $T_{1/2}$ が表 1 にまとめられてございます。

血漿中濃度というのが併せて書かれておりまして、 T_{max} のときにこの表に書かれている濃度を呈しております。性差は特段認められませんでした。また、高用量群での T_{max} にはかなりの遅れが見られておりますが、これは吸収が遅れたということによると考察をされております。標識体が 2 種類ありますけれども、この体内運命はほとんど同じでありまして、性差もなかったということでもあります。

「(2) 排泄 (単回経口)」の試験であります。排泄は表 2 にございますように、量的には低用量投与群では尿中が主である。先ほどの説明にありましたように、高用量群では吸収が遅れるということで、吸収し切れないというものが恐らく糞に出るということだろうと思っておりますが、尿中、糞中の排泄量 TAR がコンパラブルな値になってきているということでもあります。

「(3) 胆汁排泄」であります。本剤は恐らく腸肝循環を受けるという剤であります。低用量群の試験が行われまして、投与 48 時間後までの胆汁、尿、糞をここで経時的に採取するという試験をやっているようであります。投与 48 時間までの胆汁中排泄が 26.2 % であり、合計 70.7% TAR であったということです。

その次のところはちょっと修文をしてあります。見え消しで書かれていますが、「胆汁中排泄物は腸管から再吸収を受け、主として尿中に排泄される」と言ってしまうと、胆汁中排泄物が腸肝循環を受けた分がどういう経路かよくわからないんですけれども、尿中に出してしまうと。表現としてはあまり合理的ではないと思うので、修文をさせていただきました。

23 行目のところで「代謝物のみが関与していると考えられた」と、腸肝循環のところはこういう表現がしてありますけれども、そのことは (5) に書かれておりまして、そこを見れば代謝物が主に関与しているというのは、逆に言うと親化合物が出てこないということでもあります。非常にエクステンシブに高効率の代謝を受けるということだと思いますけれども、そういう意味で代謝物のみが関与しているということでもあります。そのことが読めますので、この 3 項では腸肝循環していると考えられたということぐらいにとどめる方が表現としては穏当ではないかと思っております。

9 ページに進んでいただきまして「(4) 体内分布」でございます。これはピリジン標識体とベンゼン標識体で、低用量群で投与 168 時間後まで経時的に動物をと殺して、組織臓器の放射能濃度が測定されたとあります。

ここでちょっとだけリマークをしておくべきことは、いずれの投与群でも腎臓、肝臓、褐色脂肪での放射能濃度が高いということ。その他は血漿と同程度か、それより低い濃度であるということでもあります。両標識体とも雌雄差はないということでもあります。

もう一つは、血中に若干分布しているに見えるということでもあります。血球成分との相互作用のようなものがあるのではないかということをお知らせするデータになっており

ます。1つの根拠は、表4の最終試料採取時間のところに、肝臓以外では血液に見られるということでもあります。

それと抄録をよく見ますと、全血の濃度と血漿中の濃度との比率がどうも血球に分布していることを伺わせるというデータになっているという、そういう根拠もございません。ただ、それは毒性にはあまり反映していないように思えました。

10 ページに進ませていただきまして「(5) 代謝物同定・定量」ということがございます。これも低用量群の単回経口投与後8時間までの血漿と投与4時間後の肝臓及び腎臓を用いて、代謝物同定並びに定量試験が実施された。これが6~7行目に書かれています。

糞中には未変化体と代謝物Eがあり、尿中には数種の未知代謝物があったということでもあります。ベンゼン標識体の24時間までの糞中では、ピリブチカルブ及び代謝物BからEが認められたが、尿中では抱合体であったということでもあります。

結局のところ、これは量的にはピリブチカルブがほとんどなくなってしまうような、非常に代謝を受ける効率が高い物質であります。28行目以降にまとめておりますが、ピリブチカルブのラットにおける主要代謝経路は、ピリジン環に結合するメトキシ基の脱メチル化及びその抱合体への経路ということと、チオカルバマートの開裂によって生じたピリジン環を含む代謝物のグルタチオン抱合を経て閉環する経路と、一方、開裂によって生じたベンゼン環を含む代謝物の抱合化、第三ブチル基の酸化と抱合化ということでもあります。

そのことはマップにあったと思いますが、運命の124というところにピリブチカルブの推定代謝経路というまとめの経路図がございます。このように非常にいろいろな代謝物に変化される。もっともこれは環境中とは植物体内というのが入っておりますけれども、動物体で見ても、かなりいろいろな代謝物が出てくる剤であるということでもあります。毒性との関係を思わせるような代謝物は、パターンを見る限りは特に見出せませんでした。

「(6) 反復投与後の排泄・分布・代謝」の試験も行われております。12ページの7行目以下、Wistarラットに低用量で21日間の反復強制経口投与をやっております。投与24時間後及び21回、つまり最終の投与の後、0~168時間まで定期的に採取した飼料中の放射能濃度を測定しておるということでもあります。

これは特に勿論、蓄積という傾向もありませんし、15行目のところに書かれているように、21回投与後の血液中濃度は雌で若干高い濃度でありましたけれども、消失半減期に顕著な相違はなかったということでもあります。

19行目に「反復投与に伴う変化はみられなかった」ということでもあります。

23行目に書かれておりますが、投与600時間後では脾臓及び血液が他の組織に比して高かったということで、先ほど申し上げたように、血球への分布が示唆されております。

そういう意味で、13ページでございますけれども「(6) 血球中代謝物分析」の試験

が行われておりまして、その根拠として、血液中の放射能の消失が単回投与に比べて、反復投与で緩慢であったということ。そういうことから、血球に移行した放射能によると考えまして、赤血球中の放射能を分析しています。

11 行目のところで「血球を内容物と巻く」というのはメンブレンの方だと思いますので修正しておく方がよいでしょう。内容物に 98% 来ていたということです。存在形態としては、赤血球中タンパク質、ヘモグロビンとの共有結合ではないと思うのですが、弱い相互作用と生体構成成分への変換が考えられたということによろしいかと思います。

「(7) 胎盤通過性試験」ということで行われておりますが、これは何でやったのかの根拠が読めなかったのですが、23 行目に結論づけられておりますが、ピリブチカルブまたはその代謝物が胎児へ移行するという移行性は低いと考えられたと結ばれております。このように本剤は若干の脂溶性があるということと、血球中に分布するということ。腸肝循環が認められる。または広範に代謝されるというプロファイルの化合物であります。

動物代謝は以上ですが、何かございますでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、石井先生、植物をよろしくお願いいたします。

○ 石井専門委員

これも水田用の除草剤ですので、植物代謝は水稻を使った試験が行われております。これも古い試験で、20 年も前の試験でして、通常そのころとしましては、水耕栽培を使って、最初の葉植物を使った代謝というか、吸収移行、代謝物の同定というようなことをやっております。

ピリブチカルブそのものは、茎葉部とか根からは速やかに吸収されまして、全体を説明するとやりにくいものですから、コメントとして大体この流れをずっと書いてみて、後でここは消してもらったらいいんですけれども、特に茎葉基部とって、要するに根が付いているちょっと上の水に漬かっているところなんです、そこから非常に吸収されやすい。

根にも地上部にも両方分布しますが、最初は根に多く分布しておるので、表 10 とか 11 を見ていただきますと、最初は基幹部あるいは根から入って、地上部に移動するというような分布の仕方をしております。

30 日ぐらい経ちますと、根の部分はだんだん減ってきまして、葉っぱの方、特に一番高いのはどうしても茎葉部の基になるところの濃度がいつも高いんですが、収穫期になりますと根とかわらとか、地上辺りは高くて、お米の部分は濃度が一番低くなります。

この部分の濃度は 0.08 でしたか。お米そのものはもうちょっと高いんですが、これは前回の評価で、ここの評価ではないんですが、お米の中の化学形態をはっきりさせろという要求がされていて、それをここでやってきておりまして、これは稲の中でどう代謝されるかと言いますと、*t*-ブチルフェノールというものができまして、それが側鎖のブチル基に水酸基が付いて、そこにまた抱合されてというような代謝の仕方。それから、

フェノールの部分が抱合化されるような代謝を受けて、植物の構成成分に取り込まれていくんですが、お米の中の分析、お米の中に 0.1 ppm 程度残っておるものですから、それを再分析を要求されまして、たまたまこれはサンプルを取ってあったんですね。評価してすぐになったものですから、それを分析しましたところ、酸素法といたしまして、グルコースの中に取り込まれているかどうかということ調べるんですが、それでやりますと 80% ぐらいが、いわゆるグルコースの中に取り込まれている。要するにもとをただせば、デンプンであったということがわかったわけです。

これが水稲の中の代謝です。分布が表 13 という 17 ページのところに載ってまして、玄米の中にもピリジン標識もベンゼン環の標識も同じような値で残留の仕方をしております。これは全く粉々に壊されて、田面水に標識物を入れてそれを使用していますので、分解されて、炭酸ガスになって、それを吸収してというようなことがあったんだろうと思います。

もう一つ、いわゆる t-ブチルフェノールが切れて、反対側のピリジンの方はどうなったかというんですが、これが同定できなかったという報告になっておりまして、多分ピリジンの方は分解が早かったのか、なかなかうまく同定できておりません。

ただ、放射能の量としましては、このように玄米中で言えば、ピリジンに標識でも 0.14 ppm、ベンゼン環の標識で 0.12 ppm という放射能濃度としては残っております。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。ピリジンは環境中に見えてくるというような書き方がしてあるので、分析技術が難しくてというようなことではないんですか。

○ 石井専門委員

土の中でもこのピリジンの方は土にくっ付きやすかったりしまして、抽出できなかったのか、分解が早かったのか、そこははっきりしません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。他によろしゅうございますか。

それでは、先に進んでいただきたいと思います。

○ 石井専門委員

では、土の中なんですけど、これは 18 ページのところ全体の流れ図を書いてみました。これは面白い試験をやっているんですね。全体の水を入れ替えたみたいなことをやっています。普通は水相に添加するような試験をやればいいんですけども、20 年前ですからそのせいかもしれませんが、変わった試験をやっています。

まず水田状態の土壌中で側鎖のメトキシ基からメチル基が脱離して E という化合物。はっきりどれが E とは言えないんですが、そのものは大体最初の 4 週間ぐらいで最大値まで達しまして、その後はその濃度の状態で大体 12 週間ぐらいまで続いて、18 週間ぐらいになりますと、ややそれがまた下がってくるというような形態を取っております。

E というのは基本骨格は残っておりますので、そのうちのチオカーバメート部分が両方の親化合物と代謝物 E も切れまして、B という分解物が出てまいります。ここでもピリジンを含む原子団の方は、分解物とはとらえられていません。理由として書いてあるのは、ピリジン環が土壌に強く吸着されているか、あるいは不安定だったために分解されたか。それは理由はよくわからないということです。

畑状態では水田で見られたような E とか B とかというようなものの他に、未同定なんですけれども、S3 ということを言っていますが、こういうものはわずかに出てまいります。これは水田に比べて二酸化炭素までの分解が非常に早くて、水田状態より畑状態の方が早く分解する。12 週間ぐらいの試験でベンゼン標識で約 50% ぐらい、ピリジンの標識の方で 25% ぐらいが炭酸ガスにまで分解されて、だから、畑の方が分解が非常に早いです。

水田状態と畑状態を比べますと、特にどちらにどの化合物が多いということはなく、どちらも似たようなものが炭酸ガスにまで比較的早く無機化されるということです。

嫌気的な水田状態での分解というのは、二酸化炭素の発生は全くなくて、分解物 E というのが湛水状態で生成している。こういう状態では分解がやや遅くなっている。あまり変わらなかったというような表現もありましたけれども、やや遅くはなっております。土の中ではそういうことで、主たる分解物というのは E とか B とかいうものです。以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、何かございませんようでしたら、水中運命試験。

○ 石井専門委員

他の吸着の話をしていなかったですね。吸着は前にやった化合物に比べれば、吸着係数は高く、19 ページのところなんですけど、48 とか 35 とかいう数字が示されております。ですから、有機炭素に換算し直しますと、1000 以上の吸着。だから、これは土に比較的吸着されやすい性質を示しております。

後、土に混ぜまして、上から水を流しまして、どのくらい流れるかという試験を (5) のところでやっておりますけれども、処理したところのいわゆる一番上にほとんど放射能が残っていて、要するにこれは移動性はほとんどないということが言えると思います。

次は、水中運命試験なんですけど、これも幾つかの試験。加水分解では 4、7、9 と定法どおりやっておるんですけども、全く分解しませんでしたということです。加水分解に対しては非常に安定である。

光分解につきましては 3 つほど試験をやっております。まず蒸留水とアセトンに溶かしたものを加えるという試験のやり方。自然水を追加したようなもの。太陽光で最初の試験をやっておりますが、これは太陽光でも非常に早くて、半減期が 2 日ぐらいで

分解した。アセトン溶液で添加した場合は更に早くて、分解したというようなことで示しております。勿論、暗所では安定であります。

自然水と蒸留水を比べているんですけども、この場合はやはり t-ブチルフェノール。先ほど土の中の分解で出てきたものがやはり出てきまして、定量的に出てきたというような言い方をしております、ほとんどがこれになってしまったということですね。

更に炭酸ガスまで少し出てきたということから、分解したフェノールも更に光分解を受けて、一部は炭酸ガスにまで分解されたようだということです。このときの半減期は非常に早くて、太陽光に換算しますと滅菌自然水で 7.3 日ぐらい。蒸留水の場合はやや遅くて 8.3 日になっております。

もう一つ、これは試験をやり直しております、20 ページの (4) の試験なんですけど、これもまとめておいたんですけども、ピリブチカルブは滅菌の自然水と滅菌の蒸留水を使って、24 時間で半減して、120 時間も経ちますと数%にまで減りました。分解物としては UK1 という名前が付いております。UK の 6 というようなものが数十%の割合で生成しております。

結局、UK1 と言われているのは、色々なものの混合物であったということから、これは無視しまして、結局 10%を超えて生成したものは UK の 6 とか UK の 14 という分解物だったんですけど、このものはお互いに関係して、14 というのが多分先にできて、それが 6 に変性する。

抄録の運命の 115 ページのところにその絵が書いてあります。これはどうも UK14 というものが二量体というわけではないんですけども、どうも光の関与で 2 分子くっついて UK6 ができたように見えるんです。そういう光の反応は非常に複雑な反応が起こりますので、そういうものができましたということです。親化合物そのものの半減期は非常に早くて、これは前にやった試験と半減期としては同じような 7.6 とか 6.9 とかいう、この辺は同じような数値が出ております。

土壌残留性ですが、これは圃場試験と容器内試験というものでありまして、これも普通の別に特に何か長いということではありませんけれども、分解物の E というものを加えて半減期を出しますと、かなり長くなるということになります。

でも、それでも一番長いのが、容器試験は今回はあまり評価対象にしないということになっているんですけども、圃場試験では大体 1 か月ちょっとを超えるぐらいにはなります。

作物残留ですが、これは除草剤ですので、まずほとんど玄米の中から出てくることはありませんで、実際に検出限界以下だったわけです。魚介類につきましては、ここでいわゆる PEC を計算してあるんですけども、実はこの試験はたしか魚での濃縮試験がやってあったと思うんです。それはメモをつくって一緒に出していたんですけども、何も私が書いたものを長々と書いてもらう必要はないのですが、PEC と実際の吸収試験でどのぐらいどうだったかぐらいは書いておいた方がいいと思います。せっかく試験がやってあったと

思いますのでね。

○ 小澤座長

118 ページがそれですか。

○ 石井専門委員

そうです。一番最後のところだったと思います。生物濃縮に関する試験で、魚を使った試験で、これは 10 cm 足らずの小さなコイを使いまして、流水中で試験をやっている状態で、濃縮係数を実験的に求めております。

0.02 ppm と 0.2 ppm の 2 濃度でやりますと、やはり濃度によって若干の差は見られます。これで計算していただいたものが、PEC が 0.12 ppb です。だから、ここでやっているのは 20 ppb になりますので、これに比べてもはるかに高いところで試験がやられております。でも、濃縮係数はいいところを行っていますね。これは計算でやると 572 なんですけれども、2 濃度ともに大体似たような濃度で、mg/L ですから ppm です。計算値と実験値は、濃縮係数は割合よく合っているんですね。

○ 都築課長補佐

先生、これは 572 倍を実験値を使っています。

○ 石井専門委員

実験値を使ったんですか。それなら合うのは当たり前ですね。PEC は別の式を使ったわけですね。ということで、作物の方からは残留していませんので、主に魚からということになります。

これはオクタノール分配係数を計算すると、幾らになりますか。

○ 都築課長補佐

ちょっとやっていません。

○ 石井専門委員

私の方からは、以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。この 0.12 ppb というのは低いと判断されるんですか。

○ 石井専門委員

これでも高めだと思います。一応計算値があって、モデルというか、いわゆるシナリオがつけられてありますので、そのシナリオに基づいて計算しているんです。

○ 都築課長補佐

かなり多めに使って、一度にたくさん流れたという推定の下にやっていますので、実際よりは高めの数字がここに入っていると思います。

○ 小澤座長

先ほど、土壌溶脱性試験のところでも移動性はないとおっしゃっておられたので。

○ 石井専門委員

ただ、これは水田用ですので、初期に水田の水が漏れて、川の中に流れ込む可能性は

ありますので。

○ 小澤座長

なるほど。どうもありがとうございました。他の先生から何かよろしいですか。

そうしましたら、今、事務局とも相談して、急性と一般薬理の津田先生とも御相談しまして、申し訳ないんですけども、順番を変えさせていただいて、吉田先生、亜急性のところを先によろしく申し上げます。

○ 吉田専門委員

申し訳ありません。では、一般毒性試験の亜急性から御説明します。

24 ページからです。Wistar ラットを用いました 90 日間の亜急性毒性試験が行われております。投与用量は 0、50、500、5000 ppm です。認められた変化は表 18 に記載されたとおりです。主な認められた毒性試験は 1 年にも認められております。

主な影響としては、血液の軽度な貧血が認められております。この貧血につきましても、イヌの 90 日にも認められておりました。この原因といたしましては、先ほど小澤先生からも血球に分布しているということもあるのですが、このピリブチルカルブの代謝物が赤血球のタンパク質、すなわちヘモグロビンで結合しているという可能性があるということで、それによって貧血が起きているのではないかというような回答が、以前の質問事項から、申請書の回答として出されております。

あと特記すべき事項としては、同じく血液生化学的検査で、これは最高用量群だけで、GGT が雌雄ともかなり増加しております。雄では 8 倍ぐらいに上がっております。これは同じような傾向が慢性毒性試験でも認められておりますので、胆道系への影響というのが示されているのかもしれませんが、しかし、50 ppm では毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm となっております。

イヌの試験ですが、24 ページからです。ビーグル犬を用いまして、0、50、500、5000、これはラットと同様ですが、混餌投与試験が行われております。認められました毒性所見は、25 ページの表 20 に記載されております。やはりこれにおきましても、貧血傾向、RBC、Ht、Hb の減少のほか、棘状赤血球の増加等が最高投与群で認められております。

また、肝臓への影響も認められております。すみません。表 20 はイヌの 28 日間となっております。これは 90 日ですね。山手先生からの御指摘がありました。50 ppm には影響が認められなかったことから、無毒性量は 50 ppm となっております。

引き続きまして、90 日間のラットを用いた亜急性神経毒性試験が 0、200、1000、5000 ppm で行われておりますが、いずれにおきましても毒性影響は認められず、また神経毒性も認められておりません。

亜急性毒性試験のイヌとラットにつきましても、以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。他の先生方で何かございますか。どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

今のイヌの 90 日間の亜急性で、肝の絶対重量は比重量も増加していませんか。5000 以上のです。

○ 吉田専門委員

比重量も増加しています。

○ 津田（修）専門委員

いいんですね、すみません。わかりました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。他によろしいですか。

では、先に進んでいただけますでしょうか。

○ 吉田専門委員

続きまして、慢性毒性試験及び発がん性試験を申し上げます。25 ページからです。

ビーグル犬を用いまして、1 年間の慢性毒性試験が行われております。認められた毒性所見につきましては、表 23 に記載されております。投与量は 0、50、500、2500 で、この最高用量は 90 日間の半量です。

認められた変化は、こちらでは軽度な貧血傾向は、この 1 年間の試験では認められておりません。認められているのは、主に肝臓への影響で、500 ppm 以上で Alb 減少、TG 増加等々が雌雄が認められております。50 では毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は 50 ppm となっております。

SD ラットを用いました 2 年間の慢性毒性／発がん性試験が行われております。投与用量は 0、20、500、5000 ppm です。この最高用量は 90 日間と同じです。

認められた変化が 27 ページの表 25 に記載されております。最高用量の 5000 ppm では、いろいろな変化が認められております。やはり 90 日と同様に貧血傾向が認められておりますし、肝臓では形態的变化を含むいろいろな変化が認められております。また、500 ppm でも尿量の増加、あるいは体重増加抑制といった毒性が認められておりますが、20 ppm では変化は認められておりません。

この 2 年間の慢毒／発がん性試験では、幾つの腫瘍の増加が認められております。1 つ目はラットで、精巣の間細胞数の増加が最高用量の 5000 ppm で有意に増加しております。

もう一つ、雌ですが、甲状腺の C 細胞の腺腫がやはり 5000 ppm で増加しております。しかし、更に悪性化したと考えられる C 細胞がんにつきましては、増加しておりません。

これにつきましても、間細胞腫の増加の原因としては、色々なホルモンのアンバランスではないかというようなことが記載されておりますが、あまりそれを裏づけるようなデータというのはございませんので、投与によって間細胞腫が増えたということは恐らくあるのでしょうけれども、メカニズムとしてはわからないといった状況かと思われま。C 細胞腺腫についても特にカルシウム系のものが動いているわけではございませんので、同様と思われま。20 ppm で何も認められなかったことから、無毒性量は雌雄

とも 20 ppm となります。

引き続きまして、28 ページから、18 か月間の ICR マウスを用いました発がん性試験が行われております。投与量は 0、50、500、5000 です。この試験は、1987 年の GLP 対応試験として行われております。認められた変化は表 28 に記載されております。

5000 ppm 群では主に肝臓を中心に変化が認められております。その下の 500 ppm では雄のみに肝細胞肥大が認められておりますが、雌では認められておりません。雄では 50 ppm には変化は認められておりません。

腫瘍性の変化といたしまして、29 ページの表 29 にございますように、雌雄で肝細胞腺腫の増加が認められております。また、肝細胞癌と合わせますと頻度を出したものがやはり表 29 の一番下の部分に記載されておりますが、合わせますと雌雄とも最高用量群ですが、これらの腫瘍の発生頻度の増加が認められております。

また、こちらには記載していませんのですけれども、表 12 は最高用量群で肝細胞の過形成という表現がありますが、これが雌雄ともに最高用量群で発生頻度の増加が認められております。無毒性量は雄が 50 ppm、雌が 500 ppm です。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

他の毒性の先生から、何か追加その他はありますか。西川先生。

○ 西川専門委員

事前コメントとして提出した 1 枚紙にいろいろと書きましたが、その中で重要そうところが⑤と⑦でして、マウスに肝細胞の腫瘍が発生したことについて、この部会ではそのメカニズムはマウスだからどうでもいいという考えなのか、やはり薬物代謝酵素の動きがあるかどうかを調べて欲しいのか、その辺を結論として出していただきたいということ、肝細胞の過形成について、これがいわゆる前癌病変としての変異肝細胞巢であるのか、あるいは単なる再生性の過形成であるのかは、発がん性をサポートするデータかどうかの見極めにもなるため、現在肝細胞過形成という用語は再生性以外には使わないと思いますので、その辺の使い方を厳密にしているかどうか確認していただきたいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。他にはよろしいですか。

○ 津田（修）専門委員

細かいことで、先生に確認したいんですけども、27 ページの表 25 の 5000ppm で雄の方の飲水量の減少は入れる必要はないでしょうか。抄録の方には両方書いてあって、尿比重は動いて。

○ 吉田専門委員

尿量が減少していますね。

- 小澤座長
ありがとうございます。今の件は入れた方がいいですね。
- 吉田専門委員
はい。
- 小澤座長
わかりました。どうもありがとうございました。
今の西川先生の御指摘は、非常に重要なポイントだと思います。薬物代謝酵素誘導という言葉が総合考察かどこかにちらっと出てくるのですけれども。
- 西川専門委員
総合評価のところでもそういうふうに書いてあるので、調べてもないのにそういうことを言うのはちょっとどうかと思いました。
- 小澤座長
実は私も全く同感でございます。この点は非常に議論しなくてはいけないところだと思うのですけれども、確かに薬物代謝酵素の誘導があったからといって、そのプロモーション的な作用が肝腫瘍プロモーターだという言い方はあまりにも論理性に欠けるのですけれども、だからといって、この試験をやらなくてもいいかということには全然ならないわけで、サポートとも言えないかもしれませんが、随伴現象として書くべきなのではないかということは私も同感でございます。
その点について、他の先生方から何か御意見があれば、いただきたいと思います。
- 吉田専門委員
私も同じ意見で賛成です。あともう一つあって、肝細胞過形成の部分なんですけど、全体の細胞が過形成なのか、一部のいわゆる今で言う **altered foci** なのかというのが、1987年なので、まだクライテリアがはっきりしていないときだと思いますので、これは申請者の方に一度聞いていただくということで。
ここはきちんとしなせんと、もしこれが過形成が **altered foci** だとしますと、**altered foci** から増えているということなので、これはもう投与による影響だということは明らかです。幾らここで背景データをいろいろと記載していただいたとしても、これはもう背景データということでは考えにくいと思います。私も同感です。
- 小澤座長
ありがとうございます。今の点と薬物代謝酵素の点とすべて関連がある事象だと思いますので、この剤については聞かなければいけないのではないかと思います。
- 鈴木調査会座長
実はラットの方でも精巣の間細胞腫の話と甲状腺のC細胞腺腫の話があるんですけれども、抄録の方の書き方を見ると、精巣の方の話は薬物に由来するらしい。ところが、C細胞腺腫の方は背景データと比べてどうのこうのとややこしいことを言っているんですが、これも薬物に起因したとしても不思議はない。これ自体、やはりラットの方も薬

物代謝酵素をはかっていないんです。

ラット、マウスともに、どちらになるかという結論が付けにくいんですが、遺伝毒性試験を見ると陰性なので、腫瘍があったとしても恐らくはプロモーションによるのだろうとは思いますが、はっきりさせるためにもその辺の薬物代謝に関する試験を実質的におやりになったらどうかという話はした方がいいのではないかなと思うんです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今、重要な御指摘を更にいただきまして、甲状腺の影響に関してもやはり甲状腺ホルモンの代謝酵素である UDPGT という問題もあります。

○ 吉田専門委員

すみません。今回は C 細胞なので。

○ 小澤座長

わかりました。すみません。ですから、これは今回ないということです。

それでは、あとは精巣と甲状腺ですね。それと肝ということで、やはり腫瘍プロモーター的な作用であるのかどうかということと、聞くべき点が幾つか出てきているということだと思います。

○ 山手専門委員

それに関連して、今、言われたことと全部重なるんですけども、C 細胞のラットでの発生ですが、これは過形成 C 細胞の腺腫を含めた形の統計処理というものとか、あるいは肝臓においても過形成の病変は勿論チェックすると同時に、その前癌病変だと言われている変異肝細胞巣も含めた統計処理ですね。変異肝細胞巣と腺腫と腺癌を併せたものとか、そこら辺も含めた詳細な統計処理もきちんとやるように申請者の方に依頼していただければと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。その点、吉田先生もやはり統計処理は不十分ということですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

わかりました。これも指摘事項ということになるかと思います。統計的処理ですね。ありがとうございました。

他に何かございますでしょうか。よろしいですか。

西川先生からいただいている幾つかのコメントで、23 ページ、25 ページの表にそれぞれ、これは変換ミスですから、これはいいとして、27 ページの表 25 に「外陰部被毛汚濁」「濃い尿色を示す固体増加」「肝暗調化」は削除ということですが、これはいかがいたしましょうか。

○ 西川専門委員

ケース・バイ・ケースで対応していただければいいと思いますが、実際は「できれば削除」とするのを面倒くさくて「削除」とただ記載してしまったので、誤解を招いてしまったと思います。ただ、1つ気になるのは、外陰部被毛汚濁ですが、坐骨神経の神経線維変性の発生頻度が有意に増えていますので、もしこの所見を毒性ととるとしたら、神経毒性を疑っていることにもなりますので、とるのであれば、メカニズム的なことを聞いた方がいいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。フォローできなかったのですが、これは表には載せてはいないんですか。

○ 西川専門委員

載せていません。

○ 小澤座長

ただ、抄録の中ではそういう記載があるということですね。わかりました。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。それにつきましては、恐らくまた背景データだけではできないんですが、SD系ですから、恐らく末梢神経はもうすごい頻度出るので、5000 ppmでは体重増加抑制があるので、それがマスクされてしまっている可能性があるのですが、そちらについても背景データを示しながら、もう一度考察していただくことが必要かと思えます。神経毒性は重要な毒性ですので、長期になって出たということでは困りますのでね。

○ 小澤座長

わかりました。これは坐骨神経といっても、所見が体重減少でマスクされてしまっているように見える。実際は神経毒性があるのではないかという整理ですか。あるかないかを再検討していただきたいというようなことになりますでしょうか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

わかりました。神経系の作用について検討を求めるということですね。ありがとうございます。

他にいかがですか。西川先生のコメントを更に、先ほど用語の問題というか、削除かどうかというのは肉眼的所見ということの絡みだと思えますけれども、これに関してはここで一つひとつというのはあまり能率的ではないように思いますので、確認するときにはeメール会議ということになるかもしれませんが、事務局とも相談をさせていただきたいかと思えます。

西川先生のコメント④の28ページの14～18行目、背景データと比較すると有意差は認められなかった等の記載は理解困難であり、訂正すべきということではありますが、こ

れは御説明いただけますか。

○ 西川専門委員

「この試験では、肝細胞性腫瘍が統計学的に有意に増えたが、背景データと比較すると有意差は認められなかった。」という記載は問題であり、背景データとの比較はあくまでも毒性学的な意義についてなされるべきであり、統計学的な検定結果までも否定することにはならないと思いますので、記載ぶりだけですけれども、修正が必要だと思います。

○ 小澤座長

わかりました。これは確かにおかしい。抄録にもこういう言い方をしてあるということですか。

○ 西川専門委員

そうです。

○ 小澤座長

それでは、ここも指示事項というか、コメントの一つになるかもしれませんが、やはり申請者に聞いた方がいいということでもあります。

⑤は過形成と変異肝細胞巣との異同につき、これは重要な問題なので聞きましょうということですね。

28 ページの表 28、肝暗調化腫大も同じような形態的なことですか。

○ 西川専門委員

同じです。どちらでも構いません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

最後が先ほどの薬物代謝酵素を引き合いに出すというのは、試験を出していないので言い過ぎではないかということでもあります。

そうすると、ここの議論に戻ってよいかもしれませんが、もうほとんど委員会としてのスタンスの各意見を各委員からいただいているかと思うのですが、やはり薬物代謝酵素の有無を確認する必要があるということで、薬物代謝酵素の試験を求めるという方向にコメントを出すことになるだろうと思います。どういうふうに出すかは後で考えるべきことかと思えます。

他に慢性毒性の件に関して、何かございますか。

○ 山手専門委員

1 点、表 23 にあるイヌの 1 年間慢性毒性試験の「肝細胞質内封入体」という表現がなされているんですけども、これは実際に農薬抄録の方を見ると、毒性の 43 ページになるんですけども、肝小葉全体の肝細胞に存在して、細胞質をほとんど置き換わる形で存在していたと。この意義については不明であるけれども、検体投与量による影響であると考えられると書いてあるんですけども、これを検体投与のどういう影響かが

わかれば聞きたいなと思うんです。これは表現としては劇的な病変だと思うんです。

もう一点は、この「封入体」という言葉よりも、封入体様物質とした方がいいのではないかという気がするんですけども、他の毒性病理をやっている先生方にお聞きしたいと思います。

○ 小澤座長

今の用語の問題に関しては、西川先生、いかがですか。

○ 西川専門委員

山手先生のおっしゃるとおりだと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今のはどういう表現がよろしいのでしょうか。

○ 山手専門委員

私でしたら、封入体様物質の方がいいと思います。本体が検体投与量による影響であると考えられるということは書かれているんですけども、具体的にどういうものであるか、どのような影響なのかというのをもう少し詰めた考察があってもいいのではないかと思います。

○ 小澤座長

そうすると、物質の本体というか性質というか、それがどのようなものであるかということですね。

○ 山手専門委員

あえて要求すれば、電子顕微鏡レベルでの検査があれば、よりその細胞内に生じたのがどういうものかというのがわかってくるし、それが検体によってどういう影響を受けたかという。材料が残っていればということになりますけれども。

○ 小澤座長

そうすると、メカニズム的なことも若干含めた。

○ 山手専門委員

そうです。形態学的プラス、メカニズム的なことを含めたものです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。他の先生方はこれに関しては、やはり聞くということでもよろしいでしょうか。

わかりました。ありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

今のは非常に重要な問題だと、肝臓の病変自体は思うんですけども、1988年の試験で残っているかね。

○ 山手専門委員

あくまでも、あればということでもいいと思います。なければなかったで、今の時代において、どのようなことが考えるかということをもう一度問いただしていただきたいと

思います。

○ 鈴木調査会座長

すごく大事な話だと思うので、もう一回やってという話まで持っていきますか。実際には ADI を決めるときには問題はなさそうなんだけれども、やはり電頭でやらないと無理だと思います。そうすると、残っているものでうまい方法がありますかね。

○ 山手専門委員

この評価書には、封入体様物質という表現でとどめておいて、この申請者のその後の追加試験を強制させることはできないと思いますのでね。

○ 鈴木調査会座長

肝小葉全体にわたっているというのはね。

○ 山手専門委員

かなり劇的な変化ではないかと思うんです。材料がなければ、小さな試験をやるとかです。大変気になります。

○ 鈴木調査会座長

イヌだしね。

○ 小澤座長

なければ、文献的考察か。

○ 山手専門委員

そうですね。そういうものとか、試験を行った時代からもう十数年経っていますので、現段階ではどういうことが考えられるか。先ほど言われたマウス、ラットのいろんな薬物代謝ですね。そういうものを含めた考察なり、何かもうちょっと進んだ考察が欲しいなと思うんです。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。それはそういう方向で、問いかけの仕方はまた詰めるとして、その方向で行きたいかと思います。

他に何かございますでしょうか。よろしゅうございますか。

そうしますと、戻りまして、一般薬理をお願いします。

○ 津田（修）専門委員

これも急性毒性の方を先に見ている方がいるかもしれませんが、急性毒性で 5000 でも死亡がないということで書いてありますが、これは 1000 と 5000 を経口で実験しているんです。1000 でもうすべてに自発行動量の減少が見れて、だけれども、5000 までやっても死亡はありませんよというデータです。

一般薬理の方を見ますと、ほぼ細かく取って見ているんですが、雄で 300、雌の方はもう 5000 ですが、このくらいで主に急毒で見られたような運動性の低下であるとか筋緊張の低下であるとか、自律神経系の「以上」を異常に直してもらうにしても、そういうことだということで、ほぼ同じものが出ています。

この変化とさっきの 25 ページを見てもらいますと、90 日間の亜急性神経毒性とこれを見ると、ほとんど同じような用量だということですね。ですから、90 日やってもあまり強くなって、しかもこのときには症状だけではなくて、さっき出ました坐骨神経を含む全部の神経系の病理組織を見ているけれども、それにも異常がなかった。

ですから、他の部分ですと一挙に下まで落ちているんですが、その部分に関して、ここで見られるようなものについては、何も変化が上がっていないと言いますか、そんな状況に見れました。

あとは皮膚と目ですけれども、これは刺激性がないということと皮膚の感作性もないということですね。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうしますと、神経毒性に関連して、90 日だと見えないわけですね。

○ 津田（修）専門委員

報告書ではそうなっています。病理組織学的にも坐骨神経を含めて中枢から全部、いわゆる神経毒性という項目を精査しているということですね。

○ 小澤座長

そうですね。ところが、急性毒性あるいは一般薬理試験では、短期の投与は若干の所見があるわけですね。そういうことですか。

○ 津田（修）専門委員

その自発運動の低下とか、一般的にそういうものがあって、それに関しては 90 日をやっても変化があまり増えていない。ですから、蓄積しているようには見えない。

○ 小澤座長

ということは、どういうことが考えられるのでしょうか。解毒代謝亢進ですか。

○ 津田（修）専門委員

他の部分が、例えば赤血球系というか、要するに貧血であるとか体重増加であるとか、そういった部分においては勿論 1 回では出なくて、何回かやっていると出てくるなというような感じはしていました。このデータではそのように見えているのではないかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

そうすると、ここは後で坐骨神経の件でディスカッションがあるかと思しますので、生殖発生毒性試験をお願いできますでしょうか。

○ 江馬専門委員

2 世代繁殖試験が 5000 ppm までで行われておりまして、一番高いドーズで親動物の体重増加抑制、摂餌量の減少、児動物では生存児数の低下、体重の低下等が認められております。無毒性量は親動物、児動物に対しまして、500 ppm となります。

ラットの発生毒性試験は 1000 ppm までで、前の評価では母動物の体重増加、摂餌量等で 1000 で影響があったということだったんですが、私が見た限りでは、ここまで取らなくてもいいように思いましたので、直しました。母動物、胎児動物いずれにも影響はなく、無毒性量が 1000 になると思います。

ウサギは 200 mg までで、親動物で 65 mg/kg 体重/日以上で食欲減退、廃絶、流産等が 1 例あったと。胎児動物では影響がなかったということで、無毒性量は 20、胎児で 200 mg。全体的にコンサバティブに判断しているなという印象を受けました。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。他の毒性の先生から、何か御意見あるいは御質問などはよろしいですか。

それでは、変異原性、遺伝毒性試験があります。これに関しては、太田先生から御意見をいただいております。親化合物、メタボライト E、F、原体混在物である P としまして、すべての試験で陰性であった。これは生体にとって特段の遺伝毒性は認められなかったと考えられるという御意見をいただいております。したがって、本剤は遺伝毒性は特段のものはないという理解になるかと思えます。よろしいでしょうか。

そうしますと、この剤に関しましては、今日は幾つか追加資料要求事項がございます。それを整理したいかと思えます。

○ 鈴木調査会座長

その前に先ほどラットの甲状腺の C 細胞腺腫の話があって、UDPGT との関係ではないという指摘が吉田専門委員の方からあったんですけれども、実は私も見落としていたんですが、代謝の運命の 23~24 というところを開けていただけますでしょうか。

これはラットで行われた反復投与の実験です。そうしますと投与後、これは雄も雌もそうなんですけれども、2 mg/kg で投与して、21 日まで追いかけているんですが、初期の方は検出限界以下というんですか。検出できていないんですが、14 日目、21 日目と日が経つにつれて、実は増えてきているという傾向が見て取れるんです。

それからすると、ここで言っているように C 細胞腺腫のところは背景データと比較して、あまり差がないから問題ないとするのは問題かもしれないですね。直接この甲状腺にこの剤が何か作用を持っているかもしれない可能性があるような気がするので、その意味でも甲状腺に関する問題を含めて、どう考えるかというのを聞いた方がよいように思います。追加でした。すみません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。非常に重要な御意見をいただいたと思うのですが、ここは私も見落としていましたけれども、反復投与による臓器内濃度の推移なのですが、これは米印が付いているところが経時的に増加しているように見える、数値が上がっているように見えるんですね。

例えば上から視神経、甲状腺、副腎、坐骨神経、みんなそうなのですから、他の組織と比べたらどうなのでしょう。例えば白色脂肪は若干ですか。褐色脂肪などはそうでもない。小腸も何とも言えませんね。大腸は 0.183 が 0.15 になり 0.298 になる。

ということは、骨髄とか ND はどこであるかという問題もあるのですけれども、何という言い方をしたらいいか、臓器特異的な蓄積性ということを考えるべきなのではないかとか、そういう指摘事項になるんですか。

鈴木先生、どうお考えになりますか。

○ 鈴木調査会座長

特に毒性所見と関係のあるような臓器で、これは評価書案の表 1 のところで二相に分けて $T_{1/2}$ を出していますね。第二相の方の $T_{1/2}$ が非常に長いので、全体として連投与すると濃度が上がってくる可能性はあるなど見るのですけれども、それはそれとして、特に毒性が表れていると思われるような臓器では、その辺のところは関連性について考察をしるというのは言わないといけないのではないのでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。この表における米印というのが、単回投与 24 時間値が検出限界のため、統計値が算出できなかったという意味なんです。

○ 鈴木調査会座長

だから、全体として、どの臓器も 21 日まで追跡した場合に、やや高くなっていくようには見えるんですよ。

○ 小澤座長

そうですね。ですから、反復投与において経時的に臓器内濃度が高くなる現象と毒性との関連を述べてくださいというような指摘事項が 1 つ付くように思いますね。ありがとうございます。

それでは、追加資料要求事項の整理に入りまして、よろしゅうございますでしょうか。

今の件を順番に行きますと、代謝が先になるかと思えますけれども、反復投与の試験において経時的な組織臓器内濃度の上昇と毒性所見との関連について述べてくださいということになりますね。

同じようなことなのですから、私が最初に代謝のところを御説明申し上げるときに、結果的に正しくないことを口走ってしまったのですけれども、血球内への分布というのが正しいのですが、それとやはり血液毒性との関連があるということで、その点を含めて、毒性との関連を述べてくださいということになるかと思えます。

代謝を 1 つにまとめるか 2 つにするか、1 つにまとめてもいいですか。

○ 都築課長補佐

いいと思えますけれども、血液毒性と血球への分布の関係は安評で十分議論して、回答もいただいていると思います。

○ 小澤座長

それでは、それはあえて入れることもないですね。経時的な組織内濃度の上昇と毒性について、関連を考察してくださいということです。

2つ目が神経毒性ですか。これについてはどういう指摘事項がよろしいでしょうか。西川先生、何かアイデアはありますか。

○ 西川専門委員

私のもともとのコメントは、被毛の汚濁を削除した方がいいという考えなのであり、そのマクロ所見の要因が恐らく尿量が減って、尿が濃いという所見に関連する影響だと思われるからです。

ですから、ほかの試験で神経毒性が疑われるような所見はほとんどないということなので、あまり強く訊く必要はないと思いますが、もしその被毛の汚濁を残すのであれば、ひょっとして神経毒性かなという懸念も残るわけですから、一応訊いた方がいいかなと思います。

○ 小澤座長

この点はどうでしょうか。切ってしまうとなると、神経毒性関連のことというのが、ひょっとすると出てこなくなってしまうかなとも思いますけれども、どうでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

今のお話からだ、被毛の汚れというのが、どのような特性なのかというような形で、特に神経毒性ではないねというようなことがわかるようなことを、メーカー側に聞いてあげればいいのかないかなという気がします。

削除する、削除しないというのは、立場が違う話のことで、我々が評価書をつくる時にこの所見を取るか取らないかという意味だと思うんですけども、一応抄録に各報告から来たものというのが載っているわけで、それ自体は一応事実と考えられますから、それは削除するわけにはいかないの、それについて、どう解釈するかという話を聞くしかないのかなと思います。

○ 西川専門委員

マクロ所見はあまり意味がないと申し上げますのは、主観的な所見なのでその中身が本当に毒性かどうかわからない。逆に、組織学的な裏づけがあるものは、当然ミクロ所見で代表すべきであり、そういう意味から、やたらとマクロ所見をとるのはあまり好ましくないと思います。

○ 津田（修）専門委員

先生に質問で、教えてほしいんですけども、これがもし、そういった坐骨神経の神経症状だとすると、2年間症状観察していますね。それではつかまるものでしょうか。

○ 西川専門委員

それはわかりません。汚濁の状態が何なのか、実体がわからないので、神経毒性に絡むような重篤なものなのかどうかはわからないのですが、記載では軽度と書いてあるの

で、そういう意味から、あまり神経毒性らしくはないと思います。

○ 江馬専門委員

表 16 のところに「急性毒性試験結果概要」というのがあって、外陰部及び下腹部の湿潤というのがいっぱい出てくるんです。恐らく私はこれと関連しているのかなということで、そうすると後ろの方を取ってしまうと、ここも考えなくてはいけないのかなと思います。ここにいっぱい出てきているので、症状としてというか、観察項目として、そういうことがあったというので、残しておいてもいいのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

実体が特に慢毒の方で出てきている話が尿の失禁であったのか、それともほかに何か考えられるような神経的な話があったのか。着色というところが単に乏尿とか尿量が少なくなって、濃縮されることによって色素が多くなってという話だけで済むのかね。

その辺はわかりませんが、血液が壊れている話の後ろの部分に行くと見えにくくなっていますね。その辺は色素は本当は何なのか。その辺の話はもともとの尿の色素なんだと思うんですけれども、いずれにしても確かに多少主観的なところはありますね。軽度のというような話をすると。でも、着色しているというのか恐らくそんなに主観的なことではなくて、だれが見てもそうだという話にはなるんだろうと思うんです。

ただ、意義は何なのかと決めるのは大変難しいので、一応とりあえずメーカー側にお聞きになったらいかがかなと。どういうことですかというのをね。その上でもう一度判断する方がいいような気がします。

○ 津田（修）専門委員

さっきの急性の件に関しては、これだけの大量をやれば、これはもう通常起こるし、しかもコリンエステラーゼの抑制もあっていまして、そういうことまで考えると、別に長期のそれとは無関係に、これは起こっているということで、ここで書いておいて構わないのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

軟便もあるしね。

○ 小澤座長

そうですね。被毛の汚濁の成因についてということになりますけれども、西川先生、どうでしょうか。

○ 西川専門委員

成因とか発現機序とか、そういうことをお訊きすればいいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そのときに今の議論を踏まえますと、陰の声的なこととなりますけれども、神経症状のことを踏まえて、委員会はその質問をしているんだということを伝えていただくという形にするべきではないかと思いますが、よろしいですか。なければいいのですが、聞くだけは聞いてみましょうということです。

では、そういう形で第2項目については、被毛の汚濁の発現の機序について、考察してください、神経症状との関連に注意してくださいという考え方を委員会ではしていませんというふうに伝達していただければと思います。

次は26ページの表23です。これは山手先生からいただいた、肝細胞内の封入体を封入体様物質にしてくださいということがまず1つと、その本体は何であるか。電子顕微鏡的な形態観察及びメカニズムについて考察してくださいということです。

○ 山手専門委員

検体との関連において再考してくださいということです。

○ 小澤座長

検体が残っていれば検索してほしいということですね。そういう追加資料要求を行う。検体が残っていなければ、文献的考察等を踏まえて考察をしてくださいということになるかと思います。

次が26ページの25～26行目にある精巣間細胞腫増加と甲状腺細胞腫、C細胞ですか。このところはどういう聞き方をしましょうか。

○ 都築課長補佐

これは先ほど御指示いただいたように、統計処理をやり直すということがまず1つあると思います。変異肝細胞巣ですか腺腫腺癌を併せて、甲状腺C細胞については腺腫と過形成などを合わせた統計処理をやってくださいということです。

この毒性について、先ほどの甲状腺の蓄積傾向が見られるというような、経時的に上がっていくこととの関連でも考察をしていただけるといいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今の整理は非常によいかと思いますけれども、よろしいですか。ありがとうございます。

○ 石井専門委員

素人なので質問してもいいですか。この化合物はチオカーバメートなんですね。チオカーバメートというのは、大体甲状腺とか精巣でそういうところで作用はなかったでしたか。

○ 鈴木調査会座長

ゴイトロジェンね。確かにそうでしたね。だから、確かに甲状腺が腫れます。

○ 小澤座長

これは過形成並びにその変異細胞巣の統計的処理ということも含まれていますので、中に含めた形で答えが返ってくることを期待してということではいかがでしょうか。石井先生、どうもありがとうございます。

28ページの「(3) 18カ月の発がん性試験(マウス)」というところで、18行目のところの有意差は認められなかったという、これは背景データとの比較ということは指示で1つあったと思いますので、それを入れていただきたいと思います。

それぐらいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

あと薬物代謝です。

○ 小澤座長

すみません。薬物代謝ですね。これはどういう聞き方をしますか。腫瘍プロモーションという言葉を持ち出すのがいいか。いずれにしても、薬物代謝酵素誘導について、追加実験を行って考察してくださいということになると思いますけれども、それだけだと委員会の意図が見えないでしょうか。

山手先生、どうぞ。

○ 山手専門委員

マウスでは肝臓腫瘍が増えていますし、ラットでは肝変異細胞巣が増えていますので、これを含めて肝毒性との関連で薬物代謝酵素を精査してくださいという依頼でいいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。肝毒性と薬物代謝酵素誘導との関係を精査してください。

○ 山手専門委員

これで肝臓の腫瘍との考察をしてくださいということをお願いします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。では、そういう聞き方で、薬物代謝酵素のデータを委員会は求めているということを伝達していただくようお願いいたします。それでよろしいでしょうか。

そうすると、今は6項目かと思えますけれども、まとめ方にもよります。

○ 鈴木調査会座長

全体として、これは慢毒/発がんのところの評価が変わってくると思うんです。ラットではこのメーカーの方は精巣の間細胞のところだけは薬物に起因するとなっていたんですけども、今までの全体の話のコメントの流れによっては、ラットの甲状腺の問題、あるいはマウス、ラットにおける肝臓の変化自体が前癌的な状況ととらえられる可能性は十分にあるので、そうなった場合に全体の構成が変わるということですね。その辺のところを一応指摘した上で考察しろというふうにしておかないとまずいのではないかと思います。

○ 小澤座長

そうすると、項目7ということになるかもしれません。

○ 都築課長補佐

指摘事項を書くときに、そういう意図があるんだというのを文章で書き足したいと思います。

○ 小澤座長

文章で入れていただいて、それによって総合的に本剤の催腫瘍性に関する性質について評価を再評価してくださいということになるかと思えます。よろしゅうございますでしょうか。

どうもありがとうございました。それでは、以上が指摘事項ということになります。今日は私の不手際もあって延びてしまいましたけれども、追加資料要求事項について、事務局で整理していただくということでよろしくお願いします。

ほかに事務局から何かコメントがあれば、よろしくお願いします。

○ 都築課長補佐

指摘事項は事務局でもう一度整理させていただきまして、近日中に先生方にまた御覧いただきたいと思えます。

今後の開催予定だけ御紹介させていただきます。

8月28日に第8回確認評価第一部会。

9月5日に第26回幹事会、第15回総合評価第一部会。

9月10日に第7回確認評価第二部会。

9月12日に第7回確認評価第三部会を予定しております。

次回の本部会につきましては、9月21日を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。また、関連する先生には別途メールで御連絡させていただきます。

以上です。

○ 小澤座長

先生方からほかに何もなければ、今日はこれで閉会とさせていただきます。

どうもありがとうございました。