

食品安全委員会農薬専門調査会

第 34 回会合議事録

1. 日時 平成 17 年 8 月 3 日（水） 14:00 ～17:56

2. 場所 委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（ジコホール）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、石井専門委員、江馬専門委員、小澤専門委員、太田専門委員

武田専門委員、出川専門委員、長尾専門委員、吉田専門委員

(委員)

寺尾委員、見上委員

(事務局)

齋藤事務局長、村上評価課長、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 ジコホール安全性評価資料（非公表）

6. 議事内容

○鈴木座長 それでは、時間になりましたので、第 34 回「食品安全委員会 農薬専門調査会」を開催したいと思います。

本日の委員会は 5 名お休みということで、9 名出席します。

事前にお知らせしましたように、本日の会合につきましては非公開で行いますので、よろしくをお願いいたします。

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 お手元の議事次第、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「農薬専門調査会の審議状況一覧」。これは後ほどお読みいただければ結構かと思えます。

資料 2 として、ジコホールの農薬評価書たたき台を配布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、寺尾委員と見上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。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。

それでは、早速審議に入らせていただきます。議題 1 の農薬ジコホールの食品健康影響評価について始めます。

まず経緯も含めて、事務局より御説明いただきたいと思えます。

○木下課長補佐 本日御用意いたしましたのは、ジコホール。日本の登録名はケルセンでございました。これにつきまして、お願いしております。

本品は昭和 31 年、日本で農薬登録がなされ、昭和 48 年に食品衛生法に基づく残留基準が設定されております。また、昨年 3 月、我が国での農薬登録は失効しております。

その後、厚生労働省ではジコホールの残留基準の見直しについて検討するという判断をなされまして、本年 2 月 14 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。評価資料につきましては、事前に送付してございまして、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。また、農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方から御意見をいただきまして、見え消しにして配布してございます。

また、いつものとおり、予備の生データフルセットを左のテーブルに、各テーブルに参考として、農薬登録審査に係るガイドラインを置いてございます。なお、ジコホールにつきましては、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、現時点で厚生労働大臣よりの意見聴取はなされておられません。データも提出されておられないことから、今回意見聴取のなされた部分のみの審議をお願いするものでございます。よろしくをお願いいたします。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。

やや簡単に経緯が話されたようでございますが、もし今の経緯について御質問等々あれば、本日はこの1剤だけの話になりますし、事前に御覧になっておわかりのとおり、極めて古いデータがたくさん含まれているというようなこともございますので、それらの扱いをどうするか。なぜ本日こういうふうな話をしなければならないのかということについても疑問に思われている方も、もしかするといるかもしれないなと思つての話です。

もし何か聞いておきたいということがあれば、なければ、そのまま進みたいんですが、どうぞ。

○江馬専門委員 化審法との関係について説明をお願いしたいと思います。

○木下課長補佐 では、簡単に御説明申し上げます。

本品は本年、「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」で定められる、第一種特定化学物質に定められました。しかし、本品が定められる前に、日本では農薬登録をしている会社が登録を維持しないという判断をなされまして、昨年3月にもう既に失効しております。

また御存じのとおり、化審法の規定は農薬、医薬、食品等には及ばないので、この評価書にはあえて書かなかったということでございます。皆さん御存じのと通りの経過でございます。

○江馬専門委員 その化審法が農薬、薬、あと何でしたっけ。それに関わらないというのはどういう意味なのですか。

○石井専門委員 法律でそう書いてあります。

○江馬専門委員 いえ、どういう意味をしているのかと。

○木下課長補佐 化審法の専門家ではないんですけれども、法律上で申し上げますと、化審法第40条で、次の各号に掲げるものである化学物質については、これこれを適用せず、当該各号に掲げる法律の定めるところによるということで、食品衛生法や農薬取締法が掲げられております。もし必要でしたらコピーを配布いたします。

○江馬専門委員 化審法、化学物質としては使えないけれども、農薬であれば使ってもいいということですか。

○木下課長補佐 化審法の定める幾つかの規定が適用されないという法律になっております。今回の御議論には直接は関与しないだろうと思いますが、背景として、そういう指定があったということは御説明申し上げます。

○江馬専門委員 今回の評価をするというのは、前回評価したものが古く、失効している

けれども、今まで使っていて食品中に残留していることがあるので、新しい基準値を新しいデータで設定しなければならないという意味合いでいいのですか。

○木下課長補佐 御議論は幾つかあるかと思うんですが、農薬が登録失効いたしましても、食品衛生法上の残留基準は昔昭和 48 年につくったものは残っておりますし、また御存じのとおり、ジコホールというのは世界的に使われておりますので、輸入食物からたまに検出される農薬でございますので、輸入食品にある程度入っていると考えられます。そのリスク管理をしたいということで、残留基準の見直しに先立って、食品安全基本法に基づいて評価をお願いされたというふうに理解してございます。

○鈴木座長 よろしいですか。課長、どうぞ。

○村上評価課長 私は厚労省で化審法担当の室長をやっておりましたが、基本的に全体的な法体系はどうなっているかと申しますと、化審法というのは比較的緩い法律でありまして、要求する毒性のデータのレベルも非常に低い。かつ慢性毒性、蓄積性、難分解性の三要素がそろわないと規制の対象にならないというようなことで、いわゆる化学物質規制のツールとしては緩いスキームであります。

化学物質の化審法ができるときに、既に非常に厳しい規制が行われていた医薬品とか農薬については、農薬取締法の規制の方がはるかに厳しい規制が行われているので、それは化審法の枠の外で取り扱うことが適当という判断になって、法律上は農薬も医薬品もその枠から外れていると。

だから、もし土壌残留性が高い農薬があれば、それが問題となるのであれば、それは農薬取締法上で適正に処理をされるであろうという理解であろうというふうに思っております。

○鈴木座長 どうしますか。石井先生、何か追加的な話はありますか。

○石井専門委員 私は大体わかっていますからいいんですけども、先生の御質問は更にあれでしょう。そうであるのに何で化審法でやったんだという話になるわけでしょう。そこは何かいろいろあったようですけども。

○鈴木座長 恐らく生物の蓄積性が高いとか、いろいろ心配されるようなことはあったんだと思うんですが、そのほか化審法との関係で実験のときにも許可が必要で、そのもの自体を散らさないように永久凍結しろとかというような具体的な問題から比べると、普通の人が見ると化審法での規制が緩いという話が、えっという話になるのかもしれないなと思うんですが、それとは違う扱いだということで、化審法の問題のところは今回は特に関係ないと。

○武田専門委員 毒性、蓄積性、難分解性が1セットでそろわなければ指定されない。例えば、パラチオンなどは強毒性ですね。だけれども、あとはないです。

○鈴木座長 難分解性とか残留性とか。よろしゅうございますか。

それと輸入食品、つまり外国では使われていて、輸入食品として入ってくることもあるからという話のところの問題だとすると、ある意味で言えば、インポートトレランスをにらんでの話だろうと思うのですが、そうはっきりとは言っていないわけです。一応それらをにらんだ上で議論をお願いするというような、ちょっとわけのわからない話になっていきますが、それも御了承いただけますね。何か禅問答みたいで嫌なんですけれども。

いずれにしても、とりあえず ADI を見直す方がよいという意味合いは確かなようでございますから、議論をしていきたいと思えます。

それでは、あとはどこからどうやっていけばいいのかな。最初のこの評価書のところで、要約のところ辺りを最初に見た方がいいのかしら、若干事務局から備考として書いてある日本の ADI と各国の ADI の問題等とのところを御説明いただけますでしょうか。

○木下課長補佐 参考までに書いただけで、かつ数字を間違えていて済みませんでした。

○鈴木座長 後でまたどのみちこの辺のところはどういうふうにするかというところが出てきますので、とりあえず承知していただければよいということにはなります。

日本の場合の食品衛生調査会の ADI は 1972 年に設定されていまして、0.025 mg/kg 。 JMPR の場合、1992 年で 0.002 。 EPA の RfD2000 年のものというのは 0.0004 ということで、それぞれけた違いになってきておりますから、結構ややこしい問題が生じてくるものと思われまます。

それでは、対象物質のところのジコホール。これも一応注意書きがありまして、p,p'-ジコホールと o,p'-ジコホールの混合物をとりあえずジコホールという形で使うということで、これも後でややこしいところが出てきます。構成比がどうかというような話のところでも面倒くさいことがあるかと思うんですが、これはまた一応承知していただければよいと思えます。

開発の経緯については、今までの話のところ、つまり 1956 年に初めて登録されて、2004 年 3 月、昨年 3 月に農薬登録が失効しているということと、本年のところ 2 月にいわゆるインポートトレランスに準じた資料提出がされたということで、それに基づいて本日は審議をいたしますということになります。

それでは、いつものとおりのことで、動物の代謝から審議を始めたと思います。よろしく願いいたします。

○小澤専門委員 それでは、ジコホールのラットにおける動物体内運命試験から説明をさせていただきます。

評価書の 7 ページから載っております。まずは単回経口投与試験で、これは ^{14}C -p,p'-ジコホールということで、これは SD ラットの 50 mg/kg 体重の用量で単回経口投与されて、吸収、分布、代謝、排泄の試験が行われているということでもあります。

この剤は投与後 168 時間までで比較的良好に排泄されているようには思うんですけども、雄で数値が出ていますが、糞及び尿中排泄ということで 61.7% 及び 66.3%。雌では 31.95%、19.42% ということでもあります。

組織の残留放射能は表 1 のとおりということで、血漿、脂肪、肝臓について載っております。この構造式を御覧いただくと、割にリーズナブルで想像も容易かと思えますけれども、脂肪によく分布する化合物であるということが一見してわかることでもあります。

評価書 8 ページのところ、今回ちょっとぎりぎりになって見たものですから、前もって数値の間違いなどを指摘する時間がなくて恐縮なんですけど、8 ページの 3 行目、雌 60~70% なので、ゼロを入れてください。70% 減少ということで、それで脂肪に分布されるということなんですけど、雌の方が分布が若干高いということです。

それから、肝臓と血液ではそれほど分布に性差が見られなかったということもございます。主要排泄経路は糞中ということになります。

評価書 8 ページの 9 行目以下に進みますと、糞からの代謝物が分析されておまして、代謝物 B とありますけれども、これはなかなかわかりにくいんですけども、後ろの方の 67 ページに代謝物の名前の一覧があります。これを見てもなかなかわかりにくいので、抄録の 287 ページにマップが載っております。これを御覧いただきながら御説明するのがよろしいかと思えます。

そうしてみますと、糞中の主要代謝物は代謝物 B とありますけれども、B というのは抄録 278 ページの FW152 というものであります。原体からこれはクロールが 1 つ取れる脱塩素化反応で生成する FW152 というのが B でございます。こういう代謝物が一番糞中に多く出てくるということでもあります。

あとは代謝物 C などが出てくるということでもあります。その代謝物 B は雄で 37%、雌で 51% ということで、若干雌の方が高くなっているようでもあります。代謝物 F は雄の方が高く代謝物 C が雌の方が高いということで、若干の性差はあるようなんですけども、この性差をどうこういうというのはちょっと難しいかなと思えます。

それから、尿というのはマイナーな排泄経路でありますけれども、ここから代謝物とし

て C/F ということで、C と F というのは抄録の 287 ページの原体の真上に OH-DCBP とありますが、それが C です。原体の一番右のところに DCBH とあるんですが、それが F となっております。ということで、その C、F が尿から多く出てくる。

代謝物 E というのもそれと並ぶくらい出ておりますが、それは 287 ページのマップの一番下にある DCBA-グリシンというのが E となっております。

脂肪ですが、脂肪からは主にジコホールが出てきている。非常にレベルとしては下がって代謝物 B、A がそれに続きます。ほとんどがジコホールとして脂肪に蓄積されているということであり、分布しているということでもあります。肝臓では代謝物 B であります。血漿では F、A、B、D、E ということですが、それぞれ 10%以下と代謝物 I よりも極性が高く同定が困難であった抽出性放射能が認められたとあります。

F というのが初めて出てくるのかな。もう出ていますね。D が初めてですね。D というのはケルセンから右、B が出て、その次に DCBA とありますけれども、これが D であります。どちらの異性体かというところ p,p' の DCBA というのが D になるということでもあります。

それで大体単回経口投与の御説明が終わって、評価書 9 ページに進んでいただきまして、数字に関しては 9 ページの尿の代謝物の左から 2 番目ですね。これは雄の 168 時間ですが、「未同定 (56.6)」とありますが、46.6 だと思います。これは御確認ください。

「(2) 単回経口投与」は p,p' と o,p' のジコホールについて行われております。これは大体プロフィールは前項の説明と大体同じで結構かと思えます。

ただ、10 行目のところに数値の間違えがありまして、投与後 10 日における尿及び糞中の放射能の割合は ^{14}C -p,p'-ジコホールで、こちらの方が量的には多いようなので、78% ということなので、こちらが先に出ていいと思うんですが、これの数値 22.14、77.91 というのと、後ろの o,p' とが入れ替わっています。入れ替えていただければ、それで正しくなります。

全血の分布ですけれども、投与後 1 日で最高濃度になるということで、排泄はごく普通の排泄で 2 相性になります。消失半減期等はこの程度で結構であります。16 行目「緩徐相は同定度」の「定」が漢字の間違いです。

脂肪中ですけれども、最高放射能濃度は投与後 1 日及び 2 日であったということです。分布の量としては、p,p' の方が多かったということです。数値はこれで結構ですが、丸めますか。725 を 73 にしますか。それから 550 のゼロは取っていただくということで。

それから、消失半減期なんですけれども、これも見かけ上、7.28 と 1.61 で随分違って

いますけれども、これが特に何かを意味するということはデータからは読めませんでした。

投与後 10 日において脂肪組織中にこの書かれた数字のとおり存在しています。これでカーカスの放射能のほぼすべてが説明できるということで、いかにその脂肪に分布するかということを示すデータであります。

各種臓器ですけれども、これは副腎及び甲状腺での最高放射能濃度というのが目立つということなんですけれども、ここに書かれているとおりで結構で、p,p'の方が高いということです。肝臓においては両者にほとんど差がない。

消失はいずれも速やかで、これらの臓器については投与後 10 日にはほとんどなくなってしまいうということによろしいかと思えます。

次の 3 項は、参考資料と書かれていますけれども、腹腔内投与のデータなんですけど、これは非常に古いデータだったと思えます。そういう意味で参考資料なんですか。

○木下課長補佐 ちょっとわかりません。

○小澤専門委員 そうですか。まあいいです。一応説明をさせていただきますと、腹腔内投与及び反復経口投与ということですが、ジコホール原体を 230 mg/kg コーンオイルで投与しています。これが腹腔内投与で、ジコホール原体を 74.5 mg/kg コーンオイルに溶かして反復投与の試験を行っているということです。

ジコホールは投与後 32 時間。これは評価書たたき台 10 ページに行きますが、心臓及び精巣で 32 時間後に最高濃度となります。血液及びその他では投与後 40 時間で最高濃度となったとあります。

後ほど出てきますけれども、若干の中樞作用があるのかなと、薬理試験のところそういうデータがあるんですけれども、やはり脳に行っているなということでもあります。

4 行目以下に行きますが、16 時間以降、脳以外で DDE が認められたと書いてあります。この DDE というのが、やはり発がん性との関連で、抄録ではかなり守りに入ったような書き方をしているなというのが散見されます。

○鈴木座長 小澤先生、悪いんですけども、DDT、DDD、DDE とケルセンの関係とか、その辺の化学構造上の問題とか、その辺りもちょっとわからないので、済みません。

○小澤専門委員 わかりました。それは抄録の 242 ページと 244 ページを御参照いただきたいと思えます。

242 ページの一番上にケルセンが載っております。それに対して DDT が 244 ページの一番上に載ってしまっていて、発がん性の本体である DDT を投与したときに生ずる発がん性の本体である DDE はその下に載っているということでもあります。

ケルセンを投与したときに、この DDE が出るかどうかということに関して、抄録ではかなり守りに入った書き方がしてあるということです。できないと言い切りたいんですけども、実際にはそこまではそうはつきりは言えない。

実際に評価書に書かれているように、脂肪、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、精巣で DDE は実際に認められておりますし、尿中にも認められているので、できないという言い方はできないと思うんです。

○木下課長補佐 済みません。先ほどの「参考資料」はなぜかということなんですけれども、根拠はないんですけれども、これを読むとこの「参考資料」と記述のあるのは、全部その文献から引用という記載があるので、生データではありません。その文献の信用度とか、そちらの方を検討いただければと思います。

○小澤専門委員 わかりました。では、偶然にもそれが年号としては古かったということかもしれません。

○石井専門委員 ケルセンをつくるときに DDT を原料にしているんですね。ですから、どうしても不純物として DDT とその類縁化合物が入りやすい。だから、実験に使った標品がどうだったかということを厳密にやらないと、できたのかできていないのか。

実は土壌の方でも DDE が微量に見つかったと書いてあるんですけれども、文章は書いてあるんですけども、図の中ではバツがしてあるんです。だから、これが一体どういうことか。それが本文にはそれ以上のことは書いていないものですから、わからない。だから、多分実験に使った標品を、純度は書いてあるんですけども、これ以上はあまり詳しいことがわからなくて、本当にできたのか、不純物がたまたま入っていたのかがわからないんですね。

○小澤専門委員 そのことに関して、抄録の 254 ページをちょっと御覧いただきたいんですけども、供試化合物、これは 1981 年／1984 年という。ジコホールと DDT の単回経口投与の実験の結果が出ています。そこに供試化合物の原体、不純物が書いてあるんです。DDE は 0.016 %とあるんですけれども、その次の 257 -1 を見ていただくと、ケルセンを投与して糞中に DDE が 0.31%出ているということになるので、これは決して無視できないのではないかと思います。

○鈴木座長 ただ、今の 254 ページのところを見ると、DDT、DDD とともに、特に DDT が 1 %ぐらい含まれているということだから、DDT から代謝されてくる部分というのは相当あるということだと思うんです。DDT と DDD は恐らく生体内では相互変換すると思うんですけども、DDE になってしまうとちょっと無理かな。これは一番難分解性にな

って、多分非常にパーシステントな物質になると思うんですけども。

○小澤専門委員 それはありますね。なるほど。ということは、それだけからは DDE がどうなのかということは言い切れないわけですね。わかりました。

ただ、このジコホールの各種毒性試験の中で発がん性は認められていないことになっているんですか。

○鈴木座長 先生、ケルセンに関して発がん性はあるんですか。

○吉田専門委員 マウスの肝臓です。

○小澤専門委員 そうすると、そういう面から規定することもできないわけですね。わかりました。

それでは、腹腔内投与の試験結果を続けさせていただきますと、以上のように、混在物のことも考えなければいけないけれども、DDE が出ると。

それから、評価書の 10 ページの 6 行目以下ですが、ジコホールは腹腔内投与すると糞中に 4 時間以降出てくるということでもあります。

反復投与の試験においては、14～29 日まで徐々に増加していったけれども、40 日まで変化がなかったということでもあります。分布としては、やはり脂肪、筋肉、精巣というところに出てくるということでもあります。糞中ではジコホールと代謝物 A が出てくるということでもあります。

ジコホールの原体で混餌投与をして蓄積性試験をやったとあります。これは 32 ppm 投与群での脂肪中の蓄積ということで主に見ているわけでもあります。この数値のことはこれで結構です。29 行目に書いてありますが、10 週及び 12 週で肝比重量の増加が認められているということでもあります。

それから、事務局から、種類、性別、匹数不明ですというのは、これは困ってしまうんですけども、その次の「老熟ラットと幼若ラットの比較は記載しますか」ということなんですけれども、文章で 1 行、両者に差はなかったということでもいいんじゃないでしょうか。

○木下課長補佐 わかりました。

○小澤専門委員 匹数、種類、性別は、これはもう 1959 年の試験でどうしようもないということなのかなと思いますが、いかがですか。

○木下課長補佐 わかりました。

○小澤専門委員 それから、11 ページの (5) です。これがジコホールと DDT の代謝比較ということではありますが、これは 4 行目のところにあるように、やはり主要な排出経路

は糞であったということであります。

7 行目にちょっと間違いがあって、これはこの評価書のニュアンスから言うと、ほぼ排泄されたということを強調したいのであれば、雌の 98.94 % というのを残そうと。そう思いますと、これは 96 時間ではなくて 192 時間になります。192 時間までにほぼ排泄されたで、投与後 192 時間の雄が 120.19% となると思います。雌はこの値で結構です。

13 行目に飛んで、全血での消失半減期ということですが、これは雄、雌でジコホールですけれども、42.6 時間及び 92.4 時間。DDT の方が 52.8 時間及び 70.1 時間ということであります。

組織中の放射能なんですけれども、これは 24 時間～48 時間で両者最高に達します。雌の方が放射能濃度が高い傾向が見られたということであります。放射能濃度の高かった組織は表 3 のとおりということでまとめられておりますが、済みません。ちょっと大きな入れ替えがあるので、説明します。

表 3 の DDT のところに大きな間違いがあります。まず 24 時間の雌と書かれている脂肪 275.00 以下から始まるデータのセットは、これは実は 192 時間の雄の値です。ですから、斜め下にさせていただきます。

それで、192 時間の雄、脂肪 468.30 以下のデータというのは 24 時間の雌に入れ替えとなります。192 時間の雌、脂肪、副腎、筋肉のデータが出ていますけれども、ほかにならって胃と盲腸と肝臓ぐらい入れておくとするれば、胃と盲腸が 6.50 になります。肝臓が 7.01 ということで、よろしいかと思えます。

それでポイントになるところは、あと表 3 の上の行ですが、投与 192 時間の残存放射能、DDT の方ですが、これは 15%～25% だと思えます。20 ではなくて 25 です。これで重要なことはジコホールの方が DDT に比べて消失が速やかであったということであります。動物代謝に関しては、そういうプロファイルの剤になります。

尿中及び糞中での代謝物ということでありますが、この表は尿と糞が逆転しています。ですから、ジコホールで糞と書いてあるところは尿で、尿と書いてあるところは糞です。それから、DDT も全く同じことが言えます。その代謝物には差異が認められたということですが、これはジコホールの主要代謝物は F、I、D であって、DDT は F であったということです。

それから、事務局からの質問で、下線の部分ということなんです、そもそもこの代謝物 A 以下のところが何かちょっと意味不明というか、「実際に存在している量よりも多く検出されたが」というのはどういう意味かなということが 1 つと、多分その大半は F に変

換されたものと考えというのは、マップを見ますと 287 ページですか。マップを見ますと A が F に変換されたというのは確かにそうかもしれませんが、委員会として、こういう文章を議事録に載せてしまっているのかという気もしますので、私は入れない方がいいと思います。

○鈴木座長 入れないですか。

○小澤専門委員 意味がわかるように修文するか「代謝物 A は実際に存在している量よりも多く検出されたが」というのは、どう考えてもよくわからない。

○木下課長補佐 二通りの想像をしました。A というのは不純物でもあるので、不純物として考えられるよりもたくさんあったという考えが 1 つ。それよりも可能性の高いのは、これは溶媒抽出してしまっていて、A がケトン体で F が水酸基になっていますから、水溶性の部分がアーティファクツ的に A が高く出てしまっていて、体内では F に変化されているんじゃないかと、ちょっと逆の可能性もあるんですけども、その 2 種類を考えただけですけども、この文章からは読めないことは確かだと思っていて、それで下線を引いておきました。

○小澤専門委員 わかりました。実際のデータを見ますと 257 ページのジコホルの尿中代謝物 A というのは DCBP ですね。DCBP というのが非常に多いというわけでもなくて、そもそも実際に存在している量よりも多く検出されたと言われても、そうなのかなと。そもそもそこからしてよくわからない。

では、F はどうかということなんですけれども、F は DCBH ですから 1.1 ですね。これもそんなにメジャーとは言えないので、0.31 と 1.1 の間で議論してどうなのかなという気もしますので、削除した方がいいと思います。

○木下課長補佐 では、削除します。

○小澤専門委員 その方がいいと思います。

それから、「他の実験においては、DDD も雌ラットの」というところですけども、これは委員会としてデータを確かめたわけではないので、こういうのも書きたくないと思いますけれども、いかがでしょうか。

DDE は検出はされているけれども、マイナーだということを主張しています。抄録には一番最後の代謝のことをまとめたところに、それは抄録の 380 ページなんですけども、これの動物の第 2 パラグラフに DDT の発がん性代謝物に想定されている DDE を形成しないことを示していたとはっきり書いているんですけども、こういうところを見ても、ちょっとメーカーの方で提出するときに DDE の扱いについて、ちょっと迷っているなど

いう感触があります。これを聞くべきか聞かないべきかということで、それでさつき発がん性はいかがなんでしょうかという質問もしたんですけども、マウスで見られるとすれば、DDE の生成について、どう考えるのかということ質問した方がいいのかなと思います。

それから、表 4 の確認をしていただきたいんですけども、修正後の尿ですね。DDT の代謝物の修正後の尿。つまり上から 3 段目ということになりますが、これはジコホール 0.08 と書かれていますけれども、これは小なり 0.01 だと思うんですが、それから同じく雌の方で右側に行ってください、ジコホールは検出されていないと考えられると思います。雄の糞中で DDE が 1.6 とありますが、これは 0.36 ではないかと思います。これは御確認ください。

○鈴木座長 今のどこですか。

○小澤専門委員 これは 254 からです。評価書で言うと 12 ページの表 4 の一番下の雄です。DDE が 1.6 とあるんですけども。

○鈴木座長 これが糞になるわけですね。

○小澤専門委員 これは抄録の 257 -1 ページで言うと、0.36 と書いてあります。それからジコホールについても 0.01 未満と雌では検出されていないという横棒になっていますので、多分そうだと思います。以上のように御訂正ください。

それから、反復投与試験。これもジコホールと DDT のプロファイルの違いということで、見たいということ。そういう目的の実験だと思いますが、これで言いますと数値はこれで結構なんです。

評価書の 13 ページの最初の行です。ジコホールの排泄中の放射能は DDT の約 2 倍であったということです。DDT よりもジコホールの方がよく排泄されたということで、血中濃度がジコホールの方が低かったという記述がどこかにあったと思いますが、符合していると思います。

消失速度については、これは 3 行目になりますが、DDT に比べてジコホールを投与したときの 3~10 倍であったとあります。これは DDT に比べジコホールの方が早いということですね。それから、主要経路はもう繰り返しになりますが、糞であるということです。あと、脂肪中のことが書かれていまして、事務局からの質問がありますが、これは全くそのとおりで、確かに整合性がないです。どちらが正しいのか、これはちょっと判断しかねるので、これは口頭で質問をいただくということでもいいと思います。

以上なんですけれども、先ほど DDE ができないということになっているんですけど

も、それについて確認するようなコメントを出したいということです。

以上です。ちょっともたもたしまして、済みません。

○鈴木座長 ジコホールから DDE が形成されないとしているが、果たしてそうなのかということですね。

全体として抄録が極めてずさんな印象がありまして、相当細かいミスがたくさんあるので、その辺りはまた別の形で注意しなくてはいけないと思うんですけども、出川先生は特に。

○出川専門委員 特にございませんですが、小さなことで、スペルミスというか、後で事務局の方に伝えますけれども、9 ページの動物の「Wister」は、er じゃなくて ar。そういうところが何点かあります。

○鈴木座長 特に雌の場合に雄と比べて脂肪への蓄積性が非常に高いこと。恐らくこれは毒性の方で感受性と言いましょかね。雌の方が恐らく感受性が高い。あるいは神経毒性との関係も出るのかもしれないと思って聞いていました。

ここではあまり論じられていないのですが、周囲の領域では o,p'-DDD が副腎の皮質を特異的に壊すというので、クッシング症候群などのときの特効薬として使われているんですけども、どうもこのジコホールの化学構造上の類似点からいろいろすると、この副腎に対して親和性があるって何かしているくさいなという印象を持っているんですが、その辺りのことについては何かサジェスションがありますか。

○小澤専門委員 あるとすれば、分布組織ということになるんですけども、確かに副腎は脂肪に次ぐものですね。これも雌の方が若干高いようです。24 時間目でも高いですし、192 時間でもジコホールは雌が高くて、やはり副腎にはパシスタントに残っているということです。ですから、毒性との関連で議論すべき点かもしれません。

○鈴木座長 恐らく ACTH の負荷試験のときに関係が出てくるのかもしれない。後ほどのところで議論したいと思います。

そのほかのところでは御指摘は。

○吉田専門委員 1 点よろしいでしょうか。ラットの亜急性で甲状腺のことが書かれているところがあるんですけども、その辺りを肝臓は小葉中心周辺性の肝細胞肥大をいずれの種でも起こすようなのですが、いつもの肝臓から甲状腺というのを示唆するようなものはありますでしょうか。そのラットの試験は 1 つだけなんですけども、2 年間では認められていないんですけども。

○小澤専門委員 確かにこの剤で肝臓の薬物代謝酵素の誘導なども測られています。そこ

を見る限り、今までの前回、前々回ぐらいに出てきたようなスキームを想定させるような代謝酵素の誘導のデータはなかったです。

○鈴木座長 UGT はないんじゃないんですか。

○小澤専門委員 ないと私は思います。勘違いだったら済みません。

武田先生、いかがでしたか。

○武田専門委員 抄録のまとめか何かのところに、途中でこれはパソコンがおかしくなっていて書いてきていない。

○鈴木座長 結構古い時代からこの薬物代謝のことをやっているのですが、現時点のように分子種が特定されているわけではないんですけども、何かあったような気がするんですけども。

○武田専門委員 ある程度、トランスファーか何かでちょっと書いてあったような気がしたんですが、途中でパソコンがおかしくなっていて、植物のところだけ書いて動物を書き出したら動かなくなってしまって。たしかあったような気がするんですが。

○小澤専門委員 私は T4 のグルクロン酸抱合の観点から見ていたので、ちょっと見落としがあったかな、済みません。ちょっとお時間をいただいて。

○鈴木座長 ここは甲状腺にも比較的高濃度に分布する部分もあるので。

○小澤専門委員 それはありますね。

○鈴木座長 この辺をどう見るかということなんだろうと。毒性のときにどういう病変で、それをどう解釈するかというところで、もう一遍やりましょうか。

○小澤専門委員 そうですね。お願いします。

○鈴木座長 そうしますと、動物の代謝のところはとりあえずここで締めますと、DDE の生成についてと、それから記載の点でこれは反復経口投与のジコホールと DDT の代謝比較のところでは 10 日目の値のところの 70 ppm と表の 149 ppm のどちらがどうなんだということについて、ちょっと問い合わせをすると、その 2 点が出てきたということになります。

それでは植物代謝の方に移りたいと思います。

○石井専門委員 植物は 4 つの作物で試験が行われております。まず 1 つはソラマメなんですけど、これは一番初期にやられた試験で、豆の部分には 0.3 ppm 程度の放射能としての残留量がありました。葉っぱの方は二桁ぐらい高い残留量がありまして、2 回散布をしておるんですけども。

それから、放射能の減衰は、最初 0 日のときに散布したもののほとんどがジコホールそ

のものだったんですが、14日後には、幅があるんですけども、82~91に減少したと。これは初期の試験でかなり粗っぽく試験がやられていまして、代謝物につきましても DCBP という、これももともとの試験に使ったものの中にやはり入っていたようで、それ以外は見つからなかったという。初期の試験は全体的に、20年以上も前の試験なものですから、今の常識から見るとかなり粗っぽい試験なんです。

親と DCBP というもの以外は極性代謝物だったという。ただ、その実験もちょっとずさんでして、TLC で分離しているのはいいんですけども、粗抽出液をぱっと塗り付けて分離するものですから、原点にあったあったと言うんですけども、よく見たらこれはどうも懸濁物質がくっ付いていて抽出されたものではないのではないかと。文章をよく読むと大体それで、精製を更にきれいにやると原点がなつたと、そういうことなんじゃないかと思ひまして、これはちょっと実験が粗っぽかったということのようで、ここの括弧書き、27行目のところ、原点に放射能が残存したということを書くためには、これを書いておかないといけないんですけども、よけいなことを書かないでいくとすれば、親と DCBP 以外は検出されなかつたと。DCBP やそれぞれはサンプルにもともと入っていたというところぐらいで止めておくしかないんじゃないかなと思います。種実の方は細かい分析をやっていけませんので、細かいことはわからないんですが、ソラマメはこの程度のことしかわかりません。

その次の綿は、実はこのジコホールという薬はダニを殺す薬でして、アメリカでは綿が一番使っているんです。あとはかんきつ、リンゴの類でどうも使われているようです。ダニ用ですので、そんなにたくさん何回も使うんじゃなくて、年に1回か2回使う程度なんですけども、日本でも今はないですけども、日本の場合はかんきつですね。ですから、アメリカでは1998年に再評価をやっていまして、附属資料の中にもレッドペーパーが付いていますが、レッドは赤紙という意味になってしまうんだけど、それは再評価のペーパーが、アメリカの考え方がずっと載っています。それで見ると、アメリカも植物の場合は、どうやらジコホールそのものだけを規制対象物質にしているようです。

綿の場合なんですけど、これもやはり2回散布しているんですけど、この13ページから14ページの上3分の1ぐらいまでのところは、最初にこのデータをEPAに出したところが突き返されたんです。要するにもっとちゃんと代謝物を分析してこいと言われて、それを行ったのがこの14ページの「さらに」以下がやったので、14ページの上3分の2ぐらいは要らないかもしれないところなんです。

でも、提出されたデータなので、一応ここはずっと見て言葉を書き入れたりしたんです

けれども、「事務局より」の質問のところは、これは直したことによって多分要らなくなったのではないかと考えているんですけども、どうなのでしょう。

それで説明は 14 ページの「さらに」のところからが本番になると思います。よく綿がどういう状況の綿なのか、私も現物を見たことがないので、よくわからないので、メーカーさんが翻訳している言葉をそのまま使って、それは特に直していませんけれども、綿毛が付いたままの状態、綿毛を取ってしまったような状態に分けて多分やっているんだと思うんです。

綿の線維の方は線維として使いますが、実の方は綿実油などを搾るのに使いますので、そこが可食部になるわけなんです。そういうことで行きますと、大体、綿の実の可食部に相当するところには 1 ～2 ppm。これはちょっといろいろデータがばらついていて、かなり 1 ～2 ppm ぐらいのトータル放射能が残っておったところ、これは同じでして、そこはこのサンプルを更に精製してということに続くわけですので、その言われてやり直したデータとこの前のデータというのは、必ずしも数字が一致しませんので、これらをどうやってつじつまを合わせるかがちょっと面倒なんですけれども、その 14 ページの下 3 分の 1 ぐらいのところの 20 行目からのところなんですけれども、この種子を分析しましたところ、p,p' と o,p' それぞれを散布して調べておるんですけども、p,p' の方が 1.3 ppm ぐらい。これが総残留放射能の約 6 割ぐらい。o,p' の方は濃度はちょっと少なく 0.7 ppm で 40% ぐらいが親化合物だったと。代謝物としては A、DCBP ですか、これと p,p' の場合は A で o,p' の場合は J だったですかね。

これは 14 ページの 24 行目の「なお」のところ、o,p' -DCBP というのは、これは自分がわからなくなるので J なんて使わずに書いたものだから、事務局はそのまま書かれたと思うんですけども、これは事務局流に J に直してもらっていいと思うんですけども、やはり o,p' と p,p' はありますが、代謝する方向は同じでして、親化合物から DCBP という化合物へ変化している。それが残っている。それでも親に比べれば非常に少ないですね。10%に行かない程度です。

当然もっと殻が付いたまま、25 行目の辺りなんですけれども、この辺りではもっと高い残留、当然 11 ppm などという残留を示している、くずというか、そういうところは非常に高い残留を示していますが、それでもこの代謝物の A、いわゆる DCBP は 10%も行かない 6 % ぐらいの残留がありました。

その辺は o,p' と p,p' とは同じような方向に進んでおりまして、これはかなりサンプルのばらつきが大きくて、なかなか難しいというか、p,p' と o,p' を比べますと o,p' の方

が早く消失する。分解も早いようですね。だから、 p,p' -DDEの方が残りやすいということが言えそうです。

ここの数字はずっと本文を当たって書き出してありますので、これはこのとおりで、残留しているものとしては親化合物プラス DCBP なのですが、その量は親に比べればそんなに多くないということで、アメリカのレッドペーパーでアメリカはどうしてるかという、植物については親化合物だけを規制対象にしていまして、動物については代謝物も入れています。

これはえさに使うわけですね。動物の飼料です。だから、規制対象物質としては動物でたくさんできる代謝物が入れられておりまして、それから 15 ページのグレープフルーツなのですが、これも傾向としましては同じで、これも散布してから 7 日から 150 日の間にずっと順次サンプルを取って行って分析をしておりまして、そうすると可食部に相当するところ、いわゆる果実ではほとんどが果皮の部分に残っておりまして、中へはほとんど浸透していない。非常に濃度が薄いということです。

処理用と非処理用という、あるいは果物を処理したもの、処理していない果物というふうなことで見ますと、直接処理しなかったところからはほとんど放射能が出てこないということから、浸透移行性はないだろうということが言えると思います。

残留物はもう 90~100 %が親化合物で、いわゆる DCBP というものはほんの数%が検出された程度で、これも今の綿などの場合と同じ傾向にあると思います。

トマトにつきましても、ほぼ同じでございまして、2 回散布して 21 日後までサンプルを取っておりますが、これも残留量としましては o,p' 、 p,p' がほとんど同じぐらいの残留量がありまして、21 日後には 0.7 ppm ぐらいまで。約半分ぐらいまで減少しているということが言えると思います。

ただ、この代謝物も A、いわゆる DCBP がわずかに検出されていまして、ほとんどが親化合物であるということが言えると思います。

植物としましてはそういうことで、DDT のような非常に長く残るということは、一応植物の中でも結構代謝はされているようだ。確かにそんなに不安定な化合物ではありませんので、残っていることは残っていますが、代謝物としては結構植物の中でもいろんな細かいものにたくさん分解していっていることは認められるんですけども、今の農薬に比べれば、やはりそれはゆっくりだと思います。

植物としてはそんなところだと思います。

○鈴木座長 綿実のところ、古い方のデータは不要かもしれないとおっしゃられたんで

すけれども。

○石井専門委員 これは結局 1 つの資料なんですよ。1 つの資料にレポートが幾つも出ているわけです。サンプルは一緒なんです。サンプルは 1 個。それを最初分析して出したら、EPA から、これでは不足だと言われて、再度もうちょっと細かく分析してこいと言われて分析し直したレポートがもう一報出ている。それをこの事務局では 1 つにまとめて書いておられる。それが o,p' と p,p' と両方について。ですから、4 報。

○鈴木座長 なるほど。どうしますか。

○石井専門委員 でも、まとめればこういうことなんです、14 ページの 20 行目からは詳しくやっているのですが、このサンプルという、14 ページの上の行に書いてある、このものなんです。ただ、分析した時期が違うからプールしてあるサンプルを取ってきてやっているんですけれども、なかなかやはり均一な取り方ができていないので、ぴったりとは合わないんですが、でも、おおよそこのぐらいの濃度が残留していましたということは言える。

私の括弧書きのところは抜いておいてください。これは o,p' についてもやり直しをやったらしいんですが、結局その残留量が少なかったんで、細かい分析はできませんでしたという断り書きが書いてありまして、ただせっかく書いてあるからと思って、ちょっと参考のためにここへ書き込んだんですけれども、これはなくてもいいと思います。

○鈴木座長 わかりました。そうすると多少要領のよい書き方が必要になるかもしれないけれども、内容としてはここに書いてある形のあれでよかろうということで。

○石井専門委員 これはこれでよろしいかと思います。ただ、ものすごい分厚いレポートが幾つもありまして。

○武田専門委員 これは結局ここに書いてある TLC などでは、代謝物がうまく分かれるわけではないですね。それが昔は通っていたんです。今は通らないです。おまけに植物の量は少ないでしょう。かけたって全部残るわけではない。ほとんど足りるわけです。

○鈴木座長 昔はと言っても 1985 年ぐらいのことですよ。

それでは、もしなければ、土壌中の方。あと事務局。

○木下課長補佐 先ほど、委員御指摘の 14 ページの 5 行目～19 行目はあまり使わない方向で再度まとめ直します。

また、武田専門委員御指摘の TLC のところなんです、ソラマメですけども、どうしましょう。もし重要性がないのであれば、もう少し文章を圧縮しましょうか。

○石井専門委員 だから、原点に残ったということを書くと、やはりそれはちょっと粗抽

出液だったからということを書かざるを得ないんだけど、それは何だという話になってしまいうんですけども、もう少し格好よく書こうとすれば、これはいわゆる極性の代謝物だったぐらいの言い方しか、未特定の極性代謝物が原点に残ったぐらい。要するに溶けてこないものがあるわけですし、それが原点に残ったわけですので、原点に残ったというふうに書いておいても、それはそれでいいんじゃないかと思いますね。

○武田専門委員 原点の真偽は残りますからね。だから、それは残ってもおかしくないから、この書き方、報告書もそうですよ。精製したらなくなりましたなんていうのはおかしいので。

○石井専門委員 だから、私が言った括弧書きだけ取っておいてもらって、話を通じると思います。

○鈴木座長 ほかにございますか。なければ、土壤中の運命。

○石井専門委員 土壌は、これも p,p' と o,p' を別々に試験をやっております。

まず嫌氣的な条件での試験なんですけど、GPBM になるように添加しまして、これはまた面白い試験をやっているんですね。最初 30 日間好氣的な条件でインキュベーションして、それから今度は水を入れまして、嫌氣的条件にして 60 日間試験をしたという試験をやっております。

ですから、嫌氣的条件の試験と言ってもスタートがちょっと変わってしまっていて、そのときには既に分解しているんなものできてきているわけですね。ただ、その嫌氣的条件の半減期だけみると、約 16 日ぐらいで分解をしていっておりますと。

書く順番がここへ半減期を書いてしまった方がいいのか、後ろへ書いた方がいいのかという問題はあるんですけど、まず最初の 30 日間は好氣的条件ですので、仕込んだものは 98%。だから、ほとんど分解してなくて、結合残留物で抽出されないものも多少できてきます。足すと大体百何%になるので、この実験はそういう意味では、かなりばらつく試験をやっているみたいで、20 年前ですのでしょうがないかなと思って、これは苦し紛れにトータルを 100 にして割り振るというやり方もあるんですけども、これはこのままで。

それで、その時点では親が 9 割前後、親化合物で、分解物の A であります DCBP というのが 6 %か 7 %ぐらいできておったという状態で、今度は嫌氣的条件にしましたところ、それを 30 日と 60 日でサンプリングをしておりますが、そうすると抽出されてくるものは 80%で結合残留が約 19%まで増えましたと。そのうち親がやはり 35%ぐらい。分解物 B というものがぐんと増えまして、42%ぐらい。A はわずかに 7.5 %。これは B というのは DCBA ですかね。

抄録の一番最後の 387 ページにマップが載っております。ケルセンが分解するパターンとしましては、DCBP を経由するルートと FW152 を経由するルートが主なルートになっております。植物では DCBP の方へ行くんですけども、土の中では FW152 。これは動物とこの辺は同じ方向に進んでいるというようですね。

更に 60 日になりますと、今度は親がわずかに 7.6 %まで減りまして、B が 56%にまで増えているということです。炭酸ガスはわずか 1%未満。だから、ほとんど炭酸ガスまではなかなか分解しないということが言えます。

好氣的条件を同じようなことでやりましたところ、このときのこれは 12 か月やっております、12 か月後はトータルの放射能は 60%ぐらいまで減少しまして、抽出性の放射能が幾らだったか、抄録に載っているかな。

○木下課長補佐 これは全体が 60 ですから、四十幾つということですね。表から抜き出して書いておきます。

○石井専門委員 その 60 なんですけれども、12 か月後には、親はほとんどジコホールそのものは 1 ないし 2 %で、放射能としては 60 残っているんですが、親としてはほとんど消失してしまっているということです。

その結合残留物が 16%ぐらいありまして、それがいわゆる腐植、土壤有機物に取り込まれている。二酸化炭素への発生では 2%ぐらいだろうということで、半減期は 60 日、66 日と、これは分析法によってばらつくから、このぐらいの半減期が出ているわけなんですけれども、これを見ていただきますと、嫌氣的条件にした方が分解が早いですね。こういう塩素系の化合物はそういう傾向がありまして、嫌氣的条件の方が分解が早いことがありますね。畑の条件よりは水田とか、あるいはもしかして底質まで言えるかどうかわかりませんが、分解が結構早い。

これはジコホールが環境中で、例えば河川の底質に残留する可能性がありやなしやなどというときを考えたときには、それほど心配しなくていいのかなという感じもしないではない。ただ、それはわかりません。

それは p,p' を嫌氣的、好氣的条件での試験がそういうことになっているわけですね。分解物としては B 。それから、B がずっと増えまして、この辺はさっきの嫌氣的条件の場合と同じように、FW152 というものができていきます。一旦増えるんですけども、その後、12 か月後になると四十数%まで増えて、その後 10%弱まで減りますので、このもの自身も分解されていくと。

あとは G というものができてくるんです。OH-DCBH という、これも結構多いときに

は 17% ぐらいまで増えていって、12 か月後には 13% だから、ちょっと減っていくと。あとは H とか D とかという 4-chlorobenzoic acid とか、D ですから p,p' -DCBA が若干できてくると。これは経由していきますので、chlorobenzoic acid ができるということは、これは DCBA を経由していっていると考えられますので、土の中ではどうもあまり残る心配はしなくてよさそうだと。

今度は o,p' - ジコホールは p,p' に比べれば短くて、ここは試験開始 1 か月ぐらいで全部分解してしまったという言い方を資料の中でしているんですけども、主な分解物は J。要するに J というのがこの o,p' -DCBP に当たる部分ですね。こういうものができてくる。B もやはり同じようにできてきています。これも多いですね。

それから、この中でちょっと問題の DDE が微量検出されたとレポートにも書いてあるんです。レポートに書いてあるんだけど、絵を見るとバツが入っているんですね。どういうことかなと。

だから、先ほどの動物の試験でもありましたように、若干不純物として、どうしても DDT 異性体が入っていますので、そのせいかなとも思ったんですけども、そこはちょっとレポートではわからなかったんです。

○鈴木座長 動物と同じで確認するときの話にしておけばいいですね。

○石井専門委員 はい。

○木下課長補佐 その DDE の数値ですけども、抄録で言うと 343 ページの表のことをおっしゃっているのでしょうか。

○石井専門委員 DDE が書いてあるんですね。これを見ると 0 日のときにゼロなんですね。だから、悩ましいんです。だから、必ずしも、全体を見ると少しずつ増えて、0.5 % ぐらいまで行っているんです。多いときは 0.7 ぐらいまで行っているところはあるんですけども、最初にゼロなので、だからやはりできたのかなと思いつつながら。

だけど、レポートそのものはバツが入っていましたので、やった人はできたんじゃないというふうに思っているんだと思うんですけども。

○鈴木座長 不純物として DDT が結構多くてということからすると、時を経て DDE に変換されるというのはありそうはありそうなんですけれども。

○石井専門委員 DDT が入っていれば、当然できてきます。

○木下課長補佐 DDT のデータはないんですか。減っていくとわかりやすいですね。

○石井専門委員 DDT についてはやっていないね。

○鈴木座長 メインはジコホールですかね。

○木下座長 このラベル化合物をつくるときに不純物はどれぐらいでしょう。原体の製造とはまた違うと思うんですけども。

○石井専門委員 多分これは純度が高いと思うんですが、ちょっとレポートの中に純度が、付属書の方を見れば載っているかもしれないけれども、そこまで気が付かなかったんですけども。

○武田専門委員 もう一つは、コールドで希釈するでしょう。

○鈴木座長 悩ましいけれども、とりあえず検出されたのは事実のようなので、それはどう解釈するかは別として、現象論的にはこうであったということにはなりますね。

○石井専門委員 レポートにはそのとおりに書いてありますので。

○鈴木座長 これはちょっと、それ以上に、とりあえず今のところはどうにもしようがない。それで溶脱試験とか移動性、分解性の話は土壌及び水中でしょうか。

○石井専門委員 溶脱試験なんですけど、これは 17 ページの 13 行目からなんですけれども、まず *o,p'*-ジコホールを使いました試験で、これはもう一言で言えば移動性はほとんどなかったということで、4 種類の土壌の円筒をつくりまして、上にジコホールを加えたもの、そういう土を載せまして、上から薄い塩化カルシウム溶液を流すんですけども、これはかなり大量に流しておりますが、出てこない。要するに溶質液は 23 行目のところにありますように、ほとんど出てきていないということですね。

では、どこにあるかということ、大体上から 1 インチのところほとんどが残っていて、若干その下の層にも移ってくる。土によって当然吸着能が違いますので、そういうことはあるんですけども、ほとんどが上の層に残ってしまっているということで、このもの自身はオクタノール分配係数も非常に高いですし、そんな土の中で移動する分解物になってきますとカルボン酸が出てきたりしますので移動する可能性はありますけれども、親そのものは移動は非常にしないだろうと思います。やはり同じように分解物 A が出てきているということをおっしゃいます。

それから、その次の (5) は参考資料で、これは文献で似たようなことで、いろんな土、5 種類の土でやってみまして、これは処理してから時間をおきまして、それから溶脱試験というのをやってみまして、こういうふうにしますと、もっと動かないんですけども、炭酸ガスも多少分解しているような条件で、この中で面白いというか、当然と言えば当然なんですけれども、18 ページの 11 行目のところですね。圃場試験で石灰をとるところがありますけれども、石灰を入れることによって土がアルカリ性になりますので、分解速度が上がりましたということをおっしゃいます。

土壌吸着につきまして、国内の4種類の土を使ってやっていますが、吸着係数は土に対しては21~333。これはこれを見てもかなり土に吸着しやすいんですが、有機炭素量に対して補正をしますと1万~4万ぐらいの大きな数字になります。だから、ほとんどくっついてしまって動かないだろうと思います。

今の原体ですけれども、その次は¹⁴Cのものを使いましても、同じような数値が出ています。これはそこにはあまり変わりはないと思います。土がちょっと違えば、多少その辺の違いが出てきますけれども。

水中の運命なんですが、水中での光分解。これは緩衝液pH5というのしかやっていないんですけれども、なぜかというとなんかpHが高くなってきますと加水分解を受けてしまいますので、光分解の効果が測定できないので、pH5でやったというふうには実験者は言っておりまして、その場合はアセトンの増感剤を入れた場合と入れない場合をやります。そうすると、増感剤を入れると4日ぐらいで光分解するんですが、入れない場合は90日ぐらいかかる。暗所では246日及び149日。だから、これでもやはり加水分解を受けているんですね。分解しておりますので、19ページのところで、これをもうちょっと細かく見ますと、やはりDCBPが分解物として出てきて、CBAとかDCBAも、つじつまを合わせるために事務局に記号に直しておいていただければいいと思うんですけれども、こういうものができていて、このAにつきましては実験者が言うように、これは光分解でできたというよりは加水分解の産物なので、加水分解でできてきたんだろうと確かに言っております。文章はありますか。

その光分解物としてはHというものが、ここでは光分解物としては同定されたということを書いておりまして、Hというのは4-chlorobenzoic acid。そこまで行ってしまうんです。

それから、o,p'も似たような傾向にありまして、これもpH5の緩衝液中で試験を行っております。この場合もアセトンを入れたり入れなかったりということで、アセトンを入れますとo,p'の場合はもっと分解が早くて、1日ぐらいで分解してしまう。入れない場合でも2週間ぐらい。暗所で光を当てない場合でも、この二十数日で分解しますので、かなり加水分解を受けやすいということが言えると思います。

30日間の間に光を当てておきますと、放射能の量としては30%以下まで減少してしまっていて、DBCPが増えていって、25%ぐらいまで増加して、そのほか4-chlorobenzoic acidとかいろんな生成量はわずかなんですけれども、たくさんな代謝物はできてきております。

TLCでやっているけれども、0.6のところになんかちょっと生成量の多い未同定のものが

見つかったんですが、これは後で同定をしてみたら OH 基が入った o,p' の DCBP。その OH の位置がメタかパラかというのはちょっとよくわからないんですが、そういうものであろうと同定しております。

光分解は受けやすい。ですから加水分解も受けやすいということが、この化合物としては言えますので、土の中での分解も早かったものですから、それほど環境中に放り出されて長く残るような感じはしないんですね。ただ、動物の中でどうなるかという問題はあります。このレッドペーパーで見ると魚の中の濃縮係数が 1 万ぐらいになっていますので、そういう意味では動物の中では残りやすいのかなという感じはしないでもないですけども、ただ、代謝されますので、それは魚を使った試験ですので、そこの辺りがちょっと懸念材料ではありますけれども。

○鈴木座長 恐らく今のお話からすると、土壌とか水中での分解性は結構あるので、特化物指定のときも生物濃縮の話が懸念されて規制されたのかなと。

○石井専門委員 そうだと思います。該当するのは多分そのオクタノール水分配係数が非常に大きいものですから、当然魚を使った試験をやると濃縮係数がとにかく 5000 を超えると問題視されますので、3000 か 3500 ぐらいから要注意になりますので、当然 1 万などと言われると、それ自体が問題だということになってしまうんですけども。

光分解ではそういうことで、簡単に分解してしまう物質であると。加水分解もこれは pH5、7、9 の緩衝液中でやっております、この場合も pH が 5 以外では非常に短い時間で分解してしまっております、pH5 では分解物として A というものができてきています、勿論ほかの pH でも A を経由していくようでして、特に pH9 ぐらいになりますと 26 分と書いてありますから、非常に早いわけですね。

そのほかに TLC で分解して分解物 A のほかにも、こういう 4-chlorobenzoic acid を検出したということも載っておりますので、それをちょっと書き加えたんですが、どうでしょうね。量的には 10% ぐらいのものであります。

もう一つ、o,p' の場合も同じように、やはり pH5、7、9 の緩衝液中でやりました、これの方がやはり pH9 では 9 分などと非常に早く分解してしまっております。

分解物 L というのは OH-DCBP というものですね。OH 基の入ったもの。それができてきて、そのほかに M と H、2-chlorobenzoic acid ですね。これは多分分離できていないんですね。2 と 4 の chlorobenzoic acid。そういうことで、ちょうど加水分解でも中性付近でも結構早く分解していますし、そういう意味ではその水中では、水に溶けるようなものはありませんのでね。加水分解についてはそんなところで、より分解が早いと一言で

言えると思います。

○鈴木座長 今まで植物、土壌あるいはそのほか、水中分解などで出てきた代謝物というのは、いずれも動物の方の代謝物に含まれていてということですね。問題なかったような気がします。

そうすると非常に奇妙なことに、土壌中であまり移動はしないけれども、分解されるし、水中の加水分解等々、光分解をしても結構早いという話、ものすごく大ざっぱなまとめになるかと思いますが。

○石井専門委員 そうですね。だから、そういう意味では一番懸念されるのは先ほど言ったように、魚などに取り込まれたときにどの程度残るのかなというところでしょうね。

○鈴木座長 その場合、通常今の生物濃縮係数については抄録等では出てくるんですが、評価書の中ではあまり扱ったことがないんですけれども、これはどこかに加えますか。

○石井専門委員 これは物理化学的な一種の性質みたいなもの、それに代謝が勿論加味されるわけなんですけれども、化審法ではその大きさ自身を問題にしていますけれども、濃縮係数が高いから危ないんだと、すぐにはならないわけですから、だからちょっとそこをこういう場合にはどう書くのかなと。

○鈴木座長 下手をすると今後のポジティブリストなんかのときに似たようなことが起きないとも限らないので、その都度考えるしかないかなと思うんですけれども、今回は特にそれを書き加えておかなくても、大体、化学構造からすると化学分解係数にしても相当高くて、水溶性ではないということからすれば、あまりふれなくてもいいのかなとも思うんですけれども。

○石井専門委員 結局、環境中の濃度がどのぐらいになるかということなんで、単純にオクタノール水分配係数みたいな数字だけでは判断できませんので。

○鈴木座長 データがあれば、それなりにというふうにしておいた方がいいことはいいなだ。

○武田専門委員 これは殺ダニ剤だから同じ作物に何回も使いませんね。大体、果実関係が多いですからね。

それから、さっき石井さんが言っていたように、化審法などは Pow です、あれだけで行くでしょう。だけど、それが高くてわりかた代謝を受けるものというのは結局あまり動物に残らないというのが普通です。普通は両方加味しなければいけないはずですね。

もう一つ、ついでに言いますが、この中で DCBA とありますね。この化合物のエチルエステルはクロルベンジレートなんです。やはり殺ダニ剤。

- 石井専門委員 木下さん、クロルベンジレートは今どうだったっけ。
- 木下課長補佐 すぐに調べますので、しばらくお待ちください。
- 鈴木座長 そちらの方からもこんなに出てくるよということですね。
- 武田専門委員 多分これからつくったんだと思います。
- 鈴木座長 規制対象との関係からすると、植物の方の残留のところは規制対象としては親化合物だけということでしたね。
- 武田専門委員 アメリカはね。
- 石井専門委員 アメリカはそうですね。もう一つ、付いていた資料を見ると、動物の方は **FW152** も加えているんですね。
- 鈴木座長 それはえさとの関係ということですね。
- 石井専門委員 そうです。この綿実の搾りかすなどはえさにするので。
- 武田専門委員 それから、**DCBP** で **P** と書いていますね。多分これは比較できているんじゃないかという気がする。光で。割方、水中加水分解も早かったでしょう。そんなに植物浸透性はありませんし。
- 鈴木座長 なるほど。ややこしいな。どうしましょうかね。何だか私もよく理解できないところが出てきて、この辺のところは何でわからないかということ、失効しているから国内で使われることは、とりあえずはないんですね。輸入してきた作物の話のところから出てくるんだよということなんだけれども、そのときに土壌中の話とか水中分解の話とか、そういうのをものすごく深刻に考えなければいけないのかということところがちょっとよくわからないんですけれども、事務局の方は何かその辺。
- 木下課長補佐 微妙な時期になっているんですけれども、日本で失効したのが1年半ほど前ですね。ひょっとしたらまだ土中に少しはあるかもしれないという予想が1つ。輸入農産物には今までのデータからすると、きっとある程度入っているだろうという観点ですね。よって光分解だとか土壌代謝だとか、一応最低限のデータは残してあります。その後の土壌残留のところだけ消していただくと、不自然なので、残しておいてもよかったんですけれども、今後、日本で定期的にまかれることは考えにくいだろうという予想をしています。
- あとは将来、水などに出るのか出ないのかという想像をするには、その水中分解だとか加水分解だとか、そういうことも載せたらいいかもしれないんですけれども、何年か後には必要のないデータになるかもしれません、という状況です。
- 鈴木座長 もしかして世界的にも使われなくなってしまうというようなことになってく

ればという意味だとは思いますがけれども。

○木下課長補佐　そういう意味ではなくて、世界的には今も使っているんですけども、日本ではもう使うことをやめたので、日本の水とか土について、だんだん心配は薄くなるばかりだということです。

○武田専門委員　輸入農作物だけ。

○鈴木座長　とりあえずはね。

○石井専門委員　検査そのものはそんなに最後の方も多量に使ったわけではないと思うんですけども、綿ですから、アメリカはかなりまだ使われるだろうと思うんですね。

この基準値を見ますと、アメリカは 5 ppm とか 10 ppm とかいう基準値になっているんです。アメリカから何が来そうかなという感じがするんですけども。

○木下課長補佐　済みません。先ほどの石井専門委員の御質問ですけども、クロルベンジレートは現在残留基準がございまして、残留基準でリスク管理されています。

○鈴木座長　そうすると、どうしますか。基本的に毒性の方の問題で問題なければ、これは一応とりあえず議論したということと、1 つ今残った土壌残留に関しては今後日本で使う話はないということもあるんですが、一応ちょっと説明していただいて。

○石井専門委員　抄録には付いていますので、事務局がつくられたのは消してありますけれども、抄録にはこういう数字は載っているんです。ただ、基のデータは付いてきていないというだけで、抄録も今までそんなに間違っていたわけではないので、大体こんな感じで見ると、圃場試験では大体 70 日、容器内が長いというんですけども、先ほどのアメリカの土のデータから見ると、もっと早くするような感じなんですけれども、ちょっと日本の場合は長いですね。

○鈴木座長　この 180 日というのが、もし神経質に考えられると。

○石井専門委員　これは容器内試験ですから、圃場の試験ではないから。

○鈴木座長　そうすると付いていたとしても、このデータ自体はさほど問題にはならない。

○石井専門委員　そうですね。問題にならないと思います。

○鈴木座長　残しますか。それとも先ほどのような理由から。

○石井専門委員　だから、国内ではもう恐らく使われることはないでしょうから、ここを問題にすることはないと思うんです。今までやったものがどのくらいあるかということはありませんけれども。

○鈴木座長　確かに全体として見た場合、土壌中の分解はもっと早そうだという印象も実験結果としては出ているようですから、ここはなくてもよいことにしましょうか。

○木下課長補佐 残すのでしたらデータを提出して頂かないと信頼感がない感じもするんですが。

○石井専門委員 インポートトレランスと割り切ってしまうと、もう要らないよと。

○鈴木座長 その辺もちょっとはっきりしないんですね。

○木下課長補佐 この参考にした情報は抄録だということを明記して書くという方法もないことはないです。

○鈴木座長 書くとすれば、やはりそうするしかないですかね。

○石井専門委員 どうせアメリカで売っているのもこの会社でしょうから、出すこと自体はそんなに何てことはない話であると思うんです。その方がもし輸入品でトラブルを避けるために、あそこまでちゃんとやっておいた方がいいのかもしれない。

○鈴木座長 では、コメントについては後ほどまた。

どうぞ。

○出川専門委員 一番最後の 387 ページの代謝マップのところなんですが、それぞれの反応のところ加水分解反応、HY というふうを書いてあって、ケルセンから例えば、DCBP へ行くところとか DCBP から下がって DCBA に行くところとか、更に右斜め下に CBA に行くところ。これは実際には加水分解反応ではないですね。だから、これは水中での分解ということで、特におかしいのは、DCBP から DCBA に行くところは、これは二酸化炭素の付加反応ですから、これらの反応に、加水分解という名前を付けるのは非常におかしいですね。

○木下課長補佐 これは加水分解試験で得られたのかどうかという観点で見ただければよろしかったんですね。

○出川専門委員 表記の仕方の問題で、このような表現をすると、加水分解で反応が進んだように思えますね。これは非常に不可解です。多分これはほとんどの場合がラジカル反応で進んでいると思うので、そういう意味ではちょっと。

もし実験の反応試験のことを表すのであれば、その反応試験の名前をちゃんとここに入れた方が、こういう試験でやったときにこういうものが検出されたという形で表した方が分かりやすいと思います。

○鈴木座長 例のところの上の A、P、S のところへ、やはり試験の話で反応が何かというのを示していないので、PH とか HY のところは光分解試験、加水分解試験というようなことを足せばね。

○出川専門委員 多分その方が、これは化学をやっている人が見ると非常に不可解にうつると思います。

○武田専門委員 ちょっとあやふやなときは、それでごまかすんじゃないかな。

○鈴木座長 それでは、それはそういう形のコメントををするとして、残っているのが作物残留の話なんですけども。

○石井専門委員 作物残留も国内ではこういうことなんでしょうけれども、国内では使わないと言ってしまうと、どうも大分違った話になってしまいますね。だから、ちょっとこれは推定量が今後は変わってくる話になると思うんです。もう1年半前にやめてしまっているということなので。

○鈴木座長 そうですね。だから、輸入してきたときの残留を問題にするんだとすれば、この表ではちょっと間尺に合わないのかもしれない。

○武田専門委員 そうだったら、入ってくるのを止めるのではなくて、こうするための。

○鈴木座長 どうするんでしょう。これはもう一度作り直してもらうしかないのかしら。この場合、本当はどうやるんですか。輸入したものと国産のものと分けていろいろやるんですか。でも、買うときにどうやって見るのかな。あまり私たちは心配しないでもいいのかもしれないけれども。

○石井専門委員 やはり国内に登録があって使う方法が決まっていれば、それに基づいた残留基準がつくられますね。それはそのときに外国でも同じように使われるとなれば、当然ここは私の推定ですが、そこを担当しておられる厚生労働省の方に説明してもらうのが一番なんですけど、多分それはそういうものを当然想定してお調べになっておられるでしょうから、そういう整合性が取れるような基準にされるんだと思うんですけれども。

○鈴木座長 今はないということですね。

○石井専門委員 今、ポジティブリストで厚生労働省のホームページに載せているのはどっちになっていますか。

○木下課長補佐 では、ちょっと状況だけ御説明しますと、この表は確かに役に立たないことを承知で書いてしまったので申し訳ございません。大体昔の基準で考えるとこれぐらいの感じですよという数字を見ていただければと思います。

ポジティブリスト制への移行のための暫定基準というのは、公表されておまして、これは現行の残留基準に加えて相当の数字が入っています。それはリスク評価を考慮しない考え方ですので、それはそれで置いておいて、今の状況から考えると、もう既に何回かインポートトレランスの審査を我々はやっておりますが、そのときにはその国での使用方法

と作物残留試験のセットでいただいて審査したことがあるかと思います。

今回、若干違うのは、最初の方にも、準じた資料提供というふうに書いておりますが、厚生労働省の出されている通達に従ったインポートトレランスの申請があったわけではなくて、それに準じた資料提供があったということで、今回その米国なり幾つかの外国での使用方法であるとか作物残留試験は出されておられません。それを見て、そのインポートトレランス的に評価するという方法も、石井専門委員のおっしゃるとおり、あるかもしれません。

それとともに、現時点での日本人の食生活が大丈夫かと。大丈夫だとは思うんでけれども、そういう観点からしたら、現時点での作物残留というか、モニタリング試験は相当数をやられていますので、公表された数字も幾つかあるかと思いますので、そういうものを見て、現時点ではこうですよという評価も必要かと思います。この薬は昔から相当量使っておって、暴露評価が非常に重要な農薬だと思われるので、その辺のところを御議論いただければと思います。

○鈴木座長 今の説明ですと、やはりインポートトレランスを考えて、当然のことながら外国での残留の問題とかそういったようなところは付いてくる話になるんでしょうということで、こういった作物残留の話のところ、国民がとりあえず安全であるかどうかというのを見るときの一つの助けにはなるだろうということですね。

やむを得ないので、先に進むしかないんですが、よろしゅうございますか。後でまた、これは資料をどこまで要求するかというのを、私たちの方からはちょっと言いにくいところがありますね。

○木下課長補佐 石井専門委員の知見をいずれ御紹介いただいて、相談したいと思います。

○鈴木座長 ありがとうございます。

それでは、そういうことで、急性毒性のところに行くんですが、どうでしょうか。今の議論でちょっと悩むな。一応日本では失効していて、インポートトレランスの話があるかもしれない。そこでとりあえず ADI が決まれば、通常の話と同じように、作物についてマーケットを調べたり、いろんな形で調べて、ADI に対して占有率がどのぐらいだから大丈夫だよというような話ができるので、やはりこのデータに基づいて、今、ADI を決めるということについては問題ないですね。決めた方がいいですね。大丈夫だね。

それでは、従来どおりの話として、急性毒性の話のところから話を進めていきたいと思えます。かなりの委員の方たちから、今までの議論のところもそうなんです、古いデータも含まれているのでというようなことを指摘されておまして、これらについて、どう

いうふうに扱うかというようなことも含めて、考えていかなければいけないと思います。毒性評価はある意味で完全な形にする上では、データが古いとは言っても使えるデータはなるべく使う形にする。あるいはそれらのデータも全く我々は知らないで、どなたかから指摘を受けたときに、そんなのがあったんですかと言わないためには、少なくとも目を通してあります。

ただし、そのデータについては代替として、より新しい精密なデータがあるので、そちらの方を使って評価をいたしましたというような形で述べるにとどめるか、いずれかの形が簡素化するようなことを考えて、それでどれを使って最終的に ADI を出しましょうというような形に、できれば議論を進めたいなと思っているので、各委員の方でよろしくその辺りのところを御意見を述べていただきたいと思います。

急性毒性の方。

○吉田専門委員 それでは、毒性試験について御説明します。

まず、評価書たたき台 22 ページから「7. 急性毒性試験」ですが、この表 6 にありますような試験結果ですが、実を申しますと、これはほんの一部でして、実際は各種動物で、例えばラットですと、これに記載されている以外にも、これは 1985 年のデータですが、85 年、89 年とかなり多く行われております。

ここの急性毒性試験の結果ですけれども、この値というのは、何を根拠に事務局は書かれたのかちょっとわからないんです。

案としては、GLP 適合試験で一番高いものと一番低いものを書いておく。LD₅₀ですから、かなりの幅があるということはあるとしても、ということがいいのではないかと私は思っています。

イヌの試験は、ここに書かれた以外は行われておりません。

そのほか、経皮毒性、吸入毒性等行われておりますが、表 6 にあるような結果です。

腹腔内試験のデータをどうしましょうかという事務局からのお問い合わせに対して、高木専門委員より詳しい資料がないならば、申請者に請求するという御意見が出ておりますが、私は腹腔内というのは、経皮もありますし、吸入もありますので、特に腹腔内に直接はないというように思いましたので、あえて必要ではないのかなと思いました。

急性毒性については、座長からも御意見が出ているようですけれども、以上です。

○鈴木座長 まず 2 つ、急性毒性のデータとしては、ここの表に載っているのは、右端の「資料」と書いてあるところの試験のものだけで、それ以外のものは書いていないんだけど、これをどうしようかということなんですが、どういうふうにしたらいいんだ

ろう。何種類あっても別に不思議ではないんですけれども。

どうぞ。

○江馬専門委員 新しい試験で GLP に沿ってやって、何か国際的に認知されたガイドラインで行われた試験があるのだとしたら、それを取るべきだと思いますが。全部羅列したところで、それほど意味があるわけでもないし、信頼性がないものを書くことは誤解を招く結果になると思います。

○鈴木座長 具体的に、例えばラットの場合のところ、85年では約 600mg/kg で、87年のときには約 3000mg/kg だったという話のところ、この差は一体何なのかと。

だから、トータルで見ると、ほとんど急性毒性のところは 1 g を超えているような話の中で、600mg とか 800mg 、基本的にベースが 300mg を超えれば普通物ですね。そういう意味であれば、600mg であろうが、3300mg であろうが、問題はない。

ただ、最近は逆に 1 g を超えて投与するようなことは、動物愛護上望ましくないとして、3300 なんていうような LD₅₀ は出てこないという話になっているところもあるんです。

そうすると、どちらも一概には言えないところがあって、トータルで見ると、普通物ですねという話に変化はないですね。

どうぞ。

○吉田専門委員 1 つの案といたしましては、私も江馬先生の意見に賛成なんですけど、ただ行われているのが、例えば 1960 年ぐらいから 1990 年ぐらいの長い年月ではなくて、1985 年ぐらいから大体 1990 年ぐらいで終わっている、そんなに期間としては差がない時期に、この十幾つのいろんな種類の急性毒性が行われているんです。

ですから、GLP であれば、一番低いのと一番高いのを載せておくというのは、いかがでしょうか。

○鈴木座長 折衷案的に、とりあえずどちらも知っていますよという話で載せておく。あるいは、比較的近年のものを書いてどこかにト書として、これ以外のものでこういう値があるというのは、どこか書くような形にするか。でも、それもかえってスペース取りそうだね。

○江馬専門委員 私は、以前から言っていますが、評価書はできるだけ簡単でいいと思います。

別に見たもの全部書く必要はなく、それも含めて評価したのですから、評価した結果がこれなので、別に見ていないということの意味しているのではないので、別に書く必要がないものは書く必要はないと思います。

○鈴木座長 議論として、それをしましたよという形で残しておけばよいというレベルのものから、数値はとりあえず載録しますというような形のもの、それからもう評価に関係ないとして、評価に使ったのはこれだけですという話のところまで、幾つか選択の幅があるんだと思うんです。

今回のところが、ならして見た場合に、急性毒性の話は、まず普通物だよという範囲に収まるのであれば、高い方だけの表記でも悪くはないと。

ただ、この場合、アルビノラットという話が、一応、1959年の古いデータが入っているということがあるので、今のような話にすると、その部分も消えますねという話になります。

それから、アルビノのウサギの話についても出てくることは出てくるんですけども、経口毒性ですから、これは残した方がいいんだろうと思いますけれども。

どうしますかね、今回のは一応議論もしたことだし、新しいものということと、普通物だよということを考えて、この数値ではなくて、1987年と1990年のラットとマウスのデータをそれぞれ載録すると。

その下のアルビノラットの数値は、今回はカットするという形でよいのかなと思いますね。

それから、腹腔内試験の話なんですけど、これについては、意見が分かれておりまして、トータルで見た場合に、代謝試験のところでも一応腹腔内投与試験というのをやっています。

これは、恐らく経腸管投与で体の中に入るという話をスキップして、いきなり体の中に全部入った場合に、ではどうなるのというようなところを、薬理的な関心として調べたこのように思うのですが、代謝実験でそういうのがあるから、一応そのときの話として、ここに残しておいてもいいと思うんですが、実際、正直のことを言うと、ADIの設定には使えないデータではあります。

それから、いろいろややこしいんですけども、例えば経皮毒性とか、吸入毒性とか、アレルギー性とかというのも最初のころに議論をしたんですけども、食べているときに、それなりに皮膚も感作されるし、肺にも入ることはあるんじゃないのというようなことから、あれを残すという格好で来たんですけども、腹腔内に関しては、ちょっとそういった話というのが、暴露経路としては考えにくい。今までは、腹腔内の話というのは、載録したことがない。

そうすると、単純明解な話とすれば、これは削除という格好でよいかもしれません。よ

ろしゅうございましょうか。

その次の関連事項として、事務局からモルモットの経口 LD₅₀があるんだよという話があるんですが、どうしましょうか。これは数値がわかりますでしょうか。資料 No.3 のところで、数値が出ていたね。

○木下課長補佐 表の下にはみ出して記載しています。

○鈴木座長 ここに数値が出て、いつのデータかわからない。これはもし使うとすれば、WHO、FAO のデータシートの話からという形で書くしかないのかしら。生データがもらえるのかしら。

○木下課長補佐 データシートには数値だけが出ていて、引用文献も出ているので、たどっていけばたどり着くかもしれません。

○鈴木座長 何かアルビノのウサギの話と、くしくもデータが全く同じなので、面白いなとは思うんですけども。

○吉田専門委員 ある程度のところがたどれば、経口のデータですから、加えたらいかがでしょうか。

主としては、ラットとマウスとイヌとウサギで大丈夫、いろいろな種類が行われていますけれども。

○鈴木座長 いろいろな種で、基本的に普通物であるという評価になれば、この分、安全性を補強するというような意味になるのかもしれませんが。

それから、私の方からは類似の話のこととして、特に古いデータが出てくるような場合もあって、何種類かの試験がある。そのときに、非常に混乱を来すようなこともあるかもしれないから、JMPR 等々でよくやるような、何年のラットの慢性毒性試験というような形の年代ぐらいいは入れておいた方がよいのかもしれないというようなことを、ちょっと言ったんですが、特にこだわっていることではないんですけども、ときに、そのような使い分けをするというのも悪くはないかと思います。

特に、何か意見のある方があれば、ないですか。

○吉田専門委員 このたたき台の中に、GLP の対応試験であるかどうかということと、一般毒性については年数を入れてくださっていますので、私もそれでよろしいかと思いません。

○鈴木座長 GLP のことというのは、我々が承知していればよいことで、1959年にはGLPはないのはだれも承知ですし、最後の文献のところにも、GLP 対応というような言葉が入ってきているので、これは我々の側から GLP かどうかということについて、指揮す

るようなことはちょっと難しいという指摘もありますので、その辺りを議論の中でいろいろ、どの程度の信用度かという話のところであればよいのかもしれないとは思っています。

いずれにしても、どれがどれというのがわかるような書き方にしてあげればよいかなと思います。年号の方も基本的に混乱を避けるという意味だけのことから。

よろしければ、刺激試験、眼と皮膚。

○吉田専門委員 では申し上げます。眼と皮膚に対する刺激性及び感作性試験ですけれども、1991年にウサギで眼刺激性試験がGLPで*vivo*試験として行われておりまして、本剤は刺激性ありというような結果になっております。

これは、先ほどの急性毒性でウサギで経皮が行われておりますが、これにおきましても、やはり刺激性が認められておりますので、刺激性ありということでもよろしいかと思えます。

皮膚についての刺激性につきましても、やはり1991年、GLP適合試験として行われておりますが、これについても刺激性ありということです。

皮膚感作性ですが、これはモルモットで1983年～1985年にかけて3回行われておりますが、やはり感作性がありという結果になっております。

ここではないと書いてありますけれども。

○鈴木座長 何か、今の説明と24ページの書きぶりと違うようですね。

まず、皮膚刺激性についての記載がたたき台にはない。

○吉田専門委員 私が製剤の方を見てしまったのかもしれないですけども、製剤の方を見てしまったんでしょうか。

○鈴木座長 事務局の方、何かその辺のところはあれですか。

○木下課長補佐 モルモットを使った感作性について弱い感作性を示すということを書いているんです。刺激性の方は、原体データが見当たらなかったものですから、どうしましょうかということとどめておいたんですが、そこにニュージーランド白色ウサギを書き込んでありますのは、下線が入っていますので、そういう御指摘が専門委員よりあったということです。

○鈴木座長 No.4の中にデータがない。ただ結果だけが書かれているということですか。

○木下課長補佐 その下の方に、高木専門委員より記載すべきであるという御指摘があったので入れたということです。

○鈴木座長 一応、今の吉田専門委員の話でも、皮膚刺激性はとりあえずあるという話のことではあるけれども、文献のところははっきりしないということなので。

○吉田専門委員 済みません、私が申し上げたのは、35%水和剤等ですから。

○鈴木座長 原体ではないと。

○吉田専門委員 原体ではないです。原体の含有率はもっと低いものですが、抄録と申しますか、試験概要で申し上げますと、62 ページから始まる場所なんですけれども、ウサギの眼では、82 年の試験では 35%水和剤ということで、63 ページでは強度の刺激性というようなことがずっと続いているんですけれども、私はそこを見てあるのかなと思っていました。

これについては、もう一度確認していただければよろしいでしょうか。

○木下課長補佐 ここに書き込んであるのは、括弧書きで書いてある「(資料厚労 No.4)」ということで、こちらの分厚い方の文献からです。別の試験ですから、違う結果が出ることもあります。製剤と原体が違うこともあり得ますので、勿論、場合によっては併記するとか、そういうことでしょうか。

○鈴木座長 恐らく場合によっては、ということだと思いますが、原体のデータがないので、ここでは書けなかったということのようですから、その辺のところをあとで確認してもらって、先に進めたいと思います。

急性神経毒性をお願いします。

○吉田専門委員 急性神経毒性試験ですが、これは 92 年に行われておりまして、ラット各群 10 匹で行っております。濃度は、0、15、75、350mg/kg 体重です。

結果といたしまして、最高用量群の雌で運動失調及び非協調着地の頻度が上がりましたが、病理解剖学的な変化というのは中枢、末梢ともに認められておりません。それで、無毒性量としましては、体重増加抑制あるいは摂餌量減少というものが 75 から認められましたので、無毒性量は 15mg/kg というようになっておりますが。

これにつきましても、事務局から、この剤すべてにこのことは共通しているんですけれども、抄録に当たる資料概要にあったとしても、これが本当かどうかということを確認しようがない場合には、何とも申し上げられないんです。抄録はあくまで申請者の方がつくったものであって、それをどう考えるかというのは、この委員会での評価というのは、やはりもう少し報告書がないと評価できないところがありまして、22 ページにわたって、毒性試験の評価書が続くんですが、このような例がますます増えてしまうので。神経毒性についてはそういう形になっております。

○鈴木座長 ちょっと私は混乱しているかな、急性神経毒性試験というのは、抄録何ページになるんだろう。

○木下課長補佐 コード No.1 ですね。

○吉田専門委員 ここにはないですね。

○鈴木座長 抄録に入っていないの。

○木下課長補佐 別のこっちの資料集の方です。

○鈴木座長 それで見つからなかったのか、どうしますかね。この辺のところ、ほかにも高木専門委員からは、神経毒性を示唆する知見が、急性あるいは人データから得られており、神経毒性試験について記載すべきだということで、今、資料の中にはあるけれども、具体的なデータが見当たらないので、評価しにくいということがあって、これは資料を出してくれという形で請求してよいものですかね。

○木下課長補佐 はい。

○鈴木座長 では、そういうことにしましょう。

○吉田専門委員 先ほど、小澤先生からの説明でも脳にも分布するというのもありましたので、どうも今後出てくる症状でも、若干神経毒性のような症状の記載もありますので、是非それは出していただきたいと思います。

○鈴木座長 私が知っているのは、類似の DDT なんかの場合に、非常に強い性差があって、用量にもよるんだけど、神経毒性などの場合には、雌の方が非常に強く出るというようなことがあるから、やはり神経質に見ておいた方がよいデータだとは思いますがね。

それでは、次の亜急性毒性試験の方に移ってください。

○吉田専門委員 では、マウスを用いた亜急性毒性試験が 2 つ行われております。

(1) が 1986 年 GLP 対応試験で、(2) が 1987 年ですが、non-GLP の試験です。

まず、1986 年に行われた、評価書たたき台 25 ページからの試験結果を申し上げます。

ICR マウスを用いまして、1 群 10 匹ですが、濃度は高い方から申し上げますと、1000、500、250、125、10、0ppm で混餌投与で行いました。

症状、死亡等については、影響は出ておりませんが、体重の増加抑制が 125ppm 以上の群で認められております。また、肝臓の MFO の活性値の上昇も 125ppm 以上で認められております。

血液では、高用量群で軽度の貧血が認められておりまして、生化学的には肝障害を示唆するような、例えば GPT の上昇、GDT の上昇等が認められております。また、恐らく体重減少に関連したグルコースの低値なども認められております。

血液生化学データは、いろいろな項目で動いております。

ほとんどのデータが、一番最高用量群で認められておりまして、肝障害の指標となる GPT は雌では 250ppm 以上で、雄では一番高い用量ということで、ここで若干性差があり

ます。臓器重量では、肝臓の重量増加が雄では 250ppm 以上、雌では 125ppm 以上に認められておりまして、これはほぼ MFO の値と相関するのかなと思っております。

病理学的には、小葉中心性の肝細胞肥大が 250ppm 以上で認められ、500 では肝細胞の壊死、空胞化といった変性の疾患、壊死性の疾患も認められております。

また、副腎のびまん性の肥大が雄では 500ppm 以上、雌では 1000ppm のみに認められております。

肝臓と副腎、更に腎臓にも影響が認められておりまして、高用量群が中心ですけれども、尿細管の変性や、腎、乳頭部の変化等も認められております。

これらの結果から、一番低い用量で認められましたのは、表の 9 にありますように、体重増加抑制と MFO の活性上昇ということで、影響は 125ppm から雌雄とも認められましたので、無毒性量は 10ppm ということになります。

○鈴木座長 これについては、高木先生は特におっしゃられていないんですが、後でまた出てくるんですが、Mixed Function Oxidase、MFO の話が 86 年レベルですと、このマウスの試験だと、アミノピリンディメチラーゼとアニリンヒドロキシラーゼをはかっているということ。

それから、マイクロソームのタンパクをはかって、それを比較しているということなんですが、これをどういうふうにするのか、NOEL 設定の根拠で 125ppm 以上のところ、特に 125ppm で Mixed Function Oxidase が上がっているから、これは悪影響と見たという話だったんですね。

○吉田専門委員 私は、むしろ体重増加抑制を取りたいと思いますけれども。

○鈴木座長 私もそれはそうなんだけれども、どういうふうにしますか。

○小澤専門委員 私も不思議に思ったんですけれども、代謝酵素誘導をもって毒性とするというのは根拠がなかったというような議論が、昔あったような気がしまして。

○鈴木座長 適応反応かもしれないというような議論をしていましたね。

○小澤専門委員 ええ、それで体重増加抑制のみでいいんじゃないかと思っておりますけれども。

○鈴木座長 どうでしょうか、ただ、Mixed Function Oxidase が上がったということは、どこかに書いておいた方がいいんだと思いますが、NOEL の設定根拠のところからは除いて、体重増加抑制を根拠にして、表のところの Mixed Function Oxidase の上昇というのは、現象だから書いておくと。これが 125ppm 以上ということになっていますから、それでいいかなと。よろしいですかね。

では、2つ目のマウス。

○木下課長補佐 表に書くと、毒性として取ったものと取らないものとの差がわからなくなってしまうかもしれませんが、もし残すのであれば何か記述がないと。

○鈴木座長 脚注を入れないといけないね。

○木下課長補佐 もし、MFO を毒性として取らないということであれば、どこかに記述を入れる、もしくは表から外すとしていただいた方が、ここは整理しやすいと思います。

○鈴木座長 表から外してしまうのは、ちょっとまずいような気がするな。というか、このこと自体を無視してしまうのは、ちょっとよくないような気がするんだね。

だから、ト書きで毒性反応等は見ないというのをどこかに書いた方がいいんじゃないでしょうか。

そうしたら、B6C3F1 の亜急性。

○吉田専門委員 1987年に B6C3F1 マウスを用いまして、急性毒性試験、3か月の試験が行われていまして、投与量が 0、250、500、750ppm です。

認められた変化としましては、体重増加抑制が 500 以上で、肝臓の重量増加が 250ppm 以上で、小葉中心性の肝細胞肥大が、やはり 250ppm 以上で認められているという結果になっておりまして、無毒性量は 250ppm 未満という結果です。

これに対しては、特にはないです。

○鈴木座長 これは、1つは多分衛生試験所の報告から引用したので、一次データはないんだね。それが1つ。

○木下課長補佐 済みません、議論の前に、試験関与者の関係がありますので、その確認をお願いします。年齢的に大丈夫ですかね。

○鈴木座長 それをちょっと心配していたんです。

○木下課長補佐 これは日本の国立衛生試験所ですね。

○鈴木座長 それもわからないなと思っていて、わかりますか。

○吉田専門委員 衛研で実施されたものではないんですか。

○鈴木座長 今の委員には入っていないということでもよろしいですね。

○木下課長補佐 ありがとうございます。

○江馬専門委員 87年の衛研報告だったら。

○鈴木座長 それは勿論取るけれども。

○江馬専門委員 何が問題なのですか。

○鈴木座長 一次データというのがないんじゃないの。

○江馬専門委員 いや、これが一次ではないのですか。ページ 42～45。

○鈴木座長 それで、まとめの表しか入っていないでしょう。

○江馬専門委員 これは原著論文でしょう。まとめならもっと短い。

○鈴木座長 いやいや、そんなことはないですよ、42～45 だったら、たった 4 ページで全部含まれている。ここの抄録のこのくらいのページのものの範囲ぐらゐの表しかないんじゃないのと思っているんですけども。

どうぞ。

○吉田専門委員 私、ここの事務局からの四角のところに書いたんですが、250ppm というのは、先ほど申しあげました試験よりも高い用量で設定されておりますし、一つひとつの細かい詳細までは、そのページ数では記載されていないので、このデータのみから細かい無影響量がどうのということを申しあげるには、データ不足の可能性が多いので、このデータからは無影響量の評価はできないというように記載するということはできないんでしょうか。

○鈴木座長 抄録の 95 ページに結論として書いてあるんですけども、明らかに慢性毒性のときの用量設定のための実験として行われているんです。

そのあげく、250ppm という一番低い用量で影響が出てしまっているわけだから、この話を殊更とりたてて言うこともない。

B6C3F1 を使っているというのは、明らかに発がんのことをねらっているから、この系統でやったんでしょう。そういう話からすると、状況によっては、これは議論にとどめるという形で削除してもいいとは思いますが。

○吉田専門委員 私もそう思います。

○鈴木座長 抄録には載っているけれども、一応見た上でそういう話にしたというのと、念のためというようなところで、その前の 86 年の毒性試験と比較したときに、特に大きな齟齬がないかというようなところを見て、もしそうであれば、これは除いてもいいんじゃないかと。

○吉田専門委員 除いてもいいというのは、評価書からですね。

○鈴木座長 はい。マウスの話なので 1 つある。それで 10ppm というのが出てくるわけだし、それから、これが 250ppm 未満ということで、どこまで下がるかわからないでしょう。それから出てきている影響として、やはり肝臓に対しての影響なんかちゃんと出ているわけだから、それからすると、勿論残してもいいんだけど、残せば前回までの議論でこういう場合、NOEL が設定できないときは、とりあえず 250ppm 未満というような数値

は出しておかないとわからないねという話になっていたから、そう書くんですけども、残して意味があるかという先ほどの江馬先生の議論からすると、どうかなど。

○江馬専門委員 省きましょう。

○鈴木座長 それで、少し厚みが減りますし、英訳のときに多少楽になります。よろしいでしょうか。

つぎはラットの亜急性です。

○吉田専門委員 ラットの亜急性試験について申し上げます。ラットの亜急性試験は、都合 4 つ、評価書たたき台の 27 ページからです。

まず、27 ページから、1986 年に行われました GLP 対応試験について申し上げます。

SD ラットを用いまして、雌雄各 10 匹で 1、10、100、500、1500ppm の混餌投与で、3 か月間の試験を行いました。

その結果ですけれども、表 11 にほぼ記載されておりますが、その内容について簡単に申し上げますと、死亡動物が最高用量群で半分以上認められております。

症状については、死亡前の動物のみに認められました。

また、体重につきましては、500ppm 以上で体重の増加抑制が認められております。血液では、やはり先ほどのマウスと同様に貧血傾向が認められます。

血液生化学データですが、肝障害を示す酵素はマウスほど激しくはないのですが、GTP の増加が雄で、ALP の増加が雌で認められております。

また、コレステロールが 500ppm 以上に雌雄とも認められております。

尿またはコルチコステロン値については、変化は認められませんでした。

ラットについても MFO の活性値をはかっておりますが、雌で 500ppm 以上、雄で 1500ppm で認められております。

臓器重量ですが、副腎重量が最高用量で、腎臓重量が雌では 100 以上、雄では 1500 で認められております。

また、肝障害を示唆すると思われる、あるいは肝臓の肥大を示唆すると思われる所見が雌では 100ppm 以上、雄では 500ppm 以上に認められております。

病理所見ですけれども、重要な所見といたしまして、肝、副腎、胃、心臓、主に肝臓と副腎に認められておりまして、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が 100ppm 以上で、または肝臓の単細胞壊死、あるいは好酸性の肝細胞、これは肝臓の変性を示すものですが、これが最高用量群で認められております。

また、副腎の皮質の肥大が最高用量群で、または限局性の肝細胞の過形成といった所見

が、やはり最高用量群で認められております。

このラットの試験で、一番問題となると思う変化が、甲状腺に認められておまして、甲状腺の濾胞上皮の肥大といった T3、T4 を分泌する細胞の肥大が 10ppm 以上で、程度が増加して、程度及び 100ppm 以上では頻度が増加して認められております。

この場合の影響量なんですけど、ここは難しいんですけど、もし、甲状腺を変化として取るならば、一番低い 1ppm が無影響量になり、無毒性量になりますし、この甲状腺の変化を取らないならば 10ppm が雌雄とも無毒性量になります。

ここで一回切った方がよろしいですか。

○鈴木座長 ここで一回切ろう、それで一つずつやった方がいいんじゃない。

○吉田専門委員 では、この試験については以上です。

○鈴木座長 問題は、今、言われたように、甲状腺の評価に関わっているとは思いますが、けれども。

○吉田専門委員 済みません、一点、甲状腺の変化で申し上げた方がいいかなと思った変化として、2年の発がん性試験で、3か月の時点で、T3、T4、TSH を測定しておりますが、変化は認められておりません。

○鈴木座長 用量は。

○吉田専門委員 用量は、0、5、50、250 ですから、5～250ppm ですので、1 はカバーしておりませんが、10 以上はカバーしていると思います。

○鈴木座長 ラットの系統のところも問題があるかな。

○吉田専門委員 ここは同じです。

○鈴木座長 同じ系統なの、これは SD だね、1986 年、慢毒の方は何年に。

○吉田専門委員 CD で 1989 年に行われています。

○鈴木座長 86 年と 89 年だと、しかも両方ともアメリカでやった仕事だと。そうすると、ネズミが切り替えられた年よりは前のところで問題ない時代ですね。すると、ほぼ同じ系統だと考えてよろしかろうと。

このデータだけからすると、例えば 86 ページのところに、甲状腺の濾胞上皮の表が出ていて、一番下のところで、軽度から重度のものまで全部合計したものというのを見ていくと、雄の方が左側、雌の方が右側にあるんですけど、対象から濃度を変えていくに従って、対象で 1 例、10 分の 1 です。それから 12 個でそれぞれ 3、5、6、4 というふうになって、1 では出ていない。

雌は、500、1500 で 5 例ずつ出るという形の問題になって、ここのデータだけ見ると、

何となく用量に関連した変化がありそうで、雄雌に共通した変化とも考えられるということから、申請者たちは、これをとりあえず本剤による影響だと、しかも悪影響だと取っている。

今、吉田さんが言っているのは、同じ形で、1 はないものの同じラットの系統で行われた慢毒で、3 か月間の途中データで、T3、T4 などの甲状腺の機能というのを調べたところが、影響がないということで、再現されていないのではないかと。

だから、その場合のことからすると、この試験での結果は、何だったのかということになるかな。

○吉田専門委員 あともう一点、この資料を調べましたところ、甲状腺肥大が認められているのは雄だけなんです。雄 10ppm では、この表にもありますように。

それで、頻度を調べますと、対照群ではマイルドと書いてあります。マイルドの変化が 10 分の 1 コントロールで認められております。

甲状腺の変化は、1ppm は 0、10ppm では 10 分の 3 で、内訳がマイルドが 2 で、その次にスライトは 0 で、その次の 3 段階目モデレートかな、というような 3 段階目の強さの変化が 1 で、都合 10 分の 3、3 例認められております。恐らくこの頻度では統計学的には有意な差ではないのではないかと思います。どのような統計検定というのが、私はしたかどうかわかりませんので、頻度からいったら、コントロール 10 分の 1 で 10 分の 3 といった場合は有意差が付かないようにも思います。ある意味では、こここのところで有意差が付かない変化についてどうするかというようなことも関わってくるのではないかと思いますけれども。

○鈴木座長 このページは、非常に微妙な話があって、雄の対照群でも見られたような軽微な変化が 10 分の 1 という話で見られているんですが、それらは 10ppm 以上の雄だと、結構対照よりも、例えば 100ppm だと 10 分の 4 で見られるというようなことがあるから、これらを除外して、中程度以上のようなもので見ていった場合に、雌の場合にも似たような傾向があるので、かなり低い数のものしか最終的には影響があったとは見えないから、過剰な所見の採取であると。要するに、端的に言ってしまえば取り過ぎたという可能性もあるよということですね。

○吉田専門委員 それもありますし、甲状腺の変化がどうして起きたかということを考えると、ダイレクトの変化と、あと間接的な変化となると思うんですが、ダイレクトの変化については、はっきり申し上げてわかりません。それを示唆するような所見は、そのほかの亜急性毒性にもその後続く慢毒にも認められておりません。

もう一つは、肝臓を介してということなのですが、それを示唆するような所見が、ほかの先生からも得られないとすると、その可能性としては低くなる。もし、肝臓を介してこういうことがあったとしても、この 10ppm には肝細胞の重量増加ですとか、MFO の活性増加とか、そういった肝臓を介した変化の認められていない用量なんです。そこで、甲状腺だけが認められている。

○鈴木座長 だから、程度の問題というのは、やはりちゃんと考えなければいけない問題だと思うよ。

それから、一応、このものが甲状腺には分布するというようなことが代謝の実験で出てはいるんだけど、ではそのほかのラットの実験で再現性があるってということを考えていった場合に、他の実験では甲状腺に似たような変化が見られていないわけだから、そうすると、なかなか、あるんですか。

○吉田専門委員 1 つだけ、1968 年の JMPR に出ている 13 週間の試験で、甲状腺の重量が 1000ppm 以上で上がったというデータがあるんですが、組織所見については記載がないです。

○鈴木座長 半端だね。完璧に指定してしまうということの難しい部分があることはあるね。

それから、多分 UDPGT の話というのもきちんと測定しているのは、どこかにありましたか。あったような気がするんだけど。

○江馬専門委員 これは、有害影響なんですか。

○鈴木座長 どれがですか。

○江馬専門委員 甲状腺濾胞上皮細胞の肥大。

○吉田専門委員 一般的には有害影響と考えます。これは恐らく何らかの刺激で、一次的にしる、二次的にしる、甲状腺機能障害があるということなので。

○江馬専門委員 有害影響だったら、投与によって起きたわけですから、直接作用、間接作用、影響はないですね。

○鈴木座長 ただ、ここの話のところでは、甲状腺濾胞がどうなったという話のことでしかなくて、この試験自体では、甲状腺ホルモンがどうなっているとか、更に上位の下垂体からのホルモンがどうなっているとか、機能状況がどうだったという証拠は付いていないんですよ。

○江馬専門委員 証拠は付いていないけれども、現実には有害影響として、頻度は別としてあったわけですね。

○鈴木座長 どの程度かというのは程度の問題だから、そんな簡単に言えない。

○江馬専門委員 だから、それは直接か間接かということを論じるのではなくて、有害影響に足りる頻度と、その程度があったかどうかで判断すべきだと思うんです。

○鈴木座長 それはそれでいいんだけど、ややこしいよと言っているのが、雄の場合には対照にも10分の1例で見られているような軽度な変化があって、各投与群で、特に10 ppm以上のところでは、雄の場合、相当数対照と近い、あるいはそれ以上の軽微な変化というのがあって、それを超えるような変化というのが比較的少ないので、この所見を本当に悪影響と取っていいのかどうかというところが極めてややこしい。

○吉田専門委員 統計学的にコントロール10分の1で、10分の3だとすると、統計は出ないですね。出ない変化だからよけいに難しいというか、ただその上のドーズではどうも有意差が付きそうな頻度まで上がっているものですから。

○鈴木座長 何か印象としては、甲状腺に別の、3か月の試験で確かに高濃度ではあるけれども、甲状腺の比重量が増加しているというのは、1000ppmであるんです。これ自体がわからない。

それから、慢毒のところでは逆に3か月程度の間で見たとときに、甲状腺ホルモンと下垂体性のホルモンは変化がなかった。

○吉田専門委員 一度統計をきちんとかけていただいて、統計学的に有意でないならば、これについては、私としては否定、10ppmの変化としては統計学的に有意でないならば、コントロールにも1例ですが出ているので、否定できるのではないかと考えているんですが。

○鈴木座長 どうしようかな、難しいね、これは1987年のデータですね。

○吉田専門委員 元データがありますから、統計をかけていただくことは可能だと思うんです。

○鈴木座長 統計はできるけれども、機能状況がどうかというような話になると、サンプルがないでしょう。だから、その辺りで、それ以上のものではない、統計的に差があった、なかっただけのことでしかないよということになる。どちらとも言い難いのだけれども。

一応、それでも統計検定をやらせてもらって、差がなかったら、これはある意味で無視してもいいねという話にはなるかもしれないね。

○吉田専門委員 本当は、3か月ですから、もう一度やっていただくのが一番すっきりはすると思うんですけれども。

○鈴木座長 いや、なかなか難しいですよ。動物が変わってしまっているし、いろんなこ

とからした場合に、再現したからどうの、再現しなかったからどうのというややこしい問題が出るだけで、幾つかの試験もやってあるわけだから、その中の1つがどうだという話になってしまうので、確定的なことが言えない。やるんだとしたら、もうちょっと別のことをやらないとだめでしょうね。

だから、決着がつかないようなので、これについては統計検定をメーカーにお願いして、それで差があれば悪影響として取るけれども、差がなければ、これは悪影響と見ないでおきましょうと。

○木下課長補佐 統計値のフィッシャーだけでしたら事務局で計算致しますが。

○鈴木座長 ここでね。

○江馬専門委員 これは1ppmを取ってももっと低いNOAEL出てきますね。だから、別に全体から考えれば、そんなに大した問題ではないのかもしれない。

○鈴木座長 いや、私の予感では、これはきっとすごく複雑な問題がいろいろあるんだよ。

○木下課長補佐 同程度のものがほかにも幾つかありますけれども、最低のところのぎりぎりのところですよ。同程度のNOAELがほかの試験でも出ていますが、この表の中の最低です。

○江馬専門委員 発生毒性母動物0.25とありますよ。2歳繁殖0.4。

○木下課長補佐 もし、程度を含めた統計をやるということになると専門家にお願いしなければいけなくなります。

○江馬専門委員 高度なものをやらないと意味ないでしょう。10対1と10対3はないですよ。

○木下課長補佐 では、軽微から重度の程度も含めたということですね。では、要求いたしましょう。

○鈴木座長 ですから、発症の程度の問題を考慮した形の検定をやらないと、ちょっと難しい。多分、雄と雌の話のところ両方見た上でということになるのかな。頼めそうですか。

○木下課長補佐 要求は出来ます。

○鈴木座長 そうですか。その上でという話で、結局厄介な話は残るんですけども、どこかでほかに似たようなNOELの話がありそうだからという議論も、ちょっと難しいなと思っているので、ちょっとペンディングにして統計検定の結果を待ちましょう。その上で。

そうすると、2つ目のラットの問題。

○吉田専門委員 では、29ページからのラットの3か月の試験ですけれども、アルビノラット、系統はわかりませんが、それを用いまして、0、20、100、250、1250、2500

ppm で行われております。

この試験は古くて、1959年と1955年に行われて、これは1955年の試験です。結果は、表の13にあるとおりなんですが、20ppm以上で肝重量が上がったといったデータがあります。一番低い、あとは明らかな影響ということで、これらから影響量は20ppmで、無毒性量はこれ以下ということです。

ただ、このデータも古いので、元データが拾えないということもありまして、ここも所見が書いてありますけれども、GLPで書かれているようなものの何ppm以上で、こういうものがあってというきちんとした報告書があるわけではないので、このデータから詳細なものを評価するというのは難しいかなと私は思っております。

続きまして、31ページに書いてあります。

○木下課長補佐 先ほど、江馬委員に同程度がありますと言ったところが、この試験ですが、記載ミスだったので、0.07は断トツに低いということになります。

○鈴木座長 めちゃめちゃ低いでしょう。

○木下課長補佐 そうです。次のも同じ数字が入っているかと思ったんですけども、消えていますので、先ほどのが最低です。

○鈴木座長 だから、これが一番低いNOAELだとすると、ADIに反映すると0.07、それから世界的に見てもかなり低い方になってしまうかな。

○江馬専門委員 0.25もありますよ。

○鈴木座長 NOAELですか。だって0.07ですよ。だからめちゃめちゃ低いわけです。それに3か月だし、そういう意味ではなかなか難しくてというところなんです。

それで、今の2つ目のラットの話のところについて見ると、古い実験だよという指摘があったんです。

○吉田専門委員 古いだけではなくて、きちんとした報告書が、ここの「事務局より」というところに書かれておりますが、個別データもないですし、一部のデータしか記載していません。大まかな記載からこの表13をつくっていただきましたので、このデータにつきましても、この内容から評価をすることは難しいのかなと思います。

○鈴木座長 そうですね。それから、データを見ていくと、これは最高用量群。それで雄の場合が、その下も全例死んでしまっているんだね。一番低い用量でも10分の1例が雄では死んでいるということもあって、何なんだろうね、試験が成立しているのかねという印象もあるんだけど、それが1つ。

もう一つは、検体摂取量というのが、データを取っていないのかしらね。それからアル

ビノラットということで、ラットの系統もわからないと。

それで、どうしようかなと思っているところがあって、**JMPR** 等々では、こういうふうな摂餌量のはっきりしない場合に、大まかにラット、マウス、イヌ等々で **ppm** で表示されているえさの場合に、平均体重のところをどのぐらいで、平均摂取量がどのぐらいと計算して、原体摂取量を計算するという方式があるんだそうです。

そういう形で推計するか、あるいはこのデータがもし生きて、**NOAEL** が設定されるとしても、もしほかにより信用のおけるデータがあるのであれば、わざわざ摂餌量を換算することもなくて、大まかな目安として、それを計算してみるのはいいでしょうけれども、それが直接使わなくてもいいんじゃないかということになったら、必ずしも換算する必要もないのかなと思ってみたりするんですけども、今、言ったような問題点があるデータだということなんですけど、どうしましょう、これもすっきりするためには削除というのが非常にいいんだと思うんですけども。

よろしゅうございますかね。とりあえずは、肝臓での所見のところは、一応コンシステントだったと。

それでは、次のラット。

○吉田専門委員 31 ページの **Wistar** ラットを用いました、1968 年に行われました試験です。投与量は 0、50、200、1000 及び 3000**ppm** です。高用量では全例が死亡しておりますが、表の 14 にまとめが書かれております。

変化は、50**ppm** 以上に認められていまして、一番低い用量で認められましたのが、ヘキサバルビタールオキシダーゼ活性の増加が雌雄で認められておりまして、200**ppm** 以上では、肝臓の変化が認められております。

ここでは、電顕検索までしておりまして、1000**ppm** 以上では肝細胞の中の **ER** が増加したということが確認されています。また、1000**ppm** 以上では、甲状腺の重量が増加しております。

この結果から、影響量は 50**ppm** 以上で、無影響量は 50**ppm** 未満ということになっております。

○鈴木座長 これもあまりちゃんとしたデータではないんですね。しかも実際上は **NOAEL** が 50**ppm** 未満というような形になってしまうと。

さて、そうすると、もしこの 3 つの試験の中で、それなりにデータとして信用できるとしたら、一番最初のものでしょうか。

○吉田専門委員 それしかないと思います。

○鈴木座長 これはそうすると、東ドイツの試験のところというのはどうするのでしょうか。採用するのか、しないのかという話のところになるんですけれども、どうぞ。

○江馬専門委員 毒性のところ全体を通じて、GLP にこだわるわけではないのですが、比較的新しい、ガイドラインに沿った GLP の仕事でセットであるのなら、それで評価すると決めるか、あるいは全部精査して評価するかという方針を決めてからやらないと、収拾がつかないと思うんですが、いかがでしょうか。

○木下課長補佐 以前、有機リン系の非常に古い薬を御議論いただいたときにも、同じようなことがあったかと思うんですが、この場合、状況が違うのは、もう既に日本に登録がないので、日本の農薬取締法に基づくガイドラインだとか、そういうものを直接は要求できないと思います。

○江馬専門委員 要求するのではなくて、今ある提出されたデータで、一応、全部見られるような新しい試験があれば、それで評価しても私は構わないと思うんですけれども。

○木下課長補佐 今回、厚生労働大臣から御意見の聴取があったときに付いてきた資料を、まず見ていただいて、評価に今のところ幾つか却下されたデータもありますけれども、それを見ていただいてから今後外国に出したデータパックは必ず存在すると思うので、それをやはり取り寄せるべきと、御議論の中で、前回と同様にそういう御指摘があれば、そういうインポートトレランスに向けた最新セットを要求するということも可能かと思いますが、今、出ている時点でも、ある程度のデータが出てきたものですから、これをまず見ていただいてということで御提供いたしました。

いかがでしょうか。

○江馬専門委員 ざっと見た限りでは、一応あるのではないかと思ったので、ならばこちらでより新しいデータで、評価できるデータで評価すべきだと思いますが。

○木下課長補佐 最初のころに、座長が御指摘いただいたかと思うんですけれども、古いデータと新しいデータと GLP のものと、そうではないものと混ざっておるので、評価書の書き方として、今回は非常に平たく書いているものですから、そのうちあまり重要ではないものは削除する、もしくは紹介にとどめる、何年にこういう報告があったとか、多数報告があり、参照 1～5 とか、そういうやり方もあると。そういう御指摘が最初に座長からあったかと思うんですけれども、それはこの議論の中で多く書いて評価書にした方がよろしいのか、決定版だったころを選んだ方がよろしいのかも含めて御議論いただければと思います。

○鈴木座長 今、事務局から説明があったところで、必ずしも納得できないかもしれない

と思っているんですけども、今後のところでも今回のこの事例に類似したようなものが出てくると思われる、ポジティブリスト制になってくる場合を考えると、GLP だから、新しい試験だから無条件にそれだけでというわけにもいかない部分というのはあると思うんです。

○江馬専門委員 私は、GLP だから、新しい試験だからと言っているのではなくて、どちらか方針を決めないと収拾がつかないだろうと言っているわけです。

例えば、いっぱいデータがあるときに、わけわからぬデータがいっぱいあって ADI を決めたいと。そうしたら、それを全部精査して決めるのか、もしくは大きな試験を一回組んで、これで決めるといって、この試験をやってから決めるのか方針を出さないと収拾がつかないでしょうと言っているんです。

だから、新しいデータがあって、それで通して評価できるのならそれで構わないと思うんです。

○鈴木座長 結構ややこしいことが実際は出てくると思うんです。いつ、どこの国がどういう形のデータを使って、その国の ADI を決めたとということが結構微妙な形で絡んでくるものだから、今、言われているように、大筋はこういう形でやっぺいこうというんだけれども、過去のものもある程度、とりあえず委員の目を通す。

その中で、こういう評価書をつくってやりとりしている間に意見をいただいて、これはこれこれこういうことで、大筋新しい試験結果について裏づけにはなるけれども、必ずしもデータとして信用ができない、再構築するというような話からすると、ちょっと不安があるということから、これは今回使わなくてもよいというような意見をあらかじめもらえば、そうすれば、今のようないい形でもう少し能率よく評価できるようになると思うんです。今日のところは、そういうことは事前にやっていないので、一応やってみて、今日の結果を踏まえた上で、今後はという話にしたらいかがですか。

○江馬専門委員 私は、それはものによって違うと思うんです。データがいっぱいもないのもあるし、古いデータしかないのもあるし、それはケースによって違うと思うんですけれども。

それは、どういう立場で ADI を出していくかというのは、そのものについての情報の量と質がどれだけあるかによると思うんですけども。

だから、ざっと見た感じ、これでは新しいデータで比較的そろっていいので、ならばそちらでやっぺいもいいのではないかと。極端な数値が、要するに国際的な決めた ADI と極端に違うようではおかしいかもわからないけれども、そうでなければ。

○鈴木座長 5 ページのところにもちょっと戻っていただけますか。

四角の中に備考として書いてあって、私はあまりスタートの時点で細かくお話ししなかったんですけども、日本の 1972 年の ADI は 0.025mg/kg となっています。

JMPR は、その 20 年後の 1992 年に 0.002 、つまり日本の 1 けた低い数値として決めています。EPA の場合の CRfD は、2000 年になって更にもう一けた低い値になっています。

我々が今見ているのは、日本のデータとしてとりあえず出てきたものについてのデータでいろいろしていますから、とにかく外国の事例というのを見たときにけたが違うんです。

その上で、過去のこともよく見た上で判断しないと非常にややこしいことになる。

○木下課長補佐 今回の資料は、日本のデータプラス、厚労省で集められた文献集、それは外国の評価に使われたものも入っているのではないかと思います。

○鈴木座長 大変迷惑な話なんですけれども、とりあえず今回は一つひとつやっておいた方が、先行きのいろいろな事例に対応する上でもよいのではないかなと感じているんですけども。

○江馬専門委員 私が言うのは、例えばデータはいつの場合も全部集めるわけですね。極論して言うと、データを全部集めて、そのデータの信頼性を評価して、信頼できるデータを並べて行って、その中から評価するということしかできないだろうと。

○木下課長補佐 江馬専門委員がおっしゃるのは、今回のセットであれば、新しいもの、信頼の大きめのものを選べるのではないかとということですか。

○江馬専門委員 古いものよりは信頼できるんだらうと。

○木下課長補佐 議事進行上、最初に全体の流れを議論をした方がスムーズだという趣旨ですね。それは、今回、非常に珍しいケースなものですから、ちょっと事務局の方で、そういう準備が甘くて申し訳ございません。今後こういう場合は、進め方についても事前にお伺いをして、進め方の御意見、座長と相談いたしたいと思いますが、いかがでしょうか。

○鈴木座長 それで御了承いただきたいなと思っているんですが、非常にドラスティックな議論をするとすれば、日本で失効してしまっているんだし、それからインポートトレランスという話でも正式に話があったわけではないので、この際、ADI を決めなくたっていいじゃないかという議論が大勢を占めれば、それで一発で今日の話は終わりだったんです。

それはちょっとまずかろうという話だったので、こういうややこしいことになってしまったんですけども、今後のところで、またケース・バイ・ケースで、いろいろ皆さんにお諮りしたいと思いますので、今日のところは、済みませんが曲げて御議論にお付き合い

いただきたいと思います。

よろしゅうございますか。

○江馬専門委員 いいですよ。

○鈴木座長 では、そういうことで、3か月の亜急性のラットの試験に関しては、一番最初の試験のところの評価にかかってくるという形になります。要するに、10ppmのところはNOAELになれば、0.64ないし0.78という話になりますが、1ppmのところはNOELということになると、0.07という話になって結構ややこしい話になります。この場合には、また慢性毒性との関係とか、そういうようなところでいろいろ考えないと、かなりややこしい議論が生じてくると思われま。

いずれにしても、それはサイエンスのエビデンスベースに基づいた議論をしたいと思えます。今日のところは決められない。

2つのラットの3か月の試験は削除ということになります。

イヌの3か月。

○吉田専門委員 まだ、全体の毒性試験の3分の1ぐらいなんですけど、よろしいでしょうか。これから残りの3分の2を申し述べなければいけないわけです。

○鈴木座長 一応、前のときの申し合わせだと、決着がついてしまうまで議論しようという話ではあったんですけども、今のような議論、江馬先生から出てきているような議論もあるから、もう一度この評価書をつくり直しということになれば、様子はちょっと変わるかとも思うんですけども、どうしますか。

○木下課長補佐 時間も来ていますので、今日終えるのは相当困難かと思えますので、切りのいいところで、中断いただくこともよろしいかと思えます。

今日の時点で言っておきたいことを言っておいていただいて、これは修正してしまうと、次回また一からなんですけれども、どうしましょうか。

○吉田専門委員 私は恐らく、毒性試験がかなりいっぱいあるうちで、どれが使えて、どれが使えないかということをおらかじめ毒性担当の委員がそれぞれ皆さん考えてきて、その意見を集約していれば、このようなことはなかったんだと思うんですけども。次回までに、この試験ならば評価するに耐えられるというようなことを、それぞれの方が次回までに意見を言って集約しておけば、この試験をメインに討議しようということがわかれば、次回もやりやすいのではないかと思うんです。

評価書の内容としては大きく変える必要はないと思うんですけども、少なくとも、これで書かれていますから、これについてはここだけをピックアップして、残りは削除して

よろしいですねということ、を次回の冒頭に、こういう理由で削除しますということで、皆さんが賛成すれば、それは削除できますね。

○鈴木座長 一応、そういう手続を経て、例えばラットの慢性毒性試験については入手できるデータセットが、これとこれがあるけれども、そのうち評価に耐えるのはこれだけであった。それについてはという形の書き方に変えるというふうになるのかな、一番わかりやすいのはその辺だと思っただけけれども、その際に、念のために過去の古いデータを見ても共通して見られるものは見られているから、それはそれなりに、この剤によって起こる毒性としては再現性があるものだねという認識になるという話になるのでしょうか。

そんな形にすれば、今日のところの議論をどうするかですね。

○木下課長補佐 幾つか方法があるかと思うんですけども、このまま途中で切って次回続けてやるというやり方と、そうすると、これは明らかにコメントが付くのがわかっていますので、コメントが出る期間が遅くなるだけで、より評価が長くなる。

以前にもありましたが、コメントの部分だけ議論いただいて、それが出てから、次回やる方法と、どちらか御検討いただければと思います。

○鈴木座長 一番低いところは、多分どこに行くかがわからないから、ここの話は全体を見ないとまだわからないでしょう。

○江馬専門委員 よそのといたって、ほかにはないですよ。

○鈴木座長 今、大分結論を急いだ話が出てきまして、問題になるのは、先ほどの3か月の毒性試験のところ、一番低い1ppmのところの問題になるのではないかと。それだけではないかという話。確かにそれはそうなんですけれども、1ppmのNOAELということは、基本的に10ppm未満という解釈になってくるんです。

それで、3か月の毒性試験で得られた値だからということを含めて考えると、これを単純に1ppmのところをNOAELだとしてしまった場合、安全係数100でいいのといったような議論にもなりかねない。

慢性毒性試験との関連でものを見ていったときに、慢性毒性試験では、より高濃度のところ、ラットの場合に安全性が担保されているとすれば、それが10ppmよりも低いところであってどうのというような話であれば、そちらの方がより正確にその種のNOAELを表わしているかもしれないというのは、そういう議論をしなければならないことになるんです。そこに行くまでには、まだ慢毒の話だとか、いろんな話を見ていかなければならないから、単純に今の最後のまとめの表のところでのNOAELの数値がこうだけという話だけで議論するわけにはいかないですよ。もう少しちゃんと内容について議論しない

とまずい。しかも、3 か月の亜急性毒性試験のところも 1ppm になるのか、10ppm になるのかというのはまだ決着つかないですね。

それで、よろしければ、もう少し粘っこく議論しなければならないんですけども、事務局から言われたように、コメントのところだけちょっと見ますかという話をやりますかね。

○木下課長補佐 それは、ここの議論次第だと思いますけれども、一回コメントを出してしまうと、それで作業が始まります。急いだ方がいいというものもあるかもしれませんが、そうではないかもしれません。ちょっと難しいですね。

○鈴木座長 今、ジコホールの話が、とりあえずここで決着がつかないとすると、NOAEL とか ADI の扱いは日本の場合はどうなるの。

○木下課長補佐 審議中なので、動かないのではないかと思いますけれども。

○鈴木座長 0.025 でしたか。話がそのまま生きています。

○木下課長補佐 別に ADI が国民の健康を守ってくれるわけではありませんので。

○鈴木座長 それはそうなんだけれども。コメントだけでも、とても 30 分では終わらないかも知れませんよ。

○木下課長補佐 その場合は、切りのいいところで次回にまわしましょう。それで次回にもし直すところがあれば直しておきます。

○鈴木座長 そうですね。特に、今、3 か月のラットの亜急性まで行ったんですけども、残りのところで、この点については、是非議論しておいた方がよいという話があれば、そこだけ指摘していただいて、今日の指摘を踏まえて、どれを採用して、もう少し効率的な議論をするかという点で、資料をつくり直してもらおうという方向で話をしたいと思うんですが、お一人ずつあれしよかな、まだ途中なんだけれども、特に毒性試験のところ、これはという話がありますか。

○吉田専門委員 毒性試験では、これからイヌをお話するんですが、イヌでは ACTH の惹起でコルチゾールがどう反応するかという試験も行っていますので、イヌでの試験なので、これをどう考えるかということが 1 つのポイントです。

もう一つは、マウスの発がん性試験、1978 年で肝臓の腫瘍が上がるということは明らかです。この変化が変更ということはなく ADI に直接関わるということはないと思いますが、ACTH の上がりのところ、ひょっとすると ADI に関わる可能性があるんで、そこをきちんと議論すべきかなと思います。

○鈴木座長 書きぶりからして、そうかなと思っていたんですけども、代謝のところ、

あえて副腎について、この剤が結構影響ありそうですねという話をしたんですが、先ほどお話ししたように、 α, β -DDD、これが副腎皮質を特異的につぶす薬であるというようなことがあって、その場合、どういうふうにしてやるかという、ACTH 負荷試験というんですけれども、ACTH をかけてやって、副腎のミネラルコルチコイドが普通だったら上がりますね。それがどういう状況になっているかというのを見るんですけれども、今回のイヌでのこの実験というのは、ジコホールを投与しておいた場合に、副腎機能の低下があるよと。つまり、皮質のステロイド合成が抑制されているよだということを示唆しているように見えるんです。

構造上、DDD の話と、ジコホールというのはよく似ているものですから、その辺りが一つの作用としてはかなり決め手かなというふうに見ているんですけれども、この場合は、やはり副腎皮質ステロイドが、本当にジコホールによって合成阻害なり、あるいは副腎皮質が壊れていくよというような話のことを証拠として求めないと具合が悪いんでしょうか。

代謝の先生方、その辺のところはどんなふう。

○出川専門委員 毒性の評価のときに、そういった酵素系まで必要かどうかという判断だと思うんですけれども、病理学的に、組織学的におかしいというところで、もうおかしいんだというのであれば、その中身がどうであろうが、そこでも判断ができてしまうと思います。

○鈴木座長 一応、ACTH をかけて上がらないという話がありますから、機能的には、合成系かどうかそれはわからないとしても、影響があるというのは明らかなんです。O, P β -DDD の場合は、不可逆的な変化になるのかな、だから細胞が壊れるというような話になっていってしまうので、明らかに悪影響になるんですけれども。

○吉田専門委員 今回、副腎に見られている変化は、皮質細胞の空胞化のみで、それもかなり高い用量でしか認められていなくて、ACTH 負荷試験でのデータの方が低い用量から抑制傾向があるものですから困ったなど。

○出川専門委員 これは、やはりメカニズム的なところまでのデータが必要というふうにかね。考えるべきですかね。

もし、そうであれば、今、座長が言われたように、酵素系のものを、例えば簡単には、RT-PCR をやって、それぞれの酵素の発現量がどうなるかとか、やろうと思えば、多分すぐできることだと思いますけれども、それが必要かどうかと言われると、ちょっとそこまでの判断は、ただ実験的にはすごく簡単な実験だと思いますが。

○鈴木座長 極めて難しいところだね。副腎も結構生存にとっては必須の器官ですから、

その辺のところは、どうでしょうか。ACTH 負荷試験は、やはり血液がたくさん要るからイヌでしかやっていないんだね。

これは、国内の登録が失効してしまっているものだから、ここで新しく登録してくれるというのであれば、メカニズムをやってくれというのは言いやすいんですけども、困ってしまうな、何か知恵を働かせなければいけないんだけども、恐らく、ACTH に対する副腎の反応性が落ちているよというのが、この剤の影響であるということは間違いないと私は思います。

その辺は、吉田さんどうですか。この剤の影響とは考えられないですか。

○吉田専門委員 恐らく、この投与による影響だと思います。

○鈴木座長 とすると、やはり悪影響と見ても悪くはないね。もうちょっと全体のあれを見た上であいまいだったら安全係数を考えるということも必要になるかもしれませんが、ほかに、今の話は決着がつきにくいところではあるんですが、この剤の影響だという点では、一致したようですから、それに基づいて考えていく形になると思います。

そのほかのところは、繁殖の先生方は特にこういうことは議論しておいた方がいいということはいかがでしょうか。

○江馬専門委員 今、新しいデータで一応セットがそろっているんで、それで評価できるだろうと思います。

○長尾専門委員 私もそう思います。

○木下課長補佐 繁殖でいうところの 2、3、4 は削除してよろしいということですね。

○江馬専門委員 だから評価書のスタイルによると思いますが、評価は新しいデータの 3 つでできると思います。

○鈴木座長 せっかくマウスの 5 世代とか、そういう試験もあるので、ネガティブであるということを確認する意味での話であれば、それなりのコメントぐらいは出してあげてもいいのかなと思ったりはするんですけども、NOAEL とはあまり関係ないのかもしれないね。遺伝毒性の方からは、太田先生がコメントを残していただきましたが、評価書たたき台の文章でよいと思いますが、表に追加試験 3 種を追加して、評価書本文にも記載してほしいということで、特にコメントはない。遺伝毒性に関しては、すべて陰性ですというコメントをいただいております。これは、そんなに問題はないのかもしれませんが。

それから、DDT の場合に神経毒性が問題になる。それから代謝試験のところは脳にも行っているような印象があるということだったんですが、一般薬理試験等々のところで、それに関連するようなことがあればと思っているんですが。

○小澤専門委員 脳に行っているからといって、そのことだけでもものを言うのは難しいところですが、一般薬理試験で、中枢神経系に対する影響が事実としては出てきています。

ただ、高用量だとぼっさり切り捨てられないところもありますね。だから若干の中枢作用は念頭に置いた上で考えていかなければいけないと思いますけれども、一般薬理試験の最低用量というのは30ですから、NOAELにはあまり影響するところはないと思います。

○鈴木座長 一応機序として剤に特異的なものが推定できることがあるということなので、これはあまり大きいあれはないかもしれません。

それで、Mixed Function Oxidase に関しての話というのは、どういう話になるのかな。これは一つずつやるしかないんでしょうかね。

○小澤専門委員 そうですね。このMFO活性が結局何を意味するかということに尽きるわけで、例えば発がん性に関連づけられるのかということ、また難しいところがありますけれども、やはり一つひとつの測定項目を見ながら、雌雄差ということもあるかもしれませんので、見るしかないと思います。

それで、プロモーション的な作用があるのか、あるいはイニシエーターとしての作用は多分なさそうだと思いますけれども、そういうことと関連づけて議論をすれば、そんなに難しいことはないと思います。

○鈴木座長 ありがとうございます。そうすると、何がポイントとなるかはわからないけれども、特に省いてしまわなければならないというような話はなくて、一応評価しましょうということですね。

どこかで、何か高木先生がきついことを言っているなと思うところがあったんですけども、ちょっと出てこないな。

○江馬専門委員 神経毒性ですか。

○鈴木座長 いや、神経毒性だったか何だったか。人に対する影響について、JMPRでは書くことになっているという議論を高木先生は前にされていて、これも入れた方がよいというような話のことで、事務局では今回のに入れていただいているんですが、基本的に具体的な論文はないので、厚労省から出ていた資料を引用したというト書きが付いています。これでよろしいかということです。

およそ考えられるようなところを、こちらからお話ししましたら、そのほかのところ、もし皆さんからこれはと思われることがあれば、お話しただいてと思っているんですが、なければ今のような手続を経て、もう一度たたき台をつくり直してもらおうと、要するに抜

くものは抜いて。

○木下課長補佐 抜いた後の分まで話をしてしまうと、これは今回のコメントで、神経だとか大きなところが落ちていきますというのがありますから、議論した範囲内で、資料要求をまず出してから、次回には抜くものは抜いて、神経などの新しいデータを加えて挑むということですね。

○鈴木座長 そうですね。いきなり全部抜いてしまったものになってしまうと、今度はまたいろいろ不安なことが出るでしょうから。

○木下課長補佐 毒性のところは、もし今の議論で、コメントがつかれるかどうかなんですけれども。吉田専門委員が気になるところがもしあれば。

○吉田専門委員 毒性のコメントとしましては、まず1点が統計学的なところなんです。それとあとはデータがないのでという高木専門委員から何点か、そこについてはデータは私も、特に神経のところと、あと申し上げませんでした。もし経皮をするならば、ウサギの経皮のところ、そのぐらいだと思います。

先ほど江馬先生がこれについては省いてもいいんじゃないということをおっしゃっていたので、一般毒性について申し上げますと、今後申し上げるのは、イヌの1986年の試験と、あとは、もしウサギの経皮を使うならウサギの経皮、1988年に行われました、イヌの52か月ですから、36ページの11の(1)、あとは40ページの(5)の慢毒と、マウスについては43ページの(7)の78週の発がん性、これが恐らく柱となる試験だと思います。

そのほかについては、恐らくこれでADIを設定する根拠としては難しいのかなと個人的には思います。

○鈴木座長 どうしますか。

○木下課長補佐 今日の議論でまずコメント案を作りますので、コメントの出し方も含めて、ちょっと御相談するということがいかがでしょうか。

○鈴木座長 そうさせていただいて、私が預かって、また皆さんと御相談ということになるとは思いますが、それでよろしいですか。

では、そうさせていただいて、今日のところは大変長い議論になってしまっただけ申し訳ありませんでしたけれども、今のような形で次のところにつなぎたいと思います。どうもありがとうございました。

その他のことで何かございますか。

○木下課長補佐 これからもこういう難しい剤が増えてくるかと思えます。事務局が至らない点が多くありまして、おわび申し上げ、今後、よりスムーズな進行がいただけますよ

うに努力いたします。

さて、次回なんですが、今回1週かせいでいますので、1つ余裕があって、8月31日の2時でお願いしたいと思います。

○石井専門委員 31日はなにをやるのですか。

○木下課長補佐 2剤用意はしているんですが、状況によってご連絡致します。

○鈴木座長 まだ、今日の話は最終的には込み入ったことが出るような気もするんですけども。

○木下課長補佐 それをどの時点でやるかですね。非常に難しい薬であることは確かなのでよろしくをお願いします。

○鈴木座長 いずれにしても、本日のところはこれで終わりにしたいと思います。

どうもありがとうございました。