

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 第 33 回会合議事録

1. 日時 平成 17 年 7 月 20 日（水） 14:00 ～17:15

2. 場所 委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（ノバルロン、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、江馬専門委員、太田専門委員、高木専門委員

武田専門委員、林専門委員、平塚専門委員、廣瀬専門委員、吉田専門委員

(委員)

寺尾委員、坂本委員、見上委員

(事務局)

齋藤事務局長、一色事務局次長、福田評価調整官、

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 ノバルロン安全性評価資料（非公表）

資料 3 フロニカミド安全性評価資料（非公表）

6. 議事内容

○鈴木座長 それでは、ただいまから、第 33 回の「農薬専門調査会」を開催いたします。

本日は 10 名の専門委員に出席していただいております。事前に御連絡申し上げたよう

に、本日の会議については非公式で行いますのでよろしくお願いいたします。まず、事務局から資料確認をお願いいたします。

○木下課長補佐 お手元に議事次第、農薬専門調査会専門委員名簿、座席表のほかに、資料 1 として「農薬専門調査会での審議状況一覧」。これは後ほどお読みいただければよろしいかと思えます。

資料 2 として、ノバルロンの農薬評価書たたき台。

資料 3 として、フロニカミドの農薬評価書たたき台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、寺尾委員、見上委員、坂本委員が参加しております。

また、関係省庁から、厚生労働省、農林水産省、環境省の担当者の方も参加してございますので、あらかじめ御報告申し上げます。

○鈴木座長 それでは、早速審議の方に入らせていただきます。議題 1 の「農薬（ノバルロン、フロニカミド）の食品健康影響評価について」を始めます。

まず経緯も含め、事務局より御説明いただきたいと思います。

○木下課長補佐 ノバルロンにつきましては、一度当委員会で御審議いただいております。平成 15 年 12 月 25 日に食品安全委員会委員長より厚生労働大臣あてに食品健康影響評価を通知してございます。

その後、農薬取締法に基づく適用拡大申請及び食品衛生法に基づきます、国外で使われる農薬等に係る残留基準の設定に関する指針。いわゆるインポートトレランスの申請を受けておまして、その両方を含めて、平成 17 年 2 月 28 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。

評価書の方につきましては、事前に御送付申し上げまして、各担当ごとに御確認いただいております。また、農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員からの御意見を事前にいただきまして、見え消し状にして配布してございます。

また、いつものように予備の生データのフルセットを左のテーブルに、各テーブルに農薬登録申請に係るガイドラインを置いてございます。

なお、ノバルロンにつきましては、いわゆるポジティブリスト制度導入のための暫定基準案が厚生労働省より公表されておりますが、現時点では厚生労働大臣よりの意見聴取がなされておらず、データも提出されておらないことから、既に意見聴取された部分のみの審議を本日お願いいたします。よろしくお願いいたします。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。

それでは、ノバルロンの審議を始めたいと思います。評価書の第2版案の3ページのところの15行目辺りのところに、適用拡大のお話載ってきておりまして、適用拡大の作物はてんさい。サトウダイコンですね。

それから、インポートトレランスの申請としては、リンゴとナシが入っておるということでして、そのほかにも若干、既にこれは御存じと思いますが、本委員会で一番最初に審議した農薬でして、英文の評価書も活用されていまして、申請されておるというような状況から、その辺りのところで多少作物等のところに落ちがあるかもしれませんので、その辺りについても植物担当の専門委員から簡単に御説明をお願いしたいと思います。

要約、薬理などかつての審議の際に評価書に記載しなかったようなものについては、後ほど議論することにいたしたいと思いますが、ポイントは植物の話なので、植物の方を解説していただきたいと思います。

○石井専門委員 今まで評価された中身を変更するということはありませんので、今回の議論の一番の中心点は、いわゆるリンゴとナシ、そのほかに国内向けにてんさいのデータが出てきております。てんさいの方は検出限界以下の数字ですので、使い方から見て、いわゆる根の方には移行しないということから、これは植物代謝のデータからも、それははっきりしていますので、それはそれで問題ないんですけども、問題はリンゴとナシなんですけど、これは日本で使うのではなくて、どうやらインポートトレランス、アメリカでは使われているようです。

このノバルロン自身は、抄録をもしお持ちならば、抄録の1ページの経緯のところに使われている国の名前がずっと載っております。結構広く使われておりまして、この中でなぜアメリカが載っていないのか。

その3ページのところの最後にFAO、WHOの合同会議。これは私もインターネットで見たら、今、評価中みたいなんです。決定はされていないで、2004年のレポート何かには載ってまして、ですから、やっているんだろうと思うんです。まだ結果が出ていないという状況です。

これをアメリカのデータがそれで作物残留試験が分厚いのが付いておったんですが、ざっと見まして気が付いたところを今回の評価書案の12ページのところに書いておいたんですけども、てんさいだったから問題ないということ。リンゴとナシにつきましては、いただいた資料を私が計算したわけではないんですが、アメリカでは2 ppmという、リンゴ、ナシというのではなくて、これは1つのグループになって決められておりまして、

そのほかに例えば、リンゴのジュースの搾りかすみたいなものまで決まっておりますので、それはもっと高い値です。たしか 8 ppm か何か、そんな高い値だと思うんです。

それから、ほかにも綿実なども多少決まっていたと思うんですけれども、これはどこかに付いていましたね。抄録のほかに、ノバルロンにつきましては、安全性評価資料概要という抄録に全くよく似た資料が、同じものを 2 冊くれたのかと思うぐらいよく似た資料が付いていまして、その後ろの方にアメリカの官報が載っておりますので、これはずっと毒性の評価概要も随分と載っておりますね。

それはそれとして、この中には、ここに私が※と書いたような細かい話はなくて、作物残留試験の成績のとりまとめをずっと読んでいきますと、リンゴはそんなに高い残留値を示さないものですから、いいんですけれども、ナシの方が結構ばらついていまして、20 回ほどの試験をやっていますので、その平均値が 0.879 で標準偏差が 0.555 と言っているんですね。20 回の試験で 95% 信頼限界の平均値の t 検定をやるとどうということになるかと。95% だったら、片側は 2.5 % ですので、たしか t 値が 2.2 幾らぐらいになる。これはぎりぎりかなと。そこをこういうふうに計算して、アメリカがやったことですので、多分ぎりぎり大丈夫なんだろうと思っているんです。

だから、ちょっとこれはリンゴは問題なかったんですけれども、ナシの方が少し数値がばらついているので、もしかして。

○鈴木座長 済みません。このナシというのは洋ナシですね。

○石井専門委員 アメリカは洋ナシも両方全部入っています。いわゆるオリエンタルというのも書いてありましたから、全部同じです。

○武田専門委員 普通はほとんど洋ナシです。

○石井専門委員 やはりナシの方がどうしてもリンゴよりは表面がちょっとざらついているから残りやすいのかなという感じがするんですね。

アメリカはどうなっているかという、4 回未満という言い方をしていまして、要するに未満ですから 3 回ということなんですね。日本流で言えば 3 回以内。

使用回数も試験は 6 回なんですけれども、3 回までの散布なんですね。試験を見ると大体 6 回散布をやっています。その 6 回散布の中身を見ると、初期、要するに花が咲いてから小さな実がなるぐらいで、1 か月ぐらいの間に 3 回散布しているのと、収穫期が近づいてから 3 回散布。要するにその間に 1 か月～1 か月半ぐらい間をあけて、そういう試験をやっています。すべてが大体そんな試験になっておりまして、要するに後ろの約 3 回が残留性に響いているわけなので、前の 3 回は 6 回散布と言ってもほとんど影響はな

いだろうと。収穫前使用禁止期間が 14 日というのがアメリカのデータです。日本でやっても多分そんな評価になるんだらうと思います。

もう一つは、分析法につきまして、向こうは ECD ガスクロを使って分析をしていますが、これは尿素化合物なので ECD ガスクロでやると、一体何をはかっているんだらうかなと思ったんだけど、そんなことまで資料には載っていませんので、日本はたしか液クロでやっているんですね。

問題は、将来日本で、リンゴやナシの登録の適用拡大はあるのかないのか。もし日本でやるならば、日本でのいわゆるローカルデータが必要になるのではないかというのが、これを読んだ感想です。

ただ、その 2 ppm という基準を設定することにおいては、ちょっとナシが気になるかなというぐらいなんですけど、特段問題はないのではないかなと。ナシなどをアメリカから輸入しているんですかね。よくわかりませんが。

○武田専門委員 洋ナシはわからないよ。ラ・フランスとかは日本で山形、福島などが主だから。

○石井専門委員 ラ・フランスはフランスなどではもう全然つくっていないですよ。

○鈴木座長 ラ・フランスは日本で残ったんだよね。

○石井専門委員 ラ・フランスは病気になりやすいし、作りやすい品種ではないんですね。

○武田専門委員 あれは保存がきかないんだよ。すぐに色が黒くなってね。だから、輸入するというのは難しいんでしょうけれども。

○鈴木座長 事務局、どうぞ。

○木下課長補佐 今の石井専門委員の懸念は議事録に残しまして、暴露評価上はその平均値を使っています。基準値の作成に当たっては、リスク管理機関である厚生労働省もしくは「薬事・食品衛生審議会」の方で審議されると思いますので、それはリスク管理手法として、よりぎりぎりのところで基準をつくるのか、より余裕なところでつくるのか。それは今後の食品監視の方との関係ですので、そちらにお任せすればよろしいのかなと思います。

○石井専門委員 もう一つ言い忘れしました。測定対象物質は何をやっているかと言うと、アメリカは親化合物だけですね。と言うのは、やはり代謝のデータを見ましても残留物は親化合物。ほかのものは非常に少ないです。

失礼。ちょっと待ってください。日本は親だけです。アメリカは代謝物であると。FAO、WHOの方は日本と同じ評価をしていたと思って、化合物だけだったと思うんです。

けれども、それはそれでいいです。

○鈴木座長 特にここで神経質になって議論することもない。つまり、毒性の方からすると、規制対象物としてどうというふうな、特に特段のコメントはないということですかね。

○石井専門委員 そうですね。

○木下課長補佐 今回の暴露評価対象化合物ですけれども、米国官報の 31021 ページの右側によると、これは親化合物のような気がするんですけれども。表記方法がちょっと日本と違うので、すぐわからないですけれども。

○石井専門委員 これは親だけですかね。

○木下課長補佐 1つの化学物質しか書いていません。表記法が微妙に違いますが、1,3-クロロから始まるものです。

○石井専門委員 前回評価したものかな。もう幾つも官報の向こうのものを見ているから、ごっちゃになってしまって。メモに書いていないから、多分私の覚え間違いかもしれません。

○木下課長補佐 外国では違った作物を違った植物代謝や残留試験を見て評価しますので、違う可能性はあります。特に畜産物などは全く違う化合物ができることが多いですから。

○石井専門委員 だんだん思い出してきた。それで、もう一つ、これはたまたまこのノバルロンについて、会社のデータにつきましては、提出されたものが、目次を見て、キャベツとジャガイモとリンゴでやられております。

今回はリンゴとナシは同じバラ科の植物ですし、今回てんさいにつきましてはどうかという、てんさいについては親化合物そのものも残っておりませんし、この化合物自身はそういう浸透移行するものでもなさそうですので、この3種類の植物の代謝の状況を見れば、特段安全上の何か危惧しなければいけないようなものはないだろうというふうには考えております。

○鈴木座長 ありがとうございます。

ちょっと気になるところで、この評価書案の 12~13 ページのところに推定摂取量の表があるんですけれども、その作物残留試験について、石井委員のコメントの前のところに書いてある部分と関連するんですが、この「マルメロ、びわ、綿実を用いた作物残留試験成績は提出されてない」という部分があって、表のところでは、マルメロ、ビワ、綿実のところに「？」というのがあるんですが、これはどう解釈すればよろしいのですか。

どうもさっきの話からすると、てんさいが適用拡大で、リンゴ、ナシがインポートトランスだという話なんだけれども、マルメロ、ビワ、綿実というのはとりあえずは出てこ

ないんですね。

どうぞ。

○木下課長補佐 これは第1回目の評価書を出した後、残留基準ができて、このとおり、この会社はアメリカとオーストラリアと日本とほぼ同時期に申請しておりまして、オーストラリアでマルメロ、ピワ、綿実の基準が先にとれていたということで、残留基準が今入っています。

この会議の前にもらっておけばよかったんですけども、残留データをもっていないということと、先ほど、石井専門委員が心配されていたてんさいの植物代謝は大丈夫ということなんですけれども、綿実の植物代謝について、どういうふうにか議論いただきたいと思ひまして、ここに書いてございます。

○鈴木座長 ということで、オーストラリアでの話で、その部分、向こうでは登録ができていて、基準もあるみたいなんですけれども、今回の提出書類にはなかったということらしいんですが、どういたしましょう。今までの植物の代謝のところは3種類の作物で代謝を見ているわけなんですけれども、それで大丈夫だというふうにするのか。綿実はちょっと微妙かなという感じがするんです。

○石井専門委員 綿実は殻をかぶって、この薬自身が浸透移行等はあまりしませんので、表面に大体くっ付いているタイプなものですから、特に実の方に集中して残りやすいという事は考えにくいんですけども。

○武田専門委員 国内にはデータはないです。

○石井専門委員 残留性のデータがないと困るでしょうね。だから、オーストラリアのことを考えて、例えば、綿実というオーストラリアなどよりもアメリカの方がはるかに。

○鈴木座長 はるかにそうですね。もともと綿実は我々はそんなに食べるような話ではないので、油ですね。

○武田専門委員 綿実油ですね。ゴマと一緒にね。ゴマは実も食べるけれども、ごま油とか一種の油糧植物みたいな種子になるのでしょうか。

○鈴木座長 一応オーストラリアでも、その残留基準の出ているよということであれば、その意味では全然議論もされたことがないという話ではないから、ある意味ではわかるんですが、データを見ていないから。

○石井専門委員 アメリカではその基準が、コットンの綿毛を取ったときの現物を見たことがないから、よくわかりませんが、この31021のところはアメリカの残留基準値が載っておるんですけども、そこにコットンという上から、9つ目のところがいわゆる

綿実絡みの基準値ですね。30 ppm とか 0.6 ppm とか。

たがら、これがどういうところを指しているのか。どういうものを言っているのかがよくわからないんですけれども。

○鈴木座長 これは私もちよっと判断しづらいな。

事務局、どうぞ。

○木下課長補佐 アメリカのフェデラル・レジスターが添付で付いていますけれども、アメリカの制度はこれを審査する前に、申請者側からこういうデータを出しますので御審議願いますというのが公表されるんです。そこにはちゃんと、アップル、キャベッジ、コットン&ポテト、メタボリズムスタディーと出ていますので、ちゃんとデータを出して、ちよっとオーストラリアは入手できなかったんですけれども、審査がされているということは確かだと思います。

作物残留試験のセットの仕方なんですけれども、見てみないとわからないというのが確かなところなんです、通常は粗く毛を取ったえさ用のものと、油を取るときにはまず圧搾して、粗なものをまずつくって、それを精製するというやり方なので、何種類かのセットで残留分析をするというのが通常のやり方ではないかと思います。

○石井専門委員 アンリンチド・シードというのは、リントというのは綿毛のあれですね。それを取っていない。だから、これはどういうものを言っているのかというのが。

○木下課長補佐 えさ用のものはまだ少し毛が残っているんです。大体反すう動物が食べるんですけれども、綿が付いているものも大丈夫なんです。圧搾の方はそのまま圧搾してしまうと。

○武田専門委員 油を取るのは必ずしも圧搾だけで取っていないよ。今はほとんど溶媒抽出だよ。

○鈴木座長 もともとゴシポールと言われるような生殖障害を起こすような物質も入っているので、飼料にしても反すう獣には与えるんだけれども、真胃を持っているような動物だと与えないとか、いろんな話があって、ややこしいことはあるんですが、基準は一応あるよということで、そうするとここの13ページの表のところの推定摂取量のところで、値が「？」になっているのは、これはこの委員会としては、どうすれば良いのでしょうか。よくわからない。

○武田専門委員 ちよっとお聞きしたいのは、綿を取るという場合は、その製品をよくするために農薬をまくということはないですか。収穫物が綿であったときに、たまたまうちにドライフラワーがあって、こんななんですかね。これが目的であるならば、これに虫が付

くとか何とかするたび、農薬をまくということはないんですか。

○石井専門委員 それはそのためにまくわけです。綿をちゃんと取るために。

○武田専門委員 そうすると、やはり今までのリンゴなどと意味が違って来るんです。

○石井専門委員 可食部に当たるところは。

○木下課長補佐 残留基準をつくったということは、食用の綿にも使うというのがアメリカとオーストラリアの使い方なんでしょう。

○武田専門委員 そうすると、やはり割と種子に、ここからこうなったときにまくのと違うから。

○鈴木座長 要するにはじいてからまくという意味合いですか。

○石井専門委員 そのころになりますと、もう枯れてくるでしょう。そのころにはまかないでしょう。

○武田専門委員 はじく前とか。はじくときはまだ生きているでしょう。

○石井専門委員 それはちょっとアメリカの綿の防虫基準を見ないと。

○鈴木座長 その辺もつくったことがあるんだけど、葉っぱに虫が付くことはあるんですね。よくわからないですね。

特に綿実が食べ物主体になってきたときに、そちらで非常に残留が心配されるとか、そういうようなことはあまり考えなくてもよいというのであれば、これでもいいのかなというふうに思うんですけれども、石井委員、その辺は何か一般論でもございますか。

○石井専門委員 綿実そのものは食用にすることはしないで、油は精製してしまいますから。あと、油をとった後のかすなどは多分飼料に使われるんだと思うんです。だから、結局飼料の中の残留物として、動物が食べた場合に、では、食肉とかミルクなどの基準は大丈夫かということになってくると思うんですね。だから、アメリカはそれを決めていると思うんです。

○鈴木座長 人間が直接食べるというよりは、やはり動物の飼料を介して。

○石井専門委員 暴露としては動物を経由することが大きいと思うんですね。これは随分動物のをやっている。

○鈴木座長 基本的には反すう動物で第一胃の中でバクテリアや原虫によって分解される話のところをベースにいろいろ考えなければいけない特質が入っていますから。

○木下課長補佐 では、念のため、データだけもらって、あとはこの表を埋めて、石井委員にも見ていただいて、特に問題がなければそのままということではいかがでしょうか。

○鈴木座長 やはりデータがないとまずいですね。そういうふうな形で対応を取れば問題

は生じないだろうと。

その際にピワとかマルメロはどうしますか。

○村上評価課長 ただ、今後のことを考えますと、特にこの残留値のところはデータがないのがたくさん出てきますから、ここもむしろその ADI を設定できるのかどうかというところでの議論に集中した方がいいのではないかと思います。

○鈴木座長 そうすると、ADI は設定できるのかということになるのですが、これはかなり判断が難しいんだけど、推定摂取量のところがもし通常の ADI のつくり方をしている、決めた場合に、著しく ADI 占有率は高くなってしまったりとか、あるいはそれを超えたりとか、それが予想されるようなことがあれば別だと思うんですが、それがなければ ADI は設定できると考えてよろしいのでしょうか。

○武田専門委員 毒性の方で問題がなければ。発がんとか何とか。

○鈴木座長 それは通常の ADI を決める過程で、毒性の方の話との問題において、とりあえず ADI があって、ここで言う。違うのか。よくわからないな。

○木下課長補佐 評価書の作成上、これは英語でアメリカもオーストラリアも見ていますから、ちゃんとした形になれば、まとめていただければと。

○鈴木座長 確かにそうですね。一応諸外国でも ADI を決めているわけですし、特に ADI が決まらないという話はなさそうですね。

もし、それで了解いただければ、データを若干補完して完全なものにして、石井委員に見ていただいて、表に出しましょうということで、この意見は結着したということにさせていただきますが、よろしゅうございますね。

そうしますと、一応前回のところで決まってはいるのですがね、念のため、若干変えなければならぬところとか付け加わったところとかありますので、それらについて、また担当の委員の方から、ざっと説明をしていただきたいと思います。

動物体、植物体の代謝、土壌、水中の運命、作物残留試験等については、今の議論の中で終わったと思います。

毒性の方の話ですが、14 ページぐらいのところでしょうか。これは亜急性毒性試験の 90 日間ラットの試験のところでした、4 行目から 50 ppm 投与群のところから後のところが、これはどなたに説明していただけますでしょうか。

○木下課長補佐 最近の書式変更に伴うところですので、気になるところがあれば、御指摘いただいて、特に御議論いただきたいのは、その次のページの神経のところですか。

○鈴木座長 まとめてやってしまっていていいかな。22 ページに各試験における無毒性量とい

う表がございまして、この前のところから無毒性量と最小毒性量をもう付けるということになって、備考のところにも最小毒性量の基準となった現象は何かということを書き加えるという形になっていますので、各試験の項目のところでも基本的にはこういったようなところが書き加えられていることになっています。

それで、今の90日間の亜急性、ラットの問題を見ますと、無毒性量のところが「-」になっていて、決まっていますよという話になっているんです。これの表記をどうするかという話なんですけれども、二通りの考え方が14ページで示されておりまして、例えば、4.2 mg/kg 体重/日未満というような表現にするのか、あるいは無毒性量は設定できなかったというふうにするのか、どちらがいいかというようなところで、もし御意見があれば、毒性の委員方の方で決めていただくと、今後のところが大体書き方が決まってしまうということになるんですが、高木さんはいろいろ外国の事例をよく知っているのかな。

○高木専門委員 すぐには思い出せないんですけれども、取ってもいいような気がするんで、両方書いておけばいいのではないのでしょうか。例えば、設定できなかった、括弧して、何とか何とか未満というふうにしたらどうでしょうか。

○鈴木座長 表のところには、最小毒性。最小中毒量ではないですか。

○木下課長補佐 前は最小毒性量という御意見が。

○鈴木座長 LOAEL ですね。

○木下課長補佐 江馬専門委員が最小毒性量が確実であると。

○鈴木座長 最小中毒ではなくて、最小毒性と言うんですか。

○江馬専門委員 はい。

○鈴木座長 済みません。それで、そこに数値が出てきますから、本文中で言う言わないのところも、確かにどちらでもいいと言え、どちらでもいいんですけれども。

こちらでなければまずいよというようなことで、根拠がある方はいますか。廣瀬委員はどうですか。

○廣瀬専門委員 私は数値は出ていた方がわかりやすいと思います。単に設定できなかったと言うと、どの辺りかということがわかりにくいので、このように何 mg/kg 未満というふうにしてある方がいいと思います。

○鈴木座長 ということで、どちらでもいいという話からすると、今のは一番根拠のある話だと。

吉田委員も今の廣瀬委員の案でよろしゅうございませうか。

○吉田専門委員 はい。

○鈴木座長 では、未満という形で表現します。

○木下課長補佐 ありがとうございます。

○鈴木座長 特に注意しなくてはいけないのは、その後の 90 日間亜急性神経毒性のところがあって、これはどなたかに説明をいただかないと。バージョン 1 のところでは、この試験のところの内容として含まれていないんです。これは毒性のどなたにお願いすればいいですか。吉田委員かな。

○吉田専門委員 では、申し上げます。前回なかった部分といたしまして、90 日間の亜急性神経毒性試験が SD ラットを用いて行われています。投与量は 0、200、2000、20000 ppm の混餌投与です。今回、死亡動物が一番低用量で 1 匹雌が死亡しておりますが、これは投与に関係ないということで、特に考えなくていいようです。

恐らく一番気になりますのが、抄録の 73 ページあるいは 72 ページに書かれている、活動値の低下が高用量群 20000 ppm の雄で認められているというところだと思います。

ただ、申請者の方々は、これについてはもともと投与前の値でも低いというようなことをもって、これは投与の影響ではないというように判断されております。

また、同じく高用量群の雌の第 1 週で立ち上がり回数の低下の減少が認められていますが、第 2 週以降には認められていないですし、そのほか運動量測定でもそれに関連するようなデータがないということから、影響としていないということです。

そのほか、病理組織学的検査群においても、ぱらぱらとは出ているものの、特に関連するというデータがないことから、病理所見もないということで、神経毒性はないということから、無毒性量は雌雄とも 20000 ppm と一番高い用量ということに設定されています。

○鈴木座長 特に問題はない。書き方が若干不明瞭のところがあるということでしょうか。同じ動物に繰り返し観察されたという、これはどこのことなのかな。活動数の低下。

○吉田専門委員 済みません。申し上げます。「特定の動物の低下によるものであったこと」と、この消されている部分なので、その特定というのがどういう意味かなというのがわからなかったのですが、ただ、抄録の表を拝見しますと、確かに 20000 ppm も、最初からゼロ週で有意に低いので、やはり一部、そういう低い動物がいたということであるんですが、大きな問題ではないと。

○鈴木座長 これは特に毒性上、問題となるようなことはないということで、パスしてよろしいということですね。

そうしますと、次のところが繁殖毒性のところ、やはり無毒性量が決められていない形になるんですが、これの書き方はさっきの未満というような話になるというところはそ

れでいいんですが、17 ページ以降のところ。これもこのままでよろしいですね。18 ページの 17 行目以下のところに、その一番低い用量でどんな影響が見られたのかということが書いてありまして、したがって無毒性量は何々未満という話のことで記載をすれば問題はないですか。

○江馬専門委員 はい。

○鈴木座長 ありがとうございます。

一般薬理試験がこの前記載していないので、これは誰にお願いすればいいですか。

○平塚専門委員 薬理試験ですか。

○鈴木座長 一般薬理は代謝とは違うんだけど、どうしようかな。いつも小澤委員にお願いしていたんですけども。

全体としまして、非常に高用量のところまで投与して、一般状態、ヘキソバルビタールの睡眠時間、循環器、呼吸器、自律神経、炭末輸送、胃液分泌、歩行の問題、電解質排泄の問題、溶血作用、血液凝固と一応やってくるところがありまして、大多数は一番最高用量もしくはその下のところで無作用量が決められているようですから、ほとんど問題はないだろうというふうには思うのですけれども、拾っていきますと、ヘキソバルビタールの睡眠時間が 2 g/kg で延長していると。したがって、NOAEL が 1000 である。

それから、尿、電解質の排泄については、やはり最高用量の 2 g で、投与初期に尿量が減少する。

あと、溶血作用のところも、これは *vitro* で、ヒトの実験でやっているんですが、1 mg/mL ですから、相当濃い量になっておるものですが、要は溶血作用があったと。後のことは影響なしということなんですが、特に取り立てて毒性試験との関連等々で問題になるようなところはないように感じるわけですが、よろしゅうございますか。

そうしますと、全体の総合評価のところ、書き加えられたり、いろいろしているところがあるんですが、動物代謝、植物代謝、土壌の問題、水中分解はいいんですが、土壌残留の推定半減期。これが前のところとちょっと変わったのかな。これは特に問題はない。しかも、半年というような問題からすると、全然短い期間しか残っていないよという話になっている。

それから、次の 26 行目以降のところは作物残留の話でして、これについては先ほど、石井委員の方から話がありました。暴露評価対象物質は親化合物のみということで、これも問題ない。

神経毒性についての記載が 33 行目にあって、影響なしという話になっています。

発がん性もなく、遺伝毒性のところも多分問題なかったんだと思います。

そうしますと、22 ページの無毒性量の一覧表がありまして、一番この中で低かった無毒性量 1.1 mg/kg 体重というのが、ラット慢毒発がん試験の併用で見られているので、これを基準にしたということなんですが、23 ページの最後に若干ト書きを書いておかないといけないのかなということがございまして、若干議論していただきたいと思います。

イヌの 90 日のところが NOAEL、LOAEL がそれぞれにない問題のところがあるんですが、これも特に問題はなかったんですね。ただし、NOAEL と LOAEL の話が両方出る形になってしまったので、NOAEL がすべてについて認められていないのではないかなという話のところからすると、やや ADI 設定の根拠がわかりにくくなっている。

どうしてこれが決まるのかという話のところを、次のような形で補った方がいいのかというふうに思っているのですが、いずれにしても、それぞれのところで推定の NOAEL というのは、ここで基準にした、ラットの慢毒発がんの NOAEL と同程度か、あるいはそれよりも高いという話のところ、実は決められるのだということなんですが、外に公表することからすると、その辺は何かちょっと言っておかないと、混乱が生ずるかもしれない。

どうでしょうか。ここを一応どちらかの部分に何か設定根拠をわかりやすく書いておいた方がいいのかなと思いますが。

事務局、どうぞ。

○木下課長補佐 座長の御指摘を踏まえて、今日の議論のたたき台のために、その前のページの 10 行目にこういう文章になるのかなという案を入れてありますので、それで御議論をいただければ、たたき台になるかと思います。

○鈴木座長 済みません。それを見落とししていました。

「ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験及び繁殖試験において無毒性量が求められていないが、より長期のラット慢性毒性／発がん併用試験で 90 日間亜急性毒性試験で求められた最小毒性量の 4.2 mg/kg 体重/日よりも小さい無毒性量が求められていること及び繁殖試験において認められた所見が他の毒性試験と同様のパターンであったことから、ラット慢性毒性／発がん併合試験の無毒量 1.1 mg/kg 体重/日を ADI に設定根拠とすることにした」と、こういう形に書いておけば、今言ったような根拠は十分に示されているのではないかなという提案だったように。

これについて、何か御意見があれば。

○江馬専門委員 その 23 ページに座長のコメントが載っているんですが、こちらの方が

具体的でわかりやすいというふうを感じたんです。と言うのは、繁殖試験では繁殖の毒性が認められていなくて、一般毒性が認められているだけで、その一般毒性というのは90日試験で担保されているという意味合いでOKだという話ですね。

○鈴木座長 それが22ページの13行目。繁殖試験において認められた所見が他の毒性試験と同様のパターンであったというふうにまとめてしまっているんだけど、もうちょっとしつこく書いた方がいいですか。

○江馬専門委員 そうですね。繁殖に関係のない毒性で、というようなことを入れた方がいいのではないかなと思います。

○石井専門委員 委員のおっしゃるとおり、素人目に聞いていますと、この文章だけを読んでいると、一般毒性で見られたものと同じタイプだったと言われても、今おっしゃったとおり、繁殖の試験では問題なかったということは、やはり入れないと素人はわかりにくいと思います。

○鈴木座長 わかりました。事務局に今の話をに入れていただいて、なるべく誤解が生じないような形にしたいと思います。

一応前のときのADIの設定の話というのは間違っていないということになりますから、先ほどの綿実、マルメロ、ビワのデータを補完して、これはこれでADIが決定という形でよろしゅうございますね。

どうもありがとうございました。

○高木専門委員 1つだけ、ちょっと提案があるんですけども、このノバルロンが最初の剤ということで、評価書はずっとその書式を踏襲してきていると思うんですけども、JMPRとかの評価書を見ると、項目としてヒトでの観察所見というのが入っているんです。

○鈴木座長 ヒトでの観察ですか。

○高木専門委員 オブザベーション・イン・ヒューマンという項目が立ててあって、そこでは職業暴露から疫学データ、自殺、ボランティアの摂取等々のデータを集めて評価しているということがあって、ノバルロンにしても、去年のときは最初の時だったので、そういうデータは無いわけですけども、1年経っているわけですし、あるいはもっと将来10年、20年経った段階では、そのいろいろな人のデータも蓄積してくるわけなので、そういったデータをくみ上げて評価するようにしていった方が安全の観点から、より正確な評価ができるのではないかなと思うんですけども、いかがでしょうか。

○鈴木座長 とりあえず、食物を通じての安全の担保ということで、他の局面について、例えば、農薬取締法とかいろいろな形のところでの暴露の問題は、今までは対象にしてこ

なかったわけですね。

○木下課長補佐 法律的な整理と科学的な整理と2種類あると思うんですが、今まででも有機リンなどで外国でヒトのデータを用いて議論したことがあると思います。それは毒性的な評価にも勿論使えるという観点で使ったのだと思いますが、法律的な問題で、当委員会が食品を通じて健康影響評価をしているという観点から、職業的な暴露を目的にするというのは、ちょっとストレートには評価しにくいのかなという感じがします。

○村上評価課長 安全評価の上で考えるべきだという御判断を本調査会がされるのであれば、そのことも書き加えてよろしいのではないかと思います。

ただ、オブザベーション・イン・ヒューマンというのは、データがあれば書く話ですが、これはあるんですか。

○高木専門委員 わかりません。無ければ無いと。利用できるものが無かったと書けば良いと思います。

○村上評価課長 ほとんどの場合、新規登録農薬だとなってますね。別の用途で何か使われているんだったら別でしょうけれども。普通なくて、例えば、有機リン系の農薬の古いもののように、今の時点で評価しようと思うと、ヒトに対する影響もぼろぼろとデータがいろんなところから出てくると。と言うのであれば、それは勿論毒性評価の中の一つの項目として立てるべきかもしれないと思うんですけれども。

○鈴木座長 職業暴露というのは結構難しいなと思って聞いているんですが、急性のRfDなどを決めなければならないというような話になってくると、今のような話も若干絡むのかなとは思いますが。

○木下課長補佐 急性のRfDは食品の一日で食べる量を考慮した評価方法。これは今後考えるかもしれませんが、恐らく今、高木専門委員のおっしゃっているのは、JMPRというのは、農薬すべての非常に幅広い評価をされておられるので、いろいろなデータを見られているんだと思うんですが、あと、もし見出したら、これは農林水産省、もしくは厚生労働省の仕事になると思いますが、農家の方、もしくは農薬工場の方の健康調査というのは恐らくやられていると思います。それをどこまでまめに集めているかということなんですけれども、それはどうでしょうね。今後の課題かなと思うんですが、それは探せばあると思うんですが、それを探すかどうか。

○鈴木座長 手を広げていけば限りなく広がって、環境中の生物に対する影響とか、いろんな話で安全性全体として担保するという話にはなっていくんだと思うんですけれども。どうぞ。

○木下課長補佐 以前、林委員から御提案があった今後の評価方法についてじっくりお話ししましょうという中で、そういう評価方法について議論するときにじっくりとやるというのは、いかがでしょうかという提案です。

○鈴木座長 それでよろしいですか。ちょっと時を改めて、この件については議論をしてみようと。忘れないようにしないといけないんですけれども。

どうぞ。

○武田専門委員 IPCS なんかは、あれは登録のためじゃないから。

○鈴木座長 一応ペンディングという話で、今後の議論に待ちたいと思います。ADI はとりあえず 1.1 mg/kg 体重というのに基づいて、安全係数 100 で 0.011 mg/kg 体重/日と決まりました。一応前と同じということです。どうもありがとうございました。

それでは、引き続いてフロニカミドの方に移りたいと思います。よろしゅうございますか。休憩はとらなくていいですね。

全体として追加資料の要求事項は 7 項目あります。前回にフロニカミドに関しては、若干時間が足りないということで、いろいろな委員から出されてきたコメントについて、出てきているところだけざっとやってしまったので、一つひとつの項目について細かく見てあるというわけではありません。

それで、一応、今日のところはきちんと全部見ないといけないと思いますから、動物代謝、植物代謝という話の順番でざっと見ていきまして、コメントと併せて担当の委員方に簡単に説明していただこうと思っております。よろしゅうございますか。

それでは、まず、動物代謝からでしょうか、お願いします。

○平塚専門委員 それでは、始めさせていただきます。

たたき台の 6 ページからになりますけれども、フロニカミド、構造式は 5 ページに書かれているようなピリジルを母核としている、非常にシンプルな化合物でございます。

まず「1. ラットにおける動物体内運命試験」について「(1)薬物動態」ということです。

下の表 1 に記載されておりますように、低用量 2 mg/kg 体重並びに高用量 400 mg/kg 体重で投与されておまして、文章中にも記載されておりますように、 $T_{max}$  並びに  $C_{max}$  それから  $T_{1/2}$ 、雌雄それほど大きな差は低用量、高用量ともありません。

これは鈴木座長より腸肝循環の可能性ということでの資料提出ということが出ております。

○鈴木座長 胆汁中排泄と、血中濃度の話のところだったか、差分からやはり若干ではあ

るけれども、腸肝循環がありますという回答なので、これはこれでいいのではないかと思います。

○平塚専門委員 はい。メインな経路ではないわけですがけれども、実際にそういう形では認められるという回答でした。

今の「(2) 排泄・分布 (単回投与)」に関する部分になりますけれども、主要な排泄経路は尿への排泄経路であります。

次のページですが、1 行目にも書かれてありますけれども、顕著な蓄積は認められておりません。

それから、主要組織の残留放射能濃度につきましては「単回経口低用量」並びに「単回経口高用量」、表 2 に記載されているように、低用量では消化管、副腎、甲状腺、肝臓、腎臓、脾臓、心臓の順に  $T_{max}$  付近で測定された 0.5 時間ということになりますけれども、この程度の蓄積が認められて、特に高いというものではありません。

また、高用量、消化管、副腎、甲状腺、肝臓、腎臓、脾臓、低用量と極めて似た蓄積、残留放射能が認められているというものでございます。

また、168 時間後、すべての組織において、低用量、高用量とも非常に低残留放射能濃度であったと、そういった剤でございました。

それから「(3) 排泄・分布 (反復経口)」の結果でございますけれども、14 日間非標識体 2 mg 低用量反復経口投与した後、15 日目に放射能でラベルした  $^{14}C$ -フロニカミドの経口投与を行った、そういう実験スケジュールで行われております。24 時間後の尿並びに糞排泄量は、単回経口投与と極めて類似していたものでありまして、尿に主に排泄されているというものでございます。

それから、全血中の半減期並びに各組織中の半減期も同様の値で、先ほど申し上げましたけれども、蓄積性はなく、単回投与の場合との差は特に認められていないということでありました。

8 ページになりますが、私の方から、これは確認事項ということで、農薬抄録の中の組織中の放射能濃度分布の表、抄録の 258 ページに記載されていた表では、放射能濃度の組織重量あたりの実測値が記載されておったわけでございますけれども、組織中放射能分布の表では ND というふうになっておりまして、申請者は ND を 0.001 % 以下という形で訂正をまいりました。これでよろしいかと思います。

それから「(4) 胆汁排泄」でありますけれども、先ほどこの剤は尿中に主に排泄されるということですので、胆汁中の排泄量は、投与放射能に比べると、非常に少量ですが、

先ほど鈴木委員の方からも御指摘がありました様に、本剤はわずかですけれども、腸肝循環致します。

「(5) 代謝物同定・定量」ということで、代謝物の尿中、肝臓中あるいは糞中、胆汁中の代謝物について分析がなされております。

次のページの表に、その全体像が記述されております。

農薬抄録の 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まとめられております。

そこに書かれている代謝物が、表中では代謝物 A、B というようにアルファベットで記述されています。ちょっと一つひとつについては勿論触れませんが、単回経口反復ともに先ほど申し上げましたように、尿中に大体 50%~70%ほどの代謝物が出てまいります。

主にフロニカミドのシアノ基の酸化によって生成するカルボン酸並びにアミダーゼによって加水分解を受けたカルボン酸とその抱合体というようなのが主な代謝物ということになります。それが 278 ページの図に記載されているものです。幾つもの代謝物が検出されています。

それで事務局の方から、この表についての訂正、ちょうど単回経口投与、糞 24 時間というところ、0.5 を 0.6 に私は直したんですが、実はちょっと私のミスでして、もとの値、すなわち 0.5 に戻していただけますでしょうか。0.5 ~ 1.2 ということになります。

それから、追加資料の要求ということで、これは代謝物としては、基本的にはマイナーなものなんですけれども、2 点ほど質問いたしました。

278 ページの図を見ていただいた方がわかりやすいかと思いますが、まず第 1 点は、原体フロニカミド A から申請者が代謝物から推定している代謝経路は、矢印に従ってフロニカミド A から、1 つは N オキサイド、もう一つは、隣りの B と書かれているところがありますが、シアンがアミドになっている、CONH<sub>2</sub> に、今、こうなっている代謝物を經由して、アミドが加水分解を受けて、そして一番右側の TFNA-(E) という代謝物を与える経路、これが主要経路であると申請者は言っております。

表 1 番の私の質問は、B から C への加水分解反応を触媒する酵素というのには、どんな酵素を推定しているんですかと、そういう問い掛けをいたしました。

通常はアミドが加水分解を受けて、TFNA-(E)、つまり A から斜め右下に行く経路というのが、まず 1 つメインに考えられるのではないかと。

そして、E から C へ、実はグリシン抱合を受けていると見ることもできるんですけれど

も、カルボン酸に対してグリシンが抱合している。通常は安息香酸は馬尿酸として尿中に出てきますので、むしろ右から左に行く経路というのが主ではないかと、基本的にはそういう考えの下に、質問をしたわけでございます。

その回答ですが、フロニカミドから代謝物 B への加水分解反応を触媒する酵素として、申請者はニトリルヒドラーゼという酵素を指定してきております。並びに代謝物 B から C への加水分解反応はアミダーゼによって触媒される。

こういうことなのですが、実際に申請者は A から B、C の代謝中間体を肝臓中から実は単離しています。しかしながら、A から一番右側の E、つまり E の代謝物の検出ができていないというのを根拠にして、A、B、C、E という経路、こういう流れであるという想定をしているのですが、基本的には了承しますということなんですけれども、ただニトリルヒドラーゼという酵素が動物の中でのいるのかどうかということに関する揭示がなく、申請者の参考文献はバクテリアの例なんです。ですから、シアンの酸化というのを単純に考えるとすれば、アミドにはなりますから、むしろそういう酸化酵素が働いているのではないかと。しかしながら、申請者の実験事実からするとこの代謝経路で進んでいるんであろうとは思いますが。

2 番目のフロニカミド E から C、つまりグリシン抱合というのは、E が肝臓中で代謝物として大量に検出されていないということから、B、C という経路を提案してきています。非常に珍しい反応ではあるなと思うんですが、そういう反応もあるのかなということで、了承すると、結果的にはそういうことでございます。

○鈴木座長 E から C へという反応がすごく早いということになれば、E が検出されないから、少ないからというのがこのところで本当に論理的に成り立つかどうかというのは、ちょっと疑問だなと思っているんです。

○武田専門委員 E はほとんど検出されていないんですか。

○鈴木座長 そう書いてありますね。だけど、そうすると、その反応があるのかということからして変だなと思うところがあるんですけれども。

○武田専門委員 私は何遍も言いましたけれども、今、平塚さんが言われたように、安息香酸を、ああいう抱合カルボン酸は、種差もきつとあると思います。だからウサギのような草食動物はいやになるほど抱合体が取れますよ。

○木下課長補佐 もし、E から C という経路を想定したら、E、C、D が回ってしまうんですけれども、そういうことは通常よくあることなんでしょうか。

○鈴木座長 E から C へという経路がもしあるとすれば、E、C、そして D からまた E

へというようにぐるぐる回りする経路があるのではないかと。

○武田専門委員 それはそうです。ここだけ逆回りを書けばね。

○平塚専門委員 もう一つは、アミドの加水分解というのが、例えば **D** です。**D** から **E** への代謝というのが、そんなに起こるかどうかという問題もあると思うんです。

わかりませんが、実際にいろいろ予想もしないことが代謝では起きますので、何とも言えませんが、この **A**、**B**、**C**、**E** という経路というのは、極めてユニークな代謝経路だとは思いますが。そういった意味で、ちょっとここでは質問させていただいたということなんです。

あと、抄録中の動物代謝等の単位が「?」になっていたのも、これは文字化けということなので、すべて訂正していただいたということでございます。

以上です。

○鈴木座長 一応、代謝ではいろいろ訳のわからないことが起こるので、この説明はとりあえずは了承しますという歯切れがあまりよくない回答には、ある意味なっていたんですが。やっぱり、コメントした方が良いでしょうか。

○武田専門委員 酸アミドの代謝は、やはり大きくないと思います。平塚委員も言っていましたけれども。

○鈴木座長 私は、わからないところが、今になって出てきてしまって、まずいなと思っているんですけども、1つは7ページの反復経口投与の際の  $T_{max}$  時付近のさまざまなモード、これは恐らく単回投与のときと、かなり代謝が早いので、 $T_{max}$  というのは、単回投与のときとほとんど同じと考えて問題ないんだねと。

そのときの  $C_{max}$  というのも6ページに書いてある2.0何がしぐらいのところ、あるいは2.11ぐらいのところの量が反復経口投与のときもそうなんだねと読むんです。

その辺がちょっとよくわからなかったのと、もう一つ気になったのは、単回の投与のときに、肺について何も記載がないんです。つまり血漿中よりも肺にたくさん行っているというところはどこも出てこないんですが、低用量、高用量でもです。反復投与だと、肺というのが出てくるんです。ラットなので、後で実はマウスのICRで肺に腫瘍が出るという話があって、これをどういうふうに見たらいいのかということ、代謝の表のところ、後でイソナアジドとの関係を見ているので、そうすると、関係で出てくるのは**D**の代謝物、278ページのところです。

その辺りのところが、どういうふうに見たらいいのかということ、ちょっと解説してもらおうとありがたいなと思っています。

○平塚専門委員 にわかに回答できるほど頭が回らないんですが、まず反復経口投与の場合、測っているのはアクティブですから、14日間コールドを投与した後に、そして低用量で最後に投与していると。

つまり、複数回の投与によって、酵素誘導だとか、そういった全体的な代謝の変化というのがあまりないと、そういうことかなと思うので、光ったものしか測っていないという。

○鈴木座長 そうすると、現象的には、さっき私が言ったような話で読めばいいよということですね。

○平塚専門委員 はい。

○鈴木座長 わかりました。

それから、反復投与だと肺にたまっているように見えるんだけどもという話は、そうは読めないですか。

○平塚専門委員 済みません、ちょっと私は気がつかなかったので、ちょっとデータの方をもう一度見させていただきます。ちょっとお時間をください。

○鈴木座長 では後ほどということにして、またいずれがんのところで話が出てくると思いますので、動物代謝については、ほかの方で特に異論がなければ植物代謝の方に移りたいと思いますが、よろしゅうございますかね。

それでは、よろしくお願いいたします。

○石井専門委員 植物では、小麦とバレイショとももを使った試験が行われております。

これは、概略を代謝物の残留実態につきましては、第6表のところに総括されておりますので、これを見ていただきますと、10ページのところの第6です。

フロニカミドそのものがメインではないんですけれども、いずれの事例にもたくさん残っています。大体玄麦のところに30%ぐらい親の方まで残ってしまして、そのほかメインの代謝物としては、やはりCが各部位とも多いですね。Cというのは、カルボン酸の形になっているものですね。Bが以外に残っていない、あるんですけれども、量的には少ない。その次にEというものが残ってしまして、場所によってはそれほどではない場合もあるんですけれども、CとEがちょっと目立つかなと。

これの代謝の経路は、やはりニトリルの加水分解というものから始まって、続いてカルボン酸にまで酸化されていくという反応が主な経路になります。その後は、アミノ結合が切れてEができるというような、その辺は特に、今の動物の逆転の話なんですけれども、これはEが結構できているわけです。

その次にバレイショにつきましても、これは地上部の茎葉部に散布して、地中の中の塊

茎にまでどのぐらい残るかということなのですが、この総括表が 11 ページの表 7 に載っておりまして、やはり茎葉部には多いんですが、やはり塊茎の方には少ない。

ただ、この場合は少ない中でも代謝物の C と E が結構残っていると、目立っているわけですね。親よりも、むしろ多いぐらいに思っております。そういうことが言えると思います。

資料については、武田委員に後でお願いするとして、ももにつきましても、これも総括表が表 8 に載っています。

ももは、いろんな測り方をしておるんですけども、果汁とか、絞るかすとか、表面洗浄とか、いずれにしましても、これもやはりこの場合は面白いですね。果汁の中に E が多いとか、C が少ないというようなことが、そういう絞るかす、親よりも、むしろ E が多いなんていう現象がここに生じておるわけです。

したがいまして、こういう現実を踏まえまして、実は評価書案の後ろの方の 38 ページのところを見ていただきますと、各種のいわゆる作物残留試験成績が載っております。

これを見ますと、例えばバレイショの方が残留量が少ないんですけども、例えばその次の欄のナスを見ていただきますと、フロニカミドの残留量と代謝物 C とか E とか結構残っている。その下のナスも幾つも試験をやっておるんですけども、親なんかよりも多く C が残っているとか、そういう現象がよく見られております。

したがいまして、作物と放射能を使った試験の成績が見事に反映していると思います。したがって、企業の方もそれを考えて、C とか E を一緒に測定しているということになるわけです。

お茶なんかは、その次の 39 ページのお茶が残留量が多いんですけども、結構な、はっきりした量が残っております。

でも、この場合は親の方が多いですね。どういう場合に、例えば代謝物が多いというのは、例えばナスの場合は、親よりも代謝物の方が多かたりするんですけども、キュウリなんかもそういう感じがしないでもないですね。

○武田専門委員 メロンもそうですね。

○石井専門委員 メロンはですね、だからももの場合、先ほどアイソトープの試験のももの場合でも果汁にすると E が多かったということがありますので、結構中に入ってできているということなんですね。

そういう現実を見ますと、やはりどうしても E とか C とかを気にせざるを得ないということになると思います。

作物の特徴としては、そんなところだろうと思います。あと、委員、抱合体の話。

○武田専門委員 抱合体は B' のところですね。さて、どこで抱合したんでしょうかと。私は私で考えているんですよ。酸アミドの、この場合はそんなに多くはない、動物でも少ないですからね。

カルバメートなんかの代謝を少しやったことがありますけれども、生成は非常に少ないので、それでちょっと聞いてみたら、やはりそうだと。これはアイソレーションしたわけではなく、こうだという考えであるだけで、量的にはそんなにたくさん取れることはないんでしょうから、これでしょうがないのかなと。要するに橋頭堡がないわけです。そこともう一つ別のところと聞いたんですが。

例えば、E' なんていうのはわかりやすいんだね。多分カルボン酸がエステル型のような感じのグルコース、動物ならグルクロン酸との抱合体ですか。またさっきもありましたアミノ酸抱合なんかはわかるんですけども、それをちょっと聞いてみたんです。

○鈴木座長 そうすると、これは回答について照会するということですね。

問題は、いずれも C にしても E にしても、あるいは E' 等にしても、動物代謝の方でも出てくるわけですね。

ただ、量的には相当違うぞという話のことになってきて、これが特に代謝物の方が毒性が強いということになれば、また問題かと思うんですが。

○武田専門委員 若干、処方という示唆があるということです。

もう一つ面白いのは、石井委員も言われたけれども、I がありますね。あれが玄麦にだけ出てくるんです。普通ならストローとかですね。けどそれには出てきていない。量は多くないけれども、玄麦だけ N オキサイド、この代謝物は珍しいんです。それが玄麦だけ出てくる。

○鈴木座長 玄麦というのは。

○武田専門委員 麦です。ふすまを取っていない麦です。

○鈴木座長 玄麦だから、ふすまを取っていない。

○武田専門委員 普通なら代謝物というのはストローが多いですね。それで私は書いたんです。

○鈴木座長 しかし、玄麦そのものを食うということは、まずあまりない。

○石井専門委員 最近、そのままパンを焼いているとか。

○鈴木座長 ありますね。

○武田専門委員 ふすまにおいては一切データが出ていませんから、そうしたら玄麦でし

か見ようがない。量的には大したことないですよ。だけど、そこしか出てこないという代謝物だということは、私は注目したということです。

○鈴木座長 わかりました。何ていんでしょうか、そういう注意がございました。

いずれにしても、量的には少ないようですから、とりあえず変わっているねという話のところで、この話題については打ち切ってもよいのかと思います。

それで、後ほどになりますかね。代謝物についての急性毒性とか、あるいは遺伝毒性というのは何がやってあるんですか。E とか C とかというのはやってあるんですか。

○林専門委員 遺伝毒性の方は、C、E、D、F です。

○鈴木座長 急性も似たようなところがあるんでしょうかね。

そうしますと、これは分析のときに何でやるか、親化合物だけでいいのか、それともどうするかということなんですが。

○石井専門委員 これだけやはり親よりも多く残される場合がありますので、無視できないでしょうね。

○武田専門委員 後は手段の問題だね。トータル法でやるとか、何とかいろいろやり方がありますけれども、リスク管理の問題ですから。

○鈴木座長 一応ここではそういう議論があって、全体で残っているものがあるので、E、C は無視できないよという話でとりあえず落ち着かせたいと思います。

それでは、植物が終わって、土壌中の話のところ、土壌、水、その辺りまでお願いします。

○石井専門委員 土壌では、これは特に変わったわけではないんですけれども、12 ページの下の 2 行目ぐらいのところに半減期、90%の分解時間が書いてあるんですけれども、1日とか 3.4 日ですので、その土の中に残りやすいというようなものではないと言えます。

次に 13 ページの方に移りまして、この分解経路は、似たような分解、やはり CND 基のところ、カルボン酸になるというような分解経路、恐らく微生物が非常に関与していると思いますので、そこはあまり変わり映えはしないんだろうと思います。

それと、土壌吸着性なんですが、これはたくさんの土でやっております。これは結構どちらかという数字が小さいですね。要するに、土にくっついたり、はがれやすいということも言えるんですが。

だから、これだけではどうなるかということは、はっきりしませんけれども、そんなに吸着はしないということが言えると思います。

加水分解ですが、加水分解に対しては、結構安定といいますか、高い温度でやったりしておりますけれども、酸性の方はずっと安定で分解しないんですけれども、アルカリ性にしても結構長い半減期を持っていて、加水分解に対しては、非常に安定だということが言えると思います。

光分解につきましては、これも非常に安定で、土の中ではそういう微生物がいるから代謝されるということがあるんですけれども、単に加水分解とか、光分解に対しては、この化合物は非常に安定であるということが言えると思います。

私のコメントは、前に出していたものですので、これは切っておいてもらってもいいと思います。この実験のやり方で、使ったものが、ちょっと純度が問題だったので、最初のうちから不純物が少し入っていましたということを書いてあるわけです。これは要らないと思います。

水中光分解も、先ほどの緩衝液でやったんですけれども、今度は蒸留水と河川水、いわゆる天然水との比較試験をやっておるんですけれども、これも両方とも安定で、計算は一応してあるんですけれども、非常に長いし、光分解しにくいということをおっしゃいます。

たまたま蒸留水、滅菌の方が長くて、河川水の方がやや短かったという点は、理屈どおりなんですけれども、その下の私の参考のところも、特に要らないと思いますので消しておいてください。

それから、作物残留は、先ほどもちらっと見ましたけれども、暴露の計算は事務局でやっていただいているわけなんですけど、CとかEとかというようなものが非常に残りやすい。作物によって多少ばらつきがありますが、残りやすいもので、この辺はどうするかを考えておかなければいけないでしょうということです。

あとは、土壌残留性が15ページのところに書いてありますが、これは先ほどのアイソトープを使った試験と同じように、非常に半減期も短いので、土の中で残留性が問題になることはないと思います。

概略は以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございます。土壌、水、その辺のところについては、あまり問題はないようで、微生物が絡むと早く分解されるけれども、水中等では加水分解、光分解等に非常にゆっくりであると。

作物残留については、とりまとめると、結局フロニカミド、代謝物C、Eについて暴露評価しましたという意味ですね。

よろしければ、一応、代謝関係の話を終わりまして、毒性の方に移りたいと思います。急性毒性の方からお願いいたします。

○吉田専門委員 では、申し上げます。

急性毒性試験は、まず、ラットを用いた急性毒性試験、経皮及び吸入毒性試験が行われていまして、代謝物では C、E、B、Fが行われております。フロニカミド原体の LD<sub>50</sub> は、そちらに書かれているとおりになんですが、代謝物については、2000 mg/kg 体重超ということで、代謝物の急性毒性は原体よりも弱いようです。

○鈴木座長 C とか E とか、話題となった物質については、急性毒性に関しては問題ないということです。

引き続き、それでは神経毒性。

○吉田専門委員 急性毒性試験に関しましては、1000 mg/kg 群で幾つか症状が見られたことから、無毒性量は雄で 600 で、雌ではなかったのが 1000 ということになっております。

○鈴木座長 そうしますと、眼、皮膚、刺激性、皮膚感作性。

○吉田専門委員 眼、皮膚の刺激性及び皮膚感作性につきましては、眼に対しての軽度の刺激性がありましたが、皮膚及び感作性はなしということになっております。

○鈴木座長 抄録 60 から 61 の話は何に書いてあったのかな。

○木下課長補佐 特に意味はないと思います。改行しただけだと思います。抄録 60 です。

○鈴木座長 要するに、2 か所に記載がありますよという意味だけですね。つなげばよいということのようです。ありがとうございました。

それで、刺激性、皮膚感作性はないということになります。

亜急性毒性をお願いします。

○吉田専門委員 ICR マウスを用いまして、90 日間の亜急性毒性試験が行われました。概要は、評価書たたき台（案）の 17 ページの表 12 にまとめられております。

主な変化は 7000 ppm で認められておりまして、雌雄とも体重が増加抑制あるいは貧血に関連するもの等が認められております。

1000 ppm でも幾つか所見が認められているのですが、まずこの部分を削除したのは私なんですが、1000 ppm で認められました脾臓の髄外造血亢進につきましては、これは一般的に貧血に対する反応性の変化ですので、貧血がないにもかかわらず、認められた髄外造血に対する毒性学的意義といえますか、それがわからないということで、これは削除してもいいのではないかと考えました。

もう一つは、もし小葉中心性肝細胞肥大が、薬物代謝酵素誘導によるものだけだとすると、肝細胞の障害性あるいはこれに伴う、例えばほかの臓器への甲状腺ですとか、そういう影響がないので、単なる肝細胞肥大だけであるならば、これも削除できるかと思ひまして、1000 ppm については消しました。

ただ、7000 ppm でも髄外造血亢進が消されているのですが、これは赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット等減少しておりますので、それに対応する変化ということで、これは生き返らせていただきたいのです。

以上です。

○鈴木座長 今のは脾臓の髄外造血亢進ですか、これを戻せと。

○吉田専門委員 はい。7000 ppm です。

○鈴木座長 7000 ですね。毒性のほかの委員方は、今の意見でよろしゅうございますか。どうぞ。

○廣瀬専門委員 まず、小葉中心性の肝細胞肥大は、今までの調査会では、ほぼ一貫して毒性と取ってきていると思います。

なぜかという、小葉中心性の肝細胞肥大が起こる原因として、当然酵素誘導が考えられるわけですがけれども、その酵素誘導というのは、その結果としていろいろな変化を起こす可能性があるわけなので、この場合には、マウスでは肝臓に対する発がん性は見られていなかったのでしょうか。

○鈴木座長 ICR マウスで、肺ですね。

○廣瀬専門委員 前がん病変も見られていなかったでしたか。

○鈴木座長 肝臓で何かそういった腫瘍性の変化があれば。

○廣瀬専門委員 そういう傷害が起こったり、あるいは腫瘍が発生する原因となる場合も非常にあるわけで、この場合は、腫瘍性病変は出てきていないけれども、このような場合が多いので原則として肝細胞肥大は毒性と取った方が無難であろうと思っています。

この場合は、毒性と取らないで、別の場合には毒性に取るということになると、非常にややこしくなってしまうので、原則として、やはり取った方がいいと思っています。

○鈴木座長 確かに、いきなり「適応性の変化だとすると」という書き方に、非常に微妙な発言なんですけれども、この辺りは、どうでしょう高木委員はどんな感触ですか。

○高木専門委員 私も毒性と取った方がいいんじゃないかと思ひますけれども、肝障害性については、マウスでは長期では無いということなんですけれども、ラットを見ると、5000 ppm で肝細胞小増殖巣が増えているという所見が見えているので、この剤のポテンシ

ヤルとしては、そういった肝臓への影響が懸念されると思われるので、毒性と取った方が無難であると思います。

○鈴木座長 吉田委員、どうされます。

○吉田専門委員 私も、この場合は薬物の代謝酵素誘導をはかっているわけではないので、必ずしも中心部の肝細胞肥大が ICR の特徴かどうかということは確認していませんから、その点についてはよいと思ったんですが、一般的にそういう考え方もあるのかなと思いましたので、もしそれを削除すると、1つ毒性量が変わってしまうものですからという問題提起の意味もちょっとございました。

○鈴木座長 この下だと幾つになるのかな。

○吉田専門委員 その下ですと以前と変わりません。もともとは、1000、100 ということで設定されていまして、雄については100、1000の小葉中心性肝細胞肥大が残りますが、雌についてはなくなるので、雌については1000という形になると思います。

○鈴木座長 私もお話を伺っていて、他の種の動物、あるいは場所が肝臓で増殖性の変化があれば話はわかりやすいんだけど、必ずしもマウスの場合にはそうではないのでややこしいんだけど、肺の腫瘍のところ、薬物代謝酵素誘導を1つ考察はして、ただ、データがないということなんで、それにつながる所見かもしれないということで、いきなり適応性の話だから大丈夫だろうというふうに言い切るわけにはいかないかなという感じではいたので、一応多数決ではないんですが、お二方から、やはり過去のデータとの整合性を考えた場合、小葉中心性肝細胞肥大が、とりあえずマウスの場合毒性として残した方がよいということで、雄マウスの NOAEL が変わるという形になります。よろしゅうございますね。

ここは、若干資料の要求があったのではないですか。

○吉田専門委員 追加資料の2-1と2は、私が申し上げました。①は、今、申し上げましたマウスの90日の高用量群で、骨髄の低形成、あるいは色素沈着といった表現があったものですから、造血細胞に対する傷害性の有無について考察してくださいということを申し上げましたところ、軽度であるけれども造血細胞に対する障害性があるだろうという回答をなさいましたので、これについては了承いたします。

もう一つは、色素沈着が何かということなのですが、特に特染等はなさっていないのですが、ヘモジデリンだろうということで、リポフスチンの可能性もあるのかなと思うのですが、これが特染の本質に大きくは関わらませので、主にヘモジデリンということでもいいのかなと思いますけれども、できれば特染辺りはしていただきたいかなと思っています。

津田委員もそのような御意見ではないかと思えます。

○鈴木座長 これはどうしますか、やはり特染にしてもらわないとわからないんですけども、という形で指導しますか。

廣瀬委員、その辺、御判断いただければと思えます。

○廣瀬専門委員 慣れていけば、リポフスチンがヘモジデリンかは、普通の HE 染色でわかりますから、特染までしないでいいんじゃないですか。

それより、骨髄の造血細胞に対する毒性があると言いながら、骨髄の低形成が来ている理由がわからないんです。骨髄の造血細胞、つまりここでは赤芽球のことを言っていると思うんですけども、溶血が起こって貧血が起これば、骨髄ではそれを代償するために赤芽球の過形成、増加が起こってくるんですけども、それが起こってないというのが、どうも納得できないんです。それに対する回答が何もされていないのが、ちょっと不満と言えば不満です。

○鈴木座長 吉田委員、その点については、どうですか。骨髄で、もし溶血性のものが起こるのであれば、骨髄で反応性の、赤芽球とか、そういったものが増えてくるような話があってもいいのではないかというところについては、何も。

○吉田専門委員 反応性のものが起きているのは脾臓です。ですから、そういうことから質問を申し上げたので、骨髄の低形成は骨髄に対しては造血細胞に対する障害が軽度ですけどもあるんで、そこはいつもリプレスされた状態だという回答だけだと思います。

○鈴木座長 そうすると、骨髄の方は抑制があって、反応できるのは脾臓だったから、そっちで反応したんだということですか。そういう感じですか。

○吉田専門委員 そういう感じだと思います。

○廣瀬専門委員 ちょっと考えられないですね。

○鈴木座長 それは、普通常識的にはあり得ないことですか。

○吉田専門委員 骨髄には幹細胞がありますが、今回はそんなに強い造血障害があるというようには、このデータからはとらえられないんですけども。

○鈴木座長 骨髄をやっているのは、胸骨ですね。この他の長骨の、要するに、大腿骨とか、そういうところの骨髄と同じだと考えていいわけですか。

○吉田専門委員 胸骨の骨髄は、比較的遅くまで、これは 90 日ですから関係ないと思うのですが、大腿骨に比較して遅くまで造血能が残っている骨です。

○鈴木座長 そうすると、骨髄の造血性肝細胞に対して、何らかの障害性があるねという話になるわけですね。

○吉田専門委員 でも、変異原性等では特に問題ないと理解しています。赤血球のところだけですけれども。

○高木専門委員 これは、単に低栄養だからそうなったということは考えられないんですか。

○鈴木座長 単に用量の問題で、何が起こるかわからないぐらい高い用量だということですか。そうではなくてですか。

○高木専門委員 栄養障害で、骨髄の細胞が減ったと。セカンダリーな、システミックなもの。

○鈴木座長 7000 ppm でしょう。確かに、体重増加抑制がありますからね。低栄養性の問題があっても不思議ではないかもね。

どうしますか、今のようなことを基にしてもう一度考察し直せということを行いますか。その際に、津田委員が言っておられるような話で、染色をしてみて、きちんとヘモジデリンなのか、リポフスチンなのか、その辺りを見た上で考えろと言いますか。それとも、これマウスのことではあるし、高木委員言うように、かなり高用量での話でもあるから、栄養性の話等々を考えると、あまり言っても仕方ないか。

○吉田専門委員 恐らく色素沈着については、よろしいかと思うのですが、もし気になるのであれば、なぜ胸骨だけにそういう変化が出たとか。胸骨の骨髄だけに低形成という変化が出たのかということは、私は体重増加抑制だけでは考えにくいかなというように思います。

○鈴木座長 そうすると、念のためにもう一度再考察してくださいというコメントを出すことにしますか。

多分、貧血のところ、しかもこれは相当飛んでいるんですね。100、1000、7000 でしょう。それからすると、確かに 7000 のところは非常に高用量の話なので、ある意味で何か毒性影響が出てきたとしても、不思議はない部分ではあります。

ここで、貧血に至る問題を解決しておかないと、低用量の話のところで見られる毒性影響の話が付かないのかというと、そうではないですね。

○吉田専門委員 別に造血に対する障害性はないとおっしゃっているわけではないので、私はこちらの評価書のたたき台に書きましたけれども、あるというように解釈していただいているなら、それでいいのかなと思います。確かに脾臓とは合わない部分はあるんですけれども、それでいいのかなと。

○鈴木座長 若干、論理的には矛盾したり、現象的にも変だなというところが残るにして

も、毒性の部分が認められているという話なので、ここは今回はこの回答でよしにしよう  
と、一応小葉中心性の肝細胞肥大を毒性の所見として残しますから、雄のマウスの方が 1  
00 ppm のところが NOAEL になりますという話で、マウスの 90 日はこれで決着がつい  
たとしてよろしゅうございますね。

○吉田専門委員 それでは、Wistar ラットを用いまして、90 日の亜急性毒性試験が行わ  
れております。その結果は、たたき台の 19 ページの表 14 に記載されております。これは、  
雌が 5000 ppm で、雄が 2000 ppm が最高用量となっております。これにつきましては、  
表 14 に述べるような所見が毒性所見なのですが、雌では 1000 ppm で毒性所見がなく、  
雄では 200 ppm 以下で所見がないことから、無毒性量を雄が 200 で、雌が 1000 ppm と  
いうことになっております。

要求事項の 3 が、ラットの亜急性毒性に関するところでして、高木委員と江馬委員と私  
から質問が出ているのですが、まず私が申し上げたところですが、雄ではラットでは  $\alpha 2u$   
グロブリンの沈着というのは、自然発生でも認められるのですが、対照群でなぜゼロだっ  
たのでしょうかという質問をいたしましたところ、雄でもあるのだけれども、対照群より  
も凌駕するレベルで硝子滴が認められるときだけ沈着としましたといったような回答でし  
た。

確かに、すべての所見を顕微鏡で見えておりますと、取ることは難しいのですが、できれ  
ば雌ではほぼゼロの所見だと思いますので、そのゼロの意味があまりに違い過ぎると思  
います。できれば、程度で差を付けていただければよかったかなというのが、私の感想です。

○鈴木座長 こういうことは、よくやられるんですか。

○吉田専門委員 確かに、すべてを取ると、ものすごい所見量になりますので、例えば、  
3 か月の所見を取る場合と、ある意味では 12 か月を取る場合の若干、ベースを変えるこ  
とはあると思うのでおっしゃっていることはよくわかるのですが、今回これが毒性として増  
えておりますので、できれば程度の差で述べて頂きたかった。できれば個人的には程度で  
差を付けていただければと思います。

○鈴木座長 この件については、ほかの病理の委員方は了承されているんですか。

○江馬専門委員 吉田委員のおっしゃるとおりです。 $\alpha 2u$  グロブリンは病理組織だけで  
同定できるんですか。

○吉田専門委員 正確に言えば、免疫染色をする必要がありますが、これはかなり頻繁に  
出てくると、滴状物のちょっと組織像が均一と言いますか、独特なので、比較的間違い  
ようはないというように理解しております。

○廣瀬専門委員 免疫染色をやっていましたか。

○江馬専門委員 やっていなかったと思うんです。例えば、回答3の文献1の試験責任者の陳述書があるんですけども、病理組織学的検査における診断基準についてということになっているので、厳密に言うと免疫染色をやっていないので、毒性と取ることもあり得るのではないかと思います。

○廣瀬専門委員 前は $\alpha 2u$ の染色をしてもらって、それを確認して毒性から外したのがありましたね。そうすると、やはりこれもその辺を確認してもらわないとまずいのではないかと思います。

○鈴木座長 この原局性、あるいは形状といったような話だけで、 $\alpha 2u$ グロブリンだと断定するには、ちょっと証拠が足りないよという方向に行きますかね。

○吉田専門委員 ただ、表の14を御覧いただきますと、雄と雌で腎臓の出てくる所見のパターンが違うんです。雄では1000 ppm以上で認められているんですが、雌で認められているのは空胞化といったような所見で、これは雄ではない所見なんです。

写真も添付されていまして、確かに空胞化のような所見が認められているんです。ですから、ひょっとしたら雌雄で若干毒性の出現パターンが違うのかもしれないなというように思っているんですが、ただ一つ江馬委員の意見に賛成なのは、例えば、 $\alpha 2u$ グロブリンというのは、ライソゾーム内に蓄積されるのですが、ライソゾームの障害があった場合には、雄で必然的にたまるのは $\alpha 2u$ ですから $\alpha 2u$ が増えているように見えますし、雌では $\alpha 2u$ がほとんどありませんから、そういうライソゾームの障害があったとしても見えてこないということがありますので、確認していただくのがよいのではないかと思います。

○鈴木座長 もともとこの剤は、腎臓から排出されるというのがメインルートですから、その意味で腎臓に何かの障害が出てくるよというのは、雌も雄も両方ともあり得るんです。そのときに、若干表れてきた表現系とは雄と雌で違うかもしれない。それをもう既にこの病理所見というのは、実は表わしているような印象はあります。

そうだとすると、雄で見られたこの硝子滴の沈着をどう見るかというところで、 $\alpha 2u$ グロブリンの沈着だからという話のところがないと、どうにもならぬのかどうか、その辺はどんなふうに。

このところ多いのは、 $\alpha 2u$ グロブリンのラットの雄の尿細管への沈着の場合というのは、非常に種特異性が強いので、人のリスクアセスメントの際に、このデータを外挿しないというような話で結論を得ていることが多いんですけども、ちょっと今回のはややこしいですね。ものが腎臓排泄型ということもあるし、雌の方の腎臓にもやはり高濃度では

影響が見られていますから、この辺りをどう読むかというのは、非常に悩ましいのですが、  
けれども、仮に  $\alpha 2u$  グロブリンだと免疫染色で証明されたら、この所見は毒性の所見から  
除けるんですか。

○吉田専門委員 やはり程度が増えていたら除けないと思います。

○廣瀬専門委員 今度は、単にあるというだけではなくて、例えば、用量相関性にそれが  
増えているとか、そういう所見がきれいに見つかればいいのではないかと思います。

○鈴木座長 それはやはりエビデンスベースの話にすると、この際 NOAEL が絡んでくる  
問題もあるから、ちゃんと免疫染色してもらわないとだめですよという話になるんですか  
ね。

どちらでも構わなくて、きちんとせざるを得ない話のことであれば、きちんとしてもら  
うしかないので、端的に御意見を聞かせていただければいいです。今のところで、高木委  
員と江馬委員からの話が、2 世代の話のところと同じ疑問を出されていましたね。

○江馬専門委員 はい。

○鈴木座長 それについては、今ので議論としてはかみ合ったのですか。

○江馬専門委員 免疫染色して同定する必要があると思いますが、これを毒性所見と取っ  
た場合でも、NOAEL が変わらないというか、ほかの試験でそれより低い NOAEL が出て  
いるなら必要ないかもしれないと思います。

繁殖試験では、1800 でいろんな毒性と一緒に見られたということで、その下を取って 3  
00 という NOAEL になったので、繁殖試験では NOAEL は変わらないと思います。

○鈴木座長 そうですね。今のラット 90 日間の話のところ、200 の下が 50 ですね。

どうぞ。

○吉田専門委員 済みません。ラットの 90 日だと、もし雄で硝子滴沈着を取りますと、  
これが 200 ppm 群で 12 分の 8 認められていますから、これを取るとなると 1 つ下がっ  
てしまうと思います。

○鈴木座長 3.1 mg ぐらいになって、ラットの慢毒のところ、7.4 mg ぐらいの NOAEL  
のレベルになっているんですが、そことの兼ね合いでどうなるのということになるんです  
か。104 週のラットの慢毒のところでは、1000 ppm のところで、尿細管硝子滴沈着及  
び慢性腎症というのが取ってあって、200 ppm 以下では毒性所見なしとなっております。  
毒性所見が 200 ppm ということになるので、7.32 という話が出てくるのですが、その際  
に亜急性と同じ 50 ppm というのもやってありまして、そこでは影響が見られてないと。  
100 でも影響は見られてないと。だから、90 日のところで、仮に 200 ppm で影響が見ら

れたとして、実験の設定上は 50 ppm が NOAEL ということになるんですけども、より長期の毒性試験をやった場合に、もっと高いところで NOAEL が設定できるので、腎毒性もあまり関係ないと思いますけれども、だめですか。

○江馬専門委員 2 世代で 300 でも見られているので、それを毒性と考えると NOAEL が 50 ppm になります。

○鈴木座長 2 世代で、50 だと 3.07 とか 3.39 というのが小さい値ですね。

それもどうなるんだろうか。50 の上の用量が 300 ppm でしょう。だから、50 と 300 の間というのが NOAEL の正確な値になるんですね。

それで、一番長期の毒性としては、もう少し高いところに安全性の点については担保されていますよという議論にはなるかなと。全体を見渡したときにね。そういうふうには思っているんですけども、ただややこしいのはややこしいですね。

○江馬専門委員 この免疫染色というのは大変なんですか。

○廣瀬専門委員 すぐできます。

○鈴木座長 一時、 $\alpha 2u$  グロブリンの抗体がなかなか手に入らなくてという時期があったんだけど、今は簡単に手に入るでしょう。

○江馬専門委員 そうしたら、やってもらったらどうですか。

○鈴木座長 基本的には、やってもらっても、今、やっている議論はこの次にしなければならぬだけなんですけれども、やってもらいますか。あまりどうだ、こうだ言っても仕方がないので、エビデンスベースという話のところに議論を戻せば、その形で、やるとしたらこの 90 日の話と、2 世代の話と、状況によってはラットの慢毒の話のところも見ないといけないのかな。

○吉田専門委員 亜急性でできれば、コントロールと 200 、あと高用量をしていただければよろしいのではないかと思います。

○鈴木座長 そうすると、亜急毒、それから繁殖もやるんですね。

○江馬専門委員 そうですね。50、300 。

○鈴木座長 亜急毒は 0 と 200 でしょう。それから、ラットの慢毒もやることになりますね。慢毒は要らないですか。では、その 2 つについて  $\alpha 2u$  グロブリンの免疫染色をどうしてもやってほしいと、そうでないと決着がつかないという話にいたします。

そうしますと、90 日亜急毒が終わりましたね。

○吉田専門委員 亜急毒のラットがまだ、代謝物 C と E の亜急性の試験がありますが、これについては影響は認められておりませんということです。

○鈴木座長 それでは、その次の90日のイヌですか。

○吉田専門委員 90日のイヌにつきましても、やはり貧血系の変化等が認められました。この無毒性量ですけれども、雌で主に変化が認められていて、雄では変化が認められていないんです。ということから、私が消したんだと思うんですが、雄では50ですが、雌ではその下の20ではないかと思います。

○鈴木座長 この書き方だと、雌雄で20となっているんだけど、雌雄が違いますよということですね。

○吉田専門委員 そうではないかと思います。

○鈴木座長 そうすると、本試験においてどっち側なんだろう。どうぞ。

○木下課長補佐 この試験設計が、強制経口なんで表がないんですが、50の雄をやっていないんです。ですから、20が雄の最高用量であり、なにも出ていないという状況で、雌雄で20というふうに書かせていただいております。

その表を見ていただくと、わかるかもしれないですね。

○吉田専門委員 了解しました。

○鈴木座長 そうすると、事務局の書きぶりでよいということですね。特に問題がなければ、亜急性神経毒性、ラット、90日。

○吉田専門委員 亜急性神経毒性につきましては、最高用量群で体重増加抑制が認められたのみで、神経毒性は認められませんでした。

以上です。

○鈴木座長 問題ないですね。

慢毒／発がんの話に入りたいと思います。イヌ、1年間の慢毒。

○吉田専門委員 イヌにつきましては、この抄録のたたき台に書かれているとおりで、20で貧血系の変化が認められたので、これを影響とし、その下の無毒性量は8 mg/kgと雌雄で設定されております。特に問題はないと思います。

○鈴木座長 亜急性の20 mgよりは低いところにNOAELが行きますよということですね。

104週間の慢毒／発がん、ラット。

○吉田専門委員 Wistar系ラットを用いまして行われておりまして、その変化をまとめたものが、23ページの表19です。これもやはり、雄は5000 ppmがなく、1000 ppmが一番高用量で、雌では5000 ppmが最高用量となっております。

認められた変化は、亜急性毒性で認められた変化の延長線上にあるものです、雄では前

胃のびらん、潰瘍といった変化が認められております。

雄では、200 ppm 以下では毒性所見がなく、雌では 1000 ppm 以下で毒性所見がないことから、無影響量は雄では 200、雌では 1000 となっております。

○鈴木座長 コメントのところ、お願いします。

○吉田専門委員 追加資料の請求が、5-①、②につきまして、私が申し上げたところです。

①は、慢性腎症の発生機序について、特に雌でということを上申しましたところ、回答として雌では亜急性毒性で空胞化が認められておりますし、褐色色素沈着等が認められたので、こういった検体の影響が長期間にわたって慢性腎症という形で頻度を上げたのではないかという回答で、確かに亜急性毒性でも空胞化がございますし、この回答を了承いたします。

もう一つ、②につきましては、下腿筋の萎縮があるのですが、その発生機序はということですが、これについては加齢性病変の頻度の範疇内ということで、これにつきましても、神経毒性もございませんし、了承したいと思います。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。このコメントについて、ほかの毒性の委員方は、御依存はございませんか。

私、よくわからなくて、下腿筋の横紋筋線維萎縮というのは、加齢で結構増えてくる病気なんですか。

○吉田専門委員 恐らく、その上の神経に関わる、いわゆるラティキロニューロパシーと呼ばれるものでは、その頻度がということではないかと思うのですけれども、そういうことも含めて加齢で骨格筋だけの変化があるということではなくて、その上位の神経にも恐らく変性性の変化が出ていると思います。ただ、それは必ずしも相関してつかまえられなかったりしますので、この回答で。

○鈴木座長 薬物投与とは直接的な因果関係はないというふうに、とりあえず見てよいということですね。

廣瀬委員、高木委員、よろしいですか。

○廣瀬専門委員 特にございません。

○鈴木座長 それでは、マウスの発がん試験。

○吉田専門委員 ICR マウスを用いました、78 週間の発がん性試験が行われまして、その結果が 25 ページの表 21 にまとめられております。マウスで腫瘍以外の変化として認められたものの主なものは、先ほどの亜急性毒性で認められたものが主なんですが、腫瘍性変化として肺の腫瘍性変化が一番最低用量であります、250 ppm でも認められまして、

むしろこの肺の終末気管支上皮の細胞肥大といったような表現は、恐らく全腫瘍性の変化も含むということを考えますと、それが雌雄とも最低用量群まで認められてしまったということで、更に追加試験を同じ ICR マウスを用いてなさっています。

この 1 回目の試験の最低用量を最高用量として、それから下げて 250、80、25、10 と試験を行いました結果が、表 24 にまとめられております。そういったしますと、腫瘍性の変化というのは、今回は最高用量群となった 250 ppm のみで、今回は雄のみで認められておまして、腺腫が有意に増えておまして、腺腫と腺がんを合わせますと、その数としても増えております。

その下の 80 ppm 以下には、これらの変化は認められておりません。

これらの結果から無影響量は雌雄ともに 80 ppm という結果になっております。

○鈴木座長 これは 2 回やり直しをした。2 回目の試験が 1 回目の最低用量で、やはり雄の方では再現したということで、明瞭にこの因果関係として肺の腫瘍性変化というのが、フロニカミドの投与に伴って見られたということになるんだと思います。

コメントとの関係等々について。

○吉田専門委員 追加資料の 6-□になるのですが、肺腫瘍が増えたメカニズムは、特に肺の障害性もございませんので、何かということ考察していただきたいと思って追加資料を請求いたしました。

これは「その他の毒性試験」とも絡むのですが、まずどの細胞が普通見られるのが、細気管支肺胞上皮の腺腫なのですが、どちらかということで、まず 30 ページの 14 の (1) の細胞分裂解析ということを行っています。その結果、2 日間フロニカミドを投与いたしますと、細胞の増殖が亢進いたしまして、どの細胞かということの詳細を見ていただきましたところ、クララ細胞であったということで、クララ細胞であるということについては了承したいと思います。

更に、なぜ腫瘍が起きたかということなのですが、この回答の真ん中辺りに書かれていますが、マウスに特有のチトクローム P-450 系統の一部の薬物代謝酵素が特異的に誘導されたのではないかとといったような一文があるだけで、特に文献等の考察もありませんし、これについては若干考察するべきかなという印象を受けて、今まで薬物代謝酵素誘導という表現は、肝臓についてもされていせんのに、この肺についてだけいきなり出てきますので、それに対する文献も添付されてないし、ちょっと不足かなと思っています。

ただ、この ICR マウスが比較的肺腫瘍の後発系ということで、「その他の毒性試験」(5) で C57 ブラックと B6C3F1 マウスで比較していますが、やはり C57 ブラックが一

番感受性が高いということで、ICR は高感受性なのかなということについても了承しますが、やはりなぜ腫瘍が起きたかということについての考察は、もう少ししていただきたいかなと思います。

○鈴木座長 あとでまた、もう少しその他の試験のところとの関連は議論があると思いますが、まず病理関係の委員方で、今の 78 週間の発がん試験（マウス）のところでも出されたコメントの回答として、チトクローム P-450 系統の一部の薬物代謝酵素が特異的に誘導されて引き起こされた可能性があるという考察をしていることについて、データがないと言っているのですが、その辺りについてはどんなふうにご考えておられるのでしょうか。御意見を伺いたいと思います。

続いて、その意見を伺った後で、平塚委員にまた解説をしていただこうと思っていますので、よろしく願いいたします。

どちらからでもどうぞ。

○高木専門委員 私もその P-450 が増加すると、細胞増殖が起こるといふような考え方の根拠となったものを提出していただきたいと思います。

P-450 が上がれば、普通は細胞はスウェリングの方に行くと思うんですけども、それが分裂に行くというところが、よく理解できない点があります。

○鈴木座長 肝臓だったら、ある程度フェノバル型とか、いろんな話があつて、それも今、そちらが言われるように増殖系と酵素誘導がどうつながるかよくわからないという話にはなっております。

○高木専門委員 あとは最後の方の、人へのリスクアセスメントにこの変化が直接外挿されないものであると考えるというところの根拠が、もう一つはっきりしないんです。

○鈴木座長 これが、後ろのその他の試験の問題で、マウス特異的などという話を幾つかやってあるので、恐らくそちらからのフィードバックだろうと思います。

廣瀬委員、どうぞ。

○廣瀬専門委員 マウスの肺の発がんというのは、いろいろな化学物質で起こりますし、またラットで起きなくても、このようにマウスで起こるといふのが、よくあります。でも、そのメカニズムになると、やはりよくわからないというのが現状だと思います。

ここでは細胞増殖試験をやっておりますして、一応細胞増殖が見られるということ。それから、その後に遺伝毒性の試験がありますけれども、すべてネガティブだということをお考えすると、こういうディスカッションで仕方がないのかなと思います。ただ、チトクローム P-450 の関連については、確かに何かこれに関連するような文献があれば、是非引用してほ

しいと思います。

○鈴木座長 ありがとうございます。それに関連してなんですが、肝臓とか、その他実質性の臓器で P-450 を測定するのは割とやりやすいんですが、肺の場合は結構やりにくいんですね。平塚委員、その辺りのところは。

○平塚専門委員 すごく荒いやり方であるとすれば、マイクロソームをつくってということかと思うんですけども、荒っぽくということで、恐らく委員はそういったことも含めてだと思っただけです。

○鈴木座長 非常に膜性の細胞なものですから、マイクロソームもなかなか取れないんですね。私も荒っぽくやったんです。やはりリジェクトですね。そんな簡単には測れない。だから、その辺りのところをどうするかというのは、1つはあると思います。一番最近の方法でちゃんと測れるものなのかどうか。

それよりは、今、多少議論になっていたようなところで、細胞増殖自体は確かにあるというのは、データとして出てきているわけですから、そちらの方に基づいて、余り不確かなことはとりあえず言わないか、あるいはもうちょっと確かめてもらうか、文献考察しろと言うか、どちらかでしょうね。

もう一つ残っているのは、先ほどの連続投与の際にラットではあったけれども、肺にたまりかげんだという話のところをどうするか。

○平塚専門委員 そのたまりかげんであるかどうかの判断というのは、ちょっと難しいと思います。というのは、先ほどの7ページの表2のところの単回経口投与低用量と、単回経口高用量、ここでの残留放射能濃度の表の中に、肺が入ってないわけです。これは、実際に肺は、雄で1.8という数字でして、雌が2.0になります。

したがって、ほかの臓器に比べて、必ずしも肺に行っているわけではないと。

それから、高用量でも同様です。

あと反復経口投与の方につきまして、確かに雄では肺がトップに来ているんですが、全体的にどれとって高くはないわけなんです。例えば、肺、甲状腺、腎臓、2.69、2.69、2.55ということで、雄の肺が必ずしも突出しているというわけではなくて、残留放射能濃度としては、決して高いものではないという判断ができると思うんです。雌についても、同じように2.19ということ。

あと単回と反復の原体の半減期というのを見た場合でも、若干反復の方は低くなっているんですけども、単回と余り変わってないというような、トータルで考えると特筆するほどではないのではないかと思います。

○鈴木座長 168 時間後で、特に残っているような臓器はないしね。やはりそういう方向に行くと、その話も余り意味がなかったですね。

○平塚専門委員 勿論、ラットということですけども。

○鈴木座長 いずれにしても、もうちょっと先に議論を進めて、ちょっと順番が狂うんですが、「その他の毒性試験」のところを、1 番から 5 番までのところが、この肺の腫瘍関係なので、見てしまった方が議論としてはやりやすいと思うので、毒性の委員に解説をしていただきたいと思います。

今、終わったのは、(1)は終わった、(5)は必ずしもまだ終わってないと思うんだけど、(2)(3)(4)。

○吉田専門委員 それでは、30 ページからの「14. その他の毒性試験」ですが、(2)では ICR マウスと Wistar ラットを用いて、肺の増殖活性の比較をしております。マウスには細胞増殖の亢進が認められたけれども、ラットではないといった結果です。

(3)では、そのマウスの肺の作用の回復性を見ています。電子顕微鏡レベルまで観察していますが、回復期間、1 週後、2 週後、4 週後では、BrdU の増加はなく、クララ細胞は投与 1 週間後で正常形態に回復したということで、回復性があるといった結果になっております。

(4)は、フロニカミド及びその代謝物の C、E、B、それぞれを投与して肺のがんの増殖活性を見ておりますが、フロニカミドでは増殖活性が上がりますが、代謝物それぞれではないといった状況です。

(5)ですが、一部は先ほど申し上げましたが、フロニカミドだけではなく、もう一種類イソニアジドを用いまして比較をしております。そういたしますと、フロニカミドではマウスの肺で増殖活性が上がり、またイソニアジドでも上がっております。その結果というのは、やはり ICR が一番強かった結果になっております。

以上です。

○鈴木座長 さて、幾つか議論しなければいけない点があるのかなと。まず、5 番目の話のところ、フロニカミドとイソニアジド、抗結核剤なんですけど、この辺のところは化学構造上類縁のものだというふうに考えていいわけですね。

○平塚専門委員 確かに、アミドが切れると似ているんですけども、ただヒドラジンが付いていますから、代謝系がなくなると全然違いますね。活性体もできてきますから、母核が似ているというところだと思います。

○鈴木座長 確かに、この場合 3 系統のマウスのいずれでも肺がんが出てくると、それか

ら他の動物種では出ないということも知られているというところで、類似のものなのでフロニカミドもやってみただけけれども、ICR だけで出たよという話なんです、その辺のところ、イソニアジドとフロニカミドの発がんの機序というのは、どこかに似たようなものがあると考えていいんですか。

○平塚専門委員 完璧な書類にはなっていないような気がするんですけどもね。

○武田専門委員 ヒドラジンというのは、あまりうれしい化合物ではないんです。CONH<sub>2</sub>ですから、そういう意味ではかなり。

○鈴木座長 代謝物の D 辺りのところが、ちょん切れてきた場合に、似たようなところに行くのかもしれないと思ったりはするんです。

○平塚専門委員 まず、結合部の主要代謝経路は N のアセチル化だと思うんです。そうすると、アセチルイソニアジドになるんです。NH、NH<sub>2</sub> の NH のところが COCH<sub>3</sub> になります。その後にアミラーゼで切れて、今度は今、委員がおっしゃった TFNA の E というのに、構造的には非常に似ているようなものと、アセチルヒドラジンが出てくるんです。

○鈴木座長 どちらかという、ヒドラジンの話の方がまずくて。

○平塚専門委員 ヒドラジンの発生が強いと思います。

○鈴木座長 そうすると、ニコチン酸系統の話からはちょっと言えないぞという感じですかね。

○平塚専門委員 もしニコチン酸自身は何らかのそういう衰退影響をしているというふうに考えて、それが事実であるんだしたら、確かに似ているようなものはできていますけれども、でもちょっとどうなのでしょう。

○鈴木座長 いろんなところでニコチン酸が出てきますから、そんなに言ったら、えっという話になりますね。1つはそういう話があるんだそうです。

それから、(4)の試験のところに戻ると、代謝物 C、E、B、今も若干イソニアジドとの関係でいろいろ出てきた部分に行くんですが、その辺で見ると感受性のある ICR マウスでは、フロニカミド原体だけで腫瘍があって、ここの C、E、B については腫瘍性がない。ということは、何らかの形で代謝活性化を受けたとして、C、E、B 以外のものが、ICR マウスの肺で特異的に出てくるよということを考えるんですか。彼らはそんなこと言っていないけれどもね。その辺りが、実際には現象論で、原体については催腫瘍性はあったけれども、代謝物についてはありませんでしたと言っているだけなので、どう解釈するかというのは非常にややこしいし、どう思っているのかわからないんですけどもね。一応 (5)の試験で、イソニアジドがマウスに特異的に肺腫瘍をつくるので、ラッ

トやヒトにはつくりませんという話を反映するかのよう、(3)の試験でマウスとラットの比較をやっているんですが、やはりラットでは出てきませんという話にはなっているんです。

一応増殖するのは、どうやらクララ細胞だよという話のことと、投与をやめると回復しますという話なので、この辺がまたわからないんですね。

マウスの腫瘍性の変化、長期投与のときの腫瘍の問題に戻って、コメントとの対応というところを含めて、若干その他の試験のところも含めて、関連のあるところを話してしまったんですが、もし何かもう少し深まるような議論があれば、深めていただいて、その上で対策、この委員会としての対応を考えたいと思います。

どうぞ。

○吉田専門委員 個人的には、確かにこの回答資料の6の部分は一部不十分なので、できれば文献考察等も加えていただきたいのですが、先ほど廣瀬委員もおっしゃったように、マウスの肺の腫瘍の発生メカニズムそのものが、よくわかっていないところがあるので、これ以上の追加というのをどういう方向とするかは非常に難しいと、なぜ腫瘍が起きたかということのエビデンスを求めるのは、難しいと思うのですが、ただ2回も試験をしていて、それぞれきちんと腫瘍ができていますから、このもので腫瘍が出ることは恐らく確実だと。

ただ、恐らくこの系統が高感受性であるし、あと変異原性もないので、ということ以外にはないのではないかと思います。

○鈴木座長 恐らく、かなり明瞭な閾値もあると考えていいんですね。2回目にやり直した、250をトップドーズとして10 ppmまでやった話からすると、やはり80 ppm以下のところは、確かに代謝と同じぐらいだと判断して差し支えないようには見えるんです。

そうすると、非常に表現が難しい。いろいろ議論があって、ここは足りないとか、決して納得できるわけではないんだけどもという話があるんだけども、もうこれ以上何か要求しますかといったときに、なかなかアイデアが出てきませんという話になっているんですけれども、一応このフロニカミドでICRに非常に特異的に肺に腫瘍形成があると。これは因果関係があるんだろうということにはなっているんですけれども、もう一度何か考察してもらおうとしたら、肺でのチトクロームP-450系統の一部が亢進するというような話のところについて、文献考察でも何でもしてもらおうということをご提案しますか。

それとも、これはもうしようがないねの話にしますか。

高木さんは、P-450は測ったことありますか。

○高木専門委員 肺のですか。

○鈴木座長 はい。

○高木専門委員 いや、無いです。

○鈴木座長 私らと比べたら、今はもう随分時代が違うので、やり方は少し変わっているかもしれないですね。抗体もあるし、いろいろあるから。

「14. その他の毒性試験」のところで見ると、比較的投与期間が短くても実験はできそうだなという印象があるんですが、そこまで言うこともないんじゃないのと。マウスに非常に特異的だということはわかったということもあるので、これはこれでとりあえず了承せざるを得ないというのも、一つの見識だと思います。

もし積極的にこうしないとだめですという方がいなかったら、消極的ではあるんですが、ここの回答を了承せざるを得ないという話のところ結論を持っていきたいと思うんですが、それでよろしゅうございましょうか。

平塚委員、その辺はよろしいですか。

○平塚専門委員 はい。

○鈴木座長 それでは、そういうことにさせていただきたいと思います。

残りが生殖と遺伝毒性の話なんですけど、その前に吉田委員、お願いします。

○吉田専門委員 それでは、追加資料要求事項7で、子宮重量が変化したことについてのホルモンをアダルトで測ったのはなぜかということをお願いしたのですが、あまりきちんと理解していただかなかったようなのですが、この変化が偶発的だろうという結論に導かれていて、そのほかで特にホルモンを動かしているというようなことが、90日等のラットではございませんでしたから、私としてはこれ以上のことは無理かなと思っております。

○鈴木座長 論理的に何か理由があってホルモンを測ったとか、そのことが実際に膣開口の遅延のところできちんと説明がつくとか、そんなふうなデータではなさそうなので、あまり結び付けない方がいいんだろうと。

そうすると、遅延発生性の偶発性のものだとしか言いようがなくなってしまうという流れですね。

江馬委員、その辺のところはいかがですか。

○江馬専門委員 なかなかホルモンのレベルで説明するのは難しいですね。環境省の2世代繁殖試験でも、結果はホルモンを測定するのは金がかかる割にあまり出ない。ということは、逆に言うところこういう変化した事象はホルモンの変動で裏づけられなくても、毒性と評価すべきだということだと思います。でしょう。

○鈴木座長 いや、必ずしもそうではない。だから、そこは慎重に評価しないとまずいことで、腔開口の遅延などについては、やはり。

○江馬専門委員 腔開口の遅延は、この場合は 1.5 日と非常に短いんですが、卵巣重量と子宮重量というのはかなり落ちているので、偶発的でこんなうまく一番高い量だけ落ちるかということ、それは確率的に言えばかなり低いと。

○鈴木座長 実際に経験をしてみなければいけないのと、機能的にそういうふうな状況になったときに、生殖障害が出てくるのかというようなことも、いろいろ加味しないと、短絡的には結論が出せないと思います。

言われるように、ホルモンの、しかも古典的なレベルで内分泌で言われているホルモンの変化と結び付けるとするのは、少し問題があるだろうと。

それはいいんですが、腎臓の話が前の方からあって、これだと NOAEL が変わってくるんですか。

○江馬専門委員 いえ、変わらないです。いちばん高いところだけなので。

○鈴木座長 ここは問題ないですか。

○江馬専門委員 はい。

○鈴木座長 わかりました。ほかに御意見がなければ、発生毒性の方に移りますが、よろしゅうございますか。

高木委員、大丈夫ですか。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 そうしたら、発生毒性の方を簡単に説明してください。

○江馬専門委員 発生毒性は、さっきの  $\alpha 2u$  グロブリンの問題がありますので、NOAEL はまだペンディングだと思うんですが、2 世代繁殖試験の。

○鈴木座長 だから、それは聞いたんじゃないですか。ここでしょう。

○江馬専門委員 そうです。それで、50 にも出ているので、ここの 300 で出ているので。

○鈴木座長 300 でしょう。だから、50 がとりあえず出ているんですね。

○江馬専門委員 いや、違います。50 で出ていたと。300 かな。

○鈴木座長 私の記憶では、300 ですよ。

○江馬専門委員 その結果によっては、NOAEL が変わる可能性があります、ほかの記述はこのとおりでよろしいかと思えます。

○鈴木座長 たしか、300 では出ているけれどもという話だったと思いますが、ちょっと

確認をしてもらって、300 の話は 50 では出てないよということだったから、NOAEL は変わらないですねという話をしてしまったんですけれども、そうでもないんだとすると問題なので。

○木下課長補佐 これは何回かやっていますので、300 で出ているんですけれども、それは取らないという想定で 300 を NOAEL にしたときの NOAEL 量を書いています。これを 300 で取ると 50 になって、3 コンマ幾つになって、最低 NOAEL になるということです。

○鈴木座長 さっきその議論をしたと思ってはいるんですけれども、だから 300 は一応硝子滴変成があるよということで、それを毒性と取ると、この実験からは 50 が NOAEL になります。ただ、全体をながめてみると、どここのところに NOAEL の設定を持っていくかというのは、また別の議論をしないといけないということで、これについては近位尿細管の硝子滴沈着について、 $\alpha 2u$  グロブリンの抗体でちゃんと確認してほしいという話でコメントを出すことになっておりますね。

○江馬専門委員 そうです。済みません。

○鈴木座長 それでは、発生毒性。

○江馬専門委員 発生毒性は、これで結構かと思います。催奇形性はありません。ウサギの方も催奇形性はありません。

○鈴木座長 ありがとうございます。

お待たせいたしました。遺伝毒性、お願いいたします。

○林専門委員 遺伝毒性に関しましては、*in vitro* では標準的な試験が行われておりまして、代謝活性化の存在の有無にかかわらず陰性です。

また、*in vivo*、*in vitro* 法の UDS も陰性。

*in vivo* での小核試験、コメットアッセイも陰性ということで、このものに遺伝毒性はないものと考えられます。

また、植物等で見られた代謝物 C、E、B 及び F についても、Ames 試験が行われておりまして、すべて陰性ということで、これについても問題ございません。

以上です。

○鈴木座長 太田委員、何かありますか。

○太田専門委員 特にありません。

○鈴木座長 コメットで、ddY マウスを使ってやって、肺でネガティブだと言うんだけど、何で ddY 使ったんですか。

○林専門委員 コメント試験においても、特に系統差というのは認められていないので、使いやすいというか、そのラボで使っていたものを使われたのではないかと思います。

でも、コメントアッセイに関しましては、陽性の場合には *faulse positive* となるようなこともあるんですけども、陰性に関してはかなり信用できるのではないかというふうに、個人的には思っています。

○鈴木座長 ありがとうございます。

そうしますと、残りが一般薬理試験ということなのですが、小澤委員がおられないので、これはどなたか毒性の方をお願いしたいと思うのですが、どなたに頼んだらいいですか。

○高木専門委員 一般薬理試験として、中枢神経系の試験として、一般状態、睡眠時間延長、ヘキソバルビタール睡眠時間の試験が実施されております。

マウスの一般状態では、動物が 800 mg/kg 体重で全例死亡、320 mg/kg 体重で雌で 3 分の 2、同じく 320 mg/kg 体重で中枢神経の興奮、それから抑制と思わせる所見が見られております。ただし、いずれも致死量に近いドーズであることを留意しておくべきだろうと思います。

ラットの一般状態では、5000 mg/kg で 5 例中 2 例が死亡しておりまして、自発運動低下等々の所見が見られておりますけれども、これも高用量での所見ということです。

無作用量は、したがってマウスでは 128 mg/kg 体重、ラットでは 2000 mg/kg 体重ということになっております。

ヘキソバルビタール睡眠時間の延長では、128 mg/kg 体重で睡眠時間の延長作用が認められております。320 mg/kg 体重では、対照の 3.5 倍という作用が見られております。

心拍数、血圧に関しても、これも非常に高用量のところですけども、血圧低下、心拍数減少が見られておりまして、無作用量は 800 というということです。

自律神経系として、体温、瞳孔径の検査では、2000 mg/kg 体重で、体温の低下及び縮瞳が見られております。

消化器系の小腸炭末輸送では、特に影響は見られておりません。

骨格筋の握力でも影響は見られておりません。

腎臓の機能におきましては、5000 mg/kg 体重で pH 減少、ケトン体増加、2000 mg/kg 体重以上でグルコース増加、800 mg/kg 体重以上で CI 減少等々の影響が見られておりまして、320 mg/kg 体重では影響はないということになっております。

○鈴木座長 ありがとうございます。

そうすると、特に一般毒性、あるいは神経毒性等に絡むことで、この一般薬理試験から

追加的に出てくるような話というのは、特になかったということですね。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 ありがとうございます。

これで一応この審議は終わりました。繁殖毒性に関するメカニズム試験というのは、やったような、やらないような、さっき話しましたね。

○江馬専門委員 はい。

○鈴木座長 場所が違って、それを先にやってしまったので、ちょっと混乱したということですね。

さて、毒性全体を振り返ってみまして、基本的にコメントは1つですね。α2u ミクログロブリンについて、一般毒性のラット90日、2世代に関してちゃんとデータを出してくれと、それを見てから評価に移りたいということですね。恐らくこの手の総合評価はやこしい議論になるのではないかと思います。事前にいろいろ勉強して、闊達な議論をしたいと思っております。

とりあえず、これでよろしゅうございますか。ノバルロンの方はADIが決まりました。フロニカミドは、残念ながらもう一回コメントの対応になるということでございます。

事務局の方で、何かございますか。

○木下課長補佐 ありがとうございます。次回なんですけれども、今年の初めにお願いしておりました長期予定では8月10日でしたが、「食品安全委員会」の全体的な夏休みというか、いろんな委員会をまとめて休もうというのが、去年もありましたが、たまたま当たってしまったものですから、大変恐縮なんです。1週間繰り上げて、8月3日で再度お願いいたします。よろしくお願いいたします。薬剤は、今、ジコホールを用意しております。

○林専門委員 済みません。この日程の変更についてなんですけれども、もう前々から言っているんですけれども、これはもうどうしようもないです。これは何とかしてください。変えるのであれば中止してください。よろしくお願いいたします。

○木下課長補佐 以後、あまりないようにいたします。

○鈴木座長 その辺についても、なるべく緊密な連絡を取って、最初からなるべくコンクリートな計画が立てられるように要望しておきたいと思っております。

本日は、どうもありがとうございました。