

# 食品安全委員会農薬専門調査会 総合評価第一部会 第6回会合議事録

1. 日時 平成18年11月1日(水) 14:30～17:57

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(クロルピリホス及び~~ヨウ化メチル~~)の食品健康影響評価について

※ヨウ化メチルについては次回以降に審議することとされた。

(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、高木専門委員、津田(洋)専門委員、  
長尾専門委員、平塚専門委員

(他部会からの専門委員)

柳井専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

長尾委員、野村委員、見上委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、中山評価調整官、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 クロルピリホス安全性評価資料(非公表)

資料3 ヨウ化メチル安全性評価資料(非公表)

6. 議事内容

○都築課長補佐 それでは、先生方おそろいになりましたので、ただいまから第6回「食品安全委員会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7名の専門委

員に御出席いただいております。

また、親委員会から長尾委員、見上委員、野村委員に、農薬専門調査会の幹事会から吉田専門委員と柳井専門委員にも御出席をいただいております。

更に、関係省庁からオブザーバーといたしまして厚生労働省、農林水産省、環境省の担当の方も御出席いただいておりますので、あらかじめ御報告申し上げます。

以上です。

○鈴木座長 それでは、本日の議事を始めたいと思います。本日の議題はクロルピリホスとヨウ化メチルです。

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お願いいたします。

事務局より、資料の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、座席表のほか、資料 1 として「農薬専門調査会での審議状況一覧（H18 年 10 月 31 日現在）」。

資料 2 として、クロルピリホス評価書（案）たたき台。

資料 3 として、ヨウ化メチル評価書（案）たたき台を配付させていただいております。

以上です。

○鈴木座長 それでは、早速、審議に入りたいと思います。本日は、先ほど御紹介がありましたように、吉田専門委員と柳井専門委員が御出席です。両専門委員におかれましても審議に御参加いただきまして、御専門の立場から御意見をいただきたいと思います。

まず、農薬クロルピリホスの食品健康影響評価について始めます。経緯も含めて、まず事務局より御説明いただきたいと思います。

○都築課長補佐 クロルピリホスにつきましては、農薬取締法に基づく適用拡大申請がなされ、平成 16 年 10 月 29 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、小豆とネクタリンです。

また、これとは別に、平成 15 年 7 月 1 日付けで厚生労働大臣より清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価の対象農薬としても意見聴取されております。

また、いわゆるポジティブリスト制度導入に合わせて暫定基準が設定されておりまして、この関係で平成 18 年 7 月 18 日付けで暫定基準の部分についても意見聴取がなされております。

平成 15 年から、この剤の審議を合計 4 回行っていることになるんですが、このうち 3 回は清涼飲料水に係る規格基準の改正に関するものでございまして、本剤についての実質

的な審議といたしましては今回が2回目になります。

農薬評価書のたたき台につきましては、事前に各専門委員の先生からさまざまな御意見を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。

評価資料につきましては、先生方に事前にお送りしております。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。

また、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。

以上です。

○鈴木座長 クロルピリホスの審議を始めたいと思います。

評価書（案）たたき台の4ページで、第21回の会合で、当時の村上評価課長から、このまま提出された資料を用いて審議していいのか。データも古いし、その後、既にEPA等々でも審議されているところであって、そういう公開された資料も含めて評価すべきではないかという、言わば助け舟が出された関係で、再度データを集めていただいて審議しようというふうになったものでございます。

7ページに大筋の話が書かれておりまして、全部で4項目にまとめられたコメントが出されておまして、申請者の方ではそれについて、一応、誠実に対応してくれた模様であります。

今回は、それについて審議をしたいと思っておりますけれども、大筋、今の4つの問題について見ておきますと、そのうちの2つの問題は最新データの提出と資料の訳語等の訂正というような問題で、1項目は毒性関連、もう一項目は清涼飲料水関係ですので、それらについてなるべく簡単に審議しようと思っております。

全体をながめますと、どうも、この剤の毒性をどこの点で評価するかというエンドポイントについて最初に審議した方が話がしやすいのではないかというふうに、実は吉田専門委員から提案があって、私も似たような提案をいたしました。

本日のところで、非常に厚いところですが、別紙として追加提出の回答資料2-①というグリーンのタブのところについての資料があったと思いますが、お持ちでない方はおられますでしょうか。タイトルは、コリンエステラーゼ抑制に対する考え方というものがあるかと思っております。日本語訳と、その基になった英語、**A position paper on cholinesterase inhibition**という英語の原文が付いているかと思っております。まず、これについて議論をした上で全体の審議をするのが恐らく混乱がないのではないかと考えております。

これについては、事務局に簡単に説明をしていただけますでしょうか。よろしゅうござ

いますか。

○都築課長補佐 わかりました。それでは、資料 2-①について内容を御紹介させていただきます。コリンエステラーゼ抑制に対する考え方ということで、日本語の訳の方を見ながらお願いいたします。

ウイリアム・チェンさんという人が書いた文章なのですが、肩書きは **American Board of Toxicology** ということで、調べましたら非営利の団体ということで、こちらの団体にダウの代表として出られている方のようです。

まず、1 ページの序論の上から 6 行目に、クロルピリホスの毒性は自律神経系及び中枢神経系のシナプスに存在するアセチルコリンエステラーゼの抑制が発端である。シナプスにおけるアセチルコリンエステラーゼの抑制は、シナプスのすき間とかアセチルコリンの受容体にアセチルコリンの蓄積を生じさせて、続いてコリン作動性神経の反復刺激が発現して、流涎とか振戦、運動協調失調などの中毒症状が観察されるということで、ここでクロルピリホスの毒性というのはこういう経路で進んでいくんです、メインのところはアセチルコリンエステラーゼの抑制なんですということを述べております。

その下に、パラグラフが 3 つあるんですけども、それぞれのところで類似の酵素阻害のことを説明しております。

まず「クロルピリホスは」で始まるパラグラフのところなのですが、神経組織におけるアセチルコリンエステラーゼの阻害に加えまして、脊椎動物の血漿に存在するブチリルコリンエステラーゼという酵素も抑制する。いろいろ書いてあるんですけども、ボランティアに対してクロルピリホスの投与を行ったところ、ブチリルコリンエステラーゼが重度に阻害された場合であっても、コリン作動性の影響を示さなかった。要するに、ブチリルコリンエステラーゼは神経毒性に関与していないと考えられるということが書いてあります。

次のパラグラフなのですが、赤血球のアセチルコリンエステラーゼの抑制もクロルピリホスの毒性には直接関係がないと書いてありまして、ラットにアセチルコリンエステラーゼのモノクローナル抗体を投与すると、脳ですとか横隔膜のアセチルコリンエステラーゼは抑制されずに、コリン作動性中毒症状も認められなかった。しかし、血球のアセチルコリンエステラーゼは有意に減少した。要するに、血球のアセチルコリンエステラーゼが減少してもコリン作動性の中毒は見られないということが書いてあります。

一番下のパラグラフなのですが、脳のアセチルコリンエステラーゼ活性の抑制は、赤血球のアセチルコリンエステラーゼの抑制よりもクロルピリホスの神経毒性に相関関係が強い。しかし、臨床症状が生じる前に閾値が存在しますということが書いてあります。クロ

ルピリホスを暴露して、脳のアセチルコリンエステラーゼの活性が 60%以上抑制されたところで、歩行異常、体温、運動性に関する変化が観察されるということで、このようにクロルピリホスを高用量投与しても、脳のアセチルコリンエステラーゼ活性が 60%以上抑制されなければコリン作動性の毒性は発現しないということが書いてあります。

2 ページに移りまして、規制の立場からどういったところを毒性のエンドポイントに選ぶべきかということで、以上挙げました 3 つのエンドポイント、毒性試験を行ったときに、1 つは血漿のブチリルコリンエステラーゼ、赤血球のアセチルコリンエステラーゼ、それから、神経組織内のアセチルコリンエステラーゼ、これは末梢神経ですとか脳などの中枢神経系を含みます。この 3 つが挙げられるだろうとした上で、真の毒性は神経機能の変化。これは神経組織におけるアセチルコリンエステラーゼの重度の抑制によって生じます。動物実験では測定可能であるが、倫理上の問題だと思いますけれども、ヒトでは測定できないと書いています。

それから、ブチリルコリンエステラーゼの抑制は暴露のマーカーになるだろう。既知の生理学的な作用と関連はないんですが、マーカーとして使うことが考えられると書いてあります。

赤血球のアセチルコリンエステラーゼの抑制も、既知の悪影響には関連はないんですが、赤血球のアセチルコリンエステラーゼは、クロルピリホス抑制に対しては神経のアセチルコリンエステラーゼよりも感受性が高いようであると書いています。

これらを公的な文書で裏づけるものとして、このページの下段の方に 2 つの文書の引用が書かれています。

まず、WHO の引用では、血漿のブチリルコリンエステラーゼの抑制は ADI を設定する目的に対しては毒性学的に重要ではない。というのは、ブチリルコリンエステラーゼの抑制による悪影響の証拠がないからだというふうに WHO では述べております。

アメリカの EPA では、次のように述べております。コリンエステラーゼの抑制物質に関しては、神経系におけるアセチルコリンエステラーゼ抑制が毒性機序のようである。有害性を評価するに当たって重要な作用である有機リン剤、カーバメート剤などのコリンエステラーゼ抑制物質暴露に伴うコリン作動性の作用は、ヒトの健康に対する有害性のポテンシャルを示す直接的な証拠を提供すると書いています。

最近のクロルピリホスに関するデータが広範囲に評価され、WHO、あるいはカリフォルニア州政府は、既知の健康を守る目的で課した安全係数を用いれば適切なエンドポイントになるだろうということで、ヒトの赤血球のアセチルコリンエステラーゼ、それから、動

物の脳のアセチルコリンエステラーゼを選択しています。

クロルピリホスの ADI を、ヒトの赤血球のアセチルコリンエステラーゼ及び動物の脳のアセチルコリンエステラーゼに基づいて設定するのはまだ保守的であり、安全サイドに寄った決定であるとしています。赤血球のアセチルコリンエステラーゼの NOAEL は、脳のアセチルコリンエステラーゼ抑制よりかなり低用量の暴露で生じ、コリン作動性作用は脳のアセチルコリンエステラーゼが 60%以上抑制されなければ観察されないからですとしています。

以上を踏まえました結論として、3つ、まず血漿のブチリルコリンエステラーゼはクロルピリホスの ADI 設定に用いるべきではない。それは悪影響ではないからだ。

2番目といたしまして、赤血球のアセチルコリンエステラーゼは神経系に関係がないので、それ自身の抑制は神経系に悪影響を及ぼさない。

3つ目といたしまして、NOEL や ADI を設定する場合には、データが入手できていればコリン作動性の影響、それから、神経のアセチルコリンエステラーゼのデータを赤血球のデータよりも優先的に評価すべきであるとしています。

以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。今、チェン博士という方がまとめられた論文、position paper ですが、それを日本語訳にしたものの全体的な説明があったわけですが、細かい点で、訳し方が多少問題かもしれませんが、大筋においては間違いなく訳されているように読んだんですけれども、これに基づいて、特にダウの人だというところがちょっと気になるんですが、引用されているものが大体は公開された論文とか、もしくは国際評価機関等々、あるいは米国内の正式な機関等々が出したものを引用しているので、その意味では平たい見解ではないかと思っていますのですが、この辺りのことについて、まず御意見を伺いたいと思います。

どの辺から行きましょうか。ここでは、真の毒性については神経系のアセチルコリンエステラーゼの阻害といったようなものを見るべきなんですけれども、動物では神経系、脳とかについて採材をして酵素活性をはかることができるけれども、人間の場合に、例えば肝臓のバイオプシー（生検）とか腎臓のバイオプシーというような状況と同じには神経系の場合にはちょっと考えにくくて、材料が得られないというようなことがあって、動物実験ではできるけれども、人間ではそれはできない。

それでは、何が適切なのかというようなことになってきた場合に、血中にあるブチリルコリンエステラーゼで、つまり、昔はシュードコリンエステラーゼ、あるいはアリエステ

ラーゼというふうに言われていたものなのですが、これも有機リン剤、あるいは特にクロルピリホスによって非常によく阻害されるんですけれども、どうも生理作用とあまり関係がないようだから、この辺りをエンドポイントにしない方がよい。

もう一つは、赤血球のアセチルコリンエステラーゼについては、従来は真性のアセチルコリンエステラーゼだということにはなっていたんですが、どうもいろんな実験をしてみると、やはり神経系のアセチルコリンエステラーゼとはちょっと挙動が違うようである。これを抑制するというような有機リンの特性もあるんですけれども、どちらかといいますと、脳のエステラーゼの阻害よりも感受性が高いようだから、毒性の指標として使う分にはややきつ目の話にはなりますけれども、それはそれでよいのかもしれない。真性のコリンエステラーゼだからというようなことだと思いますけれども、実際は関係ない。

だから、できる限り脳、もしくは神経系のアセチルコリンエステラーゼにプライオリティを置いて評価するといいいんですけれども、古臭いかもしれませぬけれども、とりあえず赤血球のアセチルコリンエステラーゼのところを使うのも悪くはなかろうといったような意味に取れるところなんですけれども、どこから議論しましょうか。

この点で、まず御異論のある方というような聞き方をすると、ちょっとあれですか。どうしましょうか。高木先生、まず最初に口火を切ってもらえますか。

○高木専門委員 このコリンエステラーゼ抑制に対する考え方という文章なんですけれども、私が読んだときに思ったことは、割と比較的古いデータに基づいて判断しているのではないかということを感じました。

自分なりに幾つか新しい論文等を読んでみると、必ずしもこちらの申請者側の主張とかみ合わない部分が幾つか見られてきたので、そういったところについてどう解釈するかというふうに進めていったらいいではないかと思います。

最初の第1ページのところから行きますと、最初にクロルピリホスの毒性はアセチルコリンエステラーゼを抑制して、コリン作動性神経の反復刺激が発現している。1996年の論文を基にして述べられているんですけれども、私が調べたところでは2000年にアセチルコリンエステラーゼのノックアウトマウスというのが作成されていて、それでは特にそういった神経症状等は見られていないという報告があります。

その論文の中では、恐らくアセチルコリンエステラーゼに代償するような酵素、ここではブチリルコリンエステラーゼがポッシブルだろうと述べていますけれども、そういったものが代償することによって、アセチルコリンエステラーゼの抑制をレスキューしている可能性があるという論文があります。ですから、そういうことを考えると、最初のところ

のクロルピリホスが脳のアセチルコリンエステラーゼを阻害して神経症状を発現したというのは矛盾があるのではないか。

考えられることは、脳のアセチルコリンエステラーゼだけではなくて、例えばブチリルコリンエステラーゼ両方を阻害することによってコリン作動性神経に刺激が出ているのではないかと感じました。それが1つです。

○鈴木座長 まず、今の血漿中のブチリルコリンエステラーゼが、世界的にはといたしますか、この人たちはといたしますか、有機リン剤、あるいはクロルピリホスと神経症状の発現については関係ないと言っているんですけども、高木先生が言われるには、読んだ文献によれば、このブチリルコリンエステラーゼの阻害も関係しそうだという話ですね。

○高木専門委員 血漿がというわけではなくて、脳に発現しているブチリルコリンエステラーゼが関与する可能性があるということです。

○鈴木座長 ただ、脳に発現するブチリルコリンエステラーゼというのは、一般の毒性試験ではあまりはかられないですね。それと同時に、血漿中に現れてきているブチリルコリンエステラーゼの阻害という形を見た場合に、これのみを指標として神経症状の原因と考えるというのは考え過ぎといたしますか、結び付けるのは難しいのではないかと私などは思っているんですが、その辺り、いや、そうではないというような論文などはあるんですか。

○高木専門委員 それは、まだ見つけていないんですけども、ただ、血漿中のブチリルコリンエステラーゼを阻害する物質は、脳のブチリルコリンエステラーゼを阻害する可能性があるのではないかと思います。

○鈴木座長 可能性なのかどうなのかというところも問題なんですけれども、実際にこのブチリルコリンエステラーゼそのものについては、恐らく遺伝子が幾つぐらいあるのかとかについてもいろいろ研究はされていると思いますけれども、なかなか定説のあるところではないと思いますし、恐らく生理作用を当てはめるといようなことになってくると、ノックアウトをやるとか、あるいは細胞レベル、組織レベルでのRNAの発現を抑制するとかといったような話のことでやるんだろうと思います。

そこで言われているような、ブチリルコリンエステラーゼが関与しているという生理学的な問題と、有機リン中毒の際に出てくるような神経症状、あるいは逆に言いますと、ブチリルコリンエステラーゼに特有の生理的な機能が抑制されるとか、そういったようなことを *in vivo* の状態で証明した実験があれば別なんですけれども、私の見るところでは、まだそこまでは行っていないような気がするんです。その辺はどうなんですか。

○高木専門委員 脳のブチリルコリンエステラーゼを阻害する薬物というのは、既にあっ



て、それは調べたところによるとアルツハイマーの治療に用いられているそうなんですけれども、それを投与すると、特に神経症状というのは出ないんですけども、脳のアセチルコリンのレベルが上がるといような報告はあります。

○鈴木座長 どうぞ。

○吉田専門委員 水を差すようで恐縮なんですけど、今回、このクロルピリホスの評価に關しまして、まず行わなければいけないのは、この血漿中のコリンエステラーゼのことをこの専門調査会でどう考えるかということをもつずつ詰めていって、神経のことはちょっと置いておきませんか、関連しているかもしれないということだと、例えば今回いただいた論文の中には、赤血球のコリンエステラーゼの阻害は脳よりも12倍だか14倍感受性が高いといような論文もありますけれども、そういうことを言っているのではなくて、今回出てきたデータについて、血漿中のコリンエステラーゼの動きを影響としないかどうかということを最初に決めませんか、全部広げてしまいますと、まだわからないところだってあるわけです。

○鈴木座長 全くそのとおりのことで、私の意図は、最終的には血中のコリンエステラーゼについては、まず最初にこれが使えるのかどうかという話をするところで、ちゃんとした、使えるという根拠があるかということをお聞きしていたんです。ですから、可能性があるといような話とか、今のアルツハイマーに効く薬の話をやると、アセチルコリンが恐らく海馬で上がったとい話なんでしょうけれども、その話と、それでは有機リンの話は、私はどうも直接には結び付くようには思えませんから、しかも効いているのは血中のシュードコリンエステラーゼの話ですから、それを一般化して今回の議論に当てはめるのは無理なのではないのかという方向に持っていこうと思っていたんです。

ただ、議論は議論でしてみないといけないと思っていたものですからあれなんですけれども、結論的に言えば、吉田先生が言われている方向に持っていきたいというのは意図としてはあるんです。

ただ、出てきている論文の話からすると、私は有機リン剤との関係で血中のコリンエステラーゼが低下したということについては、毒性を評価する上であまり適切なものではないとは思っているんですけども、平塚先生、その辺は何かありますか。

○平塚専門委員 専門ではないのでわからないんですけど、ただ、*in vivo*で評価をするといのは極めて難しいわけですが、例えば3種類のアセチルコリンエステラーゼの遺伝子がわかっているとすると、リコンビナントを使って、例えばいろんな種類の農薬、クロルピリホスですとか、あるいは昔のパラチオンですとかそういったものに対する酵素学的な

キネティクスパラメータから、 $K_m$  とか  $V_{max}/K_m$  というもので、ある程度、評価ができているとすれば、ヒトと、例えばラットとかマウスのデータからそれら酵素の関与を評価しやすいのではないかと思います。

○鈴木座長 結構、仕事はいろいろやられているとは思いますが。ただ、例えばここで言われているブチリルコリンエステラーゼそのものにしても、恐らく遺伝子は非常にたくさんあると思います。

實際上、細胞レベルのノックアウトみたいなことをしてみると、何か関与している生理機能がありそうということにはなるんですけども、それでは *in vivo* 全体で見ると、そういう作用がなかなか全体では特定できませんし、ましてや、そこが有機リンで抑制されるからそういう影響が出るかといいますと、それも出てこないというのが今までのところ、ほとんどのものです。

分子的な問題、それから、分子進化みたいな問題からして、結構、その辺りは、そういう結果になっても合理的なのかなと思われるような論文が多いような気はします。

○平塚専門委員 詳細はわかりませんが、先ほど御説明いただいた内容というのはある意味で極めてわかりやすいという感じはしています。といいますのは、いわゆるブチリルコリンエステラーゼとか、あるいは赤血球のアセチルコリンエステラーゼは、オクソン体に対して非常に感度よくはかれる。ですから、間違いなくアセチルコリンエステラーゼは阻害するんだというのはこれでわかるわけです。

ただ、コリン作動性のいろんな毒性というのが *in vivo* で起きるときに、これらを阻害することとイコールではない。それは脳のアセチルコリンエステラーゼに対する化学物質の感受性等に依存しているという理解でよろしいのでしょうか。

○鈴木座長 恐らく、ここの訳文の 2 ページの 2 パラ目の黒丸のところに書いてある 2 行目の問題と関連するんだと思いますが、ブチリルコリンエステラーゼの抑制は暴露の指標であると言っているんです。ですから、確かに下がります。

下がっているということは、有機リンに暴露されたという証拠にはなりませんけれども、毒性の証拠、既知の生理学的な作用とは関連がないというふうなコンセンサスになっているんだと思いますけれども、その形であると、今、先生が言われたところと一致するのかなと私は思っています。

○平塚専門委員 それで、その化学物質が暴露して、ターゲットオルガンと言っているのかわかりませんが、脳内にどれだけの濃度で到達するのかということが症状として表れる一つの要因であって、もう一つは、脳内のアセチルコリンエステラーゼの活性体に対する

親和性だったり、あるいは作用だったりというところが、ある程度、見えてくると、暴露指標というのと毒性の評価というのが、100%とは言いませんけれども、かなり見えてくるのかなと思います。

そういう意味で、先ほどリコンビナントというお話をさせていただいたのは、ヒトをはじめ、ラットだって、マウスだって恐らくリコンビナント酵素間の種差をきちっと見るとかなり阻害作用が違っているんだろうと思います。先ほど先生がおっしゃられたように、たくさんのアイソフォームが発現しているということになれば、その辺は非常に複雑な話になってくると思います。

○鈴木座長 一般論として非常に重要なことは、酵素と触媒ですね。仮に何か傷のある酵素と正常な酵素というようなヘテロの個体を考えると、恐らく半々の状況であれば、これは全く影響がないといえますか、要するに酵素は使い回しがききますから、そういうようなことを考えていくと、薬物で一定程度抑制されたとしても、正常な機能を持っている酵素が残っている限りにおいては、ある意味で言えば正常作用として影響が起きるというのではないとも考えられるわけです。

その意味で、どこかに、例えば脳中のというのか、1 ページ目の一番下のパラグラフのところで、これは **Bushnell** さんたちの話のことだと思いますが、クロルピリホスの高用量を投与して、脳のアセチルコリンエステラーゼ活性が **60%**以上抑制されないとコリン作動性の毒性は発現しないというような表現があるんですが、これは通常、日本だと恐らく **20%**の抑制をもって毒性の指標にしようというような申し合わせみたいなものがあるんですけども、実験的に見ると、クロルピリホスでは **60%**以上抑制されなければ行動上の毒性は出てこないというようなことを考えて今の酵素としての毒性を考えた場合に、毒性というのは実は一部でも正常のものがあれば機能はそんなに侵されないものなのかもしれないというのは割と合理的に説明がつくのかなとは思ってはいるんです。

それから比べると、ブチリルコリンエステラーゼが一部脳にもあってという問題はあるんですけども、それについても、実際、局在の問題とか、ここで我々が見ている神経毒性というのは、シナプスのところでのアセチルコリンの神経伝達物質としての問題なので、ちょっと違うかなと思いますが、そちらの方の問題で考えると、血中のブチリルコリンエステラーゼについては仮に抑制があったとしても、暴露の指標ではあるけれどもという話にとどめてよいのかなとは思っています。

どうでしょうか。高木先生、今のような議論で納得いただけますか。状況によっては、今回、非常にたくさん文献を付けてきてくださっているの、恐らくクロルピリホス関係

のところは主体だとは思いますが、その他の有機リン関係のところも併せて、この専門調査会として少し文献調査なりなんなりをしていくというような今後の問題にひとつ委ねて、ここでは現象論的な問題のところ、あるいはプラグマティックな問題のところ、この問題を処したいと思っているんですが、いかがでしょうか。

○高木専門委員　それで結構です。

○鈴木座長　よろしいですか。恐らく、このほかに、先ほどオクソンの話があって、実はパラオクソン分解酵素についてもいろいろな研究がされています。何種類かのアイソザイムがあって、しかも、その場合、恐らく人種によって感受性の高いアイソフォームと低いアイソフォームがあって、それぞれの遺伝子頻度が出されているというような話もあることはあるんです。

これは、一部には化学物質過敏症との関連などのところで問題にしている人もいますけれども、文献をつぶさに調べてみますと、日本人の場合らしいんですが、遺伝子頻度が 0.66 ということですから、ホモの個体が 0.66 の 2 乗ですから、約 45% ぐらいになる。そのようなことからすると、過敏症を説明するというふうには到底思えない。ですが、今後、そういったところについても調べていかなければならないだろう。

それから、ここ 15 年から 20 年にわたって、アメリカの科学アカデミーの雑誌なんですが『Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America』に有機リン剤についての問題で、リソホスホリパーゼという酵素の問題がたくさん出されておまして、これは遅延性の神経毒性との関係が非常に深いというような、あるいはニューロトキシックエステラーゼの本体であるというような形での論文が非常に多いので、今回のクロルピリホスに関しては遅延性の神経毒性がないので、そちらの方には行かないものの、やはり有機リン中毒を考える際には我々が絶えず意識しておかなければならない酵素なのではないかと思っています。

ただ、いずれも、これらについては通常の毒性試験の中では測定されるようなことは今のところありません。ですから、今後、そういったことをどうするかというようなことも含めて、先ほど高木先生が、一応、文献調査みたいなことをしたらというのに同意いただいたので、併せてそういうことも含めて考えるというようなことにしていただければ、この専門調査会としてはいいのかなと思いますが、いかがでしょうか。

もし、それで御同意いただければ、このエンドポイントのところを、この表を受け入れて、とりあえず赤血球系のアセチルコリンエステラーゼのところをエンドポイントとして考えましょう。状況によって、脳のアセチルコリンエステラーゼの阻害のデータがある

場合には、それも含めて考えましょうという立場で議論しようかということにしてよろしゅうございますか。

津田先生、いかがですか。よろしいですか。

○津田(洋)専門委員 どちらかといいますと、動物ですから、脳でできるわけですから、脳のデータがあれば、それが一番いいと思います。

○鈴木座長 そういうことですが、そうすると、ほぼコンセンサスが得られたと思いますが、この2-①の文献に基づいて、今のような形で、まず最小限、血中のシュードコリンエステラーゼについてはエンドポイントとはしない。データがあれば、脳のアセチルコリンエステラーゼの抑制をもって指標として、ない場合には赤血球中のアセチルコリンエステラーゼの阻害を指標にしたいという形で審議を進めたいと思いますが、それでよろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○鈴木座長 どうもありがとうございました。最初のかなり重い問題がこれで1つ解決したのかなとは思いますが。

そうしますと、それぞれ1つずつ、過去のコメントに対する対応のところを議論していただきたいと思うのですが、どこからどうしましょうか。

まず、大筋は済んでいるのですが、新しく提出されたものについては、この評価書(案)たたき台のところで、例えば10ページを開けていただきますと、代謝のところなんですけれども「(3)ラットにおける体内運命試験③(吸収・排泄・分布・代謝)[新]」というようなことで、一番タイトルの右脇のところに[新]というようなマークが付いております。ですから、この辺の新しいところについて担当の方に要領よく説明していただくというような形で審議していこうかと思いますが、それでよろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○鈴木座長 それでは、そういう形にさせていただこうと思います。

ずっとページを繰っていただくと、やはり今の10ページの「(3)ラットにおける体内運命試験③(吸収・排泄・分布・代謝)[新]」というのがあるんですが、これは平塚先生、お願いできますか。

○平塚専門委員 (3)、10ページになりますけれども、これは従来、Wistarラットを使っていた実験であったのですが、今回やられているのはFischerを使った実験データです。

それから、一群雌雄各5匹ずつということで、投与量としましては低用量0.5 mg/kg体重及び高用量といたしましては25 mg/kg体重。そして、単回ないし反復投与の場合には

0.5 mg/kg 体重の非標識クロルピリホスを 15 回投与した後に、最終的に <sup>14</sup>C でラベルされたクロルピリホスを 1 回強制経口投与した体内運命試験が実施されております。

違いは、先ほど申し上げましたように、動物種と投与量等についての変更です。

結果につきましては、文章でここに記載されておるとおりでございます。表 2 を御覧いただきたいんですが、尿及び糞中の排泄率。これは投与量に対する割合、%TAR で記載されているものですが、従来やられている Wistar の結果と基本的にはほぼ同じなのでございますけれども、単回投与、反復投与、雄雌の結果で、主に尿中に放射能が排泄されてまいります。したがって、尿が主排泄経路ということなのです。

また、臓器・組織につきましては、放射能の残存量というのは極めて低値であったということであると思っております。

反復投与なんですが、これは単回に比べまして、例えば尿のデータを見ていただくとわかりますが、文章でも記載されておりますけれども、若干、値が上昇しています。88~90 %TAR 前半というところで、わずかに上昇しているという傾向でございます。

その次のパラグラフですけれども「表 3 臓器・組織中放射能濃度（投与放射能に対する割合、%TAR）」ということで、これは先ほどと同じように、投与放射能に対する割合、%TAR で記載されておりますが、御覧のように単回で、低用量の雄、高用量の雄で、放射能は腎臓周囲の脂肪組織に若干分布・残留しています。

それから、雌ですけれども、雄同様、腎臓周囲脂肪組織並びに卵巣にも 0.036 %TAR 程度の放射能の残留が認められているという結果でございます。

これが、表 3 の説明になります。

続きまして、12 ページですけれども、代謝物の分析を、先ほど申し上げましたように、主要排泄経路は尿への排泄ですので、尿試料につきまして高速液体クロマトグラフィー並びに質量分析器、LC/MS 等で分析しましたところ、代謝物 B、この B と申しますのは、リン酸結合が切れまして 3,5,6-トリクロロピリジンのフェノール体並びに、その水酸基がグルクロン酸抱合体あるいは硫酸抱合体を受けた抱合体という形で同定されております。

以上です。

○鈴木座長 一応、比較的新しい試験で、多分、EPA ガイドラインに沿った形で行われたものということと、売りとしては何ですか。体内の蓄積がほとんどないということを示すデータと考えていいんですね。

○平塚専門委員 はい。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。そういうことだそうでございます。

あと、乳牛、サルに関しては前のところでやっているの、動物についてはこれでほとんど終わっているということなんです、どなたかほかに、この動物関連についてお気づきの点があればお願いいたします。

なければ、植物の方に行きたいと思います。これが13ページ以降のところなんです、最初が上路先生と小林先生、要求事項1-1に関連してということなんです、いかがでしょうか。

○上路専門委員 小林委員とも同じ指摘を出しておりました。

表示的なもので、抄録の308ページの表2というのが代謝物BとかCとかと出ているんですけども、この物質の中で代謝物Bというのは3,5,6-トリクロロ-2-ピリジノールです。この表2の代謝物A1とか代謝物BとかCとかが重なってきているわけです。

この評価書(案)たたき台の方の13ページにXB、XCという形で未同定代謝物というふうになっていますので、抄録308ページの表2の方も代謝物AとかBとかでなくて、XA、XBというふうに仕分けをしていただきたいということです。そうしないと、代謝物Bというものの区別がわからないという意味で、直してくださいということです。

○鈴木座長 これはどうしましょうか。もう一度、申請者に戻して直したものを先生が確認されるか。

○上路専門委員 直していただいてもいいと思います。これでできると思います。

○鈴木座長 あるいは事務局の方で対応していただいて構いませんね。

○上路専門委員 はい。それでお願いします。

○鈴木座長 それでは、今の指摘はもっともな指摘ですので、こういうふうにした方がよいということで、要求事項1-1の関連です。

その次のところが、14ページのところで小林専門委員から質問があります。

○小林専門委員 これは事務局で答えられていますので、結構です。抄録の方になかったものですから。

○鈴木座長 ですから、抄録のところになかった話は、事務局で52日目でやっているのは確認されたのでよいということですね。

15ページに行きまして、追加資料要求1-2に関連して、上路先生からお願いいたします。

○上路専門委員 これは、抄録の方の346ページのいわゆる代謝マップですけども、BからEというところが植物代謝物としてもできているんです。ここのところにⓍを入れてくださいということです、これも事務局の方で確認してください。お願いします。

Ⓧでできていますね。

- 鈴木座長 これが⑩があるということですね。
- 小林専門委員 こちらから行くんじゃないですか。
- 上路専門委員 どちらからですか。でも、これは E ができているわけですか。
- 小林専門委員 E とは、B から持ってきた方でしょう。だから、本当はこれがここに来るんです。
- かぎ括弧から右側に来る矢印のものではないですか。
- 上路専門委員 どちらの方に来るんでしょうか。
- 鈴木座長 これが E ですからね。
- 小林専門委員 これは、そこが行ったり来たり (B⇄E) しているわけですから、B からこちら (かぎ括弧) へ行くのではないですか。
- 上路専門委員 でも、それは B から E へも行くのではないですか。そこが植物でもこの反応があるということですからね。
- 鈴木座長 なかなかわかりにくいようですが、点線で書いてある矢印、B から下に行くんですか。
- 上路専門委員 だから、B から E も行きますから、⑩もあるのではないですか。
- 小林専門委員 かぎ括弧の中にいろいろな代謝物が入っているんです。
- 上路専門委員 私が言ったのは、B から E への代謝の系が土壌だけにしか書いていないから、ここは植物も行きますという意味で、私は言ったんです。
- 鈴木座長 それから、このかぎ括弧の中はピリジンのところとリン酸のところとで切れて、リン酸の方の関係の代謝物がまとめて書いてあるような気がします。
- 上路専門委員 それはわかりません。
- 鈴木座長 それは、小林先生、何か問題がありますか。
- 小林専門委員 このいろんなものができるというのが、どこかに書いてあったので、私はかぎ括弧から炭酸ガスの方の矢印の方がいいのではないかと思ったんです。
- 鈴木座長 E から炭酸ガスにというのではなくてですね。それはそうですね。
- それでは、その 2 つの点について、特に E から炭酸ガスに行くというよりは、かぎ括弧の方から炭酸ガスに行く方が確かに合理的ですね。
- 平塚先生、そのところはそうですね。
- 平塚専門委員 すみません。
- 鈴木座長 もう戻られますか。
- 平塚専門委員 はい。少し早いもので、すみません。



○鈴木座長 すみません。

多分、動物の方は一応終わったので、何かあればまた御連絡差し上げますので、ひとつよろしく願いいたします。

(平塚専門委員退室)

○鈴木座長 事務局、よろしゅうございましょうか。今の B から E への代謝のところ、ソイルだけではなくてプラントも入れろ。それから、E から炭酸ガスに行っている矢印は消して、かぎ括弧の方から炭酸ガスに行く形に直せという指摘でございます。

○都築課長補佐 わかりました。

○鈴木座長 その次が豆のところ、追加資料要求事項 2 のところなんです、これは最初にもらった論文のコピーがめちゃめちゃに悪くてよくわからないという話のところ、前の議事録を読んでいただくと、String 法というのが人名なのか糸なのかという混乱した議論をしております、今回で多少は見られる文献が付いてきたんですが、これについて上路先生から意見が出ておるようなので、お願いいたします。

○上路専門委員 古いデータなので、こちらからの注文にどうやって処理してくれるのか。きちんと回答してくれるかどうかというのが非常に疑問なんですけれども、例えば抄録の 300 ページの結果の 1 のところで、水耕栽培したときの植物の根の濃度が 1 時間目、72 時間、3 日後に、何でこんなにたくさん、濃度が 10 倍も増えるのかというのがちょっと読み取れないんです。特に  $^{36}\text{C}$  のところで、単位は  $\text{mmol/kg}$  が出ているんですけども、これは水耕液に漬けたものがどうやって濃度が濃縮されるのかというメカニズムを考察していただきたいというのがあります。

それと、全体として  $\text{mmol}$  の表示があるんですけども、 $\text{mmol}$  から  $\text{mg/kg}$  に換算しているんですけども、途中で  $\text{mmol}$  だけのデータもどこかに出ています。これをできる限り、 $\text{mg/kg}$  という、今、そういう流れになってきていますので、単位のところで全体を統一できないかというのがあります。できれば、根あるいは植物の地上部での分布量の推移というものについて考察していただきたいのと、水耕液ですから、当然、水耕液中のアイソトープ量も測定しているんでしょから、その変動があったのかないのかとか、それも併せて考察してくれればわかるんですけどもという意味です。そこを考察していただきたいと思います。

○鈴木座長 これは、例えば、この考察がないとこの実験自体は全く意味がないとか、あ

るいは最終的にここで、豆のところの、多分、実の方はあまりやっていなくて、葉っぱまでだと思いますけれども、その辺のディストリビューションといいますか、それが ADI を決めるとき、何か決定的な問題になるとかそういうことはどうなんでしょうか。

○上路専門委員 それはないと思います。

○鈴木座長 どうでしょうか。小林専門委員からも、やはり mmol/kg の話のところは直してほしいんですけども、難しいのかもしれないし、直っている論文もあるから直してくださいという意味のようなんですけれども、見ると 1971 年のアルバニー医科大学の報告のようなんです、どうでしょうか。

○小林専門委員 これは、一番最初は 50 ppm を使っているんです。それで計算したら、そうでしたし、文献の J.Agric.Food Chem の方にもそういうふう書いてあるので、それは間違いはないんです。

○上路専門委員 上がらないのではないですか。

○小林専門委員 それで、このことが mmol で、この時代はそうだったとしたらば、経時的な流れさえわかればいいのかなど思わないでもないです。ただ、もしちゃんと取ってあれば、重量とかもわかれば計算はできるので、mg/kg にするということがいけるでしょうか。

○鈴木座長 提案なんです、抄録について、現在の科学になるべく適合するようによりよい内容に変えるという努力をしてほしい。ついては、この問題について mg/kg に変換できるものであれば、変換をしてほしい。まず、それができるかどうかというようなことで、評価上は流れは見えるというふうにおっしゃるのであれば、とりあえず、それはそれでよいかというような話にしようかなと思っているんです。

今、言われた中で、根の問題のところ、何か時間が経つにつれて濃縮されているように見えるという話はよくわからなくて、この前の 21 回の専門調査会の際に議論になっていたのは、なかなか根から吸収しても上の方に移動するという事はない。そのために String 法のような形で根をバイパスして、植物の茎の側のところに糸を使って流してやると根まで行くんだという説明が石井先生の方からあって、武田先生もそういうことはよくやる、あるいは逆だったかもしれませんが、話がありましたので、そういうような話なのかなというふうには思っています。

それから、pH の問題については、やはり武田先生からかなり指摘がありまして、この場所ではなくてウシに投与したときの問題で、ウシの第 1 胃の pH はいかほどかという話を言われまして、人間のような塩酸が出てくるようなすごい酸性ではないけれども、揮

発性の脂肪酸がたくさん出てくるので、若干、酸性に偏りますと言われたら、この剤はアルカリの側で非常に壊れやすいから、その意味では酸性であればそう問題はないというふうな話をされておりました。

それとの関係で読んだときに、注意すべきことだとは思いますが、この点でどうしても答えが得られなければ前に進めないというようなものでもないような気がします。

○上路専門委員 その点はないと思います。ただ、評価書の中にできてきたものが塩であるというような書き方がありました。塩として存在するというふうに書いてあり、pHによってできたものがいかにも塩を形成することによって、非常に代謝物 B が動きやすくなったという書き方をされています。むしろアルカリで分解することによって水溶解性が高まるとかそんなことで、代謝物の植物吸収移行が変わったのではなかろうかというような形の方が自然ではないかと思ったので、だから評価書のそのところが塩の形成なのか、あるいはアルカリの分解、どちらが重要なのか。それによって、ここの評価書の 15 ページの書き方が少し変わるのではなかろうかと思ったんです。

○鈴木座長 これはどうでしょうか。ここは我々の解釈というような話のところもありますし、評価書の書き方を変えればいいということですね。

○上路専門委員 そうです。ただ、抄録の方に塩の方ができるという書き方をしているんです。だから、そこから評価書の方に持ってきたんだと思いますので、その考え方を変えればアルカリで分解して、そこを整理してもらえれば書けると思ったんです。

○鈴木座長 この場合、pH との関係のところは確かに書かれている部分があるんですけども、アルカリ側でというほどのアルカリでもないですね。

○上路専門委員 ありませんから、どれぐらいの加水分解をするのか。

○小林専門委員 ナトリウム塩ですか。

○上路専門委員 ナトリウム塩になると文章には書いてあるんですけども、そこが明確でない。

○都築課長補佐 先生、これはよろしければ私の方から申請者の方に、こういう可能性についてしっかり考察させて、上路先生に御覧いただいた上で、抄録の修正なり、評価書の表記を変えるなりという対応をさせていただきたいと思います。

○鈴木座長 全体的なところで、ADI との関係では問題はないようなので、今のような処理をしていただいて、可能性についてアルカリ側で分解するというようなこと等の関連を見た上で抄録を書き直し、併せて評価書も適合修正するという形にさせていただければありがたいと思います。

そうしますと、16 ページのかぎ括弧、上路先生と小林先生の話はこれで済んだと考えてよろしゅうございますね。

○上路専門委員 結構です。

○鈴木座長 ちなみに、15 ページのところで「クランベリービーン（しろいんげん豆）」というふうに加えました。これは前のときにクランベリービーンとは一体何なのかということで議論になったものですから、調べたら、実はしろいんげん豆だったということで加えておきました。

17 ページの方に移りたいと思います。「(1) 土壌中運命試験」ですけれども、これは先ほど話したところでいいんですか。

上路先生、小林先生、どうぞ。

○上路専門委員 こちらは表現上の問題だけですから、結構です。

○小林専門委員 私も結構です。

○鈴木座長 これは、先ほどの代謝のマップの話で、かぎ括弧の中から炭酸ガスにという話ですね。

○小林専門委員 はい。

○鈴木座長 そうしますと「(2) 土壌吸着試験」はよくて「4.水中運命試験」でしょうか。違いますか。

○上路専門委員 嫌氣的条件と好氣的条件で炭酸ガスの発生量が違うんです。嫌氣的になると炭酸ガスの発生量が非常に少ないものですから、小林専門委員の書き方に直していただければと思います。

○鈴木座長 こちら側を取るということで、これは評価書を直せばいいですね。

○上路専門委員 はい。

○鈴木座長 それで、18 ページの「4.水中運命試験」のところで、要求事項 3 との関係ですが、上路先生のところからお願いいたします。

○上路専門委員 これは、この評価書と抄録を見ますと、25℃で pH5、pH7 と pH9、あと 50℃、35 日間という条件が出てきて、その答えがばらばらになっていたものですから、どちらのデータなんだろうという感じがしました。

事務局の方の修正が出ていますので、それで結構です。それに合わせてください。

○鈴木座長 これも、また事務局から申請者の方に通知をして抄録は直せという話にはなりませんけれども、実際に 25℃、35 日間のデータしかありませんということですね。

それから「(2) 水中光分解試験」「5.土壌残留試験」「6.作物残留試験」。作物残留に

ついてもあるんですが、清涼飲料水中のモニタリングデータを要求していたんですが、調べた結果、モニタリングに足りるようなデータというのはないということなので、これはしようがないということになります。

それから「7.一般薬理試験」が終わってしまっていて、「8.急性毒性試験」のところについても、高木専門委員からこれについてコメントがありましたけれども、一応、評価書についてのコメントだったんですけれども、症状の記載などを表のところに載せていただいたので、高木先生、これでよろしいですね。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 それから、私、いつも気になってはいるんですが、22ページの表の中の経皮毒性のところ、右端の症状のところ「湾曲姿勢」というのがあるんですけれども、さんずいが付くのでしょうか。多分、これはワープロでなかなか出しにくいんです。だから、本当はないんだと思います。

次のところで「(2)急性毒性試験(ヒト)」。これは後ほど問題になってくるアセチルコリンエステラーゼの測定のところの問題とはちょっと違うので、この部分はあまり問題はないと思います。ヒトのデータがありますというだけです。

あと、23ページで「(3)急性神経毒性試験(ラット)」「(4)急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)」。遅発性神経毒性試験については、事務局から注意書きが付いていて、一応、2つの試験についてのことを評価書の中には載せてありますということです。

「9.眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性」なんですが、これもウサギとHartleyモルモットの話で、抄録中のw/vの話が誤りではないかということだったんですが、確認したらそうになっていたということなんですが、高木先生、これはよろしゅうございますか。24ページです。先生から出したコメントで、調べたら100%だったということで、いいんですね。

○高木専門委員 そういうことだと、どういうことか。比重の問題かということですか。

○鈴木座長 意味がわかりません。何ですか。

○高木専門委員 ポリエチレングリコールで希釈して、w/vが100%ということなんです。

○鈴木座長 ウサギの皮膚一次刺激性試験は、原体を希釈せずにと書いてあります。

あと、眼粘膜の話のところ、ウサギのところというのは、検体を微粉末にした後、結膜の方に100 mgを適用して洗眼を行わなかったという話でいって、モルモットの場合は、今、言っていたPG、ポリエチレングリコールを溶媒として、濃度(w/v)100%。これが現実的にあるのかということですね。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 ポリエチレングリコールに溶くときに、w/v で 100%というのはどういうふうになるんですか。

○小林専門委員 よくわかりません。

○鈴木座長 確かに、言われてみればそうですね。これは、やはり何か間違えています。100 ccをつくる場合に、100 mlに対して 100 gですか。

もともと、粉末をそのものに適用したりいろいろしているようなことを考えれば、PGで少し湿らせてというような形にしていればできないことはないんだと思います。

○都築課長補佐 クロルピリホス自体は、物化性状を見ていただくと比重は 1.5 なんです。

○上路専門委員 それでは、溶けるんですね。

○都築課長補佐 ですので、PG は水より軽くて、それに溶解して、見かけの比重が 1 になると、w/v が 100%というのはあり得ます。

○鈴木座長 一見、ちょっとわかりにくいんですけども、一応はあるということですね。そうすると、よろしいですか。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 これは解決したようです。

それから「10.亜急性毒性試験」関係のところでは「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ① [GLP 対応 新]」というのが新しい実験なので、これについて簡単に説明していただけますか。これは吉田さんですか。

○吉田専門委員 その前に、ラットの亜急性毒性試験は今回のは 3 試験あったように思いますが、評価書 (案) たたき台だと 24 ページに 1 つ。それで、24 ページの一番下の行から 2 つ目で、3 つ目が見当たらないのですが、抄録で申し上げますと、私の勘違いかもしれないので、もし勘違いだったら申し訳ないのですが、抄録の 67 ページから 1964 年に行われました試験が 1 つありまして、もう一つが抄録の 75 ページから始まる、これもラットの反復投与ですね。この 2 つ目については評価書 (案) たたき台に出ています。3 つ目が抄録の 79 ページから始まるもので、これはマウスですね。2 つだけでしたか。

○都築課長補佐 先生、前回、抄録に載っていた実験が 1 つ削除されています。ですので、1 個新たに加わったんですけども、1 つ減っていますので、この抄録に載っているのは合計 2 つの試験です。

○鈴木座長 違います。抄録には、やはり 3 つ載っています。

○吉田専門委員 抄録に 3 つ載っています。67 ページに 1 つ、69 ページに、今回新しく

出た 1988 年に実施された GLP 対応試験で、もう一つが 75 ページですので、たしか削除した場合は何らか理由がないといけないかと思ったのですが、記憶していません。

13 週で、約 90 日ですね。ですので、1 つ抜けていると思います。そういうことは別として、新しく入った試験で御説明いたします。

○都築課長補佐 すみません、これは事務局が勘違いしておりました。2 つだと思って評価書の方を 2 つにしてしまったんですが、先生御指摘のとおり、3 つです。

○吉田専門委員 あらかじめ申し上げなくて、すみません。

そういたしましたらば、新しく加わったデータについて申し上げます。評価書（案）たたき台の 24 ページからです。これは GLP 対応で行われております。

Fischer ラット一群 10 匹を用いまして、投与量といたしましては、0、0.1、1.0、5.0、15 mg/kg 体重/日になるように、混餌投与、これはきっと細かく体重値に基づいて飼料を調整し直しているのだと思いますが、90 日間亜急性毒性試験が行われております。

これにおきまして認められた変化というのは、表 12 のとおりです。これにおきましては、申しあげることとしては 5.0 mg/kg 体重/日以上で雄で脳内のコリンエステラーゼの活性の阻害が認められておきまして、赤血球中のコリンエステラーゼの阻害は 1.0 mg/kg 体重/日以上で雌雄ともに認められております。

これを根拠といたしまして、無毒性量は 0.1 mg/kg 体重/日ということになっております。以上です。

○鈴木座長 ありがとうございます。新しい試験ということで、これが抄録の 69 ページから 74 ページに載っている試験です。

次の (2) のものが、抄録の 68～69 ページになっているんですが、これは 67～68 ページということになると思います。

それで、75～76 ページの結果が評価書の中に含まれていない。

○吉田専門委員 違います。評価書に含まれていないのは、抄録の 67 ページだと思います。投与量のこの用量は入っていません。

○鈴木座長 そうですね。ということは、(2) というのが 75～76 ページのデータですね。

○吉田専門委員 はい。

○鈴木座長 そうしますと、一番最初の 67～68 ページのデータが、評価がないということですね。

ざっと見て、どうされますか。そう大きな問題はないような気がしますけれども、一応、脳のアセチルコリンエステラーゼの活性阻害というのを 0.03%以上の投与群で確認してい

るので、一番下、0.01%、つまり、これは幾つでしょうか。

○吉田専門委員 さっき、高木専門委員からのあれもありましたので、今回、コリンエステラーゼの阻害が、例えば何も書いていないと、この用量ではなかったのか、はからなかったのかわからないので、もし、はかっている阻害がなかった場合はそのように一言書いておいた方がよろしいのではないかと思います、いかがでしょうか。

○鈴木座長 毒性所見なしというよりは、コリンエステラーゼの活性阻害なしと確実に書けということですね。

○吉田専門委員 はい。いかがでしょうか。

○鈴木座長 この場合について、特別にということですね。

どうでしょうか。脳内赤血球中云々かんぬん言わずに、コリンエステラーゼ阻害なしというふうに書けばいいですね。

○吉田専門委員 実を申しますと、抄録 75 ページからの、評価書（案）たたき台で言いますと 24 ページの「(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②」につきましては、血清のコリンエステラーゼをはかっていますので、それをこの中に一言書いてはいかがでしょうか。

○鈴木座長 どこかに書くということですね。

○吉田専門委員 そこには書いてありますか。

○鈴木座長 本文中は「血清 ChE 活性を測定した」というのがあります。

○吉田専門委員 すみません、書いてありますね。25 ページの 9～10 行目に書いてありますので、問題ないと思います。

○鈴木座長 ただ、この場合、雄雌で NOAEL が変わってくる形になるんですか。

○吉田専門委員 変わらないです。

○鈴木座長 昔のところが、8 ppm を NOAEL という話にしていたみたいなんですけれども、調べてみたら 31 ppm が NOAEL になりそうだという形になりますから、そちらに移るのでしょうか。

○吉田専門委員 そうです。

○鈴木座長 そうすると、13 行目の書きぶりが変わるということですね。雄雌ともに 31 ppm という形になる。

これは、最後のところで大丈夫でしょうね。45 ページの表を直さないといけないのではないのでしょうか。雌が 8 ppm というところは残るのですか。AST の増加をどう見るかという話が残ってしまうのでしょうか。



これは、上の方では 8 ppm のところでの問題は毒性的な影響とはしない。AST についても関連する変化がないから、影響とはしないというふうに書いているので、45 ページの表のところは適合修正されていないんだというふうになりますね。90 日間亜急性毒性試験②のラットのところです。無毒性量と最小毒性量のところの記載が間違っています。雄雌ともに 31 ppm になって、雄雌ともに LOAEL が 63 ppm で、雌の AST 増加というのを消す。多分、括弧内も表現を変えないといけないんだと思います。

それはそれでいいとして、最初の 1964 年の、抄録 67 ページ、68 ページの話というのをどうしましょうか。

○都築課長補佐 前回つくってあるものがございますので、これを、今、コピーしてまいります。

結論といたしましては、NOAEL が雌雄ともにではないですね。

○鈴木座長 100 ppm ではないですか。

○都築課長補佐 LOAEL100 ppm で脳のコリンエステラーゼ活性の低下が見られた。

○鈴木座長 本当ですか。

○都築課長補佐 300 ppm の投与群のところでは体重増加抑制が見られておりますね。

○事務局 はい。

○鈴木座長 それで、コリンエステラーゼは血漿、赤血球、脳の活性をはかっているんですね。それですべての群で抑制が見られたとなってますから、でも、変なんです。一番下の 3 行目で、0.03%以上の投与群で脳コリンエステラーゼ活性の阻害が見られたことから、最大無作用量は 0.01%であるという書き方になっているので、上のコリンエステラーゼのところの話が見えないんです。

○都築課長補佐 すみません、これが前回の評価書の、今、コピーしておりますけれども、脳の値の 20%のところでは線引きをしたんです。

○鈴木座長 これはどうしましょうか。今、皆さんのところに回りますから、そのところで議論をせざるを得ないと思います。

来ました。

○鈴木座長 どうしましょうか。ここのところでは、コリンエステラーゼの活性については、17 ページと書いてあるところの下の方に「90 日後の血漿、赤血球及び脳 ChE 活性」という表がありまして、これはどう読むのでしょうか。

対照を 100 としたときの%活性で出してある話になっています。それで、投与群が 10、30、100、300、1000 ppm という形になっていまして、雄と雌の血漿、赤血球、脳のコリ

ンエステラーゼの活性がはかってあります。

統計検定がしてあるようには見えません。一応、血漿のところの話は、1000 ppm では雄雌ともに非常に激しい抑制がかかっていまして、対照に対してゼロないし 1%というような状況になっています。

赤血球については、おおよそ 60%前後の抑制がすべての群で見られています。

脳については、用量相関的な活性の低下が見られておって、10 ppm でほぼコントロール並みの 90%台、30 ppm で約 80%ぐらい、100 ppm 以下でかなり急激に減少して、雄で 46%、雌で 39%。300 ppm のときに 30%台、1000 ppm で 10%台というようなことになっていて、これは恐らくですね。すぐくはっきり書いてありましたか。80%の抑制を、先ほどお話ししたと思いますが、脳のアセチルコリンエステラーゼ活性について中毒量というのをとりあえず 80%抑制の話のところだと考えると、これだと 30 ppm まではセーフと考えたのでしょうか。

○都築課長補佐 厳密に 80%で線引きしますと、雌の 78%はアウトでございます。ですので、10 ppm。雌については LOAEL が 30 ppm、雄については LOAEL が 100 ppm です。

○鈴木座長 そういうことになるわけですか。

○都築課長補佐 はい。ただ、いずれにしても、ほかの試験でやっている NOAEL に比べますと、一けたぐらい高い値の数字になっていますので、これが採用された場合であっても、ADI には大きな影響はないと思います。

○鈴木座長 どうぞ。

○吉田専門委員 これは、例えば統計検定もしていないですし、基データがないのであれば、例えば、この数値は多分平均値だと思いますが、これは 90 日だけではなくて、その前にも経時的に屠殺してはかっているはずで、そういうデータもないですし、そうなりますと、データの信憑性といいますか、質をどこまで保証できるかということになるのではないのでしょうか。

報告は、1964 年という、今から 40 年以上も前のデータですし、そうなりますと、このデータを使うか使わないかということにも波及するのではないかと思います。

○鈴木座長 現在の水準で、このデータが評価できるかといいますと、ちょっと怪しい。私もそう思います。

○吉田専門委員 原簿が出てくれば、それなりに統計処理とかはできると思います。

○鈴木座長 その意味で、恐らく勘違いと言いますけれども、事務局があえて外したというのは正しかったのかもしれない。

しかし、なくても評価できますし、仮にここで出てきた値が使われたとしても、ほかのデータと比べるとちょっとドーズの高いところに出てくるといったようなところからすると、やはり新しいデータに更新した方がいいというような形で、これは省きますか。省いてもいいような気がします。

入れておいてもいいことはいいんですけども、やはり、一応省いたらという意見がありますから、これは確かに信憑性とかそういうような点からすると、不足の点があるということで、今回はこれは抜きましようか。それで、抄録の方には、一応、67 ページ、68 ページのところに入ってきてはいるんですが、これは削ってくださいという形の対応でいいのではないかと思います。よろしいですね。

○都築課長補佐 はい。

○鈴木座長 そうしますと、ラットの亜急性が終わりまして、マウスの亜急性ですか。これもマウスが2つ、新しいものがGLP対応で26ページからあるんですが、昔のものと併せて、やはり吉田さんですか。

○吉田専門委員 申し上げます。評価書（案）たたき台、26 ページに（4）でGLP対応の試験といたしまして90日間の亜急性毒性試験が行われております。系統はICRで、投与量は0、5、50、200、400、800 ppmです。

認められました変化は、表15のとおりです。200 ppmにおきましては、雄で臨床症状と脳のアセチルコリンエステラーゼの低下が認められたことから、これが影響量となっておりまして、雌では1つ下がった用量、50 ppmで脳のアセチルコリンエステラーゼの活性が低下していることから、この用量を影響量として、雄は50 ppm、雌では5 ppmが無毒性量となっております。

以上です。

○鈴木座長 ありがとうございます。結局、新規の話のところ、脳のアセチルコリンエステラーゼ活性に基づいて雄のNOAELが50 ppm、雌のNOAELが5 ppmという形になるんだという説明です。

昔のデータのところは、どうしましょうか。これは脳とか赤血球のコリンエステラーゼは測定されていないようなので、コリンエステラーゼ阻害を毒性のエンドポイントに使うことはできないということで、26ページの表に書いてあるような形のところで、これはよろしゅうございますか。63 ppm以下のところでは雄は毒性所見がありませんし、雌では125 ppm以下で毒性所見がないということなんですけれども、コリンエステラーゼ以外の指標で見た場合、そこをとりあえず、NOAELとせざるを得ないということで、これはよ

ろしゅうございますね。

○吉田専門委員 はい。

○鈴木座長 それで、長尾先生は5時までということでしたね。長尾先生からは結構いろんなコメントが出てきていたので、ほかの先生方には申し訳ないんですが、先に生殖発生毒性の方をやらせていただこうと思いますが、よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○鈴木座長 それでは、長尾先生よろしくお願ひします。「12.生殖発生毒性試験」のところでは。

まず「(1)3世代繁殖試験(ラット)」の話なんですけれども、要点をかいつまんでお願ひいたします。

○長尾専門委員 評価書(案)たたき台の33ページの下にあります「(1)3世代繁殖試験(ラット)」ですが、これは前回の専門調査会を私は欠席したので、ひょっとすると既にかんりの部分が解決されているのかもしれませんが、この3世代繁殖試験の一番大きな問題は、試験の途中で投与量が変った。

その原因が、評価書(案)たたき台の35ページで事務局から、そこにありますように「不注意によって」という何かよくわからないことがありまして、投与量が変更になってからいろいろ問題があるということで、一応、私がこの試験を評価する上で①から⑧までずっと挙げていったんですけれども、これが解決されない限り投与量が変った以降の試験の成績は非常に評価がしづらいのではないかとということを35ページに書いております。

○鈴木座長 34ページに「これ以降の本試験の成績の科学的評価は困難であると思ひます」という言葉が端的に物語っていると思ひますが、實際上、追加資料要求として8点ほど出されていますけれども、ここら辺は話がめちゃめちゃなんです。だから、試験が成立していないという解釈は私は成り立つと思ひます。

これを評価の対象としないで、新しく、その後、2世代試験とかいろいろやっていますから、この3世代の話はあくまで参考という扱いにしたら、ここの話は解決するのかなと思ひますが、いかがでしょうか。

○長尾専門委員 私も、そのようにしていただければ、すっきりして、次の2世代繁殖試験でかなり信頼できる成績が出てきていますから、こちらで評価すればいいかなと思ひております。

○鈴木座長 いかがでしょうか。そういうふうにさせていただいてよろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○鈴木座長 それでは、この3世代試験はあくまで参考ということで、NOAELの設定には使わないという形にしたいと思います。

それでは「(2)2世代繁殖試験(ラット) [新]」からお願いいたします。

○長尾専門委員 評価書(案)たたき台の35ページの、今度は下ですけれども、SDラットを使いまして、混餌で0、0.1、1.0及び5.0 mg/kg体重/日の投与による2世代繁殖試験が実施されております。

親動物、それから、次世代に見られました毒性所見というのが表23にまとめられております。この成績から、無毒性量、親動物が0.1 mg/kg体重/日で、次世代、児動物で1.0 mg/kg体重/日ということで、繁殖に対する影響は認められておりません。これが2世代繁殖試験です。

○鈴木座長 ありがとうございます。そうしたら、引き続いて「(3)発生毒性試験(ラット)①」の方をお願いいたします。

○長尾専門委員 続きまして、ラットの発生毒性試験、前回出ておりましたラットの試験、妊娠6~15日に検体の0、0.1、3.0及び15 mg/kg体重/日を投与して、発生毒性試験が実施されておりますが、最高用量で親動物に一般毒性学的な変化が、3.0 mg/kg体重/日でも赤血球のコリンエステラーゼ活性の低下が認められております。

胎児に対しては、何ら影響は認められておりませんので、母動物で0.1 mg/kg体重/日、それから、胎児で15 mg/kg体重/日が無影響量で、催奇形性はありません。

それで、新しく出てきました発生毒性試験、同じくSDラットの妊娠6~15日に0、0.5、2.5及び15 mg/kg体重/日を強制経口投与して、試験が行われておりますけれども、最高用量の15 mg/kg体重/日で一般毒性学的な影響、それから、軽度の体重増加抑制、摂餌量減少が認められております。

胎児に対しては、着床後の胚死亡の増加が認められておりますが、これは母動物の毒性に関連したものだというふうに推察しております。胎児の外表、内臓、骨格においても、特段、影響があるというふうにはしておりません。そういうことで、母動物及び胎児に対しては無影響量2.5 mg/kg体重/日というふうに考えられ、催奇形性もないというふうに結論しております。

○鈴木座長 ここは、最初の実験がFischerで、あとの実験がSDだということと、アセチルコリンエステラーゼのところ、あとの試験は赤血球とか脳の活性は測っていないんですね。そのために、LOAELのところ若干、前と違った形になったのかなという解釈

でいいのでしょうか。

○長尾専門委員 そうです。

○鈴木座長 一応、どちらも催奇形性はないという話です。

それでは、ウサギの話をお願いいたします。

○長尾専門委員 ウサギを用いた発生毒性試験、これも新しく出てきた試験ですが、ニュージーランド白色ウサギの妊娠 7～19 日に 0、1、9、81 及び 140 mg/kg 体重/日を強制的に経口投与して試験が実施されております。

それで、最高用量で母動物の体重増加抑制が認められております。胎児については、若干、体重増加抑制、それから、頭臀長の減少等が見られていますけれども、これから軽度の発育遅延ということが言われております。

以上から、140 mg/kg 体重/日という最高用量の母動物に体重増加抑制を誘発し、胎児に若干の発育抑制を誘発するということで、無毒性量は母動物及び胎児、いずれも 81 mg/kg 体重/日というふうには考えられています。催奇形性はありません。

○鈴木座長 面白いですね。ウサギの方が普通は感受性が高いのに、この場合はかえって低くなっています。

それから、マウスのところをお願いいたします。

○長尾専門委員 まず、37 ページにありますマウスの①の発生毒性試験で、今度は CF-1 マウスの妊娠 6～15 日に 0、1.0、10 及び 25 mg/kg 体重/日を強制的に経口投与しております。

最高用量 25 mg/kg 体重/日で、母動物に摂餌量、摂水量の減少、10 mg/kg 体重/日以上で体重増加抑制、それから、1.0 mg/kg 体重/日以上で一般状態の変化、赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が認められております。

胎児では、25 mg/kg 体重/日で体重減少、10 mg/kg 体重/日以上で胎児ホモジネート液中コリンエステラーゼ活性の低下が認められていますので、これから母動物に対する無毒性量は 1.0 mg/kg 体重/日未満で、胎児も 1.0 mg/kg 体重/日で、催奇形性は認められておりません。

○鈴木座長 そこのところで、2 つほど意見が出ているんですが、説明していただけますか。

○長尾専門委員 これは、私の勉強不足かもしれませんが、一般状態の変化として①にありますような嗜眠といえますか、そういう表現が使われているんですが、これが適切な表現であれば何の問題もないんですが、私もあまりこういう場合に使わなかったのも、ちょ

っとお聞きしたいと思ってあえてコメントを付けました。

○鈴木座長 これは、かぎ括弧の中、つまり *lethargy* という言葉が注意力、あるいは感知、要するに覚醒状態が減じる「比較的軽度の意識障害で、この状態には多くの原因があるが」云々のところというのは、何かで調べられたんですか。

○長尾専門委員 これは、ちょっと忘れましたが、医学辞書です。

○鈴木座長 それを嗜眠と訳すのがいかなものかという意味ですね。

○長尾専門委員 そうです。

○鈴木座長 どうでしょうか。これは何かいい知恵があればお願いいたします。

○柳井専門委員 一般毒性の現場では、比較的よく使っている言葉で、もしかしたら、テキストか何かに載っているのかなと思います。私も毒性の現場で経験したことがあります。いわゆる昏睡、*coma* に至る手前で、例えば動物がこっくりしているような状態を指すというふうに認識しています。

○鈴木座長 まさしく、そうだと思います。

○柳井専門委員 ちょっとなじみのない用語かもしれませんが、比較的定着しているのではないかと印象として持っています。

○鈴木座長 人間の医学の方でも、割とこの辺のところは老人性の問題などでは使いますし、つい最近はイヌで *lethargy* の遺伝子が見つかったというようなこともありまして、面白いのは面白いですが、そう大きな問題ではなさそうで、使ってよいという話にしましょうか。

2つ目のところなのですが、どうぞ。

○長尾専門委員 2つ目は、抄録 192 ページの 3 行目に記載されているんですけど、これは「外表異常が見られたが、用量相関性が認められず、低用量群で多発しているため、無影響量が求められなかった。」という表現がここで出てくると、何のことか全然わけがわからなくなってしまったんです。

これは、恐らく胎児に対する無影響量は 1 mg/kg 体重/日というふうに求められておりますので、ここで求められなかったのは母動物ではないか。そうなってくると、上の「外表異常が見られたが、用量相関性が認められず」というこの表現は何を表しているのかよくわからなかったもので、そこにコメントとして挙げました。

○鈴木座長 きちんと修文をして、その「用量相関性が認められず」云々かんぬんのところは何について用量相関が認められずであって「母動物では」という言葉を補って、はっきりわかるように書き直せということですね。

○長尾専門委員 はい。

○鈴木座長 それは、多分、事務局の方から修正を要求した上で、また長尾先生にも見ていただくようなことをして、訂正ができれば、この用量自体については問題はないですね。

○長尾専門委員 そうです。

○鈴木座長 そういうことであれば、そういう手続にさせていただきたいと思います。それでよろしければ、その次の、これで一応は生殖のところは終わったんですが、まだ、もう一つ、マウスの発生毒性があるんですね。

○長尾専門委員 38 ページの中ほどにあります「(7) 発生毒性試験 (マウス) ②」ですけども、上の試験で、母動物に対する無毒性量が求められなかったため、追加試験を行った。CF-1 マウスの妊娠 6~15 日に検体の 0、0.1、1.0 及び 10 mg/kg 体重/日を投与して、発生毒性試験が実施されております。

それで、1.0 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が認められております。

胎児では、10 mg/kg 体重/日、一番高いところで胎児ホモジネート液中コリンエステラーゼ活性の低下が認められたということで、本試験の無毒性量は母動物で 0.1 mg/kg 体重/日、胎児で 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられて、催奇形性はないという結論になっています。

○鈴木座長 それで、ここでは何か問題があるようなことが書かれていると思いますが、2 つぐらいあるんですか。

まず、胎児ホモジネートのコリンエステラーゼ活性の評価をめぐってどうしますかという話が出されているんですね。それは抄録 193 ページの表を、評価書 (案) たたき台の 38 ページでもう一度抜き書きをしてくれていまして、これは値というところが平均値だけ出してきて拾ってくれているんですが、抄録 193 ページには SD つきのデータが出されています。それで統計的には有意差がないという話になっているんです。

ただ、平均値でのパーセントで割っていくと、低い用量から順に 84.0%、94.7%、77.3% というような形の推移をとっているという話なんですけれども、これは影響ではないかという話なんですけど、これは実際上は胎児ホモジネートのコリンエステラーゼは一体何物なのかというところがありまして、なおかつ、結構ばらつきが大きいんです。だから、有意差がないというのであれば、とりたてて問題にしないで、実際上、ここで言っている血漿とか赤血球のというのは、親の方ですね。

○長尾専門委員 そうです。



○鈴木座長 子どもの方の話がありませんから、問題は問題なんですけれども、評価できないというふうには思っていたんですけれども、高木先生、この辺はどう考えますか。

○高木専門委員 基本的には鈴木先生の意見に賛成で、有意差もないからあえて取らなくていいかなと思いました。

ただ、本当は下がっているかもしれないんですけれども、ホモジネートということで、いろんな皮膚とか筋肉とかを一緒にしてはかっているんで、それで見えなくなっているのかなという気もしますけれども、基本的には鈴木先生と同じ意見です。

○鈴木座長 こだわらなくてもいいだろうということのようです。状況によっては「事務局より」以下の表も評価書から省いてもいいのではないかと思います。

次に、もう一つ、長尾先生から意見が出ています。前の試験と比べた場合に、今回の場合は低いところで 0.1 mg/kg 体重/日を足しているんですけれども、前の試験で見られたような行動毒性が、今回は高濃度の方は同じ用量だったんですけれども、出てきていない。どうしてだという話があるんですけれども、これはどうしますか。恐らく、これは前の試験が抄録の 189 ページで、これは同じ場所で同じような時期、1979 年にやったということですね。だとすると、不思議は不思議なんですけれども、系統も同じですね。投与期間も同じで、何でかという話になるんです。

まさか、2 回目のところは行動異常所見について観察しなかったというようなことはないと思いますけれども、これも一応、事務局で確認のために行動異常所見を取っていないというようなことはないでしょうねという話を確認された上で考えましょう。もし、取っていないんだというような話になったら、これはどうにもしようがありませんし、一応、取っていましたけれどもなかったんですと言われた場合には、それ以上、どうにも追求できないでしょう。その話のところ、しかも、恐らくは NOAEL を設定する際には、この問題は問題にはならないですね。だから、そういうような対応にさせてもらえればありがたいと思いますが、よろしゅうございますか。

○長尾専門委員 はい。

○鈴木座長 次の「(8) 発達神経毒性試験 (ラット) [新]」なんですけれども、これは赤池先生にと思っていたんですが、おられなくて、長尾先生にやっていただくか、高木先生にやっていただくかと思っていたんですが、急ですか。大丈夫ですか。

○長尾専門委員 それでは、一応、簡単に御説明いたします。

SD ラットの妊娠 6~20 日に、原体の 0、0.3、1.0 及び 5.0 mg/kg 体重/日を強制経口投与して、発生神経毒性試験が実施されております。得られた児動物、次世代は生後 5 日に

淘汰して児数の調整をして、4つのサブセットに割り振りして検査をしております。

母動物については、死亡率とか一般状態、体重増加抑制、摂餌量減少、コリンエステラーゼ活性。それから、児動物のサブセットが4つありますが、まず1については脳重量の測定、神経病理組織学的な検査。サブセットの2は空間変更時間差記憶テスト。サブセットの3は自発運動量、聴覚性の驚愕順化、体重。サブセットの4は耳介の回転とか性成熟を主に観察しております。

まず、母動物についてですけれども、妊娠期には筋繊維束の収縮が見られております。それから、哺育期はそれに加えて過呼吸とか過反応性が見られています。それから、体重の一番高い5.0 mg/kg 体重/日投与群では体重増加抑制がやや見られています。

児動物のサブセットの1については、5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄ともに脳重量が減少している。ただ、これは母動物毒性の結果に起因する低体重の影響と考察しています。いずれの投与群にも神経病理組織学的な異常は認められていません。

サブセットの2、空間変更時間差記憶テストということですのでけれども、学習、それから、記憶について評価していますが、投与に関係した変化は認められていません。

サブセットの3、自発運動量も投与に関連した変化は認められていません。それから、聴覚性驚愕順化は5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で潜時の延長とピーク反応減弱が認められております。体温は投与に関連した変化はありません。

サブセットの4は、耳介の回転、それから、眼瞼開裂。いずれも投与に関連した変化はありませんが、性成熟で包皮の分離と膺の開口がいずれも5 mg/kg 体重/日投与群で遅延していますが、これは発育遅延、低体重の影響というふうに判断しております。

大まかにはそれだけなんですけど、以上から無毒性量というのは母動物で0.3 mg/kg 体重/日で、児動物は1.0 mg/kg 体重/日であると考えられて、発達神経毒性はないと結論しております。

私の方からは、特段コメントはありません。

○鈴木座長 どなたか御意見はございますか。高木先生、追加されることはありますか。

○高木専門委員 まず、16行目ですけれども、小脳の前後方向の長さ云々が児の低体重に起因した変化と考えられたということなんですけれども、抄録の203ページの表を見ると、小脳の前後方向の減少は雄だけに見られていて、雌には見られていないというのがちょっと気になりました。もし重量減少が原因なら、雌の方にも同じように見られてもいいのではないかとというのが1つです。

○鈴木座長 これは、アセチルコリンエステラーゼを阻害することによって、実は有機リ

ン剤などについては、脳の発達形成が影響されるのではないかという疑いがかけられていて、こういうデータが出るたびにその証拠だという話になってくるので、結構、神経質に論じなければいけない部分が本当はあるんだろうと思います。

ここのデータを見る限り、この人たちはそういう特異的な脳発達に関する形態的影響とは考えられない、機能的にもそんなに大きな影響があると思われないうっているんですが、その根拠はどういうことなんですか。ばらつきが大きくて、対照の変動の範囲の中にほとんど収まってしまったりとか、あるいはサブセットの違いで見ていったときに、必ずしも再現されるような話ではないというようなことを根拠にして、一番妥当な話としては体重が小さいこと、発育が悪いこと等の関係で見たら、それでいいのではないかというふうに言っているんですか。

その辺は、たしか不安だという表現は微妙な表現なんですけど、それではどういうふうに評価すればいいのかというのは非常に難しいと思いますけれども、とりあえずは、この申請者の主張を認める形にするか、それとも、これは絶対だめだというふうにするか、どちらかの話になるとは思いますが、こういうときに赤池先生がおられると非常に助かるんですが、赤池先生からは何のコメントもなかったんですね。

○都築課長補佐 はい。いただいておりません。

○鈴木座長 ということは、原則的には事務局でまとめた話をお認めいただいているんだと解釈できるとは思いますが、病理関係の津田先生、吉田先生、柳井先生、この辺のところでは何か御意見はございますか。

○津田（洋）専門委員 いいと思います。

○鈴木座長 特に、今、高木先生が言ったのは、小脳の形成について雄で最高用量のところはちょっと小さくなっているのが気になるという表現だったんだと思います。

○吉田専門委員 抄録の 203 ページです。

○高木専門委員 小脳の 75.5%です。

○鈴木座長 病理学的な検査とかそういったようなところでは影響はなかったというようなことも言っていて、その意味で病理の先生にもお伺いしようと思ったんですけども、この辺りは極めてわかりにくいといえればわかりにくいですね。

○吉田専門委員 全体的に小さいようです。

○鈴木座長 確かに、体重も小さくなっているんです。大体、体重とか脳の重量というのも、5 mg/kg 体重/日のところで 8~9 割方の話になってきていますから、それからすると、脳の各部位の対照に対する比率が非常によく似たような比率なので、全体的に確かに小さ

いんだらうという話にはなるんです。

○吉田専門委員 運動障害等はないんですか。

○鈴木座長 ないみたいです。

途中、聴覚の方の関係で、ガルトンホイッスルかなどでの潜時が遅れるというようなどころがあるんですけども、それもあえて取る必要があるのか、よくわかりません。

これは、今、高木先生が言ったような、幾つかの体重との関係とか、そういうところのデータでやむを得ないのかなというふうに見ていただければ問題はないんですけども、どうでしょうか。

○高木専門委員 あと、1つ気になるのが、ある論文でクロルピリホスを親に投与すると、子どもの小脳に異常が出るという論文が1つあるので、それも気になります。

○鈴木座長 確かに、気になるといえば気になるんですが、1つは、仮にこの問題が相当ハザードな問題であるとしても、ここで設定された用量の話のところ、どうも影響がないといえますか、閾値が設定できるのではないかという話からすると、そう問題にしなくてもいいのかなというふうな気もするんですが、その点についてはどうですか。

○高木専門委員 閾値があることに関しては、いいのではないかと思います。

○鈴木座長 もし、それをお認めいただければ、高用量でこういう現象があるということについて、何か関連性なり、因果関係なり、メカニズムなりを解明しないと NOAEL が設定

できない、あるいは ADI が設定できないというふうな話にはならないですね。

不安があるのは、確かに不安がありますし、未解明の部分があるので、今後の研究を推奨するしかないんですけども、もし、今のようなところでよろしいということであれば、この NOAEL はこの話でいいのかなと思いますが、コリンエステラーゼの阻害のところ、でわけのわからない記載があるのではないかと思います。

39 ページの 31 行目以降、最終的なところの母動物で 0.3 mg/kg 体重/日、児動物で 1.0 mg/kg 体重/日の話は、これで本当にいいんですか。私の見間違いでしょうか。比較的、最初の方ですね。抄録の 200 ページのところでしょうか。

200 ページだと、一番下の表で 0.3 mg/kg 体重/日のところで、血漿と赤血球のコリンエステラーゼが下がっているんですけども、脳のコリンエステラーゼは下がっていないので、これはさっきの議論だと脳のコリンエステラーゼの値があれば、これを使えばよいというふうになった合意からすると、この赤血球の値とか血漿の値は取らなくてよいという話になるんですか。それであれば、このところの問題はないのですか。脳のコリ

ンエステラーゼの活性低下が認められたのは、1.0 mg/kg 体重/日以上だったということによろしいんですか。そう読むんですね。

どうも、私の杞憂だったようで、そう読めば、ここは矛盾がないのだそうです。

どうもありがとうございました。一応、発生関係の話がこれで終わりましたので、前の方に戻りたいと思います。

○都築課長補佐 27 ページの (5) からです。

○鈴木座長 「(5) 93 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①」のところ以降になります。新しいものが 28 ページに出てきておりますので、併せて御説明いただけますでしょうか。

○吉田専門委員 申し上げます。評価書 (案) たたき台 28 ページの (6) です。90 日間のイヌの亜急性毒性試験が新しく出てきております。

これにつきましては、抄録 83 ページの 1 枚の紙だけなんですけれども、ビーグル犬各 4 頭を用いて、投与量は 0、0.01、0.22 及び 5 mg/kg 体重/日です。

結果といたしましては、表 18 に示してあります。脳のコリンエステラーゼの活性の低下が、5 mg/kg 体重/日の群で雌雄ともに認められています。

その下の 0.22 mg/kg 体重/日では、赤血球のコリンエステラーゼが下がっているのですが、これは有意差ではないということで、このかぎ括弧を付けたのは私ですが、有意差がない場合はいいのではないかとも思うのですけれども、もし、有意差がないということでもいいということになれば、この 0.22 mg/kg 体重/日が無毒性量ということになります。

以上です。

○鈴木座長 これは、JMPR で審議されたときのものにして、恐らくデータは Maktessim Chemical が持っているので生データを出すことができなかったというような関係だと思いますけれども、一応、JMPR の評価というようなことから、ここで 1 枚しかないんですけれども、確かなものだろうという形で評価しているという経緯があります。

それで、赤血球のコリンエステラーゼの活性低下が有意差がないというような話からしますと、これはどうするのかということになるんですが、高木先生何かございますか。

○高木専門委員 先ほどの話で、たとえ有意差があっても脳のデータがある場合のものを優先することなので、NOAEL は 0.22 mg/kg 体重/日でいいのではないかと思います。

○鈴木座長 ありがとうございました。だから、この 0.22 mg/kg 体重/日の話は、有意差もないし、脳のコリンエステラーゼ活性の低下が認められているのは 5 mg/kg 体重/日のところであるから、この 0.22 mg/kg 体重/日は影響と見ないで、うちでは 0.22 mg/k

g 体重/日を NOAEL とするという形にしたいと思います。よろしゅうございますね。

何かございますか。

○吉田専門委員 いいえ。

○鈴木座長 そうしますと、6 ヶ月の亜急性毒性試験のところは前のときの話と同じになっているんだと思います。

○吉田専門委員 それでは、御説明申し上げます。更に加わったのは(9)の神経毒性試験です。抄録が94~96 ページで、評価書(案)たたき台では29 ページになります。

90 日の亜急性神経毒性試験が、Fischer 系ラットを用いて行われております。投与量は、0、0.1、1.0、5.0、15.0 mg/kg 体重/日です。

特に、最高用量の15.0 mg/kg 体重/日の雌雄で自発運動量の減少、その下の群では会陰部の汚れが認められたということで、無毒性量は雌雄で1.0 mg/kg 体重/日ということになっております。

○鈴木座長 これは、この形で特に問題ないですね。

そうしますと、(10)でしょうか。代謝物 B、リン酸部分のちょん切れたアルコール体だと思いますが、ピリジノールのところですね。これも審議しておかないといけないのでしょうか。

○吉田専門委員 前回やっております。

○鈴木座長 やっているんですけども、幾つか指標を切っていますので、これは既に見ていただいて、例えば腎比重量増加とかそういうものは省いていいという話になっていると見ていいんですね。

○吉田専門委員 はい。

○鈴木座長 そうすると、ここで事務局が言っている話、混餌の1000 ppm は、雄で約78.9 mg/kg 体重/日だったというのは、何で書いてあるんですか。

平均検体摂餌量の記載がなかったので、それで表2と表7から換算すると、こういう量になりますという話なんですね。

○都築課長補佐 そうです。

○鈴木座長 こういうときの書き方なんですけれども、どうしますか。

どこかに、この「事務局より」の形のところで、提出資料の表から換算すると、1000 ppm がこうだという話のところが NOAEL ですから、換算値を入れておく形にするしかないと思います。

次のイヌの代謝物 B の試験というのも、特に問題ないんだと思います。

慢性毒性と発がん性の話に移りたいと思います。どうぞ。

○吉田専門委員 申し上げます。まず、慢性毒性の項で、私が御説明するのは多分 31 ページの新しい部分なので、その前に高木専門委員よりコメントが出ております。

○鈴木座長 これは、前からの申し合わせで、一番低いところで無影響の話はちゃんと書きましようということになっていますから、今後のところでそのようにしていただきたいと思います。既に直っているようです。

それで、31 ページからの話ですか。

○吉田専門委員 申し上げます。評価書 31 ページの (4)、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が Fischer ラットで GLP 対応試験として 1988 年に行われています。抄録では 114 ページから記載されています。投与量といたしましては、0、0.05、0.1、1.0 及び 10 mg/kg 体重/日で行われております。

認められた変化は、評価書 (案) たたき台 32 ページの表 19 に記載されたとおりです。雄では 1.0 mg/kg 体重/日群で体重増加抑制と赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が認められて、雌ではその 1 つ上で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量としては雄は 0.1 mg/kg 体重/日、雌は 1.0 mg/kg 体重/日ということになります。発がん性は特に認められませんでした。

以上です。

○鈴木座長 ありがとうございます。

これも特段、問題はないといいますか、新しい形で出てきた問題で、NOAEL が設定できそうかどうかということですね。それから、発がん性もない。

どうぞ。

○柳井専門委員 表 19 の毒性所見ということで、10 mg/kg 体重/日のところで雄と雌であるんですけども、最後のところで肝臓の胆管過形成が減少したというのが毒性所見に当たるかどうかというのが意味がわからなかったんですが、この辺が本当に毒性なのでしょうか。

○鈴木座長 取るべき所見なのかどうなのかですね。ちょっと、お三方で議論いただけませんか。

○吉田専門委員 実を申しますと、前回、非常に病理の所見が適切に訳されていないということを指摘してしまして、大分直してくださったのですが、多分、まだあると思いますので、むしろ原文はきちっとしてありますけれども訳がよくないという場合があったと思い

ます。

○鈴木座長 これもそうですか。

○吉田専門委員 多分、今、柳井先生が御指摘なさったところも訳が適当ではないという可能性もありますので、それはまた個々に、それを見て抄録をきちんと書き直してくださいと申し上げるしかないのかなと思います。

○鈴木座長 抄録の 126 ページに表がありまして、肝臓の所見のところでも多発性胆管過形成、多くは慢性炎症を伴うという話を書いてあるんです。それで、これが対照群で 50 分の 50 出ている、その後、例えば 1.0 mg/kg 体重/日までのところでも 50 分の 49 で、10 mg/kg 体重/日で 50 分の 35 と減っているという話なんです。

どうぞ。

○吉田専門委員 表 19 におきまして、10 mg/kg 体重/日群の雄の、今、柳井先生が御指摘なさったところと、そのすぐ上にあります腎慢性進行性糸球体腎症重症度のところも、それぞれ頻度が低下しておりまして、恐らく、これは体重増加抑制に関わるのではないかと思いますので、いわゆる減少しているのを両方とも削除するということですが、もう一回、抄録を見直して、不適切な訳語については直していただければと思います。

○鈴木座長 一応、見ていただければいいと思いますが、抄録の表からしても、対照群で非常にたくさん見られる所見が高用量群でだけ減っていますということで、今、言われたような感じで、体重が減っているようなことがセネセンス（老化）の問題を妨げているというだけのことなのかもしれないので、これはとりあえず取ります。一応、確認はしてください。雄雌ともに腎臓の話と胆管の話は取りますということでよろしいかと思います。

あとは、ないでしょうね。

マウスの発がんのところでも、新しいデータが出てきているんですが、移ってよろしいですか。

どうぞ。

○津田（洋）専門委員 その前に、抄録の 120 ページで、この試験は前のところになるんですが、脳内の ChE の活性が 0.05 mg/kg 体重/日で 94%とか 93%とかと下がっています。これにはある程度の基準が要ると思います。例えば、今、吉田先生が 80%まではいいとかそういうことが基本的にあると言われましたが、どうするんですか。

○鈴木座長 どうしましょうか。

一番最初のときにお話ししたんですが、日本の場合で、従来は脳のコリンエステラーゼの活性では 80%を境に取っていました。今回のダウの人たちがまとめた結果、つまり、こ



これは科学的な論文があつてということなのですが、その場合、60%の抑制を更に下回らないと行動上の変化というのは出てこないということを言っているんです。それを取ると、60%以下のという話で10 mg/kg 体重/日のところになりますし、それから、仮に従来の日本の基準で80%を取ったとしても、1 mg/kg 体重/日より低い用量のところはいずれも90%台の抑制ですから問題にはならないということで、取るとすれば10 mg/kg 体重/日の話のところに行くんだらうということになります。

○津田（洋）専門委員 一応、80%ということにしているということで、アグリーメントがあるということですね。

○鈴木座長 難しいところですけども、クロルピリホスの話で実際、行動異常所見等、脳のコリンエステラーゼの話が出されているというのもまた事実なんでしょうけれども、今まで取ってきていた基準とあまり食い違うのも、この剤だけ特別扱いというのも根拠がないといえない。どちらもそうなんですけれどもね。

○津田（洋）専門委員 ただ、60%まで落ちないと、脳の構造的変化がないというのはかなりひどい状態です、それがそのまま当てはまるとは限りませんが、80%ぐらいは個人的にはいいかなとは思っていますが。

○鈴木座長 その辺のところは、先ほど酵素という話のことで、酵素の抑制自体は正常活性を持っているものがありさえすれば使い回しがきく部分もありますので、もっと低くならなければ表現型に影響は出ないというのがあつても不思議ではないというようなお話はしていたんですが、一応、従来の80%というようなところで切ってという話で、10 mg/kg 体重/日のところが影響があつたという話でよろしいですね。

○津田（洋）専門委員 はい。

○鈴木座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○津田（洋）専門委員 戻ってすみません。この「事務局から」のところは前のことで関係ないのですか。抄録131ページの0.1 mg/kg 体重/日の件です。

○鈴木座長 それは、これが終わってから後で、もう一遍、話そうと思っていました。

○津田（洋）専門委員 それで飛んだのですか。

○鈴木座長 そうです。実は、一番最後の表で、NOAELの設定の根拠のところは0.1 mg/kg 体重/日というのが出てくるんですけども、どうしてこんなになつてしまったのかというところの問題も併せて戻らうと思っていたんです。先にやってもいいんですけどもね。

○津田（洋）専門委員 順序から行くと、ここで取るか取らないかをやっていった方がいいのではないですか。

○鈴木座長 わかりました。それでは、ここでラットの前の実験のところというのを見ていただきたいと思います。抄録の 97～113 ページのところですよ。

○吉田専門委員 抄録の 100 ページですよ。

○鈴木座長 問題になるのは、コリンエステラーゼのところだと思います。雌の場合のところですか。

どうぞ。

○吉田専門委員 まず、これに関しまして、抄録 100 ページの赤血球のコリンエステラーゼの値を御覧いただきますと、30 日で一度、0.1 mg/kg 体重/日で有意に下がっておりますが、ここは用量相関性がなくて、特に最高用量群でも認められていないというところですので、この変化については影響とするのは難しいかなと私は思います。

次に、365 日で認められました変化につきましては、確かに下がっているのですけれども、引き続き行いました 548 日、730 日の検査では、この用量では全く認められていないので、そうなりますと、この 1 ポイントだけの変化をもって、これが一番最後に 730 日に出てきた場合は難しいと思うときもあるのですけれども、その後、出てこないの、私はこれを影響と取るのは難しいかなと思いますが、いかがでしょうか。

○鈴木座長 それから、もう一つは、脳のコリンエステラーゼが測定されているというところの問題もあるんだと思います。優先順位からすると、脳のコリンエステラーゼの影響の問題が優先される形になるのでしょうか。100 ページの表の下のところがその話になります。

それで見ると、先ほどの 80%の抑制を基準にということになりますと、1.0 mg/kg 体重/日というのは 365 日の雄、730 日の雄、180 日の雌と、547 日の雌のところ、いずれも 80%以上の活性残存があるということで、ここは影響と見ないという形になるかと思えます。そうすると、こここのところでは、赤血球のコリンエステラーゼの話は、今、吉田専門委員の方から説明があったように、非常に長期のところまで継続した変化ではありませんし、365 日のところの雌の部分が有意差があるとはいってもワンポイントの話であるから、これは影響と見なくともよいのではないかとということと同時に、脳コリンエステラーゼよりも重みが違うという話になりますと、この話はここでは、もし、このコリンエステラーゼの話を使うと、NOAEL は雄雌ともに 1.0 mg/kg 体重/日になるんですか。

○吉田専門委員 はい。

○鈴木座長 0.1 mg/kg 体重/日のところで、何かほかに影響が出ていれば問題なんですけど、どうぞ。

○津田（洋）専門委員 先ほどの80%と取ると、この1.0 mg/kg 体重/日のところは全部取らないことになってしまうのですが、それもどうするかという話です。

○鈴木座長 取らなくていいんです。

○津田（洋）専門委員 そうすると、3.0 mg/kg 体重/日ということになるのですか。

○鈴木座長 いや、アセチルコリンエステラーゼについて見ますと、NOAELは1.0 mg/kg 体重/日、LOAELが3.0 mg/kg 体重/日です。

ただ、その他の毒性指標がもっとあれば別なんですけれども、病理とかその辺のところの問題で取らなければならないものがあれば見直さないといけないんだと思います。

基本的には、病理の方は何もありませんね。

○津田（洋）専門委員 発がん性はありません。

○鈴木座長 そうすると、脳のアセチルコリンエステラーゼをエンドポイントとして見た場合に、これは雄雌ともに1.0 mg/kg 体重/日がNOAELになります。

事務局の方は、それでよろしゅうございますか。

○都築課長補佐 脳は、NOAELは1.0 mg/kg 体重/日でいいと思いますけれども、赤血球のところ、これは有意差がついて明らかに下がっているんで、ほかの試験では赤血球だけこういうふうに見られている場合に作用として見ていますので、並びから言えば、ここは赤血球についてはLOAEL1.0 mg/kg 体重/日、NOAEL0.1 mg/kg 体重/日という判断が横並びとしてはいいのではないかと思います。

○鈴木座長 確かに、優先すべきは脳のコリンエステラーゼにはなっているんですけども、安全性の側に立った場合にとということで、赤血球のものも併せて評価する形にすると、1.0 mg/kg 体重/日のところをLOAELと見るというような形になるんですか。何か、若干ダブルスタンダードのような感じもして嫌なんですけれどもね。

○都築課長補佐 先生、先ほどのイヌの90日間で、評価書（案）たたき台28ページの表を御覧いただきますと、赤血球中のコリンエステラーゼの活性の低下が有意差があるんだかないんだか判然としないようなところがあって、こういうような迷った場合に、先ほど脳のものがあるからこれを採用しようというお話があったと思います。

一方、24ページに90日間のラットの亜急性毒性試験がありまして、こちらは、例えば雄で言いますと、脳のコリンエステラーゼ活性の減少と赤血球中のコリンエステラーゼ活性の減少が両方所見として見られているんですけども、先ほどは赤血球中のコリンエス

テラーゼの活性のところを毒性というふうに、一応、ここは取ったというふうに思ったんです。ですので、今回もさっきのイヌと同じように、赤血球中の雌の 1.0 mg/kg 体重/日 がはっきり所見として出ていれば迷いはないんですけども、取ろうか取るまいかどうかというように、脳のところも併せて見て、合わせわざというのはあるんだろうと思います。

○鈴木座長 どうも、そういうふうにしておく方が、いろいろな毒性試験を横並びで見るときに齟齬がないということになりそうですね。

津田先生、今のような説明でよろしいですか。

○津田（洋）専門委員 いえ、先ほど先生が脳があれば脳だけと言われたとき、少し私は躊躇したのですが、俯瞰的に見ますと、1.0 mg/kg 体重/日というのは、547 日で 16 とかなり出ているということと、1.0 mg/kg 体重/日でも 80% 台とはいえ、かなり下がっているということを見ると、この場合はやはり取らざるを得ないのではないかと思います。

○鈴木座長 血漿のコリンエステラーゼについては、生理的意義がないというのは大体コンセンサスになっているんですけども、赤血球のコリンエステラーゼについては、まだそこまではどこも言っていないので、一応、関係はないという話が今回出されてきていますので、それは非常に説得力があるんですけども、従来どおりの話のところをある程度踏襲するとすれば、この赤血球の話のところ、それでは NOAEL を設定しましょう。そうすると、NOAEL は雌雄ともに 0.1 mg/kg 体重/日という形になります。

それでよろしゅうございますか。一応、決着ということで、ラットの慢性毒性関係がこれで終わりました。

そうすると、マウスの方の発がんのところをよろしくお願いします。

○吉田専門委員 申し上げます。評価書（案）たたき台 33 ページの（6）、18 カ月のマウスの発がん性試験が行われております。用いました系統は ICR です。これは GLP 準拠試験ということですが、詳細なデータについては抄録の 158 ページの 1 枚きりですので不明です。

この 1 枚から拾い出していただいた毒性所見が、表 22 に記載されております。雌雄とも 50 ppm 以上で脳のコリンエステラーゼの活性の低下と、先ほども議論になりました赤血球のコリンエステラーゼの活性低下が認められていることから、これを影響として、無毒性量は雌雄とも 5 ppm 以下ということになります。発がん性は認められておりません。

以上です。

(長尾専門委員退席)

○鈴木座長 どうもありがとうございました。

そうしますと、ここのところは一応、終わる形になりますから、残っているのが「13. 遺伝毒性試験」になるんだと思います。それから「14.その他の毒性試験」と併せてやっていかなければいけないと思います。

まず「13.遺伝毒性試験」ですが、これについてはすべて陰性ということで、林専門委員からも特段、問題ありというようなコメントは出てきておりません。

「14.その他の毒性試験」に移りますが、これは基本的にはアセチルコリンエステラーゼ関係の問題が載っています。特に議論をしておかなければいけないのは、(3)と(4)のところで新しくイヌの話が出てきているので、これについては高木先生でしょうか。違いますか。アセチルコリンエステラーゼ活性抑制についてというもので、イヌを用いた試験で、その予備的な検討というのが後ろに入っているというのもおかしいんですけども、順番がそういう形になっています。

○高木専門委員 イヌを用いたアセチルコリンエステラーゼ活性抑制試験が実施されておりまして、測定した標的器官は赤血球、脳、迷走神経下神経節、横隔膜、左心房、大腿四頭筋、これは末梢の神経系も中枢と一緒に見たということです。それで、ビーグル犬に 0、0.5、1.0 及び 2.0 mg/kg 体重/日で 42 日間混餌投与しております。

その結果といたしまして、赤血球アセチルコリンエステラーゼは全投与群で有意に減少しました。

脳のアセチルコリンエステラーゼは、2.0 mg/kg 体重/日で対照群より低値ということでした。赤血球に比較して、影響は軽度であるということです。

それから、末梢系の迷走神経下神経節、横隔膜、左心房、大腿四頭筋については阻害作用は見られなかったということです。

ですから、最も高感度なのは赤血球で、次が脳で、末梢は差はなかったということでした。

以上です。

○鈴木座長 いずれにしても、4 番目のところはどうなっているんでしょうか。用量と投与期間がちょっと違っているだけですね。

それで、感受性の違いその他等々は、最初に議論したような話の問題はありますけれども、各動物実験での NOAEL のところには特に問題はなさそうであると読んでいいんです

か。影響を与えるようなことはないですね。

それで、この中では「(2) ヒト志願者における投与試験」というものが問題になるのではないかと思います。これはどなたにお願いしましょうか。高木先生からコメントも出ているようなので、説明していただきましょうか。

○高木専門委員 ヒト志願者における投与試験というものが実施されておまして、ヒトの健常男子一群 4 人にクロルピリホスを 21 日間投与しております。投与量は、0、0.014、0.03 及び 0.1 mg/kg 体重/日です。

血漿のコリンエステラーゼ活性は、最高用量の 0.1 mg/kg 体重/日で有意に減少しました。この用量では阻害が強くなったので、このために実験を打ち切っております。

その下の 0.03 mg/kg 体重/日投与群も、血漿コリンエステラーゼ活性低下が見られましたが、これについては先ほどもありましたように、毒性影響と考えておりません。

赤血球コリンエステラーゼ活性においては、有意差は認められておりません。

その結果から、申請者は無毒性量を最高用量の 0.1 mg/kg 体重/日であるとしております。以上です。

○鈴木座長 それで、たくさんの動物実験が行われて、その挙げ句、ヒトで実験が行われているというようなことで、もし、この実験が成立すると、ADI を設定するための NOEL を考える際に、ヒトで行われた実験というのが最優先される形になるのだらうと思います。その意味で、高木先生の言われている話が問題になるかと思いますが、若干、それを説明していただけますか。

○高木専門委員 2 つありまして、1 つ目がヒトの実験を評価するに当たって、その実験が倫理的に行われているかどうかを確認すること。これは JMPR のガイダンスにもありますように、ヘルシンキ宣言というものがありますけれども、それにのっとって行われているかどうかを確認する必要がある。

それから、ヘルシンキ宣言ができる前に行われた実験では、その当時の実験の倫理指針に従って行われているかを考える必要がある。それもないときには、毒性試験の重要度において動物実験の価値を上回るような価値があった場合に採用するということがガイダンスに書かれているんですけども、それにのっとって、日本においてもこの試験が倫理的に行われているかどうかを確認する必要がありますし、その結果について記載する必要があるのではないかと思います。

○鈴木座長 ありがとうございます。非常に重要な指摘だらうと思います。

ただ、これは各国の評価の際に使われているというようなこと、それから、實際上、ど

の年代のどの規範に照らし合わせなければならないのかは確かめる必要があるとは思いますが、一応、方法のところの書きぶりを見ますと、試験期間中、全員が同じ病院に入院し、医師の完全な監視下で行われたというようなことを見ますと、恐らくインフォームドコンセントのようなこともきちんとされているんだろうというようなことから考えると、あまり心配する必要はないのかなとは思いますが、念のため確認するだけ確認していただきたい。

それから、各国でこのデータが使われているという事実は、今、高木専門委員が指摘したような問題点がある程度クリアーしているんだろうと考えられるんですが、いかがいたしましょうか。

どうぞ。

○津田（洋）専門委員 それは大事ですが、倫理的問題はこの試験に限らず、すべての動物実験に係ることとして、この専門調査会で倫理問題まではとてもやり切れないと思います。そういうことはクリアーして出してきたものとして進めるべきだと思います。

○鈴木座長 通常は、そう考えます。だから、いずれにしても、他国の評価の際に使われていることからすれば、この倫理的問題というのはクリアーできていると見てよいだろうということです。

その次のところですが、試験が成立しているか否かの話のことになるんだと思います。

○高木専門委員 最高用量 0.1 mg/kg 体重/日群で、血漿のコリンエステラーゼ活性が投与開始からどんどんと日数が進むに従って減少して、9日目に 34%まで減少したので中止したということで、もし中止にならなかつたらもっと下がっているはずですし、ひいては赤血球のコリンエステラーゼ活性も下がる可能性があるにもかかわらず中止した最高用量群を NOAEL とするのは問題ではないかと考えました。

○鈴木座長 この点については、どなたか御意見はございますでしょうか。

恐らく、これは 9 日目までの実験として試験が成立したのかという形に尽きるのではないかというふうな気がしているんですけれども、低い方の話のところは 21 日までやったんですけれども、高いところは血漿中のコリンエステラーゼの阻害の問題があって中止しましたという話になっていますが、9 日目までであればとりあえず試験は成立していますというふうに考えてもいいのかなとは思いますが、その辺はいかがでしょう。

○高木専門委員 血漿コリンエステラーゼの阻害がプラトーに達している段階ならいいんですけれども、まだどんどん下がっている段階なのです。

○鈴木座長 そのデータはあるんですか。

○高木専門委員 抄録にはないんですけれども、個別データとしてあります。

例えば、これは1人のデータですけれども、投与前4.1に対して、1日目で3.0、3日目で4.1、6日目で1.5、9日目で0.9というふうに下がっています。

また、別の例では、投与前4.8の活性値が、1日目で3.0、3日目で2.6、6日目で1.7、9日目で0.8というふうにどんどんと下がっているという状況です。

○鈴木座長 全員が同じ傾向を示しているわけでもないでしょう。今の話だと、その比率だと、ここで言っている34%という話からすれば随分低くなってしまっているのので、平均34%を見て判断したんだとも思いますし、その辺のところが決めるわけにもいかないと考えています。

○高木専門委員 その他のデータも下がっています。今のが4例中2例で、あと2例は投与前4.8が1日目で5.2、3日目で4.6、6日目で2.8、9日目で1.6で、もう一つが投与前5.7が、1日目で6.1、3日目で5.9、6日目で4.6、9日目で3.5です。

○鈴木座長 どうぞ。

○吉田専門委員 その方たちに臨床症状等は認められていないんですね。

○高木専門委員 臨床症状は、9日目に1例、かぜと思われる症状が出ています。

EPAは、そのかぜの症状の中に視覚障害があるので、かぜではなくて神経症状の可能性もあるのではないかということを目指しています。

○吉田専門委員 ただ、この試験は1972年というかなり前に行われたものであって、先ほどのブチリルコリンエステラーゼのことというのは1980年代ぐらいに明らかになって、それ以前のものですから、このデータ自体がその時代でどうであったのかというのは難しいと思いますけれども、最近でしたら、このボランティアの方がかぜだったかどうかはわかるのですが、本当に神経症状だったかどうかを判定するのは難しいかと思います。

○鈴木座長 一応、医者の方はかぜだというふうに言っていたようです。

○吉田専門委員 EPAはそうは考えません。

○鈴木座長 EPAの人たちは、ほかの障害もあるから、これは神経症状の可能性を捨てるわけにはいかないというような形で取ったんだという解釈だったと思います。普通に解釈すると、1例の話というのはかぜと言われればかぜと見て悪くはないような気がします。

あと、勿論、測定法自体はそんなに変わっているわけではないので、血漿中のコリンエステラーゼの阻害の話というのはブチリルコリンエステラーゼの阻害、要するにシュードコリンエステラーゼの阻害だという話は変わりません。

それから、そのときにはかったときに、赤血球とかその辺のコリンエステラーゼは差が



なかったということを考えると、9日目までの話で、この時代としてはシュードコリンエステラーゼの話も中毒の指標にしていたので、やめざるを得なかったんだと思います。

○吉田専門委員 その考えが正しい、より現実的かなというように思います。

○鈴木座長 だから、私はその意味では9日目までの話とはいっても、これは試験は成立していると見た方がよいのではないのか。何にしても、なかなかボランティアとはいえ人間でやるのは難しい毒性実験ですから、貴重なデータなので、その辺りをやはり見ておいた方がよいのではないかというふうな気がしています。

津田先生、その辺はどう思われますか。

○津田（洋）専門委員 貴重なデータだと思います。それよりも0.03 mg/kg 体重/日で回復まで4週間かかったとありますね。これはいいんですか。

○鈴木座長 これは、特に問題はないと思います。もっとぱっと戻るべきだというふうに思っておられるんですか。

○津田（洋）専門委員 そう思います。

○鈴木座長 それはないでしょう。

○高木専門委員 EPAは、回復が遅いということは指摘しております。

○鈴木座長 4週間は、1か月ですね。通常、やはり何かの薬物による影響を見るときに、そんなに急には回復しません。だから、ここのところは血漿コリンエステラーゼの話でしょう。

○津田（洋）専門委員 血漿コリンエステラーゼは、A ChEと書いてあります。

○鈴木座長 これは、私はあまり問題にする必要はないと思います。

○高木専門委員 あと、N数が4というのは少ないのではないかという気がします。

○鈴木座長 トータルで十何人使っているんでしょう。一群が4人で、4つですから16人ですね。この手の実験を、例えば一群10人でというような規模でやるのはかなり難しいんだと思います。少なくとも、イヌの実験ですら慢性毒性で一群4匹取ったら立派な実験だということから考えると、ヒトでの話でこれだけのものが取れているというのは、とても立派な試験だろうと私は思います。

これは、半分以上、笑い話と思って聞き捨てていただきたいんですが、多分、外国でやられた仕事でして、この人たちの中にどのような人種が加わっていたのかとかそういうようなことを考えて、ほとんどがコーケイジャンだったという話になると、このデータは日本人にどのくらい当てはまるのかとかと言われるとややこしいことにはなるんですけども、恐らくはそういうことは言われる方はこの場ではないのではないかとはいえます。

高木先生からは、いろいろな問題があるという指摘はあったのですが、大筋の様子を見ていますと、とりあえず、これは使ってよろしいということにはなりそうだと思いますが、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。

○津田(洋) 専門委員 私自身は、この 0.03 mg/kg 体重/日はヒトですから、かなりシリアスに考えるべきだと思います。

○鈴木座長 それを、0.03 mg/kg 体重/日を LOAEL というふうにするべきだとおっしゃるんですか。

○津田(洋) 専門委員 私はそう思います。その場合は赤血球か血漿しか見ようがないわけですから、そこで、幾つまで落ちたかはここでは見えないんですけども、回復に返すのはかなりのものだと思います。

○鈴木座長 私は、あまりそういうふうには思いません。

○都築課長補佐 先生、抄録から言いますと 93 ページに書いてありますけれども、0.03 mg/kg 体重/日投与群で、対照群に比べて 87%まで落ちて、投与終了後 3 週間以内で回復したというふうに書いてあります。すみません、4 週間ではなくて、3 週間以内でございます。

○鈴木座長 4 週間のは、要するに 0.1 mg/kg 体重/日の方の話ですからね。

○高木専門委員 あと、抄録にあるんですが、EUはこのデータを評価に使っていないということもあるので、もし使うならば、それなりの明確な理由がないといけないと思います。

○津田(洋) 専門委員 どこで取ったか知りませんが、基準というのは 70%で、対照群に対して 87%、先ほどの 80%から言いますと外れるんですけども、かなり落ちていると考えていいと思います。

○鈴木座長 いろんな考え方があると思います。一応、試験は成立と見て、0.1 mg/kg 体重/日のところでの話も赤血球のコリンエステラーゼには影響がなかったとすれば、問題はないという形で 0.1 mg/kg 体重/日を NOAEL とする。0.1 mg/kg 体重/日のところでの血漿コリンエステラーゼの回復が 4 週間以上かかっているというのは問題なので、その下が 0.03 mg/kg 体重/日が NOAEL であると考えます。その他に、さまざまな実験上の問題があるようで、例数が少ないというようなことと、何が問題になるんでしょうか。

高木先生、端的にこの実験が使えないというところでは、一番大きい問題は何ですか。

○高木専門委員 私は、途中で打ち切ったことではないかと思います。

○鈴木座長 一番大きいのは、9日までで試験が成立とは見なくて、21日までやらないと試験は成立していないではないかということですか。

○高木専門委員 だから、取るのだったら、その下の 0.03 mg/kg 体重/日が NOAEL かなと思ったんです。

○鈴木座長 どうぞ。

○長尾委員 最終的には、ADI を計算するのに、今、もとのデータを議論していると思います。あれは、一生とってもという話、要するに非常に超長期で大丈夫な数値を最終的に求めようということだと思いますけれども、こういう短期のもので ADI のベースにするというのはいいのですか。

(津田 (洋) 専門委員退室)

○鈴木座長 状況によって許されることはあると思います。

○長尾委員 動物実験は GLP 対応のしっかりしたものがあるのに、なぜ、これを使わなければいけないかです。

○鈴木座長 まず、それは人間でやったデータであるというようなことと、もう一つは長期と短期の問題のところをどう見るかの問題で、恐らく、この形の投与の問題がヒトの長期毒性の問題に足りるのではないのかという形で考えたときに、ヒトのデータだから、こちらが優先するというふうに考える話です。

○吉田専門委員 それならば、新しいデータならともかく、30年以上前という非常に古いデータですし、私も試験が成立している成立していない以前よりも、この人種等詳細がわからないことだらけのものを、ヒトだからといってここで評価するのは難しく、私はこれは使わない方がよろしいと思います。

○鈴木座長 とりあえず、参考データにしましょう。

○吉田専門委員 私も、評価には使わなくてよいのではないかというふうにも思います。

○鈴木座長 考え方として、確かに GLP 対応の立派なデータがあるのに、いろいろな不備がある部分、特に投与期間が短い、それから、使っているヒトの構成もわからないというような話等々をいろいろ考えると、ヒトの問題だからといってあながち使うのは正しくない

いのかもしれません。

○吉田専門委員 特に、ヒトでは臨床試験のフェーズ1のようにきちんとコントロールされたものがありますが、そうではないので、私はこれを使うのはいかがなものかと個人的には思います。

○鈴木座長 いろんな話があつて、最終的にはここでどういう見解を取るかという話になるんだと思います。

今の趨勢から考えると、あまりこのデータを積極的に使うという意見はないようにも思います。そういう形で、ここでは動物実験のデータに基づいてADIを決める方が合理的だろうという見解に達したというふうにしたいと思いますが、大分、人がいなくなっていて難しいと思いますが、柳井先生、その辺、何か指導的な御意見があればお願いいたします。

○柳井専門委員 やはり、吉田専門委員のおっしゃった意見に賛同したいんですが、やはりヒトのデータとはいいながら不明瞭な点というのは気になりますし、それに動物実験のデータはどうだったんだということになると、確かにヒトのデータというのは貴重なのですが、こういう状況ですと、やはりあまりにも古すぎるとというのが正直な感想です。

○鈴木座長 ヒトのデータとしては、やはり脳のアセチルコリンエステラーゼといったようなものを直接測定できないという事情があるので、人間でやったデータが必ずしも正しく毒性の所見を表しているとも思えない部分、限界が当然、最初からあるわけですから、その辺では動物実験の方に基づいて話をする方がより合理的なのではないかというところに大分傾きそうですね。

そうしますと、津田先生がいてくれるとよかったんですが、津田先生の意見からしても、恐らく、このデータを使わないということであれば、その方がよいというふうにも同意していただければ幸いですし、高木先生もそうであれば、その形で同意できますね。

○高木専門委員 そうですね。

でも、もし使う場合があるとすれば、ヒトのデータから計算されたADIが動物実験から得られたADIを下回る場合に考慮すべきで、基本的には使わない方がいいと思います。

○鈴木座長 いろんな条件は付くんだとは思いますが、ヒトのデータを出してくると、申請者としてはどういうことがメリットになるかといいますと、安全係数の設定の際に種差に関する10倍というのが減るんです。その意味で、勿論、人間でやっているという点で不確実性が少し減ったというのは確かだとは思いますが、それで、往々にしてADIが上の方に動くということがあつて、それをねらつてやってくる。

先ほど、高木専門委員も言っていましたけれども、一群4人ではないかというような話のところがあつて、少数例なんですけれども、ヒトのデータだからこれが優先だろうとい

う議論をしがちなんです。だから、その辺のところもありますから、今回の話はデータが古いというようなこと、その他、幾つかの傷について勘案した上で、動物実験の方を ADI の設定根拠に採用するという形にしたいと思います。それでよろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○鈴木座長 そうしますと、一応、とりあえず審議が終わって、各試験についてそれぞれ信頼のおける NOAEL が出てきました。それから、幾つかコメントが出たんですが、それらについてはいずれも事務局で申請者と対応して抄録の記載を直すというような形のところで話が済みそうですから、ADI の設定ができるのではないかと思います。そう考えてよろしいですね。

(「はい」と声あり)

○鈴木座長 もし、よろしければ、そうしますと、どこから見るかということなんですが「III.総合評価」があるんですが、これは今回はスキップしても後でまた戻ればよいことだと思いますから、まとめの 45 ページ以降「表 24 各試験における無毒性量及び最小毒性量」というところの 3 ページにわたる表を見ていただきたいと思います。

これをざっと見ておいて、47 ページに ADI 設定のための案として 3 つ出されております。(案 1) は、今、議論になった人のデータを使って、無毒性量を、しかも、この場合は 0.1 mg/kg 体重/日として、安全係数が 10 倍ですね。ヒトですから、種差の不確実係数がなくなって個体差だけということで、そうしますと 0.01 mg/kg 体重/日が ADI になりますという話なんですが、これは却下。

その次の案が、動物の実験でということで、これは 45 ページのラットの 24 ヶ月慢性毒性試験というところを見ていただきたいんですが、このところに議論の中で正された部分があるんですけども、31 ページですか、先ほど議論して、赤血球のアセチルコリンエステラーゼの活性の低下をもってという形で、最終的には 0.1 mg/kg 体重/日を雄雌とも NOAEL とするという形になっていますから、この 45 ページの 24 ヶ月慢性毒性試験の雌 0.03 mg/kg 体重/日という話のところが変わります。ですから、LOAEL の雌 0.1 mg/kg 体重/日というのも変わって、雄雌ともに NOAEL が 0.1 mg/kg 体重/日、LOAEL が 1.0 mg/kg 体重/日というふうになります。

そうしますと、48 ページの(案 2)という話のところでは、今の実験データも含めまして、いずれも NOAEL が 0.1 mg/kg 体重/日ということになりますから、それらを基にして、安全係数 100 で 0.001 mg/kg 体重/日というのが ADI になるんだろう。

(案 3) は、先ほど十分に議論はしませんでしたけれども、6 ヶ月の亜急性毒性のサル

の実験データがございます。これは念のために見ますと、29 ページです。これをどういふふうにしましょうかということで、若干、御議論いただきたいんですけども、データの的には、この 0.08 mg/kg 体重/日というのが、確かに 0.1 mg/kg 体重/日より低いということになります。

ただし、ここのところを見ると、一群が 1 匹ないし 2 匹。あと、更に雄 1 匹を途中で中間屠殺していますから、6 ヶ月残っているのは本当に 1 匹ずつぐらいしかいません。用量が 0.08 mg/kg 体重/日の上が 0.4 mg/kg 体重/日。それから、その上が更に 2.0 mg/kg 体重/日ということで、かなり幅が大きく空いているということ。赤血球のコリンエステラーゼは、0.4 mg/kg 体重/日以上で低下がある。あと、脳の方は 2.0 mg/kg 体重/日の 1 匹だけで減少があったというようなことで、とりあえず 0.4 mg/kg 体重/日を LOAEL とするという考え方で、0.08 mg/kg 体重/日が NOAEL になっているんですけども、これについてどうするかです。

○吉田専門委員 1.0 mg/kg 体重/日に上がらないんですか。

○鈴木座長 事務局に伺いますが、このデータを ADI の基準にしている国とか機関というのはあるんですか。

○都築課長補佐 ございません。

○鈴木座長 どうぞ。

○吉田専門委員 脳のコリンエステラーゼが、サルの 6 か月の実験では 2.0 mg/kg 体重/日で下がっているわけですね。赤血球の方が 0.4 mg/kg 体重/日で下がっていますが、でも、やはりあまり匹数のことからいいますと、質的にいかななものでしょうか。

○高木専門委員 匹数が 2 で、途中で殺していて、1 匹だけというのはちょっとプアーではないかと思います。

○鈴木座長 実験が成立しているとは言い難いと思います。

○吉田専門委員 参考データ程度ですね。

○鈴木座長 端的に考えた場合に、仮に（案 2）の 0.1 mg/kg 体重/日が NOAEL だとした場合に、この 0.08 mg/kg 体重/日を四捨五入すると 0.1 mg/kg 体重/日に近いところにはなるんですけども、あるいはヒトの方の話も、先ほどのもので無理やり見たときに、0.1 mg/kg 体重/日でさほど大きい影響ではないではないかと言う人がいたとすれば、恐らく種を超えて 0.1 mg/kg 体重/日近辺が NOAEL だというのは言えるとは思いますが、だからといって、確実さというようなことから考えると、このサルのデータを根拠にするまでもないような気がします。

御同意いただけたような印象なのですが、よろしゅうございますか。そうすると（案2）を根拠にして、0.1 mg/kg 体重/日というものが、いずれも長期間の動物実験で、ラット、マウス、イヌで NOAEL として設定されていますので、安全係数を 100 として、0.001 mg/kg 体重/日を ADI にするという形でよいかと思えます。

大筋、そのような話のことでして「III.総合評価」についてのところは、多分、書き間違いはないと思いますが、ざっと見たところでお気づきの点があれば御指摘いただいて、特に今日、ラットの2年の慢性毒性とか、いろんなどころで若干修正が加わって NOAEL が変わったような実験もありますから、事務局の方でもう一度確認した上で御意見を集約して「III.総合評価」の書きぶりは直したいというふうには思っております。

もし、それで御了承いただければ、先ほどの話のところでの NOAEL 0.1 mg/kg 体重/日、3種類の実験動物での話に基づいて ADI を 0.001 mg/kg 体重/日としたいと思えます。御了承いただけますでしょうか。

（「はい」と声あり）

○鈴木座長 どうもありがとうございました。

やっと1つ終わりました。

○都築課長補佐 先生、もう時間も遅いですから、ヨウ化メチルは次回送りということにさせていただきたいんですけども、いかがでしょうか。

○鈴木座長 当然、そのつもりでおったんですが、クロルピリホスはやはり事が事だけに非常に重いもので、しかも新規のデータがたくさん出てきたというようなこともあって、あるいはエンドポイントをどうするかというようなところでも悩ましい問題があって、つい、これだけ時間がかかってしまったんですけども、一応、ADI が決まりましたので、お許しいただきたいということで、今日はこれで終わりにしたいと思います。皆さん、どうもありがとうございました。

事務局の方から「(2) その他」について何かございますか。

○都築課長補佐 それでは、今後のスケジュールについて、この場で御説明させていただきます。

農薬専門調査会につきましては、第1回確認評価第三部会を11月13日に、第6回総合評価第二部会を11月20日に、第1回確認評価第二部会を11月27日に、次回の総合評価第一部会につきましては12月6日に予定しております。ですので、この場にお集まりの先生方におかれましては、12月6日のスケジュールを空けておいていただけると助かります。

また、本日、クロルピリホスで ADI が設定されましたので、総合評価第二部会の開催に合わせまして 11 月 20 日に幹事会を開催したいと思います。

関係する専門委員の皆様には、後ほど開催案内を送りたいと思います。

以上でございます。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。