

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 総合評価第一部会第 21 回会合議事録

1. 日時 平成 20 年 5 月 13 日（火） 14:00～17:07

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

(1) 農薬（アセタミプリド及びイミシアホス）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)

上路座長、相磯専門委員、赤池専門委員、佐々木専門委員、田村専門委員、  
中澤専門委員、西川専門委員、平塚専門委員、堀本専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長、林専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、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 アセタミプリド農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 イミシアホス農薬評価書（案）（非公表）

## 6. 議事内容

### ○ 都築課長補佐

それでは、時間前ですけれども、先生方おそろいのようなので、ただいまから第21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、総合評価第一部会の8名の先生に御出席いただいております。後ほど佐々木先生が遅れて到着されるというふうに御連絡をいただいております。また、本日は確認評価第三部会より、鈴木専門委員、林専門委員が御出席されております。また、親委員会から長尾委員、廣瀬委員に御出席いただいております。

本日は部会の再編後、初の部会でございますので、できましたら各委員の先生方から自己紹介を兼ねて、簡単にごあいさついただければと存じます。

まず座長である上路先生からごあいさついただければ幸いです。

### ○ 上路座長

上路でございます。今回、座長を仰せつかりました。初めてでございますので、皆様方の御協力をよろしくお願いいたします。

### ○ 都築課長補佐

それでは、すみませんけれども、平塚先生から着席順にごあいさつをお願いいたします。

### ○ 平塚専門委員

動物代謝を担当させていただきます、東京薬科大学の平塚と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

### ○ 田村専門委員

植物代謝を担当させていただきます、名城大学の田村と申します。よろしくお願いいたします。

### ○ 相磯専門委員

毒性を担当させていただきます、相磯と申します。よろしくお願いいたします。今回初めてで、勝手がよくわかりませんが、徐々に慣れていきますので、よろしくお願いいたします。

### ○ 赤池専門委員

神経毒性と薬理を担当しております、京都大学の赤池でございます。オルガノフォスフェートとニコチンが専門なものですから、少し近いものが出てきて、喜んでいるというか複雑な気持ちですけれども、どうぞよろしくお願いいたします。

### ○ 中澤専門委員

国立衛研の薬理部の中澤と申します。専門はやはり薬理でございます。赤池先生がいらっしゃるのと、非常に心強いです。よろしくお願いいたします。

○ 西川専門委員

国立衛研病理部の西川でございます。毒性を担当させていただきます。よろしくお願いいたします。

○ 堀本専門委員

さっぽろバイオクラスターの堀本です。今期から新しく入りました。生殖毒性を担当しております。よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、引き続きまして事務局のメンバーを私の方から簡単に名前だけ御紹介させていただきます。

栗本局長でございます。

北条課長でございます。

猿田調整官でございます。

渡邊専門官でございます。

宇木専門官でございます。

林先生もお願いできますか。

○ 林専門委員

変異遺伝を担当しております、林です。4月1日から食品農医薬品安全性評価センターの方に移らせていただいたんですけども、この委員としてはもうしばらく残れということですので、御協力させていただきたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

日獣大の鈴木と申します。全体と幹事会、それから第三部会の座長をやらせていただいております。3期目です。本来の専門は繁殖毒性です。しばらく第三部会が開店休業でしょうから、こちらの方にも顔を出させていただきまして勉強させていただこうと思います。よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

そして、私、都築でございます。

廣瀬先生です。

長尾先生です。

それでは、以下の議事の進行を上路座長にお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

ます。

○ 上路座長

それでは、議事に入りたいと思います。まず最初に、各剤の審議に入る前に、本部会の座長代理を決定したいと思います。これは、農薬専門調査会の運営体制に関する事項の第4条第6項の規定に入っておりますして、座長代理を農薬専門調査会座長から指名していただくことになっております。

それでは、専門調査会の座長であります、鈴木座長の方から御指名いただきたいと思っております。よろしく申し上げます。

○ 鈴木調査会座長

私といたしましては、西川専門委員にお願いしたいと思っておりますけれども、よろしいでしょうか。

○ 西川専門委員

承知しました。

○ 上路座長

西川先生、よろしくお願ひしたいと思ひます。

それでは、議事の方に入りたいと思ひます。本日の議題は議事次第に書いてありますとおり、アセタミプリドとイミシアホスの2剤でございます。これにつきましては、総合評価第一部会の先生方に加えまして、御出席いただきました鈴木座長、林専門委員と親委員会の先生方におかれまして、審議に御参加いただきたいと思ひますので、御意見をいただきたいと思ひます。よろしくお願ひします。

それと、今日のこの部会ですけれども、開催通知で御連絡いたしましたように、本日の会議は非公開で行いますので、あらかじめ御承知おきください。

まず最初に、事務局の方から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として「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2として「アセタミプリド農薬評価書（案）（非公表）」。

資料3として「イミシアホス農薬評価書（案）（非公表）」。

以上を配付しておりますので、御確認願ひします。

○ 上路座長

不足するものはございませんね。それでは、まず最初にアセタミプリドの方から審議を

始めたいと思います。最初に事務局の方から、この剤の今までの経緯を御説明いただきまして、それが終わりましたら各専門の先生方にコメント等をいただきたいと思います。

都築さんの方からお願いします。

○ 都築課長補佐

アセタミプリド、資料 2 の 3 ページを開いていただけますでしょうか。アセタミプリドは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が施行されまして、平成 20 年 2 月 12 日に厚生労働省より意見聴取されたものでございます。本日は、初めての審議になります。テーブルに農薬評価書のほかに参考として海外の評価書と農薬登録申請に係るガイドラインを準備させていただきましたので、適宜御活用ください。

それでは、中身の御説明に入らせていただきます。6 ページ、アセタミプリドはこの 6 番に書いてあるような構造をしております殺虫剤でございます。作用といたしましては、ネオニコチノイド系の殺虫剤ということでございまして、ニコチン性のアセチルコリンレタプターに結合して、神経の興奮とシナプス伝達の遮断を引き起こすということで、殺虫活性を示します。

日本においては、1995 年 11 月 28 日に農薬登録されて、ポジティブリスト導入に伴う暫定基準値が設定されております。

7 ページ、まず「Ⅱ.安全性に係る試験の概要」といたしまして、この評価書は農薬抄録とアメリカの EPA レポートなどを基に、毒性に関する主な科学的な知見を整理いたしました。EPA レポートなどということで申し上げましたけれども、実はこの剤に関して、一般の方から健康被害に関する情報提供がなされてございまして、併せてこのアセタミプリドに関連するさまざまな情報を事前に私どものところにお送りいただいております。

先生方には、いただいた情報を既にお送りしておりますので、この評価書に盛り込むべきと思われる知見がございましたら、その都度御指摘をいただければと思います。一部は既にこの評価書に盛り込まさせていただいております。

それでは、動物体内運命試験から御説明をさせていただきます。各種運命試験で使った標識体でございますけれども、まずアセタミプリドのピリジン環の  $^{14}\text{C}$  を標識したものを [pyr- $^{14}\text{C}$ ]アセタミプリド、それからシアノ基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したものを [cya- $^{14}\text{C}$ ]アセタミプリドと呼ばせていただいております。

まず、血中濃度の推移でございます。低用量と高用量で [pyr- $^{14}\text{C}$ ]アセタミプリド、低用量の [cya- $^{14}\text{C}$ ]アセタミプリドを単回経口投与して血中濃度推移が検討されました。結果は表 1 に示されているとおりでございます。比較的  $T_{\text{max}}$  も短い、 $T_{1/2}$  も短いんですが、見

かけ上雄よりも雌の方が若干半減期が長いように見えるところもあって、平塚先生から御指摘をいただいております。ここに書かせていただいたとおり、データの取り方が雄と雌で違うので、結果として違う数字が入っているということでございます。

(2)血中濃度の推移でございます。結果は表2に書いてあるとおりでございます、経口投与しても  $T_{max}$  はやはり短いということでございます。

(3)で排泄試験が行われておりまして、メインの排泄経路は尿中排泄でございました。これは反復経口投与した場合も同じであったということです。

9ページの(5)胆汁中排泄でございますが、胆管カニューレを挿入したラットを用いて試験を行いましたけれども、あまり胆汁には行かないというデータになっております。

(6)体内分布でございます。単回経口投与いたしまして、低用量・高用量とも肝臓、腎臓、甲状腺、副腎といったところで放射能濃度が高いという結果が出ております。

反復経口投与した試験が(7)で行われておりまして、やはり肝臓、腎臓でやや高い値。一部、消化管などでも高い値が出ております。

ただ、いずれにせよ、アセタミプリドは反復投与によって組織に蓄積しないと考えられるというデータになっております。

(8)で代謝物の同定・定量が行われておりまして、主な代謝物としては、IM-2-1、IC-0、IS-2-1、IS-1-1といったようなものが出てきておりまして、主な代謝経路はNの部分に付いているメチル基が脱離するN-脱メチル化によるIM-2-1の生成。IM-2-1から更にシアノアセタミド側鎖が脱離して、ニコチン酸誘導体IC-0が生成する。それから、IS-1-1、IS-2-1が取れていくという流れであると考えられております。

一般の方からお寄せいただいた情報にアセタミプリド中毒と思われる方の尿からチオシアンが検出されている。シアンが付いているので、アセタミプリドが原因ではないかということが訴えられておりましたので、申請者の方でアセタミプリドを投与したラットにおける尿中のチオシアンイオン濃度の分析を行っております。11ページにございますように、0.6 mg または 6 mg/g 体重で単回経口投与いたしまして、18時間尿を採り続けて分析すると、検出限界未満であった。チオシアンイオンは検出されなかった。ただ、検出限界は 0.1 mmol/L ですので、5.8 ppm ぐらいに相当するかと思われまます。

(9)マウスにおける動物体内運命試験が腹腔内投与で行われております。これも一般の方からの情報提供でございます。これについては、鈴木座長からコメントをいただいておりますので、後ほど御説明をいただければと思います。

(10)でヤギとニワトリの動物体内運命試験が行われております。いずれも見られた代謝

物が IM-2-1 でございまして、ラットと同じような傾向が出ているということが言えるかと思えます。

簡単ですが、以上で動物体内運命試験の説明を終わらせていただきます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、平塚先生の方で、動物体内運命試験全体を見て、それとコメントいただいているところに対する回答等も含めまして、御意見をいただきたいと思えます。

○ 平塚専門委員

今、御説明いただいた内容、非常にポイントを突いているところで、この剤につきましては、反復経口投与いたしても蓄積性が認められていないということが基本的なことだと思います。データとしては、静脈内投与で低用量単回投与等々も行っているデータもございまして、各種臓器における蓄積性はないということが申請者の方から寄せられていたと思えます。

コメントとして、7 ページに記載させていただいた表 1 のシアノ基の標識体を用いた動態試験の中で、雌雄の差、特に  $T_{1/2}$  ですが、雄と雌でかなり大きな時間的な差があったというデータがあるわけですが、申請者から寄せられております抄録中の CN-ラベル低投与群におけるアセタミプリドと時間との関係のグラフが出ておるんですが、そのグラフを見る限りでは、このような大きな  $T_{1/2}$  の差がなかったということで、ここに記載させていただいたような質問をさせていただきました。

寄せられた回答によりますと、8 ページの方に記載されておりますが、少ないデータの中で半減期を計算しているということと、血中濃度の平均値がさほど異ならないにもかかわらず、半減期の値が雌雄で大きく異なっている。これは、相関のよいポイントを選択したために起きたんだということで、できれば数値が一人歩きしますので、半減期に大きな差が雌雄でないのであれば、やはりそういった形で数値を出していただくことが適切ではないかと考える次第でございます。

後ほど鈴木座長の方からコメント、あるいは御質問等がありますので、私の方としては以上です。

○ 鈴木調査会座長

ip のマウスの試験に関して、先生の方から少し話しをしていただけますか。

○ 上路座長

11 ページですね。

○ 平塚専門委員

鈴木先生から御指摘いただきましたように、11 ページの四角の中にありますけれども、報告されているネオニコチノイドの誘導体についての薬物動態に関する試験が実施されておりまして、それについての報告がされております。ケミカル・リサーチ・トキシコロジーだったと思います。それぞれ参考資料として配付されている参照 5 に対応いたしますけれども、4 種類の誘導体についての動態試験、代謝物についての詳細な検討がなされております。

今回の審議の剤でありますアセタミプリドの体内動態、特に脳、肝、血漿中の時間と、この場合はアイソトープの推移になりますが、その推移について 2 種類の代謝物が検索されています。グルクロナイドとアセタミプリドの代謝物でございますが、その時間と量の関係が 4 種類のネオニコチノイド誘導体と大きく異なる。特にアセタミプリド、ペーパーの 9 ページのフィギア 7 を御覧いただくとよくわかるわけでございますが、10 mg/kg 体重/日を ip 投与したマウスについてのアセタミプリド原体についての脳中、肝中、血漿中濃度時間推移がプロットされておりますが、このように時間とともに基本的には上昇していつている。

前のページを見ていただきますと、その他のネオニコチノイド化合物と同じような時間推移が記載されておりますが、この場合は C のカラムになりますが、投与後最大濃度を示しまして、順次低下していく。これを見ましても、この 2 つの剤が大きく違うわけでございます。

しかしながら、今回申請者によって提出されたデータによりますと、経口投与におきましても、静脈内投与におきましても、ここで記載されているフィギア 7 のような動態は取っていない、ここで非常に大きな齟齬があるということでございます。私も申請者が提示していますデータが真のデータであろうと考えている次第でございます。

以上でございます。

○ 上路座長

鈴木先生、何かコメントありますでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

データの詳細については、今、平塚先生から説明があったので、そのとおりだと思います。実際は、不思議だと思うところを 11 ページの枠の中に幾つか書かせていただいております。簡単に言いますと、本来これは腹腔内投与ということですから、腹腔内の毛細血管床は非常に広いので、ある意味では静脈内投与とほとんど同じような動態を示すはずであ



るという形で行われたと思うんですが、この論文の最初の3剤については、それに相当するような変化を示しているんですが、このアセタミプリドだけは原体が何々でしょうね、吸収が遅れているのか何だかよくわからないんですけども、時間とともに250分まで徐々に上がっていくパターンを取っている。ただ、最高濃度  $C_{max}$  はいずれのところでも、脳にしても、肝臓にしても、血漿にしても、他の剤と比べると非常に低い推移になっています。

当初、これは投与ミスか何かがあったのかなと、消化管の中に入れて込んでしまったのではないとか、あるいは肝臓に直接刺したのではないとか、いろいろ考えたんですが、その割には標準偏差が付いていますから、しかもそれもそんなに大きくはないので、そうすると3例とか4例やったところで、全部投与ミスがあったとは考えにくいので、こういう結果は結果だったんだろうということなんですけど、理由がわかりません。

しかも、代謝物のところで破線で書かれているところを見ますと、非常に早く血中濃度が高くなって、その後下がってくるという話になるんですけども、この辺も血中濃度との関係をどう考えるかと、血中で原体の濃度がまだ高い段階のときに代謝物が下がってしまうというのも変だというのがあって、なかなかわかには信じ難い。

最終的には、さっき平塚先生が言われたように、申請者が出してきている経口投与でのデータの方が信用できるのではないかと私も思っていますと書かせていただきました。

それでよいということになれば、脳に蓄積するということは心配しなくてもよいだろうとなります。実際上は、この論文ではデータは示していないんですけども、24時間のところでの血中や脳のデータもあるとなっていて、それは非常に低いレベルであるという記載があって、調べてみると24時間尿を採取している動物がありまして、そちらのデータを使ったのかなと思うんですけども、それもはっきり書いてないです。

でもそれで見ると、やはり蓄積ということは心配しなくてもいいのではないかと読み取れる部分もあります。

いずれにしても、腹腔内投与であるということと、GLPで行われた試験ではないので、今も少しお話しましたがけれども、データを再構築しようと思うとなかなか難しい部分がある。そういう意味では、一応議論はしましたという形で、この評価書にこのデータを必ずしも盛り込まなくてもいいのではないかと考えています。その点については、ほかの委員の先生の御意見を伺いたいと思っています。

○ 上路座長

わかりました。どうもありがとうございます。今、平塚先生と鈴木先生の方から詳しく

御説明いただきました。最終的に、この腹腔内投与での試験のデータを採用するのかという事なんですけれども、必ずしもこの論文が信頼性のあるデータであるかどうかというところもあるかのように思います。

ほかの先生方から、何かこのことに関してコメントがありますか。よろしいでしょうか。もしなければ、鈴木先生が最後に結論を出していただきましたけれども、この腹腔内投与の試験データに対して、必ずしも信頼性があるとも限らないし、ほかの経口投与、あるいは反復投与でいろんなデータがあるので、そちらを使うことで、このデータは評価書として載せる必要はないという結論にしたいと思います。

どうぞ。

○ 西川専門委員

まず、non-GLPであるということですが、この雑誌そのものは結構レベルの高い雑誌でして、オーサーたちもカリフォルニア大学のバークレー校等の、結構レベルの高そうな研究者だと思えます。ですから、評価書からこれを除くと後々クレームがつく可能性があると思われるので、評価書には載せた上で、腹腔内投与という特殊な投与条件であることから参考データにするという書きぶりではいかがでしょうか。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

ファイナルのオーサーのドクター・カシーダというのは非常に有名な方でして、薬物代謝をやっている方ならどなたでも知っているし、昔からUCバークレーの教授になっておられるので、私も若いころに彼の論文を読んだことがあるんですけども、なかなかこのデータを使えませんというのは難しい部分は一方ではあるんですけども、ただ、私が先ほど説明したように、やはりどのデータがどのように使われているのかということについては、いかにこの雑誌の権威が高くて、レフリーがしっかり見てくれているとしても、保証の限りではないという部分が確かにあると思うんです。

ですから、あまり権威主義にとらわれずに、ここでは忌憚のない形で評価すればよいのではないかと考えています。

そのほかにも、ADIを決める上での問題で、投与ルートに齟齬があるということも加えれば、実際上はこのデータは参考データ程度にしかならないという形で、どこまで書くかというところでよい知恵を出していただければありがたいと思います。

○ 上路座長

廣瀬先生、何かコメントございますか。

○ 廣瀬委員

私も、先ほど西川先生が言われた御意見と大体同じで、non-GLP だから信頼性がないということを書いてしまうと、大学あるいは研究所で行った試験はすべて non-GLP ですので、こういう評価書に入れられなくなってしまう。

この論文の信頼性ですけれども、私自身は読んでないのでわかりませんが、やはりレビューは2名あるいは3名の方がいらっしゃると思うんです。そういうところを出して、実際にアクセプトされている論文ですので、信頼性に関しては高いものであると判断せざるを得ない。

実験データとしては、腹腔内ではありますけれども、脳に行くかどうかに対しましては、ある程度のデータがあるということですので、参考として要約ぐらいは入れておいてもいいのではないかと考えています。

○ 都築課長補佐

それでは、いろいろ御指摘もいただきましたので、これは参考として腹腔内投与であるということから、直接食品健康影響評価に使えないにしても、載せておいた方がよさそうですね。

○ 上路座長

そうですね。今の先生方からの御意見もありましたので、これは参考のデータとして記載して下さい。

○ 都築課長補佐

位置づけは、また相談させてください。

○ 上路座長

はい。それでは、動物体内運命試験について、ほかにコメント等がありますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、次に植物体内運命試験の方に移ってまいります。お願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、事務局から簡単に御説明させていただきます。植物体内運命試験のところは、田村先生と上路先生から修文いただいております。

ナス、リンゴ、キャベツ、ニンジン、ワタで試験が行われておりまして、おおむね同じような傾向でそろっております。まず親化合物を施用いたしますと、初めは当然親化合物が多いんですけれども、だんだん分解が進んでいって、代謝物として IM-2-1 というもので

きている。比較的この剤については浸透移行性がある、表面処理しても時間が経つとだんだん内部の方に浸透していく傾向が出ているということでした。

それから、IM-1-4 というものがある、これが土壌中で主にできるものなんですけれども、作物中で検出された IM-1-4 が土壌由来であるというふうに申請者は言っているんですけども、田村先生から、果たしてそう断言できるのかという御指摘をいただいております。

非常に簡単ですけども、植物代謝については以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、田村先生の方から簡単に全体を通して御説明いただければと思います。

○ 田村専門委員

評価書に書いていただいたとおりなんですけど、先ほども都築課長補佐から御説明がありましたように、代謝物に対して申請者と私と意見が違うというのは、IM-1-4 という物質が、申請者は土壌から出ているということで、土壌由来であると断言しているんですけど、必ずしもそうではないだろうというのが大きな違いです。

○ 上路座長

私も、ほかの作物から出ておりましたので、植物でも生成できると思います。そのところは抄録の修正をしていただければいいというふうに思いますけれども、それでよろしいですね。

○ 田村専門委員

はい。もう一つは、IM-1-4 というのも植物代謝で出てくる化合物だということですので、それを土壌中で微生物分解だと申請者は思い、そこで分解されたものを植物が吸収していると申請者は言っているんですけど、植物体内で分解されたものが植物代謝物として検出されているということになると、また動物代謝との関係で見方も変わってくると思いますので、ここはやはり IM-1-4 か、上路座長がおっしゃったように植物代謝であるということは入れておいた方がいいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それと、今、事務局の方で説明をされませんでしたけれども、19 ページの作物残留実態試験の扱い方について御説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

普通の農薬だと付いてないんですけれども、これについては親化合物のみで分析したものと合わせて、親化合物と代謝物を合わせて、代謝物 IM-2-1、IM-0、IC-0 というものと、IM-0-1、グルクロン酸等抱合体、これをメチル化して全部 IC-0-ME に統一して定量する試験が行われております。

結果は、後ろの 46 ページ以降、別紙 3 のところで、例えばこの 46 ページですと真ん中にばれいしょがあって、一番上の 1993 年度に行われたばれいしょのところに B と書いてあるんですが、この B と付いているものが代謝物も含めて定量を行ったものでございます。47 ページですとダイコンが相当いたします。

こうやって見ていくと、確かに代謝物込みで定量いたしますと、数字としては少し大きくなるということが言えるかと思いますが、そもそもこれを掲載するべきかどうかというところで御意見をいただければと思います。

#### ○ 上路座長

私も表の後ろの作物残留試験の成績を見落としておりまして、すみませんでした。先ほど来言われている、一般の人からの意見の中に、いわゆる作物中での代謝物の残留がいったいどうなっているのか、非常に残るんじゃないかという懸念も示されておりましたので、やはりこの作物残留試験と書かれているところから出されているデータ、この残留物、主要代謝物、それに合算したものも残留試験成績として出していただいた方がいいと判断します。

ですから、46 ページ、別紙 3 のまとめ方でいいと思っています。

そういうことになりますと、19 ページに出した箱の部分と(7)の作物残留試験、これは項目を立てる必要はないと判断しますけれども、それで田村先生の判断はいかがでしょうか。

#### ○ 田村専門委員

私が省略しても結構ではないかと申し上げましたのは、暴露評価対象物が親化合物だけだというふうに最終的なコメントになっております。そうであれば、この暴露評価対象物でない化合物を、何がどれだけ残っているかわからないような一斉分析の手法で行っている。すべてメチル化して、大体どういう化合物かは想像つきますが。代謝物をメチル化して、そしてネットで見るというものですので、それであれば、繰り返しになりますが、暴露評価物質の対象ではない化合物のデータでありますので、載せなくてもいいんじゃないかとコメントを出させていただきました。しかし、先ほど上路先生がおっしゃったように、残留物に対するコメントとしても有用であるということであれば、載せていただいても結

構かと思います。

○ 上路座長

ADI の決定にそれほど大きく関係するものでもございませんから、1 つのデータとしてこれを並べておくということではないかと判断します。

ほかに植物代謝のところでは何かコメントありますでしょうか。

なければ、次の環境の方に移って、土壌中運命試験から御説明願います。お願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、20 ページの上の「(1)好氣的土壌中運命試験」から御説明させていただきます。アセタミプリドを 0.5 mg/kg の濃度で添加して分解試験が行われました。主に IM-1-4 ができていて、ただ、それも時間の経過とともにやがて減少して行って、最終的には CO<sub>2</sub> にまで無機化されている。試験終了時に軽埴土で 59.4%、砂質埴壤土で 47.4% が CO<sub>2</sub> になるということが書かれております。

アセタミプリドの推定半減期は、軽埴土で 1.1 日、砂質埴壤土で 2.1 日、非常に短いということが言えると思います。

「(2)土壌吸着試験」が行われております。有機炭素含有率で補正した吸着係数 K<sub>oc</sub> が 123~267 ということで、それほど強い吸着は示さないということが言えるかと思えます。

続いて、水中運命試験の御説明をさせていただきます。加水分解試験でございますが、酸性から中性側では安定で分解はございません。アルカリ側でわずかに分解が見られるといった程度でございます。

分解してできるものとしては、IM-1-3、IM-1-4 というものができます。

水中光分解試験が①と②で行われております。上路先生と田村先生から、それぞれ御指摘をいただいております。①の試験の方は、滅菌蒸留水と自然水を用いて行われております。分解物としてはいろいろ書いてあるんですけども、定量的な情報は無いということで、上路先生から削除されております。推定半減期は、蒸留水で 68 日、自然水で 21.1 日と算出されます。自然水では暗対照区での推定半減期が 22.2 日となっております。

水中光分解試験が、滅菌蒸留水と滅菌自然水を用いて行われております。アセタミプリドの推定半減期は、蒸留水、自然水で、それぞれ 66.1 日及び 48.9 日と算出されております。

22 ページ「5.土壌残留試験」です。アセタミプリド・プラス分解物で計算したとしても、半減期は最大で 35 日ということで、半減期は短いというふうに申し上げてよいかと思えます。

作物残留試験結果が別紙3に46ページ以降示されております。最高値といたしましては、最終散布14日後に収穫したお茶の22.5 mg/kgでした。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。環境の土、水、残留の方ですが、田村先生からお願いします。

○ 田村専門委員

事前にコメントさせていただいているとおりになのですが、20ページのところで、予備試験では暗条件というのが書いてありますけれども、本試験で暗条件でやったということが明記されておられませんので、そこを御確認ください。

もう一つは、水中光分解試験における申請者のコメントが、アルカリ側の変化によって加水分解が促進されたという書き方になっておりますが、それは少し解釈ができない。そういう申請者の考察は難しいのではないかというのが私の意見です。そこは御確認いただけないでしょうかということです。

○ 上路座長

どうもありがとうございます。それでは、暗条件かというのを確認して文章の中に入れていただきたいということ。

それと、21ページの「(2)水中光分解試験①」と「(3)水中光分解試験②」とあるんですけども、この水中光分解試験の①のデータが非常に抄録の方が不完全でして、全く分解物の量的な具体数値が出ていませんでした。そういうことですので、もしその試験を採用するならば、やはりきちんとした抄録の中に具体的に数字を出した上で、この分解試験のデータをここに書き込む必要があるだろうし、もし入れないならば、もうこの試験結果自体を、下に分解試験②がありますので、そちらの方で読み取ればいいのかと思いました。

ただし、水中光分解試験の方の自然水が滅菌しないのに対して、下の方が滅菌自然水ということで、そのところが違っているということで、自然水から出てくる光分解物が同定されてきているんだと思いますので、もしそれを採用するならば、先ほど言いましたとおり、抄録をきちんとしたものとして出していただいた上で、水中光分解試験を①という形で書き込んでいただければと思います。

それと(3)の田村先生から御指摘いただきましたコメントについて、いわゆる pH での考察ということは難しいのではないかと思います。むしろこれは自然水であるから分解が早くなっていると読み取りました。そういうコメントがあればいいんですね。

○ 田村専門委員

はい。それと、もう一つは回収率が非常に悪いということですので、回収率で補正したデータと補正してないデータを出していますので、今回の実験も回収率で補正すれば、もしかしたらあまり pH の影響がないようなデータになるかもしれないと思います。

○ 上路座長

それでは、ここのところは、先ほど言いましたようにデータをきちんと出していただくということと、抄録の評価の仕方をもう少し検討してくださいということをお願いしたいと思います。

それで、よろしいですね。抄録の見直しということをお願いします。

○ 都築課長補佐

はい。わかりました。

○ 上路座長

それでは、土壌残留試験あるいは作物残留試験も終わったということにします。

22 ページ「7. 一般薬理試験」の御説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

一般薬理試験について御説明させていただきます。本剤は、ニコチン性アセチルコリンレセプターに結合するということですので、それに見合うような症状が出ていると言えるかと思います。

相磯先生から、中枢神経系の自発運動量のところで偽作用というところを作用量の根拠として事務局で書いているんですが、これはいかがなものかという御指摘をいただいております。

急性毒性のところまで合わせて御説明いただこうと思うんですが、急性毒性試験で、まず親化合物、ラット、マウスの経口投与で 300 mg を下回るような LD<sub>50</sub> ですので、劇物相当、比較的強い毒性と申し上げてよろしいかと思います。

一方、経皮毒性、吸入毒性については最高用量まで死亡例は出ておりません。

代謝物でございますが、さまざま行われておりますけれども、いずれも親化合物よりも経口毒性は低いということが示されております。

一旦ここで切らせていただきます。

○ 上路座長

それでは、相磯先生の方から、コメントされたところも含めてお願いいたします。

○ 相磯専門委員

今、都築課長補佐から御説明があったとおりで、大体この評価書の内容でよろしいので



はないかと思えますけれども、私の疑問に思った点は、表 10 の自発運動量は、マウスに 5 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg を ip しまして、自発運動量と立ち上がり回数を調べております。20 mg/kg を投与したところでは、完全にプラス、抑制作用があると 150 ページにある表では載っております。

10 mg/kg のところでは、プラス・マイナスで偽作用となっております。これは自発運動量、立ち上がり回数ともにプラス・マイナスで偽作用。5 mg/kg では変化なしとなっております。

そこで、この評価書のところですが、作用量が今、10 mg/kg になっております。したがって、無作用量が下の 5 mg/kg。はっきりとした作用があるところでは 20 なんですけれども、この偽作用を取り上げてよいものかわからないので、質問として出させていただきました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

赤池先生、コメントをお願いします。

○ 赤池専門委員

自発運動量低下というのは、やはり中枢神経系に対する抑制作用としては、かなり重要な副作用だと思いますので、その作用量をどこに決めるかというのは、御指摘のとおり非常に重要なポイントだろうと思います。

偽作用量という言い方が妥当かどうかわかりませんが、要するにプラス・マイナスで傾向はあったけれども有意差がなかったということですが、これは今までどういう取扱いをしていたのでしょうか。特にケース・バイ・ケースですね。

○ 都築課長補佐

あまり前例はございません。

○ 赤池専門委員

はっきりとした作用という意味では、当然有意差があるかないかで決めるべきだろうとは思いますが。ただ、先ほど言いましたように、自発運動量が見た目でも明らかに低下するということは、かなり重篤な副作用の 1 つだろうと思いますので、その場合に傾向があった場合に、そこを作用があったとみなしても構わないと思います。ただ、科学的には有意差があったところをもって作用量とすべきだろうと思います。

○ 上路座長

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

確かにその辺は難しい問題だと思うし、ドーズレスポンスを見たときに、どこまで取るかというのは、それも非常に悩ましいところなんですけれども、これまでは一応統計学的にきちっと評価されていて、その有意差の付いたところからというのが、ほかのパラメーターでは一般的なコンセンサスだったと思いますし、今の場合は特に腹腔内のデータということもあり、その辺は少し慎重に取ってもいいのかなと思います。

○ 上路座長

西川先生は、どう御判断されますか。

○ 西川専門委員

どちらでもいいと思いますが、同じレベルで一般症状及び行動でも自発運動低下という所見が出ていますし、そういう意味で取ってもいいのかなという気がします。

○ 都築課長補佐

それでは、この表は作用量 20 mg ということで表の数字は整理させていただいて、結果の概要の部分に 10 mg で有意ではないか傾向が見られたという感じで書き分けをさせていただければと思います。

○ 上路座長

お願いします。鈴木先生どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

1つだけよろしいですか。薬理試験で、基本的には静脈内投与とか腹腔内投与をやっているということですから、非常に急性の、しかもどちらかといえば多量の生体影響を見ているという話なので、特に ADI に関係するわけではないところがあって、西川先生はどちらでもいいという話になったんだと思います。

○ 上路座長

相磯先生、それでよろしいですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

それでは、24 ページの急性毒性試験まで、何かコメントがありますでしょうか。よろしいでしょうか。

中澤先生、どうぞ。

○ 中澤専門委員

細かいことですが、23 ページの表で、自律神経系に対する作用で、無作用量及び作用量のところは、やはり g/ml と書くべきだと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 中澤専門委員

あとアセチルコリンは、普通 c は大文字ですね。

○ 上路座長

どちらを取っているのでしょうか。

○ 赤池専門委員

普通は A、C が大文字で、h が小文字というルールにはなっています。ただ、抄録とか全部がこの表記になってしまっているとすると、ここだけ変えると物議が生じるかも知れません。

○ 都築課長補佐

少なくとも評価書の中では、正しい使い方にさせていただこうと思います。

○ 上路座長

それでは、統一して直してください。

どうぞ。

○ 中澤専門委員

今、気づいたことなんですけれども、溶媒で 20% DMSO を使っているということで、DMSO の量が異常に多いと思ったんですけれども、これが抄録の 150 ページを見ますと、20% の DMSO に懸濁させて、0、1、3、5、10、20、30 及び 60 mg/kg 腹腔内投与しと書いてあるんですけれども、この場合は注射された DMSO の量が同じになったかどうか、これでは読み取れないんです。普通そろえると思うんですけれどもね。

○ 上路座長

これは確認させていただかないと。

○ 都築課長補佐

確認をさせていただきます。20% の DMSO は多過ぎるというイメージですね。

○ 中澤専門委員

多過ぎるなら多過ぎるで、0 のときにも 20% のものが入っていれば、それはコントロールとして使えますけれども、そこにもし入っていないのであれば、まずいと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、その点も含めて確認させていただきます。

○ 上路座長

確認をお願いします。

追加のコメントがなければ、その次のところへ移ってください。お願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、26 ページの中ほどから「(2)急性神経毒性試験（ラット）」の御説明をさせていただきます。SD ラット（一群雌雄各 10 匹）に原体を 10、30、100 mg/kg の用量で強制経口投与いたしまして、急性神経毒性試験が行われております。

一般症状として、最高用量群で振戦、落ち着きのなさ、雌では円背位、接触時の冷感が認められた。また、雄では体重増加抑制等が認められたということです。

FOB に関しましては、6 時間後に 100 のところでさまざまな症状が見られました。

雄に関しましては、30 mg/kg 体重で自発運動量の低下、雌に関しましては 100 mg/kg 体重で振戦等が認められましたので、神経毒性に関する無毒性量は雄で 10、雌で 30 mg/kg 体重と考えられました。

EPA の方でも同じ試験を評価しておりまして、27 ページの上を書いてあります。これは 30 mg/kg 体重以上の雌雄で、自発運動量低下が認められたので、神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重と考えられたとしております。

急性遅発性神経毒性がニワトリを用いて行われておりまして、遅発性神経毒性は認められなかったと書いてあります。

眼・皮膚の刺激性及び皮膚感作性試験が行われておりまして、いずれも影響なしという結果が出ております。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、急性神経毒性、神経毒性のところはラットとニワトリで行われていますけれども、ここに対して赤池先生の方からお願いします。

○ 赤池専門委員

今、説明いただいたとおりで、特に追加することはございません。

○ 上路座長

ありがとうございます。

その次の 9 番目の眼・皮膚のところまで含めて、追加のコメント等がありましたらお願いします。

○ 都築課長補佐

ちょっと確認なんですけれども、EPAは雌の30 mg/kg体重で自発運動量の低下を取ってしまっているんですけれども、抄録を見る限り30 mg/kg体重の雌では自発運動量の低下が有意差を持って観察されていないということで、書き方としては抄録の書き方をベースにしたものでよろしいでしょうか。

○ 赤池専門委員

それで結構だと思います。

○ 上路座長

その修正をお願いします。

ほかに特別にないようですので、27ページの亜急性の御説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、亜急性毒性試験について御説明させていただきます。まず、原体を用いた試験がラット、マウス・イヌを用いて行われております。まずラットの試験、最高用量1,600 ppmまで混餌投与で行われております。高用量側では食餌効率の低下ですとか、トータルコレステロールの減少、中間用量で体重増加抑制、肝臓への影響等が見られております。NOAELは200 ppmということになっております。

28ページ(2)、マウスを用いて最高用量3,200 ppmまでの混餌投与で試験が行われております。最高用量群では雌雄ともに死亡が出ておりますし、振戦などの症状も出ております。高用量で小葉中心性の肝細胞肥大、副腎の脂肪量減少、中間用量で体重増加抑制、800 ppm以上で肝比重量の増加、トータルコレステロールの減少等が見られております。

EPAも同じ試験を評価しているんですが、EPAは800 ppmのところで見られました肝比重量の増加、トータルコレステロールの減少を毒性と取っておりません。

29ページ、(3)でイヌを用いた試験が行われておりまして、最高用量2,000 ppmまで行われているんですが、最高用量群で体重増加抑制等が見られておりますので、無毒性量は雌雄とも800 ppmと考えられました。

一方、EPAは800 ppmの雌雄で体重増加抑制、摂餌量の減少が認められたとして、NOAELは一段低いところを取っております。

亜急性神経毒性がラットを用いて行われております。1,600 ppmまで混餌投与で与えております。この試験の結果、800 ppm以上投与群で体重増加抑制が認められたので、NOAELは200 ppm、神経毒性は認められなかったとしております。

ラットを用いた代謝物の毒性試験が2つ行われております。(5)がIM-0というものでご

ざいまして、20,000 ppm までの混餌投与で行われております。20,000 ppm の雌雄、4,000 ppm 以上の雄で、腎の核内封入体が認められたとしております。無毒性量は雄で 800 ppm、雌で 4,000 ppm としております。

(6)IM-4 を用いた毒性試験が行われております。最高用量 5,400 ppm までの混餌投与で行われておりまして、最高用量群の雄で血中トータルプロテイン、グロブリンの減少が見られているということを書いているんですが、ここの部分は相磯先生から御指摘をいただいております。後ほど御指摘をいただければと思います。

30 ページに移りまして、(7)21 日間亜急性経皮毒性試験がウサギを用いて行われております。こちらは最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日まで影響が出ておりません。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

相磯先生からコメントが出て、それに対して事務局からも意見が出ておりますけれども、その全体について御意見を申し上げます。

○ 相磯専門委員

まず農薬抄録の B-21 ページですけれども、総タンパクとグロブリンの平均値が雄でわずかに低下を示した。グロブリンの低下は有意であったとなっております。これは実際の数値を見ますと、対照群に対して 76% の低下で、しかも有意になっていて、これに対してわずかという形容詞をつけていいのかどうか。わずかは要らないのではないかという意見です。

グロブリンが 76% の 5,400 ppm、毒性の B-21 ページの下の方の表を見ていただきますと、総タンパクとグロブリンが雄でわずかにと両方にわずかがかかっているんですけれども、グロブリンの方はしっかりと落ちているのではないかと思います。

○ 上路座長

グロブリンの雄の 5,400 ppm のところを、統計学的にもきちんと有意にしてということですね。

○ 相磯専門委員

それから、対照群に対しても 76% の減少という形で、しっかりとしたデータではないかと思えます。

総タンパクについては、全くデータが示されていないので、これはわずかなのかもしれませんが。

○ 都築課長補佐

御指摘を踏まえて、29 ページ 38 行目の血中のトータルプロテインのところは、確認して問題がなければ削除して、グロブリンはそのまま残すという対応でよろしいですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

それをお願いします。ありがとうございました。

○ 相磯専門委員

続きまして、脾臓のジヌソイドの色素沈着なんですけれども、これは抄録の中に血液学的検査結果や造血組織の組織形態に所見はなく、生物学的意義は不明であるとしています。この専門調査会での取り上げ方を私は初めての参加なのでよくわからないんですけれども、生物学的意義不明もこの剤による 1 つの影響と見て取り上げてもいいのではないかと考えているんですけれども、確認をしたかったということで、ここで疑問として出してあります。

○ 上路座長

B-23 ページですか。

○ 相磯専門委員

B-23 ページの下から 4 行辺りです。

○ 上路座長

鈴木先生、これはどのように判断したらよろしいものでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

ごめんなさい。今、別のところを見ていました。

これは極めて短期間の試験のことでもあるし、私も判断がつかないんですけれども、病理の先生方に先に聞いていただいた方がよいと思います。

○ 上路座長

西川先生、どうですか。

○ 西川専門委員

本来、色素沈着が何であるかがわからないと、毒性かどうかかわからないのですが、そういう意味で可能性を含めて聞いてみる価値はあります。よくわからないという答えが返ってきそうなので、そういう意味で明らかな所見であれば、安全サイドに立ってそれをとってほしいとは思っています。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、ここのところは、メーカーに生物学的意義の不明と書いてあることに対しての何らかのコメントを出してくださいということなんでしょうか。

○ 相磯専門委員

よろしいですか。恐らくこれはヘモジデリン、赤血球の破壊産物です。そういったものがたまっているのではないかと思います。

○ 西川専門委員

ちょっとよろしいですか。貧血がないのですが。

○ 相磯専門委員

そうですね。病理でいろいろとわけがわからない、意義不明の所見も出てくるんですけども、そういったものをこれからどういうふうにか考えるのかと思って出してみました。

○ 上路座長

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

難解な問題ではあるんですけども、やはりケース・バイ・ケースで考える必要があることだと思います。できる限り毒性学的な意義がわかるような形で追求してもらおうというのは、必要だと思います

ただ、今回ケース・バイ・ケースで考えるときに、この試験は代謝物 IM-14 についての 90 日の混餌投与なので、実際は急性毒性等々からしてもそんなに毒性の強い物質ではないので、こここのところのデータがどうあれ ADI 設定にはあまり関係ない。その意味では、あまり神経質にならなくてもよいことではないかととりあえず思っております。もし原体のところでこういう話だと、ちょっといい加減だ、もうちょっとちゃんと見てちょうだいという話にはなるんだろうと思うんですけども、どうしても気になるのであれば、一応メーカーに確認を入れるくらいでよいのではないかと思います。

○ 廣瀬委員

一言言わせてもらいますと、脾臓の色素沈着ということで、恐らくこれはヘモジデリン以外にないと思います。ヘモジデリンの沈着が増加するとなると、やはり貧血があるかないかということが一番重要になると思うんですが、それもない。

また脾臓の重量を見ても、特に増加しているとも書かれておりませんので、一応色素沈着が増加はしているんですけども、毒性学的な意味はほとんどないのでないかと思っ



ています。

以上です。

○ 上路座長

どうもありがとうございます。

相磯先生、御了解いただけますでしょうか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

どうもありがとうございます。

ほかにございますか。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

評価書たたき台 27 ページ、亜急性の (1) なんですけれども、表 13 のところで、1,600 ppm トータルコレステロール減少とありますが、これは増加の間違いだろうと思います。

(2) のマウスの 90 日亜急性ですが、本当に細かいことでごめんなさいけれども、農薬抄録のページが間違っていて、32 ページから 37 ページです。ここのところでは少し悩んでいるんですが、トータルコレステロールが雄の 3,200、雌の 800 以上で減少するという話があって、これを毒性所見ととるんですかという話をちょっとだけ議論してもらいたいと思っています。実際 EPA でもこれを影響ととっておりますから、どうですかと思うんですが、普通はコレステロールの低下はあまり毒性ととらなかったような気がします。それだけです。

○ 上路座長

西川先生、今の鈴木先生のコメントについて、いかがですか。

○ 西川専門委員

確認ですけれども、コレステロール減少ではなくて増加と言われたのは、表 13 のことです。

○ 鈴木調査会座長

そうです。

○ 西川専門委員

事前にコメントを提出していなくて申し訳ないのですが、最初の試験ですと、抄録 A-27 の 30 ページを見ますと、雄で甲状腺の相対重量が増加していますので、これは書いておいてもいいのではないかと思います。

○ 上路座長

甲状腺は 800 のところですね。

○ 西川専門委員

表 13 の 800 以上のところです。

(2) のマウスの試験ですけれども、3,200 ppm の雄でコリンエステラーゼの増加の所見があるのですが、こういうものは毒性所見としてとるのでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

前にもこの件について、コリンエステラーゼというのは神経毒性のところの指標になっていて、抑制の方ではよく知られているんだけど、コリンエステラーゼが増加することについてどうなんだという話があって、一応、臨床検査などでは、肝機能との関連でコリンエステラーゼが増加するというところを 1 つの指標にしている。

あるいは最近のところだと、どうもネフローゼのときにコリンエステラーゼが血中で高くなるということが知られているようなので、これをある意味での悪性の変化の指標としてとっておいてもいいだろうと思っております。

○ 上路座長

赤池先生、今のコリンエステラーゼのところに関しては、何かコメントありますか。

○ 赤池専門委員

この剤自体は、特にアセチルコリンエステラーゼそのものに働くものではありませんので、当然、間接的な作用だろうと思われまして、今、鈴木先生が御説明になったように、私自身専門ではありませんけれども、そういった機序で上がる可能性はあろうかと思いません。

いずれにしても、コリンエステラーゼが上がるというのは、本当に毒性かどうかは別にして、毒性の可能性のある指標としては入れてもいいのではないかと思います。

○ 上路座長

西川先生どうぞ。

○ 西川専門委員

それと (5) のラットの代謝物の試験ですけれども、抄録の毒性の B-17 ページを見ますと、雌でアルカリフォスファターゼが有意に増加しておりますので、これを加えておいてもいいような気がします。

○ 上路座長

B-17 ページですか。

○ 西川専門委員

下の表で、雌高用量群のアルカリフォスファターゼです。

○ 上路座長

2万ですね。

○ 西川専門委員

そうです。

○ 上路座長

これは確実に上がっています。それを評価書に書き込んでおくということですね。

○ 西川専門委員

その方がいいような気がします。

○ 上路座長

かなり高濃度ですからね。

○ 西川専門委員

その試験でB-19ページに、評価書にもありますが、腎核内封入体が認められています。これは電頭までやったが、本体がよくわからないということです。どういうものを聞く必要がないのかと素朴な疑問をもちました。

○ 上路座長

腎核内封入体というものはいかなるものなのか。先ほども先生方とお話をしていたんですけれども、どういうことでこういうものができてくるのかということもわからないし、一体何ぞやということなんです。

これに対する考え方は、出てないんですね。ただ単に認められたということだけであって、これが毒性的なものかどうかわからないんですね。

○ 西川専門委員

タンパク質の可能性が示唆されていますが、それ以上の考察は書いてありません。

○ 上路座長

これはあくまでも代謝物のものですから、それほど重篤なものではないという判断なんですけれども、評価書をよりいいものにしていくため、抄録をよくしていく意味からいったら、そこにコメントを加えてほしいという要求なのかもしれません。

事務局としての御意見は何かございますか。

○ 都築課長補佐

代謝物 IM-0 というものは、量的にそれほどたくさん出るものではありませんけれども、

確かにこれは何なのかと気持ちが悪いので、ADI の設定とは別に自主的に明らかにして、わかったら報告してください。この剤は今後評価することもあるでしょうから、その段階では核内封入体というものが一体何なのか、もう少しわかった形で、もう一度評価することができる状況にしておくことも 1 つのやり方としてあると思います。

○ 上路座長

今、事務局からありましたが、よろしいですか。

○ 西川専門委員

結構です。

最後に(6)の試験で、先ほど相磯先生からいろいろコメントがあった試験ですけれども、抄録の毒性 B-20 ページの一番下の文章を見ますと、摂餌量の低下が雄 600 ppm 以上、雌 1,800 ppm 以上で見られたと書いてあります。しかも、摂餌効率と書いてあるのは恐らく摂餌量の間違いだと思います。もしこれが事実であれば、採用すべきところだと思います。

わかりましたでしょうか。

○ 上路座長

わかりました。

○ 西川専門委員

下から 3 行目です。

○ 上路座長

摂餌量が減ったんですけども、体重自体は減っていないですね。

○ 西川専門委員

ですから、摂餌量の変動です。

○ 上路座長

それを毒性と見るかどうかですね。

○ 西川専門委員

そうです。

○ 上路座長

これに対して、いかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

すみません。この抄録だと見にくいんですけども、細かいデータを見ると 1 週目から 5 週目のところで若干の摂餌量の減少があるんですけども、その後、たくさん食べるようになって、7 週から 13 週以降になるとコントロール。600 ppm のところでは変わらない

摂餌量になっているということでございます。

ですので、ここでは 1,800 ppm 以上で摂餌量の減少をとらせていただいた。800 ppm については一過性、投与初期だけで見られております。

○ 西川専門委員

そうだとしたら、抄録を変えないとね。どちらにしても、摂餌効率と摂餌量を間違えて書いてあるので、それも含めて書き直させた方がいいと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 上路座長

亜急性全体でほかにコメントがなければ、30 ページ以降に進みたいと思います。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

先ほどのコレステロールの低下について、ちょっと御意見を伺っていただいた方がよいと思います。

○ 上路座長

コレステロールの変動、減少について、毒性所見とすべきかどうかということに対しての御意見をお願いします。

○ 西川専門委員

その前に、これまでどういう評価をされていたか教えてください。

○ 鈴木調査会座長

一般的にコレステロールの低下については、毒性の所見とはとってこなかったと思います。

○ 廣瀬委員

コレステロール単独の低下ですと、影響とはとるけれども、毒性とはとらない。ただ、それに付随して肝臓等に毒性の影響があれば、コレステロールの減少も肝毒性の一環として毒性ととるということだったと思います。

○ 上路座長

鈴木先生、納得されましたか。

○ 鈴木調査会座長

今のようなことであつたとしても、この試験がどちらの範疇に入るのか。コレステロール単独の話なのか、それとも肝毒性の一環としてとるべき話なのかということ。低下があ

るということ自体が薬物に起因するものであるという点については、今の廣瀬先生の説明でよいと思います。悪性なのかどうなのかというところです。

○ 上路座長

この判断はどうでしょうか。

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

今、廣瀬先生が言われたとおり、肝に対する毒性影響があることは明らかなようですので、本当に関係あるかどうかは別として、コレステロールの減少も含めて記載した方がいいのではないかと思います。

○ 上路座長

ということは、EPA で出した判断、28 ページの EPA のようになるんですね。

○ 都築課長補佐

恐らく表 14 の 800 ppm のところで、トータルコレステロールの減少が雌で見られているんですけども、これを毒性ととるということですから、表 14 のままでいいということです。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 都築課長補佐

EPA をとるというのは、EPA を削除するんですね。

○ 鈴木調査会座長

そうではない。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 上路座長

EPA も入れて、EPA の意見も当然あるということです。

○ 鈴木調査会座長

EPA の見解と同じであるという意味でとるということです。採用するという意味でとる。

○ 上路座長

採用するという意味です。

○ 鈴木調査会座長

ただ、評価書では、やがてこれが消えますけれどもね。

○ 上路座長

そうです。

すみませんでした。

○ 鈴木調査会座長

一応議論していただいて結論が得られたので、どうぞ先にお進みください。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。どうもありがとうございます。

○ 都築課長補佐

先生、イヌも EPA と抄録で見解が若干異なっているんですけども、こちらは EPA の方が厳しいんですが、どういたしましょうか。

それでは、比較的匹数も少ないので、統計的な有意差がついていなくても影響だろうと見た場合に毒性ととってしまうというのが EPA はございます。

○ 上路座長

農薬抄録は雌雄とも 800 に対して、EPA は 320 というところですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 上路座長

どうしたらいいですかね。お願いします。

○ 西川専門委員

38 ページに体重、39 ページに摂餌量のデータがありますけれども、800 のところが問題で、まず体重からいくと雄で 85% 減少、雌は逆に増えているんです。

○ 都築課長補佐

減少ではないですね。

○ 西川専門委員

微妙ですけども、雄と雌で逆方向です。

それから、摂餌量でも 800 のところを見ますと、雄で 99%、ほとんど減少はない。一方、雌は 81% で減少しているということなんです。

ですから、評価書の書きぶりは少し事実と違うのではないかと思います。

○ 上路座長

ということは、無毒性量を 800 というのではなくて、800 のときに既に減少があるからということですね。

○ 西川専門委員

というのが、EPA の考えです。

○ 上路座長

そうなれば、その下の 320 と同じであると見ていいということですね。

○ 西川専門委員

ですから、800 のデータをそこまで見る必要はないというのが個人的な意見ですが、その点議論してください。

○ 上路座長

いかがでしょうか。事務局でもう一遍 EPA のデータを確認していただけますか。

○ 都築課長補佐

データは同じなので、結局、統計的に有意差がついていないところを毒性とするかどうかというのが一番違うと思います。

今、西川先生から 800 ppm のところで、必ずしも体重も落ちていないということをおっしゃっていただいたと思うので、できれば、ここは農薬抄録の方を採用していただければ、これまでの評価との整合もいいと思います。

○ 上路座長

でも、それでいいんですか。

○ 西川専門委員

私はそれでいいと思います。

○ 上路座長

わかりました。それでは、そうしてください。

30 ページの (7) のところまでいったことになりますけれども、ほかに御意見がなければ、次のところに移ってください。

○ 都築課長補佐

それでは「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について、御説明させていただきます。

まず、イヌの慢性毒性試験、ビーグル犬一群雌雄 4 頭を用いて、最高 1,500 ppm まで混餌投与で試験が行われております。

最高用量まで死亡例はございませんでした。1,500 ppm で体重増加抑制、摂餌量の減少が認められたので、NOAEL は雌雄とも 600 ppm としております。

ここの部分は相磯先生からコメントをいただいております。血液学的な検査の幾つかの項目で有意差が見られたけれども、対照群と同程度とあっていて、正常値の範囲内を超



えた変化だったのかどうかということで、これは申請者に確認したんですけれども、手元にデータがない、報告書にも載っていなかったということでした。

確認したら、報告書に抄録の文章が英語でそのまま書いてありましたので、報告書をそのまま丸写しして、こういった表現になっていたんだと思います。今、正常値のバックグラウンドデータがどれぐらいだったかということをお聞きしておりますので、それを踏まえて、また考えさせていただきたいと思います。

(2)は、ラットを用いました2年間慢性毒性／発がん性併合試験、一群雌雄各60匹で、最高1,000 ppmまで混餌投与で行われております。

結果といたしましては、腫瘍性病変は認められておりません。最高用量群で体重増加抑制、肝細胞への影響等が見られております。

それから、雄では400 ppmで肝細胞肥大、雌では体重増加抑制、摂餌量の減少等が認められております。NOAELは160 ppmということでございます。

EPAでは、乳腺腺がんの発生頻度が用量相関的に増加したけれども、400 ppm以上投与群は試験機関における背景データの範囲は超えていたけれども、実験動物供給会社の背景データの範囲内であったということにしております。

この部分は、相磯先生から抄録の中の用語について、いろいろとコメントをいただいております。

32ページ(3)18ヶ月間発がん性試験。マウスを用いて一群雌雄各60匹で、1,200 ppmまで混餌で投与しております。

こちらでも腫瘍性病変は認められませんでした。

主な影響としては、体重への影響、肝臓への影響が見られておりまして、NOAELは130 ppmとなっております。

EPAは1,200 ppmのところではアミロイド沈着が認められたという記述を書いております。以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、慢性毒性のところのコメントをいただきたいんですけれども、相磯先生からいただいた1番目のところは、今、データを確認中ということですので、御了承ください。

○ 相磯専門委員

はい。これはもともと背景データがあるのかないのかをお聞きしたかったんです。

○ 上路座長

32 ページの先生からのコメントは、抄録用語を修正するという形ですね。

○ 相磯専門委員

もう一つ、血液生化学的データなんですけれども、毒性 A-54 ページの表です。

○ 上路座長

54 ページですか。

○ 相磯専門委員

はい。54 ページの表の脚注の中に、幾つかの項目で有意差が認められたが、各項目の測定値、対照群、投与群等は、おおむね同程度の値を示しているから、原体投与による毒性影響とは考えられなかったとあるんですけれども、これは対照群の変動率なんですね。

○ 都築課長補佐

そうです。パーセンテージです。

○ 相磯専門委員

わかりました。対照群の値を出していただきたかったと思ったんですけれども、変動率ですから、取り下げます。

○ 上路座長

いいですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

そうしますと、先生からいただいたコメントは一応解決ですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

ほかにありますか。

○ 相磯専門委員

あと、毒性 A-80 ページ表 3-2 には、いろんな腫瘍の診断名等について、細かいところをちょこちょこ挙げております。しかし、これらの腫瘍はいずれも発生数が全体で 1 匹とか 2 匹とか、評価に全く影響のないものでありまして、ここのところについては、マイナーなコメントです。明らかな誤り等については修正をしていただくとか、何かこういうものの正し方について、どうすればいいのかわからないんですけれども、初めてなものですから、教えていただければと思います。

○ 上路座長

表 3-2 に間違いがあるんですか。

○ 相磯専門委員

普通こういうことは言わないというものが幾つかあるんですけども、そういったものをどうするのか。ただ、これは全く今回の評価には影響しないような腫瘍の発生です。

○ 上路座長

わかりました。お気づきの点があった場合には、メーカーの方に抄録を確認してくださいという形で出せばいいと思います。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

ほかに慢性毒性に対しまして、御意見、お気づきの点ありますでしょうか。

鈴木先生、マイクがついていますが、何かございますか。

○ 鈴木調査会座長

特にはないです。しいて言うのであれば、2年のラットのところで、EPAでは乳腺腺がんについて若干言及しておりますけれども、評価書では有意差がないという格好なので、入っていないと思います。それでいいのではないかと私は思っていますけれども、そのぐらいだけです。

○ 上路座長

わかりました。

よろしいでしょうか。西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

それでいいと思いますが、EPAで乳腺腺がんの増加を結構重視しているようです、データを見ますと、下の方のところに乳腺の腺がんがあつて、コントロールでも59匹中10匹となっています。勿論、頻度には有意差がないのですけれども、傾向検定でもこれが有意かどうかどこかに書いてありましたか。

いずれにしても、統計学上仮に有意差があつたとしても、恐らく意味のないデータだと思いますので、この評価書でそれを採用しないというのは正しい判断だと思います。

○ 上路座長

対照群と同じであるということですね。

ほかにごございますか。

それでは、32 ページの生殖毒性をお願いします。

○ 都築課長補佐

御説明させていただきます。ラットの2世代繁殖試験が2つと、発生毒性試験、発達神経毒性試験が行われております。

まず1994年に行われましたラットの2世代繁殖試験。800 ppmまでの混餌投与で行われております。

高用量側では肝臓への影響、体重増加抑制への影響といったものが見られておりまして、F<sub>2</sub>の児動物のところで生存率低下が見られているので、これは長尾先生から繁殖能に対する無毒性は280 ppmと考えられたという修正をいただいております。

1999年に2回目の2世代繁殖試験、同じ系統のラットを用いて、同じ用量で行われております。

結果は、同じように無毒性量280 ppm。ただ、児動物のところで生存児数減少ですとか、新生児生存率低下等の影響が見られております。

発生毒性試験がラットを用いて行われております。35 ページです。

最高用量50 mgまでの影響で、母動物に影響が出ております。無毒性量は母動物で16 mg、胎児で50 mgです。催奇形性はありませんでした。

(4) ウサギを用いて、強制経口で発生毒性試験が行われております。

最高用量は30 mgでございまして、母動物に影響が出ております。無毒性量は母動物で15 mg、児動物で30 mgです。

発達神経毒性が妊娠6日目から哺育21日目に強制経口投与で、45 mg/kg体重/日で投与いたしまして、発達神経毒性試験が実施されました。

母動物の高用量群では、死亡等が見られております。

児動物では45 mg/kg体重/日投与群で生存率の低下、体重増加抑制、聴覚驚愕反応の低下等が認められました。

母動物、児動物は45 mgで影響が見られましたので、一般毒性の無毒性量は10 mg、発達神経毒性の無毒性量は驚愕反応の抑制が見られたので10 mgと考えられました。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、繁殖試験のデータを見ていただきたいと思います。長尾先生からのコメントが入っておりますけれども、ここにつきまして、堀本先生からお願いいたします。

○ 堀本専門委員

長尾先生の言うことでいいかと思います。

○ 上路座長

全体を通しましては、いかがですか。

○ 堀本専門委員

ちょっと引っかかるところは、繁殖試験の②の試験の 280 ppm の出生児のところ、包皮開裂の日数に有意差がついています。なおかつ、この試験のコントロールと比べても有意差があるし、研究上の背景データとしても有意差があるんだけど、ほかの施設のところでの範囲内だという形で、毒性学的意義はないという形で切っている。見れば、用量相関的などころの非常にボーダーなところだと見えないこともない。

抄録でいけば 100 ページ、データでいえば 107 です。

○ 上路座長

107 ページの結果の概要のところですか。

○ 堀本専門委員

280 ppm の包皮開裂の平均値が 43.32 となっているんです。コントロールが 41.56 で有意差がついているんですが、これまでどういう形で、ここの中で評価されてきたかなんですけれども、通常、試験内もしくは施設内の背景データとの有意差があれば、なかなか切ることはできない。他施設、米国の施設なんですけれども、1 つ背景データが範囲に入っているという形です。

○ 上路座長

このデータの有意差、何というんですかね。

○ 堀本専門委員

毒性学的意義がないという形の結論づけです。

○ 上路座長

そうでないと位置づけているんですね。

○ 堀本専門委員

位置づけているんです。だから、無毒性量はここでとっていることになると思います。

○ 上路座長

これはどういうふうに判断しますか。

○ 鈴木調査会座長

今の包皮開裂の日にちが 280 ppm で若干後ろにずれています。これは影響ではないんで

すかという話なのですが、この辺りの副生殖器を含めての問題で、性成熟に何か悪い影響があるのではないかということなんだけれども、最終的には生殖能に何らかの明らかな影響があるのかないのかというところで判断をする。

もう一つ包皮開裂のところは、一応背景データのところで、どのくらいの分布になっているのかということ。それから、成長障害の二次的な波及ではないかというところで、体重との関連でいろいろ見る。

そういうところを総合的に考えますと、280 ppmのこれは、親の  $F_0$ 、子の  $F_1$  のところですから、 $F_1$  の子どもが成長して、次の代をつくるときの雄の影響を見ますと、ほとんど影響がないということになっていますから、これはあまり深刻に考えなくもよいだろう。その点では、問題ないだろうと思います。

従来もそういう総合的な判断をしてきたと思います。いろいろ細かい指標を、例えば膣開口の話などについても同じように雌の問題が出てくることがあるんですけども、体重がそのときどういうふうな分布をしていたのかとか、細かい話でデータを出せという話をする場合もありますけれども、それは何らかの生殖影響が疑われるような場合のところで出していたように思います。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

ほかに長尾先生が出されたコメントに対して、御意見があればお願いします。

○ 堀本専門委員

発生毒性の催奇形性は、私も長尾先生が言われるように解析がリッター（腹ごと）単位というところで、ここをもう少ししないといけないのではないかと思います。

○ 上路座長

鈴木先生どうなんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

これは A-120、125 ページのところですが、データを見ていただきたいと思います。データは第 13 肋骨の短縮ということで、125 ページの表のところはそのデータが出てきていると思います。これらはそこに書いてあるように、骨格異常となっはいるんですが、Fisher 直接確率法でやると有意差が出ていますという話になっているので、これは全体の子ど

もに対して異常があった子どもを群間で比較した検定だと思います。

長尾先生の真意がどこにあるかといいますと、これを腹（リッター）ごとの出現で見て検定をすると、もしかすると影響が消えますという意味合いのことを言っておられるんです。実際上これは変異みたいなところに属することです、仮に剤に起因して起きたとしても、重篤な奇形であるとか、そういう形には分類されるものではないので、もしメーカーの側がこの議論やコメントを聞いてもう一度検定し直して、どちらに転ぶかわかりませんが、影響が出たとしても、出なかったとしても、抄録を直せばそれでいかがですかという意味合いで問題はないのではないかと思います。評価は変わらないだろう。

○ 上路座長

わかりました。

ほかの先生方から、生殖発生毒性試験のところコメントはございますか。堀本先生、もう一つどうぞ。

○ 堀本専門委員

もう一か所ございます。抄録のところの記載です。

○ 上路座長

抄録の何ページでしょうか。

○ 堀本専門委員

抄録の 111 ページです。一番最後のところなのですが、データは検体によるホルモンへの変化がないことを明らかに示していると言いつつ表現は、特によろしいのでしょうか。

○ 上路座長

繁殖機能交尾などに影響がないので、このデータがホルモンに対する変化がないということ直結していいかどうか。ここはいかがですか。

○ 鈴木調査会座長

多分、今の意味合いは、実際上ここで言っている検体によるホルモンへの変化が具体的に何か測定してあれば、もう少しこういうことを強く言ってもいいんですけども、ここまで言う必要はないのではないかという意味合いで言われているんだと思います。決定的な証拠は、今、言ったように測定していないのではっきりわかりません。ただ、生殖影響という点で考えると、特に問題はなかったなので、推測としてこういうことは言えるのであろう。明らかに示しているとはまでは言えないけれどもとすることであれば、もう少しやわらかく表現を直してくださいぐらいで済む話だろうと思います。

○ 上路座長

ここは断定的ではなくて、示唆されているとか、それぐらいでよろしいでしょうかということですね。

それでは、ほかにないですか。鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

長尾先生がいろいろ言われている話もあって、ややこしい部分が結構あるので、大筋は繁殖試験の1つ目、2つ目ともに、同じ系統のラットで、なぜか知らないけれども、全く同じ用量で繰り返し実験がされてしまったんですけれども、2つ目の試験の方が若干影響が強く出ている。この辺のところが不思議な話であるんですけれども、チャールズリバーで種動物のシャッフリングを行ったために、2回目の実験、これはCDBRと書いてありますから、明らかにシャッフリングを行ってから後の動物なんですけれども、そのためにたまたま起きた話だろうというところを承知しておれば、特に問題はなかろうと思うことです。

もう一つは、表現上の問題で、長尾先生と議論したかったんですけれども、昨日電話が通じなくて、繁殖能に対する無毒性量といった表現が評価書(案)の33ページとかいろいろなところに出てくるんですけれども、あるいは繁殖毒性はなしといった話が出てくるんですけれども、この辺りのところが多少微妙でして、EPAの書きぶりでも出生時点、分娩時点で産児数が少ないという話のところは、EPAはどうも繁殖毒性という表現を使っているんです。表現の中にそれは明らかに妊娠期間中の胎児に対する影響である、胎児毒性といったような表現も使っていて、それならば、そう書けばいいのにというところがあるんですけれども、最後にまとめると繁殖に対する毒性という形になっているところがありまして、この辺のところが表現を、もう一度、長尾先生を含めて事務局で検討させてもらいたいと思うんですけれども、よろしゅうございましょうか。

○ 上路座長

お願いします。長尾先生からもそういう表現の方法をとってきていますから、それは事務局でまとめていただいて、直していただきたいと思います。

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

細かい点ですけれども、表18の右側のカラムの雌のデータですが、280 ppm以上で摂餌量の減少とあります。

抄録を見ますと、それが105ページにあります。表の見方がよくわからないところもありますが、280のところは差がないように見えます。いかがなのでしょう。



○ 上路座長

そうですね。ないです。

○ 都築課長補佐

すみません。修正させていただきます。

○ 上路座長

これは消してください。

○ 西川専門委員

したがって、雌の場合、毒性所見なしというのが結構広い範囲になってくると思います。

○ 上路座長

そうですね。

ほかにお気づきの点はございますか。なければ、次の 13 の遺伝毒性をお願いします。

○ 都築課長補佐

遺伝毒性試験は、36 ページの 13 です。

まず原体を用いまして、標準的な試験が行われております。一部 *in vitro* で陽性が出ております。それは表 19 にお示しさせていただいております。

表 20 でさまざまな代謝物を用いた遺伝毒性試験が行われておりまして、一部 IM-0 を用いた試験で *in vitro* で陽性が出ております。

以上です。

○ 上路座長

佐々木先生、何かコメントありますでしょうか。

○ 佐々木専門委員

事務局の御説明のとおり、原体、代謝物のいずれも、染色体異常試験において一部陽性が出ています。ですけれども、ほかの系ではすべて陰性です。特に *in vivo* の試験でもすべて陰性に出ていますので、原案にあるように、特段問題となる遺伝毒性はないと考えてよろしいかと思えます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

ほかにごございますか。林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

内容的には問題ないし、今の佐々木先生の御意見でいいと思います。

これまでもやってきたことなんですけれども、一応 *in vitro* で陽性になっているので、

単に in vivo の試験で陰性だからという説明だけではなくて、もう少し in vitro の陽性の強さですとか、その辺も書き加えておいた方がいいのではないかと考えています。

例えばなんですけれども、26 行目「陽性の結果が得られたが」の次に続けて「最高用量のみの反応であり、異常細胞の出現頻度も高いものではなく、全体として強いものではない。同じ指標を in vivo で見た小核試験を含め、すべての in vivo 試験において陰性であったことを総合的に評価すると」を入れて、27 行目の頭に続けられればいいのではないかと。後で見たときに、そういうこともきちっと評価して判断したんだということがわかるのではないかと考えています。

○ 上路座長

どうもありがとうございます。

○ 林専門委員

今の原案は、事務局に渡しておきます。

○ 上路座長

事務局に渡してください。お願いします。

それでは、38 ページの「14. その他の試験」を御説明ください。

○ 都築課長補佐

「14. その他の試験」は、2 つ行われております。

1 つが肝薬物代謝酵素への影響でございます、陽性対象としてフェノバルビタールを用いて酵素誘導を調べております。

結果として、アセタミプリドは幾つかの酵素を誘導するんですけれども、PCNA 染色では影響が認められなかったということで、細胞増殖活性は上がらないと言えます。

39 ページの (2) は、肝臓の複製 DNA 合成試験を行っているんですが、アセタミプリドを投与しても複製 DNA 合成が誘発されないことが示されております。

このことから、アセタミプリドは肝発がんプロモーター作用は有しないと考えております。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、この 2 つの試験についてコメントございますか。西川先生ありますか。

○ 西川専門委員

最初の薬物代謝酵素への影響については、結果はこれでいいと思いますが、抄録には更

に「以上の結果から、肝臓の薬物代謝酵素が誘導されることが確認された」と明記してあります。肝臓の肥大があるので、そこまで評価書に書いた方がいいのではないかと思います。

○ 上路座長

そのところは、事務局で追加をしてください。

「14. その他の試験」で、何かコメントございますでしょうか。

それでは、最後の40ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」です。これは事務局から御説明ください。

○ 都築課長補佐

御説明させていただきます。

参照に挙げた資料を用いて、食品健康影響評価を実施いたしました。

代謝に関しましては、動物はIM-2-1が一番メジャーだったんですけども、植物ではこれに加えて、IM-1-4も見られる。ただ、いずれも親化合物に比べて毒性は低いという結果になっております。

各種の毒性試験なんですけれども、アセタミプリドの投与による影響は体重増加抑制、肝臓への影響といったところに見られました。発がん性、催奇形性、遺伝毒性等は見られませんでした。こういった結果から、農産物中の暴露評価対象物質をアセタミプリド親化合物のみと設定いたしました。

最終的なADIなんですけれども、こちらではラットの2世代繁殖試験のNOAELである6.5 mg/kg 体重/日をADI設定根拠にさせていただいております。安全係数100で除した0.065でございます。

アメリカのEPAは、ラットの2年間慢性毒性発がん性併合試験のNOAEL7.1をとって、0.071としております。

以上です。

○ 上路座長

最後のADIの決定のところまでできました。今、事務局から説明がありましたけれども、ADIとしてラットの2世代繁殖試験6.5をとるのか、あるいはEPAの慢性毒性の結果7.1をとるのかということになります。

42ページの「表21 各試験における無毒性量等」をながめていただいていることなんですけれども、ラットの方の2年間慢性毒性が無毒性量7.1、それと2世代繁殖試験が親で6.5、この数字だと思うんですけども、今までですとより長期間での試験のデータをA

DI の基礎のデータとして採用してきたという経緯もございます。そういうことであれば、EPA の方でやっている、いわゆる 2 年間慢性毒性のデータ 7.1 を採用したいと考えたいんですけれども、いかがでしょうか。

鈴木先生から、今までの経緯も含めて御説明いただければと思います。

○ 鈴木調査会座長

今の説明の中で、より長期の毒性試験という話だったんですが、実はそう単純ではなくて、LOAEL、NOAEL の関係のところをにらんだ上で、どこら辺に本当の NOAEL がくるんだろうかというところを、同一の種でそこが一番感受性が高い反応を示している場合には、そういうことを考えてもよいだろうという流れで今まで評価してきました。

それから言いますと、2 年間の慢毒発がん試験のところでは、42 ページの 2 マス目ですけども、雄の 7.1 で NOAEL です。

左から 3 つ目の「投与量 (mg/kg 体重/日)」のところでは、7.1 と 17.5、その上は 46.4 になっていますから、LOAEL が 17.5 と読めると思います。

同じように一番下の「2 世代繁殖試験②」を見ますと、用量が 0、6.5、17.9、51.0 になっていますから、6.5 が実質的に一番低い NOAEL なんですけども、LOAEL が 17.9 という形になっています。どちらも極めて近い値にはなるんですけども、これで見ますと、LOAEL が低いのは 2 年の慢毒、NOAEL が高いのは 2 年の慢毒ということになってきますから、従来はこういうデータが出てきますと、7.1 mg/kg を ADI としていたという形になっています。

事務局から補足があれば、どうぞ。

○ 都築課長補佐

特にありません。

○ 上路座長

どうもありがとうございます。

そういうことで、無毒性量の最小値はラットの 2 年間の慢性毒性試験の 7.1 mg/kg 体重/日を採用して、これを根拠として安全係数 100 で割った 0.071 という値を設定したいと思うんですけども、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。何かございますか。

○ 林専門委員

すみません。今ので ADI の値としてはいいんですけども、同じ 40 ページの 17 行目のところに「遺伝毒性は認められなかった」という断定しまっているから、先ほどの「生体にとって問題となる遺伝毒性はなかった」という表現にここは変えておいていただきたい

と思います。

○ 上路座長

今までずっと御審議いただきましたけれども、ADIに直接関係するような修正等がないと判断させていただきまして、ここまでもってきました。勿論、いろんなデータの中で、メーカーから出していただきました抄録の書き方、あるいはこの評価書をまとめていくときに、どうしても必要な抄録の書き方、あるいはデータの不足分もあったかと思います。それについては、メーカーに問い合わせさせていただきながら、事務局で整理していただきたいと考えたいと思いますけれども、いかがでしょうか。本当は逆で、ADIを決める前にこれは言わなければいけないことなんですけれども、よろしいでしょうか。御承認いただければと思います。

(「異議なし」と声あり)

○ 上路座長

そういうことで、これに関してはこのようにしたいと思うんですけれども、事務局から何かございますか。

○ 都築課長補佐

先生方に御相談したいんですけれども、そもそもこの剤については、先ほども申し上げたように、一般のお医者様からこの剤が原因と思われる中毒が発生している。症状といたしましては、心臓の不整脈といったことだそうですけれども、アセタミプリドが含まれると思われる食品を一時期に大量に摂取したときにそういう症状が出るんだということでしたので、我々がそれを影響と判断する指標としては、急性参照用量のものがあると判断がしやすいと考えております。

諸外国ですと、このように比較的LD<sub>50</sub>が小さいとか、ADIとacute RfDの想定される数値にそれほど差がないとか、こういった場合にはacute RfDを設定しているんですけれども、この剤はそれにぴたっと当てはまるんです。割とLD<sub>50</sub>も低目で、想定されるacute RfDとADIの幅が恐らく狭いであろう。それから、中毒の訴えがきていることを考え合わせると、急性参照用量を御検討いただけるとありがたいです。

○ 上路座長

急性参照用量につきましては、この前メタミドホスの問題があって、そのときから食品安全委員会として検討したのが最初だと思います。急性参照用量の扱いについては、今後どうやって、どういう形で検討すべきなのかということも含めて、幹事会と事務局で話し合いながら進めていきたいと考えていますけれども、いかがでしょうか。やる必要かない、

まだ時期尚早という御意見があればあれですけれども、いかがなものでしょうか。よろしいでしょうか。

鈴木先生、何かございますか。

○ 鈴木調査会座長

特に問題はないんですけれども、外部からいろんなクレームがついていること等を考えますと、急性の RfD をこの剤に関しても決めておいてよいのではないかと思います。

先ほど都築補佐が幾つかの条件に合うということで、条件を提示されましたけれども、それらについては、もう一度、幹事会なり何なりで議論をして、これから先どの剤についても acute RfD を決めるということにはならないと思いますから、そういったところの歯どめをかけた上で、ただし、この剤については、もろもろの状況を考えると acute RfD をつくった方がよいのではないかと考えております。

○ 上路座長

ありがとうございます。

そうしましたら、幹事会で急性参照用量を決める。こういう剤については決めるだという 1 本基準みたいなものができたら、アセタミプリドについても検討することにしたいと思います。

○ 鈴木調査座長

いえいえ、今日決めてください。

○ 上路座長

今ここで決めてしまうんですか。

○ 鈴木調査会座長

そういうふうと言ったつもりでした。

○ 上路座長

すみません。

○ 鈴木調査会座長

決めた上で、更に幹事会で今後どういうものについて、acute RfD を決めましょうとするか話し合う予定です。

○ 上路座長

そうしたら、事務局、今、提案していただける数字は用意されていますでしょうか。

○ 都築課長補佐

acute RfD を決めるときのやり方なんですけれども、ADI を決めるときと同じで、毒性を

評価するのに適切な試験を選択して、この薬剤によるハザードアイデンティフィケーションをしっかりとって、適切な試験で NOAEL を設定した上で、安全係数をかけて acute RfD を設定するという流れは基本的に同じでございます。

この剤については、急性神経毒性試験が行われておりますので、この試験を用いて acute RfD を設定するのが妥当かと思えます。この試験の無毒性量は 10 mg/kg 体重/日でございますので、これに安全係数 100 を考慮いたしました 0.1 mg/kg 体重/日が候補になる数字かと思えます。これは ADI に比べて 3 割ぐらい高い数字です。ほぼ同じぐらいです。

○ 上路座長

急性神経毒性ですか。

○ 都築課長補佐

急性神経毒性試験です。

○ 上路座長

0.1 かける 100 ですね。100 分の 1 ですか。

○ 都築課長補佐

10 割る 100 で 0.1 です。

○ 上路座長

10 割る 100 ですね。すみません。そうすると 0.1 ですね。

今、そういう提案がありましたけれども、何かコメント等ありますか。

○ 田村専門委員

異論はないんですが、EPA のように、特に急性に関しては年齢での設定を細かくしておく必要はないんでしょうか。

○ 都築課長補佐

EPA は使う試験によって適用できる年齢を分けておきまして、発生毒性試験を使った場合には妊娠可能期の女性にしか適用できないということで分けております。その場合には、13 歳から 49 歳までの女性が対象になる acute RfD であると書いているんですが、EPA も急性神経毒性試験の結果がある場合には、そのデータを全年齢、性別関係なく適用可能であるとしておりますので、今回のこの件に関して言えば、年齢区分は特段考慮する必要はないと思えます。ただ、発生毒性試験を使って今後 acute RfD を設定する場合に、それをどの年齢区分に適用するかというのはまた議論のあるところかとは思っています。

○ 上路座長

よろしいですか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 上路座長

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

1つは質問なんですけれども、メタミドホスのときには、acute RfDというのは参考の値というふうに明言したと思うんですけれども、それを今回もするのかどうかということ。

もう一つは、先ほど都築補佐が、現時点ではこういうときにはリファレンスドースを設定するのがいいのではないかとおっしゃった理由のようなものも同時に付けて表記しておくのがいいのではないかと思います。

○ 上路座長

アセタミプリドの場合の急性参照値だったらこうだということであって、食品安全委員会としてやるかどうかは幹事会で決定するものだと思います。

○ 林専門委員

ジェネライズするのは、幹事会で検討してもう少しもむのがいいと思うんですけれども、今、ここでこの剤についてリファレンスドースをもし決めるのであれば、どうして決めたんだという理由を書いておいた方がいいと思いますし、前回のメタミドホスのときに初めてつくった値のときには、あくまで参考値ということで出したと思うんですけれども、今回もそういうふうに参考値として出すのか、その辺のところというのは少し議論しておいた方がいいのではないかと思います。

○ 上路座長

この扱い方は、どうなりますか。

○ 都築課長補佐

何分にも突然の提案で、先生方もぱっとこうすべきであるという御意見もないでしょうから、最終的には幹事会で位置づけも含めて決定することにして、候補の数字だけこの場でお示しいただいて、林先生がおっしゃるように、どういうときにつくるかをここに書き込むかとか、そういうことも同時に幹事会で御議論させていただければと思います。

○ 上路座長

その数字と扱いについては、幹事会にお任せする。幹事会で検討することにしたいと思います。

○ 林専門委員



今の0.1というのは、私は特に問題ないと思っていますので、その辺についてはいいんですけれども、要するに書き方の問題です。

○ 上路座長

この中にどういう形で書き込むのかということですね。

○ 林専門委員

表への出し方を少し確認しておいた方がいいのではないかと思います。

○ 上路座長

わかりました。

○ 鈴木調査会座長

若干補足しますと、メタミドホスのときに急性参照用量をつくったんですけれども、実は急性参照用量という言葉を使うかどうかというところで、ペンディングにしている部分があったんです。もっと違う言葉に置き換えて、原理的には急性参照用量に相当する用量なんだけれども、参考値として出しますという話でずっと議論が進んでいったんです。

ところが、その後、実際上は何でそういうふうになったのかというと、クロニックの参照用量であれば、我々のところではなくて厚労省の方で残留基準値 MRL を決めるときの基準になっていくんですけれども、アキュートリファレンスドーズについては、その辺りのルールとか、そういったものがまだ全然決まっていなかったものですから、我々としては、厚労省に対して気を使ったんです。

ところが、厚労省の方もその後のところで、やはり MRL に相当するようなものに反映させるという形で態度が変わってきている部分もあって、恐らくこの前の第1回の総会のところで、いろいろ話をしたときには、急性参照用量としてメタミドホスの話は話されたと思います。ですから、その意味でアセタミプリドについての話は、前のような気の使い方をして、特殊な言い方をする必要はないんだろうとは思っています。その辺のところも含めて、事務局としては、もう一度、幹事会で議論したいということですから、御了承いただければと思っております。

○ 上路座長

ありがとうございました。

今、鈴木先生から今までの経緯も含めて御説明いただきました。そういうことで、幹事会で決定して、事務局と各専門委員の先生方の間でこの評価書についてもう一遍やりとりがありますね。

○ 都築課長補佐

そうですね。評価書をいろいろと御修正いただきましたので、書き直したもので、もう一度、先生方には御覧いただきたいと思います。その段階で、ドラフトとして acute RfD をこんなふうに表示したいと思うということも含めて、御覧いただきたいと思います。

○ 上路座長

わかりました。よろしく願いいたします。

随分時間がかかりましたけれども、アセタミプリドの ADI を決めていただいたということで、本当にありがとうございました。

次なんですけれども、頑張ります。

○ 田村専門委員

1つだけよろしいですか。実は審議についてですが、鈴木先生からこの前の全体の会議のときに、こういうグループをおつくりになったというコンセプトを御披露いただいたんですが、実はアセタミプリドの代謝物の IM-0 という化合物は封入体ができるというお話でしたが、類縁の化合物でもこれが出てくると思います。

○ 鈴木調査会座長

ピリミジン系の代謝物ですね。

○ 田村専門委員

はい。この類縁の殺虫剤は既に評価されていると思いますが、その評価書にこの化合物の毒性試験がもしあるのであれば、そこに封入体ができているかどうかというのは、この場に出てくるんだらうと思います。

そういう意味もありまして、議論をよりスムーズにするためには、せっかくこういう同じような剤を扱いましょうという形で組織ができているのであれば、評価のときにデータがぱっと出てくると私たちとしてはありがたいと思うんです。事務局にお手数をおかけします。勝手なことを申し上げまして、すみません。

○ 都築課長補佐

おっしゃるとおりだと思います。

○ 上路座長

そうなれば、多分似通ったイミダクロプリドなどはもう決められていますから、そういう評価書だけでも、あらかじめメールでも送っていただければ見られるということだと思います。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 上路座長

よろしくお願ひいたします。

○ 鈴木調査会座長

今のは非常に積極的な御提言だったと思います。もう少し我々も QSAR といった情報を活用するような話にするとよいと思います。

IM-0 というのはピリミジン系の代謝物です。IC-0 というものは、実は 6-クロロニコチンなんです。それなども非常にポピュラーなものだと思いますから、そういったものについての毒性等も併せて考えられるようなことを事務局とともに考えたいと思います。

○ 上路座長

ほかにこの剤について何かございますか。なければ一休みして、4時半からでよろしいですか。

○ 都築課長補佐

わかりました。ちょっと休んで4時半からやりましょう。何とか時間内に終わらしましょう。

(休 憩)

○ 上路座長

まだ堀本先生がいらっしゃっていないんですが、時間になりましたので、次の審議に入ります。

イミシアホスの食品健康影響評価です。まず経緯を含めまして、事務局の方から説明をいただきたいと思います。よろしくお願ひします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料3に基づきまして、説明させていただきます。

4 ページ、イミシアホスは国内メーカーが開発いたしました新規の農薬でございます、平成18年9月4日付けで厚生労働大臣より意見聴取されています。登録申請されている作物はばれいしょ、かんしょ、にんじん、トマト等です。

2007年の2月7日に総合評価第一部会、昔の体制の部会で審議をいたしまして、その後、追加の資料、コメントへ回答が提出されましたので、今回第2回目の審議となります。

コメントの回答につきましては、事前に先生方にお送りしております。先生方から修正、御意見等いろいろいただいているところでございます。それらをこの評価書に反映させて

あります。

それから、審議に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、必要なファイルかございましたら、お申し付けください。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、早速審議に入っていきたいと思います。いわゆるハコで書いたところに対してきちんとした回答がされているのかどうか、それを確認していただきながらということになりますか。そうすると、動物体内運命試験の方からいきますか。

○ 都築課長補佐

動物体内運命試験は前回御指摘もございませんでしたので、「追加資料要求事項 1」の 17 ページ、小林先生からの御指摘から始めたいと思うんです。

○ 上路座長

平塚先生、それでよろしいですか。

○ 平塚専門委員

結構です。

○ 都築課長補佐

それでは、始めさせていただきます。まず小林先生から抄録の図表に誤りがあるので修正しなさいということで、指摘のとおり修正をしたというものです。小林先生から記載内容を確認しました。回答を了承するという御意見をいただいております。

○ 上路座長

そういうことで、一応追加資料要求に関しては、十分に対応してあるからということでございます。そのほかに幾つか直しがありますが、それは特別なものではないということです。

それと、特別なものではないしということです。

田村先生、何かお気づきの点はありませんか。よろしいですか。

○ 田村専門委員

私の分は既にお送りしていて、間違いなく反映されていると思います。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。

次に土壌中運命試験から環境のところをお願いします。

○ 都築課長補佐

18 ページの「追加資料要求事項 2」も同じように抄録の修正でございまして、小林先生から、まず①に関しては、HPLC の分析結果をまとめてあって、②に関しても、修正してあるので了承しますという回答をいただいております。

続けて「追加資料要求事項 3」についても併せて御説明させていただきます。

土壌混和して行っただいこんの植物体内運命でだいこんの葉で検出されて根で出ていない。どうしてだということございまして、回答でございますが、M5 は根から検出されていないし、土壌中に M5 が検出されていないんです、土壌から吸収されたものではないだろうということ。

一連の試験で M6A というものが共通代謝物として検出されていて、M5 は M6A と同様に土壌、水中で生成されていると考えられる。ただ、不安定なので検出されなかったのではないかというような回答で、いまひとつすっきりはしないんですが、小林先生から了承しますという回答をいただいております。

○ 上路座長

ありがとうございます。追加要求事項の代謝物に関して、関係した専門委員から OK ということです。

その次の方へ移ってください。こちらの方は何もないですね。土壌中、水中、ありません。

○ 都築課長補佐

24 ページ、ここで上路先生御自身からコメントをいただいておりますので、できたらお願いしたいと思います。

○ 上路座長

この剤につきましては、イミシアホス本体と M19、M6 とかいろんな代謝物が出てきているんですが、残留試験結果として、それほど高い濃度ではないということと、最後の総合評価のところに暴露評価対象物質が親化合物、イミシアホスだけで行っているということで、あえて推定摂取量の中にほかの代謝物を加える必要があるのかないのかということで、なければ摂取量として親化合物のみでやっていいんじゃないかというコメントです。

本日親化合物だけを暴露評価対象化合物ということで決定すれば、そういう形で計算していただければと思います。事務局、それでよろしいですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 上路座長

そういうことで、ここまで終わりにしたいと思います。

その次に一般薬理の方です、「追加資料要求事項 4」で赤池先生のところからなんです  
が、事務局の方で説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

「追加資料要求事項 4」、有意差検定の結果が記入されていないようなので、修正した  
表を提出することということで、データの分布を考慮すると、Wilcoxon の順位和検定が適  
切と考えられたので、その方法で再度解析しました。抄録 176 ページの表を修正しまし  
たと書いてあります。

ただし、抄録中では統計学的解析から、各群の平均値の推移からイミシアホスの影響に  
ついて検討し、無影響量は 3mg/kg とされています。この結論は変わりませんでしたとい  
うことです。

併せて中澤先生から一般薬理のところコメントが付いております。抄録 181 ページで  
前肢握力が増加している。これは用量依存性がないから気にしないでいいのかどうかとい  
うコメントでございます。

○ 上路座長

まず最初に赤池先生の方から、この回答に対してどうですか。

○ 赤池専門委員

私のは単純で抄録の方で有意差のマークが抜けていたので入れろという注文で、入れて  
いますから、それで結構でございます。

○ 上路座長

中澤先生の方からいただいた抄録 181 ページ、用量依存性。

○ 中澤専門委員

前肢握力、40mg/kg のところの 2 時間後のところだけ少し上がっているんですが、これ  
は有意差マークはあるんですが、用量依存性がないのでいいという判断もありかなとい  
うか感じなんです。

○ 赤池専門委員

非常に値が大きければ別ですが、用量依存性がなく 1 点だけほんと有意差が付いていた  
ような場合には、勿論、見ている観察項目とかの重要性等にもよりますが、毒性とみなさ  
ないということもあったように思います。このケースは握力を見ているもので、40mg/kg  
だけで有意差が付いているということですので、特に毒性として採用する必要はないんじ  
ゃないかと考えます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 中澤専門委員

これはコリンエステラーゼの阻害薬ですね。その作用とは関係ないと判断してよろしいのでしょうか。

○ 赤池専門委員

勿論、アセチルコリン系の増強はされますが、神経近接接合部に対する作用としては、場合によって痙攣、脱力等は出ますが、握力というのは、いわゆる機能的な変化になりますので、そういったものにはあまり影響は出ないのではないかと。むしろ落ちるという可能性はあるかもしれません。

○ 中澤専門委員

了解いたしました。

○ 上路座長

どうもありがとうございます。

それでは、次の亜急性毒性、30 ページです。

○ 都築課長補佐

30 ページの「追加資料要求事項 5」、本日いらしていない高木先生からコメントをいただいております。

ラットの亜急性毒性試験、追加試験というのが行われていて、赤血球のコリンエステラーゼが測定限界であった。その原因、信頼性について説明してくれということでございます。

これは回答はあったんですが、高木先生から更にコメントがありまして、溶血が不十分だったためであろうということでした。ただし、回答の中で英文の方では推測しているだけなんですけど、訳文だと断定しているんで、訳文を直した方がいいと思う。

この点について、相磯先生から、アセチルチオコリンの基質をちゃんと使ってやっているのかという御指摘をいただいております。確認したところ、申請者はアセチルチオコリンを使ったキットを用いて測定をしているということまではわかりました。

以上です。

○ 上路座長

ここに関して、鈴木先生の方からもこの試験方法に対するコメントをいただいているんですか。

○ 都築課長補佐

評価書には盛り込めなかったんですが、電子メールでいただいております。

○ 上路座長

鈴木先生の方から何かありますか。

○ 鈴木調査会座長

既に相磯先生から了承するような話が届いているようなので、問題にはならないと思うんですが、通常アセチルコリンエステラーゼという話で、生体の中にある基質を考えると、アセチルコリンを基質として測定して全然問題はありませぬ。

血中のコリンエステラーゼというのが、酵素学的にはアシルエステラーゼという一群の脂質に関してのエステラーゼになっているんですが、基質特異性が非常に幅広い部分があるので、例えばブチリルチオコリンであるとか、アセチルチオコリンであるとか、そういったようなものを使って、なおかつ何かカップリングして発色させるような形で $\Delta$  pHとは違う方法を取るようなことが昔からやられておまして、その問題だったんだと思うんですが、赤血球のところの酵素活性というのが、アセチルチオコリンを基質に用いないと、正確には測れないということはないんじゃないかと思います。

もともとアセチルコリンを基質にすると酢酸とコリンに分かれるので、培養液中で酢酸の作用で pH が低下すると。それを基に測るんですが、pH の測定というのは結構ややこしいんです。本当はある程度の時間をかけて電極のところまで平衡になるのを見て測らなきゃいけないんですが、たくさんある話のところだと、なかなかそれもできないので、その意味で不正確になる。それで比色法に持っていければその方が正確ではないかという話が言われている程度のことだと思います。

メーカーの方はアセチルチオコリンを使ったということなので、全体として考えると、ここで言っているように赤血球を溶血させるときにうまくいかなかったんだらう。2 回目の試験ではちゃんと行っているようなので、そういう解釈で問題はないんじゃないかなと思います。

○ 上路座長

相磯先生の方から何かありますか。

○ 相磯専門委員

この要求書を提出した当時はいなかったんですが、もしかしたらこのアセチルコリンのコリンエステラーゼの測定ですが、私どもの施設でこのコリンエステラーゼを測るときに、まずアセチルチオコリンの基質を使うと、これができれば比較的簡単にできるというよう



な話がありますので、もしかしたらそのところが違うのかなと。実際、アチセルチオコリンというのが、日本国内ではかなり昔から、アチセルチオコリンを使った基質が発売されていないというので、もしかしたら基質の選択を間違えたのかなと。

我々のところでは自家調製していますので、基質の調製方法をちょっと間違えたといったエラーが、もしかしたらその可能性としてあるのかと思って質問してみました。

事務局からの回答で了承いたしました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

次、32 ページ、事務局よりという、これは間違えましたということですか。

○ 都築課長補佐

というか、抄録の中に若干矛盾があって、本文中では 25mg/kg のところを影響としていたんですが、表を見ると、赤血球のコリンエステラーゼの活性がないだろうということで、そこを無毒性量にした方が妥当ではないかという修正です。

○ 上路座長

では、それをお願いします。

その次に、33 ページの高木専門委員の方から出された件について、お願いします。

○ 都築課長補佐

高木先生から、イヌの 1 年間の試験で腸管の形質細胞、それから好酸球の増加が見られている。

モルモットでも皮膚感作性が認められている。この剤は免疫系への影響はないのか。考察してくださいということで、まずイヌについては、確かに腸管での形質細胞は増加しているんですが、用量相関性とかが特に見られない。しかも軽度だと。併せてリンパ球浸潤とかも見られていないということで、免疫系との関係についてはよくわからない。

それから、胃から直腸までの好酸球の増加については、これも軽くて、イヌの腸管アレルギーで見られるような好酸球性胃腸炎に比べると随分軽いということで、これも免疫系に対する影響を示すものであると判断できなかったということから、モルモットにおける皮膚感作性との因果関係も明らかにすることはできなかったということで、要するに、免疫系への影響についてははっきりわかりませんという回答で、高木先生はこれを了承しますということです。

○ 上路座長

高木先生の方から了承ということなんですが、結局これ以上やってもわからないという

ことなんでしょうね。先生方、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 上路座長

それでは、その次に「追加資料要求事項 7」ということで、吉田先生の方から出ています。

○ 都築課長補佐

吉田先生からは幾つかございまして、1つは、消化管の好酸球増加の原因。それから貧血の原因。3番目、クッパー細胞脾臓の色素沈着と投与との関連について考察すること。

①好酸球の増加に関して、まずはイミシアホス投与による影響と考えられると書いてあって、しかしながら、用量と所見の程度に相関が見られないということで、直接的な影響ではなくて、直接的に免疫系に作用して好酸球が増加したとは考えにくいという回答をしております。

②血液検査では、ヘマトクリットですとか、いろいろ低下をしていて、造血亢進が見られている。

また、クッパー細胞、脾臓ではヘモジデリンの沈着が認められている。

これらがイミシアホスの投与による影響と考えられましたということで、骨髄における造血亢進、脾臓における髄外造血が認められていることから、貧血を伴う造血が行われていると判断されるとしております。

3番目、クッパー細胞、脾臓に見られた色素沈着はヘモジデリンだと思いますということで、この点について吉田先生は、貧血の原因が溶血性貧血、ヘモジデリンだろうということについて了承します。

ただ、1番目については、免疫系の影響の懸念から出されたコメントなんだと。それで申請者は、本剤の影響だが、免疫系の毒性であるとは考えないと回答している。最終的には了承するんですが、回答が病変の頻度のみで考察しているのは適切ではない。できれば個別別の記載をした方が理解しやすいと思うということです。

要するに、個体ごとにどういう病変が出て、免疫系が出ているのと、好酸球が出ているのと関連しているかどうか。そこまで突っ込んで回答してほしいということでございます。

○ 上路座長

これは要求して、答えが出てくる可能性はあるものなんでしょうか。

○ 都築課長補佐

吉田先生はさらなる回答は求めていますので、コメントとして言いつばなしで終わるというのがいいと思います。次から気を付けなさいということです。

○ 上路座長

そういうことで、7-2 の方も了承しますということなのですが、吉田先生から出された要求、イヌの1年間慢性毒性試験に対する回答に関して御意見ありませんか。

それでは、次に移らせていただいて、38ページの長尾先生の方から出されたものです。

○ 都築課長補佐

「追加資料要求事項8」、長尾先生からの御指摘です。ラットの繁殖毒性試験で、100ppm投与群で平均産児数の分娩の雌数がかなり少なくなっている。それなのに申請者は繁殖に対する影響は認められなかったとしている。根拠を出せと言ったら、回答は繁殖能に対する影響はないという旨を削除しますということで抄録を修正いただきました。長尾先生は了承しましたということです。

○ 堀本専門委員

審議したかどうか確認したいんですが、このデータを見ていますと、回答の方は哺育能力に対する影響という形で書いてありますが、例えば乳汁を介したりとか、2週間過ぎてくると、子どもが餌を食べるようになってきますから、それに対する直接的な影響で子どもが死んでいるという可能性は何か審議されていたんですか。

○ 都築課長補佐

記憶にないです。多分そこまではやっていないと思います。

○ 堀本専門委員

データを見たときに、その可能性があるのかなと思ったんです。必ずしも親の哺育の影響でというより、離乳した後の生存率もかなり悪いのかなというところがあったんで、その辺が気になったんです。

○ 鈴木調査会座長

今の話ですが、155ページ辺りのデータを見ていただきますと、100ppmのところでは1世代目、2世代目、ともに産児の体重が7日以降で大分低下してきますというところがあるんですが、恐らく7日のところはまだ自分では食べていませんから、その辺のところはなかなか難しいところからもしれない。可能性としては、今、言われたように、乳汁を通じての何らかの影響もあるのかもしれないということで、本当に哺育能力なのか、それとも哺育児の方に影響しているのかについては、この試験では厳密にはわかりません。

もう一つ申し添えますと、有機リン剤ではこういう影響が出てくるのは極めて珍しいこ

とです。

○ 上路座長

ありがとうございます。その次にも長尾先生から出されております。

○ 都築課長補佐

39 ページ「追加資料要求事項 9」、ウサギの催奇形性試験で 2.5mg/kg 以上の投与群に見られた消化管への異常を投与の影響とした根拠を出してください。

それを聞いた心としては、5mg/kg 投与群で消化管異常を示した個体は誤投与だと。

更に妊娠 29 日剖検では投与に関連した異常は見られていない。要するに、誤投与を投与の影響として取っているんじゃないかということでございます。

回答としては、確かに誤投与でございます。無毒性量を 5mg/kg と判断することが妥当と考えられる。これを踏まえて本文の方、6 行目から 9 行目まで書き足しました。これについて、回答についても長尾先生は了解する。下線部についても了承しましたという回答をいただいております。

○ 上路座長

ありがとうございます。ここについてはよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 上路座長

どうもありがとうございます。

その次、遺伝毒性のところは何もありませんね。

それでは、「その他の試験」の解毒試験のところ、中澤専門委員の方から御説明いただければと思います。

○ 中澤専門委員

このコリンエステラーゼに対する作用というのは、一般薬理のデータについていたので、その後ずっと読み続けていたら、解毒についても記述があったので、これについても少し触れた方がよいのではないという軽い気持ちで提案したんですが、結構いっぱい書いてあって、ここまでは書かなくてもいいよという気もするんですが、かえってこれを略するのも難しいのかという気がします。

○ 上路座長

中澤先生からの注文については、これは事務局が書いてくださったわけですね。これでよろしいと。ここまで書く必要はないということですか。

○ 中澤専門委員

全体のバランスは皆さんに御判断いただきたいくらいなんです。

○ 上路座長

事務局の方で整理をお願いします。

○ 都築課長補佐

もう少しコンパクトにします。

○ 上路座長

これで全体を通した「追加資料要求事項」に対する回答が全部終わりました。ほかの先生方、お気づきの点がありましたら、いただきたいと思うんです。どこからでも結構です。

○ 廣瀬委員

確認ですが、この剤はコリンエステラーゼの低下が毒性所見になっておりますが、この場合、コリンエステラーゼが20%以上下がった場合に、毒性と取っているのか。あるいは有意な場合に抑制と取っているのか、この評価書を見てもどうなっているのかよくわからないんです。メタミドホスの場合は、20%を超えた場合に毒性と取るとして、それで評価書の中にも何%の低下ということを書いたと思うんですが、その辺、同じようにした方がいいのではないかなと思うんですが、いかがでしょうか。

○ 上路座長

今、先生から御指摘のあったのは、今まで私の記憶では20%という1つのラインがあったような気がします。それはこの評価書の中で今まで書いていましたか。

○ 都築課長補佐

廣瀬先生御指摘の点について言えば、前回の議論で何%にしましょうかというのを一度話して、この剤については20%で線引きしましょうという合意の下に、どこから毒性とするかという整理をした結果がここに書いてあります。ここに20%で判断しましたというのを評価書にあまり書き込んでいないので、メタミドホスの表現も参考にしながら、この用量で20%以上の阻害が見られたということを明示するようなことを考えたいと思います。

○ 上路座長

お願いします。ほかにコメントがなければ、最後の「食品健康影響評価」ということで、43ページお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、御説明させていただきます。

まず、動物体内運命でございますが、吸収と排泄が速やかで、主な排泄経路は尿中でご

ございました。臓器等への蓄積も認められませんでした。主な代謝経路といたしましては、酸アミド結合の開裂、N、O、S、脱アルキル化が進んでいるというものでございます。

植物体内運命試験でございますが、根から吸収され、浸透移行していくということ。

主要残留物は親化合物と M6A というものでございました。

代謝経路は酸アミド結合の開裂等でございます。

それから、作物残留試験を行いましたところ、最高値はミニトマトの 0.81 でした。

各種毒性試験の結果から、イミシアホス投与による影響は主に脳、それから赤血球のコリンエステラーゼ活性に認められました。

急性神経毒性試験では、ラットにおいて高用量、中用量で有機リン系化合物特有の神経症状が認められましたが、神経組織に病理組織学的所見は見られず、低用量では症状の発現も見られませんでした。

遅発性神経毒性試験も陰性でした。

それから、このアンダーラインが引いてあるところに、哺育能への影響云々ということを書き加えております。

発がん性、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性は認められませんでした。

暴露評価対象化合物は親化合物のみと設定いたしました。

それで ADI の設定でございますが、よろしいですか。

○ 上路座長

わかりました。どうもありがとうございます。今までいろんなところの審議結果をまとめまして、イミシアホスの ADI ですが、無毒性量の最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験 0.05 を根拠にいたしまして、安全係数 100 で除した形、0.0005mg/kg 体重/日ということで設定したいと思います。

この結果をここの審議結果（案）としてまとめたいと思うんですが、いかがでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 上路座長

ということで非常に速やかに御審議いただきましてありがとうございました。西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

評価はいいのですが、イヌの試験の無毒性量というのは、コリンエステラーゼの低下ではなくて、むしろ貧血その他の影響のようです。したがって、影響は主にコリンエステラーゼだけではなくて、貧血というのを加えた方がいいと思います。

○ 上路座長

そうすると、この総合食品健康影響評価の文章の中に各種試験結果からというところに、その部分を入れるということですか。

○ 西川専門委員

同様に要約にもそれを加えた方がいいと思います。

○ 上路座長

そうですね。それは入れられますね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 上路座長

そこは整理してください。

○ 西川専門委員

もう一点は、繁殖試験で児動物の死亡があり、哺育能に対する影響であることが示唆されたとありますが、そのほかのメカニズムが考えられるのであれば、むしろ削除した方がいいと思います。

○ 鈴木調査会座長

先ほど議論したところでもあるし、哺育能力に対する影響とだけ言うのは問題があるかもしれないですね。ちょっと表現は考えさせてください。

○ 上路座長

曖昧というか、哺育能力というのは何を指して哺育と言うのか、教えてください。

○ 鈴木調査会座長

それは何々に対する影響が示唆されたまで書かなくて、客観的に腹数が増加したというところで切れば問題なからうと思います。

○ 林専門委員

本当に細かいところなんですけど、24行目の後半、遅発性神経毒性も陰性であったというのは、これは毒性試験も陰性であったか、毒性が認められなかったかじゃないかと思うんです。

○ 上路座長

認められなかったんでしょうね。それも修文してください。

ほかにコメントございますか。

それでは、イミシアホスにつきましても、ADI が決まったということで御協力ありがと

うございました。

事務局から今後の進め方について御説明ください。

○ 都築課長補佐

このイミシアホスにつきましても、さまざまな御指摘をいただきましたので、それを踏まえて修正した上で幹事会にお諮りしたいと思います。

以上です。

○ 上路座長

それでは、そのようにお願いします。

これで閉会になるんですが、その他の議題が何かありましたら、お願いします。

○ 都築課長補佐

今後のスケジュールだけ御紹介させていただきます。

5月に関しましては、今日の会議で終わりでございます。

6月に入りますと、6月3日に第39回幹事会を開催。

6月9日に確認評価第一部会を開催。

6月13日に第13回確認評価第二部会を開催。

6月18日に総合評価第一部会を開催。

6月24日に第40回幹事会を開催。

6月27日に第21回総合評価第二部会を予定しております。次回の本部会につきましては、6月18日ということになりますので、よろしく願いいたします。

○ 上路座長 どうもありがとうございました。

ほかに何かありませんでしょうか。

なければ本日の会議を終了させていただきたいと思います。

御協力ありがとうございました。