

食品安全委員会農薬専門調査会

第3回会合議事録

1. 日時 平成15年12月3日(水) 14:00 ~ 17:10

2. 場所 食品安全委員会7階 中会議室

3. 議事

(1) 農薬(エチプロール、ピリダリル、オキサジアルギル)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)

鈴木座長、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、林専門委員、吉田専門委員

(委員)

寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、見上委員

(事務局)

一色事務局次長、村上評価課長、宮崎評価調整官、木下課長補佐

5. 配布資料

資料1 : エチプロール安全性評価資料(非公開)

資料2 : ピリダリル安全性評価資料(非公開)

資料3 : オキサジアルギル安全性評価資料(非公開)

6. 議事内容

鈴木座長 それでは定刻になりましたので、ただいまから第3回「農薬専門調査会」を開催いたします。本日は9名の専門委員に出席いただいております。津田委員、出川委員、廣瀬委員、平塚委員が欠席との連絡を受けております。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては、非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

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 それでは、資料を御確認させていただきます。

お手元に、まず一番上に本日の会議の議事次第という1枚の紙がございます。今、座長からもございましたが非公開ということですが、その後の取扱いについては、ここにあるように前回と同様でございます。

それから、その後に座席表と、それから先生方の名簿と、1枚紙がそれぞれあるかと思えます。

そのほかに、安全性評価資料といたしましてエチプロール、それからピリダリル、それからオキサジアルギルの評価書案を配布させていただいております。

それから、出席者の関係ですけれども、今日の会議には今、ちょっと別の会合で遅れていますけれども、食品安全委員会の方の委員からも寺田委員長、寺尾委員、小泉委員、見上委員が出席される予定となっておりますので、よろしくお願いいたします。

また、関係いたします厚生労働省、農林水産省、環境省からもそれぞれ担当の方が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。

それでは早速、審議に入らせていただきます。議題1「農薬（エチプロール、ピリダリル、オキサジアルギル）の食品健康影響評価について」ですが、まず配布資料について、事務局より御説明いただけますでしょうか。

木下課長補佐 本日御審議いただきたい農薬は3品目ございまして、エチプロール、ピリダリル、オキサジアルギルです。すべて農薬取締法に基づく登録、新しく登録申請がされた品目でございます。

資料につきましては、事前に御送付しております。各分野で御確認いただいているところです。その後、各委員からいただいた御意見を基にたたき台という形で、各農薬について評価書案のたたき台というものを配布してございます。また、この最終ページには御意見の中で追加資料が必要ではないかという御意見があったものについては、また別紙で最終ページに整理したものを付けてございます。

あと、審議にお使いいただきます生データのフルセットが後ろのテーブルに並べてあり、担当が1人待機しておりますので、そのたびにどの試験のファイルというように御指摘を

いただきましたら、すぐ御用意できるようにしております。また、参考の辞典類も用意しております。

また、先日お話がありました農薬ガイドラインは、部数が足りなくてテーブルに1つぐらの割合で置いておりますので、農薬ガイドラインも参照にしてください。

議論に入る前に、申し訳ないんですが、プリントミスを幾つか訂正いたしたいので願いいいたします。

エチプロールの最終ページです。追加資料要求の案のところですが、その中の4番「ラットを用いた催奇形性試験の」とございますが、これは「繁殖試験」の誤りです。申し訳ございません、訂正をお願いいたします。

次に、オキサジアルギルの7ページ5行目「本試験での無毒性量は雄で20ppm」とございますが、200 ppmの間違いです。よって括弧書きの中も「2.6mg/kg 体重」ではなくて、29.1mg/kg 体重 と。雌の方も同様に200 ppmで、括弧書きの中が37.0mg/kg 体重。

たくさんあって済みません。大丈夫ですか、今までのところ。

これに連動しまして、エンドポイントリストも変わってまいりまして15ページ、マウスの90日間亜急性毒性試験の中身ですが、毒性量がそれぞれ欄を間違えておりますので、雄が29.1mg/kg 体重、雌が3.1mg/kg 体重ではなくて37.0mg/kg 体重。

訂正をお願いいたします。

以上です。

鈴木座長 どうもありがとうございました。それでは、エチプロールから審議に入らせていただきます。

前回、第2回の会議が大変に長引きまして申し訳なかったんですが、そのときに原則的なお話等々をさせていただきました。それらを踏まえた上で審議していただきたいというふうに思っております。

また、委員何名かから速やかな議事進行のために幾つか御提言をいただきましたので、それぞれ各分野で約5分程度で説明をいただいて、ポイントを絞って議論を進めていきたいというふうに思います。特に追加資料の要求事項がある場合には、そのポイントというのはその辺に絞っていただくというふうに思っております。

この前の合意によりまして、まず最初に動物代謝からですけれども、小澤委員、よろしく願いいいたします。

小澤専門委員 それでは、始めさせていただきます。

エチプロールの動物体内運命試験ですけれども、たたき台にございますように、本剤の

フェニル環部分を ^{14}C で標識したものをを用いて試験を行っております。

最初に、動物代謝を担当している委員から指摘があったんですけれども、「本剤」の「剤」という言い方がこれでいいかどうか、「本薬」にすべきかどうかというのを議論しておいた方がいいのではないかと、最初に決めておいた方がいいのではないかと意見がございました。それで本薬の標識体、単回投与群では 5mg/kg 体重または 1,000mg/kg 体重という 2 つの用量を用いておりますが、これは急性経口毒性試験を用いて、高用量群は 1,000mg/kg 体重、低用量群は毒性的影響がない 5mg/kg 体重を採用したと書いてございます。

それで、本薬の主な排泄経路ですけれども、これは低用量、高用量ともに糞中であって、呼気からはほとんど排泄されなかったとあります。

10 行目以下、低用量投与群の 168 時間の尿中排泄ということではありますが、これはここに書いてあるとおり、雄で 23.5%、雌で 36.4%、糞中では雄で 23.5%、雌で 36.4%と、この辺はこれで結構かと思えます。

反復投与、それから高用量投与の結果が書いてありますが、その辺りを大体数値は合っておりますので割愛しまして、18 行目の胆汁排泄試験というところに行きますと、ここは低用量及び高用量群の 96 時間での胆汁中、糞中、尿中の放射能排泄率を調べているということでもあります。

それで、23 行目ぐらいに飛びまして、糞中の放射能の多くは一度体の中に吸収されると。そして、肝で代謝を受けて、胆汁を介して糞中に排泄されると。更に、腸肝循環が示唆されたというデータがございます。

それから、29 行目以下に飛びまして、これは血中濃度の推移を示しておりますが、血中濃度の推移に特に変化はないということでもあります。

それから、35 行目に飛びますが、半減期なんですけれども、一つだけちょっと注意をすべきところがありまして、個体間で大きな変動が認められると。そして、低用量群の雌では 113.8 時間という、かなり長い半減期を示している。この半減期の遅延について、この遅延のメカニズムというか、理由を考察していただきたいという意見が出ております。それは、4 ページに飛びますけれども、4 ページの一番上に意見 1 として載せられてございます。

それから組織内分布ですけれども、低用量投与群であります。これは血中濃度が最大になった投与後 8 時間、ここに書かれているように肝臓、腎脂肪、副腎、脾臓、腎臓、肝臓、甲状腺、肺、卵巣に比較的高濃度の放射能があるということで、これが毒性と関連す

るかどうかをちょっと注意しなければいけないかと思います。

その後の 48 時間とかいろいろ書いてありますが、その辺りはちょっと割愛させていただきます。

それから、次の 3 ページの 8 行目ぐらいからですか、投与 72 時間後の雄では全組織で速やかな放射能低下が認められた。雌での減少が雄よりやはり緩やかであったと。ここもちょっと注意すべきことで、やはり雌での $T_{1/2}$ 、半減期が長かったということと関連するのではないかということで、これは注意すべきかと思われます。

それから、18 行目以下に飛びまして代謝物であります。代謝物に関してはここに書かれているものが見られたということで、特に問題となる代謝物というよりは水溶性が高まったグルクロン酸抱合体や硫酸抱合体が出てきておりまして、解毒代謝に向かって流れているかなと考えられましたので、特に問題はないかと思います。

それから、25 行目以下に飛びまして、糞中での主要代謝物ということなんですけれども、雌雄とも代謝物 I と書いてありまして、これが胆汁排泄の試験結果からも胆汁経路で糞中に排泄されたということが示されております。

以上のことから、35 行目に飛びまして、主要代謝経路がカルボニトリル基の酸化、本薬の構造式が 1 ページのところに載せられておりますが、カルボニトリル基 CN の酸化、それからスルホキシド SO の還元の後、アルキル基の酸化等々、ここに書かれているとおりの代謝経路で代謝されていくと思われます。

この薬剤については、特に毒性代謝物を含めて毒性と関連のある代謝物というのはちょっと、この資料を見た限りでは見えてはきませんでした。問題が余りないのかもしれませんが。

以上でございます。

鈴木座長 どうもありがとうございます。ただいまのところ特に御発言、御意見等々でございますでしょうか。大体が蓄積もないし、一旦体内にほとんど吸収されてから、あと外に出てくるといようなこと、問題はティーハーフがちょっと雌で長引くのかもしれないといようなところだというお話なんですけれども。

武田専門委員 吸収というのは、投与するときの薬剤をとかしたあれにかなり影響があるんですね。要するに、油でとかしたのか、それとも界面活性剤で懸濁したのか、それはどちらなんですか。要するに、油でとかしますと、吸収はいいんだけど、要するに、吸収される時間がかかるんです。たしか、委員が言われたように、吸収にかなり、普通は 2 時間か 3 時間で血中濃度が最高になるのがかなり延びていますので、どうかと思ったので、今指摘されましたので、ちょっとお聞きしたんですが。

小澤専門委員 それに関しましては、試験方法で、投与方法も書かれておまして、標識体を 0.05%、あるいは 0.5 %のメチルセルロース水溶液に懸濁して強制経口投与をされているようであります。

鈴木座長 CMC ですね。

小澤専門委員 そうですね、CMC ですね。

武田専門委員 やはり上がるまで、少し長いですね。

鈴木座長 関連して、これは半減期というのは、 T_{max} といいますか、最高濃度になる時間のところとの関係で言いますと、どうやってこれを計算したのかということと、それと、腸肝循環があるよというのは、どのデータを見ればわかるのかというのを、ちょっと教えていただけますでしょうか。

小澤専門委員 まず腸肝循環ですけれども、これは単純排泄を行ったときに、たたき台で言いますと、2 ページの 23 行目から 28 行目ぐらいに書かれております。「糞中の放射能の多くは、一度体内に吸収され肝で代謝を受けた後、胆汁を介して糞中に排泄された。さらに尿中排泄の低下」、これは胆汁排泄試験のことをずっと言っているんですけれども、胆汁排泄試験をやったときに、尿中の排泄が低下したということから、腸肝循環による再吸収が起こっているのではないかとっております。

それから、 $T_{1/2}$ の計算その他に関しては、血中濃度のデータがどこかに載っていたと思うんですけれども、血中濃度推移、これは二相性の血中濃度推移を示すようで、その二相性の血中濃度推移の恐らく時間の長い方を取っている。相を取っているんだと考えられます。

鈴木座長 それで長く見えているんですね。

小澤専門委員 そうだと思います。

鈴木座長 どうも、ピークのところからの半減値という形で見えていくと、こんなに長くはないなと思っていたんですけれども、そうすると、相のデータであるというのわかります。

ほかに何か御質問等ございますでしょうか。なければ、それでは植物代謝の方に移らせていただきますが、よろしゅうございますか。

では、よろしく申し上げます。

石井専門委員 植物は、3 種類の作物を使いまして、稲、この剤そのそのものが稲で使われるということで、それから綿、綿は日本では余りありませんけれども、あとピーマン、これは今回もあるかどうかわかりませんが、この 3 種類でやっております。

この標識体の使い方としましては、ここには単に処理してとしか書いてありませんけれども、実際はアセトニトリル溶液とあと Tween80 を使って、乳剤のようなものをつくって、それをスプレーしているような、そういう使い方をしております。散布後、26、14 というふうに取っておりますけれども、ここに書いてあることは、代謝物としましては、いわゆる未変化体というのは親化合物、エチプロールそのものなのですが、この辺は好みですから、特にこれでもいいと思いますけれども、3分の2がこれで残っている。

あと代謝物として、いわゆる酸化物ができてきます。それが、どうしても残ってまいります。玄米のことしか書いていないんですけれども、玄米とわらともみの比率しか書いていないんですけれども、もみよりもむしろわらのことをこれは付け加えておいてもらいたいんですね。わらは、いわゆるえさにも使えるほどで、飼料作物として使われることがありますので、わらのことをお米と同じように入れておいていただければと思います。傾向としては同じ傾向を示しております。

それから綿なんですけど、綿は余り日本にないものですからイメージが湧かないんですけれども、これは非常にたくさんの代謝物ができてきているんですけれども、基本的には、SO が SO₂ になった化合物、B というものなんですけど、そういうものがメインの代謝物ではあるんですけれども、ほとんど綿の場合は、いわゆる繊維を取ってしまうものですから、可食部に相当する部分というと、いわゆる身の部分、油を絞ってということになるんですけれども、その部分への残留量は割合少なく、大体が綿を採るときに繊維の部分、くずの部分と言ったらいいんでしょうか、その部分にかなりの部分が残ってしまうわけです。

これはまた面白いことに、稲の方でははっきりしなかったんですけれども、葉っぱに散布しますと、散布していない葉っぱにも移行するというようなことが綿の場合はっきり示されておりまして、1 回吸収されてかなりいろいろな代謝を受けるということが綿でははっきり示されておりまして、したがって、いろいろな代謝物がどれかたまるということではなくて、いろいろな代謝物が出てきております。その辺が、稲の場合とちょっと違うかなと。もっとも、散布してからの時間が長いものですから、稲の場合は 1 か月足らずで、綿の場合は 2 か月前から、ちなみにそれに気がついたんですけれども、これは 2 か月前とか 1 か月半前というと、何かいかにも雑なイメージを受けますので、日数がはっきりしていますので、61 とか 48 と書いて入れておいてください。ほかのものは皆日数が入っておりますので。

ピーマンなんですけど、ピーマンは日本のイメージとちょっと違いまして、散布の仕方はやはりアセトニトリル溶液と界面活性剤を使って、模擬乳剤のようなものをつくって散布

しているんですけれども、これは熟したものと収穫期の葉っぱとそれから完熟の果実と未熟の果実というふうに分けて分析しておるんですけれども、できてくるものの特徴としましては、これは親化合物がどうしても大半を占めることになるんですけれども、ちょっと違うのは、完熟の果実と、未熟の果実ではちょっとできているものが少し違います。何が違うかという、スルホン体がアミド体になったというか、側鎖のCN値がアミドになっているので、そういうものが完熟では見つからないんですけれども、未熟の果実では見ついているということで、それはわずかな量ですので、成熟の途中でこういうのが代謝されてしまったということなんだろうとは思っておりますけれども、量的にも少ないから、大きな問題にすることは無いと思います。

大体、植物の代謝全体でいきますと、いわゆるSOのところはSO₂になる反応、これが一番メインでして、その後は側鎖のニトリルがアミドになるという、加水分解と言いますか、される反応、こういうものがありまして、実際、作物の上では、後でも出てくるんですが、親化合物といわゆるスルホン体を測定するというようなことで、分析をしております。それで私はいいと思います。

あと土なんですけれども、土の中では、これは日本の水田をイメージしてやっておるんですけれども、池の泥を取ってきまして、向こうだつて水田があるのと思うんですけれども、そういうもので、模擬の水田をつくりまして、湛水状態、水を張った状態で空気を流して、一応表面は好氣的になっているんですけれども、そういう条件で水の部分に薬剤を添加しまして、代謝試験をしております。

そうしますと、土の中は還元状態になっているものですから、これはいわゆるスルファイドというかSOですが、これがチオールにまで還元される代謝物、代謝物と言っただけではいかぬですね、これは分解物と言った方が。

全体に土の方のこういう分解物のことを大体代謝物と書いてあるんですけれども、これはそう書くと文句を言う先生もいますので、どう言おうかなと思っているんですけれども、ちょっと言葉の言い方が難しい。分解代謝物と合わせて言ってしまう方法もありますけれども、そういうチオール型のものになっております。こういうものができてきまして、結構そういう状態では安定で存在します。

勿論、表面が酸化的になっていますので、Bと言われている、いわゆるスルホン体が少しできてきております。好氣的湛水状態というのはそういう傾向でございます。

特に、どこをどう直せということではないんですけれども、少しはしより過ぎている、全体的に。ベース数をこんなもので書けと言われればこんなものかなと思ひながら見てお

ります。

次に、普通の畑状態でこの試験をやっております。この場合は、勿論還元物は出てませんで、スルホン体というものが出てまいります。これの半減期が二種類の土を使っていますので、30日とか71日とかという数字になっていまして、やはり中に住んでいる微生物の活性の違いかなと思っておりますけれども、親化合物はそのぐらいの速度で減少していております。

いわゆる畑状態の土の中では、まず酸化でスルホンができて、ニトリルの加水分解というかアミド体ができるという反応ですね。その両方が起こるといふ、これが分解経路だと思えます。

今度は嫌気的な状態、全く今度は空気が入っていない状態にいたしますと、これはやり方としましては、水を張って、空気の代わりに窒素気流を流しまして、嫌気状態にしております。こういう状態でも、このもの自身はいわゆる分解というか還元を受けまして、チオール型のものが3分の2を占めるような状態になっております。これは当然そういうことになるかと思えます。

それから、主たる分解物の代謝物B、スルホン体の分解性を見ているんですけども、これにつきましては、非常に半減期が長い。いわゆる三角フラスコの中で試験をやりますとなかなか安定なようで、Bの半減期は530 何とか書いてありましたけれども、そのような非常に長いんですけども、実際にこれは後の方にも出てくるんですけども、コールド、ホットのいわゆるラベル化合物でないもので試験をしておりますけれども、そういう場合でも、結構長い半減期になっています。これは後で出てまいります。

あと、土壌吸着試験で、これは特に目新しいことはなくて、普通の有機炭素含有量にまで補正した吸着係数というのが、いわゆる53.5~158 これは別に特に目新しいというものでもなし、通常こんなものだろうと思えます。

それから水中の運命ですが、これは加水分解に対しては非常に安定で、pH4、pH5、pH7、pH9とやっているんですけども、4、5、7では分解は全然しない、アルカリ性にしましてやっと少し分解が見られるということで、これは環境中では、加水分解による分解は余り期待できないと思えます。

それから、光分解、これは光には結構弱くて、壊れております。光分解というのはまず特有の分解物が出てまいりまして、半減期というのがどこにも書かれておりまして、割合早い、換算しておるんですけども、北緯35度、この東京周辺のことを考えておるんでしょうけれども、自然光に還元すると2日ぐらいで分解していきますということです。

これはいわゆるバッファ、緩衝液の中でやった場合と、自然水でやった場合とでそんなに変わっていません。こちらは1.3日ぐらいで分解しているということで、多少自然水の方が、試験の結果を見ると早いということなのですが、なぜ早いかというと、自然水の中には、光増感物質が入っていると考えられますので、そういうものが分解にある程度寄与しているのかなということが言えると思います。

それから、作物残留試験の結果は、特段目新しいところはありませんで、ちょっとお米がありますので、お米のところをちょっと見ますと、一覧表になっているのが付いているんですけども、これで代謝物Bを分析しております。やはり親化合物と同じぐらいのレベルで検出をされているということから、でも、非常にレベルが低いです。ppbからやっと10ppbぐらいのレベルですので、レベルとしては非常に低いと思います。

これを見ていただきますとわかりますように、例えば、時間が経っているのにそんなに減っていませんね。レベルが低いからなかなか言いにくいんですけども、例えば、2回散布の28日目の方が高くなっている、これは多分、お米の場合気をつけなければいかぬのですが、いわゆる粒が形成される時期に散布しますと、もみにいっばいつくんですね。そのもみから浸透する可能性とか、あるいはほかの葉っぱから浸透移行する可能性がありまして、必ずしも散布と収穫期間が近いから濃度が高くなるとは限らない1つの例だと思います。ですから、時間が経てば減るというものではないという1つの例。

ほかのリンゴとかそういうものは普通時間が経てば減っていくという傾向を示しております。

お茶の葉っぱなどもそうなんですけれども、お茶の葉っぱは芽が出て成長する早いときですから、1週間経てばかなり減っているという傾向がここで読み取れると思います。そんなところでしょうか。

乳汁への移行試験というのは、大体牛に食べさせて、この程度のものをやっても大体ミルクから出てくることはありません。100倍ぐらいたくさんやればちょっと出てくることがあるんですけども、今までの経験では、相当量やらないとミルクの方へ出てくることはないので、わらの残留程度では、問題にならないということだと思います。

それから土壌残留のことは先ほど言いましたように、ここを見ていただきますと長いんですね。火山灰で、親化合物と代謝物を入れると非常に長くなるということと、こういうことで、分解物のBというのがかなり安定なんだろうなというようなことが言えます。水田状態では、Eができるので、EができるとEもなかなか分解しないようで、安定になってしまうのでしょうか。

一言分析に關しまして言いますと、2つ方法がありまして、親化合物とBを別々にはかって合せるというやり方と、Bにしてしまっはかるというやり方があるんですが、いずれでもよろしいかと思いますが、操作中に、酸化を受ける可能性がありますので、やさしいのはBにしてしまっ、トータルではかるというのがやさしいのかもしれない。それをやると、今度はマルチデジジョンがやりにくいという、ちょっと厄介です。

大体以上です。

鈴木座長 長いところをどうもありがとうございました。今のところでは、そうすると、この評価書のところで、植物の稲のところについては、わらについての記載を足してほしいと。

あとは綿のところですね。21行目。

石井専門委員 それは正確にわかっていますので、書いておいていただいた方がいいと思います。

鈴木座長 武田委員は追加の御発言はございますか。

武田専門委員 だいたいいいんですが、面白いというのはあれですが、光分解で、結構Lという化合物が見つかって、Lという化合物は結構毒性があるんですよ。劇毒物で言うと四百何ぼぐらいですから、劇物には入らないぐらいのものが1つ見つかっている。だけど、これは実際食べるという意味で聞きますとちょっと意味が違うので、規制対象にすることはない。こういうのは低くとれてますよということだけちょっと。

鈴木座長 これはどこかに記載を。

武田専門委員 できているということは載っていますね。石井委員が言わなかったからちょっと私が言っただけです。

鈴木座長 そのほかに、作残等の関係で、代謝物Bというのが問題になっているようですが、特に毒性との関係で、もしくは動物代謝との関係で注目しなければいけないと言っようなのは、ございましたでしょうか。

武田専門委員 変異原性はなし、急性毒性を見る限りは何千ppm以上という答えでしたが。

鈴木座長 わかりました。一応毒性の方で代謝物に關しての話をしているようですから、その辺については今回は特に問題にしないでもいいかと思っます。

それでは、毒性の方に移らせていただきますけれども、まず、急性毒性、皮膚感作性、その辺のところ。

吉田専門委員 では、毒性について御説明申し上げたいと思っます。今回のラット、イ

又、マウスを用いた一般的な毒性試験が行われるわけですが、各試験で共通のものがありますので、個別でなくまとめて申し上げたいと思います。

ラットでは 90 日及び神経毒性、イヌで 90 日、及びラットで 104 週、マウス 78 週、イヌ 52 週という各種の毒性試験が行われましたけれども、この動物でまず共通な毒性としては、ラット及びイヌで、最高用量群で死亡動物が出ております。ある意味では用量設定が高かったのかもしれませんが強い毒性として認められます。特にラットでは雄が 10 例中 8 例でかなりの動物が死んでおります。更に、最高用量群の下の群の動物も数例ですが死んでおります。イヌでは雌が 1 匹死んでおります。というので、結構強い毒性があり、最高用量群では死亡が出ているということです。

そのほか主な毒性といたしましては、ラット、マウス、イヌともに肝細胞の小葉中心性の肥大という変化が各種共通して認められております。ですので、今回のターゲットは肝臓ということになります。これは先ほど、小澤委員からの代謝のことと関連しますので、また申し上げたいと思うんですが、あと、ラットのみにおきまして、甲状腺の T3、T4 の減少に伴う TSH の増加というものが認められております。これはラットのみです。

これは廣瀬委員からのコメントがまさしくそのことが書かれているのですが、恐らく肝臓中におきまして、ラットでは UDP-GT という酵素誘導能が起きたために、どんどん排泄されて、T3、T3 が減ってしまったために、TSH が上がっているということだと思えますが、これについては、信憑性がわからない、そういう考察がされていないので、これを肝臓と甲状腺との関連について考察が必ず必要だと思えます。

毒性については以上ですが、特にそのほか、特記すべきという毒性はないと思えますが、発がん性については特に記載していないのですが、2 点問題がございまして、1 点は、話が前後しまして恐縮なんですけど、イヌでは 52 週においては、用量が低いということもありまして、体重増加抑制のみしか出ておりません。問題はラットとマウスの発がん性試験なんですけれども、マウスにおきまして、軽頻度ですが肝細胞腺腫の増加が認められます。トータルで 50 例中の 6 例、コントロールはゼロです。

今回用いました系統が C57BL という、恐らくこれは肝細胞嫌発系だと思えますが、そういう動物を使ったということから考えますと、これについてもやはり考察が必要である、特に、標的臓器が肝臓ですので、それについては考察が必要だろうと思えます。

もう一点は、背景データの提出というものが必要だというのが、廣瀬委員からも御意見が出ておりますけれども、私も同感です。

もう一つは、これも廣瀬委員からの素案の 2 の前半分にありますけれども、有意差はつ

かないのですが、ラットにおきまして、やはり発がん性試験群におきまして、甲状腺の濾胞状の細胞の腺腫が雄でトータルで 50 分の 4、雌で 50 分の 2 と増加しております。頻度は低いものの、これらをコントロールに認められていないということと、毒性におきまして、濾胞細胞の肥大という恐らく T3、T4 が下がった結果、TSH の増加に伴なって、どんどん T3、T4 をつくりなさいよという指令が下垂体から来ておりますので、そういうことで、ずうっと濾胞細胞は刺激を受けていた状態と思われるので、この数例の腫瘍が本当に投与との関連がないかということにつきましても、考察を加えるべきだと思います。

毒性に関しての標的状況及び問題点は以上なのですが、若干私がコメントを出した部分につきまして、御説明した方がいいと思ひまして、たたき台の 9 ページから毒性が始まっておりますが、まず 10 ページの 90 日で私からのコメントということで委員方の御意見を伺えればと思ひますが、今回、動物が大量に途中で死んでしまったものですから、残りの動物だけが、例えば肝細胞肥大が見られても有意差がつかなくなったりするので、そういうものにつきましては、評価書の中に入れて方がいいかなと思ひて、このような意見を書きました。

鈴木座長 今のは 90 日のところですね。

吉田専門委員 そのほかでも出るかもしれないんですけども、特に、今回はラットの雄で 8 例も死亡してしまったので、それで書き込んだ方がいいかなと思ひました。細かいんですけども。

あと、もう一つは、回復性なんですけど、104 週の発がん性試験のラットで、回復群を設けているんですけど、回復性のあるものについては、それも評価案に一言述べた方がいいのではないかと、回復している、または回復傾向があるというようなことも書いておいた方がいいのではないかと思ひます。というので、回復性についてもということを発がん性の中に入れました。

最後に 1 つイヌの、90 日にまた戻るんですけども、ここで精巣にどうのこうのということがたしか書いてあるんですけども、実を申すとイヌというのはまだ性成熟に達しない前に試験するので、ここで無精子とか書いてあるのですが、ひょっとしたらこれはまだ未成熟の可能性もあるので、いつもイヌの試験というのはこういうことが問題になってしまうのかもしれませんが、こちらについても申請者側で考察をすべきかなと、標本の見直しも含めて必要かもしれません。

毒性として、雑駁で恐縮ですが以上です。

標的としては肝臓と甲状腺、甲状腺はラットのみということですよ。

鈴木座長 若干議論もしなければいけないところがあると思います。高木委員、今のところで追加はありますか。

高木専門委員 今のところに関しましては、吉田委員と同じ意見で、それに加えて幾つか、気のついたところがあります。

まず、急性毒性の LD₅₀ の 7,080mg 以上 と非常に高い値が示されていて、ちょっと気になったので中身を具体的に見てみましたところ、5,000 で雌で 5 例中 2 例が死亡している、雄では 5 例中 1 例が死亡している。7,080 に上げたところ、雄が死亡は逆に高用量になって 5 例でゼロ、雌では 5 例中 1 例と、これもちょっと死亡は動物が減って、急性毒性が弱くなっている。この結果から、7,080 で 5 例中 1 例だけを取り上げて、7,080 以上であるというふうに結論していますけれども、もう 1 つ、用量相関がはっきりしない。これは恐らく CMC に検体をサスペンドさせているので、吸収とか余り濃いものを入れるとかえって吸収が悪くなるようなこともあるかもしれませんけれども、そういったことがあるので、ここで 7,080 以上であると、結論していいのかどうかというのがちょっと気になりました。

鈴木座長 これはちょっと議論した方がいいですね。

そのほかには。

高木専門委員 5 点あるんですけども。

ラット 90 日試験、先ほど吉田委員の方から説明がありましたけれども、雄で 2,500ppm 群 で 8 例の死亡があって、雌では死亡が 500ppm 群 で 3 というところで。

鈴木座長 大体これがどのぐらいの用量になるわけですか。少なくとも 2,500ppm だと 100mg を超える程度のところではないですか。そうでしょう。そうすると、急性毒性で 7,000 ppm だというのは、どういうことなんですかね。

高木専門委員 1 つは死因が何かということと、それから雌で用量相関がないということで、これも何かちょっとわからないんですけども、例えば、レセプターを介したようなことがあるのかもしれない、そこら辺の考察をちゃんと求めたいと。

鈴木座長 それは非常に重要な問題だと私は考えるんですけども、コメントを出した方がいいんじゃないですか。コメントというか追加資料というか、そういったようなところを要求する。一応、今までのところは出ていないんですけども。何かわけがわかるところがございしますが、例えば、この剤が殺虫剤で、ギャバ系の抑制だということがあって、そのことと何か関係があるのかというようなことも含めて、それだと一般薬理試験というのを見ないといけないと思うんですけども。その辺のところと関係があるのかないのか、ちょっとわからないですね。代謝の方からこの辺りが何か説明がつくようなところござい

ますか。

小澤専門委員 今回のものからはちょっとわかりません。

吉田専門委員 そうしたら、肝臓と甲状腺からは死亡というのは考えにくいとか。

鈴木座長 にくいですね。それは少し追加資料を要求したらよいかと思います。

先に進んでいただけますか。

高木専門委員 先ほど吉田委員の方からありましたイヌの前立腺重量の減少、これは性成熟がばらついているから、もしかしたら検体の影響はないかもしれないという。同時に、脳に対する精巢の比重量の方も減少しているので、前立腺だけではなくて精巢の方にも影響があるかもしれないので、ちゃんと考察を求めたいと思います。

それから、神経毒性のところ、その前に、ラット 90 日間試験で、リンパ球の数が雄で、低用量から減少しているので、それを毒性と取らなかった理由について。

鈴木座長 90 日ですか。

高木専門委員 リンパ球の数です。雌では認められていないんですけども、雄で若干、それほど強い変化ではないですけども見られている。そこをお聞きしたい。

それから、神経毒性試験のところ、これによると身づくろいが若干増えているのと、それから、8 週のところですけども、評価できなかったというふうなことが書いてあるので、それが何らかの神経毒性を意味しているのかどうかということがよくわからないので、そこら辺の考察があればと思いました。

次に、これも神経毒性のところ、テーブル 15 のところなんですけれども、脛骨の神経、ティビアルナーブと書いてありますけれども、そのアクソナル・デ・ジェネレーションという項目がありまして、5 例中、コントロールはゼロに対して、最高用量群は 5 例中 2 例、雄です。それに神経の変性が見られたというふうにあります。5 例中 2 例だから有意差がどうかわからないんですけども、ただ、5 分の 2 だと 40%あったとも言えるので、そこら辺の神経の変性が増えたというところの考察がどうなっているかをお願いします。

次に、イヌも慢性毒性試験で、テーブル 38 なんですけども、精巢の重量の変化を見ていると思ったんですけども、それに対する所見のデータがあちこち探したんですけども、見つからなかったんで、ひょっとして、自分のだけ落丁しているかと思ったのですが、そういうことでなくて、変化のあるデータだけを表にして示していたのか確認したい。

最後に、これはラット発がん性試験で、組織で、坐骨神経のところの、さっき神経に変性があったと申しましたけれども、それに関連してほかでは神経がどうなっているのか、

ちょっと着目してよく見てみますと、坐骨神経のデ・ジェネレーションというところの項目で、雌で若干有意差はわからないんですけども、増えているような傾向があります。コントロールは、22匹中変性が2例ですけども、5ppmでは5例、20ppmでは10例、それから75ppmで11例、250ppmで7例、ドーズ・レスポンスがそれほどクリアーではないんですけども。

吉田専門委員 それは末梢神経根神経症ではないんですか。

鈴木座長 何ページですか。

高木専門委員 ページ520からなんです。

そこが若干増えているので気になったので、そこをよく聞きたいんですが。

吉田専門委員 頻度が増えているならあれですけども。

高木専門委員 ただ、22のゼロがあって、で若干用量に関連した変化が見られるので。

吉田専門委員 コントロールが22でゼロでしたか？

高木専門委員 コントロールが22の、トータルで2.5ppmで16分の5、20ppmで23の10。

吉田専門委員 背景データを出していただくということで、いかがでしょうか。

あとそのほかの、神経節とかにも、きっとそういう場合は変化が個体に出ているでしょうから、それでどうかということがあると思います。

鈴木座長 神経系に対する影響のところは、事前にいただいたコメントの中では余り出てこなかったんですが、今回ずっと出てきているので、その件に関しては、死亡の原因の問題との関連もありますから、多少考察もしてもらわないとまずいかなと思っているんですけども、御意見があれば。

吉田専門委員 私も恐らく死亡と神経毒性というのは、関連がないのではないかと思います。もし死亡するようなものがあれば、ほかの残った動物にも必ず出てくると思いますので、むしろ高木専門委員がおっしゃった、この神経毒性の変化と、あと104週のデータということに限って、背景データも含めてコメントという方が、死亡の原因は原因として必要だと思いますけれども、もし死亡がそういう神経毒性によって起きるのであれば、必ず残りの動物にも出てきてもいいと思います。

鈴木座長 それは、なかなかそう単純には言えなくて、抄録の116ページ以降に、生体機能への影響に関する試験というのが、まとまって出てきています。その中で、これもまたよくわからないところがあるんですが、マウスにおける一般調査の観察のところは、比較的低下用量から神経症状が出る。痙攣とか、いろんなものが出る。2,000だとやはり一部

死ぬと、だけれども耐えたものは翌日あたりにはもう症状が消えてしまうという話になっているんですね。これどういうことか理由がわからないんです。

それとえさに混ぜて投与したときに、1回経口投与したよりも随分低い用量で死ぬでしょう。その話は一体何なんだろうというのがあって。

吉田専門委員 ただ、今、高木委員がおっしゃったのは、末梢神経ですね。

鈴木座長 だから、直接的に関係はないかもしれないけれども、でもこの生体機能に対する作用のところ等々ともかね合わせてみた場合、末梢、中枢ともどういう形になっているのか。

それから、死ぬところは恐らく中枢性のものが絡むとしても、何らかの考察はしてもらわないと解釈ができないというふうには思いますけれども、いかがですか。

吉田専門委員 確かに死因について記載がないというは不備だと私も思います。それについては。ただ、神経毒性については、やはり申請者からのコメントを待っての方がいいと思います。

鈴木座長 わかりました。いずれにしても、そこについてはそれなり背景データなり何なりの形で説明を求めましょうということですね。死因は別の形で考察をしてもらおうと。

一般毒性関係のところ、そのほかに議論しておくべきことはございますでしょうか。

江馬専門委員 いいと思います。

鈴木座長 それでは、後でまた整理いたしますので、引き続いて「繁殖毒性試験/催奇形性試験」の方をお願いいたします。

江馬専門委員 たたき台の13ページの頭からです。繁殖試験は、毒性の方でおっしゃられたような変化が、最高投与量500ppmで出てきております。

9行目ですが、原文では、cytoplasmic alteration, hepatocyte とありますが、病理の先生に確認して記載をしていただきたいと思います。

500ppm投与群で雄の包皮分離、雌の腔開口、性成熟の遅延が認められております。そのことに関するコメントは後で。

子どもの方では、低体重、重量変化等が出ておりますが、繁殖成績、繁殖能に対する影響は出ておりません。無毒性量は、親・子とも雌雄で75ppmということになります。

F₁の最高投与量の腔開口、包皮分離の遅延が、これは体重補正したデータというか、計算値も出ていますが、私は投薬に関連したものだというふうに理解したのですが、申請者の方の記載がよくわからない、よくわからないのは、訳が悪いのか、原文が悪いのか、私の理解力が悪いのかわかりませんが、記載をもう少し明確にしてほしいということです。

催奇形性試験は、ラットで、これは最高投与量 30mg/kg で体重の増加抑制、摂餌量の減少、肝臓の変化、これも 27 行目は病理の委員に確認をしてください。

10mg/kg 体重 以上でも、肝重量に影響が出ています。

胎児動物では、最高投与量で骨格の変異、あるいは化骨の不全等の発現頻度の上昇が認められておりまして、これらの結果から無毒性量は、母親で 3 mg/kg、胎児動物で 10 mg/kg ということになります。

催奇形性はないと思います。

ウサギの催奇形性試験ですが、これは 4 mg/kg が最高投与量で、母動物 2 mg/kg で流産、体重増加抑制、摂餌量の減少が見られております。

胎児動物では、2 mg/kg 以上で骨格の未化骨、化骨不全等の発現の上昇が認められておりまして、このことから無毒性量が 0.5 mg/kg ということになります。

催奇形性はないということです。

以上です。

鈴木座長 ありがとうございます。そうすると、細かいコメントのところ、記載を明確にしてほしいということですね。また、後ほどということで、病理の方、この繁殖試験で言われている肝臓の cytoplasmic alteration , hepatocyte というのと、催奇形性試験の accentuated lobular pattern というのが、肝細胞の変化、肝小葉の明瞭化というふうに訳されているんですが、これでよろしいですか。

吉田専門委員 恐らく上のものにつきましては、むしろ肝細胞変異巣、アルタート・フォサイとよく言っておりますが、そのような気もしますけれども、肝細胞変化では何のことやわかりませんので。

鈴木座長 わかりませんね。これだと細胞質の変化となっていますね。

吉田専門委員 そうですね。これは、もう一度申請者にバックした方がいいのかもしれませんがね。よくアルタートというのは、変異巣の場合にアルタレイション、それは一個一個の細胞がおかしくなった結果、それが固り状に見えてということで使いますけれども、今回ターゲットが肝臓ということもありますし、一般的にこの cytoplasmic alteration とするのは、発がんの第一歩というふうに考えることもありますので、確認した方がよいかと思えます。

下につきましては、恐らく肝の小葉像明瞭ということだと思いますが、上はちょっとそのように考えていいのかどうかというのは、私はそこまで責任は負えないというか、それはきちっと聞くべきかもしれないと思います。

鈴木座長 言わゆる変異巢のことを指すのか、それとももっと特殊な前がん状態を含むような細胞性の変化があるのかということについて、明確に述べよということですね。

ありがとうございました。

それでは、遺伝毒性試験の方、お願いいたします。

太田専門委員 遺伝毒性につきましては、14 ページの表 3 にございますように、細菌を用いた復帰突然変異試験とヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験と、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験が実施されております。

結果を見る限りは、すべて陰性となっております。ただ、マウスを用いた小核試験では、48 時間後に骨髄標本を取る動物を誤って 24 時間目に殺してしまったので、予備動物を使ったりとか、72 時間サンプリング用のマウスを流用したりとかしているんです。

これは先ほどの急毒試験でもありましたけれども、マウスの小核試験の方でも予備試験では 2,000mg/kg 体重で全く死ななかったからということで用量設定をしたんですが、本試験では 2,000 mg/kg でも、1,000mg/kg でも死亡例が出たということで、それで数が足りなくなって、ほかの用量群から回したりしています。そういうことが表の脚注にちょっと書いてある程度で、本当にこれはプロトコルにしっかり従ってやったのかどうかを疑いたくなりますが、小核試験は本来、根本的な雌雄差がない場合には、雄マウスだけでもいいということになっております。こちらの試験では雌雄を使っておりますので、全体的に見ますと動物数は十分な数が使われており、試験結果を陰性と評価するのに特段問題はないと考えております。

1 つちょっと問題だったのは、細菌を用いた復帰突然変異試験で、これは 15 ページの方に意見 5 として書いてありますが、通常菌株の陽性対照は、S9 mix のプラス・マイナスともに全部置くことが決められておりますけれども、この試験の場合には幾つかの菌株に置いてあるだけです。単に S9 活性を見るにはそれでも十分かもしれませんが、実際のデータを見ますと、例えば WP2uvrA 株では、通常の用量の陽性対照ではコントロールが 20 に対して陽性対照群で 30 ぐらいということで増えてないので、2 倍量の用量まで用いているんですが、それでも対照 24 に対して処理群が 40 と、ほとんど増えてないです。

それと、そのときに同時に行っている TA98 株を見ましても、これは確かに活性が出て変異が増えていますがけれども、このときに用いた用量は 5 μ g/plate ですが、通常この菌株には 0.5 μ g/plate ぐらいで充分なんです。

そういうことを考えますと、このときに使った S9 の活性は余り高くなかったんじゃないかと疑われるようなところがあります。

それに付け加えまして、試験 2 の方で S9 mix を添加した試験では、菌株の生育阻害が、6 用量のうち 4 用量まで見られています。通常は、生育阻害が見られない用量が 4 つ以上あることが望ましいというか、そういうふうな用量設定をして試験が行われております。

ということで、今回のこのデータでは、多分結果は陰性とは思いますが、正確に評価を行うには不十分であると思ひまして、データをもう一回取り直していただきたいというのが意見であります。

鈴木座長 最後のところから、最初のところもそうかな、基本的にはデータをもう一度作り直せということですね。

太田専門委員 そうですね。細菌を用いた復帰突然変異試験については、試験をやり直してほしいと思ひます。

あと代謝物がたくさんやっておりますけれども、結果はすべて陰性であります。

代謝物 B では、今と同じような陽性対照の問題が見られましたけれども、代謝物ということと、動物では主要代謝物でございませぬので、こちらの試験までやり直す必要はないと思ひます。原体についてだけもう一度やっていただきたいということでございませぬ。

以上です。

鈴木座長 そうすると、一応各委員から御説明いただきまして、途中でやや散漫にはなりましたけれども、議論をしてきたところでありませぬ。

全体で考えますと、どう考えてもこれは追加の資料提出をいただかないと、ADI の設定はできないというのが今回の話だと思ひます。

ですから、この総合評価というところは、とりあえず今回のところでは飛ばしまして、どのような追加資料を求めるか、一つずつやっていきたいと思ひます。

最後のところに資料が付いておりますが、今日の議論の中で幾つか付け加わると思ひます。

まず、ここに書かれているもののところと、適宜分野ごとに追加する部分を足していきたいと思ひますので、もしかしてこちらの方で足りなかったり、誤解をしているようなところがありましたら、各委員の方から御指摘いただきたいと思ひます。

まず最初のところでは、代謝の話で、これは半減期の問題のところですが、雌のところ、高用量群の血中半減期が非常に長いと、この点について理由を説明してほしい。同じく類似の現象が、高用量投与群の組織内放射能の消失の点でも認められているので、理由を考察して資料を出してほしいという要求が出されております。

これについては、どういうわけかこういう資料が必要かというところを議論しておいた

方がいろいろな意味で、国民に対してどういうわけでこの資料が更に必要になったのかというようなことも含めて、わかりやすいかと思うのですが、代謝の委員の方、その辺のところはどういうふうには書けばよろしゅうございましょうか。

小澤専門委員 一番最初に思ったのは、雌特異的な代謝の遅延と、雌特異的な毒性発現との関連があるかどうかを調べてもらいたいということでもいいかなと思います。

鈴木座長 要するに、毒性のデータとの関連を判断する上で、このデータがかぎになるという意味ですね。そうすると、これは一つ採用させていただくことにいたします。

その次、2番目のところ、3番目のところが、がんの関係なのですが、その間に実は入れた方がよいというのが、死亡に関わる問題でして、急性毒性で約7,000mg/kg体重で死ぬのに、90日毒性では2,000ppm、あるいは500ppmというような低用量で死亡が見られる。そのほかの実験においても同様の現象が見られていて、どうもデータの間乖離があると。これについては、どのように解釈すべきなのかということで、コメントを出したいと思います。これは毒性そのものの話のことですから、なぜ必要かということについては、その理由を説明する必要はないと思うのですが、若干それらに関してどこまで、どういうふうなデータを求めるかということについて御意見があれば出していただきたいと思います。

代謝との関係とか、そのほか、この薬物の主作用との関係とか、そういったようなことをある程度、今の時点で我々が求めるか、それとも任せてしまって死亡の原因について考察せよだけでよいかということなんですが、どんなものでしょう。

吉田専門委員 やはり最初に高木委員がおっしゃった、急毒のデータがきちっとしてない可能性がありますから、まずそこが本当なのかということですね。

鈴木座長 ということは、急性毒性のやり直しも含めるということですね。

吉田専門委員 これだけいろいろな試験で死亡が出ているのに、どうしてこのような急毒のデータが出てしまったかというは。

鈴木座長 不思議ですね。確かに、解釈できない。恐らく、先ほど遺伝毒性の方からも指摘があったんですけども、予備試験と本試験でデータが違ってしまったとか、信じられないですね。

そうすると、これはもう一度急性毒性に関してはやり直してもらわないとわからないということになりますか。

高木専門委員 できれば、5,000mg/kgだけではなくて、もうちょっと下の用量もやっていただいと。2,000mg/kgとか。

鈴木座長 確認のためにということですね。

江馬専門委員 急性毒性をやり直すことが、それほど意味があるのかということもあると思うんです。この会の職務は何なのかということに関連すると思うんです。

鈴木座長 どうぞ。

林専門委員 私も今の江馬委員の意見には賛成で、確かにここでのデータの不備というのは、それはあると思うんですけれども、それをやり直したとして、最終的にどれだけ最終評価にコントリビュートできるかということ、ちょっと首をかしげるところがあります。

鈴木座長 ただ、やはり死んでしまう現象が、亜急性毒性の混餌経口投与で比較的低用量で出てきますね。それは勿論投与形態が違っているので、吸収その他全部いろいろ変わってくることはあって、毒性の表現形が変わるといえるのはわかるんですけれども、でも死ぬというのは相当重要な問題ですから、そこがクリアカットに出てくる必要が私はあると思っています。

林専門委員 それは勿論そうなんですけれども、最初に武田委員がおっしゃったように、投与形態、その辺の差というようなものも当然考えられると思いますし、やはり申請者からまず一度その辺のコメントをきちっと聞いてからでもいいのかなと思います。

鈴木座長 それで願わくば申請者がその辺のところで気が付いて、実験的なデータも付けてくれればもっとよいがということですね。

そうすると、とりあえず実験データは我々として要求はしないけれども、理由については十分出せということですね。

それが2つ目になります。3つ目の問題としては、やはり毒性の方から出されてきているんですけれども、神経毒性に関しての問題があるかと思います。これは神経毒性試験のところでの行動上所見といいましょうか、それがどのような意味を持つのかとか、末梢神経系で脛骨神経の変性といったようなものが見られていること。

イヌの発がん実験のところでもあったのかな、それからラットの発がん実験のところでも、坐骨神経、末梢神経系の変性がある。

これらについては、ちょっと様子が違うのですが、ひとまとめにすると神経毒性についてどうしてそうなるのかということと、特に長期間の飼育に当たったのものについては、背景データの提出も含めての資料と、こういう関係の資料提出を求めたいと思うのですが、今の点で足りていますか。特にイヌのところがいまいだったんですが。

イヌのところの話は違う問題だったようなので除外してください。

そうすると、これが3つ目で、4つ目のところでは、やはり2名から疑問が出されてお

りますが、イヌの亜急性のところ、精巣もしくは前立腺に重量が小さくなるといったような変化が出されてきております。

これらについては、対応する組織の変化等々の考察がないので、そういったことも含めて、これが薬物の影響と考えるのかどうなのかという点について考察しろということですね。

吉田専門委員 1年間のものについては、高木委員がおっしゃったのはそれでいいと思うのですが、むしろ90日はそれよりも性成熟との関連がありますので、そこについて考察を追加してほしいということです。

鈴木座長 2つの試験について、ちょっと別々ではあるんだけど、生殖系の変化について、90日試験については性成熟との関係について、1年間の試験については重量と組織の変化の関連について考察をしろということによろしくお願いしますか。

吉田専門委員 はい。

鈴木座長 それから、もう一つ出されてきておまして、亜急性毒性90日ラットの試験で、低用量群でリンパ球数が減少しているところがあるのだけれども、これについて毒性だと判断しなかった利用について明らかにしてほしいという内容がございます。

ここまでが一般毒性に関する問題として、4点ありますけれども、間に入れていただくことになるかと思えます。

これらに関しては、理由というのは、総合的に考えると、NOAELの設定に対して必要だということになりますかね。あるいは、関係が違いますか。もうちょっと細かく見なければいけないけれども、でも恐らく低用量の問題が出てきていますから、NOAELの設定のところどうしても直接的に関わるデータであるから必要だということになります。その次の旧来の話で、2番、3番のところ、がんの関係のところ、ターゲットとの関係で、肝臓と甲状腺の話が出てきているわけで、2番目の項目のところは、ここに書いてあるように、ラットを用いた慢毒発がん併合試験で、甲状腺ホルモンなどの変化、甲状腺に影響が見られているけれども、甲状腺の濾胞細胞腺腫などの頻度が有意差がないということで、これについて背景データを出して、考察してほしいと。

マウスについても、やはり甲状腺の増殖性変化はないんだけど、UDP-GTの有意差といったことも踏まえた上で考察してほしいというのが、一つございます。

これについても、やはりADIの設定について、がんの関係でございますから、判断するのに必要だということになります。

3番目のところでは、肝細胞腺腫の問題。これがマウスの発がん試験で問題になってい

まして、これについても背景データの考察、それから状況によっては試験をやった方がよいのではないかということですね。2週間程度の細胞増殖性に着目した試験をやるなどして、肝臓に対する発がん性が本当にあるかないかというのは、きちんとした方がよいということなんですが、このもともとの2番、3番について、特にその他の意見についてございますでしょうか。

どうぞ。

林専門委員 私は専門外なんですけれども、2番のところ、有意差がないことから、本来の影響とはしていないけれども、傾向が認められるからもうちょっと詳しく考察せよということですね。

それは、今後にも尾を引くと思うんですけれども、要するに統計的な処理をして、それで有意差がついてないものまで傾向だけ見て取って、小さな変化を指摘して考察をこれからもしてもらい必要があるのかどうか、ちょっとこれを見ながら考えてしまったんですけれども。

鈴木座長 しかも甲状腺ですから、人間の場合とげっ歯類の場合では大分様子も違うということもあるので、その辺確かにごもっともな意見だとは思いますが、毒性の方の方から。

吉田専門委員 確かに、このような発がん性ありという場合は、基本的には私も統計学的な有意な場合において発がん性ありと判断すると思うのですが、ただ例外としまして幾つかあると思うのですが、1つは背景データではめったに出ないようなものが出た場合、それは有意差がないとしても、それはやはり考えなければいけないと思います。

もう一つは、今回の、実をいうと肝細胞で酵素誘導が出た結果、甲状腺でというのは、恐らく幾つか今までも事例が出ていると思いますし、恐らくこれはラット特有ということで考えられると思うのですが、やはり今回動物のメタボリズムのことで、そういうことが書いてあるにも関わらず、そういうこととの関連が何ら考察では書かれていないので、まず申請者側からそういう考察を求めてみてということで、それからもう一度判断するというのはいかがでしょうか。

必ず104週間甲状腺の濾胞細胞に増殖刺激がかかっていたわけですから、それで実を申しますと、余りCセル傍濾胞細胞の腺腫というのは、ラットで非常に多いのですが、フォリキュラーの方の腺腫というのは、そう発生頻度の高いものではございませんので、それが4例出ているということで、やはり考察をしていただかなければいけないと思っております。

林専門委員 今回のその点をここに書いておいた方がいいんじゃないですか。要するに、一般的には余り見られないものが出ているのでということ、そうしたらこの指摘に対して十分理由は立つと思います。

鈴木座長 細胞の増殖ではなく、腫瘍性の増殖であり、比較的まれな病変と考えられるので、理由を考察しろということですね。

そのくらいでよろしゅうございますか。代謝の方から何かこの点については関連させておくことがあれば。

小澤専門委員 代謝からは特にございません。

鈴木座長 それでは、4番目のところの繁殖試験の話ですが、これは途中説明もございましたけれども、性成熟の遅延に関連して、これについて投与の影響ではないかという点で考察をしてほしいということなんです、そのほかにももう一つ出ておまして、サイトプラスミックオルタレーションということについて、これが4'ということになりますか、どういう病変なのか変異相と考えるのか、その他の前がん状態のような細胞変異なのか、実際の状況について説明をしてほしいという要望をもう一つ加えたいと思います。

この繁殖試験と性成熟の遅延に関しての考察を要求する理由なんです。

江馬専門委員 本剤の毒性プロファイルを明らかにするため、これは何でも使えるかなと。

鈴木座長 これは便利な言葉かもしれない。最後のところが、遺伝毒性関連でして、これは非常に明瞭な問題で、復帰突然変異試験については、特に陽性対照の適切なものを置いて、もう一度やり直してほしい。適切な用量設定を行って、やり直せという話で、これは途中説明もございましたので、確かにこれはおかしいということですから、特に問題はないかと思いますが、もし、追加されることがあれば、いいですか。

そうしますと、以上の点について、結構たくさんありました。全部で10点、数え方にもよりますが、資料を追加して提出してもらうことにしたいと思います。これでエチプロールの審議は本日は終わろうと思います。

引き続きまして、30分ほど予定を超過してしまっただんですが、休みを取らずにそのまま審議をしたいと思います。ピリダリルの審議に移らせていただきます。よろしゅうございますか。

これも本委員会では初めてとなっておりますので、どういうふうにやりましょうか。やっていくしかないんですけども、代謝のところから、逐次問題になっているところ等々含めて、簡潔に5分程度でよろしくお願いします。

小澤専門委員 それでは、ピリダリルの動物体内運命試験について、御説明します。

本薬については、標識部位が3つありまして、フェニル環部分、プロペニル基部分、ピリジル基部分ということで、それぞれP標識体、Pro標識体、Pry標識体と、この3つを使っています。

本薬は5mg/kg体重を低用量とし、100倍量の500mg/kg/体重を高用量としておりまして、5mg/kg体重が無毒性量ということで設定されているようであります。

本薬の代謝試験の内容ですが、早速入りますと、たたき台の2ページの11行目以降、「投与後168時間では」というところですがけれども、これは環と環の間で解離が起こったりするので、それぞれ排泄量が投与量に対して違っているわけですがけれども、フェニル環標識体では80~96%。プロペニルでは54~58%、ピリジンでは93~97%ということになります。

尿中は、この数字どおりであります。呼気中にプロペニル標識体が外れて出てきまして、CO₂になって10%程度排出されるということです。

それから、血漿中濃度が最高濃度に達したのが、ここに書かれているとおり雄で6時間、雌で8時間ということ。今のが低用量で、高用量投与群では12時間ということで、これは特に問題はないと思います。

それから、19行目に飛びまして、半減期ですがけれども、これも標識体によって違うということなんですが、プロペニルの標識体で随分長い半減期になるんですが、これはプロペニル基からのアミノ酸、その他、天然成分と書かれていますけれども、生体成分の方がいいんじゃないかと思います。

生体成分が生成する。そのために排泄が遅くなっていると考えられるわけです。

12行目に戻りますけれども、そういうことがあるので、つまり生体内成分に取り込まれてしまうということから排泄の割合も低くなっているということです。

それから、組織分布が代謝と毒性を考える上で結構重要になってくるかと思いますが、22行目以降168時間後では、脂肪に最も高く分布されております。低用量投与群で数字が1点、事務局に変更をいただきたいんですが、0.715と書いてあるんですがけれども、私は0.809じゃないかと思うんですが、そこが1点御変更をお願いしたいと思います。そのほかは結構です。1.68、高用量投与群では173~293と、これは結構でございます。

それから、「以下」という日本語になっておりますけれども、これは「他に」だと思います。「他に、副腎、被毛/皮膚、その他で高かった」ということでよろしいかと思います。

組織分布の高い組織については、ちょっとおさらいしておいた方がいいと思いますが、

副腎、被毛/皮膚、卵巣、甲状腺、膵臓、唾液腺、腎臓、肝臓の順かと思えます。何と言っても脂溶性が高いからだと思えますが、脂肪が一番高いということです。

それから、26 行目以下、これは組織中放射能濃度は最終屠殺時点で最も低いということで、特に言うことはありませんが、分布した組織の中から、30 行目に飛びますが、抽出物中の代謝物を同定しておりまして、それはここに書かれているもの HPHM というものが出てくるということです。

各組織には高極性の代謝物及び抽出残渣が認められるということで、それは結構かと思えます。

それから、33 行目以下ですが、糞中代謝物、主に未変化体が出てきて、代謝物は S-1812-DP というものが出てくると書かれております。これでいいと思えます。

それから、37 行目くらいに飛びますが、胆汁中から S-1812-DP と、そのグルクロン酸抱合体が胆汁中から排泄されるということで、これは典型的な代謝物の排泄の経路かと思われれます。ここまでは問題ないです。

次のページにいきまして、主要代謝経路は、ここに書かれているとおりです。

それから、ピリダリルの水酸化体が生成されているということと、ビリジン標識体からは、HTFP、あるいはここに書かれている物質の硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体が生成されて、解毒的に代謝されているということによろしいかと思えます。

ラットにおける反復投与ですけれども、これは大体単回投与に比べて新しく出てくるのが20行目にある のビリジン及びトリメチレン鎖の間のエーテル結合の開裂による HPHM の生成だということで、ほかは単回でも反復でも出てくるということで、量的な違いだけで、質的には大きく違うということはないようであります。

やはり白色脂肪と脂肪組織での高い蓄積率というのも単回投与と同じプロファイルになっております。

23 行目以下、ヤギにおける代謝試験ということで、23 行目の泌乳期の漢字を直してください。

要するに、ミルク、あるいは肉の中の代謝物を見ておくという目的で実施された試験だと思えますが、これは泌乳期のヤギを用いて動物体内試験が実施されておりまして、これは問題なのは乳汁ですので、27 行目以下のところが問題になるかと思えますが、乳汁の残留放射能ですけれども、P 標識体、Pyr 標識体投与のヤギでは低い。Pro 標識体投与のヤギでは比較的高かったということで、これはやはり開裂生成物が乳汁中に分布しているのかと考えられるわけであります。

書かれていることは、数字その他はこれにて結構だと思えますが、34行目のところで、主要代謝経路というのは、ラットあるいは後で出てくる植物における代謝反応と同様であって、1~5番目と、これはラットでも先ほど反復投与で出てきたプロファイルと同様で代謝されるということで、特にこれは問題はないかと思えますけれども、1点だけ指摘をさせていただきたいと思うのは、アミノ酸等、天然成分の生成と、要するに、プロペニル基からによって出てくるものが、生体成分に取り込まれるという書き方をされていますけれども、生体高分子との結合はないのかと考えております。

以上です。

鈴木座長 ありがとうございます。多分後ほどまたややこしいのが起きると思いますが、一応動物代謝に関しては、今、御説明があったようなところで先に進めたいと思いません。特にプロペニル基からのアミノ酸等、生体成分が出る点について、その代謝経路、あるいは生体高分子との結合の有無について疑問があるということですね。

それでは、植物の方をお願いします。

石井専門委員 植物の代謝では、3種類、はくさい、トマト、イチゴを使った試験をやっておりまして、まずはくさいですが、これは開いた葉と結球部と分けて分析していますが、非常に開いた葉でたくさん付いて、5ppm くらいの残留が認められておりまして、結球部はちょっと幅がありますけれども、1~3ppm。

代謝物としましては、この試験成績は、化合物の名前が試験ごとにいろいろ違う名前を使っておりまして、どれが正しいのかなと思いつながら、いずれもそういう言い方がある。プロペニル、プロパギル、アレロキシ、いずれも間違っただけではないんですけれども、皆それぞれ違うなと思って見ていたんですけれども、それはどうでもいいです。

シクロプロペニルのところが切れまして、できる代謝物がメインのものでして、S-1812-DP というのがそうなんです、もう一つマイナーな代謝物としまして、そこまではないんですけれども、シクロプロペニルの一部が加水分解されたような形で切れているというものが出ております。

それはトマトにおきまして同じでして、トマトの場合ははくさいのようには残りません。もっと少ないんですけれども、0.1 ppm 前後の数値になっております。主に表面の洗浄によってかなり取れるということも書かれております。

それから、主要代謝物も、特に変わったものが出てきているわけではありません。

イチゴの場合は、全体的な書き方の問題でもあるんですが、例えば1と7でサンプリングしているけれども、7の数字しか書いていないとか、1回散布と5倍以上まいたもので、

5 倍量のことは余りここに書いていないとかあるんですが、余り書くとややこしくなるといけないから、先ほどの剤もそうなんですけれども、5 倍量まいたものについて何も触れていないんです。そういうのは初めから書かない方がいいのかなと思ったりしていたんですけれども、言いそびれました。

ここも 7 日処理と 1 日処理のものもあるんですけれども、それは余り変わらないです。この化合物自身が非常に安定で、ほとんどが親化合物が残っている状態で、イチゴの場合も葉にはすごい量が残っているんです。300 ppm となっていて、こんなにたくさん残っているんですけれども、余り浸透移行してということは心配なさそうなんですけれども、残っているものが同じように S-1812-DP というプロペニル基が取れたものが主たる代謝物なんですけれども、それも親に比べれば少ないものですから、葉では物すごいんですけれども、問題は代謝物として、もし気にするならその代謝物かなと思います。

土から植物への移行というのも、どうも心配ないということです。

それから、土の中の運命の試験なんですけど、これも特に目新しいということではないんですけれども、植物の中の代謝物と同じで、S-1812-DP というもの、これができてきますし、先ほどイチゴのところに書かれておりますように、土から植物への移行性というのはそんな心配は要らないということから、土の中では更に S-1812-DP というのはジクロロプロペニルが取れたものですが、取れた後の OH にメチルが付いたのが S-1812-DPMe なんです。

それから、HTFP というのは、プロペニルエーテル部分だけが残って、ほかのは切れてしまったような分解物ができてきております。

いずれにしても、特に何かたまるということはなく、14 行目に書いてありますように、10% を超える分解物は認められなかったというんで、特に何かが残るということはありません。ただ、この化合物全体に比較的半減期が長くて、18 行目にありますように、90 数日から 200 日足らずくらいの、土によって、放射性のあれによって違ってきますけれども、比較的長いのではないかと。これはコールドの試験でも、やはり 100 日から 300 日を超えるような、容器内試験、アイソトープの実験と似たような条件でやって、長いんです。実際の圃場でやってみても、78 日～245 日で、これも比較的この化合物は土で残りやすいのかというような気がいたします。

水中の加水分解につきましては、安定です。先ほどの化合物と、そういう意味で非常によく似ています。親化合物がメインの残留物で、水中では加水分解には安定で、光には割合弱い。光では割合簡単に分解しております、37 から 39 行目に回収率というか、収率

が書いてあるんですけども、これを書き出したらみんな書かなければいけないから、これは要らないんじゃないですか。みんな書かなくちゃいけなくなってしまう。

そういう意味では光によって環境中では分解していきますので、確かに土の中に取り込まれて光が当たらないところでは、多少長い残留を示す恐れがありますがけれども、そういう点では光分解が早いので、環境中で何か残りやすいということはないと思います。

作物残留につきましては、登録を希望しているものについて、キャベツ、はくさい、レタス、ダイコンでやっているんですけども、キャベツ、はくさい、レタス辺りは、結球している野菜なんですけれども、こんなに違って来る。固体の重量が随分違います。レタスはふわっと巻いていますので、どうしても残りやすいという傾向はあります。

ダイコンにつきましても、葉はどうしても上からかけますので、残ります。根の方にはほとんど残らない。そういう傾向はネギなども同じです。

ナス、トマト、ピーマンのようなつるつとしたものは、それなりに少ない。

イチゴは、どうしても表面がでこぼこしているものですので、やむを得ないなという気がいたします。

それから、土壌残留性は先ほどもちょっと触れましたけれども、圃場試験をやりましても、78日から360日、これは親化合物です。代謝物を入れますと、もうちょっと長くなるというような残留性を示しております。

植物への移行の心配はどうもなさそうだということが言えると思います。

以上です。

鈴木座長 どうもありがとうございました。基本的には、植物への移行ということはない。植物ではS-1812-DP辺りが、割と代謝物としては出る可能性があるということでしょうかね。

武田専門委員 石井委員がほとんど言ってくれたんですけども、ただ、残りをちょっと言わしてもらおうと、要するに、残留が出ているナス、トマトというのは、余り長く置いても減らないんだと。我々の食べるところで言わしていただきますと、普通は減っていくわけですね。それがこの場合は、成長は非常に遅いですから、ほとんど減っていかないということは作物上によく残っています。多分、キュウリなどは相当減っていつているんだろうと思うんです。

石井専門委員 そうですね。トマトなどはほとんど変わりません。

武田専門委員 ただ、これは毎日採りますので、経過日数1日というものがきいてくるんです。それは農水の方の話でしょうから。

鈴木座長 特に問題がなければ、毒性の方に移りたいと思いますが、よろしゅうございますか。

では、急性の方から。

高木専門委員 急性毒性試験はラットを用いて行われておりまして、経口投与の LD₅₀ は雌雄とも 5,000mg/kg 体重以上。経皮の LD₅₀ は同じく 5,000mg/kg 体重。LC₅₀ はラットの雌雄で 2.01mg/L であったというデータが示されております。非常に弱いと思われま

す。皮膚に対する刺激性は、皮膚感作性試験において、眼刺激性は極めて軽度であり、皮膚刺激性は認められなかった。ただし、皮膚感作性については、強度の影響が認められたということが、モルモットを使った皮膚感作性試験で報告されております。

亜急性毒性試験では、90 日間の亜急性毒性試験がイヌを用いて行われておりまして、一群 4 匹で 10、300mg/kg 体重となっています。

結果として、300mg/kg 体重群で、呼吸の異常、ヘモグロビン量、及びヘマトクリット機能の減少。

それから、特徴的な変化として、肺動脈壁肥厚、細動脈壁肥厚が見られております。

その他として、副腎束状帯皮質細胞空胞化。それから、雌で尿素窒素の減少等が見られております。

その下の用量の 100mg/kg 体重群でも、肺比重量の増加、それから肺動脈壁肥厚、細動脈壁肥厚、副腎の影響等が見られております。

この結果を受けまして、無毒性量を 10mg/kg 体重/日 を取っております。

次のページで、吉田委員からここにコメントがありますが、それは後でよろしいですか。

次にラットでも同様に 90 日間の亜急性毒性試験が行われています。投与量は 100、1000、2000ppm 群です。最高用量は 2000ppm でコレステロールの増加、心比重量の増加、肝臓の暗調化等々が認められています。

特徴的なものとしては、雌で卵巣間質腺細胞の細胞質空胞化が見られております。

その他 - GTP の増加、肝細胞単細胞壊死等、若干肝臓への影響が報告されています。副腎の影響も見られていますが、これは言う必要なしということです。

1000ppm の用量で、これも有意差はないんですけども、肺における泡沫細胞及び好酸性細胞の集簇というのが報告されています。

NOAEL、無毒性量は 100 ppm となっております。

次に、同じく 90 日間の試験ですけれども、先ほどの試験が原体を用いた試験に対して、

今回は高純度品を用いた試験が同様に行われておりまして、これには先ほど卵巣の変化が見られたということを受けまして、ホルモンの測定を最高用量の 3500ppm 群で行っております。

所見といたしましては、最高用量で腎臓、副腎比重量増加、副腎の空胞化。

先ほど言いました肺の泡沫細胞及び好酸性細胞の集簇等が認められております。

これらの結果で無毒性量では 70ppm としておりまして、ホルモンの測定の結果では、最高用量の 3500ppm のみですけれども、雌でエストラジオールの減少、雄でテストステロンの減少が報告されております。

割合といたしましては、雄で体重に比較してテストステロンが 46%の減少。エストラジオールに関しては、体重に比較して 27%の減少で、それぞれ一応有意な結果となっております。

次に、慢性毒性、発がん性試験で、12 か月の慢性毒性試験がイヌで行われておりまして、投与量は 1.5、5、20、80mg/kg 体重/日で、最高用量の 80 で赤血球ヘモグロビン量の減少が見られておりますけれども、病理組織学的検査については特に影響はなかったということで、無毒性量 20mg/kg 体重を設定しております。

24 か月慢性毒性 / 発がん性併合試験ラットでは、24 か月試験では、30、100、500、1,000 ppm の投与群で、1,000 ppm の分で、雄でヘマトクリット値の増加、それから色素濃度及び赤血球数の減少、精巣比重量の増加と、若干貧血が報告されています。発がん性に関しては、特に認められていないとなっております。

無毒性量は雌雄で 100 ppm となっております。

マウスの発がん性試験では、15 から 2,500 ppm の濃度で、78 週間投与して、最高用量の 2,500 ppm で若干精巣比重量、肝と腎臓の比重量の増加が見られておりますけれども、組織学的に特に注目されるものはなくて、発がん性も認められておりません。

無毒性量はこの結果から 50ppm であることが報告されております。

以上です。

それから追加で、先ほど肺毒性があったということですが、それについては、後でまた。

鈴木座長 後でいいですか、ちょっと考えていたんですが、審議の都合もありますから、その件については総合評価のところの議論の中でまとめてやりましょうか。代謝の方も同じく問題があると思いますので、今、毒性の方から提案があったように、後でという話にさせていただきたいと思います。

よろしゅうございますか。

吉田専門委員 毒性の件で若干専門のところから追加したいんですが、内分泌関係には、ほとんど影響がないということで、エストラジオール及びテストステロンの測定をしておりますが、特に雌においては、性周期によって非常にエストロゲンの値が劇的に変わるんですが、きちんと性周期もそろえてはかっておりますし、このデータは比較的信頼性のおけるものだと思います。

そのほかに、特に卵巣、子宮、膣、あるいは精巣、前立腺等にホルモンの影響を及ぼすような所見というのは、卵巣で間質腺の空胞化が認められますが、間質腺というのは、ほとんどホルモンのアクティビティーはないとされておりますので、内分泌への影響というのは、ないというようなことはある程度毒性データも、それを裏づけているかなと思いました。

鈴木座長 今の点は、資料の 13 ページの「15. その他の毒性試験」というところに一部関係のある話ですね。こちらでは、例えばホルモンレセプターに対して直接作用があるかないかとか、それからステロイド合成系のところで、17 HSD、ヒドロキシステロイド、ディヒドロジェネースですが、その活性阻害があつて、テストステロンの合成がやや落ちると。テストステロンが落ちると、当然エストロゲンの値も下がってきますから、その意味では、非常に合理的なデータが得られているので、生体の悪影響という点では、委員の言うようにそう大きな影響ではないと考えられると、こういう意味合いにとってよろしいですね。

吉田専門委員 安全性からは、この 17 の悪影響というのは、余り認められていないのではないかと考えております。

鈴木座長 ありがとうございます。15 の話も含めて指摘が終わったというふうに思います。

ほかに指摘される方はございませんね、なければ繁殖の方をお願いいたします。

江馬専門委員 繁殖試験は、ラットの繁殖試験で、最高投与量 1,000 ppm のところで、いろんな臓器組織に重量の変化が出ております。

それで、200 ppm 投与群以上で、体重増加抑制と摂餌量の減少がありまして、精巣重量の増加、F₁ 雌の卵巣比重量の増加等が認められております。

それで、膣開口の遅延が 200 ppm 云々と書いてありますが、これはちょっと直したんですが、再度修正したいんですが、3 行目の認められたで丸をして、後の文章は削除してください。F₂ から 5 行目までの文章を削除してください。

このデータは、先ほどの農薬と同程度の遅延で、それから体重増加もあると。体の大き

さと関連しますので、増加してもなお遅延をしているので、膣開口の遅延はあるんだろうと、性成熟の遅延があるんだろうと思います。

繁殖試験の NOAEL が 40ppm となっています。

コメントは、この膣開口の遅延に関することです。

それから、ラットの催奇形試験では、50mg/kg 体重 以上で体重の増加抑制が母体で認められておまして、胎児動物では影響がなかったということです。無毒性量が母動物で 10、胎児動物で 250mg/kg、それから胚・胎児致死作用、催奇形作用も本実験条件下では認められないという結果であります。

ウサギの催奇形試験は、母動物の最高投与量で流産、早産が観察されまして、摂餌量の著しい減少、体重減少に関連するものと考えられるとしています。

申請者は流産を摂餌量低下によって起ったと考えたのですが、これは摂餌量低下の程度によりますので、その辺のところはよくわからないということだと思います。

胎児動物は 100mg/kg で、胎児体重の低値がありまして、NOAEL が母動物、胎児動物で 50mg/kg となっております。催奇形性は認められないと。

胚・胎児致死作用は認められないと言っていいんですかね。これは、流産やいろんなものがあつたので、母体か胎児かどちらの原因かというのは正確にはわからないので「胚・胎児致死作用及び」までは削除した方が私は無難なような気がします。

鈴木座長 そうですね。これは催奇形性が認められないだけの記載にとどめると。

江馬専門委員 母体の摂餌量の低下と、流産との関係について考察することと。そうすると前と同じ答えになる。摂餌量低下の程度との関連。

鈴木座長 とりあえずそれを出した方がいいかということですね。摂餌量の低下の程度と、流産との関係と。

これは、最高用量だけです。

江馬専門委員 最高用量だけです。それで、申請者の考察は・・・。

鈴木座長 何か経験によるとか、何とかによるといような話では。

江馬専門委員 そうです。20g/kg で流産が 6 例中 5 例に起こったと。この実験の最高投与量の摂餌量が、大体 40g とか、50g/kg 体重/日 になると思うんですが。

文献の 60g/kg 体重/日 の摂取量では流産はほとんど起こっていないので、本実験の最高投与量の摂餌量で流産が起こるのかどうか。

鈴木座長 引用した文献の内容と、説明の間に齟齬があるということですね。

江馬専門委員 はい。

鈴木座長 そうすると、再度考察しないとおかしいのではないかということになるわけですね。わかりました。

江馬専門委員 考察してもらっているのはいいんですけども、例えば摂餌量との関連が疑われたとか、もう少し柔らかい表現といいますか、摂餌量のせいにはせずに、どっちかわからないわけですよ。

鈴木座長 本当のことはわからないですね。その辺はどちらとも、正直言うと決めなくてもある意味ではいいのではないかという意味ですね。

江馬専門委員 ええ、決められない。

鈴木座長 今のようなことを含めて、再度考察をしろというかどうか考えてみましょう。

江馬専門委員 ウサギの流産の問題は、いつもこの論文が出てくるんですよ。けども大抵の場合は、摂餌量の程度と影響との関係は論じていなくて、摂餌が減れば流産が減るという形でしかない。でもそれは違うと思います。

鈴木座長 ややこしいんですね。

遺伝毒性の方について。

林専門委員 遺伝子毒性の方は、11 ページの 32 行目から書いておりまして、そのまとめの表が次のページの表 3 というところにあります。

in vitro の試験としては、細菌を用いる復帰突然変異試験。それから、チャイニーズハムスターの肺由来細胞を用いた染色体異常試験。

もう一つは、同じくチャイニーズハムスターの卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験が行われておりまして、その染色体異常試験で、これもほとんどマージナルとっていいと思うんですけども、統計学的には有意なレスポンスが見られております。

それで、*in vivo* で、やはり同じ染色体異常を指標としている小核試験は限界用量まで試験をしておりまして、方法、結果ともに全く問題がなかったということがあります。

もう一つは、DNA の損傷性を見るということで、*in vivo* /*in vitro* 系の UDS が行われています。

それで、先ほどの弱い染色体異常の誘発に関する考察なんですけれども、11 ページの 38 行目に書いてありますように、出現頻度が低いということ、それから細胞毒性が認められるような用量での反応であるということ。それと、3 番に書いていますように、*in vivo* 系では何も出ていない。特に同じ染色体異常誘発性を見る小核試験で陰性であったということを総合的に考えると、生体にとっては問題となるようなものではないだろうということです。

あと、脱塩酸体についても、試験が行われていまして、ここでは Ames 試験で弱陽性という結果になっています。

これは、TA1535 で+S9 のところだけなんですけれども、陰性対照の値がかなり低かったために辛うじて 2 倍を超えてしまったというようなもので、これについてはまず問題ありません。

代謝分解物の S-1812-DP についても、細菌を用いた復帰突然変異試験が行われておりまして、これは方法結果ともに問題ありません。陰性です。

遺伝毒性については、以上でございます。

鈴木座長 残ったのが生体機能影響の話のところの一部残ってはいるんですけれども、これはイヌの方で若干呼吸不全を起こして死ぬというような話があったので、これが特に取られているのだと思いますけれども、十二指腸内投与の場合で、呼吸数と血圧に影響を及ぼす可能性が 400mg あるいは、2,000mg/kg 体重で影響が見られているということが載っております。

13 ページに書かれている、15 の下にある吉田委員からのコメントというのは、先ほどの話で済んでいると考えてよろしいですね。

そうすると、結構ややこしい話があると言いましたのは、総合評価の中に幾つか関連する問題点が含まれているように思いますから、総合評価のところについて少し議論をしていきたいというふうに思います。

その中で、本日も既にコメントを出すかどうかという話が幾つか出てきておりましたが、それらと併せて少し深めるための議論をしたいというふうに思います。

さて、まず、代謝のところの話なんですけれども、どういうふうにやろうか、各委員にという格好で、急にふられてまとまりますか、ちょっときついね。どうやろうか。

若干座長の独断と偏見で問題点を提示して、それで足りないところがあったら、皆さんに御指摘いただくというような形で議論するしかないかなとも思うんですけれども、それでいいですか。

主として、毒性のところの問題になるので、そちらを中心にしながら考えてみたいと思うんですけれども、まず、肺毒性の問題が、この剤では結構大きな問題になるんだろうと思うんです。

それで、肺毒性に関連したところというのが、この総合評価ですと、15 ページの 37 行目以降、16 ページの 4 行目ぐらいまでのところになると思うんですけれども、この辺りについて、例えばラット及びイヌを用いた試験で認められた肺毒性の発生、肺動脈の肥厚な

どについては、本剤投与による血管内皮への傷害作用によりというようなことを申請者の方では考察しておりまして、血液透過性が亢進したことが原因で、したがって水腫とか浮腫が認められたという話なんですけれども、この点が本当にそうなのかということと、肺では泡沫細胞、マクロファージの系統ですが、あるいは好酸性細胞が集まってくること。

これは、どういうふうにするかということ、確かに括弧内に書いてあるように「ピリダリルあるいは代謝物が肺胞に侵出し、肺胞マクロファージ貪食され」と、つまり物そのものが、本体もしくは代謝物がマクロファージに貪食されて、組織学的に大型の泡沫細胞として観察されると考察しているんですけれども、この辺についてどうするかというようなことが、やはりポイントになるんだと思います。

一応、このたたき台では、それ以降のところ「ピリダリル等が肺胞に侵出することは考えにくく」というような形で案が書かれているんですけれども、その点についてはまだわからないので、この2点について、本当に内皮細胞に対して傷害性がということと、どういう形で泡沫細胞の集簇といったところ、これをちょっとそれなりに見解を出していただいて、この取り扱いについてどうするかというのを論じたいというのが一つ大きな問題だと思っております。

ほかにも、甲状腺の問題のところというのがあります。その辺が毒性の方では特に大きい問題だとは思いますが、まず、最初に肺の変化について、先ほど毒性の委員からは、コメント対応についてのことでお話があるということがありましたから、今、私が話したこととは関係なく、コメントの話を含めて、先に御発言いただいて構わないと思います。

どうぞ。

高木専門委員 特に私は肺の専門家ではないので、よくわからないところもあるんですけれども、前半の血管の内部の傷害によって、水腫が起きたんではないかというような考察に関しましては、実際に血管に直接して *in vitro* の試験、あるいはその他試験を見たわけではないんですけれども、文献的にそういう記載があるということ引用してありますので、これについては、私としてはこれでいいんじゃないかなと考えています。

次の肺胞内にピリダリル、あるいは代謝物が出てきて、それをマクロファージが貪食したということに関しましては、それはあくまで推測の域を出ないのではないかと考えています。

代謝の方は、それに関してマクロファージの貪食に関して脂質代謝障害の異常があって、脂質が蓄積されて貪食したんではないかということで、肺の酸化を調べたけれども、そ

の酸化の影響はなかったということを考察していますので、それを引用して、こういう可能性が考えられたけれども、こういう可能性はなかったというような文章を入れてもいかなと思っております。

ただ、本当のところはよくわからないので、そこはどうかですね。

鈴木座長 今の点について、代謝のところでは、読んだところによると、多分、界面活性効果を持つような物質が代謝産物として2つぐらいが認められるという考察をしています。

それで、肺泡マクロファージが、2型の肺泡細胞から分泌される界面活性物質みたいなものを確かに貪食するという事も知られてはいるんですけども、今回、それがどうなっているかはわかりませんが、いずれにしても、そういうようなものが侵出してマクロファージに食われたのではないかという推測を1つしています。

それから、断定しているようにも見えるし、そうでもないように見えるんですが、今、毒性の委員が指摘したように、脂質代謝がゆがむのではないかという考察もちゃんとしていますし、実験もしていて、そのために肺のところでは何らかの、こういう貪食性の変化みたいなものが見られるのではないかという2説をとりあえず併記する形の回答が寄せられているんだと思います。

それで、代謝の方にちょっと伺いたいんですが、血管内皮に対して傷害性がある、あるいは界面活性効果を持つような代謝物でも構いませんが、それらが血中から肺胞の中に侵出していくようなことが本当に考えられるのか。代謝関係からいうと、どちらかと言えば、非常に脂溶性が高くて、割とそういうところに取り込まれた場合に、ちょっと動きにくいのかなというような気もするんですが、その辺りどんなふうに解釈できるんでしょうか。

小澤専門委員 今、座長がおっしゃったとおりで、むしろこれは確かに脂質によく入って、界面活性作用のある代謝物という、代謝分解経路を見てどれがそれになるのかというのが。

武田専門委員 フェノキシ酢酸とあるからな、それと下の方に、TPTAですか、プロピオン酸がナトリウム塩になれば界面活性化は若干あるかもしれないけれども、それしか考えられない。

鈴木座長 先ほど来、問題になっているのが、S-1812-DPというのと同じく、フェノールの酢酸ですか、界面活性化物質になり得るといような考察を回答の中ではしています。

武田専門委員 4番目でしょう、それとTPTA、下から5番目があるぐらいしか生体内で

は考えられないですね。フェノールなんかは pKa が弱過ぎて、ほかのがたくさんありますから塩をつくらなければ。

鈴木座長 そうすると、仮に出たとしてもということ、それは本当に移行するんですかね、肺胞の中なんかはね。

小澤専門委員 例えば、肺胞に移行するとすれば、何らかの膜にダメージがあるとか、そういった組織へのダメージみたいなものを想定しなければいけないだろうと思うんですけども、それが果たして界面活性作用で説明できるのかどうかというところが1つのポイントかなと思いますし。

鈴木座長 その点については、やはり考察の中で、ピリダリル代謝産物の1つの中の3-3'-ジクロロアクロリンというのが可能性のあるんだというふうに言っているんですけども、これは動物代謝では出てこない、そうすると、そういうことはあるけれども実際にはないねと言っている、ちょっと違うものでもあるし、界面活性効果があるからといってダメージがあるとも思えないしというようなところはあって、必ずしも推測に根拠を与えないんですね。

それで、病理の方に同じ観点から、もし仮にダメージがあるような物質があったとした場合に、内皮細胞の傷害ですから、当然血管系全般にわたって傷害があるのでしょうかとすると、肺だけでは治まらないのではないかと。

吉田専門委員 それは、やはり臓器特異性というのはありますから、比較的小さな血管ではないですね。大きな血管もやられていますし、内皮細胞にもし傷害があれば、いずれかの試験で、これは比較的高用量ですけども認められますから、全身に必ず出なければいけないという根拠はないと思います。

あともう一つは、肺胞マクロファージに関しましては、一般的に認められますのは、好酸性の集簇ではなくて、単に脂質で抜けてしまったようなマクロファージの集簇というのは、イヌでもラットでも出ますけれども、今回は好酸性なので、やはり何か傷害の結果として、何かをため込んだマクロファージなのかなということ、この血管の傷害というのは、こういうこともあり得るのかなというように思ったんですけども、必ずしも私は全身に出なくてはいけないということはないのではないかと。

もし、出るとしたら腎臓ですとか、かなり細いところから出てよさそうです。腎臓とか出たら、子宮体に出ましたら必ずかなり重篤な変化として認められるはずですけども、そういうことは認められていませんし、慢性腎症が増加したというようなデータもありませんので、そのほかのところの血管が傷害したというデータは、安全性資料からは拾えな

いのではないかと思うんですが。

鈴木座長 そうすると、肺に特異的な変化であろうという話のところはいいとして、どうしますかね。今、ちょっと話もあったんですけども、この影響に関しては、言わば、いろいろやって可能性は論じてくれているんですけども、どちらとも現時点で決め難い、何ともわからない。ただし、どうも閾値はあるらしい、これは本当のことかなとは思いますが、そのときに、この扱いをどうしますかという問題になるんだろうと思うんですけども、肺の問題がイヌの場合に死んだというような話のところ、呼吸不全が起きているところもあるから、つながらないわけではなくて結構重大な問題だというふうには認識しているんですけども、この肺胞における病理変化というのが、ここで言われているような用量よりも低いところで、一部でも認められたというようなことはなかったですね。

吉田専門委員 ないと思います。

鈴木座長 そうすると、明らかにここまで議論してきた影響が見られる用量よりも低いところでは、そういう変化を示す動物は1匹もいなかったと。

吉田専門委員 もう一回生データを確認します。

鈴木座長 その方がいいような気がします。

もし、明瞭な閾値が認められるんだとすると、この問題について、こういう実験をやれば比較的簡単に肺胞細胞の侵出というようなことが解明できるという実験でもあればやったらよいかと思うんですが、そういったものがなければ、もう十分試験がしてあって、これ以上の話はわからないまでも、一応、NOAEL を考える上では問題ないかということで、その変のところについてももしお考えがあれば、意見を出していただけるとありがたいと思うんですが。

調べてもらっている間に、どなたか。

代謝の方からこういうことをやったら、例えばここで出しているような仮説ですね、それについて裏づけが取れるよというようなことがありますか。

小澤専門委員 代謝からこういうことを裏づけるというのは、ちょっと私もアイデアがうまく出てこないんですけども、ちょっと話は変わりますが、先ほど私が指摘させていただいた、たんぱく結合性の問題なんですけれども、あれはよく抄録を見ると、いろいろなところで注を申請者が設けて、ヤギの代謝物の、抄録で言うと264ページのところに、乳汁中のラクトースとか、組織のたんぱく質中のアミノ酸またはグルコースに取り込まれているというふうに、はっきり書かれているんですね。

それで、218 ページのところの注に、ヤギの代謝試験においてプロペニル基からの天然成分と書いてありましたが、私は生体成分の方がいいと思いますが、トリグリセリドやアミノ酸の生成が示されて、しかも本試験のサンプルについても検討を行ったが、同定には至らなかったと。

しかしながら、代謝物のクロマトグラムからはヤギと同様な代謝物が生成していると言っているので、恐らくたんぱく結合の可能性は低いということなんだろうと思います。

ですから、資料要求の必要はないと思います。

鈴木座長 一応、経路等々については確かに書かれているし、そういうふうに分解されていくんだとすると、高分子にくっつくという可能性が極めて低いということですね。

小澤専門委員 はい。

鈴木座長 それはそれで解決したとして、肺胞、もしくは肺の血管についての傷害についてどうでしょうかと。

この委員会で、何ていうのが、申請者から出されてきている仮説なり、可能性について非常におかしいというようなことであれば、我々はこう考えるという話をしてしまっても悪くはないと思うんですけども、どうですか、出ていますか。

吉田専門委員 ないです。その下のドーズではないです。イヌについてはないです。ラットも今見ますけれども、ないです。

鈴木座長 ないとすれば、余り問題にしても仕方がないかな、高用量の問題。

吉田専門委員 高用量でも全例に出ているようではないですね。

鈴木座長 そこら辺も嫌だね。どうでしょうかね。ここのところで、もし、今、ラットの用量の低い群で同じような変化を示すものがいれば、NOAEL を設定する上で何かもう少し追及しないとまずいところになると思いますけれども、なければ先ほど代謝の方から指摘があったように、確かに農薬抄録を見ていると、御指摘のとおり、申請者注というのが至るところにあって、これを見落とすと結構ややこしいことになる。読みにくいんですね。

だけど、一応やってあるということに関しては、やってある部分があるので、その辺のところからすると、ここの機序の説明について納得がいかない点は納得がいかないとして、これ以上、もし簡便な確認法がないのであれば、実用上の問題から NOAEL を設定するにおいては特段の問題はないだろうという判断をこの委員会で取るかどうかということになるんだろうと思いますが、どうですか、答え出てきそうですか。

吉田専門委員 高純度の方からちょっと申し上げますけれども、まず、ホーミーセルア

ルベオラフォーカルというものにつきましては、コントロールも含め、すべての群でコントロールから順に申し上げますと、10匹中、5、6、5、6、3という形で、いずれの群もありますが、ただ、ホーミーノエオジノフィリックセルといういわゆる好酸性の細胞の集簇というものは、高用量群のみ、雄では3、あとほかの群では認められておりません。雌につきましても同様でして、やはり泡沫細胞の集簇はすべての群、雌につきまして申し上げますと、4、2、4、3、4と同様の頻度で認められていますが、やはりエオジノフィリックセルというのが、ホーミーノと入りますと、最高用量群のみで7、そのほかには0です。

ということは、やはりエオジノフィリックというのが、やはり何かを貪食したと出るものとは違うというように生データからは取れるというふう思います。

鈴木座長 どうもありがとうございます。そうすると、結果的に判断するに、やはりこの変化が、特に好酸性の顆粒を含んだマクロファージの集簇というふうにして考えると、高用量群のみに見られる変化であるというようなことからして、NOAELを設定する際には、特段問題にはなり難いというようなこともあるので、16ページに書いてあるように「ピリダリル等が肺胞に侵出することは考えにくく、ラットは他の動物より肺の泡沫細胞が集簇しやすいこと等の理由から、他の二次的な反応に起因する可能性があるものと考えられる」。当委員会としては、こういうふうな見解を持つというふうなことで、委員の合意が取れば、こういう見解で評価を変えると、要するに申請者は括弧付きのようなことを言っているけれども、我々の専門家の解釈としては、それは違うのではないかと。

しかも、NOAELを設定するに当たって閾値もあることであるし、こここのところで機序が厳密にわからなければ、どうしても安全上問題になるというようなこともないだろうというふうに考えたらいいのかなというようなことがあるんですけども、ちょっとかなりある意味で言えば、微妙なところもありますから、御意見を伺いたいと思うんですけども、特に毒性の関係の方、今、言ったような考え方を取ってしまっているんですか。

高木専門委員 私としてはいいと思うんです。長期で投与しても、特にそれが低用量から見られるようなことはなかったということで、これ以上やっても無駄かなという感じがいたします。これでいいんじゃないかなと思います。

吉田専門委員 申し訳ありません。もう一つの原体の方でしょうか、原体の方については、ちょっともう少し調べさせてください。エオジノフィリックという言葉が出てこないもので、済みません。

鈴木座長 それでは、そこはそここのところが出た上でということにして、その次の話も毒性の絡みなんだね。どうしようかな。

その次のところが、甲状腺の小型濾胞化の増加というのが、繁殖試験で認められた話について、多分、一般毒性的なところでも多少この変化が見られていて、どうしようという話のところがあるのかと思うんですけれども、これについては、たしか私の記憶では、どなたかからコメントがあって、この申請者からの考察を了承しますというようなことを言われていたように記憶しているんですが、最後にもう一度確認しなければならないんですが、多分それが吉田委員、甲状腺の話のところを。

吉田委員 これにつきましては、同じような用量にも関わるといって一般毒性では出ていないと思ったので、私しも不思議だなと思って見ておりました、この申請者からの考察で、繁殖の方の専門の先生は、こういうことは起こり得るんですか、勿論、かなりエストロゲンとか、プロラクチンという値が劇的に動く時期ですけれども、余り甲状腺というのをターゲットには。

実を申しますと、今、使っている一部の系統では、コントロールにもこの濾胞腺に肥大があるというような系統が今あるというようにも聞いておりますけれども、今回は高用量に依存してということなので。

鈴木座長 私もこの測定をやったことがないので、私の経験としてはわからない。ただ、この方たちは文献を引用していたように思うんですけれども、その意味で、特に問題が起こっている、繁殖上の問題とか、そういうようなところにはないように思うんですけれども、どんなものかな、結論が出せないかな。

吉田専門委員 今申し上げた、スポンテニアスでも出るというのが、SDIGS ですので、バックグラウンドも含めて、若干考察された方がいいのかもしれないですけれども。

鈴木座長 ちょっと待ってください。これは状況から考えて IGS だと思いますよ。

そうすると、こういう生理的な影響以外に、そうした実験動物が背景として持っている変化というのは、何かの理由で絡んで用量反応的に見えてしまうようなことがあるのかもしれないですね。

その意味では、毒性学的には、大きな意義を持たないと考えることができるのではないかと思いますけれども、御了承いただければ、そのところは問題がないというふうには思うんです。

そうすると、問題はそのほかの点で毒性の方では、問題ありますか。

吉田専門委員 申し訳ありません。90 日の原体の方の、こちらのデータを拝見する限りにおきましては、先ほどの高純度とは違いまして、ホーミーセルという形でしか所見の記載がないものですから、個別表にて記載があるのをまとめてしまったのかどうか。単なる

ホーミーセルですと、すべての投与量で出ているんですが、高濃度群では高い頻度という形で出ております。

ただ、そのほかの血管傷害の記載はないようです。

鈴木座長 一応、念のためということで、それでは原体のところの泡沫細胞ですね、その推測上の問題として、一番このところが対照に比べて有意差があって、他のところで有意差がないというのであれば、そこはほとんど消えると思うんですけども。

高純度のものでやった実験の方が、毒性を表わす点では正しいでしょうから、問題はないのではないかとは思うんですね。大筋で、もし低用量群で同様の変化がないというのであれば、NOAEL の設定に際して、これ以上のデータを出してもらうことは必ずしも必要ではなくて、当委員会としてメーカーから出されてきた見解を採用しないという方向でNOAEL の設定ができるという点については合意されていると思います。

ただ、今、もう一度念のために個別表を見ていただいている状況ではありますけれども。

吉田専門委員 特に個別表でもエオジノフィリックというのは出ていませんが、ですから高純度を用いたデータが比較的毒性というのを表わしているように思います。

鈴木座長 わかりました。ということだそうでございます。

そうすると、この委員会として、ここに書いてあるようなことの文言は、どなたにお願いしましょうかね。このピリダリル等が肺胞に侵出するとは考えにくくというようなところ、代謝の方の観点からすると、何かもう少しよい表現がありますか。

小澤専門委員 そうですね、ピリダリル等が肺胞に侵出する、どうしましょうか。

鈴木座長 肺胞に侵出するとの直接的な根拠はなくというふうな形でよろしいですかね。

林専門委員 今のところなんですけど、先ほどもちょっと議論があったように、閾値があるというようなことを、やはり書いておいた方がいいんじゃないですか。高用量のみで見られた反応でとか、低用量では見られなかったというようなことがあった方がいいと思います。

鈴木座長 高用量のみで認められた反応でありということですね。大体まとまってきたようです。

確認しますと、考察しているが、これらの減少が高用量のみで認められた反応であり、ピリダリル等が肺胞に侵出するとの直接的な根拠はなく、ラットは他の動物より肺の泡沫細胞等が集簇しやすいことから、他の二次的な反応であると考えられる。

ここに当委員会では、次のような見解を取ったというふうにして、主語を明らかにしておけばよいかというふうに思います。

この点は、そうすると結論が得られたと思います。この点に関して更に意見がございませうでしょうか。

なければ、細かい点の修文はまた事務局の方というふうに思っております。

それで、繁殖試験の小型濾胞細胞なんです、その前に、内皮細胞への傷害作用、これは結果的に言えば、何がやったかはわからないけれども、多分、血管の周囲に浮腫があるわけですから、何らかの傷害があったというのは確かなので、それが本当にものが何かというのがわからないにしても、このこと自体は悪くはないわけですね。

肺に特異的だという点も、一応それなりに何か特異的なものが、毒性反応ではよくあることだから、それ以上の話はしにくいということであれば、この記載自体は間違っていないだろうと。

次の問題が甲状腺の話ですが、この点については、一応、たしか私の記憶では、文献が付けてあって、根拠がそれなりにあったというふうに思うんですが、覚えていますか。

江馬専門委員 この件につきましても、先ほどのことと同様で、1,000ppm、一番高いところでしか見られていないということ。それから、頻度低いですが、対照群からも見られているということで、こういう考察で妥当なのかなという気はします。

鈴木座長 そうですね。先ほどある委員から指摘があったように、使われた系統に特異的なものの可能性もあるのでということになるでしょうね。そうすると、これもその点では問題にしないでよいですね。

江馬専門委員 そう思います。

鈴木座長 そうすると、残りが 19 行目のところの催奇形性試験の話の早流産の話はどうしましょうか。

江馬専門委員 資料も求めるといふふうに全部書きましたが、口頭で結構なんです、そういうチャンスはあるんですか、

木下課長補佐 本日の審査に必要か必要ではないかという判断でお決めいただきまして、よろしいかと考えます。

江馬専門委員 別に資料が必要であるのではなくて、もうちょっと抄録の表現を現実に和らげればよいと思います。

木下課長補佐 評価書と抄録の方が表現が合わないので、困るという趣旨でありましたら、評価書を決定した後は抄録の確認をすることになりますので、それは事務局の方で調整いたします。

鈴木座長 ですから、ここで我々がこうであるだろうというような形で、もし見解が一致

するのであれば、そう書いていいよということ。

江馬専門委員 わかりました。であれば、特に申し上げることはございません。

鈴木座長 そうすると、 F_1 、 F_2 の腔開口の問題も出てくるんですね。先ほどの問題で。

江馬専門委員 腔開口の件についても、私は影響があったというふうを書くべきだと思います。

鈴木座長 薬物投与の影響であると。そう書いてもいいじゃないかということですね。そうすると。

江馬専門委員 資料要求は出す必要はないわけですね。

木下課長補佐 こちらの委員会の結論だけを書いてよろしいかと考えています。それによって申請者がそれを受けて再度抄録を整理する際、変更するかそのまま両論併記にします。いずれにしても調査会の結論をここに書いていただければいいかと思えます。

鈴木座長 多分、腔開口等、性成熟の遅れはあるものの、繁殖試験の繁殖成績には影響がないということからすると、もしそのところでこれが薬物の影響だったとしても、重篤な影響ではないということは明白ですね。それはそうではなくて問題がありますか。

江馬専門委員 いえいえ、重篤か軽微かという、それはわからないので、事実だけを書けばいいと。最高投与量で、何々群で腔開口の遅延が見られたと、繁殖成績には影響は見られなかったと、その2つを書けばいいんだと思えます。

鈴木座長 そうすると、恐らくこの繁殖試験のNOAELのところでは変わらないですね。

江馬専門委員 変わらないですね。

それから、総合評価の16ページの18行目のところなんですが、「いずれも胚・胎児致死用及び」までを削除、それから19、20行目の文章を削除。

鈴木座長 はい。そうすると、矛盾がなくなりますね。

代謝の方の話も途中で説明がございまして、特段問題ないと。

遺伝毒性の方も問題は、いかがですか。特にありませんか。

林専門委員 特にありません。

鈴木座長 この形で評価書が通って、ADIを設定してよいということになるんです。

そういう合意でよろしゅうございますね。

そうすると、17ページの表6を見ていただきますと、どこがあれになるかといいますと、繁殖試験のところ、2.80mg/kg 体重/日というのが、もっとも低いNOAELということになります。

安全係数を100といたしますと、ADIが0.028mg/kg 体重/日ということになりますが、

この当農薬専門調査会として決定いたしたいと思います。よろしゅうございますか。

(「異議なし」と声あり)

鈴木座長 どうもありがとうございました。今日 ADI が決まりましたので、今後の取り扱い等についてどうなるか、事務局の方から御説明いただけますか。

木下課長補佐 本日御審議いただいた点を、今、メモっておりますので、それをすぐ打ち直しまして、今晚もしくは明日の朝またメールで送ります。それで確認いただきまして、最短ですと来週の木曜日の食品安全委員会に御報告するとともに、4 週間の国民からの意見の聴取に当たるという予定になっております。

鈴木座長 どうもありがとうございます。5 時 15 分には出たいという方もおられるのと、それからとりあえず 5 時を過ぎて 6 時までには審議が終わる目途が立たないのだったら、中途でやめるのは余り具合がよくないので、ここでやめるということを申し合わせてあったかと思います。

本当はもう一つやりたいんですが、時間の経過を見ますに、今回の 2 剤、ともに 1 時間半ずつぐらいかかっております。そうすると、今ここで始めてしまいますと、6 時にはちょっと終われないのではないかと思います。事務局には大変申し訳ないのですが、この次に送らせていただきたいのですが、よろしゅうございますか。

(「異議なし」と声あり)

鈴木座長 どうもありがとうございました。

それでは、今日も長いことお付き合いいただきまして、どうもありがとうございました。今日の会議はこれで終わりにしたいと思います。