

食品安全委員会農薬専門調査会

第5回会合議事録

1. 日時 平成16年1月14日(水) 13:00 ~ 18:25

2. 場所 食品安全委員会7階 中会議室

3. 議事

(1) 農薬(ピラクロストロピン、ベンチアバリカルブイソプロピル-
メタルデヒド)の食品健康影響評価について

メタルデヒドは次回以降に審議することとされた。

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

鈴木座長、廣瀬座長代理、石井専門委員、江馬専門委員、太田専門委員、
小澤専門委員、高木専門委員、武田専門委員、津田専門委員、出川専門委員、
林専門委員、平塚専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

寺田委員長、見上委員

(事務局)

村上評価課長、宮寄評価調整官、木下課長補佐

5. 配布資料

資料1 ピラクロストロピン安全性評価資料

資料2 ベンチアバリカルブイソプロピル安全性評価資料

資料3 ~~メタルデヒド~~安全性評価資料

6. 議事内容

鈴木座長 それでは、定刻になりましたので、第5回農薬専門調査会を始めたいと思いま

す。

本日は出川委員が交通機関の関係で遅れるということのようでございます。江馬委員はまだ見えておりませんが、いずれ来られると思いますので早速始めたいと思います。

本日はちょっと無理をお願いしまして、13時からということで、できるならば、議題として3割かかっておりますので、3剤とも審議ができればというふうに考えております。御協力をお願いいたします。

本日の会議につきましては、事前にお知らせしましたように、非公開で行いますので、よろしくをお願いいたします。

それではまず、事務局より資料確認をお願いいたします。

宮崎評価調整官 お手元に議事次第、それから委員方の名簿、それから座席表が1枚ずつあるかと思っております。そのほかに安全性評価資料といたしまして、ピラクロストロビン、それからベンチアバリカルブイソプロピル、メタアルデヒドの農薬評価書(たたき台)を配付しておりますので、御確認いただければと思います。

また、本日の会議には、オブザーバーとして食品安全委員会からは見上委員が出席しております。また、関係省庁から厚生労働省、農林水産省、環境省の方から担当の方も出席しておりますので、あらかじめ御報告申し上げます。

以上でございます。

鈴木座長 どうもありがとうございました。

皆様お手元に資料は整っておると思いますが、ない方はおられませんね。

それでは、事務局の方から本日の農薬について御説明いただけますでしょうか。

木下課長補佐 本日御用意いたしましたのは、農薬3品目でございます。ピラクロストロビン、ベンチアバリカルブイソプロピル、メタアルデヒド、それぞれ農薬取締法に基づき登録申請中の品物でございます。いつもどおり、皆様にお送りして御意見をいただいたものを、このたたき台という形で配付してございます。

また、皆さんにお送りしたデータ、フルセットをいつものように後ろに並べておりますので、必要なところを御指示いただいて担当官がお持ちするというシステムになっております。また、参考として農薬登録申請にかかわるガイドラインについては、各テーブルに置いてございますので御利用ください。

鈴木座長 どうもありがとうございました。それでは、早速ピラクロストロビンから審議を始めたいと思います。

まず、代謝の試験から説明をお願いいたします。

平塚専門委員 それでは、始めさせていただきます。

まず、農薬評価書ピラクロストロピンの2ページをお開きいただきたいと思いますが、見開きで1ページに化学構造式が載っております。そちらをながめながらということになるかと思えます。

まず、動物体内運命試験(ラット)でございますが、この体内試験に用いられます標識体の詳細ですが、ピラクロストロピンの左のページのトリル環部分、これを¹⁴Cで標識したものの(T環標識体)、それからクロロフェニル環を同じく¹⁴C で標識したものをC環標識体と以後呼ばれますが、このものを用いて代謝試験を行っております。

8行目からになります。まず単回投与群では、ただいま申し上げましたT環標識体、及びC環標識体につきまして、それぞれ低用量並びに高用量、低用量はラットでの無毒性量ということで5mg/kg 体重、それから高用量ですが50mg/kg 体重、これは亜急性経口投与毒性試験の結果より、軽度な毒性兆候を示した濃度であるという理由でそれぞれ投与量が設定されております。また、Wistarラットを用いた反復経口投与試験では、本剤の被標識体を高用量反復経口投与後、T環標識体を低用量単回投与し、その標識体の体内運命試験が実施されております。

12行目から結果でございますが、単回投与群の結果ですけれども、本剤は、主排泄経路が糞中であるという点と呼気中への排泄は認められないというのが特徴かと思えます。また、本剤の胆汁中排泄試験の結果から、本剤の吸収というのはあまりよくございませんで、高用量投与群では比較的大量の未変化体が吸収されず糞中排泄されているというような結果でございます。そのようなわけで、生物学的利用率は大体40～50%程度です。

また、反復投与群の結果は、単回投与群での排泄プロファイルと排泄パターンとが非常によく似ていることと、反復投与による動物体内への蓄積はないということを示唆しております。17行目までということになります。

続いてT環標識体投与による血漿中放射能濃度推移についてでございますが、18行目から21行目までに取りまとめられておりますが、低用量並びに高用量投与群ともに0.5 から8時間、すなわち、雌0.5、雄8時間で最高血中濃度に達しまして、その時点での血漿中放射能濃度は低用量投与群で、そこに記載されたような値、また、高用量群では2ないし2.6 という値です。また、半減期は低用量投与群で31～37時間、高用量で19～20時間というような値を示しております。

以上が体内運命試験の排泄並びに血中内動態でございます。

続いて、ラベル体の組織分布について、残留放射能を表1にまとめてあります。低用量並

びの高用量、これはT環標識体の結果でございますが、低用量の雄、雌とも最高血中濃度を示した投与後8時間後の残留放射能は、胃が最大で、ついで腸管、肝臓、甲状腺、腎臓の順に低下し認められています。また、120 時間後では、すべての組織で0.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ ティッシュ程度で、特に高い残留性はないというものでございます。また、高用量の雄、雌ですけれども、傾向は非常によく似ております。そして120 時間後ではいずれの臓器においても1.0 以下ということであったという結果でございます。表1の説明になります。

続きまして28行目から、今度は代謝物の検出並びに同定というところに入りますが、本剤は抱合体を含めてということになります。33物質の同定がされています。かなりたくさん物質が同定されておまして、特にその主要排泄経路であります糞中、30行目から32行目にわたってございますが、主要代謝物はM08と呼ばれるもの、ここでは構造式はわかりにないと思いますが、M08と申しますのは、左のページの親化合物のトリル環のN- に結合したメトキシ基がとれ、それがさらに代謝を受けまして、ピラゾール環、窒素が2つ入っている五員環ですが、これの4位が水酸化されたもの、これがM8と呼ばれております。このものが糞中よりおよそ27ないし55%検出されています。このものが主要排泄体になります。

順序が不同になりましたが、尿中排泄量というのは、糞中に比べて少のうございまして、ここに記載されるような24、22、あるいは3、5といったようなものが、この程度排泄されているということになります。

次のページでございますが、先ほども本剤は糞中に、特に高用量投与群において多量排泄されるというお話をしました。また、生物学的利用率はそれほど高くないということですが、これは胆汁排泄試験の結果から明らかになったものでございます。この1行目に書かれていますが、胆汁排泄物中では未変化体が検出されていませんが、その理由として、高用量では本剤の吸収が悪く、吸収された分については、非常に早く代謝されるために未変化体が検出されないというふうに考えられます。

3行目から7行目、代謝経路のプロファイルですが、本剤はピラクロストロピンのラットにおける主要代謝経路は、トリル環のカルバマート側鎖のN- 脱メトキシ化、先ほど申しました糞中代謝経路の主要代謝物になりますが、それに続いてピラゾール環、あるいはクロロフェニル環の水酸化、あるいはエーテル結合が開裂した後に、種々の酸化的代謝を受けるといったものが代謝のメインパスウェイであるというふうになっております。

簡単ですけれども、以上であります。

鈴木座長 どうもありがとうございました。代謝のほかの委員、追加されること等々ござ

いますでしょうか。

小澤専門委員 私からは特にございません。

鈴木座長 幾つかあるような気がするんですが、というのは、普通代謝の試験のときに、胃とか腸管にたまっている放射能というのは、割と無視することが多かったんですが、この剤については、表1のところでは低用量、高用量ともに、特に高用量は20何時間後のところで、胃とか十二指腸の濃度が比較的高い。毒性の方で十二指腸にちょっと増殖性の変化、粘膜などが起こっていること等と併せて、何か代謝の方からコメントしておいていただければよいのですがというのが1つと、もう一つは、この剤がミトコンドリア内のチトクロームの抑制、電子伝達系の阻害による呼吸阻害で剤の作用が出るよというのがあるんですけども、それと、この代謝のところでは何かコメントできることはないか。というのは、毒性の方で恐らく、貧血の面が鉄の吸収阻害かなんかが絡んで出てくるということがあって、チトクロームはもちろん含鉄蛋白ですから、そのあたりのところとの関係があればと思うんですけども、無理にというわけではありませんが。

平塚専門委員 非常に難しい御質問で、代謝から何が見えるかということ、ほとんど見えないのかなという感じがするんですが、ただ、本剤が消化管からの吸収が悪いということは、その剤自身が長い間そこに貯留していることと関係しているかもしれません。

鈴木座長 でも、それは、この放射能は消化管の内容物は取り去って、組織だけについて測ったものですよ。その辺がよくわからないんですけど。

平塚専門委員 あとは、実際にその中身を見てきたわけではありませぬのはっきりしたことは言えませんが、本剤が吸収され、つまり、肝臓まで行けば非常に代謝を受けやすいということですからその代謝物が問題になりますが、本剤が消化管から吸収され肝臓へ移行するまでのプロセスで、小腸の細胞組織中の成分などと結合して長くとどまっているというようなことがあったり、また、本剤が、消化管等に分布するトランスポーターを阻害するだとか、そういった影響があるのかもしれませんが、その程度のことしか……。

鈴木座長 決定的な測定とか、実験をされていないからわからないということですよ。つまり、消化管の粘膜で吸収されたものがその場にとどまっているか、あるいは一旦吸収されて血中に入って、血行性にもう一度腸管の上皮にもぐってきているか、そのどっちなのか全然わからないです、この場合ね。ただ、放射能がこういうふうにして検出されたというのは、少なくとも腸管を構成している様々な細胞の中にとどまっているということですか。

平塚専門委員 そう思います。ただし、代謝物を見てみないと、それが原体そのものの構造かどうかというのは、もちろんわかりませぬけれども、ただ、それぞれT環、C環標識体

がとも高いということであれば、両骨格を持った代謝物がそこにいるということは確かです。

武田専門委員 腸管の放射活性を測ったときに、腸管をどこまできちんと洗ったのか、要するに、結果を見たら内容物の放射活性が非常に高いです。どの程度丁寧に洗ったのか、ほんとにきれい洗って測定したのか。それからもう一つは、今、委員が言ったように吸収されたものは肝臓を経由して一部が腸管に排出されるものもあるが、しかし、代謝分解は速い。したがって、もしあるとすれば、外側からついたものが腸管に残っているんじゃないかという感じはしますけどね。

鈴木座長 とりあえず、放射活性がその場所にあるというのは確かだということですね。

小澤専門委員 それから、実際に資料を見ますと、269 ページに表5-1で、これは高用量の単回経口投与での臓器の放射能をたまたま見ているんですけれども、投与24時間後、経時変化を見ていったときに、絶対量は確かに高いんですけれども、投与72時間後になると、かなり減ってきてはいるなということは見えてとれるので、確かにレベルは高いことは間違いないので、その中身は内訳としてどうなっているのかということを知りたいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

鈴木座長 聞かないとわからないということは確かですよ。そうすると、とりあえず、どういう状態で何がそこにいるのかということについて、きちんと答えるということですね。

小澤専門委員 だと思います。

鈴木座長 毒性の委員方の方で、これに関連して何か御議論ございますでしょうか。

なさそうですね。また、毒性のときに議論をしたいと思います。

小澤専門委員 もう一点よろしいでしょうか。私は、この物質、原体ないし代謝物の3次元構造的なものが見えないので何とも言えないんですけれども、もしかして、鉄性貧血との関係で、この物質あるいは代謝物が鉄をキレートすることはないのかという感じを受けたんですけれども、むしろ、それは平塚委員の方が想像がつかれるんじゃないかと思うんですけれども、いかがなものでしょうか。

平塚専門委員 そうですね。先ほど小澤委員がおっしゃられましたように、3次元構造的な配置がわからないと何とも言えないんですが、私、後ろの方をきちっとまだ咀嚼できていないのでちょっと不確実なんですけど、たしか、この剤の添付資料の方で、ストロピンのアナログの実験があったかと思いますが、いわゆる構造活性相関の実験で、ちょうどトリル環の部分のカルバマートのところのカルボキシル基体とか、脱メトキシ体とかいろいろなものについてやっていたと思うんですが、このあたりのストラクチャーが、例えば、鉄のキレーターとして生物活性に関係して影響しているのかなという感じはします。今の御質問は本剤のキ

レーターとしての作用ということですが、本剤は窒素原子をたくさん持っていますので、その可能性はもちろん否定はできませんけれども、ちょっとこの程度で勘弁してください。

鈴木座長 推測の域が出ない。可能性としては鉄のキレートを行う可能性もあるけれども、よくわからないと。

武田専門委員 これはメチルカルバマートですよ。はっきり言えば、生体中では非常に不安定ですよ。そんなにこの化合物自身としては安定な化合物ではない。今、委員が言われたように、カルバマートですから、加水分解されてフリーになれば、まず、普通の状態では存在し得るようなものではないですから、そういう意味でも代謝分解が早いというのは大体見当はつくし。

鈴木座長 この件については一応、もう少しこれも毒性の方との関連でまた議論すべきことかと思えます。先に延ばしたいと思えます。

それでは、植物代謝の方をお願いします。

石井専門委員 植物の代謝につきましては、ぶどう、馬鈴薯、それから小麦、はくさいの試験をしております。ぶどうにつきましては、散布の仕方が果実の周辺に6回散布したというような説明が書いてあるんですけども、実は本文の中を読んでいますと、葉っぱも分析したようなことが書いてあるんです。だけど、報告書にはないんです。だから、ちょっとコメントを書いておいたんですが、別になきゃいかんという意味じゃないんですけども、多分、果実のあれを同定するのに葉っぱの方を先にやったはずなんですよ。葉っぱの方がわかりやすいと思えますのでね。だけど、多分、プロトコールに葉っぱを分析することになっていなかったんじゃないですか。だから、報告書に入っていないんですよ。別になきゃだめだということもありませんけれども、葉っぱの情報があった方がいろいろわかりやすいというだけのことで。

6回散布しまして、結局、果実には大体1 ppm から1.6 ppm ぐらい残留、結局、収穫したんですが残っておりまして、その8~9割が抽出可能ですので、そのまま代謝というか、取り込まれていないんですけども、親化合物はそのうち6割前後を占めておりまして、代謝物としてM07と言いまして、これは親化合物のところから脱メトシキというか、カルバマート結合のところのN、O、CH₃ というのがあるんですが、ここがちょん切れたものが、M07というんですけども、これが10%を超えて見ついているということで、後ほど、作物残留のところにも関係してくるんですが、これをどうするかという問題が1つあります。

圃場試験でも分析した例が報告されていますけれども、これはここに残っています。親に比べれば、アイソトープの比率ほどではないんですけども残っています。

あと、小さな代謝物としましては、M07から派生して、そこに水酸基が入っていたり、それからピラゾール環の方のOHがついたりとか、そういうマイナーの代謝物が、全体の残留量から比べれば数%の域を出ないんですけども、そういう小さいものも幾つも見つかっております。

あと、作物はほとんど同じ代謝経路なんですけれども、いわゆるトリルという、この絵でいきますと、右側の環のところのNの脱メトキシが主たる反応で、その後は水酸化がいろいろところで起こっていて、あとは抱合化、そういうことが起こっているという、これは大体共通している反応です。

それから、馬鈴薯につきましては、これも5回ぐらい散布しまして、これは茎葉散布といまして、イモももちろん地中にあるんですけども、葉っぱに散布したんですけども、ものすごく残留しております。60ppm 前後、収穫期の葉っぱにはそのぐらいのものが残っております、ところが、イモの方にはわずかに0.005ppm程度の残留、むしろ、その下にある根の方がもう少し高い、0.7 ~ 1ppm ぐらい見つかっておりまして、葉っぱにまいたものがイモの方にほとんど移行しないだろうと思われます。葉っぱの方の主たる残留物は親化合物そのものでして、大体6割前後が親化合物です。そこでもぶどうと同じで、M07という脱メトキシ化したものが20%ぐらい出てきております。ですから、M07が作物残留では主要な代謝物になるだろうと思えます。

それからもう一つは、イモの中なんですけれども、イモには放射能そのもののレベルが非常に低いんですけども、ちょっと変わった話で、後の麦の場合もそうなんですけれども、栄養を蓄積する場所には取り込まれて、T環の標識体の方はトリプトファンにまで、いわゆるアミノ酸ができて、そういうものが形で残っている。それが大体30%ぐらい。でも30%と言いましても、残っている量は0.0 何ppm というレベルですので、ほとんど問題にならないんですけども、トリプトファンですから別に問題だということではないんですけども、ほとんどがイモの中の放射能の半分は抽出されないような、要するに生体内に取り込まれているような成分になってしまっているということです。

それから、小麦の移行試験というのをやっております。多分、この薬は小麦によく使われるんだろうと思うんです。だから、小麦については結構詳しくやっております、小麦の葉っぱに散布した後に展開してくる葉っぱの方へこの薬が移動するかどうかということを見ておるんですけども、それはほとんどそういう移行はないという、だから、先ほどのぶどうの葉っぱの問題も、多分、葉っぱにまいたものが果実に移行するという心配は、心配ということじゃないですけど、そういうことはまずないだろう。したがって、レポートがないから

どうという話ではないんだろうと思います。

それから、小麦そのものに今度はいろんな段階でサンプリングをしまして見ておるんですけども、収穫期になりますと、これも葉っぱのところには、ものすごく残留してまして50ppm 前後、これはどうしても麦は収穫のときに乾燥しますので、青刈りという時点から見れば水分が飛んでいますので、かなり濃縮されたような形になるものですから、多分こういう高い値になっているんだと思います。麦ではよく知らないんですけど、稲藁なんかだったら、刈り取ってまだ水分が飛んでいないときと乾かしたときの比率からいきますと、多分、1対4とか1対5とかそんな比率になるんだろうと思うんです。

それだけ残っておるんですけども、残っているもののうちの50数%、半分以上が親のストロピンそのものである。主要な代謝物として、ここでもM07というのが、藁ですけれども10%を超えて出てきております。ですから、M07が植物では重要であろう。あと、この化合物は光に対していろんな反応を起こして、後で光の反応が出てくるんですけど、親の化合物の構造異性体が、わずかですけどできてきておる。数%のオーダーですので。

それから小麦の実、可食部なんですけど、そこにも親化合物が多少、8%ぐらい。それから、標識位置によって違うんですけども、C環で36%ぐらい出てきてまして、ここでもトリプトファンが23%ぐらいできてきております。M07というのも10%ぐらい出てきているということで、トリプトファンは問題になりませんが、M07がここでも出てきております。

それから、ここでは小麦でほかの作物と違っていたのは、M04というピラゾール環のところ、いわゆる環の構造の真ん中でエーテル結合がありますけれども、そこでちょん切れたようなものがわずかながら出てきております。

それから、はくさいにつきましては、これは展開葉と結球部分とで多少濃度が違うんですけども、1ppm から外葉、展開しているところは、高い方は3.7ppmぐらいまでの残留がありまして、ここでも親化合物が主たる残留物として、例えば結球部につきましては、7割～8割が親化合物である。主要代謝物としてはM07が10%に満たない量ではありますけれども、やはりできてきております。

ここまでが作物残留なんですけど、引き続きまして、土壌中の運命の試験になりますが、これは通常20度で暗所という条件下で、土に添加した試験をやっておりますが、暗所ですから半減期が計算しますと大体16日ぐらい。それから、90%分解期間が176日というような、そんなに長く残っているわけではありません。360日経ちますと、ほとんどが腐植の方へ取り込まれておりまして、6割ぐらいはそちらの方に取り込まれてしまっております。

ここは作物とは違いまして、分解物としましては、分解物というより2量体に重合したような感じのアゾキシとアゾ、2種類の2量体ができてきておまして、それは分解していくんですね。その半減期なんかも求められておりまして、M01というのはアゾキシなんですけれど、180 日後に最大に達するんですけども、これも360 日後にはまだ減っていくということで、ずっと残るということではありません。アゾの化合物なんて、中間体が見つかるだろうと思ってやったんでしょけれども、どうも反応が非常に早いらしくて、多分、アニリン様の化合物でできているはずなんですけれども、それはどうも見つかっていないんです。そこは土の中と作物なんかが違うところです。もちろん作物の方では、このアゾなんていうのは検出されてはおりません。

それから、ちょっと飛ばしますけど、4種類の土壌中の挙動の試験も引き続いてやっております。これは土の種類によって何かできるもの、あるいは半減期が違うかというようなことをやっておるんですけども、当然、半減期は違いまして、かなり土によって幅がありまして、50%分解期間は38日が100 日、90%の分解期間が一番短いのも163 日だったということで、土によって違うのは普通のことです。これも分解物としてM01というアゾキシ、それからM02というアゾ、こんなものが生成しております。これは40%ぐらいの水分で、20度で120 日後には、多い土では30%ぐらいそういうものができてきてという場合もあります。

それから、土壌に添加して光を当てたらどうなるかというような試験をやられておりまして、条件的には40%の水分含量と80%の水分含量、水分含量を変えて試験をやっております。この場合、結論的には化合物自身は、40%水分で光を当てた場合と暗い場合を比べているんですけども、これはあんまり差がなくて、むしろ80%の水分の多い方がよく分解していて、親化合物の残り方が少ない。主要な分解物である、ここではM07というのかなりできてきておるんですけど、この場合は、T環、C環ででき方が多少違うのと、あとは水分の80%の方は、6%ぐらいT環の標識体ではできておるんですけど、暗所では、これがわずか1、2%というように非常に少ないというようなことで、光の当て方、それから水分の含有量、その辺がこういうものの分解に影響を受けておりまして、M01、02につきましては、多分、微生物が関与していて、アニリン様の物質ができやすくなっていて、それでそちらの影響を受けやすい。あまり渴き過ぎると微生物も働きませんので、水分の多い方ができ方も多い。

それから光の影響は、土に加えた場合は、直接、薬に光が当たっているわけじゃありませんものですから、あまりはっきりした影響が出ていないようなんです。むしろ水分含量の方

が大きいというような結論になっております。

土壌吸着試験につきましては、特にコメントすることもないんですけども、大体中ぐらの吸着能がありまして、有機炭素量に換算しますと数千から高いものは5乗という10万のオーダーになってくるんですけど、結構、土に吸着されやすい性質であるということをご示しております。主要な土の中の分解物でありますM01、02というのも水溶性が低くて、やはり吸着性が非常に強いものである。実験では、どうも容器に吸着されたりなんかして、正確にできているかどうかというような実験者のコメントもありますけれども、いずれにしても、土には非常に吸着されやすい化合物である。

それから、土壌の浸透試験というのは、土に混ぜまして、上から雨の代わりに塩化カルシウムの薄い溶液を流して流れ落ちてくるかどうかを見ておるんですけど、そういう試験では、ほとんど落ちてこない。表層5センチのところにはほとんどがとまってしまっているというような結果が出ております。

それから、水中の加水分解ですけど、これは加水分解には非常に安定でして、pH5から9にかけて加水分解試験をやっておるんですけど、酸性から中性域ではほとんど分解はしなくて、わずかにpH9で分解物が見られております。この場合もM01とか02、それからM04というようなものが生成してきておりまして、通常はこの薬の使い方からいきますと、あまりpH9になる、そういうことに遭遇することはないでしょうから、水に溶け込んだものは、多分、底質の方に吸着はされるでしょうけれども、安定だろうと思われまして。それは酸性側で分解しないものですから、温度を高くしてやっているんですけど、それでも分解はしなかったということが言われております。

それから、光分解なんですけど、この薬は光には弱くて分解されやすく、pH5のところ、要するに水中加水分解が起こらない領域で光を当てておるんですけども、炭酸ガスが特にC環標識体の方では、22%ぐらいまで炭酸ガスになって分解されておりまして、T環の方はわずかしが炭酸ガスまでは行っていないんですけど、ここで光分解の場合は、いろんな分解物が結構たくさん出ておりまして、これは番号で言ってもなかなかわかりにくいんですけども、これは資料で言えば、例えば361 ですか、光分解で、M60、62、76、58というものが結構高い割合でできている。半減期は一日もたないんですね。0.04~0.08で非常に早い。これは光によりまして、76というのは異性体物なんですけど、要するに、結合しているピラゾール環にくっついているところぐるっと切り換わってしまうような、そういうものができてしまうんですけども、こういうものはそんなに長くはもたないんですけども、中で半減期が長いのは、Mの58というのが比較的長い半減期を持っているようです。それでも

10日ぐらいというところです。

それから、水中光分解はいろんなところでやっておるんですけども、精製水とか、河川水というのは、さっきのは緩衝液の中でやっているんですけども、そういうところでやった試験を、自然光でどのぐらいかという換算をやっておるんですけども、大体が2週間程度で北緯35度の春というのを想定しているんですけども、そのぐらいで半分が加水分解されてしまう。そんなに水中で安定なものではないということをおっしゃっているわけです。

それから、いろんなことをやっていて、池の水というのがあるんですけど、池の水を使って滅菌して添加してというようなこともやっておるんですけども、それで光を当てていきますと、これも非常に半減期が早くて、0.1日というようなこと、あるいは0.4とか0.5日というように非常に早いということですね。できてくるものは、先ほどの緩衝液中でできてくるものと何も変わりませんで、同じようなものができてきています。似たような試験を幾つも繰り返しているということです。特にコメントすることもないんですけども。

あともう1つは、水の中で分解は泥が、底質が存在する状態でどうかというような試験もやっております、この場合は、水の中と土の中で10%を超える分解物がトータルで4つほど見つかっておりまして、これが先ほどから水の中での光分解に使っているM60とか、M62とか、M76とか、そういうものが水の中から見つかっていて、あと土の中からM07というようなものがここでも出てきております。

ということでピラクロストロピンは、光によって非常に早く分解してたくさんの分解物ができてきて、それらが土壌、いわゆる底質相に取り込まれていく。その半減期は水の中で4日、底質相で5日というような結論になっております。特に土の中で、あるいは光分解でどうこうということよりも、こういうものができるという情報としてとらえておけばよろしいかと思えます。

あと作物の残留性なんですが、これは殺菌剤ですから通常の水溶剤という形で、多分、登録申請では3回の試験が多いので3回を予定していて、こういうレモンのようなものは中を食べるものですから、皮にほとんどついていてという状態なものですから残留性は非常に低い。ぶどうなんかにつきましては、粒の大きいのと小さいのではかなり残留性が違うということ。それから、りんご・なしは、表面がちょっと違いますけれども、大きさも似ていますので残留性も似ている。おうとうになりますと小さいですから、むしろ、ぶどうの小粒のものに近い残留性。かぼちゃも、何で低いのかというのはよくわかりませんね。重い割にはくっつかなかったということなんだろうと思うんですけども、たまねぎは直接かかっていませんので、あまり浸透移行しないということから残留性はない。きゅうり、これも結構低い

ですね。1日ではちょっと低いかなという感じがします。

ここで先ほどのM07をどうするかという問題になるんですけども、資料の最初の方にM07の分析値が載っておりまして、親に比べれば1桁低いところで検出はされています。どうするのかなという、そこらあたりは悩ましい。入れた方がいいのか入れない方がいいのか。アイソトープの実験では、やはり10%を超えて出てきておりますけれども、資料で言いますと、24ページまでは親だけの分析値だと思うんですけども、25ページのところに両方の分析値が載っておりまして、例えば、ぶどうでいきますと、大体親が1ppm ぐらい出ているところで0.011 ですから100分の1程度。あと、ぶどうの大きな粒の場合は0.3 ppm、2から3ぐらいで0.005ppm以下です。りんごなんかは、0.15に対して0.013 ですから10分の1。多いやつはそのぐらいに達する場合があります。作物によって違うんですが、これを入れるのか入れないのか悩ましい問題ところですが.....。

鈴木座長 これがややこしいですけども、もし、M07もしくはその後2量体化して、アゾキシ化合物あるいはアゾ化合物が出てきて、それが何らかの相当強い毒性があるというようなことになってくると、ここで考えておかなきゃならないことは一部出てくるんだと思うんです。

石井専門委員 アニリン様物質がM07、そこへ行くかどうかですね。アニリン様物質になれば、アゾ化も起こりませんし、土の中では微生物のせいだというために、アニリン様物質だということなんですが、作物体ではない.....。

武田専門委員 M07だと思いますよ、対象にするかせんかは。

鈴木座長 2量体化までの話というのは、植物で起こっていないということですよ。

石井専門委員 作物体では、これはできないでしょうね。

武田専門委員 M07が一番多いんですね。大体、親化合物の1割前後あれば、それはどうなるかというのは、いつも.....。

鈴木座長 急性毒性のところ、このM07というのはどういう扱いになっていたのかしら。これは高木さん？

武田専門委員 そのときに戻ってもいいんじゃないですか。M07というのを頭に入れておいて、そのときに議論すれば。

鈴木座長 恐らく、そうせざるを得ないですね。今の時点ではすぐ答えは見つからないので、最終的に、このM07の毒性評価について、もう一度忘れないように議論しましょう。そのほかのところでは、特に今のお話を伺っていると、植物中でも結構代謝されて、一部は構成物の中に取り込まれちゃっているし、トリプトファンみたいなものだから、ほとんど問

題はないだろうということなので……。

石井専門委員 残留性の主たるものは親なんです。親化合物ですので。あと土壤残留を言い忘れていましたが、これはそんなに長く残留しているものではなくて、長い場合は100日だというのがありますけど、容器内試験と圃場試験ではちょっと違うんですけども、土壤残留そのものは心配するような長いものはないと思います。

鈴木座長 光が当たれば、ばらばらに壊れてくる。たくさんものが出るけれども、それもそう問題はないということですね。可食部というか、そちらの方から入ってくるような場合には、ほとんど問題にならないような恐らく量だろう、何かあったとしてもね。ということで、そうすると、M07のところだけ後でもう一度議論をするということでもよろしいですかね。どうもありがとうございました。

武田専門委員 今、石井委員がお話ししましたように、ぶどうの場合に、食べるところが果実だからといって、果実の結果を出されるのも結構ですけども、要するに、果実というのは代謝能力が非常に弱いわけですよ。ですから、これからはメインとしては植物体の代謝の結果を出してほしい。それに対して、果実ではこうですよというような感じで代謝を進めるべきだろうと。

鈴木座長 それは先ほどのぶどうに葉っぱについて、データがないという話がありましたね。

武田専門委員 時々、果実に、この前出されたのは、レモンなんかに注射してレモンの代謝ですと。そうじゃなくて、本来はレモンの植物体での代謝を見てくれて、それに対してレモンはこうでしたというような格好で持っていけないかなと。

石井専門委員 それは、ガイドラインにはそう書いてあるんですよ。ちゃんと葉っぱもやりなさいと。だけど、どうも欧米の試験は食べるところだけやればいだろうという試験が時々あるんですね。それで向こうでは通っちゃっている場合もありますね。

武田専門委員 ここは日本ですから。

鈴木座長 そうすると、やはり、そのあたりは原則にのっとって見ていかないと評価を誤る場合もあるかもしれないということで、一応、その旨メーカーには何かの形で伝えるというようなことを考えますかね。この委員会からの正式のコメントというのではなくてもいいかもしれないんですが。

石井専門委員 そうですね。たくさん試験はやっておりまして、この薬剤の主たるものは、多分、麦だと思うんです。そっちの方は詳しくやっておりまして、代謝の経路は作物によってそんなに変わるものでもなさそうですので、そういう意味で、ぶどうの葉っぱのデータがな

いからだめということではないんですけども。

武田専門委員 せっかくやったのなら出してほしいです。

鈴木座長 一応、聞いてみますか、出せますかとか……。

石井専門委員 ほかで毒性上問題がないので、評価できないことはありません。

鈴木座長 M07との関係でというようなことにしておきますけれども、原則は、やはり植物体全体での代謝を見た上で、可食部についての残留なり代謝というのを考えるべきであろうというのが原則だと。

武田専門委員 それからもう一つ、ここの285 ページで、非常に代謝経路の書き方が雑ですよ。これももうちょっときちんと書いてほしい。要するに、ハイドロキシ体に二糖類が一遍につくわけではないので、当然、グルコースがついて、マンノースがつくという順序があるんでしょうから、そういうようなことはちゃんと、向こうも専門家がやっておるんですから、手抜きはやめてもらいたい。

鈴木座長 これはどうでしょう？ 動物の代謝の方も含めて。

武田専門委員 動物はどうなっていますか。動物は二糖類的なものはあんまりないですよ。ね。

平塚専門委員 ないですね。

武田専門委員 グルクロン酸かサルフェートですから。

平塚専門委員 紙面の都合ということがあるのかもしれませんが、省略されている気がするのが多いようでございますね。

武田専門委員 こっちでもそうなっているんだもの、大きい方で。

鈴木座長 これは、略さずにできる限り正確に書けというのは必要ですよ、そういうことを言うのはね。これは後ほど事務局より事務的に連絡することにします。それでよろしゅうございますかね。

よろしければ、毒性の方に移りますけど、急性毒性からまず。

高木専門委員 それでは急性毒性から説明いたします。急性毒性は、6行目にありますように、ラット、マウスを用いた急性経口、急性経皮、急性吸入毒性試験が実施されております。急性経口LD₅₀はWistarラットとICRマウスで、いずれも5,000mg/kg体重以上となっております。経皮LD₅₀はラットの雌雄で2,000mg/kg体重以上、吸入LC₅₀はラットの雌雄で0.31から7.3mg/Lとなっております。

先ほど代謝物の急性試験云々がありましたけど、それは行われておりません。

鈴木座長 ない？

高木専門委員 はい。後の方の変異原性のところで代謝物を調べられております。

鈴木座長 変異原性ではやっているけど、急性毒性としては……。

太田専門委員 M07については変異原性もやっていません。

鈴木座長 さて、確かにM07の残留のデータ等々を見たり、もちろんラベル体での話がでかく出るんですけど、実際の残留のデータを見ても、一番多いところで原体の10%ぐらいが出ちゃうというんですけど、これは従来どういうふうに扱ってましたっけ？

太田専門委員 これは動物代謝物でも入っているの、それを込みで原体の評価に入っているのではないのでしょうか。

石井専門委員 植物も動物も代謝物としては同じものができてきているので、そういう場合は、評価は込みだと、要するに、親化合物の中で込みで……。

鈴木座長 そういう意味ですか。だから、特段それだけ取り出してもう一度やるという必要はないだろうと。

武田専門委員 対象物質に入れるか入れないかだけの話になってくる。

太田専門委員 一般的に植物代謝に特異的なものとか、そういうものは毒性の方で担保できないということで試験をやっていますので。

鈴木座長 そうすると、今回は特にその後、土壌中ではアゾキシ体、アゾ体なんかが出てくるけど、それはあくまで土壌の話であるし、可食部には関係ないことだから問題はないだろうと。動物代謝の方、植物代謝の委員方は、それでよろしゅうございますかしら、よろしいですね。

武田専門委員 代謝という意味だと。

鈴木座長 それでは、そういうことでM07に関しての問題も併せて、ここでは対象物質に入れられないという話の結論にしたいと思います。引き続いて……。

高木専門委員 次は、急性神経毒性試験がWistarラットを用いて実施されておまして、単回強制経口投与で15日間観察しております。いずれも、100、300、1,000mg/kg体重を投与していますが、いずれも神経毒性は認められていないということで、無毒性量は1,000mg/kg体重/日であるとしております。

次に眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験が実施されておまして、ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験は、眼粘膜に対しては刺激性はなくて、皮膚に対する刺激性は認められたと報告しております。モルモットについては、皮膚感作性は認められておりません。これに関して眼粘膜に対する刺激性は、日本のガイドラインというか、評価法では弱い刺激性というふうになると思うのですが、それを入れた方がいいのかなと考えたんですけど、そ

れはお任せします。

鈴木座長 実際の試験結果、ガイドラインの結果からすると、弱い刺激性と判定できるのであれば、そちらが真実になりますね。ここまでの……。

高木専門委員 申請者はOECDのガイドラインで刺激性はないと。どっちを普通採用するのか疑問になったんです。

鈴木座長 普通どっちなんですかね。多分、現時点で我々自体は日本のということになるんだと思うんですけど、関係の方々に、今の眼粘膜刺激性の問題についても含めてなんですが、追加もしくは意見、コメント等々がありましたらお願いしたいのですけれども、弱いというのはどのぐらいの弱さか、強さかということになるんだけど、要するに、他のガイドラインで見れば、ネガティブだと見ても差し支えない程度の弱さだということなんでしょうけれども。もともと、食べることのということであれば、このところでは多少問題があったとしても、そう大きな問題にはならんのですけどね。

林専門委員 遺伝毒性の場合、化審法であれば、OECDのガイドラインを受け入れるという立場をとっていますよね。だから、そういう立場が明確になっている場合には、当然、日本の化審法のガイドラインと多少ずれたような評価になっても、向こうの評価は尊重するというにはなっています。

鈴木座長 いずれ、これらの薬物に関しては、国際的に使われている話もあるわけですから、最終的にどこか上位機関といいたししょうか、そういうところで決めてきたものを覆すというのはなかなか難しい問題が確かに生じますよね。ここでは、今後の問題等々を含めて、この申請者の立場のところを尊重したというような形で、「OECDガイドラインによると刺激性は認められない」という表現にしちゃいますかね。しちゃって問題はないように思いますけどね。もし問題だという方がおられたら……。

なさそうなので、皆さんの合意が得られたということで、刺激性はないというふうにいたします。

急性毒性、それから刺激性等に関して、毒性のほかの委員からのコメントはございませんね。では、亜急性毒性の方に移っていただきたいと思います。

高木専門委員 それでは亜急性毒性です。

まず、90日間亜急性毒性試験がラットを用いて行われております。Wistarラット（一群10匹）で、50、150、500、1,000、1,500ppm投与による90日間試験が行われております。結果といたしましては、1,500ppm投与群の雌雄で十二指腸壁の肥厚、脾変色、十二指腸粘膜過形成が認められています。これは先ほど出てきたとおりです。

そのほかの所見として、たくさんあるんですけど、雄で赤血球コリンエステラーゼの増加、尿中バクテリアの繁殖、尿結晶の増加傾向（有意差なし）、副腎体重比重量の増加が雌で体重増加抑制、網赤血球数及び総ビリルビンの増加、Ht 値及びALPの減少、卵巣比重量の増加、肝びまん性脂肪化の減少、肝細胞肥大が認められております。

1,000ppm以上の投与群の雌雄でグロブリン減少、脾の洞拡張、雄で血中のALP、MCV及び網赤血球数の増加、プロトリン時間の延長、総ビリルビンの増加、血中グリコース及びトリグリセライドの減少等が認められております。500ppmの雌雄では、摂餌量の減少、ALTの減少、副腎実重量の減少、雄で体重減少、体重増加抑制、MCHの減少等が見られております。150ppmの投与群の雌雄で、脾の髓外造血及び組織球症の増加及び増加傾向が認められております。

本試験の無毒性量は、この結果から50ppm であると考えております。このことに関して、吉田委員の方から質問が寄せられております。

鈴木座長 どうぞ。

吉田専門委員 私がこれに対して疑問に思いましたのは、貧血傾向いわゆるMCVの増加、MCHの低下、MCHCの低下などは500ppm以上で認められているんですけども、申請者の考察によりますと、この50ppm 以上で脾臓に認められた病理組織学的所見は、貧血に関連するものがあるので、その点が不一致であるということがまず一つ。特に病理所見につきましては、脾臓の髓外造血亢進は、長期の貧血時に認められるということでもいいのかもしれないんですが、組織球症というのは貧血時には認められないので、組織球症という病理用語がいいかどうかは別として、その点で申請者側からの意見を聞きたいと思ったわけです。

鈴木座長 そうですね。貧血の所見と髓外造血はまあまあよいかもしれないですね。組織球症、ヒストサイトーシスというんですか。

吉田専門委員 ヒストサイトーシスというのは、むしろ、例えばニーマン・ピックですとか、そういう特殊な状態で組織球がものすごくものを貪食しまして、どんどん増えていくというようなことで使われるというように定義されていますし、ある種の一部では、例えば増殖性病変などにも悪性組織球症みたいなものも腫瘍の分類に入りますので、恐らく、これは組織球の増生、あるいはマクロファージの増生ということだと思うんですが、これについても申請者にもう一度確認をしていただければと思っております。

鈴木座長 これは病理の担当の方たちのところに写真まではついてきていないんですね。そうすると、言葉としても組織球症というふうになってきちゃっているわけですか。

津田専門委員 完全に間違いです。「症」をとれば通じますが、「組織球症」というのはど

こか間違えていると思います。

廣瀬専門委員 受託機関によっては、単なる組織球の増加を組織球症という診断名にする場合があります。

鈴木座長 機関というのは、それを見た場所の……。

廣瀬専門委員 そうです。前にもこういうコメントは出したことがあるんですけども、なかなか直ってこない。一度写真を提出してくれということで提出してもらいましたが、やはり、そのときも単に組織球が増えているという所見だけでした。恐らく、この場合の組織球症というの、単に組織球が脾臓で増えているということだろうと思います。

鈴木座長 そうは言っても、この報告書の中に「組織球症」と書きちゃっている以上は、そうではないかもしれないので、誤解を受けやすいので、これは確認する必要があるから、どうしても確認をするとコメントで出して確認しないとまずいということですね。

廣瀬専門委員 そうですね。

鈴木座長 恐らく、ここは今言われたように、病理学的な組織球症とは全く違った状況にあるはずなので、その点を確認したいから、きちんとしたコメントを返してほしいと。もちろん、それは組織写真でもよろしいし、見解、そういったことについての文献考察でも構わないし、どういう形であれ、きちんとこの状態を説明してほしいということですね。そうすると、ここでもう一つ貧血と関連するということがちょっと疑問だというふうに言われているんですが、その点についてはどういうふうに。

吉田専門委員 むしろ、脾臓における髄外造血亢進は貧血に対する反応性変化だと思うので、貧血が認められない用量で、このような変化が認められているのはどのように考えたらいいかということなんですね。

鈴木座長 それについて見解を求めると。単に貧血と関連する所見というのでは納得できないということですかね。

吉田専門委員 この所見によって、ほとんどの毒性が500ppm以上なのですが、150 まで下がっておりますので、コメントをいただければと思います。

鈴木座長 逆にこの場合は、この所見、150ppmで見られていて悪影響だとすれば、NOAELは50になるということですね。これが本当かどうか。これは組織球症の問題と併せてコメントを出しましょう。

廣瀬専門委員 それからもう一つあるんですけども、この中に2か所「肝びまん性脂肪化の減少」という所見がありますけれども、これはコントロールで肝臓のびまん性脂肪化があるという意味になります。この肝臓のびまん性脂肪化というのは、毒性所見であって、正

常ではあり得ない所見なんですね。だから、これも所見がおかしいんじゃないかと思います。

鈴木座長 そうすると、コントロールで見られている肝びまん性脂肪化というのは一体何かと。

廣瀬専門委員 ええ。びまん性脂肪化というのは、かなり肝臓に対する毒性が強くないと出てこないんです。

鈴木座長 これはどうすれば確認できますか、その変のところ。

廣瀬専門委員 本当に脂肪なのかどうかということを写真等で確認したいですね。

鈴木座長 そうすると、実験群で見られている肝びまん性脂肪化の減少ということと、その逆の現象であるコントロールでの肝びまん性の脂肪化、これは一体どのようなことなのかというのを明らかにしてもらわないと解釈が難しいということですね。

廣瀬専門委員 それから、3行目に「尿中バクテリアの増殖」とありますけれども、これは多分、尿を長期間放置しておいたためバクテリアが繁殖してきたんじゃないかなと思うんです。一般的にバクテリアが繁殖しているということは、尿路系に何らかの炎症があるということの意味するわけですが、膀胱の所見を見てもそのような炎症はありませんので、恐らく技術的な問題でバクテリアが繁殖したんだろうと思います。ですから、これは記載する必要はないかなと思います。

鈴木座長 除外してよろしいと。

廣瀬専門委員 ええ。尿結晶の増加傾向も有意差がないので、あまり意味がないんじゃないかなと思います。それからクレアチニンの減少、ALTの減少、それから脳実重量の減少というのがありますけれども、この辺も毒性学的には意味がないので、削除をしておいた方がいいかと思います。

鈴木座長 たとえ統計的に有意差が見られたとしても、入れることはないと思いますね。

廣瀬専門委員 そう思います。

鈴木座長 抜いた方が問題ないと思います。前の尿中バクテリアの繁殖と尿結晶の増加傾向というのは、本当に問題ないとしちゃって大丈夫ですかね、Wistar系でしょう？

廣瀬専門委員 カルシウムとか血中のミネラル等に特に異常は見られておりませんので、まず、問題はないと思います。

鈴木座長 毒性の所見として、それら関連するような膀胱とか腎臓、その辺に異常もなさそうなので、これは書かなくてもよいだろう。病理の委員方、皆さんそれでよろしいですかね。

よろしければ、これも抜きたいと思います。抜きます。

津田専門委員 もう一つ、「十二指腸壁肥厚」とその後「十二指腸粘膜過形成」とありますが、この資料を見たら、顕微鏡で見たら粘膜の過形成があったと書いてあるので、両方書くことはないと思います。

鈴木座長 それは、もしかすると十二指腸壁の肥厚というのが、肉眼解剖的な所見ですか。

津田専門委員 肉眼の変化と思われませう。

鈴木座長 それで組織病理的には十二指腸粘膜の過形成だったと。どちらか一つだけというか、少なくとも組織で見れば、それだけでよろしいということですかね。

廣瀬専門委員 肥厚と粘膜の過形成は必ずしも同じじゃないと思うんです。

津田専門委員 筋層肥厚してあるとは書いていないです。

廣瀬専門委員 壁の肥厚というのは、浮腫があっても肥厚するし、いろいろな条件で肥厚しますから、組織では何も書いていないんですけども。

津田専門委員 書いていない。だから、かえって誤解を招くと思います。

廣瀬専門委員 後で、メカニズム試験で十二指腸の壁の肥厚という同じようなものが出てくるので、これはここにあってもいいんじゃないかと思うんです。

鈴木座長 一応、肉眼解剖的な所見であって、まだその時点では組織学的な所見が確認されていない。一応、それを所見としてとっておく、入れておくという方がこの場合はよいのかもしれないね。どうしてもだめだということであれば、問題は、確認されたのは十二指腸の腸粘膜過形成ですから、それだけということでも悪くはないのですが、これはたしか腸粘膜過形成というのは、長く書くと十二指腸に腫瘍性的変化が……。

廣瀬専門委員 別の剤でも同様の所見がありました。

鈴木座長 そうですね。ほとんど同じ機序みたいなんです。

廣瀬専門委員 そのときも鉄欠乏性貧血があって、それで鉄の吸収を十二指腸粘膜から増加させるために十二指腸粘膜の過形成が起こって、最終的に腫瘍になるというようなことでしたね。

鈴木座長 ありましたね。

廣瀬専門委員 覚えていないですけども。

鈴木座長 そういったこともあって、ここはその意味では残しておいても特に悪いというわけではない。

廣瀬専門委員 先ほど触れましたように、実際に鉄をこの剤と一緒に投与したときに、十二指腸壁の肥厚を指標として効果を判定しておりますので、ここでは入れておいた方がよいと思います。

鈴木座長 よろしゅうございますかね。そうすると、ここでは組織所見に関連して3つほどコメントが出ることになります。

マウスの亜急性毒性試験について移りたいと思います。

高木専門委員 B6C3F1マウスを用いた50、150、500、1,000、1,500ppm投与による90日間亜急性毒性試験が行われております。

1,500ppm投与群の雌雄で血小板数の増加、雄で血色素量の減少、血中カリウム、総ビリルビン及びアルブミンの減少、胃のびらん・潰瘍、腸間膜リンパ節アポトーシス小体の増加が認められております。1,000ppm以上の投与群の雌雄で血中カルシウム及び総蛋白の減少、雄で白血球数、MCHの減少、血中ALPの増加、グロブリンの減少、脾実重量の減少、胸腺萎縮が認められております。雄で血色素量、血中クレアチニンの減少、卵巣比重量の減少が見られています。500ppm以上の雌雄で先ほどもありましたように、十二指腸壁肥厚と粘膜過形成が見られております。さらに雄では、MCVの減少等が見られております。150ppm以上の投与群の雌雄では血中トリグリセライドの減少、腎実重量の減少が認められております。雌で尿中窒素の増加、胸腺萎縮が見られております。50ppm以上の投与群の雄で尿中窒素の増加が認められております。この尿中窒素の増加に関しましては、50ppm群に関しては背景データの範囲内ということで、これに関しては投与による影響によるものではないと考えております。

本試験での無毒性量は上記の結果、雌雄とも50ppmとしております。

鈴木座長 関連して質問とか、コメントの追加等がございましたら、ここはこのままでよろしゅうございますかね。

津田専門委員 副腎X領域とは何ですか。

鈴木座長 Xゾーンですか、これはX領域とは訳さないですよ。Xゾーン、X帯。

津田専門委員 X帯というのは、要するに皮質か髄質か。普通、組織学では皮質、髄質であり、皮質はさらに細かく分類されていますが。

鈴木座長 Xゾーンというのは……。

津田専門委員 ヒトでは全く使いませんね。

鈴木座長 マウスでは割と昔からXゾーンというのを指標にして、所見を採ることがされてはいるんです。特に解剖とか正常の形態をやっている人たちの中で多くて、Xゾーン、ゾーンですから帯域、X帯というふうに訳するのが正しいんだと思います。雄と雌で若干性差が見られる領域だということになっています。機能等々も最近は恐らく、どういったステロイドを合成するかというようなことについて多少はわかっているんだと思うんですけども、

僕も最近のところをよく見ていないのでわかりませんが、ないわけではございません。

津田専門委員 わかりやすい表現にした方がいいと思います。非常に専門的な言葉になってしまうと、一部の専門家にしかわからない。

鈴木座長 そうでもないと思うんですが、これは一応皮質に属します。

津田専門委員 それなら皮質に相当と入れるとか、わかりやすい説明が要ると思います。

鈴木座長 もし書くとすれば、これは副腎皮質X帯というような形になりますかね。副腎皮質顆粒層とか、副腎皮質柵状層という意味の話のことで、書くとすれば、「皮質X帯」というふうに書けばよいと思うんですけれども。

それでは、そういうことでよろしゅうございますか。そのほかに問題になるような表現は、先ほどの、例えばクレアチニンの減少等々の問題と似たような話はマウスにはございませんね。

ありましたら、また後ほど御指摘ください。イヌの話に移りたいと思います。

高木専門委員 90日間亜急性毒性試験がイヌで行われております。ビーグル犬（一群雌雄5匹）に100、200、450ppm混餌投与で90日間投与しております。

450ppm群の雌雄で下痢と嘔吐、それから、先ほどもあります十二指腸壁肥厚と粘膜肥大が見られております。雌で体重増加抑制、摂餌量減少、血小板の増加、血中総蛋白の減少。200ppm投与群の雌で血中グルコースの減少が見られております。この200ppm投与群の血中グルコースの減少、背景データの範囲内であるということから、投与による影響ではないとしております。

この結果から無毒性量は雌雄で20ppm であるとしております。

鈴木座長 ラット・マウス同様に十二指腸の変化があるということで問題はないのかな。血中グルコースの点については、200、450ともに認められていて、200は背景データ範囲内だから問題がないというので、450のものは毒性所見としてとるけれどということで、NOAELを200にしているようですが、それで問題はございませんか。

高木専門委員 ただ、データを見るとドーズレスポンスが見られているので、これは単に背景データ、前回も何かあったような気がしますけれども、背景データ範囲内だから毒性の影響ととらなくてもいいというのも言い過ぎじゃないかと思うんですけど。

鈴木座長 100、200、450という形で3つのドーズを見たときに、共通して用量反応的な変化がない。200以上では有意な低下があるという意味ですね。

高木専門委員 数値としては用量反応的に減っています。有意差は200と450で。

鈴木座長 200ppmには、この指標以外に特に問題になるような関連する組織所見なり何なりの変化というのはいわゆるですね。

廣瀬専門委員 血糖はなかなか組織の変化まで出ないですから、用量相関性でこのように下がっていて有意差がついている。それは41日と90日の両方についているというのは、何か意味があるんじゃないでしょうかね。

鈴木座長 明らかに投薬の影響のような気がするんですよね。200ppmの血中グルコースの低下ですかね。これは毒性所見と見なかった理由について、さらに詳しく説明してもらわないといけないことになりますかね。

廣瀬専門委員 ちゃんと、それを説明してもらわないと。

鈴木座長 12か月はないの？

高木専門委員 次の長期試験では、400ppmの89日目の雌で血糖の有意な減少が見られていて、200、100では見られていません。

鈴木座長 ということは再現性はないということですか。

高木専門委員 長期になると出にくくなるみたいで、104ページです。180日と360日でも出ておりませんので。

鈴木座長 理由が悪くて、背景データの範囲内であるからというのではなくて、他の実験、同様な長期間の実験で再現性が認められないこととか、長期にわたった実験では、こうした影響は見られないからという形で除外する。そうすると、そこはこちら側でそのように書き直しをして、特にコメントを求める必要はないという形の対応でよろしいですかね。

廣瀬専門委員 用量相関はないんですよね、ロングの実験では。

鈴木座長 ないですね。

廣瀬専門委員 ロングのデータを見ればいいかなということでしょうかね。ですから、これは理由を書き直してもらおうということですね。

鈴木座長 そうですね。長期毒性のところでは、この結果は必ずしも再現していないので、背景データの範囲内であるという理由ではなくて、投薬の影響とは考えにくいという形で書き直したいと思います。

そうすると残りのラットの亜急性試験。

高木専門委員 ラットの亜急性神経毒性試験はWistarラットを用いて行われております。50、250、その上は雄が750と雌が1,500ppm投与で90日間投与されております。

1,500ppmの雌で体重減少、摂餌量及び飲水量の減少、前肢の握力低下が見られています。750ppmの雄では体重減少、250ppm以上の雄で摂餌及び飲水量の減少が見られており、い

ずれも部分も神経毒性は見られていないと報告されています。

以上のことから無毒性量は、雄で50ppm、雌で250ppm、神経毒性の無影響量は雄で750ppm、雌で1,500ppmであると考えられています。1,500ppmの雌で見られた前肢の握力低下に関しては、体重が減少しているから、それに関連したものであって神経毒性ではないとしております。

鈴木座長 どなたかコメントのある方おられますか。

ここまでのところで全体を見て、亜急性毒性全体で種を越えて見られるようなこと、その他で関係のあるようなことでコメントがございましたら。

なければ引き続き長期の慢毒の方に移りたいと思いますが、どうでしょうか。よろしくございますか。

廣瀬専門委員 貧血に対するコメント等はどうでしょうか、後に？

鈴木座長 何に対する？

廣瀬専門委員 貧血。貧血じゃなくて、十二指腸の過形成に対するコメント等はどうでしょうか。

鈴木座長 十二指腸の過形成は、多分、慢性もあってメカニズムのところも出てきますよね。忘れないと思いますから最後にさせていただきたいと思います。

ほかには何かございますか。今、貧血という話があったんですが、それについては、一応、先ほどコメントを1つ出すという話にはなっていますけれども。

なければ、慢性毒性発がん性試験の関連に移りたいと思います。よろしくお願います。

高木専門委員 12か月間の慢性毒性試験がイヌで行われています。ビーグル犬(一群5匹)に100、200、400ppmを混餌投与して、12か月間投与して実施しております。

400ppm投与群の雌雄で下痢・嘔吐、血小板数の増加、血中総蛋白及び総コレステロールの減少、雄で白血球数の増加、血中アルブミンの減少、雌で体重増加抑制、摂餌量減少、血中グロブリンの減少が認められております。

本試験の無毒性量は、雌雄ともこの結果から200ppmであるとしております。

それに関して質問が吉田委員の方から寄せられております。

吉田専門委員 この実重量の増加というものは、ほとんどのケースにおきまして、相対重量と両方が上がってきませんと毒性学的に意味がないものが多いことが、すべてではないですが、多いと思いますので、特にこの場合の腎臓の実重量の増加というのは、ここに記載する必要がないのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

鈴木座長 これは、多分そのほかの機能的な指標とか、組織学的な指標とか、そういった

ものに変化がないということで、この場合は恐らく、委員の言うように意味がないのだろうということで消してあるので、ここはそうなんですけど、一般論としていつもこうかというのはなかなか難しく、やはり、そのときの状況によって細かく見ないといけないことだとは思いますが、今回は除いてもよいというふうに僕も思いますね。

これについて何か病理の方々に、いや、そうじゃなくて、これでいいんだよというようなことがあったら教えていただきたいんですけど。

廣瀬専門委員 いいと思います。

鈴木座長 じゃ、どうぞ続いて。

高木専門委員 続いて24か月間慢性毒性試験。Wistarラット（一群雌雄各20匹）を用いた混餌投与試験が行われています。投与量は25、75、200ppm、投与期間は24か月です。後に同じプロトコールで発がん性試験が行われております。

200ppm投与群の雌雄で体重増加抑制、血中ALPの減少、雄で血中ALTの減少、精巣上体無精子症が報告されています。25ppm以上の投与群の雄で、精巣精細管変性が報告されています。腫瘍性病変は認められておりません。

この精巣の変化に関しては、精巣精細管変性は、精細管加齢性変化であり、病変が重度になると精細管萎縮となるが、精巣精細管変性と精細管萎縮を併せた精細管の加齢性病変発生では各用量群が差が認められないことから、精巣精細管変性は投与の影響ではないと考えられるとしております。

この結果から無毒性量は雌雄とも75ppmとしております。

鈴木座長 何かそれについて考察があったようですか。

高木専門委員 資料の21ページのところにあるんですけど、投与群で精細管変性の頻度が有意に増加したのは、ラット加齢性精細管変化について、病変が軽度なものを精細管変性とし、重度になると精細管萎縮と診断した結果、対照群において軽度の精細管変性に頻度が低く、精細管萎縮が高く、そういうふうな傾向が認められたということになっております。

鈴木座長 要するに命名の仕方、病変の程度の問題等々、それから対照群にもある変化であってというところで、加齢性のもだろうから。もう一つは生殖発生毒性、2世代の方で雄に300ppmでも影響が出ていないということから、加齢性というような表現でよいだろうということだろうと思います。発がんの方はどうなりますか。

高木専門委員 今に加えて次の同じ試験では、特に精巣は出ていないということも一つ根拠になるかと思えます。

津田専門委員 この精細管変性が云々というところの3行目、これは日本語として全く

意味の通じない言葉で、きちっと直した方がいいと思います。単語が並んでいるだけですから。

鈴木座長 具体的にはどうでしょうか。

廣瀬専門委員 簡単に言えば、精巣精細管変性は、その後しばらく削除して、「精巣精細管変性は、精細管萎縮の前段階の変化であり、精細管萎縮では、各用量群で差が認められなかったことから」というような、こんなことでいいと思うんですけど。

鈴木座長 そうすると、事務局の方よろしゅうございますか。「精細管変性は、精細管萎縮の前段階の病変であり、精細管萎縮では各用量群で差が認められなかったことから」という形に簡略化すると。

廣瀬専門委員 その3行目に、やはりALPの減少と血中のALTの減少とありますけど、これも特に記載する必要はないかと思います。

鈴木座長 そうですね。これは前から議論になっているところで、今回のところでも、これを書くことの意味は、特にあるとは僕も思えない。その表現で、「200ppm投与群の雌雄で体重増加抑制、精巣上体無精子症が」ということでいいのかな。「血中ALPの減少が、雄で血中ALTの減少、」というところ、これを削除。

津田専門委員 ということは精巣は要らないんですね。

鈴木座長 精巣精細管変性のところですね。

津田専門委員 精細管の前の「精巣」は要らないという意味です。

鈴木座長 そうですね。精細管と言っていれば、精巣以外にはあり得ないですからね。確かにそうです。その2か所になりますかね。

廣瀬専門委員 それからもう一つ、ラットの24か月の発がん性試験で、資料の中に、脾臓や顎下リンパ節のリンパ球過形成が200ppm以上で減少しているということになっているんですけども、これも裏を返すと、脾臓、顎下リンパ節の萎縮が200ppm以上で起こっているというようにも解釈できます。全体にこの試験ではコントロールに病変があって、被験物質を投与すると、その変化が減るといような所見が多いんですね。副腎皮質の過形成もやはりコントロールにあって、被験物を投与すると、それが有意に減少するといような表現になっています。これらの所見が、どのような意義があるのか聞いてほしいと思います。

鈴木座長 脾臓、顎下リンパ節の過形成の減少、あるいは副腎皮質の過形成の減少が投与によって見られる。これの意義はいかがかということですね。まだ、発がん性試験の大まかな説明がなかったように思うんですが、議論に入ってよろしいですかね。どなたがこの24か月発がん性試験(ラット)のところは説明してくださるのかしら。

廣瀬専門委員 ラットの24か月は、まだ説明していませんでしたね。

鈴木座長 慢毒と発がん性が別々になっているので。

廣瀬専門委員 24か月の慢毒ということは、普通だと1年間の慢毒をやるわけですけど、これは24か月をやったということですね。その下が24か月の発がん性試験ということになるわけで、これは先ほどの慢毒と同じ実験条件下で行われておりまして、200ppmの投与群で、肝臓では肝細胞の壊死、肝細胞の腺腫が増加している。雌では乳腺の腺がんのみですが、やはり増加しています。そのほか、75ppmの雌で腎の比重量が増加していますが、無毒性量が75ppmになっているのは、腎の比重量の増加を毒性に入れていないからですね。

吉田専門委員 入れていないですね。臓器重量は入っていません。

廣瀬専門委員 その理由は書いてありました？ 何ページだったか。腎臓の比重量はページ数で言うと……。

高木専門委員 127 ページです。

廣瀬専門委員 これも用量相関性に増えていることは増えているんですけども、恐らく、これに対応するような病理組織学的な所見がないというようなことなんでしょうか。

吉田専門委員 説明はされていないですね。

廣瀬専門委員 そうしたら75ppmを毒性ととらなかった理由というのも、これはNOAELにかかることですので、聞いていただきたいと思います。

鈴木座長 書いていないですね。腎比重量の増加、75ppmで見られる、この所見を無毒性所見ととらなかった理由ですね。

廣瀬専門委員 回答は大体想像はできるんですけども、一応、それに関するディスカッションというのは書いておいていただきたいと思います。

続けますけれども、この試験では200ppmで肝細胞の壊死、肝細胞腺腫が見られておりますが、in vitroあるいはin vivoの遺伝毒性試験ではすべて陰性という結果です。それに加えて肝臓で過酸化脂質を測定していますが、増加は認められていない。さらに、前がん的な変化と思われる過形成の発生頻度にも増加がない。それから肝細胞がんと肝細胞腺腫の合計でも有意差がありません。

申請者は、この試験機関における肝細胞腺腫の背景データは0～30%ですが、この試験では22%ですので、背景データの範囲内にあるという理由で、肝細胞の腺腫は偶発的な変化であろうとディスカッションしております。これはこれでいいと思います。

それから、雌では乳腺の腺がんが増加しておりますけれども、ほかの乳腺の上皮性の腫瘍の発生率では差がない。さらに、ホルモンのインバランスのときに増加する乳腺のう胞状

の変化、あるいは過形成の発生頻度でも差がない。さらに、この発生頻度は、背景データの範囲内とされています。このようなことから、これも偶発的な変化であろうと考えておりますけれども、これもこれでいいかと思えます。

鈴木座長 そうすると、問題は75ppm の話で、非腫瘍性病変のうちの腎臓の相対重量の増加……。

廣瀬専門委員 そうですね。そう大きな問題ではないとは思いますが。

鈴木座長 腎臓の相対重量の増加のところのデータを確認したいのですが、資料の何ページに出ているのでしょうか。

吉田専門委員 127 ページです。

廣瀬専門委員 一応、用量相関性に増えているので、有意差もついているので……。

鈴木座長 雄で200ppm、雌で75及び200ppmの腎臓の体重比が有意に上がっていると。そのところでは、肝臓、脳及び腎臓の対照群に比し統計学的に有用な変動が認められたが、いずれも平均最終体重の有意な減少に基づくものと考えられたとしてありますね。これが恐らく除外した理由になるのだらうとは思いますが、それでは納得はいかない。

廣瀬専門委員 そうですね。体重が下がるだけでしたら、それに相応して腎臓重量も下がるはずですので、比体重は増加するはずではないんですけれども、増加しているので、何らかの影響は否定ではできないと思えますね。

鈴木座長 絶対重量では差がなかったけれどということですよ。確かに影響ではないと断定するほどの問題でもない。影響の可能性を捨てきれない。したがって、これは聞いた方がよろしいということですかね。がん原性に関しては、特に問題にはならないと。

廣瀬専門委員 続いて、マウスの方は、B6C3F1で10、30、120、180ppmの4投与群で行われておりまして、180ppmでは、肝、腎の比重量が増加しているという程度です。120ppm投与群では、やはり腎の比重量が増加している。10ppm以上で精巣と脳の比重量が増加し、これは肝実重量が減少していますが、これは実重量だけですので、これも特に記載する必要はないかと思えます。その程度の軽い変化が見られている程度です。腫瘍性病変については、投与により増加しているものは認められていません。

下の4行は、各投与群で認められた臓器重量の変化は、用量相関性がなく、あるいは臓器重量変化に関連する病理組織学的な異常を伴わなかったことから毒性学意義はないものと考えられるというようなことでいいと思えます。各投与群で10ppmと指定した方がいいですね。

NOAELは120 の下の30ppm で、よろしいかと思えます。

鈴木座長 追加その他ございますでしょうか。コメントは。

津田専門委員 毒性試験で、例えば13ページのイヌのところ血液のデータですが、すべて「血中」と書いてあるんですが、本当にいいんですか。

廣瀬専門委員 血清か血漿か。

津田専門委員 血中総蛋白と血清総蛋白とはどう違うのでしょうか。

廣瀬専門委員 厳密には違ってきますね。

津田専門委員 違って来るはずですよ。

鈴木座長 グルコースという場合、シールム、プラズマ、グルコース、厳密にはみんな違うんですね。総蛋白のところ、血中ね、これはやっぱりきちんと正確に血清なのか、血漿なのかということで、確認した上で直してもらいましょう。その方がいいですよ。いろんなところにこの表現が出ていると思います。

十二指腸の問題が残るんですけども、これはまた後ほど議論することにしたいと思えます。特に代謝の関係の方で、今までの一般毒、慢性毒性、発がん性までのところで、十二指腸を除きますけれども、関連のあるコメント等々ございましたら。

なければ、生殖毒性の方に移りたいと思えます。よろしくお願いします。

江馬専門委員 2世代繁殖試験は修正したものをお渡ししています。資料の161 ページを見ていただくとわかるんですが、75ppm 投与群以上でF₁ の妊娠7~14の体重増加抑制が出ております。それで、このことは後ろにコメントで書きましたけれども、これはちょっと実際の数値が探せなかったこともあります。申請者の書類には、このことについて考察がなかったので、私は薬物の影響だろうというふうにこれを判断すると、雌の親動物のNOAELが25ppm となります。児の方につきましては、300ppmでここに書かれておりますような変化が出ています。

それから、これはF₀ の着床数も75ppm 以上で減少しているんですが、これはたまたまコントロールと25ppmが高い値が出ている。F₁ で見ますと、F₁ のコントロールの着床数が14.5、F₀ の減少したという着床数の値が14.5と14.4ですので、これは薬物の影響とは考えにくいと思えます。

書いたとおりでコメントは、妊娠の7~14の体重増加についてコメントするという。それで、NOAELが25ppmとなりますと、この剤の一番低いNOAELとなりますので、ここは聞いておきたいと思えます。

鈴木座長 多分、僕もこれは記載の中で論理矛盾があるなど。恐らく、ここの14ないし15週のところでしたか、体重の減少、増加率の低下、これは影響と考えないといろんなと

ころで矛盾してくる話になるんじゃないか。

江馬専門委員 少なくとも、数値を見て、申請者の言い分は聞いてみる必要があると思います。

鈴木座長 わかりました。決めつけてもいいなと思ったんですが、一応聞いておきますか。

江馬専門委員 一番低い値になるので、ちょっと……。

鈴木座長 慎重に聞いてみましょうと。ここをなぜ影響としなかったのかという形の質問にしたいと思います。恐らく、これは複数の方がそう思われると思うんですが、このところは影響と考えないと、全体の首尾一貫性といえますか、それがなくなっちゃうので、NOAELが変わってくるということになります。一応、それは念頭においていただきたいと思います。質問を出します。

続いてどうぞ。

江馬専門委員 発生毒性ですが、これは検察したカーカス重量減少は、妊娠子宮を除いた補正重量増加ということで言い表わされるのではないかと。それで、兎動物の一番低いドーズから、変異と化骨遅延が出ているんですが、10mgから出ているものは25mgで有意差はない。それほど投与量に対応しているわけではないので、これは影響ではないというふうに見ました。

それで、変異のところの増加は、一番高いところ50mg/kg で腎盂の拡張、それから頸肋、胸骨分節の骨化不全、それらが出ているので、これをとって胎児動物でNOAELが25mgとなるのではないかというふうに読みました。

ウサギの発生毒性試験ですが、全胚吸収の母体が10mg/kg から出ております。それで20mg/kg では、着床後の胚死亡率が有意に増加しておりまして、10mg/kg でも着床後の胚死亡率の上昇傾向があると。これをNOAELの根拠としまして、NOAELが妊娠動物、兎動物で5mg/kg だろうと思います。

それから、奇形のところの文章を消しましたのは、奇形の発現頻度というのは型別に見るのが普通で、全奇形胎児が有意差があるほど増えてくれば、型別に見ても、それは反映されるだろうと。型別に見てみますと、差がそれほど大きくない。全奇形の胎児は増加しているのは、コントロール7例、20mg、一番高いドーズで10例、母体にして7例と8例。発現率が上昇したのは、ここで生存胎児数が減っているのので、パーセントとしては差が出たということだと思います。念のために外表、骨格、内部器官の奇形の型別の発現頻度と統計解析の結果及び使用動物の背景データを示して、催奇形性についてコメントすることというふう……。

鈴木座長 なるほど。出しましょうということね。

江馬専門委員 いいえ、消した文面が深刻なので。これの最後の表を見ていただいたらわかるんですが、母体毒性を否定できないところで、母体毒性発現量での催奇形性は否定できないというたたき台の文面がありますので。

鈴木座長 最後のところ、これね、ウサギの消してある部分ね。

江馬専門委員 はい、念のために聞いておいてもいいと。

鈴木座長 どうでしょうか。今のは、型別で通常判断しますよというのは、薬物などの影響が加わった場合に、時期特異性と言われたり、あるいは、薬剤特異性というふうに言われたりするんですが、同種の奇形が腹の中で増えるというような特徴がありまして、そういうのが見られると、明らかに催奇形性ありという言えるのですけれども、ここでは全部の子どもを用いて、いろんなタイプのものごっちゃにして話をしている。それを分けてみたらどうなんだというのを一応やったださったんですけれども、なお念のために、申請者が自分でその点を確認しろという意味ですよ。

江馬専門委員 はい、そうです。

鈴木座長 それで納得した上で申請の方の話をしてくれと、こういうことですね。

江馬専門委員 はい。

鈴木座長 僕もその方がいいんじゃないかと思えますね。そうすると、今ちょっと問題になっていた、これは今、評価書のところの21ページの表のウサギの発生毒性試験のコメントに属するところでしょうか。母動物の毒性発現量での催奇形性は否定できないとして、これはたたき台で今消してあるので問題はないんですが、この件について、自分たちで修正ができるだろうと。そういう非常にやさしい配慮だというふうに思います。その方がよろしいのではないかというふうに思います。僕も同意しますので、この線でいきたいと思います。

そうしますと、遺伝毒性がありますので、そちらの方をちょっと……。

太田専門委員 遺伝毒性は17ページの表4を見ていただきますと、リストになっておりますが、細菌を用いた復帰突然変異試験、それからラットの初代培養の肝細胞を用いた不定期DNA合成試験、チャイニーズハムスターの培養細胞を用いた染色体異常試験、同じくチャイニーズハムスターの培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験。それからin vivo では、小核試験をやっております、いずれも、結果は陰性になっております。

細かくデータを見ますと、最初の復帰突然変異試験では、用量のとり方がちょっとラフで、公比が5になっているので、そのところは、本来はもう少し細かくとってほしいところがありますけれども、データを見る限りでは、再現性等を確認しておりますので、陰性と結論

するのに特に問題はないかと思っております。

それから、代謝物に関しましては、先ほどから議論が出てきております土壤中での分解物でありますM01とM02ですか、それから、水中の光分解物でありますM60、M62及びM76に関して試験をやっておりますけれども、いずれも結果は陰性であります。

ということで、遺伝毒性の方に関しましては、問題のあるようなことは特にありません。

鈴木座長 ありがとうございます。先ほど話があったようにM07に関しては、動物代謝試験でも出てきているので、原体の毒性試験の中に入っているということで関係ないということですね。

林委員、何か追加ありますか。

林専門委員 特にございません。

鈴木座長 どうもありがとうございました。そうすると残っているのがその他の毒性試験として、発がん性、それから血液毒性、貧血、鉄代謝、それに十二指腸の増殖性に関連してのこと、いわばメカニズムに触れる試験がございます。これはどなたにお願いしましょうか、担当が決まっていないんですが、一応、一般毒性と慢性毒性の関係の方でこなしていただくかなと思うんですが、いかがでしょうか。

高木専門委員 最初の2つを私が。最初はラットを用いた肝過酸化脂質測定試験、これはラットの肝発がんに絡んで測定しております。Wistarラットに14日又は28日間混餌投与、75と200ppmで混ぜて過酸化脂質、あるいはチオバルビツール酸反応生成物を分析して特定しております。その結果、TBA反応生成物の増加は認められておりません。むしろ200ppmでは有意な減少、これは14日間です。28日間でも70と200ppmでそれぞれ対照群に比較して有意な減少が見られております。

ということで、ピラクロストロピン投与の肝臓に対して酸化的ストレスの影響は及ぼさないと考えられたと結論しております。

鈴木座長 つまり、酸化ストレスが肝発がんの原因とは考えられない解釈していいわけですね。これについては何かコメント、その他ご意見ございますでしょうか。特に問題なくて、これは認めてよろしいということでしょうかね。

肝発現についての実験は1つ、in vitroの溶血試験というのがございますが、これを……。

高木専門委員 これは貧血作用と絡めて試験を行っております。ウサギ赤血球を用いて、0.1%の濃度でピラクロストロピンを2時間半インキュベーションしても、溶血は特に認められなかったということから、ピラクロストロピンがダイレクトに溶血する作用はなかったということが示されております。

○鈴木座長 ということは、ピラクロストロピン原体が赤血球に直接作用して、溶血を起こすために貧血が起こるといわけではないと解釈できる実験データであるということになりますか。

高木専門委員 そうですね、少なくとも原体に関しては。

鈴木座長 そうしますと、その他の機序として、3番目の問題なんですけれども。

吉田専門委員 残りの2つ目を説明いたします。

Wistarラット（雌雄各10匹）を用いて、14日間本剤を0、50、500、1,000、1,500ppm混餌投与して、血清値及び尿中の鉄分解試験を実施しております。この投与量というのは、90日亜急性毒性試験におきまして、十二指腸の粘膜過形成が1,500では認められております。その結果ですが、500ppm以上の雌雄で血清中の鉄濃度の減少が認められております。血清中のトランスフェリン及び尿中の鉄排泄量については影響は認められておりません。

これらの結果から、十二指腸の粘膜の肥厚及び粘膜の過形成というようなものは、本剤の持続性の血清鉄欠乏が生じて、その鉄吸収要求が亢進した結果であるというように結論しております。

この500ppmというのは、亜急性毒性におきまして、貧血傾向が認められた量でもありません。50には認められておりません。脾臓の髄外造血亢進のあった150は、この試験では行われておりません。よろしいでしょうか。

鈴木座長 茶々を入れるようですが、どうして血清鉄が低下するのかということについては、何か書かれておりましたでしょうか。

吉田専門委員 どこにも書かれていないと記憶しております。

廣瀬専門委員 単に十二指腸での吸収が抑えられということは書いてありますけれども、その原因については書いていません。

鈴木座長 よくわからないから、十二指腸で鉄吸収が抑えられるというのが原因になって鉄が欠乏して、鉄が欠乏すると、吸収しようとして十二指腸の粘膜が大きくなったんだと、細胞がね。本当かな。

廣瀬専門委員 この2冊目の資料の2番目、黄色い紙の2番目の5ページ目に鉄の補給試験というのがあるんですけども、この要約が書いていないんですね。これは非常に重要なデータなので、後で追加していただきたいと思います。この鉄の補給試験では、十二指腸の変化が鉄剤の投与で抑えられるかということについて検討しております。実験は雄では2週間、雌では1週間と短いんですけども、この剤と鉄剤、鉄剤としては鉄の錯体を用いておりますが、これらを同時に投与したという実験です。

その実験の結果が表の6に書いてありますが、鉄を同時に投与すると、本剤だけに比べて、若干十二指腸の重量は低下しています。次のページに十二指腸の肉眼的観察としまして、十二指腸壁の肥厚の発生頻度が4,500ppmの雄では、8例が鉄剤の投与によって2例に減るといような結果が出ております。ただ、十二指腸重量の変化を見ても、それほど劇的に減っているというわけではありません。500 ppm では、逆に相対重量は鉄を投与することによって増加しており、鉄剤投与の効果がいま一つクリアじゃない。

それに加えて、この試験では壁の厚さは見ているんですが、粘膜の状態については全く見ていないんですね。本剤の投与では、十二指腸粘膜に過形成がくるんですが、粘膜の状態、特に細胞増殖がどうなるかということについて全く触れておりません。少なくとも、十二指腸粘膜の細胞増殖が本薬を単独で投与したとき、それから鉄剤を同時に投与したときで、果たして減るかどうかということは、最低限見ておいてほしいと思います。

鈴木座長 これは、今の保存されている組織にPCNAかなんかかければできますよね。

廣瀬専門委員 はい、そうですね。

鈴木座長 それを要求しましょうか。

廣瀬専門委員 はい。

鈴木座長 そうすると、まだ確認はされていないけれども、鉄を投与することによって一部高濃度の群では十二指腸の壁の肥厚の発生頻度が減るといようなことからすると、その(3)のところの血清鉄の減少のところでは、血清鉄が減少して、そのために十二指腸粘膜が過形成を起こすんだよというところは一部信用できるかもしれない。

廣瀬専門委員 発生頻度はかなり減っているんですけども、実際の十二指腸重量はあまり鉄剤投与してもそんなに変わらないので、鉄の吸収の問題だけで解決できるかどうかはわからないんですけども。

鈴木座長 それにしても、鉄補給試験のことを、その他の試験の中で1つこの中に含ませて、さらに今の話ですと、細胞増殖について、PCNA染色をして確認をしてみたら、もう少し強い根拠が出てくる可能性が高いと。

次のB₁₂同時投与の話も類似の鉄吸収のところとの関係なんですけれども、その辺はちょっと……。

吉田専門委員 今、鈴木委員がおっしゃったとおりで、ビタミンのB₁₂ Wistarラット(雌雄各12匹)に28日間混餌、0及び1,500ppm、これは先ほどの実験の高投与量群になります。これを混餌投与して、同時にビタミンB₁₂を0と0.1 ミリリットル皮下投与したところ変化はなく、先ほどの実験と同様に血清鉄の低下及び十二指腸重量の増加があったということから、

ビタミンB₁₂を投与しても抑制していないというような結論です。ビタミンB₁₂は関与していないということです。

鈴木座長　そうですね。ビタミンB₁₂を非経口的に投与しちゃっているから、胃から出てくる内因子というのはなくてもB₁₂は吸収できちゃうわけですよ。だから、そうすると、このB₁₂を打って鉄の量は変わらないということは、B₁₂のところでの問題じゃないということです。これはわりとそれなりに話ができる。だけど、結局、一種の鶏と卵みたいな話なんですけれども、本当かというところがいま一つはっきりしない。これはやはり1つ手がかりになるのは、先ほど廣瀬委員の方から言われているようなPCNA染色を鉄補給実験のところでも補ってもらいたいんじゃないかということなんですけどね。一応ここまでとりあえずお話をして、最初のときの約束の問題と関係するんですけれども、代謝のところでも腸管にものがたくさんたまっているように見える。この話とここのメカニズム試験との関係のところ、今とりあえず何か言えることというのは代謝の委員方はございますかしら。

出川専門委員　遅れて来てすみませんが、今の点でお話を聞いたんですけれども、血清中の鉄等々が減る1つの原因として、この化合物がキレーターとなり得るということですが、私もそのような可能性が十分あるのではないかというふうに思います。腸管からの吸収がかなり抑えられちゃう可能性があるのではないかというふうに思います。

それから、鉄イオンを与えても、あまり回復がないと。増殖等々の関連ではあまり関係がないというようなことでありましたけれども、ひょっとすると、この化合物は非常に複雑で、1ページ目の化学構図を見ていただければよろしいかと思うんですけれども、ピラゾール骨格を持っていますよね。これは多分、スピントラッパーとかラジカルトラッパー的な働きを多分持っていると思うんです。鉄イオン等々をやると、フェントン試薬というか、そういった形で酸素ラジカル等々がたくさんできる状況ができる可能性が考えられます。それが、この剤のトラッパーとしての働き、キレーターとしての働きで、抑えられることも考えられます。いろいろ起ってもおかしくないかなとも思うんですけれども、ちょっと考察が難しいかもしれないですね。ただ、鉄の吸収に関して言えば、かなりキレーターとしての意味合いがあるのではないかというふうには感じましたけれども、以上です。

鈴木座長　確かに鉄のキレーターとして作用してしまうと、吸収が落ちるというところは説明するかもしれませんね。

もう一つの問題が代謝のところ、胃とか腸管に比較的長くとどまる。これが一体何なんだということと同時に、この十二指腸粘膜の増殖性の変化ですかね、この辺のところには何か関係があるのかというようなことなんです。どのみち、そこは実験も何もしていないので

しょうがないんですよ。それ自体がどうだということは言えるのは何も言えないということなんですけれども、これもやっぱりコメントの形で今の現象を結びつけながら、何をどういうふうにして見てもらえば、もうちょっと我々が理解しやすくなるし、NOAELの設定のところ非常に役に立つという形になるんですけれども、何かその辺のところとの関係で。

出川専門委員 1つは、キレーターとなるかどうかという確認をしていただければよろしいかと思うんですね。親化合物自身が鉄のトラッパー、いわゆるキレーターとしての働きを持っているかどうか、また、その脱メトキシ代謝物にキレーターとしての働きがあるかどうかを確認していただければ、よろしいのではないかというふうに思います。

あと先ほど言いましたラジカルトラッパーについては、それはそれでできるかと思うんですけれども、そういう可能性が、生物反応を起こすかどうかわからないので、そこまでやってもらう方がいいかどうかはちょっとわからないんですけれども。

鈴木座長 先ほど、廣瀬委員の方からこの物質に関して議論をという話だったんですが、今までの議論の中で全部含まれておりますでしょうか。それとも……。

廣瀬専門委員 もし、鉄剤の投与でほとんど影響がないとなると、委員がさっきおっしゃっていたように、鉄とこの剤が反応して、フェントン反応を起こして、鉄がほとんどきいていないというようになってくる可能性もあるわけですか。

出川専門委員 推測でしかないんですけれども、鉄イオンが適当な量、過剰にあると、細胞がそれを取り込んだ時、いわゆる酸化的ストレスというか、過酸化反応がすみやすい状態になると思うんですね。化学構造を見ると、この化合物はできてきたラジカルをトラップする働きがあると思うんで、ある意味では、保護的に働いているはずなんですけれども、このものもラジカルとして残りますので、それが結果として悪さをしている可能性もあるわけですよ。

廣瀬専門委員 十二指腸に対して。

出川専門委員 ええ、細胞の中で。その辺が本当にそうなるかどうか、推察を越えないので何とも言えないんですけれども、そういう可能性もあるかなと思ったんです。

鈴木座長 データが足りないというのも若干ありますので、しょうがないんですけれども、いずれにしても、何らかの形で追加資料を要求しないと、ちょっとこれ以上の議論は無理だろうというふうには思います。それで、もし今までの話のところでの議論が大体済んでいるということであれば……。

出川専門委員 今言ったラジカルトラッパーになっているかもしれないというもう一つの実験的根拠は、例えば17ページの過酸化脂質を見たときに、通常にこれを与えたときに

過酸化反応が抑えられているわけですね。これは、ラジカルスカベンジャーとしてこのものが働いて、それで抗酸化作用が出ているんじゃないかなとも見えるんです。ただ、トラップした剤は少々安定なラジカルになるはずですから、それがたまと、細胞に徐々に何か悪さをするような可能性もないわけじゃないと思うんです。腸の反応においてはどうなっているのかちょっと複雑じゃないかなというふうに感じたわけです。

鈴木座長 そういうこともあるか。そうすると、ラジカルトラッパーとしての話というのは、疑っている根拠がないわけじゃないよということで、その辺についても、そうすると、何か実験的な根拠なり何なりをもう一度示してくれという方がよいのでしょうかね。どのみち、反応自体、相当複雑な話になって……。

出川専門委員 そうですね。ですから、この化合物のいろんな体内での性質をきちんと見極めるために、場合によってはデータを出していただいたらよろしいのかもしれません。

鈴木座長 いずれにしても、どこかで多分、NOAELを設定する用量のところが変わってきそうな話があるあって、十二指腸粘膜に関する問題と、それから、鉄並びに貧血のところというのは、ある程度もう少しメカニズムを追求していかないと、NOAELうまく設定できないという印象がありますから、追加資料を要求しましょうという点では一致できると思うので、あと、ここにどういうことかというのを確認する手順に入りたいと思います。

ちょっと事務局にお聞きしますが、総合評価のところを、こういうふうな形で追加資料を要求する場合にはやるんでしたっけ。

木下課長補佐 前回はやらなかったと思います。

鈴木座長 そうすると総合評価のところは、幾つかは回答資料等々の話も組み込まれている話なんですけど、今の議論の中に含まれていると感じておりまして、追加資料についての確認をすれば、この剤については終わるのではないかというふうに思います。

順不同になるかもしれないし、言い落としがあるかもしれないので、適宜追加していただくようにしていただいて、最初の方から確認していきます。

まず、代謝の方の関係では2つあります。1つは、今、最後に議論していたこの剤が鉄のキレーターになっている可能性があるのではないかと、あるいはラジカルトラッパーとして作用している可能性があるのではないかとということで、これについて追加資料を出してほしい。意味としては、仮に鉄のキレーターとなっていて、消化吸収のところが遅れるはずだから、血清鉄の低下というようなところについて根拠を与える可能性があるから。ラジカルトラッパーに関しては反応の問題として、こここのところで複雑な反応があるかもしれないけれども、抗酸化作用の問題、逆に細胞増殖の話のところについて、説明を与えるかもしれない

からということになります。

2つ目の問題は、代謝のところでは低用量・高用量のいずれでも、並びに腸管で高濃度の貯留があるので、これが吸収されたものが上皮細胞もしくは腸管にとどまっているのか、一旦吸収されて、それが血行を介して再び腸管ないし胃に戻ってきているのか。その点について明らかになるようなことを考えてくれという内容だったように思いますが、それでよかったのかな。

小澤専門委員 先ほどちょっと申し上げましたかもしれませんが、排泄の組織内の残留量の低下の速度というのは必ずしも遅くないように思うんですね。しかしながら、短い時間でどの程度洗ったかという議論もあったわけですが、粘膜とのある程度の相互作用の結果として高残留性が認められる。それについて、十二指腸の肥厚あるいは粘膜過形成との関連について考察してくださいというような言い方がいいんじゃないでしょうか。

鈴木座長 わかりました。事務局の方で、その辺、併せて修正していただきたいと思えます。特に十二指腸の過形成等の病理変化との関連性について、高濃度で残留することについて考察をしてほしいと。それからM07の話はなくて、そうすると、植物土壌の方はなかったと思いますね。追加資料というわけではございませんが、若干連絡をしておいていただきたいのは、代謝の経過図、反応式等々についてより詳しく、特に植物等で二糖がかかわるような話のところはきちんと順番を細かく書くようにという要望があるということです。それ以外には、多分、植物・土壌関係はなかったと思います。

毒性の方では、ラットの亜急性毒性は議論で済みましたね。これは90日間ラットのところでは3つほど問題がございまして、1つは、組織球症ということに関して、これは組織球の増加であって、組織球症とは違うのではないかということで確認をすべきであるという、ここは何か確認できるものを示してほしいと。もう一つは、いわゆる組織球症、もしくは髄外造血は特に貧血の2次的な反応と考えられるので、貧血の見られないところで髄外造血があることについてどのように解釈すればよいのかという点について考察してほしい。それから3つ目が、肝臓のびまん性の脂肪化が投与分で低下しているということであるけれども、対照群でこの所見があるのだとすると、これは一体どういう意味を持つのかということについて解説をしてほしい、考察をしてほしいというものだと思いますが、亜急性毒性のところは、その3つでよろしかったですかね。

吉田専門委員 2つ目の貧血のところですが、髄外造血は貧血の指標としていいと思うのですが、組織球がここに今、吉田よりと書いているとおりに、貧血が出現するという根拠も示していただければと。普通は組織球症というのは、例えば、ヘモジデリン沈着の増加とか

そういうようなので……。

鈴木座長 組織球症と貧血との関連についても言及しているけれども、それについて、ちゃんと説明をしろということと、髄外造血の亢進については言われるとおりなんです、ただ、髄外造血増が、貧血が見られていない用量でも出てきている。それについても説明をとという話があったように思うんですけれども、ですね。

吉田専門委員 そうです。

鈴木座長 混ぜると、結局4つになっちゃうのかな。肝臓のびまん性脂肪化に対しては今のようなことでよろしいですかね。

それから、マウスについては、書き方ですから問題はない。Xゾーンですから。

それから、90日のイヌの試験のところも、先ほどは、要するに背景データの範囲内であるという理由が理由にならないということで、他の試験等々と併せたらどうのということで、書き直すということなんです、これはここの委員会として書き直せばいいことだというふうに思っていたんですが、メーカーにそのように考察をし直せという形で追加資料かなんか出しますか、それとも、どちらかがいいでしょう。

廣瀬専門委員 こっちであんまり書き直しちゃうのはよくないんじゃないでしょうかね。一応、向こうに投げて……。

鈴木座長 納得の上ということであれば、特にグルコースの減少について、背景データの範囲内であるということについては納得できないので、合理的な理由を示すことということになりますかね。

廣瀬専門委員 そんなことで。

鈴木座長 24か月の慢性毒性のところは、これは表現の問題ですから問題はないですね。

24か月の発がん性試験では、がんについては特に問題はないんですが、対照群で起こっている問題、もしくは腎比重量の問題等で若干コメントがあります。特に75ppm 以上の雌で腎比重量の増加と認められているのだけれども、これを薬物の影響としなかった理由を示してほしいと。これは当然NOAELに影響してくるからです。同じく、脾臓あるいは顎下リンパ節の過形成が減少すること。副腎皮質の過形成が減少することなどのように、対照群である程度の病変が見られており、投与によって、それは減少するという傾向が随所に見られるので、それらについてどう解釈したらよいか見解を問うということになりましかね。

マウスについては特になかったと思います。

生殖発生毒性では、これはなかなか重い話が出てきておりまして、まず、2世代繁殖試験では、75ppm のF₁ ……。

江馬専門委員 75ppm 以上のF₁ の妊娠7～14日の体重増加抑制を毒性所見としなかった理由です。

鈴木座長 2世代生殖試験の5行目ぐらい、後ろの方、75ppm 以上の話で、体重増加抑制をF₁ の毒性試験をしなかった理由を述べよ。これもNOAELが変わってきます。

同じく発生毒性のところ、ウサギのところの催奇形性なんですが、これについては、基本的に奇形の型別を行って適切な統計処理を行うなど、高用量で見られた催奇形性の現象が本当に本薬に起因するものか否かと確認すること。それでよろしいですかね。

江馬専門委員 はい。

鈴木座長 という形のコメントというか、追加資料が必要である。遺伝毒性はない。

それから、その他の毒性試験のところ鉄補給試験の話があって、鉄補給によって一見十二指腸の重量が低下したり、肉眼的な壁の肥厚の発生頻度が低下しているように見えるが、実際には粘膜でどのような変化が起こったのか見ていない。特に増殖性変化については触れていないので、保有している標本についてPCNA染色を施して増殖性の抑制が鉄投与によって起こるのか否か確認してほしいと。

多分、メモしていたところからすると、以上の諸点だと思いますが、いかがでしょうか。

よろしければ、特に意見がなければ、とりあえず、ピラクロストロピンについては終わろうと思いますが、当初、1時間半で終わるつもりだったんですけども、倍近くかかってしまいましたね。非常にややこしい剤であるのは事実なので仕方がないと思うんですけども、どうしましょう、ちょっと休みますか、このままやるときついですよね。約10分ぐらい休憩して、55分から始めたいと思います。

(休 憩)

鈴木座長 時間になりましたので、再開したいと思います。

次の審議は、ベンチアバリカルブイソプロピルという剤でございます。これについては審議を始めてよいのだと思います。恐れ入りますが、代謝の方からよろしく願いいたします。

小澤専門委員 では、代謝試験の結果について御説明申し上げます。

本剤の標識部位が2種類ありまして、ベンゼン環側を¹⁴Cで標識したものがBz 標識体、それからちょうど構造的にValが入っている部分があるんですが、そのVal部分を¹⁴Cで標識したものをVal標識体と称しまして各種の試験を行っております。

投与量としては、5mg/kg 体重、これは毒性試験で無影響量に相当するようです。それから、高用量ではその80倍、400mg/kg、これはLD₅₀としては、5,000 mg/kg を超えるんですけども、1,000 mg/kg を目標としたとしても、投与液が不均一になってしまうというこ

とで、1,000 という投与量もとれないということで、妥協的に400 mg/kg にしていると注釈がございます。このような用量設定で単回経口投与をやって、動物体内運命試験を行っております。

11行目以下、投与後168 時間で尿中排泄に関してかなり広いパーセンテージとして見ることになってしまいますが、8~24%がベンゼン環標識体の値となります。それからVal標識体ですと、7~22%ということになり、糞中ではBz 標識体で67~82、Val標識体では63~83%が排泄される。48時間後の胆汁排泄について、用量間で明らかな差が認められるとありまして、ここに数字が書かれておりまして、この数字は結構だと思えますが、その用量間の差というのは、高用量で吸収が飽和するということによると考えてよろしいかと思えます。

それから、17行目から血漿中放射能の濃度推移について書かれております。特筆すべきところは、Bz 標識体とVal標識体の間で高用量投与群では、最高血中濃度がかかなり違うということが特筆すべきところですが、18行目のところの高用量投与群では7.5 ~ 8.06というのがベンゼン環標識体です。それに対して19行目のVal標識体については、25.69 ~ 34.67と数倍の最高血中濃度に違いがあります。とは言うものの、この差をマスバランス的かどうか、埋めてくれるデータがちょっと見つからないんですけれども、その現象としてはそういうことであったということです。

それから、半減期については、低用量群、高用量群でそんなに目立った違いはない。それはBz 標識体でもVal標識体でも言えますけれども、やはり標識体の違いによって半減期の生の値はかなり違ってくるということで、そのベンゼン環標識体の部位とValの標識体の部位との間で開裂が起こる代謝物が出てくると、そうとしか考えられないんですが、実際にそういう代謝物は1つあります。ただ、そんなに開裂がメジャーな代謝産物というわけではないようです。

23行目から投与後の組織分布について書かれておりますけれども、いずれの標識体についても、分布としては肝臓と腎臓で高いということでありまして。それから、低用量群では6時間以内に、3µgeq/g 内外と、高用量群では8時間後に91~109 µgeq/g ということでありまして。

腎臓における最高濃度というのがここに書かれておりまして特に問題はありませぬ。低用量群、高用量群、ともに数字も結構です。それから、組織内放射濃度は速やかに減少しまして、168 時間後には投与量の1%以下になるということで、組織残留ということから、あまり大きな問題はないのではないかと思います。

それから、代謝物として検索がされていまして、29行目から尿中排泄別からは未変化体が見られない。それから、主要代謝物としては、M-15、M-18、M-19と書かれておりますが、M-15だけちょっと説明させていただきますと、たたき台の1ページのところに構造式がございますけれども、これのベンゾチアゾール環、つまりベンゼン環なんですけれども、ベンゼン環の水酸化が起こった代謝物がM-15です。それが主要代謝物ということになります。

それから、糞中の排泄物では未変化体が少しあって、先ほどのM-15がやはり主要代謝物として見られるということでもあります。それから、高用量群では吸収が悪くなったのではということも反映して、未変化体が多く割合を占めております。

それから血漿中、肝臓中、腎臓中からは、やはり未変化体とM-15が認められるということでもあります。それから胆汁中からは未変化体はなくて、主要代謝物としてB11が認められるということですが、B11というのは、コンジュゲーションのグルクロナイド抱合体であります。それは書いてあります。35行目にベンチアバリカルブイソプロピルの水酸化物のグルクロン酸抱合体であります。

それからマイナー代謝物として、先ほどM-15などが認められております。先ほど両標識部位の間の開裂が認められるということもちょっと申し上げましたけれども、そのことが38行目のところに書いてありまして、アミド結合の開裂も認められたということがそれに相当します。

それで主要代謝経路は、基本骨格の水酸化及びその抱合化ということです。それから、主要ではないので、その次に書かれているんですが、アミド結合の開裂ということ。それから、エポキシド体の中間体があるようなんですけれども、その中間体を経てエポキシドはグルタチオン抱合を非常に受けやすいということなんです。やはりグルタチオン抱合化を受けて代謝物が生成しております。さらにグルタチオン抱合体は、システニルグリシン、システイン抱合体を経てメルカプツール酸抱合体に変換されて、チオール体に分解され、メチルスルフィド、メチルスルホンに酸化されるものと推定されたとありまして、そのメチルスルホンというのが、前のページの主要代謝物のうちのM-18とM-19というところをちょっと省略させていただきましたけれども、M-18、M-19はメチルスルホンに相当するものであります。

以上で体内運命試験の説明を終わらせていただきまして、ラット肝S-9を使った代謝試験が行われております。それによりますと、速やかな水酸化代謝が起こって、M-15という代謝物が出るということでもあります。経時的な減少も見られ、それとともにM-15の生成が認

められる。さらにグルタチオン抱合体とM-15の生成が認められるということで、主要代謝経路はグルタチオン抱合化とM-15の変換であるということで、ほぼ体内運命試験と並行した結果が出ていると考えてよいかと思えます。

あと毒性のところなどで、体内運命試験ではないんですけども、酵素誘導のことなどが出てきて、発がんがちょっと見られるようですので、それとの関連でそういう試験が行われたと考えられます。

動物代謝については以上でございます。

鈴木座長 そうすると、特にADMEそのもののデータからは後の毒性で出てくるような問題とは直接かかわり合いになるようなものがあまりなくて、酵素誘導などの別の実験との絡みで見ないと理解できない。その意味で特に問題になるような物質というのも、代謝物の中にはないと考えていいわけですね。

小澤専門委員 ええ、そうですね。

鈴木座長 代謝の委員方、ほかにコメントございますか。どうぞ。

平塚専門委員 遺伝子毒性の方で問題はないということになっていたかと思いますが、今、小澤委員の方からも出ましたが、本剤の代謝過程でアレーンオキシドが中間体として生成するという点は、やはり、この剤の特徴であるということをつけ加えさせていただきます。

鈴木座長 わかりました。ほかにございますか。どうぞ。

林専門委員 内容とは直接関係ないんですけども、特にここの11行目、12行目等で有効数字の桁数、これは何か統一していただいた方がいいんじゃないのかなという印象を持ちました。

鈴木座長 これはたしか前にも類似した議論がありますね。これはどうなんですかね。従来だと、例えば11行目、尿中投与量の8.409 ~ 24.93 というのは、どこまで書きましたかね。8.41か24.9ぐらいの印象だった気がするんですけども。

小澤専門委員 そう思います。ちょっとそれは触れ忘れちゃったんですけども、あくまでもこれは放射能のカウントでいっていますから、3桁の有効数字がいいところではないかと思えます。8.41 ~ 24.9というところが妥当ではないでしょうか。

鈴木座長 それでは、これは事務局にお願いして、修正していただければいいですね。

木下課長補佐 基本的には3桁で統一いたします。

鈴木座長 ほかに。

太田専門委員 先ほど平塚委員から御指摘があったんですけども、この物質、TA98株の代謝活性化条件下で変異原性がありますので、多分、そういったエポキシドが関連してい

る可能性があるかと思えます。また、後ほど遺伝毒性のところでお話したいと思えます。

鈴木座長 ありがとうございます。それでは、ほかになれば植物の方に移りたいと思えます。よろしくお願ひします。

石井専門委員 それでは説明いたします。植物の方は、馬鈴薯、トマト、ぶどう。トマトはもうちょっと丁寧に水耕栽培なんかもやっております。

まず馬鈴薯なんですが、標識体は動物代謝試験と同じものを使っておりまして、ただ、処理の方法が、馬鈴薯というのは種芋を植えてやるものですから、その芋を植えた後、土に処理をするというやり方と、それから発芽してきて、今度は茎葉、葉っぱの部分に散布する。これは殺菌剤ですね、馬鈴薯なんかは重要な病害の治療剤として使うものですから、殺菌剤です。6回散布しております。そうしますと、まず土に処理しますと、当然、植物体に直接かかっておりませんので、収穫期の茎葉分にはわずかに0.04ppm ~ 0.07ppm、この程度です。さらに芋の方には、さらに低い数字、0.0 が3つつくという0.001ppmぐらいの、総放射能がそのぐらいである。それでも茎葉部の化学形態を分けてみますと、10%ぐらいが親化合物であったと。

代謝物が3つほど出てきておるんですけれども、ちょっと言葉が少し抜けたかなと思うのは、「そのうち最大は」というのが24行目にあるんですけれども、これは一応、この文章の中では未同定の代謝物の1というものに相当するんですけれども、それが29.5%ぐらい入っていた。本文にもそうなんですけれども、ここでは未同定と書いてあるんですが、実は最後にわかってくるんですけれども、そういうものが29.5%あった。

今度は葉っぱにまいた場合どうかというと、葉っぱにまきますともっと高い残留で、大体5ppm ぐらいの残留値が検出されておりました、それでも、根の芋のところには本当にわずかの、大きくても0.003 ~ 0.0145と書いてありますけれども、この程度のものが検出されます。ということは、あんまり移動性はないんだということです。葉っぱの部分の残留物の化学形態は、9割型親化合物そのものであったと。主要な代謝物が実は1~6まで6つほど分離されておるんですけれども、そのうち1、2、6というふうにここで名前がついているものが検出されまして、実はこれは想定代謝物を合成してNMRで比較をしまして、もちろん、これは抱合体になっているものですから、酵素で切りました後、想定代謝物とのNMR比較という形で同定をしております、微量なんです。いずれにしても、3%以下ぐらいしか総残留量の3%以下ですからわずかなんですけれども、一応やっております、何であるかというのはわかっております。

1つは、親化合物のベンゾチアゾール環に水酸基が入ったもの、いずれも水酸基がそこに

入るんですけども、ただ、その場所がはっきりしないというのが1つと、それから、フッ素が入っている隣に一個入っているのが1つと、今度フッ素がとれまして、いわゆるフッ素の代わりに水酸基が入ってくる。この3つの水酸基が入った化合物が、一応、NMRでの比較で多分そうだろうという推定をしております。

この化合物そのものは、ちょっとその前に言い忘れましたけれども、2つ不整炭素原子を持っておりまして、光学異性体があります。光学異性体の一部というか、1つの光学異性体が活性体であるために、それを殺菌剤として使っております。当然、不活性のいわゆる殺菌性のない光学異性体が原体の中に入っております、残留分析ではもちろん、そっちの方も分析して実際は出てきております。ところが散布した後は、光学異性体の変化を起こすということはどうもなかったようで、そういうことは残留上は問題にならないんですけども、原体の中にもともと入っているものですから分析をしております。

トマトにつきましては、これも6回ほど散布しております、これにつきましては、14日後と56日後というようなとり方をしておりますけれども、14日後の果実の88%がいわゆる親化合物そのものであります。トマトは、葉っぱの部分でも9割以上が親化合物で、トマトではほとんど代謝されていないというのが特徴です。

それから、ブドウにつきましても同じでございます、13行目のところに、「最終散布後17日以内」とありますけれども、「17日後」でいいと思うんですね。採取しまして、それで代謝物を調べているんですけども、果実の残留物の95%以上が親化合物そのものであります、代謝物は本当にわずかしかできておりません。葉っぱの場合もほぼ同様でございます、したがって、ベンチアバリカルブイソプロピルというのは、ブドウにおいてもほとんど代謝されないというのが、これは作物すべて同じです。

もうちょっと詳しく、今度はトマトの幼苗を使いまして、1つは水耕栽培、要するに水耕液にそのものを添加しまして根から育てるという試験と、葉っぱに塗って移動するかどうかと、この2つの試験をしております。これでやりますと、水耕液に入れますと、比較的早く吸収されます。この化合物のオクタノール水分配係数が2.5 ぐらいですので、大体植物への取り込みは大体オクタノール分配係数が2 付近が一番吸収されやすいということはよくわかっておりまして、2.5 ですから結構それに近いということで、根からは速やかに吸収されております、葉っぱの方へ結構たくさん行っております。ここでは処理放射能のパーセントで書いてあるので、濃度がわかりにくいんですけども、濃度を入れりゃよかったなと私も思っているんですが、大体7日後の葉っぱで34~39と書いてありますけれども、これが大体7ppm 前後になります。根の方は、これが9~15ですから、これが大体2~5ppm ぐ

らしい濃度になります。

葉っぱの中の化学形態としましては、9割方が親化合物、代謝物として、わずかに微量と書いてありますが、これは1%に満たないぐらいの量で、M-11 とM-15 というのが出てくるんですけども、M-11 については何かといいますと、イソプロピル基というのが、親化合物の構造の真ん中あたりにイソプロピル基、二股に分かれているものがあるんですけど、そこに水酸基が入ってくる。これがM-11 というものでして、もう一つM-15 というのは、ベンゾチアゾール環、要するに横っちょのフッ素の入っている環、そのフッ素の上の5位の位置に水酸基が入ったもの、こういうものがわずかながらできてきております。

もう一つ根の方では、それに足すことの、親化合物が主たる残留物なんですけれども、そのほかにM-3と言いまして、これはいわゆる真ん中あたりのカルバモイル基というのがあるんですけども、そこでちょん切れまして、加水分解とか酸化を受けまして、ベンゾチアゾール環の方だけが残ったような代謝物、こういうものが、これも根の方では11%ぐらい占めているんですけども、葉っぱとかなんかなの方ではそれはできておりません。そういうものが幼苗を使った試験ではできてきたということです。だから、代謝が全くされないんじゃないんで、入ってしまえば、ある程度は代謝される。でも、やはり親化合物が主たる残留物であるということが言えます。

それから、ここのページはそんなところでよろしいかと思うんですけども、その次の5ページの方へまいりまして、結局、植物の中で代謝というのはどうなるんだろうかということで、ほとんど今までは親化合物は代謝されなかったんですけども、ベンゾチアゾール、イソプロピルというのは、まず、カルバモイル基のところ、枝になっているところの真ん中あたりになるんですけども、ここが加水分解や酸化を受けてM-3ができたり、水酸化によってM-11、環の水酸化によってM-15、こういうものがいずれもわずかな量なんですけれども、できる可能性はあるということです。

こういうことからいいますと、植物代謝として、代謝物として問題になる、たくさんできてくるようなものはあまりありませんので、親化合物そのものが規制対象物質にすればいいんじゃないかなと思っております。

土壌中では幾つか試験をやっておりまして、20度で暗所で1年間ぐらいの2ppm の添加濃度でやっております。いわゆるValのところの標識体の方が分解が速やかで、これは炭酸ガスに54%ぐらいはなっている。ベンゼン環の方は、Valの分解が遅くて、多くても10%ちょっとぐらいの炭酸ガスの発生で、そういう意味で炭酸ガスは主たる分解物ではあるんですけども、そのほかに親化合物そのものの分解速度が31行目あたりのところに書いてあるん

ですけれども、半減期として書いてありますが、土壌中では大体10日から20日、これは土の種類によって違うんですが、主たる分解物でありますM-5と言いますのは、いわゆるカルバモイル基のところ加水分解というか、ちょん切れまして、ベンゾチアゾール環が残ってしまって、アミンができていますね。そういうものが土の中では比較的たくさんできてきて、これが半減期が17~40日ぐらいと。したがって、土の中ではどういうふうに分解されるかということ、分子の真ん中あたりのアミド結合のところ加水分解されて切れてM-5ができ、M-5がアミノ基がとれまして、M-4という化合物が、これはできて、いわゆるケトンのようなものができてくるわけなんです。このケトンがさらに還元されてM-3というか、アルコールになるんです。今度はさらにその側鎖の部分がちょん切れまして、ベンゾチアゾール環にOHが入ったものというふうに分解されていくということがわかりました。

代謝試験のもう一つの試験では、これはもうちょっと濃度を下げて、30度、温度を上げまして試験をやっておるんですけれども、この場合も別に特に変わったものができるわけではなくて、やはり二酸化炭素の、これは標識化合物はベンゼン環の標識ですので、炭酸ガスの発生量もValよりは低い。6~17%ぐらい炭酸ガスとして出てきております。特に分解物としては、M-1、M-3、4、5というようなもの、これが先ほどのとあんまり変わっていないと思います。

代謝物というより、土壌の場合は分解物と言った方がいいですね。M-1、M-3、M-4というものについて、土の中でどのぐらいの安定性があるというのをテストしてしまっていて、いずれも、そんなに長くもたない。M-1で4~13、M-3で2~7、M-4で一日ももたないというように、そんなに土壌中に残るといったものではありません。

吸着係数については、先ほどオクタノール分配係数が2.5 ぐらいと言いましたように、中程度のものですので、吸着性も土によって様々なんですけれども、普通、実際の吸着係数は有機炭素で補正したものが実用的ですので、ここでいくと219 か470、中程度の吸着性であると。

水中の運命の試験のうち、加水分解性ですが、これはpH4、7、9とやっておるんですけれども、これは加水分解に対しては安定でして、いずれのpHでもほとんど分解しておりませんし、それから、光学異性体の変化というものもありません。

光分解、これにつきましても非常に安定でして、蒸留水の中で740日、自然水で1,700日。自然水が長いというのがなかなかよくわからないんですけれども、光分解に対しても安定であるというような結果が出ております。

作物残留なんですけど、先ほどの結果から見まして、測定対象としては、親化合物だけでい

いだらうと考えておりますが、ここでは、はくさい、たまねぎ、ぶどう、きゅうり、トマト、馬鈴薯と試験がやられております。この辺は特にたくさん残るといふより、大体こんなものだらうなというような残り方ですので、ぶどうが粒が小さいだけに残りやすいという結果になっております。馬鈴薯は、当然、直接かかりません。たまねぎもかかりませんので、あまり浸透移行性はありませんので、そういう意味では可食部には残らないということです。

土壤残留性につきましても、一覧表になっていきますように、特に長く残るといふのではなくて、代謝物を入れますと、100日を超えるような事例も出てきておりますけれども、代謝物といふか、分解物ですね。特に土の中にいつまでも残るといふものではないと思います。

以上です。

鈴木座長 今のところで、大筋さしたる問題もない状況で、炭酸ガスまで分解されるような話があつて、最後のところの作物残留試験のところ、これは7ページの表1でしょうか、S-Lといふのがあつて、これは……。

石井専門委員 これは親化合物はR体なんですね。その異性体で鏡像関係でない異性体なんです。原体の中に最大5%くらいS-L体といふのが入つておりました、親化合物と同様に挙動がほとんど同じでして残つております。したがいまして多少出てくると。最大5%ですから、大体そのくらいの量が出てきているのではないかと思ふんですけれども、これは光学異性体で鏡像関係にあるものはなかなか分離が難しいので、カラムみたいなものを使わなきゃいけないんです。これは鏡像関係にない光学異性体ですので、カラムさえ、上手に選べば液クロ、ガスクロで分離は可能です。

作物残留試験は、ちょっと特殊なカラムを使つておりますけれども、きれいに分離しております。これは液クロでやっているんですけれども、液クロで分析するとき、C-18といふカラムは一般的なカラムなんです。要するにCが18個が連なっているものをシリカゲルの表面にくっつけたようなカラムなんです、この場合、C-30といふ非常に炭素数の多いものをつけておりました、そうしないとどうもうまく分かれなかつたようでして、そういうカラムを使えば、光学異性体を分離測定ができております。M-3については、一応測つてはおりますけれども、出てきていないということです。

鈴木座長 そうすると、実際に作物残留のところ、この程度の量、それから、多分8ページの表3のところ、混在物S-Lの急性毒性の話があるんですが、それも非常に大きいということからすると、これは実際には親化合物だけ見ればよいということになりますかね。

石井専門委員 光学異性体は、普通もうちょっと精度が上がると出てこなくて済むんですけどね。5%ほど入っているものですからね。測定そのものは、ほとんど同じ挙動をします

ので、カラムさえ特殊なカラムであることを覚悟すれば、操作方法は別に複雑にはしない。まあ、入れていてもいいかなという気もするんです。その辺はどうです？

武田専門委員 ADIと余裕はどれだけあるかだけで、余裕があればですけども、分析する方の立場からすれば、そんなに面倒くさいものではない。今の場合、もう一つ言いますと、環境への負荷をできるだけ減らそうとしているわけですね。そして分離が可能で合成できるようなものについては活性体を主に使っていて、昔のように、例えばDL体をばっとまいて、半分しかききませんから、それをできるだけ分離して環境負荷を減らそうという方向に農薬関係会社は努力しております。

石井専門委員 今のところ、いろんな試験を見ていると、親化合物が例えばS-L 体に変化するという事例はどうも報告にはないです。そういうことは起こらないんだろうと思うんですけどね。そうしたら省いちゃうかという点は確かにあるんですね。

鈴木座長 しかし實際上、原体には最大5%程度入っている。

石井専門委員 ええ。そういうことがこの辺に書いてありますね。

武田専門委員 コストが上がりますから。外したものはそのまま捨てるんじゃなくて、もう一遍合成に使うんですよ。変な言い方をすると、ペットの再生じゃないけれども、リサイクルする格好でできるだけして、活性体だけを農薬として環境にまこうという方向にはある。そういうのがこれからもいろいろ出てくるんじゃないかと思いますけれども。

鈴木座長 結論が非常に難しいので、これはこのままという形にしてとどめておきたいと思います。

そうしますと、とりあえず土壌までの話が終わりまして、毒性の方に移りたいと思います。よろしくをお願いします。

吉田専門委員 毒性について御説明申し上げます。

ベンチアバリカルブイソプロピルにつきましては、まず急性毒性試験ですが、WistarラットとICRマウスを用いて行ってございまして、Wistarラットで急性経皮、SDで急性吸入試験をしております。急性経口はラット・マウスとも5,000mg/kg以上、経皮も2,000mg/kg以上、吸入のLC₅₀は4.6mg/L 以上ということになっております。

また、代謝物についても行ってございまして、たたき台の8ページの表にあるとおりでして、先ほど委員方からお話のあったM-15 につきましては、雌雄とも2,000mg/kg以上ということになっております。幾つかのM-1、M-5、あるいはその混在物であるI-12 につきましては、LD₅₀値がそれぞれ雌雄、この表にあるように求められております。

急性毒性については以上です。

鈴木座長 特に問題になるようなところはないかと思いますが、若干、代謝物M-1、M-5あたりがやや強い毒性があるのかなということですが、特に問題になることはないですね。意見はないですか、いいですか。

では、引き続いて皮膚。

吉田専門委員 引き続きまして、刺激性及び皮膚感作性ですが、ウサギを用いた眼一次刺激性緒及び皮膚一次刺激性試験を行いましたところ、眼粘膜に関しましては、わずかな刺激性がありましたが、皮膚刺激性はありませんでした。また、モルモットを用いた皮膚感作性につきましては2種類で試験をしておりますが、1つのMaximizationの試験におきまして、皮膚感作性を引き起こす可能性が示されました。

鈴木座長 これについても特段問題はないと思います。

吉田専門委員 次には亜急性及び発がん性試験ですが、亜急性試験をラット及びイヌで、亜急性の神経毒性試験をラットで、あと1年間の慢性毒性試験をイヌで、慢性毒性発がん性の併合試験をラットで、発がん性試験をマウスで行っております。

まず、亜急性毒性試験から御説明申し上げます。亜急性毒性試験は、ラットではF344ラットを用いて投与量として、高い方からいきます20,000、5,000、200、50ppmを混餌投与いたしました。その結果ですが、体重が雌で若干上がっております。また、血液検査で若干の貧血傾向が5,000ppm以上で、また脂質関係、コレステロール等の増加がやはり5,000ppm以上で認められておまして、また、これは病理とも絡むのですが、 γ -GTPがやはり5,000ppm以上で上がっております。また、臓器重量では、肝臓重量が5,000ppm以上で上がっております。また、この肝に関連いたしましては、肉眼的にも肝は黒色化し肥大しておりまして、組織学的にも肝細胞肥大として5,000ppm以上の雌雄で認められました。そのほか腎臓重量、副腎重量、精巣重量などが上がっております。いずれの変化も5,000ppm以上でして、この200ppmを毒性量と判断しております。

次に行いましたイヌですが、イヌにつきましてはラットより低く、0、40、200、1,000mg/kgを強制経口しております。イヌにつきましては、まず症状といたしまして、眼瞼の蒼白が認められております。また、血液では、やはり一番高用量の1,000mg/kgで貧血傾向が認められております。また生化学では、ビリルビンの増加、総蛋白量の低下、あと、それに伴いましてアルブミンの低下が認められております。

臓器重量から病理のデータにつきましては、ラットと同様にやはり肝臓の重量が1,000では雌雄で、200mg/kgでは雌で増加しておりまして、マクロ肉眼所見におきまして、肝臓の肥大として認められ、組織学的にも肝細胞の肥大、そのほか肝臓にはクッパー色素の沈着

や、肝の細胞質内封入体などが認められております。また、脾臓に色素沈着も増加しております。これらの変化は200mg/kg以上で認められましたので、無毒性量は40mg/kg ということになっております。

これが亜急性毒性の結果です。

津田専門委員 アルブミンのところですが、ラットの亜急性試験で20,000で増加で、5,000 で減少というのはどういうことですか。

吉田専門委員 ラットではアルブミンは、トータルプロテインも上がっておりますので、20,000では上がっております。イヌでは.....。

津田専門委員 いや、ラットで5,000の解釈です。

吉田専門委員 ラットの5,000 では、アルブミンは.....。

津田専門委員 A/G 比の減少と書いてある。

吉田専門委員 A/G 比の減少ということは、グロブリンが上がっているのか。

津田専門委員 アルブミンが減るか、グロブリンが増えるかどっちかでないと減りませんから、どこかでおかしいですね。イヌの方は両方とも減少だから、でA/G 比は減少と書いてある。多分、ラットの方の減少が間違っているんじゃないかという気がします。

鈴木座長 資料では下がっているのかな。雌ですね。

吉田専門委員 資料では上がっているはずなんですけれども。ラットは上がっています、上がってますよね。

津田専門委員 いや、こっちを見ても、そんなことが書いてあるんです。よくわからない。

吉田専門委員 5,000 でも下がっていますよね。泳動をかけていないから詳細については分かりません。グロブリンの量は下がっていません。

鈴木座長 その場所は何かおかしいことが書いてあるんですけれども、アルブミンの高値に関連しては、雄雌に20,000ppm で高値、総蛋白が高いということでアルブミンも高いと。これらは肝酵素誘導との関連が考えられと書いてありますので、雌の場合には5,000 又は20,000で見られたカルシウムの高値も、アルブミンと結合したカルシウム増加に伴う見かけの変化だというのだけれども、本当なのかね、よくわからないんだけども。

吉田専門委員 そういたしましたら、肝の酵素誘導があることは、その後のメカニズムスタディで明らかだと思しますので、これらをどう考えるかということコメントで求めたらいかがでしょうか。

鈴木座長 それもそうなんですけど、肝酵素の誘導があった場合、一般的に血中のアルブミンが高くなるというのはあるんですか？

津田専門委員 私の知る限りでは、そういうことはないと思います。これも怪しいです。

鈴木座長 怪しいですね。

廣瀬専門委員 蛋白はよく動くんですね。だから、少しの変動はあんまりあてにはならないんですよ。

吉田専門委員 106%ですものね。

鈴木座長 A/G 比の動きも雌だけで見られて、約90%ぐらいの値になっているということだから、何だかよくわからないね。どうしますか、これは。

廣瀬専門委員 さほどの意味はないと思うんですけども。

津田専門委員 わかるように書いてもらわないと困ります。

林専門委員 ここに書いてあるということは、全部統計学的な有意差はあるんですね。

鈴木座長 そうそう。意味は、やはり形態学的な変化との関連づけとか、行動との関連とかあって、そうところで見つけ出していくしかないんですけども、比較的その辺がよくわからない。一部が確かに酵素誘導との関連も肝臓なんかの場合あるんでしょうけどね。それもちょっとよくわからない。

もう一つは、細かいことですけども、7行目のところで赤血球数及びクレアチニンの減少、このクレアチニンの減少というのはどう読みますか。

廣瀬専門委員 クレアチニンの減少は要らないですね。

鈴木座長 たしかになかなか首尾一貫した変化とは言いがたいし、非常にわかりやすい毒性を示すような所見とも違うので、何ともいわく言いがたいところがあるんですか、一応、調べた結果としては、統計学的に差があるというのは、これは消しがたい事実でして、その後どうしましょうかね。一応この場合は、トータルで見ていったときに、5,000ppmまでは明らかに様々な指標で変化しますから、200 を無毒性量、NOAELとしているんですけども、その意味では問題がないのかな。ただ、どうしてこういう現象が起こるのかというのについてはちょっと訳がわからない。

吉田専門委員 1つとしてA/G は比なので、相対的なバランスですよ。

鈴木座長 それはそうですね。津田委員、何かいいアイデアがありますが、これはどういうふうにするというような……。

津田専門委員 これはやっぱりおかしい。分かる説明がないと。ADIを決めるのに必要はないんですけども、悪く考えれば、どこかでデータを取り違えているんじゃないかという気がします。そこはきちんとしておいた方がよいと思います。

鈴木座長 データの信頼性にかかわることであるので、20,000ppm で見られたアルブ

ミンの高値、5,000ppmで見られたA/G 比の減少など、矛盾する点について説明をしてほしいということでしょうかね。

それから、イヌのところでは、特に問題はないのでしょうか。ビリルビンというような言葉が説明の中で出てきたように思うのですが、この9ページの記載の中には、ビリルビンというのは入っていないような気がするんですけども、僕の聞き間違いだったのかしら。

吉田専門委員 そこには書いていないんですが、ここで上がっているんです。資料の中には、ビルビリンは6週及び13週の検査時におきまして上がっております。

鈴木座長 用量としては200 以上？

吉田専門委員 1,000mg/kgです。

鈴木座長 そうすると、それはつけ加えないといけないですね。

吉田専門委員 そうですね。

鈴木座長 それと、ここでは事務局の方でコメントの整理がされていまして、胸腺比重量についての話なんですけど、40ppm 以上投与群の雌で、胸腺比重量の減少が認められたということなんですけれども、これについては、背景データの範囲内なので、自然発生だと、こう言われているんですが……。

吉田専門委員 これは背景データを拝見しましたら10倍ぐらい開きがあります。重たいものと10何グラムで、軽いものだと0.何グラムということなので、ほとんど背景データの範囲内です。この胸腺重量の低下というのは、雌では40mg/kg から比重量で認められていますので、これを影響としますと、影響量が変わってきます。ただ、一応解剖していただいて、かなりイヌの胸腺重量はばらつくというのは一般的ではないかと。ラットやマウスのようにかなり均一な大きさというわけではありませんので、ばらつきがあるということは納得できると思うのですが。

鈴木座長 ただ、気になっている表現としては、どの動物でも、出生後、一時大きくなって、その後加齢に従って胸腺というのはずっと退縮していきますよね。それがここにも書いてあって、「胸腺の病理組織学的所見では、自然発生的に観察される生理的退縮像と同様であった」と書いてあるんだけど、そういうことなんですかね。これと比較的若い時期からスタートして90日間だけの投与でしょう。その間にそんなに急激に変わりますか？

吉田専門委員 恐らく形態的に見て、胸腺の萎縮というものが明らかにわかるというのは非常に難しいのではないかと。皮質と髄質の細胞の分布が変わらない限り、形態的にそれを見つけるのはかなり難しいのではないかと思いますけれども。

鈴木座長 ここで言うのだったら、そしたら、「背景データの範囲内であったことから」

だけで、病理所見の話はあえて言わなくもいいんじゃないかと思うんですがね。もし同意されるようであれば、組織学的なところを抜いて「背景データの範囲であることから」ということにして、40mg/kgのところの変化はこの薬物にはよらないという形でよいかというふうには思います。病理の委員方、特にその点について、まだほかに何かあったらお知らせください。

よければ、ラットの28日間亜急性。

吉田専門委員 続きまして、ラットを用いて28日間の亜急性神経毒性試験が行われております。濃度は0、200、2,000、20,000ppmの混餌投与です。その結果、特に神経毒性を示唆するような所見は認められなかったことから、神経毒性は認められないという結論に至っています。

鈴木座長 「雌で体重増加抑制傾向が」とあるのは、これは20,000ppmでのことなんですが、有意差はないけれども、平均値で下がっているという意味ですかね。そうすると、これはあえて言う必要もない。外してもよい。用量的には、無毒性量は2,000でいいのかな。

吉田専門委員 2,000ということになります。

鈴木座長 ただ、雌雄で2,000なのか、雌は20,000だよというのがどっちになるんでしょうかね。雌では、もし体重抑制傾向をとってしまうと、雌は20,000ppmがNOAELになりますね。体重増加抑制傾向を、要するに有意差はないけれども、明らかな影響だとして残すと。そうすると両方とも2,000になるんですけども、どちら……。

廣瀬専門委員 傾向だから、これは外した方が適切だと思います。

鈴木座長 そうすると、雄で2,000、雌で20,000ということですね。神経毒性はない。慢性の方に移りたいと思います。

吉田専門委員 次に、慢性毒性について御説明します。

イヌを用いて12か月の慢性毒性試験を0、4、40、400mg/kgを強制経口して1年間行っております。その結果なのですが、あまりはっきりとした影響が認められておりませんで、400mg/kgでは、肝実重量の増加は認められているのですが、これをどうとらえるかによって、これを影響とするならば40が無毒性量となりますし、アルブミンが400では下がっております。40でも下がっています。

実を申しますと400という用量は、90日試験で肝臓に変化が見られる量よりも高い用量を12か月投与しているんですが、肝臓等には組織学的所見は一切認められていないことから、何らかのそういうアダプテーションのようなものが起きたのではないかという考察になっております。

鈴木座長 わかりにくいですね。さて、そうすると、他の指標との関係というのもあまり明確でない、この肝臓の重量の増加、これをどうしますかね。

吉田専門委員 この剤において肝毒性があることは確かなんですけれども、ただ、これは実重量だけで比重量が上がっていないんです。

廣瀬専門委員 比重量の増加傾向はありますが有意差はないので、これを毒性とするのはかなりきついかと思います。先ほどのアルブミンの減少は90日間でも見られていますので、何か意味があるのかもしれないなと思っていたのですが、アルブミンだけだから、意味づけというのが非常に難しくなってしまう。津田委員の質問でアルブミン、あるいは総蛋白がどうこうというのがありましたね。その返事を見て、もしアルブミンや蛋白が毒性の一環動くということになれば、400 で下がっているというのが何か意味が出てくるのかもしれない。

鈴木座長 そうですね。とりあえず先延ばしにして答えを見て、ただし、先ほどの質問のところに、ここの1年間のイヌの慢毒のところで見られる変化も含めて考察してというようなことを言っておかないとまずいでしょうね。答えを見た上で400 が悪影響なのか、それとも、どうなんだというところで決めましょう。

そうすると、イヌに関しては、これはそれ以上よろしいですかね。ほかに変化も何もないのでは議論のしようがないんですけれども、ラットの慢毒発がん性。

吉田専門委員 続きまして、ラットの慢性毒性発がん性について説明いたします。

F344 ラットを用いまして、50、200、5,000、10,000ppm を混餌投与いたしました。慢性毒性は52週及び78週、発がん性は24か月にわたり投与して検査しております。

まず、慢性毒性の結果からですが、やはり、貧血傾向が5,000ppm以上に認められております。また、血小板数がやはり5,000ppmの雌雄で増加しております。生化学検査の結果は90日とほぼ同じでして、脂質関係が増加しております、これもトータルプロテインが5,000ppm以上の雌雄で増加しております。アルブミンについては動きがないようです。また、肝臓と関連して γ -GTPが5,000ppm以上の雌雄で増加しております。

後で申し上げますが、ラットの発がん性試験において、子宮腺がんの発生頻度が増加しておりますので、ホルモンを測っております。ステロイドホルモンの17 β -エストラジオールとプロゲステロンを測っておりますが、それらについては変化は認められていません。また、病理的には、かなり幾つかの臓器で変化が、慢性毒性、発がん性が一貫して認められております。亜急性と同様の肝細胞の肝臓の変化が認められられておりまして、重量も5,000ppm以上の雌雄で上がっておりますし、マクロでは肝肥大、組織学的には肝細胞肥大として

5,000ppm以上で慢性毒性、発がん性、あわせまして増加しております。また、雄だけが、脂肪化も10,000ppm で増加しております。毒性所見といたしましては、そのほかに腎重量が5,000ppmで増加しておりまして、脾臓重量は雌の5,000ppm以上で減少、副腎の重量が5,000ppm以上の雌雄で増加しています。

これに関連する組織所見といたしましては、腎臓重量の増加というのは、腎臓の慢性腎症及び慢性腎症に関連すると思われる尿細管の拡張ですとか、そういった所見がやはり増加しております。毒性所見としてはそのほかに、慢性毒性におきまして、軽度ですが、雌雄でろ胞の増生が増加しております。

そのほか発がん性試験群におきまして、膵臓の萎縮、これは私が質問で出させていただいたんですが、膵萎縮としかなかったんで、どこの細胞かなと思いましたが、exocrineと書いてありますので、外分泌線細胞の萎縮と加えていただければと思います。そのほかにハーダー腺の拡張が雌雄で増加しております。

また、発がん性につきましては、今回は幾つか認められておりまして、まず雄で肝細胞腺腫の増加が認められ、これは恐らく肉眼所見とも絡みまして、肝臓の褐色から赤色、白色のエリアとして認められたのではないかと思います。そのほか肝臓の、これは非腫瘍性病変の中に入ってしまうのですが、肝細胞の変異巣も雄で増加しております。雌につきましては、発がん性試験群と発がん性試験におきまして、子宮の腺がんが5,000ppm以上で増加しております。

いろいろな変化が認められたのですが、まとめますと、主なターゲットは、肝臓と甲状腺、あと腎臓で、主要な変化としては肝臓と子宮ということになるかと思います。

鈴木座長 確かに様々な病理的な変化、そのほかの測定している血液、生化学検査値の変化があるので、よくわからないところはあるんですけども、一応、確かに言われるように、肝臓と子宮にがんが出てくるらしい。そのほかに、肝臓、甲状腺、腎などで毒性と考えられる所見がある。脾臓のところもそうなのかな、血液についてそうなのかもしれないということなんですが、幾つか疑問点が委員の方から出されていて、膵臓に関しては、exocrine pancreas で膵外分泌部の萎縮ということで、もうそれは構わないと。

吉田専門委員 はい、理解いたしました。

廣瀬専門委員 膵臓の所見表を見ると、膵臓萎縮というのがあって、その後の内分泌臓器のところ膵臓のランゲルハンス島のことが出てくる。ですから、それを見ないと、膵臓萎縮というのが、外分泌腺なのか内分泌腺のどちらかがわからないんですよ。資料の85ページに膵島というのがあって、84ページに単なる膵臓というところがある

ので、84ページの膵臓というところに、外分泌腺ということがわかるようにしておいてもらえるといいんですけども、それがわからないもので、膵臓というのだけ見ると、外分泌細胞なのか、内分泌腺なのか戸惑ってしまうということですね。

ついでに言うならば、84ページの腹膜というところに、「平滑筋肉腫」という所見が書いてあるんですけども、腹膜に平滑筋肉腫は発生しません。それに、言い出すときりがないのですが、とにかく所見が何かよくわからないんですね。吉田委員が言っているような腎臓もそうですし、例えば、79ページに所見表がいろいろ書いてありますけれども、例えば、膵臓ですと、細胞変性、空胞変性というような同じような所見があるし、その下の方には細胞浸潤、リンパ球浸潤という似たような所見がある。これはさらにその下にいくと、管腔増生というのと管増生というのがあったり、肝臓でもさっぱりわからないですね、肝細胞変性だとか、変性巣だとか細胞変性巣、同じような所見がたくさん出てきて、これはちゃんとうまくまとめてもらわないと何を言いたいのかわからない。

鈴木座長 確かに慢性腎症の話でも類似の話があって、これは数が合わないという指摘かな、1つはね。

吉田専門委員 御説明しますと、慢性腎症というのは、ある疾患名でありまして、それには幾つかの組織所見が認められるのですが、恐らく、その中心となるのが糸球体の硬化症、硝子様円柱、尿細管の拡張、褐色色素沈着あたりで、恐らく再生尿細管を示している尿細管好塩基化だと思うのですが、これらが全部認められた場合を慢性腎症とすると定義をしてくれば、トータルが検索例数に合うのですが、トータルしますと、検索例数ははるかに超えてしまうので、1つだけ非常に強い所見があった場合に、それをあえて併記しているのかどうかということがわからないので。

鈴木座長 そういうことは、もう一度再整理してもらえないんですよね。

廣瀬専門委員 もう一度整理してもらった方がよさそうです。効率的だと思うんです。

鈴木座長 膵臓のところも先ほど79ページのところは萎縮とだけしか書いていないんですよね。

廣瀬専門委員 卵巣も確かそうだったと思うんです。萎縮と書いてあって、何が萎縮しているのか。その下には卵胞の萎縮というのがあったと思うんです。とにかく訳がわかりません。

鈴木座長 これは一見したところ翻訳のミスとか、そういうようなことなんでしょうか。

廣瀬専門委員 コンピュータにこういう所見が羅列してあるのでしょうかね。それに見た人が単純にチェックして行って、それで……。

鈴木座長 ただ単に集計しただけと。

廣瀬専門委員 じゃないですかね。だから、病理を総合的に理解している人が見ていないのではないかという危惧さえいただきます。単なる細かい形態だけを専門にチェックするだけで、トータルとしてどういう病変があるかということが全然出てこない。

鈴木座長 そんなことを言われたら、これは困っちゃいますよね。どうしますか、どなたかきちんとした病理のレビューアーにもう一度見てもらうという話になっちゃいます？

津田専門委員 はっきり言ってでたらめなんです。病理から見てもきちんとして書いていない。判読不能がいっぱいあります。ここの表でも、ミクロの所見とマクロの所見はやみくもに並べただけで訳がわからない。ですから、この食品安全委員会では評価することが不可能であるといって返した方がいいと思います。

鈴木座長 僕も印象としてそう思っているんです。

津田専門委員 例えば、慢性毒性の78週の食餌効率というのは何ですか。効率が悪い悪いというのがあるんですかね。

鈴木座長 これは、食餌効率というのがあるんです。

津田専門委員 摂餌量と違うんですか。

鈴木座長 摂餌量とは違うんです。一定量の餌を食べたときに、どれだけの体重に変換されるかという形の指標なんです。

津田専門委員 その説明が要りますね。今まであまり出てきたことないし。

鈴木座長 指標として一応あるんですよ。混餌投与の場合には、特にこの指標を使うことが多いんです。

津田専門委員 それは今まで出てきています。

鈴木座長 ずっと出てきています。これは定着しているものだと思います。

津田専門委員 それから、病変の後に必ず「 / 区域」と書いてあるのも、これもおかしい。

鈴木座長 病理の方々に伺いますが、病理所見がおかしい、整合性を欠いているというのはすべての所見、要するに亜急性毒性から慢性毒性、発がん性のすべての試験になるのか、それとも、慢性毒性だけで済むのか、その辺のところをちょっと、どれとどれがおかしいか。

廣瀬専門委員 マウスの発がん性も同じです。

吉田専門委員 細かく書きすぎている部分もあるのではないかと思います。もう少しまとめるなり、コンピュータに入れるのだけではなくて、公開されるわけですから、自分たちのラボだけじゃなくて、読んでいる方が理解できるような表現にしていただけるといいのではないかと思います。

鈴木座長 そうすると、ちょっと具体的に聞きますけれども、急性神経毒性はいいですよ。亜急性から病理が出てくるわけですけども……。いずれにしても、このままの話では客観的に評価を下すのは大変難しい。ですから、その意味で、病理がかかわる部分についてはすべての試験について、再度整理をして提出し直してほしいという形にするしかない。

廣瀬専門委員 もうちょっとちゃんとまとめてほしいですね。さっき吉田委員が言ったように、細か過ぎるんですよ、あまりにも。

鈴木座長 そうすると、あまり問題はないかというか、整理の仕方が全部変わってきてしまうので、例えば24か月の発がん性試験で、マウスのところで非腫瘍性病変のところ、表4の形でまとめてもらっているんですが、このあたりも変わってくる可能性があるということです。腫瘍についても、とりあえずは肝臓と子宮、それに甲状腺の変化といったようなことが出てくるので、それについての部分は、一部メカニズム試験でやったところについてはその議論をするとしても、このNOAELの設定のために、今回これ以上議論しても仕方がないということになりますね。それでよろしければ、ちょっと乱暴なんですけど、いわゆる毒性試験、一般毒性、発がん性のところは今の議論で打ち切って、再度整理した後に議論するというふうにさせてもらいたいと思います。よろしいですね。

それでは、生殖の発生毒性試験。

江馬専門委員 2世代繁殖試験ですが、親動物の1,000ppm投与群で肝重量の増加、肝細胞肥大が認められておりまして、児動物の最高投与量で肝重量の増加が見られました。影響はこれだけで、このことから、NOAELが親動物で100ppm、児動物で1,000ppm、今のところ、これの2世代繁殖試験の100ppmが一番低いドーズになるということです。特に繁殖に影響はありません。

それから発生毒性ですが、ラットの方は、これも1,000mg/kgで肝重量に変化が出ていまして、100mg/kgで腎、腎の比重量増加、肝肥大が見られておりますが、胎児に対する影響は認められておりません。親動物、児動物のNOAELは10mg/kg、胎児で1,000mg/kgとなります。

ウサギの発生毒性試験ですが、これは40mg/kgで流産、それから肝臓への影響が見られております。しかしながら、胎児への影響は見られておりませんで、奇形の発現もありません。無毒性量が児動物で20mg、胎児動物で40mgという数字が出ております。

以上です。

鈴木座長 やはり結構いろんな問題があると思います。1つは、2世代繁殖試験のところ、肝臓の重量増加が1,000ppmで見られる。これは雄だけでしたか。

江馬専門委員 雄だけです。

鈴木座長 その場合、これが有害な影響であるというふうに判断して……。

江馬専門委員 これと1,000ppmの親のF-1で肝細胞肥大が5例出ております。

鈴木座長 肝細胞が肥大した話と、肝臓の重量が増えたという話が非常に有害だということになるんですかね。一般毒性との関係で言うとどういうことになりましょう。でも、これを有害だととったから……。

江馬専門委員 NOAELが100。

鈴木座長 これは他の一般毒性で肝臓がターゲットであるということとの関係で、これは有害な影響だというふうに解釈したわけですよ。まあ、差し戻しはしてしまったので、なかなか議論がしにくいのですが、肝臓の重量増加、あるいは肥大、黒色化、その他細胞の変化、あるいは肝細胞腺腫などがラットの場合に見られていることを考えたときに、繁殖試験で1,000ppmで、全例ではないけれども、平均値で5%レベルの肝臓の重量の増加があって、5例ではあるけれども、そのうちの一部に肝細胞の肥大があったと。これを非常に重篤な毒性所見だととるべき必然性があるのでしょうか。

廣瀬専門委員 重篤ではないでしょうけれども、やっぱり一般的には毒性所見というふうにとらざるを得ない。というのは、例えば、酵素誘導があって、それが発がんにつながるという場合もありますので、一般的には毒性があると考えた方がいいんじゃないかと思います。

鈴木座長 本当のことは僕はわからないんです。酵素誘導の話にしても、一部の剤では適応的な現象であるという表現をすることがあります。肝臓の方も組織的に見て、恐らく肥大ぐらいのところではその他の機能的な変化があまり大きく変化していない場合には、これはあんまり強く強調して悪性の所見というふうにはとらないこともあるんですね。こういう細かいのは、僕はちょっとよくわからない。

廣瀬専門委員 今までは肥大があれば、毒性所見ととっていますね。

鈴木座長 安全をより確実にする意味からすれば、毒性的影響と見て悪くはないと思うんですけどね。

吉田専門委員 今のことに関連しまして、恐らく今回も酵素誘導がかかっているんですが、その結果、甲状腺及びそれに関連して、恐らく子宮の腫瘍もあがったというような考察を申請者の人たちがしているので、やはり酵素誘導の反応というよりも、今回の場合は、影響というか、毒性ととらざるを得ないのではないかと思うのですが。

鈴木座長 僕も影響であることは間違いないと思っているんですけどね。その辺のところは、とりあえず、今までの経過等々を見て、これを毒性の所見として悪くはないというふう

には思うんです。

それから、3のウサギの発生毒性のところ、流産2例中1例はという話のところが出てきていたかと思うんですけれども、これについては何かさらに詳しく説明した方がよいのではないのでしょうか。

江馬専門委員 説明するというよりも、僕はその文章を削除した方がいいのかなと。2例ということで、これはウサギの流産が出ると摂取量の話が出てくるんですが、摂取量が減ったのも薬物の影響とすれば、こういうこともあるかもしれませんので、とって、ただ「2例見られた」ということの方がいいと思います。

鈴木座長 流産（2例）見られたので、その理由としての……。

江馬専門委員 「流産の2例中」のという文章を削除。

鈴木座長 僕もその方がよいと思います。一応これはどなたかが質問されて、それに対する答えとして、こういう答えが出たんだと思うんですが、あまり意味がないですよ。であれば、生殖発生毒性のところも大体これで済みます。

そうするとよろしいでしょうか、遺伝毒性の方に移って、よろしくお願いします。

林専門委員 遺伝毒性の方なんですけれども、先ほどのがん原性の話が先送りとなってしまいましたので、最終的にはそれとの組み合わせということで考察していかないといけないと思うんですけれども、一応、今回の場合には、がん原性がマウス、ラットで認められたということを前提として、いろいろな遺伝毒性試験が行われております。ここに書いてあるたき台の文章のほかに、がん原性の方のメカニズムの試験の中にある幾つかの試験系も、この中に取り込んだ方がいいのではないかなというような考えを持ちまして、一応、文章をつくってみましたので、それほど時間がかからないと思いますので、それをちょっと読ませていただきます。後で事務局の方には、この紙をそのままお渡しします。

遺伝毒性に関しては、in vitro試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いたin vitro不定期DNA合成試験、それからL5178Yマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、これは括弧つきで（溶解限界まで試験）ということです。それから、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（CHL）を用いた染色体異常試験、ヒトリンパ球を用いた単細胞ゲル電気泳動法（コメット試験）、BALB/c3T3細胞を用いた2段階形質転換試験が実施されている。またラット肝細胞を用いたin vivo/in vitro不定期DNA合成試験、in vivo試験としては、マウスを用いた小核試験及びトランスジェニックマウスの肝を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスの肝臓における酸化的DNA損傷試験、ラットの肝臓並びに子宮における酸化的DNA損傷試験が行われている。その結果、細菌を用いる復帰突然変

異試験でTA98、代謝活性化系存在下で陽性反応が認められた以外は、全ての試験において陰性の結果が報告されている。これは表5にまとめられております。

TA98の陽性に関する考察なんですけれども、TA98株でS-9mix存在下に再現性のある陽性反応が認められたが、培養細胞においては、DNA損傷性や遺伝子突然変異の誘発性は見られなかったこと、及びin vivo での評価においてマウス、ラットの肝臓等における酸化的DNA損傷性が見られなかった点、十分高用量まで試験されたラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験及び肝を標的としたトランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験において陰性であった点、さらに染色体異常の誘発性に関してはin vitro、in vivo とともに認められないことから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものとする。また、BALB/c3T3細胞を用いた2段階形質転換試験が陰性であったことも含め、本剤で認められるがん原性が遺伝毒性のメカニズムによって起こっているのではないことを示しているものとする、というふうにしてみました。

それからまた、これに関しましては、代謝物、特に土壌で見られるようM-1、M-3、M-4、M-5、それからS-9mixによる代謝産物であるM-15、それから混在物のS、L、それからI-12を用いた細菌を用いる復帰突然変異試験が行われておりまして、M-4と混在物のI-12でTA98、S-9mix存在下の条件下で陽性の反応が認められております。

一応、これが遺伝毒性の方のまとめということなんですけれども、太田委員の方から少し追加をお願いしたいと思います。

太田専門委員 微生物を用いた復帰突然変異試験で変異原性があるといいますが、どのくらいの強さかと申しますと、用量が500 から1,000 µg/プレートのところ、S-9mixを入れた条件で対照の3倍から4.8 倍ぐらいです。このS-9mixは、アロクロール1254、つまりPCBで酵素誘導したラット肝から調製しておりますので、そういうS9による代謝が関与しているところに、in vivo の試験でネガティブだったことの原因が考えられるかとは思いますが。

それから、混在物でもやはり同じTA98株のS-9mix存在下で変異原性が現れておりますけれども、こちらのS-9mix は、フェノバルビタールとベンゾフラボンで酵素誘導したラット肝を用いておりまして、濃度が320 µg/プレート当たりぐらいで、対照値の7.8 倍ぐらいです。では、原体の変異原性がこの混在物で説明できるかということ、混在物の存在量は0.5%以下ということですので、それではちょっと説明がつかない。だから、原体の変異原性は単純に混在物の影響ではないと思います。

以上追加です。

鈴木座長 代謝のときの関係で、エポキサイドができてきてという話がありましたね。それとの関係は。

太田専門委員 エポキサイドについては、ベンゾピレンのエポキサイドが有名なんですけれども、そういったものはTA98株で感度よく検出できますので、そういう意味では生成したエポキサイドをTA98株が検出したというのは矛盾なく説明できるんじゃないかと思えます。

鈴木座長 そうすると、非常に丁寧に、しかも遺伝毒性として関係のあるその他の毒性試験をまとめてここに示すということで、この点については非常にわかりがよくなったと思います。今の点で、代謝の委員方は、特にコメントはございますか。

小澤専門委員 先ほど代謝のところの説明させていただいたときに、あえてエポキサイドのことは強調しなかったんですけれども、今、説明していただいたように、動物体内での発がんのメカニズムとして、遺伝毒性以外のことを考えなければいけないということなので、私はエポキサイドのことはあまり強くは言わなかったということなんですけれども、非常によく補足をしていただいたと思います。

鈴木座長 そうすると今のお話で、がん原性に関係する遺伝毒性に関しては非常にうまくまとまったということによろしいかと思えます。問題はその他の毒性試験のところ、要するに非遺伝的な機序で起こる話というのは幾つか入ってしまっていて、これは先ほどの林委員の説明の中で落ちていくのか、別のままですかね。それがちょっとぴんとこないの、どこからどうなっていくか。13のところ、(1)のは入っていますね。のところも、これは入っていましたね。取り込んでいただきましたよね。入っていない？

林専門委員 これは入っていません。

鈴木座長 そうするとの話と……。

林専門委員 、。(3)の、その部分を取り込んだという形です。

鈴木座長 そうしますと、残っているところを議論しなくてはいけない。基本は肝臓のところと甲状腺と子宮ということで、肝臓のところ、非遺伝的な機序でということ、2段階の発がんイニシエーター試験、実際にin vivoの話ですね。それからプロモーターの2段階試験、その4番と5番は酵素誘導の話で、これは恐らくラットとマウスなので、種は違うけれども、一緒に論議することはできるでしょう。それからもう一つは、肝臓の増殖活性を測定するのにPCNAで染色をしたのがあるということなんです、この点、肝臓のところ、あなたにこれを説明して。

吉田専門委員 先ほど病理所見のところ、ペンディングになってしまったもので、マウス

の発がん性について何も申し上げてないのです。すぐですので。

鈴木座長 はい。

吉田専門委員 ちょっと一言追加します。ラットの慢性発がん性は、そういった経過から、一応5,000 ppm を毒性量として、200ppm以下を雌雄とも無毒性量となっております。マウスにつきましては、52週、78週で中間屠殺をいたしまして、104 週で最終屠殺をするという発がん性試験をBCF1マウスを用いて行っております。

発がん性だけのところを申し上げますと、まず、マウスの量は0、20、100、2,500、5,000ppmです。発がん性だけ申し上げますと、2,500ppm以上の雌雄で肝臓のアデノーマが有意に増加しております。また、雄だけですが、2,500ppm以上で肝がんも増加しております。

また肝芽腫、ヘパトプラストーマがやはり2,500ppm以上の雄で増加しております。そのほかの臓器といたしましては、甲状腺のろ胞腺腫が5,000ppmの雄で増加しております。

マウスの発がん性につきましては以上の結果から、そのほかに毒性の所見もあるのですが、2,500ppmを毒性量として100ppmを無毒性量としております。

そういった経過から肝臓と甲状腺と子宮のそれぞれ腫瘍がどうしてできたかというメカニズム試験が行われております。 のラットを用いた肝2段階試験でイニシエーター作用があるかということ、2,000mg/kgを1回だけ投与いたしまして、F344 ラットの雄で行っておりますが、GSTPの陽性巣をエンドポイントとしましたが、イニシエーション作用はないという結論です。

次に、やや同じ方法で、プロモーター作用につきまして、F344 ラットの雄を用いて肝臓の2段階発がんモデルで行っておりますが、DNAがイニシエーターとこの場合はなりますが、プロモーター作用のところ、本剤を投与しましたところ、GSTPの陽性巣が増えたということから、本剤はプロモーション作用があるということです。この投与量は10,000ppm ですので、肝臓の腫瘍がラットで増加した用量に当たります。

また、マウス及びラットで同じように、それぞれBCF1マウス、F344 ラットの雌雄を用いまして薬物代謝酵素について測定しております。マウスでは、P450 の増加と分子種といたしまして、CYPの1A1、2B1、3A2が増加しております、フェノバルビタールと同じような変化と申請者の方々はしています。

ラットにつきましても、P450 が増加しております、あとはCYPの1A1、2B1、3A2が著しくはないのですが、軽度ながら増加しているということから、この肝臓の酵素誘導によるプロモーション作用によって肝細胞腫が増加したのではないかという考察をしております。

す。

次に ですが、マウスを用いた肝細胞の増殖活性をPCNAの免疫組織学的染色によって行っておりますが、特にPCNAの標識率には差がないという結論です。

甲状腺のメカニズムスタディといたしましては、ラット、マウスとも同じような試験をしておりまして、肝臓中のUDP-GT活性、血清中の甲状腺刺激ホルモン及びT3、T4を測定しております。マウスについては2回行っております。UDP-GTの増加がマウスとラットで、TSHにつきましては、マウスでは有意差が付きましたが、ラットでは増加傾向ということで認められております。また、T4の増加も認め……。

廣瀬専門委員 これも間違えている。

吉田専門委員 低下ですよ。

廣瀬専門委員 低下だと思います。

吉田専門委員 すみません。これはT4の低下が認められております。この結果から甲状腺腫瘍の増加というものは、UDP-GTの増加によるTSHの増加によるものではないかというように考察しております。

最後に、子宮の腺がんが増えたことにつきまして、この剤そのものがエストロゲン活性があるのではないかということで、卵巣を摘出したラットで子宮肥大試験を行いましたところ、子宮肥大性はないということから、本剤そのものにin vivo におきまして、エストロゲン活性はないというような試験を行っております。そこで、肝臓中及び卵巣、子宮中のアロマトラーゼを測りまして、そのアロマトラーゼが上がることによってエストロゲンが増えているのではないというような試験と、あと血中のホルモンを測っておりますが、肝臓のアロマトラーゼは、若干上がっていますが、先ほど申し上げたように、ホルモン値は動いておりません。

それもう一つ、エストロゲンの代謝物を測っております。代謝物のうら、エストラジオール-2-ヒドロキシラーゼとエストラジオール-4-ヒドロキシラーゼを測っておりまして、これらが増加したという結果を得ていることから、エストロゲンの代謝というものが子宮がんの発生に関与しているのではないかという結論です。

鈴木座長 ありがとうございます。一応肝臓に関しては、ラットでは、イニシエーターではなくて、プロモーターであろうということ。それから、そこに行く過程で、薬物代謝酵素が誘導されているよという話で、肝臓がターゲットで、そこにがんができるという話についてはある程度決着がついたと言えると思います。それで、(1)の マウスを用いた肝細胞増殖活性、これが甲状腺の試験でやられたものの肝臓でPCNAを染色して増殖性を見てい

るんだけれども、差がなかったという話になっていますね。これはこれでいいんですかね。マウスの肝臓で腫瘍が出ていますよね。

廣瀬専門委員 このデータを見ると、一貫して細胞増殖はないということになっているんですよ。それなのに、どうしてプロモーションがかかるのかが、その辺がちょっと矛盾します。その他の試験の(1)の で肝臓の中期発がん試験法を行っていて、これではGST-Pの陽性細胞巢が増加している。つまり、はっきりとプロモーション作用が出ている。ですから、この標本で、新たにPCNA染色による細胞増殖をみたらどうかと思います。

鈴木座長 確かにこの記載を見ても、細胞増殖についての話はネガティブになっていますよね。それがどこかできちんとしておかないと、細胞増殖活性が低いのに、じゃ、どうして腫瘍性の変化が起こるんですかというのは説明しないから。一番やりやすいのは、確かに2段階のプロモーター試験でしょうかね。

廣瀬専門委員 この試験では有糸分裂像も増加しているので、陽性になる可能性はあると思います。何とか細胞増殖が増加するというように話を持っていかないと矛盾してしまいます。

鈴木座長 そうですね。薬物代謝酵素活性の話というのは、1つは肝臓の機能の問題のところ絡むんですが、甲状腺の腫瘍発生メカニズムのところでも絡んでくるのですけれども、これは特にこれ以上の問題はないのでしょうか。どうぞ。

出川専門委員 個人的なものかもしれないんですけども、肝臓がんもそうだし、甲状腺もそうなんですけれども、肝臓の薬物代謝酵素の誘導としばしば絡めて考えられていますけれども、本当にそれが正しいかどうかというのはいつも疑問に思っているし、どうしてそういうことになっちゃったのか、理解できないんです。肝酵素が誘導されたからって、必ずしも肝臓の増殖が起こるわけでもないし、酵素誘導剤は、いつもいつも発がん剤になるわけでもないし、その辺が非常に納得いかないんです。単純にそこで酵素誘導があるから発がん、それが原因で発がん、みたいな理論というか、持っていく方というのはちょっと納得できないので、そういう持っていく方でいいかどうかわかりません。少なくとも肝臓の酵素、特にUDP-GT 誘導と、血漿中の甲状腺ホルモン、T4の低下というのは一応代謝系が上がるので、下がるということは一般に認められているので、そこはある程度納得できるんですが、それ以外のことについては、いいのかないつも思っているところです。

ちなみに、これは病理の委員方に教えていただきたいんですが、フェノバルビタールで肝臓が大きくなるときは、細胞の増殖を伴って肝重量が増えるということによろしいんですか。

廣瀬専門委員 そうでもないですね。フェノバルビタールを投与して、そういう肝細胞の

増殖を、例えばPCNAだとかBrdUで見ると、ある一時期は増えるんですけども、それを超えると全くなくなるというような、必ずしも細胞増殖が大きく関与しているというわけでもないみたいですね。先ほど委員は、個人的にはっておっしゃいましたけれども、我々も思っていることです。

出川専門委員 一般的に何かそういうふうな言い方で済まされちゃっているところがあるので、本当にそれでいいのかなと常々思っているんですが。

廣瀬専門委員 僕らなんかもいつもそれは疑問に思っていて、酵素誘導があるから、肝臓に発がんするというようなディスカッションになってくると、いつも酵素誘導がどうして肝発がんにつながるかというディスカッションをやれというようなコメントも何度も出しているんですけども、ただ、なかなかいい答えが返ってこない。数年前に大阪市大で肝臓のCYPの2B1が増えている細胞で8-OHdGの抗体を染めてみると、8-OHdGも同時に染まってくるので、酵素誘導があると、酸化ストレスが起こり、それが発がんに関与している可能性があるというような論文がありましたが、その後どのように展開しているのかわかりません。

鈴木座長 これもまた個人的な見解になるんですけども、實際上、確かに言われるとおりで、一応、酵素誘導も測って、プロモーションも試験もやったからこれでいいじゃんという話でちょんになっている。非常に卑俗な表現をしてしまいましたけれども、そういう印象を非常に強く持っていて、現実的には、細胞増殖にかかわるようなどういう遺伝子が誘導されるのか。CYPがどういいう遺伝子の上流域で遺伝子を呼び出してというところに、例えばセルサイクルに関連するような遺伝子がどういいう形で増えてきているとか、もしくはアポトーシスに関連するような遺伝子が逆に抑制されるとか、実はその手の知見というのはものすごく最近増えてきているので、できることであれば、できるメーカーからそういう増殖にかかわるメカニズムの話をも自分のところの検体を用いて、こういった特にプロモーション作用がある、あるいは酵素誘導作用があるというような剤については、どこかでブレークスルーしてくれないかというふうに個人的には思っているんですけども、これを今この委員会としてこうやれというわけには多分いかないでしょうね。

廣瀬専門委員 いかないですね。食品安全委員会からかなり研究費をもらって、その辺のメカニズムを徹底的にやる。それで、ある程度の指針をつくって、それでメーカーにやってもらうというようなことでも考えないと。

武田専門委員 今度厚生労働省で第何次対がん何とかということで始めたじゃないですか、ああいうところに入れてもらったらどうなんですか。

廣瀬専門委員 あれはヒトが対象ですから。こういう安全性に関する研究にはなかなか研究費が回ってきません。

鈴木座長 本当にもどかしい思いをいつもするわけで、ここまでの話で、実際何も説明はしていないんだけどという思いはほとんどの皆さんにあると思うんですよね。どこかでやっぱり……。どうぞ。

出川専門委員 1つだけ。酵素誘導と発がんとの関係で、私自身が30年近く前からずっと肝発がんの仕事をやっている、ある意味ではP450 誘導の関係で責任があるような気持ちをいつも持っているんですね。それはどういうことかといいますと、肝発がん剤のほとんどの化合物、私の調べたすべてですけれども、肝臓がんをつくるようなものは、肝臓で発がん剤自身の活性化酵素を初期段階で必ず誘導いたします。そういった意味では、そこでは関連性があるんです。発がん剤はそれ自身の活性化酵素を誘導し、自身が効率よく活性化され、それでDNAにダメージを与えて、がんを発生させる。そこには動物の種差とか、性差の原因となる部分があるんですね。そういった意味では発がん剤によって、ある特定の発がん活性化酵素が誘導されるということは、今でも意味があることだと思っているんですが。ところが、それが飛んじゃって、発がん剤と組み合わせの酵素が飛んじゃって、何となくP450が誘導されればというような形になってきている。特にフェノバルビタールなんかは、確かに肝臓の発がんのプロモーターになりますし、P450 等々の薬物代謝酵素もたくさん誘導します。フェノバルビタールは有名なプロモーターなので、誘導さえかかれば、プロモーター的な作用を持つとか、何かそういったところに話が飛んできちゃっているような気がして、いつも引っかかっているんです。

鈴木座長 確かにそうですね。東北大の藤井先生のところでやられたダイオキシンとの関連とかそういったようなところも含めて、もう少しメカニスティックにも追い詰めていかないと具合が悪いし、それから、今の出川委員の言われていたような初期の酵素誘導で形質を分解するような活性が高まるというようなところというのも、実は非常に重要なことだと思うんですが、これは実は一方で、先ほどちょっとお話ししたように、この現象が適応的であるということの根拠にもうその辺がなっているので、じゃ、本当は適応なの、プロモーションなの、その間の区別は何なのかということ、知っている人はいないと思うんですよね。

出川専門委員 P450 の誘導とか、薬物代謝酵素というのは、生体の防御システムで、高分子の防御システムは免疫ですね。低分子に関してといいますと、薬物代謝酵素の誘導というふうに一応考えることができるかと思います。一般的に酵素誘導がかかるというのは、確かに今委員が言われたように解毒を促すということだと思います。多くの場合、そのように考

えていいんじゃないかと思うんですけれども、発がん剤になるものは、自身の代謝活性化、ここがキーになると思うんですが、を担う酵素を誘導し、けっかてきにDNAにダメージを与えるものになってしまう。そういったものがたまたま発がん性なり、いろんな毒性を出すということであって、酵素誘導自体は基本的には生体防御システムとして働いているんだと思うんですね。基本的にはものがたくさん入ってくれば、それを体から出すために酵素誘導がかかるというのは、合目的的だというふうに考えられていますけれども。

鈴木座長 落としどころがだんだん難しくなってきました弱ったなと思っているんですが、いずれにしても、決して、現状で酵素誘導があるから発がんのプロモーターであるというような短絡的な説明で、この食品安全委員会農薬専門調査会としては満足する状態ではないということで、今日のところは、とりあえず矛をおさめておいて、どこかで一回何か見解を打ち出したらいいかなと思っているんですけれども、ちょっと時間をいただけますかね。皆さんともメールでやりとりするなどして……。

津田専門委員 もともとこういう試験フェノバルビタールを使ったのは、医薬や農薬を、申請するときにフェノバルビタールは医薬として許可されているものなので、この量でやっても大丈夫という陽性対照として使っただけの話で、発がんのメカニズムなんてどこも言っていなかったわけです。それを誰かがすりかえてしまったために、こういうことが起こったと思います。

鈴木座長 いずれにしても、今、我々としては、その尻ぬぐいをやらなきゃならないというところで覚悟をそれぞれしてくださいねという話になりますかしらね。ちょっとまとまらない部分もあるんですが、一応トータルで見たときに、少なくとも肝臓の問題でプロモーションがメインだろう。甲状腺の話は薬物代謝酵素との関係で説明がつかうだろう。

子宮が残っているんですけれども、いかがでしょうかね。これは本当なんですかね。何か文献があるんでしょうか、2-もしくは4-ヒドロキシエストロゲンの子宮がんの増殖作用といったようなものについてあるの？

吉田専門委員 これは幾つか文献が出ているもので、一番有名なのは、エストラジオール-4-ヒドロキシラーゼだと思うんですが、これをDESのようにprenatalで投与すると、子宮がんがE2よりも増えたというのが有名なNewboldさんのところから出ています。

鈴木座長 今のは4-ヒドロキシエストロゲンも……。

吉田専門委員 こういうようなものが、これはマウスですが、血中の濃度が上がれば子宮がんが増えるんじゃないかというのは1つありまして、もう一つは、やはり、これはインドールか何かだったと思うんですが、これをマウスに投与すると、それは恐らく-2-ヒドロキ

シラーゼが上がったことによって子宮がんが抑制されたというような文献は、94年でしたか、96年でしたかに出ておりますので、こういうエストロゲン代謝が子宮がんに関連するだろうということは文献的には、エストロゲンでの代謝物が子宮がんに関連するだろうということは報告があります。

鈴木座長 こういう考察自体は、まるっきり根拠がないというわけではなくて、とりあえず、許される範囲だということですね。そうすると、一応肝臓と甲状腺と子宮については、ここで言っているようなデータもしくは考察で、病理の整理の仕方によっては先行き多少変わってくるかもしれませんが、メインのターゲットとしての話というのは、この辺で多分決着がついている。一番ポイントでは、先ほどの薬物代謝酵素が誘導されて、何で増殖活性のとか、発がんのというところは、細かくはわかっていませんよというところはもちろんあるんですけども、現状では、そこをさらに……。

平塚専門委員 ちょっと確認なんですけれども、結局、カテコールエストロゲンができるというようなことをおっしゃっているのでしょうか。

吉田専門委員 カテコールエストロゲンのtermが出てきたと思います。

平塚専門委員 3番の8-OHdGでヒドロキシラディカルができていどうかというのを調べたところ、この結論からすると、どうも生成していないというふうな理解でよろしいわけですね。そうなった場合どういうメカニズムなのかな……。

小澤専門委員 全く同じことを私も考えました。教えていただきたいんですが、結局カテコールエストロゲンというのは、確かに酸素ラジカルを発生しやすい構造で、in vitroでカテコールエストロゲンと裸のDNAと混ぜたりすれば、必ずニックが入るだろうと思うんですね。だったら、この発がんとの関係は一体どうなんだろうかと。そうすると、ここでは別の話なのかもしれないというふうに考えるとすると、in vivoでカテコールエストロゲンが子宮がんを起こすメカニズムは、ラジカルメディエートじゃないことを何か考えなきゃいけないのかなと思って教えていただきたいと思っていたところだったんですけども。

鈴木座長 この件に関しては、若干矛盾するので、説明しろと言わざるを得ないということですね。

平塚専門委員 それができるなら、そうした方がいいと思います。何が返ってくるかわかりませんが……。

鈴木座長 どういうふうに文章をつくるか自信がないので、小澤委員なり平塚委員なりちょっと知恵を借りたいと思いますけれども。

小澤専門委員 二人で相談をさせていただければと。

鈴木座長 多分そのところはよくて、とりあえず、そうすると、肝臓と甲状腺の方は、今言ったような齟齬を来す問題というのは、本質的な問題、先ほどの酵素誘導だけでという話を除けばないとしてよろしいですか、病理の方々、いい？ 今、子宮のところの発がんについては、ちょっと8-OHdGの問題との関連で矛盾が出てくるよ、カテコールエストロゲンのラジカルの生成の問題からするとちょっと変だよ、その部分については、説明を求めましょうという話にしたんですよ。

廣瀬専門委員 子宮の発がん性自体は、カテコールエストロゲンとは関係ないんじゃないですか。

鈴木座長 ここの2-もしくは4-ヒドロキシエストロゲンというのはどういうことになるんですかという.....。

平塚専門委員 私が質問したのは、それが直接関係するという意味ではなくて、恐らくこの申請者もそういったことを意識してやられているんだろうと。先ほどの話で、カテコールエストロゲンというのがどういう形で関与している可能性があるのかなということについて教えていただければ、そういうような観点で私は質問させていただきました。

吉田専門委員 恐らく、ラットの子宮がんの発生のメカニズムというのは、マウスも同様ですが、はっきりわかっていないというのが現実だと思います。やはり、ヒトではエストロゲンディペンデントな臓器なので、エストロゲンの存在というものが恐らく子宮がんに関与していると言われてはいますが、メカニズムがはっきりわかっていないんですが、ただ、文献的にそういう2の2-もしくは4-ヒドロキシラーゼが上がると、子宮がんが抑制されましたよというような文献が出ていたり、4-ヒドロキシラーゼを新生児期に曝露すると、子宮がんがマウスに増加しますよといった文献があるものですから、そういう可能性の1つとして申請者側は測ったのではないかなというように思います。

鈴木座長 なかなかみ合わないんですけども、要は、この子宮がんのところがいわばイニシエーション的な問題、つまり遺伝毒性によって起こる問題ではない。その限りでのところに書いてあるようなDNAの酸化的損傷は起きていないという格好で話はつながるんですよ。だけど、子宮のところの話が、じゃ、どうなのというのをよく考えてみると、必ずしもその説明ですっきり説明がつくとは思えない。今言ったように、ラット、マウスの子宮がんの発生に関して完璧に定説があるものというのではないですよ。薬物によっても、状況によって、子宮と乳腺のところ、すごくややこしい話が起きますよね。どうしますかね。

廣瀬専門委員 少なくとも子宮の発がんが遺伝毒性じゃないという担保、これは遺伝毒性の方からあるわけですね。その担保があれば、最低限ある程度認めてあげないというのがな

い。メカニズムは難しいと思うんですね。

鈴木座長 これ以上、実際仕事をしようとする、ものすごく研究的な話ばかりで、しかも恐らく、何か文献的に根拠がある、誰かがやったことがあるから、こうやったらいいよというような話というのはない状況で仕事を強いることになると思うんですね。その場合、ここ全体をながめたときに、今言われたように、遺伝毒性ではないという話のところは、もしかして担保されているよと考えると、とりあえず、実用上の問題はこれ以上つかなくても問題はなさそうだという印象を持つんですが、いかがなものでしょうね。

そうであれば、この発がんのところは、もうこれ以上はとりあえずは触れないという形になっちゃうんですけれども、食い足りないんですけれども。はい、どうぞ。

村上評価課長 事務局としては、上の委員会に上がっていったときのことも考えますので。そうすると必ず説明することになると思います。だから、幾つか考えなくてはならないファクターがありまして、1つは、食品安全委員会としては、委員会は1つしかありませんから判断基準は1つであるべきだというような、農薬についてはこういう考え方で、あるいは添加物についてはこういう考え方というようなことは、恐らく外向けには説明ができないだろうというように思います。動物実験でがんが発生するようなものについての取扱いは、農薬の調査会は非常に先進的な考え方で処理をしていて、遺伝毒性がない場合であって、メカニズムが説明可能であるならば、それはADIを設定してもいいのではないかというような形で処理をしてきていると思いますが、必ずしも、それがコンセンサスとしてすべての分野にあるのかというところは、ちょっと事務局としてはじくじたるものがあります。

ですから、座長が先ほどからおっしゃっておられますように、動物で発がん性を示すけれども、いわゆる古典的発がん物質じゃないとして、閾値が決められるものがあるだろうということは、恐らくコンセンサスだろうと思うんですが、それでは、どういう場合にどういう説明がつけばADIが決められるという判断になるのかというところは一律に規定するのはなかなか難しいと思います。そのコンセンサスを今ここでつくれという話は恐らく無理じゃないかと思いますので、まず、本品について言えば、今の御議論を聞いていても、私ども事務局としては、申請者側の説明が一貫していないような気がしますので、全体的に齟齬のない説明をまずとりあえず申請者に出していただいて、それをもとにもう一度御議論していただくということにした方がよろしいんじゃないでしょうか。

それとまた別な話として、発がん物質についての考え方をどうするかというのは、食品安全委員会として背負わなくてはならない大きな問題として今後考えていきたいと思います。

廣瀬専門委員 事務局のじくじたる思いというのは、安全係数をもっと高くしろとか、そ

ういうたぐいの話になるんですか。

村上評価課長 そういうことではなくて、先ほど来、委員がおっしゃっておられるように、どういう判断基準であれば、安全性が確保されたと考えるのかというところの考え方というか、フィロソフィだと思います。

鈴木座長 ありがとうございます。

とにかく、とりあえず、どこか落としどころを考えておりましたので、非常にありがたい御助言だったと思います。そういう形で全体的に齟齬がないように、ここの発がんの問題に関しても、様々なメカニズム試験がやられているけれども、例えばというような形で子宮のところの発がんなどに若干矛盾がある可能性があるのも、それらは齟齬がない形で説明するようにもう一度資料をつくり直すというふうにして、最後の話にしたいと思います。

ここで一応全体として、追加資料をという話を確認しておきたいと思います。

代謝はないですね。植物の方もそう問題がなくて、やはり主として毒性の話になると思いますが、基本的には、すべての毒性試験、すべてのと言っていいと思うんですが、亜急性以上の毒性試験について、病理組織学的な所見を再度整理して、合理的な説明がつくような形で再提出をしてほしい。がんの問題等々についても、全体として齟齬のない説明がつくようにしてほしいという形で全部ひっくるめてしまうしかないのだと思うのですが、その中で、先ほどのカテコールエストロゲンの話とか、そういったところは別の問題として出させていただきますかね。多分、それも関連があるので、そう問題はないと思うんですが、大きな組織病理のところの再整理、それから、試験間の合理的な矛盾のない説明を試みるようにという形で資料の再提出を求めます。よろしゅうございますかね。

木下課長補佐 亜急性ラットのA/G 比とアルブミンの関係も同じ問いでよろしいでしょうか。そういう御議論があったとかと思います。A/G 比が減少するけれども、アルブミンは増加するという……。

鈴木座長 そのところは、組織の変化とは違うんですね。やはり、議論があったことで、ほかのラットだけじゃなくて、ほかのところでもアルブミン、A/G 比の問題が出てきていますので、つけ加えていただけますでしょうか。

木下課長補佐 別の問いにするということですね。

鈴木座長 はい、お願いします。

今日は約束を違えて2剤で終わってしまったんですけれども、次回以降ということで許していただきたいと思います。

そのほかにいろいろまだ、もしかするとやらなきゃならない問題があると思うんですが、

ノバルロンの英文の評価書のことについて、事務局の方から何か御説明があると思うんですが。

木下課長補佐 そろそろ時間も経っていますので、完全版をあきらめてテンティブという形でアップしたらいかがでしょうか。

鈴木座長 ということだそうでございます。どうぞ。

林専門委員 今、時間がないということは非常によくわかっているんですけども、これは最初の英語のレポートになるわけですよね。私も見せていただきましたけれども、ネイティブの方に一度は目を通していただかないと、その英語がお粗末であった場合内容までお粗末でないかという印象を与えてしまうのは非常に危険だと思うんです。だから、そういう意味で、これは最初のもので、少し大事にして、少なくとも一度見てもらってから出された方がいいというふうに考えます。

鈴木座長 扱いとしては仮訳という形にして、今後もさらに考える、それをやめて、ネイティブの方に見てもらって、完全なものだよという格好で出すまで、これは表に出さない？

林専門委員 仮訳でももちろんいいんですけども、要するに、仮訳でも一度出てしまうと、それは公になったことになってしまいますので、やはり英語を見る人が、ひどい英語であれば、やはり内容まで疑ってしまうということがあるので、その危険性だけは避けた方がいいだろうというふうに思います。

木下課長補佐 御指摘の点、よくわかりましたので、ネイティブチェックにかける方向で用意をいたします。

鈴木座長 ということで、多分あとはこの次の話を事務局からしていただければ、もう閉じてもいいんだと思いますが。

宮崎評価調整官 1点御報告ですけれども、本専門調査会でお取りまとめいただきましたピリダリルの審議結果案ですけれども、昨年12月11日から本年1月7日までの期間、意見、情報の募集ということをしていただいたんですけども、寄せられた意見は1件もありませんでした。したがって、審議結果を評価書の誤字等を多少修正しておりますけれども、当初の原案どおりということとさせていただきます。内容につきまして、先ほど座長に決裁をいただいておりますので、本日付けの文書で座長から食品安全委員会の委員長へ審議結果を報告するというのでピリダリルにつきましては、明日15日の食品安全委員会で審議いただくという予定になっております。

それから、本専門調査会の次回の予定でございますが、1月28日の午前10時からということで予定をさせていただきますので、よろしくお願い申し上げます。

以上でございます。

鈴木座長 この次は水の件ですか、それとも、このメタアルデヒドをやるのですか、どちら……。

木下課長補佐 清涼飲料水は第1回にやって、大分経ちましたが、少し整理した状況を御説明して、また御議論いただきたいと思います。公開で行いたいと思います。

鈴木座長 ということで、今回は1月28日午前10時から公開で清涼飲料水に関する問題ということになるかと思います。

以上で本日の第5回農薬専門調査委員会を終わりにいたします。どうもありがとうございました。

(了)