

食品安全委員会農薬専門調査会

第 29 回会合議事録

1 . 日時 平成 17 年 4 月 27 日 (水) 14:00 ~ 17:45

2 . 場所 委員会中会議室

3 . 議事

(1) 農薬 (ペノキススラム) 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、太田専門委員、小澤専門委員、

高木専門委員、武田専門委員、長尾専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員)

寺尾委員

(事務局)

村上評価課長、木下課長補佐

5 . 配布資料

資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料 2 ペノキススラム安全性評価資料 (非公表)

資料 3 - 1 ポジティブリストの導入に関する意見等

資料 3 - 2 第 90 回食品安全委員会会議資料 (抜粋)

資料 3 - 3 第 91 回食品安全委員会会議資料 (抜粋)

6 . 議事内容

それでは、定刻になりました。ただいまから第 29 回「農薬専門調査会」を開催

いたします。本日は、8名の専門委員に出席いただいております。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしく願いいたします。

まず、より資料確認をお願いいたします。

資料の確認をお願いいたします。

お手元に議事次第、農薬専門調査会専門委員名簿、座席表。

資料1として「農薬専門調査会での審議状況一覧（H17年4月26日現在）」。これは後ほど読んでいただければよろしいかと思えます。

資料2として「ペノキススラム」の農薬評価書（たたき台）。

資料3として、ポジティブリストの導入に係る厚生労働省からの説明概要。資料3は、「(2)その他」のところで、御説明差し上げたいと思えます。

以上を配布してございますので、御確認をお願いいたします。

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たいと思います。前回、専門調査会でお伝えいたしましたけれども、が本年4月1日付けで、財団法人日本植物調整剤研究協会技術顧問に就任されました。本日、審議いたします「ペノキススラム」は除草剤で、は議決には参加できませんが、求めに応じて意見を願いたいと思えます。よろしく願いいたします。

それでは、議題1の「農薬（ペノキススラム）の食品健康影響評価について」を始めます。経緯も含めまして、まず事務局より御説明いただきたいと思います。

御説明の前に、御報告したいと思います。本日の会議には、食品安全委員会から寺尾委員が出席してございます。また、関係省庁からオブザーバーとして、農林水産省、環境省の担当の方も出席をしておりますので、御報告申し上げます。

それでは「ペノキススラム」ですが、この農薬は平成17年2月14日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。この意見聴取に係る資料につきましては、事前に送付いたしまして、担当分野ごとに確認をいただいているところでございます。

また、農薬評価書のたたき台につきましては、各委員の方々から意見をいただきまして、それを見え消し状にし、追加の資料を要求するようなものについて、その概要を表にまとめてたたき台の後ろに付けてございます。

また、いつもと同様予備の生データフルセットを左手のテーブルに。また、参考として農薬登録申請に係るガイドラインについては、各テーブルに置いてございます。よろしく

お願いいたします。

ありがとうございました。

それでは、ペノキシスラムの審議を開始したいと思います。

まず、動物代謝から説明をお願いいたします。いつもお願いしていることですが、なるべく迅速に、簡潔に御説明をいただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

それでは、動物代謝から説明をさせていただきます。たたき台の6ページの「II. 試験結果概要」というところから御説明申し上げます。

「1. ラットにおける動物体内運命試験」というところで、薬物動態試験が種々行われております。9行目にありますように、これはTP-¹⁴C-ペノキシスラムを低用量が5 mg/kg 体重、高用量が250 mg/kg 体重で単回経口投与して、Fischer ラットにおける薬物動態試験を実施しております。

この投与量の設定根拠は、亜急性毒性試験において、無影響量の10分の1を低用量とし、それから同試験の最小影響量を高用量として設定しているようでございます。

表1に、本剤の血漿中放射能濃度推移が書かれております。多少の数値の修正はございますけれども、これで結構かと思えます。比較的短時間でTmaxに達して、排泄も比較的速やかな剤であると考えられます。

それから、事務局にお尋ねしたいんですけれども、この表であえて血球中の濃度を省いていらっしゃるようですけれども、これは何か理由がありますか。

当初、全データを書き込んでおったんですが、一部には血球の、一部には全血のものが混ざっていて、それを比較してはいけないと思ひまして、全部そろった血漿中だけにしました。もし重要な情報がありましたら、また戻します。

わかりました。全血中、それから血漿中の濃度のデータから、特に血球に分布が高いということは認められませんので、特に問題がないことから省略されたのかなとも思ったんですけれども、そういう理由があれば結構だと思います。

問題があるようでしたら、また各委員の方で指摘をさせていただくことにしたいと思います。

それでは、先に進ませていただいて「(2) 排泄・分布(単回経口)」でございますけれども、これは表2に書かれているようなデータで、先ほど申し上げましたとおり、排泄は比較的速やかであります。糞中に本剤は排泄されておりますけれども、後に出てくる胆汁排泄の試験の結果から、吸収されてないというわけではなくて、吸収はきちんとされた

上で、胆汁排泄を介して糞中に排泄されるものと考えられます。

次の 7 ページに行きまして、これは「主要組織の残留放射能濃度（単回投与）」ということでございます。この表に数値が挙げられている組織が、主に分布が認められる組織であります。肝臓、腎臓、それからリンパ節ということで、胃腸管は腸管内容物も含めてのことだと思しますので、低用量と高用量の用量の比は 50 倍になっておりますけれども、低用量の T_{max} 時付近の胃腸管（38.3）とありますが、その 50 倍をすると 2000 前後になりますが、高用量単回では 3315 ということで、これはリーズナブルな比率になっているかと思えます。

それから、低用量と高用量の比率を考慮して、特に高用量で、例えば、血液中の濃度が非常に高くなっていると。つまりそれは代謝が飽和しているということですが、そういうこともないということでもあります。

「（3）排泄・分布（反復経口）」ということですが、これは反復経口投与のスケジュールでの糞中及び尿中排泄物ということでもあります。これも、単回の場合とあまり変わるところはございません。糞中の排泄が主であるということでもあります。

「（4）胆汁排泄」でありますけれども、先ほど少し申し上げましたように、投与 24 時間後の胆汁中の、尿中と糞中の排泄率がともに出されておりますけれども、表 5 にありますように、低用量のものしかありませんが、雄・雌でちょっと性差があるようですが、胆汁排泄がある程度認められるということから、一旦吸収されて胆汁を介して糞中に排泄されていくものと考えられます。

「（5）代謝物同定・定量」でありますけれども、本剤もいろいろな代謝経路があるようで、それは抄録の 210 ページを見ていただきますと、植物代謝、土壌代謝なども含めて代謝経路が載っております。動物代謝の場合は、A で示してあるものが動物代謝でありまして、それを見ますと、たたき台 8 ページの 15 行目以下にありますように、水酸化あるいは O-脱アルキル化、グルクロン酸抱合、硫酸抱合、並びにグルタチオン抱合の経路によって代謝が進行するということでもあります。いずれも解毒的な代謝経路だと思われまして、特にこれは反応性の高い中間体があるのではないかと疑わせる代謝物は見られないと思われれます。

たたき台 9 ページに進みまして、事務局から指摘があって、抄録の 139 ページ辺りに、代謝物一覧表、これは一見してあまり整備されていないと思われまして、例えば、構造がしっかり載せられているにもかかわらず、化学名が載っていないところが随分あるようで、これはやはり整備をしていただいた方がよろしいと思しますので、私から追加資

料要求を出しました。

から、更に指摘事項をいただいております、抄録 162 ページのところ、代謝物 (B) 及び (E) の構造式がおかしいので、訂正してほしいということ。

それから、156 ~ 161、ここは記号の付け方がおかしいということで、これは修正してくださいというコメントをいただいております。これはいずれも妥当な指摘事項と思われるので、たたき台の最後にまとめられているように、申請者の方に伝えていただければと思います。

以上でございます。

ありがとうございます。何か議論、質問がございましたら、どうぞ。

私のところでもあるので、要するに、代謝物を括弧で結んでいますね。これは何ですか。

マップのところですね。これは、恐らく推定代謝物と言うんでしょうか。例えば、210 ページに括弧付きが 3 つほどあります。いずれも、水酸基の位置とか、あるいはグルクロン酸抱合体のできる位置、あるいは硫酸抱合体のできる位置というのが決められなかったということで、こうなっているんだと思うんです。ただ、その議論をもう一度よく考えてみますと、確かに水酸化がどこに起こるかわからないというのは、リーズナブルであると。その後、グルクロン酸抱合が起こるので、それも付随してわからないということはあるんですが、硫酸抱合体は見掛け上この (K) の代謝物に硫酸抱合が起こる部位は、フェノール性水酸基の 1 か所しかないように思えるんです。ですから、これは付随して追加資料要求事項が幾つも立っているということもありますので、代謝物 (K) の硫酸エステルの位置が明確になっていない理由は何かといった要求を出していただければと思います。

私は、括弧で結んだのは、intermediate だと見て質問したんです。そうすると、その先にどこへ行くのかと。

そうですね。私は、そういうことではないと思います。

多分、 が言われているように、位置が決められなかったんだなと思って読んでんですが。

中に intermediate と書いたものもあるんです。それでおかしいと思って、この先にはないから。 が説明してくれましたから、それで結構です。わかりました。

もし混乱があるようだったら、それは修正するように言った方がいいとは思いますが、事務局の方で今のは扱えますね。(K) の硫酸基の付く位置についての確

認は。

が言いましたようにこれは確定できます。

問の 1 - (1) - 1) が、この一覧表についての指摘で、それが先ほどの (I) だとか (J) だとかの付くところがわからないというところを差しているの、そこに更に (K) も加えて例示しておきます。

ということだそうでございます。

毒性の関連、その他でいろいろ質問ございますか。

に、2 つお伺いしたい点があるのですが、抄録の 64 ページ、ちょっと先になるのですが、ラットの 1 年間の反復投与毒性と発がん性のところの設定根拠、真ん中辺りのところで、動物代謝試験より検体は 250 mg/kg 以下で飽和することが示唆されたという書かれ方がしてあるのですが、今、御説明いただいたところから、そういうことを言ってもよいのか、私はちょっと専門外ですので、お伺いしたいことが 1 つと。

もう一つが、また申し上げますが、ラット、マウス、イヌともに、腎臓に結石のようなものとか、あとは石のようなものがあるのですが、ただ排泄を見ますとほとんどが糞中だということなのですが、雌雄差もあるということで、その辺りを示唆するようなデータが、代謝及び排泄からあるかどうかという、この 2 点についてお伺いしたいのですが。

ありがとうございます。確かに、飽和という言葉が何を意味するかというところが問題になると思います。代謝が飽和するという言い方を一般にしますと、一般的には解毒的な代謝と考えられますので、ドーズに従って 10 倍になれば 10 倍解毒代謝物が出て、それはそのまま排泄されると。血中濃度も当然 10 倍ぐらいになると。

ところが、それが代謝が飽和してしまって、10 倍の投与量に見合った代謝能力がない場合には、血中にあまって出てくることになるわけです。そういうことになると、高用量群では非常に高い血中濃度が出ると。そういう現象が出た場合に、私たちは代謝が飽和しているというふうに読むんですが、今、御指摘のところは、たしか 250 mg/kg 体重以下で飽和することが示唆されたということで、改めて資料をよく見ますと、例えば、血漿中濃度の推移でもいいんじゃないかと思えますけれども、これは 143 ~ 162 ページですから、見やすいものがあればいいですが。

153 ページにグラフがありますね。

そうですね。ここに AUC もありますので、例えば、152 ページの表を見てみますと、一般的には低用量群と高用量群の AUC、下から 2 番目になりますが、血中濃度下面積、AUC というもので比較いたします。そうしてみますと、投与量が 50 倍になれば、

飽和がなければ 215 でしたら 50 倍ですから 1 万ぐらいになるわけです。先ほど私が申し上げた意味合いで行くと、1 万が 2 万になるとか、3 万になるとかということになるわけですが、これはむしろ逆になっているわけです。投与量に見合った AUC の増加よりも下がっているように見えるわけです。

そのところは、今の 〃の代謝の飽和ということなんだけれども、もう一段階前に考えてみたときに、腸管からの吸収の問題のところのキャパシティーを超えた場合に、こういうことが起こるんじゃないかと。

起こり得ますね。

その意味で考えると、これは吸収のところでのキャパシティーで飽和している。

これは、吸収のところでは飽和していると読めますね。吸収で飽和しているということは、いわゆるバイオアベイラビリティと言うのは、生物学的利用能と言いますけれども、その生体の中に取り込まれて、毒性ないし薬効の場合もあるでしょうけれども、生物活性を発揮することに対して、吸収が飽和していれば高用量群では低く出るわけですね。低く出るということは。

つまり、それ以上投与してもあまり上には上がらないということなんですね。

そういうことなんです、そういう所見が見られるんですか。

だから、そう言っているんだったら合うでしょう。

はい。

それですと合いますか。

実を言いますと、250 と言うのが慢毒の最高用量群に設定しているものですから、90 日はその 1 つ上の 500 mg/kg を投与しているので、それが理由になっているものから、それが確認されれば納得いたします。

済みません。そちらの方まではよく見ていなかったものですから。

ここに関しては、今の吸収のキャパシティーがあるということによろしいかと思うんですが、腎臓の血漿のところに行く前に、もう少し詰めた方がいいのかもしれない。今のところで、胆汁の排泄のところでしょうか。主要の排泄経路が糞中だとは言うものの、ラットの場合、雄と雌で尿中に出てくるものと糞中に出てくるものの比率が、雄の場合と言われるように糞中の方が高くていいんですが、雌の場合はちょっと逆転してくる。この辺りをどういうふうに見るかということ、最終的にどうも腎毒性の話が問題になっているものですから、その辺を何か今の時点で、こういうふうに見るべきだ、こういうことなんだという話があればと思っていたんです。

その前に、私の解釈を言っておかなければいけないと書いていたんですが、最初に開発の経緯のところでお話すればいいのかもしれないですけども、この除草剤は植物の幾つかのアミノ酸の合成系に関わっている酵素を阻害するというので、このアミノ酸が実は動物の側から言うと必須アミノ酸になっているものですから、そういう代謝に関わる酵素はないよということで、この剤の主要な薬理作用と言いましょか、その延長線上としての毒性はあまり動物では考えなくてもいいだろうと。一般的な化合物が分解されていく経路とか、その他、非特異的な問題とでも言いましょか。そこで出てくるものを考えればいいのかなというふうには思っています。

その意味で見ていったときに、血中濃度よりも高く分布しているものという話のところ、恐らく肝臓しかないんだらうと。にもかかわらず、腎臓で毒性が出てくるみたいだぞというところもあって、しかもなおかつ肝臓での代謝は示唆されるものの、高用量だと 153 ページのところにあるように、どうも腸肝循環が一部考えられるという話があって、微妙に雄雌で違う、この辺が気になるところなのですが、もし解説いただけるようなところがあればと思います。

この表を簡単にしたものが、たたき台の 6 ページの表 2 にあります。それを見ますと、性差という点で目立ってくるのが高用量の場合ですね。高用量の場合で、雌の糞中の排泄率が 24 時間で 15.6 とあるんですが、雄では 57.3 もあると。今度は、糞と尿で比べますと、雄ではメインが糞であると。それに対して、雌では大体同等であるということで、ところが、168 時間経つとあまり雄、雌の差がなくなってきていますね。ですので、ちょっと解釈するのが難しいですが。

たたき台 7 ページの表 4 の低用量の反復の話だと、またちょっと数値が違うと思います。

そうですね。これは合っていませんね。

あまり問題にしなくてもいいんですかね。

反復なので、反復で何が飽和するかという問題でしょうけれども、吸収が飽和しているとする。スルーで糞中に出ることになるんですね。

だから、高用量の場合とか、そういう場合には、糞中に出る部分がという話になってくるからなんだけれども、そうすると体の中に入っている部分を考えるときは、低用量の話を見ないとまずいのかなということになるんですか。

そういうことになるかと思います。特に吸収が飽和するような剤では、そういうことを考えなければいけないのではないのでしょうか。

胆汁中排泄もかなりありますから、おっしゃられるように腸肝循環か経口投与された剤が吸収されて、肝臓を経て胆管に排泄されていくということになっているんだと思います。

そうすると、やはり低用量のところでは、6ページの表2なんですけど、168時間後のところで雄の糞中排泄が55%なのに対して、雌の糞中排泄が19.5%ということで、排泄ルートが雄はどちらかと言うと糞中に、雌はどちらかと言うと尿中という形になっていて、これをどう見るかなのかなと思います。

そうかもしれません。その性差があることが、例えば、腎毒性のお話が先ほど出てきましたけれども、腎毒性にも同様な性差があるということがわかると、もうちょっとコメントが出しやすいかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

ちょっと話が前後しますが、
、腎毒性のところは雄、雌で違いがあるような部分がありますか。

種によって、どちらかと言いますと、ラットでは雄に強く出ていると思います。しかし、イヌでは雌雄ともに出ていたりして、ラットではどちらかと言うと雄の方が強い変化が出ていると思います。

90日亜急毒の場合、17ページの表13で、腎盂上皮鉍物沈着及び過形成というのは、500 mg/kg 体重/日の一番高用量の雌だけに出てきているんですけども、それが雌の方に強く出たというふうには、必ずしもならないですか。一般的に見ると、雄、雌ともに出ていますよということで、あまり強い差がないということですね。

データがあったと思いますので、ちょっとお待ちください。

今、無理なようだったら、また毒性のところに行ってからお話をと思うんですが、恐らく先行きまだ関連するものが出てくるんです。

例えば、会陰部のところの着色というものがあって、どうもよくわからないんですけども、私の経験している事例からだと、尿が会陰部のところに付着して、それが乾いたときに中に含まれていた化合物の色が出るということが多いのかなと思いますが、そのほかに神経毒性なんかがあった場合に、尿失禁があってとか、あるいは便の方も同じように下痢ぎみになったりして、その辺りが汚れてくるということで、もっとまた別のもので着色があるという事例もあるので、一体何だというのはわからないんですが、仮に尿中に排泄したものがということになると、尿中の代謝物で何か特に着色を考えなければならないようなものがあるのかということも出てくるんですね。

そういうことも含めて、何か毒性学的にも問題が出てきたときに、それと絡めて代謝の性差を含めるということで、それまでに私も着色の可能性のあるものについて、少

し考えておきたいと思います。

ちなみに、先ほど の方から、結石の話、石ができる、砂ができるという表現がありまして、鉱物質沈着というの、当然似たような話なんですけれども、これもこの化合物がそういう尿結石をつくるとしたら、何か考えられるようなものがあるのか、例えば、スツルバイトとか、いろんな形のものが尿の結石としては知られているんですけれども、例えば、リン酸と結合しやすいとか、マグネシウムと結合しやすいとか、そういう話のところでのものがあるんだとするのは、やはりこれは考えなければいけない部分があるんですが、それもわからないんです。その辺も併せて。

あと1つ、薬理作用のところを見ていったときに、抄録の127ページに、ラットの腎機能に対する作用という項目があるんです。それを見ると、全く問題がないと言うか、何ら影響がないように見えるんです。ただ、エンドポイントは何かということなんですが、尿量にも関係がない。Naイオン、Kイオン、Clイオン、これらにも全く関係ないということで、病理学的所見は確かに幾つか散見されるようなんですけれども、どういうふうに読めばいいのか、ちょっと私も不思議に思っていたところです。参考までに。

つながらないということですね。

はい。

のところ、もう一度後で話すということで、この場は収めてよろしゅうございますか。

はい。

ほかの委員の方で、質問等々があれば。

どうぞ。

この動物の代謝マップを見ますと、すべてスルホン酸アミド結合が切れていませんね。そうしますと、このスルホン酸アミドのNHのHは酸性のHを示すんですね。だから、酸性物質が尿とか糞とかに結構入っているというような意味になると思うんです。切れれば、1個がスルホン酸、これは見事に酸性物質です。NHの方はアミンになるんですけれども、切れてないところを見ると、これはずっと酸性物質が結構尿の中にも出てくるのかなという見方もできますね。結石の原因になるのかどうかわかりませんがね。

あり得ますね。

要するに、この水素はルイスの酸、プロトンが金属と置換し得ますから。

ただ、その辺のところは、ここでのサジェスションということで、聞くしかないことかもしれませんけれども、よくわからない。

1つ、スルホン酸アミドのところが切れてないということのようなのですけれども、210ページの代謝のところ、一番下の列のUという化合物は、これはスルホン酸とNHのところはどこか切れたから出てくる。

今の酸アミドのところが切れたわけです。これは土の中でできたわけです。

だから、動物ということではないからという意味ですね。

酸アミドというのは、割合安定ですからね。

しかし、化学的に見るとプロトンのところが酸の側に効くようだから、金属との置換はあるかもしれないということですね。

どうもありがとうございました。

ほかになければ、植物の方の代謝に移りますが、よろしゅうございますか。

それでは、よろしく願いいたします。

植物代謝は、水稻だけでやっています。同じように2か所に¹⁴Cでラベルしたものを水稻に5ないし6葉期の苗、今であればもうちょっと大きい苗に、上方から散布と、普通散布量と慣行量の3倍である100 g ai/haで散布しまして、0、3、7、14及び30日は茎葉部を取る、要するに、葉っぱを取ったということですね。それで、134日、これは収穫期になりますので、ワラと、これは「玄米+籾殻」と書いてありますが、一般に見れば籾を取ったということになると思います。

使った水稻は、Japonica M202というものを使って行っています。

TRR、総残留放射能は、134日後で穀粒の中に0.003 ~ 0.004と、初期残留から見ますと約0.5%ぐらい残っているということが出ています。

収穫期では減少して、更に籾は脱穀して玄米になるわけですが、それには0.003 ~ 0.004で、これは初期残留濃度の約0.1%ぐらい残っておりまして、これは常識で粉剤をまきますと、数%しか葉っぱには付きませんから。残留が散布量のわずか何%というのは当たり前であって、そんなにたっぷり葉っぱに付かずに、ほとんど圃場に捨てているようなものですから、そのぐらい残っていましたということです。

その残留につきましては、標識化合物についての差はあまりなかったということになります。

処理直後のペノキスラムの親化合物は、94.4%以上、これは普通、試験でやりますから丁寧にまきますので、94.4%ぐらい付いていましたけれども。そのうちBですね。先ほどの210ページの真ん中のちょっと上にAとありますが、その横に行きまして、メトキ

シが1つ、上側が外れたものです。それが約2%から3%ぐらい残っていたということですが、それが135日後の収穫期、米としてとるときになりますと、先ほど94.4%あったものが、大体20分の1の4.2~9%ぐらいまでに減少し、そのうちの代謝物が当然増えていきまして、約30%ぐらいと。濃度的には下がっていますので、0.007~0.009 ppm ぐらい残っていましたと。しかしながら、読んでいきますと、ワラの方になりますと結局ワラのことは書いておりませんが、ワラの方で親化合物よりもBの方がたくさん残っているということが抄録の中には出ております。

あと、そのほかに2種類の未同定代謝物がありましたと。これはほとんど問題になりません。

それから、穀粒ですので、玄米の中には、90%とったときには6.4~7.2% TRR (0.001 mg/kg 未満)、代謝物Bが2.2~3.3% TRR (0.001 mg/kg 未満)だったということです。同じように、2種類の未同定代謝物が見つかっていますということで、むしろ収穫期になってくると親よりもBの方が少し多く残っているというようなことが出ております。

次に行きまして、土壌中の運命試験ですが、ここにやっておりますのが、好氣的湛水土壌、水田を横目で見えて計画した実験だと思えますけれども、このときに両方の¹⁴Cにラベルしたものを、6種類の土壌、いろいろ書いてありますが、それにつきましてやっております。それから、水とか、湖水を加えたものに与えて、0.16 mg/kg ぐらい。それから、多いところで0.40 mg/kg ぐらいになるように添加しまして、アメリカの場合は25と書いてありまして、大体20 前後で暗条件下で99日間インキュベートしたと。それで試験をした結果なんですけれども、処理直後に水相の方にはすぐ出てきまして、大体90%前後、87~97%ぐらいは認められたが、ずっと減っていきまして、処理99日後には、それが0.4~8.7%まで減少したと。そのときに、当然代謝されますので、BとLが出てきていますが、Bというのは、ここで言うと主要代謝物ですね。Lというのは、下の方に行きまして、BSTCA ですから、一番下からちょっと上にありますように、トリアゾロピリジン環というんですね。右の方のややこしい、あれが酸化的に切れて、結局トリアゾールのところにカルボン酸が1個残ったようなものが取れましたということです。母環の分解はほとんど細菌性で解裂しますので、この条件下で骨格が分解してもおかしくないと思います。そういうものが出てきましたと。

あと、若干土壌によって取れる比率と違っているようですね、そういうものが取れましたと。

土壌からは処理4日後に、親化合物が土壌でかなり違うんですね。1.5~20.9% ぐらい

あったと。これが、99 日後では検出限界以下 ~ 17.9% まで分解していたと。とれるものは、先ほどの水相と同じように B と L というものがありましたということです。

次に行きまして、これ以外に土壤分解物としては、M というものがあるんですが、先ほどの BSTCA の下で、これには出ておりませんが、左の方にベンゼン環があります。その中に、どこかわかりませんが、水酸基がいっぱい入ったものと。

もう一個が、N というのが、真ん中に親化合物がありまして、隣に B というのがあります、その横に普通できるんですが、このベンゼン環の下の方にメチル基があります。あれがカルボン酸に変わったものが取れましたと。これは好氣的ですので、酸化的でもおかしくはありませんので、そういうことでありました。あとは、そのときにまたの戻ってやらせていただきます。

土壤吸着試験、これは大したことありません。

あと水中の運命試験で加水分解というものが 1 つあります。加水分解は、pH が 4 と 9 の各緩衝液、それから自然水と pH7 の緩衝液で行っております。50 度で 5 日間の加速試験のようなものをやっておりますけれども、大体親化合物は pH4、7、9 の緩衝液中で加水分解に対し安定であったと。だから、ほとんど壊れなかったということになります。

次が水中光分解ということで、光を当てます大抵壊れますが、この場合は自然水、それから滅菌緩衝液、要するに、pH7 を用いて、約 0.15mg/L になるように加えて、25 度で 28 日間キセノン光照射で、普通のやり方、波長云々と書いてありますが、そういう状態でやりましたということです。

そのときの半減期は光照射区で、自然水と緩衝液中で 0.33 ~ 0.37 日で、半減期は、自然水、緩衝液では、あまり差がありませんでしたということが出ています。このときによく壊れていまして、光分解物として 10 種類。あと、ベンゼン環標識のものから 17 種類の代謝物が見つかりましたということが出ています。

ここで出てきたものが、今度は初期主分解物として W と T がありますが、私もこれを探すのに苦労しましたけれども、ここをよく見ていただいたらわかるんですが、W というのは、親化合物では左斜め下に下りたもの、TPSA と書いてありますが、これが W で、要するに、珍しいんですね。フェニル基とスルホン酸のところ加水分解したような感じ、むしろそれより酸アミドの方が弱いんじゃないかと思ったんですけれども、一応そういうことです。

あと T というのが 1 つあります。T は、それからもう一つ下です。今度は、スルホン酸のアミドのところ切れたものが取れましたということがここに書かれております。

あと、ベンゼン環の方を使用したときには、U というものが取れたと。U というのはベンゼンスルホン酸で、この絵には載っておりません。N から横に3つ目を經由してできる化合物です。これは、Q とか R とか S とか、代謝物一覧表のところには出ていますが、先ほどの L の BSTCA から BST というものができまして、それから今度は RFA 、これがスルホン酸と、要するに、スルホン酸というのはベンゼンスルホン酸になって、ほかはないわけですから、そういうものができましたということがそこに出ています。

それから、炭酸ガスが処理14日で大体みんな消えていると、なくなっていましたということが出ていまして、結構炭酸ガスの発生が認められたという、これは当然、骨格が壊れていますので、炭酸ガスが出てきてもおかしくはないと。

あと「土壌残留試験」が5番目に出ていますが、容器内試験と圃場試験で、容器内試験は0.04 mg/kgで火山灰と沖積層でしましたときに、ペノキスラムは半減期が親化合物だけで言うと、火山灰層が4日。それから、沖積層が2日であったが、代謝物を全部含めると、30日と15日で、大体火山灰土の方が倍長いと。それから、圃場試験の場合は、今度はそれが1日と5日で、逆に沖積層の方が長いです。代謝物を含めると、これはちょっと差がありまして、11日と155日ということです。これまでも土壌試験の話がいろいろ出ましたけれども、このように差がありますので、それを圃場試験だけ、それと容器内試験だけで見られるかという問題が1つあるのかなという感じがいたします。

最後に「6. 作物残留試験」ですが、ここにいろいろたくさんやっておりました。そこにあるのを言いますと、玄米が2003年にやったものなんですが、使用回数は3回であって、最終使用から23-28、36-42、47-48日後ということで取ったものです。同じようなものが、下のわらでもやっておりますが、下の方は0.05ppmというものが出ておりますが、あとは全部検出限界以下というような結果が出ています。

あと何か御質問がいろいろ出ているようで、私が一番書いていますが、以上です。

大筋は今の話のようなことです。

今日もらいましたものの9ページのところに、「より」というものがありまして、抄録の172ページに代謝物の図が出ているんです。ここに化合物、ペノキスラム (DE-638)と書いてありますが、これでいいんですかということです。両方にフッ素が付いています。多分、親化合物はそうではないですね。ですから、これでいいんですかということです。

その次が5-OH体が、これも同じことです。

もう一つ、私が心配したのは、このOが1個外れた5-OH体というのが除草効果がない

のかと。基本骨格を持った代謝物になるので、それで老婆心的に書いてみました。何かデータを持って見せていただきたいと思います。

5-OH 体に作用はないかというのは、除草作用がという意味ですね。

除草作用もあるし、人間様であれば当然そうなるんでしょうけれども。なぜかと言いますと、あとでちょっと関係してくるんですが、代謝経路まで入れて 30 日ぐらいと 134 日を比較して大体わかってきたんです。問題となるのは、代謝試験に於いて生育途上にある 30 日後では親化合物より 5-OH 体が多くなる可能性があり、また、収穫期では両標識体とも 5-OH 体が多く残っています。残留試験はわらの 3~4 週間後に親化合物が 0.05ppm 検出されている。初期代謝物である 5-OH 体が残留試験の経過日数が短い場合には検出されないでしょうかということを知りたいわけです。

要領がよくなって済みません。何か追加があったら言ってください。

ちょっとよろしいですか。実は残っていることは残っているんです。ただ、同定されてないんですね。保持時間 6 分とか 15 分で出ると書いてある。だけど、それはわからない。実は、今、がおっしゃったメチルが取れたものには生理活性があるか、どうかについては、私も知りませんが、類似のスルホニルウレア系の除草剤というのがあります。類似なんですけど、これはスルホン酸アミドなんでちょっと違うんですけども、作用としてはアセトラクト合成酵素阻害剤というところは同じなんです。ただ、その作用機構はちょっと違うと書いてあります。

なぜ稲に除草作用が示されないのかと言うと、稲の代謝速度が非常に早いと、そういう代謝速度の差なんです。この剤で、どこが、どうされるかは知りませんが、スルホニル尿素系の除草剤では、一番最初に切られるのは、メトキシの脱メチル化反応なんです。だから、5-OH というものが、稲では多分最初にできるものだろうと。その後がわからないんですね。そこまでは書いてあるんですが、その後はもうわかりませんとレポートには書いてあります。

私も、メトキシが切れるだろうから、5-OH 体が多く残る可能性があるんで、経過日数が短いと、それが残っていないかと聞いているわけです。一番最初に切れたら、それが短期間の残留試験ならね。あとの方のものだったらわかりますけれども、最初のものだから、期間が短いとこれで言うと B が残るんじゃないかと聞きたいわけです。ただ、確認したいだけです。

解説的になりますけれども、この除草剤は、私はこの試験に関わったわけではないんですけども、実に面白い除草剤でして、通常は田植えをした後、数日から 1 週間ぐら

いの中に、要するに、稲が活着という、根が張った状態になってから散布するのが一般的な除草剤で、スルホニルウレアもそうなんだと。

ところが、これは 25 日から 40 日後、かなり大きくなってから水を落として、普通は水が入った状態で粒剤でも何でも使うんですけども、これは水を 1 回落として、茎葉散布と言いまして、伸びてきた葉っぱに散布するという使い方をするそうです。稲に対しても、勿論かかる。だけど、稲は非常に分解速度が早いから、稲に対しては薬害はほとんど出ない。

ただ、状況が悪いと出るようですけども、そういう使い方の除草剤で、今までの除草剤とタイプが違うんです。

今のはよくわからないけれども、ある程度大きくなった稲に茎葉散布して、雑草の方を殺すわけですね。

雑草は、これを分解する能力が低いんです。全くないわけではなくて低いんです。

その水を落としたときに、既に雑草は芽のような状態で生えているということなんですか。

1 か月もしますと、もう生き残っているものは消えてきますし、一番最初に田植え後に除草剤をまいてなければ、かなり生えてきます。多分まいてないと話にならないと思います。

ヒエとか、そのほかに多年性の雑草で、例えば、水と一緒に種が入ってきて増えていくこともありますので、そういうものをやっているというのに、ちょうど 1 か月ぐらい経ってから、水を落とした状態で散布してやると。

大体、私らの年なら知っているでしょうけれども、昔、田植えをしたから、あのぐらいに落としてしまって、今で言えば 5 月に植えませんね。そうすると、大体こういうものが植えたころは、今のあれからすると一月ぐらい経った後ですから、5 月の終わりが 6 月ぐらいですね。

そうですね。田植え休暇とかいろいろあった時代ですね。

田舎ではね。

それから、細かい話なんですけど、今の 9 ページの 22 行の収穫期、穀粒中という、その穀粒の意味なんですけれども、玄米のことを指しているのか、粳のことを指しているのかと思ったんですが、よく読むとどうもこれは後で粳と粳穀に分けていますので、これは粳のことを指しているようですね。

やはり原本の英語では区別がはっきりしないんです。

籾を籾殻と玄米に分けるわけですね。籾は籾殻と言いますから、私は籾として見てきました。そういうことであれば、何かそういう言い分けは申請者がするだろうと思いましたが。

そうすると、今の話のところは、コメントとして見ていった場合に、植物における代謝について1の(2)の籾の話とか、その辺はどこにどういうふうになっているんですか。

これは、その5-OH体の話のところは、代謝物Bではないんですか。

Bです。　　が今、言ったように、これは作用がなければ落としていいわけです。

それは何とも書いてないんですが、類似の化合物を見るとメトキシが切れると。一番最初に切られると。

だから、スルホン酸アミドのところは切れてないわけだから、そちらが切れていてもおかしくないですね。

だけど、私が代謝と言ったら、動物も植物も一緒ですね。メチルが酸化されたり、エステルが切れたり、それを見るものだから、この場合は散布したのが穂ばらみ期なんですね。1か月ちょっとぐらいで取っているわけです。そのときにどうなんですかという質問なんです。要するに、代謝試験のように、このぐらいの苗のときにまいて、そしてこのぐいになって引き抜いたときには、代謝物のBの方が多くて親より多くなっていたと。それを今度は130日で本当に稲刈りするときに取ってみると、ほとんど残っていないということなんです。

途中でということですね。

1ヶ月後のときに籾の中にはどうなんですかということですよ。

言わば、一種の青刈りの段階で、という話のことだろうと思うんですが、青刈りの段階を、人間様の食べ物にすることはまずあり得ないですね。

それはあり得ない、飼料ですよ。

動物に対する飼料で、それを通じてまた何かということを考えなければいけない話になると、また農薬のあれとは違うのかなと思ったりもするんですが。

それなら動物の方に聞いてみて、私はあまり心配はしていません。

それでも、途中のところは、今の代謝経路の不思議な話と言うか、はっきり書いてないところとの関係からすると、やはりBのことについて、中間でもっと残っている話はないのか確認しておいた方がいいという意味ですか。

それでも、一般に言うと、成長のいいところに集まります。

なるほどね。

だから、穂が出てきて、実を入れるまでが一番。ある面で言うとね。あと熟成するときは熟れるだけでしょうけれども、そのときにどうだったかというのを感じたから、ここに書いたんです。植物の本当の生理は知りませんので、私も薬学です。

、その辺についてももう少し解説があれば、あるいは事務局からでも結構ですが。

その 5-OH 体である B というものは、確かに、一番残っていると言え残っているんですね。例えば、抄録の 170 ページのところ、代謝をずっと 4 つばかり検出して、親化合物 B と、あとは未同定の 2 つのものが載っておるんですけども、やはり親化合物は減っていきませんが、5-OH、B 体は一番残っております。ただ、もともとの付着量は小さいものですから、稲体が大きくなっていくと非常に薄まってしまって、濃度としては非常に少ない。ただ、放射能の量としては、30%も残っているということが示されています。

ただ、もう一つ気にしていたのは、この B という化合物、5-OH 体が、動物の場合も一応できてくることはできてくるわけで、植物に特に特異的なのというわけではないですね。

いずれにしても、今のような非常に代謝の激しい時期とか、残留との関係を考えたときにということで、ここは の質問ということで、1 の (2) の 2 というところに関連する問題だと思います。

もし何か御意見があればあれですが、なければ今、議論されたようなことも含めて聞いているんだということで、これは特に追加資料のところは、抄録の 212 ページの表に記載せよという話になっているんですけども、實際上作用がないかとか、比較の出穂前の籾に、5-OH 体の残留がどのくらいあるのかということについては記載がないようですから、別に立てないとまずいのかなと思います。

事務局その辺は、いかがですか。

ちょっと整理させていただきます。作用の件は、事務局からどういう意味ですかと書いていますが、どっちかと思ったんです。除草作用なのか、毒性作用なのか。除草作用の話は、今、 が説明された点もあるし、安全評価上関係ないと思います。

私は、B 体が除草活性があるかどうかは知りません。それは何も書いていない。ただ、ほかのものから見ると、まず最初にこれができるんだということを知っているというだけです。

動物、植物ともに一番多い代謝物ですから、毒性的な考察が専門の方々の中でさ

れたら、それでよろしいかと思えます。

以前にも何回か申し上げたかもしれませんが、代謝物の暴露的な扱いとして、先ほど とも言われましたけれども、一番高いところで 30% TRR というのがありますけれども、一般論として大体 10% というのがよく言われますが、これもよくご説明しています OECD の今つくっているガイダンスにも出てくるんですけれども、その更に先にレジデューマグニチュードと言いまして、最終的に残留にどれだけ効くのかという観点で、除草剤とか、非常に残留の低いものは、こういうことがたまにあります。親化合物の残留が非常に低いので、TRR にしたときに 10% を超えるというものは、総合的に最終的に残留にどれだけ響くだろうという観点で考えようというのが、今の世界的な考え方だと思います。

30% TRR のみを取って、これに着目するかどうかは、ちょっと総合的に考えていただくということと、毒性的に意義があるか、ないかも含めて、もし着目されるのであれば、何らかのコメントを出すと、着目する必要がなければ、ここでコメントを出す必要はないという判断になるのではないかと思いますので、その辺を議論いただければと思います。

それでもよくわからないと言うか、ややこしいところがあるんですけれども、毒性的に果たしてどのような問題かという話のところと。

私が思うに、残留はそれほど多いとは思いませんけれども、骨格を持っているから、それだけ聞いてみたいと思っただけです。

これは、そういう意味で聞いていいんだろーと思いますね。

開発するときに、5-OH 体の作用性のデータは持っていると思います。

これは、コメントのところで言うと、ページがないんだけれども、2 ページ目の 2 という項目になるんですか。 、そうですね。その中には入っているということで、残りは毒性的に見てどうかということなんですけれども。

2 を出す意味があるか、ないかを御議論いただけますでしょうか。

そうか、2 を出す意味があるか、ないか。私は判断つかないので、 、何かコメントいただければと思います。

ワラについては、ここに一応書いてあって、収穫期のワラにも TRR で言えば 30 % ぐらい、だから濃度とすれば ppb のオーダーで、米の方は検出限界以下になってしまっているということが書いてあって、途中経過はお米については当然わかりませんが、可食部についてはね。残留、TRR % で言えば、確かに主要なものではありますが、濃度が薄いということをどのぐらい評価するかということですね。

問題になるような濃度とは、私は感じていない。 もそう言われたように思い

ます。

ただ、有機リン剤のように、コリンエステラーゼに効くものはわかるわけです。現実に、そういうものも基準値から落とされているものもあるわけです。それはここでは関係ない。だけど、こういうものは最終的に毒性があるかどうかは、慢性毒性はわかりません。だけど、それは残留量に必要でないということなら、落としてしまっても構わない。ただ、私は何遍も言いましたように、骨格を持っていて、非常に似ているから、どちらが作用の本体かわからないから、それについてコメントを出したわけです。

しかし、実用上の問題からすると、毒性の方は恐らくこれが関係すると思われるような毒性はあまりないような気はしています。

それと、残っているところ、可食物の本来収穫期の玄米自体には、非常に少なくなっているということも考えると、そこまで要求するかどうかというのは、非常にためらうところがあって、今回は、興味があるところではあるんだけど、落としてもよいのかなと思っているんですが、そうさせていただいてもよろしいですか。

次に行きます。次は、これは米だけで、ほかに適用拡大の可能性はないですか。

とりあえず、申請上は、この米だけで、評価上も米しかやらないというふうに、総合評価に書き込みました。

通常は2、3種類の植物でやってくるわけですね。それが水稲だけだから、今、事務局が言ったように、水稲だけしかねらないからということで。

これは、まず幾つかあれがあって、諸外国、米国、中国、韓国等において、登録が認可されていて、多分イタリアだったと思いますけれども、基本的には米だけですね。

これは何かわけがあるんですか。先ほども稲が比較的代謝が早くて、あまり影響を受けないと。ただ、状況によっては薬害が出ることがあると。そのほかのものについては、アミノ酸合成ができないから枯れてしまうという話のことだとすると、稲しか使えないのかということ。

稲と同類のヒエでも分解が遅いんです。ヒエを殺すわけです。ですから、広葉の植物はまずだめですね。これがかかると枯れると思います。稲だけが特異的なのかもしれません。ただ、わかりません。そういうのは申請者が一番よく知っているところだと思いますけれども、ヒエでもやられてしまいますので、ほかの使い道はどうでしょうね。

あと、麦でどうかというのは問題ありますけれども、類縁の禾本科植物という意味で。実は、スルホニルウレアは麦でも使っていますから、麦で使えるかもしれません。それは、ここには情報がありませんのでわかりません。

ただ、私が言っているのは、植物は2、3種類で出てきているんです。それが稲のみというのは、やはりそういう面では外れているわけです。

的を絞って、1種類だけということですね。こういう場合でも、他の、例えば、恐らく適用するとは考えられないけれども、そのほかの作物について、代謝試験はやってないとだめという決まりではないですね。

ないですね。

だとすると、実際に適用が稲だけであるということで、ここで機械的に処理するしかない。興味のある問題としては、本当にこの剤が稲にのみ効かないということで、特異的なものだということであれば、それはそれなりに面白い話だとは思いますが。

総合評価で米としていますので、今後もし何かにトライするときには、新しく植物代謝試験を出していただくこととなります。

そうですね。

私はそれが気になります。そうすると、リンゴならリンゴだけ出してきて、1個だけ通ってしまって、後から出すということだってできるわけです。げすの勘ぐりをすれば、私は食品衛生の裏側を見てきましたから、そういうふうを読むわけです。

ビジネスとしてはそういうアプローチもあるかと思います。

もし麦で持ってきたときに、そのときは基準を新しくつくるんだから、当委員会を通るでしょう。

通るけれども、それなら初めから米と麦と出すべきなんですよ。遅くなるからもうやめましょう。

それから、その次のものは、事務局から回答が出ていますので、これはこれで結構だと思います。

これは、そうではないかと思うだけで、特に確信があるわけではないんです。

これも、実際に適用のところが稲という話なので、こういうことになるんですが、もし麦ということになると、こういう話ではいかないですね。

もう一つは、要するに、土壌試験で嫌気的条件というものが今までちゃんと出てきていたんです。嫌気的条件と好気的条件というのは、代謝経路が大分違いますので、そうするとこれは要求を満たしていないなと思って書いたんです。

これは、
、どの辺の問題なんですか。

土壌の試験は、どこまで要求されているのかは、私なんかよりは受け付けた農林水産省さんに聞いてもらった方がいいと思うんです。

確かに、今までの試験では、好氣的条件、嫌氣的条件、あるいは更に必要であれば滅菌した状態でどうかということ、普通その3つはセットでおやりになっているんですが、ここはそういう意味からいけば何か物足りないなという気はします。しかし、ガイドラインがそれでよければ仕方ないんですが。

事務局としては、どうぞ。

ガイドラインもそうなんですけれども、割とゆったりと書いていますので、何ともわからないんですけれども。

絶対付けて来なければ通らないという話ではないと。

勿論、農水省の検査済みですから、ガイドラインに合格しているのではないかと思います。代謝の評価上、何か特異的に嫌氣的だと、こうなるのではないかという趣旨があるのであれば、何らかの要求ができるかと思います。

トータルの代謝マップなどを見ると、嫌氣的条件で何かよほど変わったものが出るというような予測が立てばということなんですけれども。

落水すれば、大分好氣的になりますから、ただ、今までの3点セットがないものですから、私はこう書いただけです。

その話とはまた別に、この試験を読ませていただきまして、レポートが気に入らないんです。と言うのは、試験は確かにやっておられていいんですが、例えば、今のこの試験で、湛水状態ですね。抄録で言えば、土壌の一番最初の174ページに土壌の特性が書いてあるんです。まず、これは本文にも同じ表が載ってまして、これがわからないのは、例えば、表が2つある中での下の段に、酸化還元電位というのがありまして、開始時と終了時とありまして、これが何の意味かわからないんです。普通は、試験の開始と終了を普通取るでしょう。そんなわけがないので、実は試験の開始と終了については、別の必要が付いてまして、普通酸化還元で水を張りますと、酸素は流しているんですけれども、やはり下の方は還元状態がある程度進むんですね。プラスのものであるわけがないんです。確かに、本文のレポートの表を見ますと、マイナス幾らと書いてあります、それが普通なので、ではこの開始と終了は何の意味かなと。これはレポートにも同じ表が載っているんです。これがわからない。だから、わからなくても、ADIに関係ないので、どうかなと思ったんですけれども、わからないと。

もう一つは、抄録で言えば、この実験の184ページにマップが書いてあります。上の3

つの化合物まではいいいんですけれども、下の2つの化合物については、実は本文の中には書いてないんです。どこに書いてあるかという、付属書の中に書いてありまして、本文の中にはこの2つの化合物ができるなんていう話は何も書いていない。

それで、どうやら付属書の方の分析をやった人は、どうもそういうわからないのがあるから分析を頼まれたと、頼まれてやったところが、質量数はこれこれのものと同定したと、だけこれ以上は標品がないからできないと、だから未同定であるとして書いてあるんです。未同定であるとして書いてあるレポートに、実は本文の方にはこれが同定されましたと書いてあります。だから、レポートがちぐはぐなんです。

実は、この日づけのことはよくわかりませんが、後で多分標品を合成したところ、この2つの化合物の質量数とぴったり一致したと、だからこれだろうと抄録には書いてあります。そういう筋書きなんです。だから、レポートそのものの仕上げ方が非常に悪い、悪いけれども、評価できないことはないですけれども、と私は読んでいて思いました。

要するに、申請者が抄録をつくる段階で、いろんな報告書のところで、最初はまだ未同定だったけれども、後になったら同定されて、分子量的にも合うからというのを、抄録をつくる段階でこうしてしまったという解釈ですか。

そうですね。だから、レポート本文にも抄録が付いているんですけれども、その中には一切何も書いていませんし、本文をずっと読んでいっても、確かにピークがあると、そういうことが全部書いてあるんですけれども、ピークを同定した人は未同定と書いてあるのに、同定しましたと書いてあるから、それはよくわからない。

だから、やることはやっているんです。やることはやっているんだけど、時間の経過、前後があって、それをきちんとレポートの中に書き込まれていなかったということなんです。

そういうのを全部読んでやれば、つじつまが合って、そういうことかというのがわかるんですけれども、レポート本文だけ読んだから、これは一体何だろうという話になってしまうんです。

本来なら、つじつまが合うようにレポートの中に記載せよというのは。

これは、GLPですから、いまさら直せないでしょうね。

だから、抄録をつくる段階で、後にこういうことがわかったから、抄録をつくった人はこうという話を書かなければならないですね。それをやらせないともまずいですか。

ADIに関係ないですからね。

関係ないけれども、何かあったときには、まじめに見たのかと言われますからね。

前にも何回か同じようなケースがありました。未同定ですというピークがあって、別の試験でつじつま合わせをしたと。脚注とかそういうところで、申請者の注意書きがあったという例がありました。恐らく、そちらの同定した方の生データがないと、最終的に確認できないので、再度確認いたしますが、同定した方の生データがなければ、それを付けていただいて、抄録上もわかるようにしていただくということでしょうか。

データは付いているんです。データは付いているんだけど、そのデータの最後がアイデンティファイされなかったと書いてあるんです。

分子量はありましたけれども。

その分子量のものを見つけたものだから、推定すれば、多分後で合成して一致したなということになったんだろうと。

そうすると、推定構造式か何かという表現でいかがですか。

いや、この液クロマスは、情報量が少ないためにそこまでできないんです。だから、どうしても標準品をつくって、それと比較するという手っ取り早い方法を取らない限りは、ちょっと情報量が少ないから、ガスマスのように情報量が多いとある程度解析もできるんですけれども。

それでは、推定した理由を問うような形で。

本当はレポートの書き方が悪いんだけど、やっていることはやっているんです。

もう一遍書き直せば済むんですよ。

基のデータを直すわけにいかないから、経過がわかるように脚注に書き直せという形の対応が一番やりやすいんじゃないかと思います。これは、そういう形でコメントにしないとまずいですね。

今の酸化還元電位の話は、どうしますか。

更に推定しますと、これは実験のために取ったときに、一応はかりましたと。そのときには、これこれでしたと。一応実験が全部済んでしまってから、もう一回はかり直しましたと。要するに、試験のデータではなくて、保存している土の電位がこうなりましたということかなと思います。

と言うのは、実験の三角フラスコに仕込んである土の電位は書いてあるんです。それは別の表に書いてありますので、その試験中の変化ではないんですね。試験のフラスコの中の変化では、どうもないと。

酸化還元電位というのは、ただ pH のところを電位で測定したというだけではな

いですか。それは間違いですか。それとは違いますか。

原本の方も、ぼんこの表が載っているだけなんです。何の前か後かというのが、わからないんです。

いずれにしても、好氣的なのか、それとも嫌氣的なのかというところを、表わす指標にはなるということですね。

そうですね。ですから、普通に取ってきた土を、そのときに取ってきた土の電位がこれでしたというのは、これは好氣的な条件にありますよということですね。普通は嫌氣的になるとマイナスで示しますので、水田のようなところだと鉄の酸化の状況が反映されますので、普通マイナス 180 ぐらい、還元されてしまえばですね。ほかにも金属がありますので、鉄だけで言えばそのぐらいになるんですけども、確かに、試験のレポートの中での水を入れたときの状態は、マイナスの数値が書かれていますので、それはそれで多分いいだろうと思うんです。

水は張っているけれども、上は 3 回流しますので、完全には嫌氣的な状態にならないんですね。わからないのは、これは何なんだと聞こうと思ったんですが、あまり ADI に関係なので、レポートをもうちょっときれいに書いてくれればなというだけの話です。

何か事務局から、どうぞ。

これはレポートを見ると、やはり好氣的条件を維持したことを証明したいがためにやっているということは、その実験計画の方にまず出てきます。それが目的なんでしょう。テーブル 8 の中に、確かに数時間後にはマイナスになってくるんです。その前と後を取っているのでプラスが出てくると。この取り方が、それを証明するために意義があるかという、ないのかもしれませんが、どうでしょうか。

その辺が、ちゃんと説明を書くものだけでも。

その意味を問うという手はありますね。

こんなのどうでもいいことですから。

勘ぐると、土壌中の運命試験のところ、好氣的、嫌氣的、それから無菌的という話のセットを省こうとしたために、こういう条件をつくって、好氣的だけやればいいんだと言っておられるのかもしれないんですけども、それは私の勘ぐりですから、よくわからないですね。

レポートはわかる人が書いてほしいですね。

それから、もう一つ、植物の方であったんですが、212 ページ、一番下の統括のところ、あそこに A、B とありますね。それをずっと下げたところに、穀粒のところに 2.2 とあ

ります。その上は書き落としているんです。

抜けていますね。

抜けていますから、それを付け足して欲しいと、それをさっき言うの忘れしました。それから、今、土壌をやっていましたが、土壌につきまして採取地が大ざっぱなんです。要するに、アーカンソー州で採ったと言っても、日本の何倍もあるような土地で採っているんです。どこまで書くかは知りませんが、何の何平さんの土地までは必要ないでしょうけれども、せめて何とか郡までは書いてほしいですね。カリフォルニア州の土とか書かれてもね。日本みたいな小さな土地だって大分違うわけですから。

私から1つ、11ページの17行目、今の議論されている好気的中の土壌の運命なんですけれども、半減期が書いてある42~118と、実はこれがちょっと問題でして、前に送ってもらったものには書き込んだから、それは実は回帰式の当てはめ方に問題があると思います。

なぜかと言いますと、この数値は一次式を当てはめているんです。一次式で当てはめると、あまり合わなかったと論文に書いてあるんです。一次式を当てはめて合うわけがないんです。始めから当てはめる数式が悪いんです。

実は、一部の土については、もう一回ワン・コンパートメント・モデルを当てはめて計算をし直しています。それは、その半減期が10~11日になっています。これは、表の親化合物の減衰の速度を見ていただくと、大体そちらの方が合っていると思います。それは、例えば、189ページのところに、アーカンソー州の土壌の分析が載っております。DEの638というのを見ていただきますと、10日ぐらい経ちますと、14日で36.9%に減っていますから、これよりももっと短いということですね。7日で61ですから、この間ぐらいに半減期がありそうだという事は、もうおわかりいただけると思うんです。42とか、そんな数字になるわけがないです。

それは、実は一次式を当てはめたためにそんなことになったんです。ワン・コンパートメント・モデルで計算しますと、10日ぐらいになっていますが、それの方がよく合っています。

そうすると、ここは直せということですね。

これは、半減期を42~118とあるのを、計算がちゃんとできているのは10~11と、一部の土でしか計算されていませんけれども、それに当てはめた方が正確だと思います。

だから、シングル・コンパートメントの式に全部当てはめ直して、その上でこの

半減期は計算し直せということですね。

計算を一応レポートの中でしてあるんです。そちらの数字を書けばいいのに、こちらの方の数字で、本文にもそう書いてあるんですよ。でも、レポートには一次式と両方書いてあるんですね。両方書いていて、何でこっちだけ取ったんだろうと思っているんですね。実は、土壌は2つ試験がやられていますけれども、やった人が違うんです。同じ会社の人でもラボが違うんです。前の水田の方は、ちゃんと一次反応式、ワン・コンパートメント・モデルで計算しているんです。こちらの人はそれをやってないんです。

そうすると、ここはコメントの1の(3)のところで、場所のところ(1)で、2)が単純な修正なんですけど、もう一つ入って半減期のことをここに入れますか。

評価書だけ直してよければ、評価書だけ直しますし。

レポートの中には書いてあるので、評価書を直していただければいいと思います。

それでは、評価書の方を直させていただきます。

そうですか。

レポートの中に両方書いてあるんです。両方書いていて、ただし、試験中の要約にはこちらの方が書いてあるんです。だから、書いた人は、この42日という方が正しいと思っているのかどうか知りませんが。

その場合、評価書だけ直せばいいんですかね。抄録とか、そちらの方は、一応記載があるということで、その中で正しい方をこの委員会では選んで、こうですよというふうに評価したということですから、抄録の方は直さなくていいということであれば、手間は省けますね。

だから、抄録の結果のところ、187ページを見ますと、半減期は長い方で書いてありますね。だから、これは正しい選択ではないと思います。

やはり抄録を直さないといけないでしょうか。

やはり一次反応式、ワン・コンパートメント・モデルで計算した数字を書いておいてくださいというふうにコメントしておいた方がいいと思います。

そうすると、土壌代謝まではいいですか。今ので土地の問題、その他。水中運命試験の話ですか。

そこでいきますと、138ページに一覧表があるんです。その一番上に加水分解はpH4、5、7と書いてあるんです。実際は、4と7しかしてないんです。5は消してほしいと思います。

この加水分解の件は、私、気に入らないのは、この抄録に書いてあるのは、予備

試験のことしか書いてないんです。本試験は、25 で試験をやっているんです。勿論、過酷な条件の方で、分解しなかったんだからいいだろうということなんですが、そのことを抄録には何も触れてないです。本文は、両方書いてあります。

だから、やったならやったで、ちゃんとした 25 の試験をやりました。けれども、50 度の方がはっきりするので、こっちを書きましたとか、何か一言書いておいてもらわないと、これでしかやってないのかなと。

そうですね。

これは、試験結果を正しく反映するように追加しろということですね。pH のことは。

大きな 3 番にあります。

そうですね。3 のところにありますね。

そこにいろいろ書いてありますけれども、委員の皆さんはよく知っているかもしれないけれども、私はオートクレーブは何度でやるか知りませんから、これはほかの人が見てもわかりように書いてくれという意味です。

もう一つは、実験によっては溶媒によって影響してくる場合があるわけです。それで、アセトンならアセトンとはっきり書いておいていただきたいと思います。

緩衝液とオートクレーブの話というのは。

120 はなんとかわかるけれども、どのぐらいの時間にしていいいか。滅菌したということで、皆さん方はわかるのかもしれませんが。

(4) に入っているんですね。

いろいろなことを言いまして、済みません。

いえいえ、どうぞ。

もう一つだけ、12 ページの水中の光分解の中の 34 行目のところなんですけれども、処理 7 日後に自然水及び緩衝液中に CO₂ の発生が認められたというのは正しいんですが、実は測定は 2 回しかやってなくて、7 と 14 しかやってないんです。14 日のところで 20% ぐらいまで達していますので、やはり炭酸ガスというのは、こういう光分解の中では、どうも主要な分解物のようなので、7 日に発生したのではなくて、7 日と 14 日しかはかってないんですね。

例えば、書くとすれば、14 日目に 20% ぐらい発生したということにしておけば、うそでもないし、ただそういうふうに書きますと、ほかのものにパーセントが書いてないので、ちぐはぐになってしまうので、どうしたものかなと思ったんです。

何かうまい表現がありますか。これは、書き方としては評価書上の問題ですね。これは、事務局と、恐れ入りますが にお知恵を貸していただいて。

今おっしゃられたように、14日までの発生を取っているんでしょから、それを書くのが筋だと思います。

14日まで炭酸ガスの発生が認められたと、までと言ってしまうと、その後があったかもしれないけれどもわからない。その後28日まで試験をやっているんでしょから、その辺が。

2週間で2割が完全に分解したということですね。

そのぐらいですね。

それでは、2週間でという形で消失したと。炭酸ガスについては、その時点までというところで、もう少しあいまいにと言うとおかしいけれども、限定的に書くようにしていただきたいと思います。

そうしますと、土壌残留試験のところは、問題になるとすると、表7の圃場試験の沖積堆積土、日本の話ですかね。155日の分解物込みの半減期という話のところですが、これはもう一度どの辺が問題なのか教えていただけますか。

これは特に問題なかったんですか。

これはなかったでしょう。

ただ、長いですよという指摘だけですか。

そうです。これを言ったのは、圃場試験で、環境省の提案のように、これだけ違うので、一方だけで見るのは。

そのことを言われたわけですね。

作物残留試験については、先ほど稲ワラの話等々出ていたんですが。

それは、今、結論が出ましたから。

そうすると、特に問題しないと。一応、推定上の摂取量についても、これは問題はないとしてよろしゅうございますね。

さて、それでは、恐らく後でまた、動物代謝と毒性の関係が出てくると思うんですが、毒性の方に移っていきたいと思います。

急性毒性試験が、Fischer344ラットを用いて急性経口毒性試験、急性吸入毒性試験。ニュージーランド白色ウサギを用いた経皮毒性試験が実施されています。急性経口のLD₅₀は、雌雄とも5000mg/kg体重超、経皮LD₅₀は雌雄とも同じく5000mg/kg体重超、吸入LC₅₀は雌雄で3.5mg/L超で、いずれも弱いという結果が報告されております。

特に問題はない、非常に低毒性であるという話になっていると思うんですけども、症状として特に問題になること。もしくは、後の毒性試験との関連で齟齬があるようなことはないですね。

後で出てくると思いますけれども、糞便・尿による被毛の汚れが報告されております。

ラットのところで、これは急性経口と急性吸入試験ですか。

はい。

糞便・尿による被毛の汚れ、これは急性経口であるから、これは呼吸器の吸入毒性でもそういうことがあって、吸入毒性の方では、検体暴露との関連性は不明であるということが書いてあるんですが、これはどうなんですか。非特異的な変化と見るべきなんですか。

これは、恐らくそうだと思います。最初の方も、糞便・尿と出ていますので、尿だけではなくて糞便、下痢とかもあるかもしれないので、ちょっと後の反復投与で出てくるものとは、もしかしたら違うかもしれません。

では、よくわからないようだから、後ほどまたということで、特に死亡に関わる問題としては、そんなに強い毒性ではないということでもいいんですね。

そうです。

それでは、次、お願いします。

急性神経毒性試験が、Fisher ラットを用いて実施されております。投与量は、500、1000、2000 mg/kg 体重で、単回投与で 14 日間観察しております。

結果といたしましては、影響は見られないということで、無毒性量は 2000 mg/kg 体重であるとしております。

これも特に問題ないですね。非常に高用量までやったけれどもということですね。

それでは、次、お願いします。

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験で、ニュージーランド白色ウサギで、眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施されておまして、眼及び皮膚に軽度の刺激性が見られております。

それから、ハートレー系アルビノモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されておまして、皮膚感作性は認められないということが報告されております。

この件については、コメントが出てきているかと思いますが、説明を から、お願いします。

皮膚より、むしろその下の 9 番に関わるものなので、亜急性のときに申し上げた方がよろしいかと思えます。私がきっと以下のことに共通するのでということで、ここに記入してしまったので、8 番に関するものではありません。

もう一つの評価書の記載の変更のところで、 からコメントは。

これも同じことだと思えますので、その後で申し上げた方がよろしいかと思えます。

わかりました。そうすると、この試験自体は問題がなさそうですね。

そうすると、亜急性毒性試験ですか。

CD-1 マウスを用いた、90 日間亜急性毒性試験が実施されておりまして、投与量は混餌で、10、100、500、1000 mg/kg 体重/日ということになっております。

症状といたしましては、表 11 にありますように、1000 mg/kg 体重/日投与群の雄で、ALP 増加、雌で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、肝比重量増加、小葉中心性/中間帯肝細胞肥大が認められております。

この結果、無毒性量は、500 の下の 100 mg/kg 体重/日、そこにはもうちょっと詳しい値が数値で示されております。

さて、そうするとそこでは幾つかコメントが出てきていて、先ほど先走ってしまったんですが、mg/kg 体重の表示のところ等々からまず。

これは、ラットとマウスの試験、以下も同じなのですが、 の御質問の内容もほぼ同じだと思えますので、併せて申し上げます。

最初、抄録をいただいたときに、すべて mg/kg/day と書いてあったので、どちらかと言うと試料中に混ぜた場合は、いつも ppm なり%というのが一般的だと思いたしたので、ちょっと違和感があったのですが、原文等を調べましたところ、なるべく mg/kg 体重になるように、細かく飼料濃度を調整しているようです。イヌについては、そういうことはしていないようです。

ただ、正確に書きますと、表 10 にありますように、10mg/kg 体重/日が 10.2 になってしまったり、紛らわしいので、おおよその値ということでこういった値が使われているのだということで、確認いたしました。

ただ 1 点、 のところの下に書いたのですが、抄録ではすべて mg/kg/日としか書いてないので、間にやはり体重と入れませんか、ときどき kg 飼料、餌に mg/kg を混ぜたという書き方をする場合もあるので、紛らわしいので、体重と入れていただいた方がいいのではないかと思いたしたので、記載いたしました。

評価書案については、問題はありません。

多分、体重を測定しておいて、1週間の体重、実際はだから前週の体重で翌週の実験の濃度を割り出しているというやり方をするので、本当に正確かどうかわからないんですね。

一応、そういうやり方をすれば、調整はできる、そういう実験は結構ありますから、実験自体にクレームは付けなくて、表記の問題で済むということですね。それはそれでよいということになります。

それから、次のところで。

もう一つ、今度は今、説明していただいたマウスのところなのですが、抄録 52 ページ等ですけれども、統計処理がされていないものが結構ありますので、きちんと統計処理をしたはずなので、統計処理をした内容を入れていただきたいというのが、私の要望です。

あともう一つ、の方から御説明いたしますと、予備試験で 1000 mg/kg 体重の雌で、膀胱結石が認められたと用量設定のところを書いてあるのですが、本試験も同じ用量で更に長い期間行っているにもかかわらず、腎及び膀胱には何ら変化がないので、本当なのでしょうかと言うか、同じロットなのではないかというコメントが出ています。

これは、使っているネズミは、勿論同じ系統ですね。そうすると、これはどうしてそうなったのか聞くしかないですね。

それは、恐らく検査臓器には入っているので、なかったというようにしかとらえられないと思いますけれども、もう一度データを確認していただいて、なかったというのをいただければいいのではないかと思います。

ほかの実験でも、この手の変化がありますから、ここはデータかもしれないということで、慎重にということで聞くしかないですね。

その次のところ、これはどなたなんですか。肝臓のところ。

マウスの肝細胞肥大につきましては、やはり抄録の 52 ページを御覧いただきますと、投与に関連した変化といたしまして、小葉中心性及び中間帯の肝細胞肥大が雌雄とも出ております。その上に、小葉中心性の肝細胞肥大というのがあるので、それを併せた値なのかどうかということなのですが、恐らく一般的に薬物誘発性で肝細胞が肥大する場合、最初は小葉中心部が肥大して、更にそれが進展化しますと、小葉中間帯、あるいはび慢性と言うか、全域に渡って肝細胞肥大が見られますので、これを恐らく併せてというように私は考えておりますけれども、これは確認していただいたらいいのではないかと思います。

ます。

これは、 は、どんなふうに感じられますか。

やはり、中心性からそれが酷くなって中間帯の方に進展してきていると考えると、併せて計算して統計処理した方がいいのではないかと思います。

私がお聞きしたいのは、小葉中心性の肝細胞肥大、もしくは中心性、ないし中間帯の肝細胞肥大という所見が悪影響なのかというところの問題を、ちょっとお聞きしたいと思いますが、そののところに書いてある話としては、これは電顕所見があるんですか。

電顕所見の記載が、抄録の 52 ページに書いてありますけれども、これは滑面小胞体の増生だけではなく、リソゾーム内の高電子密度の蓄積というのもありますので、いわゆる薬物酵素誘導だけではなく、そういうリソゾームの何らかの。

薬理性のものを食べているという可能性があるということですね。

そういう可能性もあるということなので、毒性ととらえてよろしいのではないかと思います。

これは、1000 mg/kg についての話でしょう。500 とか 100 のところの話がどうだったのかというのは、はっきりわかるんでしょうか。だから、どの群までのところが毒性なのかというところが、ちょっとわからない。これは、52 ページの表だと、そういうふうに所見を取ったという数は出てきているんだけど、程度とか、そこら辺まではあまり細かく見えてこないの、見えづらいと思っていたんですけどもね。

ただ、恐らくこの組織検査の所見から申し上げますと、同じ質の変化ととらえるのが、やはり一番素直なとらえ方ではないかと思います。

ですから、高用量群を電顕で見た変化と同じ質の変化が 100 mg/kg 群まで起きていると考えるのが筋だと思います。

その場合、実際上はコントロールにも 1 例ある、小葉中心性の肝細胞肥大がということなんだけど、その辺のところを勘案すると、これは悪影響だととらないといけないということになるんですか。

恐らくマウスの肝臓というのは、ラットに比べて肝細胞の大きさが非常にばらついていたりして見にくいところもあるので、この場合のように対照でもやはり小葉中心肝細胞肥大と取らざるを得ないような所見というのは、通常出てまいりますので。

肝細胞肥大とか、そういうものは確かにラットに比べると、比較的よく出てきますね。そうしますと、申請者は、500 mg/kg までのところを明瞭な影響として、100 mg/kg のところは NOAEL だということですね。今の見解だと、100 mg/kg は実際上は NOAEL

になってしまうということになるんですかね。

ですから、このところはやはり一度御質問して、どうなのかということをお聞きした方がよろしいかと思えます。

NOAEL の設定に直接関係するところなので、基本的に肝細胞の所見を巡っての解釈になるとは思うんですが、この 100 mg/kg を NOAEL とした根拠は何だという形で聞きましょうと。そういうことで、もよろしいですか。

はい。

今の話との関連で、肝細胞肥大の発生頻度を、どういうふう処理したのかというのが、次の質問ですね。

そうです。

小葉中心性肝細胞肥大が 2 例と、小葉中間帯肝細胞肥大が 2 例、これはそれぞれ別の症例で 4 例なのか、それとも単に 2 例だけなのかという意味ですね。

これはやはりきっちりしておかないと、頻度のところで変わってくるのでしょう。

これ以外には問題ないですね。あまりはっきりしてないからなんですけれども。

そうしますと、これらについては、一応それぞれのところでコメントが出ていると思います。4 のところに大体入っていると思います。

そうしますと、次のところの 90 日亜急性ラット。

Fisher ラットを用いた、90 日間亜急性毒性試験が実施されております。投与量は、5、50、250、500 mg/kg 体重/日の混餌投与で、表 12 に検体摂取量が示されております。

所見といたしましては、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で赤血球数の減少、プロトロンビン時間延長、脳、腎及び精巣比重量増加。雌で、腎盂上皮鉍物沈着及び過形成。

250 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、会陰部の尿による汚れ、体重減少、体重増加抑制、Hb、Ht、MCV、MCH 及び MCHC 減少、血清中総タンパク、アルブミン及びコレステロール増加、小葉中心性肝細胞肥大が見られております。

雌では、Ht 減少、これは雄でも見られております。プロトロンビン時間短縮、肝比重量増加。

50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄では、肝比重量増加、血小板数増加。

雌で、会陰部の尿による汚れが見られております。

この結果から、無毒性量は、50 の下の 5 mg/kg 体重/日となっております。

コメントとして、からの話がありますが、これはどなたか御説明いただけま

すか。

先ほども申し上げたのですが、この剤につきましては、ラット、マウス、イヌともに、腎臓に結石のようなもの、あるいはそれに伴う過形成が出ているのですが、からの御質問は、1点目は尿中の結石は検討していないのかということ。

もう一つは、膀胱粘膜はどうだったかということなのですが、一応プロトコールには膀胱も入っておりますので、膀胱も見落としていることはないと思いますが、もし何も記載がないようであれば、もう一回データを確認してくださいということを申し上げるしかないかなと思います。

実際これは尿中の結石の有無、つまり膀胱中に何かあるという話が、どこで、どうなっていたのか。

尿検査は行っているのですけれども、尿沈渣まで見ていると思うのですが、特に出ていなかったと思います。

代謝ケージなんかで尿を取ったりいろいろしていくと、あるいは解剖時に膀胱には回収してみるとコントロール、飼育の条件によると思うんですけれども、結構微細な砂粒状の結晶というのは、ラットの場合たくさん出てくるのを経験しているんですけれども、皆さんの経験ではそういうことあまりありませんか。

恐らく対象群として比較してあまり差がないと。多分、代謝ケージで、ちょっと原文まで見ておりませんが、強制尿は取っていないと思いますから、一般的な方法だと思います。

しかし、特に対象群と比べて90日では尿検査では差が出てないということだと思います。

ちょっと異常な沈着でしょう。針状結晶とか、黒色だとか、あまり私は見たことがないような沈着なんだけれども。

確かに、がおっしゃるように、この結晶が何かというのは、非常に興味のあるところで、その結晶の結果、恐らくそこに炎症が起きて、そこが壊死してくれば石灰沈着は起きるとい、反応性に過形成を起こしてくるといことだと思うんですけれども、やはり最初の結晶は何かと、考えられ得るものとしては、どんなものがあるかなというのには興味があるところです。

それとの関連で、会陰部の尿による汚れというのは、毒性所見なんですか。

これだけでは毒性所見とは取れないと思います。考察では、検体もしくは検体代謝物により付着したものではないかというふうに考察してあったと思います。

先ほど宿題を出しておいた話が、 のところに戻ってきてしまったんですけれども、何か色が着くという話わかりますか。

色なんですけれども、尿中代謝物のパターンが出ておりますので見てみたんですけれども、一番回収率の高い物質というのは、親化合物なんです。親化合物は無色ということになっているので、残念ながら代謝からはよくわからないんです。

この会陰部の汚れですけれども、会陰部の汚れは雄の方がよく見られるということは、それはそうなんですか。

雌の方がよく見られます。

逆ですね。

17ページの表 13 というのは、そうすると間違っているんですか。

250 ですと雄と書いてあります。

50 だと雌なんですね。

1つだけ、尿中の代謝物のプロファイルが雄、雌で異なるものがありまして、それは抄録の 157 ページですが、これは投与量がかなり低いんですけれども、157 ページにピーク名でしかわからないところが困るところなんですけれども、Y というのがあります。これは、尿中、低いとは言え 0.35 と 0.02 なんですね。これは相当違うと思ったんですが、だけど、この Y というものが何なんだかがよくわからないんです。

それは、高用量でも同じことが言えるんです。それは次のページですけれども、ただ性差が間違いなく尿中であるのは、やはり親化合物、ピーク名では DD で、記号では A ですね。これはもう無色ということになっていますから、代謝物でそれを言うのは難しいかなと思います。

そうですね。そうすると、どういうことになるかということなんですけど、先ほどの腎臓でできていた結晶みたいなものが、物理的な障害を起こして、炎症がある、もしくは下手をすると血尿みたいなものが出てくれば、その血清で着色するようなことはあるかもしれないけれども、ちょっと想像し過ぎですかね。

尿検査で血液は出てないと思います。あと原体は無色とは限らず、類白色と書いてあって、ほかの薄いピンクと書いてあったような気がしますけれども、もしかしたらちょっと色が着いているのかもしれないと思います。

それは、表がよくわからないんですけども、抄録の 4 ページ辺りに、この原体の UV スペクトラムのところが書いてあるんです。198.8 から 800 、もっと上の方かと思いましたが、これは 800 ですか。

800 ですが、吸収のあるのが 228 と 284 なので、UV 領域ですね。

確かに、色はちょっと着きそうもないですね。

これは結構深刻な問題になってしまうかもしれませんね。これを毒性所見として取ると、イヌの方の話できっとかなり低いところまで出てきてしまうので、様子が変わってくる。更に、外国で評価した事例のところと合わせていくと合わないのかなということもあるかもしれません。

どういうふうに聞けばいいですか。

どうぞ。

UV しか吸収がないんですけれども、これは溶解度は非常に低いんです。ですから、尿中から出た後に結晶化すると、そうすると色が変わるということではないでしょうか。そんなことはあり得るのでしょうか。

結晶化してから後で変わることはあり得ますか。

わかりません。

そうすると、腎臓で組織の中で結晶を起こすと、原体そのものが結晶化するんですか。何かと共存で結晶化するんだと思いますけれども。

溶解度が低いということは、レポートの各所に出てきます。

やはり何らかの形で毒性との関連で、どう考えるのかというのを、まとめて聞かないですね。結局こちらで考えてみたけれども、よくわからないので、後で全体を考えると、沈着しているものが一体どうだったんだ、尿中に出てこないのか、会陰部の汚れといったようなものは、一体本体は何なんだ、それはまた毒性の所見ととらえるべきなのかということについて見解を問うという形にするしかないですね。

そうすると、今のところで、腎上皮に沈着した鉱物の種類とかも、今の中に含まれると思いますけれども、よろしいですか。

それでは、先に進んで 90 日のイヌの亜急性、どうぞ。

ビーグル犬を用いた亜急性試験が実施されております。投与量は、150、450、1500 ppm の混餌投与になっております。結果といたしましては、1500 ppm 群の雌雄で肝比重量増加、腎盂の過形成及び腎盂及び集合管内の結晶が認められております。

無毒性量は、その下の 450 ppm、雄で 17.8、雌で 19.9 mg/kg 体重/日となっております。

ここで幾つかコメントがあるようですが、これについて説明をお願いいたします。

私からのコメントは、そう大きなものではなくて、翻訳の違いかなと思ったとこ

ろがございました。抄録 57 ページに表がございますけれども、ここに腎臓と肝臓の所見がまとめてあります。その中で、腎臓なんですけれども、腎盂の結晶ということで、これについては問題がなく、その 2 つ下の腎盂の上皮過形成というのもないのですけれども、集合管変性軽微と書いてあるのですが、恐らく個別別表も今回は送っていただきましたので、それを確認しましたところ、これは恐らく集合管ではなくて tubule と書いてあるので、尿細管ではないかと思えます。

集合管は、原文ですと collecting duct という表現をされておりますので、tubule は恐らく近位か遠位はわかりませんが、尿細管のことだと思いますので、確認後訂正していただければというコメントだけです。

事務局で確認していただいたところ、0.15% 1 例あったということで、それしかなかったと。

見つけられなかったんですけれども、どちらかにありましたでしょうか。もう一つあったという御指摘でしたね。

もう一つは、もう少し低い用量で、1 つが個体番号の 2842 で、もう一つが 2855 だと思うのですが、335 ページにあります。もう一度御確認ください。

それでは、見てみます。

これも tubule になっていて、collecting duct ではないですね。

ないです。恐らくそれに関わることが、からの御質問が 1 つ出ていまして、1 つ目の真ん中から後のところに、尿路上皮の過形成が結石・結晶成分によるものかということなのですが、確かにこれはわからないのですけれども、一応過形成がある固体にどうもクリスタルという所見があるようです。クリスタルだけ、あるいは過形成だけというのはないので、一個体に両方の所見が見られるということをつけ加えさせていただきます。

そのほかのの御質問は、先ほどのラットと同じで結晶成分は何であるかということから、金属等の可能性はないのかということが 1 つ目と。2 つ目が、やはり尿検査等で尿の潜血等の所見はなかったか、ということです。

これは試験やってあるんですか。普通、尿検査しますね。

尿検査はしていまして、検体投与に関連した変化は認められなかったとあります。色調、外観、比重、pH、ビリルビン、尿等、タンパク、ケトン、尿沈渣の測定をしています。

実際に、腎盂粘膜が剥離、赤血球で組織で認められていて、尿検査をしたらそう

いったものが特に認められなかったということなのですが、いずれにしても聞いてみるしかないですね。それで、何か個別に見たときに、途中の問題のまとめ方が悪くて、消えていたということになるかもしれませんね。

いずれにしても、腎臓に関連する所見のところ、NOAELの設定のところに関係しますから、これらは質問せざるを得ないと思います。

ほかには特にございませんね。

そうすると、慢毒、発がん、イヌからですね。

ビーグル犬を用いた慢性毒性試験が実施されております。投与量は、150、450、1500 ppmです。1500 ppm群の雄で、プロトロンビン時間の短縮、血清ALPの増加。雄で腎盂上皮過形成が認められています。

この結果、無毒性量は、その下の450 ppmとなっております。

これについては、コメントが1つ付いてきています。

それほど大きなところではないのですが、生化学的検査で、クロールが一貫して上がっているのですけれども、バックグランド内ということが示されておりますので、それでよろしいと思いましたが、そこに加えただけです。

ただ、アルホスの増加については、肝臓に影響がないからということを経由に、影響ではないとしているので、私にはそれだけで。

ほかのところの、例えば、腸管とか、腎臓の病変でも一部影響が出るかもしれませんが、ほかにも骨とか胎盤とかいろんなところの問題がありますから、それが増加している場合には、一概に病変がなかったからという形で除外はできないということですね。

それだけということですね。

これは、亜急性毒性のところの変化と、用量的にもつながる部分が腎盂上皮の過形成というところで考えてよいのでしょうか。

1年の方が90日に比べると変化が軽くなってしまっているようなのですが、同質の変化が出ていると思います。

さて、どうぞ。

ばらばらと出てくるんですが、プロトロンビン時間の短縮ですけれども、毒性的にはどうなのでしょう。延長であれば落ちているということですが、短縮というのはどういうふうに理解すればいいのでしょうか。

延長であれば出血傾向につながる話にはなるのですが、プロトロンビン時

間短縮が大体どのくらいまで短縮していたのかにもよるんですけども、対象に比べてどのくらいのあれだったんですかね。

5%前後ですね。

そうですね。対象に比べて、一番低くても92%ぐらいの話のところまでということなので、これもバックグラウンドデータか何かを要求しますか。必要ないような気がするんですけども。

こちらに関しては、よろしいのではないかと考えています。特に12か月などは100%ですけども、恐らくSDが小さいために有意差が付いてしまっているようなところがあると思います。

そうですね。出血傾向のような状況とは関係ないし、短縮の度合も非常に少ないから、凝固が亢進してしまうという変化とは考えにくいので、生理的には問題ないだろうということで、このプロトロンビン時間短縮を取ってもいいですね。

イヌの方は、特に腫瘍とかそういう話は、この時点では無理だとは思いますが、ないということであれば、ラットでしょうか。

Fisherラットを用いた104週間、慢性毒性/発がん性併合試験が実施されています。

投与量は、5、50及び250 mg/kg 体重/日です。

認められた所見は、表15にありまして、250 mg/kg 体重/日群では、雌雄とも体重減少が見られております。先ほども出ましたように、膀胱結石、膀胱内腔結晶、膀胱粘膜多中心性過形成、慢性進行性糸球体腎症が見られております。

雄では、それに加えて、血小板数増加、血清中尿素窒素増加、腎、肝、心及び脳比重量増加、腎結石及び砂粒状、片側性腎盂結晶、腎盂上皮過形成が見られております。

雌では、血清コレステロール増加、尿量増加、膀胱粘膜び慢性過形成が見られております。

50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、会陰部の尿による被毛の汚れが見られております。

雄で、RBC、Hb及びHt減少、尿量増加等が見られております。

あと腫瘍性病変としては、5 mg/kg 体重/日以上の投与群で、雄でLGL白血病の頻度が増加しております。その数値は、表16に示されております。

無毒性量については、白血病のところ星印が付いているということと、私からのコメントで5 mg/kgの腎臓に影響があるのではないかとということで、結論はもうちょっとディ

スカッションしてからでない決められないのではないかと考えております。

幾つかのコメントが付いているようです。1つずつやっていくしかないと思います。

これは、 から出ているんですか。

最初のは、単に記載の間違いだと思いますけれども、前回の評価書では LGL 白血病の発生頻度が背景データ範囲内とありましたけれども、データの的には背景データの上限を超えているので、それを訂正していただいたということです。

論理としては、公表文献ではなくて、施設の背景データからするとということと言われたわけですね。

そうです。

あと、申請者の方は NTP の背景データも一緒に出してきて、それは 32~74% ということで、それよりは下だと申しておりますけれども、やはり施設内の背景データを優先的に考えるのが筋ではないかと思えます。

NTP は、いろんな繁殖コロニーから持ってきたものを集合していますので、かなり背景データのばらつきが大きくなる可能性があるのも、やはり試験実施施設の背景データを優先すると。

そう考えると、背景データが上限を超えているので、偶発的とは言えないのではないかというのが、私のコメントです。

これは、ちょっと議論があるのかなとは思いますが、この実験をやった施設で、自分のところで動物を繁殖しているわけではなくて、どこかの動物供給業者から買っているわけですね。そういう話からすると、本当は一番望ましいのは、遺伝的な背景として考えると、動物を供給している業者でどのぐらいの発生頻度があるのだということから、母集団での発生頻度の評価を推計した上で検定しないと間違えることになるとは思っているんですけれども、これも背景的の変動を含めて、その背景データの上限を超える、あるいは下限を超えない、云々かんぬんのいろんな比較をしているんですけれども、それは本当は比較の仕方としては正しくないのではないかと。本当は、母集団でならして見たときに、どれぐらいの発生頻度があるからということ、それを 50 匹というふうにサンプルとして抽出してきたときには、例えば、対象物の 50 分の 12 という数値はどうなったのか。それから、一番高いところ、この場合 50 分の 30 なんですけれども、それはどうなったのか。母集団の中の発生頻度と、考えられるのか、考えられないのかという形で比較するのが、最も正しいのだらうと思うのですが、難しいのは母集団の推計ですね。

今のところでは、文献上いろんなところの問題で、Fisher というラットの系統の背景をごちゃ混ぜにした、その意味で多数の問題の中の母集団ということを見ると、そちらの方がよいというふうにも考えられるし、厳密に考えると、そこに供給している業者がこの施設で変わっていなければ、ここの施設のものをまとめて考える方が正しいという考え方もあるかもしれない。

どちらがいいのかというのは、決着が着かないかもしれませんが、これだと一応実験的には 5 ppm 以上で発がん性ありということになるわけですか。

背景データは、確かに超えておりまして、多分この実験に関しては同じ母集団と言うか、同じロットの動物がかなり含まれている可能性は高いと思うのですが、それで有意差が付いてしまっているのですが、その前の 90 日なりに、LGL 白血病というのは恐らく脾臓から由来していて、NK 細胞起源であると言われている、F344 ラットに主に発生する腫瘍だと思います。それを何らかの、例えば、脾臓に障害があるとか、骨髄に障害があるとか、そういうことが一切なくて、いきなりこの 2 年間で出てきている。更に、評価書たたき台の 19 ページに書いたのですが、初期変化として肝臓にそういう白血病の前がん状態のような、LGL 細胞が増生するというような変化が認められるんですけども、どうもそういうものが増えていることもない。いきなり LGL 白血病の頻度が増えているということで、これは非常に難しいんですけども、ただ発生頻度は確実に増えているということはたしかなので、非常にこれは解釈が難しいところだと思います。

ただ、普通は前がん状態を経て LGL 白血病になるのですが、前がん状態は少なくとも増えてないということは 1 つ言えるのではないかと思います。

非常に断定するのは難しいとは思いますが、どなたも、これ大丈夫ですというふうに確信を持っている方はいないと思うんですけども、だからと言ってどうなんでしょう。確率論的に見たときには、私は 50 分の 12、50 分の 30、50 分の 29、50 分の 30 という話のところは、自然発生のところが幾つかわかりませんが、仮に 32~74、あるいはこの場所ではもうちょっと低いということになったとしても、16~40% の話のところ、恐らく説明がつく偶発性のものというふうに直観的には感じているんです。だから、その辺りをどうしましょうか。これは学説的にも抵触するところがいろいろあって困るなと思っています。

何か、こういう言い方をするとおかしいかもしれませんが、偶発性であるというところに味方するような論理みたいなものがあるのか。それとも、いや、そうではなくてという話にして、これはやはり厳密に考えると、今、 が言われたように、対照群、投与群と

もに、この時期に買った動物なので、それで遺伝的な背景で起こるようなものが等しいとすれば、群で割れるという話もないのかもしれない。ほぼ均等にいてもいいんだらうと。ところが、この場合対照群と投与群で倍ぐらい、あるいはもうちょっと高いぐらいの形になって、3群投与群が高くて、コントロール群が低いということになると、それが偶然とは考えにくいのかどうか。

私は個人的には、今、申し上げたように、いきなりこの LGL 白血病が出てくることはないと思います。

もし、本当に誘発性であればということですか。

ですから、偶発性の可能性の方が、比率としては高いのではないかと思うのですが、LGL 白血病というのは非常に Fischer ラットによく出てくる。非常に致死率の高いもので、症状で出てきても 1 週間以内に死んでしまうような進展の早い腫瘍です。統計は私どものところで取ったことはありませんけれども、試験によってばらつくというのは、日ごろ実験をされていて思うものですから。

一応、今の発がんの機序で 2 段階発がんのことからすると、どこかに誘発の場合、変異原性に関わる部分が絡んでくるというふうにはなるんですけども、変異原性の問題からすると、この辺はどういうふうに考えられるんですか。

このことについて、遺伝毒性は認められておりませんので、原因になるものはないと思います。

そうすると、もしこのがんが本当だとすれば、要するに、プロモーションの結果だらうと。プロモーションであれば、閾値はあるよということになるんだけど、ここで言うと 5 mg/kg のところの一番最低用量から出てしまうから、閾値はこれ以下ということになりますね。もし誘発性であるということになれば。どうでしょうか。どうぞ。

私は、やはり LGL 白血病が起こっている可能性は、否定できないのではないかと思います。1 つ可能性としては、用量反応性は通常シグモイドカーブに沿って反応するんですけども、たまたま取った用量が低いところだと、それほど用量反応性ははっきり出ないし、高いところを取ってしまうともうサチュレートしてしまって、用量反応もあまりはっきりしなくなる可能性もあって、そういったことが 1 つ考えられるのと。

あと最高用量のところでは体重減少がありますので、そこで低栄養状態のようなものが起きていると、自然発生を含む発がんのインシデンスは下がる可能性はあると思います。あと EPA の評価結果が抄録の方に出ていますけれども、EPA のを見ると、Evidence of

carcinogenicity in male rats based on possibly treatment related となっていて、possibly で、否定できないと、ただ証拠はあると記載されているので、一概に否定はできないのではないかというのが私の意見です。

ペンディングにするしかないんだけど、そのほかの動物種との関連もまた見なければならぬので、この腫瘍の話のところはもう一度後で戻るとして、とりあえず先に進めて、ペンディングにさせていただきたいと思います。今ここだけでは結論出せませんね。

そうしますと、次にまだ幾つかコメントがありますから、それを説明してください。

私から、肉眼的病理検査結果、これは抄録の 73 ページの肉眼的病理検査の結果で、例えば、腎臓を見ていただくと、表面粗造が雄でかなり増えているように見受けられるんですけども、有意差等の情報がないので、統計処理結果を示していただきたいということです。

これは、対応する病理所見があるんですか。

一応腎臓には毒性というか、非腫瘍性の所見で、80 ページの 104 週の腎臓で、慢性進行性糸球体腎症というのが、その中程度というところで投与群、コントロール 2 例に対して 5 mg/kg 群では 11 例になっていて、有意差が付いていて、50 では 13、250 では 21 例認められております。

5 から腎障害が出ているということで、これを毒性と取らない理由について、一応背景データを示して説明はしているんですけども、もう一回再度メカニズムについて考察するとともに、5 mg/kg を毒性と取らない理由について、詳しく説明していただきたいということです。

要するに、病理所見ともある程度対応しているように見えるところがあるので、これについては統計的な処理の結果を含めて示せということですね。それと併せて、腎障害の発生機序については、これもきちんと解説しろと。

それから、 から幾つか出ておりますが。

から出ているのは、1 つ目は先ほど申し上げたのでよろしいと思います。

2 つ目の、なぜ雌雄差が出てきたという問題については、よくわからない点なので、どちらかと言うと雌の方が尿に被毛の汚れとか低いドーズから、90 日では出ていたにもかかわらず、2 年間になりますと雄の方の腎臓の変化の方が強いのはなぜかという御質問だと思います。

これは、先ほどの腎臓での作用機序というか、その中に含めていいですね。何で

慢毒になると、雄雌で発生頻度の逆転があるのかということですね。

あと下のもう二つは、どちらかと言うと発がんとの関わりのところだと思いますが、1つ目はどちらかと言うと発がん、先ほども申し上げましたけれども、結晶の刺激によって、例えば、反応性に過形成等が起きますので、そういう可能性もあるかということにも関わるんですけども、ちょっとそれに関連して、最後のところになりますと、今回のラットでは膀胱に過形成が多中心性の、あるいはび漫性の過形成が認められております。恐らく が一番気にしていらっしゃるのでは、何らかの膀胱に持続的な刺激等があった場合、腫瘍化することは、膀胱の結石等の実験から明らかかなような、そういうこともございますので、多中心性、あるいはび漫性の過形成というものが、前がん状態である可能性もあるのではないかという御指摘だと思います。

できれば、その組織写真を見たいということが1つと。もう一つは、もしこれが何らかのプロモーション作用があるならば、例えば膀胱がん等の二段階発癌実験をして、そのプロモーターであるかどうかということを確認する必要があるかもしれないというような御指摘だと思います。

まず一点は、結晶と過形成の関連性ということ、1点確認していただくことが必要かと思えます。

それでは、先ほどペンディングにしたLGL白血病の件にも絡むんですけども、発がん性あるというのは否定できないと、どうこの試験成績を扱うかという問題が後に残ってくるので、プロモーション作用の話膀胱との関係について見るのかということ、また後ほど見たいと思えます。

もし、今、特に御発言。ただ、今日の場合は さんしかいないんですけども、後回しにしていいですか。

はい。

いずれにしても、膀胱における結晶の存在と、その過形成の関係については、とりあえずいいと思えます。

気持ちが悪いんですけども、仕方がないので、マウスの発がんの方に移らせてください。

CD-1マウスを用いた78週間の発がん性試験が実施されておまして、投与量は、10、100、375（雄）、雌で750 mg/kg 体重/日となっております。

所見といたしましては、750 mg/kg 体重/日群の雌で、小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大。

375 mg/kg 体重/ 日群の雄で、肝ペリオーシス。

100 mg/kg 体重/ 日群の雄で、肝比重量増加、小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大が認められております。

無毒性量は、雄で 10 mg/kg 体重/ 日、雌で 100 mg/kg 体重/ 日となっております。

コメントがあるようです。

まず、私の方からですが、非腫瘍性病変の腎臓、これは原本の方にデータが出ていますけれども、一部尿細管の拡張。

それから、卵巣の両側性の脂質が増加していると思われるような数値が出ておりまして、ただここでやっている Yates のカイ二乗検定では有意差なしとなっているんですけれども、Fischer でやると有意差があるので、それを実施してもらって、その結果について説明していただきたいということです。

何ページですか。一般的な所見のところですか。

多分、原本の方のデータだと思います。

卵巣は雌だけです。91 ページの話ですか。

これは、腫瘍性病変なので、非腫瘍性病変です。抄録の方には、出てないですけれども、原本の方では、コントロールで 1 例に対して、750 では 7 例にバイラテラルのシスト等が卵巣に出ておりまして、1 例と 7 例なので、ここは有意差が見受けられますので、それについて説明をお願いしますということです。

それと、腎臓では、ペリスライトが雄のコントロールで 2 例に対して、100 mg 群では 12 例、375 群では 7 例あるので、これも 2 例と 12 例をどうみるかというのはありますけれども、有意差検定結果について説明していただきたいということです。

何が腎臓の場合、非常に軽微と言っているんですか。

尿細管の拡張です。

88 ページの抄録のところでは、腎臓の尿細管の鉱物沈着軽微というのが、雄の場合に比較的多く出てくるんですけれども、10 mg/kg のところでは統計的に有意差が付いていますというのが出てきています。それに類するような話が、軽微な拡張でも出てくるかもしれないから、それをとりあえず要求しますということなんですけれども、その結果について説明することという意味は、これを毒性所見と取るのか、取らないのかということになるんですね。

有意差が付いた場合はそうです。

トータルで見ると、この申請者は、その尿細管の鉱物沈着の軽微な問題という

のは、10 mg/kg で見られているものについては無視してよいという考え方のようなので、尿細管の拡張のところも似た形にはなると思うんですが、その辺のところは何か事前に予防線を張っておきますか。

やってみてどう考えるんだという形で聞けばいいですね。

はい。

それはそういうことにして、からのコメントがあるんですが。

からは、2点質問事項が出ておまして、今回の投与用量についてですが、ラットでは250 mg/kg と飽和状態から考えてしているのに、マウスではどうして高い用量を持ってきたかとおっしゃっていることが1点。

もう一つは、この90日でもそうだったのですが、用量設定試験では、膀胱に変化があるのに、90日の本試験、及び78週、1年半だと同じような変化が出てこないのは、種差だろうかという御質問です。確かに変化は出ていないので、出ていないとしか思えないのですけれども、その理由として考えられるものという御質問ではないかと思えます。

いずれにしても、ターゲットとの関係で、どう見るか、この毒性の本体がどうなのかというところで判断をする上では、この辺は聞いてみないとわからないところですから、これは聞けばいいと思えます。

ほかに、何か関連するようなところがございませうでしょうか。

どうぞ。

共通して思うのは、この結晶の成分が何かということがわかれば、かなりの部分が解決されるところが多いかと思えますので、結晶の成分として考えられるものは何かということがわかるといいなと思うのですが、いかがでしょうか。

いずれにしても、そこは、先ほどのところで結晶成分に対しての問題、尿の色上の変化、会陰部の汚れ、そういったようなところについてものが何かという証拠があれば出してもらおうという話にしておくしかないですね。確かに、ポイントはそこにあるかもしれませんが。ややこしいですね。

慢性神経毒性の話。

Fischer ラットを用いた混餌、5、50、250 mg/kg 体重/日投与により、1年間の慢性神経毒性試験が実施されておりまして、50 mg/kg 体重/日以上での雌雄で、会陰部の尿による被毛の汚れが認められておりまして、神経毒性は認められておりません。無毒性量は、雄で5.1 mg/kg 体重/日、雌でも5 mg/kg 体重/日としております。

さて、ここはコメントのところは幾つかあるのですけれども。

私からは、先ほども申し上げたところがあるのですが、表の中に有意差が書かれていないところもあるようでしたので、もし有意差があるものについては、抄録の表中に加えていただきたいという1点だけです。

事務局からは、50 mg/kg 体重/ 日以上の何々の会陰部の汚れが認められたと思うんですが、この部分をどうするかということなんですが、これは先ほどからずっと議論しているところにつながっているんだと思います。

恐らく、今、幾つかの一般毒性、慢性毒性試験のところ、わざと NOAEL のところをすっ飛ばして議論してきたんですけれども、ちょっとそこに戻って考えなければいけない。恐らくこの 5 mg/kg 体重/ 日というのが、一番低い NOAEL になるという見通しでやってきたので、ここであえてこの 50 mg/kg 体重/ 日の話がどうかという話になっていたと思っています。

これは、全体として会陰部の汚れのところ、尿の問題のところの話の中で解消される問題だろうと思います。

そこで、どう考えるかの話なんですけれども、90 日の亜急性試験までのところは、特に NOAEL が決められないということはなかったように思いますけれども、そうでもないですか。やはり亜急性のマウスのところでも、100 mg/kg 体重/ 日のところで影響が出ると想定されるのに、それを NOAEL にしてきているというところで引っかかっていますし、ラットの 90 日のところはどうなっているんですか。会陰部の被毛の汚れを毒性とする、しないにかかわらず、50 mg/kg 体重/ 日の雄で、肝比重量の増加、血小板の増加があるので、それを毒性試験と取ったとすると、5 mg/kg 体重/ 日が NOAEL になるんですけれども、ここは本当にそうかというところが残るでしょう。どの程度の問題だったのか、本当にどうなのかというところで、この肝比重量の増加のところが、組織学的に非常に重篤な問題とつながるのかどうか、これも途中でいろいろあったと思うんですが、電顕所見で見られるような話ですね、膜性の沈着が、ライソゾームの中にあるといったような話のところからすると、どうなのかという話が、どこかコメントの中にあっただと思いますから、それが出てきたときに、その関連で。

電顕はマウスです。

ラットではなかったですか。

ラットでは、EM ではライソゾームは出てきていません。

そうすると、これは逆に言うと組織像的にどういうものかというのは、ラットだと聞かないといけないわけですね。それは、この 50 mg/kg 体重/ 日群のところ、本当

に LOAEL に相当する量だということを確認する上で聞いておかないとだめだと。

それから、イヌのところは、特に問題がなかったんですか。

多分、1500 ppm までのところで、そうでもありませんか、腎臓の変化のところいかんによっては、ここは変わるんですね。

イヌの1年ですか。90日は、1500 ppm が影響量です。

評価書の17ページの下の方にあるコメントは。

これは、特に抄録の訳し方を間違えてらっしゃるのではないのでしょうかということなので、特にこれが投与による影響とは考えてない所見です。

1例であるしということですね。

そうすると、あと発がんの話のところに来て、イヌの1年の慢毒のところは特に問題ないですね。1500 ppm だけだと。そうすると、問題はラットの発がん試験、それからマウスの発がん試験のところを、どうとらえるのかということになるんですけども、一応、LGL 白血病については、再度状況を問い合わせることにはなるのですが、先ほど EPA の評価というところが紹介されて、発がん性を否定しきれないという形の解釈がされているようだ。勿論、プロモーターも絡む問題だろうという流れなんだろうけど、これは EPA で評価したときに、この物質について全体的に一番低い NOAEL は何を根拠に決めたんでしょうか。その辺、簡単に解説してもらえますか。

この表を見る限りは、一番低い NOAEL は、イヌの長期毒性の結果で、雄で 14.7 mg/kg/day というものが低い値になっております。その他、腎臓の hyperplasia が根拠になっております。

ここでは、ADI の設定まではしてないと思います。

そうすると、ADI が設定できなかったということなんですか。

私、よくわからないんですけども、フェデラルレジスターの3枚目のところですか、テーブル I というのがありますね。そこで、さまざまな実験の結果がまとめてあるんですけども、下の方の3つが発がんの関連、その1つ上が、慢性毒性、ラットということになっているんですが、カルシノジェネシティ、ラットのところで NOAEL が 250 mg/kg/day という話になっていて、これは腎臓の問題で決めていると。ただ、その次の段のカルシノジェネシティ、括弧に何も動物のあれが書いてない話があって、これはどう読んだらいいのかというのがよくわからないんですけども、LGL 白血病のところは、5、50、250 mg/kg 体重/日で、treatment related であるという、先ほど が紹介されたところなんですけれども、これは雄ですね。雌はネガティブだという話になっているんですけども、これ

がどういふふうに全体の毒性評価に生かされたのかというのが、私は理解できないんです。

2 ページ後の右下のところの 3 番のキャンサーというところに。

どこですか。

テーブル II のある。

3 番目のキャンサーですね。

その次のページに、A、B、C、D と理由が、こう考えるといった結論が書いてあると思います。

ヒトへの発がんのポテンシャルをアセスするには不十分であると。

申し上げますと、A のところでは増えたということが書いてありまして、このテーブル II の次のページです。B のところだと増えていて、historical control data の上限を超えているけれども、超え方がいきなり上がっているというか、フラットだということが書かれていて、3 つ目は LGL 白血病が非常に Fischer に特異的であって、ヒトとの兼ね合いということが書かれていることと。あと D として、no mutagenicity だということが書かれていると思います。

ですから、2 つの点で、1 つは頻度のこと、頻度は上がっているけれどもフラットだということと、LGL 白血病の性格と言いますか、それとヒトとの外挿性という 2 つのコメントが出されていると思います。

基本的に、ラットでは発がん性があるのかもしれないが、ということになるんですか。

そういう考え方ではないかと思えます。それが、発がん性を完全には否定できないが、というような。

エビデンスとして、実際上は、今のだと C ぐらいまでの話のところまで否定をしていると。

一種類の動物の、それも一方の性にだけしか見られなかったと。それから、一応ラボの historical control を超えているけれども、ドーズレスポンスカーブが、言われたようなフラットになっていると。あまりきれいなドーズレスポンスにはなっていないという議論をした上で、否定してしまっているんですね。ここでは、さてどうしましょうかと。この論理で、やはりここの委員会もそうするというのであれば、ここの慢毒の話のところは、とりあえず NOAEL の設定に対して、腎臓の問題のところ決められるのかということになってきまして、幾つかここに出してきたコメントの中で、答えを見て決めることが不可能ではないかということになります。

だから、今日はその問題なんですけど、病理の方が2人しかいないので、どうしますか。これ以上実験をやれば、もっと正確な答えが出てくるのかということ、このEPAの話は否定的ですね。

それに対しては、私も同じ意見で、再実験をしたからといって、これが再現性が取れるというようには思いません。

そうすると、解釈としては、今のEPAの話のところを、評価書の中のどこかに引用するなり、我々の見解としてもう一遍言葉をまとめ直すなりして入れていかないと、結論が出せないんじゃないですか。

ただ、私はこのEPAに書かれている、雌には見られないからというのは、あまり理由にはならないかなと思うんですが、発がん性が両方にある方が、あまり多くないと思います。

ただ、LGL白血病というのは、あまり性差がなく出てくるものですから、そういう言い方をされているのかもしれませんが、それはあまり強い理由にはならないと思います。

前がん病変は増えてないということの方が、前がん病変が頻度として捨てる変化だと思えますので、そういうことを加えた方がいいのかなと個人的にも思います。

確かに、ここの委員会独自にちゃんと評価をした上で話せばいいことなので、取捨選択して、合理的と思われる理由を並べて、そしてこの際LGL白血病に関しては、少なくとも人にそういう危害が及ぶという可能性が、かなり低いだらうという結論に持っていく必要があると思います。

どうぞ。

EPAを参照されるのはよろしいんですけども、この提出資料の中にもピアレビューをやってあって、サインのある報告書があって、あまり内容は変わらないんですけども、こちらも参照されたらよろしいのではないのでしょうか。

どういうふうに読まれましたでしょうか。こちらの方も議論していただいた方がよろしいと思います。

今、1つ書かれていることは、FischerラットではLGLの自然発生が多くて、ヒトでは自然発症が少ないというのが、根拠の1つとしていますけれども、でもゼロではないので、ヒトで自然発生が少ないからヒトでのリスクはないと考えるのは、ちょっと間違いではないかと思えます。

そのピアレビューとの関係は、よくわからなかったんですけども、どういうこと

ですか。

抄録の中にも、いろいろ説明が書いていますが、その基になったものが、原文レポートの参考資料として付いております。

済みません。報告書に、その原文のピュアレビューの結果が出ておりますので、次回までにこれをもう一度よく読んで、どこが参考になっているということを踏まえて、もう一度コメントさせていただくということによろしいでしょうか。

微妙な表現だけれども、次回までにと言われても、今日のところは。

次回までに、次のコメントを出すまでに、今、ぱっとこれだけ読んですぐお話しできる量ではありませんので。

急な話でしたから、ちょっとしょうがないところがあるんですけども、もし事務局の方で把握しているのであれば、多少解説してもらってもいいんですが。

場合によってはどこかの政府から指摘されてやったのかもしれませんが、ほぼ同じような内容が書かれております。

いずれにしても、ここで最終的には、今日の時点で結論が出せないとは思いますが、限りなくこの LGL 白血病に関しては、ヒトに外挿する際には、問題は少なそうだと言うだけだけれども、それはもう一度、LGL 白血病に関しては、今、言ったようなヒトに対して外挿しなくてもいいよという理由について、EPA が挙げている以外に、この委員会としては、先ほど話があったように、前がん状態の話とか、幾つかの問題が出てきていますから、それらも含めてコメントを返してもらった上で判断しましょう。

そうすると、腎臓関連の話のところに行くんですが、マウスの発がん性試験のところも、今日はあえて NOAEL の論議をしないでもいいのかな。ここでは、10 mg/kg というのを、とりあえず評価書で挙げているんですけども、これはできそうですか。

先ほどの卵巣の病理的な問題とか、腎臓の問題等々のところが、ちょっと低い用量だった気もしていたんですが、それも聞いた上で、そのデータが NOAEL を設定するに当たって問題ないということであれば、後で考えるしかないのかなと。

それとも、これは決めておきますか。

あとこれからやる繁殖、催奇の方で、また何か絡むかもしれないので、そちらをやってからでいかがでしょうか。

とりあえず、今のよう形で、一般毒性のところは終わったので、繁殖、催奇の方に移ろうと思います。済みません、遅くなりました。

それでは、説明いたしますが、生殖発生毒性試験のまず 2 世代繁殖試験、これは

CDラットを用いて、混餌投与による2世代試験をしております。原体の0、30、100及び300 mg/kg 体重/日で、その表20に平均検体摂取量が記されておりますが、結果としては、親動物の最高用量300で体重減少、これはP世代、F₁世代、それから肝、腎、脳、甲状腺の比体重値の増加。それから、小葉中心性肝細胞の肥大。これらもすべて、P世代、F₁世代で見られております。

それから、4行目にあります、腎障害が300、それから100 mg/kg 体重/日でも見られております。集合管管腔結晶というものも、やはりP世代、F₁世代、100 mg/kg 体重で見られております。

それから、今度は死亡なんです、300で1例、100では雌雄で各1例、30で雌2例が死亡しており、難産1例が認められております。この難産に関しては、投与の影響とは考えないと。

児動物について、一番高い用量のところ、雌雄とも体重が低下しているということから、無毒性量がそこに書いてありますように、親動物の雄で97.8、雌で29.6、これについては後でまた説明します。児動物の雄で97.8、雌で98というふうに求められております。先にコメントを説明しますが、まず私の方から、30 mg/kg 体重/日で2例死亡があります。そのうちの1例については、摂取の異常によるもので、これはいいんですが、もう一例、この死亡の原因と言いますか、考察をしてほしいと。と言いますのは、無毒性量、親動物雌で29.6 mg/kg というふうに出しておりますので、この雌動物の死亡を毒性としなかったのかどうか、その辺の考えをはっきりしたいということです。

それから、たたき台の23ページに行きまして、難産については、事務局のこの文章を追記して下さって、これで解決しているというふうに思っております。

次の2つ目は、先ほどの30 mg/kgの死亡のところはこれと同じです。

抄録96ページに、投与量設定の根拠で、これは単なる誤字だと思うんですが、用量が書いてあるんですが、500 mg/kg以上の群でと、500 mg/kgは用量には記載されておられませんので、恐らく250ではないかと。

それから、少し飛ばしますけれども、抄録96ページの下の辺りに、繁殖性に関する指標ということで、幾つか指標があるんですけども、そこで交配に用いたとか、交配を認めたとか、交配したという、いろいろな使い方があるので、この辺をもう少し間違いなく記載してほしいと。交配を認めたというのは、どういうことか私にも理解できなかったんで、恐らく交配した、あるいは交尾したという意味ではないかということなので、この辺を正しく記載してほしいと。

それから、
の方から、包皮分離の遅延、これはたたき台 22 ページに戻るんですけども、300 mg、それから 100 mg 投与群の児動物で包皮分離の日数が遅延したという文章が最初のたたき台には入っていたんですが、これは私も
の意見に賛成なんですが、低体重に起因したものだということで、あえてここで包皮分離の日数の遅延というものは入れなくていいだろうと。そのことで、無毒性量は最初は雄で 29.23 mg/kg になっていたんですが、毒性と判断しないということで雄を 97.8 mg/kg にしたということです。

それが、2 世代繁殖試験のコメントです。

今のところで問題は、死んだ動物の扱いですか。

そうですね。

逆に言うと高濃度で死んでいるところの部分、これが本当に薬のせいであるのかということを含めてもいいかもしれない。

抄録の 99 ページの結果の一般状態のところ、若干その説明はあるんですが、摂取の異常で死んだ動物以外のもう 1 例について、ずっと記載があるんですが、ただ記載だけで、これをどのように判断しているのかというものがありませんから、もう少し考察をしてほしいと思います。

もし何か薬物のせい、死に至るような変化があるとすれば、もっと全体の動物に、それなりのいろんな影響が出るかもしれないと思うんです。何か突発性の事故なり感染なりということがあるので、よくわからないんですけども、今の 30 mg/kg 群だけにこだわるのではなくて、上の方も含めて聞いた方がいいのかなと思います。それでよろしければ。

はい。結構です。

それでは、次に行っていただきたいと思います。

発生毒性、これはラットですけども、これは大きな問題はなくて、SD ラットの妊娠期に、原体 0、100、500 及び 1000 mg/kg 体重/ 日を強制経口投与して、発生毒性を見ております。母動物の一番高い 1000 mg/kg 体重/ 日で摂餌量の減少、腎臓の比体重値の増加が認められておりますが、胚/ 胎児には投与の影響は認められておりません。ということで、無毒性量、母親が 500 mg/kg、胚/ 胎児が 1000 mg/kg、それで催奇形性はないということです。

これは問題ないですね。

はい。
の方からも、私の方からもコメントはないです。

続いて、ウサギ、お願いします。

ウサギの発生毒性試験、ニュージーランド白色ウサギの妊娠期に、原体の 5、25 及び 75 mg/kg 体重/ 日を、強制経口投与して発生毒性を見ております。

75 mg/kg 体重/ 日で死亡 1 例、流産 1 例、胃腸障害、一般状態の変化として盲腸内水様または血様内容物とか、胃粘膜及び会陰部の汚れが認められております。

胚 / 胎児では、75 mg/kg 体重/ 日で、胚の吸収率の増加傾向が見られておりますが、その他には影響は見られておりません。

ということで、母動物で 25 mg/kg 体重/ 日が無毒性量、胚 / 胎児が 25 mg/kg 体重/ 日ということで、催奇形性はないです。

これは文章を、母動物及び胚 / 胎児で 25 mg/kg 体重/ 日という形でくくってしまっていていいですね。

そうですね。

一応胎児毒性らしきものがあるということで、75 mg/kg 体重/ 日ではなくて、25 mg/kg/day が胚 / 胎仔の NOAEL であると。これも問題ないですね。

はい。

そういうことです。

ほかに、毒性の委員方から何かありますか。大丈夫ですね。

それでは、遺伝毒性の方に移りたいと思います。済みません、お待たせしました。

遺伝毒性は、たたき台の 24 ページに書いてありますけれども、3 種類の試験が行われております。細菌を用いた復帰突然変異試験の結果は陰性で、特に問題はございません。

次に染色体異常試験として、SD ラットのリンパ細胞を用いた試験が行われております。これは普通はヒトのリンパ細胞を用いることが多いんですけども、ラットはあまり見かけないということで、 が陽性対照の背景データを知りたい。つまり、これは系の感受性を知りたいということが 1 つであると。

もう一つ、これは抄録の記載が違っていたことが原因なんですけれども、抄録の 122 ページに染色体異常の試験結果一覧表が載っております。ここに、計 5 つの試験が行われておりまして、そのカラムの一番下のところで、24 時間処理、標本作成時間 48 というところなんです。この一番最後の試験の陽性対照、ここに全然レスポンスがないということで、これは から、この陽性対照に染色体異常が多いのはおかしいではないかと。

それから、 もレスポンスがないので、陽性対照の背景データを示すことというコメントが出ているんですけども、オリジナルを見ましたら、これは転記ミスで、一番下の

陽性対照のところ、例えば一番下が(4)とありますけれども、これは(12)です。その右側の(9)のところは(29)、以下(24)(1)(4)(0)とあって、こういうことで試験自体は問題ないということで、抄録が間違っていたということです。これは抄録のほかの箇所も含めて、もう一回見直して整備していただきたいと思います。

同じ試験で、処理時間が24時間と書いてあります。多分、24時間で間違いはないと思っております。本文中に正確な記載がないんですけれども、このオリジナルな報告書の該当するテーブル12というのがあるんですけれども、そこには4時間処理と書いてあるので、これはオリジナルの報告書の表が誤っているのではないかと思います。

いずれにしても、そこは実施施設に記載ミスでないか確認していただきたいと思います。確認していただくついでに、念のため陽性対照の背景値も提出していただきたらと思います。試験自体は有効であると思っております。

そうしますと、 から出た話は消えるわけで、残ったものが陽性対照の背景データ、ラットリンパ球の培養細胞ですね。

これも実際は陽性対照データがネガティブになっていたという理由で出たんですけれども、一応この系の感受性を見るということもありますので、提示していただきたい。

今のが染色体異常試験です。

それから、マウスの骨髄細胞を用いました小核試験、これは最高用量が2000 mg/kgの2日間連続投与でやっております、これはネガティブになっておりますので、総合的に判断いたしまして、遺伝毒性はないものと考えてよろしいかと思います。

どうもありがとうございました。そうすると、一応、いわゆる毒性関係の話は終わりまして、残っているのは薬理試験が一部残っております。

どうぞ。

1点だけよろしいですか。この試験は3つなんですけれども、EPAの方は4つデータを出しているみたいなんですけれども、それはガイドライン的には大丈夫なものなんですか。

日本は3つだと思います。

ガイドラインは最低3つですね。

EPAのものは、最初が。

CHO細胞の試験が入っています。

それは評価の参考になりますので、あった方がいいです。

これは、データを要求したらいかがですか。あるのはわかっているわけですから。

どれでしょうか

今、ページで言うと 57191 というところですが、上から 2 つ目の 8705300 というガイドラインナンバーのところで、ミュートーションの forward gene mutation、CHO、です。

わかりました。

それがあつたんでしたら、是非出していただきたいと思います。

遺伝毒性がないということについて、更に補強する話になるんだろうと思います。よろしいですか。

それでは、一般薬理試験なんですけど、これは、、お願いします。

一般薬理試験が、たたき台の 25 ページの表にまとめられております。本剤は、中枢神経系及び末梢神経系にあまり大きな影響は与えないように思われます。1 つだけ影響が認められたのが、血圧・心拍数でして、600 mg/kg 体重群以上の投与量で心拍数の減少が認められたと。迷走神経に多少の作用があるかもしれないということです。申請者たちは、本剤が散布作業に伴って摂取された場合、あるいは誤って摂取された場合、急性毒性の発現の可能性は低いとしております。

以上です。

ありがとうございました。先ほど腎機能との関係で影響がないですね、という話も指摘されたので、そういう状況だと。血圧と心拍数の低下のところ、特に心拍数の減少が迷走神経の活性亢進だけで説明がつくかどうかは問題があると思うんですけども、これは特に高濃度の方の話ですし、小腸輸送能とか、その他に影響はありませんから、特に問題にしないでもよいかと思つた。

以上、このような議論をしてまいりまして、最終的に今日の時点では、特に大きかった問題は、ラットの発がん性の試験をどう扱うかというところの問題だったんですけども、いずれにしても、腎毒性の関係とか、わけのわからないところがたくさんありますので、一応確認したとおりのコメントを出していこうと思つた。

幾つか、最後のところにトータルで見ますと、この時点では 11 ほどあつたんですけども、消えたものが 1 つ、2 つあつて、付け加わつたものがまた 1 つ、2 つあるということで、もう一度整理をした上で皆さんにお諮りしてコメントを出すことにしたいと思つた。

ちょっと不手際な議事があつたようで、申し訳ないと思つております。とりあえず、ペノキススラムに関しては、今回は議論を終わりにしたいと思つた。

次に、その他の話があるんですけども、事務局の方からお願いします。

その他のところで、資料の 3 - 1、3 - 2、3 - 3 を用いまして、前回予定されていることをお知らせしたんですが、今回までの間に 2 回、食品安全委員会の会議で御説明があったものですから、それを簡単に御紹介申し上げます。

時間もないので、3 - 2 は、第 90 回、4 月 14 日の資料です。インターネットにも出ていますが、これは後ほど読んでおいてください。

3 - 3 は、第 91 回、4 月 21 日の資料です。どちらも厚生労働省さんの方で用意されて、説明用資料として持ち込まれたものです。

委員からは、どんな意見的なことをお話ししたかというのを、3 - 1 に簡単にまとめてあります。まず、1 回目の 90 回には、どういうことをするのかというのを聞いて、疑問点を幾つか、スケジュールだとか、考え方について教えてほしいということを委員の方から申し上げたということです。その内容以外にも、どういうリスクコミュニケーションをするのかとか、周辺を含めてそういう意見を申し上げました。

それを受けて、第 91 回、4 月 21 日にもう一度資料をお持ち込みになりましてまた議論されたということです。そのときに出た意見というのは、お願いしていた資料がまだできていませんねと。それはまたいただきますと。よってまだ結論が出てないんですけども、非常に大量のデータをいただくということと、国際機関で ADI が設定されていないような物質はどういうふうに扱うのか、その辺が気になるところのようでした。また、今後どういうふうに評価していくのか、どういう順番でやっていくのかが気になっているということ、まだ考え方を示してほしいという状態で終わっております。

また、明日以降議論があるかと思しますので、それをまた集めて次回にもう一度御説明したいと思います。

どうもありがとうございました。特に今の御説明で、聞いておきたいということがあれば出していただければいいんですが、私としては全体でもう少しコンクリートに固まってから、後で議論してもよいのではないかと思うんですが、どんなものでしょうか。

もう一つは、今、資料を読んでおいてくれという話ではあったんですが、やはり今後ここで基準を決めていく上で、ポジティブリスト制についてこの委員が相当詳しく内容を理解していないといけないと思いますので、この調査会で勉強会か何を開いた方がいいのかなということは考えています。

それについては、また事務局と図った上で日程等が決まり次第、皆さんにお知らせしたいと思います。

特に御意見、あるいは御質問ございますか。

どうぞ。

済みません。1つだけ。 のラットの90日間亜急性毒性の関係で、1つだけ代謝の面が付け加えておかなければいけないことがあったので、確認させていただきたいと思います。

最後のコメントリストのところに、1つ加えていただきたいと思います。ペノキスラムの動物における代謝について、排泄経路に性差が認められるが、それについてラット90日間亜急性毒性との関連で考察することということを、1つ加えていただきたいと思います。

それは、この5番の(2)がそれを言っているので、行ったり来たりになりませんか。

大きな5番ですか。ここにありますね。わかりました。それでは、結構です。ありがとうございました。

結構これややこしいんですよ。1、2、3、4というの、(1)(2)とかごちゃごちゃしているので、ちょっと見にくかったと思うんですが。

通常はページに沿って並べてあったんですが、今回は抄録訂正的な内容が非常にたくさんあったものですから、それをまとめさせていただきました。

いずれにしても、答えが返って来てから、後でまたきちんとしましょう。その間に、我々としても幾つか理論武装しておかなければいけないことがあるようにも感じております。

とりあえず、その他のところでほかにございませんか。

次回は何日ですか

次回は、ちょっといろいろありまして、5月25日14時でお願いします。連休も入りますし、また1週遅れぎみになりますが、また取り返します。

次回は何をやりますか。

今、用意できているのは、オキサジアルギルとピリダリルです。よろしく願いいたします。ありがとうございました。

それでは、今日は閉じたいと思います。どうもありがとうございました。