

食品安全委員会農薬専門調査会

第 35 回会合議事録

1. 日時 平成 17 年 8 月 31 日（水） 14:00～18:46

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（シロマジン、メタアルデヒド）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

鈴木座長、石井専門委員、江馬専門委員、小澤専門委員、高木専門委員、
武田専門委員、出川専門委員、長尾専門委員、林専門委員、平塚専門委員、
廣瀬専門委員、吉田専門委員

(委員)

寺尾委員

(事務局)

一色事務局次長、國枝評価課長、福田評価調整官、木下課長補佐

(オブザーバー)

厚生労働省、農林水産省、環境省

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 シロマジン安全性評価資料（非公表）
- 資料 3 メタアルデヒド安全性評価資料（非公表）

6. 議事内容

○鈴木座長 それでは、定刻になりましたので、第 35 回「食品安全委員会農薬専門調査会」を開始したいと思います。

本日は、12 名の専門委員に出席いただける予定です。

通知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、事務局より資料確認をお願いいたします。

○木下課長補佐 確認をお願いいたします。

お手元に議事次第、「農薬専門調査会」専門委員名簿、座席表のほかに、資料 1 として「農薬専門調査会での審議状況一覧（H17 年 8 月 30 日現在）」。

資料 2 として、シロマジンの農薬評価書、たたき台。

資料 3 としてメタアルデヒドの農薬評価書、たたき台を配付してございますので、御確認をお願いいたします。

また、本日の会議には「食品安全委員会」から寺尾委員が出席しております。

また、関係省庁からオブザーバーとして厚生労働省、農林水産省、環境省の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。

この場をお借りいたしまして、事務局の方の人事異動について御紹介申し上げます。

評価課長として、村上の後任としてまいりました國枝でございます。

○國枝評価課長 國枝です。どうぞよろしくをお願いいたします。

○鈴木座長 それでは、早速審議に入らせていただきます。

まず、議題 1 の農薬シロマジンの食品健康影響評価について始めます。

経緯について、事務局より御説明いただきたいと思います。

○木下課長補佐 シロマジンにつきましては、農薬取締法に基づく適用拡大申請中の農薬でございます。平成 17 年 3 月 31 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。

評価資料につきましては、事前に送付いたしまして、各分野ごとに御確認いただいているところでございます。

農薬評価書、たたき台におきましては、各専門委員からの御意見を事前に見え消し状にして配付してございます。

また、予備の生データフルセットを左のテーブルに、また参考として農薬登録申請に係るガイドラインを各テーブルに置いてございます。

なお、シロマジンにつきましては、いわゆるポジティブリスト制度導入のための暫定基準案が厚生労働省より公表されておりますが、現時点では、厚生労働大臣よりの意見聴取がなされておらず、データも提出されておらないことから、既に意見聴取された部分のみの御審議をお願いいたします。よろしくをお願いいたします。

○鈴木座長 簡単な経過の説明があったわけですが、追い追いまた細かい話が出てくるでしょうから、早速審議の方に入りたいと思います。

まず、動物代謝の方から話をしていただきたいと思います。

○平塚専門委員 それでは、説明させていただきます。

たたき台の 6 ページに、シロマジンの化学構造式が記載されております。動物体内運命試験では、この母核のトリアジン環、すなわちベンゼン環の 1,3,5 位に窒素原子が 3 つ入っているヘテロ環ですけれども、この ^{14}C 標識体を用いて以降の動態試験が行われております。 それでは、まず、6 ページの動物体内運命試験、ラットにおける代謝試験でござ

います。吸収及び分布について（1）にまとめられています。

表1と表2が、そのサマリーになります。14C シロマジンの低用量並びに高用量の単回経口投与、用量といたしましては、低用量は3 mg/kg 体重、高用量は300mg/kg 体重でして、濃度設定は、ラットの90日間反復毒性試験の結果に基づいて、NOELがおおよそ25mg/kg/day なのですが、それを下回る3 mg/kg 体重、これが単回経口投与低用量、それからLOELの100mg/kg/day を上回る300mg/kg 体重が高用量として投与されております。

まず、血中放射能推移につきましては、表1ですけれども、T_{max}、C_{max}、T_{1/2}、AUCとも、低用量群では、ここに記載されているように、雄、雌ともにそれほど顕著な差は認められません。

しかしながら、高用量群300mg では、文章の中にも記載されておりますけれども、雌雄で若干の性差が認められているようでして、雌の方が例えばC_{max}あるいはAUCで、若干高いという傾向があるという剂でございます。

それから、表2の「主要組織の残留放射濃度（単回投与）」につきましては、単回経口低用量並びに単回経口高用量ともに雄でございますが、低用量群T_{max}時における残留放射能濃度は、膀胱、腎臓、肝臓、脾臓、肺という順に低下しています。

また、最終測定時、欄外の※に、低用量では24時間後ということでございますが、肝臓が0.06、その他は0.01未満と排泄の早いものであると考えることができます。

高用量につきましても、基本的には臓器内放射能残留推移並びに最終測定時の残留臓器は低用量の結果とほぼ同様であると思えます。

それから「（2）ラットにおける代謝試験（排泄及び分布）」というところでございます。

次のページに移りたいと思えます。

尿及び糞中排泄率、表3でございますけれども、投与方法は、単回静脈内投与、それから単回経口投与、低用量、表3の上欄でございますが、雄、雌ともに尿排泄型の剂であるということが言えるかと思えます。

並びに15日間反復経口投与、低用量、それから単回経口投与、高用量ですが、排泄経路等につきましては、24時間、168時間後の排泄率から、この剤は尿にほぼ8割～9割排泄されます。

それから、7ページの表3の下2行のところになりますけれども、7日後すなわち168時間後の放射能組織分布ですが、赤血球中並びに肝および脾中で、この程度の放射能が検出されています。文章として記載されているとおりでございます。

続きまして、今度はラットにおける代謝物のそれぞれの同定並びに分析というところに入ります。7ページの（3）でございます。

14C でラベルしましたシロマジンを用い、その尿中並びに糞中代謝物の同定と定量でございます。

評価書の 8 ページにその結果がまとめられた表 4、表 5 がございます。

表 4 は、主要排泄経路であります尿中代謝物を高速液体クロマトグラフィー、HPLC によって、検出同定され、定量されたもの。

表 5 は、薄層クロマトグラフィーによって分析した結果が示されております。

マイナーな点では、両分析系による結果に違いがありますが、特に代謝物 B が中心になります。ほぼ HPLC 並びに TLC による分析結果とも同様と考えることができると思います。

代謝物としては、トリアジン母核に付いていますアミノ基並びにシクロプロピルアミノ基の酸化代謝物ということで、アミノ基が水酸基に変わったもの、並びに、抄録の 237 ページにありますシロマジン A のアミノ基に付いていますシクロプロピルが酸化的脱アルキル化反応によって取れた B、メラミンが主代謝物です。並びにアミノ基が水酸基に置換したもの C、ヒドロキシシロマジン並びに N がメチル化を受けたメチルシロマジン D、このような代謝物が同定されています。

Table の詳細については割愛させていただきますが、ここで言いますところのメラミン B 並びに C というのが主要代謝物ということになります。

次は「(4) ラットにおける代謝試験 (反復投与による吸収、排泄及び分布)」というところになります。

8 ページですけれども、3mg/kg 体重の ^{14}C -シロマジン を強制単回経口投与、並びに 1 日 1 回 7 日間連続強制経口投与、1 日 1 回 14 日間連続強制経口投与した後のラットにおける吸収、排泄分布試験の結果でございます。

基本的には、今まで申し上げたところと同じであるわけでした、尿中に約九割の代謝物が排泄され、糞中約 4 % 前後ということで、尿排泄型であるということでございます。

また、組織中の残留放射能濃度、9 ページの表 6 になりますが、主要組織中残留放射能濃度といたしましては、先ほど申し上げました 3 種類の投与方法によつての組織分布ですけれども、主要な残留臓器・組織は肝臓であるということでございます。

ただし、連日の強制経口投与、14 日後、18 日後につきましては、肝臓のみならず、腎臓、副腎等にも放射能の残留が観察されています。

表 7 になりますが「尿及び糞における代謝物のパターン」ということで、これは 14 日間強制経口投与した場合の開始 1 日後、それから 6 日～7 日後並びに 13 日～14 日後に試料を採りまして、尿及び糞の抽出液を非標識シロマジンと共に 2 次元 TLC で分離し、代謝物パターンについて放射能で見たものでございます。

それぞれですが、投与放射能の約 85% が未変化体として尿中で、そして約 2% が糞中に認められ、ほぼ尿中並びに糞中代謝物の排泄プロファイルはいずれの採取時期でも同等であるという結果が出ております。

したがって、反復投与による影響はみられず、蓄積性も認められないということが言えるかと思えます。

(5) 番の「排泄及び分布」というところにつきましても、これまでの結果とほぼ同様であるということです。(4) 番、(5) 番、表 6 並び表 7 になるかと思えます。

次は、本剤の主要尿中代謝物の 1 つでありますメラミンの代謝です。シロマジン並びに代謝物 B、これがメラミンですが、両者の組織中残留濃度を、シロマジン 3000 μ g/g の割合で飼料に混入して、10 日間自由摂取させた後に測定するという代謝試験でございます。

抄録では 247 ページに記載されているとなっておりますけれども、シロマジンと代謝物 B の組織中残留濃度は、肝臓、腎臓、これは放射能で肝、腎、高い残留性を示していた臓器でございますが、肝臓におきましては、シロマジンが 13.2~31.3、代謝物 B は 0.51~0.96 μ g/g、並びに腎臓では 22.2~62.4、並びに 0.68~1.3 μ g/g ということで、肝臓よりも腎臓の方が共に残留性が高いといった傾向があります。

また、シロマジンと代謝物 B の残留濃度の比率は、肝臓では 30 対 1、腎臓では 40 対 1 ということで、シロマジンから B への代謝は肝の方が腎よりも進みやすいという傾向があります。

○鈴木座長 どうしますか、そのところまでで一回区切りましょうか。

○平塚専門委員 そうですね。後は、動物種でサル。

○鈴木座長 では、やってしまいますか、ただ後ろに家畜の代謝試験というのものもあるから。

○平塚専門委員 そうですね。家畜の 2 番の前までということで、よろしいでしょうか。

○鈴木座長 はい。

○平塚専門委員 (8) 番は「経皮吸収」ということですのでけれども、では、続きましてサルということで「(7) サルにおける代謝試験」でございます。

投与量としましては、低用量 0.05、高用量 0.5mg/kg 体重ということで、単回投与しております。

2 回実施されているようでして、1 回目では、1 群雌雄各 2 匹、2 回目では、1 群雌雄各 1 匹と、ここでは①が 1 回目、②が 2 回目ということになります。下記の記述でございます。

まず、1 回目の①ですが、投与された ^{14}C シロマジンの排泄、低用量では、やはり尿中に主に代謝排泄されると、高用量におきましても、尿中排泄が糞に比べて高いと。これはラットと同じであるということになります。

また、投与 24 時間後の尿中放射能は、代謝物でございますけれども、原体シロマジンが 93.7~96 ということで、かなり大量に代謝されずに残っていたと。ほかに、代謝物 B が 2.9 ~6.4 という結果です。

それから、2 回目、インディペンデントに行われたものですが、①、つまり 1 群雌雄各 2 匹で行った場合、ばらつきが多かったためということで、②が実施されたようですが、投与量は上記と同じですが、基本的には低用量の尿あるいは尿中排泄が糞中よりもまさっていたという結果です。

ただ、上記と同じように、投与 24 時間後の尿中放射能ではシロマジンが未変化体とし

て 95~100 ということですから、非常に代謝されにくく、したがってサルでは、B 並びにそれ以外の代謝変化を極めて受けにくいという結果です。

今度は「(8) ラットにおける代謝試験(経皮吸収)」ということで実施されております。剃毛した SD ラットの雄の背部皮膚に対しまして、 ^{14}C のシロマジン を 0.1、1.0 並びに 100mg/匹、1 cm^2 当たり括弧内に記載されている量を貼付して 10 時間あるいは 24 時間のラットにおける代謝物並びに放射能の測定がされております。

下記に記載されておりますけれども、8 時間における計算上の ^{14}C -シロマジンの吸収率というのが、大体 5.8 ~ 9.8 %。1 日 8 時間の作業中に 0.01~10mg/ cm^2 曝露してもシロマジンの吸収率は 10%を超えないということをこの数値から判断しているわけです。

それから、排泄経路としては、尿が主要排泄経路であるということです。

ここには記載されていないわけですが、農薬抄録の Figure5~Figure7 というところですが、ページは 255 ページに経皮吸収率の経時変化、処理後 48 時間という②というところにありますけれども、これが実際に (8) で得られたデータでございます。

こちらの評価書 11 頁の 1~4 行目に記載されていますが、農薬抄録中の Figure5 ~ 7 と Table と、安全性評価資料中の生データの数値との関係が、ちょっと、今、ここで説明すると複雑になりますので、省略させていただきますけれども、食い違いがある様に思います。これについては、申請者に生データと抄録中に記載されている数値の整合性の確認を求めたいと思います。

ちょっと長くなりましたけれども以上です。

○鈴木座長 最後のところが、ちょっとわかりにくかったんですけども、スタートのところちょっと説明が落ちてしまったかもしれないんですが、一応適用拡大ということではあるんですけども、当委員会では初めて審査することなので、新規の剤と同じ扱いにして議論をしたいと思っています。

○平塚専門委員 済みません、よろしかったんでしょうか。

○鈴木座長 それで、小澤先生の方から何か付け加えること等々ございますでしょうか。

○小澤専門委員 大きなことは特にありません。今の平塚先生の御指摘のところは、私も実はそう思いました、特に抄録の 255 ページの表の作り方が、一番左の縦に体内吸収率とくくられているんですけども、そのサブ項目が尿だとか糞になっていて、何だかこれは意味がよくわからないなと思いましたので、やはり同様な意見を持っております。

それから、抄録を追いながら数値で気がついたことなんですけれども、たたき台の 8 ページの下の方に「(4) ラットにおける代謝試験」で反復投与というところがあります。これの抄録に相当するところが、240 ページ辺りです。

この表を見ると、たたき台の 8 ページの 11 行目のところ「血中濃度は 14 日後に C_{\max} 0.08」とあるんですけども、抄録の 240 ページの表を見ると、そんなには上がっていないのです。どうなっているのか、0.018 ですか。

○平塚専門委員 これは、私の訂正の中に記載されていたと思うんですけども、0.018 だと思

います。私、ちょっと読み飛ばしてしまっ

○小澤専門委員 わかりました。結構です。

以上でございます。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。毒性の関係の方、そのほか植物代謝の関係の方で、御質問その他はございますでしょうか。

どうぞ。

○木下課長補佐 平塚専門委員の御指摘の Table の件なんですけれども、私も生データを見たところ、ただの棒グラフの羅列なんです。

255 ページの表とは近いんですけれども、排泄率が 5 %以下というのは、全く根拠が分かりません。生データを読むと、タイムスパンで切ったデータのようなんですけれども、それを尿、糞のすべての積算を合わせたものにするのであれば、10%は超えます。その方向性というのは、いかがなものでしょうか。まとめていただくことは確かなんですけれども。

○鈴木座長 いずれにしてもはっきりしないので、これはちゃんと聞いた方がいいですね。

○武田専門委員 済みません、ちょっと要らぬことを言うようだけれども、今の 10 ページの経皮吸収の(8)、やはりこういうところにどういう溶剤に溶かしたとか、それを書いてもらいたい。この抄録をよく見ると水和剤と書いてある。あまり吸収がいいはずがないですね。懸濁液を水で作ってはけで塗るんですから、それは例えば使うことはないでしょうけれども、クロロホルムとか、DMSO とかに溶かしたのでは全然違いますから、あれは一つの判断のあれとして少し書いていただければありがたい。化粧品するときには、絶対に要りますから。

○鈴木座長 農薬で、特に恐らく散布のときの状況を想定したので、この形になったんだとは思うんですけれども。

○武田専門委員 もうわかっている、足すだけでいいんですよ。

○鈴木座長 ありがとうございました。

2~3 教えてもらいたいことがあります。それは 6 ページの主要組織の残留放射能のところ、表 2 のところを見ていきますと、 T_{max} のときで、膀胱、腎臓等に比較的高い放射能がある。

この場合の膀胱というのは、蓄尿していたら蓄尿しているものも含めて測っているんですが、それとも組織だけですか。

○平塚専門委員 通常はそうだと思いますけれども。

○鈴木座長 その場合、考察を読むと、排泄経路が腎臓経由なので、腎臓と膀胱に高いのが当然だと書いてあるんですが、膀胱の場合、尿中に分布したものが膀胱の内腔から、組織にもう一遍吸収されるわけですか、それとも血中になったものが膀胱に直接行って、比較的高く分布するという形になるんですか。

○平塚専門委員 それは、多分両方あると思うんです。そういう方が特別、答えになって

いないと思うんですけども、腎でも尿細管から入ってくる場合と、血液の方からということになりますので、それはやはり双方向と。基本的にはその可能性はあると思います。

○鈴木座長 通常は、排泄経路が腎臓由来だから高いのは当然という形で、特に問題はないわけですね。

○平塚専門委員 あとは、この化合物自身が塩基性物質ですから、尿の pH が酸性に傾くと塩をつくりますので、例えば pH 依存的な膜透過機構を考えれば、尿排泄が促進され、要するに吸収されにくくなります。ただ、それは化合物のある pka の問題になってきますが。

○鈴木座長 特に問題になるのは、そういうことになってくると、前立腺のときに分布がちょっと変わってしまうことがあるので、この臓器はほとんど取らないでしょう。それでちょっと気にはなっていたんですけども。

○平塚専門委員 この化学物質の性質というのは、当然カウンターアニオンというのが生体にはいますので、その関係というのはあると思いますけれども。

○鈴木座長 わかりました。それから、あと、代謝物の中にメラミンという物質があるということなんですが、これは私はあまり詳しく知らないんですが、この辺りのところ、何番でしたか、10 ページの (6) のところで、わざわざメラミン代謝の実験をしていると。この辺の意味がよくわからなかったんですけども、もし、素人にわかりやすく説明いただければ、説明していただきたいと思っているんですが。

○平塚専門委員 想像の域を出ないんですけども、やはり先ほどのサルではありませんけれども、サルの場合は非常に代謝されにくいわけですね。しかしながらラットの場合は、主要代謝物がメラミンであると、勿論メラミン以外の 2 種類はあるわけですが、まずそういう主要代謝物であるというのは、1 つあると思います。

それから、このもの自身がどうかというのはわかりませんが、アミノ基の生体内における代謝だとか、例えば過去に、この化合物ではありませんけれども、アミノ基の酸化生成体というのは、皆さんも御存じのように、いろんな毒性が知られています。したがって、主要代謝物であるこのものがトリアミンというアミノ基を持っているということまでも、何か予想してというか、ちょっとそこは想像が出ませんが、そういうことかなと思うんですけども、ほかに代謝物というのは、見てもないわけなんです。

○小澤専門委員 私も抄録 247 の記述からの想像にすぎないんですけども、表の下の説明にシロマジンとメラミンの残留濃度の比率が書いております。

一方では、混入飼料中の比がそれより低いということになっていまして、ですから原体混在物なのかなと思ったんですけども、書いていないんですね。

○木下課長補佐 混在物なんですけれども、その量は非常に少ないものです。それで動物体中にある程度出ているので、これは動物体で代謝されるのではないかという考察のように感じております。

○小澤専門委員 そうですね。そう考えるしかないんじゃないかと思います。

○鈴木座長 抄録の 8 ページを見ると、規格値として 1 %以下ということですから、300 0ppm 混ぜると、247 のところで 2585ppm と、25ppm というのは、それなりの規格に合っていると、そういう量で存在したものが、実際に体の中に投与してみると、肝臓と腎臓のところ、それぞれ 30 対 1、40 対 1 という形でメラミンが増えてくるということで、もともとあったメラミンが外に出ないからたまったということではなくて、原体が代謝されてたまってきているんだねと、ただ単にそういうことなんです。メラミンというのは、私はよくわからなかったものだからお聞きしたんですけれども、特に問題がなければ、これはこれでまた毒性の方で関係が出てくる場所があるかもしれません。特に血液関係のところ、また問題になるかもしれない、そのときにまた議論したいと思います。

もしなければ、「2. 家畜代謝試験」というところをお願いします。

○平塚専門委員 それでは、引き続きまして、11 ページの (1) からですが「ヒツジにおける代謝試験」です。

¹⁴C シロマジンゼラチンカプセルを用いまして、0.15mg/kg 体重/日 で 9 日間連続経口投与した、雌のヒツジを用いた代謝試験の結果でございます。シロマジン自身、非常に吸収されやすく、組織中に残留性がないと。先ほどのラット、サル、サルの場合は代謝されにくかったわけですけれども、ヒツジでは未変化体ならびに代謝物が速やかに尿中ならびに糞中に排泄されるという結果であります。

また、その代謝物につきましても、先ほど申し上げましたメラミン、脱アルキル化による代謝物 B への経路、並びにわずかながら脱アルキル化による代謝物 C の形成も起こるようでございます。

続きまして「(2) ヤギにおける代謝試験」で、投与はゼラチンカプセルを用い、投与量は 5 及び 50mg/kg 体重/日 で 10 日間の連続経口の場合、雌のヤギ 2 匹を用いた代謝試験でございます。

先ほどのヒツジと同様に、排泄されやすく、また蓄積性も非常に少ないという予想通りの結果が得られております。

この場合、乳汁中の代謝物ということで検討がなされておりますが、代謝物としては、シロマジン(原体)並びに代謝物 B でございます。量としては、大体 32 ないし 40%シロマジン、並びに代謝物 B は 5 %から 10%未満。そのほか未知代謝物がわずかに認められたという結果です。

それから「(3) ニワトリにおける代謝試験」、カプセルを用いた場合、それから混餌を用いた場合、(3) (4) が実施されています。

(3) のカプセルを用いた場合は、投与量は 0.5mg/kg 体重/日 で、ニワトリを 2 羽用いて 7 日間連続経口投与を行っています。

投与放射能の 99%が排泄物中に排泄されるということで、非常に排泄されやすいということがわかります。

また、卵の中の放射能濃度についても検討しておりまして、その値は低くて、卵白卵黄

とも定常状態の濃度は 0.12～0.15 μg です。また、卵の中に含まれていた放射能の約 60%～70%が原体シロマジンであり、先ほどから出ています代謝物 B ですが、5 ないし 27%であったということです。

また、(4) 番の混餌についてですが、この場合は、7.7、32.9 及び 84.3 $\mu\text{g/g}$ という 3 段階の濃度でニワトリに対して 7 日間混餌投与を行ったようです。

卵白及び卵黄中の主な代謝物としてはシロマジンであり、ほかに代謝物 B が少量認められたようです。並びに肝臓における放射能は主にシロマジンであって、代謝物 B もやはり若干認められたという結果です。

したがって、ラット、サル、ヒツジ、ヤギ、ニワトリとほぼ同様の排泄経路並びに代謝物が検出されたことになると思います。

以上です。

○鈴木座長 ありがとうございます。追加はございますか。

○小澤専門委員 いや、これで結構でございます。

○鈴木座長 珍しいなと思っているのは、家畜での代謝試験というのが出てきている点なんですが、この点は事務局も何か簡単に説明していただけますか。

○木下課長補佐 想像するに、この薬は世界的に使っていますので、最近世界的に出す標準的なパック、家畜代謝、それも反芻動物と鶏、それで家畜残留のフルに使えるデータセットで今回提出されていると理解されます。日本での飼料作物への登録はございません。

○鈴木座長 日本のあれということではなくて、世界を意識していると、こういうセットがこれから先は一般的になるということですか。

○木下課長補佐 これは標準的なセットです。

○武田専門委員 動物薬にも使えるんじゃないですか。

○木下課長補佐 今、御指摘のように動物医薬品の使用もございますので、このテストが動物医薬品用に使えるかどうかは、ちょっと存じませんが、見る限り農薬の飼料作物経由のデータセットに使えるデータだと思います。

○鈴木座長 家畜の飼料作物としてのという意味ですね。恐らくそれとは別に動物薬として使われることがあって、動物自身に多少この剤が混入するようなこともあるということを含めての含みがあるということのようですね。

それで、実質的には、先ほどのサルもそうなんですが、主要の代謝経路というのは、ラットの場合と変わらないと考えていい、要するに腎臓系、尿を主体として考えると。したがって乳汁にも一部移行しますという話のこと。

代謝分解物等について考えると、やはり代謝物 B メラミンを経由して、あとはあまり変化しないという形で考えてよさそうだといいことですね。

量的には、特に問題になるような話は、今回のところは出てきていないということだそうです。

ほかに何か御質問等は。

どうぞ。

○武田専門委員 よけいなことを言いますけれども、今の11ページの(3)、結局「卵白及び卵黄ともに」と書いてあるわけでしょう。私は原文を読んでいないからわかりません。これは、それぞれが0.12ですか、それとも全卵という意味ですか。ぱっと読むとどちらにも取れる。卵白のそれぞれゼロコンマ何ぼあるのかなと取れる。それとも全卵としてこれだけ出ているのか。

○平塚専門委員 卵白と卵黄を別々に測定しています。

○武田専門委員 珍しいね。卵黄は油が多いわけだね。卵白はそうじゃないから、こういうものは非常に浸透性が高かったらあれだけでも、瞬間的にそう思ったものだから。

○石井専門委員 これは水に溶けやすい。

○武田専門委員 溶けやすいんですか、わかりました。ごめんなさい。

○鈴木座長 全般的にはそんなに変わらないですね。よろしゅうございますか。

それでは、もし特にその他になれば、植物の方に移りたいと思います。

植物の方をお願いいたします。

○石井専門委員 それでは、植物作物の代謝を説明します。

作物はトマトとセロリ、レタス、そのほかの後作物でダイコンとかトウモロコシ、それから畑でレタス、てんさい、小麦、大豆、ニンジンと、いろんな作物で試験をやっております。

まず、トマトなんですが、これは4回～6回散布した状態での果実での残留値というのは、12ページの7行目のところから書いてありますが、濃度としては大した濃度ではなくて、高い場合でも0.44ppmぐらい、6回散布の場合、その程度です。茎とか葉っぱの方にはもっとたくさんの数十ppmぐらいの残留値があるんですけども、果実はそんなに多くはないわけです。

残留している放射能の中身なんですが、これはやはり親のシロマジンそのものと、代謝物B、これはメラミンなんですが、これが大体同じレベルで検出されているということが言えます。

これは、土も一緒に分析しているんですけども、そのときの土の中、12行目のところなんですが、0.4～1.4ppmぐらいの幅で、主に表層に残っていて、下層の方には移動していないということが言えます。

主要代謝物は、今、言いましたように、代謝物Bで、いわゆるメラミン以外はちょっと見つかっていない。

それから、セロリ、レタス、これも基本的には同じパターンでして、代謝物はBというものができていまして、セロリですけれども、御存じのように結球はしているんですけども、31行目のところに書いてありますように、葉っぱは開いているんですけども、それよりも結球部が緩いものですから、結構中にまで入っていて、キャベツは表を1枚はぐとほとんど下には付いていないぐらいになってしまうんですけども、レタスの場合は、

やはり結球部分にも結構残っている。代謝物は B であると。

これは、4 回散布、6 回散布ということをやセロリ、レタスでやっているんですけども、回数が多くなれば、それなりに残留濃度が高くなるだけで、39 行目の辺りから、セロリでは 1.5 ~ 5.8、これは随分と幅がありますけれども、レタスの場合も、やはり 4ppm 前後の残留値が検出されております。

それで、代謝物も親と代謝物の B というもの、この場合は親がやや多くて、代謝物 B が少ないんですけども、それでも総残留放射能の 10% を超えて、やはり B が検出されております。

この前も土を分析してございまして、深さ別に分析しているんですけども、やはり表層の、7.6 と中途半端な数字になっているのは、要するにもともとインチで書いてあるものですから、7 行目の 3 ないし 6 インチ、もしお好みでしたらセンチに直しておいてもらって結構なので、わざわざ直さないでもいいような気もするんですけども、ほとんど表層に残っていて、あまり下の方には浸透していないということが言えると思います。

やはり、見つかっている放射能の化学形態としては、親と B であるということが言えます。

それから、今度は、セロリとその後、ダイコンとトウモロコシを植えて後作の試験をやっております。

1 鉢 5.9mg ぐらい、これは処理量としては有効成分で 1kg ぐらいを 1 ヘクタールにまくぐらいの量に相当するということなんですが、このぐらいの量をやって、勿論最初に土の濃度もはかろうとしたんですが、これは書いても書かなくてもよかったんですが、20 行目のところから、随分土の濃度に幅があったんです。

これは、この土は非常に珍しく軽い土のようでして、ぎゅっと押し付けますと圧縮されて、取れ方がどうもまばらになってしまっていて、まずサンプリングができていないんです。実験者もそういう言い訳をしていましたから、何か感じとしては、鹿沼土みたいな水がなくなると、かなり軽くなる、あんな感じの土のようでして、やはり実験計画がまずかったんだなと思いつつながら読んでいるんですけども、セロリの場合は、土に処理して、茎葉部に残っているかということで、28 行目の辺りで、やはり少し残ってございまして、42 日後で 0.75、84 日で 0.34ppm ぐらいが検出されております。主に残っているのは、やはり親化学物質のシロマジン、それから B が少し量は少なくなりますが、残っていると。ということは、やはり土の中にあると吸収するというのをここで示しているわけです。

その後、セロリのやった後、ダイコンなんかを植えてみたんですけども、勿論、時間が経っていますから、少なくはなっていますけれども、わずかに 0.02 とか、0.01ppm。トウモロコシでも、やはりそれぞれの部分に 0.02ppm、要するに分析検出可能ぐらいの量が出てきているということが言えます。

これは、放射能のあれですので、そのとき実験が終わった後に、土の中の分析をやっているんですけども、この場合も、やはり表層に主に残っていて、下の層には少しは移動

していますけれども、わずかに検出されているんですが、ここでちょっと問題になるのは、後作でも少し出るといところで多少懸念があるんですけれども、処理量としては非常に多い量なものですから、これをもってどうこうとはなかなか言えないだろうと思うんですけれども、その可能性はあるということを示しております。

14 ページに行きまして、これはトマトを植えて試験をやった後の土にレタス、てんさい、小麦、大豆、ニンジンというものを植えて、やはりこれも後作での吸収があるかどうかを見ております。

ニンジンで土が土ということもあるんですけれども、砂壤土でニンジンの葉っぱでわずかに検出されたことがあるんですけれども、ほかのものはすべて検出限界の 0.05ppm 以下だったということを言っております。これは実際の圃場でやるとそういうことになるということです。

レタスのこのときの土の中の定植時の濃度は、実際の圃場では表層土で 0.32ppm、それから 3 インチごと掘っていますけれども、もっと深いところに行きますと、検出限界以下になっておりまして、実は、この土は水メタノール辺りで抽出すると全然出てこなかったんですけれども、ここにちょっと解説を書いておいたんですけれども、酢酸ナトリウムをちょっと混ぜましてやると、出てこなかったものがかなり出てきましたと。その出てきたもののほとんどが親化合物、代謝物 B のメラミンだったということを言っています。

この後、土壌の試験があるんですけれども、100 日ぐらいの試験では、通常水メタノールとか、そういう系で抽出可能なんですけれども、この試験は、たしか 300 日、400 日経っていたと思うんですけれども、そのぐらい経ちますと、やはりかなり土に吸着されて、通常の溶媒では多分出てこない状態になっているんだろうと思います。

どうもいろんな試験の日数を見ていると、100 日か 100 日を超えるぐらいではあまり問題はないんですけれども、やはり長くなればなるほど抽出されにくくなっていくということが言えるようにです。

以上が作物で、大体まとめますと、親と代謝物のメラミン B が代謝物として出てくると。濃度としては、普通の農薬と同じぐらいの残留レベルですので、濃度そのものが特にこれが多いというわけではありません。

植物は以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。武田先生、何か。

○武田専門委員 いや、そこに書いてあるとおりです。要するに、これを付けて、これを植えました。その後にかうしただけでは判断に困るので、ちゃんと処理からの経過日数をそれぞれ書いてくださいと。

○鈴木座長 はい。では、これは資料を要求するという事でよろしいかと思ひます。

特に、植物に固有の代謝物等々は出てこなくて、やはり大部分がメラミンであったと。あるいは原体ということで特に問題ないということですね。

○石井専門委員 そうですね。これは幸いにして同じであるということが言える。

○鈴木座長 それでは、引き続き土壌中の運命をお願いします。

○石井専門委員 土壌中の運命なのですが、これは幾つかいろんな試験をやっておりまして、まず好氣的条件、嫌氣的条件、滅菌した場合という条件で試験をやっておりまして、好氣的条件は普通の畑の条件なのですが、嫌氣的条件では水を入れて湛水状態という状態をつくった試験をやっております。

これは、土に吸着されやすいので、土に添加してすぐ抽出しましても、すぐには出てこない。要するに直後というのは、多分処理したその日にサンプリングして抽出したというんですけども、30行目のところなんですけれども、6割弱しか回収されていないと。こんなに早く分解するわけではないので、これはやはりくっついて出てこない部分があったということなんです。

これは、すぐですから、はがれないわけがないんですけども、抽出条件ではこういう条件で、1年経ちますと、それが5.7%まで減ったということで、やはり早いのかなと思いつながら、代謝物Bというものが、すぐ出てまいりまして、それも最終的には分解されて減っていくという状態が示されております。

そのほかに、シロマジンそのものにメチル基が付いたDという化合物がちょっと見つかったということが報告されております。

これは、実に面白い化合物で、メチル基が付いているので、抄録で言えば、317に全体の代謝、非常に単純なものが書いてありますが、メチル化されて窒素のところには1個、これは第4級アンモニウム塩のような形ができています。こういうのは、なかなか自然環境で、やはり微生物が関与しているんだろうと思うんですけども、こういうものが見つかったということ、量的にはわずかです。

34行目のところで、炭酸ガスの発生量はわずかで数%しかなくて、やはりなかなか環まで分解してしまうところまではいっていませんね。

滅菌しますと、これは非常に安定でなかなか分解はしていない。

嫌氣的条件では、「実験開始時に」というのは、途中で最初好氣的条件にしておいてから湛水にしていますので、湛水にした状態の時点で、もう既に親化合物の量は減っておりまして「実験開始時に」というのはこれがそうなんです。水を入れて嫌氣的条件にした状態のときの濃度が3割ぐらいまで減ってしまっている状態からスタートしています。

やはり出てくるものは代謝物Bであるということで、これで全体的に半減期を見ますと、むしろ好氣的条件の方が、35行目のところに107とか142という数字が書いてありますが、嫌氣的条件の方が分解が早かったと、結果的にそういうことになっていまして、43日とか31日という条件になっています。

もう一つ、前のはアメリカなんですけれども、今度はフランスの土を使いまして試験をしております。これは120日間の試験をしております。

結果としては、分解物としてはBというメラミンが見つかったということ。それから半減期が38日~50日ぐらいの期間でシロマジンそのものが分解したという報告になってい

ます。

嫌氣的条件、これはまたカリフォルニアの土を使っているんですけども、似たようなことで、やはり半減期は 100 日弱という、土によってかなりいろいろ違うようです。

16 ページに行きまして、これもやはり好氣的条件でやっているんです。この場合は、結構早いんです。なぜ早いのかはよくわかりませんが、11 行目のところに 2.7 とか 3.4 と書いてありまして、実は炭酸ガスの発生量も 10 行目のところにありますように、今までの土では、こんなに炭酸ガスが発生した試験はないんですけども、これは 35%~36%の炭酸ガスが検出されていまして、これは微生物のそういう活性があったんだろうなとしか思いようがないんですけども。こんなに炭酸ガスが出ている例はほかにはないんです。それから、土壌吸着につきましては、これは通常の、別に特に珍しいわけではないので、土に対しては 5 ~13、土の種類によって違います。それを炭素含有量で補正すると、数百の吸着係数になったということです。これは普通の状態だと思います。

この剤は、実は先ほど水に溶けやすいと言いましたけれども、メタノールに一番よく溶けて、そのときに水に溶けて、アセトンになるとぐっと減って、ほかの溶媒にはなかなか溶けにくい性質があります。

これは、前にも土に処理して、上から水を流して、土壌のカラムをつくってその中の移動性を見ているんですけども、いろんな土を使って移動性を見ておりましたと、そうしますと、土によって、31 行目の移動した距離が書いてあるんですけども、やはりいろいろ違いますというだけで、これは塩基性物質なものですから、酸性の土の中では、やはり引っかかるということで移動性が低くなってしまいます。

リーチングの試験も普通は土に処理して、しばらく寝かしておいてから、それを土壌カラムに乗せて水を流すということをやるんですけども、こうしますと、寝かしている間にシロマジンそのものが分解していきますので、結局、炭酸ガスと代謝物 B がたくさん見つかったということで、この場合、結構土によって下の方まで移動している例もあります。

先ほどのエージングしない場合でも 30 センチ以上移動した例も報告されていますので、それは土の性質によって、こういう水に溶けやすいものではありませんので、移動はしたということで、先ほどの作物残留のときに土壌を分析している場合は、あまり移動性はなかったように報告しておりますけれども、これはものすごい量の水を流しますので、それでこういう条件であれば、かなり移動するということが言えそうです。

それから、水中の運命なんですけれども、加水分解に対して、pH5、7、9 でやっているのは、いずれも安定で加水分解されない。

塩酸とか、苛性ソーダのように、過激な条件で試験をしますと、分解は見られてはおりますけれども、これはあまり自然環境での参考にはならないので、要するに、これは加水分解に対しては非常に安定だという結果でいいと思います。

半減期はいろいろ書いてあるんですけども、C という水酸基が 1 個入って、要するにアミンが 1 個取れて、そこに水酸基が入ったものが、こういう過激な条件でやれば出てく

る可能性はありますということで、それはそうだろうなと思うんです。

実は、トリアジン環というのは、たまたまこれは殺虫剤なんですけれども、除草剤のトリアジン環は有名なんですけれども、その場合の代謝物を見ますと、やはりアミンのところは外れて水酸基が入るといものが報告されていますので、いずれはこれもそういう方向に進むんだらうと思います。

それから、水中光分解につきましても、蒸留水とか、自然水とか、フミン酸というのは、試薬として売っているのがありまして、そういうのを入れまして、光を当てた試験をやっているんですが、18 ページになります、蒸留水では、14 日間でほとんど分解していない。それから、代謝物 B もあまり出てきていない。

ところが、河川水になりますと、ちょっと分解が見られて、要するにシロマジンが減少しておいて、代謝物 B が少し出てきたと。

それから、フミン酸を入れますと、かなり分解が進みまして、2 日で B が 18% も出てきたと。6 行目の「精製」が間違っていますので直しておいてください。「精製した」のところは「生成した」です。

もう一つは、池の水を使った試験、これはスイスの水を使っておりますけれども、滅菌したものの中では、ほとんど分解していないし、先ほど蒸留水なんかでは分解しなかったということで、やはり光に対してほとんど分解されていない。だから、水の中では結構安定ですね。

6 番目が、少し長々と解説を書いているんですけども、実は土壌残留試験をやりますと、バックグラウンドが高いという報告が書いてありまして、何でそうなるのかということなんです。

シロマジンの分解物として、代謝物の B が出るということは、今までの報告がすべてそうになっているんですけども、土壌残留試験を容器内試験だとか、圃場試験をやりましたところ、代謝物 B が結構高い濃度でバックグラウンドとして検出されていると。

栃木県の火山灰黒ボク土壌では 3ppm ぐらいの濃度、徳島の土でも 0.3 、ちょっと濃度が 1 けた違いますけれども、バックグラウンドとしてメラミンが検出されている。

まず、なぜこんなにバックグラウンドが高いのかということの理由はよくわかりませんが、考えられる理由は、既に家畜用に使われているということ。それから、メラミンというのは、メラミン樹脂の原料ですので、これは既に多量に製造、使用されている。だけど、プラスチックですので、材料がその辺に転がっているようには考えられないんです。それから、工業的には、たしか尿素とアンモニアから合成されるんですね。ですから、例えば尿素肥料を使った土の中で、そんなものができるのかなと、そこはわかりません。というようなことで、バックグラウンドが高い理由はよくわかりません。

それで、気になったのは、後作に吸収されるという話が出てきたときに、これは農薬のせいではなくて、もともとあったのか、農薬をまいたからそうなったのかという辺りが、多分判定できないだらうと思うんです。

メラミンそのものは、他の用途で大量に使われている可能性がありますので、そのところは今後どういうふうにするかは、ちょっと考えなければいけないかもしれない。メラミンそのものの毒性が大したことなければ放って置いてもいいような気もするんですけども。

後作は、通常の使い方では、いずれの作物も検出限界以下ということで、通常は問題なさそうなんです。

○鈴木座長 そうですね。そこまでぐらいのところ、結構いろいろほかにも細かいことで指摘があるかもしれません。

まず、武田先生。

○武田専門委員 もう書いたとおりです。16 ページですか。

○鈴木座長 15 にも同じような話がありますね。土壌について採取地等々を。

○武田専門委員 これは、要するに外国で取った土壌採取は全然どこで取ったかわからないんです。カリフォルニアとか、日本の何倍もあって、あれは北と南で全然、砂漠と何とかがある。それでは少しね。そういう趣旨です。

○鈴木座長 たたき台のところで、例えば 15 ページの 29 行目辺り、カリフォルニア土壌でカリフォルニア州フレスノ郡、砂壤土、このくらいの書き方であればいいわけですか。

○武田専門委員 私は、もう少し細かく。採ったところはわかるんですから、これはフロリダと書いてだけで終わってしまうでしょう。

○鈴木座長 というようなことで、これはもう少し細かくと。

○武田専門委員 それだけです。それは何も作業するときに向こうが書けば済むことです。

○鈴木座長 同じことで「(4) 好氣的土壌」のところなんです、Mosimann 土壌とか、云々かんぬんなんですが、これはドイツ国というのを入れないと、ほかのところとつり合いが取れないと思いながら見ております。細かくしろという話で、こちらはドイツ国を入れたらよい話だと思います。

もう一つ、先生のところから。

○武田専門委員 17 ページかな、これは結局読んでいくと、ジヒドロキシシロマジンというのが検出された。それは E なんです。それをマップの中に入れてくれと。

○鈴木座長 どうでしょう、これは天然条件で出てくる話のものなのか、それとも単純に非常に過激なアルカリ性の条件だけにしか出ないものなのか、それによっても様子が違うかなと思うんですが、これは石井先生どうですか。何か判断ございますか。

○石井専門委員 見つかっているので、317 ページにマップが書いてあるんですけども、がらがらですからね。

○武田専門委員 だから、その条件で書いてくれればいいので、難しい注文ではないと思います。

○鈴木座長 それでは、それを入れてもらい、併せて 317 ページのメチルシロマジン B が出るかというところは、これは土壌の話、A だけしか載っていないので、S というのを

入れないといけない。

○武田専門委員 この場合、L になるのかな、L でもないのか。

○鈴木座長 土壌のところでお話があったように記憶しております。

○武田専門委員 A のところの、D に行くところに S を入れるのが本当かと思えますね。

○鈴木座長 そのことを併せて、では追加するという事にさせていただきます。

そのほかのところでは、トータルで見たら、やはり一部今言ったような C は動物で出ますからあれですが、E というようなものが、ごく少量出てくるということになるんですが、特に毒性的に配慮が必要だというような量ではないわけです。

それで、メラミンについて、何で土壌中にバックグラウンドとして高く存在するかのところは、実際、尿素とアンモニアから細菌によって生合成されるんだったらちょっと難しいと思うんですが、可能性としては、とりあえずそんなことを考えておくと。

18 ページのたたき台、今、石井先生が説明されたところですが、これは評価書としては残る形になるんですか。

○木下課長補佐 参考と書かれていたので、残らないつもりで書いています。

○鈴木座長 そうですね。一応、今の全体のデータの説明に際して、石井先生から解説をしていただいたということによろしいかと思いますが、いかがでしょう。

○武田専門委員 メラミン樹脂はものすごく古くからあるんだね。それはそう簡単にといいことも考えられないし、プラスチックメラミン樹脂があるんだけど、これももし出てくるとすれば、モノマーですね、要するに別の部会で問題になるモノマー、それがそんなにあるとは思えないんですけれども。

○石井専門委員 なぜそんなに、地域によって、今回 2 か所の土で 1 けた違う濃度の差があるんですが、高いところは ppm 台の数値が出ていると、その辺の理由がよくわからない。

○鈴木座長 実際に残留のところで、調べていったときに問題になりますかね。後であればなるんでしょうが。

○石井専門委員 だから、先ほど後作試験でポットでやっているような試験、あれは添加してすぐ植えると、そういうのは出やすいんです。時間が経つと吸着が進みますので、簡単には吸収されるようにはならない。

だから、多分土地の土が濃かったんですけれども、これはここで植えたから出るかというと、多分こういうのは出ないんだろうと思うんです。

後作試験なんていうのは、散布して、その後何か植えてということをやると、これはそんなに時間は経っていないんですけれども、もともと濃度が低いんでしょうから、多分それで出てこない。通常は出ないんだろうと思うんです。

○鈴木座長 理由はわからないけれども、多分現実的には大きな問題にはならないと考えます。多分、後作の残留試験等々、まだ議論していない部分があるので、その辺のところとの関係で、また説明をいただきたいと思えます。

何かありますか。

○木下課長補佐 石井先生に指摘いただいた、土壌中運命の好気、嫌気、殺菌をアメリカ土壌でやっている計算モデルの件なんですけれども、14 ページから 15 ページにかけてなんですが、訂正いただいているんですけれども、生データが陳述書をもって訂正されているんです。どちらも一次減衰的なモデルなんですけれども、結果が大分違う結果になっているんですけれども、これはどうしたものでしょうか。

おわび申し上げなければいけないのは、土壌代謝の試験が幾つかあって、陳述書の添付位置が合っていない状況が生じておりまして、石井専門委員と武田専門委員には確認したんですけれども、重要なのは、好氣的、嫌氣的及び殺菌土壌に対するモデルの使い方を後から変えて再計算したという陳述書です。

○鈴木座長 これは、私はよくわからないので。

○木下課長補佐 恐らく添付位置が違っていたので、それは資料整備の問題なんですけれども、そのセットで見ていただいて、御確認いただくということではいかがでしょうか。

○鈴木座長 そういう形で、では石井先生と特に事務局の方で、もう一度検討していただくという形にして。

○石井専門委員 付いている位置が違っていているのは知っていたんですけれども、どの計算がいいかというのが、モデルが変われば多少みんな数値がずれてきますので。

前回も似たようなことがあって、直線を引いて計算している人もいるし、それからやはり一次反応式のようなのを当てはめている人もいるし、それによって全然違ってきますので。

こういう代謝物の場合は、生成したごとに減っていきますので、それは親から、シロマジンから B に変わるところの速度と、B がまた分解していく速度と両方計算しなければいけませんので、B の本当の正確な半減期を求めようと思ったら、連立方程式を解く形になりますけれども。

○鈴木座長 難しいでしょうね。いずれにしてもちょっと事務局の方との対応でしのいでいただきたいと思います。

そうしますと、細かいことでは 17 ページの「5 . 水中分解試験」のところの 39 行目、キセノン光で「ン」というのが抜けていますね。

では、その後、後作残留、家畜残留、それから作物残留までよろしく願いいたします。

○石井専門委員 後作は、先ほどちょっと言いましたけれども、これは 3 回散布した後に、チンゲンサイ、キュウリ、カブというものを植えているんですけれども、この状態ではいずれも検出限界以下だったという結果になっております。

作物残留試験については、ここにずっと書いてあるんですけれども、たくさんの試験はされているんですけれども、成績そのものが出されていないということが、でも残留そのものは、一応 43 のところに後作の数値が書いてあって、これは検出限界以下ということが、作物残留も 44 に、別に特段多いというわけではなく、セロリみたいなものは、当然

茎葉部にかけますので高い濃度が出るということはわかります。

だから、特に、ここに推定の摂取量とか、この濃度に摂取量がわかっていますので、かけ算して計算していただいているわけなんですけれども。

○鈴木座長 土壌残留の問題からすると、半年以下の話だから、特に後作残留のことは考えなくてもいいんだらうけれども、一応やったということなんですね。

○石井専門委員 180日というのは、超えたら問題になるので、超えない場合でも後作に出るようであれば、それはそれで問題になりますので、しかも土の中にどうも多少は残るようですので、親はあまり残りませんが、シロマジンの代謝物メラミンのようなものが残っているということ、やはりバックグラウンドが高いというのがちょっと気になるんですがね。

○武田専門委員 予想どおりシュンギクは高いね。シュンギク、ハウレンソウ。

○石井専門委員 そこはどうしても高くなりますね。

○武田専門委員 その中でもシュンギクは高い、ハウレンソウも比較的高い。セロリはそのまま上下を取って、葉っぱと下のところ、それは当然のことなんでしょう。それは予想どおりですから。

○鈴木座長 そうすると、家畜の残留試験というのと、作物残留試験、今、19ページの7までの話ですか。

○石井専門委員 今、家畜の話はしていないけれども、これもえさに混ぜて食べさせているわけですね。

○武田専門委員 そんなに、さっきの代謝の方であまり蓄積してそんなにあるわけではないですね。えさの中の量は少ないですから。

○鈴木座長 これはニワトリですか。動物の代謝のところの話が、ある意味で裏づけられた5mg/kgの濃度でやった場合には、ニワトリの場合、比較的早い時期から検出ができないという話ですね。それは問題ないだらうということだと思います。

9の項目のところは、どうですか。

○石井専門委員 これは、先ほど後ろに、例えば44ページに「作物残留試験成績」というのが一部載っておりますけれども、後作は43ページのところ、トマトにまいた後の作物について書いてありますが、これもいずれも検出限界以下です。作物残留試験成績については、要するに野菜類は高いという結果が出ていまして、トマトなんかのように、つるんとしているものは比較的少ないということが言えます。

これは既に、現在、登録されている範囲のものが載っているわけですので。

○鈴木座長 そうなのかな。

○石井専門委員 抄録で言えば、17ページのところから作物残留試験成績の概要が載っているんですけども、これに大体書いてありまして、トマト、ナス、シュンギク。

○鈴木座長 チンゲンサイまでですね。

たたき台のところの9行目からを読みますと「現在残留基準が設定されている『小豆類、

えんどう、その他豆類、ばれいしょ、はくさい、アーティチョーク、エンダイブ、レタス、その他きく科野菜、たまねぎ、ねぎ、にんにく、わけぎ、にんじん、パセリ、ピーマン、きゅうり、かぼちゃ、しろり、すいか、まくわうり、その他うり科野菜、ほうれん草、マッシュルーム、いちご、マンゴー」については作物残留試験成績が提出されていない」となっているんですが、これは。

○石井専門委員 日本で登録があるのは今のもの、登録のある全容は14ページのところに、適用と使用上の注意事項というのがあるんですが、これが日本で登録されているものですので、当然それ以外はこの中には載っていないです。

14ページが、この剤の日本国内での登録。

○鈴木座長 日本の登録では、14ページのものであると。残留基準が設定されているという話のことについては、そうすると、これはどう読むんですか。

○木下課長補佐 初めの経緯のところにも書いてあるんですが、これは日本で登録される前から、海外のデータを使って残留基準をつくっているものですから、非常に幅広い作物に残留基準がつくられています。事前に取り寄せておけばよかったんですが、恐らくその残留基準をつくったときのデータはあるんでしょうけれども、今回、ちょっといただいていたものから、やけに作物が少ないなと思って見たところ、国内の作物だけしかいただいていたという状況でございます。

○鈴木座長 どうなるんですかね。国内で、登録があるものについてのデータだけでよいのですか。

○木下課長補佐 この前のノバルロンだとか、ジコホールと同じで、外国のデータを後からいただければよろしいかと思えます。

○鈴木座長 では、後でくださいという話をすればよいということですね。

石井先生、それでいいんですかね。

○石井専門委員 それは、ないものは仕方がない。だから、今回は少なくともミニトマトとチンゲンサイは適用拡大の申請中と書いてありますので、今でもそれは処理できると思います。

○武田専門委員 要するに、日本の農薬の使用実態というのは、これしかないということですね。あとは全部輸入と。

○鈴木座長 輸入してくるものに相当たくさんあるので、これは抄録の3ページ以降のところ、外国での使用状況等が載っておりまして、非常にたくさんのものであるというのはわかっているわけですから、その辺のところデータはあるんでしょうか、入手し次第という話にしたいと思えます。

特に最後の表10の絡むところというのは、これはいつものとおりのことでして、とりあえず推定摂取量、これが実際今の時点ではわからない。

○石井専門委員 わからないことですね。

○鈴木座長 この辺のところもう少しデータが出てこないと安全性の担保ができないん

ですが、これは今日はできませんから、先に進みたいと思います。毒性の方の話に行きたいと思います。

それでは、急毒からお願いします。

○吉田専門委員 それでは、毒性について申し上げます。評価書たたき台の20ページからです。

急性毒性につきましては、表11のとおりですが、多くの試験が行われておりまして、表のとおりです。これについては、特に問題がないと思いますけれども。

○鈴木座長 問題ないから、普通物クラスのようです。

○吉田専門委員 続きまして、21ページの「11. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性」ですけれども、ウサギを用いまして、眼の刺激性、あとは1978年にも皮膚の刺激性が行われておりますけれども、眼に対してはなしということです。

皮膚に対しては、24時間後にはあったけれども、48時間後にはないというデータが得られています。

また、皮膚感作性ですけれども、モルモットを用いまして、都合3回行われておりますけれども、いずれにつきましても皮膚の感作性はなしという結果になっております。

○鈴木座長 これも問題ないですね。

○吉田専門委員 この剤につきましては、急性神経毒性が行われておりません。90日の亜急性毒性で担保されるという記載がございます。

○鈴木座長 ということで、急性毒性関係、刺激性については、特に問題はなかろうと思います。

亜急性毒性試験の方に移りたいと思います。

○吉田専門委員 亜急性毒性試験ですけれども、たたき台21ページの表12です。SD系ラットを用いまして、90日間の亜急性毒性試験が行われています。この試験は1979年ですから、大分前に行われたもののようです。

表12に各検体の摂取量が出ております。主に見られた変化につきましては、たたき台22ページの表13のとおりです。

大きな毒性といたしましては、最高用量群であります3000ppmに認められました体重増加抑制及び摂餌量の減少、あと1000ppmの雌雄に認められました体重の増加抑制傾向が一番大きな変化ではないかと思えます。

この表を見ますと、比体重量の減少ということを毒性と取りまして、雄につきましては30ppm以下にこれらの変化がないことから、雌では1000ppmに体重増加抑制がありますので、300ppmにないことからということで、雄の無毒性量は30ppm、雌は300ppmということになっております。

この比体重の減少ということで毒性としたということが、私には理解が難しいかなと思います。眼に認められました所見につきましては、高木専門委員からコメントが出ております。

○鈴木座長 高木専門委員、ちょっと説明していただけますか。

○高木専門委員 評価書の21ページの下から2行目のところに「結膜炎、角膜炎、脈絡膜、網膜変性等が認められたが、これらの病変の程度と分布は毒性に起因するものではなく、検体投与の影響とは考えられなかった」という文章がありますけれども、この病変の程度と分布は毒性に起因するものではなくと書いてあるところの根拠が示されていないので、それをはっきり示していただきたいということで、統計結果あるいは背景データの比較を示してくださいということです。

○鈴木座長 これは、特にどの投与群で何匹といったものとか、程度とかというのはあまり載っていないんですか。

○高木専門委員 生データを見たところ、はっきりした増加というようなデータは見られませんでした。

○鈴木座長 それをまとめて示してもらえばよいということになるんですかね。

○高木専門委員 そうということです。

○鈴木座長 そうすると、これが出てこない、これは一番低い用量でも影響があったようなことになるのでしょうか。

○高木専門委員 そうです。ただ、コントロールにも見受けられているので、統計結果を示していただきたいということです。

○鈴木座長 そうすると、肝臓の比重量の低下をもって毒性の所見としたという話のところと、その辺はどんなふうに考えるかというのは、毒性あるいは病理の先生方、廣瀬先生何かございますか。

○廣瀬専門委員 肝臓の比重量の減少がどうして毒性にとられているのか、私もよくわからないんですけれども、データを見てみますと、一応比重量の減少がありますけれども、用量相関が全くないですし、それからほかの試験を見ても若干肝臓に標的性がある試験もありますけれども、それらの場合は肝臓の比重量が増加しております。

また、肝臓比重量が低下していますけれども、全く組織学的な変化はありませんので、やはり肝臓の比重量減少を毒性に取るのは無理があるのかなと思っています。

○鈴木座長 確かに、私も形態のところとか、いろいろそうなんですが、これは66ページの生化学的検査のところの表を見ると、雌なんですけれども、今は雄の方なんですけど、雌でLDHが全群で相当高く出てきていますというのと、雄の場合の総タンパクが低下していますよというところが若干気にはなるんですが、これは気にしなくてもよろしいんですか。

○吉田専門委員 このLDHに関しましては、どういう採血条件をしたかということが1979年の試験ですので、きちんと確認できませんので、あまりこれだけをもって評価というのは。

例えば、90日以降、2年間の試験におきましても、肝臓の重量自体は上がっておりますけれども、肝臓に明らかに組織学的な変化というものは認められておりませんし、同じよ

うな LDH の変化というのは出てきていないように思いましたので。

○鈴木座長 これは、30日のところで90日のところは出ていないというようなところですから、恐らく何かの逸脱性の変化があったとしても、この時点で見えていないからわからないし、90日のことになった場合に、組織的には影響がなかったということであれば、そう問題にする必要はないのかもしれませんがね。

そうすると、ここの意見としては、やはり300ppm以上のところでの、雄のところの肝比重量減少というのは、どの群についても問題とはしないと。それは組織に影響がないからであると考えてよろしいですかね。そうしますと、消しますね。

そうすると、これは高木先生の言われている眼の方の話のところ、どういう返答が返ってくるかを見ないと、今日の時点では、この実験についてはNOAELは決められないということになります。それでよろしゅうございますか。

○木下課長補佐 念のため確認いたしますが、肝臓の絶対重量の減少が上のドーズで出ていますが、そちらは取ってよろしいということによろしいでしょうか。

○廣瀬専門委員 もう一つ気になるのが、1000ppm以上で体重増加抑制傾向だけなんです。これは恐らく有意差が付いていないと思うんですけども、申請者がこれを取って毒性の根拠にしているからいいと言え、いいかもしれないですけども、ちょっと気にかかるころではあります。

○鈴木座長 肝臓の絶対重量については、どうしますかという話なんです、減少していますよ。

○廣瀬専門委員 当然体重が減少してくれば、絶対重量は減ってきますので、その影響ということを見ると、やはり絶対重量だけの減少というのは、あまり毒性の指標としては当てにならないんじゃないかと思えます。

○鈴木座長 ただ、実際は比重量も伴って減少しているということにはなるので、体重の減少を超えて、肝臓の方で多少減少のあれが大きいよということにはなるんです。

○吉田専門委員 この比重量の減少なんです、それを示唆するような、例えばほかの生化学的な値とかあればよろしいんですけども、そういうものが一切ありませんし、これをもって、これが本当に明らかな毒性かどうかというのは、なかなか難しいのではないかと思います。

○鈴木座長 確かに、それから今、病理所見としても影響がないという話からすると、難しいということになって、そうなると、どうなるんですか、肝臓の絶対重量の減少といったようなものについても消してしまうんですか。雌の方の1000ppm以上というのも消してしまうのかな。

○廣瀬専門委員 消していいと思えます。そうなると、今度体重の増加抑制傾向だけになるんです。

だから、有意差がなくて、この変化を毒性と取っていいのかということになってきてしまうんです。

○鈴木座長 確かにデータが古くて、わかりにくいところはあるんですけども、今の体重増加抑制傾向というのは、64ページの表1の体重変化というところでしょうかね。

有意差はないものの、1000ppmでは、やはり全体として見ると、増加量がマイナスの側に増えているというのがあるんですけども、それを言い出すと、30ppmの雄はどうかという話になるんです。

○江馬専門委員 3000は出ていますか。

○鈴木座長 3000は明らかに出ています。だから、それは取ってあるんじゃないですか、以上にしてあるから。

○江馬専門委員 NOAEL1000でいかがですか。

○鈴木座長 今、そちらに行くかどうかの話なんです。この人たちは、とりあえず300でと言っているんです。だけど、300で肝比重量の減少を取ると、もう一個下がって30ppmがNOAELになるんです。そうすると、また議論がややこしいんですが、30になる可能性もあるし、300になる可能性もあるし、今、言っているように、もし体重増加抑制傾向が消えると、1000ということにもなる。

○江馬専門委員 30か1000のどちらかですよ。

○林専門委員 専門外なんですけれども、昔にこの議論があったときに、やはり統計的な有意差がないものは取らないという話があったと思うんですけども。

○鈴木座長 いずれにしても、そのほかに毒性所見といったものも連れて動いているような印象はなくて、素人見にはいろんな生化学的な検査や血液学的な検査で有意差が出てくることは出てくるんですが、これは一貫した変化というわけではない。

それから、今のところ眼の検査の話のところは、データ自体が我々の手元、あるいは抄録に具体的にまとめられていないので、どの辺りから有意差が出るものか、それとも対照との間には実際変化がないのかというのはちょっと見当が付かない。それともデータを見ればわかってしまう話なんですか。

○吉田専門委員 いえ。

○鈴木座長 わからない。そうすると、やはりここでは決められないんですが、少なくとも1000ppmの体重増加抑制傾向というのは、これは林先生が言われるように、前にも議論したとおり、有意差がないので、ここを切ってしまうということになると、實際上、今の時点で残っているのは3000ppmのところには明らかな毒性所見が見られますという話になります。

それで、高木先生のコメント如何によっては、また復活ということを考えています。これは、その話でよろしゅうございますか。

そうしたら、90日のイヌをお願いします。

○吉田専門委員 そういたしましたら、ビーグル犬を用いまして、90日間の亜急性毒性試験が行われております。

表14に平均の検体摂取量が出ております。認められました変化は、表15に記載されて

おります。

大きな毒性といたしましては、やはり体重増加抑制、えさの低下が最高用量群で、また最高用量群では、若干貧血傾向も雄で認められているようです。

体重増加抑制につきましては、1000ppm の雌でも認められております。

あと、私が追加いたしました、肝重量が上がっております、これは更に長い 52 週間でも、やはり肝重量が上がっておりますので、やはり毒性と取った方がいいのではないかと思います、付け加えました。

これらの結果から、雄につきましては、無毒性量が 1000ppm、雌は 300ppm となっております。

これにつきましても、高木先生から体重とヘモグロビンに関してコメントが出ております。

○鈴木座長 これは、ちょっと混乱したな。1000ppm の雌の体重増加抑制は、毒性所見と当委員会では取るという話ではないんですか。取らないんですか。

○高木専門委員 抄録の方は、無毒性量 1000ppm としてあるので、抄録を受け入れると、抄録は毒性と取っていないと判断すると、その理由はどうかということを知りたいということです。

○鈴木座長 そういう意味ですね。それはそれとして、ヘモグロビンのことはどうなるのかな。ヘモグロビンもしくはヘマトクリット。

○高木専門委員 雄の 3000ppm を取っていない。

○鈴木座長 これは括弧が消えているんだね。雄に書いてあるね。

○高木専門委員 抄録 73 の上のところなんですけれども、これらの所見に関連した病理組織学的変化が見られなかったことから投与の影響とは判断しなかったとしているんですけれども、ちょっとそこどころが納得がいかないのです。

○鈴木座長 これは、病理所見と一致しなければ毒性としないという根拠はないでしょう。そうすると、ここの抄録で書いてあるように、赤血球数ヘモグロビン、ヘマトクリット値の減少というのは、3000 では少なくとも書いておかなければいけない問題ですね。

聞きますか、我々としてここで決めて問題ないんだと思うんですけれども、聞かなくてもいいですね。要するに、抄録の話が、ちょっと我々が見解が違っているし、通常の話からすれば、我々が言っているのが普通でしょうから問題はないと思います。

したがって、肝臓についても入ってきたので、体重増加抑制の 1000ppm の雌を取ったということになりますから、これはとりあえず NOAEL が決まる話になります。

事務局からヘモグロビンのことについて、抄録での記載の矛盾が書かれていますけれども、とりあえず毒性と取ったので、そのほかに問題がなければ、どうぞ。

○木下課長補佐 1000 の雌の体重は毒性と取ったんですか。

○鈴木座長 1000 の雌の体重増加抑制、取ったと記憶していたんですが、表にもそう書いてあるし。

○木下課長補佐 これは有意差があったのでしょうか。

○鈴木座長 ないの、なかったら取れないよ。

どうぞ。

○吉田専門委員 報告書の本文のイヌのグラフがあるんですが、確かに一番最高用量群につきましては、体重増加抑制があるというのが雄ではわかるんですが、雌では非常に最初からの体重がばらついて、グラフからではわからないんです。

和文で行きますと、本文の5ページです。それで見ますと、確かに最終の13週の体重増加率がコントロールが23.6、30ppmが31.5、300ppmが23.4、1000ppmが14.6で、3000ppmが10.0。上の高いドーズ2つで、やはりその間に差があるかと認められるのが、唯一この根拠かなと思います。

ただ、ばらつき等から、ここから有意差を認めるのは難しいかなと思います。

○木下課長補佐 この点について、高木専門委員はコメントで確認したいということなんでしょうか。

○高木専門委員 そうです。統計結果を含めて確認したいということです。

○鈴木座長 どうぞ。

○江馬専門委員 ラットのところと、イヌのところの記載の仕方が違うので、ラットのところでは、有意差がなくて下がっているものを低下傾向があると書いてあって、イヌのところでは低下と書いてあるんです。有意差がなくてもです。

それは混乱するので、概要の中で少なくともどういう表現をしているかというのは、統一しないと。

○木下課長補佐 失礼しました。有意差があるときにだけそのまま書いて、ないときには傾向というお約束でした。

○鈴木座長 ただ、少なくとも今のイヌの話が、体重変化、表は先ほど吉田専門委員から72ページで指摘されたんですが、記載が71ページにあって、3000ppmの雌雄、それから1000ppmの雌でともに体重増加抑制が見られたと書いてあって、1000ppmの方は軽度な増加抑制がと書いてあるんだけど、この書き方だと有意差があると読むんですね。

○林専門委員 これは統計処理しているんですか。

○鈴木座長 分かりません。

○江馬専門委員 していると思います。有意差のマークが付いていないけれども、抑制が見られたという表記になっています。

○吉田専門委員 比較はしているようです。

○木下課長補佐 イヌですから、統計処理しても。

○吉田専門委員 統計処理は行われております。

○鈴木座長 しかもかなり古いデータだし、割り付けにしても、何かすごく嫌らしいんですよ、特に雌なんか、対照群がスタート前のところが7.2キロで、3000が8キロと、普通だったらもう少しうまく割り当てると思うんだけど、そういう事前のばらつきの具

合が非常におかしい格好になる。

聞きますか、それともちゃんともう一度統計処理をして、きちんと出しなさいと言いますか。それをやったら、体重増加抑制の話というのは、実は統計的に有意差がなくなってしまったんですけれどもと言われたら、どうしますか。何も影響がなかったということですね。

摂餌量のところも統計処理はしてあるのかな。

○吉田専門委員 本文によりますと、統計処理は、そういう項目がありますから、やっていると思います。

○鈴木座長 そうすると、とりあえず有意差があるのか、ないのか確認をして、明確な書き方に変えろという話をするしかないんですか。

○吉田専門委員 少なくとも 3000ppm には影響が出ているというように考えていいと思うんですが、問題は 1000ppm の雌の体重のところだけです。

今、鈴木先生がおっしゃったように、最初の割り付けの体重がばらばらですので、そこで差を見ることは。

○鈴木座長 いや、数値から考えると、雄の 3000 のところの体重の増加率は 14.6%で、0 が 22.7 なんです。雌の方の 1000 は体重増加率が 14.6 で 3000 と同じで、雌の対照は雄よりも高くて 23.6 なんです。それからすると、雄で有意差があった、3000 の体重増加抑制があったとすると、1000 の体重増加抑制というのはありそうですね。

○木下課長補佐 取るということですか。

○鈴木座長 基本的には、今の状況証拠からすると、これは統計検定が一応やってあってという話を信じれば、取る方向に行ってもいいんですけども。

○江馬専門委員 やってあるけれども、有意差がなかったのでマークが付いていない。したがって有意差がなかったと思います。

○林専門委員 いや、私もそういうふうに思います。統計処理というのは、ばらつきを評価しますから、平均値だけではものは言えないというか、今までのこの委員会の考えとしては言わないでおこうというのが基本だったと思います。

○鈴木座長 統計処理がしてあってという表現があって、その統計処理の結果が矢印で書いていないということは、有意差がなかったと確定的に考えていいんですかね。それともここをどうするか。

○江馬専門委員 それはそうですよ、論文を書くときもそうですもの。

○鈴木座長 ほかのところでは、みんなそうしてあるからね。

ただ、ほかのところでは、例えば血液検査なんかのところでは、有意差があったところだけに数値と矢印を入れているんです。体重のところとか、摂餌量のところは、いずれも数値を入れてあって、これはいろんな判断の基準になるからなんだけれども、そうしたらもう一遍聞くしかないかもよ。どのみち、ラットの 90 日亜急性のところでは NOAEL が取れないから、だからこの話も聞いてみた上で、確認した上でやったらそれで済んでしまう

かもしれない。しようがない。

なるべくわかりがいいように、一応統計的に差があったものについては、それなりに記載してくださいというようなことを言うしかないですね。それが当然だというふうにはなっているんだけど、それで毒性の方はいいですか。

○高木専門委員 それで結構です。あいまいのまま進むのはよくないと思います。

○鈴木座長 それでいきましょう。

○江馬専門委員 ちょっと質問なんですけれども、この1つずつの実験のNOAELというのは絶対に必要なんですか。毒性のプロファイルがわかればいいわけですね。最終目的は、一番低いNOAELがどれかということですね。そうすると、こういう毒性がありました。こういう高いドーズでありましたという記載だけでも構わないわけですね。

○鈴木座長 勿論です。

○江馬専門委員 そうでしたら、これで構わないということですね。時間をかけて高いところのNOAELが1000か3000かで議論をしなければならないのかと思います。もっと低いNOAELが沢山あるわけです。ここでは急性でどういう毒性があったかということがわかればいだけで、そんなに高いNOAELが1000か3000かのどちらかだという議論をしても、あまり有益だとは思えないです。

○林専門委員 江馬先生の御意見に賛成します。

○吉田専門委員 済みません。私は反対なのですが、それに無駄な時間を費やすことはないと思いますけれども、やはりこれが毒性で影響があるのか、ないのかということについて討議する必要があると思います。すべてのケースではないでしょうけれども、特にイヌは統計学的な有意差が出なくても、毒性となることの方がむしろ多いですから。

○鈴木座長 もともと非常にたくさんの動物を扱えるような動物種ではないので、個体の変動というのをどうとるかというようなところは、かなり難しいところがある。現状では仕方がないなと思います。なるべく厳密な議論をしつつ、かつ無益な議論はしないというふうにバラ色な表現をしましたが、うまくいけばいいです。

とりあえず今回は聞くしかないというところで、統計処理の結果以下にという話をお聞きしましょう。今日はNOAEL決まりませんから、6か月の亜急性イヌのところに移っていただきたいと思います。

○吉田専門委員 そういたしますと、23ページからのビーグル犬を用いました6か月間の混餌投与による亜急性毒性試験について申し上げます。

検体摂取量が表16に出ておりまして、表17に各濃度で見られました主な変化について記載されております。

認められたデータは、ほぼ先ほどの3か月と似たようなプロファイルになっておりますが、加えるといたしました最高用量群でSGOTの増加が雄で、雌で総コレステロールの減少が認められております。

雄では3000 ppmで軽度な貧血傾向が認められたことから、無毒性量は30 ppm、雌で

は体重増加抑制等が 3000 ppm で 300 には変化が認められなかったことから、雌の無毒性量は 300 ppm となっております。

○鈴木座長 その後もお願いします。

○吉田専門委員 それで高木先生から 2 つの点につきまして、コメントが出ております。

○鈴木座長 ちょっと説明していただけますか。

○高木専門委員 抄録 77 ページの下から 5 行目のところからなんですけれども、300 ppm の雄でのヘマトクリット及びヘモグロビン濃度の減少は、期間を通して見られた変動ではなく一貫性が見られなかったから、この変化は毒性学的意義はないと考えられたと書いてあるということは、その上の 3000 ppm 群でのヘモグロビン、ヘマトクリットは毒性と読み取れるんですけれども、81 ページの最後の結論のところ、3000 ppm ヘモグロビン減少を記載していないということは、最後のところの表現はやはり毒性ととっていないようにも見られるので、そこの辺をはっきりしていただきたいということです。

もう一つは、300 ppm のヘモグロビンの減少についても、表 2 のところを見ると、13 と 21 週を除いては、一貫して変化しているように見受けられるので、一貫性がないということにはならないのではないかと、再度説明していただきたいと思います。

○鈴木座長 特に血液に関しては、前のところで若干議論したところがあって、多分影響だとして全然悪くない。300 のところの話も変化の程度、途中の 21 週のところは抜けているだけで、全体の流れで見たところでも、やはり影響があると。だから、これは毒性ととった方がよいだろうと。

○吉田専門委員 私も同じです。抄録には毒性ととっていないのですが、報告書のデータには、影響と明確に書いてありますので、私はこちらのデータの方が正しいかなと思います。

○鈴木座長 これは聞くまでもないですね。先ほどと同じ扱いでよいと思います。

これはこれで決着がついたかなと思います。江馬先生、いいですね。

事務局からいろんな影響のうち、代表的なものだけ書いていますがというので、基本的には代表的なものでもいいと思います。

○木下課長補佐 今の高木専門委員のコメントの前半部分についての今後の方針ということです。

○鈴木座長 そうしますと、次の試験に移ってよろしゅうございますね。

○高木専門委員 次の SGOT もあります。抄録の 78 ページの表 2、79 ページの表 3 を見ていただくと、雄の 3000 ppm の SGOT、SerumGOT がほぼ一貫して上がっているような傾向があって、抄録の 78 ページの中ぐらいのところに、SGOT は投与期間を通して統計的に有意に上昇したと書いてありますけれども、その下の申請者注のところに、病理組織学的変化が見られなかったことから、SGOT の変動には毒性学的意義がないと判断されたと結論しているんですけれども、組織学的変化がないからといって、毒性学的意義がないというのは、ちょっと言い過ぎではないかというコメントを出しました。

○鈴木座長 ビリルビンのところですか。

○高木専門委員 あと、79 ページ表 3、26 週の表の一番下のところの右に、ビリルビンの雌の 26 週だけですけれども、30 ppm から有意な変動があるので、ここだけなのでちょっとどうかかわらないですけれども、これを毒性としないというところの根拠を明らかにしていただきたいということです。

雌ではなくて雄ですけれども、ヘモグロビンが下がっているという話もあるので、ヘモグロビンとビリルビンは、もしかしたら何か関連性があるかもしれないので、一応説明しました。

○鈴木座長 ヘモグロビンが下がっているのは雄で、雌ではないです。

SGOT については、毒性所見としてとることに問題はないような気がしますね。

○吉田専門委員 今後申し上げます 52 週で心臓に変化が出ておりますので、ひょっとしたらというのはあるんですが、溶血の可能性は絶対なかったかなというのもちょっと気になっておりまして、ほかの項目が何ら上がっていません。ただ、4、8、17、21 週の検査、4 回とも最高用量で上がっておりますので、項目として入れてもいいのかなと思っております。

ビリルビンに関しては、用量相関性がありません。

○江馬専門委員 もう一度同じようなことの繰り返しなんですけれども、3000 ppm の所見ですね。毒性所見とは書いてないんです。別に入れても入れなくても、大した議論の争点ではないと思います。

○鈴木座長 基本的にはここは所見と書いてあるんですけれども、これは毒性所見の意味合いです。

○木下課長補佐 毒性所見に直します。

○鈴木座長 SGOT に関しては、基本的には肝臓の障害ばかりとは限らない。心臓の問題なんかもあるから、何か見落とししている。あるいは関連性が見えなかっただけのことあるかもしれない。いずれにしても血中でのものすごく大きいというわけではないけれども、有意差があるということであれば、一貫しているし、これは毒性所見ととって悪くはないような気がします。

ビリルビンなんだけれども、これは聞きますか。ビリルビンが減少するという事は、どういうことですか。通常、ビリルビンの場合というのは、中毒との関係でいうと、血中で高くなるというような話のことだとわかりやすいんだと思うんだけど、低くなった場合というのはどういうふうに考えますか。

○廣瀬専門委員 そこまで複雑に考えなくていいと思います。こういうのは上がったことに意味があるので、下がった場合にどういう意義があるかどうかということまで考える必要はないと思います。

○鈴木座長 ややくしくなりますね。そうするとビリルビンの話、悪いけれども高木先生の疑問のところはちょっと却下してもらって、SGOT は毒性ととりましょうという話で問

題は解決しますね。よろしゅうございますか。高木さん、それでいいですか。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 確かに、いろんな指標の対象と比べて投与群で下がったというので、意味を見つけるのが難しいというのはあるんですが、状況によるということで、今後の研究課題にさせてもらうよりかしようがないような気がいたします。

それが済めば、次の亜急性吸入をお願いします。

○吉田専門委員 25 ページの 28 日間の亜急性吸入毒性試験が、SD ラットを用いて行われております。

その結果ですけれども、書かれておりますが、若干臨床症状が認められましたが、検体吸入による影響は認められなかったということです。

本試験における無作用量は、55 mg/m³ということになっております。

○鈴木座長 これは特に問題ないですね。実際は、あまり使いにくい実験ではあります。よろしゅうございますね。

それでは、慢性毒性試験の方に行きたいと思います。

イヌの慢性毒性からお願いします。

○吉田専門委員 25 ページの 13、ビーグル犬を用いまして、1 年間の慢性毒性試験が行われております。各部位における平均の検体摂取量は、表 18 に記載されております。

あと毒性所見だと思うんですが、表 19 に記載されております。

恐らく 52 週のイヌが一番激しい毒性が認められたのではないかと思います。雌雄ともに心臓の重量が上がりまして、肉眼的に心臓が硬くなり、慢性心筋炎が認められました。また、腎臓では写真が添付されておりましたので、恐らく再生尿細管の出現などの変化を伴うといったことを表していると思われる局限性の慢性腎病変が認められております。

また、若干の最高用量群とその下の 800 ppm までの雄では、貧血傾向が認められております。貧血傾向は、雌では最高用量群だけです。

また、ここは若干議論になるのかもしれませんが、A/G 比の減少が 200 ppm まで雄で認められたので、無影響量を 50 ppm。雌では 3500 ppm にのみ毒性所見が認められましたので、無毒性量が 800 ppm となっております。

これにつきまして、高木先生よりコメントが出ております。

○鈴木座長 高木先生、どうぞ。

○高木専門委員 A/G 比につきましては、抄録 96 ページの表 3 の真ん中辺りに、26 週で 200 ppm 以上で A/G 比が減少していても、その減少はほぼ期間を通して見られるということから、毒性所見として入れた方がいいのではないかとということでコメントをしました。

その後の心筋炎の発症については、これは病理組織学的に 3500 ppm の雌雄ともに認められているので、どういった機序が考えられるかということでコメントを出しました。

○鈴木座長 それでは、最初の A/G 比の話なんですけれども、今のは表が 96 ページ、真ん中辺りに A/G 比、その上にグロブリンというのがあって、2 つの関連で見ないといけない

んだと思います。

95 ページのところの一番最後から 2 つ目のパラグラフのところに、200 ppm 群の雄についての問題で、グロブリンの高値と A/G 比の低値の話については、投与開始前の測定からグロブリンが高かったという話がしてあって、この分を毒性ととるのは難しいという話を書いてあるんですけども、ほかの毒性の先生方は、どんなふうなお考えでしょうか。

A/G 比が低下する。だから、大抵はグロブリンが増える。あるいはアルブミンの合成低下があって、非常に動物が衰弱したような、肝機能の低下した状態があるというような話で、A/G 比が低下することになるんだと思います。

○廣瀬専門委員 慢性炎症の場合はグロブリンが増加しますから、その結果 A/G 比が大きくなるというのはありますね。

○鈴木座長 だから 3500 のところで、心筋炎みたいなものがあつたりすれば。

○廣瀬専門委員 こういうのは大体何らかの炎症なりそういうものがあつたときに、二次的に変化してくるわけですから、グロブリンあるいは A/G 比だけで毒性を判断するというのは、非常に難しいかなと思っています。

○鈴木座長 特に 200 ppm 群では、当初からグロブリンが高かったという話と 96 ページの表のマイナス 1 週のところを見ると、かなりはっきりしているようにも見えるので、どうも薬のせいでこうなったというのは、比較的言いにくい部分がものすごくあるのではないかなとは思っています。800 ppm のところをどう見るかというのも残りますね。

實際上、炎症がどうのというような話としても、なかなかはっきりは見えないところが多いので、これはあまり毒性の所見として神経質に考えない方がよいのではないのかなというふうには思うんですけども、いかがいたしましょうか。

そうすると、これは基本的に A/G 比減少というのは消える形にはなるかなと思います。

もう一つ心筋炎の発症機序というのが残るんですが、これは聞きますか。今までの短い期間のところ、心臓に対してあまり影響はなかったように見えるんですけども、慢性になってきて、確かにこういう変化をしたというようなことを、これが本当にこの剤によって起こるのかというような意味合いなのではないかとは思いますが、その辺のところは、長期に飼っていれば間々こういうことはあるという話でよしとするか、結局聞かなければ具合が悪いことなのかという辺のところ、ちょっと詰めた議論をしていただきたいと思います。

○吉田専門委員 私は、これは伺ったらどうかなと思うんですが、その 1 つとして肉眼でも解剖時にわかるように心筋が硬くなっているということは、あまり普通はないことなので、これについては高木委員の御意見に賛同したいです。

○鈴木座長 聞いておいた方がいいですか。

○廣瀬専門委員 それと同時に、心筋炎がどういうものかというのがよくわからないんです。右房に限局して起こっているということがどこかに書いてありましたけれども、イヌだと自然発生ではないですか。

- 吉田専門委員 ないと思います。
- 鈴木座長 あまり聞かないですね。
- 廣瀬専門委員 右房だけに本当に起こっているのか、それとも心室にも起こっているのか。
- 鈴木座長 まさかフィラリアということはないですね。
- 廣瀬専門委員 いろいろな心筋炎の所見も実際に細胞浸潤が起こっているのか、心筋がどれだけ変性しているのかを知りたいです。
- 鈴木座長 併せてですね。
- 廣瀬専門委員 恐らくメカニズムは難しいと思います。
- 鈴木座長 だから、心筋炎についてももう少し具体的に記載してほしいという形になりませんか。もし可能であれば、発生機序についても考察しろという程度でよろしいですか。
- 廣瀬専門委員 組織写真もあればいいです。
- 鈴木座長 組織写真を付けてということで、よろしいですか。
- 廣瀬専門委員 この薬物の中で、一番大きな毒性所見ではないかと思います。心筋に炎症が起こるということは、死につながることなんです。
- 鈴木座長 高木先生、それでよろしゅうございますか。
- 高木専門委員 はい。
- 鈴木座長 A/G 比の方は没にするけれども、心筋炎について少しコメントを出しましょうという話になりました。写真も付けて、具体的に病気の状態を記載してほしいと。できれば機序についても考察してくださいという話になります。
- 2年の慢毒ラットに移りたいと思います。
- 吉田専門委員 では、引き続き 26 ページからの SD 系ラットを用いました 2 年間慢性毒性発がん性試験について申し上げます。
- 検体摂取量は、表 20 のとおりです。
- 認められました主な毒性所見については、表 21 に記載しておりまして、今までの 90 日と同じか更にそれよりは毒性所見が少なく、ほぼ最高用量群の雄で認められた体重増加抑制と摂餌量の低下。雌では一段低い用量で体重増加抑制が認められております。これを用いまして、雄の無影響量は 300、雌は 1 つ下の 30 となっております。
- 高木先生から、化膿性気管支炎と気管支拡張に関してコメントが出ております。
- 鈴木座長 高木先生、気管支炎あるいは気管支の拡張についてお願いします。
- 高木専門委員 まず、抄録の 111 ページの非腫瘍性病変の真ん中辺に肺というところがあるんですけども、その下のところに気管支拡張というのが雄では 3000 ppm で 58 例中 18 例、雌では 59 例中 10 例で、化膿性気管支炎につきましては、雄では 58 例中 23 例、雌では 59 例中 10 例という結果が出ているんですけども、一見パラレルにきているような感じなんですけれども、後で出てくる薬理学的作用のところで、この剤に気管拡張作用があるというのが評価書の 35 ページの「自律神経系」の「摘出気管」というところ

で、強い弛緩作用があるというふうに書いてあります。

気管支拡張症がある人では、一般に気管拡張することによって痰がうまく排泄できなくて気管支炎を発症することが多いということが知られているんですけども、そういうことを考えると、先に気管支拡張作用があって、その結果として化膿性気管支炎が発症したということも考えられるのではないかということで、ここで言っている、先に化膿性気管支炎があって、その結果として気管支拡張があるとは必ずしも言えないのではないかということで、再度考察を求めました。

○鈴木座長 これは極めてリーズナブルな疑問かなと思うんですが、ほかの毒性の先生方、どんなふうを考えられますか。

○吉田専門委員 済みません、私は個別データを見ておりませんので、個別データで本当に同様にあるかどうかということで、1つは感染の問題があるかもしれませんのでコメントを求めることはよいかもしれないんですが、一つの原因としては、あまり最近ではありませんので、動物室環境がどうだったかということがございます。

○鈴木座長 それはそうなんですけれども、高木専門委員の指摘していることですが、確かに一見パラレルに見えるというところの話は、個別に全部見ないと本当はわからないというようなところはあるんでしょう。

ただ、薬理試験のところ、摘出気管に対して「強い弛緩作用あり」と書いてあるので「強い」というのが付いているのが非常に気になるところがあるんです。ですから、その意味で、今、彼が説明してくれた気管支拡張と化膿性気管支炎についての可能性というのは必ずしも否定はできないので、薬理作用との関連で聞いてみておいた方がよいのではないかと思います。

どうぞ。

○江馬専門委員 気管支拡張と化膿性。

○鈴木座長 いや、これは基本的に毒性所見と取るか取らないかの話も絡んでくるのではないですか。

実際は、3000 ppm でその他の所見が出ているから、これが仮に毒性であれば付け加わるだけですし、そうでなければ別に今のままで問題はないんですけども、心臓とか呼吸器系の話のところは、やはり毒性の問題としては気になる部分があるので、それは聞いておいた方がいいと私個人は思っています。

○江馬専門委員 聞くのは構わないんです。さっきの高木先生の説明がよく理解できなかったんです。

○鈴木座長 高木先生の話は、一般薬理試験の話が 35 ページにあるんです。その表の 4 項目めに「摘出気管」というのがあって、10 のマイナス 5 乗から 10 のマイナス 3 乗 g/mL のところ、つまりかなり低いのではないかと思うんですけども、一番低い容量のところから弛緩作用があるという話があって、それで抄録の 111 ページの表で見ると、気管支拡張というのが 3000 ppm で雄、雌ともに有意に増えている。

化膿性気管支炎が、2つ上のところにあるんです。雌では59分の10というので同じなんですけれども、雄は58分の23に化膿性気管支炎の方が増えているんですけれども、それはちょうど気管支拡張がコントロールで見られた部分と化膿性の気管支炎がコントロールで見られているということなんです。

○高木専門委員 済みません、言い忘れたんですけれども、その表で、雌は化膿性気管支炎がコントロールで55分の9が、3000 ppmで59分の10、それから気管支拡張がコントロールで55分の2で、それが59分の10ということで、3000 ppmの中で見ると同じなんですけれども、コントロールと対応させると合わないんです。

○鈴木座長 いずれにしても、この気管支拡張というのがこの剤の影響くさいという点で、どう認識しているのかという話を聞きたいということのように思うんですけれども、大勢にはあまり影響はないかもしれません。聞いておいた方がいいと思います。

私はそう思うんですが、吉田先生、廣瀬先生、その辺聞いておいた方がよろしゅうございますか。

○廣瀬専門委員 私も、この辺は疑問に思っていたんです。特に、雌では化膿性気管支炎の頻度がすべての用量でほとんど変わらないのに気管支拡張だけが用量相関性に上がっていったって、最高用量の3000 ppmでは気管支炎と気管支拡張の比率が100%ですけれども、コントロールだと22%しかないというようなことがあって、やはり気管支拡張がこの剤の何らかの影響の結果ではないかというような気はしていました。ですから、聞いてもらっていいと思います。

○鈴木座長 ということで、ここはほぼ決着がついたでしょうか。

それにしても、その他あまり影響がないというのが面白くないような気がするんですけれども、事務局からは何か。

○木下課長補佐 300 ppmの体重についてはいかがですか。

○吉田専門委員 300 ppmの体重は明らかです。それは抄録にはきちんと記載されていないのですが、それぞれの報告書では雌の300 ppmで有意な経過になっておりますので、入れていただかないといけないと思います。

○鈴木座長 だから、抄録がちゃんと書いていないということですね。

一応、評価書の案としては、雌の300 ppm以上の体重増加抑制を毒性所見と見ましようという話になっています。

全体のADI設定に関する問題は、今日はまだとてもできないと思いますので、後ほどの話にして。

どうなっているのでしょうか、それでは議論しないといけない話になるのでしょうか。

28ページのところについては、今の300 ppmの雌の具体的の話はここに出ているわけですね。

○吉田専門委員 個別を見ていただければおわかりになると思うんですが、12週から79週まで有意差がついておりますので、これは明らかな影響だと思います。

○鈴木座長 そうすると、高木先生から言われている最終日の値だけではなくて、途中の全期間を見ないとという話というのはそれをサポートしているわけですから、300 ppmの雌については体重増加抑制というのは毒性所見であるということで見解一致ですね。

○鈴木座長 それでは、マウス、お願いします。

○吉田専門委員 そういたしますと、最後にマウスです。CD1 マウスを用いまして、2年間の発がん性試験が行われております。

表 22 が検体摂取量になっておりまして、認められた毒性が表 23 に書かれておりますが、ほとんど変化は認められなく、主な所見といたしましては、雄では 1000 ppm 以上で体重抑制が、雌では最高用量の 3000 ppm で摂餌量がということで、変化が認められなかったのが、雄では 50 ppm、雌では 1000 ppm ということになります。発がん性は認められませんでした。あと、先ほどのラットで申し上げ損ないましたが、発がん性はラットでも催腫瘍性はないということによろしいかと思えます。

これにつきまして、高木先生よりコメントが出ております。

○鈴木座長 どうぞ。

○高木専門委員 評価書の真ん中よりやや下で「3000 ppm 投与群雌で生存率がやや低かったが、正常範囲内であり、検体投与の影響は認められなかった」とあるんですけども、これだとはっきりしないので、そのところを「生存率については統計処理を行い、背景データと比較した上で再度考察すること」とコメントを出しました。

○鈴木座長 これは、特に 3000 ppm の雌が 38% ぐらいしか生存してないという、そのことですか。

○高木専門委員 そうです。抄録 117 ページの右上のところ、対照群 52% が 3000 ppm だと 38% という値です。

○鈴木座長 実際、ガイドライン上は何% 以上であれば試験成立になるんですか。38% というのはだめなんですか。ちょっと死に過ぎているという印象は確かにあります。一応、それは聞きましょう。

○木下課長補佐 25% です。

○鈴木座長 だから、一応クリアーはしているわけですね。大丈夫だという話で、一応念のため聞いてみましょう。

それから、その次のところで、JMP R の評価書中の検体濃度不均一云々という話は、これは説明していただけますか。

○高木専門委員 JMP R の評価書が資料で付いてきたんですけども、それには 50 ppm 低用量群の検体濃度は投与初期で測定したところ、結構ばらつきがあるということで、そういうことが書いてありました。

○鈴木座長 高い方に振れたんですか、低い方に振れたんですか。

○高木専門委員 両方に振れたと思います。

○鈴木座長 では平均で見ると、ならせば 50 ppm にはなるわけですね。

○高木専門委員 そうですね。あと、まぜ方を改良して、その後は基準の値が確保できたということを書いていたので評価には問題ないと思うんですけども、そういう事実があったということを抄録には一応書いておいた方がいいと思ったんです。

○鈴木座長 書くとすると、どこらに書くことになるのでしょうか。

大勢には影響ないというけれども、一応議論としては我々がその事実があったということとをここで認識しましたという話にしておけばいいのかなというような気もするんですが、評価書に記録しないとまずいですか。

○高木専門委員 少なくとも、評価書には要らない、28ページの17行目に「検体濃度不均一性が認められた」とありますが、特に書かなくてもいいのではないかと思います。

○鈴木座長 入ってはありますけれども、だからこれですと書かなくてもいいことかなと思ったりしたんです。

○高木専門委員 要らないと思っています。

○鈴木座長 1980年の初頭のところで、既にG L Pが当然入っていますけれども、よくわからないことです。

○木下課長補佐 高木専門委員は、このデータから見て、それほど大きなばらつきではないと判断されたと理解してよろしいんですか。

○高木専門委員 そうです。

○木下課長補佐 それでは、問題ないわけですね。

○鈴木座長 それでは、一応そういうことで省くということにしましょう。議論はしました。

さて、もう一つ、事務局から肝臓の塊、119ページの表を見ていただくと、表6というところで主な肉眼病理所見というのがあって、肝臓、肺、皮下組織に塊というのが出てくるんです。これは病理の方、恐らくマスというのを訳したんだと思うんですけども、この場合のマスというのは塊でいいんですか。どうしますか。

○廣瀬専門委員 この資料2の、特に差がないんですね。

○鈴木座長 腫瘍としてはないんでしょう。

○廣瀬専門委員 だから、これは削除でいいのではないですか。

○鈴木座長 普通、このマスといった場合、臨床的にそういうふうに言うと大抵腫瘍ではないかという疑いでいろいろ仕事をするので、腫瘍ではなかったという話が出てきているようですから。

どうぞ。

○廣瀬専門委員 同じたたき台の28ページの28行目からその下の4行ですけども、意味がよくわからないんです。肺泡マクロファージが有意に増加したということの意義をどういうふうに考えるかということが書いてあるんです。

これは、たしか抄録をそのまま取ってきているんですね。

○木下課長補佐 そうです。

○鈴木座長 さっきのラットの慢性毒性で話した、気管に対する作用と結び付けるような話の方が合理的なのかなと思うんですけども、今度はそういう所見は取ってはいないわけですね。

○吉田専門委員 気管支拡張はありません。

○鈴木座長 どちらかといえば、これは 1000 ppm と 3000 ppm という高用量群の話ですから、影響があったとしても不思議はない話なので、どうしますか。廣瀬先生、毒性と取らなかった理由は投与に関連していませんか。

○廣瀬専門委員 もうちょっとわかりやすい理由を付けるなりしてほしいと思います。かなり増加しているんですね。

それほど重要な所見ではないと思いますけれども、とにかく文章が気になってしょうがありません。

○鈴木座長 123 ページの所見で、雄、雌ともに所見が違うものの、1000 ppm、3000 ppm で有意差があるという話にはなっているんです。

どうぞ。

○吉田専門委員 そうしたら、私個人は気管支拡張という所見がないので、これは恐らくすべて炎症に伴う所見だと思いますけれども、ラットでそういう可能性が否定できないわけですから、個別別に見た場合、この出現が同じ個体に集まっているのかどうかということと、ラットと同様に気管支炎の影響がどうかをラットでも何うわけですから、マウスについてはどうかをお尋ねするというのはいかがでしょうか。

○鈴木座長 先ほどのラットの気管に関するコメントに加えて、マウスでも同様の話を聞きましょうということですね。それが1つ増えます。それでよろしゅうございますか。

その他のことについては、特に問題はありませんね。マスは省きますという話になります。

繁殖と催奇形性です。

○長尾専門委員 まず、2世代繁殖試験（ラット）ですけれども、SDラットを用いた混餌、30～3000 ppm の投与による2世代繁殖試験が実施されております。各投与群で認められました主な毒性所見というのは、表 25 に示しております。

親動物、P世代の最高投与群での雄で16分の5例に妊孕性が認められておりませんが、そのほかの繁殖能力に関連する項目には影響が見られておりませんので、この妊孕性の低下というのは投与による影響とは考えなかった。雌の繁殖能力は、いずれの世代でも影響はなかった。

その下、8行目から幾つかの器官で重量の減少とか増加が見られておりますけれども、これらの変化は体重減少に起因するもので、毒性学的な影響はないと考えております。

ということから、親動物の無毒性量は1000 ppm 投与群で体重減少などが見られたことから30 ppm。それから、児動物の無毒性量は、一番高いところで生後21日までの体重増加抑制などが見られたことから1000 ppm というふうに結論しております。

○鈴木座長 型どおり説明いただいたわけですが、コメントが幾つかあるそうなので、その前に繁殖試験のところなんですけれども、御意見があれば。

○江馬専門委員 いえ、特段の意見はないんですが、長尾先生が修文されておられますので。30 ページの 1 行目は削除したらいいと思います。「選抜後に死亡した」というのは、投与が始まる前に死亡したと読んだんですけれども、であれば関係ないと思います。わざわざ「選抜後」と書いてあるのはそういう意味だと思います。

それから「雄性生殖能への影響」というのも、雄の妊孕性がなかったという記載だけで十分ではないかと思いましたので、この雄性生殖能の文は要らないと思います。

以上です。

○鈴木座長 どうぞ。

○長尾専門委員 今の選抜後の死亡なんですけど、抄録の 131 ページの試験の概要のところの F1 の、私もこの概要をどう見るのかはしっかりと把握していませんけれども、その真ん中辺りに F1 の離乳のところ、継代用に各腹から雌雄各 1 匹を無作為に選抜ということで、私はこの後に死んだというふうに理解したんです。

○鈴木座長 F1 の親ということは、F0 が投与されて、子どもが生まれて、それが離乳後に F2 を生むまでの間の動物ということですね。一応は投与が全くされていないというわけではなさそうですね。

○江馬専門委員 離乳後ですか。

○鈴木座長 離乳後の選抜ですね。だから、継代用に残すところの。

○江馬専門委員 F2 の選抜後という意味ですね。

○鈴木座長 これは、1 匹だけのことはあるし、結論としては投与とは関係がないとしてよろしければ特に記載する必要もないような気がするんですが、長尾先生、これは。

○長尾専門委員 私の 1 つ目のコメントに、確かに雌 1 例なので恐らく投与とは関係ないとは思いますが、その根拠を簡単に説明する必要があるでしょうということで、どこを調べても何で死んだかというのが書いていなかったの、それがはっきりすれば、この 1 行はなくてもいいかなと思っております。

○鈴木座長 これを消すために、1 回聞きましょう、そうすればはっきりしますということですね。何で死んだのかという話をきちっと書けということですね。

どうぞ。

○長尾専門委員 2 つ目、31 ページの一番上に書いてあるコメントですが、一番高いところの雄の受胎率です。妊孕性の低下ということで、16 分の 5 例というのはちょっと高過ぎるのではないかと、背景データと比較して論ずることも必要ではないかということ。

○鈴木座長 これは、具体的にはどの時点の妊孕なんですか。どのみち交配をするということは、このスケジュールで言うと、一旦薬物投与を受けて、それから後でということですね。

○長尾専門委員　そうです。

○鈴木座長　そうすると、16分の5、3000 ppm だけですか。

○長尾専門委員　抄録の132ページの表2の大体真ん中辺りです。雄動物、受精率と書いてありますけれども、何とも言えないんです。

○鈴木座長　ちょっと成績が悪いですね。系統は何ですか。

○長尾専門委員　SDです。

○鈴木座長　1981年。

○江馬専門委員　コントロールもそれほど高くないので、確かに差が出なかったということだと思います。

○鈴木座長　F1のところでの30 ppmで66.7とか、通常の話からするとあまり成績がよくないという話なんですけれども、あり得ない話ではない。

やはり、これは何か背景データを示して、このくらいのことがありますという話を聞かないと、受精率低下、妊孕の低下というふうなことはないと言い切るのは難しいかもしれない。

それでは、とりあえず聞きましょう。

○長尾専門委員　それから、3つ目。これは先ほど少し議論になったと思うんですが、たくさん表があるんですけれども、空欄の部分がある。

例えば、133ページです。下半分ぐらいは有意差のある項目だけが記載されて、あとは空欄になっているという表があるんですが、有意差のあるものだけを影響があったというように考えで今後いくのであればこのままでいいと思うんですが、やはり評価の一助とするためには有意差がなくても一応数値は入れてほしい。あるいは全部入っている試験もあるんですが、その辺やはり統一を取ってほしいということで、個人的には全部入れてほしいというのが2つ目のコメントです。

それから、31ページの3つ目。これは抄録133ページの表3の真ん中辺りに体重7日目というのがあって、対照群の体重がF1ですけれども、11.7とありますが、これは恐らく間違いだと思います。

あと、7日目、14日目の体重だけが雌雄一緒の平均になっているので、これはやはり一緒になってしまうと影響が本当にあったかどうかは評価しづらいので、やはり4日とかそれ以外の21日と同様、雌雄に分けて体重は記載した方がよいというコメントです。

○鈴木座長　後ろのものが。

○長尾専門委員　同じく133ページの表3の生後ゼロ日から離乳までの体重推移です。

○鈴木座長　これはもしかして、一腹ごとまとめてどかんと体重を取って割ったとかというようなことはないですね。一匹ごとに体重を取っているんですね。

スケジュールを見ると、これはどうでしたか。個別に保育中の子どもの体重を取っているんでしょうね。基本的には4日のを間引くときは雄雌の数を見なくてはならないから取るけれども、そうではないところは。

○江馬専門委員 21日もそうになっています。

○鈴木座長 このところは、21日も性別を見るからそういうスケジュールなので、それ以外のところは性別を見ないとまとめて一腹ごとどかんとはかるといふ話をするにはよくあるのではないんですか。

○江馬専門委員 そういふことはよくあるのですか。

○鈴木座長 私はやりませんが、実験の中にはそういうことをやる例があるので。

○武田専門委員 その気持ちはわかります。

○鈴木座長 一応聞いてみれば、その辺りはどうやったかといふ話が出てくると思うので、それはそれでいいんでしょう。恐らく、言われるように7日目の体重のF1のところは変ですねと。

それから、この場合どうしましょうか。異常のないものについてはあまり書いていない形になるんですが、これは全部書いてもらいますか。

○長尾専門委員 先ほども議論になりましたけれども、有意差があるなしだけでいうのもおかしいんですけれども、有意差の有無のみから影響の有無を判断するのであれば、空欄のままでも結構だと思います。

○鈴木座長 必ずしもそうも言えないんですが、個別の表が各専門家の場合には送られてきているので、それらについても見るという原則であれば、落ちがあればこの場合復活というようなことになるんだとは思いますが、今回はどうでしたか。何か書き加えないといけないようなこと、あるいは落ちているというようなことはありましたか。

○江馬専門委員 よく分かりません。

○鈴木座長 ちょっと細かい話はわからないんですけれども、恐らく信用しても悪くはないだろうとは思っています。

しばらくの間はケース・バイ・ケースでいくしかないとは思いますが、よろしければ今のところ、長尾先生から出てきていた3つの項目を聞いてみましょうという話になります。

その場合では、どうなるんでしょうか。どのみち、それを聞いてから後の話ですればいいことになるんですか。

それでは、発生毒性、催奇形性のところについて、ラットとウサギですね。

○長尾専門委員 ラットの発生毒性試験ですが、SDラットの妊娠6～19日に強制経口投与で本剤を投与しております。

母動物では、300 mg/kg 体重/日以上で一般毒性学的な所見が見られております。

それから、体重増加抑制が300 mg/kg 体重/日以上です。胎児では一番高いところで体重増加抑制が見られて、骨化が遅延しております。

そういうことから、母動物における無毒性量は300 mg/kg 体重/日以上で、一般状態の変化が見られたことから100 mg/kg 体重/日、胎児においては一番高いところで体重減少が見られたことから300 mg/kg 体重/日、催奇形性は認められておりません。

○鈴木座長 江馬先生、特に意見はございますか。

○江馬専門委員 特に意見はありません。

それで「鼻水」と書いてあるのは、分泌物でいいんですか。

○鈴木座長 鼻汁もしくは。

○江馬専門委員 鼻汁です。適切な言葉が浮かびませんが。

○鈴木座長 病理の先生、何と言うんですか。ネイザル・ディスチャージと。

○廣瀬専門委員 鼻汁でしょうね。

○鈴木座長 赤色の鼻汁ですか。鼻水というのは何ともいただけませんね。

○吉田専門委員 ひょっとしたら、ハーダー腺のかもしれない。

○鈴木座長 何だかわかりません。でも、ハーダー腺の話だと、目の周りにも出ますね。でも、それは取っていないので。

鼻水はやめてください。言うならば、とりあえず鼻汁でしょうね。

それから、長尾先生、コメントが。

○長尾専門委員 これは抄録の 135 ページの下から 4 行目に「300 mg/kg 投与群の胎児の体重もわずかに低値であった」という記載があるんですけども、統計学的有意差がないということと、それから骨化遅延の傾向が 300 mg/kg 投与群ではないということで削除してもよろしいのではないかと。

○鈴木座長 そうですね、これは別にここで消してしまえば問題ないですね。

では、ウサギの方の話に移っていただきたいと思います。

○長尾専門委員 ウサギを用いた発生毒性試験で、これは 6 つの試験が実施されました。

簡単に、①、②、③という最初の 3 回の実験は、動物の感染症が疑われたために評価が不能であるということで、やり直しをしております。

試験の④で、10 mg/kg 体重/日と 30 mg/kg 体重/日の各 1 例の胎児に奇形が見られたけれども、これは親動物の妊娠に同一の雄が関与しているということから、遺伝的な影響を確認するために実験⑤を実施しております。

結局は、遺伝的な影響を確認することはできませんでした。実験の詳細は省略します。

今度は、非常に難しい試験だと思うんですけども、ウサギを用いた自然分娩群を含む試験というのが試験⑥で実施しており、これは帝王切開群、すなわち胎児への影響と自然分娩群、出生児への影響を見ておりますが、30 mg/kg 体重/日で胎児及び新生児への影響は見られなかった。

10 mg/kg 体重/日投与群で見られた検体投与の主な影響というのは、体重減少であったということで、本試験の母動物における無毒性量というのは 30 mg/kg 体重/日投与群で体重減少が見られたことから、10 mg/kg 体重/日。それから、胎児における無毒性量は、この④の実験から 60 mg/kg 体重/日ということが考えられて、催奇形性は認められておりません。

もう少し詳細に説明すればよろしいんですが、いずれにしても何回もやり直しをしてと

いう実験で、実際に評価できるのは4番目、5番目という実験です。6番目は新生児の実験で、追加実験のようなものですから、あえて評価の対象にはしなくてもいいかなとは思っております。

○鈴木座長 江馬先生、何か。

○江馬専門委員 今の話で大体よろしいかと思えます。

○木下課長補佐 済みません、今の御指摘だと、①から③は評価書に書く必要はないということでしょうか。

○鈴木座長 これは、データ自体、仮に感染で母動物が非常にたくさん死んでいてという話があったとして、試験が成立しなかったのでしょうか。統計検定ができるくらいの問題というのはあったのかもしれませんが、体重の話とかいろんなどころで出てきたもの、死亡率とかをどう判断するかという辺りで非常に難しいことになるわけです。

事務局からは、これらの試験については、もし評価できないのならば農薬抄録のところから省いてもいいのではないかという意見が出ているんですが、それについてはどう思われますか。

○江馬専門委員 ④の1985年にやった試験がありますので、これは普通にちゃんとやられている実験なので、これを記載すればいいのではないかと。私は長尾先生の御意見と一緒にです。

○鈴木座長 とりあえず、データを見た上で、これらは①～③までは確かに評価できないということで④以降を評価しましたという形にして、データ自体は抄録の中には残しておこうというのも手だとは思いますが。

○木下課長補佐 抄録と申しますか、評価書。抄録は残していただいて結構なんですけれども、要は評価書などに。

○鈴木座長 抄録は勿論残さなければいけない。評価書中にそれをという話ですね。

だから、議論として我々がここで評価できないということになれば、内容について特に記載する必要はないではないかという意味ですね。

○木下課長補佐 もしくは、表で同格に並べるのではなくて、欄外にこういうテストも提出されているけれども、棄却したというふうにとどめるか。表にしてしまうと、同格で幾つも試験があるかのように見えますから。

○鈴木座長 確かにそうですね。だから、もうちょっと重い軽いは付けて構わないし、実際上評価するのは④、⑤、⑥の話のところでしょうから、何か修文をして、これらの試験についてはこれこれの理由で評価しなかったとかというような話をすればいいのでしょうか。

○木下課長補佐 書くか、議事録に残すだけでいいか、それは決めてください。

○鈴木座長 今の形で。

○江馬専門委員 議事録だけでいいのではないかと思えます。

○鈴木座長 だから、評価書については記載も要らない。要するに、④以降のものだけに

ついてです。

一応、議論はしましたということと、抄録には残りますから、評価書については④、⑤、⑥についてだけ記載すればよろしいという形にしたいと思うんですが、そう言っているんですね。

○江馬専門委員 そうです。

○鈴木座長 長尾先生、いろいろなコメントが出ておりますけれども、これについては。

○長尾専門委員 ということで、今の1番目のコメントについては、そのように変更がありますから、このコメントはなくてもいいかなと。これを説明しますと、最初に①、②、③の試験でそれぞれ無毒性量が記載されていましたが、これを判定不能にすべきだというようなコメントを入れました。

それから、6番目の実験では新生児を見ているんですが、やはりそれ以前は胎児を見ているから「胎児」という記載の方がいいのではないかとということが1番目のコメントです。

2つ目は、抄録の141ページの下3行ですが、今回の試験で「対照群の奇形発生率が0%であること」というのは必要ないのではないかと。というのは「0%であること」から、その後、投与群で発現した少数例の奇形と投与との関連性を完全に否定できないと判断されたため、再試験を実施したとありますが、これは単に、母動物に感染症が見られたために再試験を実施したという文章で構わないというコメントです。

3つ目もそうです。ちょっとダブってしまいましたけれども、2つ目と3つ目は同じようなコメントです。

それから、143ページ、方法のところ、ウサギを用いた試験③というのはウサギを用いた試験②の間違いだと思います。

それから、試験結果、母動物の記載中、死亡または殺は投与に関連したものではないとした理由を簡潔に記載した方がいいのではないかと。146ページです。これが4番目の試験ですけれども。

○鈴木座長 もう一つありますね。

○長尾専門委員 157ページです。これはコメントの1番と同じで、申請者がまとめているんですが、この①、②、③の実験から無毒性量を出すということはできないのではないかとということで、最後のコメントは削除すべきだということです。

○鈴木座長 いずれも抄録を修正せよという意味合いで、その意味ではコメントは残ることです。

書きぶりについては、先ほどお話ししたように、評価書としては①、②、③の話は書かないという話になります。

長尾先生からのコメントは、抄録の修正を要するという形のことで残す形にいたします。

よろしければ、遺伝毒性の部分に。

○林専門委員 遺伝毒性の前に、今のようない点なんですけれども、抄録の不備はあるのは

認めるとするんですけれども、今、この場はこの抄録を完全なものにする会ではないと思うんです。要するにきちっとした評価書をつくる場だと思うので、評価できればいいのではないかと個人的には考えています。

○鈴木座長 ただ、原則はそれでいいと思うんですけれども、一応、抄録もホームページで公表されますので。

○江馬専門委員 抄録は、メーカーの責任として出したものですので、我々が直す必要もない。直したら、むしろ我々のところに責任が来るわけです。

○鈴木座長 だから、直すのは勿論メーカーの責任で直してもらうわけですが、あまり変なことがあればそれはまたそれで別の問題になりますというだけのことです。

○江馬専門委員 だから、今、林先生がおっしゃったように、評価の対象と見ているわけで、別にこれを認めたとか何も言っていないわけで、評価できないことはコメントを出して聞いているわけですから、抄録まで直す必要はないと思います。

○鈴木座長 原則はそのとおりでよいと思います。ですから、あとはメーカーがどうするかという話だけのことで、最終的に原則論としてはここで我々が評価書をちゃんとしたものをつくればよいというのはまさしくそのとおりです。

○林専門委員 それでは、遺伝毒性の方に移らせていただきます。この評価書案の 33 ページ、34 ページに表 27 がありまして、そこに行われた試験の一覧と結果が書かれております。これを見ていただいたらわかるように、かなり多くの遺伝毒性試験がなされていて、結果はすべて陰性ということになっております。

太田先生の方からも、特に問題はないというコメントをいただいていたんですけれども、少し気になる点が出てまいりました。それは遺伝子突然変異に関してなんですが、バクテリアを用いた系では陰性と考えて差し支えないと思います。

ただし、哺乳類の培養細胞並びに個体を用いた試験、すなわち表 27 で見ますと真ん中辺から少し下のマウス L5178YTK⁺リンフォーマ細胞を用いた復帰突然変異試験という、これが陰性となっていますが、これは現行のガイドラインから見て明らかに用量不足です。

それと、これは再現性が認められなかったんですけれども、1回の試験で統計学的にも有意差のついたものがあったという記載があります。

その次の、チャイニーズハムスターV79細胞を用いた復帰突然変異試験なんですけれども、これはウアバインの耐性と、それから6-チオグアニンの耐性を見ているんですが、ウアバインの方は陰性と考えてよろしいけれども、6-チオグアニン耐性の方は対照群の4倍近い突然変異率が観察されています。申請者の方は、これがヒストリカルコントロールの範囲内であるので陰性だというふうに結論しているわけですが、これもインコンクルーシブ、判定不能といえますか、そういうふうなものにすべきだと思います。

更に、次の34ページの一番上です。マウススポットテストというものがありまして、これも陰性となっていますが、同時陰性対照との比較では陽性になります。

これも、そのときの陰性対照の値が非常に低かった、ゼロだというようなことを持って

きて、そのラボのヒストリカルデータとフィッシャーのイグザクト・テストをすれば有意差が消えたというようなことなんですけれども、それは全く統計処理のやり方が間違いで、後知恵で、自分たちの都合のいいような評価をしているだけのことになります。

したがって、これも陰性と書くのはやはりおかしくて、この専門調査会としてはやはり、少なくともインコンクルーシブというような表現にさせていただきたいと思います。

今、挙げましたのはみんな遺伝子突然変異、それも哺乳類の細胞における遺伝子突然変異で、あちこちでちょろちょろと出ているというような状況なので、これだけはやはり少し問題があるのではないかと思います。

先ほどからの評価の結果、がん原性はないという結論にはなっておりますが、遺伝毒性の場合はそれ以外の生殖細胞に対する影響等も視野に入れた評価をしているわけですから、この点については少しクリアーにしておいた方がいいと考えます。

したがって、現行のガイドラインに従ったマウスリンフォーマ試験、これが今一番よくバリデートされていますので、その試験を行って結果を提出していただければと思います。

あと、少し細かい点があります。

まず、34 ページの表の中の小核試験と優性致死試験なんですけれども、マウスの系統が SPF となっていますけれども、これは間違いで、TIF:MAGF という系統が使われております。

以上でございます。

○鈴木座長 ありがとうございます。

もう一度確認しますと、基本的にはマウスリンフォーマ試験は実際に試験をやり直してくれ、高用量を追加してやってくれということですね。

○林専門委員 はい。現行のガイドラインでやって頂きたいわけです。

それから、今、言い忘れましたが、染色体異常に関しては特に問題ないようです。

○鈴木座長 それで、判定不能、インコンクルーシブというところの試験が2つあるように思ったんですが、それはここでそう評価するというだけで、再試験とかそういうようなことは要求しないということですか。

○林専門委員 今言った、一番バリデートされているマウスリンフォーマ試験をきちっとやっていただければ大丈夫だと思います。

○鈴木座長 わかりました。どうもありがとうございます。遺伝毒性に関してはそれでよいと思います。

一般薬理試験のところがありますが、これは小澤先生ですか。

○小澤専門委員 評価書たたき台の34 ページから、マウス、ラット、モルモット及びウサギを用いて一般薬理試験が実施されております。表28の上から、中枢神経系への作用、それから自律神経系への作用、その他となっております。

この剤は、中枢作用も見られる剤なんだという印象がまずあります。そういうことから、

毒性のさまざまな議論を聞かせていただいたときに、実際どんな試験の中でどのような毒性所見が現れるのかと思っておりました。

例えば、比較的よく見られたものに体重増加抑制、摂餌量低下ということがありましたけれども、これが中枢抑制によるものだったのかなと考えられますけれども、その関係を更に追及するというのはちょっと難しいかもしれません。

それから「ストリキニーネ痙攣」というところがあって、これは「影響なし」ということなんですけれども、これに関しては申請者たちは延髄に対する、延髄の呼吸中枢作用ではないということ。それから、心血管中枢への直接的毒性がないんだと考察しておりますけれども、それは本剤がストリキニーネよりもアフィニティーが弱いということをも含めて考えられるので、コンクルージングなことまでは言えないのではないかと考えられます。

それから、先ほど高木先生から御指摘がありましたモルモットの摘出気管で、 10^{-5} g/mL ですから、 $10 \mu\text{g/mL}$ で強い弛緩作用があるということでもあります。

これは少し補足をさせていただきますと、アドレナリン $\beta 1$ 受容体遮断薬ではこの弛緩作用が切れないということ。それから、アセチルコリン、ヒスタミンあるいはエピネフリンでは収縮が見られるわけですけれども、これに対しては強い弛緩作用があるから拮抗するということなんだろうと思うんですけれども、そういう所見がありました。

ただ、今、申し上げたアセチルコリンだとかヒスタミン、エピネフリンといったそれぞれの受容体というものがあるわけですけれども、それに本剤が特異的であるかどうかということまではやはりわからないということです。

したがって、先ほど毒性の議論でありましたように、気管支の弛緩作用についてはメカニズムを含めて回答していただいた方がいいというのは私も賛成します。

あとは、摘出回腸に対する作用がないので、コリン作動性神経に対する作用は恐らく関係なさそうだということ。

それから、胃酸分泌については胃酸分泌抑制と pH 上昇ということのようですけれども、これもメカニズム的なところがわかりません。

1つ飛ばしてしまいましたけれども、呼吸循環のところでは血圧が 10 分以内に 10% 低下する、あるいは 50 分以内に 20% 低下するということがありました。

それから、心拍数も時間を経過してみますと徐々に減少ということが書いてありますので、心筋に対する何らかの作用があるのかもしれないということで、これも毒性の議論で出てきましたが、心筋炎との関係ということで、それに含めて議論していただければよろしいかと思います。

一番最後の「溶血作用」なんですけれども、これは少し評価書たたき台の 5 番の脚注の書き方を少し変えていただいた方がわかりやすいと思うんですが、今、申し上げますと

「検体を 0.4% の Tween20 を含む生理食塩水中に加え、希釈し、ウサギの赤血球を添加した」ということです。それでウサギの赤血球の溶血作用を見たということでもあります。

完全溶血ということなんですけれども、作用濃度としては少し高いかなと思いますし、

毒性の議論のときにどなたかから溶血も考えなければいけないということもあったかと思いますが、作用濃度も高いので若干関係あるかとは思いますが、断定的なことは言えないということです。

以上です。

○鈴木座長 ありがとうございます。コメントの幾つかについては一般薬理試験の方からもサポートもしくは聞いておかないといけないことがあるということでもございました。

これで全体的な議論はとりあえず終わったと思います。本日のところは、幾つかの試験で NOAEL が求められておりません。したがって、今後のところで今回出されたコメントについての回答が得られましたら再び審議するという形にさせていただきたいと思います。

全体の見通しとしましては、どこのレベルの NOAEL が設定されるかによって ADI 設定のときにどう考えるかというような点ではまだややこしい問題が出てくるかも知れません。その辺は、また次の評価書案のところに出てくると思いますので議論をしたいと思います。本日は、この形でシロマジンについての議論は終わりたいと思います。

特に、何か御意見のある方、あれば言うておいていただきたいのと、後ろの方に書いてあるコメント以外のところで幾つか新しく加わる問題があります。廣瀬先生のところから出てきていたマウスの発がん試験に関連する問題のところは、ラットもそうですが、写真を含めてという話で、それから林先生からのリンフォーマ試験をやれという話が大きな問題として付け加わると思います。

そのほかについては、一部取り消しというようなこともありますけれども、大体は生きているという形になります。

今日のところは、次の剤というのは無理かも知れませんね。

○木下課長補佐 それでは、無理を承知でお願いですけれども、もしよろしければ、コメント回答ですから、いかがなものでしょうか。

○鈴木座長 林先生は時間だと思っんですが。

○木下課長補佐 変異原性はよろしいですか。

○林専門委員 これは特に意見ありませんので。

○鈴木座長 メタアルデヒドも、座長の独断と偏見でという話をしてしまいますと 2 回目の審査になるわけですが、1 回目のコメントに対してどうもきちんとした回答が返ってきていないという印象があるんです。その辺りのことについて、再度どう扱うかというようなところを集中的にざらっと議論ができれば、恐らく 1 時間あれば終わるんですけども、どうでしょうかと思っんですが。

○木下課長補佐 特に御意見いただいているのは、神経の部分です。

○鈴木座長 基本的には、幾つか議論があった中で、このメタアルデヒドについて言うと神経毒性に関連するところでたくさんコメントがあって、それぞれのところから出てきた回答というのがどうも我々が危惧していることが伝わっていなかったのではないのかと思われるような回答なので、その辺りについて、もしよろしければざっと感想なり、こうした

方がいいという話が、あるいは次にどういうことを要求するのかというような話をしていたかとほとんど終わってしまうのかなというふうには思っているんですけども、いかがいたしましょうか。

少しお時間がいただければありがたいんですけども、どうでしょうか。どうしても用事があるという方については、無理に引き止めるものではございませんが、いかがですか。よろしいですか。

○木下課長補佐 再コメントの要求をいただいているのは高木専門委員だけです。

○鈴木座長 どこから始めましょうか。今、無理やりお願いして、1時間以内に行わるような形にしますけれども、基本的に再コメントの形にならざるを得ないと思うんですが、この話からいきますと、評価書の7ページのところに、図の記載等々、インチ表示のところについての話があったり、写真が悪いからということがあって、これは問題がなかったようでございます。

問題にするのは、ずっとページをくっていきますと、問題がないというところは飛ばしますと、15ページ以降のところ「神経系への影響について」という話のところがあります。5点ほど出てきているんですけども、これについてちょっと御意見をいただきたいと思えます。

最初のところが「①ラットを用いた動物代謝試験で、神経系への分布及び半減期について」という話なんですけど、一応回答は出てきているんですけども、動物の代謝の方なんですけれども、これはどうでしょうか。要約として見ると、脊髄と坐骨神経の分布に関して、血中と比較すると半減期は血中よりもわずかに長く、それぞれ5.4及び6.5時間だったということで、実際、その後の2時間のところの血液と脊髄と坐骨神経の濃度も調べていますけれども、脊髄で最も高く、その次が血液で、その次が坐骨神経だったという話で減衰していくんですけども、時間が経つと坐骨神経の方が血液よりも高くなる傾向があったと。

肝臓とか、腎臓とか、肺の濃度は、神経系に比べると更にこの時間内では高い分布だったということで、神経系への分布に関しては、そんなに大きくないと言っているんですけども、考察はこれでいいんですかね。何とも物足りない考察になっているように思うんですけども、實際上時間が経ってきて、ゆっくり減るという話、特に $T_{1/2\beta}$ の話のところ絡んでくると、見掛け上たまってくるという話も起こりはしないかという話だったので、その辺もう少し細かく考察してくればよかったのになと思うんですが、そうならないみたいなんです。

これだと、結局薬が行くものの、神経毒性が出るような話とはあまり関係ないと言っているような気がするんですけども、そうもまだはっきりは言ってない、だから何だか回答になってないんです。

○出川専門委員 この組織の分布量と毒性の関係は、量的な関係で見ると確かにわからないんですけども、このものがターゲット内に到達していると。そういった意味では、その

可能性があるので、多分これ以上メカニズムをやっても難しいのではないかと思うんです。多分組織によって感受性が当然違いますから、行っているという事実がある意味では出てきたので、私は個人的にはそう思います。

○鈴木座長 そちら側に重点を置いて解釈をして、確かに言っているから影響が出て不思議はないと。

今の話でよろしゅうございますか。要は、本当に神経症状のところでは神経に影響があるんですねという話をしたかったわけですから、ベースはこれでよしという話。

2つ目が、神経症状と脊髄の病変が認められたか否か各種試験でという話のところなんですけれども、これは病理の先生方をお願いした方がいいんですか。

○吉田専門委員 この剤で、ストリキニーネ中毒に類似した神経毒性があるということはよろしいんですね。本剤に恐らく神経毒性はあるだろうというように私は思っていたのですけれども、ただすべての動物に出てきたわけではなくて、突然飛び上がって背骨が折れてしまって死んでしまったりというタイプの神経毒性として納得しているのですけれども。

○鈴木座長 その前に②の話のところでは、とりあえず神経症状が見られたのは、かくかくしかじかの試験で、それらのうち影響が見られたのがどれだけで、見られなかったのがどれだけという話が、とりあえずは出てきているのですけれども、これもこういうことだったのかな。

脊髄の病変が認められたが、神経症状については詳細に記載されていなかったということで、あったか、なかったか、わからぬということですか。

○廣瀬専門委員 この脊髄の病変は、筋肉の痙攣による二次的な外傷性の変化ということになっているようです。ですから、病理で神経を見ても、プライマリーな病変はどこにも出てないようなんです。だから、何らかの機能的な変化で起こるんじゃないかとか考えられないんです。

○鈴木座長 神経原発性の変化とは、ちょっと考えにくいという意味ですかね。

○廣瀬専門委員 ただ、恐らく還流固定だとか、電頭だとか、そういうようなところまで見てないので、細かいところまではわからないとは思いますが。

○鈴木座長 それが、今の④の辺りの話になるんですか。外傷性とか、そういう話で、そうすると、何で神経症状が起こるのというのは、さっき吉田さんが言っていた、ストリキニーネ中毒の話と、どこがどう違うのという話で、それが3番目の話のことに関連することなんですか。どこに聞いてこうなるのかという話のところは、一つひとつデータを見てやっつけていかないとだめなような気がします。

どうでしょうか。ここは非常にわかりにくいところがあつて。

○木下課長補佐 どうでしょうか。もしコメントを出すのであれば早く出してあげた方が、向こうの作業時間が増えるというだけの観点です。

○鈴木座長 内容が非常に難しいと思うんです。これは言い分を認めますという項目もあるのですけれども、認められないという話も結構出てきていますから、そうするとどうし

でも次の対応は考えざるを得ないと。そのときに、すごくややこしいというか、よくわからないところがたくさん、どういうふうになれば、安心した形で ADI 設定に持っていきけるのかということになると思うんです。

どなたか、これはこういうことですよという形ですばっとまとめていただける方がいると、非常に具合がいいんですが、小澤先生、その辺うまくやれますか。

○小澤専門委員 先ほどの廣瀬先生の御意見ですと、直接神経細胞に障害を与えている所見ではないということなんです。そうなると、中枢神経に対する、本剤の作用メカニズムというところになってしまうわけです。

○鈴木座長 矛盾するんですね。だから、脊髄に対して効くよということを一方で言いながら、脊髄骨折があるのはということになって、筋肉が片方で弛緩していて、それで脊椎が湾曲するような話があって、その結果何か物理的な影響が生じて、どこかにぶつけてとかいう話で骨折が生じたり、その際に二次的に神経に影響があったりという説明が、いろんなところで出てくるんです。

そういうことだとすると、ちょっと割り切れないというか、統一的な話にもならないし。

○平塚専門委員 専門的な話なんですけれども、ストリキニーネの毒性というのは、シナプス後抑制作用を阻害する、いわゆる抑制性介在ニューロンのレンショウ細胞価から放出される抑制性伝達物質をシャットアウトするわけですね。それと同じメカニズムであるとするれば、例えば、動物が死ぬ行動を見た場合には、極めてよく似ているんじゃないかと思うんですけれども、ただ骨折とか何かが起こる理由が、例えば痙攣を起こして暴れたときに周りにぶつかって起きる二次的なものと、非常に短絡的な考えですけれども。

○鈴木座長 似ていることになるんですかね。

○平塚専門委員 反射が亢進するわけですね。抑制性の介在ニューロンがシャットアウトされるので、刺激を与えると非常に反射が亢進するから、多動になると。

○鈴木座長 行動上所見として認められているのは、確かにストリキニーネ様の作用と非常に類似している。

○木下課長補佐 神経毒性は相当難しいということがわかったので、神経毒性以外はいかがでしょうか。議論が 1 つに絞ればやりやすいと思います。例えば、慢毒。

○鈴木座長 もう一つ残っているのは、肝臓の肥大、19 ページのラットと慢毒、発がんのところなんですけれども、肝細胞の肥大かな。

慢毒、発がんのところでは、3 種類ぐらい出されていて、生存曲線に関連するものと、側脳室の拡張に関係するものと、肝細胞腺腫に関係するもので、これはそれぞれ御説明いただけますか。その上で、最終的に表 12 のところの肝細胞肥大をどういうふうに評価するかという話になると思います。神経毒性絡みのところも当然あるんですけれども。

○吉田専門委員 話がそれてしまうかもしれないんですけれども、回答 3 のラットの生存率のところと、回答 4 の脳室拡張と下垂体腫瘍の関係については、このコメントでよろしいのではないかと思います。消去法で引けるところからとなりますと、この 2 つにつきま

してはよろしいのではないかと思います。

○鈴木座長 そうすると、今のが要求事項 3 と 4 の話ですね。肝細胞腺腫の話でしょうか、ここはどうでしょうか。

○廣瀬専門委員 雌の最高用量で肝細胞腺腫が増えており、発がん性が示唆されるのではないかとこのことを考えて、中期の肝発がん性試験をやってもらいました。それで、問題なのは、雌で腺腫あるいは腺腫プラスがんが増えているんですけども、中期肝発がん性試験は、雄で実験が行われておりまして、雄で GST-P 陽性細胞巢の数、あるいは面積が有意に増加しているという結果だったと思います。

実際、雄の発がん性試験を見てみると、腺腫、がんは増えてないんです。それなのに中期の発がん試験でポジティブに出たということで、結果の解釈が困ってしまうんです。雌でやってもらえればよかったんですけども、今さらまた雌でやれというわけにもいかないので、雄でもプロモーションのポテンシャルを秘めているということで納得せざるを得ないかなと思っています。

○鈴木座長 とりあえず、恐らくプロモーション作用としての発がんのポテンシャルは認めざるを得ないということになりますか。

○廣瀬専門委員 そういう作用が秘められていると。雄の発がん性試験では、そういう想像が全くつかないんですけどね。

○鈴木座長 19 ページの表を見ても、雌の方では腺腫、がんと合わせて有意差がつきますという話ですけども。

○廣瀬専門委員 ですから、雌でやられていて、雄のようなデータであれば非常に納得するんですけども、残念ながら雄で行われているので解釈が難しくなってしまったということですね。

○鈴木座長 一応それはそうとしても、とりあえず発がんのポテンシャルでプロモーション的な可能性が示唆されているわけですから。

○廣瀬専門委員 一応肝細胞肥大がありますので、それを反映した影響かもしれないですね。となると、発がん性というよりも、完全なプロモーション作用ということになるかもしれないですけども。

○鈴木座長 そうしますと、今の話のところからして、発がんが仮にあるとしても同じ作用であって、もしかすると肝細胞肥大といったようなことも、それとの関連で読まないといけないかもしれない。状況によっては、それらはプロモーション作用そのものを示しているだけかもしれない。

とすると、19 ページのところに戻っていただいて、表 12 のところで、肝細胞肥大についてデータが抜き出して書いてあります。50 のところなんですけど、雄で有意差が付いてしまうと、これをどういうふうに見ますかと。雌の場合 50 でやはり有意差が付くんですけど、これは低い方で付いてしまうわけですね。これを悪影響と見るか、どう見るかというところで、ちょっと議論していただきたいと思います。

もし今のような話のところで、仮に 50 ppm の影響は有意差が付いたとしても少なくとも悪影響とは見ないと。あるいは 1000 とか 5000 の話も、どう見るかということになると思います。

○廣瀬専門委員 酵素誘導は見ていないなくて、肝臓の比重量は、どうなっていましたでしょうか。

○木下課長補佐 雌の最高用量だけです。

○鈴木座長 そうですね。抄録 74 ページを見ると、雌の最高用量だけ、比重量が肝臓で増えている。

○廣瀬専門委員 一応文章が付いていますけれども、肝臓の比重量の差がないということ、対照の 2 と比較した場合には有意差が付かないんですね。ですから、これは取らなくてもいいんじゃないでしょうか。

○鈴木座長 そうですね。比重量では差がないようだとか、いろんなことを言いながら見ていくしかないし、この肥大というのが恐らくプロモーションに関わる問題を反映しているのだろうとか、いろんなことを言いながら、この 50ppm の問題については、悪影響とは見ないという話にするしかないのかな。

それでは、これはそういう話のところで見ると、一応クリアーしたことになるのかな。

○木下課長補佐 あと、コメントの 6、7、8 を確認いただければ、あとは神経だけということになります。

○吉田専門委員 7 番目につきましても用語のところですので、よろしいかと思います。

○高木専門委員 要求事項 4 のところが、私の質問だと思うんですけども、ちょっとこれは了承しかねます。

○鈴木座長 私は、この回答が何を言っているのか、意味がわからなかったんです。だからもう少し解説してもらえば、納得できるかもしれない。

○廣瀬専門委員 親切な説明ではないですね。

○鈴木座長 だから、例えば側脳室拡張が起こった個体と下垂体腫瘍の問題のところ個別に見た場合はパラレルなのかとか、下垂体腫瘍のときの大きさというのがどのぐらいだったのかということがもう少しわかるように書いてもらえれば納得できたんですけども。

○廣瀬専門委員 下垂体腫瘍以外に、ほかに原因が考えられないと思うんです。まあいいかなという感じで見えていましたけれども。

○高木専門委員 1 つ考えられるのは、この剤が脊髄に何か作用するという話があるので、もしかしたら、例えば脊髄液の分泌が亢進するようなことがあって、そういったことが起こる可能性もあり得るのではないかと思ったんですけども。

○鈴木座長 どうします。脊髄と。

○廣瀬専門委員 脊髄液が亢進するとどこかに書いてあるんですか。

○吉田専門委員 脳圧が上がると、でもほとんど病理組織学的には神経症状はとらえられ

ないので、やはり回答のお答えとして検討すべきは回答資料の2に絞って、もう少し。

○鈴木座長 脳には勿論分布するんだろうけれども、ただ脳脊髄液の分泌、脈絡叢ですか、その辺りのところの話との関係ということになると、ちょっと細か過ぎてわけわからないし、ここで言っている側脳室の拡張というのが、水頭症とか、そういう話のところと関係するのか、関係していない。

○江馬専門委員 出ていないです。

○鈴木座長 そうすると、やはりこれはある程度長期間の毒性のところだし、常識的には恐らく下垂体の腫瘍がラットにたくさん出てくるし、しかも相当でかいものが出てくるから、圧迫されて、その変化が生じたというのが一般的だろうね。

○吉田専門委員 鈴木先生がおっしゃるように、本来ならば、個体ごとに見ていただきたいんですけども、この剤で一番重要なのは、神経毒性のところなので、回答4につきましては、今回の回答でもある程度のところまでは、下垂体腫瘍以外は考えにくいということで解決できるのではないかと思いますので。

○高木専門委員 あと一つわからないんですが、雌では回答のところでは脳脊髄液循環系を圧迫するようなある程度の大きさが必要であると考えられると書いているんですけども、その根拠となる文献とかがあれば示していただきたいと思います。

下垂体腫瘍は、ラットでは一般的に見られるので、それが雌で起きにくいというデータがあってもおかしくないのではないかと思います。

○鈴木座長 いや、吉田さんがこれでもいいよと、多分下垂体しか考えられないと書いてあるんだというけれども、私はどう読んでもそうは読めないんです。

○吉田専門委員 確かに、この回答が十分だと思えませんが、ここに力を入れていただくなれば、もう少し神経のところを力を入れていただくべきではないかと思うんです。

というのは、日ごろ解剖しましても、下垂体腫瘍があれば、頭のところを切ったところで脊髄液が出てきますから、これは下垂体腫瘍はあると、脳を外す前に病理だとわかりますので。

○鈴木座長 大体わかるね。

○吉田専門委員 ただ、雌でという言い方とか、この書き方が私はベストだとは思わないんですけども。だからといって、これが毒性の根本的なところに関わるようなところではないのではないかと思ったので、私はある程度、これでもう納得したいと。

○鈴木座長 直接下垂体との関連をというより、何て言うのか、神経的な変化というのを、ある意味で除外してほしいから下垂体との関係があれば、そちらの方を重点的に考えていんだというサジェスションだったとは思っているんだけど、何かそれならそれらしく書いてくれればいいのに、そうはなっていないから、高木君が言うように、何とかわからないねという話になってしまうと思うんです。

それが、今、言っていたような話で読み取れるというのであれば、これでいいのかもしれないけれども、高木先生どうしますか、今、言ったのを、やはりもうちょっと細かくこ

だわって、すんなりちゃんとわかるようにしろということをもう一遍言いますか。

○高木専門委員 あまりはっきりしたメカニズム的なものは、これ以上求めても出てこないと思いますけれども、ただこの文章については、やはり納得できないので、そこを納得できる形に直してもらえれば。

○鈴木座長 クリアカットに書き直せということになるのかな、それは全体としてはいろいろあるんだけど。

○鈴木座長 とりあえず決着がつかないから、これは後でもう一遍考えるとして、要求事項の6、肺腺腫の話と、それから用語の話、用語の方はできていますという話でいいと思うんだけど、肺腺腫についての話はどうするの。

○高木専門委員 肺腺腫については、300ppmの肺腺がんの統計処理をしてくださいということで、した結果、有意差が認められたということで、背景データ範囲内で投与に起因することはないと考えられるということでした承いたしました。

○鈴木座長 肺腺がんについてはそうだけれども、肺腺腫についてはお目こぼししてもいいですよという意味ですかね。本当は、同様に背景データがあればわかりやすかったのということだとは思いますが、吉田さん、そういう意味ですね。

そうすると、残りは。

○高木専門委員 背景データについては書いてあると、それを評価書の中に入れてくださいというのを、22ページの上のところの四角の中に入れておきました。

○鈴木座長 それは入ってくるのかな。

○木下課長補佐 腺がんの表と背景、表を入れただけですかね。背景データは欄外です。

○鈴木座長 肺腺がんの話は、22ページの3のところちょっとト書きが入ってくるわけですね。それについては、一応評価書にも加えられそうな印象ですね。

○木下課長補佐 これはあくまでも肺腺がんのものです。

○鈴木座長 肺腺腫ではないと。

○木下課長補佐 腺腫ではありません。

○鈴木座長 とりあえずは、大筋の問題としては、肺腺がんのところは背景データ範囲内という話とわかれば、肺腺腫のところも一応議論をしたという話でデータが付いてきたのであれば、これでいいことになると思います。

要求事項8、江馬先生の話は問題ないですかね。

○江馬専門委員 私が言おうとしたのは、有意差があるものは取るなら取る、理由を付けて取らないというのなら全部取らないと。中途半端にすると話が合わないという意味でコメントしたんですが、一番高いドーズは影響と認めるけれども、ほかの2つは影響ではないという意味ですが、見解の相違というか、ちょっとどうしようもないと。でも雄に差が出ていないですし、3世代の試験もやっていますし、一過性で済んでいるので、こういうこともあるのかと理解しました。

○鈴木座長 了解します。そうすると、残りが基本的には神経のところの話だけになるん

ですが、神経のところ、慢毒の話かな、評価書（案）21 ページのところのラット慢毒ですね。かなり最初の方に書いてあったような気がするんですけども、これは高木先生、ちょっと説明してもらえますか。

○高木専門委員 ラット慢毒の試験で、神経症状が幾つか見られていて、50ppm の雄で脚の全麻痺、雌の 1000、5000ppm 群の脚の不全麻痺、全麻痺、雌の 50ppm 群で間代性痙攣が見られているんですけども、それらについて意義のない変化としたということについて、背景データを示した上で考察してください。

あと、別のオランダの試験で、こっちは 200ppm 以上の群で、後脚の麻痺が認められているので、もしオランダの方が正しいとすると、もう一つの方で見られた脚の麻痺も起こり得る毒性と取るべきではないかと考えられるので、それと対比しつつ説明を求めるということです。

○鈴木座長 今の話のことで、この試験で見られた神経異常、歩行異常に関する問題というのは、評価書（案）の 18 ページからの表 10 に反映されているわけですね。

これを見ると、対象が幾つかあって見にくいんですけども、基本的に有意差がなくなってくるのかな。だけど、オランダのデータを見ると、200ppm 以上で後脚麻痺が認められているというのがあるから、果たして何が本当という話を聞きたいわけですね。

○高木専門委員 そうです。

○鈴木座長 どう見ますかね。私は、例えば、表 10 のところの一番最後の「頭部の傾斜」とか「ヘリコプタリング」「回転」という話というのは、これは慢毒で、しかも発生してきたところというのを見ると、大体 400 日以上とか、相当年とってからのことだから、内耳炎とか、そういったようなものが起こった場合の、いわゆる私らの言葉で言うと、斜頸というような話のことで、どの部分でもほぼ同じぐらいに起こっているということで見られます。

そうすると、薬物によって、例えば「脚の不全麻痺」というのが 18 ページの表の方に出てくると、対照でも雄ですが、年とって 6 例とか 2 例とかに出るということを見ると、投与群で見られたのは、すごく薬物の影響だというのが言いにくくなってしまいうんだね。

これはこれで認めざるを得ないし、仮に背景データを出してもらったとしても、恐らくこの範囲だと、そうずれはないような気がするんです。

問題は、どこに行くかということ、神経毒性というのは、特に後肢麻痺とか、あるいは脊椎が折れてしまうような形での行動毒性が出るといったところが、どうなるのというところで、それで書きぶりとして、要求事項の 2 のところに書いてあるような話で、納得できますかという話になるのかな。

ただ、何をどうしてくれというのは非常に難しく、書きぶりが悪いものだから、それを直せというだけでもちょっとわけがわからないしと思っているんですけども。

○木下課長補佐 その前に、薬理をお願いできませんか。神経の話も出てきますし。

○鈴木座長 ちょっと待ってください。薬理というのは、そうか薬理試験が前のところになかったんだ。

○木下課長補佐 明解な数字が出てきますから。

○鈴木座長 26 ページですね。さて、どうしましょう。小澤先生、これは大丈夫ですか。

○小澤専門委員 済みません。

○鈴木座長 では、ちょっとみんなで知恵を出し合って急いでやるしかないんだけど、先ほど平塚先生の方からだったと思うけれども、ストリキニーネの話があってというところなんだけれども、それに関連するようなことが含まれていてくれると、すごく助かるんだけどな。

抄録のページが抜けているね。独り言を言うと、一般薬理試験はこういうときは非常に助かりますね。一般状態のところ、自発運動、探索行動の低下、それから発声とか接触反応の亢進、この辺のところは、先ほどの話だと、ストリキニーネの話につながってくるかもしれないね。

だから、痙攣誘発のところも、これがまた嫌らしいんだけど、有意ではないものの痙攣を誘発する傾向が見られたと。これは 10 ミリです。

30 以上では、強直性の屈曲もしくは伸展痙攣が発現したというので、用量を超えると痙攣が出てくる。これも先ほどの話で説明がつくんですかね。

そのほかには、血圧、心拍、心臓等に関しては結構影響があるのかな。

○江馬専門委員 ないです。

○鈴木座長 あるんです。30 ミリ以上で収縮期血圧の上昇、更に多くなって 300 ミリだと徐脈。

眼に対しては、縮瞳があると。ストリキニーネの場合、縮瞳でいいんですか。

○小澤専門委員 これは全く別のことを見ているのかな。一般的にはアトロピンの反対ですから、コリン作動性神経に対する刺激ということになってしまいますね。ストリキニーネはどうだったかな。ストリキニーネだったら、こんなに投与後、4 時間から 6 時間なんていう悠長なことはないと思います。

○鈴木座長 どこかで関連はあるだろうけれども、完璧にストリキニーネをミミックしているというわけじゃないね。

○小澤専門委員 そうだと思います。

○石井専門委員 ヒトの中毒症状。抄録の 162 ページに神経症状 100 例。

○武田専門委員 何ページですか。

○鈴木座長 162 、これですね。ヒトにおけるメタアルデヒド中毒というのがあると。

さて、どうでしょうか。この部分の扱いもまたちょっと問題になりますかね。農薬抄録の 162 ページ、今、話題になっているのは、ヒトにおけるメタアルデヒド中毒ということで、1970 年のスイスのトキシカル・インフォメーションセンターのデータが出されてきています。

使われていたのは、固形燃料の話と、ナメクジ用のペレットの話で、事故よりはほとんど自殺未遂の例で神経症状 100 例ということで、非常に神経錯乱、神経麻痺、嗜眠等等、あるいは痙攣性の笑い、呼吸停止といったような重度のものまで、消化器系症状 49 例で、これは全体で 191 例のうちということなのですが、嘔吐、下痢等が認められています。

血液異常、循環器異常、泌尿器系の症状、その他顕著な症状として頭痛微熱、寒気、言語障害、発疹、血腫、頻呼吸など。相当大量飲んでいるわけですけれども、数分から数時間もしくは 2 日ぐらいまでの間に見られたものがまとめられています。

○江馬専門委員　ここは、そんなに大変なんですか。

○鈴木座長　50mg/kg だから。

○江馬専門委員　以下です。

○鈴木座長　以下ですか、体重にするとどのぐらいになるんだ、2 歳児で 15kg ぐらいで、結構少ないね。

○江馬専門委員　結構少ないですよ、急性で。

○廣瀬専門委員　今、問題になっているのは何ですか。

○鈴木座長　神経毒性です。メカニズムです。それから生合成とか、そこら辺の話で、脊髄などの神経系の話が行動毒性のところに出てきている神経症状との関連でどう見るのという話のところですよ。

ものすごくおおざっぱにまとめてしまえば、メカニズムがわからないけれども、一部ストリキニーネの症状に類似した症状を示していて、それらの症状というのは、ヒトや動物でも明らかに認められると、比較的高濃度のところでは明らかに出てくるし、多分私の記憶では、急性のところでも多少そういう症状があったと思うんですけども、閾値があるのか、ないのかという話が設定できるのであれば、そう問題はないのかと。

○廣瀬専門委員　遅発性の神経毒性はないですし、当然症状はあるんですけども、病理学的にも、まず神経に変化は出ていないということになると、そこに閾値があれば、それ以上いろいろ言っても。

○鈴木座長　しょうがないという話にはなるね。そうすると、書きぶりというか、回答の仕方というのは非常に不満なんだけれども。

○江馬専門委員　量と、どういう症状が発現するかというものを整理して、量的に安全性が担保されればいいわけですね。だから、重要なのは安全性が担保されることとして、量的なものとは症状と毒性量の差が出ればいいのかと思います。

○鈴木座長　それらをもう一度整理して示せとして返しますか、それとも私らが作業をしてしまって、もういいとしますか。

○江馬専門委員　文章にすると、多分皆さんが気に入る文章はできないので、表か何かでまとめてしまって、安全性が担保できるというもの。

○鈴木座長　文章を出せと。回答をしろと、それしかないか。

○江馬専門委員　文章は無理だと思います。

○木下課長補佐 問の②とかは、表で返ってきてはいるんです。

○鈴木座長 ちょっと議論が見えなくなってしまうんだけど、どの資料に基づいて。

○木下課長補佐 次に、表的に出してくださいというときに、前回出てきた表というのは、2-②とか 3 という表が出てくると。今回、もしお願いするとしたら、どういうふうをお願いしたらいいかと。

わかりやすい総合的な 2 つということにしますか。

○鈴木座長 彼らは全部わかっているつもりで回答してきているんでしょう。

○江馬専門委員 いや、そうとも限らないと思うんですが、メカニズムと言われて、わかっていたらちゃんと書けたはずですから。

○鈴木座長 もう少し書けそうな気がするんですが。

どうぞ。

○出川専門委員 メタアルデヒドが毒性を出すとしたら、これは代謝もそうですけれども、アセトアルデヒドですね。化合物側からすると、毒性側が出せるのは多分アセトアルデヒドしかない。

そうすると、組織で、あるいは神経系で云々というときに、さっき言いましたように、とりあえずターゲットになる組織に行っているわけで、そこでアセトアルデヒドができて作用しているかどうかは、多分理屈の上では決まると思うんです。ただ、普通のアセトアルデヒドを動物に投与したときと、メタアルデヒドを投与したときは、多分組織分布が全然違うので、アセトアルデヒドを与えても出ない毒性がメタアルデヒドの場合には出ると。

そう考えると、メカニズムはわからないですけれども、結局そういうことじゃないかと個人的には思えるんですけれども。

だから、本当にメカニズムをやっても、これはなかなか物質側からは答えが出てこないんじゃないかと思うんですけれども。

○木下課長補佐 これは、動物代謝試験で割と臓器ごとの代謝物の追及が緩いような気がするんですけれども、もしそれで肝臓で特にアセトアルデヒドへの代謝が激しいということであれば、アセトアルデヒドの肝臓へのキャリアとしてのメタアルデヒドの効果があつたと、そういう趣旨でおっしゃられているんでしょうか。

○出川専門委員 そうじゃなくて、アセトアルデヒドが肝臓で出てきたとしたら、ほかの臓器には、アセトアルデヒドか、更に酢酸になってしまうわけで、そうではなくて、血中に移行して、メタアルデヒドのまま、それぞれの組織に入って、それぞれの組織で少なからず、そこでアセトアルデヒドが生成したとすれば、各臓器での生成量によって、あるいは各臓器の感受性によって、毒性の出方が違ってもおかしくない和理解するといいいんではないかと思ったんですけれども。

肝臓に行ってしまうえば、多分ほとんどがアセトアルデヒドか、その先まで行ってしまうと思うので、そうすると、血中にはそういった形になるわけですから、であればアセトアルデヒドの毒性とほとんど変わらない毒性が出ていいわけなんですけれども、実際にはそうじ

やないわけで。

○木下課長補佐 血中でもう既に4分の1とか、12分の1がアセトアルデヒドに変わっているんです。その後がわからないんですけども、想像はつきますか。

○出川専門委員 わからないです。

○鈴木座長 どうしようかね。

○出川専門委員 これは、要求するわけではないですけども、単純に、例えば脊髄にアセトアルデヒドをぼんと打ったときに、どういうことが起きるかとか、実験的には、そういうことをやれば、今、言った仮説みたいのが証明できるんじゃないかと思えますけれども、でもそれを要求するのはどうかと思えますけれども、実際に何かそういうことが起きているんじゃないかと思うんです。

○鈴木座長 恐らくね。最終的に薬物がどういう形で生体影響を引き起こすかというところについては、出川先生の説明は非常にリーズナブルな話だと思って聞いていたんですけども、確かに実験をお願いして、アセトアルデヒドとはちょっと違うという話をして、そのことから更にここの委員会で納得できるような考察をしろという、結構難しい話になるかもしれませんね。

とりあえず、神経毒性があるのは、いろんな意味で確かなようだから、それで閾値との関係が、どのようなものがどういう形になってという話で、もう一度総合的に考察をしてほしいと、わかりやすく話してくださいという話をするのはいいと思うんですけども、そうすると、確かに事務局が言うように、2-②のような表が出てきて、これは何なのという話になる。

○木下課長補佐 今日の議事録を見ていただいてから返事をいただくことになると思います。

○鈴木座長 そういう意味で、意味合いをよく考えた上で、総合的な。

○小澤専門委員 今の申請者から上がってきた表ということで、一番重要なこちらからの質問事項である2に関するこのわけです。

これを一つひとつ項目ごとに見て、例えば資料の1番の下のラットで振せんが起きているのが、200mg/kg/dayであると。各項目ごとに整理をし直して、そこから今までのアベイラブルなNOAELと比較して、総合的にADIを考察したときに、どんな値が出るのかということの一回やってみたらいいんじゃないでしょうか。もうこれ以上メカニズムを求めるとか、そういうことはほとんど不可能と考えられますので、もう少しプラクティカルなことを考えた方が。

○鈴木座長 今のこの場所で。

○小澤専門委員 いえいえ、やってみたらどうかと。それでeメール会議のような形になりますけれども、あるいは次回にしてもいいのかもしれませんが、それはお任せしますけれども、そういう形にしたらいかがでしょうか。勿論、議事録を回すときに、一緒に回していただければいいんじゃないかと思えますけれども。

○鈴木座長 今のようなことはできますか。

○木下課長補佐 準備させていただきます。

○鈴木座長 では、今の小澤先生の話のところ、とりあえず決着をつけたいと思うんですが、一応回答のところの話は、とりあえず、全部今のでざらっと見るぐらいは見た、見落としのところがなければいいと思いますが、見たことになりますかね。

○石井専門委員 これを見ると、24時間以内にガスとして出ていますね。代謝も早いですね。

○鈴木座長 とりあえず、今のやり残しが無いようであれば、17ページのところで、高木先生、90日間の亜急性神経毒性のところ「外部からの刺激に過敏に反応する作用をこの剤が有していると考え、驚愕反応の増加は毒性学的に重要でないとは結論出来ないのではないのでしょうか」と、これは確かにそのとおりだと思うので、それらは既にそうなっているんじゃないかな。

そうすると全部やりましたかね。やってあれば、今の小澤先生の話にのっかって、それでプラクティカルにどの辺りにADIが設定されそうであるという話のことで、この場合、小澤先生、申請者には何か要求するんですか。

○木下課長補佐 その表を見て、ここが足りないということを検討いただければいかがでしょうか。

○小澤専門委員 私はそう思います。

○鈴木座長 わかりました。では、そういうことにさせていただきます。細かいことについては、事務局と座長の方で相談して、また皆さんのところに連絡を差し上げます。よろしくお願いたします。

○高木専門委員 済みません、1つだけウェブ上で見たんですけども、オーストラリアでこの剤のADIを設定していて、0.0005か0.005か、かなり低い値を設定しているようなんですけれども、それはADI値しなくて、どのデータを基に設定したか、そういった情報とかが、もし入手できればと思います。

○木下課長補佐 私もそれは発見しまして、設定年を調べたんです。その年度から考えると慢性毒性試験はやられていないんです。その時代であれば、亜急性に大きなSFをかけてやるということが想像されるということと、評価書的なものが公表されていないというか、見つけられていないというのが今の現状です。

○鈴木座長 恐らくそれは、もしデータが出てくれば別ですが、全体から考えると、事務局の説明が割と合理的なんではないかと思います。

そういうことで、一応、この剤を今日審議したという形にさせていただきますけれども、事務局の方からその他についてはございますか。

○木下課長補佐 では、今回は、3週後の9月21日水曜日、14時からよろしくお願いたします。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。ボリュームが大量だったのと、内容が難し

かったのがあったとは思いますが、大変時間を取ってしまいました。
どうもありがとうございました。これで終わります。