

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第二部会 第6回会合議事録

1. 日時 平成18年11月20日(月) 14:37～17:37

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(カズサホス、フルフェノクスロン及びオキシリニック酸)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)

小澤座長、江馬専門委員、津田(修)専門委員、吉田専門委員

(他部会からの出席委員)

鈴木調査会座長、三枝専門委員、柳井専門委員、山手専門委員

(食品安全委員会委員)

長尾委員、野村委員、本間委員、見上委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、國枝評価課長、中山評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官

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 カズサホス安全性評価資料(非公表)
- 資料3 フルフェノクスロン安全性評価資料(非公表)
- 資料4 オキシリニック酸安全性評価資料(非公表)

6. 議事内容

○都築課長補佐 それでは、ただいまから第6回「農薬専門調査会総合評価第二部会」を開催いたします。

本日は、総合評価第二部会専門委員9名のうち4名の専門委員が御出席されております。

また、親委員会から長尾委員、見上委員、野村委員、本間委員に農薬専門調査会幹事会より鈴木専門調査会座長、三枝専門委員、柳井専門委員、山手専門委員にも御出席いただいております。

更に関係省庁から、オブザーバーとして厚生労働省、農林水産省、環境省の担当の方も出席しておりますので、あらかじめ御報告申し上げます。

○小澤座長 ありがとうございます。それでは、本日の議事を始めたいと思います。

本日の議題はカズサホス、フルフェノクスロン及びオキシロニック酸でございます。

開催通知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、よろしく願いいたします。

まず、事務局から資料の確認をお願いいたします。

○都築課長補佐 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、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「カズサホス評価書（案）たたき台」。

資料 3 として「フルフェノクスロン評価書（案）たたき台」。

資料 4 として「オキシロニック酸評価書（案）たたき台」を配付させていただいております。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。資料が多くなっておりますけれども、各委員、大丈夫でございましょうか。

それでは、審議に入らせていただきます。

本日は、鈴木専門調査会座長、三枝専門委員、柳井専門委員、山手専門委員にそれぞれ御出席いただいております。それぞれの委員におかれましても審議に御参加いただき、御専門の立場から御発言をよろしく願いいたします。

まず、農薬カズサホスの食品健康影響評価について始めさせていただきます。経緯を含めて事務局より御説明いただけますでしょうか。

○都築課長補佐 カズサホスにつきましては、一度当調査会で御審議をいただいております。平成 17 年 6 月 30 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用拡大申請がなされまして、平成 18 年 7 月 18 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。

適用申請されている作物は、大豆、枝豆、しそ等です。

予備の生データで、必要なファイルがございましたらお申し付けください。以上です。

○小澤座長 では、カズサホスの審議を始めたいと思います。

先ほど説明がございましたように、適用拡大に当たりまして提出された資料は、作物残留に関するものでございますが、本日、石井専門委員が欠席でいらっしゃいますので、事務局より御説明をお願いしたいと思います。恐れ入りますが、よろしく願いいたします。

○都築課長補佐 まず、作物関係のところを御説明申し上げる前に、評価書の3ページを開いていただけますでしょうか。中ほどにアンダーラインを引いてある部分があるんですが、第2版関連「2006年7月4日 農林水産省より、厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼」となされております。通常、ここに農薬登録申請がなされた日付けと作物名が書いてあるんですけども、この剤につきましては、適用拡大申請が1枚の書類で複数なされておまして、どの日付けで、どの作物が依頼されているかというのは、公文書上判然としないところがございますので、できましたら、このような書き方にさせていただいて、今後もより正確を期すために、お認めいただければ、こういった書き方に全体を改めさせていただきたいと考えておりますが、いかがでしょうか。

○鈴木調査会座長 今日にちの表記のことなんですが、過去のものもはっきりしない日付けのものがあって、それを含めて直すという意味ですか。

○都築課長補佐 できましたら、今後、評価書を書き直すものについて、審議に上がった段階で過去までさかのぼってどんどん直していく、そうしたいと思っています。

○鈴木調査会座長 わかりました。

○小澤座長 よろしゅうございますでしょうか。そうしましたら作物残留に進ませていただきたいと思います。よろしく願い申し上げます。

○都築課長補佐 その前に、ちょっと誤植を修正したいんですけども、6ページの真ん中の分子式、 $C_{10}H_{23}O_2PS$ と書いてあるんですけども、硫黄の元素が2つ構造式中にございますので、一番最後のところに2を書き足していただけますでしょうか。すみません。

○日野事務局次長 分子量が100ぐらい多いようにも思うんです。

○都築課長補佐 確認して、間違いであれば修正したいと思います。すみません。

○小澤座長 よろしく願います。

○都築課長補佐 それでは、作物残留のところについて御説明させていただきます。石井委員からのコメントが15ページにございます。

15ページの下段「◎ 石井委員より」ということで、四角に囲んであります。カズサホスの土壤中半減期は長いものではないが、散布量が多いために土壤中の初期残留濃度は約7ppmとなる、180日後でも1ppmの前後の残留が認められる。全体としての半減期は初期の急速な減衰により、数十日であるが、後半の分解速度は遅くなり、計算はしていないが、目算では半減期は90日程度になるようである。

このため、作物によっては収穫期にも土壤中に本剤に残留しているようである。このため、極めて低濃度ではあるが、本剤が可食部から検出されているものがある。適用作物については残留程度が既知であるので問題はないが、100日程度で後作に植える作物の選択には注意を要する。適用外作物については本剤の残留濃度が0.01ppmを超えることがないことを確認することが肝要である。

これは、私どもの評価に関連するというよりは、管理の問題かと思っておりますので、この場でこういうテークノートをしたということで、きっと管理機関の方は、後ろもオブザーバ

一に農林水産省が来ておりますので承知いただけるものと思います。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。今の石井専門委員の意見の取扱いは、今、述べられたようにさせていただきたいと存じます。

この剤につきましては、毒性関係については追加のデータなどは上がってきておりませんが、ほかの先生方から、何か本剤について特段の意見がございましたら、よろしくお願ひ申し上げます。

いかがでございましょうか。よろしいですか。

どうやらよろしいようでございますので、本剤につきましては、評価書たたき台 30 ページに各試験における無毒性量ということで、表 24 にまとめられております。

そういたしますと、本日、特に修正その他もございません。石井専門委員からのコメントがあったのみでございますので、本日の審議を踏まえまして、カズサホスの 1 日摂取許容量、ADI につきまして、評価書たたき台 31 ページにございますように、これはラット 2 世代繁殖試験、混餌投与による無毒性量 0.025mg/kg 体重/日、これを安全係数の 100 で除しまして、ADI は 0.00025mg/kg 体重/日と設定することを農薬専門調査会の審議結果といたしたいと思ひます。

これでよろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小澤座長 ありがとうございます。今後の進め方について、事務局から御説明をよろしくお願ひいたします。

○都築課長補佐 本日、ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果の案といたしまして、農薬専門調査会幹事会に報告する予定です。評価書につきましては、所要の修正を加えまして幹事会に提出したいと思ひます。

○小澤座長 それでは、そのようによろしくお願ひいたします。

それでは、次の審議剤に移らせていただきます。農薬フルフェノクスロンの食品健康影響評価について開始いたします。

まず、本剤の経緯を含めて事務局より御説明いただけますでしょうか。

○都築課長補佐 フルフェノクスロンにつきましては、農薬取締法に基づく適用拡大申請がされておまして、平成 16 年 8 月 3 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。適用申請されている作物は大豆、枝豆等です。

平成 16 年 9 月 1 日の農薬専門調査会第 16 回会合の審議を踏まえまして、本年 7 月 24 日に追加資料が提出されました。今回が 2 回目の審議となります。

また、本剤は、いわゆるポジティブリスト制度導入のための暫定基準が厚生労働省より告示されておまして、この基準につきましても、平成 18 年 7 月 18 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されておます。

暫定基準が設定された剤については、基本的に確認評価部会で審議するということにな

っているんですが、この剤につきましては、旧体制の農薬専門調査会で先生方に見ていただいておりますので、引き続き総合評価部会で審議いただきたいと思っております。

農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の先生から事前に意見をいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

評価資料につきましては、事前に先生方に送付しておりますので、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。

また、予備の生データのフルセットをそちらのテーブルに並べておりますので、必要なファイルがございましたら、お申し付けください。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。それでは、フルフェノクスロンの審議を始めたいと思っております。

追加資料要求事項は、全部で 11 項目ございます。1 項目目が動物代謝関連のもので、ほかは毒性関係でございます。

まず、動物代謝関連のコメントでございますけれども、評価書たたき台の 11 ページ、追加資料要求事項、これは私から出たものであります。

マウス、ラット、イヌの肝細胞画分における *in vitro* 代謝試験ということで試験が行われておりましたけれども、薬物代謝酵素の反応を見る場合には、基質あるいはコファクターのようなものがある場合には、そういったものを一番最後に加えて、その瞬間を反応スタートとしまして、反応を、ある場合にはアルコール、ある場合には強い酸などを加えまして、酵素を失活させて停止させる。その後、目的の代謝物の量を測定するという方法を一般的には取ります。

ところが、この試験の結果が提出されておりましたときには、明らかに酵素の失活に失敗して評価できないということが見て取れましたので、再試験をお願いしたものでございます。

そうしましたところ、回答に書かれておりますが、確かに酵素の失活に失敗していて、本来なら代謝物が出ないものに関しても代謝物が認められてしまったということが既提出の試験で失敗したという理由というか、明らかに失敗しているということがわかったわけでありまして。

そのことについて、回答の 3 行目のところに既提出の試験ではすべての動物種の活性系及び不活性化系に同程度の親化合物と代謝物が認められてしまったということでもあります。

そういうことで指摘をしたわけですが、回答の初めのところから、マウス、ラット、イヌの肝ミクロゾーム及び S9 画分を用いて *in vitro* の代謝試験を再試験していただきました。その結果、すべての動物種で代謝物は認められず親化合物のみが検出された。それから、熱不活性化の対照にも代謝物が認められなかったということになりまして、原因は反応停止に用いたトリクロロ酢酸、最初の失敗したという時点では、トリクロロ酢酸が非酵素的にフルフェノクスロン、つまり原薬を分解してしまったために、あたかも代謝物が

生成したように見て取れてしまったということでもあります。

今回は、反応停止液にアセトンを使うということで、その問題を回避して、今回の試験はうまくいったということでございます。そういうことを確認いたしましたので、この回答を了承いたします。動物代謝のことに関する回答は、これでよろしいかと思えます。

それでは、追加資料要求事項の 2 番目というのが、評価書たたき台の 21 ページにあります。

ここは、高木専門委員からラットを用いた亜急性毒性を始め、多くの試験において飼料にビタミン K を添加した理由について詳細に説明した資料を提出することとございまして、ビタミン K の必要量が不足であるであることを経験上確認していたということを確認した回答がまいりました。

また、このビタミン K の添加が試験の結果に影響を及ぼすものではないという回答も付いております。

その回答を御覧になって高木委員から回答を了承するというところとございまして、次の追加資料要求事項 3 に移ってよろしいかと思えますが、ほかの委員の方から何か御意見はございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、追加資料要求事項 3、これは廣瀬専門委員からということではありますが、ラットを用いた亜急性毒性試験の肝重量の増加に関する考察について、根拠が不明確であることから削除することということとあります。そういう御指摘に対して申請者らは、不明確な部分を削除し、更に記述を改めております。ということで、この回答を了承しますというお答えを廣瀬専門委員からいただいております。

ほかの先生方、これでよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○小澤座長 ありがとうございます。そうしますと、追加資料要求事項の 4 番。これはたたき台の 26 ページにあります。これは、廣瀬専門委員、吉田専門委員の両専門委員からいただいた追加資料要求でございます。

これにつきましては、ラットを用いた発がん性試験における 50,000ppm 投与群の雄で認められた好塩基性病巣について、変異細胞巢の可能性も考えられることから、病変を確認できる資料を提出してくださいということで、回答がまいりました。

これに関して、まず、吉田先生、いかがでございますか。

○吉田専門委員 申し上げます。今、座長がおっしゃったような好塩基性病巣というものがよくわからなかったといえますか、非常に病理用語の訳が前回は不明確でありまして、何を示しているのかわからなかったというのが、この抄録の特徴としてございましたので、恐らくこれはこの回答に書いてありますような好塩基性変異細胞巢を指しているようだと思ったのですが、確認をしてもらいました。

その結果、この回答にありますように、非常に訳がよくなかった好塩基性病巣につきましては、Focus または foci of cellular alteration、日本語訳では好塩基性変異細胞巢を

更に細分類していただきまして、**basophilic、eosinophilic、mixed cell type、vacuolated**としていただきましたので、この内容については了承したいと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。この内容についてはということですが、ほかに何かポイントがございますか。

○吉田専門委員 これに関連いたしまして、少し飛ぶのですが、回答⑨が病理用語を全体に見直して訂正してくださいというところだったんですが、こちらについても抄録を拝見する限り訂正されているようなので、内容は飛びますが、⑨についても了承したいと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。廣瀬先生から回答に対する御意見をちょうだいしております。それによりますと、**50,000ppm** 群における好塩基性変異細胞巢の発生頻度の増加を申請者らは対照群で単核球性白血病の発生頻度が高かったために、この群における好塩基性変異細胞巢の診断が困難となり、見かけ上増加したと考察している点は、少し納得できかねるという意見をいただいております。

しかしながら、更に廣瀬専門委員からは追加の御意見をいただきまして、ここで見られている毒性でございますけれども、最小毒性量が **2290mg/kg** 体重/日、それに対して **NOAEL** が **218**、その下になってございます。

評価書たたき台の 41 ページ辺りに各試験における無毒性量という表がございまして、**ADI** を設定するに当たって問題になる毒性の用量は **3.3mg/kg** 体重/日、あるいは **3.7mg/kg** 体重/日というかなり低い用量のところの問題になっております。

ということを考えに入れますと、申請者の回答に対する廣瀬専門委員の付加的な意見を事務局から伝達していただき、それに対して適切な回答あるいは修文がしていただければ回答を認めたいという、言わば条件付きであるということを伝達されております。そのように進めていただきたいと思いますが、いかがでございますでしょうか。事務局、よろしいですか。

どうぞ。

○吉田専門委員 廣瀬先生の御意見はもっともなんですけど、今回増えましたのは、好塩基性の変異細胞巢でして、これは直接一般的には肝細胞腫瘍に結び付くことは少ないとされているので、私は恐らくあまり今回の問題にはならないかなと意見を持っておりますので、付け加えたいと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。それでは、ここは廣瀬専門委員、事務局、また必要とあれば、ほかの毒性の先生との合議の上で決めていただきたいと存じます。よろしく願いいたします。

ほかによろしければ、追加資料要求事項の **5** に進みたいと思います。**29** ページでございます。

これは、今日御欠席でいらっしゃいますが、石井専門委員と鈴木調査会座長からいただきました要求事項でございます。

マウスを用いて実施された2つの発がん性試験の結果の違いを整理するために、これらの試験で用いられた検体の製造方法、ロットナンバー、純度、不純物及び保存方法に係る詳細データを提出してくださいということですが、回答として、全く同じバッチを用いていると、端的に申し上げればそういうことになります。

更に、2つの試験の間、サンプルは分解されずに安定であったという答えが来まして、石井専門委員から回答を了承しますということですが。

鈴木先生、これはよろしゅうございますか。

○鈴木調査会座長 はい。

○小澤座長 ありがとうございます。ということで、これは了承ということで、続きまして、追加資料要求事項の6番。これは廣瀬専門委員並びに事務局からであります。

マウスを用いて実施された発がん性試験、1990年で認められた肝及び脾臓の血管肉腫と血管腫についての背景データを提出してください。なお、抄録の137ページ及び131から135ページの表に不整合が認められるので適切に対応してくださいということであり、回答が出てきておりました、これはNTPの背景データを用いた。このデータは豊富であり、信頼性が最も高いと思われるから、それを用いたというのが理由であります。

それから、病理組織学的検査について報告書発行後に、低用量群及び中間用量群の追加の検査が実施され、93年にアmendメントが発行されていたことが確認された。これを入れて全面的に表を改めたとございます。

主要な非腫瘍性病変については、変更はありませんということで、この回答は廣瀬専門委員から了承されております。

事務局はいかがですか。よろしいですか。

○都築課長補佐 はい、問題ありません。

○小澤座長 ありがとうございます。それでは、追加資料要求事項7へ続きます。

これは、鈴木調査会座長、廣瀬専門委員、吉田専門委員、高木専門委員からということで、マウスを用いて実施された2つの発がん性試験の結果に大きな差があることから、マウス肝を標的とした中期二段階発がん性試験を実施し、肝における発がん性を確認するための資料を提出してくださいとございます。

これは、まず、吉田先生の御意見を伺いたいと思いますが、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 まず、回答資料の6にありますように、バッチが同じであるということです。1つ目のマウスの試験は、最高用量群が50,000ppmで、2つ目が10,000ppmという低い用量で行われております。

1つ目の試験の50,000ppmでは、肝腫瘍の発生が認められ、10,000ppmでは認められなかったということから、5倍の差はあるのですが、なぜだろうということで質問いたしましたが、まず、高木専門委員もおっしゃっているようにバッチが同じであるということと、こういう結果ですし、更にほかにも出てまいります、実施機関が既に閉鎖されておりますので、ここの試験をそれ以上のことはなかなか聞きづらいかと思いますので、そう

いう結果だったということをお納得せざるを得ないかと思ひます。

ある意味では、用量が違ひますので、そういうことかなというように思ひますので、この回答を了承したいと思ひます。これ以上の中期二段階発がん性試験も私は必要ないかと思ひます。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。ここには書かれておりませんが、高木専門委員からの意見もいただいております、これは1回目に出て、2回目は出ないという不一致があったわけですが、同じ検体を2つの実験で用いており、なおかつ安定であるということであれば、これは問題ないと認めますということになります。

それから、これに関しましては、事務局からEPAのファクトシートを配付いただきました。それを御覧になって廣瀬先生からは、ファクトシートでも実は結論づけられておりますけれども、これは人に対する特段の発がん性を問題にする必要はない。ノット・ライクリー・トゥ・ビー・カルシノジェニック・トゥ・ヒューマンズという結論になっておりますので、それを了承いたしますという御意見をいただいております。

それから、廣瀬専門委員からは若干の修文がありますけれども、これは事務局との間で修文を調整して、基本的には認めるので修文をしながら進めたいということをお伺いしております。

ということで、次の追加要求事項8、これは貧血に関することだと思ひますけれども、これは吉田専門委員からということで、貧血に関する所見について、下記資料を提出し、貧血についての総合的な考察を求めていただいたものであります。

それでは、説明をお願いいたします。

○吉田専門委員 本剤は、ラット及びマウスと共通した毒性といたしまして、溶血性貧血が認められまして、メトヘモグロビンあるいはハプトグロビンの変化が認められました。それに関しまして、全体的に考察していただきたいということで、追加資料の要求をいたしました。

まず、①ですが、一番低い用量であります50ppm以上でメトヘモグロビンの増加が認められたのですが、これが投与の影響としなかった理由を考察してくださいと申し上げたところ、回答では測定機器のことが書かれておまして、測定機器の精度、読みますが「使用した測定機器の精度を下回っており測定値の正確さに疑問がもたれた」ということになっております。

まず、①につきましては、たしか前回も一度お伺いしていると思ひますし、拝見する限り、これ以上の回答を得ることは難しいと思ひますので、そういたしますと、今度は50ppm以上の全群に認められたんですが、メトヘモグロビンの増加はやはりなんらかの測定上で増加したもので、投与の影響とするのは難しいのかなと考えざるを得ないかなというように考えております。 いっぱい質問してしまったんですが、次がマウスでもメトヘモグロビン等の溶血は認められていないのに、溶血性貧血であるという理由ということで御

質問いたしました。

その回答としましては、まず、血漿ビリルビンの増加が認められたこと。しかし、肝臓でのビリルビンが増加したような所見はなかったことから、血漿ビリルビンの増加は赤血球の破壊増大によるものと考え、溶血性貧血としましたということです。

共通して溶血性貧血が出ておりますので、それでいいのかなと、ちょっと後ろ向きなのですが、これについても了承したいと思います。

③も同様の質問ですが、マウスの亜急性試験について、総ビリルビンの増加を溶血によるとしているが、貧血のない雌でも総ビリルビンが増加している理由を考察した資料をお願いしますということでした。

その回答といたしましては、評価書たたき台案の 31 ページに移りますが、できればここだけにスポットを当てて、こういう理由なので、ビリルビンの増加は取りませんでしたということを御回答いただければよかったです、全体的な溶血性貧血に対するコメントになっております。これについては全体的に溶血性貧血が起きているということ自体はいいんですけども。このビリルビンだけはもう一度口頭回答でもいただければと思っております。

○小澤座長 ありがとうございます。一つずつでよろしいですか。

○吉田専門委員 はい。

○小澤座長 この件に関しましては、廣瀬先生からも御意見をちょうだいしております。ビリルビンが上昇しているということは、肝臓でのビリルビンの UDP グルクロン酸抱合化、次いで胆汁中への排泄をされるということか、あるいは脾臓由来のビリルビン量が多くなるか、この 2 つが考えられるわけですけども、どちらもそれを説明するデータがない。脾臓にも特段の病変がないということで、廣瀬専門委員の御意見というのは、ビリルビンの測定方法に関しては問題はないのだろうかと考えるべきなのかということですが、貧血とビリルビンをここで結び付けるということは、この剤の貧血とビリルビンとを結び付けるということは、実はあまりよろしくないのではないかという考え方もあるのではないかと思うんですが、そのように考えれば、いかがでございますか。

○吉田専門委員 確かに無視することができないような、例えば雌では最低用量から 20 % 程度上がっていますし、雄では約倍近く上がっているものも多いので、この件だけに関してコメントをしていただければと思います。すべての用量できれいに用量依存性に上がっていますので、やはり何らかのコメントをここに加えませんか、特にこの剤が全く貧血のなかったものならばよろしいんですけども、そうではないので。やはりこのことに関して、今、小澤先生がおっしゃったように、測定方法のことからも含めて回答をいただければと思います。

○小澤座長 わかりました。更に廣瀬専門委員の御意見は、測定方法ということもビリルビンに関しては考えられるんですが、貧血のはっきり見られたという用量は、先ほど ADI の設定根拠の用量との関連ということで考えると、やはりこれは高いので、これをもって

差し戻しをして、もう一度データを取ってこいと、そこまでするには当たらないという御意見でした。

吉田先生の今の御意見と総合して、ビリルビンの増加が確かにあったんだが、ビリルビンは毒性として取らないという理由を申請者から回答してほしいという内容でよろしいですか。

○吉田専門委員 はい。

○小澤座長 そうなりますと、これは ADI 設定に関して影響するというふうには申請者には伝達しないけれども、ビリルビンのことに関してのみ回答してほしいということで、これは事務局と吉田専門委員及び廣瀬専門委員並びに申請者とのやりとりで整備をしていただくということよろしいですか。

ほかの毒性の先生方、御意見が何かございましたらいただきたいと思いますが、よろしければ、8 の④に進ませていただきたいと思います。

吉田先生、よろしくをお願いします。

○吉田専門委員 申し上げます。④は、イヌの亜急性毒性試験で、大腿骨の骨髄に黄色色素沈着あるいは慢性毒性試験で骨髄の色素沈着の色素について、それは何でしょうかということでお伺いしました。

結論としましては、ヘモジデリンであったということで、内容を了承したいと思います。

続きまして、⑤のラットで認められた貧血が慢性毒性あるいは発がん性ではあまり明らかにならなかったのはなぜでしょうかというように質問いたしましたところ、回答では、この回答にありますように、幾つかの項目で投与に有意差のある変化が 2 試験における対照群の値の範囲であることが確認され、貧血はいずれも軽度であることが考えられた等々記載しておりますので、回答資料案も拝見しましたが、やはり 2 年経つとだんだん明らかではなくなるということがわかりましたので、内容を了承したいと思います。

引き続きまして⑥ですが、今度は各試験で脾臓重量が変化しておりまして、増加するものもあり、減少したものもありましたので、それぞれについてどのように考えるかということをお伺いしました。

これにつきましてもそれぞれにつきまして回答資料でコメントされておりましたので、了承したいと思います。いずれにしろ脾臓の動きというのは、やはり何らかの代償反応としてあったということですので、了承したいと思います。

⑦ですが、これも先ほどの⑥とほぼ同じような内容の質問です。回答といたしましても、同じような内容になっておりますので、これにつきましても了承したいと思います。

○小澤座長 ほかの委員の先生からよろしければ、次に進ませていただきたいと思いますが、では、お願いします。

○吉田専門委員 そういたしますと、ラットの最高用量群で認められた骨髄の塗抹標本において、塗抹標本では正常赤芽球が認められた一方、血液学的検査では正常赤芽球の減少が認められるということは、一般的に考えますと、血液塗抹でも正常赤芽球が増加しても

いいのではないかと思いましたが、御質問しました。

正常赤芽球ということのとらえ方が私とは違っておりましたので、説明をしてくださいましたので、この内容で了承したいと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。次をお願いします。

○吉田専門委員 次は、各試験についてメトヘモグロビンの測定方法とスルフォヘモグロビンの生成の可能性について再考察してくださいということでした。

それにつきましても、方法等を記載してくださいましたので、この内容で了承したいと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。そうしますと、8個を整理しますと、やはりビリルビンのところだけ問題が出てまいりましたけれども、先ほどのような次第で、廣瀬専門委員、吉田専門委員、申請者の間で、勿論事務局を交えて調整をいただくということで、よろしくお願いいたします。

以上を踏まえて、⑩で総合的に貧血に関する考察をしてくださいということで回答が来たわけでございます。

これも吉田先生、お願いいたします。

○吉田専門委員 最後に総合考察をしていただきました。最初の回答、評価書案の33ページになりますが、ここになぜこういうのが起きたのかという原因と種差等々について書かれておりましたので、どういう貧血だったかということが2段目にも書かれております。ヒトではどうかということも考察されておりましたので、最後の3行だけ読みますが「よって、貧血に関連したラット、マウス及びイヌの全てにおける無毒性量はイヌの52週間投与試験における100ppm（雄；3.5mg/kg、雌；3.8mg/kg）であり、ヒトに対する貧血の危険性は十分に回避することが担保できると考えられる」と結論づけております。これについてもきちんと説明されておりますので、この内容を了承したいと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。ということで、項目8の貧血に関するまとめがきちんとされているということでございます。

ほかの先生、貧血に関してよろしゅうございましょうか。

（「はい」と声あり）

○小澤座長 それでは、追加資料要求事項の9が病理用語のことではありますが、よろしくをお願いします。

○吉田専門委員 これについても、先ほど申し上げましたが、前回あまりによくわからない訳語で、原文は間違っていなかったのですが、訳に誤りがありましたので、全面的に改正をお願いしましたところ、抄録に関しましてはきちんと直されているようですので、了承したいと思います。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。吉田専門委員からは了承いただいたということですが、廣瀬専門委員から、まだもう少し不適切な所見名が認められるということで、具体的

に幾つかの項目について示していただいております。

したがって、これについてはもう少し信頼できる病理学者に見てもらってほしいという御意見をいただきましたので、これも大変手間で恐縮ではありますが、やはりここは廣瀬専門委員の御意見をよく伺いながら事務局を交えて調整をいただきたいと思いますと思いますが、それでよろしいですか。

○都築課長補佐 はい。

○小澤座長 それでは、よろしく願いいたします。

○都築課長補佐 これも ADI の設定には影響しないということで考えてよろしいですか。

○小澤座長 廣瀬専門委員からはそのように伺っております。

それでは、次の 35 ページに高木専門委員からの追加資料要求事項、これは項目 10 が出ております。

ラットを用いた催奇形性試験におけるコメントであります、1000mg/kg 体重/日投与群の胎児で増加が認められた大動脈弓からの血管の分岐パターンということで、この分岐パターンの出現について、有意差検定あるいは統計検定をもう一度やり直してくださいというコメントをいただきまして、申請者らは、これに対して再検定を行っております。

結論としては、変異の発生率に統計学的な有意差はないということで、観察された変異というのは軽度でラットで一般的に認められる自然発生的なものであるということ。したがって、フルフェノクスロン投与に関連するものではないと判断されたという回答を高木専門委員から了承するということでしたので、これはこれでよろしいかと思っております。

続きまして、追加資料要求事項 11、37 ページでございますが、これは遺伝毒性に関する追加資料要求でございます。

原体の細菌を用いた復帰突然変異試験において、陽性対照の使い方が不適切であるので、再試験を実施してくださいとあります。適切な陽性対照を用いて復帰突然変異原性試験を実施し直したということとあります。

結果として、S9mix、代謝活性化の存在下及び非存在下ともに陰性であり、復帰変異誘発性はなしということであった。この回答を了承しますと、両委員より意見をいただきました。

太田専門委員より、遺伝毒性はないという結論に変更はありませんということですが、若干の修正が必要と思われるので、少し修正を加えてくださったようであります。

以上でございますが、11 項目の追加資料要求及びその回答について、各先生から何か御意見がございましたらいただきたいと思いますと思いますが、いかがでしょうか。よろしゅうございますでしょうか。

そういたしますと、ADI 設定に影響を及ぼさないわけではありますが、更に修文、それから用語の使用が適切かどうか、若干の検討事項がありますので、これは事務局にお助けをいただいで調整をするということになりましたが、各委員、特にコメント、追加資料要求をいただいた委員からは、ADI の設定には影響を及ぼさないの、ADI を設定してくだ

さいという御意見をいただいておりますので、ADI の設定に進みたいと存じます。

評価書たたき台 41 ページ、表 33 に各試験における無毒性量及び最小毒性量ということで、一覧に載っております。

それを見てもみますと、まず、表の一番上にあるラット 90 日間亜急性毒性試験は混餌投与で無毒性量が 3.3mg/kg 体重/日とございます。これが 1 つの案かと思いますが、もう一つ、より長期の投与で一番下になりますけれども、イヌの 1 年間の慢性毒性試験というのがございまして、これが混餌投与で 3.7mg/kg 体重/日、これが無毒性量ということになります。そうしますと、これを 1 案としますと、ADI は安全係数 100 を取らないという特段の理由はないということから、安全係数 100 としますと、0.037mg/kg 体重/日というのが 1 案となります。

第 2 案、ラットの 90 日間亜急性毒性試験で得られました無毒性量 3.3mg/kg 体重/日、これを取りまして安全係数をやはり 100 といたしますと、0.033mg/kg 体重/日、このようになっております。

ここでラットの 2 年間の慢性毒性発がん性試験、これは表 33 の上から 3 段目でございますけれども、ここでは無毒性量が 22.0mg/kg 体重/日となっております。

そうしますと、長期投与で 22 という値が出ておりますが、イヌ及びラットのもっと短期の投与で 3.7 及び 3.3 という値が出ているということで、これはより安全な方向になっておる値であります。

この 2 つの案からより長期の投与であるイヌの 1 年間の慢性毒性試験の結果に基づいて、1 日摂取許容量 ADI は 0.037mg/kg 体重/日と設定することでよろしいでしょうかという点を少し議論をさせていただきたいと思えます。

毒性の先生、いかがでございませうでしょうか。

吉田先生、いいですか。

○吉田専門委員 恐らくラットの 90 日におきましては、長期にわたると貧血ということがあまり明らかではなくなったということが 1 つの根拠として挙げられると思えます。

評価書たたき台案の 20 ページのラットの 90 日で認められた毒性所見、表 13 を御覧いただきたいんですが、これで見ますと、ここでは 50ppm でメトヘモグロビン増加と書いてありますが、これは恐らく測定のことということになりますと、ここが消えてまいりますので、ここが明らかな毒性所見はなしということになります。

上の雄では 50ppm でも毒性所見がなく、雌で見られた変化というのが、赤血球の増加と貧血に関する軽度な変化ということになりますので、私としてはイヌの 1 年がよろしいのではないかと思うんですが、その辺りは血液生化学にお詳しい津田先生の御意見を聞いてはいかがかなと思えます。

○小澤座長 ありがとうございます。それでは、津田先生、この点、いかがでございませうか。

○津田（修）専門委員 最初から詳しくここに加わっていなかったこともあって、勘違い

しているかもしれませんが、片方がラットですね。片方がイヌということ、その点はどのように考えて議論されたのでしょうか。

○吉田専門委員 実を言いますと、この貧血に関してはイヌが、最後の貧血の総合考察のところにもありますように、イヌが一番感受性が高いということにはなっておりますので、イヌでこのような変化が、このドーズが無毒性量でということは、ラットに比べて貧血に関してはより安全な方向かなというようには思うんです。

○津田（修）専門委員 ちょっと待ってください。もう一回お聞きしますけれども、ラットで、今の表の13で出た、例えばヘモグロビン濃度の減少、それはずっと上の方まで貧血としてある、これは事実としてとらえているわけですね。ここは少なくともラットで3ヵ月やったときの毒性量ですね。その下のメトヘモグロビンの増加は意味がないとして切ったというときに、こういうNOAELが出るわけですが、それでイヌと比べたときに問題になるのは、1年の慢毒で非常に濃度が近いんですけども、ここでは10、100と非常に広い範囲で取っていますね。ここで例えば80とか60でも出ないということですか。

○吉田専門委員 イヌの結果につきましては、たたき台案の表17に90日の結果が、表20に慢毒での結果が出ているんですけども、500未満では出ていない。慢毒でも100では両方とも出ないということになります。

○鈴木調査会座長 非常にややこしいんですね。血液毒性のところというのは、1つは非常に反応性が高く、最初のうちに、どうも貧血の所見みたいなものが出てくるんですけども、適応的な変化を起こしてしまっ、長期になると消えてしまうことがある。

そのような場合にどの時点を持って毒性と取るのか、長期になったら消えるんだから問題ないと見るのか。

もう一つは、種差の問題というのは非常に大きくて、今回のもイヌで非常に感受性が高いということがあって、それが例えば33ページのところにもあると思うんですけども、イヌのNアセチル化酵素の欠損の話からメトヘモグロビンが増えるというようなことがあって、さてそうするとということになってくるわけですが、本当は人間の場合はどちらの型になるんですかね、それがわからないんです。

安全の問題から考えると、イヌのより長期の毒性のところ、しかも感受性の高いイヌの話のところ、設定されているNOAELをとりあえず、取っておけば、そう問題はなからうということにはなるんですが、結構難しい。

実は、先週末にNIEHSからドクター・グレッグという方が来られて、ちょうどこの話をされたので聞いたんですけども、結局答えられない。世界的に見てどこがNOAELになるのか、どこがLOAELになるのかというのは非常に難しいねとおっしゃるだけで結論が出てこないという状況もあるので、ここはプラクティカルに考えるしかないのかなと思っております。

○津田（修）専門委員 今までの経緯はわかりました。

私たちは、一般的な常識で考えて、プラクティカルに考えた場合に、その値が意味を持たなくなるとか、そういうことではなくて、非常に微妙な場合には、原則に従って、一番強く出たものを採用して、それに対して通常の安全係数をかけるということが安全サイドに見るということで、私はよろしいのではないかと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。やはり安全サイドで見ようということ、実際的であるかどうかということに重きを置きまして、私は先ほど 2 案を述べてしまったんですけども、これは途中の議論でメトヘモグロビンのところは、これは取らないということになっていたので、ますます 1 案でよろしいかということになるわけです。

そういった本日の議論を踏まえまして、ADI を 0.037mg/kg 体重/ 日と設定することを農薬専門調査会の審議結果といたしたいと存じます。

○津田（修）専門委員 0.033 ですか。

○小澤座長 これは 0.037 です。今回はイヌの結果を取ることによって審議結果としたいと思います。よろしゅうございますか。

○津田（修）専門委員 そっちを取るんですか。

○小澤座長 そうです。0.033 は、先ほどの吉田専門委員の御指摘によって、表 13 の 50 ppm、メトヘモグロビン増加というのは、これは測定に問題があって根拠なしですね。違いますか。

○吉田専門委員 そうなんです。これはそれを既に含んだ値ではないですか。

○津田（修）専門委員 これは NOAEL ですね。すみません。そうすると案 2 になってしまうのか。

私の判断が間違っていなければ、一応、イヌの 1 年とラットの 3 ヶ月というので値に違いがあって、いろんなことから考えてイヌでいいじゃないかという考えもあると思いますけれども、これをラットで出ているということで、明確にそれが言い切れない以上は、安全サイドを見て、しかも 3.7 を 3.3 にしても、プラクティカルにあまり大きな影響がないので、それにこだわらずに、安全サイドで 3.3 にしたらいかがでしょうかというのが私の意見です。

○鈴木調査会座長 私は違って、それはなぜかという、ラットの 90 日亜急性試験というのと、2 年の発がん試験、慢性毒性試験等々があって、しかも 90 日の亜急性のときのドーズ設定を見ていくと、LOAEL のところが 32.9 あるいは 39 というような数値に対して LOAEL が結構飛んでいる。慢毒になると、もう少し上の方で NOAEL が設定されてくるよというような状況を考えると、これは今までのこういう短期的な問題のところと、長期的な問題のところを考えると、短期でこういう影響があったとしても、恐らく、長期のところの NOAEL というのはもっと高くなるだろう。

それから比べると、イヌの場合は、明らかに 1 年間というような実験であって、LOAEL も 20 より低いようなところで見つかっているもので、こちらの方が、より真の NOAEL に近いのかなというような形で考えると、感受性もイヌの方が高いみたいだし、イヌのデ

ータを取ったらどうですかというのは私の意見です。

○小澤座長 どうぞ。

○江馬専門委員 数値から言えば、3.3 から 3.8 の間、数値は 2 世代繁殖試験でも 3.8 、NOAEL が出ていて、LOAEL が 14.3 という数字が出ていますので、数値はそれほど変わらないだろうと思います。

推定でものを言うのはいけないと思うんです。事実即して、今、鈴木先生がおっしゃったようなことからいうと、2 世代繁殖試験で LOAEL が 14.3、NOAEL が 3.8 という数値が出てくる。どの試験で値を取ったかというのは明確にしないといけないんですか。

○鈴木調査会座長 言われているのは、非常によくわかって、実質的に 90 日亜急性のラット、2 世代繁殖試験のラットのところ、イヌの慢毒、その辺りで用量設定のこともあるけれども、LOAEL 、NOAEL というのは、大体 20~30 ぐらいのところでは LOAEL が出て、ワンランク下のドーズのところでは 4mg ぐらいのところでは NOAEL になる。

そういう意味からすると、どれを取ってもあまりプラクティカルには問題はないんです。だから、本当のことがわからないようなところでいろいろ話すということになると、津田先生が言っているように、いいじゃないか一番低いのを取ってしまえばという理屈も成り立つんです。ここは別にどうってことないから、決着が付かないのであれば、ある意味で多数決みたいな話で決めていただければいいし、一応、どの試験のデータを基にして ADI を決めましたというのは、科学的根拠を示さないといけないので書いておかなければいけないんです。

○江馬専門委員 イヌの 1 年とラットの 90 日、どれほど実質的に違うかという問題がありますね。寿命の問題がありますのでね。イヌで 1 年間、慢性と本当に言えるのかどうかという問題もあって、その期間だけではちょっと解決しようがないと思います。

○鈴木調査会座長 とりあえず、慣行としては 1 年以上のところを、イヌの場合は長期投与で慢性のというふうに言っていて、生涯投与という意味ではないということはコンセンサスになっていると思います。

ラットの 90 日の試験のところではやった場合に、一部安全係数を本当に 100 でいいのという議論が出てきかねない。短いので、過剰の安全係数をかけるべきではないか。それは要らないんだということになると、別の理由をちょっと付けなければならなくて、そのときにより長期の実験でも似たようなレベルにあるからという話で、お話が済めばそれで構わないんですけれども、ちょっとややこしいことが出るかもしれない。

○津田（修）専門委員 先生、確かにこの辺りは難しいというか、同じ種を用いて、同じような実験で、例えば 2 つの実験があって、用量範囲の取り方によって見かけ上 NOAEL が違うような場合には、説明が十分できると思う。

今、違う種の実験を組み合わせながらやっているというのは、やはり少し難しい気がするんです。

先生のおっしゃった亜急性を取った場合に、今度はどうなるかというのは次の段階とし

て、例えば今の亜急性の同じ種で、今度はラットを見たときには強くなっていない。それからイヌにおいて、別の種を使ったときの1年においてもほとんど変わっていないから、この値にそれほど余分に係数をかけることはないだろうということと言えると思うんです。

○鈴木調査会座長 いずれにしても、ややこしいところはよくわからないんだけど、数値の一番低いところを取っても、安全係数100で問題なかろうということ。それで構わないと私も思うんです。

○津田（修）専門委員 そのままかけるか、例えば2倍をかけるかというのは、ここの判断になると思いますけれども、少なくとも亜急性を取った場合には、長期にした場合にもっと強く出るのではないだろうか。その場合、長期の試験が欠如しているような場合には十分に考えなければいけないけれども、長期の実験によってそれ以上強くないということは担保されているんだから、この場合は一番低い亜急性を取ってかけなくて構わないであろう、こういっていいんじゃないかと私は思います。

○鈴木調査会座長 わかりました。とりあえず、血球の反応なので、ちょっとややこしい話になっているんですが、ほかのエンドポイントで決着が着く場合は、こんなにややこしいことにはならないんですけれども、しょうがないので、今の形でより長期のときに増悪するようなこともないということで、100倍という安全係数で一番低いところを取るということで私も了解します。

○小澤座長 そうなりますと、一番コンセンサスが得られるように思える値は、ラットの亜急性毒性試験の3.3mg/kg体重/日、この無毒性量を根拠として安全係数100で除すということになると思います。それでよろしゅうございますか。

（「はい」と声あり）

○小澤座長 それでは、訂正いたしまして、0.033mg/kg体重/日、これを農薬専門調査会の審議結果といたしたいと思います。

今後の進め方について、事務局より御説明をお願いいたします。

○都築課長補佐 これについても本日ADIの評価をいただきましたので、これを農薬専門調査会審議結果といたしまして、農薬専門調査会幹事会に報告する予定です。

農薬評価書の案と抄録の記載内容につきまして、本日、たくさんの御指摘をいただきましたので、先生方の御指導をいただきながら修正をさせていただきたいと思っております。

また、申請者に対しても、幾つか宿題を出されましたので、それについても申請者に伝えて適切な対応を取っていただくようお願いしたいと思います。

以上です。

○吉田専門委員 この件につきましては、今回、亜急性毒性試験の結果からADIが決まったということで、長期も勘案した上でこれにしたということは、この評価書案のどこかに残るんですね。それは記載されるんですね。

○都築課長補佐 はい。

○吉田専門委員 わかりました。

○小澤座長 よろしいですか。

○吉田専門委員 はい。

○小澤座長 ありがとうございます。それでは、細かい附帯事項が幾つかありましたけれども、それは事務局から、今、述べていただきましたような対応をしていただくということで、よろしく願いいたします。

それでは、本日は、第3剤目が予定されております。オキシソリニック酸でございますけれども、次に入りましてよろしいですか。

○都築課長補佐 休みとかはとらなくていいですか。

○小澤座長 いかがですか。とりますか。

では、よろしいということのようですので、3剤目のオキシソリニック酸の審議に入らせていただきたいと思います。

農薬オキシソリニック酸の食品健康影響評価について審議を開始させていただきます。

それでは、まず、経緯を含めて事務局より御説明いただけますでしょうか。

○都築課長補佐 オキシソリニック酸につきましては、いわゆるポジティブリスト制度導入のための暫定基準が厚生労働省より告示されております。

本剤は、優先評価物質ということに指定されております。これは JECFA において ADI が設定できないというような評価がなされておりますが、こちらについて優先評価物質として評価をお願いしたいと思います。

本剤につきましては、農薬だけではございませんで、動物用医薬品としての用途もございます。食品安全委員会で諮問にかかる説明がなされましたときに、委員会から農薬専門調査会と動物用医薬品専門調査会とそれぞれにおいてリレー方式で審議をしていただきたいということが言われております。

本剤につきましては、農薬としての用途の方が使用量が多いものですから、初めに農薬専門調査会の方で農薬としての観点から ADI を設定いたしまして、次に動物用医薬品専門調査会において、動物用医薬品としての評価をするという流れになるかと思っております。

本剤は、抗菌剤でございますので、農薬としての評価に当たりましては、微生物学的影響というのは特に勘案しないんですけれども、動物用医薬品におきましては、抗菌剤の評価に当たっては、ヒトの腸内細菌叢に与える影響を勘案して、ADI を設定するという評価方法が行われておりますので、私ども農薬専門調査会で評価を終えて、動物用医薬品の評価が行われる際には、そういったデータも勘案した上で ADI の評価がなされることとなるかと思っております。

それで、この剤につきましては、評価書のたたき台につきまして、それぞれの先生方からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。評価資料につきましては、事前に先生方にお送りしておりますので、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。

また、予備の生データのフルセットをそちらのテーブルに並べておりますので、必要な

ファイルがございましたらお申し付けください。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。今、経緯を御説明いただきましたように、微生物学的影響について考慮しなければならないという事情があるということです。

審議の前に、オキシリニック酸につきましては、津田専門委員から急性毒性、亜急性毒性試験の資料作成に従事していらしたという申し出をいただいております。

これにつきましては、特に問題がなければ参加していただきたいと思っておるところでございますが、まずは事情を事務局から説明をしていただきまして、審議を開始した方がよろしいかと思えます。御説明方、よろしく願いいたします。

○都築課長補佐 食品安全委員会では、審議に用いる基のデータを作成した委員に審議に参加していただくかどうかということについて規定を設けております。これは、平成15年10月2日食品安全委員会決定ということで、参考資料としてお配りさせていただいておりでございます。

こちらに1、2、3、4と書いてあるんですが、これの1のところに書いてありますように、審議に用いる資料作成に関与していたとか、研究費を受けていたとか、役員になっていたとか、こういう委員につきましては、議決には参加せずに審議を行っている間、会場から退室するという規定があるんですけれども、ただ、当該委員が、特にそういった審議をしていく上で、委員の発言が必要であるということで、委員会もしくは専門調査会で認めた場合にあっては、当該委員は出席し、意見を述べることができる。ただし、議決には参加できないという規定がございます。

津田先生の現状から考えますと、議決には参加できないけれども、意見を述べることはできるという立場になることと思えますが、いかがでしょうか。

○小澤座長 今、御説明いただきましたけれども、いかがでしょうか。何か特段の御意見がございましたらと思えますが、よろしゅうございますか。

それでは、ただいまの説明のように、議決には参加いただかずに、意見はいただきたいと思えます。

本剤、薬理的にかなり珍しいというか、特徴がありまして、それについて直接観察していらっしゃる津田専門委員の御意見というのは、非常に審議にとって重要かと思えますので、是非よろしく願いしたく存じます。

それでは、よろしければ審議を開始させていただきたいと思えます。まずは動物代謝から御説明申し上げます。

動物代謝の試験の結果は、評価書たたき台6ページから書かれてございます。

まず、第1項目目は、動物体内運命試験であります。その前に上の行に戻りますけれども、オキシリニック酸のフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの。これはフェニル標識体。及び、これは5ページに構造式がございまして、*N*-エチル基の炭素を ^{14}C で標識したものの、エチル標識体と口頭で説明するときにはこうなるかと思えますが、それを用い

て各種運命試験が行われました。放射能濃度及び代謝物濃度は断わりがない場合はオキソリニク酸に換算してございます。代謝物や分解物あるいは検査値等の略称は別紙の 1 及び 2 に示されているということでございます。

早速第 1 項の「(1) 薬物動態試験 (単回投与)」であります、これはエチル体を用いて 10mg/kg 体重で Wistar ラットを用いて実施されております。

これは、投与後 2 時間目に最高となり、6 時間目まではかなり高い血中濃度が維持されているようでありますが、以降、徐々に低下しております。

それから、ここで表 1 に見慣れない単位があつて、非常にわかりにくい単位であります。*で投与量に対する %/g ということなのですが、投与量に対する組織湿重量 1g 当たりの放射エネルギーを百分率で表したと説明されても、落ち着いて考えればわかるんでしょうけれども、非常にびんとこないの、これは $\mu\text{g/g}$ という通常の表示に直していただきますようお願いしたいと思います。

ほかの標識体では、 $\mu\text{g/g}$ ですとか、通常見られる表示が出てまいります。それから %TAR とか後ほど出てまいりますので、そちらでほとんど担保されていると思われま

す。それから、19 行目にエチル標識体を用いて ddY マウスで全身オートラジオグラフィーを実施して、体内動態を調べております。

投与後 24 時間では、消化管内容物や胆のうを除く諸臓器からほぼ消失した。後でも出てくるんですが「骨に 24 時間後においても軽度な残留を認めた」とありますが、もっと長時間骨に残留するという特徴があるようでございます。

胎児にも移行するということですが、これも消失は早い、骨のような臓器を例外としますがということです。

それから反復投与であります、これはエチル標識体を 10mg/kg 体重で Wistar の雄ラットに 1 日 1 回 5 日間反復経口投与をいたしております。

投与期間中は毎日投与 2 時間後の血中放射能濃度を測定しているのですが、濃度は単回投与試験、1 の (1) における投与後 2 時間の値とほぼ同じで推移したとあります。

最終濃度、24 時間及び 48 時間後の放射能濃度は、表 2 に書かれております。こういうことで、非常に反復投与でも最終投与後、速やかに消失しているということをおっしゃ

す。(3) で単位投与での排泄でありますけれども、これは非常に複雑なんですけれども、Wistar ラットにフェニル標識体を低用量及び高用量、10 及び 300mg/kg 体重、それから Wistar ラット並びに ddY マウスにエチル標識体をここに書かれていような低用量群で、それから Wistar ラットのエチル標識体投与、これを高用量投与でやっている。これはいずれも単回経口であります。

表 3 に示されておりますように、尿及び糞中の排泄量が出ております。結論は、対外への排泄は速やかであつて、大部分が投与 48 時間以内に排泄され、性差は少ないという観察結果になっております。

ちょっと飛ばさせていただいて、右の 8 ページの「事務局より」という質問がありまして、エチル標識体 300mg/kg 体重投与試験に関しては、原報にはマウスの排泄試験も記載されていますが、抄録ではマウスの結果について記載されていませんとあります。

何分にも、この実験が 1973 年でしょうか、かなり古い実験であります。より新しい実験がもう少し後に、8 ページから 9 ページにかけての「(6) 体内分布」というところでお済みして、むしろこれを見た方がいいかなということ。

排泄試験のフェニル標識体のデータが、これは表 4 の上側ですけれども、これは比較的新しい試験だと思えますが、こちらで大体担保できますので、エチル標識体の古いデータは削除してしまってもほかのデータで担保できると思えますので、この質問に関しましては、表 3 のエチル標識体の 300 のラット、尿、糞のカラムを削除させていただいて、データは大体読めると私は思います。古いデータを出すよりはいいのではないかと、私はそのように判断いたします。

もう一つ、エチル標識体で、ラット、マウスとだけ書いてあって、性別が書かれていないんですけれども、抄録に少なくともラットの方は雄と書かれていると思います。それから、マウスの方ですが、これは生データに戻っていただかなければいけないんですが、恐らくこれは雄だと思います。これは確認して付け加えていただきたいと思います。よろしくをお願いします。それだけあればいいのではないかとこのように思います。

ちょっと戻りまして、7 ページの 13 行目から 14 行目のところに、エチル標識体のオキシソリニック酸をラットに投与した場合、低用量に比べて高用量では排泄が緩慢になったという、これは生データを見ても、評価書たたき台でこのように文章に述べるほどはっきりとした根拠は得られませんので、この 2 行を削除してください。よろしくをお願いします。

それから「(4) 排泄 (反復投与)」であります、これは Wistar ラットにフェニル標識体と、これは 10mg/kg 体重、それから 14 日間、並びにエチル標識体低用量で、これは雄だけですが、5 日連続投与している。こういうことで結果は表 4 に示されております。

投与期間中の排泄率に大きな変動はありません。ですから、蓄積とか、明らかな短期の酵素誘導などということはないと思えます。単回投与における排泄率と顕著に相違がないと、このデータは読めます。それでよろしいかと思えます。

ここも事務局より排泄率は、抄録 229 ページの図 2 から読み取った値だということで、エチル標識体はそうなんです。これも取ってしまってもフェニル標識体とほとんど様子は変わらないということなので、むしろ数値にしてあやふやなものを出すよりは削除していただいた方がよろしいと思えます。

胆汁排泄であります、これは Wistar ラットにフェニル標識体を低用量投与して胆汁排泄試験をやっているということで、投与 6 時間後で投与放射能の約 5%、24 時間で 9%ということ。若干の腸肝循環があのかなと思えますが、前回か前々回かに審議した剤よりは腸肝循環のレベルは低い。結構な脂溶性かなとも思えますけれども、少分子量であるということが影響しているのかもしれない。

「(6) 体内分布」であります。これは Wistar ラットに、やはりフェニル標識体を 10 及び 300mg/kg 体重ということで単回投与しております。

低用量の 14 日の反復投与、それからエチル体を低用量単回投与及び低用量を 5 日間反復投与ということをやっております。

残留放射能は、表 5 に示されているように、先ほどもちょっと触れましたが、最終試料採取時間、これはいろいろ標識体によってまちまちであります、明らかに 168 時間で、フェニル標識体、骨に分布しております「その他検出されず」ということで、骨に残留しているという特徴がありますが、どうしてであるかとか、理由はこのデータからでは残念ながら読めません。

それから、後で薬理のところでも少し出てきますが、この試験でも 300mg/kg では、前足や後足あるいは尾をかむという行動が出てきているということが記述されておりました。

「(7) 代謝物の同定、定量」ということではありますが、これはフェニル標識体、低用量、高用量単回、それから低用量 14 日間反復、それからエチル標識体低用量単回で、糞の代謝物の同定を行っております、結果が表 6 に示されてございます。

この剤は、未変化体として大体尿に 10.9 から 14、低用量単回ですが、糞中に 20% ちょっと分布してまして、合計すると三十数%が未変化のまま排泄されるということになります。

それから、代謝物の種類もそれほど多くもないですし、代謝物の TAR が 10% というものまでには至らないようであります。

それから、構造式であまり 2 つの環がつながって開裂という可能性は少ないと思われる剤であります、やはり開裂した代謝物というのは認められないということでもあります。また、親化合物は代謝を受けにくいということで結構かと思えます。

構造式の一番左のところの O と O の間のところですが、ここが開裂する。カテコールのようなものが出てきて、そういう中間体を経て、メチル化、これは恐らく、カテコールをメチル転移酵素というのが触媒するのだろーと思えますけれども、そういった酵素によってメチル化した B あるいは C というものが見出される。これはメチル化される位置によって 2 通りになるということでございます。

それから、高用量で、つまり 30 倍投与量を上げますと、恐らく吸収が飽和されるのだろー。あるいは未変化体が代謝を受けにくくなるということもありまして、吸収されない未変化体が増加しているということでもあります。

結局のところ、代謝はラットにおいて、メチレンジオキシが酸化されるということ、それから続く O メチル化またはそれらの代謝物がヒドロキシがありますので、抱合体を形成するということが代謝経路ということになっております。

以上が動物代謝であります、何か委員の先生方から御質問はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小澤座長 それでは、植物体内運命試験なんですけれども、これは今日、石井専門委員が御欠席ですので、すみません、事務局からよろしく申し上げます。

○都築課長補佐 御説明させていただきます。まず、水稻の試験が行われております。これはフェニル環を標識したオキシリニック酸を水稻に塗布するという形で行われております。

11 ページを御覧いただけますでしょうか。フェニル環のオキシリニック酸を水稻の葉、穂に塗布をいたしまして、処理直後 7 日目、14 日目、28 日目、49 日目にそれぞれサンプルを採取して分析を行っております。

その結果、49 日後でもほとんどが未変化のオキシリニック酸であるということで、水稻中でほとんど代謝されないという結果が出ております。

また、葉に塗布したものは玄米、粃殻等から放射能が検出されないということ。それから、穂に塗布した場合にはほとんどが粃殻から検出されたということから植物体内でほとんど移行しないということも明らかになっております。

それから 12 ページの「(2) 水稻②」でございます。こちらはフェニル環を標識いたしましたオキシリニック酸を用いて水稻を浸漬した場合の移行性試験が行われております。水稻の粃を 25℃で 24 時間浸漬した後、5 ヶ月間栽培いたしました。播種 2 週間後の幼苗を地上部、根、粃に分画いたしまして、また 5 ヶ月後の稲体を地上部及び根部に分画してサンプルといたしまして、放射能の分布を調べました。

まず、幼苗のところでございますが、分析した結果、ほとんど 99%が粃に存在いたしまして、ほとんど移行していないということがわかっております。

それから、収穫時の稲体では、根のところにごくわずかに検出されたものの、玄米、粃殻、稲わらに残留する放射能はいずれも検出限界以下であった。

以上から、オキシリニック酸及びその代謝物は収穫時まで栽培したとしても移動しないということが明らかになっております。

それから、ハクサイを用いた試験が行われております。ポット栽培をいたしまして、ハクサイの第 4 葉期にオキシリニック酸をヘクター当たり ai 換算で 330g の用量で塗布をいたしまして、収穫期まで栽培をいたしました。処理直後、それから 7 日目、35 日目の処理した葉っぱ及びそれ以外の茎葉を採取し試料といたしました。

結果が表 9 に出ているんですが、いずれも放射能の回収率が 100 %だったんですけれども、検出されたものはほとんどが未変化のオキシリニック酸でした。また、移行がほとんど起きていないということが明らかになっております。

それから、この試験で抄録 241 ページの表に A、B という記載があるんですけれども、説明が書いていないので、もしよろしければ申請者に指示をして、欄外に A というのはどういう溶媒を使ったとか、B は何だとかというような説明を付け加えていただきたいと考えております。

(4) がダイコンでございます。これはフェニル環を標識したオキシリニック酸を混和

した土壌を用いてダイコンを栽培いたしました。品種名オシンダイコンでございます。吸収移行を調べましたところ、これもダイコンのところから、土壌からダイコンへのオキシソリニック酸の移行はないというような結果が出ております。

以上を踏まえまして、石井専門委員からの指摘でございます。ダイコンの試験につきましては、土壌残留性が長い本剤の吸収移行性を見ているんだらうけれども、この剤の通常の使用方法である散布での使用方法ではない。

それから、本剤はかなりいろんな作物に適用があるんですけども、3種類の試験をやっているといってもハクサイとダイコンは同じアブラナ科ということで、品種の選択方法にも問題がある。ただ、本剤は浸透移行がなく、主な残留物は親化合物であるといった傾向はほかの作物でも同じであろうと推定できるということで、設定した試験の試料に偏りはあるけれども、ADIの設定には影響ないだろうということで御意見をいただいております。

○小澤座長 ありがとうございます。稲の試験で、稲からの放射性物質が土壌に移行する可能性がないということがポイントの1つ。それから、石井専門委員からの参考意見としていただいたように、散布での試験では通常の使用方法である散布での試験はないんですけども、ADI設定に影響するものではなさそうだということでよろしいであろう。動物代謝と同じようにあまり代謝しないということのようです。

では、土壌運命試験をお願いします。

○都築課長補佐 14ページ「3. 土壌中運命試験」について、まず、1つ目が「湛水土壌中運命試験」でございます。これはフェニル環を標識したオキシソリニック酸を容器内水深1cmの湛水土壌といたしました牛久土壌に、乾土当たり1mg/kgの割合で添加いたしまして、25℃で485日間インキュベートいたしました。

485日後のオキシソリニック酸の残留量はそれぞれ大体7割から9割弱ぐらいの量であります。土壌から抽出された放射性成分の大部分がオキシソリニック酸本体であったということで、水田土壌における消失半減期は1年以上、それから揮散性の放射性成分の大部分はCO₂。CO₂の発生量は0.6～1.6% TAR でした。分解物は非常にわずかですけども、2.6% TAR 検出されたということで、また2種類の土壌でオキシソリニック酸の分解様式に顕著な差は認められませんでした。

それから、畑土壌でございます。畑土壌も同様にフェニル環を標識したオキシソリニック酸を用いまして、2種類の土壌で試験が行われております。それぞれ乾土当たり、1kg当たり1mgの割合で添加いたしまして、25℃で635日間インキュベートいたしました。

その結果といたしまして、635日後、それぞれ大体7割～8割弱ぐらいの割合でオキシソリニック酸が検出されております。

オキシソリニック酸の畑土壌における消失半減期は1年以上と考えられました。水田の場合と同じように、揮散性の放射性成分の大部分はCO₂、出ている割合も同程度でございます。また、2種類の土壌におけるオキシソリニック酸の分解様式に顕著な差は認められま

せんでした。

それから、土壌表面の光分解試験でございます。

これは、2種類の土壌をガラス板上に薄層プレートをつくって、そこにフェニル環を標識したオキシリニック酸を1m²当たり5mgの割合で表面に処理をいたしまして、太陽光に12週間暴露いたしまして、光分解試験が実施されました。

オキシリニック酸は土壌表面で太陽光に暴露されまして、徐々に分解いたしまして、12週間後には2種類の土壌で46.1%～45.2%のオキシリニック酸が検出されました。

それぞれの消失半減期は3.7ヵ月及び3.2ヵ月でした。太陽光に暴露しない対照区ではそれぞれ10.8～11.2ヵ月でしたので、太陽光によりまして分解が進んでいるということが明らかになっております。

未同定ながら分解物が3種類確認されておりますが、いずれも5%以下で経時的に増加するといったような傾向も認められませんでした。

12週間後の回収率が大体9割程度だったので、一部揮散があったというふうに考察をしております。

石井先生から参考意見ということでございますが、畑状態での半減期が1年以上だったので、この土壌中の薄層で行われた試験で、極めて乾燥している状態で分解が起こりにくいので半減期が1年以下というのはなかなか考えにくい。この試験での消失は分解したのではなくて、揮散したのではないかということを感じとじていただいております。

「(4) 溶脱性(リーチング)試験」が行われております。これもフェニル環を標識いたしましたオキシリニック酸を用いまして、2種類の土壌を用いて試験が行われております。

深さ30cmに土壌を充填いたしました土壌カラムに、フェニル環を標識したオキシリニック酸を乾土1kg当たり1mgの割合で混和した土壌を展開いたしまして、暗条件下で上から蒸留水を1時間当たり2mLの割合で2週間滴下いたしました。

それぞれの土壌で、ほとんどの放射性成分が土壌カラムの上部にとどまりまして、溶出した放射性成分は0.1%でした。ですので、土壌中での移行はほとんどないということ、それから土壌中の化合物の大部分は未変化のオキシリニック酸で分解物は検出されませんでした。

土壌未抽出残渣を分画した結果、両土壌とも放射性成分の大部分はフミン酸、それからフルボ酸画分に分画していました。

「(5) 土壌吸着試験②」でございます。4種類の土壌を用いてオキシリニック酸の土壌吸着試験が実施されました。吸着係数は126～839、有機物含量当たりの吸着係数で4360～42,800と非常に大きい数字でございます。一度土壌に吸着した化合物はほとんど土壌から脱着しないということが観察されました。

「(6) 土壌吸着試験②」でございます。4種類の土壌を用いてオキシリニック酸の土壌吸着試験が実施されました。スクリーニング試験の結果、オキシリニック酸は土壌吸着性

が強く、高次試験の実施は不可能でしたということでございます。

「(7) 土壤微生物分解試験」でございます。これはフェニル環を標識したオキシロニック酸を 1kg 当たり 3mg 含みます培養液に牛久土壤の土壤・水懸濁液を添加いたしまして、25℃の暗所で培養いたしまして、更にこの培養液を 14 週間で 2 次及び 3 次の植え継ぎを行い、土壤微生物分解試験が実施されました。

いずれにいたしましても、7 日間培養の 3 次培養液中の放射能の 95% 以上が回収されました。未同定の分解物が 12~20% 検出されたんですけれども、この分解物が滅菌培地から検出されなかったこと。それから土壤中運命試験では分解物が全く確認されなかったことから、この分解物は土壤微生物の作用により生成したと考えました。

オキシロニック酸は、土壤中では土壤に強く吸着し、土壤微生物の分解を受けにくいんですが、本質的には土壤微生物により分解するということが考察されました。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。土壤中運命試験、これは消失半減期が非常に長くて、オキシロニック酸がよく残る、 $T_{1/2}$ は 1 年以上である。ただし、一部分は放射性成分があって、その大部分は CO_2 であるということですが、分解経路については、よくわからないということです。

それから、一度土壤に吸着してしまうと、ほとんど脱着しない。これは非常に重要なポイントではないかと思えます。

そういう理由から土壤微生物の分解は受けにくいんですけれども、本質的には土壤微生物により分解されるポテンシャルがある化合物であるというまとめでよろしいかと思えます。

水中運命試験をお願いいたします。

○都築課長補佐 それでは、水中運命試験ついて御説明させていただきます。

まず「(1) 加水分解試験」でございます。

石井先生からコメントが出されておりました、水中加水分解試験は、水中光分解試験の暗所対照区として同時に実施されているということが言われております。

まず、フェニル環を標識いたしましたオキシロニック酸を pH5、7、9、それぞれの緩衝液に添加いたしました。割合としては 1L 当たり 1mg でございます。これを 25℃暗条件下で 14 日間インキュベートいたしました。

結果といたしまして、pH5 と pH9 でそれぞれ 309 と 1940 日の半減期が計算されております。pH7 のデータはばらつきが大きくて計算できなかったとしております。

石井先生からコメントが出されておりました、暗所では 14 日間程度の期間ではほとんど分解が見られない。回帰式を求めて半減期を出すにしても誤差が大きいのではないか。試験期間が短過ぎたのではないかということがコメントとして出されております。

pH5 の試験では、1 日後に既に U-2 が 6% 以上検出され、その後、14 日後までほとんど変わっていない。使用した標識化合物にそもそも分解物というか代謝物というか、それ

が入っていたのではないかということが言われております。

光分解試験でございます。フェニル環を標識いたしましたオキシリニック酸を pH5、7、9 にそれぞれ先ほどの暗所条件と同じように、1L 当たり 1mg の割合で添加いたしまして、25℃の状態にてキセノンランプを7日間～14日間照射いたしまして、オキシリニック酸の光分解試験が実施されております。

光を当てた区では、それぞれ pH5 で 41.1%、pH7 では 7%、pH9 では 10.5%に減少がされておまして、光を照射することによって分解が進んでいくということが明らかになっております。

それから、pH5 で 19.9%、pH7 で 24.1%、pH9 で 34.6%の揮発性成分が生じておまして、そのほとんどが二酸化炭素でした。

pH7 及び 9 で 2つの未同定分解物 U-1、U-3 が生成いたしまして、pH7 では U-1 が 18%、pH9 では U-3 が 11.8%に達し、その後は、それぞれ減少していきました。U-1 及び U-3 質量数はそれぞれ 236、233 でした。ということで、それらの化学構造式を推定したものを書いております。

それから、オキシリニック酸の推定半減期は pH5、7、9 でそれぞれ 13.2日、3.86日、2.31日で東京の春の太陽光に換算いたしました半減期は、それぞれ 22.3日、6.5日、3.9日でした。

それから、光分解試験のもう一つ目が行われておまして、フェニル環を標識いたしましたオキシリニック酸を用いて、純粋、それから pH7 のフミン酸水溶液に添加をいたしまして、1L 当たり 500 μg を添加した水溶液を調整いたしまして、25℃にてキセノンランプを照射し、71時間後、それから 48時間後のオキシリニック酸を検出するという試験が実施されました。

試験終了時のオキシリニック酸は、純水区及びフミン酸添加区でそれぞれ 20%、それから 6%に減少いたしました。オキシリニック酸の推定半減期は純水中及びフミン酸水溶液中でそれぞれ 31.5時間、それから 11時間でありまして、東京の春の太陽光に換算いたしました半減期はそれぞれ 8.3日、それから 3.1日でした。光照射による主要分解物は CO₂ でありまして、純水及びフミン酸水溶液中でそれぞれ 71時間、48時間後に 20%生成いたしました。

オキシリニック酸の純水中、それからフミン酸添加区での光分解のパターンは類似しておまして、極性分解物を経て、CO₂にまで分解されるということがわかっております。

それから、オキシリニック酸の光分解の特徴は、ラジカル生成を経て脱炭酸物の生成、それから付加反応による 2量体、更にオキシリニック酸が付加した 3量体の生成を経て最終的には CO₂に分解された。二酸化炭素を除いて放射エネルギーの 10%を超えて生成した分解物はありませんでしたということになっております。

以上です。

今、別紙のとおりと言いながら別紙を配っていないので、コピーして配付いたします。

すみません。

○小澤座長 了解しました。ありがとうございました。これは、光が分解に大いに寄与するということですのでよろしいかと思いますが、石井専門委員からもコメントをいただいておりますように、混在物なのではないかという指摘がございまして、これについては動物代謝のときに私はそう思ったんですけれども、はっきりと書かれていない、これらの項目にははっきり書かれていないのは、ちょっと気になるころだなと思いました。

それから、pH依存性というのは、そんなに顕著ではなくて、アルカリで特に不安定ということでもなさそうということでしょうか。

それから、CO₂に分解するというところに関して、石井専門委員から17ページの28行目から34行目のように補足をいただいております、ラジカル生成を経て脱炭酸物ができるといことのようにあります。

では、土壌残留試験をお願いいたします。

○都築課長補佐 御説明申し上げます。土壌残留試験は、圃場試験と容器内試験が行われております。それぞれについて畑状態と水田状態にして試験が行われております。

幾つかの土壌種類で行われておりますが、容器内試験ではいずれも1年以上の半減期である。圃場試験にした場合には、39日から250日でございました。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。よろしいですね。では、先をお願いします。

○都築課長補佐 乳汁への移行試験でございます。乳汁には移行しないというデータが出ております。

以上です。

○小澤座長 では、作物残留をお願いします。

○都築課長補佐 作物残留ついて御説明いたします。水稻、野菜、果実を用いてオキシロニック酸を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されております。別紙3に試験結果を表にお示ししておりますが、オキシロニック酸の最高値は最終散布後21日目に収穫したダイコンの葉っぱ0.99mg/kgでした。

別紙3の作物残留試験の分析値を用いまして、オキシロニック酸を暴露評価の対象化合物として、国内で登録のある農産物から推定摂取量を試算いたしました。結果を表12にお示ししております。

なお、この試験は、申請された使用方法からオキシロニック酸が最大の残留を示すという条件で、すべての適用作物に使用され、加工・調理による増減がないとの仮定の下で行っております。

ついでに後作試験まで説明してまいります。

土壌中の半減期が長いことから、後作試験が行われております。その結果、キュウリ、キャベツ、ニンジン、小麦、大豆を用いてオキシロニック酸を分析対象とした畑地後、それから水田後の後作試験が実施されました。いずれもオキシロニック酸は検出限界以下

でした。

以上です。

○小澤座長 どうも大変ありがとうございました。作物残留試験から表 12 のように推定摂取量をまとめていただきました。これから先の毒性の議論を経ないと、リスクの評価に関することは言えないので、それは後に回したいと思います。

では、代謝一般的なことに関してよろしいでしょうか。

では、恐縮ですが、一般薬理試験を吉田先生、よろしく申し上げます。

○吉田専門委員 申し上げます。評価書(案)たたき台の 19 ページから「9.一般薬理試験」です。マウス、ラット、ウサギ及びモルモットを用いまして一般薬理試験が行われております。結果は表 13 のとおりです。

本剤は「10.急性毒性試験」のところに書いておりますが、カテコラミン神経系、特にドーパミン神経系に影響を及ぼすためにいろいろなところで影響が出ております。

一つずつ申し上げた方がよろしいでしょうか。

○小澤座長 どちらでも結構です。

○吉田専門委員 まず、中枢神経に対する方向としては、一般試験、Irwin 法でマウス、ウサギを用いまして試験が行われておりますが、マウスでは中用量群ぐらいからいろいろな神経症状が認められております。

ヘキソバルビタール睡眠は、マウスを用いて行われていまして、睡眠時間の延長等が認められておりますが、ウサギを用いました脳波及び体温では投与による影響は認められておりません。

次に、呼吸・循環器系への影響を見るために、ウサギを用いまして呼吸・血圧・心電図を見ておりますが、最高血圧に軽微な低下が認められた程度です。

自律神経系では、摘出輸精管、これはモルモットを用いまして行われておりますが、ノルアドレナリンの収縮反応増強が認められております。

炭末輸送能は、マウスを用いて行われておりますが、この抑制が認められております。

また、モルモットを用いまして摘出回腸の試験が行われておりますが、軽度の自発運動の更新等々が、また、筋収縮、アセチルコリン・ヒスタミン及び高カリウムイオン収縮の抑制が認められております。

ラットの横隔膜神経筋を用いた試験では、やはり間接及び直製収縮における収縮の抑制が認められております。

これは「直接」ではありませんか。

○鈴木調査会座長 これは「直接刺激」の間違いでしょう。

○都築課長補佐 すみません、ワープロミスです。「直接」だと思います。申し訳ございません。

○小澤座長 「直接刺激」ですね。

○吉田専門委員 ここをもう一度申し上げますと「直接刺激」ですね。「直製」ではない

ですね。「直接」です。

最後ですが、溶血・凝固作用はウサギを用いて行っておりますが、投与による影響は認められておりません。

「9.一般薬理試験」については、以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。何かございますか。

よろしくをお願いします。

○柳井専門委員 自律神経系の検査の中で、炭末輸送能というんですけれども「炭」でよろしいのでしょうか。

○吉田専門委員 「炭」ですね。

○柳井専門委員 あと、神経症状が出ているんですが、これは神経毒性試験を組まなかったのはこれでカバーできるということなんでしょうか。ちょっとわからなかったんですが、よく神経症状が出ていれば、特別に神経毒性ということに関して何か項目を設けてあるんですけれども、その辺はいかがなんでしょうか。

○吉田専門委員 恐らく、これについては最後の方だと思うのですが、いろいろ、この急性毒性試験のところの説明で恐らく担保できるということではないかと思えます。

○小澤座長 最後の方に、視索前野におけるドーパミン作動性神経系に及ぼす本薬の作用などという、メカニズム試験のところでも幾つか出てきますけれども、今、そのことをおっしゃったんですね。

それでは、よろしければ「10.急性毒性試験」をお願いいたします。

○吉田専門委員 「10.急性毒性試験」から申し上げます。20ページからです。

急性毒性試験の結果は、21ページの表14に書かれております。この試験では、SDラットを用いまして2つの試験が行われておりまして、試験1としたものでは、LD₅₀は雄では630 mg/kg 体重、雌では570 mg/kg 体重となっております。本試験における死亡例の死因は自咬による失血死ということになっております。

これを自咬しないように自咬防止装置を装着した試験が、試験2として書かれております。そういたしますと死亡する動物はなく、LD₅₀は雌雄とも5000 mg/kg 体重以上となります。ただ、毒性徴候は認められております。

続きまして、ICRマウスを用いました急性毒性試験では、LD₅₀は雄では2200 mg/kg 体重、雌では1450 mg/kg 体重となっております。これにつきましても、やはり同じように神経症状が認められております。

しかし、経皮毒性試験では、LD₅₀は2000 mg/kg 体重以上となりまして、症状は認められておりません。

また、Fischerラットを用いました吸入毒性試験では、LC₅₀は雄では2.45 mg/L 以上、雌では1.70 mg/L 以上となっておりますが、これにつきましても、やはり毒性徴候として書かれたような神経症状が認められております。

この説明といたしまして、評価書(案)たたき台の21ページから書かれておりますが、

今、座長の小澤先生がおっしゃった、ここが視索前野における L-DOPA というところへ恐らく作用している「カテコラミン神経系、特にドーパミン神経系の関与が考えられた」ということです。

これに対しまして、幾つかのメカニズム試験が行われておりまして、オキシリニック酸投与によってドーパミンが上昇すること、また、これらのカテコラミンの合成阻害剤、ドーパミン拮抗薬、カテコラミン枯渇剤などを処置すると、これらの症状が消えるということが証明されております。しかし、常同行動の一つとして、なぜ自咬作用が発現したかの詳細なメカニズムは不明とされています。

このオキシリニック酸というのはキノロン系の薬剤でヒトの尿路系感染症治療薬のオールドキノロンになると思うのですが、長く使われておりまして、ヒトでの副作用として、やはり中枢神経の興奮作用が知られておりますが、このラットで認められたような報告はないというようなことが記載されております。

また、更に、原体中の混在物での急性毒性試験の結果が表 15 に記載されておりまして、いずれも非常に高い、LD₅₀ はすべて 5000 mg/kg 体重で、脱メチレン体のみ 2000 mg/kg 体重で行われておりますが、2000 mg/kg 体重以上ということで、高い値まで死亡する動物はなかったということが表 15 では記載されております。

急性毒性試験の結果は以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。

この症状については、文字で書かれてしまうと何となくぴんとこないところもありますけれども、これは津田先生、何か特徴的にコメントがありましたら御教示いただきたいんですけれども、いかがでしょうか。

○津田（修）専門委員 古い記憶で、1980 年代後半だと思いますけれども、非常に特徴的な、ここに書いてある、例えば急性で見られる状態で、スニッフィングというんですか、常にこういう感じでかぐような絡みで、かむのは本当にかんでしまうんです。

それで、ここにあるように、動き回る。低用量でも多分、騒がしく動き回るというような感じから常同という行動、それから、なめるとかいろいろやって、かむ。そういうことになるのではないかと思います。

アンフェタミンなどで、例えばマウスなどで、ちょこまか運動というんですけれども、探索運動はないんですけども、動き回ると、こんなような感じの、そのうちに常に同じ行動を繰り返すんです。

○小澤座長 ありがとうございます。何かほかにございますか。

どうぞ。

○鈴木調査会座長 ついでですから教えてもらいたいですけれども、自咬防止というのはカラーか何かを付けるんですか。

○津田（修）専門委員 これは私がやったのではないんですが、そのように聞いています。

○小澤座長 どうぞ。

○吉田専門委員 この急性毒性のところに書かれていることが、恐らく次の亜急性にも引き続きますので一言付け加えますと、ドーパミンが上昇するということから恐らく LHRH の上昇、LH の上昇、精巣の腫瘍の増加に引き続いていきますので、ここで御記憶いただければと思います。

続きまして「11. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性」について申し上げます。

ウサギに対する眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験については、いずれも陰性で、モルモットを用いた皮膚感作性試験についても陰性で、感作性はマイナスであるということです。よろしいでしょうか。

○小澤座長 はい。お願いします。

○吉田専門委員 引き続きまして「12. 亜急性毒性試験」で、ラットを用いた 90 日間の亜急性毒性試験について御説明申し上げます。

Wistar 系ラットを用いまして、0、100、300、1000、3000 ppm で 90 日間の試験が行われております。その結果は、23 ページの表 17 に記載されたとおりです。

強い毒性というのは認められておりません。先ほどの神経症状を思わせるような症状というのも、最高用量群の 3000 ppm で認められた程度です。

体重増加抑制が 1000 ppm 以上の雌雄で認められていることと、あとは、グルコースの減少が 300 ppm 以上の雌で認められていることから、雌では 300 ppm の下の 100 ppm が無毒性量となり、雄ではそれらの変化が 300 ppm でも認められていないことから、300 ppm が無毒性量となっております。

認められた変化としては、あまり大きなものではなく、若干の肝臓への影響辺りでしょうか。腎臓への影響もあまりはっきりしておりません。ただ、3000 ppm の雌で認められました卵巣の腫大等は、ひよっとしますと LH の持続性に関連しているのかもしれない。以上です。

○小澤座長 どうもありがとうございました。ほかの先生から何か御意見等はございませんでしょうか。

すみません、ちょっと教えていただきたいんですけども、こういう症状を書くときに、グルコースの減少のことを「Glu の減少」と書くんですか。「Glu」と言われるとグルタミン酸のような感じがしてしまうんです。

○鈴木調査会座長 その場合は「GLU」と書きます。

○小澤座長 「Glu」でいいんですか。

○吉田専門委員 大文字で書いたりします。

○小澤座長 Glc だと何となくわかるんですけども「Glu」と書かれるとグルタミン酸のような気がしてしまいますけれども、確かに「GLU」と大文字で書かれると OK のような気がします。通常、こういう表記をされるのであれば、私はとりたてて問題にはしません。

○津田（修）専門委員 例えば、医学辞典などでは「G」を大文字で「Glu」と書いてい

ます。一つの単語の略語であれば最初を大文字で書いて次から小文字、異なる単語を組み合わせればすべてを大文字で書くとか、そんなふうになっていると思います。

ですから、それで区別がつくなら構わないのではないのでしょうか。

○小澤座長 すみません、ありがとうございました。それでは、これでよろしいということですね。

それでは、ほかにございませぬようでしたら、次に「(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)」です。

○吉田専門委員 申し上げます。24ページからです。ICRマウスを用いまして90日間の亜急性毒性試験が行われております。投与量は、0、100、300、1000、3000ppmと、ラットと同じです。認められた結果は表19のとおりです。

これにつきましても、やはり症状は認められておりますが、そのほかの毒性としては強い毒性としては認められておりませんで、主に1000ppm以上で体重増加抑制等が認められております。若干、肝臓の重量等も上がっておりますので、肝臓への影響があるのだと思います。

300ppmでは雌雄とも影響は認められていないことから、300ppmを無毒性量としております。

特に、追加のコメントとしてはございません。

○小澤座長 ありがとうございました。

次が「(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)」ですか。続けていただけますでしょうか。

○吉田専門委員 イヌにつきましては、25ページ、表20に記載されております。ビーグル犬を用いまして、カプセル強制経口投与が行われております。投与量は、0、8、40、200mg/kg体重です。

こちらにおきましても、一番高い用量で症状が認められておりますが、その下の40mg/kg体重では体重増加抑制程度で、強い変化は認められておりません。

8mg/kg体重では毒性所見はないということで、無毒性量は8mg/kg体重となります。以上です。

○小澤座長 ありがとうございました。今の亜急性毒性試験のところでは何か御意見・御追加等はございませんでしょうか。

よろしいですか。

体重増加抑制、それから、肝比重量の増加がマウスの基準値ですと若干認められるということですが。

それでは、慢性毒性試験に進んでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○小澤座長 お願いします。

○吉田専門委員 申し上げます。まず、ビーグル犬を用いた慢性毒性試験の結果が25ページから26ページに記載されておまして、毒性所見は表21にまとまっております。

投与量は 0、8、40、200 ですので、90 日間と同じ用量を 1 年間、これも強制経口投与が行われております。

これにおきましても、主な変化というのは、あまり 3 ヶ月と変わっておりません。症状は 1 年になりますと、あまり認められておりません。主な変化といたしましては、体重増加抑制あるいは体重減少が認められております。

あと、角膜の白色点というものが雄及び雌に認められているのですが、あまり投与との関連性というのをメカニズムとしては明らかではないように、抄録を見る限り思います。

8mg/kg 体重/日では毒性所見が認められなかったことから、8mg/kg 体重/日は雌雄とも無毒性量となっております。以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。イヌの 1 年間慢性毒性試験はよろしゅうございますでしょうか。角膜病変は投与との関連性ははっきりしたことは申し上げられないということです。

では、2 年間慢性毒性/発がん性試験、これはラットです。よろしくお願いします。

○吉田専門委員 26～27 ページにかけまして Wistar ラットを用いました 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験が行われております。

投与量は 30、100、300、1000 ppm で亜急性毒性試験のサブドーズが最高用量群となっております。認められた変化は、27 ページの表 23 のとおりです。

症状としては、2 年間では明らかな症状というのは記載されておられません。認められた毒性もそう強いものではございません。特徴的なものとしたしましては、雄の最高用量群 1000ppm で精巣の間細胞の過形成及び精巣の間細胞腫という腫瘍性の変化が増加しております。

雌では卵巣の重量が増加するという亜急性毒性試験と同じ結果が出ております。300 では雄で前立腺炎の減少及び包皮腺炎の減少が認められておまして、普通ですと減少というのは毒性所見には取らないこともあるんですけれども、本剤がこのように LH を結果として上げるということがありますので、ホルモン臓器である前立腺の変化が必ずしも毒性ではないということが言い切れないことから、これをこのままに残しまして、雄では 300 に影響が認められて、100 ではないということから、雄では 100 が無毒性量で雌では 300 が無毒性量となっております。

また、今回用いました Wistar 系というのが、Fischer に比べて精巣の間細胞腫が非常に自然発生が低いということも申し添えたいと思います。

発がん性としたしましては、雄で精巣の腫瘍が増えたということで、雌では発がん性への影響がないということが言えると思います。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。雌では発がん性はなしで、雄では精巣間細胞腫の増加ということでございます。何か御指摘、御質問ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

発がん性試験、マウスがございまして、よろしく申し上げます。

○吉田専門委員 28ページから18ヵ月間のICRマウスを用いた発がん性試験について記載されております。

投与量は0、50、150、500ppmで、その結果は表26に記載されたとおりです。

マウスでは雄で症状が出ております。皮膚病変や脱毛、びらん痂皮出血、創傷等が認められております。また、死亡率も増加しております。

しかし、そのほかの毒性としてはあまりはっきりとした毒性が認められておりません。恐らくこの死亡率の増加というのは、この症状に関連しているのかもしれませんが。雌でも非常に毒性は弱くて、150ppm以上で体重増加抑制が認められている程度で、そのほかの明らかな臓器を標的とした毒性はございません。雄では150で影響が認められないことから、無毒性量が150、雌では1つ下の50ppmが無毒性量ということになっております。マウスではいずれも催腫瘍性の変化は認められておりません。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。マウスでの催腫瘍性は認められないということですね。マウスの雄で皮膚病変が見られるということ。雌マウスでは体重増加抑制ということですか。

何か御意見はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

申し上げます。

○三枝専門委員 教えてほしいんですけども、500ppmで摂餌量増加とあって、それで150ppmでは体重増加抑制、摂餌効率低下という表現になっているんですけども、摂餌効率低下というのは、たくさん食べても体重が増えないということですか。

○吉田専門委員 そうのことだと思います。

○三枝専門委員 500ppmでは、その影響はなかったということですか。

○吉田専門委員 これは以上ですから含まれるということですか。

○三枝専門委員 どうもありがとうございます。

○小澤座長 ほかによろしゅうございますか。

そうすると、目立つ毒性所見がそれほど多くはないということのようですが、それでは生殖発生毒性試験に進んでよろしいでしょうか。

では、江馬先生、お願いいたします。

○江馬専門委員 2世代繁殖試験が50、150、200ppmで行われていまして、50ppm以上で摂餌量の減少と体重の増加抑制が見られております。

繁殖には影響がありません。それから、児動物に対しても影響がありません。NOAELが設定できなかったもので、次の(2)の2世代繁殖試験が15及び30ppmのドーズ設定で行われてまして、この実験では、いずれの投与量でも影響が見られませんでした。

これらから2世代繁殖試験のNOAELが30ppmとなります。

続けてよろしいですか。

○小澤座長 お願いします。

○江馬専門委員 ラットの発生毒性試験は 3mg、30mg、150mg で行われておりまして、30mg 投与群以上で体重増加抑制、150 ではいろんな症状が出ています。

それから、児動物には影響が見られませんが、催奇形性もありません。

ウサギの発生毒性試験、250、500、1000、2000mg/kg で行われておりますが、母体、児動物、催奇形性にも影響が見られませんでした。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。2世代繁殖試験は、用量設定がまずかったので、2つ目の試験が行われたということです。それで、NOAEL が 30ppm、発生毒性試験では児動物にも影響なし、母動物では 150mg/kg 体重/ 日で中毒症状が出てきたということで、催奇形性はない。

発生毒性試験はウサギで行われて、母動物、胎児に対する無毒性量が 2000mg/kg 体重/ 日。

これは、江馬先生から修文の連絡をいただいたんですが、これは反映されておりますでしょうか。

○江馬専門委員 修文というか、字句の訂正だけですが、1枚紙の方で修文がされていません。

○小澤座長 中毒症状というのを消すということですね。わかりました。すみません、ありがとうございます。

何か御質問、御意見はございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

そうしましたら、遺伝毒性試験はどうでしょうか。いらっしゃらないですね。

○都築課長補佐 事務局から御説明させていただきます。

表 30 のとおりでございまして、バクテリアを用いました DNA 修復試験で陽性が出ております。

それから、チャイニーズハムスターの肺由来細胞を用いた染色体異常試験でも S9mix 非存在下で陽性が出ております。

in vivo の試験では陰性になっております。

それから、代謝物を用いた試験では、S9mix 存在下で陽性が出ております。

それから、イソ体では S9mix 存在化で陽性、N-メチル体では S9mix 存在下、非存在下、TA102 株で陽性が出ております。それから、脱エチル体も TA102 株で S9mix 存在下、非存在下で陽性が出ております。アミド体も TA102 株で S9mix 存在下、非存在下で陽性が出ております。

脱メチレン体も TA102 株で S9mix 存在下で陽性が出ております。

以上のように、バクテリアを用いますと、幾つかのところでは陽性が出ているというのが特徴かと思いますが、これは DNA gyrase の阻害という本剤の特徴を反映した結果かと思いますが、哺乳動物、真核生物が有する DNA TopoisomeraseII に対しては阻害活性がな

いか、極めて弱いということを書いていただいております。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。DNA gyrase、DNA TopoisomeraseII とともに DNA のコンフォメーションを結果的に変える酵素ですけれども、立体構造を変えてコンカテネーションを起こすときに、どうしても物理的に DNA の鎖を 1 本鎖あるいは 2 本鎖切らなければならない。真核生物に存在する DNA TopoisomeraseII というのは 2 本鎖の DNA を切ることによるということであります。

今回、遺伝毒性試験で細菌を用いた試験で、見かけ上陽性が見られましたけれども、これは DNA gyrase 阻害の機構によって起こったものであって、いわゆる DNA アダクトをつくったことによって遺伝毒性を生じたというようなことではない。

それから、真核生物というか、哺乳動物細胞の DNA TopoisomeraseII に対しては、阻害活性がないか、または極めて弱いということで、生態で問題となるものではないということが結論になっております。ですから、遺伝毒性はないと考えてよろしいということでもあります。

その他の試験に進んでいただいておりますか。何かなければ「16. その他の試験」オキシリニック酸原体のラット精巣腫瘍の発現機作試験ですか、検査の「検」の字がよけいのような気がするんですが。

○都築課長補佐 「検」を除いてください。

○小澤座長 では、機作試験ということでよろしく申し上げます。

○吉田専門委員 申し上げます。34 ページです。

まず、これは抄録がお手元にある方は、抄録の 100 ページ辺りから見ていただくとわかるんですけれども、まず、なぜ間細胞腫が増えたかということについて、試験が行われております。

まず、最初に血中のホルモンが上がるかどうかということの特に LH を長期にわたってはかっております。これが抄録の 100 ページの Fig.3 と Fig.4 です。

この投与量というのが、100、1000、3000ppm と投与しております、1000ppm というのが今回慢性発がん性試験に使われた用量で、3000 というのは亜急性毒性試験に使われた最高用量です。

非常に長期の 100 週間にわたって経時的に動物を屠殺して見ておりますが、ちょっとわかりにくい図ですが、星印が恐らく有意に上がっているところだと思いますけれども、3000 ではかなりの箇所星印が付いておまして、太い破線の線でも何ポイントかで上がっているということから、オキシリニック酸の長期投与では、LH の上昇というのは、非常に著明ではないけれども、持続的に上がるということが特徴ではないかと思っております。その結果が 1) の LH 濃度に及ぼすオキシリニック酸の影響ということだと思います。

しかし、この実験自体では表 33 にあるように、最終のときの生存数が非常に少なくなってしまうということもあって、間細胞腫の発生頻度はコントロールとは差が出ており

ません。

○小澤座長 ありがとうございます。次に進んでください。

○吉田専門委員 次に可逆性ですが、可逆性につきましては、投与を中止すると回復するという可逆性の変化ということが記載されております。

その次に2)の、なぜLH濃度が上がったかという作用機序の検討ですけれども、①といたしまして、まず、去勢ラットを用いてオキシソリニック酸を投与したところ、LHの上がりには明らかではなかった。①は去勢ではないですね。

○小澤座長 ②が去勢です。

○吉田専門委員 ①が血中LH消失率に及ぼすオキシソリニック酸原体投与の影響を見ておりまして、LHそのものを投与して経時的にLH濃度をRIAではかっています。

はかりますと、これはオキシソリニック酸を投与した試験ではないですね。LHをはかりますと、LHが急激に減少して、その後は緩やかだったということで、両群間では差がなかったということです。

②が去勢ラットを用いまして、去勢してからオキシソリニック酸を投与しています。その結果、既に去勢したラットでは、血中LH濃度の変化はないということを確認しています。

もう一つBでは、高濃度のLHRHで刺激をして下垂体からのLHの放出について見た試験が行われております。

これにつきましては、LHRHをはかる前ではオキシソリニック酸投与群では対照群に比べてLH濃度が上がっているんですけども、LHRHを投与すると、両群間では差がなくなったという結果です。

○小澤座長 ありがとうございます。すみません、先生、2)の①なんですけれども、これはあらかじめ1ヵ月投与しているんですか。

○吉田専門委員 そうです。その後にLHです。

○小澤座長 そうすると、対照群及び検体投与群ともに血中LH濃度は急激に減少し、その後、非常に緩やかに減少に転じたということで、検体投与は特にLHの動態には影響しないということですね。

○吉田専門委員 はい。

○小澤座長 ありがとうございます。

○吉田専門委員 下垂体には何もないということを確認しているんだと思います。

○小澤座長 わかりました。ありがとうございます。

ほかに御意見、御質問等がなければ、テストステロンでしょうか、お願いします。

○吉田専門委員 36ページからです。③、テストステロンのフィードバック抑制機構に及ぼすオキシソリニック酸の影響を見ております。

やはり試験に用いました同系統のWistarラットを用いて、検体を混餌投与、LHが上がるということを確認した3000ppmを投与して、テストステロン濃度をはかっております。

また、精巣中のテストステロン濃度もはかっております。

その結果ですけれども、血中及びテストステロン濃度についても影響は認められなかったという結果になっております。

続きまして、よろしいですか。

○小澤座長 はい。

○吉田専門委員 B といたしまして、次にオキシリニック酸のアンドロゲンレセプターへの競合結合能について調べておりますけれども、結論的には、それについてもアンドロゲンレセプターについての結合能はオキシリニック酸自体はないという結論になっております。

○小澤座長 ありがとうございます。ということは、テストステロンのフィードバック抑制に対してテストステロンの影響というのはないわけですね。

○吉田専門委員 はい。直接のアンドロゲンへの影響はないということです。

○小澤座長 そういうことになりますね。勿論、受容体にもないということになりますね。

そうすると、次は 3) です。視床下部です。お願いします。

○吉田専門委員 いよいよ 3) というところが本題なのだと思うんですけれども、オキシリニック酸原体による視床下部の LHRH 放出増加の作用機構について検討しております。

①が雄ラットの血中 LH 濃度に及ぼす L-DOPA 投与の影響を見ております。

結果ですけれども、L-DOPA は有意な変化は見られなかったけれども、一番最高用量群である 1000mg/kg 体重では血中濃度は有意に増加した。これはオキシリニック酸は投与してなくて、L-DOPA だけの実験です。失礼しました。

○小澤座長 そうすると、B は L-DOPA の反復ですね。お願いします。

○吉田専門委員 L-DOPA を反復投与した結果、最後だけ申し上げますが、血中 LH 濃度は 7 及び 14 日間の L-DOPA 投与により有意に増加して、血中テストステロン濃度も有意ではないけれども、上昇傾向を示して、プロラクチンは下がったというドーパミン性ということが結果として示唆される結果となっていると思います。

○小澤座長 ありがとうございます。ここまで来てドーパミン性な作用が関係してくるのではないかというか、ポジティブみたいなものですかね。ポジティブ・コントロールですね。

それから、いよいよ次が本剤ですね。お願いします。

○吉田専門委員 いよいよ②の A、B、C とオキシリニック酸を用いてドーパミン作動性神経系への影響を見ております。

まず、A が血中プロラクチン濃度に及ぼす影響を見ております。その結果ですけれども、プロラクチン濃度が有意に減少しております。ドーパミン作動症ということが、一つ可能性が示唆されて、次が 39 ページ B ですが、パロペリドール、ドーパミン受容体の阻害薬においてパロペリドールを投与してどうだったかということ調べております。パロペリドール投与によって有意ではないけれども、プロラクチン濃度は 1.5 倍に上昇したという結果です。

すみません、間違いました。下から4行目に書いてありますが、オキシロニック酸投与によって、また LH 濃度というのは消失したということが確認されているので、やはりドーパミン作動性ということが、一つの傍証となると思います。

○小澤座長 ありがとうございます。ということは、ここではドーパミン受容体の阻害薬というか、ブロッカーを用いて、その影響を見たということですね。そうすると、これは見事にブロックされるということです。

次が、原体と L-DOPA 本薬の併用ということですが、お願いします。

○吉田専門委員 オキシロニック酸と L-DOPA を併用しまして、どうなったかということ、血中 LH 濃度を用いて調べております。

オキシロニック酸投与で血中 LH は上がっていたのですが、これに L-DOPA を反復投与しても LH 濃度のさらなる増加は見られなかった。

そこに、先ほど申し上げたドーパミン受容体阻害剤であるハロペリドールを投与すると、血中 LH 濃度は下がったという結果です。

○小澤座長 ありがとうございます。ということは、これは L-DOPA よりもドーパミン受容体のブロッカーがよく効いてくるということを示すものですね。

○吉田専門委員 はい。

○小澤座長 そうすると、次がドーパミン作動性神経系に及ぼす本薬の影響ということですが、お願いします。

○吉田専門委員 多分③が一番核心なんだと思うんですが、視索前野におけるドーパミン作動神経系に及ぼす影響を調べております。用いた動物は、先ほどと同じ Wistar ラットで、投与量は LH が上がるのが確実な 3000ppm です。

1 ヶ月間投与いたしまして、脳内のアミンをマイクロダイアリースで直接取ってきて測定をしております。

そのときの量ですけれども、ドーパミンの含量はオキシロニック酸投与群で有意に高かったということからドーパミン作動性神経に及ぼすのだろうということを結論づけたということになるんだと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。そうすると、このメカニズム試験で、カテコラミンの問題だと、メカニズムとしてはそういう結果になるんだろうと思います。

それで、このメカニズム試験から吉田先生が触れてくださったように、評価書の 21 ページのところに考察されている、これはドーパミン拮抗薬その他のメカニズムの言及につながってくるのではないか。このように思われるわけです。そういう解釈でよろしいですか。

○吉田専門委員 はい。

○小澤座長 ありがとうございます。

○吉田専門委員 ただ、今、申し上げたのは、ハロペリドールもドーパミン受容体の阻害剤ですけれども、カテコラミンとか枯渴剤が直接というのは、できればここは文献を

引用していただいた方がよろしいかもしれません。

○小澤座長 ありがとうございます。そうすると、このメカニズム試験のところにはハロペリドールの作用に関して文献検索も踏まえて考察してくださいということになりますでしょうか。

○吉田専門委員 そうではなくて、この21ページだとドーパミン拮抗薬のことはメカニズム試験からわかるんですけども、そのほかの知られているとなっているので、その後、こういった参考文献があるのかということをつけ加えていただいた方がよろしいのではないのでしょうか。

○小澤座長 わかりました。カテコラミン枯渇剤処置によりという部分ですね。この部分を文献を引用して考察してくださいというコメントになるとと思いますが、ADIの設定に影響するようなことは出てこなかったんですけどもね。

○鈴木調査会座長 もっと前に私も気が付けばよかったんですけども、先ほど吉田専門委員の方がオールドキノロン系に属する化合物であるという話があったり、抄録の中ではオキシリニック酸のイヌの角膜における白色点について補足説明というのが農薬抄録の前の方に付いてきているんですけども、それ以外の問題として、キノリン系の抗生物質で恐らく軟骨系に何らかの作用があるだろうと思われる話があるんですが、これが抄録の中では全然出てきていない。非常に不安なんです。

勘繰ると、どうも動物薬との関係とか、あるいはJECFAでの話を見ると、そのデータなしでADIを決めてしまっているのかというのは、ちょっと私には判断が付きません。1回申請者に、もしこの剤でイヌで、比較的若齢犬と思われるんですけども、その辺のところでは軟骨系の毒性がとらえられているのかどうかというところを問い合わせをしないと、ちょっと不安だなという思いがあります。

○吉田専門委員 私は、別に問い合わせる必要はないと思っています。

というのは、イヌで90日と1年を調べておられますと、特に骨では高いですけども、オールドキノロンの軟骨系への影響というのは非常に有名ですけども、100%起きるものではないので、恐らくここは検索臓器に入っておりますのでね。

○鈴木調査会座長 それにしても、データとして持っているのかどうかというのは、確かめた方が私は安心できると思うんです。推測では言うことができると思うんですけども、投与時期の問題とか、いろんな問題が絡んでくるような気がするんです。このデータからだけで絶対に大丈夫だよと言えないような気がする。

○都築課長補佐 すみません、少し事務局から補足をさせていただきますけれども、本剤がJECFAにおいてADIが設定できないとされた理由というのが2つございまして、1つは若齢犬における関節への影響に関するデータがないということ。もう一つが微生物学的影響を調べたデータがないということでございます。

以上でございます。

○小澤座長 ありがとうございます。そういうことになると、この調査会としては、

若齢犬を用いてという言い方ができるかどうか、若齢犬に対するキノロン系抗菌剤について知られる軟骨系に対する作用について、再検索してくださいとなりますか。

○鈴木調査会座長 そうですね。

○小澤座長 というコメントを出して、先ほどの事務局の説明によれば、この後、微生物学的影響について、これは動物薬で審議されるわけですね。というか、これは食品安全委員会から委託されるんですか。

○都築課長補佐 食品安全委員会が外部に委託してテストしたいと思っております。

○小澤座長 ということは、外部に委託してテストされて、その結果が出てから動物薬で審議をすると、順番としてはそういうことになるんですか。

○都築課長補佐 そうです。

○小澤座長 そうすると、結構なタイムラグが当然ありますね。

○都築課長補佐 はい。

○小澤座長 そうすると、その間に、先ほどちょうど鈴木調査会座長からいただいたようなキノロン系抗菌剤について一般的に知られる軟骨系に対する作用について再検索してくださいというコメントを出すのは悪くはないように思いますが、どうですか。

○都築課長補佐 これは、一般論としてキノロン系のものを調べるのか、それともこの剤の間接影響を調べるのでしょうか。

○小澤座長 勿論この剤です。鈴木先生、何か御意見はございませんか。

○鈴木調査会座長 今の話のところで、実際にデータが出てくればいいんですけども、データがなかった場合にどうするのかというところで、一応その辺は申請者の見解を正した方がいいような気はしますね。

全体として、もう一つは微生物学的 ADI というのを、我々農薬の専門調査会としては、今までこんなのは全然決めたことがなかったので、今回、動物薬で使われる場合に、微生物学的 ADI というような話で決めるから、それでいいんだということになるのか、それから農薬の場合に、もしそういうような事例が絡んできたようなときに、微生物学的 ADI との関係は今後見るのか、見ないのかといったことについて、どこかで議論をしないといけないなと思っているんですけども、それは今日でなくてもいいんですか。

○都築課長補佐 時間もありますので、今日はやめたいんですけども、できましたら、もう少し私の方で背景データとか、微生物学的 ADI を調べなければいけない農薬はどれぐらいあるのかとか、背景をもう少し整理した上で、もう一回先生方に見ていただく場を、できたらつくらせていただけたらと思います。

○鈴木調査会座長 そうですね。時を改めないとなかなか難しいと思います。

○小澤座長 微生物学的影響というのは、耐性菌がどうのこうのという問題よりは、むしろ腸内細菌に対する剤の影響というものを念頭に置いて、ヒトに対するリスクを調べるといことですね。

○都築課長補佐 はい。

○小澤座長　そういう意味合いがあるということを各委員が念頭に置いた上で話を進めるということになるかと思えます。

　　そうしますと、今日は時間の問題もありますけれども、本日の審議を踏まえると、ADIの設定には至りませんで、追加資料要求事項を1点出したいと、このように考えます。

○鈴木調査会座長　蒸し返してばかりいてごめんなさい。亜急性毒性のラットのところで、雌で妊娠黄体様の黄体ができてくる、卵巣が腫れるというのが1000から上に出てきていて、その辺のところがこのドパミナージックなところの問題と関連して、LHが増えてきたからという話で説明が付くのかどうか、雌についてはやっていないでしょう。

○吉田専門委員　恐らくLHだけではなくて、プロラクチンも動いていますので、両方だと思えます。

○鈴木調査会座長　その辺をどういうふうに見るかなんです。

○吉田専門委員　恐らく両方だというので、私は特にこれ以上のコメントはよろしいかと思えます。

○鈴木調査会座長　下の方で影響が見られていないから出さないというふうにするんですかね。

○吉田専門委員　生殖毒性発生でも出ておりませんしね。

○鈴木調査会座長　ほかにも繁殖毒性とか、そういったようなところで用量は低いけれども、投与形態も多少急性なんかのところとは違ってくるので、わけがわからないんですが、あまり共通した変化等も見えないから、それをよしとするということですね。

○小澤座長　それでよろしいですか。

○吉田専門委員　よろしいかと思えます。

○小澤座長　わかりました。そうしますと、後で追加資料要求の文案は練っていただきたいと思えますけれども、要旨はキノロン系抗菌剤については軟骨系に対する作用が知られている。本剤の毒性を軟骨系に対する作用を踏まえ、再検索してくださいというようなコメント、本剤の軟骨系に対する毒性について再検索して下さるでしょうか、そういう趣旨の追加資料要求になるかと思えます。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○小澤座長　どうもありがとうございました。それでは、今の事項について、事務局で整理していただきますようお願いいたします。

○都築課長補佐　わかりました。それでは、事務局から今後のスケジュールについて御紹介をさせていただきますと思えます。

　　農薬専門調査会につきましては、来週月曜日、11月27日に確認評価部会第二部会を開催します。総合評価第一部会を12月6日、確認評価第一部会を12月25日、次回の総合評価第二部会につきましては、1月15日に予定しております。

　　また、本日、ADIが設定された剤がございましたので、総合評価第一部会の開催に合わせて12月6日に幹事会を開催したいと思えます。関係する先生方には、後ほど開催案内

をお送りいたします。

○小澤座長 ありがとうございます。今日は、ADIは2剤設定ということになります。ほかには何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、本日の会議は、これで終了させていただきます。

どうもありがとうございました。