

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第一部会 第5回会合議事録

1. 日時 平成18年10月4日(水) 14:55～17:35

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(チアメトキサム及びスピノサド)の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

鈴木座長、上路専門委員、小林専門委員、長尾専門委員、
平塚専門委員

(他の部会の専門委員)

小澤専門委員

(食品安全委員会委員)

長尾委員、本間委員、見上委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、國枝評価課長、都築課長補佐、宇木評価専門官

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 スピノサド安全性評価資料(非公表)

資料3 チアメトキサム安全性評価資料(非公表)

6. 議事内容

○都築課長補佐 それでは、もう開始時間を過ぎておりますので、ただいまから、第5回「農薬専門調査会総合評価第一部会」を開催したいと思います。

本日は5名の先生に御出席をいただいております。また、総合評価第二部会座長の小澤専門委員にも御出席をいただいております。

○鈴木座長 幹事会が長引いてしまって申し訳ありませんでした。早速本日の議事を始めたいと思いますが、本日の議題がスピノサドとチアメトキサムです。開催通知等で御連絡

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

まず、事務局より資料確認をお願いいたします。

○都築課長補佐 お手元に議事次第、農薬専門調査会専門委員名簿、座席表、

資料1 「農薬専門調査会での審議状況一覧」、

資料2 として、スピノサド評価書たたき台、

資料3 として、チアメトキサム評価書たたき台を配付させていただいております。

本日の会議には親委員会から長尾委員と見上委員が出席しております。本間委員におかれましては、後ほど遅れて出席する予定でございます。

また、関係省庁からオブザーバーとして、厚生労働省、農林水産省及び環境省の担当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。

以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。

審議に入りますが、第二部会の座長である小澤先生も出席しておりますので、専門の立場から御発言いただきたいと思っております。

本日は、スピノサドとチアメトキサムなのですが、スピノサドについてはコメントが非常にたくさんありますし、ちょっとややこしい問題もあります。今日は突然、病理の関係の先生がお休みになられてしまったので、私自身も動揺しているところがあるんですが、そういったこともあるので順序を変えさせていただいて、資料3のチアメトキサムの方からやらせていただきたいと思うんですが、事務局はその辺はよろしゅうございますか。

○都築課長補佐 はい。

○鈴木座長 チアメトキサムについて、まず事務局から経緯を含めて御説明いただきたいと思っております。

○都築課長補佐 チアメトキサムにつきましては、農薬取締法に基づく適用拡大申請がされております。平成16年8月3日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。

適用申請されている作物は、レンコン、大豆、稲等です。また、この剤につきましては、ポジティブリスト制導入のための暫定基準が厚生労働省より告示されておりまして、平成18年7月18日付けで厚生労働大臣より追加で意見聴取をされております。暫定基準が設定された農薬については、優先物質以外は原則として確認評価部会で議論するということになっているんですが、本剤については旧体制の農薬専門調査会のところより審議されている剤でございますので、総合評価部会で御審議いただきたいと思っております。

これまで2回の審議が行われておりまして、今回が3回目の審議となります。資料につきましては事前に先生方に送付をしております、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。

農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方々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、これを見え消しにして作成しております。また、予備の生ダ

ータをそちら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。

以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。本日配られた資料の中に 1 枚紙で「チアメトキサムの追加資料要求事項」があるかと思えます。

追加資料要求案としては、1 が毒性関係で、2 が代謝関係の話になっているかと思えます。

まず代謝の方の話から対応について説明をしていただきたいと思います。時間が迫っていることもありますから、なるべく簡潔に 1 項目 5 分ないし 10 分程度で説明いただくと大変ありがたいと思えます。

平塚先生、お願いします。

○平塚専門委員 時間の関係もあるということですが、私の指摘項目は非常に少のうございまして、要求事項の 2 の方、基本的には構造式の適正化、不備の修正ということでございます。

申請者の方から回答書が送られてきておりますが、回答書 316 ページの回答資料 2 になります。追加資料要求事項 2 に対応するところでございます。私の方で指摘させていただきました部分については改正前、丸印で書かれている部分が改正後でして、そこが訂正されているということ。

想定代謝経路につきましても同じように不適正なところに赤い丸印がしてありまして、改正後それが改訂されているという形でこちらに寄せられております。

私の方で確認いたしまして、指示に従ってきちんと対応できていましたので了承したいと思います。

○鈴木座長 ありがとうございます。代謝の関係のところでは実際にコメントはそれだけなのですが、新しく幾つか出てきています。評価書案の 9 ページに小林先生から 2 つぐらい出ているんですが、これは問題ないんですね。

○小林専門委員 はい。修正されております。

○鈴木座長 どちらもよいということですね。

○平塚専門委員 付け加えさせていただきたいんですけれども、たたき台の方の文章になりますけれども、7 ページの「II. 試験結果概要」で、チアメトキサムの標識位置につきまして、チアゾール環並びにオキサジアジン環それぞれの炭素原子を標識しているので、その標識位置を特定した「2 位」「4 位」という文言を挿入させていただきました。

○鈴木座長 正確になっているということですね。そうすると、ここの部分はクリアーできたということになると思えます。

今、うかつにも植物代謝の方に移ってしまったんですが、そちらの方は特にコメントが出ているわけではございません。一応指摘があったということでございます。

11 ページの土壌の話のところ、やはり小林専門委員から「代謝物 F を抄録の P.401

の図に加える」という話があったんですが、これは今の代謝マップとの関係で言うと直っているのでしょうか。

○上路専門委員 先生、これはこの抄録に対しての今回の小林先生からのコメントなんですよ。

○小林専門委員 ですから、でき上がってはいないんです。

○上路専門委員 これからこれを加えてくださいということですよ。

○小林専門委員 代謝物 F というのが結果のところに書いてあるんですけども、マップの方には何も書いていなくて、結合残留物、炭酸ガスまでしか書いていないんです。

○鈴木座長 そうすると、これは特に新しく実験しろとかいうことではなくて、抄録を訂正すればいいだけのことですね。

○小林専門委員 そうです。ここに書いてある結果の内容を反映するような代謝経路にしてほしいということです。

○鈴木座長 これは水田土壌の話ですよ。総合的なマップの中に F は出てきているので、これは書き加えればよいというように思えます。

○小林専門委員 はい。片方のラベル体の方からは出ているんです。ですから、そちらの方には矢印だけで最終的に炭酸ガスまで行ってしまわずに、代謝物 F の構造式を書いた方がわかりやすいのではないかと思います。

○鈴木座長 想定代謝経路ですから、そのところは実験でとらえられているものだし、間に入れた方がいいというのは当然です。ですから、これはそういう指示を出して、もし今日 ADI が決まるようであれば、事務局等々で確認するような形にさせていただきますけれども、それでいいですね。

○小林専門委員 はい。

○鈴木座長 ありがとうございます。13 ページにも小林専門委員から、何の緩衝液かが抜けていますということだけでも、評価書には反映させてあるんですが、抄録に記載がないので、これもやはり直してくれということですね。

○小林専門委員 そうです。

○鈴木座長 これも今さっきのところと同じ扱いでよろしゅうございますね。

○小林専門委員 事務処理だけで結構です。

○鈴木座長 次の抄録の文中と図表の ppm を mg/L に直すというのもよろしゅうございますか。

○小林専門委員 はい。これは水中でやっているものだから、mg/Lの方が正しいと思います。

○鈴木座長 そうしますと、出されていたコメントと今回付いてきたコメントについては、代謝関係ではとりあえずクリアーされたことになると思います。

その次が、頼りにしていた津田先生が来られないということなのでまいりましたが、そこに 1 の 1 ~ 5 までの話がございまして、いずれも腎臓に関連することでございます。

評価書案の18ページ以降21ページまでのところにコメントと回答の概要が書かれています。1番目のところですが、尿細管慢性病変及び尿細管急性病変の定義が不適切という話でコメントが出されていたんですが、回答としては市販のソフトウェアを使ってやったので、こういう形になったんだよということです。

いずれにしても一つの特徴的な病巣としてとらえているようなものである。急性と慢性の病変に至るものと考えられないのについては、それぞれの所見を取って、円柱の形成や好塩基尿細管増生などのように個別に記録してありますということで、いずれにしてもこのソフトよっての分類だということになって、一応90日のラットの亜急性毒性の腎臓の影響について、雄では尿細管上皮に硝子滴沈着、急性尿細管病変、慢性尿細管病変の頻度増加が用量レベルに応じて見られた。雌では慢性尿細管病変の発現頻度、腎石灰沈着の程度の増強が高用量群で認められた。

雄の硝子滴沈着は免疫染色から $\alpha 2u$ -グロブリンであることが示されているということで、チアメトキサムを投与したラットでは雌雄に共通して、再生成の変化としての慢性尿細管病変がある。このことから、本剤が尿細管上皮に影響を及ぼしているのは明らかで、その障害を受けた部分で再生があるし、それが好塩基性尿細管上皮の増生になったものと考えられるということが書かれています。

$\alpha 2u$ -グロブリンが雄では特に蓄積するというので、そのために上皮細胞が壊死して再生成の変化が生ずる。一見合理的な話なんですが、廣瀬先生からの話が一番典型的かと思うんですが、ソフトウェアでやっているとしても、病理的な意味を考えるとあまりにも形式的過ぎるので、きちんと病理のわかる人に見てもらって、合理的な説明をすべきだろうということをおっしゃいます。

實際上、吉田専門委員の方からも定義について今ひとつ問題であるということが言われております。これは私自身もそのように感じておまして、これはもう一度整理してもらえないかと思っております。

1の2は $\alpha 2u$ -グロブリンの話なんですが、これについては免疫染色の結果の写真とかヘマトキシリン・エオジンの写真が欲しいということで、それについては出されてきました。機序は不明ながら、 $\alpha 2u$ -グロブリンが尿細管に雄の場合に出てきて、硝子滴沈着の場所と一致するというのでございまして、吉田専門委員はこれでいいと言っているんですが、廣瀬先生からは先に言われた腎病変の再整理をしてもらわないとこの形ではちょっと問題があるということで、この免疫染色の結果、その他についてはそう問題にはされていないんだと思います。やはり再整理をしろということになるんだと思います。3つ目は病理データのところで、程度の問題について、前のところではよくわからないので、+や++を1あるいは2という形に数値化して統計検定を行えという話があったんですが、それをやってみたところ、それなりの結果が出てきておるのでございまして、統計検定もマンホイットニーUテストもやって、病理所見の結果を裏づけたということで、吉田専門委員がこれで回答を了承すると言っておられます。

4 番目の石灰沈着については、2 か所に石灰沈着があつて、皮質に石灰沈着する場合と腎石灰沈着症と言っている場合とよくわからないというので、それについてきちんと説明をしろということです。

これについては写真も付いてきております。若干定義上の問題とか、そういうところについては疑問はあるものの、とりあえず沈着部位がきちんと区別されているので了承すると。いわゆる異栄養性的に石灰沈着が増加したものではないから、吉田さんはとりあえず了解するということでして、両者が了解されております。

5 番目の問題は、2500 ppm 以上の群の雌で尿細管の慢性病変が有意な増加を示しているが、投与との関連性について考察してほしいということでした。これはどういっているかということ、雄ではなくて雌なんですけれども、慢性尿細管変性を好塩基性の再生像と間質

の線維化の頻度が増加する。5000 では腎の石灰沈着症、これも先ほど言っていた皮質と髄質の境界部における石灰沈着の程度が増しているということで、これらは本剤の投与に関連した変化である。この慢性尿細管の病変は再生性の変化なので、明らかに尿細管上皮が影響を受けていると考えられる。

石灰沈着については自然発生性の皮髄境界部の石灰沈着をこの剤を投与することによって増強させたもので、2500 ppm の話も影響であるということで、吉田先生は了解されることを言っておられます。

廣瀬専門委員はこの点に関しても、一番最初のところの腎病変を整理することがまず先決であるということです。全体としてはいいんでしょうけれども、結局一番最初の問題が残ってしまったことになるんだと思います。

ざっと話してしまつて、この回答書の方の話は特にお示ししませんでしたけれども、一応写真等々が出てきているので、御覧になっていただければと思います。

御質問とかコメントがあればよいのですが、これについては先ほど見たんですけれども、メールの中に津田専門委員が言っているところがあるんですけれども、腎臓に関しては特に問題はないですね。彼らは何も言っていないと思います。結局これは1 つ残ってしまったということになります。

コメントはそれだけで一応終わるのですが、その他のところで事務局の方で多少修文されたり、委員とのやりとりがあつて修文されたようなところがありますけれども、特に言っておかなければいけないのはどこなのかな。

26 ページのところで、タイトルの「肝での発がん性」という言葉を「増殖性及び腫瘍性病変」に変えてあります。発がん性というのは言い過ぎだろうというのは確かにそうだと思います。

津田先生は抄録の 206 ~207 ページのところで、マウスの肝腫瘍の関連がわからないと言っておりますが、206 ページはマウスの腫瘍性病変を表 15 としてまとめているものでして、205 ページの上から 3 ~4 行目あたりのところに、肝細胞がん、肝細胞腺腫とい

ったような記載がございます。それについて 207 ページのところに全体をまとめて良性腫瘍とか悪性腫瘍とかいう話のところを非常に大きくまとめてあるんですけども、この関係がよくわからないとおっしゃっているんですが、これは特に個体ベースでいろいろ考えたときに、この前の方の腫瘍性病変を 204 ページ以降のところでは M と B と書いてあるんですが、malignant と benign という形で、悪性のものと良性のものということで表しているんで、これらを逐次個体ベースでまとめてみると、この 207 ページの表になるんだと御理解いただければいいのだらうと思います。

ここの数値自体は、特にもう一度確認することはしていないのですが、まずこういうところで間違いがないだらうと思うので、この辺を見たら全部そここのところにばつと行くかという行かないので、個体レベルに戻らなければならないから別の形になっていると見ていただければいいと思います。

いずれにしても彼の話からすれば、この発がんについて 20 ppm は明瞭な NOAEL になるということを目指してございまして、全体の部分との関連で発生の方も NOAEL と比較するとということが論じられていると思います。

生殖発生毒性のところも特にコメントは出ていないし、書き換えられたところも問題はないかと思えます。何を LOAEL の根拠としたかというところが下線部で加えられております。27～28 ページです。

29 ページの「その他の試験」が幾つかあります。「(1) マウスの肝毒性について」で、とりあえず 23～24 行目で「チアメトキサムは、認められた酵素誘導パターンから、肝腫瘍プロモータであるフェノバルビタールに類似するものと考えられた」は、こういうことを言わないで、結果だけという話にして落としてあります。

30 ページの肝アポトーシスの問題についても結果だけにしまして、アポトーシスの増加が認められたという形にして「チアメトキサムにより、肝細胞アポトーシスが引き起こされることが明らかになった」は言い過ぎなので落としてあります。

同じく「(2) ラットの精子に対する検討」ですが、これも精子に対する影響は認められなかったということで、「チアメトキサムを投与しても」というのが冗句であるということでございます。

一応これで全体を見た形になるんだと思いますが、コメントが一つ残ってしまったので、この剤で ADI を決定するのは見送りになります。よろしゅうございましょうか。

○小澤専門委員 本当に細かいところで申し訳ないんですけども、平塚先生の御意見を伺いたいんですが、たたき台の 29 ページの 17 行目「デベンチラーゼ」なんですけれども、これはベンジルオキシレゾルフィンなので、デベンジラーゼでしょうか。「チ」でよろしいのでしょうか。

○鈴木座長 「ジ」はシに濁点ですね。

○小澤専門委員 そうですね。

○鈴木座長 これは頭の「デ」というのは de ですか。

○小澤専門委員 de です。そういうところが 19 行目と 20 行目にもあるので、よろしくお願いたします。

○都築課長補佐 20 行目に 2 か所ですか。

○小澤専門委員 20 行目はペントキシレゾルフィン O-デペンチラーゼですね。20 行目は「ペ」で、19 行目と 20 行目に「ジ」です。

○鈴木座長 ありがとうございます。

残念だったんですけども、仕方がありません。実際上はこの剤ではクロチアニジンが代謝産物として出てくるということがあって、親化合物のチアメトキサムで調べれば問題ないよという話にはなっているので、これはこの次の話になると思います。とりあえずこれは終わりにしたいと思います。よろしゅうございますね。

それでは、スピノサドに移りますが、これがまた厄介なんです。事務局から説明をしていただけますか。

○都築課長補佐 スピノサドについて御説明させていただきます。スピノサドは農薬取締法に基づく適用拡大申請がなされております。平成 16 年 12 月 22 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。適用拡大申請されている作物はトマトです。他にインポートトランスの申請として、米、小麦等の残留基準の設定、または改正について要請がされております。

また、本剤もポジティブリスト制度導入のための暫定基準が厚生労働省より告示されておりまして、平成 18 年 7 月 18 日付けで厚生労働大臣より追加で意見聴取がされております。こちらについても原則としては確認評価部会で審議するというルールなのですが、旧体制から総合評価部会に相当する調査会で審議がされておりますので、引き続き総合評価部会で審議いただきたいと思っております。

本剤については、平成 17 年 3 月の第 25 回農薬専門調査会で審議がなされまして、今回が 2 回目の審議となります。評価資料につきましては、事前に先生方に送付しておりまして、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。

また、農薬評価書のたたき台につきましては、各委員の先生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、これを見え消しにして作成しております。予備の生データのフルセットをそちら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。また、申請者から回答とは別に補足資料が提出されておりますので、そちらも併せて先生方のところに置かせていただきました。

以上です。

○鈴木座長 大変ややこしくて、コメントも非常にたくさんあって、更にもっと上に補足資料も来ているということで結構大変かと思うんですが、仕方がありません。本日配っていただきましたスピノサドの追加資料要求事項ということで、代謝の方から逐次始めていこうかなと思います。

代謝関連が大きく言うと 3 つなんですが、まず動物の代謝のところは 5 点ほどござい

ますので、平塚先生、小澤先生、よろしくお願ひいたします。

○小澤専門委員 それでは、お配りいただいたスピノサドの追加資料要求事項として整理されている順番で、最初は私の指摘事項ですので、説明させていただきます。

これはスピノサドの低用量反復投与試験での各組織での残留放射能を調べたという試験があるんですけども、その中で甲状腺の残留放射能が他の試験に比べて著しく低値を示していることに気が付きまして、理由について考察してくださいと申し上げたものであります。

回答がたたき台 11 ページに書かれております。結果的に各組織への分布放射能というのは臓器重量を測定して、その測定した臓器に分布している放射能を測定する。臓器重量が分母に来るということなのでありますけれども、そのベースになる、この場合ですと甲状腺の重量が他の試験の群ということだと思ふんですけども、比較して 10 倍重い数値が記録されていたことが原因だということです。

それは一体どうしてそういうことになったかということ、通常の 18~24 倍の甲状腺重量が測定されてしまっていたわけなんですけど、甲状腺の周囲の組織の除去が不完全であったことがわかってきたということでもあります。

したがって、私の気が付いた甲状腺への分布の低値というのは、そのことを再考察すれば、他の試験とコンシステントな一致した値が得られるということでもあります。その後、追加試験もしていただいて確認をしてございますので、この回答を了承いたします。

以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。1つは済んだと。なぜか甲状腺辺りで重量が適切ではなかったんですね。追加試験もやっておるようなので、問題はないということでした。

では、平塚先生。

○平塚専門委員 私の方からは全部で 4 点でございます。これは抄録の中の文章並びにそれに該当する表、代謝物の構造式、またそこで使われている記号。文章の整合性を見ていた中でかなりの点に対して不備がありましたので指摘させていただきました。それに対する回答は回答資料として添付されております。

詳細につきましては、かなり細かい点になりますので割愛させていただきますが、追加資料要求の表 8、表 9 がございますが、これはかなり厚い回答資料の中の変更前、変更後というところの回答資料 1~3 の中の表の番号でございます。表中の代謝物に対しての記号が誤ってしまっていて、それについて確認の上、訂正されていることを確認しました。

同じような問題として、代謝物一覧表の構造式や名称にも誤記等がかなり散見されたので、その修正を求めました。回答資料の方で確認を済ませております。

4 番目につきましても同様ですが、これは表中の数値と該当代謝物の記号とがずれていたりしてしまっていて、全く意味不明だったんですけど、これについても修正されていました。

同じように抄録中で表の引用があったんですけど、実際にはその表自身がなかったという

ことでしたが、表の番号の記載が違っているということで訂正されております。

以上が、前回、要求事項として求めた内容ですが、実は今回提示された抄録中にもまだかなりのミスがありまして、もう嫌になってしまうぐらいなんですが、せめてトータルの代謝分解経路図の中の構造式はきちんと責任を持って見ていただきたいと強くお願いしたいところであります。

○鈴木座長 そうすると完璧にはクリアーできていないということですか。

○平塚専門委員 はい。これはできていないと判断せざるを得ません。

○鈴木座長 特に3の話に関連することになるんですか。「抄録中、代謝物一覧表の構造式あるいは名称に」というところがまだ直っていないということですね。再度直せというコメントが残るということですね。

○平塚専門委員 はい。

○鈴木座長 もっと具体的に言わないとまずいかな。申請者の責任においての話ですからいいんですが、例えばです。

○平塚専門委員 例えば抄録中の432ページに代謝分解経路図がかなりビジーな図として記述されておるわけですが、これを見ると致し方ないかなという気もしては来るんですけども、ここで一つだけ挙げさせていただくと、432ページの右下に代謝物Cというのがあります。これはすぐ左上の構造式を見ていただくとわかるんですが、ジメチルアミノ基になっているんですが、その右下のCは炭素原子に変わってしまっているんです。窒素が炭素に変わって、実際にはここはアミンになっているはずなのでこんな点ですとか、あるいは抄録の中でエチル基というのが CH_3 、 CH_2 と書かれなければいけないんですが、 CH_2 、 CH_3 、と逆に結合している。これは多分コピー・アンド・ペーストをやっていると思うんです。ですから、みんな同じ箇所が間違っている。その辺りを注意深くやっていただきたいと思います。

以上です。

○鈴木座長 ありがとうございます。他にもいろいろあるかもしれないんですが、とりあえず例示されましたし、注意深く構造式等々を直せということが再びコメントとして出てしまいました。動物代謝に関してはその点でとりあえず終わったのでしょうか。

○平塚専門委員 もう一点、今の432ページの中で、今度は構造式という問題ではありませんで、この分解経路図のちょうど原体スピノシンAのすぐ真下のところにIという代謝物が記載されております。そのIの生成するプロセスが記載されていて、動物体内でできますというのが④、⑤は植物体内でできます、⑥が土壌中でできますということですが、このN-ホルミル体というのが動物代謝でできるのだろうか。それについてのエビデンスの記載がなかったので、それについてコメントしたいと思います。

○鈴木座長 これは大事な点ですね。同じ場所ではあるんですが、Iという代謝物はN-ホルミル体に相当するらしいんですが、動物代謝でこれが生成するというエビデンスがないようだ、本当にその表は正しいのか、きちんと証拠を示してほしいということですね。

かえって増えてしまった。構造式の書き換えと今の反応が問題であるということです。

他に小澤先生はよろしゅうございますか。

○小澤専門委員 結構でございます。

○鈴木座長 次は植物代謝の関係なのですが、これは元専門委員の武田先生なんですけれども、現状では上路先生、小林先生にお願いするしかないかと思います。

○上路専門委員 評価書の 16 ページです。多分、武田先生の指摘に重なっているんだと思いますけれども、今、御指摘のあったとおり、農薬抄録が本当に不完全です。非常に失礼な言い方なんですけれども、例えばこの評価書の中にいろんな代謝物が出てきたとしても、その代謝物の数字が抄録の中から読み取れないということがいっぱいありました。

例えばですけれども、抄録の中のキャベツですと 311 ページからずっと表が入っていますが、この中を見ますと親化合物は読めるんですけれども、代謝物 B とかいろんな他のものも入ってきているんですが、そういうものが一体どの表から読み取ったらいいのか。どの画分に出てくるのかが読み取れないということなんです。

多分いろんな放射性の物質で分画しているんですから、評価書の中に出てきたものは既にそういう形で何らかの数字を求めていると思うので、きちんとそれが入ったような形で表をつくり直していただきたいというのがお願いです。

例えばスピノサドの処理したキャベツの中で、スピノシン A あるいはスピノシン D が親化合物なんですけれども、スピノシンの脱メチル体とか、あるいはスピノシン B など代謝物が出てきています。しかし、農薬抄録からそれについて読み取れないんです。また、代謝物 K も検出されたというんですけれども、どこの数字なのかというのが全く出てきていないということで、この抄録の中にもう少しきちんとした数字がわかるように表の整理をしていただきたいというのが 1 つです。本当にこれは一生懸命探しましたけれども、頭が痛くなったところです。

植物代謝について、さらに、評価書 17 ページですが、この中でも代謝物の分布量を示す表を出してくれということ。

そのすぐ上のところに 16 ページの後ろの方から、植物への吸着、キャベツの根のところの吸着と土壌の存在量を考察しているんですけれども、キャベツの根に吸着ということは、私は考えられないと思うんです。植物体表面での吸着はあり得なくて、これは多分キャベツの根についた土壌がそのキャベツの根から検出される量だと思うんです。幾ら洗っても植物体の土壌は落とせないというのがいろんな結果で出てきていますので、その吸着という言葉、植物体の吸着ということについて、考察をしっかりと出していきたいというお願いをしたいと思います。

ついでに 18 ページのカブのところですか。これで突如として 17 ページの後ろから 18 ページの上にかけて、psK という言葉あるいは代謝物 F ということが出てきたんですけれども、これについてもデータがどこにも出ていません。突如このデータが数値として検出されたということで出ていますので、これもきちんとしたデータとしての情報を出してい

ただきたいというお願いです。

植物はこれぐらいです。お願いします。

○鈴木座長 先に小林専門委員からもいろいろと意見があるようなので、それを伺って、その後で武田専門委員の話について御解説をすることになります。

○小林専門委員 私の方からは、今、上路先生のおっしゃったように、はっきり言うと、この表はひどいと思ったんです。抄録に結果は書いてあるんですけども、この結果を反映するような表が全然できていないんです。抄録に表を含めてきっちり書かれていないと、評価書に正確に反映されないの、非常にわかりづらくて、すごく労を要する。読んでもわからない。ちょっと問題があると思うんです。

少し直させてもらったところもあるんですけども、事務局の方で少し反映させてもらっているから、それはいいです。私としては先ほど上路先生のおっしゃったように、psK、プソイドだと思うんですけども、プソイド K はストラクチャーのところにも全然書いていないんです。だから、これはどうなっているのか。代謝物 K からアグリコンが取れたんだと思うんですけども、きっちりしたデータが書かれていないというのが一つあります。

ですから、私も同じようなことなんですけれども、例えば土壌からキャベツの代謝などが書いてあったと思うんですけども、¹⁴C-スピノシン A のところは土壌からキャベツへの吸収移行及び代謝試験だと思うんですね。そこを直させていただきまして、結果が抄録の表にないので、表 1 に追加するなり新規に作成するなりして表をつくっていただきたいということです。

武田先生が追加資料で出された 2 の 1 のジクロロメタンのところですが、これは確認されてきているのが今回の抄録と解釈してよろしいのでしょうか。

今回の抄録の 317 ページから始まるんですけども、これはもうよしとして、先ほどのところと破線部分の抽出液が水層画分なのですか。

○鈴木座長 今のを確認しますと、武田先生からの追加資料要求事項 2 の 1 についてですね。

○小林専門委員 「整合性を欠く」ということなんですけれども、これは多分直っているのではないかと推測いたします。原本は持っていません。

○鈴木座長 それはそれとして、ここの項目ではもっといろいろな問題が出ていますよということですね。

○小林専門委員 そうです。それと 17 ページの下から「武田委員より」を入れると 7 行目のところの「10 日後の試料抽出液の酸分解により代謝物 F 及び psK が生成した」ということで、F がプソイド A なので、多分プソイド K だと思うんですけども、その「10 日後の」というのは下に「葉と同様に」と書いてあるから、葉っぱのことですね。この辺も私たちとしては表に記載されていないので、この値が合っているかどうかは確認できないんです。

○鈴木座長 表と結果の不整合というか、実際はないというのが何か所か出てきているので、全体として農薬抄録に表として結果を整理しろということで、箇所としては先ほど上路先生が言われていたのが 16 ページにありますか。代謝物の生成量がわからないのでというところ。それから、今、言われているカブの話のところでも同じような話。

○小林専門委員 リンゴもです。とにかくほとんど全部と言っていいほどです。

○鈴木座長 武田先生も代謝経路図についてももう少し丁寧にと言っているんだけど、非常にわかりづらいことの表れなのかなと思います。これは表としてきちんとデータを示し直せというので、何か所かの話を例示として出す形にさせていただきたいと思います。

その他のところで幾つか、例えば今の 17 ページの 10 日後の試料は葉なのか、抽出液は水層画分なのかという話がありました。

○小林専門委員 表がきちんとすれば出てきます。

○鈴木座長 その他のところもやはり表にすれば、大体は読めるということになるんじゃないか。

○小林専門委員 そうですね。

○鈴木座長 リンゴのところもそうですね。

○小林専門委員 リンゴもそうなんです。アミノ糖の部分が変換された代謝物のみが検出されたというけれども、表にないので推測ができない。

○鈴木座長 そこのところは、今、話すと散漫になってしまうんで話しませんけれども、疑問なところがあるんですね。そうするとどういうことになるのかな。先生方のはわかったんですね。

○上路専門委員 すべての代謝物がどういう形でどこの画分に出てきているのかとか、そういうものがわかる表をきちんと数字として出していただいて、表でまとめていただきたいです。それがないために一生懸命探すんです。すべての作物について見直しをしてくださいというお願いをしたいと思います。

○鈴木座長 全作物について、代謝物がどの画分に出てくるかという話。先ほどのキャベツの根っこの話などもその中に入るわけですね。

○上路専門委員 でも、それは考え方の違いだと思います。

○鈴木座長 そうすると別にしないとまずいですか。

○上路専門委員 それは別だと思います。

○鈴木座長 キャベツの根の話は別である。全体としては表としてまとめ直してほしいということですね。

○小林専門委員 もう一つ、313 ページの評価書の方なんですけれども、表 3 の 19 日後と 34 日後のジクロロメタン画分のパーセント TRR とか、その辺の値がどこから来たのかわからないので、前ページの表 2 のところからペーストされていないんです。0 日は例えばスピノシン A のところだと 94.1 で合っているんです。次が 70.6 で 3 日後も合っていて、10 日後も合っているんですけれども、12 日はカブの葉だけなんです。これだと 45 に

なってしまうから違うんです。その辺の数字がどこから来ているのか。

○鈴木座長 それはどこにあるのかな。

○小林専門委員 19日と34日だけ違うんですね。ですから、この辺も整合性が持てるようにしてほしい。

○鈴木座長 今の話はカブになるんですか。キャベツですか。

○小林専門委員 これはキャベツです。

○鈴木座長 似たような表現が武田先生から言われているようなところもあって、これについては申請者は脚注で対応しているという話になっているのかな。その辺が私もついていけないんです。

○小林専門委員 申請者が脚注に対応したというところは、この要求事項2の1のことですね。それですと3、4の48日のパーセントのジクロロメタン生成後の有機層ですと書いてあるんですけども、これとは違うんです。

○鈴木座長 そうするとキャベツのところでも似たように、何だかわけのわからないデータになっているということですね。

○小林専門委員 武田先生が指摘したところは確かに脚注に追記していますので、それはよろしいです。

○鈴木座長 とりあえずクリアーできている。代わりにキャベツのところでは似たようにジクロロメタンの話の問題がはっきりしない。

○小林専門委員 そうですね。表2と表3の19日と34日に関しては何か一つ入っているような気がするんです。

○鈴木座長 それはもう一度確認して、正しく直せということですね。

○小林専門委員 そうです。

○鈴木座長 正しく直せということですね。

○小林専門委員 そうです。これでよければいいんですけども、いいんだったら脚注にそれこそ何か書いてほしいと思うんです。

○鈴木座長 先生方の話はそれでよくて、武田専門委員の話のところなんですけど、2の2抄録の339ページの表1で、果皮と果肉中の話がスピノシンAで28日に濃度が高くなっていて、42日も高い。逆にスピノシンDで7日で果肉中の濃度が高くて、果皮の濃度が低い、この理由を考えろという話なんですけど、これはいいんですか。

○小林専門委員 ここに書いてある理由だと、果皮に穴が開いているとか病気があって、中に入ってしまったんだろうとかになっているんですけども、もう一回やるには十分な試料がなかったということなので、それが残念には思うんですけども、普通に考えると経過日数に伴って洗液中の濃度は減少してきても、付着みたいな感じで果皮に残っていると思うんです。それで果肉の中には入らないと思うんです。それは42日でも残っていますので、何かあったんだろうと思うんです。

ただ、作残のリンゴのデータを見ますと分析部位は可食部で、皮も一緒にはかかっていま

すから、それですと 3 回散布の 3 日後でスピノシンの A と D を足したもので 0.14~0.17 mg/kg なんですね。社内と公的を比較してですけども。それから 21 日後になって定量限界に減っていますので、一応 OK ということでよろしいと思います。

○鈴木座長 このデータだけが事故があって高くなったということで、了解してよいだろうということですね。

○小林専門委員 はい。

○鈴木座長 主要代謝経路のところがあるんですか。評価書の 16 ページ。

○小林専門委員 評価書の 316 ページは足されています。

○鈴木座長 大丈夫なんですね。そうすると新たに今回 3 つないし 4 つぐらいのコメントが出てきたことになるかと思います。キャベツの根っこで吸着なのかという話。全体としてすべての作物について表でわかりやすく示せということ。キャベツの表 3 のところをきちんとしろということ。代謝物 F、psK のところ。

○上路専門委員 ぼんと出てきたものですから、それは結局表の中に入っていないからわからないということですから、表が完璧になっていれば、問題は解決できると思います。

○鈴木座長 そうすると、とりあえず植物はこんなところでいいんですかね。

どうぞ。

○平塚専門委員 先ほど構造のところ、かなりの部分が違っているというのを指摘いたしました。今、抄録の 316 ページを開けていただいていると思うんですが、例示ということで、その隣の 317 ページに構造式が大きく書かれていると思うんですが、点線で囲まれたところの左下にエチル基が付いているんですけども、CH₂ と CH₃ が逆になっています。これはほとんどの箇所です。いろいろなページでこれを見ていただくとわかるんですけども、ですから、このことを先ほども指摘させていただきました。

○上路専門委員 でも、316 ページの方はちゃんと CH₃、CH₂ でエチル基が並んでいますよ。

○平塚専門委員 代謝経路の中はなっているんですが、こういう形のは全部間違っています。

○鈴木座長 全部できていないということだね。言われたところだけしかやっていなくて、それはちょっとまずいな。

○平塚専門委員 そこだけ見ていただいて、ずっとめくっていただくと、ほとんど間違っていますよ。

○鈴木座長 そのところは、もう一度見直せということですね。先ほどの動物代謝の方で話が出たんですが、動物代謝だけではなく、全体を通じてということですね。

小澤先生は、よろしいですか。

○小澤専門委員 はい、結構です。

○鈴木座長 土壌についての話に移りますが、どうでしょうか。

○上路専門委員 土壌については、21 ページに私の方からコメントを出しておきました。

20 ページの一番最後の方に分解物の半減期を一体どういう形で求めるのか、親化合物で半減期というのは、常に最高から半分になったときを半減期と言うんですけれども、分解物の半減期は一体どういう形で求めたのかがわかりません。常に補給されているというのはおかしいけれども、親化合物から壊れていって生成されるのに、半減期はどうやって求めたんだろう。何もそこまで出す必要もないし、この出し方は非常に疑問を感じました。

○小林専門委員 私もそれに関してはちょっと聞いてみたんです。そうしましたら、一応親を添加して子どもができる。子どもがどんどん上がっていってしまえば別ですけれども、子どもの方の半減期が取れるようだったら、勿論親から子どもにシフトしてきますけれども、取れるようだったら暫定的にやっているんだそうです。

本来は、子どもを入れての代謝をもう一回やって半減期を取ればいいんですけれども、それは省略していて、読めるときはそれで暫定的にやっているみたいですね。

○上路専門委員 本来だったら代謝物の B だけの試験をやって半減期を求めるんだったら、それが一番で、きちんとするべきなんですけれども、その試験をやった形跡は何もないですし、だからどうやって求めたのか。

○鈴木座長 ややこしい微分方程式か何かを解かないと、きっと解けないね。一応、今の小林先生の言われたような話では納得できないとおっしゃるんですね。

○小林専門委員 現段階は、それでやっているらしいんですけれども、やはり疑問を持ちながらというところが入ってきているみたいですね。現実には、本当に親から子供にもう行かないというところが取ればいいけれども、そうじゃないと、それで半減期というのは疑問がありますね。

○鈴木座長 あまり意味がないことですね。では、どういうことを聞けばいいですか、半減期をどういうふうにして測定したのという話を、とりあえず聞けばいいですかね。これを求める意味とか、そのことを併せて示せということですね。

それから、石井専門委員から名称の付け方に問題があるということだったんですが、事務局からはとりあえず AK、AL という形にして、それで統一しましたとなっているんですけれども、都築さん、これはどうなっているんですか。

○都築課長補佐 これは指示どおりに抄録が修正されていることを確認しております。

○鈴木座長 わかりました。そうすると、これは指摘事項ということで、追加資料の話ではないんですけども直ったということですね。では、これはいいということですね。

22 ページの水中分解のところ、上路先生から想定分解経路の話がありますね。

○上路専門委員 抄録の 423 ページで終わってしまっていて、分解物が出ているんですけれども、想定分解経路が全く書いてありませんので、これを入れてください。

○鈴木座長 これも仕方がないですね。加水分解、土壌残留、作物残留、作物残については何かありましたか。作物残留試験結果については、25 ページのところにあつたんですけれども、これは適用拡大との関係でしたか、インポートトレランスではないですね。一応データが出てきましたということで、これ自体は問題解消です。

武田先生からの 3-3、モモとイチゴの件です。これもデータが提出されたので、問題ないですね。

3-4 として、スピノシン A と D 以外の試験結果を載せろという話だったんですが、これも持ってきたんですかね。別紙 2 というのはどこでしたか。

○上路専門委員 別紙 2 に入っています。

○鈴木座長 最後の表のところですね。大丈夫だということで、そうすると、武田先生関係のコメントはクリアできて、代わりに上路先生からの想定される分解経路、自然水中における水中光分解に関して経路を示せという話が残ってしまいました。

一応、これで代謝関係の話が終わったと思うんですが、どこか落としたところはないですね。大丈夫ですね。頭痛いですね。太田先生もお休みなもので、しかし、一つひとつやっていくしかないなので、やっていきます。

4 番目の項目が変異原性の話のところを出されてきております。これは全体としてかなり重要な問題なんですけど、評価書たたき台の 46 ページのところを見ていただきたいと思います。

ちょっと疲れましたので、事務局から説明してもらえますか。

○都築課長補佐 わかりました。46 ページ太田専門委員、林専門委員より指摘のあった部分でございます。スピノサド毒性試験全般について、抄録 195 ページ、細菌を用いた復帰変異原性試験と同一ロットを用いた各種毒性試験において、大量の雑菌の混入が試験に影響を及ぼさなかったか考察すること。また、市販の原体への雑菌の混入の有無について考察すること。

これは、もともと復帰変異原性試験のときに、バクテリアがかなり繁殖していて、これは何だろうということで、フィルター処理をして、もう一回やり直したら出てこなかったということで、もともと製剤の中にバクテリアがかなり入っていたんだろうということ踏まえまして、こういったものが毒性試験に影響していなかったのか、あるいは市販の原体に雑菌が入っているのではないかということについて御指摘があったものでございます。

回答なんですけれども、原体における各種毒性試験はすべて同じロットで実施されています。雑菌混入の影響が懸念されるため、その可能性について再調査した結果として以下のように考察しますということで、まず、スピノサドは醗酵生産物ですので、雑菌を完全に除去・管理することは困難なんですけれども、溶媒の抽出ですとか、分離、乾燥等の過程を通過しているため、万一雑菌が混入したとしても、最終的にたくさんそれが入って行って繁殖するということは考えられません。また、外来の雑菌について定期的に醗酵作業をモニターしていますので、1996 年に生産が始まって以来、病原菌が検出されたことはありません。

製造したスピノサド原体の保存は、通常の化学合成農薬の原体と同様に滅菌状態ではないということで、貯蔵の段階で雑菌が混入することを完全に防ぐことはできません。スピノサド原体には醗酵の結果、アミノ酸など菌の栄養物となるものが、わずかに残っている

かもしれないので、そこでバクテリアがわずかに増殖した可能性はあるのではないかと。増殖することは可能であるとしています。

資料 20 番の復帰変異原性試験において菌が増殖したため、本試験報告書を精査したところ、増殖したのは供試菌株であり、その他の雑菌の増殖は認められませんでした。供試菌増殖の原因は、主にスピノサド原体に存在するアミノ酸であると考えられた。栄養があったので増えてしまったということです。

その他の各種毒性試験結果への影響に関しても報告書を再調査したが、各種実験動物に対する急性毒性所見は認められず、反復経口投与の致死量未満の用量で認められた所見は本検体特有の所見であり、雑菌混入による影響を示唆するような所見は認められませんでした。

変異原性試験結果についても、2つの復帰変異原性試験を除いて試験を妨害するような影響というのは認められておりません。おおむね菌が入っていたとしても、雑菌の混入の可能性というのは、否定は完全にはできないんですけれども、大きい影響は出ていないのではないかと。また、市販の原体にも雑菌の混入の影響は認められないと結論いたしますということで、太田委員から、今、お配りしている紙でコメントが来ております。

これによりますと、太田先生から No.20 の試験、Ames 試験の結果は、やはりかなり雑菌が混入していて、Ames テストの結果は評価不能で、試験は無効であるということで、やり直した結果、しっかり陰性が確認できたということで、遺伝毒性については陰性と判断することで問題ないとお答えをいただいております。

林先生からも太田先生の御意見を支持するというので、このものに遺伝毒性はないという御意見をいただいております。

以上です。

○鈴木座長 ありがとうございます。一応、変異原性の問題については、資料 20 の試験のところで雑菌が混入していたために正しいデータにならなかったという話のはっきりしたということで、問題はない。

2つぐらい指摘されていまして、資料 20 を残すのか、再試験の結果だけでよいのかというところなんですけど、これはどうしましょうか、どちらも考え方があると思うんですけど、資料を取ってしまうと、もう一度適合修正して直さなければならないところがあるんですけども、残っていたとしても議論として、資料 20 に基づいてコンタミのことについて議論したので、その分を生かして、残したままにする。ただ、初めて読む場合に繁雑だね。もともと結果がネガティブだったら、それだけでいいのではないかという議論もありそうなんですけれども、どうしましょうか、どちらでもいいような気がするんですけども、とりあえずは事務局の作業が少なく済むようなことを考えたいと思います。

○都築課長補佐 ありがとうございます。

○鈴木座長 もう一つ残っているのが、一般の毒性試験の方で、生菌が混ざっているようなものを投与した場合に影響は出ていないかを聞いているんですけど、これについてコメン

トをくださった毒性の先生は、実はここにいません。多分大丈夫だろうと思うんですけども、基本的にはこの試験が経口投与と餌に混ぜての話なんです。ですから、恐らく雑菌の中によほど強い毒を出すようなものがあれば別ですけども、そういう形での毒性所見とは見えないので、多分問題はないだろうと思います。

ということで、太田委員の話は、了解という話にしていきたいと思います。それでよろしゅうございますか。

○長尾専門委員 結構です。

○鈴木座長 その次が 5 番目の項目なんですけれども、評価書の 28 ページのところ「スピノサドの毒性試験全般について、本剤の投与によって、ラット、マウス又はイヌに共通の所見として、造血系・リンパ系における壊死性の変化、肝臓の炎症性変化、腺胃の炎症性及び過形成性の変化が認められているので、そのメカニズムについて考察すること」という話が 30 ページにあります。

回答としては「壊死性及び炎症性の変化について」ということで、スピノサド投与による主要所見は、動物種に特異的な種々の細胞における、つまり動物種によって多少異なるけれども、いろいろな細胞で細胞質空胞化が主要所見である。その他に、壊死及び炎症が限られた組織に観察されたが、当該組織には初期の病理学的検査では空胞が認められた。このように、初期の空胞化及びその後に観察された炎症及び壊死は何らかの因果関係が示唆されるとして、空胞化と炎症の間に関係があるんだという話をしております。

そのことについては、そこに CAD、陽イオン性両親媒性薬物と呼ばれる一群の化合物の所見とよく似ている。これらはアミン基の pKa に伴った拡散によってライソソーム内に蓄積するというので、化合物が何らかの形で細胞内に入ると、ライソソームに入ることなんです。

しかも、それが陽イオン性の両親媒性薬物ということで、膜系と相互作用する。それらがライソソームの中で、さまざまな相互作用を受けて、この場合は層板小体、ラメラボディーというんですが、そういった形で電子顕微鏡では観察できるということで、これについては幾つか補足的な資料等々ももたらされてきました。

ここでは、そういう形でライソソーム内にリン脂質が蓄積すると、ライソソームが物理的に破壊されて、そのために中のライソソーム酵素が細胞質内に流出して細胞傷害が起こることが推測されるという形にして、壊死、炎症及び過形成はその結果として生じると考察しています。

それから胃の部分は、ラットの 90 日では、前胃の限局性の過角化症、それから腺胃の粘膜細胞の空胞化、マウスの場合は、腺胃の腺腔の拡張ということで、これらについては炎症とか硝子滴沈着とか、石灰化細胞破損物とか、拡張した腺腔内の表層上皮細胞壊死あるいは壊死細胞集積を伴っていた。腺胃に空胞化が認められなかったのは、空胞化が軽微であったから、90 日のときには、より重度の炎症とか、壊死に隠れてしまったので見つからなかったんだろうと言っています。より長期間投与した場合には、主要所見は腺胃の拡

張と過形成だったとしています。

対象群の ICR マウスでは、胃の炎症と過形成の背景発生頻度が高いので、スピノサドはこれからの傾向を助長したものだという話で、空胞化については、一時的に観察されるんだけど、すぐに変性・壊死、炎症という形で変化していってしまう。

「◆ 造血系の壊死性変化について」ということなのですが、これも骨髄の壊死というのが、動物種で空胞化を伴って認められている。イヌの場合は4週間のドーズ設定の試験では、骨髄壊死と動脈炎の関係が、関係というか付随だと思うんですが、認められたんですが、実際は動脈炎または微小血栓を持った動物が必ずしも骨髄壊死を示しているわけではないのでわからないんだけど、恐らく微小血栓が一つの要因だろうと推測しています。

ラットやマウスでは骨髄壊死はあるけれども、微小血栓はなかったのが、共通の発生機序はわからない。微小血栓については病理切片の部位によって見つからなかった可能性があるということを行っています。

文献考察をしまして、動脈炎の話がイヌにだけ見られて、ラット、マウスに見られないという理由はわからないけれども、種差だろうということを行っています。

それに対して、吉田委員からは投与に伴って観察される炎症性から過形成の変化との関連について、回答では CAD で apoptosis や oncosis を起こす可能性があるという文献考察しているけれども、参考文献でリン脂質症で炎症や壊死を起こすと明言しているものはないように見受けられるというので、疑っているのは、リン脂質症はそれなりに認めるとして、炎症が本当にリン脂質症によって起こるのかということについて、どうも違うんじゃないのかということを確認して、文献考察をもう一度すると、他のリン脂質症を起こす薬物で、二次的に炎症や壊死が起こるのかということをやってくれということを行っています。

それについては、今日、配られたところで、補足的に資料が出されてきたものと、それから吉田先生からのコメントの転送の部分があると思うんですけども、一応文献とか、電顕写真とか、いろいろ出されてきておまして、ラメラボディーは確かに見えている、電顕写真等はちょっと固過ぎて詳細部が飛んでしまってよくわからないとか、いきなり高倍のものを見せられて、例えば肺のところも、もしかしてこれは II 型の肺胞細胞ではないのかという話のところも疑問としては残るんですけども、一応、共通した形で甲状腺とか肝臓とか、あるいは脾臓といったようなものについて示されているので、これは形態学的には認めざるを得ないだろうという話です。

あと、脊髄等での動脈周囲のこの炎症というのは、これは特にイヌに激しいんですけども、この辺のところについては、今言ってきたように、リン脂質沈着との関係はわからない。いろんなことを言っていますが、基本的にはそういう話です。

例えば、吉田先生のコメントで、メールのところの 1 ページ目の下から数行目のところに 1、2 と書いてあるところがありますが、その 1 のところが「まず、私が疑問に思っ

いるのは」ということで、リン脂質症などライソソームへの蓄積が激しくなると、炎症や腺胃化まで起こすことがあるのか、これらの炎症は本剤による別の機序の毒性により生じている可能性はないのかということが疑問だということです。

イヌの神経細胞の空胞化のメカニズムについても、もう一度考え直してほしいということが言われておりまして、結局、吉田先生は納得していないんです。ですから、ここは問題が残っています。

高木委員も類似の見解を示しておりまして、リン脂質症は種々の毒性の要因になっている可能性はあるけれども、単独で障害を引き起こしているかどうかは明らかではない。それを証明するのは難しい。だから、別の機序も考えて考察しろと言っておりまして、このところはクリアーできていないということになります。

本当はもう少し詰めて議論をしたいと私自身は思っておりまして、このスピノサドというのが、抗生物質作用はないけれども、醗酵産物でマクロライド系の抗生物質に類似の母核を持っているというところからすると、それらの化合物が腎毒性を示すことは、特に抗生物質作用を示すものについては、腎毒性を示すことがよく知られておりまして、その場合に尿細管の上皮にライソソームが関与するんですけれども、蓄積してきて障害が起こるというのがよく知られているものですから、それとの関連性とか、いろいろ考えたいということもあるんですけれども、あまり根拠のあることではない。それらが特に見られるようなラメラボディーと若干違うように見えるようなものもあったりする。

それは、今日の補足的に出されたところの脊髓の写真があるところがあったと思うんですが、その一番最後のところに、間質のところ細胞質の中に、のべっとした無構造のものがたまるといふ写真がありまして、その辺りが何だかわからないんです。その辺は、実はこの抄録の中に本剤がライソソームの中に移行するということが明確に書いてあるんですけれども、そうだとすると、どうしてリン脂質症になるのかということとか、中にたまっているのは何なのというようなことも含めて、本当は毒性の委員の間で議論したいと思っていたんですが、議論ができない状況なんです。

それで、私の印象だけで言うわけにもいかないと思いますから、とりあえず炎症がリン脂質症との関連で合理的に説明が付くのかということをおけば、今、私が指摘したようなところも含めて考察せざるを得ないだろうと思いますから、それでいいのかなと思っています。

それから、津田先生はメールによりますと、ラメラ体の沈着については長期投与の結果が重要となりますということで、読みますと、ラット、マウスの発がん性併合試験の結果から毒性変化を見ると、ラットの 50ppm の NOAEL は妥当と考えます。沈着は食細胞以外の臓器細胞にも見られるので、検体の化学的特性によるものでしょう。メカニズムがわかっていないので、調査会であまり深入りする必要はないと考えますと言われるんですが、実際は、これが一体どこのレベルまで本当に出るのかということについては、ちょっと問題だとは思っているので、あまり深入りしない程度に何らかの形のコメントは出していないと

理解ができないんだろうと思います。

血管については、これは大体どなたも病理の関係の方はおっしゃっているんですが、写真で見る限り、強い囲管性の血管炎です。通常は免疫反応を介する場合がありますが、本件の機序は不明です。血管内皮細胞にもラメラ体があったのでしょうか。多分見ていない。

写真からは炎症細胞の同定も困難です。この血管炎が他の臓器にもあるのか、高用量のみに見られるのかどうかについては、詳細に検討されているかが NOAEL 設定に関わりません。病理学的検査では、血管がないのでどこまで見ているかがよくわかりません。50ppm で観察されていないことがはっきりすれば、NOAEL は妥当だろうということで、これは非常に合理的な指摘だと私は考えます。つまり、この炎症性の変化について、再度標本を見て検討しなさいと、それが出てこないとならば NOAEL の設定のところは、もしかするとうまく行きませんかという話になるんだと思います。

これは、ちょうど吉田先生の言っていた炎症との関連のところの問題ですから、両方に入れておけば、それで片がつくかなと思います。

何だかちょっと具合が悪いですね。委員がいないというのは、非常に議論しにくいんですが、小澤先生あるいは長尾先生、多少議論しにくいかもしれないけれども、何か御意見とか、お気づきの点があれば、一言お願いします。

長尾先生、何かありますか。

○長尾専門委員 今のところは、非常に難しい問題です。

○鈴木座長 無理にとは言いません。小澤先生もどうですか。

○小澤専門委員 すみません。

○鈴木座長 とりあえず 5 のところでは、炎症それから神経細胞の話のところ、それから特に血管周囲炎のところについては、もう一度きちんと見直してくれという話が残るんだと思います。よろしければ 6 番目のところに行きます。6 番目は、32 ページのところの枠の中にあります。基本的には、誤字、内容の不一致、病理用語の誤りなど、先ほど代謝の先生方から抄録が悪いという話があったんですが、ここでも同じようなことが指摘されておりまして、例示が 8 点ほどございます。これをいちいち読み上げませんが、必ずしも病理形態だけではなくて、血液生化学的なもの、あるいは尿検査の項目などでも出されてきております。

いずれも訂正したということで、まず、用量の問題のところが出ていたり、基本的には訂正しましたということで、指摘事項に関しては、訂正されているので了承すると吉田委員は言っておりますから、これはクリアーできたのかなと思います。ただ、不安は非常に残ります。

7 番目です。これは廣瀬専門委員からの話でして、28 ページに廣瀬委員より亜急性毒性試験（マウス）で、舌及び骨格筋に多発性変性・再生が認められているが、再生の根拠を示せということで、写真が付いてまいりました。

それによりますと、回答資料の 7-1 なんですが、比較的写真自体はきれいで、本当に

筋芽細胞かどうかはわかりませんが、筋線維細胞のところに核が連鎖状に並んでいるという写真を示してきております。中央に筋芽細胞の核が一行に並んでいて、これが筋肉線維の再生の根拠であると判断しているということなのですが、廣瀬先生は、骨格筋の再生能は一般に極めて乏しいので、写真の変化は、萎縮の可能性も否定できないということをおっしゃって、筋線維に再生像があるか否かでは、本剤の毒性を考慮する上で大きな違いが出てくるので、これについては連鎖を形成している核に増殖能があるかないか、PCNA染色を行って確認するか、さもなくば文献考察をして証拠を示してくれということで、納得されないという話で残ってしまいました。

これは、ある意味で言えば、非常に面白い話にはなるし、実際に心臓のところでも、もしかするとつながる変化があるのかなと思っているんですけども、特に指摘されていないので、先に進みたいと思います。

8番目のイヌの変化は34ページからです。8の中に3つほどございます。8-1は、一般状態の所見として、2週間以上持続する自発運動の低下や立位姿勢が保持できないという例が見られたけれども、これらの変化は神経細胞に認められた空胞化によるものなのかどうかを考察せよということです。

るる考察されております。とりあえず、正確を期すためにしますと、投与5週時に切迫屠殺された雄イヌは、生前投与3週から自発運動の低下があって、4週からは立位姿勢の保持が困難となって、体重、摂餌量も減少した。その時点では、原因は特定できなかったけれども、剖検組織の検査で、胸腔内に破裂性の動脈瘤が確認され、胸膜炎と心外膜炎の併発もあった。これは胸腔内疾患なんですけど、一般状態の悪化の原因としては、これで十分だろうということで、これについては、頸部の脊椎の神経細胞に空胞化があったけれども軽微だったので、そちら側の問題が自発運動や立位には影響を及ぼすとは考えにくい、これは動物番号16のことです。

動物番号14の雄イヌは、3週以降体重増加抑制があって、6週後に摂餌量が顕著に減少して、下痢性の水様便があったということで、6週、7週にかけて自発運動の低下があった。それ以降は回復したようなんですけど、7週、13週の血液学的及び血液生化学的検査では、貧血、肝障害を示唆するALP、GOT、GPTの上昇が認められた。病理所見の結果、脳（橋）の部分と脊髄、これは頸部と腰部の両方と神経細胞で軽度空胞化が観察されましたということで、自発運動の低下が見られた時期に、実は下痢とか摂餌量の減少、貧血、肝障害などの一般状態の悪化があるから、そちらが主なもので、神経細胞の変化との関連性はないでしょうということをおっしゃっております。

これについては、吉田専門委員、廣瀬専門委員は、内容を了承ということなのですが、高木専門委員が、一部でこういう神経細胞の空胞化について、自然発生性という言葉があったので、それに反応しまして、神経細胞空胞化の背景データを示してほしいという項目が新たに出てしまいました。これは聞いてみた方がよいことだと思います。

今度は、2のところ、35ページに引き続いているんですけど、神経細胞の空胞化に関連

して、提出資料には、最高用量群で認められた動脈付近の神経細胞の細胞質の空胞化に関して、血管炎に随伴した局所性水腫に起因するとしていることについて、リン脂質沈着の可能性も考慮に入れた考察を行うことという話がありました。

回答として、90日の亜急性毒性試験で神経細胞に空胞化が認められたんだけど、軽微で動脈炎が発生した血管の近接部位に観察されました。動脈炎は、空胞化が認められたすべての部位に認められたわけでもない。これらの2つの所見の相関関係は不十分であるので、これについては動脈瘤がしばしば部分的に重篤化されやすい病変で、病理切片で観察できないこともあるのが理由だろうと考察しているということです。

ダウケミカルの毒性研究所では、神経細胞の空胞化は、血管障害に付随した水腫であるとして、スピノサドが亜急性毒性試験で認められた空胞は、ビーグル犬に自然発生的に観察される壊死性の動脈炎と一致するものであるとしております。

高木専門委員は、これについて、神経細胞の水腫とは一体何か、あるいはここに書かれている壊死性の動脈炎と一致するものであるという話、この「空胞は」というところですが、全体として意味不明であるということをおっしゃっています。これはより正確を期すために聞かざるを得ないと思います。

更に、大動脈、脊髄、大脳動脈において、小動脈あるいは中動脈に原発性病変が認められたが、他の部位も損傷を受けている可能性はある。二次的な変性病変が、これらの動脈あるいは脊髄に認められたと報告している。これについても高木専門委員は動脈の一次性、二次変性の相違がわからないとおっしゃっています。これは私もわかりません。

神経細胞の空胞化は、他の組織で見られているリン脂質症との関連性は薄いと考えられているということで、3つほど理由を挙げていますが、空胞化が動脈炎の近接部位に観察されたこと。

2つ目は、スピノサドの分子量が大きくて、血液・脳関門を通過する可能性が非常に低いこと。実際に動物代謝でも脳にスピノサドはあまり分布していないし、非常に低い。ラット、マウスの毒性試験でも神経毒性的影響は認められなかったとしております。

これは、かなり疑問が出ておるようでして、吉田専門委員からは、まず、代謝の先生方に伺ってくれということなんです、この剤が脳血液関門を通過する可能性はないという回答で、しかも実際脳の組織内濃度は低いとする話なんですけれども、そう読んでよいのかという話なんです。

これは、ややこしいですよ。実際は関門を通過しないといっているのは、私は言い過ぎだと思うんです。脳の毛細血管のところをどう通過するかということなんです、普通の場所の毛細血管には小さな穴が空いているので、そこから出てくるんですけども、それはないけれども、細胞内を通過する経路というのは十分あり得るので、しかもカチオンの両親媒性のものであるとすれば、膜系等は割と親和性が高いし、細胞内に取り込まれるとしてもおかしくはないということは考えてはいるんですけど、どんなふうに。

○小澤専門委員 どうお答えするのが正確かということですが、血中濃度のプロファイル

と、それから組織の脳内の濃度の推移のプロファイルが両方とも血漿中の放射能推移しかグラフがないのですが、抄録の 277 ページの表の 5 の 2、あるいはその次のページなどを見ていきますと、最初に高用量単回投与が出てきますが、血液中濃度と大体平行か、それより低い程度で分布していますね。低用量ですと、大分分布は低い。血液の大体半分ぐらいで推移しております。それから、反復でも低用量であれば、そうですね。それはそうなんですけれども、こうだからといって血液・脳関門を通過するのか、しないのかという議論は、残念ながらこのデータだけではできないと思うんです。

ですから、この毒性の議論において、血液・脳関門を通過するかどうかということが、積極的に毒性に対する意義と関係があるかどうかというのは、その点はどうなんですか。
○鈴木座長 だから、その辺も問題なんです。だから、神経細胞という話になっているんですけれども、脳から出てきているところであるとか、実際に写真で示されているのは、脊髄の背根部というようなところですから、その辺は必ずしも脳とは限らない。いろんな場所もあるし、もしかしてあまり関係ないという話をしているんだけど、本当のことはわからないです。

○小澤専門委員 要するに、ここでの毒性学的なエンドポイントで問題になることというのは、神経細胞の空胞化ということですね。それが中枢であるか、それ以外の場所であるかということがあるわけで、中枢に関しては、分布が高いから、あるいは脳脊髄関門を通過するから空胞化との関連を論ずるというのはできないですね。

○鈴木座長 議論自体が少し不合理な議論になる。

○小澤専門委員 そうですね。これは問題にするのは、あまり適切ではないと私は思います。

○鈴木座長 やはり、もう少し合理的に説明する方がいいんだろうということですね。

○小澤専門委員 そうだと思います。

○鈴木座長 先生、どうですか。

○平塚専門委員 後段の毒性発現ということについては、いろんな理由があるんだと思うんですが、血液・脳関門を透過するか否かということは、確かに従来は脂溶性の高いものしか通らないということが言われていましたけれども、今はいろんなトランスポーターだとか、そういったものもありますから、このもの自身がそういったものに、勿論入るだけではなく出るということもありまして、出入りという問題がありますので、入ったんだけど、すぐ出てしまうとか、そういったこともあるかと思いますが、毒性発現と脳内取り込み量ということがどう関わるかは別にしても、入らないと決め付けるのは、ちょっと問題だと私は思います。

○鈴木座長 わかりました。大体は毒性との関係を通す、しないという話で論ずるのはちょっと乱暴かもしれないということになるんだと思います。

高木先生からは、水腫の話のところ、先ほどの括弧で書かれておりましたけれども、神経細胞空胞化が動脈炎による水腫によって引き起こされるんだったら、自然発症のイヌ

の動脈炎周囲の神経細胞にも空胞化が生じているはずだろう。そういう実例があれば示してほしい。また、水腫と神経細胞空胞化に関する実例があれば、それも示してほしいということで、これも本当にそうなのというところを考えていきますと、こういうことを言われても仕方がないと思います。

同時に、血管の周囲で何で炎症が起こるのということについて、リン脂質症とは全く関係なくて、本剤が血管壁から漏出して、神経細胞その他に直接的に影響を及ぼした可能性はあるのではないかと。それについても考察してほしいということです。

廣瀬先生は、ここで回答を了承しますということでしたけれども、お二人が疑問を呈しておられますし、今、代謝の先生方とも議論したとおりで、この辺りはもう一度聞かなければならないこととして残ってしまいます。

8の3) なんですけれども、本試験において、プルキンエ線維に空胞化の異常がないかどうかを示すこと。これは、基本的に小脳なんですけれども、行動異常の話があったので、こういう言い方をしたんですけれども、これは写真が付いてきまして、HEの染色以外にボーディアン染色と書いてありますが、銀で神経線維を調べる話があって、それを見ますと、高用量を比較して異常がなかったということで、これについては吉田専門委員、廣瀬専門委員ともに了承しております。ですから、1番目と2番目の話のところコメントが残ってしまいました。

9番目の項目なんですけれども、ラットの亜急性神経毒性、36ページです。これについては亜急性神経毒性で0.06%投与群の雄雌の甲状腺に関連した病理組織学的変化が見られたということで、具体的に書けということで、回答としては軽度の濾胞上皮細胞の細胞質空胞化であり、その旨抄録にも記載いたしましたということで、これは了承されたんだと思います。

ちなみに、これについては、その後のところでサイエンティフィック・ジャーナルに出された論文として、甲状腺の写真が載った部分があって、やはり細胞質の空胞化というのが示されております。これはクリアーできたと思います。

10番目のところが、廣瀬専門委員からの話なんですけど、これは2年の慢性発がん性のところのラットの話です。心臓で見られた変化について39ページのところです。1000ppm投与群の雌雄で、左心房の中に血栓が多く見られているが、炎症によるものなのか、あるいはリン脂質の沈着に関連したものなのか、原因について考察することということで、これについては回答としては、こういう異常を示す動物は、すべて途中死亡または切迫屠殺例だった。最高用量投与群では、死亡率がガイドラインで明記された値を超えており、体重増加抑制がアメリカのEPAの最大耐量の基準を超えていたので、1000ppm群は最大耐量を超えたものと判断して、2年になる前の714日、611日にそれぞれ雄雌を全動物屠殺しました。これらの動物の組織は保存したけれども、実際、組織は見ておりませんということなんです。それ以下のものを見たということで、病理組織の責任者から12か月齢のときの検査の1000ppm群の所見では、心筋線維がマクロファージ及び線維結合組織に取

って代わった箇所が観察されたということです。

これは、いろんな心筋症の場合などに、こういう変化が出てくるんですけれども、心筋線維は基本的に壊れていって、結合線維化するような話と、そのところにマクロファージが寄ってくるというのは比較的よく見られます。本変性病変は心内膜を障害し、血管内の凝固を進行させる組織因子の関与を示唆するものであり、本病変が進行して、1000ppm 群の途中死亡例及び切迫屠殺例で認められた左心房血栓に発展した可能性が疑われるとされています。24 か月検査時の肉眼的病理検査で血栓が認められた動物は、すべて途中死亡例あるいは切迫屠殺例であったということで、これらを総合的に考えると、24 か月時の肉眼病理所見で 1000ppm 群で多数観察された血栓は、12 か月の時の病理所見である変性、炎症を伴う場合、伴わない場合があったが、それらが進行して形成された可能性は否定できない。しかし、血栓が認められた動物は対照群も含め、すべて途中死亡例、切迫屠殺例であるから、そういう状況のときには、血栓が観察されることはまれではないので、原因について考察するのは困難だということをおっしゃっています。

廣瀬専門委員は、1000ppm では、本剤に起因した致死的な心毒性により死亡率や体重が低下している可能性が高く、心病変の詳細や死亡原因を明らかにすることは、本剤による毒性のプロファイルを理解する上で、極めて重要であります。それにもかかわらず、申請者は、途中死亡例、切迫屠殺例を含めて、24 か月時の病理組織検査を行っていないので、その理由を示してほしい。また、回答資料の 2～3 ページに心臓の血栓が途中死亡・切迫屠殺例に観察されることはまれでなく、血栓形成が本薬の影響でない可能性も示唆していますが、そうだとすれば、途中死亡例・切迫屠殺例における血栓形成の背景データを示してほしい。それから、血栓の発生率が背景データよりも明らかに高い場合には、これは 12 か月以上生存した動物 1000ppm 群の心臓の病理組織学的検査を実施する必要があるということです。非常に重要な問題、もしかしたら心毒性というような観点から見ないといけないのではないかとということなのですが、今回のコメント回答ではこの点は全く問題にしておりません。この回答ではだめだということになっております。これは廣瀬委員が言われているそのとおりだと思います。心臓の場合、やはり死んでしまうということもあるし、先ほどの動脈周囲炎といったような変化との関連を見ておかなければいけないことですし、あるいはもっと違う形のβブロッカーみたいなところでの心臓の変化なんかにも類似している部分があるから、これはそんなに軽々に、この申請者が言っているような考察でよしとするわけにはいかないのだと思います。

やっとならば毒性の方が終わったんでしょうかね。うまくしゃべれませんでした。残りが生殖毒性ですね。大分お待たせしました。長尾先生、よろしくお願いします。

○長尾専門委員 生殖発生毒性試験の、まず 2 世代繁殖試験の方ですけれども、たたき台の 42、43 ページ辺りですが、要求事項 11-1 は、児動物に対する影響、これは例えば生存児数の低下とか、哺育児生存率の低下、体重増加抑制等があったんですけれども、こういう影響が母体への影響を介して生じたものと推察されるという表現があったんですが、

その根拠があいまいであるので削除しなさい、さもなくば考察しなさいというコメントを出したんですが、根拠があいまいであるため削除したという回答を得ましたので、これ以上何も言えません。

次の 11-2 は、この通り回答を了承します。

11-3 ですが、ここには 3 つありまして、まず、一番高い 100mg の投与群において生産児数が減少しているけれども、哺育 0 日の生存率が有意に減少していないということで、哺育 0 日の生存率の算出方法について説明しなさいというコメントを出したんですが、回答から結構問題が大きくなってしましまして、まず、抄録の 182 ページあるいは 184 ページに表があるんですが、その子動物の一般状態の下に生産児数とあって、新たに脚注には生存児数というふうな記載がされていますが、生産児数と生存児数というのは内容的に大きな違いがありますということで、生産児数 1 ということで脚注に生存児数というふうになっていますから、どちらが正しいのかよくわからない。恐らく、死産児、生産児という評価はしていないだろうということで、私なりに恐らくこれは生存児の方が正しいと思ってはいるんですけども、②のところ、生存児が正しいとした場合には、100mg 投与群において、生存児数が低下しているにもかかわらず、哺育 0 日の生存率、この生存率の算出の仕方も、全生存胎児をすべての胎児の数で割ったという算出方法になっているんですけども、それで差が見られておりません。

これは、100mg 投与群の全胎児数が少なかったことが原因なのか、その辺がはっきりわからないということで、次の 3 番に関連してくるんですけども、生存率の求め方、その群の全生存胎児数を群の全胎児数で割った数値、すなわちフィータルユニットで計算しているんじゃないかということで、通常はこういう算出の方法をしていないので、フィータルユニットで算出しているのであれば、そのときに使用した統計手法は何なのか、それから統計手法の妥当性というのはどう考えているのかというのを再度回答していただきたいと思います。そういうことが繁殖試験です。

続いてよろしいですか。

○鈴木座長 ちょっと待ってください。これは何ですか、言葉が非常に不正確に使われているわけですね。

○長尾専門委員 そうですね。結論から言うと、言葉が不正確で、どちらが正しいかわからないということ。それから生存率の算出方法が間違っているというか、おかしいんじゃないかというのがあります。

○鈴木座長 これは評価しにくいですね。

○長尾専門委員 そうですね。これをリッターユニットでもう一度算出すると、有意差が付く、付かないで、本文中記載というか、結論も若干変わってくる。

○鈴木座長 なるほど、やはりこれはもう一度聞くしかないということですね。わかりました。どうぞ、続けてください。

○長尾専門委員 それから、ラットの発生毒性試験で変異と異常、奇形の分類基準につい

て示すことということでコメントを出したんですが、私が回答を求めているのは、こういう教科書に記載されている定義を聞いたわけではなくて、試験施設における背景データなど、あるいは対照群のデータ、そういうものも加味して、各異常あるいは変異、そういう項目の分類基準をどのようにしているのかという示し方だったので、コメントとしては、要求事項 12 が一番大変ではないかと思ってはいました。教科書に載っているものをただ出されたというだけで、これはあまり強く言っても、恐らく回答はできないだろうということで、回答を了承しますということにしました。それほど内容的に精査しても大きな間違いはないと思います。

○鈴木座長 わかりました。そうすると、大多数は了承されたんですけども、繁殖試験の中で生存児数に関連する項目について、もう一度きちんと説明し直せというところが残ってしまったということですね。

江馬先生から、繁殖試験と発生毒性の方で出てきておまして、繁殖試験の方の話は、既に評価書の中で取り込まれておまして、これは繁殖に対する影響が、例えば難産とか、哺育児の生存率低下というのが観察されていますよということで、それは 42 ページのところで、表の下の 2 行目辺りのところに難産及び死亡ということとか、いろいろ含まれてきておりますので解消していると思います。これは、申請者に対してということではなくて、ここの調査会に対しての問題だと思います。

それから、追加資料要求の問題が、ウサギの発生毒性試験について江馬専門委員から出されていますが、これについては長尾先生やってもらえますか。

○長尾専門委員 ウサギの発生毒性試験で、奇形の発生の中で、奇形の中の異常が、2.5mg 投与群で、過剰半月弁が 1 例見られたんですけども、それ以外のデータは背景データの範囲内であったということで、過剰半月弁の発生というものは、この例以外に認められていなかったの、背景データも含めて、これは投与の影響ではないと考えて構わないかなと思っています。

○鈴木座長 今で、大体よろしいかと思いますが、その他、例えば前肢の屈曲とか椎ヘルニア等、過剰半月弁を入れて 10 種類ぐらいの奇形について背景データ等々が具体的に示されておまして、範囲内であるという話になっております。過剰半月弁だけが非常に低いもので背景にはなかったんですけども、一例だけだから、そういう意味合いですね。これは了承されているので消えました。

残りが 14 番目の話なんですけれども、これは事務局からの話なんですけど、49 ページのところにあります。

事務局の方で、どなたか説明をしていただけますか。

○都築課長補佐 御説明します。49 ページ、スピノシン A 及び D の毒性比較試験について抄録 99、100 ページの表から 3000ppm ではスピノシン D による所見は発生頻度、重度ともに、原体、スピノシン A よりも低毒性であったとの結論はわかりにくいいため、もう少しわかりやすくするような表を追加してくださいということで、お願いいたしました。

その結果、表を抄録の 100 ページと 101 ページに追加していただいています。結果として原体、スピノシン A 及び D の毒性は類似していると考えられました。用量別に見ると、1000ppm では、いずれの検体でも甲状腺及び腎の空胞化が認められ、原体投与のみで体重減少、体重抑制、摂餌量減少、最終体重値の減少が認められました。

一方、3000ppm では、スピノシン D 投与群のみに認められた変化はなく、原体及びスピノシン D 投与群で認められた変化は胸腺空胞化、スピノシン A 及び D 投与群で認められた変化は骨格筋変性、原体及びスピノシン A 投与群で認められた変化は摂餌量減少、赤血球・血小板の関連項目の変化、Alb、ALP の減少、T.chol 増加、胃内の溶血様内容物、腸間膜リンパ節及び精巣上部における空胞化の発生頻度の増加でした。このように比較すると、スピノシン D は原体及びスピノシン A よりは若干低毒性であると考えられました。

そういうことで回答をいただいております。

○鈴木座長 コメント対応の一番最後のところに付け加えた表でしょうか、そういうようなものが載ってきておまして、前の状況から比べれば、項目がいろいろはっきり出てきて比較ができるようになっている。そうしますと、本当にわずかではありますけれども、スピノシン D の方が悪影響が見られる部分が少ないということで、この表を見れば、それなりにいいだろうとは思いますが。言葉で書かれると、何のことやらよくわからないというのはまだ残っているんですけども、一応表が付いているから、これはいいだろうということで、よろしゅうございますね。

それで大体終わったのかと思うんですけども、ちょっと私は自信がないので、一応コメントがかなり残ってしまったので、今回は当然 ADI はまだ決められないという状況になっております。もう一度資料の提出を待った上で議論するしかないだろうと思っております。

○都築課長補佐 26 ページのところに書かせていただいたんですけども、高木先生から御指摘をいただいております。この点についても触れていただけるとありがたいんですが。

○鈴木座長 そうでしたね。今の急性毒性のところでしょうか。代謝物 K の死亡動物はすべて誤投与であるとして無視してしまっているんですけども、誤投与かどうか判断は困難であるから、LD₅₀ 値をもう一遍見直す必要があるんじゃないかということで、これは確かにそのとおりだと思います。誤投与という証拠が出てくるとか、何かそういう話でもう少し丁寧にしてもらえないのだろうか。状況によっては、この部分でこれが仮に薬物の影響による死亡であるということになれば、5000mg 超という話が、実際には LD₅₀ は計算できるかもしれないという意味合いだと思いますから、これは聞かないといけないんだと思います。すみません、落としました。

どうぞ。

○小澤専門委員 今、見上委員から御指摘いただいたんですけども、38 ページの 7 行目からの記述ですが「1000ppm 投与群では雌雄ともで」ということで、雄も入っているんですけども、その次の行の「削瘦」以下「外陰部被毛汚れ」というのがあるんですけども、

ども、雄も外陰部という言い方をしているんですか、抄録にもたしかそういうふうにかかれているんです。

○鈴木座長 外陰と言っている場合にはいいような気がします。ちょっと調べてみないとわからないんですけども、多分、そんなに違和感はありませんね。

ですから、陰のうと下腿部の間のところの付け根の辺りとか、そういう部分もしくはこういう動物は陰茎がありますから、その辺の腹部の上辺りのところに、外陰部というふうに言うと、そういうところになります。勿論陰のうそのものが少し汚れたりすることもあるんですけども、およそその近辺を指すと思っております。

○小澤専門委員 わかりました。ありがとうございました。

○鈴木座長 その他には、まだいろいろあるかもしれないんですが、先ほど 26 ページの一般薬理試験のところを高木専門委員から指摘があって、これはどういう話になるのかというのがよくわからないんです。

高木専門委員は、今日、JMPR の方に出席されるということで、こちらの調査会には出られなかったんですけども、ちょっとわかりにくい指摘でして、「散瞳作用が 2 ないし 5 日後に見られたように、作用が投与後しばらくして発現することである。したがって、投与数時間の実験系では本剤の影響を検出できなかった可能性がある」ということなんですけど、これはとりあえず、そういう可能性について彼が指摘したということだけでよろしいのでしょうか。代謝の先生方、何かこれについてコメントがありますか。一般薬理試験というのは、もともと非常に短期間のところで見ると試験なので、しかも高用量でというところが原則なので仕方がないんですけども、そういうやり方では、薬理作用的なものが得られていないかもしれないと言っているんです。

○小澤専門委員 これを素直に読ませていただきますと「2 - 5 日目に見られた様に」と書かれていますのでね。

○鈴木座長 別問題もそういうあれがあるということですか。

○小澤専門委員 別の試験系で、投与 2 日ないし 5 日ぐらいのところでは散瞳作用が見られたという所見があるのかなと思ったんですけども、いかがなんでしょうか。

○鈴木座長 それはなかったような気がする。私は、そこは散瞳作用が見られたのは一つの例であって、その他の毒作用が投与後、比較的時間が経ってから別途というふうに読んでいたんです。散瞳作用そのものがその他の実験で発現したというのは、ちょっと見ていなかったんです。

○都築課長補佐 26 ページの表の右上部分ですね。投与後 2 ~ 5 日。

○鈴木座長 だから、そのところを言っているんです。一般薬理試験の概要という表が 25、26 にあって、自律神経系の瞳孔径に対する影響を見ているんですけども、5000 とか 1500 mg/kg のものを、多分これは目に投与しているんですけども、そうすると、直後ということではなくて、2 ないし 5 日ぐらいで 5000mg の非常に高用量のところでは出ましたという表現なんです。これがもう少し早く出てくればわかるんですけども、時間が経ってから出る

よというのは不思議だね。もし、こういうことが目だけではなくて、他のところでもあるとしたらということをやっと言っているんですけれども、具体的に根拠のあるような話というのがないし、2日から5日、蓄積とかそういう話も考えにくいね。とりあえず、こういう可能性もあるという指摘だけということにしておきますか。

○小澤専門委員 抄録の215ページに該当する一般薬理試験の散瞳の記述がありますが、(3)のラットにおける自律神経系の表を見ますと、投与後、2、3、4、5、7、10日間追っていますね。それで、5000mg/kgの投与群では、2日目ぐらいから有意差が出てきているようです。

○鈴木座長 これは経口投与でやったんですか。

○小澤専門委員 経口投与ですね。トラガント水溶液ですから、イントラガストリックじゃないですか。多分ゾンデか何かでやっているの、ゾンデで投与して、その後、しばらく様子を見ていったということだろうと思うんです。

ですから「数時間の実験系では」という高木専門委員の御指摘なんですけれども、数時間というのは、何のことをおっしゃっているのか。

○鈴木座長 あるとすれば、ヘキソバルビタールの睡眠時間ぐらいかな。それは影響が見つかっているね。

○小澤専門委員 もしかすると、一般的に他の剤では、確かに比較的短い時間でのアウトカムを見ているんですが、委員がそのように先入観とっては失礼なんですけれども、持っていっちゃったかもしれないと思います。

○鈴木座長 どうもそういう印象が強いですね。

○小澤専門委員 事務局から高木先生に問い合わせさせていただくのがいいんじゃないでしょうか。

○鈴木座長 そうですね。今のような話からすれば、恐らくこの一般薬理試験の中に入っている問題では、そんなに短時間の影響ばかりとは限らなくて、なおかつ短時間で見られるような幾つかの問題、体温のヘキソバルビタール、痙攣誘発、痙攣誘発はちょっとないかもしれないけれども、でもありますね。一応、影響がとらえられているので、こういう指摘をしても仕方がない。

○小澤専門委員 そう思いますね。

○鈴木座長 そうすると、これはとりあえず却下くさくて、一応念のために聞いてみていいですか。

○都築課長補佐 はい、わかりました。

○鈴木座長 もう一つ、28ページに高木専門委員からラットの亜急性、本試験と亜急性神経毒性試験は用量が低過ぎて毒性のプロファイリングが十分でできなかった可能性がある。亜急性の予備試験データも評価の参考にした方がよいと思われるというんだけど、一応NOAELに基づいて決められているので、これも一般論的な可能性はあるけれどもということで無視してよろしいかと思えますね。

亜急性試験の中でマウスを先に書いた方がいいかもしれない。でもこれは今までラット→マウスでやってきましたね。あえてマウスを先に出す必要はないと思います。

あとは、落としたところはないでしょうね。37 ページのは解説しています。40 ページの高木専門委員の話は、事務局で対応できたわけですね。さまざまな所見を具体的にという話ですけども、他にも心筋炎をミオパシーという形に直すこととかありますが、それも対応できているようです。

すみません、ちょっと蒸し返しになるんですけども、さっきチアメトキサムの話をしていて、これも高木専門委員が文献検索をしてくれて、3 つほど論文を見つけてくれたんです。

それで、恐らくこれに関連したデータは、チアメトキサムの農薬抄録の中に収録されていると思うので、こういう論文がありましたというお知らせだけで足りると思うんです。一応、マウスについての肝腫瘍と人間に関する関連性ということで、マウスのモード・オブ・アクションの研究と、種差の研究というのがやられていまして、マウスで特有の話だよというようなこと。最初にコレステロールが変化するのが多くて、その後、肝細胞壊死が起こる、あるいはアポトーシスが増加するというようなところがあって、その後、増殖性の変化に関わるんですけども、明確に閾値があるし、それからメタボライトも調べていて、親化合物と同様の変化を示したものがつかまれていますというような話が 1 つ。

それから、多種の動物を比較すると、どうもマウスだけのようであるという話。

別のことで、ウェート・オブ・エビデンスの評価をやってみたというので、マウスで起こる腫瘍原性については、EC の基準で人間にはほとんどリスクはないという 3 つの論文が示されているんですが、特にこれらをもう一度引用して、考え直すというようなことは必要ないのではないかと思います、一応、お知らせまでということにとどめたいと思います。

これは、もう既に終わったことであります。一応、努力していただいたので、そういう話があったものだと思います。

もう一つ、スピノサドの話では、やはり高木委員が文献検索してくれたのがあって、マクロライド系、アミノグリコシド系の毒性に関する総説みたいなもの、これについてこういうのがありますという話で、メールでいただきました。

一応、ざっと読んでみましたが、先ほどちょっとお話ししたくらいの話でして、厳密に言うと、今回のスピノサドと全く同じという話ではなかったということだけで、それ以上の話を何か引き出せるようなものではありませんでした。

特に今回の話で、それを基にして何かするかというところについては、ちょっと悩ましくて、毒性の先生がどなたかおられれば、このところで細胞内封入体ですか、その辺の空胞変性についての何らかのコメントを出す方がいいのかと思ってはいたんですけども、たくさん出ましたし、その中で一部は解消されるでしょうということでもいいのかなと思います。

あちこちに飛んで申し訳ないんですが、吉田委員からの問題のところ、2 ページ目の最後のところでしょうか。JMPR での評価の話等々が一部書かれております。JMPR もリン脂質の沈着に関しては、必ずしも全面的に了解したとはなっていないようです。

實際上、炎症性の変化の話のところについては触れていないようで、リン脂質沈着という表現は使わずに、空胞化という形でしか使っていないという指摘がありました。その辺りも非常に微妙なところなんですけれども、本日は、これ以上の議論は、ちょっとできないだろうと思います。こういう指摘があったということにとどめたいと思います。

一応、以上でスピノサドについては、とりあえず今日の部分の審査は終わったのかなと思うんですが、委員の方々でお気づきの点があれば、御指摘いただきたいと思います。よろしいですかね。

そうしますと、一応、これで終わったということなんです、事務局の方から、その他のことであればお願いします。

○都築課長補佐 それでは、今後のスケジュールについて御紹介させていただきます。

農薬専門調査会につきましては、今後確認評価第一部会を 10 月 10 日に、それから総合評価第二部会を 10 月 16 日に、次回の総合評価第一部会につきましては、11 月 1 日に予定しております。

以上でございます。

○鈴木座長 ありがとうございます。事務局としては、しばらく忙しいですね。どうもありがとうございました。

本日はこれで会議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。