

食品安全委員会農薬専門調査会

第 12 回 会 合 議 事 録

1 . 日 時 平成 16 年 6 月 9 日 (水) 14:00 ~ 16:00

2 . 場 所 食品安全委員会中会議室

3 . 議 事

(1) 農薬 (ピラクロストロピン、エチプロール、~~ベンチアバリカルブイソプロピル~~)
の食品健康影響評価について

ベンチアバリカルブイソプロピルは次回以降に審議することとされた。

(2) その他

4 . 出 席 者

(専門委員)

鈴木座長、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、長尾専門委員、林専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

寺尾委員長代理

(事務局)

一色事務局次長、村上評価課長、宮寄評価調整官、木下課長補佐

5 . 配 布 資 料

資料 1 ピラクロストロピンの安全性評価資料

資料 2 エチプロールの安全性評価資料

資料 3 ~~ベンチアバリカルブイソプロピル~~安全性評価資料

6 . 議 事 内 容

鈴木座長 定刻になりましたので、会議を始めさせていただきます。

なお、本日は津田委員、出川委員、平塚委員、廣瀬委員が欠席です。本日の会議は非公開で行うことになっておりますので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局の方から資料確認いただきたいと思います。

宮崎評価調整官 それでは、資料を確認させていただきます。

お手元に議事次第、それから本専門調査会の名簿、それから本日の座席表のほかに、ピラクロストロピン、それからエチプロール、ベンチアバリカルブイソプロピルの農薬評価書（たたき台）を配布しておりますので、御確認いただければと思います。

また、本日の会議には食品安全委員会から寺尾委員が出席しております。

また、関係省庁からオブザーバーといたしまして、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。

鈴木座長 早速、審議に入らせていただきますが、議題1の農薬ピラクロストロピン、エチプロール、ベンチアバリカルブイソプロピルの食品健康影響評価についてですが、経緯も含めまして、まず事務局より御説明いただきたいと思います。

木下課長補佐 本日、御用意いたしました農薬は3品目ございます。すべて農薬取締法に基づく登録申請中の品物でございます。これらは以前の審議を受けて追加資料の提出があったものを審議するものでございます。

まず、ピラクロストロピンですが、平成15年11月17日付で厚生労働大臣より意見聴取され、平成16年1月14日の第5回会合で審議をいただきまして、同じく本年5月28日に追加資料が提出されたものです。

また、エチプロールにつきましては、平成15年10月29日付で意見聴取、同じく12月3日の第3回会合で審議いただきまして、本年6月2日に追加資料が提出されたものでございます。

ベンチアバリカルブイソプロピルにつきましては、平成15年12月25日付で意見聴取、本年1月14日の第5回会合で審議いただきまして、こちらも6月2日付で追加資料が提出されたものでございます。

これらの3剤の追加資料につきましては、事前に各委員に御送付いたしておりまして、御確認いただいているところでございます。

また、農薬評価書のたたき台につきましては、委員からの御意見を事前にいただきまして、見え消しの状態で作成し、配布してございます。

また、追加資料の概要部分についてもコピーして配布しております。

なお、いつもどおり、予備の生データのフルセットは後ろのテーブルにありますので、

必要なファイルがございましたら、お申し付けください。

また、農薬登録申請に係るガイドラインにつきましても、テーブルに置いてございますので、御利用ください。

よろしく願いいたします。

鈴木座長 どうもありがとうございました。

それでは、本日、できればこの3剤について審議を終えたいと思っているんですけども、まずピラクロストロピンから審議を始めたいと思います。

御存知のとおり、追加資料が9項目ございます。最初に動物代謝のところから御説明をお願いしたいと思います。なるべく手短に、要領よく説明をしていただきたいと思います。

小澤専門委員 追加資料の提出がありまして、要求事項の1として、各種毒性試験で投与により血清鉄濃度が低下した理由として、ピラクロストロピンの構造からキレート作用やラジカルトラッパーとなる可能性があるかどうかについて考察した資料を提出することというコメントが出ております。

これは、血清鉄濃度が低下したということと、それから十二指腸壁の肥厚が認められたという毒性所見があるわけですが、これとこの本薬の物性との関係はどのようなかということで、鉄の欠乏とピラクロストロピンのキレート作用との関連についてデータを提出してもらったという経緯であります。

結論から申しますと、ラジカルトラッパーとしての作用はないと言っておりまして、それはそれでよいかと思えます。

キレート作用に関しましては、ピラクロストロピンの原体についてはそのような作用は認められなかったとありますけれども、C13NMRを使って代謝物のM07及びM08については、隣接メトキシ炭素、C18のシグナルの広がりが明瞭であったということが観察されました。

それから、C17がカルボニル炭素であり、これもシグナルが広がっていたということと、カルボニル基が配位子として知られているということから、非常に理解ができる結果であったということを示しております。

以上の結果から、この代謝物であるM07、それから、その水酸化体であるM08、これらはラットの糞中にかなり多くの量を排泄される主要代謝物でありますけれども、これらのキレート作用はあるという回答であります。私は、この回答はこれでよろしいと思えます。

鈴木座長 ほかの代謝の委員方も了承されていますね。

小澤専門委員 しています。

鈴木座長 それでは、この件について、ほかの委員の方、特になければ引き続いて、こ

れも代謝絡みの話なのですけれども、十二指腸壁の肥厚と、それから腸管残留の関係について説明をしていただきたいと思います。

小澤専門委員 今日、配っていただいた安全性評価資料の回答資料では、前半部分のみ書かれております。

その前半部分については本薬の代謝動態について回答してあるもので、結論から申し上げれば、これはこれで了承できるものであると思います。

その理由は、確かに胃腸管の高残留性での本薬の濃度が高い、ラジオアクティビティーの濃度が高いということは一時的に何点か認められるところがございます。

しかしながら、投与 42 時間後にはほかの組織よりもわずかに高い程度まで減少しているという観察結果がございます。

したがって、長時間の残留が胃腸管及び十二指腸壁に認められるとは考えにくいということから、本薬の残留性との関連ということは否定できるものだと考えられるということで、この回答で結構だと思います。

この送っていただいた回答資料のことも説明してよろしいですか。

鈴木座長 そうですね。

小澤専門委員 それで、あらかじめお送りいただいた回答資料には、十二指腸壁の肥厚及び粘膜過形成の生じる原因ということで考察がされておりますけれども、これが非常に難しい問題をはらんでいるので、後ほどその毒性と、特に十二指腸壁の肥厚の問題との関連で議論をする必要が出てくるものと考えられます。

この回答 2 に書かれていることは、本薬のラット、マウスにおける経口投与 500ppm 以上で、血液中の鉄濃度の低下が速やかに起こります。その鉄濃度の低下が鉄欠乏性小球性貧血をもたらします。

その原因として、回答の 1 番にあったような代謝物のキレート作用、しかもこの代謝物は糞中の主要代謝物であり、十二指腸を初め腸管を通っている代謝物だと考えられますので、そのキレート作用によって鉄が一部分取られてしまうということは考えられることではないかと思えます。

したがって、消化管の中でキレートを生じ、腸管からの鉄イオンの吸収を抑制しているという考察は、これはこれで結構だと思います。

その次のページに行ってください、問題の十二指腸粘膜の吸収を広げるために粘膜上皮細胞が増生して、結果として粘膜肥厚や過形成をもたらされたという議論のところは非常に問題をはらんでいると考えておりました、これはたしか廣瀬委員からもコメントをい

ただいていると思いますけれども、御意見を伺いたいと考えております。

すなわち、このキレート的作用によってというか、鉄の欠乏性ということで、どの程度十二指腸粘膜の肥厚ということが説明できるのかということが一番重要な問題になるかと思えます。

ですから、私としましては代謝の観点から、この前半部分はこれでOKだということです。

鈴木座長 ありがとうございました。

後ほど、また廣瀬委員のコメント等とも含めて、毒性に関連した議論をしたいと思えます。それでよろしゅうございますね。

引き続きまして、追加資料の項目3番目、90日間亜急性毒性に関する、これは3つほど出ております。これはどなたでいいのかな。これは吉田さん。

吉田専門委員 毒性関係の回答資料について申し上げます。3、4、5、6、9が恐らく毒性担当の関連分野だと思えます。

まず、3の①の肝びまん性脂肪化が減少したことにつきましては、この申請者側からの回答というものについて、一応、了承するというところでよろしいかと思っております。

②の組織球症につきましては、廣瀬委員よりコメントがあります。

廣瀬委員からのコメントですが、「組織球症とは『病名』を示す用語であり、ヒトでは系統的な組織球の増殖性疾患のことです。本試験の場合、組織球症は、色素を貪食した組織球が二次的に増加したという意味合いの所見として用いられています。ラットやマウスでこのような診断名を付けると、誤解を招きやすいので、避けてほしいと思えます。また、『食赤細胞』、『食血性組織球』という用語があるのでしょうか？」という最後の質問が出されております。何か。

鈴木座長 どうですか、その件については、最初の方の部分は病名の話をちょっと変えてほしいというようなことから、あと、多分、そのマクロファージが貪食している、赤血球が貪食している像だと思うんですけども、そういうような形に修正するというのを事務局の方からお願いしてもらって、それでよしということになるんでしょうか。

吉田専門委員 私の意見としましては、確かに廣瀬委員のおっしゃるとおりなのですが、実を申しますと、この申請者側からの回答の中に、この用語集は国立衛研の用語集を基にしたというような一文が入っておりましたので、できれば廣瀬委員のこのコメントに即して直していただきたいと思えますが、申し上げているものを同じだという共通の理解は今回の回答で得られていると思えますので、私としてはよいかなと思えますが、高木委員の御意見は。

高木専門委員 それで結構だと思います。

鈴木座長 それでは、それはそれでよしとして。

吉田専門委員 次に、③の造血亢進と貧血の関連性、または組織球症の増加等ということですが、これにつきまして、大筋では申請者側からの回答というのは納得できるものと考えます。

ただ、こちらの評価書のたたき台に申しあげましたのは、500 ppm までは影響というのが明らかなのですが、では、150 ppm で見られた毒性というのは一体何なのかということがはっきりしてこなくなりますので、これについてどのように考えたらいいかということでコメントさせていただきました。

鈴木座長 コメントというのは、更に新しくこういうところが出たという意味ですか。ちょっと意味がわからなかった。

吉田専門委員 そういふようになってしまうのかもしれないのですが、いわゆる貧血につきましても、申請者側からの貧血について、ヘモジデリンのところでは訂正がなされております。

そういたしますと、このラットの亜急性毒性試験におきまして 500 ppm では、例えば貧血ですとか、貧血の血液学的検査、あるいは病理組織学的にも認められているのですが、そういたしますと、150 ppm では一体何が毒性として認められたかというのが明らかでないにもかかわらず、更にその下で無毒性量を取っていますので、それがわからないなと思ったんですが。

鈴木座長 多分、その話は今の観点からすると、150 ppm で明瞭な毒性所見がなくなってしまったということですから、150 ppm が NOAEL に相当すると考えて、NOAEL が上に上がったということではないかと思うんですけども、間違いでしょうか。それでいいでしょうか？

吉田専門委員 私は、そのように考えてもよろしいのではないかと考えております。

鈴木座長 一応、大筋で貧血に関する所見のところの問題がなくなったという解釈のようですから、NOAEL が 1 つ、用量が上に上がるということになるんだと思います。それでよろしければ。高木委員、よろしいですか。

高木専門委員 はい。

鈴木座長 それでは、ここの 3 の項目はそれでよろしゅうございますね。

吉田専門委員 続きまして、4 のイヌの 90 日の血糖値の減少に関しましても、納得できるものであると思いますし、次の 5 のラットの発がん性試験におけるリンパ節のリンパ球

の過形成というようなことに関する回答も特に問題ないと考えます。

⑥の同じくラットの発がん性試験の腎の比重量に関しましても、特に問題ないと思います。

鈴木座長 高木委員は今の見解で問題はございませんか？

高木専門委員 問題はないです。

鈴木座長 そうしますと、イヌの90日の血糖値に関する問題、それからラットの24か月発がん性試験におけるリンパ球関係の問題。

それから、発がん試験での最後の腎臓の重量でしょうか。これについての回答として、問題ないということですので、クリアーできたということになります。

そうしますと、これは次の7の繁殖試験関係でしょうか。これは江馬委員ですか。

江馬専門委員 F1の親、2代目の親の妊娠中7~14日、器官形成期中に体重増加の低値が見られたことを毒性と取らなかった理由は何かというコメントです。

回答は妊娠期間を通じて計算すれば、0~20日までで計算すれば有意差がなく、差もそれほど大きくないということです。7~14日の前後、0~7日、14~20日の体重増加でも有意差がありません。

もう一つの理由は、平均体重は背景データ範囲内にあったということで、薬物投与の影響ではないという結論の回答です。

7~14日の体重増加の低値を毒性ととるかとりえないかは、研究者によって多分見解が違おうと思います。だから、私なら取るという意味で出したわけで、こういう場合はどうしたらいいんですか。よくわからない。

理由はそれぞれ1つずつはもっともらしいのですが、測ったところの表を出してきたところで75ppmと300ppmで有意差があったわけです。普通それは毒性として取るということだと思うのです。取らないなら、なぜそんな表をつくるのかと。こっちもコメントのしようがないんですが、そういう有意差のある表を見せられて、毒性ではないと言われても、それはちょっと納得できない。

別にこれは毒性を取っても、全体から見て大した影響はない、NOAELが変わるとかどうかではないと思うんですが。

鈴木座長 かなり低い方に変わる。3分の1くらいに変わるんじゃないかな。

江馬専門委員 変わるとなれば、なおさらもっと的確な説明が必要だというふうに思いますが、長尾委員、何かありますか？

鈴木座長 もう一人の委員の長尾委員からもクレームが付いておりますので、ちょっと説明していただきましょうか。

長尾専門委員 私はここの1~4までの回答は、大体受け入れられると考えています。ただし、詳細の一つずつ見ていきますと、例えば回答2の約4~5g/週低いのみであるという記載について。これは何か根拠があるのでしょうか。そういうところもちょっと納得いかない点です。

それから、事務局の方からも質問があった用量相関性という言葉なんですが、この用量相関があるかどうかというのは、統計解析をして、その結果あるないと判断しているのであれば、文章中にその用量相関がなかったと記載してもいいんじゃないかという意味なんです。もし、解析をしていないのであれば、これは微妙な言葉なんですけれども、用量に依存した変化とか、そちらの方を使いたいなということなんです。

鈴木座長 それについては、事務局の方で仮に計算をしてくれておまして、相関係数0.07以下ということで、用量相関性というものは認められないという結果は示してくれているようです。

長尾専門委員 私の結論から言うと、7~14日の有意差に関しては、1~4までの理由でいいだろうと考えております。

もう一つ、抄録の記載についてですが、これは表現があいまいだったので、ここに書いてあるように1~4までの表現を使ってもう少しわかりやすく記載すればいいのではないかという意味です。

鈴木座長 それは事務局からのメーカーへの通知くらいで済みそうだと。そうすると、江馬委員のお話のところなんですけれども、恐らく研究者によって意見が分かれるというのは、私もそう思います。この場合に、実際上は実験を実施している人たちの立場に立って、印象が果たしてこれは毒性と見るべきか、それともそうじゃないかというところを分けるというのが私はよく採用する見解なんです。その辺のところ、ここに示されている程度の変化というのは、有意差があるかということで取り上げなければならない問題なのかどうかというところをもう一度委員にお話ししていただいた方がいいかと思うんです。

江馬先生 特に話はないんですが、私ならどうするかということをお話ししたことで、実際の試験研究者の印象としては、毒性と取らなくてもいいだろうということで、長尾委員もその御意見ですので、私もその意見に特に異論はありません。

鈴木座長 強く、どうしてもこれが毒性の所見であると主張される根拠というのは余らないと。みんなで認めた形になるようです。

その次が8番目、ウサギの催奇形性についてのコメントがございます。これも江馬委員ですね。

江馬専門委員　ウサギの催奇形性試験の奇形のところの表が、いわゆる内臓奇形の出現頻度で 10mg、中間用量で有意差があって、20mg、最大投与量では有意差がないというデータでしたので、これは型別に統計処理をして見解を出してくださいというコメントで、その結果、中間用量で、心臓の中隔欠損の発現率で有意差があったが、最高用量では差がなかったという返事で、若干高い値ではあるんですが、自然発生頻度の範囲内であったということで、投薬による催奇形性作用によるものではないという結論で、この回答で了承せざるを得ないというか、しょうがないかなという感じはします。

長尾専門委員　この心室中隔欠損が 10mg/kg 群で有意に高く、20mg/kg 群でゼロということでコメントをしたんです。すなわち 20mg/kg 群の胚・胎児死亡率がかなり高いということです。何%か忘れましたが、かなり高いんです。そういう状況で 20mg/kg 群の心室中隔欠損が有意に高くないということで、20mg/kg 投与で影響ないと一言で言えるかなと、その辺心配だっただけで、コメントを付けたんです。あと背景データは確かに添付資料という形で示されているんですが、正直言って私はこういうまとめ方だと余り参考にならないと思います。奇形のタイプということだけではなくて、そのときの胎児の死亡率とか、そこにコメントとして出しましたけれども、その胚・胎児死亡の死亡時期とか、奇形に直接関係ないようなデータも付けた背景データを見たかったなという気もしました。

一番高いところでゼロで有意差がなかったからということで、もういいよというふうにはちょっといかなかったということでコメントを付けました。

鈴木座長　江馬委員、今の意見に関してどんなものでしょうか。

江馬専門委員　長尾委員がおっしゃるよう背景データは詳しい方がいいのですが、多分そこまでのデータは持っていないだろうと思います。通常出てくる背景データは、ここのラボで使った同じ系統の動物のコントロール群でどれだけの頻度で奇形が見られたというデータで、勿論奇形によっては薬物の浸襲した時期によって異なるので、おっしゃるよう死亡時期を対比させたというデータが望ましいと思いますが、そこまではないだろうと思います。現実的にはこういうデータしか出てこないと。

鈴木座長　要求してもなかなか難しいということになりますね。当面この範囲で判断するしかない。

江馬専門委員　そう思います。

鈴木座長　もう一つは、今、長尾委員の方から言われた 20mg/kg で胚死亡率が高い。そのために奇形作用があったとしても、隠されているんじゃないかという可能性についてはどんなふうな印象をお持ちですか。

江馬専門委員 私はそこまでは考えなかったんです。というのは、例えば激烈作用で胚死亡が50%とか60%を超えるならそういうことも考えないといけないとは思いますが、それほど胚死亡が多くなければ、恐らく出てくるものなら用量依存的に出てくるんだろうと思います。この程度の胚死亡なら用量依存的に出てきてもおかしくないなとは思いますが。

鈴木座長 心室の中隔欠損ということでもあるし、比較的用量相関的な変化が見られるのではないかということからすると、今回のところは、コメントとして出さなくてもよいかもしれない、よろしゅうございますか。

(「結構です」と声あり)

鈴木座長 そうしますと、残りは9番目の項目です。これは病理の方になりますかね。

吉田専門委員 9につきましては、大変難しい部分でして、廣瀬委員からコメントが出ていますので、読みます。

評価書の案にも恐らく同じ内容が入っていると思いますけれども、「以前の十二指腸重量、病理組織学的所見(過形成の発生頻度)に加え、PCNA陽性細胞数のデータを提出していますが、ピラクロストロピンの同族化合物(BAS505F)ではいずれの指標も無処置対照に比べ明らかに増加しています。しかし、鉄錯体を同時に投与しても、PCNA陽性細胞数は、十二指腸重量、病理組織学的所見と同様に、BAS505F単独に比べ、わずかな減少傾向が見られるだけで、大きな影響は認められていません。一方、血清中濃度は鉄錯体の同時投与で、明らかに増加し、一次的には無処置対照以上に過剰増加さえしています。もし十二指腸の変化が、鉄の吸収阻害で起こるのならば、この程度に鉄が補給されていれば、十二指腸の変化は完全に抑えられてよいはずですが、したがって、十二指腸の変化が、鉄吸収の問題だけで起こっているとは到底考えられません。申請者が、どうしてもこの理論に持っていきたいのならば、BAS505Fやピラクロストロピンと同程度の鉄欠乏状態をきたすような、鉄欠乏食を投与して、このような変化が起こるか否かを検討する必要があります。もしこれでも結論が出ず、他に原因が分らない場合は、メカニズム不明として対応する必要があります。

鉄錯体の投与だけでPCNA陽性率が増加している原因が分かりません。常識的には鉄錯体の投与では、過剰な鉄の吸収を防ぐために粘膜が萎縮し、PCNA陽性率は減少すると考えられるのですが、鉄が十二指腸粘膜で酸化的障害を引き起しているのでしょうか？

もしそのようなことがあると、鉄錯体同時投与実験の解釈が複雑になってきますので、鉄欠乏状態における変化を見る方が良いのかもしれない。

十二指腸の病理組織学的写真は、倍率が低すぎ、かつ焦点もあまく、粘膜や筋層におけ

る異常所見の有無が判断できません。これらが判断できる倍率の写真が必要です」。

以上の3つのポイントのコメントを挙げておまして、一番問題なのは最初の部分だと思っております。

鈴木座長 どうもこのBAS505Fやピラクロストロピン、これらの剤によって鉄吸収が阻害されるという話からすると、矛盾する問題がたくさん出てくるということで、鉄欠乏による実験をした上で、判断をしないとわからない。あるいはそれでも見られなければ、作用機序不明の形で考える必要があるだろうと。

同じことで、PCNA ポジティブの話のところというのが、なぜかというのはよくわからない。

そのほか写真も不鮮明なのでこれらについては改善を要するという話なのですけれども、恐らくピラクロストロピンそのものについて、鉄の吸収についての実験というのはやっていなくて、BAS505Fでやっているんです。

吉田専門委員 BAS505Fですね。

鈴木座長 このことと、もう一つ(6)が新しい話で、十二指腸粘膜の鉄吸収をやっているところがある。これは小澤委員に説明していただくんですか。

小澤専門委員 鉄吸収阻害のキレートのところですか。

鈴木座長 今の評価書たたき台の22ページ、23ページのところです。*in vitro*で混餌投与後の腸管を取り出して、鉄の吸収が遅れているかどうかというのを見た実験なんで、吸収阻害があるというのは実験的に示されている。ですけれども、増殖に結び付く話というのは、必ずしも明確には示されていないのだと思うんです。

小澤専門委員 このことに関連しまして、ピラクロストロピン安全性評価資料のうち参考資料1の中に鉄の輸送に關与するトランスポーターのことについて少し書かれていたと思うんです。その部分の考察によると原体が鉄のトランスポーターを阻害する可能性も考えなければならないのかという印象を持ったわけです。そのことを裏付けるかのように、今おっしゃられた十二指腸の反転粘膜を使った実験が行われていて、実際鉄の透過性が変わっているということは、事実は事実としてそうなんだろうと思うんですけれども、鉄の輸送の阻害というのがどれくらい粘膜肥厚と関係するのかどうかに関しては何もわからないなと思ったということです。

鈴木座長 病理の方も今の話のことを納得されます。

吉田専門委員 十分納得できるものなんですけど、ただ、写真を拝見しますと、本当に大きくなっているんです。どうしてこんなに、管径が4倍くらいですね。ですから、本当にどうしてこんな過形成がそれだけで起きてしまったのかというのは、ここはきちっとすべ

きではないかなというように思います。

鈴木座長 前前回くらいに審議したオリサストロピンのところが、実はほとんど類似の薬で同じような作用があって、そのときにやはり鉄の吸収阻害のところからだけでは説明が付きにくいので、増殖に関わる何らかの障害なり何なりはないのかというコメントを出しておりまして、それと併せて、この剤をもう一度見直さないといけないんじゃないかと思うんです。その辺のところでも廣瀬委員が出してきたコメント等々も含めた上で、もし、早目に試験ができるものであれば、試験を開始してもらうような形で決着をつけるべく、なぜ十二指腸粘膜が肥厚するのかということについてコメントを出すしかないんじゃないかと思っておりますが、皆さんの意見はいかがでございましょうか。小澤委員の代謝の方の問題と合わせて何か知恵があれば出していただきたいと思えます。

小澤専門委員 十二指腸の粘膜肥厚のメカニズムを代謝で説明するというのは非常に難しいとしか申し上げようがないんですが、廣瀬委員も指摘されているように、鉄補給で血清鉄が回復するというような実験では、データを見る限り補給した鉄の量が過剰とも思われるくらいなんですけれども、本来そうなると、鉄の用量を変化させてドーズレスポンスを出すべきなんではないかとすら思ったわけです。

これはこれで1つの事実なんですけれども、これでは十二指腸に関しては全く説明はできませんし、もう一つ感じたことは、代謝の面から考えたことは、キレート作用というのが実際の程度強くて、キレートされた鉄の量で血清鉄の減少なり粘膜肥厚がどの程度説明できるかという、ほとんど本質的な疑問で答えようがないんじゃないかということ考えた次第です。

鈴木座長 そうすると、幾つかあるとして、まず鉄欠乏状態での話が粘膜肥厚を起こすのかということを確認してもらおう。

それと、オリサストロピンのところで、類似の実験をやっているのであれば、それらと併せて考察をする。

もう一つあるとすれば、BAS505F以外の、要するに、このピラクロストロピン、これにどのような影響があるのかということを見るしかないのかなと思うんですけれども、いずれにしても、オリサストロピンと併せて矛盾のないように議論をするしかないと思うので、今回のところはこのような形で取りあえずコメントを出して、ペンディングにしておきたいと思えます。よろしゅうございましょうか。

石井専門委員 植物代謝で追加のもので言っておきたいんですが、ブドウの場合なんですけれども、果実の分析だけやっていて、葉の方はやっていないので、あったら出しなさ

いという話だったんですが、これは実はやっているんです。ただ、果実の方ほど詳しくはやっていない。どうも向こうのガイドラインが可食部についてのデータを出せと。ただ、実験をやるときには、ブドウの木全体に散布して、その結果としての可食部の分析を出せばいいようなガイドラインになっているんです。向こうもそれでやっているんですけども、日本の場合は、やはり葉もやっているなら葉も出せということになっていますので、出してくださいということで出してきたんですが、分析は1996年にやっているんですけども、レポートを書いたのが2004年になっているんです。それはそれでよかったので、事務局にまとめていただいたのでよかったんですが、ちょっと気になったのは、まとめ方で放射能の回収率が燃焼法でやった場合と抽出法でやった場合で随分誤差があるんです。これは実施時期が違うためのサンプル誤差なんだろうがないんだけど、燃焼法でやる方が高く出ているんです。だから、見掛けの抽出効率が7割とか悪いというのは、書き方がちょっと気になっていいたんで、私は抽出効率の方だけで書いて見てはどうかと思ったんですが、この辺が抄録との書き方が違うんで、そこだけちょっと気になっていたんです。抄録は燃焼法に対しての比率で書いてある。それはそれで一貫した方法でまとめてはあるんですけども、見た目はよくないです。見かけの回収率が。ただ、それだけなんです。

どうも欧米では散布は全体にやるんですけども、分析は実だけやるというのがそれが普通のやり方ようです。

鈴木座長 データが変わるというわけじゃないのでしょうか。

石井専門委員 データが変わるわけじゃないんですけども、葉をやった方が情報量が多いので、本当はいいんです。

武田専門委員 要するに見解の相違なんです。私が以前言ったのは、あくまでも試験では葉を見て下さいよと。欧米では果実が中心ですよと。もともと果実では代謝能が弱いのは分かっていますから。私らとしては葉で代謝を検討して下さいと。それに対して果実ではどう違うかということを出してほしいというのが私たちの以前からの見解なんです。インターナショナルだとどうなるか分かりませんがね。そういう取り決めもありませんし。

鈴木座長 見た目が悪いということなんです、一応データはあるということ。

石井専門委員 一応要求したものは出してくれています。これ以上言ったら出てこないですからね。

武田専門委員 やり直せとかね。

鈴木座長 わかりました。

木下課長補佐 燃焼法の方はどうでしょうか。これはC環ラベルの葉のデータだけが回収率が悪いので、燃焼法のデータを母数にすると葉の残留量が低くなるんです。だから、57.0を消して70.8にしてあるんですけれども、ルールで決めていただければ助かります。

石井専門委員 抄録を直さないでこっちをやると、あとで抄録閲覧可能になったときに、何か委員会がやったのと違うじゃないかという話になるんでね。それが困る。

燃焼法のサンプルを取ったときと、抽出法でやったときのサンプルを取ったときは違うんです。違うものなんではしょうがないんですけれども。抄録に合わせますか。抄録は燃焼の方です。見かけは悪いけれども、しょうがないですね。

木下課長補佐 では、今後そういうことで書くようにします。

鈴木座長 そのほかに NOAEL に関する問題とか、病名に関する問題は事務局からの連絡事項ということで抄録訂正をお願いします。

どうもありがとうございました。ビラクロストロピンについては審議を終わりたいと思います。

それでは、若干休憩いたします。

(休 憩)

鈴木座長 それでは始めましょうか。引き続きまして、エチプロールの健康影響評価に関わる追加資料ということで、まず全体で10項目ほどございます。最初のところが動物の代謝のところからお話になると思います。

小澤委員 よろしくをお願いします。

小澤専門委員 それでは、エチプロールの幾つかの回答について御説明申し上げます。最初の要求事項は、要するに、性差のことを問題にしまして、雌の方が半減期が長いんじゃないかという指摘が基になっていると思います。

今回、グラフ化してくれまして、それによって結論から申し上げれば疑問は氷解いたしました。なぜこのコメントが出る次第になったかということ、最初にいただいていた抄録の代謝の14ページなどに血中濃度推移が載っておりますけれども、それが表で出ていたんです。表と数値だけで出ておまして、その表と数値に基づいてグラフ化はメーカーの方でされているんたろうと思うんですが、代謝の14に高用量、低用量、すなわち投与量ごとに、 T_{max} 、 C_{max} 、AUC、Tハーフが載せられております。

それで、低用量の5mg/kg見ると、半減期が雄で48時間程度、雌で114時間程度ということで、3倍まではいきませんが、かなり大きな開きが見られるということで、これは実際データを見せてもらわなければわからないだろうということになったのが経緯

であります。

今回新しくできてまいりました回答を見ますと、このグラフ化された図で、非常に明解なんですけれども、相がたまたまこの雌では非常に長く見えるということではありますが、全体的に見た血中放射能濃度の推移というのは性差があると殊更あげつらうほどの差ではないということになりました。それで①はいいかと思えます。

②の高用量投与群で表の数値だけを見て、これは雌の方が吸収が遅れているのではないかというコメントでありましたけれども、これもやはりグラフが出ておりまして、1000mg/kg 投与群で、確かに雌で吸収の時間、立ち上がりの遅れが見られますけれども、これを取り立てて、消失半減期が大きく違うというほどでもありませんし、これと毒性との関連をどうこう言うという問題は出てこないだろうということですので承知いたします。

鈴木座長 ありがとうございます。代謝の性差等は問題がないということで、2つ目のところは、急性毒性の話と、それから亜急性のところでの死亡に関する問題です。

高木専門委員 質問はラットの急性毒性試験の LD₅₀ は 7080mg/kg 体重以上という非常に大きいのに比較して、亜急性毒性では、2500ppm、150mg/kg 体重で 10 匹中 8 匹死亡していて、非常に乖離しているということで、申請者の方は 7080 以下の用量の 5000 と 2000mg/kg の急性毒性試験を実施しております。

その結果を見ますと、5000 では雄では 5 匹中 2 匹が死亡、雌でも同様に 5 匹中 2 匹が死亡しておりまして、症状といたしましては、沈静、筋緊張、円背位、過敏、半閉眼等の神経毒性と思われる症状が見られております。

2000mg でも、雄で 5 例中 1 例、雌でも 5 例中 1 例の死亡が見られておりまして、筋緊張、過敏、振戦等の症状が見られております。

結論として、先の 7080 で死亡が見られなかったことは、体内の吸収が飽和域に達していたことだろうと推測しております。

次に亜急性での死亡の原因ですけれども、不特定多数の臓器に出血及び肝細胞壊死が見られたということから、また、生存動物にプロトロンビン時間の延長が認められていることを考えまして、肝臓を介しての血液凝固系の異常によって出血性死亡があったと推測しております。

これに関してはこれでよろしいんじゃないかと思えます。

鈴木座長 毒性の方、ほかにコメントがあれば。

吉田専門委員 特にございません。了承できます。

高木専門委員 急性のところ、5000、2000 の試験をやっているんで、その

データもできれば評価書の方に反映していただければと思います。評価書のほうは 7080 というだけなんです。

鈴木座長 そうすると、反映させる話は事務局にお願いをすることで、大筋の問題として、急性のときに CMC で懸濁した場合に、バイオアベイラビリティが低いから、これだけ乖離が生じたという話でよろしいということですね。では、次の回答資料の 3 のところになります。

これは座骨神経と末梢神経で影響が認められたということで、これについて考察をしろということですね。これもやはり毒性の方ですね。

高木専門委員 亜急性試験でミエリンの変性が有意差がないものの認められております。それに関しては、背景データを示してありまして、その範囲内であって問題はないと回答しています。

慢性毒性の試験では、死亡切迫動物の方に有意差が一部付いておりますけれども、最終解剖を入れた全動物では有意差は付いていないということ。

それから、対照群で死亡動物が若干、偶発的に早目に死亡した結果、加齢によって起こるミエリン変性が見かけ上増えてきたと考察しております。これについての問題はないと思いました。

鈴木座長 評価書たたき台 12 ページのところの、軽微な軸索変性は背景データ範囲内であることで了承されました。

そうすると、4 番目のイヌの話ですけれども、前立腺重量がやや低いということについて、これも毒性の方ですね。

高木専門委員 これにつきましても、背景データの範囲内で、精巣重量と前立腺重量の減少も背景データの範囲内です。

それから、1 例に認められた無精子についても、そのものは体重増加が一番少なかったということで、偶発的な軽度の性成熟遅延によるものだろうと推測しております。

鈴木座長 これについても問題はないと。よろしゅうございますか。

吉田専門委員 ここにおいてはすべて背景データと書いてあるんですが、非常に未成熟な時期ですので、例えば無精子症というような表現は違うのではないかと思います。無精子というよりも、生殖器が成熟していないので、精巣上体内にも精子がないし、前立腺にしても未成熟であるということなので。

鈴木座長 性成熟の遅延とかいう言葉にした方がいいと。

吉田専門委員 そうですね。かなり個体差があると思うのですが、ただ 1 点気になります

すのは、追加資料の今の④の項目の3ページの3分の2というところに表4ということで出ているのですが、それで見ると、30ppmはコントロールと差がないと思うのですが、90、200ppmとドーズが上がっていきますと、病理組織学的所見と重量が書いてありますが、精子数、精巣の成熟度、前立腺いずれについても、用量が上がるにつれて精巣上体の精子数が少ない、あるいはないというものが多くなっていますし、重度、あるいは中度な未成熟という個体数も増えていきますし、前立腺は200ppmにおいては、全例未成熟という形に書いてあります。

1群4匹ですので、たまたま未成熟な個体がかたまっただけということも十分考えられますので、すべて背景データということだけではなくて、特にこの時期についてはもう少し詳しく考察をしていただければよかったのですが。体重増加量でいきますと、200ppmは体重増加抑制が明らかなんですけれども、90につきましても、やはり30ppmと比較いたしますと、体重増加量が減っていますので、ひょっとしたらそういう意味で、性成熟の遅延のような形なのかもしれないと思います。それならばそれで納得できると思うのですが、もう少しコメントが必要なのではと思っただけで、それによって特に毒性量が変わることではないと思います。

鈴木座長 どうでしょうかね。こここのところは事務局の方でまとめてもらう形のところで、かなり絞って体重の増加抑制、一般的な成長遅延ですが、それにつれて性成熟の遅延が起こっているのかどうかといったようなことをまとめてもらえばそれでいいということにしますか。それでよろしいですか。

それが4番目の話ですね。今の性成熟、体重の問題は済みましたから、リンパ球関係の問題。これが亜急性の話です。たたき台の11ページのところになります。

高木専門委員 ラットの亜急性毒性試験でリンパ球の減少が最低用量の5ppmから見られたということで、背景データを示しておりまして、リンパ球数が 0.97 ± 2.46 ということで、減少した値も背景データの範囲であるということ。

それから、2500ppmに関しては、病理組織的にリンパ節脾臓のリンパ球減少があるということで、影響であるととらえております。

ですから、5、20、500はリンパ球減少ではないということでもいいかなと思います。

鈴木座長 吉田委員もいいですか。

吉田専門委員 はい。

鈴木座長 11ページの件に関しては、4行目から9行目までのところが鍵括弧にくくられているのですが、影響がないということになると、評価書の中には、この

記載が必ずしも必要ないと思います。評価書たたき台の 11 ページ 4 行目から 9 行目のところで、背景データその他等々を含めて、5ppm から 500ppm までのところのリンパ球について記載があるわけですが、これは必ずしも必要ないだろうと思うんですけれども、必要なければこれを消せばいいだけのことですから、もし了承いただければ消したいと思います。よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

鈴木座長 それでは、これは消してください。

6 番目の話が、ラットの慢性発がん性試験での、甲状腺腫瘍に関して矛盾する記載があるということなんですが、これはどなたでしょうか。

高木専門委員 ラットの甲状腺腫の機序について、発生頻度、背景データを示しつつ考察することということで、回答書の方に背景データと発生頻度の図が載っております。背景データの方では、過形成はあるんですけれども、腺腫の方は見られていないということで、背景データを超えているということで濾胞腺腫の発生メカニズムについて考察しております。T₄について検証しているということなんで、T₄ - UDP-GT が誘導され、T₄ が減少することによって下垂体から TSH が放出されて、その刺激によって腺腫が誘発されたものと考えられるということです。

それから、ラットとマウスの甲状腺増殖性変化の種差に関しては、フェノバルの文献を引用して、フェルノバルはラットの肝臓では、T₄ - UDP-GT 活性を誘導するのに対してマウスの肝臓ではその活性を増加させなかったという例を示して、マウスではそういうことが起きにくいということで考察をしております。それでいいかなと思いました。

鈴木座長 6 番目、7 番目の話が終わったわけですが、ほかの委員の方は問題ないですね。

小澤専門委員 回答書の一番最後の結論なんですけれども、本検体をラットに 2 年間混餌投与したときに認められる甲状腺濾胞細胞腺腫の発生の増加は、その作用はラットに特異的であると考えられていることから、人への発がん性のリスクは少ないものと考えられたとさりげなく書いてあるんですけれども、これはあんまりじゃないかと思ったんですが、いかがなものでしょうか。

鈴木座長 言わなくてもいいですね。事務局の方から指示をして、言い過ぎだと、消してください。

木下課長補佐 わかりました。

鈴木座長 そうしますと、6 番目、7 番目の問題は、通常の肝臓の代謝に関わる問題で、

マウス、ラットで甲状腺の発がん性というか、腫瘍発生に種差があるのかという説明で納得できるということのようでございます。

続きまして、8番目、繁殖試験と腔開口遅延です。

高木専門委員 7番目が抜けました。

鈴木座長 抜けましたか？ では、どうぞ。

高木専門委員 マウスの肝臓で、変異巣が増加したことについて、背景データと細胞増殖について着目した試験の実施をということで、質問が出されておりました、背景データにつきましては、5-1のところを示されているとおりで、メカニズムにつきましては、BrdUの取り込みの試験結果が100、300、1000ppmの29日間で調べられておりました、1000ppmのところではコントロールの5倍くらいの増加が見られている。比較としてフェノバルも同時に調べられておりました、それは6倍くらい増加している。

薬物代謝酵素についても、P450、BR0D、ER0D、PR0D、ラウリン水酸化について調べられていて、1000ppm群では、フェノバルと同様に、いずれも有意に増加しているということで、フェノバルピタルと同様な機序によって変異巣が増加したんであろうと推測しております。これについては、これでいいかと思えます。

鈴木座長 そうなりますね。あとでまた若干別の毒性試験が出てきますけれども、引き続き生殖試験の方。

江馬専門委員 ラットの生殖試験で性成熟の遅れが見られたというデータに関しまして、体重補正をして、その結果も出しているわけですが、体重補正をしたときにも、性成熟の遅延が出ている。そのことについての考察を求めたコメントです。

出てきた回答は、確かに雄は体重の延びの遅れがありまして、それに伴って包皮分離の遅れがありました。ところが、雌の腔開口日には有意差は見られなかったわけですが、腔開口時の体重の低下が大体14gくらい、体重が低いにもかかわらず、性成熟をしていたというデータが出てきて、それに関する回答としては、群の体重に対する隔りを補正の対象にして、その隔りが達成時に影響するという仮説を立てて統計処理した結果、体重補正をすると腔開口の遅れにも有意差が出たので、これは体重の低下によるものだろうという結論ですが、正直な話、この統計の話は私にも理解できない。

要するに、この雌のデータは隔りは達成時に影響するということと逆です。体重が減っているにもかかわらず、腔開口は一緒ではない。この仮説が正しいかどうかはわからない。ごく単純に考えると、14gも低いのに、腔開口が同じ日にあったというのはどういうことかということなのですが、回答の中にEPAのフェデラルレジスターを引用して、1週間程

度の遅れなら有害な作用として2、3日の影響では生物学的には有意な影響は出ないだろうということも引用してるんですが、遅れとしてはそんなに大きくないんですが、疑問も残ることは残ります。

もう一つよくわからないのが、回答書の14ページの表の下の一般的にというパラグラフです。一般的に性成熟の指標は、週齢及び体重に依存しており、体重の重い動物は軽い動物より早く性成熟に達する。これはそうだと思います。

また、性成熟の遅延に特別な理由がない限り、多くの場合、体重の低い動物は重い動物より軽い体重で性成熟に達すると考えられている。そうですかね。だれが考えているんですかね。前文章と後ろの文章が逆のことが書いてあります。

鈴木座長 何なんだろうね。

江馬専門委員 そういうことで、遅れとしては、確かに2日、3日の遅れなので、そう大したことはないだろうと思いますが、なぜ体重が14gも、1割以上ですから、低いのに性成熟が表れてくるのかということについては、疑問が残ります。

長尾専門委員 私も江馬委員と同じように、これは非常に難しい問題を含んでいると思うんです。

ただ、さっき言った体重が落ちているのに性成熟に差がないというので、これをどういうふうに解釈していいか私にはわからないんです。

鈴木座長 悩ましいですね。これは哺育匹数とか、そこら辺のところは問題ないんですね。

江馬専門委員 そう思います。

鈴木座長 その辺がわからなくて、回答資料の8の表1辺りを見ていきますと、雄の方は包皮分離のところが遅れるし、雌は膣開口が若干遅れていると。体重の補正をすると、わけのわからないことになるというようなことなんです。どうしますかね。あからさまに遅れているというわけでもないということもあるんですけども、どうしますか。これ以上のデータを要求しますか。

江馬専門委員 理解できないまま了解するというのはいけないと思います。わかる言葉で話していただかないと理解できない。

鈴木座長 データはひねくり回してあるんだけれども、あまり合理的な説明にはなっていない。

江馬専門委員 隔りは達成日に影響するということは、体重が落ちて、性成熟が遅れているという前提に立ってそういう仮説を立てたわけですね。仮説は対照群の幅が実験群にでも当てはまるかという意味合いだと理解できます。例えば背景データもそうですね。対

照群の幅が実験群に当てはまるか。幅が大きくなれば背景データより外れるものが出てくるので影響とするわけですね。そういう答えならわかるのですが、対照群も実験群も含めた動物で体重補正をして、それを基に腔開口の比を統計的に導き出しています。その導き出した差が対照群の補正して導き出した値と比べて有意に遅れている。したがって、体重の低下によって起きたのだらうという結論だと思っんです。そこまでしか私では理解できません。

鈴木座長 実際は農薬抄録の97ページ辺りのデータを見ますと、あからさまな体重増加抑制というのが500ppm群で見られるわけですね。それとの関係で見ていくと、どうなるのかということもあります。

江馬専門委員 生のデータは上の方の値で雌に関しては性成熟の遅れに有意差は出ていないわけです。雄の方は性成熟の有意な遅延があって、このときの体重も対照群に比べて有意に低かったというデータです。

鈴木座長 雌も体重が増加抑制すると、ある程度遅れているという図になるわけですね。

江馬専門委員 そうです。ある程度の遅れで有意差が出てくる。

鈴木座長 そうすると、もともとの考察は体重増加抑制に関連した変化かなというふうにしていて、それがもしかしたら雌の方でそうは見えないかなという話だったのかな。

江馬専門委員 いや、もともとは雄の方で話をしていたんです。コメントは雄の方に関してのコメントでした。

鈴木座長 生の体重の雌は変化がなくて、体重補正すると差があると。

江馬専門委員 そうです。

鈴木座長 だとすると、これは何かコメントのところの問題は何となくクリアーしているように見えるんだけども。

江馬専門委員 内容が理解できていないんです。

鈴木座長 この人たちの言っていることがですか？

江馬専門委員 統計が理解できない。

鈴木座長 もう一度整理しろというんですかね。

木下課長補佐 これはコメントは外国語に訳して向こうでやっているんでしょうから、このコメントの2段落目の「体重補正でも遅延が認められることを踏まえ」というのが、理解しにくく回答作成者は体重補正の処理をより詳しく説明した、こういう回答になったのかと思うんです。

鈴木座長 これはいつ、どういうふう状況であれしたんですか。エチプロールは？

木下課長補佐 最初の方です。

鈴木座長 3回目くらい。

林専門委員 確かに内容的にはそれでいいと思うんですけども、この回答書の日本語はちょっとわからないですね。先ほど江馬委員がおっしゃった4分の1ページのところの「一般には・・・」という文章も。これをそのまま認めてしまったというのはちょっと問題があるのかなと思います。この回答書も、もう少しわかりやすい日本語にしてもらえないといけないんじゃないのかなと思いました。確かに内容的には統計の専門家の御意見に従って処理すればいいとは思いますが。

鈴木座長 前のときは500のところを見てなかったんですか。見ていたんじゃないの。

江馬専門委員 雄は遅れているんです。雌も遅れているという表現になっていたと思います。

鈴木座長 結局は何が言いたかったんですかね。性成熟の遅延というのが、この剤に特異的な影響ではなくて、体重増加抑制に伴う一般的な変化であるというふうに言いたいわけですね。

江馬専門委員 そうです。

鈴木座長 本当はそうじゃなくて、理由はわからないけれども、遅延したってという話を出していいんじゃないですかね。別に問題はないんじゃないかと思う。

木下課長補佐 そうですね。NOAELもかわりません。

鈴木座長 そうであれば、あまりややこしい統計の話に持って行って、へ理屈をこねなくても問題にならないのではないですか。

江馬専門委員 へ理屈かどうかわからないので、統計的に話が収まるとしても、恐らくメカニズムはわからないですね。事実は事実として、遅延があったということはありますから。

鈴木座長 そういう形であれば、専門委員としては少なくとも納得はいくんじゃないですか。現象として、遅延があったということを言ってしまう。理由は言わないと。

江馬専門委員 体重増加云々、一般的な変化であるということと言わないということであれば、しょうがないと思います。

鈴木座長 実際にそれしか言えないんでしょうかね。そうであれば、ここの調査会のところでは了解が得られたということで、ここの文言を修正してしまう。表現を変えてしまうということで事は済むんじゃないかと。そうすると、追加資料要求項目8のところも、回答としては委員会では了承しないという形で対処するしかないんじゃないかと。それでよろしゅうございますかね。

江馬専門委員 いいんですけども、もうちょっとわかりやすい回答を示してほしいですね。

木下課長補佐 それでは、結果とは別に、これはどういうことを書いているのかという解説書はつくっておきます。

鈴木座長 悩ましいだろうとは思いますが、そういうことで決着という話にして、9番目、病理の話なんですけど、これはどなたかな。

吉田専門委員 この写真を拝見する限りでは、この回答の説明は全くわかりません。私が見る目がないのかもしれませんが、回答資料の1-1の写真を拝見する限り、矢印でも示していただかない限り、どこかわかりせんし、この説明を拝見しても、やはり cytoplasmic alteration, hepatocyte という表現は一般的ではないと思います。

例えば変性ならば degeneration と使えばいいと思いますし、肥大しているならば、hypertrophic とすればいいと思うのですが、アルタレーションというのは、一体何ぞやというのはありますし、恐らくこれは一般的に使われていないので。

鈴木座長 トータルで見た場合に、明らかに前がん性の病変とかとは違うということだけは確かですか。

吉田専門委員 この写真が何かが全くわからないんです。ここのどこを病変ととらえているのか、私の力では理解ができない。

鈴木座長 病理所見を取った方が未熟だったということなんでしょうかね。ぶしつけな表現になるんですが。どうしますか。恐らく明確な、ここのコメントにあるように、一般的な肝細胞変異なのか、前がん性の変化なのかということについて、明らかな所見を示すことができなかったというわけで、少なくとも前がん性の変化ではない。一般的な肝細胞変異なのかという話にしても、これは全然わからないということで、ある意味では意味を成していないのだろう。多分、この剤の一般毒性からの類推として、何か組織的に思い込みがあって、所見として取り上げた可能性もある。そのくらいの変化なのではないかというくらいに推測するんですけども、こういうのはどうしますかね。科学的に見たらあまり正しくないような気がする。

吉田専門委員 特に投与に関連した所見でなければ、やはり省いてしまった方がむしろいいのではないかと思います。もしこれをどうしても所見として付けなければいけないのであれば、例えば肝臓であればまず部位を必ず書くこと。小葉中心性なのか、びまん性なのか。あと、これがフォーカスなのか、それとも1個1個の細胞なのかということも一般的な表現で書いていただきませんか、この cytoplasmic alteration では、やはり altered foci と見られても、間違えてしまいます。むしろ小葉中心性の好酸性の肝細胞肥大とする

とか、何らか別の表現をどうしても使わなければいけないとなれば、すべきだと思いますが、特に投与と関連するのでないのであれば、あえてこれを記載する必要があるかどうかということになると思います。

鈴木座長 これは 500ppm 群だけです。恐らく何かの変化があるのでしょうかけれども、それほど大きな変化とも思えないし、薬物代謝酵素誘導との関連も考察はしているんですけども、それも実際に測っているわけではないというところからすると、当面、非常に問題になるような前がん性の病変、あるいはがん性の病変とは評価しにくいので、こういった誤解を招くような表現というのは除外した方がよいのではないかという話で判断する方がいいんじゃないかなと思うんです。

吉田専門委員 もう一点、同様にラットの試験で肝細胞肥大が認められておりますので、それとは違うのかということを確認したいと思います。

鈴木座長 ラットの方の用量は幾らでしたか。重量は約 15%の増加になっています。

吉田専門委員 90 日間の亜急性毒性試験、評価書の 10 ページに書いてありますが、500ppm で小葉中心性の肝細胞肥大が認められておりますので、これとは本当に違うのかどうかということを確認していただけたらいいと思います。

鈴木座長 そうですね。これはどういう人がこれを見て、責任を持ってこういう所見だと言ってきているんでしょうから、その意味ではどうしますか。やはりきちんと見た上でということで、今言っていて 500ppm の亜急性毒性のところと、同様の所見なのかということを確認したいですね。

吉田専門委員 肝臓はこの化合物のメインターゲットですので、出していただいた方がよいかと思いますけれども、高木専門委員の御意見を伺いたいと思います。

鈴木座長 写真があまりにもいいかげんですし、それなりの評価をちゃんとしたのかということが疑わしいから、もう一度ちゃんとした写真を出しなさいと。亜急性のものと比較をなささいということくらいは言わないとまずいのかもかもしれませんね。そういうことにしましょうか。

もう一つは、回答資料 10 遺伝毒性。

太田専門委員 細菌を用いた突然変異試験は前回の資料では、ところどころ陽性対照を置いてなかったり、あるいは陽性対照があっても通常の濃度の 10 倍近い濃度が使ってたったりして、適切な評価ができないということで、再試験を求めたものです。

その結果、再試験のデータが出てきまして、この変異原性が陰性であるということが確認されましたので、それでよろしいかと思います。

鈴木座長 これではよろしいと。そうすると、その他の毒性試験のところは幾つかあります。いずれも甲状腺の腫瘍絡みのお話なんです。これについては先ほどのお話の中で全部済んだことになるのか。あるいはもうちょっと解説をしていただいた方がいいのか。どなたにお願いするんですかね。これは一応済んでいるという話になりますね。

それから、総合考察の中でも、甲状腺の腫瘍に関しての問題については、取り込まれておまして、フェノバルビタールと同様の話ということになっています。

もう一度相談なんです。10個のコメントの中で、繁殖試験の500ppmの肝臓の変化のところは問題になったわけなんです。実際はNOAELの設定ということになるとあまり問題はないんです。それで先ほどちょっとお話ししたように、病理の人たちがもしかしたらちゃんと所見が取れていないんじゃないかというところで、問題にはしたんですけれども、NOAELとの関係等を考えたときに、もう少し別の処置が取れないかということだけもう一度だけ確認をして、どうしてもだめだということであれば、所見のことをコメントに出して終わろうかと思うんですが、どなたか御意見いただければ、非常に悩ましいことだと思うんですけれども。特に病理の方向か、仮に救済という言葉を使うとすれば、そういった考えがあればね。

吉田専門委員 恐らく最高用量群だけの变化ですし、そのほかの病理所見としては、特に今までそう問題なく来たんで、この表現だけがどうもよくわからないということだけです。例えばもう少し簡単な口頭のコメントで、そのように書いてあるけれども、この回答資料の写真では、そのような所見は取れないのだけれどもということ。

鈴木座長 差し替えとかいったことも含めて、口頭指示くらいにとどめる。

吉田専門委員 それでもいいと思いますし、少なくともこの回答資料では内容はよくわからないというのはあります。

鈴木座長 高木さん、どうですか。

高木専門委員 私もそう思います。病理のところは、割とマイナーなところで、後から語句を直していただければ済むことだと思うので、ADIの設定も可能ではないかなと思っています。

鈴木座長 事務局の方、申し訳ないんですが、そういう形で口頭でしかるべくコメントをしていただいて写真は明確なものと差し替えて下さい。今日この形でADIを設定してしまった方が全体としていいように思いますので、ADIの設定に移りたいと思います。

林専門委員 ADIを設定していただくのはそれでいいと思うんですけれども、1つ確認したいのですが、今のたたき台の15ページの遺伝毒性のところ、前回太田委員から小核試

験についてかなり詳しい解説をしていただいたと思うんです。確かに最終の報告書としては、その解説の部分というのは要らないのかもわからないんですけども、こういうことをきちっと考慮したことを記録にとどめるのが良いのではないのでしょうか。今の話にも通じるんですけども、かなりお粗末なデータだけども、何とか評価可能であった、というような記録として、それがどこかに残っていればいいと思うんです。極端な話をすれば、それは前回の議事録を見れば出ているということでもいいのかとも思うんですが。今の話ともちょっと通じるなと思って発言させていただきました。

鈴木座長 表にこの評価書が出ますから、議論をしたよという証拠を残したいですね。その場合、小核試験の話のところをこの評価書に採録するという形になりますか。

林専門委員 ここまでは書かなくてもいいのかなという気も一方でします。ただ、何も問題なしにすらっと通してしまったのではないという何らかの記録があればいいのかなと思います。

鈴木座長 事務局何かその辺のところでは知恵がありますか。

木下課長補佐 Amesのやり直しの件があったので、それとの延長線上で小核を詳しく書かれたのかと理解して、Amesを新しくやり直したので、ここまで詳しく書くことはないかなということでこの案をつくったんですが、もう少し簡単にしたいということであれば、そのようにいたしたいと思います。

鈴木座長 それでよろしゅうございますか。

そうしますと、ADIの設定ですが、表9のところをごらんになっていただきたいと思います。これは一番低いところがウサギですかね。ウサギの発生毒性、いわゆる催奇形性試験ですね。ADI設定の根拠となったNOAELが0.5mg/kg体重/日ということで、安全性係数100を掛けまして、0.005mg/kg体重/日ということになります。

作物残留その他等とのところで、問題はなかったですね。なければこの形でADIを設定したいと思います。よろしゅうございますか。

事務局の方にお伺いしますが、この後どうしましょうか。時間があと5分あるんですけども、始めますか。

ベンチアバリカルブイソプロピルのところは、見たところ結構問題も大きいものが残っているような気がしますので、始めると長くなるかもしれませんので、途中でやめるのを避けるためにということで、次回に送りたいと思います。

石井専門委員 今の21ページのところの、ADIのところまではいいです。暴露評価対象物質が親化合物のみとなっているんですが、どうだったかなと思って今見直していたんで

すけれども。お茶などが結構出ているんですね。

木下課長補佐 わらも出ていますね。

石井専門委員 わらは牛だから、お茶の比率が高い。

武田専門委員 摂取量はわずかだけれどもね。

石井専門委員 暴露評価対象物質、これはずっと書いていましたか？

木下課長補佐 推定量を書くようになってからです。

石井専門委員 それだけの意味ですね。

木下課長補佐 推定量の計算に用いた物質という意味です。規制とは関係ありません。

石井専門委員 わかりました。それならば別に問題はない。

鈴木座長 これで終わらせていただきます。どうもありがとうございました。