

食品安全委員会農薬専門調査会

第7回会合議事録

1. 日時 平成16年2月25日(水) 10:00 ~ 12:35

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬メタアルデヒドの食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

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

(食品安全委員会委員)

寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、見上委員

(事務局)

一色事務局次長、村上評価課長、宮寄評価調整官、木下課長補佐

5. 配布資料

資料1 メタアルデヒド安全性評価資料

6. 議事内容

鈴木座長 定刻となりましたので、ただいまから第7回農薬専門調査会を開催いたします。

本日は2名御欠席ということで、12名の専門委員に御出席いただく予定になっております。1名遅れておりますけれど、後ほど見えると思いますので、早速開催いたしたいと思います。

開催通知で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

まず、事務局より資料確認をお願いいたします。

宮崎評価調整官 お手元に議事次第、それから農薬専門調査会名簿、座席表のほかに、安全性評価資料として「メタアルデヒドの農薬評価書（案）」を配付してございますので、御確認いただければと思います。

また、本日の会議には、食品安全委員会からは寺田委員長、寺尾委員、小泉委員、見上委員がオブザーバーとして出席しております。また、関係省から厚生労働省、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。

以上でございます。

鈴木座長 どうもありがとうございました。恐らく、資料として英文の評価書、ノバルロンとピリダリルについてというのも皆様のお手元に届いているのではないかと思います。これについては、その他のところで、もし時間があれば御討議いただくということにして、若干付け加えさせていただきます。

それでは早速審議に入らせていただきます。議題1「農薬メタアルデヒドの食品健康影響評価について」ですが、配付資料も含めまして、もう一度事務局から御説明いただけますでしょう。

木下課長補佐 本日、御審議いただきたい農薬は1品目でございます。農薬取締法に基づく登録申請中の品目でございます。これはメタアルデヒドでございますが、昨年12月25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。

資料は事前に委員の皆様へ御送付いたしまして御確認いただいております。寄せられた御意見をもとに、評価書のたたき台になるものを作成いたしまして、本日配付してございます。いつものように、送付いたしました資料の生データのフルセットを後ろのテーブルに、また関係辞書類も置いてございます。担当者もおりますので、必要な場合にお声かけください。

では、よろしくお願いいたします。

鈴木座長 どうもありがとうございました。それでは審議を始めさせていただきます。くどいようですが、今、事務局からも説明がございましたように、資料は事前配付してございまして、それぞれ担当のところから御意見をいただきました。それらも盛り込まれたもの、あるいは事務局で独自に気づかれた修正点等を含めて、最終的に昨日までに皆様のお手元にたたき台としての資料が届いているかと思います。十分に御覧になっている

ことだと思しますので、説明はなるべく簡潔にさせていただきまして、各分野から約5分というのをなるべく守っていただきたいというふうに思います。

それでは、まず動物代謝のところから説明していただきたいと思います。

平塚専門委員 それでは、動物代謝の方から説明させていただきます。

評価資料の2ページからになりますが、動物体内運命試験、まずラットでございます。メタアルデヒド、構造式につきましては、その前の1ページに書かれておりますが、こういった構造をとっておるものでして、¹⁴Cで標識したものについて体内運命試験が行われております。この剤は非常に分解性も速くて、代謝も良好に行われる剤でございます。さて、体内運命試験の投与量と投与方法ですが、投与量としましては、低用量10mg/kg体重並びに高用量100mg/kg体重の用量で単回経口投与、文章の6行目から9行目を今読んでおりますが、反復投与では低用量で14日間、非標識体を投与した後に15日目に¹⁴Cで標識されましたメタアルデヒドが投与されております。その放射能を分析することによって、その排泄を検討しておるわけです。

10行目から14行目に書いてありますが、基本的に先ほど申しましたように、この剤は、代謝、排泄が非常に高率に起こり、投与放射の94から95%が呼気中にCO₂という形で排泄されるという、こういったようなものでございます。なお、尿中排泄率は2ないし5%、糞中排泄率は約3%程度ということでございます。これは投与後48時間の結果です。

それから、15行目から17行目になりますが、今度は血中内動態C_{max}、T_{1/2}等でございます。C_{max}は投与後、大体1時間から4時間ぐらいに5.8ないし6.4µgeq/mL、それから半減期は雌雄で若干差がありますが、雄で3.4、雌で8.8時間です。以上のように本剤は非常に代謝・排泄率の良好な剤であるといえます。

それから、組織への残留放射能については、表1にまとめられてあります。「表1 主な組織の残留放射能」ということで、単回投与では、低用量・高用量で、反復投与では、低用量で行われています。なお、低用量単回投与では、右から二番目のカラムですが、血漿中最高濃度到達時、すなわちで示されている様に、雄で投与2時間後、雌で3時間後組織内残留放射能が測定されています。御覧のように一例を示しますと、低用量では、雄、脾臓、前立腺、肝臓、腎臓、肺、雌では肝臓、子宮、脾臓、肺、腎臓の順に、この程度の残留放射能が検出されています。また、投与168時間後では、一番右のカラムになりますが、同じく低用量では脊髄、脂肪、肝臓、坐骨神経、肺、雌では、坐骨神経、脂肪、肝臓、卵巣、脊髄の順にそれぞれ、この程度の残留放射能が認められていますが、特に顕著に高いという値ではございません。

それから、このページ、最後になりますけれども、尿中代謝物並びに糞中代謝物についてですが、冒頭申しましたように、ほとんどが二酸化炭素として呼気排泄されてしまいますので、尿中、糞中にはわずかにしか放射能が認められていないということで分析が行われていないという、そういう結果でございます。

次のページになりますが、先ほど申しました血漿中には、メタアルデヒドとその分解・代謝産物であるアセトアルデヒドのみが検出されますが、1 から 3 行目には両者の C_{max} 並びに半減期時における存在量がそれぞれ記述されております。

最後になりますが、3 ページ、4 行目、5 行目ですけれども、メタアルデヒドは体内に吸収された後、アセトアルデヒドに分解されまして、最終的に、先ほど申しましたように、二酸化炭素としてほとんど排泄される、こういった剤でございます。

以上でございます。

鈴木座長 どうもありがとうございます。追加としてございますか。

小澤専門委員 特にありません。

鈴木座長 毒性の方の方で特に気になることはございますでしょうか。

神経毒性との関係でというのと、肝臓で腫瘍が少し出るというようなこととの関連があるんだけれども……。

高木専門委員 それに絡んで。このデータから、神経に蓄積性があると考えていいんですか、それとも、ほかの剤と同じ、特に神経には蓄積しないと考えるのかどちらでしょうか。

平塚専門委員 特に神経に蓄積しているかどうかという判断は、この剤では難しいと思いますが、分解してできるものがアセトアルデヒドです。アルデヒドは、御存知のようにプロテインとシッフベースをつくるとか、そういった性質が知られておりますので、神経への蓄積性に現実それがどの程度寄与しているか、そういったプロテイン・モディフィケーションがどの程度起こっているかについてはちょっとわかりませんが、いずれにしろ、神経組織に反応性の高いアルデヒドが存在している可能性はあると思います。蓄積性については、あるかどうか、そして特に高いと言えるかどうかちょっと判断しかねます。

鈴木座長 これは、神経系で特に半減期が計測されている、あるいは計算できるというようなデータになっているんですかね。比較的早い時間帯、要するに C_{max} の時間帯ではあまり分布していないように見えて、それが 168 時間というようなことになってくると、肝臓等々では消えてしまうんだけれど、神経では見つかってくると、こういうような話になっているので、ちょっと気になるなというふうには思いますが。

平塚専門委員 アセトアルデヒドの代謝酵素としては ALDH 等がよく知られていますが、当然、肝臓には分布も高いということで、そういったことが大きく影響していると思います。そういう観点で神経での代謝・不活性化を考えると、もちろん肝臓とは比較にならないほど低いと考えられます。神経組織中の残留放射能がメタアルデヒドなのか、アセトアルデヒドかは不明ですが、放射能が 0 ではないということは、実際にそういったアルデヒド類、反応性の高いメタボライトがいる可能性は高いので、それをどう評価するのかというのは、なかなか難しいところがあります。ただ、異物代謝能という意味では神経は肝に比べて非常に低いと思います。

鈴木座長 そうですね。量的には非常に低いということは確かなようです。どうですか、今の説明でよろしいですか。

高木専門委員 はい。

鈴木座長 また、後ほど毒性のところ、例えば、閾値があるかないかといったような話のところ議論をすれば足りるのかもしれませんが、そういうことで了承いただければ、植物の方に移りたいと思います。よろしゅうございますかね。よろしくをお願いします。

石井専門委員 それでは植物の代謝を説明します。作物としてはいちご、てんさい、水稲、みかん、レタスを使った試験です。

まず前の 2 つは、これはどちらかと言えば、毒餌をつくるため、その毒餌を畑に定点配置するようなことを模して試験を行っております。植えた作物の周辺に、まず、いちごの場合はスポット状に薬液をたらしまして、その薬液からの放射能がどう移っていくかということを観察しております。実際は 98 日間の試験をやっておりますけれども、葉っぱとか果実には、13 行目あたりに書いてありますように、わずかしか検出されておられません。これはすべてが作物体に取り込まれてしまった炭素 14 で、いわゆるメタアルデヒドではありません。土からの気散もかなりあるようでして、これは土に直接処理した場合と、別途秤量皿に土を入れまして、そこへ薬液を処理して、気散の程度をそれで見積もっておるんですけども、それによりますと、18 行目のところにありますように、70 日ぐらいで半分ぐらいが飛んでしまっているというようなことが言われています。ただ、スポットの処理は、縦方向に深いものですから 75% 回収されたというような表現がありますけれども、そういう意味で縦方向に少し入っているためになかったんだらうと思います。いずれにしましても、メタアルデヒドは作物体からは検出されておられません。

てんさいですが、てんさいの場合は、スポットではなくて、作物の近くに線状に処理しまして、それでの吸収移行を調べております。ただし、これは所定の量の 10 倍量を処理

したというふうな試験でございます。それで見ますと、メタアルデヒドそのものがいろんなところから、作物体から検出されております。これを見ますと、どうやら土壌中に処理してはあるんですが、それが気化して、それが葉っぱにくっついて検出されたというふうに考えられます。もう一つは、土の中で分解して、二酸化炭素になったものが作物体に吸収されたと、その両方が考えられます。土の中では、処理ラインはものすごくたくさん高い濃度であるんですけども、多少は横にも移動があるのかな、あるいは気化したものがまた再落下と申しますか、土壌に吸着されているのかそこははっきりしませんが、周辺の土からも当然、検出をされております。それが 2ppm 程度ということなんですが、そういうものが作物体にもくっついたんだろうということが考えられます。

それから、水稲につきましては、これはちょっと使用目的が異なります。これはいわゆるジャンボタニシと言われておる、今ちょっと関西の方でというか、西の方で問題になっておまして、田植えした後、水田の苗をジャンボタニシと言われている、いわゆるタニシをでかくしたようなものがあるんですけど、これは外来種です。それが稲を食べるので、それを駆除するのにいい薬がありませんで、このメタアルデヒドがそれに有効であるということから、それを模した試験が行われておまして、この場合は、次の 4 ページの方に移りますが、もちろん、田植え時期に処理をいたしまして、収穫期の稲の中の分布を見ておるわけですが、これで見ますと、0.5 ppm から 1ppm 弱の濃度の放射性炭素が検出されておりますけれども、これはすべてメタアルデヒドではなくて、二酸化炭素に分解されたメタアルデヒドの成分が植物体に取り込まれたものというふうに考えられます。

その証拠といたしまして、6 行目あたりに書いてありますように、玄米の中の残留放射能をアミラーゼとかプロテアーゼで処理いたしますと、抽出されなかったものが可溶化してくるということから、こういう成分に ^{14}C が取り込まれているというふうに考えられます。稲わらの方でも、リグニンとかセルロースというような分画に取り込まれているということが示されております。そういう意味でメタアルデヒドそのものはほとんどというか、全く稲の中からは検出されていないというふうなことが示されております。

それから、みかんですが、この場合は使い方が違いまして、みかんの木に散布をするというやり方をしております。これはやはりナメクジがみかんを食害するということ、それを防除するために使用する目的で開発されたものです。この場合、散布ですから、当然、果実、葉っぱにたくさんついておまして、23 行目あたりからずっと書いてありますが、散布によりまして、散布した量の 0.46% が作物にくっついたんですが、ほとんどがメタノールあたりで洗浄いたしますととれるということ、それがメタアルデヒドであるというこ

と。そのほかのものは、みんな地面に落ちてしまっているわけですね。当然、散布直後ですから、非常に高い残留濃度が示されております。それが26行目のところあたりに書いてあります。それから1か月経ちますと、それはいろんな理由で気化するもの、あるいは作物に吸収され、結果としましては0.06%程度が検出されたということで、葉っぱには5ppm程度、果実には果皮と果肉に分けて書いてありますけれども、どちらも1ppmから1.5ppm程度が検出されております。

このメタアルデヒドがわずかに検出されておりますが、多くは洗浄液からも検出されているということは、表面にくっついたということが言えると思います。特にここでは問題になるようなところはないと思います。その後は、さらに1か月経って2か月後の話が34行目あたりに書いてありますが、この場合を、やはり作物の中に取り込まれてしまっておりまして、抽出残渣が多くなっておりまして、メタアルデヒドは果肉の中に検出されない状況になっております。

次、レタス、レタスもやはり散布をしておりますので、これは直接散布をしますので、御存じのように葉っぱの広いものですから結構な量がくっついておりまして、作物に平行に、いわゆる線状に散布しておるんですけれども、28日後の量がここに書かれておりまして、2ppmから3ppmというような量、2.4、2.4と書いてありますのがそうなんです、これが葉っぱにくっついていてというのか、取り込まれている量も含めまして、この量が残留しておりました。土の中には非常に高い濃度が検出されております。

レタスの中では、そういう意味ではどうやって移ったかということについては、あの論文を読む限りはいまいちはっきりしないんですけれども、気化して、やはりそれが葉っぱにくっついたんだろうと。もう一つは炭酸ガスとなったものが吸収されたというふうに考えられております。

ちょっとここで問題だったのは、土と作物の添加回収試験というのを、いわゆる分析法の精度を見るために行っておりますけれども、あまりよくなかったこと。よくなかったというのは、土の方では、262%とか167%という回収率を示しておるんですけれども、これは実は土をたくさんとりまして、そこを直接燃焼法で¹⁴Cを測っている場合と、抽出法でやった場合との違いがこんなに出てきたということなんですね。結局、土を均一にとれていないということですね。そうではあるんですが、そういう意味では実験としてはあんまりよくなかったということなんです、残っていたものを調べるとメタアルデヒドであるということから、回収率が大きかったり、小さかったりというところあたりは問題ですが、データとしては状況はよくわかるだろうということで、そういう考察で、それはやむ

を得ないなという気もいたします。土の場合のサンプリングは、そういう意味で非常に難しいということです。

もう一つ、作物の方も 20% から 80% という、これはレタスの場合なんです。何でこんなことになったかということについては、添加回収試験では問題なかったようなんですけども、どうもレタスの成分とくっついて気化しやすいものになっている可能性があったということですね。レタスに添加してやる分には問題がなかったんですけども、実際のサンプルをやってみると、通常にロータリーエバポレーターで濃縮しますと飛んでしまったと。ただ、残っているものを調べると、どうもメタアルデヒドそのもので、特にその辺は問題はなかったという、液クロ上のリテンションタイムで見ると、ほかに特段のものは検出されていないということから、これも特別何か問題のものが見つかったということではなかったので、そのまま了承してもいいかなというふうに思ったわけです。

ここまでは作物の関係です。

鈴木座長 この作物、植物の関係のことに追加はございますか。

武田専門委員 石井委員にほとんど説明してもらったんですけども、ある面では僕は専門外ですので、205 ページの図がなかなか理解できないです。説明と書いていることがかなり違っているんですよ。栽培の先生方でないとわかりません。ですから、そういうようなものは、きちんと書いてもらいたいということです。205 ページです。

鈴木座長 みなさんお持ちですね。図が載っていますが……。

武田専門委員 それが全然説明と違っている、かなり。

鈴木座長 石井委員、その辺、違うのは。

石井専門委員 絵が下手なんですよ。

武田専門委員 それは通りませんのでね。

鈴木座長 これはもしかして、正確にかき直せという方がいいんですか。

武田専門委員 それが本当でしょうね。

石井専門委員 試験の成績書自身もあまりその辺、例えば、土のサンプリングにしましても、ある箱でとったということは書いてあるんですけども、あまりそのとり方も詳細に書いてありませんし、試験成績そのものが少し簡単に書き過ぎているんじゃないかという気がします。

武田専門委員 自分たちはわかるのでしょうからね。逆に言うと、素人の人が見てわかるように書いてくれなきゃ困るという面は若干……。わかるために、これを理解するだけで大分かかりました。それからガラスの板を入れている。これはガラスを入れたと書いて

ありますが、目的を書いていない。多分、僕なりに、この作物の特性上、実が土につかないようにしているんだろうと。写真を見ても、ゼロックスの写真ですからよくわからない。それも1時間ぐらい考えてやっとわかったという。なぜかと言いますと土につきますと、結果的にかなりこたえますのでね、そういう面では若干不親切なのかなと。

石井専門委員 写真のことなんですけれども、どうしてもゼロックスコピーではよくわからないんですね。すべてでなくていいと思うんですけれども、やっぱりちゃんとした写真があるならばつけておいてもらった方がいいなというふうには思いました。

鈴木座長 事務局の方、これはどうしますかね。

木下課長補佐 そこに本物がありますのでご確認をお願いします。

石井専門委員 それはもとはちゃんとあるんでしょうけど。

鈴木座長 これは原本はちゃんとした写真が添付されているんでしょうかね。一部ぐらいはそういうのがあるのかな、それとも、全部提出されたのがゼロックスだけで来たのかしら。写真の精度について言うと、最近のデジタル化したものだともう少しきれいに見えるとは思うんですけどね。

武田専門委員 それからもう一つ、今のところの図ですけれども、スポット処理で使っていますね。結局、ただ単に何とかエーカーで散布しますよと書いてある。だけど現実にはスポット処理。スポット処理は、全体としてエーカー当たりの使用量と、スポット当たりの処理量は書いてもらいたいなと。

鈴木座長 書いてなかったんですか。

武田専門委員 エーカーしか書いていないです。

鈴木座長 スポット処理のところ、それで実際に調べているデータのところ……。

武田専門委員 4ガロン/エーカーの場合で、9インチ離して食物の周辺にまいたと書いてある。ただ、書いてあるのが、スポットの点が0.9ぐらいの大きさで、0.9g、これはわかるのか。

鈴木座長 処理条件が再現できないとちょっと問題だとは思いますが、どうなのかな。

武田専門委員 ほかの線状に処理したものはずっと均一にまいていますから、これはある程度わかるんですね。スポットで処理しているときは距離の間が問題になるので。スポットあたり何ぼかと。私の勘違いかもわかりませんが、私は読んでそういうふうを考えてきた。はっきり言って、その間隔も違うんですよ。図で間隔を6インチと書いても、実際は9インチ離れている。植物の端から端までが2フィートなんですね。絵が12と書いてあるでしょう。計算すると合わない。それで一生懸命やって……。

鈴木座長 どうしよう？

武田専門委員 これは、僕はかき直してもらっていいと思うんです。根本が違っているんだもの。

鈴木座長 データの間違いだということになれば、これは書き直す必要がありますね。これは 205 ページの図について……。

武田専門委員 結局出てきたものは吸収するわけですから、間隔というのは正確に書いた方がいい。普通の散布をするようなものなら、全部かかっていってあるわけです。土壌からいくという……。

鈴木座長 石井委員、今の点で、例えば 204 ページのところの下の方で試験方法というのがあって、試験溶液の調整というところで、炭素 14、メタアルデヒドを、これは何と読むんですかね、白試料と書いてあるんですが、白の試料に分散させて、4.0 アクティブ・イングredientパーセント、ウエート/ボリューム溶液を調整したと。このことで、スポットに投与した濃度というのははっきりわかるという形になるのでしょうか。

石井専門委員 205 ページの方にどういうふうにまいたかというのが、絵がかいてあるんですけども、実は横に 6 インチというふうに書いてあります。この辺は本当は 1 つの箱なんですけれども、これが別のところに処理したように見えるんですけども、実は同じプランターのようなものの中にいちごを植えて横にガラス板で、いちごを使った理由は、背が低いから蒸気にさらされるであろうということを考えてそういうふうになっているんですけども、だから、このスポットの位置をこのとおりまいたとすれば、全部で片側に 6 か所の 12 か所にまいたという、あとはこの面積でこの濃度を処理したということになりますので、こちらでずっと計算すればうまくできますね。

武田専門委員 それがその説明と違っていると僕は言いたい。それから、さっき石井委員が言っている、ここが切れているでしょう、全然別のように見えるけど 1 つなんです。切れているでしょう、ここ。

鈴木座長 恐らくこれは、切れているように見えるのは……。

武田専門委員 実際つながって、そこにガラスを置いているだけなんですよ。

鈴木座長 これはガラス板を縦に地面の中に差し込んだということですか。

石井専門委員 そうです。要するに葉っぱとか実がたれないように、地面につかないように。

鈴木座長 なるほど。そういう形にしたときに、土壌中をこの剤は漂っていて、いちごの根っことかそういうようなところまで含めて到達するんですかね。

石井専門委員 多分いっていないと思いますが。

武田専門委員 結果から言うといっていないです。いっていないけれども、汚染する可能性があるから上げたんでしょうね。それは私もわかるんですけど、図をきちんと正確に書いてほしい。私はここが切れているから、最初別な畑かと思いました。あっちを読んだり、こっちを読んだり、どうも同じ箱らしいと。切れたところをつないできたんです。つないでおいて、ガラス板を置いたらわかる。切れていると、ここここは別のように見えるでしょう。それから12で計算したら合わないんですね。よくみると2フィートなんですよ。2フィートなら合う。

鈴木座長 そうすると、このあたりが数字とかその他、一応、実験条件をちゃんと正確に表すように書き直せという、これは事務的な話でできるんですかね。

木下課長補佐 事務的に資料で使った表は丁寧に書いていただきたいと通知します。写真の方はどうでしょうか。

鈴木座長 写真は正本も副本もいずれも回して見せていただきたいんですが。

木下課長補佐 写真の方も重要なものについては生の写真又は鮮明なカラーコピーと差し替えるように事務的に処理いたします。

鈴木座長 そうですね。ゼロックスがあるということは、もともと写真があるわけでしょうから、その辺のところは一応念のためにということで確認していただきたいと思います。そうすると、写真の件と図の件は今のようなところで事務的に処理をしたいと思います。よろしいですね。

林専門委員 ちょっと一ついいですか。今の205ページの図のところですけども、つくりかえていただくのであれば、無処理区はプリンターの外なのか、どんな形で置いてあるのか、それがちょっとよくわからない。

石井専門委員 こういうアイソトープ使った試験というのは、私はいつも思うのは、試験をやっている作物と、無処理の作物を同じキャビネットの中でやっていることが間々あるんですね。これはそういうやり方をしているんですね。ですから、ちょっと距離がありますから濃度は薄いですけども、当然、アイソトープは検出されます。

武田専門委員 法的制約の問題があるんですよ。

林専門委員 あるんですけども、それはそれでもいいと思うんだけど、この図だけでは、その辺もわかりにくいので、無処理区の部分もわかるような図にしていきたいと思います。

鈴木座長 これはほんとはよくわからないですね。ガラスと書いてあるところは、右側

のすき間だけなんですけれども、左側にもすき間があって、きっとここはガラスが入っているんでしょね。その無処理区は確かに言われるように、何のことも全然わからない。

林専門委員 それともう一つ、これは内容とは直接関係ないんですけれども、今後も出てくると思うんですけれども、これもアメリカで試験しているわけですね。それで全部インチ表示、フィート、インチなんだけれども、我々のこの調査会とすれば、メートル法で統一するというか、少なくとも括弧でそれは入れておいた方が日本人は見やすいんじゃないのかなというふうに思いました。

武田専門委員 アメリカは未だにがんと聞きませんからね。日本はCGSに一斉にかえたでしょう、尺貫法から。だけど、アメリカは未だにインチ、ヤード、それから温度表示も全部違います。

鈴木座長 せっかくのことですから、事務局側のところで、今の意見も組み入れて、先ほどの実験状況を正確にということに、無処理区の話、それからあと、単位をCGS系で換算してくれということを入れていただきたいと思います。

木下課長補佐 評価書案上は、ガロン、エーカーは直したんですが、9インチのところだけ残っていましたので、ここはメートル法に直します。

鈴木座長 ほかにはもうこの植物に関連してはございませんね。トータルで見ると、メタアルデヒド自体が何らかの形で少量移行する、もしくは気化した炭酸ガスがもう一度吸収されているだけであると。特に毒性的に見て危ない問題はなさそうだということでしたが、それでよろしゅうございますね。

石井専門委員 そうですね。検出されているものは、そういうメタアルデヒドだけで、あとは二酸化炭素の変化したものだ。

鈴木座長 それでは引き続きまして、土壌中の説明をしていただきたいと思います。

石井専門委員 土壌中の運命、あるいは環境問題について説明いたします。

1つは、好氣的土壌を使い、好氣的な条件で土壌中の運命試験をやっておりまして、2つやっております。これをやりまして、当然、メタアルデヒドが分解されたものがKOHだとか、エチレングリコールのトラップにつかまえられておるんですけれども、1年間365日の試験の結果、処理放射能の74%が水酸化カリウムにトラップされて、その87%がバリウムの沈殿として落ちたことから、これは二酸化炭素であつたろう。その残りの13%は何かというのが、これがちょっとよくわからないんですけれども、エチレングリコールのトラップにメタアルデヒドそのものがトラップされていますので、これも多少水に溶けるものだから、こういうものが入っていたんだろうというふうに思います。

それから、エチレングリコールの方のトラップには、メタアルデヒドのほかに何かメタアルデヒドよりは、液クロ上ではちょっと離れた位置に別の放射線物質が見つかったと言っておるんですが、これそのものは土の抽出物からは見つかっていないということから、どうやらエチレングリコールのトラップした液の中で変化したのではないかというふうに関験者は推定しておりまして、そうかなと、それ以上はちょっと何だったかというはわかっていないので、少なくとも土の中ではそういう同じリテンションタイムを持つものはなかったというレポートになっております。これも非常に土の中で分解が早くて、炭酸ガスに主になっていると。親化合物のメタアルデヒドそのものが飛び出している。土の中ではアセトアルデヒドとかパラアルデヒドが、これは少しなんですけれども、見つまっているということで、33行目のところに書いてありますけれども、特に環境中での半減期が67.2日というふうになっておりまして、16から18%の範囲で多少の変動はありますけれども、土の中の非抽出放射性のものもほとんど一定で、特に中に溜まってしまいうようなことはなさそうです。

もう一つの好氣的な土壤運命試験では、200日の試験をやっておりまして、これも特に先ほどの試験と変わったところはないんですけれども、土壤の特性によりまして、メタアルデヒドの半減期がかなり幅があるということが言えます。5.33日、9.89日も短いのがこういう半減期で減少している。埴壤土というのが43.1日ですね。こういうふうに関によって半減期がかなり違うんだということが言えると思います。

もう一つは、今度は嫌氣的な条件、これは最初は好氣的な条件で試験をやっていまして、30日間やっておりまして、その30日経ったところで水を加えまして、湛水状態、要するに水田を模したというふうに関えると思いますが、そこへ今度空気の代わりに窒素気流を流しまして嫌氣的な条件をつくったわけです。そうしますと、まず、30日の時点で測りました二酸化炭素、これがその時点からほとんど変わらずに増加していない。嫌氣的にしてしまうと、そういう反応がとまってしまったということが言えるとは思うんですけれども、嫌氣的な条件では非常に分解が遅くなっているということですね。ほとんどが水の方へ放射能が移ってしまって土の中には残っていない。残っていないというわけじゃないんですけれども、大体7割前後が水の方へ移ってしまっているということですね。

あとは、検出されたものとしましては、アセトアルデヒドとかパラアルデヒド、これは先ほどの上の好氣的な条件の場合とそこは変わっていないようです。半減期としましては、好氣的な条件は、30日の試験で計算したところ166日、嫌氣的な条件では222日というふうになるということです。だからといってどうだというのはなかなか難しいんですけど。

それから土壌吸着試験では、これは非常に極性の物質なものですから、吸着係数が 31.2 というふうに多少は吸着されておりますけれども、あまり土壌吸着は強くないということです。

それから水中運命、これは加水分解を見ておるんですけれども、最初出された試験は、pH5 から上の pH で試験しておりまして、その条件では全然分解しなかったんですが、pH4 を追加して、新たに提出された資料によりますと、pH4 では、25 度、40 度の温度条件で半減期が 15 日と 37 時間というふうに非常に比較的早く分解するんですが、自然環境で pH4 という条件が普通あるかということとあまりないでしょうから、作物が植わっている状態では、あまり水中分解はしないのだろうと言えらると思います。それから、これは 2 番の方の 5, 7, 9 というのがそうなんですけれども。

次のページへ移りまして、光分解なんですけれども、光分解に対しまして、非常に安定でして、加水分解しない、pH7 という条件で試験をやっておりまして、1 つは、光増感剤を加えて、要するに、光エネルギーをトラップしやすいような条件でやっているんですけれども、それでも非常に安定であるということが言えらると思います。特にここらはその性質のものであるということで、特にコメントすることはないんです。一応ここで切りますか。

鈴木座長 武田先生いいですか。

武田専門委員 はい。

鈴木座長 ほかのところから関連の質問その他ございますか。要はまとめると、土壌中、水中の話というのも、特に毒性の強いものが新たに生ずるといったようなことはないようで、メタアルデヒド、パラアルデヒド、アセトアルデヒドあたりに注目すればよいのかなというようなことだと思えます。よろしゅうございますかね。

それでは、引き続いて作残の話で。

石井専門委員 作物残留としましては、用途がここに載っています水稲の場合は田面水、要するに田んぼの水の中に処理するという使い方をします。レタス、温州みかん、レタスも散布する場合と、先ほどありましたように毒餌をまくというようなやり方があるんですけれども、あっちの方の試験は、やっても恐らく見つからないものですから、これは散布ということで試験をやっております。みかんの場合もそうなんです。そうしますと、稲の方は田植えの時期に使いまして、収穫期の残留試験ですので検出されていない。先ほどのアイソトープの試験と同じでして、メタアルデヒドそのものは全く出ておりません。ただ、直接茎葉に散布いたしますと、このようにレタスのようにくっつきやすいものは 10ppm

近いような数字が出ることもあります。温州みかんの場合は、果肉と書いてありますように、皮をむいた状態で分析しておりますので、多少は中に入っておりますけれども、非常に少ないと。果皮は、御覧のように 10 倍ぐらいの桁の大きな残留値になっております。

ついでに土壤残留までいきますと、これは先ほど見ましたように、土によってかなり半減期が異なるよということはおわかっておるんですけども、やはり容器内試験というように三角フラスコの中に土を入れて添加した試験をやりますと、相対的に長い、100 日を超える半減期ですね、畑で 125 とか 105 とか、ところが現実の畑、圃場試験というところがそうなんです、これは早い消失を示しております。消失が早いからといって分解したかどうかはまた別の話ですので。

それから、火山灰なんかは上の容器内試験でも火山灰は早いんですね。この辺は微生物活性が違ったかどうかについては、ちょっとこの試験ではよくわかりませんが、土によって微生物活性を含めまして、かなり異なった様相を示すであろうということです。水田の状態でも同じことが言えます。どちらかと言えば少し長いようですね。

以上です。

鈴木座長 どうもありがとうございました。作物残留、土壤残留については、一応こういう数値であるということで頭に入れておくよりほかないのだと思いますが、特に何かコメントのある委員はおられますでしょうか。

なさそうですね。ジャンボタニシの話、何とか貝という……。

石井専門委員 スクミリンゴガイ。

鈴木座長 日本の固有のタニシとかそういったのは、あまりこの際考えなくてもいいんですね。被害があるから、こういうことをやるのでということで。

石井専門委員 資料の前の方を見ていただきますと、その他の生物に対する試験をやっています。通常の貝には、例えば……。

鈴木座長 アサリ、シジミ。

石井専門委員 そうです、そこです。貝類でそういうものでは影響を受けていないようですので、タニシについてはちょっとデータがないので。

鈴木座長 あまり感受性がないというか、割と耐えるようですね。このあたりは明らかに用途として、被害の問題その他等々のこととの関係でしょうから、特に問題にする必要はないと私自身は思います。そのほかに問題があれば。どうぞ。

平塚専門委員 動物代謝で先ほどちょっと言い忘れたところが 1 点ありまして申し訳ありません。資料の 249 ページのメタアルデヒドの代謝分解の取りまとめというところがあ

ります。249 ページになります。先ほど植物の方の代謝で、メタアルデヒドからパラアルデヒド、ごく少量なんですけれども、それから、アセトアルデヒドという経路が指摘されましたけれども、実はまとめの(1)のところに と書いてあるところですが、実は動物代謝でパラアルデヒドは検出されていないんですけれども、これは資料を消してもらいたいと、これはちょっと先ほど申し添えるのを忘れました。

鈴木座長 そうすると植物の方で出てきた図の問題と同様に、動物代謝でも 249 ページに実際のデータと違う記載があると。

平塚専門委員 はい、そういうことになります。

鈴木座長 のところですね。C の化合物パラアルデヒドを消してほしいと。 が要らなくなるわけですね。

平塚専門委員 そういうことになります。要らないということです。

鈴木座長 そうすると、ここは メタアルデヒド、 が にかわってという表現にかわるわけですね。ありがとうございました。

木下課長補佐 次のページに図があって、アニマルが括弧書きで入っていますが、こちらも要らないということでしょうか。

平塚専門委員 これは解釈としては、メタアルデヒドから両方できる可能性があるということで、その上は A と S が括弧書きになっていなくて、C パラアルデヒドからアセトアルデヒドというのは、恐らくアニマルで括弧になっていますので、私は無視したんですが、消した方がやはりいいかと僕も最初思ったんですけど、どうですかね。

じゃ、消してください。実際には検出されていないので。250 ページの次のページの図です。図のパラアルデヒド C からアセトアルデヒド B への矢印の上の A の括弧書きをとる。A と括弧をとってしまう、消すということです。

鈴木座長 この場合、プラントの方で括弧書きになっているんだけど、これは括弧書きで残して間違いはないんですね。

石井専門委員 土壌中ではできるんだけど、植物ではないですね。

鈴木座長 ここのところ、A から B、もしくは C のところにいくところもプラントの場合、括弧書きになっていますよね、上の反応ね。

石井専門委員 使ってはいないですね。

武田専門委員 僕もこんなのは書いていないもの。

鈴木座長 これはどういうことですか。アセトアルデヒドに行くところは、メタアルデヒドから直接行く経路がありますよね。

平塚専門委員 はい。私が先ほど一番最初に申したのは、解釈としてパラアルデヒドというのは、経由する可能性はあるけれども、このものが検出できなかったということで、2段目の横矢印が括弧で残されているのかなと、そういう解釈を最初したんですが、確かにこれを入れるのもおかしいという感じもするんですが、ちょっとこの辺は御議論いただきたいんですけども。

鈴木座長 パラアルデヒド自体は土壤中で検出されちゃったから、反応性を考えるのに、もしかしたら植物、動物でも、この系を一部介しているかもしれないぞと、そういうことなんですかね。

平塚専門委員 そのようにここは解釈したんですが、前のページは明らかにパラアルデヒドへの経路があると書いてある。

鈴木座長 なるほど。あると書いてあるわけですから、そうすると、そういう形であれば、249 ページ、その下の植物における代謝でも、パラアルデヒドは見つかっていないということになるんですかね。

武田専門委員 そしてもう一つ違うのは、動植物と微生物ではかなり代謝系が違いますね。要するに、動物系はほとんどベンゼン環を壊しませんけど、微生物系は壊します。そういう面で微生物にあるから動植物にもあるというのは、やっぱり自信がないと、パラアルデヒド自身も、そんなに安定なものじゃないし、わからない。

鈴木座長 確かに言われるとおり、そののところ、実際に検出もされていないということになると、この可能性は何かものが見つかってきたら、そのときにやっていないんじゃないか、あるいは考えていないんじゃないかというようなことを言われるのは嫌で、書いておいた可能性が高いように思うんですけど。でも、科学的に考えた場合、ここは根拠がない。それであれば、植物のところも、動物のところも、のところの記載を消して、図からも括弧つきのところは消せと、その方が合理的かもしれませんね。

もし、特に代謝の関係の委員のところ、今、僕がまとめたようなところで問題がなければ、事務的に処理してもらってよいかと思うんですけども、よろしいですかね。

平塚専門委員 はい。

石井専門委員 はい、いいですよ。

鈴木座長 じゃ、そういう形で事務局でお願いします。

木下課長補佐 そのようにいたします。

鈴木座長 もうほかには、この代謝関係、動物、植物、土壌、それから残留ですね、作物残留、土壌残留、なければ毒性の方に移りたいと思いますが、よろしゅうございますね。

じゃ、毒性の方に移らせていただきます。まず急性からですね。

吉田専門委員 メタアルデヒドの毒性試験の概要について申し上げます。

まず急性毒性試験、8 ページからですが、急性毒性試験につきましては、ラット、マウスで経口、ラットで経皮、吸入の毒性試験を行っています。その結果、急性経口の LD₅₀ はマウスの雄で 411、雌で 443 mg/kg 体重、ラットの雌雄で 283mg/kg 体重以上、経皮でラットの雌雄で 5,000mg/kg 体重以上、吸入でラットの雌雄で 15mg/L 以上となっておりますが、この部分については、鈴木座長によりコメントがあるようです。

鈴木座長 というか、これは担当の方からどうしたらよいかというようなことも含めてお聞きしたかったことなんです。表記上の問題として、283mg/kg 体重以上というのがラットの雄雌でという話というのはちょっと変じゃないですかという話で、データを見ると、このときに引用されている試験は、雄も雌も LD₅₀ は 283mg/kg になっている。ほかの古い時代に投与した実験で幾つかの LD₅₀ が実際は出されているものだから、それらをまとめると、こういう表現になるのかなということなんだけれども、ちょっと悩ましいですね。特にこの応答、食品との関係ではあまり問題にはならないんですけども、他のところで農薬取締りとか、使用者の話のところ、283mg/kg ということになるのと劇物だぞということですよ。それも含めてこの記載だけでいいのか、何かコメントみたいな形でト書きを入れますかということをお聞きしたかった。というのは、これは毒性の先生方により知恵をかりて変えればよいことだというふうに思っていますけれど。他の応答、一般毒性関係、高木先生いかがですか。

高木専門委員 LD₅₀ が 283 と出ていて、表記にこれは不等号というのはおかしいと思うんです。少なくとも以上という表現が少なくとも必要です。

鈴木座長 下に 2 本棒ないし 1 本棒を入れると。

高木専門委員 それだと、例えば 5,000 ミリも含まれてしまうので、情報としてはちょっと乏しくなるような感じもするので、両方の値を併記するか、最低用量の 283 を採用するかどっちかがいいんじゃないかなと思います。

鈴木座長 今の意見で、要するに幾つかある数値のうち、どの値をとるかということで、一番低い値をとるというのは、これは通常、毒性の評価の際にはある意味では常識の形になっているので、283 という数値が出てくるのは間違いはないですよ。ほかの数値が実際は、例えば 750 とか、383 とか、そういう数値があるので、283 という数値そのものではなくて、それよりも大きくなるという表現なんですよ。

江馬専門委員 それは数値の問題と、低い高いの問題とデータの信頼性の問題だと思う

んですけどね。低い数値が出ていても、データに信頼性がなければ採用できないだろうし、その逆もあり得ると思うんです。だから、データが信頼できるかどうかがかぎになってくるのではないかと思います。

鈴木座長 それは1つあると思いますね。ただ、僕が見た限りでは、信頼性においてはどれも同じようなものだという印象を持ったのであれだったんですが、その点については毒性の方からは、信頼性については。

吉田専門委員 実を申しますと、もう一つのLD₅₀がやや高く出た実験というのが1973年に行われているということだけでなく、週齢などの記載がはっきりしていない。

鈴木座長 一応はしているけど、ただ幅がありますね、これは。

吉田専門委員 そうです。

鈴木座長 比較的長いあれをとっている。一番違うのは、最近の実験が油を溶媒に使ったのかな。73年のものはCMCを使っている。だから、その意味ではこのくらいの差があっても不思議ではないのです。一応どちらの実験も95%信頼限界が出せるような形のデータになっていますから、その意味では江馬委員から指摘のあった信頼度という点については、まあまあクリアされているのではないのかと思っていたんですけれど。ただ、要するにそういうデータ、例えば1973年のものが信頼性がなくて、それを省いちゃいますかという話は、もし江馬先生の議論の延長としてあるのだったら、それはちょっと議論しておかないといけないんですけど。

吉田専門委員 私が申し上げたのは、信頼性というよりも週齢が、1987年に行われました急毒は5週齢から8週齢とより幅を持って書かれているんですが、73年のですと、体重は書かれているのですけれども、私がちゃんと見ていないのか、週齢が読めないで……。

鈴木座長 えっ、なかった？

吉田専門委員 資料の44ページに雌の急毒で、1つ前のページに雄の急毒のデータがあるのですが、この1ページを読む限りにおいては、週齢がわからないかと思うのですが。

鈴木座長 121 から 178 g、同一でSDでというと比較的若いには若い。このくらいの幅だとある週齢であり得る数値ではありますね。

江馬専門委員 信頼性がそこそこあるなら、例えば、括弧して「溶媒油」とか、「溶媒何とか」と書く方法もあるのではないかと思うんですが、そうすると、ほかのところの毒性のところも溶媒を書かないといかんようになるのかなという気もするんですけど。

武田専門委員 確かに急性毒性は水溶液のものは低いんですね。5,000でしょう。溶媒に影響があるのかと見たら、CMCと油の場合はちょっとばらつきがあるけれど、データ

がある範囲内になっちゃっている。油の場合と水の場合、そのときに吸収された後の経路が違いますので、肝臓なんかに直接作用するようなものは気をつけないと思います。

鈴木座長 誤解のないようにもう一遍整理しますけれど、LD₅₀がラットで今5,000を超えるという表現なんですけど、これは経皮のLD₅₀です。それで、記載の仕方として5,000超、5,000を超えるという記載の場合というのは、ある試験を行ったときに、最大で投与したのが5,000mg/kgで死亡がなかったので、LD₅₀は5,000を超えるものと思われるというときに、従来は大なり5,000という表現を使っていたのです。それに対して、例えば経口のところで、この表現を使いますと、大なり283というのを使いますと、283mgがあたかも最大投与量でやって、それ以上で死亡がなかったのかというような誤解を受けちゃうので、これは記載上何か書いておかないと、ちゃんとしたLD₅₀は283としてとれているんですよということを書いておかないと誤解を受けますよという意味なんです。実際はやってみると、何でこの大なりという話になったのかというと、実はLD₅₀のデータとして何種類かデータがありますということで、その中で一番小さいのが283ということなんですよという意味なんですよ。どうですか、何かよい……。

廣瀬専門委員 等号を入れるんじゃだめですか。

鈴木座長 等号を入れたとしても、先ほどの5,000超の話のところとちょっと……。

廣瀬専門委員 5,000超は5,000では何も出ないという、死なないということですね。283の下に等号を入れると最低が283で、それ以上のデータもあるよということにならないでしょうか。まだ誤解しますでしょうか。

鈴木座長 僕らの常識からすると、例えば283を超えるという話であったとしても、当然、もっと高用量のところは投与できるはずですから、こんなのはLD₅₀や283というデータがあるんだなというふうに我々は読みますよね。だけど、一般の人は、恐らく多少混乱するんじゃないでしょうかね。

廣瀬専門委員 今までもこういう状況はあったとは思いますが。そういうときにどうしていたのか確かではありませんが。

鈴木座長 どうでしょうか。事務局、何かアイデアがありますか。

木下課長補佐 例えば、ここでは283から750としておいて、今、廣瀬委員のおっしゃるとおりに過去のデータを当たってみて、こういう書き方でもいいかどうか確認した後に使うということではいかがでしょうか。273から750。

林専門委員 あともう一つは、テーブルをつけておいて、要するに、こういうふうな値の報告がありますよというのがわかれば、こちらの書き方はある程度許されるんじゃない

か。それさえ、こういう報告があるというのがわかるようなことが書かれておればいいんじゃないか。

鈴木座長 そうすると範囲で書くか、わかれば、この表記でもいいよと。要するに、それには一応データが何かの形でついていればいいというような話で、ただ、その場合、林さん、英語に直すときに、これは問題になりませんか。過去にどういう表記があったかというのを調べてもらうときに、外国の表記も併せて。

木下課長補佐 外国では急毒はテーブルが多いんじゃないでしょうか。

鈴木座長 そうですね。その中で最もわかりやすくて紛れがない方法を、これは事務局に一任してよろしゅうございますかね。

木下課長補佐 案を作成してまた配付いたします。

鈴木座長 そうですね。今後恐らくこの形というのが出てくると思うので、一応、今回議論しておけば先に紛れることはないだろうと思います。

林専門委員 できれば、先ほどのテーブルの中に今、先生がおっしゃったように、溶媒とかという項目を含めておけばいいんじゃないですか。

鈴木座長 あまり細かいことを言ってもしょうがないですけどね。

廣瀬専門委員 溶媒を入れるとなると、今度いろいろ複雑なことになってきますから。

鈴木座長 信頼限界を入れろとかね。一応、そういう形でトライしてみましようということで、ひとつよろしく事務局の方、作業をお願いいたします。

それでは引き続いて。

吉田専門委員 引き続き、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験ですが、ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験で、眼に対する軽微な刺激性が認められておりますが、皮膚については認められておりません。また、モルモットを用いました皮膚感作性試験では、皮膚感作性が認められておりません。

鈴木座長 これは問題ないと思いますので、先に進めてください。

吉田専門委員 亜急性毒性といたしましては4種類、ラットの90日、マウスの90日、イヌの26週間及びラットの90日亜急性神経毒性試験が行われております。

まず、ラットの90日亜急性からですが、SDラットを用いまして、0, 250, 750, 2,500ppmで行われております。結果といたしましては、毒性として主には肝臓に出ています。肝臓の肝細胞肥大及び組織学的な小葉中心性肝細胞肥大が750ppm以上で雌雄に認められております。そのほかの細かい実重量の低下とかはたたき台に書かれているとおりの所見が認められておりまして、この750ppmを影響量といたしまして、250ppmを無毒性量とし

ております。

次にマウスですが、CD-1 マウスを用いまして、0, 100, 300, 1,000, 3,000, 10,000ppm で試験が実施されております。その結果、一番最高量の 10,000ppm の動物が投与の影響で死亡しております。また、肝臓の臓器重量が 300ppm で雌雄で有意に増加しております。一番低い用量の 100ppm においても増加傾向が認められております。組織学的にも、肝臓の炎症ですとか空胞化、壊死、肥大などが認められております。主に認められているのは、最高用量ということになります。この臓器重量の結果から、マウスの 90 日におきましては、無毒性量が判定できないという結果になっております。

次に、イヌの 26 週間ですが、これはちょっと古い実験ですが、1979 年に行われておりますが、0, 20, 60, 90mg/kg を投与しておりまして、予備試験で 180mg/kg で振せんすとか、運動失調といった神経症状が出ておりますので、予備試験の下のこの用量を設定しております。しかし、この実験におきましては、そのような神経症状は認められませんが、むしろ、雄におきまして、精巣毒性及びそれに引き続く前立腺の毒性が 60mg/kg 以上で認められております。この用量をもとに、雄における無毒性量を 20、雌を 90 以上という結果になっております。

4 つ目が神経毒性試験なのですが、これにつきましては、最高用量はラットの 90 日と同じ用量、2,500ppm を設定いたしまして、100, 500, 2,500ppm という 3 用量を投与群として実験が行われています。この実験におきまして、雌の 1 例で実験途中で神経症状を起こして発現して死亡が認められております。しかし、組織学的には何も変化は認められておりません。また、自発運動量が増加している傾向があるのですけれども、これにつきましては、特に投与の影響とは考えられないのではないかと、資料からはそういうコメントが出されております。

また、雄の 2,500ppm の 4 週の時期に、後肢の握力の増加という項目が有意に増加しているのですけれども、これについても、偶発的ということで投与の影響とは書かれておりません。この結果から、雌につきましては 500ppm を無毒性量としているのですが、資料は 500ppm を雄についても、無毒性量としているのですが、雄は何を根拠に設定したかということがわからないなと思っております。

亜急性については以上です。

鈴木座長 ありがとうございます。そうすると、ちょっと議論しなくちゃいけないのが 90 日間のマウスの試験のところと、神経毒性のところ、2 番と 4 番のところ少し問題があるようなんですが、一般毒性の関係の先生方で、そのあたりについて付け加えていただ

くことがあれば、まず御発言願います。

廣瀬専門委員 いろいろあるんですけども、まずマウスの 90 日間亜急性試験ですが、異常に死亡例が多いんです。混餌投与の実験なのに 10,000ppm で 6 例、3,000ppm で 2 例も死んでおります。強制経口投与じゃないのに、これだけ死ぬという理由がわからない。死因は、事故というのもありますけれども、ほとんどが不明とされており、このなかには神経毒性で死んでいる動物がいる可能性もあると考えられますので、死因を明らかにしてほしいと思います。神経症状がないということは一応書いてあるんですけども、やはりこれだけ死亡例が多いと何だということになりますので。

鈴木座長 これは死亡した理由のところ、それなりに答えが出てこないと評価できないという形になりますか。

廣瀬専門委員 そうですね。本剤では全般的に神経毒性が出ておりまして、ほかの実験では、死亡例もみられています。ですから、そういうことを鑑みると、マウスの亜急性試験で神経毒性が出ているか否かを確認することは重要だと考えられます。

鈴木座長 仮に神経毒性があって死んだとした場合にどうなんでしょうかね。この実験で実際は NOAEL が決められないという。

廣瀬専門委員 マウスで神経毒性とは別に、NOAEL につきましては、100ppm で肝重量の増加傾向並びに病理組織学的な変化があるので、100ppm 未満ということになっていきますが、肝重量の増加と病理組織学的な変化はいずれも有意差がないんですね。ですから、NOAEL は 100 未満というより、100 でもいいのではないかと私は思っています。

鈴木座長 今のは 2 つあって、神経毒性のことについて、マウスという種にも神経毒性というのは見られるのか否かという点については確認しておく必要があるんじゃないか。2 つ目は、NOAEL を設定する際に有意差のない項目で傾向といったようなことを問題にして、100ppm 未満として、これはどうなんだ、その 2 つの点があるんですけど、最初の点については、マウスの 78 週間の発がん試験というのは後の方に出てくるのですけれども、用量を見ると、90 日のときも高用量群、1,000, 3,000, 10,000 というのは落としてあるんですね。そうすると、今の死亡例が高用量に出ているというところが神経症状なのかどうなのかという、ここで確かめるしかない格好にはなるんです。

もし、プラグマティックに NOAEL を決めることだけに集中した場合に、恐らくあまり先走ってもいけないんですが、78 週齢のところでは低い用量では神経症状はマウスに見られていないから、これはこれでよしとするのか、いや、どうしても 90 日のこの毒性試験のところでは死んだものについて、神経症状の有無を確認しないとまずいのかという点につい

て、ちょっときっちり毒性の方から意見を出していただきたいんですけども。

吉田専門委員 やはり、今、廣瀬先生がおっしゃったように、10,000ppm 群における死因が何かということコメントしていただいたらいかがでしょうか。

鈴木座長 聞きますかね。わかりました。それを聞いてからでないとはとも我々も判断しがたい。

では、2つ目の100ppm未満なのか、100ppmでよいのかという点なんですが。

高木専門委員 病理と臓器重量の有意差を勘案すると100ppmでいいような気がするんですけど、1つ気になるのは、血液学的検査と血液生化学的検査を実施していなくて、例えば、肝細胞の壊死を認められますけれども、GOT、GPTとかをもし測定していれば、低用量の群でも有意な変化が出るんじゃないかなと。なぜ測定しなかったというところを聞きたいと思います。

鈴木座長 今のこれは、本当に血液生化学的な検査をやっていないんですかね。

吉田専門委員 やっていません。

鈴木座長 1990年でしょう。GLP対応ですよ。

吉田専門委員 行われていないと思います。

鈴木座長 やっていませんね。これだけ高濃度で何もデータが出てこないはずなのにね。やっていないんだとすれば、データを聞いても出てきませんよ。

廣瀬専門委員 この中で判断せざるを得ない。

高木専門委員 そうすると、やっぱりちょっときつめにとらざるを得ないんじゃないか。肝細胞壊死が有意差ないですけど、増加傾向があるというから、そこは毒性ととった方がいいんじゃないかと思います。

鈴木座長 安全性を担保するために、これはこういう形で100ppm未満というのが正しい判断だろうと。廣瀬先生それでよろしいですか。

廣瀬専門委員 その場合、この剤についての特別な判断だということ何かコメントしておかないといけないと思います。有意差がないのに低いところまでとることが一般的であると誤解される恐れがありますので。

鈴木座長 今のように、血液学的な検査とか、血清の生化学とか、そういう試験成績がないのでというようなことになりすね、もしコメントをつけるとすれば、ないのでというとおかしい、やらなかったようなんですが。

いずれにしても、死亡に関してはこの58ページに書いてある話では不満であるという形で、どうして死んだんだということについてコメントを出してもらった上で考えると

いうふうにしますから、そのときにどうしますかね、この 100ppm 未満についての話、悩ましいな。

木下課長補佐 状況だけ御説明しますと、ガイドライン上は普通、皆さんも御存知のとおり、亜急性は 2 種類の動物でやります。これは 1 つ多いので、その点も考慮いただいて、できれば原則的なやり方で、あんまり例外をつくると、これからたくさんありますので、原則的なところを皆さんに決めていただいて、この試験は+1 ですから、そういう目で全体を見ていただければと思います。

鈴木座長 要するに余計に試験がやってあるよということで、ラットとイヌの試験が担保されているようであれば、マウスの試験が少し精度が低いようであるし、よくわからないところもある。これについては、評価上問題なければということなんですよ。

木下課長補佐 もし精度に問題があって受け付られないのであれば、その点を指摘してこれを削除してもよろしいかと思います。

鈴木座長 さて、どう判断されますか。

廣瀬専門委員 原則的に 100 にした方が後々問題ないんじゃないですか。

鈴木座長 要するに統計的な話その他、あるいは今言ったような不足項目その他を考えてどうだというような不確実な問題をいうよりは、ここに出てきているデータだけに基づいて、あくまで統計的な差はないのだから 100 であるといった方がよいと。100 に NOAEL が設定できるんだとすれば、高濃度で見られた、あるいはコントロールでも実は死んでいるんですけども、それらの話はあまり大きな問題にもならないような気がするんですけどね。

廣瀬専門委員 やっぱ全部の動物種に神経毒性が出るかどうかというのは一応確認しておいた方がいいと思いますけど。

鈴木座長 その意味では、どこかで聞かないとまずいだらうということですね。

廣瀬専門委員 ええ。

鈴木座長 そうすると、一番聞くのがここがふさわしくて、一応この成績を使うとすると、これはデータに基づいて 100ppm を NOAEL とするという形、そちらはそういうことで。やはり神経症状で死んだのではないかという疑義がある以上、全種で神経症状が見られるかどうか。これは毒性の評価、外挿上、非常に重要な情報とも考えられますので、ここで質問をするという形にしたいと思います。

それではここまでの話はよしとして、もう一つ亜急性では神経毒性の話があるんですけども、吉田委員と私の方から似たような話ではあるんですが、若干違う話があって、根

本的に違うのは、申請者が偶発的な問題だからということで無毒性量を 500ppm としていると。ところが、データを読むと、500ppm でも自発運動量とか驚愕反応といったようなものにある程度有意差がきちんとしてきていて、トータルで考えた場合にどういう検定をすればとかいろいろあるんですけども、検定を見るまでもなく、ある意味で用量反応があるように見えるデータですよ。僕自身の判断としては、やはり、ここでは 500ppm 以上の群でこうした行動上の反応に影響が出ている。この影響の出ていることは薬物に起因するものだという形で考えて差し支えないんじゃないかと思っているんですけども、そうすると、吉田委員から出されてきていた 500ppm を無毒性量とした根拠、逆に言うと 2,500ppm を毒性量とした根拠は何かというところが消えるんですよ。もしそういう形にすると。そう解釈してよろしいものかどうかというところをもう一度、吉田委員ちょっと。

吉田専門委員 この剤におきまして、神経毒性が幾つかの試験で認められているんですが、本当に幾つかで、すべてではないんですね。今回、亜急性神経毒性試験で 2,500ppm の雌で 1 例死亡しておりますが、このような症状は 2,500ppm の雌で 1 例だけで認められておきまして、さらに高用量群で行いました、その次に述べます慢毒、がん原生試験でも、このような動物は認められていないんです。ここの自発運動量及び驚愕反射を毒性ととるならばいいのですが、私は恐縮ながら神経毒性の専門家ではないので、ここをどうとるかというのは難しいところだと思うんですが。

鈴木座長 もうちょっと整理すると、この指標ですね、例えば自発運動の亢進とか、驚愕反応といったようなものが本当に悪影響なのかというところがわからないけれど、一応行動上のデータに差が出たことは薬物投与に起因すると、そういう考え方はできる、そこまでは言えますか。

吉田専門委員 恐らく、そのための神経毒性試験ですので、500ppm の雌雄で 2 週あるいは 12 週に自発運動量の増加があつて、100ppm 以下では傾向はあるけれども有意ではないということで、ここで線が引けるということは納得ができると思いますけれども。

鈴木座長 そうすると、この指標で影響が出たということが有害な影響なのか、それをあらかずことなのかという点をどうするかなんですね。一般的にはその辺は.....。

高木専門委員 その辺はちょっとわからないですけど、例えば、肝臓に関しても肝臓の肥大が毒性か毒性じゃないかという議論があつて、その上の用量で肝細胞壊死とかがあれば、肝臓の重量増加はアーリーマーカーかセンシティブマーカーというふうに考えて毒性ととると思うんですけど、この場合も神経毒性作用が明らかにあることは既に知られてい

るので、恐らく、自発運動量の増加とか、握力の増加もそのセンシティブな、あるいはアーリーマーカーのようなものと考えて僕は毒性ととるべきだと考えます。

鈴木座長 なるほど、毒性ととるべきだと。

鈴木座長 発生の方でよく、この手の発達神経毒性を含めて試験することがあるじゃないですか。

長尾専門委員 そうですね。確かに自発運動量の変化をどうとるか、これは非常に難しいんですが、やはり、神経毒性があるということで、私はこれはアドバースな影響だと見てよいと思います。それで、ここの 17 行目から 18 行目に書いてあるんですが、「用量相関性が明瞭でなく」という表現なんですけど、こういう行動に関するパラメーターは、往々にして用量相関性が見られないけれども、影響があるというケースがよくあります。したがって、用量相関性が無いことによって影響を打ち消すことはあまりよくないなと思いますので、私はやはり先ほど鈴木座長がおっしゃったように、500 とかで見られる、こういう自発運動量の変化は、やはり、この物質の影響ではないかというふうに考えております。

鈴木座長 ありがとうございます。江馬委員、何かコメントはありますか。この行動の指標について。

江馬専門委員 今、長尾先生がおっしゃったことで特にコメントはありません。

鈴木座長 全体の意見を見ますと、やはり 500ppm 以上で見られている今回の影響については、悪影響と見た方がよさそうだという委員の方が多いいいようなこと。それから、用量をどこからかとする点についても、500ppm で影響が出ているのではないかという方が多いように思われます。これはサイエンティフィックには、今後まだ決着をつける必要があるんだと思いますが、現状では、これは 500ppm のところを影響量と見て差し支えがないとこの委員会では結論してよいように思いますが、特に、それに対して、いや、そうではない、もっと慎重にというような意見がございますでしょうか。

吉田専門委員 私は特には、その意見に賛成いたします。

鈴木座長 そうすると、今の形にしますと、自動的に 4 番目のところは 100ppm が NOAEL になるというふうに変更になる、この委員会としては、そういうふうに決めたいと思います。

廣瀬専門委員 急性毒性では自発運動量の増加というのは見られていますから、全然問題ないと思います。

鈴木座長 それではちょっと急がないといけませんけど……。

廣瀬専門委員 まだ資料の 93 ページにもう一つ神経毒性に関する問題がありますが、

これは発がん性試験になりますので、後にしましょうか。

鈴木座長 よろしいですか。恐らく、神経的な問題は発がん試験でも出るし、繁殖の方でも出てくるので、そのときにもまた。

廣瀬専門委員 はい。

鈴木座長 そうすると、慢性毒性、発がん性の方に移りたいと思います。

吉田専門委員 慢性毒性につきましてはイヌで、がん原生試験はラットは及びマウスで行われております。

まず、イヌの慢性毒性試験ですが、予備試験におきまして、90 及び 75mg/kg で神経症状が出ているということでしたが、用量は 0, 10, 30, 90mg/kg で行っています。その結果、最高用量の 90mg/kg 群で、やはり神経症状が出ております。運動失調、運動性低下、嘔吐、振せん、けいれん及び流ぜん、しかし、これらの症状は 19 週以後軽減しております。

死亡動物も雄及び雌に出ておりますが、これは先ほどのラットのように脊髄損傷等ではなく、誤飲による肺炎で死亡しております。血液生化学データでも、例えば、アルカリフォスファターゼの上昇ですとかが認められておりますが、やはり、26 週と同様の变化といたしまして、精巣及び前立腺の萎縮、あるいは変性といった変化が認められております。この死亡動物が 30 及び 90 にあったということの根拠なのか、それによって無毒性量を 10mg/kg、雌雄ともそのような設定になっております。

がん原生試験はラット及びマウスで行われておりまして、SD ラットを用いましたがん原生試験では、用量が 50, 1,000, 5,000ppm となっております。この実験では背景データをとるということで、対照群を 2 群設けております。マウスについても同様です。ラットにおいては、死亡率が結構高くなっております。体重ですが、体重が 1,000ppm 以上で前半減少が認められております。また、生化学データといたしまして、コレステロールの増加、あるいは臓器重量で肝重量の増加等が、1,000 あるいは 5,000ppm 以上で認められております。また、亜急性と同様に肝臓に対する影響が認められておりまして、肝細胞肥大が 1,000ppm 以上で雌雄とも認められております。

発がん性についてですけれども、申請者たちはないということなのですが、コメントで書きましたが、雌におきまして、若干、60 例中 6 と肝細胞腺腫の発生頻度が上がっております。ただ、これは 1 つ目の対照群に対しては有意差はありませんが、2 つ目の対照群は発生が 0 ですので、有意差が発生してきます。

マウスを続けてよろしいでしょうか。

鈴木座長 はい。

吉田専門委員 無影響量につきましては、1,000 に肝臓等に影響が見られていることから、50ppm を雌雄とも無影響量としております。

マウスですが、マウスにつきましては、0, 25, 100, 300ppm で実験を行っております。今回は 52 週で血液のデータをとっているようですが、特に変化は認められておりません。主な変化は肝臓だけでして、肝細胞の肥大が 300ppm 以上で雌雄とも認められていることから、これを影響量とし、無毒性量を 100ppm としております。長期の試験においては、特に神経に関する記載がないようです。

鈴木座長 ありがとうございます。全部で 3 つ、慢性、それから発がん性の試験があって、明らかにがんを調べているのは 2 つある。その中で今、委員が解説してくれたように、申請者は発がん性がないと言っているんだけど、この点について、他の委員のコメント、あるいは議論をしたいと思います。廣瀬先生。

廣瀬専門委員 発がん性に関しては、吉田委員がたしかコメントを出されておりましたけれども、肝細胞腺腫の増加傾向だけではなくて、資料の 74 ページに肝臓の前がん病変の表がありますけれども、全部の細胞巣が増加するわけではないんですが、好酸性細胞巣を見ると増加傾向がみられます。それから、肝細胞肥大がみられることを考えると、肝発がん性は非常に弱いながらあると考えるもおかしくはないと思います。申請者はないと判断していますが、その根拠をはっきりさせてほしいと思います。

鈴木座長 発がん性はやはり弱いながらあると考える方がよいのではないかと。吉田委員も、ないというのはおかしいんじゃないかという表現ですから、同じ意見だと思いますが……。

高木専門委員 私も廣瀬委員、吉田委員と同じで、弱いながらあるとっております。それとコントロールが 2 つもつくってあって、それに関して併合した 60 と 60 で 120 のコントロールとして比較することは適切でないと言っているのが、もともとばらつきがあるようなコントロールを 2 つも使って比較するのはおかしいんじゃないかと思います。

鈴木座長 そうすると、やはり対照群を 2 つつুক্তたりいろいろして、かえって評価しにくくしている状況もあって、経験的に考えた場合、これは弱いながら発がん性があると考えた方がよいよさだというのは、この委員会の意見として集約できると思うんですが、そうすると、ここでコメントを求めるとして、根拠は何かという形の話で足りるのか、それについてはある程度……。

廣瀬専門委員 あるかどうかは、可能性があるぐらいで、はっきりあるかどうかはわか

らない。非常にグレーゾーンですね。

鈴木座長 確かにボーダーですよ。

林専門委員 門外漢なんですけれども、今のダブルコントロールに関しては、ひとところかなり使われましたよね。IARC なんかでも、割とそれを評価したりしているんで、この場であまりそれを否定するような書きっぷりは、慎重にした方がいいんじゃないかと思えます。

廣瀬専門委員 そういう場合どのように評価するかということ、ある程度ここで決めておかないと、IARC の方はどのようにしているのでしょうか。両方のコントロールと比べて、両方とも有意差があればということでしょうか……。

鈴木座長 コントロールの値が同じような数値ならいいんだけど、ここのようにスプリットで片方は低くて片方は高くて、高い方から見れば今回の成績は範囲内だと、こういう話のことというのはどうなるんでしょうねという……。

林専門委員 恐らく、それは前もって決めておかないといけないことなんです。私ものはっきり覚えていないんですけども、その2群であまり差のない場合には、それをマーキングして使うというようなことをしていたような気がします。だから、今みたいな場合、これだけ離れてしまっていると、その扱いというのはちょっとよくわかりませんが、それは試験を始める前に決めておかないといけないんでしょうね。

鈴木座長 そうだとすると、およそ仮にどういう形でいったとしても、弱いながら発がん性がある可能性があるといった疑いは、これは消えないし、それについて発がん性がないという話をするのだったら、さらに何か根拠はあるのかという話をせざるを得ないということになりますかね。何か実験的な根拠まで示せというようなことをしないとけないんでしょうか。後で出てくると思うんですが、変異原性の方ではほとんど影響がないようにも見える。そうすると、遺伝子に働きかけてというような、仮に発がん性があったとしても、その機序ではないように見えるんですが、そこまで先取りしてしまって、何か実験をしるというふうにするのか……。

廣瀬専門委員 事務的にはどうですか。ここで新たに実験を課すというのは、実際に使われている剤ですし。

木下課長補佐 今まで食用作物に使われておらないので、これから食用作物に使いたいという申請に際して、我々が評価して必要な試験があれば要求できると思います。

廣瀬専門委員 一番簡単な試験ならば、いわゆる中期肝発がん試験法ですと8週間で実験ができます。

鈴木座長 その場合、弱いながらというところの問題をポジティブだととらえて中期発がん試験をやれという話になるんですね。それはあまり無理な話ではないと。

廣瀬専門委員 発がん性を確認するということですね。十分それだけの根拠があるから。

鈴木座長 どうでしょうか。そこまでやれば確実に評価はできますよね。一応、変異原性のところの話も見た上で、今の試験を実施するようにと。そうでないと我々としては安心してというか、確実に確信を持って評価することができないということにはなります。それであれば試験をしてほしい、でないとなんか安全性は担保できないよというのはできると思うんですけどね。多分、この剤はかなり古いところでいろいろなデータがあって、それでいろいろな食用作物の方に転用を図ってきたんですけれども、それが今のガイドラインに合わないのというので、新しく試験も追加してくれてきた経緯があるんだと思うんです。その中で見えてきた問題であるので、やはり、ここでは発がん性について、委員会の意見としては、可能性は弱いながら発がん性はあるというところで捨て切れないというのであれば、どういうことだというのはきちんとしておかないとまずいだろうということで、中期発がん試験を求めるといって形に決めたいと思いますが、よろしゅうございますか。そこまでは必要がないという方がおられたらぜひ、高木委員は。

高木専門委員 やってもらえば、それに越したことはないです。

鈴木座長 代謝の方から、特にそこまではというようなことはありますか。

平塚専門委員 私からは、やっていただいた方が担保できると思います。

鈴木座長 わかりました。それでは、そういうことにしたいと思います。

そうしますと、ちょっと時間の関係ではしよりますが、神経毒性についての話というのは、本当はここでしなくちゃいけないと思うんですけれども、もう一回、発生の方でも出る可能性があるんで先送りしてよろしいですかね。

それでは、すみません。生殖試験の方をお願いします。

江馬専門委員 訂正部分だけいきます。生殖2世代繁殖試験は50, 1,000, 2,000という混餌でやっています、これが1,000で雌の体重増加が出ています。

それで12ページの4行目なんですけど、無毒性量ですが、雌で50ppm、雄で1,000ppmになるのではないかと思います。雄の毒性が1,000では出ていないのではないかと思います。あと、PとかF₁とか、前のやつはF₀と書いてあったと思うんですが、前のやつと合わせていただいたら結構かと思います。

それから、児の無毒性量につきまして、これは僕が直したのは、オリジナルのレポート、この会社のレポートですね、ロンザレポートの1544という記載に沿って直したんですが、

コメントに書きましたように、125 ページの表ですが、F₁では4から7日で、一番高いところで有意差、それからF₂の児では、7日から14日で有意差が3つ出ていますが、これを毒性ととるかどうかが、このオリジナルのレポートと概要では違うようで、こういうコメントを出させていただきたいと思います。それで、これが納得できるかどうかなんですが、これをF₂の7日から14日の50ppmでも体重が減っているので、これを有害ととれば、NOAELはとれなくなります。したがって、兎動物のところの、私が書き直したところは、全部書きかわる可能性があると思います。

鈴木座長 そういう意味だったのね。

江馬専門委員 これはオリジナルのレポートに沿って書いた値で、確定ではないという意味です。それから発生毒性試験のラット、ウサギは、この記載どおりで結構かと思いません。

以上です。

鈴木座長 大分わかってきましたね。

鈴木座長 長尾委員、追加はございますか。

長尾専門委員 別にありません。

鈴木座長 そうすると、ここでは125ページの親のF₁、このF₂のところ、哺育7日から14日の体重増加抑制、これを悪影響と見ると、最低用量の50ppm群でも悪影響が見られたことになるぞということで、オリジナルペーパーと申請者の間での多少の齟齬もあって、特に50、1,000のところの話を悪影響ではないとしていること、これについてきちんとしてもらわないと評価ができない。NOAELがとれないということになると大変なことになっちゃうんですね。

江馬専門委員 すみません、もう1点。資料には児のNOAELというはっきりした表記はないんですが、私が読んだ限りでは、NOAEL50ppmと読めるんですけど、記載からすると、そういう結論になるのではないかと思うんですが、その辺もはっきりさせる意味で、先ほどのコメントを出したわけです。

鈴木座長 そうすると、江馬委員は、ここで7日から14日のところで、体重の増加抑制があるけれども、50ppmで見られたものは.....。

江馬専門委員 いいえ、私がではなくて、資料はそう読めると。私は資料をそう読んだけれども、私は、2,000もとるなら、50もなぜ有害ととらないのかという、その理由を伺いたいということです。

鈴木座長 もう一度繰り返しますが、資料では、50については触れていないようである

と、だけど、データから見るに、2,000 で見られたものを有害ととるのなら、50、1,000 の影響は有害ではないのかと。

江馬専門委員 そうです。

鈴木座長 ですから、これはちゃんとコメントを出して聞くことにいたしましょう。非常に重要な問題になってしまうと思います。そのほかの催奇形性関連の問題はないということですね。

江馬専門委員 はい。

鈴木座長 後でまたやりますか。古いデータのところになると思うんですけども、神経毒性のことにについて、特にコメントはないですか。

江馬専門委員 特にありません。

鈴木座長 ここではいいということですね。それでは遺伝毒性の方をお願いいたします。

太田専門委員 遺伝毒性は 13 ページの表にあります 5 種類の試験がやっております。いずれも古いデータが多くて、1980 年代から 90 年ぐらいに行われた実験が多いんですが、最初の復帰突然変異試験に関しましては、そういうことでやり直しが行われております。データはどれを見ましても、一応、標準的な手法でやっております、最高用量等にも問題ないと思います。結果はいずれも陰性でありまして、このデータからはメタアルデヒドに遺伝毒性があるとは思えないという結論です。

鈴木座長 追加はございますか。

林専門委員 特にありません。

鈴木座長 そうすると、変異原性、遺伝性試験に関しては特に問題がない。したがって、がんとの関係をどう見るかということは大分絞り込みができるようだ。そうすると、やはり中期発がん試験をやらせてもらって、プロモーター作用なのかどうかということの確認しておいた方がよいというふうに変異原性の委員の方も同意していただけますか、必要ない？

林専門委員 なかなか難しいですね。我々の方からすれば、今、ここで遺伝子突然変異もそうですし、染色体異常誘発性の方も一応兆候はない。in vivo の方は、これは骨髄をターゲットの試験しかやっていないということはあるんですけども、レックアッセイ、ポルアッセイ、要するに、DNA に傷がつくかどうかを見るような試験もされていて、それも陰性であるということを見ると、少なくとも、このものが肝臓で遺伝毒性を発現するとは考えにくいということはあると思います。もちろん、試験だからやってみないとわからないというところは当然あるんですけども、もし、やって仮に、それがポジティブとなっ

たとしても、遺伝毒性が考えられないということになれば、閾値を考えられる発がんということになって、最終的な ADI の設定というのはできるんじゃないかというふうに思います。そこまで考えてしまうと、今のこのままでも ADI の設定というのはできるのかなというふうに、私は個人的には思います。

鈴木座長 そこは非常に微妙なところだというふうにも実際思っています、僕もためらいながら、先ほどのような提案をしているんですけども、この評価書案の 11 ページの 104 週慢性のところ、50ppm のところでの肝細胞肥大というのは、本当に対象 1 と 2 の話、どちらを使うかによって、どちらともとれるというような話のところ、表現としては、弱いながら発がん性がある可能性があるというような表現でしょう。だから、どうでしょう。機序として、もし仮にそれをポジティブととったとしても、遺伝子に作用するようなものではないだろうということまでは、恐らく皆さん合意できていると思うんですけどね。

高木専門委員 一つ教えていただきたいのは、代謝物のアセトアルデヒドの変異原性はどうなっているのでしょうか、何か情報があれば。

林専門委員 このアセトアルデヒドはあります。だから、そういう意味からすれば、遺伝毒性が全くないということは言えないと思うんですけども、あとはやはり、このアルデヒドは非常に反応性は高いですね。そして、蛋白ともすぐに結合してしまうというようなこともあって、それで実際に肝臓で遺伝毒性というものが発現するかどうかというのは、かなり難しいところはあります。

鈴木座長 今のは質問としては非常にヒットだったようですね。そうすると、やはりこの試験の中で代謝というようなことも含めて考えると、まだ捨てきれない部分がある。要するに、遺伝毒性としてもポジティブになる可能性が生体の中では長期にやったらあるかもしれないよというようなことにはなるんですかね。

そうすると、ここは中期発がん試験よりももっとふさわしい試験というのは何かありますか。遺伝毒性の方たちの方で、これをやっておけば、そういうのをやる必要はないよというような試験があれば……。

廣瀬専門委員 我々も、もし発がん性があったとしても、遺伝毒性機序であるとは、思っていない。病理所見から見ても肝細胞に壊死というような障害や肥大もある。だから、肝細胞の障害による 2 次的なプロモーション作用であろうということは想像できるんです。ただ、非常にグレーゾーンですから、使う方の立場としては、もし発がん性があれば、それは確認しておいた方がいい。そういう感想です。

鈴木座長 しかも、これは 50ppm で見られている変化ですからね。その辺、ちょっと低いなと思うんです。

林専門委員 もう一つ。このアセトアルデヒドに関しましては、添加物の方の委員会で近いうちにこれがかかるということは聞いています。だから、その辺との整合性というのは、今、こちらを考慮しておかないといけないのかどうか。その辺は、こちらで先に決めてしまうと、向こうへ影響を及ぼしかねないしという、ちょっと微妙なところはあるんじゃないかと思います。

村上評価課長 添加物の方でこれから評価の対象になるアセトアルデヒドで、前提として、香料として微量に使った場合にどうかということを検討することになっています。アセトアルデヒドの問題は、生体内でも微量には存在する、代謝の過程ですね。ということと、香料として使った場合の量が、どの程度の差があるのかについても考慮することになります。高用量でアセトアルデヒドを摂取とすると、強い毒性が出るのは明らかですので、事務局としては、添加物の専門調査会がどのような御議論になるかは今の時点ではわからないですけども、今日のこの調査会でのお話をお伺いして、林先生がおっしゃるように、アセトアルデヒドの安全性の問題を議論する結果が、こちらに影響を及ぼさないとは言えないとは思いますが。

鈴木座長 それはまさしく御指摘のとおりなんですけど、いかがいたしましょう。その整合性云々かんぬんというようなこともあるんですが、ここまで出てきた話のことで、今、発がんの方の関係からして、データを見る限り、恐らくプロモーションだろうというような話のところなんですけど、恐らくそうだろうという形で、この委員会として結論が出せるのであればいいんですが、その辺がちょっと微妙な表現でしたよね。

廣瀬専門委員 もし腫瘍性があればという、あくまでそういう前提ですけども。

鈴木座長 それはわからないですよ。もし、遺伝毒性を *vitro* で調べるとした場合に、これは一応どうなっているのかな。±S9 だから、代謝活性化していますよね。そうすると、代謝物のところも入っている形になるのかな。

林専門委員 これはアセトアルデヒド自身で試験をしますと、エームス試験に関しては全部ネガティブ、*in vitro* の細胞を使う試験系で幾つかというか、かなりポジティブになってきます。逆に、*in vivo* の試験系はほとんどがネガティブです。それは先ほども言いましたように、非常に反応性が高いものだから、恐らく、そのターゲットまで到達していないんじゃないかということです。それとあとは代謝されて分解されていく、そちらの方はかなり早く進んで、実際にはあまり影響を及ぼしていないというような印象は持ってい

ます。

鈴木座長 そうすると、アセトアルデヒドを別の剤として試験をやったとしても、このメタアルデヒドそのものが in vivo で長期間加えられた場合にどういうふうになるのということについて、あまり推測の域を出ないというか、そういうことになっちゃいますね。そうすると、やはり中期発がん試験をやってもらって、データとして安全性を確認するという方が早いですかね。

ちょっと時間が押しているんですけども、もう 10 分程度いていただいて、今の話だと限りなく試験をやる方向で議論が進んでいます。もうちょっと保留しておいていただいて、その他の毒性試験と書いてあるところで幾つか認識しておかないといけない問題があるので、生体反応に及ぼす試験、やはり神経毒性との関係です。それから、繁殖試験と発がん試験の問題で、やはり神経毒性に関する問題がありますので、生体反応については、やはり一般毒性の先生方どなたか。

吉田専門委員 その他の生体反応の及ぼす試験としまして、マウスを用いた経口試験 3, 10, 30, 100mg/kg 体重でけいれん誘発作用を実施しております。その結果、10mg/kg 体重以上で用量相関性に強直性屈曲、あるいは強直性伸展けいれんというようなものが認められております。

鈴木座長 それから、(2)の古い時代の文献に関する問題で、やはり神経毒性を報じたものが 2 つほどございます。それについても簡単に、特に慢毒の方は……。

吉田専門委員 1974 年だと思うのですが、ラットを用いまして、慢性毒性発がん性試験が行われております。これにつきましては、濃度が 200, 1,000, 5,000ppm で行われておりまして、最高用量の 5,000ppm におきまして、後脚の麻痺、脊髄を横断する病変、これは組織学的にですが認められておりまして、1,000 及び 200ppm におきまして、後脚麻痺、脊椎の前彎症が認められております。発がん性は、この試験では認められておりません。なお、この試験におきましては、肝臓の臓器重量の増加が認められておりますが、肝臓の変化は記載されておられません。

鈴木座長 ありがとうございます。繁殖の試験のところは……。

江馬専門委員 73 年に 3 世代の繁殖試験を行いまして、ドーズが 5,000ppm まで行われております。それで神経毒性が出ていまして、若干、児の生存率等が低下しておりまして、無毒性量は親で 200、児で 1,000 ということで 2 世代繁殖試験よりは低い値は出ていません。

鈴木座長 非常に珍しいというか、特に後ろの方ですけども、後脚のところに影響が出てきて、中には脊椎の骨折といったような強烈な変化も見られるというような形で、こ

れはどういうことなのかというような話があって、今回新しくやられた試験の中でも、類似の影響が見られているので、過去の文献で認められていた神経毒性といいますか、特に、後脚麻痺、あるいは脊椎が壊れてしまうといったようなことは、現象としては本当にこの剤によって起こるのだろう。その場合の作用機序的なところというのが、ストリキニーネ様という話に生体反応を考えて少し説明が変わってきたという話なんですけれども、いずれにしても、この神経毒性というのがあるよ。それから、どうやら閾値があるようだよというところは、これらのデータから推して知ることができるように思います。これらについては、GLP で行われた試験ではありませんけれども、いわゆる、科学的な論文として資料的なデータだけで評価されたものでもないで、このメタアルデヒドの評価をこの委員会でするに当たって十分に参考にしたいということで、今、議論をしていただいた次第です。

それで前のときの90日間亜急性マウスの話のところの問題等々のところとの関連ということになるんですが、一応どうしましょうか。生体に及ぼす影響として、マウスについても、この形だと神経毒性というのはあるよということになるんですよ。そうすると、90日間の亜急性の試験のところ、マウスという種において影響があったのかどうかははっきりしないから、もう一度コメントを求めるといっていた話がちょっと根拠を失うかもしれないと思うんですけれども、どうしましょうか、それでも聞きますか。要は、全体として見ると、非常に大きな中期発がん試験をやろうというような話になっていますから、その意味でコメントを出したとしても、特に問題はないと思うんですけれども、若干その根拠というところが説明しがたいところが出るかもしれない。

吉田専門委員 やはり、マウスにもあるということですが、やはり、3か月で行いました10,000ppmという用量は、ほかに比べてもかなり高い用量ですし、マウス及びラットのそのほかの毒性試験と比較いたしまして、やはり何が指針だったかということで、これが肝臓の壊死等であるのか、それとも、それ以外のものであるのかというのは、今あるデータから確認できると思いますので。

鈴木座長 わかりました。一応、確認のために、そこは聞きましょうということになると思います。以上で一応、データに関する議論は終わったと思います。

廣瀬専門委員 神経に関して、まだいろいろ疑問点があるんですけれども。

鈴木座長 どうぞ。

廣瀬専門委員 まず、イヌの試験で26週間の亜急性毒性試験と、それから、52週間の慢性毒性試験を行っておりますが、用量は大体同じような用量で行っているにもかかわら

ず、26 週間では何らの神経症状もなく、52 週間でははっきりと神経症状が出ている。この理由がこの剤が遅発性の神経毒性を起こすのか、あるいは使っているイヌが 26 週間も 8 か月齢のイヌを用いて、51 週間では 6 か月齢のイヌを用いておりますので、その辺の週齢の差があるのか、平たく言えば若いイヌだと、より神経毒性に対して感受性が高いのか、その辺をひとつ知りたいところです。

遅発毒性に関しましては、先ほどの 93 ページの発がん試験では、死ぬ間際になって急に神経症状が出てきていますので、このような遅発神経毒性が他の長期試験で本当に認められていないのか確認しておく必要があると思います。

ラット発がん性試験資料 74 ページの腫瘍性病変の上のところに、生前に歩行異常が認められた動物の脊髄を含め、投与に関連した病変は認められないということが書いてあるんですが、これを見ると歩行異常があった動物があるというような表現になっているんですが、そのことが全くほかのところに書かれていないんです。ですから、神経症状の有無をはっきりと確認していただきたいと思います。

それから脊髄の病変に関してですけれども、先ほどの 93 ページからのデータを見ると、脊髄の横断病変が認められたというようなことが書いてあります。ところが、追加回答資料の 3 番の 7 ページになりますけれども、その下の方に脊髄の病変部は白質であるというようなことも書いてあって、こういうような 2 次的に脊髄に変化する場合に、横断病変であるのか、白質だけに変化がくることがあるのか、その辺のことも明確にしてほしいと思います……。

鈴木座長 その辺ですよ。

廣瀬専門委員 申請者は、脊髄の白質に変化がおこるから、脊髄の外傷は修復可能であるという結論になっているんですけれども、横断病変であれば、修復が可能であるということはず考えられませんので、その辺も確認していただきたいと思います。

鈴木座長 確認してほしいということは、どういうことになるんですかね。

廣瀬専門委員 結局、脊髄の病変について、全体的にどういう病変が起こるのかということ。一つ一つの動物の話じゃなくて。

鈴木座長 そうすると全試験を通じて、脊髄に見られた変化についてもう一度見直せという形のことになりますか。

廣瀬専門委員 ええ。

鈴木座長 関連の問題としてということになるかと思うんですが、僕は代謝のときに質問をしていた低濃度だけれども、神経系で 156 時間後……。

平塚専門委員 168時間後ですね。確かに肝と比較すると、高いことは高いです。

鈴木座長 もし、そのところで半減期、ベータ相の半減期があからさまに高いよということになると、蓄積の可能性もあるよという話にはなるんですけども。

平塚専門委員 もちろん、それは予想はできますし、ちょっとずれるかもしれませんがけれども、アセトアルデヒドというのは確かにメタアルデヒドからはできるんですが、実際に血漿中でHPLCでチェックをすると、きちんと原体のメタアルデヒドも存在していますので、先ほどの遺伝子障害等を考えると、原体そのものの毒性のきちんとした評価というのは、あまりなされていないんじゃないかなと。分解物があまりにも反応性が高いために、原体のそういった毒性というのがマスクされているというか、調べられないというような対応であったのではないかなというふうに思います。

それから、あとマウスのP450の誘導もかかっていたようなデータがあったと思うんですけども、ありませんか。酵素誘導というのがちらっとあったような記憶があるんですが、ということで、やはり原体自身の先ほどのプロモーター作用とか、そういうノンジェノトキシクな作用というのもやはりあるのかなと、そういう感じが私はしました。

鈴木座長 僕もどこかでそれを見たような気がしますね。もし、そのデータがあるとなれば、評価書の中に少なくとも取り込んでおいた方がいいですよ。それはそれでいいんですが、最初の方の神経毒性との関係で言うと、代謝から絡めてデータ、あるいは解釈を要求するというようなことになると……。

平塚専門委員 そうですね。そういったところからのクリアランスというのがどうかという……。

鈴木座長 やはり、トータルで脊髄の病変について、マウス、ラット、イヌの種を超えて、実際どういうふうな病理的な変化であったのかということについてももう一度まとめ直して提出してほしいと。その中で今回の議論にあったような諸点ですね。例えば、遅発性の神経毒性なのかどうかとか、もしそうだとしたら、週齢によって感受性に差があるのかどうかとか、それから、ラットに関しては慢性毒性、104週のところでは行動等についても触れていないので、それらも含めて考察してほしい。それから、追加提出のあったところの脊髄病変についての解釈についても、やはりその中でもう一度考察してほしいということになるかと思います。繰り返しませんが、中期発がんに加えて、したがって、大きな宿題としては今のが2つ目の宿題ということになるかと思います。関連の問題として、代謝における神経系での蓄積性半減期、こういったようなものについても関連で考察をしてほしいということになるかと思います。難し過ぎますか。

小澤専門委員 今回の最後の一言を入れていただければ、大変結構だと思います。というのは、私、資料を読んでいる限り、最初はその辺が見えなかったんですけども、代謝の資料を見てみますと、バーグラフなんですけれども、ピーク時、最初の半減期、2 半減期、それから 168 時間でキネティックが追ってあるんですね、ティッシュの。そうして見てみますと、特異的にスパイナルコードと、それからサイアティックナーブとその 2 つだけ、4 分の 1 半減期の値と 168 時間がほとんど同じというデータを見つけましたので、そのことはやはり入れていただければと思います。

鈴木座長 表現のところは、また後で文章については協議いたしますけれども、今の代謝も含めて、脊髄、神経系の病変について、再度考察をしろという形の要求をしたいと思います。それでよろしいですか。

小澤専門委員 はい。

廣瀬専門委員 そのほかに細かいことがあります。

鈴木座長 どうぞ。

廣瀬専門委員 やはり 104 週間のラットの発がん性試験で、資料の 69 ページの一番下に生存率の表がありますが、この生存率が全体に非常に低いというのはなぜでしょうか。それ以外に生存率の数値が、どうも底上げされているんじゃないかと思うんです。これは 76 ページの検査動物数等から計算すると、上の欄の 35 は 33 になって、30 が 28 になって、一番右の 42 が 40 になって、右の下の 55 が 52 になるんじゃないかと思いますが、これは口頭の質問でもよろしいですから、その辺、確認してもらってください。

鈴木座長 細かい点の質問事項ということで 1 つ付け加わって死亡率の話ですね。ほかにはまだありますか。

高木専門委員 細かいところなんですけれども、ラットの長期試験で……。

鈴木座長 今のやつね、104 週ですね。

高木専門委員 83 ページの病理の表なんですけれども、脳のところでは脳室の拡張というのがあって、50 と 1,000 で出ていて 5,000 では出ていなくて、偶発的とも考えられるんですけども、雌でも出ているので、そこをどう考えるかということを質問したいと思います。

鈴木座長 83 ページのデータ、脳室の拡張が非常にたくさん出ている、これの理由についてコメントを求める。

高木専門委員 あともう一つは、マウス発がん 111 ページの肺の雄の腺がんのところ、6 例とありますけれども、自分のパソコンで計算すると有意差が出ましたので。

鈴木座長 どれですか。

高木専門委員 雄の 300ppm の腺がん、下の方です。対照の 1 と比べると、その計算を確認していただきたいと思います。下では全く有意差ないように書いているので。

鈴木座長 111 ページの雄 300ppm の肺腺がん、これに有意差がつくのではないか。これは再確認のこととっていますね。

細かい点では、今 3 点ほど付け加わりましたが、確認いたしますと、植物のところで 205 ページのいちごのところでのどのようなスポッティングをしたのか図をかき直せ、あるいは写真等々について実物を示せという話がもう少し細かい話では先にございました。それらに合わせて今の 3 点を加えたいと思います。議論としては、この辺のところまで全部終わったでしょうか。ほかに。

吉田専門委員 先ほどの脳室拡張ですが、一般的には下垂体の前葉腺腫に伴って大きくなるにつれ、脳底部を圧迫して脳室拡張が起きるとというのがラットの場合は多いので、もし考察を加える場合は、下垂体が頻度で見るとは上がっていないんですが、大きさ等につきましても、それとの関連を含めて考察していただくと、よりはっきりするのでないかと思います。

鈴木座長 そうすると、質問を出すときに、ちょっと修文をする必要がありますね。脳室拡張については関連して、下垂体の腫瘍性病変とリンクしていないかということを確認してほしいということです。

あと、そのほかにございますでしょうか。ここまで随分たくさんコメントが出てしまったので、本日は、この総合評価ということについてはできないと思います。また、資料が提出されたときに、再度話をすることにさせていただきたいと思います。

事務局の方から、特にこの件について御指摘がございますか。よろしいですか。

木下課長補佐 結構です。

鈴木座長 それでは、最初のところでのノバルロン云々かんぬんの話をしていただきましたけれども、今日のところは、これで本日の会議を終わりにさせていただきたいと思います。どうも長い時間になって申し訳ありませんでした。

(了)