

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 総合評価第一部会 第16回会合議事録

1. 日時 平成19年10月3日(水) 14:25～17:03

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(インダノファン及びヨウ化メチル)の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

鈴木座長、赤池専門委員、上路専門委員、小林専門委員、高木専門委員、  
長尾専門委員、林専門委員、平塚専門委員

(他部会からの専門委員)

柳井専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員

(事務局)

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

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 インダノファン農薬評価書(案)(非公表)

資料3 ヨウ化メチル農薬評価書(案)(非公表)

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、ちょっと早いんですけども、先生方おそろいになりましたので、ただいまから第16回「食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会」を開催いたします。

本日は、9名中8名の先生に御出席いただいております。また、親委員会から見上委員長と長尾先生に御出席いただいております。

○ 鈴木座長

それでは、本日の議事を始めたいと思います。本日の議題は、農薬インダノファン及びヨウ化メチル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、本日のこの会議につきましては、非公開で行いますのでよろしくお願いいたします。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料1として「農薬専門調査会での審議状況一覧（H19年10月2日現在）」。

資料2として、インダノファン農薬評価書（案）。

資料3として、ヨウ化メチル農薬評価書（案）を配布させていただいております。

○ 鈴木座長

資料はお手元に届いておりますね。

（「はい」と声あり）

○ 鈴木座長

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

○ 都築課長補佐

座長、すみません、申し忘れしました。幹事会から柳井先生も御出席いただいております。

○ 鈴木座長

幹事会から柳井先生も御出席ですので、専門の立場から是非御意見を承りたいと思っております。申し訳ありません。

それでは、農薬インダノファンの食品健康影響評価について始めます。まず経緯も含め、事務局から御説明いただけますでしょうか。

○ 都築課長補佐

資料 2 のインダノファン農薬評価書（案）を御覧くださいませ。

インダノファンにつきましては、魚介類に対する残留農薬基準設定に関連して、平成 19 年 9 月 13 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。

評価資料につきましては事前に先生方にお送りしております、担当分野ごとにさまざまな御意見をいただいているところでございます。

本日お配りしている農薬評価書（案）たたき台につきましては、先生方からいただいた御意見を事前に見え消しの形で入れて作成しております。

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

○ 鈴木座長

それでは、インダノファンの審議を始めたいと思います。

本日は林先生が 15 時に退席されるので、まずは遺伝毒性についてから審議を行いたいと思いますが、よろしゅうございますね。

各審議について、各分野の御説明は 5～10 分程度で簡単をお願いいたします。迅速な議事の進行のために御協力をお願いいたします。

それでは、まず林先生、お願いいたします。

○ 林専門委員

このものの遺伝毒性試験なんですけど、標準的な試験が標準的な方法で行われておまして、親物質に関しましては DNA の修復試験、復帰突然変異試験、培養細胞を用いた染色体異常試験、それから、*in vivo* の小核試験が定法どおり行われております。すべて陰性という結果になっており、特に問題となる遺伝毒性はないと考えることができると思います。

あと、遺伝毒性試験としては、代謝物についても幾つかの試験が行われておまして、代謝物 [2]、[4]、[5]、[7]、[8] というようなものが対象とされております。

その代謝物 [2] で、*in vitro* の染色体異常試験で陽性の結果が出ているんですが、*in vivo* の小核試験で陰性であったということ。それから、この代謝物 [2] というのは、たしか動物の方でも主要な代謝産物だったと思いますので、それは親物質の方の *in vivo* の試験でも十分評価されているということを考え合わせると、この代謝物 [2] の染色体異常試験での陽性というのは特に問題にするようなものではない。実際に、陽性の強さ的にもそれほど強いものではないということで、これも特段問題となるものではないと思います。

もう一つが代謝物 [5] なのですが、これも同じように培養細胞を用いる染色体異常試験で一部陽性が観察されておりますが、これについても毒性用量に近いところまで試験された *in vivo* の小核試験、更にラットの肝臓をターゲットとした *in vivo* の不定期 DNA 合成試験 (UDS) が行われておりまして、それらの *in vivo* の試験は陰性であったというようなことから、このものについても、量的なものも考慮して、生体にとってまず問題になるようなものではないだろうというような評価ができるかと思えます。

したがいまして、このものについての遺伝毒性ということでは、ぽつぽつ、こういう代謝物で陽性の反応が見られていますが、全体として生体にとって問題となるものではないというふうに考えることができると思えます。

以上でございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

これに関して、どなたか毒性の関係の方で質問等々ございましたら、お願いいたします。

高木先生、いかがですか。特に問題はありますか。よろしゅうございますか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

柳井先生はいかがででしょうか。いいですか。

○ 柳井専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

そうすると、とりあえず遺伝毒性試験は、一部、[2] と [5] という代謝物について *in vitro* の染色体異常試験で陽性という結果はあるものの、いずれも *in vivo* の小核試験なり UDS なりで陰性という結果が得られておりますし、もともとの毒性試験の中でも試されているというようなことから、特段、問題にはならないということでよろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

一応、遺伝毒性の話が終わりましたので、前の方に戻りまして、まず動物体内運命試験の話からなのですが、平塚先生お願いいたします。

○ 平塚専門委員

それでは、たたき台の 6 ページになります。「1. 動物体内運命試験」ということで始めさせていただきます。前半がラット、後半がマウスということだったと思います。

まず「(1) ラットにおける動物体内運命試験 (単回投与)」で「①薬物動態」「②排泄」「③胆汁排泄」「④体内分布」「⑤代謝物同定・定量」という順番になっております。

まず、用いましたのはインダノファンの標識体 2 種類です。5 ページ目にインダノファンの構造が記載されておりますが、インダン環のフェニル炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識した ind- $^{14}\text{C}$ -インダノファン並びにクロロベンゼン環を  $^{14}\text{C}$  で標識した chl- $^{14}\text{C}$ -インダノファン、この 2 種類を用いまして、それぞれ低用量並びに高用量単回経口投与試験が実施されております。

まず「①薬物動態」についてでございます。

ここの文章で記載されておりますように、表 1 ですが、ind- $^{14}\text{C}$ -インダノファンの雄で 8 時間が  $T_{\max}$  となっており、それ以外の用量、あるいは性差、標識位置、大体、4 時間が  $T_{\max}$  である。また、最高濃度  $C_{\max}$  につきましても、低用量では文章に記載されているような範囲、 $2.1\sim 3.0 \mu\text{g/g}$ 、高用量では  $18.9\sim 25.3 \mu\text{g/g}$  というような放射能濃度の推移が動的に認められております。

こんな動態を背景にしまして「②排泄」に移りますが、表 2 に結果がまとまっております。低用量、高用量並びに標識体は先ほど御説明したとおりでございますが、投与後 168 時間後の尿及び糞中排泄率 (%TAR) が示されています。

今、7 ページを説明しておりますが、表の中で、特徴としましては、数値を見ていただくとわかるんですが、排泄の主経路は糞であるということ。それから、文章にも記載されておりますように、性差を見ますと、尿中排泄で性差が認められまして、雄に比べて雌の尿中排泄率が高い。また、投与量でも高投与群の方が低投与群よりも尿中排泄率が高いという結果が見て取れるわけでございます。これが投与後 168 時間の排泄のプロファイルです。

続きまして「③胆汁排泄」でございます。

糞中排泄が主要排泄経路ということになりますので、吸収された後に胆汁中に排泄されるのか、あるいはそのまま糞中に出るのかを見ることになっておりますが、文章で記載されておりますように、胆汁中には投与後 48 時間に  $42.9\sim 76.4\%$  TAR が排泄されている。尿中は先ほど申し上げたように、非常に排泄率が低うございます。したがって、この結果から、消化管吸収を受けたインダノファンが胆汁中に排泄されるということが見て取れるわけでございます。また、吸収率につきましては、低用量では  $64.1\sim 80.8\%$ 、高用量では 5

9.1～63.7%であったという結果になります。

事務局の方から、これは抄録の 306～307 ページを開けていただくとおわかりになるかと思うんですが、表の記載の中で 307 ページの chl- <sup>14</sup>C-インダノファンの標識体の投与量、そして、性別のところは実は記載が間違っておりまして、投与量は 5 であって、性別が雄雌という形での記載が正しいということになる。そういう事務局からの指摘でございます。抄録の方はそのように訂正していただきたいと思います。

先が長いので続けさせていただきます。今度は「④体内分布」でございますが、8 ページの表 4 に全体がまとめられております。

文章で記載されているとおりでございますが、投与後 4 時間、すなわち T<sub>max</sub> 付近における残留放射能分布が示されております。上段が ind- <sup>14</sup>C-インダノファン、そして、下段が chl- <sup>14</sup>C-インダノファン、低用量だけでございます。

結論から申しますと、特徴は投与 168 時間後では肝臓、腎臓、脾臓及び下垂体で高い濃度を示しておりますが、T<sub>max</sub> 付近では血漿中濃度よりも高いのは肝臓のみであったという特徴でございます。体内に残留する放射能は 1.3～2.1% TAR であって、残留傾向は認められていないというプロファイリングでございます。実際には血漿中濃度よりも高い臓器が示されておったわけですが、肝臓あるいは腎臓等々の 168 時間後の残留放射能濃度が記載されておりますので、この表 4 に付け加えさせていただきました。下線部分がそれに関連するところでございます。

続きまして「⑤代謝物同定・定量」というところに移らせていただきます。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁における代謝物並びに %TAR が表 5 にまとめられております。いつもそうなんです、代謝物が多岐にわたりますので、ここでは数字等で示されておりますが、全体像を見ていただくということもございまして、代謝のプロファイルを抄録の方でながめながら御説明させていただきたいと思っております。

抄録の 325 ページに、インダノファンのラットの単回経口投与における推定代謝経路がございまして。勿論、全部を説明するつもりはございません。

文章にかなりきちっと整理されておりますので、先ほどの遺伝毒性のところでも説明がありましたけれども、インダノファン、左上の親化合物の主要代謝経路は、このエポキシ環の加水分解による IP-diol [2] の生成になります。更に、この IP-diol を中間体といたしまして、図でいきますと太い矢印で記載されている部分が尿中あるいは糞中、また胆汁中の排泄物というふうに御理解いただければよろしいかと思っております。

また、文章の中にも記載されておりますが、尿中代謝物の中で標識位置で特異的な代謝物

が認められています。これは、冒頭御説明いたしましたように、インダン環が標識されたものとクロロフェニル環が標識されたものを別々に使っております。したがって、このインダノフェンの両者の結合が切れたもの、例えばここで申しますと、IP-diol [2] を中心として、向かってちょうど右側のところにクロロフェニル、エチル、アセチックアシッドと括弧づけで書いてある、その経路に行く CP-AcGly [35] というものはクロロフェニル環標識体でのみ検出される。したがって、こういう特徴的なものができるということになります。したがって、インダン環かクロロフェニル環が最終代謝物になったものが標識体特異的に代謝物として認められているというものになるわけでございます。アウトラインはこんなところでございます。

それで、代謝物の中で、これは私の質問ということで提示させていただいたのでございますが、インダノフェン [1] からちょうど右側に矢印が引かれている代謝物 [40] あるいはその左下の [37] という代謝物は、実はインダノフェン [1] から生成するスルホン酸体です。一般にインダノフェン [1] を親化合物とした場合に、太い矢印で示していますような *O*-グルクロナイドあるいは *O*-サルフェート、スルホネート、こういったものが尿中あるいは糞中の主要代謝物と考えるのが一般的であります。したがって、このスルホン酸体の生成メカニズムというものを代謝的にどう考えているんですかという質問をさせていただきました。

これはどうでしょうか。回答をいただいているんですが、これはよろしいですか。

○ 鈴木座長

もし、よろしければお願いします。

○ 平塚専門委員

今日配布していただいた別紙 1 でございますが、今、申し上げましたが「Q1：代謝物 37 および 40 のスルホン酸体の生成メカニズム」ということです。

申請者の方から回答をいただきました図ですが、グルタチオン抱合を受けた後にシステイン抱合体となった後、 $\beta$ -リアーゼ、CS-リアーゼと呼ばれるものだと思いますが、これによって SH になった後に酸化酵素によってスルホン酸ができるというのは報告されている代謝経路でございます。したがって、この代謝経路はあってもいいだろうということで、私もそうかと思っていたんですが、こういうことかなと思います。

ただ、 $\beta$ -リアーゼが肝臓中のものなのか、あるいはバクテリアによる CS-リアーゼなのかという、代謝の場所、そこでの酵素の基質特異性というのはかなり特徴的になるという報告がされていたと思います。結果から見ますと、このスルホン酸抱合体ができておるわ

けでして、 $\beta$ -リアーゼが作用して SH になった後、酸化が起きたのであろうとは思いますが、特に肝臓の酵素には基質特異性が高いという報告がありますので、果たしてこれは肝中で起きているのか、あるいはバクテリアによる CS-リアーゼで起きているのかということについては、それが毒性評価に非常に重要かどうかということはさておきまして、できればお伺いしたい。ただ、SH 化合物というのは、このもの自身が求核剤として働きますので、このものの毒性というのも必ずしも過小評価はできないかもしれないということだけは付け加えさせていただきたいと思っています。それが Q1 についてです。

時間が経っていますので、先に進めさせていただきたいと思います。続きまして、9 ページの「(2) ラットにおける動物体内運命試験 (反復投与)」に移らせていただきたいと思います。

基本的には、単回投与時と同様の代謝排泄経路、糞中が主要であるとか、尿中排泄は雄より雌で高いとか、あるいは反復投与によって排泄が著しく遅延する傾向が認められなかったというのが結論であります。

それから、主要組織における残留放射能濃度につきましても、最終投与 1 時間後あるいは 4 時間後に最高濃度に達した後に減衰するというプロファイルを示した後、組織における残留放射能濃度は単回と極めて類似しておりまして、肝臓あるいは腎臓で高く認められたということがございます。

後ほど修文をしていただきたい部分があるので、これは後で述べるマウスの分布との整合性ということで、この表を見ますと、Tmax 付近で血漿より高い濃度を示したのは肝臓のみでありまして、投与 168 時間後では肝及び腎であったという記載が正確な記載ではないかということで、評価書の 10 ページ上段、私が持っているものとページ数が異なっておりますので、これは後ほど示させていただきたいと思います。申し訳ありません。

それでは、先を急ぎます。10 ページの「(3) マウスにおける動物体内運命試験 (単回投与)」に移らせていただきます。

まず、ラット同様、単回投与になりますが、ICR マウスを用いまして、ind-<sup>14</sup>C-インダノファンを低用量で行う単回経口投与試験でございます。

「①薬物動態」につきましても、ここの文章で記載されているように、雌雄ともに投与 0.5 時間後に C<sub>max</sub> に達した後、雄で 2 時間後、雌で 8 時間後までほぼ同等の濃度で推移した。また、二相性の減衰をしましたという、二相性に関しては、先ほど触れませんでしたけれども、ラットと類似でございます。雄における 2~24 時間での T<sub>1/2</sub> は 10.0 時間、雌における 8~24 時間の T<sub>1/2</sub> は 12.1 時間であった。48 時間以降の減衰は雌雄とも穏やかで



あったという傾向でございます。

「②排泄」であります。ラットでも申し上げましたけれども、主要排泄経路は糞中であつたということ。また、尿中の排泄は雄より雌で高かつたということにつきましてはラットと極めて類似していたわけでございますが、文章にも記載されておりますように、ラットよりも排泄が速やかであつたということでございます。投与後 24 時間でマウスの場合には糞尿中に 92.2～95.2% TAR が排泄されたということでございますが、ラットでは投与後 168 時間でこの程度排泄されたということで、マウスの方が排泄速度が速いというのが種差ということでございます。

「③体内分布」に移ります。表 8 に主要組織における残留放射能濃度ということで記載されておりますけれども、 $T_{max}$  付近（投与 1 時間後）での結果でございます。ラットの場合には血漿中濃度よりも高かつたのは肝臓であつたわけですが、マウスの場合には肝と腎ということになります。投与 168 時間後の分布の特徴は、表のとおりでございます。特に残留傾向は認められておりません。

「④代謝物同定・定量」というところに移らさせていただきます。表としては、特にここには記載されておられませんけれども、マウスで認められる代謝物並びに代謝経路は、文章に記載のように、インダノフェンの主要代謝経路が、先ほど推定代謝経路図で御説明させていただきましたが、エポキシ環の加水分解と、それに続くグルクロン酸抱合並びに硫酸抱合であるという、主要活性はラットとマウスは極めて類似しているということになると思います。細かいところまで見ていきますと差異は出てくるわけですが、基本的には主要代謝経路は同じだと考えられます。

質問の方が、先ほどのものと同じということでございますので、共通ということで、これは先ほど説明させていただきました。

なお「代謝物としてグルタチオン抱合体の生成は認められないか」ということについては、別紙 1 の Q2 ですが、申請者からの回答でございますが「グルタチオン抱合体そのものの生成は確認されていないが、TLC 分析により原点に残存する高極性物の生成が認められており、上記のスルホン酸代謝物の生成も確認されていることから、グルタチオン抱合体は生体内では生成していることが推定される」という回答でございます。

確かにこう書かれているんですが、私はグルタチオン抱合体あるいはグルタチオンの代謝中間体が胆汁中あるいは尿中で検出されてきているのではないかと。ですから、この極性物質をきちっと分析すれば存在が確認できるのではないかと考えております。Q1 で申請者が説明していますように、中間体としてグルタチオンを経由した経路でスルホン酸がで

きてきますから、できてきていることはこのとおりかとは思いますが。

「(4) マウスにおける動物体内運命試験 (反復投与前処置)」でございます。ここに記載されているような ICR マウスを使いまして、非標識インダノファン 600 ppm を含む飼料を混餌投与した後に、ind-<sup>14</sup>C-インダノファン 80 mg/kg 体重を単回経口投与する運命試験が行われております。

血中放射能濃度、C<sub>max</sub> に到達する時間、そして、減衰する推移は基本的には単回投与と同じプロファイルを取っているということでもあります。

それから、排泄経路につきましては、先ほどの単回と同じように、糞中が主要であるということです。代謝経路につきましても、尿中排泄につきましても雄より雌で高いというような排泄パターンで、特に大きな変化は認められていないようでございます。

そして「表 9 主要組織における残留放射能濃度 (μg/g)」につきましても、雄雌ともに肝臓、腎臓に血漿より高い濃度を T<sub>max</sub> 付近に、投与後 1 時間になりますが、認められている。また、投与 168 時間後では肝臓、腎臓、脾臓、脂肪及び皮膚に高い濃度が認められている。しかしながら、著しい残留傾向は認められていないという結論でございます。

また、48 時間後の尿中に親化合物が検出されていないこと。これは触れなかったんですが、前と同様なんですけれども、主要代謝物としては、先ほど御説明いたしました [2] というのがエポキシ環の加水分解体、IP-diol [2]。それから、[6] 並びに [37] というのはグルクロン酸抱合体等でございます。したがって、代謝経路につきましても類似しているものであったということだと思います。

なお、ind-<sup>14</sup>C-インダノファン投与 1 時間後の血漿及び肝から 2~5 種類の代謝物が認められて、肝でのみ主要代謝物 [2]、つまりジオール体が 14.9~23.4 μg/g 検出されている。それから、血漿及び肝では、微量代謝物の組成に若干の性差があったということが見て取れるということになります。

続きまして「(5) ラット肝 S-9 *in vitro* 系における代謝試験①」、それから、追加試験の「(6) ラット肝 S-9 *in vitro* 系における代謝試験②」に移らせていただきます。

(5) でございますけれども、抄録の 296 ページの S-9 試験系における推定代謝経路というものを御覧いただいた方がよろしいかと思っております。SD ラット雄の肝 S-9 に非標識のインダノファンを 0.4 mg 及び 4 mg を加えまして、37°C で 3 時間インキュベーションした *in vitro* 代謝試験が行われたということでございます。

結果は、296 ページに記載されておりますように、エポキシド環がエポキシド加水分解酵素によって加水分解されたものと思われませんが、IP-diol [2] の生成、更にその後、側

鎖が脱離したケト体並びにインダン環とクロロフェニル環をつなぐメチレン炭素が水酸化された [14]、あるいは 5 員環が開環した [28] 等々ができているということのようです。

それから、(5) では非標識体インダノファンを用いましたので、量的関係を明らかにするために標識化合物を用いて追加試験が行われたというのが (6) でございます。

親化合物は、当然でありますけれども、顕著な減少が認められた。また、代謝物としましては、先ほど非標識体で認められましたように、*in vivo* における主要代謝経路の中間体であります [2] が肝で主要代謝物になっているということ。そのほか、*in vivo* でも抱合体等々で認められたジオール体並びにトリオール体が合わせて 5.4~12.9% TAR 生成してきた。そのほか、[23] などがでてきたという定量的な結果が報告されております。

二重線のところですが、300 ページの推定代謝経路図には「3-クロロフェニル環の水酸化」という経路がないということで、300 ページを開けていただきたいんですが、要するに 3-クロロフェニル環の水酸化体が記載されていないということだと思っておりますが、確かに、ここには記載されていません。

私の方の質問事項で Q3 というところになります。代謝物 [3] 及び [29] という代謝物がございまして。これはクロロフェニル環が加水分解を受けて生成した代謝物というふうに推定されます。つまり、この中間体には恐らくエポキシド、アレンオキシドが存在しているものと推定されます。そのものが加水分解された後に、こういった 2 種類の代謝物ができてきているわけですが、一方は環開裂で再環したもの [29]、それから、[3] についてはジヒドロジオール体です。このものの構造決定ということで、一つは塩素の位置とか、本当にこういうジヒドロジオール体なのかということの根拠について確認したいということで質問させていただきました。

申請者からは、プロトン NMR を測定したこととか、クロロフェニル環プロトンが消失している、ジヒドロジオールになったという根拠だと思います。すなわち、新たなオレフィンプロトンの生成が確認されたというのは、クロロジエン構造を取っているためです。それから、アルコール体はトリメチルシリル化によって GLC-CI-MS より分子イオンピークを容易に検出することができますので、それによって分子量から部分構造を推定したということです。一応、それで確認できているというふうに信じます。

一般にアレンオキシドというのは NIH シフトを起こして、プロトンがシフトして芳香化を起こすんですが、3-クロロフェニル環の水酸化という記載もありませんでしたので、そういったことで質問させていただいたわけでございます。ちょっと長くなってしまいました。

あと「芳香環のエポキシ化、エポキシドヒドロラーゼの作用によるジヒドロジオールの生成については多くの文献例が示されている」。そのとおりで、先ほど私が説明させていただいたとおりでございます。

それから「Q4 : S-9 4 mL (肝臓 1.6 g 相当) の意味不明」という、なぜ意味不明かと申しますと、この文章では全く意味不明ではないんですが、297 ページの追加試験の方法のところを見ていただきますと、上から 5 行目でございます。in vitro 代謝系 (ラット肝臓 S-9 4 mL) 肝臓のホモジネートの 10500×g 上清液。

すみません、これは私の勘違いでした。105000×g というふうに読み違えました。申し訳ございません、これは申請者が言っているとおりで、間違いではありません。すみません、お時間を取らせて恐縮です。

○ 鈴木座長

これは遠心力の話のところですね。

○ 平塚専門委員

はい。私、105000×g というふうに読み違えまして、申し訳ございませんでした。

以上でございます。長くなりました。

○ 鈴木座長

わかりにくいところが幾つかあったんですが、なぜこういう疑問が出たのかはわかったんですが、一番最後の「3-クロロフェニル環の水酸化」というところが評価書 (案) たたき台には出てくるんですけども、これが抄録のところどこにどうなっているのかというのがよくわからなくて、多分、平塚先生もそれがないと言われているのは、抄録の方にはそういう書き方はしていないという意味ですか。

○ 平塚専門委員

すみません、そのところが、今、とっさに確認ができなかったんです。

○ 鈴木座長

評価書 (案) たたき台で「3-クロロフェニル環の水酸化を受けた各種トリオール体を生成する酸化経路」と言うんですけども、トリオール体は全然違うところから出てくるんです。

○ 小林専門委員

そうですね。[14] と [15] は私もこれを見たときにいいと思ったんですけども、もう一個がどうもないような気がします。

○ 鈴木座長

だから、そのところが、クロロフェニル環の水酸化を受けたという話からすると、[1

4)、[15]のところは全然その話ではないでしょう。水酸化していないからね。違うんですか。

○ 小林専門委員

抄録の 299 ページの上から 3 行目で、[14] と [15] はトリオールですね。それと、I P-triol (P4,5) というのは私はちょっと変だと思ったんです。

○ 鈴木座長

水酸化を受けたというのは、どこのことを言っているわけですか。3-クロロフェニル環の水酸化ではないと思うんです。

トリオールとして、[14]、[15]を言っているのはいいんですけども、IP-triol というのは[14]の上に1つあるんですけどもね。

○ 都築課長補佐

これは誤植ですか。[14]、[15]、[16]と書こうとしたら、間違えて[14]、[15]。これで言うと、300 ページの一番右上の[3]になるんですか。これを書いてしまつて、でも、これはトリオール体ではなくてジオール体ですから、各種トリオール体[14]、[15]、[16]と直せばきっと問題ないんですか。

○ 鈴木座長

ただ、やはり3-クロロフェニル環の水酸化というのは不正確なのではないんですか。

○ 都築課長補佐

おっしゃるとおりです。

○ 平塚専門委員

すみません、抄録の 336 ページのインダノファンの *in vivo* の反復経口投与における推定代謝経路というのがありますが、IP-diol からいわゆる IP-triol (P4) (12) というのがクロロフェニル環なんです。つまり、これは直接、太い矢印で下に来ているわけです。

先ほど申しあげましたように、ジヒドロジオール体というのが脱水すると3-クロロフェニルになるんです。つまり、このジヒドロジオールというところでとまっているんです。先ほどの 300 ページのところ、例えば [3] でもいいですし、[29] でも、このクロロフェニル環の方を見ていただくんですが、そうしますと、ジヒドロジオールというジオール体というのは非常に不安定で、脱水します。そうすると、フェノールになるんです。ですから、3-クロロフェノールなんです。ですから、3-クロロフェノールというのは恐らく間違いではないんだろうと思うんですが、それがどういうふう反映されていたのかというのが、今、フォローできないんです。

○ 鈴木座長

どうでしょうか。

○ 平塚専門委員

ここは、確認をしていただくということでよろしいと思います。

○ 都築課長補佐

これは、300ページの代謝経路図がおかしいと考えるのが一番いいんですか。

○ 平塚専門委員

もしかすると、実はここでとまっていなくて、ここから次に矢印があるのかもしれませんが。

○ 都築課長補佐

先生がおっしゃるように、ジオールが脱水するところがですね。

○ 平塚専門委員

はい。

○ 鈴木座長

どうでしょうか。最初のところで、スルホン酸体の話でそういう反応があることは了承されるけれども、それが肝臓で起きている話なのか、微生物による話なのかがはっきりしないという話があって、その辺のところ、この代謝経路の話もそうなんです、特にADIを決める上では今すぐ解明しないとどうにもならないということではなさそうなので、問い合わせをして正しく直せという形の指示にしておこうかなと思ってはいるんですが、どうでしょうか。今、確認しないとまずいですか。

○ 平塚専門委員

いえ、微量代謝物ですし、毒性的にも特にこのものが問題というわけではないと思います。

○ 鈴木座長

事務局から問い合わせをしていただいて、もし返ってきた場合には、また平塚先生に見ていただくというような形の手配でよろしいですか。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 小林専門委員

もしかしたら、先ほど都築補佐がおっしゃったように、[14]、[15]、[16]なのかもしれませんね。というのは、インダン環側のエチル基の $\omega$ 位、それから、3-クロロフェニル環。それで、環がというか、そちらの部分という意味に解釈すると、エポキシが開いたというので、とにかくトリオールがあるのはこの3つなんです。勿論、聞いていただきたいと思うんですけども、もしかしたら、表現が間違っているかもしれません。併せてお願いいたします。

○ 鈴木座長

そのほかのところでは、とりあえず出されてきた質問については、特にグルタチオン抱合体などの話は中間の代謝のところではスルホン酸体ができるときにグルタチオン体を経由しているんだから、ある意味では当然だろうという話なんですけれども、こういうのはどういうふうにするんですか。実際、この当時の話で原点で極性化合物だったんだと言っているんですけども、ちゃんとやれというふうに言いますか。

○ 平塚専門委員

代謝の立場からすれば、やっていただきたいですけども、ただ、排泄系ということでもありますので、そこまでは必要ないんだろうとは思いますが。

ただ、1つ確認していただきたいのは、スルホン酸体とグルタチオン抱合体です。そんなものをきちっと測り分けてスルホン酸体がメジャーになっているかということはやはり必要だと思うんです。これがミクスチャーでは測られている中で議論されているとすると、その辺りが非常に疑問であったんです。

○ 鈴木座長

量的な問題のところを確認するということですね。これはもしかすると、実験しないと無理かもしれないから、直ちには答えは返ってこないかもしれないんですけども、努力目標ないしは宿題みたいな形で出してみましようか。

○ 平塚専門委員

御覧のように、これはスルホン酸ができるのにかなりのプロセスなんです。確かに、これは理屈で合っているんですけども、もしかすると、硫酸のドナーが違うかもしれないんです。エポキシドに直接行くとかね。

私は、これは勿論、あるのは知っていたんですけども、これがばっと構造式の中で出ていたもので、最初は構造が違うのかと思ったんですが、そうではないということで、長くなって申し訳ありません。

○ 鈴木座長

やはり、これは一応、当然、存在する系ではあるけれども、今のエポキシドから直接というような系も考えられるので、宿題として、特にスルホン酸体とグルタチオン抱合体については、できるならばちゃんと分けて検出してほしい。量的にどうであるか、その辺を示すようにしてほしいというようなことを宿題として出しておきましょうか。

ややこしいんですけれども、仮に ADI を決めてしまったとするではないですか。そうすると、抄録を訂正しましたという話を我々がもう一度確認するという話は当面うまくいかないんです。だけれども、農薬の場合は 3 年ごとに登録を更新していますから、そのときに、この出された宿題があるものについては抄録でちゃんと直しているねというのをもう一度我々のところに持ってきて確認しますという約束で出そうかなと思っているんですけれども、いかがでしょうか。それでは間に合いそうにないですか。

○ 平塚専門委員

私は、消極的な言い方で恐縮なんですけど、先ほど申し上げたように、排泄系ですからね。

○ 鈴木座長

上路先生は、今のような話はどんなふうにお感じになりますか。

○ 上路専門委員

確かに、ここの委員会として一番問題なのは ADI を決めるということが大事ですから、そここのところに関与するような代謝物あるいは代謝経路という意味だったら問題ですけども、今、聞いていますと排泄系ということですので、ある面では事実だけを明らかにしていただければいいということで、審議自体は私は進めていいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

宿題として出しておいて、その後、また、今のような経路がわかった場合は抄録を直しなさいというのは悪くはないですね。

それでは、そういう形で進めさせていただこうと思います。

毒性との関連のところ、特に注意しておかなければいけないようなところはございますか。毒性の先生、何かお気づきの点はありますか。

どうぞ。

○ 高木専門委員

マウスの試験で、確かに雄の方が毒性が強かったと思うんですけども、それを何か ADME のデータから説明できるかどうかをお聞きしたかったんです。

○ 鈴木座長

雄の方が、毒性の試験から見ると毒性が強く表れているようであったけれども、ADME



のデータでそれをサポートするようなデータがどこかあるのだろうか。それを教えていただけないかということです。

○ 平塚専門委員

特徴は先ほど申し上げたように、ラットと比べて非常に代謝速度が速いんです。つまり、代謝物がそういう毒性を持っているとするならばマウスで出やすいだろう。特に、オキシラン環がグリコールに加水分解していくプロセスというのが主要代謝経路ですから、そうしたものがより強い毒性を示すとすればという前提になってしまいますけれどもね。

もう一つは、先ほど申し上げたジヒドロジオールの前駆体というのはアレンオキシドです。ですから、ジヒドロジオールがエポキシド加水分解酵素によってつくられるということは、それだけアレンオキシドの生体内における安定性というのは高いということです。

要するに酵素の基質になるわけですから、このものが、回答書の中にもジヒドロジオール、エポキシド加水分解酵素云々と書かれていたと思うんですけども、つまり、中間体のエポキシドが不安定であればあるほど反応性は高いんですけども、一方で分解して無毒化されやすいとも言えるんですが、逆に安定性が高いということは、活性中間体そのまま、ある時間存在するということにもなるわけです。したがって、エポキシド自身を単離抽出して証明することというのはとても大変なことなんですけども、このジヒドロジオールができてることというのはエポキシド加水分解酵素の基質になり得る濃度とある程度の時間安定に存在するということが推測できます。

○ 鈴木座長

高木先生、今のようなお話でよろしいですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

抄録の 328 ページに、これは多分ラットだと思うんですけども、連続投与したときの血中濃度の推移というのが出されてきておりまして、これはラットの場合は  $T_{1/2}$  が比較的長い、2 日以上になっているというようなこともあって、連続投与すると最高到達濃度のところが徐々に上がっていくという話があるのかなと思っていたんですけども、この辺の問題がマウスではあまり、この辺ははっきり書いていないんです。それで  $T_{1/2}$  はもうちょっと短くて、10 時間ぐらいというような話になっていますから、こういう形にはならぬのだろうと思うんですけども、その辺のところでは何か毒性の発現に差があるとかというようなことは考えにくいですね。わからないからしょうがない。雄雌の話もはっきりしませんし、

少なくともラットは上がるという話はわかるんですけども、雄雌には差がない。それではマウスの話はどうかということになると、これもまたはっきりしないし、今のようなエポキシドのところが壊れていく経過の中に雄雌の違いがもしかすると反映されているかもしれない。とりあえずはそれぐらいまでですね。

あまり、こちらの言っている話が当たっていなかったのかもしれませんが、何かございますか。

どうぞ。

○ 赤池専門委員

後で出てまいりますけれども、この農薬は比較的是っきりとした中枢神経興奮作用、痙攣誘発作用というのを持っているんですけども、ただ、これはマウスの実験ですが、マウスの体内分布を見ていますと、脳にはほとんど入らないから非常に移行が悪いということですけども、この場合に代謝物で脳に入りやすいものというのがある可能性があるんでしょうか。

○ 平塚専門委員

非常に単純なお答えになってしまうんですが、脂溶性が高いような構造に変化したものであれば行くということになるとすると、インダノファンそのもの自身が入りにくいことから、グリコールやアルコール代謝物というのはいくらも入りやすくなるだろうと予想できます。

○ 赤池専門委員

一般的には、体内で代謝されると水溶性が増しますのでね。

○ 平塚専門委員

例えば、先ほどの *vivo* のお話の中でも触れさせていただいたんですが、クロロフェニル環、要するに、このインダノファンのインダンの部分とクロロフェニルが切れた、いわゆる分解物の中に、極性の低いもの。ただ、低いといってもブラッドブレインバリアを透過できるぐらい低いということがありますから、例えば物理化学的な、それこそ  $Po/w$  とかそういうものを見てもないと本当はわからないと思うんですけども、勿論、アルコール体になってしまうんですが、3-クロロフェニルの代謝物とか、要するに 3-クロロフェニル代謝物というようなものの中で、まだ脂溶性が比較的高いものが通過する可能性はあるかもしれない。その程度しかお答えできないです。

○ 鈴木座長

一応、急性毒性試験をやると親化合物に対して、親化合物が大体、普通物なんですけれ

ども、ラットで 500 mg/kg 前後の LD<sub>50</sub> なのですが、代謝物 [2]、ジオール体ですね。これが 72 とか 51 とか非常に強い毒性を示して、なおかつ神経的な症状というのを非常に強く示す。それから、代謝物 [7] とか [8] とかといったようなものについてもそういう作用があるようなのですけれども、今の代謝物 [2] などは脂溶性が強いと考えられる構造なんですか。

○ 平塚専門委員

これはジオール体ですから、これだと逆ですね。そういうふうに考えられます。脂溶性は低いと思います。

○ 鈴木座長

そうですね。その辺りがなかなか常識的な話とはちょっと違うのかもしれませんが。そういう話なんですけど、よろしいですか。

○ 赤池専門委員

はい。わかりました。

○ 鈴木座長

もし、ほかに毒性との関係のところでもとりあえず聞いておきたいことがなければ先に進んで、また毒性のときにアドバイスをいただきたいと思います。よろしゅうございませうか。一応、ラットとマウスで代謝試験が行われているということでございます。

それでは、植物代謝の方に移りたいと思います。

○ 上路専門委員

それでは、評価書の 13 ページで「2. 植物体内運命試験」でございます。

(1) が、稲体の水耕液に浸漬した場合、あるいは葉面、いわゆる稲の葉の中央部分に塗り付けた場合に放射能がどういうふうに移行しているのかを調べております。

その結果が、水耕液処理した場合が表 10 にまとめてあります。根に浸漬した場合、あるいは根と茎、両方を一緒にして浸漬した場合というところでやっているんですけども、処理 7 日後でも約 30% ぐらいが植物体に移行する。だけれども、多くは根に付いているままだということです。

もう一つ、葉面塗布というんですけども、葉の中央に塗布した場合にアイソトープがどう移行するか。先端方向には移行したけれども、葉の元の方には移行しなかったという結果です。ただし、この後ろの方の葉面塗布についてはデータが抄録の中に出ておりません。文章でこういう表現しかされていませんでしたので、このデータをきちんと抄録の中で整理しておいてほしいと思います。

それで、私、遅くなってコメントを出したものですから、別紙 2 というペーパーに書き込んであります。その中で見ていただきたいと思います。以上が稲の水耕液処理及び葉面処理です。

もう一つ、稲のポット栽培というものがあります。クロロフェニル環とインダン環両方に標識したものを別々に使っているわけですがけれども、移植 14 日後の水稻のポットの水の中にこれらの標識化合物を滴下していったということです。

そのときの放射能の分布が 15 ページの表 11 に示されています。112 日後、いわゆる収穫期ですがけれども、このときのアイソトープの分布を見ても、玄米に行ったのは 0.1% TAR ですから、植物体に上がったとしても玄米まで行く量は少ないと見られます。

それと、この試験で、このアイソトープの動きだけでなく、代謝物がどれぐらいあるかということが調べられています。

収穫期の代謝物ですがけれども、玄米中に親化合物は未検出であるということになります。それで、玄米中の代謝物は主要代謝物 [8] と [2] ということで、抄録の 383 ページを見ていただきますと、先ほど動物のときにも出ていたジオール体がメインに大きくある。それと、それがメチル化したものがいわゆる [8]、IP-diol のそれと、メチルが付いたものがメインであるということです。葉と茎についても、この [8] と [2] が非常に多い状態になっています。稲体でほかにも代謝物がありますけれども、それほど量的に占めるものはない。それと、これ以外の物質も 15 個ぐらいありますけれども、それも同定されているようなものでもないし、量的にもそれほど多くないということです。

主要代謝経路というのがインダノファンからエポキシ環が切れて、ジオール体になって、メチル化してということ。それと、ジオール体からいわゆる [7] と [8] の異性体という形で示されています。

植物代謝については、この稲だけが試験対象になっていますので、いわゆる玄米には行かないし、代謝物も親化合物は非常に速やかに分解し、またそれほど気になるような代謝物も出てきていないというのが結果です。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

小林先生、御追加はございますか。

○ 小林専門委員

稲の方についてはありません。

○ 鈴木座長

それでは、続いて「3. 土壌中運命試験」の方をお願いします。

○ 上路専門委員

15 ページ以降になります。土壌中運命試験が好氣的湛水土壌条件、好氣的土壌中、いわゆる畑条件、それと土壌吸着試験の 3 種類が行われています。

好氣的湛水土壌条件は、2 つの標識化合物を使って試験しています。推定半減期が 9～13 日ということでした。

主要分解物が [2]。これは抄録の 397 ページに好氣的湛水条件下での推定分解経路が出ています。この中では先ほど言った稲と同じように [2] がメインであって、その次にケト体の [5] になり、あるいは [17] を通ってケト体の [4] になるというような代謝経路を取っています。いずれにしても、分解も早いということです。それと非抽出物、いわゆる非抽出画分ということで、土壌に吸着している部分が 30% ぐらいあります。ですから、そこに結合してしまうということで、それほど問題になることはないだろうと思います。

ただ、1 つだけ、15 ページの「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」のときに、推定半減期と、80% 減衰期が 21～25 日というところを取っておりますけれども、普通、常識的に 80% 減衰期は取らない。90% 減衰ですので、90% 減衰期に計算をし直していただきたいと思います。それが好氣的湛水です。

その次に、16 ページ目の「(2) 好氣的土壌中運命試験」、いわゆる畑条件ですけれども、この場合も推定半減期が湛水よりは少し遅くなるんですけれども、34～47 日ということです。

主要分解物も、先ほど言いました [2]、エポキシ基がジオール体になっているもの。それと [17]、酸化しているものを經由したケト体ということで、ほとんど好氣的湛水と好氣的な普通の畑条件とで同じであると思います。

それと、土壌吸着試験が 4 種類の水田土壌と 4 種類の畑地土壌でやっています。

有機炭素含有率により補正した土壌吸着係数ですけれども、これは数字が間違っていると思うんですけれども、3 けたから 1290 ぐらいということで、中程度から少し吸着しやすい方ですか。中くらいと思います。

そういう土壌の運命試験結果です。以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

小林先生、何かコメントがあるようですが、いかがでしょうか。

○ 小林専門委員

好氣的土壤と湛水の方と違うのは、代謝物 [5] が生成するか否かだと思うんです。

○ 鈴木座長

それはどうすればいいんですか。

○ 上路専門委員

抄録の 397 ページの湛水条件下で [5] ができるのと、406 ページの好氣的畑地条件下で [5] ができるかできないかということだと思います。

それだけです。

○ 鈴木座長

そうすると、これを評価書のどこかに反映させるとすれば、それはどうなるのでしょうか。

○ 都築課長補佐

一応、書いてあります。

○ 上路専門委員

書いてあるので、それほど大きなことではありません。

○ 鈴木座長

今のはただの指摘ですね。違いがそこですということをお指摘くださったということだと思います。

そうしますと、水中のところに移ってよろしいかと思います。よろしくお願ひいたします。

○ 上路専門委員

「4. 水中運命試験」が「(1) 加水分解試験」から始まっています。加水分解試験が pH4、7、9 で試験されています。

簡単に言いますと、pH4 が半減期 10.9 日、pH7 が 101 日、pH9 が 147 日ということで、これはアイソトープを使っていますし、あと、非標識体の場合も同じように酸性側で分解が進むということです。主要分解物は、勿論、そのほかにもありますけれども、いわゆる [2] であるということです。

その次の水中光分解試験。精製水と河川水を用いて、キセノンで光を照射しております。

これのときには、推定半減期が精製水で 46.2 時間、河川水で 35.1 時間ということで、これも非常に短い、簡単に分解してしまうということになります。主要分解経路ですけれども、先ほど来言っている加水分解物の [2] から始まって、その後、酸化的に分解して、

[4]、[20]、[24]、抄録の423ページに入っていますけれども、非常に多くの分解物が出てきております。しかし、これ自体もそれほど量的に多いものではないと思います。

その次に「(3) 水中光分解試験(精製水及び田面水)」。これのときにも、14日後に69.8~71.6% TARに減少したという書き方をしております。

ほとんどの場合に土壌中あるいは水中で半減期を求めているんですけども、これは半減期が出ていないんです。これは半減期が出せるものならば計算していただければありがたいと思います。そうすれば、いろんな条件下で半減期を比較することによって大体の目安がつくと思いますので、半減期を求められるのなら求めていただきたいと思います。

主要分解物は、これも[2]から始まっています。[2]と[19]というアルデヒド体ができています。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

引き続き「5. 土壌残留試験」をお願いします。

○ 上路専門委員

土壌残留試験が、水田状態、畑地状態で、容器内試験及び圃場試験で行われています。

インダノフェンのいわゆる親化合物だけだと、1~17日という半減期で非常に短い時間で分解するんですけども、分解物[2]と[4]というものを対象物質に加えてやった場合に、容器内試験の畑地状態で半減期が185~350日ということで、多分、これは分解物が長期にわたって微量ながら残っていくんだらうと推定されます。ということで、それほど気にする必要はないだらうと思います。

「6. 作物等残留試験」の「(1) 作物残留試験」ですけども、これもインダノフェンと代謝物[2]と[8]を対象にして試験しております。

これは全部、定量限界の0.01 mg/kgあるいは0.04 mg/kg未満ということで、玄米と稲わらで残留試験をやっていますけれども、いずれの場合も定量限界未満ということで、残留性は認められておりません。

ついでに、18ページの真ん中の「(2) 魚介類における最大推定残留値」でございます。

これは、いわゆるPEC(環境中予測濃度)を予測しますと0.061 ppbという数字が出ています。BCFはコイで試験したということで、その数字を持ってきています。非常にコイの濃縮試験がたくさんやられておりまして、その中でも安全側に立った数字をこれにはめ込んでいと記憶しています。

そういうことで、 $0.061 \times 108 \times 5$  という、非常に簡単に言ってしまえば、それで計算するとこの値になったということでございます。以上です。

○ 鈴木座長

とりあえず「(2) 魚介類における最大推定残留値」までで、実際上は作物残留のところでは、稲では定量限界未満ですから問題はなかったんですが、魚の話、シジミの件だけで最大推定残留値  $0.033 \text{ ppm}$  というのが出てきてしまったので、推定摂取量という話が一応、国民平均、小児、妊婦、高齢者についてそれぞれ計算されております。

一応、ここまでで植物代謝、土壌、水、土壌残留、作物残留は終わりなんですが、小林先生、特に追加はございませんか。

○ 小林専門委員

追加はありません。私も土壌のところだけ、非抽出画分の方が何も触れられていなくて、約半分ぐらいのパーセンテージが出ていたので、そのところを加筆したらいかがでしょうかというコメントをさせていただきました。

○ 鈴木座長

それは既にできていますね。

上路先生の方から、幾つか抄録の整備ということで、3つぐらいでしょうか。

○ 上路専門委員

そうです。

あと、最後に水中光分解試験の半減期を求められるものなら求めてほしいという要望も付け加えるということでお願いします。

○ 鈴木座長

これは、先ほどの動物の代謝と同じような形で考えてよろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

結構です。

○ 都築課長補佐

先生、これは動物と違って実験は必要ありませんので、すぐ計算してもらいます。幹事会までに出したいと思います。

○ 上路専門委員

計算できると思います。

○ 鈴木座長

間に合いますね。



○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

それでは、それはそういう形にさせていただいて、特に植物体あるいは土壌の方で動物の方と異なっているような、注目しなければならない代謝物もないということだったので、それであれば毒性の方に移ろうかと思っているんですが、よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

それでは「7. 一般薬理試験」から行きますか。赤池先生、お願いします。

○ 赤池専門委員

「7. 一般薬理試験」ですけれども、先ほども申し上げましたとおり、この農薬につきましては、いわゆる全身性の作用としては中枢興奮作用、痙攣誘発作用というものが非常にはっきりとした薬理作用として出ております。

表 15 に一般薬理試験概要ということでまとまっております、そのうちの一番上の「一般症状 (Irwin 法)」で見ていただくとおわかりのように、30 mg/kg 体重以上で「結果の概要」に書いてありますように、触反応・反応性の亢進、挙尾、痙攣、いらだち感等、明らかな中枢興奮作用というものが発現しております。300 mg/kg 体重で 3 例死亡。これは痙攣によって死亡ということで、死亡は 1 時間以内に起こったということが抄録の方に書かれております。

これが後の LD<sub>50</sub> 試験と、全体として高い用量ですので、無作用量のところとはひっかかってきませんので本質的なところではないのかもしれませんが、LD<sub>50</sub> 試験とかなり数字の矛盾が生じているということはございますけれども、それは後の方で出てまいります、ここではとりあえず、この実験では雄で 300 mg/kg 体重で 3 例中 3 例、全例死亡したという結果が出ております。

それ以外「ヘキソバルビタール睡眠」に対しては、100 mg/kg 体重の場合で影響なし。

「痙攣誘発作用」に関しましては、100 mg/kg 体重で作用があって、30 mg/kg 体重では無効であったということで、以下、一般的な試験が行われています。

あと「自発脳波」で 100 mg/kg 体重で低振幅高頻度速波。これは特に大脳皮質での一般的な中枢興奮作用の指標となるものですが、そういった脳波の変化。これは抑制作用が出ますと高振幅の徐波になります。興奮作用が出ますと低振幅の速波になるという変化を生じますので、明らかに興奮様の症状が出ている。ただ、痙攣波が出たという記載は

ございませんので、いわゆる痙攣毒で見られるようなはっきりとした痙攣脳波の誘発作用はないということのようです。

消化管に対する作用、懸垂動作等、これは骨格筋に対する作用ですけれども、それに関しましては、実際、死亡例が出たというのは 100 mg/kg 体重でありますけれども、それ自体の作用としては特に出ない。

あと、この農薬は慢性投与では血液凝固阻害作用があるようではありますけれども、作用機序がビタミン K との競合拮抗ということのようですので、当然ですけれども、こういった急性の投与ではそういった作用は認められなかったということで、投与による影響は血液凝固に対して急性ではなかったということになっております。

以上でございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

高木先生、何かコメントはございますか。

○ 高木専門委員

特にありません。

○ 鈴木座長

柳井先生もよろしゅうございますか。

○ 柳井専門委員

すみません、ささいなことではありますけれども、用語で表 15 の上の辺りに「いらだち感」というのがあるんですけれども、これは過敏という意味なんでしょうか。非常に文学的な表現ですばらしいと思うんですが、もう少し「過敏」とかそういう形で書き直していただければと思います。あと、今回初めて表 16 の真ん中辺りに「よたよた歩き」というのが出たんですけれども、通常はよろめき歩行というのを使っているんですけれども「よたよた歩き」というのは初めて聞いたものですから、よろめき歩行と「よたよた歩き」でどう違うのか悩んでしまったんです。

○ 赤池専門委員

多分、同じだと思います。もともとの英語の訳し方の違いだけだと思います。

○ 柳井専門委員

わかりました。

○ 鈴木座長

「いらだち感」は「過敏」でいいんでしょうね。

○ 赤池専門委員

「過敏」がよろしいと思います。

○ 鈴木座長

問題は、先ほど指摘があった、この一般薬理試験の 300 mg/kg 体重でみんな死んでしまっているというところが、実際は急性毒性のところでもうちょっと高いところに出てきていますという話で、これは難しい。使っている例数の問題もあるかもしれません。

○ 赤池専門委員

たまたまそうなったと言われてしまえばそのとおりで、しかも先ほど申しあげましたように、いわゆる無効量の計算のところとは直接は関わってこないということがございます。

唯一考えられるのは、Irwin の試験で特に下がっていますので、多分、Irwin のテストの場合は動物を全部集めて観察します。LD<sub>50</sub> はばらばらにして、一匹ずつ置いて観察すると思います。一般的にこういう痙攣を起こしたり、あと、覚せい剤もそうなんですけれども、中枢興奮作用を発現するような薬物の場合に、投与した動物を集めますと興奮毒性が非常に強まるという傾向がありますので、もしかしたら、そういった影響が出ているのかもしれないです。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。とりあえず、NOAEL には関係ないという話でとどめておこうかと思います。

「8. 急性毒性試験」に移りたいと思います。

○ 赤池専門委員

それでは、続きまして「8. 急性毒性試験」ですけれども、ラットの経口投与と経皮、吸入、すべてラットで行われております。

これが先ほど出てきたところですが、経口投与でラットの雄で 631 mg/kg 体重、雌の方は 460 mg/kg 体重の LD<sub>50</sub> ということになりまして、こちらもマウスと同様で、若干の雌雄差があるようですけれども、やはり中枢興奮様の作用で、強直性痙攣等の明らかな痙攣を起こして死に至っているということでございます。

マウスもほぼ同様のことですが、先ほど問題にいたしましたように、この実験におきましては LD<sub>50</sub> は雄が 509 mg/kg 体重、雌は 508 mg/kg 体重ということで、先ほどの一般薬理試験の方と比べますと、ほかの実験でも比較的 100~300 mg/kg 体重で死亡例が出ているのですが、抄録の方を見ましても、200 mg/kg 体重か、400 mg/kg 体重か、かなり高用量でも死亡例はなかったという表現がございますので、これがほかの実験とは異なってい

るということですが、こういう結果が出たということだけではなかなか説明が難しいと思いますし、もしかすると、先ほど申し上げたような隔離と一緒に置いたというような違いが影響しているのかもしれないというところがございます。

あと、経皮と吸入に関しましては、経皮につきましては死亡例なし。吸入に関しましては、雄は死亡例なしで、雌は 1.57 mg/L で死亡例があったということですが、LC<sub>50</sub>としてはそういった検討をした濃度以降という結果になっております。

それから、代謝物の方につきましては、代謝物 [2]、[4]、[7]、[8] で行ってございまして、代謝物 [4] 以外はいずれも、ここの数字にありますように、この農薬そのものよりは比較的 LD<sub>50</sub> が低いといえますが、毒性が高いという傾向があります。

代謝物 [2] につきましては、強直性及び間代性痙攣、振戦等を起こしていますので、明らかに痙攣毒性を引き起こしているということです。

代謝物 [7] につきましては、はっきりとした痙攣様の作用というような記述がありませんで、全体としてはむしろ中枢作用というよりも全身作用なのかもしれませんが、抑制的に出て死に至っているということです。

代謝物 [8] は、振戦、間代性強直性痙攣を起こしておりますので、やはり明らかな痙攣毒性を起こして死に至っているということで、代謝物 [7] だけが少し作用が違う毒性をしているという結果になっております。

○ 鈴木座長

[4] は無毒性であるということで、いずれにしても、亜急性、慢性の話になりますと、これらの代謝物も動物代謝で出てきていますから、含めて評価をしているということにはなるんだと思います。

急性でこういう神経症状が出てきて、しかも割と毒性が強いというときにはリファレンスドーズをどうしましょうなどという話になるんですけども、この場合、稲のところでわかるように、ほとんど定量限界未満の話なので、今回は心配しなくてもよいようでございます。

○ 赤池専門委員

あと、先ほど質問させていただきましたけれども、化合物でこれだけ出ているということですので、脳への移行性というのは比較的悪い。勿論、ヒトで摂取した場合に経口投与と同じことになりますから問題ないと思いますけれども、もし直接、脳へ行くとすればかなり強い毒性を持っている可能性はあるかもしれないということが想定されます。

○ 鈴木座長

恐らくは、通常の範囲内で考えられる暴露経路であれば問題なかろうということですね。

○ 赤池専門委員

はい。

○ 鈴木座長

それでは「10. 亜急性毒性試験」に移ろうかと思いますが、よろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

それでは、高木先生お願いします。

○ 高木専門委員

眼・皮膚の試験はいいんですか。

○ 鈴木座長

そうですね。それでは、お願いします。

○ 高木専門委員

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験が NZW ウサギを用いて実施されております。眼に対しては軽度の刺激性、皮膚に対しては刺激性は認められないということでした。

それから、モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されておりまして、Maximization 法では陽性でしたが、Buehler 法では陰性という結果が得られております。

以上です。

○ 鈴木座長

特にこれは問題がないかと思えます。

「10. 亜急性毒性試験」に移りたいと思えます。

○ 高木専門委員

ラットを用いた亜急性毒性試験が実施されております。2つの試験が実施されておりまして、(1)と(2)がありまして、(2)の方が先に実施されております。

SDラットを用いた亜急性毒性試験では、0、20、60、200 ppm で90日間投与しております。

死亡例は認められておりません。結果につきましては表19に示されているとおりで、60 ppm 以上の群で雌雄とも APTT の延長が見られております。

それ以外に、この試験では神経行動の影響についても見ておりますけれども、それらについては影響はないということで、無毒性量は 20 ppm ということになっております。

続いて、同じくラットで亜急性毒性試験が実施されておりまして、これについては4週

間の回復試験も実施されております。系統は、先ほどは SD ラットでしたけれども、こちらには Fischer ラットで、用量は先ほどと同じく、0、20、60、200 ppm となっております。

その結果、200 ppm の群で、先ほどと同じく、雌雄で APTT の延長とトータルコレステロール、リン脂質の増加等が見られておりまして、無毒性量は 60 ppm ということで、回復性は良好であったということでした。

以上です。

○ 鈴木座長

ラットの場合は、2つの実験から考えると、無毒性量として、低い方を取ればいいわけですね。それで、一応回復するということのようにです。

引き続き「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」をお願いします。

○ 高木専門委員

90 日間の亜急性毒性試験が ICR マウスを用いて実施されております。投与量は予備試験の結果を基に、雄では 0、20、100、600 ppm、雌では毒性が予備試験で雄より弱いということで、0、20、100、600 ppm と、その上の 3000 ppm ということになっております。

結果については表 23 に示すとおりで、雌の 3000 ppm では死亡例が 14 例見られております。その他に、そこにあるようないろんな臓器に壊死等が見られております。

600 ppm 以上の群では、雄で PT と APTT の延長、雌雄で肝比重量増加と肝細胞肥大が見られておりまして、無毒性量は、その下の 100 ppm ということになっております。

○ 鈴木座長

ほとんどラットと類似の変化と考えてよろしいんですか。肝臓の変化というのがラットよりはマウスの方で形態的に出てきているということだろうと思います。

血液の凝固系に関しては、ラットとほとんど同じで、何も書いてありませんけれども、最初のところで半減期の問題等々から考えると、ラットの方が低い用量で中毒するというのは当然のことかなとは思われます。

柳井先生、何か御指摘はございますか。

○ 柳井専門委員

すみません、また細かいんですけども、表 23 の 3000 ppm の雌の所見で、下から 5 つ目ぐらいのところに「髓外造血の亢進 (骨髄、脾及び肝)」ということなんですけれども、骨髄は髓外造血ではなくて、骨髄こそが造血なので、ちょっと矛盾がある。むしろ「髓外」を取って「造血の亢進」ということをお願いします。

○ 鈴木座長

そうですね。「造血の亢進（骨髄、脾及び肝）」としておけば、まとまるということですね。ありがとうございました。

それでは、引き続きイヌの 90 日の方をお願いします。

○ 高木専門委員

ビーグル犬を用いた 90 日間亜急性毒性試験が実施されています。投与量は 0、250、750 及び 1500 ppm です。

死亡については見られておりません。結果につきましては表 25 に示すとおりで、1500 ppm 投与群で雌雄とも PT と APTT の延長。それから、750 ppm 以上で肝比重量増加と小葉中心性肝細胞肥大が見られております。

この結果、無毒性量は、その下の 250 ppm ということです。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。これも特に問題はなかろうと思いますが、柳井先生、何かございますか。これはいいですね。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうすると「10. 亜急性毒性試験」まではこのような形で、全体として主要代謝臓器の肝臓、イヌとマウスで多少腫れますという話と、ラット、マウス、イヌで共通して凝固系のところが長引きますという話が出てきております。

慢性毒性の方に移ろうと思います。

○ 高木専門委員

ビーグル犬を用いた 1 年間の慢性毒性試験が実施されております。投与量は 0、150、500 及び 1500 ppm です。

投与 2 週間目に 1500 ppm で雄 1 例が胸腔内出血によって死亡しております。その他、1500 ppm の群で雌雄とも PT の延長、雌では APTT の延長。それから、アルカリホスファターゼの増加が雌雄とも見られております。500 ppm 以上で雌雄とも小葉中心性肝細胞肥大が見られております。

この結果、無毒性量は 150 ppm になっております。

以上です。

○ 鈴木座長

これも特に問題ではないと思います。後で血液系の話は、機序の試験がやっておりますから、その辺と併せて見ればよいかと思います。ある意味では非常にわかりやすい試験結果だと思います。

どうぞ。

○ 柳井専門委員

すみません、1点意見を述べさせていただきます。

24 ページの 13 行目で、1500 ppm 投与群で雄 1 例が途中で死亡しているんですけども、その件につきまして、たたき台の方は「一般状態の変化を示すことなく胸腔内出血により死亡したが、4 週間の用量設定試験で認められた切迫と殺例と病態が異なったことから、偶発的なものと考えられた」という、かなり偶発的というのを強調しているような表現だったんですけども、やはり胸腔内出血ということは凝固系の異常があるということから考えますと「胸腔内出血により死亡したが、検体投与との関連は明確ではなかった」というふうに言った方がいいのかなと思います。

○ 鈴木座長

とりあえず、そのくらいまでで、こんなふうにはっきり偶発的だと言われたのでは確かに困ります。作用機序から、どう考えても凝固系の遅れがあるわけですから「胸腔内出血により死亡したが、検体投与との関連は明確ではなかった」ということで訂正していただきたいと思います。すみません、見落としました。

それでは「(2) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット)」に移っていただきたいと思います。

○ 高木専門委員

Fischer ラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験が実施されております。投与量は 0、10、60、200 ppm です。

死亡率への影響は認められておりません。毒性所見につきましては表 29 に示されておるとおりで、200 ppm で PT 及び APTT の延長が認められております。それから、雌の 200 ppm 群で腸管のタール様内容物を伴う皮下、筋肉内あるいは胸腔内への大量出血が観察されております。それから、60 ppm 以上の群では、雄では腸管のタール様内容物、それから、皮下、筋肉内あるいは胸腔内への大量出血。雌では腸管のタール様内容物という、出血を示唆する所見が見られておりました、その下の 10 ppm では毒性所見なしということで、無毒性量は 10 ppm です。発がん性は認められませんでした。

以上です。



○ 鈴木座長

これについては、柳井先生いかがですか。いいですね。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 鈴木座長

亜急性のときと比べると、60 ppm 以上のところでいずれも中毒症状が非常に過激になってきているというか、強く表れるようになってきております。これは当然、血中濃度が徐々に高まるというようなことと併せて考えると、当然かなという話にもなると思います。

マウスの方に移っていただきたいと思います。

○ 高木専門委員

その前に1つだけ、60 ppm で見られた腸管のタール様内容物とか、皮下、筋肉内あるいは胸腔内への大量出血の頻度が、抄録の111ページを見ると50例中1例ということで、ここは有意差はつかないんだろうけれども、一応、毒性と取っているということで、それについてはそれでいいのではないかと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

これをどうしましょうかということですね。60 ppm 以上ということで、抄録の111ページの表を見ていただきますと、雄雌でそれぞれ様子が違うのですけれども、雌の方がはっきりするのでしょうか。60 ppm で50分の1、200 ppm で50分の4、筋肉内あるいは皮下への大量出血というのが雄の50分の1から、雌の200 ppm で50分の4ということなんですけれども、例数が少なくて統計処理もしていないだけけれども、申請者がこれを毒性と取ったのは、作用機序から考えたときに凝固系の抑制といいますか、出血傾向が出るという話からして当然というふうに考えたからかと思っているんですけれども、どういうふうにしましょうか。

柳井先生、何か御意見をいただけますか。

○ 柳井専門委員

やはり、全体の毒性の流れからすると毒性と取らざるを得ないのではないかと思います。

○ 鈴木座長

感受性の個体差があって、低い用量であっても非常に過激な中毒症状を示しているということからすると、これは取っておいた方がよさそうだと思います。

高木先生、よろしゅうございますか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

それでは、マウスに移ってください。

○ 高木専門委員

ICRマウスを用いた18ヵ月間の発がん性試験が実施されています。投与量は、雄では0、20、100、200 ppm、雌では0、20、200、600 ppmです。

600 ppmでは、これは雌だけですけれども、死亡率の増加とAPTTの延長。そして、所見としては全身性の出血傾向を伴う死亡が見られております。200 ppm以上の群では、雄で死亡率の増加、消化管の異常内容物、肝細胞肥大が見られております。雌では、200 ppm以下では毒性所見は見られておりません。雄では、更にその下の100 ppmで全身性の出血傾向を伴う死亡とPT及びAPTTの延長が見られております。

この結果、雄では無毒性量はその下の20 ppm、雌では200 ppmになっております。以上です。

○ 鈴木座長

雄雌で毒性の感受性に相当差がある、雄の方が感受性が非常に強いということで、出血性の変化が見られるという点では雄雌共通しているようでございます。いずれもNOAELは取れているという形になります。出血性があるというのは、ラットでも、マウスでも、イヌでも認められておりますから、共通したものと考えてよいかと思えます。

このところで、特にラット、マウスでがんといったようなもの、腫瘍に関係した変化というのはないわけですね。

○ 高木専門委員

重複腫瘍保有動物数が雄で有意に増えたということですが、中身を見て検討した結果、自然発生腫瘍の重複発生ということが、背景データ内ということで、検体投与の影響ではないと判断しております。

○ 鈴木座長

わかりました。

柳井先生、よろしいでしょうか。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 鈴木座長

それでは、とりあえず、ここまででございまして、評価書の順に従ってやっていきたいと思っております。メカニズムとかいろいろな話が後ろの方に追加されているので、それは後でやろうと思っております。

「12. 生殖発生毒性試験」の方へ移りたいと思っております。

○ 長尾専門委員

「12. 生殖発生毒性試験」のまず最初は、2世代の繁殖試験をSDラットを用いて原体10～100 ppmの混餌でやっております。

結果としては表33にありますけれども、親動物に対しては雌雄各1例に眼からの出血があつて死亡という例が見られております。児動物では最高投与量の100 ppmで低体重、発育抑制並びに出血が見られております。

以上のことから、無毒性量というのは親動物、児動物ともに30 ppm。それから、繁殖能に対する影響は認められておりません。

○ 鈴木座長

続いて、発生毒性をお願いします。

○ 長尾専門委員

発生毒性で、まずラットの方ですけれども、SDラットを用いて妊娠6～15日に強制的に経口投与して試験が実施されております。

母動物では、最高用量20 mg/kgで膣からの出血が認められております。そのほかでは異常は認められていません。

胎児については、自然発生的な異常が見られましたけれども、いずれも統計学的な差は認められておりません。

ということで、母動物で最高用量の20 mg/kg体重/日で膣からの出血が認められたことから、無毒性量は母動物で10 mg/kg体重/日、胎児は何ら影響がなかったということで、最高用量の20 mg/kg体重/日である。催奇形性はなかったということです。

続きまして、今度はウサギを使った発生毒性試験で、NZWウサギの妊娠7～19日に強制的に経口投与して試験を実施しております。投与量は2.5～20 mg/kg体重/日で、同じく膣からの出血が生存例でも見られましたが、最高投与群でも死亡が見られております。

胎児では、自然発生的な異常、奇形等は見られましたけれども、いずれも統計学的な有意差はなかったということで、母動物の20 mg/kg体重/日で膣出血及び死亡が認められたことから、無毒性量は母動物で10 mg/kg、胎児には影響がなかったということで、最高用量の20 mg/kg体重/日。催奇形性はなかったということです。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。一般毒性とほぼ共通しているような出血傾向等が見られますけれども、繁殖毒性はないし、あるいは催奇形性も認められなかったということで、いずれの試験でも閾値があるという結果になっております。

何か御質問等がございますでしょうか。

なければ、遺伝毒性は最初に済ませましたので「14. その他の試験」に入っていきたいと思うのですけれども、これが結構ややこしくて、どなたの分担になるのかははっきりしないんですが「14. その他の試験」の(1)からなんですけれども、ラットの糞におけるインダノファンの光学異性体比の確認というような試験が行われております。

これは平塚先生ですか。

○ 平塚専門委員

それでは「(1) ラットの糞におけるインダノファンの光学異性体比の確認」ということで、インダノファンは光学異性体として存在して、ラセミ体として投与されているわけですので、このものをここに記載されているような濃度でラットに 50 mg/kg 体重投与して、48 時間後の糞における光学異性体比について検討しています。

結果は、記載されているように、直接、糞に排泄されたインダノファンの光学異性体比ですが、50:50、正確には 51.1:49.9 というふうに抄録の方には書いてありますが、ラセミ体だったということで、光学異性体間の吸収の差はないというふうに結論しています。

ただ、抄録の方で訂正していただきたいんですが、362 ページのインダノファン、アスタリスクが打ってあるところに光学異性体の位置というふうに書いてあるんですが、これは不斉炭素の位置が記載されているわけでありまして、光学異性体の位置ではありません。修正していただきたいと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

実際は吸収に差もないであろうし、生体の中で異性体が変わるといってもないだろうということですね。

その次の話です。「(2) ラットを用いた植物における主要代謝物 [8] の確認試験」ですが、これはどなたでしょうか。抄録の 363~365 ページです。

この(2)のタイトルは変えた方がいいような気がするんですけれども、抄録 363 ページの話を見ますと、ind-<sup>14</sup>C-インダノファンの単回投与ラットにおける植物主要代謝物 IP

-diol-2Me (B) [8] の確認ということです。

○ 平塚専門委員

これはラットにおける代謝ですね。すみません、私です。

植物ではメトキシ体だったと思うんですけども、365 ページの [8] が認められているわけですが、動物体内ではどうでしょうかということかと思えます。

ここに ind-<sup>14</sup>C-インダノファンを高用量 (50 mg/kg 体重) 投与群雌の投与後 48 時間の糞及び胆汁、投与 4 時間後の肝を各種クロマトグラフィーを用いて精製し、そして確認を行っております。

その結果、胆汁中ではありますが、抄録 365 ページ、IP-diol-2Me (B) [8] が検出されたということで、動物においても植物と同様の代謝物が確認されましたということです。また、糞及び肝については、試料の残量が少なかったということで確認には至らなかったということですが、胆汁中で存在が確認されたということでもありますので、この代謝物が証明されたということでございます。

なお、抄録の 365 ページですが、構造式でクロロが抜けて、メチルになっていますので、Cl を入れていただきたいと思えます。

○ 鈴木座長

これも抄録の修正ですね。ですから、植物の主要代謝物 [8] というのが実は動物の体内でも生じていますということで、特に、この [8] について特別な毒性試験をやらなくてもよいらろうということの根拠になるんだらうと思えます。よろしゅうございますか。

上路先生、何かありますか。

○ 上路専門委員

ジオールだから、クロロだけでなく OH も抜けているのではないんですか。

○ 平塚専門委員

OH も抜けています。

○ 鈴木座長

2 つ抜けているんですね。

よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

そうしたら「(3) ラットにおける胎盤透過性及び乳汁・乳児移行性試験」という話がございます。これはどうでしょうか。やはり平塚先生ですか。

○ 平塚専門委員

(3) でございます。ラットを用いた 2 世代繁殖試験で児動物に出血性の変化が認められたことから、児動物への影響を確認する目的で胎盤移行性を、ind-<sup>14</sup>C-インダノファンを 20 mg/kg 体重で単回経口投与して、胎盤透過性について投与 24 時間後まで測定、及び乳汁・乳児移行性試験については投与 48 時間後まで測定したという結果でございます。

まず、投与 1 時間後において母動物中での測定が行われておりまして、母動物では消化管は当然ですが、肝臓のほか、種々の組織に放射能の分布が認められた。これは既にラットのところでも、投与量は異なりますが、御報告させていただいたものと同じです。

投与 1 時間後において、胎児への分布ですが、わずかであったことと、羊水への分布が認められなかったということ。投与 4 時間後ではどうかというと、胎児への移行は当然、より明瞭となりまして、全身に母動物の筋組織と同程度の放射能分布が認められたということです。また、胎盤、胎膜にも分布が認められましたが、羊水には認められていなかったということです。また、投与 24 時間後での放射能濃度の推移はどうかと申しますと、母動物では顕著に低下した。しかしながら、胎児の濃度は低下していなかったということで、脳を除く全身に、母動物の血液と同程度の放射能が分布したという結果でございます。

母動物の血漿中濃度というのは、投与 8 時間後に C<sub>max</sub> (6.99 μg/mL) を示した後に減衰。また、乳汁中の移行についても同様の傾向が認められまして、8 時間後には C<sub>max</sub> (10.3 μg/mL) に達して減衰していったということです。

それから、乳児の主要組織への残留放射能濃度の推移について表 36 にまとめられています。投与 8 時間後では消化管が最大、血漿中濃度よりも高いのが肝で、それ以下が腎でございます。また、24 時間後、48 時間後であります。先ほどの文章でも触れていますが、消化管、肝、血漿、腎でこのような濃度で、ほぼ変化なく残留放射能が肝あるいは腎等で認められているということになります。

投与後 8 時間の乳汁中の代謝物でございますが、[2]、エポキシ環の加水分解を受けたジオール体、それから、低極性の未同定代謝物、未同定でありますのでわかりませんが、M-68 及び M-6 というものが確認されています。母動物の血漿中ではジオール体の [2]、未同定代謝物の M-6 というものが検出されております。それから、投与後 8~48 時間の乳児の血漿には、M-6 のほかに M-39、M-51 という代謝物が認められておりまして、M-51 というのは母動物の血漿中、ラット単回投与の糞、血漿及び肝臓中に、M-39 はラット単回投与試験の尿、糞、胆汁、血漿及び肝臓中にも検出されたものであります。文章のとおりです。

結論としましては、インダノファン、それから、その代謝物は血液-胎盤関門を透過しまして、胎児に移行した。また、分娩後の母動物に投与した場合には乳汁中にも分泌されていた。したがって、乳汁を介して哺育中の乳児にも移行した。移行量はわずかであるということと、乳児中の代謝物の濃度が顕著に高まることはないということも示されました。これらの移行成分等が繁殖試験における乳児の出血性変化に関連をしているものと推測しているという結果です。

以上ですが、抄録の中で幾つか誤記がぱっと見ただけでありまして、これは文章の「てにをは」です。357 ページの図の上の「残留は認められなかった」。それから、359 ページの 2 行目で「腎臓」の「腎」という字が違っています。

そういうことを追加させていただきます。以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

基本的に、この剤は胎盤を通過するし、母動物での吸収・排泄・分布と同じ経路で胎児のところにも、胎児もそういうふうな経路をたどるし、胎児あるいは乳児と、もう一つは乳汁にも移行します。胎児もしくは乳児にももっと代謝能があってという話になっていると思います。一応、出血性の変化の代謝的根拠といったようなものが示されているんだと思います。

特に長尾先生、何かコメントはよろしいですか。

○ 長尾専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

その次の「(4) ラットにおける繁殖補完試験(血液凝固に対する影響)」なのですが、これは長尾先生ですか。

○ 長尾専門委員

先ほど説明しましたラットの 2 世代繁殖試験における血液凝固への影響を確認する目的で、SD ラットに原体の 10、20、100 ppm を投与して追加試験をしております。投与期間としては、母動物に妊娠期間及び哺育期間、それから、出生時には離乳時から生後 10 週まで投与しております。

その結果、母動物では投与による影響は認められておりませんが、児動物で最高投与量 100 ppm で出血性の変化、生存率の低下などが認められております。血液凝固時間の検査の結果、100 ppm 投与群で生後 1~2 週に PT 及び APTT の顕著な延長が見られておりま

す。

以上から、本試験における無毒性量は、母動物で 100 ppm、児動物では 20 ppm であると考えられております。

○ 鈴木座長

これは、繁殖試験で見られたところの出血傾向等について PT と APTT を測ったということですね。それで裏付けられたということになります。

「(5) ウサギを用いた血液凝固阻害試験及び治療試験」ですが、これは赤池先生ですか。

○ 赤池専門委員

ウサギを用いまして、インダノファンの血液凝固阻害作用機序を検討すると同時に、治療薬の効果、具体的にはビタミン K を用いておりますけれども、その作用を検討するという実験を行っております。白色ウサギを用いて強制経口投与となっております。用量はコントロールと 20~100 mg/kg 体重/日で行っているということです。陽性対照には血液凝固阻害薬のワルファリンが、同じような作用機序ということで使われています。

インダノファンの投与群では、32 ページの 24 行目にありますように、20~50 mg/kg 体重/日の 5 日間連続投与で PT と APTT が軽微に延長する。100 mg/kg 体重/日で顕著な延長が見られたという結果になっております。特に 2~3 日目は対照群と比べて有意であったということです。ワルファリン投与群では、投与 2 日目以降で PT と APTT が有意に延長したという結果になっています。

治療効果の検討試験ということで、インダノファンの 200 mg/kg 体重/日で著しく PT と APTT が延長したということで、これに対してビタミン K を処置したところ、直ちに短縮化し、24 時間後には正常値まで回復したということです。これはその次の結論にありますけれども、インダノファンの血液凝固阻害作用がワルファリンと同じようなメカニズム、すなわちビタミン K 拮抗作用であるということが明らかになったということでございます。あと、治療措置としてはビタミン K の投与が有効である可能性が示唆されたということです。

○ 鈴木座長

非常にわかりやすい、ビタミン K 依存性の血液凝固因子が影響を受けていますという話になっているんだと思います。

高木先生、何か追加の発言はございますか。

○ 高木専門委員



字句のことなんですけれども、31～32行目の「ビタミン K 拮抗作用によることが明らかになり」というのが、ワルファリンでレスキューされたら、すなわちビタミン K 拮抗作用によるという辺りが、もうちょっと言い方があるのではないかと思うんです。

○ 鈴木座長

どういうふうに直せばいいですか。

○ 赤池専門委員

断定的に書き過ぎています。単にビタミン K が、せめて治療薬として使えるということを示唆はされるんでしょうけれども、これだけで確定はできないということです。

○ 都築課長補佐

よろしかったら、事務局でまた考えて、先生方に見ていただくような形でよろしいですか。

○ 鈴木座長

そうでしょうか。

○ 赤池専門委員

「明らか」というのではなくて「示唆され」とか、そのぐらいにしておいた方がいいのかもしれない。

○ 鈴木座長

そうですね。そこを直せば足りるかもしれないということですね。

そうしますと、残りは「(6) 代謝物 [5] のラットにおける 28 日間亜急性毒性試験」ということで、これは高木先生ですか。

○ 高木専門委員

代謝物 [5] については、そこにありますように、インダノファンの代謝物であるとともに中間製造原料でもあることから、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律に係わる安全性評価のために実施されたということです。

SD ラットに 0、3、10、30、50 mg/kg 体重/日の投与量で 28 日間強制経口投与しております。更に、0、30、50 mg/kg 体重/日投与群については 14 日間の休薬期間を設けております。

その結果といたしましては、雌雄とも PT と APTT の延長が最高用量の 50 mg/kg 体重/日投与群で見られております。これらの変化は回復性が見られたということで、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重/日ということです。

○ 鈴木座長

だから、これは代謝物 [5] もしくは中間製造原体ということで、これは非常に高濃度で、実際上は NOAEL が 30 mg/kg 体重/日ですから、相当高いところで APTT の延長等があるけれども、問題はなかろうということですね。

これは強制経口、ゴマ油に溶いてやったものなので、ちょっと様子が違うと思います。

(7) に移ってください。代謝物 [2] と [12] に関する実験です。これも高木先生ですか。違いますか。血液凝固阻害作用で、どちらでもいいんですけどもね。

○ 赤池専門委員

(5) の説明を私がしましたので、それでは (7) も私の方でさせていただきます。

インダノファンの単回経口投与における血液凝固阻害作用の有無の検討と、原因物質を検討するというので、これに関しましては代謝物の [2] と [12] について検討しております。

使った動物は SD 系のラットで、インダノファン、代謝物 [2]、更に代謝物 [12] を単回強制経口投与を行って検討しています。投与量は下の表 38 にあるとおりです。

次に、33 ページに結果が書かれておりますけれども、インダノファン及び代謝物 [2] の投与群で PT と APTT の明らかな延長が認められたということです。特に投与後比較的短時間で出て減衰するという作用が抄録の方で確認されているようです。

肝臓中の薬物濃度については、両投与群とも、投与後、肝臓に特に高い濃度の [2] が確認されたということですが、インダノファン投与後の肝臓にはインダノファンはわずかしこ検出されなかったということから、インダノファンの血液凝固阻害作用の原因は [2] であるということが示唆されたと書かれています。

代謝物 [12] の方は、インダノファンと代謝物 [2] の投与群で代謝物 [12] の濃度がより高い値を示したということですが、血液凝固阻害作用が認められなかったということですので、インダノファンの経口投与による血液凝固阻害作用の発現においては、[12] の関与は低く、むしろ、恐らく代謝物 [2] が実際に血液凝固阻害作用を発現する本体だろうということが、ここでは「推察された」と書かれていますけれども、まさにそのとおりだと思います。結論には至っておりませんが、示唆されたということになっております。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

高木先生、何か追加はございますか。よろしゅうございますか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

柳井先生も、このところはいいですか。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 鈴木座長

どうやら、幾つかある代謝物のうち、代謝物 [2]、ジオール体のところに血液凝固抑制作用があるというようなところまで、可能性ですが、調べられたということになります。

それを受けて (8) で、代謝物 [2] の 28 日間亜急性毒性試験がインダノファンと対照しながら行われています。

これはどうしますか。

○ 高木専門委員

代謝物 [2] につきましては、2、6、20 ppm、インダノファンにつきましては、20、60、200 ppm で試験が実施されております。

結果につきましては表 40 に示されているとおりで、代謝物 [2] につきましては 200 及び 60 ppm 投与群で雌雄とも死亡が見られております。20 ppm 群では APTT の延長が雌雄とも見られております。それに加えて、雄では ALT の増加が、雌では、これは 1 例だけですけれども、RBC 及びヘモグロビンの減少が見られております。

無毒性量は、その下の 6 ppm になっております。

インダノファンに関しましては、APTT の延長については代謝物 [2] に比べてより高用量の 200 ppm 投与群で雌雄とも見られております。

無毒性量は、その下の 60 ppm になっております。

以上です。

○ 鈴木座長

全体として見るに、インダノファンの毒性のプロフィールと、代謝物 [2] のプロフィールは比較的よく似ていて、代謝物 [2] の毒性が強いということに尽きるのかと思います。そうであれば、体の中で実際には代謝物 [2] が出てくるので、インダノファンの毒性試験を基にして ADI を考えてよろしいということになるのかと思います。

何か、全体を通じて御意見あるいは言い落としたこと等々がございましたら御指摘いただきたいと思っております。

平塚先生、最後のところは量的な関係とかを考えた場合に特に問題にするべきことはな

いですね。体の中でできてくる話のところですから特に問題はない。恐らく、植物の方ではどちらかと言えば主要代謝物 [8] ですから様子が違いますしね。

○ 上路専門委員

[8] だけではないです。[2] も多いです。

○ 鈴木座長

ですけれども、[2] そのものが入ってくることはある。だけれども、一応、毒性としては担保されていることですね。

○ 上路専門委員

それと、植物の方も残留試験でやっていますから、[2] も入っている。そういう面ではきちんと調べられているということです。

○ 鈴木座長

そうですね。メカニズムとしては調べられているということになると思います。

「III. 総合評価」に移りたいと思いますが、すみません、事務局の方からお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、事務局から御説明させていただきます。「III. 総合評価」でございます。

まず、ラットを用いた動物体内運命試験でございますが、経口投与いたしましたラットで全血中放射能濃度は投与 4～8 時間後に  $C_{max}$  に達した後に二相性の減衰を示しまして、 $T_{1/2}$  が 52～64 時間程度ということでございました。主要な排泄経路は糞中で、主な代謝物といたしましては親化合物のほかに主要代謝物 [2] と [12]、[17] といったようなものが糞中から分離されております。

マウスにつきましても同様な試験が行われているんですが、代謝のプロファイルはラットとほぼ同じだったんですけれども、マウスの方が代謝が早いというような結果が出ていたと思います。

水稻を用いまして植物体内運命試験が行われました。玄米への放射能濃度の移行はわずかでございますが、親化合物は検出されませんでした。主要な代謝物は [8] と [2] でございます。これは後ほど、動物でも試験をやって、代謝物 [8] が動物でもできているということを確認しております。

土壌中での運命試験でございますけれども、いずれも湛水条件、畑条件等で行われているんですが、推定半減期は短いという結果でございます。主要な分解物は [2]、[4] といったようなものでございました。

土壌吸着試験では、Freundlich の吸着係数は 6.78～30.2、有機炭素含有率で補正した吸

着係数  $K_{oc}$  は 103~1290 というこゝで、土にくっついてゝあまり移動しないというよゝうな性質が見えるかと思ひます。

加水分解試験では、推定半減期は pH4 で 10.9 日、pH7 で 101 日、pH9 で 147 日というこゝで、酸性側で分解が顕著である。それから、水中光分解試験におきましては東京の春の太陽光下で換算いたしますと 11.7~15.4 日というこゝで、比較的早く分解していくということがわかるかと思ひます。

土壌残留試験が行われておりまして、推定半減期は、インダノファンとしては 1~17 日、インダノファンと分解物を合計したもので 1~350 日という結果でございました。

作物残留試験が行われておりまして、インダノファンと代謝物はいずれも定量限界未満でございました。それから、魚介類におけるインダノファンの最大推定残留値は 0.033 ppm でございました。

毒性試験でござひますが、急性経口  $LD_{50}$  はラットの雄で 631 mg/kg 体重、雌で 460 mg/kg 体重、マウスで 509 mg/kg 体重程度、急性経皮  $LD_{50}$  は 2000 mg/kg 体重超というこゝで高い値、急性吸入  $LC_{50}$  はラット雌雄で 1.57 mg/L 超というこゝで高い値でした。一方、代謝物 [2]、[4]、[7]、[8] といったよゝうなものは親化合物よりも低い濃度で毒性が出ているというこゝでございました。

眼刺激性・皮膚刺激性では、眼に対して軽度の刺激。それから、皮膚感作性に関しましては Maximization 法で陽性でしたが、Buehler 法では陰性という結果が出ております。

亜急性毒性試験では、血液凝固系への影響というのが見られたんですが、はっきりと NOAEL が取れているという結果が出ております。

慢性毒性／発がん性試験では、明らかな発がん性というのはないということゝで、慢性毒性についても NOAEL がちゃんと取れているというこゝでござひます。

2 世代繁殖試験では、こちらゝ血液凝固因子への影響を思わせるよゝうな所見が出ていたんですが、NOAEL がしっかり取れているというこゝで、繁殖能に対する影響は認められておりません。

発生毒性試験では、やはり高用量では影響が出ているんですが、発生毒性はないという結論が出されております。

遺伝毒性につきましては、親化合物については遺伝毒性はないんですが、代謝物については一部、*in vitro* の試験で陽性が出ているんですが、生体にとって影響となるよゝうな遺伝毒性はないだろうという結論をいただきました。

各種毒性試験の結果から、インダノファン投与による影響は主に血液凝固阻害作用によ

る出血傾向であったというふうにまとめさせていただいております。

食品中の暴露評価対象物質は、インダノファン（親化合物のみ）と設定しております。

各試験の無毒性量と最小値を表 42 に示させていただきました。これでまいりますと、最も低い NOAEL はラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験で得られました雄の 0.356 mg/kg 体重/日になるかと思えます。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。今のまとめぶりですが、特に御異存のある先生方はございますでしょうか。

動物代謝は、これでよろしゅうございますか。

○ 平塚専門委員

ありません。

○ 鈴木座長

植物もこれでよろしいですか。

○ 上路専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

土壌、それから、その他の作物残留試験までのところもこれでよろしゅうございますね。

○ 上路専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

毒性関係ですが、一般薬理、毒性のところはよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 鈴木座長

そうしますと、全体の試験の中で一番低い NOAEL というのが、ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験で雄の 0.356 mg/kg 体重/日ということで、発がん性も認められない。繁殖能に対しても、催奇形性についても影響はない。変異原性も *in vitro* で染色体異常がありましたけれども、それに対応する *in vivo* の小核試験、あるいは肝臓の UDS の試験等でネガティブである。何よりも *vivo* の毒性試験で発がん性がなかったということで、安全係数 100 としてよろしいかと思えます。もし、それがよろしければ、0.356 を 100 で除して、0.0035 mg/kg 体重/日というのが ADI になるかと思えますが、よろしゅうござい

ましようか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。それでは、これを幹事会の方に上げたいと思います。  
これについてのその後の話等々を事務局の方からお願いいたします。

○ 都築課長補佐

本日は抄録の修正も含めて幾つか御指摘もいただきましたので、その点については対応させていただきたいと思います。また、評価書で直すところについても直した上で、また先生方に御覧いただくようなことにしたいと思います。その上で、この ADI の評価の結果を農薬専門調査会幹事会に報告させていただきたいと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

その次の剤、ヨウ化メチルなんですが、5時半までですね。

○ 都築課長補佐

今日は遠くからいらしている先生もいますし、先生方が是非ということであれば事務局の方でおつき合いいたしますが、もう無理ですね。

○ 鈴木座長

思ったよりもインダノファンが難しかったので、ちょっと時間がかかってしまったんですが、ヨウ化メチルはコメント対応ではあるんですが、残された時間で議論し尽くすというのは難しいかと思います。幾つか深刻な議論をしなくてはならない点が残っているようなので、今、事務局の方からサジェスションがありましたけれども、本日はヨウ化メチルについては審議せずということで。

○ 都築課長補佐

先生、できたらポイントになるところだけ、こういうポイントがありますというのを少しだけ事務局の方からお話しさせていただいて次回につなげられたらと思うんですが、よろしいでしょうか。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。そのようにしていただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

今回のヨウ化メチルはさまざまな御指摘をいただいております、それに対する御回答

を確認するというのは勿論大事なんですけれども、それと併せまして、ADIをどういうふうに決定するかというところで、経口投与試験と別に、吸入でNOAELを求めているという試験が幾つかございます。

具体的には、資料3のヨウ化メチル農薬評価書の46ページを開いていただきますと、毒性試験結果の一覧がございますが、ラットについては1年間の慢性毒性／発がん性併合試験を吸入で行っております。それから、2世代の繁殖試験、90日間の亜急性毒性試験、47ページのウサギの発生毒性試験が吸入で行われていて、この吸入試験を経口投与に換算するというような形でADIを求められるかどうかというところで、これは[案1]で書かせていただいているんですが、ちょっと気が早いんですけれども、もしウサギの試験をADI設定根拠にするとこうなりますというのが9～12行目で書いてあるんですが、ウサギの呼吸量、体重から、息を吸い込むことによって口に入るヨウ化メチルの量というのが単純に体重当たりで計算できます。これが100%、経口投与と同じように体の中に入るといふふうに考えますと、無毒性量が1.04 mg/kg 体重/日になるということでございます。

一方、動物代謝試験でラットの吸入と経口投与で、それぞれヨウ化メチルがどういうふうに体内に入っていくのかというのが比較できるようなデータがそろっております。これで行きますと、血中濃度のAUC、Area Under Curveを計算いたしますと、どうも経口投与したものに比べて血液の中に入る<sup>14</sup>Cの量が3分の1ぐらいになりそうだということになっております。

この辺のところをどう考えるかなんですけれども、恐らく吸入したときには、吸い込んだけれども体に入らないで吐き出してしまう部分が結構あるようで、体の中には入っていないみたいです。ですので、単純に呼吸量で口の中に入ったものが100%体の中に入って毒性を示したというふうに考えると、ADIを実際よりも大きい値にしてしまうおそれがあるということが言えるかと思えます。

それで、このヨウ化メチルのADIを設定するときには、ラットの動物代謝での吸入と経口の比較から、吸入毒性試験の結果から経口投与毒性試験の数字を換算できるかどうか。換算するとすればどれぐらいの係数をかければいいのかというところが一つの大きいポイントになるかと思えます。

もしくは、吸入試験が全く使えないということであれば、これは実はテストガイドラインの要求項目を満たしていないということになりますので、経口投与で全部やり直せ。そうすると、また何年間かここに上がってくるのが延びてしまうんですが、その辺のところの御判断をいただくというのが大きいポイントになるかと思えます。



○ 鈴木座長

今、一番現実的なエンドポイントのところで事務局の方から話があったわけです。吸入試験でやっているデータしかない。それをもって経口毒性に変えたいというときにどう考えたらよいか。今は吸気と呼気の話で、全部が吸収されるわけではないという話があったんですが、もう一つは恐らく投与時間帯、吸入にかかっている時間帯が丸々1日とかそういうわけではないというところの問題もあるのかなと思います。

平塚先生、その辺は、とりあえずは AUC を経口投与と吸入投与の話で比較して、実際にデータを出してみると、意外や、吸入の方は経口投与よりも吸収されていないという結果になったという話だったんですが、何かサジェスションはございますか。

○ 平塚専門委員

やはり、AUC で比較するというのはリーズナブルだと思うんです。もう一つは、吸入と経口で初回通過する、例えば経口の場合は肝の代謝。要するに分布のプロセスが異なってきますので、毒性標的臓器に対するヨウ化メチルの暴露評価の問題とか、あるいは代謝の影響という、肝代謝というのが経口の指標になると思うんですが、その辺が重要な点かなと思います。

○ 鈴木座長

大筋で、前の議論のときにも実はその辺りが問題になっていまして、ラベル体のところが  $^{14}\text{C}$  でラベルしているんです。それで、ヨウ化メチルの代謝を本当に反映しているのかというようなことがありまして、ヨウ素の話との関連とかそういうところで幾つかコメントが出されてきていまして、それについてはいろいろに答えられてきています。大筋で言うと、ヨウ化メチルの毒性影響として見られるのは、今、言われた肝臓のところを通過して無機化したヨウ素が血中に表れた部分があって、それが例えば甲状腺などに影響を及ぼしている可能性がある。したがって、毒性の所見のところというのは実はヨウ素の過剰状態というふうな形で考えることもできるというようなややこしい話を一部はしているんです。

その辺を考えると、AUC といってもメチルのところに付いた話のフォローしかしていないという話になると、さて、どうしようかというようなところで悩ましい部分が残っています。ですから、更に追加の係数をかけるのがいいのかと思ったりもしているんです。

これは、前に何か似たような気体のところでの話か何かがありましたね。

○ 都築課長補佐

1-メチルシクロプロペンというのを評価したことがございます。まだ結論には至ってい

ないんですけれども、1-MCPについてはEUで先に結論が出ていて、慢性毒性試験をたしか吸入毒性試験でやっていて、換算係数として吸入毒性試験の結果を経口投与に換算するために大ざっぱに10分の1をかけるということをやっています。吸入で考えられる、口に入った量の10分の1が経口投与量に相当するだろうということです。

○ 鈴木座長

たしか1-MCPの場合は、AUCの比較とかそういうものはやっていなかったですね。

○ 都築課長補佐

はい。データとしては我々は見えていません。

○ 鈴木座長

ちょっと悩ましいんですが、今日は結論は出せないにしても、今のような話が出てくるので、どうしますか。更に、この次のときになるべく簡単に議論ができるような形で事務局の方に意見を更に集約してもらおうというような形でいかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

先ほど、私、口頭でばっと言ってしまったんですけれども、紙を用意して、先生方にももう少し考えやすいような条件を整えたいと思います。

○ 鈴木座長

そうですね。コメント対応が結構分厚い形で出てきているので、なかなか読み切れるところでは難しいものがある。ですから、論点をもうちょっと整理した上で皆さんにお示しするというような作業をしてもらいましょうか。

それでよろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

若干、座長の不手際もあって、予定された時間内にヨウ化メチルの方については議論をすることができませんでした。大筋の問題点を事務局から提起していただきまして、皆様の御記憶にとどめておいていただき、次の審議のときに役立てようということで、本日の審議を終わりたいと思いますが、事務局からそのほかにございますか。

○ 都築課長補佐

今後の予定だけ御紹介させていただきます。

この後、来週なんですけれども、10月12日に第8回確認評価第三部会を開催。

10月19日に第16回総合評価第二部会を開催。

10月26日に第10回確認評価第一部会の開催を予定しております。

なお、次回の本部会につきましては、11月7日を予定しております。

関連する先生方にはeメール等でお知らせさせていただきたいと思っております。

本日はありがとうございました。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。それでは、本日の会議を終了させていただきます。