

# 食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

## 第 39 回 会 合 議 事 録

1 . 日 時 平成 17 年 12 月 14 日 ( 水 ) 14:00 ~ 17:08

2 . 場 所 委員会中会議室

3 . 議 事

( 1 ) 農薬 ( ルフェヌロン、ボスカリド、シフルメトフェン ) の食品健康影響評価につ  
いて

( 2 ) その他

4 . 出 席 者

( 専門委員 )

鈴木座長、石井専門委員、江馬専門委員、太田専門委員、高木専門委員、  
武田専門委員、津田 ( 修 ) 専門委員、津田 ( 洋 ) 専門委員、出川専門委員、  
長尾専門委員、林専門委員、廣瀬専門委員、吉田専門委員

( 食品安全委員 )

寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、見上委員

( 事務局 )

齋藤事務局長、一色事務局次長、國枝評価課長、福田評価調整官、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 ルフェヌロン安全性評価資料 ( 非公表 )

資料 3 ボスカリド安全性評価資料 ( 非公表 )

資料 4 シフルメトフェン安全性評価資料 ( 非公表 )

資料 5 厚生労働省からの質問への回答 ( 案 ) について

## 6 . 議事内容

それでは、定刻になりましたので、ただいまから第 39 回の「農薬専門調査会」を開催いたします。本日は、13 名の専門委員に御出席いただいております。

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

事務局より、まず資料の確認をお願いしたいと思います。

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（H17 年 12 月 13 日現在）」。

資料 2 として、ルフエヌロンの農薬評価書たたき台。

資料 3 として、ボスカリドの農薬評価書たたき台。

資料 4 として、シフルメトフェンの農薬評価書たたき台。

資料 5 として、厚生労働省からのメタアルデヒドに対する質問への回答（案）を配付してございます。御確認をお願いいたします。

本日の会議には「食品安全委員会」から寺田委員長、寺尾委員長代理、小泉委員、見上委員が出席しております。

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

どうもありがとうございました。それでは、早速審議に入ります。

今、説明があったように、3 剤プラス回答書の審議であります。全体を見渡しますと、恐らくボスカリドから始めるのが妥当ではないかと思うんですが、ボスカリドから始めさせていただいてよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

では、議題 1 のところの農薬で、ボスカリドの食品健康影響評価について始めます。

まず、事務局より御説明いただきたいと思います。

ボスカリドにつきましては、農薬取締法に基づく適用拡大申請中の農薬でございます。平成 17 年 8 月 23 日付けで、厚生労働省より意見聴取されたものです。

これらの評価資料につきましては、事前に各委員に送付いたしまして、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。

評価書たたき台につきましては、各専門委員からの御意見をいただきまして、見え消し状にて配付してございます。

予備の生データフルセットを左のテーブルに、農薬登録申請に係るガイドラインを各テーブルに置いてございます。

よろしく願いいたします。

どうもありがとうございました。ただいま御説明いただいたように、適用拡大ということで、新たに提出された資料というのは、作物残留に関するものだけですので、植物代謝の先生から説明をいただいて、それで審議したいと思います。よろしく願いいたします。

ボスカリドについては、前回評価後、特に修正をしなければいけないようなところはないんですが、作物残留データはかなりの量が出てきております。

ただ、例えば、12 ページのところ、事務局がデータ未提出と書いてあるんですが、残留基準の暫定基準が出されて、それに見合うデータがこれだけあるということなんですけれども、それはないものはないものとして、後ほどどうするかは議論していただくとして、私、データを見まして、特に何が問題ということではないんですけども、分析値をずっと見ていきますと、1 か所随分と差があるというのがありまして、何でだろうと。2 か所の機関でやっても、両方の機関ともいろんな作物をやっている、別に特におかしなことはない、サンプリングのばらつきかなと。

分析機関同士の偏りというのも考えにくいんです。それを見ても、ほかの作物ではそんなに狂っていませんので、1 つだけ狂っているということは、やはりサンプルの取り方、あるいはつくり方が偏っていたのかなということで、その程度の話ですので、これを聞いたところでまともな答えは来ないと思いますので、これはこれでそういうこともあるんだということでもいいのではないかと思います。

こういう場合は、どちらのデータを基に考えればいいんですか。

高ければ正しいというわけではないんです。これが悩ましいんですけども、ADI の算出根拠と申しますか、暴露量の算出根拠としては、やはり高めで見ておいて、問題がなければ、それでいけるということで、もし、そこで問題になるようであれば、割と面倒なことになりますけれども、まず、多分、問題にはならない。ただ、問題になるのか、ならないのかは、ほかのデータがないから、事務局としても計算のしようがないということになると思うんです。

12 ページの表 5 のところで「食品中より摂取されるボスカリドの推定摂取量(単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )」というのが計算できないと。これは、適用拡大のところの仕事はしてあるんだけど、今後のポジティブリストに移行するその他等々のことを考えると、外

国の使用状況などもにらまなければいけないので、それから考えると、上の指摘されたような非常に多数の作物についての残留データがないという意味合いだと思うんですが、事務局、それで間違いありませんか。

はい。

ということらしいんですけども、ですから、今回はこの点に関してはこれ以上は議論ができない。分析法云々かんぬんは別としてもです。そういうことなんですが、これは今日ここで審議をして、データが来たらもう一度審査をして、そのときにはデータが出ましたから、これでいいですねというような議論になるわけですか。事務局にお伺いします。

そうです。

ばかりしいですね。

済みません。

やはり、ちょっとお役所仕事の感じもしますが、こういうことが予想されるんだとしたら、追加で、この残留データというのを先にもらっておいていただくと非常に助かるという気がしますし、お互いのためではないかと思うんですが。

今後は、先に提出して頂くようにいたします。

よろしく願いいたします。

そうすると、の分析法のことについては、とりあえずここで審議はしたけれども、聞いても仕方がないからということで。

どうぞ。

恐らく、分析していたときに、両機関が気がついてサンプルを取り替えたり、あるいはお互いにチェックするようなことをすれば解決できたのかもしれないんですけども、今、これは時間が経ってしまっている話ですから、今更、多分どうしようもないだろうと思います。

ですから、データ全体がそろってながめてみて、この違ったデータが特に響くようであれば、そこでそのときに考えるしかないという気がします。

どうぞ。

今回、差が出たのがミカンの果肉で、果皮はあまり差がない。御指摘のとおり、大体想像するのは皮をむくときに汚染してしまったという可能性は十分にあると思います。そういう御指摘をいただいてから、再度、次の13ページに表にしたのですが、検出器が違います。日曹分析センターでの分析のうち、幾つかの作物でECDが使われて

いるんです。

恐らく、NPD と ECD でそんなに差があるとは思えないんですけども、ミカンの果肉以外に幾つかの作物で、みかんと果肉ほど大きくはないんですが、低目に出ている可能性があるんです。統計処理していないので何とも言えないんですが、その辺のところを分析的に の御意見を伺いたいと思います。

どうでしょうか。 、特にコメントがあれば。

方法が違えば、多少違った数字が出てくるのはよくあることで、同じ方法を使っても、機関が違えば違うというような場合があります。

ただ、ここに表にしてあったのは、私が見た資料はもっと違っていたように思ったんですが、見間違えでしょうか。どうだったんでしょうか。

表には、生データではなく検出限界を書いています。

この表に載っているのは、検出限界ですから、測定値ということではないようです。

生データは 1 けたぐらい違います。

1 けた違っていたと思います。でも、回収率だとか、いろんなことをやっていて、それでいけるということで分析していますので、やはり多少違うのは仕方がないんですが、1 けた違うというのは困ったものだなと思ったわけです。

それはそれで、恐らくデータは議論してもサンプルもありませんし。

全体で考えますと、多分、残留のデータがいろいろ出てくると、ADI に占める残留の割合とかというようなのは、またいろいろ問題になるかもしれません。今、ここで議論すべきことではないと思うんですが。

そういうようなときに、この測定法の問題も含めて検討せざるを得ないときがきっと来るのではないかと思うので、そこまで先送りしてもいいのかなというふうに思うんですが、いかがですか。今日はここで決着はつけられないですね。

結構です。

よろしければ、そういう形で、この議論は終わりにしたいと思います。

実際はそれだけで済みそうなのですが、評価書作成上付け加わったようなところがございまして、それらについては今日のところで審議をしたいと思っております。2 点あります。

1 つは、評価書の 13 ページのところなんですが、「7 . 一般薬理試験」というのが前回の審議のときに付いていませんでしたので、今回のところで改めて審議することになる

んですけれども、これについてはどなたにお願いしましょうか。 でしょうか。急でしたか。

、 からは、特に御意見はないということです。

型どおり、一般薬理試験が行われておりまして、中枢神経系、循環器系、自律神経系、消化器、骨格筋というようなところに対しての影響が調べられているんですが、いずれもほとんど影響がなくて、中枢神経系のところでマウスについて 800 mg/kg 体重以上の用量で自発運動が低下したとか、ヘキソバルピタルの睡眠時間が 320 mg/kg 体重以上の容量で若干睡眠時間が延長したといった程度のことです。非常の高濃度の話ですから、ほとんど問題ないと思いますが、 、何か付け加えることがあったらお願いいたします。

特にございません。ほかの専門委員も、別に特段のコメントはございませんでした。

これは、データが多少精密になったということで、これはいいかと思います。もう一つは、16 ページの「10. 亜急性毒性試験」。90 日のラットの試験なんですけれども、これは から説明していただきましょうか。

無毒性量の設定のところ、前回は雄の 2000 ppm、それから 5000 ppm 投与量の雌の -GTP の増加、雌でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性の低下ということで、雌雄とも無毒性量 500 ppm としたんですけれども、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの減少につきましては毒性と取らないこととなっているので、それを考えると、雌の方では無毒性量はもう一つ上の 2000 ppm が適当ではないかと思って修正しました。

要するに、NOAEL は雌で 1 ドーズ上に上がるということですね。御異存はございませんね。病理の方々、いいですね。

それで、NOAEL が下がると問題になるんですが、上がったことなので、全体的なところで ADI の算定根拠ではないので問題がないと思います。

審議すべきところは以上なんですけど、その他の点でお気づきのところがあれば御指摘いただきたいと思います。ありますか。

どうぞ。

最初の体内動態等のところなんですけど、数値等々で最終確認された方がよろしい点何か所かございますので、これについては事務局の方に私の方からそれを再確認をしていただくということで、それでどうこうという特段の問題はございませんので、数値確

認だけもう一度お願いしたいと思います。

よろしく願いいたします。

そうしますと、それは事務局で後でということなので、本日のところは、この剤については大豆から始まって、その他のハーブ類についてまで数十種類に及ぶ作物残留のデータがないので、データの提出をお願いすると。これがないと、安全性のところの推定量が出せないということをお願いすることになります。

それから、の問題については、特に今回は問題にしなくてよろしいということなので、これだけになると思います。

ボスカリドについての審議は、これで終わることになりますが、よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

2 つ目の審議に移りますが、シフルメトフェンの審議をしたいと思いますが、よろしゅうございましょうか。新規剤です。

経緯等々を含めて、事務局から御説明いただきたいと思います。

シフルメトフェンにつきましては、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請を受けたものでございます。平成 17 年 10 月 21 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されました。

評価資料につきましては、事前に送付いたしまして、各分野ごとに御確認いただいております。

農薬評価書たたき台につきましては、各専門委員からの御意見をいただきまして、見え消し状にて作成、配付してございます。

生データフルセットは左テーブルです。

よろしく願いいたします。

それでは、いつものとおりということで、まず最初に動物代謝のところから入っていいですね。よろしく願いいたします。

それでは、シフルメトフェンについてでございます。

この化学構造式は、5 ページに記されておまして、標識化合物を 2 種類使っております。

1 つは、ターシャル・ブチルフェニル環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したものです。それは  $\text{tbp-}^{14}\text{C}$  云々というふうな名前が使われております。

それから、トリフルオロトリル環のカーボンを標識したものです。tft- $^{14}\text{C}$  云々というような

形で命名して、以下、こういった標識化合物が動物体内運命試験に使用されております。

9 行目以降「(1) 薬物動態(ラット)」から実験が行われておりまして、それが報告されております。ここでは、tft-<sup>14</sup>C 及び tbp-<sup>14</sup>C が低用量、高用量で使われておりまして、低用量は 3 mg/kg 体重。それから、高用量が 250 mg/kg 体重ということで使われております。

それぞれの用量の設定でございますけれども、低用量の方には 1 年間の反復投与で影響が出ない量、1 日当たりに出ない相当量という下に設定されております。

高用量については、90 日の反復投与と毒性試験で最小中毒量の 5 倍量ということで設定されております。臨床変化が期待される用量ということでございます。

このものを、低用量、高用量ともに最初に単回投与いたしまして、血中の放射能の推移を観測しておりまして、そのまとめたものが表 1 に書かれてございます。

低用量群では、どちらの標識化合物におきまして、T<sub>max</sub> は 1 時間ということでございまして、C<sub>max</sub> はここに書いてあるような数値でございました。これは間違いございません。

同様に、T<sub>1/2</sub> もここに記しましたようなものでありまして、非常に残留性が高いといいますが、残るといようなものではないように思われます。

高用量につきましても、T<sub>max</sub> が若干、時間がずれますけれども、2 時間あるいは 4 時間という範囲で T<sub>max</sub> が得られまして、C<sub>max</sub> についても投与量の増大に伴いまして、若干 C<sub>max</sub> の値が、低用量に比べますとほぼ 10 倍の濃度となっております。

T<sub>1/2</sub> につきましても、低用量とそれほど変わらない、若干延びるといような形になっております。

「(2) 排泄」でございますけれども、まず、低用量、高用量で単回投与したときの排泄の実験が行われておりまして、尿中と糞中の排泄率、投与 72 時間後のものでございまして、それが次の 7 ページに表としてまとめられております。

文章中の数値で申し上げますと、代謝経路は 6 ページ 26 行目の後ろの方から「主排泄経路は」というふうに書いてございますけれども「標識位置にかかわらず、低用量では尿、高用量では糞であった」ということでございます。

投与後 72 時間までの尿、糞中への排泄率は、低用量で、それぞれ 59 から、これは 69 %と書いてございますけれども、これは 67%の間違いではないかと思しますので、事務局の方で再確認していただければありがたいかと思します。

それから「高用量でそれぞれ約 15~27%」と書いてあるんですが、これも 14~26%ではないかと思われますので、再確認していただければよろしいかと思します。「及び約 6

8～80%であった」ということであります。

尿への排泄率ですけれども、雄よりも雌の方が若干、尿への排泄が高かったということでございます。

この表2の方なんです、これは私の見方が悪かったのかどうか、ちょっとわからないんですが、標識体のBのカラム、この欄の数値が見当たらなかったんですが、Aの方はあったんですが、私の見方が悪かったのかどうか、ちょっと確認していただければ幸いです、基本的にはAでもBでも同じような形で推移しているので、大きな問題はないかと思うんですが、私は見つからなかったということでもあります。

次の項目「(3)胆汁排泄」についてでございますが、これも先ほどと同様に、低用量、高用量でそれぞれ2つの標識体を用いて実験を行っております。投与48時間後の胆汁の排泄が測定されておまして、それが、この表3のところにまとめられております。

11行目から、文章になっておりますけれども、投与48時間後の胆汁排泄率は、低用量で投与量の24～37%、高用量で18～32%であったということでもあります。雄の胆汁中排泄率は、雌よりも若干高い、8～14%高かったということでございます。

それから、13行目から書かれておりますけれども「尿中排泄率は、低用量で投与量の約29～51%、高用量で約11～24%で、雌の尿中排泄率は雄よりも高かった」ということで、排泄のルートといったところが糞中、尿中で若干、雄と雌で割合が違うということがございます。だけれども、それほど大きなものではないように思われます。

続いて、20行目から「(4)体内分布」という項目がございます。ここでも同様に、低用量3 mg/kg 体重、それから高用量250 mg/kg 体重のそれぞれの標識化合物を使って体内分布が調べられておまして、 $T_{max}$  付近の量と、投与72時間後の組織の残存量等が調べられております。それをまとめてくださっている表が表4、8ページのところにございます。いずれも、まず、肝臓、腎臓に割合蓄積、分布するということがございますけれども、72時間になりますと、かなり減ってくる。残存性といいますか、蓄積性というのは、いずれもそれほど強くないということがうかがわれます。

このテーブルの中で、細かな数値等々が若干、私が見たものと違っていることがございますので、これについては事務局の方に数値の再確認をお願いしたいかと思っております。

それから、1つ、言葉が抜けているところが表の中でございます。3 mg/kg 体重の  $T_{max}$  付近というところのカラムの最初のAの欄の雄のところの2行目です。数字だけ、後ろの方で「(0.73)」と書いてございますけれども、その前に、これは肺の残存量でありますので、肺臓が抜けているかと思っております。

ここに書いてあります、今、申し上げましたように、若干、数値は違っておりますけれども、このとおりでございまして、いずれにいたしましても、そう大きな臓器蓄積性はないというふうに判断できるかと思えます。

続きまして、9 ページの「(5) 代謝物同定・定量」というところに移らせていただきたいかと思えます。これは代謝物、略語でこう書かれておりますので、もし、できれば、抄録の代謝マップ、51 ページに相応するかと思えますけれども、それを見ていただいて、A-18 云々とかという中に書いてある記号のものを確認していただければよろしいかと思えますけれども、この実験は、やはり低用量 3 mg/kg 体重、高用量 250 mg/kg 体重の投与量で 2 つの標識化合物を使って代謝物の同定・定量が進められております。

表 5 には、糞、尿及び胆汁中の主な代謝物が示されております。これらの代謝物は、マップの方を見ていただけるとよろしいかと思うんですけれども、多くのものの一つとして、最終的にメルカプツール酸抱合体になったような化合物がかなり出ておりますし、それは特に糞とか尿からでございます。

この文章で言いますと、11 行目のところでございますけれども「尿・糞中からは A-18、A-20、A-21、B-1、B-1 のメルカプツール酸抱合体」、これは最終的には抱合体になっているわけですが「および AB-3 ( tbp-<sup>14</sup>C-シフルメトフェンと tft-<sup>14</sup>C-シフルメトフェンの共通の代謝物として)」が尿中・糞中から出ると。「胆汁からは、グルクロン酸抱合体として AB-1 および AB-3 が検出された」ということでございます。

この主代謝経路は、メインのことから言いますと、アシル基の開裂の方を先に書いた方がいいかなと思えます。

エステル基の脱離及びアシル基の開裂であって「ひきつづき tert-ブチル基および側鎖の水酸化およびカルボン酸化、さらに抱合体化が認められた」と書かれておりますけれども、これはカルボン酸化はちょっと変なので、ブチル基といいますか、これは実際にはその中の一つのメチル基の水酸化なので、メチル基の酸化を通じて、水酸化体、カルボン酸体、更にそれらの抱合体というような形に文章を変えた方が読みやすいかとも思えます。基本的にはこういった反応が起きるわけですが、文章の流れを後で事務局の方に変えていただけたらよろしいかなと思っております。その他には特段、大きな問題はございません。

以上です。

どうもありがとうございました。

最初に、表 2 のところの B 標識体についてのデータがということですが、事務局の方

は。

抄録 236 ページに、A、B まとめて書かれているように存じます。上下に書かれています。

代謝 236 ページ、通しで 313 ページです。

数値が若干、合わないんですね。

数値の件ですが、尿に、一般的にはケージ洗液を含むことが多いので、今回も表の下に注で書いていますが、ケージ洗液を含んで書いていますので、少し上がっている部分があります。

236 ページのこのデータは、A のものではないんですか。

A が上ので、B が下のです。

わかりました。私の不注意でした、済みません。

それで、ゼロから 72 時間までのところのデータを転記したものと思われま。若干狂いますが、それらはケージ洗液等々の加算があるかないかのことで違うということのようです。そうすると、この問題はよろしゅうございますね。

それから、の方から何か話が来ているようなんですが、これはどなたに説明していただきましょうか。

原文章を確認しましたが、のおっしゃるとおり、ちょっと理解できない大きな数字になっています。聞いてみたいとのこと。

下垂体甲状腺の話ですか。

単純なプリントミスかもしれません。生データでも分かりません。

243 ページのところの表 1-1 の 7-3、もしくはその次のページの 7-4 の残留放射能の記載で、高投与量群の 72 時間後の下垂体甲状腺の残留放射能の記述がはっきりしていないので、説明をしてくださいという話だそうです。事務局で調べていただいたところ、やはりあいまいな記載なようなので、これは説明してもらうしかありませんね。

ほかに、どなたか質問することはございますか。

どうぞ。

済みません、これは私のところにも関係してくるので。

結局、親化合物から A-18 に行くのに、確かにフェニル CO で、これはアシル基、ベンゾイルであることは間違いはないんですが、普通、これはベンゾイルとは言わないですね。要するに、ここの化合物はケトンなんです。親化合物を見てもらった方がいいです。

フェニル CF<sub>3</sub> が付いて、CO、次に C、ニトリルが付いていますね。これはフェノンで

すね。アシルといいますと、要するにカルボン酸のあちらの方を連想してしまうんですけども、これはそういう言い方でいいのかということをおしは教えてほしいんです。

たしか、後ろの方で何か。

今のはアシルで説明していましたが、私のところから出てくるんです。それで、これをアシルということかということなんです。

要するに、この場合、RCO-R の RCO をアシルと読むのか。私も薬化出身ではないものから、ちょっと有機化学に弱いんですけども。

今、 が言われたことは、実は私もそう思っています、ただ、開裂して切れたときに、アシル基が外れて、たしかカルボン酸になるので、その切れるところを見ると、一応アシル基としても悪くはないかなと思ったんですけども。

やはり、アシル基の加水分解で書いてあるんですね。ベンゾイルが生成するからわかるんです。

ここは、アシル基の開裂と書いてあるんです。

だけれども、そこをアシル基ということかということなんです。私も自信がないんです。

取れるところが、一応アシル基と呼ばれるような形で取れているので、全体の構造から見ると非常に難しいところがあるんですけども、そういうふうに解釈したんですが。

普通は、フェニル・カルボニル基です。

そうすると、化学的に正確にわかるように、この記載は改めるというふうにしますか。

やはり、フェニル・カルボニルの加水分解でベンゾイルができたというのならわかるんです。だけれども、きっちり取るところまでアシルということかどうか、私も自信がないものから。

結果として、RCO が移転していたわけですから、それを何というか。試験をした人もアシルと言ったり、それから、私も読んだときに、RCO がベンゾイルだという言い方もしているし、何が正しいか。

取れば確かにベンゾイルなんです。

どうしたものでしょうか。この辺りは私も門外漢なので、わからないんですが。

では、どうでしょうか。今日は と がお休みなので、確認して、化学系の方、何人かで確認してということかでしょうか。

より正確な記載に改めろということですね。A-18の代謝物に関する反応系について、アシル基、ベンゾイル基等々、いろんな表現があるけれども、化学的に正確な表現に改めるようにという形でコメントを出したいと思います。

「表4 主要組織の残留放射濃度」に関しては、血漿の推移よりも低いものも随分たくさん載っかってきているように思うのですが、これは何か特にわけがあるのでしょうか。毒性との関係で、これは見る方がいいとかというようなことでもあったのでしょうか。

済みません、血中濃度を目安に切るというお約束でしたが、書いてしまいました。幾つか見え消しで入れていただいたものもあるんですが、もし、よろしければ、きれいに整えます。特に意味はございません。

全体としては、どうも副腎辺りが気になる変化を毒性の方でしているようなので、そういったところは残した方がいいのかもしれないですね。

動物のことに關しては、とりあえず、この辺で打ち切りたいと思いますが、また毒性の関連、あるいは植物との関連で問題が出てきたら戻りたいと思います。よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

それでは、植物関係の話に移りたいと思います。よろしく願いいたします。

植物としましては、ミカンとナス、リンゴで代謝試験をやっております。結果としては、同じような変化をしております。

まず「(1)みかん」ですが、これは散布しましても、やはりほとんどが表面に残る状態で、分解速度は全体的に遅いです。ゆっくりしております。ほとんど変化は見られていません。

そうはいうものの、それでも果実の中へは多少は入っております。これは果実も葉っぱも状況としては同じで、葉っぱの方はもっと濃度が濃いですけれども、これは不整炭素原子が1個あるので、それで光学異性体があるんですけれども、30日経ったところで、葉っぱでは14日ですが、これを分析しているんですが、その比率に変化はなかったということで、野外ではあまり変化しないんだということです。

代謝物としては、先ほどの転移の話なんですけど、できたものはAB-6とか、AB-7とか、それからA-12.B-1というのは、フッ素の付いている方、そういうものができております。

AB-6とかAB-7というのは、でき方にベンゾイルというのか、アシルというのか、ニトリルというのか、それが転移をしているわけです。そういうことで、これは光が当たるこ

とによって起こっているんだらうということです。だから、植物が代謝してできたという意味ではないんです。

それから、11 ページ辺りまでで、実際の残留分析では B-1 というものを親以外に分析しているんですけども、確かに 10% を超えて残っているようなものというのは、B-1 と親だけだったものですから、残留分析ではその 2 つを分析しているようです。

今、なぜそういう代謝経路といいますか、それがどうなるかといいますと、私、ベンゾイルと書いてしまっているんですけども、それが分子内で転移をして、それからニトリルの加水分解の後、同じベンゾイル基が転移をしてできたもの。それが AB-7 とか AB-6 とかというものなんです。だから、光によって、これは後ろの方で光化学反応が出てきますけれども、全く同じようなものができてきております。

「(2) なす」につきましても、状況は同じでして、残留濃度の変化は非常に少ない。それで、若干、内部へ移動しているということ。葉っぱにおいても同じことが言えます。濃度は非常に高いです。

やはり、代謝物としましては AB-7 とか、AB-6 とか、それから B-1 がやはり 10% を超えて、見つかっております。あとは、小さいものがたくさんある状況です。

それから「(3) りんご」では書いていなかったんですが、ナスについては未同定とは言っているんですが、2 つほど量が多いのがありまして、16% ぐらい、それから 6% 残留しているのがありました。これを加水分解することによって B-1 という代謝物が得られたことから、これは抱合体ではないかというふうに実験者は推定をしております。

なかなか完全には加水分解できなかつたようなんですけれども、ただ、単純にグルコースが 1 個付いているというようなものではなくて、何かもうちょっと複雑なのかもしれません。そこまではわかりませんが、こういうものができてきている。いずれにしても、多分、B-1 を経由して行っているんだらうということです。ナスの場合はそういうことです。

「(3) りんご」につきましても状況は同じで、リンゴはもっと果実の残留度が少なく、0.1 ppm 前後なので、30 日後にそれがもう少し減ったという状況です。

この前も、ほとんどが親化合物そのものでして、それでも親化合物は、最初は 90% 以上だったものが半分ぐらいまで減るということは同じなんですけど、やはりできた代謝物として AB-7、AB-6、B-1 というものができております。

葉っぱも、濃度は濃いですが、状況は同じです。

作物につきましては、以上です。

大体、3 つの作物で共通しております、主たる残留物は親化合物そのもの。それから、その次に多いのが B-1 という片方のフッ素の方のものがよく見つかっていて、反対側の方はもうちょっと分解が速いから残らなかったというだけのことです。

あと、光分解物と思われる AB-6 とか、AB-7 とかというものが若干残っているという状況です。これは 3 つの作物とも非常に類似しております。

作物は、以上です。

ありがとうございました。

の方から、幾つか質問が出ていまして、最初のところと関連があるんですが、若干、説明を足していただいた方がいいと。

11 ページの 1 番目です。これはさっきの話で済みました。

2 番目のものが、結局、ナスに出たものについて、今度はリンゴとミカンについていかがでしょうかということです。それは結局、ナスでは結構、これは U1、U2 と書いていたけれども、足しますと、これがトータル的にかなりの量になるんです。それで、これは代謝物だけれども無視できないということで、それについてのコメントをくださいと。

この B-1 というのは、動物の体内でも代謝で出てきますね。

同じです。だけれども、抱合体というのが、要するにナスだけ触れていて、ほかのでは触れていませんので、それは単純計算すると、ナスで物すごく量が大きくなるんです。それは無視できないと。ここは少ないのなら目をつぶるつもりだったんですけれども、単純計算しますと何十%とかになるので。

もう一つ言えることは、皆様方、御存じかと思えますけれども、動物の場合の抱合体というのは排泄のためのものですけれども、植物の場合は体の中にためますので、そうすると、食べたときに、まず - グルコシターゼで切れてしまえば抱合体が出てくるので、これはそういう意味で根本的に違いますから、そういう意味でコメントをくださいと。

一応、代謝物の急性毒性とかそういうのは、ここでは B-1 がやってありますので、コメントを求める形にしておきますか。

特に、植物の方で動物と違った形で、代謝上気をつけなければいけないというのは特にはないと。この B-1 が変わるところぐらいで、これ自体は動物自体もあるしということなことです。

もし、なければ、土、その他、水のところまで含めてお願いいたします。

土につきましては、畑の状態の試験をやっておりますが、これは半減期は土の中では非常に分解が早くて、3 日以内で半減期が来ております。

炭酸ガスとして、かなりの部分、3 ~ 4 割が炭酸ガスとして出てきておりますので、土の中で残るようなものではありません。処理量の 10% を超えて何かたまるというような現象は見られませんでした。

もう一つは、フッ素の方が付いているものの方は、B-1 ができるんですけども、20% を超えて出るんですが、最終的には 3 % 弱まで減って、これも分解をしているということで、特にこちらの方も残るようなものはありませんでした。土の中では比較的早く分解をしているようです。

土壌吸着性ですが、これは分解が早いものですから試験がやれないということで、液クロを使いまして、ほかの対照化合物との比較でリテンションタイムから推定するという方式でやりますと、大体 5 で脂溶性が結構高いということが言えると思います。

加水分解ですが、先ほど言いましたように加水分解は早い。酸性側では緩やかなんですが、中性からアルカリ性にかけて早い。それは 14 ページの 6 行目、7 行目辺りに書いてありますが、pH4 で 7.7 日。それが pH9 になると 10.3 分というふうに非常にアルカリ性で早く分解いたします。

加水分解の状況では、二酸化炭素までは行っていないということで、分解物としましては A-1、B-1 というようなものができて、それが、A-1 は更に A-18 という、これは口ではなかなか説明できにくいので、299 ページのところに絵が載っていますが、要するに A-1 というのがフッ素のあれが取れてしまって、B-1 がフッ素の付いている方ですので、A-18 は更にしっぽの部分が切れていくという、それで最終的には A-12 というものになっていく。これは加水分解のルートです。フッ素の方の標識体は、最終的には B-1 に集約されていくということになります。これも、親化合物自身の分解は非常に早いです。

自然水の中でやっていますところと、もう一つ、pH5 緩衝液の両方でやっておりますけれども、この場合は AB-15 というものができまして、これが要するに立体構造が変わる。

それから、ここへ COH が入るんです。そういうものが光分解ではできません。50% を超えて一時的には生成しておりますので、そういうしやすいもの。

pH5 でもそうですが、河川水でも同じように AB-15 というものがやはりできてきております。

そのほかに、当然少量ですけども、AB-7 とか、B-1 とか、AB-6 とか、AB-1、そういうものができている。

これは、暗所で同じようなことをやりますと、加水分解で加水分解物ができてしまったと言っているのは当然そうだろうと思います。特に、河川水の pH が 8.5 あったというの

で、これは小貝川だったと思います。あそこは、そのぐらい高いんです。

普通は大体、弱酸性なんです。

関東はちょっと高いんです。

あと、加水分解。これも、特に何も言うことはないので、pH4.0、5.0、7.0、9.0 ということ、これでアセトニトリルをちょっと加えた状態でやっております、これも非常に分解が早い。アルカリ性ではほとんど計算できないぐらい早かったそうです。

土壌残留性は、今までの結果が示してありますように、非常にみんな分解が早くて、圃場試験では、一番長いので沖積埴土というので2週間ぐらいで分解しているということで、特段、問題はないと思います。

土壌残留はそこまでです。

土壌残留のところまで、特に、何か追加はございますか。

ときどき、土壌の採取地点の表示がかなり大ざっぱなものがありますので、私はそれをある程度特定できるようにしてもらいたいのですけどね。

そうしますと、特に代謝が非常に早いということで、アルカリ側で壊れやすいしというようなことだったようですから、問題ないのかもしれませんが。

そうしますと、作物残留の方に移ってよろしいかと思います。

作物残留は、データとしましては後ろの39ページのところにまとめて載せてあります。これで見ますと、親化合物とB-1を分析しております。

問題の、今、出ましたナスなどというのは、結構B-1で出ているんです。

あと、よく出ているのはお茶なんです。お茶は、最後の41ページのところの露地の荒茶というのは、結構B-1が出てきております。

分析法を仔細に見なかったんですけども、抽出はよかったんですけど。

極性溶媒で抽出して。

それだけでしょうね。だから、U1、U2の話が、今、思い出したんです。

加水分解してあると書いてあります。

ということは、抱合体だから一旦切るという形でやっておりますね。

そういう形で、こうやって見ますと、親化合物とB-1が同じレベルで出てきているということですので、どうするかなというところなんです。

物によって、随分違うんです。検出限界以下のものもありますし、例えば夏ミカンの果実などというのは、親はばんばん残っていますけれども、リンゴなどもそうですね。B-1は検出限界以下になってしまっています。

これに関しては、ここの調査会で結論を出さなくてもいいわけですね。

だけれども、ある面で言いますと、化合物と代謝は大分違うということになります。

言えています。だから、あまり一律にもできないし、だから、この場合、やはり B-1 も含めて、いろいろに視野に入れておかないとまずいというのは、ここの結論としては出せると思いますけれども、これをどう使うかのところは我々のところでは結論は出せないということで、一応、こういう状況がわかったということでございます。

推定摂取量に関しては、その 16 ページに戻って、表 8 のところにあるとおり、とりあえず計算上こうなりますということになります。

ここまでの段階のところ、特に言い落としたこと等々があればあれですが、なければ、それでは一般薬理、毒性の方に移りたいと思います。

一般薬理の方の話からということなのですが、今日はどなたにお願いしましょうか。本来ですと なんです、特に からは問題は出てきていないと。

、 からは、特に御意見をいただいております。

とりあえず、一般薬理試験としては 2 つの実験がやられていまして、中枢神経系について Irwin の方法で行動の観察がされていますけれども、2000 mg/kg 体重で影響がなかったということ。

それから、イヌの呼吸・循環器系の話のところ、やはり 2000 mg/kg 体重で調べられておりますが、これについても影響がなかったということで、特段、毒性との関連で参考になるような点はなかったということになります。

最初のところで言い落としましたが、この剤はどうして虫を殺すのかという点についてよくわからないらしくて、幾つか実験をやって、除外診断といいたいでしょうか、ミトコンドリアの NADH 酸化酵素阻害ではない。それから、アセチルコリンエステラーゼの阻害でもない。脱皮阻害でもない。成長ホルモンアナログの作用でもないということで、どういうわけかわからないという話になっております。毒性の方の話は、その意味では毒性として見ていかなければならないという話になります。

急性毒性の方に移りたいと思いますが、急性毒性はどちらですか。

どうぞ。

急性毒性試験が、Wistar ラットを用いて行われております。

急性経口毒性試験は雌だけですけれども、LD<sub>50</sub> は 2000 mg/kg 体重超。急性経皮毒性試験は雌雄とも 5000 mg/kg 体重超。急性吸入毒性試験は雌雄とも 2.65 mg/L 超ということ

で、急性毒性は弱いということが報告されております。

代謝物 B-1、原体の混在物 AB-13、それから代謝物 AB-6 の急性経口毒性試験が Wistar ラットと ICR マウスの雌を用いて行われておりまして、いずれも LD<sub>50</sub> は 2000 mg/kg 体重超ということが報告されております。

非常に、急性毒性としては全般的に、代謝物も含め、先ほど問題になっていた B-1 というのも含めて、非常に低い、2000 mg/kg 体重を超えるようなところで死亡例はないということになります。

特に、気になる急性症状というようなところは、何か指摘するべきところはあるですか。

特にありません。

毒性から見ると、あまり珍しくないんですけども、そんなことを言っただけではないでしょうけれども、皮膚・眼に対する刺激性、感作性について。

どうぞ。

大きなことではないといいますが、毒性そのものは弱いと思うんですが、性が非常に偏っている。例えば、急性は経口は雌だけですね。代謝物も雌ですね。それから、今度、薬理の方は雄だけです。何か理由があるんですか。

急性毒性は、最初に見るんですから、雄、雌の比較をするのが原則で、3 例ずつでもいいから、雌雄でした方がいいと思うんですが、これは何でそうなっているのでしょうか。

不思議ですね。特に理由は書いてはいないんですが。

一般的には、急性はまず雌で見るというガイドラインなんです。雌で見ようになっています。

両方をやることも多いんですけども、片方で見てもあります。雄が特に感受性が高い場合には、勿論、雄でやるという、急性に関しては、特に動物愛護的な観点から、今はできるだけ減らせるところは減らす方向ですので、そういうものではないのでしょうか。

わかりました。そうであれば、濃度も非常に高いといいますが、そんなに強く出ないので。

恐らく、代謝のところでは極端な性差というものも見つかっていなかったというようなこともあるんですけども、理由はよくわかりませんが、非常に高濃度での話ですから、どちらか片方でやれば済むという実用的な話だけだったんだろうと思います。

よろしければ、刺激性、感作性を。

ニュージーランドホワイト種ウサギを用いた眼刺激性試験と皮膚刺激性試験が実施されておりまして、皮膚刺激性は陰性ですけども、眼刺激性の方は軽度の刺激性が認

められております。

それから、皮膚感作性試験がモルモットを用いて実施されておりまして、こちらの方は皮膚感作性が認められております。

特に、この点については、残留という点からは、普段、あまり問題にしておりませんので、軽度の眼の刺激性、それから皮膚の感作性がモルモットであったということで、これは認識にとどめればよいということになると思います。よろしゅうございますか。

亜急性毒性に移ります。

90日間の亜急性毒性試験が、Fischer ラットを用いて行われております。用量は、そこにありますように、100、300、1000、3000 ppm です。

見られた所見といたしまして、主なものとしては、1000 ppm 投与群の雄の肝臓重量の増加と、雌に副腎比重量の増加、副腎のびまん性皮質細胞空胞化及び肥大。それから、卵巣間質細胞空胞化が見られております。

この結果、無毒性量は雌雄とも 300 ppm ということになっております。

19 ページのところに、表 13 として毒性所見がまとめられております。それで見ると、その文章で挙げられていたようなことが載っておりまして、の方からコメントが出ていますので、それについて説明をしていただきたいと思っております。

申し上げます。

ラットも、マウスも、イヌも、今回では副腎の皮質で空胞化あるいは脂肪化という変化が認められているのですが、イヌでは脂肪の大きさが投与時期によって変わったりするのですが、イヌについては記載されているのですが、ラットにつきましては、表 13 にもございますが、いずれも「副腎び慢性皮質細胞肥大」と、雄で「副腎び慢性皮質細胞空胞化」と書かれております。

写真も付けられておりまして、確かに肥大及び空胞化でいいのかもしれないのですが、肥大といいますと、例えばミトコンドリアの腫脹とかいろいろなことがございますので、この肥大と空胞化の関連ということをやはりどこかで一言明らかにしておいた方がいいのではないかと考えてコメントをしました。

こちらの試験ではないのですが、90日の予備試験におきまして、副腎及び卵巣について脂肪染色が行われております。

ドーズは、この 3000 ppm よりも若干高い 5000 ppm で行われているのですが、副腎ではやはり雄も雌も微細の脂肪滴が充満していて、5000 ppm ではコントロールに比べてより高い陽性率を示したと記載されているので、できれば、このところをきちっと、副腎

の皮質の肥大というのはいろんなことで認められますから、やはりここで空胞化と肥大というものについてコメントをしていただいた方がいいのではないかと思います、申し上げます。

ありがとうございました。

種を超えて副腎に反応が見られるので、この副腎における反応そのものがこの剤によって引き起こされたのは間違いありません。ただ、この変化をどういうふうにとらえたらいいのかというのが少しわからないんですが、その辺については何かコメントはありますか。

機能が亢進しているのか、それとも逆に機能が低下しているのかとか、肝臓の機能との関連で見たらどうかとか、その他のステロイド産生臓器の辺のところ等を見た場合に何かわかるようなことがあるのかといったようなことというのはデータ上見られるようなところがありますか。

例えば、その次に多分、 から御説明があるかと思うんですが、例えばトータルコレステロールの低下とか、トリグリドの低下といったような変化がそのほかの試験でも認められておりますので、何らかの脂質の関係はあるのではないかと。むしろ、ミトコンドリアというよりも脂質関連の影響なのかなというようにも思うのですが、それについてラットでは考察をされているものが報告書にもないので。

全体を通じて、その辺については何も話されていないでしょう。

イヌにのみ、この抄録でなくて、個々の報告書でこういうステロイドの合成系の異常のときにこういう変化が見られると考察がされてはいますけれども、確認実験と申しますか、メカニズムスタディーは行われていないと思います。

そうすると、今のようなことを踏まえて、後でまた、もう少し出てくるかもしれないんですが、副腎にはそんなにこの剤が強く分布するようにも見えなかったんですが、副腎原発性の話なのかどうかとか、いろんなわけのわからないことを言い出すと切りがないんですけれども、その辺りも含めて、ここのラット、マウス、イヌに観察された副腎あるいは卵巣の毒性所見発現メカニズムについて考察せよというようなところで答えてもらえばよいということになりませんか。

どうぞ。

副腎の機能がどうなっているかがわからないんです。先ほどもお話がありましたけれども、機能が亢進しているのか、それとも低下しているのか。それから、それが ACTH に何か関連しているのかということも全然わからないんです。

ですから、単に考察をするだけではなくて、できれば副腎皮質ホルモン、それから下垂体のホルモン、例えば ACTH、コルチコステロン、アルドステロン、このようなホルモンを実際に測定してみるということが、機能の低下あるいは亢進を推察するのに非常に重要ではないかと思います。

そうすると、やはり、この副腎の病態の機能を明らかにするために、一部、関連するホルモンの測定をせよという形のコメントを出しますか。

繁殖試験の方ではありませんでしたかね。多少、ホルモンが測定してあったような気がするんですが、その辺では話があちこちに行ってしまうんですが、その話を聞いてから最終的に結論を出すような形にしましょうか。

副腎の機能に関しては、一つ保留のところにしておきます。

原発か、それとも関連してなのか。脂質の代謝との関連というようなことになると、これは一言お言葉をいただかないといけないと思っているんですが。

もし、今、 が言われたようなことであれば、主だったステロイドホルモン系だとコレステロールから始まるわけで、生合成に係わる代表的な酵素の発現量とか酵素活性がどうなっているかを併せて考察するなり、場合によっては調べていただいたら、一番確実かと思います。

脂質代謝との関連で、コレステロールからの一連のステロイド代謝について考察をしてほしいというようなことも後ほど。

どうぞ。

前から、申し上げたかったんですが、考察を要求してもデータは変わらないのではないのでしょうか。

これは、通常、考察しろといった場合に、関連した化合物とか、類似した毒性を示すものとかそういったようなところで使えるものがあれば考察をするとか、一般論的な話でというようなところで、再びこのところに報告が戻ってきたときに専門委員がはい、わかりましたという話になれば、それでよいということにはなっているんですが、厳密に言いますと、データに基づいてきちんとやっていただければよいということにはなりません。

ですから、問題となっている副腎の変化は、考察しても何も変わらないわけです。だから、もしデータ不足なら、今、言ったような新たな検査を要求するとかということなら論理的にわかる気がします。考察を繰り返してもデータは何も変わらないわけです。机の上だけの話ではないですか。

勿論、そういうことがわかっていて、今、話をしているわけですけども、後ほ

ど繁殖試験のところの一部ステロイド、エストロゲンとプロジェステロンくらいしか上がっていませんでしたか、下垂体ホルモンも一部上がっているところがあるので、その辺がどのくらい勘案されるかということで、全体としては足りないのはわかっているものですから、實際上、どこまで要求するかというのを最後にもう一度とっていました。

私も必要だと思います。データがあって、そのデータが毒性学上どのように重要かということを見て、そして、例えば次のデータをやるのであれば、今、生殖毒性の方のNOAELと比べて、これが本当にそこに関わるのであれば、それはやはりやっていただかなければいけないとか、そういうことになりますから、それが何であるかという機序はここで考えて、メカニスティックベースでやる必要があると思います。

全体として、どういうコメントを出すかのところで、また議論するつもりでいますけれども、皆さんのお感じになっているとおりで、実際、データがなければ何も言えないので、これについては恐らくそういう方向で議論されるだろうというふうに予想しております。

また、繁殖のところの議論が終わったところで、最終的にどういったようなものを要求するかというようなところを詰めたと思っています。いずれにしても、ダニに対する作用機序のところからして解明されているわけではないので、なかなか推測の手がかりがないわけですが、毒性の現象論のところからどういうメカニズムがあるかということを中心にしておかないと、安全性が担保できないというのは確かにそのとおりだと思いますから、恐らくデータを要求することになると思います。

よろしゅうございませうか。ちょっとごちゃごちゃしてしまいましたけれども、マウスのお話をお願いします。

90日間の亜急性毒性試験が、ICR マウスを用いて行われております。投与量は、300、1000、3000、10,000 ppmです。

結果といたしまして、3000 ppm 投与群以上で副腎のびまん性皮質細胞肥大、あるいは副腎びまん性皮質細胞空胞化等が見られております。

この結果、無毒性量は、その下の1000 ppmということになっております。

これも、基本的には副腎に対する影響が主たるもので、その他のところはそんなにはっきりしたものがないということで理解してよろしいんですね。

はい。

イヌに移りたいと思います。

90日間のビーグル犬を用いた亜急性毒性試験が実施されております。投与量は、

30、300、1000 mg/kg 体重/日となっております。

最高用量群の 1000 mg/kg 体重/日で体重の増加抑制傾向が見られております。それから、同じく副腎の皮質細胞の空胞化、束状帯細胞の空胞化等が見られておりますことから、無毒性量は、その下の 300 mg/kg 体重/日であると報告されております。

これも、やはり副腎以外にはさしたる影響がないというようなことになるんですけども、ラット、マウスよりは多少詳しく副腎の病的な所見が取られているということになりましょうか。いずれにしても、副腎に関連しては後ほど、また話すことになると思います。

どうぞ。

確かに、ここでも副腎なんですけど、下垂体の重量のことがありますね。下垂体の重量は、実際は 300 mg/kg 体重/日から上がっているんですね。相対重量と、絶対重量、ともに 300、1000 mg/kg 体重/日と上がっていて、そして 1000 mg/kg 体重/日の方では病的に所見が見られたけれども、低い方で見られなかったという理由で切れるのかという気がするんです。

それは、先ほど が言われていた中にも含まれていると思っていたんですが、要するに副腎で起こっている病的な変化が機能的にどういう状況かわからない。内分泌の上位の器官のところの状況がどうなっているかわからないので、それらを見た上で評価しないと、副腎の変化だけのところで NOAEL を決めて、それでいいのかという話になるんだと思うんです。

データとして、もっと単純に下垂体を見ると、臓器重量として 300、1000 mg/kg 体重/日で両方とも上がっているのに、300 mg/kg 体重/日は影響がないと言い切れるのか、私は疑問に思います。

とすると、下に 1 つずれてしまうんですけども。

当然、そうです。ですから、その辺のところ、副腎だけに注目して NOAEL を決めるというところでは心もとないところが出てくると思います。

どうぞ。

今の点ですけれども、私も 300 mg/kg 体重/日での下垂体の実重量、比重量が上がっているというのが気になっていたんですけども、ただ、これは雌だけで、雄では変化がないということ。それから、1 年では下垂体の重量に何も変化がないということを考えますと、実際にここでは有意差がついていますが、それほど重要な変化ではないのかなと思っていました。

トータルで見ると、そういう解釈が成り立つんですが、実は機能的な状況というのが必ずしもはっきりしていないというのがあります。その意味ではこの点についてきっちり、例えば重量が増加するという話は、多くの生理学者は機能亢進だと。多くの薬理学者は、いや、機能低下だという傾向があるという様なことを聞きまして、実際は測定してみないとわからないと思っています。その眼で見て、副腎が肥大してくるとというのがどちらの話なんだというところから、また議論していかないと、毒性の本体が見えないんだと思うんです。

長期間と短期の間で、病態がどういうふうに変っていくかというところも勿論見据えなければならないところがありますから、これは今の時点では一応、数値がどう動いたからこれでというふうに言いにくいところがあるのではないかと考えています。

どうぞ。

先生の言われた亢進か、低下か。それはフィジオロジーの解釈としてあることでもあるということですが、大きくなろうと、小さくなろうと、トキシコロジーでは毒性変化ということで理解するべきだと思います。

必ずしもそうでないような気がします。

投与に対する影響です。

投与に対しての反応という点では間違いありません。悪影響かどうかということになると、またもうちょっと総合的に考えないといけないところが出てきます。

ちょっと先送りの議論になりますが、副腎に関連して、他の内分泌器官との関係を見なくてはいけないという指摘だったというふうにしてよろしゅうございましょうか。

それであれば、慢毒の方に移りたいと思います。慢性毒性の方について、お願いいたします。

では、申し上げます。

ビーグル犬を用いまして、1年間の慢性毒性試験が行われております。1群4匹で、0、30、300、1000 mg/kg 体重/日を経口投与されています。

主に見られた変化としては、先ほどの90日と同様なのですが、更に副腎の変化は増強されております。濃度は90日と同じです。

副腎の変化が増強されたというのは、300 mg/kg 体重/日以上で副腎皮質の微細空胞が融合して大型空胞化になっただけでなくて、更に、その細胞が変性を起こしまして、炎症細胞の間質の線維化とか2次的な影響まで認められております。このイヌの変化が、本剤の影響で一番強い変化ではないかと思われれます。

そのほか、血液でトリグリセリドの低下ですとか、そういったような変化が認められておりますが、それらの副腎の変化から、影響量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/ 日となっております。詳しくは表 17 を見ていただければおわかりになるかと思えます。

どなたか、御追加ございますでしょうか。

慢性毒性の形で、投与期間が延長すると、より低い用量でも副腎に対して影響が出てくる。その副腎のところは、単純な肥大ということからちょっと質が変わってきて、さまざまな反応があるということなんですけれども、そのほかに精巢の話というのが。

これは、大きな変化ではないのですが、精巢の間質細胞腫大というのが 1 例に認められていて、影響としているのですが、これが例えば限局性の変化ならば全腫瘍性のものであるということで、恐らく影響ではないと思えます。

びまん性でありますと、何らかの機能によるもの、あるいは両側性かどうかということ、あとは見かけ上に増えているように見えるとかいろいろありますので、もう少し詳細に記載していただければ、これが影響かどうかということ判定できるのではないかと思います。質問いたしました。

間細胞腫大は、ライディッヒ細胞という意味ですね。やはり、あれもステロイド産生細胞ですから、その辺りが臭いというところはあるんですけれども、この 1 匹だけしか見られなかったんですか。

そう記載されています。

それも変ですね。重量とかそういうところで、その辺のところをもうちょっと細かく見てもらいますか。

重量等の変化は認められていないようです。

では、とりあえず、記載的な問題で今のような限局性の変化なのか、それともびまん性なのかというようなところを、それは追加してくださいということでよろしいですね。

副腎に関しては、これも後ほどという形にしてよろしいですね。

どうぞ。

副腎のデータですが、30 mg/kg 体重/ 日は影響がなくて、300 mg/kg 体重/ 日では影響があったということですが、151 ページを見てわかります。4 例中 2 例あって、対照群はゼロです。半数に出ているのですが、これは対照と同じとしています。

病理の先生方、この辺は。

どうぞ。

これは、匹数で何例中何例、所見を持っているかというようなことになっているんですけども、本当だったらこれは密度なり、大きさなり、その辺をグレード分類すれば、もう少し用量相関がはっきりするのではないかと思うんです。

これはどうでしょうか。結構、大変な話なんですけれども、やはりやってもらって。

NOEL が、それで変わってくる可能性があると思いますので。

というのは、30 というのも臭いという話に行くんです。非常に悩ましいんですけども、でも、厳密に見る必要があるとは思っています。

このデータだけでないとは言えないと、私は思っています。

だから、それは副腎の機能等の関連とかそういったところがもうちょっと見えてこないとわからないんですけども、一応、グレード分けして、組織所見を取り直せという話は出しましょう。

その話でいいですか。

同じ意見です。

イヌの慢性毒性は、これでよろしゅうございますか。

では、ラットの1年を。

申し上げます。

Fischer 系ラットを用いまして、1年間の慢性毒性試験が1群各50匹で行われております。用量は、0、50、150、500、1500 ppmとなっております。この1500 ppmというのは、90日の亜急性毒性の半量になります。

認められた主な毒性は、表19に記載されております。

主な毒性は、1500 ppm 群にのみ認められておりまして、やはり副腎の変化と、あとは血液生化学のトータルコレステロールの低下や、トリグリセリドの低下が雌で認められております。組織学的にも、先ほどの副腎の空胞肥大だけでなく、卵巣の間質空胞化も認められております。

1年の慢毒についての主な変化は以上です。

若干、副腎以外のところでの病変も出てきて、これは1500 ppm でそういうひどい影響が見られるけれども、それ以下は大丈夫だろうという形で理解してよろしいんですか。

そうですね。あまり500 ppm では明らかな変化というのはなかったように思います。

この肝臓の変化と副腎の変化とか、腎臓の変化と副腎の変化とか、その辺のところにつながりがあるようなことというのは、キーワードとして、やはり脂質代謝になるのでしょうか。トリグリセリドとかというような話につながるのかなと思ったりもするんですが、あまりはっきりはしていないんですね。長くなるからはっきりわからない。

病理、一般毒性の先生方でコメントはございますか。よろしゅうございますか。

よろしければ、ラットの2年の発がんの方に移ります。

それでは、2年間の発がん性試験、ラットですが、Fischer系を用いまして、1群50匹で行われております。この用量は、先ほどの1年の慢毒と同様に、0、150、500、1500 ppmです。

これで認められました主な毒性所見が、たたき台の25ページ、表21に記載されておりますが、やはり副腎の変化と、子宮角の腺腔拡張という頻度が増えております。

腫瘍性の変化につきまして、投与に関連した所見は認められておりません。

これらの変化から、やはり1500 ppmの影響が認められて、それ以下はないということになります。

追加、その他、説明のところでは。

どうぞ。

質問といたしますか、精巣の部分、24ページの22行目くらいですか、「切迫殺動物において、精巣の腫瘍の発生頻度増加がみられた。この精巣腫瘍に対応する病理組織学的所見は精巣の間細胞腫であり、その発生頻度に検体投与の影響が認められなかったことから」と言うんですが、コントロールがゼロで、150 ppmが5で、500 ppmが4で、1500 ppmが6で有意差がついているけれども、頻度に増加が見られなかったというのは理解できないんです。

加齢性の変化として、精巣の間細胞がこういう変化をすることが間々あるからだろうと思っていたんですが、この辺については病理の方は何か。

この用いた傾向がFischerということで、恐らく、精巣の間細胞腫は100%出ますので、むしろこれは腫瘍の発生頻度というのはマクロの所見ですから、ミクロで見た場合、しっかり間細胞腫が全部あったということで、このマクロの所見から精巣の腫瘍の発生頻度ということが投与とは直接関係ないのではないかというのうなずけるのですが、マクロで確認しておりますので、特に問題はないかと思えます。

よければいいんですけれども、表現が「発生頻度に検体投与の影響が認められなかった」ということは、発生頻度がコントロールと検体投与で同じだったといたしますか、

差がなかったということの意味しているんですが、明らかに高いと思うんです。

ここは、少し修文をしていただいてよろしいのではないかと思います。

加齢性だとかそういうことで、検体投与によるものでないということが明らかなら構わないんです。そういうふう書いてもらえるといいんです。

恐らく、これをきちんと書くには、病理組織学的にも確認したけれども云々というのを後で事務局と御相談して訂正したいと思います。

恐らく、不自然な書き方になっているのは、これは0、5、4、6でリニアではないということを書いてあるのではないかと思います。

今、おっしゃったように、の病理学的な方のコメントに修文します。

要するに、バックグラウンドでも構わないし、何らかの形でもうちょっと合理的な書き方ということで、それは事務局と関係者の間で詰めていただきたいと思います。

ほかにはないですね。

どうぞ。

雄の500 ppm以上で、副腎の比重量が増加しているんですが、これは病理組織学的に何も変化がないので影響と取らないというふうになっているんですけれども、これは一連の流れから考えると、影響である可能性は高いと思うんです。

ですから、一応、これは500 ppm以上で比重量が増加しているというのを入れておいた方がいいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

副腎のことですね。そのほかの動物種や各種の試験で、どうも副腎が非常に反応性に動いていますから、結論はどうあれ、500 ppm以上で副腎の比重量の増加があったということは、私も書いておいた方がいいような気がするんです。

どうぞ。

それは、抄録で言いますと何ページになりますか。

でも、これは抄録が違うんです。これは減少なのに、全部上がりになっています。

83、93で下がっているのに、矢印は上がりですね。

これは数値がおかしいですね。120ページの表6-2-4です。

だから、この行は、こんな文章はないんです。でも、抄録だから黙っていたんです。

いや、勿論、抄録はおかしいのがありますから。

言ってもいいんですか。

勿論です。

だって、対照群より減少したにもかかわらず、統計学的に有意に増加した。そんな文章はないですよ。

恐らく、これは 70、90、80 ぐらいで、90 にマークが付いていますね。その後、再検定をすると、100、120、115 ぐらいになるわけです。

だから、恐らくベースと間違えたなど何かがあるんだと思うんですが、再検定しているということは認めているわけです。そのデータを見て、先生方にどういうふうに評価されるかという御議論をお願いしたいと思います。

これは、そのほかのところでも疑問な点があるのではないかと思います。たまたま対照で副腎の腫瘍が出ているので、それを抜いてどうのこうのとかがいろんな話をしているのでややこしいんですが、元のデータに戻って見ないとわからないところもあります。

再検定をした結果のところ、下の表になるんですけども、500 で上がって、1500 で 115 ですけども上がらない、有意差がないという話なんですけれども、この辺が臭いという話です。

どうぞ。

でも、これで副腎の腫瘍が発生したからといって引いてしまったのですが、抄録の 131 ページに腫瘍性病変の全動物数が出ているのですが、副腎の腫瘍が褐色細胞腫、混合型褐色細胞腫、皮質腺腫と 3 種類出ておりまして、大きな腫瘍が認められたからといってそれを引いてしまうと、臓器重量というのはいかがなものでしょうか。

そうしたら、全部の腫瘍があったのを引かないと、きちんとした統計ができないようにも思いますけれども、それが大きかったからという単純な理由で、特に 2 年間ですから、いろんな腫瘍が、肉眼的には認められない腫瘍があると思うのですが、そういうことで統計をいろいろ変化させるというのは、私はわからないんです。

これはどういうふうにしましょうかね。副腎に関わるデータ解析を再度行えということになるのかな。

臓器重量は、50 匹中 10 匹のデータで、その中にたまたま腫瘍のあるものを 1 つ含まれていたのを抜いたのはそれでいいんじゃないかと思います。恐らく、腫瘍があったのは臓器重量を測定したものの以外のところにあったんじゃないかと思うんですけども。

全部やったわけではないんですね。たまたまそういう割付けになっていてやったところがこうだったということで、悩ましいな、どうしようかな。どういうふうにすればいいのかな。

そうすると、もう少しわかりやすくするためには、何か作業しないとわからないですか

ね。抄録の 120 ~ 121 にかけてのところ、副腎の重量変化について述べているところがあるんですが、この辺りについて更に具体的に、これとこれがこうだからという説明を求めますか。それと、131 ページの腫瘍の発生率のところとの関係がちょっと見えないから、どうなっているのというのを聞きますか、聞けば多少は理解の足しになりますか。

全体として副腎に対する影響がどうなんだというのは、先に聞いておいた上で、もう一度このデータを見直すようにした方が見やすいのかもしれないなという気もしているんですけども。ちょっとこのことにはあまりこだわらない方がいいかもしれませんね。

ほかには、ラットの 2 年の発がんのところではございませんか。ラットは Fischer で、Fischer の場合は副腎にこういう腫瘍というのは結構出るんですか。

この副腎の褐色細胞腫は、かなり頻度の高いものだと思います。

わかりました。それでは、マウスの 1 年半の発がん性試験。

CD-1 マウスを用いまして、18 か月間の発がん性試験が行われております。一群の匹数は 52 匹です。

用量が 0、150、500、1500、5000ppm となっております。認められた変化は、表 23 に記載されております。認められた変化は、最高用量の 5000ppm 群のみで、雌雄とも副腎のびまん性皮質細胞の空胞化の発生頻度が有意に増加しております。雌雄におきまして、発生頻度の増加した変化は認められておりません。

以上です。

マウスでも基本的には副腎の変化が主体であるということなんですが、委員の方で、追加等々ございましたらどうぞ。

よろしゅうございますか。

では、これも含めて後でまた副腎の関連ということで議論をしたいと思います。どうも全体として見えないですね。すっきりしないですね。

生殖試験の方に移らせていただきます。2 世代繁殖試験。

手短かに説明します。結論は 1500 の雄、500 以上の雌、それから児動物で 500ppm 以上の雌雄で副腎重量の増加等がみられます。

したがいまして、親動物の雄の無毒性量が 500 ppm、雌及び児動物の雌雄の無毒性量 150 となります。いわゆる繁殖指標には影響はありません。

先ほどから話が出ておりますホルモンレベルの話ですが、F1 について測定をしているんですが、F1 の雌で progesterone の低下が一番低用量の 150ppm 以上でみられています。卵胞刺激ホルモンの低下が 500ppm 以上。エストラジオールが 1500ppm 以上で低下がみ

られています。

しかしながら、150ppmのところは、無毒性量の根拠には取らなかったのも、無毒性量を150と考えました。

から出ている、性周期の延長ですが、これは4.0が4.2になったということです。内容はどうかというと、5日の性周期を示すものが若干多くなったということです。その中には6日の性周期も含まれています。5日の性周期を性周期が延長したとするかどうかというところは議論が分かれるところかも知れませんが、恐らく延長したとはしないと思います。4~5日ということで正常と考えるのが一般的かと思います。性周期の延長というのは、どうも毒性影響ではないように思います。

これは、Wistarの場合ですね。割と性周期はそろっている系統のような気はしたんですね。

値から見たらそろっています、4.2以外のところは、平均値で4.0になっています。

もしかするとというところは、確かに残ってはいるんですね。このホルモンを測定したのは、性周期中のどのステージでしたか。わからないですね。今、すぐには。恐らく、この数値からすると、休止期かなと思って読んだんですけども、発情期だと個体の変動が比較的大きいものですから、そろうところだというところにはなるなと思っていたんですけども。

ただ、いずれにしてもステロイドといっても、これが卵巣系のステロイドですから、副腎の方の話というのは、必ずしもパラでは動いていないと思います。

これはどうしますか。　　が言う話は、有意差があるのに、これを影響と取らないのかということですか。

その影響としないならば、そのほかの大きな変化が150には認められていませんので、私はいいのかなと思ったんですけども、有意差が認められていたので、何か発生の先生から、こういう理由だから、これはいいんじゃないかというのが伺いたかっただけなんです。

これは、一応繁殖の指標等々から考えると、あまり影響がないので、その意味では、仮にこの剤の影響だとしても、悪影響とまで断定するところまでいかない、生理的な範囲内で何とか片が付いているという話にはなるんですけども、よくわからないんです。性周期の延長が確かに一番高用量ではあるので、それもボーダーライン的なものでしょう。その辺りはどうすればいいのかなと。今、にわかにはアイデアが出てこないんです。

けれども、これもトータルとしてステロイドホルモンに関して言うと、下がる方向に動いているということのようです。副腎についてはわからない。

副腎については、重量変化は出ています。

重量変化だけですね。機能的な話は。

機能的な話はしていません。

そういったところを勘案して、1500のところは仮にホルモンの変動のところも含めて悪影響と見たとして、500のところはいろんなボーダーになって出てくるんだけれども、ここに書いてあるように、親動物では無毒性量 500、子動物では 150 というところで見てもよいらろうという意見なんですけど、。

私もその考え方で結構です。

ちょっと元に戻りますが、性周期の件は、さっきがおっしゃったように、4日から4.2ということ、その増え方も5日周期が増えていますので、それほど影響はないかなということと決定的に言えることは、繁殖性に影響がないということ、特にここで取り上げることはないかなと考えています。

それから、やはり副腎の方は、私も全然すっきりしないんですが、やはり副腎系のステロイドについての情報がないから、やはりどこかの試験に絡めて測定するなりして、ちょっとすっきりさせたいなとは思っています。

、さっきのホルモンの測定はどこでやっていたんですか。

性周期のどの時期にホルモンの測定を行ったかについては書いてありません。測定した時期については、雌の性周期を特定したかの記載はありません。

肉眼病理所見を見たときに採血したというのが抄録に出ています。

と殺時だね。

と殺時に採取したというのが抄録です。

聞きますか。

聞くことがほかにもありますので、聞いて下さい。

細かい点だけれども、きちんと評価する上で、剖検時にどのような性周期だったのかというのをちょっと聞きましょうか。そうすればもう少し。

剖検時に一斉に全部やるわけですね。

その前に大体こういう繁殖試験のときというのは、性周期は取っておくというのがありますから。

合っていなければ、ばらばらということですね。

ばらばらになっているのもあるだろうし、ばらばらだと言ったら、悪いけれども、性周期ごとに層別してデータを出してとかということもできます。

わかりました。では、ちょっと問いを作ってみます。

繁殖試験は、それでよしとして、発生毒性の方の話は。

ラットの発生毒性ですが、1000 mg/kg までやっけていまして、250mg/kg で母動物の副腎重量の変化、それから皮質の空胞化、細胞の空胞化等がみられています。

胎児については、胸骨分節の骨化不全が増加しましたので、母児ともに無毒性量は 50mg/kg で、催奇形性はないという結論になっています。

ウサギにつきましては、修文をしましたが、有意差のあるところを重要な所見ととらえて、NOAEL を変更しております。1000mg で摂餌量の低下、胎児で骨化数の減少等が見られております。母動物の無毒性量が 250mg/kg 以上、胎児で骨化数の減少が認められたので、胎児の無毒性量が 50 としました。催奇形性はありません。

ちょっと落ちているのかな、そうじゃないか、上に書いてあるんだ。下で書き直したところが。

下の書き直したところが「胎児では」が抜けています。

抜けていますね。結論的には、母動物 250 、胎児 50 が NOAEL であるということによろしいんですね。

、これは。

私からのコメントは、全然大きな問題ではなくて、抄録中に同腹数という表現を使っていたんですが、これが最初は全然理解できなかったもので、恐らく同腹数というのは、異常あるいは変異の見られた胎児を有する母体数のことだろうということなので、それを確認して、それでよければこの説明をどこか脚注にでも付けるというコメントで、わざわざ追加要求事項とすることでもないかなという気がします。

一応、修正であったとしてもコメントとして出しますから。

それで、ウサギの方で無毒性量のこと、の方から有意差を重要視してということで変更があったんですが、私も抄録の 173 ページの 250mg の体重のところ、増加抑制となっているんですが、同群の摂餌量には変化がないということで、もうウサギに関しては、有意差のある、なしを重要視して決めればいかなと判断しております。

わかりました。250 と 1000 のところの判定のところですけど、体重についての傾向という話は、恐らく妊娠末期には有意差がなくなっていることでもあるので、有意差が付いているところだけ、つまり 1000 のところでは影響があるけれど、と見ます。

それから、同腹という言葉ですが、これは確かに言われるとおりで、セイム・リターということになってしまうので、意味合いが変わってきます。ただ単純に腹数というような形であれば正しい表現になるのかなと思いますから、これは修正しろという話で構わないと思います。

遺伝毒性の方の話の先にやってしまいたいと思いますが、。

結論から申しまして、遺伝毒性はありません。原体に関しましては、ガイドラインで要求されている3種類の試験が行われておりまして、方法、結果ともに問題ありません。

ただ、表27のところの投与量を少し書き換えさせていただきましたというか、実際にデータのある一番低い値と高い値というような形で、書き直したつもりです。

その次の31ページには代謝物、それから混在物で主立ったものについてのAmes試験の結果が載っておりますが、これに関しましても、方法、結果ともに問題ございません。したがって、このものに遺伝毒性はないものと考えます。

以上です。

ありがとうございました。

、特にございますか。

ありません。

そのほかのところの試験で、2週間反復経口毒性で回復試験付きのものというのがやられているんですが、これの全体の解釈のところに関連するかもしれません。どなたでしょうか。

申し上げます。Fischerラットを用いまして、高用量で2週間混餌投与し、回復性をまた2週間見るという試験が行われております。認められた変化は、表30のとおりで、今まで見られました副腎の変化に加え、肝細胞のびまん性の肥大といった変化や肝重量の増加など、肝臓への影響と、あとは腎の比重量の増加、肝及び腎臓への影響が新たに加わっております。

しかし、いずれの試験においても、回復性のあるような変化だというような考察になっております。

これも所見としては、10,000ppmという非常に高いところで2週間やってみて、腎臓と肝臓もつれて動きそうですよということと、卵巣の変化でしょうか、その辺のところもありますという話があっただけで、今まで議論してきたような亜急性毒性から始まって、慢性毒性、発がん性に至るところでの副腎を中心とした病態について、何かはっき

りした話が見えるような試験ではなかったと思います。

そうすると、全体として、やはりこれは ADI を決める上で、どれが NOAEL なのかというのがどの試験でも決め難いわけですから、これを決着を付けるとすると、どういうことになりましょうか。副腎の機能的な状況というのを、もう少しははっきりわかるような実験を組んでデータを出せと。それについては、恐らくは通常考えられる内分泌の問題として、副腎皮質に関連するステロイドホルモンと、その上位の下垂体ホルモン、その変化というのがどの辺にあるかということ、まず押さえてほしい。

それから、2 つ目の話として、ステロイドホルモンのプレカーサがコレステロールであること。それから、幾つかの実験でコレステロールやトリグリセライドの低下が見られることから、ステロイド代謝と脂質代謝の間を取るような実験をして、特にこれとこれをはかっておくといよいというようなサジェスションはございますか。

ステロイドホルモン一般で言えば、通常、共通の律速酵素として、コレステロールのところ、CYP-11 と言われる酵素ですけれども、違いましたか、11 でいいと思うんですけれども。

それは、調べればわかることで、プレグネノロンに至るところの代謝で共役している CYP です。

そうですね。コレステロールから行くところの、そこが一応ステロイドホルモンの律速酵素になっておりますので、そこが一番共通性が高くて大事だと思います。

脂質の方では、もう少しコレステロール以降、以前はしようがないね、以降のところでは。

脂質は、またコレステロール系とは違いますので、その辺、共通のところというのは非常に難しいですね。脂質の方は、細胞の取り込みから始まって、いろんなことが関わってきますので、やろうと思うと、いろいろやらないといけないかと思うんですけれども。

この間のあれがありましたね。そうすると、そこは言わないで、とりあえず副腎との関連ということであれば、コレステロールから、特にプレグネノロンからスタートするステロイド代謝の全般像について明らかにしろというようなこと、その 2 つが主体でしょうか。解釈の問題としては、どうなるんでしょうか。これを見て、どういうふうに言えばいいのかな、副腎の変化が最初にあって、そのほかの、例えば肝臓とか、腎臓とか、血液とか、そういう話が 2 次的な問題として解釈できるのか、それともその逆なのか、あるいは関係がないのか、どういうふうに解釈するんだということは聞かないとわからないんじゃないですか。そこは何かうまい表現があればいいなと思うんですけれども。

長期間飼うと毒性がちょっと変わって見えるようなところがあって、副腎もがんに関連した変化を示すようなところもあるので、短期間と長期間の話のところをどういうふうに変わっていくのというのは、聞かないとわからないんじゃないですか。

あともう一点、どうも2世代の繁殖試験の方が変化が強いので、ひょっとしたら、より幼若動物の方が感受性が高いということはないのでしょうか。1年や2年では500ppmでは副腎が腫れてこないんですが。

子どもから投与すると、F1で比較的短期間で副腎に変化が見られますよという意味で確かに強いですね。それは、何だろうと。幼若の場合の方は感受性が高いというようなことはないのかと。それがわかるような実験をやれということになるんだけど、最初の2つからホルモンをはかれとか、その辺はやれると思うんだけど、次のところをどういう実験を頼んだらいいだろうと。

どうぞ。

ホルモンをはかって、上がった、下がったというのは答えが出るわけですね。本当にメカニズムを明らかにしようとするれば、合成系と代謝系、両方見なければいけないことになりそうです。副腎とか、臓器を限って悪さをしているかもしれないということであれば、たまたまそこがステロイドホルモンの合成の場ですから、合成系がどうなっているかというのを原因として見るということになるかと思うんです。上がった、下がったの原因、機序を明確にするためには、やらなければいけないことがたくさんになってしまうと思うんです。

本当に実際にやらないとわからないんです。

そこまで必要かどうかということもあるんですけども、病理的におかしくなった臓器、そこでの対応するホルモン等々の合成がどうなっているかとか、もし必要であればそこをきちんとしてもらおうということじゃないかと思うんですけども。例えば、今、もしそこをやるとすれば、先ほど私が申し上げましたような、律速酵素に関してだけでも、RT-PCRで調べるとか。実験的にはそんなに難しくないかもしれませんが、先に申し上げたすべてやろうとすると、かなり大変なことになるんじゃないかと思えますけれども。

それは、まさしくそのとおりだと思うんですが、實際上、例えば先ほど議論になっていたように、例えば90日というイヌの場合には、副腎だけではなくて、下垂体の重量変化が低用量のところから見られてきているよというようなこととか、一部副腎の重量の変化のところ、これより上のところは関係ない、関係あるという話のところがあって、

本当にそうですかというようなところがあったり、つまり、我々としてここで、この用量から上は確かに悪影響で、これより下は悪影響ではありませんという話のところ、私が思うに根拠がもっていきづらいですよ。それを得るためには何なんだということで、全面展開すれば、確かに何かいろいろやらないと、どうにも解決はつかないんだとは思いますが、当面、副腎を中心にして、この変化がどういう点で悪影響なんですかということがわかるようなデータをもらえば、もう少し判断はしやすくなりますね。

私も のおっしゃっていた副腎のところをまずコアとして確認していただかないと、どれもこれもとなりますと、ブロードになってしまいますし、まず、そこからの方がよろしいのではないのでしょうか。

そこで確認してから、先ほどの、例えば重量のところでは変化ではないのというところ、試験がない、試験がありますとか、そういうところでも影響があったかどうかを確認していただければ、その変化が本当に影響だったのか、そうではないかということが明らかになると思うんですけれども。

、どうぞ。

少なくとも病理学的に見られた副腎の変化をある程度説明できるものが出ればいいと思っています。メカニズム全部まではとても無理なので、例えば が言われたような、ACTHの量をはかるとか、そういうことである程度説明がつけば、それでいいと思うんです。

恐らくは、それだけではなくて、先行きどんどん広がっていくことは間違いないんですけれども、当面、その辺りにデータ上、一番副腎の重量とか、病理変化に強い影響があるので、そこからスタートするしかないということではあるんですが、何かありますか。

いろんなことを五月雨式に頼むのもよくないと思いますので、ある程度決めておく必要があると思います。病理的な所見で説明がつかないようなものを説明すると同時に、同じ臓器で用量が低いときに、例えば臓器重量に変化があっても病理組織に変化がなかったときに、毒性でないということであれば、ちゃんとその説明をしてくれと。副腎だけではなくて、我々は全体を見ていくということになると思います。

勿論、だから、本当は肝臓とか腎臓で高用量で変化があったというような話のところも、一番最後の実験なんかは、明らかにこの剤の影響だと見えるんですけれども、そのところで何が起きているのというのが多少見えれば、より長期間あるいはもっと低用量のところでのそういった関連臓器と変化が、これはやはり毒性と見ないとまずいとい

う話が出てくる可能性があるんですけども、とりあえずは副腎関連でということで、しかも低用量で起こっているような反応についても、データが出た時点にはある程度推測ができるような形で議論を展開してほしいと、そういうことを要望するしかないと思うんですが、事務局の方、何かありますか。

今日の御意見をまとめて、紙にしてみますので、それでまた御確認をお願いいたします。

非常にまとめにくいので、事務局の方から助けが入りましたけれども、事務局で少しまとめていただいて、また皆さんとやりとりをした上でということになると思います。

今日のところは、そういうわけですから、シフルメトフェンに関しては ADI 設定までは行きませんでした。

総合評価のところについても、今回は議論できないと思います。代謝の方と毒性の方で、非常に重いコメントが付いたということにして、この剤の議論は終わりたいと思います。

どうもありがとうございました。

どうでしょうか、少し休みますか、やってしまいますか、ルフェヌロンと、あともう一つあるんですけども。

時間帯ですがおしてしまいましたから、最初から全部説明を聞くというのはちょっと無理かなと思います。最初にルフェヌロンは、どうなっていたんでしたか、適用拡大ですか。

はい。この前のようにコメント中心でも結構ですけども。

4 時を過ぎてしまったので、コメントに基づいて、その部分について前に戻って説明していただくというような形にしたいと思います。ルフェヌロンの農薬評価書の一番最後のページを御覧ください。

「ルフェヌロンの追加資料要求事項（案）」というのが出ていると思います。そうしますと、全体で 10 点ほどあるんですが、最初の 4 点までが、代謝関係のもので、あとが毒性関係のものになります。

簡潔に 1 番のところから御説明をいただこうと思います。1 番が「ラットにおける動物代謝試験において、抄録 267 頁の表中の排泄率に関する記載に不備がある」ということで、これは からの話ではあるんですが。

ちょっと聞いておりませんので。

そんなに難しい話ではなかったとは思いますが、前の方にありましたか。表 11 の下ですね。

確かに 267 ページの のところの尿、糞、排泄率を示すという表のところの項目に総投

与量というのと1日投与量というカラムがありまして、これは確かに何のことですかということにはなりそうですね。

恐らく、数値そのものは、総排泄率の59.65とか、組織中残留率37.58とか、0~20日の尿中の1.18とか、こういう数値は間違いのないと思うんですが、何のことを言っているかというのを。

そうすると、連続投与のときの排出を1日あたりに直したりとか、総投与量に直したりとか、あまりよく見ない形式だったので、そういうことではないかと思います。

恐らく、その程度のことによいと思います。

関連としては、 から、主要組織の放射性残留量のところで、脳の話が入っていた方がいいというのがあって、それはそういうふうに直してあると思います。この評価書(案)の13ページです。

それから、これを全体で見たときに、気になったのが脂肪の件なんですけれども、例えばということでお話ししますと、農薬抄録の239ページに経時的な形での残留量といいましょうか、組織内濃度というのが書いてあるんですが、どれを見ても結構脂肪のところが残るのかなという感じがしているんですけれども、この辺のところは、代謝の先生から何かコメントがありますでしょうか。

特別にコメントはございませんけれども、結果としてトータルで見て、あまり毒性等々には関わっているとは考えませんでした。確かに脂質にたまるということがありますが。

毒性の方で、何か変なところがあるんじゃないかと思ってはいるんですけれども。

脂肪と、それから脳の話のところと、最終的には、もしかすると神経症状なんかが出てくるようなところとか、長期に飼っていた場合に、脂肪にたまっていたものが、あるところまで行くと毒性が出てくるような印象もないわけではないと思うんですけれども、その辺がちょっとコメントから入ると、なかなか議論がしにくいところがあるんですけれども。仮説するとすれば、ここの追加資料要求の一番最後のところに出てきている話だと、7番目のところのマウスの発がん試験の400ppmという実際は試験の中には含まれなかった高用量のところ、比較的早期にマウスが死んでしまっているんですけれども、その辺のところとの関係というようなところは出てくるのではないかと思うんですけれども。

後ほどまた関連のところを考えることにさせていただいて、動物代謝はとりあえず の話が一つあるということで、植物代謝の方に関しては、 のところから。

2番目は明らかに違っているということですね。

そうですね。単位が違っていると。

3 番目は 20 か月後と書いてあるんですが、どうも計算すると 20 か月なんてデータは全然ありませんので。

その次の文は、前の方にちょっと書いてあるんですけども、何回読んでも結果がないんです。3 番目の 2、それはどういう訳かということです。これは事務局で対応していただければと思います。

これはそんなに大きい話ではないので、聞けばよいということですね。

それから、4 番目のところというのは、これも先ほどと同じことになるんですけども、やはり非常に多数の剤について残留のデータがございませんから、これについては提出を求めるということになります。これがないと、摂取量の計算ができませんということになります。

先ほども申しましたけれども、今後こういう事態が想定される場合は、あらかじめデータを付けて出していきたいということになります。

はい。分かりました。

5 番目以降のところ、毒性の関連する話なんですけれども、急性毒性のところ、評価書 25 ページを開けてください。

に、ちょっと説明していただきたいと思います。

これは急性毒性試験で、2 つのラボで急性毒性試験が行われていまして、一方では 5000mg/kg で全く症状がなくて、もう一方のラボでは 2000 で呼吸困難の所見が見られているので、その理由についてどういうことが考えられるかというコメントを出しました。

これは聞くよりないですね。

のコメントは、特に、この評価書をつくる上での記載ですから問題ないですね。

6 番目のコメントですか。

25 ページです。

済みません、ありません。

系統の書き方だけですね。そうすると、の言われている呼吸困難の症状が観察された理由とか、あるいは 5000mg/kg で症状が書いていないのは書いてくださいということで、それは問題ないですね。

6 番目のところで、評価書の 34 ページ、からですが、ラットの慢毒発がん併合試験で 500ppm 以上の投与群で観察された肺の泡沫細胞集簇と右心室拡張との関連性についてというところなんです、お願いします。

この剤では、一番強い毒性というのは、恐らく神経だと思うんですが、そのほかの毒性といたしまして、泡沫細胞集簇がラットで増えているんですが、この2年の慢性毒性発がん性試験では、右心室拡張で死んでいる動物が多くて、報告書を拝見いたしますと、泡沫細胞集簇が増えたために、圧が上がってしまって右心室が拡張したというような記載があるんですが、そんなにすごい泡沫細胞集簇というのは、なかなか考えられないものですから、もう一度そのところについて、本当に右心室拡張と泡沫細胞が関連しているのかということをご考察していただきたいと、主流の部分ではないのかもしれないんですが、気になりましたので。

恐らく臨床的には、肺高血圧症との関係でということだと思うんですが、ラットでそれをはっきり言うというのは、なかなか難しいからイヌなんかだと割と診断もできるんだけど、こういうところでなかなか言いにくいことだから、もう一度、その根拠なり何なりを聞こうと。

この辺のところでは、その辺を聞いてから後のところでどうなっているのかな、所見の取り方等々については、委員間で議論すればよいということになりましようかね。

のところ、これは我々の評価書をつくる上で、副腎の比重量の増加をどこから記載するかということについての話です。厚生労働省にコメントとして出す部分というのは、今の肺の泡沫細胞集簇と右心室拡張の点なんです。

7番目の項目で、評価書の35ページ。

先ほどもちょっと話してしまいましたけれども、マウスの発がん試験についての問題が2つほど出てきております。これも から説明をしてください。

先ほど がおっしゃいましたが、雌が60匹中29匹も死亡しているんですが、イヌ等は神経症状が出て死亡あるいは切迫殺というのがわかるんですが、この死亡の原因がわからないので、やはり死亡するというのは非常に強い毒性だと思いますので、何で死亡したかということは、やはりきちんと記載していただきたいというのが趣旨です。

そうですね。それは私も全く同感でして、発がん試験そのもののところでは、400ppmのデータが一番最後のところには含まれていないことになるんですね。抜いてはあるけれども、比較的早い時期に死んでしまうので、それについてやはりきちんと対応してほしいと、しかも400ppmという比較的低い用量ですから。

もう一つ、肺腺腫の背景データをというのは、私はこのマウスをよく知らないんですが、MAG/NIH マウスというのは比較的よく使うんですか。

そうすると、やはりこれは肺腺腫が出ている以上、背景データを要求するというのは当

然のことですね。

恐らくマウスですから、かなり肺腺腫の発生頻度が高いと思うんですが、やはり背景データをとりました。

そうすると、2 つ解決いたしました。

それから、8 番目のところで、繁殖試験のところですが、2 世代繁殖試験ラットについて、38 ページのところで、 と の両方からコメントが出ているようですけども、説明をしていただきたいと思います。

まず、私の方からは、交尾率についてなんですが、評価書の 37 ページの 15、16 行に交尾率低下の原因を検討したところ、体重には高い傾向が見られたと、それは消しているんですけども、それを消した理由としてコメントを付けたんですが、これは回答資料 7 にそのことが書いてあるんですけども、ちょっとよくわからないというか、体重が高くなったので交尾率が低下したということだけしか書いていないんです。

それで、精一杯考察をしているんですけど、それも回答書の中に、本剤が脳中に蓄積することにより、それが何らかの影響を及ぼし、リビドーの消失原因となり、交尾率の軽度低下につながったものと考え、ただそれだけの考察で、体重低下が原因で交尾率が低下したということを行っているので、それが本当にそういうことなのかというのを、やはり文献でもあれば、もう少し説得力があるかなということで、そのようなコメントを付けました。

、この辺について何かありますか。

いや、別に、今の の説明でよろしいと思います。

聞いてみるよりほかしようがないですね。ちょっと不合理な点があると。

では、 。

反射、それから身体発育について基準に至らなかった児動物を除外して集計したと最終報告書に書かれているのですが、これについて基準に至らなかった児動物を含めて、雌雄別に結果を集計して統計処理を行って再評価することというコメントを出したいと思っています。

体重が一番影響を及ぼす要因だと言われておりますので、雌雄別で体重が違いますので、雌雄別に集計するのが通常だと思います。

もう一度データ処理をして結論を出し直せということです。

もう一つ、 から。

抄録の 161 ページのところの立ち直り反射のところは F1 よりも F2 の方でより

低用量に有意に増加しているということ。

それから、この剤が脂溶性で蓄積性があって、脳に影響があるということをお案すると、世代が進むにつれて、F1、F2、F3 と行くにつれて、より低用量からの神経毒性が出てくる可能性があるのではないかとということで考察を求めました。

これは、今も話が合ったんですが、代謝的な部分も含めて可能性とか、何か事例があるとすれば、何と比較すればいいんですかね。DDT みたいなもの、ちょっと極端過ぎますか、あまり関係なさそうですね。

いずれにしても、世代試験のところで3 つほど内容がありますけれども、コメントがあります。

今の関連なんですけれども、ラットでもイヌでも短期間の試験では神経毒性が表われる用量は非常に高いんですけれども、長期になるにつれて低くなっていく。恐らく、これは蓄積によるんだらうと思うんですが、脳における蓄積のデータがイヌの1年のデータしかないんです。本来ですと、1年だけではなくて、例えば90日、それから1年、2年というように経時的によって、どれだけ脳に蓄積していくのか、それからどの程度のところまで濃度が一定してくるのか、その辺のデータがあれば、より長期に観察した場合にNOAELが低くなる可能性ということもある程度考えられると思うんです。

ですから、サンプルがもしあれば、脳における経時的な被験物質の濃度のデータがあればと思います。

代謝のところ、シミュレーションをやっていなかったでしたか、覚えておられませんか、私はグラフを見たような気がするんですけども。

、今の話は、代謝のところのデータから連続投与をした場合ということ、シミュレーションをして、特に脳のところ、どのぐらいのところ、サチュレーションが起こるのかとか、あるいは蓄積していくところの下限の量の方はどのぐらいかといったようなところが出てくれば、毒性のデータと併せると、かなり有用な話ができると思うんですが、それを求めるという格好でよろしいんですね。

シミュレーションというのは、私はよくわからないんですけれども。

$T_{1/2}$  の数値が出てくると、連続的に足していった場合に、血中の濃度なり何なりがどういうジグザグの変化をたどりながら、やがてプラトーに達するよとか、逆に投与間隔によっては、下限の方の濃度がどういう形でプラトーに達する、あるいはかえって上がっていくといったことが計算上できるんですよ。

それは、この中にあるんですか。

この中に一部あったような気がするんだけど、今すぐ出てこない。何かグラフが書いてあったような気がするんだけど、この剤ではなかったのかな。

1年以上経ってもこの症状が出てくる動物がいるわけですね。ですから、1年以上経ってもどんどん蓄積が増えていくかということが心配です。

それは、恐らく  $T_{1/2}$  のところの話に基づいて、1日に2回投与の話でやるのかな。それで推測していくと、計算はできると思います。最終的に半年経ったときに脳内にどのくらい存在していて、1年経つとどのくらいになってというような。

神経の症状がね。

そうです。それは計算できると思うんですけども。

、今のような計算はできますね。

ただ、よくわからないんですけども、絶対量というか、たまる量の限度があるかと思うので、その辺がどうなんですかね。

そうすると、実際、半年とか1年とか飼って、どれだけ蓄積量がありますよというのをさせというと、ちょっと大事になりますね。だから、何かもう少し簡単に実験ができればと思うんですけども。

いずれにしても蓄積性の話のところについて、データを出すことを含めてきちんと考察しないといけないということでコメントには加えますけれども、とりあえずその次のところに行きたいと思いますが、9番目のところで、評価書41ページで、毒性試験全般において、各試験でプロラクチンあるいはFSHに関するような変化は観察されていないけれども、回答書2でルフェヌロンが視床下部・下垂体に直接影響を及ぼした可能性は低い。それで痙攣に伴うストレスに反応して下垂体前葉よりACTHが過剰分泌され、副腎皮質をホルモンの分泌増加に伴って副腎重量が増加したと考える理由を示すことということで、これは、お願いします。

これは、恐らく10で がおっしゃった神経毒性のことが明らかになればよいかと思うんですが、いきなりこれが出てきて、唐突な感じがしたものですから、何でかなと思いました。神経毒性のところがある程度わかれば、ここは特にあえて伺わなくてもいいのかもしれませんが、唐突な感じがいたしましたので、申し上げました。

この説明では若干わかりづらいというか、矛盾するところがありますね。これが神経毒性との関連で解消してもらえばということなんですが、一応個別の問題として聞くことにしておこうと思います。

10番目の話のところは、 でしょうか。44ページの話で、ルフェヌロンの神経毒性

の作用機序について、他のフッ化物との関係でのことを含めて考察せよという内容ですが、  
、お願いします。

神経毒性の機序についてはわからないんですけれども、この剤の構造を見ると、フッ素がたくさん入っているということと、ここにあるように PFOA とか、フッ素樹脂に残留性・脂溶性のフッ素化合物でも神経毒性が報告されているものもあるので、そういった観点から作用機序について考察してくださいということです。

どうでしょうか、これは何かコメントはありますか。フッ化物との関係で、神経毒性に至る機序の話というのを聞きたいというんですが。

ちょっとわかりません。

聞いてみるしかないですね。

さっきもおっしゃったように、もしあればですけども、かなり蓄積性がありそうであって、そして神経系が出るとしたら、そういうことを何か説明するようなデータがあれば、先生が言ったように、例えばポリウム・オブ・ディストリビューションをはかってあれば、一応、 $T_{1/2}$  が出ますから、ある程度の血中の予測はできるわけです。

それから、もし材料があれば、脳もどのぐらいいっているか、あるいは今あったフッ素じゃなくてもいいんですけども、これは脂溶性ですから、例えば脂溶性がどのぐらい強かったらどう行くとか、そういうことがある程度わかるようなデータがあれば、できるだけデータとその説明、そういったものをできるだけ神経毒性の性格を明らかにするようにできないかという出し方で出したらどうでしょう。

一番最初のところで、脂肪のところにとまりそうだという話をしたのも、実は考えてみると、そういうところにつながっている話でして、ですから代謝のこと、それからそのほかの、今言ったような単純に、恐らく分配係数のことが関係しているんだと思いますが、そういう脂溶性の高いもの、あるいはフッ素との関係ということで、神経毒性の機序につながるようなデータ、もしくは文献考察をしてほしいという形でどこかでまとめる話になるのかなと思います。

どうぞ。

脂溶性が高くて、脂肪組織に云々という話が勿論あるわけですけども、これは脂溶性が高いということ自身は勿論問題ないんですけども、代謝の方の実験で、例えば 0.5 未満、低用量の実験で単回投与したときの脂肪に残る。

それから、15 回連続投与したときに、脂肪組織のそのレベルは変わらないんです。ところが、ある量を高濃度でやると、一挙に高まります。だから、濃度との関係もございませ

し、当然期間ももっと長くやったときにどうなるかというがあるので、勿論、脂溶性等の関係があるので、それを踏まえて脳への移行を中心にコメントをしていただけるようなことがあれば、その方がいいかもしれないですね。

大分よくまとまったような気がするんです。

最初に　　がおっしゃったことです。脳に行っているのはどのくらいかということと全体でと。私はもっと広く言ったんですけども、その方が答えやすいかもしれないですね。

この薬の動物代謝試験は、相当組織中の残留を見ているようなんですが、この見方がよくわからないんですけども、例えば 254 ページなんかは、単回と 7 回と 14 回、それで 14 回の 8 時間後と、168 時間後の比率を比べているんです。それで脂肪に落ちが悪いことは確かなんだけども、大脳については、ほかの組織と変わらないというデータが出ているんです。ここから更に要求するのであれば、これ以上の何かを付けないといけないなと思うんですが。

どうぞ。

多分投与量との関係が非常に効いてくるんだと思うんです。例えば、ある一定の限界を超えると、一挙にたまるとか、そういう情報があれば、すごくわかりやすいと思いますが。

今のようなところを勘案して、一応、データがあるのはわかっているんだけども、より脳への蓄積もしくは神経毒性のところをクリアカットに説明できるようなデータを含めて要求するというので、修文をしていただければと思います。

もう一つ、これは事務局の方に質問なんですけれども、これも既にいろいろな国で使われていますね。その場合に、安全係数はすべて 100 になっているんでしょうか。その辺の情報はありますか。こういう蓄積性の高いものは、100 よりももう少し高い安全係数でという考え方が出てくると思うんですけども。

結構使っている割に、アメリカとか EU とか、かちっとした評価書のあるところがあまりなくて、この表を見ると、お隣の国だとか、世界中ばらばら使っているんですけども、そういうのがないというのが一点。それは、また最新情報をもう一度検索いたします。

それと、日本で農取法上の評価で SF100 で一度出して、数年後に食衛法上の評価で SF300 が出ています。それは、皆さんの議論と同じで、脳蓄積の話でやっています。そのときには、それ以上言っていないで、仕方なく 300 を使ったということなんではないかと思

います。それは議事録も公表されていますので、確かにこういう議論から SF300 にして  
います。

恐らく、ここでやっているような議論は一部された上で、データ要求とか、そう  
いうような話ができないのを見越したところで、安全係数を更に 3 倍かけたんだらうとは  
思うんですが、一応、閾値があって、きちんとした NOAEL が取れてという状況であれば、  
必ずしも安全係数について、そこをいじる必要はないのではないかと考えております。実  
態はそういうことだということです。

、それでよろしゅうございますか。

はい。

そのほかのところ、見落としがないかだけ、ぱらぱらと見ますけれども。ど  
うぞ。

そのほか、評価書作成上の点でまだいろいろと申し上げたいところは、後で事  
務局に申し上げるということによろしいですか。

例えば、コメントとして出さなければいけないような内容なのか、それとも我々  
の評価書を。

この表からは、この一文は削除した方がいいかなとか、そういった部分と、あと  
一点については、慢性毒性試験で、消化管への炎症が認められているんですけども、こ  
れはちょっと神経毒性とは別なのか、それとも一緒なのかがわからないんですが。

それは、今、コメントとして出されたいかがですか。

表の 29 でラットの慢性発がん性試験で、全身に痙攣とともに、尾の創傷とか、  
咬傷はあるのはいいんですが、消化管の炎症、前胃の潰瘍ですとか、そういった変化が出  
てきますので、これがどういったメカニズムかということについて、ちょっと質が違うよ  
うにも思いましたので、質問させていただければと思います。

消化管の潰瘍とかということだから、何かストレスでの話も関与しているのか。

これは、神経性なのは、それともどういう状況で生ずると考えられるのか、その成因に  
ついて考察せよということでもいいんですね。ラット 24 か月慢毒 500ppm 以上で、消化管  
で病変が見られるが、その成因について神経系の変化、神経毒性との関係はないと思われ  
るけれども、もし関係があれば、それらについて考察せよということになります。

ほかにございますでしょうか。

ざっと見渡したところでは、各委員からの指摘というのも評価書の書きぶりに対しての  
指摘のようでございますから、コメントとして出さなければならぬ話は、大体尽きたよ

うに思います。

これについても、やはり事務局でとりまとめていただきまして、各委員のところに、また連絡をして、完全を期すようにしていただきたいと思います。

とりあえず、本日審議すべきことは以上の3つなんですが、もう一つ最初のところで、その他のところですが、残っております。事務局からちょっと説明していただけますか。

その他のところで、あと少しあります。第35回の本調査会において御審議いただきました、メタアルデヒドなんですが、9月20日付けで審議いただいた内容で追加資料を要求したところ、厚生労働省から11月24日付けで、この質問については、こういうことですかという問い合わせが公文書で来ておりますので、それを当方から出した追加要求、質問事項、回答案という形で3段に書いて、資料5で案を作成して、各委員に回覧いたしましたところ、特に今のところ御意見はいただいておりません。もし、よろしければ、これで回答として出したいと思いますが、いかがでしょうか。

どうでしょうか。若干補足した方がいいかもしれません。何か厚生労働省の方の側から質問事項が来てしまったということなんですが、  
としてざっと見たところが、どうも追加資料要求と併せて議事録を読んでいただけなかったのかなというような印象がございます。

例えば、最初の質問のところ、こちらの側としては(1)で「各毒性試験で観察された神経症状を急性影響と慢性影響に区別し、本剤投与との関連性を考察すること。特に感染症(特に耳部)、老齢症状(下垂体腫瘍等)の影響の可能性について考慮すること」という話なんですが、これは、若干言葉が足りなかったのかもしれないんですが、議事録を御覧になっていただくとわかるとおりなんですけれども、耳というのは、中耳とか内耳の感染症などの場合に、しっぽを持つとくるくる回ってしまうような斜頸と言われる症状があるんですけどもというような議論をしておりまして、耳というのは内耳、中耳の意味だというのは、すぐわかると思うんですけれども、またこれについても実際にそういうことであれば、解剖する際、脳を摘出するときどうしても鼓室のところは切りますから、多少うみがあったり、いろいろすればわかるだろうし、そういう記載があるんじゃないかと。

あと、老齢症状についてもほとんど同様のことでして、下垂体腫瘍等があつて脳を非常に圧迫するのであれば、それらは加齢性の変化であるから、薬の影響とは言えないのではないのかというような、ある意味で言えば、ヒントを与えていたと思われるんですけれども、その辺のところはわからなかったということなので、その他のことについても大体同様のことです。

(2) 番目の神経症状のところにしても、これはストリキニーネ様の話のところだとするならば、報告書では、ただ単に沈鬱だというような話になっているんですが、我々の話としては、レンショウ細胞の抑制ということですからシナプス後抑制で、したがって、外界からの刺激に対しては過敏に反応すると。そういうような話の間に、若干矛盾した表現があるから、それを改めると。また、そういうことであれば、過敏になって跳ねたときに、何かに当たって骨を折るということもあり得るのではないかと。

そうだとすれば、脊髄の方に病変があって、それが後肢麻痺の原因になったという話には取らない方がいいということをしているのですが、そう取れていなかったということのようなんです。

そういうことからすると、質問事項に対する回答についても、おおむねこれでよいと思うんですが、例えばのところは、耳の部分を観察していないという回答をするともないうんですが、内耳、中耳の観察等の意味のようですというようなことをどこかに加えた方がよいのかもしれない。

後ろの方のアセトアルデヒドの毒性等々にしても、議事録をきちんと読んでいただければわかるのではないのかなと思っておりますし、繁殖試験についても、この繁殖試験は慢性毒性と繁殖試験を同一に行われているものですから、記載が決して分けられているわけではないので、我々の認識が間違っているわけではございませんから、これについてももう一度冷静に対応をお願いすればよいのではないかと思います。

特に何ていうのか、ここを直した方がよいというようなところはございません。もし、御意見があれば。

どうぞ。

確かに議事録をきちんと読まないといけないというところはあるのかもしれませんが、一番最初のアセトアルデヒドの毒性に関する文献調査というところも、要するに同じ「食品安全委員会」の添加物の調査会で、この評価は終わったんです。だから、それと農薬での評価というのを、これだと何か変えるようなニュアンスを私は受け取ってしまったんですけれども。

そういうことじゃないんですね。

だから、もしそうでないのであれば、それがもう少しわかるようにしないと、安全委員会の中で幾つもの結論が出てくるというのは、やはりあまりよろしくないんじゃないかと思うんです。

確かに言葉が足りない部分があるのは認めますし、実際は議事録を見ていただく

と、どうしてこういう形になったのかというところを非常に長い議論の末に、最終的なところで、メタアルデヒドの神経毒性を考える際に、どう考えてもアセトアルデヒドの話しかないだろうと。

かといって、アセトアルデヒドについて、ごく普通のやり方をしたものが参考になるかということ、それもならないよというような話も含めて議論をしております、何かその辺で手がかりがあればと。脳の中に直接アセトアルデヒドを打ったら影響が見えるかもしれないという議論もしております、そういったところとの関連だということを理解の上で回答していただきたいという意味合いでございます。

今後、少しより丁寧にということと、何も文章でなくても電話でもお話しくだされば、済んだ話なのだという気もしているんですけども。

どうぞ。

このメンバーの委員の皆様の中にも添加物の委員もお願いしている先生もよくいらっしゃるので、ひょっとしたら連絡が行った人と、行かなかった人がいるかもしれませんが、この質問を受けた時点で添加物担当と相談しまして、聞いたところによると、香料としてやったというので、勿論、その時点でいろんなデータを収集していますから、添加物評価書あるいは添加物専門調査会で収集したデータの提供はいただけると。

それに加えて、それは香料として微量のアセトアルデヒドを添加するわけです。我々が求めているのは、2量体の状態になったものが摂取形態になるということで、例えば香料アセトアルデヒドの評価の中であって、お酒は評価したわけではないわけです。だから、キャリアとしての酒であったり、キャリアとしてのメタアルデヒドは、そこまではわからないよということだったものですから、それ以上分からないということは、ここには書けないと。できるのは、香料として評価した結果こうであったと、そのときに集めた資料がこうであるということは御協力いただけるけれども、農薬の代謝物としてはそれで十分かどうか分からないとのことでした。

よって、ちょっとこれは説明が足りないかもしれませんが、必要に応じて追加的に評価されますというような(案)を作成いたしました。ちょっと文章の書き方については、  
の指摘を踏まえて修文いたしたいと思います。

いずれにしても十分に説明をして、真意を理解していただいて、きちんとしたデータに基づいて我々も審査をした上で、国民の安全を担保したいという気持ちを理解していただくように、事務の方も努めていただきたいと思います。

はい。

今日のところは、それほかはもうございませんね。この次の話とか、そういうのはどうされますか。

本年は、非常に多くの回数をありがとうございました。今日で今年は最終回です。次回は、1月11日2時からを予定しております。よろしくお願いいたします。

それで、よろしゅうございますね。それでは本日のところはこれで終わりたいと思います。長い間御苦勞様でございました。一応、本年最後ということで、これで「農薬専門調査会」を終わりたいと思います。

どうもありがとうございました。