

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第一部会 第21回会合議事録

1. 日時 平成20年12月17日(水) 13:59～17:09

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(フルシラゾール及びペンディメタリン)の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

納屋座長、石井専門委員、臼井専門委員、川合専門委員、
津田専門委員、永田専門委員、本間専門委員

(他調査会委員)

鈴木調査会座長

(専門参考人)

三枝専門参考人

(食品安全委員会委員)

見上委員長、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

日野事務局次長、猿田評価調整官、都築課長補佐

高橋評価専門官、渡邊評価専門官

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 フルシラゾール農薬評価書(案)(非公表)

資料 3 ペンディメタリン農薬評価書(案)(非公表)

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは時間はちょっと早いんですけれども、ただいまから「第21回農薬専門調査会確認評価第一部会」を開催いたします。

本日は現在のところ、確認評価第一部会の先生6名に御出席いただいております。津田洋幸先生から、ご連絡がございまして、都合で20分ほど遅れていらっしゃるということです。

また確認評価第三部会から、鈴木専門調査会座長が出席の予定ですが、少し遅れていらっしゃるということでございます。

また、専門参考人として三枝先生に御出席をいただいております。

また、食品安全委員会から、見上委員長、廣瀬委員に御出席いただいております。後ほど遅れて本間委員もいらっしゃるということです。

それでは、以後の進行を、納屋座長にお願いしたいと思います。

○ 納屋座長

では、議事を進めたいと思います。

本日の議題は「農薬（フルシラゾール及びペンディメタリン）の食品健康影響評価について」です。

本日御出席予定になります鈴木座長並びに親委員の先生方におかれましても、審議に御参加いただき、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと存じます。

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、よろしくお願いたします。

事務局より、資料確認をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、御確認ください。

お手元に議事次第。

座席表。

農薬専門調査会専門委員名簿。

資料1 「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2 「フルシラゾール農薬評価書（案）（非公表）」。

資料3 「ペンディメタリン農薬評価書（案）（非公表）」でございます。

それから、お配りした資料のほかに、お手元に 1 枚でございますけれども、小泉委員よりフルシラゾールについてコメントをいただいております。

それから、評価書に盛り込むのが時間的に間に合いませんでしたので、別葉にさせていただきますけれども、別紙として、「津田専門委員よりいただいたコメント」という 1 枚紙。

それから、フルシラゾールに関連して、白井先生から EU の評価資料を御提供いただきましたので、これについても、お配りさせていただきます。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。資料はお手元でございますでしょうか。もし間違い等ございましたら、お申し付けください。

無いようですので、農薬フルシラゾールの食品健康影響評価について始めます。経緯も含め、事務局より御説明いただけますでしょうか。なお、説明へのコメントは簡潔にしていいただければと存じます。迅速な審議に御協力をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、資料 2 「フルシラゾール」の方の説明をさせていただきたいと思います。

フルシラゾールでございますが、本剤は殺菌剤でございます。日本国内での農薬登録はございません。いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の施行に伴いまして、また、かんきつ類へのインポートトレランス申請と併せて、2007 年 8 月 6 日付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。

さらに、本年 10 月 3 日付けでとうがらしへの追加のインポートトレランス申請に関する追加資料も提出されております。

評価資料につきましては、事前に送付しておりまして、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。

農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方から、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。

本日はテーブルに農薬評価書のほか、参考といたしまして、農薬登録申請に係るガイドラインを準備させていただきましたので、適宜御活用ください。

では、資料 2 に基づきまして内容の説明をさせていただきます。

資料 2 の 7 ページ、フルシラゾールの概要が書かれております。本剤は先ほども御説明いたしましたとおり、トリアゾール系の殺菌剤でございます。過去に本部会におきまして、

8月になるかと思いますが、同様のトリアゾール系の殺菌剤といたしまして、プロチオコナゾールというような、同様なトリアゾール系の殺菌剤の御審議をいただいたところでございます。

作用機作といたしましては、エルゴステロールの生合成の過程における脱メチル化を阻害することによって、菌類の正常な生育を阻害するというような作用がございます。

8ページ、各試験の説明をさせていただきます。

各種運命試験につきましては、フルシラゾールのフェニル基の炭素をカーボン¹⁴Cで均一に標識したものと、トリアゾール環の3位の炭素を¹⁴Cで標識した2種類の標識体を用いて試験が実施されております。

まず動物代謝の方でございます。1番目ラットでございますが、こちらの試験では、フェニル標識体とトリアゾール標識体をそれぞれ投与いたしまして、試験が実施されております。

まず、フェニルの標識体の方でございますが、低用量の単回投与群では、投与後96時間、また、高用量の単回投与群及び反復投与群では投与後168時間に総投与放射エネルギーの約90%が尿及び糞中に排泄されております。消失半減期は約34時間と見積もられております。

主要排泄経路は、糞中ではございましたが、この排泄パターンには明らかな雌雄差が認められております。組織の残留性については低いという結果になっておりまして、さらに分布につきましては、カーカス消化管及び肝臓といったところに放射エネルギーが分布する傾向があるということが書かれております。

30行目から、9ページの4行目の部分まで、下線が引かれておりますが、試験の内容といたしましてはトリアゾール標識を使った試験結果の記載なんですけれども、17行目でございますように、このトリアゾール標識体につきましては、雌雄各1匹というように匹数が非常に少ないというので、9ページの5行目でございますように、細川先生の方からのコメントがございまして、この下線部分についてのデータという(2)の方で試験が十分補完されているということで、この下線部分については削除してはどうかというコメントをいただいております。

(2)の試験は、こちらは先ほども御説明いたしましたとおり、トリアゾール標識を使って運命試験が実施されております。投与後48時間で約90%の放射エネルギーが排泄されております。主要排泄経路としては尿中ではございました。組織残留性は低いという結果になっております。

先ほどお配りいたしました小泉先生からいただいたコメントといたしまして、4つほど

コメントが出されております。

一番のコメントにございますとおり、(2)の結果から腸管吸収率は約70%と考えてよいのかという趣旨の質問をいただいております。こちらにつきましても、後ほど御議論いただければいいかなと思います。

(3)代謝物同定・定量試験でございます。

標識されたフルシラゾールは、経口投与されますと広範に代謝されるという結果となっております。吸収されますと、フルシラゾールはケイ素とメチレンの炭素結合部分が開裂して代謝を受けるという結果になっております。

糞中の主要代謝物としては、D、F、さらには、Dの脂肪酸の抱合体が検出されております。

トリアゾール標識体を投与したラットにおきましては、尿中から主要代謝物としてGといったものが検出されております。

ラットにおける主要代謝経路でございますが、ケイ素-メチレン炭素結合部の開裂とその後の水酸化、さらにDの水酸化や縮合等によってIやEといったものが生成する経路であり、また各種抱合体を形成するような代謝経路がそれぞれ推定されております。

ここで小泉先生から、2点目のコメントが出されておまして、(3)の実験では、何時間後にと殺されたのかというコメントが出されておりますが、(3)の試験については尿と糞を試料として用いているということで、ここに対しての質問ではなくて、むしろ(1)(2)で臓器の分布等を見ている試験がございますので、そちらに対しての質問なのかと考えております。

こちらについては、再度、原資料に立ち返って、確認をした上で対応させていただきたいと思っております。

10ページ「2.畜産動物における動物体内運命試験」でございます。

(1)ヤギを使って試験が実施されております。各飼料中における残留放射能濃度については、11ページにございます表1に示されているとおりでございます。

(2)フルシラゾールの組織への蓄積性は低いものでございまして、主要排泄経路は、尿中でありましたが、一部糞中にも排泄されるということが示されております。

分布の方でございますが、フェニル標識体につきましては、肝臓や腎臓、トリアゾール標識体につきましては、肝臓といったところに分泌する傾向がございました。

放射能の乳汁移行性は低いものでございました。ヤギの体内に吸収されましたフルシラゾールは、極性物質に代謝された後、速やかに排泄されております。

尿中におきましては、親化合物はごく微量でございます、主要代謝物としては D や F といったものが検出されております。

一方でトリアゾール標識体につきましては、尿中からは G のみが検出されております。

11 ページ、代謝経路でございますが、ヤギにおいてもラットと同様に、ケイ素 - メチレン炭素結合部の開裂と、その後の水酸化によって B、F、G といったものが生成すると考えられております。

続きまして(2) ニワトリでございます。

各試料中の残留放射能濃度は 12 ページに示されております。表 2 に結果が取りまとめられております。

低用量投与群では、両標識体とも 80% が排泄物中に排泄されております。フルシラゾールの組織蓄積性は低いと考えられております。

フェニル標識体におきまして、最も残留放射能濃度が高かった臓器としては、肝臓でございます。

一方で、トリアゾール標識体につきましては、全血、肝臓、腎臓といったところで高い放射能濃度が認められておりました。

組織中における主要代謝物でございますが、フェニル標識体につきましては、肝臓で I、D といったもの、腎臓におきましては N、脂肪では D、筋肉では I といったものがそれぞれ検出されております。

一方でトリアゾール標識体におきましては、脂肪では親化合物が最も多く、次いで I、G といったものが検出されております。

そのほかの組織では G が最も多く検出されております。

一方で卵におきましては、フェニル標識体の主要代謝物といたしましては、D、I、トリアゾール標識体では、G といったものが検出されております。

ニワトリにおける主要代謝経路でございますが、こちらも先に御説明させていただきましたラット、ヤギと同様にケイ素 - メチレンの炭素結合部の開裂とその後の水酸化による各種代謝物の生成ということが考えられております。

動物代謝につきましては、以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここまでの部分に関しまして、御意見、コメントをお願いしたいと思います。

まず、8 ページの動物体内運命試験（ラット）のところで、細川先生から 1 例だけのデ

一タは削除してはどうかという御意見が出ておりますが、永田先生、この点に関しましてはいかがでしょうか。

○ 永田専門委員

私も1例はどうかなと思ったんですが、細川先生の考えをもう一回考えてみると、要らないのかなというふうに思いますので、下で代用すれば十分かなと思います。ほとんど変わらないような値ですから、結構だと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。そういうことですので、ここの下線部の部分を削除していただくということで対応していただきたいと思います。

この部分に関しましては、永田先生何かコメントありますか。

○ 永田専門委員

私は全体的にそんなに問題ないかなという気がするんですが、先ほど小泉先生の質問も、腸管吸収についてなんですけれども、未変化体があまり出ていないという感じがしますので、ほとんど吸収されているのではないかと思います。代謝も早いし残留性も少ないということで、大きな問題はないのではないかと判断しました。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、腸管吸収率に関しましては、原資料に記載があれば、そのようにお答えしていただくか、あればこの中にもまた反映していただくということで対応していただければと思います。

○ 渡邊評価専門官

小泉先生からいただいたこの2点のコメントにつきましては、一度、原資料で確認してもし記載があれば評価書の方に再度追記するという形で対応させていただきます。

○ 納屋座長

よろしく願いいたします。

ほかにございませんようでしたら、植物代謝の御説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

13 ページ、植物体内運命試験です。(1)小麦から始まりまして、バナナ、てんさい、ブドウ、りんご、らっかせい、(7)輪作作物について試験が実施されております。

まず、小麦でございます。こちらは放射能を葉に処理して、試験が実施されております。総残留放射能濃度につきましては、下の表3に示されているとおりでございます。穀粒中

の総残留放射能濃度でございますが、処理 77 日後、これはちょうど成熟期に相当する日数でございますが、処理 77 日後のフェニル標識体処理区におきましては、0.01 mg/kg、処理 52 日後になりますと、トリアゾール標識体処理区では 4.4 mg/kg という濃度で検出されておりました。

小麦においては、フルシラゾールは広範囲に代謝されており、茎葉においては、主要成分としては親化合物が検出されております。

その他といたしまして、フェニル標識体処理区では主要代謝物としては、L のグルコース抱合体。一方で、トリアゾール標識体の処理区におきましては、主要代謝物としては J といったものが検出されております。

トリアゾール標識体の 69 日後の、穀粒中からは、親化合物は検出されておりませんが、主要代謝物としては J といったものが 68.9% TRR、C といったものが 24.3 % TRR 検出されております。

これらのデータというのは、トリアゾール環を含む代謝物は穀粒中には移行はするものでございましたが、未変化の親化合物は移行しないということを示唆するものでございました。

小麦における主要代謝経路でございますが、水酸化や抱合及びケイ素とメチレン炭素の結合部の開裂によって D や J、L 等の代謝物ができる経路が考えられております。

(2) ではバナナを用いて試験が実施されております。

フェニル標識体またはトリアゾール標識体を葉に直接散布して試験が実施されております。

葉に処理したフルシラゾールは処理部位から移行しないということが示唆されております。

また、バナナの果皮から果肉への移行もほとんど認められていないということが示唆されております。

主要成分としては親化合物が検出されております。

(3) ではてんさいを用いて試験が実施されております。

放射能を 14 日間間隔で 3 回散布処理して実験がなされております。茎葉及び根における放射能濃度は経時的に減少しておりました。

茎葉における主要成分としては親化合物が検出されております。微量代謝物としても、E 及び L といったものが検出されております。さらに根におきましては、ごく微量の極性代謝物のみが検出されたという結果となっております。

(4) はぶどうについてでございます。

2つの標識体を使いまして、実験がなされており、果実を試料としてサンプリングして試験が実施されております。

ぶどう果実における主要成分は親化合物でございました。代謝物はフェニル標識体を処理した果実からは F、トリアゾール標識体を処理した果実からは主要代謝物としては、J といったものが検出されております。

15 ページ「(5) りんご」の試験です。

2 種類の標識体を 14 日間間隔で 4 回処理いたしまして試験が実施されております。

りんご果実における主要成分は親化合物でございました。フェニル標識の方でございますが、こちらからは 3 種類 B、D、I といった微量の代謝物が検出されておりました。

一方でトリアゾール標識体で処理した果実におきましては、主要代謝物として J といったものが検出されております。

(6) ではらっかせいを使った試験が実施されております。

茎葉における総残留放射能は、処理直後 3.41 mg/kg であったものが、処理 52 日後成熟期には、0.38 mg/kg まで減少しておりました。

茎葉における主要成分は親化合物でございました。

28 行目以降にございますとおり、これらの植物代謝の試験から主な主要代謝経路として、ケイ素 - メチレン炭素結合における開裂によって D が生成される経路と、その後水酸化または縮合によって I や H 等が生成される経路が推定されております。

(7) 輪作作物の試験が実施されております。

①では温室内、②では圃場の試験が実施されております。

フェニル標識体を土壤に処理しました後に温室内で、その土壤を 30 または 120 日間熟成させた後に、大麦、かぶ、キャベツ、大豆を栽培して、代謝試験が実施されております。収穫した作物中の放射能濃度は、0.02 から 2.16 mg/kg という結果になっております。

一方で圃場の方でございますが、25 行目にありますように下線部で示されたとおり、総残留放射能につきましては、表 4、表 5 に示されているとおりでございます。17 ページ、15 行目、フェニルの標識体で処理した土壤で栽培した作物中の主要成分は親化合物、代謝物としては D、I、さらに高濃度の非抽出性残渣がそれぞれ検出されております。

一方で、トリアゾール標識体で処理した土壤で栽培した作物中の主要代謝物は、J と未同定の極性代謝物であるという結果になっております。

18 ページ「4. 土壤中運命試験」でございます。

まず、(1) では「好氣的土壤中運命試験」が実施されております。

2 種類の放射能標識体を使って、2 種類の土壌を用いて試験が実施されております。フルシラゾールはケイ素 - メチレン炭素の結合が開裂することによって D 及び G という分解物が生成すると考えられております。一方で滅菌土壌におきましては、親化合物は分解されないという結果となっております。分解様式は二相性でございまして、推定半減期は約 427 日と推定されております。

(2) では嫌氣的土壤中運命試験が実施されております。

主要分解物といたしましては D 及び G といったものが検出されております。嫌氣的条件下における推定半減期は 244 ~ 945 日と算出されております。

19 ページ「(3) 土壌表面光分解試験」が実施されております。

フルシラゾールは本条件では安定でございまして、分解物はほとんど検出されないという結果となっております。推定半減期は 30 日以上と算出されております。

同様の試験が、自然太陽光照射によって実施されております。この条件下ではフルシラゾールは緩慢に分解しておりまして、推定半減期は約 97 日と算出されております。

(4) では土壌吸着試験が実施されております。フルシラゾールのほかに、分解物 D 及び G も同時に試験が実施されております。

結果でございますが、フルシラゾールにつきましては 4 種類の土壌に急速にかつ、強く吸着するという結果となっております。一方、分解物 D につきましては、中等度から強度に吸着し、分解物 G の吸着については弱いという結果となっております。

下線部につきまして、具体的な吸着係数の数値につきましては、臼井先生から御提供いただきました EU の資料に基づきまして追記をさせていただいております。

「5. 水中運命試験」でございますが、まず、「(1) 加水分解試験」が実施されておりまして、試験期間中フルシラゾールの分解は認められておりませんので、加水分解に対しては安定であるという結論に至っております。

(2) では水中光分解試験が実施されております。

pH 7 の緩衝液中において人工太陽光照射によってフルシラゾールは緩慢に分解いたしまして、推定半減期は約 60 日から 80 日という結果となっております。

一方、自然太陽光照射におきましては、分解は認められておりません。

(3) では水/底質系を用いた水中分解試験が実施されております。

フルシラゾールは水層から、両土壌へ急速に移行しております。土壌相中ではフルシラゾールは緩慢に分解しておりまして、分解物としては D といったものが検出されております。

す。系全体における推定半減期は 100 日以上と算出されております。

「6. 土壌残留試験」でございます。

5 種類の米国土壤を使いまして、フルシラゾールを分析対象化合物とした試験が実施されております。結果の概要につきましては表 6 に示されているとおりでございます。特に圃場試験で見てまいりますと、最高で 755 日という半減期が算出されております。

21 ページの 2 行目でございますとおり石井先生の方から容器内試験については、実際に原資料を見ますと、soil cylinder study という記載があるということで、容器内試験と言えるかどうかというコメントが出されております。

「7. 作物残留試験」が実施されております。

レモン、マンダリン、オレンジ及びとうがらしを用いて、試験が実施されております。これらはニュージーランド及び韓国において実施されたものでございます。

結果でございますが、詳細につきましては、別紙 3 に示されているとおりでございますが、フルシラゾールの最大残留値といたしましては、散布 1 日後に収穫したとうがらしの葉で認められた 7.01 mg/kg という値でございます。

「8. 畜産動物残留試験」が実施されております。

まず「(1) 乳牛における残留試験」でございます。

こちらは原体を 28 日間カプセル経口投与して試験が実施されております。本剤の蓄積性は認められないという結果となっております。

分布の方でございますが、フルシラゾールについては肝臓、代謝物 D については腎臓に分布する傾向がございました。

22 ページ「(2) 産卵鶏における残留試験」が実施されております。

この試験におきましても、蓄積性は認められないという結果となっております。

いずれの投与群におきましても、フルシラゾール及び代謝物 D の残留放射能濃度は、黄身及び脂肪で高いという結果となっております。

ここまでの試験を通じまして、石井先生と臼井先生からそれぞれ修正案等をいただいております。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。今、御紹介いただきましたように、既に臼井先生と石井先生からコメント並びに修文をいただいておりますので、それぞれにつきまして補足等の説明をしていただければと思います。石井先生お願いできますでしょうか。

○ 石井専門委員

このものは既に類似の化合物は日本国内でも登録されておりますが、代謝物のでき方はよく似ております。トリアゾールが小麦の種子のようなところに移行しやすいという点ではよく似た代謝をしていると思います。

そういう意味では、今までここで評価してきたものと大きな違いはないだろうと思います。

今回ここに出されております評価はどうもインポートトレランスのようなんですが、韓国からとうがらしの残留データが付いているんですけども、この試験だけでインポートトレランスを作ってくれというんですかね。試験は1例しかないです。実の方での基準が0.3 mg/kgと提案されていますが、残留数値を見ると、0.2 幾つの数字が出ていて、0.3では危ないのではないか。これは厚生労働省で決めることだからいいんですけども、インポートトレランスの設定をするときの要件がどうなっているか。ここはあまり関知しないのかもしれませんが、少しデータが少ないのではないかという気がします。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

○ 白井専門委員

私の方からは、土壌中の吸着に関しまして、吸着係数が、代謝物の方ではありましたがけれども、親化合物になかったもので調べさせていただいたところ、お渡しした資料の13ページに表がございましたので、追加させていただきました。

代謝物Dにつきましては、吸着係数と対応しているかどうかというのは調べていないんですが、多分対応しているのだろうと思います。

あとは、先ほど石井先生がおっしゃいましたように、代謝については、トリアゾール環が動きやすいので、移行あるいは残留が多いという印象です。

フェニル環、あるいはケイ素がくっ付いたフェニル環については、代謝の図を見ますと、それほど代謝されていないということで、それでも残留性は少ないので、 K_{ow} がかなり高いものですから、バナナなどは表面から中に移行しないということがあるのかなという印象を受けました。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

事務局に確認させていただきますが、16ページの石井先生の御指摘によって、次のペー

ジの表 4 が追加されたり、あるいは 17 ページの石井先生の御指摘で表 5 が追加されているということでございますね。

○ 渡邊評価専門委員

そうです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

それから、21 ページに石井先生から、コメントがあります「soil cylinder study」というところに関しましては、石井先生、ここはどのように記載すればよろしゅうございましょうか。

○ 石井専門委員

アメリカでは、いわゆる容器の中にとった試験をやっているのかやっていないのかよくわからないんですが、いただいた資料を見ていますと、「soil cylinder study」と書いてあるので、ほかの文献で見たときにどうもアメリカでは圃場に、直径 10cm か 10 数 cm のステンレス管を打ち込んで、表層に薬剤を土に混ぜて上に載せるというか、それで一般の圃場の状態において、そこで変化を見たり、あるいは浸透性を見る試験をやっているようなんです。

ですから、ここに書かれている容器内試験というのと、「soil cylinder study」というものが同じものなのかどうかよくわからないんですが、いずれにしてもある圃場に単純に散布した試験ではないわけです。そういう意味では、少し日本の感覚で言う容器内試験ではないかもしれないという注意書きが必要かなと思ったものです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、この箇所につきましては、石井先生と相談しながら、修正を検討していただけますでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 納屋座長

お願いいたします。

その他に関しまして、何かございませんでしょうか。

○ 津田専門委員

18 ページの 7 行目の文章ですけれども、「未変化のフルシラズールより土壌から小麦へ移行することが示された」という意味が、私は素人でよくわからないんです。

○ 石井専門委員

おかしいですね。

○ 納屋座長

石井先生からもおかしいというコメントをいただきましたので、事務局でもう一度ここを確認していただいて、適切にしてください。

○ 石井専門委員

土から小麦の方へ移行するということを言いたいわけですね。要するに吸収されるということですね。

○ 白井専門委員

「フルシラズールより」というものを、「トリアズール環」の前に持ってきて、比較で、トリアズール環の方がフルシラズールより移行しやすいというか、そういうことを言っているのではないかと思います。

○ 渡邊評価専門官

原資料にもう一回立ち返って修文したいと思います。

○ 納屋座長

津田先生、どうもありがとうございました。

それでは、ほかにないようでしたら、以降の御説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「9. 一般薬理試験」でございますが、この試験につきましては、参照した資料には記載がございませんでした。

「10. 急性毒性試験」でございます。

結果については、表 9 に結果の概要が書かれております。急性毒性は弱いものと考えられるかと思います。

ここで、吸入試験で認められた症状の中に、肺音という症状がございますが、この肺音という症状につきまして、小泉先生から、3 番目のコメントが出されておまして、この肺音については、生理的な肺音なのか。もしくは異常肺音なのか記載すべきというコメントが出されております。これは JMPR の方の資料で評価書のたたき台をつくっておりますので、小泉先生の御指摘について、生理的なものなのか異常なのかというところまでの記載は恐らくないだろうということが考えられます。

いずれにいたしましても、この点についてはもう一度、原資料に立ち返って、確認した上で対応させていただきたいと思います。

「11. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」です。

結果でございますが、眼に対して軽度の刺激性、皮膚に対して軽微な刺激性がございました。6行目の軽度の「経」が間違っておりますので、訂正の方をお願いいたします。

感作性の方でございますが、陰性でございました。

○ 納屋座長

ここまでのところで御討議をお願いいたします。川合先生いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

特にございません。

○ 納屋座長

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

特にありません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、亜急性の説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「12. 亜急性毒性試験」でございます。

「(1) 2週間亜急性毒性試験(ラット)」で混餌と書いてあるんですが、これは多分強制経口だと思うんですが、これも一度原資料に確認して対応させていただきたいと思いません。

試験の結果でございますけれども、病理組織学的な検査におきましては肝臓、膀胱、腎盂、精巣に所見が認められております。しかしながら、回復期間後の動物においては、これらの病変の程度は軽減しているという結果になっております。

「(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)」が混餌で行われております。

24ページ、毒性所見につきましては、表10に示されているとおりでございます。LOAELでは膀胱に過形成、また最高用量群にまいりますと、肝臓にも所見が認められるようになっております。

2行～3行にわたります。川合先生から書きぶりについて御指摘がございました。川合先生の御指摘は確かにごもっともだと思うんですが、これまでの評価書の書き方といたしましては、LOAELで認められた所見について、ここで書くという書き方でやっておりましたので、その辺を御納得をいただければと思います。

10 行目の下に山手先生と川合先生からそれぞれコメントをいただいております。

山手先生の方からは、雄の最高用量群で認められた肝細胞の融解という所見の意味がわかりにくいので、一度この場でどういう変化なのかを検討していただきたいという趣旨のコメントをいただいております。

川合先生からも、同様のコメントがございますが、用語についてなんですけれども、申請者の方に確認してもらった方がいいのではないかとコメントをいただいておりますが、実はこれは国内登録ではなく、申請者がいないということで、基本的には JMPR、評価書評価ということで、先生方に審議いただくということなので、申請者に確認というのはなかなか難しい手はずになっておりますので、そこを御理解いただければと思っております。

「(3)91 日間亜急性毒性試験（ラット）」です。

SD ラットの混餌によって試験が実施されております。

25 ページ、毒性所見につきましては、表 11 に示されているとおりでございます。

NOAEL といたしまして、雌雄とも 125 ppm という値となっております。

川合先生からまず 1 点目でございますが、2 行目～4 行目にかけて下線部について、ホルモンの結果などが毒性学的にどんな意味を持つのかというのを申請者に考察させるべきではないかという趣旨のコメントをいただいております。

もう一点、こちら川合先生の方からコメントをいただいておりますが、375 ppm 以上投与群で見られた肝細胞肥大、層状体を伴う肝細胞肥大のことについて確認してほしいというコメントもございまして、こちら多分具体的な確認というのは難しいかと思うんですが、一度御審議をいただければと思います。

「(4)90 日間亜急性毒性試験（マウス）」は混餌によって試験が実施されております。

毒性所見につきましては、26 ページの表 12 に示されているとおりでございますが、膀胱や肝臓といったところにさまざまな所見が認められております。

これらの試験におきましては、雄、雌ともに NOAEL は取れております。

26 ページの 2 行目に、山手先生からコメントが出されておりますが、雌雄最高用量群で認められた造血器系への毒性について、この試験のみの所見ということで、この違いをどう考えるべきなのかということを、この部会で御議論いただければという趣旨でコメントをいただいております。

「(5)90 日間亜急性毒性試験（マウス）」の 2 本目の試験が混餌によって実施されております。

表 13 に見られますように、この試験におきましても、肝臓や膀胱といったところにさまざまな所見が認められております。

なお、本試験におきましては、雌雄とも NOAEL は得られておりません。

「(6)90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」が混餌による試験が行われております。結果につきましては、27 ページの表 14 に示されているとおりでございます。

雌雄ともに、膀胱や胃といったところでさまざまな所見が認められております。

膀胱におきましては、過形成が認められるという所見が認められております。

なお、この試験では、雄の NOAEL が取れておりません。

(7) におきましては、ウサギを使った亜急性経皮毒性試験で実施されております。検体投与に関連した毒性所見はなかったのですが、皮膚の刺激性に対して幾つかの所見が認められておまして、25 mg/kg 体重/日の投与群雌雄におきましては、びまん性の上皮過形成や、肥厚といったような所見が認められております。

全体を通じまして山手先生、川合先生、三枝先生から、それぞれ修文案等をいただいておりますので、御議論いただければと思います。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。亜急性毒性試験のところで確認とコメントをいただきたいと思っております。

申請者に確認ができないということで、ここは御了解いただけますでしょうか。

それから、肝細胞の融解、hepatocytolysis というのはどういうふうに記載すればよろしゅうございましょうか。それぞれ御意見をいただければ、これは申請者に聞くということができませんので、ここに記載するしかありませんが、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

一種の退行性変化だろうと推察をしたんですけれども、津田先生辺りに意見をいただくのが一番いいかと思っております。

○ 納屋座長

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

変性でいいと思っております。

○ 納屋座長

三枝先生、いかがでございますでしょうか。

○ 三枝専門参考人

私は、壊死を想像したんです。

○ 都築課長補佐

事務局からで恐縮ですけども、これまでのトリアゾール系の殺菌剤を見ますと、共通して起こっているのが、P450 の薬物代謝酵素の誘導がかなり亢進してくるというのがございますので、ひょっとしたら同じような変化が起きて、それに基づく変化というのが何かのヒントになるかと思います。

○ 川合専門委員

薬物代謝酵素が活性化されてということは、これは他の用語でいっぱい出てくるんです。同心円状の何々と言って、シリーズでいろんな名前出てくるんですけども、そういうものがそうだろう。それが余りオーバーになった場合に、幾ら酵素活性の対応といっても、度が過ぎた場合には細胞の変性壊死ということになってくるだろうと私は考えてはおるんです。ですから、究極の像はこういう変性像だろう、その過程において、増殖していろんな表現で示される像が出てくる、そういうものだと私は理解しています。

○ 廣瀬委員

あまり想像を入れるとよくないと思いますので、肝細胞融解と書いて、その後に括弧付けで、hepatocytolysis と書くしかないのではないかと思います。私自身は融解となっているので、やはり壊死的な病巣を思い浮かべあるんですけども、hepatocytolysis としか書いていないので、何とも判断できませんので、そのまま書くのが一番適当ではないかと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。御異存がなければそのような形で記載させていただきたいと思います。よろしく願いいたします。

それから 25 ページの層状体に関しましても、層状体と書いて顕著の言葉も追加しておくという対応がよろしいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

それを踏まえて表現したらよろしいと思います。

○ 納屋座長

次は 26 ページの山手先生のコメントで、マウスで造血系の影響が出ている。1 つの試験だけだと、これをどう取り扱うかということですが、取り扱えますでしょうか。評価書のデータから、そこまで読み込めるかということになるかと思いますが、御意見をいただけ

ればと思います。

○ 川合専門委員

はっきり申し上げまして、この試験だけですから、それを計り知ることは大変難しいと思います。しかし、一応成績としてありますから、おとなしくここはこのような文案でいかに得ないと思います。特別にコメントを出すのも大変難しいと私は理解しております。

○ 納屋座長

事実の記載だけにとどめるということで進めたいと思いますが、よろしゅうございませうでしょうか。

ここまでのところでは、課題として提案されたところは今全て確認したつもりですが、何か漏れはございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

どうもありがとうございます。それでは、慢性毒性試験の説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

27 ページ、「13. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

(1)ではイヌの1年間慢性毒性試験がビーグル犬を使った混餌によって試験が実施されております。

毒性試験につきましては、28 ページの表 15 にまとめられているとおりでございます。

雄におきましては、肝臓や胃に種々の所見が認められております。無毒性量としては雌雄とも 5 ppm と考えられております。

(2)では、ラットの2年間慢性毒性／発がん性併合試験①の試験が混餌によって、実施されております。下線部につきましては、11 行目、12 行目でございますが、こちらの試験につきましては、後ほど説明いたします2 世代繁殖試験の(2)で説明いたしますが、この繁殖試験の方で詳細が示されております。

各投与群で認められた毒性所見につきましては、表 16 に示されているとおりでございます。検体投与によって増加した腫瘍性病変は認められませんでした。250 ppm 投与群の雄におきまして、口腔及び鼻腔の扁平上皮がんの発生頻度はわずかに増加しておりました。

しかし、背景データとの比較によって、本試験における、これは鼻腔腫瘍の発生に限ることなのかもしれませんが、この発生については偶発性があるというように考えられております。したがって、この試験では無毒性量としては 10 ppm、発がん性はないと結論づけられております。

29 ページ、川合先生から先ほど御説明いたしました内容のコメントをいただいております。

して、事務局注としては、先ほど説明させていただきましたような書きぶりで書かせていただいております。

(3) で 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験②のラットの試験が実施されております。混餌による試験でございます。

毒性所見につきましては表 17、各腫瘍の発生頻度につきましては表 18 に示されているとおりでございます。

腫瘍性病変につきましては、750 ppm 投与群の雌雄で、膀胱の移行上皮乳頭腫がん、雄で精巣間細胞腫が増加しております。

この試験におきましては雌雄とも NOAEL が取れておりません。

表 17 の雄の 125 ppm 以上投与群の層状体を伴う肝細胞肥大についてのコメントが、川合先生より出されていますが、これは先ほどコメントいただいたとおりでございます。

表 18 に示してあります発生頻度についてであります。この発生頻度の検定につきましては事務局の方で実施いたしております。山手先生から、了解をいただいております。

(3) の試験で認められた精巣間細胞腫のメカニズム試験については、評価書 40 ページの方にその他の試験としてやられておりますので、一旦そちらの方にまいりまして説明をさせていただきます。40 ページ「16. その他の試験」でございます。

2 本試験が実施されております。

(1) 雄の精巣間細胞腫の発生メカニズム試験でございます。

SD ラットを用いて、原体を皮下投与して 14 日間の毒性試験という内容で試験が実施されております。

結果の方でございますが、20 行目以降でございます。20 mg/kg 体重/日以上投与群におきましては、用量依存性の血清テストステロン及びエストラジオールの濃度の減少が認められております。

陽性対照群はケトコナゾールという薬剤を使った試験でございますが、この陽性対照群の方では、これらのホルモンの有意な減少と、プロゲステロンの増加が認められて、17β-ヒドロキシプロゲステロンの阻害を示唆する結果が得られております。

41 ページ、(2) 雄の精巣間細胞腫の発生メカニズム試験が実施されております。

結果でございますが、フルシラゾールとともに培養した肝細胞においては、テストステロン及びアンドロステンジオン濃度が用量依存性に減少して、ステロイド生合成に関与する酵素の阻害が示唆されております。

11 行目「アンドロステンジオン」となっておりますが、「ロ」が 1 つ余分でございます。

す。

18 行目の下のところに川合先生よりコメントをいただいております、内容を読みますと、ごもっともな御指摘でございます、この2つのメカニズム試験について、どうしてそのような試験を行おうとしたのか。そういう意図がないということと、得られた結果に対してどういうことがわかっていたのかということが書いていないということで、これについては適宜考察も含めて、もし案がございましたら、後ほど御提案をいただければと思います。

30 ページに戻りまして、(4) のマウスの発がん性試験①でございます。ICR マウスを用いた混餌投与によって試験が実施されております。

毒性所見につきましては表 19 に示されているとおりでございます、主に肝臓に所見が認められております。

腫瘍性病変においては、検体投与の影響は認められておりません。最終的に無毒性として雌雄とも 25 ppm で発がん性は認められていないというように結論づけられております。

(5) マウスの発がん性試験②が混餌投与によって実施されております。

毒性所見につきましては、31 ページの表 20、また肝細胞腺腫、がんの発生率につきましても、31 ページの表 21 に示しているとおりでございます。

腫瘍性病変につきましては、肝細胞腺腫、がんの発生率が雄の 100 ppm 以上投与群及び 1,000 ppm 以上投与群で増加しております。雌におきましては、用量依存性は認められておりまして、統計学的にも有意でございましたが、雄においては有意差が認められておりません。

無毒性量としては、雄では取れていないような状況でございます、雌で 100 ppm という値になっております。

31 ページ、一番上に川合先生から 30 ページの 18 行目、19 行目に施してあります下線部分についてのコメントについて、しっかりと考えるべきではないかというコメントをいただいております。

表 21 につきましては、先ほどの膀胱等で見られた腫瘍の発生率の表と同様に、事務局の方で統計検定をいたしまして、これにつきましては、山手先生から確認をいただいた上で御了解をいただいております。

また三枝先生からは、ここに書かれているような所見についての具体的な意味は何か、というコメントをいただいております。

ここまでは以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。メカニズム試験について、何か我々の方で書くことができるかという逆のプロポーズをいただきましたが、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

この結果をどういうふうに読んだらいいかわからないので質問を申し上げたいところでございます。

○ 納屋座長

そうしますと、メカニズム試験は検討されているが、その解釈は困難であるということになりますか。

○ 川合専門委員

そう思います。

○ 納屋座長

津田先生、今の件に関してはいかがいたしましょうか。

○ 津田専門委員

今の精巣間細胞腫についてまとめを作れということでしょうか。

○ 納屋座長

いいえ、作れるでしょうかということで、無理でしょうねという話をしたんですが、そんな感じでよろしゅうございますか。

○ 津田専門委員

これは申請者に作ってもらうわけにはいかないですか。

○ 納屋座長

申請者がいません。済みません。遅れてお見えになられたので最初の背景を御説明しておりませんでした。

これは申請者なしのインポートトレランスのデータで、我々の持っているデータというのはこれしかないということです。ここに書いてある事実以上のことは何も言えないので、それであればデータとしてメカニズム検討試験があったとしても、それ以上の解釈はできないというところに来ております。急に話を振ってしまいまして申し訳ありません。

そんな感じなんです、それでよろしゅうございますでしょうか。

○ 津田専門委員

どなたか得意な方にた作っていただいて、何がどうなってどこで精巣間細胞の増殖が起こったか理解ができればよいと思います。

○ 納屋座長

ただ、そこまでやってあげなければいけないかなという思いもありますし、三枝先生、いかがですか。

○ 三枝専門参考人

ラットではメカニズム試験云々よりも、この精巣間細胞腫が出てくるので、それと無理やりこのメカニズム試験と結び付けるのは余り意味がないような気がします。むしろ座長のおっしゃったように、こういう記載だったというくらいで、無視とは言いませぬけれども、軽く流してはどうでしょうか。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

この試験で発がん性が見られているのは精巣だけではなくて、ラットの膀胱、それからマウスの肝臓もありますが、これについても全くメカニズムでの考察がされていないんです。これは我々ですするというのもおかしな話ですので、最後に、発がんのメカニズムは不明であるけれども、遺伝毒性がなかったので、非遺伝毒性メカニズムで閾値が取れるというようなことにせざるを得ないのかなと思っています。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。いかがでございますでしょうか。そういうことで、とりあえずそのところはもう一度最後のところで御議論いただくということにして、慢性毒性／発がん性に関しまして、それ以外のことでまだ御討議いただくことがあればお願いしたいと思いますが、いかがでしょうか。

無いようでございますので、次の生殖発生毒性試験の説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

その前に、31ページの8行目のところに、三枝先生からコメントが出ております。

○ 納屋座長

失礼しました。ここはまだやっておりません。三枝先生、コメントお願いできますでしょうか。

○ 三枝専門参考人

実は伺いたかったんですが、Hepatocellular alteration ということで、先生方はどういふものをイメージされるかというのを実はお聞きしたかったわけです。私は全然イメージが湧かなかったんです。

○ 納屋座長

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

一般的には前がん病巣として認められております。この細胞からがんが出るということは、たくさんの論文がありまして、わかっております。ただし、この病変ができたら全部がんになるわけではありません。がんになる候補集団ということです。これが出たらがんが出るぞということが予測され得るということです。

○ 納屋座長

よろしゅうございますか。特に評価書の中に何か対応を取るという必要ございませんか。

○ 津田専門委員

そういうことではないです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ほかにないようでしたら次のセッションの説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

32 ページ、「14. 生殖発生毒性試験」でございます。

(1) ラットの 1 世代繁殖試験です。本試験につきましては参考データ扱いとして評価書を書かせていただいております。

SD ラットを使って混餌投与によって試験が実施されております。

この試験につきましては、7 行目以降に書かれておりますとおり、一群の動物数が少ないことや、個体別データが幾つかの項目で欠けているということで、繁殖毒性の評価に用いることは不適切であるということから、参考データ扱いとさせていただきます。

納屋先生からは、御了解の意見をいただいております。

(2) ラットの 2 世代繁殖試験では、SD ラットの混餌投与によって試験が実施されております。

本試験は先ほど御説明いたしました 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の一部の動物を使って実施されたものでございます。

親動物につきましては、最高用量群で体重増加抑制が認められております。

一方で、児動物におきましては、250ppm 投与群のすべての世代と、50ppm 投与群の、F2 a 世代において死産児数の増加、生存率の減少等が認められております。

また、水腎症が認められておりましたが、これは離乳後の児動物においては、一般的な

病変であるということで、毒性学的な意義は低いだろうというような考察がなされております。

33 ページ、(3) ラットの 2 世代繁殖試験②、2 本目の試験で混餌投与による試験でございます。親動物におきましては、250 ppm 投与群で、分娩中の死亡率及び妊娠期間の延長といったものが認められております。

50 ppm 以上投与群の雄で、肝細胞内の SER 増加等が認められておきまして、一方で児動物におきましては 250 ppm 投与群で同腹児数の減少や、腹ごとの死産児数の増加という所見が認められております。

(4) ラットの発生毒性試験①の試験です。

SD ラットに、強制経口投与する試験でございます。

母動物におきましては、50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等が認められております。

一方で、胎児におきましては 10 mg/kg 体重/日以上投与群で骨格変異が、用量依存性に増加しております。

さらに最高用量群 250 mg/kg 体重/日投与群では過剰肋骨の増加や、口蓋裂の増加といった所見が認められております。

本試験におきましては、母動物で NOAEL としては 10 mg/kg 体重/日、胎児では NOAEL が取れていないという結果になっております。

35 ページ、(5) ラットの発生毒性試験②の試験が実施されております。

母動物におきましては、50 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等の所見が認められております。

一方で、胎児におきましては、10 mg/kg 体重/日以上投与群で、内臓（腎盂拡張）等の異常や、骨格の異常の増加が認められております。

最高用量群では、口蓋裂の増加が認められております。

いずれにいたしましても、この試験では母動物、胎児ともに、NOAEL としては 10 mg/kg 体重/日及び 2 mg/kg 体重/日という結果になっております。

(6) では同様に、3 本目のラットの発生毒性試験が実施されております。

母動物の 300 ppm 以上の投与群におきましては、体重増加抑制等の所見が認められております。

胎児におきましては、100 ppm 以上の投与群におきまして、吸収胚数の増加や、同腹児数の減少、また、骨格変異等が認められております。

口蓋裂を有する胎児は認められておりませんでした。

(6)の試験につきまして、一部、小泉先生からコメントをいただいております。

36 ページ(7) では4本目のラットの発生毒性試験が実施されております。

第I相試験、出産前の検査においては、子宮の内容を監査するために試験が実施されておりまして、腎乳頭の欠損が投与による影響なのか、もしくは奇形なのかという内容で検討がなされております。

第I相試験における母動物におきましては、100 mg/kg 体重/日の投与群で、肝臓の重量の増加等の症状が認められております。

一方で胎児におきましては、10 mg/kg 体重/日以上投与群で、尿管拡張等の内臓の異常が認められております。

一方で、第II相試験、出産後の検査でございますが、こちらでは母動物において100mg/kg 体重/日投与群で死亡率の増加や、難産の兆候が認められております。また妊娠期間の延長の用量依存性が認められております。

児動物におきましては、100 mg/kg 体重/日投与群で腎盂及び尿管拡張の増加が認められております。

37 ページ、(8) でウサギの発生毒性試験①の試験でございます。強制経口投与による試験でございます。

母動物におきましては、いずれの投与群にも検体投与の影響は認められておりません。

胎児におきましては、水頭症の発生頻度が増加しております。しかし、この水頭症につきましては、後ほど説明いたします。ほかの3本のウサギの発生毒性試験で発生頻度の増加が認められていないということで、検体投与の影響ではないというふうに結論づけられております。

(9) ウサギの発生毒性試験②の試験です。強制経口投与による試験です。

母動物につきまして、最高用量群で、流産や初期吸収胚が認められております。しかしながら、この群においては、生存胎児が1腹しか認められていないということで、催奇形性についての評価ができませんでした。

12 mg/kg 体重/日投与群におきましては、母動物、胎児ともに検体投与の影響は認められていないという結論に至っております。

(10) におきましては、3本目のウサギの発生毒性試験が、混餌によって実施されております。

この試験の結果でございますが、母動物におきましては1,200 ppm 投与群で体重増加抑

制等の所見が認められております。

また、すべての投与群で、妊娠率の減少といったものが認められております。

この試験では、生存した児動物が少数であったため、胎児毒性及び催奇形性の評価ができないという結論に至っております。

(11)、4 本目の発生毒性試験が強制経口投与によって試験が実施されております。

39 ページ、10 行目に書かれているんですが、最高用量群の 30 mg/kg 体重/日投与群で、データの数が非常に少ないということで、この群の観察から得られた結論の信頼性は低いということになっております。

無毒性量としては母動物では、7 mg/kg 体重/日、胎児では 15 mg/kg 体重/日という結果となっております。

全体を通じて納屋座長から各試験についてコメント等をいただいておりますので、ディスカッションの方をよろしくお願いいたします。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。ここは私の担当部分ですので御説明をいたします。

一番最初の試験は、ここに書いてありますとおり、例数が少ないということもあり、評価資料としては、不適切であるということは妥当であると思います。

次の試験は、ラットの慢性毒性試験の一部の動物を使って交配させたというちょっと変則的なデータですが、それでも子供のデータを取っているので評価には使えるということを考えております。

水腎症、腎盂の拡張というのが、生まれてきたら無かった、だから毒性学的な意義が少ないというのであればわかるんですが、生まれてきたらどんどん出るので、これを毒性学的意義は無いというのであれば、もっともっと対照群なり背景データがきちんとあって、そこと有意差がないということを使うべきなんですが、ここではそういうことを言っておりませんのでこの文章は削除した方がいいと思います。

33 ページの 2 世代繁殖試験の 2 つ目ですが、ここは繁殖に対する影響は高いところがありますので、ここ以下では繁殖に対する影響は認められなかったという書き方をすることがいいということで提案をしております。

次のラットの発生毒性試験に関しましては、原著では妊娠 7 日～16 日まで投与したということになっておりますが、交尾確認日を妊娠 1 日ということで起算しております。これは非常にまれなやり方でして、通常は交尾確認日は妊娠 0 日とするのが一般的なので、1

日ずつずれて評価をしなければいけないということで、0日と考えるのであれば、妊娠6日～15日の投与になるということで、これは原著とは違う記載を提案しております。

もしも JMPR の記載どおりに書きたいということであれば、妊娠7～16日として（交尾＝妊娠1日）というふうな書き方をしていただければ間違いないと思います。どちらでもいいので御検討いただければと思います。

この試験もその次の試験もそうなのですが、250 mg/kg 体重/日という用量では、2試験とも胎児に、口蓋裂という奇形が出ております。この化合物としての催奇形性評価をすれば、催奇形性は認められるということになります。何度も何度もいろいろな追加試験をやってどこから出るのか。どこだったら出ないのかということを検討されていて、2 mg/kg 体重/日以下では胎児に対する奇形は出ないということが確認できているということは、我々も納得できます。それ以外のことはなかなか同意できないところもあるというデータであるということになっております。

小泉先生からコメントをいただいております。35ページの混餌投与の発生毒性試験です。この試験に限って言えば、催奇形性の指標となるような変化は出ていませんが、我々生殖を担当する人間と小泉先生のところでは決定的な見解の相違がありまして、骨格変異というものは、我々は子供が生まれて育っていくために、致命的な欠陥ではないと考えているんですが、小泉先生はそうではなくて、骨格変異といえども奇形だと。だから、催奇形性ありと判断すべきだというお考えでいらっしゃるし、これがなかなか今、折り合いがつかないところなんです。そういうこともあって、ここにそういうふうなコメントが出ております。

6番目の試験ラット③につきましては、胎児の発育抑制に関連して、骨化遅延が起きるということは、小泉先生も昨日をお認めいただきました。しかしながら、骨格変異が胎児の発育遅延で起こっているということが積極的に証明されていない以上、まだそこは奇形に関連していると考えべきだというお考えをお持ちでいらっしゃいます。そのことに関して我々は今明解な回答を持ち合わせておりません。

しかし、この試験は次の36ページで、骨格変異等が生後どうなっていくのかということを見るために(7)の試験をやっております。残念ながらこの試験は骨格変異についてはそんなに重きを置いておりません。腎盂の拡張というものがどうなっていくのかということを見たいということでやっておるために、骨格の観察は、十分やっておりません。

従って、まだ小泉先生には御納得いただくようなデータにはなっていないと思います。

ラットのこれまでの発生毒性試験のデータを見ますと、250 mg/kg 体重/日 という非常

に高い用量ではありますけれども、こういったところでは口蓋裂が出る、これは間違いのない事実でありまして、この化合物につきましては、催奇形性作用がありますということになります。

ウサギの方は、いろいろ失敗もしており、使えないデータも結構あるんですが、基本的にはウサギでは催奇形性はないだろうということになりました。

ここでいろいろ試験をやっては失敗しておりますので、この中で使える試験と使えない試験があるので、使えない試験については、参考データ扱いにさせていただくのがよろしいかと考えております。御検討いただければと思います。

説明は以上のとおりでございますので、何か御質問等がありましたら承りたいと存じます。

○ 渡邊評価専門官

32 ページの(2)、2 世代繁殖試験のところ、先ほど水腎症のところ、座長が削る方がいいだろうとおっしゃっていたと思うんですが、そこをもう一回確認させていただきたいと思います。

○ 納屋座長

29 行から 31 行までのところに関しまして、水腎症が認められたが、その程度及び発生頻度に用量依存性は認められなかった」までにとどめておいた方がいいと思います。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 納屋座長

そのあとは、「毒性学的な意義はないと考えられた」ということはよけいなことであって、あたかも我々が、そこに賛同したように思われますので、JMPR にはそういうふうにして書いてあるかもしれませんが、そこは削った方がいいと思います。

○ 渡邊評価専門官

もう一点確認させていただきたいと思いますが、34 ページ、4 行目、肝臓の比重量の増加については、削除ということですか。

○ 納屋座長

肝臓に限らず、臓器重量で変化があったときに実重量と比重量と、両方を合わせて変化している場合を記載するというふうに、いつかだったか確認いたしました。そのルールに則って記載しましょうという提案をいたしました。

先ほどちょっと私が気が付いて過ぎてしまったんですが、イヌの試験でどこかの最

高用量で肝臓の比重量だけが上がっているものがあつたんですが、それは病理組織所見があつたのでそういうふうにかかれてるんですよね、というふうに確認しようと思ったんですが、そういうことですね。

○ 渡邊評価専門官

中心性の細胞浸潤という所見が認められております。

○ 納屋座長

前の項目に戻ってしまいまして、申し訳ありませんでした。生殖に関して引き続き御確認をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

ウサギの試験が4本ありまして、先ほど座長が御発言されたように、全部の試験についてではないと思いますが、一部実験等の失敗等で参考データ扱いにした方がいいのではないかと趣旨の御発言があつたと思いますが、その辺の扱いに関しましてはどういたしましょうか。

○ 納屋座長

例えば38ページの(10)ウサギの③です。これは一番下を書いてありますように、試験として成立していないと思いますと、ここにコメントさせていただきましたように、この試験につきましては参考データとしていただくのがいいかと思います。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 納屋座長

よろしゅうございますか。ほかにございませぬようでしたら、遺伝毒性の御説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

39ページ、15. 遺伝毒性試験でございます。

フルシラゾールにつきまして、表23にお示しいたしましたような各試験が実施されておりました、結果といたしましては、すべての試験において陰性であるということでフルシラゾールには遺伝毒性はないと結論づけられております。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。本間先生、コメントお願いできますでしょうか。

○ 本間専門委員

特にありません。すべての試験で陰性でありますので、遺伝毒性はないと思います。

○ 納屋座長

それでは、メカニズム試験の説明が終わりましたので、ここまでを通じて何かまた、お気づきのことがございましたら御発言いただきまして、もしないようでしたら、食品健康影響評価に進みたいと思いますが、いかがでございませうでしょうか。

ないようでございませうので、食品健康影響評価の説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

42 ページ、食品健康影響評価でございませう。

参照に挙げた資料を用いまして、フルシラゾールの食品健康影響評価を実施いたしました。

まず、動物体内運命試験、ラットの試験でございませうが、こちらは標識位置によって排泄経路に違いが認められておりました。

また、組織残留性につきましては、非常に低いということが言えるかと思ひます。

代謝経路につきましては、ラット、ヤギ、鶏等、ほぼ共通した代謝経路が認められておりました。ケイ素とメチレン炭素の結合部の開裂、その後の水酸化や縮合という経路が主要代謝経路であろうということが考察されていたかと思ひます。

植物代謝の方でございませうが、いずれの植物につきましても、概ね主要成分は親化合物であるという結果になっていたかと思ひます。

代謝経路につきましては、動物とほぼ似たような代謝経路を経ておりました。メインとしてはケイ素とメチレン炭素の結合部の開裂という代謝経路が推定されていたかと思ひます。

作物残留試験の結果でございませうが、最大残留値といたしましては、とうがらしの葉で認められた 7.01 mg/kg という結果でございませう。

また、フルシラゾールの投与によって、影響というのは主に肝臓や膀胱といったところに認められておりました。

種々の試験を通じまして、遺伝毒性は認められていないという結果になっておりました。

メカニズム試験が実施されておりましたが、発がんのメカニズムについては不明であるという書きぶりを若干事務局の方で修文をしたいと思ひます。

発がん性の方でございませうが、ラットにおきましては、雌雄で膀胱に、雄では精巣に、一方マウスにつきましては、雌雄とも肝臓にそれぞれ増加が認められておりましたが、発生機序につきましては、遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、評価に当たり閾値を決定す

ることは可能であろうということが考えられるかと思えます。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質としては、フルシラゾール親化合物のみと設定すべきであろうと思われます。

各試験における無毒性量等につきましては、表 24、43 ページ以降に書かれているとおりでございます。

ADI の設定につきましては、1 点目、納屋座長の方から 42 ページのようなコメントをいただいております。

また、別紙でお配りいたしましたとおり、津田先生より、安全係数等々を含めましてコメントをいただいております。

43 ページの上の方でございますが、山手先生と川合先生から、膀胱に対しての影響についての機序を明確にすべきではないかというようなコメントをいただいております。

一部修正がございまして、46 ページの方でございまして、イヌの 90 日間亜急性毒性試験でございますが、実は雌の方では NOAEL が取れておりまして、雌で 0.9 mg/kg 体重/日という NOAEL が取れておりますので、修正の方をお願いいたします。

47 ページ、こちらに ADI の設定についての内容が書かれております。案といたしましては、表 24 の中でもっとも小さい無毒性量が、イヌの 1 年間慢性毒性試験で得られた 0.14 mg/kg 体重/日という値でありましたので、安全係数としては、ひとまず 100 を使いまして、0.001 となっておりますが、原則は有効数字 2 桁で求めるということですので、ADI といたしましては 0.0014 というような値を提案させていただいております。

食品健康影響評価につきましては、以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、ここに関してのディスカッションをしたいと思います。

42 ページで、生殖発生毒性影響に関してのコメントを求められておりますので、ここについてまず御説明をいたします。

2 世代繁殖試験で、妊娠期間の延長が見られている。ただし、無毒性量というか影響の出ない用量も確認できているということ。

それから、ラットの発生毒性試験で、催奇形性が認められております。先ほど御説明しましたように、非常に高い用量であります。250mg/kg 体重/日という用量では口蓋裂というものが出ておりまして、催奇形性はあるという判断をいたしております。ただし、かなりのたくさんの投与量段階を踏まえて、2mg/kg 体重/日以下では胎児に対する影響がな

いということが確認できているということがありました。

それから、この化合物が、遺伝毒性物質ではないということも確認できておりましたので、奇形発現に関しましては、閾値のある変化であるというふうに私は判断をいたしました。もしも、ADIを設定する試験の根拠が、ラットの発生毒性試験の2 mg/kg 体重/日ということになるのであれば、重篤な変化を懸念してということで、付加的な安全係数1～10の間で何かをかける必要があると考えます。

しかしながら、今回、ADIの根拠としては、イヌの1年間の試験の0.14 mg/kgということが提案されておまして、これとラットの発生毒性試験で得られた無毒性量2 mg/kg 体重/日というのを見ますと、10倍以上の開きがありますので、0.14 mg/kg 体重/日を根拠とする場合には、催奇形性に関する付加的な安全係数は不要と考えております。

ですから、事務局からの御質問に対する回答としては、そのようになります。

43ページに関しましては、山手先生と川合先生から、腫瘍発生に関して、メカニズムを明らかにすべきであるというコメントがありますが、これは御承知のとおり、申請者がおりませんので、申請者見解というものを求めることはできませんし、メカニズム試験がやられていても、いずれもメカニズムを説明できるような十分なものではないということになっておりますので、どう扱いますかということに関しまして、毒性担当の先生方の御意見をいただきたいと思っております。

川合先生、いかがでございますか。

○ 川合専門委員

原則的にはほしいところですが、かと言って我々の勝手な推測で作文することは難しいと思いますから、一言、メカニズムについては不明であるけれども、補足的に一部行われているという趣旨くらいをさらっと入れて、あとは結果を淡々と述べていく以外に、今のところは仕方がないなと受け止めています。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。津田先生、いかがでございますか。

○ 津田専門委員

コメントしたとおりでして、これはかなり低用量ですね。200、300 ppm 辺りで発がん性があります。しかも、種を超えて違う臓器にあります。IARCにそういう評価で何度も出ていますが、これは間違いなく2Aです。もう少しわかりやすく言うと、十中八、九、発がん性があるという評価が下されることは間違いありません。単なる機械的に今までのように、これを100とやることは私は反対です。しかもメカニズムのわからない、かなり強力な発

がん物質というふうに言えます。

ですから、よけいに不確実分が多いということで、この不確実係数を大きくするべきだと思います。それがサイエンティフィックな立場だと思います。これに政治的な配慮というのは、いつもやむやになる場合が多いんですけれども、私は反対です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門参考人

基本的には津田先生のお考えに賛同しますが、安全係数を幾つにしたらいいかという根拠を私自身は持たないので、それについてはわかりません。

○ 納屋座長

今のお三方の先生のお話を聞きますと、ADIを設定することは構わないけれども、さらに追加の安全係数が必要ではないかという御意見があるということでございますね。どうもありがとうございます。

○ 廣瀬委員

今までは農薬専門調査会としては、発がん性があるものを多数審議してまいりましたけれども、基本的なスタンスとしては、発がん性があっても遺伝毒性がない場合には、閾値が取れるということで、基本的には安全係数を100にしています。この場合にもそれと何ら変わったことがないわけです。発がんの用量がラットですと750 ppm、mgにすると22～27 mg、マウスでは80～90 mg/kg 体重/日が発がんの用量ですので、ここでNOAELがイヌの試験から0.14 mg/kg 体重/日という非常に低い値になるということを考えると、新たな安全係数をかけることは必要ではないと思っています。

○ 津田専門委員

廣瀬先生の言われることはおかしいわけですし、低用量で発がんするという事です。ですから、当然下の閾値が小さくなることは当たり前のことで、それをほかのものと比べるというのはおかしいと思います。

○ 廣瀬委員

原則として閾値が取れるということです。

○ 津田専門委員

私は取れないなどと言っていないです。

○ 廣瀬委員

取れるような場合は発がん性があっても、安全係数は通常100です。

○ 津田専門委員

その後、普通に機械的に直すのが危険だと申し上げているわけです。

○ 廣瀬委員

これは我々の農薬専門調査会のスタンスで、このところをまたディスカッションすると、非常に長いことになる。現在、他の座長さんを集めて発がん性のある場合の安全係数をどうするかという議論をするということになっておりますので、そういう席で、じっくりと発言していただきたいと思います。

○ 津田専門委員

それとは別の話だと思います。ここの委員でしっかりと議論してまず決める話だと思います。毎回そういうことで話がそれていってしまう。これは今までの中でも、農薬とかそういうことを抜ききましても、既知の発がん物質でも、動物に発がんさせようと思うと 100 ppm、200 ppm で、半年かかるというものが幾らでもあります。これは農薬で使われるものがそれと同じくらいのポテンシャルがあるということです。

○ 納屋座長

もう一度確認いたします。43 ページの表 24 に一応無毒性量が出ておりますが、ここの発がん性併合試験等で見られている腫瘍を発現した投与量というのが、750 ppm だけです。

○ 渡邊評価専門官

ラットについてはそうです。

○ 納屋座長

マウスに関しましては、1,000 ppm 以上ですね。そうすると、例えば発がんに関しては、マウスの場合には 200 ppm 以下では起こっていないということ。それからラットでは、375 ppm 以下では起こっていないというのは実験事実としてある。これは間違いないですね。

○ 渡邊評価専門官

マウスの肝臓に対しての腫瘍なんですけれども、30 ページを御覧いただきますと、雄については 100 ppm 以上で認められております。雌については 1,000 ppm 以上です。

○ 廣瀬委員

この 100 ppm 以上というのは、用量相関性もないですし、雄でははっきりしないんですね。

○ 納屋座長

もう一度確認しますと、マウスの発がん性試験では、100 ppm と 500 ppm と 1,000 ppm

と 2,000 ppm と行われていて、すべての用量で出ているということによろしゅうございますか。

○ 渡邊評価専門官

雄については、100 ppm、500 ppm、1,000 ppm とすべて出ているんですが、有意差が付いているのは 100 ppm だけです。

○ 納屋座長

500 ppm と 1,000 ppm は有意ではないんですね。

○ 渡邊評価専門官

雌につきましては、ごらんとおり 1,000 ppm 以上から、1,000 ppm、2,000 ppm と有意差がある増加を示しているという結果になっております。

○ 納屋座長

こういう場合の判断としては、1,000 ppm では増加したという判断でよろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

雌も 1,000 ppm 以上で増加しているという判断になるかと思います。

○ 納屋座長

そういうことによろしゅうございますね。そうすると、100 ppm と 500 ppm に関しましては、化合物の影響ではないという判断ということになりますね。

○ 津田専門委員

それはかなり危険だと思います。無視していいとは思いません。重要なデータだと思います。

○ 納屋座長

例えば、100 ppm は腫瘍発生に関しても、NOAEL にはならないという判断になるのでしょうか。

○ 津田専門委員

この農薬専門調査会でよく問題になるんですけれども、用量相関がなければ低用量であっても、ないということが何遍もあって、私はその都度反対してきたんですけれども、この委員会ではどういうふうにするかという皆さんの考えだと思います。私は多数決がいいとは思いません。

○ 納屋座長

多数決で決めるべきだということですか。

○ 津田専門委員

多数決でいいとは思いません。

○ 納屋座長

発がん性を専門としない座長としてはどうしていいか困ってしまいまして、立ち往生になってしまいましたが、例えばマウスの発がん性試験の 100 ppm が、mg/kg 体重/日換算しますと、5 mg/kg 体重/日くらいになりますが、それと比べて ADI 設定の根拠の 0.14 mg/kg 体重/日というのを比較しても、十分な乖離はあると考えられます。

私の個人的な見解では、閾値のある発がんであれば、0.14 mg/kg 体重/日を根拠として ADI を決めるときに、100 以上の安全係数が要るか要らないか。その判断になってきているのではないかと思います。マウスでは 100 ppm で薬剤の影響として起こっているかもしれないということを考えたとしても、まだセーフティーマージンは十分に取れているというふうに私個人的に思いますが、いかがでしょうか。そこもまだ十分ではないと、津田先生はお考えということだと思います。

○ 津田専門委員

そのとおりです。これは発がん機序のわからない物質であるということで、そういう意味で不確実係数は、ある程度きちっと付けるべきだと思います。

○ 廣瀬委員

発がん機序がわからなくとも、少なくとも遺伝毒性はないということがわかっていますので、当然閾値は取れるたぐいの発がんです。

○ 猿田評価調整官

私から申し上げますと、いろいろあるかもしれませんが、津田先生、例えば、追加の安全係数として 2 とか 3 とか、何かアイデアはありますか。例えば、トータルとして、200 がいいか。300 がいいか。

○ 津田専門委員

200 とか 300 ではないと思いますが、1 桁上とは思いますが。

○ 猿田評価調整官

前回ある農薬の部会で、西川先生が同じような御指摘をされまして、その剤は坐骨神経に影響があるということで、これは大きな影響ではないかというのが一点。当然それについても閾値は取れるということで、ADI の設定ができるということだったんですが、幹事会でそのままセーフティファクター100 ではいやだということもあって、一応、部会では 200 として幹事会に上げて、幹事会では安全係数の議論をしてほしいという、そのまま

部会から幹事会にかけると、その議論もされないのではないかという危惧もあって 200 で上げたという経緯もあります。

それがいいという話ではないんですが、幹事会でも、きちっと安全係数について議論をして欲しいということも含めて、例えば 200 とか 300 とかいうことで、一つの方向性として上げていただいて、なぜこれが部会としてその数字が上がってきたかというのは、納屋座長の方から幹事会でこういう議論があって、考えてくださいという話になりましたという話もあるので、それも一つの方法かなということで申し上げさせていただきました。ここで今それにすべきかどうかは、ここの部会の先生で考えていただくのがいいと思います。

○ 納屋座長

津田先生、具体的に 1 ～10 の間で何か御提案をいただけますでしょうか。

○ 津田専門委員

個人的には 4 とか 5 の辺りだと思っています。その根拠は、がんではないのですが、肥厚上皮の過形成ですけれども、もっと低いところで起こっています。そういうことを考えると、このまま漫然と 1,000 、2,000 、3,000 で発がん性を示すものと同じに扱うのは、少しおかしいと思います。

○ 納屋座長

川合先生、具体的な御提案いただけますでしょうか。

○ 川合専門委員

申し訳ございません。ポジティブな御返事はできません。

○ 納屋座長

三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門参考人

先ほども申し上げましたけれども、具体的に幾つという案は持ち合わせておりません。

○ 納屋座長

そうしますと、今具体的に数字をいただいたのは 4 か 5 ということです。とりあえずのまとめとしてこの部会としては、追加の 4 か 5 ということで幹事会に上げて、幹事会で御審議いただくということにしましょうか。

○ 廣瀬委員

今まで同じように発がん性があっても、この程度の発がんであれば、100 にしていることは間違いのないと思います。同じような発がんがこの剤だけ 4 あるいは 5 にするというこ

とになると、部会の間の中で統一性が取れなくなる。それを上の幹事会でディスカッションするということでしたら、それでも構いませんけれども、4 と 5 とするには、異常に高過ぎると思います。

○ 納屋座長

私は発がん性の専門外ですので、私の個人的な希望で 1 でいいんだということを申し上げても説得力がないので、ここは 4 か 5 という形で。

○ 廣瀬委員

私は 1 で問題ないと思います。

○ 納屋座長

両論併記という形で幹事会に上げたいと思いますが、いかがでしょうか。1 あるいは 4 か 5 という両論が出た。あとは幹事会で判断してくれと。

○ 都築課長補佐

必ずしもここでかっちりと決める必要はないと思いますので、津田先生からの御意見をしっかりメモか何かの形で事務局でつくらせていただいて、それを添えて、幹事会の方に上げるようなことにしたいと思います。

○ 津田専門委員

私だけの意見なのか、この中のほかの人も賛成した意見なのかということをはっきりさせていただきたいと思います。

○ 納屋座長

多数決を取るんでしょうか。多数決は取るなというお話でしたが。

○ 津田専門委員

私からの意見と言われたものですから、本当ですかと聞いたわけです。

○ 都築課長補佐

本日の部会の検討の様子を踏まえて、メモをつくりまして、幹事会に上げたいと思います。

○ 津田専門委員

後学のために、値が決まったらどうして決まったかということを具体的に御説明いただきたいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは ADI に関しましては、2 つ提案をさせていただくということで幹事会にプロポーズしたいと思いますが、御同意いただけますでしょうか。

(「はい」との声あり)

○ 納屋座長

よろしゅうございますか、どうもありがとうございます。

ほかにないようでしたら、この剤に関しましては、これで終わらせていただきたいと思いますが、よろしゅうございますか。

○ 石井専門委員

ここの委員会の議論ではなく、先ほどもちょっと言いかけたんですけども、インポートトレランスを取るときに厚生省に注文があるんです。単に残留データだけ付けてくるのではなくて、韓国なら韓国の使用方法もちゃんと調べて、どういう使用方法が登録されていて、この試験の場合には、試験の場所と面積が書いてあるんですけども、どういう場所でどういう設計でやったか。そういう情報が何も無いわけです。それでインポートトレランスを決めるというののもちょっとむちゃな気がするんです。

もう一つは、これは構造式が間違っています。どうも相棒の薬と書き間違えたんじゃないかと思うんです。資料3の5/52というページです。

これは、フルシラゾールの構造式ではないです。

この委員会で議論する話ではないので、厚生労働省に、そう言っていただければと思います。

○ 見上委員長

その件なんですけれども、言うだけではなくて、ちゃんと文書で返事をもらわないと、こういうものが次から次へと出てきたら、私も不思議に思ったんですけども、インポートトレランスと、評価書評価の関係がよくわからないんです。評価書評価というのは、この場合は JMPR の資料でつくっています。それがどうして韓国のもが入ってきたのか、その意味がよくわからないので、石井先生のおっしゃるとおりで、御返事をいただいた方が今後のためにもいいのではないかと思います、いかがですか。

○ 納屋座長

是非そのようにしていただきたいと思いますので、事務局、よろしくお願いします。

○ 石井専門委員

追加でもう一つ、これは一箇所でと言ったのは私の半分間違いで、試験は3回やっているんですけども、場所が一箇所なんです。ハウス試験でやって、一箇所が20㎡だから、同じ圃場の中で3つぐらいに区切ってでやったのではないか。日本では三箇所とは認定できないですね。一箇所とほぼ同じ試験みたいなものです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。座長の不手際と力不足により、きちんとまとまりませんで、申し上げておきませんでした。とりあえずそういうことでこの剤の審議については終了させていただきたいと思います。どうもありがとうございました。

少し休憩を取ってから、次の剤に入りたいと思います。あの時計で、ちょうど 00 分まで、休憩させていただきたいと思います。

(休 憩)

○ 納屋座長

恐れ入ります。時間となりましたので、次の剤の審議を始めたいと思います。どうぞよろしく願いいたします。

○ 高橋評価専門官

それでは、ペンディメタリンの説明をさせていただきます。

資料 3 の 4 ページを御覧ください。ここの審議の経緯にありますとおり、まず、本剤の初回登録は 1983 年でございます。2003 年に清涼飲料水の関係で、厚生労働省より要請を受けているんですけれども、実質的な審議は今回が初めてとなります。そのほかに、ポジティブリストの関係と魚介類の残留基準設定の関係で、厚生労働省より依頼を受けているところがございます。

6 ページ、剤の概要でございます。本剤は、サイアナミッド社が開発しましたジニトロアニリン系の除草剤でございます。畑地用の除草剤でございます。生長点の細胞分裂を阻害するという事で植物を枯死させます。南米、北米、ヨーロッパ、アフリカ等、世界で広く登録をされている剤でございます。

代謝の方にまいります。7 ページ、安全性に係る試験の概要でございます。この試験は非常に古い試験が多くて、動物代謝の標識体も、ここにありますように 8 種類のものが使われております。

「1. 動物体内運命試験」でございます。まず、この試験なんですけれども、経口投与による血中濃度の試験が実施されておられません。その旨、事務局から指摘させていただきましたところ、細川先生の方から、排泄試験の結果から、20%以上吸収されているということから、経口による T_{max} 、 C_{max} 、 $T_{1/2}$ の情報は必須だということでコメントいただいております。

したがいまして、試験の実施とまではあれなんですけれども、この点に関する情報を申請者の方に求める必要があるのではないかというふうに考えております。

(1) 血中濃度推移、これは経皮試験でございます。ラットを用いまして背中の部分に薬剤を塗布しております。結果としましては、表 2 にありますとおり、ほとんど測定時間で検出限界未満でございました。

永田先生の方から、本剤の審議の内容から含めても、経皮投与試験については要らないのではないかという意見。または、記載場所を変えた方がいいのではないかという意見をいただいております。先ほどの経口試験の結果と合わせまして、また、最終的には整理したいと考えております。

(2) 経口投与による排泄試験です。ラットを用いまして試験が実施されておまして、結果は表 3 の方にございますけれども、尿中が 20% 程度、糞中に 70~80% 程度の排泄がございます。

9 ページ、(3)、先ほどの経皮試験による排泄率の結果でございます。表 4 でございますけれども、低用量の方が若干量が多くなっておまして、尿中に 3% 程度、糞中に 4.5% 程度出てくるんですけども、ほとんどのものが皮膚表面にあるということでございます。

(4) 胆汁排泄試験でございます。結果の方は表 5 に示したとおりなんですけれども、胆汁中に 50% 程度、尿中に 7.2%、糞中に 40% 程度の排泄がございます。こちらの結果から、吸収率としましては 57% 程度と算出されております。

この部分につきまして、永田先生と細川先生から、腸肝循環がある剤であるということをごコメントいただいております。

(5) 体内分布試験でございます。低用量と高用量を用いて試験が実施されておまして、時間の早いうちには腎臓、肝臓等に分布しておまして、96 時間ぐらい時間が経ちますと脂肪等に分布が見られております。

(6) 代謝物の同定・定量試験でございます。尿中では主要な代謝物としましては K、筋肉・血液では E といったものが見られております。そのほかに 10 種以上の未同定代謝物が高い割合で認められました。

本剤のラット体内における代謝経路としましては、4-メチル基の酸化及び N 置換ジニトロアニリン化合物のアルキル側鎖の酸化を通して代謝されるというふうに考えられております。

11 ページのところは、細川先生の御指摘を受けまして、修文をさせていただいております。

(7)代謝物の同定・定量試験でございます。こちらにつきましては、尿と肝臓それから腎臓の代謝物を呈しております。表 8 の方に結果がございますとおり、尿中では K、肝臓では M、R、K といったもの、腎臓でも肝臓と同じような代謝物が認められております。

(8)胆汁中排泄物の同定・定量しております。こちらにつきましては、具体的に細かな数字が出ていないんですけれども、未同定のものがほとんどなんですけれども、推定としましては糞中には親化合物及び 2 つの代謝物が検出された。この糞中代謝物は、肝臓または腸において代謝されたものと考えられるが、おそらくは腸内細菌によるものと考えられたという考察がされております。

こちらにつきまして、永田先生の方からこの根拠はどういったものかという御質問を受けております。

こちらにつきまして、細川先生の方から解説という形でコメントをいただきまして、胆汁排泄の中の糞中で認められた代謝物というのは、吸収されずに腸内細菌で代謝された可能性が高いというふうに考察していいのではないかとコメントをいただいております。

正確に書くのであれば、この一番下の最後のように、「小腸管腔に排出されたもの、または腸内細菌によるもの」と、正確に書くのであればこのような記載がよろしいということで提案いただいております。

そのほか、細川先生の方から、胆汁中排泄の代謝物につきまして、この剤は腸肝循環の可能性があるので、その中で出てきた化合物を、ある程度(6)(7)の試験と比較することで推定ができるということで示唆いただいております。

その関係で、次のページに、比較になるような表を作成いたしました。結果としましては、中段ほどに 2 行書いてあるんですけれども、(6)(7)の尿中代謝物中、胆汁で認められた代謝物を除きますと F、J、P、もう一つの試験では F、J、M、P、Q というものが出てきて、このうち J、K 以外は腸肝循環で生じた可能性が高いということで、先生の方から考察をいただいております。

(9)ヤギを用いた体内運命試験でございます。10 日間経口投与してございまして、尿中排泄率が 11.4%、糞中排泄率は 59.4% ございました。そのほかには、未吸収のものが認められております。

動物は以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。ここまででいろいろと御指摘をいただいておりますので、永田先生、よろしく願いいたします。

○ 永田専門委員

私も実は、経口投与で7ページに指摘している。 T_{max} 、 C_{max} がないのはどうしてかと思っただんですが、ないんだろとそのまま素直に思いまして、そうすると、皮膚を経由した吸収というのは、ごくわずかなんです。そうすると、体内動態の上では、ほとんど意味がない。私が読んだときに思ったのは、意味がないけれども、参考資料としてはいいだろうと。そうすると、ここに私がコメントを書いておりますように、1を2の後に入れて、できれば単回投与のデータが、排泄のデータがあるのであれば、場合によっては、 T_{max} 、 C_{max} のデータが別があれば、載せる方が一番ふさわしいだろうと考えております。

あと問題なのは、細川先生も指摘されるように、腸肝循環が非常に強い農薬だろうと思えますが、その点、先ほど追加の資料として、13ページの括弧の中に、胆汁中排泄試験の尿、糞及び胆汁中の代謝物と書いてあるんですけども、私が幾ら考えてもわからないのは、糞中で代謝産物を同定されるのがFだけなんです。ところが、胆汁中の代謝物がこれだけあって、どうして糞中でこの辺のものが出てこないのか、これが不思議で、おそらくグルクロナイドが、かなりのメジャーな代謝産物と書いてありますので、切れたりとかでかなりの部分が吸収されるだろうというのは確かだろうと思うんですが、胆汁中にこれだけの代謝産物があって出てこないというのが、私には理解できない。これが1点です。

もう一つ、細川先生も指摘されますように、腸内細菌でかなり代謝されているだろうと思えます。というのは、ニトロ基とかカルボン酸が還元されているとか、かなりの代謝産物が、代謝のマップを見ると広範囲に出てきます。あれが本当であれば、生体などで、還元されないこともないんですが、むしろ腸内細菌であんな方が、代謝産物になったんだということがうかがえるんです。

だから、代謝産物はこの中で未同定なのが非常に多いんですが、おそらくそういう形、要するに体内で代謝されるだけではなくて、腸内細菌によっていろんな還元が加わることによって非常に数が多くなった。これがおそらく代謝物を同定できない最大の理由だと思います。

私も代謝産物について、おそらくこれ以上提出するものはないのではないかとあって、コメントは出さなかったんですが、細川先生は、まとめて未同定はどれだけの量があるという指摘をされておりますので、これは非常にいい指摘だと考えております。

したがって、私としては、いわゆる腸内細菌がどれだけかかっているのか、あるいは腸肝循環がどれだけの代謝に寄与があるのかを、もうちょっと明確にするような資料なりが得られれば、わかりやすくなるのではないかと考えております。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。お話をうかがいますと、経口投与による血中濃度のデータなどがないと、どうもこれはきちんと評価できないのではないかと思われまので、この旨を申請者の方に確認をしていただいで、もしもデータがあるのであれば出していただく。なければやっていただかなければならないかもしれないという思いを強くしております。

ですから、細川先生と永田先生に御確認をしていただいた上で、申請者に確認する事項をきちんと整理して進めていただければと思います。

○ 高橋評価専門官

承知しました。

○ 納屋座長

どうぞよろしくお願ひいたします。

○ 高橋評価専門官

1点補足なんですけれども、先ほどの胆汁中排泄試験の糞中なんです、胆汁は全部カニューレしてしまっているの。

○ 永田専門委員

そうするとこれは。

○ 高橋評価専門官

どんどん取り上げていってしまっている。

○ 永田専門委員

では普通の状態ではないですね。胆汁を抜いた後のものですね。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 永田専門委員

わかりました。私の誤解でした。

○ 高橋評価専門官

糞中の代謝物は、この試験自体では分析されていないんです。

○ 永田専門委員

わかりました。

○ 納屋座長

ほかにございませぬようでしたら、次の植物体内運命試験の説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

14 ページ「2. 植物体内運命試験」でございます。済みませぬ、評価書の不備がいろいろありまして、石井先生、白井先生の方から、数値等いろいろ御訂正いただいております。

本剤は、とうもろこし、水稻、ばれいしょ、なたね、たまねぎ、らっかせいを用いて植物体内運命試験が実施されております。

(1)とうもろこしでございます。穀粒及び穂軸では、0.01 mg/kg 未満ということで、食用部位にはあまり残留していないという結果でございます。

茎葉部の主要成分としましては、親化合物と代謝物 P というものでございました。

(2)水稻を用いた体内運命試験でございます。茎葉部の可溶性放射能が 0.14 mg/kg、主要成分としては、親化合物及び代謝物 E が認められております。これは 30% 程度でございます。

そのほか田面水では、代謝物としまして E、土壌の主要成分としては親化合物が認められております。

表 9 の一番下、穂軸となっているんですけども、白井先生の方からもみ殻という訂正をいただいておりますが、反映をし損なっていました。申し上げございません。

(3)ばれいしょでございます。処理 109 日後に収穫をして、塊茎を分析しております。塊茎中の残留放射能としましては、収穫期におきましては 0.02、0.062 mg/kg でありました。

主要成分としては、親化合物が認められております。

(4)なたねでございます。成熟期に収穫してございまして、収穫期の種子中の残留放射能は、0.01 mg/kg でございます。

土壌中の放射能は、地表から、これはインチとセンチを勘違いしてございまして訂正いただきました、7cm までに検出されております。

(5)たまねぎでございます。成熟期の鱗茎中に、残留放射能は 0.03 mg/kg ございました。

「塊茎中」となっているんですけど「鱗茎中」と訂正ください。その主要成分としては、親化合物でございます。

(6)らっかせいの 1 本目の試験でございます。茎葉及び莢実の主要成分としましては、親化合物、P といったものが検出されてございまして。そのほか未同定代謝物が、10% を超えるものとして、3 種類が検出されております。

17 ページ、(7)らっかせいの 2 本目の試験でございます。こちらは、1 つ前の試験で未同

定代謝物があったということで実施された試験でございますけれども、この表 11 にありますような試験のいろいろな形で処理方法を変えて試験を実施しております。

試験 I から、それぞれの圃場でのらっかせいの残留放射能としましては、5.25、0.43 mg/kg で圃場によつての残留量の違いが認められております。

そのほか、19 行目に書いてありますような、親化合物の代謝物が分析されております。

主要代謝物としましては、親化合物 H、K、P というものでございました。

試験 II におきまして、排水口をつくりまして、実圃場に近いような条件で試験を実施しているんですけれども、排水口のある・なしというのは、特に代謝物のプロファイルには関係ないという結果でございました。

試験 III でございますけれども、こちらでは収穫期に近い未成熟の莢が形成された時期に薬剤を処理すると、莢の中の残留放射能は増してくるという結果で、7.2-8.4 mg/kg という検出量がございました。

植物代謝のまとめとしましては、臼井先生から直していただいているんですけれども、主要代謝経路としましては、ベンゼン環のメチル基及び N-エチルプロピル基の酸化によるアルコール及び酸の生成とそれに続く抱合体の生成と考えられるということでまとめております。

(8) 後作物における代謝試験をやっております。わたしと大豆を用いておりますが、いずれにしましても、収穫期のものには残留量は極めて低いという結果でございました。

続きまして「3. 土壌中運命試験」でございます。こちらにつきましても、訂正等をいただいております。

(1) 好氣的土壌中運命試験でございます。本剤は、非常に安定でありまして、推定半減期 1,320 日という結果でございました。

19 ページ、2 番目の好氣的土壌中運命試験でございます。こちらは 3 種類の土壌で試験が実施されております。半減期の結果としましては、表 13 の方に示してございますけれども、比較的長い結果となっております。

(3) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験でございます。30 日間を好氣的条件で、60 日間を嫌氣的条件で実施しておりますが、ほとんど親化合物であったということで、推定半減期は計算されておられません。代謝物としましては、A、E、P といったものが検査されております。

(4) 滅菌土壌及び非滅菌土壌による土壌中運命試験でございます。こちらにつきましては、親化合物以外のものは検出されてないという結果でございました。ということで、土

壤微生物はほとんどペンディメタリンの代謝に関与していないという考察がされております。

抄録の 410～412 ページの試験につきまして、特にガイドラインに沿ってないということで、評価書の方を記載しなかったんですけれども、石井先生の方から、重要な情報を含んでいるということで、記載した方がいいということで (5) にある文案をいただいております。それを掲載させていただきました。長い時期までこの土壌中の放射能の動態を観察しております。

最終的な代謝物としましては、A、E、F、P といったものが検出されておりますけれども、いずれも 2% TAR 以内でございました。

(6) 土壌吸着試験でございます。4 種類の土壌を用いているんですけれども、結果は 21 ページの方でございますとおり、非常に土壌に吸着しやすいという性質を持っております。

「4. 水中運命試験」でございます。

(1) 加水分解試験でございます。各種の滅菌緩衝液で試験しておりますけれども、ほとんど分解はなく安定であるという結果でございました。

(2) 水中光分解試験でございます。光があると分解が早まりまして、春季太陽光に換算した値としまして、19.3 日ということで算出されております。そのほか表 14 に示したような代謝物が若干検出されております。

白井先生の方から、この表 14 と表 15 につきまして CO₂ の発生が多いのでということで追記させていただきます。

(3) 滅菌自然水を用いました水中光分解試験でございます。こちらにつきましても、比較的早く分解しまして 13.1 日ということで算出されております。

まとめました主代謝経路としましては、まずペンディメタリンは主として分解物 A に分解された後に、更に極性の高い化合物に分解され、最終的には CO₂ に分解されることが想定されております。

23 ページ「5. 土壌残留試験」でございます。

非常にたくさんの試験が実施されているんですけれども、ペンディメタリンと分解物 E を分析対象としました畑地条件の 110 日というのが一番長い結果となっております。

24 ページ「6. 作物等残留試験」でございます。

(1) 作物残留試験なんですけれども、ペンディメタリンと代謝物 E を分析対象として実施されております。ここに記載してあるもの以外は、すべて可食部において定量限界未満だったんですけれども、みしまさいこでのみ、この時期に 0.48 mg/kg の残留が認められ

ております。

(2) 魚介類における最大推定残留値でございます。ちょっと数値が間違えていたんですけれども、ブルーギルを用いた試験の結果、BCFが3,458、水産PECが0.03ということで、ここからの最大推定残留値は0.55でございました。

作残が長いということで「7.後作物等残留試験」が実施されております。キャベツ、だいこん、はくさいを用いて実施されておりますけれども、残留値はすべて検出限界未満でございました。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。この部分に関しまして、石井先生と臼井先生からコメントいただいておりますので、補足説明をお願いいたします。まず、石井先生からお願いいたします。

○ 石井専門委員

この剤はもともと畑用の除草剤ですので、初期の作物の種をまく時期に使うだけです。でもともと作物の中に残留することはない。けれどもこの剤そのものは、土の中でかなり安定で、土壌中の半減期の試験を見ると、そんなに長くはないんですけれども、こういうアイソトープを使った試験で見るとかなり長い。というのは、480日の試験を残してくださいと希望したのは、実は、もしかしたら、そういうふうに非常に長く残る可能性があるということをお忘れのために、書いておいた方がいいだろうということなんです。

代謝試験から見ますと、親化合物だけでいいと思うんですが、アメリカはやはりこっぴいまして、メチル基がついているところが水酸化されたものを規制対象物質にしているんですけれども、残留データを見ますと0.01とか0.005とかですので、ここまでやる必要もないだろうと。ただ、向こうではどうもピーナッツにかなり使っていて、ピーナッツの殻を牛の餌に使うのかなと。ピーナッツの殻だけ水酸化された2つの代謝物ともに規制対象物質にしてあるんです。だから、かなり牛に食べさせているのかなという感じを、後でいただいたEPAの評価書を見ますと、そんなことが書いてあるものですから、でも日本の場合は親化合物だけでいいだろうと思いますし、オーストラリアは親化合物だけの評価をしているようです。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

白井先生、お願いします。

○ 白井専門委員

私の方からは、植物体内運命試験についてのまとめがあった方がよろしいと思います。これは主に酸化代謝によって、アルコールとか酸ができて、その後抱合化され、あるいは更に不溶性の非抽出性の化合物に移っていくというのがメインなルートではないかということに記させていただきました。

先ほど石井先生もおっしゃいましたように、これは土壤吸着が大きいものですから、植物体内への移行はそんなに大きくないのではないかということなのです。

それと、これは主に土壤処理剤ですね。たまに作物によっては茎葉処理もするようで、ですから、茎葉処理剤は茎葉部に多く残っているということになっているように思います。

あともう一つ、インチの表示がもう一か所直っていなかったんですが、2番の水稲の水面から2インチとなっていたと思います。

○ 高橋評価専門官

確認します。

○ 白井専門委員

細かいことですが、以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

それでは、今、御指摘のところまた確認して対応をよろしくお願いいたします。

次の一般薬理試験と急性毒性試験についての御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

続きまして、24ページの下から「8. 一般薬理試験」でございます。

結果は、25ページの表17に示してございます。最低限のガイドラインのパッケージだと思えますけれども、このような試験が実施されておまして、高い方の用量で若干の影響が認められております。

「9. 急性毒性試験」でございます。

いずれも非常に大きな数字となっております、急性毒性は低いと考えられます。

そのほか、表19の方に示したとおり代謝物の試験をやっております。参考とさせていただきますのは詳細が不明なものでございますけれども、いずれも特段強いものはないようでございます。

27ページ「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございますけれども、

眼に対して中等度の刺激が認められております。それ以外を特に刺激・感作等は認められておりません。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここまでの部分に関しまして、コメント等ございましたらお願いいたします。

川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

特段ございません。ただ、こういう剤の場合には、眼は毒性とかを軽視するわけにはいかないからとは思っているんですけども、結果としてはこういう結果だからやむを得ないと思います。

それ以外にコメントはございません。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

特にございません。

○ 納屋座長

三枝先生いかがでございますか。

○ 三枝専門参考人

特にございません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それは、亜急性毒性についての御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

ここ以降毒性の関係につきましては、川合先生、山手先生、三枝先生の方から語句等の訂正をいただいております。

(1) ラットを用いた 90 日間の亜急性毒性試験でございます。結果は表 20 の表に示してありますとおり、主な毒性としましては、体重増加抑制が認められております。無毒性量としましては 2,500 ppm でございました。

2 本目のラットの試験でございます。こちらは SD ラットを用いて実施されておりますが、

結果は表 21 の方に書いております。やはり体重が減っております。そのほか、肝臓に所見が見られておりまして、無毒性量としましては雌雄とも 500 ppm でございました。

こちらは山手先生、三枝先生の方から、肝細胞質小胞化という所見がわからないということでコメントいただいておりますが、代謝の関係もありますので、申請者の方に戻して確認したいと思っております。

(3) イヌに強制経口または混餌ということで、高い用量については強制経口で試験が実施されております。結果の方でございまして、表 22 の方に示してございます。体重増加抑制と肝臓に影響が見られております。無毒性量としましては、雄の方が 62.5 mg/kg 体重/日、雌の方で 250 mg/kg 体重/日でございました。

こちらにつきましては、もう 1 本、アメリカの評価書に少し数字の低い結果の試験があったんですけれども、こちらはあまり情報がなかったということで、こちらだけ記載させていただきました。

あと川合先生のコメントは、書く場所がよくなかったのかもしれないんですけれども、後ほど御解説をお願いいたします。

(4) 90 日間の亜急性神経毒性試験でございまして、最高用量におきまして、着地開脚幅が有意に減少したという結果でございました。ただし、神経毒性というふうには考えられておりません。無毒性量としましては、体重増加抑制等に基づきまして、雄で 1,800 ppm、雌で 600 ppm というふうには算出されております。

(5) 亜急性経皮毒性試験が実施されております。いずれも検体投与の影響は認められておりません。

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。とりあえず亜急性毒性試験の部分でディスカッションをしたいと思えます。まずは、28 ページの山手先生と三枝先生からのコメントに関しましては、申請者に確認いたしますということでよろしゅうございますか。

○ 三枝専門参考人

恐らくは細胞質のベシクルが増えたという意味ではないかと、後で考えたんですけれども、その辺を確認していただけますでしょうか。

○ 川合専門委員

私も同じようなことなんですけれども、32 ページにも同じような用語が出てきますから、統一的に考えた方がいいと思えます。私は多分、インダクションか何かで、小胞体が増えて

こういうふうに見えるのかと思うんですけれども、その意義についてはやはり確認した上で用語を統一すべきであると思います。

○ 納屋座長

それから、29ページの川合先生の御指摘で、イヌの慢性毒性のところは、また後ほど次のところでお話を進めればよろしゅうございますね。

○ 川合専門委員

はい。

○ 納屋座長

わかりました。

それでは、この亜急性毒性試験のところ、ほかに何かコメントございますでしょうか。津田先生、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

○ 津田専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

少しだけ確認しておきたいことがあります。(1)とか(3)とか古い試験で、non-GLPなんですね。これは一応見ていただいて、十分評価に値するというふうに考えていいんですね。

○ 納屋座長

よろしゅうございますでしょうか。参考データに落としてしまうとデータがなくなってしまうこともありますし、科学的に問題ないということであれば評価資料ということになりますが、よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」との声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

(1)のところ、もう一つ細かい話なんですけれども、実は体重増加抑制というのが毒性の指標かどうかという議論が別の場所でありまして、そのときに摂餌量低下とどのぐら

いパラレルなのかという話をした関係もあって、この表 20 のところに摂餌量低下、飲水量減少というのが書いてあるんですが、一応抄録のところを見ますと、これは初期のところでも少し下がっただけで、あとは変化がないとなっているので、この所見は外した方がいいのかなと思っているんですが、いかがでしょうか。そうすると、やはり薬物に起因した体重増加抑制ということが非常にはっきりするのですが、もし初期のところの変化も毒性であるというふうにとられるなら、取られてもいいんですけども、一応議論したということがあれば、それで言い訳が立つかなと思っているんですが、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

今、御提案いただいたのが、抄録の 95 ページ以降のデータだと思いますが、投与初期にだけ摂餌量は低下したと。ただし、体重増加抑制は期間を通じて認められていることから、投与初期の摂餌量の減少というのは、この表から外してしまったらどうかという御提案なんですが、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

ちょっと申し上げにくいんですけども、私が医薬をやっている場合には、同じような議論を厚生労働省でやったんですけども、やはり投与初期にあるものが一番典型的でトキシックなエフェクトだから、たとえ数日間だけであっても、それは活かすべきだろうという議論はしたことがあるんです。

ですから、トータルでいえば、この原案に近い形で、全然トキシコロジーの上からいけば、余り不自然ではないだろうと考えます。

○ 鈴木調査会座長

そういう意見も当然あると思いますし、体重増加抑制が特に初期以降の、要するに中期・後期の話で続いているということからすれば、摂食量の低下によるものではないということが明らかに見えますから、両方とも併記しておいて悪くはない。議論があったということによいと思っております。

○ 納屋座長

それでは、鈴木先生、その摂餌量低下というのをそのまま残すということによろしくございますか。

○ 鈴木調査会座長

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

ほかに亜急性毒性試験のところでは御意見ないようでしたら、慢性毒性試験、発がん性試験の御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

30 ページ「12. 慢性特性試験及び発がん性試験」でございます。

(1) イヌの2年間の慢性毒性試験でございます。結果は表24に記載してありますとおり、イヌでは肝臓、胆管等に影響が認められております。無毒性量は、雌雄とも12.5 mg/kg 体重/日ということで結論しております。こちらにつきましては、川合先生の方からコメントをいただいております。

31 ページ、アメリカの評価書の方に特殊染色を追加させたという記載がありまして、抄録の方になかったので申請者の方に確認いたしましたところ、肝臓切片で認められた染色の結果は、検体由来のものだということで、毒性的に意義がないということでEPAは結論したそうでございます。本原体でございますけれども、抄録の6ページでございますとおり、色が暗褐色のものでございます。ほかの試験でも、皮毛の着色ですとか、尿の色の変化というものがみられておりまして、特に検体または代謝物の色ということで、毒性とはとってないんですけれども、同じようなものではないかというふうに考えました。

31 ページ、(2) のラット併合試験でございます。こちらの試験が古いこともあり、参考試験ということで記載させていただいているんですけれども、ロングエバンスのラットを用いております。

結果としましては、表25の方にございますとおり、甲状腺への影響ですとか、下の方で門脈への影響等が見られております。

こちらにつきましては、また病理所見でよくわからない所見名があるということで、山手先生、三枝先生の方からコメントをいただいております。

32 ページ、事務局より御質問させていただいたんですけれども、甲状腺ろ胞の上皮過形成につきましては、発生頻度は低いんですけれども、影響をとっているということを、抄録に書かれていましたので、そのとおり記載させていただいております。

無毒性量の設定関係の肝臓の脂肪変性というのが100 mg/kg 以上で、こちらにつきましても検体投与の影響かどうかということで御質問させていただいております。

こちらにつきましても、一番下から次のページにかけまして、山手先生からコメントをいただきまして、毒性ととらえていいのではないかというコメントをいただいております。いずれにしましても、この所見につきましては、統計検定は実施されておられません。山手先生の方から、また何でこの種類のラットを用いたのか。次の試験と合わせて毒性発現の違

い等を申請者に考察させるべきではないかというコメントをいただいております。

(3) の併合試験でございます。一般毒性の表が 26、腫瘍性病変としまして 27、28 に示しております。

まず、一般毒性としましては、肝臓、甲状腺等に影響が見られております。こちらは、あまり低い用量まで毒性は出ておりません。

表 27 の方ですけれども、甲状腺ろ胞の腫瘍の関係の表でございます。

表 28 ですけれども、肝臓と書いてしまって、津田先生に混乱を来たしたようで申し訳なかったんですけれども、これは甲状腺の腫瘍の発生頻度の表でございます。

いずれにしましても、5,000 ppm の投与群の雌雄において、甲状腺腺腫の有意な増加が認められるという結果でございました。

無毒性量としましては、雌雄とも 500 ppm であるというふうに考えられております。

(3) マウスの発がん性試験でございます。こちらにつきましては、腫瘍の発生増加は認められておりません。一般的な毒性としましては、表 29 の方にありますとおり、肝臓、甲状腺等に所見が見られております。無毒性量としましては、500 ppm でございました。

このアミロイドーシスの増加について、ここは検体との関連について申請者にも少しコメントを求めたらいいのではないかというのが、山手先生の御意見でございました。三枝先生の方から、特に関連が薄いので削除してもいいのではないかという御意見をいただいております。

この甲状腺のメカニズム試験につきまして、後ろでやっておりますので、42 ページで続けて御説明させていただきます。

その他の試験としまして、まず (1) ラットを用いた 2 年間の混餌投与によって、甲状腺への影響を確認しております。表 32 にございますとおり、高用量ではホルモンの増加と TSH の増加が認められております。下の用量で、肝臓の重量等が動いてございます。

この結果を受けまして、無毒性量としては、1,250 ppm であるというふうに考えられました。

この試験につきまして、表 33 の方に甲状腺腫瘍の発生頻度を示してございます。こちらは 5,000 ppm で、やはり腫瘍の増加が認められております。こちらにつきましては、若干参考資料の中で不明瞭な部分があったので御質問させていただいているんですけれども、もう少し申請者の方に細かな情報をもらった上で判断した方がいいというコメントをいただいております。

川合先生の方から、T4、T3、TSH の表の追記の御提案をいただいておりますので、追加

したいと考えております。

甲状腺上皮の細胞の過形成と、増殖性変化についても、合わせて申請者の方に確認させていただきたいと思います。

(2) 92 日間で甲状腺への機能試験を実施しております。100 ppm 群では、試験初期に T3 及び試験後期に T4 の低下が見られております。毒性学的意義がないとまでここで考察しているんですけれども、ここは事実にとどめていいのではないかとということで修文させていただきました。

(3) 56 日間で甲状腺機能の試験が実施されております。結果は表 35 にありますとおり、T3、T4、TSH 等の変動が認められております。この試験としましては、一番低用量まで、500 ppm なんですけれども、T4 の低下等が認められております。

(4) 14 日間の胆汁中排泄と合わせて T4 を見る試験が実施されております。胆汁の総量等が測定されておまして、胆汁中には T4 の排出、抱合体の増加が見られました。肝臓の重量当たりの T4 の増加が認められております。

以上の結果、すべての試験をまとめますと、ペンディメタリンの投与によって、T4 のグルクロニル抱合の促進及び排泄の増加により、T4 及び T3 が低下し、フィードバックによる TSH の増加のメカニズムが説明された。このメカニズムの二次的影響により、甲状腺の細胞過形成、更には腺腫につながると考えられたという考察がされております。

次の 45 ページの下の方に、川合先生から申請者の考察の書き方について、甲状腺機能亢進という言葉を使っていたんですけれども、適切ではないという御指摘を受けまして、申請者の方でその表現を削除すると言っております。

メカニズムの相互考察につきましては、この二重線の部分をあてさせていただきたいと思います。

以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。慢性毒性試験、発がん性試験と、そのメカニズムの検討の御説明をいただきました。いろいろと先生方からコメントをいただいておりますので、また補足説明をしていただければと思います。

まずは川合先生、お願いできますでしょうか。

○ 川合専門委員

やはり一番大きいのは甲状腺に対する理解が少し違っていたということですね。今回のコメントのところは、こういう実験動物の世界で得られたことを、ヒトに外挿するという

のが毒性学の大きな目標ですから、その点からいってあまりヒトの病態を無視して考察を加えるのはよくないという、ひとつの教訓的なものだと思います。ですから、そういう点で少し注意してと思ひまして、申請者の方にコメントさせていただきました。

あと第2点としては、肝臓の形態学的な表現に関して少し混乱がありますから、先ほどの用語も含めて、もう一回洗い直しをしていただけたらいいと思います。

肝臓のピグメントに関しては、これは多分胆汁かもしれませんが、この辺りはきちっと特殊染色して決めないと、肝心のところの診断用語確定まで至らないと思いますから、その点を少し問い合わせていただけたらと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

津田先生、よろしゅうございますか。

○ 津田専門委員

はい。

○ 納屋座長

三枝先生、お願いいたします。

○ 三枝専門参考人

川合先生が全部言ってくれましたので結構です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。いろいろと申請者に確認するという事は、ここに文書でもいただいておりますし、メカニズムのところでも、川合先生、薬物動態の先生の御判断もいただきながらということがございまして、これは先ほど経口投与に関する血中濃度のデータがないというところが一番大きなポイントではないかと思ひますので、永田先生、よろしくお願いいたします。

○ 永田専門委員

酵素誘導が肝毒性、あるいは肝重量に変わっているというお話がありますね。そうすると、本当にここで起きたかどうか、それは調べる必要があると思ひます。そこがポイントだと思いますので、是非それを提案していただきたいと思ひます。

○ 納屋座長

また、申請者への確認事項が1つ追加されましたので、よろしくお願いいたします。

どうぞ。

○ 三枝専門参考人

もう一つ、同じような作用を起こすので、CYPのエンザイムが上がっても起こるので、抱合酵素だけしか見てないのは片手落ちですので、その辺を十分に検討するようにお願いします。

○ 納屋座長

という御指摘もいただきましたので、また事務局でその準備をして、各先生方にまた御確認をいただくような手続を進めてください。

○ 鈴木調査会座長

若干、現在の科学水準に合わせて、この甲状腺の腫瘍形成について、種差も含めて、これはイヌで認められてない話になると思うんですけれども、サイロキシンバインディンググロブリンのあるなしの問題等も含めて、わかりやすく考察してもらう必要があると思っています。

そのところで、酵素誘導の話、甲状腺ホルモンが分解されていくところの具体的な話というのは、もう少し見えてくるのではないかと。酵素誘導自体は、どうもジニトロアニリン系の物質ですから、あるのは当然だと思うんですけれども、やはりデータがないですね。その辺のところはきちんとした方がいいと思っています。

○ 川合専門委員

この剤の場合には、酵素誘導も甲状腺機能のところに影響があるかもわからないけれども、やはり代謝自体の経路のことで、グルクロン酸抱合であるとか、その辺りのことが関係して起こっているのではないかと理解して読んだんです。

○ 鈴木調査会座長

その辺のところも、代謝のデータがとにかく足りない、あるいは肝臓での機能に関しての問題についてのデータが足りない。それで判断が非常に難しいんだと思います。ですから、決着をつけるためにも、多少きちんとしておかないといけない。

○ 納屋座長

今までのお話を聞きますと、もうこれ以降進んでもADIにはいかないような気はしますが、とりあえず全部いきましょう。

ここまでのところで、これ以上ないようでしたら、次の生殖発生毒性試験に進みたいと思いますが、よろしゅうございますか。

(「はい」との声あり)

○ 納屋座長

どうぞよろしく願いいたします。

○ 高橋評価専門官

36 ページ「13. 生殖発生毒性試験」でございます。

(1) 3 世代の繁殖試験でございます。こちらは、途中から保育期間中、基礎飼料のみを与えているような試験でございます。一応参考として書かせていただいております。体重増加抑制等が認められまして、無毒性量としましては 500 ppm であるというふうに結論されております。

37 ページ、(2) 2 世代繁殖試験でございます。表 30 にありますとおり、親動物では体重増加抑制、児動物の方では新生児の同腹児数の減少が認められております。児動物は 2,500 ppm で体重低下も認められておりますので、親・子とも無毒性量としましては 500 ppm でございました。

EPA の方で、摂餌量と体重増加に関連して、摂餌効率に関するデータが要求されたようございまして、その点、申請者の方に確認しましたところ、EPA の方としては嗜好の影響で摂餌量低下が起こって、体重増加抑制等が起こったということをサポートしようとして求めたらしいんですけども、申請者の BASF の方は特に毒性ととってもらっていいということで、サポートデータの提出をしないで 2,500 ppm を毒性ととったようございまして。

(3)、ラットの発生毒性試験でございます。母動物、児動物において、検体投与の影響は認められておりませんでした。こちらにつきましては、納屋先生から、投与量が十分かどうかというコメントをいただいております。追記するのを落としてしまったんですけども、結果としましては、用量設定試験をやっております。1,000 mg/kg 体重/日で死亡が認められております。500 mg/kg 体重/日で親の軽度の体重減少と吸収胚の増加が認められたということで、本試験の最高用量 500 mg/kg 体重/日というのが設定されておりますので、これが最大耐量であった旨を追記させていただきたいと思っております。

39 ページ、(4) ウサギの発生毒性試験でございます。こちらにつきましても、母動物につきましても、摂餌量と飲水量の低下、体重増加抑制という所見が認められております。

児動物の方の所見につきましては、有意差内ということから、最終的には納屋先生の方から削除してもいいのではないかとコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。生殖発生毒性試験のうちの 3 世代試験については、もう参考だから評価しないということでよろしいかと思っております。

2 世代繁殖試験については、特にコメントはありません。摂餌量低下と体重増加抑制の

関係を EPA がフォローしようとしたけれども、申請者自身がそんなことしなくていいと言っているのであれば、それはそれでいいということだと思います。

3 番目のラットの発生毒性試験は、最高用量で親動物に毒性が出てないので、それでは催奇性の評価が十分できないのではないかとということでコメントさせていただきましたが、500 mg/kg 体重/日以上に上げると親にも子どもにも影響が出て十分な実験ができない。500 mg/kg 体重/日がマックスであるという回答を得ましたので、ではこの実験で評価するしかないということです。それで、これでいいだろうということで承諾いたしました。

ウサギに関しましては、有意差のないものは書かない方が誤解を与えないということで、有意差のないものは書かないようにしようと、今後そのように努めたいと思います。

以上です。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

トータルでは、納屋先生の話で、私も合意しています。36 ページ、生殖発生 of 3 世代試験のところ、自然発生の問題で、一番下から 4 行目の 17 行目、小睾丸症というのがあるんですけども、今の言い方で変えた方がいいかなと。睾丸という言葉は、動物ではあまり使わないじゃないですか。精巣を使っているでしょう。そこら辺を直した方がいいと思っています。

もう一つは、今の最後の発生毒性試験、確かに有意差はないのですが、この場所で具体的にはどういう以上であって、あまり意味がないというのを発生の観点から説明しておいた方がいいのかなと、思っているんです。明らかに自然発生的な脊柱の数の変動ですね、バリエーションなので、このところは、勿論対象群と比較して差もなかったということもありますから、それでとらなくてもいいでしょうということですが、ただそれだけのことです。一応、肋骨がないと腰椎というふうに数えますし、肋骨が付いていれば胸椎と数えるので、数が変わってくるということはあるし、こういったことは比較的よく起こることなので、あまり気にしなくていいですということだけのことです。

以上です。

○ 納屋座長

ウサギの肋骨というのは、12 本のもので 13 本のもので半分・半分ぐらいいるんです。どちらが正常なんだというのが、なかなかわからないんです。そういうところの変化ですので、私としては変に興味を持っていただくよりは、素直にずっと読んでいただいた方がいいのかなと、余計な誤解を与えない書き方がいいかなと思ひまして。

○ 鈴木調査会座長

今この形で十分に議論できたので、評価書のところでは、差がなかったことは書きませんという格好でいいんじゃないかと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。生殖試験に関しましては、以上のとおりでございます。もしよろしければ、次の遺伝毒性に進みたいと思います。

○ 高橋評価専門官

40 ページ「40. 遺伝毒性試験」でございます。結果は表 31 の方に書いてあるんですけども、たくさんの試験が実施されております。そのうち復帰変異試験につきまして、陽性が出たり、出なかったりという結果が出ております。こちらにつきましては、太田先生からコメントをいただいております。再現性がないということが言い切れないようなコメントをいただいております。本剤は、不純物にジニトロアニリン系の物質やエチレンクロライドが含まれているようなので、これが影響している可能性もありますというコメントをいただいております。

本間先生の方から、総合的に判断して、発がん性との関係はないのではないかという判断をいただいております。

本間先生の方から、その他、論文としまして、ペンディメタリンの小核陽性という論文があるという御紹介をいただいております。non-GLP のブルガリアの報告なんですけれども、太田先生の方から、これは製剤を用いた、有効成分ペンディメタリンを 16.5% 含んだ製剤を使っているということなので、こちらは原体評価でもあるということで、不純物、混在物等が不明であることから、特に採用しなくてもいいのではないかという御意見をいただいております。

本間先生の方からも、太田先生の意見に同意する旨の回答をいただいております。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。本間先生、よろしく願いいたします。

○ 本間専門委員

Ames 試験ですけれども、今、説明がありましたように、4 試験のうち 2 試験で陽性反応が出ています。1 番目と 3 番目ですけれども、こちらの方は再現性がないというのが、最初の方が -S9 で陽性、3 番目が +S9 で陽性ということで、太田先生が言っているように最初の方が 93.2% という純度で、3 番目の方は 92% という純度で、恐らく不純物の影響では

ないかというコメントをいただいております。

最後の4番目の試験に関しては、最高用量5,000 mg/kgまでやっていて、これに関しては濃度が99.5%という、かなり高い純品を使っていて、こちらで陰性ですので、恐らくこれに関しては、Ames試験も陰性でよろしいのではないかという判断です。

ほかの試験に関しても、ほとんど陰性が出ています。

最後に私の方で論文を見つけたのに関しては、太田先生が言うように、非常に低い濃度ということと、こちらの抄録の方がかなり濃度までやっていますので、しかも陽性反応という論文は、用量相関性がなくて、中間用量で1用量だけで出ているということで、non-GLPでもありますし、特に採用しなくてもいいのではないかと考えました。

以上のことから、本品に関しては、遺伝毒性に関しては特に問題はないと太田先生とも考えております。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。不純物による陽性が出るかもしれないけれども、純品に関しては陰性であるという御判断をいただきました。この件に関しまして、皆様方、ほかにコメントございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

(「はい」との声あり)

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

それでは、以上をもちまして、全体の説明が終わりましたが、食品健康影響評価を行うことができるかどうかということで、御判断いただきたいと思いますが、いろいろと宿題等ございまして、申請者に確認する必要があるということが指摘されております。私の個人的な見解では、申請者からの回答を待ってADIの判断をした方がいいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。御意見いただけませんかでしょうか。

川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

ADIの算定にひっかかってくる一番の事項としては、もう一回確認しますけれども、何を考えますか。

○ 納屋座長

動物代謝のデータで、血中濃度のデータがないことから、今、発がんメカニズムをいろいろと考察しておりますけれども、果たしてそれが適切なかどうかというところに至るのではないかと私は感じました。

○ 川合専門委員

つまり、十分な説明がないと、例えば形式的に無毒性量からだけ算定しても、意味を成さないという御趣旨でございますね。

○ 納屋座長

はい。

ほかの先生方はいかがでしょう。こういう状況だけれども、ADIを決めてしまってもいいということであれば進めさせていただきますが、いろいろと宿題の結果を見てからでもいいのではないかとということであれば、そうさせていただければと思いますが、いかがでしょう。よろしゅうございますか。

○ 津田専門委員

決めたら何も出てきませんよ。

○ 納屋座長

そうですね。ということでございますので、それでは、申請者に回答を求めて、その結果を見てからまた再度審議をさせていただくということにさせていただきたいと思えます。

ありがとうございます。

以上で今日の2剤の審議を終わらせていただきました。その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ 都築課長補佐

これで、この部会につきましては、今年の開催はもう終わりでございまして、今年も本当にお世話になりました。ありがとうございます。

今後のスケジュールだけ御紹介させていただきます。次回の確認評価第一部会の集まりは、来年2月20日、3月11日を予定しております。

その他の農薬専門調査会の開催予定ですけれども、来週12月22日に、第26回総合評価第二部会を開催。

以降、2009年に入りまして、1月21日に、第47回幹事会。

1月23日に第27回総合評価第二部会を予定しております。

以上でございます。ありがとうございます。

○ 津田専門委員

次はいつですか。

○ 納屋座長

2月20日、それから3月11日です。

○ 津田専門委員

それだけ言っていただければ十分です。

○ 納屋座長

ほかに何かございませんでしょうか。ございませんようでしたら、本日の会議を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。