

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第一部会第 32 回会合議事録

1. 日時 平成 21 年 4 月 28 日（火） 14:00～16:45

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（アセフェート）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、
長尾専門委員、平塚専門委員、堀本専門委員、山崎専門委員、義澤専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長

(食品安全委員会委員)

見上委員長、野村委員、廣瀬委員

(事務局)

大谷事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、佐藤課長補佐、高橋評価専門官

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 アセフェート農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

では、定刻になりましたので、ただいまから第 32 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、総合評価第一部会専門委員 10名の先生方に御出席いただいております。

確認評価第三部会より鈴木専門委員が出席されております。

また、食品安全委員会の方からも3名の先生方が出席されております。

ここで新任の専門委員の方の御紹介をさせていただきます。4月14日付けで当部会に専門委員として任命されました関西医科大学病理学第二講座の義澤先生です。一言簡単にごあいさつをお願いいたします。

○ 義澤専門委員

関西医科大学の義澤と申します。よろしくをお願いいたします。ある製薬メーカーで毒性をずっと担当しておりました。この4月から関西医科大学に移りまして、専門委員で参加させていただくことになりました。よろしくをお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

ありがとうございました。また、事務局の方でも4月1日付けで人事異動がございましたので、紹介いたします。

まず、私ですが、都築の後任で4月1日付けで異動してきました。よろしくをお願いいたします。

あと、評価専門官の渡邊が農林水産省関係の研究所に異動しております。

以上でございます。

○ 鈴木調査会座長

佐藤さんの名前を言わないと。

○ 佐藤課長補佐

すみません。フルネームですか。佐藤京子と申します。よろしくをお願いいたします。

では、以後の進行を上路座長をお願いいたします。よろしく申し上げます。

○ 上路座長

それでは、本日の議事を進めたいと思います。本日は1剤でございますけれども、アセフェートの食品健康影響評価についてです。

本日は、鈴木先生と親委員の先生方にも是非審議に参加していただきたいと思います。

開催通知で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開でございますのでよろしくをお願いいたします。

それでは、事務局から資料の確認をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、お手元に配付してあります資料の確認をお願いいたします。

まず、最初に議事次第 1 枚紙、同じく 1 枚紙で座席表です。続きまして、専門委員名簿 1 枚紙です。

資料 1 が農薬専門調査会の剤の審議状況の一覧のリストです。

資料 2 が本日審議予定の農薬評価書のアセフェートの（案）でございます。

アセフェートは分厚いんですけれども、2 部に分かれておりまして、作残のデータが後ろに付いてございます。作残のデータの方は枚数が多くなりましたので 2 ページ 1 枚に集約して両面で印刷しております。

最後に別紙 1 枚。これは相磯先生から提出いただいたコメントと併せての資料になります。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、アセフェートの方の食品健康影響評価について始めたいと思います。

これは昨年もやっております 2 回目ということで、今までの経緯も含めまして事務局から御説明いただきたいということと、説明についてもできるだけ簡易にわかりやすくやっていただければと、審議に御協力願いたいと思います。

それでは、よろしく願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、資料 2 の 4 ページを御覧ください。

本剤の経緯でございますが、まず、2003 年に清涼飲料水の関係で厚生労働大臣より食品健康影響評価についての要請がございました。

その後、2008 年にポジティブリストの関係で厚生労働大臣より意見聴取がなされております。

2008 年 8 月 6 日、こちらの委員会で 1 回審議を受けまして、追加資料要求がございました。その回答が 4 月 14 日に提出されましたので本日の審議に至るという経緯でございます。

8 ページは、剤の概要でございます。本剤は有機リン剤でございます、世界各地で広く使用されている剤でございます。日本の登録は 1978 年に初めて登録されております。

9 ページは「Ⅱ．安全性に係る試験の概要」でございますが、前回からの変更点としまして、JMPR の資料に 2005 年という新しい評価を加えております。ここで後ほど議論になりますか、ヒトを根拠にして ADI が決まっているというのが 2005 年の評価で行われたとい

うものでございます。

「1. 動物体内運命試験」でございます。前回、こちらはコメントがございませんでしたので復習を兼ねて簡単に御説明いたします。

まず、この剤ですけれども、ラットの体内におきまして非常に吸収が早く、90%以上が吸収されるという結果でございました。消失半減期としましては、二相性の減衰をとりまして、60時間程度。赤血球に結合しているということが示唆されております。

主要排泄経路としましては、尿中に90%以上が排出されています。

分布としまして、10ページの②の試験になりますけれども、腎臓、血漿、肺といったところに分布が見られております。

同じく分布ですけれども、12ページの反復経口投与の試験でも168時間後に肺、脾臓、腎臓といったところに分布が見られております。

ウシ、ヤギ、ニワトリの試験が行われておりまして、乳汁卵白にわずかにアセフェートが検出されているという結果でございました。

動物体内運命試験は以上でございます。

○ 上路座長

一応、動物の先生から前回は要求事項は出ていませんでしたが、御覧になって今回お気づきになった点はございますか。

平塚先生、どうぞ。

○ 平塚専門委員

幾つかチェック漏れがありまして申し訳ありません。確認をしていただきたいのですが、全体の内容について特段問題はないと思いますが、10ページの21行目のところの「尿中には変化の親化合物が」というのは「未変化の親化合物」ということかと思えます。

ここは非常にマイナーなのですが、11ページの28行目になります。低用量群のところ「0.15」ではなくて「0.11」ではないかと思えますので、御確認をいただきたいと思えます。

12ページの22行目の「投与後168時間で、低用量群では80.9～86.0%」となっておりますけれども、これは「76.9～82.7」ではないかと思えますので、御確認をいただければと思えます。

同様に、同じ行の高用量群では93.6% TARということになるのかと思えます。ここは再確認をいただきたいと思えます。

26行目の「(96～98%)」は「98%」でよろしいのかと思えます。確認していただき

と思います。

33行目に雌雄とも86.7%となっていますが、これは84.2から四捨五入して84%ということでもいいですが、今までの書きぶりからいくと84.2~84.3となるのかと思います。

あとは特に気がついたところはありません。

○ 上路座長

今、先生から指摘されました数値はもう一度確認をして修正をお願いしたいと思います。
山崎先生、何かお気づきの点はありますか。

○ 山崎専門委員

特にありません。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、植物の方に移っていただけますか。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、16ページになります。上路先生、田村先生から修文をいただいているところがございます。

植物体内運命試験としましては、レタス、いんげんまめ、トマト、キャベツ、オレンジ、わたといったもので試験が実施されております。

主な代謝経路としましては、N-Cの開裂で代謝物Ⅱができるもの、P-O結合が切れて代謝物Ⅳができる経路、P-Sが切れて代謝物Ⅵができるという経路が主な代謝経路でございます。

前回の指摘事項の主な点を御説明していきます。

まず、20ページの前回の追加資料要求事項8でございます。植物体内でのアセフェートからメタミドホスへの変換は主要経路としないといったことについての内容が認めにくいというコメント。未知物質の定量ができないかといったような内容でございました。

定量結果につきましては、評価書の方に反映してございます。経路につきましては2経路あるということで回答が出ています。上路先生、田村先生から記載のとおりコメントをいただいております。

(5)に上路先生から数値の訂正をいただいているところがございます。

23ページの追加資料要求事項9でございます。こちらにつきましても未知代謝物の定量についてのコメントでございました。今回、定量されているという結果が出てまいりましたので、評価書の表中に反映しております。

23ページの(7)の下のところは田村先生からコメントをいただいているところござ

いまして、まず、代謝物Ⅱの存在量はアセフェートの2～13%であったということなんですけれども、事務局の方で計算したんですが、わかりにくい表現でありましたので削除したいと考えております。

ここの数字ですけれども、アセフェートの換算値かどうかということについては抄録中では不明でございます。場合によってこれは非常に古い試験なので参考データにする等も含めて御検討いただければと思っております。

「3. 土壌中運命試験」でございます。同じく田村先生、上路先生から修文等いただいております。

前回の指摘事項としまして、27ページに追加資料要求事項10でございます。土壌の表記について誤りがないか確認することということで、確認の結果、壤質砂土という回答がございました。

30ページに追加資料要求事項8でございます。こちらは代謝物Ⅲの%が間違っているのではないかとということで、今回訂正された数字が出てきました。

31ページは追加資料要求事項9でございます。これは構造式が間違っているという御指摘がありまして、訂正されて出てまいりました。

追加資料要求事項7も構造式の誤りという御指摘がございましたので訂正されたものが提出されております。

32ページの「6. 作物残留試験」は、アセフェートと代謝物メタミドホスを分析対象とした作残結果を記載してございますが、ここでは最高値はほうれんそうの12.4 mg/kg、メタミドホスの1.78 mg/kgということで数字を記載しています。

ここまで以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、植物代謝から環境のところについて、田村先生から何かコメントはありますか。

○ 田村専門委員

特にございません。

○ 上路座長

ありがとうございます。私の方もコメントを出したところは直っていますから、どうもありがとうございます。

ただ、ここにはコメントを出していないんですが、例えば18ページの11～13行目、「アセフェートの主要推定代謝経路N-C結合の開裂による代謝物Ⅱの生成、あるいはP-O結合

の開裂」というような書き方と、16 ページを見ていただきまして、動物の代謝につきましてもできてくるものが同じですけれども、代謝物の代謝経路の書き方が「有機リン酸構造の加水分解であり、アセトアミド及び/またはアセチル基並びに *O*-及び *S* の脱メチル化」というような書き方がされているものですから、これはどちらかに統一して書いてもいいのではないかと考えているんですけれども、いかがでしょうか。

構造的に1つか2つぐらい動物の方で出ていないものが植物に入っていることは事実なんですけれども、基本的には代謝経路が同じなんです。そうであるならば、1つの評価書の中でこういう代謝経路の書き方が違うよりも統一した方がいいのではないかと考えているんですけれども、いかがでしょうか。

山崎先生、お願いします。

○ 山崎専門委員

動物は我々になじみのある表現なので特に違和感がなかったんですが、植物はどうですか。

○ 上路座長

私も *O*-及び *S*-脱メチルで全然違和感はないんです。ですから、どちらかに統一しましょうということです。

平塚先生、いかがでしょうか。

○ 平塚専門委員

私もずっと読んでしまったので、特段の違和感はありません。

○ 上路座長

田村先生はいかがでしょう。

○ 田村専門委員

私もそんなに違和感はないんですけれども、どちらでも結構です。

○ 上路座長

どちらでも構いませんか。

○ 田村専門委員

意味が一緒ですので、結構です。

○ 上路座長

同じものができてきますから、後からもう一度確認してということにします。

それでは、植物代謝と環境のところはそうさせていただきたいと思います。

いいですか。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、32 ページの一般薬理から御説明をいたします。これ以降、毒性の部分につきましては相磯先生、西川先生、義澤先生から修文、コメント等をいただいているところでございます。

まず、前回の指摘でございますが、33 ページの追加資料要求事項 1 でございます。薬理の関係で、1 番、2 番は若干投与量の記載の方法ですとか、陰性対照の置き方の不明な点があったり、いろいろと不明な点があったので確認のコメントが付いております。いずれも適切な抄録の修正等がされて回答されてきた状況でございます。

急性毒性は特にコメントがなかったんですけども、本剤は数字としましては、一番小さいのはマウスの 281 mg/kg 体重といった LD₅₀ が出ております。

代謝物もここに示したように、代謝物Ⅱ、メタミドホスにつきましては、LD₅₀ としましては 18.9、16.2 mg/kg 体重といったような値が出ております。そのほか、原体混在物等、多くの試験が提出されております。

修正いただいた箇所ですけれども、40 ページのところに義澤先生から字の訂正の指示をいただいております。

同じく (4) の急性遅発性神経毒性に関して、41 ページのところに西川先生よりコメントをいただいております。「遅発性神経毒性を示す運動失調の症状は認められず」というのは、40 ページの 9 行目のところの「運動失調」と矛盾した表現となっているということで御指摘がございまして、事務局案としては「運動失調」という言葉を削除と提案させていただいているんですけども、後ほど御議論をよろしくお願いいたします。

急性毒性まで以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、今、事務局から説明がありましたけれども、一般薬理、急性毒性のところ、急性遅発性までで何かお気づきの点。特に 40 ページの急性遅発性神経毒性の運動失調というところが、下の方は「遅発性神経毒性を示す運動失調の症状は」と読めるので、先ほど打ち合わせをしたときに上の 9 行目の「運動失調」とは違うのではないかという話がありました。こここのところのコメント、ここを単に消してもいいものかどうかということも含めて御検討いただきたいと思います。

赤池先生、何かありますか。

○ 赤池専門委員

まず、今の点ですけれども、「運動失調」を消すという対応で結構だと思います。それ

以外特に適切に訂正されていると思います。

○ 上路座長

ありがとうございました。ちなみに8行目は何と読むんですか。

○ 赤池専門委員

これは何ですかね。何と読むんですか。

○ 鈴木調査会座長

若干今のところでいいですか。

○ 上路座長

運動失調のところですね。

○ 鈴木調査会座長

ニワトリの急性遅発性神経毒性の話で、本当に神経毒性が出る形になってしまいますと、脚弱とか、起立困難とかといった格好で出てくれば、遅発性の神経毒性があるという話になるんですけども、初期の段階で出てきている神経毒性の運動神経の問題の失調というのは、そこまではいかない、よろよろするとかといったことですから、明瞭に違うので「運動失調の」という後ろの方を取っただけでも意味は通じるんですけども、「起立困難などの」というようなことを足すのも手かなとは思っていたんですがいかがですか。

○ 赤池専門委員

足してもよろしいんですけども、しつこくなりませんか。特に組織的な変化がないということはその上に書かれていますので、そういう意味では「遅発性神経毒性を示す症状は認められず」で意味は通じますし、今までもそういった書き方で通ってきたように思います。

○ 鈴木調査会座長

了解しました。前の方の運動失調と誤解がないようにということであれば、十分これで通じますから、取ればいいということですね。

○ 上路座長

変なことを聞いてすみません。8行目のものは「そ」と読むんですか。

○ 義澤専門委員

嚙嚢（そのう）です。

○ 赤池専門委員

これはニワトリの器官です。

○ 上路座長

これは漢字で書くんですか。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。略してはいけないんですね。

○ 相磯専門委員

これは砂肝でしたか。

○ 鈴木調査会座長

嗉嚢は本当の胃袋の方で、砂肝というのは gizzard で、筋胃の方ですね。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、急性遅発性神経までいいですね。眼の刺激性のところはいいですか。

○ 高橋評価専門官

特に無いんですけども、眼の方は刺激がない、皮膚も軽微な刺激という結果でございました。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 義澤専門委員

1点コメントがあるんですけども、よろしいですか。37ページの原体混在物③というところなんですけど、これはウサギだけで視神経とか眼球の異常が組織学的に出ているんです。

原体混在物③のウサギの試験なんですけど、経口投与のウサギの試験は神経毒性で視神経の変化、経皮毒性のウサギの試験は、抄録には書かれていたんですけど眼球のグリオーシスとか、壊死とかという変化が出ているんです。

経皮毒性の方は所見が抜けていますので、追加すべき大きな所見だと思います。

○ 上路座長

それは確認をしていただいて、そこに追加をしてください。

○ 義澤専門委員

ウサギの経皮毒性は1987年と書かれていますが、これは85年の間違いだと思います。確認願います。

○ 上路座長

ありがとうございます。いいですね。

では、その次の 42 ページ 10 からお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、説明を続けさせていただきます。

まず、(1) 90 日間のラットの亜急性神経毒性でございます。西川先生より脳のコリンエステラーゼ活性阻害は用量相関がないということでコメントをいただいております。

こちらの雄につきましては、500 ppm のみのコリンエステラーゼ活性阻害ということでございました。コメントをいただいております。

(2)、同じく西川先生からコメントをいただいております。EPA の評価の方では脳のコリンエステラーゼ活性をとって NOAEL が 2 ppm 未満ということで、有意差のあること、阻害率が 20% 以上であることとの関係で整理をしてくださいというコメントでございます。

従前、事務局の理解としましては、有意差が認められていて、かつ 20% 以上阻害が見られているものについて毒性としていますので、そのような整理となっております。

(3) は相磯先生の方から語句の修文等をいただいております。

44 ページの追加資料要求事項 3 でございます。こちらは消してあるんですけども、表 18 のところに、ここで見られた血液学的変化の毒性とみなすかどうかということについてコメントを出しております。毒性学的な意義がないという回答がございましたので、それに併せて表 18 を修文しております。

45 ページの (5) でございます。こちらは 90 日間の亜急性神経毒性の試験でございますが、コリンエステラーゼ活性阻害を一般毒性の所見の方に区分した形で NOAEL の記載をしております。ここににつきましてコリンエステラーゼ活性阻害を一般毒性に分類するのかどうかというのを決めて、もしくは削除をするべきというコメントが西川先生から付いております。

46 ページの (6) の試験につきましても、西川先生から同じく一般毒性にするかどうかの分類を決めるというコメントが付いております。

(7) ~ (11) につきましては、一応前回の審議を受けまして、参考データということで記載しております。

修文等いただいておりますが、(11) の肝臓の所見につきまして、少し意味の通らない、理解できないような記載内容があるということで西川先生からコメントをいただいております。

48 ページのボックスの中、追加資料要求事項 2 でございます。この抄録の記載があいまいということがあったので、①～③のような指摘をしました。

追加資料要求事項 3 としても、やや不明な書きぶりがあるということで指摘をしております。これらに回答がございまして、それらを受けまして評価書の方で下線部を付した部分の修正をしております。

(11)の試験につきまして相磯先生からコメントをいただいているところでございます。

この食品健康影響評価につきまして、ラットの試験の一部で無毒性量が設定できなかった旨を記載しているところなんですけれども、今回マウスも追加ということで御指摘いただいているんですが、マウスにつきましてはすべて参考資料ということで今回扱わせていただいた関係から、健康影響評価には加えないという形でラットのみ評価に使った試験の中で無毒性量のとれていないものを記載するという整理にしております。

亜急性まで以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、42 ページの 10 でラットの 90 日間亜急性毒性ですけれども、西川先生からいただきました無毒性量の根拠ですね。用量相関性はありませんが、無毒性量の根拠としてよろしいでしょうかというコメントがきております。これについては抄録の②のほうの 37～42 ページを見ていただいて、もし用量相関性がない場合に無毒性量の根拠としていいのかどうか確認だけしていただけたらと思います。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

抄録②の毒 39 ページに表がございます。上の方の表です。その検査項目の血漿コリンエステラーゼ、血球コリンエステラーゼから脳コリンエステラーゼという項目があって、雄の 1,500 ppm のところに何も入っていない、空白ということです。

500 ppm のところでは 63%まで落ちている。雌の方は 500、1,500 ppm とともに 56%前後の抑制があるという話になっているんです。しかも 10 ppm のところの雄で 127%と増えているという話になっているんですけども、この辺のところをどう見ますか。

脳のコリンエステラーゼ阻害は雄では少し弱め。細かいことを言うと、血球のコリンエステラーゼが 10 ppm で下がっているというのも問題になるのかなと思ったりもしているんですけども、実際はあまりうまく測れていないようですね。

○ 上路座長

赤池先生、コメントをいただければと思います。

○ 赤池専門委員

鈴木先生の最後のコメントが恐らく本当のところだろうと思います。ただ、我々としてはこのデータで評価せざるを得ないというところがあります。そういった場合に、やはり有意差が出て、更に 20% 以上の変化があるという濃度が見られれば、仮にその上はないとしてもそのデータははっきりとした毒性として採用した方がいいのではないかと思います。

そういう意味では、西川先生の御指摘は確かにごもっともなんですけれども、原文のとおり 500 ppm で脳のコリンエステラーゼ活性の阻害があったという表記でそのまま残した方がいいと思います。

○ 上路座長

鈴木先生は何かコメントはありますか。

○ 鈴木調査会座長

特に追加する必要はないと思います。

○ 上路座長

そうしますと、ここに出ている無毒性量の雌雄 10 ppm ということで、雄は 127% ぐらいに増えているということですからいいわけですね。ありがとうございます。

その次の西川先生の一番下のものは事務局から回答していただいておりますから、これはこれでいいんですね。150 ppm の投与群のみということでそこを 20% の阻害というところで無毒性量が雌雄とも 10 ppm はこれでよろしいですね。

その次に相磯先生の修文がありますけれども、よろしいですか。

○ 相磯専門委員

これは単に原文では回復期間終了時となっていてこれではわかりにくかったので、回復群を置いているのは 1,000 ppm ですからそこだけを追加したということです。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。表 18 で見え消していますが、これはどこからきたのですか。これもこの文章に合わせてということですか。

○ 相磯専門委員

この表は、私は修正していません。

○ 高橋評価専門官

先生、表 18 の方は追加資料要求 3 を受けた事務局での修正になります。

○ 上路座長

わかりました。それを修正したので御確認くださいということですがけれども、これでもよろしいでしょうか。50 ppm が全部消えたということですね

これで何か問題はないですか。よろしいですか。

ありがとうございました。45 ページの (5) ですがけれども、一般毒性ということに対してコリンエステラーゼ活性阻害を一般毒性に分類するかどうかというところですがけれども、先ほど事務局から説明がありましたが、赤池先生の御意見はありますか。

○ 赤池専門委員

もうこのとおりでよろしいと思います。

○ 上路座長

このまま残して一般毒性ということですね。

○ 鈴木調査会座長

若干議論しておいた方がいいと思うのであれですがけれどもね。

○ 赤池専門委員

ちょっと勘違いしていましたか。

○ 鈴木調査会座長

要するにアセチルコリンエステラーゼの抑制自体は生理学的に非常に重要な話ではあるんですが、神経症状が出ない場合がほとんどであるので、(5) の試験は急性神経毒性の試験なので、NOAEL を決めるときに一般毒性的な側面と神経毒性的な側面という形で NOAEL を見たという話になってきているんだと思います。

そのときに、脳のコリンエステラーゼの阻害というのは、神経毒性の指標としてとるのではなくて一般毒性の指標としてとりますという形で今までも判断してきたように思うんですがけれども、その点についての西川先生の御疑問だと思っていました。

赤池先生、その辺のところについて付け加えていただければと思います。

○ 赤池専門委員

もう大体、鈴木先生がおっしゃったとおりであろうと思いますけれども、結局、薬理的な効果と毒性という違いだろうと思います。ですから、コリンエステラーゼに対する阻害作用ということ自体は薬理効果になってくると思います。ですから、それをもって毒性とは言えないのではないかと思います。

ただ、薬理効果が出てきていますので、そういう意味では剤の農薬としての薬理効果が出ていますので、ある種の毒性にはなっている。先ほどの毒性というのは神経毒性ですということになります。

コリンエステラーゼの活性阻害が非常の強くなれば、当然神経症状が出てまいりますので、そこまできますと神経毒性に当たるという判定になってくると思いますので、神経症状を伴い、なおかつ脳のコリンエステラーゼ活性阻害が認められるという場合にその作用は神経毒性であるという判定ということによろしいのではないのでしょうか。

そういう神経症状が認められずにコリンエステラーゼ活性阻害だけが認められて、ただそれがこの委員会での毒性の判定、つまり 20%以上の阻害でなおかつ有意差であるということのみが表れた場合には、先ほど言いましたように、いわゆる薬理的な作用が出てきているという意味で一般毒性に入れるといった分け方でこれからいったらいかがでしょうか。

○ 上路座長

ほかの先生方、よろしいですか。ありがとうございます。今みたいところは少し整理しておいてくださるとすごくありがたいと思うんです。

○ 赤池専門委員

更に少し付け加えますと、たしかコリンエステラーゼの活性阻害だけでは極端な言い方をすると、それが一般毒性であるか神経毒性であるかの判定は困難だろうと思います。

ですから、プラス α 、それ以外の所見も含めて総合的に判断する必要があると思います。

○ 上路座長

わかりました。それでは、46 ページも全く同じ質問ですから、今の赤池先生の御説明でいいということですか。

その次のページの参考データのところですけれども、西川先生からのコメント、相磯先生からのコメントが入っております。

まず、相磯先生からお願いします。

○ 相磯専門委員

これは西川先生と全く同意見でありまして、この(11)については理解できませんでした。そこでこの文章を入れるよりも素直に変化を認めたということにして、最後の毒性影響評価のところは無毒性量を求められなかったとしてはどうかという意見を出したんですけれども、先ほどの事務局からの説明で参考データとすることなので、私自身は、これは参考データですから無毒性量はなくても構わないという意見です。

○ 上路座長

ありがとうございます。そうすると、48 ページのボックスの中は全部解決したと見てよろしいですか。相磯先生、ほかの先生、どうですか。

抄録で検査動物とかそういうのは全部変わっていますね。下線が引かれているところが追記されたということです。

○ 相磯専門委員

わかるところは追記していただいたということで理解しました。

○ 上路座長

それでよろしいですね。

あと西川先生がコメントを出されていましたが、西川先生が出されたコメントに対しての回答に対して先生は納得されているんですか。

○ 高橋評価専門官

了承いただいています。

○ 上路座長

わかりました。それでは、次の慢性毒性の方へ移ります。ここから大変ですね。

49 ページからお願いします。

○ 高橋評価専門官

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。(2)に西川先生からコメントをいただいているんですが、先ほどの有意差と阻害率の関係からすると評価書案どおりでよろしいかと思えます。

50 ページの表 21 の中に「肝血管周囲多細胞性浸潤」で相磯先生から意味がわからないというコメントをいただいております。

義澤先生から、肝細胞色素沈着はどんな種類の色素が沈着していたかというコメントをいただいております。

(3) は相磯先生から修文をいただいております。

51 ページの表 22 のところにつきましては、表中に義澤先生、相磯先生から修文をいただいております。

鼻腔に関するコメントを相磯先生からいただいております。追加でお配りしています、これに合わせた別紙の表を相磯先生からいただいておりますので、後ほど併せて御説明をお願いできればと思います。

(4) は 52 ページに相磯先生から発がんに関して 1 年間の試験期間は短いということでコメントをいただいているんですが、これは事務局の間違いでございまして、28 か月間の試験をやっておりますので、ほぼ 2 年の試験でございます。

(5) でございます。無毒性量の記載につきまして、義澤先生、相磯先生からの修文案を

いただいております。

書き落としてしまったんですが、50 ppm 未満という数字につきましては、西川先生から、換算値を用いたらいいのではないかというコメントをいただいております。マウスの一般的な摂餌量から計算しますと、換算値 7.5 mg/kg 体重/日ということになります。ほかの試験でも用いた計算値、参考文献等を追加した換算値がかわるような形で追記したいと考えております。

53 ページの表 23 につきまして義澤先生、相磯先生から修文をいただいております。表の整理の仕方につきまして、相磯先生からコメントをいただいております。

54 ページの表 24 に関して相磯先生から鼻腔の腫瘍発生についてのコメントをいただいております。

同じく 54 ページの (6) でございますが、13 ページの慢性損傷というところに西川先生からコメント我々いただいております。これは慢性炎症ではないかということでこの所見に対するコメントをいただいております。

そのほか 13 行目以降、相磯先生からの修文をいただいております。

(6)の試験につきまして 55 ページに義澤先生からもコメントをいただいております。肺の色素沈着について毒性と判断すべきということで、表 25 の方も修正しております。

56 ページは前回の追加資料要求事項 4 でございます。病理所見の整理ということで、改めて整理が出てきております。その再整理を受けまして評価書の修正をいたしました。

表 26 なんですが、肝の増殖性結節につきまして義澤先生からのコメントを書き漏らしてしまいましたすけれども、肝の過形成結節と違う用語を使用したのはなぜかといただいております。

57 ページ、同じくこの試験に関しましてコメントをいただいております。いずれにしても 50 ppm の無毒性量の判断につきましてはそれぞれの先生からコメントをいただいております。

色素沈着性肺胞大食細胞につきまして、相磯先生から追加の文献等をいただいております。

ここまでで以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、49 ページから慢性毒性試験及び発がん性試験というところで、一番初めの 49 ページの西川先生の意見は先ほどの説明のとおりということですので。

義澤先生からいただいた 50 ページの肝細胞色素沈着はどんな種類の色素かということによって何かほかにいろんな毒性につながるものなんですか。

○ 義澤専門委員

この抄録を見させていただいて、脾臓、肺が色素を食べたりとか、その辺の同定ができればある程度メカニズムを推測できるかと思うんですけれども、恐らくこれはイヌの毒性試験は 1 年ですから肝臓についてはリポフスチン関連の色素だと思うんですが、脾臓については恐らくヘモジデリンだろうと思っています。そこら辺はある程度推察は可能であろうと思いますので、申請者がその辺の推察をすべきではないかと思いました。

○ 上路座長

色素を確認するという意味で、実際に試験をやったところに聞いてもらうということになりますね。

○ 高橋評価専門官

その辺はラボに戻せば過去にさかのぼって可能ですか。

○ 義澤専門委員

評価ですから、これは何であったかというか、現在の時点で評価は可能なのではないですか。同データを修正するわけではないと思いますので。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、考察をしてもらうという形で求めたいと思います。

○ 上路座長

1991 年の GLP ですから、多分報告はあると思います。では、それは確認をして要求をしていただきたいと思います。

鈴木先生、よろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

今、悩んでいるんですけれども、1991 年でヘーゼルトンのデータなので、聞いて出てくればいいけれども、出てこないかもしれない。

○ 義澤専門委員

可能であれば。

○ 上路座長

可能であればということですね。

○ 鈴木調査会座長

相磯先生からの話もあって、肝血管周囲多細胞性浸潤とは一体何者かというのは聞いて

みるしかないことなんですか。

○ 義澤専門委員

相磯先生、これはイヌの1年の試験は2つありますけれども、恐らく同じ所見だろうと私は思うんです。表現が違うだけですね。

○ 相磯専門委員

恐らくそうだと思います。これを今、聞いて出てくるかどうかはわかりません。

○ 上路座長

わかる範囲でということしかできないですね。申請者の方でそういうことで間いただしてくださいます。

50 ページの下の方の修文は相磯先生の方でやっていただいた修文ですか。

○ 相磯専門委員

そうなんです。

○ 上路座長

鼻に関したものがいっぱい出てきているんですけども、これは特徴的に試験の毒性評価の対象として常に見る部位なんですか。

○ 相磯専門委員

今、OECD ではガイドラインに沿った毒性試験で見えています。ただ、古い試験でなかなか鼻の標本作成というのは困難で、なかなかそこまで試験で見えていない。

○ 上路座長

鼻の変形癒着とかというのは機能的なものなんですか。どういうふうに考えたらいいですか。

○ 相磯専門委員

恐らく、鼻の組織に傷害があって、そこで炎症があったら組織同士が癒着してくるとか、まずそこに傷害があったと考えています。

○ 上路座長

これは用量反応的に出ているんですね。

○ 相磯専門委員

このラットの2年間の慢性毒性／発がん性併合試験、1999年に行われたGLP試験については、抄録を私の方で少し並び替えてみました。これは一番最後に付けた別紙を参照してください。

この表の中の半分から上が途中計画殺、半分から下が最終計画殺となっております。私

が最初に見たのは最終計画殺のところ、雄雌の投与濃度が 0 ppm、10 ppm、500 ppm、1,500 ppm。

検査動物数が規定によって各群 50 匹ずつ雄雌を用いている。104 週混餌投与が終わったとき、鼻炎が 0 ppm で 8 例、10 ppm で 6 例、500 ppm で 8 例、1,500 ppm で 18 例が雄です。雌の方でも、0 ppm が 8 例、10 ppm が 6 例、500 ppm が 8 例、1,500 ppm が 14 例出ているということです。

下の所見ですけれども、鼻甲介の変形ないし癒着といったものが雄のコントロールで 0、10 ppm で 1,500 ppm で 40、1,500 ppm で 40。雌の方でもコントロールで 0、10 ppm で 0、500 ppm で 36、1,500 ppm で 39 ということです。

次の扁平上皮化生といった所見ですが、鼻甲介というのは、鼻腔は鼻の穴の入り口に近いところは皮膚と同じ扁平上皮でつくられています。その次に呼吸部と言いまして、肺にずっとつながっていく呼吸上皮という上皮で覆われている部分があります。ここの呼吸上皮が恐らく扁平上皮化生をしている。扁平上皮化生を起こして扁平上皮過形成といった所見に進んでいる変化だと思います。

これが雄でコントロールは 0、10 ppm で 0、500 ppm で 3、1,500 ppm で 3 ということです。雌でコントロールは 0、10 ppm で 0、500 ppm で 2、1,500 ppm で 6 例。更に扁平上皮過形成から恐らく扁平上皮癌になったというものが雌の 1,500 ppm で 1 例出ております。

鼻腔の腫瘍発生というのは非常にまれなものでありまして、鼻腔の扁平上皮癌といったものは、呼吸上皮に出るものは呼吸上皮に傷害が起こって、それが一旦、呼吸上皮化生を起こす。それから扁平上皮の過形成を起こして更にがんに進展するという事はよく言われています。これがいわゆる気道上皮に相当するところの変化です。

また、その下の腺腫様過形成と腺腫というのがありますけれども、これは置いておいていただきまして、その下のところの固まりが 3 つありますが、嗅上皮の変性／再生というのがあります。鼻腔の一番奥のところに、気道とは別に嗅覚をつかさどるところの嗅部という領域がありまして、ここには嗅細胞が存在していて、嗅細胞というのは双極神経細胞で、突起を両方に伸ばしている。細胞基底側に伸びる長い突起、軸索が脳の嗅球に入り込んでいて、そこでシナプスを交換している。

解剖学的というか、これは鼻腔の嗅上皮にする嗅細胞があって、そこからずっと嗅神経の。

○ 佐藤課長補佐

相磯先生、すみません。いただいたものを今、プロジェクターで映していますので。

○ 相磯専門委員

鼻腔は大きく分けて、鼻前庭部と呼吸部と、呼吸部というのが鼻咽頭から鼻咽頭管にあって、ここから気管、肺につながっていきます。そしてここに嗅部がありまして、ここは匂いを感じる場所なんです。ここの嗅部には嗅細胞が存在します。嗅細胞が軸索突起を伸ばして行って、ここの薄い穴があいた篩骨というふるいのような穴のあいた骨の中を通過して行って、神経線維がここの嗅球の中に入ってきます。そこでシナプスを変えるということです。一応、嗅神経というのは第一脳神経と言われてはいますが、末梢神経という位置づけなんですが、実態は脳が嗅部の鼻腔の中に出張所をつくって、ここに嗅細胞が位置しているというところなんです。

したがって、今回出てきている変化というのは、鼻腔の嗅部、要するに神経組織に傷害が起こっている可能性がかなり強いと思います。

そして、鼻甲介の変形だとか癒着というのは、ここにあるものです。この嗅部にある鼻腔の天井側からこういう形でぶら下がっている、ここのところは呼吸部でして、大体呼吸上皮の表面が出ているというところなんです。

そこで今、申しました嗅上皮に変性だとか、再生、ここの神経細胞というのは大体再生しないとされているんですけども、この嗅上皮の細胞については再生能があります。ここの組織は変性だとか再生を起こしているという所見が雄の方でコントロール 0、10 ppm で 1、雄の 500 ppm で 49、1,500 ppm で 49 例。雌のコントロールで 2 匹、10 ppm で 0、500 ppm で 50 匹、1,500 ppm で 50。雌は全例です。

基底細胞過形成は呼吸上皮にも基底細胞というのがあるんですけども、普通基底細胞過形成と言われると嗅上皮の基底細胞、嗅細胞の再生の基になる基底細胞だと思うんですが、そうだとするとこれが雄の 1,500 ppm で 1 例過形成を起こしている。雌の 1,500 ppm の 1 例が過形成を起こしている。通常、一般的にはこういう所見はまず見られない。

感覚上皮癌と言われる所見が抄録の中にありました。恐らくこれは鼻腔の神経上皮腫といった所見ではないかと思うのですが、これが雄の 500 ppm で 1 例、1,500 ppm で 1 例。雌の 500 ppm で 2 例、1,500 ppm で 0 ということです。このほかに横紋筋肉腫と言われるものが 1,500 ppm で 1 例出ております。

あと、先ほど説明を抜かしましたがけれども、腺腫様過形成といったものが雄の 500 ppm で 1、1,500 ppm で 4 例。雌の 1,500 ppm で 2 例。鼻腔の腺腫はコントロールでもたまたま自然発生します。これが対照群で 1 例、500 ppm で 1 例ということです。雌の 1,500 ppm で 1 例。

鼻腔の発生した腫瘍性病変を合計しますと、良性腫瘍が雄では対照群 1、500 ppm で 1 例、悪性腫瘍が 500 ppm で 1 例、1,500 ppm で 1 例。雌の方で、500 ppm で悪性腫瘍が 2 例、1,500 ppm で良性腫瘍が 1 例と悪性腫瘍が 2 例となっております。

表の下のコメントにいくまえに、まず、私は 104 週の最終計画殺を見たんですけれども、ではそれがどういう経時的変化をたどっているかということ、これは途中計画殺が抄録に載っていましたので、逆に追ってみました。

78 週で腫瘍は出ていないんですが、鼻甲介の変形だとか、癒着といったものが、これは発がん性試験と同じ投与濃度ですけれども、雄の 0、10、500、1,500 ppm で実験して、ただ、検査動物数は各群 10 匹でやっています。

鼻甲介の変形／癒着が、雄では 500 ppm で 10 匹中の 6 例、1,500 ppm で 10 匹中の 9 例。雌では 500 ppm で 10 匹中の 6 例、1,500 ppm で 10 匹中の 9 例ということです。

扁平上皮化生が雌の 1,500 ppm で 10 匹中の 1 例。

扁平上皮過形成というのが 1,500 ppm で 10 匹中の 1 例。あと、嗅上皮の変性／再生といったものが雄で 10 匹の 10 例。雌も 500 ppm で 10 匹中の 10 例。1,500 ppm で 10 匹中の 10。こういう傾向でずっと 52 週、26 週とつながっている。さかのぼって変化が見られる。

したがって、この剤は気道の呼吸上皮、嗅上皮にかなり大きな組織傷害を示す。ただし、これは抄録から拾っていますので、実際の試験を実施したラボの英文報告書を見ているわけではないので、嗅上皮が本当に嗅細胞なのか、嗅上皮の中にも嗅腺などの腺組織がありますから本当に嗅上皮なのかというのを確認する必要があります。

コメントで一番下ですけれども、鼻腔での扁平上皮癌だとか、神経上皮腫は、私はそう決めつけてしまっているんですが、これは本当にそうなのかというのは確認する必要があります。ただの腺癌かもしれません。嗅腺由来の腺癌である可能性もあります。

横紋筋肉腫の発生は極めてまれなものであるので、こういった発生が極めてまれな腫瘍が薬物投与群で複数見られた場合は、その薬物を発がん性が有する可能を疑った方がいいと思います。

あと、先ほどの呼吸上皮の傷害、扁平上皮化生、扁平上皮過形成、扁平上皮癌という筋道が一応途中解剖群の状況からも追えるということです。

嗅上皮の嗅細胞の傷害だとか、嗅上皮の変性／再生、基底細胞の過形成、神経上皮腫もこの経過が追えるという状況証拠を見ております。

以上、鼻腔に示された発がん性と嗅覚をつかさどる神経系のアセフェートの影響は見すごすことはできないのではないかと思います。

56週で見られている鼻炎ですけれども、26週で鼻甲介と嗅上皮に変化を所見としてとっているにもかかわらず変化が出ていないことから、ラットで通常、加齢性病変として毛を吸い込んだりしたときに出る異物性鼻炎である可能性が大きいと考えています。これも基の報告書に戻って確認をする必要があります。

参考データとしまして、私どもの施設で鼻腔腫瘍のF344に関するヒストリカルコントロールデータですけれども、鼻腔の腺腫に関しては45試験、約2,250匹、2,249匹中の2匹、1試験でも最大1匹です。50匹中の1匹、2%にしか発生しません。平均発生率が0.1%。

雌ですけれども、鼻腔の腺腫が約2,100匹、2,097匹中の1匹しか出ていない。今日、お示したような鼻腔神経上皮だとか、横紋筋肉腫といった腫瘍は、F344では全く発生していないという状況です。

この試験で使っているSDラットでのデータは持ち合わせていないのですが、ほぼ同じような鼻腔腫瘍の自然発生状態ではないかと思っております。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。そうしますと、相磯先生の方から指摘がありましたように、50ページのラットの2年間慢性毒性／発がん性併合試験は重篤な毒性評価として、きちんとなぜそういうものができてくるのかという剤の作用メカニズムとかということを要求することなんでしょうか。どう考えたらよろしいのでしょうか。

一連の流れで御説明いただきましたけれども、そういう説明を申請者がしてくるかどうかもあるんですが、もう一遍、1990年代の後半ですけれども、このデータの信頼性とか、そこに加えてどうコメント、あるいはどういう要求をしたらいいのかというところで、鈴木先生、お知恵をください。

○ 鈴木調査会座長

まだほかにも病理の先生がおられるので議論してもいいと思うんですが、いずれにしてもこの鼻のところの変化のうち、少なくとも鼻甲介の変性／癒着であるとか、嗅上皮の変性／再生の方が大きいと思うんですが、それについてはどうも薬物に起因したものではないかという話が出されてきておりまして、ただしそこでこの診断名のところが本当に正しいのかどうか確認をしたいということでしたから、確認をするという作業はする必要があると思います。

後ほどまたマウスの議論があると思うんですけれども、マウスでも鼻もしくは肺の方に薬物に起因した変化ではないかと思われるものが出てきておりますので、どうも種を超え

てターゲットとして鼻とか、呼吸の異常皮みたいなものに影響があるかなということを感じております。そこまでの話をした上で今、上路先生が言われたメカニズムとかといった話のところは、もう一度マウスの方までやった上で考えた方がいいのかと思っています。

ラットに関しては、本当に薬物に起因するのかという話のところ、私はいま一つよくわからないんだけど、ここの腫瘍の話というのをどうとらえるべきなのかというのが催腫瘍性といえますか、それがあると見るのか、自然発生と見ていいのかというところが私には判断がつかないので、その辺りについてももう少し議論をされた上でコメントを整理される方がいいのかと思っています。

○ 上路座長

義澤先生、この鈴木先生の御提案に何か御意見があればお願いします。

○ 義澤専門委員

まず、申請者の方は鼻腔に異物がある、異物で鼻炎が続いてこういうふうな過形成病変ができたんだという意向で文章が書かれていたと思うんですが、その辺りがどうなのかということですか。

腫瘍性病変については、チャールス・リバーで試験が行われていますので、10年前ぐらいですからきちんとしたバックグラウンドをあそこは持っていると思いますので、まずそれを確認させるべきだと思います。

相磯先生、教えていただきたいんですが、刺激性のある化合物をもし持続的に吸入した場合、こういう過形成病変は出てくると思うんです。変性病変も出てくると思うんです。先生の御経験から教えていただきたいんですが、それよりも変性病変の発現頻度は多いという理解でよろしいんですか。

○ 相磯専門委員

腫瘍ではなくて呼吸上皮の方ですか。

○ 義澤専門委員

そうです。

○ 相磯専門委員

ホルマリンだとか、いろんな刺激性が強いものがありますから、そういったものに比べれば、発現頻度はどのくらいでしたか。刺激の種類にもよりますが、例えば腐食性のある刺激物だと、鼻中隔穿孔だとか、潰瘍をつくってしまうというものもあります。それに比べたら、この剤はそういった強い刺激性はないのかもしれませんが。

○ 鈴木調査会座長

関連して、この剤自体の蒸気圧は大体 10^{-5} Pa ぐらいのところ、あまり揮発性みたいなものはない。吸入毒性をやったときに刺激性みたいなものというのも見つかっていないにもかかわらずこういう話が出てきている。

それに対して、今、義澤先生が御指摘のあったように、メーカー側はどうも吸い込んだ異物ではないかという話をしているんだけど、少し話が変わると思っています。ですから、その意味で見直してもら方がいいのかと思います。

その辺は診断がいかかということと、本当にそういった異物性のものでしょうか、それとも薬物に由来するんだとしたら、鼻腔から食物と一緒に微粉末みたいなものが到達して起こる変化ですか、それともそうではないのですかという話のところをきちんとしろと言わないといけないのではないのですか。

○ 上路座長

もう少しこの症状のきちんと診断した結果を明確に示してくださいということですか。どうぞ。

○ 相磯専門委員

参考までに私どもの施設でやりました 1,4-ジオキサンの有機剤があるのですが、これを水に溶かして飲ませて 104 週でやった試験があります。その場合に水で飲ませたにもかかわらず鼻腔扁平上皮癌が、雄 50 例中の 3 例、雌で最高濃度で、50 例中の 7 匹に発生しています。雄は最高濃度の 5,000 ppm で肉腫の中でも組織型が何かわからない肉腫 NOS が 2 匹、横紋筋肉腫が 1 匹。鼻腔の神経上皮腫が 1 匹。

雌の方でも最高濃度で鼻腔神経上皮腫が 1 匹発生しています。以上、1,4-ジオキサンの経口投与で見られた鼻腔腫瘍の発生は、扁平上皮癌を除けば、雄で肉腫 NOS が 2 匹、横紋筋肉腫が 1 匹、鼻腔神経上皮腫が 1 匹、雌の方でも鼻腔神経上皮腫が 1 匹が発生しているだけです。

○ 上路座長

それは飲んで鼻だけにしか出ないんですか。

○ 相磯専門委員

そうです。肝臓腫瘍などは出ますけれども、鼻腔にはこういう腫瘍が出てくる。

○ 鈴木調査会座長

ジオキサンでしょう。

○ 相磯専門委員

ジオキサンです。

○ 鈴木調査会座長

肝臓に対して非常強い毒性があるし、吸入して匂いをかいただけでもやばいと言われている物質ですね。

○ 相磯専門委員

これらの腫瘍は発生数が少ないんですけれども、まず、自然発生ではないということです。誘発腫瘍でも報告例がほとんどないということで、ジオキサンの影響として報告はしております。

今回、鼻腔神経上皮腫が雌の方で 500 ppm で 2 例出てしまっているんです。これは感覚上皮癌なので本当にそういう診断名を当てていいのかわからないのですが。

○ 上路座長

水で飲んだ場合に、体内での薬物の動きはどのようなんですか。

○ 相磯専門委員

それがまだはっきりしていないのです。要するに、鼻先で飲むときに吸い込む、あるいは口の中から鼻咽頭管を通して入っていく、代謝されたものが血液を介して鼻腔に行くとか、いろんな説があるんです。

○ 義澤専門委員

この化合物を体内動態で鼻とかその辺は見ているんですか。

○ 上路座長

平塚先生、どうですか。

○ 平塚専門委員

すみません。資料は覚えていないんです。私が見ている記憶としては無いと思います。

○ 鈴木調査会座長

肺のところはかなり消失相の半減期が長いという形になっています。鼻のところは通常オートラジオグラフィーか何かをやれば見えるんですけれども、ここの 2 社ともそういう話をしていないので、何ともはっきりしません。

○ 上路座長

では、いろいろ御意見をいただきましたということで、相磯先生始め義澤先生、鈴木先生からもいただきましたけれども、鼻でのいろんな症状をもう少しきちんとした診断を出してくださいということで、その結果、本当に薬物の影響なのかどうかということを確認にさせていただきたいということを出してもらいます。

その次にもまた同じようなことが出てくるんですけれども、赤池先生の方から神経毒と

して何かこういう化合物でこんなことを起こす、鼻に影響があるということはあるんですか。

○ 赤池専門委員

有機リン関連のものでこういった鼻にがんを引き起こすというのは、少なくとも私の知識では聞いたことがありません。勿論、一般的な神経毒性は当然高濃度になれば起きてきますが、ただ、鼻に特異的ということはないのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

有機リンとして考えた場合に、鼻に特異的な毒性症状が出るというのは私もあまり聞いたことがない。御存じのように、このところ鼻での病変というのは他の部会でかなり議論になっておりまして、一番初期の話としてはブタクロール系の除草剤の話とか、これは何種類かの類似の剤で鼻にがんが出るもの、出ないものというので非常に審議が難航している部分があります。

この前、ピリフルキナゾンという新規の剤が出てまいりまして、これはイヌのところでも長期にならないと変化が出ない。ただ、毒性的な作用なのか、それとも適応なのか、何なのかというのがわからなくて、今もまだ悩んではいるんですけれども、いずれにしても1年間イヌでやって、その後休薬をして、なおかつ低い用量の部分を追加してやって、低い用量では影響がなかったというので、もうこれは影響ととるしかないという話で決めてしまったものがあるんです。その辺の話です。有機リンで今までなかったと思うんです。

○ 赤池専門委員

あと、追加しますと、有機リンはコリンエステラーゼを阻害しますので、当然鼻中、鼻、気管からの分泌の促進ということが一般的には起こってまいります。ですから、それが慢性に続けば、例えば鼻炎等を起こす可能性はありますけれども、ただ、少なくともここで混餌投与で使われている投与量というのが一般薬理試験ではそういった作用が見られない、無効量以下で行われていますので、そういった意味では、勿論気管も違いますし断言はできませんけれども、今、申し上げたような、いわゆる分泌促進作用というものは起こらないのではないかと思います。

あと、有機リン系の急性毒性で感覚器に一般的に現れるのは、むしろ眼毒性、眼の方ですね。

○ 上路座長

ほかに今の議論の中で気がついたところ、あるいはまだわからないというところがあり

ましたらお願いします。よろしいでしょうか。

では、そのこのところで鼻は終わりました。ラットのところまでいったんですね。そうすると、その次が 52 ページのマウスのところ、義澤先生の文章は 2 人で内容が出てくる症状が違う表現になっていますね。相磯先生の方は今、言った鼻のところを非常に重要視したということですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

義澤先生の方は肺の組織の色素沈着ですね。このところですがけれども、両方ですか。

○ 義澤専門委員

両方重要だと思います。

○ 上路座長

そんな感じがするんですけども、いかがでしょうか。

どうぞ。

○ 相磯専門委員

1 つよろしいでしょうか。表 23 の 500 ppm で肝腫瘍というものを肝腫瘍に修正されています。恐らく肉眼的な所見ではないかと思うんですけども、これは過形成結節、そのほかのものも含まれるので、要するに組織診断が付いているものについてはあまり肉眼所見というものは例えば肺の退色病巣だとか、肝の退色病巣だとかといったものを含めて外してもいいのではないかと思います。

○ 義澤専門委員

私もそう思います。具体的な組織病変を記載した方がわかりやすいと思います。

○ 上路座長

そのこのところを修正してもらって、表 23 の 50 ppm のところの相磯先生からの指摘、この特定が必要ということで、これも先ほど同じことなんですけれども、ここも確認をしてくださいということによろしいですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

今の 52 ページの相磯先生と義澤先生のところを確認してほしいということ。表 23 の鼻腔上皮の特定が必要ということも入れてくださいということです。そこまで終わったとい

うことです。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今のところで若干確認しておいた方がいい。表 23 の肝臓の腫瘍の話の 500 ppm のところは雄雌ともにとりあえず抜くとして、組織診断が付いたものを入れるとすると雌の方に肝細胞腺腫、肝細胞癌というのを、表 24 があるんだけど、表 23 にも入れておいた方がいいんですか。そういうことですか。

○ 上路座長

そういうことになりますか。

どうぞ。

○ 高橋評価専門官

腫瘍性病変はいつも別に。

○ 鈴木調査会座長

そうすると、表 23 のところからマクロ所見と思われる話だけ消してしまえば事は足りませうということになりますね。

○ 上路座長

24 ページの方で書いて出してしまうということですね。

○ 鈴木調査会座長

はい。それで確認が取れたと思います。2つ目の鼻の件はラットと似たような話になるんですが、肺における所見というのをどうするのかというところが次の(6)の話のところとも絡んで出て来るんだと思います。

これについては、今ここで話をしないで次と併せてお話しされますか。

○ 上路座長

もうマウスで一括してやってしまいませんか。

○ 鈴木調査会座長

一応、1つずつやりながらやっていけばいいと思います。とりあえず確認しなければいけないのは、これだと 50 ppm というのが LOAEL になりますねということですね。NOAEL がとれていないという形で合意されたということによろしゅうございますか。

○ 相磯専門委員

表 23 のマウスですか。

○ 鈴木調査会座長

はい。

○ 相磯専門委員

一番下までいっていますね。とれていません。

○ 上路座長

LOAEL ですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 鈴木調査会座長

わかりました。結構でございます。

○ 上路座長

そこまでいいですか。

○ 相磯専門委員

あと、表 24 ですけれども、私の方で、たしかこれは鼻が入っていたと思うんです。鼻の所見を外してしまって、肝臓腫瘍だけにしてしまったんですけれども、これでよろしいでしょうかということですか。

54 ページの枠の中の (3) です。これはもともとは鼻腔の非腫瘍性病変と腫瘍性病変がこの中に入っていたと思うんですけれども、鼻腔腫瘍がマウスでは未分化がんが 1 例と腺腫 1 例。発生数が少ないので発がん性のところはあまり考えなくていいのではないかとしておいて、肝臓腫瘍だけに特記したんですけれども、やはりまだ鼻腔腫瘍についてはこれから検討課題ということで鼻腔及び肝臓原発腫瘍として鼻腔も残しましょうか。

○ 上路座長

はい。そうしてください。では、表 24 は前に戻してください。

○ 相磯専門委員

ただ、鼻腔の非腫瘍性病変は削除してもいいかもしれません。

○ 上路座長

ほかに相磯先生からこのボックスのところを中心にしてあとはよろしいですか。

○ 相磯専門委員

私からはありません。

○ 上路座長

あと、義澤先生からは 50 ppm というのが最小毒性量、いわゆる LOAEL ということですね。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

無毒性量は未満ということでとれていないということ。よろしいでしょうか。

それでは、54 ページの下の方のマウスの発がん性試験ですけれども、これに対して相磯先生から修文が入っています。これはよろしいですか。

○ 相磯専門委員

マウスの発がん性試験で過形成結節としているものは前腫瘍性変化と考えられていますので、その旨、肝細胞癌の発生増加の前に前腫瘍性変化とされている過形成結節を追加した方がいいのではないかと考えて修文しました。

○ 上路座長

それと、後ろの方の本試験においてというところは事務局で修正されたのかしら。54 ページの下の方。相磯先生がやられましたか。

○ 相磯専門委員

54 ページの下から 55 ページのアンダーラインは事務局ではないかと思えます。

○ 上路座長

ここで肺が出てくるんですね。

○ 高橋評価専門官

50 ppm のところの所見が加わったことによって、無毒性量の点が 50 ppm だったものを削除して、この 50 ppm 以上のところの色素沈着性肺胞大食細胞を入れて NOAEL が 50 ppm になります。ここの可逆的というのが抄録を受けて書いているんですが、ここの書きぶりも含めて御検討いただきたいということになります。

○ 上路座長

そうすると、義澤先生、この色素沈着の肺の病変のコメントをいただいていますけれども、ここのところの毒性所見あるいは無毒性量はどういうふうにとったら、どのような判断をしますか。

○ 義澤専門委員

抄録を見ても肺胞の色素沈着については何らメカニズム等の記載がありません。明らかに増加していますので、これは毒性所見と考えるべきだと思います。

あと、肺の病変は可逆性であると考えられたために無毒性量云々という記載は理解できません。可逆性だったら毒性でないんだととらえかねませんので、この記載はおかしいと思います。

○ 上路座長

事務局の方、今の先生の指摘をお願いします。そのところで義澤先生からのコメントも申請者に考え方を示してほしいという形の提案をお願いするほかないですね。

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

特に可逆性と色素沈着性のマクロファージの話のところ、可逆性ということが科学的に証拠はない、推測でしかないので、この辺りのところは言い過ぎではないかというところは十分にあると思います。可逆性だという言葉を使って、薬物起因性の変化ではないと言いたいわけでしょうけれども、その点が疑問だとなるのだと思います。ここで多分、義澤先生あるいは相磯先生もそうだと思うんですが、この色素は何なのか、何が沈着しているのかというところ、どうしてこのマクロファージがここに反応してくるのかというところでは、加えて、肺でこの薬の排泄が割と遅いという話のところを考えると、長期的になってきた場合に薬物に起因しているのではないかということについて確認しないといけないんだと思います。

○ 上路座長

結果が出てくるものなのか心配なんですけれどもね。今の問いかけに関してちゃんと答えが出てくるものなのか。

○ 鈴木調査会座長

出てこなかったら、もうこれは実験させるしかないです。

○ 上路座長

そうですね。それしかないですね。

どうぞ。

○ 相磯専門委員

この辺のところについては、57ページの囲みの中に西川先生からも無毒性量を50 ppmとするのは無理があるとコメントいただいていますし、私からも、事務局からの検討課題について、50 ppm以上の投与の雌雄で認められた所見を毒性所見としながら無毒性量を50 ppmとするのは無理があり、これはだめだと考えます。

○ 上路座長

義澤先生からも同じような指摘があります。

○ 相磯専門委員

ただ、これについて急性試験あるいは90日ぐらいまでで発がん性を高用量でテストしな

がら肺毒性が全く出ないというのはどういうことなのか。

ネットでアセフェートと肺で検索をかけたら、この原体混在物^⑩による肺障害というのがたくさん出てくるんです。これの原体混在物の影響も否定できないのではないかと思いますけれども、参考までにです。申請者の方でこれが本当に肺毒性が出るのかどうかを検討できるのであればそれが一番いいと思います。

○ 上路座長

なぜそういう現象が起きたかという作用メカニズムを明確にしてくださいということですね。

生殖発生毒性の前で一遍ストップしましょう。

今の 57 ページの生殖発生毒性の前までで随分いろんな御意見をいただきましたけれども、まだ足りない、あるいはもっと申請者に要求したいという内容がありましたらお願いします。

どうぞ。

○ 相磯専門委員

あと少しよろしいでしょうか。今の肺ですけれども、これは 50 ppm のところを無理に毒性としなくても、もっと下のところがありますし、18 か月の発がん性でも 50 ppm は確実に出ていますから。

○ 上路座長

もっと低いところで試験をしてくださいということですか。

義澤先生、どうぞ。

○ 義澤専門委員

評価書の後ろの方でコメントさせていただいていますが、マウスの肝臓発がんに関して何らメカニズムとかというのは抄録に書かれていないんです。1 文か 2 文書いていたと思うんですけれども、これはこの化合物が肝臓発がんするという結果ですので、申請者は何らかのコメント、考察が必要だろうと思います。

○ 鈴木調査会座長

どちらも非常に合理的な指摘だと思います。特に 1999 年の方は○でいいんです。1982 年の方はアリスタの剤で、若干合成とかそういうのは違っているかもしれないんですけども、アクティブイングredientとしては同じものと考えられるんです。ほぼ似たような用量でともに肺もしくは鼻に何らかの悪影響が出てきている。更に肝臓についても腫瘍が高用量で認められている。ですから、ここについて何らかのそれなりのメカニズムを言

ってもらわないと評価が終わらないのではないかと考えています。

特に相磯先生の混在物の話のところの肺毒性の話というのも勿論考慮した上で、代謝試験のところ肺にかなり高濃度で分布して、その後、単回投与あるいは反復投与のところで消失が遅いというところからすると、長期間投与した場合に肺に影響が出てくるのではないかと想像される部分があるわけですが、その辺りを含めて明解な答えを得る必要があると思うんですが、そこまでやる必要はないですか。

何らかの形で、例えばがんの話については遺伝毒性発がんではないから根拠があるとか、そういうようなことをいろいろ考えていって、ここに出てきている話で NOAEL が 50 ppm 未満だという話、つまり LOAEL を用いて ADI を設定してしまえという話で許していいものかどうか、その辺のところ議論をしていただいた方がいいのかと思っています。

○ 上路座長

ありがとうございます。結局、申請者にどういうことを要求するかだと思うんです。今、肺の問題、鼻あるいは肝臓腫瘍といろんな問題が出てきたんだけど、それに対してメカニズムを明らかにしなさいと言ってもそれがすぐに出してもらえるかどうか、それが納得いくものかどうかということと、もう一つ、試験データは 1990 年代であって必ずしも説得力のあるデータとは言えないならば、それに代わる試験方法はどのような試験方法が一番いいのか、それを提示しなくてはならないですか。どうなんでしょうか。そこら辺でこちらから要求するときに試験をやりなさいといったときに、慢性毒性の 2 年間の試験をやりなさいといかないか。もっと簡易な方法はないんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

簡易な方法はなかなかなくて、恐らくラットの慢毒のところを見ると、一番低い用量は 10 ppm で非常に低くして、間を飛ばして 500 ppm とかという形にしていますね。それからするとマウスの最低用量が高過ぎたというところがあるわけです。

一番安直に考えると、マウスの慢毒は用量を変えて行ったらいかがですかというのが一番簡単な解決法にはなるかと思います。ただし、がんが出てきているのでその辺のところがちょっとややこしいということになります。

それをやった場合に何となく不安になりませんか。鼻の件とか、肺の件のところは本当にこの剤によって起こることですかというのを聞いた方がいいような気がするんです。有機リンですから、通常はアセチルコリンエステラーゼの抑制のところが一番低いところに大体担保されるんです。だから、この剤はちょっと違うんです。それが嫌だなと思っていて、その辺を何か皆さんでお話しして、こういうことを調べたらいいのではないかと

ことがあれば、今の時点でデータがないこと自体ははっきりしているわけですから、データを出せ、つくれと言った方がいいと思うんです。

幸いなことに、この剤がどちらか片方の剤だけメカニズムをやれという話ではなくて、両方とも似たような話が出ているわけですから、両方でメカニズムを解明してもらわないといけないということで、均等な負担を要求することになりますが、割と平たくできるのかと思います。

○ 上路座長

今、鈴木先生から御提案がありましたけれども、もう一遍今のいろんな問題点を説明してもらおうような試験を新たにしてもらおうというときに、どんな試験が一番効果的でなおかつきちんとしたデータでこちらが要求したいものに答えが出てきそうですか。御提案いただければと思います。用量を少し下げてということはありませんね。

すごく奇妙なのは、飲料水で飲ませてやって、それなのになぜ鼻に影響が出てくるのかという物の体内での移行性がすごく気になるんですけども、そういうことはあるんですか。

○ 鈴木調査会座長

先ほどのジオキサンの例はそうです。私も今回のメーカー側が餌に混ぜたものが何らかの形で鼻を経由して肺にということを考えているという話になったので、データを調べてみると、昔のデータの中に飲水投与の実験があるんです。この中で全部マウスの話とかそこら辺の参考データになってしまったもの。70年代のデータです。そこで鼻とか肺とかで似たような変化が出てくれば、投与経路によらないという話になってきますから、一旦吸収されたものが影響しているのではないかと思って見たんですけども、そういう記載がないんですね。

それは影響がなかったからなのか、それともその当時の試験の限界だったのか、そこら辺はよくわかりません。あればもう少しはっきりできると思うんですが、それもない。そうすると、やはり何らかの形で、いや心配はないんだと言われればいいんですけども、少なくとも私は心配だと思っているんです。そのためにデータが欲しいと単純に思っただけです。

○ 上路座長

メカニズムを明確に相手側が説明してくれればそれでいいんですけどもね。納得いくような説明をしていただければ。

○ 鈴木調査会座長

それはこれまでのデータを使って説明してくれればという意味ですか。

○ 上路座長

いやいや。

○ 鈴木調査会座長

そうではなくて、新規に実験をやったとしても、それはやってみないとわからないところで、実際にはオリサストロビンなどのときはメカニズムスタディー、安評の時代から要求してしまっていて、3~5年ぐらい最終的な結論に至るまでにかかりました。だから、今回はどこら辺で手が打てるかというのは、一旦データが出てきた上で皆さんでもう一遍議論するしかないのではないかと思います。

○ 上路座長

ほかの先生方でもありますか。

では、今、鈴木先生に御説明いただきましたけれども、やはり納得のいく説明をしてほしいということで、どういう形で出てくるか心配ですけれどもね。実験してくださいと言ったら、難しいと言ってしまうような気がするんです。

○ 鈴木調査会座長

多分、ある程度具体的にこういうことをやってほしいというのは言わないと無理だろうと思っているんです。その点で私自身もこういうことをやればいいではないですかと、今はまだ確実には頭の中に浮かんできていません。一番安直な話というのは先ほど言ったように2年の慢毒について一番低用量のところを低くしてNOAELが確保できるようなタイプの実験をやってください。その実験のところで腫瘍とか、肺、鼻の病変というのが再現できるような用量を勿論上の方で加えてやってください。それで何らかのメカニズムについてわかるようなことを工夫してという話になるんです。

○ 上路座長

量を増やすということは勿論いいんですけれども、もっと期間を短くするという方向で何か方法はないものですか。

相磯先生、何かお知恵はないですか。

○ 相磯専門委員

今のところそこまで考えてきてなかったものですから、ただこれは慢性毒性試験をもう一度やれと言われても、鈴木先生がおっしゃるように投与期間だけで2年、検討を加えて1年、更に標本作成、病理診断まで入れると4~5年はゆうにかかってしまう。それを申請者に返して、更にここの場に上がってくるまでは6年ぐらいかかりますね。

1本でうまくいけばいいんですけども、ラット、マウスをそろえるとなるともっと大変です。

○ 上路座長

大変ですね。何か代わる方法はないのかしら。

○ 鈴木調査会座長

要は国民の健康影響のところを考えるしかなくて、これである程度担保できますという話があれば、それはそれで考え方だと思うんですけどもね。その辺りは大丈夫ですか。

外国でも評価されているしとか、いろんな条件はあると思うんです。

○ 上路座長

そうしますと、相磯先生からおっしゃられたように、もう一遍慢性毒性試験を。どうぞ。

○ 相磯専門委員

先ほど私がお示ししました表に26週ぐらいから嗅上皮に再生だとか変性という所見が出ているんです。がんまでは無理かもしれないけれども、このぐらいの期間で再現性は得られるかもしれません。どうでしょうか。

○ 上路座長

大体26週で半年ね。

○ 鈴木調査会座長

実際上は何らかの形で用量の話のところは本当にそれで大丈夫かという話は問題が残るとしても、おおよそ推測がつく部分があるだろう。いずれにしても、3か月とか、そういう範囲ではつかまりそうもない。そうすると、最低でも6か月、半年ぐらいはやらないと答えは出ないという意味合いだとは思うんです。

○ 上路座長

それでは、今のいろんなデータに対する考察をきちんとしなさいということと同時に、それをあなた方ができないのだったらちゃんと試験をやってくださいということにするんですか。それとも両方とも一括して試験もやって考察もきちんとしなさいということによって要求するということですか。

○ 鈴木調査会座長

今、手持ちに出てきているデータで評価できないと思っているんです。そうすると、何らかの形の追加はしてもらわないといけない。一応、慢性毒性という話で2年というのではなくても半年ぐらいで初期の変化が鼻で出てきそうなので、その辺を使ってデータを出し

てくれないかというのが1つ出ましたね。

もう一つは、今、言われている鼻の変化とか、肺の変化とかが本当に薬物に起因するんですかという話のところ、肺は対照のデータがあるんだけど、鼻は対照のデータが全然ないではないですか。その辺りのところを何とかしろという話が1つあるのかな。

○ 上路座長

鼻のところは何か切片を切ってみて変化を見るということ是可以するんですか。

○ 鈴木調査会座長

オートラジオグラフィーで切片を切って、そのところをフィルムに転写した上で濃度から存在量を測定するという事はできないことはないと思います。今、割と昔よりオートラジオグラフィーを楽にできるようになっているとは思いますが。それで本当にいいかどうかは問題として、少なくとも今のデータがない状況よりは大分前に前進するんだろうとは思いますが。

それは相磯先生が言われていたこの細胞はもともとは何なんですかというところに多少はつながるかもしれない。だから、全身をオートラジオグラフィーみたいなレベルよりは、もしかしたらもう少し細かくて、組織レベルのオートラジオグラフィーをやったということになるのかもしれないですね。

○ 上路座長

委員の先生方、今のような要求事項でよろしいでしょうか。

相磯先生、まだ不満ですか。

○ 相磯専門委員

何を要求していいのかまだ整理がつかない状態です。

○ 上路座長

では、この会合が終わってからももし何かいい案が出てきたら、また事務局の方に出していただくなりしてということも考えられます。

○ 相磯専門委員

あと、鈴木先生がおっしゃられた代謝の方ですけれども、そちらで何か代謝の先生方、いいアイデアがあられたら。

○ 上路座長

動物代謝の方で。

山崎先生、どうぞ。

○ 山崎専門委員

臓器分布を臓器重量辺りの放射濃度の平均値にしているんですね。例えば肺とのばらつきでほかの臓器とばらつきを見て、本当に肺に集まっているのか、それはばらつきの範囲で平均値が大きくても関係ないというのか。赤血球に濃縮して分布しているということは、血液の多い臓器にはどうしても臓器濃度は上がると予測されると、それが肺特異性なのかどうかというのは3匹のデータで平均ではなくて、もしこれを平均に標準の偏差をつけていただくとか、ばらつきを見ていただくと、肺と例えば腎とは同じなのか、違うのかということはおわかりだと思います。

○ 上路座長

そここのところをもう一遍。

○ 山崎専門委員

平均値だけを議論して、先生御心配の雌で高いというのは非常に小さなところで2倍は誤差の中では肺と言わずに、単に赤血球を見ているだけかもしれないというところは、代謝の面から見れば特異的な体内動態かどうかは計算でできるところはあるかだと思います。

○ 鈴木調査会座長

ただ、肺はあまり赤血球が多くないんだね。いずれにしても今のようないアイデアもあるし、きちんとやってもらえればとは思いますがね。

○ 上路座長

いろんな意見をいただきましてありがとうございました。そういう注文を残してということで、一応57ページの12番の前まで終わったということにさせていただきたいと思います。

今から5分間お休みをさせていただいて、今日は必ず5時に終わらせなければいけないんですね。ですから、5時までということですので、12番以降、遺伝毒性のところまでいきたいと考えています。

すみません、5分間のお休みをください。

(休 憩)

○ 上路座長

それでは、もう時間も迫っていますので、お願いします。2世代繁殖試験からお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、57 ページの「12. 生殖発生毒性試験」でございます。まず、(1) の 2 世代繁殖試験についてですが、具体的な前回の追加資料要求事項が 59 ページに記載してございます。抄録中の表現があいまいで、「わずかな」とか、「明らかな」とか、判断基準がよくわからないということで抄録の再整理というコメントでございました。

今回、その表現をもう少しはっきりするというで回答が出てまいりまして、それを評価書の表 27 に反映してございます。

長尾先生から更に有意差のあるもの、ないもの等の整理をしていただいたところです。

また、繁殖能に対する無毒性量等を修正いただいております。

60 ページの (2) の 3 世代繁殖試験でございます。こちらにつきましては、60 ページの下のところから追加資料要求事項 5 という形でコメントが出ております。児動物への影響等について毒性等の考察を求めたものでございます。回答が出てまいりまして、これを受けまして表 28 と本文を修正しております。長尾先生から繁殖能に対する無毒性量等を追記いただいております。

その後の回答案につきましてはおおむね了承という形でコメントをいただいております。

62 ページの (3) 発生毒性試験 (ラット) でございます。こちらの前回の追加資料要求事項 5 は、一連の母動物の死亡について、検体投与に関するものでないということで回答が返ってまいりました。

(4) の発生毒性試験 (ラット) でございます。こちらは追加資料要求事項 6 として、体重変化についてのコメントが出ております。回答としましては、検体投与の影響ではないという回答でございました。

63 ページの (5) の発生毒性試験 (ウサギ) でございます。こちらは追加資料要求事項 6 としてコメントが出ておりまして、流産、死亡、骨化遅延に対するコメントの回答が出ております。

流産、骨化遅延につきましては、検体投与に起因する影響の可能性は低い、または有意差がないという回答でございました。

64 ページの (6) は同じくウサギの発生毒性試験でございます。追加資料要求事項 7 としまして、胎児の性比についてのコメントが出ております。これは具体的には雄の性比が 63.6% ということでございましたが、最終的にはばらつきの範囲ということで回答がきております。

発生毒性まで以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。57 ページからですけれども、長尾先生からコメントが出されていて、それに対して回答が出て、また先生からの御意見が出ておりますけれども、先生のここはおかしいというところを御指摘ください。

○ 長尾専門委員

前回の 24 回の部会において、59 ページの 1) の記載があるんですけれども、これはほかの委員の先生からも同じような指摘がございました。ということで、今回それを中心に回答を見たんですけれども、次の 2)、3) に関しては、有意な変化がないにかもかわらず影響だと、それが間違っているというわけではないんですけれども、傾向を論じて結論を導くということであればそれなりの考察なりエビデンスを示さないとなかなかそうですねとは言えないということで、58 ページは今回の指摘に沿って修正をしました。

ということで、58 ページの 9～13 行目に関しましては、有意差がはっきりとあって影響だとはっきり言えるものについてのみ、すなわ 500 ppm 投与群における着床数の減少は有意差があるということで、これを影響と取りました。

その下の 70 ppm と 10 ppm に関しては、いずれも傾向で 70 ppm では影響だと、では 10 ppm はどうなるのかと質問したときに、それについては的確な回答がなかったので、今回はもう 500 ppm の着床数の減少を影響ととったことで、繁殖能に対する無影響量を 70 ppm にしたということ。

その表 27 に関しましては、今までの評価基準に合わせて、抑制傾向とか、有意差がないという項目、毒性所見といいますか、観察項目に関しては削除しました。それが一番大きな指摘事項で、もう一つは、次の 3 世代です。

たたき台の 60 ページにあります 3 世代の繁殖試験ですが、これについて最初、繁殖能に対する無影響量が記載されておりました。500 ppm で明らかに着床数の減少が認められましたので、繁殖能に対する無毒性量をそこに記載したということです。

あとは申請者からの回答で、私はおおむね了承いたしております。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、58 ページのところの 70 ppm という繁殖能に対する無毒性量は、統計学的に十分ではないということで、その上でということなんですか。

○ 長尾専門委員

そうですね。500 ppm で有意な影響があったということで、その下の 70 ppm に。

○ 上路座長

わかりました。堀本先生は今の長尾先生のところはよろしいですか。

○ 堀本専門委員

私も全く同感で、それでいいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、その次にいきます。

どうぞ。

○ 堀本専門委員

あと私が出したコメントの1点だけ気になっているのが、ラットの発生毒性試験の1例の死亡例が事務局から削除してもよろしいでしょうかというコメントがきたので引っかかったところがあったんです。これは間代性痙攣が出ていて、体重も摂餌量にも影響がなく突然痙攣を起こして死んだというのが1例あって、それについて検体投与に関連しないという根拠を出してくださいというのに対して、回答は、ほかでは見られていないということと、体重に何もなければということになっているんですね。

ここは50 mg/kg 体重/日の群で1例だけなので、確かにこれを検体投与だという積極的な根拠というのは難しいんですが、急性の神経毒性か何かで500 mg/kg 体重で間代性痙攣が出ていて、あとほかの試験は全部混餌投与の用量換算でこの用量では出ていないという形になっていて、発生毒性は経口投与というところで条件が若干違うんですが、本当にこれが検体投与によるものではなくて、むしろ投与過誤とか何かであればもっと体重とか様子とかにも影響が出たりとか、むしろ突然死的な形で出ているところですからごく引っかかってはいます。

○ 上路座長

そうすると、先生のお考えでは、1例が死亡したということ自体は事実として書いておいた方がいいというお考えですか。

○ 堀本専門委員

そうです。私としては積極的に投与の影響とは言えないんだけどね。

○ 上路座長

事実として。

○ 堀本専門委員

事実としてやはり書いておいた方がいいと思います。

○ 上路座長

それは必ずしも用量相関とかとれるわけではないから影響としてはとれないんだけどということ、事実として残しておくということ、そこはいかがでしょうか。もしも何

もなければそのまま残すということをお願いします。

その次の長尾先生の 62 ページのところはよろしいですか。

○ 長尾専門委員

あと、(4) と (5) に関して、この回答で結構です。

○ 上路座長

わかりました。堀本先生はどうですか。

○ 堀本専門委員

私もです。

○ 上路座長

よろしいですか。ありがとうございます。64 ページの発生毒性試験のウサギは堀本先生からの御質問ですけれども、これもよろしいですか。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。(7)が発達神経毒性試験ですが、これはいいということですね。

その次は 13 番の遺伝毒性のところでございます。ここを説明してください。

○ 高橋評価専門官

「13. 遺伝毒性試験」でございます。具体的なコメントとしましては、67 ページのところに追加資料要求事項 10 というもので出ております。前回、細菌及び酵母を用いた試験というのが EPA の評価書にあるということで、試験の入手をなささいというコメントが出ておりました、今回 1、2、3 の 3 本の試験が出てきましたので、表 29 に追加してございます。

66 ページの上のアンダーラインが引いてある試験なんですけれども、今回、Ames で 1 本は陰性なんですけれども、1 本は TA100 の株で陽性。酵母の試験で陽性という結果で、酵母の代謝活性化+S9 で陽性ということでございました。

本文中に戻りまして、65 ページの 21 行目のところの陽性が出たものの追加をしていないんですけれども、陽性が出た試験の結果を含めて遺伝毒性が無いと考えていいかどうか御議論をよろしくをお願いします。

以上でございます。

○ 上路座長

佐々木先生、お願いします。

○ 佐々木専門委員

無いと判断するには全く自信がありません。その前に、まず1つこの表なんですけれども、新しく入れた酵母の試験ですけれども、これは *Saccharomyces cerevisiae* は29の表でいきますと復帰突然変異試験の項目に入っていますが、これは復帰変異だけではなくて染色体異常もやっています。ですから、遺伝子変換というのは有糸分裂の交叉ですからこれは染色体の異常です。ですから、染色体異常の項目のところにもこれを追加した方がいいと思います。しかも陽性です。そこで問題かと思ったのが新しく出てきた試験ですが、こちらの抄録の279ページ、280ページです。このデータを見ますと、有糸分裂組換えの染色体異常の頻度が $150/10^6$ なんです。これは陽性対照が160ですから、とても低いとは言えないです。陽性対照とそれほど変わらないぐらい出ています。

しかも、遺伝毒性だけ見ていると多分 *in vivo* でネガティブだから大丈夫ではないかと思うんですけれども、先ほどから御議論のように肝臓の腫瘍というのがあるというバイアスをかけてみると、これは限りなくあやしく見えてくるんです。バイアスをかけていいのかもわかりませんがね。

そこでもう一つ気になったのが、これは前からある実験なんですけれども、丸紅の方の毒110ページ。これはCHLにおける染色体異常です。これのカラムのCTEというところがあります。これが交換型です。いわゆる乗換えです。これがやはり24時間、48時間で42、40と高いんです。つまり、CHLにしても酵母にしても同じように乗換えが高いというデータなんです。

一般論ですけれども、乗換え型が高い方が発がん性としてやばいという話もありますので、切断型であればそれほど発がん性とのコリレーションは高くないと言うんですけれども、いわゆる交換型、乗換え型の場合はやばいという話もありますので、これはちょっとやばいかなという感じをしています。*in vivo* で大丈夫だからと言って遺伝毒性がないとは言いきれないと思うんです。

しかも、肝細胞、肝臓における腫瘍ですね。ですけれども、肝臓の *in vivo* のデータがないんです。だから、できればなんですけれども、これは実験をやってくださいと言えるかどうかは別として、せめて *in vivo* のUDSのデータが欲しいところです。ここでUDSはあるんですけれども、これは *in vitro/vivo* なんです。つまりこれはどういう実験かというと、確かにラットに飲ませています。ラットに飲ませて切片を切っていないんです。

つまり、ラットに飲ませて肝臓を取ってきて、それを培養しています。完全な *in vivo* ではないです。やはりラットに飲ませてもらって、それをちゃんと切片を切って、そこで見てもらった方が、完全な *in vivo* のデータがないと本当に大丈夫かとは言い切れないと

思います。

私の意見としてそういう意見なんですけれども、これだけでは極めてあやしいと思います。

○ 上路座長

すごく大切なところですので、この実験自体はそんなに時間がかかるものでもないですね。

○ 佐々木専門委員

日本でできるところが少ないですから、すぐやってくれるかどうかは別です。アイソトープを使いますから。

○ 上路座長

でも、アイソトープはどこでも手に入らないですか。

○ 佐々木専門委員

GLP で使えるところは限られていますね。

○ 鈴木調査会座長

トリチウムチミジンだね。

○ 上路座長

トリチウムでなければいけないんですか。

○ 佐々木専門委員

この UDS はトリチウムです。だから、要するにチミジンのところにトリチウムが入っているものです。試験施設があいていればすぐやってくれるんでしょうけれどもね。

○ 上路座長

アイソトープがあるかどうかですね。

○ 佐々木専門委員

はい。

○ 上路座長

でも、いろんな遺伝毒性に対してグレーのまま評価するわけにもいかないですから。

○ 佐々木専門委員

ですから、発がん性が白であれば別にいいと思うんですけれども、これは発がん性が灰色ですね。そうすると、非遺伝毒性メカニズムとは言い切れないと思うんです。だから、遺伝毒性灰色のままではちょっと怖いと思います。

○ 上路座長

それはやはりやっていただくということを要求せざるを得ないですね。大変だ。その結果が出れば大丈夫ですか。

○ 佐々木専門委員

100%大丈夫かと言われるとあまり自信がないんです。というのは、先ほどの議論でもラットで1年間で短いという話がありますね。そうすると、遺伝毒性では一般に一回投与ですから、本当にそこまで血中濃度が上がっているかどうかという心配もあります。

できれば、1年半とは言いませんけれども、せめて亜急性ぐらいまで混餌とかで飲ませもらって、UDSをやった方がいいような気がします。別に一発投与である必要はないと思うんです。

だから、できれば発がん性で問題になっているような投与方法と同じ投与方法で同じような用量を使って、UDSがとれれば一番いいと思うんです。

○ 上路座長

相磯先生、何か御経験はないですか。

○ 相磯専門委員

こちらはないんですけれども、やはり先ほどの鼻腔の組織をつらつら眺めていて、これは変異原性があるのではないかと思って、ここの遺伝毒性の先生にお伺いしようかと思っていたんですけれども、やはりここところは自信がないということです。

肝臓腫瘍が出ていますし、あとのこの剤の発がんメカニズムを考える上でも、遺伝毒性があるなしというのははっきりさせなければ考察のしようがないと思います。

○ 上路座長

鈴木先生、何かありますか。

○ 鈴木調査会座長

大体不安だった部分が佐々木先生の話で大分担保されるようになったかと感じていて、それ以上あまり言ってもしょうがないんですけれども、今の相磯先生の鼻の話というのが、鼻の腫瘍形成もグレーなんですか。先ほどの話だとすごく微妙な話だと思ったんですけどもね。

○ 相磯専門委員

私は特にラットの鼻腔腫瘍についてはこの剤が誘発していると考えています。

○ 鈴木調査会座長

そうだとすると、肝臓と同じような形での何らかの変異原性に関するメカニズムを見ておいて方がいいということですか。

○ 佐々木専門委員

私は知らないんですけども、鼻で UDS はできるんですか。投与して切片を切って、あれは修復ですから、もし損傷があれば修復すると思うんです。だから入れるかもしれないです。

○ 義澤専門委員

鼻の場合は、通常脱灰をしなければいけないので、恐らく UDS みたいなことはできないと思います。見たことはありません。

先ほど肝臓の UDS で亜急性毒性試験まで投与をしたかどうかという話なんですけど、それは一般的ですか。2 週間ぐらいまでは私もデータを見たことがあります。

○ 佐々木専門委員

私も 1 週間ぐらいならばありますけれども、亜急性で 1 か月、29 日、4 週間、あまり見たことがないです。ただ、先ほどの御議論ですと、1 年半で短いというのであればという話です。だから、結局どこまでいっても短いという話が出てくると不安なんです。ですから、できるだけ長くやった方がいいかと思っただけです。

○ 鈴木調査会座長

結構試験自体のバリエーションというかその辺のところもあるから、なかなか長くすれば絶対確実とも言えない部分もあるので、まずポテンシャルがあるかないかというのを見た上で、更に先に進むようなことを考えるしかないのかもしれないですね。

○ 佐々木専門委員

ですから、もし陰性であった場合には、できればそのときの血中濃度のデータが欲しいですね。それがちゃんと上がっているのであれば、問題がないと思うんです。それで血中濃度はとれるんですか。

○ 義澤専門委員

とれると思います。

○ 佐々木専門委員

だから、それも一緒に、もしポジであれば何ら問題がないんですけども、ネガであった場合には血中濃度をとってもらえればありがたいです。

○ 上路座長

それは試験の追加をしていただくということをお願いしたいと思います。

鈴木先生、これ以上進めるわけにはいかないのではないですか。

○ 鈴木調査会座長

ADIを決めるとかそういうことですね。

○ 上路座長

もうどちらにしろ、もう一遍今までのデータを見直していただいて、グレーなところを少しでも明確にさせていただいた上でないと、我々が ADI の決定までいけないと思います。

○ 鈴木調査会座長

私もそう思います。ただ、どうしますか。その他の試験のところはもう審議が終わっている、この前のときのものでいいということですね。

○ 上路座長

それと 74 ページの食品健康影響評価は義澤先生の御意見もありますが、これも今のところで明確になればそれが一番いいということなんですけれども、事務局はどうですか。

○ 鈴木調査会座長

それでいいんだね。ヒトの話はまた次の話ですればいいね。

○ 上路座長

次も ADI のところに引っかかっていくのでこれ以上やれないような気がするんです。

○ 鈴木調査会座長

そうですね。

○ 上路座長

廣瀬先生、今日すごく混乱したので、何かありますか。

○ 廣瀬委員

大体議論は出尽くしていると思います。私も今までの議論に賛成しますので、特に付け加えることはありません。

○ 上路座長

わかりました。あと全体を通しまして、いずれにしても ADI が決定するわけでもございませんし、これからまだ要求事項を少し整理していただいて先生方の御意見を確認していただくということもありますし、あと、相磯先生、義澤先生、もっとうこういう試験方法とか、もっとコメントが欲しいというところがありましたらまた出していただくということをお願いしたいと思います。

ほかに何か御意見はございませんでしょうか。よろしいですか。

佐藤さん、どうぞ。

○ 佐藤課長補佐

要求事項のところなんです、今、パソコンに入力してプロジェクターに映したので、

要求事項のところだけもう一度御確認願えればと思うんです。私が読み上げますので、それでよろしいかどうか。

字が小さくて見づらいんですけども、50 ページの表 21 のところで、1 年間慢性毒性試験のイヌの結果のところですか。ここで相磯先生から肝血管周囲多細胞性浸潤は意味不明ということでしたので、可能であれば考察を要求。

続きまして、(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) のところで、義澤先生から肝細胞色素沈着についてはどんな種類の色素が沈着していたか推察は可能かどうかということ、可能であれば考察を要求という要求事項を出したいと思うんですが、この内容でよろしいでしょうか。

申請者に要求を出すときには、もう少し文言をきれいにしますので、これは今、メモ程度です。

○ 上路座長

内容的にはもう少し言葉を付け加えるということをお願いします。

○ 相磯専門委員

私のところはもう少しわかる所見用語にしてもらいたいのかと思います。考察で私もが了解しても、実際に評価書が外に出たときにはまたそこでわからないということになりますから、その言葉が一般的に理解できる所見であるとありがたいかと思います。

○ 義澤専門委員

農薬の抄録を見ていまして、わかりにくい用語がたくさんあるんです。古いデータだから仕方がないと思うんですけども、その辺もできればわかりやすい用語を使っていたければと思います。

私からの肝臓の色素沈着についてなんですけれども、この試験以外にも肝臓のマクロファージの色素沈着とかというのも出ていますし、あと脾臓の色素とかも出ていますし、全般的に肝臓に限らず、ほかの色素沈着についても可能ならばそうしてほしいと書いていただければと思います。

○ 佐藤課長補佐

続きまして、53 ページ目、相磯専門委員から表 23 の 18 か月間発がん性試験マウスのところで要求事項がありまして、そこにある内容についてなんですけれども、50 ppm 以上の雌雄で認められた鼻腔上皮変性/再生は上皮の種類を特定することが必要とありましたが、これも要求するというところでよろしいでしょうか。

○ 相磯専門委員

はい。そうお願いしたいと思います。そのほかに、この表に関して感覚上皮癌と言っているものが本当に鼻腔神経上皮腫に相当するものかとか、いろいろ用語の問題はもう少しきっちり英文の報告書の原文に当たって精査する必要があると思っています。

○ 佐藤課長補佐

先ほど休憩前で一番議論されたところなのですが、(6)の2年間発がん性試験(マウス)のところでは抄録にはメカニズム、マウスの肝臓がん発生も含むに関する記載も考察がないため、追加試験を含め考察を要求という内容で要求を出したいと思っています。

追加試験の内容は一番として投与用量を下げ、半年程度の投与試験という内容です。フルの2年間慢性毒性試験は6年間かかるため、相磯先生が作成いただきました別紙から鼻の所見が26週目で出ておりますので半年程度ではどうかという意見、議論があったというようになります。

追加の試験の2番目といたしましては、肺の代謝試験がないため、組織レベルでのオートラジオグラフィ試験。

○ 鈴木調査会座長

ここでは肺ではなくて鼻です。

○ 佐藤課長補佐

すみません。鼻です。この追加試験の内容は半年程度の投与試験と鼻の組織レベルでのオートラジオグラフィの2つでよろしいでしょうか。

○ 相磯専門委員

それについては、まだどういう追加試験をしていいのかという考えがまとまっていないところではあるんです。最低限私の方からは鼻腔の変化が半年ぐらいから確実に出てくるようなので、その辺りで追加試験をしてみたらどうかという提案をさせていただいたところですけども、何かほかにもいいアイデアがあればお願いします。もっといいアイデアがあるかもしれません。

○ 廣瀬委員

今の試験は確認試験なのか、メカニズムを追究するための試験なのか、どちらの方向を考えているのでしょうか。

○ 相磯専門委員

ここで話が出たのは、メカニズムのところだったと思うんです。それを追究するのに鼻腔の変化が26週辺りから出ていますので、その辺りをねらえばいいのではないかと思います。

確認試験は、まず基の報告書、試験を実施したラボでどういう所見が本当にとられたの

かということを確認した上で必要かどうかを考えた方がいいのではないかと考えています。

○ 廣瀬委員

メカニズムの試験の場合は、試験をやって何を見るかということも重要になりますね。例えば経時的に見ていくのか、あるいは細胞増殖を見ていくのか、どういうことをやるかというのをある程度こちらで指示してあげないといけない。

○ 相磯専門委員

確かにそうだと思います。私どもでもまだこの場で即答できるような案は無いのですが。

○ 廣瀬委員

少し考えて。

○ 相磯専門委員

実験はかなり周到にねらってやらないとピント外れになりますので。

○ 鈴木調査会座長

これは2つ側面があって、NOAELがとれていないという部分の話も見なければいけない部分があるから、実際、確認試験的なものを半年間とはいえ考えておかないといけない。そのためには、鼻とか肺の病変の再現性があるかというところで、高用量の話とNOAELを設定するための低用量の話と、それらを見る必要があるとなるとと思います。

○ 上路座長

これはもう一遍ちゃんと文章にさせていただいて、また戻してさせていただいて、その段階で追加するものがあればまた追加していただくということに。

○ 佐藤課長補佐

一番最後のところの13番、遺伝毒性試験のところでも追加試験の要求がありまして、一番最初が*in vivo*でのUDS試験で、ラットで反復投与という内容だったかと思います。2番目で血中濃度という話が出たんですが、すみません、私が議論にあまり付いていけなかったものですので、内容を教えていただければと思います。

○ 佐々木専門委員

結局、実験をするときにネガであった場合にそれがちゃんと暴露されているかの担保のためです。

○ 高橋評価専門官

UDSを同時に流して血中も測るということですか。

○ 佐々木専門委員

ですから、同じラットの血液をとってもらって、そこでの血中濃度です。別のラットを

測ったら意味ないですから。

○ 義澤専門委員

同じラットは難しいような気がします。普通、UDS 試験はサテライト群において血中濃度をモニタリングしているのが多いと思うんですが、どのように血中濃度をモニターするかは申請者サイドに任せたらいかがでしょうか。サテライト群は、当然、本試験群と同じ投与量での実施が必要です。

○ 鈴木調査会座長

UDS は肝臓ですね。

○ 佐々木専門委員

勿論、肝臓です。

○ 佐藤課長補佐

追加要求のところは再度整理いたしまして、先生方に戻して見ていただきます。

以上です。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。今回、2 回目で ADI までいきたいという気持ちはあったんですけども、だんだんデータを整理してきちんとしたものができてくればできてくるほどいろんな問題点が新たに生じまして、どうしてもこれはここで ADI を決定するほど私は勇気がありませんでした。

ということで、今回、先生方に御議論いただいたことをもう一遍申請者の方に見直していただきたいということと、今回も随分いろんな形で先生方に直していただきまして、評価書も修正が入っていますので、それも直していただいて今度出していただきたいということでよろしくお願ひしたいと思います。

事務局の方で何かありますでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

定例なんですけれども、今後の予定なんです、当部会の次回は 6 月 17 日の開催を予定しております。7 月以降は現在日程調整中です。

幹事会は 5 月 20 日に予定されております。

本部会で審議された農薬については、まず幹事会で審議されたものが 4 月 22 日においてアルジカルブとアルドキシカルブの 2 剤が審議されています。

意見情報、いわゆるパブコメの募集の開始になったものが 2 剤ございまして、アジンホスメチルとジメテナミドです。

厚生労働省への通知になったものが1剤ございまして、プロスルホカルブという1剤が
ございます。

以上です。

○ 上路座長

次はこの場所ではなくて、引っ越し先でやるんですか。6月17日。

○ 佐藤課長補佐

はい。そうなります。TBSの北側のパークビルの22階になります。また案内を出します。

○ 上路座長

それは改めて御案内ください。ということで、残念ですけれども、今日はこれで終わりに
したいと思います。どうも御協力ありがとうございました。お疲れ様でした。