

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第一部会 第1回会合議事録

1. 日時 平成18年6月7日(水) 13:57~17:18

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(ミルベメクチン)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、赤池専門委員、上路専門委員、小林専門委員、高木専門委員、
津田(洋)専門委員、長尾専門委員

(他部会からの専門委員)

石井専門委員、臼井専門委員、三枝専門委員、田村専門委員、納屋専門委員、
細川専門委員、松本専門委員、柳井専門委員、與話専門委員、若栗専門委員

(食品安全委員会委員)

寺田委員長、寺尾委員

(事務局)

一色事務局次長、國枝評価課長、中山評価調整官、都築課長補佐、宇木専門官

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 ミルベメクチン安全性評価資料(非公表)

参考資料1 農薬専門調査会の運営体制に関する事項

6. 議事内容

○都築課長補佐 それでは、定刻前ではございますけれども、皆さんおそろいの方ですので、ただいまから第1回「農薬専門調査会総合評価第一部会」を開催いたします。本日は、17名の先生、うち総合評価第一部会の専門委員に7名御出席いただいております。

本日開催の総合評価第一部会は、部会として第1回目の会合となります。初めて御審議に御参加いただく専門委員もいらっしゃいますが、部会の座長を御担当いただくことになりました鈴木座長の進行の下、よろしくお願いいたします。

なお、本日は会議資料として参考に「農薬専門調査会の運営体制に関する事項」を配付させていただいております。この運営体制に関する事項は、4月26日の専門調査会において御審議いただき、その後座長の下で修正案に各専門委員の了解が得られまして、5月30日に決定となりました。その後、6月1日に開催されました食品安全委員会に報告をし、委員会としての了承をいただいたことをお知らせいたします。幹事会、各部会の構成員については、3ページ以降のとおりとなっておりますので、後ほど御確認いただければと思います。

それでは、これからの進行を座長にお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○鈴木座長 それでは、議事を始めます前に、今、事務局より説明のありました参考資料1「農薬専門調査会の運営体制に関する事項」の第3条第6項の「総合評価部会の座長に事故があるときは、当該総合評価部会に属する専門委員のうちから農薬専門調査会の座長があらかじめ指名する者が、その職務を代理する」とありまして、座長代理を指名する必要がございます。私が調査会の座長を兼任しておりますので、私から指名させていただくこととなりますけれども、本日のところは御欠席の先生もいらっしゃいますので、後日相談をいたしまして、事務局に連絡することにさせていただきたいと思いますが、それよろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○鈴木座長 どうもありがとうございました。

それでは、本日の議事を始めたいと思います。本日の議題は「ミルベメクチン」でございまして、前年度の体制で審議を予定していた剤が持ち越しになって今回審議されることとなります。石井専門委員の場合は、総合評価第二部会に所属しておられるんですが、円滑な議事進行のために今回参考人として審議に加わっていただきます。そのほかのことでも、適宜状況の説明等々が加わると思いますので、よろしく御配慮いただきたいと思います。

なお、開催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。

まず事務局から、資料確認をお願いしたいと思います。

○都築課長補佐 お手元にまず議事次第、農薬専門調査会専門委員名簿、座席表。

資料 1 として「農薬専門調査会での審議状況一覧（H18 年 6 月 6 日現在）」。

資料 2 として「ミルベメクチン」の農薬評価書たたき台。

参考資料 1 として「農薬専門調査会の運営体制に関する事項（平成 18 年 5 月 30 日農薬専門調査会決定）」を配付しております。

また追加で、本日オーストラリアの方のミルベメクチンの評価書、それからアメリカ EPA の方のフェデラルレジスター、評価書に相当するものですが、こちらも参考として配付させていただきました。

本日の会議には、食品安全委員会委員が 2 名出席しております。

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りますので、あらかじめ御報告申し上げます。

○鈴木座長 どうもありがとうございます。

それでは、審議に入ります。「(1) 農薬（ミルベメクチン）の食品健康影響評価について」を始めます。一応、最初に経緯を含めて、事務局から御説明いただきたいと思えます。

○都築課長補佐 御説明します。ミルベメクチンにつきましては、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 11 月 8 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。今回は、大豆と枝豆とサヤインゲンに適用拡大の申請がなされております。また、農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しの形で挿入させていただいております。また、予備の生データのフルセットを横のテーブルに並べておりますので、必要なファイルがございましたらお申し付けください。

更に参考として、農薬登録申請に係るガイドラインを各テーブルに置いております。

以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。本日、平塚先生が急にお休みになってしまったので、従来ですと直ちに動物の代謝からというお話をするんですが、今日はそれができなくて悩んでおります。初めての専門委員の方もおりますので、審議の手順をもう一度おさらいしておこうと思えます。一応、農薬抄録というものに基づいて、更に各専門委員

におかれては、それぞれのデータにまでさかのぼっていただいて評価することになっているんですが、農薬抄録の順番どおりには実は審議しておりませんで、まず代謝の関係のところから審議するという従来の安全性評価委員会(安評)の審議手順を踏襲しております。これは、この夏ぐらいに EPA が多分世代試験のところガイドラインめいたものを発表する予定になっているという情報が入ってきておりまして、それによりまずと ADME、つまり吸収・排泄分布をまず第一に考えて、その後一世代繁殖試験のエンド・ポイントについては、極めて柔軟に決めていこうというガイドラインだそうでございます。そのことを考えても、やはり毒性評価するに当たって、ADME をまず第一に考えるというのは、言わば世界的な常識になっていると思われまますので、今回新しく調査会ができたのでありますけれども、やはり従来どおり動物代謝、植物代謝という形で、その後毒性の各エンド・ポイントについて審議する。最終的には、ADI を求めるという形にしていきたいと思っておりますので、よろしく御協力をお願いいたします。

まず、評価書のところで、今日果たしてうまくできるかどうかかわからないのですけれども、試験結果概要の中の代謝に関わる話のところ、たたき台の 4 ページ以降にございます。これを大筋していかなければならないのですけれども、これは農薬抄録のところ、231 ページ以降、その前のところにいろんなまとめのようところがあったり、物質についての名称の表みたいなものが載っているのですが、実際上の試験に関しては、動物体内運命に関する試験が 231 ページから出てきております。その 231 ページの表を見ますと、M.A3 と M.A4 という剤が 6:4 ぐらいの割合で混じって使われているので、それぞれについて標識しましたという話のところ載っているかと思えます。

実際は、単回投与とか連続投与とか単純排泄試験とか代謝物の探索について行われた話がずっと載っておりまして、大筋はどの辺を見ればいいのかといいますと、用量とかその辺のところは今度は評価書(案)の 4 ページ辺りからずっとまとめてありますので、これについては専門の方が見ていただいて、抄録との間に齟齬がないという話がされているので、これはいいだろうと思えます。

大筋、血中濃度の推移のところでは、多分 237 ページの表、これは低用量と高用量の話がラットで単回投与のところ、2.5 ミリと 25 ミリのところで血中の推移のグラフがあります。後ろに飛んでいただいて、似たような話のことなのですが、246 ページのところ、C_{MAX}、T_{MAX}、T_{1/2}、AUC といったようなものが、上から 2 番目のところに表としてまとめられていると思えます。それによりまずと、分布のところ、2、3 時間のところでピークをつくって、その後 24 時間ぐらいまでのところで比較的急激に減衰して、それは 2

37 ページのグラフの方からになるんですが、全体のハーフ・ライフとして、10 時間ないし 30 時間ぐらいの減衰で減ってきますという形のことが出ているかと思います。

あまり詳しいことは書いてありませんが、大筋その辺のところで、連続投与しても蓄積があるという話というのは、どうもないという話になっているかと思います。

5 ページ目の排泄分布の話のところですが、排泄の問題は大ざっぱに見るとわかりやすいのは、235、236 ページ当たりのところで、糞中排泄と尿中排泄が大体どんな割合であるという話のところがありまして、その辺は約 7:2 ぐらいの形で、糞中に大体出てきますという話になっているのではないかと思います。代謝位置の問題、その他等々で細かい違いがあるのかもしれませんが、ほぼ代謝されてしまって、蓄積といったようなことはないということになります。

分布の話が、評価書の 6 ページの表のところにありますし、個々のデータとしては抄録の 239 ページの部分と 247 ページ以降の部分に経過、分布がございます。

済みません。私、メールで添付されてきたものを使っていたので、今、評価書の方のページについて若干ずれていたようでございます。代謝に関しての血中濃度推移は 4 ページではなくて 7 ページ以降。それから、糞中排泄、尿中排泄については、8 ページ。これからお話しします組織分布に関しては、9 ページ以降になります。単回のもので反復のものが 9 ページ、10 ページのところに出てきております。これをざっと見ますと、基本的には血中濃度の推移に対して、それよりもどうも分布が著しく多いといった話は、肝臓が一番大きいのでしょうか。それで、一部副腎とか腎臓とか腸管のところにもそれなりにかなりの分布があるというふうに読み取れるのではないかと思います。

この辺のところは、後ほどまたもしかすると副腎にある程度の分布がある。つまり血中の濃度のところに対して、最初の比較的早い時期に血中濃度の 2 倍ぐらいまでは分布しますと。3 日目のところで、もうその辺の傾向がある程度続いているようで、比較的低いながらやはり血中の倍ぐらいの濃度が副腎に分布しますというのは、もしかすると何か副腎における病変との関係を見なければいけないということになるのかもしれませんが。

後ほどまた神経との関係が出てくると思うんですが、神経、あるいは筋といったようなところへの分布というのは極めて低くて、毒性との関係をうかがうのは難しいような状況になっているかと思います。

それから、胆汁排泄の話というのも一応あるのですが、多分ある代謝物は、抄録 241 ページに胆汁排泄試験があつて、そここのところの文を読みますと、243 ページのところ簡単なマップがありまして、真ん中に原体があつて、そこから矢印で上の方に行く話と下の

方に行く話があるんですけども、上の方に向かって端の方の 13 位、23 位から 26 位、28 位、29 位、30 位のところが水酸化されてくる。2 つ水酸化されたもの、3 つ水酸化されたものという形で代謝されていくんだと思うんですが、そのうちジヒドロキシ体がどうもグルクロン酸と抱合されて胆汁中に出てくるという話になっているようでございます。

代謝物の同定、定量の方に移りますが、今お話しした 243 ページのところの話と、実際上何か特に多量に出てくるようなものがあるかということを知る調べているのですけれども、あまり問題になるような話は一方ではなさそうなんです、平塚専門委員、小澤専門委員の方から幾つか問題が提起されております。小澤専門委員の話は、また戻りますが、平塚専門委員からは、243 ページの代謝マップの上の右端のところ、⑧と書いてある代謝物のところでエポキシドができています。これは、14 番と 15 番の炭素のところで O がくっ付いているエポキシドです。これが一体どういうものなんだ、エポキシドは大体反応性が高いので、なかなか検出が難しいことが多いんですけども、これはつかまれてきているということもあって、平塚専門委員からは安定性とか反応性について若干気にしているもので、それを考察してほしいという話があるんです。

一応この剤は後でまた出てきますが、発がん性といったようなものはないので、さてどうするかといったところは残りますが、気になるものですから一応委員からそういう話があるということを知っておく必要があると思います。

もう一つは、この代謝マップのところの極性分解物の一番下のところに出てきているのですが、ここの書きぶりがなかなか悩ましいところがありまして、抄録 252 ページの肝臓の組織分布試験というところがあるんですが、それによりますと未同定のものから代謝物 6、5 といったようなものが出てきて、更にその後いろんな処理をするんですが、最終的に残渣のところをプロテアーゼ処理をすると、残渣中の放射活性のうち 3.7 %～19.0% が遊離してきたと。遊離したこの成分というのは、どうも極性が高いということを確認したとっておりまして、先ほどの 243 ページの図の一番下の極性分解物というところとの関係になるんだと思うんですが、これが私は素人だからよくわからないんですけども、極性分解物についてどういうものかということが書いてないような気がするのですけれども、このプロテアーゼで消化すると遊離すること自体がどういう意味なのかを聞きたいという質問が出ていると思います。

一応大ざっぱに見ますと、そういったようなところでして、小澤専門委員の方からは毒性との関連で、これは評価書の 13 ページ、14 ページのところに出てきているのですけれども、一部大腿骨の骨髄などで雌ラットで高い分布を示すものがあるんですが、どうもラ

ットの急性神経毒性試験の死亡率が 500m/kg のときに雄は死なないのに、雌で 100 % であるということから考えると、この骨髄だけではないのですが、雌の方で雄よりも高く分布を示すような話と、急性神経毒性のところの反応の性差の関係について考察してほしいという話が出てきております。

大筋、動物の代謝に関しては、このような形でよいのではないかと思うのですが、まず石井先生、植物の方ではあるんですが、動物の代謝のところでは私がざっとまとめたところで問題があるところがあつたら御指摘いただきたいと思います。

○石井専門委員 エポキシドなんかは植物でもあるんです。少量で非常に量は少ないんですけれども、ただこれは光分解、植物の場合は散布して光が当たっておりますので、やはりどうしても光が関係するような反応が起こっておりますので、それが植物が代謝したのか、光が関与しているのかというと、なかなかそこははっきりしないんですけれども、光では簡単に分解すると思うんです。

○鈴木座長 動物の場合は、ちょっとそれは違うので、一応聞くよりほかしようがないでしょうね。

○石井専門委員 一番最後の 322 ページのところ全体に代謝が載っているのですがけれども、14、15 エポキシドというのはいろんなものでできるんです。植物でも、土の中でも、光でも、植物の場合は多分光が関与している反応だろうとは思いますが、植物でも、

○鈴木座長 植物の場合は、勿論でき方が問題だとして、残っているものが摂取された場合はどうなんですか、動物代謝でも同じようなものが出てきているから、植物の場合の問題としては、あまり気にしなくてもよいということになりますか。

○石井専門委員 生成量が 1% もいかないんです。その概略が次の 323 ページに載っているのですが、8 番が多分エポキシドですね。これは、ミカンの果実では 0.3 %、これはミカンに塗ってということで移行性はほとんどありませんので、実に塗った場合にそのぐらい。お茶の場合で直後で 1%、時間が経つと減って 0.1、これはそんな残りやすいものでもなさそうですし、そういうことが植物では言えるんです。

ですから、親に比べればはるかに少ないから、あまり規制の対象にはどうも考えてないですね。

○鈴木座長 そうですね。だから、動物の方も今の表だと ND ですから、しかも 25 ミリの話でそんなに問題にはならないだろうとは思いますが。

一応、動物の場合代謝経路としては、この水酸化以外にエポキシ化という話が含まれてくるのは含まれてくるということで、毒性との関わりで見ると量的な問題等々から考える

とそんなには問題ではないと。

ただ、平塚先生は反応性とか、あるいは安定性といったところがどうなんだという話をお聞きになりたいということなのですが、とりあえず後ほどほかに重要なコメントを聞かなければいけないということがあった場合には、この話を付け加えるけれども、なければ無視してもよいぐらいかなという扱いでよろしいでしょうか。

先ほど細川先生でしたか。大変突然な話で恐縮なんですけど、私もあまり代謝の方は、本来の専門の領域ではございませんので、かなりいいかげんなことを言っている可能性があります。もしお気づきの点等々ありましたら、それからコメントが3つ出ていることについて妥当性とか御意見がありましたら、是非御発言いただきたいのですが。

○細川専門委員 エポキシドに関しては、平塚先生自身がエポキシドハイドラーゼの専門家でいらっしゃるの、動物の中でこのような形で残っているのは不思議だということで質問されたと思うんです。

普通こういうエポキシドハイドラーゼに速やかに分解されるか、非酵素的にもかなり早く分解されるので、何でこんなものが同定されたのかが、多分疑問の一番大きな点だと思います。NDということで、多分先生がおっしゃられたように問題ないと感じます。

それから、小澤先生の毒性の話なんですけど、これは雄、雌でかなり代謝に差がありますので、 $T_{1/2}$ も雌の方が長いし、AUCも雌の方が大きいので、その辺が急性毒性に影響しているのではないかと感じました。

以上です。

○鈴木座長 そうしますと、今のような状況からすると、特に質問をして答えろというような必要がもしかしたらないかもしれないですか。特に小澤先生の話については。

○細川専門委員 雌雄のP450を含めて、かなり性差がありますので、この性差は雌の方がどちらにしても $T_{1/2}$ が長いし、AUCが大きいということで、残留が雌の方が高いですから、当然投与量を増やせば毒性が増えるという結果になっているのではないかと感じます。

ただ、先ほどのプロテアーゼで処理したものは、3点目の点ですが、あれは共有結合しているとしたら、肝毒性に結び付くのでちょっと嫌だなという感じがします。プロテアーゼ処理してあれだけ出てくるということは、それがタンパクと共有結合している可能性があるの、その辺はしっかりと見てほしいという気がしております。

○鈴木座長 グルクロナイドではなくて、何らかの形でタンパクを壊してしまわないと出てこないというところからすると、相当強い結合だろうということで、恐らくは共有結合

とすればという意味ですから、それはちょっと確かめた方がよいということですね。どうもありがとうございました。

そのほかに、今の話のところで、御意見等々あればと思います。

それでは、また不足の点があれば後ほどの議論の中で補っていただきたいと思います。とりあえずは、プロテアーゼの話について、やはり聞いておいた方がよいだろうということ、それからエポキサイドの話についても、先ほど何かコメントがあれば聞くという話になりますと、プロテアーゼの話が出てしまえばエポキサイドの話も当然聞くということになりますから、その2つは入れて、それから性差についてはどうやら非常に代謝上明確な性差があるというのはデータ上明らかなようなので、それについて特に神経毒性との関係で聞くまでもないだろうという意見だったように思います。また後ほど神経毒性のところで、話したいと思います。

もし質問等々がなければ、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しょうか。

○石井専門委員 それでは、植物代謝、本来は3月に出していたものを私が書いたものですから、一応説明責任ということで今日は出席をさせていただいたわけです。植物では、ミカンとお茶とイチゴで試験をやっております。あとナスについては土からの吸収ということですので、これは大した試験ではありません。

まず、一番丁寧にやっているのはミカンなのですが、これはもともとこの剤は醗酵法でつくっておりますので、 ^{14}C のラベル化合物をつくるのは非常に高濃度のものはできないものですから、それもつくっておるんですが、 ^{14}C の濃度の低いところをトリチウムラベルなら1けた上ぐらいのものがつくれるので、そういうことでトリチウムを幾つかの場所に別々に入れまして、それを使った試験をやっております。

一番心配なのは、トリチウムがはがれないだろうかという心配が1つはあるんですけども、この中にはあまり書いてないんですけども、ずっと全体を見ますと、例えば土の試験の方で無菌の状態にして土に仕込んで長期間置いておいても、どうもこれは壊れてないところを見ると、そんなに簡単にトリチウムがはがれて同位体交換のようなことが起こらないだろうというふうには思います。

そういうものを使いまして試験をやっておりまして、まず1つは、葉っぱに塗る試験をやっております。これは、放射能そのものを3日で、これはいろんなラベル位置のものを塗っておりますので、どうもばらつきはあるんですけども、荒っぽい話で大体33~70%ぐらいで、15日後には20~50%で、これはどうもラベルする位置によって多少はがれ

方が違うんですけれども、減ってはいるんですが放射能そのものは残っている。

本体そのものは、もう一日経ちますと 90%ぐらいは分解してしまっているということで、本体は非常に早く分解しているだろうということが言えます。半減期は一日以内だろうとは言われております。それは葉っぱに塗った場合で、葉の中に入った場合と表面に付いた場合とで安定性が違いまして、当然塗りますから葉の中に入るのですけれども、葉の中に入りますと少し安定化されまして、半減期は二相性といいますか、後になるほど、葉に浸透すればするほど分解は遅くなりまして、10~20 日ぐらいの半減期になってしまっているということがあります。

主に葉っぱでの分解は、光分解が関与しているんだろうと。これは後で光分解の試験も出てきますので、その結果と同じ反映をしていると思います。

今度は処理した葉っぱから、果実とかほかの葉っぱに移るかどうかという試験なんですけれども、これをやりますと若干は検出されておりますけれども、塗った葉に比べて 500 分の 1 だとか、200 分の 1 だとか、果実に至っては 1,000 分の 1 ぐらいの放射能しか検出されないということから、移行性はまずないだろうと見ていいと思います。

それから、今度は果実、これもやはり表面に塗るという試験をやっております、塗ったものは果肉には到達せずに、ほとんど果皮の中に残っているということで、5 位と 30 位のトリチウムラベルを使っておりますけれども、その消失の差はほとんど変わらないということをおっしゃってございまして、果肉の方には塗った分の 250 分の 1 程度が移行している。だけれども、親化合物そのものはもう検出されていないというふうに報告されております。

今のはトリチウムラベルを主に使って行ったものですが、¹⁴C ラベルのものを使って葉っぱに塗ったりした試験もやっておりますが、これも結果は同じようで、消失は放射能自身は 1 日後で 60%ぐらいが洗浄液に、だから表面に付いているということです。それが二酸化炭素でもこの段階で 14%も飛び出してしまうというふうに、これだけ見ると随分早く分解しているというイメージはあるんですけれども、それが最初は飛び出すのが早いんですけれども、やはり少しは残っております、送った文章と前の文章ががらりと変わってしまっていますので、文章が重複しているところがあるかもしれないんです。もう一回文章全体を見直さないと、言っていることには間違えてないのですけれども、重複している可能性があります。

その ¹⁴C ラベルのものを 100 倍乳液を葉に塗った場合の代謝物を計測してございまして、M.A4 というのは側鎖がエチルの化合物なんですけれども、これが 1 日後では 4%、3 日後では 1.3 %というふうに減って、代謝物としましては番号でずっと書いてあるので、番号

がわかりにくいから後ろに 5 ケト A4 というのを入れたんですけれども、5 の位置の炭素がケトの形になっているものとか、27 番のところに OH が付いたりとか、フラン環という環になっているところがエステル結合ができておりますけれども、これが切れるんです。切れたものが結構植物の代謝の中ではできてきておまして、それが結構たくさんできます。できるんですけれども、これは単一成分ではなくて、どうも条件を変えて分けると、少なくとも数種類の複合体であるということがわかっているのですけれども、何であるかまでは同定できておりません。このほか、酸素の入った代謝物が 14、15 エポキシとか、8、9、14、15 のエポキシとか、3、4、8、9、14、15 のエポキシとか、結構エポキシ体ができております。量は非常に少ないですけれども。

もう一つ特徴があるのは、光によりまして、⑩番という代謝物なんですけれども、多分光によるものなんですけれども、この環の立体構造が少し歪んだものができてきております。これも量的には少ないです。後で光分解の速度をやっておりますけれども、親化合物とこれはそんなに分解性は変わりません。

先ほど言いました、この代謝物の中に酸性物質と書いてある物質が、やはり 20、30% できてくるんですけれども、これは複数の成分のかたまりであるということで、同定も非常に難しかったようです。この論文自身が、もう 20 年近く前のものですので、今から見るともうちょっとできたのではないかという意見はあるかもしれませんが、当時としては仕方ないと言えば仕方ないと思います。

ミカンがそんなところでして、代謝物で特に何かが残るということは、なおなさそうです。

○鈴木座長 上路先生の方から、今の評価書（案）の 17 ページのミカンの一番下の行のところでしょうか。M.A4 の放射能の移行性のところは、200 分の 1 以下というのは 1000 分の 1 以下ではないかという話があって、これはどちらかの話だったのでしょうか。事務局からは 200 分の 1 でいいのではないかという話になっているんですか。

○上路専門委員 1000 分の 1 になる。計算してみると、親化合物の経過日数 0 日から比べて、259 ページの第 3 表の中の A4 が、私の読み方が間違えていなければ、親化合物が 1500 から始まっているので、1.1 ですから 1000 分の 1 になるのかなと私は計算しました。

○鈴木座長 事務局は、確認したら 200 分の 1 でいいのではないかとやっているんですが、これは何を見て言っているんですか。

○上路専門委員 5 位のトリチウムも 30 位のトリチウムも 1000 分の 1 というふうに読んだんですけれども、私の間違いですか。どういうふうに読むんでしょうか。

- 都築課長補佐 259 ページの表の一番下のトリチウムラベルした 30 位のところのものなんですけれども、そちらの方は 6.8 に低下しておりますので、そちらも含めて考えると。
- 上路専門委員 でも、処理後 15～90 日のいずれの時点でもですね。ですから、90 日で合わせれば 1.1 だと思えます。そうすれば、1000 分の 1 以下です。
- 石井専門委員 200 分の 1 は 1000 分の 1 のものをカバーしているという考え方なんです。要するに、いろんな幅があるから、どこで計算するかによって。
- 鈴木座長 そうすると、ここはどちらを取っておけばいいですか。
- 上路専門委員 とにかく未処理葉にほとんど移行しないというだけですね。
- 鈴木座長 ここではどうしますか。一応、今の 30 日のところで 6.8 という数字からすると、200 分の 1 ぐらいの数値も出ることは出るんですが、200 分の 1 から 1000 分の 1 という表現にしますか。
- 石井専門委員 そうですね。そういうことになるわけですね。
- 上路専門委員 15～90 日ということであればそうですね。最後の 90 日だけ読むと 1000 分の 1 なんですけれども、わかりました。
- 鈴木座長 よろしゅうございますね。それはこちらの問題ですからいいとして、小林先生の方からは、これはどういうふうなことになるのでしょうか。
- 小林専門委員 これは、せっかく 5 位と 30 位とのラベル体で見えています。5 位ラベル体の M.A₃ の全放射能濃度は 15～90 日までが、処理直後（0 日）に対して約 43% から 22% まで減少しているのに対して、30 位ラベル体の M.A₃ は 75% から 51% であった。また、M.A₄ の 5 位と 30 位をラベルしたのも同じような傾向を示しています。ですから、代謝を考えたときには、ラベル位置の違い、すなわち、5 位をラベルしたものが 30 位のものよりも消失が早いということが、1 つのインフォメーションになると思いました。
- 鈴木座長 どうでしょうか。特にある意味で言えば非常に細かい話のようでもあるのですが、実際非ラベル体で何がどういうふう減っていくのかというところを考えてみると、必ずしもここでどこに標識したからどうだという細かい話を聞かなくてもよさそうな気がします。
- 小林専門委員 そうですね。ちょっと細かいかなと思っていたのですが、このミカンの項の最初に、トリチウムラベルの 2 種類と書いてあるので、それで入れた方がいいと思っただけです。
- 鈴木座長 何かうまい修文の仕方はございますか。
- 石井専門委員 私も参考情報としては書いておいたんですけども、いいだろうと思っ

たんです。

○鈴木座長 それから、もう一つが抄録の 266 ページと 265 ページ、これは 265 ページがナスの話になっておりますので、ミカンの話はこの前ですよということで、これはメーカーに伝えてあげないということですね。

○石井専門委員 これは同じレポートの中にナスとミカンと一緒に書いてあるんです。ですから、こういうふうになっているんです。

○鈴木座長 これで読めることは読めるんですね。

○上路専門委員 ナスの代謝試験ってやっていないですね。

○石井専門委員 説明を抜かしたのは、土壌処理してナスが吸収するかどうかとやっているんですけれども、わずかに放射能を移行していますけれども、親化合物が移行しているのではないということで、大した情報ではないと思います。

○鈴木座長 ミカンのところに関しては、大目に見ればこの 266 ページの差し替えのときに問題がないという形で済ませていただいてもいいのかもしれませんが。途中で済みませんでした、ナスとお茶の話等々、まだ残っていればどうぞ。

○石井専門委員 そこで止まってしまったので、あとお茶がやっておりますが、これもトリチウム 30 の位置のものをラベルしておるものを使っておりまして、お茶の葉っぱに塗布する形で、放射能としては 1 日後には 8 割台、15 日後には 5~6 割台まで減っております。ところが、親化合物そのものは、1 日で大体 12、13%にまで減っている。15 日後には、2%前後に減っているということで、親そのものは非常に早く分解しております。

半減期ということでみれば、1 日以内かなということで、分解の主原因は光分解でしょうということが言われておりまして、やはり 6 日後以降になりますと分解速度が遅くなっておりまして、先ほどミカンの葉っぱでありましたように、10~20 と言いましたけれども、この場合は 10~15 日ぐらいの半減期で減少しているということが言われております。

これは、葉っぱ間の、いわゆる処理葉から未処理葉への移行性については 1000 分の 3 とか非常に少ない量です。

次に ¹⁴C ラベルのものを処理して、それで代謝物を計測しておるわけなんですけど、そうしますと先ほどのミカンと同じように、5 のケトとか、立体構造がちょっと歪んだ形のもの、27 番にケトとか、27 番に水酸基が入ったものとか、フラン環が開環したものとか、14、15 のエポキシとか、8、9、14、15 のエポキシ、3、4、8、9、14、15 のトリエポキシというもの、これはもうミカンと同じようなものが生成してしまっていて、やはり酸性成分というものが同様に、やはり二十数%できておりまして、ただ 15 日経ちますとそれが 15~1

7%ぐらいまで減ってしまうと。代謝は更に進むようなんですけれども、何か環が消えてカルボン酸になっているんです。そういうものが最終的にはできてきて、更にそれが代謝されているということです。

イチゴにつきましても、これは ^{14}C ラベルの乳剤を散布しまして、そうしますと果実には 0.04 ppm ぐらい、茎葉部には 1 ppm を超えるものが付着しておるんですけれども、これではほとんどこの残留をしているものの大半は、未変化体そのものなんですけど、代謝物として⑩というのは光の作用で環が歪んだ形のもののみが分解物として認められた。わずか 2~4% ですので、量としては非常に少ないです。

以上が植物の代謝になります。だから、いずれもミカンもお茶とイチゴも、そんなに変わらないだろうということです。

○鈴木座長 そうすると、特に毒性との関係で植物の代謝物として、注目しなければいけないものがあるとか、量的に多いものがあるということもないと考えていいわけですね。

○石井専門委員 量的に多いものが特にないんですね。目立つのはどうしても光で分解してできた構造の歪んだものが、どうしても光分解で出てくるという辺りで、特にあと量の多いものはほとんどないです。

目立って多かったものは、酸性物質という言われ方をしているもので、これは 20~30% どうしても出てきているのですが、これを細かく分けていくと、多数の成分の集合体であると。

○鈴木座長 それは特に問題にしなくてもよさそうですね。

○石井専門委員 それは、植物代謝でも更に代謝が進んで、時間が経つと減っていますので、問題にするにしても何を問題にしたらいいかわかりません。

○鈴木座長 評価書(案) 19 ページ辺りのところで、数値が変わってきているところがあると思いますが、これは小林先生からの指摘なんですけど、正しく直されておりますか。

○石井専門委員 例えば、お茶のところの数字は、トリチウムラベルと ^{14}C ラベルを一緒にまとめて書いているか、書いていないかの違いですね。丁寧に書こうと思えば、トリチウムラベルの場合はこうで、 ^{14}C ラベルの場合はこうだったというふうにすれば、それぞれの数字が多分生きてくるんだろうと思います。

○鈴木座長 これで一応どちらかの話はきちんと書いておいた方がいいんですか。その辺、よくわからないのですが。

○石井専門委員 トリチウムラベルも ^{14}C ラベルも、確かに多少は放射能の減衰速度は違うんですけれども、でも大体並行して減っていますので、そういうこともあったのでえい

やでまとめたんです。

○鈴木座長 間違いではないということであれば。

○石井専門委員 ただ、トリチウムと¹⁴Cで多少違います。

○鈴木座長 正確でなければならないという話はあるんですけども、間違いでなければ、あるいはこういう条件で見ればこれでよいということであれば、それで構わないだろうと思います。

○石井専門委員 この数字をもうちょっと見てからにいたします。

○鈴木座長 とりあえず御確認いただいて、これでよいということになれば、この話でいこうと思います。

それでは、引き続きまして、土壌中あるいは水中、光。

○石井専門委員 あとは環境の問題に移ります。これは、国内の土壌を使いまして、評価書（案）の21ページから始まりますが、これは国内の土壌で、野洲、宇都宮、福岡、広島、静岡、牛久のものに、0.5 ppm相当量を添加しまして、好気的な条件で試験をやっております。これは、トリチウム5位のラベルしたものを使っております。

そういう試験と、日数につきましては180日までやっている場合と、短い場合は30日でやった場合と違いますけれども、そういうものを使っております。当然これは25℃の暗所という条件です。

また、これはミルベメクチンそのものが、A3とA4の混合物ですので、それを混合したらどうなるかという試験もやっております。これは、うまいことトリチウムラベルとC14ラベルを混ぜまして、両方の状態を見ております。

もう一つは、無菌状態、滅菌した状態でやった場合はどうかという試験もやっております。そうしますと、これはA3もA4も速やかに分解しまして、半減期は大体10～15日ぐらいということで、180日も置きますともう親化合物そのものは1、2%ぐらいまで減少してしまふ。

それから、系外には、当然それぞれトリチウム、あるいは炭素ですから二酸化炭素、あるいは水で逃げていっているのですが、出ていく量は結構多くて、15日後で20%ぐらい、最終的には180日ぐらい経ちますと、7、8割、あるいは少ない場合は60～80というのが、A3とA4で多少違うんですけども、それでもそのぐらいの量が系外に消失しているということになります。

主な分解物質としましては、27番のヒドロキシです。フラン環が開環したものの、27番のケト、その他14、15のエポキシとか、5番のケトというものが、いずれも生成量はそん

なに多くなくて、最終的には数%にまで減ってしまうんですけども、一時 27 番のケトというのは 19% 近くまで達します。フラン環が開裂したものとされている、混合物だと思ってしまうんですけども、これも 10% 近くまで達します。でもそれはたまるということではなくて、最終的にはみんな数%台にまで減衰してしまいます。

A3 と A4 を同時に処理した場合、これは当然トリチウムと ^{14}C が同時にはかれるわけですが、これも非常に混ぜたからどうこうというわけではなくて、ただトリチウムと ^{14}C の消失は並行して進んでいるという結論になっております。

それから、嫌気の状態ですら土に使用した場合、180 日経ちましても分解が認められていないということから、トリチウムそのものがはがれるということはまずないんだろうと思います。

溶脱性試験というのがありまして、土に混ぜまして、上から水を流しまして、移動するかどうかという試験をやっておるんですけども、ほとんどが表層 4 センチぐらいまでのところに止まっておりまして、このもの自体はあまり移動性はないだろうということが言えます。

吸着試験が 22 ページから始まっておりますが、これが 23 ページのところに書いてありますように、7~37、これは土によって、それを有機加工含量で補正しますと、400 ~ 4000 ぐらいまでの吸着係数ということになっております。これは、こんなものだろうということで、これを見てもあまり土の中での移動性はないだろうということが言えると思います。次の 5 番の光分解なんですけど、これはちょっと古い剤なものですから、最初は光分解と言ってもドライフィルムと言いまして、溶液に溶かしたものをシャーレのようなものに入れて溶媒を飛ばして光を当てるという試験をやっておりまして、もう光分解は非常に早くて、日本の場合はどういうわけか、北緯 35 度の春の太陽光で換算するようなことを取っておりまして、アメリカ辺りはよくフロリダとかカリフォルニアの夏というのが出てくるんですけども、それでも 2、3 時間に半減しているということです。

これは、酸素のある状態で光を当てた場合と、それから窒素に置き換えた場合とで、やはり分解速度が違うという表現があるんですけども、具体的にどう違うかは書いてなくて、クロマトグラフがぽんと 1 個載っているだけなので、違うということだけで埋めてあります。別にそれ以上でも以下でもないということです。とにかく光には弱いということが言えると思います。

では、どんなものができたかということ、その次に検索しておるんですけども、やはり②~⑩というのもわかりにくいので、やはり 5 ケトとか光分解ですから立体構造が歪んだも

のとか、27番のケト体とか、14、15でエポキシ、27のヒドロキシ体、プラスフラン環が開裂したものができてきております。

光分解も、これは太陽光でやった例で、これもやはり一番最初と同じように半減期は非常に早くて、これは分解物についてやっても、分解物自身も非常に分解しやすいということで、長くても2.4時間の半減期だったということです。

水中運命で、これは加水分解に対しては非常に安定でして、pH9とあって、通常は4、7、9というぐらいでやるんですけども、これはアルカリ性でやりましても分解はほとんどしないということで、わずかな分解から半減期を計算しますと、1年ちょっと超えるぐらいの半減期になっておるんですけども、こういうあまり分解しないものを計算すると誤差が大きくなるんです。今のはpH9でやった場合です。

今度は、4、7、9というふうにガイドラインに沿って50℃に温度を上げてましてやりますと、それでも分解性は少なくて、4、7では83か95%ぐらい残っている。9でやると6割台にまで減少したということです。

更にpHの低いところもやっております、そうしますと、4とか7では、先ほどと同じように1年以上の半減期で、pH9でやると270～340日ぐらい、温度は40℃です。それから、1.2ぐらいの低いところへいきますと、35～40日ぐらいというふうに加水分解に対してはかなり安定である。

25ページのところなのですが、これは送るときにミスしまして、重複して25ページの5番の下の線を引っ張ってあるところは、実は4番のところに書かなければいけなかったのではないかと。よけいなことをしてしまったので、ここが重複しております。

水中光分解、これは今のガイドラインが水中光分解を求めておりまして、これは蒸留水と自然水の中にこれを加えましてやるんですけども、普通は光溶解pH7ぐらいでバッファを使ってやっておられる例が多いんですけども、これは蒸留水を使ってやっています、これでいきますと当然波長はキセノンランプで300nm以下をカットしたものを照射しておるんですけども、これでいきますと半減期が、A3もA4そんなに変わらないんですけども、23時間～35時間、それからDT₉₀が76時間～120時間ぐらいと大体同じぐらいで、これを春の太陽光に換算してということがその次にありまして、これはA3もA4もあまり変わらないと言っていいと思います。

あと、25ページの下の数行のところに、主要な光変性体であります、⑩番のA3-PI-3とかA4-PI-3についても同様に調べておりまして、これはできてくるものですから、これも蒸留水と自然水の半減期が、親化合物とそんなに変わらないということで、これ自身も

そんなに環境中で残りやすいものではないだろうということが言えると思います。これは挿入位置がよく見直さないといけないんですけれども、5番は非放射性のものを使った試験ですので、これは入れる位置を見直します。あわてて送ったらこんなことになってしまいました。

土壌残留性につきましては、通常のコールドの試験をやっておりまして、容器内試験、ほ場試験、このいずれも12~18日という短い試験で、普通は容器の方が長いんですけれども、ほ場試験でも長いもので30日ぐらいということで、特に問題はないと思います。

作物残留性につきましては、事務局で暴露量の推定摂取量を計算されようとしたんですけども、データがないからそれ以上できていませんということです。これ自身は非常に薄いものでまいていますので、残留濃度そのものは非常に低いんです。データは後ろに、51ページから残留データがずっと一覧表になって載っております。御覧いただいておりますように、高そうなのは春菊、これはどうしてもああいう格好をしていますので残りやすいんです。それから、シソの葉、これは当然そうですね。ああいうものは仕方がないんですけれども、もともと薄いもので、散布液の濃度は10 ppmぐらいでまいていると思うんですが、非常に残留しにくいと思います。

あとお茶でも0.1とか0.2とかのオーダーです。

○鈴木座長 その最後のところは、またあれしますが、その前までのところで、光分解とかは非常に受けやすいけれども、加水分解は受けにくいんだと。土壌中でも、好氣的な条件では非常に速く壊れるんだけれども、微生物の影響を受けているらしくて、あるいは嫌氣的な土壌ではなかなか壊れない。水中分解のところでも、光との関係を考えてという話があって、最終的に非常に複雑な様相を呈するんだけれども、土壌残留ということで見ると、基準としているような180日から見ればもう非常に短い期間で分解してしまうということで、特に毒性学的に考えなければならないような、問題になるようなものも出てきてないということでよろしゅうございますか。

○石井専門委員 はい。

○鈴木座長 そうすると、作物残留試験のところとの関係なんですけれども、一時追加資料要求を、そこの米から始まって、その他のハーブまで、非常にたくさんものについて要求するという話なんですけれども、これは事務局から解説してもらいますか。その方がいいですね。

○都築課長補佐 これは、ポジティブリスト化に伴いまして、暫定の作物残留基準値が設定された部分について、今回データの提出がされていないということで、ここの部分では

試算ができないということで書かせていただいたんですけれども、もしお許しいただけるのであれば、仮にこの暫定の残留基準値までいっぱい残留した仮定で、作物データがあるものについてはデータを使って、ないものについては基準値に基づいて試算をしてみるところもさせていただいて、もしそれで ADI との比較で問題がなければ、特にデータを求めないというやり方もいいのかなと思ったんです。

○上路専門委員 その場合に、マイナー作物をどうやって丸めて残留の予想を立てるんですか。

○都築課長補佐 これは、まず暫定基準値が設定されているか、いないかなんですけれども、されていればマイナー作物であってもそれに基づいて試算を行いますし、ないものについてはマイナー作物で基準が設定されていないものについては流通しないという前提に立ってしまって、0.01ppm を当てはめて計算することができると思います。

○鈴木座長 そういたしますと、評価書たたき台 51 ページ以降、55 ページまでで推定摂取量、あと残留量について非常にたくさんの作物で、実際にはかかれているんですが、今の 27 ページのところは、外国からの問題等々を考えたときに、今回のポジリストの関係で外国の基準を基に暫定的に基準が設定されてしまった。ところが、その部分については、国内ではデータが取られてないので、データがないと暴露水準がわからないから、我々としては毒性評価、リスクアセスメントができないということで、前の委員会ではこういった場合にはデータを示してくださいという形の対応をしておりました。

ところが、なかなかリスクマネジメントの省庁の方から必ずしもこれに対して肯定的な対応が取られてばかりとは限りませんで、やや混乱している状況もあります。それで、できることであれば、基準というのは決まっているんだったら、基準を超えることは恐らくないでしょうから、その量を計算の根拠にして、實際上どのぐらい摂取するかというのを示して、我々としては ADI の中に占める量がこのぐらい、超えることはないという部分を一応推計した上でリスクアセスメントができるのではないかと。

今後、省庁との交渉等々もあるんですが、我々の議論を先に進める上でデータ要求して、それが出てこない限りは最終的な ADI が決まらないという話だと、ちょっと硬直した関係にもなりますから、まず試算をしてみて、問題がないようであれば少し今までのやり方を変えた方がいいのではないかとという意味合いだったと思います。

これについては、どの辺から御意見を伺った方がいいのかな。座長としては前に進めるということからすると、あまり頭をかたくせずに基準に基づいて計算してみて我々に提示してもらって、その後でまた議論をしたい。今回は前の流れからすれば、データを要求す

ることをせざるを得ないのでやっておきますが、途中でまた方針を変えるようなことも含めて考えるしかないかなと思っているんです。

特に御意見を、植物関係の先生方から御意見をいただくことになると思いますが、石井先生、その辺の考え方についてはいかがでしょうか。

○石井専門委員 そうですね。求めても出ませんね。

○鈴木座長 上路先生、その辺は似たような考え方でよろしゅうございますか。

○上路専門委員 はい。

○鈴木座長 それでは、ちょっと試算をしてみて、その上で判断するということにしていただけますか。

○都築課長補佐 わかりました。それでは、試算させていただきます。

○石井専門委員 それから、今のわかっているところで修文だけお願いしたいと思います。24 ページなんですけど、今回は行数が抜けているからあれですけども、下から 3 行目の「40°C 条件下の」の 40 は生かしておいた方がいいと思いますので、残しておいてください。

それと、これは私自身がメモをつくりながら混乱していたんです。次の 25 ページの (4) の中の上から 3 分の 1 ぐらいのところ「27-ヒドロキシル体、13-ヒドロキシル体」、これはメモのつもりで書き込んだものが残っているものですから、こういうものも消してください。

もう一つ、これは重複してしまったのは、(4) の「半減期及び」から始まる段落で、それと同じことがこの下線の部分にずっと書いてしまったものですから、この下線の部分は全部削除してしまってください。同じことをちょっと長々と書いてしまったので、これは 5 番と 4 番、本当は 4 番のところにもうちょっと書き込めばよかったんですけども、でも同じことが書いてありますので、下線部分は削除してもらった方がすっきりすると思います。

○鈴木座長 そうですね。ざっと見たところ確かに同じことのようにです。表現は若干違うんですけども、削除してよろしいと思います。事務局の方、よろしくお願いたします。

ほかには、念のため 24 ページのところ半減期のところは 1210 日という話が出てきているところがあるんですけど、データ上は 1212 日となっているんですけども、今までの慣例で有効数字 3 けたという形でくくっておりましたので、1210 という形になっていますという話が、一応担当の方と事務局の間で交されております。

なければ、ここまでの作物残留までの話を終えて毒性の方に移ろうと思いますが、よろしゅうございますね。

一応この剤が殺虫剤として使われておりまして、作用機序はとりあえず塩素イオンチャネルの抑制で、ダニその他が死ぬという話になっておるようでございます。最初に言えばよかったのですが、そういう剤の特性という形のこと、毒性の方に移りたいと思います。毒性の最初のところは、一般薬理を先にやりましょうという話をしたんですね。27ページに一般薬理試験というのがあります。これは高木専門委員にお願いしてよろしいんですね。

○高木専門委員 一般薬理試験として表15に挙げられている項目について試験がなされております。中枢神経系といたしましては、そこにありますように、自発運動量、チオペンタール麻酔、最大電撃痙攣、ペンチレンテトラゾール痙攣、筋弛緩が実施されております。結果といたしましては、自発運動量については、ほとんど影響が見られない。チオペンタール麻酔については、100 mg/kg 投与群で麻酔持続時間延長作用が認められた。その下の2つの最大電撃痙攣、ペンチレンテトラゾール痙攣につきましては、最高用量で抑制傾向見られております。筋弛緩につきましては、これはほとんど影響は認められないということですが、最高用量で若干影響が見られております。

呼吸循環器系につきましては、呼吸数・血圧・心拍数、ほとんど影響は見られておりません。

平滑筋につきましては、これは *in vitro* の実験ですけれども、 10^{-4} g/mL で回腸自発運動に対して軽度の抑制作用が認められております。

消化器系では、腸管内輸送能が調べられておりまして、これはほとんど影響は見られておりません。

骨格筋につきましては、神経一筋、これは横隔膜を使った *in vitro* の実験ですけれども、 10^{-4} g/mL 濃度で軽度の収縮力抑制作用が認められております。

血液凝固については、ほとんど影響は見られてないという結果でした。

以上をまとめますと、中枢神経系への影響と平滑筋への影響が見られているということです。

○鈴木座長 ここで見られた話というのは、今、言っていたように、具体的には摘出回腸の話と神経一筋のところ、若干影響が見られると読むわけですね。これについては、高木専門委員は、この昆虫に対する作用機序と、ここで見られた影響が重なるのかどうかということについてコメントを求めています。若干説明していただけますか。

○高木専門委員 中枢神経系に影響が見られているわけなんですけれども、この剤そのものは、塩素イオンチャンネルへ影響するという、これらの中枢、あるいは筋への影響に塩素イオンチャンネルを介している可能性があるのではないかということで、もっと

具体的に言うと塩素イオンチャンネル作用がダニ特異的なものではなくて、哺乳類に対しても作用し得るのではないかということが推測されるので考察を求めました。

○鈴木座長 とりあえずは、何かいろんな文献情報なり、こういう形で投げかけて、実験データを要求するまで言わなくてもよいということですね。とりあえず聞いてみましょうという話のようです。昆虫の方とこの問題が絡むのか、後ほどまた急性あるいは亜急性の神経毒性試験が出てきますから、そのところの関連もあると考えておいた方がよいのかと思います。

それでは、急性毒性試験の方に移りますが、これも高木専門委員でよろしいですか。

○高木専門委員 急性毒性試験が、ICR系マウス、F344系ラット及びビーグル犬を用いて行われております。結果は表16に示されておまして、ICR系マウスではLD50は雄で324 mg/kg体重、雌で313 mg/kg体重で、症状としては鎮静、歩行異常及び歩行困難という結果が見られております。

F344系ラットでは、LD50は雄で762 mg/kg体重、雌で456 mg/kg体重で、いろんな神経症状と思われる所見が見られております。

ビーグル犬では、LD50ではなくて確実中毒量ということですがけれども、雌雄とも400 mg/kg体重で、同様に各種の所見が見られております。

経皮では、F344系ラットでそれぞれLD₅₀は5000 mg/kg体重以上で、症状は特に見られておりません。

吸入試験では、F344系ラットを用いて実施されておまして、LC50は雄で1.90 mg/L、雌で2.80 mg/Lということで、各種の所見が見られております。

○鈴木座長 これは、とりあえず結果的にLD50がこうであったという話のことで、症状も途中で観察されたものとしては、神経系の影響があるようだという事です。先ほどちょっと指摘があったんですが、雄と雌で毒性の違いがあるかもしれないという話だったんですが、ラットの場合にF344系で雌の方が毒性が強く表れるらしい。ただ、総じて見ると普通物の範囲に入るという意味で、あまり毒性は強くないと考えてよろしいですね。

その次のところで、代謝物と原体混在物の毒性試験、急性毒性がやられておりますが、これについては特にコメント等ございますが、一応説明していただきたいと思います。

○高木専門委員 代謝物及び原体混在物として、そこにあるA3-②、A4-②、A3-④、A4-④、A3-⑧、A4-⑧、A3-⑩、A4-⑩等々が実施されておまして、特に強いものはA4-⑧の雄のLD₅₀が204 mg/kg体重、雌の176 mg/kg体重です。

○鈴木座長 A4-⑧というのは、エポキシ体ですね。

○石井専門委員 ⑧はエポキシ体ですね。

○鈴木座長 その意味で、毒性が強く表れるというのは常識的にはなるんですけども、この辺はこのもの自体でこうだということで、實際上植物のところの一部出てくるのか。非常に少ないという話ですね。それからすると、トータルで考えたときの毒性の及ぼす貢献度みたいなものは、そんなに大きくはなさそうですね。

○石井専門委員 そうですね。ずっと残るわけでもないし。

○鈴木座長 とりあえず一応試験して、確かにほかの原体、混在物、代謝物等と比べると、やはり非常に高いという話になるというだけのことだとは思いますが、特に大きな問題にしなくてもよいようには思います。

その次の急性毒性試験で、A3とA4の話です。

○高木専門委員 この剤はA3とA4の混合物ということで、それぞれ急性毒性試験を実施しております。経口のICR系マウスについては、A3がLD50が雄で3100 mg/kg 体重、雌で1650 mg/kg 体重に対して、A4の方は雄で340 mg/kg 体重、雌で390 mg/kg 体重と、明らかにA4の方が強い急性毒性を示しております。

それから、経皮の方はWistar系ラットを用いた系ですけども、A3、A4とも2000 mg/kg 体重超ということで、特に毒性は見られておりません。

○鈴木座長 これは、最初のところの急性毒性試験、原体という話のところとの成績と比較すると、どういうことになるんですか。

○高木専門委員 ICRを用いたデータが、原体の経口で雄で324、雌で313で、このA4の方は雄で340、雌で390で、比率が3:7とすると、同じかA3とA4を混ぜると若干強くなっている感じもしないではないです。

○鈴木座長 悩ましいですね。抄録の60ページを見て確認しますと、原体92.9%、あまり詳しいことが書いてないんですけども、これはA3、A4の3:7の混合物という意味ですから、その辺がわからなくて、それで急性毒性試験のA3、A4という形が(3)のところに出てくるので、恐らく原体というのはそれが混じった形でのものという意味ですか。

そうすると、多少の数値上の違いは再現性の問題としてそう大きな違いはないと読むのか、問題にしなければいけないのか、症状の問題等々に違いがないから、これは目安としてこう読めばいいという話でよろしいですか。

○高木専門委員 特に大きな違いはないので問題ではないと思います。

○鈴木座長 そうですね。ラットの方は、F344とWistarの違いがあるということになっているんですね。それでは、一応急性試験がそういう形で、トータルで見ると代謝物の中

のエポキシド、ミルベの A4-⑧という代謝物のところがちょっと毒性が強いという話が見えてきたのかなということになります。

(4) の急性神経毒性試験について、これも高木専門委員、お願いします。

○高木専門委員 急性神経毒性試験が、SD ラットを用いて実施されております。投与量は、そこにありますように、20、60、100 及び 500 mg/kg 体重です。死亡の結果は表 19 にありますように、先ほどお話出ましたけれども、雌の高用量 500 mg/kg 体重で 5 匹中 5 匹が死亡しております。雄の方では 10 匹中 0 匹で死亡は見られておりません。この下の 100 mg/kg 体重では、雌の方で 10 匹中 1 匹の死亡が見られております。毒性の症状といたしましては、表 20 に示してありますように、最低の 20 mg/kg 体重以上で自発運動量の低下が見られております。60 mg/kg 体重の雌で振戦、運動失調、活動低下等が見られております。

その結果から、最低用量の 20 mg/kg 体重で影響が見られたということで、無毒性量は 20 mg/kg 体重未満としております。

○鈴木座長 ちょっと聞こえなかったんですけども、どうなるんですか。20 mg/kg 体重のところの自発運動量低下を影響だと取るのですか。

○高木専門委員 20 mg/kg 体重のところは、申請者の方は影響と取ってないですけども、私の意見としては、これは影響だから取れると思います。

○鈴木座長 ちょっとデータに基づいて議論したいと思います。抄録の 74 ページに、今、言われているところのデータが示されております。自発運動量の表になっておりまして、性別が雄と雌の話があって、横に投与量のカラムがあって、検査時期が 1 日、8 日、15 日という話になっていて、そのところで 10 分間隔で 40 分間の観察という話があるということなんですけど、20 mg/kg 体重のところでは、1 日目のところで雄の場合観察開始後 20 分から 30 分のところで低下が見られる。雌の場合は、10 分までのところで低下が見られる。全体 40 分間の観察期間としても対象と比べると低い。8 日目、15 日目というところになってくると、全く影響は見られません。

100 mg/kg 体重、雄の 500 mg/kg 体重、雄の 60 mg/kg 体重、ちょっと様子がわかりませんが、その少なくとも雄の 500 というところまでのところを見ると、自発運動の低下はいずれも 1 日目のところに集中していて、比較的用量を増すにつれて観察される期間が雄では長く見られるんですけども、雌の方はそれほどでもなくて最初のところだけという話になっているんですけども、これをどうとらえるかということなんですけれども、赤池先生、神経の方の専門というところもありまして、アドバイスいただけるとありがたいと

思います。

○赤池専門委員 これを神経毒性と呼ぶかどうかというのは、非常に難しいところだろうと思います。多分、高木先生もそういうところで考慮されたんだと思います。ただ、少なくとも明らかな中枢抑制作用が一過性で出ていることは間違いないです。ですから、神経毒性があったかどうかというのは、極端なことを言いますともっといろいろなデータが必要だろうと思いますけれども、農薬の 20 mg/kg 体重という投与量で中枢抑制作用が一過性ですけれども出てしまっている。それが全く作用がないかどうかというふうに言われれば、やはりある種の中枢作用が出ているとは言わざるを得ないと思います。

○鈴木座長 これについては、先ほど追加で資料が配られたフェデラルレジスターの話がありまして、これは 2002 年 5 月に EPA が評価したものの話なんですけど、後ろの方を見ていただきますと、後ろから 2 枚目の表のところで、真ん中辺にページ 36184 と書いた部分があると思います。その中に、Acute exposure and risk という、a.で書かれている部分がありまして、An aRfD of 0.20 mg/kg/day was used in an acute dietary risk analysis ということで、急性の RfD が 0.20 という形で決められております。これは、その次の文章を見ていきますと、急性の神経毒性と催奇形性の話もありますが、ラットで行われたものについて NOAEL が 20 mg/kg/day であったのでということが根拠になっておりまして、uncertainty factor、安全係数を 100 として 0.20 と定めたというふうになっています。

追加の uncertainty factor は用いなかったということが書かれておりまして、この文章から想像するに、EPA ではこの 20 mg/kg 体重のところを NOAEL と取った、つまり 20 mg/kg 体重の毒性所見というのは、結局は少なかったという話になっております。その辺について、若干解説していただけるとありがたいと思います。

○赤池専門委員 神経毒性という定義の問題に少しなるのかと思うのですが、中枢神経系に対する有害と思われる作用が出たというものを、すべて神経毒性と一応とらえるとしみますと、やはりこの 20 mg/kg 体重で一過性の作用が、恐らく中枢抑制作用に基づくと思われる自発運動量低下作用が出ているということは、やはりある一定の作用が出ているというデータであることは間違いないと思います。ただ、問題はそれを有害な作用として基準の中でどのように入れるかという点に逆になってくるんじゃないかという、データはデータだろうと思います。

この程度の作用を神経毒性と呼ぶということは、若干私は抵抗がありますけれども、その辺は高木先生はどうお考えですか。

○高木専門委員 確かに自発運動の低下そのものを神経毒性というのは、ちょっと問題かもしれませんが、高用量の域では明らかにもっと強い神経毒性と思われる所見が見られているので、そうすると自発運動の低下というのは、強い神経毒性が弱くなったところで見られた影響と考えると、やはり毒性に所属させる方がいいのではないかと考えます。

EPA の見解については、詳しいことはわからないんですけども、必ずしも EPA と一致させる必要性はないわけで、日本は日本の考え方でいけばいいのではないかと考えます。

○鈴木座長 一番の問題は、赤池先生が言われた有害性という点で、どうとらえるかというところの問題だろうと。要するに、メーカー側の見解が、一過性だったという話のところをしているのではないか。つまり比較的可逆性であるという話のところからすると、有害な所見とは必ずしも言えないのではないか。確かに、影響としてはどこか神経に対して影響しているのは間違いないだろうけれども、それをずっと、例えば死につながってしまうような問題とか、あるいはもうちょっと器質的な問題として非常に大きな問題が生ずる。継続的にも何か問題があるというところで問題視するほどのことではないという表現なんです、その辺をどうとらえるかということだけだろうと思っておりますが、どうでしょうか。非常に神経質に取るのも悪くはないのですけれどもね。

○赤池専門委員 済みません。私はまだこのシステムを十分に把握してないのですけれども、理想的には 10 mg/kg とかもう少し低用量のデータがあれば、そこでもし消失しているのであれば、軽微な作用ということで 20 mg/kg 体重を無効とするかどうかは非常に難しいところですが、20 mg/kg 体重、あるいは高木先生の表現のように 10 mg/kg 体重未満という表現である一定の基準が出せると思うんですけども、そういう要求は現時点でできますか。実験としては、恐らく非常に簡単な実験ではあろうかと思えます。

○鈴木座長 最終的に NOAEL を決める話のところ、今、言われたようなより低用量の実験が本当に必要なかどうかというのは、もう少しデータを全体的に見ないといけない部分があって、例えば急性ではないけれども、亜急性とかそういう試験の中に用量がもっと低い部分が含まれているとか、長期間にわたる実験があって、その中で影響が観察されているかどうかとか、そういったようなものと併せてみたときに、この問題が仮に 20 mg/kg 体重が影響量であるとしたとしても、もっと低いところで安全が担保されているのであれば、それはそれでそちらを取ればよいという話になるわけですね。

それは、今、ペンディングにしておいて、先に進んだ方がいいのかもしれない。

高木先生、どうぞ。

○高木専門委員 今の鈴木先生の意見に賛成ですけども、もう一つ気になったのは一過

性であるから大したことないというニュアンスが感じられたんですけども、この剤が非常に吸収・排泄が早いということを考えると、一過性であることはそんなに不思議ではないので、一過性であるから安全だということとは言えないと思います。

○鈴木座長 勿論、その症状の重い、軽いの問題とか、いろんなことを勘案しなければいけないと思っておりますけれども、その中でもずっと続いてしまうとか、死に至るほどの重篤な症状ではないか、いろんなことを考えたときに、ほんの10分間程度で観察された行動の抑制というのを、どうとらえるか。対照のデータがどうなっていたかとか、そういったところも細かく見ていったときに、もしかしたら偶発的な変化をたまたま拾っただけかもしれないとか、いろんな可能性も実際上出るんだらうと。その辺のデータがあれば、もう一度検討すればその辺り決着が着くんですけども、その辺りはオリジナルデータは委員の方には行っているんですね。

○都築課長補佐 毒性の先生方には、オリジナルのデータをお送りしてあると思います。

○鈴木座長 そこにありますか。

○都築課長補佐 ございます。

○鈴木座長 悪いけれども、もう一度その辺調べて、対照群との間の差の辺りはどんなふうに見たらいいか。高木先生にちょっと見てもらってください。

それを調べてもらっている間に、先に進みたいと思いますが、どうぞ。

○赤池専門委員 もう一つコメントをいたしますと、少なくともこちらの抄録に出ているデータを見る限りは、かなりばらついていますね。特に雄の方のデータについて、20 mg/kg 体重の場合に1日目の、初めは出てなくて20~30分でのみ出て、またなくなっているというデータで、雌は0~10分ということで、普通の薬効薬理で考えた場合に非常に奇異な作用の出方がしてしまっていて、恐らく対照群と一緒にやっているので間違いないだろうとは思いますが、若干アーティファクトが入っている。それにしても数字が大き過ぎることは大き過ぎる。あと有意差検定もされていますから、恐らく実験としては問題ないんだらうと思いますが、かなりばらついているデータの中で出ているものであるということで、今、高木先生が生データを御覧になっているので明らかになると思います。

○鈴木座長 原則として外国の評価がどうだからということに別に我々はふられる必要はありませんから、サイエンティフィックな判断として証拠に基づいてこうですという判断ができれば、それで全然差し支えはないことですから、どうぞ御自由にきちんと評価していただきたいと思います。

それでは、先に進ませていただきますが、眼・皮膚に対する刺激性と皮膚感作性の話な

んですが、これももしかすると高木先生なんですけれども、影響がなかったということなので、よろしゅうございますね。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 ウサギについての眼・皮膚刺激試験については、刺激性がなかった、ただ、軽度の眼の刺激性が認められたということで、これは食べる方の話ではなくて、使用時の注意の中にほうり込まれているように思います。

皮膚の感作性は、ハートレー系のモルモットで行われておりまして、Buehler 法と Maximization 法で、皮膚感作性はなかった、免疫毒性はないという話になっております。

急性毒性とマウス、ラットなんですけど、これも全部高木先生ですか。それでは、先に延ばしましょうか。先に亜急性毒性の方、お願いします。

○津田（洋）専門委員 今のところですけども、自発運動の低下というのは、抄録で見るとコントロールを 100 とした場合にということでも明らかに数字で出ているわけでしょう。今、先生の言われたような、コントロールにもあったかもしれないという議論はちょっとおかしいんじゃないですか。

68%とか、26%まで下がっているというデータが出ていて、合計計算がしてあって、有意差とあるんだから、ここで自発運動低下というのは、そのまま受け取っていいんじゃないですか。

○鈴木座長 必ずしもそうは言えないですね。どういう実験をやられていたかということと、コントロールのところを 100 にしてしまうからそういう話になるんですけども、実際に何らかの形のスコアみたいなものを見ていったときに、経時的な推移というのがありますから、その中でどういうふうに見なければいけないかというのは、いろいろあるんだと思うんです。

なかなかそう単純に数字だけ見て差があるからこれでというふうには言いにくいところがある。特に行動試験などの場合はたくさんあると思っております。

○津田（洋）専門委員 それはあるかもしれませんが、ここではそこまで全部見て判断することも時間的な制約があるし、ここのデータで明らかに有意差があつて自発運動が低下というのは、そのまま読んでいっていいと考えます。

○鈴木座長 その辺は議論がいろいろあるところだと思います。一応そういう考え方もあるというのは承知しているんですけど、特に事が神経毒性ということでもありますから、なるべく慎重に構えた方がよいのではないかと考えております。

○津田（洋）専門委員 これは、神経毒性であるとはわからないわけです。要するに動き

が悪くなったというのは、神経も関係するが、ほかの要素も入っているわけですから、神経的な検査だけで済むという話ではないと思います。

○鈴木座長 それも確かにあると思います。ただ、実際上もともと虫に対しての作用機序のところ、塩素のチャンネルの話のところということがあって、そのほかの試験等々でも、どうも急性毒性のところでもそうなんです、神経系の抑制が見られているような部分もあって、これは真剣に考えていかなければいけないのではないかと。

先ほど EPA の話をしましたが、急性の RfD を取っているというのも、神経的な問題を見ているから取っているの、その辺のところは慎重に審議した方がいいと思います。御意見は何いまして、慎重にすることが悪いことではないと思うので、ここは少し慎重に審議させていただきたいと思います。済みません。

亜急性の毒性に移りたいと思います。

○高木専門委員 ICR 系マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験が実施されております。投与量は、500、1000、2000 及び 4000 ppm です。

毒性所見といたしましては、2000 ppm 以上の雄で体重増加抑制、摂餌量の減少、肝比重量増加。雌で Ht 値、MCH 減少、副腎比重量増加。4000 ppm 以上の雄で腎比重量増加。雌で体重増加抑制、副腎比重量増加等が見られております。

この結果、無毒性量は 1000 ppm であるとしております。

○鈴木座長 ここでは、所見として何をとるかというところで、一部議論があって、腎臓、肝臓、副腎の重量増加のところは、とりあえず毒性と取りましょうということで、これはそれでよろしいんですね。そうすると、NOAEL が 1000 ppm ということになるわけですか。

○高木専門委員 そうです。

○鈴木座長 その中で、切歯の伸長の話があったんだけど、これは判定できなかったという話でとどめればいいんですね。長期間のところでも同じような影響が出てきているのが、ここにあったように思います。これは、この試験だけに限って、とりあえず判定できなかったという記載でよいということで、先に進んでまた考えましょうということですね。

どうぞ。

○津田（洋）専門委員 ここにある吉田専門委員のコメントというのは、どうなったのでしょうか。

○鈴木座長 これは、実際上は副腎の比重量とか、そういったものを毒性所見とすべきだ

ということで、32 ページの表 22 のところでは、これが取られていると解釈したんだけど、高木さんそうなっていませんか。

○高木専門委員 農薬抄録の方では、臓器重量変化は体重減少に伴う変化ということで、毒性とは取ってないんですけれども、それに対して吉田先生と私からコメントが出ております。

○鈴木座長 評価書の表 22 では、腎の比重量増加とか副腎の比重量増加というのは、例えば雄だと 4000 ppm で腎比重量の増加があるし、雌だと副腎が 4000 ppm で腎臓の比重量は 2000 ppm という形で、毒性所見の中に含まれておりますね。そういう説明をされたんです。高木先生は、所見がないから取らなくてもいいということですか。

津田先生は、どちらですか。

○津田（洋）専門委員 私はいつも申し上げていますが、取るべきだと思います。

○鈴木座長 とすると、一応この表の中では取るという形で書いてあるので、それで済んだのかなと思っていたのですが、よろしいですね。

○高木専門委員 それで結構です。

○鈴木座長 一応確認できました。

それでは、ラットの方をお願いします。

○高木専門委員 F344 系ラットを用いた 90 日間試験が実施されております。投与量は、そこにありますように、375、750、1500、3000 ppm です。

一般状態で特徴的なのは、3000 ppm 群で上下の前歯が異常に伸びるという所見が見られております。そのほかに、いろんな所見が見られておまして、それは表 24 に出ているとおりですけれども、臓器重量の増加、血液検査値の変化等々が見られております。750 ppm 以上で血液系の変化、MCH 及び MCV の減少。雌では、その下の 375 ppm で MCH 及び MCV の減少が見られておりますので、NOAEL は雄では 375 ppm、雌では無毒性量は設定できなかったとしております。

○鈴木座長 それに対して、高木専門委員としては、雌の 375 ppm のところの MCH 及び MCV の減少は取る必要があるのかという疑問を投げかけているのですが、それについては具体的に数値を挙げるなりして説明をしていただきたいと思います。

○高木専門委員 数値としては、抄録の 86 ページの表で、雌のところでは平均赤血球容積がコントロール 100 に対して 98%、平均赤血球量 MCV が 100 % に対して 99%、ですから 1% の減少で、いずれもほんのちょっとということ、あとその上の用量で見られている血色素量とかヘマトクリット値の変化がないので、この雌の 375 ppm の MCH と MCV を

NOAEL が設定できない根拠としなくてもよいのではないかと感想を持ちました。

○鈴木座長 唯一このエンド・ポイントとしては、この平均赤血球毛色素、平均赤血球容積、この 2 つが雌 375 ppm で動いていて、その他のことについてはほとんど問題がない。あとあるのは、血中のナトリウム、臓器重量関係では雌の肝臓の比体重値が少し上がっている。

病理組織所見としては、影響のあるようなものはないという話なんだけれども、相対的に見た場合に、この部分をどうするかということなのですが、津田先生は、これをどのように考えますか。

○津田（洋）専門委員 この 2%下がっているのを取るかどうかということですか。

○鈴木座長 そうです。

○津田（洋）専門委員 実際に、100 に対して 98 で有意差が付くと書いてありますが、どういう統計でしょうか。

○鈴木座長 いや、非常に変動の幅が少ない場合には、この程度の話でも差が出ることはあるんです。ただ、生理学的な問題、あるいは病態生理学の関係からすると、これが果たして中毒の問題まで言き切れるような指標になるのかということになると、非常に大きな問題になる。実際上は、ほとんど毒性学的には私自身が意味がないと読んでいるんです。その意味で、例えば雄の 375 ppm のところの MCH 及び MCV の低下というのも、そのほかの赤血球系の指標にはほとんど影響が出ていませんから、恐らく偶然の話だろうと思います。

この辺りを、どういう論議で影響がなかったと言うのかというのは、結構難しいものが実際にあってややこしいんですけれども、バックグラウンドデータみたいなものと比較すれば、もう少しはいいのが出ることもあるのかなと思ったりもするのですが、そこまで言わなくても恐らく血液毒とか、そういう話のところからすると、この程度の変動は実際はあるものだというふうに言っていると思います。高木先生はその辺どういうふうにお考えですか。

○高木専門委員 そういうことでよろしいと思います。この程度はばらつきでも起こり得る範囲内ではないかと思えます。

○鈴木座長 もっと長期間に摂取させたときに、この影響がずっと増強されてくるとか。継続的に表れてくることになってくる。あるいは ADME のデータの中に血液毒を示唆するような問題があって、その表れであると理解ができるということが、合理的に説明が付けば毒性と取らざるを得ないとは思っています。

ただ、33 ページのところで、表の上の文章のところで、「本試験において、750 ppm 以上投与群の雄で MCH 減少等が認められたことから」という話が悩ましいと思います。もしそれを言ってしまうと、375 ppm のデータを見たときに同じことが起こっているのではないかということで、こちらを影響として取らなかったのはなぜだという話になるので、非常にややこしい。なおかつ、雄の 750 ppm のエンド・ポイントの変化も極めて微弱なものであるということになってくると、これを言っているのか、何かもうちょっと別の表現にした方がいいかということになるんですが、その辺りがなかなか難しい。1500 ppm 以上のところであれば、もう少しいろいろなものが出てくるんですけどもね。

これは、どなたか確定的に、こういうふうに考えたらいいのではないかということで、助け船を出していただける方がおられますでしょうか。

○津田（洋）専門委員 助け船ではありませんが、これを無毒性量と決める決めないの話なら考えなくてはいけないんですが、300 ppm とかかなり高いところで、最後の結論を出すのはあまり関係ないところだから、ここではどちらでもいいような気がします。

○鈴木座長 そう言ってしまうと、身もふたもないんですけども、若干骨髄に分布するような部分もあって、血液に対する影響は無視はできないんですけども、あまりはっきりした形の問題ではないので、ただ、とりあえず雌の場合の 375 ppm の話を影響と見るか見ないかというのは決着を付けておかなければいけないことだと思います。

○赤池専門委員 そういう意味では、やはり統計的に有意差があるという形でデータを出されていますから、それをないとは言えないのではないのでしょうか。勿論、非常に軽微なものですけれども。

○鈴木座長 我々のところは、毒性の話をもうちょっと合理的に判断しなければいけない部分があるので。

○赤池専門委員 済みません。ですから、私が言っているのは、データとしてはまずなかったとは言えない。つまり差はあったと。ただ、それが非常に重篤な毒性として問題視すべきかどうかということについては、ここではそれほど問題がないという判断でもよろしいかと思います。

○鈴木座長 おっしゃっていることはよくわかります。ですから、データとして客観的に見た場合に、有意差がありましたということは、それについて文句を付けるものではありませんけれども、評価の問題としてこれを重視するかどうかという点では意見が分かれるところで、この際は重要な問題と考えなくてもよいという意見がとりあえずは強いのか。それは私の意見だけで、ほかの人はそう思っていないんだということになると問題なんだけ

れども、常識的に今までの議論の中では、この辺りのものはあまり取らないですね。

○高木専門委員 あとデータが抜けているのかもしれませんが、抄録の 82 ページの雄の総コレステロールが 750 と 1500 以上で上がっていて、それが表 24 の方には反映されていない。

○鈴木座長 コレステロールの所見があるからそれを使ったらどうだということですね。事務局わかりましたか。今の 750 ppm 値のところはコレステロールの増加ですね。

○都築課長補佐 はい。

○鈴木座長 そうすると、文言を 750 ppm 以上の雄でコレステロール増加等という形にして、雌についての話も含めて NOAEL は 375 という形でよろしいですか。

それでは、イヌの 90 日間亜急性毒性試験、お願いします。

○高木専門委員 ビーグル犬を用いた 90 日間亜急性毒性試験が実施されております。投与量は、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日の強制経口投与のものです。

症状といたしましては、10 mg/kg 体重/日以上雄で飼料嘔吐及び流涎、雌で飼料嘔吐。30 mg/kg 体重/日以上雄で鎮静、歩様蹠踉、頭部の震え及び眼漏、体重増加抑制、摂餌量減少、雌でも同じように鎮静、歩様蹠踉、頭部の震え、流涎及び眼漏等が見られておりました。

無毒性量は、したがって最低用量の 3 mg/kg 体重/日としております。

○鈴木座長 これは、本当にこれでいいんですか。抄録 86 ページの血液性がん検査の中で、総ビリルビンの濃度が 7 週齢の雄で、3 と 10 mg/kg 体重/日で動いているんだけど、これは偶発的なものと考えてよいのですね。それで取らないという説明でしたね。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 それで、高木さんとしては、神経毒性を示唆する種々の所見が見られているので、その発現機序について考察してほしいというコメントがあるんですが、これはどのことを言っているのでしょうか。

○高木専門委員 流涎とか鎮静、頭部の震え、眼漏等、神経系に作用しているような気がします。

○鈴木座長 主として 30 mg/kg 体重/日で見られた話ですね。10 mg/kg 体重/日のところの嘔吐とか流涎の話で、流涎は取るけれども嘔吐の話は投与の問題だということですか。

○高木専門委員 それは、投与によるとは思いますが、においと刺激とか、そういったものと局所的なものも考えられるので、それから神経影響を考察するのは無理があ

るのでこれは除きました。

○鈴木座長 この発現機序というのは、何を期待されているんですか。

○高木専門委員 これは、わからないですけれども、症状から推測されることはどういうことが考えられるかとか、あとクロライドチャンネルに作用するということがあるので、そういった作用を有する薬物との比較のようなことを考えております。

○鈴木座長 急性神経毒性との兼ね合いもあるので、1つの指標としてイヌでもこういうものがあつたのでということを含めて、後ほどもうちょっと総合的なコメントを要求した方がいいのかなと思ったりもしているんですけれども、それはそれということでとりあえず今は前に進ませていただいてよろしいですか。

90日間の亜急性神経毒性試験です。

○津田（洋）専門委員 質問です。不勉強で申し訳ないんですけれども、歩様蹠踉というのは、どういう意味を指すのでしょうか。

○鈴木座長 よろよろ歩くという問題なんですけど、意味合いというのは。

○津田（洋）専門委員 割によく使われる言葉ですか。

○鈴木座長 動物のところではときどき使いますね。もう本当におぼつかない足取りで歩くときに使うんですけれども、千鳥足になったり、正常の歩行運動調節のところがうまくいかないとかこういう状況になります。

○津田（洋）専門委員 もう少しわかりやすい日本語はないのですか。

○赤池専門委員 私たちは、よろめき歩行という言葉を使いますけれども。

○津田（洋）専門委員 それならわかりますね。

○鈴木座長 それでは、これは変えてよろしいかと思うんですが、一応農薬抄録ではそう使っていた。そのこと自体が専門的な言葉からすると、別に悪いわけではない。ただ、わかりやすくするためによろめき歩行というのをを使うのならば、その方がよいでしょう。今回は変えますか。

○赤池専門委員 これは間違いではないです。テクニカルタームとしては正しいものだから。

○津田（洋）専門委員 私が申し上げているのは、これは一般に開示されるわけですから、必ずしも専門家ばかりが見るわけではないので、同じ意味ならわかりやすい日本語がよいという意味です。

○鈴木座長 歩様蹠踉とよろめき歩行というのは恐らく、私も本当に確信が持てるわけではないのですが、ほとんど同じことだと思います。

○都築課長補佐 差し支えがなければ、一般の方にもわかりやすいように歩様蹠踉の後に括弧書きでよろめき歩行と入れるのはいかがですか。

○鈴木座長 一応、念のために申請者にこのように書いたけれども、間違いはないですねという確認だけはしておいてください。

○都築課長補佐 確認いたします。

○鈴木座長 それでは、亜急性の神経毒性にいきたいと思います。

○高木専門委員 SD ラットを用いた亜急性神経毒性試験が実施されております。投与量は、150、375、750 ppm で、投与期間は90日間です。

症状といたしましては、病的に軸索変性及びミエリン変性が一部に見られておりますけれども、これらについては対照群と同様に見られておりまして、影響ではないと結論しております。

この結果、神経毒性に関する無毒性量は最高用量の750 ppm であるとしております。

これに関しては、吉田専門委員の方からコメントが来ております。

○鈴木座長 まさに先ほど話したように、長期間の毒性でどんな状況だったのか、急性の神経毒性試験で見られた問題をカバーしているのかどうかという話との関係を吉田さんが言っております、90日の亜急性毒性試験で3000までやっていて、そこで異常行動があるんだけど、何で実際にはそういう高いところはやらないでという話を聞いているんです。これは、どういうふうに解釈すればよいのか。事務局からは、この文言として抄録の中で、一応90日間の亜急性試験を参考にしていろいろ用量を設定しましたという話をしているんですけど言っているんだけど、参考にしてどうして低くしたのという話のところはわからないんです。一応何か聞いてみますか。聞いてもしようがないと思うんですけど、実際は750 ppm までやったところでは、これは行動上の問題等々に異常は出てないんでしょう。それで神経的なものについて形態を調べたら、対照と同じ病変だったので問題はありませぬという話をしているわけです。

その意味では、750 ppm までのところでは、仮に上の方の1500とか3000の問題が神経的な影響だったとしても、750 まではそういうものはありませぬということを行っているわけですが、それでよしとしますか。ここところが、750 ppm が雄で60、雌で70 mg/kg ぐらいになるんですが、急性の神経毒性のところと比べると、その辺りも重なってくるんですか。

投与の形態が違うので、比較が非常に難しいと思うんです。急性のところは強制経口ですし、90日間のところは混餌経口ですから、その辺りのところでなかなかパラレルに比較

ができないところがあるんです。

一応上の方はわからないけれども、影響がなかったということについて異存はないということであれば、とりあえず神経毒性の NOAEL としてこの 750 ppm が生きてくるんですけれども、赤池先生、何か御意見ございますか。

○赤池専門委員 今、説明されたとおりのことだろうと思いますけれども、本来これがアカデミックな研究、サイエンティフィックな研究であれば、当然行動上の異常が出た濃度で、いわゆる器質的な変化が生じているかどうかを調べるのが当然のことなんですけれども、これはある意味で安全性の試験、サイエンティフィックでないとは言いませんけれども、純科学的な研究ではありませんから、そういう観点から立てば、一応安全量を設定して、この安全量の中で高用量では神経症状が出たために、念のために神経系の器質的な変化がないという確認を、勿論高用量であるかもしれないけれども、それは一応不問に付しておいて、低用量ではそういったものはないということを念のために確認したという位置づけであれば、一応ある意味を持った試験であろうと考えられますけれども、もしあれでしたら、一応申請者の方に目的を念のために確認されるということはされてもいいかなと思いますけれども、多分そういった意味でされたんだろうと思います。

○鈴木座長 恐らくそれ以上のことは出てこないだろうと思います。一応、高木専門委員も、とりあえずこの試験としては NOAEL が決まったという意味でよろしいということですね。

○高木専門委員 高用量では神経毒性は起こり得るということを、何らかの文章で入れておかないと、読んだ人が神経毒性はないと誤解する恐れがあるのではないかと思います。

○鈴木座長 ただ、この試験では高用量をやってないからしょうがないですね。恐らくその部分は 90 日の亜急性毒性試験、2 つ前のところでやったんだと思うんですが、表の中に 3000 とか 1500 のところ、特に 3000 では明らかに歩行のふらつきという話が入っていますから、それは言ってはあります。この試験では用量がないから言えない。しょうがないですね。よろしゅうございますか。

それでは、慢性毒性試験の方に移りますが、これは津田先生ですね。

○津田（洋）専門委員 イヌのところは書いてあるとおりでして、特に問題があるところはありません。3 mg/kg 体重/ 日で無毒性量ということで問題ないと思います。

ラットの方は 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験ですけれども、表 29 にまとめがあります。150 ppm 以下では毒性所見もないし、勿論発がん性は見出されていません。自然発生腫瘍等がありましたが、見え消しになっております。コントロールにもあるということ

です。以上から、ラットも 150 ppm 以下は毒性所見なしです。

その次に、1年間のマウスの試験が書いてあります。これについても同様でして、200 ppm 以下には毒性所見がないということで、最高用量でも発がん性はないということで問題はありません。

あとは吉田専門委員からのコメントについては、座長からお願いします。

○鈴木座長 非常に簡明に説明があったのですけれども、やはり一つひとつ見ていかなければいけないと思うんですが、吉田専門委員から2年間の慢毒／発がん性試験の中で、切歯の伸長の話が出ておりまして、これは750 ppmの最高用量の雌の方で、もっと高い用量で投与していたときに歯が伸びてしまったということで、その理由が咬筋の緊張が抑制されたために、かむ動作が減少して切歯が伸長したというふうになっているんですが、これは本剤が歯の伸長を促進する可能性は資料より否定できると考えるが、切歯の伸長の原因も含め本剤による神経系への影響はないと考えてよいのかどうか考察してほしい。

これは、多分そのほかのところ、マウスのところでも、ラットの別の試験でも、高用量でやはり切歯の伸長の話がありますが、これはどこかで試験をやっていたのではなかったですか。

41ページのところに、その他の試験、ラットの切歯の伸長に及ぼす影響試験というのをやっているの、これと併せて解釈するより仕方ないと思います。これはどなたに願いますか。高木さんですか。

今の歯が伸びる話について、どうするかということで、吉田専門委員からコメントがあったんですが、実はそれについて実験がしてあった。抄録の145ページから147ページのところです。

○高木専門委員 歯が伸びる原因を調べるために、F344ラットを14日間、3000 ppm投与して実験をしております。結論としては、自発運動の減少とか、全身脱力の状態が見られて、それによってかじるという現象が見られなくなったということで、切歯、歯が伸びたということです。

吉田専門委員のコメントは、これも基本的に今のと同じで、咬筋の緊張が抑制されたということを書いておりますので、どちらも神経系への影響ということが考えられるので、そういったことを聞くのはいいのではないかと思います。

○鈴木座長 私が実験したことがあるのは、麻酔剤、フェノバルビタールみたいなもので眠らせてやる。そうすると、確かに歯が伸びてしまうんですね。四六時中寝ているような状況をつくり出してやると、確かに伸びます。大体1日で2ミリぐらい伸びます。だから、

何日かそういう状況で口を動かさないでいると、切歯の磨耗がなくなって伸びることがあるんですけども、今回の16のところに書いてある今の説明をいただいた話で説明がつくんですか。どういうわけこうなったのかということがはっきり言えるんですか。自発運動の減少と全身脱力状態があつて、それで口を動かす回数が減ったんですね。薬を切ったら元に戻ったという話で、どうやら薬の投与と非常に明確な関係はあるけれども、ではそこにどう効いたのかというのは、なかなかこれだけの観察では言いにくいのかなというところもあるんですけども。

赤池先生、この手の行動観察は御覧になったことありますか。

○赤池専門委員 私も一般の中枢抑制薬で観察したことがある程度で、農薬等での観察は行ったことはありませんけれども、ただ作用機序は今、御説明になったとおりと考えるのが妥当ではないかと思えます。ただ、勿論実験的な根拠があるわけではありませんから、あくまで推定ということになるだろうと思えます。

○鈴木座長 そうすると、とりあえず神経的な影響を除外するわけにはいかないという話になるのでしょうか。

○赤池専門委員 神経系に対する作用の影響の可能性がむしろ高いということだろうと思えます。特に薬をやめたら元に戻るということが、かなり大きな根拠になると思えます。

○鈴木座長 そうすると、2年の慢毒のところに戻って、どういうふうにすればよいのですか。一応神経的な機序云々かんぬんは触れないけれども、明らかな異常所見として取り上げてあるので、これはこれでよいとするんですか。吉田先生は、何かもうちょっとはっきり書けということなんでしょうか。

高木さんとか津田先生で、何か吉田さんと議論されましたか。

○高木専門委員 してないです。

○津田（洋）専門委員 特にしていません。切歯が伸長したのは、特に毒性であるかどうか、よくわからないわけですね。

○鈴木座長 一応薬のせいだということには、今の話からするとなったわけです。それも神経系に対する影響の可能性が高いという話になったので、ここで毒性所見の中に上げておけば、吉田さんが言っているような話は解消するのかなと思えます。

○津田（洋）専門委員 その程度でいいと思えます。

○鈴木座長 よろしいですか。

もう一つあつて、高木専門委員から、やはり2年のところで「毛嚢拡張の機序について考察すること」とあるんですが、これはどこにあるんですか。やはり750 ppmの雌のと

ころです。

○高木専門委員 750 ppmの雄と雌の両方で、抄録の107ページの表で、コントロールにもある程度出ているんですけども、750 ppmでそれが2倍から3倍程度に増えたというところで、毛嚢拡張という所見はあまり私は聞いたことがないので、どういうことなのかということ質問してみました。

○鈴木座長 これは、私もよくわからないけれども、毛嚢というと皮膚のどこになるんですか。毛根部の話ですか。皮膚の毒性の問題として、こういうことが問題になった薬物はかつてありましたか。この辺はよくわからないんです。雄で最高用量のところでは有意差が付いている。雌の場合は対照群から高用量群までほぼ同じような話で出てきている。しかも、これが2年の毒性のところであることを考えると、最終と殺前動物の話のところだから、どれかわからないんですけども、全体で見ると最終と殺のところでは増えているように見るんですか。

そのようですね。前のところで、52週、78週、死亡、切迫殺のところでは、皮膚のところの毛嚢の拡張所見というのはほとんど、どの投与群にもないので、最終と殺のところの部分で初めてコントロールが7に対して750 ppmでは25という話になるし、雌の場合もコントロール14に対して750 ppmでは27という話になってきているということではないかとは思いますが。これは写真か何かを付けてもらうんですか。それとも、何か文献考察みたいなことをするんですか。あるいはもうちょっと何か根拠を持って、これはどういう毒性かということをお聞きしたいんですけども、まずいことになりませんか。

多分、NOAELを決める上ではあまり問題ないんですけども、確かに不思議な話と言えば不思議な話なので、何か求めても悪くはないと思いますけれども、とりあえず写真か何か見せてもらえば、こういうものですかという点で納得がいきますね。

○高木専門委員 そうですね。あと毛根の方に影響があるのかとか、汗腺の分泌が亢進しているとか、そういったことがあるのかないのか、その辺も気になります。

○鈴木座長 毛根なのか汗腺なのか、いろんな部分の話があるからわからないので、とりあえずこれも一応神経系の影響との関連がもしあるかもしれないから、とりあえず写真を見せてという話で、今のところはそういうふうにしておきたいと思います。

これについて、もう一つ今日配っていただいた資料でオーストラリアの話があって、ラットの2年の慢毒の中で、思ってもいないようなところがあったので、ちょっと議論しておかないといけないのですが、オーストラリアのミルベメクチンの2枚目のところの下から3つ目のパラグラフのところでは、An acceptable daily intake(ADI) of 0.007 mg/kg

bw/day is recommended という話になっておりまして、それは NOAEL が 24 か月慢性毒性試験のラットで 0.7 mg/kg/day だったという話になっているんです。これが一体何なんだろうということなのですが、つまり 150 ppm のところで、何か影響があるとオーストラリアの方々を取ったんです。うちのところでは、とりあえず 150 ppm は毒性所見なしになっているんですけれども、もう一度見ていただいて検討しておかないといけない。ただ、24 か月でしょう。どこでしたか。

○都築課長補佐 103 ページです。

○鈴木座長 今、気がついたんですけれども、タイトルはラットを用いた混餌経口投与による 1 年間反復経口になっているんですね。これは 24 か月の間違いですね。

○都築課長補佐 そうです。104 週やっております。

○鈴木座長 この試験ですね。そうすると、103 ページの表のところでもいいんだと思うんですが、150 ppm の問題で雄で心臓、肝臓、腎臓の左、副腎の左。雌で 78 週齢のところ、副腎の左右、比体重値もしくは実重量が増加しているという話があるんです。150 ppm の話は、その後ろの方の話、雄の 78 週とか 104 週、雌の 104 週というところでは消えるんですが、雌の場合に 78 週では 150 のみならず 75 ppm でも、あるいは 104 週では 75 ppm で重量の増加がある。どうもこれを取った形跡があるんです。

先ほどの亜急性のときに、副腎とか腎臓とか、その他の比重量の増加について、組織所見はないけれども影響だとしたところからすると、このところをどうするかというのは結構大きな問題になってしまうんですね。

もしここの 150 ppm が LOAEL だということになると、15 ppm が NOAEL という話になって、オーストラリアの話を裏づける話になるんですけれども、先ほどの EPA の話ではそれを取ってない。さあ、どうするという話ですが、ちょっと御自由に御議論をしていただきたいと思います。

今日は非常にやりにくいんですけれども、代謝の先生で動物の方の話が聞けると非常に良かったんですけれども、どうも副腎のところには少しこの剤が血中よりは高く分布する傾向があるということは確かにあるんです。

ですから、少し大きくなるという話をあながち無視してしまうわけにもいかないところがあるんですけれども、これを悪影響だと言い切りますか、どうしますかというところなんです。比体重値のところ、大きさというところを調べてみると、そんなに物すごく大きくなっているわけでもないということなんですけれども、どうしましょうか。

ここで結論が出せなければ、この問題については一旦申請者の方に差し戻しをして、あ

なたたちはどう判断するのかという話を聞いてもいいと思います。これを毒性所見としない根拠を示せてもいいし、何かそういった形の話をして、もう少しデータを見ないと判断しにくいかなと思っているんですが、津田先生、その辺はどうですか。

○津田（洋） 専門委員 先生おっしゃったのは心臓のことですか。

○鈴木座長 心臓、副腎、その他のことです。大きいのは、他の用量としては副腎だと。

○津田（洋） 専門委員 15 ppm の心臓の 104 %というところですね。

○鈴木座長 それは取らなくて、150 のところでうちの評価書では毒性所見なしにしているんだけど、実は 150 のところで副腎とか腎臓とか心臓とか、それは 52 週もしくは 78 週のところで影響があるではないかという話になっているので、それをどう取るのかという意味です。

○津田（洋） 専門委員 これは、104 週で終了した時点の結果で判定しているので、抄録の方を見ると前の方までやっていますね。それがこのところに出てきてないですね。2 年間慢性毒性と書いてあるものだから、2 年間までも書いてない。要するに、途中の経過までですね。そこに低いドーズのデータがあるわけです。どうしますか。

○鈴木座長 いや、勿論影響があれば途中のあれも含めて見ていますね。

○津田（洋） 専門委員 そうすると、2 年間の間に起こったことは全部入れるということでもいいですか。

○鈴木座長 ただ、決着が着けられないんですね。確かに薬物の分布等々からすると副腎には血中よりも高く分布するというデータにはなっているので、あながちこの問題を変化の幅が小さいからといって無視するわけにもいかないだろうと。

それをどうするかというところで、ここで決着が着かなければ、もう一度申請者に意見を聞く、もしくはどうしてこれを毒性としなかったのかという形の根拠を問う。

○津田（洋） 専門委員 雄の 52 週の副腎の増加ということですね。

○鈴木座長 そうですね。これは、雌の 78 週の副腎の増加についても同じことになります。今の時点では結論が出せないかなと思っているんですけれども。

○津田（洋） 専門委員 ほかの 2 年間でも、一応そういうものは全部見えていますか。これはたまたま見ることになっているんですけれども。

○鈴木座長 それは、ラットとかマウスとかという意味ですか。2 年のところ、実際はマウスの話とラットとイヌの話で、先ほどは毒性所見なしという話になっていて、マウスでは 2 年の慢毒のところ、2000 ppm ではあるんですが、肝臓、腎臓及び副腎の比重量の増加というのは、毒性所見として入ってきています。ですから、少なくともげっ歯類に関

して言うと、肝臓、腎臓、副腎というのは共通の変化をすると考えてもよさそうですね。もっと短い試験のときにも、やはり先ほど肝臓、腎臓、副腎について、毒性影響と取るという形の議論をしたので、つながってはいるんです。

○津田（洋）専門委員 だから、52週のも取ればそれは入ると思います。

○鈴木座長 ただ、それが実際にそれで本当によいのか。つまりここではこの臓器についてだけしか影響が認められてないようにも見えるし、それから変化の幅もそんなに大きく見えない部分もある。だから、その意味で申請者はこれを毒性と取ってないんです。けれども、オーストラリアでは毒性だと取ったらしいんです。何を取ったかというのは書いてないのでわからないんです。それで、我々も悩ましいんですけれども、少なくとも私は一回聞いてみないとわからないと思っているんです。

○津田（洋）専門委員 そういうこともありますが、104週のとくはないですね。

○鈴木座長 104週のところでは、とりあえずは消えています。

○津田（洋）専門委員 だから、104週で見ていなかったと言え、それはそうなるし、ただデータが出ているので、52週からのデータで見ると下でも起こっているから取るということですか。難しいですね。

○鈴木座長 だから、そのこのところをもう一度慎重に考えて、聞くなら聞いても悪くないということです。

なぜかという、勿論ここで決めてもいいんですけれども、それだけ断定的に言えるかどうかというのは、私は自信がない。

○津田（洋）専門委員 聞いても、答えが来るかどうかわからないでしょう。データを見て決めるのはこちらだと思うんです。

○鈴木座長 でも、多分何かは言ってきますね。その中でもう一度我々が、それではこういうふうにしましょうという話はできるような気がします。今の時点で決めてしまうと、ちょっと勇み足が起こりかねないという印象があるんです。

高木さん、その辺はいかがですか。

○高木専門委員 1つ確認しておきたいのは、オーストラリアとこの委員会で同じ試験のデータを見ているのか、それとも全く違った慢性毒性試験のデータを見ているのかという問題が1つ。

あと103ページのデータで、心臓とか副腎とか腎臓に有意な増加が見られていますけれども、心臓で言えば52週だけで104週には出てない。副腎に関しては、これも雌で78週で150 ppm 出ていますけれども、104週で出てないのはトランジェント、あるいは1

50 ppm についてはマージナルな変化だと考えると、これに関しては 150 を取らなくてもいいのではないかと。ただ、腎臓に関しては 104 週の最終の 150 ppm のところで右で 107、左で 105 と有意に出ているので、これは毒性と取ることは考えられるんですけども、ただ雄のラットという特殊性を考えると、あと組織学的には 150 で影響がないことを考えると、この 150 も取らなくてもいいのではないかと思います。

○鈴木座長 恐らく雄の方の話というのは、腎臓とか副腎は片側の影響でしかないし、比体重の問題で 10% 以下の増加。雌の方は副腎について両側がはれてきているというのが、78 週のところで出てきている。そういう話のところがあって、実際はプラクティカルな問題として、この 150 ppm を LOAEL とすると NOAEL が 15 になって、そのときの安全係数は 100 とオーストラリアは言っているんですが、ADI が 0.007。要するに、NOAEL が雄で 0.71 mg/kg/day、雌で 0.92 mg/kg/day という話になりますが、これは一番低い話になるんです。ですから、その意味で少し慎重に評価した方が、実用上の問題としてはいいのではないかと。だから、それをここで何かするということになる、もう少し何かデータなり申請者の見解なり、それを問い直した方が我々としては正しい判断ができるのではないかと私は考えるんですけども、いかがでしょうか。

今、高木先生は、腎臓は影響かもしれないけれども、副腎は違うかもしれないという形で、津田先生の意見とも割れている部分があるのでちょっと調整が難しい。その意味では、申請者からの回答を待つという形でちょっとペンディングにしたいと思うんですが、それで調停できればいいんですけども、お二人はいかがでしょうか。よろしいですか。

済みません。それでは、そういうことにさせていただきます。この 2 年のラットの慢毒について、特に腎臓、副腎については、150 ppm の変化をなぜ毒性と取らなかったかというふうに聞くのが一番よいと思うのですが、そういうコメントを求めたいと思います。これはかなり大きなコメントになるのではないかと思います。

そのほかの問題としては、慢毒/発がんの問題で確認すべきは、がんの問題なんですが、がんはないと考えて問題ないですね。発がん性はないということのようです。

それでは、生殖発生毒性試験の方に移っていただきたいと思います。全部まとめてやっけてしまってください。

○長尾専門委員 生殖発生毒性試験としては、ラットの 2 世代繁殖試験、ラットの発生毒性試験、それからウサギの発生毒性試験が 2 試験あります。結論から言いますと、特段大きな影響はないというのが結論ですが、一つずついきますと、まずラットの 2 世代繁殖試験ですが、SD ラットを使って、0、50、200、800 ppm 投与による 2 世代繁殖試験を実

施しております。認められた所見としては、表 33 にまとめられているのですけれども、1 か所だけ F1 親動物の雄で摂餌量減少、これは 800 ppm だけ、200 ppm 以下では毒性所見なしというふうに修正が必要かと思えます。この表 33 で認められた毒性所見から、結論としましては親動物で 800 ppm 投与群の雄で摂餌量の減少、雌で体重増加抑制及び摂餌量の減少、それから次世代では 800 ppm 投与群で産児数減少、生存率低下、体重増加抑制というものが認められたことで、無毒性量は親動物、児動物の雌雄で 200 ppm であるという結論になっております。

続きまして、ラットの発生毒性試験ですが、SD ラットを使って妊娠の 6～15 日に 6～60 mg/kg 体重/日の原体を強制経口投与しております。親動物では、最高用量の 60 mg/kg 体重/日で体重増加抑制と摂餌量減少、胎児では胸腺頸部残留及び腎盂拡張が見られたのですが、いずれも背景データの範囲内ということで、投与による影響とはしておりません。これらのことから、母動物の 60 mg/kg 体重/日で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は母動物では 20 mg/kg 体重/日、胎児では 60 mg/kg 体重/日で、催奇形性は認められていないという結論になります。

次にウサギですが、日本白色種ウサギの妊娠 6～18 日に原体 160、400、1000 mg/kg 体重/日を強制経口投与しております。母動物では、一番低い 160 mg/kg 体重/日で体重及び摂餌量の減少等の変化が見られました。胎児では影響が見られませんでした。この試験では最低用量の 160 mg/kg 体重/日でも母動物に影響が見られたことから、無毒性量が設定できなかったことから再度試験をしました。投与量としては、5、50、500 mg/kg 体重/日の経口投与で、500 mg/kg 体重/日で体重及び摂餌量の減少、流産、死産が見られた。胎児には影響がなかったということで、無毒性量は母動物が 50 mg/kg 体重/日、胎児が 500 mg/kg 体重/日で催奇形性はないという結論になっております。

ラットの発生毒性試験で、胸腺頸部残留及び腎盂拡張が見られているのですが、いずれも背景データの範囲内ということで、まず問題ないと思うのですが、いずれの変化もこの使用したラットの系統で自然発生的に見られるものだという事。それから、腎盂拡張は水腎症と区別して扱っている。この施設での腎盂拡張あるいは水腎症の定義が私にはわからないので何とも言えませんが、恐らく軽度の変異ではないかと思っております。そういうことで、いずれの胸腺頸部残留及び腎盂拡張も投与の影響ではないと私は判断しております。

以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。恐らく発生毒性で問題になるのは、今、最

後に言われたラットの胸腺頸部残留、腎盂拡張の話なのですが、これは前の調査会のときの江馬先生とも議論をしております、やはりこれは自然発生の問題で、背景データの範囲内というところで、それ以上の何か実験的な問題とか文献考察とかいろいろしても、恐らく背景データ範囲内という話を超えるようなものは出てこないだろうということで納得された経緯がございます。

ですから、長尾先生だけではなくて、私も含めて繁殖毒性分野の話としては、これでよいという合意がなされております。

したがって、催奇形性も繁殖毒性なくて NOAEL が設定できるということになります。

残りが遺伝毒性の話になりますが、今日のところは林先生が来られていないんですが、事務局、林先生から何かコメントございますか。

○都築課長補佐 遺伝毒性はないと思われるというコメントをいただいております。

○鈴木座長 データを見ましても、*in vitro* の復帰突然変異試験、DNA 修復試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、いずれも陰性になっておりますし、*in vivo* の小核試験においても陰性だったということで、これは原体についてなんですが、発がん試験の問題と併せてみて問題なかろうという結果になっていますし、41 ページの表 35 のところで代謝物、混在物、M.A3 及び M.A4 の話で分けてやった場合についても、いずれも復帰突然変異試験と DNA 修復試験で陰性だということになっておりますから、これはいずれも前の方の原体の話にしても、+S9、-S9 両方の話なので問題はないという話になります。

その他の試験は、先ほど既にお話をしました。普通ですと、これで ADI を決める話になって、総合評価というところに行くんですが、本日の議論全体を振り返りますと、ラットの 2 年間慢毒のところでは 150 ppm の所見、特に腎臓とか副腎の肥大といったような問題を取るか取らないかで ADI が大きく動いてしまう。大きくといっても実際は恐らく 4 分の 1 ぐらいになるかということころだと思いますので、それについての副腎とか腎臓の 150 ppm の所見を毒性と取らなかった理由を聞くというコメントを出したいと思います。

そうしますと、そのほかの問題で、代謝のところでは少なくとも 2 つはあったんですが、せつかくのことですから、小澤先生が言っていた骨髄での問題のところをコメントにしましょう。ここでもう一つ議論しておかなければいけないのは、神経毒性に関してどういうコメントがよいかということなんですけれども、高木先生、何かいいアイデアありますか。例えば、神経毒性の急性神経毒性とか亜急性の神経毒性とか、あるいはそのほかの亜急性毒性を含めて、全体として見られている行動異常について、どのようなコメントをすれば、先生が気にされているクロライドチャンネルとの関係を含めていい返事がいただけるものと

思いますか、どんな聞き方をすればいいか何かアイデアありますか。勿論、赤池先生でもいいんですが。

○高木専門委員 特にないですけれども、全体的に事をまとめていかれたらいいんじゃないかと思います。

○鈴木座長 まとめて、どうしてそういう影響が出るのかということなんでしょうか。それとも、どこまでが神経的な影響なのかということを知りたいのでしょうか。どうすればいいかと思うんですけれども。

○赤池専門委員 中枢神経系に対する明らかな抑制作用が高用量で、非常に高い量で出ています。それが場合によっては神経毒性につながる、神経毒性というのは器質的な障害という意味での神経毒性につながる可能性はあると思います。それについて検討しているかどうか。それから、検討していないとすれば文献も含めて何かエビデンスがあるかどうかということをもっと聞かれたらいいでしょうか。

もう一つは、クロライドチャンネルに対する作用と、実際に非常に大きく出ている中枢神経系の抑制作用との関連について、やはり申請者としてメカニズムに関して実験的な根拠を持っているかどうか、あるいは文献でも結構だろうと思います。

○鈴木座長 類似の薬が結構ありますから、持ってないわけではないような気もするんですけれどもね。

○赤池専門委員 そういったものについての一般的な回答になるかと思いますが、一応質問として聞いてみたらいいかと思いますが。

○鈴木座長 大変に助かりました。今の2点の形で、途中に出てきていた神経毒性関係についての話は集約させていただいてよろしいですね。

そうしますと、代謝、毒性、毒性は最初の150 ppmの問題あって、もう一つは多分途中で話した作残関係の話、これは一応過去の委員会の経緯からすると、とりあえず作残のデータがほしいですという話は厚生労働省にさせていただくんですが、そのところで事務局の宿題として基準値を用いて想定ADIに占める割合を計算してみて、その後我々の調査会でまた検討しましょうということを含めて対応しなければいけないと思います。

それから、全体として既に前のときのコメントの回答、これは旧安評のところの話なんですけど、その中でミルベメクチンを抗生物質として扱わないという話が一応主張されているんですけれども、その分を今回の農薬抄録なり、あるいは我々の評価書についてもそうなんですけど、反映させておいた方がよいだろうと。これは動物薬の方ではよくやられることなんですけれども、微生物学的なADIといったようなことが絶えず問題になりますので、

これは抗生物質としては扱わないという形にして、そういう微生物学的 ADI とは関係ないですよということをきちんとしておいた方がよいのだらうと思います。

その他のところでは、もうなかったような気がします、何か落としたところありましたか。

どうぞ。

○田村専門委員 私は最初で、今日はオブザーバーなのですが、教えていただきたいのですけれども、光分解のところでは半減期が 2、3 時間で終わる。毒性試験のところでは餌の調整で、調整したものを 1 週間も置いているんです。ということは、その餌の実験期間中、例えば最低でも 1 週間後にちゃんと AI が残っているかどうかというデータは、こういう試験の場には出てくるのでしょうか。

○鈴木座長 私もデータを見てないのですが、一応 GLP で試験をするときには、必ずその辺のところの試験データを付けてきます。ですから、GLP 試験でやっている限りにおいては、今、言われたような安定性の試験データはちゃんと調べた人のサイン付きで付いているので、その意味では安心してよいと思います。大変鋭い質問で、確かに非常に壊れやすいものであるという話からすると、非常に心配なことでありますね。どうもありがとうございました。

そのほかに、オブザーバーの方で、何か御意見、御質問等々がありましたら、もうほぼ今回のところは ADI が決められないので、今のようなコメント対応という形にさせていただいて、また次のときに審議することになるんですけれども、急には出てきそうもないので、もし何かありましたらまたメールとか、事務局を通じてとか、いろんな形で御連絡いただければ幸いです。

そんなわけで、今日はこの剤については ADI は決められませんでした。

事務局の方にお返しします。

○都築課長補佐 ありがとうございます。専門調査会は、ここで閉めさせていただきます。

○上路専門委員 よろしいですか。今、農薬評価書というのを見て、もう一遍文章上の記載の問題、表現上の問題を見たいと思うんですけれども、何分にもいろんな方が見てらっしゃると、どれを基準にして直すべきなのかわからなくなってしまうんです。ですから、起源とどこから出発しているのかということが明確になるようにならないでしょうか。

○鈴木座長 どうでしょうか。

○都築課長補佐 とりあえず、本日のコメントを踏まえたものをもう一度先生方にメール

でお送りいたします。

○鈴木座長 送っていただいて、それに手を入れる。

○都築課長補佐 はい。それをベースに直していただければ一番いいかと思います。

○鈴木座長 せっかく新しい専門委員の方にも参加いただいていますので、実は最終的に英文の評価書をつくることであって、その英訳の際に何というつたない日本語なんだという話があって、大変に迷惑する話がたくさんあるので、できる限りブラッシュアップして、少なくとも評価書はきちんとしたものになりたいと思っておりますので、是非忌憚のない御意見を上げていただきたいと思います。

それでは、今日の会議は終わります。