

# 食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

## 第 19 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 16 年 11 月 2 日 ( 火 ) 14:00 ~ 16:45

2. 場所 委員会中会議室

3. 議事

( 1 ) 農薬 ( クロチアニジン、~~カズサホス~~ ) の食品健康影響評価について  
カズサホスは次回以降に審議することとされた。

( 2 ) その他

4. 出席者

( 専門委員 )

鈴木座長、石井専門委員、江馬専門委員、太田専門委員、小澤専門委員、  
高木専門委員、武田専門委員、出川専門委員、長尾専門委員、林専門委員、  
平塚専門委員、廣瀬専門委員、吉田専門委員

( 食品安全委員 )

寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、見上委員

( 事務局 )

一色事務局次長、村上評価課長、富澤評価調整官、木下課長補佐

5. 配布資料

資料 1 クロチアニジン安全性評価資料

~~資料 2 カズサホス安全性評価資料~~

6. 議事内容

鈴木座長 委員の皆様ほとんどおそろいで、太田委員が若干遅れるということですが、例によって変異原関係のところは後ろの方ですので、開始させていただこうと思います。

津田委員がお休みということで、そのほかの方は皆さん御出席の予定になっております。本日の会議につきましては、非公開で行います。

まず、事務局から資料確認をお願いします。

富澤評価調整官 お手元の資料を確認させていただきます。議事次第と農薬専門調査会の専門委員名簿、座席表、クロチアニジンとカズサホスの農薬評価書たたき台を配布して

おりますので、御確認いただきたいと思います。

また、本日の会議には、食品安全委員会から寺田委員長、寺尾委員長代理、小泉委員、見上委員に出席いただいております。

また、関係省庁からオブザーバーとして、厚生労働省、農林水産省、環境省の担当の方も出席しておりますので、あらかじめ御報告申し上げます。よろしくお願いたします。

鈴木座長 ありがとうございます。それでは、早速審議に入らせていただきます。

議題1の「農薬（クロチアニジン、カズサホス）の食品健康影響評価について」でございますけれども、経緯も含めまして、事務局から御説明いただきたいと思います。

木下課長補佐 本日御審議いただきたい農薬は、クロチアニジン、カズサホスの2品目でございます。いずれも農薬取締法に基づく適用拡大申請中の品物でして、平成16年10月5日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。

これらの資料につきましては、事前に送付申し上げまして、分野ごとに御確認いただいておりますのでございます。その評価書たたき台に各委員からの御意見を事前にいただいたものを、見え消し状にして作成してございます。

また、いただいた意見のうち、追加資料を求めるようなものについては、たたき台の最終ページに表にしてございます。

また、いつものように、予備の生データフルセットが後ろのテーブルにございますので、お申し付けください。

また、各テーブルに参考として、農薬登録申請に係るガイドラインを置いてございますので、御使用ください。

よろしくお願いたします。

鈴木座長 どうもありがとうございました。

それでは、クロチアニジンの審議を始めたいと思います。動物代謝から説明をお願いいたします。くどいのですが、なるべく要領よく、各専門分野のところで、できれば5分以内程度の説明をお願いしたいと思います。それでは、よろしくお願いたします。

小澤専門調査員 それでは、クロチアニジンの動物代謝試験の説明を早速始めさせていただきます。

本剤は、ネオニコチノイド系化合物の殺虫剤ということであります。

構造式が、配布資料の5ページに載っております。チアゾール環のクロルがありますけれども、クロルの根本の炭素を標識したものと、ニトログアニジン部分、この図で言うと左上のC=N、二重結合の部分のカーボンがラベルされているものが準備されています。この2種類の化合物、標識体を用いて試験が行われております。

6ページ以下、Wistarラットに5 mg/kg体重を低用量、それから250 mg/kg体重を高用量の用量で単回経口投与及び単回静脈内投与、または反復経口投与が行われております。投与量の設定根拠は、低用量がラットに対して何ら毒性徴候を示さない用量。それから、高用量が亜急性毒性試験において体重増加の抑制が見られるという用量設定になっている

ようであります。

この剤の Ni ラベル、それから Th ラベルとありますけれども、この 2 つの標識体の単回投与時の血液中放射能濃度ですけれども、14 行目にありますように、投与 2 時間後に最大となります。

それから、静脈内投与群では、投与直後に最大で、直線回帰して、投与直後の濃度を外挿しますと、ここに書かれている 4.9 ~ 5.6  $\mu\text{g/ml}$  となります。

それから、半減期は単回経口投与群で、3 時間 ~ 4 時間。静脈内投与群では、約 2 時間 ~ 約 2.4 時間、数字はここに書かれているとおりで結構かと思えます。

標識部位間では、大きな違いはないということでもあります。

これは、19 行目以降ですが、本剤は投与 7 日間までに、ほとんど尿中に排泄されます。糞中には 4.4 ~ 6% 程度しか出てきません。それから、高用量投与群でも、糞中には 4.6 ~ 8.2 % 程度しか出てこないということでもあります。反復経口投与でも似たような傾向になります。

それから、23 行目以下、本剤の低用量及び高用量単回経口投与群の組織残留でありますけれども、それは表 1 にまとめられております。これは、分布の高いものをまとめていただいているようではありますが、数値に関してはこれで正しいことを私も確認いたしました。雌雄であまり傾向の違いというものが見られませんが、胃及び腎臓、肝臓、副腎、ここに書かれている組織が大体高く分布する組織ということでもあります。

次のページに行きまして、高用量投与群では、7 日後及び 14 日後、14 日後は雄だけありますけれども、このようにデータが出ております。これで見ますと、やはり傾向的にはあまり変わりませんが、肝臓、皮膚、体毛、坐骨神経といったところに分布が見られるということでもあります。

代謝物の検索が、2 行目以下になされておまして、尿試料から親化合物が一番割合としては多いということで、61 ~ 80% 程度ということでもあります。

それから、代謝物 TZNG というのが、ここに書いてあるとおりで、5 ~ 18% 程度と、以下代謝物 MNG、及び MTCA というものが検出されて、そのほかは約 3% 以下ということでもあります。

糞中からは、もともと排泄量として糞中は少ないんですけれども、未変化体が投与量の 1.2 ~ 5.7 %、代謝物としては TMG が 1.5 ~ 3.6 % ということ、その他は、抄録の 342 ページの文章を見ますと、0.7 かなと後で思ったんですけれども、済みません、ちょっと確認をしていただけますでしょうか。

代謝経路でありますけれども、これはここに書かれているとおりで結構なんです、4 つほどに分かれておまして、ニトログアニジンとチアゾリルメチレン部分の、炭素、窒素の開裂、ニトログアニジンの加水分解、N - メチルニトログアニジン及び N - メチルウレア基の脱メチル化、それからグルタチオンによるチアゾール環塩素の置換というのがありますが、これは MTCA という代謝物ができる経路ということでもあります。

特に残留量が高い組織という観点であまり問題になるところはなかったと思います。  
以上です。

鈴木座長 どうもありがとうございます。基本的には、投与後直ちに95%ぐらいが腸管から吸収されて、全身に極めて早いピークをつくった後、半減期に2時間、3時間程度でざっと消えて、ほとんどが尿中に出ってしまうと。残留があまりないというようなまとめでよろしいのでしょうか。

小澤専門調査員 そういうことで結構でございます。

鈴木座長 それでは、特に毒性の関係の方で、今、聞いておきたいことなどございましたら、何かあれば後でもいいですね。

それでは、ほかの代謝の委員方、付け加えるところ、よろしいですか。  
どうぞ。

木下課長補佐 今の0.7というのは、最大値で0.7という意味でしょうか。合計という意味でしょうか。

小澤専門調査員 私のメモに、抄録342ページを見ろと書いてあるんです。それで、最大値を拾っているんですが、そうしますと、その他の代謝物として、342ページの下から7行目のところに、0.1~0.7%というのがあるんです。これを拾ったんですが、そうではないかと思えます。

木下課長補佐 わかりました。どうもありがとうございます。

鈴木座長 そうすると、やはりとりあえず0.7%ということで、修正をするということですね。

よろしければ、植物代謝の方に移りたいと思います。よろしく願いいたします。

石井専門委員 植物代謝は、3種類の作物でやっています。イネとトマトお茶です。まず、イネですが、イネについては3つの試験法でやっております。まず、葉植物の葉っぱに塗って、そこでの移動だとか代謝物、それから芽が出た直後に葉っぱに塗って、それが可食部に移動するかどうか。それから、土壌処理、これの使い方が、最初にイネの苗をつくるときに、そこに処理するという使い方があるものですから、そうした場合に、最終的に可食部でどうなるかというような、3つの試験を行っております。

まず、イネの葉っぱに塗った場合なんですが、これでほとんどが、試験期間そのものは、そんなに長くやっているわけではありませんが、ほとんどが葉っぱに塗った位置で、35日後ということなんですが、7割以上が残っていて、その処理葉の半分以上が親化合物そのものが残っていたということで、代謝物は非常にたくさんできております。

これは、大体植物で共通ですので、例えば、脱メチル体というメチルが取れたもの、TZNGです。それから、ニトログアニジン基と言ったらいいんでしょうか。正確にどう言うかあれですけども、 $\text{NNO}_2$ というところが加水分解されて、メチル尿素体(MTZU)になると思えます。それから、チアゾリルメチル基が取れたメチルニトログアニジン(MNG)。それから、単に $\text{NO}_2$ が取れて、グアニジン体(TMG)になったものです。それから、メチルグア

ニジン(MG)です。それから、メチル基とニトロイニンが取れたもの。それから、ニトログアニジンというものが大体見つかりまして、いずれも量は多くありません。数%以内ですので、この辺は共通しておりますので、大したことではない。親化合物が主な残留物であります。

それから、葉っぱに塗って可食部に移るかどうかなんですが、この場合も葉っぱの処理葉に相当量が残っておりまして、この量が処理量の8、9割が大体残っておりまして、そのうち8割ぐらいが親化合物そのものがあると。玄米の中には、わずかに0.2 ppm程度移行している。葉っぱにはそのときに放射エネルギーでいけば40 ppm前後が残っており、そのうち30数 ppmが親で、玄米中には放射エネルギーとして0.02ppm、クロチニアジンそのものはわずか、もう検出限界以下程度、0.01ppm程度が残っております。でも、パーセンテージからいくと10%を超えるんですけれども、量としてはわずかです。

そのほか、10%を超えるものとしては、メチルグアニジンが12.4%ぐらい出ております。そのほかの代謝物も見付かっているんですけれども、いずれにしても、非常にわずかに5%以下ということです。

土壌処理した場合は、これも玄米の中にはわずかに0.02 ppm程度、だけどこれもクロチニアジンがやはり10数%残っているという結果が出ています。

そのほか、TZNGだとか、メチルグアニジン、その辺が10%内外残っているということがわかっております。

ここで、本文の方の参考というところが、8ページのところの24以下にあるんですが、これは別にここに書いてもらう必要なかったんですけれども、実はこの試験区の1と試験区の2と試験区の3というものがあるものですから、試験区の1は書いてあったんですが、試験区の2がちょっとよくわからなかったの、私が勝手に書き加えたんですけれども、参考のところは試験区3の部分を書くつもりで、これでも事務局のお示しになったものでもいいかなと思って、それで参考というふうに書いていただけですので、これは消してもらって結構です。

鈴木座長 今のところですが、試験区1、2のところは、割と詳しく書いてあって、試験区3は土壌ですか。

石井専門委員 3のところはここにも19行目のところから書いてあるんですが、これでもこまごま書けば、ちょっと詳しく書けば参考のようなものになるかなと思って書いていただけですので、別に消していただいて結構ですので。

鈴木座長 1、2とのつり合いを考えた場合に、このくらい書いておいても悪くはないのではないかなと思うのですけれども。

石井専門委員 そういうつもりで書いたんですけれども。

鈴木座長 せっかく書いていただいたから、残して悪くはないような気がするんですが、事務局の方でも差し替えができるのであれば、座長としては、せっかく書いていただいたし、バランスを考えるとこのくらい書いておいた方が、特に可食部の話が多いですから、

いいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

石井専門委員 差し替えるのは簡単ですから、それではそのようにお願いして。あと記号が非常によく似ているものですから、私も間違っているところがあるんです。記号が本当に近い記号を使っていますのでね。

それで、実はこの文章を見まして、3つの作物代謝試験は同じなんですけど、もうちょっと抄録というか、試験の生データそのものも、恐らく裏付け資料はたくさんあるんだろうと思うんですけども、必要最小限しかレポートには付いておりませんので、ちょっと見たいなと思うような資料がなかったり、というのは、大体評価するのに別に今の報告書だけで十分いけるんですけども、実はイネの葉っぱに塗ったときに、では何 ppm ぐらいになったのかなと、そういうの見ようと思うと。全部パーセントで変化が書いてあるものですから、そこはちょっとよくわからぬかなと思って、あるはずなんだけれども、そういうのがどこかに書いてあれば、全部を書く必要はないんですけども、最初は幾らになりましたと。それが、あとパーセントで書いてもらっても一向に構わないんですけども、その辺ちょっと、今後の問題として、評価に関わるという話ではありませんが、まとめ方を気を付けてもらったらと思いました。

鈴木座長 実際、そういうデータがあった方が望ましいわけで、これは一応評価できるという話ではあったんですけども、抄録を充実させる意味で、事務局の方からどこかに入れるようにという指示を出した方がいいでしょうね。

武田専門委員 他のものはみんなそうなっているんです。

鈴木座長 だから、合わせるようにした方がいいでしょうし、特にこのデータが出てこないと評価できないというわけではないですね。

石井専門委員 そういうことではありません。

鈴木座長 類似のことで、恐らく武田委員の方からもコメントが出てきているのではないかと思いますけど、説明していただけませんか。

武田専門委員 要するに、さっきも石井さんから言われたように、非常に今まで提出されている他の報告書に比べて、これは非常に簡潔なんです。簡潔過ぎて読んでも理解できないわけです。そこで本文を見ると、本文の記述が不十分なアブストラクト程度なものということです。だから、簡潔であるのはいいんだけども、やはり必要なところはちゃんと書いていただく必要があります。

それから、私がいつもいっていることは、本文は追試ができると。要は、必要事項は最小限度記載されてあると。本文を読んでもわからないと、自分の経験では、これはこうだろうと推測はできても、正確には理解できない。そういうのは報告書としてはやはり十分でない。少なくともそれを満足して欲しいということです。中にはただただ書いてあるものもありますけれども。

次に、イネの未回収放射能が結構多いんですね。ここに書いてあるように、14日で約17%、20日でこの程度というふうに出ていて、それについて言及していない。あと炭酸ガス

の残りがあるわけです。それについてコメントをしてほしいと。

申請者はこれについて考えがあるでしょうから、それをわかる範囲で。

鈴木座長 そういう意味ですね。これは、多分こういう指示というか、こういう疑問があるんだけどもと言え、それなりに答えられる性格のものなんですね。

武田専門委員 まとめ方の問題です。

鈴木座長 その上で、毒性関連の評価をする上では、特に問題はなさそうだと。

武田専門委員 抄録で言うと、352 ページの表 2 になります。

ずっと下がってきて、足していきますと 100 % にならないんです。要するに、最後のところを見まして足しますと 70% にしかありませんから、それについて何でしょうかということですよ。

鈴木座長 どこかに消えてしまっているわけですね。回収もできないしという意味で、そうすると無機化してどこかに飛んでしまったというような。

武田専門委員 それは、申請者に何か考えがあるんでしょうから。

コメントはそれだけです。

鈴木座長 それは、そうすると事務局から質問を出していただければ済みそうですね。

木下課長補佐 わかりました。

鈴木座長 そうしますと、トマト。

石井専門委員 トマトにつきましては、やはりこれも 3 つのやり方で、葉っぱに処理したものの。それから、果実に処理したものの。それから、塗ったものと散布、そういう意味では 4 つなんですけれども、植穴処理と言いまして、植え付けるときに薬剤を地面に処理したと。こういう 4 つの試験をやっておりまして、これは、いずれも葉っぱに塗った場合は、葉っぱに塗ったところから 28 日経っても、そこからほとんどが回収されていると。果実につきましても、表面にほとんど付いていて、内部にはほんの数%、10% も入っていないというような状況で、いずれにしても、残っているものの主体はクロチアニジンそのものであるということです。

それから、散布した場合も、クロチアニジンがほとんどそこに残っておりまして、90% を占めるような、非常に高い割合で残っております。

植穴処理というのは、地面に処理するんですけれども、この場合は果実の濃度が 0.014ppm というような、非常に少ないんですが、それでやはりその 3 分の 2、6 割から 7 割ぐらいがクロチアニジンそのもの。それから、代謝物として 10% を超えるものとしては、TMG というもの、脱ニトロしたクロチアニジンです。それが残っているのと、あと脱メチル体、TZNG というものです。これが 10% 弱、濃度として 0.001ppm ですか、わずかな量なんですけれども、そのようなものが見付かっております。

この報告も、大体そうなんですけれども、パーセントの変化は書いてくれているんですけれども、お米の場合と同じように、濃度がいまいどこを見たらいいかなと思いつつ探しながら見ていたんですけれども、そういうところをちょっと、当然濃度と割合は両方

ともわかっているはずですので、そこはやはり少しどこかに書いておいてもらった方が見やすいと思いました。

鈴木座長 そうしますと、これも若干修正しろという形で。

石井専門委員 本当は外国のレポートでしたら、よくアペンディックスと言いますか、それが付いているのですが、これは全く付いてないんですね。そういうものがあるはずなんだけれども、それを付けられても大変なボリュームになりますが、ちょっと見たいなと思うときにそれがないと。

鈴木座長 どうしますか。付けると言うと、すごく大変なことになってしまいますか。

石井専門委員 そうでしょうね。今からまとめると大変なボリュームになるんですね。

武田専門委員 持っていると思いますよ。データを持ってないとパーセントは出ないんだから。

鈴木座長 それはそうですね。

石井専門委員 これは、GLP だっただけにはいかないけれども。

武田専門委員 ここに出ているわけですよ。

鈴木座長 なるほど、だから、それはやはり表にまとめて付けるような形にしないと、わかりにくいのはわかりにくいし、具合よくないですね。

石井専門委員 文書で簡単に書いてあったりすることがあるんですけども、しかもかなりの幅で書いてあるものですから、これではなと思いついていたんですけども。

鈴木座長 具体的にありべきというか、データがないと客観的な評価はできないわけですから、それはそうするとどういうふうにすればいいですか。一応そういう計算のところをして、まとめの表のところに、最初の投与量あるいは濃度というものを付ければ問題ないわけですね。

石井専門委員 そうですね。どこか標準になるところが、例えば、最初の初期の付着量として、量はわかっているわけです。ところが、サンプルの重さがわかってないから割算ができないというだけですので、どこか最初だけ付けておいてもらえば、あとは我々わかるんですけども。

武田専門委員 だから、収穫するとき何%と、それが例えば 20% であってもその時点でのトータルとして付いている量がわずかだったら、これはわずか量になるんですよ。だけど、パーセントで見るとこんな残っているのではないかというものだって、実際は大抵 ppm オーダーしかない場合がある。その時点での残留全体が減っていますから、割合にしたら数値があがります。数値的にはこんなに残っているのかと、これは規制の対象かなと考えるわけです。

鈴木座長 だけど、実際のことを考えなければいけませんね。ですから、それがわかるような形の数値を付け加えるということですね。

これは一応事務局からの対応で、よろしいですね。

石井専門委員 まとめる人はそれの方が楽なんですけれども、読まされる方は大変です。



それでは、次にお茶いきます。お茶も、やっていることは同じようなことで、特に大きな変化はないんですが、お茶の葉っぱに塗って調べておりまして、ほとんど処理したところに28日経っても残っていたと、もう95%以上残っていますので、組織内にその10%も入っていないと、主に表面に残っていたということです。

代謝物として、親のクロチアニジンそのものが大半を占めておりまして、あと代謝物としては、イネなんかと同じようなものができてきておりまして、特に変わったものがあるわけではありません。

ちなみに、処理葉と処理してないところの濃度差というと、処理葉が118ppmに対して、非処理葉が0.02ですから、ほとんど浸透移行はしてないということが言えると思います。作物としては以上なんですけど、これで植物と動物で代謝物に差があるかというのが、401ページの抄録に一覧表が載っておりますので、御覧いただければわかるんですけど、これを見ると特に植物が特有のものがあるということではないんですが、例えば、7番なんていうのは、植物体で結構。7というのが何だったか、それが問題なんですけれども、動物でも糞の中に0.3と書いてありますので、こういうのはないわけではないので、ただ糞だと必ずしも動物かどうかかわからないですね。

そういうものが、これはメチルグアニジンですが、これはおコメの中からはわづかですけれども、出てくるんです。パーセントは高いんです。12.4という、でも濃度は0.001ppmです。

武田専門委員 残留放射能が低いですから、この比率は高くなります。

石井専門委員 濃度、量としては、非常にわずかです。

鈴木座長 そうすると、量的に考えれば、そう問題にすることもないと。

石井専門委員 動物の中にも、こうやって見つかっている。糞ではあるけれども、そういう意味では。

鈴木座長 そうすると、消化管の微生物によるものかもしれないと。グアニジン系の話で、変異原との関係というのは、問題になるところがありますか。ありませんか。

そうすると、とりあえず恐らく代謝物7番のようなものが、植物で比較的特異的に出てくる可能性があるのだけれども、特に毒性との関係では動物については問題にしなくてもいいと。

石井専門委員 量的に非常に少ないですから。

鈴木座長 先ほどコメ、トマト、お茶も恐らく同じような形になるんだと思いますが、資料をまとめるか何かして、最初のところに投与した濃度等々については、きちんとした表の中に加える、もしくは手順についてきちんとした記載を入れるというコメントを出さざるを得ないんですけど、これは委員の方が1回御覧にならないと進められないという話になりますか。

石井専門委員 別にそれが付いたからって、中身がどう変わるわけではありませんし、特に見なければいけないというほどのものでもないと思うので、私は事務局対応でいいと

思います。

鈴木座長 もしほかに関連コメントが出ないということであれば、そのときは事務対応でよろしいかと。

わかりました。それでは、そういう形にさせていただくことを前提にして、次の土壌関係の話に進みたいと思います。

石井専門委員 土壌は、これもこの順番で行くと、まず湛水状態、要するに、水をはった状態でインキュベーションを最初にちょっとしまして、それでこのクロチアニジンを添加しまして、180日間試験をしております、そうしますと、これはなかなかこういう状態では半減期は長くて、好氣的な条件、要するに、湛水状態で空気を流しているような状態で50~70、嫌氣的状態では40日というふうに、嫌氣的状態の方が短いんです。これはなぜかという、これは推定ですけれども、ニトロ基が恐らく消耗・消費されるせいではないかと思っております。だから、ニトロが取れてしまうものですから、親化合物としては分解が早いというようなことが起こっているのではないかと思います。

できてくる分解物としましては、やはり植物と同じように、脱メチル TZMG だとか、TZMU、これは脱ニトロイミノと私が勝手に言っているんですけれども。あとは、メチルニトログアニジン、こういうものが。でも、わずかに数%ぐらいです。

あと多いのは、4番の脱ニトロですね。ちょっと10%を超えて生成します。滅菌しますと、30日のインキュベーションした後を見ても、分解生成物はほとんどないということです。ほとんどが土壌有機質、フミン、腐食酸、そういうところへ3~5割取り込まれているという結果です。特に問題はないと思います。

それから、同じような土地で、今度は畑の状態試験をやっておるんですけれども、この場合は半減期が長くて、200日前後という結果になっています。嫌氣的状態でも220日、大体嫌氣でも好氣でもあまり対した違いがないと。

主要な分解物としては、やはり先ほどのMNGというものができておりますが、量的には大した量ではありません。3%とかそんなものですから、大したことはないです。だから、何かが溜まるということはどうもないです。

ほとんどが180日も経ちますと、いわゆる土壌有機質の中に取り込まれていっているという結果になっております。

委員何か。

武田専門委員 ここは、たまたま見ていたら、ここにも書いたとおりですが、11ページの一番上です。最初のもの、つまり、イネだけ、採取地が県名しか書いてないんです。あとは載っていました。それから採取地点はわかったんですけれども、これではまずいので。やはり採取地点まで書いてほしいということと。

それから、これは全般に言えることですが、どういう薬剤をどれだけ加えたかということが、抄録、本文を読んでもわからないんです。ただ、混和したとしか書いてない。これはまずいので、どういう剤型のもの、またはどういう溶媒に溶かしたものを加えてど

うしたということを書いていただかないと。

特に、あとの水中なんかになってきますと、増感作用が溶媒によってはいろいろありますから。それは場合によっては必要かもわからないので、それはちゃんとしてほしいということなんです。

鈴木座長 当然の要求だと思います。植物のところの話と扱いが同じになると思うんですが、正確にこういったものを出せという要求はしたいと思います。それで、よろしゅうございますか。

石井専門委員 はい。

その次は、土の表面にこの薬剤が付いたときの光分解がどうかという試験をやっております。14日間試験をやりましたところ、放射能としては7割以上残っておって、そのクロチアニジンがほとんどそのまま残っているということで、光を当てた場合と当てない場合では、その差はわずか10%そこそこで、あまり光で土の表面ではあまり光分解がそれほど起こっているわけではないという結果になっていきますけれども、後で水中光分解が出てまいりますので、それとはまた違います。

土壌吸着性ですが、これは4種類の土を使っておりますけれども、大体吸着係数を見ていただきますと、1ですね、1~14、土によっては多少違うんですが、有機炭素で補正しますと90~250、この辺でしたら特に問題はないんですが、1ぐらいになりますと、多少縦浸透する可能性があるということで、その次に土壌移行性という試験をやっております。土壌移行性の試験は、これでいきますと直径5センチだったと思うんですが、それに長さ30センチぐらいのカラムに土を詰めまして、上に添加して水を流すという、水と言いましても塩化カルシウムだったと思いますけれども、流すことをやっています。

砂壤土はさすがに、ここの27行目にありますように、7.4%ぐらいが水の中に出てきているということです。ほかのものはほとんど出てこない。重埴土とか軽埴土という、有機質が多少入っているようなものは、そういうふうに水に流されてくることは、それでもなかったということです。

分布を見ましても、砂壤土の場合は真ん中辺りまで動いていたんですけれども、ほかの土では上の6センチ、30センチのうちの6センチにほとんど溜まっていたということで、そんなものだろうと。ただ、砂壤土のように有機質が少ないものになると、縦浸透は多少するというんです。

でも、時間が経ちますと、砂壤土でも動き方は少なくなっております。これは、一般の農薬と全く同じです。

それから、水中加水分解なんですけど、これはほとんど通常の条件では加水分解しません。わずかにpH9ぐらいまでいきますと、半減期1.5年と、これは計算でやっているから実際に求めたわけではありませんので、そういうふうに加水分解に対して非常に安定だということです。それは、緩衝液のほかに蒸留水や河川水でも同じような試験をやっておりますけれども、非常に残りが長くて、ほとんど分解しないということが言えると思います。特

にこの辺は、そういう加水分解に対しては安定であるということが示されております。

光に対して、これは先ほど土をまいた場合の光分解の話がありましたけれども、この場合はちょっと違っていて、やはりキセノンランプで照射しますと、これはカットフィルターを使ってないと書いてあるんです。普通は200辺りでカットしてやる、疑似太陽光の光を当てるようにしているんですけれども、この場合は、したがって、よけいに分解が進むだろうということで、蒸留水で40分前後、自然水でもちょっと長い程度というような分解をしております。

以上が環境動態で、特に何か問題になりそうな試験はなかったと思います。

鈴木座長 武田委員は、特に。

武田専門委員 先ほども言いましたように、添加剤とか全般についてですので、見直していただければ結構です。

鈴木座長 特に全体として問題になるようなところはないかと思うのですけれども、なければ作物残留試験にいきたいと思います。

石井専門委員 作物は、摂取量の一覧表で見ていただきますと、親化合物のほかに4つの代謝物を分析しております。濃度そのものは、おコメなんかでも0.1 ppmで、高くてもですね。ただ、最初におコメを見ていただきますと、14、21、28となっていて、21がなぜか少し高いというのがお気づきかと思うのですけれども、実はおコメの場合はこういうことがたまに起こります。葉っぱに付いたものが浸透移行はあまりしないというふうに、今の作物のあれを見るとそういうふうに見えるのですけれども、これを見ますと、もしかしてというような、わずかですけれども高くなっております。割合植物体内で移行性のある農薬は、こういう現象が見られます。特に出穂期以降に散布しまして、乳熟期と言われる時期は、こういう現象がまま見られます。昔、BHC、DDTという時代がありましたけれども、BHCなんかもこういう現象が見られますので、多分そういう現象があると思います。

でも、わずかなことですので、ただ問題は最大濃度をちゃんとつかんでいるかという話になると、でもこれは上がって下がっていますから、そういう意味では大した問題はない。濃度レベルもそんな高いものではありません。

代謝物なのですが、それぞれ少しずつ出ております。先ほど見ていて思ったのは、最初はたしかメチルグアニジンが玄米で出ると言っていたのに、これはやってなかったんだねという話を見ていたんですけれども、でもレベルはわずかですね。パーセンテージは10%を超えているのが、確かにありましたけれども、残っていてもppbのオーダーですから、むしろこれの方が、いわゆる現場の試験では0.01ぐらいのオーダーで残っております。

それで、特にお茶は出ましたね。最後の35ページのところに、やはりすごい量が残っておりますして、上が荒茶と言いまして、溶媒で抽出したものです。下は、いわゆるお茶を飲むような形でやる普通のお茶の状態を分析して、あまり変わりませんということは水によく溶けると、水というより熱湯なんですけれども、よく溶けるということを示しております。

す。

親に対しての割合からいけば、代謝物というのはけたが違いますので、暴露評価対象物をどうされるかということでは多少ちょっと悩まなければいけないかもしれませんが、親だけでこうやって見るとほとんど問題がなさそうかなという感じがします。

作物残留としては、そんなところですよ。

鈴木座長 一応代謝物の測定はしてあるけれども、これは私たちがどうこう言うことではないとは思いますが、一応規制対象は親でもよさそうだとこのことのようにですね。

これについては、今のでどこまで説明が終わったことになるんでしょうか。

石井専門委員 あとは、土壌中の半減期とかありましたね。曝露量は、事務局で計算されているので、よろしいかと思えます。あとは乳汁、これも私は生データを見てないけれども、出なかったという、これは動物の委員方がやっていただけるのか、よくわからないんだけど。

鈴木座長 その前に、恐らくこの評価書の12ページの表2のところまで今お話があったんですが、13ページ以降のところ、クロチアニジンとチアメトキサムの由来のクロチアニジンの推定摂取量というところがあって、その辺りがちょっとわかりにくいかもしれませんが、これはどなたにどう説明していただければいいんでしょうか。

石井専門委員 そうですね。データを一緒に見てないものだから、何とも、前回の議事録を見ればわかるんでしょうけれども、たまたまちょっと、むしろ事務局で説明していただいた方が。

鈴木座長 その方がよさそうですね。多分データその他、手元になような場合もありそうなので、済みませんが事務局の方で、特にチアメトキサムとクロチアニジンの関係のところを、わかりやすく説明願いたいと思います。

木下課長補佐 以前、8月にチアメトキサムをやった際に、チアメトキサムの代謝物でクロチアニジンが出るということは御承知かと思いますが、御参考のためにもし加えたらどうなるかというのを、当時の評価書たたき台、これはフィックスしてありませんが、それをそのまま使ってチアメトキサムが分解してできたクロチアニジンを足してみたら、この14ページの上の表で、同じ計算でクロチアニジン122のところ、25が加わりまして147になりますという表です。

その下の表は、それと逆のパターンです。その下の表、以前チアメトキサム及びクロチアニジンの含量で計算した数値を、154.8以下があって、それに今回の推定量をチアメトキサムに換算して、今回の推定量、国民平均で122ですが、換算で1.17をかけて142になって、それを足したらこの程度になりますという表を書いています。

鈴木座長 これは、クロチアニジン、チアメトキサムの残留から考えられる摂取量の話のところを、計算するとこうなるということだけですね。

木下課長補佐 全体に与えるインパクトはこの程度だというふうに見ていただければ、よろしいかと思えます。

石井専門委員 これは、多分大きめに見てということになると思います。同じ効果のある薬剤ですので、同時にすべての作物に両方が使われるということは、普通はありませんので、だから、可能性だけ考えれば確かにこのような数字になると思います。

鈴木座長 どちらにしても、チアメトキサムそのものの場合の規制と、それからクロチアニジンの規制をする際に、両方の化合物を含めて見ていかないと、残留の評価にはならないというだけのことでですね。

武田専門委員 どちらにしても、共通点のところが出てくるわけです。その共通点をどちらに戻すか、換算するかです。要するに、リスク管理サイドではどっちを使ったかわかりませんが。それとやはり考えられるのは、リスク管理サイドでは通常 ADI の低い方、基準値の低い方を適用するのではないかと私は思います。それは食品衛生的に安全な方に考慮すれば当然と私は思います。

鈴木座長 どうぞ。

木下課長補佐 また議論が出るかと思うんですけれども、幾つかのリスク管理オプションがあるかと思うんですけれども、この表で見る限りどちらでも大丈夫だということまでやって、管理側には管理のしやすさですとか、そういう観点から管理手法を決められると思いますので、ここまででよろしいのかなと思ひまして、こういう表をつくってごさいます。

鈴木座長 一応目安としては、こういう形のものが利用できるだろうというところで、計算していただいたということに解釈すればよいのかと思います。

次に、乳汁移行に関する問題というのは、一応動物の代謝の方の委員でしょうか。

小澤専門調査員 私もあまりちゃんと見てこなかったんですけれども、一見してないということだったと思います。

木下課長補佐 生データをお持ちします。

小澤専門調査員 ちょっと見せていただければと思います。

木下課長補佐 石井委員の方には、今回も乳汁試験成績が送付されていると思います。

石井専門委員 どうだったかな。大体、アメリカなんかのえさの基準と人間の基準を見比べると、50 倍から 100 倍は違いますね。やはりえさの方が高い値でやっている場合が多いですね。

鈴木座長 しかし、現実には要約すれば、乳汁中からは検出できなかったということなので、データを確認する形で、とりあえず話を先に進めたいと思います。

土壌残留試験等がやられておるようでございます。

石井専門委員 土壌残留試験は、これはコールドの試験で、いわゆる国内の土を使った試験をやっておりまして、容器内試験と圃場試験がやられております。

ここにありますように、やはり割合最近の薬としては長いですね。30 日。それから、代謝物まで含めると 50 日というような。それから、一番長いのは、やはり代謝物を含めたりすると。200 日なんていうのが出てきたりするのですが、植物体には、先ほど土に処理し

た場合という試験が幾つかやられておりまして、ほとんどもう土から入ってくる量というのは、わずかですので、この辺は多少残っても問題になるような、残留レベルにはならないと思います。

鈴木座長 ということをごさいますて、特に問題になるような点は、土壌残留についてもなさそうですね。

全体として土壌残留まで、動物、植物、土壌、水中、作物残留の話等々、一応終わったので、毒性の方の関連に移りたいと思います。よろしゅうございますか。

どうぞ。

小澤専門調査員 ちょっと1つだけ、たたき台を見せていただく限り、植物代謝のところは、代謝経路が書かれているとともに、代謝物の名前も書いてあるんですね。

それに合わせて、動物代謝の方にも、①～④の経路を書いてありますので、ざっと申し上げますと、抄録の346ページのマップを見ながらがよろしいかと思えますけれども、①がMNG、NTG、MG、その3つを書くのがいいでしょう。

②のニトログアニジン基の加水分解というところが、TZMUですか、クロチアニジンから右の方に行く経路、これが挙げられると思います。

③が、量的にはTZNGが一番上ですね。2番、上に行く経路です。TZU、これはTZMUからTZUの右に行く経路です。それから、一番量的に少ないのが、NTGということで、TZNG、TZU、NTGの順で書いていただければと思います。

④が、MTCAということでよろしいかと思えますけれども、ほかの委員よろしいですか。ということで、付け加えただければ整合性が取れると思います。

鈴木座長 7ページの7行目から9行目のところの部分に、化合物名を入れると、加えると。

小澤専門調査員 そうです。それで整合性を取るといっていかげんでしょうか。

鈴木座長 いかげんでしょうか。どうぞ。

木下課長補佐 念のために伺いますが、今回代謝物に略語が全部付いていたものですか、略語を使っています。1、2、3という番号もあるので、それも可能なんですが、どちらがよろしいでしょうか。

鈴木座長 これはちょっと代謝の委員方に伺って。

小澤専門調査員 多少スペルから来ているので、番号を書かれるとよけいわからなくなるような気がします。

鈴木座長 確かに何か形式的な感じがしますからね。

木下課長補佐 では、そのまま、ありがとうございました。

鈴木座長 ほかにはもう代謝関連の話は、よろしゅうございますか。よろしければ、毒性の方に移ります。

木下課長補佐 乳汁は、代謝の委員にお願いした方がよろしいですか。残留の委員に送付していますが。

武田専門委員 乳牛だと動物だと見てしまうわけですね。

石井専門委員 この試験も、そんなに動物代謝のように細かいことはやってないんですね。

小澤専門調査員 そうですね。すべて分析結果ですけれども、全部低量限界以下ということで、このたたき台に書かれているとおりで結構だと思います。もうそれしかいいようがないということです。

鈴木座長 実際、1頭当たり14mgしか投与してないので、仮に体重500キロとしますと、極めてわずかしかない、測定できないのも無理はないと思います。一応、測定限界以下だということが確認されたので、前の方に進みたいと思います。

急性毒性から、どうぞ。

吉田専門委員 それでは、クロチアニジンの毒性試験の結果を御説明します。まず、急性毒性試験ですが、経口につきまして、SDラット、ICRマウスを用いて行いました。溶媒は、アラビアゴム水溶液を使っております。

SDラットで行った急性毒性試験のLD50は、最高投与量の5000 mg/kg以上で、ICRマウスは雄で389、雌で465 mg/kgとなっております。

次に経皮毒性につきましては、SDラットを用いて行ってございまして、このLD50は雌雄とも2000 mg/kg体重以上で、次に行いました吸入毒性は、SDラットを用いて行ってございまして、LD50は雌雄とも6141 mg/l以上ということになっております。

続けてよろしいでしょうか。

鈴木座長 どうぞ。

吉田専門委員 先ほど来お話のありました代謝物TZNG、TZMU、TMG、MG、MAIについてSDラットを用いて急性毒性試験を行っております。これにつきましては、たたき台の表5に載っておりますが代謝物の方が、毒性は強くて、TZNGは雄で1450、雌で1281。TZMUは雄で1424、雌で1482。TMGが雄で220、雌で567。MGは550、雌で446、MAIは雄で650、雌で758 mg/kg体重となっております。

鈴木座長 確かに表で見る限りというか、試験成績からすると、代謝物の方が毒性が高いのですが、原体は極めてラットでは毒性が低いということのようです。特に何かコメントが、ほかの委員でございますが、高木委員、いかがですか。特にありませんか。

どうぞ。

出川専門委員 この表5の示し方なんですけれども、LD50とかmg/kg体重とか、単位を入れておかないと、わからないと思いますので、追加していただければと思います。

木下課長補佐 わかりました。

鈴木座長 表4と対応できるようにするということで、単位をmg/kgでよいかと思いますが、入れるようにしていただきたいと思います。

これは、特に問題にすべきところはないですね。以前のチアメトキサムのときにも、たしかクロチアニジンの急性毒性が出ていたんですけれども、これについては。



木下課長補佐 8月のデータによりますと、チアメトキサムの代謝物としてのクロチアニジンは、Wistarラットでやっております、雄雌とも2000g/kg体重超です。

鈴木座長 ということは、今回のデータとも整合性があると言いますか、矛盾する点がないということによろしいかと思えます。

それでは、続いて、急性神経毒性。

吉田専門委員 急性神経毒性試験を、Fischer系ラットを用いて2回行っております。1回目は、100、200、400 mg/kg 体重/日を投与いたしましたところ、400 mg/kg 群で雌雄とも振戦、運動性の低下、運動失調、あとは瞳孔のピンポイント化など、このたたき台に書いてあることが認められ、200 mg/kg 以上でも、体温の低下ですとか、雌で自発運動の減少が認められました。そして、雄では一番低い100 mg/kg 群でも自発運動量の減少が認められたことから、この無毒性量というのは、雄は100 mg/kg 体重以下となりまして、雌は100 mg/kg 体重となりました。

それに引き続き、雄では無毒性量が求められなかったことから、もう一度、更に低い用量で急性神経毒性試験が行われております。投与量は、0、20、40、60 mg/kg 体重です。その結果、いずれの投与群でも投与に関連して影響は認められなかったことから、2回目は雄のみで試験が行われておりまして、雄の無毒性量は60 mg/kg 体重という結果になっております。

鈴木座長 一応、ニコチン様のアセチルコリンリセプターのアゴニストですから、出てきている症状としては、矛盾がないと思えますし、2回実験をやったということで、雌雄ともに急性神経毒性試験の無毒性量が求められているようです。

これについて、コメントがほかの委員で何かおありでしょうか。特に問題はないかと思えます。

よろしければ、刺激性の試験についてでございます。

吉田専門委員 ニュージーランド・ホワイト・ウサギを用いまして、眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験を行いました。目に対しては軽度の刺激性が認められましたが、皮膚に対しては刺激性がありませんでした。

また、ハートレー系のモルモットを用いた皮膚感作性試験(Maximization法)を行いました。皮膚感作性についても認められませんでした。

鈴木座長 これについても、特に問題はないと思えます。これは感作性あり、なしの話だけで済む項目ですね。実際に、ADIとはあまり関係がないところだと思います。

引き続き、亜急性毒性試験について説明をしていただきたいと思います。

吉田専門委員 続きまして、亜急性毒性試験について御説明します。亜急性毒性試験は、ラット及びイヌで行われています。

まず、ラットですが、90日の亜急性毒性試験が、SD系のラットを用いて、0、150、500、3000 ppmの混餌投与で行われています。

主に見られた変化につきましては、たたき台の表6に記載されております。今回、かぎ

括弧が入っている部分は、抄録において投与による影響ではないとした部分ですが、投与による影響としては、最高量の雌雄、3000 ppmの雌雄で体重増加抑制が、あとは3000 ppmの雄で、アミノピリン N - Demethとパラニトロアニール 0 - Demethの増加、それからペントキシレゾルフィンアルキラーゼとエトキシレゾルフィン 0 - Demethという薬物代謝酵素の増加が認められております。

そのほかに認められた変化というのは、脾臓の色素沈着のみです。

これらの結果から、3000 ppmの雌雄で体重増加抑制及び雄だけですが、薬物代謝酵素が認められたことから、3000は影響量とし、無毒性量は雌雄とも5000 ppmということになっております。

鈴木座長 一部、表記法について、高木委員の方から混餌投与で ppm 群で実験群の説明をしていて、最終的に NOAEL に絡むところだけ摂餌量を mg/kg 体重 / 日に変換して書いているのが、今までの話だったんですが、各用量群について、体重換算した方がよいのではないかという提案がされているんですけども、若干詳しくその理由等々を説明していただきたいと思います。

どうぞ。

高木専門委員 理由というのは、これを読んだ人になるべくたくさんの情報を提供していきたいということで、JMPR、国際的な評価書も本文の方と、最後にテーブルの形で換算値を入れているということがあります。

それから、例えば、外国の人が日本の評価書を読んだときに、そういうデータが欠失していると不満に思うと思いました。そういうことで、入れた方がいいと思います。

鈴木座長 今、JMPR で表記法が各投与、ppm の話を体重 kg 当たりに換算している状況が話されたので、その整合性を図る上でも、こういう形で各群について記載した方がよいだろうと私も思っているんですが、特にこれについて何か御意見のある方はございますか。

あるいは、今の話では、本文中に記載するのと、表中にという話があったのですが、表中というのがよくわからないんですが。

高木専門委員 最後の別紙 4 のような形ということですか。

鈴木座長 別紙 4 の表ということは、たたき台 37 ページのところにある表のこのようですが、JMPR ではこういう形で各試験に関して全部こういう換算値を付けているということですか。

高木専門委員 はい。そういうことです。

鈴木座長 さて、どうでしょうか。どうぞ。

村上評価課長 高木委員がおっしゃっているのは、表みたいに後ろに付けるのではなくて、本文中に並記をしておいた方がいいのではないかということでしょうか。

高木専門委員 どちらでもいいと思いますけれども、あればいいと。

村上評価課長 これは、全くの私見ですが、実際に換算というのは一般的に使えるものではなくて、その試験その試験において換算値が決まっていますから、後ろに表

にするよりも、各個別の記述の中に、面倒臭いけれども ppm と並記しておいた方がよりわかりやすいとは思いますが。

鈴木座長 どころが争点かと言いますと、従来は混餌投与のときの試料中の濃度だけが本文中にありまして、表といったようなものはなかった。ADI が決まってくるのと、ある試料中の濃度の群が、実際に体重あたりに換算するとどれだけですと。その分だけについて出たんですけれども、各投与群について体重換算した方がよろしいのではないかと。確かに、これは濃度と平行だと言えれば平行なんですけれども、実際の実験をやりますと、雌雄とか、投与している生理状態によっていろいろ変わりますから、それぞれについてはやはり科学的に考えたときに記載があった方がよろしかろうと。私もそれはそう思うんですけれども。

あとは、それを書き加えるとすると、報告書、要するに、評価書のボリュームがどうなるかという問題だけなんです。それからすると、表を付けてまた量が増えるというところまでしなくても、本文中に記載があれば十分目的は遂げられるのではないかと、私自身も思っておるんですけれども、その点について、御提案の高木さんの方からどちらでもよいということだったので、特にこうすべきだという意見があたりの方、何か御意見を述べていただいて、どうぞ。

江馬専門委員 こうすべきだという意見ではないのですが、すっきりとまとめればどちらでもいいと思います。例えば、2 世代繁殖試験の場合、従来の書き方では、各投与群で F1 雄雌、F2 雄雌と、全部換算値が違ってきますので、非常に繁雑になってきます。それをどうするかと言う問題だと思います。

木下課長補佐 繁殖のところだけ、本文中表でいかがでしょうか。本文中の小さな表で。

江馬専門委員 私はどちらでもよろしいと思います。

鈴木座長 確かに、繁殖のところは、各用量群について、各フェーズで全部違うという話になってしまうので、全部書くと大変は大変なんです。

木下課長補佐 スペースが倍になるだけです。

鈴木座長 それはそうなんですけれども。

木下課長補佐 親子一緒ですから、16 種類の数字ですから。

鈴木座長 そうです。実際、用量群が 3 群以上あれば、更にもっと増えるんですけれども、その意味では別紙 4 のところというのは、繁殖試験に関してはすっきりするんですね。どうしますかね。

廣瀬専門委員 ほかの毒性に関しては、やはり本文中にあった方が、いちいちめくらないで済みますので、見ていて楽ですね。

鈴木座長 私もそうだと思います。読むときの読みやすさからすると、本文中にその場所に数値があった方がわかりやすいですね。うまく妥協できる方法はありますか。

江馬専門委員 これをここに入れてしまうとか。

鈴木座長 そうか。だから、繁殖の点に関しては、もしこういった表を使うのであれば、

繁殖試験のところだけ本文中にこの表を入れてしまうという話で妥協するのが一番よいと。今の線でまとめれば、今後その方向に表記を変えたいと思います。よろしゅうございますか。

それから、全体として、先ほど委員の方から説明があったんですが、かぎ括弧付きの表現のところ、一応統計処理等をした場合に、対照群とは差が出るという項目なのですけれども、毒性学的に評価をした際に、背景データとの比較とか、状況によると回復群だけで認められたといったような、特殊な状況があって、毒性所見とは取れない、けれど、一応差はあったから書いているという話について、今後どうするか。一応こういうのは差があったんですけれども、かくかくしかじかの理由で毒性とは認められませんか丁寧にかか。あるいは、もうあらかじめこういったことについては、評価した結果だけで除外してしまうか、どちらかということだったのですけれども、これについては若干議論をしたいと思っています。

今、説明のあった吉田さんから。

吉田専門委員 スペースの問題になってしまうのですが、かぎ括弧でしていただいでいて、更に背景データなり、たまたま対照群が低かったということが書いてあると、なぜこれを削除したかという理由があるので便利ですから、もしかぎ括弧でするならば、ちゃんと説明をしなければいけませんし、そうでないならもう最初から記載しないかなんですが、私はやはり、特に記載する必要があるものについては、こういうような、特に必要があって、かつ毒性的に意義がないものは、今までのように表に全部一緒にするのではなくて、かぎ括弧の方が親切かなと思いますけれども、ただかぎ括弧を付ける以上きちんと説明がないと、わかりにくいかなと思います。

鈴木座長 そうですか。私はもうちょっと過激に考えていて、このかぎ括弧の中の項目は、特に農薬抄録が公表されている状況もあるので、ここはなくてもいいのではないかと考えたんですが、その辺のところはまずいですか。

事務局から何か。

木下課長補佐 済みません。随分以前に説明したので、説明をはしょったんですけれども、この太い線になっているかぎは、消しましょうか、消さないでしょうか、どちらでしょうかという御相談のためのかぎでこの会議用のものということをお願いいたします。

かぎを消す、もしくは本文を消す、どちらかの選択というつもりで付けています。残す括弧は普通の括弧を使います。このようなルールでよろしいでしょうか。

鈴木座長 私の説明もちょっとまずくて済みませんでした。

毒性の委員でほかに、廣瀬委員、どんなふうに。

廣瀬専門委員 特にいちいち説明することもないと思います。今までも意味があるのだけをピックアップして、それでこの本文中に書いてきたわけですから、それで特に困ったことはなかったと思います。だから、いちいち書いて、それに説明するというようなことまでは必要ないのではないかと思います。

鈴木座長 どうぞ。

吉田専門委員 ただ、非常に低い用量なので幾つかあったと思うんですけれども、統計的に有意性は認められているけれども、これは毒性学的に意義がない。あるいは、バックグラウンドのデータ内というのは、たしかあって、それについては否定するということは今までであったと思うんですけれども、そういうものについてはこれからは記載しないということになりますか。

鈴木座長 必ずしもそういうことではないのではないのでしょうか。必要があれば記載をすればよいというふうに考えていただければいいし、すべてこれから先この線で行ってしまうという話ではない。適宜それは考えて差し支えないことだというふうに。

廣瀬専門委員 問題のあるところは、書いておいた方がいいと思います。

吉田専門委員 それならば納得するんですが、今回の抄録で影響ある、なしということが書かれているものですから、本当にそうなのかと思うものまで否定していらしたりするので、ちょっと今回は気になりました。

鈴木座長 そうですね。ここの90日亜急性の話だけではなくて、ほかのところで確かに問題が出てきそうなので、それは今お話したように、果たして問題ありや、なしやのところで、続けて議論したいと思います。

ここの問題について、あるいは一般的に考えて、特に問題がなければ、それは理解の簡明を期すという意味で消していったらどうかというような意見にまとまるかとは思いますが、高木委員、JMPRとの関係ではどうですか。

高木専門委員 JMPRの評価書中によく挿入していますけれども、それはやはり重要なところだけに限られておりますので、それほど重要でないところは省略してもよいのではないかと思います。

鈴木座長 どうもありがとうございました。林委員、何かございますか。

林専門委員 一般的なことしか言えないんですけれども、専門家として見て、それが評価にとって必要であれば、細かい変化でも残しておけばいいだろうし、意味のないものはかえって評価を混乱させることにもなるので、消してしまった方がすっきりするのではないかと思います。遺伝毒性の方も、大体そういうふうな考えで、これまで修文してきました。

鈴木座長 生物実験ですから、多少の摂動というのは含まれていますので、意味のあるところに重点を置いて表記した方がわかりがよいと。

全体としてそういう意見でまとまったと思います。事務局の方でもその方針で今後よろしく願いいたします。

木下課長補佐 わかりました。

鈴木座長 それでは、イヌの亜急性神経毒性まで続けて、お願いします。

吉田専門委員 では、90日のビーグル犬を用いました、イヌの亜急性毒性試験ですが、0、325、650、1500、2250 ppmの混餌投与で行われました。

最高用量群の 2250 ppm で、白血球の減少、リンパ球の減少、あとは雄で体重増加抑制等々が認められて、雌でもたんばくの減少、また 1500 ppm 以上の雌雄で削瘦、雌でアルブミン減少及び ALT の減少が認められたことから、削瘦が雌雄で認められたということを根拠に、1500 以上が影響量ということで、無毒性量は雌雄とも 650 ppm となっています。

また、この ALT の減少は、体重の増加抑制、あるいは摂餌量の減少に関連するものだというので、投与に関連した変化となっておりまして、特にこれについては問題がないと思います。

続きまして、ラットの亜急性の神経毒性試験ですが、F344 ラットを用いまして、0、150、1000、3000 ppm と、中間用量群が違いますが、亜急性毒性試験と最高用量群が同じ用量で行われております。これにつきましては、雌雄で体重増加抑制、あるいは摂餌量の低下というものが認められましたが、神経毒性に関連するような変化は認められませんでした。

この結果から、1000 ppm を無毒性量といたしまして、神経毒性は認められないという結論になっております。特に問題はないと思います。

鈴木座長 コメントがおありの委員はなさそうなんですけど、これは前のときからの話のことで、各群について、体重当たりの換算値を入れる作業が事務局側に残ります。それだけだと思います。

木下課長補佐 はい。

鈴木座長 そうしますと、慢性毒性、発がん性試験の方に移りたいと思います。

吉田専門委員 まず、イヌの 12 か月慢性毒性試験から御説明します。ビーグル犬を用いまして、0、325、650、1500、2000 ppm の混餌投与で慢性毒性試験が行われました。投与による影響といたしまして、最高用量群の 2000 ppm の雌雄で白血球の減少、好中球の減少、あとは臨床症状といたしまして、耳に局所的な紅斑が認められまして、投与初期に体重減少、あるいは摂餌量の減少というものが認められております。

また、650 ppm 以上の雌雄で、ALT の減少が認められております。この 2000 ppm の雌で、副腎の比重量が増加したのですが、病理組織学的な相関性がないということから、投与に関連した変化とはしておりません。

この影響量ですが、ALT が雌雄で 650 ppm 以上で減少したということから、これを影響といたしまして、無毒性量は雌雄で 325 ppm となっております。

ADI に関連するものではないのですが、赤血球、ヘマトクリット、ヘモグロビン等の減少は認められているのですが、特に影響としなかった理由等があまりはっきりしませんので、どのようになっているのかと思ったのが 1 点あります。

あとは、この影響量としました ALT の減少ですが、これは 90 日の亜急性毒性試験には認められた変化と、このときの影響としまして、体重及び餌の低下というものに関連したとなっているのですが、この 12 か月の慢性毒性試験では、最高用量群の 2000 では体重及びえさというものが初期のみで変化しているんですが、その下の 1500、600 ppm では、それらの変化が認められないにもかかわらず、ALT の減少が認められております。その機序に

ついて特に説明がないので、もし考えられるならばどういった機序を考えたのかということがありまして、コメントいたしました。

鈴木座長 2つあるようです。最初に、血球系の話のところで、これは意味合いとしては、片方で白血球系の変化を、毒性だとしておきながら、赤血球系の変化を毒性ととらなかつたという不統一な点はどうなんだということですかね。

吉田専門委員 特に雌だけなのですけれども、有意差も付いておりますので、抄録によると、赤血球ヘマトクリット、ヘモグロビンは上がっているけれども、MCH、MCV、MCHCの変化がないので、貧血とはとれないというようなことなのですけれども、特にこれは最高用量群だけですし、変化としてもあまり差し支えないのではないかと思ったのですけれども。

鈴木座長 恐らく書いてはないのですけれども、どうなんですかね。52週の最後のところだけで変化があつて、途中ではあまり変化がないと。その辺をどう見たのか。

それから、白血球の方についても、これを影響だとする強い根拠は何だったのかというのは、私はあまりよく理解できないのですけれども、それは何か書いてありましたか。

特にこの薬剤で、白血球、赤血球ともに何かターゲットとして影響を受けるような機序というのは、考えられるのでしょうか。

吉田専門委員 今まで、この後御説明申し上げます、24か月も含めまして、出てきた主な変化というのは、薬物代謝系の酵素誘導が90日のラットで認められたということで、これはそれだけで、特にそれに関連して悪影響があつたということではないのですが、それぐらいですので、特にこの貧血に関連するような変化については、ないとは思いますが。

鈴木座長 そうですね。直接毒性があるようには見ない、何かストレス関係とか、もしくは先ほど摂動という言葉を使ったのですけれども、実験の途中で何らかの要因で変動している、そのような話に見えるのですけれども、どちらも極めて重要な毒性的な問題になるのですかね。

吉田専門委員 私自身は、特にそうにはならないと考えておりまして、むしろALTの減少を影響として取つたのは、どのような根拠かという点と、それが影響量の判定に使われておりますので、気になったところです。

鈴木座長 ALTの話の先に言いますと、安全性資料の追加提出についてのところの8番目に資料として出てきておりまして、イヌを用いた試験で認められた血中ALTの大幅な減少と本薬投与の関係について考察することというのがあつて、それについての問題があるのですけれども、それは今、大筋説明されたような内容のところで説明はされていて、だから一応、本当にはっきりはしないのですけれども、この減少を薬物の影響であると言っているところがあるんです。これをどうするかの話はあるのですけれども、こんなのナンセンスだよと、こんなの低下だから問題ないではないかという話にして、毒作用というか悪影響だとは思えないけどという話にするのも、1つの見識かとは思いますが、ただ、一応こういうそのほかの事例等々も含めて問題だという話は、考察はされています。

廣瀬専門委員 今まで減少というのは、ALTにしても、ASTにしても全然取ってきてないですから、確かに影響ではあるんですけども、それを毒性と取るのはちょっと無理があるんじゃないかと思います。

鈴木座長 それは、特に形態的な障害像と言いますが、そういったようなものもないしということも考えてのことになりますかね。

廣瀬専門委員 勿論そうですね。

鈴木座長 そうすると、これ自体はこういうふうに言っていて、例えば、いろいろな栄養障害の話のところとか、ピリドキサルリン酸の代謝経路の変化の問題とか、亜鉛結合なんかに伴っての変化とか、いろいろそういう事例が出されてきているんですけども、今回の話は、いずれもこの話には当てはまらないと。

廣瀬専門委員 どうして、ALTの減少でもって無毒性量を取ったのかが、やはりわからないですね。

鈴木座長 勿論ここで評価してよいことですから、このコメントというのがやはり合理性を欠くというのであれば、そのように判断して悪くはないと思います。

それは、ちょっと前に話をしていた、血球系の話とはちょっと違う話なんですけれども、ごちゃごちゃしますが、一つずつやっていくと、このALT関係の話のところをまず先に決めてしまいませんか。

高木さんは、これに関連して。

高木専門委員 基本的には、廣瀬委員と同じ意見で、これまでもALTの減少というのは取ってきていないという経緯もありますし、ほかの臓器に、特に肝臓とかに影響があるような所見もないので、これは毒性と取らなくてもよいのではないかと思います。

鈴木座長 イヌのところ、特に体重の変化もない。肝臓の臓器重量についてもあまり問題が見付かってない。形態的にも影響がない。にもかかわらず、ALTが非常に減少してしまって、これを毒性と申請者は考えた。でも、どうも私たちが見ると、ちょっとそれだけの根拠はないようだ。恐らく、イヌのところ、薬物代謝酵素ははかかってないんですね。それで、肝臓の形態として何か細胞に肥大があるとか、そういったような薬物代謝酵素亢進を伺わせるような所見というのは出てきているんですか。それもないと。

そうすると、やはりわけがわからないですね。ラットなどでは、薬物代謝酵素の亢進があったりして、肝臓が著しく肥大するような場合には、ALTとかASTというのが血中では低下するということはよくあって、恐らく逸脱分が減るという問題かなと思っているんですけども、合成自体が低下するようなことがあるかもしれませぬけれども。

その関連で、もしかして代謝の委員方、特にコメントがいただけるところありますか。

出川専門委員 肝臓等々の病変がなくて、それでALTが落ちるとというのは、薬物代謝の方から言うと、解釈は非常に難しいというか、そういう意味ではきちんとしたコメントができないというのが正直なところですよ。



鈴木座長 ありがとうございます。とりあえず、そうすると常識的に考えて、あるいは過去の経緯から考えて、ここで ALT の低下を悪影響であると取る必要性はないというふうに、この委員会では考えるとして、悪くないように思いますけれども、いかがいたしましょうか。

武田専門委員 当然、アルカリホスファターゼははかってないですね。腸管も影響があれば、上がるか、下がるかしますよ。

鈴木座長 これは、ALT というのは、昔の GOT になるんですか。

吉田専門委員 アルカリホスファターゼではありません。

武田専門委員 そうではないのか、ごめんなさい、それでは裏を見損ったんです。

鈴木座長 アルカリホスファターゼは、ちょっとややこしいですね。腸管の上皮の問題とか、あるいは状況によりますと、細菌の菌体の表面にあるものですから、非常に複雑な動きをするんですけれども。これはトランスアミナーゼですね。アミノトランスフェラーゼと言うんでしょうか。やはりこれは常識的に考えて、これを特に悪影響として取らなければいけないということはないと考えます。

そうすると、この 650 ppm ではそれ以外の影響はないんでしょう。

吉田専門委員 650 ppm と認められたのは、その影響だけで、それはもう 1 ポイントの変化です。ただ、悪影響でないにしろ、2000 及び 1500 では、すべての検査時期で ALT が雌雄とも減少しているんです。だから、どうも気になりまして、体重も落ちていませんし、摂餌量もそう落ちてないので、何らかの投与による影響というのは、否定はできないのかなと思いますけれども、本当にそれが悪影響かなと思いますと、それについて明確な回答はこの回答集からも得られてないかなと思ったので、気になってコメントをしたということです。

鈴木座長 どうしますか、やり方として、再度コメントを求めるのか。それとも、このところで結論をくだしてしまうのか、そういう話も一つあるんですけれども、廣瀬委員、どうしますか。

廣瀬専門委員 再コメントはもう無理だと思います。一応向こうでコメント、答えを書いてきているわけですから、更にそれ以上といっても、新しいデータは何も出ないと思います。だから、もうこれはここで ALT の減少は毒性と取らないというように言うしかないと思います。

鈴木座長 そうすると、650 ppm 自体は影響がないということになりますから、ここがこの実験では NOAEL になってしまうんですね。

江馬専門委員 全体の NOAEL です。

鈴木座長 ですから、かなり変わってくるんですか。

江馬専門委員 値はそれほど変わらないと思います。

鈴木座長 けたとしては同じところですね。だから、これを取らなかったとしても、ちょっと作業は増えますけれども、特に問題はないと思います。

その ALT の問題については、ここの委員会では毒性ととらないという形にして、この試験自体は NOAEL が、したがって、650 ppm になると。問題は、その前のところの赤血球と白血球の変化の問題なのですが、これもある意味で言えば、果たして本当に毒性かどうか、極めて疑わしいし、評価は分れるところだとも思うのですけれども、これごく単純に考えた場合に、すべての検査時期において共通して変化が見られているわけでもない。勿論、白血球系と赤血球系で、多少動態は違うにしても、特に共通した傾向が見られるわけではないというようなところ。それから、どうなんですかね。腎臓の問題とか、そういうところが関連するということもないですね。

そうすると、あまりこの赤血球、白血球の変化を薬物に起因した悪影響だと断ずるには、ちょっと合理的な理由が少な過ぎる。もしかすると、検査時のいろんな問題が含まれていたのかもしれないし、最後のところということになりますと、動物が相当ばらつきも出てきますから、必ずしも対照群と比較ができるような数値とも限らないと。

このようなことを考慮すると、赤血球、白血球の、赤血球の方はもともと影響とは取っていないんですが、白血球に関して影響とは取らないというような解釈が成り立つのでしょうか。

廣瀬専門委員 白血球数は、18 ページの表を見ると、5 週、13 週、26 週、39 週、52 週のすべてポイントで、2000ppm で低下しているんですね。有意差が付くのが 5 週と 39 週ですけれども、そういうことを考えると意味があるのではないかと思います。

鈴木座長 これは無視するわけにはいかないと。

廣瀬専門委員 やはり白血球に対して何らかの毒性を示している可能性はあるなと感じます。

鈴木座長 その話に合意したとして、赤血球の方はどんなふうに解釈しましょうか。

廣瀬専門委員 赤血球も微妙なところですね。やはり赤血球、ヘマトクリット、ヘモグロビンと 3 つがそろって下がっているというのは、ちょっと無視できないのかなと思っております。

鈴木座長 わかりました。そうすると、今、先ほど私が言った話とちょうど逆の形で、白血球の変化を影響と取るのであれば、赤血球の変化というの、影響と取って悪くないと。

廣瀬専門委員 やはり赤血球もすべての観察週で減少傾向が出ております。変化には非常に弱いものだと思うんですけれども。

鈴木座長 死んでしまうような貧血とか、そういうものではないのですけれども、やはりこれは白血球も無視できないし、2000 ppm で有意差が付いたのは 52 週 1 回とは言え、全体で低下している傾向もあるようなので、2000 ppm の雌で赤血球の低下というのを入れるということで話が付いたと考えてよろしいですか。

(「はい」と声あり)

鈴木座長 そうすると、2000 ppm の雌で白血球減少の後ろに赤血球が。ということで、

650 ppm の ALT の減少というのを消すと。1500 ppm 以上の雌で耳に局所的な紅斑が認められたとして、650 ppm 以上のところのあれを消してしまうと。したがって、無毒性量は 650 ppm で、こここのところが摂餌量は出てないのですけれども、これはすぐわかりますか。最後に検討表がありますね。16.6、15.0 という形になります。先ほど江馬委員から指摘があったように、この試験が ADI の根拠になっていたんですが、これはほかの試験に譲ることになります。ちょっとごちゃごちゃしましたけれども、イヌの 12 か月の慢毒の話はこれでよいかと思います。

どうぞ。

木下課長補佐 局所的な紅斑は雌でしか出ておらないので、雄は 1500 に上がって 36.3 ということでよろしいでしょうか。

鈴木座長 そうすると、雌雄ではなくて、雌で 650、雄で 1500 ですか。そうすると、雄の場合が、82.0 ですね。

木下課長補佐 36.3 ですね。

鈴木座長 済みません。36.3 ですね。それで、雌は 15 ですね。

事務局に伺いますが、これは JMPR で審査されているとか、そういうことありましたか。

木下課長補佐 まだだっように記憶しますけれども。

鈴木座長 でも、それはそれで別に気にすることではないので、後に進みたいと思います。

木下課長補佐 もう一点だけよろしいでしょうか。

鈴木座長 どうぞ。

木下課長補佐 ぶり返すようで申し訳ないんですが、ALT 減少を毒性と見ないとなると、他のところでも出てきまして。例えば、1 ページに戻って、イヌの亜急性も、一番低いところが ALT 減少なんです。こういうのも見ないということでしょうか。

鈴木座長 これは消さないといけないことになるんですか。

木下課長補佐 これもほぼ同じぐらい、いろんな時点で結構なパーセント、50%とか減るとのことですが。

吉田専門委員 亜急性のイヌにつきましては、抄録によりますと、削瘦が 1500 ppm で認められるという症状があるんです。この 12 か月では削瘦も何も 1500 では認められないのに ALT が減少しましたね。その ALT の減少する一因として、この回答集には栄養障害ということが書いてありますので、亜急性に関しては特に変えなくてもいいのではないかと思います。

木下課長補佐 所見とセットだからとるとのことですね。

吉田専門委員 12 か月ではそういうこともないので、ということは考えにくいのでしょうか。

鈴木座長 今の説明で問題はないかな。亜急性のイヌ、そのほかの動物種でも同じような変化がありましたかね。今までのところ、イヌとラット、ラットに関しては、消したと

ころの話もないですね。

廣瀬専門委員 イヌの90日の1500 ppm投与群の削瘦、これはあくまでも肉眼的な所見ですね。この1500以上で実際に体重増加の抑制、あるいは体重減少という所見は取れているのでしょうか。

吉田専門委員 いえ、ないですね。

鈴木座長 体重増加抑制が認められたと明瞭な記載があるのは、2500の雄だけですね。

廣瀬専門委員 そうなると、ちょっとこの所見が矛盾するかなと思うんですけども、実際に体重減少がなくて、肉眼的に削瘦があるということですか。

鈴木座長 程度の問題なんでしょうけれども。

廣瀬専門委員 一般的には痩せていると判断するには、やはりその裏打ちとして体重減少がなければ、なかなか言えないと思うんですが。

鈴木座長 削瘦と言え、本当に痩せ衰えてということ想像しますね。肉眼所見のところは、主観が大分混つてくるところではあるのですが、体重という具体的な数値にまでは影響がない範囲の削瘦だったとしか言いようがないんですけども。

廣瀬専門委員 特にそれで無毒性量が変わるというわけではありませんので大きな問題ではないと思いますが。

鈴木座長 この場合は、とりあえず削瘦という言葉があって、観察上は影響が見られているようであるし、栄養障害からの問題として、ALTの血中の低下がそういう場合にはあることがあるということからすると、一応その意味では矛盾はないと思います。

恐らく、結構ややこしいと言え、ややこしいですね。多分そういうときは、普通は栄養障害でと言うと、血中のアルブミン値がどっと下がるとか、大抵そういう部分も付随していると思います。

廣瀬専門委員 ただ、雌だけで、削瘦があるのは雌雄です。

鈴木座長 そういうことからすると、まあ疑っても悪影響かもしれないと言って、悪くはないかもしれませんね。この時点では。

そういうところで、あまりすっきりした話にはならないんですが、90日のところはイヌの場合、削瘦というような表現もあり、栄養上の問題から、ALTの低下を悪影響と取るという話にして、慢毒はその記載がないし、ほかにも関連する変化がないので、ALTの減少は毒性とは取らないというふうに、この委員会では結論したいと思います。

よろしいですか。

(「はい」と声あり)

鈴木座長 そうしたら、ラットの発がん試験。

吉田専門委員 SDラットを用いまして、24か月間の慢性毒性/発がん性試験が行われて雄。投与量は、0、150、500、1500、3000 ppmの混餌投与です。それに認められた変化につきましては、この表7に記載してあります。この太いかぎ括弧は今後消えるということですが。

そういうことで、3000 ppm に認められましたのは、雄または雌で線胃のびらん出血、浮腫が認められておりました、雌雄で肝臓の好酸性細胞巢の増加が認められております。

また、雄では、3000 ppm で体重増加抑制、摂餌量の低下、血中のリンの増加、あとは腎臓の腎盂の鉍質沈着、それに関連しまして、移行上皮の過形成が認められております。

雌では、先ほど申し上げました線胃のびらんが投与による変化として認められております。

1500 ppm の雌では、体重増加抑制、あるいはえさの低下というものが認められております。また、5000 ppm 以上の雌で、卵巣の間質腺の過形成が認められております。

以上が非腫瘍性病変ですが、腫瘍性病変といたしましては、甲状腺におきまして、C細胞の腺腫が雌で1500 ppm 以上で認められておりますが、これにつきましては、その前がん病変と考えられます、C細胞の過形成も認められておりませんし、更にそれが進んだC細胞がんも認められてないということから、投与に起因したものではないというようにコメントしております。

これを変化としない場合は、したがいまして、発がん性がラットにおいては認められないということになっております。

私、コメントをいたしましたけれども、先ほどのイヌと同じですので、これ以上の回答は望められないといたしますと、特にイヌのところと同じですので、このコメントについては取り下げます。

鈴木座長 どのコメントですか。

吉田専門委員 ラットの20ページのところですけれども、回答につきまして、イヌと同じようなところで。

鈴木座長 ちょっと違うんじゃないですか。

吉田専門委員 変化としては違いますけれども、例えば、線胃のびらん出血・浮腫というものについては、直接刺激しているのですが、食道の角化亢進等も認められているので、それも刺激ではないかと思ったりしたんですが、それについては。

鈴木座長 本当に刺激なんですかね。これはニコチン性のアセチルコリンのリセプターですか。そのアゴニストでしょう。ということは、迷走神経系の興奮と同じような状況が生ずるということです。つまり、潰瘍が生じたりいろいろするような話はあって不思議ではないのですよ。私に言わせると。でもそう書いてないんです。

その話と前胃の方の角化亢進。

吉田専門委員 食道です。

鈴木座長 食道と前胃につながっていますね。その辺のところの角化亢進が減少するんでしょう。

吉田専門委員 角化亢進が増加です。

鈴木座長 それで、事務局からの問題で、角化亢進が高用量群では逆に低下するというような話で決まって。

ちょっと確認していただいて、それでどうするかというのを決めたいと思うんですが、根拠がはっきりしないという点でイヌの場合と同じような話だから、これも答えにくいし、前の経過も考えれば許すかという話もあるんだけど。

吉田専門委員 角化亢進が増加です。

鈴木座長 食道部の角化亢進と、それから、腺胃の系統のびらん出血、つまり潰瘍形成につながるような話というのはつながるんですか。

廣瀬専門委員 つながらないでしょう。角化亢進というのは、一般的には細胞増殖が起こって、その結果として起こるわけですから、扁平上皮の肥厚というのがあるのが普通なんですけれども、この剤の場合には摂取量が少なくなるから、角化部分が脱落せずにそのまま残っていて、そのために角化層が厚くなるというような言い分をしていたというのは確かです。だから、そんなことがあるのかという気はします。

木下課長補佐 済みません、増えているのはどのページでしょうか。

吉田専門委員 抄録の 145 ページの 5 というところです。

木下課長補佐 数字が小さくなるのを増進といっているんですか。

わかりました。途中のところまで上がっていて、全動物で雌が下がるんですね。違うところを見ていたようです。

吉田専門委員 全動物では、雌では下がっています。

木下課長補佐 途中死亡の雄ですね。

吉田専門委員 雄で上がっています。

木下課長補佐 27 分の 21、母数が小さいから割合が高いということなんですね。わかりました。

鈴木座長 実際はどうなるんでしょうか。結構な比率で出ることには出るんですね。

追加資料では、この消化管の変化についてはないんですね。さて、どうしますか。

吉田専門委員 有意差が全動物ではないということから、やはり、これは途中例に何かという可能性というのを必ずしも否定できないのかもしれないんですけれども。

鈴木座長 角化亢進ですね。

吉田専門委員 はい。

鈴木座長 とすると、一応、あまりはっきりはしないけれども、食道の角化亢進について薬物の影響ではないとする考察について、否定はできないからしかたがないということになりますか。

そうすると、逆に腺胃のびらんとか出血、その他は検体の投与の影響だとしても、悪くはない。そうすると、そういう意味で申請者の主張を肯定的に考えたとして、コメントはなくてもいいという話にしますか。

ありがとうございました。ちょっとごちゃごちゃしましたけれども、そういう点でいいんでしょう。

次に、マウスの話がまだあります。

吉田専門委員 最後にマウスですが、ICR マウスを用いまして 78 週間の発がん性試験をいたしました。投与群は、0、100、350、1250、あとはいろいろ投与量が変化するんですが、2000/1800 ppm となっています。

認められた変化が表 9 に書かれておりまして、最高用量群で摂餌量の減少。最高用量群の雌で、卵巣比重量の増加。

1 つ下がりました、1250 ppm 以上の雌雄で異常発声。これは症状ですが、あとは体重増加抑制と肝細胞肥大。

その下の同じく 1250 ppm 以上の雄で、腎比重量減少。

その下の 1250 ppm の雌については、私がその部分のかぎ括弧を削除いたしました。

一番下の 350 ppm 以上の雄で、心比重量減少というように書かれております。

ただ、この心比重量につきましては、特に毒性学的に意義ある変化とはとらえられないので、これについても削除いたしますと、投与による変化というものには 1250 ppm 以上、体重増加抑制というものが主な所見になると思います。

無毒性量は、350 ppm。発がん性は認められておりません。

コメントいたしましたのは、この 1250 ppm 以上で認められた肝細胞肥大を加えました。これは、ラットで薬物代謝酵素の誘導が認められておりますことから、薬物代謝酵素の誘導が認められているが、そのほかの変化が認められないので適応と考えれば抄録にありません。それはそれでいいのかもしれないのですが、マウスでは薬物代謝酵素の誘導は調べておりませんので、適応ということに投与によってこの濃度で認められたというのは加えるべきではないかと思えます。

もう一つ、削除いたしました子宮につきましては、たしか回答資料にもありましたし、抄録にも書かれているのですが、「子宮頸部線維筋性過形成は、子宮において加齢でよく認められるのう胞性内膜過形成の伸展を示すものであり」というコメントがあるのですが、一般的にこういうことは病理学的に言われておりませんし、のう胞状過形成はむしろ低下しておりますし、線維筋性過形成という所見はあまりマウスでも一般的でない所見だと思われれます。また、これは恐らく投与の影響ということにはならないと考えられますので、削除してしまった方がいいかなと思ひまして、この表から消しました。

鈴木座長 多分、子宮の変化というのは皆さん同意されると思いますが、肝細胞肥大について、どうでしょうか。悪影響と見るのか、それとも悪影響関係なくて、一応、形態的に異常があって、明らかに薬物の影響というのはあるので、これは入れた方がいいという判断なんですけど、病理の委員方、その辺のところは御意見があれば。

廣瀬専門委員 今まで一貫してこういう変化は入れていますので、入れていいと思ひます。ただ、たしか用量相関があまりなかったような気がしたんですけども。

鈴木座長 用量は割と接近していたり、途中で変わったりというのでややこしい状況にあることはあるんですけども、過去の経緯にかんがみて、これらは所見として採用していたので採用しますという形にして問題ないと思ひます。そうしますと、NOAEL が 350 ppm

になりますということです。

高木委員、特にコメントありますか。

高木専門委員 雌の 1250 の肝細胞肥大は有意差は付いてないですけども。181 ページです。

吉田専門委員 そういたしましたら、私が見るのが間違っていて、雄が 1500 ppm 以上で、雌は 3000 ppm 以上だけです。それは訂正いたします。

廣瀬専門委員 雄は 1250 以上で、雌は 1800。

吉田専門委員 雌は一番上の投与量だけということです。

鈴木座長 1250 ppm 以上の雄の腎比重量減少というのが消えるんですか。

吉田専門委員 済みません、私、表の肝細胞肥大の 1250 ppm 以上のところに入れてしまったのですが、これが。

鈴木座長 以上ではなくて。

吉田専門委員 雄につきましては 1250 ppm でいいのですが、雌は最高用量群にしか有意差が付いておりませんので、雌は最高用量群のところ肝細胞肥大を入れていただくということです。

鈴木座長 そうすると、ここは場所が違っていて、2 か所に出てくるような形に書き改めるといふことですね。それでは、これは事務局で間違いないように直してください。NOAEL には問題ないですね。

それで問題がなければ生殖の方に移りますが、よろしゅうございますか。

それでは、よろしく願います。

江馬専門委員 2 世代繁殖試験がラットで行われていまして、2500 ppm で試験期間を通じて体重増加抑制、それから、ここに書かれておりますような臓器の重量変化が起きております。

それから、精子運動性の低下、精子前進性の低下がありまして、500 ppm で授乳期の母体体重の低下が観察されております。

児動物では、2500 ppm で児の体重の低下、膣開口の遅延、脳、脾臓の重量変化。

500 ppm で包皮分離の遅延、体重低下が認められております。

この精子減少のところはこう直しましたけれども、ちょっとここを削除し過ぎましたので、膣開口の遅延と包皮分離の遅延の部分について説明を入れておかないといけないので、後で直したものを事務局にお渡ししますが、「精子運動性の低下については精子数、精子形態に変化はなく、繁殖能にも影響が認められず、体重増加抑制に関連したものであると考えられ、児動物で認められた膣開口及び包皮分離の遅延も体重増加抑制に起因する変化と考えられた」としてください。

結果は、NOAEL が 150 ppm となります。それで、繁殖能に対する影響は認められないというようになります。

長尾委員、コメント願います。



長尾専門委員 今回の精子運動性のところなんですけれども、直接 NOAEL に関連したところではないのであまり大きな問題ではないのですが、この追加提出の 9 番目の回答、文献を挙げて説明しなさい、考察しなさいということでたくさん書いてあるのですが、正直言って、私はこの精子運動の減少と体重増加抑制がそれほど強く関連しているとは思わないので、できればこの評価書からは、精子運動性が体重増加抑制に関連したという記載は外した方がいいのではないかと思います。

さきほどの膣の開口とか包皮分離の遅延等に関しては、体重増加抑制に関連した表現で構わないのですが、今の精子運動性は考察しているものの、あまり説得力のある考察ではないので、このたたき台からは外した方がいいのではないかというふうに思っております。

鈴木座長 どうしますか。

江馬専門委員 特に異存はありませんが、精子運動性について投薬の影響ではないということをここでは説明する必要があるので、データを詳しく見て修文をしたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

長尾専門委員 結構です。

江馬専門委員 投薬の影響でないということを説明するように修文をしたいと思います。それで、繁殖能には影響はなかったということにはなります。

鈴木座長 結論はそうですね。それでは、その辺の修文はよろしくお願いいたします。

高木専門委員 今のところなんですけれども、投薬の影響ではないということですが、これも、この親化合物というか、チアメトキサムをちょっと前に審議したと思うんですが、それでも、やはり精子運動能の抑制作用が認められているので、勿論、体重減少と関連したことも考えられるんですけれども、この化合物類に特異的な作用として精子運動阻害作用がある可能性も考えておかないといけないのではないかと思います。

鈴木座長 どう考えますか。生殖の委員方のところで、特に精子運動性が下がっているというような話のところ、実際に試験をやる場合のところの問題と、もう一つは、繁殖能には影響がない、つまり子どもはそういう状況でもちゃんと取れますという話のところとの関係をわかりやすくといいますか、どなたか。

これは精巣上体尾部の精子でやるんですね。

江馬専門委員 そうです。実際、精子運動性のデータというのが F0 の親では値が 82.9 が 79.2 で、F1 の親で 81.7 が 73.4 と、一応、有意差は付いているのですが、差はそれほど大きくはなく、測定のバラツキ等も考えられますので、これが果たして毒性学的に意義があるのかどうかということになると、ちょっと疑問ではないかと思います。

鈴木座長 最終的に生物学的に意義があるということになると、実際に繁殖能に影響があるかないかで見える方が正確だろうと。

江馬専門委員 それで、精子数には影響がないということですので。

鈴木座長 運動性というのは、この試験の。

江馬専門委員 精子の検査の項目の毒性学的な意義につきましては、一昨日、精子精巣

毒性研究会というのが大阪でありまして、指標の毒性学的意義についてあるのかないのか明確にしていこうという段階だと思いますので、これだけで毒性と断言するのはちょっと難しいかなと。

むしろ、精巣上体の精子数、あるいは精巣での精子細胞数に変化がないという結果が出ていますので、毒性学的には影響はないと思われます。

鈴木座長 測定法に関わる何らかのアーティファクトの可能性が高い。

江馬専門委員 はっきりはしないわけですが、アーティファクトの可能性もあるのではないかというふうに考えます。

鈴木座長 高木委員、よろしいですか。

今後、検討しなくてはならない問題がたくさん残っているように私自身も理解しております。

もし、その点でお許しいただければ、修文を江馬委員にお願いしてということで、よろしく願いいたします。

江馬専門委員 発生毒性が妊娠の6~19日、ラットに投与して行われていまして、母体重の体重増加抑制が40mg/kg体重/日から見られております。

胎児に対しては影響がなかったということで、無毒性量は母動物で10 mg/kg体重/日、胎児で125 mg/kg体重/日となります。催奇形性は認められておりません。

長尾委員いかがですか。

長尾専門委員 結構です。

江馬専門委員 ウサギの発生毒性が、妊娠の6~28日に投与して行われていまして、母動物の100 mg/kgで体重の増加抑制、流産が増加しています。

75 mg/kg以上で、排便数の減少、着色尿の増加が認められております。

胎児では、化骨遅延の発現頻度、肺中葉の欠損、あるいは腎の低形成が認められておりまして、次に、腎の低形成と肺中葉の欠損、尾椎の椎体癒合については母体に偏った発現であると。腎の低形成は母体に偏った発現であって、他の2つは背景データの範囲内であるということから、投与に関連した影響ではないと考えられます。

母動物で75mg/kg体重/日で影響が出ていまして、無毒性量は25 mg/kg体重/日。胎児についても無毒性量は同様の25 mg/kg体重/日であり、催奇形性は認められなかったということになると思います。

申請者は、母体毒性の無毒性量を10 mg/kg体重/日としているんですが、データを見た限りでは25 mg/kg体重/日でもいいのではないかというふうに思いました。

以上です。

鈴木座長 長尾委員いかがですか。

長尾専門委員 結構です。

鈴木座長 そういうことで、NOAELがウサギの場合、ちょっと変わる、母動物で25 mg/kg体重/日というふうになるということになります。

それでは、遺伝毒性の方をお願いいたします。

太田専門委員 遺伝毒性は、23 ページの表 10 にまとめられております。

まず、遺伝子突然変異に関しましては、微生物を用いた復帰突然変異試験、それから、培養細胞を用いた試験においていずれも陰性であります。

染色体異常に関しましては、*in vitro*の試験で陽性の結果が得られております。しかし、これは 1 mg/ml 以上の高用量においてのみ認められている結果であります。

*in vivo*試験として小核試験を行っておりますけれども、こちらでは陰性の結果が得られております。

この剤は、ラットよりもマウスの方が急性毒性が強いので、最高用量は 100 mg/kg 体重となっております。マウスではそれ以上できなかつたんですけれども、ラットの方で 5000 mg/kg 体重まで投与した動物において不定期 DNA 合成試験が行われていて、DNA の損傷性が全く認められておりませんので、*in vitro*で認められた染色体異常は *in vivo*では生じないものと考えて問題ないと思います。

22 行目から代謝物、それから、光分解物も入っておりますけれども、5 種類のものについて微生物を用いた復帰突然変異試験が行われております。結果はいずれも陰性でありまして、特に問題はありません。

遺伝毒性に関しては、以上です。

鈴木座長 *in vivo*の慢性毒性発がん性試験で、腫瘍性、発がん性が認められておりませんから、この遺伝毒性試験のところの結果というのも一応、それらにつながっていく話だと思います。

特に問題がなければ、残りは一般薬理試験ということになります。これは薬理の委員にということになっていましたね。

木下課長補佐 次回分か送付されています。

鈴木座長 さて、どういうふうにいたしましょうか。どなたかざっと説明していただくとありがたいのですが。

木下課長補佐 今回分までは毒性の委員に送付しています。

鈴木座長 ネオニコチノイド系のということですから、自律神経系に対する影響ありやなしやというような話のところで見れば問題はないと思うのですが、どうでしょうか。

吉田専門委員 読むだけになってしまいますので。

鈴木座長 全体として見ていって、中枢神経の一般状態の話のところ、睡眠時間のところ、けいれん誘発性。

最初の一般状態としては、自発運動低下、振戦、呼吸深大といったようなことが 50 mg/kg 体重以上で認められている。

睡眠時間の延長が 225 mg/kg 体重で認められて、これはマウスですから、LD50 の半量ぐらいのところまで死亡例が最高用量で 2 例見つかっているというようなことになっております。

この睡眠時間の延長は何でなんですか。よくわかりませんが、一応、事実としてこうだったということでしょうし、けいれん性はないということですし、直腸温は 300 mg/kg 体重以上で直腸温低下があった。

循環器の方も、血圧低下が 100 mg/kg 体重とか、つれて心拍数の話もということなんです、これはどこか違っていませんか。これはちょっと調べてもらわなければいけないのかな、よくわからない。表で無作用量が血圧のところ 300 mg/kg 体重になっていて、作用量が 100 mg/kg 体重となっているのはちょっとおかしいですね。

長尾専門委員 1000 mg/kg 体重だと思います。

鈴木座長 1000 mg/kg 体重ですか。それであれば、一応、高用量で自律神経系の問題と連なるような血圧低下、心拍数増加というのがあるということなんです。

自律神経系の方は、モルモットの摘出回腸標本でやったということで、バリウムでどうなるんだろう、解除(?)。これは直接、筋に効いてしまったわけですね。アセチルコリンとヒスタミンの収縮反応も、10 のマイナス 4 乗 mol で認められなかったと。

小腸の輸送能の抑制が、75 mg/kg 体重以上。

骨格筋のところも、最高用量で筋力の低下。

血液凝固系には作用なしということでございます。

いずれにしても、閾値があるというような話のことになっています。これは、特に問題ないですね。

そうしますと、幾つかコメントとか問題になったところがありまして、代謝の関係のところは全体としてたくさんコメントが付いてしまうようであればコメントとして出すけれども、そうでなければ事務局の対応でよろしいのではないかとということでした。

毒性の方の話としては、イヌの 12 か月の慢性毒性の話が、これは一応、決着が着いたわけです。赤血球系、白血球系の話はどちらも採録すると。

ALT の問題については、これを影響としないということになって、NOAEL が変わるという議論になりました。

ラットの 24 か月慢毒のところについても、一応、議論の結果、腺胃のびらん出血とは影響であるという意見について合意するという話になりましたので、これもコメントを出さない形になっています。

マウスの 78 週の発がん性のところの肝細胞肥大についても毒性と取るという話のこと、ただ、ややこしい話になりまして、2 か所にこの記載が出てくるというような形になってくるので、これについてもこの委員会で決めたという形になって、毒性の方からはコメントを求めるという話は結局なくなってしまったんですね。もう一つありましたか。

吉田専門委員 マウスの肝細胞肥大につきましては、毒性かどうかというよりも投与による変化ということで書くというわけにはいかないのですか。

鈴木座長 マウスの肝細胞肥大はあそこに記載するわけですから、問題ないんです。要するに、それを取り去ってしまうということではなくて、付け加える形になります。ただ、

付け加え方が 1250 ppm 以上というふうにくくれなくて、2 か所に出てきますということです。

そういうことですので、植物代謝の委員方のところのお話なんですが、事務局対応で正確を期すという話にしてもよろしいですか。

石井専門委員 よろしいです。

鈴木座長 そうしますと、ここで総合評価の話として、ADI の設定をすることになります。

26 ページからのところですけども、ラットの動物代謝に関して 3 行目以下 14 行目までこういう記載になっているのですが、これは代謝の委員方、この記載でよろしゅうございますか。

小澤専門委員 結構だと思います。指摘したことは代謝物の名前を書いたらということだったのですけれども、ここは特にこのままでよろしいと思います。

鈴木座長 まとめですから簡単にしたということで、植物の方もその意味では簡単になっているような気がします。よろしいですか。

石井専門委員 結構です。

鈴木座長 土壌中、水中分解等についても、特にこの記載で。

石井専門委員 特にないと思います。

鈴木座長 いずれにしても、植物に固有な代謝物とかそういったようなものが仮にあったとしても非常に量が少ないから問題がないということでしたから、これでよいかと思うんです。

29 行目から 35 行目までのところでは、一応、作物残留試験のところ書かれていて、下線のところに注目していただきたいと思うのですが、この書き方でよろしゅうございますか。

石井専門委員 一番濃度の高かったお茶について書いてあって、大体、比例はしているようで、代謝物のけたは親に比べて非常に少なかったということで、お茶だけ書くというのはどうですか。お茶が高かったことは事実なんです。

武田専門委員 お茶は毎回高いから。

鈴木座長 これも特に、實際上、問題はないと思います。その後の土壌の残留も。

石井専門委員 これも事実関係が書いてあるだけですから。

鈴木座長 確かに、ものすごく長い部分はありますけれどもということです。

毒性の方に移って、27 ページ 1 行目から 8 行目までのところで急毒関係ですけども、ラット・マウスの話と代謝物の急性毒性が一応書かれております。

急性神経毒性についても、無毒性量が 60 mg/kg 体重というふうになっています。

亜急性毒性試験のところは問題なかったですね。

12 行目以下、慢性毒性でマウス、ラット。イヌが変わることになりますか。これは雄雌で変えて書くんですか。

木下課長補佐 従来は低い方だけを書けばいいとなっていたと思います。

鈴木座長 低い方を書けばいいんですね。だから、15.0 mg/kg 体重/日。それで、発がん性は認められないということで、これを書き加えます。

2世代繁殖試験のところは、これはもしかすると変わりましたか。

江馬専門委員 いいえ。

鈴木座長 これでいいですね。

発生毒性のところ、ラット母動物。

木下課長補佐 ウサギの間違いです。

鈴木座長 ウサギが 10 mg/kg 体重/日で、25 mg/kg 体重/日に変わると。ラットの方は問題ないと。

突然変異関係のところも、この書き方。順番等々はこれでよろしゅうございますか。

それから、かぎ括弧が 22 行目から入ってきていて。

太田専門委員 ここは本文に入れておいていただけますか。

鈴木座長 わかりました。染色体異常はあったものの、*vivo*では問題はないという書き方になります。

代謝物の試験は、全部陰性だったから問題はない。

この記載で問題がなければ、表の方に移ります。表は、もしかすると大分変えないといけないのではないのでしょうか。

マウスは問題ないです。

ラットも、亜急性、亜急性神経毒性、24 か月慢毒は問題なくて、2世代繁殖は問題なかったですか。

江馬専門委員 問題ないです。

鈴木座長 NOAEL は関係なかったんですね。

発生毒性試験も、ラットの方は催奇形性がないということで 10 mg/kg 体重/日、125 mg/kg 体重/日。

ウサギの母動物 10 mg/kg 体重/日というのは、25 mg/kg 体重/日に変わります。

イヌのところは、90 日亜急性はよくて、12 か月のところが雄が 36.3 mg/kg 体重/日、雌が 15.0 mg/kg 体重/日。

そうしますと、ADI ですが、一番低いのがラットの 24 か月慢毒でしょうか。9.7 mg/kg 体重/日というのが出てきます。

近いところだと、2世代のところは、これは特に書かなくても、この表に乗っているから、基準になったものだけ書けばいいですね。

木下課長補佐 よろしいかと思います。

鈴木座長 2世代繁殖試験のところは 9.8 mg/kg 体重/日、10.7 mg/kg 体重/日、大体似通ったようなところの数値が出てきますので、ADI が 0.097 mg/kg 体重/日。これは催奇形性もなければ発がん性もないのでそういうふうになるということで、ADI のところは有効

数字 2 けたですね。そうすると、0.097 mg/kg 体重/日ということになります。

若干、申請者には代謝の関係のところ記載を正確にというコメントが結構あって、なかなかボリューム的には大変なので忙しいと思いますが、とりあえず、ADI が設定されました。一応、どうもありがとうございます。

ちょっと思ったより時間がかかってしまったんですけども、どうでしょうか。もう一つあるんですね。今、始めて、途中で終わるのは良くないですね。次の問題はカズサホスなんですけれども。

次回ですね。だから、一応、あらかじめ予告みたいなことをしておいて、意味は事務局に意見を出していただいております、事前に集約してみた方が話が早いのかなと思うようなことが実際あります。

御存じのように、カズサホスは有機リンですから、毒性の指標としてアセチルコリンエステラーゼの抑制といったようなことが問題になってくるんですけども、その辺のところをどういうふうにしましょうかというようなことで、特に血漿中のアセチルコリンエステラーゼの低下の問題を、今後、どういうふうに扱いましょうかというようなところを委員会としては議論しなくてはならないと思っておりますので、できれば、あらかじめ事務局の方に情報とか御意見とかお寄せいただくとありがたいと思います。

それでは、事務局の方から今後のこと等々について。

木下課長補佐 どうもありがとうございました。

次回なんですけれども、通常でいくと 24 日なんですけど、一部、欠席されるようなので、12 月 1 日に 1 週ずらしたいと思いますが、よろしいでしょうか。11 月 24 日を 1 週遅らせて、12 月 1 日。

鈴木座長 とりあえずは、今の話ですと 1 日の予定で進むという話にします。それでよろしゅうございますか。

木下課長補佐 はい。

鈴木座長 どうもありがとうございました。