

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 総合評価第一部会 第7回会合議事録

1. 日時 平成18年12月6日(水) 15:05～18:09

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(ジノテフラン及びヨウ化メチル)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、上路専門委員、小林専門委員、高木専門委員、林専門委員

(他部会からの出席委員)

吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

本間委員、見上委員

(事務局)

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

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 ジノテフラン安全性評価資料(非公表)

資料3 ヨウ化メチル安全性評価資料(非公表)

6. 議事内容

○都築課長補佐 それでは、先生方がそろわれたようですので、ただいまから第7回「農薬専門調査会総合評価第一部会」を開催いたします。

本日は、5名の専門委員に御出席いただいております。また、幹事会から吉田専門委員にも御出席をいただいております。

また、親委員会から見上委員長代理、本間委員に御出席をいただいております。

更に関係省庁からオブザーバーとして厚生労働省、農林水産省、環境省の担当の方も出

席しておりますので、あらかじめ御報告申し上げます。

○鈴木座長 それでは、本日の議事を始めたいと思います。

本日の議題はジノテフラン及びヨウ化メチルです。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしく願いいたします。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○都築課長補佐 お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料 1 として「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料 2 として「ジノテフラン安全性評価資料（非公表）」。

資料 3 として「ヨウ化メチル安全性評価資料（非公表）」を配付させていただいております。

○鈴木座長 よろしゅうございますね。それでは審議に入ります。

本日は、吉田専門委員が出席されております。吉田専門委員におかれても審議に直接御参加いただいて、御専門の立場から御意見をいただきたいと思ひます。

まず、農薬ジノテフラン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きたいと思ひます。

○都築課長補佐 ジノテフランにつきましては、一度当調査会で御審議をいただいております、平成 17 年 6 月 16 日に食品安全委員会より厚生労働大臣あて食品健康影響評価結果を通知しております。

その後、農薬取締法に基づく適用拡大申請がなされまして、平成 18 年 9 月 4 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。

適用申請されている作物は、チンゲンサイ、ホウレンソウ、アズキ等でございます。

予備の生データで必要なファイルがございましたら、お申し付けくださいませ。

また、評価資料につきましては、事前に先生方にお送りしております、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。

○鈴木座長 それではジノテフランの審議を始めたいと思ひます。

適用拡大に当たって、提出された資料が作物残留に関するものなんですけれども、植物代謝の関係の委員の方から、ごく簡単に御説明いただきたいと思ひます。もう一つ審議しなければなりませんので、なるべく迅速に議事を運営したいと思ひますので、よろしく願いいたします。

○上路専門委員 植物代謝というよりも残留試験が加わったということです。代謝試験は、以前のもと同じだったと思ひますけれどもね。

○鈴木座長 そうです。

○上路専門委員 作物残留試験でプラスされた作物が 29 ページの上の方に、カブ、チンゲンサイ、シュンギク、ニンジン、ホウレンソウ、サヤエドウ、アズキ、こういうものが加わりました。第 1 回目に提出された作物種の方が非常に残留量が高いものが多くて、今回提出された作物の中での残留量はそれほど大きくないということで、作物の残留性から

新たに注目すべきものというものはないと思います。

○鈴木座長 小林先生、何か追加はございますか。

○小林専門委員 私も同じです。

○鈴木座長 今の話は、抄録として 51 ページ以降のところですか。

○上路専門委員 29 ページのところに説明があるのと、あと、55 ページの 2003 年、2004 年、ここら辺が新しく加わったものです。

その中で、ちょっとお茶のところが高いという傾向はあるんですけども、既にブドウとかオウトウ、今までの中にもそれよりも高い濃度のものがありますので、残留データとしてはそれほど問題になる高い値ではないと判断しました。

○鈴木座長 多分、56 ページの荒茶の上の方のデータのところで言っておられるんだと思うんですが、これは前のときの審査の中で、どうしてこういう話になったのというのがメーカーの方から回答が出てきていて、たまたまの話、まいてから割と短い間にとか、何か状況があったので、そういうデータになっただけで、やり直しをしたところ、そんなに高くはなくて、0.42 という話のところ、19.7 という話とは違うというデータの説明があったように記憶しております。大体 2004 年とか 2003 年辺りのデータが新しいデータだということですね。

○上路専門委員 そういうふうに判断しました。

○鈴木座長 そのほかのところ、例えば植物土壌に関しての修文がされていたりするので、ちょっと確認しますが、まず、最初 12 ページに上路先生から DN のニトロイミノ基の話がわからないのでということだったんですが、どうぞ。

○小林専門委員 これは親の方だと思うんです。ですから、DN だったらイミノ基だと思います。上路先生の方では DN の削除となっていますので、とにかく親からということをも明記してあげればいいと思います。

○鈴木座長 これで、消えた場合に読み間違いはなくて、今の親化合物からのという話が読めるものであれば、これでよろしいということですね。

○小林専門委員 そうです。

○上路専門委員 水稻におけるジノテフランの主要代謝物ということで、ジノテフランから全部出発しています。DN から UF の生成になると、ニトロイミノ基の加水分解ではないので、これはあくまでもジノテフランのニトロイミノ基の加水分解で UF の生成という意味ですので、この DN を外せば問題ないと思います。

○鈴木座長 わかりました。それは直っているということです。

それから、ナスのところの 12~13 のところでアンダーラインが引いてあるところがあるんですが、この辺も正確に直していただいたということで、例えば果実のところを可食部という話にしています。

○上路専門委員 作物のところを全部通しまして、例えば今回問題だったのは、代謝物の

中にその他というのが入っているんです。その他というのが2つとか3つの代謝物を足してあってその他になっており、これは代謝物単体というふうに思えなかったので、それは全部外してほしいということで、その指示をしました。

それ以外のところは、表現上きちんと書いた方がいいというもので直したということです。間違いがあったということの修正です。すべて植物の最後のところの18ページの15番までは特に問題はないと思います。

○鈴木座長 わかりました。それで正確になったということですね。

そうすると、18ページに移っていただいて、代謝マップの修正ですね。

○上路専門委員 農薬抄録のところの628ページにマップの一覧表があるんです。そのところにMNGからNGという方向が書いてあるんですけども、そのところがMNGからNGのところはSしか入っていません。キュウリのところのMNGからNGに行くという代謝経路があるので、SにPを加えてほしいということをお願いしたいと思います。

○鈴木座長 これも事務局でメーカーと対応する形で特に問題ないですね。

あと、土壌のところについても「3. 土壌中運命試験」の「(1) 好氣的土壌中運命試験」の2パラ目「堆肥土及び軽堆肥土の抽出部において」というところと数値が直っていません。これもいずれも正確にされたということで問題ないと思うんですが、どうぞ。

○上路専門委員 土壌のところはすべてそうだと思うんですけども、文章の重なりがあったり、ちょっと不正確だという意味で直しを入れさせていただいたということです。

それと、これが私自身もきちんと整理していないんですけども、20ページのところ、例えば分解物というのか、代謝物というのかというところが微妙で、前のときにも検討がありました。土壌中での、いわゆる生物的なものが絡んでいるので、代謝物という表現にした方がいいのではないかというのが前からあったと思うんです。

そういう意味で、20ページの(4)(5)(6)のDN、UF、MNGの分解物という言葉は外したということになります。

それと、21ページ、22ページ、23ページのところまでは、先ほどから言っているように、きちんと正確に表現しましょうということで直しを入れたということです。

○鈴木座長 分解物なのか、代謝物なのかというのは土壌ではいつも問題になるんですが、まだしばらくケース・バイ・ケースで考えるしかないみたいですね。

○上路専門委員 そうですね。私は、昔から植物は代謝でいくんですけども、土壌とか光みたいのは分解とずっと言っていたんです。そういうこともあるのでね。

○鈴木座長 光のところは分解でほとんど問題ないでしょう。土壌も確かに微生物が絡むとどちらとも言い難いところが出てくるので、しばらくケース・バイ・ケースで判断していただいて、今回は分解物という修飾語を取ってしましましょうということで、そうすれば問題ないということです。

19ページのところに小林先生が絡んでいる、あるいは上路先生の修文が絡んでいる。

○小林専門委員 そうですね。一応「全試験土壌において、抽出部の」ということで経時

的に減少して、それから抽出残渣中の放射能が増加したということは明記した方がよろしいのではないかと思ったので、挿入させていただきました。

○鈴木座長 この枠の中のお話は。

○小林専門委員 枠の中というか、線が引いてあるところを私は入れてもらいました。

○鈴木座長 わかりました。そうすると、線の引いてあるところの関連が上路先生の修文になるのかな。

○上路専門委員 ほとんど同じ場所を指摘しているんです。どういう形になるか、どちらがいいのか後から検討します。

○鈴木座長 そうですね。では、特に問題ではないようなので、両方でちょっと調整していただきたいと思います。

それでほとんど全部終わったんでしょうかね。23 ページに若干あるんだけど、これも基本的には同じと考えていいんですね。

○上路専門委員 はい。

○鈴木座長 そうしますと、28 ページに小林先生の方から代謝マップ上、BCEN から DC-CO に至る矢印がないという指摘があるので、これも事務局から伝えていただいて、修正してもらおう。それでよろしゅうございますね。

そうすると、もう既に 1 回審査をして ADI を決めてあるんですけれども、実は、本日お休みになっている委員の方から 35 ページでしたか。

○都築課長補佐 いや、37 ページです。

○鈴木座長 37 ページのところ表がございまして「表 21 甲状腺 C 細胞腺腫及び癌発生率ということで、雌のデータを御覧になっていただきますと、60、200、2000ppm で、対照が 27 に対して、それぞれ 38、45、43 と有意差をもって増えている。

ただし、20,000 では 22 と対照群と差がなくなっている、そういうデータがあるんですが、ここのところは有意差があるので、60ppm のところを有害作用として採用すべきであるという意見が寄せられております。

ここのところは、前の議事録のところをちょっと調べてみますと、C 細胞腺腫と C 細胞がんの所見について併せて見た場合に、有意差もないし、前がん状態と考えられるような C 細胞過形成というのも増えているようには見えないので、これら C 細胞腺腫については自然発生というふうに考えてよいのではないかという趣旨の発言があったんですけれども、それはよく見ると、雄についての話。雌についての話についてはどうだったんだろうかというので、今、そのときの話は、吉田先生が発言されたのかな。

○都築課長補佐 そうです。

○鈴木座長 雌のところの C 細胞過形成のデータを、はっきりはしないんですけれども、そのときの審査では、問題なしとして評価したんです。その辺をもう一度確認して、これは問題ない話ですよということであれば、前の ADI がそのまま使えるんだと思うんですけれども、何かうまい説明がございませうか。

○吉田専門委員 では、申し上げます。まず、雄の 20,000ppm の C 細胞腺腫が増えていることは投与の影響でいいんだろうと思います。

雌ですが、まず、雌の C 細胞腺腫だけを表 21 で御覧いただきますと、コントロールと最高用量群はほぼ同じ頻度で、むしろ 2000 は 5 と減っております。

それに引き換え、C 細胞過形成を見ますと、一見 2000ppm まで増えているようには見えませんが、例えば C 細胞過形成が増えている 2000ppm を見ますと、つまり過形成というのは、前腫瘍状態だとすると、上の用量で、恐らく上がっていないと、これはどうも整合性が取れないにもかかわらず、2000ppm では腺腫自体が下がっている。ということからしますと、2000ppm の有意差については、投与の影響と取ることは難しいだろうと。むしろ、腫瘍の発生が遅くなっているというようにも取れるような変化ですから、これについては投与による影響としなくてもよろしいかと思えます

そういったしますと、200 及び 60 というのは、用量相関性のないことになりますので、私といたしましては、これらの過形成の変化につきまして、投与によるものというようには判断しなくてもいいのかと思えます。また、全病変数を合計したとしても、恐らく有意差は付いてこないものと思われます。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。若干議論をした方がいいか、あるいはほかに追加する方がいいかと思っているんですが、基本的には用量反応相関性がこのデータでは見られないじゃないかと、だから、あえて C 細胞過形成を有害な作用だと取る必要はないという話だったと思えます。

そのほかにも、もし、これがこの剤によって引き起こされるのだとすれば、恐らくは種を超えて同じような臓器がターゲットになる可能性もあるんですが、その辺のところははっきりしないということ。

それから、遺伝毒性試験ではどうだったんですか。40 ページ、41 ページ、42 ページのところ、それから 43 ページのところ、代謝物原体混在物の方に一部陽性の成績があるんですけども、これは原体でやった試験では見つかりませんから、その意味では、混在物の話のところの陽性というのは、無視できるようなものだろう。

あるいは染色体異常試験の問題などについて見ると、それを反映するはずの *in vivo* の試験、小核試験では陰性だということからすると、特に発がんの問題について神経質になる必要もなさそうだね。

林先生、何か御追加があればお願いします。

○林専門委員 今、座長がおっしゃったとおりだと思います。混在物でジクロロメタンなんかは、1000~50,000µg/プレート、今の限界用量を 10 倍超えているような試験なので、これもそれほど気にすることはないと思えます。

染色体異常の方も、今、おっしゃったように、小核試験で十分担保できていると思えます。

○鈴木座長 C 細胞の過形成だから、ちょっと様子は違うかと思うんですが、代謝絡みで

ということも考えにくいですね。

そうすると、過剰の心配をする必要はないだろう。従来どおりの話で、雌の C 細胞+過形成については、一見有意差が付いているけれども、そう心配はないだろう。

あと、あえて言うとなれば、対照群で雄も雌もともに、約 30%、27%、28%というような自然発生があるわけだから、この辺のところも確率的な問題を考えると、十分に半分ぐらいは出ることだってあり得るよということを見ると、これは特に再度考え直して、毒性だとする必要はないと結論してよさそうに思うんですが、よろしゅうございますか。

高木先生、いいですか。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 では、そういうことにさせていただきます。どうもありがとうございました。

○都築課長補佐 すみません、35 ページのところ、同じく津田洋幸先生から御指摘いただいております。

これは、23 行目のところ、640ppm と書いているんですが、これは 3200ppm の誤りでございます。事務局のミスでございます。

○鈴木座長 640 で影響が見られてしまったら、NOAEL がこうはなりませんね。実際にデータから見て 3200ppm のところで体重増加抑制が認められたということで、これは特に問題はございません。

そうすると、追加されたのが、植物関係の作残の話で、今、若干議論をして甲状腺の C 細胞腺腫についての問題もクリアーできたので、従来どおりの話のことで、ADI をここの場所で承認していただきたいと思えます。

慢性毒性試験、イヌの 1 年間の 22mg/kg 体重/日というのが一番低い NOAEL なんですが、これを根拠にして、安全係数 100 で、ADI は 0.22mg/kg 体重/日と設定したいと思えます。よろしゅうございますね。

どうもありがとうございました。

それでは、引き続いてヨウ化メチルの件に移りたいと思えます。

事務局の方から経緯等を含めて御説明をいただきたいと思えます。

○都築課長補佐 ヨウ化メチルにつきましては、農薬取締法に基づく適用拡大申請がされております。従来、非食用での適用があったんですけれども、今回、初めて食用作物への適用拡大申請がされたものです。

平成 18 年 5 月 23 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がされております。適用申請されている作物はトマト、メロン、クリです。今回が初回の審議となります。

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

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

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

ファイルがございましたら、お申し付けください。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。それでは、各委員から御説明をしていただくということになるんですが、なるべく手短にという話なんですけれども、動物代謝から始めると平塚先生なんですけれども、平塚先生は今日お休みなので、とりあえず、代わって私の方からもお話ししようかと思っております。うまく説明できるかどうかわからないんですけれども、最初に参考情報というような話で、ヨウ素の1日必要摂取量、日本の場合、1日1人当たり0.1ないし0.2mg、人の体重が50kgとすると、0.02ないし0.04mg/kgに相当しますということで、これは後ほど出てくるんですが、さまざまな変化のところ、ヨウ化メチルのところで、脱ヨード化されたヨードが特に甲状腺にたまるというところで、過剰量になっているという表現がございまして、その辺のところ、抄録には全然わけがわかるように書いていない。現実にはどのぐらいの必要摂取量なのかを調べてみると、この用量なので、この分と比較をすると、確かに実験で使われている用量というのは相当高い量になりますねというのを、まず、確認しておいていただきたいと思えます。

ちなみに、日本の場合、海が近くて、海水中の下のところにあるように、1リットル当たり0.6mgというヨウ素含有量がかなりいろんな形で陸に運ばれてくる。現実には、海水に住んでいるある種の微生物がヨウ素をメチル化して、ここで言っているヨウ化メチルといったようなものが生じて、それが陸に移動するということが結構な量であるんだという話になっております。

そのほかに、食物としてコンブなど、それで見ただくとわかるんですが、何千倍かになるんですけれども、1.2mgから1.9mg/gにヨウ素を濃縮しているというようなことがあって、日本人の場合、恐らくヨードの欠乏症というのが比較的起きにくいという状況なんだろう。

だから、ヨードの過剰ということについても問題が生ずるので、気を付けるとすれば、過剰症の問題は気を付けなければならないと、こういうような話になっているようで、これと併せて見ていただくと、わかりやすいかなと思います。

動物の代謝のところなんですけれども、6ページにあるように、まず、ヨードメタンなんですけれども、 $^{14}\text{C}$ でメチル基の部分を標識して追跡しています。これがなかなかわかりにくかったんですが、どこにも書いていないんですけれども、このヨウ化メチルは、恐らく経口的に摂取した場合、胃の中で塩酸酸性下で加水分解されてメタノールとHIになる。HIだと直ちにイオン化して、 $\text{H}^+$ と $\text{I}^-$ になって、 $\text{I}^-$ は胃液からどっと吸収される。こういう形の変化なんだろうと思うんですが、その話が実はどこにも書いていないんですね。

一応、平塚先生にもこういうことがあるんじゃないですかといったら、まさしくそのとおりで、そういう経路を考えないといけないし、それが追いかけていないからわかりにくいねという話になっておりましたので、その部分を一応、念頭に置いていただきたいと思えます。

それで、とりあえず $^{14}\text{C}$ ラベルされたヨウ化メチルを1.5ないし24mg/kgで単回投与、

経口投与する。もしくは 25ppm、233ppm で単回吸入暴露するという事で、さまざまな指標が調べられております。

それによりますと、 $T_{max}$  が経口投与の場合 4 時間、吸入暴露の場合 2 時間、そのときの最高用量は低濃度の方で 1.03、高濃度で 1.6、吸入暴露の場合、8.54 で高濃度 61.9 $\mu\text{g equiv./g}$  というような濃度になっております。

$T_{1/2}$  はどちらも非常に早い。第 2 相の方の  $T_{1/2}$  が 121 時間ぐらい。最初のところは 6 時間ぐらいで非常に早いという形になっております。吸入であっても、経口であっても、その辺のところは変わらないという話になっております。

それから、排泄試験が雄ラットで行われておりまして、基本的に同じ条件でやりますと、尿中、糞中の話に 30%~40%、20%~40% というような形で排泄されていますという話になります。

表 3 のところに、回収量、その他というのがありまして、端的に言うと、物すごく早く炭酸ガスになってしまうという話です。ですから、ヨウ化メチルのメチル基のところというのは、恐らく最初はメタノールになるんでしょうけれども、その後で、あっという間に代謝されて、多くは炭酸ガスになって肺から出てしまいますという話のようです。

ただ、平塚先生の御心配というか、そういうところでは、脱ヨードされる話で、相方のメチル基の話が、もし高分子化合物のところをメチル化するというようなことが起こると結構厄介だねという話が、心配ごととしてあるということをおっしゃられました。

実際は、ここの排泄のところは、2 回試験がやられていまして、最初のところで、炭酸ガスのところが十分に捕集されていなかったような部分があるので、その辺りを捕集法を改善しまして、表 5 にあるような形のデータが得られております。

それによると、50 ないし 60% の炭酸ガスというのが捕集されていますから、大多数は炭酸ガスまで行ってしまうということになります。

体内分布について、同じように、経口と吸入の 2 つの形でやられておりまして、表 6 にあるように、胃腸管とか肝臓、甲状腺のところの一部放射能が検出されていまして、これはちょっとわかりにくいんですけども、最終的にはどうも血中とほぼ同じような動態を取るようだという表現がございます。ですから、腸管で吸収されて、既に吸収された段階で壊れているんですけども、吸収されて、それが肝臓を経るもの経ないものを含めて全身の臓器に分布して、だから血中濃度を反映している。それで、その後の減衰の部分も血中の減衰とほぼ平行に消えていきますということで、何か特に蓄積があるというような話が  $^{14}\text{C}$  ラベル体の話についてはないよと読んでよさそうなんですけれども、平塚先生から副腎とか心臓などで比較的高い値で放射能が検出されているのが雌で見られるんですけども、雄にはそういう問題がない。性差がある理由について考察してほしいというコメントが出されております。

代謝のところですけども、これは尿中の代謝物の分析結果というのが表 7 に示されておりまして、いずれもグルタチオン絡みの話になるのでしょうか。HPLC もしくは LC/MS

MSでN-（メチルチオアセチル）グリシン、あるいはS-メチルグルタチオンといったものと確認されております。

ほかに確認されているものとして、メチルチオ酢酸、S-メチルシステイン、そのほかメチルメルカプトツール酸などが確認されております。

この問題は、やはりヨウ化メチルのところでのメチルがそれなりに反応するという形、つまりメチル化剤であるという認識がされておまして、したがってグルタチオンとの反応というのは、当然のことであるというふうに言っております。

その話は投与量その他の話のところ、一応表7として尿中の代謝物の話がどのぐらいのTARの割合かというのが示されていると思います。

平塚先生からは、抄録の217ページのメチルメルカプトツール酸のところについて修正をしてほしいという話が来ておまして、Fのところの構造が違うといっているんですかね。それと分子量が違うので、直せという話のようです。

薬物動態の話は、血漿細胞成分中のヨウ化メチル相当物の濃度は、経口投与ではともに投与後最初の4～6時間で増加し、その後、減少した。吸入暴露の場合、最初の2時間は比較的一定で、その後減少した。

血漿、血球成分中ヨウ化メチル相当物の濃度は、投与量に比例する傾向があった。初期段階の半減期が4.3～16.2時間ないし、2.3～5.7時間の範囲で、後ろの方の投与終了段階の半減期は43ないし56ないし199ないし26時間の範囲であったということで、血球中の半減期が血漿中の半減期よりも長かったというデータになっています。

このことについて、グルタチオンペルオキシダーゼの関与について、あるいはチオール酵素の関係について考察をしてほしいという話が平塚先生よりコメントとして出されております。

次の雌ラットの排泄、これも雄ラットの方とそう変わらなくて、要は炭酸ガスになってしまうということで問題はないかと思っております。

(7)の体内分布のところですが、これも雄の場合とそう大差はありません。

13ページの(8)、雌ラットの代謝ですけれども、これは雄の場合と少し違っている話になるのかな。尿中に何らかの妨害成分があったので、2つ大きなピークが検出されたんですけども、代謝物が同定できなかったというんですけれども、一応、雄の場合と同じような代謝物です。グルタチオン系のもの、そのほかチオールとの関係での代謝物等が見つかってきています。

平塚先生からは、雄の代謝物の定量値がちゃんと記載されているのに、雌ではそれがなぜできなかったのか。妨害物が尿中の成分にあったというんですけども、何で前処置をするなどしてデータをきちんとしなかったのか、その理由を述べよという問題が出されてきております。

尿中代謝物については、特に雄の場合と変化がない。全体としてはこういうことなんですけれども、問題は甲状腺の話とか、そういうようなところになるのかなというふうには

思っております。

このデータからすると、消化管から吸収されたヨウ化メチルそのものは、血液を介してありとあらゆる臓器に分布して、それで血中から消えていく。泌尿中、糞中に出ていくんだけど、大部分が炭酸ガスになって出ていきますという話のところ、ヨウ化メチルとして蓄積してしまうようなところはありません。

それから、書いていないんですが、ヨウ素自体は先ほど言ったような形で腸管でヨウ素イオンになったとすると、やはり血中に入って、これ自体は甲状腺に蓄積されるんだと理解されます。ただ、そのデータがないんです。常識ということのかなとは思いますが、一応そういうことを考えますと、ここで言っている残留放射濃度というのは、<sup>14</sup>Cラベルされたものについての症状を言っているというふうに理解してもらおうと、甲状腺に関しては、問題になってくるのは、ヨウ素の過剰状態だというふうに理解してよい。つまり、メーカーの側がそう主張しているんですが、そういうふうに読んでよさそうだなと思っております。

平塚先生も言っておられたんですが、臭化メチルの代替物としてヨウ化メチルが考えられていてというところで、やはりメチル化剤としての問題が非常に気になる。だから、先生が言われているようなところはきちんと聞いておいてほしいというお話でしたね。

実際は、後ほどまた議論になると思うんですが、メチル化作用があるとなれば、当然変異原作用が出てくると思うんですが、提出された資料の中では、それを強く示唆するようなデータはないので、これはまたどういうふうに考えますかという問題が生ずると思います。

ちょっと長めになってしまいましたけれども、御質問、その他ございましたら、どうぞ。  
○高木専門委員 先ほど先生のお話で、ヨウ化水素に分解されていくということでしたけれども、インハレーション試験の場合の分解経路はどのように考えたらいいのでしょうか。  
○鈴木座長 インハレーションの場合は、恐らく直接血液中に入るので、分解のところはどうなるかというのは、ちょっとよくわからないんですが、恐らく1つは液体の中に入ると、そのことによって、特に極端な酸性の条件下でなくても、加水分解が起こるはずだというふうには思っています。

あるいは、血中から逆に消化管に分泌されて、それがまたというようなこともあるでしょうから、その辺がはっきりしませんね。血中でピークをつくるどころ等々を、これは勿論ヨウ化メチルそのものなんですが、見ていると、非常にインハレーションの場合は当たり前なんですが、非常に早い2時間ぐらいという話になっていますから、そういう状況下で考えるしかないんだろう。よくはわかりません。

トータルで見ると、炭酸ガスになるところの時間は相当早いので、インハレーションであれ、経口投与であれ、壊れていくところはよく似ているなというふうには思います。

よろしいですか。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 それでは、植物の方に移らせていただきます。

どうぞ。

○小林専門委員 植物代謝に関しましては、トマトとイチゴの試料につきまして、<sup>14</sup>C ラベルの位置は同じで、ヨウ化メチルを土壌くん蒸しまして実施しております。まず、トマトの方ですけれども、ヨウ化メチルを有効成分量で 500kg/ha の用量で土壌に処理しまして、一定期間経った土壌にトマトの苗を移植しまして、果実が完熟するまで温室内で栽培しております。

サンプリングは、処理土壌への移植後、2 週間と 4 週間、それは 14 ページを御覧いただきますと、まず試料というところで、移植後 2 週間、4 週間。それから次の 1 回目収穫というのは、約 50%に成熟した果実を取っております。2 回目は最終収穫で、これは 1 回目収穫から、更に 7 日経った、計 4 回をサンプリングしております。

分析試料については、移植のところは茎葉部と根部、1 回目収穫は成熟果実です。それを果汁と搾りかすに分けております。2 回目の方は茎葉部と根部と成熟果実、同様に果汁と搾りかすに分けて調べておりまして、表 14 を御覧いただきますと、おわかりのように、親化合物はすべて検出限界以下です。LOD 以下となっております。

全試験期間を通じまして抽出性の放射能は、茎葉部の方に関しましては、約 52~59%T RR 検出されておりました、根部では約 58.9~62%の残留放射能があります。

次のページのところの表 15 を見ていただきますと、成熟トマトの果汁の方は、0.08 mg/kg というのが残留放射能としては 41.3%に相当します。2 回目の方は 43.5%なんですけれども、そのうちの中性画分に 61.3%が検出されております。mg/kg としますと、0.05mg/kg とそれぞれ検出されているということです。

あと、陰イオン性のもの、これはクエン酸とか、酒石酸に揮発性のものが入り込んでいるということです。

陽イオン性のところで、これは塩基性化合物なんですけれども、これはちょっと何だかわからないので、コメントさせていただいております。塩基性の化合物、具体例は出ておりませんでした。それが 15.2%、<sup>14</sup>C として検出されております。

中性成分の糖類を酸分解して単糖類にして、それを更に過ヨウ素酸ナトリウムで分解し、ホルムアルデヒドのジメトン付加物を MS で同定しております、ですからホルムアルデヒドが検出されたということになります。

もう一つの方は、果汁の方ではなくて搾りかすの方です。表 16 のところなんですけれども、そこではセルロース、ヘミセルロース、ペクチン等の成分が 13.2%で、タンパクが 23.3%検出されています。いずれも mg/kg にすると、非常に少ない量なんですけれども、検出されております。

ですから、これで見ますと、搾りかすの方は非常に小さな分子になったものがタンパクとかセルロース、ヘミセルロース等に入り込んでいるということになります。以上がトマトのところなんです。

次にイチゴの方に行きまして、イチゴも同様な方法でやっておりますけれども、処理用量はトマトが500kg a.i./haだったのが300 kg a.i./haになっているところが違うだけで、後の実験系は同じです。採取も表 18 を御覧いただきますと、移植後 4 週間、8 週間、それから 1 回の収穫のところと、成熟果実ということで、最終収穫の計 4 回サンプリングしております、これもトマトと同様に親化合物は検出限界以下でした。

成熟果実に認められた値は、土壌の処理量の 0.0001% 程度で非常に微々たるものでした。

それから茎葉部の方ということで、次のページ、これは抄録の 235 ページですけれども、茎葉部の方で、約 33~38%、mg/kg にしますと、0.28~0.46mg/kg が茎葉部に検出されて、根部の方には 0.17~0.33mg/kg 検出されております。

成熟の果実の抽出性の画分のところには、それよりも 10 分の 1 ぐらい低い値で検出されております。

19 ページのところですけれども、1 回目、2 回目ともに極性の方の画分では約 0.04~0.03mg/kg 検出されております。

表 19 の項目のタイトルに関しては上路専門委員からの修正文の方に直してください。私の方は省いてください。

すなわち、1 回目は、1 回目収穫成熟果実の方がいいと思います。2 回目は、最終収穫成熟果実としてください。

極性画分のうち中性成分が 82.3% あります。中性成分を中心に話しますと、中性成分のところは、やはり先ほどのトマトと同様な方法で分解しますと、ホルムアルデヒドが出ております。ですから、傾向としましては同じような傾向をたどっているということです。

次のところに行きまして「3. 土壌中運命試験」についてですけれども、これは好氣的土壌中運命試験と、それから土壌吸着性について実施しております。

土壌は、米国の砂壤土を用いておりまして、31.7mg/kg を乾土当たり添加しておりまして、大体 20°C± のところでの暗条件下で 288 日間インキュベートしております。その間を経時的にサンプリングして定量して、調べています。これは表がないので説明します。

これは、抽出性のヨウ化メチルと土壌残留物、それから揮発性のヨウ化メチル、炭酸ガス、未知の揮発性画分に分画しておりまして、抽出性のヨウ化メチルは経過日数とともに減ってきておりまして、揮発性のヨウ化メチルが 7 日後で、96.5% に増加しております。

ヨウ化メチルの消失分解というのは、一相性の回帰曲線を示しまして、DT<sub>50</sub> は 2 時間、DT<sub>90</sub> は 6.8 時間と算出されております。

この揮発性ヨウ化メチルが最大で 96.5% 検出したことで、土壌の主たる代謝は揮発ということになります。

そのほかに、炭酸ガスとか、土壌中残留物と反応したものが検出されております、土壌中残留物として反応したものが 1.2 % 程度出ております。

それから、土壌吸着性試験ですけれども、これは 5 種類の海外土壌を用いまして実施しております、土壌吸着係数は 0.4 ~ 1.2 、それから有機炭素含有量に補正した吸着係数

としまして、 $K_{oc}$  ですけども 14~61、フロイントリッヒの吸着係数としましては 0.4 ~1.1 になっております。これはヨウ化メチルが揮発性が高いために、土壌には吸着しないだろうということです。

次に水中運命試験につきましては、加水分解試験と水中光分解試験、それから自然水中での運命試験と嫌気的水中運命試験が実施されております。

まず、加水分解試験ですけども、これは抄録の方では 242 ページからになりますけれども、バッファーですけども、pH4 は酢酸、pH7 トリス、それから pH9.0 のホウ酸です。各緩衝液に 21.7~23.1mg/L になるように、ヨウ化メチルを加えまして、温度は 2 種類で行っております、50℃と 25℃です。7 日間と 30 日間インキュベートしております、結果としまして、50℃での半減期は pH4 で 3.3、pH7 で 2.3、pH9 で 3.0。25℃の方はそれよりも大分長くなっております。pH4 では 104.7、pH7 で 93.9、pH9 で 108.8 となっております。

この場合の加水分解での主分解物はメタノールです。勿論、いずれもメタノールは 50℃の方が検出量が多いです。

水中光分解試験の方は、抄録では 245 ページからですけども、これは 15 日間行っております、pH の滅菌酢酸バッファーを使っております。主要光分解物はメタノールとホルムアルデヒドです。ホルムアルデヒドの方が多く出ておまして、約 36.5% TAR です。それから、メタノールの方はその半分の約 18.7% が 15 日後に検出されております。ちなみに、そのときのヨウ化メチルの残存は 44.9% でした。

水中光分解では、まず最初にヨウ化メチルが加水分解を受けメタノールになり、それから酸化されてホルムアルデヒドになるという代謝経路が考えられております。

次に、自然水中での運命ですけども、これは自然水、池の水を使っております。10 $\mu$ g/mL になるように添加しております、19 日間照射しております。これはキセノンランプで行っております。

光分解のものは、これも緩衝液と同様にメタノール、次にホルムアルデヒドと分解されてきております。

この半減期ですけども、37.5 日です。太陽光換算しますと、東京 4 月~6 月の太陽光での換算にすると、125 日ということになります。

嫌気的水中光分解につきましては、これは米国の池ですけども、採取しました表層水と底質。この割合が 3 対 1 につくったものの試験系の中にヨウ化メチルを入れまして、20℃の暗条件下で行っております。

土壌は、乾土当たり 50g 使っております。大体 13mg/L を添加しております、分析しているのは、室内系のところと、揮発性のもの、トラップしたもの、あと残量を調べております。

試験系内のヨウ化メチルが減少してきますと、揮発性のヨウ化メチルが増加する。これは先ほどと同様の傾向なんですけれども、分解物でありますメタノールは、1.5 ~4.8 % T

AR 取れておりまして、揮発性内のトラップされたヨウ化メチルというのが3日後で、全体で336時間試験しているのですけれども、72時間後に、約49% TAR 出てきている。

3日後に検出されたんですけれども、それはその後、試験期間中、48~59%を維持しています。

あと、土壌に残留した放射能というのは、試験終了日までに10から7~8%を維持しているということです。

半減期ですけれども、それは40.1~41.8、約1.7日です。

それから、90日分解のところは、5.6~5.8日でした。主なものは揮発性のヨウ化メチルですけれども、そのほかに加水分解、ヨウ化メチルの方は好氣的土壌と同じように、底質等の影響を受けているんだと思いますけれども、主なものは揮発性のヨウ化メチル、あと水です。加水分解に由来するメタノールが検出されております。

次に、土壌残留試験ですけれども、これは火山灰土壌と風積土壌について行ってございまして、処理は容器内と圃場で行ってございます。

容器内の方は、乾土当たり500mg/kgを入れてございます。圃場の方は50kg ai/10aで行ってございます。

容器内の方の採取は0~21日間、圃場の方は0~13日(牛久)と宮崎の方が長くて、152日まで行ってございます。容器内での半減期は0.4~0.5日、圃場の方は3.4日でした。

実際に一番検出されたのは、圃場で3日後に1.93mg/kgでして、13日後になると、0.03ppmまで減ってございます。これは、抄録25ページの圃場試験の牛久土壌の結果です。

作物残留試験の方に行きまして、これは有効成分は作物はメロンとトマトとクリを行っているんですけれども、分析成分はヨウ化メチルと、先ほどから話題になっているヨウ素を測定してございます。

この分析法はヘキササン抽出で、あとは精製をかけてございまして、GC/ECDで定量してございます。分析対象は果実ということです。メロンとトマトに関してはすべてヨウ化メチルは0.01mg/kgの定量限界以下です。

ヨウ素の方は少し出ているんですけれども、最高でトマトの5.8 mg/kgぐらいということです。

今のは22ページです。クリの方が抄録の23ページですけれども、ヨウ化メチルはクリの0.13mg/kgが最大なんです。それは、公的分析機関の岐阜の資料のところの0.13 mg/kgです。4時間くん蒸後にガス抜きして30分後に測定したものが0.13 mg/kg出てございます。その後、1日後、3日後、7日後と取っているんですけれども、0.04~0.05 mg/kgぐらいですか、そのぐらい残留してございます。ヨードに関しては、そこに書いてありますように、mg/kg としまして、150 mg/kg ぐらい出てございます。

以上です。

○鈴木座長 ありがとうございます。この場合は、動物代謝と植物代謝もしくは土壌代謝のところ、何か極端に違うようなことというのはありますか。

○小林専門委員 動物代謝は、ヨウ化メチルが反応試薬みたいに働いて、S-メチルグルタチオン等のメチル化体ができます。植物代謝においては、そういうことは起きていなくて、加水分解と、あとは光分解等が起きているということで、加水分解と酸化が起きています。

○鈴木座長 なるほど、その辺が違うだけだということですね。

○小林専門委員 はい。

○鈴木座長 ヨードは、どういうふうに読めばいいんですか。

○小林専門委員 登録のときに、どういうふうを取っているかわからないんですけども、一応、作物残留のときには、代謝物というか分解物というのは、測定しているのです。

○鈴木座長 ここに載っていますね。その濃度というのは、かなり問題にするべき濃度になってしまうんですか。

○小林専門委員 ちょっとそこは実際問題、ヨードというのは天然にもありますし、毒性でヨードだけで試験をやっていて、何か出ているというのがあったんですけども、ちょっとはつきりわかりません。いかがでしょうか。

○上路専門委員 臭化メチルの場合は、臭素として基準値をつくっているわけですね。確かにヨウ素というのは海水中にいっぱいあって基準値を高い値にしてやるのか。ヨウ化メチルで見た場合には、作物の残留を見ていても問題ない値です。だけれども、ヨウ素で見た場合には、残っているんです。

そうすると、ADIを決めるときにも、そここのところをどう整理するのか、ちょっと悩ましいなと思っております。

○小林専門委員 そうですね。例えばコントロールと比べると、コントロールというかブランクですね。これと比べると、やはり処理した方が多いという解釈になりますね。

○鈴木座長 そうなりますね。

○都築課長補佐 ヨウ化メチルの場合には、沸点がたしか40℃ぐらいで、常温でも若干残留するという可能性はあるんですが、臭化メチルの場合には、常温で気体ですので、残留しようがないということで、影響を調べるために臭素で分析をするということになっているんじゃないですか。

○鈴木座長 そういうことなんですかね。

○都築課長補佐 ちょっとわからないんですが、臭化メチルは臭素で確かに評価対象にしているんですが、ヨウ化メチルとは若干状況が違うんじゃないかなと思いました。

○鈴木座長 ちょっとにわかには議論が進まないし、難しいので、ちょっとペンディングにさせてもらって、後ほどまたヨードそのものについての話に戻るしかないかなと思ってはいるんです。

加水分解して、結構なヨウ素は残っているようには見えるんですけども、その意味合いがなかなかわからないというふうになるんですけども、上路先生、特にないですか。

○上路専門委員 特にありません。

○鈴木座長 今の話で、植物代謝、土壌残留、作残のところまでは、とりあえず説明して

いただいたということにしようと思いますが、ほかの委員の方、御質問等々はありますか。

それでは、毒性の関係に進めていきたいと思います。一般薬理試験なんですけれども、高木さんからですね。

○高木専門委員 一般薬理試験がマウス、イヌ、ラットを用いて実施されております。表23にありますように、中枢神経系に対しては、マウスを用いて試験がされております。経口投与後、100mg/kg 体重以上で自発運動の減少、よろめき歩行等が見られております。200mg/kg 体重では、死亡が見られております。

結果といたしまして、無作用量は 50mg/kg、作用量は 100mg/kg としております。

それから、消化器系に対してマウスを用いて試験がされておまして、これは 25mg/kg 体重以上で腸管輸送が抑制されております。

呼吸循環器系に対して、イヌを用いて試験が実施されておまして、30mg/kg 体重以上で呼吸数の増加、動脈血炭酸ガス分圧の減少が見られております。

それから、腎機能がラットを用いて実施されておまして、25mg/kg 体重以上の投与群で尿中 K<sup>+</sup>及び Cl<sup>-</sup>の増加が見られております。

以上です。

○鈴木座長 高濃度で、若干中枢神経作用なんかが見られるということで、特に問題ないですね。

急性毒性試験をお願いします。

○高木専門委員 急性毒性試験が経口、経皮、吸入の項目について実施されております。経口ラットでは LD<sub>50</sub>は雄で 79.8、雌で 132、ICR マウスで雄で 155、雌で 214mg/kg 体重ということで、症状としては、そこにありますように、多様な症状が見られております。

それから、経皮毒性試験がウサギを用いて実施されておまして、LD<sub>50</sub>は雌雄とも 2000mg/kg 体重以上ということです。

それから、吸入毒性試験が SD ラットを用いて実施されておまして、LD<sub>50</sub>は雄で 691、雌でも同じく 691mg/m<sup>3</sup>ということです。

症状といたしましては、呼吸異常、排便による汚染、それから吸入試験では、呼吸障害等が見られております。

○鈴木座長 経口の LD<sub>50</sub>からすると、これは劇物に相当するわけですね。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 それから、経皮のところ、後でまた皮膚、目に関する問題が出るんですが、かなり刺激性が強い、あるいは粘膜などの障害も相当強いというところが、高濃度では認められるということ。神経症状に加えてというものが特徴でしょうか。そうまとめてよろしいですかね。

引き続き急性神経毒性をお願いします。

○高木専門委員 急性神経毒性試験が SD ラットを用いて実施されています。400ppm の

雄で流涎、雌でも同じく流涎。100ppm以上の群でロッタロード運動協調性の低下、体温低下等が見られております。

25ppmでは、症状が見られておりません。この結果、無毒性量は25ppmで神経毒性は見られているということです。

○鈴木座長 自律神経系、中枢神経興奮性、中枢神経系の活性等々の影響が見られているということで、25ppmがNOAELである。これも特に問題はないですね。

目と皮膚に対する刺激性をお願いします。

○高木専門委員 ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼一次刺激性試験が実施されておりました、皮膚刺激性については中程度、それから眼に対しては非常に強い刺激性が認められております。

それから、モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されておりますが、これについては皮膚感作性は認められておりません。

以上です。

○鈴木座長 これは、皮膚刺激性が非常に強いということで、一部後の毒性試験のところで絡んでくる問題が出てくるだろうと思います。

ここまでの短期の投与試験に関して、何か御意見、御質問はございますでしょうか。

では、亜急性毒性の方に移らせていただきます。

○高木専門委員 SDラットを用いた亜急性毒性試験が実施されております。投与量は0、5、10、25及び50mg/kg体重/日です。

結果といたしまして、最高用量の50mg/kgで体重増加抑制。それから、ALP、Alb、リン脂質の上昇。雌では、死亡例が見られております。

25mg/kg体重/日以上群で、雄ではトータルプロテイン等の増加、それから雌では前胃の過角化、過形成等が見られておりました、10mg/kg体重以上では、雄で前胃の過角化、過形成、雌では顎下腺の扁平上皮化生が見られております。

無毒性量は、その下の5mg/kg体重/日ということです。

吉田専門委員よりコメントが寄せられております。

○鈴木座長 吉田専門委員から質問が出ているので、ちょっと説明していただけますか。

○吉田専門委員 申し上げます。抄録の65ページを御覧いただきたいんですが、ラットの90日で雌で4例死亡しておりました、4例中に全例ではないのですが、骨髓球の減少、リンパ球の減少といった血液系の細胞の減少が認められています。

これにつきまして、直接この剤の直接的な細胞毒性のようなものなのか、死ぬような用量なので、非特異的なのかということを一言考察していただければと思います。

死ぬというのは、非常に強い毒性だと思いますので。

○鈴木座長 データからすると、何かちょっと一見奇異な感じはしますね。これが薬物に起因するのか、直接的な影響があるのかということについて、考察をしてほしいということですね。

ラットの 90 日反復毒性については、特にそういうようなことでよろしいのですかね。  
顎下腺の扁平化生というようなものについては、やはりこの剤の影響として考えると、どんなことからこうなるのかね。

○吉田専門委員 あまり一般的には顎下腺というのは、毒性としては知られていないんだと思うんですけども、やはり一度可能性としてどういうことが考えられるかを伺うのがよろしいのではないのでしょうか。

○鈴木座長 これは消化管とか、そういうところで何か上皮に影響があるよというんだったらつながっているからわかるんだけれどもね。聞きますか、顎下腺についての影響はどのような影響と考えられるのかということですね。

そうすると、とりあえず、そういうところにして、胃粘膜のところ等々に関しては、これはヨウ化メチルの障害作用みたいなもの、眼とか皮膚に対する問題と共通しているという認識でいいんですね。

○吉田専門委員 はい。

○鈴木座長 それでは、90 日間の亜急性毒性のマウス。

○高木専門委員 ICR マウスを用いた亜急性毒性試験が実施されております。投与量は、0、133、400 及び 1200ppm です。最高用量の 1200ppm で死亡が見られております。400ppm 群では、病理学的に顕著な変化としては、甲状腺の濾胞内コロイドの貯留増加等が雌雄とも見られております。食道角化亢進が見られております。

133ppm 以上の群で、雄では、雌雄とも甲状腺濾胞内コロイドの貯留増加、濾胞上皮細胞の菲薄化、甲状腺重量、上皮小体重量の増加が見られておりまして、最低用量のところでも所見が見られております。ですから、無毒性量はディスカッションの結果で決定されると思います。

以上です。

あとコメントがまた寄せられております。

○鈴木座長 これ以外に、今日、別紙で津田先生の方からも表 28 のところについては質問が来ておりまして、彼の場合は 133ppm から甲状腺重量は雌雄ともに有意の増加があるんだから、検体投与に関連した影響とメーカーも言っているんだけれども、毒性としてない、その理由は何かというところを言っていて、これは彼によればヨード投与による作用であって、毒作用だと考えるというようなコメントが寄せられております。

まず、吉田さんからその辺のところをお話願えますか。

○吉田専門委員 この剤は、ヨードが含まれているということで、これは私自身もどうすべきかという意見があるわけではないということをもっと最初にお断わりしたいと思います。ただ、ヨード剤ですから、例えば甲状腺への影響というのは生理的に起こるものであるので、どこからを毒性とするかということをもっときちんとして、この剤について決めておかないといけないのかなと思ひまして書きました。

私としては、恐らくそれに引き続いて悪影響というような、例えば体重増加の減少です

とか、そのほかの臓器への腫瘍性の過形成が出てきたりということになれば、これは影響なのかなと思うのですが、例えば濾胞の上皮が薄くなったり、甲状腺重量が上がるという程度を持って、本当に毒性なのかなと思うのですが、ほかの毒性の先生方の御意見を承ればと思ってこの文章は書きました。

○鈴木座長 非常に悩ましい話だと思いますけれども、高木先生は、その辺何か御意見ありますか。

○高木専門委員 私も皆さんの意見を聞こうかと思っていたところですが、生理的な反応なのかどうか判断する材料としてももう少し資料を出していただければと思います。

○鈴木座長 これは最初、過剰のヨウ素による反応だということが見えなかったのですが、資料をお渡ししたような状況が一つあって、そうするとこの試験では 133ppm というのが 23.6 とか 26.8mg/kg/day という話になりますから、これはやはり人間をベースにして考えてということなんでしょうけれども、あからさまに過剰量だねというふうになるし、ヨウ化メチルそのものがというふうには思えなくて、確かにヨウ素が分布していったら甲状腺に濃縮されているというのは間違いない。

そうすると、その次にここで出てきた問題をどうとらえるのかという話がまさしく問題になるんです。

重量で見ると、64 ページの表にあるように、雄はとにかく 133 ～1200 まで全部甲状腺の重量は増加しているし、雌も有意差があるのは 133 だけだけれども、でも数値で見れば 400 も 1200 も 1.5 倍ぐらいには増えているということになってくる。

所見を見ると、確かに吉田先生言われるように、90 日のときにはがんが変わっているというような強烈な変化はない。ただし、コロイドが増えているとか、一部上皮が菲薄化するような話からすると、一般的にはこの時点では恐らく過剰量のヨウ素によって甲状腺のペロキシターゼが、若干短期的には阻害されるので、甲状腺ホルモン、特に T3 が減少して、その結果 TSH が下垂体から分泌されるので、それに反応して甲状腺の重量が増加する。ただし、ここではコロイドの中にヨウ素をつくる、つまり T3、T4 などのことになるんだと思うんですが、それがトラップされてしまっている。だから、大きくなっているんですという話に、とりあえずは見えるんです。ところが、実際はこの時点ではホルモンははかってないからわからないんです。

それで、後の方の話が出てしまうんだけど、発がん試験のところでのマウスの 18 か月、抄録の 98 ページ以降でまたすごく悩ましい話が出てくるわけです。これは、体重増加抑制と甲状腺の話のところは、101 ページにデータがあると思います。これは、60～600 までの用量群で、あからさまに甲状腺は重量増加しています。組織の方で言うと、甲状腺濾胞細胞の腺腫・腺がんの合計というのが 103 ページにあるんですが、200 で 50 分の 1 例、600 で 49 分の 3 例ということで、これは雄でそういう話。雌では 600 で 50 分の 3 ということで、傾向検定をすると増えている傾向があるという話にはなっています。

ただ、實際上このところでは、病理所見というのをやや詳しく見ないとわからないと

ころがあって、102 ページに悩ましい話がいろいろ書いてあります。コロイドが見える場合、変色している場合、コロイドがない場合という話のことで、どういう表現は何に相当するということを言っておきまして、濾胞細胞過形成には2種類があったということで説明してくれているんですが、どれが対応するのかというのがよくわかりません。

ここでは、甲状腺ホルモンは100 ページのところではかっているんです。そうすると、T3 はほぼ正常レベル、有意差がない。T4 が雄のところでは600 だけで減る、有意差があるという話になっていて、ところが、TSH はいずれも高めで、雄の場合、200 と600 で有意差がつかます。雌の場合は、1.6 倍ぐらいにはなっているんだけど有意差はありませんという状況になっていますから、一筋縄ではいかないんです。

恐らく当初の段階では、甲状腺ホルモンの合成低下がある。これはよく知られたことでもあるし、間違いはないと思うんですが、それに応じてTSH が増えるという話も、その時点ではわかるんだけど、長期的になってT3 が下がっていないにもかかわらずTSH が上がっているのは、わけがわからないんです。でも、甲状腺での反応を見ると、あえて言うのであれば適応的な変化とでも言うのでしょうか。時間とともに非常に複雑な変動を示すので、単純に甲状腺ホルモンの合成低下、放出低下があったからTSH が上がりますという話で説明はつかないことが多いんです。

そうすると、ここでの甲状腺の重量の増加というのは、90 日のところ、18 か月のところともに、どこで線引きするのかというのがわからないんです。単に有意差があったからという話では、ちょっとうまく説明がつかない。何かよい知恵がありますか。こうすればいいじゃないかという話があれば、そう考えればいいと思っているんです。

これはどうにもしようがないので、メーカーがこの用量から下のところは毒性とは取らないという形のことをしてきているので、それについて甲状腺に変化がある。さまざまな病理組織もあるし、重量もあるし、ホルモンの問題もあるし、機能的な状況というものを考えたときに、あるいはがんが出ているという関連もあるときに、どうしてその用量で見られた甲状腺の変化というのは、毒性的変化ではないのか。それについてちょっと説明しろという話を聞くしかないのかなと。

○吉田専門委員 私もそう思います。何をエンドポイントにするかということ、きっちり聞くと。あと一つ、廣瀬先生が甲状腺をなさっていましたから、廣瀬先生にもこれを見ていただいて御意見を次回までに伺っておいたらどうでしょうか。

○鈴木座長 廣瀬先生にはこの資料送ってないんですね。

○都築課長補佐 第二部会の先生ですので、お送りしておりません。

○吉田専門委員 でも御専門ですし、同じものを。

○鈴木座長 確かに、コウジ酸とかいろんなところで甲状腺はたくさんやっておられるから、お聞きした方がいいですね。両方でいきますか。勿論メーカーに聞いて、あと廣瀬先生にもコメントを求めるという形で、今日のところは我々ではなかなか決着がつかない。

○吉田専門委員 それでは、本剤では、頻度としては明らかな腺腫あるいはがんというの

は、ほとんど増えてないんですね。問題はこの限局性の細胞層である上皮細胞過形成と細胞の数が増えているということでの濾胞細胞の過形成をどうとらえるかということについても、メーカーのコメントをいただければと思います。

○鈴木座長 エンドポイントをどうするかという話と、今の濾胞細胞過形成について、この意味合いをどういうふうにするのかということですね。

実際は、メーカーの方たちがどこかで書いていたと思うんですけども、この変化は問題ではないのだというのは、動物が死なないからだという表現が、たしかどこか一か所あったような気がするんですけども、それはあまりにもずさんかなという気がするんです。

18か月の慢性毒性のところでは、甲状腺の変化以外に体重増加抑制というのがもう一つ問題になってくるんだと思うんですが、99ページのところにグラフとか表が載っているんですけども、雄の場合、特に最低用量から体重増加抑制がありますと。だけれども、恐らくそのレベルは90%ちょっとぐらいなんです。それは数値がどこかに出ていると思うんですが、101ページの表の中に体重として60以降のところを書いてあって、雌は600だけで有意な低下がある。でも、いずれもほぼ90%ぐらいのところなんです。これがどうなるんですかね。甲状腺ホルモンが出てきていて、甲状腺機能亢進に伴って代謝が過ぎるから、やせてくる形の変化になっていると見るのか、それとももっと別の話があって、神経系の作用があって、摂食量が減るようなところが剤の影響として出ているからなのか。ホルモンから見ると、代謝亢進が起こるようなホルモン濃度にはなっていませんというところからすると、物すごく矛盾があるんです。

それで、やはりどうこれを評価するのか。どのエンドポイントのどういう変化をもって悪影響とするのかというのを、もうちょっとはっきりさせてくれと。事務局よろしいですか。

○都築課長補佐 はい。

○鈴木座長 後でまた文章は練るとして、意味合いとしてはそういったようなところが問題になって出てくるようです。

どうぞ。

○林専門委員 私、専門外なんですけれども、そういう質問を出すのはいいと思いますけれども、実際ここで見られている現象というのは、何十 mg/kg/day ぐらいのところの話なわけですね。それで、先ほど鈴木先生から提供されたものでは、ヒトの摂取量を見ると、0.002mg/kg 体重/日で1万倍の差があるんです。だから、通常のものから1万倍濃いところから出てくる変化というものを、どう評価するのかは、ちょっと考えておく必要があると思うんです。

やはり1万倍というのは、すごい量なので、実際問題としてこの剤が使われて、それが植物経由で体内に入ったときに、我々が暴露する量、それと今の動物実験での高用量をどういうふうにこの調査会として見ていくかというのは、非常に大きな問題だと思います。

○鈴木座長 さっきちょっと出ていたように、ヨードの毒性をどうとらえるかというところ

ろにもつながってしまうんですね。

○林専門委員 それはそうですね。

○鈴木座長 だから、その辺りで何をどう調べればいいんですかね。確かに、現実に動物実験でやっている1万倍も高いような用量での影響で、これが仮に甲状腺のところだけで大きい重量変化があつて、形態的にも明らかな変化がある。だから、死なないからいいじゃないかというわけにはいかぬだろう。そうすると、それがもし毒性だとすると、毒性試験は全然成り立ってないんです。

○林専門委員 ただ、その場合はどこまでの用量まで、それと同じ類の反応、影響が認められているのかというところを見極めていく必要はあると思います。それと、今の現実の暴露量との乖離が、どれぐらいあるかというのも、それはちょっと念頭に置かないといけないし、かなり低いところでも同様の影響が出ているというのであれば、それはもっとかなり低いところまできちっと見ていく必要はあると思います。

だから、非常に高いところでの影響にあまり目を奪われ過ぎて、そのメカニズムをあまり突いても仕方がないのではないかというのが、私の意見です。

○上路専門委員 抄録の3ページ一番下のところで、本剤はアメリカにおいてヨウ化メチルとして、土壌燻蒸剤として使用されているんだけど、作物にヨウ化メチルとして残留していないということから、ノンフーズ・ユーズと分類されている。それと分解物が、ヨウ素は自然界に存在することから、ヨウ化メチルとその分解物に関しては残留基準値を設定しないと決定された。こういう書き方もしているんです。そうすると、今、林先生おっしゃったようなことに。

○鈴木座長 すみません。何ページですか。

○上路専門委員 3ページです。

○鈴木座長 安全性に関する考察ではなくてですか。

○上路専門委員 農薬抄録の3ページに開発の経緯というのがあって、下のところに本剤はアメリカでは土壌燻蒸剤として使用されているんだけど、ヨウ化メチルは作物中に残留しないからノンフーズ・ユーズと分類されている。分解物のヨウ素は自然界に存在することから、ヨウ化メチルとその分解物については残留基準値を設定しないと決定されたという書き方がされているんですね。これは、どういうふうにとったらいいんでしょうか。

○鈴木座長 そのこのところは、その上の行のところに、ノンフーズ・ユーズという形での話のところなんです。今回は、フーズ・ユーズの話として出てきてしまっているから、それである程度きちんと評価せざるを得ない。

ノンフーズ・ユーズの話であれば、こういう逃げ方ができないわけではないと思うんです。

○上路専門委員 でも、このノンフーズ・ユーズというのは、とにかくヨウ化メチルとして作物中に残留しないという前提の言い方ですね。

○鈴木座長 これは、事務局でもうちょっと解説ができますか。

○都築課長補佐 EPAの方を調べましたら、既にここに登録される見込みと書いてありますけれども、登録が8月末の時点で取れているようです。

それで、これはどういったものを食用、非食用と取るかという、国としての考え方の違いだと思うんですけども、アメリカは土壌燻蒸する場合に、作物に残ってなければ、その作物が食用作物であっても非食用にする場合があるようです。

このヨウ化メチルについては、クロルピクリンとの50%・50%の混合剤で製剤がつけられているんですが、これについてはアメリカ国内では非食用の扱いで、特にADIの設定等を行われてないようです。

○鈴木座長 ただ、今回の場合はヨウ化メチルとしては残ってないかもしれないけれども、ヨウ素は残りますね。

○上路専門委員 ヨウ素は残っている。ヨウ素は自然界に存在すると、そののところも。

○鈴木座長 自然界に存在するというのは、自然界の量を超えて存在するところが、どのぐらいかですね。

○上路専門委員 そこなんです。

○鈴木座長 だから、困ってしまうんですね。一応、ヨウ素の残留というの、データは付けてきているんですけども、残念なことに代謝の話だとか、その他のところでヨウ素については何一つやってないんです。

○上路専門委員 そうですね。そうすると、作物の中もメタノールとかに分解されているというけれども、ヨウ素で標識した場合にどうなるかというのが欲しくなるんですね。

○鈴木座長 ですから、これを読んだときに、我々最初にもものすごく混乱したんです。甲状腺にたまっているのは、一体何なんだという話のところからして、エッとってしまったのが、その辺にあって、要するにヨウ素が自然界で存在するから、甲状腺に集まるのはわかっているから、これ以上やったってしょうがないじゃないかという話なんだとは思っています。

ただ、現実にかこうやってデータを見た場合に、確かに甲状腺に影響があつて、それがヨウ化メチル原体の影響ではなくて、ヨウ素の影響だというふうに読み取れるんです。そうやってきたときに、これはどこで線引きするかというのは大変に悩ましい。

栄養の関係のところ、過剰のヨウ素の問題について、何か基準みたいなものを行っているところが厚生労働省の中にありますか。

○都築課長補佐 すみません。事前にそういう観点で調べておりませんでした。

ただ、これはヨウ化メチルとしてADIを決めたときに、先に答えを見てしまうようで何なんですけれども、46ページにADIの案をお示しさせていただいているんですけども、これでいきますとADIの案としては0.01mg/kg体重/日と、これはヨウ化メチルとしてということで書かせていただきました。これとの関連で言うと、もしこの範囲でレギュレーションがされるのであれば、先ほど来お話が出ておりました、鈴木座長から御用意いただいたヒトの日常的な摂取量とか、コンブに含まれている量などから比べて、そんな

度外れて高い値にはなっていないのかなという感じがいたしますので、仮にヨウ素としての毒性が考えられたとしても、レベル的に。

○鈴木座長 言っていることはよくわかります。それで何が問題になるかなと思うんだけど、多分それをやっていった場合に、マウスの甲状腺についての影響をどう見るかという話になって、NOAEL が決められないという話に行ってしまうような気もするんです。NOAEL を決められなくなってしまったときに、實際上ウサギの発生毒性のところの用量も低くなるから、実際そう問題はなさそうだというふうにはなるんだけど、何となくそこがすっきりしないんですね。

そうすると乱暴な話だけれども、死ぬわけではないし、体重低下も 90% ぐらいの話のところであれば問題ないかという話になるんですかね。ちょっと自信が持てない。

どうぞ。

○吉田専門委員 鈴木座長から、必要摂取量がないとヨード欠乏になるという用量ですから、実際日本人がどのぐらいヨードを摂取しているかという、恐らく食品のデータはあると思うので、それももしいただけると、上がどのぐらいまでというのが、これは必要量ですね。

○鈴木座長 それを我々の手でやって判断するか。メーカーの方でもう一度この甲状腺に関する影響をどうとらえるかちょっと考察して、これで大丈夫なんですという話をできるのであれば、それを聞いてもいいと思います。

○林専門委員 その辺は量的なことを考えないと、考察というのも難しいんじゃないかと思えます。実際にこういうふうな影響が出てしまっているわけですから、それを全くないということはできないので、だから、その影響自身を評価しようとする、どうしても悪影響としての評価にならざるを得ない。

だから、私の提案というか考えとしては、これはもう淡々と今までどおりの評価をして、とにかく高用量での影響にあまりとらわれないで評価してしまうのがいいのかなという気はします。

○鈴木座長 ペンディングにしておいて、確かにここでごちゃごちゃ言っても話にならないから、決着がつかないので、いずれにしても、先に延ばすという話はそうなんですけれども、とりあえず、終わったのはマウスの亜急性までですね。甲状腺の話は決着がついていませんという話です。

イヌの 90 日の話から、先に進めることにしていただきたいと思えます。

○高木専門委員 ビーグル犬を用いた 90 日間亜急性毒性試験が実施されています。投与量は、0、1.5、6 及び 15mg/kg 体重/日です。所見といたしましては、表 29 にありますように、15mg/kg 体重/日でアルブミン、トータルプロテインの減少、食道に潰瘍等が見られております。6mg/kg 体重/日以上で、嘔吐、流涎が雌雄とも見られておりました。雄の方では胃の潰瘍、慢性進行性炎症等が見られております。1.5mg/kg 体重/日では、毒性所見がないということで、無毒性量は 1.5mg/kg 体重/日であるとしております。

○鈴木座長 皮膚への影響ありというところが、1.5mg/kg 体重/日であって、私もデータを探しても見られなかったんですけれども、間違いありませんか。

○高木専門委員 上の5行目の強膜の充血が見られたというところを入れたつもりでした。

○鈴木座長 皮膚ではないんですね。

○高木専門委員 抄録には、検体投与に起因したが毒性学的な意義はないと考えられたと書いてあるので、そこは入れるか入れないか考察して決めた方がいいと思ってコメントを出しました。

○鈴木座長 71ページの抄録のところに、強膜の充血はイヌを用いたカプセル投与による1年間反復経口毒性試験においても、対照群及び投与群で認められたという表現があるので、あまり薬物の毒性的な変化とは見にくくて、カプセル投与に関連する何かの変化かなという気はするんです。これは、特に問題にしますか。私は、こういう記載があって、長い実験のところでも共通してみえていて、なおかつ対照でもあるから、強膜の話であればこれは抜いてもいいのかなと思っていたんですけれどもね。

○高木専門委員 それでは、抜いてもらっても結構です。

○鈴木座長 そのような気がします。そうすると、これはNOAELが決まるという話ですね。これだと、皮膚粘膜等々に対しての刺激作用がベースの毒性になってくるんだけど、イヌは甲状腺にはあまり影響ないんですかね。

一応、血中ホルモンの測定などをしていて、TSH、T3、T4などの変化に関連する影響はなかったと言っているんで、影響ないですね。これもわからない。どこかでもう少し勉強しないといけないのかもしれない。

それでは、その後、21日間の亜急性反復経皮毒性試験。

○高木専門委員 SDラットを用いた経皮毒性試験が実施されております。投与量は、0、30、300及び1000mg/kg 体重/日です。1000mg/kg 体重/日群で、雄では死亡、潰瘍が見られております。300mg/kg 体重/日以上群で、痂皮、皮膚剥奪等が雌雄とも見られております。雄では、それに加えて胃の糜爛等も見られております。30mg/kg 体重/日以上では、皮膚の角化亢進、浮腫等が雌雄とも見られておまして、無毒性量はこの結果からすると求められないはずですが、申請者の方はこの皮膚の所見を毒性と取っていないということで、ここも議論になると思います。

○鈴木座長 これは経皮投与ですね。

○高木専門委員 そうです。

○鈴木座長 それでは、皮膚に対する刺激作用は当然あるし、30mg/kg 体重/日の変化というのは、普通は毒性と取りますね。これは無毒性量は決められないという話で、合意できると思います。

水腎症、尿路閉塞の話というのは、これは不思議ですね。皮膚に痂皮形成が生じたりいろいろするところからすると、刺激があって、その後潰瘍があったりいろいろして、そのところに細菌感染でもあるんですかね。そういったようなところから、皮膚のところの

細菌による炎症みたいなもので、上行性の腎炎みたいなものが生ずるといふ話のところがあれば、尿路閉塞というのはあるような気がするんですけども、一応聞くよりほかしようがないですね。理由を聞きましょうというのが、吉田先生の方から出ております。

○鈴木座長 何かございますか。

○高木専門委員 特にありません。

○鈴木座長 ですから、はっきりしていることは、経皮の毒性では、最低用量の 30mg/kg 体重/日のところは LOAEL になっていて、NOAEL は決められませんということ。

尿路閉塞、水腎症というのが、どういう薬物の影響によるのかという話になるんだと思います。

○林専門委員 すみません。その点に関しても、実際に申請者に聞くかどうかは、もう少し後で決めてもいいんじゃないですか。さっきの話をすると、要するに、30mg/kg 体重/日といったら 10 万倍ですね。ヨウ化メチルなんて、物すごく強いアルキル化剤なんで、生体成分といろんなインタラクションを起こして、実際にはもう何が起こっているかわからないと思うんです。そういうところで、この因果関係を聞いたとしても、これは因果関係あるのに決まっているんです。だから、それを聞いたとしても、今の我々のこの部会での最終的な評価に、そんなに役に立たないのではないかという気がするので、最後まで行って、やはり聞く必要があるという要件がほかにも出てくれば聞くということで、どうかと思います。

○鈴木座長 ありがとうございます。しかも、これは経皮毒性なので、なおさらコメントを出すには悩むところであります。ペンディングにしておきます。

亜急性吸入毒性。

○高木専門委員 SD ラットを用いた吸入毒性試験が実施されております。暴露量は、0、5、20 及び 70ppm で、暴露期間は 90 日です。

結果は、70ppm 群で体重増加抑制が雄に、トータルコレステロールの増加が雌雄に、雌雄とも鼻の嗅上皮細胞の変性、呼吸上皮化生、嗅粘膜変性が見られております。20ppm 以下では毒性所見がありませんので、無毒性量は雌雄とも 20ppm になっております。

○鈴木座長 これは、原理的には代謝のところでもそうだったんだけど、経口投与とインヘレーションとが、ほぼ同等であるという仮説でやっているわけですね。ですから、ほかのところでも、本来経口投与しなければいけない部分をインヘレーションでやるような実験があつて、これはそれなりに認めてもよいかとは思いますが。一応、20ppm 以下には毒性所見がないということで、これはこれで有用なデータになりそうです。

慢性毒性試験の方に移りたいと思います。1 年間のイヌです。

○高木専門委員 ビーグル犬を用いた、経口による慢性毒性試験が実施されております。投与量は 0、1.5、6 及び 12mg/kg 体重/日です。死亡は見られておりません。最高用量の 12mg/kg 体重/日群で、雌雄ともアルブミンの減少、肝比重量の増加、甲状腺に対する影響が雌雄とも見られておりまして、甲状腺コロイド枯渇、甲状腺濾胞細胞肥大等が見

られております。それから、雄で食道肥厚、胃の肥厚が見られております。6mg/kg 体重/ 日以上の群で、雌雄とも下痢、嘔吐等が見られております。

1.5mg/kg 体重/ 日は毒性所見がありませんので、無毒性量は 1.5mg/kg 体重/ 日となっております。

○鈴木座長 何かト書きがあつて、ここのところでは、過度の流涎と精細管変性についてのコメントが、申請者註として出てきているんですけども、これについては何か説明しておかないといけませんか。

○吉田専門委員 申請者の2)で、精巣の変化につきましては、片側性ということもありますし、その内容は了承できるものだと思いますので、私も特に影響とは取りませんでした。

○鈴木座長 1.5mg/kg 体重/ 日で見られた流涎については、反応性のもの、条件反射的な問題だろうから毒性とは考えないという話を、一応支持しておきますか。特に消化管とか、そのほかのところ強い影響もなかったというふうに見られるんですね。

精巣については問題ないでしょうということですね。

ラットの1年間の問題ですが、反復吸入毒性/発がん性併合試験です。

○高木専門委員 SDラットを用いた、1年間反復吸入毒性試験が実施されております。暴露量は、5、20及び60ppmです。結果といたしまして、甲状腺に対する影響が見られておまして、表33、その下の表にありますように、60ppm群で甲状腺濾胞細胞過形成、雄では腫瘍性腺腫及び濾胞細胞がんの増加が見られております。20ppmの雌雄では、甲状腺ホルモン値に変化が見られております。嗅上皮の変性が見られております。5ppm群では、毒性所見がないということで、無毒性量は5ppmになります。

○鈴木座長 これは、1年間吸入で追跡した場合にということで、60ppm群で相当いろいろな変化が見られていますという話のところが大きくて、20ppmで見られた話がどうかという話になるんですけども、どうもやはり甲状腺関連の話が多くて、112ページにT3、T4、リバーズT3とTSHの測定がされていて、リバーズT3の話が、雌の20ppmで増えているというところが問題になってくるんですかね。

雄の甲状腺ホルモンのところは、20でどうかしているかな、肥大はあるんですね。

どうぞ。

○吉田専門委員 このラットの1年間の慢毒と発がん性試験は、ヨードに絡むものも動いているんですけども、20ppmで鼻腔における嗅上皮の変性が雌雄とも認められておりますので、これは恐らく明らかな吸入による毒性なので、ヨードのことがあるなしにかかわらず、この20ppmというのは、毒性変化が認められている量だと思います。

○鈴木座長 それでいいということですね。甲状腺の話は、ちょっと先に置きましょうと。高木専門委員からは、ビリルビン、コレステロールの増加について、あるいは唾液腺の腺房細胞の萎縮について、どうとらえるのかという話がされているんですが、それはどこのことを言っているんですか。

影響として、この表のところに入れた方がいいということで、多分 20ppm の辺りに出てきた変化を書き加えてくださいという意味ですね。

○高木専門委員 111 ページの表で、総コレステロールの雌は 20ppm から上がっているのと、総ビリルビンは雄で 20ppm から上がっているの、それを入れた方がいいと思います。あと唾液腺の腺細胞の萎縮が 122 ページの病理の表の一番下のところにあるんですけども、組織学的に腺房細胞の萎縮というのは毒性と取った方がいいのではないかと考えました。

○鈴木座長 そうすると、それをもし毒性と取ると、どこのレベルが問題になるんですか。

○高木専門委員 見たところ、最高用量の 16 とか 5 辺りが引っかかると思います。

○鈴木座長 これは統計検定やってないんですか。確かに嗅上皮の話はどこかにありましたね。最高用量で、唾液腺の腺房細胞の萎縮というのを毒性所見として加えた方がいいですよということですね。

○高木専門委員 申請者の方は、考察として 117 ページの下の方にありますように、扁平上皮化生が起きてないとか、唾液腺の腫瘍が発生しなかったから有害ではないと書いてあるんですけども、萎縮そのものの機能が落ちていると考えると、毒性ではないかと思えます。

○鈴木座長 どう認識するかだけの問題で、用量との関係で言うと最高用量の話であれば、特に問題にはならない。

この申請者たちは、もっと下の方で見られた影響についても、頻度は低いんですけども、それらを一緒にすると薬物によらないという考察にしてしまう方が除外しやすいという流れで考察しているように見受けられますから、その辺のところとあわせてここで影響として、最高用量のところ唾液腺の腺房細胞の萎縮というのを加える形にしようと思います。

このところで、甲状腺に関する毒性所見について、若干説明しておいていただきたいと思っております。

ラットよりはわかりやすいですね。要するに、5 ppm のところで無毒性量という用量が設定できそうですということですね。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 だから、イヌの場合はラット、マウスとはちょっと様子が違うんですね。

○高木専門委員 今のはラットです。

○鈴木座長 すみません。マウスは違うということですね。

それでは、ほかに指摘がなければ、マウスの 18 か月の発がん性の話にいきたいと思えます。一部、先ほどお話をさせていただきました、簡単にどうぞ。

○高木専門委員 ICR マウスを用いた 18 か月間の発がん性試験が実施されております。投与量は、0、60、200 及び 600ppm の混餌です。ラットと同じく甲状腺への影響が、600ppm 群で見られておまして、雄では濾胞上皮の過形成等が見られております。有意差はありませんけれども、腺腫／腺がんの増加傾向が見られております。

200ppm 以上の群で雌雄とも食道・前胃の角化亢進が見られておりまして、雌で濾胞上皮細胞の過形成が見られております。

60ppm 群では、雄では体重増加抑制、雌で甲状腺濾胞細胞過形成があるということで、NOAEL につきましては、ディスカッションの結果次第ということになります。

○鈴木座長 これは、先ほどから話に出ているとおり、一番低い用量からいろんな甲状腺関連の変動が見られているので、これをどうするかという話になるんですが、もうちょっと先に延ばしてもいいんですか、生殖の話とかをやってからの話でよろしいのでしょうか。

長尾先生がお休みですから、どうしますか。いずれにしても、2 世代繁殖試験が吸入でやられています。1 日 6 時間で、5、20ppm で繁殖試験を行いまして、表 36 に書いてあるようなさまざまな影響が高用量で見つかってきております。体重増加抑制の話と吸入に伴う話として嗅上皮の変性の問題、F1 のところでは、それに加えて胸腺の比重量とか黄体の話、肝肥大とかいろんな話が見つかっております。これはよくわかりません。

20ppm 以上のところでは、胸腺の比重量の増加、副腎の比重量の問題などが見られておりまして、P の雄の世代では 20ppm 以下は毒性所見がありません。5ppm でも毒性所見がないということで、一般毒性的な問題ということでは、すべてに毒性所見がないとして 5ppm を NOAEL としてよいだろうということになると思います。

子どもについては、どの用量でも毒性所見がなかったので問題はないだろう。ただし、F1 の雌のところ、原始卵胞の増加と黄体の減少があったので、F1 世代の繁殖に対する無毒性量としては、20ppm とすべきだろうという提案が、長尾委員からされております。なかなかこの原始卵胞の増加と黄体の減少の話、同腹児数が減少するという話のところははっきりしない、排卵数が減っている、そのために原始卵胞数が保持されているし、子どもの数が減るんだという意味からすれば、現象としてはつながるので、これが薬物の影響ではないと否定するわけにもいかないもので、これはこれでよいと思います。

ラットとウサギで発生毒性試験が行われております。これもやはり吸入毒性でやられておりまして、ラットの場合は催奇形性は認められておりません。

ウサギの方では、10ppm 以上のところで胚吸収が増加しているということがありまして、とりわけ子どもに影響があったというわけではないのですけれども、無毒性量は母親で 10、子どもで 2ppm となっております。時間が来ておりますけれども、一応やってしまいたいと思っています。

林先生、遺伝毒性の話をお願いします。

○林専門委員 遺伝毒性、3 分間でやります。ヨウ化メチルというのは、アルキル化剤なので、DNA もアルキル化するというのはわかっていますし、今日お配りしてもらった、IARC のモノグラフの最後のところにも、3-メチルアデニンとか、7-メチル-5 アデニン、5,6-メチル-5-アデニンができるということは、それはもうわかっていることなので、ものハザードアイデンティフィケーションとしては、それはもう認めざるを得ないと思います。ただし、この調査会は、やはり提出されたデータに基づいての評価が大原則だと思います。

ます。そのデータというのも、できるだけ質の高いデータで評価するというのが、我々が考えなければいけない点ではないかと思えます。

そういう意味からしますと、今回提出されているデータというのは、新しいデータで、GLP 下で行われた試験ということで、やはり GLP データに基づいて評価するのが筋かと思えます。

そうしますと、39 ページの表 39 にありますように、Ames 試験では陰性という結果になりますし、チャイニーズハムスターの遺伝子突然変異試験でも陰性ということになるかと思えます。

ただし、染色体異常はここに陰性と書いていますけれども、これはちゃんと構造異常陽性、数的異常陰性というふうに結果のところにきちんと書いておく方がいいと思えます。

ただし、小核試験、500mg/kg、これは非常にばかでかい量なんですけれども、この用量を投与すると死亡が出るということで、これが最大耐用量ということで試験が行われておりまして、その結果も陰性ということでございました。

したがって、実際に陽性とする結果もありますので、陽性とする結果も報告されているというのは、それは書いておいていいと思えます。ただし、今、言ったような新しいデータで、GLP 試験の結果を優先して考えるならば、こういう結果になったということだと思えます。

染色体異常の構造異常が *in vitro* で陽性になったとはいえ、やはり *in vivo* で、先ほどからも言っておりますけれども、100mg/kg というような高用量まで試験して、それで陰性であったということは、ポテンシャルはあったとしても、この試験条件下では生体にとって影響は認められなかったと結論せざるを得ないのではないかと思えます。

この高木専門委員のコメントですけれども、これは要らないと思えます。これも構造異常、数的異常のメカニズムを、このものについて調べろなんていうと、これは本当に大変な仕事になりますし、考察だけでいいのであれば、先ほど私が言ったようにこういうアダクトができるというのもわかっておりますので、それらが構造異常を出すもののコリレーションというのも知られているわけです。

数的異常に関しましては、また全く別のメカニズムですので、分裂装置の方に影響がなかったというだけだと思います。こういうふうに、構造異常を出して数的異常を出さないものはごまんとありますので、これが非常に特別なものということは考えられないと思えます。

それと、「評価に当たり確認する必要がある」とあるのですけれども、これ以上何を確認するのかなというのが、私のコメントです。

したがって、先ほどの繰り返しになりますが、ポテンシャルとしてあるのは認めざるを得ないけれども、現行の新しい試験で行われた試験条件下では生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えることはできると思えます。

以上です。

○鈴木座長 今回の話の大筋は、GLP 試験などのような比較的新しくやられた実験のところで、再現性が確保できるようなもの、担保できるようなものについて、よりきちんと評価する方がよいのだということで、抄録の 189 ページのところに、変異原性試験に関するレビューというのがあって、それと本日配られた IARC のメチルアイオダイドの評価の中の後ろの方の変異原性試験、これはかなりたくさんポジティブなものも含まれているんですけども、恐らくこのレビューの中に実験が採録されていると思うんですが、ここの書き方を全部認めていいというふうに評価するわけですね。

○林専門委員 そこに書いてあるものを、すべて認めていいかどうか、まだそこまで読み込んではないんですけども、大筋としては了解しております。

○鈴木座長 一応批判的に読んでおるようでして、例えば現行のガイドラインによればというところで比較すると、用量が非常に高いとか、その他 GLP ではないとか、いろんな話で結果が必ずしも正当だとは言えないという論調のように思われておまして、ほとんど否定し尽くした上で、新しいものだけを使って評価するという流れになっているように見えます。その辺のところは、先ほど先生も言われていたんですけども、メチル化の問題では、かなり証拠が一方ではあるように見えるんですけども、トータルで見ると変異原性試験をやるとネガティブだと。ましてや *in vivo* になってきた場合に、その辺はほとんど証拠がないと。この辺りの矛盾は、どんなふうに考えるんですか。

○林専門委員 やはり *in vivo* での試験のターゲットオルガンへの到達量、暴露量というのが非常にきいてきているんだらうと思います。

○鈴木座長 基本的には、*in vivo* の話のところで影響を、結果論的には認めざるを得ないという話ですね。

○林専門委員 そう思います。

○鈴木座長 何か *in vivo* の方で、そういうメチル化みたいな話があったとしても、*in vivo* では恐らく何らかのマスキングか、バッファークションか、そういったようなことで消えるんでしょうねという意味合い。本当のところはわかりませんがね。

○林専門委員 反応性が高いので、いろんなところで吸着は起こってしまうと思います。だから、実際体内分布でいろんなところに分布していますけれども、それもこのものとしては恐らく分布してないと思います。残骸を見ているだけだらうと思います。

だから、そうなるともうアクティブな状態ではそれほどいろんなところには到達してないだらうと思います。

○鈴木座長 その辺のところは私も同感です。

○林専門委員 確かに、申請者の考察というのは、少し行き過ぎているというか、偏っているところはあると思います。ただし、今日配っていただいた IARC のモノグラフのものは割とフェアに評価していると思いますけれども、こういうふうに評価しながらも、恐らく実際の動物試験の方を重視したんでしょうけれども、グループ 3 ということで、動物の発がん性もかなり否定的に見ています。

○鈴木座長 そうなんですね。だから、IARCの話の最終的な評価では、実験動物については発がん性の限定的な証拠はあるとしながら、全体的な評価として、ヒトに対しては発がん性と分類することはできない。つまりそれがグループ3ということなんですかね。それが素人にはよくわからなくて。

○林専門委員 発がん性がないとは言っていないんです。ただ、**unclassifiable**なんです。情報不足と言えば情報不足ということだと思えるんですけども、クラシファイができないというカテゴリーになっております。

○鈴木座長 少なくともメチル化の機序で、甲状腺の話というのは説明がつかみませんというのとは事実ですね。

○吉田専門委員 最後のヨードのところで悩んでしまっているのですが、ただ、全部の毒性試験を眺めると、かなりヨウ化メチルとしての毒性もあるようですので、それを指標にかなり毒性としての評価はできるとも思います。ヨードの問題は勿論考えないといけない問題でけれども、ヨウ化メチルそのものとして、ヨードではこんなもの起きないという変化も随分毒性としては出ています。ですから、そういう意味では思ったよりは、複雑な部分がありますけれども、そうでない部分もはっきりしておりますので、評価はかなりクリティカルにはできるかと思えます。

○鈴木座長 大分煮詰まってきたところは煮詰まってきたんだと思います。そのほかのところでは、その他の試験としてウサギの段階的反复吸入暴露による発生毒性試験というものが行われていたり、ヨウ化メチルのウサギにおける胎児毒性に関する作用機序試験が行われていたり、ラットの2日間吸入暴露における毒性発現メカニズム試験、ヨウ化メチルのウサギの肺機能に及ぼす影響試験ということが行われております。

その辺のところは、特に毒性評価においては、一応ざっと見ておかないといけないんですか。特に問題はないような気はしているんですけども、最初の段階的反复投与の話は、要約すると日にちを変えて吸入したところ、妊娠の23~26日における暴露が発生毒性を誘発する期間であるということが予想されたという話で、それ以外のところは比較的特別だと、発生毒性とは違うと。

ウサギの胎児毒性の作用機序のところでは、血中のヨウ化物濃度の上昇と、GSH濃度が減少するような話のところ、チオール系の話の問題が追跡されておまして、胎児においては23~26日のころに、甲状腺の機能が発現するような時期と相当して影響が出る可能性があります。そこら辺が臨界期ですという話が出てきております。

ラットの2日間吸入暴露における毒性発現メカニズム、これは鼻の嗅上皮細胞の話のところは主体なのでしょうか。

これは、高木先生か吉田先生に話してもらいますか。特に大きな問題になるとは思えませんがね。

○吉田専門委員 それでは、申し上げます。吸入暴露で嗅上皮の変性なりが出ているのですが、これにつきましては薬物動態でもたしか鼻腔にかなり分布していたと思うのですが、

ここで高用量ですけれども、グルタミントランスフェラーゼが上昇しておりまして、この辺りの変化というのが、恐らく毒性発がんメカニズムに関連しているのだろうということだろうと思います。

○鈴木座長 最後のところは、チオール系の話の関係ですか。肺機能のところでは、赤血球系のところでは、S-メチルシステイン・ヘモグロビンが増えるけれども、特に統計的な有意差はなかった。投与条件にもよるんでしょうけれども、ウサギの場合の問題で、呼吸数、1回換気量、毎分換気量、呼吸器刺激症状などの検査値で20ppmで異常がなかったという話が追加されているというだけですね。

どの道、今日のところはADIを決めるところまでは行きませんが、見直した上で、先ほどからどういう形の対処をするかということになってくるんだと思うんですが、甲状腺が問題になってきているようです。甲状腺をエンドポイントとせずに、ヨウ化メチルの毒性として決められる部分と、そうでない部分を分けないといけないと思うんですが、少なくともマウスに関しては90日と18か月ともに甲状腺の話を見なければいけないというのは一致していると思います。

ラットに関しては、1年間の反復吸入の話があるんですが、これはどうも5ppmというところでNOAELが設定できるので、この部分については甲状腺が高濃度のところで多少動いたとしても問題はなさそうである。

イヌのところは、短期・長期ともにどうも甲状腺はあまり関係なさそうですね。そうすると、マウスだけでしょう。

○吉田専門委員 あとラットの経口の90日ですね。

○鈴木座長 1番目ですか。

○吉田専門委員 すみません。経口ではなくてマウスの90日です。

○鈴木座長 マウスの90日と18か月でしょう。でも、マウスの反応が著しいような気がします。これはどうしますか。先ほど林先生からも言われているように、仮にヒトの必要量から見た場合に投与している量はあからさまに非常に高いということになってきますから、このところの話をどう見るかですね。マウスが何か特殊なんでしょうか。

何か根拠を持たないといけないんですけれども、何をもって。

先ほどの吉田先生の話だと、甲状腺の話を取りあえず除外したとしても、ヨウ化メチルについて特異的な毒性をエンドポイントとすれば、もしかするとADIが決められる可能性があるということを言われて、その線に沿っていろいろ見たんですが、やはりマウスの90日と18か月のところでは、甲状腺の変化を一番最低用量のところで見ざるを得ないという話になるんですね。

それで、用量の問題を比較すると、ラットの場合のところではマウスと比べると大分低いんです。ラットの場合が、5、20、60ppmという形にしているんだけど、マウスの場合は60を最低のところにしてるので、その辺りのところを勘案しますか。恐らくマウスにも反応の閾値的な用量は存在するのだろうという話をして、その意味でこのマウ

スの試験からは NOAEL を決めることはできないけれども、恐らくラットと同様だろうという話をすればいいんですけれども、根拠はと言われたときに困るんですね。

マウスの 90 日のところというのは、133ppm が一番下ですか。

○吉田専門委員 投与経路がマウスとラットは違いますね。

○鈴木座長 ラットの 90 日は経口、マウスの 90 日は混餌、1 年のところの発がんのラットは反復吸入、マウス 18 か月のところというのは混餌、悩ましいですね。

林先生、何かこのところで根拠を持つとしたら、どのようなことになりますか。

○林専門委員 根拠になるのかどうかかわからないんですけれども、今の事務局の ADI の案の基となるのは、ウサギの発生毒性試験ですね。だから、その辺のところも私は専門の委員の方に、もう少し内容的なものもお話をお伺いしたいと思っております。

○鈴木座長 甲状腺関係の話はほとんどなくて、吸入毒性なんですね。

○林専門委員 そうなんです。これが要するに先ほどから話になっているように、本当にヨウ化メチルなのか、もう離れてしまった無機ヨウ素だけなのか、その辺のところは非常に難しいですね。

○鈴木座長 判断できないですね。

○林専門委員 それでこんなに高い用量に恐らくなっているんだと思います。

先ほど吉田先生おっしゃったように、ヨウ化メチルとしての毒性とおぼしきものに注目して評価せざるを得ないのかなと思います。

○鈴木座長 そうすると、それを拾い直そうかということか。吉田先生がヨウ化メチルとしての影響と明らかに取れるエンドポイントは、どれとどれになりますか。

○吉田専門委員 先ほど高木先生が指摘された唾液腺の変化と、最も明らかなのが、上皮細胞とか嗅上皮はもう明らかにヨウ化メチルではないかと思えます。

あと体重増加抑制などに関しても、やはり悪影響ととらえると、ヨードですから体重増加抑制というのは難しいところがありますけれども、とにかく嗅上皮と胃の変化辺りは確かだと思えます。

○鈴木座長 高木先生、前に議論したときに、長期毒性のときに体重増加抑制で何%ぐらいまでの体重増加抑制だったら毒性と見ませんよという決まりがありますという話をしていますでしたか。

○高木専門委員 決まりというか、例えば 10%というカットオフ値があるという話は聞いたことがあります。ただ、10%だから必ず切らなければいけないというものではないと思います。

○鈴木座長 だから、ちょうどその辺のところ、先ほどもちょっとお話したんですが、体重抑制のところ、90%ぐらいという話のところ、ほとんどなので、影響と取らなくてもいいよという限界ぐらいなんです。だから、仮に体重増加抑制を毒性として認識したとしても、今回の場合は毒性の範疇からは外れますという判断が、かろうじて成り立つのは成り立ちます。

○高木専門委員 今回の段階で ADI を決めるようなエンドポイントを選択するのは、まだちょっと早いのではないかと思います。もうこちらからコメントを出して、それが戻ってきて、それとヨードの毒性に関する資料等を集めて総合的にどう評価するかというふうを持って行った方がいいと思います。

○鈴木座長 そうですね。全体としては、ちょっとデータが足りないので、サイエンティフィックな結論が今日は出せないだろう。そうすると、何らかの形で資料を集める。あるいはメーカーに見解を直す形で、もう一回待った方が正確な ADI が出せるのではないかな。私もそういう意見に傾いているんですが、林先生、その辺はいかがですか。

○林専門委員 情報を集めるのはいいと思いますけれども、でも集めて、本当にそれでもっとすっきりと割り切れるかどうかというのは、非常に難しいところだと思います。でも、今この場ですと決めてしまうのではなくて、もう少し次回まで繰り越すというぐらいはいいと思います。

今日、委員の先生がかなりお休みでもあるので、その先生方の御意見というのも聞いた方がいいのではないかと思います。

○鈴木座長 その上で整理をし直して、どこに、どういうふうなデータを求めるか。我々自身が努力しなければならない問題もあるだろうし、メーカーにお願いしなければいけないものもあるだろうしということで、ちょっと結論出せないですね。当面これは押さえておかなければいけないというものがあればいいんですけれども、一番後ろに追加資料要求事項というのがあって、平塚先生の言われていた話というのは、主としてメチル化の関係のところでもいろいろデータ上の矛盾が出てきているようなところがあるので、そこが不安だからどうしても聞いておいてほしいということをやられていたので、これはメーカーに関連する問題としてはやはり聞いた方がいいんだろうと思っています。それは、今日の議論の中でもある程度出てきていたところで、確かに生体の中での問題、濃度がどうか。どこに行くか。そこで変化が一気に起こってしまえば、全体には波及しないようなこともあるというような話はあるんですが、一度代謝の観点からきちんと見てもらう、見解を直すのは悪くないと。

植物の方に関しては、幾つかの細かい話ではありましたが、特に塩基性化合物という話でぼかしているようなところは聞いておかないとまずいでしょうと。

○上路専門委員 改めて試験することは難しいし、ヨウ素の 125 は非常に扱いにくいから、やれるかどうかはわからないんだけど、そういうデータがあれば出していただくと、植物残留を考える上でいいのかなと思います。いかがですか。

○鈴木座長 どうでしょう。動物でも似たようなところはあるんですけど、ヨウ素 125 は放医研がたくさんデータを持っていると思いますよ。

○吉田専門委員 ホルモンアッセイでも使いますね。

○鈴木座長 放射能被ばくの後の防御剤としてヨウ素剤を使うからね。植物の方については、ほとんどないですね。

○上路専門委員 欲しいと思います。土壌の中に入れて、それが植物体内に入るのかどうかとか、そこら辺も明らかになるとと思います。

○小林専門委員 でも、トマトとかの実験では一応入るんですね。

○上路専門委員 でも、そこは<sup>14</sup>Cでやっているからヨウ素では見てないですよ。

○鈴木座長 作残でやって170ppmというのが出てきているから。

○小林専門委員 それは、鈴木先生からの資料でコンブでの1200~1900ppmに比べればはるかに少ないんです。10分の1ぐらいですね。

○鈴木座長 そのとおりだと思います。だから、その意味でADI設定のために植物の方のヨウ素系の代謝を慎重に考えないとというふうになかなか言いにくいところがありますね。

○上路専門委員 そうですね。言いにくいです。それはあまり意味がないです。

○鈴木座長 ですから、問題は今回の実験でやっている話が、ヨウ素過剰の条件下でも問題で出てきた、特に甲状腺関係の変化というのが、本当に毒性ととらえなければならない問題なのかどうかというところが悩ましいところなので困っているんですけども、それもさっきちょっと話したんですけども、マウスの投与量がラットに比べると高いところに振れていますから、その辺を何かうまく勘案することはできるような気はします。

データを探したら、ヨードの過剰のところの話で、用量関係の問題などのところから結論が引き出せそうなデータが文献として見つかりませんか。

安全性に関する考察の8ページのところに、作用機序というところが下から3パラグラフ目ぐらいにあって、伊東信行先生の1994年の論文が引用されているんです。これは短期のところ、無機ヨードの過剰が甲状腺ペロキシダーゼの一部抑制があったという話が書かれているところなんですけれども、一番最後のGanongというのは教科書でして、これは我々が参考にするほどのデータではないということは確認しているんですけども、こういう書き方をしているところを見ると、もうちょっと探せば何か文献が出てくるのかもしれないと思うんです。

それはどうでした。

○吉田専門委員 一応お借りしました、日本人の食事摂取基準のヨードのところを拝見しますと、これぐらい食べて中毒を起こした例があるとか、そういうものは出ているので、参考にはなるかと思います。ただ、日本人は特にヨードを摂取しているということから、食生活の変化を考慮したこの問題に関する詳細な報告というのはないというのが、ここには書かれております。

○鈴木座長 私たち自身が、あるいは事務局がというのもちっと大変だろうし、今のような観点で過剰ヨードの問題に記せられる部分のところは、再度メーカーに文献を探してほしいと、その上でADIを設定するときの根拠になるようなことを考えたい。マウスの話は、もしそういう格好で出てきて、濃度もある程度最低用量の60ppmというのは高いし、ラットとマウスでそんなにヨードの作用とか毒性のところが変わらないよということ

示すデータも併せて示してくれと、探してくれと、そうすればマウスの話は高濃度に振れ過ぎた実験であるという形で無視することができるかもしれない。

そのぐらいしかやることがないような気がします。

○中山評価調整官 先ほど先生おっしゃった、廣瀬先生から御専門の立場で御意見を伺うということで、また御議論していただければと思います。

○鈴木座長 今の文献を探してもらうというのをこの中に加えるとして、残っている6番、7番、8番、9番の話もそうですかね。

○吉田専門委員 8番については、非常に高い用量の経皮でしたから、取り下げたいと思います。

○鈴木座長 9番のところはどうですか。10番のところは今日ずっと集中的に議論してきたところなんですけれども、それを文献を探してくださいというところに変えるという格好で済むのか。それともこの関連で文献を探せとすればいいのか。そういうことでしょうか。

併せて、ラットとマウスで、そんなに作用機序上違いはないというところを示す論文も探してほしいということですね。

9番の唾液腺腺房細胞の萎縮等々は、ここの議論で行われていますね。そうするとこれは取り下げ。

11番も消えた。

12番は、指示事項のようなものですから、これは示してあげれば親切だということになると思います。

10番の体重増加抑制についての問題なんですけれども、これは甲状腺との関係のところでの問題に置き換えてという話で消えるということですね。

さっき10%程度はというお話は聞いたことがあるという内容ではあったんですけども、これは多分甲状腺の問題のところ、さっきの文献のところ併せて聞いてしまうような形、なぜ聞いているかという理由書きが最初に書いてあるような体重増加抑制等で、甲状腺のところも加えて聞けば、それでよいかと思います。

後でまた皆さんに見ていただくということにはなるとは思います。

ほかに何か問題ありませんでしょうか。植物の過剰ヨウ素の話というのは、とりあえずは取り下げる格好になったとしていいですね。

○上路専門委員 はい。

○小林専門委員 結構です。

○鈴木座長 もしこれでなければ、今の追加資料要求のところをもう一度事務局と相談いたしまして、最終的に甲状腺についてはメーカーだけではなくて、廣瀬先生にも問い合わせするなどして、次の審査に備えたいと思います。

大変不手際な議事進行をいたしまして、御迷惑をおかけいたしました。でも結構難しい問題がたくさん出てきたので、今後のところでまた知恵を絞らなければならないと思いま

すので、いろんな委員の方に協力方よろしくお願ひしたいと思ひます。

もし御意見がなければ、これで終わりたいと思ひますが、事務局からその他のことについて、お願ひします。

○都築課長補佐 それでは、今後の日程について御紹介させていただきます。農薬専門調査会につきましては、今後12月25日に第2回確認評価第一部会を予定しております。年内はそれで終わりでございます。

年明け予定につきましては、現在日程調整中でございます。後ほど事務局から各先生に御連絡させていただきたいと思ひます。

以上です。

○鈴木座長 ありがとうございます。