

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 総合評価第一部会 第 20 回 会合 議事録

1. 日時 平成 20 年 3 月 5 日（水） 14:30～17:42

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（スピノサド及びプロスルホカルブ）の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

鈴木座長、赤池専門委員、上路専門委員、小林専門委員、高木専門委員、

津田（洋）専門委員、長尾専門委員、林専門委員

(食品安全委員会委員)

廣瀬委員、本間委員、長尾委員

(事務局)

北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官、渡邊評価専門官

5. 配布資料

資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料 2 スピノサド農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 プロスルホカルブ農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻を過ぎておりますので、ただいまから第 20 回「農薬専門調査会総合評価第一部会」を開催いたします。

本日は、8名の総合評価第一部会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3名の先生に御出席いただいております。

○ 鈴木座長

では、早速、議事を進めたいと思います。

本日の議題は「農薬（スピノサド及びプロスルホカルブ）の食品健康影響評価について」です。

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

事務局より資料の確認をお願いします。

○ 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「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2「スピノサド農薬評価書（案）（非公開）」。

資料3「プロスルホカルブ農薬評価書（案）（非公開）」を配付させていただいております。

○ 鈴木座長

資料は整っておりますでしょうか。早速、スピノサドについて審議を始めたいと思います。

事務局より、経緯等、御説明ください。

○ 都築課長補佐

それでは、資料2の3ページ、これまでの審議の経緯がこちらにございます。

この剤は、2004年に適用拡大申請がなされておりました。これまで何回か審議をしてまいりました。このたび、コメントに対する回答が申請者から提出されましたので、それを踏まえて、今回の審議となりました。今回は3回目の審議になります。

追加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。

それから、追加の資料は、そちらのテーブルの上でございますので、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、スピノサドの審議を始めたいと思います。

これは、追加資料の要求事項の1から順次見ていこうというふうに考えております。担当の方から、大体5ないし10分程度で簡単に御説明いただきたいと思っております。なるべく

審議が早く行きますよう、御協力をお願いいたします。

それでは、13 ページの下のところ、平塚専門委員から追加資料要求事項が 2 点ございます。

全般的に抄録のところに記されている化合物に関する構造式だとか、そういう基本的な部分なんですけれども、あるいは代謝の経路図といったようなことについて不正確である、それを直せというコメントでございました。

これについては、多分、小林先生も同じようなことを言っておられましたね。回答としては直しましたということと、それから特に代謝経路の中で、化合物 1 が非常にあいまいな部分があったので、それについては、経由しないような形に書き改めましたという話なんです、平塚先生は、これについて何か言っておられましたか。

○ 都築課長補佐

いただいておりますが、どちらかというと、事実確認みたいなところですので、確認いただくまでもないかもしれません。

○ 鈴木座長

小林先生、いかがでしょう。

○ 小林専門委員

すみませんけれども、構造式等は直っているものもあるんですけれども、例えば 359 ページの、例えば左側のスピノシン A でも B でも同じなんですけれども、A のところのマクロライド骨格というのが真ん中にありますね。その左側のところにエチル基があるんですけれども、そのエチル基が  $-\text{CH}_3\text{CH}_2$  になっているんです。本来ですと、そこは  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$  で、そういうふうに平塚先生の方からもコメントが行っていたと思うんですけれども、直っていないところが、今から私が言いますページです。359 ページの図と、374 ページの図、305 ページの図、291 ページの図のところの構造式。

○ 鈴木座長

マクロライドの左側のところにあるのが、骨格の側から見ると、 $\text{CH}_3\text{CH}_2$  となるんですけども、これをそうではなくて。

○ 小林専門委員

$-\text{CH}_2\text{CH}_3$  にしていただかないと。

○ 鈴木座長

合わないですね。

○ 小林専門委員

そういうふうになっているのもありますしね。

○ 鈴木座長

これは、もう一度直せと言うしかないですね。

○ 小林専門委員

例えば 390 ページですと、直っているというか、基がそうだったのか。確認があればですけれども、390 ページのように、それが混在しているというのが気になります。

○ 鈴木座長

やはり、これはきちんと直せという話なので、ただ、このことが NOAEL あるいは ADI の設定に関係するというわけではないので、きちんとやる話をもう一度したいと思います。

2 つ目のところは、よろしゅうございますか。代謝物、化合物 1 を経ない推定代謝経路に改定した土壌、動物についてはという話なんです、これはそういうふうになっていけば。

○ 小林専門委員

これは、よいかと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。では、構造式の直っていないところについては、引き続き直してくれという交渉をしていただくことにします。

植物体内運命の方に行こうと思いますが、上路先生、小林先生からお願いします。

○ 小林専門委員

植物の方につきましては直っております、例えばリンゴの果実などもちゃんと文章が 343 ページの一番下から 344 ページの 7 行目まで文章で入っております。それが要求事項 2 の 1 番のところ、それで、357 ページのところに入っておりますから、私としては、いいです。

すみません、343 ページの一番下の行で「3 加水分解の結果」というところから以降、全部入っております。

次の 2 番目もよろしいでしょうか。

○ 鈴木座長

317 ページですね。

○ 小林専門委員

317 ページの表 3 のところ、すけれども、スピノシン A 処理のところ、例えば表の上から 3 行目、ジクロロメタン画分と、その後、シリカゲルカラムで精製後の画分という

ことで、19日、34日のところは並列して書いてありますので、表2の方の値も上の方に記入されていますので、よろしいと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、3番目。

○ 小林専門委員

3番目が333ページからのところなんですけれども、表にしますと、335ページの表のところの、表3に「3 加水分解の前後」ということで、上段が加水分解の前と、一番左のところ、上段、下段と書いてあるんですけれども、その下が加水分解後ということで、この表の中の見方がそういうふうになっていて併記されているので、私としては、よろしいです。

○ 鈴木座長

PSソイドというの、一応表に入ってきたんですね。

○ 小林専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうすると、これでよろしいかということですね。植物の最初のところ、要求事項2がこれで済んだという形になります。

要求事項3、16ページ、上路先生からなんですけれども。

○ 上路専門委員

これは、半減期の出し方ということで、ちょっと疑問があったのですが、それなりのきちんとした説明がされていますから、それで結構だと思います。ここに計算式があるということです。

○ 鈴木座長

そうすると、これも消えた。17ページ、18ページのところというのは、今の訂正を受けて、事務局で修正した部分、これはよろしゅうございますね。

○ 小林専門委員

はい。

○ 鈴木座長

19ページの部分も、糖がくっついた抱合体、これとの関連で書かれたところだと思います。

22ページまで飛ぶんでしょうか。要求事項4、上路先生から水中光分解に関連して。

○ 上路専門委員

これで結構です。22 ページのところ、推定代謝経路、分解経路のところに記載してくださいというお願いでしたので、これは OK です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。土壤残留試験、22 ページから後ろのところ、D の最高値が 90 日後で 0.17 という話がありまして、これは小林先生に直していただいたんですね。そうすると、これも問題ないということでございます。

毒性の方に移りまして、25 ページ、これは前に出されたものではなくて、今回出されてきた話らしいんですが、高木専門委員、少し説明していただけますか。

○ 高木専門委員

これは、一般薬理試験のところ、散瞳作用がちょっと遅れて、2~5 日目のところに出ているというので、その辺に焦点を合わせて、神経系の影響を見たらもっと出たんじゃないかということ意見を意見として出したというもので、これ以上、何か質問するというわけはありません。

○ 鈴木座長

コメントということで、特に大きな問題にはならないということですね。これは、急毒の話とか、刺激性とか、そういったようなところと若干関係するのかもしれませんが、かなり高用量の話のようですし、ADI その他のところには、あまり関係なさそうでございます。それは、指摘したということでもいいですね。

26 ページ、追加要求事項の 5、これも高木先生からなんですけれども、代謝物 K の急性毒性試験に関する問題です。ちょっと説明してください。

○ 高木専門委員

これについては、死亡動物が、すべて誤投与あるいは死因不明として処理しているんですけれども、誤投与かどうかの判断は困難なので、もう一回、再考察してくださいということで、向こうの方は、個別の剖検所見を検討して、少なくとも 2 匹については、肺に検体が付着しているということで、誤投与ということを確認しています。

誤投与した 2 例を除いた死亡率の表をそこに出してきて、それで換算しても、LD<sub>50</sub> は、5g 以上ということで、変わらないと回答しています。これはこれでよいと思います。ただ、表が間違っているの、そこだけ。

○ 鈴木座長

どこですか。

○ 高木専門委員

雄の 500 のところが、死亡率が 5 分の 2 で、その上の雄の 2,000 が 5 の 0。

○ 鈴木座長

雄の 500 が 5 分の 2 なんですか。

○ 高木専門委員

500 が 5 分の 2 だと思います。文中に 500 mg で雄が 2 例死んだと書いていますからね。

○ 鈴木座長

500 で雄が 2 匹死んでいるんだね。合わないね。上の方はいいんですか。2,000 は雄 1 ですね。トータルで見ると、LD<sub>50</sub> は、5,000 mg 超というふうを考えられるというのは、これはこれでいいわけですね。若干細かい数値が違っているようで、こういうところが、少しいやらしいなと思うんですけども、この会社は、ちょっとそそっかしいかな。一応、了承するというので、よろしゅうございますか。

どうもありがとうございました。

28 ページの亜急性毒性に関連してですが、廣瀬委員の方からコメントが出されております。

廣瀬先生、よろしゅうございましょうか。

○ 廣瀬委員

これは、以前に骨格筋に、いわゆる核がずらっと横並びになっているような細い筋線維がありまして、これが再生しているのか、あるいは萎縮の際に見られるような変化なのか、それを鑑別してくれということでコメントを出しました。

回答ですけれども、まず、文献的に「臨床のための筋病理」というものを引っ張ってきまして、その中の記載で筋線維というのは壊死があった直後にマクロファージが増加するとともに、サテライトセルが、まず増加してくる。それで、大体 5~7 日目に再生の線維が見られる。

その再生線維の特徴として大型核、細胞質の好塩基性化、筋線維の核小体の明瞭化が認められる。それから、筋線維の核というのは、普通は端にあるんですけども、それが再生の場合には、中心部に来る。そういう所見があるということが、その本に書かれています。

しかしながら、本剤を投与した場合の筋肉にそういう変化が実際にあったのかどうかということについては、何も記載されておられません。

次に連鎖を形成している核が再生しているかどうか。つまり、細胞増殖があるのかどうかということを確認するために、PCNA 染色を実施した。ここには、PCNA 染色を実施し

たと書いてありますけれども、実際は PCNA ではなくて、Ki-67 染色を行っております。

それで、16 例を検索して、そのうち 2 例にわずかな陽性が反応があると記載してあるのですが、その証拠がどこにもないんです。

実際に、Ki-67 で染まっているのが、どういう筋線維の核なのか、衛星細胞なのか、その辺もわからないし、どの程度染まっているかもわからない。全くその辺のデータが出ておりません。

結論として、以上より、骨格筋の所見は筋の衛星細胞の分裂後の再生の可能性が高いと判断するということですが、根拠があまりにも乏し過ぎると思います。

ですから、最低限染色の結果を実際に提示するだとか、筋線維に再生を思わせるような所見があったかどうか。先ほど言いましたけれども、大型核だとか、好塩基性の細胞質、そういう所見があったのかどうか。その辺をやはりきちんと書いてほしいと思います。これだけでは、ちょっと納得ができません。

○ 鈴木座長

一応、結果がないとおっしゃるのは、写真が提示されていないとか、記載が不十分で、例えば大型の核がどうなっているかといったような、そういうものが提示されていない。

一応、回答書の中の 6 のところに表があって、PCNA、Ki-67 でしょうか、その染色結果というのは表として載っかってはいるんですけれども、これだけでは不十分であるということですね。

○ 廣瀬委員

そうです。

○ 鈴木座長

そうすると、先生としては、何を要求される形になりましょう。

○ 廣瀬委員

少なくとも Ki-67 の染色結果は要ると思います。単に 16 例中 2 例に非常に軽度な染色性が見られたから筋の再生段階であるということですね。

○ 鈴木座長

これは、仮に具体的には、写真なり何なりを提示しつつ、再度説明せよということになりますか。あるいは実験自体をもう一度やり直せということですか。

○ 廣瀬委員

実験は、別にいいんですけれども、ちゃんと所見を見て、再度判断してほしいと思います。



○ 鈴木座長

恐らくは、ポジティブとしても 16 分の 2 というところは、変わってこないと思われるので、この部分を基にして、再生した可能性が高いというふうに断定するのは、ちょっと難しいと思うんです。

○ 廣瀬委員

そのほかの病理所見ですね。

○ 鈴木座長

要するに、光顕レベルで普通にすると、文献で言っているような形に合致するような所見がどうだったか、併せて記載しろということですね。

○ 廣瀬委員

そうです。

○ 鈴木座長

病理関係の先生方、いかがでしょう。

不十分であるということで、もう一度、今の形のコメントを出すという形になります。よろしゅうございませうか。

30 ページのところの追加要求資料 7、吉田専門委員と高木専門委員から 2 つ出されておりました、これは特にリン脂質の沈着に関する問題だと思います。

高木先生、説明していただけますか。

○ 高木専門委員

最初の方はリン脂質で炎症や壊死を起こすものがあるかどうか、文献的に考察しなさいということで、幾つか薬物について例を挙げて示してきております。それに対して、ある化合物では、必ずしもリン脂質症と炎症の程度に相関がないというような文献も示していて、結局、ケース・バイ・ケースであるということです。

2 つの対応については、毒性学的に研究途上の問題であって、これからも更に研究する必要があるという認識でいるということです。

これ以上は、求めても無駄かと思しますので、了承します。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 都築課長補佐

吉田先生からも了承するという回答をいただいております。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。比較的多数の文献が提示されておりまして、この努力をよしとしたという意味合いだと思います。

そうすると、このリン脂質に関連する問題、炎症に関連する問題のところは、クリアーできたという形になると思います。

34 ページ、要求事項 8、これも高木専門委員からお願いします。

○ 高木専門委員

(2) の方で、この農薬でリン脂質と炎症の発現頻度に相関があるかどうか。それから、ほかの機序も考えられるかどうか考察してくださいということで、(2) の方で回答が示されています。

結局、結論としては、はっきりしないということです。ただし、関連性も否定できないのではないかとということで、これ以上は考察を求めても無駄かと思いますので了承しました。

○ 鈴木座長

私も早とちりしたかもしれません。この点についても、吉田さんは同じように予想されていたと思います。

それでは、34 ページのところに行きたいと思います。追加要求事項 8、これも高木先生からの話です。

○ 高木専門委員

神経細胞空胞化がこの実験で見られているんですけども、背景データがどれぐらいあるかということをもとめたところで、背景データはない。空胞化の所見はないということでした。

以上です。

○ 鈴木座長

その次、追加資料要求の 9、高木専門委員と吉田専門委員からですけども、特に神経細胞の空胞化の話と血管病変の関係についての項目でございます。5 項目ほどございます。

よろしく願いいたします。

○ 高木専門委員

これは語句の説明を求めたもので、最初は、神経細胞の水腫ということについて質問したのに対して、こういうことであるという回答が来ておりますので、それで了承しました。

2 番目も空胞が壊死性の動脈炎と一致するものであったと、その日本語の文章が不明であったので、わかりやすい文章にしてくださいということで、わかりやすい文章の回答が

戻ってまいりましたので、これも了承しました。

3番目も文章がわかりにくいということで、動脈の原発性病変と二次的な変性病変との関連について説明を求めたもので、それについても、詳しく回答してきていますので、これも了承しました。

4番目は、神経細胞の空胞化の原因が、動脈炎による水腫によるものであるという回答が以前にあったんですけども、そういった事例が実際にあるのかどうかということの文献を示していただきたいということ。

それと、電顕写真や空胞化の中身を示唆する組織化学的結果があれば示すことという要求をしたんですけども、それに対して、まず、文献的な方については、動脈に炎症があった場合に、神経ではないんですけども、脊髄に空胞化が見られたという文献を提示してきております。

それから、電顕については持っていないということで、固定の問題もあって、レトロスペクティブに調べることはできないということです。

空胞化の中身についても、組織的には液体成分が貯留した状態であるということから、組織化学的染色は必要ないと判断したということです。

これについても、これ以上は聞いても無理なので了承しました。

5番目については、神経細胞に対する影響が、血管の炎症による二次的なものであるか、それとも直接的な可能性もあるのではないかということの考察を求めましたけれども、それについては、透過性の亢進変化によって、直接する可能性もあるけれども、そういった可能性は少ないのではないかという回答で、これもこれ以上は聞いても無理なので、了承することとしました。

以上です。

○ 鈴木座長

直接的な証明に近いような話というのは、どうも保存されている検体とか、そういったようなものからすると、得られない。

そこで、いろいろなことを考察してくれていて、当面それを了承するしかないのだろうということで、一応、変化が出ているということについては、これははっきり書かれているので、それをとりあえず悪性の病理変化というふうにとるということですね。その前の8のところも同じだと思うんですが、一応、そういったものを除いてみたものに、閾値が設定されているというふうに読んでいいということになりますね。

どうもありがとうございました。

○ 廣瀬委員

よくわからないんですけども、申請者は、水腫性の変性が空胞変性になるといっているんですか。そもそも細胞の水腫様の変性というのと、空胞変性というのは全く違うものだと思っていたんですけども、そういう水腫変性が空胞変性になるといようなことなんてあるんですかね。聞いたことがない。

それに、血管への二次的な変化として、血管の周囲に血漿が流れてきて、その影響で神経細胞が水腫性変性、つまり空胞化を起こしたということなんですか。

○ 鈴木座長

高木先生、何かコメントはありますか。恐らく水腫性変化というのは、細胞全般に分子がびまんするような形になっているから、空胞といったような限局的な構造になるという話になると、本当にそうかという意味だと思うんですが、廣瀬先生、そういうことですね。

○ 廣瀬委員

そうです。

○ 鈴木座長

多分に空想に近い説明のような気がするんですけども。

○ 廣瀬委員

もう少し病理学的に話の筋が通るような。

○ 鈴木座長

例えばどんな形に説明されればよいのでしょうか。確かに、血管の透過性から云々の話のところも何を言っているのかわからないですね。

○ 廣瀬委員

そこが一番わかりません。透過性が増したので、神経が水腫性の変性を起こしてというところ、そこが一番問題ではないかと思います。

○ 鈴木座長

これは、実際にはわからなかったということなんではないですか。

○ 高木専門委員

それを示す論文は提示されていなかったということ。少なくとも脊髄のエデーマは見つかったということです。

○ 鈴木座長

文献が示されたのは3番目の話のところだけですか。

○ 高木専門委員

すみません、3 番目です。

○ 廣瀬委員

神経の空胞化というのは、フォスホオリピドーシスの一環として見られている変化ではないんですか。よく読んでいないのでわからないんですけども。

○ 高木専門委員

それで、電顕のあれを要求したんですけども、それはわからない。それから組織化学的染色も必要ないという回答なので、本当のところはわかっておりません。

○ 廣瀬委員

動脈炎のないところには空胞化は起こっていないということなんですか。

○ 高木専門委員

細かく見ていないかもしれないですね。

○ 廣瀬委員

これをずっとやっていると、かなり時間がかかってしまうと思うので、どうでしょう。

○ 鈴木座長

端的に言えば、わからなかったという一言に尽きるんだと思うんです。わからなかったとして、ここで 90 日イヌの亜急性毒性で、ハザードの問題がちょっとはっきりしないんだけど、一応、これらコンサーバティブな立場から毒性だととらえれば、それが無いというような用量が設定できていくのかというところになるのかと思うんですが。

○ 廣瀬委員

その辺は、いいとは思うんですけどもね。

○ 鈴木座長

そのくらいで言うしか、この標本の残存状況とか、その辺りからすると、確認しろといっても無理なような気がするんです。文献についても、自然発症性のものについての話だから、ちょっと論理的には矛盾するような気がするんです。対照で出てきてない話のことを言う話になってしまうのでね。

そうすると、結局はわかっていないんだったら、この場合、やはりわかっていないとはっきり書いてくれた方が、評価はしやすかったように思うんです。

○ 都築課長補佐

回答の 1 番で申請者が答えているように、空胞とそもそも抄録に書いてあるんですけども、ここの所見で見られているのが、明瞭な空胞が認められていないと書いてありますので、どちらかというところ、空胞という言葉からイメージするような所見がそもそも存在し

なくて、そういうことなのかもしれません。

○ 鈴木座長

それは、あり得ますね。もし、今の話で NOAEL が設定できそうだということであれば、これはこれ以上は追求しないという形で、ただ、回答は少し指導しないといけないような気がします。とりあえずは、これで試験は成立だという話にしてよいのかもしれませんが。それでよろしゅうございますか。

高木さん、いいですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうすると、先に進んで行きますが。

○ 都築課長補佐

すみません、先ほどの 4 番については、吉田先生もコメントを寄せておりまして、内容を了承するという事です。

○ 鈴木座長

4 番というのは。

○ 都築課長補佐

34 ページの下の方「動脈炎による水腫が」のところですか。これは、高木先生と吉田先生からのお二人からのコメントだったんですが。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。そうすると、38 ページに行くのかな、2 年間の慢毒／発がんラットの話です。心臓の毒性についての話なんですけれども、廣瀬先生からのコメント 2 点です。よろしく願いいたします。

○ 廣瀬委員

これは、24 か月間投与した動物の病理組織検査が、高用量群、1,000 ppm 群で行われていないということで、それがどうしてでしょうということでコメントを出したんですけれども、回答のところを見ると、1,000 ppm では、死亡率が雄では投与開始後、102 週時で 80%、雌では 88 週時で 60% に達して、ガイドラインで明記された 18 週時の 50%、24 か月時の 75% という値を超えていた。

あと、体重の増加抑制が最大耐量の基準を超えていたということで、1,000 ppm 群は雄は 714 日、これはほぼ 2 年に近いんですけれども、2 週間足りないだけなんです。それで、

雌は 611 日目に全群と殺しています。

今、しゃべったような理由で病理組織を見ても仕方がないので、見なかったということらしいんです。

その結果、1,000 ppm 群の心臓の病変及び死因の詳細は不明になってしまった。申請者は、最大耐量を超えた投与であるので、これは仕方がないでしょうというようなことを言っていますけれども、最大耐量を超えたといっても、ほぼ 2 年近くまでいっていますし、心臓の毒性による二次的な体重減少であるということが明らかですので、死因病変の詳細、特に死因がどうであったか、あるいはメカニズムがどうであったかということを知りたいためには、こういう 24 か月の標本をちゃんと見るという姿勢が必要ではなかったかと思えます。非常に残念です。

こういう場合、見ていないと都合の悪いようなデータは隠しているのではないかと思いますね。

それから、(2) に関しては、心臓の血栓は対照群の途中死亡、切迫と殺の動物でも見られる所見であるために、スピノサド投与により特異的にもたらされた変化ではないと考えられると書いてありますけれども、この書き方は、恐らく 1,000 ppm 以外の群での話で、1,000 ppm 群については、スピノサドの投与によって起こったということではないかというように思います。

それから、メカニズムについて、多少ここで触れておまして、その結果ですと、最初に心臓で心筋線維がマクロファージあるいは線維性結合組織に置換される所見があったということで、プライマリーにスピノサドが心筋に障害を与えている可能性が高いというようなことを言っております。

申請者は、スピノサドの最も鋭敏な影響は、細胞の空胞化、つまりリン脂質症であるので、心臓の変化については、それほど真剣に考える必要はないということ、ここでくどくど言っていますけれども、それもちょっと言い過ぎではないかと思えます。

この回答は了承するしかないとします。

○ 鈴木座長

ほかの病理の先生方、いかがでしょう。

高木さん、どうですか。

○ 高木専門委員

これで了承するしかないとします。

○ 鈴木座長

津田先生、どうですか。

○ 津田（洋）専門委員

細かく見れば、幾らでも言いたいことはあるのですが、ここでこだわっていても、くり返しになるし、水腫変性についても、きちんとした定義でやっていないので、本当にそうかどうかよくわからない。議論しても仕方がないところで切るしかないと思います。

○ 鈴木座長

印象として 1,000 ppm のところというのは、データがないんだけど、500 以下のところの問題で、もし、十分に毒性が、あるいは発がん性も含めて評価できているという印象があるというふうにしぶしぶながら認められるというのであれば、このまま行こうかと思うんですが、廣瀬先生、その辺は端的にいつてどうでしょう。

○ 廣瀬委員

しぶしぶながら、認めたくはないんですけども、仕方がないところですね。

○ 鈴木座長

多くの委員がそういう不完全燃焼の思いがあるんだとは思うんですけども、仕方がないという言葉でまとめたと思います。ですから、一応、これは NOAEL が設定できそうです。

40 ページに移りたいと思います。

これは、今回の話ですかね。高木専門委員から、心筋炎と心筋症、ミオパチーの話なんですが、これについては、原文のミオパチーに統一したということで、高木先生、よろしゅうございますか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

その次が 42 ページ、長尾先生。

○ 長尾専門委員

生殖試験に関しては、43 ページを見ていただきたいんですが、3 つほどコメントを出しましたが、最初の 2 つは、いずれも生殖毒性関連の用語の使い方が不適切であったがために、影響評価が困難であったことによるコメント提出ということで、結局、用語が間違っていましたという回答が来たので、いろいろ書いておりますが、これで結構です。

ただ、46 ページの上に、このコメントに対する私の意見ということで書きましたけれども、特に 2 番ですが、4 つ黒い丸がありますが、最初の黒丸の方は、これも通常はリッ



一ユニットで統計解析すべきですよという要望で、これ以上、今回の統計手法については、これで結構ですということです。

それから、黒丸の2番ですが、これはどこに当たるかという、今回の回答の43ページに回答と書いてありますが、その2番の4行目から5行目にかけて「哺育0日の生存率の表示値は」というところです。これはまた何のことかよくわからないといえますか、群全体の生産児数と、全生産児数という区別がわからないので、また、ここで疑問が出てきたんですが、こだわっていても仕方がないということで、この1番、2番の回答は、内容的にはこちらとしてはわかっておりますので、記述に間違いがないかどうかだけをもう一度申請者に確認していただければ、それでいいと思います。

それから、同じく46ページの3つ目の黒丸ですが、生産児数、最高用量群での生産児数の減少について、申請者が1番から4番の考察といえますか、教科書的なことを書いておりますが、回答書として、こういうことをわざわざ書く必要もないなという、私の印象をそこに書いただけです。

4番目も、これもまた回答書であまりふさわしくない表現ではないかと毒性機序を解明するのは困難である。

もう一点、生産児数の減少は、次世代に全く胎児を繁殖できないほどの悪影響を及ぼすことはなかったということを書いてありますが、あまり回答書としては適切ではないので、先ほども申しましたけれども、表現について、内容はもう結構ですので、もう一度修正する必要があるんじゃないか。

3つ目、統計手法です。向こうから実際のフローチャートが送られてきて、時間があつたので、ちょっと見ましたが、別にこのフローチャートで間違いではないんですが、果たしてこの生殖毒性試験で、この統計手法が適切かと言われると、私もはっきりわかりませんので、通常は、さっき言いましたリッターユニットでやっている方法が適切ではないか。

ただ、今、問題にしています有意差が付いているところは、低用量群、中用量群のところですので、今回の評価には、大きな影響はないと判断して、統計手法はこのままでいいと、すべて承諾すると考えております。

○ 鈴木座長

これまた不完全燃焼の問題で、どうも英語の表記を日本語に直すところで間違っているように見受けられますね。その辺は、この抄録をつくっている担当者に食安委のホームページで、いろいろな農薬抄録などが見られるわけですから、その辺の繁殖毒性のところの

ものを参考にしながら、もう一度きちんと、どこのところでも間違いのないような言葉に直すようにという話をした方がいいのだと思います。

一応、了承はいただけましたので、NOAELは設定できそうだとということになります。47ページのところに、これはウサギの発生毒性のところアンダーラインが引いてあるところがあります。これは、よろしいのでしょうか。事務局が足した部分でしょうか。それとも長尾先生でしょうか。

○ 長尾専門委員

私が出したのか、ちょっと覚えていないんですが、いずれにしても、結構だと思います。

○ 鈴木座長

偶発奇形のところ、ウサギですからね。それで、一応、とりあえずこれでコメントのところをずっと見たんですが、一番最初の化合物の構造のところからして、まだ、幾つか直さないとだめだという問題が残っていること。

それから、骨格筋の再生と萎縮の問題のところ議論をし忘れてしまったんですけども、28ページの90日間マウスの話のところでは。

内容としては、これでは不足なので、通常の顕微鏡所見のところと、それからKi67によるPCNA染色についての写真等を含めた説明をしてもらわないと納得できないという内容ではあったんですけども、この件について、確かに不足は不足なんですけれども、全体で見た場合に、ほかのところ議論したように、この分が決定的に解決しないと、ハザードアイデンティフィケーションでとても問題があつて、NOAELが設定できないと考えるのか、NOAELは設定できそうだと考えるのか、もしそうだとしたら、どういう対応が一番よろしいのかということなんですけれども、廣瀬先生、その辺、どんなふうにご考えられますか。

○ 廣瀬委員

NOAELは設定できると思います。後で、安全係数が100でいいのか、あるいはもう少しかけるのか、その辺、少しディスカッションが要るかなと思っています。

○ 鈴木座長

今の話は、どうやらNOAELは取れそうなので、ADIを設定する際に、こういう不足のままの話で、ADIを設定するんだとしたら、追加の安全係数をかけるというようなことを試みたらどうかという御提案のように聞こえたんですが、そういうことでしょうか。

○ 廣瀬委員

そうですね。いろいろわからないことや、後でまた話してもいいんですけども、割と

低い用量で動物が早期に死んでいくだとか、毒性が非常に多岐にわたるといふようなことだとか、あるいは割と高用量ですけれども、致命的な心毒性が出でいますけれども、メカニズムがわからないとか、骨格筋にも変なミオパチーがあるとか、こういうことを考えると、本当に 100 でいいのかどうか、ちょっと疑問なところがあります。後でディスカッションしてほしいと思います。

○ 鈴木座長

今、廣瀬先生の方から比較的わかりやすい説明があったと思います。ここの骨格筋の再生に関する問題、それから後ろの方で、2年ラットの慢毒のところの心臓に関する問題で、最高用量についての話がないまま来ているような話、それから恐らくイヌのところでしょうか。神経に関する病理変性のところなども、不足と言えば不足で、いずれも言うなれば、ハザードアイデンティフィケーションが不足しているということだと思います。

ですから、一応、NOAELは設定できそうなのだけれども、若干不足分があるので、その分について、安全を見て、安全係数を追加で出した方がよいということだったと思います。これについて、若干議論したいと思いますけれども、林先生、この辺のところは、いかがでしょうか。

○ 林専門委員

やはり説明文書が不十分であるということは、内容的にも不十分である可能性がありますので、そういう意味でセーフティファクターを加えるというのは、それは1つの手法だとは思いますが、常にこういう方法で不十分なデータをカバーしていいのかというところは、1つ問題として残ります。

それと、先ほどもあったように、セーフティファクターに関しては、もう少し集中的に議論をしてもいいのかと思います。

要するに、発がん性があるような場合でも、今までは全部 100 できているし、そういう場合と、こういう場合で、どういうふうにあんばいするのかというところも、それは一度集中的に皆さんでディスカッションした方がいいのかと思います。

○ 鈴木座長

今日、少し議論がありましたが、その辺だと我々だけでは手にあまる部分があるかもしれないという指摘です。今回の発がん性は認められていない。だけれども、ハザードアイデンティフィケーションとしては、非常に不満が残る。

そうであれば、恐らく 2 つに 1 つで、やはり徹底的なハザードアイデンティフィケーションをして、我々の不安といったようなものをなくすべきである。そうであれば、今日は

ADIを決めずに、今、出されてきたようなしぶしぶ認めますとか、あるいはNOAELに係る部分は大丈夫ですといったような話ではなくて、少し時間を見てもきちんとやるべきだという方向か、あるいはこれ以上やってもどうにもしようがないので、NOAELもしくはADIの設定に行くという方向を取るか。もし、そうだとすると、このままの形でいいのか、このままのというのは、セーフティファクター100でいいのか、それは発がん性がないからという話のところからすればそういうことになるし、ハザードアイデンティフィケーションが不足しているから発がん性はないけれども、やはり追加の安全係数をかけるべきであると、その辺のところ議論の的が絞られるかと思うんですが、どういたしましょうか。

我々としては、今までこのタイプの例がないんです。決めた話がない。

津田先生、どうぞ。

○ 津田（洋）専門委員

やはり廣瀬先生が言われたように、十分にまだはっきりわからないものが多いものは、やはり安全係数を大きくというか、分母を大きくすることはしてよいと思います。

それから、林先生が言われました発がん性のある物質、これもやはり私はここで何度も言っていますが、慣例として100でやるだけではなく、やはりしっかり評価しなければいけない。

私がここで何度も言っても以前のおりですから、それを変えなければいけないという議論になりますが、それは別として、きちんと議論して考える必要があるだろうし、鈴木先生は、今、ここでは手におえぬと言われましたが、ここで議論して、更に上へ上げていくということも必要だと思います。

○ 鈴木座長

さて、どうしましょう。そのほかの委員の意見も伺いたいと思います。

高木さん。

○ 高木専門委員

私も廣瀬先生がおっしゃられたように、よくわかっていない部分が大きいです。しかも、それも心臓とか死亡率の増加とか、神経系とか、結構重大と思われる毒性所見に対して、不確実な部分が大きい剤ではないかということで、追加の安全係数を、予防的かもしれないけれども、設定した方がよい剤ではないかと思っております。

○ 鈴木座長

赤池先生、いかがですか。

○ 赤池専門委員

私は、前の議論に関わっていませんので、途中からということになりますけれども、資料と今日のお話も伺って、全く先生方と同じ考えでございます。

私が関係するのは中枢神経系ですけれども、やはり用語の使い方等も含めて、ちょっと首をかしげた部分もかなりありまして、これをこれ以上申請者にいろいろやっても多分堂々巡りになって、なかなか進まないと思います。これが更に突っ込んでいっていろいろときちんとした回答が返るのでしたならば、更に検討を進めていくということも可能かと思えますけれども、お話を伺っている限りでは、それ以上は難しいとあって、そうすると、事前の策としては、更に安全係数をかけて、より用心をするという形で、NOELは一応設定できるということですので、そういった形で決めれば、一応、今回は対応できるのかなと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

○ 赤池専門委員

ちょっとよろしいでしょうか。用語の変更だけ気が付いたところ、事前に申し上げておけばよかったんですけども、今、気が付きましたので、もし、変更できましたら、よろしいですか。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 赤池専門委員

27 ページの 1 行目ですが、大脳側頭葉、延髄、それから骨髄と書いてあるんですが、ちょっと資料を見ましたら、これは多分脊髄の間違いだと思しますので、お願いします。

その後、右に移りまして、脊髄台形体とありますが、これも脊髄が資料の方で入っていませんので、台形体（延髄）でよろしいかと思えます。

ただ、農薬抄録も台形体と書かれているので仕方がないのかもしれませんが、多分これは錐体の間違いだろうと思しますので、もし、農薬抄録と矛盾してもよければ、錐体の方にしておいていただいた方がいいと思えます。

2 行目になりますけれども、農薬抄録を今、見ましたら、背根神経節変性と書かれました。これは後根神経節変性とすべきですので、これもこちらだけ変えてよろしければ、そういうふうに変えていただければと思えます。

○ 鈴木座長

これは、動物の場合は背根でいいですよ。

○ 赤池専門委員

では、それはそのとおりで結構です。

○ 鈴木座長

ほかにはございますか。

○ 津田（洋）専門委員

動物は、背骨が水平ですから、後ろとは限らない。人間の場合は、背根は後ろですけれども、そういうことだと思います。

○ 鈴木座長

長尾先生、どうぞ。

○ 長尾専門委員

私も今まで出ている意見と同じなんですけど、やはり消化不良の部分が結構ありますが、やはりの根本的に不明な点がまだ残っているということで、やはり追加の係数を設けるとするのがよろしいかと思います。

○ 鈴木座長

大体皆さんの意見がその辺に集約されてきている、つまり前提というのは、この間、数回議論をして、コメントを出してきて、なおかつ最終的に出てきた回答が、この水準である。

今後、コメントを出したとしても、これが改善される見込みがないのではないかという前提があるようなんですけども、そういうふうに考えてよろしゅうございませうか。

○ 上路専門委員

先生方のおっしゃることは理解できます。だけれども、基本的に安全係数 100 というのは、今までずっと行ってきた経緯ですから、やはりそれを前提として、なおかつという意味で、今回のようないろいろな質問に対して十分に回答がないとか、あるいはわからないところが非常に重篤な現象とか、そういうところである場合にということで、安易に、安全係数 100 よりも大きくするというようなことにはもって行っていただきたくない。そこの一考をお願いしたいと思います。

○ 鈴木座長

このことで、不十分のまま審議が今後行われるというようなことはないように、一応、原則は 100 は 100 である。この剤に限ってはというような形で、例外的に扱うというような話なんですけれども、私は、そう考えてはいたんですけども、どうでしょうか。

特に、こちらがハザードアイデンティフィケーションに関して、今後、ここで追加のコメントを出したとして、改善の余地があれば、時間をかけてやっていいと思うんですけども、その辺のところは、どうもそうではないと皆さん見ておられるようなんですけれども、林先生、その辺はどうですか。

○ 林専門委員

その辺は、かなり難しい問題だと思うんです。それで、とにかくできが悪いし、これ以上聞いても答えが得られないというようなものを本当にそもそも評価していいのかというところもあると思います。それを単に安全係数だけでカバーできるのかどうか、その疑問が1つ。

あと、今回、いろいろ難しい問題があったようなんですけれども、その辺がかなり高用量での議論だけなのか、それとももっと本当にADIに響いてくるような低用量でもそういうふうな問題が起こっているのか、その辺、我々自身としてももう少し整理する必要があるんじゃないかと思って聞いていたんですけども。

○ 鈴木座長

どうでしょうか。確かに林先生が言われるのは本当にそのとおりだと思うんです。

今のところで、不十分だというような話に関連して、2年の慢毒のところの心毒性の関係のところは、死亡率が高かったから、2年に非常に近いところなんですけれども、やめてしまいましたとして、データが全然出てきていないというようなところは、確かにいろんな疑問が生じるところで、何か不都合なところを隠しているんじゃないかと廣瀬先生が言っておられましたけれども、そういう懸念が確かに残ってしまう部分があります。

それで、心臓の方の話のところは、1,000の下の500のところはどうだったのかとか、そういうところをもう一度細かく見直さなければならぬのかなと思ったりもするんですけども、そのほかのところも似たような話が全部にあると思うんです。それをもう一度事務局か何かで整理しますか。

○ 都築課長補佐

林先生が御指摘されたことに関連して言いますと、今回の剤というのは、高用量側というか、比較的低い用量でも空胞化というのが見られていて、そのメカニズムがよくわからないということで、見た目上のNOAELは取れているんですけども、本当に低い用量で、その症状が起きないのかどうかというところが、自信が持てないというところでの不確実係数を増やすということだと思いますので、そういった意味では、今回の評価書というか、提出されている資料で不満な点として、よりこういうところをクリアーにしていた

だきたい、というのを明示しつつ、不確実係数を少し増やして、それが提出されれば、疑問が改善されれば、100に戻すというようなことを出してもいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

今、事務局の方から提案があったんですが、つまり不安点というのをもう少しはっきりした上で、その解明の努力を待ちつつ、その間のところは、不確実係数追加をかけておいて、出てきた時点でまた100に戻すというやり方を取ろうと、これもこの剤限りにしておかないと、大変に問題があると思っているんですけども。

○ 都築課長補佐

今回の御審議の中であいまいな点というのを多数御指摘いただきましたので、一度事務局で整理させていただいて、その上で、また先生方に見ていただきたいと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、そういう手続でやりますということで、ADI設定の方向に行ってもよろしいですか、どう考えますか。

林先生、何かございますか。

○ 林専門委員

いいのかなと思うんですけども、いろいろ確認評価部会なんかで見ているものというのは、これよりももっとデータの少ないものとか、ないものもあるわけですね。そういうものも今、評価してきている。その場合には、よほどのことがない限り、データ量の少なさによってセーフティファクターを大きくしたりということをしてきていないので、その辺の横並びも考えておかないといけないのかなと、私自身、かなり混乱しています。

○ 鈴木座長

決めかねていると、非常にここの場でやってしまっているのかどうか、ある意味で自信がないというか、もう少し議論が必要だということでしょうか。

○ 林専門委員

はい。

○ 鈴木座長

ただ、そうはいつでも、實際上、先ほど少し言っていた、これ以上の明確な回答が出てくるかどうかというのは極めて疑問だ。その点に関しては、林先生、どんなふうに考えられますか。

○ 林専門委員

そうなんでしょう。



○ 鈴木座長

過去の実績から考えるとね。ですから、仮に事務局から今後条件を出すとしても、相当かんでくくめるような出し方をしないと、答えは返ってこないかもしれませんね。

長尾先生、どうぞ。

○ 長尾専門委員

私もよくわからないんですけども、米国等 34 か国で登録されていますね。そうすると、どこかでちゃんとやっているわけだから、これだけ問題になっているのがどこでも問題にならなかったんですかね。

○ 鈴木座長

あまりにも問題が難し過ぎて、少し時間かせぎをしましょうか。だめですか、決めたいですか。世界的には、確かに長尾先生が指摘があったように、非常に使われているものです。

都築さん、これは世界的なところの ADI というのは、大体どのくらいになっているんですか。

○ 都築課長補佐

ちょっと即答できません。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 高木専門委員

EPA の書類とかを見ると、根拠が土壌放線菌が自然界に存在するから、自然界由来のものだから安全だというニュアンスで書いてあるんですけども、そうしたら例えばアフラトキシンだって自然界に存在するものですから、別にそういった根拠はないんじゃないかと私は思ったんです。

○ 鈴木座長

いずれにしても、我々が見ているもので客観的に評価すべきことなので、我々の議論自体は間違っていないと思います。

○ 都築課長補佐

すみません、EPA の ADI は抄録に書いてありました。イヌの 1 年間慢毒の 2.68 を NOAEL として 100 分の 1 で除した 0.0268 だそうです。

○ 鈴木座長

ラットの 2 年間の慢毒の値を取らず、イヌの慢毒の値を取ったということのようです。

いずれにしても、安全係数は 100 というところで、この辺、なかなか難しいところがありますね。

○ 都築課長補佐

本当は、アメリカはそれなりに評価をして ADI を設定しているのに、我々は多分同じような説明を受けられない立場にいて、ADI を決めなければいけないというもどかしさだと思うんですけれども、ここはやはり先ほど来議論がありましたように、不確実係数を用いてというのも 1 つの手かなと思うんです。

○ 鈴木座長

これ以上、いろいろやりとりしてもどうにもならないようなところまで来ている印象がありますね。ですから、この剤限りというところで、不確実係数を追加して対応しようという方向で行こうかなと思います。よろしゅうございますか。

ちなみに、先ほど津田先生が発がん物質についての話で御不満を述べられておりましたけれども、これは私どもがどうかというわけではなくて、一応発がんのメカニズムに触れた上で、閾値が設定されるタイプの発がんであれば、これは 100 にするという形でセーフティファクターが決められていますので、それをなかなか動かすというのは難しいと思います。

ところで、相談なんです。何倍ぐらいのセーフティファクターを追加いたしましょう。廣瀬先生、どんな印象でしょう。

○ 廣瀬委員

安全係数をプラス  $\alpha$  でとていいましたけれども、どこまでというところは、加えたとしたら 2 倍か 3 倍かそんなところでしょうね。

○ 鈴木座長

それで適当なところで、恐らくそんなに根拠のあるものではないと思うんですけれども、2 ないし 3 倍ぐらいのところに行くのではないかとってはいるんですけれども、林先生、いかがでしょうか。

○ 林専門委員

その辺は、毒性の専門家の先生方の意見に、私は従いたいと思います。

○ 鈴木座長

高木さん、どうぞ。

○ 高木専門委員

発がん性等があるわけではないので、そんなに大きな安全係数は要らないと思いますの

で、3倍ぐらいが適当ではないかと思います。

○ 鈴木座長

津田先生はどうですか。

○ 津田（洋）専門委員

2倍か3倍ぐらいだと思います。理由は、書き方が悪いとか、そんなことではなく、十分に安全性に関するデータが得られないという意味で安全係数を大きくするという意味です。

○ 鈴木座長

勿論、そういうふうに申し上げてきたつもりでして、何か罰するような話ではありません。サイエンティフィックに不足があるという意味からの問題でございます。

そうすると、2ないし3倍のところで、ここは安全の側に立って3倍という形にする方がいいのかなと思っているんですが、いかがいたしましょうか。

廣瀬先生、3倍でよろしいですか。

○ 廣瀬委員

特に異存はありません。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。とりあえず、そういう方向で、どうやらこの議論はおしまいになる形になりますが、最終的にADI設定のところに至る全体の問題のところ、50ページの食品健康影響評価のところにあるんですが、これを事務局の方から御説明いただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、御説明させていただきます。スピノサドの食品健康影響評価、まず、血中動態ですけれども、低用量群では1時間後、高用量群で6時間後に $T_{max}$ に達した後、排泄されていきます。主要な排泄経路は糞中でございます。主な代謝経路なんですけれども、グルタチオン抱合された後、*O*、*N*-脱メチル化が進んでいくといった経路が想定されております。

それから、植物代謝試験でございますけれども、主要な成分としては、親化合物、それから代謝物B、E、K等が観察されております。

それから、作物残留試験が行われたんですけども、比較的低い残留なんですけれども、最高の残留としては、ミツバで1.55 ppmというのがございます。

それから、各種毒性試験の結果、スピノサドによる影響がいろんなところの臓器、組織

に空胞化が見られたということでございます。発がん性、催奇形性、遺伝毒性は認められませんでした。

各種試験の結果から暴露評価対象物質をスピノシン A と D という形で設定をいただいております。

51 ページに各試験の無毒性と最小毒性量の一覧がございまして、この中で行きますと、一番低い NOAEL がラットを用いた 2 年間慢性毒性発がん試験の雄で観察されたのが 2.4 でございますが、アメリカ EPA はイヌの方を取っているようです。

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。一応、まず、最低の NOAEL というのは 2 年慢毒ラットの話になりますから、これは全体を見たところで、あえてイヌにする理由はないと思います。

今の説明に対して、最終的に安全係数を追加の 3 倍をかけて 300 にするという話のところで、なぜ 300 にしたのかという理由について、併記しなければならないと思います。それについては、事務局の方に、もう一度文案を出していただきまして、その上で、決めたいと思います。

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

今の話は勿論なんですけれども、今の最終評価のところで、毒性に関する記載というのが、本当に 2~3 行しかない。要するに、これで安全係数を 3 倍にしたというのは、少し説明が不足していると思うので、やはりどの辺が不明であったのかというところを、やはりもう少しきちんと並べて書いて、したがって安全係数を 3 倍かけたというような書き方をお願いしたいと思います。

○ 鈴木座長

これは、全体として食品健康影響評価を短めにあげようという流れの中で修文されてきて、こういう形になってしまっているんですけれども、古いタイプの形ではもう少し丁寧に書いていましたね。その辺のところ、この剤に関しては戻ってもらって、その上で不足分をきちんと明らかに書くという形にしてもらいたいと思います。よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

大変難題でしたけれども、とりあえずスピノサドについては、これで議論を終わりたいと思います。

どうぞ。

○ 都築課長補佐

確認なんですけれども、数字は 2.4 で安全係数が 300 ですので、0.008 mg/kg 体重/日ということでもう一度評価書を整理したいと思います。

○ 鈴木座長

そうですね。それからメーカーにいろいろな点で説明するようなところについても事務局の方で再度トライしていただきたいと思います。

よろしければ、ちょっと 5 分ぐらいトイレ休憩をしまして、その後、今日のところは、林先生とお二人ほど、長尾先生が途中で抜きたいといっているので、説明の方を少し早めにしていただいて、順番を変えたいと思っております。御了承ください。

では、5 分ほど休んで、10 分からの再開ということにしたいと思います。

(休 憩)

○ 鈴木座長

それでは、プロスルホカルブの審議に入りたいと思います。経緯も含めて、事務局から御説明いただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 3 を御覧くださいませ。プロスルホカルブにつきましては、農薬取締法に基づく新規の登録申請がなされているものでございます。昨年 8 月 21 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。

評価書につきましては、先生方から事前に御意見等をいただいております。見え消しの修正が入っております。また、審議に必要な予備の生データ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、形どおり審議を始めたいと思います。先ほどアナウンスしたように、林先生と長尾先生が、時間が限られておるようでございますから、どうしましょうか、動物代謝ぐらいやってからの話にしましょうか。そう難しい問題はなかったと思いますが、動物代謝については、どちらが。

○ 都築課長補佐

平塚先生がいらっしゃらないので、よろしければ、事務局から簡単に御説明して、補足いただければと思います。

それでは、御説明させていただきます。動物体内運命試験は、Wistar ラットと SD ラットを用いて行なわれております。

まず、血中動態が 6 ページの表 1 の部分にございまして、御覧いただきますと、 $T_{1/2}$  が若干低用量側で長い、高用量側は、終末相の十分なデータが得られなかったということで、NC になっております。

それから、排泄試験でございまして、低用量、高用量ともに尿中がメジャーな排泄経路でございまして。

これは、7 ページの上の方、表 2 のところを御覧いただければわかると思います。

(3) で Wistar ラットについてもやられておりまして、やはり尿排泄がメインでございまして。

これは、反復経口投与をやった場合にも同じく尿排泄がメインでございまして。

8 ページの (5) で胆汁中排泄が行なわれておりまして、高用量の雌で少し低いんですけども、それ以外は 20% から 30% ぐらい胆汁排泄がございまして、胆汁中排泄が有意な排泄経路であるということが確認されております。

8 ページの下の方、体内分布が調べられております。腎臓、肝臓、血液といったようなところが主に分布する臓器でございまして。

9 ページの中ほど「(7) 体内分布②」とあるんですが、これは Wistar ラットで行なわれている試験で、表 7 のところ、主要な組織での残留濃度というところで、下垂体が多く書かれているんですが、これは組織が小さくて、定量限界値が非常に低いということで、定量限界未満という数字を、そのまま定量限界の数字を拾ってしまったために大きくなっているんですが、実際には検出されておられませんので、下垂体のところは削除していただいた方がよろしいかと思っております。

それから、代謝物の同定・定量が行なわれております。代謝物 B がメジャーな代謝物でございまして。これは、プロスルホカルブのベンジル基とメチレン炭素の酸化によって、ベンゾアルデヒド経由して、安息香酸が生成いたしまして、これがグリシン抱合されて、生成すると考えられております。

動物代謝につきましては、以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。若干付け加えますと、組織分布の話のところ、ちょっとした特徴がございまして、高濃度になりますと、赤血球にかなり長いこととどまります。赤血球の半減期は非常に長い、低用量のところでは、あまりそういう話はないんですけれども、その辺が毒性の問題と関連してくることだと思います。

もう一つ大事な点は、一応、チオカーバメートでございまして、神経毒性的な問題、アセチルコリンエステラーゼの阻害が予想されるという部分がありまして、そういうところとの関係もあるんですが、実は分布の問題からしますと、脳とか、そういうようなところには分布はしていませんということになります。大体はそんなところでしょうか。ほとんどが尿中に出てくるような印象でございました。

もし、小林先生、上路先生、動物代謝のことで御追加があればどうぞ。

○ 上路専門委員

特別に問題はありませんが、表 8 を見ていただければ、B と C というところに数字が出てきています。

B の方は、先ほど説明がありましたように、主要代謝物 B ということなんですけれども、これは植物体では検出されていませんし、C もほとんど植物代謝から検出されていないから、非常に動物と植物で違った代謝物が出てきているという結果だと思います。そこだけが少し気になりました。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。その辺のところは、次に繁殖試験とか、遺伝毒性の方に話に飛んでしまいますので、後でまた、植物代謝との関連でお話をさせていただきたいと思えます。若干、違っているようでございます。

それでは、時間の問題ですので、長尾先生の方から先をお願いします。

○ 長尾専門委員

22 ページの生殖発生毒性試験、ラットでの 2 世代繁殖試験から説明いたします。

SD ラットを用いまして、混餌で 10、100、1,000 ppm の投与で 2 世代繁殖試験が実施されておりますが、100 ppm 以上の親動物で体重増加抑制が見られておりますが、これは嗜好性低下による摂餌量減少に伴い、もたらされた二次的な変化。

同様に、100 ppm 以上の親動物の多くの臓器で、比体重値の増加が認められましたが、これは体重増加抑制に伴う二次的な変化というふうに判断しております。

一番高い 1,000 ppm 投与群の雌雄の親動物で、腎臓の組織学的な変化、それから児動物で低体重が認められたことから、無毒性量は親動物、児動物ともに 100 ppm、それで繁殖

能には影響は認められなかったという結論です。

続きまして、ラットの発生毒性試験、催奇形性試験ですが、投与量としては、10、50、250 mg/kgを投与して実施されておりますが、50 mg以上の投与群の母動物で体重増加抑制と摂餌量の減少。同じく50 mg以上の投与群の胎児で低体重が認められたことから、無毒性量は、母動物及び胎児とも10 mgと考えられております。催奇形性はありません。

23ページの真ん中のウサギの発生毒性試験ですが、10、50、250 mgを投与して発生毒性試験が実施されておりますが、250 mg投与群で母動物の死亡と、流産が9例ですが、認められております。

胎児では、250 mg投与群において、母動物の死亡と流産が認められたために、生存胎児数が著しく減少しております。

胎児の形態観察では、投与に関連した変化は観察されております。

以上から、250 mgでは、母動物に死亡と流産が認められ、生存胎児数の著しい減少が見られたことから、無毒性量は、母動物、胎児とも50 mgである。それから催奇形性は認められなかったという結果になっております。

#### ○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。繁殖試験のところは、母動物の側で、どうも餌を食べないといったようなこともあって、高用量では体重増加抑制が非常にひどくということで、腎臓にも影響が見られていますということ。それから子どもが低体重だったというので、これで問題はないかと思えます。

発生毒性のラットについても、これは特に問題がない。面白いことは、強制経口投与なんだけれども、やはり餌を食べないということが見られている。

ウサギのところなんですけれども、胎児数の減少というのは、よくわからなかったんだけれども、表でいうと、どこに表われているんでしょうか。

#### ○ 長尾専門委員

抄録のTの140です。直接生存胎児数の数は書かれておりませんが、次のTの141の表の2、その奇形を示す胎児数及び腹数ということで、外表検査胎児（腹数）とありますが、その250 mgで49（7）とあります。

これは、総胎児数なんですけど、付表を見ても、1腹の平均胎児数は、当然ほかの群に比べてかなり少なくなっている。1腹の平均胎児数は、ここには記されていませんが、生存胎児数の総数は49匹です。

それで、母動物、有効母動物の数は、妊娠メス動物数というのが16匹なんです。です



から、単純に 49 割る 16 で計算していただいてもいいんですが、1 腹の平均生存胎児数がかなり少ない、そういう意味なんです。

○ 鈴木座長

実際は、140 ページのところに、着床所見の一番下に生存胎児数というのがあって、7.0 というのがあるじゃないですか。ですから、49 割る 7 で、子どもがいたものだけで計算すると 7 で、それはあまり差がないというふうに見えるんだけど、今の説明だと、全部流産してしまったものとか、途中で生存児がなくなってしまったものとかを入れて計算すると、有効動物として入れられたんだけど、それでやると、明らかに減っていますという意味ですね。

○ 長尾専門委員

それが、たたき台の 24 ページ、これは事前に江馬委員と協議をした結果なんですが、この胎児数の減少を母体の影響、この試験では流産なんですけれども、二次的なものを見るのか、あるいは胎児への直接的な影響の結果の現象と判断するのにかによって評価が異なるということで、この試験において、通常、母親も含めて平均生存胎児数を算出するというのが通常だということで、意見の一致が見られたので、今回、流産で死亡した胎児も。

○ 鈴木座長

胎児毒性があるということですね。

○ 長尾専門委員

そうですね。そういうことで評価をしております。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。やや表だけ見ると、わかりにくいところなんですけど、今のような説明で御理解いただけるかと思います。

そうすると、母動物にも勿論影響があるし、胎児の方にも影響があったということで、250 が LOAEL ということになるわけですね。これでよろしいかと思えますけれども、どなたか御意見ございますか。

どうぞ。

○ 高木専門委員

1 点、ラットの 2 世代繁殖試験で、雄の F1 の親で 100 ppm に腎臓の遠位曲尿細管の線維化を伴う過形成が一応有意に上がっている。

これは、抄録の 121 ページです。表の右側のところの中ほどに有意差 0.03 以下、これを影響と取るべきかどうかディスカッションすべきではないかということを提案したいと

思います。

参考までに EFSA では、ここを影響と取って、NOAEL を 0.5 mg/kg に設定しています。

○ 鈴木座長

長尾先生、今のところわかりましたか。

○ 長尾専門委員

表 4 の F1 親の 100 ppm ですね。0.03 ですから、ここはやはり毒性所見なしではないですね。

○ 鈴木座長

これは、グレード 1、2、3 のうちどっちが軽いんですか。ちゃんと見てこなかったんですけれども。何か除外した理由が書いてありませんでしたか。

○ 都築課長補佐

120 ページにあります。

○ 鈴木座長

書いてありますね。全体を見ると、F0 のところの 10 ppm で糸球体腎症というのが、やはり有意差があるということで、120 ページのところでは、F1 世代のところ 100 ppm と、F0 の 10 ppm について、検体投与によるものではないという話がしてあります。

その辺のところをどうとらえるかということだと思いますが、一般毒性的な点で、腎臓に類似の病変というのはありましたかね。

腎臓は確かに 1 つのターゲットになっていまして、重量が増えたりいろいろするんですが、病理所見的に考えたときに、類似のものになっていたかどうかのところだと思うんですけれども、高木さん、その辺は見てありますか。

○ 高木専門委員

腎症というのは、所見が  $\alpha$ -2u グロブリン腎症というのがラットの短期試験と、イヌでも。

○ 鈴木座長

ここで言っているのは、遠位の曲尿細管のところ、線維化を伴う過形成という表現なんだけれども、これでいいのかなとも思うんだけれども。はっきりしなかったら、コメントを出す形でも悪くはないと思います。

○ 長尾専門委員

向こうの考察では、F0 の 100 で有意差がなかったから、その程度は同程度であると、病変の程度がね。そういうことで、一応、考察していますが、私もしっかり断定できない

ので、これはちょっと。

○ 鈴木座長

今の腎臓は、1つのターゲットでもあるし、この繁殖試験で見られた腎臓の所見、これを薬物投与の影響ではないとした根拠について、もう少し細かく教えてくれと、これはNOAELの設定のところに関係する問題なので、そういう形のコメントを出したいと思います。

よろしゅうございましょうか。ほかになれば、林先生のところに行きたいと思います。

○ 林専門委員

それでは、今の続きのところです。遺伝毒性、24ページで、このものについては、非常に標準的な試験が、標準的な方法で行われておりまして、方法結果ともに問題ありません。Ames試験でも陰性ですし、あと、マウスリンフォーマアッセイでも陰性、染色体異常もヒトのリンパ球を使って陰性、小核試験もガイドラインで言っている最高用量、リミット用量よりか、更に高いところまで試験をしていて陰性ということですので、遺伝毒性はないものと考えられたということだと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。そうすると、先に生殖毒性と遺伝毒性関係の話は済んだということで、前の方に戻りたいと思います。植物代謝から始めてください。

○ 上路専門委員

植物代謝は11ページでございます。この剤について、植物体内運命試験は、大麦、小麦、えんどうと、ばれいしょ、4種類の作物で行なっています。

大麦については、茎葉処理をしたもの。それを播種3週間後の茎葉に処理して、それぞれ処理後の日数によって収穫して、それぞれの分布を見ているということになります。

収穫期237日後ですけれども、残留放射能が0.06 mg/kgと非常に少ないということで、実の方については、親化合物も未検出ですし、10%を超えるような代謝物も検出していないということです。

代謝物の生成については、抄録のMの51で見ていただくと、プロスルホカルブと真ん中の(A)に入っていますけれども、ここから右上の方に中間代謝物としてベンジスルフィドを通して手、メタボライト2D、Mです。さらに、今度はKに、いわゆるグルコースのスルホキシド酸化したというものが出てきている経路と、もう一つ、安息香酸を経由して抱合化したもの、L-メタボライト2Cという画分ですけれども、Lという化合物が得られているということ。あとは、小さなものですが、フェニル環の水酸化とか、ある

いはプロピル基の水酸化したものというような形で出てきております。でも、いずれにしても量的には少ないということです。

それと、2番目の小麦のところですけども、これは、第2、第1葉出現期から第2葉展開期の小麦に茎葉処理して、280日後にサンプリングして子実、実の方の濃度を調べているということです。

ここも子実中の濃度というのは、kg当たり0.02と、非常に少ない濃度ですので、それと、また子実と麦わらいずれについても親化合物及び代謝物の検出はされなかったということです。

3番目のえんどう豆ですけども、土壌処理したものについて、成熟期のえんどうと子実というものについて見えています。いずれも0.05 mg/kgということで、これも親化合物、代謝物は検出されないということです。

それから、これはちょっとよくわからなかったんですけども、サンプリングのときに、さやごとサンプリングするという書き方をしているんです。残留放射能濃度が、さやというのは子実も入ったさやだと思えるんですけども、えんどうというのは植物体全体なのか、さやなのか、それがちょっとわからないので、ここの整理をしていただきたいと思いました。

表3のところの土壌処理後に栽培したえんどう中及び子実中のえんどうというのがどの部分を指しているのか。抄録の方にはさやごと収穫していると書いてあるものですから、さや全体なのか、それがわからない。収穫した部位あるいは分析した部位を明確にさせていただきたいと思います。

○ 鈴木座長

そこは、さやと子実に分けて、マイナス15℃で保存したとは書いてあるんですけども。

○ 上路専門委員

でもさやごと収穫しているんだから、えんどう全体ではないはずなんです。

○ 鈴木座長

そういう意味ですか。

○ 上路専門委員

さやというのは、子実の、ですから普通は、それから豆だけ取り出しているんでしょう。そうすると、さやというのは、豆の入ったさやなのか、さやの外側だけなのか、この表現はよくわからないんです。抄録の58ページもさやごと収穫という書き方をしてありません。ちょっと確認をしてください。Mの58の試料調整のところを成熟期にさやごと収穫

し、さやと子実に分けてというのが、さやとは何でしょう。

○ 都築課長補佐

これは確認します。

○ 上路専門委員

表の中もえんどうと書いてあるものですから、ますますわからなくなってしまったということがあります。

でも、いずれにしても、親化合物と代謝物は検出されなかったということで問題はないと思います。

それと、ばれいしょですけれども、これは土壌処理したものに塊茎を処理 105 日後に取ってきたということです。

成熟期に放射能濃度で kg 当たり 0.097 ということで、親化合物も検出されないということでした。成熟期の放射能化合物の中に見つかった代謝物としては、安息香酸 U というもの、これが検出されていますけれども、これも 2.9% TRR です。それ以外には、グルコース中に存在しているものも認められていますけれども、量的にも多くないということです。

以上で、植物体内の方の結果ですが、可食部への移行は非常に少ないといえます。

○ 鈴木座長

先ほど御指摘のあった動物代謝と植物代謝で違うというような話があって、植物体で特異的に出てきて残留量が多いといったようなものは、何かあるんですか。

○ 上路専門委員

量的に多いと言え、M の 51 ページの一番右端の上のメタボライト 2B のフラクションにある K、これが多いみたいですね。あと、麦ではでなかったんですけども、安息香酸の U、プロスルホカルブから上に上がった安息香酸が多いということです。でも、それほど量的に多くなくて、むしろ抱合体になっているということ。ちょっと動物とは違うと言えらと思います。

○ 鈴木座長

これについて、慎重に考えなければいけないということはないわけですね。

○ 上路専門委員

ないと思います。全部抱合化してしまっている。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。それでは、土壌中に移ってよろしいですか。小林先生、

今のでいいですか。

○ 小林専門委員

はい。えんどう豆のところだけは、リン酸緩衝液に抽出されたものが、ほとんどアミノ酸に同化されているので、その辺を付け加えさせていただいたぐらいで、後はありません。

○ 鈴木座長

このえんどうというのは、さやえんどうなのか、それともグリーンピースなのかよくわからなくて。

○ 小林専門委員

私は全体かと思って解釈していたんですけども、もしかしたら、そら豆みたいなものなのかもしれません。

○ 上路専門委員

でも、さやごとというんだから、さやを。

○ 小林専門委員

さやごとと解釈してしまったんですけれども。

○ 鈴木座長

いずれにしても聞きましょう。

○ 上路専門委員

お願いします。

○ 鈴木座長

その辺のところではよろしゅうございますか。そうしたら、土壌中をお願いします。

○ 上路専門委員

13 ページからです。好氣的土壌中運命試験が 2 つ。それと好氣的条件で、その後に嫌氣的に変更したという土壌中運命試験、それと土壌吸脱着試験という 4 種類の試験が行われています。

好氣的土壌中運命試験の方の 1 つ目は、シルト質埴土について 1 年間インキュベーションした結果、推定半減期が 49 日、主要分解物として V という、プロスルホカルブ、スルホキシドという M があちこちに出てくるんです。非常に簡単にプロスルホカルブからスルホキシドになったものだけが見つかっています。

しかし、これも最大でインキュベーション 18 日目で最大 7%ということですから、それほど多くはないですし、試験終了 1 年後で結合残渣の中に 22~27%入っている。多くは炭酸ガスとして放出されると、50%ぐらいが放出されるということ。

もう一つの方の好氣的土壤中の試験については、3種の海外の土壌を使って、これは42日間でインキュベーションしたものですけれども、推定半減期が3種類の土壌で6.3～9.3日ということで、非常に短い半減期でした。

この場合も、放射能の多く、最高で56%ぐらいが二酸化炭素になっているということですので、非常に分解が早いということが言えると思います。

それと、好氣的、嫌氣的土壌というのでは、好氣的条件で28日間インキュベーション、その後に湛水条件下にして、合計96日間インキュベーションしたということです。

好氣的土壌条件下では、プロスルホカルブが53%残っていた。それで、先ほどのスルホキシドというのが5.0%残っていました。

それに対して、嫌氣的土壌条件で最終的に96日までインキュベーションをやったものですけれども、そのときは、プロスルホカルブが30%ぐらい残っていて、それでいわゆるスルホキシドが0.9%ということですから、これも非常に分解する。それで土壌中の推定半減期が99日という形で計算されています。

土壌吸着係数が4種の海外土壌で行なわれていました。これは、土壌吸着係数が27～56.7、それで有機炭素含有率で補正した吸着係数が712～2,760ですから、やや吸着しやすい、少し吸着するということです。

それに続いて、脱着というものもやっているんですけれども、脱着係数が吸着係数よりも大きいということで、吸着されても、吸着よりも脱着の方が大きいということだと思います。

次に、続けていいですか。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 上路専門委員

97ページ以降ですけれども、加水分解運命試験です。加水分解運命試験が、pHが4、6、9という3種のpHで、25℃で30日インキュベーションして加水分解実験が行なわれています。30日後でも放射能として90.5～93.7残っていて、それで未同定の分解物1と2というものがわずかに検出されていますけれども、それ以外の同定された分解物はありませんでした。

もう一つ、2番目ですけれども、水中の光分解試験を緩衝液でやった試験です。これは、pH7で20℃で10日連続照射した場合に、試験終了時には、93.9%検出されて、顕著な分解はないということで、推定半減期は求められておりません。

次の自然水、いわゆるイギリスの湖水、それは pH7.37 で滅菌したもの、キセノンランプを照射した場合にどうなるのかを見た場合に、50 日後、親化合物が 47% 残っていたということです。

それ以外に分解物として、C、U、W、X、これは後から加えさせていただきまして、W、X というところで、ベンズアルデヒド、あるいはベンジルアルコールというようなものが 13.3~1.1% 残っていたということになります。ですから、水中の光分解は自然水の場合には分解するんだということを示しております。

次の土壌残留試験ですけれども、2 種類の土壌、福島と熊本の土壌を使って、プロスルホカルブあるいはプロスルホカルブ+V、いわゆるスルホキシド、これを評価対象とした土壌残留試験が行われていました。親化合物だけの場合が、8 日~38 日、それと、スルホキシドを加えた場合も同程度の半減期です。

それと、作物残留試験ですけれども、これはプロスルホカルブを対象として小麦と大麦で試験されています。いずれも定量限界未満、0.01 mg/kg ということで残留は認められなかったということです。

ということで、ほとんど問題がないと言ったら言い過ぎなのかもしれませんが、残留していないか、可食部に移行していないか、分解しやすいかということだと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

小林先生、追加とかございますか。

○ 小林専門委員

コメントのところ、水中光分解のところですが、キセノンランプを使っていますので、ほかの評価書や何かですと、推定半減期は実際にやったものから出して、それで東京における春のという太陽光に換算していますので、その方がよろしいのではないかと思います。

推定半減期なんですけれども、私は、光分解の反応式から計算したのではなくて、これが大体倍だったんです。ですから、単純に割っただけなので、ここら辺はもう一回換算し直さなければだめかと思っております。

○ 鈴木座長

これはもう少し事務局とやりとりをしていただいて。

○ 小林専門委員

これは概算で出していただけなので、そこが違うだけです。



○ 鈴木座長

全体としては、特に問題になるような話はない。

○ 小林専門委員

ありません。

○ 鈴木座長

これは土壌中では何なんですかね。

○ 小林専門委員

土壌だけ、mの70ページの代謝経路を見ていただきますと、土壌中だけスルホキシドに行くのが結構強くて、これが全体の、植物と土壌のところの代謝の図があります。ですから、植物の方では親だけ見ているんですけども、作物残留試験、土壌の方はスルホキシドが出るので、土壌残留試験のときは、上路先生がおっしゃったように分解物Vも見ているということです。

○ 鈴木座長

これは、基本的には土壌中の細菌による代謝物と見てよさそうですね。特にどなたか問題だということがあればあれですが、なければ、作物残留試験のところだけ、これは事務局ですかね。

○ 都築課長補佐

では、事務局から簡単に御説明して、先生からフォローしていただければと思います。

小麦と大麦を使ってプロスルホカルブの作物残留試験が行われておりまして、いずれも定量限界未満になっております。

○ 鈴木座長

これは後ほどのところで、対象となる分析対象化合物としては、親化合物だけということですね。一応、そうしますと、動物代謝と植物代謝、環境中、運命等が終わったので、毒性の方に再び戻るといことにします。

一般薬理試験、赤池先生、お願いします。

○ 赤池専門委員

一般薬理試験の結果は、16ページの表15にまとめられています。ラットとビーグル犬を用いて検討されておりまして、一般症状、それから直腸体温、呼吸数、換気量、これらがラットで行なわれていますが、無作用量がいずれも200 mg/kg経口投与ということになっております。

循環器系に対しては、ビーグル犬で検討されておりまして、心拍数、それから房室伝導

時間の短縮といったような変化が、200 mg/kg で認められていますので、無作用量は 20 mg/kg。

腎機能がラットで検討されておりまして、200 mg/kg で尿量増加とナトリウム排泄の増加が観察されていますので、40 mg/kg 経口投与が無作用量ということになっております。

ということで、ビーグル犬では無作用量が 20 mg/kg、ラットにおきましては、腎機能の 40 mg/kg が最低の無作用量ということになります。

○ 鈴木座長

後でまた神経毒性をやっていると思うんですけども、このところで、チオカーバメートであるところから、若干神経毒性的なものが懸念されたんですが、その辺りについてはいかがですか。

○ 赤池専門委員

確かにアセチルコリン系の亢進を想像させるような所見というのが、例えば下痢ですとか、認められてはおりますけれども、必ずしもそうではない変化というのも心拍数の減少等は全く関係ありませんので、特にそういった作用が強めに出ているというわけではないと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。高木先生、これに追加はありますか。

○ 高木専門委員

ありません。

○ 鈴木座長

それでは、引き続き急性毒性試験の方に移っていただきたいと思います。

○ 赤池専門委員

急性毒性試験、LD<sub>50</sub>を求めた実験が 17 ページの表 16 にまとめられております。

順番に説明してまいりますと、経口投与につきましては、ラットとマウスで検討されておりまして、数値はここに書かれているとおりですけれども、LD<sub>50</sub>、ラット、マウスともかなり高用量、2g/kg 程度から 3~4g/kg 程度ということで、かなり高用量です。マウスの急性経口投与の LD<sub>50</sub>を求めた実験のみを非 GLP で行なわれておりますけれども、結果等から見る限りは、特に排除する必要はない。一緒に考えてよろしいかと思われま。

続きまして、経皮投与による LD<sub>50</sub>を求める実験をウサギで行なわれておりますが、これは死亡例なしということで、検討した 2,000 mg/kg 以上ということになっております。

吸入投与による実験におきましても、死亡例が検討した範囲ではないということで、L

C<sub>50</sub>は求められていないということになっております。この濃度以上ということになります。

○ 鈴木座長

普通物相当のものであるということのようです。

高木先生、何か追加がありますか。いいですか。

○ 高木専門委員

吸入のところの表 16 の右下の「血清鼻漏」の「清」の字が多分性格の性ではないかと思えます。

○ 鈴木座長

どういうふうを書くのかな。

○ 高木専門委員

性格の性です。

○ 鈴木座長

そういう意味ですね。清いという字ではないということです。ほかにはないですね。

どうぞ。

○ 上路専門委員

17 ページの経口の「観察された症状」のところの一番上のところ、斑という字ですが、斑点の斑ですね。

○ 鈴木座長

これは違いますね。

津田先生、どうぞ。

○ 津田（洋）専門委員

この表ですが、抑うつと鎮静と違う。

○ 鈴木座長

鎮静がマウスが見られていて、上が抑うつ。

○ 津田（洋）専門委員

抑うつは正常から下、鎮静は暴れているのが静かになると取れるのですけれども。

○ 赤池専門委員

この方たちがどこまで区別しているのかわかりませんが、一般的には、抑うつの方がより強いと考えてよろしいと思います。

○ 津田（洋）専門委員

程度の差、と言う意味ですか。

○ 赤池専門委員

はい。

○ 鈴木座長

類似の問題ですね。活動が低下してくる状況です。

よろしければ、急性神経毒性に移りたいと思います。

○ 赤池専門委員

急性神経毒性につきましては、17ページにまとめられておりますけれども、40 mg、200 mg、850 mg/kgの強制単回経口投与をラットで行なっております。

850 mg/kgで死亡例が観察されたということで、無作用量は200 mg/kg体重と考えられております。神経毒性は認められておりません。

○ 鈴木座長

これは、急性毒性の話から比べると、850で死ぬというのは、特に不思議なことではないですね。

○ 赤池専門委員

そうですね。ちょっと低いところに出ているとは思いますが、恐らく違う時期に行なわれた実験だろうと思います。

○ 鈴木座長

系統も違うし、時期も違うし、状況によっては溶媒も違うかもしれない。いわゆる神経毒性はない。一般的な症状であるということによろしいですね。遅発性の神経毒性。

○ 赤池専門委員

急性遅発性神経毒性は、鶏を用いて行なわれておまして、原体としては970及び9,660 mg/kg体重で2回の投与を行なっております。44日間の観察期間ということで行われておまして、死亡例はなかったということです。高用量側の9,660 mg/kg、非常に高い量ですけれども、体重の減少、それから摂餌量の減少及び産卵数減少といったような変化が認められておりますので、無作用量はその下の970 mg/kg体重ということで、これは一般症状の変化ということです。それで、遅発性の神経毒性は認められなかったという結果になっております。

○ 鈴木座長

高木さん、追加はございますか。

○ 高木専門委員

無毒性量のところなんですけれども、神経毒性についてはないということなんですけれども、一般毒性としては970でも下痢とか、それから産卵数も減っているのので、無毒性量は970 mg/kg 体重未満である。それから、無毒性量は雌雄と書いていますけれども、雄はないので雌、18ページの5行目です。雄を取っていただいたらいいんじゃないかと思いません。

○ 鈴木座長

そうすると、書き方としては、970 mg/kgでも体重減少とか産卵する現象があったということをごどこかへ書かないといけないわけですね。これは未満という話になりそうです。

神経毒性はないということで、それはよろしいですね。

では、次の眼・皮膚に対する刺激性、皮膚感作性。

○ 高木専門委員

眼・皮膚に対する刺激性試験が白色ウサギを用いて実施されております。その結果、眼・皮膚に対して軽度の刺激性が認められたという結果です。それから、皮膚感作性がマウスを用いて実施されております。その結果、皮膚感作性が認められたということです。

試験法がマキシマイゼーション法とかを用いるんですけれども、ここではマウスの局所リンパ節試験法というのを用いております。ですので、局所リンパ節試験法というのを12行目のところに加えた方がより正確かと思えます。

○ 鈴木座長

4つ感作性試験、マウスでやるんですか。ウサギではなかったですか。

○ 高木専門委員

モルモットも。

○ 鈴木座長

やることはあるんですね。

○ 高木専門委員

でも一応そういった手法もあるということです。

○ 鈴木座長

特に強い症状があるとか、そういうことではなさそうなので、よろしいかと思いますが、赤池先生、大丈夫でしょうか。

○ 赤池専門委員

問題ないと思います。

○ 鈴木座長

亜急性毒性試験の方に移りたいと思います。

これは高木先生ですね。

○ 高木専門委員

SD ラットを用いた 90 日間の亜急性毒性試験が実施されています。投与量は 25、140、800、4,500 ppm です。

結果といたしましては、表 18 に示してあるとおりで、4,500 ppm で肝臓に対して、組織学的な変化が見られておりました。800 ppm では雄で  $\alpha$ -2u グロブリン腎症が認められています。

それから、体重増加抑制が 140 ppm のところから見られているんですけども、申請者の方は、それに対しては嗜好性低下による摂餌量減少に伴った二次的なものであるということで、体重減少については、800 ppm 以上ということにしております。その結果、無毒性量は雌雄とも 140 ppm としております。

体重減少が嗜好性低下による摂餌量減少によるものかどうかについては、後の方で追加試験等を実施しているのので、そこで議論することになるかとは思っています。

○ 鈴木座長

表 18 ですか、毒性所見のところは、何か血液生化学的なものとか、そういうものが全然抜けているんですけども、その辺りは書かなくていいんですか。取るべきものがないんでしょうか。GOT は低下しているんですね。

それで、 $\alpha$ -2u グロブリン腎症だというのは、これでいいわけですね。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

津田先生、何か御意見ございますか。

○ 津田（洋）専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 廣瀬委員

4,500 ppm の雌雄で 2 行目に、骨髄及びリンパ組織の細胞構成の破壊とありますけれども、これは意味がよくわかりません。

○ 鈴木座長

高木先生、その辺、説明していただけますでしょうか。

○ 高木専門委員

抄録では 46 ページの下から 8 行目の辺りにあると思うんですけども、これでは雄がびまん性の骨髄壊死（重度）及び出血全身性のリンパ組織壊死という記載があります。恐らく死亡に伴うようなものではないと思います。

○ 鈴木座長

言葉を今言っているようなびまん性骨髄壊死というような形に変えた方がわかりやすいのでしょうか。それからリンパ組織の話というのは、全身性のリンパ組織壊死というふうになっているので、これは細胞構成の破壊というのは、どこに出ていた言葉を拾ったのですかね。

何ページですか。

○ 事務局

47 ページです。

○ 鈴木座長

なるほど、早期に死亡した 4,500 ppm 群の 3 例では、骨髄とリンパ組織の細胞構成の破壊が認められたというふうになっているんですけども、これはどうしようかな。

○ 都築課長補佐

廣瀬先生から所見がイメージできないというような指摘もいただいたので、ちょっと事務局の方で表現を改めたいと思います。

○ 鈴木座長

46 ページのところの所見の方がわかりがいいのかもしれませんが。

では、そういう形で対応していただきたいと思います。

よろしければ、90 日間のイヌの亜急性毒性に移りたいと思います。

○ 高木専門委員

ビーグル犬を用いたカプセル経口による 90 日間亜急性毒性試験が実施されております。投与量は 0、10、30、80 及び 200 mg/kg 体重/日です。結果は、表 19 に示されているとおりで、ラットと同じように、肝臓と腎臓に影響が見られています。それに加えて、赤血球の破壊が特徴的に見られております。無毒性量は、この結果、80 以上で影響が見られたので、その下の 30 mg/kg 体重/日ということになっております。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。これについては、津田先生からコメントが来ているんですが、

御説明をお願いいたします。

○ 津田（洋）専門委員

肝重量ですけれども、200のところを書いていない、明らかに落ちています。肝重量の増加です。それと同じことが、80にも、30にも、雌の方ですが、出ていますので、これは所見として取るべきだと思います。抄録の57です。

○ 鈴木座長

表6、臓器重量、ここは従来のところだと、重量と体重比と両方が動いて、なおかつ本当は病理所見でも何らかの影響があるところというのを毒性と取るような形で、大筋のコンセンサスが得られていたように思うんですが、雄の80のところは、体重比だけ、それから雌の30のところは、実重量だけということなんですが、この辺のところ、高木先生、何か御意見があれば、どうぞ。

○ 高木専門委員

匹数が4匹ですし、体重比では変化がなくてということで、80以上を影響と取って、30のところは、肝比重量増加がないので、影響と取らなくてもいいんじゃないかと思います。

○ 鈴木座長

雌と雄で若干違うじゃないですか。今の雌の話ですか。

○ 高木専門委員

雌の話です。

○ 鈴木座長

雄は。

○ 高木専門委員

雄については、80以上で体重比が上がっておりますから、やはり80以上は影響で。

○ 鈴木座長

体重比の方は取るけれどもというわけですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

次のページの表7のところ投与に関連した病理組織学的所見という表があつて、それによると、肝細胞肥大、胆汁のうっ滞、肝細胞空胞化といったようなところに、雄の方では200、雌の方は、更に空胞化はないけれども、好酸性化の亢進といったようなところで、



80以上に全例に影響があるという形の話になっているんですけども。

○ 高木専門委員

訂正します。抄録 51 ページの表、体重のグラフを見ると、雄の 80 のところでは、体重増加抑制がかなりきている。80 のところの肝比重量の増加は、恐らく体重増加抑制によるものだと思いますので、雄の肝臓については、80 のところも影響と取らないと。

○ 鈴木座長

そういう意味で、肝比重量の増加というのは、体重が少なくなっているのに増えているので、特に問題だと見るという見方なんですね。ただ、全体として見た場合に、体重増加抑制というのが 80 で見られているから、80 のところは、基本的にどちらも毒性影響がある。

問題は、雌の 30 のところを、津田先生は影響と見ないといけないと言われているのに対して、事務局ないし高木先生は、30 では影響がないと言っておられるんですね。そのところの決着をつけていただきたいと思います。

○ 津田（洋）専門委員

これは、用量効果も出ていると思うし、30 で体重比で上がらないのは、まだ体重が落ちてきていない。そのために、絶対量は増えていて、肝臓は腫れているのですが、体重が落ちていないから比では出ない。その次の量ではきれいに出てくるわけです。ですから、ここで変化はあるということですね。

後のところで、病理組織では見えないというのですけれども、肝重量が増える場合、多分 1 個の細胞で見れば、少し大きくなっている程度で、顕微鏡でそこまでは見られないので、なしという所見になってしまうと思います。

ですから、30 では既に 80 で見る所見は出つつあると考えています。

○ 鈴木座長

問題は、恐らく肝臓の重量増加のようなところというのは、薬物に起因した変化であろうというのは、恐らくどなたも認められることだと思います。問題は、その変化が毒性的な悪影響なのか否かという判断になると思います。

その辺のところは、従来の話ですと、病理的な影響の話のことで、肝臓の逸脱酵素などの動きから見て、機能の状況を推測するというような話になっていたと思います。

この薬は非常に面白くて、GOT とか GPT などは血中ではかえって下がってきている。これは私の経験では、どちらかというところ、機能亢進があるというような状況だと読みますけれども、代わりにアルカリホスファターゼが雄も雌も 80 mg/kg 以上で上がってきてい

て、どちらかといえば、胆管系の障害を示唆しているんですけども、やはり病理所見でもそういうような所見が出てきていますから、それと併せて見たときに、やはり 30 というのは、雌の場合の影響とは取りにくいなと私は見ていたんですけども、その辺、廣瀬先生、御意見をお願いします。

○ 廣瀬委員

鈴木先生と私も大体同じような意見です。

○ 鈴木座長

ということになっていますが、とりあえず、雌の 30 のところは、肝臓で若干の重量の増加はあるんですが、薬の影響ではあるけれども、悪影響とは考えられないということで結論したいと思います。よろしゅうございましょうか。

○ 津田（洋）専門委員

所見のところに 200 がない。表 19 です。

○ 都築課長補佐

これは、80 mg のところに以上とあるので。

○ 津田（洋）専門委員

そういう意味ですか。わかりました。

○ 鈴木座長

よろしければ、ラットの 90 日亜急性、神経毒性の方にいこうと思います。

○ 赤池専門委員

これが、ちょっと問題のあるデータが少し含まれているようでして、90 日亜急性神経毒性ラットで行われております。これは、農薬抄録の方は、T の 69 ページですか、表の 6 にその結果が書かれております。

この研究におきましては、コリンエステラーズの低下が、本文の方では 200 mg/kg 体重で低下が起こったと書かれておりますが、これはいろんな考察を加えて、最終的にこういう結果にしているようですけれども、表の 6 で見ますと、少なくとも有意差が出ているという点でいいますと、雄で 10、40、200 とも有意差をもって低下して、あまりはっきりはしていないですけれども、若干の濃度依存性もあるように見られます。

雌の方は、10 mg/kg だけで有意差をもって、更に落ちていて、40、200 で変化をなすという結果になっております。

あと、血漿を一応無視するとして、赤血球につきましては、上がったたり、下がったたりということですので、こちらの方は無視していいかなと思うんですけども、脳のコリンエ

ステレースの場合には、本文のように、雄で 200 mg/kg 体重のみで見られたという表現が本当に適切かどうかというのは、どうかなと思います。

ただ、変化はそれほど大きくないので、いいと言えればいいんですけども。

○ 鈴木座長

おっしゃるとおりで、統計検定だけで見ると、いずれの用量でも下がってきているし、一見用量相関があるように見えるんですけども、従来、ここの脳のコリンエステレースの話のところを評価する際に、抑制が 20%、つまり 80%残っているというようなところを目安にやっていましたから、これで見ると、雄の 200 ppm もほとんど問題ない話だということになるんだと思います。

大事なのは、行動上の問題とか、そういうようなところで、パラレルに影響が見られるか、あるいはそちらで明らかに臨床上神経症状があるかというところだと思うんですけども。

○ 赤池専門委員

ただ、雌で 78%にまで落ちていきますので、これがなければ、今のようなお話でいいのかなと思っていたんですけども、ただ、40 と 200 では有意差がありませんので、全体のデータのばらつきのうちに含まれている。もし、そうであれば、逆に 200 mg だけを書いておくのも、少し矛盾するように。

○ 鈴木座長

高木先生、この辺は何か御意見はございますか。

○ 高木専門委員

私も赤池先生と同じで、脳の減少についてはばらつきの範囲内かなと思います。

あと、赤血球も血漿コリンエステラーゼも下がっているような、あまり見えないので。

○ 鈴木座長

どう読みますかね。ほかの試験でも若干出てくると思うんですけども、この剤は、アセチルコリンエステレースに対して阻害作用というのは持っているのでしょうか。ほとんどないような気もするんですけども。

○ 赤池専門委員

本来、*vitro* のデータで見してみないと、最終的には何とも言えないんですけども、この濃度で、この程度ということは、ほとんどないと考えてよろしいんじゃないでしょうか。

○ 鈴木座長

チオカーバメートなので、有機リン剤とは少し違うんですけども、大筋そのような形

でよろしゅうございますかね。

○ 赤池専門委員

それで結構です。

○ 津田（洋）専門委員

今、表の 19 で何となくわかったような気がしたのですが、よく考えてみれば、高木先生、肝比重量の増加を毒性ととるということでしょうか。でも肝臓は何ともなくたって体重が減ればそれで比重量は増加しますよ。

○ 鈴木座長

そこは、あまり決定的に、今の前のところですね。

○ 津田（洋）専門委員

何となく納得したような気がしたのですが、正しくないですね。よく考えてみれば、やせるだけで肝臓の比重量は増えますよ。

○ 鈴木座長

こういう数値にはなりますね。

○ 津田（洋）専門委員

そうすると、比重量増加は肝毒性ですか。

○ 鈴木座長

いや、そうは言えないでしょう。実際上は、そのところでは、ここは入ってはいるけれども、私が議論したのは、体重増加抑制というのが、80 以上で見られるからというところが毒性の話として。

○ 津田（洋）専門委員

肝毒性は関係なしということですね。

○ 鈴木座長

はい。

○ 津田（洋）専門委員

わかりました。

○ 鈴木座長

比重量だけの増加であるのでということだったんですけれども、高木先生は若干違った表現をされていましたが、体重のところでは低下があるから、それで担保できているのではないというふうに発言したつもりです。

○ 赤池専門委員

そうしますと、また 3 番に戻りますけれども、一応、本試験において、200 mg/kg 云々と書かれているところで、脳コリンエステラーゼ低下というのを削るということによろしいのでしょうか。

○ 鈴木座長

削った方がいいでしょうね。

○ 赤池専門委員

それ以外の記述は特に問題ございません。神経毒性は認められなかったということも、これによろしいかと思うんですが、一応、検討したもののうち、200 mg/kg 及び 10 mg/kg でそれぞれ 1 例なんですけれども、いわゆるグリオーシスが認められたケースがあるようです。ただ、1 例ずつということですので、何か対照的にこういう変性は見られるはずだというのは、多分これは間違いだと思うんですけれども、ただ、1 例ずつであったということですので、ここでは全体の評価としては神経毒性は認められなかったということで、よろしいかと思えます。

○ 鈴木座長

一応、議論をしたということで、議事録には、今の件は残るんですが、評価書に書かなくてもいいですね。

○ 赤池専門委員

はい、書くまではないと思いますけれども、一応、議論して、その上で全体の評価としてはないということで結構だとしていただきたいと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

○ 廣瀬委員

確認ですけれども、脳のコリンエステラーゼの低下は毒性と取らないんですね。

○ 鈴木座長

この場合は取らないですね。

○ 廣瀬委員

わかりました。

○ 鈴木座長

よろしければ、慢性毒性の方に行きたいと思います。イヌの 1 年です。

○ 津田（洋）専門委員

このところは、80 mg と 100 mg しかやっておりませんが、10 mg の毒性所見のなしは

問題ありません。前の 90 日亜急性試験とも矛盾するところはないのでいいと思います。

○ 鈴木座長

基本的に低体重、血液毒性、肝臓の問題といったようなところでやられていて問題がないということですね。

引き続き、2 年間の慢毒、ラットでの発がん併合。

○ 津田（洋）専門委員

これも 22 の 2 ですけれども、45 ppm 以下では所見がないので問題はないと思います。発がん性はありません。

○ 鈴木座長

特に問題にすべきところもなさそうです。よろしいかと思います。

そうすると、(3) のマウスの発がん試験。

○ 津田（洋）専門委員

これも表は付いていませんが、ここに書いてあるとおりで、無毒性量は 600 ということで特に問題ないし、発がん性はありません。

○ 鈴木座長

高木先生、今の慢毒に関する問題として、全般的にコメントをとってございますか。

そうしますと、とりあえず、ラット、マウスでがんがないこと、それから一応、亜急性毒性のところでの延長と考えられるような毒性はとりあえず検出されているというようなことで、これは問題がないと考えてよいかと思います。

これについても、あと、その他の試験というのがございます。これは餌を食べなくなってしまうという問題があって、その辺のところに関連した試験が 3 つほど行われています。

高木先生、先ほど、後ほどということだったので、説明していただけますでしょうか。

○ 高木専門委員

体重増加抑制に摂餌の忌避が関係しているのではないかとということで、3 つほど検討しています。

1 つは、食餌効率をラットの亜急性試験、それから 2 年間の慢性発がん性試験、それから 2 世代繁殖試験で算出しています。

その結果、食餌効率そのものには影響はなかったということで、体重増加抑制は摂餌量の低下で引き起こされていると結論しています。

あと、この剤そのものの特徴としては、硫黄臭があるということを抄録の方に書いてあります。その臭いによって忌避したのではないかと考察しています。

2番目は、嗜好性試験ということをして、ラットを用いて実施しています。濃度は45と140 ppmです。結果としては、濃度が高いほど摂餌量が減ったということで、嗜好性が低下したと考察しています。

3番目は、餌の摂餌量の減少が体重増加抑制を引き起こしたのではないかとということで、制限食の試験を実施しています。投与量は、140 ppmです。

結果については、雄では摂餌量140 ppmで添加しても、摂餌量の減少はなかったんですけども、雌では140 ppm群で摂餌量の減少が見られたということです。

ただし、制限食では、抄録176ページですけれども、若干の体重の増加が見られております。

申請者の方は、この結果も摂餌量の減少で体重減少が引き起こされたかと考察しています。

○ 鈴木座長

つまり、このことは、亜急性毒性、慢性毒性で見られた高用量群の体重増加抑制というのは、嗜好性が悪くて餌を食べないから体重増加抑制があったので、いろんなところで見られている変化のうち一部は、適応性のものであるという解釈になるんですか。二次的なものというか。

○ 高木専門委員

そうです。申請者の方はそういう解釈です。

○ 鈴木座長

赤池先生、それでいいんですかね。私、いつも不安に思うのは、餌を食べないということが、もしかして化学物質的に脳の方の摂食中枢とか、そういうようなところに影響を及ぼしているんだとしたら、毒性ではないのと思うことがあるんですけども、どんなふうに考えたらいいですかね。

○ 赤池専門委員

これは、どのぐらいの臭いがあるのかわからないんですけども、ただ、明らかな硫黄臭があるということになりますと、やはりそういった臭いで忌避している可能性がありますので、全くそういう味とか臭いに関係がなくて摂餌量が減る場合には、毒性の可能性はあるかと思いますが、そういった味、臭い等に変化を及ぼして、しかもそれで忌避している可能性があった場合、なかなか判断が難しいですね。

○ 鈴木座長

ここはそこまで難しく考えなくてもいいだろうということですね。

○ 赤池専門委員

多分そうだと思います。

○ 鈴木座長

わかりました。そうしますと、一応、全体について評価できたということになるんですが、どうぞ。

○ 高木専門委員

今の忌避の問題なんですけれども、やはり EFSA の方で忌避の問題についてディスカッションしてしまして、EFSA の方は、必ずしも体重減少が嗜好性によって摂餌量が減少したと結論づけられないんじゃないかという考察をしています。例えば、根拠としては、(3) の制限給餌試験ラットで、匹数が 1 群 5 匹であるとか、必ずしも体重減少が起きていない。例えば雄は起きていないし、それから、逆に雌では制限食に剤を添加することによって、体重が増えているような結果も得られていますが、なかなかそうだとはいえないような印象を受けます。

○ 鈴木座長

先ほど赤池先生も言われていたんですが、非常に複雑でわかりにくいところがありますね。この剤は、亜急性の神経毒性だったと思うんですが、強制経口投与をして、なおかつ摂餌量が減ったという部分もあって、これもまたわけがわからないなと思っていたんですが、その辺のところは、現状で赤池先生は、それをうまく実験的に判別するような方法というのはあるんですかね。

○ 赤池専門委員

薬理作用がわかっているならば、かなり解決しやすいんですけども、この場合、毒性ですし、そういった薬理作用がはっきりしないところがありますので、わかりにくいと思います。

あと、かなり高用量ですから、それが当てはまるのかどうかわかりませんが、下痢等の消化器症状も出していますので、そういった消化器系の一種の病変、病変までいかないかもしれないかもしれませんが、ある種の吐き気ですとか、それから胃のびらん等をもし起こす可能性があれば、当然減ってきますので、勿論、先生がおっしゃったように、中枢の可能性もあります、消化器系の変化等も考えられますから、少なくとも、今、手持ちのデータでどういう原因でということまで追及することは無理なんではないかと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、とりあえず、摂食量の低下とか、体重の増加抑制とか、それらはやはり薬物に起因するもので、基本的に今回は悪影響と取っておきましょうという考えでよさそう



ですね。

それで、一応、全部評価が終わったんですが、2つほどコメントが残ってしまいました。

1つは、えんどう豆のさやと子実の問題がはっきりしないというので、そこら辺のところのデータが必要である。あるいはきちんとしてほしい。

2つ目は、やはり毒性評価のところはどうしても関係してきますけれども、2世代繁殖のところですね。それで、腎臓における病理変化のところは、実際 100 ppm のところで見られている部分があって、それについて、もう少し詳細な説明が必要である。有意差がある部分を見逃してはちょっとまずいので、その辺のところについて、除外するなら除外するで、それなりの根拠を示してもらわないと判断ができないというコメントがございました。

したがって、今日のところは、ADI 設定にはいかないと思うんです。よろしければ、食品健康影響評価のところは、この次の審議のところにさせてもらいたいと思うんですが、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

どうもありがとうございました。そうしますと、今日、審議しなければならない剤は、2つ審議が終わったということになります。

事務局の方から、今後の問題等々について、御説明いただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

2つの剤を御審議いただいたんですけれども、スピノサドの件は、安全係数 300 ということで、一応、結論をいただいたんですけれども、休憩中に、このままだと食品安全委員会の方でもかなりもめそうだということで、一度もう少ししっかりと検討していただけないかというようなお話がございましたので、場合によっては、もう少し御相談させていただくことになるかもしれません。

○ 鈴木座長

いずれにしても、幹事会のところでは、もう少し議論しなければいけない話だし、全体としてもかなり問題のある部分ですから、そうすると、今日はスピノサドの ADI は出ていないわけですね。

○ 都築課長補佐

一応、部会では審議を尽くして、問題点もかなりクリアーになりましたので、場合によっては、その辺のところをもう少し明らかにした上で、皆さん納得した上で幹事会に上げ

る。安易というのは何ですけれども、安全係数 300 ですぐ幹事会に上げてしまって、委員会にすぐ上げるというのは難しいかもしれない。

○ 鈴木座長

一度、この委員会のメンバーで、事務局でいろいろ修文したり、問題点を整理したのを見た上でという意味ですね。

○ 都築課長補佐

もう一回部会で審議するかどうかは別として、少し問題点を申請者に問い合わせ、クリアになったようでしたら、先生方に、もう一回御覧いただいた上で、幹事会に上げたいということです。

○ 北條評価課長

部会では、一応、御結論をいただきましたが、抄録をいろいろ見ておりますと、過去 2 回、勿論、食安委ではありませんけれども、既に ADI の評価を得て、結論づけているということもあります。

それから、今日の議論の論点は、多分抄録のでき、これは翻訳のあやによるものであるとか、あるいはこちらの専門調査会の意向が十分本社サイドに伝わっていないのではないとか、そういう点にあると思われまして、また、EPA でもこれは評価しているわけですね。ですから、EPA の評価書に当たるということも必要なのかもしれないし、そういった点をクリアにした上で、できれば、あいまいな形で 300 でとりあえずという結論は、あまりサイエンスとしては好ましくないと感じましたので、その辺を先生と事務局で調整させていただいた方がいいのではないかと考えております。

手続的には、多分幹事会でまた議論をいただいて、そこで正式決定ということになりますし、必要があれば、部会の先生方にも御確認いただく、こういう手順が良いと思っております。

○ 鈴木座長

納得いたしました。ほかの先生方も、今の説明でよろしゅうございますね。やはり慎重に構えた方がよいと思います。

そうすると、今の説明は終わりですね。

○ 都築課長補佐

今後の調査会の予定だけ御紹介させていただきます。

3月7日に第12回確認評価第二部会を予定しております。なお、総合評価第一部会につきましては、本日が今年度最後の部会になります。先生方、今年も1年ありがとうございます。

ました。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。

○ 津田（洋）専門委員

この抄録、前にも言いましたけれども、各項目にタグを入れてわかるようにしていただきたい。しらべていて、あっちに返したり、こっちに返したりして相当時間とエネルギーを使うんです。このものは、動物のところであるので、楽なんです、あるものはむちゃくちゃになっていて、指をなめなめ、あっち返せ、こっち返せで、多分事務局の方もやっておられるので、出すときに、タグを付けて出すというふうに要望を出せないんでしょうか。我々の時間の少なくとも、私にとっては1時間ぐらい節約になる。

○ 都築課長補佐

わかりました。それは後ろに来ている管理機関の方にお伝えしたいと思います。

○ 津田（洋）専門委員

ほとんどの専門委員は週末を使って評価をやっていると思うんです。そういう時間を使ってやっていることを念頭において、少し御協力いただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 鈴木座長

それでは、本日の会議はこれで終わりにしたいと思います。

どうもありがとうございました。