

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 総合評価第一部会 第 17 回会合議事録

1. 日時 平成 19 年 11 月 7 日（水） 15:13～17:37

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（ブタクロール）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、

津田（洋）専門委員、林専門委員、平塚専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長

(事務局)

齊藤事務局長、北條評価課長、都築課長補佐、猿田評価調整官、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 ブタクロール農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、ただいまから第 17 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名の総合評価第一部会の専門委員が御出席されています。また、親委員会から見上委員長に御出席いただいております。

なお、本日審議いたしますブタクロールにつきまして、鈴木座長より試験の一部を過去に担当したという申し出がございました。具体的には、本日お配りしております資料2の農薬評価書（案）の「10. 亜急性毒性試験」でございまして、25ページの「(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）②」の40,000 ppmまで投与されているもの、それから、27ページの「(4) 90日間亜急性毒性試験（マウス）①」の10,000 ppmまでの投与でございます。

参考資料として、食品安全委員会決定を本日机の上に配付させていただいておりますが、こちらでは、要するに申請者との関係で、申請資料等の作成に協力した者が委員または専門委員に含まれている場合には、食品安全委員会及び専門調査会における調査・審議及び議決は次によるものとするということ、具体的には議決が行われている間、調査・審議の会場から退出するというようになっております。ただし、当該委員または専門委員の発言が特に必要であると委員会または専門調査会が認めた場合に限り、当該委員または専門委員は出席し、意見を述べるができるが、議決には参加できないということになっているんですが、ただし、鈴木座長が担当した試験を今回の評価に用いないということであれば、審議に参加することができるという判断もできるかと思えます。できましたら、鈴木座長が担当した試験の扱いについて、今回は座長代理の林先生を中心に話し合っていただけだと思います。

#### ○ 林専門委員

鈴木座長を目の前にしながら、座長代理ということで話をさせていただきたいんですけども、まず、鈴木座長の担当された試験の取扱いをどうするかということを決める必要があります。担当された資料も今回の評価には使わないとだめだ、いけないというようなことになれば、それは鈴木座長が議論に参加できないということになってしまうんですけども、その中身を一度説明していただいて、それで我々専門委員の判断として、これは今回の評価に使わないということになれば、今、事務局の方から御説明があったような形になろうかと思えます。

まず、鈴木先生の方から担当された試験に関して説明をしていただいて、それを聞いた上で判断させていただきたいと思えますので、鈴木先生、どうぞよろしく願いいたします。

#### ○ 鈴木座長

ここに座っていていいものかどうか、問題だと思いながら話をさせていただきます。

農薬抄録の VIII-36 ページにラットの飼料混入による亜急性毒性試験として、1971 年に日本獣医畜産大学の名前で出された報告書の要約が書かれております。実際、この試験の報告書自体は、個別のデータ等々はディスクで配付されておりました、それを見ると、報告者は今道先生の名前になっておりますけれども、紛れもなく、私、この実験を実施しておりました、細かいことを言い出せば切りがないほど、といたしますのも、これは私、一番最初にやった毒性試験だったので、非常に印象深く、ある意味で非常に残毀に堪えない思いで見ております。

これは評価しない方がいいと思われる理由を簡潔に申しますと、まず実施が 1971 年ですから、その当時に微生物制御・感染制御ができるような動物飼育施設を備えているようなところはどこもありません。実際に GLP なども勿論ない時代のことでございまして、この試験のところを細かく見ていただくとわかりますけれども、ほとんどの動物が肺に感染病巣を持っております。その意味で、薬物の投与について純粋に評価するというのはなかなか難しい内容になっております。

更に、こここのところでは、抄録ではわからない形になっておりますけれども、CD を見ていただきますと明らかなんですが、例えば酵素の測定値のところ欠測値が非常にたくさんございまして、それらについて、これは明らかに手技のミスによって生じたものなんですけれども、抄録では、平均値を出してしまっているというようなところもあって、これらはその意味では科学的な評価に堪えるものではないと思っております。

平成 10 年の安評の評価の際にも同じ報告書が持ち出されまして、そのときにも座長の黒川先生に今のような事情をお話ししまして、この報告書については評価しない、外してほしいという話をしまして、委員の皆様から了解されたというような経過がございます。

以上の 4 点ぐらいが、これは使えないのではないかという理由でございます。

省略いたしましたけれども、マウスについても全く同様でございます。

#### ○ 林専門委員

どうもありがとうございました。

御意見をお伺いしたいんですけれども、今の要点としては、古い試験であるし、non-GLP の試験であります。だから、当時の飼育環境からしても、肺炎の感染症がほとんどの動物で認められたということ、それから、生化学値等にも欠測値が非常に多くて、実際、科学的な評価が可能かどうか危ぶまれるというようなお話だったかと思うんですけれども、御意見はございますでしょうか。

これは、内容の話も勿論ですけれども、この委員会としての考え方でもあると思うので、これは皆さんに御意見をお伺いしたいと思うんですが、まず隣の津田先生、これに関して何か御意見はございますか。これは評価対象外としていいかどうかという判断も含めて御意見をいただければと思います。

○ 津田（洋）専門委員

別に構わないと思います。

○ 林専門委員

外して構わないということですね。

○ 津田（洋）専門委員

はい。

○ 林専門委員

それでは、順番に行きましょう。高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

私も外した方がいいのではないかと思います。

あと、ラットに関しましては、見ている臓器もかなり限定されているというのも一つ理由に加えたいと思います。

○ 林専門委員

赤池先生、いかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

私も、外して構わないといえますか、外すべきだろうと考えます。

○ 林専門委員

小林先生はいかがでしょう。

○ 小林専門委員

毒性関係の方はよくわかりませんが、この資料を用いなければ成立しないというのだったらまずいでしょうけれども、次のところにも残留農薬研究所等でやっているラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験等もありますので、外してよろしいかと思えます。

○ 林専門委員

ありがとうございます。

○ 上路専門委員

私も、小林先生と同じ意見です。

○ 平塚専門委員

私も、専門ではありませんが、鈴木先生の方から御説明を伺った範囲では外してもよろしいと思います。

○ 林専門委員

どうもありがとうございました。

このデータしかないというのであれば、今も小林先生がおっしゃったように、これを何とか使わないと仕方がないんですけども、今回の場合は幸いに、ほかのデータでこれを十分補完するというか、正当に評価できる資料があるということもあって、それでは、このラットとマウスの資料を評価対象から外すということで皆さんの合意が得られたものと考えさせていただきます。

それでは、これで私の役目は終わって、本来の座長の方に以降の進行をお願いいたします。

○ 鈴木座長

どうも、大変御迷惑をおかけいたしました。今、皆さんに決めていただきましたように、日獣大の1971年のラットとマウスの試験は審議に用いないということになりましたので、再び座長に復活ということで、審議を始めたいと思います。

本日の議題は、農薬ブタクロールの食品健康影響評価についてです。1剤だけなんですけれども、結構いろんな試験がたくさんやられておりますので、それなりに時間がかかるのではないかと考えております。

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

まず、事務局から資料の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11月6日現在）」。

資料2として、ブタクロール農薬評価書（案）。

参考資料として「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」を配付させていただいております。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

資料等については、皆さん、お手元に行き届いておりますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

それでは、ブタクロールの審議を始めますが、まず事務局より経緯について御説明いただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

資料 2 のブタクロール農薬評価書(案) たたき台の 4 ページで、ブタクロールにつきましては、魚介類に対する残留農薬基準設定に関連して、平成 19 年 10 月 12 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先生方に事前にお送りしております、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。

農薬評価書(案) たたき台につきましては、それぞれの先生方からいただいた意見を見え消しにした形で作成しております。

また、予備の生データにつきましては、申請者から CD で提出されておりますので、こちらのテーブルのコンピュータで閲覧できるようにしております。必要なファイルがございましたらお申し付けください。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。CD のところが、結構、読みにくいもので苦労したんですけれども、必要な方は是非、事務局の方にお申し付けください。

ブタクロールの審議を始めたいと思います。いつものとおり、まず動物代謝から審議をしたいと思いますが、先ほど申し上げましたように、試験のタイプが非常に多うございますので、御説明はなるべく簡潔に、5 分ないし 10 分程度で行っていただいて、迅速な議事の進行のために御協力をお願いしたいと思います。

最初のところで、それでは、平塚先生お願いいたします。

○ 平塚専門委員

それでは、これから始めさせていただきます。「1. 動物体内運命試験」、7 ページからになります。

その前の 6 ページに、今回用いられる剤の構造式が記載されているものでございます。体内動態試験では、放射性同位体で標識したものを 사용합니다ので、7 ページ上段の 7 行に書かれておりますように、フェニル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの、それから、カルボニル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したものと並びにアセトアミド基の 2 位の炭素を  $^{13}\text{C}$  で標識したものをを用いて、以降の試験が実施されております。

それでは「(1) ラットにおける動物体内運命試験 (経口投与)」から始めます。

まず「①薬物動態」でございます。ラットとしてはSDを用いておりまして、経口投与量としましては、単回で低用量が10 mg/kg体重、高用量が1,000 mg/kg体重で実施されております。

血漿中の放射能濃度を測定して、その推移でございますが、表1にとりまとめられています。表1を御覧いただきたいわけですが、投与量が10 mg/kg体重と1,000 mg/kg体重/日、低用量と高用量になります。T<sub>max</sub>からT<sub>1/2</sub>のα相、β相を測定しておりますが、雄雌それぞれT<sub>max</sub>が8時間並びに11時間、高用量になりますと32時間並びに33時間ということで、減衰はT<sub>1/2</sub>のα相、β相を見ていただくとわかりますが、二相性を示している。こういう特徴を持った剤でございます。詳細につきましては、文章の中に記載されているとおりです。

「②排泄 (単回経口)」になります。経口投与による排泄試験の結果8ページの表2に記載されています。

主要排泄経路が尿なのか、糞中なのか、どちらでしょうかというところがポイントかと思いますが、投与量は先ほどと同じですが、雌雄の投与量にかかわらず、糞中への排泄が尿中より多いという結果が表2から見て取ることができます。また、投与後48時間の尿中及び糞中の排泄率は、低用量群で86.9~90.5% TAR、高用量群で63.0~84.2% TARで、高用量群で若干排泄が遅いといった傾向を示しております。

「③排泄 (反復経口)」で、同じくSDラットを用いまして、低用量10 mg/kg体重を反復経口投与、これは非標識のブタクロールを14日間投与を行った後に、15日目に標識体を単回投与するという、その結果が表3に示されております。

投与後48時間と240時間の尿および糞中排泄率を見ますと、先ほどの単回投与と同様に、糞中の方が尿中よりも48時間並びに240時間とも多く排泄されているという傾向が見て取れます。また、単回経口投与群よりも排泄速度が若干遅いという傾向を示しております。

ラットにおける本剤の主要排泄経路が糞中でございますので、胆汁排泄について④で検討されております。

胆管カニューレを装着しましたSDラットの雌雄を用いまして、低用量が10 mg/kg体重、高用量が1,000 mg/kg体重で単回経口投与した後の胆汁排泄試験でございます。

結果につきましては、次の9ページの表4を見ていただくとおわかりいただけると思います。

胆汁中には、投与後 48 時間で低用量群が 43.8～48.1% TAR、高用量群では胆汁中に 14.6～19.7% TAR の排泄が認められておりまして、低用量群と比べて明らかに相違が認められております。これは、高用量を投与することによって吸収速度がかなり遅延したことを反映しているというデータでございます。

続きまして「⑤体内分布」、SD ラットについてでございます。投与量は先ほどと同様、10 mg/kg 体重並びに 1,000 mg/kg 体重、単回経口投与後の体内分布試験でございます。

主要組織における残留放射能濃度は、表 5 に示されております。μ g/g で表記されております。

T<sub>max</sub> 付近、欄外のところに、低用量群では投与 9 時間後、高用量群では投与 32 時間後の残留放射能濃度ということで、括弧に記載されております。消化管に高い残留放射能濃度が認められておりますが、特徴といたしましては、赤血球中に高い放射能が検出される。また、72 時間後におきましても同様であるという、そこが一つの特徴かと思えます。文章の中では、血漿に比べて赤血球の放射能濃度が非常に高いということ、また、血液中の放射能は主として赤血球と結合して存在しているという記載で書かれておりまして、まさにそのとおりでございます。ほかの組織を見ても、肝臓、腎臓、脂肪、筋肉及び皮膚に比較的高い放射能が認められておりますが、試験終了時には 1% TAR を超える放射能が残留しておりましたのは、先ほど申し上げました赤血球であるという結果であります。

また、全身オートラジオグラフィを実施しておりまして、放射能は消化管、肝臓、肺、膀胱等、腎臓及び脾臓に高濃度に存在していたほかに、鼻甲介における局在も認められた。これが大きな特徴かと思えます。

続きまして 10 ページ目、今度は「⑥代謝物同定・定量」というところでございます。

排泄試験 1. の (1) の②③における尿と糞及び肝臓、胆汁排泄試験の 1. の (1) の④における胆汁中の代謝物同定・定量試験を実施した、その結果でございます。

代謝物は、かなり多岐にわたっておりまして、ここですべてを申し上げることはできませんが、表 6 を見ていただくと、その全体像がおわかりいただけると思えます。尿、糞、胆汁及び肝臓における代謝物が % TAR で記載されております。四角括弧の中の数値は代謝物の構造と一致して、これは後ほど見ていただくということにさせていただきます。括弧内が放射能の % TAR でございます。

特徴と申しますと、冒頭お示しいたしました構造から容易に類推できますように、クロル基のグルタチオンによる置換、並びにグルタチオンの代謝産物が主の代謝経路であるということがうかがわれます。



また、糞中におきましても、グルタチオン抱合体を前駆体とするようなスルフィド代謝物といったものが多数検出されている。

胆汁中におきましても、グルタチオンの中間代謝物が検出されているというのが特徴かと思えます。

言葉だけでは非常にわかりにくいので、代謝経路だけ見ていただきたいんですが、抄録の IX-54 ページを開いていただけますでしょうか。ただいま申し上げました原体、ブタクロールの塩素に対してグルタチオンが結合した代謝物が IX-54 ページで下にずっと並んでおります。

また、もう一つ、特徴としましては 14、右下でございしますが、このものがアミダーゼによって加水分解を受けたアミノ体、21 でございます。このものが恐らく酸化酵素によって、パラ位の水酸化を受けた後に硫酸抱合体となった 22 といった構造のものも生成するといったものがメインの代謝排泄経路かと思えます。

12 ページの私の方のコメントもよろしいですか。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 平塚専門委員

時間がないので、早く進めます。

抄録の IX-96 ページを見ていただきたいんです。ただいま申し上げましたように、ラットの推定代謝経路からはグルタチオン由来のものがたくさんできてくるわけですが、毒性ということを考えますと、先ほど申し上げました IX-96 ページの左下のアミノ体、21 ですが、このものから 22 に行く経路のフェノール体といったもののほかに、ここで示させていただきました代謝物 39。この代謝物 39 というのは、ちょうど 14 から右斜め下に入っていくところで、こういったものができてくるんですが、その前駆体の C から、その下の 40 というものができるというふうに記載されているんですが、(C) の 2 級のアルコール、これはグルクロン酸抱合体ができるんですけども、硫酸抱合体はできないのかという質問でございます。

と申しますのは、右下の 39 から 42 のデヒドロ体、ちょうどオレフィン二重結合が生成する代謝物ができておるわけですが、このものの生成経路を考えますと、ここで脱水反応が起きていなければいけないことになります。つまり、C から 42 を生成する経路で硫酸抱合体というものができていないんだらうかという疑問でございます。と申しますのは、ベンジルアルコールタイプの硫酸抱合体、あるいは芳香族に付いたアリルの硫酸抱合体と

いうのは、脱離して DNA 修飾性というものを示すことが知られておりますので、そういったものは果たしてできていないのだろうか。つまり、硫酸抱合体ができていないのかどうかというのが私の疑問でございます。

続きまして「(2) ラットにおける動物体内運命試験 (静脈内投与)」でございます。先ほどは経口でございましたけれども、静脈内投与としましては、1、10、100 mg/kg 体重で単回静脈内投与が行われております。

「①排泄」ですが、投与 48 時間及び 120 時間の尿及び糞中排泄率につきましては、表 7 に書かれています。

これは事務局の方から指摘がありましたけれども、抄録の IX-41 ページの表 2 になりますが、実は表 2 の数値をずっと足し算していきますと、累積の数値が違っております。そういったことで、ここを訂正していただけているという意味での表 7 になろうかと思いません。投与後 48 時間及び 120 時間までの累積排泄率の記載が間違っている。抄録 IX-41 ページの表 2 が実は間違っておりまして、その訂正も併せてしていただきたいということかと思えます。

それから、13 ページの「②体内分布」で、投与 120 時間後の血球、全血、血漿中の放射能濃度は表 8 に記載されておるとおりでございます。

先ほど来も触れましたが、全血中に高い放射能がありますが、その理由は血球中に含まれる放射能である。血球成分と結合しているということが、この表 8 から伺われます。

その他の組織につきましては、文章に記載されておりますように、120 時間後で肝、腎、肺、心臓及び骨髄に比較的残留放射能が多かったんですが、これは組織中に残っていた血液によるものでございます。したがって、いずれも残留放射能は 0.5% TAR 未満であったということです。

「③代謝物同定・定量」で、先ほどと同じように、代謝物はかなりの種類がございまして、そのほとんどがかなり少量であったということでございます。0.2% TAR 未満で、1% TAR 以上存在した代謝物としては、ここは数字だけにさせていただきますが、代謝物 18、23、そして、先ほど御紹介いたしましたフェノールスルフェート (代謝物 22) が同定されたということでございます。

以上、経口投与及び静脈内投与試験における代謝物の同定から代謝経路を推定しますと、ブタクロールの代謝経路としては、①グルタチオン抱合及びそれに続くメルカプツール酸経路による代謝作用、②フェニル基、エチル基及びブトキシメチル基の P-450 による酸化的水酸化、③アリルアミダーゼによるアミド結合の開裂、そして、④ブトキシメチル基の

ω-酸化、このようなものが代謝経路の主であったということでございます。

続きまして「(3)サルにおける動物体内運命試験」でございます。

まず「①薬物動態」で、アカゲザルを用いまして、ブタクロールを単独または非標識ブタクロールと混合して1個体当たり0.1及び5.0 mgで静脈内投与した薬物動態試験が実施されております。

ブタクロールの投与によりまして「表9 全血中における消失半減期」を見ておわかりのように、二相性の減衰を示しております。T<sub>1/2</sub>のα相が低用量で3.00時間、高用量では3.26時間。β相は低用量で116時間、高用量で110時間でございます。

また「②排泄」で、投与量は先ほどと同様でございます。

先ほど、ラットの場合は糞中が主要排泄経路であったわけですが、サルの場合は尿中に投与後12日間で54.7～57.4% TARが排泄されて、そのうち77.5～87.5%は投与後24時間で排泄されました。そして、糞中には34.7～39.0% TARでありまして、そのうちの42.2～56.7%が投与後24時間、77.7～89.2%が投与後48時間で排泄された。

そして、その主要排泄経路としては、先ほど申し上げましたけれども、サルではラットとは異なりまして、尿中経路が主要だったということでございます。

「③代謝物同定・定量」で、ラットと同じように、やはりたくさんの代謝物が検出されています。

尿中の主要代謝物としましては、やはりグルタチオン抱合経路から生成してまいりますシステイン抱合体(代謝物2)が主代謝物の一つであった。そのほか、チオ酢酸抱合体やtert-メルカプツール酸(代謝物4)、スルフィド体が酸化されましたスルフィニルメルカプツール酸抱合体等々が確認されております。

また、糞中は主要排泄経路ではありませんので、いろんな化合物が複数、低濃度で検出されたという結果でございます。

14ページが一番下で、サルの尿中の主要代謝物2はラットの尿中には存在しなかった。また、ラットの静脈内投与時の尿中の主要代謝物22、これはフェノールスルフェート、硫酸抱合体ですが、サルの尿中には検出されなかったという結果でございます。また、サルの尿中にはラットの尿中よりも多くの種類の代謝物が含まれていたという結果でした。

「(4)ラット及びマウスにおける分布及び排泄の比較」で、ラットとサルの結果は先ほど申し上げましたけれども、マウスではどうかということで、SDラット、L-Eラット、Fischerラット、ICRマウスをそれぞれ用いまして、動物体内運命試験が実施されております。

結果は表 10 でございます。120 時間後の尿及び糞中排泄の系統と種間の比較ということで、SD ラット、L-E ラット、Fischer ラットともに糞の方が尿よりも多く排泄されております。それに対しまして、ICR マウスでは、その差が極めて近くなったということで、こんな傾向でございます。尿と糞の比を見ていただきますと、それがよくわかりますが、ICR マウスでは 0.81、SD ラットでは 0.41 ということで、2 倍ほど違っているという結果でございます。

また、放射能の分布のところ、血球中にたくさんの放射能が存在するというものであります。ところが「(5) 血液結合性に関する種間比較 (*in vitro*)」で、ヒト、サル、L-E ラット、ICR マウスの全血を [phe-<sup>14</sup>C] ブタクロール存在下で 30 分または 24 時間インキュベーションした後に、ブタクロールの血液結合性に関する種間比較試験が実施されております。

結果といたしましては、30 分間のインキュベーションでは、予想どおり、ラットの血液では非常に高い放射能の結合が認められ、24 時間後では更にその傾向は顕著に上昇したというものでございます。

マウス、サル及びヒトですが、13% TRR、17~29% TRR 及び 10% TRR ということで、かなり種差があるという結果でございます。

したがって、特にヒトのヘモグロビンはブタクロールに対する結合性に低いことがこれによって証明されたということでございます。

事務局の方から、これは順不同になってしまったのかもしれませんが、申請者からのサルの系統ということで、マカク属のカニクイザルである可能性が高いということのようです。追加させていただきます。

私の方から、最後になります。「ブタクロールのヘモグロビンへの結合性の顕著な種差 (独特の性質) についてその理由を考察して下さい」。今、申し上げた種差というのは、結局、代謝経路によって生成する活性代謝物が種によって随分違う。多分、それが理由だという考察になるんだろうと思うのであります。ブタクロールでもそこまできちっと見ているのかどうかという意味で、つまり、22 というフェノールスルフェートという形では載っておるわけですが、それ以外にもやはり活性体というのは本当はないんだろうかという意味で考察させていただきました。

長くなりましたけれども、以上です。

○ 鈴木座長

本来ですと、ラットのところでの吸排分布だけなんですけれども、これはサルも使えば

マウスも使うし、そのほか、細かいことが随分いろいろやっておりますので、その意味ではデータは非常に豊富になっている。

ただ、素人目には何でこんなことをやるのかというのは全くわからないところがあって、全体として見るに、発がんとの関係ですね。トータルで見ると、鼻甲介、甲状腺、胃、肝臓といったようなところががんが見られるという話があって、それが恐らくはラットの話で非常によく見られるという話があるので、これをどうするんだというところを解決するためにこれだけのことをやったのではないのかと思うのですけれども、先生には類似の薬のアラクロールというものについての試験の抜粋は。

○ 平塚専門委員

後日いただきました。それで、これを見まして、私が先ほど最後に申しあげましたアミノフェノールというところまできちっとされていて、なるほどと思ひまして、実際に、この抄録を出した後にいただきましたので、そこまで私も深く考えてこなかったという経緯があります。

○ 鈴木座長

この話は、どういうふうにしましょうか。トータルで言うと、このアラクロールというのは、一番、代謝にしてもいろいろやられているように見受けられるんですが、22 といったようなところの硫酸抱合体とそのほかの、何になるんでしょうか、アニリン体でしょうか。ちょっと違うかもしれませんが、その辺での変換の中間代謝等についていろいろしているんです。

先生が言われるように、たしかブタクロールでやってあるのかというのはわからないんですけれども、構造上の類似性とかそういったようなところからすると、後から先生のところに行ったアラクロールの話で十分なのか、それとも、ブタクロールでやらないとだめなのか。その辺りで対応が変わってくるかなと思っているんですが、先生の感じだと、やはりブタクロールでちゃんとやってくれないとわからないということになりそうですか。

○ 平塚専門委員

実は、先ほども申しあげましたけれども、どこまできちつと言えるかはわからないんですが、ブタクロールの代謝経路とかを見たときに、実は、今、先生がおっしゃられましたパラアミノフェノール、アラクロールの抄録では 68 となっているものなんですが、このものからキノイミン体 (DEBQI) ができて、このものがエレクトロファイルとして DNA などを傷害する。つまり、この経路がラットではたくさん、それが主生成経路なんですけれども、ほかの動物ではそうではないという、すごく大ざっぱに言ってしまおうとそう

いうふうなものです。

○ 鈴木座長

あるいは、鼻ではそういうものが出ている。解毒される方向には行かないけれどもという話もありますか。

○ 平塚専門委員

はい。*vitro*でいろいろと検討されておるわけで、トータルの傾向としては非常にアラクロールの代謝に似ていることは似ています。ですから、そうかなという感じは取れますけれども、でも、アラクロールとブタクロールはやはり構造が違いますのでね。

○ 鈴木座長

非常に大きいポイントだと思うんです。多分、アラクロールも農薬ですし、更にこれと類似の農薬もあって、恐らく、発がん性も似たようなところであるはずだと思うんですが、聞くところによると、プロフィールが違うというようなことがあって、このアラクロールのお話を基にして、すべてのところを展開するという話で本当に説明がつくかどうかというのは若干不安なところがあるんです。

ですから、さすがに平塚先生は鋭いとお聞きしていたんですけれども、やはりブタクロールでちゃんとやらないとだめではないかという話はポイントかもしれません。もし、そうだとすると、これは代謝をもう一度やれという話ですから、結構、大変ですね。

大筋では、アラクロールでやってある話と極めて類似したパターンになると考えてほとんど問題ないですね。

○ 平塚専門委員

代謝物が多岐にわたっていますので、見えるものというのはグルタチオン、つまり、クロールと置換したところがよく見えるわけです。そういう意味では、これは非常に似ている。直感的には、これは当たり前なんです。

○ 鈴木座長

それから、基本的には硫酸抱合体のところもそうですね。最初のところは見えるけれどもね。

○ 平塚専門委員

ただ、アミノ基に対する4位の水酸化というのがかなり顕著には起きているわけですが、いわゆるキノンイミンに行く前駆体ということになりますが、そのものが本当に、ここで書かれているような、ほかの臓器に対する活性体になっているのかどうか。確かに、赤血球の中の結合という意味で見れば、キノンイミン体がそれに結合しているんだろうと

いうことは言えるとは思いますが、果たして、そこまで、ほかで起きている、先生が先ほどおっしゃったような毒性が赤血球で認められているのは下垂体によって引き起こされているのかどうかというところまではなかなか言えないだろうという感じは、私は毒性の専門家ではありませんけれども、そういう感想があります。

○ 鈴木座長

私も判断がつかないんですよ。逆に私は化学の方はそんなに得意ではないので、どこまでどうやれば、この毒性のプロフィールで見られているような発がんの臓器差とか、あるいは種差とか、そういったようなところの話が説明されるのかについて、よくわからないから、全体として見る限りでは、発がん性のところは変異原性との関連で言うと、どうも、DNA 障害性とは見えないというところがあるので、そういうところとの兼ね合いで、どこまでを解明しなければ危ないという部分で、私自身はよくわからないところがあるんです。

その意味では、今、変異原性とかの話もしてしまったものですから、林先生、もし、今、議論しているようなところで関連して、何か指導的なのとか、こういうものだという話があったらお願いできますか。

○ 林専門委員

特に、アラクロールの方とどうこうというのは私もよくわからないんですけど、今、私の方から言えることとすれば、今回の評価剤であるブタクロールのデータを、遺伝毒性に関してはかなりありますので、やはり、それを淡々と評価するより仕方がないのかなとは思っています。

○ 鈴木座長

そうすると、とりあえず、平塚先生が言われている化学物質の変化に関する種差や臓器差といったものについてはペンディングにしておいて、議論を先に進めてよろしいですか。

津田先生、がんのところ、これは何種類かのタイプのがんができてくるんですが、それについて作用機序が結構細かくやっておりますね。その辺との関係でも、もう一度また化合物との関係で出てくるかとは思いますが、今の化合物の変化のところはどのように扱ったらよいかというアイデアがあればお教えいただきたいんです。

○ 津田（洋）専門委員

代謝過程とか類似化合物はありますが、それより前に、本剤を投与して、がんの発生が有意かどうかという方が先でしょう。まず、本剤で評価することが先だと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、もう一度戻りましょうという形で、平塚先生、その辺のところは解説をし

ていただくというか、特に今のところで、がん原性との関係でこういうもの、特にタンパクと結合してしまうというような話は注目しておかないといけないところなんだというようなことでもあれば、解説を更にしていただきたいんです。

○ 平塚専門委員

わかりました。

○ 鈴木座長

最初に代謝の話のところ、いきなりがんとの関係などというような話に飛んでしまったものですから、十分な議論ができないのも当然だと思います。すみません。

そういう意味で、この点については毒性との関係で立ち返りたいと思います。平塚先生、しばらくお考えいただいて、後ほどお願いいたします。

それでは、引き続いて代謝の関連で、植物の方の話を進めていきたいと思います。小林先生、お願いいたします。

○ 小林専門委員

「2. 植物体内運命試験」につきましては、フェニル基をラベルしたものを用いまして、水稻について実施しております。

水稻につきましては、土壌処理と田面処理の2つの方法で行っておりまして、まず最初に16ページの「(1) 水稻①」は土壌処理したものです。播種3週間後の水稻にフェニルラベルしたブタクロールを1.12 kg ai/haの割合で土壌処理しまして、その後、湛水状態に保っております。

この結果ですけれども、茎葉部と玄米を分析しておりまして、収穫期4か月後のデータが表11に載っております。茎葉部の方は9.87 mg/kg、玄米の方には0.82 mg/kg検出されておまして、玄米の放射能の濃度は非常に低いということで、玄米への移行性は低いと思われまして。

主要代謝物としましては、真ん中の辺りに書いてありますけれども、茎葉部で一番多かったのは、スルホン酸体の25。これが12.1%TRR出ております。その次にオキサミン酸の代謝物34。これが7.2%TRR程度出ておまして、あとは*sec*メチルスルホンの6.1%TRRというのが出ているんですけれども、わかりづらいので、抄録のIX-109ページを御覧いただきますと、そこに代謝経路が出ております。

すみません、代謝経路については次の水稻のもう一つの田面処理したものと一緒に説明します。

茎葉部のところでは、スルホン酸とオキサミン酸が非常に多く出ていますが、玄米中で



は代謝物 20。抄録の IX-109 ページでは一番下にあるんですけども、それが出ている。

「(2) 水稻②」では、3 葉期の水稻に 1.5 kg ai/ha を田面処理したものですけれども、それを湛水状態に保って処理したもので、収穫期というのは先ほどの 4 か月よりは若干長い期間の 148~156 日後になっております。これは表 12 に結果が出ておりまして、この場合は根部と稲わら、もみ殻、それから、玄米を調べておりまして、根部には 2.29 mg/kg 出ております。玄米の方では 0.125 mg/kg と非常に少ないことから、玄米への移行性は低いということです。

代謝物としましては、玄米中に 6 種類の代謝物が出ておりまして、まず、抄録の IX-109 ページで見ますと、1 がブタクロールです。それがブトキシ基の付いているものと、クロルのところがスルホンとかスルホキシドとかになっている群。それが下の方です。それから、ブトキシメチルが外れたものが、真ん中の括弧をしてある中間体 14 となっております。1 から下へ行くところは、中間体 9 です。また、14 からブトキシが外れたものは、そのまま 33、34、35 と行くんです。もう一つ、クロルのところが水酸化が起きているのが 28 という化合物の方に行きます。そういうルートで、33 からは、糖が付いたもので 35 が出ています。

そのほか、クロルのところが置換して、硫黄化合物が付いているものです。それが下の方に 11、13、それから、11 から 19 へ行き、最終的には 25 という化合物ができています。代謝物 25 が最初の「(1) 水稻①」の試験の主たる代謝物になっていて、これが 12.1% TRR 出ているんです。ルートとしては、大体 3 つ考えられます。

玄米の方に行きますと、抄録の IX-118 ページです。今度は特色としましてはブタクロールが真ん中に書いてあります。クロルが外れて、動物でもできていますけれども、グルタチオン抱合体 59 が中間体として出ていて、その下のところでスルフィド、スルホキシド、スルホンという、9、11、13 へというルートがあります。

それと、これは茎葉ではできていないんですけども、図の斜め左の 14 から 27 という化合物ができておりまして、同定されていて、この辺の 11、13 とか、スルホン、S を持っているものと 27 というのは収量としては 0.001~0.005 mg/kg しか出ていませんので非常に少ないんですけども、ルートとしてはそういうものが考えられている。

玄米に特色として出ているのは、グルタチオン抱合の 59 です。玄米は、そのような代謝が行われております。

「3. 土壌中運命試験」の方は、やはりフェニルラベルしたものをを用いまして、好氣的湛水土壌と好氣的土壌中、それから、嫌氣的土壌の 3 点と土壌吸着試験を行っております。

「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」としましては、水相にブタクロールを添加しております。これは軽埴土を用いておりますけれども、水相に添加しまして、181日間のインキュベーションをしています。

分析としては土壌と水相を見ておりまして、水相中の放射能としましては、処理直後に85.8% TARが検出されまして、7日後には急激に減りまして、1% TAR以下になっております。それとともに、土壌の方で抽出されてきている放射能は3日後に最大の78.5% TARです。それで最終日の181日後には37.1% TAR残っております。

親化合物は、経時的に減少しまして、処理181日後には10% TAR程度に減っております。

主要代謝物ですけれども、主に分解物9で処理181日後、最終サンプリング時で17.6% TAR検出されております。

その次に多かったのが、土壌の方はIX-124ページで、親からS含有の化合物9がメインに生成します。それから、26と28です。26は下へ行ったものですが、これはクロールが外れています。それから、28というのは水酸化が起きている。こういうものができております。26は8% TAR程度あるんですけれども、28に関しましては1.6% TARしか存在しておりません。

この土壌中の推定半減期に関しましては、58.6日です。

ルートは、このように別々になっております。

1から9に行く間には、先ほどの59という中間体を経ているんですけれども、IX-170ページの全体の代謝の分解経路を見ていただくと明らかです。土壌代謝の矢印というのはバーとドット、バーとドットというので、この1というのが、このスキームを縦に見ると、左から2番目ぐらい、真ん中辺りにありますがブタクロールで、それが59に行ってます。太い白抜きの矢印というのは植物代謝です。植物代謝も、この59を経ているということです。

この図では見づらいですが、59を経て来ていますけれども、大きく書いてあるのは、植物代謝の抄録IX-118ページのところです。

それと「(2) 好氣的土壌中運命試験」の方は、全体のもので見ますと、1という化合物からブチル基が酸化して、30を生成して、その後、32、34というふうなルートになっております。

もう一つ、先ほど25が出てきましたけれども、先ほどの25というのはIX-170ページの一番右の下から3番のルートのところです。

その土壌というのは、これだと 1 から中間体で 14 に来て、左です。黒い矢印と白い矢印が一緒になって下に行くものがあるんですけども、それからずっと、今度は右の方へ行って、19、20、25 というふうに行っている。ちょっと見づらいですけども、そのルートで行っています。

「(3) 嫌氣的土壌中運命試験」の方へ行きますと、これはカルボニルのところをラベルした化合物を用いておりまして、分解物としましては 30 ができておりまして、炭酸ガスは非常に少なく、0.48% TAR 程度しか出ておりません。

「(4) 土壌吸着試験」に関しましては、カルボニルラベルのものと、非標識体を用いております。それぞれ海外土壌のシルト土壌、埴壤土、砂壤土等の 4 種を用いておりまして、Freundlich の係数、それから、有機炭素含有率により補正した係数をそれぞれ出しておりますけれども、有機炭素含有率により補正した係数が、大体、450～588 ぐらいになっております。

非標識のブタクロールを用いた、日本土壌の方が若干高い値で出ておりまして、日本の方は 1,330～4,430 ぐらいの吸着係数になっております。

次に「4. 水中運命試験」の方へ行ってよろしいですか。

○ 鈴木座長

いいですよ。

○ 小林専門委員

「4. 水中運命試験」は評価書（案）たたき台の 19 ページです。これに関しましては、加水分解試験の 2 種類と、水中光分解試験をやっております。

加水分解試験の 2 種類というのは、いずれも緩衝液を使っておりますけれども、1 つは 25℃でやり、1 つは 43～44℃での設定になっております。インキュベートの期間は両方とも 28 日間です。

25℃では、分解物はまるっきり検出されておりました。それが「(1) 加水分解試験①」です。

「(2) 加水分解試験②」が 43～44℃ですけども、この条件を用いますと pH によって変わりがまして、pH6 のときでは分解物は認められませんでしたけれども、pH3 でほんの若干の分解があります。親化合物が試験終了時の 28 日でも約 88% TAR 残存していますが、分解物が 14 と 28 が出ております。28 というのは、IX-170 ページの図でブタクロール、真ん中のところから上に行ったものです。これは、植物代謝とか土壌にも出ているんですけども、これと 14 が検出しています。14 というのはブタクロールから下に来て、中間

体があるものの斜め右に行っているものです。ブトキシメチルが外れているものが 14 です。それと、28 というのはクロルが置換されて水酸化となっているものです。このところへの矢印には光による分解物とは書かれていないので矢印を追加する必要があります。

同じく、28 が pH9 でもできるんですけれども、いずれにしる、親化合物の残存率が非常に高いです。

「(3) 水中光分解試験」に行きますと、これはフェニルの方のラベルのものを用いております、キセノンランプを用いて、蒸留水と自然水をやっております。蒸留水については pH6.5、自然水は pH9.0 です。

試験終了時に、ブタクロールは約 70% TAR 前後存在しております、やはり、これも 28 という化合物ができております。

蒸留水での半減期は 17.2 日です。自然水は 15.4 日です。これらを東京における春の太陽光下での推定半減期に換算しますと、74.1 日というのが蒸留水、自然水の方は 66.4 日になっております。

そこまでが代謝で、あと「5. 土壌残留試験」です。「5. 土壌残留試験」は 20 ページの表 13 を見ていただきますと、分析対象物質はブタクロール、親化合物だけです。

そうしますと、そこに書いてあるように、圃場試験と容器内試験を行っているんですけれども、圃場試験では大体 5~20 日が推定半減期、土壌の種類を問わず、そのぐらいです。容器内試験に関しましては 8~36 日です。

「6. 作物等残留試験」ですけれども「(1) 作物残留試験」も分析対象化合物はブタクロールだけです。これは水稻の試験で行っているんですけれども、いずれにしる定量限界未満でした。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」ということで、ブタクロールの公共用水域における環境中予測濃度 (PEC) 及び生物濃縮係数 (BCF) を用いまして、魚介類の最大推定残留値を求めています。ブタクロールの PEC は 0.29 ppb。それから、ブルーギルを用いた生物濃縮係数の平均が 162 ということで、魚介類における最大推定残留値は 0.235 ppm と算出されました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

植物から土壌、水中、土壌残留と作物残留、魚介類まで全部やってしまいましたけれども、全体として、このブタクロール自体は非常に壊れやすく、水中のところを除けば、

すごくいろんなものに壊れていってしまう。だから、その際に動物と全く異なるようなものというのはなかなか出てこないと考えていいわけですね。

○ 小林専門委員

そうですね。システインとか、そういうのは勿論出てきません。

○ 鈴木座長

抱合のときの特殊なものです。だけれども、それは動物の方で出ているわけでしょう。

○ 小林専門委員

はい。動物では出ています。

○ 鈴木座長

だから、植物の方で動物には出てこないものが出てくるというような危険性はほとんどないということですね。

○ 小林専門委員

そうです。

○ 鈴木座長

そうすると、最後の作物残留や土壌残留のところで測定しているのが親化合物のブタクロールだけで、それでいいわけですね。

○ 小林専門委員

そう思いますけれども、出ていても量が少ないと思います。

○ 鈴木座長

非常に乱暴なまとめ方をしてしまいましたけれども、上路先生、もし御追加があればお願いいたします。

○ 上路専門委員

今、小林先生が御説明されたとおりで大体いいと思います。

ただ、抄録の IX-170 ページで、非常にわかりづらいマップが入っているんですけども、光分解と植物でできる 28 が、動物で入ってきていないのではないかと思います。

ですから、クロルが外れた OH になったものと、マップの一番右端の中段にある 25 番のところが植物特有の硫酸抱合ですか。

○ 鈴木座長

植物ですか。

○ 小林専門委員

25 番ですね。

○ 上路専門委員

25番が植物に出てくるんですね。量的には少ないものだと思いますけれども、それが入ってきており、それだけの違いだと思います。

それと、私が指摘させていただいたところはかなり直していただいていますから、それでいいんですけれども、IX-170ページの厄介なメタボリックマップの中で、動物、植物、土壌、微生物、底質土壌という形で入っているんですけれども、この中に水中だけは抜けているんです。水中で28と14ができてきているので、水中分解というものを加えていただいて、14と28に矢印を入れていただきたい。その追加をお願いします。

それだけです。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

そうすると、とりあえず、結論的には、測らなければいけないものは親化合物でよい。特有のものは28とかが出てくる可能性はあるけれども、量的には少ないからよいだろう。

それから、水中の代謝については28と14に矢印を入れてくださいということですね。

○ 上路専門委員

はい。お願いします。

○ 鈴木座長

平塚先生、今の点、動物との違い等々で何かコメントはございますか。

○ 平塚専門委員

特にありません。非常にコンプリケーティッドで、すべてが理解し切れていませんのでね。

○ 鈴木座長

それでは、ここから毒性関連の話に移りたいと思います。

「7. 一般薬理試験」で、赤池先生お願いいたします。

○ 赤池専門委員

それでは、評価書（案）たたき台の21ページ「7. 一般薬理試験」について説明させていただきます。こちらにも書かれていますように、マウス、ウサギ、モルモット及びラットを用いて一般薬理試験が実施されています。その結果は表15にすべてまとめて書かれています。

まず、中枢神経系に関してはマウスとウサギの2種類の動物で調べられております。まずIrwin法を用いたマウスでの一般的な試験ということで一番上に記載されておりますけ

れども、無作用量が 210 mg/kg 体重、350 mg/kg 体重以上で「結果の概要」と書かれているような変化が認められております。350 mg/kg 体重以上という中でのことですので、低用量でどちらかという中樞抑制的な変化で、更に高用量になりますと、1,000 mg/kg 体重で全例が死亡したということですのでけれども、更にそういう致死的な作用によるものと思われましても、中枢性興奮、苦悶反応等、かなりドラスチックな変化が出てきているということですので、かなり投与量が高いということですので、全体のストーリーの中ではそう問題になるものではないと思われまします。これは腹腔内注射で投与されております。

あと、ウサギは経口投与での変化を見ておりますけれども、検討した投与量では影響がなかったということでございます。

自律神経系につきましては、*in vivo*でウサギを用い、また、摘出回腸の標本はモルモットを用いておりますけれども、ここに書いてありますように、ウサギの方では 5,000 mg/kg 体重まで影響なし。それから、摘出回腸標本におきましては、無作用量が  $10^{-7}$  g/mL だったということです。

呼吸循環器系に対する作用がウサギで検討されておまして、無作用量が 50 mg/kg 体重。

消化器系に対しましては、1,300 mg/kg 体重まで影響はなかったという結果になっております。

骨格筋に対しましては、無作用量が 150 mg/kg 体重。

血液系に対しましては、 $10^{-4}$  g/mL が無作用量。それ以上の濃度、 $5 \times 10^{-4}$  g/mL で溶血性が認められたという結果になっております。

血液凝固に関しましては、最大用量の 5,000 mg/kg 体重まで影響なしということで、一般的に、投与ルートにもよりますけれども、比較的高い無作用量であったという結果になっております。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

高木専門委員から、この点についてコメントが付いているようなんですが、ちょっと御説明いただけますか。

○ 高木専門委員

マウスの一般症状のところ、腹腔内投与をしているんですが、この剤そのものに眼刺激性と皮膚刺激性と両方あって、刺激性があるので、これを投与することによって、刺激

による痛みで反応が強く出て、神経症状の観察がうまくできていないのではないかという懸念があったので、腹腔内投与をあえて選択したことについて、聞きたいと思ったんです。

○ 鈴木座長

これは、赤池先生、何か御説明できますか。

○ 赤池専門委員

実際にどの程度痛みの反応が起こっているかということについては、特に記載がありませんでしたので、判断が付きませんが、一応、210mg/kg 体重/日までは変化がなかったということですので、そこまでは腹腔内注射による全般的な構造変化はなかったのではないかと思われます。

もし、刺激性が出てくるとすれば、当然酢酸ライジング、いわゆるおなかを伸ばすような痛み反応が出てまいります。もしかすると、非常に高い量で苦悶反応ですとか、中枢性興奮というのが報告されていますから、もしかしたら、そういったものが影響しているかもしれないけれども、いかがでしょうか、その辺は。

○ 鈴木座長

この辺のところは、投与ルートが経口投与でなければならない。あるいは何で腹腔内を選んだのか。代謝のところでも静脈内に投与して、代謝を調べているようなところもあって、それはそれで意味があるわけですがけれども、今回のところは、中枢神経の Irwin でこういう話をしたのは、何か理由があるのでしょうか。

○ 赤池専門委員

まず、Irwin 法を用いるのは、一般的に用いられますので、これでよろしいかと思えます。わざわざ腹腔内注射法を用いたというのは、ちょっと私にも判断しかねますけれども、たしか記憶違いではなければ、大分作用のオンセットが遅い、特に経口の場合にということで観察しやすい。腹腔内注射ですと当然、それでもかなり私の印象ではピークに達する時間が遅いという印象がありますけれども、そういう観察のしやすさということで、もしかしたら、こういう方法、腹腔内注射ということを用いているのかもしれない。

○ 鈴木座長

特に、何か、全くこの剤の影響がとらえられていないとか、そういう話ではないですね。

○ 赤池専門委員

妨げられている可能性は全く否定はできませんけれども、ただ、少なくとも無作用量というふうに出て、何も観察されていないという記述の部分については問題がないのではないかと思えます。



○ 鈴木座長

後でまたあれしますけれども、高木先生は、どうしてもこれをメーカーに理由を聞かないと納得できませんか。

○ 高木専門委員

そこまでは。少し疑問に思ったので、コメントをしましたまでです。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。それでは、急性毒性の方をお願いします。

○ 赤池専門委員

急性毒性試験ですけれども、LD<sub>50</sub>を求めるために、単回投与による致死作用を検討しております。

その結果が、22ページの表15にまとめております。用いた動物は、ラット、マウス、ウサギ、種々の系統で検討しておりますけれども、まとめて説明いたしますと、全体として非常に高いLD<sub>50</sub>であるということで、最も低いのが全身投与におきましては、腹腔内I CRマウスで、雄の940mg/kg、次行がFischerラットの雌の方です。それで975mg/kg、それ以上につきましては、全部1g/kg以上ということですので、LD<sub>50</sub>としては非常に高い量であった。当然、そういったLD<sub>50</sub>に近い量でいろんな変化出ておりますけれども、特に特出すべきものはないんじゃないかと思えます。

次に、吸入の試験が一番最後に2つのカラムで示されております。SD系のラットで検討されておまして、2つの実験が記載されておりますけれども、片方が、1.15~3.34mg/L、これは室内の濃度のようなのですが、体重換算当たりで出していますが、死亡例は検討した中では出なかったということで、もう一回の実験におきまして、5.3mg/Lで死亡例はなかったということです。

○ 鈴木座長

高木先生、何か追加はございますか。

○ 高木専門委員

ありません。

○ 鈴木座長

いずれにしても、かなり古い時代にやられたものでは、現在では限界用量という概念がありますが、こんな高い用量はないんですけれども、貴重なものかもしれません。

○ 赤池専門委員

今では動物を用い、なかなかこういうことまではやらないと思えます。

○ 鈴木座長

それでは、特に問題はないようですから、眼、皮膚に対する刺激性のところに移ってください。

○ 高木専門委員

NZW ウサギを用いた眼・皮膚刺激性試験が実施されておりまして、両方とも中程度の刺激性が認められております。

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、結果は陽性ということです。

○ 鈴木座長

これは、何かコメントとか、そういうのはございますか。特に事実としてこれはこれ为好いという話になりますね。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

それでは、亜急性毒性の方に行ってください。

○ 高木専門委員

Fischer ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験が実施されております。結果については、表 18 に示すとおりで、標的臓器としては、肝臓、それから腎臓、そして膀胱が主なものです。雄では 1,000ppm 以上の群で肝細胞腫大、それから尿細管の萎縮等が見られております。それから、雌では膀胱上皮の過形成が 1,000ppm 以上で見られております。

無毒性量は 300ppm ということになっております。

以上です。

○ 鈴木座長

先ほどのヘモグロビン等の結合性ということからすると、血液の変化というのは当然かもしれない。これについては、毒性の先生方のところで何かコメントはございますか。

○ 赤池専門委員

特にございません。

○ 鈴木座長

(2) が除外ということでございます。

3 番目のラットの亜急性がもう一つありますね。

○ 高木専門委員

先ほどの Fischer でしたけれども、今度は SD ラットを用いた 90 日間の亜急性毒性試験が実施されております。投与量は 1,000、5,000、7,500、15,000ppm です。

結果については、表 22 に示すとおりです。標的臓器としては、腎臓、それから胆管、肝臓、それから赤血球、貧血が見られております。それから、甲状腺の重量の増加も見られております。

そういうことで、無毒性量は 5,000ppm 以上の群でそういった変化が見られたので、その下の 1,000ppm ということです。

以上です。

○ 鈴木座長

その次に書かれている高木先生からのコメントについて、少し説明していただけますでしょうか。

○ 高木専門委員

1 つは、甲状腺の臓器重量、比重量増加が雌雄とも見られているんですけども、病理組織のデータが CD の資料を見ても、ちょっと見られなくて、申請者の方は影響はないと言っていたんですけども、データが示されていないので、ちょっとそれを示していただきたいというのが 1 点。

それについては、その下の事務局の方で抄録 46 の下から 3 行目にあるということなんですけど、下垂体は、ない。

○ 鈴木座長

事務局はどこのことを言っているのかな。本当はないのかな。

○ 都築課長補佐

ないですね。

○ 鈴木座長

そうすると、病理について甲状腺の話は記載しないの。45 ページの下から 3 行目、4 行目のところに、1,000ppm 投与群雄雌において、肝臓及び甲状腺の臓器重量の増加が認められたが、組織学的には異常がなくという表現があるんですけども、表の方は異常がなかったから表をつくらなかったというふうにも解釈できるんですけども、これではだめなの。

これは、いつのデータですか。1980 年ですね。最初の一冊目のデータは、1987 年で GLP 対応なんですね。今の 3 冊目の話というのは、1980 年では、バイオダイナミックス社で実施している。それで受けているところは残留農薬研究所。

前のものは、残研で全部やったのではないかな。1987年に残留農薬研で受けて GLP で対応しているという話なので、実は3番目の試験は GLP 対応ではないということなんだけれども、どうでしょうか。

最初のところの話で、ことは足りますか。しかも、実際上は、1987年の最初の試験は、1,000の下、300ppmというのをやっているんですね。3つ目の試験というのは、1,000の下がやっていない。一応、記載としては甲状腺のところは重量増加はあるけれども、組織学的には影響がなかったと書いてあるだけ、この辺が怪しいということであれば、あえてこれを取らなくても、最初の試験で実はより低いところに NOAEL が設定されているということにもなるんだけれども、どうしますか。参考データぐらいにしておきますか。結構きちんとやってあるデータだと思いますよ。先ほど除外してもらった試験とは比べものにならないぐらいよい試験だと思います。

○ 高木専門委員

最初の方は Fischer で、次の SD がラットなので、一緒に総合して判断するというのはなかなか難しいかもしれない。

○ 鈴木座長

この試験というのが捨て難いと。

○ 高木専門委員

これはこれで意味があると、もし、甲状腺のデータがあれば出していただきたい。なければ、しょうがないと思います。

○ 鈴木座長

non-GLP だしね、なかなかこの辺のところはどうなるか、どうしますか。

事務局、何かいいアイデアはありますか。これは困りましたね。

○ 都築課長補佐

聞くだけ聞いてみるということはできます。

○ 鈴木座長

そうしますか。なければ、またそのときに考えましょう。一応、全体としてのラットの90日の NOAEL ということになれば、ストレインは違うけれども、GLP の試験の方で取れてはいるので、あまり大きな問題にはならないかもしれない。聞くだけ聞いてみましようということにしておきたいと思います。よろしゅうございますね。

ラットの亜急性については、それでよいとして、どうぞ。

○ 高木専門委員

あと一つ、貧血の原因と、あとメトヘモグロビン血症を起こす可能性があるかどうかというのを考察していただきたいというコメントを出しました。

○ 鈴木座長

平塚先生、さっきのアミノフェノールあるいはアニリン体の代謝物なんかができることから考えると、あるいはヘモグロビンとくっついてしまうということから考えると、それ以上の話で貧血の話について、あるいはメトヘモグロビン血症が生じるようなことについて、聞かなければいけないというか、そういうところはありますか。

○ 平塚専門委員

アミノフェノールというのは、メトヘモグロビン血症をメカニズムとして起こしていると思うんです。ですから、さっき先生のおっしゃったアミノフェノール体は起こすと思います。

○ 鈴木座長

大体どのドーズでも出てきているし、多分聞いたとしても、その辺のところではと切り替えられてしまうだけのような気もするんですけども、どうしますか、一応、高濃度のところで血液毒性がちゃんと出ているし、今のような代謝物のプロフィールからすると、出ても不思議ではないという話なんだけれども、まだ聞かなければだめですかね。

○ 高木専門委員

出る可能性があるんだったら、メトヘモグロビンも測るべきではないでしょうか。

○ 鈴木座長

特にこの試験、これはコメントとしては、3番目の試験について言っているわけですね。

それで、ここの1,000ppmの話のところ、甲状腺の話の問題があったりして、申請者が1,000ppm毒性所見なしとしているんだけれども、その貧血の話のところ、1,000に絡むんですか。

○ 高木専門委員

1,000では貧血は起こっていない。

○ 鈴木座長

あまり絡まない感じがしますね。今のような化合物の特性から考えると、あまり引いても仕方がないかなとは思っているんですけども、先ほど、平塚先生がラットで特にヘモグロビンとくっついてしまうのが多くて、ヒトとかマウス、サルでは比較的くっつかない、その違いは何だろうという話と比べると、ちょっと違いそうな気がするんです。

その点についても、まだ平塚先生の御疑問についても、まだ議論は終わっているわけで

はありませんけれども、ちょっとペンディングにさせていただきます。多分、この分は聞かなくてもよさそうな気はしているんですけども、後ほどまた。

マウスの方に移っていただいてよろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 津田（洋）専門委員

ラットのところの90日試験の3、時間的に1、2、3の内容を後で足したのか、どちらかよくわかりませんが、3のものは、1,000ppmで肝臓が腫れています。抄録の44ページを見ていただければわかりますが、1,000ppmから肝臓が大きくなってきているので、これを毒性所見に取らないというのはおかしい。というのは、高用量で肝障害が出ています。それで、用量効果的に肝臓が大きくなってきているということがあるので、1,000ppmを取らないというのは、変です。

○ 鈴木座長

その件についても、若干議論しておりまして、45ページの記載のところ、1,000ppm群の雌雄において、肝臓及び甲状腺の臓器重量の増加が認められたが、組織学的には異常がなくということで、これは毒性所見にとっていないんです。

それから念のために申し上げますが、2の試験というのは、これは最初に林先生が座長をやられたときの話で、これは除外してありますから、今後、あまり言わないでください。こちらもちがいます。

○ 津田（洋）専門委員

1、2、3と並べる時には、できたらクロノロジカルに並べていただくとかして、分かりやすくしていただきたい。

古い順に並べていただいた方が、見やすいんですね。

○ 鈴木座長

これは、何か訳があるんですか、多分抄録に載っている順番でやったのかな。恐らく私がこの形にした理由は、いぶかしいと思ったものだから考えていたんですけども、多分一番最初に載っているものをメインの評価にしたいという意味合いだと思います。

○ 都築課長補佐

最初に載せてあるのは、GLP対応の試験を頭にもってきました。そういった意味で、事務局としては、一番評価に使えるだろうというものを頭にもってきたという思いです。

○ 鈴木座長

どうしますか。3番目の試験を状況によっては評価しないということも十分考えられる。GLPではないし、内容に若干の疑義があるということであれば、これ以上あまり追求しても仕方がないという気もするんですが、林先生、どうですか。

○ 林専門委員

私もよく言いますように、やはりデータの質というのは、確保すべきだし、内容をもってデータの質の確保というのは難しいんですけども、GLPできちんと、またガイドラインにのっとった試験があれば、それをメインに評価していくということしかないんじゃないかと思うんです。

ですから、今の場合だったら、3番目のものというのは、やはり参考データの的な扱いにならざるを得ないんじゃないかと私は考えます。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。津田先生、高木先生、今のような形で扱うというのでいかがでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

要するに、GLP非対応は扱わないということですか。それに同じ実験でGLP対応があれば、それはいいということですが、それしかない場合は、しょうがない。

○ 鈴木座長

そういう意味です。ラットについては、GLP対応があります。

○ 津田（洋）専門委員

これは対応があるんですか。3つありますけれども。

○ 鈴木座長

あります。最初のがGLPです。よろしゅうございましょうか。

そうすると、(3)の試験は、これは参考にとどめるという形にしたいと思います。

高木先生もよろしいですね。

○ 高木専門委員

はい、結構です。

○ 鈴木座長

それでは、マウスの方に移っていただきたいと思います。

ちなみに、マウスの試験は2つあります。最初のは、先ほど削除いたしました。2つ目のもの、これは実はGLPではないと理解しておりますが、説明をお願いいたします。

○ 高木専門委員

ICR を用いた 90 日間の亜急性毒性試験が実施されております。

投与量は 1,000、3,000、6,000ppm で、結果については、表 26 に示されているとおりで、主な標的臓器としては、肝臓と腎臓で、組織学的に雌の方で、腎臓の尿細管の拡張、3,000ppm 以上の群で、6,000ppm の以上の群で尿細管の再生像が見られております。

肝臓については絶対及び比重量増加が 3,000ppm 以上の群の雄で見られております。体重増加抑制は 3,000ppm 以上の群で見られております。

この結果、NOAEL は、その下の 1,000ppm ということになっております。

○ 鈴木座長

これは、これで問題はございませんね。一部抄録の修正要求が出ておりますけれども、肝細胞過形成、肝細胞肥大にして、それから脾臓ではなくて、脾臓というのがありますけれども、これでよろしゅうございますね。

赤池先生、いいですか。

○ 赤池専門委員

はい。

○ 鈴木座長

津田先生もよろしゅうございますね。

○ 津田（洋）専門委員

はい。

○ 鈴木座長

亜急性の経皮毒性試験がウサギでやられております。

○ 高木専門委員

NZW ウサギに検体を 100、500、2,500mg/kg 体重/日で 21 日間投与して試験が実施されております。

結果については、100mg/kg 体重/日以上以上の群で皮膚の紅斑、浮腫等が見られております。肉眼的病理検査では、500mg 以上の群で皮膚の肥厚、紅斑、発赤等が見られております。

それから、投与群では皮膚炎も見られております。それ以外の影響は特に見られておりません。皮膚については影響があるんですけども、それ以外、全身的な影響に関しては、最高用量まで見られないので、一般毒性の無毒性量は、皮膚を除く毒性の無毒性量は 2,500mg/kg 体重/日ということです。

○ 鈴木座長

これは、急性の皮膚刺激性のところポジティブに出ていたこともあってということと



の関連で見る。それから、実際上は、評価が悩ましい部分があって、皮膚では影響があるけれども、一般毒性的な影響は最高用量がなかったということなんですけれども、ADIの設定には関係がないので、これは一応、現象論としてこうだったという話でよろしいのかなと思うんですが、赤池先生、いかがですか。

○ 赤池専門委員

そのとおりだと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。若干時間が足りなくなっておりますけれども、慢性毒性試験のところをよろしくお願いします。

これは、津田先生ですね。

○ 津田（洋）専門委員

簡単に申し上げます。2年間の慢性、イヌの方は特にこれで問題ありません。抄録の64を見ておかしいところはない。25ppmで無作用量が5mg以下ということですね。

ラット①の方ですが、これは見比べまして、この記載で100以下は毒性なしでいいと思います。

肝臓腫瘍が若干出てきていますが、最高用量だけであります。それから、ラットの②の方ですが、結局、一番下の精巢の軟化と、それから慢性腎症が100ppmで出ているので、ADIの設定に影響して、その差をとったことになる根拠の実験です。

ただ、甲状腺腫瘍が高い用量の方で出てきているので、あまり問題ではありません。甲状腺の表ですが、良性腫瘍と腺腫と分けてあります。やはりこれは慣習的に両方分けていて、別々で見るとですか。肝臓の場合は、腺腫とがんとを足したデータを取っております。

○ 都築課長補佐

肝臓について、これまで何回か先生の御指示があったので、別々に書いていたのを合わせるということをやっていたんですが、甲状腺もそうした方がいいということであればします。

○ 津田（洋）専門委員

そうするべきだと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 津田（洋）専門委員

表の33のところの雄では最高用量28と2になっておりますが、30で、実際には元の

表もそういう統計を取っております。足し算の数字も出しています。

それから、雌の方が 7 と 4 で 11、24 と 1 で 25 ということで、統計的有意差が出ているのですが、抄録の方は 112 ページを見たら、星印が何も書いていないので、指摘しておいた方がいいと思います。112 ページの甲状腺のところですよ。

それから、髄質がんというのは、あまり使わない。普通はどう言うんですか。これは実際には問題ないけれども、C cell carcinoma でしょうね。日本語にすると、どうですか。

○ 都築課長補佐

C 細胞がん。

○ 津田（洋）専門委員

C 細胞がんの方が良いと思います。

それから、次のラットの③のところでは、あまり詳しくは書いていないんですが、このところでは、低い方の用量で実施されています。ここで 100 までは所見がないように書いてありますが、前の実験では 100 で所見があったので、20 を取ったという記載でいいと思います。

以上です。甲状腺のところだけ抄録に統計的な結果が書いていないのと、やはりこれは良性と悪性腫瘍の両方を書いた方がいいと思います。

○ 鈴木座長

高木先生、何か御追加はございますか。

○ 高木専門委員

コメントとしては、33 ページの胃の腫瘍発生に雌の方がたくさん発生するんですけども、その性差の原因について考察していただきたいということ。

それから、非腫瘍性病変としては、鼻粘膜杯細胞過形成というのが見られているんですけども、その意義、なぜ起こっているか。それが鼻の腫瘍発生と関係しているのか。

それから、精巣毒性が 100ppm で精巣の小型化と軟化が起こっているんですけども、その機序についても考察していただきたいというコメントを出しました。

○ 鈴木座長

全体として、言っておかなければいけないことが幾つかあると思います。

○ 津田（洋）専門委員

言い忘れしました。表 32 に 2 年間のところの雌の胃結節及び腫瘍というのは、前胃です。

○ 鈴木座長

前胃の結節及び腫瘍等があればいいわけですね。このところでは、非常に特徴的なが

んの姿がとらえられていると思います。

1つは、胃における発がん性の話、それから、今、多少問題になりましたけれども、甲状腺における腫瘍の発生の件、それから肝臓についての腫瘍の問題というので、いずれも後ろの方で、これらの腫瘍については、どのような機序でがんが起こるのかというような実験が行われております。そこで、再現性が見られているので、これらはいずれも高濃度とはいえ、発がん性があるということを *in vivo* で示したデータであるというふうに見なければいけないのだと思います。

一応、そういう話のところ、例えば抄録のVIII-100 というところに、これは2番目の発がん試験の部分がサマライズされておまして、鼻粘膜についての記載が一番最後から、厳密に言うと、3つ目のパラグラフのところにあります。

鼻粘膜における腺腫の発生頻度が、3,000ppm 群雌雄及び 1,000ppm 群雌において対照に比して統計的に有意に増加した。

追加試験研究の結果、この腫瘍の発生には、ラットに特有の代謝が関与する、非遺伝毒性的な閾値のあるメカニズムが関与していることが判明している、資料6-2となっておりまして、この資料6-2というのを見ますと、この試験が行われたときよりも、ずっと後のときの試験でございます。

したがって、一応、CDの方を調べてみると、こういう記載は報告書の中にはありません。恐らくこれはメーカーの注釈として書き加えたものだと思うんですけども、この辺のところを、やはり注は注として書き改めるようにというような点で、コメントというか、抄録の修正要求を出さないといけない部分だと思います。

実験が非常に古くから行われている。それから、非常に特徴的ながんが出て、それらについての機序がいろいろ解明されている。全体を見ると、明らかにこうなっているということなので、こう書いてしまったんでしようけれども、今の時点でこう書いてしまうと、これはデータねつ造に問われることになります。ですから、これは注釈として書き直してほしいと思います。ほかのところにも、もしかすると、そういうことがありますから、抄録を見直さないといけないんだと思います。

私が気がついたのは、そのようなところなんです、今のラットの話のところでは、2番目のものと、3番目のものを併せ技で、ADIのところについては20ppmの話にしてよらしいということだったと思うんですが、これについては、高木先生が言われているんですが、どういうことなんでしょうか。

○ 高木専門委員

20ppm については、特に問題ないと思いますけれども、2つの試験で100ppm という群を両方ともやっているんですけれども、前の方では所見があって、2回目の方は所見が出なかったんですけれども、その原因として、例えば使った検体のロットが違うからということとは考えられないかということ質問として出しました。

○ 鈴木座長

100ppm のところの精巢の小型化及び軟化というのは、100ppm 以上ということではなくて、ここだけで見られている、この100ppm だけで見られているということからすると、恐らく動物に特有の遺伝的な問題があって生ずるようなもの、偶発性のものだろうと思うわけですけれども、その辺、慢性腎症があったか、なかったかというところについては、少しわからないんですけれども、不純物の差といったようなところ、これが想像できるような部分というのは、ございませんか。実際、これは1988年が3番目の試験ですね。

それから、1983年が最初の試験ですね。ロットは当然違っているでしょうね。5年離れている。どちらもGLPではないので、その辺のところのデータの要求をした場合に、非常に難しいなという印象はあるんです。直感的には、ロットの違いがないとは言いませんが、動物の変化の方が大きいのかなとも感じているところです。

これについても、どういうふうにするか、後でまた考えたいと思います。

○ 津田（洋）専門委員

事務局にお聞きしたいんですけれども、表34の再評価のところ、雌の方の80に対して20というのは、多分有意差が付くと思うんです。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

何か記号を落としてみたいだね。

○ 都築課長補佐

確認いたします。

○ 鈴木座長

そうしましたら、マウスの方に移りましょう。

○ 津田（洋）専門委員

2年間の発がん試験を50、500、2,000でやっています。かなり間が飛んでおりますけれども、表37のとおりでありまして、500以上は所見があります。あと、10分の1ですので、かなり低いところで下がっておりまして、毒性所見なしということによろしいと思

います。

○ 鈴木座長

高木先生、これはコメントが出ているんですけども、どうですか。

○ 高木専門委員

白内障が出ているんですけども、眼科検査では、抄録の 138 ページにあるように、雌では 50ppm から有意差に星が付いているんですけども、組織検査では、139 ページの 500ppm のところから有意差が付いているということで、結論として 50ppm は毒性とせずに、500 から白内障の毒性を取っているんですけども、組織の表のところの変性と白内障と一緒にまとめているんですけども、そこを変性と白内障で分けたらどうなるかということコメントに出しました。

あと、それに関連するんですけども、組織所見の方を優先的に取っていいのかどうかという疑問、眼科検査の方を優先するという考えもあるんじゃないかということで、コメントを出しました。

○ 鈴木座長

全体としては、自然発生のもとの区別が付けにくい白内障であつたらしいように書いてあつて、ただ、それが 500、2,000 のところでは、増えてきているということで、薬物によって誘発されたものだろう。

そうすると、50 のところの雌で見られた話は落としていいのかという話のところ、物すごくクリアカットには論じられていない。その辺は確かに問題なんだけれども、今の話のところ、変性と白内障というのを分けた場合に、何かありますか。とりあえず、聞くだけ聞いてみますか。これは非常に難しい問題だと思いますよ。

発症率において有意差は出ますから、これも non-GLP の話なので、これもどうなるかという部分はありますけれども、一応、発がん試験は、イヌとラットで 2 種はとりあえず確保してあるわけですね。マウスの話は、種差の問題等々から考えると、これを抜くわけにはいかない。発がん性はないという話になりますから、そういう話のところでものを見るかどうかの話だと思います。

津田先生、眼の変化のところをどう考えたらいいか、何かアイデアはございますか。

○ 津田（洋）専門委員

さっきの良性腫瘍と悪性腫瘍ときちんと足さなければいけないということは同じ考えですけども、これは変性と白内障とわざと眼の変化を分けて、今度は出なくなったらどうするんですか。私は、あまり意味がないと思います。

○ 鈴木座長

基本的には、ここでやってある話でいいということですね。

○ 津田（洋）専門委員

いいと思います。いわゆる障害があるということで、別にそれでわざわざ分けてあげると出ない場合がありますね。そういうことに続くアドバイスは要らないと思いますけれども、向こうは切っているし、いわゆる眼毒性があるということがわかっているわけですから、レンズに対する障害が来ているということですので、別に分けてもそこから得られるものはあまりないと思います。

○ 鈴木座長

眼の話というのは、マウスのところだけのような気はするんですけども、マウスに非常に自然発生あるいは遺伝的な白内障というのはたくさんありますから、その辺のところ非常に難しい。

ただ、環境的な要因で、こういう薬物がかかったときに、更に悪化して増えてくるといったようなことというのはないわけではないでしょうから、扱いも難しいなと思いつつ見ていたんですけども、問題はここのもので、雌の 50 の話をどうするかというところに結局行くんだと思います。

これも一応申請者たちはそれなりの根拠を持っていて、組織の方で何か言っていたように思うんですけども、病理組織学的検査によってという話のところ、それでは、高木先生は不満だと、眼科的な検査の話を第一義的に取ったらどうだという話もされているんですけども、その点だけについて、とりあえず聞くしかないから、ですから、変性と白内障を分けて再整理せよという話は、恐らく津田先生が言われるように、あまり現時点から考えると、意味がなさそうだという話なんです。変性というのは、一体何なんだというところをあまりはっきり書いていないですね。

○ 高木専門委員

分けることによって、有意差が付くことを期待したんです。

○ 鈴木座長

逆に消える可能性もあるというわけですかね。よくわからないんです。

これは、どうしますか、CD で確認しますか。どうも全体から考えたときに、マウスの代謝実験というのは、やっていないのでわからないんですけども、眼球への分布というのはなかったような気がするんです。

○ 都築課長補佐

マウスに非常に自然発生性に出るということも伺いましたので、ほかの動物でも眼の所見は出ていませんから、ヒトへの外挿性というところで、どれだけ重要かというところで扱っても、重みが変わってくると思うんですけども。

○ 鈴木座長

とりあえず、これは聞かなくてもよさそうだ。聞くだけ聞くけれども、恐らく答えようがないですね。

○ 高木専門委員

ラットの発がん性試験でも雌に白内障が出ているので、やはり白内障は大事ではないかと思えます。

評価書 31 ページの表 29 です。

○ 鈴木座長

1,000ppm 雌だけ。区別がつかないような気がするね。

どうぞ。

○ 都築課長補佐

割と新しい試験だと、こういう眼の障害が出ないように、蛍光灯の位置を考えてローテーションしたりしてやると伺ったんですが、古い試験だとそういう対応までされていたかどうかはわかりませんし、確かに先生がおっしゃるように、げっ歯類で非常に多いというようなことであれば、このところを殊更にこだわるのもあまり意味がないかと思うんですけども。

○ 鈴木座長

私は、事務局の見解に同意をするんですけども、確かに動物室内で紫外線の関与する蛍光灯なんかでの問題があって、眼に異常を来すというのは、よく知られていることでもあるから、古い時期の実験では、なかなかそういうところまで配慮されていない可能性がある。

とりあえずの問題として見たときに、どうもその辺は重箱の隅を突いているような気もして仕方がない。それが全部解決しないと、ADI が決められないといったような性格なのかどうなのかといったようなところもあるので、ちょっと大所高所からの判断をお願いしたいと思っているんです。

○ 高木専門委員

マウスの白内障に関しては、50ppm を毒性と取るか、取らないかで NOAEL が変わってくるのではないですか。

○ 鈴木座長

一応、それについては、報告者は雌の 50ppm の白内障のところを誘発されたものを薬物に起因するものとはしなかったわけで、それなりのことが書いてあるんだけど、それについては、納得できないので、再度考察しろという形のコメントを出しますよということですね。

50ppm の話が、もしきちんと薬物によって起きたものであれば、NOAEL が変わってくるんじゃないかということですね。

マウスの雌の 50ppm 白内障については、そういうことで話を聞かざるを得ないという話になりますかね。

時間がちょっと足りなくなってきたんですけども、事務局どうしましょうか。途中で打ち切って、この次、もう一回やりますか。今日やりますか。

○ 都築課長補佐

遠くからいらしている先生もいらっしゃるので。

○ 鈴木座長

とりあえず、今まで出てきたコメントについての話が、まだ全然決着をつけていないので、全体としてどうするかの話だけしておきたいと思うんですけども、やはり代謝のところ、平塚先生から出てきている問題のところ、1つは事務局の対応で済んでいると思うんですけども、代謝物の 42 の話になるんでしょうか。多分その化合物に DNA の修飾性等々があるんじゃないかというところなんですけれども、そういったようなところから考えると、アラクロールでの推測だけで足りるか。ブタクロールで仕事をしているのか、ないのかそれを聞きましょう。もし、ブタクロールでやっていないといたらどうしますかということも考えておかなければいけないんですが。

○ 平塚専門委員

アラクロールでいただいた *in vitro* のデータというのは、かなりきちんとした、*in vitro* ではありますけれども、各種代謝、ここでいうと、ポイントはグルタチオン-S-トランスフェラーゼとアミダーゼと P-450、その 3 種、つまり主代謝経路に関与する酵素の *in vitro* による寄与を、先ほど出た肝臓と鼻、それを比較実験でやっているんです。そういう意味では、勿論 100% ではありませんけれども、かなり説得力はあると思うんです。

では、ブタクロールというメチルではなくてブチルが付いたときに、例えば本当に起きるのかというのは、私はやはり疑問なんです。アナログであります。寄与率が変わってくると、経路が変わりますから、話は全然変わってくる。



ですから、細かいところはともかくとして、まず、私が聞きたいのは、12番のところに書かせていただきました、硫酸抱合体の生成というのが確認されているかどうか。グルクロン酸抱合体は検出されているんですね。そのことについて1つお聞きしたい。

そして、後は考察で結構なんですけど、二重結合に2級のアルコールから変化しているんです。ここに書いてあります、39~42へ、このとき通常2級のアルコールが脱離して脱水していくというのは、安定性から考えて、かなり考えにくいと思うんです。

そうすると、当然途中で酵素が絡んでいるんだらう。では、その絡んでいる酵素、あるいはプリカーサ（前駆体）は硫酸抱合体ではないですかと、そこを聞きたいということですよ。

そうだとすると、硫酸抱合体というのは、極めて反応性が高いのではないかと。ある安定性を持っているけれども高い。では、このものがエレクトロファイルになりませんかという考察をしていただきたいという趣旨です。

○ 鈴木座長

もしかすると、結構ヒットになるかもしれない。

もう一つ、残っているのは、ヘモグロビンの話が残っているんですかね。

○ 平塚専門委員

これは、確かに前駆体のパラアミノフェノールを考えれば、そうなんですけど、ただ、先ほども申し上げたように、ブタクロールとアラクロールというのは、メチルとブチルの違いがありますから、本当にアラクロールで説明したものが、ここまでもっていけるのかどうか。

○ 鈴木座長

これはどういうふうに聞けばいいのか。

○ 平塚専門委員

ヘモグロビンへの結合性の種差というのをどう考察するのかというところで、私はいいいのかなと思うんです。

○ 鈴木座長

とりあえず、そういう形で聞いてみましょう。今の議論を参考にすれば大体答えが出てきそうですね。

そうすると、とりあえず、ADIのところまでは行きませんが、動物代謝の方から2つ、植物とか土壌残留のところはなかったもので、毒性試験のところの部分で、今までのところに出てきているコメントです。これについては、とりあえず聞くという形の対応を

取りたいと思います。

急毒のところは特になかったと思うんですけども、亜急毒のところもよろしいですかね。90日の亜急毒、ラットの③というのを参考にしてしまったので、このところは特に問題にしなくてもよいかと思うんですが、高木先生、だめですか。いいですか。

○ 高木専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

それから、マウスの方では問題なかった。問題は慢性毒性ですね。まず、ラット2年間慢毒発がん②のところ、鼻部の腫瘍、胃の腫瘍の性差、それから精巢毒性についてというところなんですけれども、胃とか鼻部の腫瘍については、後ほどのところで、今日は議論しないにしても、メカニズムに関する実験がやられているんですけども、それらを議論した後でもいいのかなと思うんですが、精巢毒性については、これは多分、先ほど少しお話ししたんですが、100ppmだけで見られている話なので、これについては、どういうことか聞くなら聞いた上で判断すればよい。その点が、慢性腎症の問題も含めて2回目の実験のところの100ppmで影響があまり見られていないことの関係で、検体に違いはなかったのかというところを聞いてみましょうという話になっていたと思うんですが、そういう聞き方でよろしいですか。とりあえず、胃の話と鼻の話は聞かずにという意味なんですけれども。

○ 高木専門委員

胃に関しては、後ろの方でメカニズム試験がやられていると思うんですけども、性差については、データがなかったような気が。

○ 鈴木座長

鼻ですか。

○ 高木専門委員

胃です。

○ 鈴木座長

高ガストリン血症であるという話のことでしているんですが、確かに性差という言葉は使っていないですね。ですから、その辺のところであらかじめその分をくんで、性差ということについて聞きますか。

○ 高木専門委員

いずれ聞くことになるので、早目に質問を出した方がいいかもしれません。

○ 鈴木座長

それにしても、今回のところは、腫瘍のメカニズム等々については議論した上での方がよいかと思っていますのですけれども。

○ 林専門委員

私もこの辺は、要するに文章で考察を求めるだけであれば、やはりもう少し最後まで、まず、我々としての評価をして、ですから申請者にすべて考察を求めるのではなくて、まず、我々の考えで評価して、それでどうしても評価し切れないところについて意見を求めるという方がいいのではないかと思います。

したがって、最後のメカニズム試験のところも、一度ここでの評価を終了してからもう一度この質問事項については考えてもよいのではないかと思います。何か実験をやってもらおうというものではなさそうなので、それからでもいいのではないかと、私は思います。

○ 鈴木座長

高木先生、それでよろしいですね。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうすると、ラットに関しては、そういうことでいいですね。マウスのところでは、白内障の話が 50ppm の雌のことについて、これは誘発ではないとしているので、そのところはより詳しい説明を求めます。そういうのが残っていますね。

あと、津田先生の方からの話というのは、これはコメントというよりは、修正もしくは計算し直しというところだったんですが、一応、甲状腺に関しての再集計とか、そこら辺をしてほしい、戻してくれという話はしてもよいかと思います。

とりあえず、今日のところでは、一応、わからないところを中心にして、コメントを出しておきましょう。この次はもう少し本質的な議論といいたいでしょうか。先ほど林先生が言われたように、我々の見解としてどうだということに行き着けるような議論にしたいと思います。恐らく、メールか何かで論点を皆さんのところに送るといったような仕事を座長としてはしなければならないのかなということを考えております。よろしくお願ひしたいと思います。

事務局から、特に何かございますか。

○ 都築課長補佐

今後の開催予定を御紹介させていただきます。

今週の金曜日、11月9日に第17回総合評価第二部会を、11月12日に第9回確認評価第三部会を、11月26日に第9回確認評価第二部会を予定しております。

なお、次回の総合評価第一部会につきましては、12月5日の開催を予定しております。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。若干不手際なこともありまして、十分に議論ができません。この次は、特にがんのメカニズム等について、代謝と絡めて人間に対しての外挿性というようなところで議論ができることを祈っております。

どうもありがとうございました。