

# 食品安全委員会

## 農薬専門調査会総合評価第二部会

### 第22回会合議事録

1. 日時 平成20年7月11日（金） 14:00～17:25

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（クロラントラニリプロール及びフルジオキサニル）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、泉専門委員、小林専門委員、代田専門委員、  
藤本専門委員、松本専門委員、吉田専門委員、若栗専門委員

(他部会からの出席委員)

鈴木調査会座長、林専門委員

(食品安全委員会委員)

廣瀬委員

(事務局)

日野事務局次長、北條評価課長、  
都築課長補佐、高橋評価専門官、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 クロラントラニリプロール農薬評価書（案）（非公表）

### 資料3 フルジオキソニル農薬評価書（案）（非公表）

#### 6. 議事内容

##### ○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから、第22回「農薬専門調査会総合評価第二部会」を始めます。本日は現在のところ、総合評価第二部会より8名の先生に、確認評価第三部会より林先生が出席されています。

鈴木先生も御出席いただく予定ですが、遅れて到着するとの御連絡をいただいております。

また、親委員会から、現在のところ、廣瀬先生に御出席いただいております。

それでは、以後の進行を小澤先生にお願いしたいと思います。

##### ○ 小澤座長

では、議事を始めたいと思います。本日の議題は農薬クロラントラニリプロール及びフルジオキソニルの食品健康影響評価についてでございます。

本日御出席の林先生並びに、後からおいでになる鈴木先生、また親委員会の先生方におかれても審議に御参加いただきまして、それぞれ御意見をいただきたいと思っております。

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

では、まず事務局より資料確認をよろしく申し上げます。

##### ○ 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「クロラントラニリプロール農薬評価書（案）」。

資料3として「フルジオキソニル農薬評価書（案）」を配布しておりますので、御確認願います。

##### ○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、農薬クロラントラニリプロールの食品健康影響評価についてを始めます。

まず経緯を含めまして、事務局より御説明いただけませんか。また、説明へのコメントを簡潔にさせていただき、迅速な審議への御協力をお願い申し上げます。

では、よろしく申し上げます。

○ 渡邊評価専門官

それでは、クロラントラニリプロールの説明をさせていただきます。本剤は殺虫剤でございます。農薬取締法に基づく新規の登録申請がされておりまして、2008年3月25日付けで厚生労働大臣より意見聴取をされたものでございます。

なお、登録申請されている作物としては、水稻、りんご等があります。評価資料につきましては事前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いるところでございます。

農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方から、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。また、予備の生データフルセットを横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。

では、お手元の資料2のクロラントラニリプロールの評価書たたき台に基づきまして、内容の説明をさせていただきます。

資料2の6ページを御覧ください。ここにクロラントラニリプロールの概要が書かれております。本剤用途は殺虫剤でございます。その構造式は6.に示されているとおりでございます。

開発の経緯でございますが、本剤は米国デュポン社によって開発されましたアントラニリックジアミド系の殺虫剤でございます。鱗翅目や双翅目といった害虫に殺虫活性を示すことが知られております。作用機構といたしましては、昆虫の筋肉細胞内のカルシウムチャンネル、リアノジンレセプターに作用して、カルシウムイオンを放出させて筋収縮を起こして、それによって昆虫を死に至らしめるという作用機構が示されております。

今回は、農薬取締法に基づく新規農薬登録申請がなされております剤でございます。

8ページでございます。「II. 安全性に係る試験の概要」といたしまして、まず各種運命試験におきましては、二種類の標識体、すなわちクロラントラニリプロールのベンズアミドカルボニル基の炭素を $^{14}\text{C}$ で標識した標識体及びピラゾールカルボニル基を $^{14}\text{C}$ で標識した標識体をそれぞれ用いて試験が実施されております。

それでは、各論の方にまいりたいと思います。

「1. 動物体内運命試験」でございます。

「(1) 血中濃度推移」でございます。SDラットを用いまして、ベンズアミドカルボニル基の標識体とピラゾールカルボニル基の標識体を1対1で混合した投与液を使って、これを単回経口投与もしくは同じ液を低用量で14日間経口投与して、試験が実施されてお

ます。結果につきましては、下の表 1 に示されているとおりでございます。

まず単回投与したクロラントラニリプロールは、速やかな吸収と消失を示しております。低用量群と高用量群の血漿中最高濃度  $C_{max}$  の比較から高用量群の吸収率は低下するということが考えられております。

また、赤血球中の濃度は血漿中濃度よりも低いということから、赤血球へ蓄積する可能性は低いということも考えられております。

続きまして、9 ページの「(2) 排泄」でございます。さきの試験と同様の標識体を使いまして、試験が実施されております。各投与群における尿と糞中排泄率については表 2 に示されているとおりでございます。単回投与群ではいずれの用量におきましても、投与放射能は投与 48~72 時間後までに排泄されておまして、主要排泄経路としては糞中でおりました。なお、反復経口投与におきましても、単回と同様の結果となっております。

「(3) 胆汁中排泄」でございます。この試験では胆管カニュレーションした SD ラットに ben の標識体と pyr の標識体 1 対 1 を混合したものを低用量、高用量で単回経口投与して試験が実施されております。

結果でございます。胆汁中排泄率は高用量群の方が低用量群よりも低かったということで、糞中で排泄された放射能は低用量では胆汁へと再吸収され、高用量では未吸収で排泄されたということが考えられております。結果の概要につきましては、下の表 3 に示されているところでございます。

「(4) 体内分布」でございます。試験の結果の概要につきましては、表 4 に示されているとおりでございます。単回投与後の組織中の放射能濃度というのは、消化管の内容物を除きますと、肝臓や消化管、副腎といったところで比較的高い濃度で残留が認められております。

しかしながら、いずれの組織におきましても、経時的に放射能濃度は減少しておまして、投与 168 時間後にはすべての組織で低濃度となっております。

以上のことから、クロラントラニリプロール及びその関連した代謝物に蓄積性はないということが考えられております。

同様に高用量群におきましても、同じような分布が認められておまして、投与 168 時間後にはすべての組織で血漿中の濃度よりも低い値となっております。

反復経口投与におきましても、投与期間が終了した後に速やかに減少しておまして、ラット体内にクロラントラニリプロール及び代謝物が蓄積しないと考えられております。

「(5) 代謝物の同定・定量」でございます。8 行目以降に書かれているとおりござい

まして、本剤は広範に代謝されるということでございまして、特に胆汁中の親化合物の分布割合が低いということから、肝臓において広範に代謝されるということが示唆されております。

主要代謝経路としては、幾つか挙げられているんですが、例えばベンゼン環のメチル基の炭素及びN-メチル炭素の水酸化やその後の脱メチル化といったような種々の代謝経路が考えられております。

動物代謝につきましては、以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。この剤は今、御説明があったとおりで、吸収、排泄ともに早く、蓄積性も特に認められない。胆汁中排泄試験で肝臓に経口後、低用量では肝臓に入って代謝を受けて、広範な代謝物ができるといったところでよろしいかと思えます。

若干、雄雌の代謝プロフィールが異なるようにも見えるのですが、だからといって雄雌の何の酵素が働いているのかということとは全然わかりませんし、この剤はたしか薬物代謝酵素誘導が最後にやられていて、若干そこでも性差が見られるようでありますので、そういったことも関係するのかもわかりません。確定的なところはわからないと思えます。

評価書たたき台の11ページの表で気になったところですが、単回投与高用量の雄の一番右のところ、消化管内容物 1.12、血漿 0.74、その他 1.0未満と書いてありますけれども、血漿よりその他が高いのかと。本当に微妙なところなんですけれども、表を見ますと 0.7でもいいような気がしますので、そうしていただいではと思いました。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 小澤座長

あと若干なんですけれども、骨髄の分布に性差があるように見えまして、雌の方が骨髄の分布が高いように見受けられたんですけれども、抄録のIX-22の骨髄 3.28と8.39ですから、あまりたいしたことはないか。52時間でも1.19と2.85。そんなにたいしたことはないですね。あまり気にすることもないのかもしれない。失礼しました。

もう一つは、あらかじめ申し上げておけばよかったんですけれども、12ページのところです。代謝物の数値をたくさん出していただいたんですけれども、ほんの少し修正をした方がいいと思うところがありますので、それは後でということでもよろしく願います。大勢に影響のあるところではありません。

以上です。何か先生方から特にありましたら、どうぞ。

○ 吉田専門委員

この表 4 で教えていただきたいんですが、副腎で分布しているんですけども、今回の副腎にあるような、ないような毒性が出るのですが、副腎には普通この程度はあってもいいのでしょうか。

○ 小澤座長

確かに副腎がちょっと高いようには思いますけれども、だからと言って毒性との関連というのなかなか難しいところがありますが、1つの所見として要注意ということでもいいかなと思います。何かほかにございましたら。

○ 小林専門委員

確認していただきたいんですけども、抄録 IX-29 の代謝経路の真ん中辺りに、またクロラントラニリプロールはと書いてあって、同様の反応により D は G を経由して H を生成するとなっているんです。それがこの総合のマップの IX-104 のところには抜けていると思われまうけれども、いかがでしょうか。

D というのは総合の代謝経路では真ん中です。右の方の 2 番目ぐらいのところ、親化合物が書いてある真下に G があります。そこへのルートとなっているんです。確かにそれはあってもおかしくないと思うんです。

○ 小澤座長

これは抜けているんですね。

○ 小林専門委員

多分抜けているのではないのでしょうか。説明文とその次のところか何かに書いてあったような気がしました。IX-31 ページのところにもそういうルートが出ているんです。

○ 小澤座長

では、この整合性を確認していただくということでよろしくお願いします。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 小澤座長

ほか何かよろしいでしょうか。よろしければ、植物の方をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

12 ページ「2. 植物体内運命試験」です。水稻、りんご、レタス、トマトを使って試験が実施されております。

「(1) 水稻」でございます。こちらが 2 つの標識体を 1 対 1 で混合したものを土壌表面

処理して、処理 2 日後に湛水して試験が実施されております。

13 ページの 3 行目に書かれているとおり、土壌中の放射能は根っこから吸収されまして、地上部へ移行するということがわかっております。また、葉身、葉鞘、もみ殻、玄米等を分析した結果ですが、主要成分はいずれの部位におきましても、親化合物であるということがわかっております。

また 18 行目に小林先生より修正案をいただいているんですけども、わらの中には玄米やもみ殻に検出されなかった S といったものが少量検出されておりました、この S というのはラットにおいても検出されなかった代謝物であるという修正案をいただいております。

水稻における主要代謝経路としては、幾つか挙げられているんですけども、そのうち N-メチル基の水酸化による C の生成やベンゼン環のメチル基の炭素の水酸化による D の生成等が考えられております。

「(2) りんご」でございます。この試験の結果なんですけれども、表 8 に結果の概要が示されているとおりでございます、果実と葉の試料のいずれにおいても、残留放射能は主に表面洗浄液に存在しておりました。表面洗浄液と抽出液中の同定可能な化合物は、いずれも親化合物であるという結果になっております。

「(3) レタス」でございます。この試験では 15 ページでございますように、茎葉散布で試験が実施されております。9 行目にありますとおり、こちらは放射能の内部への移行が示唆されております。さきのりんごの試験と同様に、いずれの試料においても同定可能な主要成分は親化合物であるということが結果として書かれております。

「(4) トマト」でございます。この試験でも放射能の混合液を茎葉散布して試験が実施されておりました、先ほどのりんごの試験と同様に残留放射能は主に表面洗浄液に存在しておりました。主要な成分としては、やはりこの試験、作物でも親化合物であるというようにことが挙げられております。

植物代謝は、以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これに関しまして、小林先生、何かございますでしょうか。

○ 小林専門委員

修正案もいただいているんですけども、追加でその S という化合物ですが、ここに文が書かれていたのもので、こういうふうに書いたんですけども、なくてもいいかなと思います。5% 以下ですしとは思いましたけれども、S だけが特色のある代謝物だったということです。あとはありません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかにどなたかよろしいでしょうか。

では、先に進めてください。

○ 渡邊評価専門官

「3. 土壌中運命試験」でございます。

「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」です。2つの標識体を用いて試験が実施されております。結果の概要につきましては、17ページの表11に示されているとおりでございます。

31行目でございますとおり、非滅菌の土壌におきまして、その主要成分は親化合物でございました。また、主な分解物としては、0といったものが同定されております。

一方で、滅菌土壌の方でございます。こちらは親化合物の減少はわずかでございました。主要な分解物としては、さっきと同じ0といったものが同定されております。推定半減期でございますが、非滅菌の土壌では284日、滅菌土壌で1,640日と非常に長い半減期を示すものでございました。

「(2) 好氣的土壌中運命試験」です。この試験でも同様に2種類の標識体を使って試験が実施されておきまして、いずれの試験系におきましても親化合物の時間経過に伴う減少が認められております。最も多く検出された分解物としては、0といったものが同定されております。

推定半減期でございますが、18ページの一番上でございますとおり、443～886日という半減期を示しております。

「(3) 土壌吸着試験」でございます。5種類の土壌を使って試験が実施されておきまして、Freundlichの吸着係数は1.2～9.2、有機炭素含有率によって補正した吸着係数は153～526でございました。

また、国内土壌を使った土壌吸着試験も実施されておきまして、Freundlichの吸着係数は5.2、有機炭素含有率によって補正した吸着係数は100という値となっております。

「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験」でございます。pH4、7、9の緩衝液を使って試験が実施されておきまして、pH4～7の緩衝液中におきましては、ほとんどクロラントラニリプロールは分解しませんで、極めて安定であるという結果となっております。pH9におきましては、本剤は速やかに分解しております。その分解物としては0といったものが検出されておきまして、pH9の緩衝液中における推定半減期は10日と考えられております。

「(2) 水中光分解試験」でございます。pH7の緩衝液と滅菌河川水を使って試験が実施

されております。緩衝液中におきましては、光照射によってクロラントラニリプロールの経時的な減少が認められております。

主要分解物としては 19 ページの 3 行目に書かれておりますとおり、U、V、W といったものがそれぞれ検出されております。推定半減期としては、8.9 時間となっております。

暗対照区におきましては、分解はわずかでございました。

一方で、滅菌の河川水、自然水中におきましては、やはり光照射によって急速に減少しております。主要な分解物としては V や W といったものが検出されております。

推定半減期でございます。7.4 時間で、暗対照区におきましては、先ほどの滅菌緩衝液と同様にほとんど分解されておられません。

土壌残留試験の方でございますが、3 種類の土壌を使って、クロラントラニリプロールと分解物 0 及び W といったものが分析対象化合物として試験が実施されております。

容器内試験におきましては、容器内試験の畑地状態におきましては約 327 日、圃場試験、畑地状態の試験におきましては 149～166 日という半減期になっておりまして、水田状態になりますと、2 日から約 29 日というような半減期となっております。

「6. 作物残留試験」でございます。水稻、茶、野菜及び果物を用いて、クロラントラニリプロールを分析対象化合物として試験が実施されておりまして、結果の詳細につきましては、評価書の後ろの方に付いております別紙 3 に示されているとおりでございます。本剤の最高値は最終散布 3 日後に収穫したお茶の 38.08mg/kg という結果となっております。

同様に「(2) 後作物残留試験」が実施されておりまして、畑地の後作物としてだいこん、はくさい及びキャベツ、水田後作物としてはだいこんと小麦を用いて、クロラントラニリプロールと代謝物 0 を分析対象化合物として試験が実施されております。

結果でございますが、すべての作物において、クロラントラニリプロール及び代謝物は定量限界未満という結果となっております。

24 行目の「結果は表 10 に示されている」というのは、表 10 というのがないので、ここだけ削除していただきたいと思っております。

ここまでは、以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。今の御説明に関しまして、小林先生から何かございましたら、追加等をお願いします。

○ 小林専門委員

追加は特別ありませんけれども、光分解などですと最終的には W になるということと、0

という化合物ですが、先ほどの IX-104 の代謝マップのところではほとんど加水分解とか植物とか土壌というのは 0 という化合物をつくっています。右の一番上のところ。光の方が左に行く、W の方へ集約していくということが特色であるかと思えます。

もう一つだけ、18 ページの 31 行目の水中運命試験の (2) で、水中光分解試験で括弧して「滅菌蒸留水」となっているんですけども、そこは滅菌緩衝液ですね。

○ 小澤座長

そうですね。そこは修正してください。この剤は土壌での残留は見るべきほど長いというか、特徴的に長いということは言えるんでしょうか。

○ 小林専門委員

水田などではかなり早いです。容器内で圃場で 149 日というのは長いと言えば長いし、確かにそんなに速やかではないですね。

○ 小澤座長

後作をやっているということから伺ったのですが、わかりました。ありがとうございます。事務局から何か補足がなければ。

○ 都築課長補佐

土壌残留性に関する登録保留基準をずっと前にこの農薬専門調査会で話し合っていたきまして、そのときに土壌中半減期が 180 日を超えるようなものについては登録しないようにしようということを決めております。

それに照らしますと、ここはぎりぎりセーフです。ただ、100 日を超えていますので、念のために後作物の試験をお願いしているということになるかと思えます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。それでは、ほかに何かございませんようでしたら、一般薬理の方よろしくお願いします。

○ 渡邊評価専門官

「8. 一般薬理試験」です。ラット、マウスを用いて試験が実施されておまして、結果の概要につきましては、21 ページの表 14 に示されております。各試験が実施されておりますが、投与による影響はございませんでした。

「9. 急性毒性試験」の「(1) 急性毒性試験」でございます。クロラントラニプロール原体を用いて試験が実施されております。概要は表 15 に示されているとおりでございます。吸入を除きますと症状及び死亡例ともございませんでした。非常に急性毒性の弱い化合物ということがわかるかと思えます。

また、2つの代謝物につきましても試験が実施されておりまして、いずれの試験も非常に急性毒性が小さいということが示されている結果かと思えます。

「(2) 急性神経毒性試験」でございます。この試験でSDラットを用いて強制経口によって試験が実施されております。18行目以降に書かれているとおり、毒性所見はいずれも認められておりませんで、無毒性量としては雌雄とも2,000 mg/kg体重でございまして、神経毒性は認められておりません。

「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。ウサギを用いた眼と皮膚の刺激性試験の結果、皮膚に対して刺激性はございまして、眼に対してはEPAの基準ですと軽微な刺激性、またEECの分類によりますと、刺激性はなしという判定となっております。

モルモットの皮膚感作性試験、Maximization法では、感作性は認められておりません。以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。毒性に入る前に代謝のことで申し上げようと思っていたことを忘れていました。先ほどの吉田先生の御指摘を受けまして、ちょっと思い出しました。

抄録IX-21のところ、低用量群ラットにおける放射能の組織内分布という表がありまして、先ほど御指摘いただいたように、副腎の件なのですけれども、 $T_{max}$ の値はそんなものかということよくわからないんですけれども、 $T_{max}$ と最終と殺時間の比をとってみますと、雌では排泄がゆっくりめであると。168時間目で、赤血球はあまり参考にならないんですけれども、例えば肺などを見ますと、雌では0.539に対して、雄では0.045と一桁違うというような例が散見されています。

抄録の12と13に低用量群の雌雄ラットの血漿中及び赤血球中の濃度推移が書かれているんですけれども、雌の方が特にβ相の傾きがゆっくりであるということは言えます。AUCをちゃんととってやってこなかったのも、何とも言えないんですけれども、暴露レベルとしてどうなんでしょうか。雌と雄の比をとって、どのくらい差があるのかというところまでは見ていないんですけれども、毒性に性差はあるんですか。

○ 吉田専門委員

これは実を言うと、あまり大きな毒性がないです。

○ 小澤座長

わかりました。その一方で、毒性があまりないということも確かなので、この動態の性差からは毒性と関係するものはわからないといったところでいいかと思えます。先ほどの

補足ということでさせていただきました。

では、今の御説明で、一般薬理試験から刺激性試験まで、毒性の先生方を中心に何かございましたら。よろしければ、亜急性に進んでいただければと思います。よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「11. 亜急性毒性試験」です。

「(1) 90日亜急性毒性試験(ラット)」です。SDラットを用いた混餌によって試験が実施されております。血液生化学的な検査におきましては、2,000 ppm以上投与群の雌で総ビリルビンの減少が認められましたが、検体投与の影響と考えられましたが、関連する毒性所見の影響が認められていないということで、毒性変化とは認められておりません。

そのほかに肝臓の重量の増加等が認められたんですけれども、この剤の投与によって肝臓の薬物代謝酵素が誘導されるということから、検体投与による毒性変化ではないと考えられております。

以上のことから、この試験におきましては、最高用量群の20,000 ppmの雌雄でも毒性所見が認められていないということで、無毒性量としては雌雄とも20,000 ppmと考えられております。

この試験につきまして、藤本先生と吉田先生より修正案をそれぞれいただいております。また24ページにございますとおり、藤本先生よりコメントをいただいております。

「(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)」でございます。ビーグル犬を用いた混餌によって試験が実施されておまして、この試験におきましても、最高用量群40,000 ppm投与群の雌雄におきまして、毒性所見が認められておりませんので、無毒性量としては雌雄とも40,000 ppm。

「(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)」でございます。SDラットを用いた混餌によって試験が実施されておまして、この試験におきましても、最高用量群の雌雄において毒性所見がございましたので、NOAELとしては雌雄とも20,000 ppm、神経毒性はございませんでした。

「(4) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)」でございます。SDラットを用いて経皮投与によって試験が実施されておまして、最高用量群は雌雄で体重増加抑制や食餌効率の減少が認められておりましたので、無作用量としては雌雄とも300 mg/kg体重/日であると考えられております。

以上、各項目について一部、松本先生から修正案をいただいております。以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それでは、特に修正案等の御意見をいただいた先生方を中心に、何かございましたら御指摘をいただきたいです。

評価書たたき台の 23 ページの 14 行目で、松本先生の「削除してはどうか」というのは、「検体投与の影響と考えられたが」という、この部分をということでしょうか。

○ 松本専門委員

そうです。多分先生方は皆さん同じだと思うんですけども、この剤の毒性はほとんどないんです。まとめ方が文章になってしまっていて、何となく同じような文体が続いてくるものですから、できるだけすっきりさせた方がいいかなと。こうだったけれども、こうだったという場合は、その途中を抜いてもいいのではないかという意味で手を加えました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。確かにそうですね。総ビリルビンの減少が認められたんですけども、毒性変化ではないと考えられたという結びがあるので「検体投与の影響と考えられたが」というのは、ことさらにここでは言わなくてもいいのかもしれないですね。

同様の御指摘は松本先生から幾つかいただいていますね。それはみんな同じことになりますね。

藤本先生から重要な御指摘をいただいていると思うのですが、肝毒性について何か御意見がありましたら、この場で少し議論をさせていただきたいと思います。

○ 藤本専門委員

これは、私はいつもこの調査会を通じて教えていただいているところでありまして、既にメールで先生方にも御意見をお求めして、吉田先生から教えていただいたりもしたわけですが、場合によってはここに書きましたように、これまであまりほかのパラメータがどうかというのは、やはりケース・バイ・ケースで、全くほかのパラメータが動かずに絶対比重量増加を取ったかどうかは定かではないんですが、比較的それを最終的には目安とする。それは他の生化学的なパラメータよりも、場合によっては鋭敏な毒性指標になり得るという議論もあったのではないかと。

今回の剤を見ると本当に毒性がないので、今回の議論はそれはそれで成り立つとは思いますが、やはりケース・バイ・ケースということであればいいのかなということですが、重量について判断するとき、この専門調査会として方向性がまとめられたら、より判定が楽になる。

ただ、勿論それが機械的にまとめられるものであれば、そもそもみんなで集まって話し

合うこともないので、やはりケース・バイ・ケースの問題かとは思うんですけれども、そのあたりを少し整理していただけると、全体の整合性という意味でもいいのかなと思えました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これは非常に難しいところではないと思うんですけれども、何かこういう方針で行ったらいいのではないかという御意見がありましたら。藤本先生の提起にお答えいただいた吉田先生から、何かあればお願いします。

○ 吉田専門委員

お答えがないというのが答えです。やはりその後で松本先生が書かれていますけれども、肝肥大につきましては、私は肝臓重量の増加だけでなく、それに伴って肝機能障害を表すようなマーカーが挙がってきたとき、あるいは形態的にも肝機能のマーカーは必ずしも鋭敏とは限りませんですから、特に24か月にもなりますとわかりにくくなることがあります。

でも、そのほかのマーカーが何か動いてきたときに、私は毒性影響とすべきではないかと思っています。重量に関しましては、ある意味で鋭敏なときもあるので、コントロールのSDが小さい場合は、ちょっとでもぶれるとその場で有意差が付いてしまいます。

これは生化学的検査などと同じ値でも有意差が付くということは往々にしてあるので、毒性試験をしている方々は皆さん御存じだと思いますが、私はケース・バイ・ケースですが、この剤の特性を眺めてみて、肝機能に障害なく、そのほかの特に形態的影響がない場合は、例えば絶対相対重量が増加したとしても、それを影響としないという場合はあり得るのではないかと考えております。

そのようなことを藤本先生にも多分お答えしたと思います。OECDのガイダンスドキュメント等にも玉虫色の報告でして、ケース・バイ・ケースというような書かれ方がしていると思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。そんなところなのかなという気もしますけれども、藤本先生、いかがですか。

○ 藤本専門委員

その辺が明確にとってもケース・バイ・ケースですけれども、そういう判断をしてもいいんだなということで理解いたしました。先ほども申しましたように、この剤について

はどう眺めても、何もないものですから、そういう考え方も非常に自然に受け取れると思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。どうぞ。

○ 廣瀬委員

今のところで 23 ページの 18 行目ですけれども、「本剤投与により肝臓の薬物代謝酵素が誘導される」というのは、この 90 日試験での話なんでしょうか。それともほかの試験でそういう事実があったということなんでしょうか。

もしこの試験で確実に薬物代謝酵素が誘導されるということだったら、やはり肝臓の比重量、絶対重量の増加は意味があると思うのですけれども、もしこの試験でそういうことがないのであれば、この意義があまり重要視できないのではないかと感じましたけれども、どうなんでしょうか。

○ 吉田専門委員

廣瀬先生の御指摘は重要で、この試験での酵素誘導をはかっているわけではないので、この部分はむしろ削除すべきではないかと思えます。イヌの 28 日で CYP の 1A1 と 2B1/2 が非常に高い用量で上がっているのがあるぐらいですので、ここはもう削除してしまって、認められたが毒性変化ではないと考えたと、つなげたらいかがでしょうか。

○ 小澤座長

この肝臓の薬物代謝酵素が誘導されることからというのが。

○ 吉田専門委員

この肝臓の薬物代謝酵素につきましては、UDPGT が 28 日の用量設定試験ではかっているんです。ですから、薬物代謝酵素誘導は可能性としては否定できないんですが、私は薬物代謝酵素誘導につきましても、その内容によるのだと思うのですけれども、酵素誘導によっては、これは毒性なのかなというのをずっと思っていますので、これは毒性としなくてもよろしいのではないかと考えております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。確かに肝臓の薬物代謝酵素誘導があるからといって、それは別にアドバースでも何でもないと私も思いますし、医薬品はやはり別で、代謝酵素誘導がある場合は相互作用の根拠になるということがあるので、注意しなければいけないということはあるかもしれませんが、農薬とは全然違う話だと思えますので、私も吉田先生に賛成します。

たたき台の文章のこれは、「その他の試験 [15(1)及び(2)] の結果、本剤投与により肝臓の薬物代謝酵素が誘導されることから」と続くわけですから、「その他の試験…」というところから、「…誘導されることから」を削除すればいいということですか。

○ 吉田専門委員

誤解を招くと思いますので、ここで書かなくてもいいのではないかと思います。

○ 小澤座長

今のところは削除してしまえばいいということですね。ありがとうございます。

代田先生、どうぞ。

○ 代田専門委員

肝臓重量の増加のところ、取るかどうかということに関して、血液生化学的な変化ですとか、病理組織学的な変化があったものについて考えていくということだと理解したんですが、そうしますと、ここで酵素誘導のことは考察に入れないということではいけるのでしょうか。繁殖試験の方でもそういう変化が認められていまして、こちらはそういう詳細な検査が行われていないものですから、どういうふうを考えていったらいいのか、少し教えていただきたいんです。

○ 小澤座長

吉田先生、何かありますか。

○ 吉田専門委員

評価書案 32 ページに書かれているので、よろしいのではないかと思います。それぞれの項目にはできるだけ結果を記載する方が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。どうぞ。

○ 藤本専門委員

今の酵素誘導のことですけれども、少なくとも抄録の論理は肝臓の薬物代謝酵素が誘導されたということで、それは生理応答であって、毒性ではないという論理展開をしているわけですね。

でも、私はそれを読んだときから、本当にそれは明確な話なのか、つまり必要十分条件とまでは言えないのではないかと思いますけれども、今のお話だと削ってしまって、むしろ他の生化学的な変化等が見られなかったのが、毒性変化ではないと考えたというような説明の方が、つまりそれを削ってしまうと、その間のものがなくて、比重量、絶対重量は増加が認められたが、毒性変化ではないという、その理由が見えてこないという気

はいたします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。藤本先生のおっしゃることはもっともだと思うんですけども、形態学的あるいは血液生化学検査による所見がなかったことからとか、何とか入れてはいたかがでしょうか。そうすれば、文章は続くのではあまりませんか。藤本先生、どうですか。

○ 藤本専門委員

それで結構です。

○ 小澤座長

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

ややこしいんですけども、最後の方のその他の試験のところで行っている用量が、混餌で 8,000 ppm まで、強制経口で 1,000mg までという話になっていますから、ここの 90 日の亜急性のラットに 20,000 ppm では、実際はやっていないんです。高用量の一番高いところでも、薬物代謝酵素誘導があるから、20,000 であれば当然あるかもしれないという話にはなるんですけども、大体がそのほかの毒性的な指標とか、そういうのにあまり大きな変動がないようなので、ここはあまり酵素誘導のことをこだわらなくてもいいのではないのでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ということで、ますます先ほど私が口走ったようなことを一言書いていただければ文章がつながるのではと思いますが、よろしいですか。

では、この 24 ページのところでお修正いただいた吉田先生から、何か御追加などはございますか。

○ 吉田専門委員

もし 1 つ、これはほかの試験でも関わる副腎の皮質の小型空胞化についてなんですけれども、もともと副腎はステロイド合成をしているので、皮質には小型空胞があるというのが当たり前のんですけども、写真が付いていないので、どういう変化かは明らかではないです。おそらく普通よりも増えたという変化なのですが、これが果たして毒性かどうかということですが、おそらくコルチコステロン等も測った試験が今後出てくると思うのですが、それでもないので、私もこれは毒性としなくてよいと考えています。小型空胞はありましたが毒性とは取らなかったということだけは、書いておいた方がいいのかなと思っています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうしますと、ここでは先生の本を書いていただいたのが四角に囲ってありますが、これが修文を踏まえて、たたき台に表れればよろしいということですね。

その前に藤本先生の修文が入っていますが、それが入って、その次に吉田先生の修文ですか。

○ 藤本専門委員

これは同じところを直させていただいているだけなんです。基本的には吉田先生のおっしゃるとおりで結構なんですけれども、私の場合は単に日本語的なところで、最初のところに病理組織学的検査において影響は認められなかったと。次に影響が認められたというので、どうも矛盾だということで、そこを直させていただいて、あとは基本的にはやはりよけいなことは書かずに、今、吉田先生がおっしゃったように、増加があったけれども、それは毒性ではないというところを残したということで、そこだけです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。両先生の趣旨は、お気持ちとしてはいろいろとございますけれども、結論は同じところを向いておられるということなので、こういう所見はあったけれども、毒性としては認めなかったという書きぶりさせていただくということでよろしいかと思えます。

○ 渡邊評価専門官

事務局の方で修文案を考えたいと思えます。

○ 小澤座長

この辺りでほかに何かございませんでしょうか。

よろしいようでしたら、亜急性神経毒性、亜急性経皮毒性試験の辺りで、先生方から御追加等がございましたら、よろしく願います。26 ページのところには先ほどと同じ松本先生からの御指摘がありまして、これは先ほどと同じように修文するというのでよろしいかと思えます。

そうしましたら、次に進んでいただきたいと思えます。よろしく願います。

○ 渡邊評価専門官

「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」です。

「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」です。ビーグル犬を用いた混餌によって試験が実施されております。結果でございますが、本試験において40,000 ppm投与群の雌雄で毒性所見が認められませんでしたので、無毒性量としては雌雄とも40,000 ppmであると考えら

れております。

27 ページでございますように、松本先生から修文案をいただいております。更に最高用量群で認められた肝臓の所見の扱いについてのコメントも一緒にいただいております。

「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」の試験です。SDラットを用いた混餌によって試験が実施されております。

28 ページの方でございますが、この試験におきましても最高用量群の雌雄で毒性所見が認められませんでしたので、無毒性量として雌雄とも 20,000 ppm であると考えられております。発がん性はございませんでした。吉田先生より修文案をいただいております。

「(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)」でございます。ICRマウスを用いた混餌によって試験が実施されております。30行目でございますとおり、7,000 ppm 投与群の雄で肝臓の変異細胞巣が増加している。この所見については検体投与による影響と考えております。腫瘍性病変については認められておりません。

したがって、この試験におきまして、7,000 ppm 投与群の雄で肝変異細胞巣が認められたということで、一方で雌では毒性所見が認められませんでしたので、無毒性量としては雄 1,200 ppm、雌 7,000 ppm であると考えております。発がん性については認められておりません。

先ほどの松本先生のコメントにも関係してくるんですけども、先ほどお配りした英語の資料なんですけど、こちらは OECD のもので、この剤はジョイントレビューの方に向けられて、審議がされた剤の一つなんですけど、これはドラフトの状態ではございますが、モノグラフから抜粋してきたものでございまして、この 1 枚目の紙の II A の 5.3.4 というところにイヌの 1 年間慢性毒性試験が書かれておりまして、4 枚ほどめくっていただきますと、上に 212 とページ数が書かれておりますが、こちらにマウスの 18 か月間の発がん性試験の結果がそれぞれ書かれております。

先ほど松本先生の方からのコメントでございましたとおり、雄の最高用量群で見られたこの肝臓の変化について、評価書のたたき台の方では毒性ととらず、雌雄とも NOAEL としては最高用量群の 40,000 をとっております。このジョイントレビューの結果でも、このイヌの試験では雄の肝臓の所見については、毒性としては取っておりません。

そのことに関しましては、154 ページの III. CONCLUSION のところにまず結論が書かれておりまして、これに対しての REVIEWER のコメントがその後の IV. REVIEWER' S CONCLUSIONS に書かれておりまして、1 枚めくっていただきまして、この箱の中の一番下の Executive summary のところにも同様の結論が書かれておりますとおりです。

マウスの発がん性試験についてのジョイントレビューの結果につきましても、212 ページ以降に書かれているとおりでございます。こちらでは農薬抄録の方では先ほど説明したように、雄の最高用量群で見られたこの肝臓の変異細胞巣については、毒性所見と取っていないんですけれども、このモノグラフの中での評価結果につきまして、222 ページの一番上の Conclusions のところに書いてございますとおり、この肝臓に認められた所見を投与の影響として取っております。LOAELとしては7,000 ppmで、NOAELとしてはその下の1,200 ppmを取っております。

以上のことを踏まえまして、先生方からそれぞれ御意見をいただければと思います。

以上です。

○ 小澤座長

今、御説明いただいたマウスのところに関しては、222 ページの Conclusions で、雄が1,200 ppmの158mg/kg体重/日、雌が7,000 ppmの1,155 mg/kg体重/日。これがそれぞれNOAELであると言っているわけですね。

そうしますと、これは評価書たたき台の29ページに書かれていることと同じことが書かれているんですね。このところに関してよろしいですか。評価書たたき台で言えば28ページの(3)から29ページの上のところまでです。

吉田先生の御指摘も入れてあるわけですね。雄の7,000 ppmを毒性と取りたいので、NOAELは雄では1,200 ppmになるよということを入れてあるということでもよろしいですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

これでマウスの方は確認できたということで、イヌの方は要するに155ページのExecutive summaryを見ればよくて、これは40,000 ppm。これもExecutive summaryの結論と評価書たたき台に書かれている結論が同じであるということでもよろしいわけですね。

○ 松本専門委員

私が指摘したので、その点だけお話しします。ちょうど肝重量の話と他の組織のことがホットな話題になっていたということが1つ。

もう1つは、この結果を読んでいくと、例えばALPの活性値の上昇はあるけれども、組織ではないとか、重量が増えているけれども、組織とは関係ないとか、別々に書いてあったんです。

そういうときに、実はALP自体が骨芽細胞とか小腸由来とか、あるいは一部限局性の肝

障害で上がることはあるんですけども、肝臓とはそれほど強く関係している項目ではないんですけども、トータルで見ると3つのことがあって、生化学のアルカリの変化と組織の変化と重量の変化があって、その3つのうちの2つが動くというのは、ある意味で関連性を考えてもいいのではないかと思ったということ。

もう1つは、ALPの活性値が200~300%ぐらい上がっている。それはやはり比較的是っきりした上昇ではないか。そういうことから、これは取ってもいいのではないかということをお願いしました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ということでございますが、ほかの先生方から何か御意見があれば是非。吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

私も松本先生の御意見に賛成します。私も見きれていなかったんですが、40,000 ppmですから、4%を52週間投与しておりますので、確かに肝臓への影響はまだ明らかなどころまでは行っていないものがほとんどだったのですが13週は2倍、26週は3倍で、だんだんその上がり方も投与時期とともに上がっておりますので、やはりこれは雄の変化としては取ってもいいのではないか。そうなりますと、やはりこの40,000ppmは毒性影響用量としてもよろしいのではないかと私は思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

OECDの方の書類を読む暇がなかったので、今、見ているんですけども、イヌの1年のところはページ数にして154ページの枠の中のConclusionsを見ていきますと、40,000 ppmで雄1匹のナンバー133らしいんですが、これがCanine Juvenile Polyarteritis Syndromeであるということで、この1匹について見られているいろんな変化は基本的には薬物によらないということで、除外をしている。

その次のページでいろんなことが書いてあるんですけども、今ちょっと議論になっていたようなアルカリホスファターゼの上昇も、実は表で見るほどそんなに幅が広いわけではないよということと、そのほかの肝臓の酵素は全然上がっていませんよという話がかかれていまして、幾つかほかにも理由はあるようですが、40,000ppmのお話は影響がないと結論しているようです。その辺のところでもう一度御議論いただけたら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。どうぞ。

○ 廣瀬委員

イヌのアルカリホスファターゼは、今までの経験でも非常によく動くんです。それも肝臓のほかのパラメータ、あるいは病理組織学的な所見なしに2~3倍動くことがよくありましたので、私自身はこのイヌのアルカリホスファターゼが動くのは、少なくともほかのパラメータ動いていない場合は、毒性あるいは投与の影響だと考えない方がいいのではないかと最近思っているんです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そういう御意見も出てきますが、どうでしょうか。

○ 吉田専門委員

よろしければ先に進めていただいて、個体別表をチェックしておきます。ラットの発がん性のところはよろしいですね。私は今回見られた4例の甲状腺のろ胞上皮腺腫は投与の影響ではないだろうということで、そのような書きぶりにさせていただきました。

○ 小澤座長

御指摘ありがとうございます。評価書たたき台の28ページの先生の修文のところですね。この部分はいかがいたしましょうか。何か特に御意見がなければ。偶発的なものであり、検体投与の影響ではないと考えられたと修文するというので、NOAELについては特に影響を与えないものであると思いますけれども、よろしいでしょうか。

○ 泉専門委員

文章の書き方なのかもしれませんが、27ページのラットの慢性毒性/発がん性の14行目です。全投与群雌雄において生存率の減少が認められたというのが、これは数値で言えば雄で54%から65%、雌で46%ないし58%ぐらい、VIII-62ページだと思うんですが、この理由は理解できないと言いますか、生存率の減少が認められた理由はやはり要るのではなからうかと思いましたが、もしコントロールでそれほど死亡率がなくて、投与群で死亡率が高いというのであれば、問題かなと思いました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今の御議論は農薬抄録のVIII-62でしょうか。

○ 泉専門委員

VIII-62だったと思います。

○ 小澤座長

VIII-62 にラットを用いた飼料混入投与による 2 年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験というのがあって、一番下のパラグラフのところに投与期間中云々と書かれていて、対照群を含めた各群の生存率が低下したためとありますが、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

あまり意味のないことなのかどうかですね。

○ 小澤座長

この部分ですが、毒性の先生方から何かございますか。評価書たたき台の 27 ページの 14 行目に、ラットの慢毒発がん性試験ですね。14 行目に全投与群雌雄において生存率の減少が認められたがと書いてあります。

○ 吉田専門委員

これは上の部分に書いてあるから、ここは削除してしまってよろしいのではないですか。

○ 小澤座長

そうすると、この 2 行は削除でもよろしいでしょうか。泉先生、いかがですか。

○ 泉専門委員

わかりました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかによろしければ、吉田先生に表を確認していただいている間に、生殖発生に進みたいと思います。どうぞ。

○ 廣瀬委員

27 ページの 16～18 行目ですけど、さっきも総ビリルビンの減少がありましたけれども、ここでも総ビリルビンが減少しているが、関連する毒性影響が認められなかったことからというのは、これは減少なので、これに関連する毒性影響ということになると、何が考えられるのでしょうか。あまり関連する所見はもうないと思うんです。

ですから、やはりこの減少というのは、もう削除してしまった方がいいのではないかと思うんです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。確かに表を見る限り、一貫して減少が見られるようなのですが、いかがでしょうか。松本先生、どうですか。

○ 松本専門委員

わかりません。

○ 小澤座長

そういうことであれば、廣瀬先生の御指摘のように、むしろここはよけいなことは書かない方がいいという議論になるかと思えますけれども、何か特段の御意見があれば、この際ですから、是非いただきたいと思えます。

○ 吉田専門委員

確かに上昇ではないのですけれども、90日間の亜急性毒性試験でも真ん中辺りのドーズからきれいに出ていまして、亜急性毒性試験と慢性毒性試験は最高用量は同じでして、低い用量は若干2,000 ppm 辺りから亜急性が出ていると思うんですけれども、やはりこれだけきれいに低下すると、一言書いておいてもいいのかなというくらいきれいに下がっています。でも、私は毒性と取ることはできないという御意見には賛成です。

○ 廣瀬委員

そうすると、関連する毒性影響が認められなかったことからというのを、ほかの言い方に変えた方がいいのではないですか。

○ 吉田専門委員

これは削除ですかね。

○ 都築課長補佐

減少したが毒性変化とは考えられなかった、とつなげてしまえば。

○ 廣瀬委員

結局、反対方向の変化であってということですね。普通だったら増加するのが下がっているということでしょうから。

○ 小澤座長

総ビリルビンが有意に減少したがと書いてしまうと、どう結んでもうまくいかない気がします。どうしましょうか。

○ 鈴木調査会座長

血液、肝臓、腎臓、脾臓などに関連する影響が見られなかったので、という形で書いたらいかがですか。そうすれば、実際には出ていないわけですし。

○ 廣瀬委員

関連する影響というのがどういうことを想定して。

○ 鈴木調査会座長

総ビリルビンの減少に関連するということを取ったんですけれども。

○ 廣瀬委員

総ビリルビンが下がるというと。

○ 鈴木調査会座長

今、言ったような血液の指標のところにも変化がないし、肝臓のところにもないし。

○ 廣瀬委員

ですから、血液にどういう指標があったら、この総ビリルビンの減少と関連するかということなんです。上がる方だったら幾らでも指標はありますけれども、下がることに関しては。

○ 鈴木調査会座長

原理的には、例えば赤血球の方で言うと、数が減ってきてしまっていて、壊れる話も多少遅れてくるか何かするんでしょうか。へんてこなことを考えないと、なかなか説明しにくいと思います。

○ 小澤座長

こういうのはどうですか。ビリルビンを基質とする UGT が非常に上がるという記述があると思うんです。それでいったらどうですか。

○ 鈴木調査会座長

それだとどうなるんですか。

○ 小澤座長

ちょっと待ってください。提案してみたものの、少し見せていただきたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

廣瀬先生が言われるように、もうちょっと単純に言ってしまいますかね。増加というところだったら毒性と考えられる部分もあるけれども、低下でもあるし、普通はあまりこれを取らないだろうと。

○ 小澤座長

この項目には薬物代謝酵素の試験は出ていないんですね。薬物代謝酵素の試験があれば。

○ 鈴木調査会座長

単純の延長線なんだけれども、低下したが、毒性学的意義があるとは考えられなかったと。

○ 小澤座長

それでいきますか。T. Bil が有意に減少したが、毒性学的に意義のある変化と考えられなかった。そうしてもいいかもしれませんが。言い出した手前、薬物代謝酵素誘導のところはやはり確かめておきたいと思いますが、これは抄録 VII-30 から 32 を見ればいいですね。いや、たたき台が間違っているんですね。VIII-30 ですね。たたき台 32 ページの抄録 VII-30

から VII-32 と書いてあるのは、VIII-30 から 32 です。ここに UGT がちゃんと書いてあるのかどうかということなんですけれども、UGT はやっていないのかな。

○ 都築課長補佐

35 ページではないですか。ラットの 28 日間です。

○ 小澤座長

ここにありますね。ここで T4、T3、TSH、UDP-GT ですね。あまりたいしたことはないんですけれども、プラスの 44 ですか。経口投与の試験を見ると、確かに雌では少し上がりかかっているということなんです。

雌で総ビリルビンが有意に低下したということなので、これで一応根拠の 1 つはあると言えばあるのではないかと思いますので、毒性学的影響とは考えられなかったということのをさりげなく書いておくだけでもいいのではないかと思います。特にここで薬物代謝酵素誘導のことを持ち出すまでもないと思います。

ほかの先生方、いかがでしょうか。廣瀬先生、今のでよろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

いいと思います。別のことにに関してなんですけれども、28 ページのマウスの発がん性の 25～28 行目です。小葉中心性の肝細胞肥大が認められながら、これを毒性変化と考えていないと堂々とかこういう記載をしたのは、今まであまりないのではないかと思います。

○ 小澤座長

そうですね。本剤による薬物代謝酵素誘導作用に起因した変化であり、毒性変化でないと考えられた。この論理はすんなりとは受け入れがたいものがありますね。どうでしょうか。

ここは抄録で言うと VIII-80 から 91 ですか。要するに用量設定試験のところを引き合いに出して言っているわけですね。マウスの総チトクローム P450 含量の上昇傾向がある。これをもって抄録 VIII-84 のところで、肝細胞肥大の増加は薬物代謝酵素誘導(毒 13 用量設定 1、8-92 ページ参照)に伴う可逆的な適応性変化であると考えられ、投与による有害な影響とは考えられなかったと。これをたたき台に転載していただいたということなんですけれども、これは薬物代謝酵素誘導とは言うものの、総チトクローム P450 の含量は上がったということを行っているだけなんです。

ですので、特に酵素活性が何が上がったということを行っているわけではないわけで、そもそも薬物代謝酵素誘導作用という言葉を持ち出すのは、あまりサイエンティフィックとは言えないという気もいたします。どうでしょうか。

○ 吉田専門委員

マウスですか。

○ 小澤座長

マウスの18か月で、評価書たたき台で言うと28ページの25～28行目なんですが、メーカーもここに書かれていることと論旨としては同じことを言っているのですが、やはりこの議論はあまり受け入れたくない。

○ 吉田専門委員

私もこの薬物代謝酵素は取ってしまっていて、ただ、7,000 ppmに関しましては、その後 eosinophilic altered foci が増えていますので、影響量として1,200ppmですが、これは臓器重量だけが上がっておりますけれども、そのほかは血液しかはかっていないのでわからないのですけれども、eosinophilic foci の増加はこの量では認められていないので、そのほかの先ほど議論になったようなことを言って、これを否定することはいかがでしょうか。

○ 小澤座長

そうですね。そもそも廣瀬先生の御指摘は、薬物代謝酵素誘導作用に起因したということところがよろしくないということですか。

○ 廣瀬委員

肝細胞肥大が有意に増加しているのに、それを毒性変化と取らないというところです。

○ 小澤座長

吉田先生、それに関してはどうですか。

○ 吉田専門委員

肝細胞肥大は必ずしも毒性のときばかりではないと思います。

○ 廣瀬委員

それはわからないでしょう。今までそれはずっと取ってきたわけですから、もしこれを取らないとするなら、それだけの理由をはっきり書かないといけないと思います。

○ 吉田専門委員

肝細胞肥大を取ってきましたか。

○ 廣瀬委員

今まではもう確実に取ってきた変化です。

○ 泉専門委員

酵素誘導と言いますか、その後で7,000 ppmで変異細胞巣が増えてくるわけです。その

前の段階で肝細胞肥大があるということなので、そう簡単にノーと言うわけにはいかないと思います。

○ 小澤座長

そうしますと、今は 7,000 ppm の雄の話ですね。変異細胞巣が増加し、これは検体投与による影響と認めたと。その前段階として、小葉中心性肝細胞肥大を認めたと考えるというのが今の泉先生の御指摘ですね。

こういうセットの仕方でいかがですか。

○ 廣瀬委員

私は非常にリーズナブルな考え方だと思います。

○ 小澤座長

少なくとも、7,000 ppm で変異細胞巣が増加しているという、この変化はいいですね。小葉中心性肝細胞肥大については 1,200ppm 以上で起こっているわけですが、これが 7,000 ppm であれば、もうちょっと簡単だと思うんですけども、小葉中心性肝細胞肥大をどう考えるかという問題になるんですか。

○ 吉田専門委員

これはパターンによるのであって、肝細胞中心性がすべて毒性とはしてこなかったと思います。

○ 廣瀬委員

それならそういう例を見せてほしいです。

○ 吉田専門委員

おそらく今回の例ではなくて、たしか 90 日試験で例えばラットで、すべてのいろいろな検索をしていて、何も変化の出なかった小葉中心性肝細胞肥大までを毒性としていたかどうかは定かではなくて、私は多分してこなかった例もあったと思うので、それはまた後日ちゃんと調べてお答えしたいと思います。すべての肝細胞中心性肥大ががんが続くかどうかというのは、まだわからないところです。

ただ、このマウスのはその上の用量で、eosinophilic foci が増えているというのは事実だと思います。

○ 廣瀬委員

逆に何でこういう所見があるのに、取らない方向に持っていくのかが理解できません。

○ 小澤座長

そうしますと、もしこの小葉中心性肝細胞肥大 1,200ppm を取るとすれば、一段階下にな

るということになります。ここはどうでしょうか。これはまさに ADI 設定根拠になるところなので。

○ 鈴木調査会座長

参考になるかどうかかわからないんですが、悩んでいたんですけども、先ほどの OECD の方の英文の部分を見ていたんです。ページで言うと、221 ページの枠の中の Conclusions というところ。先ほど 222 ページの方の話で、eosinophilic foci の話が出たと思います。7,000ppm を LOAEL とする話になったんですが、その前の話のところですよ。

関係する話は、adverse で treatment related な effect は、いろんなところで見られていないという話を書いてあって、後ろの方に ophthalmological、眼科的な検査、血液学及び肉眼病理学というのが書いてあります。

ただ、この試験を実際には発がん試験で血液学をどれくらいやっているのかなと思って調べたら、結局は血液の塗抹くらいしかやっていないんです。だから、そんなにものすごく強い根拠があって、肝細胞の肥大とか肝臓の重量のことを指摘しきっている話ではなさそうなんですけれども、更に読み進めますと、肝臓の重量とか肥大に関しては、eosinophilic foci のことを裏づける所見であって、特に毒性との関係が見られるわけではないということが若干書いてあるようです。私の読み違いがあるかもしれないので、病理の先生方に一度御検討いただきたいと思います。

○ 小澤座長

1,200ppm で今、鈴木先生に読んでいただいた表です。

○ 都築課長補佐

このジョイントレビューを行うに当たって、評価の基準をなるべくそろえようということで、OECD 農薬作業部会の中で、特に Hepatocellular hypertrophy をどういうところから毒性と取るかというのを、アメリカからの提案でみんなで判断基準をそろえられるのであればそろえようということで、ガイダンスドキュメントを提供されて、話し合いをして、その結果、なぜか OECD の農薬作業部会では結論をあまりはっきり出さずに、そのまま JMPR にドラフトの文章を上げて、JMPR の場では小葉中心性の肝細胞肥大が起きていて、ただ、逸脱酵素がそれほどたくさん出ていないようなところについては、毒性と取らないという結論がなされて、その年に評価された農薬については、小葉中心性の肝細胞肥大については毒性と取らないという判断をされていました。

おそらくこのクロラントラニプロールについても、その判断に基づいて、ここの評価がされていると思います。特に中心になってこのレポートを書いているのがアメリカです

ので、アメリカがもともと小葉中心性の肝細胞肥大については毒性と取らないという判断をはっきりガイダンスで示していますので、そういった結論になっているんだと思います。

ただ、これは外国の判断ですので、我が国として小葉中心性の肝細胞肥大をどうするかは見解が異なってもおかしくないとは思いますが。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

○ 都築課長補佐

これはあまり私が言うことではないんですけども、1ドーズ下がっても ADI は十分高いので、何も問題ないんです。

○ 吉田専門委員

そうしたら、今回は取りましょう。これは生化学的な検査とかがすべてあるならば、ここで私も廣瀬先生に対抗いたしまして、これは絶対に大丈夫ですよと申し上げるところなんですが、ここでは血液生化学的検査は何もしておりませんので、ここで出ている eosinophilic foci というのは、basophilic foci に比べまして、比較的 adenoma に進むというケースが多いように思いますので、前腫瘍病変の中でも amphophilic とか eosinophilic は、私はより前がん状態に近いものかなと思います。

この生化学的検査があれば、小葉中心性肥大があっても、ここでは投与による毒性でない可能性もありますねと申し上げるんですが、全然調べておりませんので、材料がないので、それが無い限りにおきましては、この 1,200ppm の雄に認められた小葉中心性肝細胞肥大を毒性と取らざるを得ないのかなと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかの先生方、それでよろしければ、雄の 1,200 ppm を取るということで、何か異論があれば今のうちに。

そうしますと、ここの書きぶりを考えなければいけないわけですが、この 25～28 行目のところですけども、26 行目から、また病理組織学的検査において、「1,200 ppm 以上の雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められた」で切るわけですね。それで 7,000 ppm 投与群の雄でと、ずっと続きまして、34 行目まではいいのかな。

次のページに行きまして、本試験においての後に 1 文入れなければいけないのではありませんか。1,200 ppm 以上投与群の雄で、小葉中心性肝細胞肥大が認められ、7,000 ppm 群の雄で変異細胞巣（好酸性細胞）が認められ、雌では毒性所見が認められなかったので、無毒性量は雄で 1,200ppm というのが変わりまして、200 ppm（26.1 mg/kg 体重/日）、雌で

は 7,000ppm ということになるかと思いますが、よろしいでしょうか。

では、それに附随して、最後のところの表も変わるということなので、そこに注意をしておきたいと思います。168 を 26.1 に書き換えるということになるかと思いますが、よろしいでしょうか。

○ 吉田専門委員

イヌの個体別表を拝見しましたが、コントロールにおきましては、年齢とともに下がっておりますが、高用量群ではすべての個体において上がっております。確かに 1 例高いがありますが、高いのは 1 例だけでありませんで、2 例高いものが続いておりますので、これを 1 匹高いもので引きずっているというようには言えません。

ちなみに 26 週では大体コントロールが 40~60 に対して高用量群は 145~258。ただ、258 の下に 200 と続いておりますので、確かに上がっております。更に最終の 52 週で対照群は 32~44 ですけれども、最高用量群は 99~193 で、100 台が 4 分の 3 を占めております。従いまして、これは上がっていると言わざるを得ないというように私も思います。確かにアルカリホスファターゼだけですので難しいところなんです、グレーだと思います。

○ 小澤座長

グレーなのですが、本調査会は 40,000ppm を毒性と取るということですね。そうすると 1 つ下がる。

○ 廣瀬委員

影響であるというのは十分わかるんです。総ビリルビンの減少と同様にわかるんですけれども、この毒性学的な意義がいまいちわからないんです。

○ 吉田専門委員

肝臓だけかどうかはわかりませんね。

○ 廣瀬委員

骨にも何も影響はないです。

○ 吉田専門委員

こちらに書いてあったような 1 例に polyarteritis があるからというのは理論にはならないということです。

○ 廣瀬委員

それこそほかの毒性指標として肝重量が少し上がっているんですが、ほかの生化学的な指標に影響がないから、投与の影響ではあるけれども、毒性影響は取らなかったという感じでもいいのではないかと思います。

○ 小澤座長

その辺りでいいですか。無毒性量はそのまま 40,000ppm とするということで行きますか。松本先生、よろしいですか。

ありがとうございます。ほかによろしければ、生殖発生毒性の説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

8 ページの 25 行目にある、肝臓の重量の増加というのが雌雄で認められて、1,200 ppm 以上の雌雄で認められているということで、雌の重量の増加についてはどう見たらよろしいですか。

○ 吉田専門委員

雌では eosinophilic foci も小葉中心性肥大もないので、投与の毒性とはしないということによろしいのではないと思います。

○ 小澤座長

それでいいですか。結構だということです。

○ 渡邊評価専門官

「13. 生殖発生毒性試験」です。

「(1) 2 世代繁殖試験」です。SD ラットを用いた混餌によって試験が実施されております。

結果でございます。28 行目でございますとおり、繁殖能に関してはいずれの検体投与の影響は認められておりません。児動動物については、最高用量群の雄で日数の延長が認められたんですけれども、こちらは二次的な変化であるということで、全体投与によるものではないという結果となっております。

以上のことを踏まえまして、本試験におきましては、親動物及び児動物の最高用量群の雌雄で毒性所見が認められませんでしたので、無毒性量としては、親動物、児動物の雌雄ともに 20,000 ppm と考えられております。この試験におきまして、代田先生より一部修正案をいただいております。

29 ページの 20 行目。真ん中辺りの「引く腎」を副腎に訂正をお願いします。

(2) ラットの発生毒性試験です。SD ラットを用いた強制経口によって試験が実施されております。

結果でございますが、母動物、胎児に対して検体投与の影響は認められませんでしたので、双方とも無毒性量は 1,000 ppm であると考えております。

ウサギについてでございます。ニュージーランド白ウサギに強制経口投与をして試験が

実施されておりまして、この試験につきましても、双方ともに検体投与への影響は認められませんでしたので、無毒性量としては 1,000 ppm と考えられております。

ここまでは、以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。御修文いただいた代田先生、何か御追加、その他をよろしく申し上げます。

○ 代田専門委員

先ほどから議論になっております肝臓重量のことですけれども、この試験では血液性化学検査が行われておりませんが、病理組織学的検査は行われております。その検査では重量が増加していても組織に異常はなしという所見になっておりますので、この 29 ページの 17～18 行目の「これは」から「考えられ」までのところは、病理組織学的変化が認められていないことから、毒性変化ではないと考えられたというように理由を組織変化がないことを示すように直していただきたいと思います。

副腎のところは先ほど藤本先生がおっしゃられた理由と同じで、影響がないと言いながら、後からこんなものが見えましたという書き方では、少し文脈が通じないと考えまして、位置を変えてみました。

兎動物のところは確かに有意差があるんですけども、有意差の日数もそれほど大きいものではないですし、この動物が大人になったときの生殖能力でも特に問題となる点はなかったもので、こういった考察にしました。

発生毒性でラットとウサギの方では、特に問題となる点はございませんでした。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。ほかの先生方から、何かございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、遺伝毒性に進んでいただきたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 渡邊評価専門官

「14. 遺伝毒性試験」です。

クロラントラニプロールの細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験とマウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施されておりまして、結果の概要につきましても、表 24 に示されているとおりでございます。原体には遺伝毒性はございませんでした。

更に 31 ページにまいりますと、クロラントラニリプロールの代謝物 O 及び Q についての復帰突然変位試験が行われておりますが、これらの代謝物につきましても、すべて陰性であるという結果となっております。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

先生方からよろしいでしょうか。

○ 林専門委員

1 つだけいいですか。先ほど小林先生がおっしゃった植物に特有な代謝物として S というものが 1 つあったと思うんですけれども、あれは麦わらにしか見つからなかったことと、1% 程度と非常に少量であったということで、特にここでは求めなくてもいいという考えでいいと思うんですけれども、それでよろしいですか。

○ 小林専門委員

はい。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。それでは、S については、ここで試験をする必要性を認めないと思います。

○ 若栗専門委員

あと、細かいことなんですけれども、2 点ほど確認したいことがあります。

31 ページの表 24 の中の *in vivo* の小核試験のところなんですけれども、根岸先生から 1 群の雌雄の匹数の修文をいただいていると思うんですが、原本を見ますと、雌雄で 10 匹使っています。

抄録 VIII-111 ページを見ていただくとわかるんですが、上の方に雌雄各 10 匹、高用量群雌雄各 14 匹、陽性対照群各 5 匹という書き方をしてあるんですが、これは生データを見てもみすと、雌雄各 10 匹の内訳が 24 時間のものが 5 匹、48 時間のものが 5 匹で、同じドーズで全部で 10 匹使っているという書きぶりです。高用量群も同じで 7 匹ずつという感じですが。実際のデータを見てみすと、5 匹ずつでしか高用量群もやっておりませんので、このような場合には何匹使ったかというよりも、実際にデータを出した数字、5 匹というものを載せておく方がわかりやすいと思うんですけれども、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

林先生、これはいかがですか。

○ 林専門委員

私もそれでいいと思います。各群 5 匹ということで、評価した動物数でいいと思います。実際に現在そういうやり方での試験がかなり行われていますが、ほとんどのレポートでは各群 5 匹ということで、レポートされていると思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

ほかによろしゅうございますでしょうか。

○ 若栗専門委員

内容としては、陰性で問題ないと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ほかによろしければ「15. その他の試験」について、よろしくお願ひします。

○ 渡邊評価専門官

「15. その他の試験」でございます。32 ページです。

(1) のラットの 14 日間亜急性毒性試験、肝薬物代謝酵素誘導を見た試験でございます。SD ラットを用いた強制経口投与によって試験が実施されております。

$\beta$ -酸化の活性と総チトクロームや CYP 等の測定がなされております。

結果でございますが、100 mg/kg 以上投与群の雌で CYP3A が増加しておりました。

(2) のラットの 28 日間亜急性毒性試験が SD ラットを用いた混餌によって実施されております。

雌 1,500 ppm 以上投与群に認められた肝臓重量の増加及び肝細胞肥大は、いずれも検体投与に対する酵素誘導反応に伴う変化でございます、毒性変化ではないと考えられております。

(3) のイヌの試験でございますが、この試験では肝臓を用いて総チトクローム P-450 や CYP1A1 等が測定されております。

1,000 mg/kg 投与群の雌雄で総チトクローム P-450 の増加が認められております。更にそれに伴いまして、300 及び 1,000 mg/kg 投与群の雌雄で CYP1A1 等の増加が認められ、これらの変化は検体投与による影響であると考えられております。

(4) マウスの試験でございます。混餌によって試験が実施されておりました、 $\beta$ -酸化活性と総チトクローム P-450 が測定されております。

300 ppm 以上投与群雌雄において、総チトクローム P-450 の増加が認められております。

(5) ラットの副腎皮質の透過型電子顕微鏡を用いた観察の試験でございますが、結果の概要につきましては、34 ページ 4 行目以下に書かれているとおりでございまして、検体を投与されたラットで観察された副腎皮質細胞小型空胞の増加については、対照群で観察された形態学的な変動の範囲内であって、細胞毒性を示す変化ではないと考えられております。

(6) ラットを使った副腎機能検査でございますが、この検査の結果としては、21 行目に書かれているとおりでございまして、検体はラットにおけるコルチコステロンの合成を抑制しないと考えられております。検体の経皮投与は、ラットの副腎機能に影響を与えず、副腎皮質束状帯におけるび漫性の小型空胞形成をわずかに上昇させるものと考えられております。

吉田先生から、修正案をいただいております。

(7) ラットの亜急性免疫毒性についての検討結果でございますが、こちらはマウスでも(8)で同様の試験が実施されております。

ラットの方でございますが、17 行目に結果が書いてございますとおりで、20,000 ppm 投与群の雌雄におきましても、検体投与による液性免疫応答の抑制が認められておりません。

マウスにつきましても、36 ページの 5 行目に書かれているとおりで、7,000 ppm 投与群の雌雄において、検体投与による液性免疫応答の抑制は認められておりません。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

ラット、マウス、イヌの肝薬物代謝酵素誘導、ラットの副腎皮質、副腎機能検査並びにラットとマウスを用いた免疫毒性試験が行われているわけですが、今の御説明に関しまして、何か御追加などがありましたら、お願いします。

先ほど廣瀬先生から問題提起いただきましたように、評価書たたき台 32 ページの 33 行目と 34 行目のところですが、「雌 1,500 ppm 以上投与群に認められた肝重量の増加及び肝細胞肥大はいずれも検体投与に対する酵素誘導反応に伴う変化であり、毒性変化ではないと考えられた」というのが引っかかるような気がします。酵素誘導反応に伴う変化である。酵素誘導反応に「伴う」だから、いいのかね。並行する変化は変ですね。どうでしょうか。確かに引っかかると思います。かといって、毒性変化ではないと考えることには、特に異議をとるものではないので、どうでしょうか。理由づけが難しいです。

結局、先ほどはどうしましたか。1,500 ppm とするということはこれですね。

○ 都築課長補佐

先ほどは形態とかそういうものにしましたので、同じような文章にします。

○ 小澤座長

そうですね。それをやりましょうか。同じような文章に変えて、酵素誘導反応に伴う変化であるというもののかわりに付けていただくということだと思います。

ほかの項目も含めて、先生方から何かあれば、よろしくお願ひします。吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

副腎の変化につきましては、いろいろなところで認められ、かつ申請者の方も非常に気にして再評価をしているような項目なので、どこかでまとめて、これはこういう投与による変化だけれども、毒性としなかったという考えを述べておいた方がいいと思ってここに入れたんですが、もうちょっと修文が必要なので、また事務局と相談しながら、この変化が投与による影響ではあるけれども、毒性とは考えられなかったという根拠をまとめるようにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

免疫毒性のところも含めて、そのほかに何か問題がございましたら、よろしくお願ひします。

○ 吉田専門委員

免疫毒性試験の記載があったのは今回が初めてだと思うんですけども、これでもし何か関連することが出てきた場合は、評価の方はどうするのでしょうか。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 都築課長補佐

テストガイドラインに載っていないので、判断が難しいんですけども、毒性影響が一定レベルを超えたところで見られるということであれば、やはりそこは考慮して NOAEL を考えてということもあるのかもれません。

○ 松本専門委員

ただ、この中身を見ますと、はかっている項目はたいしたことをやっているわけではなくて、89年ごろに免疫毒性の最初のガイドラインができたときの項目に近いものです。ですから、やるとすれば、今、バッテリーが用意されていると思うので、もし出たらまたそ

ちらへ進む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。ということは、意義的な問題において、あまり高い意義は認められないということになりますか。

それでは、特にこれをもって判断はしないということによろしいかと思います。

そうしますと、今まで見たところ、追加資料要求をするような事項は出てきていないと思うんですけども、先生方、何か特段気づかれたことなどがございましたら、お願いしたいと思います。

よろしければ、先ほどの御議論で評価書たたき台上の案よりも NOAEL が下がった 28 ページのマウスを用いた 18 か月の発がん性試験の雄が 158 mg/kg 体重/日だったものを、26.1 に下げるということを考慮して、37 ページの表 29 を御覧いただきたいと思います。これは一見して、最小毒性量と無毒性量の関係が変なので、事務局ここはどうするんですか。御説明いただけますか。

○ 渡邊評価専門官

最小毒性量は、毒性所見がない場合はあるはずがないので、設定ができないということで、通常「-」にして書いてありますので、これは調査会が終わりましたら、事務局で対応させていただきます。

○ 小澤座長

そうですね。わかりました。それでは、そこは適切に対処していただくとして、無毒性量の記載、先ほど私が申し上げましたが、マウスの 18 か月発がん性試験の雄が 158 ではなくて 26.1 に下がるということになります。

ほかの無毒性量の値は多分大丈夫だと思うんですけども、何かお気づきのことがあればいただきたいのですが、今までの議論と今の 26.1 を考えますと、マウスの発がん性試験の雄の 26.1 が ADI 設定根拠になると思われそうですけれども、よろしゅうございますでしょうか。

そうしますと、食品安全委員会農薬専門調査会は各試験で得られた無毒性量の最小値がマウスを用いた 18 か月発がん性試験の 26.1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数は 100 以外をとる理由はないと思いますので、100 で除して 0.26 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定するという案になると思いますが、いかがでしょうか。ほかに御意見がございましたら、いただきたいと思います。よろしく申し上げます。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

それでは、今の値 0.26 mg/kg 体重/日を本調査会の審議結果としたいと存じます。

今後の進め方について、事務局から御説明をよろしく願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

本日 ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果案として、農薬専門調査会幹事に報告する予定です。農薬評価書案につきましては、本日御指摘のあった事項を踏まえまして修正させていただきます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それでは、そのようによろしく願いいたします。

ちょっと時間が押しているのですけれども、5分程度休憩を入れさせていただいて、細かいところですが、4時12分から始めさせていただきたいと思います。よろしく願いします。

(休 憩)

○ 小澤座長

では、全委員がおそろいになりましたので、次の審議に入りたいと思います。

農薬フルジオキシニルの食品健康影響評価についてを始めます。

まず、経緯を含めて事務局から御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、この剤について資料3に基づいて御説明させていただきます。

この剤は殺菌剤でございます、いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴う暫定基準が設定されております。

4ページの審議の経緯のところを御覧いただきますと、2007年6月25日付けで厚生労働大臣より意見聴取をされております。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。7ページを開いていただけますでしょうか。

フルジオキシニルは、6.に書いてあるような構造をしている、非浸透移行性の殺菌剤でございます。

メカニズムといたしましては、糸状菌の原形質膜に作用することによって物質の透過性

に影響を及ぼして細菌を殺すというふうな考察がされております。水稻の種子消毒剤ですとか、野菜類の茎葉処理剤として使用されております。

続けて、まず、動物代謝試験を御説明させていただきます。9ページ「1.動物体内運命試験」の、まず血中濃度推移からでございます。

表1を御覧いただきますと、低濃度処理、高濃度処理がございますけれども、いずれも、吸収・排泄は比較的速やかと申し上げてよろしいかと思えます。ただ、データの読み方のせいかもしれませんけれども、低用量の雄の $T_{1/2}$ だけが非常に短いという結果が出ております。

それから排泄試験でございますが、10ページの表2を御覧いただけますでしょうか。24時間目と168時間目で、尿と糞の排泄を見ているんですけども、いずれも糞中排泄がメインと言えるかと思えます。24時間の時点でもかなりの量が排泄されていると読めると思えます。

続いて、胆汁中排泄でございます。表3を御覧いただきますと、高用量群でも胆汁を介して67.5%が排泄されているということで、胆汁がそれなりに寄与しているということが言えるかと思えます。

体内分布でございます。低用量群、高用量群、それから反復投与いずれも分布としましては、肝臓と腎臓に若干分布があるんですけども、組織への蓄積はないと申し上げてよろしいかと思えます。

小澤先生からの「農薬抄録のどこに該当するのか」という御質問について、事務局からその箇所を示させていただいております。

代謝物の同定・定量でございますが、動物代謝では主に尿からB、D、胆汁からB、C、D、糞中では親化合物が検出されております。

主要代謝経路といたしましては、いずれも酸化的に解毒代謝が進んでいって抱合化されるといったような経路でございます。

(2)番、青色の物質の同定でございます。後ほど各種の毒性試験の中で青色の物質が尿から出ているんですけども、これは何なのかということ調べました。

12ページの上の方でございますが、結果として青色の物質は親化合物のフルジオキソニルの二量体であることが確認されております。

それから、ヤギを用いた動物体内運命試験が行われております。この結果は、ラットと同様に、排泄は糞中排泄がメインであって、組織内の残留は肝臓、腎臓に見られた。

代謝物といたしましては、B、C、Dといったようなものが見られております。乳汁に若

干出ているということでございます。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。今、御説明いただいたとおりで、速やかに排泄、消失で、御指摘のあった血中濃度の推移、 $T_{1/2}$ なんですけれども、これはおっしゃるとおりで、グラフのどこを取ればこんなに差が出るのかというような問題なので、あまりたいした問題ではありません。一番いいのは抄録の m-28 というところを御覧になれるのがいいと思いますが、四つ、E1 群と E2 群と E3 群と E4 群とあって、低用量ですから、E1 群と縦の E3 群、雄、雌を見ていただく、使用量と書いてあるのは低用量の間違いではないかと思うんですけれども、こういう動態を見せられて、ここから  $T_{1/2}$  というのは至難のわざですけれども、雌でもしかしたら、腸肝循環があって  $T_{1/2}$  12 時間というのに反映されているのかもしれないということが見えますけれども、それもはっきりとは申し上げられないということでございます。

特段雌雄の間で、雌の血中濃度推移が一様に低い、高い、あるいは逆に雄が高い、低いというのはちょっと言えないというところであります。数字にしてしまいますと 1 と 12 ということで大きな違いのように見えますけれども、特段問題となるような差は認められないと思います。何も言及する必要もないと思います。

胆汁排泄に関して御説明いただいたとおりで、吸収率が 24 時間で 60%、48 時間で 77%、よく吸収されてよく排泄されるということによろしいかと思えます。

それから、私の質問に答えていただいてありがとうございます。確認いたしましたので結構です。

それから、幾つか指摘しているところは、抄録の問題なので、これはメーカーの方に確認ください。

ヤギの試験も今、御説明いただいたとおりですし、代謝も結構な代謝経路があるようですが、種差がどうのこうのというのも明確なことは言えません。特に動物代謝の試験から、毒性と関連してどうのこうのということはないようです。

以上です。何か先生方からなければ、植物代謝以降に進んでいただきたいと思えます。

○ 都築課長補佐

それでは、12 ページ、植物体内運命試験について御説明させていただきます。植物体内運命試験が、イネ、小麦、ブドウ、トマト、タマネギ、ももの 6 種類の作物について行われております。

まず、イネ、小麦は種子粉衣して試験が行われておりまして、小麦は種子粉衣だけではなくて、莖にも注入したりして試験をやっているんですが、いずれも植物体への移行というのはそれほどなくて、土壤中に若干移行していくというような結果が出ておりまして、検出されたものについては親化合物がメインであったという結果が出ております。

それから、ブドウ、トマトについても行われているんですけども、ブドウについてはワインまでつくって検査しているんですが、ワインの中からも親化合物が見つかったということでございます。トマトについても主要成分は親化合物。

タマネギについて小林先生から御指摘いただいたのを別紙でお配りいたしましたけれども、代謝経路について書き込んでいただいております。

それからモモについても、代謝経路について、若干、小林先生の方からコメントをいただいております。

これについては、下線部は抄録 90～91 ページの内容と違いますということなんですけれども、事務局は植物代謝のまとめの部分に記載してしまいましたので、この部分については、後ほど書き直させていただきたいと思っております。植物全体で見ますと、動物と大分違う代謝物が出ているということが言えると思っております。

続けて環境中運命の方に行ってしまうてよろしいでしょうか。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 都築課長補佐

まず、好氣的土壤中運命試験が 2 つ行われております。いずれも半減期は長くて、表 8 を御覧いただきますと、一番下の行に書いてあるんですけども、半減期は 143～220 日、この試験で主要な分解物は二酸化炭素であったということ。

表 9 を御覧いただきますと、こちらでも推定半減期がやや長めでございます。

それから嫌氣的な条件をつくって試験が行われておりまして、表 10 のところにあるんですが、嫌氣的な条件にいたしますと、ほとんど分解がないということでございます。

土壤吸着試験が行われておりまして、Freundlich の吸着係数は、4 種類の土壤で、21.9～475、有機炭素含有率によって補正した吸着係数は 1,470～3,680 ということで、大きい数字でございますので、あまり土壤中で移行しないといえると思っております。

それから、水中運命試験でございます。まず、加水分解試験でございますが、安定でございました。ほとんど分解いたしません。

水中光分解試験が蒸留水と自然水中、それから緩衝液等で行われております。

まず、蒸留水ですと、それほど分解しないんですけれども、滅菌緩衝液でやや分解が早くなりまして、32行目のところで、東京の春の太陽光に換算いたしますと、8.54日。更に自然水を用いますと、やや早目になりまして、すみません、先ほどのが滅菌緩衝液で、それから蒸留水を用いて行いますと、19ページの5行目のところに半減期が35.9日、自然水溶用いますと16行目で2.63日ということで、自然水だと比較的早く分解していくということが言えると思います。

土壌残留試験が行われておりまして、圃場での半減期は表11にございますとおり、2日～59.6日ということでございます。

作物残留試験が行われておりまして、最大の残留値を示したのは、にらにおける4.92mg/kgでした。

環境中運命のところでも小林先生から、それぞれ御指摘をいただいております。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。今の御説明に対して、小林先生、何かございましたら、お願いいたします。

○ 小林専門委員

結構です。それで、特色としまして、多分、ブドウとトマトは同じような代謝でいくのではないのでしょうか。それと、タマネギだけが、Pの15と、Rというんですけども、ピロール環が酸化されて、P及び15が生成されていくんですね。その後、エポキシ化が起こって、加水分解でRを生じるというのが、タマネギだと特色があるみたいなので、ちょっと書かせていただいております。そういうのが特色です。植物によってちょっと違うということです。

ももではグルコース抱合体がかなりの量、とは言っても、最高で11%TRRですから、残留量でいったらたいしたことはないんですけども、そういうものができるということです。

ちょっとミスみたいのがあったんですけども、抄録の方のm-78のPの15というところの、構造式ですが、イオンだったらイオンにしておいてほしいです。右側の親から右に行くところなんですけれども、右端のP15と書いてあるところで、OHだけなのなら二重結合ではなくて、1本にして欲しいしということで、その辺を確認して欲しいということでございます。これはタマネギのところですよ。

もう1つ、m-118のところの一番左下のIという構造式です。ここは完全に抜けてしまっていて、OHだと思うんですけども、上がOHで、CO、それからNH<sub>2</sub>になると思うんです

けれども、そこはミスだと思いますので聞いてみてください。

加水分解の方は先ほどの事務局の説明どおりでいいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。抄録の構造は確かに何か書き間違ったのかと思うので、m-78のP15と、それから、m-118のIですか、この2つを確認していただきたいと思います。

小林先生、せっかくの機会なのでちょっと教えていただきたいのですが、タマネギというのは特殊な代謝をするということはよく見られるんですか。

○ 小林専門委員

わかりませんが、ネギ系というのは、Sが作用するというのがありますけれども、Sというのは成分としてのですね。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。

あとは、これも土壌残留はちょっと長めという印象なんですけど、そうでもないんですか。

○ 都築課長補佐

これは実験室だと若干長めなんですけれども、圃場試験だとそれほど長くない。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。ほかの先生方から特に何かございますでしょうか。よろしければ、一般薬理以下に進んでいただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、20ページの7.一般薬理試験から御説明させていただきます。

表12を御覧いただきますと、一般状態を測るIrwin法等でいろいろ試験が行われておりまして、高用量側では幾つか試験で影響が出ているところがあるんですけれども、比較的高用量に限った影響かと思えます。

それから、急性毒性試験の結果が表13にまとめられておりまして、親化合物の毒性はいずれも数字が大きいので、毒性が弱いと申し上げてよろしいかと思えます。

表14を御覧いただきますと、代謝物、原体混在物の毒性が、それぞれ書いてありまして、代謝物Iが、親に比べて若干毒性が強いということが申し上げられるかと思えます。

それから、眼・皮膚に対する刺激性、皮膚感作性でございますけれども、眼に刺激性はない。皮膚に刺激性はない。皮膚感作性は陰性と書いてあります。若干影響が出ているんですけれども、少し時間が経つと消えてしまうということで、薬剤そのものによる刺激性ではないというふうに判断がなされております。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今の御説明に対して何か御追加等がございますでしょうか。

よろしければ、先に進めていただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、亜急性毒性試験について 23 ページ以降を説明させていただきます。

亜急性毒性試験が、ラット、マウス、イヌで行われております。まず、ラットなんですけれども、表 15 を御覧いただきますと、20,000ppm のところを、雌で血液の影響等が出ております。いずれも雌雄に共通した影響といたしましては、肝臓の重量への影響等が見られております。

17 行目のところで、修文をいただきたいんですけれども、先生から御指摘いただいて、若干 NOAEL を上げたんですけれども、17 行目 1,000ppm というのを 7,000ppm に直すのを忘れておりました。というわけで、無毒性量は雌雄とも 1,000ppm ということになっております。

それから、マウスのところがございますけれども、25 ページの表 16 を御覧いただきますと、最高用量群で肝臓、腎臓への影響のほか、5'ヌクレオチダーゼ上昇等が見られておりました、NOAEL は 3,000ppm ということでございます。

これについて、ほぼ各国とも同じような評価をしているんですけれども、オーストラリアは無毒性量ではなくて無影響量を見ておりますので、無影響量は 100ppm ということで大分低いところを取っております。

(3)イヌのところがございますけれども、最高用量群で衰弱が見られたということで 15,000ppm からスタートしたんですが、途中で 10,000ppm に落としております。2,000ppm 以上で下痢が見られまして、このところを毒性と取るべきであると、吉田先生、松本先生からの御指摘をいただきまして、そのように取っております。

亜急性毒性試験については以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。ここは幾つか、吉田先生、松本先生から修文その他をいただいておりますが、あと、藤本先生からもいただいております。

吉田先生、何かございますでしょうか。よろしいですか。

○ 吉田専門委員

いえ。

○ 小澤座長

松本先生、あるいは藤本先生、何か御追加等はございますか。

吉田先生どうぞ。

○ 吉田専門委員

肝臓ではなくて腎臓なんですけど、この剤ではむしろ腎への影響が強く出ておまして、ただ、評価書案の24ページのところに書かせていただきましたが、日本では腎症としか書いていないんですが、海外の評価書を見ると、chronic nephropathyという言い方をしておまして、同じなのか違うのかというのがわからない。chronic nephropathyというのは、一つの疾病診断名ですので、一定の条件を満たさないものには、これは使えないので、海外が使っているということはそうなんだろうと思いますが、そこが気になります。ただこれでADIがどうこうということではないので確認していただければいいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ADIにどうこうということはありませんけれども、この部分は確認をしていただきたいと思います。

どうぞ。

○ 都築課長補佐

事前に確認をしておまして、先生御指摘のとおり、報告書本文中の記載は、chronic nephropathy及びchronic nephropathy with active inflammationですので、腎症を慢性腎症に訂正したいと申請者は申しております。

○ 小澤座長

吉田先生、よろしいでしょうか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。藤本先生どうぞ。

○ 藤本専門委員

結構です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。どうぞ。

○ 廣瀬委員

さっきと同じような議論になってしまうんですけども、ラットの90日試験で見られた

肝細胞肥大、それから肝臓の重量の増加、これは一貫して毒性と取っていないんですね。後で2年間の毒性試験が出てきますけれども、その結果を見ると、やはり肝細胞肥大があって、変異肝細胞巣が出て、肝腫瘍の増加と、そういうような変化が出ております。メカニズムについてまでは見ていないですけれども、そういう場合、やはり肝細胞肥大というのは、それに関連した変化ということで、毒性と取るべきではないかと思うんですけれども、どうなんでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今の廣瀬先生のは25ページですか。

○ 廣瀬委員

23ページの13行目です。

○ 小澤座長

小葉中心性肝細胞肥大は、肝重量及び血液生化学的検査において異常が認められなかったことから、毒性影響とは考えられなかった。

○ 吉田専門委員

これは用量を見ていただきたいんですけれども、2年のラットでは1,000ppm以下は変化が出ていないんです。それで、亜急性で私が消したのは1,000ppmです。

○ 都築課長補佐

抄録の26から28ページです。

○ 廣瀬委員

有意差がついていないということですか。

○ 都築課長補佐

そうです。載せるとすれば雄の20,000ppmのところ、雌の7,000以上。

○ 廣瀬委員

そうすると、雌の7,000ppmは取っているんですね。

○ 都築課長補佐

取っています。ですから、雄の20,000ppmに入れておけばよろしいかと思えます。

○ 吉田専門委員

すべてを取っているわけではなくて、7,000ppmですね。コレステロールが上がっております。

○ 廣瀬委員

有意差がないということで書いておいた方がわかりやすいかと思うんですけれども。

○ 鈴木調査会座長

細かい話で、今のところの表 15 で、肝臓の比重量が対脳重量、対体重の話で、表の中に増加のところが雄、雌も入っているんです。雄は 7,000 以上、雌は 20,000、これはちょっと統一を取っておいた方がいいと思いますけれども、これを毒性所見にしてしまうんですか。

○ 都築課長補佐

まず雌は 7,000ppm 以上のところで、小葉中心性肝細胞肥大が有意差をもって増えているということと、トータルコレステロールも増加しているということで、これはよろしいですね。

あと、雄はやはり 20,000ppm のところまで有意差が付いていないので、7,000 のところも 1,000 のところも取らないということで、本文中のところも廣瀬先生がおっしゃるように、有意差がついていないからという理由にした方がすっきりするかもしれません。

○ 小澤座長

よろしいですか。廣瀬先生、その記述でよろしいですか。

○ 廣瀬委員

構いません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。では、そこはそのように直していただくということでよろしいかと思います。ほかの部分で先生方から何かありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

25 ページの 8 行目もそうですね。

○ 小澤座長

ここはどうでしょうか。どうぞ。

○ 吉田専門委員

18 か月の慢性毒性試験、この後ご説明いただくところで、評価書たたき台の 31 ページですが、この 5,000ppm では腎臓の変化は出ているのですが、肝重量は増加のみで、肝細胞肥大は認められていないですけれども、ですから、私はこれを肝細胞肥大と書いてしまいますけれども、肝重量の間違いです。すいません。

○ 都築課長補佐

7 行目のところを肝重量と。

○ 吉田専門委員

そうですね。肝比重量の増加は毒性所見とはとらないというふうに訂正してください。

○ 小澤座長

ここは、有意差はあるんですか。

○ 吉田専門委員

有意差はあります。でも、私の肝細胞肥大は間違いです。

○ 小澤座長

わかりました。肝比重量ですね。それでよろしいでしょうか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

そうしますと、吉田先生の 25 ページの下の 15 行目のところの御指摘は、それでいいというわけですね。肝重量ですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

よろしければ、下痢のところはどうしましょうか。これは取るということですね。もう取って直していただいているわけですね。2,000ppm 以上なので、NOAEL は 200ppm であるということになっていますけれども、よろしいですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。確かめますか。

○ 吉田専門委員

もう一度確かめますけれども、でも、原文がないですから。

○ 小澤座長

わかりました。それでは、ほかの先生方から何かなければ、慢性毒性に行きたいと思えます。お願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、27 ページ、慢性毒性試験及び発がん性試験について御説明させていただきます。

まず、イヌの1年間慢性毒性試験でございますが、表18を御覧いただきますと、肝臓に主に影響が出ておりまして、NOAELは、雄で1,000ppm、雌で100ppmということでございます。

それから、ラットを用いました2年間の慢性毒性/発がん性併合試験でございますが、結果といたしましては、29ページの表19を御覧いただきますと、雌は血液系への影響が出ておりまして、それ以外雌雄共通して見られる影響といたしましては、肝臓への影響が出ているんですけれども、特に雌については、28ページの22行目のところを御覧いただきますと、肝細胞腺腫及び肝細胞がんの発生率がわずかに増加して、合計すると有意差が見られたということでございまして、肝腫瘍増加というのを、表19に入れさせていただいております。

それから、29ページの(3)、18カ月間マウスの発がん性試験、これは同じ年に2つの試験が行われておりまして、①の試験は最高用量3,000ppmなんですけれども、②の試験が最高用量7,000ppmまで行われております。

吉田先生から①②の試験は同じ年に同じ系統で行っているのので、合わせて評価するのが適切ではないかと言われております。実際、カナダは合わせて評価をしております。

最初の①の試験の方ですが、取り方について、松本先生から、「MCHCの低下とあります。御確認ください。」ということで、これは確かにMCHCの誤りでした。申し訳ございません。

それから、両方を合わせましたNOAELなんですけれども、3,000ppmで影響が見られたということで、2つ合わせて考えるとNOAELは1,000ppmだと、そのように評価ができるかと思えます。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。今の御説明に関しては何か御追加等ございましたらお願いいたします。

今の事務局の御説明、私はフォローできなかったんですけれども、もう一度だけお願いします。

○ 都築課長補佐

最後のマウスの発がん試験のところで、まず①の試験のところで松本先生から、APVMAが行っている試験で、それを踏まえて、30ページの23行目、24行目のところ、APVMAは、1,000ppmのところ、ヘモグロビンの減少が認められたので、と書いてあるんですけれども、APVMAの試験はそうではなくて、MCHCではないかと。確かにそのとおりでした。

それから、カナダは①と②を総合して評価しているんですけども、吉田先生から同じように①と②の試験を合わせて評価したらどうかと言われておりまして、合わせて評価をいたしますと、①の試験の NOAEL が 1,000ppm ということですので、トータルでマウスの発がん性試験に関する NOAEL は 1,000ppm ということが言えるかと思えます。

以上です。

○ 小澤座長

すみません。わかりました。①と②を総合してということですね。もう総合されているんですね、失礼いたしました。それならわかります。

ほかに毒性の先生方を御中心に何か御追加等はよろしいでしょうか。

吉田先生、何かありますか。

○ 吉田専門委員

ラットの 2 年間慢性毒性試験の表 19 ですが、雌の肝細胞肥大が消えているんですけども、これは、肝臓の変異巢も増えておりますし、肝臓への炎症性の反応が出ておりますので、肝障害があるということで、これは肝肥大を消す根拠はないのではないかと思いますのですが、いかがですか。

○ 小澤座長

そういうことだそうですね、これは先生方が消したのではないということですか。

○ 藤本専門委員

これは有意差がなかったのではないかと思ったんですが、それで私、消させていただいたんですが。

○ 小澤座長

よろしいですか。抄録を確認した方がいいのではないのでしょうか。

○ 吉田専門委員

雌はない。

○ 小澤座長

雌はないので消していいわけですね。雄は書いてありますね。ですからこれでいいということで、ありがとうございます。

どうぞ。

○ 藤本専門委員

最初のイヌのところ、吉田先生に直していただいた 1,000ppm の体重増加抑制、1 匹のみを取るかどうかということで、確かにほかの評価書では取っているということであるし、

吉田先生が書かれているように、詳細なデータはわからないわけではありますが、抄録の t-53 に説明がありますけれども、t-53 の上から 3 行目の辺りに、その他の変化として、対照群の雄 1 例、それから 1,000ppm 投与群の雌 1 例で、著しい体重増加抑制が見られたということなので、対照群でも 1 例起こっているというようなことをかんがみると、積極的にとる必要はないのではないかという気がするんですけども、生データがないわけなので、どちらもでもいいといえいいということで、安全側にとっておくという意味ではとっておいてもいいのではないかと思うんですけども、そういう印象はありました。

○ 吉田専門委員

私は安全側でとったわけではなくて、抄録というのは申請者が出したものであって、G LP に準拠して行われているものではないので、ただ JMPR なり、そのほかの海外の機関では生データを基にして、抄録を基にして評価をしているものではないので、生データを基にして評価したという点が、私は評価できるのではないかとあって、海外の評価書の意見も無視できないのかなと思って記入しました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。藤本先生いかがですか。

○ 藤本専門委員

ですから海外評価書は、基本的には生データまで当たっているというふうに考えているわけですね。そこが評価書をぱっと見る限りでは非常に簡単にしか書いていなくて、サマリーなので書いていないものですから、特に豪州の方は、それ以外の、いわゆるこれは影響量ということととっているの、それ以外のこともむしろ、例えば尿中の着色も影響ですから、影響として判定していますので、特に体重増加抑制だけを根拠に判定しているわけではないとすると、米国の方の評価書がどう考えていたかということの方が、むしろ問題だと思って、そこはどうなのかなと思ったんですが。

○ 小澤座長

事務局、これは、やはり生データに当たって海外の評価書は書かれていると考えていいんですね。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 小澤座長

ということでよろしいでしょうか。

○ 藤本専門委員

わかりました。了解です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。ほかによろしければ、先の説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、生殖発生毒性試験について御説明させていただきます。32 ページからです。まず、2 世代繁殖試験がラットを用いて行われております。この試験でも、やはり親動物で、尿中の青色の物質が見られました。それから、親動物では体重増加抑制、それから児動物に低体重が認められております。NOAEL は雌雄、親動物、児動物とも 300ppm です。

それから、発生毒性試験がラットとウサギを用いて行われております。ラットについては母動物で体重増加抑制等が見られておりますが、胎児には影響が見られておりません。催奇形性は認められておりません。

それから、発生毒性試験、ウサギの試験でございますけれども、やはり母動物で体重増加抑制等が見られておりますが、胎児には影響が見られておりません。催奇形性は認められておりません。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。ここは代田先生から幾つか御指摘がありますが、よろしくお願いたします。

○ 代田専門委員

2 世代繁殖試験は、今、御紹介のあったとおりの結果になっております。親世代では P 世代では雌の体重が、F1 世代では雄の方の体重及びそれぞれ摂餌量に影響が認められたので、このような結果になっております。

発生毒性試験、ラットとウサギの方なんですが、こちらは抄録に示されていることと、海外での評価が若干違っております。抄録の方には、結果として数値が出ているんですが、コメントが付いていないものがありまして、私の方で調べたりしました。

1 つはラットの発生毒性試験の方ですが、抄録の方では何も胎児に影響がなかったという結果が出ております。

それに対して、米国とカナダの評価書の方では、腎盂の拡張という所見があるので、影響があったのではないかというような評価をしております。実際に腎盂の拡張というのは、催奇形性試験では、変異としてよく見られる変化のバリエーションとして出てくるもので、腎の乳頭の成長の速度と腎実質の成長の速度が若干食い違うので、胎児の胎齢が進むと、

だんだん見えなくなってくるようなそういった種類のものです。

今回、有意差もございませんし、それから背景値の範囲でもあるということで、影響として取る必要はないと判断しました。

同じような判断が豪州でも行われております。

それから、ウサギの方なんですけれども、こちらは親動物の体重増加抑制のところ少し評価が分かれております。抄録の方には、影響があるのではないかと、そこにも書きましたけれども、体重増加抑制があるというようなことが書かれているんですが、実際にはそれが影響量としては取られていなくて、取らなかった理由も何も書かれていなかったものですから、報告書の方も少し見させていただいて、どんなデータなのかということを確認させていただきました。

そうしますと、報告書の方の結論では、影響が少しはあるのではないかと、体重増加抑制が100mgでもあるのではないかとというような結果が出ておりました。

実際には有意差は出ていないんですけれども、300mg投与群の方でははっきりとした体重への影響が出ておりますので、その影響の一部として、バリエーションが大きいために有意差は出ていないけれども、影響として取るべきではないかと考えまして、私は100mgは影響ありというふうに判断いたしました。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうしますと、(2)の試験は、たたき台に書かれている無毒性量に関する結論、母動物で100mg/kg体重/日、胎児で1,000mg/kg体重/日、これはよろしいということですね。

○ 代田専門委員

そうです。

○ 小澤座長

(3)については修文されているとおりで、21行目ですが、無毒性量は母動物で10mg/kg体重/日、胎児で300mg/kg体重/日、こういうことですか。

○ 代田専門委員

そうです。

○ 小澤座長

ほかの先生方から何か御意見があればお願いいたします。

鈴木先生、何かございますでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

オリジナルデータまで見ていないので、最後のウサギのところの話は、まとめの表からだけだとなかなかわかりにくくて、おそらく 300mg/kg 体重/日のところで摂餌量の低下があつてというぐらいしか出てきていなくて、一応、オリジナルデータまで調べられたという事のようなので、それを採用するしかないのかなと思って聞いておりました。

特に催奇形性等々がないので問題はないのですけれども、全体の体重増加などを見ていると、ウサギのところは必ずしもうまく投与できていなかったのかなと思うようなところもあるのですけれども、ちょっとわかりません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ここでは、そうすると、安全側に立つとすれば、10 を母動物の NOAEL として取るという考え方で進むとすれば、ADI 設定のときに、若干の議論になるかと思うのですけれども、まず、ほかに特段の御意見がなければ、遺伝毒性を先にやりたいと思います。

よろしくをお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、34 ページ、遺伝毒性のところから御説明させていただきます。

結果は、表 21 と 22 に書いてあるとおりでございまして、表 21 を御覧いただきますと、*in vitro* で幾つか陽性が出ております。これについては、後ほど先生方のコメントをいただきたいと思います。

*in vivo* では、すべて陰性になっております。

それから、代謝物、それから原体混在物を用いた試験では、いずれも陰性でございました。

36 ページを御覧いただきますと、若栗先生からのコメントがございまして、事前にコメントをいただいておりますので、申請者に確認させていただきました。

まず、①のところ、 $\mu\text{g}$  であろうと思われるところに「.g」と記載されていると、これは文字化けでございまして、 $\mu\text{g}$  でした。申し訳ございません。

そう言われてみて、抄録全体を見回すと、 $\mu$  はすべて点になっております。全面的に差替えをお願いいたします。

②のところ、*in vitro* の染色体異常試験で使用されている細胞名、CHO-CCL、これは ATCC の CCL no. ではないでしょうか、御確認くださいということで、これは御指摘のとおり、ATCC の番号でした。記載を改めるように伝えたいと思います。

それから、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた染色体異常試験、これは統計解析をちゃんと行っているんですかということなんですけれども、確認しましたところ、統計解析は厳密には行なっていないで、コントロールに比べて10%を超えるような増加があった場合に陽性と判断いたしましたという答えが返ってまいりました。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ただいまの御説明、若栗先生、何かコメントをいただければと思います。

○ 若栗専門委員

上の表21を確認する上で、どうしても単位がはっきりしませんと、数字が全部間違えてきますので、その確認が1点。

あと、その他のところでも少し誤字が目立つようなので、もし、差し替えるというか、そういうのがあるのであれば、すべて見直していただいて、誤字、脱字等も一緒に直していただけるとありがたいと思います。

CCL61の件に関しましては、細胞名がちゃんとわかるようでしたら、表中のCCL61のところには細胞名を入れておくと、評価する先生方はわかりやすいのではないかと思います。

あと、かなり数的異常が出ているようなんですけれども、そこらの辺の解析、どうやっ  
て行われているのかということのもわからなかったもので、入れていただきました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。根岸先生からも幾つかいただいておりますけれども、これに関しては、どのように対処されていますか。

○ 都築課長補佐

記載事項の変更については、おっしゃっているとおり対応したいと思います。抄録で *in vitro* と書いてあるところを *in vivo* に直すとか、そこは対応させていただこうと思うんですけれども、抄録で、特に(1)、CHO-CCL61+S9で3時間処理、数的異常も陽性ではないかということで、それを踏まえて、表21のところを書き直させていただいております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それは、それでいいとして、本剤の遺伝毒性に関しては、結局、どう考えればいいのか、林先生、御意見があれば、是非お願いします。

○ 林専門委員

これは、*in vitro* では染色体異常が出ています。染色体異常といっても、主に数的な異

常です。したがって、これが最後まで残ったとしても、一応、これは閾値のある異常と考えられております。

更に、*in vivo* でやった試験で、今の限度用量である 2,000mg をはるかに超えた 5,000  $\mu$ g/kg 体重まで試験がされておりました、これはすべて陰性ということで、生体の中では *in vitro* での現象は起こっていないと考えることができますと思います。

それは、同じエンドポイントを見ているので、エビデンスとしては非常に強いわけですし、更に方法的にはあまり推奨されないんですけども、肝臓を用いた小核試験も行われておりました、肝がターゲットとなりそうなところもあるようですけれども、それも一応、遺伝毒性の面からは否定されていると考えることができますと思います。

あとは、若栗さんが先ほど説明されたことでいいと思いますけれども、とにかく *in vitro* での異常というのは、*in vivo* では起こっていないということで、生体にとって問題となる遺伝毒性はないというのが結論ではないかと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。それでは、この剤は、ラットでしたでしょうか、肝発がんが若干見られるわけですけれども、一方では、生体内で特段問題となる遺伝毒性はないと判断できるということで、閾値が設定できるという判断でよろしいということになるかと思いますが、若栗先生、それでよろしゅうございませうか。

○ 若栗専門委員

問題ないと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。そうしますと、ここまで申請者に追加資料を要求することは、特段ないと思いますけれども、何か全般的に委員の先生から特段の御意見等がありましたら、いただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

そうしますと、本剤は発がん性が見られますが、遺伝毒性、特段生体内で問題になるものはないということで閾値が設定でき、追加資料の要求もないということなので、ADI の設定の作業に進んでもよろしいかと思いますが、よろしければ、表 23 を御覧になっていただきたいと思います。

1 点、先ほど代田先生からいただきましたウサギの発生毒性試験です。母動物の 100 が 10 になるわけなので、そこの辺りも含めて考えていきたいかと思いますが。

まず、評価書たたき台に書かれたとおり、今のウサギの発生毒性試験、母動物 100 であるとするれば、低いところを拾っていきまして、ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性試験、3

7と44、それから2世代繁殖試験、親です。18.9、17.9という辺りですか。

それから、イヌの1年間の33.1、35.5、この辺りが目に付くところだったのでありますけれども、用量の設定を考慮に入れますと、ラットの2年間慢性毒性／発がん性試験というところが、37に相当するところが1,000ppm、その上が3,000ppmとなっている。

その下に書いてあるラットの2世代繁殖試験が300ppm、3,000ppmという10倍のマージンがあるというところですよ。

それから、イヌが33.1というのが1,000ppm、その上が8,000ppmということになっておりまして、どれを取るかというところではありますが、毒性の先生方から何か御意見があれば、是非いただきたいと思っております。

すみません、イヌの亜急性もありますね。イヌの亜急性の6.2が一番低いですね。これが適切かどうかという問題ですね。

○都築課長補佐 イヌは2,000で下痢が出てしまっているんです。1,000では下痢がでないんです。

○ 小澤座長

そうすると、実はNOAELが30なのかもしれないという考え方が出てくるわけですね。そうなりますと、ウサギの発生毒性、10を取るとしますと、この辺りがまた出てくるということになるので、マージンとしてどうなりますでしょうか。10と100でしょうか。なかなか悩ましいところではないかと思っております。

○ 代田専門委員

結果を少し説明させていただいてもよろしいですか。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 代田専門委員

個別のデータを確認することはできなかったもので、平均値ですから、妊娠動物のウサギの平均値ですと、非常にばらつきが多いので、有意差ということできちんとした評価が難しいのではないかと思います。

摂餌量は、300mg投与群で有意差が確かに出ておりますが、100mg投与群では、値を見ましても、影響があるような現象が認められておりません。

体重増加抑制があるというような評価がある原因として思われますのは、剖検をしたときに子宮を取り除いた重量を計算しております。それは計算値ですので、実際にはかったものではございません。

その値が 300mg 投与群ですと、最初に投与をスタートしたときの体重と比べると、マイナス 70 ぐらい減少しています。ただ、そのときは妊娠子宮ではありませんので、若干付いていますけれども、そういうデータです。

それで 100 になりますと 9.6g、対照群になりますと 60g ということになっております。ただ、非常にバリエーションが大きいので、マイナス 70 も含めて有意差は出ていません。そういう印になっております。ですから、それぞれのところで評価が分かれたんではないかと思えます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうしますと、今のような考え方を ADI 設定根拠に該当する文章に入れ込んで、これを ADI 設定根拠とは本委員会は考えなかったと、そうすることもできると思いますが。

○ 代田専門委員

確かにそのとおりだと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうすると、毒性試験のところの、33 ページ、評価書たたき台ですけれども、直していただいた 100mg/kg 体重/日以上で体重増加抑制が認められるという、ここは残すと、それで NOAEL は 10 を取るけれども、ADI の設定根拠としては取らないということで、そういうロジックで行きますか。

○ 都築課長補佐

これは、一般の方にわかりやすく説明する論旨として、100 で見られた影響が軽いので、一応影響量は 100 だけれども、NOAEL は 100 に非常に近いんだろうと。それに比べると、ほかの NOAEL の方が低いので、そちらで ADI を決めましたと、こういつて間違いがないですかね。

もし、よろしければ、そういう趣旨で、少し修正案を考えた上で、また、先生方に御相談させていただきたいと思えます。

○ 代田専門委員

お願いします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうしますと、今の 10 を除いて、それからイヌの 6.2 は、どうして除くのかという理由が。

○ 都築課長補佐

ちょっと整理させていただきますと、実は、この剤、評価している機関によってすべてADIが違うという剤でございまして、根拠になっている試験は、イヌの1年の試験か、ラットの2年間慢性毒性／発がん性併合試験でございます。

まず、ラットの方を御覧いただきますと、40ページなんですけれども、2年間慢性毒性／発がん性併合試験のNOAELが37、それに対しまして、2世代繁殖試験の数字で18.9、17.9という数字もございます。

こちらを御覧いただきますと、NOAELの数字が違うんですけれども、LOAELは同じ3,000ppmでございまして、この差が出ている理由が、用量設定が1,000ppmか300ppmか、この違いによるんだらうと思います。

そう考えますと、1000ppmでより長期の影響を見ている2年間慢性毒性／発がん性併合試験の方が、より信頼性が高いとって間違いないんだらうと思います。

以上でラットを終えて、イヌの方を御覧いただきますと、90日間亜急性毒性試験、イヌは2,000ppmで下痢を起こすんですけれども、1年間慢性毒性／発がん性併合試験のところのNOAELが8,000ppmで1,000ppmのところでは下痢が起きておりませんので、イヌについてのNOAELは1,000ppm、すなわち33.1mg/kg体重/日として問題ないのではないかと思います。

○ 藤本専門委員

これは、先ほどの修文で、EPAの方の評価を、吉田先生の修文で取るということになって、雌では1けた下がったのではないですか。

○ 都築課長補佐

イヌの1年間慢性毒性。

○ 藤本専門委員

はい。

○ 吉田専門委員

今の都築さんの御説明でよろしいんだと思います。イヌの90日のLOAELは2,000ですね。

○ 藤本専門委員

いや、1年間の方です。

○ 都築課長補佐

そうですね。体重増加抑制傾向を取るんですね。では、何の迷いもなく3.3ですね。すみません。

○ 小澤座長

そうですね。藤本先生、ありがとうございます。理解しました。これも長期ですから、イヌの1年間慢性毒性試験、100がNOAELですね。そうすると、雌ですから3.3になるわけですね。

○ 吉田専門委員

EPAがそれを取っている。EPAの審査は最終的には2003年に行なっている。JMPRは2004年ですね。

○ 小澤座長

これまでの議論をすべてインテグレートしますと、これはやはり3.3を設定根拠とする以外にないのではと思いますけれども、いかがでしょうか。あまり紛れがなくなったような気がします、そういたしましょう。はっきりしてくると思います。毒性の先生方が、最終的にそれでよろしいかどうか、よろしいですか。

○ 吉田専門委員

生データがないですしね。

○ 小澤座長

そうですね、生データがないので、そこが悩ましいところではあります。

○ 吉田専門委員

どうしてJMPRは取らず、EPAが取ったかというところも知りたいところですが。

○ 都築課長補佐

なんでしたら、ここの部分の生データを取り寄せましょうか。その上で、ADIが変わってしまうというのは、確かに大きいところかと思しますので、若干時間をかけてもいいかと思うんですけれども。

○ 吉田専門委員

もし、拝見することができるのならば、目で確かめて、イヌというのは、何せ4匹でする試験ですので、非常にその出た1匹が本当に意味があるのかというのは難しいところではあるというのは常々思っていますので、国際機関で評価が分かれるというのは、やはりね。

○ 都築課長補佐

どうしましょうか。このイヌの体重増加抑制というか、ここのところ以外は、ある程度先生方に御覧いただきましたので、この1点に絞って、生データまでさかのぼって確認をするということにして。

○ 吉田専門委員

イヌで体重増加抑制はよろしいのではないかと考えたときには、ではどれにするかを今日決めておいていただくと。

○ 小澤座長

そうだと思います。ですから、よろしいとおっしゃる意味は、イヌの1年間慢性毒性、雌の100ppmを取らないということになった場合にどうするかということを決めておけばいいということですね。

そうだとしますと、先ほどの補佐の議論で、ラットでは37がいいのではないかとということになるわけですね。イヌでは33.1ということになりますね。ということは、数字だけから言うと、33.1mg/kg体重/日ということになるわけですね。

雌の体重増加抑制の部分で、生データを精査した上で雌のNOAELが35.5 mg/kg体重/日ということになれば、今の議論になりますし、そうではないということになれば、3.3 mg/kg体重/日をNOAELとしてADI設定根拠とすると、この2通りになるかと、こういう整理でよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

では、生データを取り寄せていただいて、その上で判断するというので、今日はADI設定までは至らなかったということになります。

先生方、それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

特段ほかになければ、そのほか事務局から何かございましたら、よろしく願いいたします。

○ 都築課長補佐

今後のスケジュールだけ簡単に御紹介させていただきます。

来週7月15日に第41回幹事会を予定しております。あと7月は30日に確認評価第二部会を、8月1日に総合評価第二部会、8月6日に総合評価第一部会を予定しております。

本部会の開催につきましては、次回8月1日の次は、10月の開催を予定しております。日程調整が済み次第また御連絡させていただきます。

本日はありがとうございました。

○ 小澤座長

ありがとうございました。9月はできないということですか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 小澤座長

わかりました。では日程調整の方をよろしくお願いいたします。

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とさせていただきます。

どうもありがとうございました。