

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

第 36 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 17 年 9 月 21 日（水） 14:00 ～16:53

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）農薬（シアゾファミド、ビフェントリン）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、武田専門委員、津田専門委員、林専門委員、
平塚専門委員、廣瀬専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

寺田委員長、寺尾委員、本間委員、見上委員

（事務局）

齊藤事務局長、一色事務局次長、木下課長補佐

5. 配付資料

資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料 2 シアゾファミド安全性評価資料（非公表）

資料 3 ビフェントリン安全性評価資料（非公表）

6. 議事内容

○鈴木座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第 36 回「農薬専門調査会」を開催いたしたいと思います。本日は、11 名の専門委員に御出席いただいています。

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

それでは、まず事務局より資料確認をお願いいたします。

○木下課長補佐 お手元に議事次第、農薬専門調査会専門委員名簿、座席表のほかに。

資料 1 として「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料 2 として「シアゾファミド安全性評価資料（非公表）」。

資料 3 として「ビフェントリン安全性評価資料（非公表）」を配布してございます。御確認をお願いいたします。

また、本日の会議には、「食品安全委員会」から寺尾委員、見上委員が出席しております。後ほど寺田委員長、本間委員も出席予定です。

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 どうもありがとうございました。それでは、早速審議に入らせていただきます。

議題 1 の「農薬（シアゾファミド）の食品健康影響評価について」を始めます。

まず、事務局より経緯も含めて御説明いただきたいと思います。

○木下課長補佐 シアゾファミドにつきましては、一度当調査会で御審議をいただいております。平成 16 年 11 月 4 日に、食品安全委員会委員長より厚生労働大臣あて、食品健康影響評価を通知しております。その後、農薬取締法に基づく適応拡大申請を受けまして、平成 17 年 6 月 14 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。

評価資料につきましては、事前に送付し、各担当ごとに御確認を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、見え消し状にて作成してございます。

予備の生データフルセットを左のテーブルに、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。なお、シアゾファミドにつきましては、いわゆるポジティブリスト制度導入のための暫定基準案が厚生労働省より公表されてございますが、現時点では厚生労働大臣より意見聴取がなされておらず、データも提出されておらないことから、既に意見聴取がなされた部分のみの審議をお願いいたします。よろしくお願いいたします。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。ただいまの説明にございましたように、既に 1 回審議をしておりまして、適用拡大ということで審議が再び上がってきたものでござ

います。

その関係で、新規の資料は、やはり適用拡大に関連してのもので、作物残留に関係するものが主体になると思いますので、その関係についての説明でよろしいだろうかと思います。後ほどまた一部追加のデータ等もあることですので、それらについてはその審議をいたしますが、まず作物残留関係について、これは植物担当の専門委員から簡単に御説明いただきたいと思います。

○石井専門委員 資料の後ろの方の 26 ページのところから、残留試験成績が載っておるんですけども、特に今までのものと同じで、例えば、コマツナのようなものは多いと。ここらも形態上仕方ない状況で、特に説明をしておかなければいけないようなことはないんですけども、これでどれが適応拡大かというのが、このまま見たんではわからないんです。

作物残留試験成績は、たしか 3 分冊ぐらいで来ていたんですが、ここでどれが新しくやったか。多分 2004 年なんて後ろの方のものが新しいんだと思うんですが、CCIM、これが代謝物なんです、両方分析しておるんですが、例えば、27 ページのところではハウレンソウ、これは非常に高い値が出ておりますけれども、そのときに対して CCIM という代謝物もかなりはっきり出ていることは出ているんですけども、比率からいけば親化合物の 10% にも達しない程度の割合です。

ほかの作物につきましても、もう 0.01 のオーダーですから、ほとんど代謝物については親との比率が低いので、あまり問題にするほどのものはないと思います。

あとミカン類が幾つか、ウンシュウミカンとナツミカンでも、スダチ、カボスなど、いろんな柑橘類が載っているんですけども、大きさもさまざまです、ウンシュウミカンは皮をむいて食べる。それから、ナツミカンでもスダチ、カボス、これらは皮を含めてという、食べ方の違いがありますので、この数値がウンシュウミカンは皮を入れると高い値、高い場合は平均で 2 ppm ぐらい出ていますけれども、ナツミカンぐらいになりますと、皮を含めてになりますので、大きいからそれなりに少なくなると。レモンは比較的小さいので、だからウンシュウミカンも果肉だけ見れば 1 けた下の数字になっております。カボスとかスダチというのは、御存じのように小さな柑橘類ですので、スダチとカボスというのは、大きさ的にも同じぐらいのものなんですけれども、やはりスダチが徳島、カボスが、大分、その産地のちょっとした違いがありますけれども、この辺の残留の差は散布した人のくせというものもかなり入ってきます。

あと、イチゴがその下にあるんですけども、イチゴが意外に少ないんですね。でも、

この処理の方法が株ごとに処理するやり方で、上からかけることになると思います。

ブドウにつきましても、やはり大きいものと小さいもの、これだけ大きく差が付いてきます。このごろは、この残留の試験成績を取るのも、かなりきめ細かく取るようになっておりますので、これを踏まえて基準をつくることになると思います。特にそれ以外は御説明しておくようなことはなかったと思います。

それを踏まえて、今度は事務局の方で計算していただきました、トータルの推定摂取量というのが、14～15 ページにかけて書かれております。

これは、想定計算ですので、このとおりになるとは限りません。要するに、この得られた数字の高いのを使ってやるとこのようになるというだけでございまして、実際の暴露を示しているわけではありません。ですから、合計値については、まだここに示すような状態ではないということです。このまま足せば出ることは出るんですけども。

そのほかにも、実は 14 ページの「6. 作物残留試験」のところに、下線を引いたところがあるんですけども、全部のデータがここにそろっているわけではないということで、そういうものをつくらないのならばデータは必要ないんですけども、そうなってくるとこれからポジティブリスト化ということがありますので、基準値をどういうふうにするのかという問題は、実際にあります。

○鈴木座長 基本的に、その 14 ページの下線の部分にあるところで、作物残留試験成績が出されていない作物、カボチャ、シロウリ、イチジクというのがあって、最終的に推定摂取量の計算ができないということのようなので、これについてはデータを要求しないといけないということになるのではないかと思います。

○石井専門委員 登録を維持するには、そういうことになるんですね。登録を維持するつもりがなければね。

○武田専門委員 結局、登録しないならデータを出す必要ないんだし、ただ先ほど言っていたインポートトレランス、あれは結局登録があろうとなかろうと、可能性があるからつくってしまうという話です。

○鈴木座長 事務局、説明いただけますか。

○木下課長補佐 状況を御説明しますと、数年前に農取法の改正がございまして、そのときに経過措置と言われるような措置があったやに聞いています。もう既に必要なものは登録がされ、もしくは使用がなくなりという状況であります。幾つかのものについては延長措置が取られているということです。

この剤で言いますと、幾つかの剤はもう既に登録されて、この表の中に入っていまして、

カボチャとシロウリはもう使用がなくなっています。以前、残留基準値をつくったときには使用があったのだと思いますけれども、今は、使われていないものです。

その他の果実というのはイチジクで、これはもう既にデータが取れているやに聞いております。提出してくださいと言えば、提出いただけるものだと思います。

○鈴木座長　ということであれば、イチジクの方についてデータが出てくれば問題はないということになりそうですね。

この件については、これでよろしゅうございましょうか。

もう一つは、前回の議論の際に記載漏れになっていた部分がありまして、評価書（案）の 21 ページ「14. 一般薬理試験」のところが新しく付け加わっております。恐れ入りますが、代謝の小澤先生、よろしくお願いいたします。

○小澤専門委員　新しい評価書（案）の 21 ページに「14. 一般薬理試験」が、マウス・ラットを用いて実施されております。

これは、原体を 0.5 % の CMC ナトリウムで調製しまして、ここに書かれている投与量になるように投与されているということであります。

あまり特筆すべきものはなさそうで、結論としては極めて大量の摂取以外には、問題は少ないだろうということなんですけれども、所見があったものだけ簡単に触れますと。

中枢神経系一般状態で、2000 mg/kg 体重以上で自発運動能が低下するとありますが、これは 6 時間で回復するということ。

それから、体重減少とありますが、これも極めて軽微ということのようであります。

ヘキソバルビタールの睡眠という項で、128 mg/kg 体重以上で睡眠時間の延長ということなんです、この程度が約二倍であるということです。

2 つ飛ばしまして、炭末輸送ということですが、2000 mg/kg の用量になってようやく約 40% 程度抑制があるということで、結論はそれでよろしいかと思います。あまり薬理試験で問題になることは出てこないということです。

○鈴木座長　どうもありがとうございました。そうすると、特に問題はないということでございまして、各専門分野の先生方にあらかじめ見ていただいております、意見等々のほとんどが取り入れられてきているところがあるんですが、特に武田先生の 13 ページのところでしょうか。どうぞ。

○武田専門委員　11 ページもあるんですけれども、これは事務局から回答が出ているんですけれども、確かに読んだらそう書いてあるんですが、私が言っているのはプレインキュベーションした期間が書いてないという意味なんです。土壌を新たにつくるわけですね。

つくってならず間の期間で順化の程度が違うから、それを書いてくださいというだけです。

あと期間が不明というのは、これは知っていますので、それで結構です。

あと、今、言われた 13 ページですね。これは、要するに p-toluamide というのが「代謝物 M」と書いてあるから「光分解」と追加してくださいということです。

○鈴木座長 それらは、ものすごく大きな問題ではないということですね。それらを追加した上で仕事をすればよいと。

いずれにしましても、本質的な問題はないようでございますが、ほかの委員の方々と、今、御指摘なさりたい点等々があれば。どうぞ。

○平塚専門委員 農薬抄録の方なのですが、210 ページにシアゾファミドのラットにおける想定代謝経路図というところで、申請者（注）というところで、新たに D という CHCN という代謝物が記載されているんですけども、その右側のグルタチオン抱合体の生成経路ということで、B から直接下に矢印が来ているんですが、彼らはこの CHCN というのが記載されているとともに、文書の中にこのものの硫酸抱合体も検出されたというふうな記載がされているんです。

したがって、この右側のグルタチオン抱合体は、D から硫酸抱合体を経由してグルタチオン抱合体が生成していると考えた方が、非常に代謝としてはわかりやすいと思いますので、B から真下の矢印は消していただいた方がよろしいかなと。それで、D から硫酸抱合体を経由して、このグルタチオン抱合体というような形に直していただけると正確な代謝経路ではないかと思います。

○鈴木座長 わかりました。そうすると、今の D から硫酸抱合体を経てグルタチオン抱合体へという形にして、B から縦に下る線は消して直せという指示ですね。

○平塚専門委員 はい。

○鈴木座長 それは、そういう形で付け加えたいと思います。

ほかにございませんでしょうか。どうぞ。

○小澤専門委員 新しくつくっていただいた、たたき台の 6 ページの表なんですけれども、今あわてて確認をさせていただきましたけれども、抄録で言うと 192 ページ以下なんですけれども、ちょっとだけ数値に誤りがあるようなのでざっと、一番上の B_z 標識体ですが、腎臓が 1.72 になると思います。それから、168 時間後というのが、ずっと右に寄っていただいて、肝臓が 0.0014 なので多分 0 が 1 つ少ない。それから、腎臓も同じことが言えます。その他の組織、T_{max} 時、0.2 未満となっていますが、0.2 では副腎とか肺とかに入るので 0.02 じゃないでしょうか。

それから、イミダゾール標識体の方で、これもやはり 0.02 未満。

その下の雌の B_Z 標識体で、その他はやはり 0.02 だと思います。

あとはいいと思います。

○鈴木座長 その下のイミダゾール標識体のところも、その他 0.02 になるということですか。

○小澤専門委員 ちょっと待ってください。これもそうですね。0.02 です。ほかはよろしいと思います。

○鈴木座長 ありがとうございます。

念のため事務局に伺います。28 ページの参考資料の 2 番のところの URL の表記なんですが、パーセントが幾つか続いているところなんですが、これはこれでいいんですか。

○木下課長補佐 確認しますが、これは差し替えられていくものなので、その外枠のところをチョイスするように書いてあるんですけれども、これで合っているかどうか確認いたします。

○鈴木座長 そうしますと、もしほかになれば、一応資料が出てきてからということにはなります。基本的には前回決めた ADI に変更はないだろうと思いますが、今日はここまでで終わりになると思いますが、よろしゅうございますね。

それでは、ビフェントリンの方に移りたいと思います。事務局の方で、簡単な説明をお願いします。

○木下課長補佐 ビフェントリンにつきましては、農薬取締法に基づく適用拡大申請中の農薬でございます。平成 17 年 7 月 25 日付けで、厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。評価資料につきましては、事前に送付いたしまして、各分野ごとに御確認いただいたところです。その農薬評価書のたたき台に見え消し状で確認の御意見を入れてございます。

これも、先ほどと同様、いわゆるポジティブリスト制度導入のための暫定基準案が厚生労働省より公表されておりますが、現時点では厚生労働大臣よりの意見聴取がなされておらないことから、既に意見聴取された部分のみについて御審議をお願いいたします。よろしくをお願いいたします。

○鈴木座長 ありがとうございます。一応これも適用拡大ということではございますが、本委員会としては、初めて審議ということになりますので、慣例のごとく審議をしていきたいと思います。

まず、動物の代謝の方から説明をしていただきたいと思います。

その前に、大筋この剤は、合成ピレスロイド系殺虫剤で、恐らくナトリウムチャンネルに働きかけて、神経細胞の軸索伝導を阻害することが昆虫を殺すという作用機序だということが述べられております。

それでは、よろしくお願いいたします。

○小澤専門委員 それでは「1. 動物体内運命試験」について御説明申し上げます。評価書たたき台の7ページになります。

SD ラットに Bez、これはベンジルと考えていいんでしょうけれども、本当はビフェニルの標識体を低用量（4 mg/kg 体重）、高用量（35 mg/kg 体重）単回経口投与する薬物動態試験を実施しております。

この投与量の設定の根拠は、13 週間の亜急性毒性試験で、雄で影響がなかった 7.49mg/kg 体重以下ということで、4 mg/kg 体重を設定したようです。

それから、35 mg/kg 体重というのは、何らかの毒性が出たという用量から、この 35 mg/kg 体重が設定されているようであります。

評価書 7 ページの 12 行目から、単回経口投与した場合、化合物は緩やかに吸収され、ピークが 4 ～6 時間であったということであります。数値はこれで結構でございます。

1 つだけ質問ですが、次のページ以下、数値が丸められて小数点 2 けたまでにしてあるようですけれども、ここだけ特別に 3 けた出した理由があれば別に構いませんけれども、数値は別に違っていませんので、評価書作成上の処理の仕方だけの問題であります。

それから、この低用量の血液中の放射能濃度推移を血液と血漿の間で比較してみますと、例えば、2 時間で血漿 0.262 であったところ、24 時間ぐらいで血漿で 0.16、血液で 0.11 ということで、ほとんどこの比率ですと血球中には分布しないのではないかという印象を持ちます。それは、後の記述でサポートされてまいります。

それから「（2）代謝試験（ラット）」ということで、これはベンゼン環の標識体、5 mg/kg 体重ということで、やはり動態試験が行われて、今度は排泄率を見ておるということであります。

そうしますと、評価書 8 ページにわかりやすい表になっておりますけれども、左から雄の尿、糞。右の 2 つが雌の尿、糞ということであります。

コメントとして、残留濃度が高い組織は脂肪であったということで、これは構造式がたたき台 5 ページに載っておりますが、これのビフェニル由来の脂溶性だと考えてよいかと思えます。

組織中への残留は、極めて微量であったということで、残留放射能濃度が表にまとめて

あります。確かに、いろいろなほかの剤と比べて、レベルはちょっと低めなのかなということでもあります。

糞中における代謝物の分析がなされておりまして、代謝物 M、K というのが表 4 にありますが、これは環の途中でエステル結合がありますが、そのところで恐らくカルボキシルエステレーズのようなものだと思いますけれども、エステラーゼのたぐいのもので両者が切れまして、残りましたビフェニル環側由来の代謝物で、K がビフェニルアルコール、M がビフェニル酸ということでもあります。

代謝物については、また最後に一括してもう一度御説明申し上げます。

次は「(3) 吸収、排泄及び分布 1 (ラット)」ということでもあります。この評価書 8 ページの 20 行目以下に、値が表 5 に示すとおりだったということでまとめられておりますが、大事なことはいずれの標識体の場合でも排泄が速やかであって、7 日間でほとんど排泄されたと。それから、主要排泄経路が糞であったということでもあります。それから、呼気からは出なかったということによろしいかと思います。

それから、やはり残留放射能濃度がきちんと書かれておりますが、ちょっと複雑で、雄では Cyc 標識体、雌では Bez 標識体ということでまとめられております。この辺りの記述は、直していただいて結構かと思います。

それから、まず脂肪組織に着目していただいて、性差なんですけれども、低用量単回の脂肪、雄ですと Cyc 標識体で 1.09、雌で 1.50、これはベンゼン環の標識体ですけれども、ほとんど差がないように見えますが、高用量単回になると脂肪が雄で 4.38、雌で 32.9 ということになっています。

先ほど脂肪への分布は、恐らくビフェニル環の脂溶性由来だろうということなわけですが、この結果から見るとカルボキシルエステレーズが高用量ぐらいになると飽和してしまっているのかなという感じを受けます。そういうことがこのデータから読み取れると思われます。

それから、平塚先生からコメントがあって、高用量において脂肪組織への残留放射能濃度が著しく高い理由についてというのは、ほとんど私の感じたところと同じことで、要求事項としていただいて結構かと思います。

次は「(4) 吸収、排泄及び分布 2 (ラット)」ということで、今度はまた尿、糞、組織及びカーカス中の排泄率ということで、再び整理をされておりますけれども、ほとんど前の試験成績と明らかに齟齬があるということはないと思います。数字もこれで結構であります。

たたき台 10 ページの 3 行目のところが、9.4 に直していただいていて、これで結構です。「表 8 主要組織の残留放射能濃度」ということで、これもやはり脂肪に高いというプロファイルが再現されております。また、高用量単回になると、雌での残りが随分高いということでもあります。

○鈴木座長 小澤専門委員、吸収・排泄及び分布の 1 と 2 は、どこがどういうふうに違う話なんですか。

○木下課長補佐 実施年が違います。

○小澤専門委員 3 年間違うんですか。1986 年と 1988 年で、FMC 生物研究所と生物科学研究所、この二通りのものがあるということで、特に繰り返した理由ということは、抄録には書かれてないようです。

○鈴木座長 今、御指摘のあった最初の実験で、高用量単回のベンゼン体のところの雌がものすごく脂肪にたくさん行っていて、2 回目の実験でもやはり高用量単回の雌で、これはどちらかという Cyc 体の方が脂肪は高いんですけども。

○平塚専門委員 1 番と 2 番で標識位置が違うんですね。雄で、最初は ^{14}C を Cyc の方で、そして雌ではビフェニルのベンゼンに、それで 2 度目の方は逆になっているんです。だから、多分先ほどのようなデータが出たから、逆にしたんじゃないですか。

○小澤専門委員 そうかもしれませんね。

○鈴木座長 そうすると、結論的にはどちらでも高用量だと脂肪には相当残りますよということですか。

○小澤専門委員 そういうことになりますね。最初の実験で言うと、低用量単回ですと、雌に問題の脂溶性の部分が表出されていますので残ってくると。Cyc 標識体で脂肪に残っている分というのは、恐らく切れないものを見ているんだろうと思うんです。それが低用量だと差がないのに対して、高用量だと性差が出てくるというのは、雌の方が一般的に脂肪の組織への分布は高いだろうと思うんですけれども、標識体の位置が違ってきても再現されるということは、切れ残った部分が反映しているんだろうという考えになります。

○鈴木座長 ありがとうございます。

○小澤専門委員 それから、オートラジオグラフィーをやっているんですが、ここで 1 つ大事なことが言われていますが、念頭に置かなければいけないことは、これはベンゼン環側が標識されているものを使っているということでもあります。評価書 10 ページの下から、次のページに移っていただきまして、用量は 0.5mg/kg/day ですから、低用量群以下でやっているということですが、脂肪中ではやはり 192 時間でも残るということと、次の 4

行目、5行目が非常に重要で、中枢神経には行っていないと、したがって、放射能が血液／脳関門をほとんど通過しないことが示唆されたところなんですけれども、この剤はちょっと神経毒性が出るのではないかとということで、そこはポイントでして、これはベンゼン環が標識されているので、カルボキシルエステレースで恐らくこの濃度では切れている、両環が外れているだろうと、そうすると Cyc 側の moiety というのが、血液／脳関門を通過して脳に行っているけれども、この試験では、それは見えないわけです。だから、もしかしたら中枢神経系に毒性が出ているとすると、本体は Cyc 側の moiety によるものではないかということが想像されるなど、この代謝試験からはそう読めると思います。

Cyc の標識体でやってくれていれば、本当に行っているのであれば、Cyc 標識体では放射能が中枢神経系に検出されたという記述になれば、私の推測は当たりだということになるんですが。

○鈴木座長 どうしますか、要求しましょうか。

○小澤専門委員 どうでしょうか。出てくるかな。

○鈴木座長 実験自体はそんなあれじゃないですね。ただ、標識体が残っていていろいろすればということだと思います。

後でまた話が出てくるんですが、毒性の方で、どの動物にも神経症状が出てくるので、どうしてかということを知りたいと思っているんですけれども、それに合わせてどうするか。

○小澤専門委員 そうですね。これは重要なポイントではないかと思いました。

○鈴木座長 いずれにしても、脳室周囲器官には Blood-Brain バリアーがありませんから、そこにもものが分布したとしても全然不思議はないんですけれども、でも中枢の毒性との関係からすると、やはりこの Cyc 体がという話は非常に魅力ある形ですね。

○小澤専門委員 そういことですね。

○鈴木座長 平塚先生、何かコメントございますか。

○平塚専門委員 脂肪への分布が、ビフェニルによって、ビフェニル部分の脂溶性が高いから脂肪に行きやすいと、むしろ Cyc は脂溶性が低いから行きにくいと考えると、ブラッドブレインバリアーが脂溶性の高いものが通過しやすいということから考えると、ちょっと矛盾するような気もするんですが、ただちょっとわかりません。

○小澤専門委員 おっしゃるとおりですね。それも不思議なところですから、事実上事実というか、こうはっきり言われているので、この記載が正しければ、やはり Cyc に中枢神経毒性を記するしかないのだろうということで、座長がおっしゃるようにこれは実験を追

加してもらった方がいいかもしれないという議論になるということだと思います。

○鈴木座長 それでは、また後ほど。

○小澤専門委員 それから「(6) ラット体内における代謝試験」ということですが、これは 0.5 mg/kg 体重という用量で、最長 70 日間反復経口投与したと。それから、投与終了後、最長 85 日間の回復期間を設けているということでもあります。

そういった条件で、蓄積があるかということ、それから半減期はどうかということを調べているわけですが、そのまとめられた表が表 9 にあります。ここでは、放射能濃度は脂肪中で最も高くということによって、肝臓、腎臓、皮膚、卵巣では、血漿中濃度より高い。

それから、全血中と血漿中の放射能濃度が類似していたことから、血球中への取り込みはほとんどないということが、ここで確かめられているということで、先ほど私が指摘したとおりであります。

それから、脂肪中での代謝物というのは、ほとんど未変化体だということではありますが、残りは 3 種類の代謝物があったということです。

次が「(7) 胆管挿管ラットを用いた代謝試験」であります。ここで、例によってこの試験があると吸収率が出せるということですが、そのことが 11 ページの 26 行目、27 行目に書いてありまして、雄が 35.6%、雌が 49.8%であったということで、そんなに全部吸収されるというわけではなくて、緩やかに吸収されるという記述が前の方にあったんですけども、それと合っているかなということでもあります。

代謝物ですけれども、評価書たたき台 12 ページのところに、糞及び胆汁中の代謝物の分析結果が載せられております。ここはいろんな代謝物が載せられておりますが、代謝物のプロファイルについては、抄録の 282 ページが動物における推定代謝経路ということで、わかりやすいかと思いますので、併せて見ていただければと思います。

ここで、経口ですから投与したものが吸収及び肝臓での代謝を受けずに、直接糞中にスルーしてしまった場合には、あまり代謝を受けないままスルーするとは言えると思いますが、一旦吸収されると、これはたたき台 12 ページの 2 行目に「胆汁中では大部分が抱合体（雌雄平均 96.0%）で、未変化体はわずかであった」という記載があるので、抱合体と言いましても、構造式を見ると、ビフェントリン原体がそのまま抱合を受けそうなどところと言うと、グルタチオン抱合はハロゲンのところで受けますか。先生、この部分で受けますか。

○平塚専門委員 抱合体グルクロナイドとか。

○小澤専門委員 そうですね。抱合体グルクロナイドなどがほとんどですので、原体その

ものではなくてカルボキシルエステレースで両環が切れてから抱合体になっているんだらうと思われますと。

吸収すれば代謝を受けて、されなければ未変化体で糞にスルーするというのがこのプロファイルです。

次が「(8) ラット排泄物中の代謝物の同定 1」ということでありますが、これはやはり最初の動態試験と同じように、低用量が 4 mg/kg 体重、高用量が 35 mg/kg 体重ということで、単回経口投与試験です。

もう一つは、非標識体を 14 日間経口投与後に低用量のラベル体を入れる試験であります。そうすると、主要組織の残留放射能濃度というのが、表 12 に書かれているとおりでありますけれども、ここもプロファイルとしてはやはり脂肪が出てくるということでよろしいかと思ひます。

13 ページの表 13 ですけれども、総吸収及び排泄率というのは、やはり糞が大部分で、尿が 8 対 2 ぐらい、低用量ではそんな感じになります。

高用量単回ですと、糞中に 68.9、尿中に 21.6、高用量でも吸収されるというのは、ちょっと不思議のような気がします、結果としてはこうなっています。

表 14 の「経時的糞中排泄率 (%TAR)」というのも出されておりますけれども、ここは特に取り立てて言うことはないかなと思ひます。

代謝物に関しては、282 ページのマップをということで、それを見ていただいて、これは両環が切れた後、モノあるいはジヒドロキシ体ということが、評価書 14 ページの 10 行目のところに書かれておりまして、水酸化体が出るんだと。要するに、それが開裂してビフェニル環が出てきますと、そこに水酸化が起こるということで、アルコールの部分に関しては、アルデヒドを経て酸になるということで、M、K がそういった代謝物であります。ここに出てくる、D、E、I、J というのが、抄録の 282 ページの右側の方に行く経路が、それに相当します。D は、ビフェントリンから左なめ上に行っておりまして、E が右に行って、I、J は中間体を経て下へ行っているということであります。

ビフェニル体も切れた後、K、L、M、P といったところで、ビフェニルの代謝物が出てくるということであります。

ということでまとめると、加水分解、酸化及び抱合ということになってしまふんですけれども、それはそれでよろしいかと思ひます。

「(10) 泌乳中のヤギにおける代謝試験」が行われておりますが、これは乳汁への移行ということなんですけれども、投与開始から 4 日間で平衡状態になってしまうと。残留量

としては、ビフェントリン換算で 0.7 ～1.5 mg/kg ということであります。ですから、恐らく乳腺中、それから血液中との平衡状態になってくるんでしょうけれども、投与量から考えて、そこそこコンパラブルになるぐらいまで乳汁中に出てくるんですが、投与開始から 4 日間で平衡になって、脂肪中に分布が起こるということですが、泌乳中にどんどんたまっていく傾向はなさそうだということが、このデータから読めると思います。

それから、この投与量ではヤギの健康について特に異常は見られなかったということがあります。

代謝試験としては、泌乳中の分泌試験と同じ用量で行われておりますけれども、大部分は乳汁中の代謝物は未変化体であって、微量代謝物 K、M、H 以外の微量代謝物が見れたということでもあります。

以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。平塚先生、何か付け加えることはありますか。

○平塚専門委員 今のところは特にありません。

○鈴木座長 私、ちょっとよくわからないんですけども、さっきの吸収、排泄及び分布の試験で、1 番目と 2 番目の話がどう違うのかという話をしましたが、更に後ろの方で、排泄物と代謝物の同定という試験が、1 番目と 2 番目があるんです。實際上やっていることは、最初のものとは後ろのものは、ほとんど変わらないんじゃないかという気がするんですが、どこがどう違っているのか教えていただけますか。

○小澤専門委員 まずは、抄録の 269 ページが代謝物の同定の一番目だと思うんですが、資料 M-1-8 ということです。これが FMC 研究所、生物科学研究所で 86 年報告書作成で、次が同じ研究所で 88 年作成となっています。

何が違うかということなんですけれども、標識位置は全く同じで、もののロットが違うのか。

○平塚専門委員 やはりさっきと同じで雌と雄で逆転させているものですね。

○小澤専門委員 また逆転ですか。そうですね。ありがとうございます。

○鈴木座長 この場合、追いかけているところの主体が、今の後ろの 2 つの試験というのは、排泄物中のところの代謝変化を主として見ていて、最初の方の話は、体の中の変化の方を見ていると。でも、データとしては基本的に全く同じになるんですか。

○小澤専門委員 これは同じになってくれないと困ると思うんですが、傾向としては、これはもう変わっているというものはいいですね。

○鈴木座長 実際は、どれかで代表させるというわけにはいかぬのですか、4つとも書かないとまずい話になりますか。

○小澤専門委員 そんなことはないでしょうけれども、どうなんですか。

○平塚専門委員 結局、標識位置が違うということでは、その化合物は放射能でしか見ていませんから、どこの部分が測定に供されているかというのは、実際にわからないわけです。先ほど小澤先生がおっしゃったように、エステラーゼによって切れて、こちらのシクロプロパン環が¹⁴Cでラベルされている場合は、そこしか見えませんで、ビフェニルの方は見えないと。逆にビフェニルの方が標識されている場合には、シクロプロパン環の方が見えなくなることになります。

ですから、親化合物そのものの分布を正確に見るためには、非常に加水分解を受けやすい部位を持っているものについては、加水分解後のそれぞれの母核の標識体を用いてやはりやらないといけないと思います。

傾向としては、糞中代謝物は、恐らくCycによる水酸化が主に起きて、そして抱合化されるというのがメイジャーなパスウェーで、尿中代謝物については、むしろエステルのところは切れて、水溶化されたものが出ているという傾向だったと思います。

○鈴木座長 そうすると、やはり丁寧に生体内での代謝変換や排泄を見る場合には、こういう実験はやらなければならないものだということですね。

○平塚専門委員 二重標識とかすれば別ですけども。

○鈴木座長 特にそのほか毒性の方の話は、また後ほど血液のこととか、神経毒性のところに出てくると思いますから、先送りにしてよろしいかと思いますが、なければ植物の方、お願いします。

○石井専門委員 植物は、14ページから「(1) りんご」「(2) ワタ」「(3) トウモロコシ」です。

りんごは、検体を果実に塗って、その分布を21日にわたって調べているんですけども、合成ピレスロイドでして、ほとんど果肉の方に浸透しないと。残っている化合物も親化合物そのものがほとんどであると。代謝物も多少あるんですけども、これはそんなに目立って検出されるものではなくて、ほとんどが親化合物そのものであると。

これは、シス体とトランス体があるんですけども、これはどうもはっきりしないんですけども、多分この剤そのものはシスがほとんどの剤だと思うんですけども、この非放射性の原体と言われているものも、95~96%はシス体のものですけども、このものも文章でははっきりしなかったんですけども、多分ほとんどのシス体のものを使っている

と思うんです。特にトランス体が増えてきたということもなかったようでして、そういう意味では変化はなかったと。

ワタにつきましては、同じように塗っているわけです。乳剤をつくりまして、葉っぱに塗った場合と、土に処理した場合を試験しているんですけども、葉っぱに塗った場合はほとんど移行しないというか、そのまま塗ったところに残っておるということと、それから今回はもうちょっと代謝物をはっきりつかまえておるんですけども、これはアルコール部と三角形のところがキク酸という構造になっておりまして、そのものとベンゼン環が2つ付いている、これがアルコール部になるんですけども、その間のエステルが切れた代謝物、Kとか、Hとか、Mとかというような、これはわずかに数%の割合で出てきております。だから、10%を超えてたくさん出てくるような代謝物ではありません。

この場合も、シスとトランスの間の異性化はないというふうに報告書にはなっております。

土に処理した場合ですが、この場合はちょっとほかの代謝物が出てきていまして、E というベンゼン環、ビフェニル環の方の4位のところに水酸基が入ったもの、これが今回は検出されております。

この場合も、土壌にした場合は、植物体へはほとんど移行しないと見ていいと思います。

あとトウモロコシなんですけど、これもやはりシス体を処理していると思うんですけど、純度が高めのものを使っておるんです。これはシス、トランスを測定しておるんですけども、増えたのか、増えてないのかははっきりしないんです。確かに、検出はされているんですけど、もともとトランス体が多少入っているんだろうと思うんですけども、レポートはトランス体はできてないという言い方で、でも、もしかすると出る、これはもともと入っていたのかなとは思っているんですけど、そこがちょっとはっきりしません。

ただ、これも葉っぱに塗ったり、土壌に処理したりしているんですけども、いわゆる可食部の中には0.06 ppm レベルぐらいしか入ってこないということで、ほとんど土からも移行しないし、葉っぱから塗っても、それから実の外側を包んでいるさやの部分に塗っても、果実の方に特に放射能が高くなるという現象は見られておりません。

代謝物もやはり葉っぱで塗ったものからは代謝物 E というものが見つかっております。あとは同じようにエステルと酸の部分が切れた代謝物が、小さいものですから、これがわずかに検出されたと。レポートは、やはりトランス化はなかったというふうには書いてあるんですけど、確かに分析値はわずかに出ていることは出ております。

植物はそんなところで、3つの植物体で特に変わった代謝物が出てきているということはありません。3つとも同じとみなしていいと思います。

○鈴木座長 武田先生の方から、どうぞ。

○武田専門委員 今の話で、結局 16 ページに私が出たんじゃないかということを書いています、大体同じようなものなのでこれは消しても構わない。

98%あって、実際問題これだけ残るかという疑問はあります。2%ですからね。ですけども、それはもう大したあれではありませんから。

あともう一個上の E、これをワタのところに付けてほしいと。

○鈴木座長 それはそうですね。今のシス体、トランス体の変換については、量的にはそういう問題になるような話でもないし。

○武田専門委員 ですが、現実には光が当たれば起こるんですよ。

○石井専門委員 これは、後の光分解のところでは、高い率で起こりますので。

○鈴木座長 基本的にその場合、シス体、トランス体は違いが出てきたりするんですか。

○石井専門委員 ペルメトリンと非常によく構造が似ているんですけども、ペルメトリンの場合、シス、トランスが、ほぼ 1 対 1 ぐらいです。それから、JMPR などでは評価されているのを見ると、25%対 75%とか、40%対 60%とか、いろんなものがあるんです、合成の方法によって多少違うようでして、この場合はどうも原体を見るとかなりシス対がメインで、90 数%占めるような合成方法です。

○武田専門委員 大体そういう傾向になっています。

○石井専門委員 でも、シスもトランスも合うと思うんです。ペルメトリンの場合はたしかあると聞いていますのでね。

○鈴木座長 最後のところで、たくさん出てくるようであれば、どうやって測定するかとも関係あるんでしょうけれども、今回のものは、とりあえず量的には問題ないと。

○石井専門委員 植物で見る限りはシス体だけということで、測定するときは一緒ですから、横にピークが出ますので、測定することはそんな難しいことではないですけども。

○鈴木座長 どうぞ。

○木下課長補佐 御指摘のとおり、光分解で、あるかもしれないということであれば、16 ページの 24 行目、認められなかったと書く必要もないのかなと。場合によってはこの行を消して、別にあったともなかったとも言わないという方法もありますけれども、いかがでしょうか。

○鈴木座長 これは、リンゴ、ワタ、トウモロコシ、すべてに関わる。

○石井専門委員 このレポートは、全部についてなかったと申請者側のレポートはなっているんですけども、あったからといって別にどうということはないですね。

○武田専門委員 どうということはないですね。なかったらいいで。

○木下課長補佐 レポートでは、0地点のところである程度あって、それが動いていないということを根拠に変化はないということを言っているんですけども、そこまで言い切れるかという。

○武田専門委員 それはわかりませんよ。壊れてできるわけですからね。大して問題になるものではありませんから、残しておいてもいいと思います。

○木下課長補佐 それでは、残しておいてもよろしいですか。

○鈴木座長 そうするとそのまま残しましょう。

E については、ワタについては書き加えましょうということで、植物の方はこれで終わってよいかと思います。

続いて土壌お願いします。

○石井専門委員 土壌につきましては、17 ページの 3 行目から、好氣的土壌の 3 つ試験をしております。この化合物は土に混ぜてやりましてもかなり安定でして、21 時間インキュベーションして、もう 80 数%そのまま残っておるということで、炭酸ガスの発生も非常に少なく、この土ではあまり分解しなかったんだということですね。

分解物も幾つか出ておりますけれども、非常に成分量も少ないということです。

2 つ目の土壌では、4 種類でしております。このときは、半減期を計算しておるんですけども、大体 19 行目のところに半減期が書いてあるんですけども、50 日から 205 日の幅があって、ここは結構いろいろ土によって随分差があると、この中で分解物、代謝物と書いてあるんですけども、これは人の好みによるんですけども、代謝物がいいのか、分解物がいいのか、やはり E という先ほど植物で出てきたような化合物です。これが数%検出されていると。あとは M、H、この辺はエステルと酸が切れたものが少量見つっております。

もう一つの方も、違うところの土で同じようにやっておるんですけども、今度は半減期が 69 日から 135 日、今度は炭酸ガスの発生量が多くて、16%~30%近くの炭酸ガスが発生している。だから、土とその中に住んでいる微生物によって、随分とその辺の生成するものが違ってくるということが言えそうです。ただ、できてくる代謝物は土が違っても同じようなものができてきております。

あと嫌氣的条件、これは最初に畑のような状態で 1 か月ぐらいのプレインキュベーショ

ンをやりまして、水を加えて日本の水田を模してやったと思うんですけども、更に 2 か月間ぐらいの試験をやっております、ここでは半減期が標識位置の違うものでそれぞれやっておりますけれども、標識位置が違って半減期が違うわけがないんだけど、これは実験の誤差でしょうけれども、170 ～ 200 日ぐらいの半減期という長い結果が出ています。

やはりここでも代謝物、分解物、E というものがメインとして出てきております。そのほかに、K とか、M というものが出てきております。

土壌はそんなところで、特に何かたくさん代謝物が出てくるようなもので、結構ばらばらに分解されていくようです。ただ、ちょっと時間がかかります。やはり半減期が 200 日を超えるような事例も見られております。

土壌の吸着試験ですが、この薬は非常に水に溶けないものですから、実験が非常に難しく、よくやったなと思って見ていたんですけども、やはり最初は有機溶媒に溶かして水に、0.01 mol の塩化カルシウム溶液で薄めて土壌との分配をやるんですけども、まずほとんど溶けないものですから、かなり有機溶媒をたくさん含ませないとうまく実験ができないんです。だから、この実験そのものもすごく大きな数字が、吸着係数のところを見ますと、表 16 の KF^{ads} ですけども、これが土によって 1000～5000 ぐらいの幅があります。普通、今までよく使ってきた農薬は、ここがせいぜい数百ぐらいが大きかったんですけども、これはそういう意味ではかなり大きな数字になっているということは、土に非常に吸着されやすいということを示しております。

もう一つ、国内の土を使った試験が、(6) のところにあるんですけども、これも水に溶けないものですから、5%のアセトニトリル溶液でやりましてと書いてありまして、このぐらい入れないとうまくいかない、これでやっても土に全部吸着されてしまって、水槽から出てこなかったから、結局実験としてはうまくいかなかった。だから、このぐらい水に溶けないものは実験をやらなくてもいいんです。そういう理由でしませんでしたというふうに書いている場合もあります。

「(7) 土壌中移行性」、これも散布した土壌を 120 ～ 180 日時間が経ったものから、有機溶媒、水で抽出したものをいろんな土で薄層をつくりまして、水で展開するというやり方で、移動するかどうか、これだけ見てもなかなか評価は難しいんですけども、非常に吸着の弱い土では多少 R_f 値で 0.26 とか 0.24 という、4 分の 1 ぐらいのところまで動きましたということですけども、吸着力が強いものはほとんど動かなかったということが、16 行目の辺りにも書いてあります。

あとは、結合性のもので、抽出して残ったものを、砂のカラムの上に乗せて、上から水をどんどん流すんですけれども、それで動くかどうかということをやったんですが、これも多少 4% ぐらい下から出てきたものはあるけれども、ほとんどはもう土の中に残ったままであるということは、もう結合性のものもほとんど水で動くようなものはないということです。

次が「(8) 土壌表面及び土壌中の光分解」、土の表面、要するに、0.5 ミリぐらいの厚さに薄く土を敷きまして、そこに薬剤を吸着させまして光を当てております。そうしますと、30 日間試験をやっているんですけれども、7、8 割がそのまま土に変質されて、やはりシス、トランスの変化が起こっております。

「トランス型が 2~3% 検出された」ということで、わずかにトランス体への変換が起こっております。二酸化炭素がなかったというのは、これはもう微生物が動かない状態ですので、そういう分解は起こってない。光分解でも炭酸ガスまで分解する場合もあるんですけれども、この場合はそこまでは言ってなかったと。

この状態で 104 日間が半減期であったということをおっしゃいます。

次に水の中での試験が入っております、加水分解試験なんですが、お決まりの pH5、7、9 でやっておるんですけれども、この場合は水にほとんど溶けませんので、アセトニトリルに溶かしたものをバッファーで希釈するという形で試験をしております。こうでもしないと恐らく溶けてこないと思います。その条件でやりましたけれども、全く加水分解はされなかったと、かなり加水分解に対しては安定であろうと思います。

次に光分解ですが、これも 30% ぐらいアセトニトリルが入ったものにまず溶かして、更にそれを薄めてという形で、ゆっくりとぎりぎり溶けるところまでやっております、それに増感剤としてアセトンを入れた場合と、入れない場合をやっております。増感剤を入れないと半減期が 254.7 日ぐらい、自然太陽光でそのぐらいかかったということで、これは文章の書き方がとにかくまとめて書いてあるので、わかりにくいんですけれども、トランス体が 2% ぐらいはそれでもできてきているということです。

あと分解物として、エステルが切れたものとして、M、K、L で、そういうものがわずか 1% 前後出てきていると。あと増感剤を入れた場合、疑似太陽光というのは室内でキセノンランプなんかでそういう疑似太陽をつくって照射するんですけれども、その場合は増感剤を入れた場合と、増感剤を入れない場合で書いてあるんですけれども、半減期は 11.9 と 0.31、要するに、入れるとものすごく早く、これはシス体がトランス体に変化していくものですから、見かけより早く消失するように見えます。

14日間、その状態で試験をやりましたところ、40数%が残っている状態で、この状態でトランス体が半分、ですから、トランス体はかなりできてきている。だから、全体としてはなかなかこれも安定だったということが言えると思うんですけども、北緯35度の太陽光ということで計算しているんですけども、これが230日ぐらいの自然光にかかる、室内試験は23日だったということと、増感剤を入れると0.6日と推定されると。これもシス体がトランス体変わったことを入れると非常に早いということで、実際はもうこの化合物そのものが結構光に対しても安定だということが言えると思います。

増感剤を入れてやりますと、最後、抄録では8日間の表が載っているんですけども、トランス体とシス体が大体1対1で残っているような感じになります。最初は90数%シス体で、トランス対がわずかに0.数%あったものが、ほぼ1対1にまで変化しているということです。化合物そのもの、シス体は確かに減っていますけれども、トランス体はその分増えてきているということで、全体としては別にシスとトランス、独占的にどうか、多少は違うかもしれませんが、でも結局こうやってシス体とトランス体が同時にできてくるところを見ると、やはりトランス体を見捨てるわけにはいかないと思います。

○鈴木座長 ただ、その場合、土壌中では、シス体であれ、トランス体であれ、比較的長いこと安定的に吸着してしまっているということですか。

○石井専門委員 土壌中ではあまり変換は起こってないんですけども、シスそのものが結構残っていて、要するに、室内試験では200日を超えるような場合もあると。

○鈴木座長 ただ、移動もしないと。

○石井専門委員 移動はしないです。これは水にはほとんど溶けませんので、そういう意味では表層にとどまって、あとは光と微生物からアタックを受けますので、微生物では活性の強いところでは結構早く、数十日で半減期のものもあります。

○鈴木座長 そうすると、残りはそういう状況で、作物中にどのぐらい移行するかという話になって、それは植物のところでも見ていたと思います。

○石井専門委員 土からは作物にはほとんど移行しないと。

○鈴木座長 毒性的な観点で見た場合には、そう大きな問題は出てこないだろう。ただ、シス体、トランス体の変換は水中光分解などの場合には、無視はできないということになるわけですね。

○石井専門委員 そうですね。だから、考えなければいかぬのは、シス体で使うんですけども、トランス体は考えに入れておかなければいけないものだと。

○鈴木座長 わかりました。ただ、恐らく毒性試験の方は、シス体でずっとやられている

んだと思います。

○木下課長補佐 どちらにしても原体ですから、わずかなトランスを含むものです。

○鈴木座長 どうぞ。

○木下課長補佐 石井専門委員の御意見いただいているところで、水中光分解なんですけれども、2点あって、まず22行目の87.4がわからないんですけれども。後で御確認をお願いいたします。

○石井専門委員 多分同じだろうと思うんですけれども、光増感剤を入れない場合ですね。

○木下課長補佐 89.8～90.6かなと思っていたんですけれども、87.4というのをいただいているので、あとでちょっと確認をお願いいたします。

○石井専門委員 これは、抄録見たんじゃないくて、もとのあれがね。

○木下課長補佐 今、後ろで生データで確認いたします。

それが1つと、単位なんですけれども、計算式という項目が英文にあって、分母がトータルDPMになっているものですから、恐らくTRRでよろしいんじゃないかと思いますが、よろしいでしょうか。

○石井専門委員 全部が100、100、100で、例えば、抄録にもそういう表が載っているんですけれども、全部が100じゃない、100.1もあるし、100もあるし、だから、これはほとんど全体としてはほとんどロスがないから、どっちでも結局同じことを言っているんだろうと思って、ただ、初期投下量と残存量は恐らくロスがないから、そのまま。

○木下課長補佐 これを見ると、回収率は100ではないんですね。九十幾つだと思えるんですけれども、100ではないという記述があると。

それでは、これも確認します。

○石井専門委員 だから、ここはTRRでいいと思います。

○鈴木座長 そうしますと、この辺のところは一応決着が付いた形になりますか。

○石井専門委員 あとは「5. 土壌残留試験」ですが、土壌残留性は、先ほどのアイソトープを使った試験とよく似ているという感じで、長いのは容器内試験と圃場試験があります。圃場では、78～95日ということなんです、容器内試験では98～119日を示すものも出ております。

作物につきましては、これはたくさんありまして、一覧表が44ページからずっと載っております。代謝物Eをときどきはかっているんですけれども、もともとそんなに出てきているものではありませんので、ほとんど検出限界が0.02ですから検出限界以下の水平的値になっておりまして、だから、Eはあまり問題にしないでいいと思います。

あと数値の高そうなところという、例えば、大根の葉っぱの方が高いという数字が出ております。

あと高いのは、47 ページに荒茶というのがありますけれども、荒茶というのは皆さんがお飲みになるような形態のものですけれども、高い場合は 36、平均すると 16、要するに、散布して 7 日後ぐらいですから、大して希釈されてない状態です。それを熱湯で侵出しますと、ほとんど水に溶けないものですから、出てこないということになります。

それを計算したものが、48 ページ以降、推定摂取量が載っておりますが、これも最終的にはクエスチョンマークになっていきますので、全部計算は出ていません。

○鈴木座長 これは先ほどと同じで、やはりデータを要求するという形になると思います。

一応、以上のようなところで、土壌から作物までの話のところが終わったわけですが、どうぞ。

○木下課長補佐 先ほどの石井専門委員御指摘の、78.4 なんですけれども、文章編が 78.4 で、テーブル編が 90.幾つになっているので、コメントで確認をいたします。

○石井専門委員 こういうレポートではよくあることです。レポートにも抄録が付いているんですけれども、その抄録と本文が違っていたりね。

○鈴木座長 もしそれで、データがどちらがどうかというのがわからなかったら、それはいいですね。レポートの方から、持ってくれば大丈夫ですね。

ここでは、武田先生から御指摘のあった、土壌がはっきりしないので、それについてはというところを付け加えたいと思います。

それでは、もしよろしければ毒性の方に移りたいと思いますが、よろしゅうございますか。

○吉田専門委員 それでは、毒性について申し上げます。評価書たたき台の 22 ページからです。

まず「7. 急性毒性試験」ですが、表 19 を見てください。SD ラットでは 2 回、ICR マウスと Swiss Webster マウス、これは発がん性試験でも用いられておりますマウスですが、それを用いてマウスの系統は違いますが 2 回、経口で急性毒性試験が行われております。

LD₅₀ 値は、この表にあるとおりで、2 回の試験ともそう変わらない値となっております。非常に値が低いと思います。

○鈴木座長 一応これだと劇物に相当するんですかね。

○吉田専門委員 経皮毒性につきましては、SD ラット、ニュージーランドホワイトウサ

ギを使って行われております。経皮毒性は、この表にあるとおりで、ウサギにつきましては、2000mg/kg 体重以上ということになっております。

また、吸入毒性がSDラットを用いて行われておりまして、LD₅₀は表にあるとおりです。

この急性毒性試験におきまして、文章で書かれておりますが、神経症状が認められております。いずれの神経症状も共通しておりまして、ほぼ投与から2日以内ぐらいで認められているようです。認められた症状といたしましては、真ん中の段落に書かれておりますが、音及び接触に対しての反射の亢進、自発運動増加、あるいは低下、横臥、伏臥、間代性痙攣、流涎などです。

吸入毒性のみにラッセル音等が認められているようですが、これらの変化は経口投与では認められておりません。

急性毒性としては、以上ですが、これからも申し上げますが、既に同様の神経症状が認められているということがポイントだと思います。

○鈴木座長 そうすると、経口のLD₅₀が非常に強くて、劇物相当であるということと、いずれの投与ルートでも何らかの形での神経症状が見られていますということによろしいかと思います。

それでは、次、お願いします。

○吉田専門委員 急性毒性で申し上げるのを忘れてしまったのですが、たたき台の23ページに代謝物Eを用いました急性毒性も行われておりまして、LD₅₀は305 mg/kg 体重です。

引き続きまして、23ページ「(2) 急性神経毒性試験(ラット)」が行われております。投与量は、0、10、35、75 mg/kg 体重です。

最高用量群におきまして、先ほどの急性毒性と同様の振戦、痙攣、よろめき歩行、間代性痙攣などが認められております。やはりこれも投与してから2日目までの症状ということとです。

その下の用量では認められておりません。

急性神経毒性については、以上です。

○鈴木座長 遅発性の前に、やっってからでもいいんですけども、「13. 一般薬理試験」というのが36ページからにあるんですが、やはりこれも急性的な問題でもあるし、あと神経系に対する影響等が推測できるかもしれないということで、ちょっと突然なんですけれども、そちらを少しやった上で、もう一度神経症状の話に戻ろうかと思うんですけども、どうでしょうか。

○吉田専門委員 この後、90日間の亜急性の神経毒性があります。

○鈴木座長 ここの急性遅発性の話もあるし、それをやってからにしましょうか。

○吉田専門委員 そうですね。

○鈴木座長 その方が、小澤先生の時間もあるでしょうから、そのようにまず急性遅発性と亜急性の神経毒性をお願いします。

○吉田専門委員 ニワトリを用いまして、急性遅発性神経毒性の試験が行われております。陽性対照としては遅発性神経毒性で有名な TOCP が用いられております。しかし、このピフェントリンにおきましては、この遅発性神経毒性は認められておりません。

続きまして「8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性」ですが、ニュージーランドホワイトウサギを用いて、眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が行われておりますが、刺激性は認められておりません。

感作ですが、ハートレイ系モルモットを用いて、皮膚感作性試験が行われておりますが、皮膚の感作性についても認められていないといった結論になっております。

○鈴木座長 急性神経毒性試験では、基本的には閾値があって、最高投与量 75 mg/kg 体重のところでは、神経毒性が見られているけれども、35 以下では出てきてないと。

急性遅発性神経毒性はニワトリの話ですが、5g/kg で神経毒性、遅発性のものはないということです。

眼毒性、皮膚毒性は、若干違いますが、このところでは感作性等々はないと。これどうしますか。どうぞ。

○吉田専門委員 亜急性まで申し上げますか。

○鈴木座長 どっちにしようか今、悩んでいるんです。多分、投与期間が一般薬理の方が非常に短いので、そちらの方で準備ができているようにも見受けられますから、そっちに移って、その後で亜急性に移りましょう。

○小澤専門委員 それでは「13. 一般薬理試験」について説明をさせていただきます。まず、中枢神経系ということで、一般状態ですけれども、これは ICR 系のマウスで雄が 30 g 前後、雌が 20g 前後のマウスを使用しております。投与量はここに書かれているとおりで、検体は少量のアセトンに溶かしてからポリエチレングリコールで希釈して投与しているようであります。

ここに非常に詳しく所見が書かれておりまして、ほぼこのとおりなんですけれども、25 ~ 50 mg/kg 体重で振戦、心拍数・呼吸数が増加している。それから、雌ではこのほかに 50 mg/kg 体重で驚きや挙尾反応が出ているということです。この反応が、15 分~30 分ぐ

らいで発現してきまして、4時間～6時間持続して最大となりまして、72時間以降が消失するということがあります。

脳波ですが、これは日本白色種ウサギの雄を使っております、体重は大体 2.5 kg 程度のものであります。これは、ペントバルビタール麻酔下で、皮質脳波用電極を前頭、頭頂、後頭部に植え込んでおります。それから、深部用電極というのが扁桃角、海馬、中脳、網様体に挿入したとあります。それで、人工呼吸下でガラミンを静注して不動化して、脳波を測定しているという実験系であります。

そうしますと、所見はたたき台に書かれているとおりで大体結構ですが、これ以上のことは抄録にもあまり書かれておりませんが、投与後 30 分で 3 mg/kg 体重で既に上昇傾向が見られ、60 分では有意であったと。2 時間後にほぼ回復するということがあります。

体温は 3 mg/kg 体重で上昇すると。

呼吸循環器系の作用は、これはなかなか重篤なことが書いてありますけれども、これもペントバルビタールの麻酔下でビーグル犬、雄、15 kg ぐらいの動物を 3 匹使って、この投与量の実験をしております。ペントバルビタール麻酔下で呼吸、血圧、血流、心拍数、心電図を記録しております。そうしますと、ポリエチレングリコールで希釈した後、1 時間ほどの間隔で、静脈より漸増、徐々に投与量を上げているということです。そうしますと、60 mg/kg 体重投与では、投与後 30 分～60 分で心筋障害を起こして死亡したということです。ですから、これは心臓に直接毒性が出たと見るべきだと思います。

自立神経系の作用ですけれども、これは瞳孔ですから、コリナージックな作用を見ているんだろうと思われませんが、ウサギで特に影響はない。

生体位の子宮運動としては、30 mg/kg 体重投与群で直ちに自立運動の振幅が増加、それで 50 mg/kg 体重以上で死亡するということです。これは、動物はウサギです。ウサギは、30～50 mg/kg 体重投与すると、中枢毒性が出て死亡しておりますので、大体投与量としては合っていると思われまう。

摘出回腸ですけれども、これはモルモットの雄の摘出回腸を使っております、これはやはりほかの剤でも同じ方法論を取っておりますが、ヒスタミンやアセチルコリンで、これはポジティブコントロール的な収縮を見ているんですが、それに対して影響があるかどうかということで、競合すればその収縮高が減少するといったことを見ているようですが、特に影響はないということです。

摘出輸精管、ラット、これはほとんど影響がないと。

それから、ウサギの骨格筋を使った実験で、20 mg/kg 体重投与群で、神経刺激による

収縮高が高まると。

30 mg/kg 体重では、神経刺激、筋肉刺激ともに収縮が増強すると。ですから、この骨格筋に対して直接的な作用があるということです。

血液に対しては、溶血性が明らかに見られるということで、これは血液を心臓採血して、勿論ヘパリン処理をして固まらないようにしております。それから、10%赤血球の生理食塩水浮遊液を調整していると。これに検体を加えていっているわけです。そうしまして、38度、2時間のインキュベーションを行った後に、遠心をして上清の溶血像を見ているということでもあります。

そうすると、 5×10^{-4} g/mLということは、0.5 mg/mL以上で明らかに溶血があるということです。

血液凝固反応ですが、これは静脈に投与していますけれども、30 mg/kg 体重投与群で血液凝固時間の短縮と死亡ということで、これはウサギにこの濃度を静注しますと、中枢毒性も出ますし、これは血液凝固は明らかに耳の静脈の採血をしてから、37度の温浴中で凝固するまでの時間を測定していますから、中枢作用とともに血液凝固に対する作用も同時に起こっているというふうに読めます。

腎機能に関しては、これはラットを用いて腹腔内投与で、14 mg/kg 体重以上で、これは尿量を見えています。ただ、ほかにも測定項目があって、pH、タンパク、潜血、ウロビリノーゲン、電解質濃度も測っていますが、そういったものには、尿量以外は変化は認められなかったということです。

ですから、本剤の中枢毒性ということと、心筋に対する毒性というののもちょっと、ただこれは静脈投与なので、かなり激烈なものを見ているようには思います。ですから、ほかの毒性試験で経口投与、あるいは混餌投与で見ている場合には、こういった心筋に対する毒性というのは見られない可能性もあります。

以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。全体として、非常に明確な症状が出るのは、毒性試験の方の関係と比較した場合、相当高用量の話でということですね。

○小澤専門委員 そうですね。ただ、急性毒性で数十 mg/kg 体重でもう出ているわけですね。ですから、中枢に対する作用に関しては、短い投与観察期間であるにもかかわらず、やはり 25 mg/kg 体重以上で作用が見られているということです。コンパラブルなことがやはり再現しているということだと思います。

○鈴木座長 それで、実際上はこの剤が、昆虫の場合のところで、ナトリウムチャネル効

いてというところの話が、1つあったかとは思いますが、哺乳類に投与して起こる神経的な症状というのが、ここの薬理試験とか、あるいは急性神経毒性等の話のところからして、何かサジェストされているようなものがあるのかということとは、どんなふうに。

○小澤専門委員 それはなかなか難しいところだと思うんですけども、ナトリウムチャネルもいろいろなものがありますので、例えば、心筋のナトリウムチャネルに作用するというのも考えられるかなと思いますし、あるいは脳、中枢のナトリウムチャネル、ただ挙尾反応があるということもちょっと気になったところで、有名なところはモルヒネということになりますけれども、似ても似つかない構造でもありますし、モルヒネだとすればそれはオピオイドレセプターということになりますが、それとの作用云々ということとは、ちょっと関係ない機序で恐らく起こっているんだろうと思います。

○鈴木座長 オピオイドだとすれば、摘出輸精管で反応が出るはずだからと。

○小澤専門委員 だから、そういうことではないんだろうと思います。

○鈴木座長 いずれにしても、幾つか自立神経系の話のところでも、アセチルコリン系とか、ヒスタミン系のところでは、関係なさそうだよとか、そういう除外的な話というのはできてくるんだけど、では一体何なんだといったところは、ちょっとこの話からははっきりしないですね。

○小澤専門委員 そうだと思います。観察結果として、25 mg/kg といったドーズで、15分～30分ぐらいの短時間で発現してきて、数時間で最大となり、あるものは死亡に至ることなんですけども、そういう点ではコンパラブルではあるけれども、この試験からソジウムチャネルに関連して、どうのこうのという議論をするのは、ちょっと難しいかなと思います。

○鈴木座長 何らかの形で、急性毒性や神経毒性で認められているような症状について、どういうふうに説明するのか。あるいはそれが長期に及んだ場合に、どうなのかということは何らかのコメントを出した方がよいのかもしれないというふうに思っているんです。やはり、死に至るような神経症状であること、それからどれを見ても、例えば、心臓が止まってしまうようなことも含めて高濃度では起こっているようですから、これらについても明確な閾値があるという話のことも含めて、あと今のナトリウムチャネルを含めて、それ以外の話も適宜考慮しながら、この神経症状的なものについては、何らかの解釈をしろということを行った方がいいのかもしれない。

恐らく、まだ亜急性のところとか、そういったところでも議論が足りないとは思いますが、それをくぐれば今のような話にしようかと思っているんですが、事務局。

○木下課長補佐 薬理の記載上の問題なんですけれども、先ほどの呼吸及び循環器系の不整脈による死亡なんですけれども、レポート上は影響なしとあります。心電図も出てないし、血流も出てないと、こういう薬理試験の解釈というか記載の仕方なんですけれども、目的とした指標は動いてない、血流、心電図は動いてないという場合に、これはどういうふうに理解するのかなというのをちょっと御説明いただけますか。

○小澤専門委員 血流その他が動いてなくても、心筋のソジウムチャンネルに作用することによって、心拍数、心電図に変化がないというのはちょっと。そう書いてありますか。

○木下課長補佐 はい。そう書いてありますし、図も載っています。

○小澤専門委員 図も載っている。そうですね。見かけ上そんなに変化はない。それも変なような気もするのですが、聞いてしまった方がいいのかなという考え方もあるので、心筋のソデュームチャンネルというのは、十分疑わしいように思うんです。ですので、ほかの毒性試験で心筋の所見が出なかったとしても、ソデュームチャンネルと一般薬理試験で見られた所見との関係について考察していただくというようなコメントの出し方はできるんじゃないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○鈴木座長 そうですね。抄録の 197 ページのところに、呼吸及び循環器系に対する作用という話のところがあって、検体投与には特徴ある変化は何も認められなかったが、60 mg/kg 体重投与群で投与後 30 ないし 60 分で心筋障害を起こして死亡したとなっているので、これはどういうことですかという意味で、それを含めて聞いた方がいいかもしれませんね。ちょっとはつきりしないですね。

○小澤専門委員 私もそう思います。60 分、この心電図は。

○鈴木座長 神経障害を起こして死亡するということであれば、これは当然死亡近くになれば、心電図にしても、何にしても動いているはずなんですけれどもね。

○小澤専門委員 この出ている図も、60 分後の図を動いてないと本当に言い切っているのかと思いますので、やはり聞くべきではないかと思います。

○鈴木座長 そうですね。それでは、これは後ほど修文して、この中で（１）（２）に分けるかどうかの話になると思いますが、特に聞いた方がいいようですね。よろしゅうございますか。ほかにもいろいろわけのわからないところがあるんですが、いずれにしろ聞かなければならないということで、特に心臓の話は付け加える形にしたいと思います。

溶血とか血液凝固の話については、どう見るんですか。

○小澤専門委員 これは、*in vitro* の系で、事実としてそういう所見は出るんでしょうけれども、種々の毒性試験の中で溶血によると思われる毒性が出るかどうかなんではないで

しょうか。あまりないんじゃないですか。

○鈴木座長 出てないと思います。逆に代謝試験のところからすると、経口で投与した場合に、血液、血球にはあまり分布しにくい。だから、これは *vitro* でやった実験で関連性を取りにくいというところはあるですね。

○小澤専門委員 そういう意味で、ソジウムチャンネルを引き合いに出すということは、ちょっと難しいと思いますし、作用機作とダブるとヒトへの外挿という意味で問題になってくるので聞いた方がいいと思うんですが、そうでなければちょっと難しいのではないかと思います。

○鈴木座長 わかりました。それは抜いてよいということになりそうです。

それでは、引き続いて、ここまで来てしまうと亜急性からずっとという形にしていった方がいいかもしれませんね。

どうぞ。

○吉田専門委員 申し上げます。亜急性毒性試験は、マウス、ラット、ビーグルが経口で、ウサギの経皮、この4試験が行われております。たたき台23ページの「(1) 90日間亜急性毒性試験(マウス)」ですが、摂取量が表20、主な所見が表21に記載されております。マウスで認められた所見といたしましては、なぜか症状につきましては、90日のマウスでは認められておりません。雄が1匹、最高用量で死んでおりますが、これも投与による影響かどうかははっきりしません。体重にも影響は認められておりません。唯一認められておりますのが、生化学あるいは尿検査でBUNが雄で上がっており、尿検査でタンパク、ウロビリノーゲンが雄で上がっているという、若干腎機能への影響を示唆するような所見が認められておりますが、ただ臓器重量あるいは病理検査でこれらは認められておりません。

血液検査で、雄の白血球の低下とMCVの増加が雌で認められておりますが、これを毒性ととらえるかどうかというところなんです、私はあまり、MCVにしてもMCVだけです、白血球の低下に関連するような、そのほかの所見が認められませんで、この血液検査の2つにつきましては、なかなか毒性とするのは難しいのではないかと思います。

○鈴木座長 ありがとうございます。これについては、どなたか、毒性の先生方でコメントございますか。

LD₅₀、急性のところはICRマウス、59 mg/kg体重でしょう。630 ppmのところの実際の検体摂取量が99.2 mg/kg/dayという形になっていて、死なないんですね。どういうことか。

○吉田専門委員 同じ系統です。

○鈴木座長 朝夕 2 回食べる形の話として、半量ぐらいを食べる、そうすると約 50 だから、それでも何匹か死んでもよさそうなのにな。死なないね。

○吉田専門委員 血中濃度等のデータがありませんから。

○鈴木座長 一気にどんと打った場合と、食べ物に混ぜてあってという場合と、代謝の先生方で、一般的にこういうことは、すごく脂溶性が高いようなもののときに起こるんですか。

実際、こうなってしまったんだからしょうがないんだけどね。

○木下課長補佐 急性と亜急性と摂取形態が若干違うかもしれません。急性はコーン油溶解ですね。

○鈴木座長 恐らく吸収のところで、何かが違うんでしょうし、そのほかのこともまた考えなければならない要因があるんだと思いますけれども、特に問題にしなくてもよろしゅうございますか。問題は、指標の方として WBC とか MCV の話はあるんだけど、これはあまりこの薬剤による変化とは考えにくいだろうということなんですが、それでよろしゅうございますね。

そうすると、次のところ、ですから、これは実際上は。

○吉田専門委員 よろしいでしょうか。雄 1 匹死亡は腺胃のびらんによる出血のために死亡したことについては、投与の影響とするのは難しいのではないかと思います。1 匹だけです。ただ、抄録ですと、投与の影響は明らかでないということになっています。雌についてはいずれの濃度についても影響は認められていないということになります。

○鈴木座長 恐らく急性毒性のところで、ラットなどの場合でしょうか。腸管に若干変化が出てきたり、腺胃に出血があったりという事例もあることはあるんですけども、マウスの場合で、LD₅₀ よりも少なくとも高い用量になるようなところですから、急性毒性的に症状が出てきているようなものと、もし類似するような症状だと見れば、前例に出なくても当然確率的にはあり得るのかもしれないと思うんですが、ちょっと確定できないですね。確実にこうだというふうには言えない。

薬理の先生方、この辺はどちらというふうに見ますか。1 匹死んでいる。

○小澤専門委員 これは、ドーズレスポンスカーブのときに起こるような議論と同じで、確率論的な問題になってしまうので、これ 1 匹だけからどうのこうのというのは、ちょっと無理ではないかと思います。

○鈴木座長 ただ、ほかの急性の毒性試験をやったときに、類似の症状がありますよとい

うことからすると、これは確定的に絶対こうですというふうには言えないけれども、でもそれは違いますよとも言えないですね。

○小澤専門委員 それはそうですね。

○鈴木座長 だから、取っておかないとまずいのかもしれないという気はしているんですけども。

○小澤専門委員 どういう書き方をしたらいいですか。そこが問題のような気がします。

○鈴木座長 今のは、恐らく表 21 のところの雌の方が 630 ppm で空欄になってしまうよということですね。それで、もしここで書くとすれば、死亡 1 例で腺胃のびらんを伴うということを書いておけば、事実は事実ですから因果関係その他が、どこまで本当かということと言われると困ることはあるんだけど、630 ppm で雄・雌ともに影響が見られましたということにはなと思います。

○吉田専門委員 あとから申し上げますが、その後の発がん性試験では最高用量がほぼ同じ用量で症状等も出ております。この試験の結果からは少なくとも雌で明らかな毒性が見られないということでも、よろしいのではないかと思います。

○鈴木座長 どちらとも決めかねるということで、より長期的な投与のところでも影響が出てきてないから、ここはとりあえず影響がないと見てもいいのではないかという意見で、どちらにしても大筋で見た場合、このところが ADI 設定のところであまり大きな問題にはならないので、ここは今の担当の方の意見として、影響とは見ない、偶然的なものだろうという解釈でよろしいということにしたいと思います。

そうすると、雌のところは空欄。書き方が雌雄で 210 ppm にはならないですね。

実際は、24 ページのところでは、表には書いてないけれども、文章中には 630 ppm 投与群の雄で BUN 増加と、雌で死亡が認められたことから、NOAEL を 210 ppm としているんですが、ここの表に書かないということになると、雌で死亡というのは取るということですね。ということになりますから、雄で 210 ppm 、雌で 630 ppm という形になります。

次に行ってください。

○吉田専門委員 SD ラットを用いまして、90 日の亜急性毒性試験が行われております。投与量につきましては、表 22 を参考にさせていただいて、毒性所見は表 23、たたき台の 25 ページに記載されております。このラットを用いた試験におきましても、肝臓とか腎臓には大きな毒性は認められておりませんで、一番強い毒性といたしましては、最高用量群 200ppm で認められた体重増加抑制と振戦という神経症状です。

○鈴木座長 これは、血液中のカリウムの変化等々が言及されているんですが、基本的にこれは影響とは考えない。そうすると、200ppm のところでの振戦及び体重増加抑制を影響と見て、それ以下は問題はないですという話になりますね。

特に御異論のある方はございませんね。

それでは、続いてイヌの話に行ってください。

○吉田専門委員 ビーグル犬を用いまして、13 週間の亜急性毒性試験が行われております。これはもう投与量が初めから決められておりますので、強制経口です。表 24 に認められた所見が記載されております。これは、一番高い 20 の下の下、5 mg/kg 体重/ 日以上投与群から雌雄ともに神経症状であります、振戦が認められております。また、最高用量群では、更に運動失調が雌雄で認められております。また、最高用量群では、体重の増加抑制もございます。

これらの結果から、影響は 5 mg/kg 体重/日までであるとして、無毒性量は雌雄とも 2.5 mg/kg 体重/日となっております。

○鈴木座長 大筋はそれでよろしいかと思いますが、細かい点の書きぶりとして、事務局から幾つか出てきているんですが、これらについてはどうでしょうか。20 mg/kg 体重/日の雄のところ、AST の減少、CRE 減少、血中 K 低下という話が出てきているのですが、これは確かに有意差はあるんでしょうけれども、毒性的に何か意味がある話ですか。これは関係ないですか。

○吉田専門委員 恐らく、この神経症状とは関連していないと思うのですが、先ほどのラットでも電解質が動いておりましたし、イヌでも電解質が動いているのですが、これをどのようにとらえたらいいかということが難しいということと、そのほかの電解質も相関したような動きがないので、必ずしも毒性としてとらえなくてもいいのではないかと、削除してもいいのではないかと思います。

○鈴木座長 私も削除でいいと思っています。これは御意見ございますか。なければ、その 20 mg/kg 体重/日のところは削除。それから、5 mg/kg 体重/日のところの雌のナトリウムも同じことでよろしゅうございますね。

そうしますと、一応影響が見られたのは、5 mg/kg 体重/日までということ。

どうぞ。

○木下課長補佐 下線を付け忘れたんですが、グルコースもほぼ同じ内容ですね。

○鈴木座長 グルコースの増加、どうしますか。

○木下課長補佐 ドーズレスポンスもありませんし。

○鈴木座長 これも取ってもよさそうです。特に病理的にも問題はなさそうです。

そうしますと、振戦というのが残るのと、体重増加抑制、運動失調というのが残る形になります。病理的にも特に問題なかったですね。

よろしければ、次のウサギの亜急性経皮に移ります。

○吉田専門委員 ニュージーランドホワイトウサギを用いまして、21 日間の亜急性の経皮毒性試験が行われました。

認められました結果は、たたき台 27 ページの表 25 です。やはり最高用量群の 500 mg/kg 体重/ 日で神経症状であります振戦、筋肉の制御失調等、明らかな神経毒性と思われる変化が認められております。

また、病理学的変化は認められないのですが、臓器重量で雌の肝及び腎の比重量が最高用量群で上がっております。

今回の経皮の投与時間は 1 日 6 時間なのですが、投与部位に紅斑が認められているのですけれども、これは刺激によるものではなくて、皮膚を湿らせたことによる生理的变化ではないかというようなことが抄録に書かれております。たたき台の中ほどに、そのことについても書かれております。

ただ、先ほども申し上げましたが、急性の皮膚に対するウサギの刺激性は一時刺激性としては認められておりません。

○鈴木座長 それから 21 日間ということになると、反応が出てきているんだけれども、その辺のところはこの理由でいいんですか。

○吉田専門委員 影響としてもよろしいのではないかと思いますのですが。

○鈴木座長 客観的に見たら、影響ではないですか。それが 1 つ。そこはそれでいいと思うんですが、表 25 に出てきている問題が幾つかあるんですけれども、PLT、これは platelet ですね。これが増加しているという話のところで、これはどう見ますか。先ほどの *in vitro* の血液のところで、凝固亢進の話があったりして。

○吉田専門委員 むしろ、それは凝固時間が短くなって。

○鈴木座長 これで見ると増加だから、そうなるんです。

○吉田専門委員 反対の現象ではなかったんです。

○鈴木座長 いや、同じ方向ですね。

それから、これはどちらかわからないけれども、とりあえず薬理試験のがあったから、platelet の増加は残しておいても悪くはないかもしれません。

それから、雌の腎臓の陥凹は 1 例しかない話で、とても薬物の変化だとは思えなかった、

何か先天的なものか、そんなものがまじったんだろうと。

○吉田専門委員 雌で認められました最高用量群の腎臓の陥凹は、外していただいてもよろしいのではないかと思います。

○鈴木座長 比重量の増加とか、そこら辺は残しておいても別に悪くはないような気がします。経皮毒性ですし、そうしますと、やはり皮膚の反応のところはとりあえず「影響とは考えなかった」というのを抜く。「角質増殖が認められた。」でおしまいにしておくという話でよいかと思います。

これは、どの用量までだったんでしょうか。

○吉田専門委員 認められましたのは、一番高い 500 mg/kg 体重/ 日だけです。

○鈴木座長 下の表 25 の「500 mg/kg 体重/ 日投与群」に、それを入れるということになりますね。

○吉田専門委員 続けてよろしいでしょうか。

○鈴木座長 どうぞ。

○吉田専門委員 評価書たたき台 27 ページ、(5) の亜急性神経毒性が SD ラットを用いて行われました。検体摂取量につきましては表 26 に、認められました変化は 28 ページの表 27 に記載されております。

最高用量群の 200 ppm では、前肢・後肢握力の低下が雄で、雌でテールフリック潜時の短縮、前肢握力の低下、着地開脚幅の増加が認められておりまして、100 ppm 以上では今までラット、イヌで認められました振戦、筋攣縮が雌雄で、あとは雌で後肢握力の低下が認められております。体重等については、変化は認められておりません。

これらの結果から、100 ppm まで影響が認められるとして、無毒性量は雌雄とも 50 ppm となっております。

○鈴木座長 ここでは、24 ページの実験と 13 週間亜急性のラットの試験と比べて矛盾がないんですね。

○吉田専門委員 投与量は、ほぼ同じ量が投与されています。

○鈴木座長 濃度としても、100 ppm。いや、違うんですね。こちらの神経毒性試験の方が 1 ドーズ下に行くのでしょうか。

○吉田専門委員 そうですね。

○鈴木座長 こういうことはあるのかもしれませんが。

どちらかといいますと、単純な亜急性毒性の方が 100 ppm と大きく食べているような気がするんですけども、仕方がありません。この試験では、100 ppm で振戦等々が見

られたということだから、その下の用量が NOAEL になるということで、神経毒性的な問題というのは急性からずっと、ある意味で継続してきている話のことでもあるし、薬理実験も含めて、やはりコメントを出して共通して見られる話があるので、神経毒性の発現機序について考察をしろと。その際に、薬物のナトリウムチャンネルに対する作用との関連等々も見てほしいし、それから心臓との関係です。そこのところもちゃんと説明してほしいという形のことになると。

○吉田専門委員　ほかの毒性がほとんど認められませんから。

○鈴木座長　そうですね。

表 27 の説明は、これでよろしいですね。そうしますと、一応、亜急性毒性関係が終わったので、慢性毒性に移りたいと思います。

○吉田専門委員　「10. 慢性毒性試験及び発がん性試験」につきまして、28 ページの(1)、1 年間の慢性毒性試験がビーグル犬を用いて行われております。

これは強制経口なので、認められた所見は表 28 となります。認められた所見は、3 mg/kg 体重/日 で、雌雄ともに症状といたしまして振戦が認められております。

そのほかの所見といたしましては、雄で 11 週から最高用量群では体重が減少しております。あったと思うんですけども、書かれていません。体重については、もう一度確認いたします。

そのほかに、血中のナトリウム、あるいは塩素の増加が認められておりますが、これは 52 週のみであることから、これらにつきましても先ほどと同様、特に毒性的にというのが明らかになっていないことから、削除してもよいのではないかと思います。

○鈴木座長　ここの振戦なんですけれども、抄録 106 ページでは 3 及び 5 mg/kg 体重/日 で投与に起因する振戦が初期に見られたが、29 週以降は観察されなかったという書き方になっているんですけども、それでもこれを中毒のものだというふうに見るんですね。

○吉田専門委員　それは、見ざるを得ないのではないかと思います。

○鈴木座長　そのほかに、薬物に起因しての中毒性の変化と考えられるようなものは、体重のことが残るかもしれませんが、この用量ではなかったということですね。

○吉田専門委員　体重のことは、抄録の 106 ページの体重変化のところにも書いてございますので、これはわずかなのかもしれませんが、亜急性毒性でも体重減少が高い用量で認められておりますので、毒性としてとらえてもよろしいのではないかと思います。

○鈴木座長　よろしゅうございましょうか。

どうぞ。

○木下課長補佐 5 の雌の赤血球は、どうでしょうか。抄録では毒性と摂っていると書いていたんですけれども、摂る必要があるかどうか。

○鈴木座長 赤血球の減少が見られた、有意ではないがというところですね。これはなくていいのではないですか。何で残してしまっただけでしょう。

○木下課長補佐 26 週と 52 週に有意ではないが。

○鈴木座長 有意ではないけれどもという話が問題ですね。107 ページの血液学的検査のところ、主として雌で 5 mg/kg 体重/日、26 及び 52 週例に、統計学的には有意ではないが、赤血球の減少が見られた。イヌですから、あれですけれども。

○吉田専門委員 必ずしも断定できないのかもしれませんが、ヘマトクリットあるいはヘモグロビン等の低下もありませんので。

○鈴木座長 特に、4 例ずつ使ってやっている実験ですから、とりあえず有意差がつかなければ、この場合は無視していいのではないかと思うんです。

○木下課長補佐 それでは、消します。ありがとうございました。

○鈴木座長 ほかにはありませんね。

そうすると、ラットの 24 か月慢毒発がん。

○吉田専門委員 そういたしますと、たたき台 29 ページの(2)、24 か月の慢性毒性/発がん性試験が SD ラットを用いて行われております。検体摂取量は表 29 に、表 30 に認められました腫瘍以外の主な変化が記載されております。

こちらにつきましても、今までの毒性とほぼ同様で、雄では 200 ppm で振戦が、雌では 100 ppm 以上で振戦が認められております。雌のみで最高用量群で体重増加抑制が認められております。また、100 ppm で認められました血中のナトリウムの減少ですが、これは 6 か月のみで認められた変化なので、それも 98%、99%ですから、非常にわずかですので、これにつきましては投与による影響としなくていいのではないかと思います。

腫瘍につきまして、特に投与に関連して増減したものはないようです。

○鈴木座長 表 31 なんですけれども、全体的に腫瘍動物とか腫瘍数だとかとまとめてあるんですけれども、差がない、あるいは影響がない。この表は要らないですね。

○吉田専門委員 そうですね。

○鈴木座長 かえって混乱しますね。

そうすると、NOAEL のところは雄で 100 ppm、雌で 50 ppm という形でよろしゅうございますね。発がん性もないということですね。

○木下課長補佐 ここは、200 ppm の雄なんですけれども、RBC を書いてしまっている

んですけれども、これも消しましょうか。

○鈴木座長 RBC の減少は、どういうあれだったのでしょうか。ちょっと待ってください、何ページでしたか。

○吉田専門委員 これは雄の 24 か月で 88% ですから、12% ほど減少しているという結果です。

○鈴木座長 RBC は、ある 1 点だけですか。200 ppm で 24 か月のところだけですか。どうしますか。あまりにも年を取っているし。

○吉田専門委員 もし、ここで貧血があれば、恐らくヘモグロビンあるいはヘマトクリットがそのほかのこういうところでも多いので。

○鈴木座長 抜いてください。

○木下課長補佐 はい。雌の体重増加抑制は残すんですね。

○吉田専門委員 勿論です。

○木下課長補佐 ありがとうございます。

○鈴木座長 それでは、マウスを。

○吉田専門委員 マウスの方に参ります。

30 ページの (3)、スイスウェブスターマウス、先ほど急性毒性で使ったマウスですが、これを用いまして 92 週間の発がん性試験が行われております。この検体摂取量が表 32 に、認められた症状が表 33 に記載されております。

やはり、雄では 200 ppm 以上で振戦、痙攣、間代性痙攣が、雌では 1 つ上のドーズの 500 ppm 以上でこれらの神経症状が認められております。

また、表 34 に認められました非腫瘍性病変において、最高用量群で、あるいは用量依存性に増加した変化が胃と眼と精巣に認められております。

抄録によると、これらはいずれも、これらのマウスで遺伝性に認められたということで、投与による変化ではないとしているんですけれども、それをおっしゃるにはやはり背景病変をもう少し記載していただかないと、本当にそうかということはわかりませんので、背景データを見せていただいた方がよろしいのではないかと思います。

○鈴木座長 要するに、念のため、報告書では偶発性だと言っているんですけれども、データを見て判断したいということですね。それで、データを見て、やはり偶発性といいますか、薬物に起因しないということであれば、そのときはこれは消すということになるわけですね。

○吉田専門委員 その場合は、こういうのが認められたけれども、背景データ以内なので

ということで、記載して打ち消すと。

○鈴木座長 そうすると、こんなに丁寧に表 34 のような、その際は必要なくなるかもしれませんね。

○吉田専門委員 はい。

○鈴木座長 ここでは、胃の話と、眼の話と、精巣の話ですね。そのほかのところで、膀胱、肝臓の腫瘍、それから肺胞の腫瘍。

○吉田専門委員 腫瘍性病変については、表 35 にまとめていただいています。今回、肺と肝臓と膀胱の腫瘍の発生頻度が、あとはリンパ芽球性白血病の発生頻度が最高用量群で増えました。

結論といたしましては、膀胱の腫瘍を除いては、これらの背景データということで、投与の影響とは関連がないというように記載されていたと思います。

まず、肺の腺腫と腺がんを合計したのですが、これにつきましてはフィッシャーの直接確率法の検定では上がっていたけれども、ほかの検定法、ポジティブトレンドなどで検定した場合は有意差はなかったというような所見がそれぞれの報告書には記載されておりますので、その辺りを書き込んでいただくことによって打ち消すことができるのかもしれませんが。

また、肝臓などについても、リンパ芽球性白血病につきましても、背景データを示していただくことが必要ではないかと思い、それを打ち消すにはデータを示していただきたいと思います。

今回、担当として一番興味のある所見としては膀胱の腫瘍なんですが、ここでは「平滑筋肉腫」と書かれておりますが、マウス特有のものであると成書あるいは文献等では書かれておりますが、これがこの剤で 29% に認められたというものです。

ほかの系統のマウスでは非常に少ない腫瘍のようで、かつ、雄に好発するもののようですが、やはり有意差を持って増えたということで、必ずしもこの投与との関連性は否定できないというように思います。

ただ、この腫瘍、ここでは「平滑筋肉腫」と書かれておりますが、この試験は 1986 年に行われたものです。この後、電頭的な検索が 1988 年に行われて、これは膀胱の専門家のコーエン博士等、有名な先生方で再評価をして、やはりこれは増えているのかもしれないということで、いろいろと組織発生と病因、両面から検討なさったようですが、組織発生については恐らく膀胱の粘膜下のそういう間葉系の細胞ではないかということにアメリカの毒性病理学会員の中では落ち着いているようです。私はこちらにも書き込んでしまっ

たのですが、むしろ平滑筋肉腫とするよりも間葉系腫瘍、**mesenchymal tumor** とした方がよいのではないかと思います。

ただ、ヒトへの外挿につきましては、マウス特質の腫瘍であって、ヒトにはこのような腫瘍がほとんど認められていないということから、あとは、この試験におきまして膀胱粘膜に、特に **hyperplasie** あるいは炎症等が認められていないので、ヒトへの外挿等はないのではないかと考えております。

ただ、写真を拝見しますと、一番問題なのが、これが本当に腫瘍かどうかということがわからないということが 1 点。

あとは、腫瘍部にかなり炎症性細胞が出てきますので、これらに対するコメントをもう一度申請者の方に求めたいと考えております。

○鈴木座長 ありがとうございます。

腫瘍性病変のところでは、廣瀬先生、津田先生に少しコメントをいただきたいと思うんですが、どうぞ。今、マウスの発がん試験の腫瘍性病変のところでは。

○津田専門委員 これは、平滑筋かどうかわからないという部分なので、間葉系腫瘍で、あまりヒトに関係なさそうなので、問題にすることはないと思います。

○鈴木座長 トータルでいけば、そういうふうなかたちになるんですが、今、吉田専門委員から幾つかコメントを出したいという話があって、その辺についての妥当性といいたし、コメントをいただければ。1 つは肺とか肝臓、リンパ芽球性白血病等については背景データを見た上で判断したいということと、膀胱の問題については、やはり、このマウスにおいては発がん性があると見た方がいいのだろうと。ヒトに外挿する点では問題ないだろうけれどもということで、ただ、一部、病理診断等についてもよくわからないので、それらについても確認のためコメントを出したいということだったと思います。

○津田専門委員 **Swiss Webster** というのはあまり使うマウスではないので、一応、マウスはいずれにしても肺がん、肺腫瘍は好発するんですけれども、本当に背景データと比べてどうかということは一応見ておく必要はあると思います。

○鈴木座長 廣瀬先生どうぞ。

○廣瀬専門委員 肺と肝臓については、トータルで考えないで、腺腫あるいは腺がん個々で発生頻度を取ってみると、恐らくさほど有意差は出ないのではないかと思います。

肺ではコントロールでも腺癌はかなり多く、50 匹中 14 匹で、一番高用量でも 48 匹中 22 匹ということで、用量相関もなくこれはそれほど問題にするような増加でもないと思います。

肝臓でも、有意差もついていないし、前がん病変であるフォーカスも増えていないので、肺と肝臓についてはまず問題はなかろうかと思っています。

膀胱は、先ほど論文を見たんですけれども、その論文と全く同じ組織系を示す腫瘍であります。ただ、151 ページの表にありますように、湿潤を示す腫瘍が雄雌とも増えているというようなデータが出ておりますので、腫瘍の悪性化をこの物質が促進するという可能性もあるのではないかと思います。

ただ、先ほど吉田委員が言われたように、この腫瘍はヒトではまず見られる腫瘍ではありません。それから、スイス系のマウス、Swiss Webster だとか、スイスマウスだとか、CD1 だとか、その辺のマウスに特有であるということですので、まずヒトに外挿できるような腫瘍ではないと思います。

それから、134 ページにリンパ芽球性白血病の発生頻度がありますけれども、この数え方が少しおかしいのではないかと思います。というのは、個々の臓器の発生頻度は 146 ページから 147 ページにありまして、例えば lymphoblastic の白血病が、脾臓、十二指腸、腸管膜のリンパ節、次のページに行くと胸腺、縦隔のリンパ節に発生しておりますけれども、ここの表に書いてある発生頻度は個々の臓器で発生した頻度を単に足しているだけで、一般にこういうような網内系にできる腫瘍は個々の臓器ではなくて複数の臓器に出てきますので、ここのリンパ芽球性白血病の頻度というのはもう一度ちゃんと計算した方がいいと思います。特にリンパ造血器でまとめるとか、そういうような統計の取り方が必要かと思っています。

○鈴木座長 そうしますと、ここのコメントの出し方としては、今の話からすると、肺とか肝臓などについては状況によっては、統計ですか。そういったのも含めて。

○吉田専門委員 肺と肝臓につきましては、今、廣瀬先生の説明で私も納得いたしましたので、特に背景データの提出はよろしいかと思います。

個々に見ますと、特に肝臓等についてはほぼないだろうと思われれます。リンパ芽球性につきましては、確かに全身性に出ますので。

○鈴木座長 もう一度、再集計をして評価をし直せと。

そうすると、肺と肝臓はよかったとして、膀胱の話はどうされますか。

○吉田専門委員 膀胱につきましては、私からは炎症が組織内に見られるようだがというのは申し上げたいと思います。

あと、今、廣瀬先生がおっしゃった抄録の表でいきますと、腫瘍の悪性度が高用量群で高いといったような表になっておりますので、それについてはどういうふうに解釈するか

ということを知るのはいかがでしょうか。

ただ、最終的にはヒトへの外挿ということでは問題はないと思います。

○鈴木座長 特にコメントとして、今の悪性化インベーションの話について聞くとかというようなことをしますか。コメントを出しますか。それとも、過去においていろんなところで議論されてきた話で、これはこれでよしというふうに。

○吉田専門委員 この試験自体は、1986年に行われておりますし、その後、その膀胱腫瘍についてのいろいろな学術的な論文は1998年ぐらいまで出ていますから、それも含めたものにしていただいたらいいのではないかと思います。

○鈴木座長 ここでは、資料としては抄録に載っているものについてだけの話で、その評価に関して、その後、出されてきていたような議論もここでは加味をして評価する。

とすると、若干ここの表現を変えればそれでよいということになるわけですか。そうすると、膀胱のがんに関しては基本的にこのマウスの特異的なもので、恐らくこの剤によって何らかの形で関連があるものだという話だけれども、ヒトへの外挿という点では問題がないものだという形で、大ざっぱに言いますとそういうくくりになるんだと思います。

○吉田専門委員 ただ、抄録136ページに引用文献が出ているのですが、1997年から98年に関して、かなりの論文数が出ているにもかかわらず、そういったものが一切引用されておきませんので、もう少しそういったことも加味して膀胱腫瘍に関してはもう一度考察をいただければと思います。

○鈴木座長 これだけ要求しますか。だから、最近のところまでの引用文献を示して、再度考察しろという話にしますか。

○吉田専門委員 はい。

○鈴木座長 膀胱のがんについては、今のよう形で落ち着きました。引用文献の話ですね。それで、リンパ芽球性の白血病に関しては、再度集計してデータを再分析しろというのが加わります。

そのほかのところでは、よろしいですか。

それでは、生殖毒性関係に移りたいと思います。

○江馬専門委員 2世代繁殖試験は、100 ppmの雌で振戦が見られておりまして、その他ではF1の雌に卵巣重量の低下が見られています。そのほかの影響はありません。繁殖に対する影響はなしということで、一番低いNOAELは2.5 mg/kg 体重/日となります。発生毒性は、これもラットでは2 mg/kg 体重/日の投与群、一番高いドーズですが、ここで振戦が見られております。その他の影響はありませんで、母体のNOAELが1.0 m

g/kg 体重/ 日、胎児で 2.0 mg/kg 体重/ 日超。この「超」は削除してください。

ウサギの発生毒性は、4 mg/kg 体重/ 日以上で振戦が見られていますが、胎児への影響はみられておりません。NOAEL が、2.67 mg/kg 体重/ 日で、ウサギで催奇形性は見られておりません。ウサギのところの「超」も削除してください。

ラットの催奇形性試験の NOAEL 、母体毒性 1.0 mg/kg 体重/ 日が、今のところ一番低い NOAEL になっていると思います。

以上です。

○鈴木座長 たしか、何かデータが古いとか、まとめ方がどうかというのとは。

○江馬専門委員 抄録が非常にできが悪いといえますか、ただ、内容には間違いはないという申請者側の文章がありましたので。

○鈴木座長 一応、参考資料もあって、たしか抄録は見にくかったんですけども、生データ等々との関連が確認されていたようで、それからすると、この抄録で問題がないということですね。

ここでも、基本的に振戦といったような話しかはっきりした影響がなくて、繁殖毒性あるいは発生毒性というのは見つかっていないということになります。

よろしゅうございますね。

○江馬専門委員 はい。

○鈴木座長 長尾先生の話も似た話ですね。

○江馬専門委員 そうです。

○鈴木座長 それでは、遺伝毒性の方、お願いします。

○太田専門委員 遺伝毒性は、34 ページから書いてあります。

本剤につきましては、たくさんの遺伝毒性試験が行われておりまして、表 38 にその一覧表が書いてあります。

説明いたしますけれども、まず、復帰突然変異試験は 2 つやっております。

2 つ目のカラムの復帰突然変異試験の対象のところ、一番下に「E.coli WP2 uvrA 株」とありますが、これは含まれておりませんので、ここは削除してください。試験が 2 つ行われております。

それから、遺伝子突然変異試験がマウスリンパ腫とチャイニーズハムスター細胞を用いて 3 種類行われております。

カラムの上から 5 つ目になりますけれども「彷徨変異試験」というのはフラクチュエーションテストですので、ここは遺伝子突然変異としていただければよろしいかと思います。

それから、チャイニーズハムスターの CHO 細胞を用いた *in vitro* の染色体異常試験、枯草菌を用いた DNA 修復試験、ラットの肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験については 2 回行っておりますので、まとめた表にして結構です。それから、BALB/3T3 細胞を用いた *in vitro* の形質転換試験をしております。

in vivo につきましては、キイロショウジョウバエ *Drosophila* を用いた伴性劣性致死試験を行っております。この投与量のところは削除してください。ショウジョウバエですので、強制経口投与はできません。実際は混餌でしております。

その下に、染色体異常試験として SD ラットを用いた試験が 2 つのカラムにありますけれども、実際は 1 つだけですので、下の方は削除してください。

その投与量でございますけれども、ここに「強制単回経口投与」とあるのは 5 日間連続で 1 日 1 回投与で試験をしておりますので、5 日間連続の経口投与です。用量は、3 と 10 と 30 です。30 mg/kg 体重では、7 匹中 2 匹は死亡しておりますので、急性毒性のデータともそれほど齟齬がないと思います。

こういった試験の結果でございますけれども、まず陰性のところは問題ありません。

それから、上から 3 つ目のマウスリンパ腫由来のところで、TK 試験で陽性と出ておりますけれども、これについては後で議論したいと思います。

その下の遺伝子突然変異試験、CHO 細胞なんですけれども、陰性として、肩書きで 2) とあります。これは、申請者が一番低用量のところで頻度がやや高かったということで、判定ができないと書いてあるので、それをそのまま書いてありますけれども、データを見る限り、これは陰性として問題ありませんので、注意書きを取って陰性としていただければと思います。

ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験で疑陽性というのがあります。これは同じ試験をもう一回行っておりますして、陰性という結果が出ていまして、再現性が確認できなかったもので、この疑陽性も陰性として問題ないかと思います。

ということで、この遺伝毒性に関しましては、基本的には陰性で問題ないかと思っておりますけれども、先ほども申しましたように、TK 細胞の遺伝子突然変異試験については後で林委員にコメントをいただきたいと思います。

先に、代謝物の方に行きたいと思いますが、代謝物に関しましては、代謝物 E につきましては試験が行われております。結果としては陰性でよろしいかと思います。復帰変異試験のところは、実は用量の取り方があまり適切でないところがあるんですけれども、この代謝物にそれほど残留もないということを先ほどお聞きしておりますし、データ

を見る限り陰性と判定して特に問題ないと思いますので、この書き方でよろしいかと思っております。

それでは、林委員の方から TK 細胞につきまして。

○林専門委員 今回の TK 細胞のところですけども、これはかなり古い試験でして、現行のガイドラインに照らし合わせますと、陰性としても問題ないかと思います。要するに、細胞毒性が非常に強く認められる用量において陰性対象の 2 倍程度の突然変異の誘発が認められたということですけども、総合的に見ても陰性と考えて問題ないと思います。

また、この判断というのは、その下にもあります同じ細胞を使った別の指標を見た遺伝子突然変異試験、それからチャイニーズハムスターの卵巣細胞を使った試験等で陰性であったということも、今の判断を支持するものではないかと考えております。

したがいまして、これも陰性というふうな評価にしておいて、もし脚注として付け加えるのであれば、仮に陽性でやったとしても非常に弱いものであるというようなことを加えるかどうかという程度だと思います。

したがいまして、このものについての遺伝毒性は、代謝物 E も含めてないものと考えております。

以上です。

○鈴木座長 書きぶりとして、34 ページで試験の順番等々はこれで問題ないですね。

○林専門委員 ちょっと提案もありますので、これは後で事務局にお渡ししておきます。

○鈴木座長 ありがとうございます。全体としては、遺伝毒性に関してはネガティブであると考えてよさそうであるということです。

発がんの方の問題も、ある意味ではマウスのところで膀胱の話がありましたけれども、全体としては問題がないようですので、遺伝子関係の試験に関してはこれで合理的であろうというふうにも考えられます。

さて、幾つかコメントが出てきてしまいましたので、今日のところでは ADI その他に言及するわけにもいかないと思います。総合評価以降のところは、またデータがそろってから、後で議論をしたいと思います。特に今回のところでは、神経毒性のところがやはり大きな問題になっているようですから、その部分についてが出てくればよいかと思えます。それから、實際上、作物残留のデータがほとんどございませんので、これについてもデータ要求をしなければいけないということになります。

代謝に関連して、動物の代謝のところでは 1 件。それから、植物の代謝、土壌の代謝についてそれぞれ 1 件。作物残留のデータのこと、毒性に関しては大まかに言うと神経毒性の

話と、マウスの発がん試験におけるコメントということで、結構あります。

一応、今日の審議はこれで終わりにしたいと思います。事務局の方から、その他に関して予定等々についてありましたら。

○木下課長補佐 次回は、3 週後の 10 月 12 日水曜日をお願いいたします。

○石井専門委員 剤はまだ決まっていないんですか。

○木下課長補佐 用意しているのは、ベンチアバリカルブイソプロピルとフェンヘキサミドと、あと 1 個ぐらいです。よろしくお願いします。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。それでは、今日のところはこれで終わりにいたします。