

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第二部会 第26回会合議事録

1. 日時 平成20年12月22日(月) 13:59~18:14

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(ピリミスルファン及びフルミオキサジン)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、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)

見上委員長、長尾委員、野村委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

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 ピリミスルファン農薬評価書(案)(非公表)

資料3 フルミオキサジン農薬評価書(案)(非公表)

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

若干時間は早いんですけども、ただいまから、第26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の先生8名に御出席いただいております。確認評価第三部会より林専門委員が出席されています。鈴木専門委員は後ほど遅れて出席の予定でございます。

また、親委員会から見上委員長、廣瀬委員に御出席いただいております。

それでは、以後の進行を小澤座長にお願いしたいと思います。

○ 小澤座長

よろしくお願ひいたします。では、議事を進めたいと思います。本日の議題は農薬ピリミスルファン及びフルミオキサジン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は遅れていらっしゃいますが、林先生並びに親委員の先生方にも審議に御参加いただきまして、御専門の立場から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を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、よろしくお願ひします。

まずは事務局より資料の確認をお願いします。

○ 都築課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿、

資料 1 として、農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料 2 として、ピリミスルファン農薬評価書（案）、

資料 3 として、フルミオキサジン農薬評価書（案）を配付しております。

また、時間の都合で泉先生からいただいたコメントを評価書に盛り込むことができませんでしたので、別葉で 1 枚お配りをさせていただいております。

フルミオキサジンにつきましては、農薬メーカーから農薬抄録に載せていなかった資料ということで、植物代謝試験等のデータが追加で出されております。ただ、既に提出いただいている内容と大きく変わるようなデータはこちらにはないと考えてよろしいかと思っております。既にいただいている情報と重複するようなものではあるんですけども、提出いただいております。

事前に親委員会の小泉委員からコメントが出されまして、フルミオキサジンについて、追加資料ということで、これも 1 枚紙でお配りさせていただいております。

以上出ございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。それでは、農薬ピリミスルファンの食品健康影響評価についてから始めたいと思います。

まずは経緯を含めまして、事務局から御説明をよろしくお願ひいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、お手元の資料 2 ピリミスルファンの評価書たたき台に基づきまして、審議を始めさせていただきたいと思っております。

本剤でございますが、本年 3 月 31 日の総合評価第二部会で初めての審議をしていただきまして、12 月に追加資料が提出されております。今回が 2 回目の審議ということになります。

追加資料等につきましては、事前に送付しておりまして、担当分野ごとに御確認いただ

いているところでございます。評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方々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、予備の生データの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、申し付けください。

では、以下、内容の説明をさせていただきます。なお、今回は2回目の審議ということで、主にコメントの回答を中心に説明させていただくとともに、新たにいただきましたコメントも踏まえまして、コメントを説明させていただきたいと思います。

6ページでございます。ピリミスルファンにつきましては、概要が書かれております。本剤は除草剤でございます、構造式は6.に示されているとおりでございます。

このピリミスルファンはクミアイ化学と株式会社ケイ・アイ研究所及びイハラケミカルの共同研究によって発見されましたピリミジニルカルボキシ系の除草剤であります。作用機序といたしましては、分岐鎖のアミノ酸生合成阻害によって除草活性を示すということでございます。今回は農薬取締法に基づきまして、イネについての農薬登録申請がなされている剤でございます。

14ページでございます。小林先生からコメントをいただいております。植物体内運命試験より土壌残留試験の項目につきまして、細かい修正案をいただいておりますので、この評価書につきましては、小林先生の修正案を反映させている形で記載をいたしております。

ここで一旦切らせていただきます。

○ 小澤座長

今、御説明がありましたように、動物体内運命試験、植物体内運命試験と通じまして、小林先生から修文をいただいているということでございますけれども、小林先生、ここは何か御追加等があれば。

○ 小林専門委員

追加はございませんけれども、10ページの7行目の pyr-¹⁴C のところで「ピリミスルファン投与群では検出されなかった」と書いてあります。ベンゼンのところなのでベンゼン環にラベルしているの、こちらから M-16 はとれないので、ここは要らないのではないかと思います。ですから「M-16 が主要代謝物であった」だけでよろし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した。私もうっかりしていました。M-16 は出ませんね。ですから、ここは削除です。

○ 小林専門委員

植物の方ですけれども、特別追加することはありません。今、事務局からの御説明どおりで、土壌の好氣的な方ですと M-1 の方が出ていて、すべて脱メチル体で M-1、M-2、M-5 なんですけれども、それぞれ M-2、M-5 はラベル位置の違いで出てくるということですので、それで結構です。

光の方も M-15 が出ているということで、土壌残留に関しては土壌中の分解物と水中分解物をやられている。作物の方については可食部への移行がなかったので、親だけを調べているということですので、特別追加はございません。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。ほかの先生から特段なければ、進めさせていただきたいと思います。よろしくをお願いします。

○ 渡邊評価専門官

20 ページの追加資料要求事項 1 でございます。このコメントにつきまして、吉田先生と鈴木調査会座長よりいただいたものでございますが、この試験はイヌの 90 日間亜急性毒性試験について出されましたコメントでございます。表 16 を見ていただきますと、雌の 50mg 以上のところで甲状腺に幾つかの所見が認められておりまして、その中で今回、指摘事項になったのが甲状腺の濾胞拡張というような所見でございます。

内容といたしましては、この甲状腺濾胞拡張につきまして、申請者の方は投与による影響としているということなんですけれども、実際に甲状腺に対する直接的な作用なのか、もしくは自然発生の可能性はないのかというような議論がなされまして、今回コメントが出されたところでございます。

申請者の回答案といたしましては、下に書いてあるとおりです。実際に背景データと比較いたしますと、この甲状腺濾胞拡張については自然発生性には認められない所見であるということで、被験物質投与による影響と判断をしておりました。しかしながら、1 年間の慢性毒性試験の方で、この同様の所見が認められていないということで、再現性がないということで、最終的にはこの甲状腺の濾胞拡張については被験物質の影響ではないという考察が提出されております。

この回答に対しまして、下に吉田先生からコメントをいただいております。また、吉田先生からいただきましたコメントに従いまして、表 16 につきまして、雌で認められた各甲状腺についての各所見につきましては削除というように対応させていただいております。

したがって、16 ページの 9 行目に書かれている雌雄の無毒性量については、雌につきましては 10 mg/kg 体重/日ではなくワンドーズ上がりまして、50 mg/kg 体重/日というような値になるのかなと思います。それと別紙でお配りさせていただいておりますけれども、泉先生の方から、(1) のラットの亜急性毒性試験の表 15 に書かれております肝細胞肥大についてのコメントが 1 点出されております。

続きまして、2 つ目のコメントが 22 ページでございます。吉田先生、小澤先生、西川先生からコメントが出されております。このコメントの内容ですけれども、イヌの 1 年間慢性毒性試験の最高用量群 250 mg/kg 体重/日の用量群の雌雄で認められた死亡例というのがございます。更に同投与群で認められた神経症状と 24 ページ以降に書かれております(2) のイヌの 1 年間慢性毒性試験。これは追加試験として行われてございますが、こちらの投与群で認められた神経症状との関連性について、しっかりと考察してほしいというよ

うなことで議論が前回なされておりました。

実際にこの死亡例については、雄について、この死亡例が早いものと1週、最後に死亡したものと39週と半年以上経過したものでございまして、この死亡時期が多岐に及んでいるのは、何か神経毒性のパターンとして考えられるものなのかというようなことで、神経毒性の発生メカニズムをしっかりと考察してほしいというコメントが出されております。

更にラットとイヌを比較いたしますと、イヌの感受性の方がはるかに高いということを考えますと、ヒトへの外挿性もしっかりと考察すべきではないかというような御議論が前回の調査会でございました。

また、低用量投与群でラットの糞中の主要代謝物として検出されているM-16というものがございまして、このM-16というのが実際に急性毒性試験の方で2,000 mg/kg 体重/日の投与群で死亡例が認められているということで、この代謝物の絡みでもしっかりと考察してほしいということが出されております。

申請者からの回答なんですけれども、この神経症状と発現機序とヒトへの外挿性について、特に代謝過程の観点から回答案が提出されております。

代謝過程の方から考察してみますと、イヌではピリミスルファンというのがほとんど代謝されていませんということで、認められた神経症状というのは親化合物に起因するものであろうということが考察されております。

22 ページの上の方に1)～3) というようなことで、これらについてもしっかりと考察しろというようなコメントが出されているんですけれども、1)につままして申請者が出してきた考察が23 ページに書かれております。

これはラットとイヌとで神経症状の発現になぜ差が認められたのかということなんですけれども、実際にラットの急性神経毒性試験では振戦等の神経症状、ラットの亜急性毒性試験におきましては、神経症状は認められておりませんでした。この要因につきましては、連続投与によって肝臓の薬物代謝酵素の活性が亢進して、神経症状の発現が抑制されたのではないかとこの観点で考察がなされております。

具体的には評価書の33 ページに「14. その他の試験」を追記させていただいているんですけれども、33 ページの(2)の方で、酵素誘導についての試験を実施して、この試験結果に基づいて考察しております。その結果、連続投与によって著しい酵素誘導は認められておらず、ピリミスルファンの代謝亢進によって神経症状の発現が抑制されたとは考えにくいと推察いたしておりまして、ラットが一度に摂取する検体量の差によって毒性の程度が違ったものと最終的には結論をしております。

ラットとイヌの神経症状の差については、親化合物の残存率の差によるものだろうという考察がなされております。

2-2) 代謝物 M-16 の毒性についての考察が、評価書 24 ページに書かれております。内容といたしましては、先ほども申し上げましたとおり、この代謝物 M-16 というのが実際に急

性毒性試験の方で 2,000 mg 投与群で死亡例のある代謝物でありまして、この代謝物もひょっとしてラットの死亡に関与しているのではないかというような理由がございまして、コメントを求めたところでございます。

M-16 についてなんですけれども、糞中の主要代謝物であるということなんですけれども、尿や胆汁中には認められておりません。また、ラットなどの肝臓の S9 を使った代謝試験でも認められていない代謝物でございました。申請者の考察によりまして、消化管内で腸内細菌によって生成するものであるが、実際は吸収されずに排泄されると考えられておりました。

以上のようなことから、M-16 は神経症状には関与しないだろうというような考察がなされております。

2-3) の考察についてが 24 ページの真ん中辺りに書かれております。ピリミスルファン
のラット、イヌ、ヒトの肝細胞を用いた代謝過程を見ておりますが、具体的な試験といたしましては、評価書 33 ページの「14. その他の試験」の (1) で、この試験の詳細が書かれております。

代謝速度についての結果は人で最も早く、続いてラットで、イヌにおいてはピリミスルファンは代謝されないという結果となっております。

実際に代謝試験によって認められた代謝物といたしましては、O-脱メチル化された M-1 等が認められておりまして、2-2) で説明いたしました M-16 というものは、いずれも認められていないというような結果となっております。これらのコメントにつきまして、小澤先生と吉田先生から、それぞれコメント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。まず追加資料要求事項の 1 から議論をしたいと思えます。吉田先生、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

申し上げます。イヌの甲状腺の変化なのですが、雌のみで雌の 50 mg/kg から甲状腺の重量と濾胞の拡張が認められているのですが、これは左右それぞれにラットがおりまして、50 mg/kg は右だけなんです。普通こういう薬物の変化は両側性に起きますから、なぜ右だけかなと非常に不思議に思っておりました。そして、濾胞の拡張のみで上皮の変化を伴っていないというのが重要なポイントだと思うのですが、投与の影響かもしれないけれども、毒性かどうかは非常に微妙な変化だと思います。

また、イヌはラットやマウスとは違い、非常に甲状腺の変化は見にくくて、濾胞が非常にほどけたような形をしていることが多いので、ちゃんとその辺も見ていただいたのかなという気はするのですけれども、このように回答しました。

あと行われる 1 年と比較いたしましても、全く同じ用量で投与しているのですが、250 も含め、50 でも全く甲状腺の変化が出ないということを思いますと、もしこれが何らかの

投与の影響で、このような甲状腺重量の増加があったとしても、それが1年で悪化しなかったということは、毒性影響である可能性は低いのではないかと。更にラットは若干この投与量よりも低い10,000 ppmでも70 mg/kgくらいにしかならないかもしれないのですが、ラットにおきまして、このような変化は認められておりませんので、毒性としなくてもいいのではないと思いました。

ただ、できれば削除してしまうのではなく、250は有意差を持って増えておりますので、認められたけれども、投与の影響と考えられるが、毒性影響とは考えなかったという一文を表外に付けていただきたいと思えます。

以上です。

○小澤座長 どうもありがとうございました。今の吉田先生の御説明に関しまして、何か特に御質問等はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしますと表外に、投与の影響ではあるけれども、毒性とは認めなかったという一文を付けるということで、回答を了承するというところでよろしゅうございますでしょうか。ありがとうございます。

先に行ってしまう前に、泉先生からこの表16ではなくて、表15の件なんですけれども、認められた毒性所見の表へのリストアップの仕方について御意見をいただいておりますので、そこについて御議論をいただいてから、先に行ったらいいかと思えます。先生どうぞ。

○ 泉専門委員

これはどちらが正しいのかわかりませんが、肝細胞肥大に関して有意差があるのが10,000 ppmだと思ったので、上かなと思ったんです。お任せします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。抄録96ページということなので、今ちょっと見れば。

○ 泉専門委員

96ページの表10の肝臓のところの2行目です。肝細胞肥大というのが5,000 ppmで3匹、10,000 ppmで10匹で、こちらに有意差があるという、それだけです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。松本先生、吉田先生、これは10,000 ppmで毒性ととるんでしょうか。あるいはこのままですか。

○ 吉田専門委員

どこかでルールを決めなくてはいけないのかもしれませんが、今回はコントロールがゼロなのですが、これは投与によって起きることが一般的ですけれども、必ずしも絶対に薬物によってだけでもないので、泉先生がおっしゃるような今回は3例ですから、もしコントロールに1例あったとすれば、この3例というのは投与の影響としてはとれないような値でありますので、私としては、今回は入れないという泉先生の御指摘でもいいのかなと思えます。

そうなった場合に一度どこかでルール化をしていただくと非常にいいのかなと。例えば

これでも投与の影響とする場合、例えば括弧書きにするとか欄外にするとか。一時、欄外にするとかあったんですが、ケース・バイ・ケースにもなってしまうのかもしれませんが。泉先生の意見に賛成です。

○ 小澤座長

それでは、あらゆる例について、ここで想定してルール化するというのは、なかなか難しいと思いますので、ここは泉先生の御提案で毒性の先生方の御了解がいただけるのであれば、そのような直し方でいいかと思えますけれども、松本先生、いかがですか。

○ 松本専門委員

今、進んでいる方向で結構だと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、泉先生の御提案どおりにさせていただくということでもよろしくをお願いします。

追加資料要求事項の1番はこれでよかったということなので、追記資料要求事項2の御説明をいただいておりますけれども、どうでしょうか。まずは吉田先生からいただきますか。

○ 吉田専門委員

この2については、小澤先生にお任せしたいと思います。お願いします。

○ 小澤座長

わかりました。この申請者の回答は、22ページの回答というところで、神経症状の発現機序とヒトへの外挿性というサブ項目で、サマライズしていただいたらということがございます。

ポイントはこの二重線を引いていただいておりますように、本検体の神経症状は親化合物によるということが示唆されるということですので、それに私も同意いたします。そのように考えられます。そこまではよろしいのですが、ヒトではラットに比しても代謝が早く、本神経毒性に対する感受性は低いと推察される。

その後ですが、食物を介して微量ではあるが、本検体を長期間摂取しても、ヒトにおける神経毒性のリスクは極めて低いと推察するという回答総括をしていただいているんですけども、さすがにリスクが極めて低いと推察するという言い方は強調し過ぎではないかと思ひまして、このページの下のところから私からの提案を書かせていただいています。

それは22ページの下から2行目、ラット、イヌ及びヒトの肝S9を用いたin vitroの検討であると。ここがポイントなんですけれども、in vitroの検討に過ぎないということで、そこからヒトにおける外挿性をこちらから求めたんですけども、リスクは極めて低いと推察するには証拠不十分ではないかと思ひます。

ただし、S9を用いたin vitroの検討で、イヌでは神経症状の本体であることが示唆される親化合物の減少が著しく遅いことが明らかとなった。これは確かでございます。その後、ヒトはこれら3動物種の中では、親化合物の減少速度が最も早かった。

それから、in vivoに目を移しまして、ラットの体内運命試験では排泄が速やかであった。また、神経毒性の発現に蓄積効果がないことを考慮すると、肝薬物代謝速度の面からは、ヒトの神経毒性リスクはイヌやラットの神経毒性リスクより低いことを示唆する結果となった。このくらいの記述にしておいてはどうかと思います。何か毒性の先生方から御意見はよろしいでしょうか。

○ 吉田専門委員

今回この剤を初めて御覧になる先生もいらっしゃるのですが、この剤はラットではないのですが、イヌで非常に急性毒性のような形で神経毒性が出るというのが特徴な剤なので、こういったような質問をさせていただきました。この変化が本剤で一番強い毒性と考えております。

○ 小澤座長

吉田先生、どうもありがとうございました。そういうことを踏まえて、追加資料要求をして、S9の代謝を見てみたら、見事にイヌは毒性の本体である親化合物の減少がほとんど見られなかったということから、この考察でいいだろうというように考えたということでございます。

ほかに今のところではよろしいでしょうか。そうしましたら2-1、各サブ項目に対する回答をしてくれています。その種差ということでは、今かなり申し上げてしまいましたけれども、in vitro試験の結果が非常に重要な示唆を与えてくれたということでございます。

それが2-1の上のパラグラフでございまして、結論はしたがってラットとイヌにおける神経症状の動物種差は親化合物の残存比率によるものと推察するということでもあります。

その次「また」以下が薬物代謝酵素の誘導が関係するのではないかということに関する回答であります。ラットの急性経口投与、神経毒性試験と90日間混餌経口投与神経毒性試験においてということではありますが、同程度の検体暴露量であっても急性では、前者は音に対する反射亢進、振戦の神経症状を示した。それに対して後者では示さなかったということでありまして、これは連続投与による薬物代謝酵素の誘導が関係しているのではないかということで、このようなコメントを出したということでもあります。

ですが、申請者が追加試験をやってくれていまして、以下つらつらと書かれていますが、増加程度は対照群の1.3倍から1.8倍ということございまして、1.8倍だから関係ないんだろうということは、ダイレクトにはなかなか言えないものはありますけれども、その後の摂取の仕方ということがなるほどと思う考察をしてくれております。すなわち先ほど2つの試験、急性経口投与の毒性試験と経口投与の毒性試験の両者の検体摂取の仕方というのをよく考えてみますと、ラットは主として夜間に摂餌をするけれども、必要量を一度に摂取するわけではない。数回以上になっている。

このため、吸収、排泄の早い本剤では、1日当たりの摂取量は確かに神経症状を発現すべき量であっても、この意味は急性経口投与ですね、この神経毒性試験の投与の仕方と恐らく血中濃度の上昇の仕方を考えると、血中濃度が神経毒性発現レベルに維持できない、

あるいは症状観察の業務時間には閾値以下に下がっていたということが考えられるということ、非常にリーズナブルな説明ではないかなと思えました。

また、このことは以下で更に支持することを書いてくれていますが、繁殖試験の 10,000 ppm 投与群、母動物の授乳期末期における検体摂取量が 1,800~1,900 mg/kg 体重/日でありまして、重篤な神経症状を発現しても不思議はない量であったけれども、一般状態観察において全く特異的の症状がなかったということで、この申請者の検体摂取の仕方と、一過的というんでしょうか、血中濃度の上昇のカイネティクスを想像してみた結果として、結果をよく説明できるということですので、私としてはこの回答を了承してよろしいのではないかなと思えました。

ほとんどこれでいいようなものですが、2-2 という代謝物 M-16 の毒性についても申請者は考察をしています。これについては、先ほど事務局から説明いただいたように、急性経口毒性試験 M-16 を使ってやってくれておりまして、毒性は強かったのでこういうコメントを出したということですが、動物体内運命試験によると M-16 は糞中には出てくるけれども、尿中や胆汁中にもない。また、構造式を見ても抱合するようなハンドルと言いましょうか、水酸基ですとかアミノ基ですとか、そういった基がないものでございますし、恐らくこの申請者の考察どおり、腸内細菌の関与で生成して体内に吸収されることはなかったであろうということで神経症状に関連しないという結論を了承いたします。

更に 2-3 は、ラット、イヌ、ヒトの肝細胞を用いた代謝過程ということで、これは S9 と同様な結果が指示されていた。S9 の結果を支持する肝細胞の試験結果を得たということでございます。ヒトでは M-1 のもう一つのメトキシ基がメチル化された M-5 と M-1 が認められた。しかし、M-16 はいずれの動物種でも観察されなかったということでございます。

もう一つ大事なことは、イヌでは代謝は見られなかったということで、S9 の試験と肝細胞を使った試験とが一致する結果を見たということで、この申請者の回答は非常に了承し得るものだと思います。何か先生方から、特に御質問等はよろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、1,2 は了承ということでよろしいかと思うのですが、その次はもう繁殖になりますね。

○ 渡邊評価専門官

その前に泉先生から、別紙で 11 番の項目です。

○ 小澤座長

ということなので、泉先生からいただいているコメントの 1 枚紙でございますが、これは 11 の (3) です。ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験のところで、抄録 136 ページに書かれているということでございます。これは雄の腎比重量の軽度の増加についてはどうかという御提案でございます。

腎臓の軽度増加で有意差が付いている部分ということかと思いますが、泉先生、御説明をいただけますでしょうか。

○ 泉専門委員

表7の雄とか雌で、腎臓に関しては観察期間によって重量が少し増えているのがあるかなということです。病理組織学的なことから言えば、慢性腎症に起因するのかなどうか。それ以外の所見は書いていないものですから、これを取り上げるのか、そのまま取り上げなくていいのかなということです。あまり重要な所見ではないと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。病理組織学的な所見も併せて毒性の先生方から、この部分はどういたしましょうか。

○ 吉田専門委員

申し上げます。確かに26週、52週で相対重量で107%と105%という、ごく軽度の上がっております。しかし、病理組織学的には対応するような所見の増加が、この試験では認められておりません。この上がりも105%とかごく軽度でして、78週、108週に従って、もし慢性腎症なりが重篤化するならば、ここで慢性腎症は必ず腎重量は上がってきますので、そういうこともないので、私は投与の影響かどうかもわからないということで、もし欄外に記載することは可能かと思うのですが、この重量増加は投与の影響でも毒性影響でもないように思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。松本先生は何かございますか。

○ 松本専門委員

それで結構だと思います。この病理組織所見を見ても、数的に投与群で所見の数が多いというわけではないので、これでいいと思います。

○ 小澤座長

泉先生、お二人からこういう御意見ですが。

○ 泉専門委員

私もそう思っているんですけども、何も書かなくてもいいのかなと思ったんです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。どうぞ。

○ 林専門委員

この辺もちゃんとルール化しているわけではないんですけども、臓器重量の追加をとるときには、絶対重量と相対重量の両方に動きがある、もしくは組織所見があるときの方が一応暗黙のルールであったと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうするとここではとらなくてもいいのかなということによろしいかと思います。

もう一点、泉先生からいただきまして、これはラットの1年間慢性毒性試験のところ、評価書たたき台では26ページの表22でございますが、これは雄の好中球減少はどうしますかということでございます。泉先生、御説明をいただければ。

○ 泉専門委員

雄は好中球数というのが表の3の下から5行目くらいにありますが、雄に関しては何も書いていなかったの、これは要らないのかなと思ったんです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これは不要ですね。削除してください。

○ 泉専門委員

細かいことすみません。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。それでは、繁殖に行っているのかなと思います。よろしくお願いたします。

○ 渡邊評価専門官

確認ですけれども、先ほどいただいた泉先生からのコメントで、腎臓の重量については特に本文中とか言及する必要性はないですか。肝臓の方には一応書いてはあったんですけども、特に要らないのであれば、特にこのままで行かせていただきます。

○ 吉田専門委員

よろしいかと思えます。

○ 渡邊評価専門官

わかりました、それでは、生殖発生毒性の方にまいりたいと思います。28ページでございます。

代田先生からコメントをいただいております、親動物最高用量群で認められている卵巣の重量の減少について、もう少し詳細に検査をして精査をしてほしいというようなコメントをいただいております。

29ページにまいりまして、追加資料要求事項3番目のコメントでございます。鈴木座長と江馬先生から出されているコメントでございます。ポイントといたしましては、児動物で認められておりました包皮分離と膣開口の遅延について。これらの遅延が成長遅延性の変化なのか、もしくは薬物による発生に関する影響なのかというような観点でしっかりとコメントをしていただきたいというようなコメントが出されておりました。

申請者の回答といたしましては、29ページの下から3行目に書いてございますとおり、この雌雄に認められた性成熟の遅延については、ピリミスルファンによる生殖器の発生障害や繁殖機能障害、あるいは内分泌かく乱を示唆する変化ではなく、同群で認められた発育抑制に伴った変化であるという回答が提出されております。

また、このコメントにつきまして、代田先生から30ページの方にコメントが出されておりました、性成熟については栄養状態も影響を及ぼすということで、もしかするとこの栄養状態の面から、これら性成熟の遅延が生じたのではないかという趣旨のコメントをいただいております。

30ページの(2)ラットの発生毒性試験の方で体重増加抑制の部分、6行目に相当いたし

ますが、代田先生からコメントをいただいております。

(3) ウサギの発生毒性試験の方で、4つ目の追記資料要求事項が提出されております。鈴木座長と江馬先生から出されたコメントでございます。内容といたしましては、着床前、胚致死についてのコメントでございます。この所見が増加したことについて、背景データとの比較と予備試験のデータに基づいて、偶発的な変化なのかどうかということをしつかりと考察してほしいという趣旨のコメントでございます。

申請者からの回答といたしましては、31 ページの一番下を書いてございますとおり、この試験で認められた着床前、胚の損失率の増加というのは偶発的な変化であるというようなコメントが提出されております。

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。これはもともと江馬先生からということなんですけれども、鈴木先生から回答に対する御意見はいただいているのでしょうか。

○ 都築課長補佐

鈴木調査会座長は、この回答で了承されています。

○ 小澤座長

そうですか。これに関しましては、代田先生から幾つかコメントをいただいておりますけれども、よろしければ今、御説明いただけますでしょうか。

○ 代田専門委員

今の性成熟の問題ですけれども、F1 が大人になって子どもをつくる能力はどうかということになりますと、これは影響が出ていないので、少なくとも影響であったとしてもキャッチアップできる変化だろうとは理解しています。私がここに書きましたのは、こういう可能性もあるけれども、実験をしてみますと、体重とは無関係に性成熟の時期というのが遅延したり促進したりすることがあるものですから、こういうコメントは重く受け止めていただいて、考察していただくのがよろしいかと思えます。

特に雌のところには回答がございまして、遅延はしているんだけれども、体重は正常範囲だということは、逆に言えば発育はしているんだけれども、遅くなっているんだというふうにも解釈できますので、回答のところはもう少しよく背景値を十分に精査して回答していただいた方がよろしいのではないかと思います。

これは私の方から付けたコメントですけれども、抄録の 179 ページに実際の動物の器官重量が出ております。これは分娩後 21 日に親動物は測定されていますので、この時期はちょうど母親が離乳をして卵胞の中には泌乳に使われた大きな黄体があるのと、その後また新たに生殖を始めるための大きな卵包が発育しているということで、比較的重くなっているのが対照群なんです。それに比べますと高用量群ではかなり値が低くなっております。F0 も F1 もそういう傾向が認められていますので、ここは組織をもう一度見ていただいて、精査していただいた方がよろしいのではないかと考えております。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。今のところでは生殖発生毒性試験の(1)に関して、2つのコメントに対する御説明をいただいたということでございます。そうしますと、これはできれば申請者に回答を求めた方がいいような内容の御意見かと思うのですけれども、一方ではADI設定という観点から考えてみますと、これが起こっているところが10,000 ppmというトップドーズということでございます。ほかに特段の問題がなければという言い方をしているのかどうか自信がないくらい、今の代田先生の御意見は重要なことではないかと思うのですが、ADIの設定のことにに関して、遺伝毒性の項目で特段の問題がなければ、並行して進ませていただいてもよろしいかということはいかがでしょうか。

○ 代田専門委員

それでよろしいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。どうぞ。

○ 吉田専門委員

追加させていただきます。卵巣の重量というのは、確かに妊娠、分娩という特殊な時期だったかもしれないのですが、そのほかの一般毒性では、卵巣への変化は重量の変化も含めて一切認められていないということをつけ加えます。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 代田専門委員

これについて申請者も基本的な面から調べられていまして、授乳が終わった後に、次に発情が回帰してくるんですが、それまでの期間を調べてみると、この高いドーズではそれが若干延長していたというような所見もございますので、何らかの機能的な変化もあるのではないかと思います。

恐らく重さがこれだけ違いますので、御覧になれば、それが生理的変化なのか、あるいは異常な変化というのがおわかりいただける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した。いずれにしても、この精査が必要であるという卵巣組織の詳細な検査も含めて精査をしてくださいということは、委員会の見解として出すということでよろしいかと思います。

ほかに何か先生方から、御追加は特によろしいでしょうか。そうしますと、今の件はそのようなことで、申請者から若干の回答を求めるということになります。

(2)の発生毒性試験のところはよろしいですか。体重増加抑制は対照群の98%の有意差がない変化なので除外しました。これはもうこのとおりかと思います。

(3)に関しましては、ここは鈴木座長からは、いいのではないかという御意見をいただいているようですが、代田先生、ここに関してはいかがでしょうか。

○ 代田専門委員

私も同じ意見でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、今のところで生殖発生毒性試験についてはよろしいかと思しますので、遺伝毒性に進んでいただければと思います。よろしく申し上げます。

○ 渡邊評価専門官

31 ページの「13. 遺伝毒性試験」でございます。代謝物、原体混在物等々を含めまして、試験結果の概要が表 27、こちらは原体でございます。それと表 28 にまとめられております。いずれも結果はすべて陰性となっております。

表 27 と表 28 につきまして、この 2 つの表につきまして、32 ページでございますように、根岸先生と若栗先生から、それぞれ詳細な修正をいただいております。また、先生方からいただいた修正のコメントに対しまして、事務局注として書かせていただいているんですけども、あらかじめ申請者の方に確認して、以下の回答を 33 ページに回答をいただいておりますので、それを参考にしつつ、コメントをいただければと思います。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。根岸先生、若栗先生から、かなり修正をいただいておりますので、御覧いただいて、大体直っているかどうかを御確認いただければ。あるいは御追加の意見などがあれば。

では、根岸先生、よろしく申し上げます。

○ 根岸専門委員

私の方は修正しまして、32 ページの疑問について答えていただいているんですが、濃度が合致していないというのは抄録の方にも記載がありましたので、回答と併せて納得しております。特に追加はありません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。若栗先生、何か。

○ 若栗専門委員

結果につきましては、表中にありますように、すべて陰性ということで問題はないと思います。抄録中に若干文章と表の間でかみ合わない点がございましたので、そちらについて事前に質問いたしましたけれども、それにつきましても的確に御回答をいただいておりますので、問題はないかと思われま。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。この件に関して、林先生から何か御意見等がございましたら。

○ 林専門委員

特に追加のコメントはございません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

○ 根岸専門委員

1つ追加というか、若栗先生が修文なさったところで、今、先生とも御相談したのですが、表 27 のチャイニーズハムスターの結果ですけれども、抄録と併せますと、②と③の実験が、S9 存在下で 24 時間処理、あるいは 48 時間処理での臨床実験ということなので、濃度の後ろに「-S9」としていただいて、括弧付けで「24 時間処理あるいは 48 時間処理」と書いていただいた方が正しい表記になるのではないかと思いますので、訂正していただければと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今のは大丈夫ですか。

○ 事務局

はい。

○ 小澤座長

-S9 を先に出すということですか。

○ 根岸専門委員

上と合わせまして、そうすると①は±S9 で 6 時間処理ということで、処理時間を別に括弧づけで入れていただいた方がよろし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した。事務局よろしいですか。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それでは、以上で追加資料要求に対する御議論はこれでよろしいかと思いますけれども、よろしゅうございますでしょうか。

本日の本剤に関して御審議をいただきまして、2 世代繁殖性試験に関しましては、申請者の回答に関して幾つか追加して、申請者に確認をしたいということをしていただきました。この投与量がトップドーズのところで見られた所見であるということを考え合わせまして、申請者に対する回答を求める作業を確認、あるいは回答を求める作業は並行して進めながら、本日の委員会と各試験の NOAEL を再度確認して、ADI の設定の作業はしてもよろしいかと思います。

評価書 35 ページの表 29 を御覧いただきたいかと思います。37 ページに ADI の案をいただいております。3 行目からですが、各試験で得られた無毒性量の最小値はということで、3~5 行目までイヌのことが書いてあるんですけれども、これは今日の御審議の中で NOAEL は変わっておりまして、10 mg/kg 体重/日から 50 mg/kg 体重/日になっています。ですので、ここは 3 行削除ということで、今のこの資料の 6 行目から、「ラットを用いた 90 日間

亜急性毒性試験における」という始め方をすればいいのではないかと思います。

数値だけから見ますと、90日間亜急性毒性試験における無毒性量が33.5mg/kg体重/日でございますが、より長期の試験2世代繁殖試験における無毒性量が35.2mg/kg体重/日であったと。この差は用量設定の違いによるものということございまして、それに関しては、最小毒性量と無毒性量を比較していただければ、ある程度のことはおわかりいただけるかと思います。用量設定の違いによるものということで、ラットにおける無毒性資料は35.2mg/kg体重/日でいいのではないかとということございまして。

このことに関して各先生方から、これではまずいとか御意見があれば、よろしいでしょうか。

御了解いただけるとすれば、食品安全委員会農薬専門調査会としては、各動物種におむる無毒性量の最小値をラットを用いた2世代繁殖試験の35.2mg/kg体重/日をADIの設定根拠といたしまして、安全係数100で除して、0.34mg/kg体重/日をADIと設定するということを案としたいと思いますが、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す。では、そのように本日の審議結果案としたいと思います。今後の進め方につきまして、事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○ 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会に報告する予定でございます。評価書案につきましては、本日御指摘が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

では、特に代田先生から非常に重要なコメントをいただいたと私は思いますので、その点については代田先生と御相談の上、進めていただければと存じます。ありがとうございました。

もう一つの審議はフルミオキサジンでございますが、まだ1時間も経っておりませんので、このまま進んでもよろしいかと思います。いかがでしょうか。

では、フルミオキサジンの審議に入らせていただきます。まずは本剤に関する経緯を含めて、事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、資料3の4ページを御覧ください。本剤は2000年に初回農薬登録をされております。

また、2003年に一度、厚生労働省の方から評価の要請を受けております。こちらは食品安全委員会が立ち上がった時点で、厚労省の持っていました安全性評価委員会で既に評価が終わっていた剤で、残留基準を決めるばかりになっていたということで形式的な諮問を受けた剤でございます。

そうしまして、2008年の6月に、暫定基準の評価ということで要請を受けました。実質的な審議は今回が初めてということになります。

剤の概要でございますが、8ページです。

まず、構造式は6に示したような形でございますが、プロトックス阻害作用を有する除草剤でございます。

9ページにありますとおり、我が国では果樹の関係で登録がされていますが、海外では、アルゼンチン、米国等で大豆を中心に登録がされている状況でございます。

10ページから安全性評価に係る試験の概要でございます。農薬抄録と米国資料、豪州資料を用いて評価をしております。

代謝物の標識体としましては、テトラヒドロフタロイル基とフェニル基を標識したもので試験が実施されております。

まず、1番、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。低用量群は、雌雄ともほぼ同様の推移でございます。高用量の C_{max} は、投与量に比例して、特に増えていないということから、吸収と排泄の過程が飽和状態になっているということが考えられます。

(2) 排泄でございます。標識体によって特に差は認められていませんで、投与後2日間のうちにほぼ全量が排泄されるという結果でございます。

主要排泄経路はいずれの投与群であっても、糞中でございます。

(3) 胆汁中排泄試験でございます。72時間胆汁中に、雄で42.6%、雌で39.2%が排泄されています。

吸収率としましては、尿糖胆汁の合計から雄で85.1%、雌で80.4%でございます。

(4) 体内分布でございますけれども、20行目にありますとおり、消化管、肝臓、腎臓というところに比較的高い数値が認められました。

高用量群でも同じく肝臓、腎臓といったもので認められております。いずれにしましても、投与168時間後では、68時間後になりますと全血、肝臓、腎臓で、比較的高い放射能が認められております。

(2) 排泄試験の方の終了時の組織の測定からは、いずれの投与群でも最も放射能が高かったのは血球という結果でございます。

(5) 代謝物の同定・定量でございます。排泄試験、胆汁中排泄試験、体内分布試験からの資料を基に分析がされております。尿中では代謝物が少なく、13~29種類存在すること、広範に代謝されると考えられました。代謝物としましては、M7、M10、M15といったものが存在してございました。

糞中では、親化合物が半分から65.9%存在してございました。

代謝物としましては、12~29種類ほど、主要代謝物としましてはMの7が最も多く、そのほかにM10といったものが認められてございました。

胆汁中にも12種類の代謝物が存在しまして、主要なものとしてM9、M7といっ

たものでございました。

フルミオキサジンの主要代謝経路としましては、ここに示しましたとおり、33行目以降に書いてありますけれども、非常に広範な代謝を受けるということでございました。

続きまして、13ページすけれども、こちらは、(6)から14ページの最後、15ページまでわたります(9)の試験につきましては、後ほど出てきます。催奇形性試験のメカニズム試験というような形で位置付けられた試験でございますので、15ページの16行目から、代田先生の方から、やはりその他の方にまとめた方がいいということですので、そのときに合わせて説明をさせていただくということで、とりあえずここでは飛ばさせていただきます。

15ページ、(10)の畜産動物における動物体内運命試験でございます。

①番としまして、ヤギを用いた動物体内運命試験が実施されております。24行目以降にありますとおり、乳汁中の放射能がごくわずかでございました。組織中の放射能濃度につきましても、0.8% TAR 以下という結果でございました。

②として、鶏を用いた試験が実施されております。こちらにつきましても、16ページの方に、卵黄中、それから、卵白中の放射濃度が記載されているんですけども、いずれも低いという結果でございました。畜産動物の主要代謝経路のとりまとめとしまして、5行目以降に書いてございます。

6行目のところにある「硫酸の抱合化」という記述が、少し戻るんですけども、12ページのところの36行目、こちらでは「亜硫酸の付加」ということで、若干この記述に差があるということで、先ほど打ち合わせのときに小澤先生の方から御指摘を受けております。

その記述なんですけれども、参照資料の8番、オーストラリア資料ですけれども、17ページ一番上にヤギの試験が書いてありまして、次に鶏が書いてございます。その後代謝のまとめが書いてあるんですけども、この3行目のところが、ここに該当する記述かと思うんですが、また、後ほど御解説をよろしく願います。

動物代謝試験は、以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。最初にご解説いただいたところで、評価書たたき台の10ページ、表1の血中放射能濃度推移に関しまして、投与量比が、低用量、高用量100倍というふうになっております。 C_{max} が100倍になってはいないということなので、いわゆる線形性ではないということに関連して、吸収と排泄が飽和するという解説をいただいたんですけども、吸収はともかく、排泄が飽和するというのはどこかに書かれていますでしょうか。

100倍に行かなくて、1 mg/kg 体重の C_{max} が 0.2 程度でありまして、それを 100 倍すれば、25 とか 21 とか、そういう値になるということですけども、高用量投与群では、要するに 100% 吸収されていないということです。それをもって、吸収が飽和するというふうに言いたくなってしまいますし、私もそういう言い方をしてしまったこともあるんですけども

ども、吸収過程は一般に飽和しないと思うので、勿論、トランスポーターがあれば別ですが、受動拡散でいっているような場合ですと、飽和する取り込みトランスポーターがあるかどうか分からないので、ここはどうしましょうか。「未吸収の放射能があった」という言い回しの方がいいのではないか。

それから、排泄の方は大問題でありまして、排泄過程が飽和してしまうとすると、血中濃度むしろ 100 倍以上になってしまうということになってしまいます。ですので排泄で飽和するという言い方はあまりよろしくないような気がします。

抄録に書いてあったんだとすれば。

○ 高橋評価専門官

254 ページの最後でございます。

○ 小澤座長

本当ですね。吸収及び排泄の過程が飽和する。254 ページです。確かにそうですが、この言い回しを変えればいいだけのことで、高用量では、未吸収の親化合物が見られたとか、その程度の言い回しにさせていただいた方が、排泄のことは、排泄の過程で飽和しているなんていう言い回しは、私はしない方がいいと思います。

この本剤の代謝の動態の特徴的なことというのは、血球に分布するということがあるということと、それから、忘れないうちに先ほどの代謝物の件なんですけれども、これは、評価書たたき台 12 ページの 36 行目のところの「テトラヒドロフタルイミドの二重結合への亜硫酸への付加」という文章と、16 ページの 6 行目、「テトラヒドロフタロイル基への硫酸の抱合化による」という 2 つの言い回しが、先ほど御紹介いただきましたような、参照 8 の 17 ページのキャラクタライゼーションのところの 3 行目ですか、「incorporation of the sulphonic…」等々というところですが、これはどちらかといえば、12 ページの言い回しの方が私は正確だろうと思いますので、これに直していただいた方がいいと思います。

これは、抄録の 353 ページのマップを見ましても、これは、一番下、4-ヒドロキシ-S-53482 というところから 4-ヒドロキシ-SA というところですがけれども、二重結合部分に亜硫酸が付加している。これは決して抱合反応ではないので、亜硫酸の付加という言い方が私はよろしいかと思います。これはそういうことで、「亜硫酸の付加」で統一された方がいいと思いますので、よろしく願います。よろしいでしょうか。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そういうことで、「テトラヒドロフタルイミドの二重結合への亜硫酸の付加」という言い回しに統一をしていただきたいと思います。

そのほか、代田先生からこの部分にコメントをいただいておりますが、その前に、14 ページの事務局よりのコメントで、抄録 277~282 ページの雄ラットにおける経皮吸収試験は、

製剤だったため評価書に記載しなかったということで、それは、私は了解いたします。

それから、代田先生から御指摘をいただいております、(7)、これは私もちよっと申請者に聞くなりしたいと思います。

○ 高橋評価専門官

今、6から9まで飛ばして。

○ 小澤座長

そうですね。それは後のところでということですね。

それでは、私からは、この部分に関しては、よろしいですけれども、ほかに先生方から何か御質問あるいは御追加などございましたら、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

それでは、植物をよろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたが、16ページから続けさせていただきます。2番の植物体内運命試験でございます。小林先生から修文をいただいております。みかんとぶどうとらっかせいを用いて試験が実施されております。

いずれも土壤に混ぜたものを根まわりにまいたり、土壤処理をしたりして試験が実施されております。

まず、みかんでございますけれども、下線部があるところのとおり、土壤中のフルミオキサジン及びその代謝物は果実に移行しないと考えられました。

処理60日後の土壤には、総放射能の90%近くが存在して、そのうち親化合物が75%であったということでございました。

主要代謝物としましては、M16、18、19といったものが認められておりました。

(2)ぶどうでございます。こちらにつきましても、果実、若枝中の残留放射能は、ごくわずかであると考えられました。

(3)らっかせいでございます。こちらにつきましても植物体への放射能の移行はごく少量であると考えられました。

いずれもらっかせいの試料中、親化合物は検出されないという結果でございました。

らっかせいにつきまして、主要代謝経路といたしましては、5行目以降にまとめてございますとおり、環状イミドの開裂、加水分解、水酸化といったものが考えられました。

土壤の方も続けて説明いたします。

3. 土壤中運命試験でございます。

(1)好氣的土壤中運命試験でございます。親化合物は経時的に減少しまして、試験開始の90日前後には、最大12%程度まで減少しております。この試験の結果から、それぞれ半減期は、フェニル環の標識で11.9日、テトラヒドロフタロイル基の標識で17.5日と算出されました。主要分解物としては、CO₂でございました。

そのほか、分解物としましては、M1、11、12、16、18、19 といったものが認められています。

主要分解経路としましては、環状イミドの開裂及び加水分解。その後、CO₂及び結合残渣になるというふうを考えられています。

18 ページ、(2) 湛水土壤中運命試験でございます。

水相に処理した親化合物は、水相から速やかに土壌相へ移動して、水相における半減期は、それぞれ 3.1 時間、4.1 時間という結果でございました。

土壌相に移行しまして、比較的長く残りまして、そちらからの推定半減期は、それぞれの標識体で 117 日、73 日というふうには算出されています。

主要分解物としましては、アミド化合物でございました。

(3) 土壌吸着試験でございます。4 種類の土壌を使って試験が実施されておりまして、有機炭素含有率で補正した吸着係数としましては、239～775 という結果でございました。

(4) 土壌溶脱性試験でございます。それぞれいい 4 種類の土壌を使って溶脱を確認しております。砂壤土では溶脱が大きく、埴壤土では 3～4.9% 程度の溶脱でございました。

そのほか、好氣的条件に 30 日エージングした土壌を充填したカラムで実施した試験では、カラム上部にほとんどの放射能が存在してございました。浸出液中の主要化合物は親化合物でございました。

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。それぞれ各緩衝液を用いて試験が実施されております。

分解物としては M1、M16 といったものが認められています。

表 7 に推定半減期を示してございますけれども、アルカリ側になるにつれて分解が早くなるという結果でございました。

また、アルカリ側での分解物は M1 のみでございました。30 日後までほとんど分解がないという結果でございました。

(2) 水中光分解試験でございます。蒸留水と自然水を用いて試験が実施されておりまして、蒸留水中では、主要分解物としまして M13、自然水中では M1 といったものが増加してございました。

それぞれの半減期は、表 8 の方に示してございますけれども、自然水中でやや早くなるという結果でございました。

続きまして、20 ページの 5. 土壌残留試験でございます。

以下は、表 9 の方に記載してございますとおりで、圃場の方で、4 日から 9 日というような半減期でございました。

6. 作物残留試験でございます。果樹を用いて、フルミオキサジン分析対象化合物とした作物残留試験が実施されております。結果は別紙 3 のとおりなんですけれども、結果としましてはいずれも定量限界未満という結果でございました。

ここまで、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。ただいま御説明いただいたところに関しまして、これは既に小林先生からの修文が反映してあるということですのでよろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

はい、結構です。ただ、みかんの品種がわからなかったと思ったのが印象に残りました。それだけ書いていなかったような気がいたしますけれども、修文の方はやっていただいているのでよろしいかと思えます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今のみかんの件は、何か御追加いただいた方がいいということですか。

○ 小林専門委員

いいです。

○ 小澤座長

また何かお気づきになりましたら御追加いただければと思いますが、ほかに先生方から何かございましたら、よろしいでしょうか。

本剤は、可食部には移行しないということではありますが、よろしいようでしょうか。

○ 小林専門委員

土壌残留も作物残留も果実の方には移行しないし、土壌中でも炭酸ガスなんかになってしまうので、親だけの分析になっていると思えます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

それでは、一般薬理試験から先方をよろしく願います。

○ 高橋評価専門官

20 ページの下から、7. 一般薬理試験でございます。

結果は、次ページの表 10 の方にあります。いずれも強い作用、影響は認められていないという結果でございます。

続きまして 8. 急性毒性試験でございます。

結果は表 11 の方にございますけれども、いずれも弱い結果でございます。

23 ページ、9. 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が、眼に対してのみ軽微な刺激性が認められております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今の御説明に関して、特に毒性の先生から何か御追加あるいは御指摘等ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

では、続けてください。

○ 高橋評価専門官

続きまして、23 ページ、10. 亜急性毒性試験でございます。

(1) 90 日間、ラットの亜急性試験①でございます。

SD ラットを用いまして試験が実施されております。

結果は、表 12 のとおりでございますけれども、貧血の所見が中心に見られております。貧血に伴った臓器の所見が認められております。

こちら、松本先生と吉田先生の方からコメントをいただいております。300 ppm の非髄外造血亢進のところの取り方が、それぞれ意見が分かれているという結果でございます。

泉先生の方からも追加でコメントをこちらにいただいております。泉先生の方は抄録のとり方に賛成ということでコメントをいただきました。

その結果としまして、25 ページのとおり、一応今は、雌雄とも 300 ppm という無毒性量を提案させていただいております。

引き続きまして、25 ページ、(2) ラットの亜急性試験②の試験でございます。

こちらはオーストラリアの評価書の方に載っていたものでございますけれども、同じく血液の所見が見られております。無毒性量としましては 300 ppm ということでございました。

こちらにつきましては、吉田先生から、①の方が詳細なデータがあるので、評価には①の方が適しているということでコメントいただいております。

26 ページ、(3) イヌの 90 日亜急性毒性試験でございます。

イヌにつきましては、結果は表 14 のとおり、肝臓の所見が主に認められております。無毒性量としましては、雌雄とも 100 mg/kg 体重であると考えられました。

こちらにつきましては、100 mg/kg の ALP の増加につきまして、とる、とらないということの後ほど御議論の方をよろしくお願いいたします。

(4) 28 日間の亜急性毒性試験でございます。

マウスを用いて試験が実施されているんですけれども、検体投与の影響は認められないということで、最高用量の 10,000 ppm で無毒性量が取れております。

EPA の方は 3,000 ppm の肝の所見を取っております。無毒性量は 1,000 ppm という形でございます。

(5) 21 日間の経皮毒性試験でございます。

ラットを用いて実施されております。1,000 mg/kg の雌で血液の所見が認められております。

したがって、無毒性量としましては、雄で 1,000 mg/kg、雌で 300 mg/kg ということで結論しております。

EPA の方では、雌雄とも特に所見を取っておりませんので、雌雄とも無毒性量が 1,000 mg/kg であると結論されておりました。

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。それでは、幾つか松本先生、吉田先生からいただいた御意見で、御議論いただきたいところがあるようでございますけれども、まず、23 ページ、90 日間亜急性毒性試験のラットの①、ここでまず、吉田先生から①と②の 2 つの試験につきましては、①の方が詳細なデータもあるので、評価には①を使う方がいいのではないかという御意見をいただいておりますが、ここについてはいかがでしょうか。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

申し上げます。同じ GLP 試験で、かつ結構短期間の間に、2 回亜急性毒性試験をして、なぜか系統も同じです。用量も同じです。でも、結果がかなり違います。なぜかわからないんですけども、本剤がプロトックス阻害剤ということ考えますと、比較的①の試験、後から行った GLP 試験の方が、一応、いろいろな結果がより詳細に調べられているのかなと思ひまして、②を評価に使えないわけではないですけども、評価には①で個人的には十分なのではないかと思っています。

抄録には、①しか出ていなくて、②は、オーストラリアの評価書だけです。それで、コメントとして入れたわけで、評価のときにはそういう見方がいいのではないのでしょうかという私のあくまでコメントです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。では、普通に①からいきましょう。そうしますと、毒性のとり方に関しまして、松本先生と、吉田先生と、御意見が少しずつ違うようですけれども、泉先生からは、このことに関しては、抄録案に賛成であるという御意見をいただいているわけでございます。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

まず、90 日から申し上げますと、一番低い 300 ppm のところは、抄録の 63 ページに記載されている表 1 です。脾臓の髄外造血は、300 ppm では 1 例なので、私はこの変化はよろしいのではないかと思います取りませんでした。雄の髄外造血の 1 例は取っていないけれども、雌はなぜかとっている。

MCV とか MCH あるいはイヌでも出ますが、生化学の評価については、基本的には松本先生にお任せしたいというのが、私のコメントです。

ラットで 1 点申し上げたいのは、本剤は、最高用量群では死亡動物が出ています。若干修文をいたしましたのは、死亡動物が出て溶血性黄疸という変化が出ております。死因が溶血性黄疸による例えば肝細胞障害とかどうかということまでは書いていないので、できれば死因が何だったかというのを抄録に書き込んでいただきたかったと思います。3 例のうち認められた変化とその他に出た動物の変化と若干強さが違うようなので、これを同じ

表にしてしまうと紛らわしいのではないかと思ったので、表外のところで、23 ページ、14 行目から 17 行目まで若干修文をさせていただきました。

300 ppm は非常に軽度なのですが、白血球とかヘモグロビンは落ちていないので、その辺りは松本先生の御判断に任せて、松本先生が、この程度はいいんではないかということになれば、私は 300 ppm をあえて毒性としたいわけではありません。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうしますと、泉先生も抄録案に御賛同くださるということですが、どうぞ。

○ 泉専門委員

私は、300 ppm 以下だと思ったんですが、甲状腺の絶対重量、総体重量に対する考察の仕方がかなり変わっているかなと思ったところがあるんです。59 ページの文書の上から 3 行目なんですけれども、1,000 ppm、300 ppm の変化は影響と考えられたが、30 ppm における変化は用量相関性がないことにより、検体投与の影響とは考えられなかった。300 ppm のところには何も重量増加はないんですが、30 ppm ところで、絶対重量、相対重量の増加がある。もし、そういうのならば、甲状腺機能の検査等が必要ではないかと思ったものの、一応賛成とコメントしました。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。松本先生、よろしくお願いします。

○ 松本専門委員

今、事務局の御説明にもありました、吉田先生が触れられたんですけれども、この剤は、赤血球に影響があるということが 1 つと、もう一つは、骨髄あるいは、今、髄外造血の話が出ていますけれども、造血系で血液障害に反応して、赤血球をつくる、そういうことが明らかな剤だと思います。

一つ、髄外造血ということを見ますと、抄録の 63 ページなんですけれども、やはり肝臓の髄外造血の例数を見ても、あるいは大腿骨の過形成というのは、恐らく赤血球をたくさんつくっているという意味の過形成かと思えますけれども、そこを見ても一番下の脾臓の髄外造血の亢進というところを見ても、確かに 300 ppm で一例はあるんですけれども、数が大きいのはやはり、1,000 ppm 以上なので、髄外造血の亢進というのは、私は 1,000 から上を取ったらいいかなと思って、こういうコメントを 1 つ出しました。

それと、少し前後しますけれども、血液系への影響なんです、抄録の 56 ページに、全容といいますか、出ています。

それで、1,000 ppm と 3,000 ppm の変化というのは、比較的大きいので、ここは皆さん先生方異論がないところだと思うんですけれども、雌の 300 ppm の MCV と MCH が 97%、3% 減っただけで、それで有意差が付いたこと。これをどうするかという問題が一つあると

思います。

少しよけいな話になるかもしれないんですけども、御説明させていただくと実は赤血球とか、ヘモグロビンとか、ヘマトクリットというのは、テクニカル上のこととか、いろんなことが影響して、私は個人的には1割以上動いたら、10%以上動いたら変化と見たらいいのではないかと考えています。

ところが、MCVという項目はなかなか特徴がある項目でして、一部、例えば血液が凝固したり、下手な人が採血したりとか、あるいは麻酔のかけ方が浅かった、深かったとか、いろんなことが血液に影響するんですけども、少々のことであってもMCVというのは動かないんです。そういうものなんです。

それで、私はMCVは、5%動いたらイエローフラッグというか、影響だというふうに、赤血球は10%だけでも、MCVはもっと小さいところで動くんだということをいろいろなところで話をさせていただいているんです。

この剤を見ますと、雌の方で影響が強くなるんです。そういうことを考えると、300 ppmの97%の変化というのは非常に小さいんですけども、何かを予知している可能性は十分にあると私は思うんです。

そういう意味で、この抄録のとおり、MCVとMCHの減少というのは非常に小さいんですけども、ここを取っているというのは、これはこれでリーズナブルなんではないかと思いました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。以上のような御議論でございますけれども、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

MCV、MCHで経験的なところからいろいろ言われているのはわかるし、この剤の特色からすると、これが剤に起因した変化であることは認めるんですけども、どのくらい悪影響なのか、これを悪影響ととらなければいけないほどの被害があるということなのか、その辺のところについて何か御意見があれば教えていただきたいと思うんですが。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 松本専門委員

結局、MCVというのは平均の赤血球の大きさなんですけれども、これがわずかに小さくなった、これが何を意味するかというと、恐らく赤血球の寿命短縮だと思うんです。そういう影響として出ているととれば、悪影響ということにならないかと私は思うんですけども。

○ 鈴木調査会座長

先ほど言われていた5%水準辺りまで落ちてくれば、経験的に悪影響と見るけれどといった話からすると、97%というのはなかなか難しい話のところ、これをあえてとらなくてもいいのかなと素人目には見えるんですけども。

○ 松本専門委員

私もしゃべりながら、気にはなっていたんです。ただ、今までの委員会の資料でも、MC Vの97とか98というのは、結構取り上げていたところがあって、私はそのことについて、オーバーエスティメイトとかアンダーエスティメイトという話は、一切口に挟まなかったのは、実はそういうところにあるんです。ややおかしくなるんですが。

95%を超えると、これはかなりの変化であるというふうに、私は個人的には思っています。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

基本的には、小球性の貧血の傾向があるという形になるんですかね。なかなか、どこまでが悪影響でというのは決め難いところもあって、難しいかなとは思いますが、今のようなことで、皆さんが納得していただけるのならば、別にどうということはありません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ADIの設定にも影響するか、ということも併せて見ていたんですけれども、赤血球の寿命短縮ということを示唆しているのではないかとということと、ほかの剤の評価ということも見ていただいた松本先生の御意見というのは、これはこれで、本剤の評価に反映させてもいいのではないかと私は個人的には思っていたところですが、もう少し突き詰めて考えてみますと、このドーズの刻みが300 ppmと1,000 ppmです。ですから、5%を超えるドーズというのはどの辺なのかということも考えると、500辺りだったらもしかしたら、かなりの確率で出るのかも、600かなと、その辺の微妙なところだと思いますけれども、マージンとのこともあるので、300の上が例えば3,000までないということであれば、また、考え方が違ってくるかもしれないと思っておりますけれども、そうすると、ここは300を取っておいてもいいのかなというふうにも思えるんですけれども、これは全く素人考えではありますが、吉田先生、いかがですか。

○ 吉田専門委員

いつも血液とか血液生化学はいろんな項目をはかりますから、悩むんですけれども、とりあえずここでは、少なくとも投与の影響の可能性があると取っておいて、次に進んではいかがでしょうか。間をとってもつみたいで恐縮なんです。

○ 鈴木調査会座長

投与の影響であることは間違いありません。悪影響かどうかというところで分かれるというだけです。

○ 小澤座長

では、ここであまり長く時間を使ってもという気もいたしますので、次の試験に進みたいと思いますが、②に関しては、先ほど吉田先生からも少しいただきましたが、別に②を

取ってしまえということではないけれどもという注釈をいただいておりますが、これに關しまして改めて何か、毒性の先生方を中心に御意見がありましたら、よろしいですか。

では、ここよろしいということですが、(3)のイヌの90日間亜急性のことに関しては、これも毒性のとり方に関して少し御議論をいただきたいと思えますけれども、どういたしましょうか。

アルカリフォスファターゼ、吉田先生からいただきましょうか。お願いします。

○ 吉田専門委員

これはまず、農薬抄録の66ページを御覧いただくと、農薬抄録では、有意差しか出ておりません。ところが、参照9に数字が出ているのがございましたので、40ページです。オーストラリアの評価書ですが、12週時のものが出ておりますが、これで見るとどの程度の上がり方だったかというのがわかりいただけるかと思えます。

有意差が付いている項目はいいのですが、例えば100 mg/kg 体重/日のアルカリフォスファターゼを見ますと、雄ではコントロールの107に対して、100 mg/kg 体重/日で161、これをどう考えるかなんですが、Nが4のイヌの試験ですので、私はこれが影響なのかなというのは、非常に難しく、影響としなくてもいいのかなという気持ちもありますので、また、これは松本先生にお任せした方がいいと思えます。すみません。

○ 小澤座長

吉田先生、すみません。参照9の何ページですか。

○ 吉田専門委員

参照9の40ページです。これであっていると思うんですが。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 松本専門委員

ALPの話なんですけれども、私はASTとか、ALPとか、こういう酵素というのは確実なのは2倍以上ではないかというふうに思えます。

ただ、バックグラウンドデータをたくさんがめていきますと、変化が30%ないしは40%を超えると、抄録の書き方で言うと140という数字を超えると、やはり何かを考えなければいけない。例えばですけれども、使った動物の年齢とか、何かほかに影響がなかったかというのは考えた方がいいと思うんです。

ですので、私は、確実なのは200%で、40%超えた辺りからは注意する、というちょっと答えになっていないかもしれませんが、そういうふうに思えます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうしますと、今、お示しいただいた40ページの表を見る限り、雄の1,000 mg/kg 体重/日は、200を超えていて、ここは取る、取らない。

○ 吉田専門委員

取る。

○ 小澤座長

ここは取った方がいいということですね。わかりました。

泉先生、何か御意見がおありでしたらよろしく願いいたします。

○ 泉専門委員

今の意見に関しては、十分な知識がないので。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうしますと、1,000 mg/kg 体重/日は間違いなくいいんですね。そうすると、100 mg/kg 体重/日のところでどうするかということでございますけれども、どうぞ。

○ 吉田専門委員

100 mg/kg 体重/日なんですけれども、抄録では、細かい数字は書いていなかったんですが、抄録 67 ページだと、上から、7 行目、8 行目では、肝臓胆道系の障害と関連するものと書いてあるんですが、関連しているのは 1,000 mg/kg 体重/日群だけでして、100 mg/kg 体重/日では何ら病理組織学的変化は認められておりません。GGT も上がっておりません。

そういたしますと、抄録にはこう記載していらっしゃるんですが、50%程度の上昇というのは、毒性としてとらえなくてもいいのかなと。この時期ですとアルカリホスファターゼは、何のアルカリホスファターゼが動いているか、肝臓だけとは限りませんし、わからないので、100 mg/kg 体重/日は取らなくてもいいのかもしれないという、今の松本先生のお話からも思うんですが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうしますと、松本先生は、もともと毒性所見はなしでもいいんだという御意見なんですけど、それでよろしいのではないかということになりますけれども、いかがでしょうか。ほかの先生方から何かなければ、ここは松本先生の 100 mg/kg 体重/日、こここのところは、ALP 増加は取らないということで、100 mg 以下、毒性所見なしということになるかということでございますけれども、鈴木先生、それでよろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それで少し戻りますが、(1) のところで、吉田先生からの御指摘があった死因のことです。これはどうでしょうか。ここは追加資料要求みたいにして出すかどうかですが。

○ 吉田専門委員

それほどのことではなくて、恐らく溶血性黄疸というのは、非常に激しい変化なので、それで死んだのだと思い、溶血性黄疸で死亡したと書きたかったんですが、死因が抄録に書かれていなかったの、そういうことが 1 点と、この表にまとめてしまうと、例えば今回雌の 3 例で非常に変化が強く出たものとそうではないもののが、なかなか見分けがつかない

いということがあります。死因については、恐らくこれで死んだということは予測できませんので、よろしいかと思えます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。それでは、亜急性の(1)(2)に関しては、大体よろしいかと。(3)のイヌの亜急性までよろしいかと思えますが、(4)までいったんですね。(4)のマウスは、これはよろしいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

高橋さん、では(5)までいったのでしょうか。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 小澤座長

(5)は、亜急性経皮毒性試験。これに関して何か先生方からございますか。EPAは随分取り方が違うようではありますが、雌の300 mg/kg 体重/日を取っていないのがEPAですか。特によろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

それでは、その先の慢性毒性に移っていただきたいと思えます。よろしくをお願いします。

○ 高橋評価専門官

29 ページ、11. 慢性毒性及び発がん性試験でございます。

(1) イヌを用いた1年間の慢性毒性試験でございます。

結果は表15の方に記載してございますとおりで、肝臓への所見が100 mg/kg以上で認められております。松本先生の方から、肝臓の重量は、1,000 mg/kgの所見なんですけれども、比重量のみということで、コメントをいただきまして、訂正させていただいております。

抄録の方と整合性がない記載があるというコメントをいただいております。

吉田先生からは、抄録の考えを支持ということで、コメントをいただいております。

29 ページ、(2) ラットの併合試験でございます。SDラットを用いて試験がされておりました。結果は表16のとおりなんですけれども、貧血につきましては、雄より雌で顕著であるという結果でございました。いずれにしましても血液の所見が500 ppm以上で認められております。

ここで1点、表16の1,000 ppmの雄のヘマトクリットにつきましては、泉先生の方から削除でいいのではというコメントをいただいております。

(3) マウスの発がん性試験でございます。こちらにつきましては、3,000 ppm以上で用量相関がない雄の小葉中心性の肝細胞肥大、それから雌のび慢性肝細胞肥大が認められて

おります。

これらの所見では、肝細胞の核肥大及び細胞肥大を伴ってございました。腫瘍性病変については、特に認められておりません。

この結果から、無毒性量は雌雄とも 300 ppm であると考えられております。

吉田先生の方から、3,000 ppm の腺胃の腺腫様過形成については、特に増加していないという考え方でいいとコメントいただいております。

30 ページにありますとおり、EPA の方では肝臓の所見を取っておりませんので、最高用量が無毒性量となっております。

オーストラリアの方では、無毒性量の結論は一緒なんですけれども、3,000 ppm の所見の取り方が若干違うような結果でございました。

松本先生の方から、血液についての全体的に再考したいという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。今、慢性毒性試験及び発がん性試験について御説明いただきましたけれども、まずは、(1) イヌの 1 年間慢性毒性試験。これに関してはいかがでしょうか。松本先生から御意見をいただいているようですけれども、肝重量は雄の比重量のみであります。抄録の 126 ページ、128 ページの整合性がないということその他ですが、どうぞ。

○ 松本専門委員

128 ページの結論なんですけれども、2 行目に肝重量の増加と、はっきり書いてありますが、126 ページの、2 ページ戻ったところの結果を見ますと、相対重量、それも雄だけにマークが付いているということと、その表のすぐ下の本文で、1,000 mg/kg 群において、雌雄の肝臓の絶対あるいは相対重量の高値というふうに書いてあって、この辺がはっきりしませんでしたという意味です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。これに関しては、毒性のほかの先生方、生データなど御覧になって。

○ 吉田専門委員

生データはないです。

○ 小澤座長

どうしましょう。どうぞ。

○ 吉田専門委員

まず、絶対重量については、松本先生のお考えでいいと思います。ただ、1,000 mg/kg 体重/日の雌の肝臓の相対重量は、確かに有意差はないのですが、これはむしろ先ほどのオーストラリアの評価書、参照 9 の 46 ページの表がわかりやすいかと思います。雄はコント

ロールでの相対重量 2.30 に対して 1,000 mg/kg 体重/日で 3.27 で有意差がついていますが、雌は 2.55 に対して 3.41 というかなりの増加です。N が 4 なので、多分、個体差のばらつきが出てきてしまった結果、これは有意差がつかなかったのではないかという気がいたしますので、私は、雌の相対比重量というのを 1,000 mg/kg 体重/日で残しておいてもいいのかなと思います。

また、100 mg/kg 体重/日では約 10% 程度の上昇ですので、そうしますと、その下の 10 mg/kg 体重/日もほとんど変わらないのに、これを取ってはいは整合性がないということになりますから、雌は 100 mg/kg 体重/日ではなくて一段上がって、むしろ 1,000 mg/kg 体重/日で相対比重量を入れておいた方がいいのかなと思います。ですから抄録の雌雄のというのは、あながち違ってはいないのかなと思って見ていたんですけども、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。松本先生、いかがでしょうか。異なる意見をいただきましたけれども、どうぞ。

○ 松本専門委員

雌の体重が大分違ったりして、見にくいという気がして、ただ、御指摘のように肝重量は、雌で十何% 増えている、その指摘は事実だと思いました。

○ 小澤座長

そうですね。そうしますと、少し御議論いただきましょうか。
どうぞ。

○ 吉田専門委員

最高用量については、やはり肝臓は大きくなっているということで、抄録の、確かに有意差はないんですけども、やはり雄も大きいですね。267 が 380g ですから 50% 近く大きいですかね。ということで、絶対、相対で残されたらいかがでしょうか。N が 4 なので、多分有意差というのはなかなかつくのが難しいです。

○ 小澤座長

ありがとうございました。そうすると、1,000 mg/kg 体重/日に関しては、雌雄ともに絶対、相対で載せておくということで、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

28 ページの表だと、胆のう及び胆汁の黒色沈査というので、抄録の 127 ページの上辺りにやっとその所見を見つけたんですけども、これは一体どういうことですか。やはりポルフィリンの蓄積に伴うものなんですか、それとも何か別の変化なんですか。変だなと思って見ていたのは、多少ポルフィリン蓄積が、肝臓辺りにあっても、おかしくはないと思いながら見ていたんですけども、なかなかはっきりしないですね。

○ 吉田専門委員

ラットぐらいですね。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

褐色色素沈着は、私もプロトックス阻害ということで気にしていたんですが、今回はポルフィリンの染色というのは特に行っていないようです。

ただ、ラットでしょうか、類洞の沈着というのが90日のラットの①で認められていて、肝細胞のほうも90日だけではあります。

今、鈴木先生が御指摘の、イヌの胆のうの黒色沈査というのが、ポルフィリンかどうかは、この抄録からは探し出せません。

特に肝細胞に、イヌでクッパー等の沈着もないので、なかなかポルフィリンということ言うのは難しいと思います。イヌの組織検査では、グリソンで出ていますから、これは可能性としては若干あるだろうと思います。

ただ、肝細胞自体には、特に記載はなくて、見られるのは酵素誘導に伴うような所見だけだと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうしますと、ここに関しては、先ほどのように、重量の件と、グリソンですか、ここは今の御議論のようなことになるかと思いますが、その他で毒性の取り方等で更に御追加なのかございますでしょうか。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

血中アルカリフォスファターゼの増加、100 mg/kg 体重、これは抄録の124ページを見ると、雄は100 mg/kg 体重では何の影響もなく、雌が13週と39週で100 mg/kg 体重に若干アルカリフォスファターゼが高い、1,000 mg/kg 体重は全部高い、私が見ているところは違いますか。そうなっているんだけど、そうするとこの表15のところ、少し違わないかと思って見ていたんですけども。

○ 小澤座長

今、おっしゃられたのは、124ページの表ですね。

○ 鈴木調査会座長

そうです。

○ 小澤座長

アルカリフォスファターゼの検査時期、13週、39週で、それぞれ136、171%と。

○ 鈴木調査会座長

雌でね。

○ 小澤座長

これは雌ですね。これを修文して、削除をくださったのは。

○ 鈴木調査会座長

雌は削除してあるんだけど、雄はもともと 100 mg/kg 体重で変化がないのに残っている。

○ 小澤座長

そうですね。どうぞ。

○ 吉田専門委員

でも、オーストラリアの方を見ると、52 週の数値が出ておまして、コントロールが 61 に対して、100 mg/kg 体重が 120 と 2 倍でして、抄録は有意差があるものしか出ていないんです。傾向のものは一切書いてくれていないので、わからないんです。

○ 鈴木調査会座長

オーストラリアのは、有意差はないんだね。

○ 吉田専門委員

有意差はないです。でも、イヌで N が 4 なので、先ほどの松本先生のお話を勘案して、約倍になっている変化を取らないというのをもなかなか、ただ 52 週しかわからなくて、その前の 39 週、26 週、13 週はわかりません。雌は、52 週は上がっていないので、なかなか生データがなくてみるというのは難しいんですけども。

○ 小澤座長

ちょっと教えていただきたいんですけども、今のオーストラリアの評価書 46 ページ、これと抄録の 124 ページの表ですけども、1000 mg/kg 体重/日のアルカリフォスファターゼは、オーストラリアの評価書では 287、これは実測値ですね。パーセントではないんですね。だからいいんですね。わかりました、すみません。

そうすると、先生方の御意見ですと、雄の 100 mg/kg 体重/日は、抄録には有意差が付いていないので書かれていないんですが、傾向は認められる。特に 61 に対して 120 ということで、2 倍ぎりぎりというところですが、これを取るかどうかということですか。

雌の方は、164、これをどうするか。抄録では、有意差が付いているから数値としてはのっている、どうぞ。

○ 吉田専門委員

オーストラリアの文章を見ますと、45 ページの一番下のパラグラフのところから、アルカリフォスファターゼは 100 mg/kg 体重/日と 1,000 mg/kg 体重/日で、13 週から上がっていると書いてあります。これは雄か雌かわからないんですけども、これが正しいとすると、100 mg/kg 体重/日の雌雄を一応取っておいて、確かに 52 週では 50% 程度で、まだイエローフラッグの段階かもしれませんが、抄録の 124 ページの表と合わせ見ると、雌では、52 週では約 50% ぐらいですけども、13 週、39 週と、有意な増加を示しているときもあるので、やはり、増加傾向にあるというようにこらえたとすると、とりあえず、100 mg/kg 体重/日のアルカリフォスファターゼは消してありますけれども、残してはいかがでしょうか。

○ 松本専門委員

すみません、200%という話が一人歩きになると困るんですけれども、これはきっとイヌで、Nが4で、2匹か3匹、すごく高いのがあったのではないか。100 mg/kg 体重/日のところ。それも憶測でしかそう言えないんですけれども、個別データを見た方がいいですけれども、そういう中で、例えば2匹が上がっていた、あるいは3匹が上がっていたという、そういうインディビジュアルのデータをどう評価するかというのも難しい問題だろうと。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

大体見えてきた様な気がするんですけれども、サイエンティフィックに言うと、データがないので決着がつかないですね。ですから、ここは一種のポリシーみたいな形のことで、とりあえず考えておくという形にして、どういう理由でというのは、今、思いつかないんだけど、100 mg/kg 体重/日のところを影響と見ておきましょうということで、後でまた理由を考えると、傾向があるというところで、とりあえずそれ以上、議論としてはサイエンスとして決着がつかないという形で先に進んだらいかがでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それがよさそうな気もしますが、いかがでしょうか。特に御異存がなければ、(2)の議論をさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

では、(2)は2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)ということで、ここは泉先生から御意見をいただいております、1,000 ppmの雄のヘマトクリット、これを除いてはということで、農薬抄録の77~99ということなんですけれども、どこになるのでしょうか。79ページなるのでしょうか。抄録では79ページなるかと思いますが、諸外国の報告書で見ると、どうなるのでしょうか。参照9の43ページ~45ページ。オーストラリアでは、44ページですね。これは全くないですね。これはやはり削除ですか。

泉先生、どうぞ。

○ 泉専門委員

それで結構です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。ほかのポイントで何か先生方から、よろしいですか。

よろしければ、(3)に関していかがでしょうか。これは吉田先生から、1ついただいています。どうぞ。

○ 吉田専門委員

これは抄録の104ページです。胃粘膜の腺腫様過形成についてあるのですが、一番下の計画と殺の腺腫様過形成が雌で増えているということが書かれているんですけれども、雌が4/33で、これは対象群でございますが、7,000 ppmは8/35ですので、有意差がないものについては、確かに肉眼的に、粘膜に肥厚という所見もあるんですけれども、組織学的

にこれが何に対応してきたかということもありますが、腺腫様過形成については、特に腫瘍性の所見として取らなくてもいいのではというだけで、別に評価書に反映するものではないのですが、一応、抄録に記載してありましたので、申し上げたというだけです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうすると、評価書たたき台には特に反映しなくていいわけですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

そうすると、無毒性量の評価もこれでよろしいわけですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかに先生方から何かございますか。よろしいでしょうか。

そうしますと、慢性毒性に関してはこれで大体よろしいかと思いますが、先に進んでもよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

それでは、生殖発生でいいですか。

○ 都築課長補佐

ちょっと休憩しませんか。

○ 小澤座長

そうしましょう、では、5分程度、4時20分ぐらいからということで、ありがとうございます。

(休 憩)

○ 小澤座長

それでは、次に進む前に、すみません、評価書案たたき台30ページの松本先生からの御指摘を飛ばしてしまいました。

真ん中辺りで、18か月のマウスの発がん性試験で、赤血球の減少が10%を超える有意な減少なので「RBC減少」と記載してはという御意見がございます。ただし、この減少は52週のみということで、全体を通して再考した方がいいのではということでございますけれども、どうぞ、よろしく申し上げます。

○ 松本専門委員

これは、先ほど御説明をさせていただいたんですけれども、10%を超えるというのは、やはりどこかに残しておいた方がいいのではないのでしょうか。ただ、今、御説明があったように、あるとき、52週のみだということもあるので、一応、その結果にはオーストラリ

アと同じように RBC の減少があったと書くものの、それをもって何か評価をしようということではないということです。

○ 小澤座長

評価書に毒性所見として挙げておきましょうということでございますね。ありがとうございます。

この件に関して、ほかに何かなければ、それでは「12. 生殖発生毒性試験」の説明をよろしく願います。

○ 高橋評価専門官

30 ページの「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

(1) ラットの 2 世代繁殖試験でございます。結果は表 17 の方をごらんください。雌の方で出産率の減少、肝臓の所見。雄の 200 ppm のところで、これは代田先生の方から御指摘いただきまして、精巣上体絶対及び比重量の減少を追記しております。

児動物の方につきましては、300 ppm で出産児数の減少、生後 4 日の生存率減少が認められております。200 ppm でも死産児数の増加等が認められております。

この結果を受けまして、親動物の無毒性量としましては、雄が 100 ppm、雌が 200 ppm、児動物が雌雄とも 100 ppm。

繁殖につきましては 300 ppm の雄で交尾率の減少、雌で出産率の減少が認められているということから、繁殖能に対する無毒性量としまして 200 ppm というふうに考えられました。

EPA の方は特に、この繁殖という形では所見を取っていないようでございます。

オーストラリアの方は、繁殖につきましては 200 ppm のところで影響というふうにとられておりますので、無毒性量が 1 つ低い値となっております。

32 ページ、(2) ラットの発生毒性試験でございます。母動物の方では、一番上のドーズで体重増加抑制等が見られております。

胎児の方につきましては、30 mg/kg 体重/日投与群で胚・胎児の死亡率の増加が見られております。そのほか、同じく 30 mg/kg 体重/日で心室中隔欠損、それから、心血管系の異常が増加しております。心室中隔欠損を主とする心血管系の異常というものは、10 mg/kg 体重/日投与群でも用量相関性が認められるということで検体投与の影響というふうに判断されたということで、代田先生の方から追記いただいております。骨格検査につきましては、30 mg/kg 体重/日のところで、肩甲骨の湾曲、波状肋骨等の増加が認められました。

これを受けまして、母動物の方での NOAEL が 30 mg/kg 体重/日、胎児の方は 3 mg/kg 体重/日になるかと思えます。この点につきましては、親委員会の小泉委員の方からも、この点の指摘を受けているんですけれども、3 mg/kg 体重/日に変わるという回答になるかと考えております。

(3) ウサギを用いた発生毒性試験でございます。母動物につきましては、3,000 mg/kg

体重/日で体重増加抑制、胎児の方では検体投与の影響は認められておりませんでした。

無毒性量としては、母動物の方で 1,000 mg/kg 体重/日、胎児で 3,000 mg/kg 体重/日、ウサギにつきましては催奇形性は認められておりません。

(4) ラットについて経皮で発生毒性試験を実施しております。こちらは、母動物の方では 300 mg/kg 体重/日、最高用量なんですけれども、こちらで体重増加抑制が認められているんですけれども、これにつきましては子宮内の受胎産物の重量によるものということで、検体投与の影響ではないと考えられておりますので、母動物の方は最高用量で特に毒性がないという結果でございます。

児動物につきましては、300 mg/kg 体重/日で胚・胎児死亡率が増加しております。同じく、この用量で心室中隔欠損等の奇形が増加しております。また、心血管系の異常が増加しております。これにつきましては、100 mg/kg 体重/日でも背景値の上限付近の頻度で認められています。それから、用量相関性があることから、検体投与の影響というふうに判断されております。骨格検査につきましては、300 mg/kg 体重/日で波状肋骨等の増加が認められております。

メカニズム試験の部分は後ほど御説明になるんですけれども、このメカニズムとしましては貧血により、二次的に発生したものと考えられております。

これを受けまして、母動物の方の無毒性量は 300 mg/kg 体重/日、胎児の方は先ほどの 100 mg/kg 体重/日を取りますので、30 mg/kg 体重/日になるかと思えます。

代田先生の方から追記をいただいております。

一旦、ここで切らせていただきます。

○ 小澤座長

すみません、私、先に申し上げればよかったんですけれども、代謝の件はどうでしょうか。

○ 高橋評価専門官

メカニズムの際にお願いします。

○ 小澤座長

そうですね、メカニズムでやればいいんですね。

それでは、ここで御議論をということで、ここは代田先生から御意見をいただいておりますので、御説明をいただきたいと思えます。よろしく願いいたします。

○ 代田専門委員

御説明させていただきます。

初めに「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。この試験では、全身状態に関しては今まで出てまいりましたような造血系に対する影響と思われるような変化が認められております。そのほかに大きな、親動物として認められている点としましては、先ほどお話がありました精巣上部、重量に関する所見、あるいは前立腺とか、精巣の重量に変化が認められています。

これは、抄録の方はあまり数字が出ていないんですが、やはりこちらの参照 9 の 49 ページのところに実際の値が出ております。絶対重量も低下しておりますし、比重量も低下しているということで、体重低下による変化というよりは、やはり、そのものの重量に影響が出ているのではないかと解釈する方がよいという考えでございます。

豪州の評価書を見てみますと、いろいろマクロとかミクロでも変化があるようなことが記載されているんですが、そこで出ている重量はマクロで、例えば小さい、萎縮しているような所見が取れたものは外しても有意差が出ているということですので、そういう所見が影響かどうかというのは少しこちらではわからなかったんですけども、重量に関して言えば、そういうものを除いても有意差があると豪州の評価書には記載されておりましたので、ここに付け加えさせていただきました。

あとは、雌親動物の体重と摂餌量ですけれども、通常、摂餌量が減ると体重が減るといようなパターンが一般的かと思うんですが、この場合は体重増加抑制と摂餌量の増加といような変化が認められております。はっきりと書かれてはいないんですが、ほかの発生毒性のところではそのように書かれていますが、子宮の中の胎児の数が減ってきますと、おのずと妊娠末期の体重増加は減ってまいります。それから、そういうような動物の摂餌量を調べてみますと増えてくるんです。妊娠末期には、一般的にはあまり摂餌量が延びないんですけども、そういうときの摂餌量も相対的に高くなるということで、毒性というよりは二次的な変化ではないかと思ひまして、このところは雌親動物の妊娠期間中の体重増加抑制、摂餌量増加というものは毒性変化として取らなくてもよろしいのではないかと思います。それは P の方です。

それから、子どもの方で、生まれる子どもの数が減少したり、あるいは生後 4 日まで、新生児期に当たるんですけども、それまでの生存率が減少しています。これが死産数の増加というものも入れますと 200 ppm 以上のところで減少しております。先ほどの発生毒性のところでありましたように、この剤は心奇形を誘発しますので、恐らくそういったものを生じた動物が生存できないために、この辺の生存率に影響が出ているのではないかと思います。その辺のところと、この摂取量を比較しますと、おおむね近いところ、先ほどの影響量と近い付近で児に影響が出ているのではないかと思います。

あとは発生毒性の方ですけれども、これは非常に重要な所見がたくさん出ておりまして、大きなポイントは、1 つは種差があるという点です。ラットでは低い用量で胎児に奇形が認められますが、ウサギに投与しますと、かなり高い用量を投与しても影響が出ないという、種差があるという点。

もう一点は、親動物に対して何ら影響を及ぼさない用量でも、ラットでは胎児に影響が出てくるという、この 2 点は非常に重要なポイントだと思います。

後で御紹介があると思いますが、メカニズム試験をされておりまして、おおむね奇形発生のメカニズムについてはかなり明確になっております。そのことは後できっと御紹介があると思います。

概略を御説明いたしますと、そういうことになります。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

そうしますと、今の御意見に関しまして、何か御質問等はございませんでしょうか。

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

特にはないんですが、1つずつ見ていくと、2世代繁殖試験の雌親の体重増加抑制と摂餌量の変動、特に妊娠期と哺育期で増えたり減ったりはしているんですが、これは今の代田専門委員の説明が非常に明快だったと思います。子どもが死んでいくためという話で、これらは二次的として削除してよいと私も思います。

あと、表17の子どもの200 ppm以上の死産数増加の話のところをどうするのかというのは聞き漏らしたんですけれども、これは、この試験だけでは心臓の発生異常のためかどうかはよくわからないから、出生後の成績もあまりよくなくて、しかも早期に死んでいるから、かなり重篤な生存に関する悪影響があって育たないのは確かなんですけれども、解剖されていません。それでわからない。

それから、気になっているのは、300 ppmのF₁のところ到低体温、尾の紋輪というものがあるんですけれども、多分、そう書いてあるのであれなんですけれども、これは恐らくはringtail diseaseと言われている病気だと思います。気候のところでは気温が低くなってくると、循環不全を起こして、しっぽのところ血液循環不全、リング状の壊死が起こって、しっぽが落ちてしまうという話です。想像でしかないんですけれども、そういう状況であれば影響と取ってもいいのかなということを感じました。

2世代は、大体がそんなところでしょうか。雄の精巢上体関連については若干微妙ですけれども、特に2世代目の繁殖成績があまり芳しくないのも、とりあえず影響としておいても悪くはないかなと思いました。

奇形の方の話は、後でメカニズムの話が出てくるので、そのときにもう一度やることになるとは思いますが、明らかに、この心臓の奇形は本剤に起因する奇形です。それから、種差があって、ウサギにはこの奇形が見られないというのも、ここまでの話としては正しい話だと思います。

そのくらいですか。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。それでは、どういたしましょうか。毒性所見の表に関しては既に直していただいていますし、NOELの取り方についても直していただいています。

(2) 発生毒性試験のところでは、10 mg/kg 体重/日が3 mg/kg 体重/日になるというところがありますが、それ以外のところは直していただいた。

どうしましょうか。よろしければ、メカニズム試験もあることですので、遺伝毒性を先

に御説明いただくことにしますか。よろしく申し上げます。

○ 高橋評価専門官

34 ページの下から「13. 遺伝毒性試験」の結果でございます。

結果の方は表 18 の方にございますとおり、in vitro の染色体異常試験で陽性の結果が出ております。S9+のところでは陽性の結果でございます。しかしながら、in vivo の小核試験から in vivo の染色体異常試験の方では陰性の結果であったことから、フルミオキサジンに生体にとって問題になる遺伝毒性はないものと考えたというのが結論でございます。

根岸先生の方から、35 ページの下の方に、GLP の記載がピリミルスルファンと異なっているというような御指摘を受けております。こちらにつきましては、GLP と非 GLP の試験が混在しておりましたので、各試験ごとに書かせていただいております。

いずれにしても、最終的にはこの評価書からは、これは評価の参考ということで書かせていただいておりますので、取ってしまうということもあって、やや書きぶりの不統一という状況があるのが現状でございます。

それから、36 ページの方で、若栗先生の方から御質問、御指摘等をいただいております。表中の修正もいただいております。

マウスの小核試験の考え方につきましては、一応、申請者の方に確認しましたら、こういう考え方でよいのではないかなというようなコメントをいただいております。ただし、個別データにつきましては、別途、後日取り寄せになるということでございます。

それから、UDS 試験の処理時間の件ですけれども、抄録の 200 ページの表の方には、この処理時間の記載があって、少し不親切な書きぶりではあったんですけれども、一応、記載があるということでお伝えさせていただきます。

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。

今、事務局から、根岸先生、若栗先生の御質問等に対する申請者の回答も含めて説明をいただきましたけれども、根岸先生、いかがでしょうか。

○ 根岸専門委員

GLP につきましては、今までの評価書にはなかったもので、記載することになったのかなということで質問させていただきましたので、遺伝毒性に関しては書かないということであれば、それで結構だと思います。それはそれでよろしいでしょうかということです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 高橋評価専門官

専門調査会の段階では書くということになっているんですが、もしかすると、以前落ちていたものがあったのかもしれないんですけれども、書くような形で統一したいと思いま

す。

○ 根岸専門委員

もう一つ、私、メールに張りつけの形で、35 ページの 1 行目の「代謝活性化系存在下で」というところに「高濃度で」というものを入れたらどうでしょうかというのをお送りしたと思うんです。それは抄録の 192 ページの表のデータです。ただ、今見ますと、濃度が 4 点あって、一番低いところだけが陽性に出ていないということなので、これは高濃度でというのではなくて、このままでもよいかなどというふうに思いますが、どうでしょうか。林先生、先にお送りしたときには、先生からも高濃度を入れた方がいいのではないかというようなコメントをいただいたんですけども、林先生の御判断をお願いしたいと思います。試験した濃度自身は多分、高濃度だと思うんです。

○ 小澤座長

それでは、林先生、すみません、よろしく願いいたします。

○ 林専門委員

これは、確かにどういうふうに見るかは難しいところなんですけれども、すみません、少し計算します。

○ 小澤座長

$2 \times 10^{-4} \text{M}$ ということは、0.2mM ということですか。

○ 林専門委員

0.2mM です。

○ 根岸専門委員

それで、濃度自身はたたき台の方の表 18 に 10.6~177 $\mu\text{g/mL}$ と書いてありますので、これから計算すればいいかとは思いますが、試験した濃度範囲の中で陽性でないものは 1 つしかなかったということならば、高濃度でというのはどうかなと思います。

○ 林専門委員

これは、私も最初に聞いたときは高用量だけと思ったんですけども、陽性であったということで、この評価書のままでもいいのかなと思います。

○ 根岸専門委員

私も見直してみて、このままでよろしいかと思えます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

若栗先生からよろしく願います。

○ 若栗専門委員

内容的には、今、お話しいただいたとおりでよろしいと思えます。

コメントとして出しました 2 点につきましてなんですが、まずマウス小核試験の方、抄録の 193 ページなんですけれども、共通のところに、5000 mg/kg 体重の投与量のところ、PCE の欄には書いていないんですが、MNPCE の欄には (C) ということで、4 例中 2 例にお

いて PCE の割合が非常に低かったので出現頻度の決定ができなかったというものがございまして、書いてある値が 2 例のものなんだろうということは考えられるんですが、少しここがはっきりしない。それに伴いまして、PCE の値自身が 2 例の物なのか、4 例のものなのかもはっきりしないので、そのところが知りたかったんですけども、本日いただきました追加資料の方には、ほとんど、この表がそのまま英語になったものが 1 枚付いているだけなので、詳しい数字が全くわからないという状況です。それが 1 点です。

もう一つの方、UDS 試験の方なんですけど、先ほど、表の方には書いてあるというお話だったんですけども、私の方は少し逆で、表の方には時間が載っているのに、何で方法の方に時間がないのだということをお聞きしたかったということです。こちらは表の方にはっきり書いてありますので、数字も見ればわかりますので、評価をするという上では問題ないんですけども、少し気になった点ということです。

それだけです。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

それでは、今の御指摘に関しては申請者に評価書にも書けと言えればそれで済みます。

どうぞ。

○ 若栗専門委員

もう一点お聞きしたいんですけども、今日いただいた追加資料の方の UDS 試験は、どうも、抄録にない試験の要約が載っているようなんですけども、これは抄録に追加することによろしいのでしょうか。

○ 都築課長補佐

扱いなんですけれども、本日、追加で出していただいたものはすべて抄録に載っていないものなんですけど、この中で是非、評価書に採用したいというものがあれば、それについては併せて抄録にも掲載することを考えています。

○ 若栗専門委員

UDS の試験に関しましては、抄録の方のデータも、あと、こちらに載せていただいている要約のところだけから判断しても、両方とも陰性ということなので、とりわけ載せていただきたいということ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。

そうしますと、個別データに関してはどのようにすればいいですか。

○ 都築課長補佐

すみません、これは出すように指示を出しておりますけど、ただ、時間的に間に合いませんでした。

○ 小澤座長

わかりました。

それでは、遺伝毒性試験に関して、ほかに何か御追加は、林先生、特によろしいでしょうか。

○ 林専門委員

今の小核試験のところも、確かに記載が少し不十分とは思いますが、評価する上で考えますと、非常に高用量まで試験されていて、その部分でも異常が認められなかったということで、全体としての評価は可能だと考えます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

それでは、特段、問題となる遺伝毒性は認められなかったことになるかと思えますけれども、それでは、よろしければ「14. その他の試験」に移らせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

それでは、お願いします。

○ 高橋評価専門官

メカニズム試験の方、36 ページから説明いたします。このメカニズム試験を説明した後、臨界期の話などがありますので、その後、代謝の方に戻りたいと思います。

「14. その他の試験」でございます。

(1) ラットの貧血発現検討試験を実施しております。最長 37 日ということで、10,000 ppm の方は 15 日間の投与、3,000 ppm の方は 37 日間の混餌投与で試験が実施されております。

いずれの投与群でも貧血関係の所見が動いております。赤芽球数の増加から網状赤血球の増加等が認められております。また、担鉄赤血球の出現率の増加も認められております。それから、3,000 ppm の投与群では尿中コプロプロフィリンと赤血球中遊離プロトポルフィリンの増加が認められております。

この結果から、投与によってもたらされた貧血というものは、鉄欠乏によるものではなく、ポルフィリン合成阻害によるものということが示唆されております。ポルフィリンがヘモグロビンに変換されないことから、鉄が赤血球に過剰に蓄積したというふうに考えられました。

(2) Protox 阻害種間比較試験（ラット、マウス及びイヌ）でございます。こちらはラットとマウス、イヌの肝臓から調製したミトコンドリアを使って、in vitro で試験が実施されております。

それぞれの阻害率を出しているんですけれども、50% 阻害率でございますけれども、ラットで 5.63、マウスで 10.6。ただ、イヌにおきましては 384 ということで、大きく感受性に対しては種差があるということが認められました。

(3) 貧血発現種間比較試験（ラット及びマウス）を、こちらは vitro で検討しており

ます。ラットとマウスを使って、混餌投与で試験が実施されております。

ラットにつきましては、貧血の所見が認められております。しかしながら、マウスの方では、赤血球中の遊離ポルフィリンの軽微な増加というような結果でございました。この結果から、ラットとマウスで明らかに種差があることが考えられております。

(4) では、イヌの種間差について検討されております。14日間のカプセル投与で試験が実施されているんですけども、いずれも検討投与の影響は認められておりませんでした。

(5) ～ (7) まで、代田先生の方から修文をいただいております。

(5) 発生毒性臨界期検索試験（ラット）を実施しております。ラットで認められました心室中隔欠損等の奇形につきまして、妊娠期間のどの時期に投与した場合に最も強く発現するのか、臨界期を検討するための試験をラットで実施しております。妊娠の11～15日のいずれかの1日に単回経口投与をして観察が行われております。

その結果、胚・胎児の死亡率と心室中隔欠損の発現率が最も高かったのが、妊娠12日投与群であることが結論されております。

(6) 発生毒性病理組織検査でございます。これは心室中隔欠損の原因が、胚への直接的な作用なのか、間接的な作用なのかを検討するために、ラットとウサギを用いて、妊娠12日に、単回経口投与で試験が実施されております。

ラットにつきましては、胚死亡が認められて、48時間後に胚死亡率が93%に達するという結果でございました。また、ラットの胚ではミトコンドリアの損傷を伴う赤芽球への鉄沈着の増加が認められております。

そのほか、投与12時間後以降に赤芽球の変性、それから、赤血球の貪食、肝類洞血管拡張等が認められております。36時間以降には心室壁菲薄化等の心臓の変化が認められております。

ウサギの方では、検体投与の影響は認められませんでした。

この結果から、ラットではフルミオキサジンの投与によって胚におけるポルフィリン合成が阻害され、赤芽球への鉄蓄積が生じたと考えられました。変性した赤血球が肝で貪食されることによって重篤な貧血が生じて、貧血の代償性反応として心拍出量が増加。この結果として、心臓に変化が生じるというふうに考えられました。したがって、ヘム合成阻害の貧血が心臓への影響というふうに考えられております。

(7) でございます。発生毒性の発現メカニズムを検索しております。SDラットの妊娠12日目に投与しまして、経日的に胚・胎児を観察する試験が実施されております。

妊娠15日目に死亡の増加が認められております。この後、妊娠20日目までは同等の値で推移しております。15日で死亡しなかった胚・胎児は妊娠末期まで生存するというふうに考えられました。

心肥大の発現は妊娠14及び15日が最大で、16日以降は外表からは観察ができないという状態でございます。また、妊娠の14日から浮腫が発現しまして、15及び16日目に最

大でございました。

心室間孔の閉鎖は、対照群では妊娠 16 日目、投与群では妊娠 17 日目から始まっているんですけども、投与群では妊娠 20 日でも 57.7%という閉鎖の率でございました。

それから、妊娠 17 日以降に化骨遅延が認められて、20 日以降になりますと波状肋骨、それから、肩甲骨の湾曲等が認められております。こちらにつきましては、血中の総タンパクの減少に伴う変化であるというふうに考えられております。

以上の結果から、フルミオキサジン投与によって、最初に現れる変化としましては、赤血球及びヘモグロビンの減少ということで、赤血球が一度に損傷されたことが示唆されております。この貧血に対応するために、心臓に奇形が出てくるということ。また、循環の異常によって生じた血清中の総タンパクの減少が骨格奇形を引き起こしたと考えられております。

こちらの抄録の方の結論の中に文献が引用されておまして、この文献は代田先生の方からどんなものかというものを事前にいただいておりますので、今日の追加資料の 3. のところで添付させていただいております。

(8) ProtoIX の蓄積性の種間比較試験① (ラット及びウサギ) でございます。ラットとウサギを用いて、妊娠 12 日目に単回経口投与で試験が実施されております。

ラットにつきましては、投与 2 時間後以降に ProtoIX の濃度が経時的に増加して、投与 12 時間後に最高値になるという結果でございました。投与 24 時間後には投与 2 時間後程度の値になっております。また、母動物の肝臓でもプロトポルフィリンの増加が認められております。

一方、ウサギの胚及び母動物では、ProtoIX の濃度は試験期間中非常に低いか、定量限界未満という結果でございました。

(9) ProtoIX の蓄積性の種間比較試験② (ラット及びウサギ) でございます。こちらは妊娠 10~15 日、いずれか 1 日に単回投与をしまして、試験が実施されております。

ラットでは、投与群の胚における検体投与 14 時間後に ProtoIX の濃度が増加して、特に妊娠 11 及び 12 日投与群で最大というふうな結果となっております。

それから、ウサギの方では先ほどと同じく、非常に低いか、定量限界ということでございました。

ラットにおいて、ProtoIX の蓄積が誘発される時期は、ラットにおける胚・胎児毒性が誘発される時期とよく一致していると考えられ、ProtoIX の蓄積と胎児毒性誘発が関連していることが示唆された。

(10) 肝及び胚組織中 ProtoIX 阻害種間比較試験 (ラット及びウサギ) でございます。ラットとウサギを用いまして、非妊娠のウサギと妊娠 15 日の胚から調製したミトコンドリアを用いて、in vitro の試験が実施されております。

表 19 の方に活性の阻害率が示してございます。

フルミオキサジン関連化合物ということで試験が実施されているんですけども、フル

ミオキサジンの阻害率が一番高い結果でございました。ラットとウサギを比較しますと、いずれもラットの方で阻害率が高くなっているという結果でございました。

ただし、ウサギよりラットで Protox の活性を強く阻害しておりましたが、いずれの化合物でも Protox 阻害作用に関する感受性は同等であるというふうな結果でございました。

(11) 肝組織中 Protox 阻害種間比較試験（ヒト、ラット及びウサギ）でございます。こちらはヒトとラット、ウサギを用いまして、Protox 阻害の種間差の比較をしております。それぞれの肝臓から取りましたミトコンドリアを用いて、in vitro の試験が実施されております。

ヒトの肝臓における Protox の最高反応速度はラットとほぼ同じでございました。

それぞれ、阻害率としましてはヒトで 17.3、ラットで 7.15、ウサギで 138nM ということで、感受性につきましては、ラット、ヒト、ウサギの順で高いと考えられております。

以上の試験を総括しますと、胚・胎児で Protox 活性が阻害された結果、胚のヘム合成が抑制されることで引き起こされる貧血によって、心室中隔欠損、波状肋骨等を誘発することが考えられました。ウサギには胎児に検体の影響は認められておりませんでした。

最終的には、ヒトはラットより感受性が低く、ウサギより高い。ラット、ヒト、ウサギという順で感受性が高いことが結論されております。

そうしましたら、すみません、評価書を戻らせていただきます。13 ページでございます。

「(6) 経皮投与時と経口投与時の血中濃度比較及び経皮吸収率検討試験（ラット）」ということで試験が実施されております。経口と経皮の血中濃度推移の比較をしております。

経皮投与群では、 T_{max} 後も放射能は緩慢に減少したため、 $T_{1/2}$ が計算されないという状況でございました。

48 時間後の吸収率としましては、200 mg/kg 体重投与群で 4.0% TAR、800 mg/kg 体重投与群で 8.3% TAR というような吸収率が認められております。

(7) 経皮吸収試験（妊娠ラット）でございます。こちらは SD ラットの妊娠 13 日目に、ラットに経皮投与をして試験が実施されております。

この結果から、吸収率としましては 6.9% TAR ということで算出されております。

代田先生の方から、この投与時期が心奇形の誘発の感受性が低くなった時期に行われているということがコメントされております。

(8) 胎盤透過性試験（ラット及びウサギ）でございます。ラットとウサギを用いて、妊娠 12 日目に経口投与をして試験が実施されております。

こちらは 24 時間で、尿・糞中にそれぞれ、ラットでは 76.6% TAR、ウサギでは 30.2% TAR の排泄が認められております。

胎児における放射能透過率としましては、ラットで 21~26%、ウサギでは 9~14% でございました。

それぞれ、代謝物としましては、ラットの糞中では親化合物が最も多く、主要代謝物としては M7 といったものが認められております。こちらの M7 につきましては、非妊娠のラ

ットでは尿中、それから、胆汁中で認められた代謝物でございました。尿中では親化合物はわずかでありまして、主要代謝物は M16 でございました。そのほか、糞中では M5、M8、M10、M15、M17 といったものが存在するんですけども、M10 と M15 につきましては、非妊娠では胆汁中で認められた代謝物でございました。

ウサギにつきましては、糞中で親化合物が最も多いという結果でございました。

(9) 胎盤透過性試験（ラット及びマウス）でございます。こちらは妊娠 10 日目に単回投与で試験が実施されております。

それぞれ、羊水及び胎児組織中の放射能濃度の最大値は表 5 に示してございます。ラットでは投与 1~2 時間後、マウスでは投与 1 時間後に最大値に達しております。胎児における放射能透過率は、ラットでは 38%、マウスでは 19% という結果でございました。

それぞれ、糞中では親化合物が最も多い成分でございました。代謝物としましては、マウス、ラットで種差が認められず、主要代謝物としては M5、M8 という結果でございました。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。非常に膨大な試験について御説明いただきましたけれども、戻っていただいて、36 ページから、貧血発現検討試験、Protox 阻害、発生毒性臨界期検索試験と続いております。

まずは貧血の試験の結果について、何か先生方から御意見等はございますでしょうか。

ここは 36 ページの 17 行目以下、フルミオキサジン投与によりラットで誘発された貧血は、鉄欠乏によるものではなく、ポルフィリンの合成阻害によること。それから、ヘモグロビン合成に用いられる鉄が、赤血球に過剰に蓄積した。これがポイントではないかと思っておりますけれども、よろしいでしょうか。

鈴木先生、何かございますか。

○ 鈴木調査会座長

細かい点で、先ほど読みにくそうにしていた 36 ページの 15 行目、尿中の「コプロプロフィリン」になっていきますけれども「コプロフィリン」です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。「コプロフィリン」ですね。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

内容的には、非常にわかりやすい実験になっていると思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

Protox 阻害の種間比較については、in vitro で、これはそうですかとしか言いようが内容な気がします。

それから、貧血の発現種間に関しては、(3) のラットとマウス、それから、(4) のラ

ットとイヌで明らかに種差があるということをごさいますて、これは毒性所見と齟齬はないですね。

そうしますと、(5)の発生毒性臨界期検索試験以下のところが非常に重要かと思いますが、代田先生、どうでしょうか。代謝も含めて何かコメントをいただけますか。

どうぞ。

○ 代田専門委員

先生方、よく御存じだと思うんですが、最初の(5)の臨界期検索試験といいますものは、奇形が認められたような場合には感受期があるのかどうか。それはどのような時期なのかということ、ある時期を絞って、その時期だけに比較的大量投与して、奇形が起こるかどうかを検索いたします。今回は心血管系の奇形が認められていましたので、こういった時期に、もう少し早くてもいいかもしれませんが、こういった時期に投与をスタートしまして、明らかに11日でも15日でも同じような奇形は出るんですけども、やはりピークが12日であったということで、この日が一番感受性が高いことが(5)の試験でわかりました。

そういうことがわかってまいりまして、それと並行して次の(6)の試験で、病理組織学的に、電子顕微鏡を駆使して調べていたようですが、かなり詳細に調べています。

ここの(6)で修正いたしましたのは、こういった発生毒性でメカニズムを調べる試験というものは時期が非常に重要でして、種間を比較するときには同じ発生のステージにあるものに投与するとか、あるいは調べるのが重要です。そういうことが配慮されて実験が行われていましたので、少しそれを書き加えました。

結果としては、組織学的に見ると、今、お話があったような、この剤の作用機作に関連した変化が認められています。

その次が、これは一体、どういう経過をたどって、こういう奇形が起こってくるのだろうかということ調べてのが(7)の試験です。これは一番感受性の高い時期にラットに投与して、その後、日にちを追って変化がどこで一番強く現れて、消失する、あるいは持続するのかを調べていった試験になっています。

それで、大変興味深い結果が出たのは、12日に投与して、14~15日のところまでがドラマチックな変化が胎児に起こっていて、そこで起こった変化が、どうも、そのまま持続していくようだというのがこの結果でした。

その次が(8)の試験が今のプロトポルフィリンの蓄積が起こるということがありましたので、その種差を調べた試験がそこに出ていまして、ラットとウサギで調べられています。

それから、私、コメントをするのを忘れたんですが、(9)の試験の方で、40ページの6~7行目のところに書かれている考察の一文なんですが、このプロトポルフィリンの蓄積と胎児毒性誘発が関連していることが示唆されたという文章なんですが、確かに蓄積と毒性誘発は関連しているんですが、これだと、このプロトポルフィリンが直接胎児を傷害し

ているように受け取られてしまうので、ここはやはり、ヘムの合成をと、Protoxの活性を抑制してとかという文章に直していただいた方が誤解を受けなくてよろしいのではないかと思います。そのこのところをお願いいたしておきたいと思います。

その次が、この(10)の目的は、恐らく胚・胎児のこの剤に対する感受性と大人の感受性等を比較しようとした試験ではないかと思うんですが、母動物の肝臓と、それから、胎児を取ってきて、Protox阻害活性を、奇形が認められたラットとウサギで調べて、そのときに類縁化合物も一緒に調べて、こういったものの系に対してラットとウサギで感受性がどうなっているのかを調べた結果になっています。

表19のところ、結論としては先ほど御紹介いただいたとおりなんですが、付け加えますと、ラットの12日胚、15日胚、それから、成熟動物の肝臓。これは母動物ですが、それを見ていただきますと、この活性そのものは親動物も胚もほとんど、活性抑制といえますか、それは見ていただくと、ほとんど変わらないということがここから読み取ることができます。

その次が(11)。これが大事な、ヒトへの外挿を考えなければならないときに参考となる資料になるかと思うんですが、これはヒトの場合は成人女性の方からの肝臓になります。それから、ラットとウサギは、ここで御紹介になっているのは非妊娠動物のようですが、そうしますと、やはり種差が認められて、ラット、ヒト、ウサギの順であったということがわかります。

こういったことに加えて、先ほどの代謝のところの血中濃度の移行試験になって、私の専門でもないところなんですけれども、少しコメントをさせていただきました。それでは、種差が現れてくるというのは、移行する濃度がどうなっているんだろうかということで調べたものが、前後しますけれども、14ページの「(8)胎盤透過性試験(ラット及びウサギ)」になっています。これで見ても、14行目辺りになると思いますが、胎児への透過率というのは、数値を見てみますとあまり変わらないということで、届くんですけども、奇形が起こるのはラットの方なんだということがわかるかと思います。

もう一つ、先ほど発生毒性のところ、触れずに置いたのが経皮の問題なんですけれども、前後して申し訳ないのですが、発生毒性試験のところ、33ページの(4)からのところなんですけれども、経皮投与毒性試験、これでも最高用量で経口投与と同じような奇形が観察されています。これは明らかに投与の影響と考えられます。

その次の下のドーズが100 mg/kg体重/日になっているんですけども、ここに、あいまいな書き方で恐縮なんですけど、100 mg/kg体重/日でも若干増加しているんですけど、心室中隔欠損というものはスポンタニアスにも出てくる奇形になっています。数そのものは、そういうふうに理解できる範囲になっていますが、心血管系の異常、心臓の管が膨らみながら、くびれながら心室と心房が形成されていくわけで、心室中隔欠損というのは、そういう形成過程で生じる異常の一つなんですけれども、それ以外の変化が出ているということで、用量反応性があるので、これは取るという判断にいたしました。

ただ、血中濃度から考えると、果たしてこれが作用を及ぼすようなものになるのかどうかというところが、どうなのかということを知りたくて、経皮投与試験のところをもう少し明確に、感受性の高い時期にやられた試験で、胚にどのぐらい到達するかがわかるというということでコメントをさせていただきました。

全体としましては、ここで書かれているようなメカニズムで説明するというので、私は納得をいたしました。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。大変わかりやすく御解説いただいたのではないかと思いますけれども、この一連のメカニズム試験は御説明いただいたとおりで、私としてはプロトポルフィリンIXの蓄積性の種間比較試験、39ページ～40ページ当たりのところで、プロトポルフィリンIXの蓄積と胎児毒性誘発が関連するということは、Protox活性の抑制を介してとか、そういうことだろうと思うんです。

ですから、抑制を介してということ、それから抑制に対する本剤の感受性がラットが最も高いということ、これを1つ押さえた上で、さまざまな動物種の胎盤透過性試験などもありましたけれども、ラット、ウサギで比較をして、胎盤は両方とも同様に通過しているんだけど、ラットで奇形が出るのだということ。それとProtox阻害の感受性がパラレルであるということ。いずれの試験もコンシステントにということ、説明できる一致した結果が得られているということで、この申請者らの一連の考察というのはかなり納得できるものではないかと私も思いました。

1点、経皮吸収試験のところ、代田先生から御指摘いただいた、奇形誘発の感受性が低くなっている。1日ずれている時期に経皮吸収試験をやっているんだけど、これと血中濃度の関係がどうなのかというのは非常に難しく、どうしたらいいんでしょうか。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

この血中濃度は1日ですね。実際の経皮投与での発生試験は、約10日間行っているの、これがもし反復投与での血中濃度ならあれですけども、1日なので、結構経皮が慣れますから、その辺りもあるのかなという気がして、これは1日だからきれいに出てこないですけども、例えば感受性の高い時期だけだったら出ている可能性もありますし、実際、経皮の発生毒性で100 mg/kg体重/日まで出ているのは、そういった投与期間の、一番感受性の高い時期だけをスポットでやったんですけども、その辺りの差もあって血中濃度に反映されなかったのかなという気もするんですけども、そういうことではないんでしょうか。

○ 小澤座長

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

1つの連続投与した場合に奇形が出たという解釈は、それはそれでしているんだけど、経皮投与1回の話のところ、これは何を見たらいいのかというと、高濃度で T_{max} が物すごく長くなる。つまり吸収がさっと入っていくわけではなくて、少しずつだけれども、じわじわと入って行ってピークをつくる時間が経口投与よりは後ろの方にずれますと、それがわかるので、やはり入りますねという話はこれで見えているんです。だから、これはこれでルートの違いのところまで到達しますと、血中濃度を高めますという話のところは、合理的な説明にはなっていると思います。

それから、感受性のところの話は、例えば経口投与の話にしてもそうなんだけれども、分割投与で感受性のところを見ていくでしょう。あれも放射線のように、だんと投与して、そのときに壊れてという話だと、すごく感受期というのがわかりやすいんだけど、化学物質の場合には、どうしても代謝されて、ピークをつくり、また排泄をしてという時間差があるので、そんなに物すごくきれいな形にならないんです。ですから、何日に投与して、15日ぐらいのところまで影響が出て、それ以降の変化というのは、代謝絡みの形でじわじわと影響が出ている。だから、実際は感受期そのものは、実際のところはかなり後ろ側にあるのかもしれない。それはそれで間違えてはいない。要するに、少しずつしてやると単回投与でやった場合に、感受性の差がそこで出てくるわけですから、それはそれでいいだろうと思います。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 代田専門委員

今の経皮のことはよくわかったんですが、感受期のことに関して、少し追加をさせていただきますと、ネズミでもヒトでもそうなんですけれども、造血の場というのが徐々に発生の過程に伴って移動してまいりまして、ここのメカニズム試験をやってらっしゃる方たちは、ちょうど卵黄嚢で造血が起こっている時期に変化が出ているんじゃないかという考察をされていました。

だから、造血の部位の特異性と関連した変化だというような考察のようです。

○ 小澤座長

それ自体は悪くないし、その後、場所が肝臓とか脾臓とか、そのほかいろんな場所に移ってきますけれども、そこでのプロトポルフィリン合成のところ、ポルフィリンのオキシデースが阻害されることによって、プロトポルフィリンIXで止まってしまふ。IXで止まってしまうと、鉄が入らないということでヘモグロビン合成がストップする。その話は、どこで行われたとしても、同じような形になります。

そのことが、心臓に対して、中隔欠損という非常に明瞭な奇形をつくるというところが、ある意味ではびっくりするようなところにして、その後のところの問題というのは、多分(7)のところ、心臓のところ、反応性にいろいろして、肥大したり、その結果、心室壁が薄くなって、心室の間にある穴がとじないという形で、それが固定化されるんだというの

は、非常にきれいに証明したように思います。

ですから、いわゆるフォームの腫脹とか、そういった形の奇形とは違う形の薬物によって起こる、その一番最初がこのプロトポルフィリンの合成阻害から起こるという点をはっきりさせた点では、非常に優秀なスタッフが介入した仕事だと思います。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

ちょっと文章の件で、今の(7)、38ページの一番最後の行からですが、私がいけないので教えていただきたいのですが、心肥大の発現は14及び15で、16日以降は、心臓を外表からは明確に観察できなかったというのは、どういう意味なんですか。

○ 代田専門委員

この時期の胎児というのは、非常に小さいんですが、皮膚が薄くて、心臓の様子を外から実体顕微鏡で観察することができるんです。ただ、成長してきますと、外表がしっかりしてきますので観察ができなくなるということだと理解しています。

○ 小澤座長

全くそのとおりで、この16日になると、もう胸の部分も皮膚とかいろいろなものが出てくるので、そのままは見えない。それより前のところだと、心臓が透けて見える。あるいは心臓そのものが実際に見えて、中に血液が入っている様子も見えます。

○ 吉田専門委員

これが出たときに、心肥大の発現後の文章なので、その心肥大の発現が14、15日であって、16日はあったのかなかったのか。表を見ると、だんだんに減衰していくような頻度なんですけれども、もうちょっと説明していただいた方が。

○ 鈴木調査会座長

それは簡単で、心臓が外表から確認できなかったのも、心肥大も確認できなかったということですね。

○ 吉田専門委員

そういうことを入れていただくと、大変わかりやすいと思います。

○ 小澤座長

今のは、おっしゃられたような修文でよろしいでしょうか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

事務局、フォローできましたでしょうか。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうしますと、メカニズム試験は非常によくやられていて、大変うなずけるものではないかと思えますけれども。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

もう一つ、非常に重要な点として、一般の発生毒性の方と合わせて、この変化に非常に明瞭な閾値があるということです。ラットにおいてもですね。その辺が、後で議論になるかもしれませんが、安全係数のところで非常に重要な話になると思います。

閾値がある以上、追加の安全係数をかける必要はないというのが、今までのこの委員会での対応でして、例えばシメコナゾールなどは、明瞭な奇形発生があったんですけども、閾値があるということで100倍という形で説明を受けております。ちょっと先走りしましたけれども、閾値がある点についての確認をまずみんなでしていただけたらと思います。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

鈴木先生に1つお聞きしたいんですが、今までProttox阻害剤は随分審議してきたんですが、このような奇形というのは今までなくて、Prottoxの阻害剤だと、こういうものがほかのものでも起きる可能性があるのか、それともこの剤の特異的なのか、でも、これで見るとメカニズムがProttoxのところになっているので、そこがよくわからないので伺いたいのですけれども。

○ 鈴木調査会座長

基本的には、今までやってきた話のところでは、かなり高濃度でも奇形が出てないという剤もあったと思います。ですから、すべてのProttox阻害剤がこういった奇形をつくるとも言えない、ですから、Prottox阻害の程度というものに化合物による差があるかもしれない。

それから、言われるように、もしかしたら、そういった今まで奇形が認められてなかったProttox阻害剤が、単に投与量が低かったために見つかってないだけではないかという可能性も残っていると思います。

ですから、その辺のところを今後のところで何か措置を取らなければいけないかどうかというところを、もう一度Prottox阻害剤について事務局で調べるなり何なりのことをした上で、対策を立てた方がいいと思っています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。いずれにしましても、作用機序としての、心室中隔欠損の奇形の発現のメカニズムとしてのProttox阻害ということに関して、確かにもう少し検索しなければいけないとは思いますが、今日は議論を尽くす時間はないと思いますが、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

この剤について、他のProttox阻害剤についての話をメーカーに要求するというのは、ち

よっと筋違いだと思えますから、それは我々の委員会の宿題と考えて仕事をしていったらいいのかなと思っておりますが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。私は非常にいいことだと思います。

そういたしますと、ほかに何かメカニズムを含めて、特に追加その他、よろしいでしょうか。

全体を通してみますと、今日は意外と追加資料要求ということでメーカーにお願いすることが出なかったんですけども、勿論細かいところで幾つかメーカーに再考察を求めるところはありますが、そうなりますと ADI 設定の作業になってくるわけですけども、その前に代謝との関係で、代田先生から経皮のことで、先ほど御指摘をいただいたのですが、いろいろな意見を伺ったところ、発生毒性の臨界期検索試験というのは、これは経口投与ですね。

経皮の発生毒性の試験は、連続投与であるということですね。

代謝の試験は、単回の経皮投与と経口投与を比べているということになると、毒性と動態をうまく結び付けるといことも、なかなか難しいのかなということと。最初に私も代田先生のコメントを拝見して、確かに一番感受性の高いところであるということは、もっともような気がしたのですが、今まで申し上げたような理由で、経皮の発生毒性試験が連続投与でやられているということも考え合わせて見ると、メーカーにこれ以上のことを求めるのはちょっと難しいのではないかと考えまして、そうしますと、ほかに特段の御意見がなければ、ADI の設定に移ってもいいのではないかとと思っておりますが、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

今の代謝のことで、若干解説しておいた方がいいのかな。非妊娠動物と妊娠動物で、代謝のプロフィールで全然変わってくる場所があります。

まず第 1 には、水分の保持の量が全然変わってきます、血液量が物すごく増えます。そういうところで、まず、分布の話が大幅に変わります。

妊娠中期以降、これは体のエネルギー代謝のところから、グルコース依存のところから脂質依存に変わります。したがって、妊娠の中期以降、ラットで言うと、胎盤ができて、それから後でということになりますが、12、15 日以降であればもう確実なんですけれども、極端な高脂血漿になります。高脂血漿になるということは、薬物が血中に入っているときに、何と結合しているかとか、存在する時間がどうかとか、そういうところが大幅に非妊娠動物と変わってしまいます。

そういうところをまず考える必要があるということと、もう一点は、妊娠期間中の代謝をやっている人は御存じなんですけれども、親の吸・排分布の経路と、胎児のほうも器官形成が終わって、ある程度形になってということですが、その時期の吸・排分布の経路というのは、全く同じと考えてよいと思えます。

ですから、糞中排泄が主なものは、やはり胎児も糞中に排泄されてきますし、そういう

ときに尿中に排泄するというパラレリズムが崩れるということはずありません。今回のところ、もの足りないとすれば、薬物が直接心臓なり何なりに、どの程度到達しているかというのは、胎児でやってないんですね。とりあえず代謝物についての話を、全体で見ましたということなので、それ以上のことが言えない。これをやるとすると、またすごく大変な話になります。

とりあえずそういうところで、これはこれで参考になるところを使わせてもらうのかなと思っております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。確かにその辺は、私も悩ましいと思っていたところですが、オーストラリアの評価書かな、外国の評価書で、胎児だと思いますが、組織中薬物濃度と結晶中薬物濃度の比を取っているんです。ただ、それを見て、それはデータとしては非常に貴重だと思いますが、結局は胎児への分布と奇形との用量相関曲線ということに、結局は尽きるんです。

だから、このデータだけから、それをまたメーカーに要求するというのは無理だろうと思いますし、どう考えればいいのか私も思案したところですが、間違いなく代謝プロファイルなどは違ってきていますね。

勿論、ADME に関しては、器官形成の後には質的な大きな違いはなくなってくるんですが、産まれるまでは胎児特異性の薬物代謝酵素が若干あったりなどして、こういう見かけ上の代謝物の排泄経路が若干違うとか、そういうことになってくるのではないかと思います。そこの説明を求めるのは、ちょっと難しいのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

とりあえず、そこまで要求しなくても、胎児の側のところも Protox 阻害があつてという形で、しかもミトコンドリアの障害とか、いろいろなものを追いかけて見ていくわけですから、非常に合理的に説明がつくところまでは見ているというところで、よいのかなと、これ以上の話を本当にやろうとすると、物すごく大変な仕事になると思います。

○ 都築課長補佐

ADI を設定していいということについては、賛同していただけるんですか。

○ 鈴木調査会座長

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございました。設定根拠の NOAEL の取り方を間違えるといけないので、そこを確認した方がいいのではないかと思います。

評価書たたき台の 44 ページをごらんいただきまして、本日の毒性試験の結果をずっと見ていきますと、この表を訂正しなければいけないところというのが、どこかということですが、まず、90 日間亜急性の①は、毒性所見のリストアップについては、幾つか御議論がありましたけれども、この NOAEL については、このままでよかったのではないかと

と思いますが、そうですね。

(3) 90日間亜急性毒性試験イヌについては、直っているんですか。

○ 都築課長補佐

これはワンドーズ上がっています。

○ 小澤座長

これは、45ページの表を直さなければいけないわけですね。10 mg/kg 体重/日と書いてあるのを100 mg/kg 体重/日に直さなければいけないですね。

先に進みまして、28日間のマウス、21日間のラット、ここはいいかと思います。

それから、慢性毒性／発がん性試験について、イヌの件は、これもいいですね。

(2)のラットは、毒性所見の修正だけです。

18か月のマウスの発がん性試験も、このままでよろしいのではないのでしょうか。

生殖発生毒性試験に移りまして、(2)の胎児の無毒性量は、10から3になるのではないかと思いますが、45ページの一番上でしょうか。ここが胎児の今、10 mg/kg 体重/日と書かれているのが3 mg/kg 体重/日になるということです。

これは経皮ですから表には載ってないわけですね。ただ、評価書上、34ページは胎児で100 mg/kg 体重/日が30 mg/kg 体重/日になっているということはあります。それぐらいでしょうか。

○ 都築課長補佐

そうですね。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ここで一致の問題を少し御議論いただかなければいけないのですが、42ページのところを見ていただいて、まずたたき台(案)としてでございますが、42ページの29行目でございますが、各試験で得られた無毒性量の最小値が、ラットを用いた2年間慢性毒性／発がん性併合試験の1.5 mg/kg 体重/日ということですが、これはこれでよろしいですね。これが最小値になってございますが、ここで先ほどの閾値とセーフティーファクターの関連、これを御議論いただきたいということなんです、どういたしましょうか。セーフティーファクターに関しては、先ほど鈴木座長から、閾値は明確に取れるということなので、100より大きいセーフティーファクター、大きいマージンを取る必要はないのではないかと、この御意見をいただいておりますが、いかがでしょうか。

代田先生、どうぞ。

○ 代田専門委員

確かに用量反応関係からいって、起こらない量が明確に試験の結果から出ていると思われませんが、発生毒性のところでお話しいたしましたように、この剤は親動物にはほとんど何も影響が現われない。そこで、産まれてきた子どもが死んでしまうような奇形が起こるという点が、非常に注意しなければならない点ではないかと思えます。

親動物に対する無毒性量と、胎児に対する無毒性量というのは、かなり低くなっているという点を考えると、少し安全係数のところを考慮した方がよろしいのではないかというのが私の考え方ですが、今までもきっとそういった剤があったのではないかと思います、そういった考え方も承ってみたいと思っております。

親動物に対する無毒性量よりも、かなり低いところで胎児の無毒性量が設定されるという事例は、これまでございましたでしょうか。

○ 都築課長補佐

幾つかありましたね。

○ 鈴木調査会座長

催奇形性とか繁殖毒性で、子どもの側のファクターのところは ADI 設定の根拠になった剤というのはございます。これは、全体で考えたときに、ADI 設定の際に、いろいろな実験いっぱいやってくるんですけれども、いろんな NOAEL ができます。NOAEL の一番低いものを用いるという形になっているんですが、それは感受性の最も高い動物種、あるいは生理学的なフェーズのもの、それを用いて ADI 設定をしようというのがコンセプトです。

ですから、今回、代田先生言われるような、母親のところと胎児の間のところで、若干胎児の方が感受性が高いという話のところはあるにしても、その部分も含めて NOAEL が最も低いところで、まず決めています。その際に問題になるのは、胎児の側でそういう反応が、閾値がないのでは困ってしまうんですけれども、閾値がありますかという話のところが一番大きい問題になると思います。

ですから、今回の場合は明瞭に、心室中隔欠損に関しては閾値が取れていますから、そうすると、仮にそこが一番感受性が低いとしても、実際は今回のところだと、2年の慢毒のところに行くんですけれども、そちらの方よりは胎児期の場合は NOAEL が高くなっているわけだし、いずれにしても、それを含めて低い用量で ADI のための NOAEL が設定できるという点で、そう問題はないだろうと。今までの決定の話からもずれていないというふうに考えられます。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 代田専門委員

例えば今の慢性毒性ですと、無毒性量が 1.8 ということで、それから発生毒性のところですと 3 ということで、例えば 1.8 を取るということは安全が 3 分の 2 更にかけられたという理解になるものなんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

3 という話を使って、仮に比較すれば、そのぐらいの話になりますということでしょうね。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

ここは結構重要なポイントなので、後学のために、EPA ではそのまま 100 で、オーストラリアは 1,000 で、オーストラリアは非常に厳しいと聞いておりますが、オーストラリアは慢毒で 1.8 mg/kg 体重/日を取っているけれども、この発生毒性の 3 mg/kg 体重/日を基に、セーフティーファクターで 1,000 という事なんです、私この評価書の参照資料 8 の中をまだ全部読み切っていないのですが、何かそれについての説明はありましたでしょうか。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 代田専門委員

一応、豪州では、私がざっと読んだ限りで、もっといろいろあるのかもしれないんですが、1 点はヒトのデータというのが成人のデータなので、さっきの 1 番の奇形発生のメカニズムとして受け入れられる部分、その種間を調べた材料というのが、ヒトは成人の方の材料なので、それをもって比較できるだろうかという点と、先ほどの経皮投与のところ、移行量がどうか、そちらの部分はガイドラインの考え方が違うので、ちょっと違うと思いますが、1 つは種差の問題を並べてできるのか、成人でやったデータを並べてできるのかどうかという問題だと思います。

○ 小澤座長

吉田先生、今のお答えに対して何か更にございますか。

○ 吉田専門委員

発生毒性試験において、親動物で調べている項目というのが、例えば一般毒性の項目についてははるかに少ない。見る観点が違う試験ですから、それは仕方ないんですけども、これはあくまで推測ですけども、これを例えば貧血の項目とか何とかをはかった場合どうだったかというのが、非常に気になっていまして、今回、親で毒性が見られた量と 10 倍差がありますね。その辺りが私も気になってはいて、何回繰り返しても同じようなメカニズムでも、非常に再現性よく心臓の奇形が出てくるものですから。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 代田専門委員

今の吉田先生の御疑問は、確かに発生毒性に限っていえば、特殊な生理状態なので、なかなか評価も難しいところがあるかと思うんですが、2 世代繁殖試験の方は、親動物も含めて、血液学的な検査はしてないんですが、一応病理組織学的な検査もしているということで、長期の試験でもありますし、こういうデータというのも、親動物に対する影響の参考にはなるのかなとは思っております。

ただ、御指摘のように詳細な検討をしているわけではないので、どのぐらいデータを採用できるか、私もいま一つわからないところです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。私もざっとですけれども、参照 8、これは豪州だと思いますが、12 ページの一番下に ADI 設定のことについて、ほんの一言ですが書いてありまして、一番下のパラグラフが、まさにダイレクトに書いてあるところですが、その上のパラグラフのところに種間、個体差、でもこれは普通の話ですね。やはり一番下のところですね。1,000 倍のセーフティーファクターをかけると、in vivo of というところで、nature というのは一般的にエフェクトの性質ということで、irreversibility という言葉があるんです。これをどう参考にするということなんでしょうか。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

奇形という形の話からすれば、この奇形は確かに成長に伴って回復するような性格のものではありませんから、先天性の不可逆性の形態的变化、まさしくそうです。だからといって、そのことを理由に、セーフティーファクターを追加で加えるということにはならない。なぜならば、明瞭な閾値があるから。つまり閾値より下の用量で使う分には安全性は担保できるということです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうですね。先ほども御議論がありましたが、ここで今、ADI の設定根拠にしようとしている一番低い NOAEL というのは 1.8 mg/kg 体重/日ということで、3 mg/kg 体重/日に対して若干のセーフティーファクターがかかっているといえはかかっている。

やはり ADI の設定に際して、採用すべきセーフティーファクターの根拠というのは、閾値であって不可逆性ではないということを明確にした上で、1.8 mg/kg 体重/日に基づくセーフティーファクター 100 を取るかどうか。そこに尽きるのではないかと思います。どうぞ。

○ 都築課長補佐

海外の例が出たので、ついでにアメリカの方を見ますと、発生毒性試験というのは、慢性毒性の指標ではなくて急性参照用量設定のときに参照しているんですけれども、参照 7 のフェデラル・レジスター、これを 2 枚めくっていただきますと、16827 ページにテーブル 2 というものがあるんですけれども、ここに Acute Dietary (females 13-49 years of age) とあります。発生毒性試験で得られた急性参照用量で、妊娠可能な時期の女性のみには当てはまる急性参照用量ということになるんですけれども、こちらは NOAEL が 3 mg/kg 体重/日、安全係数 100 で Acute Dietary は 0.03 mg/kg 体重/日ということで、アメリカはそういう判断をしております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今の件の御紹介も合わせて考えてみまして、いかがでしょうか。どうぞ。

○ 林専門委員

この辺になってくると、私の専門外のところでもあるんですけども、やはり今、CMRという概念も出てきて、こういう有用な毒性については、今の議論の中で、安全係数100ということで特に依存はないんですけども、やはり閾値があるかないかというのは、非常に重要な点だと思います。したがって、それはこの評価書の中に、一文入れておいた方がいいだろうと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。まさに決定するとき、これを根拠としてという当たりどころに、閾値があることを考慮に入れとかいう一言を入れるのがよろしいかと思いますが、いかがでしょうか。今のところ1.8 mg/kg 体重/日を根拠にして、セーフティーファクター100という案でいかがでしょうかということですが、最後にでもないですが、代田先生、いかがでしょうか、すみません。

○ 代田専門委員

これまでの親と子での間の無毒性量の違いも踏まえて評価をされてきているということで、今回も発生毒性に関していえば、それよりも低い用量でADIが設定されるということです、約3分の2、60%ぐらいのものがかかるという考え方からいけば、低くなるのではないかと思います。

ただ、もう少しメカニズムがはっきりしているので、メカニズムからこのぐらいの値でも十分であるということが考察できるといいなと思います。抑制活性という比較から妥当であるという根拠が見出せばいいのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

発言の中ではしたつもりですけども、この剤の、植物も含めて、動物共通して、Protoxという酵素、オキシダーゼをやっている酵素が阻害される。プロトポルフィリンIXの段階で代謝が止まってしまうという話で、植物はそのプロトポルフィリンIXから先でマグネシウムが入って葉緑体になるし、動物の場合にはその段階から鉄が入ってヘムになっている、その分かれ道だったんですけども、胎児であれ、母親であれ、あるいは一般の動物であれ、種を超えて、この剤の作用機序というのは、Protox阻害にあります。Protox阻害のところで影響が出るという話というのは、これはin vitroの系も含めて明瞭に閾値があります。

ですから、追加実験の6、7の辺りのところでやってきている、要するに心臓の中隔欠損がなぜ生ずるかという形の一番の根源を考えると、プロトポルフィリン代謝の阻害であるということになりますから、それには中隔欠損との間は遠いんですけども、閾値があると考えて差し支えないというのは、理屈に合っている合理的な説明だろうと思っております。それではだめですか。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 代田専門委員

そうなんです。つまり閾値のことは了解です。ですから、あとは種間、種差ということを考えなければいけないんですけれども、成人で調べられた酵素の抑制活性と、ラットで調べられている抑制活性との間に、どのぐらい差があるのか。ウサギとの間に位置するということであるわけですが、ウサギに近い方なのか、あるいはラットに近い方なのかということによっても、少し考え方が変わってくるのではないかと思います。

その辺のところを踏まえて、そういうことも含めて書いた方が安全係数の妥当性がはっきりしてくるのではないかと思います。

○ 都築課長補佐

ラットとウサギの IC_{50} の比較はされているので、これに人のデータでも付けてもらえますか。

○ 代田専門委員

そうですね。(11) がその成人の方のデータなんですけれども、 IC_{50} の比較でもしていただくとうろしいのではないかと思います。

○ 小澤座長

つまりこの 41 ページに、 IC_{50} 値として 17.3、7.15、130、ウサギはちょっと低いですが、この 2 つ、ヒトとラットの 2 倍、もうちょっとありますね、そのぐらいの差を文章の中にとのことですか。

○ 代田専門委員

そうですね。ここが奇形の発現のメカニズムとしてはっきり提示されていますので、そのことを示して述べていけばよろしいのではないかと思います。

○ 小澤座長

なるほど。どうぞ。

○ 林専門委員

今のお話でいいと思うんですけれども、このセーフティーファクター自身に種差ということで 10 倍がもう入っているわけですね。だから、それで今の場合も十分カバーしているので、実際の数値を上げて、それが 10 倍で十分保証されているという書き方ならいいんじゃないかと思います。

○ 小澤座長

話を複雑にするようで恐縮なんですけれども、例えば食品健康影響評価の中には、そういうことは書いてないのでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

ないです。

○ 小澤座長

ないんですね。そこの中に参考として、参考でもないんですけれども、 IC_{50} 値を並べるというのはいかがですか。それで文脈が更に進んでいくと、ロジックとしては各種試験で得られた無毒性量の最小値がと、最終的にはそういう議論になるんですけれども、途中で、

いわゆる TD、トキシコロジー・ダイナミックとしての種差についてもこういうデータがあるんだということを一言書くという、別にそれがセーフティーファクターに影響するとか何かということは一切書かないですけれども、食品健康影響評価という項目の中にそういうことを一文入れておいたらいいのではないかと思いますけれども、どうですか。

鈴木先生は、意見を異にされるようですけれども、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

原則としては、林先生が言われたように、種差・個体差でそれぞれ 10 という話をして、セーフティーファクター 100 という話になっているので、種差があるからという話のところを、どういうふうに入れるのが一番いいか悩ましいと思っています。

これで、仮に Prottox 阻害の IC_{50} 、ラットが 7.1、ヒトが 17.3 で、その話からしても 10 倍の範囲内には入っているというふうにはなるのかなと思ったりするんですけども、本当にそう言っているのか。

それから、セーフティマージンという点で十分かといわれると、これはだれも知らない、實際上そういうデータはないので、この剤についてはですよ。今までの経験からすると、10 倍というマージンを取っておきさえすれば、多分大丈夫でしょう。實際上、今回のも、あえて上げれば、この IC_{50} になるんですかね。

○ 都築課長補佐

そうですね。

○ 鈴木調査会座長

ほかにないですね。ちょっと考えさせていただけますか。

○ 小澤座長

わかりました。私はそんな大それた意味合いで申し上げているのではなくて、42 ページの 23 行目～25 行目の間に 3 行アンダーライン付きで書いてありますでしょう。これもまさに動物種間差のことを論じているわけです。ですから、こういう文章でいいのではないかと思ったのですが、だめですか。

吉田先生、何か、どうぞ。

○ 吉田専門委員

大変恐縮なんですけど、私はこの 42 ページの 23～25 行目では、ちょっとわからないと思います。確かに、そのために個体差と種差としてそれぞれ 10 倍掛けているわけですから、それとこの文章が何か一致しないような気がして、今まであったのは、例えばラット型とかイヌ型とか、いろいろあったんですけども、だからといって、例えばヒトはイヌに近いからといってラットを全く無視したということはしてこなかったもので、そういうときならいいんですけども、これだと最終ゴールのために無理やりくっ付けた感じがして、もう少し代田先生も交えて、ここはすごく重要なところなので、私が今回非常に気にしているのは、オーストラリアも気にしていたような、奇形のところだったというところが気になっております。私の中でまだ明解な答えがないのですけれども、ここの 23～25 行目は、

もう少しわかりやすく説明していただくということと、種差の10、個体差の10という原則は変えない。それプラス α をどうするかということを考えるのではないかと思いますけれども、最後の方については明確な答えがありません。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

種差10、個体差10の話で閾値があるから、それでいいんだという話だけであれば、ここの23~25行目は、かえって混乱を招くので取ってしまうというのも1つの選択肢としてはあると思っていたんですけれども、やはりマージンを考えると、種差の問題をもう少し明確にということも考えた方がいいのかなということもあるので、今、出ているのはIC₅₀の比較をすれば、多少具体的になるかなという話のところでしょうか。それで恐らく明瞭な閾値もと、先ほど林先生が言われていたので、そういう書き方をして、100倍で収めるけれどもという話になればいいんですけども、ちょっと検討さ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。ADI設定根拠になるNOAELが1.8 mg/kg 体重/日で、セーフティファクターは100ということで、かなり御了解をいただけたと思うんですが、その設定根拠は設定根拠としては、種差10倍、個体差10倍というマージンもきちんと考えた上での設定根拠を取っている。これを本委員会の結論とするのですが、毒性の発現機序の特殊性という言葉が適切かどうかわかりませんが、それを考慮して、もう少し評価書の文案を練るということではいかがでしょうか。設定に関しては、今、私が申し上げたような次第で、0.18 mg/kg 体重/日を本委員会の結論とさせていただきたいと思っておりますが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

1つだけ確認ですが、この場所で種差があるということについては、書いた方がいいと解釈していいわけですね。

○ 小澤座長

そういうふうに私は解釈しますが、食品健康影響評価の文章の中に、そのことを一文どこかに、もう少しわかりやすい形にたたいて、メール会議でやってはどうかということでございます。

○ 鈴木調査会座長

わかりました。

○ 小澤座長

長尾委員、どうぞ。

○ 長尾委員

質問なんですけれども、個人差というのは結構あるんですが、人間の活性の個体差というのは知られていますか。

○ 都築課長補佐

個体差に含まれるものとしては、老若男女から健康なヒト、ちょっと病気のヒトまで全部含めていますので、ものによっては個人差が出る項目は結構出るとは思いますけれども、この Protox の IC₅₀ 値については、ちょっとわかりません。

○ 小澤座長

Protox の IC₅₀ 値には個体差はあまりないにしても、私の分野、薬物代謝に関係する要因はたくさんあるでしょうから、そういう考え方でいいのではないかと考えていましたが、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

ABC、P 糖タンパクなど、担体のところで、遺伝子発現がある・ないという話だと、予想と違いがあると思います。

○ 小澤座長

そのように考えます。本剤が P 糖タンパクの基質になるかどうかという実験も必要になってきてしまいますが、1つの考え方ではないかと思えます。

そういうことでよろしいでしょうか。本委員会としては、ADI の設定根拠の NOAEL としては、ラットを用いた 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験の 1.8 mg/kg 体重/日、セーフティファクターは 100 とし、0.18 mg/kg 体重/日を ADI とする。これを本委員会の本日の結論としたいかと思えます。

それでは、食品健康影響評価の中の文章については、少し考えることにします。

今後のことについて、事務局から、よろしく願いいたします。

○ 高橋評価専門官

本日、ADI の評価をいただきましたので、これを農薬専門調査会幹事に報告する予定でございます。その前に、本日の評価書の結論の書き方等、また御相談させていただくことになると思いますので、よろしく願いいたします。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

ほかによろしければ、事務局、都築さん、何かございますか。

○ 都築課長補佐

今後のスケジュールだけ御紹介させていただきます。当然ながら、今日で今年の会議は全部終わりでございます。ありがとうございました。お世話になりました。

来年は、1月に入りまして、1月23日、2月17日、3月13日の開催を予定しております。

○ 小澤座長

ありがとうございました。ほかの幹事会等はよろしいですか。

○ 都築課長補佐

ほかは、1月はこの総合評価第二部会と幹事会だけの開催を予定しておりまして、1月21日に幹事会の開催を予定しておりますので、関係の先生はよろしくお願いたします。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

ほかによろしければ、本日の会議はこれで終了させていただきます。どうもありがとうございました。