

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第二部会 第 19 回会合議事録

1. 日時 平成 20 年 2 月 15 日（金） 14:30～16:57

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（ペントキサゾン及びマンジプロパミド）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、太田専門委員、津田（修）専門委員、
西川専門委員

(他部門からの出席専門委員)

鈴木調査会座長、林専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、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 ペントキサゾン農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 マンジプロパミド農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、先生方おそろいですので、ただいまから第 19 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、6 名の総合評価第二部会の専門委員に御出席いただいております。

農薬専門調査会幹事会から鈴木座長、林座長代理、また 4 名の親委員に御出席いただいております。

初めに事務局から御紹介させていただきたいんですけれども、本日お手元に「食品による薬物中毒事案について（第 15 報：08/02/14）」ということで、最近ギョウザの関係で世間をにぎわしていることについて、政府の対応をまとめた資料を配付させていただきました。後ほど御覧ください。

この件に関連して、食品安全委員会にメタミドホスの安全性評価依頼が出されております。この点について、資料が整い次第、農薬専門調査会で審議をするような段取りをとりたいと思っております。

以上でございます。

○ 小澤座長

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「（1）農薬（ペントキサゾン及びマンジプロパミド）の食品健康影響評価について」です。時間内に審議できますよう、御協力をお願いいたします。

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

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」。

資料 2 として「ペントキサゾン農薬評価書（案）（非公表）」。

資料 3 として「マンジプロパミド農薬評価書（案）（非公表）」を配付させていただきます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それでは、審議に入ります。

本日は、鈴木農薬専門調査会座長、林専門委員、また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、それぞれ御専門の立場から御意見をちょ

うだいしたいと思います。

まず、農薬ペントキサゾンの食品健康影響評価を審議いたします。経緯を含めて、事務局より御説明いただけますでしょうか。

○ 都築課長補佐

それでは、ペントキサゾン評価書案の3ページを開いていただけますでしょうか。ペントキサゾンにつきましては、農薬取締法に基づく適用拡大申請がなされておりました、2006年5月8日付けで厚生労働大臣より意見聴取されております。適用申請されている作物はヒエです。

この剤につきましては、いわゆるポジティブリスト制度導入のための暫定基準が厚生労働省より告示されておりました、この点につきましても、同日付けで厚生労働大臣より意見聴取されております。

農薬専門調査会総合評価第二部会第5回会合でコメントが出されまして、先日これに対する回答資料が提出されました。今回が2回目の審議となります。追加の資料につきましては、事前に先生方にお送りしておりました、内容を御確認いただいております。

農薬評価書の案につきましては、先生方からいただいた御意見を見え消しにして追加して作成しております。

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

○ 小澤座長

それでは、ペントキサゾンの審議を始めたいと思います。

追加資料要求事項は、全部で7項目ございました。指摘事項1から順番に始めたいと思います。御説明は5分から10分程度で簡潔明瞭にお願いしたいと思います。よろしくお願いたします。

それでは、追加資料要求事項1は、評価書たたき台の21ページでございます。「(2)90日間亜急性毒性試験(マウス)」で認められた毒性所見に関するものであります。

「好酸性小体がマウスにのみ見られたことについて、文献に基づいて考察すること」ということで、これは柳井先生からだったんですが、事務局から御説明をよろしくお願いたします。

○ 都築課長補佐

申請者の回答なんですけれども、マウスにおける膀胱粘膜の好酸性小体の沈着については、アントラキノンやマラカイトグリーンを投与した場合に報告がありました。ただ、こ

これはマウス特有の病変であって、病理発生ですとか毒性学的意義については、いまだ結論が得られていない。コントロールでも、同様のものが発生するという回答を得ております。

これに対して、吉田先生から、好酸性小体の発生は投与による影響と考えますという御意見が出されております。ただ、障害性があるものではないということで、腫瘍形成に関連した変化ではないだろうということです。しかしながら、毒性学的意義がないとするほどの証拠があるわけではないので、とりあえず毒性とりたいと思う。ただし、これ以上追加の資料を要求するものではないという御意見です。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

ただいまの御説明に関して、毒性の先生から御意見があればいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。どうぞ。

○ 西川専門委員

私も吉田専門委員の意見に賛成です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

ほかの先生はよろしゅうございますか。

そうなりますと、吉田先生の御意見、毒性学的意義がないとするには証拠が不十分であるということでもあります。ただし、これ以上の資料を要求することはないということなので、書きぶりを若干変更するというに、ここではなるかと思えます。

以上の次第でよろしければ、追加資料要求事項 2 に進ませていただきたいと思いますが、よろしゅうございますか。

それでは、追加資料要求事項 2 は 25 ページでございます。除草作用の発現機序がプロトックス阻害であることを踏まえ、マウス亜急性試験及びラット慢性毒性／発がん性併合試験の高用量群で見られた貧血及び肝細胞肥大を示唆する所見との関連性を考察してくださいということでもあります。

回答がここに書かれておまして、下から 4 行目辺りに「明確な証拠は得られなかったが、ポルフィリン色素の沈着に起因する変化である可能性は否定できない」という結論になっています。

吉田先生からは、プロトックス阻害剤であることに関連してという考察があるので、それを了承するという事になっておりますが、これはまず鈴木先生から御意見を賜りたい

と思います。

○ 鈴木調査会座長

概略はという話になるんですが、極めて荒っぽいです。もう少し細かい話をしてもらいたいと思っております、提出されてきた追加資料 2 の部分を見ていただきますと、基本的には 3 パラグラフか 4 パラグラフぐらいの考察で終わっていて、実は引用文献がみんな古いんです。もうちょっと新しい引用文献などを参照して、きちっと議論をしていただきたいと思っています。このままでは、私は許してあげる気がしないです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

回答の内容には不満足であるということで、ほかの先生の御意見もいただきたいと思いますが、何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、この回答では了承できないということになります。

要求事項 3 に進ませていただきたいと思えますけれども、よろしいですか。追加資料要求事項 3 は、ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験で見られた膀胱粘膜移行上皮乳頭腫 11 例の組織写真を提出することです。

これはメーカーから提出されました追加資料に写真も載っておるようです。吉田先生からは一定の基準で診断しております。移行上皮癌としているのがわかりましたとあります。

まず西川先生あるいは津田先生、何かございましたらお願いします。

○ 西川専門委員

写真を拝見しましたが、これについても吉田専門委員の意見と同じであります。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ほかの先生はよろしいですか。

吉田先生から追加の要求ということで、粘膜過形成・乳頭腫・移行上皮癌はどのように分類しているか示してください。また第三者によるピアレビューは行っているのでしょうかという追加がございますけれども、この要求事項はもともと廣瀬先生からいただいているものであります、吉田先生の追加要求も踏まえてどのようにお考えになれるか、何か御意見がありましたらいただきたいと思えます。

○ 廣瀬委員

私も写真を見せていただきましたけれども、現在での膀胱癌の基準からすると、一番最初の診断基準は非常に甘い。ここに書いてあるように、非常に異型性の強いものしかがん

にとっていない。現在の基準ですと、たしか 11 例が乳頭腫と診断されてしまったけれども、私自身は恐らくそのうち 9 例はがんだと思います。

ただ、がんの頻度が増えても、膀胱に対して発がん性があることに変わりませんので、あえて過形成乳頭腫移行上皮癌の分類をどうしているかということまで要求する必要はないのではないかと思います。

あと、普通、膀胱の腫瘍性病変を正確に見るには、膀胱の中にホルマリンを注入して観察しないといけないんですが、この剤の場合にはそれがやってありませんし、全体として過形成の診断が難しくなっているということもありますので、そこまではいいのではないかという気はします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

鈴木先生、何かありますか。

○ 鈴木調査会座長

廣瀬先生の意見でよろしいかと思うんですが、基本的にこれは後ほど膀胱の腫瘍性変化、がんに関しての機序を明らかにしろという問題が出てくるはずなので、分類の問題やピアレビューの問題はしなくてもいいのではないかという廣瀬先生の御意見に賛成いたします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ほかの先生方もそれでよろしければ、そこはそのような取扱いにしたいと思います。

どうぞ。

○ 西川専門委員

診断についてはそれでいいのですが、確認したいのは表 26 です。回答書が手元にはないのですが、7 の一番最初にある表を見ていただくと、基本的に途中死亡例を加えた集計において、移行上皮癌が 1 例出ているという点が 1 つと、集計は雄雌とも 80 匹なのですが、雌については全部合計すると 84 匹になってしまい数字が合わない点が 1 つあり、これらを含めて確認していただければと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

数字が合わないということですが、これは回答資料の 7 の表になるかと思います。

○ 西川専門委員

一番最初のページです。

○ 小澤座長

これは指摘事項として、メーカーに伝達していただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

ほかによろしければ、追加資料要求事項 4 に進みたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。これは柳井先生からいただいておりますが、ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験で見られた肝胆管増生について、その指標となるオーバルセルを始めとした肝細胞の動態について考察すること。また同様な作用を持つ剤について、同様の所見が見られる例があれば、参考にして考察することとあります。

この回答に対しての要点は、下から 3 行目から 4 行目、本剤がプロトックス阻害剤であることを考慮すると、長期間にわたる投与によりポルフィリン色素が胆道系に沈着し、その結果通過障害を伴って二次的に誘発されたと考えるということとあります。

吉田先生からは、病因としてプロトックス阻害剤であることが関連しているという回答内容を了承しますとあります。

これに対して何か御意見がありましたら、お願いしたいと思いますが、いかがでしょうか。どうぞ。

○ 西川専門委員

私もこの回答を了承したいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ほかの先生方からは、何かございますか。よろしゅうございますでしょうか。

26 ページの追加資料要求事項 5 は、廣瀬先生からいただいたものです。マウスの 18 か月間発がん性試験で、最高用量でも検体投与による影響が見られなかったことについて、用量設定根拠を示すということとあります。

これは複数の専門委員から、要点はマウスの設定用量が低いのではないかという御意見をいただいたものかと思いますが、申請者らは 27 ページの回答の下から 4 行目辺りから、2,000 ppm はガイドラインの定める上限量の 5 分の 1 相当量である。亜急性毒性試験では雌のみで変化が認められ、雄では明確な影響がなかった。発がん性試験では投与期間が 6 倍延長されることを考慮して、最高用量としては妥当であろうと判断したとあります。

吉田先生からは、質問の意図が正しく理解していただけていないのではないかとということとあります。やはり用量設定が低めであったことは否定できないのではないかと御意見であります。しかしながら、発がん性その他の毒性は、ほかの動物種で十分わかったので、追加試験を求めるものではないという御意見をいただいておりますが、ほかの先生方から何か御意見があれば、いただきたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

そうすると、これはどうしましょうか。認めないというのであれば設定が低いのではないかと御意見になってしまうんですが、どういうふうに扱いますか。

○ 廣瀬委員

これはしょうがないですね。

○ 小澤座長

低いのは、しょうがないと認めるということではいけますか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 小澤座長

追加資料要求事項 6、7 が本剤について一番重要なことかと思えます。これは非常に関連が深い要求事項でございますので、6 と 7 を同時に考えていきたいと思えます。追加資料要求事項 6 が 31 ページ、7 が 37 ページでございます。

31 ページは、本剤の動物体内で生成する代謝物、芳香族一級アミンのたぐいの物質であります。代謝物Ⅷ及び代謝物Ⅹについて、下記の遺伝毒性試験を実施して DNA との反応性について考察してくださいということで、これは太田先生から 4 項目いただいております。

追加資料要求事項 7 は、膀胱の増殖性病変は結石形成や炎症などの慢性刺激により生ずることがよく知られている。本試験で認められた細胞浸潤と増殖性変化の関連性についても示すことと 2 行書かれております。

重要なところは、下から 4 行目ぐらいの最後のパラグラフかと思えます。ラットの膀胱における発がんメカニズムと代謝物との関連を知るために、代謝物Ⅷ及びⅩをラット膀胱内に投与し、細胞増殖及び細胞障害を観察する試験を実施し、本剤の尿中代謝物が増殖病変を起こす可能性を含め、増殖が亢進する原因について再考察してくださいということであります。

病理学的な見地からの根拠は、上に戻って恐縮ですけれども、短期間の投与で膀胱へ炎

症などは起こさずに、粘膜の増殖を亢進させて過形成変化を誘発し、長期投与では腫瘍にまで至っているのではないか。こういう病理所見を踏まえて、遺伝毒性の可能性について十分に考えてもらいたいという追加資料要求事項の要旨になっておるものであります。

まず、追加資料要求事項 6 の 1) ～ 4) は、遺伝毒性試験の回答であります。太田先生から、この回答に対する御意見をいただきたいと思えます。よろしく願いいたします。

○ 太田専門委員

まず 29 ページに、原体の遺伝毒性の概要が書いてあります。最初にこの剤を見たときに、Ames 試験、復帰突然変異試験が陰性であります。染色体異常試験は代謝活性化系存在下で陽性、小核試験はマウスで高用量投与して陰性であるということで、遺伝毒性は問題ないだろうと考えておりました。

その後、吉田専門委員から膀胱の腫瘍に関して遺伝毒性の可能性はないだろうかということ。

それから、先ほどありましたように、代謝物 VIII と X がどうも問題らしいんだけど、それが一級アミンという構造的な特徴も加味して、もう少しその辺のところを調べる必要があるかどうかについてコメントをいただきました。

別紙 1 が 1 枚紙で配られていると思います。これは吉田専門委員から病理学的形態について意見が出されております。

○ 都築課長補佐

とじてある後ろの方に入れてあります。

○ 小澤座長

評価書たたき台の後ろから見ていただいた方が早いようです。マンジプロパミドの次で、後ろから 6 枚目です。それです。先生方、よろしいでしょうか。

すみません、よろしく願いします。

○ 太田専門委員

7 日投与時の初期から増殖性変化があり懸念されるということ。

項目 3 に炎症性変化がないということで、直接的な DNA 障害も懸念されるということです。そういうことであれば、関与しているかどうかを証明するのは難しいんですけども、遺伝毒性の関与がないだろうと言うのは比較的簡単にできるだろうということで、それならば代謝物に関して *in vitro* 試験を行ってもらい、染色体異常試験でネガティブあるいは Ames 試験でネガティブを証明してもらおうということが目的です。

代謝物に関しましては、染色体異常試験で片方はやっているけれども、片方はやってい

ないとかといったことがありましたので、ⅧとⅩについての Ames 試験ももう少し感度のいい菌を使って、それでも変異性がなければ問題ないということで追加いたしました。それが要求事項の 1 です。通常あまり使わないんですけれども、サルモネラ菌の TA97 とか、そういった感度のいい菌株を使って試験をしてもらいました。

代謝物 X に関しては、培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験が既にやっております、それはかなり低い用量から陽性だということがわかっておりました。

Ⅷについては、そのデータがありませんでしたので、試験をやってくださいということで、もしそれが陽性であれば、DNA 損傷性をさらに確認したいので *in vitro* コメットアッセイまたは UDS 試験を追加していただきたいと要求しました。

代謝物 X につきましては、Ames 試験はスタンダードな菌でやっておりますけれども、念のためということで、大腸菌の 1 株とサルモネラ菌の TA97 を加えてやっていただきました。

また代謝物 X につきましては、染色体異常の *in vitro* 試験が陽性だということがわかっておりましたので、コメットアッセイで DNA 損傷性が強いかわ弱いかわを見てもらおうということで、以上この 4 つを追加要求いたしました。

その結果が本日出てきまして、31 ページの回答のところに表が出ております。32 ページの真ん中から書いてあります内容に従って、説明していきたいと思っております。

代謝物Ⅷに関しましては、(1) 細菌を用いた復帰突然変異試験ではすべての菌株で陰性でありました。したがって、遺伝子突然変異の誘発作用はないと結論していいかと思っております。

(2) にチャイニーズハムスター由来の CHL 培養細胞における *in vitro* 染色体異常試験を行った結果、高用量で代謝活性化なしで陽性でありました。

どのぐらいの濃度かといいますと、615 $\mu\text{g/mL}$ で生存率が 43%にも落ちるようなところ、あるいは 24 時間処理の場合ですと 40%に生存率が落ちるようなところで染色体異常が出たということで、かなり細胞死が出てくるところで陽性だったということです。

同じ CHL 培養細胞を用いてコメットアッセイの試験をした結果は、615 $\mu\text{g/mL}$ という濃度では、コメットアッセイの場合には生存率が 17%だったために、この濃度では試験がやっておりますが、その半分の濃度を最高用量に設定して行った結果、3 時間処理では少なくとも損傷性は認められないということで、(1) ~ (3) の結論を基に、代謝物については 600 $\mu\text{g/mL}$ の高用量では染色体異常が認められていますけれども、その半分の量の濃度ではコメットアッセイが陰性であることから、DNA 損傷に起因する染色体異常では

ないと考えていいと判断しております。したがいまして、代謝物Ⅷに関しては、遺伝毒性は特に問題のあるようなものではないと考えております。

これは回答書にもそのように書いてありまして、それを基本的に了承したいと思います。もう一つが、代謝物Ⅹになります。

(1) 復帰突然変異試験の追加の菌株に対しては、変異原性はありませんでしたけれども、一番最初にやってあった試験で TA1535 株に対して非常に弱い変異原性がありました。これは代謝物Ⅹを更に代謝活性化した条件下での反応でありまして、しかも、非常に用量相関性も弱いということで、この変異原物質の生成は限られていると思われまので、代謝物Ⅹ自体に直接変異原性がないので、遺伝子突然変異に関しては、問題のある物質ではないと考えられます。

(2) は今回の試験報告ではなくて、前回の最初に提出されたデータです。CHL 培養細胞における *in vitro* 染色体異常試験では、代謝活性化しない条件で陽性を示しております。濃度は 20 $\mu\text{g/mL}$ を一番低くして 3 用量か 4 用量やっておりますけれども、全用量で染色体異常が陽性に出ております。

一番低かった 20 $\mu\text{g/mL}$ の 48 時間処理で出現頻度が 30%。その半分の 24 時間処理でも 10% 陽性であり、先ほどの代謝物Ⅷに比べれば、比較的強い染色体異常誘発性がある。代謝物Ⅹは直接変異原というか、染色体異常に関しては、そういった作用があると思われまます。

先ほどのように、これが DNA 損傷性に基づくものかどうかというものを、今回コメントアッセイで試験していただきました。その結果、3 時間処理という条件でやっておりますけれども、細胞毒性が見られない用量の 500 $\mu\text{g/mL}$ では、結果が陽性になりました。ただし、その半分のところではコメントは陰性でありました。

全部を並べてみますと、コメントアッセイがいずれのパラメーターでも陽性であることから、代謝物Ⅹには DNA 損傷性があるだろうと思えます。この損傷性は Ames がネガティブですから、遺伝子突然変異誘発作用には直接関連していないようではありますけれども、染色体異常誘発の原因になっている可能性は高い。断定できませんが、そういうふうと思われまます。

ただし、代謝物Ⅹは尿中で抱合体として排泄されているようですので、そのところは考慮して考えなければいけないとは思っております。

代謝物Ⅹに関しまして、申請者がこの結果について考察を行っておりますけれども、1 つは発がん性試験の 5,000 ppm の尿中の代謝物Ⅹの濃度が 35 $\mu\text{g/mL}$ ということがわか

っているそうです。コメットアッセイは $250 \mu\text{g/mL}$ 以下の用量では陰性であるから問題ないと考察しておりますけれども、これは単純な比較はできません。処理時間の問題等々がありますので、この考察はまずいのではないかと思います。

もし仮にそういうことを受け入れるとした場合でも、染色体異常の場合には、48 時間処理すれば $20 \mu\text{g/mL}$ で染色体異常が起こるわけです。血中濃度 $35 \mu\text{g/mL}$ よりも随分低いわけですから、同じ論法で説明されるのであれば、染色体異常を問題にしなければいけなくなる。そういうことで、尿中濃度よりも上のところでコメットアッセイが陰性だからというだけでは、遺伝毒性を否定することにはならないだろうと思っております。

考察では染色体異常の生成は、染色体配分に関連するタンパクに影響、つまり、DNA に直接作用していないものだと述べておりますけれども、そういった作用があったとしても、少なくともコメットアッセイが陽性であることを考えれば、DNA 損傷性は否定できないと思います。タンパクへの作用だけに持つていくことには無理があると思います。

染色体異常のみが陽性でも、遺伝子突然変異試験が陰性で、遺伝子突然変異誘発作用がなければ、DNA 損傷を突然変異として固定されないから問題ないという考察も書いてありました。一般的にはそういうことが通用するかもしれませんが、そうではない物質もありますから、代謝物 X はそういった例でないということは必ずしも言えませんので、こういった断定もまずいのではないかと思います。

もう一つは、ペントキサゾンも代謝物 X も *in vivo* 小核試験で陰性であるから、染色体異常は陽性であったけれども問題ないといった考察も書いてありますけれども、生体でそれがどのように影響あるかを本当に考察するのは難しいんですけれども、一般にはマウスの小核試験で陰性であれば、普通は生体にとって特に問題ないということでもいいかと思っておりますけれども、今回は腫瘍の病変の出方とか、先ほど言いました一級アミンという物質、膀胱内にこういったものが $35 \mu\text{g/mL}$ という濃度で存在しているといったことをいろいろ考えるのであれば、やはりそういった腫瘍が起こった動物種を少し検討する必要があるのではないかと思います。種差はほとんどないと思うんですけれども、全部がないわけではなくて、そういったものもあるかと思っておりますので、この物質が例外なものに属さないことを言うためには、その辺の押さえも必要ではないかと思っております。

そういうことで X に関しましては、申請者の考察は受け入れ難いところがあると思っておりますので、もう少し実験データを追加して、遺伝毒性が関与していないことを明確に示してもらったデータがあると、評価上有効かと思っております。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

非常に明快に回答に対するコメントをちょうだいしたかと思いますが、ここで次の *in vivo* の試験に行く前に、林先生、もし何か御追加などがありましたらいただきたいと思えますけれども、いかがでしょうか。

○ 林専門委員

発言し出すと長くなるので嫌なんですけれども、今の太田先生の説明で、内容的には特に問題ありません。また回答が不十分というか、これですべて納得させるという回答ではないということについても、太田先生に賛成します。

1つここで私が個人的に考えているのは、今後ともこういう問題があったときに、どこまで資料を要求して突っ込まないといけないかという点ではないかと思えます。今、*in vitro* のコメント試験で陽性になったという事実があるし、染色体異常が陽性という事実があるので、*in vitro* で何か起こっているということはたしかだと思えます。

でも、今のデータをながめていると、染色体異常が陽性になっている部分では、コメントではほとんど影響が出ていないという濃度関係もあるので、その辺の解釈も本当はよくわからないところがまだ残っている。

先ほど太田先生からも説明があったんですけれども、*in vivo* 小核試験も現行のガイドラインの上限用量の更に倍以上の用量が試験されているんです。今だと 2,000 mg/kg ではないんですけれども、この試験は 5,000 まで上げた試験がなされていて、それでも陰性であったということからすれば、これまではこのままだってしまっている場合がかなりあるというところも踏まえて、これがすべての前例にならないように、その都度ケース・バイ・ケースで判断できるような余地を残しておくのは必要ではないかなと思えます。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

ほかの先生方から、御追加などございましたらお願いいたします。よろしいですか。

お二方の遺伝毒性の御専門の先生から、これはやはり *in vitro* では何か起きていると考えざるを得ないだろうということでありまして、繰り返しになりますが、37 ページの追加資料要求事項 7 で下から 4 行目から、ラットの膀胱における発がんメカニズムと代謝物との関連を知るために、代謝物 VIII 及び X をラット膀胱内に投与し、細胞増殖及び細胞障害を観察する試験を行ってください。その上で、本剤の尿中代謝物が増殖性病変を起こす可能

性を含め、増殖が亢進する原因について再考察してくださいという要求が出ております。

それに対する回答で、ⅧとⅩについて行われているわけですが、Ⅷについては、2行目ですが、DNAに対する直接作用はないものと判断された。

一方、代謝物Ⅹは、DNAに対して何らかの作用を持つ可能性が示唆されたものの、それは修復可能な範囲内であって、突然変異として固定されるものではないと言っているわけです。

したがって、ペントキサゾンのラットを用いた2年間慢性毒性／発がん性併合試験で見られた膀胱粘膜上皮過形成及び腫瘍は、本剤の尿中代謝物Ⅷ及びⅩの細胞増殖能に起因する変化であり、腫瘍の発生に対してはDNAへの修飾作用によるものではなく、持続的増殖刺激による細胞回転の亢進に伴う二次的突然変異の誘発の結果を反映する所見と推察した。

非常に持って回ったという回答がきておりまして、それに対して、太田先生から更にコメントをいただいております。

これを御説明いただいてよろしゅうございますでしょうか。

○ 太田専門委員

説明のところで「ⅧについてはDNAに対する直接性はないものと判断された」は、受け入れていいと思います。

Ⅹに対しては、そうではないということ非常に言いたいように書いてありますけれども、*in vitro*ではDNA損傷性を持つ可能性は高い。絶対とは言いませんけれども、データを見る限り、それは否定できないだろうと考えておくべきではないかと思います。

二次的突然変異というのは、回答書を詳しく見ますと、先ほど言いましたように、染色体分配に関するタンパクに対する作用であろうと言っていますけれども、もしそういうことであれば、そういったことを示唆するデータがあれば受け入れますけれども、単に何もなしに、それと同じであるというのは、いかにも短絡的ではないかと思います。DNA損傷性を無視した考察であると思われる。そこは直してもらいたいと思っております。

それから、端的に言いますと、回答資料の表をぱっと見ますと、必ずしも正確な表現ではない。なるべく陰性と書きたいというところが見えております。例えば代謝物Ⅹは、S9を入れれば弱陽性です。問題になるものではありませんけれども、陰性と書くのは正確でないと思います。

in vitro コメットアッセイのⅧのところは陰性で、Ⅹのところは陽性（±S9）で、注1で（陰性）と書いてある。陽性と陰性と書いてあって、普通はどちらかを書くべきで、併

用というのはおかしいです。

注 1 を見ますと、先ほど言いましたように、濃度のことが書いてあります。尿中の濃度は $34.8 \mu\text{g/mL}$ と換算されるけれども、 $250 \mu\text{g/mL}$ 以下ではコメントが陰性だったので、ここにもともと括弧して陰性であったと書いてあったんです。もしそれを書きたいのであれば、染色体異常はどうなんだと言いたくなりますので、書くのであれば、染色体異常は $20 \mu\text{g/mL}$ で陽性だときちんと書いてくださいということで、もう少しフェアに書いていただきたいと思います。そういうところを修正していただきたいと思いました。

追加資料要求に関しては、少し修正がありますので、また後でお話したいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

今の注 1 の文章なのですが「 $250 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度では陰性、染色体異常試験では $20 \mu\text{g/ml}$ で陽性」までがいいと思うのですが、参考データの括弧書きの中で、ラットの慢性・発がん性試験における化合物 X の尿中の推定濃度は、膀胱発癌が見られた $5,000 \text{ ppm}$ 群の雌で $34.8 \mu\text{g/mL}$ と試算され、陰性の範囲内であったとありますが、「陰性の範囲内であった」というのは、何について陰性かを入れた方がよろしいのではないのでしょうか。

○ 太田専門委員

これも書き方が不十分なんですけれども、申請者が言いたいのは、コメントアッセイで $500 \mu\text{g/mL}$ は陽性であった。それが化合物 X の陽性と書いてあるところです。ところが、 $250 \mu\text{g/mL}$ では陰性であった。発がん性試験における尿中の化合物 X の推定濃度が、それを下回る $34.8 \mu\text{g/mL}$ だったので、だから、問題ないんだとここでは言いたい。わざわざ注を付けて陰性と書いてあるんです。

もしそれを言うのであれば、染色体異常だったら $250 \mu\text{g/mL}$ でなくて $20 \mu\text{g/mL}$ でも陽性なので、そこは書くべきではないか。基本的にはこれは記載がなくてもいいんですけども、あえて書くのであればこうしてほしいと思います。

○ 小澤座長

わかりました。

更に、私はこれを書くのであれば「 $5,000 \text{ ppm}$ 群の雌で $34.8 \mu\text{g/ml}$ と試算された」で切るべきではないかと思います。

林先生、よろしゅうございますか。

○ 林専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

私の持っておりました表に対する疑問はこれで解けて、陰性の範囲内にあったというところを削除するということが大体納得できるのですが、やはりこのままでは代謝物 X の遺伝毒性に関しては、疑義は払拭できないのではないかと考えられるわけですが、何か御意見があればお願いします。

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

その前に、今の注 1 なんですけれども、一般的に遺伝毒性の結果を表記する場合、これ以上陽性、これ以上陰性ということは普通言わないんです。だから、注 1 は全体を取ってしまっていていいのではないかと思います。

要するに、最終用量だけでレスポンスがきちんと出ている場合でも、普通一般的に陽性というコールをします。もしこういう書き方をしたいのであれば、250 $\mu\text{g/mL}$ 以下では対照群との間に有意な差はなかったという書き方が正確な表現になるかと思います。

私の個人的なコメントとしては、この注釈は要らないのではないかと思います。

○ 小澤座長

太田先生、いかがですか。

○ 太田専門委員

私も最初は削除したんですけれども、申請者があえてこういうことを書きたいのであれば、その場合の修正案です。削除しても構いませんが、その理由は申請者に伝えていただきたい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ほかの先生方から、何か御議論があればいただきたいと思うのですが、いずれにしましても、これはこのままでは認め難いものがあるわけですので、ほかの先生方から御意見がなければ、太田先生に続きのところをよろしく願いいたします。

○ 太田専門委員

追加要求については 2 つ書いてありますけれども、2 の方は取ってください。

代謝物をまた経口投与しても、吸収とか代謝とかいろいろな問題がありますから、解積上あまり意味がないということで、やるのであればペントキサゾンの原体が *in vivo* で本当に影響があるのかないのか。それがわかるような試験を 1 つやっていただきたい。それ

がネガティブであれば安心できるということで、そういった試験系を組んでいただきたい。

それにはペントキサゾンを用いて基本的にはラットの雌でやっていただきたい。経口投与でいいと思いますけれども、投与に関しましては、できれば数日の短期間の場合と、これは毒性の先生の御意見を聞きたいんですけれども、腫瘍の発生のことを考えて、数週間の投与、その両方におきまして、膀胱でのコメットアッセイ、つまり、膀胱にそういった条件で DNA 損傷が *in vivo* で起こっているかどうかを確認する試験。

ついでに、ラットですから末梢血が使えますので、末梢血の小核試験、これは染色体異常が見られます。コメットアッセイの方では膀胱での DNA 損傷と、血液の方で染色体異常が見られますのでそれをやっておいて、それで陰性であれば遺伝毒性の心配はないのではないかということが評価できると思いますので、その辺りの試験を 1 つ追加してほしいと思っております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ただいまの御提案に関して、何か御意見等がございましたらいただきたいと思いますが、よろしいですか。

今の御意見ですと、雌ラットというのは論をまたないところだと思いますけれども、投与量、投与期間、特に投与期間あるいはエンドポイントを見るタイミングをどうするかというのは、十分に検討しなければいけないところかと思えます。

今まで幾つも代謝物 VIII、X に特化した試験をやってもらったわけですがけれども、やはり代謝物 X に関しましては、遺伝毒性を否定し切る材料はないということで追加を要求する。元に戻るようではありますが、ペントキサゾン原体をラットに投与してターゲットオルガンでの遺伝毒性を *in vivo* で確認するという意見に集約されてきているかと思えますけれども、太田先生、今のような解釈でよろしゅうございますね。

○ 太田専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

どうでしょうか。特に実験条件は非常に難しいところで、恐らくこれからの 10 分、20 分ぐらい議論しただけでは到底まとまらないかと思えますが、事務局その辺りはどうでしょうか。

○ 都築課長補佐

御提案なんですけれども、まず申請者に実験のプロトコルの案を出していただいた上で、それを先生方に見ていただいて、御意見をいただきながら、試験条件が固まったところでやっていただくという形で進めさせていただきたい。

ですから、先ほどございましたように、今回の追加資料要求事項は遺伝毒性をはっきり確認できるような試験をお願いしたいということで書かせていただいて、具体的な投与量や投与期間については書かないということで進めさせていただければと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

言い回しとしては、ペントキサゾンあるいは本剤の遺伝毒性を明確に確認できる試験をしてくださいという書き方になるかと思いますが、手続的なところは事務局にお任せしたいと思いますが、やはり申請者から実験プロトコルの具体的なものが出てきたときに、それを遺伝毒性の先生方を中心に、更に考えていただきたいと思います。

太田先生、何かございますか。

○ 太田専門委員

そのときにどういう試験をやるかというのは書いておいた方がいいと思いますので、コメントアッセイと小核試験というのは、具体的に書いていただきたい。

私コメントアッセイは専門でないので、津田先生に膀胱のコメントアッセイというのは技術的にどういうものか、あるいは気をつけなければいけないポイントとか陽性対照とか、もしコメントがございましたら、お聞きしたいです。

○ 小澤座長

いかがですか。お願いします。

○ 津田（修）専門委員

実験としては非常に楽です。ラットでもマウスでもできます。

これはまた病理の先生にお伺いしたいんですが、例えば高用量短期をやったときに、細胞障害があると false positive が出るので、もし可能なら、マウスでもできるくらいですから、ラットは十分できます。膀胱を切って、病理組織に半分回して、細胞障害がない状態で DNA 損傷がどうか。これを見ておくと、下手にあったとき、低用量としても false positive で悩むことがないかもしれない。

○ 太田専門委員

ポジティブコントロールは何でとりますか。

○ 津田（修）専門委員

ポジコンは何でもいいと思いますけれども、適当なものを後で言います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

廣瀬先生、何か御意見ございましたら、お願いします。

○ 廣瀬委員

前に戻ってしまうのかもしれないですけども、膀胱内に注入した試験の最初のインプレッションは、非常に濃度が低いと思います。でも、尿中の代謝物の割合のことを考えれば、そのぐらいになるのかもれませんけれども、ああいう試験をする場合には、やはりその数倍の高用量から始めて低い用量に持っていくのが原則ですので、もう少し高い用量をやったら、もっとクリアーな結果が出たのではないかと思います。

それから、これはすべて代謝物 X の話ですけども、結果的には *in vivo* の試験と同様に細胞障害がなくて、でも、細胞増殖が起こるということで、やはりプライマリーに細胞増殖が発生する。この結果から、遺伝毒性のメカニズムを否定することは絶対できないと思います。やはりまだかなりグレーなところがあって、かえって目立ってきたと考えています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

細胞増殖が見られること、コメットアッセイでしたら津田先生から御指摘がありましたように、細胞障害が起こってしまっているところで見ると、**false positive** になってしまうということで、その辺りも注意するべきところがたくさんあるかと思います。

事務局その辺りは各専門委員と連絡をしながら、要求事項をまとめていただきたいと思います。よろしく願いいたします。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 小澤座長

このところは、その程度でよろしいでしょうか。

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

今のことでいいと思うんですけども、せっかくここに病理の専門の先生方もたくさんいらっしゃるので、少なくとも用量はどれぐらいか、投与期間はどれぐらいがいいのかという御意見がもしあれば、今それを伺っておけばいいと思います。最初のプロトコルを

つくるときの参考というか、たたき台的なものとして使えて、試験開始までの時間が少しでも短縮できるのではないかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 西川専門委員

投与期間に関しては、吉田専門委員から出された別紙 1 にもありますように、1 週間で単純性過形成、2 週間でも同様の变化があるということで、短期にはこのぐらいの期間、90 日間で全例に粘膜過形成があるので、できればこのぐらいをやれば恐らく十分であろうと思います。

濃度に関しては、これまでやられた試験と同様の濃度を使うのがいいと思いますが、細胞障害などが強く起こるかどうかは、既に実施された組織所見を見れば、ある程度判断がつくと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

そうすると、吉田先生からいただいた別紙 1 にありますように、7 日は最低、90 日までも考えられるという御意見かと思えます。

投与量に関しては、雌の膀胱癌が観察された 5,000 ppm ということでしょうか。今の御意見を踏まえて、よろしく願いいたします。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 小澤座長

それでは、今回の追加資料要求事項に関して、ちょっとだけ最後に見直しをいたしまして、次の剤に進みたいと思います。その前に、何かございましたら、よろしいでしょうか。

21 ページの追加資料要求事項ですけれども、これは証拠不十分であるが、これ以上の資料を要求するものではないということで御了承いただいたかと思えます。

追加資料要求事項 2、これは鈴木先生から先ほど御意見をいただいておりますが、回答は了承できないということで、これは要求事項 6、7 の手続と平行して進めていただければと思います。

要求事項 3、これは吉田先生から追加資料要求がございまして、これは廣瀬先生からコメントをいただきましたが、これはもう発がんしているので、これ以上の分類は意味がな

いだろうということで、御異議がなければこのまま進ませていただきたいと思います。

追加資料要求 4 ですが、これはこれで了承ということです。

追加要求資料 5 は、マウスの投与量は低いことはもう疑いがないのであるが、追加資料要求事項 6、7 のところを、重点的にきちんと再試験を行っていただきたいと思いますということになるかと思われまます。6、7 は、先ほどのような議論を踏まえまして、申請者に追加資料要求をする。要旨の骨子は、本剤の遺伝毒性を明確に確認できる試験を行っていただきたいと思いますということで、やり取りとしては各委員と緊密に連絡を取ってしていただくということで、いかがでございましょうか。よろしいでしょうか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございました。どうぞ。

○ 都築課長補佐

あと西川先生からコメントがございまして、表 26 に関して腫瘍性病変のカウントの仕方について、それも追加で出させていただきます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これを、そごがあるのということです。

それでは、ペントキサゾンについては、これで終了とさせていただきたいと思います。

次の剤のマンジプロパミドの審議に移らせていただきたいと思います。まず、事務局から経緯を説明いただきたいと思います。よろしくをお願いします。

○ 都築課長補佐

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。マンジプロパミドにつきましては、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請がなされています。2007 年 8 月 6 日付で厚生労働大臣より意見聴取されたものです。適用申請されている作物は、バレイショ、大豆、ブドウなどです。

評価資料につきましては、事前に先生方に送付しておりまして、担当分野ごとに御確認をいただいております。本日お配りしている評価書たたき台は、各先生方からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。審議に必要な予備の生データのフルセットを、そちらのテーブルに並べておりますので、必要なファイルがございましたらお申し付けください。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、マンジプロパミドの審議を始めたいと思います。まず、動物代謝から審議を行いたいと思いますが、各分野の先生方、御説明を5～10分程度でお願いできれば幸いです。

今日は出川先生が御欠席でございますので、私から説明させていただきます。評価書たたき台6ページに、動物体内運命試験の結果が書かれてございます。本試験は、Wistarラットを用いて、標識体が2種類あると思うんですが、まず6ページでは[met-¹⁴C]マンジプロパミドを低用量または高用量で単回経口投与して、血中濃度推移について検討されております。この用量ですけれども、3 mg/kgというのは全く影響がないドーズで、300 mg/kgでは若干の毒性所見が見られるというドーズを設定されております。

血中濃度推移については、表1にまとめられておりますけれども、この剤は $T_{1/2}$ が単回投与としては長めのように見受けられます。低用量ですと、雄で18時間、雌で20時間ということであります。

C_{max} は $\mu\text{g/g}$ の単位で0.055、雌で0.064というのも、かなり低い C_{max} にしか達しない剤だという印象になります。実際、抄録のm-12というところに図が載っておるのですが、確かにここに書かれているとおりの血中濃度時間曲線になってございます。

(2)排泄の試験ですが、Wistarラットに標識化合物を投与し、マンジプロパミドの排泄試験が実施されたということであります。

結果は、表2と表3に書かれておりますが、この評価書をまとめるに当たって、かなり苦労されたことが見受けられるのですが、このように試験群①～⑩で整理して下さっております。

上から、単回低用量、単回高用量、それで最終試料について整理されているということで、これを見ながら進めていきたいと思っております。

表3でございますが、先ほど申し上げましたように、 $T_{1/2}$ は長いということと、 C_{max} も上がってこないということで、吸収が悪いのかなという最初の印象だったのですが、そういうことはどうもないようで、表3の⑤～⑦のところの胆汁というところを御覧いただきたいのですが、168時間で数値が試料中の排泄率(%TAR)ですので、これは単回低用量の試験の⑤で雄が72.8、雌が55.0も胆汁に出るということであります。それで⑥が高用量の試験ですから、これは無影響量でもかなり吸収が起こって、肝臓に行くことは行っているように考えざるを得ないわけであります。

ところが、血中濃度が上がってこないということは、肝臓を通過して代謝をある程度受け

て、肝静脈を通過して全身血中にめぐり量がそれほどではないと考えざるを得ない。胆汁を経由して腸管に出て行ってしまっているということでもあります。

腸肝循環はどうなんだろうということなのですが、抄録の m-12 のところの図をお持ちの方は見ていただくとありがたいのですけれども、特に雄ラットについてというか、まず一見してこのデータがかなりがたがたしている。血中濃度時間曲線という割にはスムーズし難いものがあるように見受けられるのですが、そうとは言うものの、3 mg/kg の投与群で、しかもタイムポイントもかなり細かくという言い方は当たらないのですが、12 時間以降のところ、普通は 12 時間、24 時間、せいぜい 36 時間取るかどうか。それから、48 時間ということなのでしょうが、その前に 6 時間、8 時間、10 時間、12 時間、18 時間、24 時間というふうに、かなり細かく取っているわけです。それだけとってもらって、24 時間と 36 時間で両方とも若干 18 時間に比べて血中濃度が上がっているというデータを見ると、この辺りに腸肝循環が反映しているのかと思われるわけでもあります。

高用量の雄ですと、1 ポイントしかないのですけれども、飛び抜けて上がっているところがあって、これも考え合わせると、どうも雄ラットでは腸肝循環をある程度考えざるを得ないのかなというように考えられるわけです。これは、標識化合物の比放射能を上げればデータが片付くような問題はある程度解決されるのかもしれませんが、これはこれで仕方がないだろうと思います。

体内分布でありますけれども、これは表 4 に書いていただいておりますが、それほど残留が大きいという印象はないわけでもあります。

8 ページの 11 行目以下、反復投与群でも投与終了直後から放射能濃度が急速に減少したという記述がありまして、蓄積性は勿論ありませんし、排泄も比較的速やかにいって、排泄が遅れるという組織も取り立てては見えないところであります。

代謝物でありますけれども、尿中、糞中、胆汁中、これは評価書の 9 ページ、表 5 にまとめていただいております。例によってまた記号しか書いてありませんが、抄録をお持ちの先生は、m-98 というところに動物から植物の土壌まで全部書かれておりますけれども、アニマルの A の経路を見ていただくと、代謝物の構造を御理解いただけるかと思えます。量的に結構ある、例えば C、マンジプロパミドから横に進んでいただくわけですが、C はマンジプロパミド原体の一番右のところに見られるアルキンが飛んでいる。それでモノ水酸化体になっているのが C という代謝物でありますし、またマンジプロパミドから右下に下りていっていただいて E を経由して、E がカテコールになっているのであります、それが速やかにグルクロン酸抱合だと思えますが、抱合体になりますし、更にもう片方、

左側にあるアルキンが飛びます。それで水酸化体となって、アルコール性水酸基ができる。それを経て抱合体ができるということで、これが F の抱合体になります。

それから、先ほど申し上げた E、カテコールの抱合体が出ているということで、今、申し上げたのが主要代謝経路ということになるかと思えます。

9 ページの 13 行目からにまとめられておりまして、マンジプロパミドの主要代謝経路は、1 つまたは 2 つの脱プロパギル化により B、C を生成し、最終的にグルクロン酸抱合体を生成する経路と考えられたということでございます。

ターゲットオルガンと考えられるような、排泄が遅れるような組織ということにはわかりませんし、吸収はされるものの何らかの理由で胆汁排泄を受ける化合物であるというプロファイルになると思えます。

以上ですが、何がございましたらお願いします。

よろしければ、植物体内運命試験に進みたいと思いますが、石井先生、よろしく願いいたします。

○ 石井専門委員

植物につきましては、別に中身が間違えているというわけではないんですが、差し替えたものを一番後ろの方に載せてもらっております。まず、これは殺菌剤なものですから、果樹とか野菜類の用途がありまして、そういう作物を使った試験がされております。

ブドウですが、大体 10~12 日間隔で 6 回散布して、その残留性を見ておりまして、親が残留の主流を占めておりまして、表 6 にアイソトープ濃度の経時変化が載っております。葉っぱには勿論たくさんの濃度が残りますが、数 ppm 程度のゆっくりした分解を示しております。ほとんどが親である。代謝経路について、そこにも書いてあるんですけども、なかなか文字で言われてもわかりませんので、次のページにどういうふうになるかというのを四角の中に書いておきました。これは大体植物全体に共通のものなんです。植物体内の主な代謝経路というのは、プロパギルという三重結合が付いている側鎖がありますけれども、これが 2 つ付いております。これの 1 つあるいは 2 つが外れる。その後に水酸基がそこに入るわけですが、その水酸基が抱合化される。これが主経路です。

動物などと同じように、B、C という代謝物、これがプロパギルが外れたもの、クロロフェニル環に近い方のものが外れたのが B です。それから、反対側のベンゼン環に付いていたものが外れたのが C です。この辺は、動物、植物共通のもののようなものです。そういうものが主たる代謝物として出てまいります。

そのほかに、フェニル環の反対側にメトキシというのが付いておるんですが、そこがま

ず外れるもの、これができるということです。もう一つは、アミド、CONH という結合がありますけれども、ここが切られる。これはマイナーな反応なんですけれども、こういうものが植物の中では起こっております。

動物と植物で類似点は、B、C 辺りまでは類似しておるんですけれども、アミド結合が切れたものは、量的には非常に少ないんですけれども、植物に特有の代謝物が出てまいります。

トマトも 1 週間か 2 週間間隔で 4 回散布しております、トマトというのは成長が非常にゆっくりしておるものですから、主たる残留物は親がそのまま残った状態でだんだんと、表 7 にその濃度の変化が書いてあります。ほとんどが親が残っているということです。代謝物としましては、B、C、D というものができてきております。

レタスにつきましても 2 回散布しております。その濃度変化を表 8 に示しております、これも非常にたくさん残留しておりますが、主たるものは親化合物である。

バレイショにつきましては、勿論、可食部は勿論土の中ですので、葉っぱにかけて塊茎の方には放射能がわずかに移行するんですが、塊茎の中の濃度は代謝物としては B と C が出てくるんですけれども、濃度としては 10 ppb 以下で、親化合物もわずかに 2~8 ppb ぐらい検出されます。そういうふうには、浸透移行という点では、この薬はあまりしないようです。

植物につきましては以上のようなことで、表 9 に塊茎の中の濃度分布が書いてあるんですけれども、7 日後も 21 日後もそんなに濃度が変化してないので、茎葉の濃度は数 ppm ありますけれども、塊茎の濃度はその 100 分の 1 ぐらいの濃度であるということです。

土壌中の代謝試験をやっておりまして、これは畑で使う薬なものですから、いわゆる好気的な条件、普通の条件で試験を 120 日間やっております。この場合、炭酸ガスまで結構分解されておまして、土の中では結構小さく分解されて、13 種類ぐらい微量の成分が出てまいります。やはりこの中でも B というものが主たる分解物になっております。

時間が経つほど土の中の土壌有機物の中に固定されていく反応、これは通常の反応でございまして、そういうことが起こっております。

もう一つは、最初に好機的な条件でやった後で嫌気的な条件にしたらどうなるかということをやっておりますが、当然、嫌気的にしますと、水を張って窒素ガスを流してということをやっておりますけれども、当然炭酸ガスの量は減りますし、分解は干満になります。

この場合も、何かたまるということではなくて、やはり炭酸ガスも出ていきますと、あとは土の有機層に固定されていくという経過をたどっております。

もう一つ、実は最初に言わなければいけなかったんですけども、好氣的試験で、この化合物をよく見ていただくとわかるんですけども、実はキラル化合物でして、*R*体と*S*体があります。このもの自体はラセミ体とあって、1対1で混合されているものです。植物では分けてはかるようなことはしておりません。ですから、その変化がどうなっているかわからないんですが、いずれまたどちらかの、*R*体が有効なのか、*S*体が有効なのか、何も書いてないのでわかりませんが、恐らくどちらかいい方を高濃度にしたものが後でまた出てくるのではないかと思います。

その次に、好氣的、嫌氣的な条件でやる試験もそうなんですけれども、その辺は条件を変えても炭酸ガスの発生量は多少違うので、特に大きな変化は起こっておりません。

あと異性体を分離した試験が3つ目の試験、好氣的土壌中運命試験ということで標識の位置を変えて試験をやっております。この場合も特徴的なのは、*R*体と*S*体ではやはり分解速度が違うということがここで初めて記載されておまして、実は*R*体の方が早くて*S*体の方が遅い、ですから、比率が時間が経つほど変わってきております。ただし、これは殺菌剤なものですから、土の中に入れますと、薄いと分解が割り合い早いんですけども、濃度が濃いと、どうもその影響を受けているのではないかと考えるんですけども、分解速度が遅くなります。*R*体と*S*体の変化も、濃度が濃いほど変化が少ない結果になっております。一番薄いところが一番変化が大きい結果になっております。*R*体の方が分解が早いということは、もしかして*R*体の方が有効成分なのかと思うんですけども、これは何も書いてないので私の勝手な想像でございます。

土壌の試験はそんなところで、半減期がそんなに長いものでもありませんし、特に問題はないと思います。

その次は元に戻っていただいて、環境中の試験なんですけど、その前に土壌吸着性が入っていますね。土壌吸着性につきましては、これはガイドラインどおりの試験をやっておまして、通常の吸着係数は12~53ですから、これを有機炭素に補正しますと800~2,000という数字になっております。これぐらいありますと、移動性はあまりないだろうと思います。

水中運命試験、これは加水分解試験を3つのpHでやっておまして、非常に安定です。加水分解は受けにくい。

光分解ですが、これは滅菌の緩衝液と滅菌した自然水でやっておりますけれども、いずれも光を当てますと炭酸ガスが発生するぐらい分解しております。かなり細かく分解されてしまうので、特にある方向に1つのものがたまるようなことは起こってはいないようで

す。

土壌残留性につきましては、表になっておりますように、これは容器内試験と圃場試験をやっております、結構こういう試験をやると長めの結果が出ています。火山灰で 100 日を超えるような試験が出ております。

作物の残留性につきましては、バレイショと大豆とブドウ、幾つかの分析がされております。これは後ろの 38 ページに概略が載せてあります。大豆とか小豆あるいはバレイショについてはあまり残留性はありません。でも、ハクサイのようなものは残りやすいということです。ブドウは勿論ですね。トマトも 1 ppm を超えることはありませんけれども残留しております。

そんなことで、特に何か非常に高濃度の残留があるような作物は、この中ではないようです。

土の中で残りやすいということから、残りやすいといっても半減期で 100 日ぐらいのものなのですが、後作の試験をやっております、カブとかホウレンソウとかを植えて、その吸収性を見ておりますけれども、いずれもこういうものは吸収されておられません。代謝物 B を含めて吸収されていないという結果になっております。

特に取り立てて何か問題になるような事態はないと思います。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

1 つ教えていただきたいんですが、作物残留のところ、バレイショについては分析対象化合物は代謝物 S も加えていると評価書たたき台 16 ページにあります。

○ 石井専門委員

これは、アミド結合が切れたものが若干出るんですけども、これはいずれも問題になるような量ではなくて、バレイショでは親化合物は勿論出てまいりませんし、S につきましては抄録の方に載せてあると思いますけれども、S というのはアミド結合が切れて、プロパギル基はそのまま残った状態の化合物でして、これは親も出ませんので、全く検出限界以下の状態です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。S をはかろうという発想はどこから出てくるのでしょうか。

○ 石井専門委員

これは、一番最後の表がいいんですかね。対総残留濃度で比べると S というものを気に

したんでしょうけれども、もともとバレイショのアイソトープの試験を見ましても、10 pb ぐらいの残留しかありませんので、やる必要があったのかなという気はしているんですけども、m-100 のところにバレイショの試験が載っております。塊茎ということで、外皮と外皮を除くと7日後のデータが載っておりますけれども、これで見ますとSというのは12.7%、濃度にしまして6 ppb、トータル残留放射能に比べれば10%を超えているという意味だろうと思います。

○ 小澤座長

よくわかりました。どうもありがとうございました。何かほかに植物に関してございませんでしょうか。

石井先生、ありがとうございました。

それでは、一般薬理試験、よろしくお願いします。

○ 津田（修）専門委員

それでは、17 ページからですけれども、一般薬理試験は中枢神経系、呼吸器系、循環器系、腎臓機能、ここに書いてあるようなもので、ラット、ビーグル犬を使って、十分高い用量、2,000 までやって影響がなかったということです。

次が急性毒性ですけれども、SD ラットを使って5,000 まで経口でやっても死亡がない。経皮も2,000 で死亡がない。吸入も5 mg/l という非常に高い濃度ですが死亡例がない。

急性神経毒性は、Wistar ラットを使って、0、200、2,000 までやりましたけれども、神経毒性は認められなかった。

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性ですが、ウサギを用いた眼一次刺激性と皮膚一次刺激性で、ごく軽度の刺激性が認められたけれども、例えば眼ですと7日以内に消失しております。

あとマウスのLLNAとモルモットのMaximizationを使って皮膚感作性試験を実施しましたが、これはありませんでした。

次に90日間の亜急性ですけれども、これはWistarラット一群10匹で、0、100、500、3,000、5,000 ppm、投与量は表16にあるように換算されております。

ここで多少のあれがあるんですが、表の内容はもともとのものと変わっていません。多少書き方ですが、明らかに、吉田先生もそうおっしゃっていましたが、ただ、ここに書いただけです。必要なければ書かなくていいと言ったんですが、例えば事務局も書いてありますが、アルホスとか、そういうものの低下ですとか、グリップが強くなったとか、そういうことはあえて書かなくて、毒性ではないということがほぼわかっているの

で消していいのではないかということで、作文を少し変えただけで、見えているものは3,000 ppmでこのような変化があつて5,000 ppmということで、500 ppm以下は毒性所見なしということで、無毒性量は雌雄で500 ppmですから、雄で41.1 mg/kg体重/日で、雌が44.7 mg/kg体重/日であると考えられるということです。

次に90日間の亜急性毒性試験、マウスです。マウスで、同じように300、800、2,000及び5,000をやりました、90日間の亜慢性を行いましたら、表18のような摂取量となっております。

ここで認められた毒性所見も表19にあるようなものでありまして、2,000 ppm以上の投与群で、肝の絶対・比重量の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも800 ppm、雄で98.0 mg/kg体重/日、雌で128 mg/kg体重/日であると考えられたということです。

次に90日間の亜急性毒性試験にいけますが、ここは後で先生方の御判断をいただきたいんですが、表そのものの修正をしました。したところの一番大きなところは、トリグリ増加を25 mgの雄以上に入れたということです。このために、もしこれが認められると、実はADIの設定根拠になるというか、NOAELが変わってしまうということなのですが、それを入れたのと、コレステロール及びアルホスの増加を入れました。それから、吉田先生が小葉中心性肝細胞の空胞化を入れたということです。これは後で御意見をいただきたいと思います。

次に、90日間の亜急性神経毒性試験は、100、500、2,500ですが、これはこの結論として、本試験において2,500 ppm投与群の雌雄で、肝の絶対比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも500 ppm、神経毒性は認められない。この表現で私はいいと思ったんですが、吉田先生は500で毒性変化はないものと考えますと。これは後になるかもしれませんが、御判断です。

慢毒については、以上です。

○ 小澤座長

先生のところに抄録の差し替えは来ていましたか。これは今日初めてですね。

○ 都築課長補佐

一部、電子メールでお送りしてあると思うんですけども、まとめてプリントアウトしてお配りさせていただきました。

○ 津田（修）専門委員

それでは、後で議論のところをしていただくということで、私は吉田先生の代役のようなどころがありますので、23ページから、慢性毒性試験及び発がん試験で、1年間のイヌ

の慢性毒性試験です。これはビーグル犬を用いまして、0、5、40、400 mg/kgで行っています。ここのところでも、MCVの減少は意味がないと思って取りましたし、APTTは短縮ですので無条件で取ってしまいました。ただ、400からはトリグリの増加を入れたということで、少し表をいじりました。

ですけれども、ここの結論は本試験において40 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄でアルホスの増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも5 mg/kg体重/日と考えられる。これについては変わらないと思っております。

次が、2年間の慢性毒性/発がん性併合試験ですが、これについては表23のような投与結果で、50、250、1,000で雌雄をやりまして、表24のような結果が出たということで、ここも同じようにMCVとMCHの減少は取りました。ほかの関連がない。それが、アルブミン、TPも偶発的だろうと思って取りました。それから、吉田先生が門脈周囲性肝細胞の好酸性変化は取られて、この表は変わっております。しかし、結論は変わってないと思います。

したがって、本試験においては1,000 ppm投与群の雌雄で、門脈周囲性肝細胞好酸性変化と雌で肝の絶対重量の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも250 ppm、雄が15.2 mg/kg体重/日、雌が17.6 mg/kg体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかったということです。

次にマウスの発がん性ですが、80週間の発がん性試験、マウスを用いて投与量は100、500、2,000で行いまして、所見としては表26に見られたようなものでありまして、本試験においては2,000 ppm投与群で雌雄の体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも500 ppm、雄が55.2 mg/kg体重/日、雌が67.8 mg/kg体重/日、発がん性は認められておりません。

もう一回戻っていただきまして、変えたところで悩んだところですが、21、22ページの表のトリグリなんです、これは病理の先生方にお聞きしたいんですが、関連する変化がないということ。それから、ここに出たものは13週の1点であって、しかもこれが明確に毒性と言えるかということで、大変悩みました。ただ、これはイヌの90日の途中を見ましても、実はすべて130ぐらい上がっているんです。たまたま4例で有意差がつかなかった。例えば4週間が25が132、163、176と上がるんです。8週が25からいいますと140、130、142なんです。有意差は付いていません。そして、最後は133、140、152と上がるんです。これを慢性毒性の方で同じようなものを見てみますと、これが抄録のT61となりますけれども、有意差が付いたのは400ですが、その間に入っている40も139と上

がっているんです。それで、私が思ったのは、上がっているのは薬物によることは事実だろうと。ただ、毒性的に意味があるか、これが大変悩んだんですが、例えば 150 の人だと 200 になるのが本当に意味がないと言ってしまうのか。もしこれが関係するなら、何かでつかまるはずだということで、それがいいんですが、末梢の LPL 活性の低下のようなものは本当につかまるのかと考えたら、私は自信がないのでないので一応入れておきましたということです。

以上です。この辺は御審議ください。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。今のポイントの前に、私、素人ながら見ていて、21 ページの 12 行目のところなのですが、例の MCV、MCH ですけれども、毒性学的意義が不明である。投与の影響ではないと考えられたというのは。

○ 津田（修）専門委員

すみません。私、直して忘れてました。そうです。毒性学的意義は低いと考えられたでいいと思います。ないと言えるかどうかはわかりませんが、低いと考えられる。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それでは、今、津田先生から御指摘いただいた、トリグリについて御意見がありましたら、是非いただきたいと思います。あるいはその前に吉田先生から幾つかコメントをいただいていますけれども、それから先にやりますか。評価書たたき台ですと、20 ページぐらいからになりますか。19 ページはよろしいですか。

○ 津田（修）専門委員

これはいいですね。

○ 小澤座長

20 ページの四角の中に入っている吉田先生のコメントはどうでしょうか。白血球の変化についてですが。

○ 津田（修）専門委員

すべて表の中がいいという内容だと思いますので、なくて動かないということです。

○ 小澤座長

わかりました。先生からの体重の表の有意差どうのというのは、新しい抄録の差し替えでよろしいということになるのでしょうか。

○ 津田（修）専門委員

多分いいのではないかと思います。

○ 小澤座長

これは、23～33ですから、配られた冊子の一番最初のところだと思います。

○ 津田（修）専門委員

こんな感じですね。

○ 小澤座長

わかりました。これはよろしいわけですね。そうすると、吉田先生の白血球の変化についても、毒性とせずともいいと思うということで、肝重量もいいので、これはこれによろしそうですね。肝障害の生化学的指標もよろしいでしょうし、腎臓の尿細管好塩基性変化の増加についてというのは、表 17 のように 5,000 ppm だけですということ、これによろしいわけですね。

次の津田先生からの 20 ページの下のところはよろしいということになっています。

そうすると、トリグリセライドの議論にもどってよろしいかなと思いますが、毒性の先生から何か御意見をいただければと思いますが、西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

まず、1年間の試験のところですが、トリグリセリドが上がっているのは 13 週の時点だけです。とすれば、これは一過性の変化であって、あまり意味がないと思います。

それから、90 日のイヌの方で、確かに雄だけ 25 mg/kg 体重/日の用量で上がっていますが、雌では全く変化がないので、ほかに何か動いていればともかく、これを積極的に毒性とするのは少し厳し過ぎると思いますが、いかがでしょうか。

○ 津田（修）専門委員

先生、今、1年の方ですけれども、1年のトリグリセリドは説明をし忘れていましたけれども、13 週、400 だけが 192% と出ていますね。40 の値は 139 なんです。

○ 西川専門委員

ですから、基本的に統計学的に意味のあるものだけを考慮したらいいかと思います。

○ 津田（修）専門委員

4 例というところと、後ろの亜急性については、ちょうど 13 週がこの値にもなっているということです。

○ 西川専門委員

しかもそれは一過性の変化ではないでしょうか。52 週等の時点では認められないと、表 3 を見て判断したのですが。

○ 津田（修）専門委員

統計学的な差ということでは、確かにそうですが、勿論それは先生のあれですが、数字だけあれしておきますと、26週で130が161、52週が137が151というふうに、数字としては上がっていて、統計的な有意差は先生がおっしゃるような400の13週というのが1つです。

○ 西川専門委員

時間の経過を追って、特に増強しているわけでもないし、いわゆる変動の範囲内という考え方でよろしいと思います。

○ 小澤座長

これは、鈴木先生はいかがでしょう。どのように考えたらよろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

何とも悩ましい話ですね。西川先生が先ほど言われた話だと、一過性の変化ではないのではないかという話ではあったと思うんだけど、最後のところは一般の変動の範囲であるのではないかということで、取らないと言われたんですか。

○ 西川専門委員

要するに、一過性というか一貫性のないデータであろうということです。

○ 鈴木調査会座長

確かに一貫性は、用量相関とかいろんなものを考えたときに、必ずしもあるようには見受けられないんですけども、何ですかね。何かおかしくなっていると思って関連するところを見ていたんですけどもね。

○ 西川専門委員

考えられるのは、例えばラットでもそうですが、例えば投与群から解剖してしまうと、コントロール群の方がトリグリセリドが下がるということがありますね。したがって、そういう影響についても微妙な変化については考慮すべきだと思います。

○ 鈴木調査会座長

グルコースであるとか、小さい動物の場合には、特にそういう話がありますね。

○ 西川専門委員

積極的に毒性と取るという考えであれば、別にそれでよろしいです。それがこの専門調査会の考えであればですね。

○ 鈴木調査会座長

私は、どちらかという健康にとって悪い影響があったようには見えないとっていて、その意味で一貫性がないとか、そういう話のところを見てもいいのかなと、個人的には思

っていますけれども、津田先生、その辺のところは何か強く、これはやばいというところはあるんですか。

○ 津田（修） 専門委員

いいえ、先生にお聞きしているのは、何もなくて取ってしまうのはと思って、ここに出しているのは、私も非常に悩みました。

○ 小澤座長

津田先生が一番問題にされているのは、90日間亜急性のイヌですね。

○ 津田（修） 専門委員

そうです。イヌです。

○ 小澤座長

ということは、抄録で言うと T44 でしょうか。

○ 津田（修） 専門委員

そうです。

○ 小澤座長

先生は生データを持ってらっしゃるわけですね。

○ 津田（修） 専門委員

そうです、生データの計算はしました。

○ 小澤座長

そうすると、私はもうただ 13 週のところ、雄の 25 mg/kg でトリグリセリドが 133 になっているという結果しか書かれているものを見てないので、何とかも評価し難いものがあるんですけれどもね。

○ 津田（修） 専門委員

西川先生がおっしゃったように、有意差が出てないものをどう取るかという考え方は確かにあると思いますけれども、8 週目で数字だけいいますと、25 が 140 で、100 が 135 で、400 が 142 なんです。それから、4 週目が、25 が 132 で、100 が 163、400 が 176 という数字が、さっき言いましたけれども、1 年間でも同じぐらいに上がってはいます。

イヌですから 4 例ですね。違う実験ですから、たまたまそこに重なったとも考えられないと思います。影響ではあると思います。

ですから、鈴木先生おっしゃるように、これを見て毒性とは考えられないというのであれば、やはり切ってしまうかと、そこなんだと思います。

○ 鈴木調査会座長

私も確信を持っているわけではないですよ。ラット、マウスのたぐいと、イヌのたぐいで、肝臓の応答がちょっと違って見える部分があるんです。

○ 津田（修）専門委員

そうなんです。げっ歯類の場合は肝臓は上がっているんですけども、脂質は下がっているんです。だから、イヌ特異的かも知れません。

○ 鈴木調査会座長

ほかにもアルホスとか GOT、GPT にもラットの場合は下がるでしょう。ただ、イヌの場合は逆に上がるじゃないですか。だから、その辺りから病理形態のところもちょっと違って見えるような気もするんですけども、それでどうなんだろうと置いていたんです。

でも、恐らく TG が上がるとか、その辺のところでは何かひどい障害があれば、肝臓の方に変性が多少出ると思うんですけども、そういう記載がないように思います。

○ 津田（修）専門委員

これもこの実験程度で、スクリーニングですから、あまり機序をいってもしようがないかもしれませんが、げっ歯類とイヌの両方肝臓が上がって、トリグリは片方は下がって、片方は上がっている。そうすると、肝臓以外かもしれない。例えば末梢の LPL 活性とかね。

○ 西川専門委員

今までにトリグリだけで毒性と取った事例はありますか。

○ 鈴木調査会座長

なかったように思います。

○ 西川専門委員

だから、そういうことも考慮して、総合的に判断されたいかがでしょうか。

○ 小澤座長

90 日間のイヌの場合は、これを取ると用量比として 4 倍ありますから、かなり変わってくるんでしょうか。評価書たたき台の 33 ページの表を見ますと、1 年と一緒にいるんですか。どうぞ。

○ 西川専門委員

1 つ言い忘れたのですが、トリグセリドに関しては、1 年間で増加したレベルと、90 日で増加したレベルを比べると、90 日の方がはるかに低いですね。ですから、そういう意味で 1 年間の変化を優先して考えるべきだと思います。

○ 小澤座長

津田先生、今の御意見はいかがですか。

○ 津田（修）専門委員

そういう御意見で構わないと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。そういう考え方で、今の 90 日のイヌのトリグリセライドの増加というのは、毒性としては取らないということによろしいですね。

（「はい」と声あり）

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ほかに問題になるところは、評価書たたき台の 22 ページのところはどうでしょうか。雌 400 mg/kg の 3 例で観察された肝細胞空胞化については、この群に肝臓への毒性変化が観察されることから、関連性ははっきりしませんが毒性変化の可能性もあるということで記載するということではありますが、これはもう入れてくださっているわけですね。これはこれでいいことにしたんですね。

○ 西川専門委員

ごめんなさい。聞いていませんでした。

○ 津田（修）専門委員

22 ページに吉田先生が、肝細胞空胞化を入れた方がいいということで上に入れたんですが、これでいいですかということです。

○ 西川専門委員

はい。これでいいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

そうしますと、次のページは事務局からで、津田先生からは結構だということですね。

ラットの 90 日亜急性ですが、神経系以外には病理組織学的検査を行っていないのですが、500 ppm 群では毒性変化はないものと考えますとありますが、これはこれでいいんですね。

24 ページの吉田先生の御意見は、解決済みですね。

25 ページは、抄録のアルブミンは、恐らく差し替えでいいんだと思いますが、直っていますね。ありがとうございます。

統計処理は依頼中ですか。

○ 津田（修）専門委員

直っていないですね。

○ 小澤座長

直っていないですか。

○ 津田（修）専門委員

はい。例えば、抄録も t-70 ですね。コントロールと同じですから、本当のところは、100 で 20 もここで上がるはずがないんです。

○ 鈴木調査会座長

確かにそのとおりで、アルブミンの項目を雄の方で見っていくと、102 とか 104 とかその辺で実際は付いている。

○ 津田（修）専門委員

何かおかしいんです。これは有意差はないです。100 でコントロールと同じです。

○ 鈴木調査会座長

コントロールと同じなんですね。

○ 津田（修）専門委員

はい。そのほかは大体よかったですと思いました。ですから、出てなくなっているんです。

○ 小澤座長

ということは、これはもう一回申請者と確認の作業をしていただくことになります。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 小澤座長

お願いします。

25 ページ、吉田先生からの「上皮小体・骨の変化について」「250 ppm 群雌の肝臓の変化について」「肝細胞好酸性変化について」これはいずれも限定していただいていますね。

津田先生、ここはよろしいですね。

○ 津田（修）専門委員

西川先生がよろしければ。

○ 西川専門委員

これの方がすっきりしていいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうしますと、今のところ特に追加要求その他のようなものは出てきていないということになりますね。どうもありがとうございます。

それでは、よろしければ「13. 生殖発生毒性試験」に移りたいと思います。

江馬先生、よろしく願いいたします。

○ 江馬専門委員

まず、生殖試験で見られた毒性所見というのは、絶対重量と比重量に有意差があって、最高投与量で見られたものを記載しました。NOAELは変わりませんで、250 ppm だと思います。

病理の先生にお聞きしたいんですが、抄録の t-117 ですが、親動物の対照群で増殖性の胆管炎、肝炎が出ていまして、抄録中に最高ドーズでその頻度が減ったというのは、対照群にこれだけ出るといのは通常あることなんでしょうか。

○ 西川専門委員

すみません。抄録はないので、この差し替えのものでよろしいでしょうか。

○ 江馬専門委員

t-117 ページの表の 2 の 7 の一番下のところです。

○ 都築課長補佐

そうです。差し替えの方を御覧ください。

○ 鈴木調査会座長

それだけではなくて、肝炎もコントロールで増えていて、高濃度で減っている。それも同じような意味ですね。

○ 江馬専門委員

投与群で出ているわけではないので、対照群にこういうものがあって、実験が成立しているのかなという疑問なんです。

アストラゼネカで自家繁殖しているラットを使用しています。通常は高齢だとこういう変化が出ることがあるとか聞いたんですが、このラットの母体は恐らく 15～20 週齢です。児を離乳した後なので、その程度の週齢だと思います。それほど週齢がっていないし、これは何を意味しているのかわからなかったなので、お教えいただきたいと思います。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 西川専門委員

これほど高頻度なのはあまり見たことがありません。

○ 小澤座長

これはやはり聞きますか。

○ 西川専門委員

誰が見ても変なので、聞いてください。

○ 鈴木調査会座長

聞くしかないような気がするんです。あるとすれば、何か感染が絡んでいるのかなとかいろいろなことになるんだけど、でも場所が場所だけにそんな変な施設ではないからと思ったりもするんです。

○ 江馬専門委員

ほかの試験では出ていないんですね。例えば、90日反復とか。

○ 鈴木調査会座長

ラットで2年とか。

○ 江馬専門委員

特に記載はなかったですね。

○ 鈴木調査会座長

なかったような気がします。

○ 江馬専門委員

この試験だけにこういう所見の記載があるので、おかしいかなと思います。

○ 鈴木調査会座長

すみません。差し替えの77ページ、これはラットの2年反復でやるのと、2005年セントラルトキシコロジーラボでやっているものと同じ系統です。77ページの表の53週の中間と殺動物のところをぱっと見たら、増殖性胆管炎というのが結構出ています。

○ 都築課長補佐

これは12匹中ですか。

○ 鈴木調査会座長

胆管増生というような形でほとんどに出ている。このラットはそういうラットなのか。

○ 江馬専門委員

情報があまりないので、先ほど言いましたように、アストラゼネカで自家繁殖しているラットですので、そういうデータは公表されていないと思います。

市販のだったらそういうデータは公表されていると思うのですけれども、その辺はわかりません。

○ 廣瀬委員

これは胆管増生と増殖性胆管炎というのは、イメージ的に違いますね。胆管増生といったら、自然発生で門脈域に起こる変化ですし、胆管炎になると炎症があって、二次的な反応として胆管が増殖するというものですから、意味が全然違うと思う。

この表を見ると、コントロールでもみんなあるということを見ると、この表 13 では増殖性胆管炎になっていますけれども、恐らく胆管増生のことではないかなと思います。

肝炎というのもよくわかりません。肉芽腫的なものなのか、小さな炎症性の細胞浸潤があるようなものではないかなとは想像しますけれども、あまりこういう表現は使わないです。

○ 小澤座長

これはもう聞くしかないですね。ここでどうこう言っても多分始まらないと思います。

○ 都築課長補佐

申請者に確認いたします。

○ 小澤座長

すみません。続けてください。

○ 江馬専門委員

次はラットの発生毒性ですが、これは母体に影響がありません。胎児の記載のところに書いていますが、個別の異常には差がなくて、これは影響と考えなくてよろしいかと思えますので、NOAELは1,000 mg/kg 体重/日となると思います。

NZW ウサギの母体には投与の影響がありませんでしたが、胎児で骨化不全が結構出ていまして、ここに書いてあります歯突起の骨化不全と胸骨分節の骨化不全が中間用量から出ていますので、これは今まで毒性所見としていたと思いますので、毒性として考えて、母体の NOAEL が 1,000、胎児の NOAEL が 50 になると思います。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。これは修文いただいております。今の御説明に関して何かございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、遺伝毒性試験に進ませていただきたいと思います。お願いします。

○ 太田専門委員

遺伝毒性は 29 ページの表 29 にまとめてございます。

遺伝子突然変異に関しましては、微生物と培養細胞を用いた試験、培養細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験といたしましては、不定期 DNA 合成で DNA 損傷、小核試験で染色体異常を見ております。

5 つの試験すべてにおいて陰性でありまして、本剤に遺伝毒性はないと考えて問題ないと思います。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

本剤は遺伝毒性はないと考えてよろしいということですが、よろしいでしょうか。

「15. その他の試験－肝肥大に関する検討試験－」ということなのですが、お願いします。

○ 津田（修）専門委員

30 ページ「ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験において肝絶対・比重量増加、肝細胞肥大が今回認められたことから、その原因を追求するため、Wistar ラットを用いて各種検討試験が実施された」ということです。

「①肝細胞増殖、アポトーシス及び肝酵素誘導能の検討」ということで、Wistar ラットを用いて BrdU とか肝細胞アポトーシスだとか、そのほか CYP の影響等を調べていまして、アポトーシスは差が認められていない。

アイソザイムでは、テストステロン水酸化と 16 β 水酸化物が増加して、雌では低下したとか、いろいろ差がある。

あとは GST の増加であるとか、GGT の増加だとか、非タンパク性のスルフヒドリの増加等が書いてあったわけです。これは記述と通りと思います。

「②肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝」、これは小澤先生の方があれだと思いますが、*vitro* でもって実験をして、いろいろ書いたんですが、「以上のことから」後ろは、結論を言うほどのことになるかなと思っていて、削って記述だけにとどめてもいいんじゃないかと思います。つまりマンジプロパミド投与の肝臓の CYP 及び GST を含む異物代謝酵素の誘導と考えられたまでは言えてないのではないかという気がしています。それから、病理組織学的検査、臨床化学的検査及び免疫細胞化学的検査の結果から、マンジプロパミド投与によりラットの肝臓に細胞毒性や変異細胞の増殖は生じないことが示唆されたとい

うのは、ここの中にはありませんので、やるなら少し誘導された程度に書いておいてくれればよいと思いました。

「(2) 雌ラットの肝肥大に関する検討」、これもいろいろやったんですけれども、病理組織学的な投与に関連した所見は認められず、細胞増殖の指標である BrdU への変化がない、アポトーシス数も増加しなかった。それだけにしておく。

次もマウスの肥大の話をいろいろしているんですが、ここでも同じことで、マウスを使ってやりまして、例えば NPSH の増加とか、PROD 活性の増加とか、CYP 量の増加等々が見られた。雌の程度が大きかった。ここだけにして、以上のことから、マンジプロパミド投与の肝臓への影響は CYP および GST を含む異物代謝酵素の誘導と考える。また、病理組織学的検査、臨床化学的検査、免疫組織学的検査の結果からマンジプロパミド投与により、マウスの肝臓の細胞毒性や細胞増殖は生じないことが示唆されたということは、ここまで言えるようなものではなくて、もしやるなら本当にこういうものだったら、せめて電頭でスムーズに出てきたものが増えているとか、あるいは細胞を分析して、その量がちゃんと増えて、それがしているか何かしないと、やったということかと思っています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。確かにこれは生データを見ますと、PROD が高い用量群では上がっていますがけれども、そのデータを取り立てて、以上のことから以下のように、本剤投与による肝臓の影響はという記述をするのは、私も合理性がないように思いますので、津田先生の御意見に賛成します。全部消してもいいのではないですか。どうですか。

○ 鈴木調査会座長

非常に特徴的なことは、高用量群で GST が物すごく高いんです。2,000 倍とか、そのぐらい上がってしまっているんです。

○ 都築課長補佐

それは先生方も認めているんです。後ろの考察のところにあります。

○ 鈴木調査会座長

だから、その考察の書き方のところで、そこはそれまででとどめておきますか。

○ 小澤座長

私の言葉が足りなかったかもしれませんが、マンジプロパミド投与による肝臓の影響を、CYP や GST を含む異物代謝酵素の誘導という現象を、肝臓の影響と言えるのか、そこに引っかかっています。

○ 鈴木調査会座長

それは問題だと思います。ただ、その誘導のプロフィールが非常に特殊だという印象があるので、何かその辺はうまく書けないかと思っているということです。

○ 小澤座長

わかりました。

○ 廣瀬委員

でも、先生、ラットでもマウスでも、肝臓に対する影響は好酸性の亢進を伴う、せいせい軽い肝細胞肥大だけです。肝細胞肥大に関する検討として、酵素誘導以外に肝細胞増殖だとか、アポトーシスの検討をしているわけですがけれども、肝細胞肥大と肝細胞増殖、アポトーシスというのがどういうふうに関係しているのか全然わからないんです。

○ 鈴木調査会座長

基本的に関係ないですね。そのラインからの話では説明がつかない。

○ 廣瀬委員

酵素誘導でも、このぐらいの変化だったら、何もやる必要は全くないと思いますけれども、あえてやった申請者の意図は何々でしょうか。そういう目的は何も書いてないんですか。

○ 鈴木調査会座長

目的は、肝重量が増加したり、肝細胞肥大の原因を調べるためにということで、指標としてこういうものを何で選んだのかということは書いてあります。

○ 廣瀬委員

それだったら、電顕的に肝細胞を見るとかの方がずっと意味があると思います。

○ 小澤座長

私もそう思うんです。これは、ハイパートロフィーを見なければいけないものであって、別にハイパープレージアということではないわけですね。肝肥大に対する検討と称して、薬物代謝酵素の活性や薬物代謝酵素のレベルなどを、たとえタンパクレベルにしても、測定して、だから肝肥大とどう関係づけるのかということに関しては何も言えないわけで、確かに GST が誘導されるというのは全く別の話にはなりますけれども、例えば緑黄色野菜を食べてグルタチオントランスフェラーゼが誘導されて、がんの化学予防に関係するとか、そういう話は幾らでもあると思うんですけれども、ここで取り立ててラットの肝肥大に関する検討の事実の考察として、マンジプロパミド投与による肝臓の影響という考察で結ぶのは、やはり合理的ではないと思います。

○ 鈴木調査会座長

それは私も全く同感です。だけれども、GSTの話というのは、それなりに、最初の意図はどうあれ、結果としてつかんだ話としては、何かうまく書けないかという思いはあるというだけです。だから、それもわからないから、全部、以上のようなところの考察を切ってしまうのであれば、それが一番すっきりするのかもしれないと考え始めました。それであれば、そちらの最初に言われた話と同じですね。

○ 小澤座長

このグルタチオントランスフェラーゼは、確かに今まであまり見たことがないと思いますが、事実だけは書いてあるんですね。(1)の①と、②は肝ミクロゾームを用いた代謝ですから、これは違いますね。(3)のマウスの肝肥大のところは、一応 GST 活性が増加しとは書いてある。それから、この酵素に伴う分子も増加し、雌の程度がより大きかったと書いてあるので、私はこれでいいのではないかと思います。いかがですか。

○ 鈴木調査会座長

②も増加していましたか。

○ 小澤座長

(3)の中に書いてあるということです。

○ 鈴木調査会座長

そうですね。了解しました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、これで一通り資料を見て議論をしたかと思えますけれども、先ほど江馬先生からいただいた疑義ですね。増殖性胆管炎という記述と肝炎というところですね。これはどうしてもわからないので、これは聞くしかないでしょうか。だからといってこれで ADI 設定ができないといって突き返すものでもないような気がします。先生方、いかがですか。

鈴木座長、これは一応試験の性質がひっくり返るような問題でもないんじゃないですか。

○ 鈴木調査会座長

先ほどざらっと慢性毒性の話のところとかいろいろ見たときに、対照群でも相当たくさん出てきていて、慢毒のときには投与群でさほど大きく変動はしていないんですけれども、そのことで特に大きな問題があるようには見えませんから、まして繁殖毒性のところ、繁殖成績その他のところには、大きなバイアスがかかっているようにも見えないので、これは ADI 設定のため、つまり NOAEL は取れるのではないかと考えていますが、江馬先

生、その辺はいかがですか。

○ 江馬専門委員

おっしゃるとおりです。それで結構だと思います。データ自身は、このことを除けばきれいに出ていると思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。それでは、ADI設定の作業をすることにさせていただいて、今の問題は申請者間とのやりとりの中で解決するというところで、よろしいかと思えます。

そうしますと、表30を見ていただきまして、各試験における無毒性量でございますが、先ほどイヌの90日間亜急性毒性試験は、トリグリセライドは取らないということでコンセンサスをいただいたので、これは25をそのまま残させていただくことになるかと思えます。

したがって、最小毒性量が100になると思えます。そうしますと、この中から一番低い用量であります。これはイヌを用いた1年間慢性毒性試験の雌雄の5 mg/kg 体重/日であったということから、これを根拠といたしまして、安全係数100以外を取る理由はありませんので、安全係数100で除しまして、0.05 mg/kg 体重/日をADIと設定させていただくということはいかがでしょうか。何か御異議があればいただきたいと思えますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

それでは、ADIとして0.05 mg/kg 体重/日を本部会の審議結果としたいと思えます。

それでは、今後の進め方について、事務局より御説明をよろしく申し上げます。

○ 都築課長補佐

本日、ADIの評価をいただきましたので、これを審議結果として農薬専門調査会幹事会に報告させていただきます。

2、3確認すべき点をいただきましたので、申請者と確認の作業をさせていただきたいと思えます。また、農薬評価書の案につきましては、本日いただきました御意見を踏まえまして、修正をさせていただきます。また、後で先生方に御確認いただきたいと思えます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それでは、幾つかマイナーな作業はありますが、そのようによろしく願いいたします。

ほかに委員の先生から何か、よろしいですか。

それでは、事務局から連絡事項等を、よろしく申し上げます。

○ 都築課長補佐

それでは、今後の予定を御紹介させていただきます。来週、2月19日に第11回確認評価第二部会を予定しております。なお、次回の本部会につきましては、3月21日を予定しておりますので、よろしく願いいたします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかに何かありませんようでしたら、本日の会議はこれで終了とさせていただきます。

どうもありがとうございました。