

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第二部会 第14回会合議事録

1. 日時 平成20年7月30日(水) 13:59～17:36

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(スピネトラム、プロパモカルブ及びルフェヌロン)の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

柳井座長、今井田専門委員、大谷専門委員、高木専門委員、津田(修)専門委員、
布柴専門委員、根本専門委員、與語専門委員

(他部会からの出席委員)

鈴木調査会座長

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員

(事務局)

日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、
都築課長補佐、高橋評価専門官、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 スピネトラム農薬評価書(案)(非公表)

資料3-1 プロパモカルブ塩酸塩農薬評価書(案)1(非公表)

資料3-2 プロパモカルブ塩酸塩農薬評価書(案)2(非公表)

資料4 ルフェヌロン農薬評価書(案)(非公表)

参考資料1

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

ただいまから第14回「食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会」を開催いたします。

本日は、現在のところ、確認評価第二部会の専門委員8名に出席をいただいております。

また、確認評価第三部会より鈴木専門委員に御出席いただいております。

また、親委員会から見上委員長、長尾委員に御出席いただいております。

それでは、以後の進行を柳井座長にお願いいたします。

○ 柳井座長

皆さん、こんにちは。それでは、議事を進めたいと思います。本日の議題は、農薬スピネトラム、プロパモカルブ及びルフェヌロンの食品健康影響評価についてです。

本日御出席の鈴木先生と親委員会の先生方におかれましては、審議に御参加いただきまして、御専門の立場から御意見を頂戴したいと思います。

開催通知等で御案内のとおり、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしく申し上げます。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

本日は少し多いんですけども、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(H20年7月29日現在)」。

資料2として、スピネトラム農薬評価書(案)。

資料3-1、3-2として、プロパモカルブ塩酸塩評価書(案)

資料4として、ルフェヌロン農薬評価書(案)を配付しております。

併せて、参考として、2006年の7月19日に開催されました農薬専門調査会幹事会に提出いたしました「ジェネリック農薬の評価の考え方」を配付しております。

また、それ以外に、柳井先生、玉井先生、布柴先生からいただいたコメントを、評価書に盛り込むことができませんでしたので、別紙にしてお配りしておりますので、御確認ください。

以上です。

○ 柳井座長

それでは、農薬スピネトラムの食品健康影響評価について開始したいと思います。経緯を含め、事務局より御説明をお願いします。

なお、説明へのコメントにつきましては簡潔にさせていただいて、迅速な審議に御協力をお願いしたいと思います。

よろしく申し上げます。

○ 渡邊評価専門官

それでは、お手元の資料2スピネトラム評価書(案)たたき台に基づきまして説明させていただきます。

スピネトラムでございますが、本剤は殺虫剤でございますので、日本国内での農薬登録は

ございません。

りんご、レモン等へのインポートトレランス申請がなされておりました、2008年3月3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。

評価資料につきましては事前に送付しておりました、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。

評価書(案)たたき台につきましては、各専門委員からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

また、CDに収められた生データを御用意しておりますので、必要なデータがございましたら、お申し付けください。

それでは、以下、内容の説明をさせていただきます。

評価書(案)たたき台の6ページでございます。本剤の概要が6~8ページにわたってまとめられております。

本剤の用途は殺虫剤でございます、その構造式は8ページの6.に書かれているとおりでございます。

「7. 開発の経緯」でございますが、スピネトラムは米国のダウ・アグロサイエンス社が一連のスピノシン誘導体の探索研究から開発したマクロライド系の殺虫剤でございます。土壌放線菌が産生する活性物質(スピノシン)に由来しておりました、昆虫の神経伝達系に関与していると考えられております。野菜類、茶、果樹及び水稻に寄生する鱗翅目、総翅目及びハモグリバエ類の害虫に対して防除効果を示すことが知られております。

また、本剤は「6. 構造式」にございまして、スピネトラム-J及びスピネトラム-Lといったものの混合物でございます、原体中にはそれぞれ58.1%及び8.4%以上が含まれております。

今回、住友化学株式会社よりインポートトレランス申請がなされておりました、これに基づきまして、グレープフルーツ、レモン等への残留基準の設定が要請されているものでございます。

9ページで「II. 安全性に係る試験の概要」でございます。

各種運命試験は、以下の表に示す標識体または混合液を用いて実施されております。詳細につきましては、表1、表2を御覧になっていただければと思います。

まず「1. 動物体内運命試験」から説明させていただきます。動物体内運命試験では、スピネトラム-Jとスピネトラム-Lをそれぞれ用いて試験が実施されておりました、(1)の試験ではスピネトラム-Jを使った試験でございます。

まず「① 血中濃度推移」でございますが、こちらはラットを使って、¹⁴C-スピネトラム-J(I)を低用量または高用量で単回経口投与あるいは低用量で静脈内投与して試験が実施されておりました、試験結果概要は10ページの表3に示されているとおりでございます。

結果でございますが、スピネトラム-Jは投与されますと速やかな吸収及び消失を示すという結果となっております。なお、各パラメータにおきましては、雌雄に差は認められて

おりません。

「② 排泄」でございます。こちらにも Fischer ラットを使って試験が実施されておりまして、反復経口、単回経口、静脈内投与によって得られた尿と糞を使って試験が実施されておりまして、各排泄率につきましては下の表 4 に示されているとおりでございます。

単回経口投与群におきましては、そのほとんどが投与後 24 時間までに排泄されておりまして、主要排泄経路としては糞中でありました。静脈内投与におきましても、単回経口と同様の結果が得られておりまして、若干、こちらは尿中での排泄率が高かったんですけれども、主要排泄経路は糞中でありました。

「③ 体内分布 (A)」でございます。この試験の結果の概要につきましては、表 5 に示されているとおりでありまして、投与 168 時間後の組織中の放射能濃度は、雄では脂肪や腎臓、肝臓といったところ。また、雌ではこれらに加えて卵巣で高い濃度を示してありました。いずれにいたしましても、投与 168 時間後には 2% TAR を超えませんでしたので、スピネトラム-J 及び代謝物に蓄積性はないということが考えられております。

12 ページの「④ 体内分布 (B)」でございます。この試験では投与 2 時間後 (C_{max} 時) と、投与 7 時間後 ($1/2C_{max}$) 時に得られた組織・臓器を用いて試験が実施されておりまして、結果の概要は表 6 に示されているとおりでございます。

C_{max} 時におきまして雌雄いずれの投与群におきましても、消化管、リンパ節、肝臓、肺といったところで放射能濃度が高いという結果になっておりまして、 $1/2C_{max}$ 時におきましては、やはり消化管、脂肪、リンパ節、肺といった臓器で高い濃度を示してありました。

低用量群におきましては、 $1/2C_{max}$ 時の組織中放射能濃度は、平均して C_{max} 時の 60% でありまして、これらのことから、ほとんどの組織において投与 7 時間後以前に放射能濃度は最高値に達しておりまして、投与 7 時間後より減少することが示唆されております。

13 ページの「⑤ 代謝物同定・定量」でございます。こちらの試験では尿、糞及び血漿、肝臓、腎臓、甲状腺を用いて試験が実施されておりまして、尿及び糞中の代謝物につきましては表 7 に示されているとおりでございます。

親化合物につきましては、単回経口投与群の雄及び反復経口投与群で得られた尿からは認められておりません。単回経口投与の高用量投与群の雌の尿から、わずかながらでございますが、認められております。また、静脈内投与群からも認められております。糞中からは、いずれの投与群からも親化合物が認められるという結果となっております。

一方、代謝物の方でございますが、尿中における主要代謝物としてはスピネトラム-J のグルタチオン抱合体、また、糞中におきましてはスピネトラム-J のシステイン抱合体がそれぞれ認められております。

続きまして、血漿、肝臓、腎臓、甲状腺における結果でございますが、親化合物は C_{max} 群では 4 種の組織全部から、また、 $1/2C_{max}$ 群では血漿を除く全組織から親化合物が検出されております。

代謝物の方でございますが、最も多く認められたのは親化合物のグルタチオン抱合体で

ございました。そのほかに F や F のグルタチオン抱合体が主に肝臓や腎臓で検出されております。

ラット体内における主要代謝経路としては、親化合物のグルタチオン抱合化や *N*-脱メチル化、*O*-脱エチル化及び水酸化により生じた代謝物のグルタチオン抱合化及びグルタチオン抱合体からシステイン抱合体への変換といったものが考えられております。

続きまして、15 ページの (2)、スピネトラム-L を用いました動物体内運命試験でございます。

まず「① 血中濃度推移」でございますが、この試験は ¹⁴C-スピネトラム-L (II) を低用量または高用量で単回経口投与あるいは低用量で静脈内投与して試験が実施されておきまして、結果につきましては先のスピネトラム-J と同様の結果でございます。投与されたスピネトラム-L は速やかな吸収と消失を示すという結果となっております。各パラメータにつきましては雌雄差は認められておりません。

「② 排泄」でございます。この試験におきましても、経口投与群ではそのほとんどが投与後 24 時間までに排泄されておきまして、主要排泄経路としては表 9 を御覧になるとおわかりのとおり、糞中であることがわかるかと思っております。

「③ 体内分布 (A)」でございますが、この試験におきまして、結果の概要は 17 ページの表 10 に示されているとおきまして、雄におきましては脂肪やリンパ節、副腎、胃腸管、脾臓、また、雌ではそれらに加えて卵巣や子宮で放射能濃度が高いという結果となっております。投与 168 時間後では 6% TAR を超えるものはございませんで、スピネトラム-L 及びその代謝物に蓄積性はないことが結果として書かれております。

「④ 体内分布 (B)」でございますが、この試験の結果の概要につきましては 18 ページの表 11 に示されているとおきまして、 C_{max} 時におきましては雌雄いずれの投与群におきましても、消化管やリンパ節、肝臓、肺といったところで、また、 $1/2C_{max}$ 時におきましては消化管、脂肪、リンパ節、肺、副腎で、 C_{max} 時と同等かそれ以下の濃度で残存しているという結果となっております。

19 ページで「⑤ 代謝物同定・定量」でございますが、尿と糞及び血症、肝臓、腎臓、甲状腺を使って試験が実施されておきまして、結果の概要につきましては表 12、尿と糞の代謝物のプロフィールに示されているとおきましてでございます。

親化合物につきましては、尿中でわずかではございますが、認められておきまして、糞中でも 6.5~26.1% TAR が認められております。

主要代謝物でございますが、尿中ではスピネトラム-L のグルタチオン抱合体、糞中ではスピネトラム-L のシステイン抱合体が検出されております。

一方、組織中におきましては、親化合物は C_{max} 群及び $1/2C_{max}$ 群の両群の 4 種の組織全部から検出されております。

代謝経路につきましては、さきのスピネトラム-J とほぼ同じような代謝経路を取っているのがわかるかと思っております。

動物代謝につきましては以上でございますが、別紙でお配りさせていただきましたとおり、玉井先生からコメントをいただいております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、ただいま説明いただいた概要及び「1. 動物体内運命試験」のところで、マイナーな語句の修正等は幾つもありますので、それも含めて、全体を通じて何か御指摘あるいは御質問はないでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それで、既にいただいたコメントを中心に審議しますが、まず、先ほど玉井先生の方からコメントがあるとのことでした。これについては別紙があります。スピネトラム-Jについてですが、これについて代謝の専門の先生に御説明いただきます。よろしいですか。

○ 根本専門委員

ちょっと待ってください。これは農薬抄録の 289 ページですね。調べておきます。

○ 柳井座長

すみません、とりあえず、私の方でコメントについて、要点について読ませていただきます。

まず「① 血中濃度推移」です。「農薬抄録 289 頁、表 2 の AUC も評価書の上記表 3 に加えたらどうか?」ということですが、その意味としましては「静脈内投与時の AUC と経口投与時の AUC の比較によって吸収率が算出できる。例えば、雄経口低投与量での AUC は 1.55、静脈内投与では 5.84。この比率から 26.5%の吸収と算出できる。雌では $1.78/6.10=29.2\%$ となる」ということです。これについて御審議をいただければと思います。

どうぞ。

○ 都築課長補佐

すみません、評価書にどこまで情報を盛り込むかということだと思っておりますけれども、必ずしも AUC は必須で書いていただいている項目ではございません。たまたま、この剤については静脈内投与も行われていて、経口投与との比較ができるということで、非常に有益な情報ですので、これを書き加えることについては問題ないと思っておりますけれども、ただ、これを常に書いていくことにしましょうというふうに一般化されてしまうと、なかなか対応できない剤もあるのかなと思っております。

この剤に限ってということであれば、書き加えるのは問題ないと思います。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 根本専門委員

私もそう思うのであります。確かに、AUC というものは一般的な医薬品については非常に重要な情報を与えるのでありますけれども、動物実験で AUC を出して、それが果たして

どの程度評価すべきものかというのは疑問に思いますので、もし、すべてのものに要求されるのでしたらそうでありますけれども、このものだけでしたら別に必要ではないかと思うんですけれども、そこら辺は事務局の判断に従ってよろしいかと思うんです。

○ 柳井座長

この場合、参考データとしては重要ですが、今までのスタイルの中ではオプションのような形になるということです。

鈴木委員、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

書き方は工夫させていただいて、あまり細かい話をせずに、AUCのデータから計算される吸収率は何%～何%ぐらいの形で書き加えておく形になると思います。

○ 柳井座長

それでは、そういうことでよろしいですね。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

次の「(2) 動物体内運命試験(スピネトラム-L)」に関しても「① 血中濃度推移」で同じような御指摘で、これは先ほどの審議の結果でよろしいと思います。

「③ 体内分布(A)」で「『約3倍』(評価書17頁最上行)」という曖昧な表現は吸収率の計算によって明確になります。この相違は吸収率が低いために血中濃度が低く、そのために組織中濃度もその割合に近い分だけ低くなったと解釈できます」。

これについては、根本先生、いかがでしょうか。コメントをお願いします。

○ 根本専門委員

「約3倍」という、17ページの最上行。これはどこにありますか。

○ 渡邊評価専門官

先生、評価書の17ページの2行目に「約3倍」という表現がございます。

○ 根本専門委員

これは「多くの組織で」という前提がございますので、それぞれの組織では多少の違いがあるという意味だと思いますので、多くの組織では約3倍という解釈をすればいいのではないかと思いますので、もし、コメントどおりでしたら、非常に細かく、それぞれ言わなければいけないと思うんです。

○ 柳井座長

特にこのままでよろしいということですね。

○ 根本専門委員

はい。

○ 柳井座長

「④ 体内分布(B)」に関してはいかがでしょうか。「血漿中濃度は時間と共に低下しているのに、組織中濃度は変化しない、あるいは増加していることを示す結果である。即

ち、蓄積性を考える必要があることを示しているのではないのでしょうか。特に、副腎、骨髄、肺、リンパ節に高い濃度が見られています。毒性との関連があるか不明ですが、注意を要する結果と思われます。消化管で高いのは吸収が不完全ですのでここで考察は無理です」ということで、即ち、どのように反映すればよろしいのでしょうか。

もう一度お願いします。

○ 根本専門委員

私は、そんなふうには考えなかったんですけども、蓄積性は本当に少ないものだという解釈をしたのであります。

1つ気になったのは、JとL体で半減期なども違いますし、1週間後の残存しているパーセンテージも違うことが少しは気になったんですけども、例えばL体の方が半減期が長い。それから、1週間後に残存しているのは、L体が6%、J体が2%という、そこら辺のちょっとした違いがあるのは気になったんですけども、コメントにありますことについては考えなかったです。

○ 柳井座長

あえて気にする必要はないというところでしょうか。

○ 根本専門委員

はい。

○ 柳井座長

わかりました。一応、コメントとして頂戴しまして、評価書はそのままということで進めさせていただきます。

ほかになれば、引き続き「2. 植物体内運命試験」をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

20 ページで「2. 植物体内運命試験」です。レタス、かぶ、りんご、稲を使って試験が実施されておりまして、レタス、かぶにつきましては茎葉処理で、りんごにつきましては葉面処理によって放射能を散布しております。

レタス、かぶ、りんごに共通している結果としては、散布した放射能はほとんどが有機溶媒の表面洗浄液や抽出液中に存在するということが、この3作物について共通して言えることだと思われます。

「(1) レタス」から概要を説明させていただきます。評価書の20ページの21行目でございますが、スピネトラム-J1回処理試料につきましては、主要成分は親化合物でございます、主要代謝成分としてはBやDといったものが検出されております。

一方で、スピネトラム-Lを処理した試料におきましても、親化合物と、主要代謝物としてはC及びEといったものが認められておりましたが、残留量については、Jで処理した試料と比べてかなり低いものでございました。Lで処理した試料では、放射能の大部分が多成分の極性混合物というもので成り立っていることが書かれております。

レタスにおけるスピネトラムの主要代謝経路としては、forosamineの糖の部分が変化し

て *N*-demethyl 及び *N*-formyl 代謝物が生成される経路と、親化合物やこれら代謝物のマクロライド骨格が開裂または開環され多数の極性成分を生成する経路が考えられております。

「(2) かぶ」でございます。この試験は砂壤土を充填したポットで栽培したかぶを使って試験が実施されておきまして、かぶの上部と根部に分けて試料をそれぞれ調製しております。

まず、かぶの上部の方でございますが、26 行目以降にございますとおり、スピネトラム-J で 1 回処理したかぶの上部の試料におきましては、処理 3 日後に親化合物、代謝物としては B 及び D が認められております。スピネトラム-L を処理したかぶの上部の試料におきましては、親化合物のほかに代謝物としては C や E といった代謝物がそれぞれ認められております。

一方で、かぶの根部の試料でございますが、こちらは 23 ページの 3 行目以降に書かれているんですけれども、スピネトラム-J の 1 回処理した 3 日後に親化合物及び B や D といった代謝物が検出されておきまして、L で処理した区では親化合物のほかに代謝物 F が検出されております。

主要代謝経路としては、レタスの代謝経路と同様であることが考えられております。

「(3) りんご」でございます。この試験におきましては、24 ページの 7 行目以降に結果が書かれているんですけれども、親化合物や代謝物が果実の方に移行するか、移行しないかという試験が実施されておきまして、この試験結果としては枝を介して容易に移行しないということがここでは書かれております。

果実試料と葉っぱの試料をそれぞれ使って試験が実施されているんですけれども、両試料とも親化合物はスピネトラム-J 及びスピネトラム-L 処理試料ともに経時的に減少しておきまして、スピネトラム-J 処理区におきましては、代謝物としては B や D。スピネトラム-L 処理区におきましては、C や E という代謝物がそれぞれ検出されております。

りんごにおける主要代謝経路につきましては、30 行目以降に書かれているとおりでございます。

「(4) 稲」でございます。25 ページの 9 行目移行に書かれているんですけれども、スピネトラム-J 及びスピネトラム-L を処理した稲の両方において、残留放射能濃度は速やかに減少するという結果が書かれてございます。また、スピネトラム-J 及びスピネトラム-L が稲のもみ中に移行して蓄積する可能性が低いということが示唆されております。

スピネトラム-J 及びスピネトラム-L は経時的に減少しておきまして、代謝物としては *N*-demethyl や *N*-formyl といったものが検出されております。代謝経路としてはレタスと同様の代謝経路が考えられております。

植物代謝につきましては以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。植物体内運命試験の項目では、特にマイナーなチェンジ、語句の訂正ばかりだと思います。

與語先生、この植物体内運命試験の特徴としては特段変わったことはあるでしょうか。

○ 與語専門委員

特にないと思います。あと、動物代謝と基本的には似ていて、一部違うところはありませんが、TRRも非常に低いので、特に問題はないと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

ほかになければ「3. 土壌中運命試験」の説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

26 ページの「3. 土壌中運命試験」です。

まず「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」でございます。 ^{14}C -スピネトラム-J (I) または ^{14}C -スピネトラム-L (II) を用いて試験が実施されております。土壌としては国内の土壌を使って試験が実施されております。

結果の概要につきましては、27 ページの表 18 に示されているとおりでございます。スピネトラム-J 及びスピネトラム-L で処理した試料につきまして、経時的な変化を見てまいりますと、まず水相におけるスピネトラム-J 及びスピネトラム-L は経時的に減少していることがわかるかと思えます。また、土壌抽出相におけるスピネトラム-J 及びスピネトラム-L につきましては処理してから 30 日後に最大量を示したんですけども、以降、減少していることがわかるかと思えます。また、土壌残渣中の放射能につきましては、経過日数に伴って増加しているという傾向がわかるかと思えます。

27 ページの 6 行目に書かれてございますとおり、推定半減期としては、スピネトラム-J は 193 日でございます。スピネトラム-L につきましては 456 日という値となっております。

「(2) 好氣的土壌中運命試験」でございます。この試験は 4 種類の米国の土壌を使って実施されております。

結果につきましては 28 ページに書かれておまして、スピネトラム-J 及びスピネトラム-L につきましては 4 種類のいずれの土壌においても経時的に分解することが書かれてございます。また、主要分解物としては B や C が検出されております。

推定半減期でございますが、12 行目に書かれておりますとおり、スピネトラム-J で 8 ～ 29 日、スピネトラム-L で 3 ～ 17 日という結果となっております。

「(3) 土壌表面光分解試験」で、この結果でございますが、22 行目以降に書かれておりますとおり、スピネトラム-J 及びスピネトラム-L は光照射によって経時的に減少する結果となっております。

推定半減期につきましては、30 行目以降に書かれておりますとおりでございます。スピネトラム-J の推定半減期は 63 日で、スピネトラム-L につきましては 15 日とそれぞれ算出されております。

「(4) 土壌吸着試験」でございます。こちらは 7 種類の土壌を使って試験が実施され

ておりまして、結果の概要につきましては表 19 にまとめられているとおりでございます。

「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験」でございますが、3 種類の緩衝液を使って試験が実施されておりまして、スピネトラム-J、スピネトラム-L ともに pH 5 及び pH 7 の緩衝液中におきましてほとんど分解を示しませんでした。一方、弱アルカリ性領域になりますと、徐々に分解するという結果となっております。

推定半減期につきましては 20 行目以降に書かれているとおりで、スピネトラム-J につきましては pH 9 の緩衝液中においては算出不能、また、スピネトラム-L につきましては 154 日と考えられております。

「(2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）」でございますが、この試験ではスピネトラム-J 及びスピネトラム-L ともに光照射によって経時的に減少するという結果となっております。

推定半減期につきましては、30 ページの 11 行目以降に書かれているとおりでございまして、スピネトラム-J では 0.38 日、スピネトラム-L につきましては 4.1 時間という結果となっております。

(3) では、滅菌自然水を使って水中光分解試験が実施されておりまして、この試験におきましてもスピネトラム-J 及びスピネトラム-L は光照射によって経時的に減少する結果となっております。

推定半減期につきましては、スピネトラム-J では 0.13 日、スピネトラム-L では 2.9 時間という結果となっております。

「5. 土壌残留試験」でございます。結果の概要は 31 ページの表 20 に示されているとおりでございまして、容器内の水田状態では 200 日を超えるような半減期を示すという結果となっております。また畑地状態におきましても、126 日や 361 日といった半減期を示しております。

「6. 作物残留試験」でございます。

まず「(1) 作物残留試験」の「① 国内での作物残留試験<参考データ>」でございます。水稻、茶、野菜及び果物を用いて、スピネトラム-J 及びスピネトラム-L と、代謝物として B、C、D、E を分析対象化合物として試験が実施されておりまして、結果の詳細につきましては別紙 3 に示されているとおりでございます。

この試験で得られたそれぞれの化合物の最高値としては、17 行目以降に書かれているとおりでございます。

今回は、国内での作物残留試験につきましては参考データとして書かせていただいているんですけれども、いずれ、本剤は国内登録を取るような運びとなりますので、この参考データが参考データ扱いではなくなるということが考えられるかと思っております。

「② 海外での作物残留試験」でございます。

「i) 比較試験」と書かれておりまして、こちらではスピノサドの残留データをスピネ

トラムに読み替えることが適切か検討する目的で比較試験が実施されております。作物につきましては、りんごやてんさい等が使われて残留量が測定されております。

結果の詳細は別紙3に示されているとおりでございまして、16行目以降に結論が書かれておりまして、スピノサドの残留データをスピネトラムに読み替えることが適切であるということがこの試験結果から示唆されております。

「ii) 作物残留試験」。これは海外での作物残留試験の結果でございますが、りんごとオレンジ、グレープフルーツ及びレモンを用いてスピノシンA、スピノシンD、また、代謝物でございますスピノシンBやスピノシンK及びN-demethyl spinosyn Dを分析対象化合物とした試験が米国において実施されておりまして、詳細は別紙3に示されております。

結果でございますが、分析対象化合物の合計の最高値は、最終散布1日後に収穫したグレープフルーツの0.125 mg/kgでございました。

「(2) 後作物残留試験」が実施されておりまして、スピネトラム-Jとスピネトラム-L、そして、代謝物のB、C、D、Eを分析対象化合物として試験が実施されております。

結果は33行目以降に書かれているとおりでございまして、いくつかの作物でスピネトラム-J等が検出されているんですけども、おおかたの作物においては定量限界未満であるという結果となっております。

ここまでは以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。「3. 土壌中運命試験」から「4. 水中運命試験」「5. 土壌残留試験」で、ほとんど御指摘としましては語句の訂正等ですが、何か御追加はありませんでしょうか。

○ 奥語専門委員

特に追加はございません。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

「6. 作物残留試験」ですが、これは委員の先生方には理解し難いところがあると思います。特に海外での作物残留試験で比較試験ということがありまして、突然、スピノサドというものが出てきました。その辺の経緯を事務局の方から御説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

スピノサドは、今、ダウから適用拡大申請が上がってきていて、審議している最中なんですけれども、もともと、放線菌がつくるマクロライド化合物としてスピノシンというものが見つかっておりまして、これを製剤化したものがスピノサドでございます。

今回、申請が上がってきているスピネトラムというものは、このスピノシンを化学修飾して、一部、メチル基をエチル基に変えてつくった剤でございまして、海外の作物残留試験成績は、スピネトラムについては、個別のいろんな作物については行われておりません。スピノサドについて、非常に詳細な試験が行われているので、これを使っていかどうか

を検証するために比較試験を行って、その結果、流用することが可能であるというふう
にアメリカ EPA が判断いたしました。それ以降はスピノサドの作物残留試験成績をもつて
残留基準値をどんどん設定していっているということで、新規剤なのに一気に 100 作物以
上に残留基準値が設定されております。

そういう関係で、今回のものについても比較試験と、あと、今回、インポートトレラン
ス申請がされている作物であるりんご、オレンジ、グレープフルーツといったものについ
てスピノサドのデータを出していただいております。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、よろしいですね。

作物残留試験のところ、この比較試験も含めて、何か御追加はよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

はい。特に問題ありません。

○ 柳井座長

それでは、引き続きまして「7. 一般薬理試験」から御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

33 ページの「7. 一般薬理試験」でございます。結果の概要は表 22 に示されているとお
りでございます。自発運動量について 2,000 mg/kg 体重投与群で、軽度ではありますが、
減少しております。また、腎機能についても、尿量や尿電解質の排泄量の低下、また、尿
の浸透圧の上昇といった結果が示されております。

34 ページの「8. 急性毒性試験」です。

「(1) 急性毒性試験」で、原体と代謝物 B、D、E を使ってそれぞれ試験が実施されて
おります。

まず、原体の方でございますが、表 23 を見ていただきますとおわかりかと思いますが、
本剤は普通物相当であることがわかるかと思っております。

また、代謝物につきましても、代謝物 B の 5,000 mg/kg 体重で死亡例が認められており
ましたが、いずれにいたしましても、代謝物 B、D、E も普通物相当であることがわかるか
と思っております。

「(2) 急性神経毒性試験」で、Fischer ラットを使った試験でございます。結果は 3
5 ページに書かれておりまして、毒性所見は認められておりません。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。

本剤は、皮膚に対しての刺激性は認められませんでした。また、眼に対しては刺激性が
あり、もしくはごく軽度ではあるが、刺激性があるという判断がなされております。

一方、皮膚感作性試験の方でございますが、弱いながら皮膚感作性が認められておりま
す。

以上でございます。

○ 柳井座長

一般薬理試験及び急性毒性試験のところ、特にコメント等はありませんでしょうか。
津田先生の方から、何かございますか。

○ 津田（修）専門委員

特にありませんが。

例えば、表 22 の「痙攣誘発及び抑制作用（ペンテトラゾール誘発痙攣）」。これはわかりますね。これは、実はペンテトラゾール誘発痙攣の増強及び拮抗作用なんです。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

高木先生、よろしいですか。

○ 高木専門委員

それでは、1つだけ。一般薬理試験の腎機能検査のところ、カリウムの排泄量が 100 mg/kg 体重から減っているというデータが抄録の 229 ページに出ていまして、それを影響と取らない理由として、ほかのパラメータに変化がないというふうに考察しているんですけども、そここのところが、例えばカリウム特異的な変化があってもおかしくないのではないかということで、これは影響と取った方がいいのではないかと思うんです。

○ 津田（修）専門委員

それでしたら、高木先生、この K はわざわざ総量にして出していますね。それで尿量が増えているんです。濃度でやってくれば特異的な雰囲気はわかると思うんですが、いかがですか。抄録はもとの方から掛け算されているので、少し評価がしにくかったんですが、先生はいかが判断しておられますか。

○ 高木専門委員

どちらがいいか、はっきりわからないので、両方出していただければ判断しやすいかと思えます。

○ 津田（修）専門委員

私はこんなものだったんですが、もし高木先生がそういうことで疑念を持たれるのであれば、尿量と各イオンの排泄濃度等を併記した上で、150 mg/kg 体重からも実はやっているんで、そこも書き直して、それに対する無作用量、作用量が判断できる資料をいただけないかという表現はだめでしょうか。

○ 高木専門委員

それでいいと思えます。

○ 柳井座長

それでは、確認を取りましょうか。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。それは確認いたします。

○ 柳井座長

ほかになれば「10. 亜急性毒性試験」の説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、35 ページの「10. 亜急性毒性試験」でございます。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」です。Wistar ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されております。また、0 ppm と 1,000 ppm 投与群については回復群を別途設けて、4 週間の回復期間を設定して試験が実施されております。

毒性所見につきまして表 26 と、回復群で認められた毒性所見につきましては 37 ページの表 27 にそれぞれまとめております。

結果でございますが、この試験で 1,000 ppm 以上投与群の雄及び 500 ppm 以上投与群の雌にマクロファージ組織球の集簇等が認められましたので、無毒性量は雄で 500 ppm、雌で 120 ppm と考えられております。

本試験につきまして、別紙でお配りいたしましたように、柳井先生よりコメントをいただいております。

37 ページ「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」です。ビーグル犬を用いた混餌投与によって試験が実施されておまして、毒性所見をまとめました表につきましては 38 ページの表 29 にございますとおりで。

結果でございますが、300 ppm 投与群の雌雄で多数の臓器と組織におけるマクロファージの空胞化等が認められましたので、無毒性量として雌雄とも 150 ppm と考えられております。

この試験につきましても、柳井先生より別紙のとおり、①と②のコメントをそれぞれいただいております。

亜急性毒性につきましては、以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、コメントの方から審議したいと思います。

まず「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」に関して、36 ページの 4 行目にありますように「リポスチン含有マクロファージ組織球の集簇が認められた」ということです。このリポスチンについて抄録を調べたんですが、特に病理の材料と方法のところによく似ている色素でありますヘモジデリンとの鑑別を行ったという記載がなかったので、コメントを付けさせていただきました。イヌでは貧血傾向が見られているという所見もありますので、むしろリポスチンというよりもヘモジデリンの可能性もあるのか、それは特殊染色で否定しているのかという疑問があります。これは抄録には書いていないことなので、聞いていただくしかないと思います。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」のところでのコメントとしましては、別紙の一番下の方に書いてありますが、抄録の 136 ページの上 1 行目のところで、900 ppm 雌雄で肝実・比重量の有意な増加があり、その原因としては肝クッパー細胞の過形成・肥大に対応するとの記載があるんですけれども、今までの経験からしますと、肝細胞肥大があった場合に肝重量が増えますが、クッパー細胞の過形成あるいは肥大があっただけで肝臓の

実重量と比体重値まで両方が動くことがあるのかという単純な疑問です。これは抄録の方を見てもあまり書いていないんですけれども、今井田先生、その点はいかがでしょう。

○ 今井田専門委員

2つの疑問とももつともな疑問だと思います。

ラットの方のヘモジデリンか、リポフスチンかという話で、これは調べれば簡単に結論が出せる。染色性でわかると思いますので、これは調べてもらったらよろしいのではないかと思うんです。

肝細胞云々の話も、これは鏡検的なレベルでの評価である程度わかると思いますので、肥大が組織学的に肝細胞の肥大があるか、ないかで、本当に肝細胞肥大を伴わない肝重量の増加なのかどうかをある程度の情報は得られると思いますので、これも確認していただければよろしいかと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

もう一つ、コメントが裏の方にあります。ここに起こっている変化としましてはマクロファージの空胞化があるんですけれども、これはマクロファージ系の活性化、すなわち MP S (mononuclear phagocyte system) 系の細胞が活性化しているのかどうかも含めて、スピノサドのような似たような剤についても経験されている鈴木先生にその点の毒性の基本的な情報がありましたら、コメントをお願いしたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

これは、実はスピノサドと極めて構造も似ていますし、動態からしてもよく似ているわけです。

ところが、実はスピノサドも若干もめておりまして、それが病理所見についての話のところになります。肺とか、そのほかのところの臓器でのマクロファージ系のものに、LLB (ライソゾームラメラボディ) という形で蓄積性の変化が起こるというので、CAD (陽イオン性両親媒性化合物) の特性があるという点では、スピノサドも、このスピネトラムも、非常に共通した点があって、それは私は間違いないことだと、今回の報告書を見ても確信が持てます。

スピノサドの方は、それに加えて、神経系の方に何か一連の変化が、似た変化があるという話があって、その辺のところはどうもコメント対応できちんとした対応がされていないので、今もって、まだ審議が継続している状況になっているわけです。

今回のこちらの方で見ると、そういう変化は、代謝の変化のところを見てもほとんどありませんし、除くことができると思うんですが、いずれにしても、マクロファージの話は、MPS 系の活性化というふうに見るのか、そうではなくて、ライソゾームでの何らかの形の代謝物の蓄積と見るのかというところで分かれるかもしれませんが、形態的な変化はそういうところであると思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

すみません、このスピノサドの変化には可逆性はあるんですか。要するに、休薬すると消失するのでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

どうでしょうか。

○ 柳井座長

わかりました。わかる範囲で結構です。

毒性の先生方で、ほかにはよろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 高木専門委員

まず最初に「(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)」で、表26で、抄録では111ページになるんですけども、ALTの増加が雄の1,000 ppm以上のところで認められていて、申請者の方は研究所の背景値の上限ということと、肝臓に肉眼的変化がないということをもって毒性学的意義はないとしているんですけども、明らかに用量相関性が認められるということで、これは私としては毒性と取って、1,000 ppm以上のALT増加とした方がよいのではないかと思います。それが1つです。

もう一つは「(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)」で、表29の一番下の150 ppmで毒性所見なしとしているんですけども、抄録の132ページの、特に気になったのは大型非染色性細胞の値がどうも雄では低用量のところから増加しているような印象を受けて、なぜか、そのところは統計解析を実施せずと書いてあって、その理由がよくわからない。

あと、線形対比検定という傾向検定だと思うんですけども、それをやっているんですけども、それがPが0.02という値を使って物を言っているみたいなんですけれども、Pが0.02で果たしてよいのかどうか。普通だと、0.05とか、0.01をよく使うんですけども、そこら辺がどうなのかというのが気になりました。

その非染色性細胞というのが、先ほどからよく出てくるマクロファージみたいなものだったら、これはやはり影響を考えないといけないのではないかと思います。

○ 柳井座長

いかがでしょうか。今の2つの疑問ということで、まず最初のラットの90日間の亜急性毒性試験で1,000 ppm以上のALT増加という点なんですけど、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今の1,000 ppmのALTの増加について、回復をかけてみたけれども、やはり戻らなかった。大体がパーセンテージにすると130%ぐらいのところ、統計的に見ると有意差はあるということなんですけれども、報告書を書いた人たちは、実際のデータからすると、70 Unit/mlぐらいの話のことで、それが背景値の上限に近い値であったということと、肝臓で顕微鏡的に見られる影響がなかったところから、この群の1,000 ppmの話のところは影響ではないと論じている部分があります。ですから、その辺をどのようにここで解釈する

かという話にとどまるんだと思います。

2つ目の大型非染色性細胞。これは病理の先生に伺った方がよいと思うんですが、物は一体何なんですか。

○ 柳井座長

今井田先生、いかがでしょうか。

○ 今井田専門委員

私もわかりません。ですから、これも聞いたらどうですか。これは何を言っているのかということと、それから、この細胞に関して統計学解析を実施しなかったとわざわざ書いてある。それは何か理由があるからしなかったんだろうと思うんですけども、それも含めて確認したらいかがでしょうか。これが何であるかも、この言葉だけではわかりませんからね。

○ 柳井座長

それらは不明ですね。それでは、問い合わせということで。

高木先生、ほかはいいですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 柳井座長

ほかになれば、続けて説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

38 ページの「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」です。ビーグル犬を用いた混餌投与によって試験が実施されております。

結果でございますが、39 ページの 16 行目にございますとおり、200 ppm 投与群雌雄で動脈炎等が認められておりましたので、無毒性量としては雌雄とも 100 ppm と考えられております。

この試験につきまして、別紙にございますとおり、柳井先生よりコメントをいただいております。

「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」でございます。SD ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されておまして、結果の概要につきましては 40 ページの表 32 に示されているとおりでございます。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められておりません。

この試験では、500 ppm 投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞細胞質空胞化等が認められておりましたので、無毒性量として雌雄とも 250 ppm と考えられております。

「(3) 1年間慢性神経毒性試験(ラット)」です。Fischer ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されております。

この試験では、全投与群の雌雄で神経毒性は認められておりません。

「(4) 18カ月間発がん性試験(マウス)」でございます。ICRマウスを用いた混餌投与によって試験が実施されておりました、毒性所見につきましては表35に示されておりでございます。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められておりません。

本試験におきまして、300 ppm投与群の雌雄で腺胃部粘膜過形成等が認められましたので、無毒性量として雌雄とも150 ppmと考えられております。

ここまでは以上です。

○ 柳井座長

それでは、コメントのところの問題になった箇所について審議します。

まず「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」のところでは「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」のところでは私がコメントしました。そこは39ページの13行目で動脈炎が発生したという記載がありますが、その表現について書き直す必要があるのではないかと考えました。私の方では、そこに書いてありますように「血管壁の壊死を伴う結節性動脈炎はビーグル犬に自然発生性にしばしば認められ、化合物投与により顕在化する可能性が示唆されている(Hayes et al., 1989)。本剤のビーグル犬への投与においても増悪化されて発現した可能性がある」という表現にしました。39ページの13行目の「動脈炎は」からを変えたんですが、むしろ文献が引用できれば、その方がベターかなと考えました。

あとは、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験、ラットの1年間慢性神経毒性試験、そして、マウスの18カ月間発がん性試験を含めて、特に追加のコメントはないでしょうか。

今井田先生、いかがでしょうか。

○ 今井田専門委員

1年間のイヌの慢性毒性試験で、39ページのところで、今、指摘があったんですけども、これは私も普通の、オリジナルといいますか、もともとでは動脈炎という言葉だけなんですけれども、やはり言われているように、この結節性動脈炎という病理用語を使った方がより正確に表されると思いますので、私は今のコメントに賛成します。

それから、このページの7~11行目にかけて、200 ppm投与群で肝臓の絶対重量と比重量の増加のことが書いてあるんですけども、この書き方は、増加があったけれども、この試験の中で有意差はなかったけれども、実施機関の背景データを上回るものであった。しかし、あまり病理学的変化等が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられたという非常に回りくどいです。要するに、これは「有意差はなかった」とまとめれば済む話だと思うんです。だから、こちらの方はわざわざここで背景データを持ってくる必要はないと思いました。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

あとは、神経毒性もないということと、発がん性は全くないということと、同じような、マクロファージ系の組織球の集簇が認められるということがありました。

1点、今井田先生にお聞きしたいのですが、肝クッパー細胞の過形成という表現はイメージするのが、単純な proliferation (増殖) なのか、hyperplasia なのか、少し難しいです。用語に違和感があるのです。

○ 今井田専門委員

そうですね。あまり聞かないですね。やはり、増生しているだけですね。私も違和感があります。

○ 柳井座長

ほかになれば、次の「12. 生殖発生毒性試験」の説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、42 ページの「12. 生殖発生毒性試験」です。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」です。SD ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されております。

結果の概要は、表 37 に示されているとおりでございます。

17 行目でございますが、親動物の繁殖能に関しまして、75 mg/kg 体重/日投与群の雌において難産が認められるという結果となっております。

また、児動物におきまして、75 mg/kg 体重/日投与群で分娩時の生存率の低下が認められております。

23 行目でございますとおり、この試験におきましては、75 mg/kg 体重/日投与群の親動物の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞細胞質の空胞化等が、また、児動物では分娩時生存率の低下が認められましたので、無毒性量として親動物及び児動物の雌雄とも 10 mg/kg 体重/日と考えられております。

43 ページで「(2) 発生毒性試験 (ラット)」です。SD ラットに強制経口投与して試験が実施されております。

母動物におきましては、最高用量群の 300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量の減少。

また、胎児につきましては、検体投与の影響は認められておりません。

したがって、無毒性量として母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児では 300 mg/kg 体重/日と考えられております。なお、催奇形性は認められておりません。

「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」です。NZW ウサギに強制経口投与して試験が実施されております。

母動物の最高用量群で、体重増加抑制や摂餌量の減少等が認められておりまして、胎児につきましては、検体投与の影響は認められておりません。

したがって、無毒性量として母動物では 10 mg/kg 体重/日、胎児では 60 mg/kg 体重/日と考えられております。なお、催奇形性は認められておりません。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。ただいまのところ特に追加はありませんでしょうか。
大谷先生、何かございますか。

○ 大谷専門委員

この評価書のとおりで結構だと思います。

42 ページの 21 行目で、単なる文章のあれですけれども、「有意差はないものの」は「有意差はないものの」。そこだけ訂正していただければ、あとはそのとおりでいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

ほかの先生方はよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは、引き続きまして、次の項目をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

続きまして、44 ページの「13. 遺伝毒性試験」です。

スピネトラム原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施されております。

結果につきましては表 38 に示されているとおりでございまして、原体につきましてはすべての試験において陰性でございましたので、遺伝毒性はないと考えられております。

続きまして、45 ページでございしますが、スピネトラムの代謝物 B、D 及び E の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されてございまして、結果につきましては表 39 に示されているとおりでございます。結果はすべて陰性でございまして、これらの代謝物につきましても遺伝毒性はないことが考えられるかと思えます。

別紙 1 にお示しいたしましたとおり、布柴先生よりコメントをいただいております。内容云々ではなくて、多分、書きぶりに対しての御意見だと思います。後ほど都築課長補佐からも御説明がございしますが、プロパモカルブと書き方が若干違うということで、こちらは今後、事務局の方で統一を取らせていただくという対処で進めさせていただきたいと思えます。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。
布柴先生、よろしいですか。

○ 布柴専門委員

それで結構だと思います。

○ 柳井座長

ほかに、遺伝毒性関係でよろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 高木専門委員

遺伝毒性ではないんですけれども、繁殖毒性に戻ってよろしいですか。

○ 柳井座長

はい。

○ 高木専門委員

2世代繁殖試験で、甲状腺の T_4 の減少が親の 10 mg/kg 体重/日と、その上の 75 mg/kg 体重/日で認められているんですけれども、10 mg/kg 体重/日の減少はアドバースエフェクトと取らない理由として、子どもの着床数の低下、胎児の死亡率の上昇、胎児の奇形発現、脳重量の低下といった影響がなかったということを根拠に、甲状腺ホルモンの減少を、毒性学的に低い、極めて軽微な変化であると判断しているんですけれども、とはいっても、 T_4 が減少しているというのは必ずしもよいことではないと思うので、そこら辺はいかがなんでしょうか。

○ 柳井座長

すみません、抄録の何ページですか。

○ 高木専門委員

抄録の 205 ページの表の真ん中辺りの T_4 というところです。

○ 柳井座長

津田先生、いかがですか。

○ 津田（修）専門委員

子でないから親は関係ないと言えるかといいますと、やはり高木先生のおっしゃるとおりかなと思います。

○ 鈴木調査会座長

この辺りは非常に微妙なところなんですけれども、基本的にはおそらく剤によって動いた可能性が高いとは思いますが、この程度の低下が本当に悪影響なのかという判断に尽きるんだと思います。

私は、これは報告書にあるとおりのことを認めて悪くない、つまり、このところは悪影響と取らなくてもいいのではないのかと思っていますけれども、大谷先生、その辺はいかがでしょうか。

○ 大谷専門委員

今、鈴木先生がおっしゃったとおりで、私はいいのではないかと、一応、判断したということですが。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 高木専門委員

ただ、甲状腺ホルモンについては、子どもの脳の発達への影響が最近言われているので、そこら辺はどうかというのが一つ疑問としてあります。

○ 鈴木調査会座長

胎児性のクレチンを疑っているらしいんですけれども、その辺りは大谷先生、臨床の方の状況からするとどうでしょうか。この辺りの変化だとあまり影響がないような気がするんです。

○ 大谷専門委員

私はそこまで、このレベルが影響するかどうかは知識を持ち合わせておりませんので、正確なコメントはできかねます。申し訳ありません。

○ 柳井座長

いかがいたしましょうか。
どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

いずれにしても、結果論的に、このデータを見る限りなんですけれども、Pのところの話で T_4 の低下が10 mg/kg 体重/日であったという話なんですけれども、もし、そういう悪影響が本当に起こるならば、 F_1 の方に必ず影響が出てくるはずなので、そういったところはデータ上は見られないと私は読んでいるんです。

ですから、あまり心配しなくてよくて、ここでもそういう話はないと考えられるということは考察してありますから、それはそれでいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

ただ、例えば脳の高次機能のところまで考察しているかということ、そうは言えないのではないですか。

○ 柳井座長

鈴木先生、どうでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

一般的に、繁殖試験については、ヒトの脳の高次機能に相当するような試験方法は正直言ってないわけですし、学習能の実験とか、いろんなことをやっていますけれども、それ自体も決して人間の方にパラレルに当てはめることができるようなものとは思われない。それよりは、いわゆる一般的な行動異常所見の問題とか、その後の成長に関する問題とか、そういうところを見た上で影響がないということの方がわかりやすい指標だと思われまますから、特にそれで一般的にその辺りで脳のところに関する影響というのは、そういう行動の話よりは脳の重量、形態に関する方が鋭敏であるという話もよく言われるところですから、それを考えると、この剤ではそういう影響は見られていませんから、あまり心配しなくてもいいのではないかと考えております。

○ 柳井座長

この T_4 のレベルの低下については議論があったということで、留め置かせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

まだ納得いかないですか。よろしくをお願いします。

○ 高木専門委員

まだ気になるのは、ラットでは異常がなくても、例えばヒトで T_4 が下がったときに子どもに影響が出るのではないかと心配しているんです。

○ 柳井座長

その辺り、大谷先生、いかがでしょうか。

○ 大谷専門委員

外挿性という問題も含めて、心配はぬぐえないと思いますけれども、あるデータから判断してここでは評価をしないといけませんので、説明の内容としては鈴木先生がおっしゃったようなことになるのではないかと思います。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。

○ 高木専門委員

わかりました。

○ 柳井座長

これについては、議事録に議論があったことをはっきりと記載していただきます。遺伝毒性も含めて、すべて審議し終わりました。今まで挙げたコメント等について詳細に審議した結果、ADI の設定については可能だと判断します。

最後の「III. 食品健康影響評価」についての考察について、事務局から説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、46 ページの「III. 食品健康影響評価」です。

ラットを用いた動物体内運命試験におきましては、スピネトラムは速やかに吸収されて、主に糞を介して排泄されることが結論づけられておりました。主要組織中の残留放射能濃度は、消化管やリンパ節、肝臓や脂肪といったところに高い値が認められておりましたが、投与 168 時間後にはいずれにおきましてもかなり濃度が低くなっておりましたので、体内蓄積性はないだろうということが言えるかと思えます。主要代謝経路としては 9 行目以降に書かれているとおり、抱合化などを中心として代謝が進むものと考えられております。

植物代謝におきましては、レタス、かぶやりんごにおいては同定可能な主要化合物としては親化合物や代謝物としては B、C、D 及び E が検出されております。主要代謝経路としては、*N*-demethyl や *N*-formyl 代謝物が生成される経路等が考えられております。

各種毒性試験結果から、スピネトラム投与による影響は、主に多数の臓器におけるマクロファージ組織球の集簇及び空胞化であることが考えられております。スピネトラムが陽

イオン性両親媒性化合物（CAD）の一つと考えられていることから、これらの変化がCADによって誘発されたリン脂質症の結果であることが考えられております。

神経毒性、発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められておりません。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をスピネトラム（親化合物のみ）と設定いたしております。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表40に示されているとおりでございまして、この表を見ますと、最も小さな無毒性量が取れているのは、イヌの1年間慢性毒性試験の雌で得られた2.49 mg/kg 体重/日という値がございまして、この値を根拠といたしまして、安全係数100で除した0.024 mg/kg 体重/日をADIと設定いたしました。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。ただいまの御説明の中で、特に問題のある箇所はありませんでしょうか。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

問題になるわけではないんですが、確認だけしておかないといけないことがあります。

この剤がスピノシン、つまり、マクロライド系の物質なので、抗菌活性があるとややこしいことになります。おそらくスピノサドのところと非常に構造が近いですし、スピノサドの方で抗菌活性がないことが確認されていると思うので、この剤にも抗菌活性がないのは言っていないかと思うんですけれども、事務局の方はそれでよろしいんですか。

○ 渡邊評価専門官

その件に関しましてですが、類似の化合物でございましてスピノサドもマクロライド系の殺虫剤でございまして、このスピノサドにつきましては抗生物質としての作用がないということございまして、スピネトラムとスピノサドの基本構造を持つスピノシン誘導体の成分を産生する土壌の放線菌につきましては、抗生物質を産生することを示唆するという情報はございません。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

どうぞ。

○ 根本専門委員

文章の言葉なんですけれども、46ページの17行目の「*N*-demethyl」というものがあって、9行目に「*N*-脱メチル化」。同じ言葉です。

○ 柳井座長

それでは「*N*-脱メチル化」に統一していただきます。ありがとうございました。

ほかに用語等につきましてありませんか。

それでは、ほかになければ、先ほど御提案いただきましたように、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の2.49 mg/kg 体重/日を無毒性量の最小値としまして、これを安全係数100で除した0.024 mg/kg 体重/日をADIとしてこの委員会では提案したいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

どうもありがとうございました。

それでは、この剤の進め方について、事務局から説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

本日ADIの評価をいただきましたので、これを審議結果案として、農薬専門調査会幹事に報告する予定でございます。農薬評価書案につきましては、本日御指摘があった事項を踏まえまして、修正させていただきます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、お疲れだと思いますが、次の剤が待っていますので。次の剤も少し複雑で、時間がかかりそうです。プロパモカルブ塩酸塩につきまして、事務局から御説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

まず、資料3-1を御覧いただけますでしょうか。今回、2つの評価書を御用意させていただいております。資料3-1がアリスタ ライフサイエンス株式会社からの申請資料に基づいて書きました評価書でございます。資料3-2は、バイエルクロップサイエンス株式会社から提供のありました資料を元につくった評価書でございます。一応、今回、わかりやすくするために2つの評価書に分けて、それぞれについてADIを求めるというステップを踏んでおります。

最終的には、我々はプロパモカルブ塩酸塩という物質についてADIを1つ作って厚生労働省に答申することになりますので、一つひとつ評価書の中身を御覧いただいて、疑問点が解消された暁には1つの評価書にまとめてADIを1本にしたいと思っております。

まず、資料3-1の中身を御覧いただきますと、7ページを開いていただけますでしょうか。こういう剤なんですけれども、約2年前に1回審議を行いまして、それからコメントに対する回答をいただいて、今回、2回目の審議になります。

まず「7. 開発の経緯」のところで、1977年にかつてのシェーリング社が開発した剤ということで書いたんですが、1978年ではないかというふうに與語先生から訂正をいただいております。

あと、コメントをいただいたところを主に御説明させていただきたいと思います。

8ページを御覧いただきますと、玉井先生から、高用量試験の数字は予備試験の結果が載っているので別の数字を書きなさいということで、御指摘のとおり書き直させていただきました。

きました。

9 ページにまいりまして、表 3 の書きぶりなんですけれども、尿、糞、それから、尿＋糞で書いていたんですけれども、上の表 2 が尿、糞、カーカスと書いてあるので、比較の意味でも、表 3 は尿＋糞で書いてあるところはカーカスの数字を入れた方がいいのではないかとということで、御指摘のとおり、数字を変えて表を作成いたしました。それから、合計の数字も入れて、蓄積性について考えやすいようにしてあります。

「1. 動物体内運命試験」についていただいた指摘は以上で、御指摘のとおり、すべて直したつもりです。

「2. 植物体内運命試験」の方にまいります。

まず、トマト、ばれいしょ、レタスということでやっているんですが、與語先生から、非常に丁寧に見ていただいて、数字の直し、用語の修正をいただいております。

若干細かいところで、どういう数字を書くべきかというところを後で個別に御相談させていただきますと思います。

「3. 土壌中運命試験」についても、修正をいただいたとおりに見え消しで直しております。

15 ページにまいりまして、こちら「4. 水中運命試験」で「(3) 好気的水系環境運命試験」ということで、こちらと與語先生から訂正をいただいております。

「5. 土壌残留試験」で、土性の書き方についても訂正をいただいております。

18 ページで、指摘事項の 1 つ目でございます、「この剤について皮膚刺激性は認められなかったと書いているんですけれども、諸外国の評価書を見ると、皮膚感作性ありと書いているものがある。これについて、どういう違いがあるのか。」を聞きましたところ、Buehler 法を行うと皮膚感作性がない。一方、ほかのものでは Maximization 法とか、LLNA 法を行っていて、そちらだと陽性が出ている。この点について、津田先生からコメントに対するコメントをいただいております。

ここで切らせていただきます。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

まず「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性」でのコメントに対して、津田先生から最終的なコメントをいただいておりますが、全体の何が問題なのかについて津田先生から説明をお願いします。

○ 津田（修）専門委員

事務局のそれでいいのではないかと思います。Buehler 法より Maximization 法の方が感度が高く、最近 LLNA 法が基本となっていますので、皮膚感作性試験については Buehler 法、Maximization 法及び LLNA 法が行われ、Buehler 法では認められなかったけれども、他の試験では陽性であったと書いてあればわかるということだと思います。

○ 柳井座長

わかりました。

それでは、引き続き説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

20 ページの「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」で柳井先生からのコメントでございしますが「空胞化 (下顎リンパ節) は、どの細胞で見られた所見でしょうか?」。これについては、申し訳ございません。確認できませんでした。

吉田先生、鈴木先生から追加資料要求事項としていただいているものなんですけれども、「イヌのタペタムの変化について、原因について考察してください。」ということで、申請者からは、この剤が持っているキレート作用によって亜鉛濃度が減少したことが原因ではないかという回答が来ておりまして、吉田先生からは回答を了承するというお答えをいただいております。

○ 柳井座長

この点についてはよろしいですか。

高木先生、いかがですか。

○ 高木専門委員

結構です。

○ 柳井座長

ほかの先生方はよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは、引き続き、お願いします。

○ 都築課長補佐

23 ページにまいりまして「(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」で、「各臓器にいろいろな空胞が観察されまして、どういうものがたまっていて空胞ができていいのか、いろいろ検証してください。」というお願いをいたしました。これに対して、さまざまな特殊染色とか、電子顕微鏡観察などもやっていただいたんですけれども、結局、特にこれだというものがございますで、空胞の中には何も入っていないということで、均質で無構造な基質あるいは空虚なスペースで占められていたと思われるという考察をいただいております。

また、イヌ以外にラットについても同じような空胞が見られているんですけれども、空胞が見られた組織はいずれも分泌機能を有する上皮細胞であることから、この剤は実は細胞膜に作用する殺菌剤でございまして、哺乳類の細胞についても同じように細胞膜に作用して、中の分泌物を外に出してしまうような作用が出たために、細胞質がそういう影響を受けて、その結果として、浸透圧の不均衡が生じて、液体成分が細胞内に取り込まれて、空胞ができたのではないかというふうに考察しております。

それは 24 ページで「空胞ができるメカニズムについて考えてください。」という廣瀬先生からコメントをいただいておりますので、それに対して申請者から、今、言ったような

空胞ができるメカニズムを答えていただいております。これについても、廣瀬先生から回答を了承するというご回答をいただいております。

吉田先生から、イヌの1年間の試験の中で、「尿細管上皮のところで ballooning degeneration という用語が見られて、変性変化と書いてある。ほかの臓器では変性ととらえなかったんですけれども、ここだけ違う用語を使っている。この違いは何なんですか。」というコメントかと思うんですけれども、これについては、やはり出ている所見が若干違うということ。それから、25ページの方に行くんですけれども、答えの中で残留農薬研究所にいろいろ特殊染色をお願いして、その報告書の中で、イヌの近位尿細管上皮の空胞化が見られているけれども、この部分は水腫性変性をそもそも起こしやすい組織なんですという答えもあって、ほかの組織とは若干毒性学的な意味合いが異なると思いますというお答えをいただいております。吉田先生は、このお答えについても了承されております。

ここで切らせていただきます。

○ 柳井座長

ただいまの空胞のメカニズムと、変性かどうかということが吉田先生と廣瀬先生から追加資料要求等がありましたが、これらを通して、一応、出された先生方は了承していただいているということなんですけれども、特に不明な点とか御質問はありませんでしょうか。

津田先生はいかがでしょう。

○ 津田（修）専門委員

特にありません。

○ 柳井座長

高木先生はよろしいですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 柳井座長

今井田先生はいかがでしょう。

○ 今井田専門委員

結局、何かよくわからなかったという結論ですね。いろいろやってみたけれども、取らなかった。その degeneration という表現を含めまして、これは仕方ないんですか。もう少し何かわからないかと思ったんですけれども、質問された委員の方々が了解されているということですので、結構かと思います。

1点、表記の点なんですけれども、22ページの4行目の最後のところで「1,500 ppm以上投与群雌で上皮空胞化等が認められた」とあるんですが、これは部位が、表18を見ますと、上皮空胞化が見られているのが脳脈絡叢、涙腺等の上皮空胞化。わかるところは記載の方が明確かと思うんですけれども、いかがでしょう。

○ 柳井座長

それでは、事務局、よろしく申し上げます。

○ 都築課長補佐

わかりました。

それでは、引き続き御説明させていただきたいと思います。

「(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」で、「ラットを用いた飼料混入投与で脈絡叢上皮細胞空胞化が、この試験だけコントロールも含めてすべての群で出ている理由について教えてください。」ということについて、答えですけれども、コントロールを含めて詳細に観察した結果、空胞を見つけてしまったのではないか。最高用量については投与の影響を認めているんですけれども、コントロールで空胞が出るところについては、申請者もよくわからないという回答になってしまっています。

続けて、鈴木先生から追加資料要求事項の7番でございます。「12,500 ppmまでの投与なんですけれども、中間用量の2,000 ppmと5,000 ppmで全動物による病理所見の結果が示されていない。データがあればすべて出してください。」ということなんですけれども、これについて申請者の答えが、中間用量のところを検索しておりましたら、2,000 ppmで脳の脈絡叢とかに病理所見が出てしまって、発がん性以外のところ、いわゆる慢性毒性試験についてはNOAELが取れないことがわかってしまったので、そこから先は病理検索をする努力をやめてしまったということで、さらなるデータはございませんというお答えでございました。

以上です。

○ 柳井座長

何と答えていいんでしょうか。

どうぞ。

○ 今井田専門委員

これは一応、ちゃんとしたガイドラインがあるわけですし、それはガイドラインにしたがってやるとどうなんですか。それはやはり、やるべきことだと私は思うんですけれども、これはガイドライン上、問題ないんですか。

○ 都築課長補佐

慢性毒性試験については、ラットについて、2年間の慢性毒性/発がん性併合試験とは別に、1年間の慢性毒性試験を行っておりますので、ガイドライン上の要求項目は一応満たしております。

1年間の慢性毒性試験の方は、2年の試験よりも低い用量で行われていて、ちゃんと慢性毒性としてのNOAELはこちらで取れているという判断はできるかと思います。

若干、この2年間の慢性毒性/発がん性併合試験の一番低い用量が2,000 mg/kgでしたので、高過ぎたのかなという気はいたします。

○ 柳井座長

今井田先生、よろしいですか。

○ 今井田専門委員

仕方がないですね。

○ 柳井座長

試験のデザインも問題があったのは確かだと思います。

慢性毒性/発がん性併合試験のところで、特に問題はありませんか。

どうぞ。

○ 今井田専門委員

繰り返しになるんですけれども、25ページの11行目も同じく「上皮空胞化等が認められた」とあるんですけれども、ここも「脳脈絡叢、涙腺等の上皮空胞化」と入れた方がいいかと思います。

以上です。

○ 柳井座長

よろしくをお願いします。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 柳井座長

それでは、引き続き、お願いします。

○ 都築課長補佐

27ページの「12. 生殖発生毒性試験」について、コメントに対する回答でございます。

これは江馬先生からいただいたコメントでございます。「繁殖毒性試験は強制投与で行って、催奇形性試験を混餌投与で行っている。」一般的には、これは逆なんですけれども、「どうしてこういう投与方法なんですか。」という質問でございます。

答えなんですけれども、まず繁殖毒性試験については投与量をしっかり精度高く管理するためとか、いろいろな理由で選択しましたと。催奇形性試験については、混餌投与でやってもいいとガイドラインに書いてあると、そのまま、正直にお答えいただいています。

引き続いてやってしまいます。28ページの追加資料要求事項の9番でございます。「有意差の見られた所見については、背景データ等を考慮して、それぞれ毒性所見と考えるかどうか、明確にしてください。」ということで、抄録で8つの表にまとめて、それぞれ再考察をいただいております。これについて、内容を見て、江馬先生から御了解というお答えをいただいております、それも踏まえた表24の所見になっております。

追加資料要求事項の10番目でございます。「F0雌親で授乳期1~4日目にすべての検体投与群で有意な体重増加抑制が見られている。毒性所見としなかった根拠についてコメントすること。」ということで、理由として4つ挙げているんですけれども、1~4日目は少し低かったんですけれども、21日目まで含めると統計学的な有意差がありませんとか、さまざま挙げて、最終的に江馬先生も、このお答えで納得いただいております。

追加資料要求事項の11番目で、「200 mg/kg 体重/日投与群のところで精子濃度及び精子数の低下が見られていることについて、これを毒性所見としなかった理由についてコメ

ントしてください。」ということです。

理由として4つ挙げているんですけれども、1つ目として、コントロールに比べてわずかな低下であること。2つ目として、最高用量群では確かに精巣状態の病変等が認められるんですけれども、中間用量のところでは交尾率とか、さまざまな指標に統計学的な有意差が認められませんということ。3つ目として、背景データの上限値を超えていますということ。背景データの平均値を下回っているんですけれども、一番低い値よりは上回っていること。4つ目として、精子の運動性とか前進運動率等は統計学的な減少は、最高用量群については統計的な差があったんですけれども、中間用量については有意な変化は認められておりませんということです。これについても、江馬先生から御了解をいただいております。

追加資料要求事項の12番目でございます。「F₁の雌で、対照群、200 mg、1,000 mgで生産児同腹数が22~19に低下していることについてコメントしてください。」ということでございます。これに対する答えなんですけれども、両投与群で交配率がやや低くなっていることに起因するということで、統計学的な有意差も認められていないことから偶発的な所見と考えられるという答えをいただいております。

追加資料要求事項の13番目でございます。「F₁の雌で死亡及び安楽死の数が各群で多かったことについてコメントしてください。」これについて、原因を1)~5)と書いてあるんですが、主には分娩しなかった雌はそれ以上飼っていてもしょうがないので、と殺してしまいましたということ。それ以外には、偶発的に死んだものもありますというお答えでございます。

続けてやってまいります。31ページにまいりまして、コメントの14番目です。「催奇形性試験について、小型胎児の判定基準を示してください。」これは試験機関で明確な判定基準はなく、病理学者の経験則です。実際に個別別に体重をはかってみると、平均を100とした場合に10%以上の減少を示していましたということです。

コメントの15番目、「骨化遅延については各群における椎骨等の骨化数あるいは骨化遅延を有する胎児数等の数値を記載してください。」ということで、これは数字をいただきましたので、抄録に記載しております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。15項目にわたる江馬先生の追加資料要求等があるんですが、発生毒性からは8項目からですね。生殖関係の先生方、これについて何か。江馬先生は一応了承されているということですね。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 柳井座長

何か追加コメント等ありませんでしょうか。

どうぞ。

○ 大谷専門委員

1点、明らかな間違いがあるのに気が付きましたので、御指摘いたします。

28ページの表24がまとまっているんですが、腎の比重量減少とありますけれども、これは増加ですね。抄録の91、92ページ、訂正されたというか、後から出てきたものもこれが出ておりますけれども、明らかにこれは増加の誤りだと思います。

抄録の文章を見ていて、これも誤字的な細かい話ですけども、一応指摘させていただきますと、追加資料要求事項-9に対する答えのところですが、これも直すべきかどうかわかりませんが、一応間違いに気が付きましたので指摘させていただきますと、追加資料要求事項-9の一番最初のページの表2-1について、結果の概要と書いて真ん中よりちょっと下の辺りにあるんですが、その下から2行目に「受胎率に優位な影響が見られていませんが」とありますが、「優位」ではなく、「有意」ですね。

やはり同じ9の中で、後ろの方に表があるんですけども、これも単なる言葉の問題ですけども、表2-1、表2-2が真ん中よりちょっと後ろ辺りにございます。一番下の中のところに、精巣尾部という言葉があるんですけども、精巣上体尾部であろうと思います。

たしかそれだけだったと思います。対応については、私もそれでいいと思います。

以上です。

○ 柳井座長

訂正については、対応をお願いします。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 柳井座長

ほかの先生、よろしいですか。

江馬先生の追加資料要求事項-11からしますと、表24のところですよ。

○ 都築課長補佐

200 mgのところは、偶発所見ということでお認めいただけましたので、200のところを消して1,000のところを精子数減少というのを移したいと思います。

○ 柳井座長

そのようにお願いします。

ほかはよろしいでしょうか。

よろしければ、次の説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

33ページの総合考察に当たる部分で、興語先生から修文をいただいておりますので、これについては直させていただきます。

そうしますと、全体としてこの剤のADIの候補が幾つになるかというところをやっちゃってよろしいでしょうか。

○ 柳井座長

すみません。布柴先生からのコメントは、別紙2の方ですけれども、これについてもお願いします。

○ 都築課長補佐

布柴先生から、非常に丁寧に御覧いただいて、記述の仕方について、表27のところ、復帰突然変異試験の投与量の書き方ですとか、染色体異常試験の処理時間の書き方、小核試験の1群当たりの匹数、こういったものを追記するよという御指摘をいただいております。これについては、対応させていただきたいと思います。

○ 柳井座長

布柴先生、よろしいですか。

○ 布柴専門委員

はい。

○ 柳井座長

それでは、食品健康影響評価の修文についてお願いします。

○ 都築課長補佐

食品健康影響評価の部分、與語先生から10行目の御指摘をいただきましたので、これはこのように直させていただきたいと思います。

ADIの候補なんですけれども、表29を御覧いただきますと、この中で一番低い数字が、ラットの1年間慢性毒性試験で得られました29 mg/kg 体重/日でございますので、アリスタライフサイエンスの剤についてのADIの候補を、安全係数100で除しました0.29 mg/kg 体重/日ということで仮置きをさせていただきたいと思います。

○ 柳井座長

ADIにつきましては、今、御説明のあった0.29 mg/kg 体重/日ということで、とりあえずアリスタについては提案させていただきたいと思いますが、よろしいですか。

どうぞ。

○ 高木専門委員

表29、これは記入間違いだと思ふんですけれども、2年間の慢毒のところの雄・雌2,000というのは、ppmなのでmg/kg 体重/日にすると150と155 mg/kg 体重/日が正しいと思います。

ついでに言うと、これはLOAELなので、もし安全係数1,000をかけると、ADIはさっきのものよりもう少し下がる可能性があります。

○ 柳井座長

今、高木先生からの御指摘ですけれども、ただ、2年間の慢性毒性/発がん性試験については、無毒性量はなかったということですね。取れなかったということなので、そういう意味では採用できないでよろしいのでしょうか。どうなんですか。

○ 都築課長補佐

ラットの慢性毒性試験として、1年間慢性毒性がもし存在しなければ、高木先生がおっしゃるように、この2年間慢性毒性試験でNOAELが取れていませんから、LOAELの数字を基に安全係数1,000でという考え方もできるかと思うんですけども、1年間の慢性毒性試験がございますから、こちらを採用するという事で考えていただければいいと思います。

○ 高木専門委員

ただ、採用するに当たっても、1年と2年で毒性が強くなってないところを確認しておかないといけないんじゃないですか。

○ 柳井座長

その辺は、確認するという事にしましょう。

○ 鈴木調査会座長

細かく見なければいけない部分はあると思うんですけども、1年と2年のところの用量設定のところを比較してもらくと、1年の慢毒のところ、評価書の22ページ、表18で、375、1,500、6,000で用量設定されています。2年の慢毒のところは、2,000、5,000、12,500という形の用量設定がされていて、2,000のところでは既に脳脈絡叢などの上皮の空胞化が見られてしまったという話になっているんですけども、1年間の慢性毒性試験のところでは、1,500 ppmのところでは、そういう変化が出てきてないという話になっているから、それから比べるとこの話は、そう大きな問題はない。一応1,500で雌の方は上皮の空胞化がある形になっているところからすると、1年余計に経ったから、そこでかなり強い影響が出てきたというふうには見えないように思うんです。

実際上は、1,500の下が375という用量で、かなり幅があるので、それからすると十分に担保されているのではないかと、直感的には思うんです。

○ 都築課長補佐

テストガイドライン上も、げっ歯類を用いた、長期間の反復経口投与試験は投与期間1年以上とするという規定がございますので、慢性毒性試験であれば1年で十分かと思いません。

○ 柳井座長

1年間の慢性毒性試験で代表すべきというところで、よろしいですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 今井田専門委員

もう一点、表29は、ADI設定する場合に、非常に重要な表になると思うんですけども、この表を見たときに、やはりNOAELを設定する上において、今回、最低の1年間慢性毒性の雌を29.0で取っているんですけども、その根拠が上皮空胞化という言葉になるんです。

もし私が表だけを見た場合には、上皮空胞化というところの上皮空胞化かということが、どうしても気になってしまうので、いくつか出てきていると思いますので、提案なんですけれども、例えば表の下の欄外ぐらいのところに、脳脈絡叢と涙腺、そういう部位に見られたという言葉を入れたらどうかと思います。提案です。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 都築課長補佐

では、そのように表の修正案を考えた上で、また先生方に御覧いただきたいと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

それでは、アリストの方は、終わらせていただきまして、次のバイエルクロップサイエンス社の評価書（案）について、引き続き検討したいと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、御説明させていただきます。この剤については、13 ページまで行ってしまっ
て、動物体内運命試験については、先生方から特段の御意見をいただいております。植
物体内運命試験のところ、また與語先生から丁寧に修文の指示をいただいておりますの
で、これについては対応したいと思います。

一部、これを一番最初に担当してくださった石井先生が修文した文章があって、数字の
出どころがちょっと、多分石井先生が御自身で計算されて出された数字があるかと思うの
で、抄録からすぐに拾えない数字がございましたので、またそういった不明の点について
は、與語先生と相談しながら考えていきたいと思っております。

環境中運命のところ、まいりまして、15 ページ、土壌中運命試験のところ、土の出ど
ころの書き方について御指示をいただいております。事務局の方で、数字の書き方を間違
えていたところについては修正をいただいております。

16 ページ、土壌吸着試験で使った土なんですけれども、土性が書いてなくて、與語先生
から御指示をいただきまして、ほかの項目の土壌の表記と合わせたらということだったので、事務局の方で砂とシルトと粘土の割合が書いてありましたので、土性分類表に基づい
て、土性を書き入れてみました。よければ抄録の方にもこういう土性を追記してもらうよ
うにメーカーの方をお願いしたいと思います。若干古い抄録でしたので、こういったと
ころが最近の書き方と合っていないような部分がございましたので、お願いしたいと思います。

22 ページまで行ってしまっ
て、追加資料要求事項-1、これは先ほどのアリストで出たもの
とまるきり同じものごとございまして、「皮膚刺激性、皮膚感作性があるのか、ないのか。」
これも津田修治先生から回答をいただいております、その方針で修正を直したいと思います。

追加資料要求事項-2 として、廣瀬先生から、「海外の評価書等ではイヌやラットの毒性

試験で、脈絡叢上皮細胞の空胞化が認められているんですが、バイエルの抄録には記載されてない。脈絡叢の空胞化が認められたのか確認してください。」ということで、これについて、実は日本に農薬登録申請を出して以降、バイエルが行った試験で、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験、最高用量 22,400 ppm までの投与があつて、この投与で 22,400 ppm 投与群において、脈絡叢の上皮細胞に空胞化を示す動物の増加が見られましたというふうに答えております。ただ、それ以外については、脈絡叢以外の臓器、組織に、いずれも空胞は認められませんでしたというお答えをいただいております。

この脈絡叢の空胞化の原因について合わせて聞きましたところ、24 ページの方に移るんですけども、原因を探るためにバイエルも同じく特殊染色をいろいろやったりして、何が詰まっているのか、空胞の中身を探ろうとしているんですが、いずれも陰性で、水溶性の空胞というふうに推察しております。また、この空胞が起きた原因について探っているんですけども、アリスタはいろんな臓器で出ている部分が共通して、分泌組織の上皮細胞で出ているというヒントがあつたので、ある程度考えられているんですけども、バイエルはもう全くわからない中での考察になっているので、この四角囲みの中の下から 4 行目のところなんですけれども、その作用機作として脊髄液の分泌、流れ、循環すなわち体液の恒常性に対する限局性の直接作用と推察したと。結局、バイエルはよくわかってないので、考察だけでこういうふうに答えております。

とりあえず、ここで一旦切らせていただきます。

○ 柳井座長

まず、植物体内運命試験と土壌中運命試験のところの與語先生の方の修文及び用語の訂正等ですが、與語先生、よろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

特に問題ありません。それから、このプロパモカルブ自体は、動物と代謝系が同じですので、その点からしても問題ないと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

そして、毒性の方に行きまして、どうぞ。

○ 根本専門委員

ちょっと戻って申し訳ないんですけども、動物の体内動態で、7 ページに血中の半減期が出ているんですけども、これとアリスタとを比較しますと、非常におかしい結果なんです。アリスタの場合は、投与量が違うことは違うんですけども、アリスタは 1mg/kg 体重/日と 100mg/kg 体重/日なんです。だから、このバイエルはそれとは違った量なんですけれども、アリスタの場合は半減期が両方ともほぼ 2 時間なんです。それに比べますと、これがちょっとおかしい。どちらがおかしいかわかりませんが、非常に数字もばらついておりますし、2 つをまとめるとなったら困ることになります。

○ 柳井座長

津田（修）先生、いかがでしょうか。

どうぞ。

○ 根本専門委員

このデータはどうなんだということを、バイエルの方に問い合わせた方がいいと思います。

○ 柳井座長

それでは、質問ということで。

○ 都築課長補佐

バイエルの方が試験が古いので、時間の間隔の取り方とか、アリスタに比べるとややきめ細かさがいいのかなという感じはします。その辺が、ひょっとしたら細かい分布相の減衰を逃したりして、 $T_{1/2}\beta$ のところを取ってしまったために、特に低用量側の雌とか、43時間とか、かなり長めの数字になってしまっているんです。ひょっとしたら、そういう影響があるのかもしれない。いずれにしても、メーカーに聞いてコメントを求めたいと思います。

○ 柳井座長

重要なところなので、是非お願いします。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今のは全くそのとおりで、6時間後からスタートしているので、きちんとされてない、非常に古い時代の、70年代のデータですから、そういうことだろうと思います。

○ 柳井座長

わかりました。根本先生、そういうことでよろしいですか。

○ 根本専門委員

はい。

○ 柳井座長

それでは、引き続き、9番目の眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験については、先ほどのアリスタと同じようなコメントと、津田先生の追加コメントで結構だと思います。

廣瀬先生の追加資料要求事項-2ですが、バイエルの方には脈絡叢の空胞化が認められたかどうか、あまり記載がないということですが、これについての説明はよろしいですか。

○ 都築課長補佐

これについては、最終的に廣瀬先生は、もうこれ以上追及しても何もでないだろうということで、しぶしぶ了承いただいております。

○ 柳井座長

わかりました。

引き続き、慢性毒性の方の説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

26 ページ、吉田先生と鈴木先生から、「イヌのタペタムの変化について、メカニズムを考察してください。」と。先ほどと同じコメントでございまして、これはバイエルも亜鉛をキレートすることによって、こういう影響が出ているのではないかと考察した上で、27 ページに長く書いてあるんですけれども、ヒトへの外挿性まで含めていろいろと考察した上で、このタペタムの変化については、視神経とか網膜とか、タペタム以外の視覚器官に影響が認められないということ、それからイヌ以外、ラットとかマウスなどでは、プロパモカルブ塩酸塩に関連する眼の病変が出なかったということも踏まえて、ヒトについてはそういった眼球毒性症状の発現がないだろうと考察しております。

これに関連して、根本先生から、亜鉛のキレートをするとということであれば、ほかの影響も出てくるのではないかとということで考察していただけたらとおっしゃっています。

吉田先生は、このタペタムの変化については、回答内容を了承しますというお答えをいただいております。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。

今、気づいたんですけれども、表 16 の 10,000 ppm の雄の一番下の腎糸体硬化症の「球」が抜けているので、お願いします。

タペタムの変化については、もうこれ以上論議のしようがないということです。

あとは根本先生からのコメントですか。

○ 都築課長補佐

これはちょっと重くて、亜鉛欠乏症に基づく味覚障害とか嗅覚障害、これは動物実験ではとらえられないのではないかとと言われてしまうと、確かにどうしたらいいのかという思いなんですけれども、根本先生からお願いします。

○ 根本専門委員

ですから、これは幾ら動物実験をしても、動物は文句をいいませんのでわからないわけですね。高用量ですから別に問題はないと思うんですけれども、こういうことも考えておいてくださいと、頭の中に入れておいてくださいという程度でよろしいかと思っておりますけれども、亜鉛欠乏ということを押し出してきたものですから、それだったらこういう言葉があるのではないかという意味で書きました。

○ 柳井座長

そういうことで、御指摘があったことを記録にとどめます。

それでは、引き続きお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、29 ページにまいります。「ラットを用いた混餌投与の試験において、肝の変性、精巢の萎縮、肺のうっ血・浮腫について、投与との関連性について考察をしてください。」いずれも本剤の投与と考えないということで、答えをいただいております。

「肝の変性について」は、統計処理を途中死亡動物なども含めてやったんですけれども、

その結果、1,000 ppm 投与群については、統計学的有意差は本剤の毒性を示すものではないと考えたということで、1,000 ppm より更に高用量でも雌雄ともこの所見の頻度に統計学的に有意な増加が認められていないということから、偶発所見であると答えています。

「精巣の萎縮について」は、1,000 ppm で有意差が見られたと示されていたんですけれども、再度 Fisher の検定を行った結果、有意差なしというのが正しいとわかったため、抄録を修正させていただきますと言ってきております。この所見を背景病変の1つと考えられますという答えでございます。

「肺のうっ血・浮腫」についてです。これは麻酔の原因ですとか、瀕死状態において呼吸困難が起きた場合に関連して起きる所見ではないかということで、投与の直接的な影響ではないのではないかとコメントをしております。

これについて、吉田先生から回答を了承しますというお答えをいただいております。

続いて、30 ページの一番下、抄録の毒 57～59 について、下記の点について確認をしてくださいと廣瀬先生がまだ専門委員だったころのコメントですので、非常に細かいコメントをいただいております。これについては、それぞれ修文しますということで申請者は答えております。これについては、廣瀬先生は内容を了承されています。

以上です。

○ 柳井座長

ただいまの御指摘について、それぞれ申請者側の説明があったんですけれども、一応提案された先生方の了承は得られているということです。

今井田先生、よろしいでしょうか。

○ 今井田専門委員

肝臓の変性についてですけれども、統計学的に有意な変化である。有意に上昇しているわけですし、統計学的に有意であるにもかかわらず、毒性を示すものではないということ言うには、やはりそれなりの根拠が要ると思います。特に肝臓の変性については、肝細胞の壊死を伴っていることもありますので、慎重にした方がいいと思うんですけれども、ちょっと苦しいです。仕方がないんでしょう。

肺のうっ血に関してですけれども、これも同じことです。確かに肺のうっ血や浮腫などは、麻酔等の影響によってすぐ起こりますけれども、それが特定の群だけにまとめて起こってくることもまた変な話ですし、ちょっと苦しい理由かもしれませんけれども、これも仕方がないんでしょう。

コメントになっていませんが、以上です。

○ 柳井座長

ここも限られた情報しかないということです。

○ 今井田専門委員

吉田先生も了解されているということですので、結構かと思えます。

○ 柳井座長

わかりました。問題提起された先生方も了承されているということで、承認したいと思います。

それでは、引き続き「12. 生殖発生毒性試験」をお願いします。

○ 都築課長補佐

「12. 生殖発生毒性試験」については、特段のコメントはいただいておりません。ただ、31 ページの中ほどにある「(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)」で、江馬先生から児動物の NOAEL は 200 ppm にすることということでコメントをいただいて、今こういうふうに書いてあるんですけども、諸外国ではこの児動物の NOAEL は 1,000 ppm にしております。このところは、後で生殖発生毒性の先生に検討していただけたらと思います。200 ppm だとこれが ADI 設定根拠になってしまいます。

それ以外については、コメントはございませんで、布柴先生から「13. 遺伝毒性試験」のところ、表 21 について細かい修文依頼をいただいておりますので、これについては対応させていただきたいと思います。

以上です。

○ 柳井座長

先ほどの 1,000 ppm か 200 ppm かという点ですけども、いかがでしょうか。

大谷先生、いかがでしょうか。

○ 大谷専門委員

私はこれは 1,000 でいいのではないかと考えていました。バイエルの抄録の毒 85 ページがデータだと思うんですが、このどこを見てもというか、確かに散発的に低体重のところはあります。

それから、これは 3 世代繁殖試験と書いてあって、本文の 13 行目には 2 世代繁殖試験と書いてあるんですけども、これは 3 世代ですよ。

○ 都築課長補佐

3 世代です。すみません。

○ 大谷専門委員

3 世代にわたって体重がちょこちょこっと低いところもないことはないんですけども、一定ではありませんし、抄録の 87 ページに体重で低い active ingredient のところはあるけれども、いずれも散発的であり投与の影響とは考えられないとまとめておられて、そのとおりではないかと私は思いますので、200 とする根拠はない。したがって、1,000 でいいのではないかと私は思います。

以上です。

○ 鈴木調査会座長

全く同感でして、議事録を一応調べてみたら、江馬先生は 1,000 ppm のところで体重が低くなっている。低体重があるので、1,000 が影響がある量だと指摘されているんです。

抄録の 85 ページの試験結果の表を見ると、F₁ の試験は 3 世代試験をやっている、なお

かつ 1 と 2 をとって、 F_{1a} としている 1 の動物をつなぎに使うというやり方をしているんですけども、そのところの平均体重で 1,000 ppm の 21 日目、離乳のときの体重が若干下がって有意差がついているという話で、それを重視したということなんですけれども、実はつなぎに使われた次の F_2 のところにつながるところです。今、不正確になりました。 F_{1a} と言いましたが、親の P 世代、子どもの F_1 という意味です。

それから、その次の世代のつなぎに使っている動物の成績を見ますと、ほとんど影響がありませんから、これ自体はそんなに大きく見なくてもよいのだらうと思います。全体として見ると、1,000 ppm のところでもほとんど見るべき悪影響はないので、大谷先生が言われたように、NOAEL は 1,000 ppm でよいのだらうと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、そういうことにします。

ほかはよろしいでしょうか。

引き続き、説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

「Ⅲ. 食品健康影響評価」のところまいりまして、與語先生から御指摘いただいたところについては、修正をさせていただいております。

表 23 を御覧いただいた上で、全体を通して一番低い ADI がどこになるのかというところなんですけど、先ほどのラットの 3 世代繁殖試験のところは ppm でしか数字がわかりませんので、メーカーに聞いて mg/kg 体重/日に数字を入れたいと思います。

ただ、いずれにせよ、全体を通じて一番低い数字は 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で得られました雄の 36.5 の数字になるかと思います。ですので、バイエルのプロパモカルブ塩酸塩の ADI の候補といたしましては、36.5 を 100 で除しました 0.36 mg/kg 体重/日ということで仮置きをさせていただければと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

ADI 設定の根拠としては、いかがでしょうか。特にございませんか。バイエルの剤としましては、0.36 mg/kg 体重/日ということで提案させていただきます。

これを基にしてトータルの ADI を決めなければいけないんですけども、その辺は参考資料も用意されているので、お願いします。

○ 都築課長補佐

本日お配りしてあります書類の束の一番下の方に、参考資料 1 として「ジェネリック農薬の評価の考え方」というものをお配りしております。これはおよそ 2 年前の幹事会で先生方に御覧いただいたものです。

真ん中に少し図が書いてあるんですが「先発農薬の原体」と「ジェネリック農薬の原体」ということで、有効成分は同じなんですけれども、原体混在物の組成が若干異なるということで、先発農薬についてそれぞれフルセットの毒性データがあって、後発のジェネリッ

ク農薬についてもフルセットの毒性評価資料がある。こういう場合に、どういうふう考えたらいだろうかということ、1枚めくっていただいたところ「3. 評価に当たっての試験成績の取扱い」というところで、ケース1とケース2に分けて考察をしております。

まずケース1について、先発メーカーの原体と後発メーカーの原体が同一であると考えた場合には、両者のNOAELのうち高い方をADI設定根拠とすることができるのではないかと考えております。

ケース2については、両者の原体が同一でない場合には、安全を考えて低い方のNOAELを採用しておくべきだろうと考えております。

2年前に既にこのことを考えていたんですけれども、プロパモカルブ塩酸塩の例をどういうふうにするかなんですが、我が国では1989年にADIを0.073としていたんですが、JMPRではバイエル、アリスタ両者の原体の試験成績を総合的に評価して、ADIを0.4にしています。NOAEL 36.5が採用されていると思われま。

諸外国のADIなんですけれども、オーストラリアが0.1、アメリカが0.11、ドイツが0.4、JMPRが0.4ということがございます。今回、プロパモカルブ塩酸塩がケース1に当たるのか、ケース2に当たるのかなんですが、農薬抄録を御覧いただきますと、それぞれの原体の組成が書いてありまして、見ていただきますと、おそらく合成方法が違っていると思うんですけれども、原体混在物として入っているものが、それぞれ違うものがございます。ですので、原体も含めた毒性といったところで、微妙な違いが出ていると考えるならば、ケース2を採用して、より低い方を採用しておいた方が安全なのではないかと考えております。御検討いただければと思います。

○ 柳井座長

ただいま説明のありました総合的なADIに関しましては、2つのオプションがあるんですが、ケース2の方に相当するということです。毒性の出方も2本のchoroid plexusの空胞化について、若干差があるように思っています。そういう意味では、全く同じものとは考えない方がいいかもしれないので、今、提案がありましたような低い方をとるのが、私としては妥当な線だと思えます。ほかの先生方はいかがでしょう。

津田先生、いかがですか。

○ 津田（修）専門委員

よろしいと思えます。

○ 柳井座長

大谷先生、いかがですか。

○ 大谷専門委員

結構だと思います。

○ 柳井座長

今井田先生、いかがですか。

○ 今井田専門委員

結構です。

○ 柳井座長

そういうことだと、御承認いただいたということで、アリストタでの ADI 0.29 mg/kg 体重/日をこの剤の総合的な ADI として提案したいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは、この剤の進め方について、御説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

ADI の評価をいただきましたので、この剤の審議結果の(案)として、2つの評価書を1つにまとめた上で幹事会に諮りたいと思います。

また、本日御指摘いただいた点、確認すべき事項等をいただきましたので、それについてはメーカーに確認した上で、幹事会へ報告したいと思います。

ありがとうございました。

○ 柳井座長

それでは、ここで5分ほどトイレ休憩を入れたいと思います。

見上委員長、どうぞ。

○ 見上委員長

1つ教えてもらいたいんですけども、今やったバイエルのものを見てみると、3ページのところに「審議の経緯」がないんです。これはどうしてないのか。更にバイエルの方は6ページのところの記載もないんです。

○ 都築課長補佐

「開発の経緯」ですか。

○ 見上委員長

「開発の経緯」です。多分、バイエルの方が最初に始まったと思うんですけども、何かすっきりしないんです。その辺はどういう理由かということです。

もう一つ、構造などが書いてある「評価対象農薬の概要」の「化学名」のところの和名が違うんです。これは何か理由があるのか。

○ 都築課長補佐

まず名前が違うのは、単純ミスでございます。すみません。「カルバマート」ではなくて「カーバメート」です。

「開発の経緯」ですとか「審議の経緯」を書いてなかったのは、どうせ1つの評価書にまとめてしまうということで、入れるとしたらまるっきり同じ文章が双方に入るんです。

○ 見上委員長

先ほど日本では1982年にADIが設定されたと言いましたね。

○ 都築課長補佐

おっしゃるとおりです。

○ 見上委員長

そうでしたら、後からきたアリスタよりずっと歴史が古いはずで、それはどうして書いていないのかと思います。

○ 都築課長補佐

理由としては、そもそもアリスタ ライフサイエンスが申請をしたことによって、我々は審議に着手したんです。

○ 見上委員長

1982年はないんですか。

○ 都築課長補佐

我々の手元に資料が来たのは、バイエルの方が後だったんです。というのは、アリスタ ライフサイエンスが一番最初に申請資料を添えて諮問してきて、その審議をするときに、我々は最初にこちらの評価書を書き上げたんです。ただ、バイエルの毒性のデータセットもあるので、こちらを併せて審議しましょうということで、後からバイエルに呼びかけて資料を出していただいたんです。ですから、我々が審議した順番がたまたま後だったために混乱させてしまったんだと思います。

いずれにせよ2つの評価書を併せて、全体として「開発の経緯」から「審議の経緯」も含めて、ちゃんと確認できるような形にしたいと思います。混乱させてしまってすみませんでした。

○ 見上委員長

その場合、また新たに別な会社が出してきて、ADIが違ったらどうするんですか。

○ 都築課長補佐

難しいです。

○ 見上委員長

こういう問題は、管理官庁がちゃんとコントロールしてやらなければいけない問題ですね。

○ 都築課長補佐

おっしゃるとおりだと思います。

○ 見上委員長

その辺がよくわからないんです。すっきりしておかないと、これからどんどん出てくる可能性があります。

○ 都築課長補佐

我が国ではジェネリック医薬品は既にかなり承認がされているんですけども、ジェネリック農薬については、考え方もあまり整理されておりませんで、管理官庁がどういうふうにするかというところは整理されていないと思います。

諸外国の例でいうと、基本的には先発メーカーの剤と毒性等がほぼ同じであることを条件にジェネリック農薬を承認しているようです。

○ 鈴木調査会座長

ややこしいんです。

○ 都築課長補佐

ジェネリック農薬は、国によってかなり制度が違います。

○ 鈴木調査会座長

医薬品はほとんど純品で出てきますから、active ingredient だけで同等性というのはやることができるんですけども、農薬の場合、必ずしもそうではなくて、不純物等々がいろいろ混じっている部分があるので、結構ややこしいことになります。

今回のものも一応ジェネリックでアリストが提出してきましたね。だけれども、active ingredient がまいた後の作物に残留しているわけです。そのときに、バイエルは日本で既に登録を持っていて使われているんですけども、残留物を測定してリスクマネジメントをしようとするときに、どちらのものだというのはわかりません。そうすると、どうしても ADI もしくは MRL としては同一の値にしておかないと、安全性は担保できないです。それでこういうややこしいことになってしまったんです。

○ 柳井座長

わかりました。かなり複雑な剤で、申し訳ありません。

すみません。5 分間だけトイレ休憩をさせていただきます。45 分からスタートします。

(休 憩)

○ 柳井座長

では、先が押していますので、農薬ルフェヌロンの食品健康影響評価について始めたいと思います。

まず経緯を含めて事務局より説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

ルフェヌロンです。本剤は殺虫剤で農薬取締法に基づく適用拡大申請がされております。過去 2005 年に 1 回と 2007 年に 1 回、既に審議を行っておりまして、今回が 3 回目の審議となります。追加資料につきましては、事前に送付しており、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。

農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員からのさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

では、追加資料要求の回答を中心に、コメントをいただきましたところを中心に御説明させていただきますと思います。

まず評価書の 8 ページになります。玉井専門委員からコメントをいただいております、本剤は代謝試験が何本もありまして、重複している形になっております。いくつか重なっているものがあるので、不要ではないでしょうかという意見をいただいているんですけども

ども、微妙に内容が重なっていたり、ばらけておりまして、割愛するのは難しいと思うんですが、若干見やすい記載にできればと思っておりますので、玉井専門委員と御相談させていただいて、評価書の書きぶりを少し整理させていただきたいと考えております。

10 ページになります。與語専門委員から表 5 の中で脂肪中への残留量の増加が認められたと読み取れないという御指摘をいただいております。報告書の方も確認したんですけれども、その内容を確認できませんでしたので、記載は改めさせていただきたいと思います。

11 ページになります。標識体の略語につきまして、ミスが散在しておりまして、申し訳ないです。これは訂正させていただきました。

與語専門委員から数字についての御指摘をいただいております、その点についても指摘を反映させていただきました。

14 ページになります。先ほどのスピネトラムの方でもあったんですけれども、玉井専門委員の方から AUC の吸収率の計算ということで御提案をいただいております。この剤につきましては、先ほどと同じように、この剤についてこういう計算ができるということの評価書の方に反映させていただきたいと思います。

15 ページ、玉井専門委員からのコメントになります。本剤の脂肪への蓄積性が長いということを何らか触れておいた方がいいという御指摘でございます。抄録の方に最終投与 7 日の組織中の濃度は総投与量の約 38%、組織及び臓器に残留していたという記載がございましたので、その辺りを追記して評価書の方を訂正したいと考えております。

続きまして、植物代謝の方も説明させていただきます。

16 ページの與語専門委員からのコメントにつきましては、散布ということで用語を統一させていただきたいと考えております。

19 ページなんですけれども「(3) 各種施用方法による分解速度」ということで、こちらの農薬としましては、茎葉散布で使用する剤なんですけれども、土壌混和をすると分解が早くなったという試験で、與語専門委員の方から実際の処理では土壌混和しないのだというようなコメントをいただいているんですけれども、事前にメーカーの方に確認しましたところ、散布後に土壌中に農薬が落ちた場合の消長を確認したということで行った試験だということで、書きぶりを一部御相談させていただきながら修正したいと思っています。

その他は語句の訂正等をさせていただいております。

21 ページになります。これが前回からの追加資料要求事項①になります。加水分解試験において代謝物が見られているので、抄録中に追加することと、石井専門委員からコメントをいただいております。これにつきましては、抄録 231 ページに枝番として各種の構造式等を追加いたしました。

薬理の方までずっと進んでよろしいでしょうか。

○ 柳井座長

薬理のところまでお願いします。

○ 高橋評価専門官

26 ページは事務局の方からなんですけれども、これは古い抄録でしたので、現在の記載に合わせて、作用量等の記載を修正させていただきました。

○ 柳井座長

この辺で一区切りしまして、特に問題になるところとしましては、15 ページの玉井専門委員のコメントですけれども、これにつきまして、與語専門委員からお考えをお示しいただきたいです。

○ 與語専門委員

このことに関しては、特に触れなくてもいいとは考えているんですが、いかがでしょうか。

○ 柳井座長

鈴木先生、何かございますか。

○ 鈴木調査会座長

10 ページのところの話で、與語専門委員が言われている脂肪中の残留量の増加が認められたというのは、表 5 からは読み取れませんという話は、まさしくそのとおりです。ただ、最後の玉井専門委員が指摘されている、脂肪中に蓄積が見られますという話は、毒性の方とも非常に密接に絡むことですので、どこかで書かなければならないというのはそのとおりだと思います。

実際には表 9 辺りの投与 21 日後辺りのところの臓器の濃度を見ていきますと、脂肪があらゆるさまにどの投与量でも高く、蓄積されているというのはここに載っている話からすれば、見える話にはなると思うんですけれども、抄録の中にはもう少し経時的にきちんと追いかけたデータがありまして、それをもう一箇所どこかで引用するか、あるいは表 9 だけでよいのか。その辺のところを御検討いただければいいのかなと思っていたんですが、いかがでしょうか。表 11 でも、やはりある程度は脂肪で非常にたまりやすい傾向が見えると思います。

○ 與語専門委員

それでよいかと思います。

○ 柳井座長

あとは順に追っていきますと、11 ページのところは化学名の修正ということです。

12 ページのところなんですけれども、與語専門委員の方からのコメントで、308 時間というのはよろしいですか。

○ 與語専門委員

これは単純に表 8 から読むとそうなるかなということだけなんです。

○ 柳井座長

訂正した方がいいと思います。

○ 高橋評価専門官

訂正いたします。

○ 柳井座長

14 ページの AUC に関しては、もう既に議論したところでよろしいと思います。

先ほど申し上げた 15 ページの玉井専門委員のコメントについては、先ほど特に必要ないということよろしいですか。

○ 奥語専門委員

私はそう言ったんですけれども、先ほどの鈴木先生のコメントから考えると、そこは何らかの記載をしておいた方がいいということですので、箇所に関しては今は特に具体的にはないんですが、どこかに記載するという事です。

○ 柳井座長

では、また後で御相談をお願いします。

19 ページ等についての修文、あるいは用語の訂正についてはよろしいでしょうか。

○ 奥語専門委員

はい。

○ 柳井座長

19 ページにやはり奥語専門委員の御指摘がいくつかあります。一番上は完全にとは言い切れないのではないかと御指摘ですが、私には理解できないところなんです。

○ 奥語専門委員

これはデータから見ると、完全にとは言い切れるようなところまで代謝が進んでいないので、そこだけ取るだけでいいのかなと思っています。

○ 柳井座長

下のところの土壌表面についての云々ということについては、土壌表面について一般論として言えるかということについても、私には理解できない点です。

○ 奥語専門委員

この上のことに関しては、あまりにも漠然と書いているので、特にここで書かなければいけないことはないのですが、ここを削除するというのが一番よいかと思っています。下の土壌混和処理に関しては、先ほどの説明でわかりましたが、やはり誤解を生む表現ですので、何らかの修文が必要かと思っています。

○ 柳井座長

奥語専門委員に最終確認していただくということで、修文をお願いします。あと 20 ページの上のところの修文についても、よろしくお願ひいます。

○ 奥語専門委員

はい。

○ 柳井座長

あとは 21 ページの玉井専門委員の件なんですけれども、これはもう既に了承済みということよろしいですか。あと 22 ページについては、奥語専門委員の方の修文はされているということで、24 ページについては奥語専門委員の訂正があるんですけれども、これもよ

ろしいですか。質問が3つあるんです。

○ 與語専門委員

これも事務局と相談して確認します。

○ 柳井座長

一般薬理についても作用量の記載を修正したということで、これはよろしいと思います。引き続き、コメントを中心をお願いします。

○ 高橋評価専門官

引き続き、説明させていただきます。29ページになります。柳井座長よりコメントをいただいております。3,000及び5,000 ppmで見られたALPの上昇について影響と取るべきだということで、3,000の部分は次ページの表に追記するのが抜けてしまったんですけども、3,000 ppm以上の雌のところにALPの増加ということで追加をしたいと考えております。

○ 柳井座長

よろしいと思います。

○ 高橋評価専門官

次は32ページになります。こちらは、抄録中では申請者が肝重量の増加と甲状腺の重量増加について、関連した他の変化がないということで否定しているんですけども、当委員会としては、こちらに影響として取っておりますので、メーカーの方に抄録の修正をさせるということで対応したいと思っております。

○ 柳井座長

それでよろしくお願ひしたいと思ひます。あと表24の50,000 ppmのところの雄で、皮膚組織球腫という所見があります。これは明らかに自然発生性のものであると考えられます。特に年齢の低いイヌに発生するという腫瘍であります。削除してよろしいと思ひます。

○ 高橋評価専門官

続きまして、35ページに柳井座長からコメントをいただいております。この精のうの生理的变化の発生頻度について、加齢性による変化ということで申請者はコメントしているんですけども、先生の方から慢性膀胱炎、慢性腎盂炎と関連した変化ではないかということでコメントをいただいております。

○ 柳井座長

では、こここのところで追加させていただきました。精のうの生理的变化という非常にあいまいな表現で記載されているのですが、抄録の方で確認しますと、分泌活性の低下という表現がありました。それに相当する変化だと思ひますので、括弧して加えました。加齢による変化が考えられたとの説明がありますが、コントロールよりも500 ppmで異常に増えていて、それと同時に別の表では慢性膀胱炎と慢性腎盂炎が500 ppmの雄で増えていきますので、加齢性の変化だということで終わらせるのは無理かなと思ひます。むしろ慢性膀胱炎、あるいは慢性腎盂炎と関連した変化であるようなことを少し盛り込む必要があるか

などと思いますので、修文等についても相談したいと思います。

○ 高橋評価専門官

続けさせていただきます。36 ページなんですけれども、追加資料要求事項②といたしまして、「慢性毒性／発がん性（ラット）において認められた下部消化管潰瘍の発現と痙攣との原因の関連について考察を行うこと。」ということで、コメントが出されております。

回答としましては、それぞれ個体別に症状を観察しております。痙攣につきましては脂肪中濃度が 2,000 ppm 以上に達した場合で、それに該当するものがこの試験においては 500 ppm 以上の投与群に該当するというので、結果が得られております。

ただし、脂肪中濃度と痙攣の発生の相関は明らかであるんですけれども、潰瘍が認められた動物は 3 例であり、特に関連が認められなかったという考察が出されました。津田専門委員と吉田専門委員からは、了承ということで御回答をいただいております。

○ 柳井座長

よろしいですか。

○ 津田（修）専門委員

はい。

○ 柳井座長

では、次をお願いします。

○ 高橋評価専門官

続きまして、39 ページの追加資料要求事項③になります。「発がん性（マウス）において、400 ppm 投与群で大量死が認められていることについて、この死亡時の所見を明らかにすること。」というコメントが出されております。

本試験につきましては、400 ppm で最大耐量を超えたということで、9 週目、10 週目に途中と殺をして試験が中止になっております。その結果、詳細な死亡原因が不明だということで回答がされております。吉田専門委員の方からは、やむなしということで了承という御回答をいただいております。

○ 鈴木調査会座長

先ほどの精のうのところの話なので、2 年慢毒発がん（ラット）の話です。抄録の方を見ますと、慢性膀胱炎、慢性腎盂腎炎というのが見られているのが 119 ページのところに出てくるんですけれども、これは雌の所見です。そうすると雄の方の話は直接結び付けるのは無理があるかなと思います。

この辺は結び付けられなくて、何かよくわからないですね。生理的変化、分泌機能の低下という話なんですけれども、非腫瘍性病変のところを見ますと、124 ページのところだけ 50 で 7 例で有意差が付いているんですけども、その前の 122 ページのところを見ると、どの群でも結構増えていて、とり立てて言うほどのこともないので、加齢性変化と言っていいのかなとは思っているんですけれども、いかがでしょうね。

○ 柳井座長

私の方の勘違いでした。では、加齢性変化ということで、私のコメントは削除してください。失礼しました。

それでは、引き続き、お願いします。

○ 高橋評価専門官

繁殖発生毒性試験のところにまいりまして、40 ページになります。長尾専門委員からの追加資料要求事項④-1 ということで出されております。

①としまして、これは背景データを用いて説明をしているんですけども、「これが本試験に用いたラットと同系統であることを確認することということ。」で、同系統であるということを確認しております。

②としまして、「適切に表現を改めること。」というコメントが出されております。陳述書の中の記載を「交尾した雌の例数」ということで改めております。

③です。「背景データの範囲内、投与の影響の表現が重複して使われているため、適切な表現の修文を行うこと。」というコメントが出されております。これにつきましては、最後の方のところですか。対照群と比較して統計的有意差は認められず、背景データの範囲内にあったことから、投与の影響とは考えられなかったという形で修文しております。

追加要求資料事項④-2 ということで、江馬専門委員からいただいたコメントになります。①としましては、「本試験では兎動物の発達に関する測定結果は雌雄別に集計されていなかったということであるが、以後、注意願いたい。」ということで、本試験は雌雄別々に測定されなかったので、今後留意しますということで回答をいただきました。

②としましては、「行動反射及び身体器官発達における統計処理は測定基準に至らなかった兎動物も含め、発現率を用いて発現率の比較を行うこと。」ということで、これに沿った統計をやり直しまして、その結果、当初と結論としては変わらず、一番下にありますように、100 ppm 以上の投与群で遅れが見られ、投与の影響と考えられたという回答がされております。

以上です。

○ 柳井座長

今までのところで、コメントあるいは追加資料要求事項を中心に説明をいただいたんですが、追加要求事項を含めて、毒性のところでも更に追加のコメントのある先生方はいらっしゃらないでしょうか。

○ 大谷専門委員

表の字の訂正です。25 ページの表 14 ですが「運動強調性」の「きょうちょう」が stress (強調) になっていますので、coordination (協調) にしてください。

発生毒性の方に行きまして、41 ページに長尾専門委員からの追加資料要求事項の③がございまして、それに対する回答がありますが、結論としては 39 ページの抄録の 10~14 行目、特に 12~14 行目辺りに修文されていると思うので、こちら自体はこれで結構だと思うんですけども、41 ページの回答の中ですね。これが別にこの委員会に対する回答という

ことであって、中身がわかればいいということであれば結構なんですけれども、この文章自身はコメントしようと思えばできるんですが、いかがでしょうか。特にその必要がなければ結構です。

○ 柳井座長

おかしいところがありましたら、また事務局の方から確認してもらいたいと思いますので。

○ 大谷専門委員

わかりました。では、まず数値的なことを言いますと、下の方に交尾率 70～100%というのが背景データであると書いてありますが、どうも表を見ますと 70 という数字はなくて、80 くらいからですね。抄録の 160 ページがおそらくその根拠データだと思うんですけども、一番下に背景データの範囲がございまして、160 ページの表 2 ですか。雌の交尾率が 80～100 とありますので、これはあまり影響がないんですけども、違うと言えは違うと思います。

その上でこの修文の文章なんですけど、交尾率等がやや低いと。先ほどの御説明のように、結局これは背景範囲内であって、統計的有意差もないと。だからいいんだと、それだけとられればいいんですけども、この文章はちょっと少ない。その意味を確認しないまま、その原因を調べてみたら、交尾率についての原因はない。有意差があるかないかということも確認しない状態で、想定された現象について原因を探していて、両方とも原因がない。その上で背景範囲内で有意差はないというのは、議論が逆ではないかと思うんです。

ですから、そんなことを言わなくても、先ほどの御説明のとおり、あるいは抄録にそのように書いてあるとおり、背景範囲内では有意差がない。だから関係ないと、それだけで十分だと思います。

以上です。

○ 柳井座長

御指摘事項として記録に残すということで、ほかにありませんでしょうか。

あとは遺伝毒性の方も特に御指摘がないですか。

○ 布柴専門委員

たしか 1 か所あったと思うんですけども、手元に資料がないので、大きな話ではなくて、先ほどと同じような処理時間とかの条件を書き加えたらどうですかという程度の話でしたので、改めて御連絡したいと思います。

○ 柳井座長

よろしく申し上げます。

それでは、本剤は総合評価第二部会でも何回か審議いただいた剤なんですけど、今までの審議を踏まえまして、ADI 設定については可能だと判断しますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは、食品健康影響評価について、説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

食品健康影響評価の前に、47 ページに根本専門委員からコメントをいただいておりますので、先にこちらを御議論いただきたいと思います。

血液脳関門については、この文章を削除ということでさせていただきました。生物濃縮性についての検討が済んでいるのでしょうかというコメントをいただいているんですけども、こちらにつきましては、抄録の 46 ページのブルーギル、サンフィッシュを用いた生物濃縮性試験というものが実施されております。こちらによりますと、生物濃縮係数が 3, 100 ということで報告がされております。

2 つ目のコメントといたしまして、脂肪組織への無代謝物は親化合物ということで理解させていただいているんですけども、蓄積性が高いことへの考察が必要と考えますということでもいただいております。親化合物の蓄積性が高いということは、代謝試験で脂肪中の同定をしております、90% くらい親化合物が残っているということなんですけれども、まずこちらについて若干御議論をいただいた後に総合評価ということにしたいと思うんです。

○ 柳井座長

根本専門委員からのコメントの 47 ページについて、まず根本専門委員から、先ほどの説明でよろしいかどうかをお願いします。

○ 根本専門委員

今、事務局の方から説明があったとおりで、別段付け加えることはないんでありますけれども、血液脳関門 (blood brain barrier) について、非常に選択性の高いものだという意味で書かれているのではないかとということで危惧したわけです。

○ 柳井座長

では、よろしいということで、ほかにありませんか。

○ 鈴木調査会座長

今の件で大体は済んでいると思うんですけども、若干説明が要るのかなと思っておりますが、脂肪への蓄積性と痙攣の問題が実は昔の安評と薬食審のところで ADI を決めたときに若干問題になっておりました、安評では安全係数 100 にしているんですけども、脳への蓄積性と強直性、間代性痙攣が認められることから、薬食審では安全係数を 300 にしてという状況があるんです。

実際上は今回のデータを見ますと、長期の毒性試験を含めて、こういう脳への蓄積性と痙攣の話のところでは、実験的に閾値がちゃんととれているということからすると、ここで特に安全係数を 300 にするという必要はないと考えるんですけども、その辺のところを含めて、根本専門委員はいかがでしょうか。先生の御指摘と併せて解説か何かをいただければ。

○ 根本専門委員

300をとるとというのは、私もその辺の情報がないものでわからないんですけども、確かに高用量ということで出てくるわけでありますので、用量依存性がかなり強いということがありますので、そういうことで閾値という考え方を入れればよろしいかと思えます。

○ 鈴木調査会座長

もう一つは、先生の言われていた生物濃縮性の話は、先ほどのブルーギルのところで行われた話で、そのことを意味されていたわけですね。

○ 根本専門委員

そうです。これは化審法か何かで分類されているものではないですか。かなり高い倍率ではあるんですけども、この数値ですと、化審法で規制されるほどまでは達していない。

○ 津田（修）専門委員

5,000までは大丈夫です。3,000は蓄積になっていません。

○ 柳井座長

では、ほかの先生方、いかがですか。どうぞ。

○ 高木専門委員

閾値があることがはっきりしていることは確かなんですけども、データを見ると、その上のLOAELがNOAELの10倍あるんです。ということは重篤な症状、例えば痙攣とか起きるのがNOAELとどれくらい離れているかという情報が乏しいのではないかとというのが1点。

例えばNOAELの2倍くらいでもしかしたら起こるのではないかという懸念があるのと、脂肪に蓄積するというので、動物のデータはあるんですけども、人でどのくらいの蓄積性があるかという情報が乏しいのではないか。あとは症状の重篤性を考えると、私としては安全面を考えると、直近のセーフティーファクター300を下げずにそのまま用いた方がいいのではないかと思うんです。

○ 柳井座長

津田専門委員、100にするか300にするかなんですけども、いかがでしょうか。

○ 津田（修）専門委員

私は結論的には300は要らないかなと思っています。

○ 柳井座長

NOAELと症状の関係なんですけども、その辺はいかがでしょうか。

○ 津田（修）専門委員

病理学的に極めて特異であって、障害のメカニズムが説明しにくいものであるとか、あるいは機序等から考えて、人に対して実験動物よりも極めて強い毒性が予想されるというようなときにはNOAELを十分な安全係数で割る必要があるだろうと思います。脳に入るにしても、NOAELがわかっているわけですね。それほど変わったものでなければ、いいのではないかと思っています。

○ 柳井座長

今井田専門委員、いかがでしょうか。

○ 今井田専門委員

コメントを控えさせてもらっていいですか。

○ 柳井座長

あと諸外国での安全係数はどのような形でしょうか。

○ 高橋評価専門官

抄録にあるんですけども、コーデックスと JMPR の評価はされていないということでございます。

○ 都築課長補佐

フランス、スイス、オーストラリア等で残留基準値があるということが、申請者が出している安全性に関する考察で書いてありますので、ひょっとしたらこの辺のところを探せば出てくるかもしれないんですが、今ちょっと手元にはないです。

○ 柳井座長

この剤の審議を総合評価第二部会の方で重ねられましたが、鈴木先生はどのようにお考えでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

一番ポイントは、脂肪に対して非常に蓄積性がありますよという話と、おそらく脂肪中の濃度がある濃度を超えると痙攣が出てきますという実験的な証拠等々があるという話が一番ポイントかと思っていまして、実際には投与実験をした上で、そのときの問題として考えたときに、明らかに影響が出てくる用量と影響が出ない用量を明瞭につかんでいるので、しかもそれも相当長期間にわたって実験された結果であるから、その懸念される悪影響といったようなものは、一応この動物実験の中で担保されているのではないかと考えています。

これは安評のときにも実は私はこの剤の審議に絡んでおりまして、そのときも安評では安全係数 100 で出しているんです。それが突然安評の委員にはだれにも相談されないまま薬食審にかかったときに、追加の安全係数がかけられたという状況になっているので、理由は私はよくわからない。実験データから考えたときに、その分で追加の安全係数をかけなければならないという根拠が私には理解できない。その辺は慎重にすべきだろうとは思いますが、先ほどの補佐が他国で MRL が取れているというようなことも書いているということだったので、調べてもらっては思いますが、予測ですけども、おそらく追加をかけているところはないような気がするんです。

○ 都築課長補佐

NOAEL はもう決まって、あとは安全係数を 100 か 300 かというところで、外国がもし 300 にしていたら、我々は 300 にするんですか。しないですね。では、意味がないような気がします。

○ 柳井座長

あくまでも外国のデータは参考データなんです。総合的に判断しますと、高木専門委員

の方では 300 という提案ですが、私はある程度サイエンティフィックな毒性データがそろっていると考えて、やはり 100 でいいかなと思っているんです。

結論を出さなくてはいけないんですけれども、私は 100 と考えますが、ほかの先生方はいかがでしょうか。確かに 300 を推すべきだという提案はある程度理解はできるんですが、特にこの剤が極端に特色のある毒性、あるいは蓄積性を示すということではないように判断しますので、安全係数 100 で除した 0.014 mg/kg 体重/日をこの委員会の ADI として提案したいんです。この議論は、非常に重要なことなんですが、いかがでしょうか。確かに高木専門委員のおっしゃることもよくわかりますし、総合的に評価したときに議論として非常に重要な議論をしたということで、この場については十分責務を果たしたと考えますが、よろしいでしょうか。

○ 都築課長補佐

それでは、念のために諸外国の状況も幹事会までに調べておくことにしたいと思います。

○ 柳井座長

最終的には幹事会で総合的に判断していただくということしかないんですが、この場の提案としては 300 という議論もあったということ記録に残して納めたいと思います。そういうことでよろしいでしょうか。

では、ルフエヌロンの今後の進め方について、事務局から説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

本日 ADI の評価をいただきましたので、この審議結果（案）として、農薬専門調査会幹事会に報告する予定でございます。そのほか農薬評価書等につきましては、本日の御指摘があった事項を踏まえ、修正させていただきたいと思います。ありがとうございました。

○ 柳井座長

その他、事務局からございますか。

○ 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。

8月1日に第23回総合評価第二部会、

8月6日に第24回総合評価第一部会、

8月19日に幹事会、

8月20日に確認評価第一部会を予定しております。

なお、本部会につきましては、次回を9月10日、それ以降、10月3日、11月12日、12月12日に開催を予定しております。

後ほど先生方にはスケジュールの御案内をさせていただきます。ありがとうございました。

○ 柳井座長

どうもありがとうございました。

○ 今井田専門委員

先ほどのジェネリック農薬の考えのことについてなんですけれども、この絵で行きますと、有効成分があるんですけども、実は混在する成分がありますので、一緒にやりますよということなんです。

ただ、我々は評価しているものですね、一番最初のページに評価何たらとあって、CAS番号まで書いてあって、有効成分に関しての評価をしていると認識しているんです。もしもこのジェネリックの考え方だとしたら、このCAS番号が付いている有効成分何タラとか、例えばこのプロパモカルブ塩酸塩の農薬評価書ではなくて、プロパモカルブ塩酸塩を有効成分とする何とかのとか、農薬に関する評価を出すような形になるような気がします。

だから、ジェネリック農薬の考え方で行くと、我々がやっている今の評価書に違和感があるんです。

○ 都築課長補佐

ただ、毒性試験は有効成分の純品を使うわけではなくて、不純物も込みで毒性を評価しましょうということで、農薬の原体を使って試験が行われていますので、確かに評価書のタイトルは物質の名前、有効成分の名前が入っているんですけども、現実的にはADI設定に使っている毒性データはほぼすべて原体を使ってやっていますので、原体の毒性を我々は評価しているんだと。これは農薬については過去、ダイオキシンを含有している農薬などもあって、純品だけを評価しても実際には農薬が散布されて、ヒトの口に入るところの毒性を的確に把握し切れないんだということで、あえて原体を使って試験を行いたいという歴史的な経緯があって、こういう状況なんだと思います。

○ 今井田専門委員

その評価しているのは純品ではなくて、やはり農薬原体そのものの評価をしているように。新参者であれなんですけれども、そこら辺が違和感があったものですから、お聞きしました。

○ 鈴木調査会座長

先ほども説明したんですけれども、医薬品の場合だと active ingredient そのもの、ピュアのものという形でいろいろ評価することが多いと思うんですけれども、農薬の場合はその辺のところ完璧にピュアなものというふうにはなっていません。これは経済性の問題だろうと思います。現実対応として、あまり多くては困るんですけれども、不純物がある程度のもをもって実験をするという形が経験的には許されている話になります。

ちなみにもう一つ申し上げますと、結構植物代謝とかいろいろなことがややこしい話があって、その規制対象化合物をどうするかという話のところも出てきます。そのときに動物の体内では原体を入れた場合に代謝されて、代謝物の毒性も込みで見えていますよという考え方を取っています。そのときに例えば植物の方で代謝が動物と違って、どうも動物の体内で出てくる代謝物とは違うのがあるよと。しかもそれが相当多いよというときには、やはり毒性試験をやれていないわけですから、その代謝物について毒性試験を新たに要求するというような形で対応してきていると思います。ややこしくて申し訳ないんですが、そ

ういう状況になっております。

○ 今井田専門委員

わかりました。

○ 柳井座長

以上をもちまして、本部会を終わらせていただきます。どうもありがとうございました。