

食品安全委員会農薬専門調査会 総合評価第二部会 第25回議事録

1. 日時 平成20年11月28日(金) 14:00～17:10

2. 場所 食品安全委員会7階 中会議室

3. 議事

(1) 農薬(ピリミノバックメチル及びメトラクロール)の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

小澤座長、泉専門委員、小林専門委員、代田専門委員、根岸専門委員、
藤本専門委員、松本専門委員、吉田専門委員、若栗専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員

(他部会からの出席専門委員)

鈴木調査会座長

(事務局)

栗本事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、
都築課長補佐、渡邊評価専門官、高橋評価専門官

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 ピリミノバックメチル農薬評価書(案)(非公表)

資料3 メトラクロール農薬評価書(案)(非公表)

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、おそろいのようなので、若干早いんですけども、ただいまから第25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、総合評価第二部会専門委員9名全員に出席をいただいております。

また、親委員会から見上委員長、長尾委員に御出席をいただいております。

それでは、以後の進行を小澤座長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。本日の議題は農薬ピリミノバックメチル及びメトラクロールの食品健康影響評価についてでございます。

本日御出席の鈴木先生と親委員会の先生におかれましても、御審議に参加いただきまして、御専門の立場から御意見を賜り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、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いたします。

まずは事務局より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、

資料1「農薬専門調査会での審議状況一覧」、

資料2「ピリミノバックメチル農薬評価書（案）（非公表）」、

資料3「メトラクロール農薬評価書（案）（非公表）」を配付しておりますので、御確認願います。

○ 小澤座長

よろしいでしょうか。それでは、農薬ピリミノバックメチルの食品健康影響評価についてから始めたいと思います。

まず経緯を含めまして、事務局より御説明をよろしくお願いたします。

○ 都築課長補佐

それでは、御説明をさせていただきます。ピリミノバックメチル農薬評価書（案）の3ページを開いていただけますでしょうか。

「審議の経緯」が書いてありまして、この剤は1996年に初回農薬登録されました。その後2007年10月に魚介類について、厚生労働省に基準設定依頼がございまして、2007年11月9日付けで厚生労働大臣より意見聴取をされております。

前回2008年1月18日に総合評価第二部会で審議をいたしまして、その際にいただいたコメントについて追加資料が提出されましたので、今回が2回目の審議になります。

追加資料につきましては、先生方に事前にお送りしておりまして、内容を確認いただい

ているところでございます。いただいたコメントとともに、こちらの評価書に追記をさせていただきます。また、審議を行う上で必要なデータ等がございましたら、そちらに CD を用意していますので、お申し付けくださいませ。

座長、どうでしょうか。このまま御説明してよろしいですか。

○ 小澤座長

それではよろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、簡単な概要とコメントをいただいたところを中心に御説明させていただきたいと思います。

6 ページを御覧いただけますでしょうか。ピリミノバックメチルは 6. に掲げたような構造をしております除草剤でございます。作用機構といたしましては ALS 阻害でございます。

7 ページに移りまして、この剤は E 体と Z 体という立体異性が存在するんですけれども、それに合わせてさまざまなベンゼン環を標識した E 体とか、さまざまな標識化合物を用意して、動物体内運命試験を行っております。

内容といたしましては、吸収・排泄は比較的速くて、排泄は尿中排泄は糞中排泄が同じくらいであったと。糞中排泄のほとんどは胆汁を経由して排泄をされているということです。

体内分布につきましては、消化管を除きますと主に肝臓に分布をしているということがわかっております。代謝につきましては、本当にさまざまなものができていくということで、動物体内では非常に複雑な代謝を受けているということがわかっております。

動物体内運命試験に関連して、15 ページですね。小澤先生から、ラット肝細胞における *in vitro* 代謝試験のところ、当初この培養液に $1\mu\text{g}$ のこの薬剤を添加して試験を行ったと書いているんですけれども、非常に微量なので、本当にこういう投与の添加の仕方をしたのかどうか。その内容を含めて確認をしてほしいということをおっしゃって、16 ページに申請者の回答があるんですけれども、エタノール溶液を用意して、それを培地に所要量を添加したということで、濃度としてはどれくらいになるのかということをこちらに記述をいただきまして、それを踏まえて 15 ページの評価書の記載も若干書き換えております。

この点について、まず小澤先生からコメントをいただきたいと思います。

○ 小澤座長

これに関しては、絶対量だけが書いてあって、培養液の液量が書いていないということ

なので、きちんと濃度を示してくださいという意図でございまして、きちんと測ってやってくれたということで、これはこれでよろしいと判断いたしました。

○ 都築課長補佐

了解しました。

それでは、続いて、植物体内運命試験の方に進ませていただきます。部分的に先生から用語の修正をいただいております、その点については見え消しで書いております。この剤は水田除草剤ですので、水稲だけで行われております。

土壌中運命試験について、19 ページのところに指摘事項 2 ということで、農薬抄録中、代謝物 M-1 の構造に誤りがあるという御指摘をいただきまして、M-1 の構造を正しい構造に書き直していただきました。

水中運命試験のところで、単位を小林先生に書き直していただいております。

M-35 というものなんですけれども、以前は IDBM という略称で呼んでいたんですが、代謝物の番号が付きまして、全体をそれで書き換えた方がいいということで、この点は抄録修正要求事項として申請者に伝えさせていただきたいと思っております。

21 ページにまいりまして、指摘事項 3 でございます。模擬田面水をつくって太陽光分解試験を行ったんですけれども、E/Z 比の書き方が計算間違いがあつて、その点を踏まえて 1 対 0.12 と先生の御指摘を踏まえて計算をやり直して、抄録の修正を書き直すという回答をいただいております。

(5) の下のところに書いてあるんですけれども、こちら小林先生から単位の修正をいただいております。

22 ページにまいりまして、下段の方、魚介類における最大推定残留値というのが書いてありまして、こちらの BCF を計算値で書いていたんですが、申し遅れましたけれども、追加資料ということで、先生方にお配りしているのは別にとじた資料があると思うんですけれども、こちらを御覧いただきますと、申請者は追加で生物濃縮試験を行っておりまして、今年になってその試験結果が上がってきたということでございました。

結果といたしましては、BCF、E 体が 9~10、Z 体が 3 ということで、計算値で出したものに比べて大幅に低い値でございました。したがって魚介類への残留も当初、計算値で出したものより大幅に低くて、一律基準を下回るような濃度が予想されるということだったんですけれども、万が一のことを考えて、ひょっとして魚介類に多く残るかもしれないということも考えますと、22 ページの魚介類への残留のところは、高い数字の記載をこのまま残すというのも 1 つの考え方かなと考えております。この点をまずは御意見をいただき

たいです。

○ 小澤座長

これは抄録でも採用した値が安全側に触れているという考え方になるわけですね。

○ 都築課長補佐

そうですね。今、評価書に書いてある方が魚介類に多く残るという推定ですので、安全側かと思えます。

○ 小澤座長

これは今日いただいた資料で見た値とどれくらい違うかということですが、

○ 都築課長補佐

この BCF の値の比率がそのまま反映されますので、E 体については 74 が 10 になりますから 7 分の 1 ということで、0.001 幾つということになると思います。Z 体につきましては 44 だったものが 3 になりますから 10 分の 1 以下ということで、両方足し合わせても 0.001 幾つ ppm という濃度が計算値として出てくるはずですよ。

○ 小澤座長

計算値というか、今のは実測に基づいてということですね。

○ 都築課長補佐

実測に基づく魚介類の最大推定残留値。

○ 小澤座長

計算するとそうなるということですね。評価ですから、予測濃度というこの評価書たたき台に書かれているもので、その実測値がないものについてはこれで対応していったということですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 小澤座長

最大限計算値を使うと、この評価書たたき台に書かれているようなレベルの蓄積が予想されるというか、最大理論的に想定されるということですね。これはこれで私はいいのではないかと思うんですけども、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

実際にはこれは実測値の方はコイを使ってやっているだけなんですよ。だから、その意味でそちらの方をとっておくというのが、ある意味で言えば安全の側には立った判断になるのかなとは思っています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかに何か御意見は、小林先生から何かございましたら。これでよろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

私も安全性の方の立場で言えば、この計算値の予測でいいと思うんですけども、あまりにも値が違い過ぎるなというのが印象に残りました。

○ 小澤座長

そうですね。そこはどう見るかということですけども、一けた違うと言えば一けた違う。

○ 小林専門委員

ただ、コイ 1 種類ですのでね。

○ 小澤座長

理論値というからには、何かしらの仮定みたいなものが入っていて、こういう値が出てくると思うんですけども、それとその実測の条件が違っていたりすれば、全く違う値が出て不思議はないということなので、その辺りをどう考えるかということに尽きるのではないのでしょうか。

ですから、これで評価書としてはよろしいのではないのでしょうか。

○ 都築課長補佐

了解しました。それでは、続いて説明を進めてよろしいでしょうか。

○ 小澤座長

よろしくをお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、24 ページの毒性試験から御説明をさせていただきます。表 18 を御覧いただきますと、E 体と Z 体を分けて急性経口の毒性試験が行われておりまして、これで比較いたしますと、E よりも Z の方が若干毒性が強いような結果が出ております。

亜急性毒性試験につきましては、肝臓、甲状腺、腎臓といったようなところに若干影響が出ておりまして、こちらは特段のコメントは付いておりませんでした。

28 ページの下の (2) 慢性毒性試験にまいりまして、2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験が行われております。このラットの腎臓の所見のところできざまな御指摘をいただいております。

用量設定のところ、この用量設定を御覧いただきますと、最高用量が 12,000 ppm、6、

000 ppm、大分開きまして 100 ppm、20 ppm、コントロールという用量設定になっておりまして、公比が開き過ぎではないかということで、西川先生から御指摘をいただいております。

30 ページのところ指摘事項 4 ということで、用量設定の根拠を提出すること。この答えといたしましては、西川先生がいらっしゃいませんので、私の方から簡単に御説明させていただきますと、最大耐量を求めたかったのでトップドーズは十分高い値を起したかったと。一方で NOAEL はとりたいたいで、低い方は低い値をとりたかったと。公比を短く刻んでいくと群が多くなってしまいますので、途中を飛ばしましたと。

かいつまんで言うとそういう用量設定の理由になっておりまして、西川先生から加えてベンチマークドーズなども計算して、本当の NOAEL がどの辺にあり得るのかというのを 1 回デモンストレーションをやってみなさいという御指摘をいただきまして、申請者の方にやっていただきました。

その結果が四角の中の下の方に書いてあるんですけども、雄では約 160 mg/kg 体重/日、約 3,000 ppm 相当。雌では 3,800 ppm 相当であったということで、やはり 100 ppm というのはあまりにも低過ぎることが確認されたということで、西川先生から、今回はしょうがないと思うけれども、十分注意するよという御指示をいただいております。

続けて、指摘事項 5 の方も御説明をさせていただきます。吉田先生からの御指摘でございます。以下の資料を提出してくれということで、まず 1 つ、LGL 白血病の増加及び PLT の増加、その関連も含めて考察した資料ということです。

②子宮腺がんが 4 例観察されていると。本系統での背景データを出してくださいということ。

指摘事項 6、ラットの腎病変に関して、恐らく慢性腎症でくくれるようなものだと思うんですけども、個々の症状を個別に書いているんですが、全体をグレード分けして、慢性腎症としてくくった場合の表につくり直して考察をしてくれとお願いいたしまして、そのとおりにやりました。

結論といたしましては、慢性腎症の増加は特に Z 体の影響で糸球体足細胞への特異的傷害があったのではないかとすることを考察しております。

6-②は、腎の子宮体の病変と慢性腎症との関連について考察してくださいということです。

6-④は、ラットもそうですけれども、マウスでも腎病変が見られている。この点についても考察してくださいということで、マウスについてはラットと違う原因で生じたと推察

されるけれども、Z体の尿中排泄による腎機能への負荷も要因として考慮されると書いております。

松本先生から腎臓の相対重量について、絶対重量も増加していて、体重増加抑制もあるのに、相対重量が低下するのはおかしいということで確認しましたところ、やはり矢印の向きが逆でございました。ありがとうございます。

ここで一旦切らせていただいて、慢性毒性試験のところコメントをいただければと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今の御説明に関しまして、何か御意見等がございましたら、是非よろしく願いいたします。

この回答自体に対しては、例えば指摘事項5ですと、吉田先生からいただいている指摘事項のようですけれども、今の御説明と回答の文章に関しては、先生は了承ということでよろしいですか。

○ 吉田専門委員

はい。今回きつとこの剤は初めて御覧になる先生もいらっしゃるので、腎臓のことについて、いろいろコメントをさせていただいたのは、この慢性毒性試験をした試験機関において、慢性腎症というくくりをしないで、それぞれの細かい所見を付けてきたものから、非常に詳細に調べてくださったんですが、御存じのとおりラットは2年になりますと、慢性腎症という病変が非常に高頻度に発現しますので、それとこの病変がどう違うのか、同じなのかということのが全くそれではわからないということでしたので、腎臓について何点か質問させていただきました。

その結果ですけれども、慢性腎症という用語は、これこれを慢性腎症とすると定義をして、慢性腎症というのを使ってくださいましたので、わかりやすくなりました。

ただ、本剤における慢性腎症というのは、通常慢性腎症とは若干異なり、糸球体の変化が強く出ておりますので、29ページの表25に表の欄外で8行目になりますが、※といたしまして、今回の慢性腎症は子宮体硬化の変化が強い慢性腎症だということを加えさせていただきます。

慢性腎症は個体によって差があるのですけれども、あまり糸球体の変化は原発の部位とは言え、あまり目立たないのが通常でございますので加えました。慢性腎症については以上です。子宮がんについてもバックグラウンドを示してくださいましたので、よろしいかと思っております。

あと表 25 なのですが、私は多分小葉中心性を消してしまったと思うのですが、これは小葉中心性を前回確認したと思いますので、これは残してください。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。今の御説明を拝聴しまして、何か毒性のほかの先生から御質問なり、その他はございますでしょうか。

○ 松本専門委員

LGL はまた別に御説明になりますか。

○ 吉田専門委員

LGL が増加しているのですけれども、この LGL というのは何で起きるか全くわかっていなくて、ときどき LGL というものが増加して、F344 に関しては更にややこしいことに、近年 LGL の発生頻度が増加したために、最近 NTP のトキシコロジープログラムから F344 ラットで LGL があまりに高頻度過ぎて、試験の結果をかく乱させてしまうということで使用が禁止されたくらい増えていまして、この増加についても投与によって増えたことはわかるんですが、機序としてはわからないという状態だと思うのですが、松本先生、御専門のところ。

○ 松本専門委員

今の御説明で結構だと思いますし、この回答でも私も全く反論はないんですけれども、結局 LGL 白血病と表現してしまうんですが、最近はその LGL のことを顆粒性のリンパ球増多症と呼んだ方がいいのではないかと。白血病というのは言い過ぎではないか。そういう説が出てきているんです。

まさに今、言われた F344 で LGL がよく見られますし、恐らくこの診断も脾臓を組織で見ても LGL というふうに多分診断されたのではないかと思います。その血液を見て診断したものではないし、しかも白血球の数に反映していない。そういうことがあるので、そういうことも含めて、この回答でよろしいのではないかと思います。

もう一つ、血小板の話も出てくるんですけれども、これも増えている量がおよそ 10 ないし 15% 程度しか増えていない。あと巨核球 (megakaryocyte) を見ていますけれども、組織レベルでしか見ていないんです。数的にまだ見るところまで行っていない。

そういうところからしまして、やはりこれも血小板増多のことを云々するほどの数値ではないのではないかと。そういう意味で最終的にこの回答でよろしいのではないかと私も思いました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかの先生方から何かよろしいでしょうか。私はもっと早くからちゃんと見ておけばよかったのかもしれないんですけども、回答を見せていただいて、Z体の尿中排泄による云々という記載がいたるところに見られるんですけども、薬物動態をE体、Z体でそれぞれ単独でやっていますが、特にその薬物動態に関しては違いは見られないということになっているんです。

この回答のところではZ体の尿中排泄による腎負荷の増加というところなんですけれども、これを動態の側面か何かから説明してあるのかどうか。書いてあったら教えていただきたいんです。すみません。

○ 都築課長補佐

確かなかったと思います。動態は同じで、急性毒性などを見てもZの方が悪そうなんですねということかと思うんです。

○ 小澤座長

急性毒性がちょっとだけ違うんですね。なるほど。これはどういう扱いになりますか。仮にADIを決めたということになったときに、Z体の尿中排泄による腎負荷の増加によりという、この文章の表現はどうなりますか。

○ 都築課長補佐

NOAELはE体とZ体の混合物であるピリミノバックメチルについて設定をいたしますので、もしこれがZ体だけをより分けたものとして設定するというのであれば、EとZの区別を厳密にして考える必要があると思うんですけども、原因はZ体にあるけれども、トータルのピリミノバックメチルとしてのNOAELはちゃんと数字としてとれていますので、ADI設定をする上では問題にはならないと思います。

○ 小澤座長

私の言うのは、Z体の尿中排泄による腎負荷というところがよくわからない。

○ 鈴木調査会座長

動態は変わらないと言っているのにね。

○ 小澤座長

そうなんです。動態は変わらないと言っているのは納得しますが、Z体の尿中排泄というのはZ体の尿中排泄なので、その減少はE体の尿中排泄だって同じように起こるわけですよ。突き詰めて言えば結局ドーズレスポンスカーブになるので、腎負荷というのが実体は何を示すのかよくわかりませんが、仮に腎負荷にしましょう。腎負荷の起こり方

を縦軸にとって、横軸に腎の中のZ体の濃度とかをとりますか。

そうしますとZ体、E体の濃度と横軸にとっていくと、恐らくZ体の方が低い用量あるいは濃度から腎負荷という悪影響が出るということなんだろうと思うんですけども、それにしてもこの表現は何か納得が行かないので、ちょっと直していただけないでしょうかということです。マイナーなことなので、メールのやり取りのようなことでよろしいかと思うんですけども、メーカーに働きかけていただければ幸いです。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 小澤座長

ほかに何か御意見はございませんでしょうか。よろしいですか。

そうしましたら、御説明を続けていただいてもいいでしょうか。お願いします。

○ 都築課長補佐

続いて、生殖発生毒性試験の方に移らせていただきます。

35 ページ、2 世代繁殖試験のところ、見られた所見としては一般の慢性毒性試験と同じように腎臓への影響、肝臓への影響が見られたということなんですけれども、病理用語でここだけ腎ネフロパチーという用語を使っていたので、用語を修正してくださいということで直していただきました。これについて、柳井先生からも事前に回答を了承するというコメントをいただいております。吉田先生からも了承ということでお返事をいただいております。

発生毒性試験について、代田先生から奇形あるいは変異の出現頻度が示されていませんが、骨化進行度に関するデータとともに確認できるというデータを事前にいただきまして、生データを代田先生にお送りして御覧いただいております。後ほどコメントをいただきたいと思います。

36 ページ、発生毒性試験、ウサギについて、高用量群 1,000 mg/kg 体重/日投与群では、胎児の検査動物数がほかの群の半分くらいになっている。リッターサイズから考えると、もう少し多くなるのではないかと。どういうことなのかということなんですけれども、理由といたしましては、供試動物 20 匹のうち 3 例が眼の異常などにより試験から除外されて、17 匹で試験を始めたんですけども、その後 2 例が死亡、2 例が早産、2 例に全胎児死亡が見られたので、胎児検査ができた腹数が 11 となったと。結果的に胎児の数が減ってしまったということでございます。

これはどういうふうに考えるかなんですけども、以前の評価の例では、胎児の動物数

があまりにも少なくなってしまうと、そのドーズでの胎児への影響がもう評価できないということで、検査対象から外してしまって、残った胎児、取れた胎児には影響はなかったんですけども、念のために NOAEL はその下のドーズとした例がございます。ここは先生にコメントをいただければと思います。

○ 小澤座長

では、代田先生、よろしく申し上げます。

○ 代田専門委員

ただいま御説明がありましたように、生データというか個別のデータを発生毒性試験について送っていただきました。

まずラットの発生毒性試験の方ですが、こちらのデータを拝見しましたところ、変異ですとか奇形の発生頻度に特に問題となる点はございませんでしたし、化骨の遅延を示唆するような所見も認められておりませんでしたので、ここの評価の内容でよろしいと思います。

ウサギのところですけども、胎児の数が少ないということはただいまの御説明でよくわかりました。では、奇形ですとか化骨の遅延があったかどうかということなんですけれども、いただきましたデータを拝見しますと、そういった奇形を示唆する、あるいは化骨の遅延を示唆する成績もございませんでしたし、骨化進行度も調べられておりましたけれども、これも差がないということで、高いドーズは親動物に影響を及ぼす量ですけども、胎児については問題は認められませんでした。ですから、ここでは胎児は 1,000 mg を無毒性量となっておりますけれども、私はこれでもよろしいと考えております。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。詳細に調べていただいて、よろしいかと思います。

では、よろしければ続きをお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、遺伝毒性の御説明をさせていただきます。こちらは若栗先生にかなり丁寧に御覧いただいて、表記の修正をいただいております。内容といたしましては、親化合物、原体の投与で *in vitro* の染色体異常試験のところ、+S9 のときのみ陽性が出たということで、ここは今年 1 月の審議のときにも太田先生から、ここだけ陽性が出ているんですけども、そのときにどういう代謝物が出ていたのかもはっきり調べられているわけでもないの、これ以上細かいコメントのしようもありませんというようなお話がありました。

ただ、全体としては遺伝毒性は問題ないだろうということでコメントをいただいていた

ところです。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。若栗先生、この修正その他に関して、何か御意見がおありであれば。

○ 若栗専門委員

修正と申しましても、内容の変わるようなものではございませんので、内容的には問題ないかと考えております。今、染色体異常試験のところコメントをいただきましたけれども、どうも毒性が出るような濃度でやっているというような記載が抄録にありますので、これはコンカレントの毒性があると、陽性の出ている濃度の毒性が強いところなのかどうかというのわかると思いますので、そこら辺がもしあれば、もうちょっとコメントできるかなという気はしております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。どうしますか。これは聞いた方がいいですか。

○ 都築課長補佐

では、念のために申請者に確認をしたいと思います。

○ 小澤座長

遺伝毒性がないということは確認できればいいわけなので、その辺りということになりますでしょうか。

○ 若栗専門委員

内容としましては、1月のときの話というのを今、御紹介いただきましたけれども、小核試験も2回やっておりまして、そちらの方でも陰性であるということと、あとほかの試験でほとんど何も出ておりませんので、特に問題はないと考えております。

○ 小澤座長

ありがとうございました。そうですね。では、マイナーなところで少し確かめていただければと思います。

それでは、続きをお願いいたします。

○ 都築課長補佐

以上で御指摘いただいたところはもうすべて確認が済んだかと思っておりますので、よろしければ食品健康影響評価の方の御説明をさせていただきたいんですけれども。

○ 小澤座長

全般的によろしいでしょうか。では、よろしく申し上げます。

○ 都築課長補佐

それでは、御説明させていただきます。この剤はまず植物代謝のところでは、特に親化合物に比較して、量的に多い代謝物というのはなかったかと思えます。

毒性の出方なんですけれども、主な毒性が見られた臓器は肝臓、腎臓及び血液ということで書かせていただいております。

発がん性試験において LGL 白血病、肝細胞腺腫、雌ラットに子宮腺がん、雌マウスで肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められた。しかしながら、それぞれについて遺伝毒性によるものではないだろうということ。LGL 白血病につきましてはヒトへの外挿性はないだろうということ。

以上を踏まえて、閾値を設定することは可能であると考えられたという結論をいただいております。食品中の暴露評価対象物質はピリミノバックメチル親化合物のみと設定をいただきました。

以上を踏まえて、表 34 の各種試験の NOAEL を比較していきますと、このうち最も低かったのが 2 世代繁殖試験で得られました 2 mg/kg 体重/日でしたので、これを根拠といたしまして、安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重/日を ADI の根拠ということに設定することができます。

以上です。

○ 小澤座長

どうも御説明をありがとうございました。それでは、今の御説明に従いまして、ADI の設定根拠を 2 世代繁殖試験の 2 mg/kg 体重/日ということで、ADI は安全係数 100 で除し、0.02 mg/kg 体重/日ということとなりますけれども、先生方、これでよろしゅうございませうでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

それでは、これでよろしいかと思えますので、今の値を ADI と設定するというので、農薬専門調査会の審議結果(案)としたいと存じます。

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願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、本日いただきました結果をこの部会の案といたしまして幹事会に報告させていただきます。一部御指摘をいただいたところにつきましては、確認の上、必要に応じて

農薬評価書の修正をしたいと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。それでは、そのような次第でよろしくお願いいたします。

それでは、その次の剤にそのまま入ってよろしゅうございますね。では、メトラクロールに入りたいと思います。

○ 高橋評価専門官

資料3がメトラクロールになるんですけども、その前に補足の説明をさせていただきたいと思います。本剤メトラクロールなんですけれども、この評価書の中にラセミ体であるメトラクロールというものを被験物質にしたものと、S体、S-メトラクロールというものを被験物質にした試験が2つ含まれています。

若干この辺を御説明させていただきたいと思うんですけども、評価書の4ページを御覧ください。4行目にあるんですけども、メトラクロールが1982年にこのラセミ体の形で初回登録されております。その後2005年に暫定基準の告示がありまして、そのときにS-メトラクロールを含むという形でポジティブリストの暫定基準の告示がされております。その後、2008年6月にS-メトラクロール。これがS体が80%、R体が20%という形で、活性成分にS体の濃度を高めたものなんですけれども、こちらの新規申請がございました。それに伴いまして、両方併せた形で厚生労働大臣より食品健康影響評価についての要請が来ているという経過でございます。

S-メトラクロールの抄録の最初のページを見ていただきたいと思いますと思うんですけども、よろしいでしょうか。この一番硬いところを開いていただいたところになるんですけども、ここに記載があるように、ラセミ体とR体の比率。まずメトラクロールの方は1対1、S-メトラクロールの方は今、申し上げたように80%と20%の比率になっています。殺草活性がS体の方が強いので、最終的には環境中への投下薬量が減らせるという点でメリットがあるということでございます。

このページ以降に申請者が2つの剤の同等性について、いろいろ考察をしております。両者ここに書かれていることを要約しますと、両者は代謝パターンが同等であり、中期的な亜急性等の毒性の結果、所見が同等であったと考察がされております。このことから、S-メトラクロールについては、慢性毒性と発がん性、繁殖の試験がメトラクロールの方で代替されている形になっております。

したがって、本日は通常の毒性評価に加えて、このメトラクロールとS-メトラクロ

ールの代謝と毒性が同等であるといったような中身と、最終的にはこの試験の省略が妥当であるか。この点について御議論いただきたいと思います。

では、改めまして、評価書の説明に入らせていただきます。

評価書の9ページになります。構造式は6.に示したとおりでございます。

開発の経緯でございます。まずメトラクロールの方が1970年に現在のシンジェンタによって開発された剤でございます、酸アミド系の除草剤でございます。

超長鎖脂肪酸の合成阻害によって植物を枯死させるというもので、日本においてはかんしょ、だいず等に登録があります。海外におきましてはとうもろこし、だいず等に登録が取得されております。今回、S-メトラクロールにつきましては、かんしょ、だいずへの新規申請ということで申請がなされております。

10ページにまいります。標識体としましては、メトラクロールのフェニル基を標識したものとカルボニル炭素を標識したものとS体のフェニル基を標識したもので、ここでS体と申し上げておりますのはS体の単剤ということで表記してございます。

10ページの「1. 動物体内運命試験」でございます。

「(1) 動物体内運命試験 (ラセミ体)」でございます。こちらの四角の中に書かせていただいているんですけども、抄録の中の16ページからの試験と43ページからの試験につきましては非常に古いもので、その後にやられました新しい試験の方でカバーされているということで省略をしていいでしょうかということで、問いかけさせていただいております。

小澤先生の方から、後の試験でカバーされているので省略はいいのではないかというコメントをいただいているところでございます。

「①血中濃度推移」でございます。ラットを用いまして単回経口投与で血中濃度推移が検討されております。吸収は速やかでございました。T_{max}は4時間程度、性差は認められないということとなっております。

11ページ「②排泄」の試験でございます。低用量、高用量、反復、静脈内投与で試験が実施されております。168時間以内に90%以上のものが排出されております。静脈内投与と経口投与で尿中と糞中排泄に差がなかったということから、腸管の吸収率は非常に高いということが推定されました。高用量の方では、糞中排泄が多くなるんですけども、その他の群では、雄では糞中排泄、雌では尿中排泄が主要排泄経路でございました。

「③胆汁中排泄」でございます。胆管カニューレを挿入したラットを用いて試験が実施されております。そのほかに一部の別のラットから採取した胆汁を更に胆管カニューレ

を挿入した SD ラットの十二指腸に注入するという試験で、腸肝循環について検討がされております。胆汁中排泄率は 75.6% ということで、胆汁排泄が有意な排泄経路であると推定されました。また、この十二指腸の注入の試験から腸肝循環が示唆されるという形でございます。吸収率としましては 92~98% であると考えられました。

「④体内分布」でございます。投与 8 時間後では胃腸管、肝臓、血液等に分布があるんですけども、その後、投与後時間が経ちますと血中濃度がほとんど変化がないということで、被験物質の一部が血球と結合しているということも示唆されております。全身オートグラフィーにつきましても同じような体内分布が認められております。

終了時には血球に対する放射能濃度が高いという形で、その後のページに表 4、5 という形で分布を示させていただいているんですけども、投与の終了時の方を見ると、いずれも血球、赤血球というのが一番頭に来ているので、そういう形で残っているというのを見ていただけるかと思えます。

14 ページの「⑤代謝物の同定・定量」でございます。こちらの代謝物は非常に広範囲に出てくるんですけども、主要なものとして D と C、ここに示したようなものが出ていまして、D につきましては尿中、糞中で 10% を越えるようなものもございました。それ以外は 10% を超えるものは特に認められておりませんでした。

15 ページでございます。動物体内運命試験は S 体を用いて実施しております。

まず「①血中濃度推移」でございます。こちらにつきましては、投与 1 時間後に最高濃度に一度達するんですけども、その後再び血漿中の濃度が上昇するという挙動を取っております。1 時間を除いた形で T_{max} を計算しますと、低用量で 8 時間、高用量で 12~18 時間という結果になっております。

16 ページ「②排泄」でございます。こちらでも単回、反復で実施がされております。やはり 168 時間で 90% 以上の排泄が認められておりまして、こちらにつきましては主要排泄経路が糞中という結果でございました。ただし、雌につきましては尿中と糞中の差が小さいという結果が出ております。

「③胆汁中排泄試験」でございます。こちらにつきましても胆汁中排泄率 97.8% ということで、主要排泄経路であることが示されております。体内吸収率としましては 100% 近いものと算出されております。

「④体内分布」でございます。12~24 時間で最高値に達しております。その後、減少しているんですけども、全血ではやはり緩慢な減少という形になっております。終了時では全血に対する放射能濃度の分布が最も高いという結果になっております。

18 ページ、メトラクロールと S 体の代謝試験の比較ということで、試験が実施されております。

「①排泄」でございます。こちらにつきましては、総排泄量はラセミ体、S 体でほぼ同様の挙動という形になっております。ここの結果だけ見ますと、尿と糞の割合では S 体で糞中がやや多いのかなというような結果でございます。

18 ページの下の方「②代謝物分析」でございます。先ほどの排泄試験で用いた試験を分析しようとしているんですけども、特に代謝物の同定自体はしておりません。尿中には 18~31 の画分に分画されまして、S 体と R 体で多くの分画が共通しているという形で結果でございました。

最終的な結論としましては、19 ページの 11 行目です。こちらの S 体とメトラクロール投与群では、多くの代謝画分が共通しており、S 体もメトラクロールと同様の経路で代謝されると考えられたという考察がされております。

続きまして、ラットの血球での減衰に関して、ラセミ体で試験が実施されております。先ほどの試験の結果、血中における残留が比較的長いということで、これを検討する試験が実施されております。

血漿中の濃度は投与の 2 日後に $0.23 \mu\text{g/g}$ が最大値でございまして、その後に減衰してくるんですけども、赤血球中の放射能濃度は投与 2 日後に $8.86 \mu\text{g/g}$ 、30 日後にも $5.2 \mu\text{g/g}$ 存在したという結果で、赤血球中の推定半減期が 26.5 日という形でされております。

続きまして、今度は *in vitro* の方で、このメトラクロールと赤血球を見た S 体を使っておりますけれども、試験が実施されております。ヒトとラットの血液を用いて、S 体の標識体を添加して試験が実施されました。

ラットでは 89% の放射能が細胞質の蛋白分画に存在しておりました。ヒトの方では血漿中に 72.2% の放射能が存在するというので、この試験の結果、ラット血球へのメトラクロールの強い結合は種特異的な現象であると、ヒトには当てはまらないと考察がされております。

ラットではヘモグロビン分子グロビン部分の Cys 残基の表面全体に存在するというので、ここ結合しやすいと。ヒトの方ではそれが存在しないということなので、種差によって、ヒトの方には影響がないだろうというような結論となっております。動物代謝については、小澤先生の方から総括的なコメントをいただいております。

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。御説明いただいたとおりで結構かと思えます。一番目立つところは、赤血球への分布ということなのでございますけれども、これは主要組織における残留放射能濃度がたたき台の 13 ページに書かれてございます。表 4 ですが、投与後 8 時間と 72 時間の比較も、できればもうちょっと長いところを比較したいという気持ちはあります。例えば低用量の一番上の雄の投与後 8 時間と 72 時間を比較するというだけでもいいと思いますが、血球などで見ますと投与 8 時間後では 0.583、血液では 0.380 という数字が書かれておりますが、投与後 72 時間では血球 1.138、血液 0.573 と非常に赤血球への結合が強いということを反映した結果になっている。

それに対して種々の組織を見てみますと、例えば腎臓ですと投与後 8 時間、0.355、肝臓で 0.623 という数値が投与後 72 時間では、腎臓が 0.1 まで減っていますし、肝臓では 0.116 まで減っている。血漿がもっといいのかもしれない。血漿で見えますと投与後 8 時間で 0.091 が血漿で、72 時間で 0.019 まで下がっている。

こういうことなので、血漿中の濃度が排泄速度と関係しているということが言えて、またその比例関係ですね。72 時間までで 0.091 が大体 4 分の 1 以下に下がっている。その比例関係がいろいろな組織でも成り立っているということなので、排泄はきちんと起こっているということが、このデータから読み取れます。特に残留性を危惧させるようなデータもありません。赤血球に対する結合性も種差が明確にあるということが示されていますし、妥当な考察もされているということで、このデータはきちんと読めると私は判断いたします。

同等性に関しましては、評価書 20 ページのところ少し意見を書かせていただきましたけれども、動物体内運命試験では、S 体とラセミ体の中で使われている投与量が異なっております。

投与量が異なっていて、しかも 11 ページの血漿中放射能濃度推移というところがラセミでございます。低用量、高用量というのがラセミですから 1.5 mg/kg 体重というのが低用量ですか。高用量が 300 mg/kg 体重というドーズ設定になっております。

C_{max} の比率を比較していただくのが一番よろしいのかと思えますけれども、低用量ですと本当に大まかにまるめて、0.1 と読んでいいかと思えますが、高用量ではそれが 20 よりもうちょっと多いくらいですか。そうすると投与量比が 200 で、この C_{max} の公比も大体 200 となっていて、明確に線形性があるんです。

S 体が評価書たたき台の 15 ページでございます。低用量が 0.5 mg/kg 体重、高用量が 100 mg/kg 体重で、やはり公比 20 倍ということではありますが、これを C_{max} を比較しますと、

雄の方は 3.87 より大きいということになっていますが、それでも最低値の 3.87 と低用量の 0.03 を比較すると、これだけでもう 100 倍になっているわけです。

ですから、S 体の方はこの高用量ですと線形性が保てていないということで、要するにこれは代謝が恐らく飽和しているのだらうと思われます。ですから、このようなドーズ設定で、しかも片方は線形性が認められるのに、片方は線形性が認められないというところで同等性を比較するというのは、なかなかきちんとしたことは言えないということが正直なところではあります。今、御説明いただいたように、尿糞中排泄率、排泄速度あるいは腸肝循環が見られるという特質。そういったことを考えてみて、厳密な同等性を確認する手続はとられていませんけれども、否定する材料はないということと言えるのではないかと思います。

ですから、この後の御審議で毒性に関して、特に問題になる同等性を否定する問題が出てこない限り、これは同等と考えて評価をしてよろしいのではないかとというのが私の意見でございます。以上です。

何か先生方から特段の御意見がございましたら、どうぞ。

○ 吉田専門委員

私も今回、以前にもこのような形があったと思うのですが、一番気になりますのは代謝、動態でどうだったかなということで、今、小澤先生からほぼ同じと考えてもよいのではないかと御指摘をいただきましたので、それを基に毒性試験の方も評価できるので助かります。

○ 小澤座長

ありがとうございます。よろしくお願ひいたします。

○ 都築課長補佐

先生、ついですが、血球との結合については、本剤に似た剤でプレチラクロール、ブタクロールというのを以前、農薬専門調査会で審議しているんですけど、やはり同じように血球に結合して、ヒトの血液も使って結合性などを見ているんですけど、ヒトの血液には付かなかったというのがそれぞれの剤でデータが出されています。この剤についても同じ結果が出ていると思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうですね。普通考えられることは、これは蛋白結合としか言いようがないわけで、システインということをやっていますので、システインの SH にこの剤が何らかのいわゆる代謝活性化というものを受けて結合していると考えざるを得ないの

ですが、その辺りを何か毒性との関係で血液毒性に反映するようなことがあるのであれば、少し考えたいと思いますが、特にそういうこともなさそうだと思いますので、これはこれで 125 番目のアミノ酸のシステインのあるなしということと、実験も実際にやっていますのでよろしいのではないかと思います。

○ 根岸専門委員

今のところなんですけれども、グロブリンの恐らくメタグロブリンの 125 番のシステイン残基だと思うんですが、その説明文章の表現なんです、「表面全体に存在し」というのが理解できなくて、グロブリンの 125 番のシステイン残基は 1 つしかないと思いますが、何の表面全体に存在して結合と言っているのかが、今読ませていただいて、理解できなかったんですが、説明があれば教え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。全くおっしゃるとおりですけれども、ここはどうでしょう。データをどうのこうのということではないのですが、何か。

○ 高橋評価専門官

申請者の確認をとらせていただきたいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。分子構造上、表面に露出しているとか何とか、そういう表現のかなと思いますが、確認をしていただきましょう。

○ 鈴木調査会座長

先生が言われていた線形、非線形の代謝様式の話のところを若干補うとすればということなんです、この剤は非常に吸収が早くて、血中のピークに一過性に非常に高いものができて、徐々に減っていくんですが、その後、非常に明瞭な腸肝循環による 2 つ目のピークができてきます。その辺のところ若干ラセミ体、S-メトラクロールの間で違っているようで、そのくらいの違いだけで、トータルで見ると排泄率とか残存率とか、そういったものがあまり変わりませんから、後は生物活性の方ですね。毒性とかいうようなところを見て、同等であるというのであれば、そういう形でやっていいの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す。そのこともございます。あと、私はしゃべっているながら、自分で気になってしまったことが 1 点ありましたが、確認したので一応申し上げますと、低用量の線形性がありそうなドーズを今度はラセミ体と S 体で比較して、きちんと線形性

があるのかということが気になってしまいました。11 ページと 15 ページとを比較しますと、11 ページのラセミ体の 1.5 mg/kg 体重の用量で C_{max} が 0.09。それに対して S 体の 0.5 mg/kg 体重、つまり 3 分の 1 の投与量で 0.03 ということで、これは間違いなく 3 対 1 の比率になっているということもあるので、大丈夫だろうと思います。本当は AUC をちゃんと比較しなければいけないところですが、大丈夫なのではないかと思います。以上です。

もしよろしければ、植物の方に。

○ 高橋評価専門官

20 ページの植物代謝の方を続けて御説明いたします。この植物代謝なんですけれども、とうもろこし、レタス、ばれいしょ、だいで合計 17 本の試験がございます。とうもろこしは数が多くて、整理したいとは思ったんですけれども、代謝物もばらばらに出ていたりして整理が付かない状況なので、一応すべて掲載した形で御説明させていただきます。

(1) ラセミ体を用いたとうもろこしの試験でございます。土壌表面処理で試験が実施されました、その結果、可食部への移行は少ないということ、土壌中の放射能は経時的に減少したという結論でございました。

21 ページでございます。こちらにつきましてもラセミ体を使いまして、播種した後にメトラクロールを混合した土壌を表面に広げるといって試験が実施されておまして、こちらにつきましても表 14 の子実の 16 週目を見ていただきますと、0.05 mg/kg という形で残留は少ないという結論が出ております。

(3) でございます。こちらなんですけれども、試験の目的があまりはっきりしないんですが、葉っぱの葉片をメトラクロールの水溶液に浸漬したもの。もしくは茎に本剤を注入したものという形で試験が実施されております。この試験はなかなか植物体は通常は土壌表面処理で使用すると思うんですけれども、植物中の代謝物をいっぱい見ようという形で、無理やり植物体に入れ込んで試験をやっているような状態でございます。この結果としまして、注入試験の方では代謝物 W と U が出ておりました。

22 ページ、とうもろこしで、こちらはラセミ体の注入試験でございます。注入部位より上の方を試料として代謝物の分析をしまして、代謝物 T というものが同定されております。こちらからの主要代謝経路を推定しているんですけども、グルタチオンとの抱合から脱離によるメルカプタンの生成、主にこのほか、抱合と加水分解という形で代謝経路が考えられております。

(5) 水耕栽培でとうもろこしの試験をしております。この結果、71.8%の放射能はとうもろこしに吸収されたという結果になっております。地上部には抱合体が多く存在してお

りまして、代謝物としましては T が 70% の、U が 10~20% 存在したという結果でございました。

23 ページ (6) のとうもろこしの試験、こちらも茎葉部に注入したものと土壤に散布して処理したもので試験が実施されております。試験条件はいろいろと変えて実施しておりまして、それは表 16 に示してございます。

そちらなんですけれども、この結果としまして、24 ページの方に推定代謝経路を推定しているんですけれども、こちらではグルタチオン抱合体として I、システイン抱合体の J、チオ乳酸抱合体の K、スルホキシド誘導体の L、グルコース抱合体の N と M といったもので、先ほどとは違う形の代謝物になっている結果でございました。いずれにしましても、子実中の残留放射能は低いという結果でございました。

(7) のとうもろこしの 3 葉期に散布をして、代謝試験が実施されております。20 行目のところにあるんですけれども、可食部への移行はごくわずかでありました。こちらはラセミ体と S 体を比較した形になっているんですけれども、その結論としまして 29 行目のところ、代謝物分画及び各画分の放射能分布はメトラクロール、S 体散布区で同様でありました。代謝経路としましては同様であると考えられました。

とうもろこしが以上でございまして、25 ページがレタスの試験でございまして。こちらも播種後にメトラクロールを混和した土壤を表面に広げて試験が実施されております。葉中の主要代謝物としましては、L が 21.9% 存在しました。そのほかに K、T、U といったものが検出されております。主要代謝経路としましては、チオ乳酸抱合体が生成されるという経路が推定されております。

26 ページ、ばれいしょの試験になります。ばれいしょを植え付けた後に土壤にメトラクロールを混和したものを表面に広げて試験が実施されております。葉と塊茎中の分析をしていますけれども、とうもろこしで認められた画分と同様の 8 分画の成分が認められております。主要代謝物としましては T、U 及び AN16 といったものが存在しまして、塊茎中に収穫期の 21 週後に 0.13 mg/kg の放射能分布が見られました。

(10) ラセミ体を用いたばれいしょの試験でございまして。こちらもメトラクロールを混和した土壤を表面に広げて試験が実施されております。成熟期の塊茎中で 0.36 mg/kg の放射能分布が認められました。ここで小林先生の方から、代謝物の構造式に誤りがあるということコメントをいただいておりますので、申請者の方に伝えたいと考えております。

(11) もばれいしょを用いた試験でございまして。こちらは茎葉散布で試験が実施されておりまして、最終的に成熟期の塊茎中の放射能として、0.03 mg/kg で可食部への

移行は少ないという結論でございました。

更に(12)としまして、ばれいしょを用いた試験、こちらでも可食部へは移行しないという結論でございました。

29ページの(13)ばれいしょととうもろこしを比較した形で試験が実施されております。試験条件としましては表25にそれぞれ処理方法等を示してございます。こちらの両者の比較をした結論としまして、27行目の最後から出ているんですけども、代謝パターンは類似しておりました。代謝経路もほぼ同じであると考えられております。

30ページ(14)だいずの試験でございます。だいずの播種後にメトラクロールを混和した土壌を表面に広げて試験が実施されております。子実、油かす、だいず油を試料として試験が実施されておりますが、その結果としまして、表28のところに出ておりますけれども、子実、油かす、だいず等への移行は少ないというような結論でございます。

(15)だいずを用いた試験でございます。こちらにつきましても子実中への移行は、先ほどよりは少し多いんですけども、0.49 mg/kgという結果でございました。

(16)で代謝物の同定をしているんですけども、とうもろこしとだいずと同じ8種類の代謝画分が存在しまして、代謝物としましてT、AN16というものが検出されております。

最後の試験(17)はS体を用いただいずの試験でございます。通常量と通常の3倍量を使って試験が実施されました。結果としまして、代謝物の同定をしているんですけども、33ページの方でございますが、I_{3a}というものが出ております。そのほかJ、Vといったものが10%を超えて存在しておりましたが、それ以外は10%を超えるものは特に認められませんでした。

この結果から、だいずにおけるS体の主要代謝経路としましては、グルタチオンとの抱合を第一段階とするグルタチオン経路及びクロロアセチル側鎖の酸化を第一段階とする酸化の二通りの経路が存在すると考えられております。

植物につきましては、若干整理ができればいいかなと思うんですけども、その辺を含めて、何か御意見をいただければと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。大変いろいろな試験項目が行われていますけれども、小林先生、これは本剤はこれだけ多様な試験を行ったということに関しては、どのような理由が考えられるのでしょうか。あるいはまた、まとめられるというようなことがもしあるのであれば、評価書たたき台にまで入れる必要もないというような試験があるのであれば、それはそれでまた考えられるかと思いますが、いかがでしょうか。

○ 小林専門委員

私もこれを読ませていただいたときに、ちょっと難しいなと思って、事務局の御苦労も大変だったなと思ったんですけども、要はS体とラセミ体と一緒にした報告で、S体の評価をラセミ体の試験で代用しようとするところもあるので、何か複雑になっているんですけども、NON-GLP だからって悪いということは勿論ないと思うんですね。ですから、とうもろこしのところのように特色みただけでとらえるか、これは植物代謝なので、結局代謝がどういうふうに行くかのいうところにとどめておきたいところでしょうか。

特に評価書 24 ページの (7) のとうもろこしのラセミ体と S 体の比較などというのは、私を入れておいた方が良くと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。とうもろこしに限ったことではないのかもしれませんが、どうでしょうか。ただ、あえて評価書たたき台で切ってしまうという積極的な理由もないような気もするんですね。事実、試験結果は試験結果として載せておくのは構わないような気はするんですけども、委員会としての議論として、この剤の用途あるいは特色をかんがえたときに、これだけ多様な試験をやらなければいけない何かその理由というのは読めるものですか。

○ 小林専門委員

というより足しているのは S 体ですね。それ以前のも一緒にあるから増えているような感じがするのではないのでしょうか。

○ 小澤座長

そうすると確かに今おっしゃられたように、とうもろこしに限って言えば、ラセミ体と S 体を両方書いてくれているような 24 ページのものは積極的に残すのがいいでしょうし。

○ 小林専門委員

私も案としてもう一回整理して提出してもよろしいでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。メーカーに聞くほどのことでもないと思いますし、小林先生、大変恐縮ですが、そのようにしていただければと思います。

あとは特に私からは気になるところはないんですけども、鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

後でまた議論をした方がいいのかなと悩んでいるんですけども、まだ話が出ていないんですが、39 ページのところで作物残留で分析対象が代謝物 T と U というのが出てくるん

ですね。この辺のところの意味づけを植物代謝の方の話でも、もしできるんだったら、教えておいていただいた方がいいのかなと思っていました。

○ 小林専門委員

先ほど T が主要代謝物だというのがありましたね。

○ 都築課長補佐

いろんな試験で T と U はいっぱい出ています。

○ 小林専門委員

だから、それは入れておかないと。

○ 鈴木調査会座長

ただ、資料の一番最後のところかな。抄録の N-275 辺りのところで見ると、T とか U とかは全然入っていないんです。

○ 小澤座長

一番最後の方の折込みたいのがありまして、代謝分解の概要というものです。

○ 小林専門委員

174 ページですね。

○ 鈴木調査会座長

この表はどんな試験でどんな代謝物がどれくらい出ていたかというのを全体を通じてまとめているんですけども、ここに T と U が入っていないんですね。通常、分析対象化合物にするようなものであれば。

○ 高橋評価専門官

メトラクロールも S-メトラクロールも同じものが付いているんですけども。

○ 小林専門委員

定量限界以下とか書いてありませんでしたか。それだとヒトも出しておかないとおかしいんですね。

○ 鈴木調査会座長

代謝物だというような部分が一方でありながら、実際に。

○ 小林専門委員

検出されなくても出しておかないと確におかしいですね。

○ 鈴木調査会座長

この辺の理由がよくわからない。

○ 小林専門委員

そうですね。

○ 高橋評価専門官

評価書の 26 ページのところ、私の説明が十分でなかったんですけども、(9) ばれいしょの試験の 16 行目辺りに、加水分解して出てくる代謝物と、これも一応通常の抽出でなくても、特にやはり書いておくべきですね。

○ 小林専門委員

これは 18.1% 出ていますね。

○ 鈴木調査会座長

多分、有機溶媒で抽出をして、抽出物に対して 6 規定塩酸で加水分解している。だから、普通だったら見つからないんだけど、塩酸で切ると見つかるよ、しかも量はかなり多いよと読み取れるわけです。

○ 小林専門委員

それは出ていますか。

○ 都築課長補佐

載っていない理由をここで考えても多分わからないと思いますので、なぜ載せなかったのかを聞いて、載せた方がいいのではないかという方向で聞いてみようと思います。

○ 小澤座長

それでよろしいのではないのでしょうか。よろしく願いいたします。

もしよろしければ、先に進んでいただいて、よろしく願いします。

○ 高橋評価専門官

33 ページ「3. 土壌中運命試験」でございます。

「(1) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験 (ラセミ体)」でございます。試験条件は幾つか変えてやっけていまして、この表 34 に試験区①～④ということで示させていただいております。

それぞれの結果、残っている量としましては、この 3 行目のところにあるんですけども、非滅菌だと 12 週間で 7.4% くらいまで減少する。滅菌ですと 64.8% 程度にしか低下しないということでございました。分解物としましては、P と Q といったものが存在するほか、CO₂ が発生しておりました。

「(2) 好氣的土壌中運命試験 (ラセミ体)」でございます。こちらは主要分解物が 19 行目のところにあるんですけども、主要分解物としては Q というものが見つかっております。

それぞれ試験区、こちら表 35 にあるとおり 4 つ試験区があるんですけども、それぞれの半減期としましては 7~35 日という形で算出されておりました、土壌中水分が少ないもの、温度が低くなると若干分解が恐らくなるという結果でございました。

35 ページ「(3) 好氣的土壌中運命試験比較試験 (ラセミ体、S 体)」でございます。ラセミ体と S 体を用いて試験を実施しておりますけれども、結果としましては 11 行目にありますとおり、土壌中放射能分布に大きな差はないということでございました。

主要分解物としましては、いずれの検体でも Q と V といったものが検出されております。半減期としましては、非滅菌土壌におきまして、メトラクロールが 7.5 日、S 体で 8.8 日ということで算出されました。

36 ページ「(4) 土壌吸着試験」でございます。有機炭素で補正した吸着係数としまして、70.7~184 という結果でございました。それほど吸着しやすくもないという結果でございます。

(5) で S 体を用いまして、吸脱着の試験が実施されております。こちらを見ますと、吸着係数と脱着係数の差が大きいものもあるんですけども、比較的同じような数字ということで、離れたりくっ付いたりしやすいというような特徴があると思います。

(6) としまして、S-メトラクロールを用いまして、吸着試験が実施されております。こちらの結果もほぼラセミ体と同じような結果で、有機炭素で補正したもので 87.3~247 という結果でございました。

37 ページ「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験」でございますが、各種の緩衝液を用いて実施しているんですけども、pH 1~9 までですと推定半減期が 200 日以上、pH 13 で 30℃の条件で約 32 日ということで算出されました。

(2) が S 体を用いた加水分解試験でございます。こちら半減期は長く 1 年以上ということで算出されました。

(3) の水中光分解試験でございます。自然水を用いまして、ラセミ体で実施しております。親化合物は徐々に分解していくんですけども、試験終了時には 26.9%程度に減少しておりました。CO₂ の発生が見られまして、分解物としては 40 以上の成分が存在しました。R 体と S 体の比は 1 対 1 で特に分解がない形で、異性体に特異的な分解がないということで考えられました。半減期としましては 57.8 日と算出されております。

「(4) 水中光分解試験」でございます。こちらは結果としましては、蒸留水と自然水でそれぞれ半減期が 133 日、自然水の方では 33.2 日ということで算出されております。

「(5) 水中光分解試験」でございます。こちらはS-メトラクロールを用いたものでございますけれども、同じく蒸留水の方で長く、自然水の方では30日程度という形で結果が出ております。

「5. 土壌残留試験」でございます。

(1) がラセミ体を用いて親化合物を分析対象とした試験が実施されておりました、圃場の際、一番長いもので半減期20日程度という結果でございました。

39ページの(2)として、S-メトラクロールの土壌残留試験でございます。こちらは圃場の方でやや短く最長で、こちらはS-メトラクロールと分解物のQとVを合わせて分析しております、合わせた形の半減期としまして、圃場で最大で9日という結果でございました。

(3) としまして、ラセミ体とS-メトラクロールを両方同時に処理しまして、土壌残留性の比較をしております。こちらの結果からしますと、表42のとおり、ほぼ同じであるというような結果でございました。

39ページ「6. 作物残留試験」でございます。

(1) がとうもろこし、だいず、枝豆を用いて、メトラクロールと先ほど話がありましたTという分析対象とした形で作物残留試験が実施されております。

結果としましては40ページの方にあるんですけども、ほとんど検出限界以下でございまして、検出されたものとしましては、散布の116日後のにんじんの根っこの0.01 mg/kgという結果でございました。可食部における代謝物のTとUはすべて定量限界未満でございました。

この残留のありましたにんじんの根部を用いた推定摂取量を表43の方に掲載してございます。こちらにございますとおり、十分低いと考えられる推定摂取量でございました。そのほかの作物につきましては、検出限界未満であったということから、計算はしておりません。

40ページの(2) ラセミ体とS-メトラクロールの比較の形で作物残留試験が実施されております。とうもろこしを用いて実施されておりました、結果としましてはすべて定量限界未満という形で、結果は41ページの表44で掲載してございますけれども、定量限界未満という形でございました。

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。御説明していただいた結果を通して、小林先生から何

か御追加その他はございますでしょうか。

○ 小林専門委員

追加というよりは、土壌残留試験は植物と土壌由来の代謝物ということで、VとQをやっていると思います。作物残留の方は植物由来でTとUが出るので、それを実施しているということではよろしいと思うんです。

あと割合丁寧に水中、光などもラセミ体とS体をやられていると思うので、これは1999年くらいなんですね。ただ、加水分解とかのラセミ体はもうNON-GLPのときの1970年くらいでやっているんです。S体を追加したのが1999年というので、もしそういうところをまとめるといふのであれば、一個の表にしてしまうとか、そういうことでもよろしいかと思っています。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。今の御説明で、測定する対象代謝物を取り上げる根拠もわかったように思いますし、試験もよくやっているということで、表のまとめ方に関しては事務局と小林先生とで御相談をいただいて、決定していただければと思います。申請者に問い合わせるところは、抄録の表の中にTとUがなぜ載っていないか。この1点でよろしいかと思っています。

ほかに何か御意見がございましたら、よろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

構造式はm-96とかにも載っているかと思っていたんですけども、ちょっと見落とししました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。よろしければ一般薬理試験に移っていただきたいと思います。

○ 高橋評価専門官

41ページの「7. 一般薬理試験」でございます。

(1) としまして、ラセミ体を用いた試験が実施されております。マウスの中枢神経系でやや低いところまで反応が見られております。

その傾向は(2)のS-メトラクロールとラセミ体を両方同時に投与しているんですけども、そちらでもマウスに中枢神経系で比較的低い用量まで反応が見られました。

45ページ「8. 急性毒性試験」でございます。ラセミ体、S-メトラクロールはほぼ同等なんですけれども、いずれも普通物で、症状はいろいろ出ております。ただ、値的には特段大きいものではございませんでした。

49 ページ、刺激性、皮膚感作性に関する試験でございます。全体としまして、刺激性が軽度、感作性は陽性という結果でございました。

ここまで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。同等性の問題ですけれども、これは一般薬理試験と急性毒性試験を見る限り、目立ってこれという差はないんですね。

何か先生方から御追加はありますでしょうか。よろしければ先に進んでいただきたいと思えます。

○ 高橋評価専門官

48 ページの「10. 亜急性毒性試験」でございます。

(1) 90 日間の亜急性毒性試験、ラットでラセミ体で実施しております。3,000 ppm まで混餌で実施しております。結果は表 50 の方に記載してございます。血液系の指標に幾つか所見が見られております。体重増加抑制と腎臓に少し所見が見られております。

吉田先生の方から表中の修正をしていただいております。無毒性量としましては 300 ppm ということでございました。

(2) ラセミ体を用いたラットの試験でございます。9,000 ppm まで混餌で実施しております。同じく肝臓、心臓、血液の指標が動いているというような結論で、無毒性量としましては先ほどと同じ 300 ppm ということで結論されております。

(3) が S-メトラクロールを用いた亜急性毒性試験でございます。こちらは 10,000 ppm まで混餌で試験が実施されております。結果は表 54 の方に記載してございます。

同じく血液のパラメーターは動いております。そのほかに腎臓、肝臓の重量が動いている結果でございます。無毒性量としましては、同じく 300 ppm でございました。

もう一本、(4) としまして、S-メトラクロールを用いた混餌試験で、亜急性毒性が実施されております。こちら表 56 を見ていただきますとおり、血液のパラメーターと肝臓、腎臓の重量といったものが動いております。無毒性量としましては、300 ppm で無毒性量をとれております。

(5) イヌを用いた S-メトラクロールの試験でございます。イヌは S-メトラクロールの試験のみになります。

表 57 はラセミ体と書いてあるのは S-メトラクロールの間違いかと思うんですけれども、これは途中で 2,000 ppm のところで摂餌量が著しく減少したということで、用量は 2000 ppm から 700 mg/kg に変更しております。

結果は表 59 の方にあるんでけれども、死亡例は認められておりませんでした。摂餌量の減少と体重増加抑制といったものが見られまして、無毒性量としましては 500 ppm という結果でございました。

(6) 28 日間でラセミ体と S-メトラクロールを比較する形で、亜急性毒性試験が実施されております。

GLP 試験なんですけれども、30 ppm と 300 ppm のメトラクロールにつきましては、検体摂取量がうまく算出できなかったという形で、空欄の形で書かせていただいております。

藤本先生からおおよその数字なり、どのくらいのずれかというものを書いておいた方がいいのではということで、表中には入れていないんですけれども、値としましてはこの設定濃度に対しまして、30 ppm で 491%、300 ppm で 31.7% というようなずれが生じておりました。

試験結果としましては、表 60 の方に示してございます。並べてみていただくとよくわかるんですけれども、ほぼ肝臓、腎臓といったところ。あとは血液のパラメーターが動くという形で、かなり似通った形の毒性所見が見られております。結論としましても、52 ページの 3 行目のところにありますとおり、各用量群で類似の症状が認められており、毒性は同等であると考えられました。

吉田先生の修文を一部反映させていただいております。無毒性量としましては、いずれの投与群でも 300 ppm であると考えられました。

亜急性まで、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。今の御説明に関しまして、毒性の先生方からございますか。泉先生、どうぞ。

○ 泉専門委員

細かいことですが、50 ページの表 54 ですね。3,000 ppm の一番下に「好酸性核内封入体」というのがありますが、これは肝臓で、しかも核内でなくて細胞質でしょうか。

○ 高橋評価専門官

確認させていただきます。

○ 泉専門委員

それでこれを 3,000 ppm のところに書くのか、それとも 10,000 ppm の方に書くのか。どちらが正しいか。

○ 吉田専門委員

10,000 ppm ですね。

○ 泉専門委員

T-44 ページです。有意差があるのは一番のところだと思います。

○ 小澤座長

T-44 ですか。ということは 10,000 ppm ですか。では、そのようにお願いします。

ほかに何かございませんでしょうか。よろしいですか。どうぞ。

○ 吉田専門委員

まとめの形になりますけれども、今、御説明があったとおり、ラット及びイヌの毒性試験に関しまして、ラセミ体、S 体とも非常によく似た、同じような用量を振っていただいていたものですから、比較がしやすくて、あまり大きな毒性の違いというものもありません。

かつ出てきた毒性というのが体重増加抑制と恐らく一番顕著な、あと若干肝臓等には出ておりますけれども、重篤性というのもございせんし、同じようなところで大体 300~1,000 ppm の間で無毒性量があるということで、非常に毒性学的には亜急性毒性までの結果を拝見しても、同じような毒性がラットと、この後 6 か月のイヌが出てきますけれども、比較しても同じような形だと思います。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。あとは用量設定のところですか。藤本先生、どうぞ。

○ 藤本専門委員

メトラクロールの方は注の説明によれば、飼料中の検体濃度が許容限界を超え、設定濃度と大きく食い違ったため計算しなかったとなっていて、確かに報告書にもまさしくそう書いてあるんですけども、こうなったときにどういうふうに報告書を書くのかなと思いますが、現実には一番最初のデータまで戻ると、飼料中の濃度を 2 回くらい測定しておりますが、それがまた結構食い違っていて難しいんですけども、一応それをデータとして出しておかないと、最終的に毒性試験の表 60 を出したときに 300 ppm 以下という意味がほとんどなくなってしまうので、やはりそれはまずいのではないかという気がします。報告書としてこれでいいのかとかあるんですけども、一応ここではそういうふうにしておいたらどうかと思います。

ただ、見ておわかりのとおり、これは 30 ppm の方が高濃度で 300 ppm の方が実際には低濃度というようなことになるかと思うので、大勢には影響ないわけで、吉田先生が先ほど

おっしゃったような、実際に毒性が見える 300 ppm 以上とところはデータがあるわけで、それは同等性もちゃんと見えるので、そういう点では問題ないわけですがけれども、無毒性量をどこというときに変な感じになってしまうので、それは参考として、ここの評価書としては出すべきではないかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。どうしたものでしょうね。鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

確かに全体を通して見ると、特に 30 ppm と 300 ppm のところがデータがないというのはあからさまに奇異な感じがします。だけれども、とりあえず 3,000 ppm と 5,000 ppm のところでは、ラセミ体と S-メトラクロールのところで、ほぼ同じような形になっているところを見ると、これはそちらの高濃度の方は測れていたんだらうなど。

実際上の毒性所見の問題とかいろいろなことを考えていくと、恐らく用量設定でやった試験そのものは正しくやられていたんだらうなどと言えるんですけども、その餌をはかるところだけがなぜかうまくいっていないんです。

その辺のところは GLP の試験でもありながら、こういうことが起こるのかなと思ったりいろいろして、非常に悩ましいんですけども、総合的に見ると、多分その辺に何らかの過去があったということで、了承するしかないのかなとは思っているんですけども、データからすると、こういうのを認めたら、あまりにも非科学的だよねと言われてそうな気がするんです。

皆さんが全体としてこれでということであれば、その 3,000 ppm と 5,000 ppm のところで比較的類似のものがあって、しかも S-メトラクロールの方で言うと 300 ppm、30 ppm といったところに用量的なものもきちんと関係がとれているので、実際はメトラクロールの方もそうになっていたのではないかというようなことを考えるしかないのかなと思っているんです。これは証拠があるかと言われると、どうにもしようがないんですけども、何かいい知恵があれば。

○ 吉田専門委員

結果の表 60 を拝見しますと、300 ではいずれも毒性が出ておりませんし、恐らく今、鈴木先生がおっしゃったようなことで、餌としては問題はなかったのだらうというように思わざるを得ないです。

この試験しか亜急性毒性がないのであれば非常に問題がありますけれども、これは 28 日で一般に使う 90 日ではございませんで、比較のためにこれは便利な表ですけども、ほ

かの試験でも用量というのとはれると思いますので、これは GLP 試験としては大変まずいとは思いますが、評価としては可能なのではないかと。その結果が表 60 に表れているのではないかと私は思います。

○ 小澤座長

たたき台の書き方としてはどうしますか。

○ 吉田専門委員

恥ずかしいけれども、このままで。

○ 小澤座長

ほかに御意見はないですか。どうぞ。

○ 藤本専門委員

私は今、申し上げたとおりで、全体としては鈴木先生にまとめていただいたとおりで納得なんですけれども、論理的に考えて摂取量が出ていないというのは、つまり何百以下とかそういうことでもあれば、それはいいんですが、ないというのは何でもありというふう論理的にはなるわけで、ちょっとまずいかなと思うんです。

○ 小澤座長

どうなんでしょうか。

○ 高橋評価専門官

原因考察は大変ですけれども、検体摂取量としてどのくらいかというのをメーカーにコメントを求めるかどうか。

○ 吉田専門委員

もう一つですが、これは GLP 試験ですけれども、これは評価に使わないで参考資料ということにいたしまして、こういうのは困るということを勧告する意味でも、参考資料ということに格下げをして、実際にこれは参考にはするけれども、評価には使わなかったというのはいかがでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。妥当なようにも思えますが、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

あまりこだわることも確かにないんですけれども、オリジナルのデータの一番最初の生データの方にまで戻ると、実際に測定値があるので、それを少し書くのはそんなに悪くはないのではないかと思います。

○ 小澤座長

全くの素人考えですけれども、設定濃度に対して 30 ppm で 491% というのはどうとれるんでしょうか。30 ppm の大体の投与量がありますね。54 ページの慢毒ですけれども、1.35 mg/kg 体重/日でしょうか。S-メトラクロールと同じくらいだとすれば、2 コンマ幾つかになりますね。そうすると、その 491% ということですから、5 倍ですから 30 とかそのくらいになるわけですか。

逆に 300 ppm で 31.7% ということは、24.5 を 3 で割ったら 8 ですか。メトラクロールの投与量のところに、きちんと測られていなかったという旨を書いて、30 mg/kg 体重/日以下とか、恥ずかしいですけれども、そういう書き方をしますか。先生いかがですか。

○ 鈴木調査会座長

やはりそこに基づいてという話にすると、さっき吉田先生が言っていたんだけど、ほかの試験があるじゃないですか。メトラクロールのものと S-メトラクロールのものと、いずれも 90 日とかそういうところでデータが出てきていて、その辺りのところを比較することはできると思うんです。高用量の方が違う部分があるけれども、そういったものを全部並べてみると、極めて近いところに来るわけですから、その意味では (6) のデータがなくたって別に同等性は評価できますね。参考という話も状況によってはなくて、やはり非常に非科学的であるということで、却下なら却下でもいいのではないかと思います。

○ 小澤座長

却下ということだとすると、どうしますか。黙って却下にできてしまっているものか。たき台として公開されるときに、検体摂取量がきちんと測られていないから、委員会としては却下したという一文を加えますか。

○ 鈴木調査会座長

どうしましょうか。いろんなやり方ができそうだなとは思っているんですが、勿論、参考で残すことも含めて考えていいと思うんですけれども、どういうのがいいのかな。

○ 都築課長補佐

先生、ポイントは、3,000 ppm と 5,000 ppm のところの比較が有益で残すという御意見もあると思いますし、300 ppm 以下のところがしっかり測れていないから切ってしまうというのがあると思いますので、そこら辺は使うべきかどうかというところをまず考えていただいて、あと 300 ppm 以下のところは書きぶりはいかようにもできると思いますので、藤本先生がおっしゃったように、生データを見れば数字が載っていますから、その数字を書いて設定濃度と全然違いますという旨を書き加えとか、まずは載せるべきかどうかというところを御判断いただければと思います。

○ 小澤座長

という事務局の御助言ですが、藤本先生、いかがですか。

○ 藤本専門委員

やはりラセミ体と S-メトラクロールの同等性がある程度サポートするデータなので、やはり出しておく方がいいのではないかと思います。あとはその書き方は少し工夫が要るかなと思います。特に 3,000 以上のデータというのは、同等性の証明という意味で出すべきとは思いますが。

○ 小澤座長

そうすると、そこは出すということで、吉田先生、いかがですか。

○ 吉田専門委員

私は参考資料にしたらいいのではないかと思います。3,000 ppm は無影響量ですので、そこでの濃度が 31%だと被験物質濃度が確保されていないことになります。理由を記載して参考資料としたと一文を書き加えるのはいかがでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

○ 若栗専門委員

参考資料で残す場合に 1 つ質問があるんですけども、メトラクロールの方で 300 ppm 以下は毒性所見なしとするか、300 ppm 以下は却下というか。

○ 吉田専門委員

参考資料だから、そのまま載せます。

○ 若栗専門委員

300 ppm 以下で毒性所見はないということでよろしいんですか。

○ 吉田専門委員

ただ、これは評価には使わないということで参考資料。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それはそれでいいかと思うのですが、評価には使わなかったという、私としては見解をきちんと書きたいと思うのですが、いかがでしょうか。総合評価第二部会として、評価には使わなかったという旨をきちんと書いた評価書とすればいいのではないかと思いますけれども、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

ありがとうございます。では、御同意いただけたように思いますので、よろしいでしょうか。

亜急性毒性のところまでで、ほかに何か御意見はいかがでしょうか。よろしければ、慢性毒性をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

52 ページの「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」から御説明を続けさせていただきます。

(1) 6 か月のイヌのラセミ体を用いた慢性毒性試験でございます。1,000 ppm まで混餌で試験が実施されておりまして、所見としましては 1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量低下、ALP の増加等が見られました。無毒性量としましては 300 ppm ございました。

(2) は 1 年間の慢性毒性試験、ラセミ体の試験でございます。こちらでも死亡例は認められず、1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制と摂餌量の減少、同じく ALP の増加が認められております。無毒性量としましては、雌雄とも 300 ppm ございました。

(3) 2 年間慢性毒性/発がん併合試験です。ラット、ラセミ体を用いて実施されております。3,000 ppm までの混餌で試験が実施されておりまして、一般毒性の結果が表 64、腫瘍性に関して表 65 に試験を掲載させていただいております。腫瘍性病変としましては、300 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫が対照群に比べて統計学的に増加しております。

修正をいただいているんですけども、これにつきましては再評価をしております、再評価でもほぼ同様の結果が得られました。ただし、これはこちらの試験機関の背景データ内ということございました。

一般毒性としましては、表 64 にありますとおり、3,000 ppm のところで肝細胞の変異細胞巢の増加が見られておりました。無毒性量としましては、雌雄とも 300 ppm でございます。

まずは吉田先生の方から中段のところに、肝重量に関するコメントをいただいております。

一番下のところに藤本先生から、肝細胞腺腫につきましては、背景データ内ということなので、削除してもよいのではないかという御意見をいただいております。この剤の催腫瘍性のあるなしといったような議論も含めて、後ほど議論をいただければと思います。

55 ページ (4) の 18 か月のマウスの発がん性試験でございます。ラセミ体を用いて実施されております。こちらにつきましては、3,000 ppm で雌雄の体重増加抑制が認められた

のみでございました。催腫瘍性は認められておりませんでした。無毒性量としましては、1,000 ppm でございます。

この肝の先ほどの所見とも関連しますので、その他の方のメカニズム試験を併せて説明をさせていただきますと思います。

63 ページになります。「14. その他の試験」でございます。

(1) ラットでラセミ体、S-メトラクロールを用いまして、肝細胞増殖能の検討をしております。この併合試験で認められた肝細胞腺腫の増加を受けまして、この試験が実施されております。

28 日間の混餌で試験が実施されておまして、結果は 64 ページの方から書いてございます。まず PCNA 陽性指数の増加は認められておりませんでした。

11 行目の中段辺りから、まず CYP の増加、EROD、PROD、UDPGT の誘導が認められております。ペルオキシソーム脂肪酸 β -酸化の低下が認められました。CYP4A1 の軽微な減少が認められております。結論としましては、メトラクロール、S-メトラクロールともラット雌雄に対して科学的に肝酵素を誘導すると考えられました。無毒性量は雌雄とも 300 ppm という結果でございました。

(2) としまして、肝細胞増殖、アポトーシス、肝酵素誘導の検討をしております。こちらは、60 日間の混餌で試験が実施されております。病理組織学的検査におきまして、肝グリコーゲンの消失が増加しております。

BrdU は、標識率が減少という形で見られました。

アポトーシス数に検体投与の影響は認められませんでした。肝酵素につきましては、増加が認められております。

そのほか CYP では、2B、3A、1A2 の誘導が認められております。

(3) 番としまして、*in vitro/in vivo* で、RDS 試験が実施されております。

こちらは、肝の細胞増殖能を検討するための試験でございます。単回経口投与で試験が実施されておまして、複製 DNA 合成を見る試験でございます。

結果としましては、1,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で、肝の絶対重量の増加が認められまして、150、500 mg/kg 体重で肝グリコーゲンの減少、それから、500 mg/kg の雄で有糸分裂亢進が認められておりました。

そのほか、BrdU 標識率の顕著な増加も認められております。

この結果から、メトラクロールは、雄で 500 mg/kg 体重以上、雌で 1,000 mg/kg 体重以上で、肝細胞における RDS 誘導を示し、肝細胞における細胞増殖活性は陽性であると考

えられます。

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。ただいまの御説明に、まず、毒性の先生方から御意見がございましたら、是非よろしく願います。いかがでしょうか。

幾つか、あらかじめ御指摘いただいている点もあるようですけれども、どうぞ。

○ 吉田専門委員

申し上げます。慢性毒性試験につきましても、イヌ、ラット、マウスともに、あまり亜急性毒性と比べて大きな変化というのではないように思います。変化は体重増加抑制ですとか、肝臓が少し腫れたというような変化で、やはりこれについても無毒性量というのは大体 300 とか 500 とか亜急性と同じような辺りに線引きがされております。

私が申し上げました肝の比重量ですけれども、54 ページ、表の 64 の 3,000 ppm ですけれども、12 か月の雄におきまして、比重量が増加していることは確認しましたが、絶対重量につきましては、個別別に戻りますと、最初の表中では増加していませんけれども、どうも一部肝臓重量をもう一回測り直したというか、どうも動物を一部削除してしまったような、一番低いのと一番高いのが引けたような値でやると、コントロールから一番高いのを引き、高用量から一番低いのを引くと有意差が出るような形になっておりますので、それがどういう根拠かというのは報告書の日本語にも英文にも書いておりませんので、この絶対重量はとりあえず取っておいた方がよかろうというように思います。したがって、重量のところは、肝の比重量のみ生きにしておいてください。

もう一点ですが、イヌの 6 か月は亜急性でしょうか、慢毒でしょうか。

○ 都築課長補佐

これは、食品安全委員会の用語集の定義で、慢性毒性試験に分類しておりますので、この評価書では 6 か月以上のものはすべて慢毒に分類させていただいております。

○ 吉田専門委員

実を申しますと、これはイヌですので、イヌによって、10 年を越す寿命のあるイヌで、イヌの 3 か月とイヌの 6 か月を比較しますと、両者が同じだということがよくわかるので、ちょっと御質問したまでです。

○ 小澤座長

では、これは食品安全委員会の定義でいいですね。そういうことすみません。

ほかに御意見等はございますか。どうぞ。

○ 見上委員長

定義の方を直して括弧づけで、イヌの場合はこうだと直した方がいいでしょうか。

○ 都築課長補佐

今回、イヌは亜急性の方に移させていただきます。

○ 小澤座長

いいんですか。

○ 都築課長補佐

委員長がおっしゃっているわけですので。

○ 小澤座長

はい、わかりました。ありがとうございます。

それでは、ほかの御意見、どうぞ。

○ 吉田専門委員

藤本先生がおっしゃっていた背景データは、確かに背景データかもしれないのですけれども、今回、表 64 で見ますと、変異肝細胞巣が増えておりますので、前腫瘍性変化も増えている。特に好酸性が増えておりますので、確かに、背景データの範囲内ですけれども、ラットの肝臓において、催腫瘍性を全部否定でできるかという、少し残しておいた方がいいのではないかと、私は思うんですが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。重要なポイントかと思えますけれども、どうでしょう。

藤本先生あるいはほかの毒性の先生方、どうぞ。

○ 泉専門委員

コントロールがゼロですから、私も残す方がいいと思います。

○ 小澤座長

藤本先生、どうしましょう。

○ 藤本専門委員

私もこの表を見る限りは、そういう判断をしたいと思います。ですが、報告書にはそういう表現だったもので、それを基本的に生かせば、つまりそういうふうに論理的に割り切ればそうかなという意味で、書かせていただいたんですけれども、実際に、そういうことをうかがわせるデータだと思います。

そうすると、やはりそれにのっとった、最後のところにあります、影響を評価の部分にも、少し催腫瘍性絡みのことを一言書くわけですけれども、やはり残すべきということに

なりますね。それで安心しました。ありがとうございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。では、そのような判断で。どうぞ。

○ 高橋評価専門官

背景データ内の範囲であったと、この文言を残しておいてもよろしいですか。

○ 小澤座長

それはいいですね。Fisher の直接確率計算法ということで、検定は検定ということで、ちゃんとやってあるわけですから。

○ 高橋評価専門官

変異細胞集の増加の方の頻度を、催腫瘍性の方の表に反映しなくても、一般毒性の方でよろしいですか、このままで。

○ 吉田専門委員

もし、反映していただけるのなら、それはベターだと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかに何かございますでしょうか。

よろしければ、私から1つ、メカニズム試験の方にも言及していただいたものですから、Replicative DNA Synthesis ですか、RDS ということなんですけれども、これはどういうふうに測って、この結果をどのように解釈したらいいかということに関して、教えていただきたいと思うんですけれども、根岸先生か若栗先生か、いかがでしょうか。

若栗先生、お願いします。

○ 若栗専門委員

この報告書の方を見させていただいたんですけれども、まず、UDS というのは普通にやられている方法で、DNA に傷が付くか、付かないかというところです。

RDS の方なんですけれども、UDS の方では、傷の付いた DNA に、チミジンが取り込まれるんですが、ここで細胞が増殖しますと、細胞全体にチミジンが取り込まれた形になります。

そういう細胞の増殖が起こるかどうかというのを、例えば UDS でポジになったときに、細胞が増殖しているものを拾ってくるのではなくて、本当に傷が付いたものだと RDS の方で確認していると考えます。

ただ、RDS 自体は、実は文献上なんですけれども、プロモーターを引っかけることもできるというような話もあります。

ただ、後で御説明いただきますけれども、遺伝毒性の方でも RDS についての記載があり

ますが、これは DNA の損傷ということではありませんので、そのところで区別していただければと考えます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ということは、評価書たたき台の 63 ページを見て申し上げていますがけれども、これはラットを用いた UDS 及び RDS ですから、*in vivo* ですね。

○ 若栗専門委員

13. (1) 遺伝毒性のところで行われたデータです。

○ 小澤座長

ということは、13. (1) 遺伝毒性で行われているということは、これは細胞なんですか。ラットの肝細胞ですね。

○ 根岸専門委員

ラットに投与して、それから細胞をとってきて調べたということです。それが 63 ページのもので、65 ページにも、*in vitro/in vivo* というのはあるんですが、これは恐らく投与したラットの細胞と一緒にやっているのかちょっとよくわからないんですけども。

○ 小澤座長

ですから、65 ページの *in vivo* というのは、*in vivo* で検体を投与していくとともに、チミジンも投与するという事なんですか。

○ 根岸専門委員

こちらは、*in vivo* で処理しているのかと思いますが、どうなんですか、はっきりわかりません。

○ 小澤座長

in vitro という意味は、ラットの初代肝細胞を取ってきて、それに検体とか、あるいはトリチウムチミジン进行处理する、そういうことなんですか。

○ 根岸専門委員

遺伝毒性の方はそうでした。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうすると、UDS というのは、いわゆる *Unscheduled DNA Synthesis* というものだと思いますけれども、これは、具体的な手法としては、いわゆる S 期の DNA 合成は、ヒドロキシウレアで抑えるんですか。

○ 根岸専門委員

普通に S 期の DNA 合成がなければ、本当に核の中に、取り込んだところだけですから、

スポットでポツポツというふうに見えるんです。

S期のDNA合成がありますと、核全体が黒くなりますから、それで区別できるので、普通UDSをやるときには、両方引っかかっておきますので、それらを見て、RDSの方は、特に処理したから増えているということではなくてということで判断していると思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今のお話でわかったんですけれども、抄録の最初のところ、同等性の考察のところの4ページに、今のお話を裏付ける書き方がしてありまして、表の一番下に、定期DNA合成（S期）と書いてあって、RDSの誘導というふうに書いてありますから、やはり、S期DNA合成の指標、つまり細胞増殖の指標ということでよいのだと思います。

形態的に言いますと、病理屋さんが、マイトティックインデックスなんかを測るんですけれども、それらとパラレルになるような話、実際S期は、フェーズが違うんですけれども、意味合いとしてはそんな感じだろうと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。どうぞ。

○ 根岸専門委員

今、65ページの方にある、RDS試験というのを、抄録の方で確かめましたら、これはBrduの取り込みを*in vivo*で見えていますので、恐らく*in vivo*の試験と考えてよろしいんじゃないでしょうか。処理後細胞を取り出してきて、判定は*in vitro*で細胞の割合を見たということだと思うんですけれども。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それで、先ほど鈴木先生が、お示しいただいた4ページを見ると、UDSは陰性であって、RDSが誘導されるということが書いてあるので、これは遺伝毒性ということではなくて、いわゆる細胞増殖の誘導ということを見ている、そういうふうと考えていいということでしょうか。

○ 根岸専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうしますと、ちょうどここに出てきましたけれども、P450の誘導に関しましては、この申請者は、変にフェノバルビタールがどうのこうのという引き

合いに出さない書き方をしてくれて、結構だなと思って見ていたんですけども、65 ページの 2、ラットのラセミ体ですか、各種活性と分子種の誘導をパラレルにちゃんと書いていただいております、その活性と分子種の間には不一致ということはないようなので、この記述はうなずけるものだなと思って見ておりました。

慢性毒性の表現その他について、何かほかに追加はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

そうすると、今のところが重要なポイントだったと思いますが、肝腫瘍の発生は、背景データということはあるんですけども、非常に疑わせますし、本剤が細胞の増殖活性を促すということは、まず間違いなく言えることだろうということで、あとは遺伝毒性との関連でどうかということになるのではないかと思います、そういうことで毒性の先生方、よろしいでしょうか。

よろしければ、発生毒性をよろしくお願いたします。

○ 高橋評価専門官

55 ページの 12. 生殖発生毒性試験でございます。

この試験のところ、代田先生の方から、抄録の方には、非 GLP となっていて、報告書の方を見ると、EPA の GLP に従ったという旨が書いてあるのではという御質問というか、御意見をいただいているんです。

多分、農水省の方の整理なるかと思うんですが、農水省が GLP を導入したのが、米国よりも少し遅れているので、その期間の整理で、日本の GLP に従ったものを、恐らく抄録に GLP というふうに記載しているんだと思います。その抄録に従った形で、評価書の方を記載させていただいております。

(1) の 2 世代繁殖試験、ラット、ラセミ体で実施しております。

1,000 ppm まで投与しまして、結果の方は、表 68 の方に記載してございます。

代田先生の方から、臓器重量の方について、丁寧な修正をいただいております。かなりの部分消えてしまいましたので、主な所見としましては体重増加抑制と摂餌量減少、若干甲状腺が動いているというような結論でございまして、無毒性量としましては、親動物、児動物の雌雄とも 300 ppm であるという結論でございました。

重量についても、代田先生の方から、2 つ目のところでもコメントをいただいております。

56 ページの下の方でございます、(2) 発生毒性試験、ラットのラセミ体で実施したものでございます。

1,000 mg/kg 体重/日まで強制経口投与で実施しておりますが、母動物の方、1,000 mg/kg 体重/日で死亡が4例出ております。

それから、強直性あるいは間代性痙攣が認められておりました。300 mg/kg で体重増加抑制等が見られております。

胎児の方では、1,000 mg/kg 体重/日で低体重、それから坐骨の骨化遅延などが認められております。これにつきましては、母動物に対する検体投与の影響に基づく発育遅延ということで考察しております。

無毒性量としましては母動物で100 mg/kg 体重/日、胎児で300 mg/kg 体重/日というふうに考えられました。催奇形性は認められておりません。

(3) としまして、発生毒性試験、ラセミ体で実施しております。こちらにつきましてはもう少し低い用量で360 mg/kg 体重/日までの強制経口投与で実施しております。

母動物につきましては、最高用量で摂餌量の減少が認められております。胎児での影響は認められておりません。

無毒性量としましては、母動物で180 mg/kg 体重/日、胎児で360 mg/kg 体重/日ということで結論しております。

事務局からの質問につきまして、代田先生の方から回答という形でコメントいただいております。

(4) としまして、S-メトラクロールを用いた発生毒性試験が実施されております。

こちらでも1,000 mg/kg 体重/日まで、経口投与で実施しております。母動物につきましては、500 mg/kg 体重/日以上で、体重増加抑制と摂餌量の減少が認められました。

児動物につきましては、骨格変異が1,000 mg/kg 体重/日で、亜鈴型の頸椎椎体発生頻度の増加が見られております。背景データの範囲内でした。

この結果から、無毒性量としましては、母動物で50 mg/kg 体重/日、胎児で1,000 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められておりません。

(5) ウサギを用いたラセミ体の発生毒性試験が実施されております。

360 mg/kg 体重/日まで強制経口投与で実施しております。

代田先生の方から修文をいただいております。母動物の毒性としましては360 mg/kg 体重/日で認められた。臏出血と体重増加抑制が120 mg/kg 体重/日での縮腫と摂餌量減少を毒性所見として取っております。

胎児では、投与の影響は認められておりません。無毒性量としましては、母動物で36 mg/kg 体重/日、胎児で360 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められ

ておりません。

(6) S-メトラクロールを用いたウサギの催奇形性試験でございます。こちらは、500 mg/kg 体重/日まで、強制経口投与で実施しておりまして、最高用量で一例の死亡が認められました。

胎児の 500 mg/kg 体重/日で、異常彎曲、口蓋裂等の奇形が認められております。これが一連の母動物に限定して認められた所見でございました。

こちらにつきましては、事務局から質問させていただきまして、代田先生の方から御判断のコメントをいただいております。

これを受けまして、修文等が必要であるかどうかも含めて、後ほど御示唆いただければと思うんですけども、現段階としまして、母動物の方で、無毒性量は 20 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日を無毒性量というふうに記載させていただいております。催奇形性は認められないということで、記載しております。

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。それでは評価書たたき台 55 ページからということですが、まず、これは代田先生から御意見をいただきたいと思っております。よろしく願いします。

○ 代田専門委員

生殖発生毒性試験では、2 世代繁殖試験はラセミ体でしか行われておりません。申請者からのコメントを見ますと、これで代替しようというお考えのようでした。

それ以外の発生毒性の方は、ラットもウサギも両方のタイプで試験が行われております。今、事務局から御紹介がありましたように、2 世代繁殖試験では、器官重量の変化が見られているんですけども、表 68 を見ていただくとおわかりになると思いますが、ほとんど比重量の変化で、しかも組織を見ているんですが、組織学的な変化も認められないもので、従来の考え方からいきますと、これは毒性変化としてとる所見ではないのではないかとということで削除いたしました。

甲状腺についても御質問をいただきまして、確かに平均値が高くなっているんですけども、先ほど個別のデータを見ましたけれども、あまり組織学的変化を伴っているようには見えませんでしたので、ただ、値的には、どれか一つが著しく高くて、それ以外が平均的だったというわけではなくて、若干高めには出ておりました。

ということで、甲状腺は比重量増加だけ残してもいいのではないかと思いますので、この

ような形にいたしました。

次に、発生毒性試験ですけれども、(3)のラセミ体を用いたラットの試験の方ですが、御質問いただいたのは、化骨遅延の割合が高いドーズで減っているということでしたので、遅延が減るということは毒性ではないので、これは外しました。

次に、ウサギの試験なんですけど、ウサギの試験の方は、(5)のラセミ体を用いたもの、これは、抄録を反映していただいて、死亡ですとか、流産などの所見を書いていただいております。ただ実際のデータを見ますと、これが毒性所見なのか、自然発生なのかというのはなかなかそのデータだけでは判断がつかないものでした。

ただ、用量を見ても、こういう変化が認められた量で、膣の出血ですとか、体重増加抑制が認められていますので、毒性量を見るということでは、これをとらなくてもカバーできるのではないかと。明確でないものをあえて記載する必要はないのではないかと思います。

それから、120 mg/kg 体重/日投与群、これ以上の投与群で摂餌量の減少という記載があったんですが、私はデータを探したんですけれども、なかなか見つからなくて、確認ができなかったものですから、こんなふうにしたので、もしよければ、もう一度見ていただいて教えていただくようお願いいたします。

(6)のS-メトラクロールのウサギの発生毒性試験です。ここでは、外表の奇形ですとか、水頭症などが観察されております。

ただ、抄録のT-148を御覧いただきますと、おわかりいただけると思いますが、例えば外表異常が4例も出ているんですが、この4例はたった一匹の親の子宮の中だけに発生したもので、そのほかの動物にはどこを見ても、こういうものはありませんでした。同じ腹の動物について、ほかの内臓ですとか骨格の異常も出ているので、一見すると、こちらの高いドーズでそういうものが多いようには見えるんですが、実際にはそういう所見が認められた動物というのは、二腹で、そのうち一腹は、ほとんど全部が異常であって、もう一つは孤発例であったんですけども、いずれにしても、特定の腹に限定された変化で、それに関連するような変化がほかの腹にも出ていけませんので、これは恐らく自然発生で起こってくるものがこの群に出てきたというふうに理解するのが、一番わかりやすいのではないかと、そういうふうに感じました。

確かに、親動物で、この群では体重増加抑制がある。それから、異常が認められた動物の親動物では、非常に摂餌量が低かったという記載もありますので、親が受けた毒性変化が何らかの形で、子どもに及んでいる可能性も考えられますが、そういうことを抜きにし

ても、自然発生で起こるものが高いドーズで起こったというふうに理解することもできる
んではないかと考えております。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。そうしますと、今、いただいた御説明で大変よくわかり
ました。55 ページの2 世代繁殖試験に関しましては、幾つかの所見を削除いただいて、
今、たたき台に書かれている、NOAEL は 55 ページの下から 4 行目か 3 行目か、雌雄とも 3
00 ppm というところは、変わらないわけですね。

○ 代田専門委員

変わりません。

○ 小澤座長

あとは、56 ページの個別データを確認する必要があります。「事務局より」の質問の下
のところに、代田先生が書いてくださった、個別データを確認する必要がありますという
ところは、どのように処理すればよろしいですか。

○ 代田専門委員

先ほど拝見いたしました。

○ 小澤座長

そうですね。申し訳ありません。

それから、次の (3) については、化骨遅延している胎児の親が少なくなっているとい
うことで、これもよろしいということ。

(4) はよくて、(5) は、もう一度事務局で精査いただくということでもよろしかったで
すか。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

(5) のところは、データがないという話で、確かに数値では書いていなくて、方法のと
ころで、摂餌量は概算で測定したと書いてあるんです。ですから、やり方はわかりません
が、データがないというわけではないと思うので、138 ページの表でしょうか、それを見
ると摂餌量で影響があった用量というのは書かれていますから、それはとりあえず信用で
きるのではないかと考えています。データがあるかないか、どんなふうにしたのかとい
うのを見ていただければ、それでいいかなという印象でした。

○ 小澤座長

ということは、抄録をもう一度精査していただくあるいは生データですか。

○ 鈴木調査会座長

抄録には書いていないので、生データです。

○ 小澤座長

生データを精査していただくということで、事務局それでよろしいですか。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それから、(6)に関しましては、今、代田先生から御説明いただいたところで、これは自然発生の個体がこの群に混ざっているということが要旨だと思います。

それに関しては、毒性の先生方、何かございますか。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

補足します。結論は、恐らく自然発生、それも遺伝性の根拠を持ったものだろうというふうに思っているんですが、ウサギが最近では1対1で交配をするということがなくなって、雄の精液をあらかじめ取った上で、人工授精するというようなことになっておりまして、しかもその後でLHをかけて排卵させるというやり方で妊娠させるので、少しややこしくなっているんです。

いずれにしても、今回の発生パターンというのを見ますと、一腹に限って出てきて、一腹の中の子ども全部がそういう影響を受けるのではなくて、一部の動物、多分4例が一腹の中に固まっていたんだと思うんですが、そういうことからすると、薬物によって起きた奇形とはちょっと考えにくい。

自然発生性、遺伝的なものという話になって、普通だと精子を取って、何匹から取って固体がわかるのかとか、それを混ぜてしまったのかとか、その辺のところでは、実は分析できたり、できなかったりするんですけども、もう少し普通だったら、もし、遺伝性のものであったら、ほかの実験群などでも同じような変化が出てきてもよさそうなんですけれども、非常に背景の頻度自体が低かったんだろうというような形で考えることができると思います。

ですから、その点で誘発性のものではないというふうには考えられると思うので、代田先生、その辺はそういう結論でいいですね。

○ 代田専門委員

はい、私はそういうふうには、抄録には親に対する毒性を介して、子どもの発育遅延のようなものという考察もされているようなんですけれども、むしろそういうことよりは、今、座長がおっしゃったような要因ではないかと考えております。

○ 鈴木調査会座長

そうですね、もし、そういう栄養性のものであるということになると、一腹の子どものかなりのところにもう少し影響が出てきてもよさそうだ、あるいは全部が同じ影響を受けてもよさそうだという形になるんですけれども、そういう変化ではないので、劣性の遺伝子で、父親、母親の方がともにヘテロだったような場合のときの発生パターン、ですから、実際は一腹の中で、何匹影響を受けたのというのを、胎児異常検定か何かをやって、4分の1の出現頻度に合致しますかということをやってもらえば、かなり根拠が強くなるんだと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。確かにそうだろうと思いますが、先ほど鈴木先生がおっしゃられたように、雄の精子を混ぜてあるということであるとすれば、そういうことはできないわけですね。そうは言えないんですか。

○ 鈴木調査会座長

ややこしくなる。ですから、たまたま1匹だけから取ったものを使ってくれればいいんだけれども、混ぜてあるとすごくややこしいことになります。もし、混ぜてしまっているんだとすると、一腹でたくさん出過ぎているという形にはなるんですけれども、その辺りはわからないです。

○ 小澤座長

それは、発生頻度の問題なっていますから、結局、混ぜたにしても、遺伝的背景を持っている精子の出現率が、存在率が、頻度がどうなのか、それをかけなければいけなくなりますし、ですから非常に難しいことになりますね。

○ 鈴木調査会座長

雌親自体が今の仮説だと、ヘテロであることは間違いないんですけれども、雄親の方が、ヘテロ動物が何匹その中にいたかというのはわからないから、そこら辺がややこしいですね。

○ 小澤座長

わかりました。それでは、先ほどからの御考察で、自然発生の個体が、この群に混ざっ

ているという、そういう考えでいくしかないのではないかということだと思いますが、そうしますと、評価書たたき台の NOAEL の取り方についても議論しなければいけないんですかね。

○ 高橋評価専門官

今は、母動物への検体投与の影響に起因するという形で考察、59 ページの一番上に書いているので、ここの修文が必要なのかなということと、今、小澤先生がおっしゃられたように、無毒性量の取り方が少し関係すると思います。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 代田専門委員

今、鈴木先生の方から、集中して一腹全部はどうかという話だったんですが、実は、よく読み取れなくてあれなんですけれども、この4匹の動物が出た腹は、ほとんど所見があったようです。

○ 鈴木調査会座長

148 ページの表から読むと、一腹に発生していて、胎児で発生したのは、4匹は発症しているとは読み取れるんですけれども、その腹で胎児は4匹しかいなかったのだったら全部ということになりますね。

○ 代田専門委員

そうですね。

○ 鈴木調査会座長

その他の腹では、この形からすると出ていない形になるのかな。

○ 代田専門委員

ほかに、一つだけ出ているのが、水頭症なんですけど、それが下のところに出ています、これがこの腹と別の腹の一つだけ出ています。

○ 鈴木調査会座長

基本的には、自然発生でもこの手の異常というのは、ウサギの場合は結構出てくるので、その部分も少し話をしながら考察して、薬物に由来したとは考えにくいというところの論拠を、もう少し詳しく書けばいいのかなという気がするんですが、母親の栄養障害によって起こるとして、そういうような少し違うタイプのものが、一腹では外表のうちの、4つで出ていたものと、それから口蓋裂、水頭症などの話と違うものが違う腹で、しかもそれは全例ではなくてという形で出ているというのは、誘発されたものとしては、ちょっと

あり得ないと思うんです。少なくとも、催奇形性があるような化学物質によって起こる発生パターンとは、明らかに違う。

○ 代田専門委員

明らかに催奇形性物質を投与して起こってくるようなパターンとは違っているのですが、これを親動物に由来する二次的な変化というふうにとらえるのか、あるいは自然発生によるものなのかととらえるのかという2つの議論があると思います。

○ 鈴木調査会座長

とりあえず、今回は併記しておきましょう。

○ 代田専門委員

そうなりますと、無毒性量は可能性があるのであれば、今の値でよろしいのではないかと。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうしますと、今の文章に関しては、2通りの可能性を併記するというので、事務局と代田先生とで、よく相談をしていただくということよろしいでしょうか。

それで、本試験における無毒性量はという59ページの2行目からのところは、母動物20 mg/kg 体重/日、胎児で100 mg/kg 体重/日、これは、よろしいですね。

○ 代田専門委員

可能性ではありますけれども、安全域ということ。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。事務局、それでよろしいでしょうか。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 小澤座長

ほかに、何か生殖発生毒性試験のところ御議論があればいただきたいと思いますが、どうぞ。

○ 吉田専門委員

特に、無毒性量には関わりませんが、表68、代田先生は削除していただいたんですが、親のP世代の甲状腺の重量が上がった雄については、肝臓も生かしておくべきだというように思います。

その理由といたしましては、先ほどのメカニズム試験から、UDPGTの上がり認められておりますので、可能性として肝臓が腫れ甲状腺にというのが否定できませんので、ほか

の亜急性でも、1,000 ppm は肝臓重量が上がっている用量ですので、これは生かしていただきたい。恐縮ながら組織の変化というのは、あまり感度はよくありません。

○ 小澤座長

どうでしょうか。どうぞ。

○ 代田専門委員

御専門の御意見なので、そのとおりにお願いいたします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今のは事務局フォローできましたか。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 小澤座長

ほかに、よろしければ、遺伝毒性試験に移らせていただきます。よろしくをお願いします。

○ 高橋評価専門官

59 ページになります。13. 遺伝毒性試験でございます。(1)、ラセミ体を用いた遺伝毒性試験でございます。

結果は、表 69 の方に記載してございますとおりで、60 ページの下から 2 つ目のカラム、染色体異常試験で、一部陽性が見られております。

しかしながら、*in vivo* の試験を含めて、その他の試験がすべて陰性であったことから、メトラクロールに、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという結論になっております。

61 ページの方に、先ほど既に議論していただいた RDS の試験がありまして、S 系細胞増殖促進ということで記載をさせていただいております。

先ほども既に説明いただいたんですが、あまりこの試験は詳しくなかったものですから、事務局からも質問をさせていただきまして、根岸先生、若栗先生の方からコメントをいただいております。

(2)、S-メトラクロールを用いた遺伝毒性試験でございますが、こちらの方は、染色体異常試験の方は実施されておられません。それを受けまして、若栗先生の方から修文いただきまして、S-メトラクロールについては、*in vitro* 染色体異常試験のデータが提出されていないが、ラセミ体であるメトラクロールのデータがある。それによると、陽性の結果が得られているが小核試験で陰性であったこと。その他の試験で陰性だったことから、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと考えられたということで結論させていた

だいております。

(3)、代謝物 B' を用いた変異原性試験が実施されております。

結果としましては、復帰変異試験の TA100 の株で陽性が見られました。しかしながら、ほかの試験ですべて陰性の結果が得られていることと、原体の結果を合わせまして、遺伝毒性は問題ないという結論をさせていただいております。

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。最も大きなポイントは RDS ですね。これは、根岸先生、若栗先生から、それぞれ御回答をいただいておりますとともに、先ほどから議論をさせていただいたように、遺伝毒性は陰性と考えてよくて、RDS 試験の結果は、S 基細胞増殖促進と考えればよいのではないかということでもよろしいかと思いますが、何か若栗先生、根岸先生、御追加等ございましたら、よろしく願います。

○ 若栗専門委員

直させていただいたとおりに直していただいておりますので、修文の方はそれでよいかと思えます。

1 点、記載をしていなかった部分があるのですが、抄録中の T-164 ページと、T-165 ページのところに、表がございまして、表 1 と 3 というのがあるんですけども、その中で、投与濃度、164 ページの方が、3、30、300、450 となっております、165 の方が、3、30、300、500 となっているんです。これは、どちらかに統一していただければいいのかなと思うんですけども、実は実測値がその数字の下に括弧で書いてある 174.5 という非常に悩ましい数字なので、投与濃度というのが、実測値と若干違っているというところも、先ほどの亜急性の剤ではないですけども、どうやって書いたらいいのかということも考え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。今のは T-164 と 165 でございますね。これの投与濃度ですか。

○ 根岸専門委員

投与濃度のところが、検体のところで、表 1 が 3、30、300、450、表 3 が 500 になっているところですか。

○ 小澤座長

これですね。ただ、実測値は、括弧が実測値ですね。

○ 根岸専門委員

そうです。

○ 小澤座長

実測値は、何か同じ値になっている。そうではないですか。

○ 根岸専門委員

本当は、多分 450 なんですかね。ここが 450 だったのに、実測が 474 というのもなかなかの数字だと思うんですけども、ここは書き方を直していただければ、それでいいかと思います。

○ 小澤座長

そうですね。実測濃度、確かにちょっと変な気がします、ここは申請者に聞けばよろしいのではないのでしょうか。よろしくをお願いします。

いずれにしてもポイントであるところの遺伝毒性は、陰性と考えてよいということに落ちるかかと思えます。

どうぞ。

○ 根岸専門委員

修文をお送りするときに忘れたんですけども、表 69 の遺伝子突然変異のところですが、前にもちょっと問題になっていました。もう一つ DNA 修復試験ですが、用量が nL/mL という表現なんです。前も濃度表現で μ L/mL か何かあったと思うんですけども、これは絶対量で評価できません。抄録とかそのデータを見ても、幾らの濃度の溶液を使ったという表現がないんです。ですから、どうも毒性が出る辺りまでやってあるみたいなんですけれども、本来ならば評価できない値になってしまいますので、絶対量がわかれば、それを表記してもらえるように、調べていただいた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。全くおっしゃるとおりだと思うので、そこはよろしくお願いたします。何かの剤で、hepatocyte に、絶対量 1μ g 入れて、それだけというのと、ほとんど同じことだと思います。よろしくお願いたします。

○ 根岸専門委員

もう一つ、今の表 69 の RDS 試験ところは、S 期細胞増殖促進という表現にされたんですが、表 70 の方は RDS 誘導というふうにしてあるので、これは表現をなしにいただいた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。S 期細胞増殖促進というのはどうなのでしょう。正確に言う

のならば、S 期細胞を DNA 合成促進とか何とかということなのかなと思います。

○ 根岸専門委員

ですから、RDS の方がむしろ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。RDS という言葉が、DNA ダメージを含まないものである、その方がよろしいですか。

○ 根岸専門委員

一緒に入っているかもしれませんが、それは隠れていてわからない。

○ 小澤座長

遺伝毒性がないということが明確に書いてあれば、それでいいのではないかと思います。

○ 根岸専門委員

UDS の方で陰性ですから。

○ 小澤座長

ありがとうございました。ほかに、どうぞ。

○ 小林専門委員

すみません、ちょっと素人なので教えてほしいんですけども、遺伝毒性の代謝物というのは、これは何か混合物で入っていたので B' というのをやっているんですね。今、こちらの抄録を見ますと、原体混在物と書いてあるので。

○ 若栗専門委員

何回か前のこの場で、原体混在物というのは表記しないという話が確か出ていたと思いましたが、その話をしなかったんですけども、恐らく原体混在物だからというのではないかなという感じがします。

○ 小林専門委員

B' というのは、光分解のようなんですけれども、急に出てきたので、どこから由来しているのかなと思ったんです。

○ 若栗専門委員

代謝物としてはそれほど名前が出てこないものが、代謝物として、ここに急に上がっているというのは、確かにすごく奇異な印象はあります。

○ 小林専門委員

表 70 と 71 を見比べていたんですけども、B' の方の復帰突然変異試験のところでは、右の方の結果のところ陰性と書いてあって、括弧に TA100 株のみ陽性と書いてあるんで

す。

S-メトラクロール自体では、そういうのは全部陰性になっているので、混在物のB' というのはTA100 に対しては陽性になり得る化合物だと解釈してよろしいのでしょうか。

混在物として入っていても、S-メトラクロール原体、それでやったら。

○ 根岸専門委員

B' だけでやれば、データとしては確かに陽性になっています。ただ、恐らく光分解物で置いておくと少しずつ出てくるという可能性でやってあるのかなと判断したんです。なぜやったのか私にもよくわからなかったんですが、入っていても非常に少ない量なので、メトラクロール自体の変異原性としては検出されないんじゃないかというふうに判断しました。量がどのくらい入っているかという記載がないのでわかりませんが、データとしては、原体の方は陽性という結果が出ていませんので。

○ 小澤座長

ありがとうございます。小林先生、どうもありがとうございました。

そういうことで、私も実はB' とは何だったんだろうと思ってみたんですけども、確かに光分解物ではあるんですね。

ということで、原体を保存している間に光が当たって分解して、若干混在物になったという、そういう解釈だっただけできないこともないのかもしれないですが、どうなのでしょう。かよくわかりません。

どうぞ。

○ 高橋評価専門官

メトラクロールの抄録のGの15 ページ、ここに原体の組成が出ていまして、原体混在物は、3番が今のB' に当たるらしいので、規格としては〇〇以下で、実際のロットを幾つか測ったものの中では〇〇程度、つくったときに入ってきてしまうんだと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ということで、この含量であると、今回の試験結果では、遺伝毒性は認められないということになるのかなと、そういう解釈になるのでしょうか。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

私も一つお伺いしたいんですが、B' の表71、TA100 株のみということで、その他は陰性であった。こういう場合はどういうふうに評価したらよろしいんですか。

○ 根岸専門委員

要するに TA100 と 1535 というのは、同じく塩基配列の置換を検出できるんですけども、感度が TA100 の方が高いんです。それで、1535 では恐らく出なくて、100 では出ているのだと思います。ほかの変異は起こさないことだと判断できる。大腸菌の方も、一般的には感度が低いので、TA100 が一番、中では感度が高いので、ポジティブに出ていると判断されます。

では、遺伝毒性が全然ないかというのと、やはりそれは起こしているわけですから、遺伝毒性はないとは言えないんですが、0.1% 含んでいるものは、その用量ではポジティブに出ないので、問題があるような遺伝毒性はないという表現で判断されていいんじゃないかと思えます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。そういうことでよろしいんじゃないかと思いますが、ほかに何か御意見があればよろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 根岸専門委員

追加させていただきたいんですけども、先ほどの RDS の実験、たたき台の 65 ページなんですけれども、*in vitro/in vivo* 試験となっているんですが、どう見ても *in vivo* の試験だけのようなので、抄録の方にも、*in vitro/in vivo* と書いてあるんですけども、問い合わせさせていただいて *in vivo* 試験と表記してもらった方がいいんじゃないかと思えます。遺伝毒性試験の方でやってあるのは、確かに *in vivo* で処理して、*in vitro* で検出していますけれども、こちらの方は全部 *in vivo* で反応も行わせているので、*in vivo* の試験と考えるもいいのではないかと思いますので、よろしくお願いします。

○ 小澤座長

ありがとうございます、これはメーカーに問い合わせさせていただいて、そういうことだと思います。

ほかに、全体を通して何か御議論いただくことがあれば、よろしいでしょうか。

本剤は、特に ADI を設定するに当たって、確認しておかなければならないこと、あるいは追加実験を求める、追加資料要求事項が、取り立ててないんですけども、よろしいでしょうか。

そうしますと、このまま ADI 設定という手続きに入ることになりましたが、それでよろしいければ進ませていただきたいと思います。

毒性についても、きちんとした試験が行われていて、肝細胞の RDS の誘導といましょ

うか、促進といいたいでしょうか、そういう誘導活性があるということと、それから腫瘍の発生が、背景データの議論はありますけれども、疑わせるものがあるということが目立っている毒性かと思います。

S体とラセミの同等性に関しては、特に薬物動態では否定するものはないですし、薬物動態の試験から考えて、毒性試験の用量というのが、どうも動態の差が現れないようなドーズだったのではないかと、そのように解釈できるのではないかと思います。

ということなので、表の73の67ページと68ページです。これを見ていただきたいと思いますが、その前に確認すべきことは、議論の中で、NOAELを変えなければいけなかったことはないと思いますが、それでよろしいですね。

そうしますと、67ページ、68ページの表のNOAELの数値を比べていただきますと、イヌの1年間慢性毒性/発がん性試験と6か月間の亜急性毒性試験、この2つが低いところということでもよろしいかと思います。

案を2つ出していただいております、まず、最小値という観点からだけで見ますと、6か月のイヌの亜急性毒性試験の8.77 mg/kg 体重/日ということになりまして、これを根拠にして安全係数100で除すと、0.087 mg/kg 体重/日という案と、もう一つは、より長期の1年間の試験では9.7 mg/kg 体重/日であり、この差は用量設定の違いと書いてあるんですが、ここは後で事務局から補足をしていただくとして、これを取るという方が妥当ではないかという案がございます。

ここは、その用量設定の違いというところを事務局からコメントをしていただければと思います。

○ 高橋評価専門官

ここは、無毒性量は同じ300 ppmで用量的には同じでした。検体摂取量が、平均値で計算したものが8.77と9.7という差でございましたので、長期の方を取ってもよろしいのかなということです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ということで、この文書は用量設定の違いではなくて、検体摂取量の差によるという書き方になるべきであると。

そうなりますと、確かに長期の方を取った方がという意見が妥当のような気もしますが、特に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うんですが、いかがでしょうか。

吉田先生、いかがですか。

○ 吉田専門委員

私は、藤本先生と同様に、案の2をとらせていただいたので。

○ 小澤座長

それでよろしいですか。藤本先生も2を取っていらっしやったということで、ほかに御意見がなければ、案2の、より長期の試験から得られた値、9.7 mg/kg 体重/日、これをADIの設定根拠とさせていただきたいと思います。

そうしますと、本日の審議を踏まえ、メトラクロールの日許容摂取量ADIにつきましては、イヌの1年間慢性毒性試験における無毒性量である9.7 mg/kg 体重/日を安全係数100で除しまして、ADIは0.097 mg/kg 体重/日、これを設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと存じます。

これでよろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

ありがとうございました。そうしますと、ADI設定ということになりますので、今後の進め方について事務局から御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしますと、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の幹事会に報告する予定でございます。若干確認事項等ございますので、それを確認の上、評価書の修正をさせていただきたいと思います。

以上でございます。ありがとうございました。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。それでは、幾つかの確認事項につきましては、そのようをお願いいたします。

ほかに何か委員の先生からなければ、今日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。

○ 都築課長補佐

最後になりますが、事務局から今後の開催予定だけ御紹介させていただきたいと思ます。

総合評価第二部会は、次回は12月22日を予定しております。それ以降、来年に移りまして、1月23日、2月17日、3月13日を予定しております。

農薬専門調査会の来月の開催予定でございますけれども、12月2日に総合評価第一部会

を、12月9日に幹事会を、12月12日に確認評価第二部会、12月17日に確認評価第一部会、12月22日が総合評価第二部会でございます。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。それでは、以上をもちまして終了とさせていただきます。ありがとうございました。