

食品安全委員会農薬専門調査会

第 11 回会合議事録

1．日時 平成 16 年 5 月 19 日（水） 14:00～17:40

2．場所 食品安全委員会中会議室

3．議事

（ 1 ）農薬（ジノテフラン）の食品健康影響評価について

（ 2 ）その他

4．出席者

（ 専門委員 ）

鈴木座長、石井専門委員、江馬専門委員、小澤専門委員、高木専門委員、
武田専門委員、出川専門委員、長尾専門委員、林専門委員、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、本間委員、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 ジノテフランの安全性評価資料

6．議事内容

鈴木座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 11 回「農薬専門調査会」を開催いたします。

本日は、太田委員、津田委員、平塚委員が御欠席ということで、11 名の専門委員に出席いただいております。

開催通知で御連絡申し上げましたように、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、事務局より資料の確認をお願いいたします。

宮崎評価調整官 お手元に本日の議事次第、本専門調査会の名簿、それから本日の座席表のほかに、ジノテフランの農薬評価書（案）のたたき台を配付しておりますので、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寺田委員長、小泉委員、見上委員、本間委員が出席しております。

また、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。

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。それでは、早速審議に入らせていただきます。

議題 1 の農薬ジノテフランの食品健康影響評価についてですが、経緯も含めまして、まず、事務局より御説明いただけますでしょうか。

木下課長補佐 本日、御審議いただきたい農薬は、農薬取締法に基づく登録申請中の品物で、16年4月28日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。

ジノテフランの評価資料につきましては、事前に委員の皆様へ送付しておりまして、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。御確認いただいたものを農薬評価書（たたき台）という形で見え消しの状態にして配付してございます。

また、各委員からいただいた御意見のうち、追加資料の必要なものについては、別紙で、一番最後の方のページに表にして付けてございます。

事前に送付いたしました生データの予備のものフルセットが後ろのテーブルにあります。必要な場合には申し付けください。

また、各テーブルに農薬登録申請時のガイドラインを置いてございますので御利用ください。

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。今、御説明があったように、16年4月28日付けということで、多分適用拡大に伴うものだというふうに考えております。

早速、ジノテフランの審議を始めたいと思いますが、前々からお願いしておりますように、各委員、説明をなるべく簡潔にさせていただいて、目安として各分野 5 分程度、難しい

かもしれませんが、迅速な議事の進行のための御協力をお願いしたいと思います。最初のところで、特に問題はないと思いますが、従来と同じように、動物代謝の部分から説明をお願いいたします。

よろしくをお願いいたします。

小澤専門委員 それでは、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。

たたき台の 2 ページに書かれておりますように、本剤ジノテフランのテトラヒドロフラン部分の 4 位の炭素を ^{14}C で標識したものを F 標識体、それからグアニジンの炭素を ^{14}C で標識した G 標識体を用いて代謝試験が行われております。

それから、投与設計の表に、投与区分というか試験区分の表にまとめられておりますように、区分①～⑥まで種々の投与経路、それから投与方法、用量別にまとめられております。

低用量が 50mg/kg 体重、高用量が 1000mg/kg 体重となっておりますけれども、これらはそれぞれ急性毒性試験から毒性影響が認められない 50mg/kg、それからある程度の毒性及び薬理的影響が予想された 1000mg/kg という投与量を採用しております。

(1) の 12 行目以下の吸収排泄・血中濃度・体内分布試験から説明をさせていただきます。

まず、15 行目以下、単回投与群でのことがまとめられておりまして、本剤は、尿中に投与量の大部分が排泄されるという特徴があります。そして、168 時間で、ほとんど投与量の全部が尿中に出てくる。糞中の排泄は非常にわずかであるという剤であります。

それから、反復投与群では、やはり尿中に投与量の大部分、糞中に少量排泄されていると、こういう結果となっております。

それから、血中放射能の最高濃度、単回投与群②で T_{\max} のときに 41～46 $\mu\text{eq/g}$ 、高用量では、ここに書かれているような数字で結構かと思えます。

それから、半減期も低用量、高用量で、ここに書かれておりますような数字になっておりまして、特に反復投与③、④の 2 つの試験区分の間に血中濃度に顕著な差異は認められなかったということでもあります。

それから、24 行目以下、組織の残留放射エネルギーですけれども、これは、次のページにありますように、表 1 にまとめられてございます。

それで、投与 168 時間後というところに低用量で雄が 0.052、雌が 0.021、高用量では直してありますが 0.692、雌が 0.703 とあります。

この分布している組織というのは、雄の場合は皮膚であります。低用量、高用量ともに、ここで最高分布濃度を示した組織は皮膚であります。それから、雌では、乳腺であります。ということですが、これが特段問題になるかどうか、ちょっとわかりませんが、特に残留が高いという組織はないのではないかと考えております。

鈴木座長 ちょっと表1のデータからすると、皮膚、乳腺のデータというのは、特に低用量の雄で、皮膚が33、大分血液量も低い。

小澤専門委員 済みません、投与後168時間のところで。

鈴木座長 168時間の意味ですね。わかりました。

小澤専門委員 ええ、0.52と書かれていますが、これは皮膚であり、雄では皮膚で、雌では乳腺ということであります。

それで、先ほど申し上げましたとおり、特に残留性が高いというような組織は認められませんでした。

3ページの3行目以下、胆管挿入ラット以下の実験に移りますが、5行目のところに数値が直してあるところがあるんですけども、この数値が何時間後のものであるかということをはっきり示しておいた方がいいと思いますので、5行目の「胆汁中への排泄は」の前に「48時間後、低高用量ともに」と入れていただきたいと思います。そうすれば、この数字が全部このとおりではっきりしてまいります。

6行目、7行目、ほとんどの放射能が消化管から吸収されると考えられるということで、素通しで糞に出てくる放射能はほとんどないということが、ここで言われているわけがあります。

8行目から11行目のところに胎盤移行試験の結果が出ております。母動物、胎児ともに全血試料の放射能濃度に差は認められないということであります。

12行目以下、これは乳汁移行試験が行われています。乳汁移行試験が行われて、乳汁での濃度も血漿中の濃度とほぼ同様に推移したという結果が得られております。

15行目以下ですけれども、低用量、高用量の用量で単回経口投与して、全身オートラジオグラフィーが実施されておりますが、特段ここで強調しなければならないような結果は得られておりませんが、このたたき台に書かれておりますように、消化管からの速やかな吸収、全身への分布、腎臓を経由した膀胱への排泄が示されて、中枢神経系への分布は少ないということで、これは脳への分布が少ないという表1のデータと、表1には書かれておりませんが、抄録のデータと一致しております。

19行目以下、尿中排泄物の中の代謝物及び原体の内訳が書かれておりますが、尿中に排

泄された放射能の大部分は、原体、ジノテフランであったということであります。

代謝物としては、446-CO その他併せて3つの代謝物が1～3%。それから PHP、UF-DM、446-OH+COOH、これも併せて0.8～3%ということで、代謝物の量はそんなに多くはないということのようです。

糞中は、もともと排泄量が少ないわけですがけれども、糞中에서도当然のことながら代謝物としては、量的にはそんなに多くないということであります。

27行目、肝で認められた放射能の中で、最も多く認められたものは原体であるということで、それはその前に書かれている、尿中代謝物の大部分がジノテフランであるということと一致しております。

30行目から次のページにかけて、腸管で認められた放射能ということが書かれておりますけれども、これも数値は出ておりますけれども、量としては非常に少ない。

3行目以下、胆汁中の放射能も大部分はジノテフランであったということによろしいかと思えます。

6行目以下ですが、乳汁中で認められた放射能も大部分ジノテフランであったと、ほかの検出限界以下であると。

以上のことをまとめますと、9行目以下にあるように、代謝物の量としては少ないんですけれども、書き挙げるとすれば、確かにこういうことになりましたが「テトラヒドロフラン環の酸化」と書かれておりますが、これは酸化の開裂というふうにしていただいた方がいいかと思えます。この部分は、これによろしいかと思えます。

それから、排泄及び胆汁排泄試験ということですが、これは、F標識体またはG標識体で200mg/kg、これは中用量ということになりますが、この用量で単回強制経口投与をいたしまして、排泄試験を実施してあります。大部分が尿を通じて排泄されておるということで、これは前の結果と同様であります。

それから、in-vitroの代謝試験というのが(3)のところにありますけれども、この前の結果と同等であります。肝ミクロゾームを用いて代謝試験を行うと、ジノテフランはそのまま24時間後、インキュベーションを行っても、そのままの形で回収されていると。代謝物は生産量が少なくて同定できなかったということであります。

以上のようなことで、本剤のプロファイルは、吸収が非常によく尿中に排泄され、特に目立って残留する組織はないということによろしいかと思えます。

あと、毒性のところ、何か議論の間に出てくれば、また議論したいと思えます。

最後に、言葉の問題なんです。たたき台の4ページ31行目「(3)in-vitro代謝試験」

の最後の行で「投与量の2～3%検出された」とありますが、in-vitro試験ですから添加量ということにしていきたいと思います。

以上でございます。

鈴木座長 どうもありがとうございました。出川委員、特に付け加えることはございませんか。

出川専門委員 はい。ございません。

鈴木座長 平塚委員からは何かコメントはございましたでしょうか。

小澤専門委員 いえ、3人で合意いたしましたのでこのようになりました。

鈴木座長 一応、最初のところで、この剤が、恐らくネオニコチノイド系の神経毒性を有する形で殺虫剤的に使われるんだよというようなことと、今回、前のところもそうなんですけど、非常にたくさんの作物に適用があって、今回また拡大するところが、説明としてもうちょっとしておかないといけなかったのかもしれない。

それから、幾つか、新規の試験も加えられておりますので、それらについても落としのないように議論していきたいと思います。

それで、動物の代謝のところなんですけれども、どなたか、もし今の時点で御指摘等々あったら、指摘していただきたいんですが、なければ私の方から表1のところ、さまざまな臓器の血中濃度、特に血漿中最高濃度到達時の濃度ということを出てきているんですけども、全血もしくは血漿濃度よりも低くしか分布しないようなものについては、あまり書いても意味がないのかなというような気持ちがあるのと、これは文章中には、特に神経系とか、脂肪中に分布が低いということがうたわれているんですけど、それは表になくても勿論いいんですけども、どんなものでしょうか。その辺のところの血液に関する動態といたしまししょうか、それを越えて多く分布するということになると、やはりちょっと障害との関係でも考えておかなければいけないかと思うんですが、ここまでたくさんものを全部載せなければいけないかなというところ、御意見があればどうぞ。

小澤専門委員 おっしゃるとおりかと思いますが、ネガティブ・コントロールも必要かなと思ひまして、この程度はあってもいいのかなと、今回は思いました。例えば、低用量の雄で、全血の34よりも高いものというのが、腎臓と膀胱ぐらいなんですけれども、あとはネガティブ・コントロールかなということで、今回はこれでよろしいのではないかと思います。

鈴木座長 それであれば、特に省けという性格のものでもないの、あっても悪くはないということでしょうかね。

あと、全体として3ページのところの15行目以下のところで、組織内分布の問題で、全身のオートラジオグラフィーを使ってデータを出しているところがあるんですが、実際、要するに臓器を取っているいろいろ調べる以外に、こうしたオートラジオグラフィーからのデータを使わなければいけない理由が何かあったんですか。

小澤専門委員 実は、私もそれは不思議に思ったんですけども、この剤は中枢には全く分布しないんですけども、濃度としては、血液の濃度と、例えば胎児の濃度と全血の濃度がほとんど平衡に達しているぐらいになっていると。

それから、乳汁の濃度もそうであるということ、胎盤閉門も通過してしまうということで、それらを考慮して全身の分布というのをやったのかなと、後から考えるとそれしか考えられないなと思いました。特に問題はないと思います。

鈴木座長 いや、問題があるというわけではないんですけども、大体そういう状況だったんでしょうか。

もう1つは、通常やらないこととして、in-vitroの代謝試験というのが入っているんですけども、これは何か意味があったんでしょうか。

小澤専門委員 これも尿中の代謝物の分析をやって、大部分がジノテフランにしかならないということですので、これはこれで特にin-vitroの実験を追加する必要はないような気がするんですけども、データはデータですから、これでいいかなと思います。

鈴木座長 特にvivoの問題を更に詳細にとか、そういう意図があったとも思えないような気がするんですけども。

小澤専門委員 私もそう思います。

鈴木座長 一応やってあるので、そのほかのところでは、多少、再現性とか、その辺のところでは関係があるのかもしれませんが。特に問題はないということによろしゅうございますね。

小澤専門委員 はい。

鈴木座長 それでは、植物体内運命試験と土壌のところなんですけども、非常に膨大なデータなので、途中でどこかで区切りを入れますかね、土壌の前ぐらいまでのところですかね。では、よろしくお願ひいたします。

石井専門委員 では、私の方から説明します。

まず、たくさんやっているんですけども、水稻は2つやっているんですけども、簡単に言いますと、穂が出た後、水田に処理するような使い方と、もう1つはスプレーですね、普通に散布する方法、こういう使い方がありますので、それを模した試験をやってお

ります。

その結果、土壌へ処理した場合は、玄米にはわずか 0.05ppm ぐらい、これはトータル
の放射能としてですから、親化合物ジノテフランそのものは 4 分の 1 ぐらいです。代謝物
も 10% を超えるものはないんですけども、わずかにニトロイミノ基が取れました UF と
いう代謝物が検出されております。

わらの方は、ケタ違いに 1ppm を超える残留量があるんですけども、わらの方の代謝
物も UF という代謝物です。

それから、茎葉部散布した場合ですが、これも 1 桁多い 0.3 ~ 0.6ppm の放射能が検
出されておりますが、そのうち、30 ~ 50% がジノテフランそのものであると。それで UF
という代謝物が出てきております。

もう 1 つの 2 番目の試験は、これは幼植物を使った試験ですので、詳細は省略しまが、
同じようなものができております。

次は、ナスなんです、6 ページにわたりますが、ナスの試験では、葉っぱに塗った場
合、あるいは植えている土壌に処理した場合、果実に処理した場合、土壌に処理して果実
の取り込みがどうかと、この 4 つの試験をやっておりまして、葉っぱに処理した場合は、
ほとんどが処理した葉っぱに残っております。親化合物のジノテフランと、代謝物として
は DN、だからニトロ基が取れた代謝物が代謝物として提示されております。

土壌処理の場合も同じでして、これは葉っぱに処理した場合は動かないんですけども、
土壌に処理しますと、根からよく吸収されまして、地上部に 58% で 6 割方移行してありま
す。これは接触の関係もありますが、58% というのは、大体このぐらいだと思っていただ
ければいいんです。

代謝物としましては、やはり DN というのと、UF というのが主代謝物として検出され
ております。

果実処理しますと、果実というのは、代謝機能があまり盛んではないものですから、親
化合物がほとんどであったということです。

土壌に処理した場合は、この場合は 40% ぐらい移行しておるんですけども、やはり親
化合物が半分から 6 割ぐらいを占めまして、10% を超える代謝物としては、特になかった
ということで、地上部全体で見ますと、DN がやはり検出されております。

キャベツですが、これはちょっと変わっておりまして、これも葉っぱに処理した場合と、
土壌に処理した場合の試験ですが、これは光の影響を多分受けているんだろうということ
なんです、葉っぱの表面からは親化合物のほかに、BCDN という代謝物なんです、こ

れは何かといいますと、DNが更に水酸化されたもの、更にそれが進んで環を形成したという、ちょっとややこしいんです。そういうものとか、テトラヒドロフラン環が開裂した446-DOというものとか、PHPだとかというようなものが、DNよりも多く検出されております。これは、多分光の影響を受けているんだらうというようなことを試験者は言っております。それは、多分そうだろうなと思います。

土壌処理した場合は、ちょっと変わっております、40%ほど吸収されまして、親化合物が勿論残留物ではあるんですが、それをちょっと超えるので、分解物のMLGというのが検出されております。それからDNも勿論検出されております。それからUF、この辺が代謝物です。

そうすると、大体何を測ったらいいかというのが、だんだんややこしくなってくるんですけども、今の3つの代謝物が、今までのところでは主要な代謝物です。

それから、私のメモの順番でやらせていただきますけれども、キャベツがそういう状態ですので、インゲンマメですが、この場合は、葉っぱに処理したものはあまり動きません。出てくるものも、先ほどから出てきていますPHP、DN、それから土壌に処理した場合は、これは地上部にはよく移行してあるんですけども、今までの植物ほどではなくて、1~2割というようなことで、土壌の方によく残っています。マメの方には、わずか0.3%ぐらいしかいっていない、だから地上部には行くけれども、マメの方には行かないというような結果になっています。

それで代謝物としては、土から吸収していますので、MNGだとか、PHP、446-DOというか、それからMG、土壌経由の代謝物が地上部からは見つかっております。マメはわずかですから、ほとんど問題ないので、親以外は問題ないと思います。

イチゴの場合は、葉っぱに処理した場合と果実に処理した場合があるんですが、この場合も葉っぱの場合は、ほとんどほかへ動いていないんです。果実に処理した場合は、親化合物がほとんど示してしまっていて、わずかにUFとDNが出ていますけれども、これはわずかな量です。

カブは、葉っぱに処理した場合と土壌に処理した場合、これも葉っぱに処理しますと、やはり葉っぱの処理したところ以外にはあまり動いていないで、親化合物のほかには、DNという代謝物が出ております。

土壌処理した場合は、カブの場合は葉っぱと根の方も両方食べるんですけども、根はわずか、根は通過するだけで根にはわずかしか残っていないんですが、葉っぱの方に主に、50%ぐらいが葉っぱの方に移っております、この代謝物としましては、親のほかにはDN、

MG、PHP、UF というような代謝物が検出されております。

ミカン、ナシ、リンゴ、これは大体木になる果物ということですが、これも葉っぱではほとんど動かない。ミカンの場合、葉っぱでは処理しましても動いておりません。ただ、葉っぱに処理した割には、ちょっと違う代謝物が、量は多くないんですけども、例えば MNG なんていうのは、土を経由した場合にはよく検出されていますけれども、果樹の場合は、葉っぱ処理でもこういうものが出てきております。

それから、ミカンの果実そのものに処理した場合も、これも親がほとんどで、主代謝物としては 446-DO というものが出てきている。

ナシの果実処理の場合も、MNG、446-DO、PHP、この辺のものが検出されている。

リンゴにおきましても、似たような葉面処理の場合ですね、これは果実をやっておりませんが、葉っぱでは 446-DO とか、DM とか、UF、PHP というようなものが検出されております。

作物の代謝試験はここまでなんですけれども、さて、これで親化合物以外に何をやったらいいのかというのが議論になるわけなんですけれども、ちょっと土に行く前に、作物残留試験の成績を見ていただいた方がいいと思うので、事務局でつくっていただいたまとめに、例えば 19 ページのところから作物残留というのが載っております。これにまとめていただいた数値がずっと載っております。

ずっと前の方はあまり問題はないんですけども、20 ページから始まっていますけれども、これは前の 2 行はあれなんですけれども、MNG と UF と DN という 3 つの代謝物を測定した試験結果が追加されておりますけれども、多くは残留をあまりしていないので、そういう代謝物について問題ないんですけども、ときどき残っております。

23 ページ辺りから、例えばウメなんていうのが下から 3 行目の欄のところにあるんですけども、親が 1ppm ~ 2ppm ぐらいの範囲のときに、代謝物を全部足しますと結構な数字になるんですけども、どうしようかなと、大抵は親だけで間に合うなとは思っておりますけれども、ときどきこういうものがあります。

それから、イチゴがどこかにありましたですね、イチゴは 23 ページの一番下ですね、これは、UF というものが、たしか右真ん中ですね、親が 1.76 とか 1.48 に対して、UF が 1 割ちょっと足りませんが、このぐらい出てくる。

それから、アイソトープの試験では、イチゴの実にはあまり、親以外はないんですけども、多少こういうものが出てきて、アイソトープの試験とは若干違う傾向があるかもしれません。

さて、それで申請者側の提案では、この3つを一応はかってきておられるので、こんなもので、入れるのか入れないか悩ましいところですね。

武田専門委員 要するに、根っこに処理したものが割方厳しいと。

石井専門委員 根っこで処理して、その葉っぱを食べる場合は。

武田専門委員 土壌に処理して、それから葉っぱに処理した場合ちょっと傾向が違うということです。

それから、石井委員はちょっと触れなかったんですけども、ミカンなんかを見てもらいますと、果肉の方が多い場合もあるんですね。そういうのでは、今までのものとちょっと作物残留の傾向が違う。カボスなんかのような割方表面に精油が多いものは中に入っていくのかなと。

石井専門委員 これを見ていますと、果実以外で、例えば普通のトマトとか、ピーマンとか、キュウリとか、ナスとかのようなものは、まず、ほとんど親だけでいいだろうと、根っこから吸収してもあまりそっちの方に行かないみたいだと。

ところが、葉っぱを食べるカブとか、ダイコンとか、キャベツ、ハクサイのようなもの場合はどうかと。でもダイコンなんかもはかっているんですけども、この場合はあまり出ていないんですね。アイソトープの試験では、結構葉っぱの方へ移行しておるんですけども。

鈴木座長 代謝のパターンが作物によって、あるいは投与形態によって多少異なっているので、作残のところではかる物質をどうするかという問題が出るんだよということなんですけれども、毒性の方との関連になるかと思うんですが、代謝物が親化合物よりも毒性が強くなるといったようなことはあるんですか、特に問題はないんですか。

武田専門委員 急性毒性と、たしか変異原性なんかを見た範囲内ではなかったですね。

鈴木座長 そうすると、例えばウメのところは一番代謝物の比率がある意味では高く、10%ぐらいでしょうかね。

石井専門委員 そうですね、足せばもっといく場合もありますね。

鈴木座長 トータルで見た場合に、やはり問題になることがあり得ますか。

石井専門委員 どうなんだろうかね、これは代謝物を入れることによって、例えばサーベイするのが非常に面倒なことになってしまうと逆効果ですね。どちらがいいかですね。入れる方がいいか、入れない方がいいか。

前回やりました、例のトリアゾールアラニンのような問題で済ませられるかどうかですね。

鈴木座長 これはこの委員会で決めないとまずいことになりますか。

木下課長補佐 リスク管理の方でモニタリングのしやすさとかということを検討されると承知しておりますので、ここではリスクアセスメントについてのみ御検討いただければと。

鈴木座長 そういう問題があったという指摘にとどめてよろしゅうございますね。

木下課長補佐 そういう問題も評価してどう判断したかということだけ決めていただければと思います。

鈴木座長 なかなか、わかったようでわからないところがあるんですけども、とりあえず多少作物によっては処理の仕方によって、残留してくるものが多少異なっているようなので、実際にマネジメントの段階では、結構悩ましい問題が出るかもしれないということで、前の方に進ませていただきたいと思います。特に石井委員、こうした方がいいとか、何か意見があれば御発言いただきたいと思いますのでけれども。

石井専門委員 難しいですね。今のところ、ウメとイチゴだけがアイソトープの試験より、ウメはアイソトープの試験をやっていませんけれども、多少違うところがあって、ほかはみんなレベルが低いですね。だから、トータル論からいけば、入れなくてもいいかなという気もしないではないんですが。

武田専門委員 あと温州ミカンの分析値が出ていないけれども、放射能分布からいうと、やはり果肉の方が高く出ていましたよ。温州ミカンは皮むきますからわかりますのでね。夏ミカンとかですと全果ですから。

鈴木座長 その他、非可食部にまいたにもかかわらず、果肉の方に移行してしまう量が多いということですね。

武田専門委員 同じようなのが、スタチとカボスですね、徳島と大分の名産品の。

鈴木座長 これは、とりあえず、事実は事実として我々がとりあえずリスクアセスメントに集中しようということで、この議論は、とりあえずここで打ち切りたいと思います。

石井専門委員 少し言い忘れておるのがございました。DNとか、UFとか、MNGとか、今、問題になった3つのものを、一応代謝試験をしております。DNというのは、土に処理した限りは吸収されません。これは土にきつく吸着されるものですから吸収されておりません。葉っぱに処理しても動きません。

UFの場合は、葉っぱに処理しますと、抱合体になっているということで、特にUFができればこうなるんだなということの証明をしております。

MNGの場合も、土から来るわけなんですけれども、やはり地上部に移行することもわ

かっております。更に、ニトロが取れたもの、MGとか、更にメチルが取れた NG というものができてきますということを言っております。特に、できている量としては大した量ではないと思いますので。

では、土の方へ移ります。

土の方は、好気的な条件、いわゆる普通の畑のような条件で試験をやっておりまして、この場合は分解が早いんです。半減期が大体 5 日～6 日、5.4 ～5.7 という 5 日から 6 日ぐらいのところで分解しておりまして、F 標識体という方は、テトラヒドロフランの部分がすぐ分解されて炭酸ガスになってしまうようで、代謝物があまり見つかっておりません。UF というものしか見つかっていないと。

ただ、G 標識体の方は、テトラヒドロフラン部分が取れた後、MNG とか NG というようなものが出てきております。これは植物代謝なんかでも見られた MNG が主の分解物です。

それから湛水状態、これは水田状態を考えてやったわけなんですけど、この場合は、畑の状態よりは炭酸ガスの発生量が少ないということは、そこまではなかなか分解しないということで、だけど残渣の方にかなり入ってしまう。

ところが、その残渣の中は普通の溶媒抽出では出ないんですけども、塩酸で振ってやりますと、DN というものが残渣の中はかなり入り込んでいる。土壤に吸着されやすいということから、そういうことになっていると思います。これは植物には吸収されませんので、そういう問題で食べ物としての問題はないと思います。

それから、嫌気的条件下での試験があるんですけど、この場合は、やはり DN というものが増加してきます。そして、それが主に残っているということが言われております。DN は、先ほどから言いますように、植物には吸収されておられません。

それから、DN の土壤中での運命なんですけど、これは一応炭酸ガスまでは分解されるんですけども、DN としては見つかっておるんですけども、それ以上何ができているかまでは同定ができていないということのようです。

それと UF、これは炭酸ガスに主として 7 割ぐらいが分解されて、テトラヒドロフランの部分が吹っ飛んでいくということで、かなりそちらの分解が進んでおります。

湛水状態では、これも炭酸ガスまでは出るんですけども、いわゆる畑状態に比べれば少ない。26% ぐらいと。これは半減期が 16 週ぐらいと、そのぐらいで分解しております。MNG なんですけど、これは面白い性質でして、勿論、二酸化炭素にも 3 割弱分解するんですけども、MG がやはり出てきておりまして、これは後で出てくるんですけども、吸

脱着のところへ回しますので、面白いというのは吸脱着のところだったんですけれども、これもそういうふうに特に何かが残しやすいというのではなくて、順調に分解していくということです。

それから NG というものも一応やっております、これもニトログアニジンですけれども、これも炭酸ガスまで 20 日間ぐらいまでの試験では 7 割ぐらいが分解していくと、半減期は 3 日ということで、だから土の中にそんなに残るようなものではないだろうということが言えます。

ニトログアニジンについては、別添の資料が付いておりましたけれども、ちょっとアメリカの資料を調べてみると、ニトログアニジンは飲料水基準が決められているみたいで、あまり毒性的には問題がなさそうなんですけれども、EPA のホームページを見ますと、飲料水基準と、それから亜急性ぐらいの評価のあれが載っております。

土壌吸着性につきましては、これはかなり水溶性が高く、1 リットル当たり 40 グラムぐらいこのものが溶けますので、土壌にあまり吸着されないということで、問題は環境中で地下浸透しやすいのではないかという懸念が 1 つあるわけですね。

その代謝物である DN、これは試験の都合上リン酸塩で添加しておりますけれども、これはイオン効果のような非常に強い吸着がどうも土にあるようで、先ほど植物に吸収されないというようなことがありましたけれども、それと同じで吸脱着試験はやっても意味がないということです。

MNG について、これがそうなんです。これは吸着係数と脱着係数をはかれますと、あまり差がないと、こういうことは珍しいんですね。普通吸着されやすく脱着されにくいということで、かなり差が出てくるんですけれども、ほとんど同じだということは、引っ付いたり、離れたり、簡単にしているのではないかなということが言えるということなんです。

加水分解につきましては、ほとんど分解しません。親化合物を始め、DN というものも MNG も、とにかく加水分解に対しては非常に安定であるということです。

アルカリ性では、多少分解はあるのはあるんですけれども、普通の状態ではほとんど分解されないということが言えると思います。

それから強アルカリの話は、まあいいです。これはアルカリをきつくすると分解するということです。

14 ページの 5 番目の水中光分解です。これは何種類かいろんな水を使って加水分解やっております、光に対しては、この化合物は割合分解するみたいでして、分解物としては、

今まで見られたような DN とか、UF とか、MG とか、BCDN とか、そういうようなものができてきて、最終的には、結構 MG が精製水、河川水の中ではできてくるようなことが言われております。

それから、DN のリン酸塩ですね。これは pH の 7 と 9 では分解しなかったんですが、5 だけ分解したと。これはどうやら使ったバッファーに問題があるんじゃないかと、試験者も言っておりますけれども、私なんかもそう思います。たしか、クエン酸バッファーかなんかを使っておりまして、光を当てますと、クエン酸のカルボニル基が増感作用を持っておりますので、そのために光エネルギーを吸収して、そのエネルギーを DN に作用したということで、分解が進んだのは、多分そのせいだろうというふうに思われます。

MNG の加水分解、これは割合分解しまして、半減期が 1.2 で、ここで初めて北緯 35 度の太陽光というのが出てくるんですけれども、4 日ちょっとぐらいですから、光はそんなに強くないだろうと思われます。

それから、まだいっぱいやっていまして、ドライフィルムといまして、これは今まで水の中での試験をやっておるんですけれども、実際は空気に接触するような形で光を当てると、また違うパターンの分解を起こすんですけれども、それはどうも見ている限りは、別に特別珍しいものができてきているということはなさそうでした、水の中の分解パターンと似ているんだろうと思います。

要するに、加水分解されたり、酸化されたりというようなことで分解が進んでおりまして、主たる分解は脱ニトロ、それからハイドロフランの水酸化ですね、その後、閉環するというような、そういう反応が進んでおります。

次の水中光分解は、田面水と蒸留水を使った試験をやっておりますが、これも先ほどのものと比べて何が違うかということなんですけれども、できているものは、別に代わり映えはしないんですけれども、たしか先ほど水中光分解で、DN の光分解のところでは、前は DN を水中光分解をやってるんですけれども、分解しなかったと言っているんですが、今回は、半減期は 11 日ぐらい、薄膜状態、それから水中光分解でも 47 日ぐらい、これは分解しなかったと言っていたのが、こういう状態では分解が見られたということで、これは何が違うのか、上は、多分最初の試験はきれいな水を使ってとか、緩衝液なんかでやっているのを、こちらは田面水だとか何かを使いますと、その中に入っている増感物質が多少あるものですから、そういうものが作用しているのかなとは思っております。

UF の場合も、どうやらここで見つかったのは、これも多少試験している間に、どうも UF に揮発性があるんじゃないかというふうに、トラップしている方に UF が飛んでいる

ようなことが見つかっていまして、それが今までの試験で気がつかなかったのかなと思いつながら読んでいたんですけれども、これも薄膜状態では、この酸化された形、UF-COとか、UF-DM、要するにDMというメチル塩基が取れたものなんですけど、そういうものができてきております。

それから、滅菌した田面水の中でも試験をやっていますけれども、これも半減期は18日ぐらいかかっておりまして、これもやはり野外では100日ぐらいの半減期になるだろうと。相対的に光分解は、ゆっくりのようです。

MNGにつきましても、これは推定半減期は42日ぐらいとっておりますので、これも結構長いだろうと。

それから、ほかをまとめて4つほどの光分解をやっていますけれども、いずれもこれらはキセノンランプでやっておりますけれども、その次に来る代謝物に分解を次々にやっていきます。レポートを見ますと、きれいに分けて定量的にはかっているのではなくて、クロマトグラフ上でマスで、ある位置のところのマスのナンバーを見て、多分これができているだろうぐらいの推定、定性的な測定の方法なんです。

ですから、1つひとつを分離して同定するという細かい作業をどうもこの試験ではやっていないようです。こういうものも光によって分解しますよということで、そういう半減期を測定したとか、何かはありませんので、これは光によって分解しますよということだけでよろしいかと思えます。

もう1つは、レポートのこっちの方にはないようなんですけれども、BCDNというのと、DN-2-OHというものの、これがどうも平衡関係にあるようでして、BCDNを標準に置いておきますとDN-2-OHができて、DN-2-OHを置いておきますとBCDNになると、どうもこれはお互いに行き来するとか、平衡関係にある物質のようでして、この代謝の図面の中にもそういうようなことが書かれております。測定してあるものができたと言われておりますけれども、それはある時点の数字であって、必ずしも固定の数字ではないですね、この2つの関係は。

木下課長補佐 いまのところは19ページ21～28行目に記載されています。

石井専門委員 19ページですか、書いてありますね、失礼しました。

それから、ついでに19ページの話が出ましたので、私のコメントとして、19ページの30行目のところに書いてありますけれども、これは何かちょっとコメントにやりとりの行き違いがあったみたいで、特にこれは必要ないと思えますので、削除していただいて結構だと思います。

あと、簡単に行きます。土壌からも、要するに先ほど浸透性があるという心配をされたんですけれども、土壌からもつくってやってみたんですけれども、確かによく流れます。土に加えますと、ジノテフラン自身を水で流しますと、下に出てくるということから、これはどうも縦浸透を心配しなければいけないなということが言えます。

それから、それを心配して、今度はある程度土に添加してから、しばらく時間を置いてから土壌から土ごと入れて上から水を流す。そういうことをやりますと、上のものほど流れないよということで、ジノテフラン自身も土の層に時間が経てば、ある程度吸着されますよということを言っております。

ですから、この剤の水溶性だけを見て、地下浸透を心配することはないんじゃないかということをお願いしたいんだと思います。

それから、同じようなことを分解物でのリーチング試験というのをやっております。DNは前にも言いましたように、土壌吸着が強いので動きませんが、UFは、やはり流れます。エイジングすれば、また別ですでしょうけれども、エイジングしますと、UFは炭酸ガスに分解されてしまいますので、そういう試験は難しいと思います。

MNGの方も、これもやはりよく流れます。ということで、親化合物はある程度止まるんですけれども、代謝物はちょっと流れやすいかなということが言えると思います。

ここまでぐらいですかね。ちょっと長くかかりまして、済みません。

鈴木座長 端的に言うと、そうするとどういうことになるのかな、土壌とか、水のところでの分解、あるいは移動というようなことになる。

石井専門委員 そうですね、これは水田で使いますので、田面水中に溶け出して、それが河川に流れ出るような心配があるかないかとか、地下水汚染の心配があるかないかということだと思いますけれども、エイジングというか、そういうところで見ると、確かに依存はしますけれども、これは実際に土の下の方までコールドの試験で測定しています。そうしますと、抄録のどこかに書いてあったんですが、それはあまり下の方には行かないようです。

鈴木座長 ある程度でとどまるだろうということなんですね。

石井専門委員 そんなに下まで抜けてしまうようなことは、どうもなさそうですね。どこだったか書いてあったんですが。

鈴木座長 それ自体は、多分食物を通じてのADIのところには、どういうふうに関わってくるかという理解しにくいところがあるんですけれども、通常の農薬の話で、作物残留ということであれば、特に問題にはならないのだろうと。

石井専門委員 そうですね、あと水の基準のときに考えるかどうかということになると思います。

木下課長補佐 今の部分は、18ページに鉛直浸透試験として、水田と畑と両方出ています。

武田専門委員 結局、グアニジン骨格を持ったようなのは下に行きそうだと。それで結局アメリカも飲料水のところで、やはりそこに少し懸念があるから配慮しているのではないのでしょうか。

鈴木座長 なるほど、そうすると、その問題は先行きにまた出てくるかもしれないということですね。

それと、聞き慣れない言葉があって、薄膜光分解とか、ドライフィルムというふうに言われたかと思うんですが、これは通常の水中なり、単なる光分解なりよりは、多分もう少し光のエネルギーを受けやすい状況でやっているんだと思いますけれども、これは絶対に壊れないものではなくて、こういう状況であれば壊れるよということを示すのと、それから出てきたものが、新しい変なものが出るわけではないよということと、そういったことを示すための実験だと解してよろしいのでしょうか。

石井専門委員 そうですね。それで、例えば作物の表面で光分解を受け場合は、水中とはちょっと違うので、むしろドライフィルムの方が現実に近いかなということで、これはやっていると思います。

武田専門委員 実際には展着剤を添加した薬液を散布するわけですね、界面活性剤ですね、それで結局、葉っぱの表面に薄く皮膜状になった状態で光を受けるということです。それで結局、PHPとか、何かああいうようなものを、今までどこもやったことはなかったですけれども、今回、えらく念入りに試験した。

そうすると、構造式から見て光学反応生成物のようなものの生成が想定されて実施したかもわかりません。

鈴木座長 逆にね、なるほど。そうであれば、残留の問題として問題になるような代謝物というのは、一応、この実験の中でほぼ使われているようだと理解してよろしいですね。

石井専門委員 そうですね、代謝物あるいは分解物については、この出てきている範囲で考えればいいと思います。

鈴木座長 動物の方の代謝と特に異なっているようなところというのはないですね。

石井専門委員 後ろの一覧表を見ますと、多い少ないはありますけれども、そんな特異なものはなさそうですね。

武田専門委員 散布したものでね、光化学反応生成物とは全然違いますから。これらを代謝物と言っていいかどうかわかりませんが。

鈴木座長 そんなに多くはないですね。

武田専門委員 あと抱合体がちょっと違いますね。植物由来はグルコース抱合ですけども、片一方の場合は当然違うんでしょうから、それは対象が違うとわざわざ取り扱う必要はありませんから。

石井専門委員 あとは、評価というよりは、資料の問題なんですけど、資料を読ませていただいていたのは、レポートとしてはちゃんと書かれているんですけども、裏づけの資料が付いていないですね。別にそこまで踏み込んで委員がやると大変なことですけども、その評価の一式としては、そういう野帳ではないんですけども、とりまとめてレポートを書くときに使ったデータというのは、やはり付けておいた方がいいと思うんですね。それが作物の代謝なんかではあまり付いていないです。

鈴木座長 今のは、例えば、動物の実験なんかだと、個別のデータに相当するようなものと考えてよろしいんですか。

石井専門委員 そうです。

鈴木座長 それがないと。

石井専門委員 別に全てを検算するつもりはさらさらございませんけれども、それはデータとしてはちゃんとそろえておかれた方がよろしいかと思えますね。

鈴木座長 証明する上でもそれがあつた方がよいだろうと、私も感じるんですけども。どうぞ。

木下課長補佐 勿論、試験に使ったサンプルの分析データですとか、これはガイドライン上も実質上も勿論出すべきものであって、事務局の方でチェックが漏れておりました。また、資料提出省庁にもお願いして漏れのないようにしたいと思います。

武田専門委員 だんだんうるさくなっていますから。

木下課長補佐 今回についてもちょっと付け足しますと、追加の試験が相当出ていまして、非 GLP のものも代謝物の関連の方ではありますので、そこはあまり注意されなかったのかなというのが想定されるところです。

鈴木座長 確かに植物代謝関係、あるいは分解関係のところ、非常に新しいデータがたくさん出てきておりますから、その意味では充実した内容にはなっていると思うんですけども。

石井専門委員 申請者の肩を持つわけではないんですけども、そのためにいろんな同

定の手法とか何かは、一冊別仕立てになっているんです。合成方法だとか、同定方法だとか、それはそれで1つの方法なんですけど、それは一般のが書いてあるので、個別の解説はなっていないですね。

鈴木座長 多分その辺りだとどうなんでしょう、特許なんか絡んでしまうんではないですかね、結構ややこしいのかもしれないと、直感的には思うんですけども。

石井専門委員 だから、割合レポートが薄いんですね。

武田専門委員 やはり、報告を出すときなんかは、研究に必要な標準品等についてまとめて最初にぼんと出しておいて、後で必要に応じて引用するやり方がありますけれども、この場合それで済むのか、済まないのか。私はよくわかりませんが、どう判断すべきかと石井委員は言っているんだと思いますけれども。

鈴木座長 それは、事務局の方から何かコメントはありますか。

木下課長補佐 次回より事務局のチェックを精査するとともに、資料提出省庁にもお願いして漏れないように、勿論、ガイドライン上も付けるべきものですので、サンプルのデータですとかは、必ず付けるようにいたします。

鈴木座長 これが適用作物の拡大ということで、ある意味で少し緩くなったのかと、気持ちの上でね。ガイドライン上は、やはり付けるものだということなので、事務局側の方から手配をしていただこうと思います。

それでよろしゅうございましょうか。

武田委員、ほかに追加することは。

武田専門委員 今、私もいろいろ言いましたから。

鈴木座長 それで、どうしましょう、推定摂取量については特にコメントございますか。

石井専門委員 これらは親化合物だね。

木下課長補佐 これは親化合物で計算しています。

鈴木座長 一応、計算は間違っていないだろうと、根拠も一応書かれているということで、これでよろしいかと思いますが、残りが乳汁への移行と土壤残留の試験の話があるんですが、この乳汁への移行というのは代謝でやっていたラットの乳汁移行とは違うわけですね。

武田専門委員 牛の乳汁ですね。

石井専門委員 これは、わらにも残留するということもあって、それでやっているんだと思うんですが、別にこれはカプセルか何かで投与しまして、それでミルクの方へ出てきているかどうかをやっていますが、出てきていないということで、そういう意味では測定

しているのは、先ほどからの親化合物以外に 3 つの分解代謝物は測定したけれども出てこなかったという結果になっております。

土壌残留につきましては、26 ページのところに一覧表が載っておりますけれども、そんなに土の中に残りやすいということではないということがおわかりいただけたと思います。水田の中では、代謝物で多少残りやすいものがあるんですが、どこまで作物に吸収されるかということ。DN そのものは問題になりません。ただ、MNG は残れば吸収される可能性はありますけれども、今のところ 120 日以上とは書いてありますけれども、ものすごく残りやすいということではないと思うんですが、畑の方は 45 日というふうに多少長くはなっておりますけれども、水田もずっと水田ではありませんので。

鈴木座長 確かにそうですね。よほどの湿田以外は乾田化するわけですからね。

すると、この数値であれば、そう懸念するような問題があるわけではないと、通常のものと考えて差し支えないということですね。

よろしゅうございましょうか。

それでは、代謝関係、それから植物、土壌、光分解関係が終わりました、次に毒性の方に入りたいと思います。

急性毒性のところから説明をお願いいたします。

吉田専門委員 それでは、毒性試験について御説明いたします。

まず、急性毒性試験は、SD ラットを用いて行いました。このたたき台の数字のとおりですが、LD50 はラットの雄で 2804、雌で 2000mg/kg、ICR マウスの雄で 2450mg/kg、雌で 2275mg/kg です。経皮の LD50FWI ラットの雌雄で 2000mg/kg 以上、吸入の LD50 がラットの雌雄で 4.09mg/L 以上ということになっております。

また、代謝物につきましては、A-2 から 6、9、11、13 を用いまして、急性経口毒性試験も実施しております。

このうち、親化合物よりも LD50 が高いのが、代謝物の A-9 がマウスで 680mg/kg 体重となっております。また、A-3 というのは、1000mg/kg 以上及びマウスで 1538mg/kg 以上ということなのですが、これはどのように考えたらいいのかなとは思いますが、A-9 が親化合物よりも低い LD50 になっております。

続けてよろしいでしょうか。

鈴木座長 はい。

吉田専門委員 それで、急性神経毒性ですけれども、SD ラットを用いまして、0、325、750、1500mg/kg を投与いたしまして 15 日間観察しました。

その結果、自発運動の低下、最高用量群の雌雄で自発運動の低下、雄で身繕い回数の増加が認められたんですけども、病理などの関連所見がないことから、神経毒性の症状ではないという結論に至りまして、無毒性量は、雌雄で 1500mg/kg 体重と結論しております。これについては、高木委員よりコメントが出ております。

鈴木座長 どうでしょうか、高木委員から特に神経毒性といいましょうか、その点でコメントが出ているようなんですけども、幾つか同系統のコメントがありまして、例えば、たたき台の亜急性神経毒性の部分とか、そのほかに発生毒性のところでしたか、まだあるかもしれません。これはコメントとしては出ていないんですが、直感として座長として感じる場所は、今回付け加わってきた一般的な行動に関しては、生体等に関する影響のところでも関係のある部分がありまして、この剤が神経系に対してどういう影響を持つと考えるのか、これについて後ほどまとめて議論したいなと思っているんですが、それによろしいですか、それともここで全部個別に、まとめていいですか、では、悪いんですが、そういう形にしてもっていきたいと思います。

それで、眼・皮膚までのところを、とりあえず一区切りとしてやってください。

吉田専門委員 次に、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性につきましては、ニュージランド白色ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験を行いまして、軽度の刺激性を認めております。

また、皮膚感作性試験はハートレイ系のモルモットを用いて行いましたが、皮膚感作性は認められておりません。

鈴木座長 ありがとうございます。毒性の委員方で、今の急性毒性、それから急性神経毒性、眼・皮膚に対する刺激性等の試験、これについて更に付け加えるべきことがございましたらどうぞ。

高木専門委員 先ほどの A-3 の 1000 ミリより大という LD50 の値に関しては、抄録の 256 ページのところの 4 番の代謝物 A-3 の急性経口毒性試験（文献）というところで、ラット雌雄で 1000mg/kg というところで、そのドーズを投与限界量として示してあるということが記載されています。

鈴木座長 それから、A-9 については何かあるんですかね。

高木専門委員 A-9 はその下で、これも引用文献ですね。

鈴木座長 実際は、代謝の委員に伺いますが、MNG あるいは MG と言われているものと、代謝あるいは分解として、毒性に対してどの程度の貢献度があるのかということなんですけど、ものすごく大量に出てくるものとは考えられなかったように聞いていたんですけど

れども。

小澤専門委員 そうですね、この試験での測定限界すれすれという印象を受けるんですね。ですから、もっと投与量の多いところとか、そういうところのデータが出ていれば、もう少しはっきりしたことが言えますけれども、この試験のデータを見る限り非常に少ないとしか言いようがないというところです。

鈴木座長 そうですね、それで實際上、600mg/kg という LD50 ですから、これは普通物ですか、特に毒性が強い、問題になる劇毒物なんかには勿論相当しないし、その意味で特に問題にする量ではないと考えてよろしいかと思うんですが。

小澤専門委員 そうですね、そうだと思います。

鈴木座長 そうすると、先ほどちょっと疑問が出されていた点については、問題ないかなということになると思います。

混在物に関しては、このジクロロメタンというのは、多少、林委員、何かコメントをしていただけるのではないですか。これは変異原性とか、そちらの方で問題になりますか。

林専門委員 ジクロロメタンの遺伝毒性に関しましては、TA100 と 98 で陽性というデータが、この抄録の中にも載っております。

それで規格値で 0.2 % でしたか、それ以下ということなので、そんなに問題にするようなものではないだろうというふうに思っております。

鈴木座長 わかりました。大筋、多分規格値ということであれば、多少のばらつきがあったとしても、一応コントロールされている量だということですね。

林専門委員 実測値で 0.12% 以下というようなデータが載っていました。

鈴木座長 そうすると、これも今の時点ではあまり問題にしなくてもよいだろうと。

そうすると、行動といいましょうか、神経に関する問題は後でやるとして、急性に関してはこれでよいかと思いますが、特に御意見がなければ前に進みます。よろしいですね。そうすると、亜急性関係ですが、亜急性神経毒性まで含めて 3 つ、4 つあると思います。よろしくをお願いします。

吉田専門委員 まず、ラットを用いた 90 日間の亜急性毒性試験について御説明いたします。

SD ラットを用いて、0、500、5000、25,000、50,000ppm の投与量で 90 日間混餌投与を行いました。

投与に関連する変化は、雌では 5000ppm 以上、雄で 25,000ppm 以上に認められました。主な変化は、体重の増加抑制で、これが雄の 25,000ppm 以上、雌の 25,000ppm 以上に認

められました。

また、摂餌量の低下が雄で 25,000ppm 以上、雌では 500ppm 以上で認められております。

そのほか、血液、臓器重量、肉眼所見におきまして、幾つかの項目が動いておりますけれども、臓器重量及び肉眼所見におきまして、投与に関連した変化は認められておりません。

また、組織学的変化としては、大きな変化ではないんですけれども、雄の 25,000ppm 以上で副腎に軽度な組織学的変化が認められております。

ただ、この摂餌量の 500ppm の雌につきましては、そのほかで何も変化が認められていないんです。

鈴木座長 ほかのところの垂急性に出てこないから、ここでこの分だけ議論してしまいませんか。

毒性の委員方で、今、雌の 500ppm 群以上、これは 102 ページの表ですね。雄では 500、5000 で全く摂餌量に影響はないんだけど、雌のところは 500 以上で摂餌量の低下があると。500、5000 は大体影響があるといっても、おおよそ半分ぐらいの週で影響があって、9割ぐらいの摂餌量になっていて、25,000 では約 8割、それから 50,000 では約 7割まで摂餌量が低下していると、こういう話で、500 では体重等々、そのほかの指標には影響はないと、これをどうするかという話なんですけれども、何か行動上の問題として、餌をかき出すとか、いろんなことがどこかに書かれていたような気もするんですけれども。

吉田専門委員 50,000ppm では餌の忌避があって、餌のかき出しがあるということは、最高用量群の資料では書かれております。

鈴木座長 これはどうとらえるべきか、体重まで影響が出ているところに関しては、明らかに何らかの有害な影響があるというふうに考えざるを得ないんでしょうけれども、餌の摂取量のところというのは、なんか基準があるんですかね。聞いたことがありますか。

廣瀬専門委員 基準は今まで特になかったと思いますけれども、ただこの場合は、体重の増加量あるいは最終体重で影響がないんですね。そういうことを考えると、特に毒性ととらえる必要はないと思いますけれども。

鈴木座長 後ほどまた慢性毒性などでも出てくると思うんですけれども、例えば、ラットの慢性腎症みたいなものが長期飼育に伴って表われるのは普通なんだけれども、この剤を投与していると、かえって高用量のところでは減ってしまう。発現が減るということがあって、要は通常飼育している餌が過剰栄養になっていて、そのために老化現象的なものが

強調して表われると、それがこの摂餌制限がかかるようなことで、かえって健康が保たれるというような解釈が成り立つのかなと思ったりするようなものもあって、この辺のところは非常に悩ましいなと思っていますんですけれども、どうなんでしょうね。

今、廣瀬委員が言われたみたく、他の指標に悪影響が認められないというようなところからすると、あまりここは神経質にとらえなくてもいいのかなと。他の指標で影響が出てきたところを、有害な影響が見られた用量とするので問題はないのではないかと思うんですけれども。

吉田専門委員 13週間の神経毒性試験及びラット発がん性試験で、500ppm 近辺の用量で、そういうことは見られていないんです。摂餌量の低下が何かの影響の反映ではなく影響としないということであれば、それで納得はできるんですけれども。

鈴木座長 多分、これは摂餌量の測定法とか、そういうところにも実際は問題があるんだろうと思うんです。これは摂餌量を毎週1回しか測定していないんですね、代表値として測定しているというようなことがあって、1週間通じてどういう影響があったかというふうなことになる、なかなかわからないところもあるので、悩ましいのは変わらないんですけれども、その意味で対照との間に有意差が見られない程度の体重の変化であれば、少なくとも栄養的には十分に足りるだけのものがあつたんだろうというふうにも思えるし、今、吉田委員が指摘したように、他の試験で影響も特に見られていないというようなことと併せて考えると、500に関しては、特に重大な影響がある、あるいは毒性だととらえなければならぬというような強い根拠はないように思うんですけれども。

どうぞ。

木下課長補佐 吉田委員の指摘を受けて、本文中に下線の部分を書き足したんですけれども、抄録からの転記ミスがございます。抄録102ページの摂餌量を書いた表の下のところに、かき出しの認められたところを書き込んでいまして、「雄の25,000以上及び雌の全投与群でかき出しがあつた」という表現ですね。こちらを使った方が良いでしょう。

鈴木座長 雄の25,000ppm以上及び雌の全投与群で検体の忌避作用によると思われる飼料のかき出しが高頻度に認められたということなので、ここの下線の25,000ppm以上の雄、それから雌の全投与群でかき出しがという、同じ項目が30行目からあるんですが、そちらには雌の全投与群にというのがないので、そのところを修正していただいて矛盾のないようにしていただく、それであれば問題はないですね。

吉田専門委員 問題ないと思います。

鈴木座長 ほかの委員に特に異論がなければ、次の90日の亜急性マウスの方に行きま

す。

吉田専門委員 ICR マウスを用いまして、90 日間の亜急性毒性試験が行われております。

投与用量は、500、5000、25,000、50,000ppm でラットと同じ用量になっております。

投与に関連する変化は、最高用量群の 50,000ppm 群にのみ認められております。主な変化は雌雄で認められた体重増加抑制です。

そのほか、生化学的検査でアルブミンの増加とか認められておりますけれども、この体重増加抑制をもって 50,000ppm を影響量として無毒性量を 25,000ppm としております。

私がたたき台に書き加えましたのは、絶対重量値につきましては、今回の試験においては、特に書き加える必要がないかなと思ひまして、削除した方がいいのではと申し上げるまでです。そんなに大きな変化ではないです。

鈴木座長 統計検定で、若干悩ましい差が見られるようなこともあるし、意味がないというのがありますね、基本的にはね。

その点、よろしゅうございますか。

それでは、イヌの亜急性毒性。

吉田専門委員 ビーグル犬を用いまして 90 日間の亜急性毒性試験が行われております。投与量は、1600、8000、24000ppm です。しかし、最高用量群は、たたき台の 28 ページ 14 行目からもありますように、最初は 40,000ppm で、5 日目から 30,000ppm に落として、12 日目から 24,000ppm となっております。

投与に関連する変化は、雌では一番下の 1600ppm から、雄では 24,000ppm のみに認められております。

やはり、認められた主な変化は、体重増加抑制でして、雌で 1600ppm 以上、雄で 24,000ppm で認められております。また、摂餌量の低下が雌雄の最高用量群で、また摂水量の低下が雄の最高用量群で認められております。

そのほか、特に血液生化学、臓器重量、病理におきまして、投与に関連した変化は認められておりません。

あと、尿の pH の低下というのが、雄の 8000ppm で認められておりますけれども、これも特に病理所見のないことから投与に関連はないというように結論しています。

鈴木座長 ありがとうございます。これは、どうでしょうかね。1 つは、雌では NOAEL が設定できていません。1600ppm 未満ですということと、ストレス性の黒色便とか、その辺についてはコメントに対する回答として別のものがまとめられていたと思うんですけども、それも含めて考えたときに、特にこれ以上問題にすることは無いとい

うふうに考えていいわけですね。大丈夫ですね。要するに、ストレス性の胃腸粘膜の出血に起因する黒色便というのが認められたというのが、一番高濃度のところであったわけですね。これは特に高濃度でもあるし、問題にするに当たらないと考えていいわけですね。

吉田専門委員 最終解剖の胃におきましては、特にその変化が 24000ppm では認められていないというように理解されておりますけれども。

鈴木座長 そうしたら、亜急性神経毒性。

吉田専門委員 SD ラットを用いまして、13 週間の亜急性神経毒性試験が行われております。投与用量は 500 、5000、50,000ppm です。

神経毒性そのものは、50,000ppm でも認められておりませんが、そのほかの毒性所見が、例えば体重増加抑制が 50,000ppm の雌雄で、または摂餌量の低下が 50,000ppm の雌雄で認められていると結論しております。

しかし、高木委員からのコメントがありますように、例えば着地時の開脚ですとか、自発運動の増加ですとか、若干排尿回数の減少ですとか、そういった所見が認められておまして、これは後ほどまとめて討議した方がよろしいかと思えます。

鈴木座長 これは、用量は 3 群で 500 、5000、50,000 という形で行われたものだということが 1 つです。あとは、後ほど議論される一種の行動異常的なもの、自律神経系の失調と考えられるようなものをどうとらえるかという議論を先送りにしておこうということになると思えます。

高木委員、それはそれでいいですね。

高木専門委員 はい。

鈴木座長 そうすると、次に 19 の慢性毒性試験のところに入りたいと思えます。よろしくをお願いします。

吉田専門委員 まず、ビーグル犬を用いまして、1 年間の慢性毒性試験を行っております。投与用量は、640 、3200、16000ppm の混餌投与です。

これにおきまして、投与に関連した変化は、雌では 3200ppm 以上、雄では最高用量でも認められないと結論しております。

雌で認められた変化は、体重増加抑制が 3200ppm 以上で認められております。そのほかには、特に最高用量群でアルブミンの増加ですとか、カリウムの増加など、尿中の pH の増加などが認められておりますけれども、そのほか特に投与に関連した変化は、以下の群には認められておりません。

あと、子宮あるいは卵巣比重量に関しまして、高木委員からコメントが出されています。

鈴木座長 では、これは高木委員から説明をしていただけますでしょうか。

高木専門委員 13 行目にありますように、640ppm 投与群の雌で認められた卵巢比重量増加は発情期に関連する変化であるとして、毒性ではないと考察しているんですけども、それは発情期を、もしかしたらこのケミカルが誘導したことも考えられるのではないかとということで、それについて再度考察を求めたいということです。

あと、3200ppm 群の卵巢、子宮比重量も増加しているんですけども、それに関しては、体重が減少したために、相対的に増加したというふうに説明しているんですけども、これに絡むかどうかわからないんですけども、病理組織学的所見のところ、乳腺のところの 209 ページですけども、病理の表の下から 4 段目のところに、乳腺反応性という項目があって、640ppm 群では 4 例中 4 例反応していて、3200ppm 群では 4 例中 2 例、16000ppm 群では 4 例中 1 例。ドーズレスポンスという点では逆向きになっているわけなんですけども、3200ppm 群で反応性がある。これらを考えると、3200ppm 群の変化は体重の減少による二次的なものというよりは、ホルモン作用、性ホルモン系がもしかしたら攪乱されている可能性も考えなければいけないのではないかと考えてコメントをしました。

鈴木座長 どうでしょうかね、毒性の委員方、今のところで、特に卵巢、子宮もしくは乳腺についての話で、何かコメントがあれば出していただいた方がいいと思うんですが、実際、スタートした時点で、5 ないし 6 か月齢、半年ぐらいの幼弱なイヌを使っておりまして、実質 52 週ですから、その後 1 年近くの実験ということになります。まだ、ある意味で言えば、未成熟な段階での実験だというふうなところが一番ポイントになるところかもしれない。

吉田専門委員 しかし、52 週間ですから、試験のターミナルのときには、既に成熟に達していますね。

鈴木座長 1 年ちょっとね、ぎりぎり 1 年半。

吉田専門委員 1 年半弱ですから、一番イヌの試験で紛わしいのは、解剖のとき発情期にちょうど当たってしまうと、子宮の重量がものすごい大きさになってしまいます。これは恐らく、近いケージのものから発情が広がっていくので、一言でこれを何らかのホルモン作用としてしまうのは非常に難しいんですが、ただ、症状観察記録等でそういうことが記載されているかどうかというのも単なる発情期と投与による影響を区別するポイントになるかと思うんですけども。

鈴木座長 一応、抄録をみると、207 ページのところの下の方に 640ppm 投与群の雌の

卵巣及び子宮重量、対体重比、対脳重量比が有意に増加したが、この変化は発情に関連する変化であった。

その上の方に、3200ppm の話も類似の表現があって、これは何らかの形で、これらを見ていたというようなことにもなるのかなと思ったりもするんですけども、どんなもんなんですかね。

吉田専門委員 症状記録を確認します。

鈴木座長 そうしてもらいましょうか。

吉田専門委員 鈴木委員、もし、繁殖の委員から何かコメントがいただけたらと思います。

鈴木座長 この件に関してですか。

吉田専門委員 ええ、ですから、イヌの発情期という観点で。

鈴木座長 江馬委員、イヌはあまりよく知らないですか。

江馬専門委員 よくわからないですね。

鈴木座長 通常ラットの繁殖試験が多くやられているので、繁殖試験としてイヌはあまり見ていないと思うんですね。私は、あまりその辺は詳しくはないので。

もともとイヌの実験というのは、非常に例数も少ないので、もし1例非常に大きく生理学的な影響が出てしまうと、統計が非常にややこしくなってしまいますね。行動上の発情所見が本当にあったのかどうかというようなところも、イヌのところはちょっとわからないんですよ。

どうぞ。

木下課長補佐 これもちょっと記載ミスかもしれませんが、抄録 207 ページの卵巣と子宮のところから引っ張ってきているんですけども、ちょっと用量相関があるかのような書き方になってしまっていますが、こういう状況ですので。

鈴木座長 今の表のところの話ですね。

木下課長補佐 例えば、子宮で言えば、16000 は有意差はないですし、卵巣で言えば、用量と結果が逆転しておりますので、申し添えます。

鈴木座長 用量相関はとれていないという意味ですね。たしか1群、これは4例でしたか、3例でしたか。あまりはっきり書いていないですか。

吉田専門委員 この数字だけではわからないですね、全部サイクリングしています。

鈴木座長 イヌでしょう、これは本当かな、イヌの性周期のところはすごくややこしいじゃないですか、これは何月に始めて何ぼでやったのかとか、いろんなところを考えてい

くと、これは何で見たの、腔垢か何か取って本当に発情を調べたの。

要するに、通常の場合ですと、げっ歯類のように性周期が定期的にくるくる回っているという動物ではないので、この辺りはちょっとわからないんですけども、何で見たんでしょうね。行動上の所見だったんでしょうかね。

吉田専門委員 恐らく発情期は外陰部の肉眼的な分泌物で見ているように、症状観察記録から取れるんですけども。

鈴木座長 現実には、そのぐらいしかやれないですね。

吉田専門委員 コントロールを含むすべての群で性周期が認められているということになりますし、もし、ホルモンの何らかの攪乱作用があるならば、発情期の状態がずっと続くというふうになると思うので。

鈴木座長 このデータからすると、ちょっと考えにくい話ですね。

吉田専門委員 私は考えにくいかなと思って、あまり影響であるとは考えなかったんですが。

鈴木座長 廣瀬委員、この辺の話、前に議論になりましたか。

廣瀬専門委員 ないと思いますね。

鈴木座長 今回の話を総合的に判断すると、特に性ホルモン系が攪乱された可能性を強く示唆するようなデータともちょっと考えにくいというようなことになるのかと思うんですが、高木委員がそれでは納得がいかないんだったら、その辺を。

遠慮なく発言していいんですよ、多分何か比較的簡単に、こういうデータがあれば調べられるとか、いろんなことがあれば要求しても構わないことだとは思いますが、疑問を晴らす意味では、懸念をなくすためにそれは言って悪くはないと思いますよ。

高木専門委員 そうすると、この乳腺の反応性というの。

鈴木座長 これは、言葉として乳腺の反応性というのは、確かに組織のところにありますね、209 ページですか、雌の乳腺の反応性ということがあって、具体的にこれはどういうことなんでしょうか。乳腺の反応性というのは、乳汁が乳腺の方にたまっているとか、そういうことですか。

吉田専門委員 発情期に反応してという徴候が若干出ているということではないかと理解したんですけども。

鈴木座長 先ほどの個体別のデータで見たときに、卵巣、子宮の重量が大きくなっているものと、この乳腺の反応性というところの部分が、もし合うのであれば、この分は内分泌的な状況を表わしているだけであって、用量反応性も見られない。たまたま 640 のとこ

ろが、3例ですか、ここのところで重量に変化がある。それから、3200のところは卵巣と子宮、恐らく1例の話なんだろうと思いますが、それから16000のところは1例という形で、ちょっと3、1、1が4、2、1と例数になっている、若干合わないところもあるんですが、傾向として見るとそういう流れのようにも見えるんですね。より明確な形での説明を求めますか。

ただ実際上は、ここで何か出たとして、NOAELの設定にはあまり関係ないんですね。雄の方はこのままだし、雌の方も640ppm未満ということではないのか、640ppmそのものか、そうすると、やはり聞いておかないとまずいですか、どうなんだろうね。2年の慢性毒でしょう、もともと例数が少ないから悩ましいんだけど。

高木専門委員 聞きたかったのは、子宮重量の増加が、発情に関連する変化であったということを知りたいのではなくて、640ppm群で発情が起こったということを偶発的であると判断した根拠を知りたいですね。

鈴木座長 言わば、何例ぐらいがこういう飼育方をしていると発情が来るものなのかというようなバックグラウンドデータを示してもらえばいいということかな。

吉田専門委員 個体別表には、症状には発情が起きた日にちが記載されておりますけれども。

鈴木座長 一応、データはちゃんと取っているということなんだね。

吉田専門委員 今、個体別表を確認したところ、発情期があるというような一般状態の所見は、例えば181日目、287日目というふうに書いてありまして、持続して認められたというような所見では、どうもこの個体別表を拝見する限りないようです。

鈴木座長 すると、やはり偶発的な発情が紛れ込んでいて、乳腺のところの変化というものも、発情の徴候と併せて考えるべき性格のものだろうと解釈できるということですかね。高木委員は、それで納得しますか。いや、突っ込むんなら突っ込んでもいいんですけども、例えば、比較的長期間投与すると、皮膚とか腎臓とか乳腺とか、そういうところにも排泄の経路があるよと、分布するよということがあるから、どうしてもだめだと言われれば、コメント出すしかないんですけども。

多分、生物学的なデータからすると、どうも偶発的な発情徴候が紛れ込んだ可能性が高いと思うんですけども、とりあえず、そういうことなので、前に進みたいと思います。ラットの慢性発がん性ですね。

吉田専門委員 SDラットを用いまして、2年間の慢性毒性/発がん性併合試験が行われました。投与量は、60、200、2000、20,000ppmの混餌投与です。

使用いたしました匹数は、途中解剖用に各群 10 匹ずつ 26 週、52 週、78 週で全群解剖してありまして、コントロールと 20,000ppm につきましては、26 週間足す回復性の試験を 1 群 10 匹ずつ行っています。

発がん性試験用としては、1 群 60 匹で試験を行っております。

投与に関連いたしました変化は、最高用量群の 20,000ppm で雌雄とも認められているのみです。認められた主な変化は、20,000ppm の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められております。

そのほか、雄では、このたたき台にあるような変化が、MCV の減少、白血球の変化、あとはクレアチニン、腎盂鉱質沈着、腎臓系の変化がずっと続きまして、尿細管の上皮基底膜の肥厚まで、あと前立腺の炎症が雄の最高用量群で認められてありまして、雌では MCH、MCHC の減少、あとはタンパク、アルブミン、カルシウム、カリウムなどの減少、以下、このたたき台にあるような所見が認められてありまして、また、最高用量の雌では、子宮重量の増加も認められております。

しかし、最高用量群の雄で、一見増えたように見える腎臓の所見のほとんどは、先ほど座長の鈴木委員がおっしゃったような慢性腎症に関わるものでして、この分で慢性腎症の発生頻度が低下したために、この慢性腎症というのは、複数の所見が認められるんですけども、その軽度なものは所見のみとして挙げているものですから、例えば尿細管の上皮好塩基性変異性ですとか、基底膜の肥厚というのは、慢性腎症に必ず出てくる所見なので、その軽度のものということで、偶発的に高用量群で挙げたものというふうに解釈されております。

この 29 ページの 37 行目から 39 行目は非常にややこしいので、私その 3 行分の追加をいたしました。

発がん性につきましては、ラットでは認められておりません。

甲状腺の C 細胞の腫瘍が増えているんですけども、その前腫瘍状態である過形成は増えていないことから、これについては投与による影響ではないというように判断しております。

また、肉眼的に子宮の腫瘍が増えたということがありますが、これは恐らく抄録を拝見する限り間質のポリープに相当する所見でして、バックグラウンドのデータ内であるということから、これにつきましても投与による影響ではないと結論しております。

鈴木座長 関連するコメント、あるいは意見を他の委員の方々から出していただきたいと思いますが、いかがですか。

はっきりしなかったんだけど、大きい問題として甲状腺C細胞腺腫の話については、前がん状態等々との話を全部混ぜると群間で差がないのでこれは問題ないだろうというふうにくくっていいわけですね。そのところ以外の、例えば腎臓の病変とか、その辺は若干議論しておく必要があるのではないかと考えているんですが、どんなものでしょうか。

吉田専門委員 30ページの16行目からのコメントをいたしましたのは、先ほど申し上げました最高用量群の雄の腎臓に関連する所見としては、ほとんどが慢性腎症に関わるものなのですが、慢性腎症では腎盂の関与が認められないものですから、この増加についてはどのように考えるかということで、この文章を加えました。

鈴木座長 腎の潰瘍について。

廣瀬専門委員 コメントに対する回答にこの辺のことも書いてあり、たしか石灰沈着に関連するような腎の潰瘍、あるいは腎の拡張だという結論だったと思います。腎盂の拡張は、一般的に尿路の閉塞性に伴って起きますが、この剤では閉塞が無く、石灰沈着とそれに伴う潰瘍が関連していると読み取れるような書き方になっていたと記憶していますけれども、腎の潰瘍の頻度も低いので、大きな問題ではないと思います。

吉田専門委員 もしこの内容についての回答資料でコメントをされているならば、最高用量群での変化ですし、特に。

鈴木座長 問題なしということにしましょうかね。

廣瀬専門委員 マウスの腎盂拡張についても背景データ等、たしか出ていましたね。

鈴木座長 ラットについては、その辺が確かに足りないかもしれないんですが、例数等々の関係からするととか、あるいは用量相関が見られないとか、いろんなことからすると、ほぼ同様の変化ではないかと見ていたんですけれども、よくわからないんですけれども、もし毒性の方々がそれでよしということであれば、これは済むことになるかなと思っていますけれども、よろしゅうございますか。一応、コメントのところも前のときにあったようですので、前に進みたいと思います。

マウスの話に進んでください。

吉田専門委員 ICR マウスを用いまして、18 か月間の発がん性試験が行われております。投与用量は、25、250、2500、25,000 ppm です。投与に関連した変化は、最高用量で雌雄とも認められております。

認められた主な変化は、雌雄で体重増加抑制のみです。

そして、発がん性については認められておりません。マウスにつきましても、腫瘍が有意に増加しておりますけれども、これの組織学的変化を拝見しましたところ、いろんなタ

イブの腫瘍が出ているだけであって、特に一定の組織球の腫瘍が増えているというわけではありませんので、投与に関連した変化ではないという結論については、納得できるものと考えました。

鈴木座長 そこは、表で言うと 189 ページですか。どこですか。

吉田専門委員 187 ページです。

鈴木座長 特に何か、非常に明確なパターンを示すような腫瘍発生があったわけではないということになりますかね。187 ページのところだそうです。それで、結局浸潤性とか、その他悪性の腫瘍等々で分けていったところが、この分け方では明確な結果が得られないし、いろいろなものがあるだけだという形の結論になったと思われま。

もう 1 つ、2500ppm の雌の子宮頸部、組織球肉腫というのは、どこの話なんですか。

高木専門委員 これは、198 ページです。子宮に関しては、今のところで詳しく述べられているんですけども、子宮頸部のところにも有意差が付いているんですけども、何もコメントがないので、そこについて考察を求めようと思いました。

鈴木座長 これは何者なんですか。リンパ球的というか、何かその手の細胞が増えているんですか。

今の 198 ページのところだと、子宮頸部で組織球肉腫 X というのが、全投与期間 250 で、これは 17 分の 1、2500 で 22 分の 5、25,000 で 70 分の 4、そのほかの 53 週間の投与のところでは全群でゼロで、79 週のところでは 2500 で 3 分の 2、途中死亡のところでも 250 の以上のところで少数出てきてまして、対照群にはゼロ。これはコメントが何もなし。

これはどこかに何か書いてあったんじゃないかな。多分、肉眼的な変化の話で病理のはやってあるんですかね。

吉田専門委員 これについては、コメントをいただいたらいいと思うのですが、その前の部分で、私が申し上げたところは、抄録の 192 ページからマウスの腫瘍、表 3 で始まるのですが、この脚注に腫瘍の良性、悪性の分類があるんですね。良性腫瘍、悪性腫瘍の分類は納得できるのですが、そのほか転移性腫瘍、浸潤性腫瘍、その他の腫瘍としております。組織球性肉腫はその他の腫瘍になっておりまして、本来なら悪性腫瘍に加えるべきなので、抄録のところでは悪性腫瘍は M 足す I 足す X だということを一言加えていただければわかるんですけども、そこがあいまいなものですからコメントいたしました。

鈴木座長 現実には、この組織球肉腫というのが、多臓器にわたって出現していると考えていいわけでしょう。

吉田専門委員 多臓器にも出ますし、子宮原発でも出るので、その辺りがあいまいになっているのではないかと思います。

鈴木座長 これは再整理をして、もうちょっと明解に結果を示せというふうにするんですか。

吉田専門委員 再整理というよりも、抄録に悪性腫瘍というのは何と何を加えたかというところを書いていただければいけないかと思うのですけれども、本来ならば再整理をした方がいいと思うんですけども、それは大変な作業になると思うので、ちょっと高木委員のコメントとは離れてしまうかもしれませんが。

鈴木座長 どうしよう、この子宮頸部の組織球肉腫という話と、その他のさまざまな臓器でできている組織球性肉腫というのと、その辺のところを併せて見ていった場合に、どうするかということにはなるかと思うんですが、トータルとして催腫瘍性と言いましょか、それはあると考えられるんですが、それともそうではないのですか。

吉田専門委員 そうではありません。催腫瘍性はありません。

鈴木座長 そうすると、どういうふうにするのが一番いいんでしょうね。

廣瀬専門委員 前にもこういうのがあったんですよ、組織球肉腫あるいは白血病が全臓器にわたって全部所見として書いてあるという。そういう場合に、たしか血液系の腫瘍として、それを独立させてくれということでコメントを出したという経験はありますね。

鈴木座長 多分、そういう形に整理すれば、もうちょっと話はわかりやすくなると思うんですね。マウスだし、白血病系、その辺の腫瘍であるということになれば、それで各群でほとんどそんなに発生に差がないという話が見えてくるので。

廣瀬専門委員 それで、いろんな臓器を見ても、やはり発生頻度にそれほど大きな差がないので、全体として見た場合にも恐らく差は出ないと思います。

鈴木座長 そうすると、恐らくNOAEL、あるいは催腫瘍性に関しては、結論は変わらないだろうけれども、余りにもわかりにくいので、その点再整理をしろという話にしますか。それがないとこの問題、どうなってしまうかちょっと悩ましいなとは思っているんですけども、今の議論で高木さんが言っていた話というのは解消できますか。

それとも、そうじゃなくて、子宮そのもののところで有意差が付いているところを、あくまでも問題にしますか。

廣瀬専門委員 それはほかのところでもありますね。組織球肉腫で有意差が出ているのが。

鈴木座長 組織球肉腫で、他の臓器についてあったかな、ざっと見たところは見にくい

な。子宮のところしかないみたいですね。

高木専門委員 副腎とか。

廣瀬専門委員 唾液腺とか。

鈴木座長 そうですね。そうすると、一番わかりやすいのは、正確に言うと血液系の腫瘍というふうにまとめていいんですかね。それを各群でどれだけいたかということをもとめると、それだけで済むのかな。恐らく結論としては、直観的に見ると群間差はないという話になるから、それが出てこないと NOAEL がつくれないとか、そういうものでもないね。

吉田専門委員 ではないと思いますけれども。

鈴木座長 事務局に依頼して、こういう形に直せというようなコメントで足りるんですか。それではだめですか。

廣瀬専門委員 私はそれで結構です。

吉田専門委員 私も結構です。

鈴木座長 多少、抄録のところの修正を事務局から依頼するという形で、マウスについては血液系の腫瘍ですね。それについて明確な整理をして、各群間で差がなかったことを追加して記載しろということによろしゅうございますか。

木下課長補佐 はい、修正いたします。

鈴木座長 慢性毒性に関連しては、この程度の議論でとりあえずよろしいでしょうか。一応、多少の議論はありましたけれども、いまのところ事務局から抄録を若干手直ししろというところでおさまっているようです。

それでは、生殖関係のお話をお願いします。

江馬専門委員 2世代繁殖試験ラットですが、これは 20,000 ppm で親動物の体重増加抑制、それから器官重量の変化等が出ております。

それから、児動物の方でも 20,000ppm で体重増加抑制、その他器官重量の変化が出ていまして、NOAEL が 2000 ppm という数字になっております。

F1 の世代で対照群を含む全群で腎盂拡張が認められておりますことから、次の追加試験が行われ、それが (2) の 2 世代繁殖試験になります。ここでも 20,000 ppm でいろいろな変化が出ていまして、児動物でも同様な変化がありまして、無毒性量が 2000 ppm と申請者は記述しておりますが、2000 ppm で体重の低下、あるいは摂餌量の低下等がぱらぱらと出ていまして、また雄の腎臓の潜血等が見られまして、これが検体の投与の影響としなかったことについて、ここにコメントを書きました。

長尾委員の方からもコメントが出ておりますので、御説明をお願いします。

長尾専門委員 私の方のコメントなんですけれども、追加試験をやったと、この追加試験の目的というのが、その前にやった試験、これを本試験と言えば、それで見られた腎臓の変化、その腎臓の変化が被験物質投与の影響かどうかを確認するというのが、一番の目的というふうになっています。それで、抄録の 215 ページを見ていただきたいんですけども、ここに表があるんですが、本文の下の方に腎臓の組織学的変化について再現性が認められなかったというふうに書いてあります。

ということで、この毒性試験でよくあるパターンなんですけど、本試験で影響があったと、追加試験で影響は見られなかったということで終わっているんですけど、この試験においてもやはり再現性が見られなかった理由、これはやはり評価には直接関係ないかもしれないんですけど、一言触れておいた方がいいんじゃないかというのが、私のコメントです。

鈴木座長 今、2つの話が出てきまして、江馬委員からは 2000 ppm で見られた幾つかの、例えば潜血の影響、その他等々を一過性の体重増加抑制もあるので、それらについて影響としなかったことについて、どう見るのかということ。

もう1つは、長尾委員から再現性を確かめる実験で、再現性が確認できなかったんですけども、それでは最初のときに見られた影響というのは、なぜ生じたのかコメントせよという話なんです。これはどうでしょうか。最初の方の江馬委員の話なんですけど、多分問題として残るとすれば、一過性の体重増加抑制をどう評価するかということかなと思うんですけど、というのは潜血反応の話というのが、これはどのぐらいの例数で見られたのかということから、あるいは有意差が問題なのかどうかということから見て、もう一度確かめてみたいと思っているんですけど、その辺どんな具合になりましたか。

江馬専門委員 潜血が雄で 2000 ppm で 20 例中 3 例、それから 20,000ppm で減っていますが、20 中 1 例という数値になっています。

鈴木座長 基本的には、これが影響なのか影響でないのかというところの問題を、どういう形にしましょうか。一般毒性では、腎臓に多少影響があるという話からすると、この用量反応が見られなくて少数例だけけれども、これを無視するわけにはいかないという意見になりますか。

江馬専門委員 長尾委員からもコメントが出ていますので、長尾委員のコメントに対する答えで結構です。長尾委員のコメントに含めてもらえれば。

鈴木座長 こっちに含めるんですか。ただ、普通の実験論理からすると、この話はどういうふうにするんですかね。1 回目の結果と 2 回目の結果が食い違ってしまっただけ

ども、それで再現性がないのでこれは影響ではないよという論理は、通常許されると思うんですが、更にそれに対して前のところで、何で影響というか、悪影響というか、健康に対する影響というか、そういうのが出てしまったんだろうねと。それまで何か言わないと許してあげないよというのがあるんでしょうか。ちょっとその辺がわからないんですけども、今、言ったようなことがないとまずいですか。

江馬専門委員 特に実験を要求しているわけでもないですし、ただのコメントですから、それは別に答え方によるので、それは聞いても構わないとは思いますが。

鈴木座長 ほかの毒性の委員方、もし御意見があれば、いろいろコメントされて構わないと思うんですけども。腎毒性という形で見ると、ないわけではないのですよ。

ただ、ここでつかまれているような 20 分の 3 とか、高濃度の方で 20 分の 1 というような、それも恐らく F1 の影響ですね。親の影響じゃないですね。

江馬専門委員 F1 です。

鈴木座長 ですから、児動物のところにそういう影響が出てきていて、全例ではなくて、しかも高濃度の方が発生例が少ないということからすると、因果関係を直接説明するのはなかなか単純ではないぞというところですね。難しいところは難しい。

それから、従来は江馬委員、一過性の体重増加抑制というのが、妊娠期とか、通常の飼育期間とか、更に保育期間とか、それぞれのフェーズで、多少影響が、全部の期間にではなくて、ごく短期間に影響が出てきた場合も、それらについては繁殖試験では薬物の影響として採用しているよというのは通例でしたね。

江馬専門委員 そうですね。一過性と言いましても、例えば雄で 4 週～6 週、それから 3 週、7 週～10 週、これが一過性と言えるのか。それから、雌で 0 週の体重が雌雄ともに有意差を持って落ちているということなので、ちょっと影響が出ているのかなという感じはします。

鈴木座長 非常に細かい統計分析をしてみないとわからないところがあるかもしれないなという印象はあるんですけどもね。

江馬専門委員 それは、コメントにも書きましたように、要するに程度がどのぐらいかということが問題になりますので、背景データ内であれば影響なしとしてもよろしいかと思えます。本試験で影響が出てないので、恐らく程度はそんなに大きくないのではないかなというような気はするのですけれども。

だから、背景データとの関係を踏まえてコメントして、それがどの程度の範囲であるかということコメントしていただければ結構かと思えます。

鈴木座長 悩ましい話でして、先ほどの長尾委員の腎盂関係の問題は、追加実験では差がなかった。ところが、体重に関して言うと、本試験では差がなかったんだけど、追加実験をやったら若干差が出てしまったという話のことです。それをどう見るかという話にはなるんですけども、多分、今、多少議論の中に出てきましたけれども、どの程度の影響なのかという話のところをコメントしてもらいたいというふうになるんだと思います。そんなに難しい話ではないような気はしますがね。

コメントを出した方がよいというふうにとりあえずしておくしかないというふうに感じております。先に進めてよろしゅうございますか。

長尾委員の話のところも、今の話の中でまとめて、再現性がなかったことについて一言触れてくださいというか、説明してくださいという話にはなると思います。

いわゆる催奇形性試験の方に移ってください。

江馬専門委員 ラットの催奇形性試験ですが、一番高いドーズ、1000 mg/kg で1例の自発運動の低下、体重増加抑制等が見られましたが、胎児では影響がなかったということで、NOAELが母動物で300 mg/kg、胎児で1000 mg/kg となっているということです。

長尾委員からコメントが出ておりますので、御説明をお願いします。

長尾専門委員 まず、最初の自発運動の低下は1例なんですけれども、他試験で、後でまた討論があるのかもしれませんが、自発運動の低下というのが見られているので、これは被験物質投与の影響だとは思いますが、予備試験の成績、結果では、この自発運動の低下が見られていなかったということ。それから、本試験は妊娠動物だということ、これまでの試験とはちょっと違うということで、これが本薬の投与の影響かというのを確認したかっただけです。

2つ目、これは抄録の228ページなんですけど、着床する前の胚の死亡率なんですけど、対照群9.2%で、一番高い1000mgが24%だと、アペンデックスを見ますと、それほどSDが大きくはないので、ちょっと統計解析の方法にこれだけが、私も余り統計のことはよくわからないんですが、ほかの繁殖試験のところでは多重比較になっているんですけど、この228ページの試験結果では、同じ検定方法ではないということで、この統計解析結果を少し確認してみたいという、それで最終的に本当に有意差がないのかどうか、これがもしあると、無毒性量が胎児に対しては変わってきますので、ちょっと確認したいということでコメントをいたしました。

鈴木座長 江馬委員、意見ございますか。

江馬専門委員 いえ、特にありません。

鈴木座長 えっと、最初の方の問題なんですけれども、1000 mg/kg/day という投与量というのは、恐らく毒性実験として限界用量になっているんだと思います。ですから、相当高用量の話での実験で、なおかつこの行動異常、自発運動低下というのは24分の1例であるということからすると、通常はこれは無視される現象だということをまず最初に1つ目は指摘しておきたいと思います。

2つ目の点について、これは多分事務局で統計分析をしてくれたと思うんですが、この数値自体は有意差があるようです。228 ページの試験結果のところ、着床前の死胚率、死亡率のところですけども、対照が9.2%に対して、1000 mg/kg で24%、これは母数がちょっと変わっておりまして、対照が22例、1000mg が20例というところで計算すると有意差があります。

今、長尾委員が言われた、NOAELが変わってくるんじゃないのという話なんです、この試験は催奇形性試験でして、投与期間が妊娠6日から15日の10日間となっておりますから、着床前の死亡のところは実はこの薬物投与の影響というのは比較的少ないという時期の問題でして、たまたま妊娠の成立のところがこのようならばつきになったというふうに考えるのは、普通ではないかと思います。これは私の方からの2つの意見なんです、その点について若干議論をしていただきたいと思います。

長尾専門委員 2つ目の私のコメントに対する鈴木委員の御指摘ですが、投与期間のことを考えますと、私さっき無毒性量が変わるんじゃないかというふうにコメントしましたが、それは撤回いたします。

鈴木座長 統計検定も一応事務局でしてくださったので、そうするとここの部分に関しては、その旨書いて、有意差があるという形の表現にすれば問題ないですね。

長尾専門委員 はい。

鈴木座長 問題ありますか。

江馬専門委員 ただ、強烈な着床阻害作用をしますようなものでは、7日に投与しても着床の跡が残らないんですよ。通常、着床痕で見ますね。例えば、トリブチルスズを7日に投与しても着床痕は見られないです。そういうこともあり得るので。

鈴木座長 どうでしょうかね。トリブチルスズのような障害と言いましょか、それと今回の話がちょっと違って、この着床前死亡率というのは何で出しているんですかね。

江馬専門委員 これは、黄体数引く着床数割る黄体数です。

鈴木座長 ですから、当然着床痕があれば、その分は着床したということなので、着床

前死亡数には入ってないということですね。

そうなると、ここの数がこれだけ出てきていて、妊娠胎児数がそれなりに平均として少ないところでも 11.8、12 に近い数が確保できているということからすると、TBT のような特殊な事例とはちょっと考えにくいなと思っていたんですが、それでも疑いますか。

江馬専門委員 疑ってかかるのが基本だと思うんですが、やはり程度がどのくらいかということだと思います。対照群で 9.2 % で、1000mg/kg で 24%、24% がどのくらいの意味を持つ数字かということになるので、具体的に一番簡単なのは背景データと比べるとということだと思います。

鈴木座長 それでは、もう一度その点について死亡の話が、背景データの範囲内なのかどうか確認をしたいと。理由としては、理由がちょっと難しいですね。NOAEL の設定のために必要だということになるんですか。今の話だと。

江馬専門委員 多分、全体の一番低い NOAEL かどうかということにはならないですね。

鈴木座長 この実験として、NOAEL として取る取らないの話につながるかどうか、私はよく議論が見えなかったんです。ちょっと私自身はその辺のところのためらっているんです。

決着が付かなければ、とりあえず今の程度の問題であるというところで、コメントを出してもよいのかなというふうには思いますけれども。

最初の方の話はどうしますか、1 例だけしか自発運動の低下は見られてないし、投与の限界量のように見えるんだけれども、それでもこの自発運動低下の話の問題にするのか。それから、予備試験のところで見られてなければどうなるの。見られていたらこれがどうなるのということにはなると思うんだけれども。

江馬専門委員 自発運動につきましては、先ほどから話題になっていますし、その次のウサギの自発運動の低下というのが、どのくらいの指標になるか、観察法が正しいのかはわかりませんが出ています。

それから、その他の毒性のところ、マウスで 850 mg/kg 以上で自発運動の低下が見られるというデータも出ておりますし。

鈴木座長 マウスの薬理試験ですか。

江馬専門委員 その他の毒性試験です。1、生体機能への影響に関する試験ということがありますので、それは一括してコメントすればいいのかと思いますが。

鈴木座長 一応その後でもう少し議論をしないといけないと思いますが、とりあえず神経系の話だからということで、それはちょっと先送りにしましょう。そうしますと、

一応ラットのところの話も、その程度の問題であるということで、今のところコメントをという話になっているようです。

ウサギの話について、それでは御説明ください。

江馬専門委員 ウサギは最高用量が 300 mg/kg で、自発運動、その他、摂餌量の低下、振戦等が出ております。胎児では影響がなかったということで、母動物の NOAEL が 50 mg/kg、胎児が 300 mg/kg という数字になっております。

以上です。

鈴木座長 催奇形性はないわけですね。

江馬専門委員 はい。高木委員からコメントが出ていますが、ここをどうしましょう。後でまたやりますか、それとも多少ほかのところと違うという意味で説明を受けますか。

高木専門委員 後で。

鈴木座長 後でいいですか。ウサギでも見られているよということなんだけれども、どうなるのかな。催奇形性のウサギのところの用量が 300 mg/kg、最高用量のところ、これはとりあえず連続投与なんですね。マウスの 2000 mg/kg、これは急性毒性の、先ほど江馬委員の方からその他の試験、生体機能に及ぶ試験で振戦もしくは行動抑制ということで、800 以上、あるいは 2000mg というのが出ているんですが、これらはいずれも単回投与ですから、この数値だけの比較をもって、ここに書かれているような種差がある。感受性の相違があるというような話は、ちょっと難しいかもしれないというふうには思っています。勿論、後でまとめて神経系というところで議論すればよいことだと思いますけれども、今、先に言ってしまったので、もし何かその点について問題があれば、先に言っても構いません。なければ、後で一緒にたにしてやります。

いいですか。

高木専門委員 はい。

鈴木座長 そうすると、遺伝毒性のところですけども、お待たせしました。

林専門委員 遺伝毒性のところですけども、この剤自身が適用拡大ということで、もう既に 1 度評価されているということもあります。それで、遺伝毒性のところにつきましては、評価を覆すような新しいデータの提出はなかったということで、これまでどおりの評価を踏襲することになると思います。

全体を簡単にながめますと、原体につきましては、DNA の修復試験、復帰突然変異試験、培養細胞を用いた染色体異常試験、およびマウスを用いた小核試験が実施されておりました、すべて陰性の結果です。

代謝物につきましても、植物土壌の代謝物を中心に、かなり広範囲に試験が行われておりまして、表 8 に書かれているような結果で、ほとんどのものが陰性でした。

あと混在物なんですけれども、混在物についても幾つかの物について試験が行われていまして、これについても先ほどもちょっとお話が出ましたように、ジクロロメタン等では一部陽性の結果も出ておりますが、量的なことも考えるとそれもそれほど問題になるものではないだろうということと、そのほかのものに関しては陰性の結果になっていました。

1つ混在物の④の FPZ でチャイニーズハムスターの培養細胞を使った染色体異常試験で、一部陽性の結果で認められているんですけれども、これにつきましては、最大用量まで行われた *in vivo* の小核試験で陰性であったということで、生体への影響はほとんどないだろうというふうに考えることができます。

太田委員のコメントに従って事務局の方でも修正していただいたんですけれども、更に少し修正等もありますので、それは後ほど直接事務局の方に申し上げたいと思います。

従いまして、このものについての遺伝毒性については特に問題となるような所見はございません。

鈴木座長 どうもありがとうございました。後ほど事務局の方は、林委員の指摘で修正していただきたいと思います。

そうすると、もう 1つ残っておりますのが、その他の毒性試験で、特に生体機能への影響に関する実験というのが、これはかなり新しい部分がたくさん付け加わっているのです。これは、どなたに説明していただくようにすればよいのでしょうか。高木委員ですか。

高木専門委員 それでは、最初は ICR マウスを用いて一般状態に対する影響を調べております。投与量はそこにありますように、550 ~ 2600 mg/kg で強制経口投与しております。2600 では、雌雄とも 4 例中 3 例が死亡しております。2000 mg/kg 以上投与群で、振戦、痙攣、皮膚蒼白、腹這い姿勢、外刺激に対する反応低下、発生及び眼瞼下垂。1300 mg/kg 以上投与群で、立毛、体温低下。850 mg/kg 以上投与群で、自発運動低下及び群居性低下が認められております。

鈴木座長 とりあえず、どうしましょうか。ある程度、最終的にはここの部分は神経毒性の問題と関連した形で、何が問題なんだというところをうまくかいつまんで話していただくとわかりやすいかなと思うんですが、とりあえず 1つひとつやるしかないですね。続けていただいて構わないと思います。

高木専門委員 次は ICR マウスを用いて自発運動量に対する作用を調べております。検体を 850 ~ 2000 mg/kg 体重で強制経口投与して、2600 mg/kg 群では 4 例中 3 例、それ

から 2000 mg/kg 投与群で自発運動低下が同様に認められております。

続いて、中枢神経系に対する影響を見るために、ICR マウスを用いて Hexobarbital の睡眠増強作用に対する影響が調べられております。検体は、850 ~ 2000 mg/kg 体重を強制経口投与しております。マウスの睡眠増強作用に対しては、何ら作用は認められないということが報告されております。

同じく中枢神経系に対する影響を調べるために、ICR マウスに、これは最大電撃痙攣試験というものが行われておりまして、検体を 850 ~ 2000 mg/kg 経口投与いたしましたところ、2000 mg で死亡例がやや増加したものの有意差は認められておりません。

強直性伸展痙攣発現率、及び持続時間については、有意差は見られなかったということが報告されております。

次に鎮痛作用について、ICR マウスを用いて調べられておりまして、検体は 550 ~ 2000 mg/kg で経口投与されておりまして、酢酸水溶液を腹腔内投与して 20 分間のライジング回数を測定しております。そして、850 mg/kg 以上投与群について回数が減少しております。このことから鎮痛作用があるということでありませぬ。

次に体温に対する影響が、SD ラットを用いて調べられておりまして、550 ~ 2000 mg/kg の検体を強制経口投与したところ、850 mg/kg 以上で体温の低下が認められております。続いて、ウサギの脳波に対する影響を見ております。10 mg/kg の gallamine triethiodide というもので麻酔をしまして、検体を 10 ~ 100 mg/kg 静注いたしまして、脳波、血圧、及び心拍数を測定しておりまして、脳波に対する影響は認められないということです。

ここで 1 つコメントは、データとしては脳波に対する影響は認められなかったということですが、血圧と心拍数を測定しているのですから、その結果も示していただきたいと思っております。

8 行目、脳波、血圧、心拍数を測定したというところで、結果は脳波に対する影響は認められなかったということ。

鈴木座長 これは、今、調べれば何か出てくるんじゃないですか。

高木専門委員 いや、原本を見たんですけれども、血圧と心拍数のデータがないので、そこを指摘していただきたいと思っております。

鈴木座長 ここのところは、目的として血圧、心拍数の測定もやったと書いてありますね。

高木専門委員 測定項目として測定したと書いてあります。でも、データがありません。

鈴木座長 続けてください。

高木専門委員 続いて、ICR マウスの懸垂時間に対する作用を調べて、検体は 850 ~ 2000 mg/kg で強制経口投与した結果、マウスの懸垂時間に対しては影響がなかったということが報告されております。

続いて、ウサギを用いて、腓骨神経・前脛骨筋収縮に対する影響を調べております。検体を 10 ~ 100 mg/kg で静注して、電気刺激後に前脛骨筋収縮に及ぼす影響を測定しております。ウサギの腓骨神経・前脛骨筋収縮に対しては影響が認められないということです。

それから、SD ラットに対して瞳孔径に対する作用を調べております。850 ~ 2000 mg/kg の検体を投与したところ、1300 mg/kg 以上投与群で縮瞳が認められております。

SD ラットに摘出輸精管収縮に対する影響を調べております。検体は、 10^{-6} から、 10^{-3} g/ml に、蒸留水に懸濁したものを適用して、交感神経を電気刺激した場合の収縮に及ぼす影響を調べたところ、 10^{-4} g/ml の濃度で収縮の増大傾向が観察されて、 10^{-3} g/ml で有意な収縮増大が認められております。

イヌのビーグル犬の呼吸・循環器系に対する作用に関しましては、検体を 10 ~ 100mg/kg で静注して、呼吸数、血圧、血流量、心拍数、心電図を調べたところ、30 mg/kg 以上で増加傾向、100 mg/kg 以上で脈圧の上昇傾向が観察されております。

ICR を用いた炭末輸送能に対する影響、これは消化器系に対する影響を見るために、マウス炭末輸送能試験というのが行われておりまして、その結果、検体 850 ~ 2000 mg/kg の投与では、特に何ら影響が認められていないということです。

それから、モルモットの摘出回腸運動に対する作用が調べられております。検体 10^{-6} の 10^{-6} M、 10^{-3} g/ml で懸濁したものを利用して、 10^{-6} M 二塩化アセチルコリン、 10^{-6} M 二塩化ヒスタミン、 10^{-3} M 塩化バリウムを添加して、収縮反応への影響を見たところ、アセチルコリンとバリウム収縮に対して影響はなかったんですけども、ヒスタミン収縮に対しては、 10^{-3} g/ml 以上で収縮の抑制作用が報告されております。

それから、SD ラットを用いて腎機能に対する作用が調べられております。雄では 360 ~ 2000 mg/kg、雌では 360 ~ 1300 mg/kg 体重が経口投与されておりまして、1300 mg/kg 以上の雌雄で尿電解質濃度上昇傾向、850 mg/kg 以上の雄で尿量増加。360 mg/kg 以上の投与群の雌で pH の上昇が観測されております。

それから、ウサギの血液系に対する作用が調べておりまして、検体 10 ~ 100mg/kg を静注して、ウサギの血液凝固時間を調べたところ変化はなかったということです。

最後に、受容体結合試験というのが行われておりまして、そこに書いてある中枢性及び

抹消性の H1、H2、H3 受容体、中枢性及び筋肉性 N 受容体、 α 1、 α 2、 β 1、 β 2 受容体、GABA 受容体、imidazoline 受容体、M1、M2、M3 受容体、opioid 受容体、5-HT 受容体に対する受容体試験が行われておりまして、末梢性の H1 受容体、中枢性及び筋肉性 N 受容体にして、それぞれ 15、27、16%の結合抑制を示し、H2、ヒスタミン 2 受容体との結合に対しては、50%以上増強したという報告がされております。

これについて一言コメントがありまして、詳細について原本に記されていないので、それぞれの受容体の動物種とか、それから実験の条件の詳細等についてちゃんと記してほしいと思います。

鈴木座長 ありがとうございます。全体として、比較的高濃度のところで、例えば死んでしまうか否か、行動の問題がどうかといったようなところから、ポジティブであったものだけ挙げていきますと、酢酸誘発の苦悶の問題のところの軽減といったようなところがポジティブだった。それから、体温低下がラットで認められた。

脳波に関しては影響ないですね。

そのほかのところに出てくるのだと、縮瞳に関する問題とか、輸精管の話のところがある。それから、血圧についてイヌで増強作用というか上昇作用が観察されたというところ。ヒスタミン収縮について、ハートレイ系モルモット、摘出回腸でポジティブの影響が出ていること。

尿の話についても、若干ラットで影響が出ていること。

血液凝固は問題ないけれども、幾つかの自律神経系の受容体に対して影響があって、特にこれはヒスタミンとニコチンの受容体に対して結合の抑制があることというような話が出てきていますね。

それで、例えば、36 ページの 16 行目、17 行目辺りを、イヌの心臓、血管を検体として、やや増強するような形で出てくるんだけど、これがアセチルコリンリセプターの、つまりニコチンのというのを想定してということになるんでしょうけれども、抑制によってこうした脈圧の上昇といったようなものが上がると考えていいのかといったようなこと。それから、一応ヒスタミン収縮に対して抑制があるというモルモットの実験、*vitro* なんですけど、それと受容体に関する問題もやはりヒスタミンに関する問題があって、必ずしもニコチン様のアセチルコリン受容体についての作用とばかりはどうも限らぬぞと、生体の影響というのはそこら辺のところにはややこしいことがあるよというのが、ここに出てきていた話のことからすると、作用機序との関連では考えられることなのかなとは思ってはおります。

今、言ったようなこと以外にも、まだいろいろ問題があるかもしれません。薬理の方の問題として、もし毒性との関係等で指摘できるところがありましたら、小澤委員と出川委員、その辺のところをコメントいただきたいんですが。

小澤専門委員 これは、例えばハートレイ系モルモットの摘出回腸のところ、これはヒスタミン収縮に対する作用があると。ただし、アセチルコリンはないと、ここがちょっと引っかかるんですね。

これは、事実は事実なんで、しょうがないと言えばしょうがないんですけども、この実験系から薬理作用に関して、本薬の影響の考察が薬理的にできるかというようなコメントを出すということが、1つ考えられるかなと思ったんですけども。

鈴木座長 薬理的な考察ですね。最後の実験のところ、先ほど高木委員の方から細かい実験条件をとというコメントがあったんですが、この M1、M2、M3 受容体、これは何の受容体なんですかね。

ムスカリンだとアセチルコリンの話になるんですけども、多分、アセチルコリンのリセプターということになると、ムスカリン様の話とニコチン様の話と、膜貫通型のリセプターが何種類があるかと思うんですけども、そちらの方については全然やってないんですね。膜貫通型の話はね。多分、それ以外に神経と筋とで若干違うリセプターがあるとは承知はしているんですけども、恐らくこの話をいろいろ突っ込んでいくと、相当矛盾するような話がたくさん出てくるのではないかと感じるのと、毒性実験として有害作用が一応行動の問題も含めてある程度調べられていて、それが非常に高用量で見られることであって、なおかつ閾値みたいなものもあるというふうに考えられるのか否か、その辺のところ担保されているのか、いないかによって、大分要求すべきこととか、そういったものが変わってくるんじゃないかと、個人的には考えているんですけども、どこまで何を言えばのかがよくわかりません。

その意味で、この実験で薬理的な説明というのがつくのかということは、メーカーの方に説明していただいた方がわかりがいいかなとは思っているんですけども。

出川委員、どうぞ。

出川専門委員 小澤委員も、今、鈴木座長も言われたように、*vitro* 系の実験で、例えばリセプターに対する作用とか何か、そのほか摘出した臓器の収縮等々の反応ですけども、すべて用いている量が非常に濃いんですね。10のマイナス4乗とか、100 μ M、これは神経系で色々影響が出たので、言い換えるとメカニズムを追いかけるために無理やりやっているようにも見えるんですね。生体の濃度はどれぐらいになるかわかりません

けれども、そういうリセプターを介する影響だったら、もう全然オーダーが低いレベルで作用が出てもおかしくないと思うので。

鈴木座長 それはまさしくそうだと思いますね。

出川専門委員 この *vitro* 実験 でやられた濃度の設定とか、ここまでやらないと結果が出なかったということなんだと思うんですけども、何かここで得られた神経系の影響の機序を明らかにするためにやっとなら、結果的には非常に高濃度じゃないとそういうことが起きない可能性が高いというデータじゃないかと思ったんですけども。

鈴木座長 恐らくその可能性が非常に高いんだと思うんです。どうぞ。

小澤専門委員 今の出川委員の御指摘とも非常に関連するんですけども、実際にいろいろな *vivo* の試験系で出てきた行動毒性の用量と、それから代謝試験などで血中濃度は実際に取っているわけです。その血中濃度がどの程度乖離があるのか、あるいは同等なのか、それとこの *in vitro* の試験系の 100 μ M というのが、どの程度乖離しているのか、あるいはコンパラブルなのか、そういうような趣旨のコメントを出したらいいのではないかなと思うんですけども。

鈴木座長 なるほど、非常に具体的で、見られている毒作用の話と、それから代謝との関係、もしくはこのリセプターを介する話のところの濃度的な問題のところ、その細かな話、意味合いを問うという形になるんですかね。

木下さん、どうぞ。

木下課長補佐 一般論ですけども、農薬の生体機能への影響に関する試験は、どちらかという主には使用者の安全の点を考えているものですから、こういう濃度になるというのが一般的ではないかと思えます。

今回、これは後から下線が入っていますのは、神経毒性試験の方で薬理試験と比較して考察、コメントいただいたものですから、後から付け加えたものです。

鈴木座長 事情は確かにそういうことで、ですからいつにかかって、この問題が使用者のリスクだけではなく、それを食べる残留物が問題だということの問題になるためには、用量の問題がかかってくるわけですけども、ですから非常に高濃度の問題であって、残留上の問題はほとんど懸念がないということであれば懸念は消えるわけなんですけれども、そこに至る過程のところだと思います。

毒性の方のところ、至るところというか、幾つかの話で急性毒性、急性神経毒性の話、あるいは発生毒性に関わるまで、どちらかと言えば死の直前ぐらいの用量のところ、自発運動低下ということが毒性試験の中では多いのですけれども、そういうものはとらえ

られてきているということが、どの程度問題になってくるのかということなんですけれども、それについてまた今回出てきているような話がどう関係するのか、ちょっとその辺で毒性の方の方からもう一度意見を聞いてみたいと思うんですが、いかがでしょうか。

どうぞ。

高木専門委員 確かにラット/マウスで認められている自発運動の低下は、高用量域で認められているので、それだけ見れば必ずしも神経毒性症状であるということとは言えないと思うんですが、ここの薬理試験のところの結果で総合判断として申請者の方は明らかに、中枢神経系の抑制作用と、それから自律神経系の興奮作用があるというふうに判断しているので、こっちの毒性試験の方で自発運動試験、それが毒性的に重要でないかは別として、神経毒性とは取らないというふうに判断するのはコンフリクトな結論であって、問題ではないかと思います。それが1つです。

それから、後で出てくるかもしれませんが、ウサギの方では、300 mg/kgのところでは振戦が出ておまして、これに関してはその上の用量の予備試験で1000 mg/kg投与しておまして、それでも特に死亡は認められていないということで、恐らくLD50はもっと高い用量だと思うんです。それにも関わらず、300で出るということは、LD50よりかなり、10分の1とか、低いドーズでも神経毒性が出てくるということは、必ずしも死亡とリンクしなくても神経症状が動物種によっては出得るとして、毒性的意義は大きいものではないかと考えております。

鈴木座長 今、そういった2つの論点が出されたんですが、1つは申請者の側が薬理試験の結果から、神経的な影響があるというふうに言っているよという話のことがあって、これも勿論いろんな用量との関係だと思っているんですが、毒性で見られた影響が仮に神経系の影響だとして、それなりの高用量での機序を示すとして悪くはないだろうというふうには思っています。

2つ目のウサギの点については、先ほどちょっと私も触れたのですが、この300 mg/kgという用量で投与して、その投与直後から神経症状といいますが、それがあという記載になっているんですか。

これは複数回の投与なので、その意味では単回の問題と比べて感受性がという話は難しいと思っておまして、死の直前という話が適切かどうかはわからないにしても、最小限感受性が違うというのは、余り短絡しない方がいいかなと思っておりますけれども、どんなものでしょう。

高木専門委員 連続投与で出たとは記載してなくて、6~18日まで投与しているんです

けれども、7~9日を過ぎるころからは神経症状を含む症状は軽減、または消失したと記載されております。

もう1つ、ウサギが感受性が高いのではないかという根拠は、ラット/マウスで連続投与しても、ウサギで見られたような神経症状とかが出てこないということを1つ根拠として挙げたいと思います。

鈴木座長 さて、どういうふうにしましょうか。種差と言いますか、そういったような問題もあるので、余り単純な決め付けはできないだろうという意見のようですね。今、議論の中でももう1つ抜けている問題があるとすれば、この剤の殺虫効果のところ、イヌのニコチン濃度の中でまだ確定できないような作用機序があるかもしれないというところがあって、それとの関係も少し論じないといけないと思います。少なくともニコチンのリセプター以外に、ヒスタミンのリセプターと言いましょうか、その辺のところとの相互作用が相当あるということからすると、この辺り種差の問題も含めて生体影響というのはある程度とらえておかなければいけないだろうと。そうなった場合に、ではどこで、どういうふうに結論を出すのかということにはなるんですけどもね。

神経毒性があるとして考えた場合に、さまざまな毒性試験で見られている問題の神経毒性的な影響を、どのように扱っていけばよいのかということになると思います。

高木専門委員 私の意見としては、ウサギが一番センシティブだと予想されるので、ウサギを使って単回なり、7日間なり、短期でいいと思うんですけども、それで神経毒性をきっちり測れば結論が付くのではないかと考えているんですけども。

鈴木座長 多分、それは無理ですよ。ウサギで神経毒性と簡単に言われるけれども、何やれば保証されますかというのは、多分、余りないんじゃないですか。何かあればいいんですけども。

高木専門委員 例えば、振戦とか。

鈴木座長 どうぞ。

江馬専門委員 発生毒性で300mg/kgで、私も鈴木委員がおっしゃったように、このデータが神経毒性に関してどの程度信頼性があるのかというのがわからないんですが、数値としては300mg/kgで見られたが、250mg/kgでは見られてないんですね。それはこのデータで一応示されているので、追加試験をやってもらう場合に、何をどうやってやるかというのを示さないといけないんですけども、それが示されるかどうか、それほどいいデータを期待できないとは思いますが。

高木専門委員 1つは、ウサギの脳波の試験のところ、血圧、心拍数とかをはかって

いるはずなので、まずそれを出していただきたいと思います。

鈴木座長 これはあるんでしょうね。恐らくそう書いているんだから、それはデータを見ればある程度わかるかもしれない。

それから、イヌのところでは今の話は循環系に対しての実験をしている。ビーグル犬で呼吸循環系に対する実験をしているので、それも大体用量としては、0、10、30、100 というような用量でやっていますから、ウサギとほとんど同じ形になっていて、この場合 30 mg/kg 以上で自立神経系の方の興奮作用が見えてくる。特に現象としてはアドレナージックなんだけれども、コリナージックのところの抑制がもしれないというのは見えてはいるんですね。ですから、ウサギのデータが出てくれば、それによって感受性なり何なりをある程度比較することはできるかもしれないと。ということは、別に新たにやらなくても、まだここでデータがあるのはあるねということになりますね。

私が無理かもしれないと直観的に思っているのは、どうもこの作用機序自体のところは、どのリセプターが絡んでいるのかというのがはっきりしないんですよ。最初のところ書いてあると思うんですけども、ネオニコチノイドとしてニコチン様リセプターの話が最初に書いてあるんです。ところが、影響はあるんです。電気生理学的にはかると、確かにエンドポイントとしてニコチン様リセプターのところ効いているという証拠はあるんだそうです。ところが、結合を図ってみると、ニコチン様リセプターとは必ずしもくっ付かないということがあって、そうすると作用機序が何なのとわかってないんですね。それはコンチに対してもそうでしょう。でも効くことは効くんです、死んでいくところでね。

生体全体として、哺乳とかそちらの方で、ではどうなのという話になってくるんだけれども、本当は全部見えてないし、あとアセチルコリンのリセプターも、ちょっと議論の中で紹介したんですけども、何種類もリセプターがあって、特にその中で神経系とか心臓なんかのところにあるようなアセチルコリンのリセプターとか、アドレナリンのリセプターに一部似ている構造を持った、末端貫通型のリセプターに関しては実験やれてないんですね。

そうすると、ものすごく幅が広がって行ってしまって、わけわからなくなってしまう。だから、ある意味でブラック・ボックスとして毒性試験やっておいて、どこで安全性の担保するかというと、とりあえず閾値があるのかないのかということで見えていくしか、今の時点ではないように思うんです。ガイドラインとしてもうそこまで規定したものはないと思うんです。

それから、現実に既に許可されてしまっているわけで。適用拡大があるので、こういう

話になって、もう1度見直しているという点では意味があることだと思っているんですけども、その辺のほどほどというところがなかなか難しい、今の現状での科学の水準でどこまで求めるかということが非常に難しいところだと思っているんですけども。

どうぞ。

林専門委員 私もこの部分については専門家ではないので、一般論になるんですけども、今も座長おっしゃったように、これはもう既に許可されているものについての適用拡大ということで、一番問題となるのは適用を拡大した場合に、実際に我々の暴露量が増えて、そのことによってこれまで見られなかったような新たな毒性が発現するのかなどの評価が我々には求められているんだと思うんです。

従いまして、その辺のところに関しては、ここの場所というのはリスクアセスメントが最終的な目的で、ハザードアイデンティフィケーションは必要なんですけど、余りそれに走り過ぎない方がいいんじゃないかというのが、私の考えです。

鈴木座長 原則としては、林委員の言われるとおりで、ですから、ここの委員会で最終的にどこまでどうするかということを決めなければいけないと思っているんですけども、特に今、言われたような原則上の問題として、意見があったり指導的な発言がある方、是非発言していただきたいんですけども、廣瀬委員、何か御意見ないですか。やはり今、林委員が言われたように、今回の評価では、特に前に ADI がもう設定されていますね。だから、これを覆すような新たなデータが何かあるとか、そういうところを主に検討していくべきだろうと思います。

この神経の変化については、以前の評価のときには、さほど問題にはならなかったんですけども、今回見ているとさほど ADI に影響があるというようなことでもないのに、また新たな実験を課するとか、それは非常に難しいんじゃないかと思います。

特に ADI の設定根拠が崩れてしまうほどの大きな、かつ新たな実験データが出されているとは私も考えないんですけども、その辺のところでは違うという問題、あるいはもしかしたら、これはやはり危惧があるからしっかりきちんとやらなければいけないというところで、特にコメントのある方、高木さんですかね。ちょっと議論の糸口を。

高木専門委員 私としては、委員方がおっしゃったことはわかるんですけども、より慎重にと思って、再試験を考えたわけなんですけども、先ほども申しましたように脳波のところ、ウサギで血圧とか心拍数を測定しているようなので、まずはそれを出していただければいいと思います。

鈴木座長 さて、どこまでの話にするかということなんですけども、繁殖試験の方で

2つほどコメントを出そうかという話になっているのと、今の作用機序のところとの関係で、どこまでどういうふうにするかは別として、何か考えておかなければいけないという話にはなっているんですが、どういうふうにしましょうか。

トータルで今日の議論を通じて、先ほど林委員が言われた点を考えた場合、各試験のNOAEL、もしくはADIが変わってしまうようなデータというのがあるのかという点について、ちょっと考えてみたいと思うんですが、その点についてどうでしょうか。毒性の方々が特に問題になると思うんですけれども、あるいは生殖の方の話と同じだと思うんですが、毒性全般として考えたときに、NOAEL、もしくはADIが変わってしまうのではないかというような具体的なデータがあるか。

長尾専門委員 先ほど江馬委員がおっしゃった、着床痕、これが消失してしまうという可能性があるのであれば、統計解析の結果をもう一度確認してということで、胎児への影響が変わってくるのではないかという気はするんですけれどもね。

鈴木座長 先ほど申し上げましたが、統計解析上は着床数については有意差はございません。ですから、その解釈の問題のところの問題でして、本当にTBTのような着床阻害ということと、例えば本来の着床時期を越えて投与されたときに、痕跡の残らないような形で起こってしまうというようなことがあり得るのか、この剤についてというところで、もしそうではない一般的な剤と同じであろうということであれば問題は消えるし、やはりそれは心配だからちゃんとやらなければいけないということになれば、コメントとして残るんだと思います。

江馬専門委員 そのラットの着床前の胚死亡率24%というのは1000 mg/kgで、それが影響ありとしたとしても、NOAELが100mg/kgになりますね。だから、今、出ているNOAELの22mg/kgよりも高くなるので、全体のNOAELには影響しないと思います。

ところが、繁殖試験の追加試験で、親動物の体重低下、申請者は一過性ということで影響はなかったとしているんですが、それがもし影響ありとすれば、これがLOAELとなりまして、NOAELが200 ppmですね。200 ppmというのは、本試験の200 ppmで換算値を出すと、今、出ているNOAELよりも若干低い値ぐらいには、四捨五入するとわかりませんが、それぐらいにはなるのかなというふうに思います。

もう1つは、高用量で神経毒性があると、症状から見て恐らくそうなんでしょうけれども、それに新たな安全係数を用いる必要がないか、高用量であれば用いる必要がないのか、神経毒性であればすべて用いるのかということが関わってくると思います。

鈴木座長 2つ問題が出されました。一番最初のはクリアーできたとして、2つ目の繁

殖試験のところでは体重増加抑制の話が本試験の方との関連でということなのですが、これは先ほどもちょっと申し上げたかと思うんですが、長尾委員の方から言われた本試験では影響が出たけれども、2回目にやったら影響が出なかった、再現性がなかったという腎毒性の話とちょうど逆の話になるわけで、2回目にやった2000、20,000の実験では体重増加抑制が出ただけけれども、本試験の方では2000でも体重増加抑制は出ておりませんという話になって、どちらを取るんですか、あるいは再現性があるんですかという話になるんだと思います。

その場合、先ほどの腎臓の話のところでは、再現性がないという表現が許されるとすると、前後本試験と追加試験というところで順番は変わるのですけれども、同じ論法が成り立つのかなというふうには思います。その点は、江馬委員、どういうふうに。

江馬専門委員 把握できなかったんですけれども。

鈴木座長 もう一遍言いますか。体重増加抑制の話が追加試験のところでは2000で出ていますね。という話になって、一過性だけれども。

本試験の場合に、前にやった試験ですと出てないんですね。そうすると、再現性がなかったのではないかという話になると、ここの2回目の試験のところをあえてポジティブに取るという理由もないよというふうには思うんですけれども。

江馬専門委員 私、先ほどから申し上げているんですが、程度の問題だと思います。だから、それは再現性があるか、ないか、いずれにしても決定的な理由はなかりょうと思います。決定的かどうかわかりませんが、バックグラウンドデータと比べてどうかという、値がどのくらい開いているか。起こり得る値かどうかということだと思います。

鈴木座長 もう1度、とりあえずそこはデータを見た上で程度の問題について判断しようということですか。その上で、もし仮に、先ほどの議論だと本試験の200 ppmのところでは計算をすると、22 mg/kg というADIが若干が下がるかもしれないということになるんですか。

江馬専門委員 換算値の正しい値を見てないのでわからないのですが、20,000 ppmで164ですね。そうすると、単純に10分の1とすれば、16.4という数字になってきますので、これは正しく計算した換算値を見ないと、正確にはわかりません。

鈴木座長 その近辺になるだろうと、22よりは低くなるかもしれないけれどもということですかね。実際は検体摂取量は200のところでは、Pで16.2というのが一番低いですね。雄です。これは214ページのところに表がございます。F1だと21.4、21.9といったような値になります。ですから、若干低めになります。

3つ目の話がややこしくて、神経毒性もしありやとすると、セーフティーファクターを考えなければならないというんだけど、これは今、決まりありますか。よくわからないんだけど。

江馬専門委員 決まりはちょっと調べてみないとわからないですか。この事例がどうだったかということ。

鈴木座長 それこそ、あと江馬委員、先ほど言われているような、程度の問題のところと言いますか、そのところになるわけで。

江馬専門委員 程度の問題もありますし、用量の問題もあります。

鈴木座長 恐らく通常の一般的な毒性試験で言われているような、閾値が明瞭にあるというような話になれば、話はまたセーフティーファクター100でほとんど問題ないというような議論にもなるんだと思うんですけども、この話は予測し難い話になりますかね。データを見てみないと何やらわからないという論議が一部出てきております。そのほかの一般毒性関係の方々で、今の議論をお聞きになった上で、どういうふうな形の対応が我々は許されるだろうかということで、意見があれば。

吉田専門委員 もう1度確認したいんですが、一般毒性試験でラットの急性、及び亜急性神経毒性で見られた変化を、神経毒性と考えるのか、考えないのかということを確認しておいた方がいいと思うんですが、ですから高木委員がおっしゃるように、ウサギがもし一番感受性が高いとすれば、ウサギで見られた変化はもしかしたら神経毒性の可能性はあるけれども、ラットで見られた変化はそうではないとすれば、ウサギにないのかどうかをある程度考えておく必要があると思います。

と言いますのは、亜急性神経毒性でもしこれが神経毒性だとしますと、これが5000 ppmの自発運動が神経毒性ということになってきますので、私は余りこの神経毒性というのにはとらえられなかったのですけれども。

鈴木座長 言わば、非特異的な形で見られる行動の抑制が、高濃度ではよく見られるということで、なおかついろいろ一般薬理試験みたいなことをやってみると、高濃度ではやはり一部神経伝達物質のリセプターを介する反応が見られていて、高濃度での影響がそうした神経毒性的なものであることは否めないという証明になっているんだろうと思います。だけど、現実に毒性試験の中で出てきた、さまざまな行動上の所見、あるいは生殖試験の中で出てきたような、20分の1とか、あるいは20分の3というような、全例ではないところに見られる影響、これらも平たく全部神経毒性としてくくっていいものかどうか。あるいは、用量反応の中で、域用量があるような流れとしてとらえる方がいいのかどうかと

いうことは、結構難しい問題なんだろうと思っています。

とりあえず、ここはもうこれ以上議論しても恐らく何かいい知恵が浮かぶとも思えないので、一応、今のような議論を踏まえてメーカーの側に、この剤の神経毒性的な側面をどのように考えるのかということで、先ほど小澤委員が全体をまとめてくださったように思うんですけども、用量の問題とか、代謝の問題とか、in vitro のさまざまな試験とか、これらがどういうふうにこの現象を説明するのかといったことについて、意見を求めましょうと。その中で、個別に出てきていた、例えば急性毒性のところとか、亜急性の神経毒性の問題とか、そのほかに発生毒性のところで見られているような問題について、これは個別に神経毒性なのか否かといったことについてもきちんと解説してくださいという話にしたいと思います。

心は、恐らくそれをやった場合に、ひょっとしたら、江馬委員の方から出されているんですが、繁殖試験のところでも多少 NOAEL、あるいは ADI が変わる可能性があるけれどもという程度のところで済むんじゃないか。大きな問題は出てこないのではないかと、全く 1 桁も 2 桁も変わってしまうようなことはあり得ないだろうからということで、そういう形のコメントを出そうかと思うんですが、いかがなものでしょうか。何か付け加えたらいいことがあったりいろいろあればしたいと思います。多少、事務局の方でまとめていただいて、委員の皆様にもメール等で意見を伺って、最終的にはコメントしたいと思っています。修文というようなことになっても、大筋は今、言ったような中で収めたいと思うんですが、いかがなものでしょうか。

具体的に、とりあえず考えているのは、これまであるデータのところで、例えば高木委員が指摘したように、ウサギの脳波、並びに血圧等のデータについては、そういったものを出してもらおうという形で、今あるデータを最大限に利用して、全体としてどうであるという方向を見たいと思っています。いかがですか。それは、よろしいですか。

一応、アクションを起こしてみれば、それなりの答えにはなると思います。江馬委員、今のでいいですか。

江馬専門委員 はい、結構です。

鈴木座長 そうしますと、総合評価のところなんですけれども、一応大筋が先ほど来話が出ているように、特に新しい話というのはなくて、37 ページのところの 31 行目から 35 行目のところとか、これは分解とか代謝の方の話です。それから、38 ページの最初のところも同じことになります。

毒性については、特にまだ入っていないのですけれども、今日出したコメントについて、

多少審議すると若干変わるかもしれませんが、大筋はこの形でよいかと思います。これも座長の預かりにさせていただいてよいかと思いますが、問題なければそのような形にさせていただきたいと思います。

結構、悩ましい問題が出てまいりまして、今後引き続きこの神経毒性が絡むような問題などについては、我々はさまざまな形で理論整理をしていかないといけないと感じております。ちょっと時間がかかりましたけれども、今日のところはこれで終わりにいたしますが、事務局の方から何かお知らせはございますか。

木下課長補佐 特にございません。

鈴木座長 それでは、どうもありがとうございました。御苦勞様でした。