

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

第 38 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 17 年 11 月 16 日（水） 14:00～17:17

2. 場所 委員会中会議室

3. 議事

（１）農薬（１－メチルシクロプロペン、スピロメシフェン、フロニカミド）の食品健康影響評価について

（２）その他

4. 出席者

（専門委員）

鈴木座長、石井専門委員、江馬専門委員、小澤専門委員、高木専門委員、

武田専門委員、津田（修）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）

見上委員

（事務局）

齋藤事務局長、福田評価調整官、木下課長補佐

5. 配布資料

資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料 2 １－メチルシクロプロペン安全性評価資料（非公表）

資料 3 スピロメシフェン安全性評価資料（非公表）

資料 4 フロニカミド安全性評価資料（非公表）

6. 議事内容

○鈴木座長 専門委員の皆さん、そろってもいるようですし、定刻になりましたので、第

38 回「農薬専門調査会」を始めたいと思います。本日は、少し専門委員の欠席が多くありまして、5 人お休みになっています。遺伝毒性のところがお二人ともお休みというので、ちょっと困ったなとは思っているんですが、事前にいろんな意見をいただいておりますので、審議には差し障りないと思っております。

それでは、いつもと同じように、まず事務局の方から資料等々の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、1-メチルシクロプロペンの農薬評価書たたき台。

資料 3 として、スピロメシフェンの農薬評価書たたき台。

資料 4 として、フロニカミド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。

本日の会議には「食品安全委員会」から見上委員が御出席しております。今週は、BSE のリスクがありまして、少々少なくなっております。

また、関係省庁からオブザーバーとして厚生労働省、農林水産省、環境省の御担当の方も出席しておられますので、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、早速審議に入りたいと思います。

3 剤の審議ということでございまして、新規剤が 2 つと、それからコメント対応が 1 つということで、コメント対応はフロニカミドなんですが、本日は 3 回目の審議になると思います。恐らく、こちらから始めるのがいいかなと思っておりますが、フロニカミドから始めさせていただいてよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○鈴木座長 御了承いただけたようなので、まずフロニカミドに関して事務局の方から御説明ください。

○木下課長補佐 フロニカミドに関しましては、農薬取締法に基づく登録申請中の農薬でございます。平成 16 年 10 月 23 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。

平成 16 年 12 月 15 日の第 21 回、また本年 7 月 20 日の第 33 回「農薬専門調査会」で審議いただきまして、本年 9 月 20 日付けで追加資料が提出されたところでございます。

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きまして、たたき台に各専門委員からいただいた御意見を見え消し状にて配布してございます。

また、いつものとおり、予備の生データフルセットを左のテーブルに、各テーブルに参考

として農薬登録申請に係るガイドラインを置いてございます。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。早速審議に入りますが、前回のところでコメントが 2 つ残ってしまったようです。1 つは代謝に関する問題で、もう一つは尿細管のところの硝子滴変性が α 2u グロブリンなのかどうかというところの 2 つだったと思います。

最初の方で、これは、平塚委員ですか。簡単に御説明いただきたいと思います。

○平塚専門委員 原体の代謝物として、回答資料の 1 ページにありますけれども、TFNA という代謝物が生成してまいります。この代謝経路の中で、このトリフルオロカーボンの隣の、ちょうどアスタリスクが打ってあるオルト位のカルボン酸が、実はグリシン抱合化されているといった代謝経路が申請者の農薬抄録に記載されておりました。

御存じのように、単純な化合物としては安息香酸の主要代謝経路としてグリシン抱合体生成経路、つまりカルボン酸に対しグリシンのアミノ基が縮合する反応が一般に知られているんですが、申請者から提出された内容では、このグリシン抱合体の生成反応とは異なった経路でグリシン抱合体の生成経路が記載されていたので、その点について質問させていただきました。

内容を精査いたしました。非常によく検討されておられまして、結論といたしましては、確かにこの剤につきましてはグリシンの縮合反応という経路では起きていない。また、その理由としてはカルボキシル基の隣のオルト位のトリフルオロカーボンの置換基効果であろうという考察で、そういう解釈でもいいのかなというふうに考えております。

したがいまして、了承するという事でよろしいかと思っております。

○鈴木座長 要するに、C は E のグリシン抱合によって形成されるということではないということで、それは了承ということでもよろしゅうございますね。

○平塚専門委員 はい。

○鈴木座長 わかりました。

どうぞ。

○木下課長補佐 平塚専門委員に御確認いただいた段階で、E の OH 体が、この予備試験の方で見ついているところを御指摘いただいたので、本文中に書き込んでございますが、この形でよろしいでしょうか。

○平塚専門委員 結構でございます。今、触れるのを忘れました。

○鈴木座長 最初的时候には見つかっていなかったものが、今回のあれで。

○平塚専門委員 そうです。精査したことによって、ちょうどカルボン酸のパラの位置に

水酸基が導入された、酸化成績体が検出されたということで、そのものを新たに追加してほしいという内容です。

○鈴木座長 よかったです。一応、より精密な形で議論ができるようになったというふうに言えると思います。

それでは、これに関連しては、それでよろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○鈴木座長 それでは、 $\alpha 2u$ グロブリン関係のところなのですが、これは病理の方と繁殖の方との両方から出されてきたものでございます。

どなたに。

○吉田専門委員 申し上げます。このフロニカミドでの腎臓に硝子滴の沈着がありましたものですから、予備試験では以前に $\alpha 2u$ グロブリンだということを確認していたんですが、その後の 90 日の亜急性及び 2 世代でも同様の所見が出てまいりまして、やはりこれについても確認していただきたいということで、免疫染色をしてもらいました。

回答資料に写真も付けてくださったんですが、きれいに $\alpha 2u$ グロブリンで陽性反応が出ておりますので、回答を了承したいと思います。

以上です。

○鈴木座長 そうすると、一般毒性の方と、いわゆる繁殖関係の毒性のところで見られていた腎臓の尿細管に硝子滴がたまるといったようなところの問題は、いずれもこれで説明がつくということでよろしゅうございますね。

江馬委員も、それは御了承ですか。

○江馬専門委員 はい。

○鈴木座長 そうすると、とりあえず出されていたコメントに関してはクリアーされたということになります。

そうしますと、ここのフロニカミドに関しては、全体として作業をしなくてはいけないことが ADI の決定ということになるんですけども、前回のところまでで一応、大筋の話が見えておりますから、事務局としてはそれ以降で表現を書き加えたところというのは先ほどの平塚委員の話だけでしたか。ほかに何かありましたか。

○木下課長補佐 「III . 総合評価」の中に、吉田委員からより詳しいといえますか、訂正いただいた案文がございます。

○鈴木座長 そうすると、総合評価をやれば中に出てくるということですので、評価書の案の「III . 総合評価」、29 ページからのところになります。

29 ページの「III . 総合評価」というところでして、最初の大きなブロックのところが代謝関係、残留性、土壌残留等々のことになっております。まず、動物の代謝に関してですが、先ほどの話はここにはなくて、前の方に行ってしまったんだと思うんですが、含めて一応、グリシン抱合体というのはもうないという話のことですからいいんですが、動物代謝の方、この書き方でよろしゅうございますか。

○平塚専門委員 細かいことを言いますと、これまでの E 抱合体は、例えば、今の E-OH という代謝物の抱合体という可能性はあるわけなんですけど、事務局の方で記述されていた内容並びに関連する抱合体という形で、この E 抱合体というのを E 並びに E-OH というような形にしていただければよろしいのではないかと思います。

○鈴木座長 そうすると、6 行目のところで「D 、 G 、 B 、 I 、 E 、 E 抱合体」、その「E 抱合体」のところを E 及び E-OH に変えるというわけですね。

○平塚専門委員 そういうことです。

○武田専門委員 F ではないんですか。F とは違うんですか。

○鈴木座長 F という化合物とは違うわけですね。

○武田専門委員 これも E-OH です。

○鈴木座長 そうですね。位置が違うんですか。

○木下課長補佐 F と同じものです。

○鈴木座長 そうすると、わかり方としては E 及び E-OHの方がわかりがいいんですけども、名前としては F が付いているから、F でいいですか。

それでは、植物の代謝のところ、3 行ほどですが、これについてもよろしゅうございますか。

○石井専門委員 これは、残っているのは親と C と E が主に、親より多い場合もありますから、これはこういうものがあったということでよろしいと思います。

土の方も、半減期が 1 日というのもこれはこれでよろしいかと思います。

○鈴木座長 それと、水中加水分解、光分解。

○石井専門委員 この辺ももう。

○鈴木座長 問題ありませんか。

○石井専門委員 はい。

○鈴木座長 作物残留についても問題はないかと思います。

それで、土壌のところ。

○石井専門委員 これも、半減期はそんなに長いものではないということで、特に問題な

いと思います。

○鈴木座長 そうすると、暴露評価対象としては、本体のフロニカミドと代謝物 C 及び E ということで、特に問題はないだろうということですね。E は結構、先ほどの話では植物の方ですか。C と E が結構出ますよということですか。

そうすると、ここまで代謝関係の話はよいということになります。毒性の方が後ろの方に出てきますけれども、急性毒性は代謝物も含めてそこに書いてあるとおりの話で、おおむね非常に大量で、普通物クラスの LD₅₀であるということで問題ないと思います。

あと、急性神経毒性についても、ほばないだろうと。

それから、亜急性のところ、若干表現が変えられているんですが、これは α 2u グロブリンの話のことなんですけれども、ここはちょっと議論しなければいけません。

どうぞ。

○吉田専門委員 こちらにつきましては、それぞれの項目で α 2u グロブリンであると記載しているので、私は特に、この下線部分は入れなくてもよいのではないかと現在は思っておりますが、いかがでしょうか。

○鈴木座長 全体の評価としては、ここにもう一度 90 日の反復から始まって、104 週例発がん、2 世代のところでの腎毒性について繰り返す必要はないだろうと。これは削除してよいということですね。前の方で確かに書いてありますね。

では、この 40 行目から 30 ページの 3 行目までは削除という形にさせていただきます。一応、今日のところで確認もされましたし、多分、今日飛ばしましたけれども、個々の話のところ、確認しましたというのは 19 ページとか、その辺に一部出てきますので、これは勿論、二重線の枠の中は今回の対応だけのことで、消えるんですけれども、その上の 19 ページの※のところ「 α 2u グロブリンの沈着が」という形で残りますから、問題はないだろうと。

それから、30 ページの 4 行目以降の亜急性神経毒性。これも通常の NOAEL が 67 mg/kg 体重/日で、神経毒性はなかったということから、問題ないと思います。

次の 6 ～13 行目までのところが若干問題があるかもしれませんが、ICR マウスで肺腫瘍が認められていて、一部メカニズム的なといいますか、ちょっと詳しい試験がやられていたので、その辺りのところを修文してこういう形にしているんですけれども、11 行目、13 行目までの話のところ、今回評価されてこういう形になりますという表現なんです、これはどなたかに説明して、これも吉田さんですか。

○吉田専門委員 このマウスの肺腫瘍のメカニズム試験につきましては、評価書の 26 ペ

ージ、14の(1)(2)(3)というのが肺腫瘍発生に関連する試験ですが、直接のメカニズムというのはわからないのですけれども、細胞増殖活性が特にクララ細胞で上がっているということから、何らかに関連しているのではないかとということで、このような記載になったと思います。

○鈴木座長 それ以上、試験のやりようがありませんし、一応、メカもある程度やっておりますから、ここまでは書きましょう。ICRに比較的好発するというようなことも勘案して書いてあるわけですね。

○吉田専門委員 ただ、今回の場合はマウスの発がん性試験を2回やっていて、250 ppmですとか、かなり低い量で出たという経緯がございます。

○鈴木座長 これは、こういう書き方で、そのほかの病理あるいは毒性の先生方、よろしゅうございますか。

○廣瀬専門委員 はい。

○鈴木座長 マウスの肺腫瘍を誘発した明らかな機序を解明することはできなかったけれども、肺のクララ細胞の細胞分裂を増殖させるというのは確認されたという形で、無視はしませんでしたという形にしておきましょうというふうになっています。

そのほか、17行目以降で慢性、発がん。これはイヌとラット、マウスの話のNOELが書かれておりますが、これもよろしゅうございますね。

それから、19行目以下、まとめてしまって26行目までが繁殖と発生毒性なんですけれどもこれは江馬委員、よろしゅうございますか。

○江馬専門委員 25行目のところの無毒性量が、ウサギの母動物で7.5 mg/kg 体重/日、胎児で25 mg/kg 体重/日です。

○鈴木座長 ひっくり返っているんですね。

○木下課長補佐 失礼しました。訂正いたします。

○鈴木座長 今日は、委員がおられません、遺伝毒性関係は特にコメントはないですね。

○木下課長補佐 特に意見はありませんでした。

○鈴木座長 ということで、代謝物に関しても遺伝毒性をやられています。いずれも陰性でしたということになります。

31ページを開けていただきますと、個々の試験のところはどういう状況だったかということで、NOELとLOAEL、それに備考としてLOAELのところで見られている主な病変というのが、毒性所見というのがまとめてあります。

これを見ていただきますと、一番低いところを基にしてADIを決めてよいのかなと思

いますが、ここの数値その他で各委員として問題だというようなところがあれば御指摘いただきたいと思うんですが、今のウサギの発生毒性のところ、7.5 mg/kg 体重/ 日と 25 mg/kg 体重/ 日は合っていますね。

そうしますと、一番低いのがラットの項目の 104 週慢毒で、雄の 7.32 mg/kg 体重/ 日というのがあって、発生毒性のウサギ 7.5 mg/kg 体重/ 日というのが極めて近いんですが、104 週の方が長いですし、用量も実際上は低いということで、これが最低の NOAEL になると思います。

発がん性とか、奇形性とか、その他の特に問題にしなくてはならないことはなかったようですから、安全係数としては 100 という形でよろしゅうございますか。いいですね。

○高木専門委員 済みません、その前に、マウス 78 週の発がん性試験で、雄に肺腺腫が出ているというのを入れた方がいいのではないかと。

○鈴木座長 ここに書いておいた方がいいということですね。

○高木専門委員 これだけですと、過形成ぐらいしかないのです。

○鈴木座長 そうすると、今のはマウスの 78 週間発がん試験の備考のところですね。

○高木専門委員 そうです。

○鈴木座長 これでは、過形成という形しか書いていないんですけれども、どう書くんですか。肺腺腫ですか。肺腫瘍ですか。アデノーマでいいんですか。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 それを書き加えましょう。

○木下課長補佐 腺がんも入ります。

○鈴木座長 そう書けばいいんですか。

○木下課長補佐 両方あるので、要約にはまとめて肺腫瘍と書いてしまっているのも、もし統一されるのであれば統一された方がいいような気がいたします。

○鈴木座長 さて、どうしましょうか。別に 24 ページのところでは、肺胞腺腫、それから肺胞がんという言葉もありますね。ただ、肺胞がんの方は有意差がないという形で、有意差があったのは腺腫という形なんですけど、どういう表現が一番よろしゅうございますか。

今のは追加試験の方ですね。最初の方の試験は、腺腫、腺がんともにやはり有意差がある。

どうぞ。

○吉田専門委員 もし、スペースが許せば、肺腫瘍として括弧して腺腫及び腺がん、正確に書くのがよろしいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○鈴木座長 スペースは、この場合は 2 行にわたっていますし、そんなに問題ないですね。そうすると、肺腫瘍で腺腫及び腺がんという形にすればよろしいでしょうか。

○木下課長補佐 同じ内容で、要約とエンドポイントリスト、両方に同じ表現を入れるということです。

○鈴木座長 一応、これでこの剤については審議を終わることになります。

どうぞ。

○廣瀬専門委員 細かいことで申し訳ないんですけども、23 ページの表 23 のタイトルです。「表 23 マウス発がん性試験で認められた肺腫瘍及び全動物における腫瘍結果」となっていますけれども、これは肺腫瘍で切っていいと思います。

次のページの表 25 も「表 25 マウス発がん性試験で認められた肺腫瘍の毒性所見」となっていますけれども、これも肺腫瘍です。

もう一つ、18 ページの下から 3 行目に「空砲化」とありますけれども、この「砲」は「胞」です。

それだけです。

○木下課長補佐 失礼しました。訂正します。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。ほかに、修正、意見等々ございますでしょうか。大丈夫ですか。

よさそうですね。結構いろいろ、この剤は議論するところもあって、ホルモン活性の話とかそういうような話を最初のころにやられたんですが、ここの概要に記されたような形で我々独自にと言うとおかしいですが、きちんと審議をして、ここまでに至りました。最終的に、もう一度確認いたしますが、ラットの慢性・発がん併合試験で NOAEL7.32 mg/kg 体重/ 日に基づいて、安全係数 100 として、ADI を 0.073 mg/kg 体重/ 日というふうに決まりました。どうもありがとうございました。

どうぞ。

○高木専門委員 済みません、一言だけ言っておきたいことがありまして、発がん性試験の NOAEL が 10 mg/kg 体重/ 日で、この ADI 設定の NOAEL と近似しているんですけども、その上の LOAEL が肺の腫瘍ということで、結構 NOAEL に近いところにシリアスな症状があるということで、十分 NOAEL とシリアスな影響との間にドーズのスペースといえますか、差が取れているかどうかというのを懸念しているんです。

○鈴木座長 マウスの発がん試験のところの用量をもう一度確認してみましょうか。そうすると、22 ページ辺りから後ろですか。

最初のところでは、250、750、2250 ppm でやって、一番下でも肺で影響が出てしまったというので、2 回目の実験をやって、250 ppm をトップにして下に割ってきたと。そうしますと、10、25、80、250 ppm という用量で、非常にある意味で言えば接近したところに用量を設定して、そうしたら 250 ppm だけで影響が見られたという形になっているんですけれども、高木委員が言われるのは、この用量の振り方のところで 80 ppm、250 ppm という幅では不安だとおっしゃるんですか。

○高木専門委員 ADI のための NOAEL が 7 mg/kg 体重/ 日で、30 mg/kg 体重/ 日のところで肺腫瘍が出ているというので、NOAEL とシリアスな影響が出たドーズが接近しているところが懸念材料です。

○鈴木座長 逆に、ものすごく間が空いていて、これが 10 倍ぐらい高いということか、100 倍ぐらい高いところで影響が出て、100 分の 1 ぐらいのところで影響がありませんでしたと言え、それは確かに安心かもしれません。

だけれども、実験として考えていった場合に、本当はその間のところのどこかに NOAEL と LOAEL の境目が来るわけですから、実験的に言いますと、その間を何段階かに割って、どこに閾値があるのかというふうに見ていくわけでしょう。それからすると、この実験では 2 回やって、しかも 2 回目の試験が最初のときの一番低い用量のところをトップに据えて、再現性もあるという形でやって、それ以下のところを見ているということですから、問題はないのかなと思ったんですけれども、廣瀬委員、その辺りを若干コメントをお願いします。

○廣瀬専門委員 確かに、腫瘍が 250 で有意に増加していて、その下の 80 ではないですね。ここにはそのデータが書いてないですけれども、その前がん変化である過形成も、この 80 では増加してなかったと思うんです。ですから、これは 80 を NOAEL に取るしかないですね。さっき先生がおっしゃっていたように、たまたま 250 と 80 の幅が少し狭いということだけです。ですから、その辺は非常にシビアに取り過ぎているところもありますけれども、この実験からすればもう 80 に取らざるを得ないと思います。

○鈴木座長 高木委員、それでよろしいですか。今、ADI の設定根拠になったのは、実はマウスの方の話ではなくて、ラットの方の実験からなんです。

○廣瀬専門委員 そうですね。

○鈴木座長 どうぞ。

○江馬専門委員 今の高木委員の話は、追加の係数を用いるかどうかというふうに私は受け取ったんですが、違うんですか。

○高木専門委員　そうです。

○江馬専門委員　閾値のある発がん性で通常追加の係数を用いるのが通常であれば用いるべきだし、そうでなければ要らないと思います。通常はないですね。

○鈴木座長　閾値のある場合ってないんじゃないですか。

○江馬専門委員　ないですね。そうすると、通例でいくとこの数値になると思います。

○鈴木座長　実験的に得られた数値を選んで、安全係数 100 でいって問題ないということだと思っていたんです。

事務局の方で、その辺のところ何かありますか。

○木下課長補佐　安全係数もしくは不確実係数の話は、非常に学問的に深いものがあると思うんですが、今、十分議論をしていただいたと思われまますので、これは議事録に残りますし、もし今後発がんに関する不確実性について更に議論する場面があればやるということだと思います。

江馬委員がおっしゃったように、今、我々は通常のやり方でやると、100 以上の数値は書けないというのが通例のやり方だったということを確認されたんだと理解いたします。

○鈴木座長　そうですね。一応マウスの話のところは肺の腫瘍について、メカニズムはわからないけれどもというような書き方で、あえて記録にも残してあるので、それでよいのではないかと思います。特に何か、更にこうすべきだということはありませんか。

○高木専門委員　ないです。

○鈴木座長　ということで、もう一度、ADI 0.073 mg/kg 体重/ 日ということで決まりました。どうもありがとうございました。

2 つ目のところなんですけれども、「1-メチルシクロプロペン」の方に移りたいと思います。この剤については、また事務局の方から若干説明をしていただかなければいけないと思うんですが、事前に見ていただいたとおり、ちょっと変わった剤でございますから、一部どんな議論になるか危惧しているところもあるんですが、その辺のところも含めて、事務局から経緯等を御説明ください。

○木下課長補佐　1-メチルシクロプロペンにつきまして、農薬取締法に基づく農薬登録申請中の農薬でございます。平成 17 年 8 月 23 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。通例どおり、評価資料につきまして各専門委員に送付し、御意見を評価書（案）たたき台に見え消し状で入れてございます。

○鈴木座長　それだけですね。言うなれば、これはポストハーベストで世界的には使われている剤で。

どうぞ。

○木下課長補佐 済みません。もう一点、本年3月に石井専門委員の所属の関係で申し合わせたとおり、植物成長調整剤については、座長の指示のあるときのみお話しいただくというのを、確認お願いいたします。

○鈴木座長 そうではありますが、特に必要であると思うので、石井委員にも審議に加わっていただきたいと思います。済みません。手続上ちょっと忘れてしまいました。

それでは、審議を始めますが、先ほどちょっとお話ししたように、ポストハーベストで使うガス状の剤でして、その意味で農薬と言えれば農薬なんでしょうけれども、通常の、いわゆるデータセットが全部あって審議するといったような形ではないので、ちょっととまどっているんですけども、いずれにしても、これでいわゆる毒性試験をやるとすれば、今回出てきたような形でやるしかないのかなとも思うのですが、大筋の話はまた先行きのところで議論するとして、とりあえず出されてきたデータに基づいて審議をしていって、問題点があればまた議論をする。あればというより絶対あるんですけども、どういうふうに考えたらいいのかなというところも含めてちょっと悩むところがあるので、それらは後ほど議論するということで、出されてきているデータ等々について、まず議論したいと思います。

開発の経緯とか、この剤の特殊性といったようなところについては、お読みいただければわかるころではあるんですけども、いわゆる植物ホルモンと熟成に関係するエチレンという物質があるんですが、このエチレンとリセプターレベルで拮抗するらしくて、取れたものにこのガスをかけると、エチレンが効かなくなって、長いこと新鮮度が保てるよという形のものらしいでございます。

それぐらいのこの剤の特性の説明でよいかなと思うんですが、足りなかったらまた御存じの方にいろいろしていただきたいと思います。

それで、動物代謝関係のところからざっと御説明していただこうと思います。お願いします。

○小澤専門委員 御説明します。評価書（案）たたき台6ページから「1. 動物体内運命試験（ラット）」ということで、これは紹介ありましたように気体でありますので、8行目に書かれておりますように、テドラー気体採取袋を暴露容器として、CDBRラットに、ここに書かれている濃度で4時間暴露吸入させる動態試験が実施されております。

血中濃度推移は、表に記されているとおりで結構かと思います。

消失が12行目に書かれておりますが、ピーク全血濃度の62%及び67%、雄・雌のそれ

のですが、投与後 20 時間で消失しております。また血漿中濃度でいうと、46～50%消失ということでもあります。

組織分布ですけれども、21 行以下の表 2 に書かれておりますが、これを見て、吸入しているからということだと思いますが、肺、肝臓、腎臓、脾臓の順で分布をしておるわけがあります。

低用量、高用量での濃度依存性というのが、こんなものかなと思いますけれども、特にきっちり 10 倍になっているというわけではないようです。ただ、その理由としてどういふことがあるのかということについては、ちょっとわかりません。

尿糞中排泄率として、24 時間で投与量の 3～4% 程度、これが低用量群。それから、高用量群では 1～1.7 % 程度であるということでもあります。

評価書（案）たたき台の書き方なんですけれども、6 ページの 14 行目のところなんです。「いずれも暴露終了直後から 4 時間までの消失速度は、4～20 時間までの消失速度より大きい傾向が認められた」と書かれてはおりますし、抄録にも書いてあるんですけれども、少なくともこのたたき台を読んだ人が、この傾向は読めないと思うんです。

ですから、文章としてあえて残さない方がいいのではないかと思いますので、削除していただいた方がいいと思います。

以上です。

○鈴木座長 どなたか御質問。これはダイナミックスの話だけで、カイネティックスがないような気がするんですけれども、やれないんですね。

○小澤専門委員 恐らくそうだと思います。

○鈴木座長 植物に似たような話になるのかな。そうすると、ここに出されてきている話に関しては、これでそれ以上しようがないですね。

○小澤専門委員 もうこれ以上は何も出てこないです。

○鈴木座長 わかりました。

それでは「2. 植物体内運命試験（りんご）」。

○石井専門委員 これは、リンゴを使った試験をやられておるんですけれども、この剤がくん蒸剤で 1.2 ppm という非常に薄い濃度で処理するものですから、放射性の 1-MCP を使って処理しているんです。実際は、抄録には用量は書いてないんですけれども、いろいろな用量で試験がされておまして、どれがどれに当たるのかがなかなかつかみにくいんですけれども、実はこの一番小さい用量は、10L ぐらいの容器を使った場合と、それから 100 L ぐらいの容器を使った場合と、それからもっと大きな実用規模では、1 回に 250kg

のリンゴを処理するぐらいの試験もやっているんです。いずれも測定するのが難しいもの
ですから、アイソトープ、ラベル化合物でやっている。

たまたま代謝試験で細かくやっているのは、一番小さな用量で試験をやっておるん
ですけど、これはガス体ですので、どうしているかという、製剤はシクロデキストリン
に包含させた状態で製剤化されていまして、それに水を加えてガスを放出させるというよ
うなやり方で、ガスを容器の中に導くという実験をやっているんです。

所定どおり 24 時間の暴露をさせて、濃度の通常処理よりも 2 割ほど高い 1.2 ppm に設
定して処理しています。

こういうものですから、もともと量が少ないので、何ができているかというところまで
はとてもわかりません。それで、分布を調べておりまして、7 ページの表 4 に書いてあり
ますように、絶対的に皮とか果汁とか、そういういろんなところの分布を調べます。ここ
で言っているのは、果汁を絞って、更にフィルターにかけて、細かい粒子を除いていくと、
どんどん放射能が減っていくと。ということは、ほとんどが固形物の方にアイソトープが
取り込まれているということを言っておりまして、濃度が大体 0.049 μ g/kg というよう
な、非常に低い濃度です。

ですから、こういう非常に低い濃度なんです。 ^{14}C で換算してですね。ですから、これ
以上は細かいことはわからないんですが、その下の表 5 のところには、ではどこに多く残
っているのかということで、やはり皮の部分に半分ぐらい残っていてというような結果にな
っております。

だから、エチレンがどう作用して、これがどうブロックしているのかというような細か
いところまでは、この資料には載っておりませんのでよくわかりませんが、もうち
ょっと細かくどういうところに入っているかというのが、表 6 のところにもうちょっと細
かく書いてあります。ほとんどが一番下のセルロース・リグニンの分野のところに入り込
んでしまっているということ、いずれの分野もですね。そういうことが言えると、これは
もともと濃度が低いから仕方がないかなと思います。

ですから、計算で通常計算しますと、容器の容積に応じて薬剤を投与しておりますので、
リンゴが当然入っておりますので、リンゴの体積も引いているわけではなくて、容積が 1
0L あれば 10L 分の薬剤を入れているわけです。ですから、全部リンゴにくっ付いたとこ
ろで、10 ppm ぐらいにしかないと、彼らはそういう言い方をしております。

実際に、もっと大きな容器で植物残留試験をやっております、それは確かに数 ppb
のオーダーでしか残留しておりません。それはまた後でデータが出てきます。

それから、水中の加水分解試験。これは、こういうガス体なものですから、試験のやりようがないというか、一応試験をやっております。これは EPA のガイドラインに沿ってやっているんだと思うんです。ある時間が経って、50%以上分解してしまったので、それ以上試験をやらなかったということから、加水分解に対しては非常に不安定だということの証明をしておるわけです。

光分解につきましては、これはやはり実験のやりようがないということで、いろんな化学物質をもとにしてコンピュータシミュレーションのプログラムをつくられておりまして、それを応用して、この化合物に当てはめて、主としてプロペンです。二重結合のところが、OH ラジカルとか、オゾンによって酸化されたりすることによる反応速度から、これの分解時間、半減期を調べております。

コンピュータシミュレーションですので、その結果わずか 0.123 日だとか、0.027 日で半減すると。オゾンの濃度も 7×10^{11} 分子/cm³ あたりにあるとして計算しておるわけです。

それしか言うようがありませんが、要するに、あまり空気中でも安定ではないと、このものの自身が作物残留のところでも出てくるんですけれども、どうやって測ったんだろうという問題があるんです。¹⁴C をはかるのは、そんなに難しくないんですけれども、これは実は巧妙なやり方ではかっております。

ついでに「5. 作物残留試験」ですが、これはいろんな品種のリンゴで試験をやっております。この補足した分厚い資料があったんですが、それではもっと大きな箱に密集して入れて、上段・中段・下段というふうにリンゴを積みましてくん蒸します。それで、下からファンでかき回して、均一になるようにして、その分布がどうかという試験をやっています。それはかなり大きな用量のくん蒸箱を使っております。

もう一つは、中ぐらいのものとして 100L ぐらいのものを使いまして、この場合はリンゴを 25kg 入れておりまして、幾つも試験をやっているものですから、どれを書いたらいいのか、全部書いていると膨大になるので、事務局でまとめていただいたほかに、私がちょうど中ぐらいのデータを読んでいたものですから、そのままここに書き加えたので、別に書かなくてもいいんですけれども、測定方法の骨子がここに書いてありまして、どうやってやっているかと言いますと、まずガス体を入れました後、均一に混ざっているかどうか、濃度がどうなっているかというのは、ガスを抜きまして、FID ガスクロで測定しております。というか、FID のガスクロ以外にはかりようがないということです。

ところが、標準物質というのは、この 1-MCP というのは、非常に空気中で不安定なものですから、直接標準ガスをつくることができないので、イソブテンという分子量は同じ

で、炭素数も同じなものですから、ガスクロのリテンションタイムも非常に近いところに出てくるということから、挙動がまず同じだろうということから、そういう標準ガスをイソブテンでつくりまして、それとの面積比で測定しております。とにかくガス状のものをはかるときにですね。

あとリングを取ってきて、中の分布を調べるときに、リングの中にもガスが入っているかもしれないので、密閉したジャーの中ですりつぶしまして、それはかなり濃い濃度の無機塩を入れてすりつぶして、やはりジャーの上層部に出てくるガスを取ってはかると。それでガス状のものをはかると。

そのほかは、これはもう ^{14}C を燃焼させて、液体重量をはかるとか、そういう今までの残留分析とは違う方法でやっております。

それでやった結果、平均濃度が 6.9 ppb ぐらいです。低い場合は 1 ppb ぐらいから、高い場合は 9 ppb ぐらいまでの幅があったと言っております、理論的には全部残ると 1 1 ppb ぐらいになると。だから、かなりよくリングに吸収されているといった方がいいんでしょうか。そういうことがわかっておりまして、その結果が表 7 に載っております、平均的には 4~5 ぐらいのところで残留しております。

これはもう ^{14}C から換算した数値です。

○鈴木座長 これはもしかして、非標識の物質について、要するに、普通にかけて、その残留を調べるとなったら調べようがないわけですか。

○石井専門委員 ちょっと測定方法はないですね。FID の感度は、やはり $0.5 \mu\text{g}$ ぐらいないとわかりようがないし、ですから、アイソトープを使わないと測定方法がないですね。

○武田専門委員 FID は有機物ならはかれるわけです。だけど、感度がラジオクロマトに比べると低いという、だから多分実際問題は FID だろうと。

○鈴木座長 RI を使ったからこういうデータが出てきたということですね。

○石井専門委員 そうですね。RI を使って ^{14}C だからのはかれたようなもので。

○武田専門委員 逆にそうしないとデータは出ませんね。それは申請者も初めから知っているから。

○鈴木座長 基本的に残留するとしても非常に低いと、アプライするときも既に濃度的には非常に低いんだけど、それが全部吸収されたとしてもということから見て。

○石井専門委員 そうですね。全部残ったとしても 10 ppb ぐらいだと。

○武田専門委員 ホルモン剤ですから、極く低濃度で効くわけです。動物実験と同じです。

○鈴木座長 しかもガスだからね。

○石井専門委員 これは、非常に可燃性のガスですので、大量に置いておくと危ないです。そういうこともありまして。

○鈴木座長 そうすると、一応植物とか土壌、その他作残までの話のところ、とりあえず RI を使って出るところまで出るデータは、これでというしかないわけですね。ただ、そのことが先ほどもちょっと出ていた話からすれば、あくまで ^{14}C の量であるということですね。

○石井専門委員 ただ、アメリカで使用されている例を見ると、かなり幅広く使われているように書いてありますね。リンゴだけでよかったのかなと思って見ておるんです。メロン、トマト、洋ナシ、アボガド、プラム、マンゴー、パパイア、キウイフルーツ、ネクタリン、アンズ、モモ、ナシと。

○鈴木座長 いろんなものがすごくたくさん使われていますね。

○武田専門委員 日本で言うと、例えば、今、リンゴを収穫していますね。大体来年まであるのはリンゴとミカン。日持ち処理の有無で全然値段が違うんです。

○鈴木座長 一応、そこはそれでよしとして、食品中から検出されるものについての話のところを考えると、事務局からの指摘があるんですが、ナシ、カキのデータが提出されていませんというところがあるんですが、これはいかが考えますか。

○石井専門委員 これは、今までの様式と違うものですから、これは国内でも登録申請をするつもりで出しているわけですね。

○木下課長補佐 申請されています。

○石井専門委員 同じことなんですけれども、そういうことであれば国内の登録の書式にのっとって、ちゃんとした書類を書いておいてもらった方がすぐわかるんですけれどもね。

○鈴木座長 そうですね。もしナシ、カキ、その他に使うつもりがあるんだったら、それはデータを出しなさいということですね。

○石井専門委員 それを言うかどうかですね。というのは、やったって多分残らない、こういうことしかできない。それをそこまで言うのかということなんです。

ヨーロッパでも、アメリカでも、かなりの範囲で使われていますので、そういうところでデータがないのかなという気もします。これは別に気象は関係ありませんので、貯蔵のあれですので、そういうところのデータでも別に使えるんじゃないかと私は思うんですけれども。

○鈴木座長 逆に言うと、それについては外国のデータを付けて説明しろと言いますか。

○石井専門委員 多分アメリカ辺りから輸入されてくるものは何があるんですかね。リン

ゴは来るけれども。

○武田専門委員 使い方によっては、結局向こうから送ってくるものはみんな使えるわけでしょう。逆に日本からも使えるわけですよ。イチゴだって。

○鈴木座長 外国のものがどんどん入ってきますからね。

○石井専門委員 例えば、ニュージーランドからキウイフルーツも随分入ってきていますね。

○鈴木座長 キウイなんてほうっておいたら、すぐ痛みますからね。

○武田専門委員 みんな入ってきているんですよ。アボガドも来てるし、プラム、マンゴー、パパイア。

○鈴木座長 どうぞ。

○木下課長補佐 石井専門委員に書き加えていただいているところで、プリントのミスがありそうなので確認しますが、ヘッドスペース法の定量限界は、点がなくなって変なんですけれども、0.01mg/kg ですね。14 行目、生データによると 10 ppb ということですね。

○石井専門委員 定量限界は、検出限界の 3 倍なんです。ですから、これ 0.003 でしょう。1 ですか。

○木下課長補佐 検出限界のこの数字が発見できなかったんですけれども。

○石井専門委員 それは、この分厚い資料の中に載っているんですけれども。

○木下課長補佐 3の方が見つけれなかったの。

○石井専門委員 これは、検出限界が 0.003 になっているでしょう。ですから、それよりも 1 けた上です。

○木下課長補佐 0.001 ですか。01 という表現もデータにあるんですけれども。

○石井専門委員 これは、有効数字が本当は後ろのゼロは要らないと思うんですけれども、書いてあるんです。書いてあるからそのとおり書いたんですけれども。

○鈴木座長 もう一度確認させてください。定量限界は、0.001 ですか。

○石井専門委員 1 ppb は定量できないとはかれないことになるんです。

○木下課長補佐 確認いただけたらよろしいと思うんですけれども、0.010 という表現があつて。

○石井専門委員 そうです。10 ppb ではちょっとまずい、ちょっとにぶ過ぎる。

○木下課長補佐 それが分析方法の表現の中にあつて、全体の検出データの表現の中には、ヘッドスペース法では、すべて定量限界以下という表現があるので、可能性はあるんですが、その辺の確認を。恐らく ^{14}C を使わないときの分析法は、これ以外にないので、ここ

が最も 7 に近い限界値なんです。1 ppb なのか 10 ppb なのかが重要になると思います。

○石井専門委員 ですから、シンチレーションカウンターでやって、多分この 1 ppb が定量限界で、検出限界が 0.3 ppb。

○木下課長補佐 わかりました。シンチレーションを含めた段階での限界が 1 ppb だと。

○鈴木座長 ですから、コールドではこんなにかかないということですね。

○石井専門委員 はい、FID ではこんなにかかないですね。FID では、やはり 0.1ppm ないとだめだと思います。

○木下課長補佐 資料によると、10 ppb までいけるような書き方してあるんですけども、すごい無理な厳しい気がするんですか。

○石井専門委員 あれはたしか添加するのに、0.01 と 0.01 をやっていましたね。

○木下課長補佐 もう一点よろしいですか。これは、残留と植物代謝の両方にかかるんですけども、 ^{14}C で液シンではかった方のデータは、これが 1-メチルシクロプロペンであるとか考えるのがいいのか、それともある程度同化が進んで何らかの物質になると考えるのか。その辺については、いかがなものでしょうか。

○石井専門委員 それはわからないけれども。

○鈴木座長 一応聞きますか。ほとんど調べることは不可能のような微妙の話にも聞こえるんだけど。

○石井専門委員 調べてないでしょうね。ただ、こうやっていろんなろ過したり何かやっていると、やはりセルロース・リグニン分画に一番よく入っているというふうに言っていますが、本当に取り込まれているのか、くっ付いているだけなのか、そこはよくわかりませんけれども。

○鈴木座長 あまりにも量が少ないということもあるし、多分実用上の問題とか、そこら辺のところから考えると、国内で登録を取る気だったら、ナシとかカキのデータも何とかしろよの話になるんだけど、それも無理だということだったら、外国のデータから推測できるようなものがあれば、それらをちょっと示してくれないかと、そうすればまだ多少議論が進むかも、ぐらいのところにとどめますか。

今の、何にくっ付いて、何に変わってというのは、ほとんど無理のような気がします。

○木下課長補佐 恐らく 24 時間の代謝ですから、その間にどれぐらい進む可能性があるのか、もしくは化学分解がどれだけ進む可能性があるのかということは、想像の域を出ませんが、推定できるものなのかどうか。

○石井専門委員 昔、光合成の実験やって、光を瞬間的に当てたときに、どこまで ^{14}C の

炭酸ガスが糖に取り込まれたかなんていう有名な実験がありますね。ああいうのを思い出しまして、やはり行くのかなと思いました。

○鈴木座長 データ自体が、非常に取りにくいし、今はないかもしれないんだけど、とりあえず聞くだけは聞いて、外国のデータでも良いということですね。

○石井専門委員 アメリカでは GRAS か何かになってないんですか。

○木下課長補佐 アメリカは、個別に評価されていて、ADI 無設定です。

○鈴木座長 基本的には、GRAS サブスタンス的な考え方なんでしょうね。

一応代謝の関係がそういうことであれば、毒性の方の話。どうぞ。

○小澤専門委員 1つ、動物代謝で書き直していただくところを忘れました。たたき台 7 ページの 4 行目と 5 行目ですが、4 行目で 2.8 及び 4.3 とありますが、これは逆だと思います。同様に、5 行目も逆です。抄録の 63 ページの 7 行目ぐらいに出ています。

○木下課長補佐 わかりました。

○小澤専門委員 以上です。

○鈴木座長 ちなみに、6 ページの使っている動物のところで、CDBR ラットというのは、これはこういう書き方はしないですね。SD ですね。

○木下課長補佐 違いますね、SD ラットです。

○鈴木座長 それでは、毒性試験の方に移りたいと思います。やってあるのは、急毒と刺激性及び皮膚感作性、90 日の毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性で、いずれも吸入系での実験になっています。まず、急毒の方から。

○高木専門委員 急性・吸入毒性試験が、SD ラットを用いて実施されております。4 時間暴露で、14 日間観察で、最大濃度の実測値 1126 ppm で死亡が認められておりませんので、LC₅₀ は雌雄とも 2.5mg/L 超ということになっております。その他、一般症状、剖検で変化は見られておりません。

次に、1-メチルシクロプロパン α-シクロデキストリン複合体の SD ラットを用いた急性経口と急性経皮毒性試験が実施されておまして、LD₅₀ は 5000mg/kg 体重で、症状は特に見られておりません。

○鈴木座長 急性的には問題ないだろうと、投与できる気体としては最大濃度のところだし、デキストリン複合体のところも 5g/kg 以下で何ら影響もないということですから、よさそうですね。

その次の、刺激性と皮膚感作性、お願いします。

○高木専門委員 同じく 1-メチルシクロプロペン 3.3 %くん蒸剤の眼一次試験がニュー

ジーランド白色ウサギを用いて実施されておりました、0.1 g で結膜の刺激性変化が見られました。その結果、この 1-メチルシクロプロペン 3.3 %くん蒸剤はウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性があることが報告されております。

次に、同じ検体の皮膚一次刺激性試験が実施されて、0.5g 適用で皮膚に弱い紅斑が認められたことから、ウサギの皮膚に対して弱い刺激性があることが報告されております。

同じ剤で、モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されておりました、皮膚感作性は認められなかったということです。

○鈴木座長 これは、デキストリンに包摂してあるそのものを塗ったり、いろいろアプライしたということですね。

○高木専門委員 そうです。

○鈴木座長 軽度に影響が見られている部分がありますと、刺激性ということなのですが、感作性はないということのようです。

実際上の食物残留のところで考えてみると、ちょっとかけ離れた話なのかもしれません。これは、何か御意見があればあれですが、なければ亜急性試験、毒性の方に移ってください。

○高木専門委員 ラットを用いた 90 日間の吸入毒性試験が実施されております。用量は 20 ppm、100 及び 1000 ppm です。実測濃度はその表に書いてあるとおりです。所見につきましては、表 11 にありますが、流涎、MCV の増加、RBC の減少、脾臓比重量の増加、脾臓の腫大、脾臓の髄外増血増加が 1000 ppm 群で見られておりました、100 ppm 以上の群で、加えて腎臓の皮質の尿細管上皮の硝子滴増加と細胞質内の好酸性組織構造増加等が見られております。

この結果、100 ppm の雌雄で脾臓のヘモジデリン沈着が認められたことから、無毒性量は 20 ppm であることが報告されております。

○鈴木座長 委員の方、高木さんも含めてコメントが出てきているように思ったんですが、どういことでしょうか。今の話だと、一応影響が見られるところがあって、とりあえず NOAEL が設定できそうなところには来ているんですけども、赤血球系で若干減少が見られて、勿論高濃度のところで流涎があったりするというような、これは神経的な話なんでしょうか。あと脾臓の髄外増血増加ということで、これはコメントとしてはどういう形のことですか。

○高木専門委員 1 つは、貧血と腎臓で認められた硝子滴増加等がなぜ起こったか、その機序について考察してくださいということ。

もう一つは、リンパ腫が1例認められているんですけれども、特に本文の方には何も書かずに、検体投与によるものではなかったと書いてあるので、ちゃんと理由を示してそう考えなかったと書いてくださいということです。

○鈴木座長 最初の血液系の方の話というのは、1000 ppm ぐらいのところですから、投与は1日6時間ですね。まさか酸素分圧が低くて、それで貧血とか、そういう話になるとそれは考えられないですね。

○津田（修）専門委員 ビリルビンが上がっていますし、溶血性貧血の典型的なものだと思います。

○鈴木座長 壊れるとしたら、やはりこの薬のせいですかというのは、ちょっとしっかりしておいてもらわないと困ると。腎臓の方が絡んでいるという話でもない、逆の話で見る話で、そこがはっきりしないからちゃんと考察してくださいという意味ですね。

それから、リンパ腫の件は1例だけれども、やはりこれもそれなりに除外するならする理由を述べてくださいという意味だと思います。

吉田さんの方は。

○吉田専門委員 私は、今回行われている試験が非常に少ないものですから、この中から毒性を拾わなければいけないんですが、立ち上がり回数に変化しているものですから、これについてどう考えるか。特に、急性毒性では出ていないようなのですが、神経毒性試験も行われておりませんし、その辺りをどう考えるかということです。

あとリンパ腫について、よろしいでしょうか。

○鈴木座長 どうぞ。

○吉田専門委員 これは、雌で1例出た変化ですので、恐らく投与とは何ら関わりがないですし、日常この系統のラットを拝見していますと、ときどきこのマリグナントリンフォーマは、この月齢でも発生いたしますので、これについて私個人としては投与との影響は考えられないと思っております。

○鈴木座長 廣瀬委員もその辺のところは。

○廣瀬専門委員 そうですね。同感です。

○鈴木座長 そうすると、やはり貧血に関わるようなところの機序については、ちょっと聞きましょうというのが残ると思います。

それから、今の立ち上がり回数の話は、津田委員、何か意見ありますか。

○津田（修）専門委員 これは、書かなくてもいいんじゃないかという気がしております。というのは、内容があまり重要なことではないし、神経系については影響がなかったとい

うことがあるし、それからこれを見てわかりますけれども、対照群の変動の範囲であって、しかも期間依存性もない、用量依存性もないということなので、これはあえて書かなくてよいと思っています。

○鈴木座長 ホームケージからチェンバーに移ってという話のことがいろいろありますから、その辺で相当ばらつきが多いデータになるんだろうとは思っているんです。

そうすると、ここの問題については聞かなくてもよろしいだろうということでもいいですか。そうすると、貧血の機序の話のところは除きます。

生殖のところ、江馬委員、お願いします。

○江馬専門委員 生殖毒性は、100、300、1000 ppm でやってみまして、母体で 1000 ppm で体重増加抑制、摂餌量の減少、300 ppm で脾臓の肥大が見られたという結果です。

それで、胎児につきましては、影響は見られておりませんので、母体の脾臓の肥大を根拠として、母体の NOAEL が 100 ppm、胎児は 1000 ppm という結果で、これは長尾委員も一緒です。

以上です。

○鈴木座長 今の点で、90 日のところとある程度共通する所見であると、用量が若干違うけれどもということですね。

これは一応その意味で NOAEL がここでは得られるようです。

遺伝子毒性については、太田専門委員から書き方が違っているということで、抄録の 48 ページの表のところ、フレームシフト型ではなくて塩基置換型のカラムの方にデータを入れてくださいという話ですから、これはそれでいいとして、全体としては陰性という話になっているようです。

個別の話はそういうことで、これだけしか実はデータがないのですけれども、どうしましょうという話のところが、以下のところでいろいろ出てきていますけれども、吉田専門委員と高木専門委員から、とりあえず吉田専門委員の方から、お願いします。

○吉田専門委員 全体に関わってしまうのかもしれませんが、まず毒性試験で申し上げるならば、ラットしか行われていないのですが、毒性としては強くないのですけれども、溶血性貧血があるということで、肝臓、腎臓の変化はいいんですが、その腎臓の中で 1 つ尿管の核が大型化している現象があるので、これはちょっと溶血性貧血とは関係のない毒性だと思われますので、そういうことについても回復性を見る必要があるのではないかということ。

ちょっと前後いたしますが、あと神経毒性については考えなくていいということで、こ

れについては削除していいと思います。

あと薬理作用についてのデータがありませんので、この毒性を考える上で、もしこういうものがあつたらば助けになる場合もあるのではないかなと思ったことなどがあるのですが。一番はやはり回復性についてのデータがないので気になりました。

○鈴木座長 動物種がラットだけとか、吸入の経路でだけしかやられてないというのは、確かにそうなんですけれども、ちょっと高木専門委員からの話と、その下の表のところを含めてお聞きしてから、全般でどう考えましょうかという話について、事務局からまた世界全体の様子もお聞きしたいと思いますが、高木専門委員、続けて説明していただけますか。

○高木専門委員 抄録の 13 ページのところに、原体の混在率というのが幾つか書いてあるんですけども、それらの中に発がん性が示唆されているものがあって、この混在物の毒性に関する情報を整理した上で、そのリスクについて考察してくださいということです。

○鈴木座長 具体的には、この混在物が 4 つあるうちで、何番目と何番目のものに発がん性があるんですか。

○高木専門委員 IARC のモノグラフの評価で、④が 2-B で、ホシブリー・カルシノジェニック・ヒューマンで、③の方は 3 なので、こちらは発がんがないということです。

○鈴木座長 ということは、④がボッシブル・カルシノジェニックに分類されているよということらしんですが、これらは混在物としての規格からすると、0.08 以下というような話のことで、非常に微量ではあるけれども、発がんの機序とかそこら辺はどういうことになっているんですが、ジェノトキシックなものですか。その辺も含めてあれますか。

○高木専門委員 AMES 試験が幾つかやられていて、大部分ネガティブで、一部にポジティブがあるということです。CHO は、ネガティブとポジティブと混在しております。

○鈴木座長 わかりました。いずれにしても、微量だけでも、混在物の中に発がん物質が含まれているということで、これについてはどう考えるかというのは、やはり聞かなければいけないことだろうと思います。

全体として、とにかく最初の作用機序のところからして、非常に微量のものであって、残留も下手をすると放射性同位元素で標識していなければ量れないほどの微量しか残ってなくて、毒性もあるとは言っているけれども、やっているのは多くは吸入毒性でやっているんで、人間の暴露経路とはちょっと違うぞという話のときの話で、なおかつ世界的には結構この薬使われていますよということになると、どう考えるのか。

いわゆる、今まで我々が扱ってきた農薬の話とはちょっと違うので、その辺について事

務局の方から、全般的に世界的にどんなふうを考えているのか、もし解説ができるようなことがあって、我々の判断の足しになるようなことがあれば教えていただきたいんです。

○木下課長補佐 まだ詳しく調べておらないんですけれども、諸外国の状況につきまして、抄録の追加的な考察が付いていて、その考察の 9 ページに簡単にかいつまんで出ております。

あと、今回吉田専門委員から基本的な御質問をいただいておりますし、データが足りないことも承知しておるので、もしどういうアウトプットがあるのか仮に考えるとしたらというのを、たたき台の 3 ページに非常に粗い幾つかのパターンを示しています。毒性が非常に低い場合、残留が非常に低い場合、ある程度の毒性である程度の残留の場合という、今、考えられるオプションを並べて書いてあります。

その出口を想定しつつ、データを各部分について、そのよしあしについて検討いただければと思っております。

いかがでしょうか。

○鈴木座長 たたき台 3 ページのところで、毒性は十分に低い、残留量が十分に低いから、ある程度の毒性、残留性があるというようなカテゴライズをした場合、評価として ADI を設定する必要がないところから始まって、ADI を設定するところに行く話はあるよという話ですが、その前提条件として實際上根拠となるデータが本当に得られるのかという話がありますね。どういうふうに考えますか。その辺のところで、こうすべきだという話があればいいんですけれども、なさそうだとすれば、実際上の問題から、あるいは他国の情報とか、いろんなことをせざるを得ないんですがね。

○木下課長補佐 総合的な前にテクニカルな質問を 1 つしてよろしいでしょうか。恐らく高木専門委員とかは御存じではないかと思うんですけれども、今回吸入毒性の検体摂取量について、理想気体式に従うという仮定と、平均呼吸量 0.2L/分というのをを用いているんですけれども、それでよろしいでしょうかというのを確認しておきたいんです。

○鈴木座長 これは、どなたに聞けばよろしいですか。一応吸入の急性毒性とか、そういう話以外に、ある程度長期の話のところで作る際に、とりあえずは理想気体的なものを考えて、こういう式を当てはめざるを得ないということだと思うんですが、だれに聞けばいいんですか。

その辺のところは、高木さん、何か御存じですか。

○高木専門委員 準備はしてないんですけれども、たしか JECFA とかに変換式があったと思います。

○鈴木座長 多分それにはのっとっていると思うんですけれども、非常にナイーブな、プリミティブな議論で、いつも私が悩んでいるのは、経口毒性とか、そういう話のときは、一旦体の中に全部入ってしまって、出てくるまでの間はある程度時間があるから、吸収とか排泄の話で見えるんだけれども、インハレーションの場合は、吸って吐いて、吸って吐いての話のことでしょう。そうすると、気体の中に含まれている物質がどのぐらい吸収されてという話のところが、全部吸収されてというわけにはいかないと思っているわけです。

それでこの式でいいのかというのは、私も確信が持てないんだけれども、だからと言ってほかに思い付かないし、データとしてもものによっては測定できるものなんですか。

それから、もっとややこしい話もきつと出ると思うんです。ガス体ではなくて、ミストとか、ダストみたいな形のものになってきた場合、気管支の型によってはどこまで到達するとか、そういう話になってくるでしょう。

○武田専門委員 むしろそういうことは公衆衛生関係の先生は詳しいです。

○津田（修）専門委員 やはりいろいろな問題があるので、気体は気体として評価しているという以上にはなかなかできないのが現状です。

ただ、この場合はやはり使用状況を考えると、食品に残ったものを食べるということが現状であって、多分 2000hPa ぐらいの蒸気圧ってほとんど気体ですね。気体であって、しかもあまりほかのものに結合してないとすると、食べたときに、それを評価する一番妥当な方法は吸入しかないだろうと思うんです。それで吸入したものが全部体の中に入ったとして計算してやれば担保はできるだろうと私は思っています。

動物の実験からヒトへの正確な外挿という話になりますと、例えば呼吸量もヒトとラットでは 4 倍ぐらい違うんです。吸収係数もすべてのことが関わってきますから、PBPKb をやるとかということになるんですが、そんなことのできるデータでもないの、やはりこのラットのものを使ってある程度やっていってもいいと思います。量が少ないから ADI が決められないという論理はだめだと思います。つまり ADI を決めておいて、それより摂取量が十分低いから安全だという話になると思います。

○鈴木座長 決まればいいけれども、わからないですね。

このデキストリンに吸着させておいて、水を入れるとばつとガスが出るという話のところだから、デキストリンに混ぜたものを食べさせるということだと、もう少し残留物の毒性には近いのかなと思ったりもするんだけれども、そういうことはあまり考えないんですか。

○石井専門委員 デキストリンに水を入れた途端に、もうガスが起こりますから、直接胃

の中に入れてやっても、ガスが吸収されるわけではないでしょう。多分上に出てきますね。

○武田専門委員 青酸と同じですよ。ラットは別として、人間なら鼻から吸ってしまうと。

○木下課長補佐 急毒はデキストリンでやっていますね。そうすると、あまり意味がないということですか。製剤の急性毒性試験はデキストリンでやっていて、5000で無影響です。

○鈴木座長 ですから、製剤のところでやる話はあると思うし、その辺り残留量から考えると、最初からやっても意味ないねというのはあるんですけども、一応毒性がどういうものかというところは押さえた上でということを考えるんだったら、何かデータがないと判断できないと。

○平塚専門委員 毒性とは直接関係ないんですが、例えば代謝試験の中で、尿とか糞中代謝物として、これは放射能として計測されているわけですが、この放射性代謝物は、肺から吸収され、勿論肝臓で代謝された極性代謝物として、例えば尿中へ出てきているのか、あるいは原体そのものが出てきているのか、多分後者はほとんどあり得ないと思うので、原体が体の中でどういう代謝を受け極性化されたのかというアウトプットから、一部は見えてくるかもしれないと。

○鈴木座長 その辺のところは、RIを使ってやっていれば実験できるんですか。

○平塚専門委員 問題は、勿論分子量が小さいので、例えばですけども、尿中代謝物としてメルカプツール酸が出てくるとか、いわゆる抱合体ですとか、場合によると、実際にはなかなかあり得ないとは思いますが、内因性物質との付加体が出てくるとか、ただ量の問題は勿論あると思いますので、そういったことが全くここでは触れられていないので。

○鈴木座長 どうぞ。

○廣瀬専門委員 以前、食品添加物で亜酸化窒素というのがあったんです。これはボンベの中にホイップクリームとして入っており、クリームと一緒にじゅっとでてくるんですけども、この亜酸化窒素の入ったホイップクリームの毒性試験というのは、90日か28日か覚えていないですけどもやられています。ですから、これでも4度ぐらいで蒸発するということですけども、それを4度以下にしておいて、強制経口すれば、28日でも90日でもできるんじゃないかとは思いますが、ただ、それがどれだけ意味があるかはわかりません。

○鈴木座長 実は昔フレオンガスの毒性実験をやったことがありまして、オイルの中に気体が入っているんです。冷しておいて、それを常温で吹き出させるような形なんですけれども、十分に冷しておくオイルの中に溶け込んでいますから、それを急いで取って注入するという動物試験をやったことがあるです。

恐らくフレオンガスの毒性試験で、それが唯一の試験だと思っているんですけども、大変なことになりまして、上から出るだけではなくて下からも出るんです。オイルが排泄されるのでべたべたになって、それをまた体をきれいにするのでなめるんです。そうすると、もうどうにもならないですね。

いずれにしても、やってやれないことではないと思うんですけども、この話のところでは二の足を踏むんです。

どうぞ。

○津田(修)専門委員 EPAが吸入実験から経口の発がん物質の Unit riskを出すときに、計算式を出していますね。そのときの条件は、呼吸したものに入っているものは、すべて体の中に入るという仮定をまず立てますね。ヒトに外挿するときはラットは 113g、ヒトは 70kg などと仮定します。呼吸量はラットは 1 日 105L、ヒトは 1 日 20m³ですか、あるいはラットの NOAEL 吸収量に安全係数を掛けるとしています。それも 1 つの参考にはなるかもしれません。これをもっと厳密にやるなら、EPA 方式のような方法で、日本人ですから 60kg に合わせて、呼吸量を 15m³にするとか、そこまでやるかというのは、私はあまり気が進まないけれども、やるなら EPA 方式にして、換算を日本人に直してやるという形はできると思います。

○木下課長補佐 それは、気体として暴露したという想定ですね。

○津田(修)専門委員 そうです。

○木下課長補佐 しかし、我々は食品から暴露するときには、恐らく気体ではない形で暴露しますね。

○鈴木座長 最初に、毒性の話のところの基準を決めるのに、どうしてもなければできないということを言っているんですね。

今日のところでは、いずれにしてもデータも少ないし、結論が出せないし、幾つか個別の試験等々についてコメントが出されてきていて、多少ともそういうデータが出てくれば、もう少し議論が進むのかなと思ったりもするので、今日の議論はここで打ち切るしかないような気がするんです。

一部、津田さんが言っていたような話も含めて、全般的な話のときに、どうすればいいのかといったようなことについても、申請者の側に見解を正すという形でいかがでしょうか。コメントに関しては、今、全部は急にまとまらないので、後ほど事務局に集約して皆様のところにこういうことでどうだという話でよろしいかと思うんですが、それでよろしいければ。

○木下課長補佐 吉田専門委員の御意見提起が多いものですから、とりあえず全部入れた形で皆さんに見ていただくということによろしいですか。例えば、薬理だとか、神経だとか。

○鈴木座長 そうですね。ベースは、15 ページに書かれているところで、データがないという部分でどうしますかという話になると思います。こういう事例についてどうしようというのを、ある意味先送りですが、今日はこれで。

○高木専門委員 17 ページのところにコメントを。先ほど鈴木座長が吸入率の話をしていましたけれども、EU では吸入から経口への外挿ファクター10 というのを採用しているようですけれども、それについて今までどうだったのか確認を。

○鈴木座長 これも聞いてみた方がいいですね。安全係数の設定の場合、日本で外挿ファクター10 というのを使っていたのかどうか。

○木下課長補佐 申請者に聞くより、我々の問題ですから。

○鈴木座長 そうですね。宿題ということですね。どうぞ。

○小澤専門委員 恐らくコメントが出てくるんであればと思うんですが、やはりこの動物体内運命試験は、追っている時間が24時間で切っていますね。ちょっと納得ができないんです。どうしてもっと長い時間取らないのかということで、ここはアイソトープの比活性から数値としてだけ出されていますけれども、検出限界との問題で24時間でしか切れなかったのは、あるいは実はもっと取れるのか、死体に1.33もあるのにこれは一体中身は何だということもあって、先ほどの平塚委員の御指摘とも関連しますが、結合しているということなのか、そうじゃないのかということも、ちょっとこれからでは読めませんね。

○鈴木座長 一部カイネティックスにつながるようなことを。

○小澤専門委員 それがあれば、回復性ということも若干はつながるんじゃないかと思いました。

○鈴木座長 それは勿論取り入れた形で、それでよろしゅうございましょうか。

5～10分休みますか。

(休憩)

○鈴木座長 それでは、恐れ入りますが、引き続いてスピロメシフェンの審議に移りたいと思います。

事務局と打ち合わせまして、なるべく簡潔に議論ができるようにという話で考えておりますが、なかなか難しいんですけれども、たたき台の一番後ろのところに「スピロメシフェンの追加資料要求項目（案）」というのが、これまでのところで挙げられてきてまとまっておりますので、とりあえずこのところに挙げられた部分について、提案されている委員からどういう理由だとか、全体としてこういうデータなのだけれども、ここがおかしいのでこういうことを聞きたいとかというような説明をしていただこうと思います。

それで、一部それ以外にここに書いていないようなところもございますから、それらの関連も付け加えながら、そういう形で審議を進めてみたいと思います。以前にも数回やりましたけれども、落としがないようにと考えると、ちょっと気を使わなければならぬんですけれども、試させていただきたいと思います。

一応、スピロメシフェンについては、今回が初めてでして、これは勿論最初に事務局から経緯を御説明いただくことになるんですが、この剤としては、アセチル CoA カルボキシラーゼの阻害ということで、主としてダニのたぐいの殺虫効果があるという薬のようでございます。

一応、簡単に経緯だけ事務局の方から説明をいただいて、最終的に代謝のところからの質問から扱っていこうと思います。よろしくお願いいたします。

○木下課長補佐 経緯のみ御説明いたします。

スピロメシフェンにつきましては、農薬取締法に基づく新規登録申請中の農薬でございます。平成 17 年 8 月 23 日付けで厚生労働大臣より意見聴取をされたものでございます。よろしくお願いいたします。

○鈴木座長 ありがとうございます。

一応、そういう経緯ということなので、最初ですからあれなんです、まず、通常動物代謝のところからなんです、コメントがたたき台の一番最後にまとまっております、2 つほどコメントが出てきております。

これについては、評価書の 8 ページのところに、まず、平塚専門委員の方からコメントが出ておりますので、説明をしていただきたいと思います。

○平塚専門委員 今、座長の方から御指示がありました 8 ページの表の 3 というところで、ここで本剤の投与後 72 時間の投与条件が異なる雌雄の残留放射能濃度が記載され、まとまっております。

一見しておわかりのように、低用量単回投与、それから高用量単回経口投与でございますけれども、低用量は雄と雌、高用量は雄ですが、低用量単回で、皮膚に対しての放射能

の検出が 72 時間されておるわけですが、高用量単回でされていないと、これは抄録の運命の 22 ページの表 5 でございますが、各表が載っているものをまとめられたのが表 3 なんです、そのレベルで確認してもやはり同様であるということで、記載漏れなのか、あるいはどうなのかという点が 1 つでございます。

もう一点が、今の点と直接的ではないんですが、放射能の回収ということについて、測定ということになるのかもしれませんが、回収率というのは極めて重要なものと私は認識しておりますので、(2) 番につきましては、評価書の 10 ページになりますけれども、いわゆる放射能の回収量というのが、回収率と申しましょうか、雄と雌で大分違うと。特に雄に比べて雌の放射能回収率が 10% というと結構大きいと思うんですが、そういう違いが起きている、その理由というのをちょっとお伺いしたいということが第 2 点目でございます。

○鈴木座長 最終的なコメントの内容としてわかったんですが、関連するようなところが幾つかあるのではないかなと思うので、今の質問事項等々を含めて、ほかに追加したいとか、これはどうなんだというようなことで、小澤委員、追加発言がございましたらお願いします。

○小澤専門委員 私も今の 2 点、特に皮膚については、高用量投与においてこの臓器だけ堂々とマイナスが書かれているんです。ですから、やはり理由は聞いた方がいいかなと思っています。

ほかには、特に蓄積性もない、あるいは蓄積性は低いでしたか、どこかにそういう表現があったかなと思うんですけれども、違うかな。

○鈴木座長 どこかに書いてあるような気がするんですけれども、変だなと思ったんです。

○平塚専門委員 今のこととはちょっと違うんですが、ここには書いていないんですけれども、7 ページの表の 2 の T_{max} の表が書かれているんですが、低用量・単回経口と低用量・反復、それから高用量というところで、血漿と全血中の T_{max} の時間なんですけれども、低用量単回、経口投与、雄の全血が非常に高いと。これは何かの間違いなのかどうか、なぜなのかと。

また、特に血漿と全血における放射能推移から、赤血球に対する取り込みがないですとか、血漿の方に主に行くということ、そういう考察をしているということもありまして、ちょっとここはなぜ高いのか。

○鈴木座長 これは、聞いてみましょうということですね。3 つ目の話ということになります。毒性の方との関係のところは、また後ほど議論するとしまして、ほかになれば、

私の方から幾つか教えてもらいたいことがあるのでお聞きいたしますが、この分布等々の試験のところで、オートラジオグラフィーを使ってやっていますね。この辺りのことがどの程度信頼できるのかというのと、その中で気になる臓器が幾つかあります。

例えば、褐色脂肪、これは代謝の運命のところのグラフがあるところですけども、運命の特に 31 のところがそうなんですけれども、褐色脂肪とか、この辺のところが結構データが高いというのと、その前の表を見ると、48 時間、72 時間では切片の場所がなかったので、測定できなかったと書いてあったりするところがあって、データが必ずしも完全ではないというようなことを感じるのと併せて、これは 2 通りやっているのかな、運命 22 のところの表で、いろんな臓器のところの残留量というのをとりあえず取っているんですけども、グラフのところから比べると圧倒的に組織が少ないという話があって、その中で腎周囲脂肪のところ、これは白色の脂肪なんですけれども、そのデータの推移を見ると、あからさまに血漿よりも非常にたくさんあって、ここは $T1/2\beta$ を計算してもらったらすごく長いと、つまりここには蓄積するんじゃないのというふうに私は見ているんですけども、この辺は先生方どういうふうに、あの報告書の中には何も書いていないんですね。

○平塚専門委員 この剤の代謝全体を見ると、例えば酸化的代謝を受けても抱合化を受けないという記述があるんですね。

○鈴木座長 それもおかしいんですね。

○平塚専門委員 そういうおかしいという見方もあると思うんですが、それを事実ととらえると、やはりスピロ環の構造というものの自体が、代謝酵素の基質となるための極性とか、何かそういう構造上の問題があるのかなと、むしろ私は、まず結果を見て好意的にとらえたんですが、先生のおっしゃるように、なぜ水酸基があるのに抱合体ができないんだろうという疑問もあります。

答えになっていないんですけども、今、申し上げましたように、この数字を見れば、確かに蓄積性があるということになると思います。

小澤委員、どうですか。

○鈴木座長 もし何かあればお願いします。

○小澤専門委員 これは、聞いてみた方がいいとしか言いようがないんですけども、表 5、運命の 22 ページで御指摘いただいたものですけども、これは、むしろ性差を示すんですね。でも、これは脂肪ですからいいとして、蓄積性というのをこの表から見るのはちょっと無理ではないかと。それよりも、むしろ値が全然グラフと表とで一致していない

ように見えますね。

○鈴木座長 これはどうなっているのかな、表 5 のところは、オートラのデータではないでしょう。

○小澤専門委員 いや、これはオートラではありませんか。オートラの定量値ですね。

○鈴木座長 オートラなんですか。

○小澤専門委員 オートラの定量表だと思いますが。

○鈴木座長 時間の経緯のところがどこかにあったような気がするんだけど、勘違いしていたのかな。

○木下課長補佐 運命の 22 ページの方の表には時間経緯を追って書いています。脂肪がきれいに落ちていって、最後、検出されなかったとなっています。

○鈴木座長 グラフのところでも若干減り方が遅いというようには見えるし、30 のところの話では、これは白色脂肪の話がここには載っていないんですね。だから、わからないんですけれども。

○小澤専門委員 これも前の剤にちょっと似ていますけれども、72 時間で切っていますね。普通というか、多くの今までの評価してきた剤ですと、168 時間取ってあるんです。それが取られていないので、たたき台に出ていたように、蓄積性はないというような考察になってしまうのかもしれませんが、そのキネティクスの取り方が果たしてこれでいいのかというのは聞いてもいいかなと思います。

○鈴木座長 細かい話ですが、このところでは、褐色脂肪はどこの脂肪を取ったんですかというのがわからない。心臓の周囲なのか、副腎の周囲なのか、どこなのかがわからない。

○小澤専門委員 確かに運命の 33 のグラフをよく見ると、脂肪（腸）というところは。

○鈴木座長 それは腸管膜脂肪です。

○小澤専門委員 これはいいんですね。ただ、48 時間と 72 時間の差があまりにもないなということは見え隠れしていますね。

○鈴木座長 もう一つ細かい話でわからないのは、脂肪被膜という表現があって、これが一体何なのか。

それと、副腎のところで結構分布があるという話もあるんです。脂肪のことでちょっとこだわっているのは、作用機序がアセチル CoA のカルボキシラーゼの阻害だということなんです。この辺のところは、理論的にはどんな影響が出てくるのか。要するに、普通の動物実験でやった場合、その酵素が阻害されると、何が起こってしまうんですか。

いずれにしても脂肪代謝に影響が出ますね。そういうところが、もし、今、解説いただ

けなければ聞いてしまう方が早いかなと思うんです。

それで、さっきの平塚委員のところで、もう一つ抱合の話が出ていましたね。これはたき台の 7 ページの 9 行目辺りのところでしょうか。要するに Cmax に達した後、雄では 6 時間後、雌では 4 時間後に 2 番目のピークが認められたということが書いてあって、グラフもどこかに出ていたと思うんですけれども、確かに肩がある、あまりひどい肩ではないんですが、ということは腸肝循環があるねという話でしょう。そうすると、後ろの方で抱合がないと言い切っているんです。

○平塚専門委員 この数値というものの信憑性というのと、やはり代謝物について見ていると思うんです。

したがって、それがある、なしというのを見誤るとするとかなり低レベルのお話だと思っていますので、私自身も本当に、これがなぜ抱合を受けないのかなというのは単純には思うんですが、聞いてみたいと、確かにそう思います。

○鈴木座長 矛盾するし、変でしょう。平塚委員も変だとおっしゃられたので、まだほかにもありそうなんですけれども、あまりこれで時間とってもせっかく短くやろうといっているわけですので、とりあえず動物代謝の方はこの辺にとどめて、今ので 2 つ、3 つ Tmax の話、それから脂肪の代謝のところのことと抱合の話のこと、それにもともとアセチル CoA の話のカルボキシラーゼが脂質代謝にどういう影響を及ぼすのか、そういったところが付け加わりました。

植物代謝の方では、2 つぐらいですか。

○武田専門委員 これは、要するに書き方が何でも酸化、酸化と。酸化されてカルボン酸になるために水酸化がまず入るので、だからそれはオリジナルに原本にはそう書いてあるんです。結局、それを簡単に書いたんだと思いますけれども、水酸化、酸化というのを順序を追って書いてくださいというのが 1 つ。

1 つは完全にミスですね。下の 6 行目、済みません、2 の方を先に言ってしまったから、エステル環じゃないですね。これはエステル基ですので、横に出ているこの加水分解ですから。それは申請者のプリントミス。

もう一つは、これは私もあれですけれども、はっきり化合物が同定されていないんです。要するに若干括弧が付いたり、そういうような状態を同定というのか。これは薬化学の私の友人に聞いたら、それは言わないと。それはやはり推定か、はっきり構造式が決まったときに初めてアイデンティフィケーションなんだということを言いましたので、それだけです。

○鈴木座長 要するに、表現をちゃんと変えて、推定上のはそう書くということですね。

○武田専門委員 同定というのは、決まったことしか言わないよということです。

○鈴木座長 (1)の方ですね。

○武田専門委員 そうです。3番目の方は同じようなことがあちこちありましたので。

それから、運命の67何とかというのは、上の運命の60ページと同じようなことを書いてくださいということなんです。

もう一個は2番目の方ですね。あとは、※が付いているんですが、それは全然説明が書いていないので、どうということですかということ。

その次に、ペンタノンのところが、抄録の74ページ、ここはちゃんと構造式が決まったことになっていますね。ほかのところは括弧が付いているんです。74ではなくて、もう一個別のものだったね、どこかに付いていたね。ペンタノンは合っていますね。

上のように括弧の付いたところがあったんです。

○鈴木座長 70ページの方ですか。

○武田専門委員 これはちょっとおかしいのではないかと。

○鈴木座長 ペンタノンのところに括弧が付いているんですね。それがおかしいのね。70ページですね。

ということで、やはり図1です。ペンタノンはM5ですね。その上のペンタノールM4もかぎ括弧が付いているんだけど。

○武田専門委員 どれですか。

○鈴木座長 今の70ページの図1です。

○武田専門委員 これも決まっておれば、ちゃんと外してくれた方が。

○鈴木座長 それは、74ページのところでは外れているんです。

○武田専門委員 はい。済みません、これはいいんです。OHが真ん中に入っていますから、70ページの方です。この図で言えば、ここでは決まっていないということになってしまっているんですね。

○木下課長補佐 M4が推定でM5を検出しましたということではないでしょうか。

○武田専門委員 構造式が決まっているのなら、M4がどこかわからぬけれども、これで検出しましたので、これは構わないですね。OHの位置がどこかはっきりわからぬけれども、同じものを見つけましたということです。だけど、構造式が決まっているのなら、この括弧は外してくださいということです。

○木下課長補佐 M5の方の括弧を外すということですね。

○武田専門委員 この場合は M5 だね。申請者の申告を信じるより仕方ないですから。ここも本来なら同じことなんです。

○鈴木座長 統一を取ってということですね。ここでは、石井委員、特にコメントを出されていないようでございますが。

○石井専門委員 括弧の話では、多分本文にははっきり書いていないんだけど、同定用に高濃度の試験をやっているんです。そこで見つけたとか、そういうケースが試験の中にもあまりはっきり書いていないケースがあるんです。

○武田専門委員 だから、本試験で見つからなかったから、これは何とかだと。高濃度であろうと、なかろうと、やはり試験をしたことはしたんですから、違うんですよと書いてくればいいんですけれども、見つからなかったのは低濃度だから見つからなかっただけですから。

○鈴木座長 わかりました。そうしますと、植物代謝に関しては、コメントはそういう形なんです、毒性との関係で問題になるような大量に出てくる代謝物とか、土壌残留等々のところで問題になるような長期の残留性とか、そういったようなことはないと考えてよろしいですね。

○石井専門委員 それはいいですね。代謝物としては親がほとんど残っていて、後はエノール体と言われているものですね。これができる、そうしたら土壌も同じですね。それから 4-ヒドロキシになったものですね。これの抱合体、その辺が残っていると。

○鈴木座長 そうすると、特に付け加えることがなければ、植物と土壌その他、水中光分解等々についてはこれでよいかと思います。

それでは、薬理試験のところでは高木専門委員からコメントが出ているようですが、御説明をいただけますでしょうか。

○高木専門委員 一般薬理試験の痙攣誘発試験で、低用量の 200mg 群で強直性身体痙攣が有意に増加していて、その上の 600 と 2000 では見られないということで、陰性と判定しているんですけれども、一般毒性試験の方で、幾つか神経毒性、特に興奮性の神経毒性と思われる所見が見られていることを考えると、200 で見られた有意な強直性痙攣増加の影響ではないということに関しては、もう一回考察した方がいいんじゃないかということでコメントを出しました。

○鈴木座長 これは聞くしかありませんね。ここの薬理試験の 177 ページのところのマウスにおける痙攣誘発という項目のところ、クレモフォアというものを加えておいて、動物に本剤の用量を変えて投与した後、電流刺激を加えて痙攣が起こるか否かというのを調べ

たという試験だと思いますが、これは高用量では、かえって影響が出なかったということなんですか。

○高木専門委員　そうです。

○江馬専門委員　評価する人が、そう評価したら書き換えてしまっているのではないのでしょうか。何故コメントで聞くのか、私はよくわからない。

○鈴木座長　報告書で出ているので、何を聞くのかということにもなるわけでしょう。

○江馬専門委員　毒性、と専門委員が評価すれば、毒性と評価したように評価書を書いてしまえばいいわけですね。

○鈴木座長　勿論それもあるんだけど、ここの話でそういうふうに読み取れるのかというところは、私はこの文章がよくわからなかったから、それで高木さんが言っている話がよく見えないところがあると。

○高木専門委員　高用量で見られないというのは、用量が高過ぎて。

○鈴木座長　低用量で出てきている話は、もしかしたら影響だから、そう考えられないかと言っているわけですね。

その問題は、一般毒性試験の中でもある程度の用量のところ、行動上の所見があるんだから、それを捨てるのは変じゃないのという意味だね。

○高木専門委員　そうです。

○木下課長補佐　これは、薬理の専門の方に解説していただいた方がよろしいかと思いますが、CC がすべて 545、TF が 544、TE が 533、たまたま 200 のところに星が付いているという状態なので、これをどう読むかということだと思います。

○小澤専門委員　そうですね。これはおっしゃるとおりなんですけれども、申請者たちの考察によれば、対照群の発現数と有意な差がないということを根拠にしているわけです。

一般毒性のところ、ちょっと私はよくそしゃくしていないので教えていただきたいんですけども、投与形態などについて、今回の薬理試験の実験というのは、経口でゾンデで強制的に飲ませているわけなんですけれども、投与の形態の違いというのはないんですか。

○鈴木座長　毒性の 68 ページ辺りに結論が書いてあるんだけど、ラットの場合の反復経口投与の神経毒性というのがあって、これは 100、500、2000ppm の濃度で飼料に混入して実験を行ったと。その実験で高用量群で痙攣などが見られていますという表現なんですね。

○小澤専門委員　ということは、やはり強制経口投与 1 回と全然違うわけですね。

○鈴木座長　クレモフォアという薬は何のために投与するわけですか。クレモフォアとい

うのを全部処置してこの実験はやったでしょう。

○小澤専門委員 いや、検体に少量のクレモフォアを加えているので。

○鈴木座長 要するに懸濁するときの溶媒なのね。特に神経毒性を出させるという意味ではないんですね。

○小澤専門委員 そういうことではないと思います。界面活性剤とか、そういうたぐいのものだと思いますが。

○鈴木座長 わかりました。そうだとすると、ある程度低用量のところで1回投与の場合だと何か出てくるんだけど、それは対照群でも同じように出ていて、自然に出てくるのではなくて、電気刺激で痙攣誘発をやっているからということだね。

○小澤専門委員 ですから、たまたまこれは5匹の動物で強直性痙攣が全部見られているんですけれども、薬液がなくてもそういうことが見られるということで取っていないと。

○鈴木座長 基本的に電気刺激で痙攣誘発する話があって、高濃度でそれが抑制されたと読むべきなんでしょう。

○小澤専門委員 そう読むべきかもしれませんね。ですから、毒性試験で見られた所見と、所見があるからこれはおかしいんじゃないかというような議論は、ちょっと無理なんではないかと。

○鈴木座長 高木委員、今、言ったような議論ということなんですけど、そうすると、この薬理試験で出されてきているデータの性格と一般毒性で見られている神経毒性の話というのはちょっと性格が違うので、どちらも正しいという話になりそうなんですけど。

ということで、そうすると、この項目は、なくてもよい、一応納得できたという話になりそうです。

そうしますと、今度は急性毒性のところに移ります。

やはり高木委員から2つ出てきているんですが、これは評価書の24ページのところです。

○高木専門委員 これは、いきなり急性毒性試験が代謝物Aと混在物Oについて実施されていて、その選択理由が記載されていないので、それについて書いてくださいということ。それから、その他の混在物についても毒性情報があれば、それを整理してヒトのリスクについて考察くださいということです。

○鈴木座長 特にこれ自体は聞いておいた方がいいですね。急毒のところ、代謝物Aをなぜ選んだのか。やはり、それは意味があることだから、聞くまでもない話でしょうかね。よくやられる話で、植物代謝との関係で非常に量が多いということのようです。

それから、混在物 O についてはどういふことですか。

○石井専門委員 混在物の値では、高い方に入りますかね。11 ページのところに混在物が載っていますね。多分一番下がそうですね。7 番というものです。親の基本構造のエステルのところが少し違いますね。

○鈴木座長 これが混ざっている部分としては。

○石井専門委員 それから、3 番にエノール体というのがありますね。これが代謝物の A というものです。だから、混在物の中にも A というのは結構入っているんですね。

○鈴木座長 そうすると、この O を選んだというところはどうなんですかね。

○石井専門委員 混在物としては 2 番目に高い。

○武田専門委員 何ページですか。

○石井専門委員 11 ページです。このエノール体というのは、これは A ですね、それから O というのが 7 番でしょう。この規格のところを見ると、高いものを 2 つ選んだという感じでしょうか。

○鈴木座長 次のページの表の続きのところの 8 番目のものが、含有率からすると、フェノール体よりちょっと多いかな。

比較的に量が多いものを選んだみたいだけれども、7 番目と 8 番目のところが、ちょっと微妙なところなので、何で選んだのというのは聞いてみてもいいかな。

1 番目の A を選んだのはいいですね。

○武田専門委員 7 番で、こんなのが不純物で入っているのか、出発物質がもう一つ入ったものですね。

○鈴木座長 想像していてもしょうがないので、5 番目の 1) は聞かなくてよいとして、2 番目の話、混在物の話はちょっと聞いてみましょう。

急毒に関係しては、そのぐらいのところでよろしいですか。症状とか、その他等々のところで、何か不信なこととか、そういうのは毒性の先生方ありませんね。

ないようですから、それでは亜急性毒の方に移りますが、一番最後の裏の表紙のところです。90 日亜急性毒性試験ラット、25 ページ以降、これは吉田委員かな。

○吉田専門委員 ラットの亜急性毒性試験では、その後に行われました 1 年あるいは 2 年発がん性試験と関連するような多くの変化が出ております。また神経毒性が一番強く出ているのはこの亜急性毒性試験ですので、毒性の何が出たかということを整理していただければと思いました。

まず、1) から申し上げますと、神経毒性の発現機序ということです。恐らく高木委員

もこの辺りは気にしていらっしゃると思うんですが、90日の亜急性の神経毒性試験は、若干最高用量が低いために、亜急性毒性試験は3000ppmですが、亜急性神経毒性試験は1000ppm落として、2000ppmで行われているために、はっきりとした神経毒性が出ていないので、これをどういうふうに考えるかということが1)の趣旨です。

2)は、先ほど申し上げたように、毒性をもう少し整理していただきたいということです。

今回認められた大きな変化というのは、UDP-GTに関わる肝臓、甲状腺系の変化。あとは消化管及びリンパ系の空胞化、あるいは副腎も関連しているかもしれないんですが、脂質系の変化を思わせるような所見が認められております。

これは、特に雌で強いので、ひょっとしたら先ほど平塚委員や小澤委員がおっしゃっていた動態と関連しているかもしれないと思いましたので、この辺りも整理していただきたい。

先ほど申し上げなかったんですが、甲状腺の変化は、今回、ラットだけではなくて、イヌにも認められております。

もう一つ特徴的なのが、今回の脾臓の細胞ですとか、免疫系の項目についても測定していて、これらにもどうも変化が出ているようなので、こちらについても考察していただきたいというのが2)の趣旨です。

3)は、先ほど申し上げたとおりで、どうも毒性の強さに、質はあまり変わらないのかもしれませんが、強さに性差がありそうなので、こちらについても考察していただきたい。この3つが申し上げたかったことです。

○鈴木座長 わかりました。神経毒性については、確かに90日の試験のところと、神経毒性だけでやった試験と用量が違うので、よくわからないところがあるから、これは本当はどうなっているのというのは聞いた方がいいですね。

2つ目のところなんですが、これについてはそのほかの委員の方で、補強するような意見をお持ちの方がおりましたらお話をしていただきたいと思うんですが、もう少し具体的に理解した方がいいのかもしれないとは思っているんですけども。

廣瀬委員、あるいは津田委員、高木委員、その辺のところでは何か御意見がございましたらお願いします。

私が思っているところというのも大体似たところであるんですけども、この剤は結構高用量のところ、亜急性神経毒性もそうなんですが、2000、3000ppm辺りのところで、体重増加抑制がかなりきつく出てくるんです。

では、摂餌量はどうなったのかというのを見ると、あまり変化していないんです。何で体重が減るのかわからない。要するに、摂食抑制みたいなことを忌避があつてどうのこうのというのはわかるんだけど、そうじゃないんだとすると、一体何なんだと。

それで、脂質代謝系のところに影響があるんだという話からすれば、もしかしたらつないで考えないといけないことがあるのかもしれない。これはどういうことなのというのを聞いておいた方が毒性を理解する上ではいいのかもしれないと思っているんです。

酵素誘導のことなんですけれども、これはページで言うと、結構面白い誘導ではないかなと思っているんですけれども、かなり厳密にいろいろな酵素について、要するに CYP をはかるというのではなくて酵素活性をはかってくれているのでいいんですけれども、今、ちょっと出てこないんですけれども。

○小澤専門委員 56 じゃないですか。

○鈴木座長 そうです。56、57 です。これは違う試験なのかもしれないんですけれども、イヌのデータですね。ラットも同じように出ていると思うんですが、フラクションとして見ると、クマリンの代謝のところの誘導が結構でかくて 10 倍近く行きますよと。そのほかのものについては、割と低いというか、誘導があつて 2 ～3 倍ぐらいだから、普通ぐらいですかね。クマリンのところが高いという話と、その下の方をずっと見てくると、GST とか UDP-GT の話のところ、特に GST は高濃度で下がっている。これはどう見るのかという話を聞いてみたいと思っているんです。

一体、今まで酵素誘導があつたときに、ラット、マウスでは出るけれども、イヌの方でこういうふうに出てくるといのはあまりなかったような気がするんだけど。

○吉田専門委員 ただ、イヌでは、甲状腺をはかって重量増加が出ているんですが、組織では何ら変化は出ていないんですね。

○鈴木座長 甲状腺の話も酵素誘導があるから、定まりのコースで排泄が亢進するんだろうと。TSH が高くなっているんじゃないかとか、いろいろやっているんだけど、比較的 90 日ぐらいのところは、それで説明がつく部分があるんだけど、長期になると説明が付かないでしょう。だから、一応、やることはやってあるんだけど、説明が付かないという話、それをつないで考察しているところはないような気がするんですけれども、どうでしたか。

○吉田専門委員 かなりのいろんな項目は調べていらっしゃるのですが、やはり一度それは伺わないとつながりがどうも抄録を拝見してもわからないというのが、私のコメントです。

○鈴木座長 同じことを言っているんだね。

それから、その辺の話との関連で、肝臓の病理所見と酵素誘導の関係というのは、この説明で私はちょっと納得がいけないなと思っているところがあるんですけども、状況によって肝臓が腫れてくるとも限らないんでしょう。

何か比較的肝細胞のところは充実したような、例えば、これはどこの試験かな、イヌのところから、50 ページのところに書いてあるんだけど、病理学的検査の結果、2000 と 250 の数例の観察で、小葉中心性の細胞質変化が認められたというんだけど、これらの動物の細胞質の構造は、より緊密で密になっており、正常で見られるような荒く、もしくは密ではない細胞質とは異なっていたと。これは肝薬物代謝酵素誘導に関連した変化と考えられたと書いているんですが、イヌの場合は、薬物代謝酵素を誘導すると、こういうふうになると。

○吉田専門委員 実を申しますと、肝細胞の変性としか書いていなくて、均質化ですとか、密度増加というのは、一体どういった変化なのかというのは、この所見からではなかなか組織像が頭に浮かばないというのが私の感想です。

○鈴木座長 これは、どういうことなのか聞いて、状況によっては写真を見せてといただきますか。

○吉田専門委員 そうですね。この肝臓の変化は、90 日だけでなく、たしか 1 年でも出てくる変化ですので、写真を見せていただきたいと思います。本当は電顕写真があると一番だと思いますけれども。

○鈴木座長 そうすると、今の話は付け加えましょうか。体重の話と、今の肝臓の所見、代謝酵素の話のところなんです、代謝酵素の話で、代謝の先生方、何かコメント等々ございますか。

○小澤専門委員 ラットの細かいデータはどこにありますか。

○鈴木座長 ラットの細かいデータは、たしかはかつてあったと思うんですが、ちょっと助けてくれないかな、ラットの代謝酵素の話はどこにあったんですか、たしかどこかで見ているんですけども。

○小澤専門委員 77 ページじゃないですか。

○鈴木座長 この辺のところでやっているんだと思うんです。77 ページに肝組織中の酵素活性というのがありますね。これは、イヌでやっていたところで、クマリンの代謝がやっていないんです。一応、ラットでもやってあって、酵素誘導がないわけではなさそうなんですけれども、逆に下がっている部分もありますね。だから、一様ではない。

それと、甲状腺の話のところは、どういうふうに考えるんですかね。どちらも似たような話だと思えます。

○吉田専門委員 ラットでは、組織の変化が出ておりますので、今まであったような肝臓の代謝酵素でというのがあると思うんですが、イヌでも同様だったかどうかというのは、先ほども申し上げましたように、組織で変化が出なかったのでもっと考えなければいけないのかなと思っています。

○鈴木座長 甲状腺には、そんなにこの剤は分布しなかったような気がするんです。いずれにしても、もしあるとすれば、二次的な変化だと。

副腎についても、やはり代謝との関連で見ないといけないんじゃないかと思っているんですけれども、結構副腎は分布が多いようだったし、雄と雌でも違いがあるように見えるので、病理所見の方と割と合うのかもしれないと思いながら見ていたんですけれども。

腸管の空胞化、免疫系の組織の変化というのは。

○吉田専門委員 腸管の変化と免疫系というのは、私は別だと思っていまして、腸管の空胞化と、あとリンパ節の空胞化、あるいは骨髄、骨髄は関係しなかったかどうかかわからないんですが、恐らく、消化管から吸収されたものが、最初リンパ管に最初入るとしたならば、そういったリンパ節で空胞化として認められている可能性があるので、その辺りは考察していただきたいということです。

あと、免疫系につきましては、直接免疫系への変化なのか、それとも体重が下がっておりますので、そういった関係もあるのかということも。

○鈴木座長 体重のところは、代謝の方でさっき話が出ていた、アセチル CoA カルボキシラーゼの抑制が脂質代謝にどういうふうに影響するかというところとも関連するんだと思うんです。その辺と、また免疫系との関連というところも併せて総合的に見てもらおうと、言われている関連性についてという話が見えてきますかね。

○津田（修）専門委員 そこに、吉田委員も言ったけれども、甲状腺のものと、非常に複雑に入っていて理解しにくいですから、多分、サイロニンか、サイログロブリンが出られない状態で TSH が上がっているけれども、甲状腺ホルモンは下がっているという感じでしょう。だったら、先生が言うように、もう少し体重が増えたり、何かあつてがんと体重が減って、おっとりしてくるかと思ったら攻撃性が増して、痙攣が起こって、その辺りを神経と甲状腺と体重と、私も苦しくて、どうなっているんだろうとずっと思っていました。それを聞いていいのなら、本当に聞いてほしい。

○鈴木座長 だから、甲状腺の機能低下ということにして考えると、クレチン的な話にな

ってくるから、行動にしたっておかしくなるし、粘液水腫的な話になるだろうと。話し違うよという話でしょう。そうすると、何だかわからない。

そういったような常識的な変化からすると、乖離しているところがいろいろあったので、それらの間を埋めてくれということですね。

○木下課長補佐 では、全部答えられるかどうかわからないんですけども、今の全部を総合したような考察をするということ。

1 つ、そのスペシフィックにイヌの肝臓の細胞が密になり、均質化というのは、全く想像が付かないので、それは写真を示すという別問にするということではよろしいですか。○鈴木座長 亜急性でイヌの話を一部しましたけれども、まだ、今、調べている最中かもしれませんが、次の 7 番目の項目に行ってよろしいですかね。

これは、1 年の慢毒、ラットの話のところで、30 ページ以降のところでは。

眼に出てくる変化ということなんですが、高木専門委員、これはどういうふうに。

○高木専門委員 抄録の 73 ページの表 3 にありますけれども、800ppm で水晶体後囊混濁 7.5、皮質水性裂が 10、その下のラット発がん性試験で、雄の 12 か月で皮質水性裂が 300ppm で有意に上がっているんですけども、これらの変化について、毒性としなかったということについて背景データを示しつつ考察してくださいということ。

あと、皮質水性裂というのはどんなものかわからなかったもので、写真を付けて説明してくださいということです。

○鈴木座長 眼科系の検査をものすごく一生懸命やっているんですけども、何か訳があるんですかね。よくわからないんですけども、これが最後の高木委員に言われたように、皮質水性裂、私には前の水晶体後囊混濁自体もよくわからないんですけども、どんなものですか。

○吉田専門委員 実を申しますと、これは眼科学的検査だけで見つかっていて、組織で対応するようなことについては書かれていないんです。もし、これが上がっているならば、ミクロであってよさそうなものなのにないので、そちらも併せて聞いていただいたらと思います。

○鈴木座長 機能検査では見られているんですけども、形態の証拠がちゃんとしていないんじゃないかと、どうなっているのと、これは聞くしかないですね。何か糖尿病とか、そういうところから出てくる変化とはまるっきり違うでしょう。だから、よくわからないんです。これは聞くしかないですね。

この 1 年間の毒性試験とか、慢性毒性に関連してのところで、ほかに問題になるような

ところは、まだ 8 番目のがありますかね。併せてやりましょうか。7 番目の今の話はコメントを出すとして、8 番目の話、これは吉田さんの話かな。2 年間の発がんラットの話のところです。

○吉田専門委員 実を言うと、1 年でも子宮拡張という所見は出てくるんですけども、1 年に関しましては、性周期との関連がありますので、それについて個別別に検討していただきたいということ。

あと、子宮拡張について、2 年の発がん性試験で見られたマクロでの子宮拡張、あるいはミクロでも増加傾向があるのですが、それにつきましては、恐らく性周期のない時期ですので、これについても個別に子宮にポリープがあったですとか、そういうことも含めて考察していただかないと、本当に投与による影響ではないかどうかというのは、わかりにくいのではないかとって質問をした次第です。

○鈴木座長 なるほど、もう一度データを見直して個別に見た上で、これらの変化が薬物に起因するのかどうか考察し直してほしいということですね。

ラットの慢毒までのところでは、その辺でよかったのかな。とりあえず、ラットのところまで終わって、9 番目のところ、マウス 18 か月間の発がん、これも吉田委員みたいですね。

○吉田専門委員 こちらにつきましては、マウスの発がん抄録の毒性の 126 ページを見ていただければいいのですが、アミロイドーシスというのは、マウスでよく認められる変化です。表では臓器別に挙げているんですが、これは全身性に出来ますので、臓器毎では見にくくなっています。全身性に見られた個体数ということで拾っていただければ、こんなにややこしいことにならないと思い、それをまとめてくださいというような、これはお願いだけです。

○鈴木座長 全身性アミロイドーシスという形でまとめ直して、統計検定を再度やれということですね。

○木下課長補佐 全身性で有意差が付いたら毒性と見るんでしょうか。

○吉田専門委員 そこは背景データとかの比較になると思いますけれども。

○鈴木座長 この系統の話だから。

○吉田専門委員 9 番は、そんなに大きな質問ではありませんけれども。

○鈴木座長 一応、聞いておいた方がいいですよ。

関連して、評価書のマウスの発がん性の話です。12 行目辺りに、本試験において 140p pm 雄雌で副腎皮質のリポスチン沈着の減少等が見られたと、これを毒性所見にとると

いう話なんてすけれども、これはちょっと説明していただけますか。

○吉田専門委員　こちらについては、単純に頻度として下がったということなんだと思うんですけれども、ひょっとしたらその次に書いてあります、びまん性の脂肪滴減少と関連しているかもしれませんし、その程度しか、恐らく頻度でこれが出てしまったということだと思うんです。

むしろ、一義的には、その下に書いてある脂肪滴の減少ですとか、束状帯の好酸性化というのが結局セロイド沈着の減少に関連しているような気がするんですけれども。

○鈴木座長　通常、セロイドリポフスチン等々について、消耗性の色素がたまってくるとするのは悪影響のように取ることが多いかなと思うんですけれども、これが少なくなってきたという話のところが、どうして毒性なのかというのがよくわからない。

○吉田専門委員　ちょっと私もわかりませんが、セロイドというのは、年をとってくるとほとんどのマウスに見られるぐらいよく見られる変化なので、ですからほかに副腎に変化が出たので、一見減ったように見えるということではないかと私は単純に解釈してしまったのですが。

○鈴木座長　抄録の 124 ページのところに、副腎の変化として、今、若干述べられたような皮質束状帯のステロイド貯蔵の低下、コレステロール含有小胞の減少というような話のことが書いてあって、それに合わせた形で、最初の方にリポフスチンの減少というような話が出てきているんです。

だから、それがどうして悪影響だということをわかるように教えてくださいというのが私の感覚なんです。それがわからないんですけれども、最初のところの、要するにこの剤の薬理機序のところで脂質系に影響しますという話をしているところと実は密接に絡んでいるところがあって、それから、今、ちょっと出てこないんですけれども、臓器試験でコレステロールが低下しているという話がどこかにあったように思っているんですけれども。

○吉田専門委員　ラットの雌では、コレステロールが 2 年間で低下しています。1 年でも、雌で低下しています。

○鈴木座長　若干、傾向としてありますね。だから、その辺のところを見ると、種を超えてその辺に出ているでしょう。そうすると、これはやはり脂質代謝全般を見ないとわからないのでしょうか。その辺りのところと併せて、そういうことが悪影響だというのであれば、リポフスチンの沈着現象は毒性だと言えるのかもしれないと思うんですけれども、何ともわかりません。

どうぞ。

○木下課長補佐 この抄録の解説によると、124 ページにセロイドですとか、帯状細胞質の好酸化、もし、これが全部文章がつながっていると読むならば、それらの影響はステロイド貯蔵の低下、コレステロール含有小胞の減少、小胞周辺の好酸性化の密集化を示唆するものであり、最後で毒性的影響を示すものではないという理由に、それは生物学的変動範囲内であるという考察をしているので。

○鈴木座長 この論旨だと、毒性と取っていないというふうに読むんですか。

○木下課長補佐 この文章はそう言っていますね。この申請者は理由はこうだと述べていて、結論を導く理由として生物学的変動範囲内だと言っているんですけども、我々はどうか考えるかというところを議論いただければよろしいかなと思うんです。

○鈴木座長 我々が、これを毒性と取ってしまったんですか。そうでしたか。この人たちは、毒性学的影響を示すものではないと言っているんですか。これも変なんです。だから、ちょっと納得いかないんですね。毒性の先生方、その辺のところはどういうふうに印象を持っておられましたか。

この申請者が、もし、リポフスチンの沈着及びコレステロールの低下等々について毒性ではないと言っているんだとすると、こちらが変なことを聞くのはおかしくなってしまいますね。

○木下課長補佐 以前にも申し上げましたかもしれませんが、評価書たたき台をつくるときに割と強めに書いて消すようにつくっていますので、これで納得したということであれば、この理由でよろしければ消していただいてよろしいかと思います。

○鈴木座長 ただ、どうしてそうなるのかというのは納得していません。

○木下課長補佐 そういう趣旨で、この説明をより強化する考察を問うという問いはあるかと思うんです。

○鈴木座長 どうも、事務局からの指摘だと、セロイド、リポフスチンの沈着の減少とか、このマウスの組織所見の中でのコレステロール含有の低下というのは毒性とは取らないというふうになっているようなので、それに適合するようにとりあえず書き改めてもらうということでよろしいですか。

毒性の先生、いいですか。

○廣瀬専門委員 リポフスチンの減少は毒性と取らない。それはいいです。脂肪滴の減少も取らないということですか。

○鈴木座長 だから、この申請者が言っているのは、この変化はというところに血中コレステロールの低下と、それから組織のコレステロール含有のところが毒性学的影響を示す

ものではないと考察しているので、もしそちらの脂肪滴の方の話は我々のところで。

○吉田専門委員 抄録のこの変化は、例えば A 細胞の増殖の発現頻度の低下ではないんですね。私は、その程度に取っていたんです。

○鈴木座長 わかりにくいですから、そうしたらこのところはどういう意味だと聞くしかありませんね。私たちの読解力の範囲ではないような気がするんです。

廣瀬委員は、組織における脂質の減少というのはやはり悪影響だと。通常は、あるべきものがなければならないはずだからまずいと。

○廣瀬専門委員 特に、この例ですと、副腎の細胞に影響がありますし、それからトリグリセリドでしたか、トータルコレステロールですか、そこにも影響があるので、この脂肪滴の減少と、副腎束状帯の細胞質の変化と、それから血漿のコレステロールの値の変化というのは何らかの連続性があるんだと思うんです。

ただ、リポフスチンになると、一般的な脂肪変性とは少し意味が違いますので、リポフスチンの沈着の減少は毒性と取る必要はないのではないかなと思うんです。

例えば、肝臓でも年をとってくるとリポフスチンが沈着してきますし、また脂質の過酸化が起こればリポフスチンが沈着してきますけれども、その沈着と脂肪滴の変動は必ずしもなかなか一致しませんし、だからリポフスチンと脂肪滴は別に分けた方がいいかなと思うんです。

○鈴木座長 その意見が合理的なようですね。ですから、リポフスチンの話はとりあえず減少は毒性と取らない。形態的な変化のところ、脂質滴もしくはコレステロール、TG の変化は薬物の影響だというふうに見ると。それはそれでよろしゅうございますね。

それで、トータルとして何でそうなるのかという話は、最初のところの脂質代謝に対する影響のところの中で解消してもらえばいいですか。

○木下課長補佐 そうですね。

○鈴木座長 そのほかのところは、一般毒性のところはまだございますか。代謝の先生方、何かお気づきになっているようなところがありますか。

○小澤専門委員 特にありません。

○鈴木座長 そうすると、繁殖毒性の話のところなんですが、これはコメントはないんですが、多分、若干表現等々を変えているようなところがあって、解説していただけますか。

○江馬専門委員 催奇形性試験の胎児体重を雌雄別に測定して、集計統計処理してもらって、その結果を見て、胎児の無毒性量を判断したいと思いますが、よろしいでしょうか。

○鈴木座長 コメントを出さないといけないんですね。それはどちらですか。発生毒性で

すか。ウサギとラットと、2 世代ではなくてですね。

○江馬専門委員 2 世代の方は、雌雄別に集計してありますが、催奇形性試験がそうなっていないので。

○鈴木座長 すると、10 番目のところでそれを加えると。

○江馬専門委員 有意差が変わってくるかもしれません。

○鈴木座長 雄雌ごとに体重の変化のところ、子どものところを調べてください。

○江馬専門委員 胎児体重です。

○鈴木座長 そうすると、残りが遺伝毒性なんです、これは事務局、何か聞いていますか。

○木下課長補佐 特に聞いておりません。

○鈴木座長 たしか、やられている話では全部陰性なんですね。

○木下課長補佐 そうです。

○鈴木座長 これで足りるかどうかなの話だとは思いますが、どうでしょうか。一部、津田委員がコメントアッセイとかいろいろやっていますから、あれだと思えますけれども、これで足りるんですか。今のところ、遺伝毒性の先生方は何も言ってこられなかったようなんですけれども、特に問題はないような気がするんですが、一応、代謝物に関しても、先ほど、なぜという話があったんですが、代謝物 A と O についてはやってあって、いずれも陰性だということになっております。

○津田（修）専門委員 私は専門ではないので、もしかしたら、今日は林委員がおられないから。

○鈴木座長 一応、問い合わせをしましょうか。

○津田（修）専門委員 いいと思えますけれども、サルモネラですね。大腸菌まで普通は見ていましたね。いいといえはいいんですけれども、いいんですか。

○木下課長補佐 確認しておきます。サルモネラのみで E.Coli のないのもよく見ます。

○津田（修）専門委員 あるんです。ですから、その辺り全体を見て、私も復帰変異のときに、いわゆる Ames のサルモネラだけでいいのか、大腸菌まで入れるか、そのくらいまで見るかということを一回、本当に林委員辺りの専門の先生に聞いていただければ。

○木下課長補佐 わかりました、確認しておきます。

○鈴木座長 一応、ここで念のためにということなんです、毒性病理の方に確認をして、発がん試験がラットとマウスでやられているんですが、発がん性はないと考えていいわけですね。

○吉田専門委員 ラットで甲状腺の前がん病変が増えていますけれども、明らかな発がん性はなかったと思います。

○鈴木座長 甲状腺の話は微妙なところですね。薬物代謝酵素誘導との関係で、ジェノトキシックなものとは関係ないと言いたいのでしょうかけれども、いずれにしても相当明らかな、非常に問題になるような発がん性は見つかっていないということですね。

それと併せて考えると、代謝物の毒性試験等々のところをどう考えるかというのはあるんですが、一応、最終的に林委員に伺ってということなので、それでよろしゅうございませぬ。

どうぞ。

○吉田専門委員 甲状腺は、ラットではアデノーマまでが傾向検定で増えています。過形成ではありませんでした。

○鈴木座長 だから、腫瘍性の変化、腺腫ですね。

一応、ちょっと不安なんですけれども、とりあえず全体を見たかなとは思っているんですが、もしかして見落としがあった場合、どうしようかなどというようなことを考えているんですけれども、普通はここでコメントを出して、2 回目のときに、ちょっと見ていなかったのが悪かったけれども、もう一遍という話はなしにしようとは言っているんですけれども、このやり方だと、もしかするとそういうことがあるかもしれないので、それは出てきたら勘弁してねという話でやるしかないですか。

○木下課長補佐 普段、コメント案を再度、委員の方々に見ていただいています、こういう場合は特にしっかり見ていただいて、追加がある場合は入れていただくというふうにお願いしたいと思います。

○鈴木座長 なるべく最大の努力をしてということで、やむを得ないときはやむを得ないということにしたいと思います。

どうぞ。

○廣瀬専門委員 1 つ確認したいんですけれども、先ほど吉田委員の方から、傾向検定ですか、甲状腺で腺腫が有意に増加していると。もし腺腫が増加しているということになると、発がん性がないとは必ずしも言えなくなるんです。

○鈴木座長 発がん性はあるけれども、遺伝毒性の機序によるものではないと。

○廣瀬専門委員 先ほどの 27 にも腫瘍が増えたということは書いていないと思うんです。

○鈴木座長 そこは厳密に書かないといけません。非常に大きな問題だと思うんですけれども、ラットでしょう。

○吉田専門委員 抄録の毒性の 116 ページの表 11-6、腫瘍性病変の全動物の表です。

○鈴木座長 農薬抄録の 116 ページですね。

○吉田専門委員 これが微妙なんですけれども。

○鈴木座長 雄の濾胞細胞の腺腫のことですか。

○吉田専門委員 これは、コントロールに対して傾向検定でゼロというのが意味があるんでしょうか。すると、非常にわかりにくいような。

○木下課長補佐 これは、シャープは 1 個ですから、peto で 5 %の傾向があったということではないですか。

○廣瀬専門委員 傾向があるという場合は、どういうふうになるんですか。

○木下課長補佐 難しいですね。

○鈴木座長 これは、何をやればわかるのでしょうか。

○木下課長補佐 これは全群で見ますから、それが傾きが右上がりだということです。その傾きが、傾向があるという意味です。

○鈴木座長 各ドーズ別に見て、例えば発現頻度の x2 検定などを行った場合には差はないという意味ですね。

○木下課長補佐 印が付いていませんから、Fisher では付かない、この数字だと付かない数字です。小さいけれども、きれいに傾いているということです。

○鈴木座長 これは、どうなのでしょう。濾胞細胞腺腫もしくは C 細胞がん辺りのところ、このがんの方は出ているのはコントロールで出て、雌の方の低用量と最高用量で 1 例ずつ、いずれもという話のことですから問題はないかもしれませんが、濾胞細胞腺腫というのはラットの場合、通常、このくらいの飼育期間だとどのくらい出るものなんですか。背景の問題と比較をするというようなことではいけないのでしょうか。

○木下課長補佐 これは、毒性の 106 ページに背景データと比較して、まあまあ大きくないというのが真ん中よりちょっと下の辺りに考察されています。

○鈴木座長 入ってはいますね。

○廣瀬専門委員 これで発がん性があるというのは、ちょっと厳しいですね。

○鈴木座長 これは、何をやれば一番いいのでしょうか。今の 106 ページの話のところは、正確にはどのことを言っているのか、まだよくわかっていないんですけれども。

木下さん、記載のことを言っているんですね。

○木下課長補佐 これが、この部分を示しているのかどうか、明確ではないのですけれども、濾胞細胞腺腫は 800 ppm の群の雄において統計学的有意に増加傾向を示したがとい

うのがあるので、ここが一番書いているような気がするんです。

○廣瀬専門委員 雄では、過形成は確かに増えていないんです。それで、濾胞腺腫がこれだけの増加で、それに加えて濾胞の腺がんも増えていないとなりますと、やはりこれは腫瘍性ありとは取れないと思います。

○鈴木座長 そうすると、先ほどの吉田委員の腺腫の話のところは、要するに傾向検定をやると有意差があるということを言っただけで、腫瘍性があるという話とは違うということでしょうか。

○吉田専門委員 はい。

○津田（修）専門委員 いいかげんなことを言っただけとはいけないんですけれども、統計の有名な先生は、単調増加でない傾向検定は意味がないと言っていました。ですから、2、3、2、4 というのは、あまり傾向検定をしてどうだったというのは、そもそもそれを適用する意味がないと言っていたような気はします。

○鈴木座長 私も同意します。だって、あまりにも母数に比べて出ているのがあれですし。

○津田（修）専門委員 単調増加でないと、基本的にということは。

○鈴木座長 そうすると、いずれにしても遺伝毒性の方の話は林委員に事務局の方から確認をしておいていただきたいと思います。

結構増えましたので、これまた事務局の方で整理をして、皆さんのところにお戻しいたしますし、もしかすると落ちがあるといけませんから、もう一度慎重に見ていただいてコメントを出したいと思います。コメントの回答が戻ってきてから、後でまた最終的な審査にしたいと思います。

今日は、これで終わりにしたいと思いますが、事務局の方から何か、その他のことで。

○木下課長補佐 次回は、多分、今年最後になると思います。12月14日の水曜日の2時からでお願いいたします。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。それでは、今日の第38回専門調査会はこれで終わりにいたします。