

## 厚生労働省からの質問への回答（案）について

平成 17 年 9 月 20 日付追加資料要求事項	平成 17 年 11 月 24 日付厚生労働省からの追加資料要求事項に対する質問事項	質問事項への回答(案)
<p>本剤の主要代謝物であるアセトアルデヒドの毒性について、文献等を用いて考察するとともに、本剤投与による各臓器における分布を脳内アセトアルデヒド濃度を含めて考察すること。</p>	<p>アセトアルデヒドの毒性に関する文献は膨大であると推察されますが、毒性全般に係わる考察でしょうか？それとも神経毒性の範囲でしょうか？</p> <p>またアセトアルデヒドは食品安全委員会の添加物専門調査会で審議されておりますが、農薬においてもアセトアルデヒドの安全性（毒性）を別途評価するのでしょうか？（要望事項の背景が知りたい）</p> <p>脳内アセトアルデヒド濃度は測定しておりません。そこでラットを用いた動物代謝試験における脳内放射能濃度と、血漿中のメタアルデヒドとアセトアルデヒドの比率測定の結果を用いて、脳内アセトアルデヒド濃度を推定することよろしいでしょうか？</p>	<p>考察の範囲は毒性全般です。</p> <p>また、添加物専門調査会では、香料としての評価を実施しました。メタアルデヒドの代謝物としては必要に応じて追加的に評価がされることとなります。</p> <p>実測している臓器は観測値を、それ以外は推定値を用いて考察してください。</p>
<p>ラットを用いた繁殖試験において認められた脊椎骨折について、筋弛緩、反応過敏、衝突などの経過によるものと判断する場合、それを裏付けるデータ、及び脊椎の病変が回復可能であることの理由を裏付ける資料を提出すること。</p>	<p>ラットを用いた繁殖性試験では、筋弛緩、反応性過敏、衝突などの症状はでておらず、従って、それを裏付けるデータもありませんので、当方は脊椎骨折の原因とは判断しておりませんがいかがでしょうか？またこの質問については同様のコメントが出されており、別紙 2 のとおり回答しております。</p> <p>「脊椎の病変が回復可能であることの理由を裏付ける資料を提出すること」と要望されておりますが、「脊髄の病変」とおもわれます。脊髄でよろしいでしょうか？「脊髄の病変」とした場合、この質問についても過去に同様のコメントが出されており別紙 2（参考資料）のとおり回答しております。</p>	<p>「脊椎を骨折させる程度の痙攣」とは容易に想像しがたいのでより幅広い可能性について考察を求めたものですが、考察不能の場合はその旨回答願います。</p> <p>2003 年 10 月 1 日付の追加提出資料(回答 3)の中に「脊椎の外傷は修復可能であり」との記載があったことからその理由の提出を求めたものです。</p>

平成 17 年 9 月 20 日付追加資料要求事項	平成 17 年 11 月 24 日付厚生労働省からの追加資料要求事項に対する質問事項	質問事項への回答(案)
<p>別紙の例を参考に、「神経毒性総括表」を完成するとともに、各試験における神経症状を詳細にとりまとめ、神経毒性について総合的に考察すること。</p> <p>ただし、以下の点について注意すること。</p> <p>(1) 各毒性試験で観察された神経症状を急性影響と慢性影響に区別し、本剤投与との関連性を考察すること。特に感染症（特に耳部）、老齡症状（下垂体腫瘍等）の影響の可能性について考慮すること。</p> <p>(2) 神経症状の中で、ストリキニーネ様、ピクロトキシン様と作用を分類し、メタアルデヒドの代謝酵素や GABA 等受容体との親和性を含めた考察をすること。</p> <p>(3) ラット慢性毒性試験で認められた後肢麻痺については、神経毒性が原因かどうか示した上で、後肢麻痺の発生頻度を背景データと原因別( 脊髄腫瘍による圧迫等 ) に比較すること。</p>	<p>(1)において、通常「耳部の観察」はしておりませんが、耳部の感染症について回答が必要でしょうか？</p> <p>(2)において、メタアルデヒドの代謝酵素は検討もされておらずわかりません。要望事項はアルデヒドの代謝酵素のことでしょうか？それともアセトアルデヒドの代謝酵素のことでしょうか？</p> <p>(3)において、「ラットの慢性毒性試験で認められた後肢麻痺」とありますが、後肢麻痺が認められたのはラットの繁殖試験です。（試験機関：National Institute of public Health、オランダ、1974 年（文献））この試験のことでよろしいでしょうか？この試験（ラットの繁殖試験（文献））とした場合、すでに本試験機関（National Institute of public Health）は消滅して存在しておらず、背景データを把握することは不可能です。</p>	<p>耳部を観察していない旨、回答することともに、他の部位の観察から推定出来る場合は推定してください。</p> <p>可能な限り幅広く考察願います。</p> <p>提出された農薬抄録には同一の文献が「ラットを用いた 1 年間反復経口投与毒性/発がん性試験(抄録 93～97 頁)」と「ラットを用いた繁殖毒性試験」(抄録 126～132 頁)に掲載されています。同一の文献のため、いずれの箇所にも後肢麻痺について記載があります。</p> <p>いずれにしても背景データが入手不可能であればその旨回答願います。</p> <p>なお、ラットの繁殖毒性試験については BRRC(1993 年)のデータでも後肢麻痺が認められているので幅広く考察願います。</p>