

食品安全委員会農薬専門調査会 総合評価第一部会 第9回会合議事録

1. 日時 平成19年3月7日(水) 14:30～18:08

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(1-メチルシクロプロペン及びスピロメシフェン)の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

鈴木座長、赤池専門委員、上路専門委員、小林専門委員、高木専門委員

(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)

見上委員長、長尾委員

(参考人)

本間参考人

(事務局)

國枝評価課長、中山評価調整官、宇木評価専門官、都築課長補佐

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 1-メチルシクロプロペン農薬評価書(案)(非公表)

資料3 スピロメシフェン農薬評価書(案)(非公表)

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、ただいまから第9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5名の専門委員に御出席いただいています。

本日は、林専門委員が都合により欠席のため、国立医薬品食品衛生研究所の本間先生に参考人として出席いただいております。

また、親委員会から長尾委員に、農薬専門調査会幹事会より柳井専門委員、吉田専門委員に御出席いただいております。

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

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。それでは、本日の議事を始めたいと思います。本日の議題は「農薬（1-メチルシクロプロペン及びスピロメシフェン）の食品健康影響評価について」です。

時間内に2剤の審議を終了できるよう、御協力をお願いいたします。

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。

まず、事務局から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、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料1として「農薬専門調査会での審議状況一覧（H19年3月6日現在）」。

資料2として、1-メチルシクロプロペン農薬評価書たたき台。

資料3として、スピロメシフェン農薬評価書たたき台を配付させていただいております。

○ 鈴木座長

そうですね。資料は整っておりますね。

それでは、審議に入ります。本日は、柳井専門委員と吉田専門委員が御出席されております。両専門委員におかれましても審議に御参加いただき、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと思っております。

まず最初に、資料2が1-MCPになっているんですが、事情もありまして、資料3のスピロメシフェンの方から審議をしたいと思っております。

事務局より御説明いただけますでしょうか。

○ 都築課長補佐

わかりました。

スピロメシフェンにつきましては、農薬取締法に基づく新規の登録申請がなされまして、平成 18 年 9 月 4 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がされたものです。

適用申請されている作物は、トマト、リンゴ及びおうとうなどです。

平成 17 年 11 月 16 日の農薬専門調査会第 38 回会合を踏まえ、昨年 11 月 27 日に追加資料が提出されました。今回は 2 回目の審議となります。

また、この剤につきましては、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴いまして暫定基準値が設定されております。そのことについての追加諮問もされています。

原則として、ポジティブリストの導入に伴う暫定基準値が設定されたものは、優先物質以外は、確認評価部会で審議するという事になっているんですが、本剤については引き続き、総合評価部会で御審議いただきたいと思っております。

審議に当たりまして、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。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。それでは、スピロメシフェンの審議を始めたいと思っております。

今回、初めて参加される先生も何人かおられると思いますが、この剤は 1 回審議されておりまして、結構たくさんコメントが出されております。最初の方には少し御負担かもしれませんが、コメントの対応というような形で審議をさせていただきたいと思っております。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、全部で 11 項目で、1 項目は動物代謝関連、1 項目が植物代謝関連、もう 1 項目が環境中の運命関係、残り 8 項目が毒性関係でございます。

動物代謝関係の部分から始めますが、各分野とも御説明に関して 5~10 分程度で行っていただいて、迅速な議事の進行に御協力いただきたいと思っております。

ページを繰っていただきますと、たたき台のところで、一応、最初のことでもありませんから、6 ページに、これはコメントでも出てきますけれども、殺虫剤なんですけど、アセチル CoA カルボキシラーゼを阻害することによって殺虫効果があるという話になっておりますので、一応、念頭に置いていただきたいと思っております。

8 ページで、これはコメントとは関係がないところなんですけど、6 行目と 7 行目の間に

事務局から「表 1 に合計の欄を加えました」というものですが、これは※で書いてある部分が前のものにはなかったもので、足したということで、全体として理解が進むようになっていく。これについては特に問題ありませんね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

9 ページに、動物体内運命試験に関連して、私のところから抄録の運-15~25 ページのラット体内運命試験で腸肝循環が示唆されるようにも見えるので、抱合との関係も含めた考察をしてくださという話だったのですが、出されてきたコメントに対する回答では、実は尿中にも抱合体はないし、胆汁でも抱合体はごくわずか、1.7%程度を超える可能性はなかった。

どうして、こんなふうに見えたのかというところなんですが、12 匹のラットを 3 つのサブグループに分けて、それぞれについて時間の配分が違っているような話のところで血漿の濃度曲線をつくったために、見かけ上、分布があるような形になったのだという説明でして、これはしょうがないです。そうなっているようですということで、次の平塚専門委員の話でも関連するんだとは思いますが、了解せざるを得ないと思っております。

その次が平塚専門委員からの話で、ラット体内運命試験において低用量単回投与で雄の場合に T_{max} が高いんだけど、これはどういうことかということなんですが、これはどうでしょうか。事務局から言っていただけますか。

○ 都築課長補佐

これも、先ほどの答えと同じような形になってしまうんですけども、低用量雄の全血の T_{max} は 6 時間後なんですけれども、投与 2 時間後にもほぼ同じ濃度が確認されている。

これも、恐らく 3 つのサブグループに分けて採取したために誤差が生じてしまったのではないかというようなことで、平塚専門委員からは申請者の回答は了承するけれども、人為的誤差を最小にする方法で測定すべきであるという苦言をいただいております。

○ 鈴木座長

了承するというので、これも仕方がない話だと思います。

よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

それから、10 ページ目に移って、実はこれが 1 のコメントだったんですが、同じく平塚専門委員から、動物体内運命試験に関連して、抄録の運-15~25 ページのところですが、皮膚の放射能が低用量単回経口投与では検出されているんですが、高用量の単回経口投与では放射能は検出されなかったの、その理由をとということなんですが、これも事務局からお願いします。

○ 都築課長補佐

申請者の答えは、低用量と高用量の分析の感度を同じように保つために低用量の薬剤の比放射能が高いものを使っているため、低用量群の検出限界は 0.001ppm、高用量群は 0.2ppm ということで、この差が検出される、されないの違いになったと考えるということで、平塚先生は了承するということでした。

○ 鈴木座長

比較的、こういうことというのはよくやられるような気がするのですが、これもやむを得ないかなと思います。ですから、この 3 つはともに見かけ上の問題だったということになると思います。

11 ページでは、表 4 のところが書き換えられているのでしょうか。代謝物の記号が A、B とかというような記号から M1、M2 というような形に変えられておまして、これは抄録の方と適合修正されたということですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

これは問題ないと思います。

12 ページに、動物体内運命試験に関連して私から、抄録の運命-27~33 ページのところですが、ラットの定量的全身オートラジオグラフィーにおいて、以下の点を考察してほしいということで、褐色脂肪の位置がどこかはっきりしない。表れている記載の中に脂肪皮膚というような言葉があって、これは一体何だかわからない。褐色脂肪と副腎に残留というようなことが考えられるのではないか。それから、脂肪組織全般で蓄積はないのか否かというようなことについて考察しろというコメントを出しました。

場所がはっきりしなかった褐色脂肪というのは、心臓の周囲、あるいは副腎の周囲ではなくて、頸背部の hibernating gland (冬眠腺) に相当すると思われるんですが、褐色脂肪を測定していますということで、これは場所がはっきりいたしました。

後、脂肪皮膚というのはやはり誤訳だったということで、腎周囲脂肪のことでしたと

いう話で、これも訂正したということですので了解したいと思います。

褐色脂肪ないし副腎中の残留量といったようなものは、これも見かけ上、一見、残留しているように見えるんですが、血液の消長と比較しますと、それにパラレルに見えるので、特に脂肪が多い組織で残留が多いというわけではないというふうに言ってまいりました。

④の脂肪中への蓄積はないのかということなんですけれども、雌の脂肪の72時間後の測定で $0.017\mu\text{g/g}$ だったんですけども、初期量と比べると、それは $60\sim 100\mu\text{g/g}$ だったんですが、非常に速やかに減少しているので、著しい蓄積はないということが確認できたし、検出限界以下になるというようなことも確認できているということで、雌の代謝が雄よりも若干遅いようだけれども、雌特有の代謝物がないので、雌も雄も、この脂肪中の残留といったようなものについては緩やかに減少するだろうという考察をしているんですが、これでよいのかなというふうにとりあえず思っております。

平塚先生が、Tmaxのところでも苦言を呈しておられましたけれども、最近はオートラジオグラフィもデジタル化されて、比較的、数量的に分析することができるようになってきてはいるんですが、やはり切片でやりますと、果たして臓器全体をどの程度代表しているのかというようなことについて問題が生じますから、できればこういう実験では臓器を摘出してやるような実験をした方がベターではないか。その辺は今後の対応を考えてほしいと言っておきたいと思っております。

この件について、ほかの代謝の先生方、あるいは病理の関係の方、御意見はよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

それでは、13ページに行きたいと思えます。やはり体内運命試験に関してですが、平塚専門委員から、腎臓と肝臓における残留と代謝物の消長試験において、雄に比べて雌の放射能の回収率が、時間を1.5時間、8時間、24時間取って、11%、7.1%、5.4%というふうに低いだけでも、その理由は何ですかというコメントが出されております。すみませんが、事務局お願いします。

○ 都築課長補佐

結論から言ってしまうと、雌の実際の投与量が若干少なかった可能性があるという考察を申請者はしております。ほかの試験でも、雌の方が低くなるというような結論は出ていないので、アーティファクトだろうというのが申請者の見解です。

しかしながら、本試験の目的である代謝物の挙動は明らかにできているのではないかという回答になっています。平塚先生からは、了承するという回答をいただいています。

○ 鈴木座長

これも、やむを得ないかなと思うのですが、植物代謝の先生、これはしようがないですか。とりあえず、よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

平塚先生は了承されているので、これでよいとしたいと思います。

その次のところが6番目の話でして、私の方から、本剤の作用機序であるアセチル CoA カルボキシラーゼの阻害作用が脂肪代謝に及ぼす影響について考察してほしいという話だったんですが、これは皆さん御覧になったと思うんですが、非常に美しい分子模型といったようなものが出されておりました、まず昆虫とラットのアセチル CoA カルボキシラーゼのところを使って、*in vitro* の系で特異性や活性を調べています。

分子構造上、どこに変化があるかというようなこともきちんと出されておりました、結合の特異性とかそういったようなところを非常に合理的に説明していると思います。その結果、昆虫のアセチル CoA カルボキシラーゼはこの剤によって非常に特異的に強く阻害されるんですが、ラットについては阻害がほとんどなかったというか、選択性が非常に高いということを示しています。

ところが、高濃度のスピロメシフェンがどのように作用するかというような話になった場合には、特異性が低いとはいえ、やはりマウスとかラットの代謝系が一部阻害されると考える方がよいという指摘が出されておりました、マウス、ラットのコレステロールが血中で下がること、肝臓の貯蔵脂肪が減少すること、あるいは副腎の束状帯の脂肪滴が減少することなどが高用量で認められているんですが、これはやはり、この系で高濃度になると、若干、阻害があるということを示しているという説明でして、非常に合理的な説明だろうと私自身は思っております。小澤先生も、ここの部分については了承しますということをおっしゃっております。

16~17 ページ辺りに、分子構造上のこの剤が挟まり込む部分とか、そういったようなところが書かれていると思います。

それから、ラットと昆虫のところ、どのアミノ酸がどういうふうになっているかというようなところも書かれているかと思います。

どなたか、御異論があればどうぞ。

よろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

それでは、7番目のところ、14ページの下なんですけど、平塚専門委員から出されている話でございまして、尿中の代謝物に関連して、それぞれRU1、RU2、RU3については同定されているんですが、RU4については未同定だという話で、構造が示されている代謝物から極性を予想すると「RU2>RU1>RU3」で、ただ、それはRU3のホルミル体はもっと低いというふうに予想されるんですけども、逆相のカラムでやってみたらどうだろうか。このRU3、RU4の問題、未同定のものと構造の推定のところについて再確認してくれないかという平塚専門委員からのコメントでございました。

事務局からお願いします。

○ 都築課長補佐

まず申請者は、構造を推定するに至ったところを再確認しております。

RU1については、LC-MS/MSの分析。それから、同定されたほかの代謝物の構造との類推から、報告書に提示している構造を推定している。

RU2につきましては、LC-MS/MSとNMRスペクトルの確認から構造を同定しているということです。

RU3につきましては、LC-MS/MSから構造を推定した。

それから、溶出順について平塚専門委員の推定と違うということについては、これは液中に酸を含んでいるので、RU2のカルボン酸が遊離していないので極性が違ってしまったのではないかと。それで、報告書中の記載と同じく、最初にRU1、RU2、RU3の順で出てきたのではないかとというような推定をしております。

平塚先生からは、酸性条件下でRU2とRU1の極性がどうなるかということについては議論の余地はあるけれども、いずれも分析の結果、推定の仕方というのは再度確認されているので、申請者の回答は了承しますというお答えをいただいております。

○ 鈴木座長

これも議論はあるものという話なんですけれども、了承するというところで、RU4については未同定でしようがないということですね。

もう一つ、やはり平塚専門委員から出されてございまして、このスピロメシフェンの代謝物として、種々のアルコール体、もしくはカルボン酸体が確認されてございまして、これらの置換基を持つ化合物はグルクロン酸抱合、あるいは硫酸抱合を受けるので、尿中

の代謝物をβ-グルクロニダーゼとかサルファターゼで処理すれば当該抱合物が生成されるかどうかというのはわかるはずだし、されないということが radio-TLC の結果から抄録では断定している。

そういうわけですがけれども、実は図を見ると、酵素処理レーンの最上部のスポットから3つ目と4つ目のスポットの黒化度が、Bile+と buffer で酵素処理していないものの場合よりも強いので、分かれているのではないのか。つまり、抱合体があるのではないのかということなので、この生成の有無を確認するために HPLC の分析をしてほしい、それに関する資料を提出してくれというのが平塚専門委員のコメントだったんですが、事務局の方からお願いします。

○ 都築課長補佐

申請者の回答は、酵素処理前の試料の HPLC 分析を行った結果では、抱合体の可能性のある画分は合計で投与量の 1.7%、個別では最大で 0.8% と非常に少なかったということで、抱合体の存在する可能性はあるけれども、量は非常に少ないのではないかという答えをいただいています。

平塚先生からは「申請者の回答を了承する」というお答えをいただいています。

以上です。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。これも、最初に言った TLC の実験のところのスポットの問題と HPLC の話とほぼ対応が取れますという意味だろうと思うし、平塚専門委員は了承されたというので、抱合があるとしてもごくわずかであるという話だということになりました。

よろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

それで、植物体内運命の話ですがけれども、これはまず 16 ページの話のところ代謝物についてという話がありまして、M1、M2 の形に抄録と評価書を対応させろということで、これは全部対応させてあると思うので、御確認いただきたいと思います。

同様に、水酸化と酸化という言葉について、混在しているようなので統一した方がいいという指摘が小林専門委員からあったんですが、これについても修正いたしましたということです。抄録に合わせたということです、確認されていますね。

そうしますと、17 ページはよくて、18 ページに「追加資料要求事項 2」として、これは

武田専門委員からの問題だったんですけれども、植物体内運命試験に関連して、抄録上、記載不備が散見されるので、整備しろということで、抄録の運命－52 ページとか、幾つか例示がされております。

これについては、どなたにお聞きすればいいのでしょうか。

○ 上路専門委員

事務局の方で確認していただいていますので、これは直っています。

○ 鈴木座長

確認してくれて、直っているということで、問題ないかと思えます。

それから、19 ページのところは上路専門委員から指摘がございまして、多分 5～6 行目にかけて、この評価書（案）では「揮発性放射能のほとんどがCO₂であった」という話なんですけど、そうではない。「揮発性物質としての量的な把握はなく、全てCO₂として分析されています」という指摘がございまして、これに関連した文章を全部事務局の方で直してくれたということなんですけど、これでよろしゅうございませうか。

○ 上路専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

多分、19 ページ、20 ページ等々で、CO₂という言葉が出ているところで下線が引かれていたり、消されている部分がそれに関連する部分になると思います。

21 ページ、土壌中運命試験に関連して武田専門委員から出された問題も、先ほどと同じで、記載の不備、記載漏れということなんですけど、これも事務局から説明してもらえますか。

○ 上路専門委員

全部直っています。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

抄録の運命－70 ページの図 1 について、ペンタノンというのが想定中間分解物になっているんだけど、この理由を問い合わせたところ、記載のミスで訂正しましたということだったので、これもよろしゅうございませうね。

○ 上路専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうすると、全体として 25 ページのところ、上路専門委員と小林専門委員から、植体内運命試験から作物残留試験まで修文いたしましたということで、表現が正確になったり、あるいは代謝物関係のところも統一が取れたりというような形で御苦勞をいただきました。

これで、もう特に問題はないですね。

○ 上路専門委員

ないと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

そうしますと、毒性関係の話になると思います。27 ページで、高木専門委員からなのですけれども、代謝物・混在物の急性毒性試験で、被験物質を選定した理由を明らかにし、その他の物質の毒性についても文献情報等をまとめて整理して、ヒトへのリスクについて考察することというコメントが出されております。

高木専門委員、これについては回答等の関係でいかがですか。

○ 高木専門委員

これについては、そこにありますように、被験物質選択理由について説明されていますし、それから、文献情報等もありました。あと、ヒトリスクに対しても特に問題ないということで、これでいいかと思いました。

○ 鈴木座長

エノール体とか、その他、メシチル酢酸エステルなどについては量も多いし、原体の毒性を修飾する可能性があると思って選んだんだということと、でも、やってみたら、そう大したことはない。

その他のものについては、いろいろ文献情報で調べたけれども、スピロメシフェンの毒性を修飾する可能性はないということで、了解ということでございました。

27 ページの下のところ、これはコメント対応ではないのですけれども、急性神経毒性試験のところ、前回、高木専門委員から「雌で運動能が低下したので、これを神経毒性ととれば雌の無作用量は 700 になるのではないのでしょうか」というコメントが出されております。

もう一度、簡単に説明していただけますでしょうか。

○ 高木専門委員

抄録のデータ、毒-21~22 ページで、21 ページは運動能試験結果が表になっておりま

して、ここで下がったと考えられるのが雌の 2000mg/kg 体重。コントロールが 343 に対して 2000mg/kg 体重が 279 なので、81%ということです。下がったのは、この最高用量だけです。

次の 22 ページが、移動・運動能試験結果の要約ということで、これも減少したのは別の 2000mg/kg 体重で、コントロール群の 72%ということでした。

基の資料の方には、この 2000mg/kg 体重での減少を影響と取って、NOAEL を 700mg/kg 体重と取っているんですけども、抄録の方には統計学的有意差がないということで、これは毒性と取らないということです。

これをどう考えるかですけども、統計学的有意差がないということなので、毒性と取らないとなっても仕方ないかなと思いました。

○ 鈴木座長

これは、運動能といってもオープンフィールドですね。運動能及び移動・運動能というような形になっていて、どこかに書いてありますか。

違いますね。これは 8 の字型迷路法。これは eight-arm radial maze ではないんですか。これは訳が変だと思うんです。だから、オープンフィールドではないんですね。

8 の字型迷路は、赤池先生ありますか。

○ 赤池専門委員

8 の字というのは、あまり聞いたことがないです。

○ 鈴木座長

8 つの腕が出ていて、真ん中から動くラジアルメイズはありますね。

○ 赤池専門委員

はい。いわゆるラジアルメイズで、それを意味しているのでしょうか。

○ 鈴木座長

そのような気がします。

○ 赤池専門委員

これは、あまり一般的な言い方ではないですけども、多分、それ以外は考えられませんかからね。

○ 鈴木座長

8 というのが付いてくるものは、ほとんどないですしね。

○ 赤池専門委員

ラジアルメイズは、8 の字ではないですね。

○ 鈴木座長

8の字の迷路と運動能だから、別の試験をやっている可能性はありますね。こうはりめぐらして、そこのところで電氣的に検出するというのでしょうか。

○ 高木専門委員

運動能は8字型迷路と書いています。

○ 鈴木座長

図1は、多分8字型迷路ではないのです。

これですか。

○ 高木専門委員

エイトメイズと書いてあります。

○ 鈴木座長

これはラジアルメイズではないんですね。

本当に数字の8のように見えます。ここでこういう8になっているのですね。

○ 赤池専門委員

ここがつながっているのですね。

○ 鈴木座長

ここが、こういうふうですらっと通路になっているのです。

あまり見ませんね。

○ 赤池専門委員

放射状迷路の変形でしょう。

○ 鈴木座長

ただ、放射状迷路だと食事でドライブをかけますね。それとは違う。だから、普通の運動とかそういったものを見ているだけのようです。

それで方法がわかったとして、どうしますか。やはり統計的に有意差が見られないという点について全体の平均で見ると、一見、下がっているように見えるのだけれどもということなんですが、赤池先生、この辺どういうふうにお考えですか。

○ 赤池専門委員

やはり、測定している方法が、今、お話にありましたように、多少、特殊な方法を使っているというのは少し気にはなります。

それから、12匹でやっている割には標準誤差がかなり大きいのです。ですから、有意差が出ないというのは、これだけ標準誤差が多いと有意差が出るのは逆に大変だという印

象があるんですけれども、ただ、やはり有意差がないものを差があるとはなかなか言い難いところがありますので、そういった意味では最高用量でも変化がなかったとせざるを得ないのかなとは思っています。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

高木先生も、その辺で了承されますね。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。そうすると、これはやはり有意差がないということから差があるとは言い難いという話で、ここの評価書の書き方に戻るということになると思います。

そうしますと、次のところでは 29 ページまで行くのでしょうか。

これは、吉田先生のところからでしょうか。ラット 90 日亜急性毒性試験で、まず「1) 神経毒性の機序をどのように考えているか」ということで、吉田先生からのコメントなんですけど、お願いします。

○ 吉田専門委員

申し上げます。いろいろな症状が認められたものですから、これと神経毒性というものをどう考えるかということをお願いしたんですが、確かに、この用量ではかなり体重増加抑制がかかっていますので、この中の 8 割ぐらいは恐らく、例えば一般状態の不良、うずくまりなどというのは、かなり高用量で体重増加抑制があった場合には認められますので、了承したいと思います。

ただし、これ以外に、例えば攻撃性とか、間代性跳躍けいれんといったことが記載されているのですが、これまでも含めていいかどうかというのは、私、そういうものも、ものすごく体重増加抑制があつて、けば立つような動物ではあるのかもしれませんが、ここまであるのかというようなことについては、どうなんでしょうか。なおわからないところなんです。

○ 鈴木座長

こういうふうには、巧妙に書き回ししているのではややこしいんですけれども、抄録でこの試験のところを見ると、この 2000ppm の雌 1 例の話は投与の影響だと書いてあります。そうすると、神経毒性があるというふうには言っていない。

それで、全体として、これは神経毒性があるかないかとか、そこら辺については言及していないんです。それをはっきりさせろと言うのも酷だとは思っているんですけども、その辺のところは、赤池先生、何かいい知恵はないでしょうか。

○ 赤池専門委員

コメントとしては、吉田先生の御指摘のとおりと思いますが、けいれんというのは私も気になります。攻撃性の増大は消耗時や空腹時に増える場合がありますが、このような一般的要因で間代性けいれんが起こることはありませんので、やはり神経毒性なしとは言い難いように思います。

○ 鈴木座長

例数があまり多くはないということとか、そこらで非常に明確にこういう話だ、こういう機序で出てくるとかというようなところもまた言いにくいのかなと思います。

○ 赤池専門委員

それは言いにくいと思います。

○ 鈴木座長

だから、とりあえず最初の抄録のところに出たような、攻撃行動を含めて、1例について2000ppmでは投与の影響であるという形のところでとりあえず許しておきますか。確かに不満は残るんですけども、そういうことです。

その次のところに行きますが、やはり同じく90日亜急性毒性のところで、高用量で、摂餌量の減少が見られないのに体重増加抑制が見られるという抄録の記載なんですけど、これはどうしてという話をしましたら、これはよく調べてみたら、多少、摂餌量については最初の週のところで影響があって、摂餌効率の低下に伴う増体重の抑制に3000ppmで肝機能に対して影響しているようだというような考察をしているんです。

最初の問題としては、摂餌量と体重増加の関連について精査したら、投与開始から第1週における摂餌量の減少がまず第1週の体重増加量に影響して、その後に影響を及ぼしたんだということで、更に動物が摂食忌避したというようなこともあって、3000ppmでは低体重を挽回するために「体重kgあたりの摂餌量」が増加したものの「動物あたりの摂餌量」は依然として対照群のそれを下回って、結果として3000ppm群の体重増加量は対照群よりも低い状態にとどまったんだというようなことを、グラフをたくさん使ってる説明しているんですけど、およそこういうことはあるかもしれないというような印象でございました。

どなたか、お読みになった方で疑問が更にあるというようなことがありましたら言っ

ていただければと思いますが、こういうわけのわからない話がないわけではないので、いろんなことが重なってこうなったというふうには読めるんですが、吉田さん、どうですか。この辺のところはいいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

赤池先生もよろしゅうございますか。

○ 赤池専門委員

はい。

○ 鈴木座長

高木さんはいいですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

柳井さんはいいですか。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 鈴木座長

その次の問題に移りたいと思います。毒性が雌で強いと思われるのだけれども、薬物の組織分布と関係があるのかという吉田先生からのコメントでございます。

お願いします。

○ 吉田専門委員

申し上げます。組織分布に関連しては、雌で毒性が強いというのはわからないという回答につきましては了承します。申請者の方は、雌で強いというようにも考えていらっしやらないようですが、組織分布からは確かにそういうことは言えないということに対しては了承したいと思います。

○ 鈴木座長

何かあったんでしょうけれども、はっきりわからないということで、代謝との関連で直接結び付くようなものがなかったらしいということになります。

それから、コメントに行く前に 31 ページのところ、雌の 500ppm、3000ppm での腎臓の鉍質沈着については長期試験で見られなかったから影響ではないとしているんだ

けれども、そういう論法は成り立たないのではないかという疑問が出されておりますが、これについて、もう一度説明していただけますか。

○ 高木専門委員

抄録の毒-40 ページで、組織所見の一覧の一番下の腎臓鉍質沈着、雌の 500ppm で、対照群が 10 匹中ゼロに対して 5 例、3000ppm で 10 匹中 4 例に鉍質沈着が見られています。

これに対して、長期試験で鉍質沈着がなかったから、これは偶発的なものであるというような結論を前回はしていたと思うんですけども、それについては、長期の試験は 2 年で、最高用量で 800ppm で 3 か月、90 日だと 3000ppm なので、用量が違うということ。

それから、短期と長期で、短期で見えても長期でそれが軽度なものだったら消失する可能性もなきにしもあらずなので、必ずしも長期で影響がないから短期は無視できるというようなことは言えないのではないかというコメントでした。

○ 鈴木座長

長期のデータは何ページでしょうか。ラットの発がん試験を見ればいいのでしょうか。

○ 吉田専門委員

78 ページ辺りです。

○ 鈴木座長

78 ページですか。

○ 吉田専門委員

でも、そこには書いていないです。

○ 鈴木座長

78 ページはラットの 1 年ですね。あと、発がんも 94 ページ辺りからあるんですね。

1 年の話が、最高用量が 30ppm だから比較にならない。そうでもないですか。800ppm というのがあるんですか。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

恐らく、確かに高木専門委員がおっしゃるように、長期でないから違うという言い方は私も違いただろうと思うんですが、この雌のラットにおける石灰沈着は恐らく自然発生で、ほとんど 100% 近く認められる変化だろうと思います。腎臓障害の結果、上皮小体過形成が発生し、二次性に石灰沈着したものではないと思いますので、恐らく投与によ

る影響ではないというように思うのですが、書きぶりとしては高木専門委員のおっしゃるように、書き方としてはおかしい。むしろ背景病変などを示して、こうでしたと言っただけであればよかったかなと思います。その程度のことではないでしょうか。

○ 鈴木座長

ですから、この薬剤によって非常に特異的に雌の腎臓に石灰沈着が起こるといような話とは違うようだというんですが、そういう印象の点では同意できますか。

要するに、理由としてここで挙げているところが変だということであって、病変自体は非常に意味があるものとも思えないというのが吉田さんの見解なんですが、どうされますか。

○ 高木専門委員

そういう論拠ならば、それでいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、これは抄録の書き方を何か変えろぐらいの指導で済みますか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

これは実際、500ppm から上のところで出ている話で、800ppm というようなところが長期のところでやられているとすれば 500ppm よりは大きいところの話で、何も言っていないので、ないんだという話にはなるんでしょうけれども、そういったことを超越して、もっと別の背景病変との関係で見たら、よく起こることだし、特に毒性的にあまり神経質にならなくてもよいことだということで合意していただければと思いますが、柳井先生、その辺はどうですか。

○ 柳井専門委員

雌の方では、しばしば背景病変として出てくる腎臓の小さな石灰化だと解釈するんですけども、その辺がグレードがかなり前面に、乳頭部がやられるというような特別な所見がないので、背景病変の範囲内にあると考えるので、特にここは強調しなくても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す。そうすると、抄録を多少書き換えろと言うか、あるいは口頭で何か指示をしておくか、その程度のことにとどめたいと思います。よろしいですね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

ありがとうございました。それでは、次に 32 ページでしょうか。これは「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①」の薬物代謝酵素の誘導の問題のところ、前回は津田修治専門委員の方から 250ppm と 2000ppm の話で、250ppm のところに見られる酵素誘導というのが軽度ではないという表現で、無視できないという話になっていたんですが、吉田専門委員の方からは、250ppm の範囲のことについては肝比重量に変化がないこと、あるいはこれは確認した方がいいのでしょうか。抄録の毒-42~50 ページですか。

○ 都築課長補佐

48 ページに表があります。

○ 鈴木座長

そうですね。酵素誘導に関しては 48 ページのところ載ってしまして、詳しく見ると、雌の 50ppm でも NDEM のところが若干上がっている。

それから、250ppm、2000ppm と続いて、2000ppm ではかなりさまざまな酵素誘導がありますというのと、どこを比較しなくてはいけないかという、その前の 46 ページ辺りでしょうか。肝機能と関連がありそうな血中の酵素活性で、ALP 辺りを見ますと、2000ppm では明らかに有意に ALP が上昇している。それで 250ppm 以下では何の変化もないというようなことになっておりまして、肝臓の何らかの器質的な変化が起こっている、壊れているということが同時に起こっているのは 2000ppm からだろう。

250ppm 以下ではないだろう、肝臓の重量の増加についても有意差がなかったというようなことを考えると、EPA から OECD に出された hepatocellular hypertrophy の解釈の部分と重なってくる部分があって、その基準によれば恐らく 2000ppm は悪影響と見なくてはならないけれども、250ppm までの部分は適応的な変化だろうというような解釈に落ちるのかなと思います。

多分、その意味で「生体の適応反応の範囲にとどまるものと判断し」というのが、評価書(案)たたき台の 31 ページの 15 行目にあるんですが、そういう、今、話したような適応の話の踏まえて吉田専門委員が修文してくれたんだと思うんですが、吉田専門委員、そういう解釈だったのでしょうか。

○ 吉田専門委員

この 250ppm におきましては、まず肝重量が上がっていない。組織学的変化も認められていない。血液生化学的検査において、肝関連の酵素も、あるいは ALP の酵素も上がっていない。ただ、この薬物代謝酵素系のものだけが上がっているということでしたので、

この用量についてはいわゆる、これは別に OECD のということではなく、今まで我々が評価してきた範囲内でも適応ではないかというように考えてきた範疇内と考えました。

それで、このように修文をしたのですが、非常に微妙な問題ではあるのですが、今まで評価してきた基準を適用しますと、やはり毒性とはとらえなくてもいいのではないかとこのように思って修文をいたしました。

○ 鈴木座長

私も、大分昔ですけれども、薬物代謝酵素の誘導についてやっていたときの経験から言いますと、ここに出てきた 2 倍程度の増加というのは、ごく軽度の誘導だというふうに通常考えていたように記憶しています。10 倍とか、物によっては 50 倍、100 倍ぐらいの酵素誘導があることはよく知られていることなので、それでも長期になればがんが生じたりするような変化もあるんですが、そのくらい、非常に大量に酵素誘導があったとしても、あまり機能的な影響はないというようなこともあるので、この 50ppm、あるいは 250ppm の酵素誘導については特に問題にしなくてもよいだろうと思うんですけども、柳井先生、その辺はあえて何かございますか。

○ 柳井専門委員

極めて微妙な、意見の分かれるところですが、やはりどちらかという軽度な印象を持ちますので、そういう意味では 250ppm というのは影響量というか、取らなくてもいいような印象を持っているんですけども、座長のおっしゃることに同意するような意見を持っています。

○ 鈴木座長

高木先生は、そのほかに何かございますか。

○ 高木専門委員

基本的には、薬物代謝酵素の誘導については、私もアドバースエフェクトを取らなくていいのではないかと考えております。

後一つ、ALP が最高用量で上がっているというところでアドバースエフェクトとして取るというのは賛成で、あと肝比重量増加については恐らく肝細胞肥大と絡むものなので、これも適応性の影響ととらえることが可能なので、単独ではなくて、肝比重量増加と ALP の増加があったということで、NOAEL を 250ppm と取ったということについて賛成いたします。

○ 鈴木座長

確かに、非常に微妙なところで、高木さんとしては酵素誘導そのものを特に悪影響と

は見ないで、適応的なものと見てもいいではないか。そうすると、悪影響としてはアルカリホスファターゼの上昇というところをもって見ましたという判断にしようということなので、これは実際には決着がつけられないと思うんです。

ですから、今の高木さんの意見が、ある意味では一番プラクティカルかなというような気がするんですけども、吉田さん、それでいいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

それでは、とりあえずそういうことで、ここでは津田修治専門委員と津田洋幸専門委員が異を唱えているんですが、欠席裁判ですね。でも多数決的には、この 250ppm のところを影響ではないとする意見が強いので、そちらにさせていただきたいと思います。

それから、あと 3 つです。32 ページの「追加資料要求 8」。これは吉田専門委員から記載について、イヌの 90 日亜急性毒性試験で「肝の細胞質が密になり均質化」という記載があるんですけども、これが「肝薬物代謝酵素誘導に関連した変化」とした理由を電顕写真などを示して考察してほしいという話です。これについてはいかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

申し上げます。今の論議でもあったのですが、このイヌで薬物代謝酵素誘導があるということで、こういう所見があった場合、病理学的には主に肝細胞の肥大というように言うと思います。にもかかわらず、ここでは「肝の細胞質が密になり均質化」という耳慣れない言葉を使っておりましたので、組織写真を示していただこうと思ひまして、要求をいたしました。

それで「追加要求事項 8」ということで、写真を付けていただきました。写真につきましては、これでは細胞が腫れているかどうか、私の目にはわからない写真というように思います。

ただ、この薬剤で薬物代謝酵素誘導があることは明らかですので、薬物代謝酵素誘導のことを言った、いわゆるすりガラス様の肝細胞肥大を、この方たちはこのように言ったんだということで、この内容を了承したいと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。電顕の写真でもあれば、もう少しはっきりしたんでしょうけ

れども、これはこれで、図 5 として示されているところなどは、多少、肝細胞が肥大しているかなというようには見えないわけではないとは思いますが、酵素誘導があるという話のところからで、この言葉自体も少し変えるというような話にしていますから、これでよいということですね。確認できました。

今のところに関連して、表 16、2000ppm の薬物代謝酵素の増加のところ、雄、雌とも消してしまっている部分があるんですが、これはどうしますか。

○ 吉田専門委員

残した方がいいのではないですか。

○ 鈴木座長

一番高用量のところは、残した方がいいですね。特に、Ethoxycoumarin 0-Deethylase、ECOD のところは、雄で 6 倍、雌で 4 倍というような量になっているので、この辺は少なくとも残した方がいいし、全体として残しておいてよい。これはそういう形で復活するというようにしてよろしいですね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

250ppm 以下のところは、適応反応として取らない。

34 ページに行きますが、表 18 はやはり薬物代謝酵素誘導のところがあるんですが、先ほどの用量のところでは 2000ppm の薬物代謝酵素誘導を取っていて、3000ppm と 5000ppm のところで、やはりともに上がっているということからすると、2000ppm 以上の話でもあるし、これは消すとまずいのではないですか。残した方がいいですね。

それで、言葉の問題なんですけれども、すみません、32 ページの表 16 に戻っていただいて、2000ppm で「肝細胞小葉中心性細胞質細胞」というふうに直してもらってしまったんですけれども、これはちょっと変なので、正確には何のことを言っているのか。

○ 吉田専門委員

肝細胞変化です。

申し上げます。申請者の方たちの表現によると、小葉中心性肝細胞変化です。

○ 鈴木座長

それでわかりますね。そういうふうに変えますか。

○ 吉田専門委員

そうですね。

○ 鈴木座長

事務局、よろしゅうございますか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 柳井専門委員

変化というのは、change なのでしょう。単なる alteration なのか、あるいは degeneration、変性なのか、ちょっと微妙なんです。

○ 吉田専門委員

この中に、肝細胞の変性は認められていないというように書いてあったと思うんです。

○ 鈴木座長

だから、退行的なものではないということなのでしょう。

○ 柳井専門委員

わかりました。

○ 鈴木座長

今の形で、とりあえず変化というところでいきたいと思います。

その次に、35 ページ。これは吉田専門委員から、前回、着地開脚幅の減少について、抄録では「neuromusculat impairment を示唆する」というふうにしているんだけど、前の別の剤で、この所見を取らなかったことがあったので、これをどうしましょうかということなんです、これは赤池先生に伺わないとまずいかなと思います。

90 日間亜急性神経毒性の話で、抄録の毒 - 63~68 ページのところに出てきます。

○ 赤池専門委員

有意差をもって非常に変化が生じている場合には、やはり取る必要があると思いますが、今、基のデータの方を見ましたけれども、有意差が出ておりません。有意差が出ていない軽度の変化の場合には、神経症状として取る必要はないように思います。

○ 鈴木座長

そうすると、今回のものはやはり取らないというのが正しいということですね。

もし、こういう状況が有意差があって取るというときには、神経学的にはどういう変化と考えたらいいんですか。

○ 赤池専門委員

その変化だけでは、どこに原因があるかというのは非常に難しいと思います。一番考

えられますのは、やはり脊髄反射の異常。それから、勿論、神経筋接合部及びその間の運動神経系の異常ということもあり得ます。

○ 鈴木座長 どちらかというところ、機能亢進的な話で、麻痺の反対の形になっているんですね。

○ 赤池専門委員 ただ、それは更に解析を行わないとどこに異常があるかというのは難しいと思います。

○ 鈴木座長

わかりました。どうもありがとうございました。

そうすると、吉田先生、今ので納得ですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうすると、ここの括弧のところは消してください。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 鈴木座長

一応、メーカーの方にもその旨を伝えてください。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

それで、36 ページ。これは、コメントにもどこかにあったような気がするんですけども、1年間の慢性毒性試験で、水晶体後囊混濁及び皮質水性裂についての話なんですけど、これは説明していただけますか。これは吉田先生ですか。

○ 吉田専門委員

眼科学的検査において、これらの所見が認められたんですけども、特に病理での所見では相関もなく、かつ頻度がそう明らかに上がっていたというように記憶していませんので、私はこれは影響とするのは難しいのかなと思って、前回、書いたのだと思います。

○ 鈴木座長

これは多分「追加資料要求事項 9」、今のところのラット 1 年間慢性毒性試験で、水晶体後囊混濁と皮質水性裂について毒性としない理由を、写真とか背景データをすべて

示せというので写真だの何だのが付いてきているんだけど、今、眼科的な検査では、皮質水性裂とかというようなものが見つかるんだけど、組織にすると見つからないと言っているわけですね。これは眼球を切るというのは、やはり大変なことなので、本当にやるとしたらセロイジンか何かを包埋しないと無理ですものね。

○ 吉田専門委員

ただ、現在のやり方では皆さん気を使って、眼球は別に固定したりということがかなり通常行われていることなので、きれいに網膜も出てくる場合が多いと思います。

この回答書によりますと、ナンバー9の2ページに表1といたしまして発生頻度の表がございます。これを拝見しますと、恐らく年齢とともに増加していきまして、対照群にもかなりの頻度で出てくるようですので、水晶体に関してはよろしいかと思えます。

その次の3ページに、皮質水性裂についても表2として記載があります。これを拝見しますと、やはりこれも加齢とともに増えてくるようですし、頻度としてほぼ2年では差がなくなってしまうので、恐らくものすごく器質的な変化を起こしているものではないと思えますので、投与による影響としないでよろしいのかと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

柳井先生、どうですか。

○ 柳井専門委員

そうですね。

○ 鈴木座長

高木先生も、それでいいですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうすると、この眼科病変についてはこれでよろしいということにしたいと思えます。実は、37ページの「追加資料要求事項9」のところと関連しておって、今、先にその説明をしていただきましたことになります。

37ページで、前回、吉田専門委員から高用量群における、これは今と同じでしょうか。1年間のラットの慢性毒性試験です。高用量群の肉眼的な子宮液状変化、子宮拡張、子宮内膜上皮の変化を示した個体は、ほぼ同じ個体に出現しているというのですが、これについてどう考えるか。「1年齢なので性周期が回ってれば、発情前期様の変化で影

響ではない可能性が高いのですが」ということなのですが、これはどういうふうにすればいいのでしょうか。

39 ページにも、同じような話が載っているのでしょうか。2 年の発がんのところでの問題になるのでしょうか。これは、追加要求項目の 10 の問題と関連しているはずなので、回答があるんですね。そうすると、これは吉田さんですか。

○ 吉田専門委員

まず、その次の評価書（案）たたき台の 40～41 ページの「追加資料要求事項 10」について申し上げたいと思います。これにつきましては 2 年の発がん性試験で、肉眼的な子宮の拡張が有意に増えて、膣出血等も増えたということなのですが、ただ、組織ではそういった所見は有意に増えてはいないというので、私自身はあまり影響とは考えなくていいのではないかと思ったものですから、確認するために質問をいたしました。

その結果、いろいろエストロゲンのこととか考察を加えてくださいました。結果といたしましては、この子宮拡張の個体には子宮ポリープ、あるいは子宮ののう胞を示すものが多かったということですし、この剤で特にそういう卵巣等の影響でエストロゲンの有意な状況を誘発するようなことはないということなので、恐らく、この肉眼的な子宮の拡張につきましては影響でないということでした承したいと思います。

膣の出血についても、特に子宮がんということとの関連というのはないようですので、投与による影響というように考えるのは難しい所見かなというので、申請者の方の回答を了承したいと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、戻ってきて、1 年のところの問題というものも類似の話として考えてよろしいということなのでしょうか。

これは、コメントのところには 2 年の発がん性試験でという話にしてしまったので、回答には含まれていなかったんですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

これは、吉田さんの見解で決着をつけたいと思っているのですが、ほかの専門委員で、もし、よいアイデアがあればお願いいたします。

○ 吉田専門委員

申し上げます。抄録の毒-80 ページが 1 年間の経口投与毒性試験のまとめになると思

います。これを拝見する限り、子宮の拡張、炎症、子宮内膜の肥大と記載がありますが、有意な増加を示しているものはございませんので、これは投与の影響ではないと考え、これらに関しては削除してよろしいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

そうですね。

柳井先生もよろしいですか。

○ 柳井専門委員

はい。背景病変の範囲内にあるというふうに考えています。

○ 鈴木座長

高木先生もいいですね。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。そうすると、子宮の拡張に関しては1年、2年のもの、ともにこれで決着がついたと思います。39ページの枠の中の話と同じ形になります。

そうしますと、42ページで、いよいよ最後のコメントなのですが、マウスの18か月発がん試験で、アミロイド症が見られているんだけど、全身性にアミロイド症が見られたものについて、個体数で統計処理を行って回答しろという内容でした。これも吉田先生なんですね。

○ 吉田専門委員

今、鈴木先生がおっしゃったようなことで、統計をし直していただいたところ、これは投与に関連しないということになりましたので、この回答内容を了承したいと思います。

○ 鈴木座長

背景を調べてもらって、その範囲内である、自然発生的に見られるものだということが了承されるということでございます。

多分、まだ順番からして幾つか違う部分が残っているのでしょうか。これは遺伝毒性関係ですか。何でここにあるのでしょうか。「追加資料要求事項5」というのが45ページにあります。ラット及びイヌの各種毒性試験で認められた各種の影響、例えば、肝臓の薬物代謝酵素誘導と肝臓の所見、あるいは甲状腺の変化、腸管の空胞化・リンパ節の

泡沫細胞、胸腺・脾臓等の免疫系の組織の変化、副腎束状層の変化、コレステロールの低下といったようなものが相互に関連している変化も多いので、これらを整理して、関連性について総合的に考察せよという話なんですけれども、これは遺伝毒性ではなくて全体の毒性をどう見るかということの話のようです。

回答は幾つかに分かれて回答されておりました「肝臓代謝酵素誘導と肝臓所見、甲状腺の変化について」ということなんですけれども、この剤は不思議なことに、イヌでも代謝酵素の誘導が見られるということで、第 I 相と第 II 相の酵素がともに誘導される。それから、肝臓の重量の増加、肝小葉中心性の肝細胞質の変化といったようなものが見られるし、90 日の高用量群での肝細胞肥大もみんな関連しているということで、一部、組織学的な変化は伴わないけれども、T4 の減少、一部、TSH の増加も見られる部分もあるので、UDP-GT の誘導と甲状腺の変化との関係が示唆されたという話なんですけれども、イヌでは甲状腺にあまり組織学的な変化が見られなかったことについて、T4 のバインディング・プロテインがラットで存在しないのに対して、イヌには存在することに起因するとしておりました、これについては吉田専門委員はこれでいいということですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

非常に効率的な説明だったと思います。

腸管の空胞化・リンパ節の泡沫細胞については、病理の先生に説明していただいた方がいいでしょうか。

○ 吉田専門委員

申し上げます。本剤では、非常に、今まであまり出てこなかった投与による変化といたしまして、腸管あるいはリンパ節に泡沫細胞が出てくるということで、どうして、このような変化が出るのか、その作用機序について考察してくださいということで申し上げました。

その結果、この剤によってコレステロールのエステラーゼ阻害の関与ということがあって、阻害があるためにそのまま空胞化して認められるということをお返事していただきましたので、非常にクリアーになったと思います。

そのほか、腸管等においてはそれは非常に納得できるのですが、リンパ節等における泡沫細胞をどう考えるかということについても質問をしました。いわゆる免疫系組織の変化をどう考えるかということなのですが、これらにつきましてはかなり体重増加抑制

等もございますので、直接的な免疫系への作用ではなくて、二次的なものではないかというようにことを考察していらっしゃいました。

これにつきましても、直接的な免疫毒性を示唆するような所見というのは全体の毒性試験から何も認められませんので、この回答を了承したいと思います。

引き続きまして、副腎がマウス及びラットにおいて、細胞質が好酸性を示したということも、先ほどのコレステロールエステルの阻害に伴って、普通ですと脂肪があるのが普通なのに、阻害があるために好酸性であるということは非常に説得性のある回答だと思いますので、了承したいと思います。

コレステロールの低下についても同様です。

以上です。

○ 鈴木座長

コレステロールの問題については、津田修治専門委員からも「回答を了承します」ということで「追加資料要求事項 6」に移りたいと思うのですが、これは薬物代謝酵素誘導のイヌとラットの間での種差といったようなものについて整理して、毒性との関連について考察してほしいということだったんですが、これは小澤専門委員からの話でして、イヌとラットで感受性に差があるとしても、主として第 I 相の酵素と UDP-GT の誘導というようにその誘導パターンは基本的には差はないと考えられた。しかし、今回実施した実験条件下ではイヌとラットでは酵素誘導の持続時間、病理組織学的な所見、特に肝臓と甲状腺に差が認められた。これらはイヌとラットの給餌パターン、年齢、甲状腺における TBG の差が関連していると考えられたということで、小澤専門委員は「回答を了承します。よく調べてあると思います。特に甲状腺に関してはイヌに存在し、ラットには存在しない T4 輸送タンパクのことに言及してあり結構だと思います。GS-T は正常変動範囲内だ、ということでこれ以上は無理かとも思います」というふうに言われているんですが、吉田先生、柳井先生、この辺についても了承されますね。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 吉田専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

そうすると、出されていた要求事項 11 項目と、そのほか、前のときに関連して疑問とされてきた項目についてすべてクリアーできたと思いますが、間違いはないですね。

○ 都築課長補佐

先生、40 ページのところで、事務局から甲状腺濾胞細胞の過形成を毒性所見と見るとすると、雌の無毒性量も 125ppm となるかと思うんですけれども、どう記載したらいいでしょうかという問いかけをして、吉田先生からお答えをいただいているので、この点をお願いいたします。

○ 鈴木座長

40 ページのところですね。これはラットの 2 年の発がんのところですよ。

○ 都築課長補佐

先生からは、300ppm のところの甲状腺濾胞細胞の過形成は毒性と取るべきである。したがって、NOAEL は 125ppm でいいだろうというお答えかと思います。

○ 鈴木座長

そう解釈していいんですね。

○ 吉田専門委員

申し上げます。これは抄録の毒-110 ページの表 10-2 を御覧ください。上に最終と殺動物とありまして、下に全動物とあります。これは主な非腫瘍性病変の表です。

それで、子宮、子宮頸部、眼、甲状腺と項目がありまして、コロイド変化の次に濾胞細胞過形成という項目があるのですが、これにつきまして、雄には変化がないのですが、すみません、800ppm はないんですね。

そうですね。私、これは勘違いをしております。800ppm はないので、これは取らないということで、ここの項目は 300ppm は水晶体後囊の混濁も消えますので、300ppm は毒性所見なしということになります。

○ 鈴木座長

なくなるんですね。そうすると、800ppm であれですから、300ppm が NOAEL になるんですか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

この表 26 のところで、水晶体後囊の混濁というのがなくなって、雌の甲状腺濾胞過形成というものもなくなるから、300ppm 以下で毒性所見なしという表に変わる。それに併せて、39 ページのところの本試験においてという話のところを書き換える形になります。

大丈夫ですか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

後で、また確認します。

そうすると、議論し残したところはもうないですね。

○ 都築課長補佐

はい。ありません。

○ 鈴木座長

そうしますと、総合評価のところを見た上で ADI の設定に行かなければいけないと思うんですが、物すごく急いでやりますと「III. 総合評価」の最初のところ、動物代謝のところは、今日は人がいないんでしょうか。どうしましょうか。これは動物代謝の先生からは特に来ていなくて、一応、コメントで出していたこともクリアーしたので、この書きぶりでもよろしいということになりますね。適用になっていますね。

○ 都築課長補佐

そう思います。

○ 鈴木座長

それから、植物代謝は上路先生と小林先生がおられるんですが、いかがでしょうか。

○ 上路専門委員

51 ページの 22 行目のところが、いわゆる代謝物の作物残留試験の最高値というのが、56 ページの別紙 3 と合っていないんです。

また、最終散布 3 日目における浸出液が 40.10mg/kg というデータがないんです。実際に 3 日目なのか、最後の収穫後の日数が何日なのかによって違うんだと思うんですけれども、この数字が合っていないんです。

○ 鈴木座長

40.10mg/kg というのがないんですね。

○ 上路専門委員

この茶の場合には多分、最終散布から収穫まで 7 日間空けなさいということだと思うんです。

そうすると、この 3 日目でなくて、7 日目の値を出さなくてはいけないと思いますので、それで数値を合わせる必要があります。

○ 鈴木座長

そういうことですね。そのところは確認をした上で数値を合わせていただくという作業が残ると思います。

お茶のところですね。

○ 上路専門委員

はい。7日目における浸出液が7.38mg/kgです。

○ 鈴木座長

7日目のところの代謝物Aですね。

○ 上路専門委員

代謝物Aで7.38mg/kgです。

それと、代謝物A、代謝物B+Iと書いてあるんですけども、表では直っていないのでM1、M2+M9に直してください。

○ 鈴木座長

数値は恐らく、代謝物Aに相当するところ、M1が浸出液でお茶のところ、7日後で7.38mg/kgですね。

○ 小林専門委員

50ページの35行目のところも、ベンゼン環のパラ位だけがメチル基の酸化となっていますので、水酸化に統一だったと水酸化としていただきたいです。

○ 鈴木座長

何行目ですか。

○ 小林専門委員

35行目です。

○ 鈴木座長

ベンゼン環のパラ位のメチル基が酸化ではなくて水酸化ですね。

○ 小林専門委員

本当は、化学的には酸化だと思うんですけども、ただ、植物代謝となるとエンザイムが働いていたりするので、それで水酸化ともいっているらしいんです。

だから、ヒドロキシメチルというふうになっているんだと思うんです。酸化酵素が働いてということだと思っんです。

○ 鈴木座長

わかりました。それでアルコール体になっているということですね。

○ 小林専門委員

はい。

○ 鈴木座長

結構ややこしくて、なかなか私たちには付いていけないところがあります。

それで、もし植物、土壌、作物残留までの話がこれでよろしければ、毒性の方、51ページの26行目以降になるんですけども、36行目に「スピロメシフェンの主な毒性は肝、甲状腺、副腎および消化管に認められた」という形の記載を入れてあります。これは主な病変ということで、毒性ということで、結果を客観的に書いているというだけのことなんですけど、これはこれでよろしいですか。多分、吉田先生の御要望に沿っている形にはなっていると思うんですけど、外国ですと標的臓器がというような書き方をしているものもあるんですけども、そこまで行かなくても、主な病変が見られたものについては「III. 総合評価」のところに入れてあった方が、読む人にとってわかりやすいだろうという配慮というふうに聞いております。それでよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

そのほかのところでは、急性のところ過ぎて、刺激性もなくて、亜急性毒性の話が今の話になっていまして、発がん性のところもマウス、ラットともに発がん性はない。無毒性量は一応決まっています。それから、発生毒性試験、繁殖試験についても終わっていまして、変異原性試験なんですけれども、本間先生、全然しゃべってなくてあれだったんですけど、この剤についていかがでしょうか。

○ 本間参考人

1回、林部長の方で見えていますけれども、特に問題ないと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。すみません、この次の剤でいろいろとお願いいたします。

そういうことで、表33のところをざっと見ていただいて、これで用量、備考のところでは問題はないでしょうかということなんですけど、どうでしょうか。

ラットのところ、水晶体後囊の混濁というのは、2年間の発がん性試験のところ備考に出てくるんですけど、これはどうするんですか。これは消すんですか。

○ 都築課長補佐

すみません、この表33の2年間発がん性試験のところ、雄が6.1mg/kg体重/日となっているのが、1ドーズ上がって14.8mg/kg体重/日になります。水晶体後囊混濁の部分が、体重増加抑制になるかと思います。

- 鈴木座長
雌と同じになるわけですね。
- 都築課長補佐
はい。
- 鈴木座長
そうすると、最小毒性量も変わるでしょう。
- 都築課長補佐
そうです。1 ドーズ上がります。
LOAEL は、雄は 40.0mg/kg 体重/日になります。
- 鈴木座長
後、甲状腺濾胞細胞肥大と 1 年間の慢性毒性のところは問題ないですね。
2 世代繁殖は変わってきていない。
発生もよし。
どうぞ。
- 柳井専門委員
表 33 のラットの 90 日亜急性毒性の備考のところ「空腸細胞」というのがあるんで
すけれども、略してあると思うんですけれども、空腸にもいろいろな細胞があるもので
すから「空腸上皮細胞」と言った方が正確かと思います。
- 鈴木座長
ありがとうございました。ほかにはございませんか。
引き続き、53 ページのところですが、マウスのところは何か直してあるように
見えるんですが、これはこれでいいんですね。
どうぞ。
- 柳井専門委員
マウスのところで、18 か月の備考のところ「副腎束状態」の「態」が違うと思いま
す。
- 鈴木座長
「帯」ですね。
- 柳井専門委員
はい。
- 鈴木座長

ほかになければ、全体を見たときに、これはラットの2世代繁殖試験が一番低いNOELを出しているのでしょうか。F1の雄のところ、この2.2mg/kg体重/日というものが一番小さいNOELなんだと思います。繁殖試験が一番低いんですね。

その他で、長期の問題で1年のラットの慢性毒性で6.5mg/kg体重/日、90日で6.3mg/kg体重/日と、大体似たようなところですし、マウスで3.3mg/kg体重/日というものがその次に低い話だろうと思います。繁殖の2.2mg/kg体重/日が一番低いということで、これをADI設定の根拠にするということになります。

○ 都築課長補佐

すみません、2.2mg/kg体重/日を100で割ると、0.022mg/kg体重/日なんです。

○ 鈴木座長

ADIがですね。確かにそうですね。

安全係数は100でよろしいですね。

そうしますと、0.022mg/kg体重/日というのがADIになります。これを幹事会の方に上げていきたいと思います。よろしゅうございましょうか。

○ 都築課長補佐

先生、すみません。1点、51ページの24~25行目のところ、暴露評価対象物質を何にするかというところなんですけれども、要するにADIをどのデータと比較するかということなんですが、今、親化合物と代謝物M1、M2、M9としているんですけれども、M1、M2は動物代謝でも表れるものですし、毒性も特別、急性毒性のプロファイルを見ると、親化合物に比べて特に高くなっているというようなこともないので、この辺のところを暴露評価対象物質を何にしたらよろしいか、御示唆をいただきたいんです。

○ 鈴木座長

これは、植物代謝の先生方ですか。

○ 上路専門委員

必ずしも、今、おっしゃられたように、本当に親化合物がメインです。

○ 小林専門委員

いや、アルカリでエステルができやすいんです。

○ 上路専門委員

でも、それはそういう操作をした場合ではないでしょうか。

○ 小林専門委員

置いておいたら、保存中でもできてしまうので、入れるとしたら親とエノール体は入

れた方が私はいいと思います。

○ 上路専門委員

M1 ですね。

○ 小林専門委員

ただ、お茶で、B というのは M2 でしたか。

○ 上路専門委員

M2 です。

○ 小林専門委員

お茶で出ているんですね。お茶だけちょっと出ています。ほかはあまり出ていません。

B というのが、コンジュゲートというのが M2 ですね。

○ 上路専門委員

でも、お茶の場合は M1、M2、一応、全部出ているんです。

○ 小林専門委員

ほかは出ていないので、ほかの作物を考えたら、親とエノール体でいいと思うんです。

○ 鈴木座長

M1 ですね。

○ 上路専門委員

M1 です。

○ 鈴木座長

M2 と M9 は、無視してもよかろう。お茶のところは、全般的に高い傾向があるわけでしょう。お茶に加工する過程で水分が飛びますからね。

○ 小林専門委員

そうですね。これを見ると、代謝物 A だから M1 ですね。エノール体はおうとうでも出ているようなので、割合と親から代謝物 M1 に行きやすいんです。

○ 鈴木座長

そこまでは見ておいた方がいいだろうということですね。

○ 小林専門委員

見ておいた方が、分析をする方としてもやりやすいとは思っています。

○ 上路専門委員

M1 は、10%あるかないかなんです。

○ 小林専門委員

そうですね。

○ 鈴木座長

そうすると、今のやりとりを聞いていると、やはり M1 までは対象にしておいた方がよいというように聞こえるんですが、そう決めましょうか。M2 と M9 については、特に要らなくて、問題になるのはお茶だけだからということで、スピロメシフェンと代謝物 M1 に設定した。

ありがとうございました。ほかにはございませんか。よろしいですか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

それでは、スピロメシフェンに関しては先ほどのように 0.022mg/kg 体重/日という形で ADI を決めたいと思います。どうもありがとうございました。

どうしましょうか。ちょっとだけ休みましょうか。

○ 都築課長補佐

4時半まで休みますか。

○ 鈴木座長

4時半まで、ちょっとだけ休んで、MCP のところを始めます。

(休憩)

○ 都築課長補佐

それでは、次の「1-メチルシクロプロペン」から審議を始めたいと思います。説明してよろしいですか。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 都築課長補佐

1-メチルシクロプロペンについて御説明します。資料 2 を御覧くださいませ。

資料 2 の 2 ページを開けていただきますと、これまでの審議の経緯が書いてあります。

1-メチルシクロプロペンにつきましては、農薬取締法に基づく農薬登録申請が新規でなされておりまして、平成 17 年 8 月 23 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されています。

適用申請されている作物は、リンゴ、ナシ、カキです。

これまで、平成 17 年 11 月 16 日の審議がなされておりまして、今回が 2 回目の審議に

なります。

審議に当たりまして、必要な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。

○ 鈴木座長

それでは、1-メチルシクロプロペン、1-MCP の審議を始めたいと思います。これは、植物ホルモンのエチレンですね、成熟する果実などの植物ホルモンなんですが、それを抑制するガス体だということで、ポストハーベストという形になります。それで登録がされたということなので、ちょっと異例の話になっています。

1 回目の話のところ、出てきた農薬抄録がこの厚さでほとんどデータがないという状況でしたので、さて、どうしようということで、9 項目のコメントが出されました。

1 項目が動物代謝、2 項目が作物残留、あとは毒性関連ということなんですが、1 つの項目についてなるべく手短かに説明いただいて審議をしていきたいと思います。

まず、4 ページの要約の下のところに「以下事務局注」という話があって、これは何を意味するのかよくわからないんですが、事務局から説明していただけますか。

○ 都築課長補佐

これは、今までの農薬と大分違って、気体の状態であって残留がほとんどないということで、我々としてどういう評価、規制を考えていったらいいのかということで、頭の体操の意味でつくらせていただいたものでございます。

まず、本剤の試験成績の特徴といたしまして、いろいろな試験が欠けている。経口投与の試験が行われていないとか、一般薬理試験がないとか、そういったようなところを踏まえてどう考えたらいいのかというところで、アウトプットのイメージとして、毒性が十分に低い、あるいは残留量が十分に低いという場合でしたら、例えば毒性が低ければ人の健康を損なうおそれのない物質という扱いが可能なのではないか。それから、残留量が十分に低いということであれば、特に ADI を設定せずに一律基準でマネジメントしていくという対処方法もあるのではないかということで、頭の整理のために用意させていただいたものでございます。

○ 鈴木座長

そうすると、事と次第によっては、ADI を設定する必要がないというところに結論が落ち着くという話もあり得ると。一番下のところにあるように、USEPA では残留基準が不要ということは、どこのカテゴリーに入ったかは別として ADI を決めてないということですね。

EUでも、仮に ADI を出しているけれども、でもそのところで実際にリスク管理をする際には一律基準でいっていますよという扱いになっている。とりあえず、そういう話を念頭に置いて議論を進めましょうということですね。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 鈴木座長

これは、一応データを見た上で、更にもう一度ここに戻って結論を出すということしかないということですね。そういうことだそうでございます。

一応、前のときにとりあえず出てきたデータについて見た上でコメントが出されてきたということなんですけれども、まず動物の体内運命試験のところに関連して、7ページのところで平塚専門委員と小澤専門委員から、動物体内運命試験に関連して、以下の点について資料を出せということで、観察時間を24時間以上に設定できるかどうかの可能性を、検出限界と薬物動態力学の観点を含めて考察してほしい。

尿中あるいは糞中代謝物の推定構造式に関する情報を出してほしいということだったんですが、これについては、事務局の方から解説していただけますでしょうか。最初の観察時間を24時間以上に設定できるかどうかということなんですけれども。

○ 都築課長補佐

お答えします。申請者の回答なんですけれども、もし観察期間を24時間以上に伸ばすと、排泄物と組織中濃度は上記の時間で、LOD以下になると推定されるということです。最長である尿においても、46時間以前にLOD以下になるとということが推定されるので、仮に期間を伸ばしたとしてもデータはあまり変わらないのではないかというお答えになるかと思います。

○ 鈴木座長

測れないと。それから、尿中と糞中の代謝物について推定される構造式はということなんですけれども、これも恐らくはグルコン酸がくっ付いたことによる開環反応物だろうと、グルコン酸の抱合体だろうということで、これも証拠はないんですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

平塚専門委員と小澤専門委員は、これについてともに、平塚専門委員の方は、グルコン酸抱合体とする根拠には議論の余地はあるのだけれども、代謝物に関する危機分析デ

一夕の情報がないから、これを了承しますと。小澤先生も、24時間より先の症状を考察してあるので、これでいいですという話になって。ということは、24時間以上やってもだめだし、尿中、糞中の代謝物についても、実質的には測定できないということです。

作残関係の話のところに行く前に、8ページ、10ページに、四角い枠で直したところが見えるようになっておりまして、小林先生と上路先生から、修文の話が載っておりますが、これは特に議論する話でもなさそうですね。

○ 上路専門委員

石井さんから指摘されて、それによってすごくよく剤の使い方などがわかったような気がします。石井さんの回答を見ることによって、分析法などが何となくこんなものかというのが理解できましたので、これは助かりました。

○ 鈴木座長

時々議論になっている、ppm 表示や $\mu\text{g}/\text{kg}$ などの話のところを指摘してくださっているんだと思います。

そうすると、作物残留に関連して、今のお話ですと、石井先生からの解説を聞いてということなんですが、それは10ページのところに「前回 石井委員より」という話があるんですが、せっかくのことですから、上路先生か小林先生、どちらか解説をしていただくと。

○ 小林専門委員

石井先生のコメントに対しては、回答資料の中に詳しく載っておりますので、それを踏まえて今回のたたき台の文章がなされているので、回答されているということで、私はいいと思います。これは分析法自体がヘッドスペース法による GC-FID を使っているんです。10ページの「前回 石井委員より」の参考資料ということで、実際は1-メチルシクロプロペンが気体で存在しますので、実際は1-メチルシクロプロペンと分子量の近い化合物について、FID を使うと面積で定量しますとほとんど近い値が出てきますので、それを基にイソブテンを代替標準物質として検量線を作っています。両者の反応比を求めていまして、その差が4.4%ぐらいの違いで、誤差の範中なので、標準物質としては1-メチルシクロプロペンを用いているのではなくて、イソブテンの検量線から濃度を算出しています。ヘッドスペースで測定したものに対しては、理想気体の法則を用いて計算しまして値を出しているんで、ちょっと複雑な計算をやっている式が出ていました。

それで計算した結果が載っておりました。それが回答資料の中に記載されております。

だから、3番、ヘッドスペース法についての記載を整備するという事は、回答資料の3-1と3-2に載っております。

○ 鈴木座長

これは、その意味で専門家が見ると極めて合理的で、正確に測定できると考えられるわけですね。

○ 小林専門委員

リテンションタイムが類似しているところで、分子量的にも合っていて、炭素数として同じぐらいのところを選ぶということで、それを用いないと分析できないといったらおかしいけれども、気化しているので、マイナス40度ぐらいに置いておかないと液体状態は保てないので無理なので、ヘッドスペースのGC/FIDを用いて分析しているんですけども、これはそうせざるを得ない。それでイソブテンを標準物質としているということでした承したいと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、実際にリング等で測られた残留濃度というのは、それなりに正確に測られているということなんですか。

○ 小林専門委員

そうですね。範囲内では測られているということです。

○ 鈴木座長

これは、mg/kgだからppmですか。

○ 小林専門委員

そうですね。mg/kgですけども。

○ 鈴木座長

実際は1.14ppmになるということですね。

○ 小林専門委員

そうですね。

○ 鈴木座長

極めて微量だろうと、それは測ろうと思えば測れるということになるんですか。表7のところ、実際は測ったデータがあるということなんですね。

○ 小林専門委員

そうです。

○ 都築課長補佐

こちらは、 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ですね。

○ 小林専門委員

こちらは ppm に直っていきまして、そのリンゴの場合は処理温度が室温と低温でやっているんです。

○ 鈴木座長

それで、違いはないのですか。

○ 小林専門委員

中身は変わらない。若干違いますか。

○ 鈴木座長

室温の方が若干高いですね。

○ 小林専門委員

気化した気体のところを測っているからね。

○ 鈴木座長

逆に室温が高い方が気体の部分が高いということになるわけですね。

○ 小林専門委員

一応、ここに出ているのは、最大値とか平均値と出ておりますけれども、平均値は上中下ですね。チャンバーの中の上段、中段で暴露させるときに上中下のところを測っていて、真ん中辺が一番低い値のようでしたね。若干ちょっとずつ違っていったような気がしますけれども。

○ 鈴木座長

これについては、コメント等の関係で言うと 13 ページのところに追加要求の事項 2 の話があって、ナシ、カキについて作物残留データを出せという話だったんですが、これについては今の 11 ページの表 8 にデータが出ましたというんですけども、これは検出限界以下ですか。

○ 小林専門委員

これはまとめてあるみたいですね。全部のデータが定量限界以下だったので、全部 0.01 としてしまったみたいなんです。

○ 鈴木座長

そういうことですか。これについては、データが出てきたので了承せざるを得ないということなんですか。

○ 小林専門委員

そうですね。ナシとカキについては要求しておりましたけれども、提出してきたという事で、それは回答資料 2-1 と 2-2 の方にありました。

○ 鈴木座長

リンゴではかかれて、ナシとかそこら辺でというのは、どうしてナシ、カキではだめだったんですか。桁が違うような気がするんですけども、そうでもないですか。これはどう読んだらいいんですか。

○ 都築課長補佐

定量下限値の設定の仕方が全然違います。

○ 鈴木座長

リンゴで測れるものを、ナシとかカキでも適用すればいいではないかと思うんだけど、それは違う形でやるんですか。どうも具体的なところがよくわからない。

○ 上路専門委員

13 ページの囲みの作物残留データのところで、ナシ、カキの処理量が 100ppb で量が低いんです。10 分の 1 なんです。リンゴの方が 1,200 ですね。暴露量が違うから出てこなかったんじゃないですか。

○ 鈴木座長

それで定量限界も 0.01ppm だから高くなっているし。

○ 上路専門委員

そういうふうに見えるんですけども、それが正しいのかどうか、ちょっと自信がありません。

○ 鈴木座長

いずれにしても、暴露量が低いから問題ないでしょうということですね。それでいいのかな。

それでは、ここはこれで動物の代謝と作物残留についてはよしということにして、先に行きたいと思います。

どうぞ。

○ 高木専門委員

後の不純物の発がん性／変異原性試験、追加要求資料 4、評価書 23、24 ページのところと絡むんですけども、変異原性のある 3-CMP と 1-CMP が、基の 1-メチルシクロプロペンには 0.08% 以下という微量なんですけれども、それが暴露された場合に、この 2 つの化合物は反応性が高いと書いてあるので、例えばリンゴの成分に反応して、特にリ

ンゴにその2つの成分が濃縮されて残留量が多くなるということは考えなくてよろしいんでしょうか。

○ 鈴木座長

原体中の濃度は、パーセントにして0.08%以下というものなんだけれども、かけた場合にリンゴの場合、濃縮するということはないんですね。不純物で3-CMPと1-CMP、3-クロロ-2-メチルプロペンと1-クロロ-2-メチルプロペンというのが、不純物として0.08%以下だけれどもあるというわけです。それをリンゴにかけた場合に、彼が疑うのは反応性が高いのでという記載があるので、リンゴにかけた場合、濃縮されたりするようなことはないですかという質問だったんです。

○ 上路専門委員

その物質の揮発性はどうでしょう。

○ 鈴木座長

わからないですね。ただ、実際は今の話を推測するのは、さっきの作残データのリンゴのところと考えるしかないんですか。リンゴにかける場合の暴露量というのは。

○ 小林専門委員

1.2ppbですね。

○ 鈴木座長

それで残りが3とか4のレベルのppbだとすると、1000分1だから、0.08%の混合物の話が、そちらの方が大量に残っているというのは考えにくいですね。

○ 小林専門委員

考えにくいですね。

○ 上路専門委員

よっぽど物性が変わらない限りね。

○ 鈴木座長

そうすると、本当にここで作残までのコメントは終わっていいですね。毒性の方の関係に行きますが、順番で見えていくとコメントの順にはならないのですけれども、この評価書に従ってやっていっていいですか。

14ページのところで、要求項目9、毒性データについて、ラット以外の動物種を含めた以下のデータを収集・考察すること。毒性の回復性と薬理作用ということで、これは吉田専門委員から出されたコメントです。

○ 吉田専門委員

申し上げます。本剤は、その後も出てまいります、吸入毒性試験で、貧血、腎臓あるいは脾臓に対する色素沈着というものが、一番上の投与量だけでなく、その下の用量まで出てきたものですから、その点について主にあると質問を申し上げました。

その試験におきましては、回復性を見ていなかったものですから、まず1点目は質問しました。と申しますのは、長期の試験がないということと、これは一般とは使い方が違うので、回復性があるということが確認されれば、それで私としてはいいと思ひまして、とりあえず御質問させていただきました。

しかし、回答書を拝見する限り、類似の毒性を示すものということにつきまして、なぜこのWR6026を使ったか、構造も全く違いますし、わからないのですが、ただ、病理の担当の方からの回答があつて、これらの認められた組織学的所見というのが、主に壊死、激しい炎症、あるいはその後の発がん性を示唆するようなものはあまりないので、ちょっと腎臓が問題がありますが、恐らく今までの経験上回復するだろうといった手紙が、一番説得力があると思ひました。

私も、恐らくこれらの所見を拝見する限り、ますます増悪化するものはないと思うので、恐らく回復するだろうと思うのですが、回復性を示すものというのは認められなかったというのが結論です。

もう一つの薬理作用ですが、色素沈着が認められたということに関連しまして、溶血等がどうだったかということもありまして、薬理作用との関連で毒性データをサポートできるようなものはないでしょうかということだったのですが、ヒトでの溶血の結果は陰性だということで、それ以上の結果は難しいということで、こちらの意図をあまり理解していただかなかつたかなというのがあるんですけども、一番気になりましたのが、一番上の回復性ですが、3か月のものしか行われてないので何とも言えませんが、恐らくこれらの3か月の毒性所見を見る限り、壊死等激しい変化というのは、吸入暴露では認められてないので、恐らく回復性としては投与を中止すればあるのかなというように考えるので、回答を了承せざるを得ないのかなとは思ひます。

以上です。

○ 鈴木座長

薬理作用のところ、確かに言われるように、後ほど病理のところ、ヘモジデリンの沈着等との関係からすると、*in vitro* でやった実験からすると、溶血性がないという話が *vivo* の実験と矛盾するかもしれないという話があるわけでしょう。これはどうしますか。

○ 吉田専門委員

問題は、この剤がヒトにどのぐらい暴露されるかということなので、それがほとんど暴露されない、残留もないということであれば、こういった懸念はないということになります。

○ 鈴木座長

回復性の実験にしたって、非常に高濃度でやった実験のハザードの問題として考えた時に、それがどうだと言っているの、實際上、作物残留を通じて暴露する場合のことを考えたら、こんな話は何を言っているんだという話になってしまう可能性もありますね。

だからといって、まだ今の時点ではそこまでは言ってないでしょう。ハザードの関係で見たときに、どう見るんですか、整合性取れているんですかという議論はしておかないとまずいと思います。

後ろで多分、赤血球の膜にこの剤が作用してということを考察して、SHI との関係があつて、相互作用がある、そのためにどうも脾臓とか、そういうところの網内系の細胞に処理されて、その場所で若干のヘモジデリンの沈着ができるのだと。だけれども、完璧に壊れてしまうわけでもなさそうなので、ある意味で言えば再生不良性といった形の骨髄抑制のような話は起こらないと考察している部分があるんです。

その辺のところも含めて考えたときに、溶血性がないという話は合理的なのかという話がよくわかりません。麻酔性とか、云々かんぬんの話もよくわかりません。

赤池先生、ここの一般薬理試験で言われている、薬理作用としての話というのは、何か解説していただけないでしょうか。

○ 赤池専門委員

全体に非常に軽微なものでして、中に書かれていますけれども、やはり揮発性のものの場合に、麻酔作用というのが一番気になりますけれども、それもないということですので、一般薬理試験としては問題ないと思います。

ただ、一般的によく使われるマウスのデータがないとか、1例だけで見ているデータが含まれているとか、方法自体は若干気にはなりますけれども、出ているデータそのものはほぼ問題がないと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、今の赤池先生のお話が比較的わかりやすく、薬理作用として見る限りにおいては、これは溶血性もないとか、そのほかの麻酔作用ということもないという形

でよさそうだと。一部実験例数、あるいは種といったような点で足りないものはあるけれども、やむを得ないということになりますね。

それでは、とりあえず毒性の回復性についても、先ほどこれでという話がありましたから、この項目9については、現状ではとりあえずクリアーしたという形にしてよろしいかと思います。また、後ほど vivo の関係で議論が出ると思います。

それで、刺激性のところと亜急性毒性の話のところに行くんですが、18ページの90日の亜急性の話、高木先生と廣瀬先生からで、第6番目のコメント、ラットの亜急性毒性について、以下の資料を提出するというので、投与により認められた貧血、腎障害の機序、溶血の原因、それらを含めて考察せよ。核肥大の意義及びそれがもたらす腎臓がんの可能性についての考察ということなのですが、これはまず高木先生からお願いします。

○ 高木専門委員

最初に、貧血の機序について説明がありまして、その文章を読んでもよくわからなくて、そこに廣瀬先生が指摘してあるとおりにことだと思えます。結局、貧血の機序について結論としてはよくわからないと書いてありました。

○ 鈴木座長

特に幾つかあって、最初のところで vitro の系で調べると溶血性はないと言っていて、次のパラグラフでラットで反復吸入後、軽度の再生性貧血、この再生性貧血というのは、病理の先生、どういうことかわかりませんか。

○ 柳井専門委員

再生不良性貧血、要するにリカバーできるものですね。

○ 鈴木座長

一応、再生不良性ということになれば、骨髄からも全然出てこないし、赤血球だけではなくてほかの白血球系のもも減るといふことが多いですね。

○ 柳井専門委員

そうですね。

○ 鈴木座長

この再生性貧血というのは、一般には血液はつくられているよ。だけれども、全体としては貧血で少ないんですという意味ですね。

○ 柳井専門委員

そうですね。

○ 鈴木座長

軽症だという意味に取ったんですけれども、よくわからない。これがどのデータを見ればそうなのかというものはっきりしなくて、実際上はそこところが、要するに赤血球は壊れてしまうような状態とは関係していませんと言っているわけですね。

4パラ目でしょうか。そこで、これは骨髄性のものではないんだという話をされていて、何でそうなるのかという話が、肺から血液成分に吸収された 1-MCP が赤血球と作用する可能性があるというんだけど、赤血球の膜内の SHI あるいは SH との酸化還元反応があり得るんだと。そのことによって赤血球膜の軽度の損傷に至る可能性があり、更には時間とともに脾臓は損傷した赤血球を取り除く。これわかりますか。

○ 柳井専門委員

すごく論理的に矛盾していると思います。先ほどのお話だと、溶血性はないと書いてあるところは、かなり溶血性を示唆する所見ですね。

○ 吉田専門委員

私も廣瀬先生と同様で、どうもこの文章はよく理解できなかったのですが、唯一拾える事項としましては、今、先生がおっしゃった赤血球膜にくっつく。そうすれば、こういった事象が起きていいのではないかということで、そこだけを今回救いにして、こういう事象が起きたことは少なくとも事実です。この回答は内容的にはかなり理解できない部分が多いのですが、赤血球膜にくっつく可能性があるというのは、今回新しい事実として出てきたので。

○ 鈴木座長

赤血球膜にくっつくねという話をされていて、*vitro* で影響がつかめないというのが変だと思っているんです。ここの話では、生体の中でくっ付いたときに、赤血球の膜の脆弱性と言われているもの。膜がかたくなったり、膜にあるタンパク質が抜け落ちて、裏打ちタンパクがおかしくなってふによふによになってしまうとか。それで浸透圧などによって壊れやすくなると。ただ、壊れるまでいかないから、一部剤によって侵襲を受けた部分が、脾臓などに行って、網内系の細胞にピンチオフされる。そうすると、細胞は赤血球より小さくなるんだけど、ピンチオフした部分に含まれているヘモグロビンがヘモジデリンに変わっていくから、ヘモジデリン沈着があっというんだということを考えると。割と合理的に見えるんだけど、そんなこと書いてないものね。それで困ったと思っているんです。

もう一つわからないのは、ここの SHI なり SH という話と、この分子がどういうふうに

反応するのかというところを、ちょっと化学的などころを、上路先生か小林先生、わかったら、ちょっと教えてください。

何でそんなことを言うかというところ、赤血球膜の軽度の損傷に至るといふ話が、どういふことなのかわからないから、それでちょっと。そのくっ付いた時点で膜が破壊されて、そこから赤血球が出てしまうという話になるのか。何にはリン脂質を溶かしてしまうような化学物質であるから、そんなことが起こるのか。ここはそうは言ってないですね。

○ 小林専門委員

反応性で起こるとしたら二重結合だと思います。そこにどういふふうに入っていくかわからないけれども、ラジカル的に入るとか、それが一番化学反動的には起こりやすいと思います。

○ 鈴木座長

でも、そうしたらその反応は vitro でやっても起こりますね。vitro では溶血性がないと言っているんです。わからないですね。どうしようか。ちょっと先に置いておいて、その次に 1-MCP を 1039ppm 投与した 3 か月吸入試験で、グロブリンの減少を引き起こしたと書いてあるんですけども、これはデータがないんじゃないですか。

例の赤血球か何かが減ったというデータはあるんだけど、1039 という数字はなくて 1031 になっていると思うんです。

農薬抄録の 31 ページ以降でしょうか。これは 1000 だから違うんですか。回答資料の厚さときたら、もう抄録の何十倍もあるようなものすごいボリュームで、これもよくわからないですね。

いずれにしても、細かい話で、1039ppm はないんですが、恐らく 1000ppm のところの話だろうと、グロブリンが 17% 減るんだというデータが、どこを探しても出てこなかったんですけども、見ましたか。

○ 吉田専門委員

もともとはあるんじゃないですか。血液の項目にはありますからね。

抄録の 34 ページの血液生化学的検査の項目の中にはグロブリンが入っていますから、この表にはないとしても、もし生データがあれば、そこにあるんだと思います。

○ 鈴木座長

方法のところね、その意味ですか。これは、生データありますか。

○ 吉田専門委員

話し合うほどの内容ではないと思います。

○ 鈴木座長

そうですか。その後のところが、何か知らないけれども、腎臓のところの硝子滴云々かんぬんというのは変ではないですか。

○ 吉田専門委員

結び付かないですけれども、暴露されないならいいというふうに行って行くしかないんじゃないですか。

○ 鈴木座長

ここで言っている話が、理屈に合うか合わないかの話をしているんです。

○ 吉田専門委員

もし、これを検証するなら、もう一回そういう試験をしていただかざるを得なくなるので、果たしてそれが必要かどうかということになってきます。

○ 鈴木座長

いずれにしても、このところは試験をやれという話はないかもしれないけれども、不合理だという話だったら、もう一度考察し直せとか言えるわけでしょう。それで最終的に、あなたが言っているように、こんなこと言わなくたってもととも。

○ 都築課長補佐

先生、生データです。

○ 鈴木座長

ちょっとほかの人にも見てもらって。

○ 吉田専門委員

今、確認しましたところ、92日の試験ではないです。

○ 鈴木座長

だから、ppmが違うから別の試験かもしれないんだけど。

○ 上路専門委員

31ページにあります。これは設定濃度が1000で、実際は違うんです。1031±41.1になっています。

○ 鈴木座長

それでは、1039ということもあり得るわけですね。

○ 小林専門委員

どこを取ったかわからないけれどもね。

○ 鈴木座長

そうすると、この試験だという話になると、今の具体的な数値から見ると、全然対照と変わらない、変化している。

だから、ちゃんとした資料に基づいて記載されていないのではないか。それに対して、廣瀬先生からは、ほとんど全体が支離滅裂な回答であるとか、全く回答になっていませんというようなコメントが返っているのですけれども、これをどうしようかと思っているんです。これそのままメーカーにもう一度返しますか。どなたとは言わず、こういう意見が出てきていますが、それについてどう考えますかということをもう一遍出しますか。それしかないような気がします。

○ 吉田専門委員

恐らく、前回申し上げたことを、こちらの意図するところが理解していただけなかったかもしれないので、もう一度この90日の所見を拝見する限り、色素沈着というものが一般的には溶血性貧血と認められるけれども、今回薬理データではそういうデータは出てないけれども、そういうことも踏まえて、この貧血なり色素沈着の原因として考えられるものを、もう一度考察してくださいと。

○ 鈴木座長

合理的にそれを説明しなさいと言うしかないですね。

そうすると、貧血に関連してはそれでいいでしょうね。もう一つは、核腫大という話のところも、とんちんかんな回答をしてきた印象なんですけれども、ここは高木さんか吉田さんに解説してもらえますか。

○ 吉田専門委員

こちらに関しては、名古屋の方の津田先生の意見に賛成なのですが、といいますのは、恐らくこれはカリオメガリーと一般的に呼ばれる所見だと思います。それに関しましては、発がん剤等でときどき見られる所見から、発がんとの関連性が随分言われてきたのですが、ただし、これについてはもう国際的に関連がないというように現在ではなっておりますので、これについては津田先生がおっしゃるように発がんとの関連性はないということで、私もよろしいかと思えます。

○ 鈴木座長

そうなんですか。20ページの下のところの、吉田先生が書かれている話は、そういう話でよさそうですね。

もう一つ、 α -2Uグロブリンの話はどうするんですか。ラットの場合、雄の話だったら α -2Uグロブリンの話はよく知られている話なんだけれども。

○ 吉田専門委員

我々がそういうコメントを出していますか。

○ 鈴木座長

コメントは、回答に対していろいろ言っているところですか。腎の発がんと関連で、核肥大の意義及びそれがもたらす腎発がんの可能性についての考察というところ。

○ 吉田専門委員

そこはあまり今回のものとは関連しないことで回答されているので、特に気にすることはないと思ったんです。今回、そういった所見が雄で認められておりますけれども、これがもし α -2Uだとしたら、特にラットの雄だけのことで、 α -2Uのこういうことで核が腫大するということは、一般的にはないと思いますので、よろしいかと思いません。

○ 鈴木座長

その関連はないですね。ただ、前のところでグロブリンの低下、これはデータではないということになったんですけども、仮にグロブリンで血中で低下すると、低下分は腎臓の尿細管上皮に硝子滴になって出現するというのは本当ですか。

一応、このコメントの中には、 α -2Uグロブリンの総説でかなり厚い、よく引用されるものですが、それも引用しているんですけども、全体がきちんと読まれているかどうかよくわからない。この α -2Uグロブリンの意義とかを論じた論文なんですけどもね。これをどういうふうに扱うかですね。これは関係ないから、この話はしなくていいんですか。

○ 吉田専門委員

私は要らないと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、どの部分とどの部分を残して再度整理すればいいですか。貧血の話だけになってしまうんですか。あるいはヘモジデリンの沈着とか、その辺の話のところを合理的に説明しなさいという話だけになってしまうんですか。

○ 吉田専門委員

恐らく核肥大に関しましても、文献が幾つか出されていると思います。これは腎臓だけに起きたことではなくて、ほかの臓器でもカリオメガリーといった所見は出てまいりますので、幾つか文献が出ていると思うので、その文献考察をしていただければよかったのですが、 α -2Uまで話が波及してしまっていて、もし聞くならば、そちらについて

もう一度伺ってもいいですが、私個人としましては、核肥大に関しては特に発がんの前段階には今はなっていないので、そういうとらえ方をしなくてもいいと思っております。

○ 鈴木座長

何か言ってやらないといけないみたいなんです。少なくとも聞いたところの意図を誤解しているようなので、カリオメガリーに関しては考察しないでいいですからということを書いてやらないと、また混乱するんだと思います。

○ 吉田専門委員

質問を出されたのは高木先生なので、高木先生がもう一度と。

○ 鈴木座長

高木先生と廣瀬先生から出てきたんだけど、今までの点でどういうふうにとらえられますか。

○ 高木専門委員

たしか回答の方は、質問に対してちゃんと答えてなくて、 α -2Uとか関係ないことを答えているんです。このところは、回答を削除してもらっていいと思います。

カリオメガリーと発がんとの関連について質問してあって、結論はもう吉田先生、津田先生から出ているので、そういうことをサポートするようなことを文献を引用しつつ回答してもらえれば、それでいいんじゃないかと思います。

廣瀬先生が指摘していますけれども、腎発がんを起こす可能性がないということに関しては、カリオメガリーと腎発がんとの関係はないということは、たしからしいですけれども、この剤が腎発がんを起こす可能性はないということは、何も証明するようなことはない、そういったことは書かないでいただきたいと思います。

○ 鈴木座長

腎発がんを疑った一番大きい根拠というのは、何だったんですか。

○ 高木専門委員

1つはカリオメガリー、それから腎臓にいろんな尿細管の壊死とか、硝子滴増加とかがあるので、それが長期にわたった場合に腎臓に腫瘍できる可能性があるという意味です。

○ 鈴木座長

その辺を、硝子滴が増えたという話を含めて、腎臓に発がん性があるんじゃないかという話で、 α -2Uの話まで行ってしまったことになるんですか。腎臓の重量が増えていますよという話が、雌では見られているようなのであれなんだけれども、そうするとど

うするんですか。

○ 吉田専門委員

今、高木先生がおっしゃったように、腎臓の尿細管細胞の壊死が認められておりますから、これらの所見と関連して、今後その可能性をもし否定するならば、その考察ということになるんじゃないですか。

○ 鈴木座長

そうすると、その形でそのほかのことはいいですか。

そうすると、貧血の話のものと、今の腎臓の発がんの話のことに絞って、もう一度合理的に説明せよという話で出すしかないということですね。

もう出す必要もないというのは、よくわかりませんね。

一応ここまでの議論としては、対応として溶血、貧血、その辺のところ、あるいは脾臓の鬱血、ヘモジデリンの沈着といったようなものについて、更にもう少し合理的な説明を求めること。

それから、腎臓のがん化に関連して、壊死などが見られているので、それらとの関係でがん化する可能性が、あるのか、ないのかということをもうちょっとクリアカットに解説しろということですね。

それでは、この話を打ち切りたいと思いますが、よろしいですか。

この件に関しては、廣瀬先生から、その他のコメントとして4点ほど出されてきております。これは、後でもう一度戻りますか。

最終的にADIを決める際に、安全係数をどれだけ取るかという話につながっていくところだと思いますから、後でもう一度戻りたいと思います。一部、1-MCPとか3-MCPの話は、既に議論したんですね。

22ページなんですけど、これも高木専門委員からですが、津田専門委員とともに、ラットの急性吸入試験と発生毒性における検体摂取量をより精緻に計算することということで、ともに吸入の形態で毒性試験が行われているんだと思います。

これについては、高木先生、簡単に説明してもらえますか。

○ 高木専門委員

これについては、検体摂取量を、そこにありますように、暴露時間、濃度、吸収率等から換算して、正確な量を100ppm群では5.72、300ppm群では17.6というふうに算出したということです。これはこれで結構です。

○ 鈴木座長

計算できていると。それで、問題は最大吸収率 10%をかけて計算していますということですから、後で安全係数を考えるときに、非常に重要になるかもしれません。

23 ページですが、事務局からの話等はクリアーしていると思うので、要求事項 4 について、これは終わったんですか。終わってないですね。

幾つか不純物の中の発がん性、変異原性が報告されているものについて、データ整理した上で、リスクを考えろ、考察せよというものですが、これも高木専門委員ですか。

○ 高木専門委員

不純物としては、3-CMP と 1-CMP が変異原性と発がん性が報告されていて、3-CMP は経口投与でマウスの前胃の腫瘍、1-CMP は経口投与でラットの鼻腔と食道に腫瘍を増加させ、あと前胃の腫瘍を増加させることが報告されています。

マウスにおいては、前胃の腫瘍、それから雄マウスにおいては、包皮腺の腫瘍が増加するということでした。

そのリスクですけれども、存在量としては、3-CMP と 1-CMP で、最大残留量は作物 1 kg 当たり $0.008 \mu\text{g}$ ということで、人の摂取量に換算すると、 0.00000012mg/kg 体重/日ということになるそうです。そこから考えられる発がんリスクというのは、非常に低くて、リスクはほとんど無視できるレベルということを考察しています。

あと、補足で EU でも不純物のリスクについて、リスク評価が行われていて、そのリスクについては、換算した結果、無視できると結論したということです。ちゃんと考察してありました。

○ 鈴木座長

これを了承されるということですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

ここで 2 つの 3-CMP と 1-CMP の変異原性作用というようなことが言われているかと思うんですが、これはどの程度のものになるのか。本間参考人、何か御存じですか。

○ 本間参考人

いや、今は情報を持っていません。

○ 鈴木座長

お手上げですね。とりあえず、EU のところと、不確実係数を 1 万にしたのかな、そういうようなことで、10 倍に更に 10 倍かけて 100 倍をかけた形で ADI を決めて、暴露推

定量を考えると、非常に低いものだという計算をしているという話になって、1つの考え方を示したところにつながっていくものだと思います。

一応、これは基本的には、このところは、この2つの物質については、経口投与なんです。

○ 高木専門委員

経口です。後、ここにはないですけども、EUは、このものの混在量が規格値0.08%以下にするようにということも追加で、どこかに書いてありました。

○ 鈴木座長

こういう考え方ができるということは、どういうことになるのか。遺伝毒性は非常に強い遺伝毒性ではない。vitroの方の話でというような話になるんですかね。よくわからないんですけども、ここはどなたに解説してもらえばいいのかな。誰かわかる人はいますか。吉田さんか、柳井さんか。

○ 高木専門委員

少なくとも、この混在物を含む以外の試験では、遺伝毒性は陰性だったと思います。

○ 鈴木座長

後、vivoで発がん性があるけれども、遺伝毒性がネガティブだから閾値が設定できるという考え方になるということですね。

○ 高木専門委員

混在物を含む1-メチルシクロプロペンの遺伝毒性が陰性だったということです。

○ 鈴木座長

ですから、そのものをやったところでの話は、はっきりしないんですけどもね。

○ 高木専門委員

ただ、遺伝毒性物質を含んでいるということは事実なので、なるべくそれを少なく摂取するようにということをEUが確か言っていたと思います。

○ 鈴木座長

やっと少し見えてきました。この剤と遺伝毒性があることは知られているものは微量含まれているんですけども、その原体で遺伝毒性試験をやるとネガティブなので、その意味では問題なからう。含まれているものについて見ると、vivoでも動物では発がん性がありますということなんだけれども、量が非常に低いということから、その分について量の話非常に低く担保すれば、使えるんじゃないかという方向で実用に供されているというような流れのようです。そういうことですね。

何か割り切れないところがありますが、それでよろしゅうございますか。よくわからないんですがね。

その次が、第5項、シクロデキストリン包接剤の経口投与の毒性学的意義について考察することということで、これはこの剤が吸入でやったのでは、何というのか、ADI設定のための実験としては、ふさわしくないのではないかということで、いろいろ工夫をしている部分があって、シクロデキストリン包接剤というような形で、剤を成型しまして、それで実験を行ったようです。

投与媒体では、コーン油を混ぜて、水に触れると、1-MCPが出てきてしまうので、コーン油を使って投与したという話で、そうすると、投与した後、直ちに胃とか腸の中で、1-MCPが出てくるということで、実際には、ややこしいことが起こっているようだという話が書かれております。

つまり、出てきた1-メチルシクロプロペンは水とかコーン油に溶けてから気体として一部は消化管の空間に移動し、それで全体的に外に出ていくには、数時間かかると思われるというような話がしてあります。

したがって、吸収が起こるのは、移動している、あるいは体内に起こる間のことから、ある程度長いと考えられるし、また、逆流して食道とか口腔を経て体外にも出るだろうというような話になっています。

この問題で得られたLD₅₀というのは、5000mg超ということですから、あまり強い毒性はないということで、使う人とか、そういうところには、あまり大きな影響はないようだ。

それから、實際上、作物残留に伴う話からすれば、この実験を使ってもあまり意味がないので、生物影響が見られている実験系の吸入試験のデータを使う方がいいんじゃないかということなんですが、これはとりあえず、そういうことだねということで、私自身は納得したんですが、ほかの先生方で、納得できないとか、意見がある方はいますか。これはよろしゅうございますか。

もう一つは、要求事項の8で、抄録の48ページにある、TA1535株がフレームシフト型ではなくて塩基置換型なので、カラムを移せということで、これはカラムが移っているようであります。

27ページのところで、どうなるのか、そこに行く前の話になるのか、さっき残したような話がいろいろあるんですけども、安全係数を幾つにするかという問題のところ、27ページのところでは、これは高木専門委員から、EUで吸入から経口への外挿をする

際のファクターで、吸収率 10%なので、10 倍を採用してきたので、その辺のところを確認したいということなのですが、これについては、事務局の方から調べた結果が書かれている。

○ 都築課長補佐

口頭で申し上げます。抄録にはこう書いてあるんですけども、我が国の過去の事例として、この剤のように、収穫後に倉庫内等にくん蒸に使われるガス状の農薬について事例を調べました。

ものとしては、青酸ガスとか臭化メチル、リン化アルミニウムがあるんですけども、参考になるような事例はありませんでしたというのが答えになります。

青酸は ADI がございまして、これは JMPR で過去設定した ADI、2 年間のラットの慢性毒性試験を基に、0.05mg/kg 体重/日、青酸だけはありました。ただ、これはガス状ではないですね。この場合にも 10 倍をかけるということはしておりません。

○ 鈴木座長

青酸のところは、吸入毒性ではないね。

○ 都築課長補佐

はい。経口投与です。

それで、本日、御欠席の津田洋幸先生から、どうすべきかということについて、既に追加要求事項 7 への回答として、吸入毒性の際に吸収率 10%ということでも考慮した上で判断をしているので、更に 10 分の 1 をする必要はないだろうというお答えもいただいております。

○ 鈴木座長

非常に合理的な見解だと思います。その点については、高木専門委員は納得できますか。吸収に関するファクターをこの剤について更に 10 倍する必要はないだろうということになる。

○ 高木専門委員

最初に 10 倍にしてあるんだったら要らないのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

そうすると、ここは終わったので、ちょっと前の方に移って、廣瀬先生が言われたところが、20 ページから 21 ページに書いてあるんですけども、4 点ほど出されているんですけども、大体議論は尽きたのかな。

1 番目の MCP に遺伝毒性がなく、原体中の 1-CMP か 3-CMP の濃度が両方で 0.16% 以

下だから問題はないかもしれないけれども、これらの遺伝毒性ポジティブ、発がん性があるということについて、リスクについては考慮する必要があるのではないかという見解、これも大分議論は進んできたと思います。

全体として MCP に遺伝毒性がないからという話のところ、よさそうだという話になります。

2 番目なんですが、1-CMP、3-CMP の LOAEL が 75mg なのですかという話なんですが、LOAEL から NOAEL を外挿するためのファクターが 10 でよろしいかどうかというようなことです。これも、しかし、ものの話のところとの関連があるんです。

発がん性の不確かさで不確実係数 10 が追加されているけれども、遺伝毒性に対する追加は考慮されていないのでしょうか。

EU では、なぜ、これはよくわからないんだけど、5% BMD が 1-CMP と 3-CMP で 200 倍も違う理由はなぜですかというのですが、直接、今回の話のところに関係するのかな。

さっきのところ、ベンチマークドーズの話の 24 ページのところ、書かれていて、3-CMP と 1-CMP について、確かに数値が違う値が出されているんだけど、それはなぜということなんだけれども、すぐわかりますか。実際にやってみて、ベンチマークを設定していったらどうなったということでしょう。

これ自体はどうなのでしょう。廣瀬先生のここの話は、どこにどうすればいいかというと、これはメーカーに対する話でもないし、我々のところでも、今、どうやって関連させるかというのは難しいところなので、話がわかるところで、まず、したいと思うんですけれども、最終的に、今、わかってきたところで、どうも吸入毒性のところ、赤血球系にこの剤がくっついて、軽度の貧血と、それからヘモジデリンの沈着を脾臓などに、高用量の場合に起こすんだということ。

ただ、その機序がよくわからない。溶血性というような形で普通考えられるヘモジデリンの沈着というところとの違いとか、そういうようなところがはっきりしない。その辺がもう少し合理的に説明される必要があるだろう。

腎臓に関して、壊死などの病変が起こっていることからすると、発がんの可能性というのは本当はないのかという 2 点ぐらいは、どうしても残ってしまうんです。その分が解決しないと、MCP に発がん性はないのだけれども、というところがはっきりしないから、廣瀬先生が言っておられるような話、安全係数をどうするとか、発がん物質だったときにどう考えるといったような議論に到底入っていけないという話が、このコメントに対する対応の中からは出てくるんだと思います。

2 つ目は、先ほどから吉田専門委員が指摘しているように、私の推測ではここで本当に ADI を決める必要があるのかという話だと思うんです。はっきりとそうおっしゃっていませんけれども、その辺りのところを我々の委員会としては、どう考えるかの話です。

どのデータをもって ADI を決めないのなら決めないという形のところを別の問題として議論しなければいけない。

後、ADI を決めなくてもいいよということになると、これ以上のコメントを出しても仕方がないわけでしょう。そうすると、何かいい知恵はありますか。

○ 小林専門委員

先ほど、残留のところでもリンゴですけども、リンゴは植物代謝ということで代謝試験でも用いられているんです。先ほど先生のおっしゃった、リンゴとナシとカキで少し値がと言われたのは、評価書に書いてある単位が違うんです。

それで、先ほど石井先生がというところの質問事項、13 ページの作物残留データ、ナシ、カキのというところの 100ppb は 1000ppb です。ですから、濃度としては同じに投与しているんですけども、作物残留のリンゴの方はラベル体を使っていますので、シンチレーションで測っているんです。

それで、作残の方、いわゆるコールドの方のナシとカキは先ほど言ったイソブテンを使って測定しているんです。

それで、ここに書かれている 11 ページの単位が、表 7 の方は μg で ppb 単位なんです。片方の作物の方は、ppm の単位なので、これは ppb でいうと 10ppb なんですね。ですから、定量限界としては、作物残留の方が 10ppb まではかっているということで、いわゆるポジティブリストの 0.01 まではかっているということなんですけれども、0.01ppm で 10ppb です。そこぐらいしか、多分取れていなかったか、そこに設定したかわかりませんが、

○ 鈴木座長

リンゴの場合も、やはり 0.01 以下ですね。

○ 小林専門委員

これはみんな 10ppb 以下になってしまいます。

○ 鈴木座長

しかも、それはホットではかってこうだということですね。

さて、そうすると、どうするかな。先ほど事務局で臭化メチルと、リン化アルミニウム、青酸はどうやら ADI が出ているようだけれどもという話ですね。

○ 都築課長補佐

投与の試験を基にですね。

○ 鈴木座長

今の残留レベルという話のところからすると、あえてADIをつくる必要もないような気もするんだけど、ちょっとその辺、議論をしていただきたいと思います。

作物残留あるいは植物の方の代謝の方の先生方、何かございますか。

○ 上路専門委員

11ページの表7ですけれども、これが経時的に減ってくるんだったら問題がないというふうに思っているんだと思うんです。だけれども、室温においても48時間だから2日間ですね。2日間でもまだ残っているんです。

ということは、やはり数字としては量的に少ないけれども、ポジティブリストの0.01は残る可能性があるという感じですね。

○ 鈴木座長

現実的に考えたときに、エチレンの受容体にこれはくっつくんでしょう。比較的長いことくっ付いたままいないと、エチレンは抑制できないから、残るのは残るんだと思いますよ。ただ、微量だろうというのは、もともと植物ホルモンですから、しかもエチレンだって気体ですからあれなのでね。ですから、量は確かに言われるように、減衰していくという傾向はないんですね。

○ 上路専門委員

ないんです。

○ 鈴木座長

だけれども、非常に微量で0.01ppm、10ppbよりも低いだろうということになる。

○ 都築課長補佐

かなり議論が整理されていない状況なので、こういう状況でぱっと結論を出さない方がいいんじゃないかと思うんです。毒性の部分でも若干クリアーになっていない部分もございますし、あと、私、先ほど津田洋幸先生のコメントで、安全係数は10倍要るか、要らないかというところで、既に吸収率10%を考慮しているというようなことを言ってしまったんですけれども、追加要求資料7に対する回答というのが、急性毒性と発生毒性のところについてでございまして、今、手元で計算してみましたら、急性毒性については10%考慮していません。9mgという摂取量がです。

○ 鈴木座長

であれば、亜急性毒性の数値を使うとなれば、10倍かけないとまずいということですね。

○ 都築課長補佐

そう思います。

○ 國枝評価課長

追加ですけれども、添加物の関係で、やはり不純物で、遺伝毒性の取扱いについてどういうふうにするか、かなりディスカッションしたことがありますして、ADIを設定するか、しないかという問題もあると思うんですけれども、評価書案の23、24ページの部分のところは、企業から回答されている分について、どういうふうに書き込むかということもあると思いますけれども、適切に評価をしないとまずいんではないかと思っています。あと、安全係数は1000にするか10000にするかについては、私の理解では津田先生の御指摘の10分の1の部分というのは、回答では亜急性の部分ではなかったもので、もし、そうだとすると、安全係数のところをどういうふうを考えるかの部分も一つあるのかなと思います。

○ 鈴木座長

今、27ページにADIの案が出されていて、亜急性毒性しかないので、亜急性ということを考えて、10倍余計に掛けてある。吸入のところの数値が、今、係数が掛かっていないということが判明してしまったので、更に10倍掛けると、それで1万という形になってくるだろう。今の議論の流れの中ではね。

それとは別に不純物のデータに関しては、23ページ、24ページに書かれている部分のうち、残量がどうであるとか、1-CMP、3-CMPの変異原性の力あるいは発がんに関してのLOAELなり、何なりの話を一応、評価書の中には取り込んで、それをどういうふうを考えるかということも、もう一遍考えなければいけない。これは、多分今日は結論を出せないんだと思いますけれどもね。

当然、先ほどの亜急性毒のところの吸入試験で出てきた貧血もしくは溶血の問題と、腎臓の発がんの問題については、もう一度考察してほしいという話を返しますか。

その間に、ポストハーベストで、残留も非常に低くてという問題についてどう扱うのがよいのかというのを、今、課長の方からもあったんですけれども、食品添加物とか、その他、もともとこれはポストハーベストの話でしょう。食添で扱っていたんでしょう。

ですから、その辺りの考え方とすり合わせをしておかないとまずいんではないかというような気もするんですけれどもね。そうすると、にわかには結論を出せないですね。

事務局、何かございますか。

○ 都築課長補佐

先生がおっしゃったとおり、いずれにせよ、この場では結論が出ませんし、毒性上クリアーになっていないところは、クリアーにするという意味で、申請者にはコメントを求めるのがいいと思います。

○ 鈴木座長

とりあえず、今日の結論としては、そういう形で閉じる。安全係数の話も一応話には出ましたが、まだ確定的なものにはなっていないということです。

よろしゅうございませうか。何かそのほかに、この問題について問題点あるいは議論のポイントといったようなものがあるのではないかという方がおりましたら、挙げておいていただくとありがたいんですが、本間先生、特に今の話を聞いていて大事な点なんでしょうね。

○ 本間参考人

あまり、こういった委員会に出たことがないので、学会で話しているようなこととはニュアンスが違うかもしれません。

遺伝毒性があった場合は、ADI を設定できないというのが、一般的なこの会でのコンセンサスですか。

○ 鈴木座長

なかなか難しいところなんですけれども、今までは遺伝毒性がある場合には、ADI を設定できないという形で扱うのが多かったです。

○ 本間参考人

でも、我々としては、遺伝毒性があったとしても、低レベルであれば、その程度もありますし、一概にあったから設定できないという考えというのは、我々の認識としては、かなり古い考え方だなと思いました。

法律的に、それがちょっと違うと言われれば、それに合わせる必要があるかもしれないですけども、その辺はちょっと新しく考えてもいいんじゃないかと思っています。

○ 國枝評価課長

大変重要なことだと思います。ただ、遺伝毒性であるときの実際の不純物のレベルがどの程度だというのがあって、それをどの程度のレベルだと無視できるかというコンセンサスはまた別だと思います。少なくとも、私は今日初めてで詳しく見た部分があるんですけども、どの程度かという部分をディスカッションした上で評価書を作成する必

要があるかと思えます。仮に不純物として、そういうおそれがあった場合について、どういうふうに考えるかという部分は、ディスカッションした上で無視できるという形にして設定するというやり方もあると思えますし、そのときに安全係数、吸入しかないということで、どのように設定するかという問題もあると思えます。

もう一つは、そもそも情報量が割と少ないので、あえて残留性が、最初の方に記載がありましたけれども、ないということで、特に無視できるという程度のものであれば、そこについては ADI を設定しない、また違う形もあると思えますので、そこら辺のところについてどちらにするかが、いずれにしても評価書に書き込まないとまずいかなと思えます。

○ 鈴木座長

本間先生の言われる、遺伝毒性の話のところは、法律でというんだけど、法律ではないですから、現状で、この委員会でも実は議論を幾つかしていますし、まだ結論は出ていないんですけども、今後の問題として、そう単純に遺伝毒性があるから、すべてボツという話には、今後はならない可能性が非常に高いだろうと思っています。

○ 高木専門委員

後、実際に遺伝毒性があっても、ADI を設定したのがありましたね。

○ 鈴木座長

恐らく林先生の言葉を借りれば、遺伝毒性といってもいろいろあって、例えば染色体に対する問題だとか、ジャイレースの阻害によるものとか、そういったような vivo に持っていった場合、哺乳動物はなかなか問題がないこともあるので、いろんな細かい話を結構されていますから、そんなに単純ではないというのは承知しております。

よろしゅうございましょうか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

それでは、今回はとりあえずメーカーの側にコメントを出しつつ、今後この扱いを ADI を決めるかどうかのことも含めて検討するというので、今日のこの剤についての審議は終わりにしたいと思います。

事務局から、その他のことについてお願いします。

○ 都築課長補佐

今後のスケジュールについて御連絡させていただきます。

今後の予定ですけれども、3月14日に第3回確認評価第三部会。

3月26日に第5回確認評価第一部会。

3月28日に第9回総合評価第二部会を予定しております。

なお、次回の幹事会につきましては、3月14日を予定しております。

それから、次回の本部会の開催は4月11日を予定しております。

なお、スピロメシフェンにつきまして、ADIが設定されました。これ以外にも幹事会で審議する剤が幾つかございますので、今後、3月14日と28日の幹事会で審議していきたいと思います。関係する委員には、後ほど開催案内を送らせていただきます。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。それでは、この会議は終わりにしたいと思います。