

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

第 21 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 16 年 12 月 15 日 (水) 14:00 ~ 17:05

2. 場所 委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬 (クロルピリホス、フロニカミド) 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、小澤専門委員、高木専門委員、武田専門委員、
出川専門委員、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)

見上委員

(事務局)

一色事務局次長、村上評価課長、富澤評価調整官、木下課長補佐

5. 配布資料

資料 1 クメルピリホス安全性評価資料

資料 2 フロニカミド安全性評価資料

6. 議事内容

鈴木座長 それでは、時間になりましたので、第 21 回の「農薬専門調査会」を始めたい
と思います。

事前にお知らせしましたように、本日の専門調査会は非公開で行いますので、その旨御
承知おきいただきたいと思います。

それでは、まず事務局の方から、資料の確認をしていただきたいと思います。

木下課長補佐 よろしくお願ひします。お手元に議事次第、農薬専門調査会専門員名簿、
座席表のほかに、クロルピリホスとフロニカミドの農薬評価書たたき台に加えまして、本
調査会の第 6 回会合、清涼飲料水に関する議論をしたときの資料の抜粋を配布してござい
ます。御確認をお願いいたします。

また、本日の会議には、食品安全委員会から、見上委員が参加しております。

また、関係省庁からオブザーバーとして、厚生労働省、農林水産省、環境省の担当の方も出席しておりますので、あらかじめ御報告申し上げます。

鈴木座長 どうもありがとうございました。

それでは、早速審議に入らせていただきます。

議題 1 の農薬クロルピリホス、フロニカミドの食品健康影響についてですけれども、最初にクロルピリホスから始めたいと思います。

経緯も含めまして、まず事務局より御説明をお願いいたします。

木下課長補佐 クロルピリホスは、農薬取締法に基づく適用拡大申請中の品物でございます。このクロルピリホスのたたき台 3 ページを見ていただくとわかりやすいかと思えます。

このものについては、昨年 7 月 1 日付けで清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価が意見聴取され、その追加資料として、10 月 8 日付けで出された資料にその対象農薬 93 農薬が特定されておまして、その中にクロルピリホスが含まれてございます。それが 10 月 16 日付けで一部訂正を受けた後に、10 月 27 日の第 1 回、また本年 1 月 28 日の第 6 回で 2 回審議していただきまして、引き続き資料収集に努めることということになっておったものでございます。

その後、本年 6 月 24 日に適用拡大の申請があり、10 月 29 日付けで厚生労働大臣から再度、残留基準設定に係る食品健康影響評価について、意見聴取されたものでございます。したがって、この 2 件両方について同時に審議をお願いするものでございます。

また、評価資料につきましては、事前に各委員に御送付申し上げまして、分野ごとに御確認していただいております。

その後、農薬評価書のたたき台につきましては、各委員からの御意見を見え消し状態にして作成し、また御意見のうちに追加資料を求めるようなものについては、たたき台の最終の方のページに表にしております。

なお、予備の生データフルセットは後ろのテーブルにございます。

また、参考として、農薬登録申請に係るガイドラインを各テーブル。同じく各テーブルに第 6 回の本調査会の参考資料、データ集のファイルを各テーブルに置いてございますので御利用ください。

よろしくをお願いいたします。

鈴木座長 どうもありがとうございました。

最後の清涼飲料水の規格基準との関係というのは、この大きな資料ですか。

木下課長補佐 資料セットの中に薄い紙の本資料がございまして、それが本資料で、その当時の参考資料がこのファイルでございます。

鈴木座長 そうしますと、本日の審議でクロルピリホスの ADI が決まると、前年 7 月 1 日に諮問のあった件について、1 剤だけは審議が終わったという形になるということですか。

ね。

木下課長補佐 そのとおりです。

鈴木座長 わかりました。

それでは、以上のようなことがありますので。

廣瀬専門委員 農薬抄録の1ページ目の一番下に、2003年の9月18日の食品安全委員会においても現在のADI、0.01 mg/kg 体重/日 が再確認されているというのはどこに当たるんですか。

鈴木座長 下から3行目ですね。これが今の話のところになるのかな。

ちょっと説明してください。

木下課長補佐 済みません。そこは御説明が足りませんでした。

農薬専門調査会の第1回、大分昔になりますが、昨年10月27日のときに御報告申し上げた内容でございますが、この件につきましては、同じく昨年7月1日付けで、当時、当委員会ができる前に薬事・食品衛生審議会で部会答申まで出ていたもの15農薬について、同時に7月1日付けで諮問されてございました。それが当調査会が発足する前に経過措置として食品安全委員会の方で、それはそのまま使ってよろしいという内容の回答をしております。それをもって9月18日の食品安全委員会において、再確認されているという記述になっているのではないかというふうに思います。

鈴木座長 多分、第1回でしたかね。親委員会の方で、これだけ認めましたからという資料が回ってきて、この水についての話、基準のところの問題は更にという話をしたときに出てきた資料があって、そのことを言っているんだと思うんです。

廣瀬専門委員 詳しくいろいろな審議をしたということではないわけですね。

木下課長補佐 その時点では、部会答申をそのまま資料として、妥当だという回答をいたしました。

鈴木座長 基本的にこの調査会では、審査はその時点で行っていません。

よろしゅうございますか。

廣瀬専門委員 はい。

鈴木座長 それでは、早速審議に移りたいと思います。どうしましょうか。かなり剤自体は古い剤なので、事前に各委員からいろいろな問題点の指摘がございますから、剤が2つあることでもあるし、要領よくというようなことで、コメントが出ているようなところを中心にして、それに関連して必要なことを説明するといったような形式でしていただく少しは時間が節約できるかなと思っておりますが、動物の代謝の方から、まずお話をお願いしたいと思います。

小澤専門委員 それでは、早速始めさせていただきます。

本薬の動物代謝運命試験ですけれども、ラットにおけるADMEが行われておりまして、それに関する資料がたたき台の6ページから書かれております。

簡便にということなんですけれども、6ページの15行目から具体的に、³⁶Clでラベルさ

れているクロルピリホスの 50 mg/kg 体重投与群ということで、その動態が調べられています。

各組織の残留放射能濃度がまとめられておりまして、これはこのとおりで結構かと思えます。

排泄ですけれども、21 行目のところに書かれておりますが、投与後 74 時間までに放射能の大部分が尿に 90%、糞に 10% ということで、大部分が排泄されているということであります。

続きまして、20 mg/匹投与群、2 匹でやっているようですけれども、やはりこれは尿中の代謝物が検索されておりまして、D というものと B というものが見つかったということが書かれております。

次のページの(2)に行く前に、脳について測定しなかった理由ということで、高木委員よりコメントがありますが、これは確かに理由を聞いた方がいいかなと思います。毒性との絡みでまた改めて議論ができればと思っておりますが、排泄が一体に早い剤だということも関係しているのかもしれませんが、なぜとりわけ脳だけを見たのかは、確かに聞く必要があるかもしれません。

「(2)ラットにおける体内運命試験②(代謝)」ということで、これは要領よく投与方法の違いによって、試験群 I ~ III までまとめられております。

これは詳しく書かれているのは、試験群の II なんですけれども、数値に関してはここに書かれていることで結構で、やはり高木委員より、脳、脂肪、腎について測定しなかった理由を明確にしてくださいということで、これはよろしいかと思えます。

これは平塚委員から、抄録の 224 ページに記載されている動物、F というのは恐らく雌の F だろうと思うんですが、F690 というのは確かに初めて登場します。ここは数がちょっと変だなと思った覚えがありまして、この新しいたたき台の 7 ページのところに試験群 III というのが書かれておりまして、雄 3 匹、雌 4 匹と書かれているわけです。

ところが、抄録の 223 ページを見ますと、M4、F3 になっているんじゃないかと。

鈴木座長 上はそうですね。

小澤専門委員 下は M3 で F4 だから、これはいいんですかね。済みません。それでは、それでよさそうです。

そうすると問題は 224 ページの動物 F690 というのがやはり初めて出てきて、これは本当に正しいのかどうかということの確認を求めたいと。ほかのところにも多分一切出てきていないと思うので、私もおかしいと思いました。

鈴木座長 表から察するに、前の 223 が 686 ~ 689 になっているのに、224 の方は 687 ~ 690 になっていると。同じ 4 匹なんだけれども、個体の話。これについては、確認をすればいいことですね。

小澤専門委員 そうかもしれませんね。いずれにしても、確認はしていただきたいと思えます。

この剤は「(3) 乳牛における体内運命試験(代謝)」というのも行われておりまして、これは 113 mg/頭/日ということで、そのような用量で 4 日間混餌投与をして、乳牛における体内運命試験が行われているということでもあります。

クロルピリホス 50 µg を乳牛の第一胃液あるいは肝臓切片と混合して、ここに書かれているような 38 度でのインキュベーションで 6 時間ですか。それが胃液ですね。

肝臓切片とは同じ温度で 2 時間インキュベートして、クロルピリホスの安定性について検討したとあります。

その結果はここに書かれている、11 行目以下のとおりでよろしいかと思うんですけども、済みません、ちょっと気が付かなかったんですが、「(7.72 mg/kg)」と書いてあるんですが、これは TAR なんて絶対量だと思いますから、kg はなしだと思います。要するに、7.72 mg 排泄されたということだと思います。

休薬後、2~4 日目の糞からは検出されなかったということで結構だと思います。ジエチルメチルチオホスフェート及びジエチルメチルホスフェートが検出されたというくだりもこれで結構なんですけれども、この剤のラットの試験を見ると、非常に速やかに代謝を受けて、原体が残っていないというような記載があったと思うんですけども、この肝臓切片の記載を見ると「安定であり分解されなかった」ということが書いてあって、これは明らかに矛盾しているのではないかなと思います。

これに関して、平塚委員から指摘をいただいているように、私もその肝スライスの安定性に関しては非常に疑問を持っておりますので、どういう聞き方がいいか具体的な実験条件、方法、生データの提出でしょうか。いずれにしても、ラットでの結果と合っているのか合っていないかということに関して、再確認の上リーズナブルなデータを提出していただきたいと考えました。

4 番目のサルの体内動態ですけれども、これは原体をアカゲザル、2mg/kg 体重/日。雌 1 匹、雄が 2 匹ということで、用量はここに書かれているとおりで、6 か月間の強制経口投与をしている。

投与開始 16 週後に尿を 24 時間にわたって採取しまして、代謝物を調べているということですが、やはりサルでも原体はほとんどもうなくなっているということで、代謝物 B というものが専ら出ていると。この代謝物 B というのは、抄録のトリクロロピリジノールのいわゆる TCP と書かれているものですが、最後、273 ページの代謝分解の図が一番いいのかもしれませんが、クロルピリホス A というのが真ん中よりちょっと上にあるんですが、そこから動物、植物、土壌、加水分解、水中光分解と、斜め左下に太い矢印がありますが、主な代謝経路だと思われましてけれども、この P0 の間の結合が切れてしまうという代謝物が主代謝物で、これが専ら検出されると。速やかに解毒代謝を受けるとということで結構かと思えます。そういうプロファイルの物質です。

以上です。

鈴木座長 他の代謝の委員から追加の御説明等ございましたら。

一部、平塚委員のコメントについては説明があったんですが、御本人から少し詳しく。

平塚専門委員 小澤委員の方から詳しく説明がされておりますので、まさに非常に代謝を受けやすい構造を持っているものであろうということ、特に肝のスライスですから、代謝効率も高いであろうと思われるので、具体的にどういう条件でやったのかというのを確認したかったということです。

鈴木座長 これは乳牛とサルの試験は、いわゆるコールドのもので非放射性物質の実験ですね。放射性物質は使っていませんね。

平塚専門委員 そうでございます。抄録の216ページに記載されている。ガス・クロマトグラフィーを使った分析だと思います。

鈴木座長 それで十分に追跡できるんですか。ある程度の話だと思うんですけども。

平塚専門委員 当然、分析するときには分析感度というのを意識してやらないと、分析しても何の意味もないと思いますので、当然十分な感度でやっているというふうには常識的に思います。

武田専門委員 ちょっとお聞きしたいんですけども、牛の第一胃で pH はどのくらいですか。

鈴木座長 牛の第一の pH は、その発酵の途中で何が出てくるか、それによって大分変わってきます。いわゆる VFA と言いまして揮発性の脂肪酸。その中で何が出てくるかということですね。相当、酸の側にどっと傾いてしまうこともあります。

だから、発酵がちょっと違っているようなときなどだと、中性からアルカリに行くこともあると思います。でも、多くは多分、酸のままでいいと思うんです。

武田専門委員 酸ね。酸でも脂肪酸なら、めちゃくちゃ pH は下がらないですね。

鈴木座長 極端に1とかというようなことにはなりません。

武田専門委員 この化合物はアルカリ性に弱いからね。もう一つ、ラットと人間の pH はかなり違いますね。そういう意味合いがあるのかなと思って、ちょっと話を聞きながら。

ときどきこのことで間違った発言をされる方が学会などでもおられるんですよ。人間と全然 pH が違うんじゃないかと。脂肪酸が pH4 とかそのくらいですから。また、スライスでいかないというのはおかしいね。

鈴木座長 これは確かに委員の言われるように、その培養条件がわかってこないと、どうにもしようがないんですね。

武田専門委員 難しいね。

鈴木座長 どうぞ。

木下課長補佐 この研究のデータなんですけれども、ジャーナル・オブ・アグリカルチュラル・アンド・フード・ケミストリーなものですから、また相当古いものですから、この生データの提示を求めることは可能ですけれども、実際にそれが入手できるかどうかはちょっと疑問ではないかというふうに思われますので、その場合はどうするかというのもちょっと考えていただけますでしょうか。

武田専門委員 おかしいと思うんだけど、論文書くときには生データがあるんですから。

木下課長補佐 大学に協力がいただければ問題はないと思うんですけども。

武田専門委員 だけど、これでもある程度の概要はわかると思うよ。

鈴木座長 これは問い合わせをしてみて、そのときの話ということで。

ただ、私はちょっと素人でわからないんですが、その抄録の8ページ、乳牛のところの尿の話のところ、メチル化した尿の試料から2つが検出されていると書いてあるんですけども、このメチル化した尿の試料というのはどういうことですか。

小澤専門委員 これはガスクロで見るためにですね。

鈴木専門委員 そういう意味ね。それが無いとという意味ね。

そうすると、ここのところはどよう読むんですか。ジエチルメチルチオホスフェート及びジエチルメチルホスフェートが検出されたというのは、これは体内でそういうものができるというふうには見ない。

小澤専門委員 要するに、これはメチル化したというのが人工的なわけですね。揮発性を高めて、ガスクロで検出できるようにしたということですから、そのメチル抜きのものが生体の試料にあると考えるわけです。

鈴木座長 わかりました。どうもありがとうございました。

そうしますと、幾つか質問事項というのがあって、脳について測定しなかった理由と、その生体内運命2の方でやはり脳、脂肪、腎について測定しなかった理由。F690がどういう動物だということについての確認。今の乳牛の肝臓における実験条件ですかね。それらを全部コメントとして出したいというふうに思います。

それでは、植物の方に。

石井専門委員 植物は、4つの作物を使っていると。まず、前回とちょっと順番が違っているんですけども、リンゴから行きますと、リンゴでは製剤をつくったものを2回散布して、それを14日後に収穫しているわけですが、書いていることはこれでいいんですが、ちょっと言葉を補っておいた方がいいと思います。

例えば、9ページの2行目に「果皮には」というのがあるんですけども、それを言う前に果実全体の残留放射能が幾らだったかということはやはり一言言っておいてもらった方が。ほとんどこれは果皮に残ってしまっていて、果肉の方には浸透していないんですけども、例えば、果実中の残留放射能が0.09~0.14。これは複数回実験をやっていますので、そういう幅があるんですけども、平均で0.1になるんですが、そういう残留があったということをまず書いておいてもらって、果皮には農薬95%の放射能が分布しというふうに言葉を補っておいてもらいたいんです。

代謝物としては、Bというもの。これはBというのは動物のところと同じで、トリクロロ-2-ピリジノールという、要するに標識しているところがリン酸エステルから切れてきたもの。フェノールというかピリジノールなんですけど、それができてきているというこ

とですね。あとは未同定のものが幾つかあると。

もう一つは、極めて微量なのですが、マウスで 316 の質量数の方があったというんですが、これはどうも親から塩素 1 個外れたものという質量数に相当するんで、まずは光による脱塩素されたものだろうと。これはどの塩素かというのまではっきり書いていないです。微妙なものということで、光分解物であろうと思われる。

次は、大豆ですが、大豆におきまして、外でやっている試験で一応散布してから 52 日後が最終の収穫なんですけど、それでやりますと、途中で青刈りという、散布して 14 日後の大豆も取っておるんですけども、ここに書いてあることで大きく問題はないんですが、ただ、全体を言う前に、この 23 行目の「クロルピリホスは」というか、後は実は上の言葉と重複していますので、最後まで私は削除してもらって、抜け落ちるところはないと思うんですけども、言い方を変えて、クロルピリホスについて言うところということになるんですが、これはちょっと重複しております。

収穫物のいわゆる乾燥大豆の中には、0.5 ppm ぐらいの残留放射能があるんですが、これもやはり B という代謝物が、これが特にフリーで存在するというよりは、アルカリ加水分解によって、例えば、16 行目のところに、フリーでは 5.7 % だったんですが、アルカリの加水分解によって 18.1 に増加するということは、抱合体のような形で存在していたんであるということが言えます。今のは 14 日の試料についてですね。52 日後は、17 行目から書いてありますように、52 日後に収穫をするとどうなるかということですね。実がさやに入ったままで付いていて、葉っぱはほとんど付いていないような状態で、本文にはそう書いてありました。ですから、茎とさやが付いているような、そういうものを収穫して、子実と子実以外というところは、もう茎葉部というものの、葉っぱはないんです。そんな状態のものなんです。勿論、そちらの方に 4 ppm ぐらいの残留放射能があって、実の中はほとんど天然物に取り込まれてしまって、大豆ですから、あの中に脂肪酸とかタンパクだとか、そういうものがあるんですが、みんなそういうところへ取り込まれてしまっているという、要するに、残留放射能の 3 分の 2 がそういうところに取り込まれているということが言えます。

そのほかに、代謝物として B というのがあって、これもわずか 8.8 %。

あと、これは加水分解などを行っているんですけども、それによって出てくる B の量も大した量ではなかったというようなことが書かれております。

23 行目のところと、この上が重複していますので、もうちょっと整理をし直してもらいたいと思います。私がよけいなことを書いたからこうなったのかなと思いますけれども。てんさいなんですけど、てんさいは 3 つの処理方法で処理しておりますして、植え付けるときに植え付ける溝に処理する方法、それにプラス葉っぱの部分に散布する方法、それから葉っぱに散布するだけと、3 つの違う使用方法で代謝試験をやっておるんですけども、結局は土壌処理と茎葉散布でも大体 0.6 ppm ぐらいの残留放射能が全体で検出されております。

問題の根の方です、ビートと言われているところには、0.1 ppm ぐらいです。これはそんなに大きな差がなくて、土壌処理と茎葉散布をやりますと 0.2 ぐらいになっておりますが、1 回の処理では 0.1 ぐらい、2 回処理で 0.2 ぐらいの残留放射能が検出されております。収穫後 38 日後というのは、これは間引いたものを分析しております。これは間引きと書いてありますが、英語でシチニングという言葉を使っております、間引きでいいんだらうと思います。

そういう状態ですので、親化合物そのものは、わずか 1.4 % ぐらい。それから、遊離のピリジノールと後ろの代謝物 B というのは同じものですので、ちょっと言葉を統一しておいた方がいいと思います。やはり加水分解すると、B が 57.5% まで増えるから、要するに、これは抱合体の形で中に存在すると。

成熟期の場合も、クロロピリホスは検出されずに、やはり代謝物にフリーのものが 0.8、それからアルカリ加水分解によって約 30% 増加したということから、やはりこの場合も抱合体の中で B が存在したと。

それから、ビートの中には最終的には 40% ぐらいが糖として蔗糖画分ですね、糖の中に取り込まれているという報告になっております。

ちょっと元に戻って、9 ページの 22 行目のところです。収穫期の収という字が抜けています。

それから、10 ページの 4 番、マメなんです、この論文は古い論文で、40 年ぐらい前の論文で、誠にコピーが見にくくて、翻訳もところどころ間違っていて、抄録を最初に読んだときに、最上部と書いてあるから何だろうと思ったら、どうもトップという言葉を読んだらしくて、地上部でいいと思うんですけども。抄録を先に見たものですから、私も勘違いをしまして、実はこの 10 ページに書いてありますように、例えば、22 ページに処理後 72 時間に取り込まれたようなことが書いてあるんですけども、mmol ではなくて μmol なんです。最初 mmol で見ていて、読んでいるときはそのまま行ってしまったんですが、後で戻ってみて計算が合わないなと思ったんです。mmol って相当な量になると思って、どうも論文の本文は m と書いてあるんです。m では mmol と取ってしまうねと、 μ という字を本文が使っていないんですね。mmol がみんな μmol ですね。そうじゃないと計算がどうしても合わないの、あまりにも多過ぎると思ったんです。その辺り、10 mg を処理していて mmol なわけないと思ったんです。10 mg というとは大体 0.03 mmol なんです。であるのに、こんなわけないと思ったので、よく見たらどうも μmol の間違いではないかと思えます。そこに書いてある濃度そのもので、ほとんどクロロピリホスは脂溶性が非常に高いものですから、地上にはあまり移らずに、ほとんど根の方で止まってしまうということがここに書いてあります。大体塩素処理したものは、大体処理量の 0.1 % が植物に吸収されるというふうに書いてあります。

ところが、 ^{14}C の方ははっきりそういう言い方をしていないんですね。何かその辺ははっきり書いてないということです。その辺の間違いを直していただければ、ちょっと長々と、論

文自身はかなり盛りだくさんな実験をやっておりまして、そういう ^{36}C 1 で標識、 ^{14}C で標識したものだ。それから、分解物である B の標識体用の吸収実験とか、いろんなことをやっておりまして、ちょっとその辺を全部書いていきますと、こういうかなり長めになってしまったんですが、代謝物、それから 11 ページの 3 行目辺りから書いてありますのは、代謝物の B、勿論これは土の中でもできるものですから、こういうものが pH によって吸収量が落ちます。それはもう当然ですね。いわゆるフェノール性の OH 基を持っておりまして、それからピリジンでもありますので、その辺は影響を受けると思います。

それから、9 行目のところに、ちょっと日本語で何と訳すのかわからないんですが、String 法と言って、糸を使いまして、水稻栽培で根から吸収されますと、根の表面に全部くっ付いてしまって、吸収をあまりされないものだから、地上部での代謝を見ようと思うと、地上部に注入をしてやると。それをやるために、茎に糸を、抄録も巻き付けてと書いてあるんですけども、巻き付けてではないと思うんですが、糸を通して、要するに、毛管現象で糸を通して薬液を吸収させるんです。そうすることによって、植物の中に入りやすくするという実験をやっております。

これは何と訳していいのかわからない、そのままここに書いてあるんですけども、それで地上部の代謝を見ておりまして、できてくるものは 12 行目のところで、C とか、D とか、B とかという代謝物が出てきましたということで、勿論クロロピリホスも 10% ぐらい検出されているということが書かれております。

これで問題は、この論文そのものが、誠に古いものですから、コピーにコピーを重ねたせいかわからない、もう英語も読みにくい部分もありまして、こういうのはちゃんとしたものをつけてもらいたいというのが私のコメントでして、その後武田委員も書いておられます。植物代謝では以上です。

できてくるものは、主に B というものができてくるんですよということです。

鈴木座長 御説明ありがとうございます。武田委員、何か。

武田専門委員 要するに、論文であって報告書ではないということです。報告書は、こういうので来るのが本当なものであって、それを論文で出してくるのは、私はとんでもないと思います。ちゃんと基になる原文を出してほしい。

鈴木座長 今のは、4 番目のマメ、このクランベリービーンというのは日本で。

石井専門委員 どんなマメが知りませんね。クランベリーというのは、全然マメ科の植物ではないですからね。

石井専門委員 ベリーとビーンが両方付いているから、どっちかなと思って。

武田専門委員 養分でそういう試料の名前はないね。String ですか。

鈴木座長 いや、そのクランベリービーンのことは全くわからなかったですね。

それから、String というのは人の名前ではなくて、糸のことなんですね。

武田専門委員 開発した人の名前かもわからないよ。

鈴木座長 String さんがね。

武田専門委員 何か糸を付けておいて染み込ませて吸い上げると。中には、植物の茎の中に注射をする人もいますよ。

石井専門委員 そういのは使いますね。

武田専門委員 アイソトープみたいなものはほんのわずかでいいから、ちょっと注射して茎から吸収させるということもありますね。

鈴木座長 事務局、どうぞ。

木下課長補佐 この String 法についてとクランベリーピーンですけども、石井委員の言うとおり、もう少しきれいな絵があると、実はないんですけども、長らく実がクランベリーピーンなんでしょうけれども、葉っぱの写真と String している写真があるんですけども、鮮明でないのわからないんです。鮮明なものを取れば、それはもう少しわかるかもしれません。

鈴木座長 そうすると、最小限きれいなコピーを要求するのはいいですね。

それから、その次に武田委員から言われているように、これは科学的な論文であると。だから、実際上の報告書という形のものだと、いろいろ不足するんじゃないかという話があるんですが、どうぞ。

木下課長補佐 たまたま、先ほどのものと違って、この文献は、この申請者の親会社が報告しているようなんです。その生データもあるかもしれません。ということが1点と。これは、ほかにも大豆もやっておりますし、このデータがどうしても必要かどうかという観点から御議論いただければよろしいかと思えます。

武田専門委員 それはわかるんですかね。もう古いから、再提出しろとは言いません。だけど、以後出すときにこんなの出されたら困ります。新しいものとちゃんとした報告書をね。

鈴木座長 どなたかほかに。後で多分議論になると思うんですけども、クロルピリホスについては、さまざまな研究がされているので、そのこととの関係もあるから、いわゆるこういう毒性試験の報告書以外のものももう少し調査しないといけないと思っているとこもありまして、それと合わせてみたいとは思いますが、今、事務局からこの試験自体が親会社がやったものであるからということは、もしかしたら親会社に生データがあるかもしれないと。その意味で、データを要求するならしてもいいと。古くなって廃棄ということになっているかもしれないけれども、一応持っていればいるだろうと。問い合わせする価値はあると思えます。

どうぞ。

石井専門委員 そうですね。40年前の論文ですからね。もう一つ、ほかの論文も、何と言いますか見やすくつくってないんですね。例えば、液クロでフラクションを取って測定しているんですけども、そこまではいいんですが、それを液クロのフラクションの横にちょちょことリテンションボリュームと放射能の強さが書いてあるんですが、それが何であるかがはっきり書いてないんですね。下に標準品はこうでしたというのは載っている

んです。だから、標準品と同じリテンションタイムのところは同じものですよということを暗に言っているわけなんですけれども、それならそれでそういうのを表にしてまとめてくればいいんですけれども、液クロに入れた量が全体の何%であると。それで、出てきた放射能の反応は幾らであったと。それはかけ算すればいいんですけれども、そういう整理がされてないんですね。この論文全体が。

だから、うちの抄録には申請者の方はそれを整理し直しているわけなんです。基が整理されてない。要するに、見る方は本当に見にくい。

武田専門委員 大変ですね。科学論文としては通っているんです。こちらが見ていく側になってくると、報告書としてここがちょっと抜けている、あっちがちょっと抜けている、大体論文とはそうですね。長く書くと、長過ぎると削られますし。

鈴木座長 勿論、科学的な論文として雑誌に出す場合には、当然要約されたものしか出てきませんから、逐一データがどうであったかということを経験に見ようとすると足りないのもうしょうがないんですけれどもね。

その話が、もう一つこのところでは絡んでくるんですが、一般論としてそうした科学的な論文のところというのは、どういう扱いにするのが一番いいんですか。何かありますか。

林専門委員 添加物の調査会などでも、やはり古いものだと報告書がないものも結構ありますね。それと、一般的なケミカルであれば、論文に基づいて評価せざるを得ないものもあります。その辺をどういうふうに、横並びを考えた場合に、新しい合成品なんかだと、それはもう当然付いてくるだろうし、無ければ報告書を要求してもいいと思うんです。しかし、古いもので、広く使われているようなものについては、難しいところがあるなというふうに思います。

鈴木座長 このクロルピリホスというのは、相当使われているわけですから、そのいろいろな追加のデータをメーカーとしても取っているんじゃないかと思えますけれども、もし、お手持ちのものがあるのであれば出していただきたいというような話を含めて、今の話のところに要求してもいいと思っているんですけれどもね。

武田専門委員 あとほかのデータもあるしね。

鈴木座長 マメに関しては、確かに大豆のこともあるので。

武田専門委員 ありますね。

石井専門委員 それと同じで、今の論文の抄録は、単位とかが全部間違っていますので、直してもらいたいですね。私が最初にこれを読んだから、そのつもりで読んでいたら、どうしても計算が合わないから。

鈴木座長 そのデータは、JMPRでも評価されるのですか。

木下課長補佐 レファレンス一覧を見ないとわからないですけれども、今ちょっと見ます。

石井専門委員 そっちは間違っていないでしょう。抄録が間違っているんですよ。

鈴木座長 だから、日本語にしたときに間違っただけのことですね。

石井専門委員 ただ、論文は大文字の M を使っているんですね。小文字の m なら完全にミリですけども、大文字の M、マイクロの意味なんです。

平塚専門委員 モーラじゃなくて。

石井専門委員 最初そう思うでしょう。だから、おかしいなと思ってね。

武田専門委員 もう一つ、これはあれですけども、論文を書く人によって、生物系のものは mol でいくでしょう。私たちがその分野で読み分ければいいんじゃないですか。分子の数で作用させる場合はそうですね。

鈴木座長 この論文が古いからというわけではないですね。

武田専門委員 どっちで取っているのか。

石井専門委員 何で、 μ ぐらいの活字がなかったのかなと思いますね。

鈴木座長 確かにワープロになって μ は楽になりましたからね。昔のタイプライターだとないから、u を使っていましたね。

武田専門委員 だから、u を書いて左を伸ばしたりしてね。

鈴木座長 そうですね。

石井専門委員 大体、最初に投与した量が 10 mg と書いてあるんですね。であるのに、後ろが 9mmol なんていうととんでもない話になってしまうので、そんなわけはないなと思って。

鈴木座長 それにしても、抄録が間違っているというのは、これはもうしょうがないですね。訂正せざるを得ない。

そうすると、とりあえずものを見せてもらって、ある程度信用が置けるものであれば、これもそのまま残すということで、特に問題する話ではここではないですね。

先に進んでよろしゅうございましょうか。ほかに質問等あれば。

それでは、土壌運命以下のところに移ります。

石井専門委員 土壌中は、ここに書いてありますように、7種類の土を使いまして、一覧表が 12 ページのところ載っておりますので、これを見ていただきますと、こういう土を使いまして、好気的な条件、好気的にして次に嫌気的な条件にする。これは、水を入れて窒素ガスを流したという、これはアメリカでよくやる方法なんです、アルファルファをちょっと入れて、嫌気性を高めるといふ実験をやったところが、好気的にはかなりの量の炭酸ガスが、土によって変わっておりますけれども、主たる分解物は炭酸ガス、二酸化炭素です。

それから、分解物 B というのがやはり出てきまして、これも一時高くなりますけれども、そのうちにずっと減っていくという。途中で高くなります。

もう一つ、E というのは、ピリジノール B がエステル化されたものなんです。フェノールの OH のところにメチルが付いたものが出てくると。それが目立ったのは、2 番目のバーンズという土、これは 10% を超えて見つかったという、これ以外はわずかですね。

そういうことで、この辺はいいんですが、これを見ればわかるでしょうという形になっているんですけども、少し言葉を補って、やはり炭酸ガスがどのぐらいからどのぐらい、Bが一時高くなっても、いちいち言う必要はないですね。最高位に達する時間は違うけれども、このぐらいのものが出てきたという言い方を、ちょっと補っておいた方がいいんじゃないかと思ひまして、これを見ればわかりますけれども。

これ半減期そのものも、土によってものすごく幅がありまして、早いのは11日、長いのは141日というふうに、結構土によって差があるということが言えます。

主たるものは、分解物はBとEであると。だけど、Bもいずれは下がってしまって炭酸ガスになっていきますので、結構土の中では微生物によってかなり分解はされてしまうということが言えると思ひます。

その下のコメントで、標識位置が記載されていないと。私も何で書いてないのかと思ひたんですけども。

武田専門委員 通常の2,6だったけれども、合成法から一言書いてあっても悪くないと。

鈴木座長 これはどうしますか、問い合わせでもう一遍見ないと評価できないというわけではないですね。そうすると、コメント程度の話でちゃんと書きなさいと。

石井専門委員 原報告にも書いてないから、その辺からちょっとずさんなところがあるんですね。

武田専門委員 この頃の抄録には勿論標識位置は出ていません。この原本の項には何々等の合成法に従ったとのみ書かれてあり、標識位置は示されていません。原本の他の項で同じ合成法で合成したことが分かった次第です。報告書ごとにきちんと記載して欲しい。これは書くときの手落ちだと思ひます。

鈴木座長 聞いてみないとわからないことはわからないんですけども、全然わからないという答えが出てきたときどうしますか。武田委員の推定で。

武田専門委員 それは困りますね。それは実験自身がおかしくなりますしね。でも、引用文献ではっきりすると思ひます。

石井専門委員 これは大体2,6ばかり使っていますので、そんなことはないと思ひますけれどもね。

鈴木座長 それでは、とりあえず聞いてみますということで、これはその形によろしゅうございますね。

それでは、引き続き。

石井専門委員 その次、土壌吸着試験、これは4種類の国内土壌を使ってやりましたところ、普通の土に対して25.0~153という、ですから結構土にくっ付きやすいと思ひます。有機炭素にするとやはり1000を超えて10000に達するようなものもあるということから、かなりそういう意味で脂溶性の物質であると。だけど、土の中では動かないだろうと思ひます。

それから、水中運命試験、これは加水分解試験なんですけど、これはpHの5、7、9でやっ

ておりまして、5、7ではほとんど分解しないというか、分解しにくい。ところが、pH9になりますと半減期 16日と書いてありますように、途端に分解しやすくなります。主要分解物 B というのは今まで出てきたものと同じものです。

それから、Fは何でしたか。

鈴木座長 リン酸基のところから、1つエチル基が切れていますね。

石井専門委員 脱エチル体ですね。それで、BとFがpHによって多少でき方が違うというようなことがあります。それはたいしたことではないので、要するに、切れるところがちょっと違うという、どっちも切れるんですけども、pH5とか7では、脱エチル体の方が多いですね。それで、pH9になりますと、ピリジノールの方が切れるものが多くなるという、ちょっとpHによって切れる割合がちょっと違うということがあります。

それから、水中の光分解ですが、これはバッファーを使いました中に、あと自然水で試験をやっておりまして、25度でいわゆる人工光と太陽光で試験をやっております。これが、ちょっと読んでいろいろありまして、光を当てた部分と、勿論当ててない、いわゆる暗所に置いた対照物をいつも置いておるんですけども、その暗所の対照物と光を当てた照射部で温度が違っているものですから、何も対照群になってないんですね。だから、補正するつもりだったんでしょうけれども、補正をできないのでやっていませんということが書いてあるんですけども、私、それを見ていて、この抄録に抜粋が、実は光を当てる方も4例の試験をやっておりまして、そのうち1つは失敗しているんです。結局、3例の試験のデータが、だからデータが3つあるんですね。そのうちの1個だけを多分載せているので、見ていておかしくなるのは、半減期は4つのうち3つが27.6、26.5、38.0というふうに半減期が書いてあるんです。ところが、本文の中に図がありまして、それに該当するのが10~12という図なんですけど、それを見ると50%を切っているのはもっと早いなというふうに見えるんですけども、結局それが何でそうなっているのかなと。ただ、自然光の方が29.6というはずとありまして、補正したという言うんだけれども、これは確かに光の当たり具合が違うといかぬので、特に自然光でやる場合は科学的な光量をはかるものを一緒にやっていまして、それで補正するんですけども、その辺がよくわからなくて、抄録に載っているのと、どうも書いてある説明がちぐはぐなんです。

少なくとも、暗所の対照区は対照区になってないんですね。

自然水の場合は割合、暗所でやっても分解が進んでいるんですね。ということは、自然水は滅菌しなかったから微生物によって分解しているのかなと思って、暗所の方は光分解ではなくて。だから、暗所の方は目をつぶるとすると、うまくいった場合もあるんですよ。例えば、13行目のところに、20.9度における緩衝液中の半減期は、約30日、というのは大体補正して平均するとこのぐらい、25度では78日かかりましたということで、これはその温度が低い方が短いということは、25度であつたらもっと短い時間で分解しているだろうという推定ができますので、そういう意味で光によって分解していますということが言えますし、分解物としましても、一応だけど、暗所の補正ができなければ、本当の光分

解速度というのは出ないということになるので。

鈴木座長 これどうしますか。

石井専門委員 ADIを設定するには、あまり関係ないけれども。

鈴木座長 試験をやり直してもらうほどの問題ではないんですか。

武田専門委員 これでは、論文出ただけでリジェクトですよ。

鈴木座長 それはそうですね。対照は対照じゃないですか。

石井専門委員 だから、ちょっとこういうのを出されていて、何でこんな、はっきり言っていないかげんな試験というか。

鈴木座長 この20.9度の話と25度の話で、半減期が20.9度の方が短いというのは変だなと思って、今、説明を聞いてそう読むのかと思ったんですけども、それにしても変ですね。

石井専門委員 だから、暗所の対照区としてつくるならば、光を当てたところを4個ぐらい合わさないといけないし。

武田専門委員 暗所に置いた、までは合っていたんだよな、そのところでコントロール間違ったんだらう。

鈴木座長 よくわからないところがあって、18行目でごくわずかであるけれども、ホスホロチオリン酸ジクロロピリジニルエステルが検出されたと書いてあるんですが、これは何か特に問題のある化合物になるわけですか。

石井専門委員 実はこれは、先ほどのリンゴのところ、1個塩素が取れた分解物がありそうだという話がありましたけれども、それに相当する話で、塩素が1個取れているんです。トリクロロピリジニルエステルというのが基の親化合物で、ジクロロですから塩素が1個取れているんですね。ただ、塩素のどれが取れたかについては、ここに記載してない。量は少なかったということもあるんでしょうけれども。

あとこれは結構光によってカルボン酸が随分いろんなものができていて、シュウ酸が一番多かったというんですけども、結構そういう意味では光が当たることによって、ピリジン環も切れてしまって、カルボン酸にまで分解しているということは、そういう意味では環境中でどうなるかという、一応の情報としては役に立っておりますけれども、半減期なんという話になってくると、では一体これは標準状態で、どれぐらいの半減期でしょうかと言われたら困ってしまうんですね。

鈴木座長 水の中の話ですね。

武田専門委員 それから、253 ページを見て頂けますか、緩衝液をpH5、7、9と書いてある。いいんですけども、リン酸緩衝液というのは、酸性側にはあまり緩衝性ないですね。弱酸性領域には多く酢酸バッファーを使うから、ああいう違いはちょくちょくあるんですね。大体7よりちょっと下ぐらいからがリン酸バッファーの領域ですから、はっきり言って全然緩衝性がありませんから、ちょっと入ったらぱつと変化してしまう。本当に何か入れたときに、本当にpH5を保っているんですかと言いたくなる。

鈴木座長 なるほど。相当不完全な実験だったようですけれども、どうなのかな。一部光分解するという点については、推測ができるデータであるということ。

石井専門委員 要するに、実験で一応温度補正を、物理科学的にはある程度可能は可能ですけれども、例えば、温度が違った場合の比べる方法というのは、ないわけではないと思うんです。例えば、よくやるのは、20度では分解しないから、よく50度でやったらどうなるかというのをよくやるんですけれども、では、それは20度に換算することは理論的には可能です。

鈴木座長 10度上がると2倍になると。その話ですね。

石井専門委員 そういうので補正すること可能ですけれども。

鈴木座長 これは逆じゃないですか。

石井専門委員 温度が違うから、しかもわずか4度か5度の違いです。

鈴木座長 そうですね。そこは先ほどの話。どうぞ。

出川専門委員 読み方の問題かもしれないですけれども、この13ページの頭からの4行目のところに、クロルピリホスの半減期は25条件下ではpH5及びpH7で72日と書いてありますね。だから、これを基に考えると、この条件で光を当てると30日に、暗所で云々という、この条件ではあまり変化がないということかもしれないですね。だから、この蛍光灯の2番の水中の光分解のところ、あえてこういう光を当てると、確かに30日になると。そういう意味では、光でその部分を分解しているということなのかもしれないですね。そういうふうに読めば読めるのかもしれない。

石井専門委員 上の加水分解は、確かに72日かかっている、今回の方も78日ですので、それはそんなに違ってないと。暗所対照物の78日は、これはこれでいいでしょう。ただ、光分解と温度が違うから、その温度差4度を補正して、光だけの反応は幾らかと言われると。それはちょっとわからない。

鈴木座長 一応、分解している様子とはえられているようだという事ですかね。

石井専門委員 そうなんです。何で合わさなかったのかなと思います。

鈴木座長 そうすると、これはどんなコメントになるんでしょう。やはり聞くことは聞くしかないのかな。どうしてこんなことやったのか、矛盾するところはあれするんですかね。

いずれにしても、ADI設定のときには、特に問題にはならないですね。

一応、コメントを出す形にして、先に進みたいと思います。

石井専門委員 そうしますと、あとは作物残留試験なんですけれども、これにつきましては、かなり幅広いところで使われておまして、それが後ろの32ページのところにずっと分析の概要が載っております。

有機リン剤ですので、そんなにべらぼうに残るわけではありませんが、例えば、ミカンの果皮とかに典型的に、果皮の方に0.3か0.4か0.5ppm残っておりますけれども、果肉の方にはほとんど入っていないと。検出限界以下ということ。

ほかのものもそうなんですけれども、果皮と果肉を分けますと、ほとんどが果皮の方にあるということ。

お茶なんかは、これも随分と、例えば、33 ページの下 3 つがお茶なんですけど、お茶でやりますと、荒茶と浸出液というのがあるんですけども、いわゆる荒茶というのは、普通の我々が飲むものに似たような、ブレンドしてないお茶ですけども、それを浸出液でやりますと、26.3 ppm のものは 0.5 ppm、ちょっとこの辺ばら付いていますね。4.24 が 0.69 出てきたというふうに、最高値でなっております。平均値の方で、23.2 が 0.376 と。だから、お湯では多少は溶けてくるけれども、ほとんど溶けてこないというようなことが示されております。

事務局で計算された暴露量が、14 ページに載っております。

もう一つは、土壌中の残留性、先ほどかなり幅がある半減期が示されておりましたけれども、これも屋内の土を使ってやってところ、大体あの範囲に入るような数値になっていますね。圃場試験の場合で 10 日以内になっていますけれども、先ほどのは当然どちらかと言えば容器内試験に相当する試験ですので 14~28、先ほどのものは 11~141 なんて長い、平均 60 何日というふうになっていましたけれども大体その範囲に入るような状態になっております。

特にこのぐらいでしたら土の中に残って、作物に影響を与えるというような心配はしなくていいということですね。

以上です。

鈴木座長 ありがとうございます。追加、ございますか。どうぞ。

平塚専門委員 先ほど言うのを忘れてしまったんですけども、抄録の 212 ページの構造式を直してほしいと思います。クロルピリホスの化合物で、212 ページです。二重結合が入っていますので、1 か所訂正をお願いします。

もう一点が 217 ページなんです、結果のところ 2 行目なんですけど、17% というのは 1.7% だと思いますので、この 2 点です。

鈴木座長 これは事務局の方、よろしいですね。

木下課長補佐 はい。

平塚専門委員 あとついでで済みせん。このたたき台の方の 31 ページの、代謝物、分解物の略称というところの D の科学名が間違っていると思うんですけど、O-3,5,6-トリクロロ-2-メトキシ・ピリジルホスフェートだと思います。

木下課長補佐 そうですね。

平塚専門委員 以上です。

鈴木座長 わかりました。それでは、とりあえず、代謝関係のところを一応これで終わります。

毒性関係の方に移りますが、まず急性毒性から。

吉田専門委員 それでは、毒性関係、まず急性毒性から申し上げます。評価書たたき台

の15ページからです。これも随分古いのは、1960年代からなのですが、表6にあるように、いろんな系統の動物を使って何度も行われておりまして、そのときどきで若干、LD₅₀は違うようではけれども、これずっと読んだ方がよろしいですか。

鈴木座長 いや、ポイントだけで結構ですけれども。

吉田専門委員 やはり代謝物Bにつきましても、急性毒性試験が行われております。これが抄録の15ページ下のところから、16ページの表7に記載してあります。親化合物に比べてLD₅₀は代謝物Bの方が弱いようです。

高木委員から、系統が不明ですというコメントが出ておりますが。

鈴木座長 これはどうしますか。いずれも、かなり古い時代のものですね。でも、63年で、一応系統その他多少はちゃんとできている時代ではあるんですね。今ほど厳密な形になってないことは事実なんですけれども、これは一応系統はわからないけれども、動物種としてはラット、マウス、ウサギ、ニワトリということで、それは間違いないという形で見るとは思わぬんですけれども、聞きますか。聞いてもわからないかもしれませんね。

廣瀬専門委員 これは急性毒性だから、ある程度の目途にしかならないので、もう仕方ないんじゃないですか。

鈴木座長 一応この委員会としては、系統が不明であるということ認識した上で、前に進みましょうと。

吉田専門委員 このクロルピリホスに対しましては、ボランティアを用いてヒトでの単回の経口投与が行われております。特に毒性としては認められておりません。認められた代謝物は、代謝物Bという記載がされております。

神経毒性に言ってよろしいでしょうか。

鈴木座長 はい。

吉田専門委員 ラットを用いまして、急性神経毒性が行われております。投与量は、0、10、50、100 mg/kg 体重です。50 mg/kg 体重以上で、自発運動量の減少ですとか、機能観察のバッテリーの変化が認められたことから、この無毒性量を10 mg/kg 体重、雌雄ともそのように設定しております。

鈴木座長 実際、50 mg/kg 体重以上で何らかの行動上の変化が観察されているんですが、このところのFOB、Functional Observation Batteryという話のところ、これは何か記載を変えますか。

木下課長補佐 「本文にするか別紙にするか、どっちがいいですか」という、記載上の確認をただけです。

鈴木座長 そういう意味ですか。事細かに、機能観察バッテリーの中で主なものを項目として上げて、何々等の機能観察バッテリーに変化は認められたぐらいでいいのかなと思っていたんですが。

木下課長補佐 それでは、そのようにいたします。

吉田専門委員 恐らく、急性神経毒性は1992年ですから比較的新しい試験ですね。

鈴木座長 逆に細かく書いておいた方が、信頼感がありますか。

吉田専門委員 ただ、用量を見ていただくとおわかりになるかと思うのですが、ほかが非常に低い用量で、この神経毒性はあまり低い用量ではありませんので、そう細かいことを書くことによって、全体への補助になるかと言いますと、それは若干難しいかと思いません。

鈴木座長 あまり簡単には割り切れないですね。そうすると、先ほどサジェストしたような話でよいのかもしれませんが。

それでは、急性遅発性神経毒性でしょうか。

吉田専門委員 有機リン系の農薬ですので、遅発性の神経毒性試験、急性がニワトリを用いて行われております。投与量は原体：0、50、100 mg/kg 体重を強制経口投与しておりますが、投与による遅発性神経毒性は認められておりません。

鈴木座長 これは1987年のデータですね。この用量で、この時点で見つけられて、陽性対照では出ているわけだから、大丈夫ということでしょうね。ないと。

高木委員、何か追加ありますか。

高木専門委員 結構です。

鈴木座長 それでは、次、お願いします。

吉田専門委員 抄録17ページに移りまして、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性ですが、ウサギを用いて、眼一次刺激性、皮膚一次刺激性とニュージーランドホワイトウサギを用いて眼の一次刺激性試験が行われております。眼及び皮膚に対して、軽度な刺激性というものが認められております。

鈴木座長 日本語がよくわからないなと思って見ているんですけども。

吉田専門委員 ウサギについては、1963年と1984年ですので、20年ぐらい。

鈴木座長 2つあるんですね。

吉田専門委員 はい、そうなんです。今回の試験はこの後御説明いたしますけれども、何回も行われているものが多くて。

鈴木座長 これはどうしますか。わけわからないな。

吉田専門委員 しかし、いずれの試験におきましても、原体の軽度の刺激性ということですので、全く反応が違うという結果ではありませんので。

鈴木座長 そうすると、これは全部書かないとまずいんですか。一番確実だと思われるようなところで、実際に眼と皮膚と粘膜ですか、モルモットの話は別として、どこかで、あるいは一番新しいものでというか、そこら辺のことを書くだけで、前のはそんなに言うことないじゃないかという考え方にはならないんですか。

吉田専門委員 その後、ラットについても何回も発がん性試験が行われておりますので、それと、ものすごく乖離があるならば違うんでしょうけれども、大体ドーズも似たようなものです。

鈴木座長 それは、結局は再現性がありますよということをもし全部書くとすれば強めるだけです。

林専門委員 書き方だと思うんですけども、要するに、複数の試験がなされていて、こういう結果が得られていると。

鈴木座長 そうすると、これは実際に試験実施の年か何かで区別して、それで幾つかの試験があって、結果皆同じだったという形に書いた方がいいかもしれませんね。

モルモットについては問題ないわけでしょう。1つしかないものね。

吉田専門委員 ハートレー系モルモットを用いた皮膚感作性試験が行われておりますが、皮膚感作性は認められてない。これは、1985年に1回です。

鈴木座長 特にこれ自体、ADIに関係する試験ではないので、複数回行われているところをもう少し要領よく書いて済ませましょう。

それでは、亜急性のところ、お願いします。

吉田専門委員 それでは、亜急性試験について申し上げます。亜急性試験は、ラットでは90日が2回で、6か月が1回、マウスの90日とあとイヌ及びサル亜急性毒性試験が行われております。

まず、ラットを用いた90日の亜急性毒性試験、抄録の17ページですが、これも1964年、大変昔の試験ですが、これは系統については記載されておられません。

濃度は、0、10、30、100、300、1000 ppmを用いて雌雄に混餌投与されております。投与に関連した変化といたしましては、評価書に書かれているとおり、この1000 ppmというのは、非常に症状や死亡動物が多かった、震えとか、鼻出血様放出物、旋回といった神経症状が出て、死亡する動物も多かったため、1か月で脚注にありますようにと殺処分されております。

したがって、試験の評価というのは、300 ppmを最高濃度として行われております。300で体重増加抑制、あと肝臓の混濁腫脹、肝比重量の増加、腎比重量の増加が認められております。

コリンエステラーゼ活性ですけれども、100 ppmで脳のコリンエステラーゼの活性低下が認められております。

赤血球に関しては全部の群で認められております。

したがって、ここは脳のコリンエステラーゼというものをとりまして、10 ppm。失礼しました。

鈴木座長 いや、どうとらえるかというのがここで問題になってくるのかなと思っていますんですけども。

吉田専門委員 100で認められてということをも脳の影響と考えれば30ということになります。

鈴木座長 その赤血球のアセチルコリンエステラーゼが、恐らく真性のアセチルコリンエステラーゼと考えるのでしょうか。そうすると。

吉田専門委員 それでは、この表にありますように、赤血球、血漿と書いてありまして、この抑制のパーセントが書いておりますけれども、10におきましては雄で既に61%ということで、20%は超しております。雌でも68%で10%は超しているということになります。赤血球を取ると、これはすべてが投与の影響ということになって、無毒性量は決められないということになります。

鈴木座長 これはいろいろ議論があると思うんです。今のどこが問題かわかりだろ うとは思いますが、アセチルコリンエステラーゼの活性ということで、血漿と赤血球と脳の対照に対するパーセントが表に載っております。

赤血球と脳のアセチルコリンエステラーゼは、とりあえずは真性のアセチルコリンエステラーゼと考える。したがって、中毒の基準は、20%抑制、つまり80%を切った場合には問題となるということになります。

血漿の方は、前回のカズサホスのときの申し合わせが生きておりまして、とりあえず、毒性の評価には関係ないが、低下したことは何らかの形で記載しましょうという話になっていまして、それで18行目に血漿のことについて触れてあるという状況です。

数値を見ますと、赤血球では、雄も雌も10 ppm以上でいずれも80%を割っていると。それで、脳の方は雄では100 ppm以上で80%を切っていて、雌では30 ppm以上で80%を切るという話になっている。これをどう見るかなんですが、毒性の方どなたか解説していただけますか。どちらを取るのがよいのか。

高木専門委員 評価もあるんですけども、その前に私の方から1つだけコメントをさせていただきます。申請者の方は、0.03%だから、300 ppm以上で脳のコリンエステラーゼの活性が認められたとあって、100は取ってないんですけども、でもデータを見ると46%とか39%と下がっているの。

廣瀬専門委員 有意差検定はやってないんですか。

鈴木座長 0.03%だから、これは幾つですか。

67ページの記載のことを言っているわけですね。0.03%以上で、これが幾らに相当するんですか。

高木専門委員 300 ppm だと思います。

鈴木座長 そうですね。これはやはりおかしいということですか。

高木専門委員 そこがおかしいと思います。その下を取るの、また次の。

鈴木座長 実際は、100 ppmで下がっているのということと、更に80%というのを基準にすると、もっと様子が変わってしまうよということなんでしょうけれども、その点について廣瀬委員は統計検定はという質問をされたんですね。

廣瀬専門委員 そうです。

木下課長補佐 今、生データを用意します。

鈴木座長 どうなんだろう。これは。どうぞ。

出川専門委員 ラットの実験は、次の第2番目の実験でもやられていますね。これはも

っと低濃度のところでやられているわけで、こちらの方を考えれば、最初のデータは考えずに済むのではないかというふうに思います。

鈴木座長 それはありますね。結論がどちらで出たとしても、その次の実験で決まるだろうと。恐らくは、今の基準で考えますと、10 ppm 未満ということになるんだと思うんですけれども、そうはなりませんか。

吉田専門委員 そうなります。

鈴木座長 未満だと困ってしまうという話が、今の出川委員の話で、次の実験を見たらどうですかという話になるんだと思うんです。

それでいいですね。

吉田専門委員 次の評価書たたき台の18ページに、その2年後、1966年に実施された、90日の亜急性毒性試験の結果を申し上げます。Wistar ラットの雌雄を用いまして、0、4、8、16、31、53、125、250、500 ppm の混餌投与試験が行われております。明らかな毒性というものが、125 ppm 以上で認められておりまして、例えば、ここに書かれているような結膜炎等の症状ですとか、死亡につきましても、63 ppm 以上で数例ずつ認められております。また、症状としても最高用量群で痙攣などが認められ、体重も63 ppm 以上で体重増加抑制が認められております。

この実験のコリンエステラーゼですけれども、脳及び赤血球では測っておりません。ただ、血症中のコリンエステラーゼの低下というのは、8 ppm 以上で認められているということなので、この一番低い4 ppm というのが何も無いということで、8で認められているのが雌だけなので、雌では1つ下がって、雄ではその上なので。違いますね。

GOT の増加も毒性と取りまして、無毒性量は雄が8 ppm、雌が4 ppm ということで、雌は下が無毒性量ということになっております。

鈴木座長 これは、これでいいんですかね。恐らく血漿中のコリンエステラーゼの阻害が認められない用量というのは、経験的には脳とか赤血球の方での阻害がほとんどないんだらうというふうには思いますけれども、でもやってないという話のところがあって、でもしようがないのか。ただ、どうしてもダブルスタンダードにならざるを得なくて、コリンエステラーゼの話と、GOT があるからいいかという感じにはなるんだけれども、恐らく脳とか赤血球のアセチルコリンエステラーゼが測ってあって、それで阻害率がどのくらいだというのが見えていれば、もう少し高めに行く可能性が出るんですか。

でも、GOT の8 ppm の話があると、そうはいかないと。だから、これはこれで。それとも、脳や赤血球のアセチルコリンエステラーゼは測ってないから、これは試験として成立しないんじゃないかというふうに見えますか。

どうぞ。

出川専門委員 脳の方に関しては、私は素人なので良く分かりませんが、その前の実験、ラットの最初の実験ですね。これは投与量の10 ppm のところで多分93%、97%、雌雄ですね。ほとんどこれは影響ないということだと思うので、脳については、問題ないの

ではないかというふうに、素人ながら思うんですが。

鈴木座長 多分、このデータを素直に読んでしまうと、そういうふうにつながってしまいうんですけれども、いろいろ傷がある。前の試験のところは、ラットの系統がわかってないとか。だから、単純に比較できないということがあって、それでしょうがない。どうぞ。

村上評価課長 済みません。この委員方からいただいているコメントの中にも御指摘いただいているんですけれども、本剤について今、申請者から出ている資料というのは、1960年代から1970年代の資料で、アップツューデートはあまりしてないんですね。恐らく最初の申請のときの資料だと思いますけれども、それ以降に山のように資料が出ていて、特にアメリカで2002年2月にレビューをしまして、それが抄録の中の1ページ目のところに開発の経緯というところがあるんですが、これは委員方お読みになったと思いますけれども、その真ん中辺りに米国では1996年に制定された、フード・クォリティー・プロテクションアクトによって何とかと書いてあって、クロルピリホスに関しては2000年6月に評価が始まって、これが2000年2月にレビューが出ているんです。

そのレビューに使っている資料というのは、むしろ1990年代以降の資料でありまして、勿論、参考として1964年以降の資料も見ているんですけれども、そういうドキュメントがあって、その中では主にコリンエステラーゼ活性阻害のことについて、特に子ども、胎児に対する影響などを中心に、多数の文献が出ているということがありますので、もしこの資料をアップツューデートして出せという御指示があるのであれば、まずそれを出して、フルラインで委員方御覧になった上で文面を作成していただいたら。

鈴木座長 確かに、全くそのとおりのこととして、ただ私よくわからなかったのと言わなかったんですけれども、このアメリカでの評価の際にデータが更新されたというのは事実なんですか。

村上評価課長 更新というのは、どういう意味ですか。

鈴木座長 要するに、新しいデータが付け加えられて、そのデータに基づいて評価されたというのは、本当なんですかと聞いているんです。

村上評価課長 私は、EPAがつくったドキュメントしか読んでおりませんが、その中でレファレンスとして引用されている資料があります。これは相当広い範囲の資料で、毒性とはあまり関係ないこともいっぱい入っていますが。

鈴木座長 その中で、特に問題になるのは、申請者が実際に報告書としてそれ以降EPAに提出したのかというところが一番大きい問題だと思うんです。それがあれば是非出してもらわなければいけないと思います。

石井専門委員 ほかの薬剤ですけれども、アメリカでは再評価システムをやっておりまして、いわゆるレッドドキュメントというのが出ているんです。難しいんですけれども。

鈴木座長 エバリエーションではなくて。

石井専門委員 エバリエーションではないですね。再登録可能なための再評価資料で、

もう何百ページにもわたる資料なんです。それを見ると、かなり新しい評価が全部載っておりまして、ただそれも EPA が評価した資料なんです。もう公開されておりまして、ですから、言っておられるのはそんなペーパーだと思うんですけども、インターネットで見られます。

村上評価課長 先ほどの座長の御質問ですけれども、申請者がつくった資料となっているものもありますし、それから公表文献で雑誌名が書いてあってページが打ってあるものも相当数あります。

申請者が手に入れられない資料もあるかもしれませんけれども。

鈴木座長 申請者がつくったものもあると。

村上評価課長 申請者がつくったものもありますし、公表文献もあるということです。

廣瀬専門委員 JMPR のデータを見ても、例えば、ラットの 90 日の試験だったら、GLP で行った試験もありますし、イヌの 90 日でも 1989 年に行われた試験で、こういうのはみんな赤血球、あるいは脳のコリンエステラーゼを測ってあるものもありますね。

それから、2 年間の発がん性の試験でも、やはり GLP で行われた試験が、ラット、あるいはマウスでありますので、そういうデータもここに入れて評価しないとまずいんじゃないかと思っていたんですけども。

鈴木座長 私も、最後のところでまとめるつもりで、高木委員からも文献検索しろというコメントが出ているんですけども、気になっていたのでパブメドで引いてみたんですけども、1300 件を優に越える、今年のところだって 200 件を越えています。そういうような状況もあるから、今の EPA の話等々も含めると。やはり一番新しいところできちんとした評価をすべきだと思っております。

それから、今の話だと、要求すればデータ出てきそうですね。そうだとすると、委員の方々にお諮りしますけれども、一旦差し戻してデータを全部更新した上で提出しろというふうにする方が世話はないと思います。

どんなものでしょう。事務局の方、何か。

木下課長補佐 わかりました。

鈴木座長 そうしたら、これ以上議論しても無駄だということになりそうですね。

課長、どうもありがとうございました。そういう意味で、非常に効率的な議論ができたように思います。

そうすると、今日の議論は概ね終わっているのでこれで打ち切りまして、クロルピリホスに関しては、EPA に載っているような新しいデータを中心にして、申請者としてデータを更新した上で再度提出してほしいという形の結論が、今日の結論になるかと思えます。よろしゅうございましょうか。

木下課長補佐 どうしましょう。今、細かい質問がいっぱい入っていますね。これと両方やるか、資料の提出を先行するか、どちらがよろしいですか。

鈴木座長 一応、この評価については本日やったことについて、それなりにお伝えした

らいかがですか。

木下課長補佐 古いデータの訂正と新しいデータを出していただきたいというのを文書で出すということですね。また文面については御相談いたしますが、そんな方向でいたします。

鈴木座長 ややこしい複雑な話になってしまうんですけども、一応最終的には出てきた新しいものに基づいてやるんです。だけど、このところで、こういう議論がありましたというのも伝えて、そういったことを勘案した上で新しく資料をつくる時に十分御吟味の上提出してくださいというしかないですね。

それでよろしゅうございますか。

林専門委員 それしかないと思います。

鈴木座長 どうもありがとうございました。それでは、これはこれで終わりにしようと思います。

石井専門委員 私の方は、今の光分解の話も ADI には関係ないんですけども、受付窓口の方でよくよく中身を精査していただいて、整理していただきたい。そうしないと、本文をもう一回見たら、暗所では河川水は 25 日が半減期だと言っていて、光を当てたらもっと長いんです。これ何でだと。

鈴木座長 ですから、単位のところもありましたね。そういうところは改善を要するところだろうと思います。

どうぞ。

林専門委員 今回のこれで勉強したわけですけども、実際にこれからも、何かこういうふうな事態というのは起こり得るわけですね。

鈴木座長 そうですね。

林専門委員 だから、そういう意味ではやはりあまりデータが古いものが中心のような場合には、やはり新しいものを最初から出してもらおうというふうな方向性というか、ルールのようなものをつくっておいた方がいいんじゃないかと思います。そうしないと、一旦出てきて、それを我々が見て、これは古いから使いものにならないと言って再提出ということになると、それはもう完全に二度手間になってしまうし。

鈴木座長 そうなんですね。このデータだけからだとすると、データが古いからという話で、それだけで更新してよとはなかなか言いにくい。だけど、石井委員とか村上課長が教えてくださったように、外国で既に新しいものが評価されているというような事態があるんだとすれば、これは我々のところにこの程度のものしか出さないというのは、ちょっとおかしいという話にもなりますね。

林専門委員 それと、あともう一つは、日本の食品安全委員会って新しいデータがこんなにたくさんあるのに、何十年も昔のデータだけを評価して満足しているのと言われかねないですね。

鈴木座長 いずれにしても、国民の健康被害をなくす、安全を保つという点からしても、より再現性の高いデータを使って評価すべきだというのは、当然の原則だろうと思います

から、何かその辺りは窓口、事務局等々でも対策を講じていただきたいと思います。

木下課長補佐 事務局で検討いたしまして、また御相談いたします。

鈴木座長 よろしゅうございますか。次の剤について2時間ぐらいかかるとは思いますが、休憩してやりますか。

廣瀬専門委員 途中までというのはいかがですか。

鈴木座長 それは、最初のときの申し合わせで、途中までというのはやめましょうと。やり出したら最後までやりましょうという話なんです。

一応、皆さんからコメントをいただいたりしていますから、もし大変だということになれば、ちょうど前回のクロルピリホスのときに事務局でもう一度原案作成をという話をしましたね。それと同じようなことで、今日ざらっと各委員から改善すべきところがあるという指摘があれば、それを承って事務局で改善したものを送っていただいて、もう一度次のときにもっと能率的に議論するというのも手かなとは思いますが、事務局、それではまずいですか。

木下課長補佐 クロルピリホスほど記述的な問題はありません。新剤ですので、内容については議論していただくべきところはいっぱいあるのですけれども、大きなコメントが幾つか出している方がいらっしゃいますので、そこについて御議論いただいて、もうコメントペーパーが出せると思うんです。その中で明らかにコメントを出したいところを中心に議論していただいて、それでコメントがまとまれば議論が先に進みますので、その方がよろしいかと思いますが、いかがでしょうか。

鈴木座長 とすると、今、どういうふうにやるんですか。

木下課長補佐 8問付いていますので、これを中心に御議論いただいて、それで先ほどの話じゃないですけれども、その考察が出てきますから、その考察と本文を次回一緒にやるというのは、いかがでしょうか。

鈴木座長 要するに、ここの最後の1枚紙のコメントの1~8までについて、出してきた方に説明いただいておいて、それをもらった上で次をやるということですか。

木下課長補佐 それでいかがでしょうか。それで、もうコメントを出すことができるのではないのでしょうか。

鈴木座長 ちょっと休憩して、再会したいと思います。

(休 憩)

鈴木座長 それでは、休みの時間が終わりましたので、フロニカミドについて、コメントを出すという形で話を進めたいと思います。その前に、先ほどのクロルピリホスなのですが、一番新しい資料に基づいて、再度資料等をつくり直してくれということは合意されたんですが、もう一つ途中の議論のところ、文献についてもという話があって、恐らくEPAの審査以降のところの文献を集めてもらって、それらについて神経毒性、あるいはア

セチルコリンエステラーゼでしょうか。その辺のところ、あまりこちらから指定せずに、一応どういうものかということを集めて、やはり同時に提出してもらおうということを出したいと思います。事務局の方、その辺よろしくお伝えください。

木下課長補佐 お伝えします。

廣瀬専門委員 それとは別に、コリンエステラーゼの意義というか、血漿のコリンエステラーゼの意味があまりなくて、赤血球のコリンエステラーゼが毒性学的に意味があるというような、何かレビューだとか、論文があれば非常にありがたいです。我々、古くからコリエステラーゼ阻害剤について評価を行ってききましたが、はっきりした理論なしにやっていますから、その根拠をはっきりさせておいた方がいいと思います。

鈴木座長 どうでしょうか。私も似たようなことを思っておりまして、去年新聞報道が何かされたと思うんですけども、有機リンに関わる問題で遅発性の神経毒性、どうもアセチルコリンエステラーゼの一部のものという表現になっているのか、何かアシル何とかエステラーゼと言うんですが、膜の代謝、あるいはリン脂質の代謝に関わるエステラーゼが、やはり有機リンで抑制されるらしい、それが脱髄とか、そういうところと直接関係があるらしいという論文が、かなりたくさん出てきておりまして、その辺と合わせて、有機リン、あるいはカーバメイトのアセチルコリンエステラーゼの阻害の問題というのを、どこかで勉強会が何かしたいとは思っていたんですけども、そういう資料を集められますか。

木下課長補佐 今回の資料要求で参考に付いてきたら、それは付けますし、なければ事務局で文献を集めます。

鈴木座長 追々集めていって、勉強会ができるようになったら、やりましょうということになるのでしょうか。とりあえずはそういうことで、それでは、フロニカミドの方を始めたいと思います。

一応、どういうふうにしますかね。構造上アミド系のアブラムシ類、コナジラミ類などに対する殺虫剤ということにして、動物代謝の方で最初のところがあれかな、コメント1のところ、平塚委員と武田委員の方から出てきているので、その辺をまず、最後のところの「追加資料要求案」ということで「フロニカミドの動植物等における代謝について以下の資料を提出すること」ということで、最初のが「フロニカミドから代謝物B及びCへの加水分解反応を触媒する酵素についてどのような酵素を想定しているのかを説明した資料」、これはどこになるんですか。

平塚専門委員 資料の278ページに、フロニカミドのラットにおける想定代謝経路図というのがありますので、ちょっとそこを開けていただければと思いますが、基本的にはフロニカミドAのニトリルの加水分解で、アミドBができて、そしてアミドBの更に加水分解によって、右のTFNG-C、それからTFNA-E代謝というのが、申請者が提示しています。代謝物を検出した結果としてですね。

それで、今、座長の方から言われた、このBからCへの加水分解反応を触媒する酵素に

ついてということで質問させていただいたんですが、これは構造からすると、トリフルオロメチル基がオルト位に付いているということを見ると、ピリジン環に直結するアミド結合の加水分解というのが、通常かなり速く進むだろうと、化学的には予想されるんですけども、この場合 B から C へ、つまりここで言いますと B の外側のアミド基が加水分解されてカルボン酸になっていって、そして最終的にはカルボン酸 TFNA になっていると。実際には、途中の代謝物を彼らは見ているので、矢印のつなぎ方としては、そういうつなぎ方も可能かとは思いますが、1つはまず B から C への加水分解反応を触媒する酵素について、伺いたいと思います。

そして、実はもう一つその質問の根拠というのは、フロニカミド A から E という代謝物にも矢印が向いていますが、これは、ただいま申し上げたピリジン環に直結するアミドが加水分解されたものです。そして、この代謝物 E のカルボン酸のグリシン抱合体が実は C なんです。例えば、構造は違うんですけども、トルエンの代謝物の安息香酸は、グリシン抱合を受けて馬尿酸となるのは、非常に有名な反応ですが、それを想定した場合には、E から C の反応というのが、まさにグリシン抱合反応なんです。

ですから、申請者たちがこの矢印の経路というのを示しているんですが、実はそういった反応について検討はされているのか、あるいは考察したのかということについてお聞きしたいというのが私のコメントです。

鈴木座長 反対に逆反応があるかもしれないということですね。

平塚専門委員 そうです。この右側を回ってくる経路について全く考慮されていないので、というのが今の 2 番目でして、1 番目の反応経路というのは、確かに化学的にはこの加水分解というのはリーズナブルなんですけれども、そのためにある条件というのは、結構厳しい条件なんです、化学的にこれを行かせるために、だから酵素反応ではどんなものを想定しているのか。そういうことです。

鈴木座長 そうすると、2つのところは終わって、次の「代謝物の抱合体 (B、E 及び I) について」ということは、今の話に入ってきますか。これは、武田委員ですか。

武田専門委員 2 番目ですか。

石井専門委員 3 番目です。

武田専門委員 ここに抱合体と書いてあるけれども、結局これは抱合体をつくりにくいと思うものだから、例えば、B なんて考えたときに、アミドでは中性で、アミドの抱合体はあまり聞いたことはないし、それからベンゼン環につくるのも、OH が何か入ってからならわかりますけれども、P と書いてあるから、書いた以上は何かお考えがあるんでしょうかということで聞いたみただけです。

その次は、同じようなことが I もそうですね。そういうことで、ここなんかも、これは平塚委員が言ったあれじゃないかな。ついでに全部聞いてみました。

鈴木座長 I のことについても、全部聞いてしまえという意味ですね。

武田専門委員 その後の N オキサイドもまた珍しい反応ですし、これは私の分野じゃな

いですがけれども、ついでに聞いてだけです。だけど、Nオキサイドの抱合体はあまり聞いたことがないし、そうするとカルボン酸アミドかなと、それもあまり聞いたことないから、ちょっと確かめてみましょうかということです。

鈴木座長 今のはそれでわかりますね。最後のところは、どうぞ。

平塚専門委員 最後は、抄録の中に、これは文字化けしているんだと思いますが、「？」となっているところについては、修正してくださいということです。

鈴木座長 そのこのところは、とりあえず、それで。内容のところではちょっと落ちていて、私、代謝のところを読んでいて気が付いたことがあるので、ちょっとだけ指摘しておきたいと思いますが、251 ページ、図が載っているところは、血中濃度の推移の図が載っているところがありますが、単回投与の低用量と高用量と、これは明らかに腸肝循環があることを示している図だと思し、そのほかの数量的なところをずっと見ても、大多数は尿中に出てしまうんですが、比較的早い時期に胆汁経由で腸管に出る部分があって、それが再吸収されてこういう型をつくると考えると、非常によく合うし、糞中の濃度と胆汁排泄濃度等々の関係から見ても、やはり腸肝循環があるよというのは言っておいた方がいいと思いますが、どこにも記載がないんですね。その辺を1回確認してもらえないかというふうには思っているんですが、素人の考えなので、もし代謝の方がそれは関係ないと言われれば撤回しますが。

一応聞いていただくことにしていいですね。1つ1のところに加わります。

以下、毒性の方の関係に移りますが、植物とかそちらの方ではもう大丈夫ですね。13 ページに石井委員から、参考というのがあって、これは。

石井専門委員 それは、別に書かなくてもいいけれども。

鈴木座長 申請者にコメントとして出すまでのものではないということですね。

石井専門委員 本文を見ると、そういう説明が書いてあって、見たら初めからこういう物質があったので、特に光分解ではなさそうだなと。

鈴木座長 そうすると、これは事務局にあてて話しているものと考えていいわけですね。

石井専門委員 そうです。だから、消してもらって結構です。

鈴木座長 そうしますと、毒性の方に移りますが、2のところは吉田委員でしょうか。17 ページのところかな。

吉田専門委員 済みません。いっぱい質問をいたしました。今回、私が質問した共通の部分は、所見がどうこうとか、そういうことではありませんで、考察部でそういう考察でいいのかなと疑問に思ったところが多かったものですからコメントさせていただきました。

まず、2のマウスなんですけれども、このマウスの90日の亜急性毒性試験におきまして、骨髄の低形成が認められております。これは、認められているのは、マウスの亜急性毒性だけではなくて発がん性試験におきましても認められております。濃度はほぼ同じぐらいの投与量で行っております。その骨髄の低形成がおきている一方で、脾臓では髄外造血が起き、そのほかの臓器でも髄外造血が起きているので、普通ですと貧血があった場合は骨

髄でも造血亢進がありますので、ひょっとしたら骨髄に対する毒性ということは考えなくていいのかと思いました。

鈴木座長 あるいは、腎臓毒性の一環として起こるのではないかという考え方もあるかなと、私は思っていたんですけども。

吉田専門委員 マウスには腎臓の変化は出ておりませんので、腎臓の変化はラットだけです。

鈴木座長 ラットもだけど血液系の変化がありましたね。

吉田専門委員 はい、貧血が出ておりますけれども。

鈴木座長 何でそういうことを言うかということ、この薬が腎臓を経由して排泄させるのがほとんどだから、相当負担がかかるのはかかるんだろうということからなんですけれども、特に形態的に著しい変化が認められるわけではなさそうなので、なかなか言いにくいところかなとは思いますが、とりあえず、骨髄に対して直接的な障害が、ありやなしやということですね。

吉田専門委員 あとこの骨髄の変化は、最高用量群での高い用量での変化ですので、無毒性量に影響するような変化ではありません。

鈴木座長 代謝は骨髄もやっているんですけどか。見ずに過ごしてしまったんですけどか。通常骨髄はやりにくいですからね。やってないですね。そうすると、ものがどのぐらいかとかそういったものは、この代謝のデータからはわからないですね。一応聞いてみる分にはいいかもしれませんね。

今のような内容ですが。

木下課長補佐 やっていますね。266 とか 267 です。

平塚専門委員 代謝じゃなくて、やっていますね。

鈴木座長 168 時間では、もう高用量群でも ND になっていますね。関連はないわけではないでしょうけれども。この件について、毒性の方たちで議論ありますか。なければあれしますけれども、ヘモジデリンのことについても、今お話になりましたね。

それでは、その次がラットに関する腎毒性関係でしょうか。3 人から話が出てきております。1 人いないのであれなんだけれども、どなたから説明していただけますか。

説明をしてもらわないと、どういうことでこのコメントが出てきたのかということです。17 ページの下のところになるのかな、27 行目以降で「雄における腎臓の尿細管硝子滴沈着について」という話が、その次のページの 3 行目で高木委員から同一の話が出ていますね。

高木専門委員 私のコメントは「200 ppm 投与群での腎近位尿細管硝子滴沈着は随伴する変化が腎尿細管上皮細胞又は尿細管腔で認められなかったことから、毒性影響とは考えなかった」という判断に対して、その硝子滴沈着が引き金と考えると、それは毒性と取るべきではないかと。ただ、ADI に関しては、その沈着を雄ラット特異的影響ということで取らなくてもいいとは思いますが。

これそのものに関しては、生理学的影響ではなくて、やはり毒性影響ではないかと思

ます。

鈴木座長 そうですね。ラットの反応として見た場合、ラットはやはり毒性として、こういう反応を示していると認めないといけないだろうと。それで、実際上はヒトにはこの話はあまり関係なさそうなので、ヒトに外挿するときは無視してもいいだろうということですね。

吉田専門委員 私が申し上げているのは、若干違いまして、実を申しますと、この抄録の73ページの表を見ていただきますと、ここに亜急性毒性試験で認められた腎臓硝子滴沈着の発生頻度が出ております。これですと、雌には全く認められず、雄の200 ppm以上で認められているのですが、実を申しますとこれはコントロールでも本来認められる変化なんです。ですが、コントロールではゼロであるので、ひょっとしたらこの頻度を取るときにある程度、そういうことを差し引いて取ったのか、その辺りが何も記載されていないのわかりません。投与群で程度が強くなるですとか、頻度が多くなるというのはわかるんですが、コントロールとその下の最低用量群がゼロであるというのが、不思議だなと思ったものですからコメントをいたしました。

鈴木座長 特にこれは、2uグロブリンの話のところだとすると、雄に特異的な話だからという話が背景にあるということなんですね。

吉田専門委員 恐らく、特にこういうものを与えなくても、コントロールでも出るはずなので、なぜかなと思ったのが私の疑問です。

鈴木座長 これはどういうことになるのかな、あからさまに病理を観察しているヒトにいちもん付けていますね。

廣瀬専門委員 多少なりとも出るはずですね。だから、ひょっとしたらコントロールにあるようなレベルを除外した可能性もあるかと思います。

鈴木座長 そうすると、その辺りを聞けばいいですね。

廣瀬専門委員 その辺、聞いてみたらいいと思いますね。

吉田専門委員 済みません。更に付け加えますと、その下の文章に、自然発生でということがどこかに書いてあったと思うんですね。その下のパラグラフの上から4行目に、2uグロブリンによる、遠位尿細管硝子滴沈着については、対照群の雄にも認められることからここにあるのに、頻度はゼロなんです。

鈴木座長 そうですね。数表の中に含まれてないぞと。

これは、大体聞いてみればわかるだろうし、もっとわかりやすくデータを取り直せと言えば取り直してくれるでしょうから、それでいいと思います。

江馬委員の話はどこになるんですか、繁殖試験の方ですか。

高木専門委員 153 ページで、近位尿細管硝子滴沈着を毒性と取るならば、NOAELが変わると。だから、これもADIに関してはラットの雄特異的ということで構わないとは思いますが。

鈴木座長 たたき台だと、江馬委員からのコメントは、これはちょっと意味合いが違う

んですか。病理の方からのアドバイスをいただいた方がいいのかもしれませんが。たたき台のところの22ページの1行目から江馬委員の話があって、腎臓の近位尿細管硝子滴を2u-グロブリン沈着によるものという話なんですけど、彼はこの2u-グロブリンを特定していないのではないかといい言っているんですけども、この病理的な変化というのは、見る方が見れば、そうだねというのは特定できますね。

吉田専門委員 それは、抄録の94ページ、ラットの2年間の経口毒性発がん性試験の用量設定試験の中で、申請者の用量設定根拠とありますが、その下から6行目のところに確認をされていますので、私は問題ないと思います。

鈴木座長 そうすると、高木委員が言っているような話のところ、ヒトに外挿される変化ではないという話のところはそうとして、データとしてはやはり毒性と取るべきだということですね。そういう話のコメントを出すことにいたします。

3つ目まで済みました。それでよろしゅうございますか。

廣瀬専門委員 ラットの90日の亜急性毒性試験のNOAELが多分下がってくるんじゃないでしょうか。200 ppmで沈着が出ていますので。

鈴木座長 その下になると。

吉田専門委員 もしこれが対照群にも出てくれば、恐らく消えるのではないかと思いますけれども。

鈴木座長 200 ppm群以上で硝子滴沈着があってという話があって、だからこれは聞いてみないとわからないところでしょう。廣瀬委員言われるように、あらかじめ対照に出てくる程度のもは除外して、それ以上のものを取ったということであれば、この200 ppmの生きるから、実際は200 ppm以下のところでNOAELがということになる。それを言われると、200 ppm未満だよということNOAELが直接は決められないということになります。

慢毒との関係で最終的にはいろいろと見ることになるのかもしれませんがね。これは、いずれにしても、どういうことか聞いてみて、その上で結果が動くことだから、仕方がないことだというふうには思います。それでよろしいですか。

廣瀬専門委員 はい。

鈴木座長 それでは、4番目の話なんですけれども、これはラットの104週間慢毒、吉田委員からの話ですか、19ページの一番下のところですか、要するに、慢性腎症に至る機序の説明に矛盾があるぞということですか。

吉田専門委員 抄録の106ページなんですけど、頻度とかそういうことに今回は矛盾があったのではないのですが、真ん中よりちょっと下に、1000 ppmの雄においてというような説明で、2年間の慢性毒性/発がん性で、慢性腎症が増えていまして、この2uグロブリン腎症がありますと、このままそれが遷延化して慢性腎症になるというのはいいと思うのですが、実を言うと慢性腎症は雌にも増加しているので、この2uグロブリン腎症だけで考えるには、難しいのではないかと思います。抄録の109ページに全動物の非腫瘍性病変の表がございます。その真ん中より下に腎臓の項がありまして、そのちょうど真ん中に慢

性腎症というのがありますが、雄ではやはり自然発生でも出てくる病変ですので、全動物では有意差が付いておりませんが、雌におきましては、5000 ppmで21例で有意差が付いて増加しております。ですから、この増加というか、ただ、雌におきましては、尿細管の空胞化といったような毒性の変化が認められておりますので、こういうものから慢性腎症というのは考えられなくはないのですが、そういうことは記載されず、2uということから考察されているので、これはちょっと矛盾するのではないかとコメントいたしました。

鈴木座長 ラットでは腎臓に影響が出る。腎臓が主要な排泄臓器であると。それから、雌のところでは今の表のところ、近位尿細管の空胞化が最高用量でどっと増えているということもあるから、雄と雌で違う機序があるのかもしれない。そんなことを考えた上でコメントを出されたということですね。それは、どなたか更に追加とか御議論ありますか、なければコメントを出しますけれども、よろしいですね。

そうすると、その次のところで下腿筋横紋筋線維萎縮ということについてのコメントが、やはり吉田委員から出ています。これについてちょっと説明してください。

吉田専門委員 この下腿筋横紋筋線維萎縮という所見が、ひょっとしたらその上の神経系のものという可能性はないのかなと思ひまして、よくラットで末梢神経根神経症という病気が老齢になりますと出るのですが、これが激しくなりますと、筋肉の変性萎縮も伴いますので、もしなければそれはいいのですけれども、単純な疑問として思っただけで、これが特に毒性にどうのこうのというのを申し上げているのではなく、その上の神経はどうだったでしょうかということだけです。

鈴木座長 そうですね。雄の場合は、対照でも相当たくさん出ているし、それから雌もそれなりに自然発症で出てはいるんですが、最高用量でかなり頻度が高いので、なかなか悩ましいところですから、それについて上位の神経系に影響はなかったんでしょうねと確かめるのは悪いことではないですね。それもよろしゅうございますか。

それでは、6番目。

吉田専門委員 今まで骨髄、腎臓、あと残りが肺に毒性が認められておりますが実を申しますと、この肺の腫瘍はマウスだけにしか認められておりません。それも、マウスの発がん性試験が2回行われていまして、1回目は、0、250、750、2250 ppmで行ったのですが、一番下の250 ppmまで、雌雄ともに肺の腺腫及び腺がんが増えてしまったため、更に投与量を下げて2回実験をなさっています。それで、2回目の実験におきまして、かなり低い用量から1回目に肺が出た250 ppmを含めて、これを最高用量群としてきちんと発がん実験をなさったので、そこで一応区切りが付いているのですが、その後のメカニズム試験のうち、肺の増殖活性を検索した実験を何回かなさったとき疑問点があります。その実験では3日間この剤を投与して、増殖活性を見てらっしゃるのですが、マウスの肺の腫瘍というのは、腫瘍になりますと気管支由来か肺胞上皮由来かがわからないことが多いので、ラットもそうですが、肺胞上皮気管支由来の腺腫というような言い方をします。

この3日間の実験では恐らくここに増殖活性が上がった場合、それが気管支なのか肺胞なのかわかるはずがそれを記載しなかったのも、それはどちらだったのかなというような疑問があったので質問をいたしました。

鈴木座長 それは8番目の問題ともいろいろに結び付いてくるんですか。あとでまた話すとして、とりあえず今のところは、細気管支上皮、あるいは肺胞上皮のどちらかという話のことに限った形でとりあえず聞いておいていいですね。

その次のところを1つ飛ばして、今のがんの関係のところ、続けて説明していただけますか。

吉田専門委員 この肺腫瘍が増えた濃度というのが、ラット等におきましては、あまりはっきりした毒性が出ないといったような低い用量です。申請者の方々は随分いろいろなメカニズムスタディをされているのですが、ただ、このマウス、ICRを用いていまして、ほかの系統では、細胞増殖活性に対してはほかの系統では上がってこなかったということからICRに特有だろうということになっております。しかし特にICRというマウスが肺腫瘍に対して感受性が高いとは考えられず、AJ等の好発系を用いたわけでもないのに、ちょっとここが不思議だと思いました。

ただ、変異原性とかは認められてないのですが肺障害といったものは、肺の腫瘍が発生する用量では認められていないんです。なので、どうしてかなと思ひましてコメントをいたしました。

鈴木座長 林委員、変異原性の方で結構いろんな実験をやっていますね。それとの関係で、マウスで2回にわたって肺腫瘍が確認されたということと、その解釈ですね。その辺のところ、変異原性試験との関連でどんなふうに見たらいいのか、どこか齟齬があるのか。

林専門委員 遺伝毒性の方は、今回真っ白なんですね。要するに、マウスを使ったコメントアッセイで、1500 mg/kg 体重まで、単回ですけれども強制経口投与して、肺も見ているんです。それでも出てない。ddYマウスなので、系統は違うことは違うんですけれども。

あとは、UDSも出てないということなので、ほとんどDNAとのインタラクションはこの実験条件下では考えられない。だから、もう用量自身、今、言ったようにこれは1500 mg/kgだから、べらぼうな量入れているわけですね。それでも見れてないということなので、遺伝毒性としては、このデータからはもう全く問題がないと考えます。

鈴木座長 そうすると、やはりICRのところ、いろいろやっていて、一応増殖活性のところである程度閾値があるかもしれないという考察をしているところは、許さざるを得ないということですか。

廣瀬専門委員 そう思います。

鈴木座長 そうすると、そういう流れの中で、吉田委員が言っているところの話で、最終的にメカニズム試験を要求すると言っているんだけど、これは。

吉田専門委員 私はメカニズム試験ということだけを別に要求していたわけではなくて、普

通、今まで拝見したような、かなり高い用量で癌は出るけれども、その下は、例えば、体重増加抑制とか、ほかの毒性が観察されることが多いと思っていたのですが、今回多分影響の見られた一番低いドーズでの変化が腫瘍性変化であったということなので、少し慎重に検討する必要があるのではと思ったのです。

ただ、これが申請者の方がおっしゃっているように、本当に ICR だけでほかの系統では認められないので、この系統差だということになった場合、どうなのかなというのが、ちょっと私には判断しかねますので。

鈴木座長 系統差は系統差だよともうちょっとはっきり何かつかめたら安心できるねというところはありますね。

吉田専門委員 系統差の試験も3日間の混餌投与で差を見ていらっしやるだけなので、例えば、これをもう少し長くしたらとか、そういうことだったらどうなのかなと。

鈴木座長 物質の面から考えて、代謝の委員、何か発がん性を起こしそうだというような代謝物質をストレインディファレンスとしてとらえるなんていうことは可能ですか。ちょっと、いきなり言われても難しいかもね。

でも、これ相当低い用量でも出るでしょう。しかも、肺でこういう癌が出るのは珍しいんじゃないですか。

廣瀬委員、その辺は御経験ございますか。

廣瀬専門委員 ICR での結果というのは、わかりませんが、マウスというのは、ラットに比べればはるかに肺の発がんに対する感受性は高いですね。

一応この試験では、肺の、ここには気管支上皮細胞、あるいは終末細気管支上皮の話ですけれども、細胞増殖の試験、細胞分裂の解析と書いてありますけれども、詳しくは細胞増殖の方がいいと思います。そういう試験を行っておりまして、一応 BrdU 等の値が増加していると。ただ、肺に対する毒性はほとんど出てないということで、マイトジェニックな作用であろうというような解釈をしているわけですけれども、これ以上あれをやれ、これをやれ、あるいはまた機序について解析せよと言っても、なかなか難しいんじゃないかというのが印象ですね。

鈴木座長 一応どのように考えるのというのをもう一度聞く程度の話になるのかなと思います。多分、試験までは要求されなくていいんだろうと思いますけれども、一応全体として見たときに、遺伝毒性の方が本当に真っ白、ネガティブだということからすると、多分 ICR が特殊なんだろうという考え方で、間違いはないんだろうと思いますけれども、癌ですから、それなりに慎重にという気持ちは私も持っているんです。

廣瀬専門委員 さっきも出ましたけれども、250 ppm で癌が出て、それで NOAEL がその下の 80 になるというのは、やはりちょっと気にはなりますね。

鈴木座長 かなり低いですもんね。

廣瀬専門委員 ラットですと、少し下の発がん性を起こす量より下で過形成が増えるというような所見は起こるんですけれども、マウスの場合には 80 でも過形成は全く増えてな

いんですね。だから、8週でNOAELのは多少気にはなるんですけども、このデータから考えるとしようがないと思っています。

鈴木座長 とりあえず、この話を聞くことは聞くしかないとは思っていますけれども、もし議論がなければ、残した7番目の話で、繁殖試験のところの子宮重量変化の発生機序について、吉田委員の方から少し説明してください。

吉田専門委員 何回も済みません。最後なんですけれども、今日、江馬委員が長尾委員がいたら何えればと思っていた程度のことなのですが、2世代繁殖試験の雌で子宮重量が低下しておりまして、多分離乳時で子宮重量をはかっていますので、3週齢のデータだと思うのですが、これでなぜ低下したかということについて、申請者の方はホルモンを測っているのですが、このホルモンをアダルトで測っています。

鈴木座長 分娩後の雌で測ったんじゃないですか。

吉田専門委員 そうです。分娩後の雌で測っているんですね。子宮の低下は離乳時なのに、分娩後の雌で測っていて、エストロゲンとプロゲステロンが下がっていて、それを補足するようにFSHとLHが上がっているということだったのですが、私はホルモンの専門家ではないのですが、この3週齢といったようなこれから卵胞をつくる時期と、この離乳後のお母さんにしろ、そういうアダルトのもの比較するのは、どうなのかなというのを単純に疑問として思ったので、もし専門の委員が別にこれは問題ないと言うならば、この内容は取り下げていいんですけども。

鈴木座長 問題ないというわけではないと思います。ただ、根拠して分娩後の雌でホルモン測定をしたというのは、ちょっと不十分かなと、性周期の点もそろえたとか、いろんなことが書いてないからよくわからないんですね。それからすると、この剤がもしかしたら、何らかの形で内分泌系に影響するよという話は、先ほど来話が出てきている、2ugロブリンの話のところが多量に触れてきますから、その意味で内分泌系に影響があるという話は推測できるんですけども、雌で測ったホルモンの影響がどうで、例えば、一部FSHが高くてとか、LHが低くてとか、ちょっと違う動きをしている用量の群のところがあって、それらを統一的にこの子宮重量の原因と結び付けるのは無理ですね。ですから、どういうことか、この子宮重量の減少ですか、そこのところはどうも今、説明しようとしている機序以外で合理的な説明をしてほしいというふうに言えばいいのだと思いますけれども。

廣瀬専門委員 それに加えて、ラットでは乳腺の腫瘍が、線維腺腫はほとんど変わらないんですけども、腺腫、腺がんが減っているので、抄録の118ページの下の方に乳腺の欄がありますけれども、それがちょっと気にはなっていたんですけども、後の方でエストラジオールが減少することがあるというふうに書いてありますので、それとの関連がどうかと思っています。

鈴木座長 確かに、乳腺の腫瘍化の現状が、エストロゲン代謝との関係で見られてもよいのかもしれませんが。ただ、先ほどお話ししましたように、ホルモンを測っているのは、分娩後の母親について測っていて、条件が整っていないので、だからそれはもう一遍何かの

形できちんとホルモン作用を見るような実験をする方がいいということになるのかもしれませんが、いずれにしても、エストロゲンとの関係を聞けば何か言ってくるだろうと思います。

以上で、8つのコメントについて、一応説明をいただきまして、そのほかのところのデータは、この抄録に書いてあるのが大体合理的だろうというような内容です。きちんともう一度見直さなければいけないところはあると思いますが、当面このコメントを申請者に返して。

平塚専門委員 済みません。もう一つコメントが、こちらの抄録の中の確認なんですけれども、抄録の260ページの組織中放射能分布の表の、多分記載ミスだろうと思うんですが、260ページの一番上の血液の24時間における雌雄のところはNDになっておるんですが、前の方の258ページの濃度分布、これがNDということは多分ないだろうと思うので、これを訂正していただきたいと思います。

ちょうどこれに対応するのが、258ページになるかと思うんですが。

鈴木座長 高濃度投与ですね。

平塚専門委員 はい。投与量に対するパーセントに直しているわけですが、数字があるので、ですから、この表をもう一度再確認していただきたいと思います。

鈴木座長 それからすると、その下の骨髄のNDというのもおかしいですね。

平塚専門委員 そうということになります。

鈴木座長 そのほか大丈夫でしょうね。胸腺はよさそうですね。子宮のところもおかしいな。

武田専門委員 ときときやってないのがありますね。

平塚専門委員 ノット・ディテクタブルということになってしまうと思うんです。いずれにしる、おかしいと思うので聞いてみてください。

鈴木座長 260ページの表について、やはりおかしいと。それから、先ほど私が言った腸肝循環の記載をせよというところがもう一つ加わってきて、別立てにすると今の話と合わせると全部で10個のコメントになりますね。

木下課長補佐 1番の中に併記でよろしいですかね。

鈴木座長 それでいいと思います。どうぞ。

武田専門委員 Nオキサイドはやっている。Nオキサイドってあまり気持ちいい物質じゃないんですよ。ピリジン環にNオキサイドがあるのとないのでは、全然反応系違うんですよ。それが、意外とたくさんたまっていますから、さっきの発がん性にも関係があるのかな。

鈴木座長 それは、重要なことかもしれませんね。林委員、どうですか。出川委員、どうぞ。

出川専門委員 Nオキサイドだけだとそんなに問題ないかもしれないですね。今、委員が言われた件では、Nオキサイドのパラ位にニトロ基があって、そっちが問題になるんで

す。だから、単純にオキサイドだけだと、それほどではないかもしれないですね。トータルで見たときにどうなのかとちょっとわかりませんが。

武田専門委員 それで、特殊な影響があるのかな。今、N オキサイドと言ったけれども、反応系がただピリジンとかキドリンと N オキサイドでは芳香環の電子密度が逆で、反応性が違うから、それでこれについて見たんですけれども。

鈴木座長 重要なことでして、何となくまた気分がすっきりしないのは、その肺がんの話のところであるんですね。

どうぞ。

平塚専門委員 すぐ終わりますけれども、278 ページの TFNA - AM(D) という代謝物ですが、これは主代謝物なんですけれども、今、武田委員がおっしゃられたような N オキサイドは左側の方にある代謝物ですが、その真下にフェノールができています。中間体に、例えば、エポキサイドだとか、隣のピリジンの窒素の NO と、3 員環というのも化学的に取り得るので、例えば、上の TFNA - AM というものに対する変異原性とかは調べられていたんですか。

武田専門委員 ただ単にピリジンの誘導体という格好で見るとはいかないですか。代謝でも。

林専門委員 これは、遺伝毒性に関しては、代謝物では C、E、B、F で Ames 試験が行われていて、すべて陰性です。

鈴木座長 さっきの TFNA - AM、これは N オキサイドの形なんだけれども、安定的に取り出せますか。

平塚専門委員 これは安定じゃないですか。

鈴木座長 大丈夫ですか。

平塚専門委員 H ですか。

鈴木座長 はい。I でもね。これは大丈夫なんですね。

武田専門委員 要は、一連の N オキサイドの研究は薬化でやっていたね。

平塚専門委員 先ほど出川委員がおっしゃった、パラ位のニトロが還元されて生成する、ヒドロキシアミンが活性体だということですね。

鈴木座長 そうですね。

武田専門委員 だから、ニトロ基は還元されてヒドロキシルアミンを経てアミンになりますが、あるものはアセタミドの N-OH 体にもなりまして、細かいことを言い出したら切りがないからやめておきましたけれども。

鈴木座長 どうですか。ものが取れるということであれば、やはり。どうぞ。

出川専門委員 発がん性を考えるとき発がんした動物種が重要だと思うんですが、これはマウスの代謝じゃないんですね。だから、そういうことを考えると、どこまでこのルートで考えていいかというところ難しいと思います。

恐らくラットとマウスでは代謝物のできる割合が違うぐらいで、代謝物自身は同じよう

なものだろうという推測のもとにコメントしているんですけども、本当はわからないんですね。

鈴木座長 それは私も前から言っていたところで、それを推し進めると、今回の場合どうしますか、マウスで若干代謝のことをやってみてもらってプロフィールがあまり変わらないねというのを確認してもらいますか。

ICRの肺の癌というのが、理由はわからないけれども閾値がある話で済んでしまえば、それはそれでいいのかもしれないんですけども。

出川専門委員 これ代謝で見ても、肺の細胞を取ってきて、DNAアダクトみたいなものを見ても、多分全部出ないんだと思うんです。結局、これ以上やっても今の現時点ではわからないという答えが予想されると思うんです。

鈴木座長 通常、予想される経路に関しては、大体やってあるからという意味ですね。コミットアッセイもやったけれどもネガティブだと。

林専門委員 コミットアッセイの場合は、ちょっと系統が違うんですね。ddYを使ってやっていますので、でもターゲットは違いますけれども、小核はICRでやっていて陰性です。

鈴木座長 癌のところでは機序について、若干考察を求めていますから、その中で申請者がどういうふうに対応するかというのを見た上で、その次の審査の際にもう少し、もし具体的にいい案があれば提出するというところにせざるを得ないかもしれません。今日のところは決着着かないと思います。

そのほかに、コメントのところでは言い落としたものとかないですね。高木委員もよろしいですか。

高木専門委員 はい。

鈴木座長 そうすると、今日のところはフロニカミドについては、合計で8つのコメントを出して、次のところに備えましょうということになります。

出川専門委員 会議に関係なく、最後の話なんですけれども、遺伝毒性が何か出た場合に、その動物での代謝をやってもらおうというようなルールというのは、どうなんです。そういうのは簡単にはできないんですか。

鈴木座長 今までガイドラインにないからという話で、それであまり要求してないんですけども、でもメカニズム試験を要求して、メカニズムがこうだから安全性が担保できるねということが推定できる場合には、私は申請者に実験をお願いするのは不可能じゃないと思っているんです。

出川専門委員 特に多種の動物に癌ができるような場合に問題は少ないと思うのですが、非常に特異的にできてくるような場合には、もしそれを問うのであれば、どうしてもその動物でのデータが必要になるので、そういう場合には。

鈴木座長 代謝までは要求しなかったけれども、種差について明らかにしようということで、培養細胞を使って動物種の反応性の違いを求めるとか、そういう生物実験は多分何

回か出ていると思います。

厳密に言うと、やはり代謝のところを種によってどのぐらいというのが、そういうことを言うなら調べなければならぬことがありますね。それこそ今日のところでも、平塚委員から関与する酵素はいかんという話があったわけで、そういったところに着目して種差がというようなことであれば、十分に要求できると思います。それで今日は一応終わりになりますが、事務局の方で何かお知らせがあれば。

木下課長補佐 次回ですけれども、本年は今回で終わりです。次回は1月12日水曜日にお願い致します。

鈴木座長 どうもありがとうございました。