

食品安全委員会 農薬専門調査会

第 16 回 会合 議事録

1. 日時 平成 16 年 9 月 1 日（水） 14:00 ~ 17:10

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（フルフェノクスロン、~~プロヒドロジャスモン~~）の食品健康影響評価について
プロヒドロジャスモン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、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、廣瀬専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

寺尾委員長代理、見上委員

（事務局）

齊藤事務局長、一色事務局次長、村上評価課長、木下課長補佐

5. 配布資料

資料 1：フルフェノクスロン安全性評価資料

~~資料 2：プロヒドロジャスモン安全性評価資料~~

6. 議事内容

鈴木座長 皆さんおそろいようですから、第 16 回「食品安全委員会農薬専門調査会」を始めたいと思います。本日は、9 名の専門委員に出席いただいております。

事前にお知らせしましたように、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、事務局から資料の確認をお願いいたします。

木下課長補佐 資料を確認いたします。

お手元に、議事次第、委員名簿、座席表が各 1 枚。

また、フルフェノクスロン、プロヒドロジャスモンの農薬評価書たたき台を配布してございます。御確認をお願いいたします。

本日は、食品安全委員会から寺尾委員長代理、見上委員が出席しております。

また、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。

鈴木座長 それでは、早速審議に入らせていただきます。

議題 1、フルフェノクスロン、プロヒドロジャスモンの食品健康影響についてですが、経緯も含めまして、事務局からもう一度説明をお願いいたします。

木下課長補佐 本日、御審議いただきたい農薬は、フルフェノクスロン、プロヒドロジャスモンの 2 品目でございます。いずれも、農薬取締法に基づく適用拡大申請中の品物です。

フルフェノクスロンについては平成 16 年 8 月 3 日、プロヒドロジャスモンについては平成 16 年 8 月 28 日付で、厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。

これらの資料につきましては、事前に各委員に御送付申し上げまして、各分野ごとに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、各専門委員の方から御意見をいただきまして、見え消しの状態で配布してございます。

たたき台の最終のページに、いただいた意見のうち追加資料を求めるものについて表にしております。

また、いつもどおり、予備の生データフルセットを後ろのテーブルに、また、農薬登録申請に係るガイドラインを各テーブルに置いてございますので、よろしくをお願いいたします。

鈴木座長 それでは、フルフェノクスロンの審議を始めたいと思います。一番最初の開発の経緯等を見ていただきますと大体おわかりいただけると思うんですが、適用拡大の申請が本年 3 月にありまして、それに基づいてということでございます。

それでは、なるべく要領よくといいますか、今日のは結構、最初の登録が古かったと言っても 10 年ちょっと前のことなので、まだ比較的新しいと言った方がいいのかもしれませんが、結構、事前に意見を伺ったところで多くの問題が出てきているように思いますので、各担当の方に当たっては、なるべく要領よく説明をしていただきたいというふうに思います。

最初に、動物代謝の方からお願いいたします。

小澤専門委員 それでは、動物代謝から説明させていただきます。たたき台の 2 ページを御参照ください。

フルフェノクスロンの放射性ラベル体を用いて、動物体内運命試験が行われております。この標識体については、このページの 4 行目のところに略称及び標識位置で示されております。

まず、高用量単回投与試験の結果から示されておりまして、高用量単回投与 350 mg/kg 体重の用量であります。ラットは、フィッシャーラットを用いております。

投与後 72 時間以内に、約 85% が排出されたとあります。それで、呼気中の排せつはほとんどないということです。

表 1 に進ませていただきますが、ここに書かれているとおりで、分布している組織はこれで結構かと思えます。それから、数字もこれでよろしいと思えます。

注意すべき点というか、残留が長い組織ということでちょっと気になった組織は、腸管内容物で 43.8% となっておりますけれども、これは 72 時間ですが、投与 7 日でもかなり残っているというところがちょっと気になったということでもあります。

(2) に進ませていただきますと、低用量単回投与は 3.5 mg/kg 体重、つまり、高用量の 100 分の 1 であります。

これで排泄率ですけれども、投与後 168 時間までで、主に糞中に排せつされて、21.1~23.9%。尿中は、4.75~5.13% である。また、高用量と同様に、呼気中ではほとんど排泄がないということでもあります。

残留組織は、表 2 にまとめられておりますけれども、ここもこれでよろしいと思えます。パターンとしては、高用量、低用量で余り大きな変化はないと思えます。

3 ページの 4 行目以下ですけれども、肝、脂肪、胃腸管、皮膚及びカーカス中の放射能の大部分は本体であったということでもあります。それから、代謝物として微量成分が多数認められたということですが、いずれも量が低くて、同定には至らなかったと、このように書かれております。

次の 3 行に、肝、腎周囲脂肪、胃腸管、皮膚及びカーカスの中の本体の割合が書かれておりますが、これで結構かと思えます。

それから、168 時間までの尿中の排泄というのはそんなに多くはないわけですけれども、フルフェノクスロンはほとんど検出されずにおりまして、代謝物 WL129183、尿素体と称されるものですが、これが若干。それから、アニリン体も若干ということのようでもあります。

いずれにしても、代謝物はたくさん見つかるようではありますけれども、量的に少ないので、同定が非常に難しいということでもあります。

(3) の低用量反復投与群ですけれども、これにつきましては 19 行目以下ですか。表 3 に、分布した組織が書かれてございます。

それから、放射能の半減期が諸臓器及び組織中において 28 日~47.6 日ということで、投与期間中は投与回数が増加に従って残留濃度が高くなったのですけれども、皮膚以外ではほとんど平衡には至らなかった、増え続けていたということでもあります。

それから、脂肪中ではほとんどがフルフェノクスロン、本体であったということで、ここでも代謝物はほとんど検出されないということのようです。

それから、イヌでの低用量単回投与試験が行われておりますけれども、血漿中の放射能濃度推移、速度論的な解析が表 4 に載せられておりまして、これですと Tmax が雄で 3 時間、

雌で4時間と。それから、 $T_{1/2}$ ですが、雄で29日、雌で約27日となっております。

それから、投与後168時間以内に雌雄とも3分の2程度、排出されているということです。それで、やはり排泄経路は糞中がメジャーなものであったということであり、代謝物のパターンですが、これもやはりラットの試験と同様で、ほとんどが未変化体であるということです。

(5)に移りまして、今度は放射能の標識位置が異なるBz- ^{14}C -フルフェノクスロンを使って、低用量、高用量、これはドーズはAnの標識体と同じであります。それで、実施されております。

5ページに移りまして、投与後168時間の尿中排泄が低用量で24~30%程度ということでありまして、それから、糞中が11.9~18.5%であります。大体、これはAn体の低用量と同等と考えてよろしいかと思えます。

それから、やはり胃腸管に少し残っているということであり、それから、呼気中には排泄はほとんどないということです。

表7に移りまして、主要組織の残留放射能はここに書かれているとおりで、低用量投与で肝臓に線が引いてあります。これは、何か別のものが混じって書かれていて、肝臓は8.74とちゃんと出ておりますので、これは削除ということであり、

次の6ページに進んでいただきまして、投与後48時間までに低用量投与群の尿中にフルフェノクスロンはないと。それから、ここでは主要代謝物として、2,6-ジフルオロ安息香酸というのが投与量の10%程度認められたと。それから、極性の高い3種類の代謝物が認められましたが、同定はできなかったということであり、

これらの試験の結果、10行目に飛びまして、主要代謝経路はベンゾイルウレア結合の加水分解によって2,6-ジフルオロ安息香酸と尿素体が生成し、更に、尿素体はアニリン体に導かれ、または、フルフェノクスロンの尿素結合の加水分解による2,6-ジフルオロベンズアミドと不安定なN-フェニルカルバミン酸の生成。更に、N-フェニルカルバミン酸はアニリン体に導かれるということで結構かと思えます。

(6)の胆汁排せつのところではありますが、ここは書かれていることはこれで結構なんですけれども、この剤は吸収率は比較的よくて、腸肝循環が認められるということで、先ほど少し申し上げましたけれども、何回か腸肝循環を繰り返すために、腸管が本剤に暴露されていると。そのために、ある程度、腸管の残留時間が長くなっているのではないかと考えられますけれども、腸管の目立った毒性との関連で、また後でディスカッションをするべきかと思えます。

(7)、これは本薬のアニリン体という代謝物が出るということ为先ほど申し上げましたけれども、そのアニリン体と血液毒性との関連から、アニリン体が*in vitro*で生成するかどうか。及び、そのアニリン体の生成によって粗タンパク画分との結合が見られないかという意図で、(7)の実験が行われております。

書かれていることは、抄録をまとめるとこれで結構なんですけれども、私からのコメン

トとして、ちょっと長々と書いてしまいました。この実験では煮沸画分と非煮沸画分というのは S9、つまり、肝臓の上清画分とマイクロゾーム画分が混ざったものを煮沸したものを。それから、マイクロゾーム画分単独で、これも煮沸したものをを用いている。

それから、勿論、それぞれの非煮沸画分を用いておりますけれども、煮沸をして、要するに、これは酵素タンパク等、代謝酵素等を不活化しているの、煮沸画分はコントロールであって、例えば肝臓のマイクロゾーム酵素、あるいは上清酵素等によって代謝活性化を受けて反応性の高い、すなわちタンパクと結合しやすい代謝物に変換されるということを見たいということで、煮沸画分ではその活性がなくて、非煮沸画分ではその活性があるということを示す意図で行われております。

ところが、この両者の間の差異を見ますと、これは抄録の 306 ~ 309 ページにあります。307 ページの表がわかりやすいかと思えます。

307 ページの表を見ていただきますと、煮沸 S9 と非煮沸 S9 の間でほとんど差がありません。同様のことが、煮沸マイクロゾームと非煮沸マイクロゾームの間でも言えるかと思えます。

それどころか、煮沸マイクロゾームの方が活性値が高い、例えばマウスの雄で 0.15 に対して 0.16、これは取るに足りないかもしれませんが、ラットの雄で、非煮沸で 0.11 で、煮沸で 0.15 とかそういう場合が散見されておりますので、煮沸が不完全で酵素が失活していないと考察していますが、それでは、この実験をした意義がないのではないかと云々を得ないと思えます。

このデータを素直に見るならば、非酵素的にタンパクと結合する物質が生成していると考えざるを得ないのかと思えますが、その辺りを考察していただきたいと考えて、このコメントを出させていただきました。

更に細かいことを申し上げれば、抄録の 306 ページのところに試験方法、試験系という欄がありますけれども、対照区には約 5 分間煮沸し、酵素活性を失活させた上記の各画分を用いた。更に、上記各画分の薬物代謝酵素系の活性を別の物質で確認したと書いてあるんですけれども、それならば、その別の物質というもので酵素が失活しているかどうかを確認してもらいたいと思えます。

それから、特に、この申請者らは、*N*-水酸化を念頭に書いていると思われましても、*N*-水酸化に一般に関わる酵素は CYP1A と呼ばれる分子種であります。その典型的な基質は、エトキシレゾルフィンというようなものがありますので、その物質などを用いて、酵素が完全に失活しているのかどうかを確認していただいて、失活が確認された画分を用いて再試験をすれば、これが非酵素的な反応かどうかがある程度わかると思われまします。

もう一点付け加えさせていただきますと、代謝活性化の反応というのは *N*-水酸化もそうなんですけれども、*N*-水酸化が起こった後に、更に、これは *O*-アセチル化と呼ぶんですけれども、水酸化されたということは、つまり OH が入るわけですが、その O に、更にアセチルが付くと。そういう反応も、抄録の 309 ページで言われている *N*-アセチル化酵

素が触媒いたします。

ですから、特に S9 という画分には上清画分に含まれている *N*-アセチル化酵素、または *O*-アセチル化酵素というものが入っているので、その画分で実験をする場合に、コファクターというか、アセチル供与体のアセチル CoA を入れた実験をするべきだと考えます。

今、申し上げたように、CYP1A の基質等を用いて酵素の失活を確認するということと、それから、S9 にアセチル化酵素とアセチル基供与体、アセチル CoA を用いた実験を加えて、本実験は再実験される必要があると、そのように考えます。

以上でございます。

鈴木座長 ありがとうございます。

最後のところは、恐らく 309 ページに考察してあるメトヘモグロビン血漿との関係で *N*-水酸化の話に注目して実験したんだと言うんだけど、データは全然、これでは使えないということですね。

小澤専門委員 おっしゃるとおりです。

鈴木座長 だから、そうすると、もう一度、これはやり直すしかないだろうと。

小澤専門委員 その辺は、やり直すしかないと思います。

これは、そんなに難しい実験ではないと思いますので、是非、出すのであればやり直しをしていただきたいと。

鈴木座長 多分、最後にアセチル CoA の話がありましたけれども、NADP の方の話にしても、もしかすると、これは実験系ができていないのではないかと思うんです。

小澤専門委員 その可能性もあります。

鈴木座長 だから、その辺り、きちんと条件を出して、一応、説明があったように、その他の代謝系は生きていたと言うんだから、生きていたというふうには思えるんだけど、それからして、ちょっと変ですね。

小澤専門委員 変だと思います。確かに、生きていたということは書かれているんですが、この抄録に失活を確認したとは書かれていないんです。ですから、そこは確認していただきたいと思います。

鈴木座長 もう少し注意深く実験をして、条件もきちんとわかるようにした上で説得力のあるデータを出すようにと。特に、この場合、エトキシレゾルフィンを使ったり、それから、アセチル化のところとの関係ではアセチル CoA を添加するなりして、新たな実験をすべきであると。そういう形でコメントを出していいですね。

小澤専門委員 そういう形のコメントがよろしいと思います。

鈴木座長 そのほかのところでも若干、気になるところがまだあるのではないかと思います。

腸肝循環との関係で指摘されたように、若干、腸管壁に長く放射能が残留するというようなことなんですが、これについては病理関係の方で、腸管に特に何か病理的な変化があるというようなことはあるのでしょうか。

吉田専門委員 消化管、腸管には、特に出ていないと思います。

鈴木座長 一部の剤で、消化管の肥大があって貧血が起こるといような話は、この間、議論もされておりましたからちょっと気にはなるんですが、大丈夫だということですね。小澤委員、今、そういうふうな話なので、腸管に関してはよろしゅうございますか。

小澤専門委員 それでしたら、毒性との関連では結構かと思います。

鈴木座長 そうすると、血液毒性との関係で、これらのデータをどう読むかということで、アニリン体の生成という話のことがいろいろあると思うんですが、標識位置を変えて両方で調べているんですけれども、ものすごくたくさん出ているわけでもないように見受けるんですが、その辺はどんなふうにとらえたらいいんでしょうか。

小澤専門委員 私も確かに、ものすごくたくさん出てはいないんですけれども、更に、申請者が一番最初のところかな、抄録の5ページの上から5行目のところに、ラット及びマウスの貧血は、メトヘモグロビン血漿によるものとは判断しなかったと。ただし、イヌではメトヘモグロビン血漿が関係するということを行っているんです。

それは、メトヘモグロビンの還元酵素活性がイヌでは低いということと、*N*-アセチル化酵素が存在しない。これは4ページの真ん中辺りに書いてあるんですけれども、そういうことに起因するのではないかというふうにまとめているんです。

木下課長補佐 抄録ではありませんね。

小澤専門委員 これはファイルの一番最初です。フルフェノクスロンの安全性に関する考察です。一番最初ですね。

鈴木座長 この一番前ですね。

小澤専門委員 抄録の分冊ですけれども、ずっと前です。抄録に入る前です。失礼しました。

その5ページ目の上から5行目辺りに、ラット及びマウスの貧血はメトヘモグロビン血漿によるものとは判断しなかったと書かれているのと、イヌでは確かにあるんだけど、その原因としてはイヌではメトヘモグロビン還元酵素活性が低いことと、確かに*N*-アセチル化酵素がミクロゾームにはないということに起因するということが、1つ前の4ページの真ん中辺りに書いて考察をしてまとめております。これをどう読むかですね。

鈴木座長 そうなんですけれども、どうでしょうか、後のところで毒性のときに、このところがちょっと問題になってきまして、例えば90日のラットの亜急性毒性試験のところで、多分、全群でメトヘモグロビン血症が認められるという形になって、しかも用量相関もありそうに見えるデータがあるんです。

この評価書で言いますと、20ページのところの話を今、しているんですけれども、これはちょっと話が飛んでしまっはいるんですが、この場所で議論をした方が少しわかりがよいように思うので、恐れ入りますが、病理の委員方にも議論に参加していただいて、多分、病理の方からも疑問が提出されていると思うので、それと絡めて議論をしたいと思うんですが、いいでしょうか。

吉田専門委員 はい。

鈴木座長 そうすると、実際に、ここの20ページの10行目からのところで、ラットで認められたメトヘモグロビン濃度というのをどういうふうに読んだらいいかというのは、私、よくわからないんですが、その辺り、ちょっと毒性の方から説明していただけますか。

吉田専門委員 ラットの90日の試験ですか。

鈴木座長 恐らくそこでは、104週の試験のことも含めて、「10.(2)の104週間慢性毒性試験の3ヶ月目の採血試料を用いて」云々というのがありますから、そのときのデータとの関連で、これをどう読むのかというのをちょっと解説していただきたいんですけれども。

吉田専門委員 まず、F344ラットを用いて90日の亜急性毒性試験が行われているのですが、投与量は最高用量が50,000ppmで、下がりまして10,000、5,000、500、50、0と、亜急性毒性はなっております。

飛びまして、ラットは発がん性試験と慢性毒性と別々に行っておりまして、慢性毒性試験は50,000、5,000、500、50、5、1、0ppmという、かなり多い群を設けておりまして、発がん性試験は50,000、5,000、500、0ppmで行っております。

最高用量群は同じなのですが、先ほど鈴木座長がおっしゃったように90日の試験、ページ数で申し上げますと、たたき台の20ページになりますけれども、こちらにおきまして血中のメトヘモグロビン量が、すべての群で50ppm以上、すべての群で雌雄とも上がっております。

上がり幅が、一番低い50ppmでも雄で対照群より138%で、雌では140%。以下、用量依存性に上がっていきまして、一番高い50,000ppmでは雄は200%、雌では300%近い上がりになっております。

このメトヘモグロビンだけではなくて、この試験におきまして、例えば貧血傾向、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットの低下が雌では500ppm以上の群で認められておりまして、あと、エリスロサイトの増加がやはり雌では5,000ppm以上で認められたり、脾臓の重量が上がったりという、いわゆる貧血に関連した項目が随分動いているのですが、このメトヘモグロビンのすべての用量で認められた増加につきましては、その後に行いました慢性毒性及び発がん性試験で認められていないということで、あと、測定方法が何か違うというようなことから、たしか否定をしていたのではないかと思います。

鈴木座長 一応、そういう90日の、これ、どういうふうに読むかというのがよくわからないんです。

例えば、10行目のところで抄録としてまとめてあるのでは、全群でメトヘモグロビンの増加があった。今、説明されたように、低いところで130%、高いところでは300%ぐらいまでの用量相関的なメトヘモグロビンの増加があったというのと、その次の104週間慢性毒性試験の材料ではという話のところとの関係がよくわからないのですが。

吉田専門委員 抄録の71ページの上からのところに。

鈴木座長 2パラ目。

吉田専門委員 10行目ほどのところに、メトヘモグロビン濃度の増加は測定方法の誤差範囲であり、というようなコメントが抄録では。

鈴木座長 私は納得できないんです。もうちょっとわかるように言ってくれないと困るんですけれども、50から、要するに90日間で測定したところのメトヘモグロビンはどういう方法ではかったんですか。シアンメトヘモグロビンにしてはかるのではないんですか。ヘモグロビンを測定するのにシアン化しておいて、全体をその量ではかるという話なんですか。

実際は、ここではCOオキシメーター法による測定結果というのが、この90日間の反復投与試験のところでメトヘモグロビンをはかっているということになっていますね。

それで、2年のところ、慢毒のところでは青酸イオンとの結合を調べる方法、つまり、シアンメトの話にして測定するという話なんだけれども、小澤委員、この辺のところ、何か方法に関わってとか、具体的にこれは何を言っているんだろうというようなところ、もうちょっとわかりやすく解説願えますか。

小澤専門委員 2つの方法でということが、それはそれでいいんですけれども、抄録の70ページの、これはCOオキシメーターですね。

鈴木座長 これはメトヘモグロビンだけを検出するというわけではないわけですか。

小澤専門委員 COオキシメーター法というのは、メトヘモグロビンだけではないのではないのかなと思うんです。

雄では、特にはっきりしたドーズレスポンスがちゃんと出ていないみたいに見えるんです。というのは、138、138、200、その次が188。まあいいですね。まあまあですね。

だから、この方法は本当にメトヘモグロビンの特異的測定法と言えるのかという問題があるのではないのでしょうか。

それで、本当は、委員おっしゃっていたようなシアンとの結合ではかるのが本当だと思うんですけれども、これは吉田委員、その方法でやったのは何ページのところなんですか。

鈴木座長 今の70ページに、これが、ただ、このときの90日の試験ではなくて。

小澤専門委員 その3ヶ月目の血液サンプルを用いていると。

鈴木座長 このCOオキシメーター法でひっかかる何ものかが増えているというのは事実ですね。

そうすると、これで対照群との間、もし、このシアンメトの形で測定しているもののデータがメトヘモグロビンを表すんだとすると、メトヘモグロビンは動いていないけれども、ほかの何ものかが動いていますね。

小澤専門委員 そういうことになります。

鈴木座長 だから、無視してしまうわけにもいかないのでしょうか。

それで、このことと貧血傾向の話とか、それから、多分、こういう形でメトヘモグロビンなりなんなりが出てきて貧血が起こってということになると、血液がどこかで壊されて

いるということになるから、脾臓なりなんなりがはれてきていだろうに、その傾向はないんでしょう。

吉田専門委員 3ヶ月では、脾臓の相対重量が雌の5,000 ppm以上で、上がってはいますけれども慢性毒性試験では重量が低下しています。

鈴木座長 そうすると、一応、どういうふうに考えますか。

どうぞ。

高木専門委員 このCOオキシメーターでの数値の増加については、申請者は考察の中でスルフヘモグロビンであろうと推測しています。

鈴木座長 そうすると、メトヘモグロビンという形ではなくて、スルフヘモグロビンだと置き換えればよいということですか。それで、スルフヘモグロビンの毒性学的な意義というのはどういうふうに考えるんですか。

高木専門委員 調べたところでは、やはりヘモグロビンに対してトキシックであり、酸素の交換を阻害するとあって、メトヘモグロビンが可逆的なものに対して、スルフヘモグロビンの方は不可逆的であると。

鈴木座長 もっと悪いではないですか。

高木専門委員 もっと悪いです。

それで、普通の状態では存在しないということを考えて、メトヘモグロビンと同等に、同様に悪いと考えてもいいのではないかと思います。

鈴木座長 そうすると、ここの90日の試験は、やはり、その辺り、今の代謝絡みの話のところでもうちょっとははっきりさせないと、この50 ppm以上の変化というのをどう読むかってすごく重要なことになってしまいませんか。

大体、決着が付いたように思うんですけども、COオキシメーターではかったもので明らかに、ある意味では用量相関的に増加をするし、70ページのデータを見ると、これは2年間の3ヶ月のところのデータでも、やはり50以上のところで増加をしていると。

ところが、シアンとの結合で見たメトヘモグロビンという話になると、2年間の話では、これは変化がないと。それで、考察のところ、スルフヘモグロビンだということになっていて、このスルフヘモグロビンのことになると、どうも元に戻らないようだということになると、かえって毒性的にも問題は大きいと。

そうすると、ここの、後でもう一度全体見るにしても、90日の毒性試験のところは、今までの評価を大幅に変えなければならないということになりますね。つまり、50 ppmのCOオキシメーター法ではかったメトヘモグロビンといわれているものが、スルフヘモグロビンだとして、明らかに毒性的な意義があるから、50 ppmは明らかな毒性影響群であると。

そうすると、50 ppm未満というのがNOAELということになりますから、従来の考え方と変わってしまうわけです。

ここのところは、どうしましょうか。我々が決めつけてしまうのもなんでしょう。申請者の側にもう一度、このメトヘモグロビンの生成、あるいはスルフヘモグロビンの生成に

に関して、あるいは毒性的意義に関してというようなことで聞くしかありません。考察しろと。

そこで決着がついてしまうと、代謝の方の話はあまり問題ないのかと思うんですが、もう一つ、私が気になっているところがありまして、分布のところでは2ページ、3ページ、それから、5ページのところに残留放射能の話が出ていますが、どの標識体を見てもかなり長い時間のところの追跡で、骨髄に相当たまっているという話があるんですけども、これはどこかで骨髄にたまるということを、表だけでなくて文言として言わなければいけないのではないですか。

小澤専門委員 抄録に出されているデータを見る限りは、1点のデータだけなんです。ちょっとお待ちください。そんなことはないか。

鈴木座長 一応、はかっていますよ。

小澤専門委員 277ページの抄録、これは28回の連続投与だからなんです。

これですと28回連続ですから、28日まで上がり続けて、その後、半減期34日をもって、277ページの表によれば下がってきているとあるわけです。

ただし、205日目の値というのは、ここに挙げられている組織の中では最も高いわけです。

鈴木座長 逆に。

小澤専門委員 そうですね。脂肪を除いては最も高いわけです。

鈴木座長 だと思えます。

イヌもそうなんです。168時間でしかないけれども、結構、骨髄には残る印象があるんです。

これは表に書いてあるから、これでよいということにしますか。

小澤専門委員 それはそれでいいんだろうと思うんですけども、骨髄における半減期が長いことと、この血液毒性との関連について考察してもらうようにしますか。

鈴木座長 ある程度、というのは、多分、イヌの毒性のところでは骨髄に影響があったのではないのでしょうか。

小澤専門委員 イヌは、あると思えます。

鈴木座長 22ページ、表13。50,000 ppm、5,000 ppm、あるいはそれ以上ということで、500 ppm以上でも雄雌で大体、骨髄過形成の増加傾向からスルフヘモグロビン及びメトヘモグロビンの増加ということになっていきますから。

吉田専門委員 ただ、ラットでもイヌでも骨髄の塗抹所見があるんですが、むしろ、造血亢進というような所見があります。イヌの過形成も恐らく造血亢進ということだと思います。

鈴木座長 造血亢進があって、何で赤血球数が減少したり、ヘモグロビン濃度が下がるわけですか。

下がったときの反作用として増えているという。

吉田専門委員 代償としては造血機能が上がるというのは、よく見られる所見でして、

例えば。

鈴木座長 追いついていないと、だから。

吉田専門委員 追いつかない場合は、ラットですと造血亢進が肝臓や脾臓でよく、ネズミの場合は一般的に見られます。

鈴木座長 そうすると、あくまで通常の見方からいくと、骨髄で見られた病変は、そうした赤血球系の崩壊に伴う二次的な変化であるということ。

廣瀬専門委員 骨髄毒性といったら、逆に下がります。

鈴木座長 そうですね。脂肪変性みたいな形になってしまって、細胞成分減るとかいうような話にはなる。

廣瀬専門委員 これはやはり貧血があるので、その代償性に細胞成分が増えたというふうに考えるのが自然だと思いますけれども。

鈴木座長 そうすると、骨髄に仮にこの物質が分布したとして、それとの関係を特に神経質に見ることはないということですね。

そういうことだそうですが、どうしますか。そうだとすると、あまりコメントを求めても仕方がないですか。もともと、スルフヘモグロビン、メトヘモグロビンの方ではコメントを求めるわけですから。

小澤専門委員 そういうことになりますね。

鈴木座長 そのくらいですか。

廣瀬専門委員 貧血に関しては、これで終わりですか。また後で。

鈴木座長 しますけれども、今、もし関連があることでしたら、一緒に議論してしまった方がわかりやすいと思います。

吉田専門委員 もし、骨髄の過形成等はそうなのですが、もし、イヌでそれに関連するのかもしれないということになりますと、50,000 ppmの雄で認められた大腿骨骨髄の黄色色素沈着の増加というところが、ひょっとしたら血液が壊れた結果、マクロファージがそれを取り込んでいるかもしれないということを知らせる所見ではないかと思えます。ラットにおいては、そういった所見は記載されてはおりません。

鈴木座長 そうすると、イヌもラットも、実際は血液は、どの時点でどこで壊れることになるわけですか。それはわかりませんか。

吉田専門委員 それは書いていないです。

鈴木座長 病理的な証拠としては、網内系のところでという話にはならない。

吉田専門委員 最終的に壊れた血液をトラップするのは、例えばクッパーとか脾臓とか、そういうところになっております。

鈴木座長 壊れる場所まではわからない。

吉田専門委員 そこまでは。

鈴木座長 でも、スルフヘモグロビンなり、メトヘモグロビンなりが出てきて劣化するという話になってくるわけだから。

廣瀬専門委員 90日の試験の貧血にしても、貧血に関する病理学的な所見があんまりはつきりしないんです。

一般的に、貧血があれば髄外造血が亢進したり、特に溶血性貧血であれば、ヘモジデリンが網内系の組織に沈着したりするんですけども、そういうような所見は、このラットではほとんど見られていません。

申請者は、この貧血の性状を正色素正赤芽球性貧血と言っており、溶血性でもおかしくはないと思っているんですけども、矛盾点があり、この溶血がなぜ起こったのかがわかりません。

マウスではもっとわからないんです。マウスでは、メトヘモグロピンは調べてあるんですけども、特に増加したというようなことは書かれていません。

血液の所見を見ると、雄では50,000 ppmで、貧血が見られております。脾臓の比重量も増加しているということなんですが、やはり造血器には、それを裏づけるような病理所見は全く見られておりません。しかし、申請者はこれを溶血性貧血としております。

このように、マウスではメトヘモグロピンが増加しないのに溶血性貧血が起こっているというようなことがありますので、溶血の原因がどうもよくわからないんです。

鈴木座長 確かに、言われるとおり、極めてわかりにくいデータになっています。

廣瀬専門委員 今のマウスの場合は、雌雄ともトータルビリルビンが増えておりまして、申請者はこの増加を赤血球の分解のためとしております。しかし、雌ではほとんど貧血は見られていません。この点も非常に矛盾した所見だと思います。

それから、先ほどの脾臓の重量ですけども、ラットの慢毒、あるいは発がん性のデータを見ますと、慢毒の雌では比重量は上がっています。かつ、貧血はあります。雄では、高用量では貧血があるんですけども、どうも比重量は全体的に下がっています。

発がん性試験でも、比重量は雄で下がっていて、雌ではほとんど影響がないということで、貧血がありながら下がっていたりするので、一般の貧血とはどうも違う反応が出ていると思います。

そういうことですから、この貧血の病態がよくわかりません。

鈴木座長 種を超えて、どの種でも貧血が見られるという共通性というのはあるんです。だから、その貧血がなぜ起こるのかということについて病理所見での、例えば脾臓の重量増加と減少といったような矛盾した現象が同一の試験の雄雌で見られたりすることとか、種の問題で多少違うとか、そういったところ。それから、実際にメトヘモグロピンの生成過程の問題と貧血との関連とか、そういうことを含めて、それから、あるいは先ほど指摘があった貧血のところの正色素正赤芽球性の貧血というような話のところと、その貧血に至る機序でしょうか。ビリルビンの話もそうだと思うんですが、そういったところを絡めて説明をしろと。

廣瀬専門委員 その必要があると思います。

鈴木座長 これは少なくとも、ラットの90日の亜急性試験で、50 ppm以上すべての群

に、この報告書の段階で言うメトヘモグロビンが増えてしまっているということがあって、NOAEL、もしくはADIの設定に非常に重要な影響を及ぼすのでということで、是非、聞いていただきたいと思います。

今の形のところで、代謝と絡めた形の血液毒性の問題については、ほとんど問題ないでしょうか。

吉田専門委員 イヌのところで、先ほど小澤委員がおっしゃった骨髄にも残留しているということで、イヌでは最高用量群で黄色色素が骨髄中に組織所見として認められているので、これと代謝との関係についても。

鈴木座長 代謝で見られた骨髄への本剤の蓄積傾向について、イヌの毒性の中で高濃度で骨髄に黄色色素の沈着が見られる。これとの関係を説明しろと。それでよろしいですか。

小澤専門委員 恐らくそういうことになるとと思いますが、答えは、この抄録にもよく出てくるんですが、イヌのアセチル化能が低いということを根拠にして返ってくるような気がするんですけども。

鈴木座長 イヌは、さっきの *vitro* の試験の話との関係の部分があるわけでしょう。だから、あの *vitro* の試験。

小澤専門委員 あれをイヌでやる。

鈴木座長 だって、あれはイヌもやってあります。マウスとイヌでやってあるわけですから。

小澤専門委員 そうですね。それがあから、いいのかな。

鈴木座長 でも、とにかく、あの試験は全然成立していないから、そんなこと言えないわけです。もう一遍やってみようというコメントを出すので。

小澤専門委員 やってもらって、成立した結果が出てくれば。

鈴木座長 出たら説明つく。

小澤専門委員 つくということかなと思います。特に、アセチル化の Co ファクターのことも入れてありますので、何らかの答えは出てくるかなと。

鈴木座長 吉田さん、今のでわかりましたか。いいですか。

vitro の試験のところ、要するにメトヘモグロビンを元に戻す酵素がイヌが少ないか、欠落しているので、その結果、メトヘモグロビンが増えるのでという話を基に、骨髄での所見はそれなりの意味を持っているだろうという考察が出てくるだろうという予想なんです。

でも、本当にそうかどうかはわからないんですけども、とりあえず、*vitro* の成績を見た上でという話にしますか。

吉田専門委員 そうですね。小澤委員が。

鈴木座長 何か実験をもう一遍やれというわけにも、なかなかいきそうにないですね。

廣瀬専門委員 ちょっと気になるのが、骨髄の色素が何かということですね。

鈴木座長 それはそうですね。病理的な問題と併せて。

廣瀬専門委員 溶血性貧血があるからヘモジデリンではないかと思うんですけども、ヘモジデリンの場合は一般的に黄褐色、黄緑色ですね。しかし、ここで沈着しているのは黄色です。黄色というトリポフソチン系統の色素になるので、別の原因を考える必要が出てきます。

鈴木座長 そうすると、沈着している色素は何かを明らかにしると。

このイヌの試験というのは、いつごろやられたものでしたか。

林専門委員 ちょっと1つ教えてほしいのですけれども、脾臓には沈着しなくて、骨髄だけにそういうふうなものがたまるといふようなことというのはときにはあるんですか。

廣瀬専門委員 脾臓では、一応、ヘモジデリンは沈着しているんです。

ただ、これはかなり高用量で沈着していて、それから、肝臓のクッパーでもヘモジデリンは沈着しているので、骨髄の色素がヘモジデリンであれば特に問題はありません。骨髄だけヘモジデリンと書いていなくて黄色と書いてあるので気になるわけです。細かいことですが。

鈴木座長 脱灰するときに何か変化したからでしょうか。わかりません。結局、聞かないですね。

今の骨髄への蓄積の話のところ、併せて組織中で見られた黄色色素の沈着。その沈着物は科学的には何かというのを明らかにしるといふのを加えてください。

ほかに、血液毒性と代謝との関係では論じておくべきところがあれば。

高木専門委員 マウスのメトヘモグロビンの測定法がよくわからない。

鈴木座長 どこですか。何ページ。75から79。

高木専門委員 どっちの方法を使ったのか、明らかにしていただきたいと思います。

鈴木座長 亜急毒、慢毒。亜急毒には、メトヘモグロビンの話は出てこないかな。

亜急毒、出てこないですよ。そうすると、慢毒の方ですか。

吉田専門委員 抄録の75ページから。

鈴木座長 それがマウスの亜急毒ですね。その場合に、メトヘモグロビンは動いていないのではないですか。

吉田専門委員 動いています。はかっていますね。

鈴木座長 はかっているはず。

高木専門委員 こっちの原本の方にははかっているのではないですか。

鈴木座長 いや、はかったというのは、血液学的検査のところにもはかったとはしてあるんですけども。

高木専門委員 向こうがはっきりしていないので。

鈴木座長 そうすると、もしかしたら動いていたのではないのかと言いたいわけですね。

高木専門委員 そうです。だから、エブリン法とかではかると動いていなくて、もしかしたらいいのかもしれないし、COオキシメーター法だとももしかしたら動いているかも。

木下課長補佐 メトヘモグロビンの測定法は、先ほど高木委員が言われた参考の1に、

全試験について試験法を書いてありまして、13週マウスはエブリン&モリン法です。

鈴木座長 そうすると、これはヘモグロビン自体、高濃度で減っているから、やはりCOオキシメーター法でやると動いていた可能性はある。その場合、どういうふうにしますか。多分、勿論、血清等々はもうないだろうし。

一番低い用量では、その他の血液学的なところ、生化学的なところ、組織学的なところ、特にマウスでは変化がないんですね。だけれども、もしかしてCOオキシメーター法でこれが上がっているのではないかというのは、ラットの90日との類推でいったとき、アナロジューでいったときに何か出てきたら、こういう疑問が出た場合、どうするのですか。90日間、3ヶ月だから、もう一遍やり直して正確に試験データを取れと言うのでしょうか。

廣瀬専門委員 メトヘモグロビンだけでしたら、もうちょっと短くて測定できるのではないですか。

鈴木座長 1ヶ月ぐらいで見ればわかるのではないかと。

それで、どのみちメトヘモグロビンではないというのは、ほぼ確実なんですね。シアンの方のあれではかっているわけだから。

とりあえず、このときのメトヘモグロビンの測定法は何だったのだということと。

吉田専門委員 COですね。

鈴木座長 それはわかっているんだけど、もしCOオキシメーター法ではかったら高かったとは考えられないかというような話を聞くんですか。それは聞いても、あまり意味がないような気がする。

木下課長補佐 先ほどのところで、「スルフヘモグロビンに着目してコメントするように」というメモになっていますので、そのところに測定法も絡めておけばよろしいと思います。

鈴木座長 すると、それ自体はもう言ってもしょうがないですか。

もし、やるとすれば、そこはやはり疑問があるからという形で、1ヶ月ぐらいの話で用量をもうちょっと低く下げて、実際にスルフヘモグロビンの話のところのNOAELを求めるといふふうに言うしかないのかもしれない。

どうしますかね。何かいい方法があればいいんですが、恐らく代謝の方からすると、分布のところからしても、そんなに種差があるようには見えないですね。

小澤専門委員 それはそのとおりです。

林専門委員 座長、ちょっと提案なんですけれども、今の点は、ほかの毒性のデータも見た上で、もうちょっと後で、総合的に考えたらどうですか。

鈴木座長 そうですね。もっと関連が出てくるかもしれないですね。

林専門委員 先に進んで、毒性の後で、もう一度。

鈴木座長 全体で見た上で、もう一度立ち戻るといふことにしましょう。

そうすると、代謝と血液毒性に関しては、これで打ち切ってよろしゅうございますか。ちょっと原則的ではない議論になりましたけれども、お許しいただきたいと思います。

ちょっとお待たせしましたけれども、それでは、植物、土壌代謝の方、お願いいたします。

石井専門委員 植物の代謝は、ハクサイとトマトとリンゴでやられておりまして、この剤自身は非常に水に溶けない剤でして、ほかの log 係数も 4 ですので、ほとんど脂溶性と言っていいと思うんです。

蒸気圧も非常に低い、それから、これはわずかに乖離する、これはアミド、それから尿素を持つというのがありますので、多少乖離はするようなんですけれども、もともとそういう性質がありまして、ハクサイにつきましては残留しているものはほとんど親化合物そのもので、代謝物はこれというものが見つからないというか、残っているものが、親そのものがほとんどであると。

ただ、ハクサイの場合は多少、組織内部に入るような表現がされておるんですけれども、そんなように測定したらそういう分布になっていたわけなんですけど、その辺がトマトなんかとちょっと違いまして、トマトの場合は、やはり 28 日間前に薬をまいているから、28 日間のサンプルを分析しておるんですけれども、これもほとんど表面に、9 割 9 分というか、90 数%が表面に残っておるということで、残っておるものも親化合物そのものであるということです。

当然、トマトも成長しますので、濃度は散布してからは多少下がりますけれども、これで 31 行目、28 日というものがちょっと抜けております。

リンゴの場合ですけれども、これはやはり果実、リンゴは 99 日間の試験をやっておりますので、多少、それは勿論、最初、散布したころに比べればリンゴも大きくなっていますので、濃度自身は下がっておりますが、やはり表面に多くが残っておると。残留放射能の方の 7 割ぐらいが表面に残っておりまして、次の 8 ページのところにもまいりますけれども、内部も多少、時間が経つと入っていくということで、脂溶性が非常に高いんですけれども、多少は入ることも入るんだらうということです。

それで、やはり残留物そのものは 9 割が親化合物であったということで、これから見ますと、別に今までの解釈を変える必要もなく、測定対象物質としてはフルフェノクスロンそのものでよかろうと思います。

植物代謝はそんなところで、特に問題はなかるうかと思えます。

鈴木座長 代謝物の中で、特異的なものとかいうようなことは。

石井専門委員 特に、これが多いとかいうようなものはありません。親がほとんど。

あと、例えばリンゴの場合は 91% ぐらいが親ですし、それでは、あと 10% 足らずはどうなったかということになるんですけれども、これは非常に多数というか、特に同定できていないぐらい、ほとんど親であるということで、だから、そういう意味では植物は、どの作物を取りましても、ほとんど残留物の化学形態は親化合物であるということが言えると思います。あと、特にそこは以前の初期の審査のときと変わっていないと思います。

今度、土壌ですけれども、これは試験が古いので、今のガイドラインと多少違っておりますけれども、当時はこんなものでよかったわけですので、1 つは好氣的土壌というのは、

普通、アイソトープを使いますので密閉の容器内でやって、その炭酸ガスをトラップしたりいろんなことをやるんですけども、それは非密閉容器に添加したものを充填しまして、2種類の土壌でやっておりますけれども、その結果、半減期は土によって42日という場合と、181日という、これは土によって大分違っております。

それで、残っているもの、放射能の化学形態はやはり親化合物がかなりの部分を占めているということ。それから、主たる分解物としましては、尿素体と言われているものが、これがいつとき増えて、また減るという形態を取りますけれども、尿素体ということですから、アニリン体というものが土の中で認められております。

これは土の中の残留性が長いから、後でいろんな吸収試験とか何かをやっております。それは後ほど申し上げますけれども、そんなことで、炭酸ガスにも多少なるんですけども、やはり6割ぐらいが土壌有機物に吸着されというか、固定されているような形で残っております。

今のは好気的な条件ですが、今度、嫌気的な条件。

水を入れまして、窒素置換して嫌気的な条件でインキュベートしてから2つに分けて、好気的な条件と嫌気的な条件というようなことでやっておりますけれども、好気的にしますと大体、半減期が120日ぐらい。嫌気的にやりますと150日ということで、嫌気的になりますとほとんど分解が進んでおりませんで、9割近くが親そのもので残っております。だから、半減期を求められなかったとレポートに書いてありますけれども、そういうような状態で、要するに嫌気的にも、好気的にも出てくるものが尿素体と言われていた分解物、アニリン体。そういうものが検出されております。

そういうふうに、土の中でちょっと長いという性質、土の種類によって多少違うようですけども、そういう特質があります。だから、特にこの段階で土の中で、例えば土壌残留性が長いということはちょっと気をつけなければいけないんですけども、特にこの段階で何を言うこともございません。

その次、土壌吸着試験は、国内のガイドラインでやった場合は水に溶けないものですから、試験が非常にやりにくいということで、これはできなかったということです。

(4)の方は、泥を使いまして、土というよりもちょっと試験がやりにくいです。普通の土でやりますと、水と土との比率をかなり変えてやらないと試験がやりにくいものですから、こういう泥のような微細なものを使ってやれば、ある程度吸着試験ができるということでやったところが平均3,000ぐらいの吸着、要するに土の方に3,000、水に1という割合で、これはKoc、有機物に換算して、そのぐらいの比率。

普通の土と水の比率では、55~78と書いてありますけれども、そういう状態でありましたので、土の中で移動するかどうかは試験しておりますけれども、これは水に非常に溶けにくいものですから移動しないだろうということは予測できるわけですけども、そのとおり、移動性はなかったということです。

それから、炭酸ガスまで分解するのかどうかというようなことを試験しておりますけれ

ども、実はちょっと言葉が抜けておりまして、私、気がついたんですけれども、明確に入れ忘れまして、24行目のところで、「127日間インキュベーションした乾燥土壌 600g」とありますけれども、実はインキュベートして有機溶媒に可溶なものを抜いてしまって、要するに、これは抽出した後の土なんです。その辺は、ちょっと説明が抜けております。要するに、土壌中の非抽出成分、そういうものを含んだものを600g使って、新しい土と混ぜて、そこから炭酸ガスがまた出てくるかどうかというような試験をしております。それでやりますと、そんなに量が多いわけではありませんけれども、炭酸ガスも出てくるから、やはり土壌中にトラップされたものも、更に微生物等による分解によって、更に多少分解する。ただ、すぐには出てこないということから、炭酸ガスまで分解するには直接、このフルフェノクスロンから分解してできるのではなくて、何か中間の分解物を経て炭酸ガスまでいくのだらうというようなことが書かれております。

こういうものが作物へ移行するかというのが、その次の試験でして、小麦とカラシナを使いました試験でありまして、結論的には、次のページに移りますけれども、これは移行しないと書いていいと思います。

ただ、試料を調査しますと、多少放射能が検出されておりますので、それは土と植物が接触しておりますので、下の方のところはどうしてもそういうものが移行をというか、根から吸収されるというより接触したことによって放射能が移行したんだらうというふうに推定をしております。これはこれでよろしいかと思えます。

それから、半減期が長かったということから、非標識化合物を土に添加しまして、作物を植えた試験をしております。

そうしますと、これまでハツカダイコンを使っておりますけれども、これでは植物体には残っているフルフェノクスロンそのものが移行するようなことはなかったし、主要分解物であります尿素体も土の中に残っていたんですけれども、そういう意味では放射能としてはハツカダイコンの方へは問題となるような量が移っていない。それから、根の部分に尿素体もフルフェノクスロンも見つかっていないということで、吸収されることはないだらうということなのです。

それから、いろんな試験をやっているんですけれども、易分解性というのは分解されにくいということから、微生物、密閉容器に取って分解試験をやっておるんですけれども、これはなかなか簡単には分解しないというのが結論になっています。

次は、水中光分解。

加水分解は、中性付近で非常に安定でして、半減期が267日と。酸性が、アルカリ側でもやや不安定になりまして、20日とか37日。これは、尿素の結合のところがアルカリ側で多少乖離したりするものですから、そういう意味ではちょっとpHが酸でもアルカリでも極端に寄りますと、分解されやすいようなことになるという。

光分解ですが、これにつきましては比較の問題なんですけど、蒸留水とか自然水で大体1週間ぐらいで半減するというようなことを書いております。主分解物は、ベンズアミドと

いうものができてきております。

それから、自然光。この辺は、ちょっと時代が古いせいか、普通の石英ガラスとパイレックスガラスで光を当てて分解を見ているんですけども、なぜ、この辺でこんなことをやっているかという、太陽光線のうちの 300nm、350 より低いところという、パイレックスガラスはそれ以下の短いところを通しにくいということから、パイレックスガラスの方が分解時間がかかるというようなことで、それは太陽光の 290 ~ 300 ぐらいのところの光が、このものの分解に関与しているということを今、言いたいわけでした、そういうことを述べております。

大体、環境動態はそんなところだと思います。

鈴木座長 武田委員、何か。

武田専門委員 いや、もう言うことありません。

鈴木座長 例のマップの話とか、その辺。

武田専門委員 壊れないから。

鈴木座長 わかりにくいところは、易生物分解性かと思うんですけども、これは基本的には土壌中でも安定なんだけれども、何か分解するものはいるらしいという。

石井専門委員 比較的、土壌中での分解はゆっくりなんですけれども、その後、実はずっと後の方になるんですけども、土壌中での残留試験というのは、例えば 19 ページのところ、これは国内の土を使いまして容器内の試験と圃場試験とでやっております、そうしますと、実はこれは奇妙なことなんですけれども、これを見ていただきますと、火山灰が容器内 60 日、圃場試験が 182 日と逆で、普通は容器の方が長いんですけども、だから、サンプリングの問題があるのかななんて思ったりしているんです。

それから、沖積土で 111 日が 8 日間という、極端に違い過ぎるんです。これは圃場試験の難しいところでした、多分、サンプリングではないかと思うんです。

武田専門委員 散布された圃場の土を数点無造作にサンプリングするわけでした、採取地点と量によって差ができますので。

石井専門委員 でも、一応、今は環境省は、半減期が 180 日を超えるものについては後作試験といって、要するに、後で植える作物に対して吸収性があるかどうか試験しなさいというような方向に、今まで 1 年だったんですけども、それを変える方向に今、動いております、それはそれでいいと思うんですけども、一般的に半減期が長いということは言えると思います。普通は容器内試験の方が長いんです。

武田専門委員 自然現象の影響は受けないから。

石井専門委員 だから、こういうのはちょっと難しいから、やはり事例を増やすしかないかなというふうに思いますけれども、これは一応、一定のガイドラインに沿ってやっていますので。

鈴木座長 しかし、植物にはほとんど吸収がされない。

石井専門委員 吸収はされないようです。

武田専門委員 そのかわり残るんでしょう。壊れないから。

石井専門委員 土の中に残って、それから、固定されてしまっているというか、土の中の有機物の中に取り込まれてしまう。特に、アニリン性の化合物というのは土の中に固定されやすいんです。

武田専門委員 それは言えます。

鈴木座長 粘土の中のカオリンとか、そういったような分子に吸着されるというのではなくて、有機質の方という。

石井専門委員 それは勿論、陽イオン交換なので、特にアニリンのようなものは吸着されやすいですから。

鈴木座長 水にも溶けないので、移動はしないと。

石井専門委員 移動はしません。すなわち、親化合物そのものは問題ないと。そういう移動性はないです。

鈴木座長 特に、御意見のある方があればですが、恐らく毒性との関係ではそう大きな問題は生じないだろうと。

そうすると、作物残留の話をお願いします。

石井専門委員 作物につきまして、これは非常に広い登録を持っておりまして、12ページのところからずっと一覧表が載っておりまして、これがたくさんのもが載っています。一言で言えば、葉っぱのものは残留しやすいです。ですから、例えばトマトとか、キュウリとか、ナスとかというようなもの、いわゆる果菜類、要するに実がなるようなものは比較的少ない。それから、果実もそんなに高い残留性のものはないんですけれども、やはりコマツナとか、ミズナとか、チンゲンサイとか、シロナとか、13ページのシュンギクなど、この辺は非常に高い残留性を示すんです。

ところが、その上にハクサイが載っているんですけれども、これは皮のむきようでこんなに変わるのかなと思うぐらい、非常に少ないです。キャベツ、ハクサイ、それから、レタス、基本的に低いんです。

鈴木座長 これも一般的な傾向で、しかし、これはこうだという話でしかない。

石井専門委員 特に、これで大体、特異的なものというのはありません。一般的な傾向を示しておりますので、ある程度、ADIから残留基準を決めたら、あとはそれだけの日数を置くというようなやり方でしか仕方がないと思うんです。

鈴木座長 それから、推定摂取量の話のところは、これも計算に間違いがなければ、これはこれでという話になりますね。

石井専門委員 はい。そんなところですよ。土壌の方は、先ほど言いましたから。

鈴木座長 急性毒性以降の話を進めていきたいと思いますが、既に血液毒性の方についてはかなり議論も済んでおりますので、要領よく済ませていきたいと思います。

一応、全体として、あと、毒性の方で残る問題とすると、恐らく発がん性の問題と、それに関連した遺伝毒性の話になるのではないかと思うんです。ですから、その辺を念頭に

置いて、毒性の担当の方、よろしくお願ひいたします。

吉田専門委員 申し上げます。

まず、急性毒性ですが、ラット、マウスを用いた急性毒性試験では、この評価書にあるとおりの投与量で、ラットで 5,000 mg/kg 以上、これは CMC。それで、3,000 mg/kg 以上、これは DMSO を使った場合の LD50 以上になっております。また、経皮につきましては、ラット、マウスとも 2,000 mg/kg 以上ということです。

ビーグル犬を用いた急性毒性試験では、やはり 5,000 mg/kg 以上ということです。それで、吸入毒性試験はラットを用いて行っておりまして、LC50 が 5.1 mg/L 以上です。

また、代謝物の急性毒性試験の結果も記載されておりまして、この評価書にあるとおりです。

鈴木座長 急性に関したところ、問題ないですね。

よろしゅうございますか。

吉田専門委員 はい。

続きまして、評価書 19 ページ、「8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性」ですが、ウサギを用いました皮膚刺激性についてはなしということで、ウサギの眼粘膜の刺激性については軽度あるのですが、OECD の基準指針を用いると、それはマイナスということになります。

ハートレイ系のモルモットを使った皮膚の感作試験では、皮膚の感作性は認められないということになっております。

更に、急性の神経毒性、あるいは遅発性毒性というものは実施しておりません。

亜急性に行ってもよろしいでしょうか。

鈴木座長 神経毒性をやっていないということになると、どうなるのでしょうか。

急性毒性のところ。

吉田専門委員 神経毒性は 28 日間、急性の神経毒性試験を行っていないということで、28 日間の神経毒性試験を行っております。

鈴木座長 あるんですね。そうですね。だから、問題ない。

吉田専門委員 それでは、亜急性毒性試験について申し上げます。

まず、90 日の亜急性毒性試験につきましては、先ほども血液関連の項目は申し上げましたが、F344 ラットを用いまして、0、50、500、5000、10,000、50,000 ppm の混餌投与で、雌雄にそれらを与えて行っております。

血液毒性以外のところを申し上げるということで、よろしいですか。

鈴木座長 どうぞ。

吉田専門委員 ラットの亜急性毒性試験では、投与による特異的な症状、あるいは死亡などは認められず、また、体重の減少も認められておりません。尿検査でも、異常は認められておりません。血液関連では、先ほど申し上げました。

そのほかの項目といたしましては、血小板数が増加しておりますが、これは影響とはし

ていなくて、赤血球も最高用量群で増加しております。

生化学の項目でも、若干、動いておりますが、トリグリセライドの低下、あるいはコレステロールの増加等が認められておりますが、特にこれを投与による影響とはしていないようです。

臓器重量では、脾臓については先ほど申し上げましたが、肝臓重量が若干、雌で増加しておりますが、これを投与による影響とはしておりません。

精巣重量が、最高用量群の雄でわずかに低下しておりますが、これについても投与による影響とはしておりません。病理組織学的には、投与による影響と思われる所見は記載されております。ですから、ほとんど血液のところは毒性としてメインであると思われま

す。

これらの結果から、先ほどのメトヘモグロビンのことは除きますと、雄では無毒性量は10,000 ppmで、雌では50 ppmということになります。

鈴木座長 だから、メトヘモグロビンの話はまだわからないですね。

吉田専門委員 はい。まだわからないので、一応、それを除くとそういうようになると思います。

鈴木座長 それは何ですか。雌が幾つですか。

吉田専門委員 抄録ですと雌雄とも50 ppmということなんですが、雄で特にそれを示唆するものがないんですけれども。雌では貧血傾向等が500 ppmで認められますので、雌で500 ppmが影響量というのはわかるんですが、雄でどの用量に影響とするかというのが特

にないものですから。

鈴木座長 メトヘモグロビンを除いた場合に、ですから。

吉田専門委員 明らかなのは、50,000 ppmだと思われませんが。

鈴木座長 心臓の重量の増加ぐらいですか。病理組織所見の中でも、特に問題になるものはないんですか。

これも雌雄ともに50 ppmだとした根拠が、メトヘモグロビンのところを除くとわからない。それで、メトヘモグロビンの話を入れると、50 ppm以上でみんな影響が出てきているので、もし、これを悪影響と取れば50 ppm未満ということになるはずだと。そうですね。

廣瀬専門委員 ただ、メトヘモグロビンの増加だけを毒性ととるかどうかは非常に微妙なところで、メトヘモグロビンが増加して、それで貧血が起こったところを毒性として取れば500 ppmが毒性ということになって、NOAELは50ということになりますので、その辺はまたディスカッションが要るかもしれないです。

鈴木座長 そうすると、先ほど、ここの部分に関しては、貧血の機序について考察しろというコメントを出そうという話をしているので、それらも見た上でということになりますね。

現在では、とりあえず保留の形になりますか。決められない。どっちに行くかわからない。

試料中のビタミン K を添加したという話は、以前の実験でビタミン K が試料中に欠乏ぎみなのでという話らしいということなのですが、これは、ここの問題にしなくてもいいんですね。

高木専門委員 それは、もっとはっきりした根拠を示していただきたいと思いますけれども。

鈴木座長 すると、コメントとして更に聞くと。なぜビタミン K を添加したのかというのを、コメントに出す。

10,000 ppm 以上で見られた、特に雌のですか、肝臓の比重量の増加について、解毒亢進のための機能亢進だと言っているんですが。

吉田専門委員 あまり、この説明は納得できないのではないかと思います。

鈴木座長 そうすると、どうするのですか。

今のは、73 ページにそういう考察がしてある。

これは、ただ単に形成というだけでもいいのですか。

吉田専門委員 はい。

鈴木座長 そうすると、別にコメントしなくてもいいですね。言い過ぎたと、わからないのでしょうかという話ですね。

吉田専門委員 そうですね。いわゆる肝臓の解毒作用が亢進したということを示すものは何もないわけですから。

鈴木座長 小澤委員、これはないですね。さっきの代謝の方の実験とかそういうの、全然成り立たないもの。

小澤専門委員 そうですね。

鈴木座長 消すしかないですね。73 ページの話、肝臓についての記載は消すように、事務局から指示していただければ良いでしょう。

NOAEL のところは、データが出てきた、あるいはコメントが戻ってきた時点で、もう一度、これについては考えますということでもいいですね。

そうすると、亜急性のマウスの方。

吉田専門委員 マウスについて申し上げます。

C57 / C3H のマウスを用いまして、これは 3 ヶ月の亜急性毒性を行っております。投与量は、0、50、500、5000、10,000、50,000 ppm の混餌投与です。

症状や死亡は、特に投与による影響は認められておりませんが、体重が 50,000 最高用量群の雄で体重の増加抑制が認められております。

先ほど、ほとんどの投与による影響については申し上げてありますが、この影響量の根拠となったのがビルピリンで、これが 500 ppm 以上のすべての雌雄で増加しているの、これを赤血球の分解が亢進したためという理由から、これを影響とし、無毒性量を雌雄とも 50 ppm ということになっています。特に病理的な所見はマウスにおいても認められていないというようになっております。

鈴木座長 とすると、ここは特に先ほどの貧血の機序の話のところの問題、また後ほどという話にしておいたこと以外で考えれば、とりあえず、ここのところは合理的に、とりあえずは NOAEL が 50 ppm としてよいということですか？

病理の委員方、ほか、いいですか。

そうしたら、イヌの方に。

吉田専門委員 ビーグル犬を用いまして、90 日の亜急性毒性試験が行われております。投与量は、0、500、5,000、50,000 ppm です。

イヌは、この 3 ヶ月と 52 週を行っておりますが、イヌにおきましては、先ほど小澤委員から説明があったように、かなり低い用量からメトヘモグロビン、あるいはスルフヘモグロビンの増加というものが認められております。

投与による影響というのは、主に 500 ppm 以上で認められております。

体重の減少は、50,000 ppm の雄で認められているぐらいなんですけど、主な投与による影響は、やはり血液学的データと、それに伴う骨髄の所見等です。主には、先ほど申し上げましたメトヘモグロビンとスルフヘモグロビンの増加が雌雄とも 500 ppm 以上で認められているほか、ヘモグロビンの低下とか貧血に関わるものが、特に雄の 500 ppm 以上で認められております。

そのほか、臓器重量といたしましては肝臓重量が、やはり雄で 500 ppm から認められていますが、500 ppm は有意ではなく、5,000 ppm から有意差が出ています。

イヌでは、組織学的所見が認められておりまして、先ほど申し上げましたように、肝臓の色素沈着等が、やはり 5,000 ppm 以上の雌雄で認められております。また、腎臓の近位尿細管の黄色色素沈着も、最高用量群の雄で認められております。

これらの結果から、雄における無毒性量は、この試験では 500 ppm で影響が認められておりますので、500 ppm 以下ということになっております。慢性毒性試験でも 500 ppm という用量で 52 週間の投与を行っておりまして、その下の 100 ppm で影響がなかったということから、100 ppm に近いのではないかというような考察をしております。

鈴木座長 今のでイヌは 52 週までの話が終わったのですか。

そうすると、90 日の亜急性毒性試験では、500 ppm 以上でいずれも毒性に関連する具体的な証拠があるので、90 日では 500 ppm 未満という形になりますね。

それから、1 年の慢毒のところは 100 ppm でメトヘモグロビンと、それからスルフヘモグロビンの増加があるんだけど、たたき台 23 ページのところで「毒性学的に意義のある変化ではないと考えられる」というところがかぎ括弧でくくってあるんですが、これは表現を変える必要があるのではないですか。それとも、このままでいいんですか。

吉田専門委員 28 ですか。

鈴木座長 23 ページ。

高木専門委員 原本の方には、「進行性の変化ではない」と書いてあって、「毒性的に意義がある変化ではないと考えられる」とは書いていません。

鈴木座長 進行性の変化は、どういう意味ですか。

高木専門委員 だんだん年を取ると。

鈴木座長 投与を重ねることによって、日齢が経つとどんどん悪くなっていくという話ではないと。それは、途中で調べたときからずっと見ていくとそうになっているということですね。

高木専門委員 はい。

鈴木座長 そのほかのところに特に著しい毒性的な影響は見られないから、100 ppm を NOAEL としてよいだろうという意味ですね。すると、表現だけの問題ですね。

廣瀬専門委員 これはさっきの、どの試験でしたか。

鈴木座長 ラット、マウスの。

廣瀬専門委員 ラットの 90 日とちょっと整合性を取らないといけません。

鈴木座長 それから、先ほどの大きなコメント、貧血の機序のところのコメントの中にやはり入ってくるんだとは思いますが、もし、このメトヘモグロビンなり、スルフヘモグロビンの増加というのが 100 ppm で認められたものの、これがさほど重篤な影響ではないとすれば、この 100 ppm が NOAEL になるということにはなるんですけれども、それは一応、考察を見た上でという話でよろしいですね。

それによろしければ。

廣瀬専門委員 細かいところですけども、22 ページの 15 行目、原体の投与量が 5000 mg/kg になっています。これは 50,000 ppm だと思いますので。

鈴木座長 そうですね。50,000ppm です。

それでは、たたき台の表の方が正しいですね。

もし、この 100 ppm 以上で認められたメトヘモグロビン等の濃度が毒性的な影響であるということになれば、10 ppm が NOAEL になるという形になりますね。

廣瀬専門委員 語句の問題なんですけど、これは言い出したら切りがないんですけども、この 22 ページの一番下のところの 50,000 ppm の項で、肝脂肪空洞化という言葉がわからないので、脂肪化のことではないかとは思いますが、これも直していただきたい。それから、次のページの 500 ppm 以上の雌のところの表です。「肝脂肪染色 (+) 増加傾向」というところも、先ほどの肝脂肪空洞化という語句との相違があまりよくわからない。

鈴木座長 これは、どこかで病理の担当の委員方からテクニカルチームがおかしいという話があったんですが。

廣瀬専門委員 これは言い出したら切りがない。差し当たり、ここの抄録のところのおかしいところだけ指摘したということです。

鈴木座長 そうですね。多分、ものすごくたくさんあって、それらについてはもう一度、どのみち、ちゃんと直すようにと言わざるを得ない状況にあるということですね。

廣瀬専門委員 そうです。

鈴木座長 その中の 1 つですね。

廣瀬専門委員 その中のほんの1つです。

鈴木座長 わかりました。

高木さん。

高木専門委員 22ページ、表13の書き方なんですけれども、500 ppm以上の雌雄でスルフヘモグロビン及びメトヘモグロビン増加で直してあるんですけれども、スルフヘモグロビンの方は抄録の83ページの表を見ると、500だと増加傾向はあるんですけれども、有意に上がっていないので、そこはちょっと有意差がないのを取らなくてもいいのではないかと思ったんですけれども。

鈴木座長 これは、あまり正確ではない。どうなっているんだろう。雌雄の関係のところがあって、「及び」でつなぐと、結構ややこしいことにならないですか。500 ppm以上で、しかも雌雄でスルフヘモグロビンとメトヘモグロビンのことを「及び」でつないでいるから、スルフヘモグロビンが雌では50,000の15週のところだし、500のところは出ていないし、どうでしょうか。

メトヘモグロビンは、500以上で雌雄増加と言っているけれども、スルフヘモグロビンはそう言えないですね。

廣瀬専門委員 ただ、上がっていてもおかしくはないですね。500で、ほかにヘモグロビン下がっていて、赤血球が下がっていて、ヘマトクリットが下がっていて、MCHCが下がっていて、網状赤血球が増えているということを考えると、これは当然、上がっていても不思議はない。

やはり、イヌの場合は匹数が少ないので、そう簡単には有意差がつかないと思うので。

鈴木座長 これは、メトヘモグロビンの方が上がっているところというのはイヌ慢毒の話というのは、ここでは言えるかもしれない。

廣瀬専門委員 入れておいても、別に構わないのではないかと思いますけれども。

鈴木座長 どうしよう。もし、これも言い逃れとすれば、スルフヘモグロビンまたはメトヘモグロビンというような形にしておかないとまずいのかな。

廣瀬専門委員 スルフは増加傾向ということになるんですか。

鈴木座長 ちょっとここ、事務局の方で表現を工夫してください。

ほかにございますか。

なければ、慢毒の方に移りたいと思うんですが。

吉田専門委員 慢毒の前に、28日の亜急性神経毒性。

鈴木座長 終わったのではなかったんですね。済みません。

吉田専門委員 これは、神経毒性はないのですが、雄におきまして5000 ppm以上で体重増加抑制があるために、これを影響量とすると、このたたき台にあるような値になるかと思えます。ただし、神経毒性については認められていないということになります。

鈴木座長 そうですね。これは神経毒性が認められない、8行目、9行目に書いてありますから、それでいいですね。

吉田専門委員 そういたしましたらば、慢性毒性で、イヌについては今、ほとんど終わりましたので、ラットの 104 週間の慢性毒性試験で、これは 23 ページには。

鈴木座長 先ほど、ちょっと話あったんだけど、慢性毒性と発がん性試験は分けてやってくれてあるんですね。

吉田専門委員 はい。

鈴木座長 あと、くくれるところはくくってお話してください。

吉田専門委員 はい。

まず、ラットにおきましては、発がん性が認められておりません。

それで、毒性の方ですが、この用量は、慢性毒性試験は 0、1、5、50、500、5000、50,000 ppm で、発がん性試験につきましては 0、500、5000、50,000 ppm ということで、最高用量と中間用量はほぼ同じ用量が設定されております。ただ、この両試験におきまして、メトヘモグロビン、スルフヘモグロビンについては変化は認められておりません。

まず、慢性毒性試験においては、特に先ほどと同じところばかりなんですけど、体重の増加抑制が 5000 ppm 以上の雌雄で認められ、発がん性でもやはり 5000 ppm 以上で認められております。

ただし、臓器重量は、慢性毒性試験では先ほど廣瀬委員がおっしゃったように、脾臓の重量が雌では 5000 ppm 以上で総体重量が上がっておりますが、発がん性試験では、むしろ雄では下がっているという部分がありまして、影響が認められておりません。病理組織的にも、主に投与による影響というのは記載がないようです。

発がん性については、先ほど申し上げたとおりです。

ラットについては以上です。

鈴木座長 この試験は、実際には同じ場所で同じ時期に行われたものを 2 つ、試験は別だという形で最初から分けて実施したというだけですね。

そうすると、重なっている用量群のところでの変化というのは、似たような変化がとらえられているわけですね。

吉田専門委員 体重増加抑制が一番明らかな変化だと思っておりますが、ここの用量を境にいたしまして、無毒性量が雌雄とも 500 ppm という用量になります。

鈴木座長 とすると、それ自体は恐らく問題はないだろうと。

それで、血液毒性に関してはどうなるんですか。

吉田専門委員 亜急性に比べまして、いろいろな所見がぐっと少なくなっておりまして、認められている所見が、貧血傾向は 5000 ppm 以上で、あと、ビリルビンの増加も 5000 ppm 以上というのが慢性毒性試験の結果ですけれども。

鈴木座長 投与が長くなると、毒性影響が軽減するというような事例になるんでしょうか。よくわからないんですけども、あまりそのことについては考察はしていないわけですね。

ただ、前のときの実験の途中で 3 ヶ月ぐらいのものを使って、測定法を変えて、メトヘ

モグロビンについて測定するとかいろんな話はしたけれども、ということですね。

それ以上、長期になった場合に、用量的には高濃度でないと血液毒性の傾向ははっきりはしなくなる。こういうことはいろいろあると思うんですが、この現象も含めて、先ほどの90日のときに出そうといていた貧血の機序のところにはわけを考察してもらおうというのに入れていいですか。いいですね。

吉田専門委員 特に今回はF344ラットを用いていますので、これは加齢とともに、ある特定の白血病が出てきますので、もしあったとしても、それが白血病の発生でマスクされてしまうこともありますので、亜急性は亜急性でコメントしていただくのがいいかと思います。

鈴木座長 そうすると、あまり長期のところで血液毒性が低くなったことについてまで入れなくてもいいと。

すると、とりあえず、それでは亜急性だけの話にしますけれども、それでいいのですか。よくわかりません。

廣瀬専門委員 長期でも一応、貧血はある。

吉田専門委員 貧血は5000 ppmで認められていますが、500ppmはないんです。

廣瀬専門委員 雌の方が、ちょっと強い傾向が。低い方から出てくるという傾向はあるみたいです。

鈴木座長 やはり、一緒にして聞いてもらった方がいいのではないですか。

それと、ここで病理用語の和訳に明らかな誤りがあるという話があるんですが、これはどの病理の委員も皆さんそうおっしゃっていますから。

どうするんですか。前にも、こんなことありましたね。全部きちんとした上で、再度提出してもらってという話になるんですね。

廣瀬専門委員 ちょっと、その前に、この表15について見ますと、一番上の「正常赤芽球」というのがよくわかりません。

塗抹の標本では、正赤芽球が雌雄の50,000 ppmで増加しています。ですから、それは入れておいた方がいいと思うんですけれども。

吉田専門委員 正染性です。

廣瀬専門委員 ただ、確かに一時的に減少しているんです。だから、増えたり減ったりしているというのも何か非常に解釈を難しくさせるんですけれども、減っているんだからしょうがないとは思いますが。

鈴木座長 これはどういう形の扱いをしますか。

廣瀬専門委員 こっちで勝手に書き直すというわけにもなかなかいきませんから、また後で指摘するような語句のところに絡めて訂正をしてもらわないといけません。それから、その下の肝脈間周囲リンパ球湿潤、この「湿」は、違っていますけれども、肝の脈間周囲というのが門脈なのか、中心静脈なのか、これもわかりません。

それで、50,000 ppmの雌では、上にあった正常赤芽球数というのが増えていますので、

加えると。

鈴木座長 50,000 ppm の雌雄で、先ほど。

廣瀬専門委員 塗抹による正染性赤芽球が増えているんです。

それで、この正常赤芽球数というのは塗抹ではなくて、多分、血液をカウントして増えて、だから、ちょっとニュアンスが違うんですけども。

鈴木座長 ちょっと矛盾してくるわけですね。

廣瀬専門委員 そうなんです。矛盾しているんです。

いわゆる正常赤芽球数というのが減っていて、それで塗抹による正染性赤芽球が増えているということはちょっと矛盾しているかなと思います。

鈴木座長 これは、どうしてかと聞くしかない。言葉の訂正だけでも済まない。

廣瀬専門委員 今のところの、先ほどの貧血の中に全部ひっくるめて、こういうのも全部。

鈴木座長 矛盾した点の1つというようなことに。

廣瀬専門委員 この50 ppm以上の雄の脾比重量も、かなり減少しているんです。ある程度、用量相関もあって、50,000 ppmですと65%になっているわけです。

それで、この50,000 ppmの雄になると、一応、正常赤芽球が増えていて、貧血があるはずなんです。それなのに、脾臓の比重量がかなり減少しているので、ひょっとして何か免疫系に異常が起きているのかなというような危惧も出てきてしまうんですけども。

鈴木座長 組織像では、何か。

廣瀬専門委員 何も書いていないんです。

それから、こここのところの無毒性量というのもちょっと問題になるかと思います。

鈴木座長 そうですね。500 ではない可能性がある。

そうすると、この脾臓の比重量減少に関しては組織学的な変化、その他貧血との関係等等でどういうふうに説明するのかということ聞くしかないですね。

廣瀬専門委員 それでいいと思います。

鈴木座長 その上で、やはり無視できないとなれば、50 ppmのところはLOAELになって、それより下ということになります。

発がん性の方では、どうなんですか。今のような話に加えて。

廣瀬専門委員 やはり、脾臓の比重量は500 ppm以上の雄で減っていますから、何らかの組織学的な所見があって不思議ではないと思うんです。

鈴木座長 恐らく、書き方としては104週の慢性毒性と発がん性試験で、(2)の方は表を付けて所見等々をまとめたんだけど、(3)の方はほぼ類似の話プラスがんのことなので表はないということなんですけど、それでも、今、言われたように500 ppmで脾臓の比重量減少があるから、副腎比重量の増加としてあるというようなことは載っていますから。

吉田専門委員 そうすると、比重量は50 ppmから。

鈴木座長 50 からですか。

吉田専門委員 抄録 108 によりますと、12 ヶ月、24 ヶ月でそれぞれ中間及び最終と殺をしているんですけども、108 ページによりますと、12 ヶ月の計画殺では雄は 5000 ppm と 50,000 ppm で脾臓重量が下がっているだけなんですけど、24 ヶ月計画殺では 50 ppm 以上の群で脾臓重量が減少ということにはなりませんけれども。

鈴木座長 104 週の慢性毒性では、確かに 50 ppm 以上になっているんですけども、発がん性試験の方は 500 ppm 以上になっているんですね。

吉田専門委員 これについては、コメントをもう一度、組織学的所見との関連もありますので、コメントを求めたらいかがでしょうか。

鈴木座長 どういうふうに、でも、用量は違うからしょうがないですね。発がんの方は、50、10 なんていうのはない。500 以上だから。

だから、それはそれではしょうがないので、そうすると、脾臓の重量低下に関しては意味を問うという形でコメントを出すしかないですね。

それで、発がん性はないとして問題はなさそうですね。

廣瀬専門委員 発がん性はないんですけども、24 ページの上から 3 行目の肝好塩基性病巣が、いわゆる変異細胞巣なのか、わかりません。もし、変異細胞巣ですと、前がん病変になるので、何らかの増殖性の病変が起こるといようなことになりますので、これを変異細胞巣なのか、あるいは別の病変なのか、はっきりとしてほしい。

鈴木座長 当然ですね。

そうすると、その辺のところが入ってきて、ラットでももしかすると腫瘍性の変化が高濃度では出てくるかもしれない。

廣瀬専門委員 腫瘍まではいかないですけども。

鈴木座長 増殖性が。

廣瀬専門委員 増殖性の病変ということで。

鈴木座長 いずれにしても、そこはコメントで、この好塩基性病巣というのはどういう変化なのか、定義しろということによろしいですね。

それでは、マウスの方に移っていただきたいと思います。

吉田専門委員 B6C3F1 マウスを用いまして、2 年間の発がん性試験が 2 本行われております。

最初に行われましたのが、0、500、5000、50,000 ppm の混餌投与で行ったものでして、まず、主な非腫瘍性の病理所見なり臓器重量の変動というのは、主に 50,000 ppm で認められております。

そのほかに、何を意味するかが不明な症状が記載されておりまして、例えば、脊柱前彎といったような所見がコントロールからすべて書いてあります。目の障害という表現だけでは内容的にわからない部分がありますので、原本と照らし合わせて適切な和訳をしていただければと思います。

臓器重量では、最高用量群の雌雄において肝臓重量の増加、腎臓重量は雌で 50,000 ppm で 52 と 104 週に認められております。脾臓重量も雌で上がっております。

体重増加抑制は、5000 ppm 以上の雄で、50,000 ppm の雌で認められております。

病理所見としましては、かなりいろいろと 50,000 ppm では認められておまして、肝臓のクッパーへの集簇とか、多発性の肝細胞の肥大とか、炎症とかが 50,000 ppm で認められておまして、脾臓にも多核性のマクロファージ集簇といった表現が 50,000 ppm で認められております。

5000 ppm 以下には病理組織学的所見は認められていないのですが、腫瘍性病変といたしまして、肝細胞がんが 500 ppm 以上で有意に増加しております。それで、肝細胞がん、その前段階と考えられる肝細胞腺腫を合計したものではありません。また、雌では脾臓の血管肉腫が増加しております。

恐らく、この 500 ppm から肝細胞がんが増加したので、2 回目は用量を下げて、0、100、1,000、10,000 ppm で同じ系統のマウスを用いて行っておりますが、体重増加抑制が 10,000 ppm で認められたということのみで、特に非腫瘍性及び腫瘍性病変、投与による病変は認められていないという結果になっております。

鈴木座長 ざっと説明していただきましたけれども、何ともわかりにくい話でして、1990 年というのが最初の報告で、1996 年というのが 2 回目の報告で、結構、時間的にはあいているんですが、同じ系統のマウスを用いて、若干、場所が違うのですか。

全体を理解する上で、とにかく最初では発がんが認められたんだけど、2 回目では発がん性はなくなってしまったということで、どう解釈するかで悩ましいんです。

事務局から、原文 182 と 183 の表の関係が不明というような指摘があるんですが、これはどういうことなんですか。ちょっと説明していただけますか。

木下課長補佐 この試験 2 の方の原文の一番最初の方なんですけれども、使っている原体のロットであるとか分析値が書いてあるんですが、時間が経っているものですから 2 つのペーパーがあって、そこにどういうつながりがあるのかよくわからないという趣旨です。

鈴木座長 これは、もうちょっと言うとどういうことになるのですか。基本的にロット番号の同じ原体に使ったということですか。

木下課長補佐 そのようには読み取れるんですけれども、明確ではないんです。そのロットの、純度が少し変わっているようです。

鈴木座長 少なくとも 6 年経って、同じロットのものをどこにどういうふうにしていたのか。場所も多分、私の記憶では、実施した試験結果が違いますね。イギリス国内ではあるけれども。

それで、同じロットの剤を使う方が多分、いろんな意味でイングredientの問題、それから、インピュリティーの問題等々、具合がよかろうという考えでやったんでしょうが、どうなんですか。6 年間、ものが変わらないでいるのはマイナス何度で保管すればそうなるのか、私はよくわからない。安定性試験とかそういうのは、やっているんですね。

木下課長補佐 ちょっと、その部分からは読み取れないですが、普通はやられると思います。

武田専門委員 製剤の時期はわからない。これは純品でしょう。

鈴木座長 いや、純度の問題というのは、どのみち90数%のものが1%、2%下がったぐらいの話の変化ではなかろうかと思うんですけども、いずれにしても悩ましいです。病理の委員方にお伺いしますけれども、1回目の試験と2回目の試験の片方は腫瘍性の問題でポジティブに、片方はネガティブにという話で、あまりにも結果が食い違い過ぎるんですけども、一部の問題として最初の試験でコントロールの肝細胞がんの頻度が低過ぎたのではないのかというようなことも書いてあるんですが、この辺はネズミが変わった、マウスが年を経て反応性なり遺伝的な背景なりがいろいろに変わってきて、でも、これはB6C3のF1ですから。

吉田専門委員 もともと肝臓腫瘍が多い系統ではあるんですが、2回目の肝細胞がんのコントロールの発生頻度を見ましても、4なんです。だから、そうはコントロールと変わらないんですが。

鈴木座長 そうすると、この1回目のコントロールの頻度というのは割とリーズナブルなんでしょう。

吉田専門委員 ただ、やはり、その試験期間における背景データを見せたいと思います。わかりませんが、50,000 ppmは肝障害性が認められているんですが、5000及び500 ppmでは何も認められていないのにこれだけ肝細胞がんのみが増加しています。その前段階と考えられる肝細胞腺腫においては差がないので、なかなか理解が難しいと思います。

廣瀬専門委員 だから、ここの解釈としては、肝細胞腺腫とがんのトータルは同じなんです。ですから、肝細胞腺腫ががん化するのを、この剤が促進したということしか考えられないんです。

このマウスの毒性の結果を見ても、90日では肝臓の毒性がほとんど出ていないんです。毒性が見られるのは、この長期の肝臓だけなんです。

先ほど、代謝のところでは腫瘍性で蓄積があるというようなことをおっしゃっていたんですけども、ひょっとしたら、この蓄積のために肝臓の毒性がかなり後期に出て、後期と言ってもコントロールに肝臓の前がん病変や腫瘍が出たころに肝障害が出て、それによって、この腺腫ががんに行くプロセスを促進したということも考えられなくはないんです。だから、必ずしもこれが発がん性があるというようなことでもない。

鈴木座長 その用いたマウスの系統の特異性からすると。

廣瀬専門委員 自然発生の腺腫をがんに進展させたというふうに解釈できます。

鈴木座長 いや、それは多分、そういう解釈が一方であると思うんです。

そうすると、1回目の試験と2回目の試験の結果の食い違いをどういうふうに説明しますか。

廣瀬専門委員 わかりません。

鈴木座長 それで、本当はどっちなんだと。それはちょっと、このままでは決着つかないですね。

廣瀬専門委員 決着はつかないです。

一般には、こういう自然発生病変、自然発生の腫瘍性の変化をがんがプログレスする化学物質は非常に少ないと思います。しかし、これだけがんが増えていると偶然とも思えない。ただ、用量相関がないとか、ちょっと矛盾点はあるんですけども。

鈴木座長 実際、多分、そのほかのいろいろな試験もまた後で出てくると思うんですが、あまり合理的に説明するような、例えば 30 ページの「13. その他の毒性試験」のところの増殖性のある核抗原の問題とか、BrdU の取り込みの問題とか、そういうようなところがネガティブになっているというようなことからしても、なかなか説明し難い。

なのに、申請者たちは、いろいろな点から考えると、これは消されてしまったんですね。26 ページの 7 行目から 15 行目のところでわけを考えているんですけども、マウスだけの話のことだとか、それから、ラットで発がん性がないから、それから、遺伝毒性がないからとか、あと、その前にもうちょっとややこしい話をしていまして、今、ちょっと議論にあったような自然発生率が高いことで変動範囲の中にあることというようなこと。これは最初の試験だけのことであるんですけども。

廣瀬専門委員 申請者も、発がん性があるのかわからないのかかわからないような書き方になって、例えば 129 ページでは、50,000 ppm で肝細胞の壊死及び肥大が見られたことから、肝細胞がんの発生率の増加は、慢性的な細胞のストレス及び障害に反応したというように言っているんですが、139 ページになると、実験動物に対する発がん性は明確でないと考えられ、一番最後に、肝細胞の障害は腫瘍発生とは関係しないと考えられるというようなことで、どうも矛盾したことが書いてあって、申請者も混乱しているのではないかと思います。

鈴木座長 そうですね。決めかねているし、説明に一貫性がない。矛盾した記載もいろいろある。

何より困るのは、このマウスの試験を我々委員会としてどう解釈するかですね。どちらも試験としては成立しているんですね。

廣瀬専門委員 しているんでしょう。

鈴木座長 要するに、極端にどちらかの試験で途中で死んでしまうとか、あと、残りの動物がかなり少なく、これは慢性毒性試験としては認められないとか、そういうようなことはないわけですね。

吉田専門委員 ないと思います。

鈴木座長 だから、その自然発生の腫瘍にしても、対照群等々で見た場合、6 年間のギャップはあるものの、この系統の変動の範囲内にあるから、そういう意味で成立性というか、再現性というか、それはある程度担保されていると。

なのに、恐らく用量はちょっと違うけれども、少なくとも中間的な用量等々を含めていろいろ考えてみると、恐らく比較対照できる用量群で肝細胞がん1つを取ってみても再現性が見られなかったわけで、こういうのはどういうふうにするんですか。

どこか、何か傷があって、片方の試験は科学的評価に耐えないというのであれば、それは見ませんということになりますね。

廣瀬専門委員 それとか、もうちょっと、この差がなければいいんですけども、これだけ肝細胞がんの差が出てくるとなると、こっちもとても偶然とは考えられない。

鈴木座長 決着がつかないですね。どっちでいってもね。

廣瀬専門委員 それで、がんと腺腫の診断に関してはピュアレビューやっているわけです。

鈴木座長 ですから、診断は間違いがないということですね。

廣瀬専門委員 となると、やはり何らかの試験をして、はっきりと決着をつける必要があるのではないかと思いますけれども。

鈴木座長 私もそう思います。その辺のところは、例えば遺伝毒性の方の関係があるとは思っているので、遺伝毒性のところに行って、もう一遍戻るといような話にしましょうか。いずれにしても、このままではどちらとも決着がつかないのはつかないんだと思います。多分、もう少し詳しく見ないといけないんですが、使った原体についての疑問も残るんですね。6年間経ってどうだったんだ。その辺りについては、より詳細な分析データを要求してもよいと思うし、それから、もし原体が内容が変わっているようであれば、2つとも、この成績がリーズナブルに説明がつくということにもなりかねない。でも、いずれにしても、これだけではわからないですね。

それで、何をやればいいのかというところもまだ見えない。例えば、ラットでは発がん性がなくて、マウスではこういう混乱した状況だということですから、何をするのが一番よいかというのもわからない。もう少し先に延ばして議論をしたいと思うんですが、それでよろしいですか。

高木専門委員 1つは検体の掻き出しが1回目の試験では認められたと書いてあるんですけども、2回目の方では特にそういう記載はないので、やはり検体そのものが変質している可能性が考えられるのではないかとというのが1つ。

鈴木座長 忌避行動みたいなものが最初のところであって、2回目のものではその記載がないから、原体がおかしかったかもしれないと。

高木専門委員 あと、もう一つは、1回目の試験で50,000 ppmと高用量の方は体重増加抑制があって、その下の5000でも低体重で、低栄養状態だと発がんが減少することもあり得ますので、必ずしもきれいなドーズレスポンスが出ないこともあるのではないかと思います。

石井専門委員 ですから、検体は同じものを使ったと書いてありますか。

鈴木座長 私はまだ確認していないんですが、ちょっと確認していただけますか。

事務局で確認した際には、どうも原体のロット番号が同じだったと。

石井専門委員　　というのは、このものが日本国内でも 93 年に登録されていて、試験が 96 年ですね。その間に、原体などいっぱいつくっていますね。

鈴木座長　　これはちょっとややこしいんです。事務局から経過を説明してもらえますか。

木下課長補佐　　たたき台に書いてあるとおり、不明なんですけれども、2 回目の試験の方ではあまりたくさん資料が付いていなくて、ページ 182 と 183 なんですが、生データを委員方に見てもらおうのが一番よろしいかと思しますので、今、用意します。

石井専門委員　　純度だけ見ますと、この会社のつくっている原体の規格の範囲内なんです。だから、別に同じであろうが違って、要するに 1 つの規格でつくった原体。製法が途中で変えていたら別ですけども。

武田専門委員　　それでは、農薬検査所が黙っていないでしょう。

鈴木座長　　必ずしも、6 年も経ってからやる実験でロットの同じものを使う必要は、私は何もなかったと思うんです。

だから、逆に言うと、現在入手できる原体で再試験を何かやるとして、そちらの方が我々にしてみれば信用しやすいというか、そういうことにはなると思うんですけども、ややこしいんです。

それでは、どのみち後で適切な試験をとというような話のこともありますから、先に進めたいと思います。生殖発生毒性なんですけれども。

長尾専門委員　　それでは、生殖発生毒性試験としてラットの 2 世代繁殖試験、それから、ラットの発生毒性試験、ウサギの発生毒性試験と 3 本の試験を。

まず、ラットの 2 世代繁殖試験ですけども、SD ラットの各世代に原体の 50、190、710、10,000 ppm を飼料混入投与した結果、親動物では 190 ppm 以上の投与群の、まず P 世代の雄で腎臓の比体重値の増加、それから、F1 世代の雄で体重の増加抑制と肝臓の比体重値の減少が認められました。

それで、児動物でいろいろな各投与群で所見が見られているんですが、無毒性量決定の根拠となった所見を申しますと、190 ppm 以上の投与群で肝臓の比体重値の増加が認められています。

これらのことから、親動物、それから、児動物での無毒性量というのが 50 ppm というふうに考えられておって、繁殖性には影響がないという結論になっています。

次に、ラットの発生毒性試験ですけども、同じく SD ラットを使いまして妊娠の 6 日～16 日に、今度は原体の 10、100、1,000 mg/kg を強制経口投与して試験を実施しておりますが、母動物及び胎児に投与の影響は認められておりません。

ということで、無毒性量は母動物及び胎児とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられています。それで、催奇形性は認められておりません。

ウサギの発生毒性試験、これはニュージーランド白色ウサギの妊娠 6 日～18 日に原体の 10 と 100、1,000 mg/kg 体重の原体を強制経口投与しておりますが、母動物及び胎児に投与の影響は認められておりません。

ということで、無毒性量は母動物及び胎児とも 1,000 mg/kg 体重で、ラットと同じように催奇形性は認められておりません。

以上です。

鈴木座長 それでよろしいですか。

細かいことですがけれども、2世代のところの12行目「音響驚愕反応の遅延」というふうに修正されると思うんですがけれども、音響驚愕反応感性ですか。何か、その辺の言葉をちょっと補った方がいいのではないですか。

長尾専門委員 そうですね。反応感性の遅延です。

鈴木座長 そうすると、そのほかのところでは問題はない、催奇形性も認められない、繁殖性にも影響はない、NOAELのところもこういうところであるということですね。繁殖関連の話からは、先ほど問題にしていたような話についてはあまり関係のある話はありませんでした。

遺伝毒性の話が。

高木専門委員 ラットの発生毒性試験で、血管の分岐パターンに変異が見られとありまして、本文では有意差はないと書いてありますけれども、173 ページの下から3分の1ぐらいの大動脈球からの血管の分岐パターンで、データで見ると、とりあえず

²乗だけやると、1,000 ppm で有意差があるようなのでちょっと確認していただきたい。

もし、有意差がありだと、本文削除ではなくて、本文は残して背景データの範囲であるというような文章を残した方がよいのではないかと思います。

鈴木座長 「統計学的有意差もなく」と、174 ページには書いてあるんですが、やったのが ²乗検定、もしくはフィッシャーの直接確率法と言っているんですね。これは、どのデータを使ったのか。2つあって、今の173 ページの1,000 mgのところでは、5腹で7例出ているという頻度なんですね。そのほかのところは、大体1腹で1例ないし2例が出るという話で。腹数でやると、腹数が23分の5と、それから、この場合は25分の1を比較するということですか。それから、総胎児数でやると、158分の7と、171分の1を比較せよという話になるんですか。

²乗で計算したんですか、どっちで計算したのですか。

高木専門委員 ²乗。

鈴木座長 どの数字ですか。今、言った私の数字のどれでやったのですか。158分の7対171分の1。

高木専門委員 真ん中の327分の1と、内臓外表の。

鈴木座長 内臓の結果、そっち側から検査胎児数が、327。

高木専門委員 327分の1と、301分の7。

鈴木座長 ということは、これは。

長尾専門委員 この7というのは、胎児の数です。

だから、²乗検定でやってもほとんど意味をなさないと。

鈴木座長 もし、やるとすればそういうやり方もあるんです。だから、そのときで、しかも、この報告書、174 ページには²乗検定とフィッシャーの直接確率でやったという話があって、有意差がないとしたもので。

申請者に、そこを再確認してもらいましょうか。

木下課長補佐 今、生データを用意しています。

鈴木座長 計算できますね。そんな難しい計算ではないから。

すると、腹数は母数が 25 腹と 23 腹の話でいいんだと思うんです。

この辺は、通常は 23 分の 5 とか、301 分の 7 とかというのは、恐らく自然発生の範囲内という経験則には当てはまっているように思いますけれども、データを出してもらいましょう。

そうしますと、遺伝毒性の方に。

林専門委員 遺伝毒性の方は、このたたき台の 28 ページからです。

この遺伝毒性の試験も古い試験でして、今の現行のガイドラインからすれば、かなり不備のある試験です。

しかし、いろんな試験が行われていまして、表 19 にあるように、通常の細菌を用いる突然変異試験から酵母を用いる試験。それから、哺乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、染色体異常試験。ラットの肝培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験。また、*in vivo* の試験としては、ラット骨髄での染色体異常試験、ICR マウスを使った小核試験。それから、更にラットを使った RDS、DNA の定期合成試験、そういうものが行われております。

結果は、ほとんどのものが陰性で、唯一、チャイニーズハムスターの CHO-K1 という細胞を使って、それも代謝活性化系の存在下でのみ染色体異常試験が陽性というような結果が報告されているわけです。

この陽性というのをどういうふうに見るかというのは、いろいろ難しいところはあると思うんですけれども、ほかの細胞系でも陰性ということと、あとは *in vivo* で 2 種類のマウスとラットの試験が行われていて、それもかなり高用量まで、ラットの染色体異常試験では 4,000 mg/kg、それから、小核試験の方でも 2,000 mg/kg を 2 日間連続という高用量までの試験で、これは両方とも陰性であったということから、仮に *in vitro* で染色体異常誘発性があったとしても、*in vivo* では発現してこないだろうというように考えられます。

また、この一連の試験の中で、先ほど陽性に出たチャイニーズハムスターの細胞を使った同じ系に培地の中にグルタチオンを添加して、染色体異常がなくなったというような報告があるんですけれども、それに関しては、その意味づけ等についてのバリデーションはほとんどできていないということで、これは参考データというふうに考えます。従いまして、たたき台 28 ページのそれに関する記載のところは、これを理由として書くべきではないというふうに考えています。その辺については、太田委員の方からも詳細なコメントがいろいろ出ていますので、同じような考えだと思えます。

また、太田委員のコメントにもありますように、少なくとも復帰突然変異試験に関しては、陽性対照の使い方が不適切である、要するに、陽性対照を含めながら、対照物質の選び方が悪いために陽性になっていないということがありますので、これについては評価ができないということになるかと思えます。

従いまして、この細菌を用いる復帰突然変異試験については、やはり現行のガイドラインに従ってもう一度試験をやり直していただいて、はっきりしたデータを出していただきたいというふうに考えております。

更に、代謝物であります尿素体、それから、混在物のビス体の細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性でした。

アニリン体につきましては、細菌を用いた復帰突然変異試験において、これも S9mix の存在下で、ぎりぎり増加傾向が認められたというようなデータが報告されております。

一方、チャイニーズハムスターの培養細胞を用いた試験も行われているんですけども、それに関しましては陰性ということですよ。

それから、全体として、全くの真っ白ということではないかも知れませんが、このものが生体で遺伝毒性を発現するという事は考えにくいと思えます。勿論、復帰突然変異試験の新しいデータが出てこないと最終的なことは言えないんですけども、現在、ここにそろっているデータを総合的にながめると、そういう結論になるかと思えます。

あと、この抄録の方は、非常に書き間違い等が多くありまして、太田委員の方から細かい指摘が出ていますので、それに従って、書き直していただくことになるかと思えます。

遺伝毒性に関しては、以上です。

鈴木座長 そうすると、今、遺伝毒性の方の説明があったわけですが、質問、どなたかありますか。

要するに、トータルで考えた場合、試験の信頼性から見ると、古いところでちょっと不足しているものがあると。だから、やはり1回、ちゃんとガイドラインに従って試験を、特に復帰突然変異試験に関してはやってもらった上で、きちんと遺伝毒性を評価したいということですね。

ただ、予想としては恐らく、そんなに強い変化は出てきそうもないという印象を持っておられるようですから、そうすると、マウスで起こった片方の試験で発がん性ポジティブ、片方の試験でネガティブというのは、林委員の説明からするとほとんど発がんは起こりそうもないという話からすると、どう考えますか。

林専門委員 ちょっと、その辺のところはがんの専門ではないので結論めいたことは言えないんですけども、マウスにしても、ラットにしても、今日、初めにちょっと話がありましたように、骨髄にかなり蓄積していますね。だから、骨髄の暴露はかなり十分だと思うんです。しかし、少なくとも染色体異常の誘発というのも全く認められていないので、やはり遺伝子に直接傷を付けていくような作用というのはまずないんだろうというふうに

思います。

だから、あとは、今の発がんとの絡みなんですからけれども、マウスの系統の特徴とか、スポンテニアスにも肝臓がん、かなり出てくると思うので、その辺のところはやはり御専門の委員方のご意見を一度お聞きしておきたいというふうには思います。

鈴木座長 確かに、そうですね。

廣瀬委員、その辺のところ、今、林委員の問題と絡めて、何か。

廣瀬専門委員 これには発がん性があるとは思っていないんです。先ほど言いましたように、もともとある自然発生の腫瘍性病変を悪性化させると考えられます。もし発がん性があるとなると、腺腫プラスがんの頻度がもっと高くなる必要があります。

鈴木座長 しかも、2回繰り返せば2回とも同じような話になるだろうということですね。

だから、多分、発がん性ということに関しては、恐らくはほとんどないだろうけれども。

廣瀬専門委員 だから、この増加は、遺伝毒性にはまず関係ないだろうと思われま

鈴木座長 それで、もし、最悪のところであったとしても、何かのプロモーターの話か、それこそ障害作用みたいなものからの。

廣瀬専門委員 肝障害によるプログレッションということしか、この結果から見ると言えないと思います。

鈴木座長 そういうことであれば、再現性がなくても不思議はないですか。

廣瀬専門委員 やはり、あるべきです。

鈴木座長 おかしいでしょう。そうすると、やはり何かやらなければ決着が付きませんね。

林専門委員 マウスではなくて、ラットのデータなんですからけれども、先ほども言いましたように RDS という定期 DNA 合成の試験が。

鈴木座長 S フェーズ DNA 合成のことですね。

林専門委員 不定期ではなくて、要するに複製のための DNA 合成。

鈴木座長 不定期ではなくて、S フェーズの方。

林専門委員 S フェーズに入る、要するにマイトジェニックな効果を見ている試験ですけども、それも 4000 mg/kg という高用量まで、単回ですけども、強制経口投与をしても増えていなかった。要するに肝がんのプロモーション作用と関係があるというように考えられていますので、それからしても、今、話があった、プロモーション作用をこれで否定することはできないと思うんですけども、1つの傍証、ネガティブな方向への傍証というふうに思います。

廣瀬専門委員 この実験は、ラットですね。

林専門委員 これはラットです。

鈴木座長 だから、その他のところで、先ほど私、ちょっと言及してしまったんですが、30 ページの「(2) マウスを用いた前腫瘍性及び腫瘍性変化を指標する PCNA、BrdU 法の適用試験」という話で、どちらもネガティブなんですね。

それも、今の林委員の言葉を借りれば、トータルとして発がん性に関してネガティブであるということについての傍証とも言えるんですけども、ただ、これだと毒性試験のときに得られた現象が説明つかないんです。たしか、肝臓で重量増加があって、細胞増殖に関わる問題がここのところでネガティブだということになると、一つひとつの細胞が肥大したのかとか、肝臓に非常に強いうっ血でもあるのかとか、他の沈着があるかとかというようなことになるんですけども、あまりそれもないんでしょう。

廣瀬専門委員 この実験の投与期間が4週間と短いこと、それから、1群5匹で、1匹のマウスで1,000個の肝細胞しかカウントしていないというような方法論は、非常に問題あるんです。

肝臓で標識される細胞というのは非常に少ないわけですから、例えば単位面積当たりとか、もし、この1000細胞を数えるのならアトランダムに10か所程度数えるとかそういうふうにしないと、正確なデータは出ないです。1000個だと、幾らでも恣意的なことができますから。

吉田専門委員 発がん性試験のデータは、もう一回PCがかけられるのではないですか。

廣瀬専門委員 それはかけられるでしょう。

鈴木座長 そうすると、これらをもってネガティブと言い切るには証拠は不十分であるとしか言いようがない。

廣瀬専門委員 発がん性の試験でもう一度PCNAをやるということなら意味はあるかもしれないです。発がん性の試験の場合は、確かに肝細胞の障害起きているわけですから。

鈴木座長 今、言われているのは、最初のときのマウスの試験で標本が残っていればという意味ですか。

廣瀬専門委員 そうです。残っていないでしょうか。

吉田専門委員 多分、10年間ぐらいは残っているかもしれませんが・・・。

鈴木座長 これは、実際にやっているのは87年です。それで、報告が90年ですから。

吉田専門委員 ブロックを捨てていない可能性もあるかもしれませんがね。

廣瀬専門委員 わかりません。

吉田専門委員 標本は、保存されているんですか。

廣瀬専門委員 GLPでやっているんでしょう。

吉田専門委員 もし、ブロックさえ残っていれば、PCNA染色は十分可能だと思いますので、むしろ4週間で調べるよりこちらの方がずっと。

鈴木座長 聞いてみるだけの価値はありますか。報告が10年、どのくらい持っているか。ないと言われてしまったら、そのときはもうしようがないですね。

廣瀬専門委員 でも、最終的にはやはり何らかの試験をして、きちっと結果を出してもらった方がいいんですけども。

鈴木座長 そのような気がします。

それから、発がんの最初の方の試験だけで、例えばPCNAやるというのも片手落ちで、2

回目の方の試験と合わせてみて矛盾しなければいいんだけど、多分、矛盾したデータが出てくるのは当然ではないかと思うんですけれども、がんは片方であまり頻度は上がっていないわけですし。そう簡単にもいかないですか。であれば、両方やるということにもなるんだけど。

吉田専門委員 PCNA をする場合は勿論、非がん部と、がん部と分けてカウントしていただかないといけませんから、それであれば、可能であれば勿論、1回目の試験と2回目の試験、両方 PCNA のラベルインデックスを出していただくのが一番、それで上がっているかどうかということですけども。

鈴木座長 外国でやった試験ですし、それは構わないんですけども。

廣瀬専門委員 根本的な解決にはならない。

鈴木座長 ならないような気がします。もともと片方でポジティブ、片方でネガティブの試験が、ほとんど成績が出てしまっているものことから、例えば、そこを PCNA で攻めていっても、必ずしもクリアカットな結果は得られないでしょう。

廣瀬専門委員 一番リコメンドできるのは、マウスの2段階発がんです。けれども、ラットに比べるとかなり感受性は低いですが、それぐらいしか方法ないのではないかと思います。

鈴木座長 ラットの話しも、先ほどの塩基性細胞巢というか、その辺のところで細胞増殖に関わる話についてどうなるのというのはまだちょっと不明なところもあるんですけども、とりあえずマウスでしょうね。

それで、中期発がんということになると、これもイニシエーターかけてやるわけですね。この場合、肝臓を指標にして見ていく形ですね。それが出てくれば、ネガティブならば前のところの2つの試験について何らかの形で自然発生病変との関係に行くのか、何に行くのかはわかりませんが、統一的な見解を得ることは不可能ではないでしょうね。

ポジティブに出れば、またちょっとややこしくなりますか。でも、ほかにないでしょう。何かほかにもうちょっと、だって、もう一遍、2年の発がん性試験を B6C3 でやりますか。

廣瀬専門委員 ちょっと酷です。

鈴木座長 ですから、その場合、もし、結果が2つのうちのどちらかを再現したとしても、果たしてそれで本当に決着がついたのかはなかなか言いにくいし、3つ目の試験が全く違う結果になったらどうするんだという話になりますね。それよりは、やはりプロモーションの話もあまり根拠がないかもしれないけれども、少なくとも、遺伝子障害の話よりは、もし、がんが起こるとすればそちら側に近い話だろうから、中期発がん、ある程度短期間にやれるようなところを見て、発がん性はないという点について確認を取る。

高木委員、何かアイデアありますか。

高木専門委員 短期発がんやるとして、雄だけでよろしい？

鈴木座長 それしかないですね。ほかにない。

ほかの委員方、今の議論を聞いていて、どんな。非常にややこしいですね。ネガティブ

という言葉を使いましたけれども、灰色で、しかもそのときの話がどうだということにはなると思うんですけども、宿題が出ていて、まず原体の点のところ、石井委員に見てもらった方が。

石井専門委員 座長、これはロット番号がちょっと違うようです。

鈴木座長 ロット番号が違うんですか。

石井専門委員 7003 と、7033。95年9月6日。これは、書面は89年の証明書です。だから、7年経ってしまっているんです。

鈴木座長 やはりものが違いますか？

武田専門委員 常識的に。

石井専門委員 7年も経てば、取っておかないです。

武田専門委員 サンプルぐらいは。

鈴木座長 そうすると、ロットが違うとすると勿論、純度もいろいろ違ってくるし。

石井専門委員 恐らく、これは合成方法が、ロットが違えば純度は多少、みんなばらついていますから、でも、この抄録の最初に保証値が書いてあるんですけども、純度がその範囲内ではあるんです。

武田専門委員 合成法とか、その他は皆、変わらないわけです。原料も基本的には変わらない。それで合成して提供しても人間がすることですから、全く同じものはできっこない。ロットによる差。

石井専門委員 ついでながら、せっかく分析しているから、純度だけではなくて、その他の不純物もわかれば報告しろというようなことでしょうか。

鈴木座長 とりあえず、何か非常に異なったもので試験をしたのではないかという疑念を晴らすためにはしようがないということですね。

そうすると、純度と、その他、インピュリティーに関する2つのロット、7003と7033の情報を出せと。

武田専門委員 何かでサジェスチョンになれば。

石井専門委員 多分、何か持っていると思うんですけども。

武田専門委員 主なものは。

鈴木座長 それにしたって、その程度のごくわずかな話で、仮に最初のが原体の濃度が高く、2回目の方が低かったとして、そうすると、発がん性が2回目で減ったということになると、だって、99%のは高い濃度の話なので、ごくわずかな変化でそんな発がん性に更に行くとは考えられない。

だから、インピュリティーの方にものすごく強い発がん性のものがあって、2回目のところでそれがごくわずか増えた。そのことによって説明がつくのかということ、それもちょっとつきにくい。今までのインピュリティー関係、あるいは代謝物関係の話のところ、そんなに何か非常に強い毒性のあるものがありそうにもない。アニリン体の一部があるとしても、変異原になるという話のところではちょっと考えにくいですね。

石井専門委員 もう一つは、純度を出せという話のほかに、製法は変えていないでしょうねというのがあるんです。

鈴木座長 その辺はそうですけれども。

石井専門委員 合成原料とか、もっと簡単に合成する方法を考えて、7年の間に効率のいい方法をつくったかもしれない。

だから、純度だけ聞いても、純度は保証の範囲に入るんだけれども、例えば合成原料を何か別に計算しているとか、だけれども、それは農林水産省へ報告が行っているでしょうから。

武田専門委員 行っているはずですね。

鈴木座長 そうすると、やはりマウスの発がん性試験に関して成績の違いを説明するのに、もしかすると可能性があるから質問しますがというような意味合いで、使った原体の製法によもや違いはないでしょうねというのと、用いたロット、7003と7033について純度並びにインピュリティーについての詳細なデータを提出していただきたいということにしたいと思います。

今、肝細胞がんの話ばかりしていたんですが、25ページに戻っていただいて、脾臓のところの血管肉腫、血管腫について議論するのを忘れていたんですが、これは2回目の話ではないんですね。

吉田専門委員 はい。

廣瀬専門委員 これに関しては、バックグラウンドデータをはっきり出してもらえれば、ある程度、方向性がつくのではないかと思います。

それで、肝臓と脾臓の背景データがわからないんです。全臓器でしたか。造血器の背景データは書いてあったんですけれども。

鈴木座長 そうすると、この血管腫瘍の問題に関しては、肝臓と脾臓に関して背景データを提出して、それとも関連させて説明をせよという話を出せば、これは済むと。

廣瀬専門委員 済むと思うんですけれども。

鈴木座長 それで、肝細胞がんのところは中期発がんの試験をやってもらおうということですね。

もう一つ、多分残っているのがその他の試験で、マウス肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響の試験なんです、これはどなたにお願いしましょうか。

小澤専門委員 それでは。

これは、簡単に言ってしまうえば先ほど来、プロモーターの話に付随して触れるべきことだろうと思いますけれども、投与量にして1,000 mg/kgというかなり高い投与量で、かなり長い間。

鈴木座長 5000ではないのですか。

小澤専門委員 済みません、5000ppmなので、これを投与量に換算すると、多分、約千ぐらいになるんだと思うんです。そのくらいで、最大105日間混餌投与をやって、全く誘

導は見られないという結果です。

それしか言いようがないです。陽性対照もしっかりしていると思いますので、これはもう仕方がないというか。

鈴木座長 ということは、プロモーター作用を疑うというのも余りリーズナブルではないと。

小澤専門委員 難しいです。マウスで、系統も同じなので、ちょっと難しいかなと思います。

廣瀬専門委員 それで、薬物代謝酵素に関連したプロモーション作用はないということ、別の肝細胞障害という可能性は否定できない。

鈴木座長 やはり、今の論理で中期発がんをして決着をつけましょうという以外に方法が見当たらないですね。

非常にたくさんのコメントが付きましてけれども、一つひとつ、全部ここで確認しないとまずいでしょうか。

木下課長補佐 後でペーパーで御確認いただきたいと思います。

鈴木座長 そうですね、事務局の方から皆さんに、これでよろしいかという話が出てきますので、座長と事務局の方の預かりにさせていただこうと思います。よろしいですか。

林専門委員 先ほどちょっと言い忘れたんですけれども、たたき台の 28 ページの遺伝毒性の結果のまとめた表があるんですけれども、その投与量のところ、*in vitro*の部分ですけれども、一応、全部斜線になっています。

昔、太田委員とも話をしたときに現行のガイドラインで、そのガイドラインに沿った試験の場合は要らないということだったんですけれども、今回、かなり古い試験ですし、通常のガイドラインにないような試験も入っていますので、今回は、少なくとも書き入れておいた方がいいだろうと思います。

木下課長補佐 プレート当たり幾らとか、そういうことですか。

林専門委員 はい。

木下課長補佐 わかりました。

鈴木座長 そういうことになります。

それで、全体としては、基本的にコメントがたくさん出てきて、しかも再試験といいますが、それも要求しますので、それらを見た上でないと総合評価ができません。これらのところで、特に触れる問題がないとは思いますが、ちらっといろいろしておきますと、34 ページの一番最後のところで、ADI の設定に関して、現時点ではとりあえず 2 つぐらいの案が示されております。この次のときに出てきたデータを見ながら、その評価をした上で決めていかなければいけないことだと思いますから、今回は触れる必要はないと思います。

ちなみに、ADI 設定の根拠になりそうな用量のところというのは恐らく、もう一つ、繁殖試験の話も出てくるのではないかと思います。

もう一つ、先ほど催奇形性試験のところの血管の分岐パターンについての話で、統計検定の話があったんですが、それについてはどういうふうになったんですか。

木下課長補佐 後ほど数字を確認してコメントを出す方向で、高木委員に検算していただいた上でコメントを出すということにしたいと思います。

鈴木座長 わかりました。

そうすると、やはり疑問は解消していないので計算を確かめた上で、もし、高木委員の計算が正しければ、これは変だということでもう一度出すと。それがなければ、消すという意味ですね。ちょっと流動的ですけども、そういう形にしたいと思います。

一応、議題1のところプロヒドロジャスモンというのがあるんですが、5時過ぎてしまいましたし、今回は残念ながら見送りということになります。

事務局の方、その他の関係で何か。

木下課長補佐 特にございませぬ。

鈴木座長 今日は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。