

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

第 9 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 16 年 4 月 7 日（水） 14:00～17:25

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）農薬（オリサストロビン、ボスカリド）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、津田専門委員、林専門委員、廣瀬専門委員

吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

寺尾委員、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 オリサストロビン安全性評価資料

資料 2 ボスカリド安全性評価資料

6. 議事内容

○鈴木座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 9 回の「農薬専門調査会」を開催いたします。

本日は 11 名の専門委員に出席いただいております。開催通知で御連絡いたしま

したように、本日の会議につきましては、非公開で行いますからよろしくお願いいたしますします。

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 お手元に議事次第、本調査会の名簿、本日の座席表がそれぞれ1枚あるかと思います。

そのほかに評価資料といたしまして、オリサストロビン及びボスカリドの農薬評価書(案)を配布させていただいておりますので、御確認いただければと思います。

本日の会議には食品安全委員会から寺尾委員長代理、見上委員が出席の予定となっておりますので、申し添えます。

また、関係省庁からオブザーバーとして厚生労働省、農林水産省、環境省の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。

以上です。

○鈴木座長 ありがとうございます。それでは、早速審議に入らせていただきます。

議題1「農薬（オリサストロビン、ボスカリド）の食品健康影響評価について」でございますけれども、配布資料も含めて、まず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2品目ございまして、いずれも農薬取締法に基づく登録申請中の品物でございます。

オリサストロビンにつきましては、平成16年2月3日付で厚生労働大臣より意見聴取されたものです。

ボスカリドにつきましては、昨年11月17日付で同じく厚生労働大臣より意見聴取され、第4回の本会合、12月24日に行われたもので御審議いただきまして、それを受けて追加資料が本年3月22日に提出されたものでございます。いずれも評価資料、追加資料ともに事前に送付してございまして、各専門委員から御意見をいただいているところでございます。各委員からの御意見を踏まえて、評価書のたたき台にしたものを配布してございます。また、いつもどおり予備の生データ、フルセットが後ろのテーブルに、担当がおりますので、申し付けてください。また、各テーブルに登録申請に係るガイドラインを置いています。よろしくお願いいたします。

以上でございます。

○鈴木座長 本日は予定の2品目なのですが、ボスカリドについては、今、話がありましたように1度審議しております。本日は追加資料と言いますか、コメ

ントの対応についての検討が中心になると思います。事前に私も目を通したのですが、割と容易に議論が進行すると思うので、まず、ボスカリドの方から審議を始めた方が進行しやすいのではないかと。オリサストロビンを先にやりますと、多分、相当疲れ切ってしまうともいけないと思いますので、頭がすっきりしているうちに、まず1つは審議してしまいたいと思うんですが、皆さん、よろしゅうございますか。

（「結構です」と声あり）

○鈴木座長 それでは、そのようにさせていただきたいと思います。

ボスカリドの参考資料についてなんですが、たしか5項目、回答資料というグリーンファイルが来ていると思うのですけれども、1～5までの付箋が付いていると思います。いずれも毒性関係ですので、毒性の担当の専門委員の方にそれぞれ簡単に御説明をお願いしたいと思います。

まず最初のもの、これがイヌを用いた90日間亜急性毒性試験では250ppm以上投与群で血中トリグリセリドの増加が認められているが、本変化は用量相関性があり、他の試験でも同様の変化が認められていることから、背景データの範囲内であることのみで投与による影響ではないと判断し難いので、本変化の理由を再考察した資料を提出することというのが第1番目のコメントになっている。これはどなたにお願いすればよろしいですか。

○高木専門委員 1番につきましては、申請者の方で個別のデータを出してまいりまして、それを1つずつ投与前と投与後の値を比較してみますと、申請者の方は800ppmの投与まではトリグリセリドの影響はないと。20,000ppm以上の群では投与の影響があるというふうに判断しております。それで私としては問題はないかなと思いましたが、ほかの方の意見はいかがでしょうか。

○鈴木座長 個別データを投与前と投与後で比較をして、その変化率から投与の影響であるか否かを判定したところ、20,000ppm以上では投与の影響を否定できないけれども、それより低いところ、800以下のところでは影響はないというふうに判断したということですね。

○高木専門座長 中用量の2,000と2,500は影響かもしれないということです。

○鈴木座長 この部分はこの判断でよろしいですかね。

○吉田専門委員 確かに800ppm以下では私も高木先生と同じ意見ですが、2,000、2,500は確かにエクイボカルな反応をしておりまして、ただ、個体別表、きれいにグラフで2ページから個別にございますので、それを御覧になると、どうも

2,500ppm では正常範囲より上がっている個体が多いようですので、私はこの 2,000 、あるいは 2,500ppm を影響量としてもよろしいのではないかなと私個人は考えております。グリーンのファイルの 2 ページから最初に 90 日の試験が 2 ページ、3 ページと続きまして、4 ページ、5 ページに 1 年間の試験の個別の値がグラフで示されています。

○鈴木座長 今のお話ですと、影響量を 2,000 もしくは 2,500 とすると、無影響量というか、NOAEL が 800 であるということですね。その点では高木委員と同意見なんですか。高木さんはどういうふうに、エクイボカルだという意味は具体的にはどういう扱いにするということですかね。

○吉田専門委員 回答書では投与である影響も否定できないという書かれ方なので、そのようにおっしゃったかと思います。

○鈴木座長 実質的にはそれは否定できないんだから、影響だよというふうに言ってしまうということですね。それでいいですね。別に問題ないと思います。

○廣瀬専門委員 はっきり影響が出ていると考えざるを得ないんですね。2,500 にしても 2,000 にしても。

○鈴木座長 修辞上の問題であって実質的には影響だということで。そうすると、NOAEL は 800 ということとで、1 番目のところはクリアーということでもよろしいですかね。2 つ目のもやはりラットを用いた 24 か月慢性毒性試験では 100ppm 以上投与群で GGT の増加が認められているが、本変化を投与による影響ではないと判断するのであれば、その理由を再考察した資料を提出することとなっております。これもまた病理の関係の方。

○廣瀬専門委員 これは 100ppm 以上で 3 か月間で上がっております。それで 6 か月では 500ppm 以上、12 か月では 500ppm 以上、13 か月以上では 500 では差がなくなってくるというようなことなんですが、この回答書では、90 日のデータと 3 か月目のデータを比べて 100ppm の用量、500ppm の用量の GGT 活性がほとんど変わらないということから、コントロールでも変わらないはずだということになるんです。しかしながら、実際には 3 か月でのコントロールの値が 90 日よりも少ないために 100ppm、500ppm の 3 か月では有意差が付いたというような非常に詭弁を使った回答になっております。確かに 2,500ppm 以上では、これは雄ですけれども、肝臓に変化があって、GGT もかなり上がっておりますので、これは問題ないと思うんです。その下の 500ppm をどうするかということになると思うんですが、

これは 3、6、12 か月と連続して有意に上がっている。その上ですと、3 か月から 24 か月までコンシステントに上がっているということを考えると、毒性の影響としては少ないとは思いますが、やはり 500 から何らかの肝臓への影響が出ていると考えた方がいいと思います。

○鈴木座長 要するに、3 か月のデータのコントロールはあらかじめ正常範囲とすれば低かったために、100ppm、3 か月で有意差が付いたのであろうと。病理的な所見との関係からしても。この辺りはまず問題なかろうと。500 がボーダーなんだけれどもと聞こえましたが、ほかの委員は今の話で大体よろしいでしょうか。

○高木専門座長 私も今の意見に賛成です。13 か月のところでゼロのところは 1 で、ほかの 100 も 500 も非常に低い値なんで、3 か月がたまたま低かったというふうにはなかなか言えないんじゃないかなと思います。

500 に関しては、3、6、12、ここは明らかに影響ですけれども、その後に關しては下がっているのも、もしその 500 を取らないとするならば、ずっと通した影響がなかったので取らなかったというふうになれば、納得できるかなと思いますけれども、少なくともこの 3、6、12 は影響であると思います。

○鈴木座長 ちょっとまぜ返しのような話なんですけど、GGT 活性というのは、1 とか 4 とかという非常に低い値が対照群で見受けられているんですけど、こういうことというのは一般的に起こるんですか。ちゃんと測れていたのかと思うところもあるんですけども。

○廣瀬専門委員 わからないですけども、F がゼロより内の値になるということはある得ますね。いろいろデータを見ていると、ときどきあります。

○鈴木座長 そうすると、そんなに信頼が置けないわけではないということですね。このデータで見ざるを得ないけれども、それでも 3 か月とか 13 か月の対照のデータが低過ぎるということでしょうか。ほかにこの件に関しては、3 か月、6 か月、12 か月の GGT の上昇はやはり影響であろうという形で、この 100 のところについては対照の値が低過ぎたために出た見かけ上の有意差であるということで、了承ということでよろしいですね。

3 つ目の話が、やはりこれも慢毒なんですけれども、ラットを用いた 24 か月慢性毒性試験及び発がん性試験では、15,000ppm 投与群を 17 か月目に試験中止、と殺しているが、体重の変化や肝臓への影響等の所見を確認すると、同投与群への動物へのストレスが多かったとは考えにくく、甲状腺に悪性腫瘍が発生している可能

性も十分考えられることから、試験を中止し、剖検を実施しないことを決定した根拠となった詳細な実験指針に関する資料を提出することとなっています。

これは廣瀬先生でいいんですか。

○廣瀬専門委員 結論的には実験指針というものはないです。理由はよくわからないんですけれども、ドイツ国の法律に従って、試験を中止したということです。

15,000ppm を 17 か月で中止しているんですけれども、その理由は体重への重篤な影響が雌雄で明らかに見られて、経時的に更に悪化すると予想されたということです。確かに体重だけを見ると 10% の減少を超えると思いますけれども、死亡率がそれほど高くなっているとは考えられません。

ここに書いてあるのは、体重が明瞭な最大耐量である。あるいはそれを超えていると予想されたと。

また、この用量群では動物の健康状態に影響を及ぼしているために得られたデータは、被験物質の評価には用いることはできないであろうと。ただ、これは体重は減っているんですけれども、その減った原因を全く考慮していないんです。10% を超えたら殺していいようなことを言っていますけれども、それはあくまでも腫瘍がない場合のことでありまして、腫瘍がもしできている場合には、10% の減少を超えても問題はないということなんです。

この試験では殺した動物については、全く腫瘍の有無を見ていないんです。ですから、この理由というものはなかなか納得はできないんですが、納得できないと言っても、向こうが見ていないと言うのですから仕方がありません。申請者は催腫瘍性はないと言っておりますけれども、15,000 以下の用量でも意味のある腫瘍は若干出ているとことで、我々はこれについては、催腫瘍性があるというふうに判断すれば、それでいいのかなと思っています。

○鈴木座長 結構ややこしい話ですね。でも、これは幾らこちらが、これ以上データが残っているんじゃないのと言っても、これは出てこないですね。出てこないですから、これは仕方がないです。

○廣瀬専門委員 出てこないですから仕方がないです。

○鈴木座長 そうすると、今おっしゃられたように、15,000 以下の用量で若干、腫瘍の発生率が高くなっている部分をそれなりに評価していくしか方法はないだろうと。

○廣瀬専門委員 この回答は納得したわけではないです。

○鈴木座長 これ以上のデータが出てこないとなれば仕方がない。もし出せということになれば、もう一度やり直すようになりますね。

○廣瀬専門委員 しぶしぶ認めるしかないでしょうね。

○鈴木座長 どうでしょう。ほかの委員の方、専門委員の方。

○吉田専門委員 私も廣瀬先生の御意見に賛成です。

○鈴木座長 津田専門委員もいいですね。

○津田専門委員 ADI に直接関係してこないもので、仕方がないと思います。問題になるようなところならやり直すようになるが、事実上、ここで討議することに値しないと思います。発がん性がないという言葉には引っかかりますが。

○鈴木座長 とりあえず今の NOAEL に直接関係がなさそうだとこのところやむを得ないという結論になりそうですが、それでよろしゅうございますね。

では、4つ目のところにいきます。

マウスを用いた 18 か月間の発がん性試験では、肝細胞脂肪浸潤が認められているが、分布等から脂肪であることに関して疑問点がある。この変化が脂肪の蓄積であることが明確にわかる肝臓の組織写真を添付して、他の可能性を否定するための再考察をした資料を提出することというのが 4 番目の問題です。これもやはり病理関係の方から御説明いただきたいと思います。

○吉田専門委員 恐らくこの質問を出した一番のところは、脂肪浸潤という言葉が適切ではないのではないかという点だったと思いますので、それについてはすべて脂肪性空胞化という名称を付けておりますが、写真を背景する限り、脂肪化であることは明らかであると思いますので、この脂肪性空胞化という名称が本当にいいかどうかということは別としては、脂肪浸潤という言葉は改まりましたし、これで私は了承してもいいのではないかと考えております。

○鈴木座長 そのほかの方はどうですか。

○廣瀬専門委員 大筋はそれでいいかと思います。何でコントロールにかなり強い脂肪浸潤が起きたのかというのが、よくわからない。しょうがないですね。

○鈴木座長 これは何なんでしょうかね。マウスは比較的こういう変化が起こると思うんですけども、よくわからないですね。

そのほかになれば私から、細かいことですけれども、回答資料 1 のうちの最初の回答のところは、肝臓の組織ブロックから新たに切り出した標本をとっているんですが、3 番目のパラグラフになると、肝臓のパラフィンプロックから切片を切

り出し、染色を実施しとなっていて、これはおかしいですね。ここは修正してもらわないといけない。新たにホルマリンで浸漬したサンプルを切り直して凍結切片でやっているはずなので、そのところは統一できるように修正してもらえば、内容としては間違えることなく、脂肪滴であるというのは確認できているようですから、その点はちょっと指摘をしておかないとまずいと思います。

なければ、脂肪浸潤という言葉も改まったし、対照群で脂肪浸潤なり脂肪変性がこんなに高率で起こることは問題があるにしても、毒性評価上は問題ないということではよろしゅうございますね。

○鈴木座長 余りにも明々白々なことなので、事務局からその旨を伝えていただいて、この資料等々を修正するようにということでもいいんじゃないかと思うんですが、どうでしょうか。それでいいと思いますけれども。

○木下課長補佐 了解しました。

○鈴木座長 5番目、マウスを用いた18か月間の発がん性試験では、投与群において副腎皮質重量の増加とともに、副腎皮質の限局性萎縮の減少、それが認められているが、この変化は肥大の発生頻度が増加しているとも解釈される。肥大ではなく、萎縮の減少であることが明確にわかる対照群、及び投与群の副腎の組織写真を添付して、そのように判断した理由、考察した資料を提出することとなっております。

○廣瀬専門委員 コントロールで萎縮が多くて、投与群で萎縮がないという理由がわからなかったもので、質問を出したんですけれども、回答としては、組織が出ておりまして、コントロールでは皮質の厚さが減っているところがある。投与群ではそういう変化がかなり少ないということらしいので、それは事実なんでしょうけれども、ただ、なぜそういうことが起こったかということで書いていないので、若干気になるんですけれども、大きな所見ではないので、これで了承します。

もう一つ疑問に残るところは、副腎の髓質がコントロールでは過形成になっているんじゃないかなという印象が若干ぬぐえないんですけれども、申請者では最終的な所見ではそういう変化も特に記載されていないので、仕方がないのかなと思います。

○鈴木座長 系統にもよるのでしょうか、長期飼育をしたときに、対照群ではこうした変化があって、投与群の場合に、一般的に一種の反応性の変化に見えるようなことが起こるというのは一般的にあるのですか。その辺はよくわからないんです。

○廣瀬専門委員 その辺はよくわからないですね。何でそういうことが起こるのか。それについて何も触れていないんですけれども、吉田先生何かコメントありますか。

○吉田専門委員 私も特にありません。むしろ被膜化細胞が増えたりするような所見はマウスでは加齢とともに一般的だと思いますが、この写真を拝見すると、恐らくそうなのでしょう。あまり病理組織学的には納得するような写真ではないように思います。

○鈴木座長 コントロールが変なんですか。

○廣瀬専門委員 それなりに加齢性の変化は出ているんじゃないかなと思っています。

○鈴木座長 これはトータルでは投与群の方で体重減少があって、そのために比重量とかでは影響が出たんだろうと言っているんです。それ以上、何か決定的に関連性のあるデータというのは、この試験のデータからは出てこなかった。でも、薬物によって起こっている影響だとまでは言いにくい。仮にここで結論的に、毒性学一般に異議はないものと判断するという話が認めたとしても、間違いではないと。罪にはならないというか、変な表現ですが、そういうことになるんでしょうかね。本当は何がわかればいいのか。

○廣瀬専門委員 体重比でも 80 から有意に上がっているんですね。一番低用量でも有意差が付いているので、ちょっと困るんですね。

○鈴木座長 単純に考えて、何かのストレス性の変化という話で、18 か月というのは余りにも長いですね。ちょっと説明がつかない。たしか前の審査のときに、この剤だったかどうかわからないんですが、仮にコントロールの方が過栄養で、ある意味で加齢性変化が進行している。それに対して毒物が入っているような差で、適正な栄養になっているために、体重もさほどに増えないというときに、かえって、比重量等で見た場合、副腎では大きくなるということがあり得るかもしれないということを話したことがあるような気もするんですけれども、この会議ではなかったかもしれないんですけれども、そうは簡単に言えないですね。

○廣瀬専門委員 これはどうでしょうか。

○鈴木座長 副腎の病理像が何か健康に関する問題としたら、非常に悪影響を示唆しているという所見につながる部分があるんじゃないですか。

○廣瀬専門委員 それはいいですね。そういう意味では、4 つの所見とは考えられていないんです。

○鈴木座長 落としどころとしては、重量等に変化は出ているように見えるけれども、病理所見上からは大きな健康上の悪影響を示唆するようなものとも考えられな

いということはこの委員会の統一見解にして、出されてきた回答をやむを得ず了承するということになりましょうか。

必ずしも物すごくすっきりした結論にはならなかったんですが、一応出された5点に関して、それぞれこれでよかろうという話になりました。もしこれを全部クリアしたということになりますと、ボスカリドに関しては、これ以上修正項目がなければ、最終評価といったことをしなければなりません。その点について、今日の審議を踏まえまして、ADIとしてどうするかというところで、これは評価書案の18ページ、表6のところに全体の成績がまとめられておりまして、それらから最終的にはラットの慢性毒性試験で4.4mg/kg体重/日というのが一番低いNOAELですので、これを根拠にして、ADIを設定しますと、安全係数100で、ADIは0.044mg/kg体重/日ということになります。この点について、よろしいかどうかというのを確認したいのですが、その前に一応総合評価という部分がございますから、これは事務局に読み上げてもらった方がよろしいですかね。その上で今の根拠でよろしいかどうかということについて結論を得たいと思います。

○木下課長補佐 読み上げます。

別添に挙げた資料を用いて農薬「ボスカリド」の評価を実施した。

代謝試験は、ボスカリドのジフェニル環を¹⁴Cで均一に標識したもの（D環標識体）及びピリン環一位を¹⁴Cで標識したもの（P標識体）を用いて実施されている。

ラットを用いた動物体内運命試験を実施したところ、血漿中濃度は単回投与8時間後に最高値に達し、半減期は20.2～41.7時間であった。主な排泄経路は糞中であつた。用途168時間後の組織内濃度は甲状腺、肝、腎髄、腎及び副腎において高濃度であつた。投与48時間後の尿中ではボスカリドが投与量の0.16%以下、主要代謝物としてはF01、F02及びF48が検出された。糞中ではボスカリドが投与量の30.5～41.0%（D低用量群）、68.3～80.4%（D及びP高用量群）が検出され、主要代謝物ではF01、F06、F20及びF48が検出された。胆汁中ではボスカリドは検出されず、主要代謝物ではF02及びF05が検出された。主要代謝経路は、ジフェニル環の水酸化及びグルタチオン抱合、あるいはピリジン環クロロ基とグルタチオンのチオール基との置換であると考えられる。

レタス、ぶどう、いんげんまめを用いた植物体内運命試験の結果、レタス及びぶどうでは植物体内ではほとんど代謝されないと考えられた。いんげんまめでは植物体内であまり代謝されないが、代謝される場合の主要代謝物はジフェニル環部分と

ピリジン環部分のアミド結合の開裂により生じる F47 及び F62 であった。

土壌中運命試験を実施したところ、土壌中半減期は好氣的条件下で 108 日、嫌氣的条件下で 261～345 日であって。土壌表層における光分解性は、半減期が 135 日と緩やかではあるが、光によって分解が促進すると考えられた。土壌吸着係数 K_{oc} が 670 ～1760 を示し、ボスカリドは比較的土壌に吸着されやすいため、土壌に落下した場合、表層に溜まると考えられる。

水中加水分解及び光分解試験を実施したところ、加水分解は認められず、pH5 の緩衝液、蒸留水、自然水中の光分解性は安定であった。一方、自然光による水／底質系試験では水相においてボスカリドは 120 日後に処理量の 22% に減少し、主要代謝物は F64 であった。

ぶどう、いちご、トマト、なす、きゅうり、たまねぎ、小豆、いんげん、りんご、なし及びおうとうを用いて、ボスカリドを分析対象化合物とした作物残留試験を実施したところ、最高値は、最終散布後 1 日目に収穫したいちごの 7.39ppm であったが、3 日目、7 日目にはそれぞれ 7.00ppm 、4.46ppm とゆるやかに減衰した。

火山灰軽埴土、砂丘未熟砂土、洪積埴土を用いて、ボスカリドを分析対象化合物とした座嬢残留試験（容器内及び圃場）を実施したところ推定半減期は容器内試験では約 160 日～285 日、圃場試験では約 30～110 日であった。

急性経口 LD50 はラット及びマウスの雌雄で >5,000mg/kg 体重、経皮 LD50 はラットの雌雄で >2,000mg/kg 体重、吸入 LC50 はラットの雌雄で >6.7mg/L であった。代謝物 F49 の急性経口 LD50 はラットの雌雄で >2,000mg/kg であった。代謝物 F49 の急性経口 LD50 はラットの雌雄で >2,000mg/kg 体重であった。

ラットを用いた慢性毒性試験及び発がん性試験では、肝細胞額や好酸性肝細胞小増殖巣など肝臓への影響が認められた。肝酵素誘導試験を実施したところ、肝の解毒系の亢進に関連すると考えられる酵素誘導が認められた。

また、ラットを用いた各種試験（亜急性、慢性、発がん性）では、甲状腺ろ胞腺種（有意差なし）のほか、甲状腺ろ細胞細胞肥大／過形成や甲状腺比重量の増加など甲状腺への影響が認められた。甲状腺への影響を検討するために甲状腺ホルモン・肝薬物代謝酵素誘導試験を実施したところ、本剤投与により肝薬物代謝酵素が誘導され、T4 をグルクロン酸抱合して排出する系が亢進することにより血中 T4 濃度が減少し、下垂体－甲状腺のネガティブフィードバック機構を介して TSH 濃度が増加することが判明した。甲状腺の腫瘍性変化は、TSH 濃度が増加し続ける用量

で甲状腺が慢性的に TSH に暴露されることに起因すると考えられる。また、遺伝毒性試験の結果が全て陰性であったことも考慮すると、ラットにおける甲状腺に対する発がん性の機序は非遺伝毒性のものであり、したがってボスカリドの評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられる。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、マウスで 29mg/kg 体重/日、ラットで 34mg/kg 体重/日、イヌで 7.6mg/kg 体重/日であった。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量はマウスで 13mg/kg 体重/日、ラットで 4.4mg/kg 体重/日、イヌで 21.8mg/kg 体重/日であった。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットで 10.1mg/kg 体重/日であった。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物及び児動物で 1,000mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 100mg/kg 体重/日、児動物で 1,000mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められない。

遺伝毒性試験は、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 合格試験、チャイニーズハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験、マウスを用いた小核試験を実施したところ、試験結果は全て陰性であったことから、ボスカリドには遺伝毒性はないものと考えられる。また、代謝物 F49 の細菌を用いた復帰突然変異試験を実施したところ、試験結果は陰性であった。各試験における無毒性量は表 6 のとおりである。

○鈴木座長 今までのところで一応まとめということなのですが、今日、議論したところの腫瘍性、つまり甲状腺の腫瘍性変化の話とか、一部問題になったところがあるんですが、各試験の部分のところで、まとめのところでこの形、一応腫瘍の変化は起こる。ただし、遺伝の機序によるものではないという形のことを書いて、閾値があるから、安全係数 100 という話が後で出てくるんですが、やってもよからうという話でまとめているんですけれども、この表現で具合が悪いということはないでしょうね。いかがなものでしょうか。これでよろしければ、先ほどの話、一応 ADI 設定という話のところまでは済むかと思うんですが、特に御意見のある方ございますか。

○高木専門座長 16 ページの 7 行目の甲状腺発がんの発生機序は非遺伝性メカニズムである。中身はいいんですけれども、発がん性そのものはアデノーマとカルシノーマ等の合計したものと本文の方に書いていて、発がん性という言葉を使った方がいいのか、それとも催腫瘍性と言った方がいいのか。

○鈴木座長 どちらが正確なのか、その辺は腫瘍の御専門の方たちに委ねたいと思うんですが。

○廣瀬専門委員 強い弱いの話ですから、発がん性でまとめていいんじゃないですかね。

○鈴木座長 そうすると、具体的にはどこをどうすればいいんですか。このままでいいんですか。ラットにおける甲状腺に対する発がん性の機序は、発がん性という形でよいということですね。

○廣瀬専門委員 発がん性が弱くなれば、当然アデノーマどまりになったりすることもよくありますので、弱い発がん性ということで理解していただければいいと思います。

○鈴木座長 こういう表現で特に問題はなかろうということですかね。

○廣瀬専門委員 場合によっては催腫瘍性だとかを使う場合もありますけれどもね。

○鈴木座長 私はどうすべきなのかという点については判断がつかないんですけども、その辺解説していただければありがたいんです。もしあまり大きな問題がなくて、表現上、発がん性という表現でくくれるという意見にも聞こえたので、それであれば。

○津田専門委員 発がん性では全く問題ない。

○鈴木座長 それでは、この形で ADI がとりあえず設定されたということにして、問題はその後ろのところで、7 ページから 8 ページにかけて、推定摂取量と言いましょうか。それが若干推定されているようでございます。これは今まであまりなかったことなので、事務局の方から若干説明していただけますか。

○木下課長補佐 今までは非常に定性的な表現だったんですけども、若干、どういうふうに定量的に表現できるかなということで、石井専門委員と相談しました。技術的な中身は専門委員の方からお願いします。

○石井専門委員 この薬は当然、申請された使い方については残留試験データが付いていますので、申請された使い方を認めるとした場合に、どのくらいの暴露量になるかという想定計算はできますので、それをやってみたということで、最初は最大残留ということで事務局とも話していたんですけども、この場合はそんなに変わらないんですけども、申請された方法と最大残留が必ずしも一致しないこともありますので、最大残留というよりは、申請された使い方で行った場合にどのくらいに暴露されることになるかという計算の方が皆さん納得いくんではないかと思い

まして、申請された使い方でやってどうなるかという計算をしてもらったわけです。

○鈴木座長 要するに、基本的には ADI に対して、実際使われている残留のところが非常に少ないということをここであっているということですね。

○石井専門委員 そうですね。国内ではこのくらいで済んでいるんですけども、農薬は国際商品ですので、輸入食品のことも後で考えることになると思うんですけども、余裕があるので、多分この薬については特に問題になることはなかろうと考えています。

○鈴木座長 今後の輸入食品とかその他のことについては、厚生労働省なり農林水産省なり担当のところでやることで、ここではあまり心配しなくてもよくて、とりあえず申請されたものについてだけ考えると、比較的低いので、仮に外国からのものが入っても、恐らく十分に ADI としては、これを超えることはあり得ないだろうという意味のようでございます。ここで推定摂取量と ADI を比較する必要はあるのでしょうか。ないのでしょうか。

○村上評価課長 厳密に言うとは、ADI を決めるというのは、一応求められていることでありまして、暴露評価は現在申請されている使い方に基づいて使ったときの値ですけども、将来的には用途がもっと広がる可能性もあるわけです。ADI と比較する必要はないと思います。

○鈴木座長 それではよろしゅうございますかね。

そうすると、本日、最初のところでボスカリドに関しては、評価書（案）が策定されましたということになります。5、6 分休憩しましょうか。

（休 憩）

○鈴木座長 次の議題の方に移りたいと思います。よろしゅうございますね。

それでは、オリサストロビンのところに話を移したいと思います。

例によってなるべく要領よく短めに、各担当の責任者の方々、説明を心かけるようにしていただきたいと思います。

動物代謝の方から審議したいと思います。よろしくお願いします。

○小澤専門委員 それではオリサストロビンを用いました動物体内運命試験について御説明申し上げます。

本剤はストロビルリン系の殺菌剤ということで、構造式はたたき台の 1 ページの左側に書かれております。このフェニル環と 1-メチル基並びにブチリデン基、側鎖と言われていますけれども、それらの部分を ^{14}C で標識したものをを用いております。

す。投与量は、たたき台の 7 行目以下にあるように、25mg/kg を低用量、250mg /kg を高用量といたしまして、中間に 80mg/kg という用量があるようでございます。低用量は全く毒性を生じない用量となっております、高用量が若干の毒作用を示す用量となっております。

そのような用量で動物体内運命試験が行われまして、2 ページの 9 行目以下、投与後 168 時間目で尿中に投与量の約 60%、糞中に 29～38% 程度、呼気中には 4%～6% 程度排泄されております。本剤は非常に吸収がいいとされております。そして、12 行目以下、胆汁中及び尿中に排泄された放射エネルギーが投与量の 100% 以上であるということが消化管吸収率が極めて高いということを示しているということであり、それから、胆汁排泄された放射能の半分程度が消化管から再吸収されて、腸肝循環を受けるということが示唆されていまして、一般的に考えれば、グルクロン酸抱合体がたくさんできているのかなということが推察されるわけであり、

17 行目以下の血漿中放射能濃度の最高濃度は、ここに書かれておりますように 4.6 ～7.04 μ g eq/g。それから中用量、高用量でそれぞれ数値が出ておりまして、これで結構かと思えます。

この剤は半減期が 2 相性を示しているようでありまして、低用量投与群だけ読み上げますが、8 時間から 10.5 時間程度。ベータ相の半減期が 33.8～35.2 時間程度となっております。中用量、高用量群の時間はこの記載された時間で結構でございます。

それから、本剤の組織の残留放射能が表にまとめてありまして、これは非常にわかりやすくなっておりますけれども、数値等はこのとおりで全く問題はないと思えます。

1 点問題点を挙げておくとしますと、高用量の投与後 168 時間の数値なんですけれども、低用量、高用量ともにすべての組織で、低用量では 1.5 以下、高用量では 13.2 以下と書いてありますが、この数字は両方とも甲状腺の数値であります。それで特に高用量の 13.2 という数字ですけれども、これの甲状腺の消長を見ますと、ほとんど減少していない。168 時間より 1 つ前の時間と、168 時間のレベルとがほとんど変わらないということで、もしかすると甲状腺に滞留しやすいというプロファイルを持った剤なのかもしれないと考えられます。

このことは後で甲状腺の毒性のことを申請者たちが少し怪しいと考えたんじゃないかと思うんですけれども、若干の考察があるようですので、そのときにまた出ればよろしいかと思えます。

それから、本剤は非常に代謝が広範に行われます。たたき台の3ページにいきますけれども、尿中排泄物からはオリサストロビンは検出されておりませんで、検出された代謝物は投与後48時間までに最高でも7.7%程度ということで非常に多くの代謝物に散ってしまっているという印象を受けます。それから、糞中代謝物ですけれども、ここでもオリサストロビンは2%程度しか検出されない。主要代謝物としては、ここに書かれている4つの008、015、014、004が、これもせいぜい2%程度しか検出されていないということでもあります。それから、胆汁中では、先ほども少しふれましたけれども、やはりグルクロン酸抱合体が検出されまして、F019のグルクロン酸抱合体が6.3～10.3%、F022が5.5～7.8%検出されたとあります。

以上のことから、オリサストロビンの主要代謝経路というのは、全部読むと大変ですけれども、大きく分けて3つに分かれるということで、オリサストロビンの側鎖と言われているところ、構造式の左側に当たるところなんです。それからベンゼン環を含む部位、これをビオフォア部位と呼んでいるんですが、そのメチル基が取れるという反応に始まって起こる一連の反応と、2番目としては、オリサストロビンの側鎖、構造式の左側ですが、メトキシイミノ基の酸化が起こって、最終的にはジオール体に還元されるということでもあります。3つ目は、オリサストロビンの側鎖のところとベンゼン環がつながっているところにオキシムエーテルという結合があるんですが、ここが開裂してビオフォアであるベンジル環を含む代謝物が生成するということでもあります。

そういうことでこの剤は甲状腺への滞留がちょっと気になるというプロファイルを持っていて、吸収がよくて非常によく代謝されるということでもあります。毒性代謝物はどれが怪しいかということまではこの資料からは読めませんでした。

以上でございます。

○鈴木座長 動物代謝に関して他の専門委員から何かコメントは出ていますか。出ていませんか。

では、今の話のところで、甲状腺の毒性との関連は後ほど議論するとして、先に進みたいと思います。植物体内運命試験の方です。

○石井専門委員 この剤は、本当はまだ何種類からの作物が普通ならあるんですけれども、これは稲にだけ使う、イモチ病とか紋枯病という、その使い方は小さい苗のときから使うということ。あとは田の水面に粒剤という形で散布する。そういう

ことを想定しまして、試験を組んでおります。田面水にまいたものが根から吸われまして、葉に移行する。評価書では3ページの36行目のところにオートラジオグラフィーの話が載っているんですけども、非常に根から吸収されやすくて、速やかに地上部に移行する。ただ、穂の方にはそんなに動かないと、これはオートラジオグラフィーの結果を見てそういうふうに見えます。それから、この試験では、田面水に散布した試験のほかに散布をしております、それは登録の申請にはないんですけども、そこまで含めた試験をしております。

この試験をやった人はドイツの人なんで、お米の試験のやり方がいまいち日本人の感覚が合わないんですけども、粳のことは一生懸命やっております、玄米と粳殻を込みにしてデータはたくさん出しているんですけども、玄米そのものは極めてあっさりとした分析しかしていない。でも、一応役に立つデータは出ておるんですけども、麦と米と似たような感覚でとらえているんです。小麦でしたら、大体裸でぽこっと取れるんで、そのような感覚で粳をとらえているんで、ちょっと読みながら違和感を感じていたんですけども。玄米中の可食部に当たるところは、玄米中にはオリサストロビンそのものが結構浸透移行して残っております、これは3つほど構造の違う、いわゆるEZの異性体、このオリサストロビンそのものはEEEという二重結合のところのシス-トランスと言った方がわかりやすいかもしれませんが、その位置関係から言って、EEEというタイプなんですけれども、それに対してEZEという異性体が少し出てきております。それが今4ページに移ったところ辺りで、玄米に1.2ppmくらい残っているということです。

そういう異性体が出てくるほかは、動物ほどは代謝されないみたいで、オリサストロビンが主たる残留物のようです。あとは代謝物としましては、側鎖のメチル基が取れたものが幾つか出てきておまして、その辺が4ページの上の方のところで、粳ではというのが2行目にあるんですが、粳で分析しているものですから、粳の表面についているのと、玄米に入っているのが一緒になってしまっているんです。だから、そのところがちょっと物足りないところがあるんですけども、それは何が残るかというのはこれでわかりますが、それはそれで仕方がないと思います。

そういうことで主たる残留物は親化合物とEZEという代謝物、これが残りやすいということが示されております。

次に土壌の方なんです、土壌は2つの試験をしております、これも結構土の中で安定でして、半減期は40行目のところで、これは水田の模擬試験として土

を入れて水を張って、そこに添加した形の試験をやっております、結局、試験系としては 313 日という半減期。非常に土の中でも安定、最近では珍しいほど安定した化合物でして、代謝物として実は 3 種類の親化合物の異性体 EZE とか EEZ、EEE が親なんです、異性体が見つかるんですが、実はこの原本のレポートを見ますと、使った商品は非常に純度の高いものを使ったような証明書が付いているんですけども、実際にこれを見ますと、初日からかなりの部分で親化合物そのものの異性体が発見されていまして、それが元の化合物に含まれていないかと思うんです。この 3 種類の異性体が見つかったというところ。原本にはこれは標品に最初から入っていたとは書いていないんですけども、もう一つの試験が、実は後の試験では全くこういうものは見つからないということから推定して、もともと使った標品が悪かったのかなということが言えそうなんです。

非常に安定だということと、それから代謝物としてあとできてきても、非常に細かいとか、特に何かがたまるといったことではないものですから、一番ははっきり出てくるのは炭酸ガスとして出てくるくらいでして、あとはみんな量が少ないものです。

2 つ目の試験では、5 ページにいまして、これははっきり側鎖のブチルリデンと言いますか、長い側鎖がフェニル環に付いているんですけども、その部分が切れたもの、F011、これは 10 行目から 11 行目のところなんです、更にそれが閉環したような F032 という分解物が、これは国内の試験なんです。それでは見つかりません。

この試験もその剤そのものが安定であることは、先ほどのドイツでやった試験と同じでして、20 行目のところに半減期 294 日と書いてあります。非常に似たような半減期を示しまして、半減期がこれだけということは、90% 消失するにはいつになるか見当がつかないくらい長いだろうと思います。土の試験ではそんなところで、ちょっとと土に残りやすいなという感じがあります。

「土壌吸着試験」、これはこのとおりの数字でして、普通の剤。オクタノール分解係数、水が 2.4 くらいですので、そういうところから見るとこんなものかなと。特に地下浸透しやすいものでもない普通の剤ということが言えると思います。

「水中運命試験」では、pH4 とか pH5 とか pH7、pH9 でやっているんですけども、これも 39 行目のところに、加水分解に対して安定であると。ですから、このものは 30 日くらいの試験ではほとんど分解は見られないということです。

それから、6 ページの方に移りまして、「水中光分解試験」で、光分解には弱いようでして、何かが特に残るというのではないですけれども、ある時期、親化合物そのものの、EZE とか、EEZ とか、EZZ とかいう 3 種類の変化生成物がある一時、かなりの割合で、例えば 26% とか、10% を超えて検出をされております。

ただ、それが最後までその濃度であるというのではなくて、それもまた変化してきますので、特に何かが特に残りやすいということではなさそうですが、水の中ではそういうものが見られております。

ここには書いていないんですが、水田面、水中の濃度を測定しているコールドの試験があるんですけれども、それではやはり代謝物の EZE とか EEZ、EZZ という分解物が見られています。ですから、レポートでは F001 というのが見つかったんですけれども、水では F001、F033、G049、この 3 つが量の多い少ないはありますけれども、検出されておりますので、暴露評価対象化合物を何にするかという辺りの悩ましいところがあるなと思います。

そこまでが環境のデータなんですが、私、これを見まして、19 行目にコメントをしたのは、この剤自身は日本ではお米に対する申請だけなんですけれども、この剤の効果を見ますと、りんごとかコーヒーとかバナナとかの病害に対して有効であるということを会社側で言っていて、売ってはいないようなんです。日本で初めての申請だと言っています。そういうものに有効であるということは、いずれそういうものに使われることになるだろうということになりますと、お米だけのデータで日本ではありましたけれども、コーヒーなどは日本はありませんけれども、そういうときにまたどういうことになるのか。代謝の評価をまたしなきゃいけないのかなと、二重手間になるなと思っております。

世界で初めて日本に申請するんだとは書いてありました。そういう問題が 1 つあります。あと「作物残留試験」につきましては、分析は F001 と F033 分析しています。033 は出ていないですね。わらの方では出ているんですが、お米の方ではそんなに出ていない。F001 は少し出ております。

そんな状況ですので、作物残留の方はわかりがいいんですが、水と作物残留の方でどういうふうに暴露評価対象物質を決めるかということがあります。

その暴露の計算については、考え方は先ほどのボスカリドと同じですので、基準値が幾らになるかは今の段階ではわかりませんので、この部分は今回は議論しないということできたいと思います。

わらに残るから牛に食べさせたわけです。牛に食べさせた量は実際にわらをどのくらい食べさせるかということから想定して、添加した餌を食べさせた結果、牛乳の方にはそういうものは出てきていないということの試験です。

「土壌残留試験」でも、これはコールドの試験で、いわゆる圃場試験と容器内の試験をやっておりますが、圃場試験では2か月くらいの半減期で分解していますけれども、やはり容器の中でやりますと、200日前後の半減期になっております。これはアイソトープの試験とよく一致していると言えますと思います。

私の方からは以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。こういうふうに考えればよいのかなということなんですけれども、よくわからないところは、変化する物質というか、代謝物ではなくて、そのところで異性体は何種類か出るという話ですね。

○石井専門委員 肝心の構造に影響を与えるのが3か所ありまして、そのZはツザンメン、Eはエントゲーゲンを表し、シス-トランスの関係にあることを表しており、それが光が当たることによって、多分、光で変化しやすいということです。

○鈴木座長 どういうふうに扱えばいいんでしょうか。その辺のところは植物もしくは土壌、それに水中と光が当たった場合に出てくるもとして、何を暴露評価対象にするかということとの関連で、あるいは毒性の評価をする上で、どういうふうに考えたらいいかという点については何かサジェスションがありますか。

○石井専門委員 多分、シス-トランスの変化というのは、毒性も大分違うんだと思うんです。だから、効果としては親化合物が、いわゆる殺菌効果として持っているんだと思うんです。ただ、それが哺乳動物に対する毒性ということになると、そういうことになるのかということなんです、できてくる量は親に対してはそんなに物すごく多いわけではありません。実際に分析しておられる稲の残留データを見ていただければわかりますように、稲ではもう一つの変化生成物はどうも出てきていないようなので、F001と親のオリサストロビンがどのくらいの毒性の関係にあるのかなんです。

標品としては、手に入るから、分析というのは3つともきれいに分かりますので、分析するものは別に困らないんですけれども。

○鈴木座長 毒性の方でも主な毒性試験、急性とかいうところは異性体についてはやっているようですから、多分、仮に動物体内でそうした代謝物が出なかったとしても、試験としてはやっているの、その中で評価すればいいのかと思うんですが、

そんなことでいいんでしょうかね。

○石井専門委員 動物の方ではそんなにないですね。

○鈴木座長 動物の方については特殊なものの扱いと。

○石井専門委員 植物との関係で出てくる問題なんですね。

○武田専門委員 結局、石井専門委員が言われたみたいに、F001 が作物残留の対象になるのか、1割以上残っていますからね。だけれども、F033 というのは出てこないとか、ある程度そういう実際上のデータなどが出てくれば関係なければ対象から外すと。それから環境はちょっと違います。環境の動態というのは実際にやってみて初めて分析できるわけですから。だからこの問題は環境省の問題でしょうけれども、ソーラーで水質、土壌がどうかということになるんだろうと思います。

○鈴木座長 わかりました。それであれば毒性の方に移って議論しても、そう問題はなさそうですね。

○高木専門委員 ちょっとわからないところがあるんですが、乳汁への移行試験のところで、乳牛にオリサストロピンを投与して、乳汁のオリサストロピンと F001、033 を測ると、検出されなかったから、乳汁への移行性はないものと考えられるというふうに書いているんですけども、乳汁中でこれ以外の代謝物が混入される可能性はないんでしょうか。それで検出されなかったということでしょうか。

○石井専門委員 そこまで詳しいことはやっていないですね。

○武田専門委員 もともと投与した親化合物自身がどれだけ入っていたからわからない。

○石井専門委員 それはわらの残留値からと、大体わらだけを食べさせるということはありませんので、食べさせる量に比例した量をわらの一番高い残留値から計算して、餌をつくって食べさせたということなんです。通常、この乳牛に対して、ミルクに出てくるかどうかというのは、大体こんな試験をやっているようです。どこまで分析するか、それはちょっと問題かもしれませんね。

○武田専門委員 農林水産省は乳牛にはかなり神経質ですね。外国も同じことで、大抵こんな試験をして牛乳へ出るか出ないかことを見ているようです。

○鈴木座長 一応オリサストロピンと、先ほど来出てきている異性体そのものを、わらを1日当たり2キロ食べると計算して、残留量から用量を決めて、その後乳汁にどれだけ移行するかということでやったということで、これは牛の第1胃の中でどんなふうになってしまうのかとか、いろいろややこしいことを言い出せばきり

がないんですけれども、どうなんですかね。今のところややこしいのは稲だけでしょう。

○武田専門委員 食べる量が多いからじゃないですか。ソラマメの皮などは食べさせていることは事実ですが、量的には少ないですね。稲はかなり神経質に農林水産省の方も実施している。

○鈴木座長 異性体が結構出てきますよと。1割くらい出るものがありますよという話があって、だから、毒性の方を見なくちゃならないからというので、乳汁移行を見ているということなんだけれども、異性体そのものがお米を通じて人間に入る量というのは、本当にたかが知れたものになるわけですね。恐らく玄米のところには多少行くとしても、そんなに多い量ではない。恐らく稲藁とか粃とか、その辺のが多いだろうから。

○石井専門委員 F001 というのは、アイソトープの試験ではわずか6%くらいで、圃場試験では1割程度、親に対して出てきているようですけれども。

○鈴木座長 そうすると、乳汁の話というのはどうなるのかねというのは、私もよくわからない。

○石井専門委員 乳汁への移行でここで分析していますものが、親とF001とF033を分析しているんです。今の動物代謝試験からいくと、大体親そのものも残らないくらい代謝されてしまうようだったら、親を分析して意味あったかという話になってくる。

○小澤専門委員 全くおっしゃるとおりなんです。動物代謝で、どんな代謝物が分析できるような系を使ったのかということで、そういう観点から動物代謝でずらっとID付きで代謝物を調べたという測定系をいろいろ見ますと、ある程度植物の代謝物を拾ったという系と同じような溶媒系、分析系で分析ができているように思うんです。ということは乳汁への分泌を調べたときの分析系で何か代謝物が出ていればわかるんじゃないかと思うんです。この文章だけ見ると、F001、033は検出されなかったことからとばっさり切られてしまっていますけれども、その系で見られなかったから書かれなかったんじゃないかと思います。

○石井専門委員 分析法はガスクロマトグラフを使っているんです。だから、この親と子の変化生成物はガスクロでできるんですけれども、それ以上、例えば脱メチルされたものなどになると、多分ガスクロでうまくいかない。それで液クロを使わざるを得ないと思うんです。

○鈴木座長 全般的に見れば動物体内でさまざまなものに非常にすばやく代謝されてしまうし、その意味で親化合物、もしくは EZE 体等を含む異性体、主なもの、これだけ押さえてあって、乳汁中にもその移行というのはごくわずかということになりますね。だから、そう問題はなかろう。ただ、何か新しいものが出るんじゃないかという話も、今の小澤先生の話からすると、恐らく、もしあればつかまれているだろうということなのですが、どうですか。今の話で納得されますか。

○高木専門委員 この文章からそこにいきなり行くというのは。

○江馬専門委員 検出されなかったで以下の文章を削除したらどうなんですか。検出されなかったのは事実ですね。

○鈴木座長 このタイプと言えば、泌乳期がいつかなどという話をし出すと切りがないんで、乳汁への移行性はないものと考えるというのは切ってしまうんですか。

○江馬専門委員 ええ。

○石井専門委員 検出されなかったということで書いてしまう。

○鈴木座長 事実上は移行性はないと考えて悪くないんだけど、そこは外そうかと。そうすれば、今みたいな細かい話は問題にならないだろうというアドバイスのようにございますが、それでよろしいですかね。

では、そこはそういうことにしましょう。

あとは毒性の方で話をする中で、解消される問題と考えてよろしいでしょうか。そうすれば、急性毒性の方から説明をしていただきたいと思います。

○高木専門委員 急性毒性試験におきましては、CD ラットを用いた急性経口毒性試験と、Wistar ラットを用いた急性経皮、それから急性吸入毒性試験が実施されております。急性経口の LD50 はラットの雄で、356mg/kg 体重より大で、雌で 356mg/kg 体重であることが報告されております。経皮 LD50 ではラット雌雄とも 2,000mg/kg 体重より大で、吸入 LC50 はラットの雄で 4.12mg/L、雌で 1.04mg/L であることが報告されております。代謝物の F001、033、049 の CD ラットを用いた急性経口毒性試験も実施されておまして、LD50 はいずれも 800mg/kg より大でありました。

続いて「眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性」がニュージーランド白色ウサギを用いて調べられておまして、眼一次刺激性試験と皮膚一次刺激性試験はいずれも陰性。モルモットを用いた皮膚感作性試験も陰性であるという結果が報告されております。

続いて亜急性毒性試験に移ります。Wistar ラットを用いた 90 日間の亜急性毒性試験が実施されております。投与量は 300、1,000、3,000、5,000ppm です。

5,000ppm は雌のみということになっています。毒性といたしましては、5,000ppm 群の雌で体重増加抑制、小赤血球数の増加、血清中マグネシウム量の増加、副腎の体重比重量の低下、十二指腸壁の肥厚、これは後で発がん絡んでまいります。それから、肝臓の変色と変化、腎臓褐色色素沈着が認められています。3,000ppm 群の雌雄で、アルブミンの増加、雄で血糖値低下、脾重量の減少、腎臓、精巣、心臓比重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大等々が認められております。それから、ヘモグロビン、MCHC 値の減少も認められております。1,000ppm 以上群の雄では、体重の増加抑制傾向や摂餌量の減少、雌で MCV、MCH の減少、総タンパク量、コレステロール増加。肝比重量の増加等々の変化が見られております。300ppm 群の雌雄では、十二指腸の粘膜肥厚、ただし有意差は認められておりません。雄の総ビリルビン量の減少と、雌でグロブリン量の増加が認められております。300ppm 群で先ほど述べたような変化が見られたことから、無毒性量は求められておりません。

この部分で吉田専門委員よりの御意見があります。

(2) は先ほどの実験で無毒性量が求められなかったんで、更に用量を落として追加試験を行っております。動物は同じで、同じ系統の Wistar で用量を、先ほどは 300 が最低でしたが、その下の 100 と 30ppm を用いて 90 日間試験を行っております。その結果、いずれも変化は認められないということで、100ppm を NOAEL ということにしております。

○鈴木座長 とりあえずここで、コメントが出ているということもあるんだけれども、急性のところからの話で、ほかの委員からのコメント等があれば伺った上で、今の亜急性のところに戻ろうと思うんですが、急性のところは問題ないんですか。ラットの雄で 356mg/kg 体重以上で、その次が雌で 356mg/kg 体重、これは雌で最初に LD50 を出して、雄は求められた LD50 を一発投与してそれ以上はやらなかったということなんですかね。

○高木専門委員 356 だけやって、死亡がなかった。

○鈴木座長 これは問題ない書き方だということになりますね。

それと、代謝物の LD50 が求められているんですが、この形からすると、異性体のところはいずれも親化合物よりは LD50 は大きくなっていると考えていいんですね。そうですね。刺激性のところは特に問題がなければ、亜急性毒性のところ、

若干議論しなくちゃならないことがあるようでございます。特に後のところでも十二指腸粘膜の肥厚というのがその際に特徴的なものとして出てきますし、若干議論しなくちゃならない点なので、この辺のところは後にするか、今やるか。

○吉田専門委員 できれば、この後の試験にも関連いたしますので、最後にまとめるの方がよろしいかと思います。

○鈴木座長 恐らく鉄代謝との関係でこの辺が1つの特徴的な表現形の変化になっていると思います。それでは、後ほどまとめてやることにいたします。

もう一つは、甲状腺の話が出てきているのですけれども、これについては確認事項という話ですが、理由を説明していただけますか。

○吉田専門委員 御説明いたします。亜急性毒性試験で行いました用量よりも、その他の試験で甲状腺の細胞腺腫のメカニズム試験では、低い用量である2500ppmで4週間投与を行っているんです。これで変化が出ているのですが、この試験より更に長い3か月亜急性試験で甲状腺には変化が認められていないものですから、どうしてかなと思ったのが私の疑問です。

○鈴木座長 甲状腺のところも、先ほど来ターゲットになってきているので、これもある意味で、またまとめて話をすることにしてもよろしゅうございますかね。

そうすると、一応90日間の亜急性毒性試験、2つの試験を一緒にして考えてよろしいということでしょうかね。

それであれば100ppm以下のところ、100ppmはNOAELと考えられるような成績が得られているというふうには思うのですけれども、それはそれでよろしいですかね。ほかにコメントがありますか。一応ラットの亜急性の話まで進みましたから、イヌの亜急性の話を引き続きお願いいたします。

○高木専門委員 イヌの亜急性試験が、ビーグル犬を用いて行われております。投与期間は90日間で、投与量は100、500、1500ppmの混餌での投与となっております。影響が認められたのは1500ppmのみで、雌雄で血清中塩素の増加、血清中カルシウムの減少、雄で血清中のALPの上昇、総蛋白、アルブミン、グロブリン、コレステロールの減少、雌で体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率の低下、活性化トランスポラスン時間の短縮、血糖値及び血中クレアチニンの減少、腎臓及び甲状腺比重量の増加が認められております。組織学的には特に投与の影響と考えられる所見は認められておりません。この結果から下の用量の500ppmを無毒性量としております。

○鈴木座長 イヌについて特にほかの委員の方からコメントございますか。これはこのとおりとしてよろしければ問題ないなんですから、よろしゅうございますか。

それでは、引き続いてお願いします。

○高木専門委員 28日間亜急性神経毒性試験がラットを用いて行われております。Wistar ラットを検体に 300、1,000、3,000ppm で 28 日間投与しております。3,000ppm 群で摂餌量減少と体重増加抑制が認められて、300ppm、及び 1,000ppm 投与群の雌で立ち上がり回数の減少が認められましたけれど、用量相関性に欠けるということで、その所見は投与による影響ではないと考えております。

無毒性量は雌雄とも 1,000ppm であるとしております。

○鈴木座長 これについて、今の説明以外にコメントがありますか。ないですか。

そうすると、一応、亜急性毒性試験については、十二指腸粘膜の肥厚とか甲状腺の腺腫の発生について、後に議論するとして、概ねイヌの試験、あるいは亜急性神経毒性試験については、NOAEL を認めてよいということになると思います。

引き続き、慢性毒性試験及び発がん性試験の方に移りたいと思います。

○吉田専門委員 慢性毒性試験及び発がん性試験について御説明します。まず、イヌを用いた1年間の慢性毒性試験が、ビーグル犬を用いまして、雄については1,600、雄については1,500ppm で実施されました。その結果、投与に関連した変化は最高用量群のみで雌雄で認められております。まず臨床症状として、嘔吐、体重の増加抑制が雌雄で、これは有意差はありませんが、認められております。そのほか、蛋白とかアルブミンの減少が認められましたが、臓器重量としては、肝臓及び甲状腺重量の増加が、肝臓は雌雄で、甲状腺重量の増加が雄で認められております。肉眼及び組織学的な病理所見は認められておりません。

これらの結果から、イヌにおける無毒性量は雌雄とも 400ppm と設定しております。

○鈴木座長 どうでしょうか。大筋、データは今の説明でよいと思うんですが、ラットと比較した場合というのは、また後ほどやりますか。

○吉田専門委員 恐らくラットと共通した部分というのは臓器重量の増加、肝臓及び甲状腺だと思うんですが、特に組織学的変化では検出できなかったようです。

○廣瀬専門委員 この嘔吐はどのくらい経ってからですか。

○木下課長補佐 115 ページの一番上にあります。

○廣瀬専門委員 投与後すぐに嘔吐をしたら、摂取量が違ってきてしまう。3 日間

だけだからいいのかな。

○鈴木座長 よろしいですか。

○廣瀬専門委員 1年間のうち3日だけですので、大きな影響はなさそうということですね。

○鈴木座長 比較的早期に見られた現象であると。これは高用量群だけですね。一応影響は影響なんだろうけれども。血球の変化というのは、特には問題にすることというのはないでしょうかね。データから見ると、そう大きな変化でもないし、一定の傾向があるような話でもない。

そうしたら、ラットの慢毒発がんの方に行ってください。

○林専門委員 今の説明の中で、体重増加抑制とか何とか、有意差がなかったとおっしゃったんじゃないですか。それと、この文章の中にも増加傾向だとかいう言葉が出てくるんですけども、少し前のコンセンサスでは、有意差のないものは書かないでおこうということじゃなかったかと思うんですけども、その辺は統一しておいた方がいいんじゃないかと思います。

○鈴木座長 115 ページの図表のところを見ると、平均最終体重増加に統計的な有意な変化はなかったと書いてあるんですけども、どうなんですかね。この図から見ると、115 ページの図を見ているのですが、これは最高用量群では特に雌の場合などはあからさまな影響があるように見えるんですけども、どうですかね。データが出ていないからわからない。

○吉田専門委員 恐らくこれはイヌなので、ばらつきがあるためだと思うんですが、この抄録 115 ページのグラフで見ると、最高用量群は下がっていた、低値で推移していたと見ざるを得ないのではないかと思います。

○鈴木座長 平均体重増加、つまり、スタートから最後までのところの増加、それを各群で比べると差がなかった。基本的にはそういうことですね。これは林先生、どのように評価するか難しいね。

○林専門委員 それであれば、統計学的な有意差はないけれども、傾向があるとしておけばいいのかなと思います。

○鈴木座長 これは何か別の計算すれば差が出るような気がするんだけど、無理なのかな。

○江馬専門委員 ほかに毒性があるので、別に書かなくても説明はできるとは思うんです。

○鈴木座長 摂餌量の低下は有意差があるんですね。これはなかなか単純に言えなくて、恐らくこの農薬評価書が英語訳されて、世界的に使われることになります。そのときに、よその国で日本の評価の状況というのを参考にして議論をするということが起こり得ます。特にこれは日本で初めての登録ということで、外国の方が後になるんです。そのときに、体重増加抑制とかいうものが見られるのに、全然書いていないということになると、逆に何だということになりかねないので、ちょっと判断が難しいなと思っているんです。

○林専門委員 用量相関性がないですね。

○鈴木座長 そうですね。そうすると、影響とは見ないんですか。それもまた難しいでしょう。どう書きますかね。

○吉田専門委員 例えば有意差がないということを括弧書きで入れて、ただ、これは最高用量群におきましては、どうしても下がっていると見ざるを得ないので、イヌについてはかなり個体のばらつきというものは大きいですね。ラットのように検索動物数が取れるものについては有意差がないものは、入れるか入れないかというのはきちっと決めておいた方がいいと思うんです。

○鈴木座長 イヌの場合は、個別のデータみたいなものを要求して、細かくやりますか？そこまで要らないよね。そうすると、書き方の問題なんだけれども、今の折衷案的な、ラット、マウスでは有意差がなければ書かないことにするけれども、イヌの場合はこの場合書いておいた方がよからうと。ただ、有意差なしということは入れておこうと。そういう案でよろしいですね。

○廣瀬専門委員 ラットでもマウスでも後でいろいろ出てきますけれども、例えば自然発生では珍しい十二指腸腫瘍が、有意差はないものの1匹、2匹、3匹、4匹と認められる、その辺のところの問題をどうするかというのがありますから、意味のあるようなところは有意差がなくても記載して、それで括弧して有意差なしとか、そういうふうにした方がいいんじゃないかと思うんです。

○鈴木座長 今のを一応この委員会のコンセンサスみたいな形にしようと思います。個別の剤でいろいろ違うことは今後もあるだろうと思っております。そうすると、イヌの話はこれでよろしゅうございますか。

なければラットの方に移りたいと思います。

○吉田専門委員 Wistar ラットを用いまして、2年間の慢性毒性発がん性試験を行いました。投与量は0、100、500、2,500ppmです。ただ、この実験につきまし

ては、雌で 7,500ppm、その下、雌雄の 5,000ppm という用量を設けまして、スタートしたのですが、最大耐量を超えたということで、雄については 94 日目、雌も 1 年を超えて 384 日で中止しております。見られた変化ですけれども、体重の増加抑制が最高用量群の 2,500ppm で雌雄。及び 500ppm の雄で、500ppm の雄は数回ですが、認められております。また、摂餌量の低下も最高用量群で認められております。血液検査につきましては、貧血傾向が 2,500ppm の雌雄で認められております。また、一部の雄で 500ppm にも認められております。血液生化学的検査につきましても、やはり最高用量群と 500ppm の一部の項目でいろいろ動いておりますが、非常に激しい変化としてはないんですが、ALT、ASD の減少ですとか、GGT の増加などは認められております。臓器重量でもやはり 500ppm 及び 2,500ppm で変化が認められておりまして、肝臓重量の増加が 500ppm の雄と 2500ppm の雌雄で、腎臓重量の増加が同じように 500ppm の雄と 2,500ppm の雌雄で認められております。病理的にもいろいろ変化が認められておりまして、肉眼的に十二指腸壁の肥厚が 2,500ppm の雌雄及び甲状腺の腫大が 2,500ppm の雄で、甲状腺の腫大は 2,500ppm 以上の雄と、コントロールも含め認められています。

病理組織学的には主な所見は十二指腸粘膜の肥厚が 500ppm 以上の雌雄で観察されています。ただし 2,500ppm でかなり発生頻度が高く、約 20～30 例近い動物に認められております。

また、肝臓の変異巣胸腺髄質のう胞が 2,500ppm の雄で増加しております。

あと非腫瘍性の変化といたしましては、2,500ppm の雄で腎臓の慢性腎症の発生頻度が増加しております。主な非腫瘍性病変はこの変化なのですが、腫瘍性に関わる変化といたしまして、十二指腸の腺腫が 2,500ppm の雌で 1 例、腺がんが 2,500ppm の雄で 2 例認められております。また甲状腺のろ胞細胞の腺腫が雄で有意に増加して、2,500ppm の雄で有意に増加しております。また、この前腫瘍性の変化として、限局性のろ胞細胞の過形成も 2,500ppm で認められておりますが、この変化につきましては、コントロールを含め認められておりますので、どこから線を引くかというのも 1 つ問題があるかなと思っています。

ラットの慢性毒性発がん性試験については、主にこのような変化でして、これらの変化は主に 500ppm 以上で認められておりまして、100ppm 以下では認められていないことから、無毒性量を 100ppm と判定しております。

○鈴木座長 幾つか問題がこれはあると思います。後ろの方で十二指腸粘膜の肥厚

という形になっていますが、それらはその他の毒性試験として一応まとめてあって、後に議論すればいいのですが、血清鉄の減少を伴う話が議論されているように思うのです。そうすると、ここでは血球系の変化というのは、この薬物によるものだろうと認識するか否かという話と、それから十二指腸粘膜の肥厚に関連して、十二指腸がんとか十二指腸の腺腫というのは高濃度で見られるんだけれども、これは普通は珍しいものでしょう。

○吉田専門委員　かなり珍しいものと理解しています。自然発生では珍しいものと理解しております。

○鈴木座長　そうすると、これを薬物によるものというふうに考えると、その催腫瘍性をどう考えるかというのは後で問題になるだろうと思います。

それから、甲状腺のろ胞の腺腫に関しても同じことになるのかな。同じことという問題なんだけれども、催腫瘍性をどういうふうにとらえるかということですね。

あと、肝臓の好塩基性の変異巣の問題をどうとらえるか。この辺のところで少し病理の担当の方たちの相互のディスカッションを何とかをしていただいた方がよいのではないかと思うんです。後で全部一斉にやりますか。その方がいいですね。どれにも似たような形になっているから。

ちょっと順番が変わるんだけれども、マウス話をやって、その後でその他の毒性試験に飛んで、十二指腸関係の話とか血清鉄の話がありますから、そこまで見た上でちょっと腫瘍性の変化の話等々の議論をまとめてみて、それから生殖の方に移るのがいいですかね。それでは、マウスの発がん性の方に説明を移していただきたいと思います。

○吉田専門委員　では、マウスについて御説明します。

C57BL系マウスを用いまして、18か月間の発がん性試験を行っております。濃度は0、100、500、2,000ppmです。その結果、体重の増加抑制が2,000ppmの雌雄で認められております。餌につきましては、500ppm以上の雌で摂餌量の減少が認められております。血液学的な検査では特に変化が認められておりませんが、臓器重量で肝臓重量の増加が500ppm以上の雌雄で認められております。それから、腎臓重量の減少、低下が雄で認められております。病理検査といたしまして、共通項目として、マクロで十二指腸の肥厚か雌雄で認められておりますが、雄では最高用量群の2,000ppmだけなのですが、雌では対照群も含め認められておりまして、500ppm以上で増加しているような数字ではあるのですが、これについては後ほど

また少し議論をすべきかと思います。組織学的検査では、粘膜の肥厚がやはり 2,000ppm の雌雄で認められております。そのほか肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が雄に、小葉の周辺性門脈域の肝細胞肥大が雌の最高用量群にそれぞれ認められております。限局性の過形成が最高用量群の雌に 2 例認められております。

以上が非腫瘍性病変なのですが、腫瘍性病変といたしましては、ラットと共通項目といたしまして、十二指腸の腺がんが 2,000ppm の雄で 4 例、雌で 5 例、500ppm の雄の 1 例に認められておりまして、雌につきましては有意差が付いております。

マウスの発がん性試験は以上です。

○鈴木座長 ここでは共通する問題としては、十二指腸粘膜の肥厚にがん化の問題が共通する問題で、甲状腺の話とか肝臓の問題というのは、肝臓は割と出ているんですね。

○吉田専門委員 肝臓に変化が認められておりますが、雄につきましては、小葉中心性で雌では小葉周辺性ですので、この辺りをどう考えるかということは議論をしなくちゃいけないのかもしれないかもしれません。

○鈴木座長 それは今議論して何か決着がつきますか。雄と雌で肝臓の影響が出てくる部位が違っているようだけれどもということですね。通常は中心静脈の側か、門脈側かというのは、薬剤によってそんなに雄・雌で違わないと思うんですけれども、違うことはあるんですかね。

○廣瀬専門委員 どういう答えが返ってくるかわからないですけれども、聞いてみたらいかがでしょうか。これはこの前と同じ申請者なんですね。

○鈴木座長 後ろの方に多分、コメントが出ていますけれども、例えば 17 ページのところなんですけれども、「第 5 回農薬専門調査会で審議された本薬と同族化合物であるピラクロストロビンにおいても同様のメカニズム試験が実施されており」ということがあるので、それらと合わせて質問をするというか、訳のわからないところは解明しろという話では出せると思います。

○廣瀬専門委員 肝臓の話は、これで済んだことにしまして、一番大きな問題である十二指腸のことについて、90 日試験の方から進んだらいかがでしょうか。

○鈴木座長 どうしましょう。そちらに移るとして、その他の試験のところのメカニズム試験は後でやりますか。一応通常の 90 日試験の中で見られたところを見た上で、メカニズムの方に移るのか、そのメカニズムの話を含めて一緒に見てしまうのか、どうしましょうか。

○廣瀬専門委員 その辺をさらっとした方がよろしいでしょうかね。

○鈴木座長 やってあるものは、基本的には、1つは十二指腸の粘膜機構のメカニズムについてということで、もう一つは、甲状腺の方の腺腫についてというおおまかな2つの項目で調べられたものが付いてきていますね。

○廣瀬専門委員 甲状腺は特に大きな問題はないと思うんです。甲状腺及び肝臓比重量の測定、薬物代謝酵素誘導試験、甲状腺機能試験を行って、更に薬物代謝の方で甲状腺にかなり蓄積が起こるということがありましたので、肝臓の酵素以外にヨウ素の取り込みに関する試験を行っております。結論的には、ヨードの取り込みに対してはほとんどこの本剤は影響を与えず、肝臓のT4を解毒する酵素に影響を与えていたかと思いますが。酵素誘導について書いていなかったでしょうか。

○鈴木座長 書いてあります。幾つか誘導されるということで、幾つかやってあると思います。

○廣瀬専門委員 肝臓でT4の解毒が亢進されて、それによってTSHが増加するというネガティブフィードバックによるという結論になっておりまして、これで特に問題はないかと思います。

○鈴木座長 そうですね。4番目の試験として、過塩酸カリウムの負荷、あるいはプロピルチオウラシルの負荷というようなことで、甲状腺でのヨウ素取り込みというのがどうかを見たんだけど、あとフェノバルビタールも投与して比較してみると、プロピルチオウラシルのような直接作用ではなくて、フェノバルビタール型の間接型の問題だろうということは、肝臓での薬物代謝の亢進の問題とパラレルになっているのだろうという話です。この辺りはどうですか。

○小澤専門委員 そういうことかなという書き方をしているというか、そういうふうに論理を誘導した気持はよく見えるんですけども、よく見てみますと、その結論はちょっと導き難いなと思います。

というのは、たたき台を見ていただいてもよろしいんですけども、17ページに「(2) 甲状腺ろ胞細胞腺腫のメカニズムについて」で、「①甲状腺ホルモンへの影響試験(ラット)」とあります。ここの33行目のところに、2,500ppm 投与群の雄で血清T4濃度が減少し、と書かれているんです。

ところが、「②肝薬物代謝酵素誘導試験(ラット)」をみますと、「2,500ppm 投与群の雌雄において、肝比重量の増加」、ここまではいいと思うんですが、雌でなんです。雌でパラニトロフェノールのグルクロン酸抱合酵素の活性の増加が認めら

れると。雄は実際抄録のデータを見ても、ほとんど変わらないんです。ですから、今のような論理の流れで説明できれば非常に簡単なんですけれども、よく見るとそうはいかないというふうに私は思います。

○鈴木座長 確かに違うね。そのあとのところが、③の試験では 2,500ppm の雌雄で血清中、TSH は増加しているということになっていますね。この辺のところがどうなるのかな。矛盾してくるのでしょうか。

○小澤専門委員 代謝試験の立場から申し上げると、やってある代謝酵素の誘導に関する試験が、ちょっと足りないのかもしれないという感じがしました。パラニトロフェノールのグルクロン酸抱合酵素と、それ以外の 2 つくらいの基質の誘導をやっているんですけれども、そこでは、雌だけでパラニトロフェノールのグルクロン酸抱合酵素の誘導が認められます。それは多分事実なんだろうけれども、ほかに代謝酵素は P450 をはじめ、いろいろなものがあるわけです。そういったものに対して、フェノバルビタールによる誘導をグルクロン酸抱合酵素を含めて見てみると、あるいは先ほど廣瀬先生がおっしゃったような筋書きが見えてくるのかもわからないなと思って資料を見ました。

○鈴木座長 ということは、もう少しその辺、矛盾を解決するような形で、特に薬物代謝酵素誘導に関してはもう少し情報を欲しいと。実験をやってくれないとわからないということですね。

○小澤専門委員 私はそう思います。まだ情報量が足りないので、結論が出せないという形になると思います。

○鈴木座長 廣瀬先生、今の話のところはどうでしょう。

○廣瀬専門委員 それで結構です。

○鈴木座長 もう少しちゃんとしてもらわないと甲状腺についての結論が出せない。催腫瘍性についてのメカニズムの問題ですから、どうしても無視するわけにはいかないだろう。ここは非常に大きな問題になると思います。

そうすると、十二指腸鉄代謝関係のところに移りたいと思うんですが、よろしゅうございますか。どなたかこの問題を整理していただいて、どこをどう見ればいいのか。

○吉田専門委員 十二指腸のことについては、まず十二指腸粘膜の肥厚という辺りがもう少し議論しなくてはということについてお話しできればと思います。

既に 90 日の試験から認められているのですが、実を申しますと、コントロール

におきまして。

○鈴木座長 まずメカニズムの方からお願いします。

○吉田専門委員 ごめんなさい。そういたしましたら、十二指腸の増殖活性について御説明したいと思います。Wistar ラット、C57B1 マウスと、それぞれの発がん性試験で用いました同じ系統の動物を使って、ラットでは 0～2,500、マウスでは 0～2,500ppm を 4 週間投与いたしまして、増殖活性が上がるかどうかということ を BrdU を指標に測定しております。その結果、それぞれラットもマウスも最高用量群で増殖活性が上がっているという結果が出ています。

○鈴木座長 これはややこしいんだけど、その剤がもともと、この抗菌活性というのはどうして生じるんですか、オリサストロビンの場合は。

○木下課長補佐 細菌のミトコンドリアでの呼吸阻害です。

○鈴木座長 その辺のところからすると、やはりミトコンドリアの中のことから、シトクロム系の話というのはかなりいろいろに影響されてくるぞという話が 1 つ。

それから、代謝の中で胃とか腸管のところに相当高濃度で分布するという事実。それらのことから、調べて行ったときに、どうも最初にメカニズムのところで出てきた話が、実は先ほど指摘したように、17 ページの事務局から指摘があって、ピラクロストロビンの話というのは極めてよく似ていて、そこのところでも貧血症状と十二指腸との影響との関係について、再度確認する必要があるという話が似たようなメカニズム試験をやっているんですけれども、コメントも出しているので、それと合わせてみようという話になって、その中で最初に血清鉄が下がるという話があって、鉄の吸収抑制があるのかという部分が 1 つ疑問として出されたわけです。十二指腸の増殖性の変化というのが、どうも血清鉄が減ることによって適応的に十二指腸から鉄を吸収しなくちゃいけない。そういう機能亢進があって、細胞増殖が起こるんだであるということを幾つかの実験で言ってきた。それが本当かという話がなかなか見えなくて、増殖性の話というのがちゃんと見えるのかどうか。鉄欠乏によって本当に起こるんだねというところが幾つか検討してほしいという話が出ていたんです。それでやってみたところの話が幾つかあって、今のその他の毒性試験の中の④、これにはもし血中の鉄が少なくてこういう変化が起こるならば、鉄を補ってやった場合には変化が解消するんじゃないかということでやったら、若干改善されたのかな。血清中の鉄濃度が上昇して、多分十二指腸の変化も多少減っ

たんじゃなかったのか。余りはっきりしなかったのかな。

○廣瀬専門委員 余りはっきりしなかった。

○吉田専門委員 若干だったんですね。

○鈴木座長 ただ、重量としては、重量増加が若干減ったというふうになっていたんですね。組織は余り見ていない。

○廣瀬専門委員 組織は余り見ていない。細胞増殖がどうかということについても、検討されていない。

○鈴木座長 これもそうでしたか。その辺、記憶が薄らいでいるんですけれども、ややこしいんですけれども、たしかビタミン B12 とか胃から出る内因子とか、その辺のところを議論した記憶があります。

○廣瀬専門委員 あれは胃にちょっとびらんがあるから、ビタミン B12 欠乏症の貧血が起こる可能性があるのではないかと、どなたかがそういう話をおっしゃっただけで、びらんで内因子が欠乏するはずはありませんので、重要なポイントではないと思います。。

○鈴木座長 いずれにしても、ある意味で鉄を補うことで状況が改善されれば、今のような話というのは、ある意味で疑う余地が減るだろうと。

○廣瀬専門委員 ただ、鉄が欠乏してそれを補おうとして、十二指腸の粘膜が増えるということ自体がちょっと理解できない。鉄が欠乏するために吸収を増やそうとしたら、過形成を起こさなくても、細胞や絨毛の面積が増えればそれで済むことなんです。それなのに、過形成が起こって、最終的な腫瘍になるということがそもそも理解できないんです。 そのほかにもいろいろ理解のできないことがあります。壁が肥厚しているという所見があり、また、粘膜が肥厚しているという所見もあるのですが、この壁の肥厚がどうして起こっているかについて何にも書かれていないんです。十二指腸粘膜の細胞の面積が増えるだけだったら、壁の肥厚は来たさなくともいいと思うんです。引用している論文でも、鉄欠乏性貧血の場合は、絨毛の面積は増えるということは書いてあるんですけれども、細胞増殖まで起こるということは一切書かれていません。 それから、もう一つ、よくわからないことは、マウスでは幽門部が肥厚しているという所見があるんですが、この肥厚はなぜ起こったのでしょうか。恐らく鉄の吸収とは関係ないと思います。

○鈴木座長 どちらかと言えば、その辺のところ増殖の方の系が動くというのは、消化管ホルモンが関与しているように思えて仕方がない部分もあります。

○廣瀬専門委員 消化管ホルモンかどうかわからないんですけども、何らかの増殖因子が増えていて、そのために粘膜が過形成を起こすと考えた方がリーズナブルなんですね。

○鈴木座長 確かに先生が言われるように、鉄吸収を一生懸命やる適応的な変化が細胞増殖を引き起こすというのはなかなか簡単には。

○廣瀬専門委員 壁の肥厚という所見を一度見てみたいと思います。例えば炎症が起こっていないか、水腫が起こっていないか、あるいは粘膜にダメージや、アポトーシスが起こっていないかとかですね。そのあたりを確認してみたいと思います。

○鈴木座長 最初にそちらの所見自体はどういうことなのかということを確認する意味で、壁、もしくは粘膜の肥厚ということについてきちんとした写真ですかね。

○廣瀬専門委員 いろいろ議論していても、それが見えてこないの、病変がなかなか理解できないんですね。

○鈴木座長 そちらの方からまず攻めると。炎症とか水腫とかその他の変化があるのではないか。その他の細胞増殖因子ですか。関与している可能性はないのかといったようなことを調べる上で写真を提出しろと。

○廣瀬専門委員 それは是非お願いしたいと思います。

○鈴木座長 事務局の方は、今の話、よろしいですか。たたき台に載せた話と食い違いまして、もう少し話が深まった感じになっているんですけども。

○木下課長補佐 ピラクロストロビンの方はもう第5回にコメントが出ていますので、今回のオリサストロビンについてのみという理解でよろしいですね。

○鈴木座長 両方とも絶対に絡んでいるんだよね。ほとんど同じ機序が関係していると思うんだけど、

○木下課長補佐 問の6の505Fを用いた試験は全く同じ試験ですので、共通の問を入れておりますけれども、今回はもう必要ないのであれば、削除するのでしょうか。

○廣瀬専門委員 これは要ります。

○木下課長補佐 わかりました。

○鈴木座長 更に今言ったような形で病変を示す写真とか、その意味で更に今の議論に合うような考察が申請者の側でできるのであれば、併せてしてもらった方がいいですね。例えば炎症性の変化、水腫性の変化、その他のダメージ等々が、どのような状況になっているのか。更に細胞増殖因子みたいなものが関与する可能性はあ

るのかないのかといったようなことを示唆するような、あるいは否定するような議論も併せて提出されたいということになるんだと思うんですけども。

○吉田専門委員 もしミクロの病変を提出していただけるならば、十二指腸の粘膜の肥厚というのはラットで90日から認められていますので、ひょっとしたら24か月と質的に違う変化がある可能性もありますので、90日と2年の発がん性試験で見られた変化の両方を御提示いただければと思います。

○鈴木座長 組織写真の方では、3か月、90日試験のもの、それから2年の慢毒のものを合わせて見せてほしいと。それから、マウスの幽門部の話はどうしますか。

○吉田専門委員 マウスにつきましては、限局性過形成という、限局性という言葉がラットより増えていますので、十二指腸の限局性過形成の組織写真を併せていただければと思います。

○鈴木座長 とりあえずラット及びマウスについて、今の限局性過形成は十二指腸でしょう。先ほど幽門部の肥厚の話もあったので、それも付ける。

○廣瀬専門委員 幽門部の限局性過形成と両方あるんで、両方ですね。

○鈴木座長 本当はそうした組織写真を見ながらディスカッションできると一番いいので、一旦ここに提出してもらって、専門委員がもう一度見た上でという話になるんですかね。

○廣瀬専門委員 それが一番理解がしやすい。

○鈴木座長 やむを得ないですね。

○廣瀬専門委員 今までなかったようなメカニズムを申請者が言ってきているわけですから、それが納得できればいいんですけども、なかなか納得できないところがありますので。

○鈴木座長 そうですね。機序の問題としては、差し直しというのは、鉄吸収亢進に伴う諸変化であるという話だけでは、過形成が生じるところまではちょっと納得がいかないということになるんだと思います。

ピラクロストロビンとの兼ね合いですね。今回、出てくるのは確かにオリサストロビンのことについて特異的なコメントにはなるんですけども、言わなくても恐らく申請者は共通のものとしての認識はあると思うんです。両方で説明しないとしようがないと思うんじゃないでしょうかね。

十二指腸の問題で鉄代謝の問題に関しては、こういったところでよろしいのでしょうか。肝臓の問題が一部議論されていたようなんですが、その辺のところはどう

いうふうにしますか。薬物代謝との関係で、代謝の方との関係でより詳細な薬物代謝酵素誘導のプロファイルを明らかにしろという要求がきますね。それとの関連で何か病理の方から、例えば先ほどあったような中心性なのか周辺性なのか、雄雌で違うような話、併せてコメントできますか。それと全く別のこととして扱いますか。

○吉田専門委員 先ほど廣瀬先生もおっしゃったように、マウスの肝臓につきましては、組織写真を提示していただければ、かなりの頻度で出ている所見ですので、それが確かであれば、それはそれとして認めざるを得ないのかなと思います。

○鈴木座長 そのときは決着がついていたんだ。写真をというときでしたね。肝臓についても、マウスのところで、小葉中心性の肝細胞肥大が雄で、雌で小葉周辺性の肝細胞肥大が見られるので、それらについて写真を提出してコメントすることという話になるんですね。どうしてそうした違いが生ずるのかについてコメントすること。そうすると、病理組織のところで。

○津田専門委員 これを見ていても、12ページの限局性ろ胞のところの表と表6とはよく似たのがあります。同じものが、甲状腺の表6で下の方にありますね。これとは別なんですか。見ていてわかりにくいんですが。表6に甲状腺ろ胞腺腫で、今度は次の四角で囲った表に同じものがあります。これはどういうことですか。

○木下課長補佐 委員から文章で御意見をいただいたのですが、議論しやすいよう注として表を作成いたしました。

○津田専門委員 表6自体がわかりにくい。文章に書かれた内容を出していただいた方がわかると思います。

○木下課長補佐 この注の方の表の方が見やすいということですか。

○津田専門委員 そうです。この表では腺腫だけしか書いていない。同じようなことが十二指腸の方も、表7、がんだけしか書いていない。過形成とか肥厚が問題になっているわけですから、その頻度もこの表のように記載していただきたい。これは事務局の方でやられるんですか、何か申し訳ない気がするんですけども。

○木下課長補佐 注の3の表の形式で次回は表6と表7を作成します。

○鈴木座長 形式は確かにわかりやすい方向に変えていただくとして、病理関係のところで、コメントと言いましょうか。

○廣瀬専門委員 ラットのところで、90日間の試験で吉田先生からの確認事項というのがあります。

○鈴木座長 9 ページですね。対照群でも少数例出ているけれども、どの用量から影響と取るのだという話ですかね。

○吉田専門委員 十二指腸の粘膜上皮肥厚につきまして、90 日でも 24 か月の発がん性試験でも、少数例ながら対照群でも同じ所見が記載されておりまして、ですから、有意差がついたところからとするのか、ただ、一般的に非常に私個人的にもコントロールでもほとんど見たことがない所見なので、どのように考えるかということ。

○鈴木座長 まずそのことを 1 つ見ましょうか。

○廣瀬専門委員 90 日試験で十二指腸に粘膜肥厚が起こるということ自体がなかなか考えられないんです。ですから、また何か恣意的にというか、わざわざ非常にシビアに見て、2 例、1 例というのをつくったということも否定は出来ない。

○鈴木座長 別のことを思っていて、例えばこの剤が多少揮発性があって、コントロールにも若干の暴露があったのかなということを考えていたんですけれども、それはあり得ないですか。いずれにしても、対照群で出てきているのはなぜかということ。

○廣瀬専門委員 やはり雄で 2 例、雌で 1 例の写真があればいいんですが。

○鈴木座長 そこのところでなぜ起こったのかわからないと。

○廣瀬専門委員 コントロールでもし確実に粘膜肥厚があれば、納得しますが。

○鈴木座長 その場合にはどういうふうを考えるんですかね。コントロールの頻度よりも発現頻度が高いところというのは影響ないけれども、そうじゃないのはという話に持ってくるんですかね。

○廣瀬専門委員 300 で 6 例ですね。やはり何らかの影響を考えざるを得ないでしょうね。

○鈴木座長 コントロールがゼロだったら、明らかに出ればということですね。その辺も疑問だからということで、実際にどの程度のものなのか写真も見せろという話にしますか。吉田さんの今の話だと、どこからという話が結論ですね。これはそうすると、終わったとしていいですね。

大体出尽くしましたか。

○廣瀬専門委員 1 つ言わせてほしいんですけれども、ラットの 24 ヶ月の慢性毒性、発がん性の併合試験で、5,000ppm と 7,500ppm の用量で試験をやっているんですね。これは 90 日間の亜急性よりも、特に 7,500ppm は高い用量です。5,000ppm

で 90 日間行った試験では体重減少が 10% までいっていないんですけれども、9% 見られています。9% というと、MTD に近い量なんです。それにもかかわらず、7,500ppm をやって、それで MTD を超えたために、投与後 16 日で殺して、5,000ppm でも雄が 94 日、雌が 384 日にと殺されています。こういう非常に杜撰な実験をやっているわけです。

前の剤の場合でも法律に則ったという理由で、体重減少が 10% を超えたのでと殺したということが書いてありますけれども、これはそもそも 10% を超えることが予想されてこういう実験を行っているわけですね。

雌で 384 日というと、1 年を越しているんですけれども、これも所見を見ていない。前の剤と同様に、本剤の場合は十二指腸の腫瘍がある可能性が非常に高いと思うんですけれども、それをと殺して何にも所見を見ないで捨ててしまっているということはけしからん話ですね。これを言ってもまた同じようなコメントがかえってくるだけですから、あえてコメントはしないですけれども、このラボの姿勢が疑われると思います。

○津田専門委員 384 日も飼って、なぜ見なかったのか。そうしたら、法律によってという答えはこないと思います。

○廣瀬専門委員 前でもそういうようなことで返ってきているんです。

○鈴木座長 きっと同じことしか返ってこないですよ。都合の悪いことを隠しているとしか思えない。こういう問題はどうか処理したらいいんでしょうかね。

どうしてこういうような高用量の設定をしたのかというところが、24 か月慢毒試験、ラットの試験のところに何か書いてありましたかね。

○木下課長補佐 73 ページにあります。

○廣瀬専門委員 これだけではなぜやったのかわからないですね。

○鈴木座長 73 ページ、用量設定の根拠というところを見ても、高濃度のところですね。5,000 及び 7,500 をなぜ設定したのかというのはこの抄録には出てきていないですね。一応書いてあるんです。7,500ppm 雌のみ、毒性影響が予測される最高用量として 5,000ppm、毒性影響が予測される最高用量として 2,500ppm を高用量群としてと書いてありまして、その前のところは、3,000ppm の濃度で、3 か月間経口投与した話のところが若干書いてあるだけです。ですから、なぜこれが毒性影響が予測される最高用量群としてふさわしいのかについては、根拠が書いてありません。そのところは聞きますか？ 先ほどの試験から考えたら当然予測さ

れるのですけれども。

○廣瀬専門委員　そういう用量を設定して、途中で動物を殺して、全く見ていない。

○鈴木座長　ここは 5,000ppm、7,500ppm といったような高用量を設定した根拠について、再度、詳細に答えろということですね。議論がどのみち公開されますから、どういうことが話し合われているかよくわかるでしょうから、多分答えてくると思います。

○津田専門委員　なぜ 1 年も飼って、見もしないで捨てたかと。

○鈴木座長　そうですね。根拠とともにと殺処分として、ちゃんとしたデータ取らなかった理由を問うということですね。

一般毒性、慢性、発がん性の話について、これでよろしゅうございますか。また後で確認をしなければいけないこととか、どういうコメントを出したかということをもう一度確認することとして、先に進みたいと思います。

残っているところが生殖毒性ですかね。

○江馬専門委員　生殖発生毒性、2 世代繁殖試験の一番高い用量は 1,500ppm で、ここでは体重減少等が出ていまして、マウスの先ほど出ていました肝臓への影響と矛盾するんですが、ここでは 500ppm 以上で、雌で小葉中心性の肝細胞肥大、それから肝臓比重量増加が見られまして、これを雌の NOAEL の根拠としております。

雄では体重減少 1,500ppm の影響で、NOAEL は雄で 500、雌で 100ppm。子どもでは F1 が 1,500ppm で、体重増加抑制。F2 が 500ppm 以上で、体重増加抑制でそれぞれ NOAEL が 500 と 100 という数字になっております。コメントは、私は雌の膣開口を体重が大きいにもかかわらず遅れているということ。それから、長尾先生からは、胸腺重量に関するコメントと、肝臓重量、肝臓の重量変化についてのコメントが出ています。

発生毒性は、ラットでは母体に影響が出ていまして、胎児には影響がなしということで母体毒性の NOAEL が 120mg/kg、発生毒性の NOAEL が 240mg/kg、ラットで催奇形性は見られない。

ウサギでは、これも特徴的な毒性は出ておりませんで、一般毒性と母体毒性の NOAEL が 15mg/kg、胎児への影響は見られませんが、発生毒性の NOAEL が 50mg/kg ということで、催奇形性はあません。長尾先生からは自然発生奇形、心血管形の奇形の自然発生奇形について頻度についてのコメントが出ております。

以上です。

○鈴木座長 大体の説明はいいと思うんですが、どうでしょうか。このコメント全部、私は、江馬先生の体重が比較的大きいのに膣開口が遅れているのはなぜかという話のところ、これはやはり重要なポイントだと思うのですけれども、あと、どうですか、聞かなければいけないことですか。

○江馬専門委員 長尾先生は聞かないといけないと思ったわけですね。私は聞かなくてもいいと思うので。

○鈴木座長 だから、いれば議論はできるんですけれども、例えば、発生毒性の方のラットの 240mg/kg 群の死亡例というのは、そんなに多くなかったような気がするんですけれども、これはどうしてなのかな。

○江馬専門委員 多くなかったですね。1 例なんです。私が聞かなかったのは、直接 NOAEL の設定とは関係ないので、一般の毒性には出ていますので。

○鈴木座長 余り聞いても仕方がない。

○江馬専門委員 ちょっと答えが出てこない、答えが返ってこない。

○鈴木座長 私も同じように考えているんですけれども、どうでしょうか。その次のヒマラヤンウサギの自然発生奇形、心臓欠陥系の異常というのにしても、ウサギの場合、比較的この手の異常というのはわりと起こるので、ここで背景データと言いましょうか、それを聞いても、余り得策にはならない。

○江馬専門委員 実験群がどうかということでもないので、対照群だけです、直接毒性影響を見るということにはかかわりがないので、あえて聞かなくてもよいかとは思いますが。

○鈴木座長 ような気がするんですね。ちょっと欠席裁判で具合が悪いけれども、ある意味で多数決みたいな形にはなるんですが。

○江馬専門委員 それか、事務局で聞いていただくか。

○鈴木座長 もう一度確認していただいて。

○木下課長補佐 今日の時点でのことを決めていただいて、念のため後ほど長尾先生に確認をいたします。

○鈴木座長 わかりました。とすると、ある意味で多数決という意味で、ちょっと変な話になるんですが、とりあえず、発生毒性のところのコメントは除いてもよろうという結論になろうかと思います。後で念のためにそれではそちらを確かめてください。そのほかの生殖毒性、これはどうでしょうか。やはり胸腺の問題のところも、結構答えにくい話だとは思いますが。何か胸腺が関係するような

免疫系とか、そういう部分で影響があるようなデータは繁殖の中にはなかったような気がしているんですが。

○江馬専門委員 繁殖の中にはありません。

○鈴木座長 どういうふうに考えるかは別として、これは何を聞こうということなんですかね。

○江馬専門委員 1つは、暴露時期、観察時期が違うのに、ほかの実験で影響がなかったということが、本実験の結果を説明できるかということと、それから新生児の時期に影響があった場合、個体の成熟後に変化はなかったのかというのは、データを持っているかどうかだと思うんですが、持っていれば出してもよからうというふうに。

○鈴木座長 聞いてみても悪くはないということでしょうか。

肝臓の重量はどうなるんですか。

○江馬専門委員 肝臓の重量につきまして、申請者は、雌の場合、中心性肝細胞肥大と絡めて毒性影響としている。肝臓の重量増が程度の問題もあるかとは思いますが、すけれども、1,500ppm ではかなり大きくなっているけれども、グラフではそれほど肥大の程度は大きくない、けれども、雌では小葉中心性の肝細胞肥大があったということで毒性影響としています。

1,500の肝臓の毒性ととらえるかどうかというのは、雌では同様にとらえるんでしょうけれども、雄の増加の程度が大きいので、とらえるということもあるのではないかと。

○鈴木座長 これはただ、多分、そこが書いていないから、あえて聞いただけなのですかね。特にコメントする必要はないですね。

○江馬専門委員 はっきりさせろということだと思います。

○鈴木座長 そうであれば、この繁殖催奇関係はよろしいということになりましょうか。

残りが、遺伝毒性の話です。林さん、お待たせしました。

○林専門委員 では、遺伝毒性のところ簡単に説明させていただきます。書かれている内容としては、これでいいと思います。しかし、最後の結論のところ、「遺伝毒性はないものと考えられる」とありますが、in vitro の染色体異常試験で陽性になっていますので、問題となるような遺伝毒性は生体内では発現しないというような書き方にした方がいいのではないかと思います。

それを説明するための理由として、高用量まで試験された小核試験で陰性であったということは十分理由になると思いますが、不定期 DNA 合成試験は *in vitro* の試験なので、これは説明の理由から外しておいてもいいのではないかというふうに思います。

以上が親化合物についての評価ですが、次に、代謝物の F001、033、049 の 3 種類のものについては、これらが異性体であることが書かれていた方がいいと思います。それらを用いた細菌の復帰突然変異試験が行われていて、これがすべて陰性であったということで、この代謝物というか変化物については特に問題になるようなものはありません。まとめますと、*in vitro* の染色体異常試験で陽性になったけれども、それが生体内で発現することもないだろうし、遺伝子突然変異については、*in vitro* でも出ていないので、それについては心配するものではないということだと思います。

以上です。

○鈴木座長 太田先生は、いいですか。

教えていただきたいのは、そうすると、十二指腸とか、甲状腺での腫瘍発生に関しては、遺伝毒性試験の方から見ると、どういうふうに解釈すればよいのですか、関係ないですか。

○林専門委員 関係ないかどうかはわからないというのが正直なところで、今、実際に甲状腺ですとか十二指腸を用いて、遺伝毒性を評価する試験法がありません。それで、骨髄というのは、かなりよく暴露される臓器なので、そこでのデータで代表させているというのが現状だと思います。今のここでの小核試験については、150mg/kg と、最大耐量まで試験されていますので、それ以上の用量の試験は無理だと思います。従って、そこで陰性であったということなので、完全に否定することは勿論できないですけれども、生体で遺伝毒性が発現することは少ないであろうというふうに考えていいかと思います。

○鈴木座長 ありがとうございます。いずれにしても、十二指腸粘膜の肥厚、もしくは増殖性の変化についてそれなりのコメントを求めていますから、その辺のところとの兼ね合せで、後になって、状況によってはコメントアッセイみたいなものが必要になるかもしれないというようなことを考えますか、それとも、今は言わないでおきますか。

○林専門委員 コメットアッセイで、特に今のような粘膜表皮細胞等では非常に結

果が振れ、解釈が非常に難しいのが現状です。従って今はまだ様子を見て、どうしても必要な場合には、それなりの工夫が必要だと思います。

○鈴木座長 以上で、多分全部審議はしたと思いますね。

この中で、後でコメントの問題のところをもう一度確認するつもりなんですが、総合評価のところの部分に、先ほど、植物代謝の方で出されてきていた問題が一部加わっています。現在は、米だけの話で申請が出されているのですが、抗菌スペクトラムがかなり広いので、今後、果樹等に利用される可能性が出てくると、その場合は植物代謝試験の追加資料の提出が必要になりますというのは、一応この会議で確認しておく必要があることだろうと思います。その他の点については、この総合評価について、今日の時点では確認はできないのだと思います。

そうしますと、聞かなければいけない問題が幾つか出ておりまして、たたき台時点で6点出されているのですが、今日、新たに、甲状腺の腫瘍化に関わる問題として、肝臓の薬物代謝酵素のプロファイルをより詳細に調べてデータを示してほしいというのが1つ出されたと思います。これは甲状腺の腫瘍化の機序がわからないと、ADIの設定がなかなか難しいからということで、これはどうなるのかな。2番目の問題とはちょっと違う性格のものですね。それで新たな形になると思います。それから、十二指腸の粘膜肥厚に関して、90日の試験において、対照群で十二指腸粘膜の肥厚が少数で認められているけれども、これはなぜそういうことが起こるかということについてコメントすると同時に、写真を提出してほしいと。これが本当に起こっていることであれば、恐らく発生率からどの用量以上のものが明らかに薬物の影響であるという形の判定ができるようになるであろうという、そういう目的で出してほしいというのが1つです。

○廣瀬専門委員 背景データも含めてですね。

○鈴木座長 そうですね。

○鈴木座長 コントロールですから、珍しい病変なので背景データも含めて提出してほしいと。

それから、24か月間の慢性毒性発がん性の話で、用量設定として、5,000及び7,500ppmという設定がなされ、後にそれが最大耐量であるということと殺されているのだけれども、90日の試験から、これらの用量での実験が難しいというのがわかっていたはずなのに、どうしてこのような高い用量を設定したのか、その根拠をまず明らかにしてほしい。

それから、途中でと殺したのに何らのデータも取っていないということについて、やはり理由を示してほしいということですね。もしかして、腫瘍等のデータは取っていますか。ないですよ。

○廣瀬専門委員 あっても出さないでしょう。

○津田専門委員 死ねば別ですね。300 何日も生きていますからね。

○廣瀬専門委員 かなり変化があるはずですね。

○鈴木座長 だから、なぜかと聞くくらいしかかできないですね。

それから、18 か月のマウスの発がんですかね。これも肝臓での肝細胞肥大が、雄で小葉中心性、雌で小葉周辺性なのですけども、これについてもやはり写真を示してほしい。これは、雄・雌でどうして違うのかとか、そういうことについてもコメントを併せて求めるのでしたね。そうですね。全体として、十二指腸の肥厚は粘膜と増殖性等々に関連して、90 日試験に 2 年の慢毒発がん性試験、これはラットです。それから、マウスに関しても、これは慢毒発がんのところで、十二指腸の壁の肥厚もしくは粘膜の増殖性変化、あるいは現局性の過形性が言われている。これは十二指腸幽門部も含めてですが、それらについて炎症あるいは水腫、その他の損傷が関わっている証拠があるか否か。あるいは細胞増殖因子といったようなものが関与している可能性について考察をした上で、今の試験に関して、十二指腸幽門部に関する写真を提示してほしい、そういうことでよかったでしょうか。これは、どうも鉄の代謝との関係で、血清鉄の現象から鉄吸収が亢進するその機序で、十二指腸粘膜上皮の増殖性の変化というのを必ずしも説明しないのではないかという疑問があるからであるということになります。これが、6 番目のピラクロストロビンのときのコメントと類似しているんですが、PCN 染色等々を行う話というのは、それはまた別の話としてということになると思います。そのほかの問題としては、生殖発生関連の話なんですけれども、2 世代試験に関連して、膣開口の遅延についての問題と、それから胸腺重量に関する問題についてはコメントをしていただきます。

それから、4 番目と 5 番目のコメント、これはラットの 240mg/kg での死亡例については、この委員会、本日の限りにおいては、聞かなくてもよいかもしれないという結論にはなっているんですが、念のためにもう一度コメントを出した方に尋ねてほしい。5 番目の Himalayan の背景データについても同様であるということになります。まとめ落としたところがあるといけませんが、どんなものでしょうか。

ほかにありますか。

○木下課長補佐 1番と2番が出ていますけれども、あまり議論されていないところ です。

○鈴木座長 ちょっと違う内容のところなんですね。1番目は、試験によって甲状腺での重量増加が2,500ppmで4か月、機能試験で認められたのと、1か月少ない90日のときには、それよりやや高い3,000、5,000で認められないというのはなぜだという話ですね。

○吉田専門委員 こちらにつきましては、確かに疑問点ではあるのですが、結果としても、提出された資料を信用するしかありませんので、これについては取り下げます。2番につきましては、表を加えていただきましたので、これについてもよろしいのではないかとこのように、今回のたたき台で表を付けていただきましたので、これでよろしいかと思います。

○鈴木座長 事務局への作業項目として表7のところを腺がん、あるいは増殖といったようなことがもう少し具体的にわかるような表につくり直してという要望があったので、これは申請者の話ではなくて、事務局の作業ですよ。それも含めて考えると、表が入ってくるから、これはもうなくてもいいということなんですかね。実際上は、そうすると実験しなくてはいけない話というのが、薬物代謝酵素のことになりますかね。恐らくそれは背景には、もう既に実験をやっているんですけども、甲状腺でのヨウ素の取り込みなど、この剤の直接作用について疑っている部分があるので、それをなくすためにはどうしてもこれをやらないとつじつまが合わないぞというんでしたよね。

○小澤専門委員 この説明では肝薬物代謝酵素で説明ができないのでということでございます。

○鈴木座長 以上ですね。もし、何か変更があったら、また、事務局へ連絡していただくということになると思いますが、今日のところはこれで議論としては終了することになります。事務局の方から、その他の点、あるいは補足しておきたいことがありますか。

○木下課長補佐 ありがとうございます。ボスカリドについては、議論は終了したので、書き方について誤字脱字の修正をした後、それを御確認いただいて、御了解いただければ、食品安全委員会の方に伺って、パブリックヒアリング等の手続に入るということにしたいと思います。

次回ですが、通常どおりですと 3 週間後ですが、また、皆さんの御都合を確認してから通知したいと思います。

○鈴木座長 それでは、今日のところの第 9 回ですが、これで終わりにしたいと思います。どうもありがとうございました。