

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 総合評価第二部会 第18回会合議事録

1. 日時 平成20年1月18日（金） 14:53～17:34

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（インドキサカルブ及びピリミノバックメチル）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)

小澤座長、石井専門委員、江馬専門委員、大澤専門委員、太田専門委員、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、柳井専門委員、山手専門委員

(食品安全委員会委員)

廣瀬委員、本間委員

(事務局)

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 インドキサカルブ農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 ピリミノバックメチル農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、ただいまから、第18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、8名の総合評価第二部会の専門委員に出席いただいております。

また、農薬専門調査会幹事会から、鈴木座長、柳井先生、山手先生、親委員会の先生

2名にも御出席いただいております。

○ 小澤座長

では、本年最初の審議を始めたいと思います。よろしくお願いいたします。

本日の議題は、インドキサカルブ及びピリミノバックメチルでございます。時間内に審議ができますよう御協力をよろしくお願いいたします。

開催通知等で御連絡申し上げましたように、本日の会議については非公開で行います。まず事務局より資料確認の方をよろしくお願いいたします。

○ 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「インドキサカルブ農薬評価書（案）」。

資料3として「ピリミノバックメチル農薬評価書（案）」を配布させていただいております。

○ 小澤座長

資料はよろしゅうございますでしょうか。

それでは、インドキサカルブの審議に入ります。本日は先ほども御紹介がありましたように、鈴木座長、柳井先生、山手先生、親委員会の先生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たいと思います。

まず農薬インドキサカルブの食品健康影響評価を審議いたします。経緯を含めて事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料2に基づきまして、御説明を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。

もともと我が国では、インドキサカルブというのはMPという名前の剤が製造販売されていたんですけども、このたび、こちらの登録を持っているデュポンが世界的に、このうちの一方の光学異性体の比率を高めた製剤というのに全部統一していこうということで、世界的にはその切り替えが済んでいるんですが、我が国が最後に残っておりまして、今回適用拡大の申請と併せまして、新たに一方の光学異性体の比率を高めたものの食品健康影響評価を進めているところでございます。

これまで、総合評価第二部会の第1回と第9回の会合を踏まえまして、幾つか問題点のクリアが進んでいっているところでございます。一昨年11月と昨年10月に追加資料が提出されまして、今回が3回目の審議となります。評価資料を事前に先生方にお送りしておりますので、担当分野ごとに御意見をいただきましたので、それを見え消しにして評価書を作成しております。

インドキサカルブについて必要な生データがございましたら、そちらのテーブルがございますので、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。

では、インドキサカルブの審議を始めたいと思います。追加資料要求事項ですが、全部で 10 項目ございます。このうち 3 項目はインドキサカルブと立体異性体のインドキサカルブ MP の毒性の同等性に関するもので、前回この両原体の毒性の同等性を確認しております。ということですので、今回は残りの毒性の 7 項目について審議をさせていただきたいと思います。

まずは審議事項の 4 からということになるのでしょうか。

○ 都築課長補佐

11 ページからです。

○ 小澤座長

11 ページの部分から始めさせていただきたいと思います。御説明は簡略にお願いいたしまして、迅速な議事進行に御協力をよろしくお願いいたします。

それでは、11 ページの出川先生からの追加資料要求事項でございます。これは実は単なる間違いだったということでございます。回答資料という冊子の中にすべての追加資料要求事項に対する回答が書かれておりますけれども、これに構造式、推定代謝物 X VIII の構造式に誤記があったので訂正するとありまして、これは私も確認いたしました。これはこれで結構かと思えます。何かございますでしょうか。よろしゅうございますでしょうか。

次に進ませさせていただきたいと思います。12 ページに石井先生から御意見をいただいております。資料の代替理由については、調査会がこの理由を承諾するならば総合評価の部分で記載するのがよろしいのではないかとということですが、この点はいかがでしょう。何か御意見があればいただきたいと思います。

石井先生、これは代替理由がそこここに丁寧に書かれているということですか。

○ 石井専門委員

そうなんです。同じことなんです。理由は同じで、そうであれば別に評価は評価として、代わりにこの文を総合評価に。作物残留試験は MP を使ったデータなんです。測定する物質はその両方を合わせたものを測っておりますので、そこはあまり変化がないだろう。その理由は認めるので、ここにいちいち書かなくともいいのではないのでしょうかということだけのことです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そういうことでございますので、私はその石井先生の案でよろしいかと思いますが、よろしいですか。特段の御意見がなければ、次に進ませさせていただきたいと思います。

次は 16 ページを開いていただきたいと思います。これは石井先生から手直しをさせていただいたのですか。

○ 石井専門委員

これは土壌の分解のことについては、要するに MP も両方データがあるものですから、やはり違わないなら違わないということがはっきりわかるように、両方を参考として載せておいたらいかがでしょうかということです。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。両方を参考として載せていただいておりますが、そういうことでよろしいでしょうか。

それでは、その直後にあります追加資料要求事項 1 でございます。表 2 と 3 が逆になっているということです。

○ 石井専門委員 これは本文ではなくて抄録の方が間違っていたので、そういう指摘をして、それを直していただいたということで、特に問題はないと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。私も確認させていただきました。

次のページにやはり参考で付記していただいたわけですが、これも同じような理由ですか。

○ 石井専門委員

そうですね。これも結局、随所に MP のデータを使っておりますので、それならば載せられるものは載せておいたらいかがでしょうかというだけの理由です。

○ 小澤座長

それは次の水中加水分解試験のところでも言えることでございますね。

○ 石井専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それから、19 ページの土壌残留試験のところの代替理由は先ほどと同じ、20 ページも先ほどと同じことよろしいかと思います。21 ページの一般薬理試験もそのようになっているということでございます。

今の問題は、代替理由のことに関してはもうこれでよいということで、23 ページのところはどうでしょう。事務局からの指摘事項ということですが、表 10 のラット急性神経毒性試験の雄 100 mg/kg 体重というところです。これは「摂餌量低下（1～2 日）」ということで、それだけが載っておりますが、最近の幹事会において体重増加抑制を伴わない摂餌量低下を毒性所見としなかった例があります。本剤も今の部分がそれに該当するわけですが、いかがいたしましょうかということです。

御確認をお願いしたいと思うのですが、毒性の先生方、ここはいかがですか。体重増加抑制は伴っていたでしょうか。吉田先生。

○ 吉田専門委員

この表を拝見するに当たり、餌を食べなかったので、その翌日から体重が落ちたというように考えられるので、今、抄録をもう一度拝見しますけれども、全く体重に関連しなか

ったかという、そういうことはないようにこの表からは受け取れるんですが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

そんな気がしますね。では、恐縮ですが御確認をいただいて、追加資料要求事項を先に進めさせていただきながらでよろしいでしょうか。

○ 都築課長補佐

補足をさせていただくと、体重増加抑制を全く伴わずに摂餌量だけが減っているのは、この雄の 100 mg のところだけなんです。ここのところを載せるかどうかというところを御指示いただければと思います。

○ 小澤座長

100 mg/kg 体重の雄のところだけ。

○ 吉田専門委員

私は雌の一番低いところを見ていましたけれども、こちらに関しては私も毒性としなくてよろしいのではないかと思います。ただ、神経症状等は若干あったような気はするのですが、その辺はいかがでしょうか。私は神経毒性の専門ではないのですが、特にそういうことで、そこに神経症状の項目が表れているわけではないので、よいということならば削除してもよいようにも思います。

○ 小澤座長

神経毒性が伴っているかどうかということですが、何か御意見はありませんでしょうか。よろしゅうございますか。

そうすると、ここは削除ということになりますか。それでよろしいですか。後で確認をしていただければと思いますが、津田先生、何かありますか。

○ 津田（修）専門委員

一般的に言って何を削るかということだと思いますけれども、摂餌量だけが減少した場合には毒性でないのかどうかということも少し疑問だなという気もするんです。例えば体重だけが少し減って、寿命が延びたらこれは毒性かとか、そういうように一つひとつやると非常にいろんな問題があると思いますので、ただ、薬のこの状況で判断した方がいいかもしれない。

そうすると、これはここにはないんですけれども、MP でやった試験でも同じように低い用量で摂餌量が減少して、その上で体重が減っていますね。だから、食べないということがあって、それから体重が減ったり、いろんな状態になる。慢性の方でもそういう表現がありますので、あえて切ってしまうという必要があるかどうかとも思っています。

○ 小澤座長

ただ、統一を図らなければいけないとは思いますが、その食べないということで体重増加抑制につながったのであれば、その体重増加抑制という部分は書かなければいけないのではないかとということになるとは思いますが、どうですか。

○ 津田（修） 専門委員

ただ、これは不活発になっていますね。食べないけれども、運動量も減ったからといったらどうなりますか。

○ 小澤座長

そうですね。ただ、抄録ないしデータから自発運動量低下その他が読み取れるのであれば、それをはっきり書いた方がいいということになるのではと思います。ですから、ここは毒性の先生方を中心に御確認をいただきながら、追加資料の要求事項 3 その他を進めていくということではいかがでしょうか。

事務局、それでよろしいですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 小澤座長

それでは、追加資料要求事項で鈴木座長からいただいているものですが、インドキサカルブの作用機序は昆虫の神経軸索に作用して神経膜のナトリウムチャンネルの機能を阻害し、神経を麻痺させて昆虫を死に至らしめるとあるが、このことと動物に観察されている神経症状についての関連性及び関係すると思われる代謝物等について考察すること、ということです。回答は極めて明快に代謝物の問題を示しておりますとともに、代謝物Ⅱの  $IC_{50}$  については、ラットのニューロンとゴキブリのニューロンとの間で比較して、両者の  $IC_{50}$  値には 29 倍もの開きがあるということを回答しております。

これは鈴木先生、よろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

大変に明快な回答をいただいたと思います。特にゴキブリとラットの間でニューロンの電位依存性ナトリウムチャンネルのところの  $IC_{50}$  が約 30 倍ぐらい開きがあるよということで、そうは言っても高温度になればこのところは抑制されるので、何か影響が出るんだな、同じ部分があってもいいんだな、という部分と、言っているように選択毒性が非常に強いので、同じ用量で非常に強い毒作用が表れるということはないんだな、という点で了承いたしました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかの先生方、それでよろしゅうございますでしょうか。

よろしければ、同じページの津田先生からの追加資料要求事項 4、これはアレルギーの可能性ということですが、これはいかがですか。

○ 津田（修） 専門委員

これで結構だと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。アレルギーとの関連はないものと判断されたという結論でございます。ほかの先生方、よろしいでしょうか。

25 ページに進ませていただきます。25 ページは、吉田先生から修文と加筆をいただいております。これは特に御説明をいただくこともありませんでしょうか。よろしいですか。

○ 吉田専門委員

修文をしたのは私ではないと思うんですが、回答資料につきましては、ラットについても認めて、その旨を書き込んでいるので、回答の内容としては承認したいと思います。

○ 小澤座長

そうですね。失礼しました。どうぞ。

○ 都築課長補佐

初回の審議のときに吉田先生に加筆いただいたものなんです。

○ 吉田専門委員

そうでしたね。

○ 小澤座長

私も勘違いしていました。

では、26 ページです。吉田先生からの第 1 回調査会、26 ページのこの四角も同じようなことになるわけですね。わかりました。そのことがその上の表の 100 ppm 以上の雄の赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少というアンダーラインの引いてあるところに反映しているということでもあります。

それでは、鈴木座長からいただきました追加資料要求、ハインツ小体の件ですが、これはいかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

これもイヌでは非常に明瞭にハインツ小体は出るんだけど、ラットでは見つからないというので、変だな、どうしてなのというのがもともとの疑問なんですけれども、作用機序等々を考えると、赤血球にくっつく代謝物は同じだし、アニリン系のものがくっ付いているのは間違いないので、一応、可能性としてはハインツ小体が出てくるような可能性はあるんだけど、見つからなかったよということで、これはこれ以上はしようがないですね。了承せざるを得ないと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ラットにおいてのアニリン系代謝物が赤血球に結合するという事も確認したとありますし、これでよろしいということで、次に進ませていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、次は 29 ページにお進みください。これは吉田先生からの追加要求事項であります。これは亜急性神経毒性試験で 100 ppm 群の雌が死亡しているということですが、死因はどうなっているんでしょうかというものです。回答が付されておりますが、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

これは何回か伺っていて、死亡しているんですけども、解剖も行っていなければ、病

理組織学的検査もしていないということで非常に不誠実だと思いますが、症状から見て、検体投与によるのではないかという回答をされておりますので、しぶしぶですが了承したいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。確かにこの件は何回もディスカッションした覚えがあるんですが、これで認めていただくということで、ほかの先生方はよろしゅうございますでしょうか。

次に 31 ページです。ここは数値を修正をしなければならないところがあるんです。31 ページの 5 行目以下にアンダーラインを引いていただいているところがあります。そもそもこの実験は 30 ページの下 20 行目、(2) の 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）ということでありまして、これはインドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替したということでありまして。

これは雄雌で設定された投与量が若干異なっております。そういうことから 31 ページの表 19 の最低用量、低中用量、中用量というところに雄／雌という記載がされているということがあります。ですから、最低用量は雄では 20 ppm であり、雌では 10 ppm であるというように読んでいただきたいということでありまして。

それを踏まえまして、5 行目以下、血液学的検査において 10 ppm 以上投与群、雌でヘモグロビンの減少が認められたがということでありまして。そうなりますと、飛びまして、見え消しになって 12 行目以下のパラグラフを 1 つ飛ばして、15 行目ですか。腫瘍性病変の発生頻度に検体投与に関連した影響は認められなかった。

結論ですが、本試験において無毒性量は雄で 60 ppm、雌でこれは 20 に直してあるんですが、これは 10 でなければいけないということですね。

表 20 がその結果であります。表 20 の投与量の記載の仕方も直していただかなければいけないと思うのですが、アンダーライン 40 ppm 以上と書かれていますが、これは実は 40 ではないんですね。雄だけが 40 で雌は 20 なんです。違いますか。

○ 都築課長補佐

私が先ほど先生とディスカッションしたときに混乱してしまったんですけども、これは雄も雌も 40 という設定があるんです。この表 20 は所見が見られている用量は合っているようです。

○ 小澤座長

これでいいんですか。すみません。そうすると雄では低中用量であって、雌では中用量ということなんですね。

○ 都築課長補佐

そうでございます。

○ 小澤座長

そうすると 20 ppm というのは、雄は最低用量であるし雌は中用量であると。そこで毒

性所見がないから 10 ppm はもう相手にしないというだったんですね。そうすると、これは 20 でいいわけですね。

申し訳ありません。雌で 20 ppm で 1.04 mg/kg 体重/日が NOAEL であるということですのでよろしいそうです。すみません。お願いします。

○ 吉田専門委員

表 19 がそうなりますとわかりにくいので、やはりこの ppm はこの摂取量というような表をもう一回つくり直していただいた方が、よく用量を下げたりすることがありますから、そのときもたしかスラッシュを使っている場合もあったように思うので、できれば見た方がそれですぐわかる方がいいと思いますので、いかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 小澤座長

よろしくお願いします。もう発生毒性に飛んでよろしいでしょうか。

35 ページとなりますが、ここはもともとは出川先生からいただいた追加資料要求事項で、これはインドキサカルブで実施された毒性試験、皮膚感作性、急性毒性、90 日間亜急性毒性、発生毒性試験をインドキサカルブ MP による試験結果と比較すると、インドキサカルブの方が毒性が強くと表れているように見えるということでもあります。

これはどういうことなのかということだったのですが、回答は最初から読みますと、インドキサカルブとインドキサカルブ MP の毒性試験結果を比較した場合、インドキサカルブの方に毒性が強くと表れるように見受けられる原因として、検体投与に用いた溶媒の違い及び検体中の S 体含有量の差が挙げられる、とあります。

ポリエチレングリコール溶液として投与されたインドキサカルブは、コーンオイル懸濁液として投与された同 MP よりも生体内での吸収が高まる可能性が示唆された、ということでもあります。

また、短期間の高用量投与による毒性発現は、検体中の S 体の量に左右されるところが大きいと推定されるため、S 体比率が高いインドキサカルブにおいて、インドキサカルブ MP よりも低い用量で毒性が表れたものと考えられた。

インドキサカルブ及び同 MP の殺虫活性は S 体にあることがわかっており、両検体の毒性発現の違いは S 体と R 体の相互作用というよりも、S 体は殺虫活性を有するのに対し、R 体はほとんどその活性を有さないことに起因しているということでもあります。

ですから、これは試験に用いた溶媒の差によるものだという事と、追加の 1 枚紙を配っていただいていると思うのですが、この表はたしか前回のときにもよく見た表だと思います。これを見ますと、ラット催奇形性補足予備試験ということで表になっておるわけですが、これはインドキサカルブ MP 原体並びにインドキサカルブ原体をこの表の 4 行目にあるように、ポリエチレングリコールに溶解した後、強制経口投与をしているというものであります。

そうしますと無毒性量はほとんど変わらないということ。全く変わらないわけではないですが、母動物では MP が 1.5 mg/kg 体重/日に対して、インドキサカルブ原体では 1 mg/kg 体重/日、胎児ではやはり 1.5 倍の差があるということでもあります。

更に江馬先生より、説明は可能なんでしょうかという御指摘をいただいておりますけれども、江馬先生、この表を御覧になるといかがでしょうか。

○ 江馬専門委員

あまりすっきりとはしないですけれども、やりようがないかなとは思いますが。この回答で新たに出てきたのは S 体の比率が高ければ毒性が強くなるということなので、繁殖試験の NOAEL はもっと低くなるはずだというふうに思いますので、ADI 設定の根拠となる NOAEL をどこで設定するか。あるいは不確実係数をどれだけ付加するかということが問題になってくるだろうと思います。

毒性の質が同等であると書いてあるのですが、これは非常に難しい問題だと思います。この催奇形性が陰性で、一般的に見られる毒性しか出ていないわけですが。母・胎児の体重低下とか胎児の死亡とか、あるいは胎児の生存率の低下。これはいろんな薬物でよくみられる現象で、例えばどこかの部位に特異的な奇形が特異的に出て、ほかの薬物でもそういう特異的な奇形が出るのなら、それは同等だと言えるかも知れませんが、催奇形性が陰性のデータで同等の毒性だというのは非常に難しい問題だと思いますが、このデータを見る限り、催奇形性については陰性かなと感じています。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。そうしますと、今おっしゃられたことは ADI の設定とも関連するところがありますので、最後にもう一度考えさせていただきたいかと思いますが、この追加資料要求事項に関して、何か毒性の先生方から御意見があればちょうだいしたいと思いますが、いかがですか。どうぞ。

○ 吉田専門委員

やはり先ほどの江馬先生のことと関連してしまうのですけれども、ほとんどのラットの長期あるいはマウスの長期もこの MP で行っておりますので、どういうふうに考えたらいんだらうというのは、比較するものがないので。

○ 都築課長補佐

その MP をやっていることの是非については、前回に先生方に御議論をいただいでいて、申請者の主張というのは、長期試験において毒性を発現する本体は S 体と R 体双方からできてくる代謝物 P0036 というものです。ですので、長期試験については MP のデータをもって、このインドキサカルブの ADI の NOAEL を設定することができるんではないかという主張で、その点については先生方に一度御了解いただいております。

短期の急性的な影響については、S 体が非常に急性毒性を作用する要素になっているので、本日 1 枚紙でお配りいたしました。これはもともと江馬先生に御指摘いただいた質問だったのですけれども、これを検討した前回のときに江馬先生は御欠席だったので、十分

に江馬先生の御意見をその場ではいただくことができなかつたんですが、これを御覧いただきますとMP原体とインドキサカルブ原体でS体換算値がほぼ同じ用量になるように設定されたもので、似たようなところで毒性影響が出ていることで、急性影響についてS体のところで判断していいんだなというのも前回、先生方に納得いただいております。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

今のところは結構重要なポイントで、短い試験と長い試験とで違っていたということなので、それはもし書くならば、どこかに記載しておいていただかないと。

○ 江馬専門委員

両方の検体を使ってやっているデータがラットの90日試験だと思います。90日試験が短期と見るか長期と見るか。短期とは恐らくみないだろうと思います。NOAELがMPの方は2.13 mg/kg、この対象となっている物質では0.57 mg/kgとなっています。こういう事実から、今、事務局から説明されたことが理解できるのかどうかということなのですが、これはどういうふうに説明をされるのでしょうか。

これはエンドポイントがいずれもそんなに特異的なエンドポイントではなくて、体重低下か何かだったと思います。非常に特異的なエンドポイントでない限り、同じだとは言えないと思うんです。特異的なエンドポイントであれば、同じ可能性は非常に強いと思うんですけれども、ごくごく一般的な、例えば死亡とか体重とか、直接的な引き金はわからないような毒性所見が出たからといって、同じだとは言えないと私は思います。

○ 小澤座長

お願いします。

○ 津田（修）専門委員

今の江馬先生のご指摘に関連して、ほかはMPとこの原体がいろいろと使われているので、今ごろ言うのもあれですが、この90日もここに入れた方がわかりいいかもしれないとは思っています。

そうすると、実はこの値は私はすごく近いと思って反対したんですけれども、雄が1.9で雌が2.3だとしますと、こちらは大体雌で2.13ですから、私としてはすごく近い。しかも貧血と食餌効率低下、体重増加抑制と同じように出ているかなと思いました。

○ 小澤座長

鈴木先生、何かございますか。

○ 鈴木調査会座長

今のに同感です。

○ 小澤座長

比較的、今のはスペシフィックポイントが挙げられていると。

○ 津田（修）専門委員

私としては、用量と毒性発現が共に似ているなという判断でした。

○ 小澤座長

そうすると今おっしゃっていることを評価書たたき台に反映させるといって、ますます同等性の部分の担保に関して説得力が上がるということかと思いますが、事務局、それはよろしいですか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうなりますと、いろいろな議論はあるところなのですが、同等性の担保に関しては担保できるだろうということで、追加資料要求に関してはこれで解決かと思えます。

38 ページに進んでいただいて、食品健康影響評価のところですか。これは事務局と吉田先生とのやり取りがありますが、溶血性変化のことは書いていないんですか。溶血性変化とハイツ小体との関連は書いた方がいいですね。心臓所見のことはメカニズムとまで言えるような知見が得られているわけではないので、必ずしもそれは難しいのではなかという気もするんですが、吉田先生、その点はいかがですか。

○ 吉田専門委員

マウスで認められたのですね。

○ 小澤座長

そうです。

○ 都築課長補佐

これは書きぶりについて、事務局からこういうふうにかかせていただいたんですけども、これは時間がなくて、今回の会議までに書くことができなかつたんですが、先生と別途相談しながら、どういう記述にするかも含めて御検討させていただければと思います。

○ 吉田専門委員

心臓のこの変化はあまりお目にかからない強い変化だと私は思いましたので、御相談しながら決めたいと思います。

○ 都築課長補佐

ありがとうございます。では、この点はそのようにさせていただいて、ほかに追加資料要求事項に関してよろしゅうございますでしょうか。よろしければすべてお認めいただいたということで、ADI 設定の作業に入りたいかと思うのですが、よろしゅうございますでしょうか。

それでは、まず 39 ページの表 26 を御覧いただきたいと思えます。

○ 都築課長補佐

ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の雌の NOAEL が 2.13 になっていますが、先ほど先生の方で 31 ページで 1.04 と修正をいただきましたので、ここの部分が数字が変

わっております。イヌも 90 日間亜急性毒性試験があつて、雄は 2.0、雌は 5.0 となっているのですが、それぞれ 1 に下がります。そこが変わります。

○ 小澤座長

これは 1.0 に下がるんですね。27 ページですが、これはゆっくり確認しますか。

(2) ですが、26 ページから試験の記述が始まりますが、27 ページのところに毒性所見の記述の変更があるんですね。ですから、この表 14 は OK なんですね。40 ppm、すなわち 1 が NOAEL ということになります。

そうしてみますと、ここにラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験のところは 1.04 になりまして、39 ページの 7 行目からの文章を見ますと、各試験の無毒性量の最小値はラット 90 日間亜急性毒性試験で得られた 0.569 mg/kg 体重/日であったと。

しかし、ラットの各試験における用量設定、投与期間等を考慮して、LOAEL、NOAEL を比較した結果、ラットの無毒性量は 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の 2.13 mg/kg 体重/日であると判断されるとあります。そのことから一日摂取許容量 ADI の設定根拠はイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 1.1 mg/kg 体重/日を用いることが妥当と考えられたとあるわけですが、これはどうでしょうか。

○ 都築課長補佐

ラットが下がってしまいましたので。

○ 小澤座長

ラットが下がってしまいましたので、これはどう考えればいいことになりますか。

○ 都築課長補佐

もうイヌはあり得ないですね。

○ 小澤座長

ですから、ラットの 1.04 を取るのがいいことになりますね。ラットの無毒性量は 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の 2.13 というのを 1.04 に直さなければいけないわけで、1.04 mg/kg 体重/日であると判断され、一日摂取許容量 ADI の設定根拠にはラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の無毒性量 1.04mg/kg 体重/日を用いることが妥当と考えられたということになります。

したがって、食品安全委員会農薬専門調査会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の無毒性量 1.04 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.010 mg/kg 体重/日を ADI と設定したというのが案になるわけでありませう。

このところはこれでよろしいでしょうか。毒性の先生を中心に何かございますか。

○ 江馬専門委員

目的としている検体は S 体が 79% ぐらい入っているもので、S 体が毒性の本体だと言っているわけですから、それは追加の安全係数を考えないといけないと思います。

○ 小澤座長

そうですね。S 体が 79% の検体を使っていますね。ですから、これは追加の安全係数を

考えるとすると、これを更に2などで除すということになりますか。200などを採用しなければならないということになるわけでしょうか。

○ 江馬専門委員

幾らにすればいいかというのは非常に難しいので、答えようがないです。

○ 石井専門委員

もしS体を毒性の主体であるとして、S体だけの量に換算してしまう方が100を200にするよりは合理的かもしれません。ただ、R体が全く何もしないのかと言われると、それはわからないんです。

○ 小澤座長

そうですね。どうぞ。

○ 江馬専門委員

申請者は長期の毒性は、S体とR体由来だと言っているわけですね。そうすると申請者の言うとおりでとすれば、100ということになると思います。

○ 小澤座長

確かにそういうことになりますね。

○ 江馬専門委員

だけれども、現実的に毒性の強さは変わってきているわけです。インドキサカルブを使った方が強く出ているという事実があって、それは試験によって投与量の設定が違うので、一概にNOAEL、LOAELを比較して決められるものではないですけれども、どこかでそれを割り切らないといけないというのがこの調査会だと思います。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

私も江馬先生の意見に賛同します。では、実質的にどうするかですけれども、それについては、今、石井先生が御提示なさったのも一つの案というように思います。

でも、何らかの形で、全部が2つずつ比較されていけば問題はないんでしょうけれども、特に長い試験では両方がMPで行われていて、それはS体とR体の代謝物のとなってきましたと、何回も申し上げるんですが、比較するものがないので、短い試験ではどうも毒性に差があるようなのは明らかなので、何らかのことをした方が安全係数を変化させるということをした方がいいのかなとも思うのですけれども、今までこういう例はなかったですか。

○ 都築課長補佐

先生方の意見に口を差し挟むようではありますが、このラットの長期試験についてはS体とR体の混合比率が同じぐらいのもので行われているんですが、長期試験で出る結果というのは、S体とR体が同じぐらいの強さの毒性を持つというのが申請者の主張なんです。

一方、S体の方が強く影響が現れるのは急性的な影響に限っているということですので、

急性的な影響のところについては特に S 体の比率を強く意識する必要はあるんでしょうけれども、長期については S 体と R 体がどういう比率であったとしても、その合算値で NO AEL を判断していいと私は思います。

○ 石井専門委員

作物残留は合算値で測っているんです。摂取は分けて測ろうと思えばできないことはないのですが、分けて測るのは非常に面倒なので、どうしても実際の行政上のあれから行くと、合算値で規制するのが一番妥当だとは思っています。分けるということはなかなか難しいということと、こういうキラル化合物というのは、農薬はほかにもたくさんあります。ですから、ほかのものと違う措置を取るというのも問題だと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。確かに長期毒性は S 体と R 体同等な毒性を発揮するということ。

○ 江馬専門委員

その同等な毒性を発揮するという根拠は何ですか。

○ 小澤座長

これは代謝物 P0036 によるものです。インドキサカルブの回答資料という冊子をお持ちの先生におかれては回答資料 2 という緑のページのところで、P0036 はこのアニリン化合物なんです。これが書かれていますし、インドキサカルブの抄録ですと、これは IX の 46 に代謝マップが載っていますので、それがよろしいかと思うのですが、これも MP とインドキサカルブの両方の原体が出発点になっておるようですが、P0036 はちょっと右に行っただけですね。これは代謝物 V ができて、右の方に行ってアンノーン中間体を経た後、斜め右下の方に流れていったものです。最終的に出てくる X VII (p0036) というものが毒性の本体だというのが今の議論かと思えます。これによって長期毒性の本体であるということでもあります。

○ 江馬専門委員

そうすると 90 日間試験で毒性が、さきほど津田先生はそれほど違わないとおっしゃっていたんですが、計算値だけしてみると結構違うというのはどういう説明になりますか。

○ 小澤座長

すみません。津田先生、御明いただけますでしょうか。

○ 津田（修）専門委員

インドキサカルブ MP の方に載っているのですが非常にわかりにくいかもしれませんが、両方載っていたらわかりやすかった。抄録を見ますと、横に MP と原体を並べてみると、体重が多少減っているという図がありまして、その後で 38 ページに血液学的な変化があって、実は 30 ppm から RBC、ヘモグロビン、ヘマトクリットが下がっているんですが、これが雄ですと 30 ppm から下がっているんです。これが多分 60 くらいからは全期に下がっているんで、多分そのような判断をしたんだろうと私は思っています。

雌の方は少し上の量になって入っていく。次に問題になっているような、その体重と摂

餌量、食餌効率というものを見て、これを信じているんですが、残留農薬安全評価委員会における審議の結果、無毒性量は雌雄とも 30 ppm、雄が 1.9 mg/kg 体重/日、雌が 2.3 mg/kg 体重/日。申請者もそれよりは高い値を無毒性量だと言っている。

多分これは私が思うに、審査の内容はわかりませんが、例えば血液で 60 ppm を取ったとか体重といったものを取ったのではないかなと思った判断をしています。その数字と今日のこちらはもうデータがありますので、審議をしたところですので、比較してみますと、その値になるので、ほぼ似ているだろう。

ただ、私は江馬先生のおっしゃるのに基本的に賛成なんです。本物をやっていませんし、中間物というのも論理でしかないという部分はあると思っています。ここでほぼ似ているということがすべてそういう代謝物であって、この毒性は全く同じであるという根拠は本当にあるのかと言われると、私も納得し切れない部分があることは事実です。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

これは結構ややこしい話で、結局、ラセミ体、S 体と R 体を純品で取り出して、それで実験を行ってというような根拠がないと、なかなか納得してもらえないというふうに聞こえるんです。実は毒性試験というのは、そういう性格の試験を普通はしないんです。実際にここにあるように MP 体あるいは今度のようにインドキサカルブ原体、そこに S 体、R 体混合比がある程度の話で入っていてというので、それを農薬として使うから、それを動物にアプライしたらどのくらいの毒性が出てくるのかというような形でやるものですから、なかなか難しい部分があります。

実質的には用量の話とかいろんな問題がありますから、数学で割り切れるような話というのはなかなか出てこない。その意味で 1 イコール 2 というような、要するにけたが同じぐらいの範囲に入っているのであれば、ほぼ同等だねというような経験則でしょうか。それが多く使われているよということになります。

そういったような丸めた話でもう一度見直してもらったらどうかということと、先ほど石井先生が言われた残留の方の話なども混合物でやっているんですよという話のところで、多分同じような流れからの実用的なレジムではないかと思うんですが、石井先生、その辺のところはそうですね。

○ 石井専門委員

実際の残留測定は合わせた両方を測っているので、S と R を区別して測ってはいませんので、やってやれないことはないんですけれども、実際はもう含量値で測定しております。測定はできるんですけれども。

これは分けて測定をしているんですね。44 ページのところですが、でも、結局両方とも足した量で規制をするということに通常こういうものはやっています。これを見ると 1 対 1 の混合物を使って、大体 S も R も同じような比率ですので、植物体で S が R、R が S とい

うふうに一方に偏るようなことはどうもなさそうだと。ただ、この 75 対 25 の比率にするわけですので、その比率で存在するかどうは、多分ほかのデータを見るとそういう変化は起こっていないから、多分起こらないんでしょうと。

○ 小澤座長

この残留試験の結果は数字がたくさんあり過ぎますので、石井先生が一番よく御覧になっていると思いますが、これはもう S 体、R 体はほぼ全部を通じて 1 対 1。

○ 石井専門委員

これは使った製剤が 1 対 1 の初期の製剤を使って試験をやっていますので、その結果もほぼ 1 対 1 の結果になっているわけです。

○ 小澤座長

そうですね。そこを通じて 1 対 1 ですね。わかりました。合算値は両方を足しているだけということになりますね。

そうすると、この ADI を設定する場合に長期毒性を見てというような議論もあったと思います。ただ、長期毒性の本体が P0036 という、それで議論を一貫させるかという問題にも関わってくるのではないかと思うのですが、長期毒性のアウトカムをもう一度見直してみればよろしいんでしょうか。

○ 津田（修）専門委員

もう少し単純にやってみなくてはいけないもので、今もメカニズムも長期だとか亜急性、いろんなものとか、今、追加資料に出たようなものの同等性から予測しているわけですね。何が出るかわからないから、本当はその物質でやるべきなんです。それがされていないわけです。

ですから、それは普通の常識から言えば、データが不完全である。完全に同じものを使ったのではない。ただ、いろんな状況から見て、評価に使うことができるデータであったことは事実で、それを判断して、例えば 2 倍をかけるということにしたら、だめなんじゃないでしょうか。

○ 江馬専門委員

非常に現実的な御意見だと思います。1 つお聞きしたいのは、国際的にどういう評価になっているかということと、現実に ADI はどのぐらいまで設定しても耐え得るのだろうかという問題はどうか。

○ 都築課長補佐

国際的な状況ですけれども、不斉合成の技術が開発されてから、ラセミを有効成分をどちらか一方に高めるといのがあらゆる剤で進んでおりまして、世界的にはどんどん切り替わってっております。切り替えがなされるときに諸外国の理屈は不純物が減るので、より純度が高まるだろうから問題ないということで、ほぼ無審査でどんどん切り替わってっております。

世界の中でインドキサカルブ MP が残っているのは、我が国だけなんですけれども、こ

れは我が国がラセミを光学活性のある一方のものに置き換えるというのを厳密に審査している唯一の国だからなんです。ですので、国際的な状況を申しますと、ほぼ無審査でどんどん置き換わっていております。

この剤について、ADIに対してどのぐらいのマージンがあるかというのについては、ぱっと見なんですけれども、かなり余裕はありそうです。仮に0.010がADIだとすると10 $\mu$ gですので、体重50kgの人でADIが500 $\mu$ gぐらいです。これに対しまして46ページの推定摂取量、ただ、これは国内で適用のある作物だけで、外国から入ってくるものが入っていないんですが、それにしても10分の1ぐらいのところに入っていますので、そういった意味では、これだけ見た感じではマージンはありそうです。

○ 小澤座長

今の御議論からすると、仮に2をかけてあったとしても、かなりマージンがあるということですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 江馬専門委員

困ったことがあるとすれば、外国にならって決めてしまって、後ではしごを外されたような状態にならないかなということと、すごく厳しくしても現実的でないという両方があります。

○ 小澤座長

実際、MPではなくてインドキサカルブを使っている諸国のADI、NOAELというのは、どう設定されているのかはわかりますか。

○ 都築課長補佐

インドキサカルブMPの一番最初に総合考察というのが抄録の前の部分に書いてあります。青い仕切りの前のところの3ページです。登録主要国でのADIと設定根拠ということで示されておりまして、ほぼ1、アメリカのみ2です。

○ 小澤座長

JMPRの1、米国だとちょっと甘いぐらいなんですか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 小澤座長

事務局、今の表なんですけれども。これは2000年ですから、これは何でしょう。

○ 都築課長補佐

MPのときです。

○ 小澤座長

安評ですか。

○ 都築課長補佐

安評です。

○ 小澤座長

安評は安全係数 300 にしているということですか。

○ 鈴木調査会座長

これは安評ではなくて薬食審です。私は安評のときの話までは知っているんだけど、なぜか突然これは 300 になってしまったんです。事情は全然わかりません。

○ 都築課長補佐

安評は安全係数 100 で上げて、薬食審が 300 にしたということですか。

○ 小澤座長

薬食審が安全係数 300 を採用した根拠はわからないんですか。

○ 都築課長補佐

わかりません。

○ 小澤座長

1つの考え方として、それをここでもならって 300 を取るという考え方もありますね。

○ 都築課長補佐

300 を取った場合、安評の結論は指示しないということですか。薬食審の結論を支持する。ただ、根拠がわかりません。

○ 江馬専門委員

先ほど津田先生がおっしゃったように、根拠は試験の不備ということで追加の安全係数を用いることで構わないと思います。

○ 鈴木調査会座長

ということは、インドキサカルブ原体ですべての実験をやり直して、そのところからのデータをもう一遍見るようなときがあれば、安全係数は 100 に戻していいよという意見ですね。

○ 石井専門委員

S 体、R 体は、農薬の場合は 20~30% がこういう化合物なんです。だから、そのときの考え方を統一していかないと、これだけそうするのかと言われますので、そこは御審議をいただかないといけないと思います。

○ 小澤座長

そういうラセミ化合物に関しての ADI の設定、あるいは安全マージンの設定に関して、何かそのガイドライン的なことはないんですね。

○ 都築課長補佐

ございません。

○ 小澤座長

そうすると、今まで審議してきた剤の中で、この剤の場合は厳密なことを言えば MP とインドキサカルブという S 体の比率が違うものでやっている。インドキサカルブでの評価

を目的としているにもかかわらず、同等性というあいまいな部分があるわけです。そういう事例は今までないんですね。

○ 都築課長補佐

同等性については、前回の審議で先生方の御了解を得たと思っていたものですから、ほかの事例があるかと言われれば、これが最初かどうかはわかりませんが、先ほど石井先生がおっしゃったように、不斉炭素が入っているものはどんどん光学活性のあるものに切り替わっていますので、これが最初かどうかはわかりませんが、将来的に出てくる可能性は高い。

○ 石井専門委員

典型的なのは合成ピレスロイドです。あれは不斉炭素原子 1、2、3 個までありますから、それは典型的な例でしょう。多分、今まで安評を含めて幾つかやっていますね。そのときにどこまでやったかですね。あれも全部は置き換えていないはずですよ。

○ 小澤座長

これは同等性の議論は認めたということなんですが、どうでしょうか。90 日の毒性もほとんど同じように見られるということですね。原則論から言えばインドキサカルブ原体で試験を行うべきところを MP で行っている。それをやはり根拠にして安全係数 200 などを採用するというような考え方が 1 つあるということですか。

○ 鈴木調査会座長

実際上はこの剤の毒性を考えたときに、発がん性もないようだし、催奇形性もないというので、まるっきり同等であるというところを認めれば、追加の安全係数をかけるというのはなかなか難しいねという剤だと思うんです。

追加の安全係数をかけるとすれば、データギャップがあると。それをどのくらいと見るかという話になってくるんだとは思いますが、ちょっとよくわからない。石井先生の言われるように、今後こういう話が出てきたときに、みんないささかでもデータが足りないということになったら、追加の安全係数をかけていくという話になるんですかね。その辺も問題のような気がします。実際に残留レベルの話のところは合算で S 体、R 体の話のものが残っているよという話のところを見て制御しようというやり方をしていますね。

その意味で、ここに出てきている MP とインドキサカルブ原体の毒性の話のところは、実際にどのくらい乖離があるのか。それは経験のある毒性学者から見た場合に、10 倍も違ふとかいうような話ではなくて、ほぼ同等のオーダーで見れば、同じくらいのところに収まるのかといったような話で見ても悪くはないような気がしています。

○ 小澤座長

そうしますと、今の鈴木座長の御意見ですと、もう 100 で押してもいいだろうと。

○ 鈴木調査会座長

そういう気がします。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 江馬専門委員

短期の試験であれば、S体が毒性の原因ということなのですが、例えば2世代繁殖試験をどう見るか。短期の試験のときに妊娠期間がたかだか20日、授乳期間21日、そういうのをどういうふうに見るかということだと思っただけなのですが、それはエンドポイントとも関わり合いがあるんですが、それが妊娠期間だけによって生ずるのかどうかはまた非常に難しい問題で、発生毒性試験でも結構低い値のNOAELになっているんです。2 mg。だから、1のたった倍量で出ている。これは妊娠ラットに投与しているという特殊性はあるとは思いますが、長期ではない。そうするとS体が多い剤でやれば、もっと強く出る可能性はある。そういうことも言えると思うんです。その辺が悩ましいところだと思います。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

私は原則論を言ったんです。外国も原則論は知っているはずなんです。そこが1のままだということですが、やはりこういうものはすべて国内だけの問題でないで、これからのことがあるので、外国の状況等を含めて、S体、R体の場合はそうでないという判断がされていて、主流であればそのことを十分考慮に入れて判断しなければいけないなとも思うんです。

ただ、私がいまいちわからないのは、例えば殺虫作用という同じ生物に対する作用がS体だったら非常に強くなって、R体は弱いんだけど、ヒトに対する作用はS体の方がピュアだから弱いんだというのは何ですかと。私にはそこが毒性学的にわからないんです。

○ 小澤座長

わからないんですが、今の江馬先生の御意見というのも短期暴露を模した暴露形態ではないかということを考える。それはこの本剤の特殊性ではないかと思うんです。それを根拠にしてセーフティマージンをやはり増やすというのも1つの考え方のような気がするんですけども、いかがですか。

緒外国がセーフティマージンを増やしていないということの根拠はわかりませんが、本委員会でもS体の方が毒性の強い短期暴露で、毒性の強いものが含量として多いものに切り替えようとしていると。そういう状況の中で2世代繁殖試験ないし発生毒性試験のNOAELがADI設定根拠としているものに非常に近いということも考え合わせて、そういう本剤の特殊性があるので、セーフティマージンは200にしたという論理でもいいのではないかという気がするんですが、鈴木先生、いかがですか。

○ 鈴木調査会座長

急性のところと慢性の話、長期間の暴露の話は農薬の残留物のヒト健康影響という形で考えたときに、今、世界的には短期的な問題については急性のRfDをつくらうという方向で動いています。ですから、通常はこういう農薬の残留で安全を見るときには、長期暴露

の話でいいのだろうとは思っています。もし心配であれば、急性の RfD をつくるという話のところの議論ならばうなずける部分があります。

ちなみに今回この剤自体で見ると、90 日間の亜急性試験とか発生毒性試験、イヌの 90 日間、いずれも 2 とか 1 とかいうレベルになってきておまして、長期の方の話は 2 世代の繁殖試験で見ても 1 ぐらいのレベルで、ほぼ種を超えて大体似たような話のことになってきているので、特段非常に危険なハザードの高い毒性を心配しなくてはならないという状況にはないと感じています。

○ 小澤座長

ADI の設定には、長期毒性をベースとするのはガイドライン的にはあるんですか。

○ 都築課長補佐

ガイドラインがまだそもそも我々は設定していませんのでないんですけれども、これまで判断いただいたのは、通常短期よりも長期の方がより低いところで LOAEL が押えられていたものですから、そういった意味ではより長期のところで決まっていたんですけれども、短期の方が長期よりも LOAEL が低くなるということが理論的にあり得ないと思います。そういった意味では、より長期のところで決めてきた実績があるということです。

○ 小澤座長

確かにそういう議論で今まで進めてきたとは思のですが、今回のこの剤というのは、そうではないですね。短期と長期の毒性、LOAEL を比べて 3~4 倍も違うなどということもないですね。用量設定の問題があるから問題なのかもしれないけれども、LOAEL だけならいいですね。そんなに違っていませんよ。

ちょっと特殊なのではないかという気もしまして、MP の場合、作物残留などで S 体、R 体が同じように出てくる。そうすると異性化が起こらないということも考え合わせると、短期間の暴露形態というのも考えに入れなければいけないという、この剤の特殊性がやはり考えられてもいいのではないかという気もするのですが、ほかの毒性の先生方の御意見も伺ってみたいところです。

○ 都築課長補佐

すみません。短期と長期の時間間隔なんですけれども、90 日間と 2 年間を比較したときに、もともと申請者が言っている論旨で言うと、P0036 という代謝物ができるから長期のところでは R と S が同等であると言っているんですが、90 日のところでもう既に P0036 ができて、それによって恐らく貧血が起きているんだろうという意味では、もう 90 日の段階で既に長期毒性試験と同じように R 体と S 体が同等の毒性をもって評価されているということがここは言えるんだろうと思います。ですので、短期と長期というふうに分ける中で 90 日は長期の方に入っているんだろうと思います。

○ 小澤座長

なるほど。そうすると今の議論が適用できるところは、急性毒性試験の場合しかないということですね。わかりました。ほかの毒性の先生方、何か御意見があれば、是非いただ

きたいと思うのですけれども、どうぞ。

○ 吉田専門委員

また江馬先生に振ってしまって恐縮なんですけれども、恐らく毒性で一番差が出たのが発生毒性試験だったというところですね。それが PEG とコーンオイルの違いだというように申請者の人が言っているところなんです、江馬先生、その点についてはどうなんですか。

○ 江馬専門委員

この1枚紙でいただいた資料のS体の換算値はMP原体とインドキサカルブ原体のP体換算値はほぼ一緒です。これを同じ溶媒で試験したということですか。ならば同じ結果が出てもおかしくないですね。私はこれが答えになっているのかどうかよくわからない。なっていないような気がします。

○ 小澤座長

これはそもそも最初のときのMPの試験とインドキサカルブの試験のときに使われている溶媒が異なっていたということが問題の基ですね。

○ 都築課長補佐

ですから、この表の横にメチルセルロースを使ったものを並べてくれば、もう少しわかりやすかったんですね。

○ 小澤座長

それは全くそうなんです。どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

例えば急性神経毒性では、このPEGを使ったのとそうでないので10倍ぐらい違ってらるんです。それと絡めていろんなのがあったので聞いてみたところ、溶媒を一緒にすればこうだよという話になったと思います。90日の混餌のところはほぼ等しくなった。ですけれども、それで本当に慢性毒性は全く大丈夫だと言えるかどうかはね。

○ 吉田専門委員

やっていないですね。

○ 津田（修）専門委員

要するにその原則論に行くんです。ただ、もう一つ私がどうしても気になっているのは、外国が何で1かということです。

○ 都築課長補佐

先生、これは時間をかけても多分結論が出ないと思いますので、この剤に限って安全係数を更に2を加えて200というところできりあえず結論を出してしまって、それでも薬食審のときよりは数字が上がるので、実態上困ることが起きることはないと思います。

○ 小澤座長

そうしますか。そうだとしますと、先ほど私は39ページのところを直して読ませていただいたのですが、11行目に当たるところは、ラットを用いた2年間慢性毒性／発がん性

併合試験の無毒性量 1.04 mg/kg 体重/日を用いることが考えられるとある。この後に一文付くんですね。そこをどうすればいいかということですが。

○ 都築課長補佐

その論旨は先生方からデータギャップがあるというようなこともいただきましたので、その方向で作文をした上で、また御覧いただきたいと思います。

○ 小澤座長 そうですね。結果的に 0.005 何がしという値になるかと思うのですが、それはまたメール等で議論するということで、先生方よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

では、よろしければ引き続き、次の剤に進ませていただきたいと思います。ピリミノバックメチルの審議に入ります。ピリミノバックメチル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

それでは、御説明させていただきます。資料 3 の 3 ページを開いていただけますでしょうか。これまでの経緯がここに書かれております。1996 年に初回登録をされている水田用の除草剤でございます。このたび 2007 年 10 月 23 日付けで魚介類への基準設定について評価依頼がなされております。今回が初回の審議でございます。

審議に必要な資料はそちらに生データがございますので、御入用でしたら声をかけてください。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

それでは、ピリミノバックメチルの審議を始めさせていただきたいと思います。

まず動物代謝から審議を始めます。時間が押してしましまして、申し訳ございませんでしたが、簡潔な御説明、迅速な審議の進行に御協力をよろしくお願いいたします。

それでは、まず動物体内運命試験の結果から御説明させていただきます。

「(1) 動物体内運命試験」、これもまた E 体、Z 体混合物なんですけれども、血中濃度推移ということで Fischer ラット 1 群雄雌 3 匹に、ここでは表がありますが、6 種類の標識体を使っておるわけですが、これらの標識体を用いまして、低用量が 5mg/kg 体重/日あるいは高用量 500mg/kg 体重で単回経口投与をして、血中濃度推移などを検討しております。

表 1 に C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub> に関しまして、全血、血漿についてまとめていただいております。特に 17 行目でございますが、投与量、性別、標識体に関して顕著な差は認められなかったということでもあります。ピリミジン環の PBM 投与群では顕著な性差がなかったのですが、ベンゼン環の標識体では若干雌雄に差が認められたとあります。

7 ページ「②排泄」であります。これは同じ投与量を単回経口投与ですね。反復も行わ

れておりますけれども、結果が表 2 に示され、尿中、糞中排泄率が出ております。これによりまずと投与後 168 時間で尿糞中に 90% 以上排泄され、主要な経路というのは尿とも糞とも言えない、両方によく出てくるということでありまして。呼気へは排泄されなかったということでありまして。

「③胆汁排泄」ですが、これを見ますと胆管カニューレを挿入した Fischer ラットであります。申し遅れましたが、これは E 体、Z 体混合比がちょっと違ってしまっていて、4 対 1 であります。これを動物体内運命試験では一貫して使っております。こういう物質であります。胆汁中への 48 時間後の排泄が雄で 65~71、雌で 55~60 ということでありまして。糞中にはほとんど出てこないということでありまして。

したがって排泄試験で、この結果からクリアーなんですけれども、上の表 2 というところにあるものですが、ここに糞でも相当の量が出てくるということなんです。これはほぼ全量が吸収され、肝臓での代謝を受け、胆汁を介して排泄されるということが明快にわかるということでありまして。吸収率はもう 90% 内外ということでありまして。

8 ページに行きまして「④体内分布」であります。ここにいろいろな組織について、特に血漿中濃度より高い分布を示した組織を書き添えていただいております。表 4 であります。特徴的なことは 8 ページの 7~8 行目以降に書いてありますが、雄では消化管を除きますと肝、高用量群では脂肪や肝臓、雌では脂肪、肝、腸管膜リンパ節、骨髄、腎、副腎ということでありまして。蓄積性はないと考えられたということでありまして。

代謝物の同定ですが、これは肝での代謝というのが非常に早いという印象を受けた剤でありまして、代謝経路はマップを見ていただくのが一番いいのですが、抄録を持っていらっしゃる先生におかれては、最後から 3 枚目に代謝マップが出ております。非常に繁雑ということは代謝物が多いということを示しているわけですが、R で示されている経路がラットでの経路であります。

これを見てもみますと、簡単に申し上げますと、これは尿中、糞中に M-22 というのが非常に多く出てきているということが書かれております。主要代謝経路は 17 行目から書かれておりますように、①~⑨ ぐらいまで広範な代謝を受けているということでありまして。

これは今、申し上げた 9~11 ページにかけて書かれている試験は、E 体と Z 体の比が 4 体 1 の混合物を投与したものであります。E 体、Z 体単独というものを投与した試験も書かれております。E 体と Z 体間で代謝のプロファイルが変わるということはないということをおっしゃっております。

また、12 ページのところ E 体、Z 体の単独の結果が書かれておるわけですが、標識体にかかわらず E 体投与では糞中排泄の方が尿中排泄を上回る。Z 体では逆に呼気中の排泄は認められなかったということが書かれています。

胆汁排泄に関しても、先ほど申し上げたのと基本的には同じようなことが言えるかと思っております。よく吸収されて肝臓で広範な代謝を受けて排泄されるということでありまして。

13 ページに進んでいただきますと、ラットの肝臓における代謝が非常に早いということ

で、ラットの初代培養肝細胞を使った *in vitro* の代謝試験というのが行われております。これは培養液中に幾ら添加したのかという濃度を併せて記載してくださいという口頭指示を出しておりますけれども、それはともかくとしまして、常識的に肝細胞は 1mL 以上の量の培養液で培養すると思われまので、1  $\mu$ g を培養液中に添加したということは、C<sub>max</sub> と同等かそれより若干低い濃度で行っている試験ですので、そんなに高過ぎる濃度を設定しているとか、そういうことはないようです。

そうして見ますと、代謝プロファイルは *in vivo* の代謝プロファイルとそんなに違ってはいないのではないかと思います。それから、E 体と Z 体の代謝の部位は同等であって、大事なことを最後に申し上げますが、E 体と Z 体の異性化というのはなかったということが書かれております。

以上ですが、何か御質問等があれば。よろしゅうございますでしょうか。

植物に移らせていただきたいと思います。石井先生、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、作物の試験は水稲だけです。除草剤ですので田植え直後に使われます。ですから、その収穫物の玄米の中にはほとんど入ってこないということになります。

事務局の書かれたものに修正しましたがけれども、事務局の方ではこれは濃度に 2 段階の処理がされておまして、2 つの濃度を一緒に書いてしまっているのはいかがかと思えました。普通は標準の実用量という 30 g ai/ha というのが通常の使用量なんですが、それに対して 8.5 倍量の試験もやっています。普通、高濃度処理というのは代謝経路を明らかにするとか、そういうために普通は使われますので、実用的な評価としては 30 g ai/ha の方を主として書いて、あとは違うところがあれば書くというようなことでよろしいのではないかと思います。書き直したんですが、私も書き過ぎたので、後で消さなければいけないと思っているんです。

15 ページのところ、表は表で別にこれは結構なんですが、そういうことで処理をしますと収穫期のことを中心に見ますと、ほとんどが土の中に残ってしまっていて、90% は土の中に残っていて、稲の方に 10% ぐらいが移ったと。実際に植物体の中の残留量はわずかに 0.006 ppm ぐらいの濃度ですね。お米の中には放射能が入っておりますけれども、これはもう本当にわずかでして、植物全体のわずか数% が移っている程度です。

これは標識体を 2 つ使っておりますけれども、できてくるものは、お米の中から見つかったのは 1 つだけで、ベンゼン標識体の方で M-6 というのが稲全体の 0.1% ですから、本当にわずかでして、それが見つかった程度で、あとはピリミジン標識体の方は何も具体的なものは見つかっておりません。

玄米の中の放射能は、ほとんどがグルコースの形でデンプンの画分に取り込まれていたということです。稲わらからは幾つか代謝物が見つかっておまして、E 体、Z 体からそれぞれ M-5、M-6 というのはピリミジン環のメチル基が 1 個取れたものなんですけれども、

E体からはM-5、Z体からはM-6というものができるとはすけれども、それからその抱合体M-7、M-8がそうなんですけれども、そういうものが若干できてきているということです。

これもお米の場合と同じように抽出されない画分を分解して調べますと、グルコースの中に20%弱入っているということが、これは標識の位置というか、青刈りの状態と収穫期で多少は違いますけれども、勿論その後の方がグルコースになっている割合が多かったわけなんです、そういう形で植物体の交差成分として取り込まれている。

高薬量の場合は残留濃度が非常に高くなっていますので、通常量で見つからなかったM-23とか24とか33というようなものが微量見つかったということ以外は、代謝物としてはM-5、M-6、M-7、M-8というようなものが見つかっていますので、それは同じ傾向です。

これは土も分析しておりまして、土の中には大体90%の放射能がそのまま残っておるわけなんですけれども、土の中でもM-5とかM-6とかいうものができてきているということです。高濃度の処理の場合もその傾向は全く同じようなものです。植物代謝はそういうことで、可食部にはわずかにM-6が少し見つかったという程度で、ほとんどがデンプンの画分に残っていたという形です。

土壌中運命ですが、これは大阪の土と茨城、要するに火山灰土壌と通常の沖積を使った試験をやっておりまして、これは土が違いますと分解の速度も違って、大阪の土の方が茨城の火山灰よりも早く分解しておるんですけれども、できてくるものはM-5とかM-6、植物体の代謝物と同じようなものができてきております。

これは一時増えるんですけれども、また減って、これも次々と代謝分解されていくということが言えます。炭酸ガスにかなり分解されておりまして、いずれは炭酸ガスにまで分解されるんですが、この中で時間が経つと抽出されない画分が増えてくるんですけれども、それをどういうところに入っているかを調べてみると、いわゆる腐植の中に入っているんですが、その中でちょっと変わった、アルカリで加水分解してやりますと、M-1とか2とか3とか4というものが出てきたというようなことが書かれております。

ある程度のところで分解されて、土の有機物の中に取り込まれていく。この中でM-1というのはちょっと動植物で多分出てきていないんですが、M-1というのは親化合物のカルボン酸のメチル基が1個取れたものですが、これは実は非常に除草活性の高い物質でして、この抄録の説明によりますと、親よりも活性が1,000倍高いということを言っておりまして、稲の中ではこういうものはできておりません、もしこの稲の方でM-1ができていたら稲も枯れるんだろうと思いますけれども、そこは稲を切らないようでした、稲の場合はピリミジンのメチルは切りますけれども、ベンゼン環の方のカルボン酸のメチルは切っていない。その辺の差があるので、M-1はどうも実験の過程でできたものではないかと実験者は言っております。

この化合物は勿論、滅菌状態ではほとんど分解しません。畑の状態と水田の状態を比べ

ますと畑の方が分解が遅い。ということはどうやら嫌気性の状態にした方が分解が早いのではないか。畑の状態よりは水田の状態の方が分解が早いという実験結果になっております。

土壌吸着などは通常の試験をやっております、E体、Z体で若干吸着率が違います。E体の方がよくくっ付くというような結果になっております。

加水分解に対しましては、これは非常に安定でして、加水分解では実験をやったけれども、半減期は1年以上というような結果が出て、分解をほとんどしておりません。

ところが光では変化を受けます。19ページの10行目辺りに書いてありますように、もともと5対1ぐらいの比率のもので始めたものが、光が当たることによって4対6と変化していく。要するに光が当たることによってEからZへと変化していくという現象が見られます。

勿論、光が当たることによって、半減期は18行目に書いてありますように、自然水と蒸留水でやっておるんですけども、自然水の方が早い、蒸留水の方が遅い。これは多分、自然水の中にそういう光増感物質が入っているためにこういうことが起こると思います。

ブラックライトも光の強さが先ほどのと違いますので、ちょっと半減期が長くなっているというだけで、結果としては同じで、ただ比率もこれは1対1.3ですから、今の4対6とほぼ近い数字になっていますので、光が当たることによって、やはりそういう変化が起こるということが言えます。

太陽光で模擬水田を使った実験をやっております。これが実は抄録の中に、多分事務局で書かれたのは抄録の数字を書かれたと思うんですけども、20ページの4行目辺りに1対1.02であったのがと書いてあったんですけども、1.02という数字はどうも本文を見ても見当たりませんので、間違っているのではないかと思ったんですが、実際に使っている原体を見ますと、大体E体の方が10倍多い濃度になっておりますので、多分1対0.1ぐらいが正しいのではないかと思います。それが、その光を当たることによって、その比率がほぼ等量になったということが書かれております。

太陽光とか水銀灯の実験、いろんな当て方をして実験をやっておるんですけども、この場合も太陽光に照射しますと、E体、Z体の比率が大体1対1.4ぐらいですね。太陽光の場合はあまり変わらなくて、高圧水銀灯ではそれが平衡に達したということが書かれていました。ただ、光によって変化はするんだろうと思います。

土壌残留性につきましても、これはあまり長く残るものではありませんし、大体10日前後の半減期で消失はしていくということなんです。容器内試験は長く残るという結果が出ておりますけれども、これは土の種類によって大分違うという結果になっております。

作物残留試験につきましては、これは稲で初期にしか使えませんので、ほとんどお米の中では検出限界以下になるんですけども、ワラには若干認められる場合があるということです。

魚介類については、事務局で計算された数字なんですけど、これはオクタノール/水分配係

数は 2.5 とかそのぐらいの数字だったと思うんですけれども、そんなに積極的に魚の中に入るといようなタイプでもないと思います。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。大澤先生、何かございましたら、御追加いただけますか。

○ 大澤専門委員

特にないです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。可食部にはほとんど残らないということと、異性化は光でということですね。

先生、教えていただきたいんですが、M-1 なんですが、抄録の 414 ページで、右上に行ったものが M-1 ですね。

○ 石井専門委員

これは間違っていますね。メチル基が取れたものが M-1 のはずです。

○ 小澤座長

どちらのメチル基ですか。

○ 石井専門委員

ベンゼン環に付いているもので、カルボン酸エステルがフリーになる。これはどこかで何か間違っていますね。これが取れると非常に活性が高くなります。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございました。

何かありますでしょうか。よろしければ、一般薬理試験をお願いします。

○ 津田（修）専門委員

一般薬理試験は 22 ページからです。中枢・末梢神経系、呼吸循環器系、血液系とされていて、一般状態ですと 1,000 ぐらいから運動抑制ですとかいったものが出ているということです。あとは協調性もそのぐらいで持続時間、ロータロットで早く落ちてしまう。端末輸送は少し低めですけれども、300 ぐらいで輸送は減少するというので、あと濃い濃度で弱い溶血作用があるという程度です。

急性毒性試験ですけれども、これも弱くて、まず経口で言いますと、ラット、マウスともに 5,000 以上だということで、あとは E 体が同じように 5,000 以上。あまりに微妙な直しでわからなかったかもしれませんが、ちょっと訂正してください。「不規則呼吸筋弛緩」ではなくて、不規則呼吸、筋弛緩です。抄録がそうだったので、なっていると思います。これはすごいことです。

ということですが、そんなに強くはない。あと経皮は死んでいないし、吸入も弱いということ。それ以外にずらっと代謝物からインピアリティーが試験されていますが、大

体そんな強いものは何もない。IP-5 がちょっと強そうに見えますが、それにしてもそう特殊なものではない。

次が 25 ページの眼と皮膚に対する刺激及び皮膚感作ですが、眼では一次刺激性試験の方では軽度の刺激は認められたけれども、こいつは洗うと戻ったということで、眼と皮膚に対しても多少軽い刺激性があったんだけれども、感作性に関しては Buehler 法では陰性で、Maximization 法では軽度の感作性が認められたという程度です。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。どなたか御追加等がありましたら、よろしいですか。

それでは、亜急性毒性に進んでよろしいでしょうか。吉田先生、お願いします。

○ 吉田専門委員

では、申し上げます。評価書たたき台の 25 ページの 10 行目の 10 からです。

まず Fischer ラットを用いまして 90 日間の亜急性毒性試験が行われております。平均検体摂取量は表 18 で、認められました毒性所見は 26 ページの表 19 に記載されております。これは非常に高い用量で、急性毒性試験では死亡がなかったということで、非常に高い用量で毒性試験が行われております。

その結果、20,000 ppm 以上でいろいろな毒性が出ておりまして、更に 5000 ppm でも雌雄とも出ていて 500 以下では出ていないといったような、大きな毒性の出現の仕方としてはそういう形になっています。

主な変化といたしましては、肝臓、腎臓、一部メカニズムがわからないのですが骨髄、脾臓に変化が認められております。主に認められた変化はこの表 19 に記載されているとおりですが、血液生化学的検査をも含めまして、貧血傾向が 5,000 ppm 以上で、あとは腎への影響が BUN とかクレアチニンで出ておりますし、肝臓への影響も出ております。

ただ、この場合 GOT、GGT あるいはアルホスは下がっておりますので、これについては特にここでも記載してありませんし、それでいいかなというように思います。

したがいまして、肝臓が 5,000 ppm ではれておりまして、甲状腺の変化が 20,000 ppm 以上で出ています。いつもあまり見かけない変化といたしまして、20,000 ppm 以上で雌雄に骨髄の巨核細胞の増生、血液検査でフラットレートの上昇というのもあるので、これは関連しているのかもしれませんが。

また、脾臓の腺房細胞の好酸性化という変化が雌雄で認められています。これは 5,000 ppm 以上です。写真が添付されておりましたので、確認をいたしました。この原因といたしましては、分泌亢進か細胞内のそういう分泌物の訴えかなという書き方を報告書ではしております。

この 90 日はリカバリーの試験が加わっています。かなりのものは回復性があるのですが、腎臓の変化は更に進んで、糸球体硬化症といった形で、最高用量の雄のみですが回復後も認められたということが記載されております。

引き続きまして、26 ページのイヌですが、ビーグル犬雌雄各 4 匹を用いて行われております。その結果は 27 ページ表 20 に認められた変化が出ております。これもほぼラットと同様なのですが、むしろ肝臓の変化がイヌでは強く出ております。

さっきラットで申し上げなかったのですが、このたたき台では小葉中心性と書いていらっしゃるのですが、私は原文まで戻ったのですが、小葉中心という言葉が見つけれなくて、単に肝細胞肥大と書いてあったので、そのように小葉中心を削りましたが、もし私の思い違いだったら、これは復活させてください。

イヌで認められた変化も主に肝臓です。肝臓ではいわゆるグランド・グランス・アピランクスと書いてありましたので、そのままこちらにも、これはどんな肝細胞肥大かということを一言書いておくことによって、毒性のプロファイルがわかりやすいかなと思いましたが、記載しました。

亜急性毒性試験については、以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。ほかの先生から何か御追加等がございますでしょうか。どうぞ。

○ 西川専門委員

まずラットの試験ですけれども、5,000 ppm 以上で脾臓の腺房細胞好酸性化を加えるのであれば、20,000 ppm の方は削除すべきであると思います。これは雄、雌ともに同じであります。

肝肥大についても雄について 5,000 ppm 以上で既に記載がありますので、20,000 ppm 以上で更に追加する必要はないと思います。

あと言葉の問題ですが、通常、骨髄巨核球という言葉を使うと思いますので、細胞よりは球の方がより適切な用語かと思います。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。ほかにどなたかございませんか。よろしいですか。

それでは、慢性毒性に進んでよろしいでしょうか。お願いします。

○ 吉田専門委員

申し上げます。27 ページの 6 行目から慢性毒性試験です。

まずビーグル犬を用いた 1 年間の慢性毒性試験が行われております。認められた変化は表 21 のとおりです。やはりこのすぐ上に 90 日の試験がありますが、最高用量は同じで最低用量が若干低い用量の設定もされておりますけれども、ほぼ認められた変化は同じです。雌雄とも 2 mg/kg では影響がないという結果になっております。

引き続きまして、18 行目の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験について申し上げます。ここでは最高用量が結構高かったこともありまして、非常にいっぱいの変化が出ておりまして、その変化につきましては 28 ページの表 23 に記載されております。

この試験の最高用量はラットの 13 週で 20,000 ppm まででいろいろと変化が認められましたので更に下げまして、12,000 ppm が雌雄ともに最高用量となっております。しかし、2 年間投与したところ、12,000 ppm だけではなく、下の 6,000 ppm にもいろいろと変化が認められ、更にこの変化が本当に毒性かどうかはわからないのですけれども、100 ppm でもわずかに変化が雌雄ともに認められるということになっております。

主に認められた変化は、90 日とほぼ毒性プロファイルとしては、非腫瘍性病変については同じです。それが増強したという形になっているものが多いと思います。すなわち肝臓及び腎臓の変化です。脾臓に 13 週では変化があったのですが、恐らく 2 年間ではその変化は明らかにはなっていないと思います。

このラットの 2 年間の試験では、幾つか腫瘍の増加が認められました。認められた腫瘍は 3 種類で、雌雄とも LGL 白血病が最高用量群で優位に上がっております。雌雄ともです。後は肝細胞線種が雌雄ともやはり最高用量群で上がっております。あと雌の子宮内膜腺癌の発生頻度が最高用量だけで優位に上がっておりますが、これは対照群がゼロに対して 6,000 ppm でも 4 例という数字が認められております。

これは最高用量群だけなのですが、この腫瘍の解釈については今回は飛ばしてよろしいですね。認められております。

20 ppm 以下には全くこれらの変化がなかったので、無毒性量は 20 ppm なのかもしれませんが、この 100 ppm で認められた好中球の比率の増加、あるいはリンパ球比率の低下といったような変化は毒性と取るべきかどうかというのが私にはわかりませんでしたので、これは御議論いただきたいと思います。

引き続きまして、マウスの 2 年間発がん性試験について申し上げます。B6C3F1 マウスを用いまして行いました。見られました変化は 30 ページの表 26 に記載されております。ラットに比べまして、認められた変化は少ないのですけれども、やはりマウスでも最高用量群の 7,000 とその下の 3,500 ppm 以上に変化が認められておまして、認められた主な変化は肝臓より腎臓の変化です。これについてはラット、イヌと同じような毒性プロファイルではないかというように思います。

ただ、マウスでは雌だけですが、3,500 ppm 以上で胃の扁平上皮の過形成が認められております。また、マウスではラットと同様に肝腫瘍の増加が雄では最高用量群で、雌ではその下の 3,500 ppm まで増加をしております。これは最終と殺群の増加でありまして、全動物を合算いたしますと、雌の最高用量群のみ残るという形になります。

この申請者の方は背景データ内の範囲ということで、腫瘍性の変化とはしていらっしやらないのですが、私はこれはやはり幾ら背景データの中であっても、統計ということを考えなくていいのかということに大変疑問が残りますので、私はこの統計学的に有意に増えているところについては影響ではないかというように思います。これについても御検討いただきたいと思います。

慢性毒性試験については、以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。何か御意見、御追加等がございましたら、よろしくお願ひします。どうぞ。

○ 山手専門委員

吉田先生も書かれているんですけども、評価書 29 ページのところなんですけど、要するに腎臓に認められている変化ですね。糸球体硬化症、タンパク円柱とか。それが慢性腎症とどう関連するののかというのがよくわからないというのが本音なんです。ただ、農薬抄録の 145 ページの非腫瘍性病変の上から 6 行目辺りから、慢性腎症を構成すると書いてあるんですけども、そういう意味ではこの腎臓の変化は慢性腎症と関連する所見だとは思っています。

ただ、もし慢性腎症と関連するんでしたら、その対照群にも当然これは変化が出ますので、できれば慢性腎症のグレード分けをしたような表を要求できないかなというのが 1 点と、もう一つはラットの 90 日間の試験のところにも、腎臓の変化が出ています。糸球体硬化症とか、これは回復性がなかったという話だったんですけども、この 90 日間で慢性腎症で出てくるのかなと。それが増悪されたのかなという疑問はあります。

非常に若齢ですので、1 年あるいは 1 年半を経過すれば慢性腎症が出てくると思うんですけども、疑問点としてはラットの発がん性試験では慢性腎症という概念で、此処の腎臓の所見を評価して、慢性腎症という点でグレード分け、対照群を含めたグレード分けをすべきではないかということと、90 日間の方では出てくるこの糸球体の病変を慢性腎症との絡みでどう考えるのか、あるいは考えないのか。もし申請者に問えるものだったら聞きたいなという気はいたします。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。どうぞ。

○ 吉田専門委員

たしか同じような例は 3 年ほど前にもありまして、恐らく一般的には 2 年にかかってまいりますと慢性腎症という自然発生性の腎病変がラットには非常に増えるのですけれども、普通は幾つかの所見は合わさったものですので、診断名ですので、慢性腎症としていくことが多いのですが、多分こちらと同じところだったと思うのですけれども、全部所見で書いてくる。

ですから、慢性腎症が増悪しているのか、それとも慢性腎症とは別の腎臓の毒性が出ているのかというのは、これをもってしてでは全くわからないので、これについては前回も同じことを何回も申し上げたと思うのですが、もう一度検討していただきたい。特に 90 日で腎の糸球体の硝子滴といったような変化が 20,000 ppm 以上で認められておりますので、これも含めてもう一度、腎病変については考察をし直していただきたい。頻度も含めて考察をし直していただきたいと私も思います。山手先生に同意見です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。柳井先生、どうぞ。

○ 柳井専門委員

慢性腎症に関しまして、31 ページの 2 世代繁殖試験の表 29 の方は、雄の方で 8,000 p pm、雌もそうなんですけれども、そちらの方は腎ネフロパチーという腎臓の腎症という表現を使っていて、用語についても先ほども御指摘のように、混乱するようなシチュエーションにあるのではないかと思いますので、整理しなくてはいけないということを痛感しております。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それも申請者に要求するということかと思いますが、ほかに慢性毒性に関してよろしければ。

○ 西川専門委員

吉田先生が議論してほしいと言った 2 点があったと思います。まず、マウスの試験で見られた肝細胞腺腫ですが、これはやはり統計学的に有意なものでありますので、一応これは影響と考えた方がいいと思います。

問題はラットの試験での好中球の比率の増加と相対的なリンパ球の比率の低下であり、これは程度の問題があるのですが、非常に悩ましいところがあります。それよりもそのすぐ上の用量が 6,000 と設定されており、はっきり言ってあまり適切な用量設定ではないような気がするんです。

ですから、その点を含めて議論しないと、NOAEL が極端に下がってしまうことになると思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今の西川先生の言われている好中球の変化なんですけれども、これは抄録 139 ページの表のところに出ている変化だと思ってよろしいのでしょうか。これは実際は 2 年間やっています、6,000 より上のところでは 78 週以降のところでは死に始めるというような部分があるんですけれども、それも 20% ぐらいというような部分で、雄では対照よりもちょっと多いかなという印象があります。

好中球が増えてリンパ球が減るといのは、いわゆる汎適応症候群、セリエのストレス学説の中の典型的な症状、ニュートロフィリア、リンファペニヤという状況を反映しているのかなと思って見ていました。

實際上その増加の割合とか、逆に減少の割合とかを見ると、増加 120% とか 127 ぐらいまでのところがありますけれども、低下の方も 88% とかというような変化でして、いわゆるストレスの進行に伴って疲憊期に至るまでの段階の適応期に見られる変化であると考えて

差し支えないのではないかと。

6,000 では雄の 78 週のところの問題になるのかなとは思うんですけども、これも恐らくはこの程度の変化だと、まだ生きているものに関しては十分適応的な能力を持っているのではないかと読んでいました。とりあえず参考までに。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかに何かございますでしょうか。申請者に追加資料要求的なところが出てまいりましたと思いますけれども、よろしければ生殖発生、江馬先生、よろしくお願ひいたします。

○ 江馬専門委員

2 世代繁殖試験がラットを用いまして、20、400、8,000 ppm で実施されておりました、親動物では雄の F1 で 400 ppm で体重増加抑制、それに伴った摂餌量の減少等が出ております。

児動物につきましては、8,000 ppm で低体重が見られておりました、NOAEL は児動物で 400 ppm、親動物で 20 ppm となっております。ラットの発生毒性試験では SD ラットで 5、100、1,000 mg/kg の投与で行われておりました、母動物では一般症状の変化等で NOAEL が 5 mg、胎児動物では変化は見られておりません。

ウサギの発生毒性は、ニュージーランドホワイトウサギを用いまして、5、100、1,000 mg/kg を投与しております。1,000 mg/kg で体重低下等が見られておりますが、胎児には影響は見られておりません。生殖発生毒性には特段の生殖毒性、発生毒性は見られておりません。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。何か御追加、御討論はございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、太田先生、遺伝毒性をよろしくお願ひいたします。

○ 太田専門委員

遺伝毒性は 32 ページから記載されておるとおりでございます。

33 ページの表 30 にまとめがあります。復帰突然変異試験は幾つかやっておりますけれども、すべて陰性でございます。染色体異常試験が代謝活性化で陽性の反応が出ておりません。濃度は 1 mg/mL 以上の高濃度であります。同じ染色体異常及び突然変異が見られるマウスリンパ腫の細胞の試験がありますけれども、こちらが陰性になっております。

ただ、染色体異常が出た 1 mg 以上のところでは、マウスリンパ腫細胞は死んでしまいますので、それが原因で陰性であるという可能性もあり得ます。

*in vivo* 試験では小核試験がラットとマウスで行われておりました、いずれも陰性であります。あと代謝物に関しては、非常にたくさんものを作ってありますが、原体の方が遺伝子突然変異はネガティブですので、代謝物等に関しても予想通り陰性でありま

す。

唯一、チャイニーズハムスターの CHO 細胞で代謝活性化で染色体異常が出ているということをどう取るかということですが、代謝物等については特にやっていないので何とも言えない状況です。この後のデータになりますけれども、37 ページのところに「(6) マウスを用いたアルカリ溶出法 DNA 損傷試験」がございます。これはコメットアッセーと似たような試験だと考えていただければいいんですけれども、一応これをして DNA 損傷性が肝臓に対してないという結果です。これを信じるのであれば、染色体異常は DNA に作用して起こったものではないと考えることもできるのかなと思っております。あとはラットで見られた腫瘍がプロモーターとかホルモンアンバランスで大体説明できるのであれば、染色体異常のことは問題にしないでいいかなと思います。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今の染色体異常試験のところですが、1 mg/mL ですね。これは相当高い量だと思うんですけれども、こういう濃度を設定するというのは普通のことなんです。

○ 太田専門委員

予備試験をやって細胞の生存率を見まして、50%以下のところは特異的な反応が出るということで、それ以下の用量でやるということになっています。マウスリンパ腫の方では 1,500 の一番高いところで高いデータが出ているんですけれども、これは生存率が 6%しかないということで、評価からは外しております。それは妥当だと思いますので、高い濃度で出た染色体異常をそれほど問題にすることはないかと思っております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ラットの代謝試験で  $C_{max}$  は  $\mu\text{g/mL}$  程度なものですから、ミリと伺って、ちょっと不思議に思ったのです。細胞毒性がすごい弱いということの裏返しでもあるのでしょうか。

○ 太田専門委員

そうです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それでは「14. その他の試験」というのがありまして、薬物代謝酵素試験のところは説明させていただきます。この試験を行った理由が 3 行ぐらい書かれておりますが、肝細胞腺腫の増加と子宮腺癌の増加ということで、メカニズムを解明する試験だということになります。

「(1) マウスを用いた肝薬物代謝誘導試験」ということで、B6C3F1 マウスで 4 週間連続投与をしております。肝肥大が認められたような濃度なわけですが、雌では総 P450 の増加とアニリンヒドロキシラーゼの増加、*N*-DEM の増加ということになります。

雄では *N*-DEM の増加と P450 量の増加があったということであり、雌に比べると程度は低かったということです。

ラットではアニリンでヒドロキシレーズの活性の上昇はなかったようですが、Fischer ラットで原体と E 体、Z 体を使った試験をしています。これは肝肥大が見られるような用量で、総 P450 量の増加と *N*-DEM 活性の上昇が認められたということであり、E 体、Z 体の酵素誘導能にはほとんど量的な差が認められない。本質的には同じ作用であるということでもあります。

1 つだけ申し上げておくべきかなと思うときは、いわゆるフェノバルビタール型の酵素の誘導とはメカニズムが随分違うなということは、この試験から言えるかと思います。以上です。

次の細胞間共同作用は、津田先生にお願いできますか。

○ 津田（修）専門委員

私もやったことがないんですけども、トロスコメソッドだと思いますので、そういうことでセルフコミュニケーションを調べてみたら、76% の阻害を示したということで、もう一つのプロモーター作用だと考えることができると思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

代謝強度などもやっているんですね。これは毒中グアニン対質感受性及び耐性株ですから、ヒポキサンチン・ホスホリボシル・トランスフェラーゼの欠損ということを見ているんだと思うんですけども、代謝共同作用ということではありますが、軽度な細胞代謝共同の阻害作用があるといっております。

37 ページの (5) 肝臓内 P450 の測定試験であります。これは含量としては免疫抗体法によりですから、ウェスタンですか。ちょっとわかりませんが、肝臓の CYP3A2、3A ファミリーの酵素の含量が増加していたということでもあります。ですから、フェノバルビタール誘導型というのは、この同じような分類で行くと CYP2B という分類になりますので、やはり誘導される分子種は異なっているということが言えると思います。

(6) は先ほど太田先生から御質問をいただいたことでありまして、肝の DNA の損傷はない。

(7) は吉田先生、お願いします。

○ 吉田専門委員

材料といたしましては、今回の子宮癌が最高用量群でラットで増えたものですから、子宮癌は人でもエストロゲンの値というのが関連していると言われていたことから、エストロゲンとプロゲステロンの比というものを 52 週と 104 週で RIA 法で測りました。

その結果ですけれども、52 週ではエストロゲンの量は変わらないのですが、プロゲステロンの値が有意に投与群 12,000 ppm だけだったと思いますが、下がっていたことから、いわゆる EP 比が上がって相対的抗エストロゲン状態になっておりました。

しかしながら、104週ではこのような変化は認められてはおりません。コメントなんです、むしろより卵巣が萎縮していると思われる104週の方で普通はこういう変化が強くなるんですが、それが出なかったのはなぜかなと。

データを見ますとかなりばらついているので、SDが大きくなってしまったということもあるのかもしれませんが、少なくとも52週ではかなりきれいにプロゲステロン値が落ちておりましたので、何らかに関連しているかもしれないけれども、それだけで相対的エストロゲン状態がもし続いているならば、104週でも同じ傾向が見られてもいいのかなとは思っておりますし、これは本当は性周期等を測っていけば一番明らかだと思えるんですけども、それだけではこの子宮癌の増加ということは説明できないかなというので、コメントをさせていただきました。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。ということで、子宮癌に関しては原因は不明であるがという1フレーズがあった方がいいのではないかとということでもあります。今日は申請者に追加資料要求ということが幾つか出ておりますので、それを整理させていただきたいと思えます。

評価書たたき台の最初の方から戻っていただきまして、石井先生から幾つかいただいているんですが、これはどうでしょうか。

○ 石井専門委員

これはちょっとした間違いという程度ですから。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それでは、25～26ページにかけての亜急性毒性試験のところでは、表のつくり方が例えば肝肥大は5,000 ppm以上で書かれていますから、その上のところでは改めて書く必要はないとか、書かない方がいいのではないかとということです。骨髄巨核球増生ということです。これは修文です。

次が29ページです。ラットの2年間慢毒／発がん性併合試験のところ。ここは幾つかのコメントをいただいております。これは吉田先生からの2つのポイントですか。申請者への質問というところと、造血器系への影響についてということですね。

2つ目が慢性腎症。これは各先生から、山手先生からもいただいたところであります。これは簡単に言ってしまうと、腎臓の病変について、そのメカニズムを考察してくださいということに尽きてしまうと思うのですが、山手先生からは慢性腎症と関連する現象に関して、グレード分けをしてくださいということがありました。

○ 山手専門委員

ラットの慢性毒性試験に関しては、腎臓に関する所見が幾つかあります。硬化症とか拡張とか腎肥大とか。こういうものが慢性腎症として含まれるものであるのか否かというこ

とと、含まれるのであれば、慢性腎症の程度をグレード分けできるんですけども、それに基づいた評価をもう一度すべきではないかということです。

加えてもう一点の問題としては、90日のラットの亜急性毒性試験でも腎臓の所見が幾つか上がっています。これが慢性腎症と関連する所見であるのか否かということになるかと思えます。

先ほど、柳井先生の方の質問も加味しますと、加えてラットで認められている腎臓の諸変化ですね。90日間、慢性毒性試験、繁殖試験。繁殖試験では腎ネフロパチーと書いてありますけれども、この病変がこの薬剤による腎の毒性発現とどう関連するのかというくくりになるのではないかと思います。

あえて言えば、もう一つ気になるのは、マウスの2年間の発がん試験でも腎臓の線維化とかがあるんです。こういうものを含めて考えると、この検体が腎臓に対してどういう毒性作用を有するかということになるかと思うんですけども、幾つか質問項目は分かれるかと思えます。

○ 小澤座長

マウスについても一文を入れればよろしいですか。

○ 山手専門委員

腎臓に関しては、含めて考えてほしいです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

西川先生、吉田先生からは、肝細胞腺腫の発生頻度に関して、これはもう影響と取るべきであろうということを御指摘をいただいていますし、西川先生からは用量設定の問題についての御指摘がありましたけれども、100 ppmの次が6,000 ppmという大きな比率になってしまっていますけれども、ここはどういうふうに指摘事項として書きましょうか。

○ 西川専門委員

簡単に言えば、用量設定の根拠についてコメントを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。用量設定の根拠について、説明してくださいということですね。

ほかには、鈴木座長から ニュートロフィリア、リンファペニヤの適応ということに関しては、どういうふうに織り込みましょうか。

○ 鈴木調査会座長

特に聞く必要がないと思って、私はもしそういう解釈がこの委員会で成り立つのであれば、これは毒性所見として取らなくていいよという意味で発言したんです。

○ 小澤座長

なるほど。その点はどうですか。

○ 津田（修）専門委員

鈴木先生に賛成で、副腎も上がっていますね。こういうことがあるから気を付けろとい

うのはガイドラインにも書いてあるようなことがありますので、いいのではないかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかの先生方、それでよろしいですか。

それでは、大体以上で今の部分は追加要求事項が出そろったかと思いますが、太田先生の御指摘事項について、この染色体異常試験についてどうしますか。

○ 津田（修）専門委員

私は先生がおっしゃった、要するにアルカリエデュージョンが信じられればという言葉だと思って、ただ、Amesがネガで、同じようにやっているマウスリンフォーマでネガで、小核でネガで、アルカリエデュージョンで5,000をやって6時間ですから、ほぼT<sub>max</sub>に近いところでやって1例なんですけど、ここが気になるけれども、フラクションがきれいなので、これを信じていいのではないかと思います。

○ 太田専門委員

肝臓についてはいいと思います。子宮癌の方は代謝物の蓄積がほとんどないです。ですから、そういう意味で、原因がわからないんですけども、ここもいいかなと思っております。

○ 小澤座長

では、これは特段の遺伝毒性をどうのこうのと取りたすことはないということによろしいですか。

○ 太田専門委員

いいです。*vitro*で極めて高い用量で染色体異常が認められたけれども、DNA損傷がないことと*in vivo*小核の方でネガであるということから、*in vivo*で起こる可能性は極めて低いであろうと考えます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。では、今のは当調査会の遺伝毒性に関する見解ということではないかと思います。

それでは、コメントも幾つか追加資料要求事項をいただいたということで、事務局で整理していただいて、申請者にフィードバックいただくということによろしいかと思います。

事務局、よろしゅうございませうか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それでは、ほかに何か先生方からよろしければ。

○ 柳井専門委員

用語の件なんですけれども、28ページの表23の6,000 ppm以上のところで肝細胞肥大で小葉中心性というのは亜急性のときには削除されているので、小葉中心性肝細胞肥大な

んですけれども、残した方がいいですか。

○ 吉田専門委員

ここは記載があったと思います。原文ではあったと思います。ほかではなかったと思います。

○ 柳井専門委員

わかりました。

○ 山手専門委員

90日間のラットを抄録の112ページに一応ここに肝細胞肥大についてはという注釈で、小葉中心性という云々という言葉があるので、それは意味がないということですね。

○ 吉田専門委員

それは添付されてきた写真だけを見て、申請者の人が判断しているんです。恐らく小葉中心性だと私も思うのですが、それはもとのオリジナルの報告書には写真のみで、記載がないということになっております。

○ 柳井専門委員

わかりました。

○ 小澤座長

ありがとうございました。どうぞ。

○ 柳井専門委員

25ページの一番上のテーブルの代謝物IP-6のところの右の用語のところ「筋繊維」を「筋線維」に直した方がいいのかなと気が付きました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

24ページのIP-4の「筋繊維」も「筋線維」にした方が今はいいですね。

○ 小澤座長

幾つかあるようなので、手直しされるときに事務局の方でよろしくお願いします。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 小澤座長

ほかに何かございますでしょうか。よろしければ、事務局から何かあれば。

○ 都築課長補佐

この剤については、もう審議は終わったということですね。

○ 小澤座長

はい。

○ 都築課長補佐

では、今後のスケジュールだけ御紹介させていただきます。

1月25日に、第13回確認評価第一部会。

1月28日に、第11回確認評価第三部会。

2月6日に、第35回幹事会、第19回総合評価第一部会。

2月12日に、第14回確認評価第一部会を予定しております。

なお、次回の本部会につきましては2月15日を予定しておりますので、よろしくお願  
いします。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。ほかに何かございませんようでしたら、本日の会議はこ  
れで終了させていただきます。よろしいですか。

どうもありがとうございました。