

食品安全委員会 農薬専門調査会

総合評価第二部会 第31回会合議事録

1. 日時 平成21年6月24日(水) 14:00~17:55

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(1-メチルシクロプロペン、エチクロゼート及びフラメトピル)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

(他部会からの出席委員)

鈴木調査会座長

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

北條評価課長、猿田評価調整官、佐藤課長補佐、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 1-メチルシクロプロペン農薬評価書(案)(非公表)

資料3 エチクロゼート農薬評価書(案)(非公表)

資料4 フラメトピル農薬評価書(案)(非公表)

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

では、ただいまから、第30回「農薬専門調査会総合評価第二部会」を開催いたします。
本日は専門委員の先生方8名に出席していただいております。吉田先生は40分ほど遅れるという連絡をいただいております。

食品安全委員会からは4名の先生方に出席されております。本間先生は遅れるという連絡をいただいております。

以後の進行を小澤座長の方によろしくお願いいたします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、議事を始めたいと思います。本日の議題は1-メチルシクロプロペン、エチクロゼート及びフラメトピ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並びに親委員会の先生方におかれましても、審議に御参加いただきまして、それぞれ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、よろしく申し上げます。

まず事務機より資料の確認をよろしく申し上げます。

○ 佐藤課長補佐

では、事前に机に配付しております資料をお願いいたします。

上から順に、議事次第、座席表、資料1の審議状況一覧です。

資料2から、本日御審議いただきます剤のそれぞれの農薬の評価書(案)でございます。

資料2が1-メチルシクロプロペン評価書(案)。

資料3がエチクロゼート評価書(案)。

資料4がフラメトピル評価書(案)。以上でございます。

○ 小澤座長

わかりました。先生方よろしいでしょうか。

それでは、農薬1-メチルシクロプロペンの食品健康影響評価について始めさせていただきます。

本件につきましては、3月13日に開催されました第29回総合評価第二部会でADIを決定いたしましたけれども、5月20日に開催された第51回幹事会において、本部会で再度審議されることとなりました。その経緯につきまして、鈴木調査会座長より御説明いただけませんか。よろしく申し上げます。

○ 鈴木調査会座長

それでは、説明いたします。実は御存じのとおり、この1-メチルシクロプロペンは気体でして、試験の大多数がインハレーション、吸入毒性でやられています。コメントが何回か出ていまして、3月13日の審議の際に、実は体の中にどれだけ入ったのかという換算量のところがあったんですけれども、これは一体どうしてだろうねという話を小澤座長と私とでして、2人ともその間の経緯が実は思い出せないまま議論をしないで、要するに吸入毒性が体の中に入る量を経口毒性で換算すると、吸入ですから気体中の全部が吸収されるわけではなくて、呼気として戻ってしまう部分がありますから、その分を換算しなくてはいけなかったんですけれども、それをしないままとしてしまったので、約10倍くらい

濃度が狂ってきてしまう。

実はそのまま幹事会に来て、幹事会の段階になってやっと思い出しまして、これはやはり換算しないとイケない。そうだとすると、そのことを含めてもう一度ここに差し戻しをして議論をしていただきたいというようなことになったわけです。誠にこちらのうっかりミスと言いましょか、申し訳ないことをしたと思っておりますが、ひとつよろしく御審議を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。すなわち今、鈴木座長からお話をいただきましたように、検体摂取量、呼気で摂取する摂取量に関しての私たちの考察が十分ではなかったということでございます。

そういうことでございますので、先生方には今日は資料がわたっておられないかもしれませんが、その吸入による検体摂取量、吸入をして少なくとも血中に入り込んで、体の中に吸収された量。その関係をきちんとした資料をもう一度いただきまして、それは私だけしか持っていないのかもしれませんが、もとの報告書でございます。

それを再度精査をいたしまして、今回結論から申し上げます、吸入によって体に入る量は、その投与した量の一番大きく見積もっても 10%にしかならないということなので、0.1という値をかけております。ですから、以前求めた量の 10 分の 1 量が最終的に ADI の設定根拠量となっているということでございます。つまり吸収率 10%、つまり 0.1 をかけるというふうに御理解いただければと思います。

それに関して報告している資料というのを今回じっくり見せていただきました。先生方のお手元にある評価書の 20 ページに各種参照資料が載っております。その 2 番目です。「¹⁴C 標識 1-メチルシクロプロペンを用いたラットにおける動態試験」の辺りを基にして評価をし直したという資料がこれでございます。

それに基づきますと要するに、試料が漏れないようなチェンバーの中で室内で動物の毎分当たりの呼気量から呼気を通して供試動物が摂取した絶対量というものを計算しております。それによると 4 時間ないし 24 時間という摂取する実験をやっておるのですけれども、その間にそのチェンバーの中の気体を、トータルとして延べの量ということなんですけれども、全部何らかの瞬間に体の中に入ったという計算になります。

ですから、つまりこの部屋の中の MCP を 1 回は全量ラットが肺に入れているという計算になるようでございます。それに基づいて血中の量、血中濃度及び体内の水分に換算するようなことをやっているわけです。もっと具体的に申し上げますと、死体を凍結して絶対量を求めるということまでやっています。

尿中に回収された放射能の量も調べております。そういったことをやりますと、結局サンプルの血液を頸静脈カニューレか何かをやって、できるだけ採取して、血液の中に入っている量を算出した。並びにカーカスと各種臓器の中に残っている量を算出した。

そういう手続を踏みますと、摂取した量の 1.77% 程度が雌雄ラットの死体から測定され

たという結果が出ます。それにプラス血液から回収された量というものの、各種内臓その他の臓器から回収された放射能を足しても、たかだか 10%にしかならないということでございます。

そういうことから、評価書たたき台に戻っていただきまして、18 ページになります。上から 2 行目に、90 日間亜急性吸入毒性試験の無毒性量の最小値がラットを用いた 90 日間亜急性吸入毒性試験の 9.51 mg/kg 体重/日であったということが ADI の設定根拠となっております。

更にその下ですね。安全係数に関して 100 ではなくて、10 を追加して 1,000 を採用している。それに更に先ほど申し上げた 10%をかけて 0.00095 mg/kg 体重/日を ADI と設定するという手順が正確なところということで、その 10 倍の差の分を訂正させていただくということでございます。

説明としては以上になりますが、事務局はこれでよろしいですね。

○ 鈴木調査会座長

表 16 のところで、基の評価書だと摂取量が 9.51 mg/kg 体重/日だったんですけども、今回のところで 10 分の 1 かけてありますから 0.95 mg/kg 体重/日となります。それをもとにして追加の安全係数 10 倍をかけて 1,000 で割増という話になって、18 ページの表のとおり、前のに比べると両方で 10 分の 1 になっているということでもあります。

○ 小澤座長

すみません。吸収率 10%というのを勘案するところで、先生方に一番わかりやすいのは、表 16 の 9.51 が見え消しになっていて、0.95 mg/kg 体重/日になっている。それを申し上げるのが一番よかったですね。ここでもとの無毒性量の根拠というのは 9.51 mg/kg 体重/日になったんですけども、それはラットが一度肺に入れた量であって、血中に入った量ではないということです。血中に入った量はその 10 分の 1 になるから 0.95 mg/kg 体重/日。それが摂取量になると考えないといけないということでございます。

ADI の値としては、これはデータギャップがあるので、安全係数 10 を追加して 1,000 を採用して、0.95 から 1,000 倍になって 0.00095 mg/kg 体重/日になります。よろしゅうございますでしょうか。

○ 藤本専門委員

18 ページの 2 行目にあります 9.51 は 0.951 mg/kg 体重/日にするんですか。もうそれで読めばいいんですか。

○ 鈴木調査会座長

はい。

○ 藤本専門委員

わかりました。

○ 小林専門委員

5 行目は 0.00095 mg/kg 体重/日になるんですか。

○ 佐藤課長補佐

すみません。5行目もゼロが1つ足りません。

○ 小澤座長

すみません。落ち着いて考えた方がいいですね。上から2行目の9.51は私も変だと思ったので、10倍の吸収率をかけて御説明して、更に安全係数はデータギャップがあることから10を追加して1,000になる。ですから、0.951を1,000分の1にすれば0.00095になるということになります。危ないところでした。

○ 藤本専門委員

全体を見させていただいていないのでわからないんですけども、今、御説明があったような、要するにもとの数字はもう出なくて、10%にした数字だけが最終的にここには全部出てくるという形になるわけですか。各試験のところですか。そこがどうなっているのか。今、座長から説明のありました経緯に関しては、どこかに出てくるのでしょうか。

○ 小澤座長

全くさり気なくなんですけども、吸収率10%というのが実は評価書たたき台(案)に書かれております。7ページを開けていただきたいと思います。

7ページの真ん中より下に「(1) 吸収」がありますけれども、その一番下の2文「(参照2)」の手前です。「体内及び組織残留率ならびに尿及び糞中排泄率から、体内吸収率は1.3~6.0%であり、最大でも10%程度と推定された」。更に実はマージンを入れている。更に安全側の判断をしているという心が入っているということです。

○ 鈴木調査会座長

若干補足すると、今のところは海外の評価書でも實際上、この体内吸収率1.3~6.0%、最大のところで見ても10%程度というような形の判断を下している国がほとんどでございいますから、それを踏襲しましたというのと、最初の方の話で実際の摂取量と吸収量の関係がどうなっているのかという話だったんですが、それは14ページの表12あるいは15ページの表14を見ていただきますとわかるとおり、検体摂取量で1)、吸収率を考慮した検体摂取量2)という形にして、両方の形を読めるようになるようにしてございます。それでよろしゅうございませうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。表12、7ページの1)を見ていただくと、初めてすべてがわかるということですね。

○ 代田専門委員

今回は吸収率で補正するという考え方で行われていますが、これは吸入毒性という特殊な暴露形態であるということから、吸収率の補正が入るという考え方でよろしいでしょうか。

○ 小澤座長

おっしゃるとおりです。よろしいでしょうか。よろしければ、この0.00095 mg/kg 体重/

日を改めて本部会の ADI として幹事会に報告するという段取りにさせていただきたいと思
います。

今後の進め方は何かありますか。補足事項。

○ 高橋評価専門官

この 18 ページを修文いたしまして、直近の幹事会の方に上げたいと思っております。

○ 小澤座長

では、そのようによろしく願いいたします。申し訳ありません。

よろしければ、エチクロゼートの食品健康影響評価について、資料 3 になります。これ
の経緯を含めまして、事務局より御説明をよろしく願いいたします。

○ 高橋評価専門官

資料 3 の 3 ページ「審議の経緯」でございます。本剤は 1972 年の初回農薬登録をされて
おります。2003 年に本食品安全委員会が立ち上がった時点で残留基準の案ができていたと
いうことで、厚生労働大臣より食品健康影響評価に係る要請を一度受けております。ここ
は形式的に特に剤の審議をせずに返したというような経緯がございます。今回 2009 年 1
月に適用拡大がされたのを受けまして、2009 年 2 月に厚生労働大臣より、ポジティブリス
トを含めた形で食品健康影響評価に関して要請がございました。

6 ページでございます。本剤の構造式は 6 に示したとおりでございます。

「7. 開発の経緯」といたしましては、エチクロゼートは植物成長調整剤でございまして、
かんきつ類の摘果、熟期促進、かきの着色促進、メロンのネット形成の促進等を示します。
作用機構はオーキシン活性に基づくものと考えられておりまして、植物ホルモンの一種の
エチレンの生成を誘起するというものでございます。今回、スパイスとしてのみかんの果
皮が、基準値設定依頼されております。

7 ページでございます。今回は農薬抄録に基づいて毒性の知見を整理しております。標
識体としましては、メチル基の炭素を標識したもの、2 種類の標識体を用いて試験が実施
されております。

「1. 動物体内運命試験」でございます。

血中濃度推移でございますが、結果は表 1 に示してございますとおり、速やかに吸収さ
れまして、 T_{max} が 0.25 時間程度でございました。 $T_{1/2}$ も二相性の減衰を取りますが比較的
短く、血中からの消失は速やかでございました。

吸収率としましては、胆汁排泄試験から得られた値から吸収率 98.2% と算出されてお
ります。

8 ページでございます。体内分布の 1 本目の試験でございます。こちらの結果は、これ
は標題が間違っているんですけれども、主要組織における残留放射濃度を示した表でござ
います。投与 4 時間後までに腎臓で高濃度に検出されておりますが、投与 24 時間または 4
8 時間ではほとんど検出されないという結果でございました。

「(2) 分布」としまして、全身オートラジオグラフィーを用いて黒化度の評価で試験が

実施されております。静脈内投与と経口投与で実施されているんですけども、いずれも腎臓に比較的高濃度の分布が見られております。24時間後には胃壁を除いてほとんど検出されないという結果でございました。

9 ページ「(3) 代謝物同定・定量」でございます。こちらは投与4時間後の尿を用いた分析を実施しています。尿中、親化合物はほとんど検出されませんで、代謝物としましてはBが79.2%検出されております。主要代謝経路としましては、エトキシカルボニルメチル基にエステル加水分解によるBの生成であると考えられました。

「(4) 排泄」でございます。尿中、糞中排泄でございます。表3に結果が示してございますが、主要代謝経路は尿中でございまして、投与後24時間で大半が排出されております。

続きまして、胆汁中排泄試験でございます。結果は表4に示してございます。胆汁中排泄率は低いという結果でございました。こちらの結果からも尿中が主要排泄経路である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す。これは動態としては割とわかりやすいところかと思えます。6ページの構造式のエステルの部分が動物体内では速やかに切れる。胆汁中排泄もほとんどなくて、ただし吸収率が非常にいいものですから、主に尿中に回収されるということで、非常にわかりやすいかと思えます。

先生方から何か特に御質問等がなければ、次に進ませていただきたいと思います。

○ 本間委員

最初の化学構造の書いてあるところの3番の記載が、ちょっと違うのではないかと思います。スペルとかです。これは後でゆっくり見ていただきたいと思います。

○ 小澤座長

確かにイコールが付いていて変かもしれません。ありがとうございます。よろしく願います。

○ 高橋評価専門官

10 ページ「2. 植物体内運命試験」でございます。ここにありますとおり、みかんの他にメロン、かきで試験が実施されております。

最初のみかんの試験でございます。これは葉面からの移行を見ております。葉にマイクロシリンジで処理をしまして、移行性を見ております。その結果、葉の処理した場合、エチクロゼートは上方への移行は極めて少なく、下方の枝及び根部に移行していることが確認されました。水耕液中にも流出されているようでございました。

(2) は根からの移行を見ております。こちらは実生苗を水耕液の中で浸漬して、試験が実施されております。水耕液からどのくらい吸われたかということなんですけれども、こちらにありますとおり、低用量群で19% TAR、高用量群で13%程度の吸収、放射能の消失が認められております。

吸収速度としましては、処理の4日くらいまで比較的速やかでございましたが、それ以降はほとんど吸収されないという結果でございました。

11 ページ。こちらにも葉面からの移行性を見ております。みかんの葉を薬液に浸漬しまして、試験が実施されております。処理した葉からのエチクロゼートの移行は速やかで、処理24時間後には約40% TARが他の部位に移行し、その後はゆっくりと移行したということで、小林先生から修文をいただきました。96時間以降でも移行率は50%程度でございました。

(4) は果実からの移行性を見た試験でございます。果実が付いたみかんの地上部全体に薬液を処理して、その後、果皮または果心に薬液を注入するという試験が実施されております。

結果は表6、表7の方に示してございます。果皮及び果心処理のいずれの条件においても、処理部位には約50%の残留が認められ、果皮から果心部、または果心部から果皮への移行は約10%程度認められたという結果でございました。果実から葉への移行は少なく、枝への移行が多いという結果でございました。

(5) も果実からの移行を見ております。地上部に薬液を処理しまして、試験が実施されております。果皮または果肉の残留が0.05~0.09 mg/kg程度の残留放射能が認められております。4か月後に収穫した時点で処理直後の35~40%まで減少するという結果でございました。主要成分としましては、親化合物、代謝物Bの他にE、極性代謝物が認められておりました。

親化合物の残留量としましては最大10%、代謝物Bが6.1%、Eが3.9%程度認められております。

主要経路としましては、エステル加水分解によるBの生成と、Bの抱合化、Bを経たEの生成であると考えられました。

13 ページの「(6) メロン」の試験でございます。株にエチクロゼートを処理して試験が実施されております。果実における主要代謝物としましては、B、Hといったものが認められております。

葉の方でございますが、散布されたエチクロゼートは葉の内部への移行が大きいということが示唆されております。表面洗浄液からはエチクロゼート、B、E、Gといったものが認められております。葉の内部の代謝物としましては、Bが認められました。

メロンにおける主要代謝経路としましては、同じくエステル加水分解によるBの生成、抱合化、側鎖の水酸化によるG、更にエステル加水分解を受けましてHが生成するといったような経路でございました。

「(7) かき」でございます。満開時とその後の18日、満開の70~80日後とその18日後に2回処理をして、試験が実施されております。果実における主要代謝物はBで、最大量としまして0.023 mg/kg 体重/日、パーセントにしまして24.1% TRRが検出されました。ただ、その大部分が植物成分との結合、あるいは抱合体として存在することが示唆されて

おります。

葉におきましては、エチクロゼート、B、Eといったものが認められました。かきにおける主要代謝経路としましても、やはりエステル加水分解によるBの生成、側鎖の水酸化によるGの生成、脱水素化によるFといったものが推定されております。

14 ページの下「3. 土壌中運命試験」でございます。

「(1) 好氣的土壌中運命試験」でございます。2種類の土壌を用いて試験が実施されまして、エチクロゼートはいずれの土壌においても速やかに分解し、半減期としましては、最大でも4日程度でございました。分解物としまして、B、C、D、Eといったものが検出されております。

その他に15ページになりますが、二酸化炭素の生成が認められまして、最大で31% TAR程度認められております。土壌における主要分解経路としましては、エステル加水分解によるBの生成、C、Dの生成といったものが推定されております。

「(2) 土壌吸着試験」につきましては、本剤の分解のための測定不能ということでございました。

「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。緩衝液を用いて試験が実施されておまして、半減期としましてはpH7で181.2日、pH9になりますと2.3日という半減期でございました。主要分解物はいずれの緩衝液中でもBが認められております。

「(2) 水中光分解試験」でございます。こちらは推定半減期としましては、蒸留水では0.3日、自然水では1.2日というような結果でございました。主要分解物としまして、F、Gといったものがそれぞれ27%、12%認められております。暗所ではほとんど分解しないという結果でございました。

自然水におきましても、エチクロゼートは照射時間とともに減少しておりますが、10%を超える分解物は検出されないという結果でございました。

「5. 土壌残留試験」でございます。表11に示したような結果でございまして、圃場におきまして、最大でも7日程度の半減期でございました。

「6. 作物残留試験」でございます。果実または果樹を用いて、エチクロゼートと代謝物Bを分析対象とした作物残留試験が実施されております。結果は表3に示してございますが、これはエチクロゼートの可食部の最高値ということで記載したんですけれども、正確には総エチクロゼートでございます。こちらは分析の際に代謝物Bに変化して、すべて測って、それを親に換算しているということなので、総エチクロゼートということで記載いたしました。果肉の方では21日後に0.69 mg/kgという値で認められております。

代謝物Bにつきましては、最後に記載をしているんですけれども、こちらは代謝物Bを単独で測った試験が1本しか実施されていないということで、小林先生の方からもほとんどデータがないというコメントをいただいているところでございます。

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す。最後のところで表 3 とおっしゃっていたところは、別紙 3 のことですね。

○ 高橋評価専門官

はい。33 ページです。

○ 小澤座長

33 ページの別表 3 で見ると総エチクロゼートですね。わかりました。ありがとうございます。

植物体内運命試験から作物残留試験まで御説明いただいたところでございますが、何か補足あるいは御質問等がございましたら。小林先生から幾つか修文などをいただいておりますが、いかがでございましょうか。よろしくお願いします。

○ 小林専門委員

訂正していただきたいと思っているのは、12 ページの (5) の ^{14}C でラベルしているエチクロゼート乳剤です。200 ppm と書いてあるのは、(4) の方が同じく散布量が 200 mg a. i. /L になっているので、これは同じにしたいと思います。

13 ページの主要代謝経路のところ。「エステル加水分解による B」のところからずっと来まして「糖及びアミノ酸抱合体化またはカルボン酸のメチル化」となっているんですけども、そこはメチル化して I というのができているんです。他の方が入っているので、そこを入れた方がよろしいかと思えます。

ミスの方だけ先に言いますと、15 ページの「(2) 土壌吸着試験」の前の「土壌におけるエチクロゼートの主要代謝経路は」の 3 行あるところの一番下に「酸化」と書いてあるところがあります。「C の生成、酸化による D の生成、およびさらなる参加による」の「参加」は「酸化」です。直すところはそれだけです。

先ほど事務局からの御説明にありましたように、定量限界ですね。作物残留試験のところはトータル法で行っておりまして、代謝物 B を測っているのは 1 試験しかなかったんです。ですから「代謝物 B の残留値は、定量限界未満であった」というところは省略した方がよろしいかと思えます。トータルで測っているんだというところをちゃんと明記して、総エチクロゼートのと書いてありますから、そのようにした方がよろしいかと思えます。

○ 小澤座長

今おっしゃったところは 16 ページですね。

○ 小林専門委員

そうです。16 ページの「6. 作物残留試験」です。この剤の特色ですけれども、私が感じたのでは、代謝経路の抄録の IX-58 を御覧いただきますと、動物代謝の方は B までしか行かないんですが、エチクロゼートから矢印で下に下がって B というのができていますけれども、後は全部が土壌代謝とか植物代謝、光等なので、その辺が特色のある箇所だと思っております。

○ 小澤座長

ちょうど今のところで教えていただきたいと思っていたんですけども、BからIはメチル化と言えばメチル化ですけども、これはエステルになっているんです。こういう酵素は植物にあるわけですか。私は動物では知らないです。面白いものがあるんだなと思って見ていたんです。

○ 小林専門委員

そうですね。

○ 佐藤課長補佐

他の部会でなんですけど、メタノールを使ってエステルを抽出するときにメチルエステルになっているものがありまして、それは人為的に生成したのではないかというような疑念が呈されたこともありました。

○ 小林専門委員

植物体で起きたというよりは、ということですね。

○ 佐藤課長補佐

メタノール抽出するとメチルエステルになるということでしたので。

○ 小澤座長

それなら少しわかるような気がします。

○ 小林専門委員

私も何でこれが行ったのかと思っていました。

○ 小澤座長

この13ページのカルボン酸のメチル化というのも、メチル化と言えばメチル化なんですけども意味合いが、これは書いてもいいのかなという気がしまして、伺っておきたいなと思ったんですけども、Iが絡むところはもしかして人為的だとすれば、全部取ってしまった方がいいのではないかという気がします。

○ 小林専門委員

それがいいです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

○ 佐藤課長補佐

ここは抽出の方法がメタノールかどうか確認してからにします。

○ 小澤座長

確認してからの方がいいです。そういうことでよろしくお願いします。

もう一つ教えていただきたかったのが、14ページのかきのところ、あるいは他のところにもあるかもしれないんですけども、果実における主要代謝物がBで、幾ら検出され、その大部分が植物成分との結合体ということなのですが、これはどうなんでしょうか。カルボン酸が出ていて、植物ではどういう結合が考えられるのでしょうか。

○ 小林専門委員

私もここは抱合体のところは納得したんですけれども、植物成分は何の成分かなと疑問に思っています。抄録はこれしかなかったものですから、わかりかねるなと思っています。以前ですと何かありましたね。セルロース云々とか。ここは私もわかりません。ただ、この成分と書いていいのかもちょっと疑問です。

○ 小澤座長

今、開いている IX-58 のマップではないところに、植物成分との結合と書いてある箇所がどこか見つけていたんですけれども。

○ 小林専門委員

この表の中では、アミノ酸とグルコースとの抱合体しかないですね。

○ 小澤座長

そうなんです。もうちょっと前の方のマップだったと思います。IX-9 のかきの推定代謝経路というところでは、植物成分との結合ということで、反応性のありそうなのがカルボキシル基でしょうか。それで植物成分との結合と書かれているので、何かあるのかなと思っていたんです。

○ 小林専門委員

E のところからですね。

○ 小澤座長

E のところと B のところと両方矢印が書いてあるんです。これはメーカーに聞きますか。

○ 小林専門委員

そうですね。これは何かというのが明白ではないです。

○ 小澤座長

これそのもので追加資料要求という性質のものではないんですけれども、小林先生も疑問に思われるということは、やはり聞いてみたいように思うんですけれども、いかがですか。お願いします。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 小澤座長

その他には何か問題になるところはありますか。暴露評価対象物質のことについては今やりますか。それとも後でやりますか。

○ 高橋評価専門官

毒性まで見た後でもいいかと思います。

○ 小澤座長

わかりました。それは後にしておくとして、総エチクロゼートで定量的なことはいろいろ出しているかと。

その他に土壌関連も含めて、先生から御追加等はございますか。

○ 小林専門委員

その他はございません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。他の先生方から何かよろしいでしょうか。

では、よろしければ、毒性の方に入っていたいただければと思います。よろしく願います。

○ 高橋評価専門官

16 ページから「7. 一般薬理試験」でございます。結果は 17 ページの表 12 に示してございます。摘出心房の自動運動、胃の関係等に若干影響が認められております。

18 ページ「8. 急性毒性試験」でございます。結果は表 13 のとおり、LD₅₀ としましては、かなり大きい結果でございます。ただし、観察された症状としましては、死亡例がほとんどの試験で見られているという結果でございます。

これは今、原体の関係なんですけれども、代謝物に関する試験は特に実施されていないようでした。

20 ページ「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。刺激性は特に示さないという結果でございます。皮膚感作性につきましては、Maximization 法で陽性の結果でございます。

21 ページ「10. 亜急性毒性試験」でございます。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」でございます。こちらの記載を抜かしてしまったんですが、1994 年に実施された GLP の試験でございます。泉先生、吉田先生から表中の修文等をいただいております。

結果、表 14 の方にごさいますとおりなんですが、10,000 ppm で認められました尿比重につきましては、吉田先生の方から、低下は 1% ということなので影響としなくてよいのではないかとコメントをいただきまして、それを受けた形で表中、本文の無毒性量の方を修正しております。

その結果、雄の無毒性量が 10,000 ppm、雌で 2,500 ppm という結果でございます。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。こちらは 1997 年の GLP 試験でございます。結果は表 15 でございますが、250 mg/kg 体重/日以上で軟便、血液の生化学に幾つかの所見が認められております。その結果、無毒性量としましては雌雄とも 50 mg/kg 体重/日という結果でございます。

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。一般薬理試験から御説明いただいたところですが、亜急性毒性試験のところでも幾つか先生方から修文等をいただいております。全体を通して何か御追加等がございましたら、よろしく願います。

吉田先生がいらしてくださったので、いいですか。よろしく願います。

○ 吉田専門委員

遅くなりまして、すみません。本剤のターゲットとしては、むしろ腎臓の方に強い影響が出ている剤というのが種を超えてあると思います。今、高橋さんから御説明があったように、マウスの発がん性試験を除いては GLP で行われておりますので、ほぼデータの内容としては、初回登録は非常に古い剤でございますけれども、中身としてはちゃんと GLP で行われているという試験です。

比重のことについては 99%なので、有意差は付いてはいますが、特にこれを毒性とする必要はないのではないかと考えています。

この剤におきましても、腎臓への変化が重量、尿検査あるいは組織学的所見で出ております。これはこの後もほぼ同じような形で続いていく毒性というように考えております。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。泉先生からも何か御意見をいただいていると思いますが、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

漢字のことだけで、表 14 の 20,000 ppm の「尿沈査」の「査」の三水偏は、最近は無くてよくなったんですか。

○ 小澤座長

ありますね。事務局、これは直してください。泉先生から何か他にはございますか。

○ 泉専門委員

ありません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今、両先生からの御説明をいただきましたが、他の先生からはよろしいですか。

○ 松本専門委員

書きぶりといいますか、まとめ方です。イヌの亜急性の表 15 ですけれども、確かに最高用量群が死亡したりして 2 例減っているということがあるからかと思うんですが、例えばリン脂質とかを見ますと、最高用量群で有意差が付いていないんです。

ここに書いているのは、10%以上動いたということがわかるようにはしてくれているんですが、2 例死んで、イヌの数が少ないこともあるんですけれども、有意差が今まではこういうのは有意差があったものを記載していたように思うんですが、その辺はどうなんだろうという点が 1 つ。

もう一点は、今回の 2 剤ともなんですが、書きぶりが抄録のまとめの部分から拾ってきているように見受けるところがあって、実はこのリン脂質もコレステロールも後の免疫グロブリンのところも、結論のところにも書かれている言葉を拾ってあるんです。その辺は今までと書き方が違うので、それは例えばイヌだから有意差だけで物事を言うのではないと

ということなのか。そこだけ確認をさせていただきたいと思いました。

○ 小澤座長

ありがとうございました。どうぞ。

○ 吉田専門委員

私も今回の表の中身が大分、特に慢毒辺りがちょっと違ったのかなど。今のイヌの件ですけれども、確かに2例死んでしまったために、2例だったのでということなので、これで今までは有意差の付かないものは表外に書くという規定だったんですが、そうすると例えば同じ250 mg/kgだけその用量を書いて、1,250の最高用量が全部表外にしなくてはいけないので、こういう場合はいいのかなとも思うんですけれども、いつもここは悩むところですよ。

1点御確認いただきたいのですが、21ページの表14でラットの雌です。10,000 ppm以上で認められた腎の絶対及び比重量の増加ではなくて減少でよろしいのでしょうか。実を言うと、この剤は不思議な剤でして、臓器重量が減少いたします。特に腎臓重量がラットにおいては結構減少しますので、普通は減少は毒性と取らないんですけれども、また後で皆さんにお考えいただきたいと思っているのですが、そういう意味では非常に不思議なというか、毒性の出方が違うような気がしております。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。今の増加、減少は言葉の問題ないので、間違いなく減少にするしかないですね。この減少をもって毒性と取るかということなんですけれども、先生方から何か御意見等がありましたら。

例えば病理所見とかそういうことが出ていますね。臓器重量減少につながるような説明ができる場所はありますか。

○ 吉田専門委員

普通ですと今まで、例えばいわゆる腎毒性物質ですと、大体は重量が13週程度ですと減少して、その後は腎が硬化して萎縮するということはあるでしょうけれども、どうもこの現象は不思議なんです。

でも、同じようなことが慢毒にも認められて、腎の萎縮という所見で取られていますので、これはもう毒性として取らざるを得ないのかなと思っています。

○ 小澤座長

私はよくわからないもので、消してあるんですけれども、表14の20,000 ppmのところには腎萎縮という言葉が書かれていて、こういうことと重量の減少は関係することなのかどうなのか。その辺は言葉だけでしかわからないので、実際のところはどうなんですか。

○ 吉田専門委員

多分消したのは私かもしれないのですが、萎縮が認められているのは雌だけなんです。今回の腎臓の変化が強いのは雌だけなんです。ですから、雌については対応する組織所見

はあるのですが、雄についてはせいぜい尿細管の好塩基性化くらいでして、あまり萎縮には結び付かなく、どうも性差が激しいというのも一つの特徴なんですけれども、重量が減っていないのに萎縮というマクロ所見だけを残すのはどうかなということで、私は削除しましたが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。そういう明確な理由があれば、素人ながら、いいのではないかと考えているんですけれども、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

一番高用量のところで、腎乳頭壊死が雄で2例出てきているんです。腎乳頭壊死は結構典型的な症状を出すのがアスピリン系でしたか。何かあったのではないのでしょうか。インドメタシンとか。その辺りからしてみると、萎縮の傾向に行く部分、重量が減るとかね。

○ 吉田専門委員

雄では重量が減っていないので、萎縮を取るのはおかしいのではないかとということで、私は削除したんです。

○ 鈴木調査会座長

雌の場合は重量が減るけれども、雄の場合は重量が減っていないということなんですね。肉眼的には萎縮して見えたけれども、それは特に根拠がないのではないかとということだったわけですね。

○ 小澤座長

そういうことであれば、このように直していただくことでいいように気もします。尿比重の低下というのは、これは1%ということでもいいわけですね。これは先生方もお認めいただけますでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

追加すると、実際上は代謝ケージに入れて測定していて、尿量とかいったようなものも測定しているんです。その結果、尿量の中に変化がないということなので、低比重尿で希釈尿が大量に出たというような話ではない。だから対照比99%ということでもあるし、全く影響と見なくていいですよということだと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうしましたら先ほどの松本先生からの御質問に関しては、ここではどのように対処しますか。最高用量で動物が2例死んでしまっていますから、有意差としても取れないですか。どうなんでしょう。

○ 松本専門委員

ただ、この表を見ますと、雌の方は矢印が付いているし、項目によっては付いているんです。VIII-28 ページです。これはどういうことなのかなど。これを見ていくと、週によっては3割程度動いているところもあるし、用量相関といいますか、高用量でやや強くなるというふうにも見てとれます。それぞれの変化を書くことはそれでいいと思うんですけ

れども、先ほど吉田先生が言われたように、何かコメントを付けるとか何かを外すとか、そういう処置をされたらどうかなと思います。傾向として、こういうことが起こっているという表現は構わないと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。この VIII-28 ページの表で言うと、雄だと最高用量で括弧書きになってしまっているところですね。

○ 松本専門委員

そうです。

○ 小澤座長

抄録を見た人なら、この評価書の表を見て読めるわけですがけれども、評価書だけを見る人にとっては、その傾向が読めないということですね。吉田先生、どうしますか。欄外に傾向が見えるように何か載せますか。

○ 吉田専門委員

イヌは N が 4 なので、今回も例えばコレステロールについては、一番低用量のところはプレトリートメントと同じだからということで否定されていますけれども、本来は有意差のあるところから取るというのが原則だとすると、ここの部会だけで入れるのか。それとも他も統一するとかしませんが、評価書は同じに出されますので、すみませんが、お答えできないです。

○ 小澤座長

この評価書案のままで行くしかないのではないかと。

○ 吉田専門委員

どこかで決着を付けていただければ。

○ 小澤座長

藤本先生、泉先生、何か御意見があれば是非。

○ 藤本専門委員

意見というか、私もここのイヌのところは、いつもどうするのかという感じがするんですが、さっきおっしゃったように本当に有意差が付いたところは表で、そうでないものは本文中に書くみたいなことにもなっていなかったようにも思うんですが、その辺はどうなのでしょう。こういうふうには死亡があった場合には難しいので、有意差も含めて総合的に判断すれば、こういうふうには表に出してもいいのではないかという気がします。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

大体そういうところに行くと思うのですが、今回の問題は特にややこしくて、6週と13週で統計検定するんだけど、6週と13週で死んだ、あとは7週で死んだというのもあって、例数がとりあえず統計検定にかかるところとかからないところとあたりして、非

常にややこしいんです。

今、御指摘があるように、イヌの場合はもともと例数が4例と少ないものですから、要するに平均値として数値を見るというよりは、個体の臨床状態から見て、有害作用を判定するというような考え方がかなり許される話だと思います。

それからすると、ここの部会でエキスパートの方たちが、この問題はやはり毒性として取っておいた方がよいということが議事録にでも残れば、この表の形で進めていく。今後もしこういうことが起こり得ると思うんです。ですから、その場合はイヌのところは今の時点ではあまり一般化できなくて、ケース・バイ・ケースで判定するしかないのかなと思っていますけれども、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。この議論によってはNOELがひっくり返るとかいう問題ではないので、書きぶりということなのでしょうけれども、このままで行くということで松本先生、いかがですか。

○ 松本専門委員

了解しました。

○ 小澤座長

これで議事録にもしっかり議論をした痕跡が残るということもあります。ありがとうございます。

他の先生からよろしければ、慢性毒性の方をお願いします。

○ 高橋評価専門官

22 ページ「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。こちらは全般的に泉先生、吉田先生、藤本先生からの修文を反映した形で対応しております。こちらは1998年のGLP試験でございます。

結果は23ページの表16に示してございます。雄の方では600 mg/kg 体重/日のところでトータルコレステロール等が動きまして、肝のクッパー細胞色素沈着が認められております。雌の方では100 mg/kg 体重/日のところで肝クッパー細胞の色素沈着が認められておりますので、イヌの雄の方は100 mg/kg 体重/日、雌の方につきましては無毒性量は17 mg/kg 体重/日という結果でございました。

「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」でございます。こちらは表17に結果が出ています。こちらにつきましては、まず24ページのボックスの中の中段のところに事務局から、この15,000 ppmの雌のところでも途中死亡・切迫解剖動物で見られた所見がかなりたくさんありましたので、その記載を質問させていただきました。記載した方がよいという回答をいただきましたので、それに合わせて23ページの表17の下の方の下線部を追加いたしております。

1番の藤本先生から有意差がないものということで、潰瘍につきましては削除という形を取っております。もう一回改めて表を見直しましたところ、その上にございます腎の織

維化、移行上皮増生、副腎の球状体肥大につきましては、全動物ではなく死亡動物の方で有意差が付いていましたので、そちらの方に移した形にしております。

括弧書きで途中死亡または切迫と殺動物で認められたということを一応明記しております。無毒性量としましては、それぞれ雄で 2,500 ppm、雌で 3,000 ppm という結果でございました。

24 ページの下のボックスなんですけれども、吉田先生からコメントをいただいております。この雌の死亡率が高いということ。所見が特異的に認められているということでコメントをいただいております。

「(3) 94 週間発がん性試験 (マウス)」でございます。こちらは 1979 年の非 GLP 試験でございました。

結果は 25 ページの表 18 にございます。20,000 ppm で体重増加抑制等の所見が認められております。修文としましては、番号を入れなかったんですが、上から 3 行目から続きます 1 文のところで、この血液学的検査の変動した所見につきまして、骨髓像より造血機能への影響は認められず、加齢の変化ということまで記載しているんですけれども、「加齢に伴う変化」を削除ということで修文いたしております。

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。ここは幾つか先生方から追加その他をいただいているところがございます。順番に 22 ページ「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」ということですが、これはまず泉先生から御修文をいただいたようなんですけれども、よろしいでしょうか。

○ 泉専門委員

特に直した記憶はないです。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。吉田先生、ここはいかがですか。

○ 吉田専門委員

特にありません。

○ 小澤座長

他の先生から、1 年間のイヌの慢毒に関して、何か御追加と御質問はよろしいでしょうか。

「(2) 2 年間慢性毒性 / 発がん性併合試験 (ラット)」に関しましては、これも泉先生、表 17 中を御修文いただいたということになっておりますが、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

表 17 に関しては、これで結構かと思えます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。吉田先生、あるいは他の先生方から御説明、御追加等があれば、

よろしく申し上げます。

○ 吉田専門委員

申し上げます。まずこの剤の特徴として、最高用量の 12,000 あるいは 15,000 ppm で非常に高い用量の話ですけれども、雌におきまして 80% の動物が 2 年間で死んでいるという、GLP ですと本来だとあり得ないような用量で動物が死んでおります。これは雌だけで、雄の用量では、これほど高い死亡率はありません。

問題は何でこんなに高い死亡率であったかということなのですが、実を申しますと、主に認められたのは腎臓系の変化です、例えば先ほどあった腎の乳頭壊死や拡張、あるいは腎の萎縮などです。これで死に結び付けられるというのは、むしろ乳頭壊死辺り。あとは胃の潰瘍ですね。潰瘍が雌におきまして、かなり高頻度に認められている。あとは扁平上皮増生ですとか、そういうような変化です。

あと気になりますのが、萎縮性の変化と申し上げましたけれども、脾臓には白脾髄というリンパ系の組織とラットにおきましては造血を行っている脊髄と 2 つがありますが、2 つとも萎縮しているという変化が有意に雌で増加しております。更に唾液腺の萎縮も雌で増えております。

一方、ラットにおきましては、2 年間でいろいろな自然発生性の病変で、加齢に伴い増えるものが多いんですが、そういうものがことごとく減っております。特に腎で見られる慢性腎症等が減っていたと思います。こういう状態なので、恐らく腫瘍の発生もあまり高くない。勿論この剤については目立つような腫瘍の発生はないので、発がん性については問題はないと思うのですが、一度ここは聞いていただきたい。死亡は何で起きたかということです。

非常に高用量のことなので、その下の用量でも起きてはいないのですけれども、この剤が成長の熟成の促進ですね。こういうような剤でどうしてこんなことが起きるんだろうか。どういったメカニズムなのかを聞いていただいてからでないと、平べったい言い方なんです、気持ちが悪くというのが私の感想です。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。今のは非常に重要な御指摘かと思うのですけれども、毒性の先生方はこの剤のトキシシティープロファイルを御覧になって、何か御意見等があれば、是非この場でいただければと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

質問なんですけれども、私も不思議だなと思っているんですが、90 日のところから長期の話に行くところで、90 日のところでもどちらかという雌の方が毒性が強く出ているとは思いますが、それが 2 年までに行く間にどうしてこんなに死んでしまうのか。その辺のところは今、出てきている病理所見であるとか、その他のところから何かサジェスティブなところはありますか。

○ 吉田専門委員

抄録にしては非常に病理所見をきっちり載せていただいているので、見やすかったのですけれども、例えば潰瘍にしても軽度な潰瘍だったら、2年ではそこそこ出てきますし、F344で例えば白血病に伴って出るということはときどきありますので、非常に高いですけれども、これといったような所見は腎の乳頭壊死以外にはなく、腎の乳頭壊死でも例えば初期に死なないで、経過が経てば経つほど死亡率が上がっていくというのはどういうことなのかとと思っているんですけれども、特に鈴木先生に対するお答えになるような答えは持ち合わせないです。すみません。

○ 鈴木調査会座長

一応、物化性の方からすると、Log Powが2.0くらいなんです。つまり割と水溶性が高いので脂溶性が高くないから、蓄積性があって、それで長期になると毒性が増すよというような解釈は成り立たないなと思っていました。その辺のところは何かこの経過の中で、毒性の話からすると、こういうことではないかというのが特にわからないということになれば、聞いてみるしかない。一応GLPの試験でしょう。だとすると飼育環境という話も考えにくいし、もしそうであれば、他の群にも影響しますね。

○ 吉田専門委員

あとこの主要排泄経路が尿なんです。だから腎毒性が出るというのはわかるような気はするんですけれども、この高い死亡率が高いので、F344というのは白血病が増えるとF344の白血病が出ますけれども、どうもそれではないので、むしろそれさえなければ死亡率は低い動物というように思いますので、ここはできれば聞い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。まとめる立場として確認をさせていただきたいのですけれども、この表ですと高用量側でNOAELが取れないわけではないんですが、NOAELを取ってADIを設定する作業をした上で、並行して聞くというやり方でよろしいかどうか。その辺りはどうでしょうか。非常に重大だから、ここはもう差し戻してしまった方がいいことにするか。

○ 代田専門委員

雌の死亡の問題で、今、長期間の投与で死亡するということですが、実は発生毒性試験では、最高用量が1,000 mgという高い用量なんですけれども、投与した動物の半数が11日間の反復強制経口投与でも死亡しているので、妊娠動物に対しては致死的な影響があるという剤です。ただ、死因は明確には出ていないので、私も気になるところです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ADIを設定しないことにするかどうかは、先延ばしにさせていただきたいような気もするのですけれども、ここは確かに死亡の原因は、いろいろな剤で死因を明らかにしてくださいという議論は出たと思うのですが、私も是非メーカーにはただしたいと思いますので、そこは是非聞いてみたいと思います。

この点についてよろしければ、その他にまだ「(3) 94週間発がん性試験(マウス)」

のが残っていますけれども、それも含めて慢性毒性全般について、何か御追加等があれば、毒性の先生方を中心にいかがでしょうか。よろしいですか。

よろしいようでしたら、生殖発生に進ませていただきたいと思います。

○ 高橋評価専門官

25 ページ「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

「(1) 3世代繁殖試験(ラット)」でございます。こちらは1979年の非GLP試験でございました。結果としましては、3,000 ppmまで投与しているんですけども、親動物、児動物で毒性所見が認められなかったという結果でございました。それを受けまして、事務局の方から用量が十分でしょうかというような問いかけをさせていただきました。代田先生の方から不十分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。

26 ページ「(2) 発生毒性試験(ラット)」でございます。こちらは24匹を帝王切開しまして、残りを自然分娩させて、交配に供すというような試験が実施されております。母動物の影響としましては、1,000mg/kgで死亡等が認められております。胎児では発育遅延による骨化の遅れが認められました。

無毒性量としましては、母動物、胎児とも320mg/kg体重/日であると考えられました。催奇形性は特に認められておりません。

「(3) 発生毒性試験(ウサギ)」でございます。こちらは母動物では300 mg/kgで摂餌量の低下。胎児の方では特に毒性影響が認められないという結果でございました。300 mg/kgの群におきまして、性比が低下したという結果が出ておりますが、それ以外に予備試験等を通して、特にこの傾向がなかったということで、偶発的なものと判断しております。

無毒性量としましては、母動物で100 mg/kg、胎児で300 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。

以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。以上を御説明いただきましたが、代田先生から御意見を既にいただいておりますけれども、代田先生、何か御追加等がございましたら、よろしくお願いたします。

○ 代田専門委員

今お話がありましたように、こちらの3世代繁殖毒性試験の方は、用量の設定が反復投与毒性試験の用量を基に設定されたものではないようです。農薬のテストガイドラインには少なくとも一番高い用量では何らかの影響が出る量を設定しなさいということが定められているのと、雌雄同数で実験を行いなさいということも定められております。

そういうことにかんがみますと、この試験のセットはかなり古い試験なので、こういうものは昔はこういうふうにされていたということは十分理解できるんですが、評価するのに特に生殖能力という機能に対する影響が果たして評価できるかなというところが心配で

した。

ただ、ここにも書いてございますように、90日間の反復投与毒性試験では20,000 ppmまで投与しておりますけれども、そこでは生殖系には何も所見が認められていないので、心配はないのかもしれないけれども、どうだろうかというところです。

発生毒性試験の方は、先ほど発言いたしましたように、こちらは強制経口投与で1,000 mgですから、今の3世代繁殖毒性試験の最高用量の検体摂取量の約3倍くらいの用量になるかと思っておりますけれども、強制経口投与をしますと一番高い1,000 mgのところ、この試験の3倍用量のところ、死亡が多発するという変化が認められております。

それ以外には、特に奇形とかそういうことでは問題がない剤でございました。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。(3)のウサギのことも今、触れていただきましたか。

○ 代田専門委員

ウサギもここに書いてあるとおりで結構です。ただ、あまり考察の中で特に影響がないものについて、評価書の中でどのくらい触れたらいいのかというところは、先ほどからの議論もございますが、考えていった方がいいと感じております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。(3)のようなところだと、実施されたと。母動物では摂餌量低下が認められたんですが、胎児では影響は認められなかったと読むわけですね。300 mgのところに関しては、性比が若干低下したけれども、偶発的なものと考えられたと。確かに明らかにアドバンスという記載はないわけですね。そうすると、ここの3行目は取ってしまってもいいのかという話になるかと思うんですが、どういたしましょうか。その方がよろしいですか。

○ 代田専門委員

毒性試験をやっていると、明らかにこれは影響だというものもあれば、たまたま高い用量に有意差が付くような場合もありまして、そういうときに私たちはいろいろなデータを見ながら考察をするわけですが、その中で考察として、この場合ですと否定をされているものになっています。否定をされるということは、毒性として認められていないということになりますので、あえてそれを記載する必要はないのではないかと思います。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今の最後の議論をしてなんですけれども、一般の方が御覧になったときに危惧されるようなものについては、これまでも一応記載はした上で、これは理由を付けて、薬物によるものではないという書き方をしているのが常でした。特に繁殖とか催奇形性に関わる問題については、そういうところを慎重にきたので、今回のところも消してしまうわけにはい

かないだろうと思っています。

ちなみにこの性比に関する問題ですが、抄録の 100 ページのところに載っています。300 mg/kg のところで生存胎児の雄性比というので、これが 39.9%まで低下して有意差が付いている。これは対照と比較をして有意差が付くという形の記載になっています。

これは一応性比が 50%であるという形のところで、カイ二乗検定をし直してみました。カイ二乗で 5.681 ということになって 3.8 より大きいので、そういう形から見ても逸脱はしている。

それはさてということになって、二項確率分布でこういう変化は何%くらい起きますかという確率を直接計算してみますと 0.0039、1,000 分の 4 というようなことで、1,000 回実験すると 4 回くらいは起こりますよ、起こらないわけではないですねという話になります。實際上、その他の実験でやってみた場合に再現されていないということからしても、これは偶発と考えてよいということになります。念のための一応議論の材料を提供いたしました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。では、今の御説明を考えますと、ここは残しておきましょうということですか。

○ 鈴木調査会座長

もう一つだけ。代田先生は大分ヘジテートしながら大丈夫かなということをおっしゃられましたけれども、発生毒性試験の強制経口でやった試験と 3 世代毒性試験の話のところで見ると、1,000 mg というのはもし混餌投与でやると 10,000 ppm を超えるような用量で、実際上は 10,000 ppm 程度で長期毒性でラットで雌で 80%、10,000 を超えているところですが、死んでいるという話もあります。妊娠が絡むともっと死ぬかもしれないという話がありますから、この 3 世代毒性試験はトップドーズの影響がきちんととらえられていないけれども、発生毒性試験と併せてみると、ハザードに関してはとりあえずつかまれているのではないかと考えてよさそうだと私は考えています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。生殖発生毒性試験に関しては議論を尽くしたと考えてよろしいでしょうか。他の毒性の先生方から、御追加あるいは何かございましたら、よろしいでしょうか。

(1) に関しては、これはそのままガイドライン的に見ても、用量設定不十分と言わざるを得ないけれども、(2) で担保されるだろうということでもよろしければ、遺伝毒性の方の説明をよろしく願いいたします。

○ 高橋評価専門官

26 ページ「13. 遺伝毒性試験」でございます。根岸先生、若栗先生から修文をいただいております。

結果は 27 ページの表 19 になります。染色体異常試験のところで陽性が認められました。

考察としましては 26 ページですけれども、最大耐量まで投与した in vivo における小核試験が陰性であったことから、エチクロゼートに生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられたと考察をしております。

以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。今日は若栗先生はお休みということなのですが、根岸先生、どうぞよろしく申し上げます。

○ 根岸専門委員

大体ここに書かれてあるのでよろしいかと思えます。本文中の括弧内にデータを直接入れられたのは若栗先生なんですけれども、有意に出たところだけ数字を入れた方がいいという御判断だったと思えます。そのデータは抄録の方では 110 ページになります。

今、気が付いたのですけれども、その表で有意差が付いたところは矢印が付いてありまして、S9 がない状態で 125 $\mu\text{g/mL}$ と 250 で、染色体異常総数が 125 と 250 で有意差が付いていて、染色体異常を有する細胞数になると 125 は有意差は付いていないんですけれども、ここに 4.5 という数字が書かれてあります。

表の下にカイ二乗検定で有意差を付けてあるんですが、その矢印が細い矢印と白抜きの矢印の両方とも 0.01 となっているので、恐らくこれは 0.05 の誤りだと思うんですけれども、抄録の訂正を恐らくしていただいた方がいいと思えます。

これが有意に出ましたけれども、これを超える量を in vivo の試験でやって陰性であるということから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えてよろしいかと思えます。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。これは抄録の修正を申請者に求めるということでもよろしく申し上げます。御説明をいただきましたように、in vitro の試験では若干の有意差が付く陽性がございますが、in vivo 試験で十分高用量で試験をされていて、特段問題となる遺伝毒性はないということもございます。ありがとうございました。毒性の先生方あるいは他の先生方から何かありますか。よろしいですか。

まずは食品健康影響評価のところをまとめますか。お願いします。

○ 高橋評価専門官

28 ページ「Ⅲ．食品健康影響評価」でございます。動物体内運命試験の結果、エチクロゼータ投与 0.25 時間後に C_{max} に対し血中からの消失も速やかであった。主要代謝物は B でございました。

みかん、メロン、かきを用いた植物体内運命試験の結果、主要成分は親化合物及び代謝物であった。

B は、かきにおいて最大 24.1% TRR 認められたが、この後、先ほどのコメントの部分になります。その他、10% を超える代謝物は認められなかった。

エチクロゼート及び代謝物 B を分析対象とした作物残留試験が実施された。ここは先ほどの修文が反映されていないんですけれども、総エチクロゼートの最高値を果皮と果肉の両方を記載して、代謝物 B のところの記載を削除するというにしたいと思います。

各種毒性試験の結果から、エチクロゼート投与による主な影響は、腎臓及び肝臓ということで、吉田先生から修文をいただきまして、修正をしております。

その他、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったという結果でございます。

この暴露評価対象化合物、現在このエチクロゼート親化合物のみとしているんですけれども、先ほどの分析、作残の結果等を含め、このところについて御議論をお願いしたいと思います。

ADI としましては、表 20 にありますとおり、最も小さい値が 30 ページのイヌの慢性毒性の雌の 17 mg/kg 体重/日ということで、それを 100 で除しまして、ADI としましては 0.17 を提案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。今、御説明いただきましたように、植物体内運命試験のところでは結合とは何だというのが 1 つと、代謝物 I とされていたものに関しては、本当にこれは人為的なものなのかというポイントもあったと思いますので、それを聞いていただく。そうしてみますと幾つか申請者に聞き返すところはあるわけで、一番大きな問題は先ほど吉田先生からいただいた死亡動物の死因は何なのかというところ。これが一番大きな問題かと思えます。

先に行く前に、暴露評価対象化合物なのですけれども、毒性に関して、ここには代謝物 B のことが少し書かれておりますが、代謝物 B を供試化合物として毒性試験をやった試験がないわけです。とは言うものの一方では、動物体内運命試験ですと、これはエチクロゼートの親化合物を投与した場合にほとんどが B になっているということも考え合わせなければいけませんし、B は植物でも勿論できている。

そのように考えていきますと、評価書たたき台（案）では、暴露評価対象物質のエチクロゼート親化合物のみということにしておるのですけれども、これはどうしたらいいでしょうということなんですが、すなわちオプションとしては親化合物を消すわけにはいきませんので、親化合物は勿論して、代謝物 B を入れるかどうかという問題になるかと思えますけれども、どのように書きましょうか。何か御意見があればと思うのですけれども、やはり入れますか。

○ 吉田専門委員

あった方がいいです。

○ 小澤座長

小林先生はいかがですか。

○ 小林専門委員

私は代謝物のエチクロゼート酸があつて残留していないとか、そういうことがあれば、それは必要ないと思いますけれども、今の段階だとトータルで見ているので、その量がわからないというのがありますから、安全性を極めるということでしたら、入れておいた方がいいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。Bは分析しようと思えばできるわけですね。

○ 小林専門委員

はい。実際にはやっていると思うんです。親と代謝物というのは別々にやるはずなので、メーカーさんが代謝物の方のデータを持っているんだったら、提示してもらえばいいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。特にこの33ページの別紙3の作物残留試験の成績のところ、1976年のみかん、果実全体の試験のところでは、検出限界未満なのかもしれませんけれども、代謝物Bのところは項目だけはあるわけですね。

○ 小林専門委員

抄録の24ページのところは違うんですか。

○ 小澤座長

このたたき台の33ページの表でございます。別紙3で項目だけは載っているんです。代謝物、残留値、mg/kgでみかんです。

○ 小林専門委員

みかんのところの1976年のところだけなんです。あとの方は全部載ってなくて、総エチクロゼートなんです。ですから、実際にそういうのが出ていないのかどうか。トータルだけでやっているとも思えないんです。

○ 小澤座長

トータルというのは。

○ 小林専門委員

トータルというのは抄録の23ページに書いてあるんですけれども、全部含めて加水分解してしまって、代謝物Bの形にしてからエステルにしているんです。残留性のところですよ。

○ 小澤座長

残留性のところで一括分析法ですね。

○ 小林専門委員

その上のところに個別分析法でエチクロゼートと代謝物Bですね。それと別々に分析しているのが多分あるのではないかと思うんです。

○ 小澤座長

そうですね。

○ 小林専門委員

それが全部定量限界以下だったら、親だけでも勿論よろしいと思います。

○ 小澤座長

これはそのまま何も言わないで通してしまう前に、このところはメーカーに聞いてみたらいいのではないのでしょうか。ここまで抄録に書いてあるということは、測る気になれば測れるというか、データも恐らく持っているんでしょうから、どうなんでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

分析はできると思うんですが、実際にデータを持っているかどうかまではメーカーに聞かないとわかりません。

○ 小澤座長

本部会の考え方として、Bを入れて書いたらまずいですか。

○ 佐藤課長補佐

それは特にリスク管理上、問題はないと思われれます。

○ 小澤座長

いずれにしても申請者に聞くことはたくさんありますので、聞いていただいたらいいのではないのでしょうか。そこはそういうことにさせていただいて、本委員会としては評価対象物質として、エチクロゼート及び代謝物 B としたいのは山々ですけれども、そこは申請者に問い合わせをしてからにしたいと思います。

一番大きな問題の死亡のことは勿論聞くんですが、これを ADI 設定に当たってのオプションとしていろいろあって、単純にその作業として考えただけですけれども、そのところを確認しないと ADI が決められないというわけではないので ADI は決めますが、重大な申請者に対する疑義があるので照会するという立場で進めさせていただくということでもよろしいかどうか。

吉田先生、どうでしょうか。

○ 吉田専門委員

確かにおっしゃるように、非常に高い用量のことだというのは了承いたしますけれども、例えば今回 ADI を設定して申請者の方に、これはポジリスのデータなので、聞き方としては、新しいものとはどういうように違ってきますか。

○ 高橋評価専門官

こちらは申請者がいて、データも今回はポジリスということで報告書は付いてきてはいないんですけども、すべて持っていますので、通常の新規で来たときと同じような形で詳細な問い合わせは可能だと思います。

○ 吉田専門委員

実際に親委員の先生に上げるのは、その回答を待つということになりますか。

○ 高橋評価専門官

次は幹事会になると思います。

○ 吉田専門委員

幹事会前にこの委員会でもう一回話し合われるのでしょうか。

○ 高橋評価専門官

今までのやり方ですと、ADIを決めてしまって幾つか宿題が残った場合には、それを出された先生に確認を取って終わっていたというのが今までのやり方ではあるんですが、そうすると混乱する場面もあるので、仮にADIを出しておいて、聞いたら一度その部分だけ、他は特にやらずにここの確認だけをするというのはあり得るやり方かと思います。

○ 鈴木調査会座長

原則の話です。農薬の場合のリスクアセスメントの手順とかガイドライン上の問題、原則を確認しておこうと思います。農薬の場合、ガイドラインでさっきも代田さんから話がありましたけれども、トップドーズでハザードをきちんと確認しろというポリシーでやられています。

その点からすると、3世代繁殖試験のところではハザードアイデンティフィケーションが若干弱いぞと。合わせ技でとりあえずしのぎましようという話はしました。2年の慢毒のラットのところの話は、要するにハザードはとらえてはいる。死んでしまうわけだからとらえているんだけど、それがなぜというところについて、きちんととらえられているかということ、必ずしもそうではない。

そのことの次に何に進むかということ、ハザードキャラクタライゼーションという過程に進むわけですが、これは何をやるのかということ、用量反応性があるのか、もう一つは閾値が設定できますかということ、通常ハザードキャラクタライゼーションと言うわけです。

それからすると、ハザードの内容が何でというのがはっきりしないけれども、一応は2年の慢毒のところでも閾値は取れているのではないかと。つまりハザードキャラクタライゼーションの話では話ができそうなので、つまりリスクアセスメントはヒトに対する外挿ですから、それを行うことができるのではないかと。ADIを決めることはできるのではないかと。という話になります。

ADIを決めるときには、従来は最も感受性の高い結果を示したNOAEL。それに対して外挿のために安全係数をかける。通常は個体差と種差という形で10倍ずつをかけて、データギャップ等があったりした場合には、追加の安全係数をかける。先ほどの1-MCPの場合はまさしくそうだったと思います。

そういう手順を考えてみますと、ADIまでは出してもいいのかな。ただ、やはりハザードアイデンティフィケーションのところはかなり不安が残る。本当にこれは薬によってこうなるのか。しかも間が結構飛んでいるから。妊娠動物のところでは、もしかすると10,000 ppmくらいのところで2週間程度で母親が死ぬということもあるかもしれない。

そういうことを考えると、その分についてはどういうふうにとらえているのか。これは本当に薬物によって起こるんだとしたら、どういうことなんだ。種差はどのくらいあるん

だという話とか、代謝上の問題は何か違いがあるのかとか、そういったことを含めて考察してほしいというのは至極当然な問題だと思います。

いかがでしょうか。そういうところで答えが出てきた場合に、ADIを決める作業のところに対して、これはとんでもない話だということが想定されるかどうかだと思うんです。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

仮のADIということであれば、決めることはできるようにも思うのですが、このところでハザードアイデンティフィケーションがしっかりいたしませんと、結局は最終的にヒトへどう考えるかにおいて、今の妊娠動物で死亡という一番強い毒性が最高用量が出たというところにも関わってきますので、一応ステップとして今回ADIの設定をしていただくのは、用量相関性の変化であるということからも、それは納得します。

ただ、コメントを出して返ってきたものに関して、できれば返ってきた時点で、やはりこの場に戻してもらって話さないと、どこまでみんながわかっていたかということが混乱しないというのは大切なことではないかと思います。例えば語句の訂正等ならばいいんですけども、それを納得した上で幹事会、更に親委員会に上げる方がいいと思うんです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。確かに今回の死因の件に関しては、妊娠動物の問題。それから、古い試験なので、私自身が動物代謝のところ、その性差を説明できるデータがないということも確かに気になるころではあります。

ですから、吉田先生がおっしゃられますように、やはり今日の1-MCPと似たようなケースとして、幹事会に上げずに保留ということにして、もう一度メーカーからの毒性発現機序に関する総合的な回答を待って、この場で委員各位のコンセンサス、共通認識を得てから幹事会あるいは親委員会という方がいいような気もしますが、それだったら初めからADIなど決めないで差し戻してしまってもいいのかという、その辺はどうなんでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

今、座長がおっしゃられたように、多分どちらでも同じことだと思います。

○ 小澤座長

どちらでも同じことと言えば同じことなんですね。

○ 佐藤課長補佐

ただ、次回ADIの議論から始めるよりは、今、案まで決めてしまった方がいいのかというのがあります。

○ 小澤座長

そうですね。私はそうだと思います。委員各位は本務で大変お忙しいところですので、なるべくきちんと今のこの瞬間に戻れるような、うまく開催前の伝達を委員各位にさせていただいて、このポイントのところをきちんと議論をして確認して、今日の調査会で仮に設

定した ADI で確かにいいだろうという手続にさせていただきたいと思います。先生方よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

そういうことであれば、ADI の設定の仕方に関して、その根拠になる NOAEL に関しては、数字上その 17 ということで、先ほど問題になって死因の問題になったところの NOAEL、2,500 ないし 3,000 ppm の投与量の数字条は一けた下になるところで、この 17 mg/kg 体重/日はイヌの 1 年間慢性毒性試験の NOAEL を用いて、セーフティファクターは 100 に更に追加をする理由がないと思いますので、0.17 mg/kg 体重/日を本日の委員会の審議を踏まえた結果とさせていただきたいと思います。

ただし、非常に重要なものを含んだ修正事項が幾つもありますので、その点を申請者に整理していただいて、もう一度総合評価第二部会にかける。それまでは幹事会には上げないということで行かせていただきたいと思います。先生方はよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

よろしければ、そのように事務局で対応していただきたいと思います。とりあえず休憩をさせていただきたいんですが、その前に事務局から追加があれば、よろしいですか。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 小澤座長

それでは、5 分休憩をいただいて、4 時からあと 1 時間、最後の剤の審議ということにさせていただきます。ありがとうございました。

(休 憩)

○ 小澤座長

では、よろしくをお願いします。

○ 佐藤課長補佐

すみません、先ほどのエチクロゼートについて、申請者に幾つか聞かなければいけない部分がありますので、それを今、打ち出したものを皆さんのお手元に配りました。この内容に漏れがないかどうかを御確認したいと思います。

○ 事務局

一番右の対応の欄に、1 番と書かれたものが申請者に追加資料要求あるいは抄録修正要求を出すというものでございます。

まず、本間先生から、化学名について御意見がありましたけれども、抄録の方も同じ記載になっておりますので、場合によっては抄録修正要求という形になるかと思えます。

2 番目は、マーカの入った部分で、小林先生からの御意見のところ、植物成分との

結合体とはどのようなものであるかということを確認したいと思います。

裏に行きまして、吉田先生から、死亡率の増加の原因についてコメントをいただいた点について、申請者を確認したいと思います。

根岸先生から、遺伝毒性試験のところで有意水準の書き方に記載ミスがあるということで、抄録修正要求をしたいと思います。

最後、暴露評価対象物質に代謝物利用を入れる必要はないかというところですが、作物残留試験の方で代謝物 B を単独で分析した結果があるかどうか申請者を確認したいと思います。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

私はこれでいいかと思うのですが、一番重要なところを先に御紹介いただいたわけですが、先生方よろしいでしょうか。

小林専門委員、どうぞ。

○ 小林専門委員

私は、表の 1 ページの方で、「代謝物 B の残留値は定量限界未満であった」が削除だけだとわかりづらいので、総エチクロゼートの分析値しかないので、代謝物 B の分析値を確認後、データが無いようであれば削除という形に直し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。今のところはフォローできましたか。大丈夫ですか。

○ 事務局

大丈夫です。

○ 小澤座長

そうしたら、これから 2 番の御説明をいただくわけですか。もうしないですか。

○ 佐藤課長補佐

2 番というのは、対応の 2 番のところでしょうか。

○ 小澤座長

そうです。例えば一番上の私のところで、メチルエステルを生成する酵素はあるのかというところで、私はこういうことでいいと思うんです。

私は 1 番だけ読んでいただいたのかなと思って解釈して聞いていたんですけどね。

○ 事務局

申請者を確認する事項だからです。

○ 小澤座長

そうしたら、それでいいのかな。

でも、せっかくですから、2 番のところも確認しておいた方がいいのではないかなと思います。今の小林先生のところは 2 番でしたね。会議での確認事項はどういうふうにフォ

ローされましたか。今、書いていらしたメモを読んでいただければと思います。

○ 高橋評価専門官

総エチクロゼートの分析の結果が総エチクロゼートのみの分析値なので、代謝物 B のデータを确认后、無いようであれば代謝物 B の残留値は定量限界未満であったを削除ということで処理いたします。

○ 小澤座長

小林先生、よろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。しつこくてすみません。

見ていただいて、よろしいでしょうか。泉専門委員、どうぞ。

○ 泉専門委員

吉田先生が聞かれている死亡率の原因のところに、やはり雌雄差が大分あるので、病理学的な特に腎臓に関する雌雄差の原因、検査データとの関係も考察してほしいと思います。

○ 小澤座長

雌雄差ですね。並びに毒性発現機序について全般的に再考察してくださいという一文を入れていただいた方がいいですかね。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

この確認事項の「死亡は」という 1 行だと答えにくいと思うので、私の案を申し上げますと、1 番が死亡の発生状況、2 番が死因と投与との関連性、3 番が腎毒性のメカニズムです。これが先ほど小澤先生が言ったことと関わります。あと 4 番が複数の臓器に認められた委縮というのが私の確認していただきたい点です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

泉先生の案を入れさせていただくと、今の吉田先生の 4 点プラス雌雄差ということになるかと思います。総合的に云々という私の言ったことは、そういうことだという感じで委員会の総意みたいな形で伝達いただければと思います。そういうことでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

根岸専門委員、どうぞ。

○ 根岸専門委員

字の問題ですけれども、有意水準の「有意」の字が違いますね。

○ 小澤座長

そうですね。意思の「意」とか、意図の「意」ですね。すみません、私も見逃しました。ありがとうございます。

では、よろしければ、次の剤「フラメトピル」に進ませていただきたいと思います。

農薬フラメトピルの食品健康影響評価について始めさせていただきます。

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いたします。

○ 佐藤課長補佐

では、資料 4 をお願いいたします。

3 ページ目の「審議の経緯」です。

ここで抜けていまして申し訳ないのですが、1987 年にこの剤の初回農薬登録がございます。

2008 年 12 月に魚介類について基準値設定依頼がございました。

その他にポジティブリスト関係の暫定基準の設定される剤でございます。

5 ページ目の 6. に構造式がございます。

7. 開発の経緯です。

1987 年に登録されておりまして、イネ紋枯病を始めとする担子菌類に高い活性を示す殺菌剤でございます。

初回登録は 1996 年の間違いでした。すみません。また直します。

ポジティブリスト制度に伴います暫定の基準値が設定されており、魚介類への残留基準の設定が申請されているということでございます。

6 ページ「Ⅱ. 安全性に係る試験の概要」です。

まず、各種運命試験を行う際に当たりまして、構造式で右側と左側の方にそれぞれ環がございます。右側のフェニル基のところに標識をしたものと、左側のピラゾール環に標識したものの 2 種類を用いて運命試験を実施しております。その他に、代謝物 C という植物の主要な中間代謝物、代謝物 J という植物で特異的に見られる代謝物ということでして、その 2 つの代謝物を用いても運命試験が実施されております。

6 ページ目の「1. 動物体内運命試験」でございます。

まず、ラットの「①吸収」で、血中濃度推移は、22 ページ目以降にございますように、速やかに吸収されるという特徴がございます。

B の吸収率は、98%以上ということでございます。

7 ページ目、「②分布」は、肝臓、次いで腎臓に見られたということでございます。

「③代謝物同定・定量」を行ってございまして、投与後 3 日目におきまして、糞中代謝物 12 種類及び尿中代謝物 16 種類と、結構な代謝物が同定されております。糞中におきましては、代謝物はいずれも 5% TAR 未満ということでした。低用量群では D、F、高用量群では H、I が比較的多く検出されております。親化合物につきましては、いずれの投与群においても 0.5% TAR 未満ということでした。

尿中においては、親化合物は検出されておられません。低用量群で D、H、E、高用量群では H が比較的多く検出されております。

胆汁中の主要代謝物は各種グルクロン酸抱合体ということになっております。

血液、肝臓、腎臓における主要代謝物は B、F、I でした。

8 ページ目の上の文章のまとめですが、フェニル基に標識をしたものとピラゾール環に標識をしたものの糞尿中代謝物がほぼ同じということから、真ん中のアミド結合の部分が開裂した反応は生じにくいという考察がなされております。

「④排泄」で、尿及び糞中排泄ですが、投与後 3 日で排泄され、投与後 7 日でほとんどが尿及び糞中に排泄されるという結果が得られております。

「b. 胆汁中排泄」のところですが、胆汁中排泄は有意な排泄経路であることが示唆されております。

9 ページ目は、マウスで同じような実験を行っております。

まず「①分布」でございます。マウスの方で比較的残留放射能濃度が高かったのは、肝臓、腎臓、更に皮膚で分布が見られたということでございます。

「②代謝物同定・定量」が行われております。投与後 3 日間に糞及び尿中の代謝物 25 種類と結構な数が検出されております。糞尿ともにそのうち 11 種類の代謝物が同定されております。親化合物は糞尿のいずれからも検出されておられません。

糞中においては、低用量群では D が検出されております。尿中においては D、F が検出されておりますが、いずれも 5% TAR 以下ということでした。

グルクロン酸抱合体につきましては、低用量群では雄で 2.68% TAR に対して、雌で 11.1% TAR と性差が若干見られております。高用量群では性差は認められておりません。

マウスにおけます主要代謝経路は、ラットと同様であると考えられております。

「③排泄」は、投与後 3 日で排泄され、投与後 7 日でほとんどが尿及び糞中に排泄されております。ここで性差のあることが書いてございまして、低用量群における尿中排泄率は、雌が雄の約 2 倍の高い値を示したということで、性差がある書きぶりになっております。そのことは表 4 で見てとれるかと思えます。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。本剤の動物代謝のプロファイルは御説明いただいたとおりだと思いますけれども、最後に御説明いただいたマウスの性差は、ラットにも若干の性差はあるんですね。そういうふうにはちゃんと書いていないのかな。

○ 佐藤課長補佐

すみません、性差はあるのに、評価書に書いていないです。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

それについては提案があって、評価書の6ページの表1にAUCを付け加えていただきたい。抄録の325ページにこの表があるんですけども、それでいきますと、5 mg/kgの雄から順に2.7、4.2、1,400、1,400という数値になります。AUCの単位は $\mu\text{g e. q. /g*hr}$ という形の話になります。

これを入れますと、雄よりも雌の方がAUCは大きくなるという形の話になりますから、性差がある。文章中にも若干性差があるという話を追加した方が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した。全くおっしゃるとおりだと思います。

それで今、気がついたのでですけども、たたき台の表1は、今、鈴木座長から御指摘いただいた325ページをもとにしてつくられているんですね。そうすると、投与量が1 mg/kg体重だと思います。

○ 佐藤課長補佐

そうです。

○ 小澤座長

1 mg/kg体重ですね。だから、この5 mg/kg体重と書いてあるところを1に直していただいて、左からAUCは2.7、4.2、1,400、1,400としていただければいい。

雌の方がAUCで示される体内暴露レベルが高いというのは、もともと雌の方がドーズを低く設定されているので、低く設定して同じAUCが出るから、雌の方が体内暴露レベルとしては高くなると読めばいいということになりますね。

ありがとうございます。何か他の点で先生方から御質問などがあれば、よろしいでしょうか。

そうしたら、植物に進んでいただきたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 佐藤課長補佐

それでは、10ページ目をお願いいたします。9行目以下から「2. 植物体内運命試験」が実施されております。

まず、(1) 水稻①の試験でございます。これは2種類の標識体を用いまして、ポット栽培の水稻の葉の表面に塗布しております。

その結果を16行目以下に書いてございます。総処理放射能(TAR)の80%以上が抽出層に認められたということです。親化合物は2つの標識体につきまして、処理1週間後に51.7~59.0% TARであったということですが、2週間後には減少しております。

主要代謝物はCとJでございます。Cにつきましては、本評価書のたたき台には出てこないのですが、抄録の方を詳しく見ますと、動物の方でも若干検出されております。一方、Jの方は抄録を見たところ、植物の方にだけ見られる特異的な代謝物でございました。C、Jにつきまして処理2週間後、11.8~21.1、19.9~23.8% TARという結構な量が検出されております。

水稲におきましても真ん中部分のアミド結合が開裂した代謝物が検出されなかったことから、そういう反応は起こらないと考えられております。

11 ページ目、同じく (2) 水稲②で実験が行われております。この実験は、まず田面水にフラメトピルを処理したもの。また、播種後約 4 か月のものに、同じように葉の表面もしくは穂に塗布したものをを用いております。

田面水処理につきましては、4.2% TAR が植物体内に取り込まれております。茎葉には親化合物の他に、代謝物の C、J、B が検出されております。玄米には親化合物の他に C、J、B が検出されております。

葉表面処理したものににつきましては、46.3% TAR が処理葉中に残存ということです。非処理葉及び玄米に移行した放射能はいずれも 0.1% TAR 未満でした。処理葉には親化合物の他に C、J、B、K が検出されております。

穂に処理した場合におきましては、64.5% TAR がもみ殻に、6.9% TAR が玄米に残存していました。玄米には親化合物の他に C、J、B が検出されております。

ですので、表 6 にございますが、水稲の場合、もみ殻に移行があるという特徴が見てとれるかと思えます。

12 ページ目、(3) てんさいを材料にいたしまして試験が行われております。

ほ場栽培されたてんさいに 2 種類の標識体をそれぞれ茎葉散布しております。試料といたしましては、最終散布 14 日後に収穫された葉と根を用いております。

てんさいの根における残留放射能は低かったということです。

葉面散布した場合は、葉の表面にとどまり、根への移行はわずかであると考えられております。

根からは、親化合物の他に代謝物 C、J が検出されておりますが、最も多く検出されたのが極性代謝物ということでした。これは糖などの水溶性の天然成分に取り込まれたと考えられたということです。

葉中からは親化合物の他に、主要代謝物 C、J、更に極性代謝物が検出されております。

13 ページ目、3 行目以下、(4) 小麦で試験が行われております。

ほ場栽培された小麦に 2 種類の標識体を用いまして、播種 60 日後及びその 14 日後に 2 回茎葉に散布してございます。

11 行目以下に結果がまとめてございますが、小麦の穀粒から検出された残留放射能は低かったということです。

小麦に散布した標識体のフラメトピルは、主としてわら及びもみ殻にとどまり、穀粒への移行はわずかであると考えられております。

未成熟の小麦におけます主要成分は親化合物で、それ他に代謝物 C、J、B、K が検出されております。

一方、成熟小麦の穀粒における主要成分は親化合物であり、その他に代謝物 C、J が検出されております。

ここで小林先生から、代謝物の名前が違うということで修文をいただいております。もみ殻における主要成分は親化合物で、その他に C、未同定代謝物 I が検出されております。J、B、K も検出されております。

わらにおける主要成分は親化合物で、その他に代謝物 C、J、B、K ということでございます。

ここで一旦切った方がよろしいですか。

○ 小澤座長

そうですね。どうもありがとうございました。

今、植物体内運命試験の項を説明いただいたところですがけれども、小林先生、何か御追加等はございますか。

○ 小林専門委員

訂正していただいているので、ありません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

私からも特にここはよろしいと思います。

それでは、土壤に進んでいただければと思います。

○ 佐藤課長補佐

それでは、14 ページ目の 17 行以下の「3. 土壤中運命試験」でございます。ここからも小林先生から幾つか修文がありまして、それは評価書（案）にアンダーラインで修文を反映させております。

(1) 好氣的湛水土壤中運命試験が実施されておりました、熊本と徳島の 2 種類の土壤を用いて試験が行われております。推定半減期は、熊本では 120 日前後、徳島では 50 か月ということでした。主要成分は親化合物ということです。

(2) 好氣的土壤中運命試験が行われております。この場合は茨城の土壤を用いて行われておりました、推定半減期は 120 日ということでした。

(3) 嫌氣的土壤中運命試験でございます。

①は、親化合物のフラメトピルを用いて行われております。

②、③で分解物 C と J を用いてそれぞれ試験が行われております。

16 ページ目 (4) 土壤表面光分解試験が行われております。

親化合物は徐々に分解され、主要分解物といたしまして C、J でした。

(5) 土壤微生物による分解試験が行われております。

①は、親化合物のフラメトピルを用いて実験が行われております。3 種類の土壤を用いまして、微生物による分解試験があるのかどうかを見ております。

結果といたしまして、土壤微生物により分解されると考えられるという考察がなされております。

17 ページ目の 4 行目②分解物 C を用いて、同じように微生物による分解試験で有無があ

るかどうかの試験が行われております。親化合物と同じように分解物 C についても、土壌微生物により分解されると考えられております。

11 行目の分解物 C は、土壌微生物中の「中」が余計です。

15 行目③フラメトピルと分解物 C を分解した微生物の単離と同定が行われております。ここの部分につきましては、他の評価書であまり見ない試験でございますので、この評価書に掲載するのが適切かどうかを含めて、後ほど御議論いただければと思います。

(6) 土壌吸着試験が行われております。比較的移動しやすい結果が得られております。

(7) 移動度測定試験が行われております。

①フラメトピルと分解物 C につきまして、農薬抄録を詳しく見たところ、EPA の方の環境中の動態を見るガイドラインに基づいて行われた試験のようです。ここではクラス 2 (Low) という分類がなされております。

(8) カラムリーチング試験が行われております。これは詳細な実験状況を書いていないのですが、0.01 規定の塩化カルシウムを 1 時間当たり 2 mL、1 日 5 時間ずつ 5 週間にわたって滴下して、上のカラムから下の土壌にどれだけ移行するかを見た試験です。徳島土壌では一番移動しておりまして 15cm です。

「4. 水中運命試験」でございます。

(1) 加水分解試験が行われておりますが、加水分解に対して安定であったという結論が得られております。

(2) 水中光分解試験が行われております。こちらは光を当てると分解物 C が認められたということです。

19 ページ目「5. 土壌残留試験」でございます。

フラメトピルと分解物 C と J を分析対象化合物とした残留試験が行われております。

結果につきましては、表 9 にまとめられてございます。

20 ページ目「6. 作物等残留試験」が行われております。

(1) フラメトピルと代謝物 C を対象に作物残留試験が行われております。

結果につきましては、後ろの別紙 3 に表でまとめてございます。

(2) 後作物残留試験も行われております。水田と畑地ほ場の両方でそれぞれ後作物の残留試験が行われております。いずれも定量限界未満という結果が得られております。

(3) 魚介類における最大推定残留値を計算式に基づきまして、水産 PEC、BCF がそれぞれ求められております。

「7. 乳汁移行試験」が実施されております。

フラメトピル、代謝物 C、J を基にミルクへの移行試験が実施されております。

結果はいずれも定量限界未満ということで、乳汁へ移行し、蓄積することはないと考えられております。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。土壌中運命試験から乳汁移行試験まで御説明いただいたところですが、相当箇所小林先生から御修文をいただいております。

これを一遍に確認というのも大変かと思うのですが、まず先ほど事務局から疑問が提出されました17ページの土壌微生物による分解試験の分解菌の単離と同定というところなのですけれども、これをたたき台にまで書く必要はあるのでしょうかという疑問が出ていましたが、小林先生、どうお考えになりますか。

○ 小林専門委員

他の評価書ではあまりこういうものは出てこないのですが、詳細にやっているなどは思ったんですが、載せなくても特別によろしいのではないかなと思いましたが。どうでしょうか。何か特別に分解菌を単離しなくてはいけないとか、ここに載せなくてはいけないという理由があるなら別ですけれどもね。

○ 小澤座長

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

土壌中の残留期間は、土壌によってはものすごく長い部分があるではないですか。その辺のところとの関係なのかと思ってもいたんですけども、そういうことはないんですか。

普通、物理的に吸着されたり、いろいろそこで壊れていく部分と微生物によって壊れる部分とがあって、大体土壌の違いはそういうものを含めて違っているんだよという認識でしたね。だけれども、ここまで分解菌を取るといのは、ちょっと変わっていますね。

○ 小林専門委員

そうですね。カラムリーチングも丁寧にやられていて、これは環境影響というのものもあるかと思うんですけれども、こちらの分解菌の単離と同定は、最初の方の研究面ではやられていても、この評価書にはどうでしょうかということですね。

○ 鈴木調査会座長

あまり関係ないと言えば関係ないですね。

○ 小澤座長

そういうことであれば、この評価書の目的を考え合わせますと、特に載せなくてもいいという問題になりそうな気がしますので、そのように対処ください。

それ以外の点でも幾つか説明をいただきましたけれども、小林先生から何か御追加等があればお願いいたします。

○ 小林専門委員

特にございません。

○ 小澤座長

よろしいですか。どうもありがとうございます。

そうしましたら、一般薬理試験に移っていただいでよろしいかと思っております。お願いします。

○ 佐藤課長補佐

20 ページ目、36 行目以下でございます。

「8. 一般薬理試験」が行われまして、結果は 21、22 ページ目の表 10 にまとめてございます。

22 ページ目「9. 急性毒性試験」です。

これはフラメトピルの原体を用いまして、ラット、マウスを対象に試験が行われておりまして、その結果が 23 ページ目の表 11 にまとめてございます。

23 ページの表 12 には、親化合物ではなくて、代謝物 C と J を対象に同じく急性毒性試験が行われております。

この表を見比べますと、代謝物の方が毒性的には弱いということが見て取れるかと思えます。

「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。

眼に対して軽度の刺激性が認められております。

10 行目でございますように、Maximization 法では軽度の皮膚感作性があったということです。

「11. 亜急性毒性試験」でございます。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験」でラットを用いて行われております。

その結果につきましては、24 ページ目の表 13 にまとめてございます。

ここで藤本先生から修文がございまして、亜急性毒性試験と慢性毒性試験の表 13～16 まで、肝大型化という所見が載っておりますが、これは取った方がいいのではないかという意見をいただいております。それを受けまして、表 13 の雌の 3,000ppm 以上の「肝大型化」を取ってございます。

その他に藤本先生から、所見の追加と削除の意見がありますので、それを反映させていただきます。

その他に吉田先生からも修文を受けて、反映させております。

24 ページ目「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。

これは雄と雌の投与量が実は異なっておりますが、網かけといたしますか、すだれのようになっておりますが、それを受けまして、25 ページ目の表 14 のまとめ表は、吉田先生の指摘を受けまして、修正を行っております。非常に見づらいのですが、雄と雌の投与量が違うということで、このような表の様式になってございます。

25 ページ目「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。

表 15 の雌の 5 mg/kg 体重/日のところで「肝大型化」を削除という藤本先生の意見をとると、雌の NOAEL が上の方に移動しまして、それを反映して、本来であれば 25 ページ目を修文しておくべきだったのですが、そこまで間に合いませんでした。すみません。

25 ページ目の本文の雌のところが変わります。雌が 0.5 ではなく、1 ドーズ上がって 5 mg/kg 体重/日になるかと思えます。これは後ほど修文いたします。

26 ページ目の表 15 に関しまして、吉田先生と藤本先生より意見がありましたので、ボックスでまとめてございます。

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。

忘れないうちに、最後に御説明いただいたイヌの 90 日間亜急性毒性試験の件で、NOAEL が変わるわけですね。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 小澤座長

これは、最後の無毒性量の比較の表には反映されていますか。

○ 事務局

されていません。

○ 小澤座長

では、それはそういうつもりで見なければいけないということですね。わかりました。

○ 佐藤課長補佐

すみません、藤本先生からいただいた意見は、26 ページ目のコメントです。

「雌の肝小葉像明瞭化は、5 mg/kg 体重/日以上欄へ移動」という意見をいただいているのですが、これを移動するのを忘れていました。

○ 藤本専門委員

すみません、これは御指摘いただいたのですが、勘違いでしたので消していただきたいと思っております。お願いします。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 小澤座長

ということは「肝大型化」だけ消すということですか。

○ 藤本専門委員

そうです。

○ 小澤座長

ということは「肝大型化」を消しますから、雌の NOAEL は 5 mg/kg 体重/日になるわけですね。わかりました。ありがとうございます。

戻りまして、一般薬理試験から亜急性毒性まで御説明いただいたところですが、先生方から何か御追加等がありましたら、よろしく願いいたします。

急性毒性試験については、代謝物もやられていて、親の方が強いということになります。その他、亜急性について、いろいろ先生方から御意見をいただいておりますが、何か御追加等はよろしいでしょうか。あるいは修正されていないとかございますか。

松本先生、どうぞ。

○ 松本専門委員

ささいなところなんですけれども、表 13 のラットの亜急性の 3,000 ppm のところに $\alpha 2$ -グロブリンが雌雄に有意差があるということが出てくるのですが、実は抄録の 117 ページに数値が出ています。有意差マークは付いているのですけれども、例えば雄の $\alpha 2$ -グロブリンの 3,000 と 6,000 ppm を見ると 100、100 と書いてあるんですね。それで下を見ると数値が違ふんです。雌の方も 133 が 3 つあるんですけれども、3,000 ppm の数値が違ふんです。この左にも 100 というのがあって、大したことではないんですが、確認されてから表をつくった方がいいかなと思いました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これは全くそのとおりで、ここは確認してください。よろしくお願いします。

それから、先ほどから気になっているところが、表 14 です。動物体内運命試験の結果を考えますと、AUC の件で、雌の方に投与したとすると、雌の方が AUC は高くなる。だから雌の方が体内濃度は高いということなので、毒性試験は大丈夫なんですか。逆のようなイメージがあるんです。確認をしていただけないでしょうか。これは抄録の 122 からですか。

○ 吉田専門委員

雌は 8,000 ppm です。

○ 小澤座長

ということは、やはり逆なんですね。

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

小澤先生の疑問と同じようなことを感じて、私も調べていました。

そうすると、投与量のところはまさしくここに書いてあるように雌の方が高い用量を設定してやっているんですね。ちなみに抄録の 123 ページのところに検体摂取量というものがあって、両方に共通する 4,000 ppm のところを調べると、雄で 489 mg/kg 体重/日、雌で 604 mg/kg 体重/日という話になりますから、食べる量の話のところからなので、代謝のところの話とちょっと違ふんですね。それでちょっとよくわからない。

ただ、一応試験はこれでやられているということのようです。

○ 小澤座長

わかりました。検体摂取量が随分違ふんですね。

○ 鈴木調査会座長

雌の体重が少し小さいからだと思うんですけれどもね。体重当たりにすると、雌の方が多くなります。

○ 小澤座長

そうですね。

○ 鈴木調査会座長

先ほどの話は尿中に出てくる量が、雌の方がずっと多いですよという話でしたね。倍ぐらい。

○ 小澤座長

それもそうですし、血中濃度時間曲線のレベルも、同じレベルにするためには雌の方が投与量は高くなるということなので、ですからどうなのでしょう。4,000 ppmという同じ投与量のときに雌の方が体重当たりの摂餌量が多くて、検体摂取量も高いと読むんですね。

○ 鈴木調査会座長

そうです。

○ 小澤座長

だから毒性もこうなるということでもいいのでしょうか。何かワンクッション考える要素が増えるみたいですね。

わかりました。それならそれでいいです。ありがとうございました。では、そういうことを念頭に置いてデータを読み進めることになるかと思えます。投与量でそろえていただいた方が、やはり見やすいわけですからいいですね。

そうなのですが、検体摂取量も同じ4,000 ppmでありながら、雌の方が高いということですか。

○ 吉田専門委員

雌の方が小さいですから、そういうことでいいです。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。

ということも考慮に入れて見ていただいて、先生方、何か問題点などございますでしょうか。よろしいですか。

そういうことであれば、先ほどの確認事項は1つ押えていただいて、 $\alpha 2$ -グロブリンのところは確認するということです。

よろしければ、慢性毒性/発がん性試験をよろしくお願いします。

○ 佐藤課長補佐

では、26ページ目をお願いいたします。

7行目以下「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。

この結果につきましては、27ページ目の表16にまとめてございます。ここで雄、雌それぞれ50 mg/kg 体重/日のところの上から4つ目の「肝大型化」は取消線を付けるのを忘れましたので、手書きをお願いいたします。

「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」でございます。

9~12行目のところですが、追加の下線ではなく、これも取消線でございます。という

のは、28 ページ目の真ん中のボックスのところに、泉先生から省いてもよいのではないかという意見をいただいております、これは事務局の完全なミスでございます。

この試験の結果につきましては、28 ページ目の表 17 にまとめてございまして、これも雄と雌で投与量が違いますので、吉田先生から修正をいただいております。

28 ページ目、「(3) 78 週間発がん性試験 (マウス)」でございます。

ここにつきましては、14 行目のところに吉田先生から用語の修正がございまして、後ほどメカニズム試験のその他の試験のところに書いてございます。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。発がん性に関しては、問題は少ないのかもしれませんが、肝大型化の件に関しては、取消しが付いていなかったということですし、GST-P 陽性細胞巢の件は削除ということです。

他に何か毒性の先生方から、更に指摘すべき問題点、その他をいただければと思いますが、いかがでしょうか。

先ほどの投与量と毒性所見との関係は、今度は理屈に合っているというか、代謝のプロファイルのレベルの性差と見かけ上一致しているということは最低言ってもいいのかもしれませんが。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

毒性についてですけれども、本剤の毒性のメインターゲットとしては肝臓になると思います。小葉中心性肝細胞肥大から始まり、中間帯あるいはび漫性の肥大と壊死性の変化も認められるといった毒性のプロファイルです。それに関連しまして、血液生化学も動いています。

発がん性についてですが、腫瘍としての増加は本剤ではないので、明らかな発がん性はなしということになりますが、一応マウスの雌で変異細胞巢が増えていました。ただ、肝腫瘍に関しては増えてはないということです。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。変異肝細胞巢というのは、29 ページの表 18 のマウスの雌 3,000 ppm 群に係る、これでよろしいのでしょうか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。標的臓器としては、肝である。小葉中心性肝肥大、その他所見は見られるということでございますが、よろしいでしょうか。

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

28 ページの表 17 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の雄の方ですけれども、毒性所見なしは 1,000 ppm のところに行くと思います。ですから、それに従うと雄の NOAEL が 1,000 ppm に変わる。

○ 事務局

先生、雄は 1,000 ppm を投与していませんよ。

○ 鈴木調査会座長

雄はないんですね。勘違いしていました。雄はやっていないので、それで二重になってしまうんですね。ごめんなさい。混乱しました。

○ 小澤座長

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

それに関連しますと、実を言うと、ラットの発がん性試験の公比ですけれども、雄においては 1,000 がないので 100 倍という公比になります。結構亜急性も公比が大きいところがありますので、付け加えます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これはやむを得ないと言えはやむを得ないですね。

○ 鈴木調査会座長

しようがないです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これは念頭に置くということにします。

よろしければ、生殖発生毒性試験をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

すみません、その前に亜急性のところなんです、26 ページ目の真ん中のボックスの吉田先生からいただいた意見は議論されていなかったもので、お願いいたします。

○ 小澤座長

申し訳ありません。私もうっかりしていました。

26 ページの真ん中です。吉田先生からいただいた 5 mg/kg 体重/日で肉眼所見が観察された個体の肝臓重量の件ですが、これは吉田先生どうでしょうか。

○ 吉田専門委員

御説明申し上げますと、表 15 の 5 mg/kg 体重/日の雌に肝大型化という所見があるのですが、重量も変わらず、組織所見もなく、ただこれは抄録なので、個別データがございませんので、ひょっとしたら、例えば 4 匹中数匹肝臓重量が他の個体より大きいのであれば、比重量が上がっているのはその上の用量からですが、増加傾向はあるのかもしれないということで、この所見は域になるのかと思うのですけれども、マクロの所見だけであれば、こちらは削除してもいいのかなと思ったまでです。ただ、個別データがないので、わから

ないというのが私の意見です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。とは言うものの、藤本先生からは肝大型化はやめた方がいいのではないかという御意見をいただいているのかと思うのですが、どうでしょうか。

○ 藤本専門委員

大型化をやめてというのではなくて、重量データがあるところについては、重量データだけでも十分ではないかという意味合いです。

ですから、この場合は、吉田先生がおっしゃるように、個々のデータがないということと考えれば、おっしゃるとおりで取らないということで、結果としては消すということになるかと思えます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。すみません。

該当箇所は、抄録で言うと 128～136 ページということですが、これは表の幾つになるのでしょうか。

○ 吉田専門委員

134 ページです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

○ 吉田専門委員

135 ページが重量です。

○ 小澤座長

なるほど。これはどう見るのでしょうか。

○ 吉田専門委員

有意差はないということです。

○ 小澤座長

そういうことですね。

ということは、これは元データをたどらないとわからないんですか。

○ 吉田専門委員

この 90 日の犬が ADI の設定に関わっていないならば、メーカーに聞いていただいて確認していただければいいのかもしれませんが。この試験だけについては、ここで無毒性量が変わってしまいますけれども、この試験自体が ADI 設定に関わらないのであれば、それでよろしいかと思うという程度のことです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ただ、これは微妙なところなんではないでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

どのみち雄の方で NOAEL が 0.5mg/kg 体重/日となっていますから、雌の 5 mg/kg 体重/日の話はあまり関係なくなると言えば関係なくなりますね。

○ 小澤座長

関係なくなると言えば関係なくなりますね。

ただ、無毒性量の根拠の表 23 において、5 にするか 0.5 にするかという問題は残ってしまいますね。吉田先生、これはどうでしょうか。

○ 吉田専門委員

もし申請者の方に聞いていただいて、特に個別データで動きがないということならば、雄は残りますから、1 つ上げていただいていいのではないかと思います。

○ 小澤座長

では、これはやはり申請者確認事項ということになりますね。その回答によって対応が 2 通りになるということになります。よろしくお願いします。

代田先生、どうぞ。

○ 代田専門委員

これも教えていただきたいのですが、今、ここまで見せていただいた中で、ラットでは雌のドーズ設定の方が低くされて、マウスでは逆にになっているというのは、それぞれにドーズの設定根拠があってこのようになっていると思うのですが、先ほど最初にありました AUC の問題からいきますと、ラットでは血中濃度が高くなりやすい。だけれども、はたしてそれがマウスに適用されるのかどうか。その辺の種差のデータというものはあるのでしょうか。

○ 小澤座長

マウスも雌の方が同じ投与量では AUC が高くなるのではないかと思いますので、ちょっとお待ちください。

○ 鈴木調査会座長

マウスは AUC のデータがなくて、尿中排泄量の問題が雄に対して倍ぐらいという形ですから、吸収量も明らかに高いという話になると思います。

○ 代田専門委員

排泄が早いということではなくて、吸収がいいということですか。

○ 鈴木調査会座長

一応、尿中から出てくるということは、血液中に入ったということの証拠ですから、そこで排泄のスピードが速いというのは勿論あるかもしれないけれども、まず血液に入らなければ出てこないという意味です。

○ 小澤座長

そこは確かに問題と言えば問題で、要するに経口投与して尿中に物が出てきているということは絶対に吸収されている。それ以外には考えようがないわけですよ。ですから、そこははっきりわかる。

私が AUC にこだわる理由は、排泄の絡みがあるからで、たとえ吸収が雌で高くても、排泄が早ければ、見かけの AUC としては同じになってしまう。そうすると、結局毒性発現というのは、AUC と毒性発現のプロファイルということになるわけですから、排泄の速さも関係してくるわけで、ラットと同じように、AUC の関係もわかれば非常にうれしいのですが、残念ながらそこまでのデータはないのでということです。

ですから、そこを念頭に置いてデータを解釈するしかないのではないかと考えています。よろしいでしょうか。

○ 藤本専門委員

今のことですけれども、実際に抄録を見ても、用量設定根拠の中に係ることは何も書いていないですね。それは確かに教えてもらえれば教えてほしいなというところはあります。

○ 小澤座長

これも申請者に聞きますか。ラット、マウスを通じて投与量の設定根拠について。

○ 鈴木調査会座長

雄、雌で変えているのか。

○ 小澤座長

そうですね。雄、雌で投与量の設定を変えた理由を説明してくださいですかね。そういった質問事項を申請者に設けるといっていかげんかでしょうか。それでいいのではないのでしょうか。

先生方、いかがですか。よろしいですか。

ありがとうございます。そうしましたら、生殖発生毒性はよろしいかと思えます。お願いします。

○ 佐藤課長補佐

29 ページ目の「13. 生殖発生毒性試験」です。

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) で行われていますが、NOAEL がとれていません。

そこで 30 ページ目の (2) の試験で、投与量を下げてやり直しを行っております。

その結果は、無毒性量は親の雄で最高用量の 100 ppm、雌で 30 ppm。児動物の雌、雄で最高用量の 100 ppm という NOAEL が得られております。

31 ページ目、1 番目と 2 番目の試験を総合的に考察しております。ここの部分で 5~7 行目のアンダーラインの部分は、代田先生より追加の意見をいただいております。

「(3) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。

本試験におきましては、無毒性量は母動物及び胎児で 20 mg/kg 体重/日であるということが得られております。

ここで事務局より質問を投げかけたところ、代田先生からお答えをいただいております。

32 ページ目「(4) 発生毒性試験 (ウサギ)」で行われております。

結果は、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で最高用量の 100 mg/kg 体重/日であると考えられています。催奇形性は認められておりません。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。代田先生から幾つか追加と、泉先生からもいただいておりますが、何か御追加等をよろしく申し上げます。

○ 代田専門委員

まず、表 19 のところです。抄録の 189 ページからあるのですが、雌の摂餌量減少を原案で 1,000 ppm 以上にありましたものを消して、上の 3,000 ppm に持っていったのですが、もう一度確認をしましたら、元の記載が正しいので、申し訳ありませんが、ここは元をイキにして、3,000 ppm の摂餌量減少を消していただきくようお願いいたします。

この試験は、今、御紹介がありましたように、最初の試験で無毒性量が求まらなかったということで、最初の試験の最低用量を最高用量にして、次の試験が行われているわけです。つまり、次の試験の最高用量というのが非常にクリティカルなところになっていると読んでいただければよろしいかと思えます。

そうしますと、再現できた影響と次の試験をやって、100 ppm のところで再現できなかった影響というのがありまして、親動物については、最初の試験では 100 ppm のところで体重増加抑制などが雌雄動物で認められています。これは次の試験のところでは、体重増加抑制が雌では 100 ppm で認められていますが、雄では再現されてはいません。

もう一つ、これも大変議論の分かれるところなんですけれども、児動物の方で 100 ppm で認められている低体重という所見が F1 の児だけで認められていました。それが次の試験をやってみますと、F1 でも F2 のどちらでも認められなくなっているということから、再現性がなかったということで、児動物に対する無影響量というのは 100 ppm に結論づけております。

実際に抄録の 200 ページのところに追加のデータがございまして、ここに最初の試験で調べた子どもの雌雄動物の体重の平均値がそれぞれ出ております。100、1,000、3,000 ppm と値が出ているのですが、確かに 100 ppm の値は、有意差が認められた F1 でもあまり顕著な差ではないということと、同じ条件で飼育していた F2 で再現されていなかったこと、もう一回やった実験では再現されなかったということから、こういう考察でいいかなと思います。

先ほど座長からも御説明がありましたように、少しわかりやすく、どうしてこのような用量で無毒性量を設定したかということがわかるような形で書いてみました。

ここに私が書いたものをもう一度読み直してみますと、6 行目のところです。6 行目の終わりの方で、F2 児動物及び②でと書いてある部分ですが、ここの「②の F1 及び F2 児動物で」と追記していただいた方がよりわかるかなと思いますので、そこもお願いいたします。これが繁殖試験です。

ラットの発生毒性試験ですけれども、私の返事のところでも t 検定と書きましたが、これは Mann-Whitney の U 検定でした。抄録の 201 ページから、ラットにおける催奇形性試験

という項目がございまして、203 ページのところに結果の表がまとめられております。これを見ていただくとわかりますが、親動物に対する影響というのが 60 mg から上で認められておりまして、その他胎児については、胎児の体重が最高用量で低下していること。それから、この御質問のところですけれども、内臓の変異として、胸腺の頸部遺残、過剰冠状動脈口の開口部が普通は 1 つなのですけれども、それが複数認められるという所見ですが、その頻度が最高用量で有意に増加しているということです。

次の問題点は、その下のドーズについてどう考えるかということについての御質問です。60 mg/kg 体重/日で胸腺の頸部遺残というのが、確かに頻度が高くなっているのですが、毒性と判断するかどうかという御質問です。胸腺の頸部遺残というのは、胸腺は発生の過程でだんだん下がってくるもので、それが下がり切らないで大きくなって残っているような所見なものですから、それが残っていたからといって、特に大きな障害となるかというところ、そういうものではありません。

そういうことで、所見そのものの重大性ということからいくと、毒性という所見ではないというのが私の判断です。

ただ、有意差がないということなので、そういった所見を毒性ととらえるか、あるいは高用量のところでは有意差が認められているので、その影響の関連としてどういうふうにとらえるかという判断の問題になってくると思うのですが、毒性とするのは少し抵抗がありまして、こういうふうには判断できませんというお答えをしました。ここの値も結構実験によって多い場合と少ない場合がありますので、試験施設での背景値と比べて、一体どの程度なのかというのは、データとして知りたいと考えております。

もう一つの御質問が、最高用量のところでは化骨遅延のことです。これも 203 ページの表の化骨進行度というところの数字になっています。この化骨している骨の数を数えた結果になっていますが、それが高い用量で若干少なくなっているが、有意差がない。恐らくばらつきがあったために有意差が出なかったのだと思います。

この変化は、初めにお話ししましたように、体重も低くなっているということから、発育抑制を示唆する変化ではないかと思っておりますので、これをあえて毒性ととらなくても、発育抑制が体重の低値ということで十分カバーされているのではないかと判断いたしました。

以上がラットの分です。

ウサギにつきましては、ここに書いてある考察でよいかと考えております。奇静脈というのも静脈系で、動物によって右側が主体になるものと、左側が主体になるものがありますが、このような考察でよいと思われました。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。幾つかの事務局の質問も含めて、明快にお答えをいただいたかと思っておりますが、毒性の先生の中から何かございますか。

泉先生から 1 点、表 20 に関して、無毒性量は評価書（案）どおりでよいと考えるという

ことで、この点は今、代田先生から御説明をいただいたわけですが、よろしいですね。

○ 泉専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

他の先生方から、特に何か御質問あるいは御追加などよろしいでしょうか。

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

一応、ラットの発生毒性で事務局から、胸腺の胸部遺残の話が 60 mg/kg 体重/日のところを毒性ととるのかという話のところ、大体もう結論は出ているし、先ほどの代田さんの話でいいんですけども、実は住友の繁殖担当の人たちは非常に神経質な人が多くて、それでこのところの 60 mg/kg 体重/日に関しては有意差は無いんですけども、それより上の 200 mg/kg 体重/日で有意差が付いてしまったので、これは薬物のせいだと報告書でつくったんです。普通のところだと、有意差がなければとらないんですけども、住友の人たちは非常に神経質で、こういうことをよくやります。

ちなみに、プロトックス阻害剤で心臓の中隔欠損が出るという話で、ちょっと驚いているいろいろコメント対応をしたことがあったのを御記憶かと思うのですが、それも実は彼らが言っているのは、その場では正しかったんです。非常に私たちも驚いたところがあります。やはり血球の合成がうまくいなくて、その結果、心臓中隔が欠損というか、非常に軽度のものが起こる。

今回のもそういう経験からして、薬物の影響を否定できないといった観点からしたんだと思います。通常は、先ほど代田さんが説明してくれたような形で影響ととらなくてもいいと言って、ほとんど問題ない。もともとこれ自体が変異に属する問題ですから、そういうこととっていいと思います。

あとのところも大体非常に明解な説明だったと思います。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。申請者がそういう非常に慎重な判断をしているということのようですけれども、今、鈴木座長から総括いただいたところで、非常によくわかるというか、本当なところではないかと思うのですけれども、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしますと、遺伝毒性で気になるような気がするところがあるので、是非お願いします。

○ 佐藤課長補佐

32 ページ目の 26 行目「14. 遺伝毒性試験」でございます。

結果を見た方が早いのですが、33 ページ目の表 21 の in vitro の上から 3 つ目の染色体

異常試験のところでは陽性反応が出ております。

また、34 ページ目の *in vivo* の試験の方でも、結果の欄を見ますと、陽性がぼつぼつ出ております。

33 ページ目の上の文章のところに戻っていただきますと、この陽性について申請者の方がいろいろ考察しております。結論だけ申し上げますと、「フラメトピル投与により誘発された大きな小核は、紡錘糸形成阻害物質に類似した細胞分裂過程の作用によるものと考えられた。ラットを用いた UDS 試験において陰性であったことから、フラメトピルに DNA 損傷性はないと考えられた。」と考察されておりますが、ここの点はこの理論構成でいいのかどうかというのは、是非御議論いただければと思います。

表と注につきましては、若栗先生と根岸先生から修文を受けてございます。

更に 34 ページ目のところで、今日御欠席の若栗先生から質問がございまして、①の方は抄録の方で数字がたまたま同じところがあるのですが、それはたまたま偶然なのか、転記ミスなのかどうかということです。

35 ページ目の一番上の②のところですが、ppm のところも絶対量表示に合わせた方がいいのではないかとということでしたので、事務局の方からは、換算係数を用いて絶対量の数字を出しております。

2 行目以下のところでは、親化合物ではなくて、代謝物 C と J について遺伝毒性試験が行われております。結果は両方とも表 21 にございますように、陰性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した。今の染色体異常試験の結果に関して、まさに私が気にしていたことを事務局から御説明いただいたところです。

まず、修文、その他に関しては、根岸先生いかがでしょうか。きちんと直っていますか。

○ 根岸専門委員

直していただいていると思います。表 21 の脚注が非常に複雑に書いてあるのですけれども、これだけ書くなら、正しく書くとしたら修正したようにということで書かせてもらいました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それから、事務局から係数をかけていただいておりますが、これは検体摂取量を測定していなければやむを得ないので、こういうことをする以外ないということによろしいのでしょうか。

○ 根岸専門委員

それは計算がそれしかないということですね。

○ 小澤座長

そうですね。だからこれはこれで仕方がないということですね。

それから、問題となるところのアナロジーということなんですけれども、先生から御覧になって、この申請者の考察というものは妥当と考えてよろしいものなのでしょうか。

○ 根岸専門委員

非常に問題になるところだと思います。今までですと、*in vivo*で小核が出ると非常に怪しいということで、遺伝毒性プラス染色体異常も出ているしということもあったのですが、今回は *in vitro*の染色体異常試験が陽性と、*in vivo*で小核が①、③、④で陽性ということなんです。一応陽性なのですが、最高用量で72時間という長時間だと陽性が出にくくなってしまうと思うのですが、長時間処理で出るということで、単純に小核で陽性になったら、遺伝毒性と考えることもできるのですが、ここで申請者たちがよく観察したのが、小核の大きさが大きいということに注目して、そうならばセントロメアがある動原体を持った染色体そのものが入った小核ではないかということ調べてんだと思います。小核のでき方としては、要するに染色体が入っているものが小さな核になってしまうということなので、遺伝毒性があつて、DNAが切れたり、染色体が切れたりして小さなものですと、本当に小さな小核ができるはずなのですが、ここで言ったような紡錘糸の形成を阻害するとかで、大きな染色体そのものが取り残されて、分裂できないときにできるものは、小さいものもあると思うのですが、染色体が何本か入れば大きくなりますので、そういう意味で小核の中でセントロメアを持ったものを調べたところ、それが増加していたというのが4の試験だと思います。

そういうことを考えますと、ここで小核が陽性になっているのですが、高濃度で陽性になっていて、ピンクリスチンと一緒に試験をやっていますけれども、それがやはり同じような大きな小核をつくるということで、それと同じ作用機序なので、遺伝毒性ではなくて、紡錘糸を形成するのを阻害しているという結論から、遺伝毒性ではないということを行っている。

1つ心配なのは、染色体異常というのが③で陰性になっているんですけども、もし紡錘糸を形成しないのであれば、理論的に染色体の数的異常が出るはずなんです。ただここで調べているのが、陰性になっています③と、セントロメアを調べたときの染色体で数的異常を調べていないんですね。241ページに表があるのですが、これは小核で239ページです。数値は若栗先生の疑問があつたのですが、この数値のときに染色体異常試験と一緒にやっていて、異常出現頻度というものがあるのですが、これは構造異常は確かに出ていないのですが、数的異常はここにデータが出ていないので、出ているかもしれないのですが、そのデータがないということで、それがあれば、恐らく今、彼らが言っていることを支持できるのではないかと思います。

*in vitro*の染色体異常試験で陽性になっているものは、確かに構造異常もあつて、数的異常もプラス・マイナスですけれども一応出ているというデータが抄録に載っていましたので、恐らく数的異常は出るのではないかと思います。ですが、*in vivo*でのデータがないの

で、それは何とも言えません。

全体として若栗先生ともメールで意見交換をしたのですが、*in vitro*、*in vivo* 試験と UDS が陰性であることと、小核のでき方が大きく、セントロメアがあるということ高濃度で出てくるということ、Ames とか DNA 修復試験とかもネガティブなので、恐らく生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えていいのではないのでしょうかということで、評価書どおりでいいのではないかということに若栗先生との意見を調整いたしました。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。私としては大変よくわかりましたし、とても勉強になりました。ありがとうございます。

ですから、小核試験でもピンクリスチンあるいは他に何が考えられますか。コルシチンなどでも同じようなことは起こるんですかね。

○ 根岸専門委員

普通、小核を見るときにはコルヒチン进行处理して、分裂しないようにしておいてから見たりしますね。ですから、ピンブルスチンとか、そういうものがある。マイトマイシンだと小さいが出ると思います。

○ 小澤座長

松本先生、どうぞ。

○ 松本専門委員

門外漢でおかしなことを言うかもしれませんが、遺伝毒性がないということは、それで私もいいと思うのです。ただ、スピンドルポイズンが見られたということは何かの方法で書いておかなくていいのでしょうか。

というのは、私も抗生剤のようなものを投与して、骨髄を見てみると、そういう大きな小核が結構出てくるんですね。やはり何らかの影響があったということは書きとめておいた方がいいのではないかと。勿論目的が、遺伝毒性があるかないかということを見ているわけなので、それはネガティブということで構わないと思うのですけれども、そこだけ気になりました。

○ 小澤座長 どうも貴重な御意見をありがとうございます。

根岸先生、どうぞ。

○ 根岸専門委員

一応評価書の中に小核試験④の説明として、セントロメア抗体陽性小核の増加が認められて、紡錘糸形成阻害物質に類似した分裂過程の作用によるものという説明が書かれているので、これで納得できるのではないかなと考えました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。松本先生、いかがですか。それでよろしいですか。

○ 松本専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

そうすると、発がん性も無いということと、遺伝毒性も無いだろう、その他数的異常、大きい小核、セントロメアがあるということと、ちょっと教えていただきたいのですが、遺伝毒性は恐らく無いだろうということでもよろしいと思うのですが、視点を変えて、いわゆるスレッショホールドということ考えたときに、これは *in vivo* でもありますし、なかなか難しいところはあると思うのですが、どういうふうに理屈をつけたらいいのでしょうか。もし何かお答えがあれば教えていただきたいです。

○ 根岸専門委員

特に答えは持ち合わせないのですが、遺伝毒性自信にもスレッショホールドをどうするかということが非常に問題です。ただ、小核の陽性も ppm のところは陰性になっていて、概算されたデータですと 450 mg/kg なので 600 より下になりますね。600mg/kg でだけ出ているので、*in vivo* の試験をどう考えるかよくわからないのですが、低濃度では出ないところがあるかと考えるのではないかなと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。閾値問題は本当に難しいところがあって、結局、実験研究をするからには、低濃度にすれば、いわゆる背景値の中に埋もれてしまった場合、これは毒性反応としては観察できない。それをもって閾値としていいのかということも非常に難しい問題で、結局、遺伝毒性発がん物質の場合は、少しでもアダクトがあれば、それは発がん確率があるとみなすから、閾値がないと考えるということなわけで、非常に難しいですね。

結局、理論的毒性発現メカニズムを理論的に考えて、本質的に閾値があるドーズ、用量作用曲線を示すかどうかという問題に結局尽きてくると思うので、非常に教育的な話もはらんできて、難しい問題だと思いますが、ありがとうございます。また教えていただければと思います。

どうぞ。

○ 根岸専門委員

今回の場合は、恐らく DNA に直接作用していないだろうということがあるので、遺伝毒性はそういう DNA に作用するということを考えた場合、無いという判断をしていいのではないかと考えました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それで結構かと思います。先生方、それでよろしいでしょうか。

よろしければ、その他の試験だけはまだ残っていますね。お願いします。

○ 佐藤課長補佐

35 ページ目、8 行目の「15. その他の試験」でございます。

78 週間のマウスの発がん性試験で、変異肝細胞巣と書いてありますが、肝肥大でいいのでしょうか。28 ページ目のところで、吉田先生から、変異細胞巣を肝肥大にするという修

文を受けていますので、このままでいいのでしょうか。

○ 小澤座長

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

この中身を拝見しますと、例えば変異肝細胞巢の増殖を見ているとか、そういうことではなく、薬物代謝酵素等について測っているの、あとは電頭の検索ですね。なので、むしろ変異肝細胞巢というよりも、肝肥大の原因についての方が、何かこの追加としては合っているのかなと思って訂正したまでです。もしそれで違うというならば、そのまま残していただいてもいいのですが、どうもこの文章のままだとしっくりいかないのかなと思います。

○ 小澤座長

そうですね。確かに抄録の実施目的のところには、「腫瘍の発生率の増加及び変異肝細胞巢の増加」と書いてあるのですけれども、これは明らかにおかしいですね。

○ 廣瀬委員

私もそのところは非常に気になっていて、抄録の方も今、見ていたんですけれども、腫瘍の発生数と変異肝細胞巢の発生数が非常に似ているんですよ。ですから、この腫瘍というのは、ひょっとしたら変異肝細胞巢のことを肉眼的に言ったのではないかと今、思っていたんです。

ただ、もしそうだとすると、変異細胞巢と言っても、かなり大きなものになると思いますので、そうなってくると、変異細胞巢がアデノーマの可能性も出てくるのではないかなという気がしていたんです。ですから、この腫瘍というのは、実際に何であったかということ申請者に確認してもらった方がいいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。まさしくそうなのではないかと思うのですが、吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

私も腫瘍ということで気になったのですが、ただ、抄録 185 ページに腫瘍性変化ということで雄、187 ページに雌の腫瘍数が出ております。今回増えたのが雌ですから、雌を見ていただきますと、肝細胞腺腫、血管腫、肝細胞がんということなんですが、これを合わせても全く増加ということではなく、むしろ通常のこんな頻度なのかなという程度に収まっているので、聞いていただいてもいいのですけれども、腫瘍というのはあくまでもマクロの所見ですので、この腫瘍というのが何と何と何だったかというのは聞いていただいてもいいのですが、少なくとも腫瘍を形成するような変異肝細胞巢というのは、私も考えにくいです。

○ 廣瀬委員

こちらの腫瘍性病変を見ると、雌では何ページになりますかね。肝臓の腫瘍性病変。

○ 吉田専門委員

肝臓の腫瘍性病変は 187 ページが最終と殺の雌です。

○ 廣瀬委員

でも、肉眼的な腫瘍等は少し合わないんですね。肉眼的な腫瘍の発生数、主文で 176 ページにそれが書いてあります。

○ 吉田専門委員

この N が何だったのかということをお申請者の方に聞いていただければいいと思います。多分、発がんに結び付くというよりも、その他の試験でやったことは、むしろこの内容からは、腫瘍にどうのこうのというよりも、むしろこの肝臓の変化が何だったかというのが主目的なようにしか思えないような検索だと思います。

○ 廣瀬委員

私はそうではなくて、やはり肝細胞巢が増加しているので、発がんのポテンシャルがあるのではないかと疑って、この試験をやったというのが正解ではないかと思うんですよ。

そういうことから、先ほどラットでも 2 年間の発がん性試験で GST-P 陽性細胞巢を勘定していましたね。実際のデータは出ていないということで削除するということでしたけれどもね。

ですから、申請者の方は、かなり発がんということ意識して、この試験をやったのではないかなと思います。申請者の方は、変異肝細胞巢が増加したから、この試験をやったということをおっしゃっているのでしょうか。その辺は何も書いていないですね。

○ 吉田専門委員

腫瘍の増加については、聞いてみればいいことでありまして、何の目的かというのは、確かに廣瀬先生がおっしゃったようなことはあるのかもしれないので、そのまま書いたらどうですか。

○ 廣瀬委員

申請者も変異細胞巢が増えたからということをおっしゃっていますのでね。

○ 吉田専門委員

ただ、2 年で GST-P をやるのは、ぴんととしてはあまり正確ではないですね。もしやるなら、もっと短期でやるべきものだったのが、検索方法としては。

○ 廣瀬委員

そうですね、結局変異肝細胞巢のかわりに GST-P 陽性細胞巢を勘定したというようなことだと思いますので、わからないことはないと思います。

○ 吉田専門委員

ここは余談ですけども、恐らく実際 2 年間の動物に GST-P を染めますと、あちこちが染まってきて非常にわかりにくく、あまり評価できるような内容ではないのではないかなというのが私の今までの、むしろ短期でやらないとはっきりクリアーにはならないかなと

は思います。

○ 鈴木調査会座長

ちょっと混乱している議論なので、介入します。

GST-Pの話はラットの話。今、その他の試験はマウスの話で、肝臓の薬物代謝酵素誘導の話ですから、ちょっと違うので、混乱しないように議論していただきたいと思います。

○ 小澤座長

それはそうだと思います。ただ、抄録の229ページの該当箇所の実施目的にも、明らかに腫瘍の発生率の増加及び変異肝細胞巢の増加が認められたと書いてきています。なので、やはりその他の試験における試験目的を明確にして、再度記載してくださいというか、記載内容を改めてくださいというか、どうですか。

○ 吉田専門委員

でも、もう申請者の方がそう考えるならよろしいのではないですか。

○ 小澤座長

なるほど。わかりました。確かにそうかもしれません。抄録にも、別にGST-P陽性巢と書いてあるわけでもないですし、そうかもしれませんね。

どうでしょうか。このままにしてもいいような気もしますが、最後発がん性はないと考えられたということで結んでいまして、腫瘍の内容ももう聞かないでいいというのが吉田先生の御意見ですね。

○ 吉田専門委員

腫瘍だけは確認した方がいいと思います。

○ 小澤座長

ごめんなさい。抄録229ページに書かれている腫瘍とは何を指すのかということですか。

○ 吉田専門委員

ただ、評価書の最後の36ページ、「以上の結果から云々」の4行目は、薬物代謝酵素の誘導は明らかというところはいいですけれども、発がん性はないというところは、これでOKですか。私は「認められた」で切ってしまうても良いと思います。必ずしも肝臓の腫瘍が薬物代謝酵素ばかりで起きるわけではないですから、少なくともこの文章自体はきっと抄録にあったのでしょけれども、どうなのでしょう。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これは抄録にあるのでしょうかね。

各種シトクロムP450の含量の増加を認めてはいるのですけれども、評価書たたき台に書かれている発がん性はないと考えられたという結びのところは、どうなんですかね。この項に特に書かれていないような気もしますね。

抄録の233ページのところの結びですが、事実だけを書いているような気がします。事実だけというのは、つまり幾つかのシトクロムP450分子の発現量、タンパク量の増加が認められたということだけ書いているので、そうしたら、むしろ評価書たたき台の最後の文

章、先ほど吉田先生がおっしゃられたとおりで「フラメトピルの薬物代謝酵素誘導作用が明らかとなった」で切ってしまうてもいいのではないかと思います。いかがでしょうか。申請者は抄録にも発がん性のことと関連したことは何も言っていないように思うので、そうでもないですか。

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

もともと念のためにやった試験と考えられます。そういうところについて、廣瀬先生は先ほど説明があって、抄録の方にもそういう書き方になっていると思います。ですから、薬物代謝酵素誘導能があった、100 ppmでは誘導能が確認されていない、つまり閾値があるという話のところまでの話でして、このことと発がん性の関係をあえて結び付けて評価書に書く必要はないと思います。

○ 小澤座長

そうですね。そのように思います。

ただし、これは付随して、229ページの腫瘍のことは気がついたので、これだけは聞くということでしょうか。

そうしますと、先生方からなければ、食品健康影響評価のところをまとめていただきたいと思います。

○ 佐藤課長補佐

37ページ目の「Ⅲ．食品健康影響評価」です。

前半の方は時間の関係で省略いたします。

24行目以下、大事なところになります。

各種毒性試験結果から、フラメトピル投与による影響は主に肝臓に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び生体にとって問題となるような遺伝毒性は認められなかったということです。

30、31行目のところに、フラメトピルに催奇形性はないということが書いてございます。

32、33行目のところは、食品中の暴露評価対象物質については、フラメトピルと植物の主要代謝物であるCとまとめてございます。

各種試験における無毒性量は、39、40ページ目の表23にまとめてございます。イヌの3か月の0.5 mg/kg体重/日が最小の値でございます。40ページ目のイヌの90日のところになります。この0.5について、同じくイヌの1年間慢性試験のところを見ますと、5 mg/kg体重/日投与群のところ、肝臓に影響が認められておりまして、その変化は90日間の亜急性試験で認められた変化と同質であったということで、両試験のNOAELの差は用量設定の差によるものと考えられたということです。

したがって、イヌにおけるNOAELは、1年間の試験で得られましたNOAELは1.5mg/kg体重/日であると考えられております。そういうことを考えますと、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験におけるNOAELが0.7 mg/kg体重/日ですので、これがA

DI 設定の根拠になっております。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。今、御説明いただいたとおりにかと思えますけれども、これまでの議論で、ADI の設定根拠になる NOAEL にも影響するようなメーカーに対する追加資料要求というのはなかったかと思えます。これについては、ただし、幾つかの申請者に対する疑義照会のようなものがありますので、それは附随して出したいと思えます。

これは、先ほどの剤であるところの、エチクロゼートの死因の大きな問題ほど、もう一度、本委員会で審議をし直すほどのものではないのではないかと思うのですけれども、その点は先生方、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、これは申請者に確認事項が幾つかあるということですが、ADI は設定させていただくことができる。最小値ということであると、先ほどのイヌの 90 日間亜急性毒性試験なのですけれども、用量設定の問題を考え合わせると、イヌの NOAEL は 1.5 mg/kg 体重/日になるのではないか。そうしますと、最小の無毒性を呈した項目は、ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性試験、雄の 0.7 mg/kg 体重/日になる。これを ADI 設定根拠として、本剤は閾値が取れ、追加の安全係数を考慮する必要はなく、安全係数を 100 としまして、ADI は 0.007 mg/kg 体重/日になると思えます。

先生方、いかがでしょうか。それでよろしいでしょうか。何かございましたら、どうぞ。

○ 小林専門委員

暴露評価対象物質が代謝物 C も含まれているのですが、ここの議論をお願いします。

○ 小澤座長

そうですね。ありがとうございます。暴露評価対象物質は C ですね。親化合物と代謝物 C の 2 つということですが、これは小林先生、いかがいたしましょうか。

○ 小林専門委員

そうですね。代謝物 C は 44 ページのところを御覧いただきましても、玄米の方にも若干定量限界の 2 倍程度は出ているんです。勿論、わらの方は、それよりも多くは出ていますので、入れておいた方がいいかと思えます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これは入れさせていただければと思えますけれども、毒性の先生方いかがでしょうか。何か御意見があればと思えますが、よろしいでしょうか。

その C を用いた毒性試験、幾つかあったと思えますが、急毒はやっているんですね。遺伝毒性は C、J でやっていますね。これは陰性ということ。急性毒性としては、親の方が強いということですが、これはどういう考え方にしたらいいですか。鈴木先生。

○ 鈴木調査会座長

結構ややこしくて、実際は評価書の 10 ページ、B、C、J という話載っていて、C は動物・植物で共通、J は植物に固有という話なので、普通は J というふうにするだけ

ども、どうも代謝の経路を見ていくと、このCを押さえておけば、全部不安なくモニターできるだろうという考えのようです。

厚労省から諮問があった話のところの問題ですね。現在、対象物質が何かということも、親化合物とCになっているということなので、それでいいのかな。あまり細かいことはよくわかりませんが、その辺のところは、小林先生に補っていただければ、若干補っていただきたいと思います。

○ 小林専門委員

わかりました。もう一回見直してみたいと思います。

○ 小澤座長

そうですね。それでは、そのようにお願いいたします。

そうしましたら、ADI設定までいったことですが、申請者に幾つかの確認事項を出していただくということです。

事務局から、御追加するところがありましたら、今後の日程等を、よろしくお願いたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、エチクロゼートとフラメトピルにつきましては、申請に確認をし、総合評価第二部会で最後の部分だけまた御議論いただくことにしたいと思います。

この部会で審議された農薬のその後の審議状況でございます。

まず、5月20日にピリミノバックメチル、メトラクロール、ピリミスルファンが幹事会で審議されております。

次に、パブリック・コメントが開始された農薬になるんですが、6月11日よりメトラクロール、6月18日よりピリミノバックメチルが開始されております。

厚生労働大臣へ審議結果が通知された農薬は、前回の部会以降、該当するものはございません。

今後の予定です。本部会につきましては、次回は7月31日です。その次は、9月1日になります。

幹事会の方は、7月21日に予定されております。

以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。他には何かございますでしょうか。よろしければ、本日の会議はこれで終了とさせていただきます。どうもありがとうございました。