

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

第 20 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 16 年 12 月 1 日 (水) 14:00 ~ 16:25

2. 場所 委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬 (カズサホス、~~クロルピリホス~~) の食品健康影響評価について

クロルピリ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、小澤専門委員、
高木専門委員、武田専門委員、津田専門委員、長尾専門委員、
平塚専門委員、廣瀬専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

寺田委員長、見上委員、本間委員

(事務局)

齋藤事務局長、一色事務局次長、村上評価課長、木下課長補佐

5. 配布資料

資料 1 カズサホス安全性評価資料

資料 2 クロルピリホス安全性評価資料

6. 議事内容

鈴木座長 今日、御出席の予定の委員の方々、皆さんおそろいですので、第 20 回の「農薬専門調査会」を始めさせていただきたいと思います。

事前に御連絡いたしましたように、今回の審査会も非公開で行いますので、よろしくお願いたします。

まず、事務局より資料の確認をお願いいたします。

木下課長補佐 お手元に議事次第、農薬専門調査会専門委員名簿、座席表のほかにカズサホス、クロルピリホスの農薬評価書たたき台を配付してございます。御確認をお願いい

たします。

また、本日の会議は、食品安全委員会から寺田委員長、見上委員、本間委員が出席しております。また、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。

鈴木座長 どうもありがとうございました。それでは、早速審議に入らせていただきます。

議題 1 の農薬カズサホス、クロルピリホスの食品健康影響についてですが、経緯も含めまして、まずカズサホスについて、事務局より御説明していただけますでしょうか。

木下課長補佐 では、まず、本日最初に御審議いただきたい農薬、カズサホスについて御紹介申し上げます。

農薬取締法に基づく適用拡大申請中の品物で、本年 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ございます。

各分野ごとに生データを御送付いたしまして、御確認をいただいているところでございます。

また、評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方から意見を事前にいただきまして、見え消し状態で配布してございます。

また、各委員からいただいた意見のうち、追加資料を求めるものにつきましては、最終ページに表にしてございます。

いつものように、予備の生データのフルセットを後ろのテーブルに、参考として農薬登録申請に係るガイドラインを各テーブルに置いてございます。よろしく願いいたします。

鈴木座長 それでは、カズサホスの審議を始めたいと思います。

本日の剤は、いずれも有機リンでございまして、その意味で共通した部分もございまして、それなりの関連性を持った議論をすることになると思います。

以前からお願いしておりますように、審議の円滑化を図りますように、なるべく要領のよい説明を各担当のところでできれば、5 分以内ぐらいで説明をしていただきたいと思います。

まず、例によりまして動物代謝の方からお願いいたします。

平塚専門委員 それでは、始めさせていただきます。要領よくまとめるように努力いたしますので、よろしく願いいたします。

今、座長の方から御説明がありました有機リン系殺虫剤でございますが、動物代謝の項目として 6 ページからということになります。

1 行目のカズサホスの標識位置の命名法ですが、たたき台では「ブチル基 2 位」となっていたんですが、正確を期すということで「1-メチルプロピル基 1 位の炭素を」というふうに変えさせていただきました。

ここに ^{14}C で標識されたものを用いまして、以下の動物体内運命試験、代謝物同定・定量試験等が実施されております。

早速ですけれども、1番の「ラットにおける動物体内運命試験」。まず、分布・排泄、低用量について簡単に御説明させていただきます。

投与方法は、ここにも記載されておりますように、単回経口、単回静脈反復経口投与、投与量は1mg/kg 体重です。それが、7行目ないし11行目に投与方法等について記述されております。

反復経口投与につきましては、2週間、1mg/kg 体重非標識体を反復経口投与した後に、¹⁴Cでラベルしたカズサホスを投与するという方法で行われています。

今、申しました、いずれの投与群におきましても、48時間以内に投与放射エネルギーの90%以上が排泄されるという、排泄が速やかな剤でございます。また、組織・カーカスへの残留ですが、168時間後で調べられておりますけれども、これは2.4%以下といった性質のものでございます。

それから、尿中並びに糞中への排泄率でございますが、168時間後の尿中及び糞中の排泄率は、低用量単回投与群では、尿中に62.7~71.6%、そして糞中には7.4~12.8%という排泄が認められております。

また、呼気中排泄率は、72時間後で、10.9ないし15%であると、こういうものでございます。

冒頭申しましたように、静脈及び反復投与群でもほぼ同様の排泄傾向でございます。

それで、申請者は、糞中排泄率が非常に低かったということが理由となりまして、胆汁排泄試験は実施しておりません。特に問題はないかと思えます。

続きまして、18行目からの組織分布が表1にまとめられております。内容は抄録の190ページから195ページをまとめたものでして、投与条件として単回、単回静脈、反復経口。この「反復経口」の「経口」の「経」が資料は間違っていますので、訂正をお願いいたします。

168時間後の組織への残留放射能は、単回経口雌雄とも肝臓、脂肪で比較的高いと。また、単回静脈の場合は、肺、腎臓、肝臓、雌雄大体同じような傾向でございます。

反復経口につきましても、やはり肝臓、被毛、腎臓といったように、各投与形態であり大きな変化はないようでございます。

それから、2番目の分布・排泄、今度は単回経口の高用量ということですが。高用量は20mg/kg が投与されております。

申し遅れましたけれども、ラットはSDラットを低用量、高用量とも用いております。高用量の48時間以内の投与放射エネルギーの排泄は、低用量とほとんど同じでして、90%以上が速やかに排泄されているという傾向でございます。

また、168時間後の尿糞中排泄率は、尿が主要でありまして、糞中排泄は低いと。また、呼気からの排泄もあると。それぞれの排泄量というのは、低用量と極めてよく似ていると。そういう傾向でございます。

次の7ページに移りまして、主要組織への残留放射能ですが、単回経口投与の場合、や

はり低用量と同じように、肝臓、脂肪、肺といったようなところに残留放射能が認められるといった傾向でございます。

続きまして、代謝物の同定・定量について単回経口、単回静脈、反復経口投与群におきまして実施されております。

尿及び糞中における代謝物の結果が、表の3にまとめられております。代謝物がアルファベットで記載されておりますが、抄録の204ページをちょっと開いていただきますと、構造との関係がおわかりいただけると思います。

先ほど申しましたように、尿中排泄が主要ですが、その主要代謝物といたしましては、Rというものの、これはメタンスルホン酸です。204ページの図の左下にあります。これが検出されております。

それから、Cという代謝物ですが、これはもう少しそのラインを上の方にいった FMC78115 Cという代謝物、これはブチルホスホロチオリン酸でございます。代謝物Cです。そのほか、I及びH、これは下の右側のスレオエリスロの異性体として排泄されています。

それから、Bという代謝物ですが、これは原体が加水分解を受けたすぐ真上にある化合物ですけれども、こういったものも排泄されているといった状況でございます。これが尿中排泄。

単回経口、単回静脈、反復経口とも代謝物はこういったものが出てきているということになります。

チオリン酸結合が加水分解を受けた代謝物、ならびにその時遊離されたチオール体が酸化されてできる代謝物といったものが主要代謝物です。

糞中はわずかなんですけれども、JあるいはCという、Cはかなり低いんですが、Jという代謝物がメインということになりまして、図で行きますと、メタンスルホン酸から2つ上の代謝物ということになります。ブチルスルホニックアシッドです。こういったものが糞中の主要代謝物でございます。

原体自身の排泄率というのが、表の中「カズサホス(%TAR)」で書かれていますが、低用量、高用量、この程度の排泄が認められているという、かなり代謝を受けやすいものでございます。

以上の代謝がまとめられておりまして、次のページになりますが、この原体の加水分解によって、生成してくるリン酸エステル類のほかにチオール類が生成してまいります。1-メチル-1-プロパンチオール、図で行きますと、FMC67825の右側の括弧内にくくられている構造のものであります。このものは単離されていないということの意味はしますが、このものを中心として、Sのメチル化、そしてスルホキサイド、スルホンという酸化が起きると。そしてさらに、それらチオール酸化体の側鎖の水酸化が起こるといふものでございます。

一応、説明は以上ですけれども、ちょっと訂正箇所が幾つかありまして、よろしいでしょうか。

鈴木座長 どうぞ。

平塚専門委員 まず、最初に武田委員の方から K という、ちょうど今、204 ページを開けていただいていると思いますけれども、FMC11829 という J の化合物、一番左の代謝経路のちょうど隣りのところに書かれている化合物ですけれども、実はこのものは武田委員が御指摘されているように、生成が動物代謝では推定されている代謝物であって、実際には検出もされていなければ、勿論測られてません。したがって、これは削除すべきであるという武田委員のご指摘ですが、私も武田委員と同意見でございます。

したがって、260 ページを開けていただきたいんですが、260 ページには、動物、植物及び土壌等における代謝分解経路図のサマリーが書かれているわけですけれども、今の点を加味しますと、非常に複雑な経路図のちょうど真ん中に当たりますけれども、J という代謝物から K という代謝物のところに、矢印の横に動物代謝の動物 A がありますので、これを取るとということが 1 点になります。

それから、その 2 つ上の化合物 FMC19084 というものなんですが、先ほどのチオール代謝物からできる矢印の上に H と書かれているんですが、これはたしか TLC 上での酸化生成物だというふうに思いますので、H は取るということになるかと思えます。おわかりいただけましたでしょうか。ブチル - 2 - チオールというところから右のラインでジスルフィドができています。M という生成物ですけれども、これは酸化によってできているので、H というシンボルは加水分解ですから、これは間違いであると思えます。

鈴木座長 そうすると、H が抜けると何が入るんですかね。

平塚専門委員 これは酸化ですから、酸化と入れるんでしょうかね。

武田専門委員 人工的にできているんじゃないですか。

平塚専門委員 非酵素的に薄層板上でできるものようです。

鈴木座長 わかりました。何も書かなくていいと。

平塚専門委員 書かなくていいと思います。

鈴木座長 K のところは、アニマルのところだけを消せばいいということですね。

平塚専門委員 そういうことです。

それから、今と同じ 260 ページの一番右側のラインなんですが、2 - ブタノールというところからの下なんですが、ブタンジオールの O-抱合体の構造の中で OH と H₀ が逆になっているので、これを H₀ というふうに訂正していただければよろしいかと思えます。

鈴木座長 2 か所ですね。

平塚専門委員 はい。以上でございます。

鈴木座長 どうもありがとうございました。ほかの代謝の委員の方、追加はありますか。

小澤専門委員 いえ、私からはございません。

鈴木座長 武田委員は、今のはよろしいですね。

武田専門委員 はい。

鈴木座長 どうもありがとうございました。

どうぞ。

木下課長補佐 実験の途中の薄層上でできるということは、自然界では代謝物ではないという理解でしょうか。

平塚専門委員 そうですね。酸化が起きやすいわけですから、これは体の中でできていないとは言えませんが、ただ代謝物として検出されていないということであって、薄層上というふうに申請者が言っているので、できても非酵素的に生成しているというふうな解釈がいいと思います。

木下課長補佐 メタボリズムの表をつくるときに、代謝でなく、ただ自然界で酸化してできるものは書くことはありますが、もし実験上だけでできるものであれば、ここの表にあること自体必要ないという理解でしょうか。

鈴木座長 関連したことですけれども、261ページの代謝分解の概要表、(1)の表のところで、加水分解の項目のところに、MあるいはCの分解物が検出されるとあって、植物とか動物とか、そういったものではないんですけれども、確かに武田委員が言われるように、測定上のアーティファクトの可能性が高いんですが、実際には加水分解系でpHが若干変わってくると、少しは出るはずなんです。表の中に付けておいてもいいのかな。

平塚専門委員 これは非酵素的あるいは酵素的かという判断は非常に難しいと思うんです。非常に反応性が高いですから。

鈴木座長 測定されていないということではないですね。

木下課長補佐 例えば、何か注釈を付けるとか、そういう方法でしょうか。

小澤専門委員 例えば、よく矢印の上に非酵素的な酸化の場合は、かぎ括弧を付けて0と、0はオキシデーションという意味ですけれども、ここではアルファベットのキャップのシンボルをアニマルとか使っていますから、そこさえ識別できればいいかなと思います。

木下課長補佐 Mがどこか違うところにも出てくるので、何か残してわかるようにするという方法でよろしいですね。

平塚専門委員 はい。

鈴木座長 書き方は任せていただくとして、一応取るべきものは取るという形にします。特に毒性の委員方の方から何か御質問というのがなければ、先に進みますが、よろしいですね。

それでは、植物代謝の方をお願いいたします。

石井専門委員 それでは、植物代謝の説明です。植物代謝は4つの作物を使っております。使い方は、この剤自身を土壌に処理をして、それで線虫を殺すという使い方ですね。それを模擬的にやった試験です。

まず、トウモロコシですが、これは種をまいたときに通常一緒に処理をいたします。これを間をおいて30、60、78、106日後に取っているんですが、できてくるものは、下の表に書いてありますように、Kという2-ヒドロキシ-1-メチルプロパンスルホン酸というものなんですが、これが共通しているんですけれども、G、J、この辺りがどのステージで

もよくできてきております。

実は、8ページの表の中の一番下の「生牧草」と書いてあるんですけども、これは日本語で何と言うかというのが難しいんですけども、わかりやすく言えば「青刈り」ぐらいにしておいた方がわかりやすいかなと思うんです。英語では、多分ホッターとか、そんな言い方をしているんだと思うんですけども。

その次の106日の「飼い葉」というのも、これも日本語では何と言うのかなと思って、これは収穫期のものですから、かなり乾燥した状態なんです。なかなかうまい日本語がないんですけども、「収穫時の茎葉部」ということなんですね。茎と葉っぱを取ったものなんですけれども、下の穀粒はそれでいいです。

いずれにしても、Kというものが一番どこのステージでも多いというか、Jがやはり多いということで、8ページのところに私が参考と書きましたのは、代謝経路をずっと言葉で書いたらこうなるのかなと思って書き加えておいただけですので、簡単に言えば、事務局でまとめられたような言い方になってしまうんですけども、もう少し詳しく言うと、こういうことになるかなと。これは絵で書いただけですので、特に議事録に残す必要はないと思います。

ただ、私自身もタイプミスがあって、ところどころ間違っていますので、例えば24行目のKは、2-ヒドロキシですからね、自分で慌てて打っているものだから、間違っているところがありますので。

鈴木座長 これは前にも似た指摘があった剤があって、この程度の記載を入れた方がいいのではないかということで、基本的に18行目、19行目のところでしょうか、それを置き変えたらいかがでしょうかね。

石井専門委員 文章になっていない、紋切型になっているようなところは文章にしたらええいいと思います。

それから、次のバナナも、これはまたああいう大きな、植えて人工的に土壌処理したものでやっていて、これはバナナは実がなった状態、大体5か月ぐらい経ってから収穫して、実の一部は当然青いまま取って、その後熟させるというようなことをやっておるんですけども、黄色のものというのはそういう形で緑のものをちょっと置いて熟させたものです。ばらつきがありますので、多少残留放射能の濃度はちょっと差がありますが、ほぼ同じレベルで、零コンマ零何々ppmというような濃度で放射能が残っているんですけども、カズサホスそのものは可食部からは出てきていない。代謝物として、HとかKとかGとか。実を見ていただきますと、緑の部分と黄色の部分とでGとHの順番が変わっています。

ということは、置いておくことによって、これが変化していったというふうに考えられるんです。青いうちはGが多かったんですが、そのうちHがどんどん増えてきて、GからHへ変わっていったと、そういうことが言えるのではないかと思います。

パターンとしましては、多少、先ほどのトウモロコシがKが多かったのに対して、バナ

ナの場合は、勿論 K もありますが、H とか G の方が多かったと。植物によって残り方がちょっと違う傾向があります。

次に、ハツカダイコンなんですが、これも土壤に処理して、ハツカダイコンを植えてその吸収を見ております。この場合もほとんど土の中に残っておりまして、この表にありますように、土壤中にほとんど残っていて、その一部がわずかに吸収されておるということで、これは茎葉部に 5ppm ぐらい残っていて、根の中には 1.5、このぐらいの濃度でカズサホス自身、70% も残っていて、根とか植物体内にはちょっとしか入っていないということが言えます。

それから、できている代謝物としましては、やはり G が中心であるということです。そういう意味では、先ほどの 2 つのものと似通ったところがあります。

植物代謝としては、そんなところなんです。

武田専門委員 私は、このバナナのところで、9 ページに書いてあるんですが、要するにいつものとおりで、少し真面目に構造決定をやって欲しいと。

石井専門委員 水酸基の位置が、はっきり書いていたり、書いていなかったり。

武田専門委員 そういうことなんです。89 年、90 年ごろではやむを得ない場合もあったかもしれませんが、やはり矛盾するような。動物実験のでははっきりと決まっているのに、植物ではなぜ決まらないのか。私は、代謝試験全体を 1 つのレポートとして見ますから、やはり整合性がないのはちょっとおかしいんじゃないかということです。

鈴木座長 これは、どうでしょうか。

武田専門委員 ちなみに ADI が決まるものじゃない。関係ありませんから。

鈴木座長 いずれにしても正確を期すために問い合わせをして、こうであるということがあれば、正確な方向に変えろと、その程度のコメントでよろしゅうございますかね。

武田専門委員 それから、あとは、私がどうしても代謝を見る観点、もう一つは動物代謝で検出されないものが植物に残っているとターミナルレシジューの候補として一応考慮する必要があるからです。そういうことにしますと、K というのは動物代謝では見つからない化合物。だけど、残留量は少ないから最終的には問題になることはないと思いますけれども、やはり動物代謝に見つからない植物代謝化合物がありますということ、を少し。

石井専門委員 K が、先ほど動物のところで K があるような、ないような表現だったんですけれども、そのことがあって申請者も気にしたのかなと、ちょっと勘繰ってみたんですけれども。

武田専門委員 あと、3 番目は、今、委員が言われましたから、それはおっしゃるとおりだと。

石井専門委員 今のところ、トウモロコシの場合は、K が 0.035ppm 程度と書いてあるんです。バナナでもわずかですけれども、ppb のオーダーですけれども検出されると。ハツカダイコンではなかったようすけれども、そんなことで量的にはわずかなんです。

武田専門委員 ハツカダイコンではMが検出されていますが、これについても脚注にアーティファクトとあり、動物代謝と同じ扱いでよいと思います。

鈴木座長 量的に考えると、そう問題ではないのかもしれませんが、これは急性毒性とか、そういったのはKについてやる必要があるんでしょうか。

武田専門委員 これも急性毒性はないですから。

石井専門委員 スルホン酸なんですね。

武田専門委員 有機リン剤はリン酸エステルからアルキル基等が1つ取れてしまったら、もう毒性はありませんので。

鈴木座長 関係ないですね。

武田専門委員 はい。

木下課長補佐 済みません、Mの件ですが、ハツカダイコンのところにもTLC上と書いてあるのは、これも同じ内容で発見されたということでしょうか。抄録の221ページです。

鈴木座長 もともと生体内でということではないということですか。

武田専門委員 では落としますか。

鈴木座長 なんて言うか、HとPを取る形で、矢印だけの形にしておけばいいことになるのかな。

武田専門委員 そのように文章に書いておいてもらえれば。

石井専門委員 そうしたら、まとめの方もそのつもりで書いておかない方がいいのかMはね。

鈴木座長 抄録にMに関する記載を、今のことを勘案して若干変えろということですね。

木下課長補佐 本文中には、しっかりアーティファクトと書いてあるので、表からもわかるような形に整合をとっていただくということで。

鈴木座長 そうすると、植物代謝については、これで議論を終わってよろしいですかね。

武田専門委員 はい。

鈴木座長 そうしますと、土壌をお願いします。

石井専門委員 土壌につきましては、これも扱い方が土壌混和剤ということもありまして比較的半減期が長い。この最初の土壌では、好氣的土壌中での半減期は10日ぐらいの11.3日と書いてありますが、これはそんなに長いわけじゃないんですけども、現実に行ったものを見ると、もう少し長い数値が出ております。

加水分解をされて、すぐに酸化されてGという代謝物ができてくるんですけども、それも同じぐらいの分解速度で分解されております。

90日ぐらい経つと、7割以上炭酸ガスになっているということから、かなり完全に分解されてしまうんだらうなというふうには思います。

私が参考に書き込んだ部分については、要らぬと思います。これは消しておいてください。

それから、好氣的土壌の2つ目、これもアメリカの土を使っているんですが、こっこの

方が長いんですね。やはり土の種類がちょっと違ってきまして、半減期 45 日、これは土によって、こういうものはかなり違ってきますので、炭酸ガスの発生量も、やはり先ほどの①番の方が多いということです。大体 4~5 割が炭酸ガスになっているということです。ややこれは通常の有機リン剤なんかに比べれば、土の中では残りやすいということは言えると思います。

その次の参考書き込みも消しておいてください。これも特に細かいことを言ったら、こんなことになりますということで書いただけですから。

3つ目の好氣的ですが、これもアメリカでやっているんですが、これは好氣的土壤条件と嫌氣的条件を切り替えてやった試験でして、条件を替えたときにどうなるかというのを見ております。

この場合も、最初好氣的条件でやって、あとは水を張って嫌氣的条件にしたというような試験です。わざわざこんな短いのでやるほどの意味があるのかどうかわかりませんが、そういう試験をやりましたところ、半減期はやはり嫌氣土壤では長くなってきてまして、数は 55 日ぐらいというようなことが出ております。特に炭酸ガスも好氣的状態ではたくさん出て、嫌氣的にすると減りますと、これはごく当然の結果が出ております。

土壤の吸着試験ですが、これは吸着条件に大体いろんな土地でやっておるんですけども、有機炭素に換算した数字が現実的だと思うんですけども、それでいくと、大体 200 ~ 300 ぐらいのところ、まあまあ中程度の吸着性といえますか、そういう土だと思います。今度は、アメリカの 4 種類の土で吸脱着の試験をやっておるんですが、これも大体日本の土と似たような結果が出ていますので、特に目新しいことはありません。

その状態を踏まえて、今度は移行試験をやって、圃場で薬をまきまして、土壤を縦方向に取りまして分析しておるんですけども、これはあまり成功していないんですね。たくさんやっているんですけども、コンタミを起こしてまして、唯一ここに書いてありますように、ニュージャージー州の試験だけが、比較的そういう問題も起こらずにサンプリングができていたということで、表面にまきますと、大体 15 センチから、それ以上は浸透していないと。

ほかのもいろいろ深いところまでやっているんですけども、みんなコンタミを起こしてどうもサンプリングがうまくいっていませんでした。

それから、水中の運命試験、加水分解試験をやっております。加水分解につきましては、この剤は比較的中性から酸性の間で安定でして、25 で 34 日間やったんですが、非常に安定して分解しない。わずかに pH9 まで上げますと分解が見られましたということです。有機リンでは普通そうですね。酸性側で、安定でアルカリで分解しやすい。それをもっと強烈な条件で塩酸酸性とかでやっているんですが、塩酸でやってもなかなか分解はしてなくて、アルカリ側でやると分解すると。これは当然の結果になっております。

それから、水中光分解ですが、これは滅菌蒸留水と河川水、普通の水でやったところ、蒸留水で 6.8 日、河川水で 3.3 日、要するに河川水の方がわずかに分解が早いと。これを

東京の春に換算すると 32 日と 15 日になりますということです。

それに増感剤としてアセトンを少し加えてやりますと、やはり増感剤がある方が、それからこれは普通の太陽光でやっていますので、増感剤が入った方が分解が早かったということで、上の試験とを比べると、なんかこっちの方が長いんですね。そこまでが大体環境の試験で、加水分解、それから光分解には、比較的長いのかなという感じがしますね。特に下の方の増感剤を入れた場合という試験をやっていますけれども、太陽光でやると結構長いことを持っているということのようです。

以上です。

鈴木座長 ありがとうございます。特に付け加えることとか、質問はありますでしょうか。土壌と水の関係ですけれども、こちらでも特に問題になるような代謝物はないということですね。

石井専門委員 作物の方にも、細かくなって、非常に量の少ないものがあるんですけども、目立って作物の方に分解物が吸収されているということはないようです。

鈴木座長 なければ作物残留の方を。

石井専門委員 作物残留は、その総括表が後ろの方に載っていますので。

武田専門委員 32 ページからですね。

石井専門委員 これにつきましては、ここに概要がずっと載っておりますように、土壌中に処理しまして、要するに作物に直接かけるわけではない。それから処理してから収穫までの時間が比較的長いということから、残留量は ppb のオーダーがほとんどでして、中には高いのがありますけれども、一番下、最後の 0.01 というのがありますけれども、それ以外のものは、ほとんどが ppb のオーダーの残留を示している。けれども、結構残っているものだと、わずかですけれども、そういうことが言えると思います。非常にレベルは低いですが、数十日経ってもやはり検出されるようなことがあると。

それを踏まえて事務局の方で計算していただいた曝露の表がそこに載っております。これはかなり ADI が小さいんでしょうから。

作物そのものとしては使い方がもう決まっていますので、この辺はどこでつくっても残留性の変動はないだろうと思います。

鈴木座長 ありがとうございます。これについて、何か御質問はないですか。ないですね。

そうしたら、土壌残留をお願いします。

石井専門委員 土壌残留は、アイソトープの試験でもわかって、あれは短いのは 10 日ぐらいたったというのはあるんですけども、国内の非放射性のものでやった場合は、大体 1 か月から 1 か月半ぐらゐの残留半減期が認められていますね。やはり分解物としても G というものが出てきているということがアイソトープの試験と全く同じだと思います。

以上です。

鈴木座長 そうしますと、植物、水中光分解、土壌、作物残留、その他のところで、特

に問題になるようなことはないようでございますね。

それでは、毒性の方に移りたいと思います。急性毒性からお願いします。

高木専門委員 カズサホスの急性毒性試験がラット、マウス、ウサギ、それから吸入毒性試験がラット、それから経皮毒性試験がウサギで行われております。その結果については表 10 にあるとおりでございます。

まず、一番の SD ラットでは雄 48、雌 30mg/kg の LD₅₀。その他のラットの試験、マウスの試験もほぼ同様の値となっております。ですから、急性毒性が強いと言えます。それから、経皮毒性試験はウサギで行われていますけれども、LD₅₀ が雄の 24mg、雌で 42mg。

もう一つの試験で 10mg、雄 12mg/kg と雌 11mg/kg ということで、経皮毒性も強いと言えます。

それから、吸入毒性試験はラットで行われていますけれども、LC₅₀ は雄 0.04、雌 0.026mg/L となっております。

それから、代謝物 G については ICR マウスで経口毒性試験が行われておりまして、LD50 は雄で 2584mg/kg 体重、雌で 2537mg/kg 体重で、これについては急性毒性は低いという結果となっております。

鈴木座長 特に症状等々で問題はないですね。あと有機リン特有の話で。

高木専門委員 症状につきましては、後の神経毒性試験のところで見られるような、いわゆる有機リン特有の症状、流涙とか、自発運動の減少、流涎等々が認められております。

鈴木座長 一応 LD₅₀ の値から経口の方を見ますと、劇物指定になるんですかね。でもこの委員会の評価には関係ないことですね。

特に問題がなければ、一部ちょっと話をしてしまったんですが、神経毒性の急性の話に移っていただきたいと思います。

高木専門委員 ラットを用いた急性神経毒性試験が行われています。SD ラットに検体を 0.02、25、40mg/kg 体重で単回強制経口投与して、14 日間の急性神経毒性試験が行われております。

結果は、表の 11 と、表の 12 にあるとおりで 40mg/kg 体重の雌で死亡率が増加。それから 25mg/kg 体重以上で雌雄とも下痢、腹部性器の汚染、口の分泌物、糞の減少、血尿、振戦及び消沈等が認められております。

それから、機能観察バッテリー試験においては、40mg/kg の雄で被毛汚染、運動量低下、雌で跛行、流涙、流涎等々が見られております。

これらの症状は 7 日後で、25mg/kg、雄でテールフリック潜時低下の症状が認められております。

14 日後時点では、40mg/kg 体重、雌で後肢の握力の低下が認められております。

それから、投与当日の症状といたしましては、40mg/kg の雌で自発運動量の低下、25mg/kg 体重以上の雄で自発運動量の低下が見られております。

次に、コリンエステラーゼ活性ですけれども、雄では投与当日（試験 0 日）となってお

りますけれども、血漿それから赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が雄で 25mg/kg 体重以上の群で認められております。

投与 14 日後では、それらの低下は回復したということになっております。

雌におきましては、25mg、40mg/kg の群で血漿と赤血球コリンエステラーゼ活性の減少が認められておまして、14 日後の時点では、血漿コリンエステラーゼ活性が有意な増加になっています。

それから、赤血球のコリンエステラーゼ活性の減少については回復が見られております。私からのコメントといたしまして、表 12 の投与当日(試験 0 日)に測定したとありますけれども、何時間後に実際に測定したのか、時間を正確に教えてほしいというコメントを出しました。

鈴木座長 全体として有機リン剤の神経毒性的な傾向はつかまれている、後の方の問題とも関連するのかな、別の剤のことだったかもしれないけれども、この自発運動量の低下というのは、これはオープンフィールドの試験で見たものですか、それともどうなるのかな、やっているのだと、ケージ内での行動の話、そちら側の方ですね。観察をして、これは一般的に神経に対する何らかの作用があるというふうに考えていいわけですね。

江馬専門委員 全般的に急性毒性試験の結果を見ると、何らかの神経系への影響はあるだろうと思いますけれども。

鈴木座長 それでいいと思うんですけれども、それで問題は、血漿のコリンエステラーゼの話、雌で投与 54 日目に上がっているという話かな、これはもう回復したというような形で見ればいいわけですね。

高木専門委員 そうです。

鈴木座長 問題ない形にして、そうすると 12 日目のところで、委員から出ている投与後にどのくらいの時間で測ったことなんだという話は、どうしてこれはわからないと具合が悪いんですか。

例えば、0.02 のところでは、血漿中のコリンエステラーゼに限って言えば、雄も雌も 0 日目のところで、対照群比で 89 か 97 ぐらいの話になっていて、25 以上のところでは、1 けた台のかなり強烈な抑制がかかっていると。こういう状況のところでは、もし、0 日目の何時間後にという話が絡むとしたら、どんなことが絡んでいるのかな。

高木専門委員 ここの解釈自体には絡まないと思うんですけれども、やはり採取した時間が、例えば症状が一番重い時間を取ったのか、同じ時間で採血したのか。

鈴木座長 もしそれがないと、ここのところの評価で、例えば 0.02 の辺りの抑制率がもっとぐっと下がっているようなことがあり得るんじゃないかというようなことですか。

高木専門委員 一番強いタイミングを万々逃すようなことがあれば。

鈴木座長 ただ、ドーズから見て、25mg とその下のところで、何けた違うんだろう、2 けた、随分低いところが取ってあるので、さて、どうかとは思いますが。

ほかの毒性の委員方とちょっと議論していただけますか。

廣瀬専門委員 そんなに議論することではないと思うんですけれども、意味的にはそれほど意義があるとは思えないんですが、やはり実験として時間的なことがないとおかしいんじゃないですかねという程度のことではないんですか。

鈴木座長 そうすると、どうでしょう、すごく深刻な問題として何時間目にやったことなんだというような話、あるいは症状が一番ひどいときを見計らってやったんだということを確認しますか。しないとだめですか。

高木専門委員 質問としては、重大な質問ということではなくて、単にどれぐらいの時間ではかったか確認したいと思います。

鈴木座長 いろいろあるんだろうから、聞くだけ聞きますか。どうしますか、何か私としては多分そう大きな問題ではないと直観的に感じているので、どなたか決定的にこうすべきだという意見があれば、聞きたいと思うんですけれども。

事務局の方、こういう場合、どういうふうに聞けばいいですかね、そう大したことはないんですけれども、さっと聞くだけで、多分 NOAEL の設定とか、そういうところは聞いてこないと思うので、通常言うコメント程度の話の扱いでよいと思うんですけれども。

廣瀬専門委員 口頭で伝えとか、そういうわけにはいかないんですか。口頭で簡単に投与試験 0 日が投与して何時間後かということをお口頭で問い合わせるぐらいでいいんじゃないですか。

鈴木座長 それで、わかれば記載をしてもらおうということですね。それでよろしいですか。

高木専門委員 はい。

鈴木座長 では、急性の遅発性神経毒性です。

高木専門委員 急性遅発性神経毒性試験がニワトリを用いて実施されております。

アトロピン 10mg/kg 体重を筋肉投与して、その後にカズサホスの 8mg/kg 体重で強制経口投与して、21 日間観察した後に、カズサホスの 2 回目の投与を 1 回目と同様に行い、更に 21 日間観察した、急性遅発性神経毒性試験が実施されております。

陽性対照としては、tri-ortho-cresyl phosphate (TOCP) を 500mg/kg 体重で投与して、21 日間観察した後に殺してあります。

結果は、表 13 に示してあるとおりで、結論といたしましては、遅発性の神経毒性試験は見られなかった。

陽性対照群には、それらの影響が見られたと。ただ、カズサホスの病理組織学的所見に脊髄の強度の軸索変性というのが 1 例見られておりますけれども、1 例のみということで、投与の影響でないかと判断しております。

以上です。

鈴木座長 これについては、最後のところ、病理所見の軸索変性がカズサホス投与群の 1 例にあったということで、関連する記載が 8 行目から 9 行目のところに、理由づけとして「本試験機関で過去に実施した他の試験の対照群でも同様の軸索変性が認められたこと

から」というような話で、除外する理由が書いてあるんですが、これを書き加える必要があるかないかということです。1例だけだからということをお話しになったんですが、取りますか、残しますか。

吉田専門委員 私は要らないと思います。末梢に出ていませんし、これが投与に関連しないということは、この文章からはわかりますので。

鈴木座長 行動上の所見に異常もないことですし、特に問題ないだろうということで、かぎ括弧付きのところは外したいと思います。

その次が「8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性」。

高木専門委員 ニュージーランド白色ウサギを用いた眼一次刺激性試験と皮膚一次刺激性試験が実施されておりまして、皮膚に対する刺激性はありませんが、眼にごく軽度の刺激性が認められております。

それから、ハートレー系モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されておりまして、Maximization 法において、中程度の感作性が認められております。

もう一つの Buehler 法の方には認められておりません。

以上です。

鈴木座長 これも特に ADI との関係では問題ないんですけども、よろしゅうございませぬ。それでは、引き続いて亜急性毒性のところに移っていただきたいと思います。

高木専門委員 SD ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験が実施されておりまして、検体を 0.1、0.5、1.0、5.0、800ppm の濃度で飼料に添加して投与されております。

それから、28 日間の休薬期間後にも観察が行われております。結果については表 14 に示すとおりで、800ppm 投与群の雌雄で死亡が認められております。症状といたしましては、下腹部の汚れ、衰弱、自発運動量の減少、後肢の開脚、振戦、体重増加抑制、摂餌量減少、ヘモグロビン減少、血小板減少等々が見られております。それから、脳のコリンエステラーゼ活性の低下も見られております。

それから、組織学的には骨髄低形成、胸腺リンパ組織壊死/低形成、膵腺房細胞顆粒減少、腸間膜リンパ節、縦隔リンパ節及び膵のリンパ組織低形成、肝及び顎下腺の萎縮、前胃部上皮浮腫、前胃部上皮過形成/角化亢進、前胃部びらん、胃に対する影響も認められています。

雄では、それに加えて赤血球ヘマトクリット値の減少。それから精巣比重量増加、精巣支持細胞変性。

雌では、血清中無機リン、尿素窒素の増加、アルブミン減少等が見られております。それから胃に対する作用も前胃部潰瘍、前胃部上皮過形成/角化亢進、胃上皮内浮腫、子宮萎縮が見られております。

それから、5ppm 以上投与群の雌雄で、赤血球及び血漿コリンエステラーゼ活性低下、雌で死亡 1 例、腎比重量増加が見られているということです。

その下の 10 行目からは解釈のところになると思うんですけども、それを言ってしまう

でもよろしいですか。

鈴木座長 この記載に関わる部分のところは、これで問題なければ、特にここでアセチルコリンエステラーゼの評価について見解を統一しておく必要があると思うので、話を進めていただけないでしょうか。先に進んでください。どうぞ。

高木専門委員 血漿コリンエステラーゼ活性の低下については、毒性学的に意義が小さいと考えられることから、本試験で認められた血漿コリンエステラーゼ活性の低下についても同様に有害作用ではないと考えるとしております。

吉田委員の方からは。

鈴木座長 これは恐らく問題は記載する部位に関するコメントですね。ここと亜急性毒性のところを書くのか、急性のところ、先ほどちょっと血漿値のコリンエステラーゼの活性の話が出たんですが、そのところにもあるので、先に出てきたもの書いた方がいいのではないのかという場所についてのコメントだと思います。

高木専門委員 もう一つは、私の方からですけれども、カズサホスにかかわらず、有機リンのコリンエステラーゼ阻害の考え方、例えば JMPR のものについて食品安全委員会の見解を整理する必要があるのではないかとということで、それに加えて有機リン関係は、動物医薬品の方の調査会でも扱って、そっちの方の考え方とも整合性を取る必要があるのではないかとコメントいたしました。

鈴木座長 ちなみに JMPR では、有機リン剤のアセチルコリンエステラーゼ阻害について、どういった見解になっているんですか。

高木専門委員 血漿コリンエステラーゼ活性については、有害作用とは取っておりません。それから、赤血球にとってコリンエステラーゼ活性については、20%以上、ですから脳も同じです。20%以上を阻害された場合を有害毒性と取っていると理解しております。

鈴木座長 それは、ニューロトキシックコリンエステラーゼとかいう形のあれで、20%まで阻害があると毒性影響だと見るんですか。

高木専門委員 20%以上です。

鈴木座長 阻害率がどうでしたか。

高木専門委員 阻害率が対照群の、だから 100 としたら 80 まで。

鈴木座長 80 まで落ちたらだめというだけのことです。すると、80%すなわち 20%阻害されたら毒性だというふうに見ると。

血漿の方は、特に阻害があったとしても問題はないということですね。それで、毒性学的な意義が少ないからというところをもう少し深めておいた方がいいのかなと思うんですけども、何で毒性学的には意義がないというふうになっているんですかね。

高木専門委員 これは、血漿の方はアセチルコリンエステラーゼだけではなくて、そのほかのコリンエステラーゼも存在します。例えば、ブチリックコリンエステラーゼ、必ずしも神経毒性のマーカーとならない。

また、例えば肝臓の肝機能が落ちたというようなときもコリンエステラーゼ活性が落ち

ることもあるので、勿論、毒性と関連することもあるけれども、関連しないこともあるので、この低下をもって毒性ととるには至らないというふうに認識しております。

鈴木座長 大体そんなところが、一般的なところでしょうかね。恐らく、血漿中に現われてくるアセチルコリンエステラーゼというふうに言っているのは、たまたまアセチルコリンを基質にして測定しているからであって、実際にはアリエステラーゼと言われている脂質を一般に加水分解する、そういう酵素の複合体であると。

實際上、そのアリエステラーゼの中には、有機リンに感受性があるって、抑制されるものもあるんだけど、特に神経伝達とか、その他の問題とは直接関係がないというような話になっているのではないかと思います。

代謝の委員方、何かその辺のところでも補っていただけるようなことは、ございますか。今言ったようなブチリルコリン等も含めて、神経伝達物質のところとは違うもののようにすけれども。

小澤専門委員 大体今の座長のおっしゃったことでよろしいと思います。

鈴木座長 そうすると、ここの委員会としては、有機リン系のものの場合、それからあと、もう一つはカバメート系でもアセチルコリンに抑制される場合があるんですけれども、そっちまで展開しますか、有機リンだけにしておきますか。

とりあえず有機リンだけにしておきましょうか。またカバメートが出てきたら、そのときにしましょう。

有機リン系のものについては、この委員会で血漿アセチルコリンエステラーゼについては、毒性の指標とはしないという形で、今後一致した見解で当たるということでよろしゅうございますかね。

どうぞ。

廣瀬専門委員 血漿のコリンエステラーゼは毒性と関係なくて、それから赤血球のコリンエステラーゼは20%以上阻害があると毒性ととるといのはいいんですけれども、例えば脳の場合は有意差があれば、それを毒性と取るか、あるいは例えば赤血球みたいに何%の阻害があれば、毒性に取るか、それから赤血球と脳が同時にはかられていて、赤血球では差がある、つまり20%以上の阻害があるんですけれども、脳では全くないというような場合に、どういうふうに評価するかということも確認の必要があります。

鈴木座長 そうですね。その辺はいつも悩ましいなと思いながらいるんですけれども、例えば赤血球のアセチルコリンエステラーゼが20%阻害されたとしても、ほとんど神経症状を出さない場合、長期間にわたると特にそうなんですけど、多いんです。

それで、どうして毒性だということかというような話は、いつも本人としては悩んでいたんですけれども、とりあえず決まっているようなので、私もそれ以上はどうにもすることができないんですが、何かその辺のところでも、もう少し決定的な話というのがあるというのは御存じの方がいたら解説していただきたいんですけれども。

とりあえず、JMPR 辺りでしょうか、その辺の評価基準を赤血球に関しては準用しておこ

うと。

それから、脳に関しては、恐らく脳のアセチルコリンエステラーゼを測定しているのは、アセチルコリンを非常に特異的な基質としている酵素をはかっているということになっているんですね。血漿中のようなシュードコリンエステラーゼじゃないですね。違いますね。だとすると、その場合どうするか。

もし結論が出なければ、若干先送りなんですけど、ケース・バイ・ケースで考えるようにしましょう。赤血球まではいくけれども、脳については先送りして、もしかすると対照群との有意差があれば毒性ととらないとまずい場合が出てくるかもしれない。もう少し総合的に考えることも含めて、ここではちょっと結論を出さないでおこうと。

とりあえず、血漿については、今回の場合どの試験も使っているようですから、それについての評価については、一応毒性と評価しない方向で結論を出しておこうと、そんなところでよろしければ、先に進みたいんですけども、いいですか。

まだもう一つあるんじゃないかなと思ったんですけど、細かい話で実験方法がどうのこうのと。

高木専門委員 動物医薬品の調査会との関係で、動物医薬品の方でも有機リンの農薬とかを扱うこともあるのではないかなと思うんですけども、どうですか。

木下課長補佐 御意見をいただいて、局内の動物用医薬品の担当の者に聞いたんですけども、おおむね農薬から来るもの、畜舎に使うもので、もし農薬の世界の世界標準的なものであれば、そんなに問題はないんじゃないかというのが担当官からのお話なので、後ほど今日の結果をお伝えしたいと思いますけど、そんなことでよろしいでしょうか。

鈴木座長 恐らく、調査会の間で調整を取るとは今後できると思いますし、全体の有機リン剤中毒に関しての流れというのは、血漿のコリンエステラーゼについてはとらないということできていますから、その点から外れるというようなことは、よもやあるまいと思っております。よろしいですか。

そうしますと、もう一つ測定法についてのコメントがあるんですけど。

高木専門委員 これは、クリティカルなエンドポイントということで、例えばコリンエステラーゼの活性の測定法、基質をどんなものを使っているとか、それからサンプル調整法、脳だと凍結したとか、脳のどの部位を使ったとか、それから血清とか血球だと4で保存したとか、それから測定時間は、例えば脳は1か月後に測ったとか、その日に測ったとか、何時間ぐらいで測り終わったとか、全体としては測定そのものが適切に行われていたかどうかを確認する必要があるんじゃないかと考えて質問を出しました。

鈴木座長 これは、個々の実験に測定法については記載がないんですかね。恐らく、何通りかの方法しかないと思うんですけども、どのみち、さっきお話があったようなブチリルコリンみたいな合成基質を使って酵素活性をはかる場合というのは、それなりにちゃんと書いてくるとは思いますし、そうではなくて、コリンエステラーゼというふうに一般に言っているときは、市販の手に入るアセチルコリンを基質にして測定をする。

その場合、この酵素によって分解された酢酸によって反応液のpHが下がるのを測定する

か、あるいは逆にアルカリで滴定して同一の pH を保ちながら、滴定量によって酢酸の量を測定する、その 2 つ、基本的には分解産物をはかる方法だと思うんですけども、その辺のところ、特に対照群との相対的な活性を見るというようなところからすると、その試験である程度条件が整っていれば、これ自体はそんなには問題はないんじゃないかとは思っているんですけども。

ちょっと調べておいていただいて、方法のところ、何とか法、例えばデルタ pH 法とか、そういうようなことが書いていないというようなことであれば、今のような話を問い合わせるということは必要かと思うんですが、それとも、全部についてももう少し表のような形でコリンエステラーゼの測定法についてまとめて出せということをお願いしますか。評価において、私はあまり問題はないんじゃないかと思っていたんですけども。

ものすごく細かいことを言いますと、デルタ pH 法でやるときに、動物がアシドーシスになっていたりして、緩衝液の緩衝能をオーバーしてしまって、いきなりどんと pH が下がってしまう場合があるんです。

そうすると、pH の影響で、活性値が非常に低く出るというような場合は、たしかにあります。ですけども、今回はそういうように見えないんですけども。

もともとのデータのところは、どういう単位で書かれているんですかね。pH の変化で書かれているか、それとも酢酸の mol の濃度みたいなもので書かれているか、その辺のところで見れば、大体わかると思うんですけども。

しばらく調べていただいて、わかった時点でまた戻ることにはしたいと思います。

高木専門委員 イヌにいいですか。

鈴木座長 イヌにしてください。

高木専門委員 91 日間の亜急性毒性試験がイヌで行われております。ビーグル犬（一群雌雄 4 匹）に 0.01、0.03、0.09mg/kg/day で 91 日間強制経口投与をしております。

結果といたしましては、0.09mg/kg 体重投与群の雌で赤血球コリンエステラーゼの活性の低下が見られております。

それから、0.03mg/kg 体重以上の雌雄で見られた血漿コリンエステラーゼの低下と、0.09mg/kg 体重の雌で見られた赤血球コリンエステラーゼの活性低下は偶発的として、無毒性量は 0.09mg/kg 体重/日となっております。

鈴木座長 さっきの申し合わせで、血漿コリンエステラーゼの減少というのは取らないという形でいきますと、そうすると見られたのは、0.09 の雌の赤血球コリンエステラーゼの活性低下だけになるのかな。

だけども、0.09 の雌の赤血球コリンエステラーゼの低下については偶発的だという形のところが残るんでしょうかね。これが偶発的だという根拠というのは、一応何かあるんですか。

高木専門委員 0.09 は、14 日のみで 83% で、60 日間では有意差がないということで、一過性であるということで、偶発とっております。

鈴木座長 しかも、83%ということだと、赤血球のアセチルコリンエステラーゼの低下の有毒なところからしても、ちょっとかすっている程度で問題ではない。

そうすると、これはやはり一過性のものだというふうにとると、一番高用量群のところまで影響が見られていないということになります。

もし、意見がなければ、先に進みたいと思います。ラットの90日間をお願いします。

高木専門委員 90日間の亜急性神経毒性実験が実施されておりまして、SDラットに0.1、0.5、それから離れまして300ppm投与で、90日間混餌投与しております。

300ppm群では、雌雄とも脳コリンエステラーゼ活性の低下、雄で体重及び摂餌量減少、それから着地開脚幅及び前肢握力減少、赤血球コリンエステラーゼ活性の低下、雌で触診に対する過敏、糞の減少が認められております。

この結果、無毒性量は雌雄ともその下の0.5ppmとなっております。

鈴木座長 これも問題ないですね。

高木専門委員 続きまして、1年間の慢性毒性試験がビーグル犬で行われておりまして、0.0002、0.001、0.005、0.02mg/kg体重で強制経口投与をしております。

無毒性量は最高用量の0.02mg/kg体重/日で、特にその他毒性所見が認められておりません。

鈴木座長 これも血漿コリンエステラーゼの話が消えてしまいますと、ほとんど影響がないということになって。

高木専門委員 続きまして、100週間慢性毒性、発がん性併合試験がラットを用いて行われております。SDラットに0.1、0.5、1.0、5.0ppmで混餌投与されております。

雄については、死亡率が75%を上回る可能性があったため、100週で試験を終了しております。動物の死亡数については、各群に差はないということでございます。

5.0ppm投与群の雌雄で赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が、雌で自発運動量の低下、好酸球の減少が認められております。

この結果、無毒性は雌雄ともに1.0ppmとなっております。発がん性は認められておりません。

これに関しまして、私の方からコメントがありまして、5.0ppm群で雌の自発運動が減少していると。脳のコリンエステラーゼも測定しているんですけども、それに影響がないということで、こういったメカニズムで自発運動量の減少が起こっていると考えられるか考察をお願いしたいということでございます。

鈴木座長 要するに、脳のコリンエステラーゼ等々に変化が見られていないのに、行動のところで自発運動量が低下したからどうしてかなという話を聞きたいと、こういうことですか。

高木専門委員 そういうことで、その前の3か月試験では、自発運動の減少は、たしかなかったと思ひまして、5.0ppm群でなかったのも、何か長期投与によって神経毒性と思われるような症状が発現してくるとなると、それはそれで問題があるのではないかと思

て質問した次第です。

鈴木座長 ちょっと具体的にどこのデータを見ればいいのか、何ページでしたか。

高木専門委員 91 ページの一番下のところの表で、雌ではコントロールで。

鈴木座長 99 ですか。

高木専門委員 91 ページです。自発運動量の減少の発現回数というところを見ていただくと、コントロールが 107 回に比較して、5%で 363 回というふうになっております。

鈴木座長 これはちょっとどなたか詳しい人がいたら、どういうふうにこのデータを読めばいいのか、教えてもらいたいんですけども、江馬委員どうですか。

江馬専門委員 急に言われても。

鈴木座長 発現動物数が上に書いてあって、発現回数というのが書いてあって、この自発運動というのは、さっきと同じケージ内、違うんですか、これは何でやっているの。

吉田専門委員 外から見た観察と思います。

鈴木座長 さっきと同じだね。どういう行動が出ると自発運動の抑制になるわけですか。

吉田専門委員 動きが鈍い場合を所見として採用しているのかもしれない。

鈴木座長 じっとしているとか、動きが止まっているとか、では回数というのはどういうふうに考えるの。

吉田専門委員 これはちょっとアペンディクスを見る必要があると思います。多分毎日の症状観察の回数なのかということです。同じ個体に介して 10 日間認めてられて、11 日目に解剖してしまったら、その個体には 10 日間、10 回となりますか、ちょっとアペンディクスを見ないと、テーブルからではちょっとわからないのではないのでしょうか。

鈴木座長 何を見ているかはわからないというわけですか。あと、1 日の観察経過内に止まっているところがあったからと、その回数を分割して数えたわけではないわけね。ちょっと論理的にならないからわからないんですけども。

そうだとすると、今、聞きますか、聞いても悪くはないと思うんですけども。

高木専門委員 発現時期とか、同じ個体ですっと見られたのか、そういった情報もわかれば。

鈴木座長 これはどういう意味が出てくるかなというのが、ちょっとよくわからなくて、こここのところで仮に、今、高木委員が心配しているような神経毒性の発現が長期にわたると非常に低用量のところまで出てくるよという話だと、何か特に考えておかなければいけないことが出てきますか。

高木専門委員 セーフティーファクターのときに、追加のセーフティーファクターを加えるとか、そういった話にはならないですか。

鈴木座長 セーフティーファクターに影響するかな。

江馬専門委員 一番低い NOEL がどの程度になるかによってくるのだらうと思いますけれども、十分カバーされていれば相殺されてしまいます。

鈴木座長 だから、飼育期間が長引くことによって、そういう毒性が低い方に出てくる

ようなことというのは、一般的にはよくあることだから、要は自発運動量を、私がちょっと言ったのは、一体これは何なんだという話のところのことで、数値を見ると、雌では確かに言われるように、対照群が107に対して5.0が363で、3倍から3.5倍ぐらいある。雄を見ると、それがかえって0のところでは68回で、5のところでは、49回と減っている。必ずしも雄雌で同じような傾向にはなっていないわけで、その辺のデータのばらつきみたいなものの方を考えると、あまり問題にしなくてもいいのかなと思ったりもしているんです。だから、よくわからない。

その意味で、どういうことなんだというのを聞くのは差し支えないような気がするんですけども。どうしますかね。トータルで見た場合に、あまりこのところは。

高木専門委員 ばらつく範囲という可能性も否定はできないと思いますけれども。だから、そのことも含めてどう考えるかということを知りたいと思います。

鈴木座長 それでは、とりあえず残しておきますね。

それで、アセチルコリンエステラーゼの先ほどの質問についてもはっきりわからないようであれば、やはり問い合わせるようなことにはしておいても悪くはないのかもしれませんが。

ちょっとよくわからないんですけども、後でもう一度ふり返った方がいいかもしれませんが、とりあえずペンディングにして先に進みます。

高木専門委員 97週間の発がん性試験がマウスを用いて実施されております。

投与量は、0.1、1.0、5.0ppmで97週間の混餌投与です。5.0%投与群の雌雄で赤血球コリンエステラーゼ活性の低下、それから副腎皮質萎縮、雄で副腎皮質限局性過形成、雌で十二腸粘膜過形成が1.0ppm以上投与群の雄で腎壊死性動脈炎が認められております。

この結果、無毒性量は雄で0.5ppm、雌で1.0ppm、それで発がん性は認められないということでございます。

鈴木座長 これは特に問題になるようなことはないですね。コリンエステラーゼ活性の低下以外の病変というのは、必ずしもこの剤の投与に起因する変化と思えなくて、たまたま有意差が付いたようにも見えるんですけども、これはこれで記載しておくということでしたね。

もし、よろしければ、生殖発生の方に。

廣瀬専門委員 ちょっと待ってください。今、マウスの発がん性ですね。

鈴木座長 そうです。

廣瀬専門委員 細かいところなんですけれども、動物の匹数で、例えば抄録の101ページのところに、雌雄各群52週で10匹と殺しているということになっているんですが、105ページの上の方の中間と殺の検査動物数を見ると、これが0%群が9で、1%群も9匹になっていたり、107ページに行くと、今度また10匹になったり、ちょっと匹数に合わないところがありますので、確認していただきたいということです。

鈴木座長 101ページの表のところにわけのわからないことが書いてあるんですけど

も、0のところと1のところ、投与開始時動物数というのが変わっているんですね。個体識別の誤認により、各1例が除外されたということがあって、それが先ほど言われたのかと。

廣瀬専門委員 除外されているんですか。

鈴木座長 はい、そのようです。もし、それで納得いただければ。

廣瀬専門委員 そうすると、52週の間と殺はコントロールと0.5では9匹ということでもいいわけですね。

鈴木座長 そうですね。

廣瀬専門委員 雌も0.1、1.0、5.0%群が9匹ということ。

鈴木座長 49、50になれば、問題はないと。

廣瀬専門委員 トータルの検査動物数は、51が正解なのか、50なのか。中間と殺後の動物数というのが、91ページのは全部50になっているんですけれども、50が51で正解ということになるんですか。

鈴木座長 ちょっと待って混乱してきた。91ページですか。

廣瀬専門委員 はい、抄録の91の中間と殺後動物数。

鈴木座長 91は違う実験で、これはラット、今のはマウスの話。

廣瀬専門委員 すみません。マウスでも似たようなことがあり、101ページと105ページでまた違うんです。

マウスは、101ページでは中間層殺後動物数が計算上すべて10匹になるのですが、105ページは中間と殺の匹数が9匹の群と10匹の群があって、やはり合わない。

鈴木座長 これは、それで合っているんです。それは先ほどお話ししたように、101ページの中期のところで、個体識別の間違いで、各1例が除外されたが、0と1.0のところ、49と。

廣瀬専門委員 49ということですね。105ページでは中間と殺は9匹の群があるんですけれども、107ページでは全部10匹になっている。

鈴木座長 これはどっちなんですかね。

廣瀬専門委員 細かいことで時間をとって済みません。

鈴木座長 いえ、個体表のところに出てくる数と全体の話のところのまとめの数がちょっと合わないぞと。これは事務局の方からのコメントで済みませぬ。

廣瀬専門委員 それで済むと思います。

木下課長補佐 生データの方はどうでしたでしょうか。

廣瀬専門委員 生データはどうだったかな。

木下課長補佐 では、今、見ますので、それで生データに合わせて書くということでしょうか。

それで、一点確認したいのは、動物数が50を切る場面、49になってしまう場面があると思うんですけれども、これはいいですか。

鈴木座長 それは問題ない。

木下課長補佐 わかりました。では、正確に期すということで訂正します。

鈴木座長 そうそう、正確にということで大丈夫。今の 50 云々かんぬんというのは、パーセンテージでの問題で。

木下課長補佐 必要匹数として 50 を切ってしまうところが出ていますけれども、すなわち 49 になるところが出ますけれども、それは発がん試験上は特によろしいですね。

廣瀬専門委員 問題ないと思います。

鈴木座長 後でまた戻ることになります。それで、生殖発生毒性の方に移ります。

よろしくお願いします。

江馬専門委員 2 世代繁殖試験が、SD ラットで行われていまして、5 ppm で体重の増加抑制、赤血球のコリンエステラーゼ活性の低下、雌の体重増加抑制、雄の脳比重量の増加が出ております。消しているところは、体重増加については投与量との関係が明確でないということです。児動物では、投与の影響はないということで、これも副腎の比重量増加もたまたま F1 でコントロール値が小さかったということだろうと思います。生存児の減少、死産児の増加というのを、一腹平均の値では差がなかったということで、投与の影響はないだろうと思います。

無毒性量が、0.5 ppm になると思います。

長尾委員、いかがでしょうか。

長尾専門委員 それで問題ないと思います。

鈴木座長 それでいいですね。特にここで統計的に有意差が出てきた項目について、神経質に全部上げて、その上でさまざまな考察をして影響ではないというややこしいことはもうやらずに、全部削ってしまった方がわかりがいいという意味ですね。

江馬専門委員 はい。

鈴木座長 私もそれでよいと思います。

江馬専門委員 それでは、ラットの発生毒性ですが、これが最高投与量の 18 mg/kg 体重 / 日で体重減少等々の影響が母親に出ていまして、胎児の方でも最高投与量で低体重が出ております。母動物では、6 mg/kg 体重 / 日でも自発運動低下等が出ておりまして、無毒性量が母動物、胎児とともに 2 mg/kg 体重 / 日となります。催奇形性はないという結果になります。

長尾委員、コメントありましたらお願いします。

鈴木座長 ありますか。

長尾専門委員 それで結構です。

鈴木座長 それでは、ウサギの方、お願いします。

江馬専門委員 ウサギは、ニュージーランドホワイトで行われておりまして、0.9 mg/kg 体重 / 日で流産、過敏症、下痢、呼吸困難等が出ておりまして、胎児では影響がなかったと。

消しております部分は、0.3 mg/kg 体重/日で死亡、ラッセル音が認められたとありますが、これは対照群にも1例出ておりまして、どうも投与の影響ではないと思いましたが、これを削除しました。

鈴木座長 0.9 mg/kg 体重/日に出ている呼吸困難と連続的な変化というふうには考えないと。対照群の方で出ている。

江馬専門委員 対照群でも出ています。

鈴木座長 いいと思います。そういうことで、この1例については、0.3 mg/kg 体重/日の群は、薬物投与の影響とは考えないという形でよいと思います。

江馬専門委員 無毒性量が、母動物で0.3 mg/kg 体重/日、胎児で0.9 mg/kg 体重/日となりまして、催奇形性はないという結果であります。

鈴木座長 長尾委員、よろしいですか。

長尾専門委員 はい。

鈴木座長 それでは、遺伝毒性の方に移りますが、今日はお二人ともお休みなので、事前にいただいているコメントについて、事務局の方で紹介していただけますか。

木下課長補佐 ペーパーに書き込んである部分だけで結構ですというコメントですけれども、ご紹介いたしましょうか。

鈴木座長 そうですね。

木下課長補佐 細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いた、DNA合成試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、ラット *in vivo* の染色体異常試験がありまして、陰性です。

それ以外に、マウス胎児細胞を用いた形質転換試験で、S9+で陽性になっています。その説明としていただいたのは、用量反応関係はないということと、同一用量で再現性が無いと。また、長期の発がん性試験で陰性であるという点から、ヒトの健康危害において問題となる所見ではないと考えるというのがコメントです。

以上です。

鈴木座長 発がん性もないし、特に問題はないと思うのですけれども、今のようなコメントだということで、どなたか御意見があれば。

なければ、12までの項目をとりあえず審査し終わったという形にします。

13番目の一般薬理試験の話があるのですが、これはどなたに。そうですね、代謝の方ですね。

小澤専門委員 ちょっとお待ち下さい。

鈴木座長 そうすると、ちょっと調べている間に、先のところをやっております。その他の毒性試験で、悩ましいんですが、製法の異なる原体を用いた13週間亜急性毒性試験がイヌで行われております。これについて、一般毒性の方でお願いいたします。

高木専門委員 ビーグル犬を用いた、製法の異なる原体を、0、0.001、0.01、0.1 mg/kg 体重投与して、13週間の亜急性毒性試験が実施されております。

原体 A 及び B の 0.1 mg/kg 体重の雌雄で血漿コリンエステラーゼ活性の低下が認められております。

この結果、無毒性量は雌雄とも 0.01 mg/kg 体重/日ということになっています。

旧原体と新原体で特に差は認められなかったということでございます。

鈴木座長 基本的に、評価書の 18 ページの 90 日間の垂急毒のイヌのところと同等と考えてよいのでしょうか。反応としての現象論的に見た場合。最初の方が、0.09 mg/kg がトップで、こちらは 0.1 mg/kg ですから、似たような用量ですね。

そうすると、ここがわかりにくいんですけども、実際はどうしてこういうことが起こってしまったのかとか、その辺の事情を事務局の方でつかんでいますか。

木下課長補佐 製法の問題ですか。

鈴木座長 はい。

木下課長補佐 通常、小さ目のプラントでつくって試験をし、実際に商業生産において大きくすると。そのときに若干製法が変わることがあります。今回これを比較されています。

ほかの試験も当たってみたら、どっちの製法かわからないのが幾つかあったので、次のページに参考として載せてあります。

鈴木座長 実際は、次のページのところに、旧原体を使ったものと、それから新原体を使ったもので、実際ここの 13 週のイヌの毒性試験だけが新原体ということになっておりまして、その下に急性経口毒性試験以下、動物代謝、植物代謝、水中分解試験で使った原体のロットナンバーが一覧された表が載っていて、製造工程の新旧が不明なものがそれだけあるという話になっているんですけども、これは実際本当に同じものなんでしょうか。

木下課長補佐 想像するには、恐らく試験実施時期から考えるとほとんどが古いものではないかと思いますが、ちょっと確定ができなかったものですから。

鈴木座長 これはやはり確定しておかないと具合が悪いですね。何をやったのかわけがわからないですから。そうすると、ここはどうしても調べた上で、ちゃんと反映させるという話ですね。

これも、恐らく問い合わせすれば、この程度のことであれば必ず記録残っているはずですから、データが得られるだろうと。

それから、その結果出てきている上の方に書いてある試験のところの正当性と言いますか、そこところは保証されるでしょうから、もしここところが新旧どちらのものであるという話が出れば、特に NOAEL 設定に対して問題は。出ればですけども、出なかったらだめということになりますけれども、出れば問題ないとして、先に ADI の話に行くようなことにはなりませんね。

そうしますと、小澤委員、もうちょっとかかりますか。

小澤専門委員 大体調べてきた以上のことは余り出ませんので、御説明させていただきます。

この一般薬理試験では、マウス、ラット、イヌ、ウサギ、モルモットを用いております。大きく分けて中枢神経系、それから骨格筋、自律神経系、呼吸循環器系、消化器系、腎機能、血液凝固作用に対する影響を見ているということですが、この本剤の作用機序として、コリンエステラーゼの阻害ということで、コリン作動性神経の興奮が見られるのではないかとすることは、容易に想像できるわけです。

その上で、一般状態及び中枢神経系を見てみますと、一般的に自発運動の抑制ですとか、鎮痛作用、中枢抑制傾向が認められるということで、これは急性毒性、亜急性毒性のところでも議論された所見と一致していると考えます。

それから、自律神経系で見てみますと、例えば、ラットの瞳孔の直径をはかるという試験がありますけれども、これは結果として縮瞳が見られているということで、これはコリン作動性神経の作用が出ていると。アトロピンを投与すると、コリン作動性神経の阻害薬、拮抗薬を投与すると、瞳孔が開いてきれいに見えるということの反対が起こっているということで、これはリーズナブルだと思います。

それから、同じように消化器管で炭末輸送能の亢進傾向が認められるという所見が出ていまして、これもコリン作動性神経系の亢進というか興奮で説明できると思われまます。

それから、摘出回腸の実験ですけれども、これはヒスタミン、それからバリウムアセチルコリンを、それぞれ 10^{-6} M、 10^{-3} M、 10^{-6} M 存在させておきまして、それに本薬を加えております。すなわち、ポジティブコントロール、陽性対象になる物質の摘出回腸の収縮作用を抑制するかどうかということで、このコリン作動性神経の作用を代替的に見ているという方法を使っているようで、抑制傾向が出ていると。これもリーズナブルかと思えます。

あとは腎機能と血液凝固に対しては、影響が認められないという所見が出ているということですので。以上でございます。

特に問題というか、急性毒性試験、あるいは亜急性毒性試験で得られた知見と矛盾するとか、そういうことはないと思っております。

鈴木座長 一応全体を通して審議してまいりまして、ちょっと前の方に戻りますが、代謝のところでも幾つか出ていた話は恐らく、指導的なコメントで済むと思えますし、急性神経毒性のところでも、アセチルコリンの測定の際の時間について問い合わせるとの口頭的な話でよいということになっておりました。それで、残った話が、19ページの慢性のところでも、ラットの項目で5 ppmの投与群で認められた雌の自発運動量の低下の機序について、問い合わせをするという話だったのですが、全体を通して見てきますと、どうもADIの設定には関係はなさそうですね。機序を知っておいた方が、より安全の担保にはいいだろうという話にはなるんでしょうけれども、これも事務的な話で済むのかなと思ったりしているんですが、どんなものんでしょうか、もう一度考えてみた場合に、その辺のところについて高木専門委員ですか、どういうふうにしますか。

高木専門委員 悩ましいところですが、ただ自発運動量の減少が、やはり神経毒性によって引き起こされているとすると、やはり私としては重大、シリアスな毒性ではな

いかと考えます。

鈴木座長 もう一つは、カズサホスについての話は、適用拡大の話で実際には ADI が異なってきているというような経緯もあるから、それで私もちょっととまどっているところはあるんです。先ほどの、もう一つの問題として、アセチルコリンエステラーゼの測定法というような話について問い合わせるとい話もあったんですけども、それについても、一般的に考えると、前の ADI 設定に至った経緯等々からすると、一応データには信用性があるという形で決めてきているんだと思うんです。ですから、念のためにお聞きしますという話にはなるんだろうとは思いますが。

それと、勿論、調べていただいて何かわかりましたか。

吉田専門委員 調べましたらば、抄録で 91 ページの下の方、先ほど高木専門委員がおっしゃったところを書いてあるんですが、アペンディックスを拝見いたしましても、ほかの、例えばこの自発運動低下を起こすようなことは、2 年の慢性毒性でいっぱいあるんですけども、例えば、下垂体の腫瘍ができたり、慢性腎症になったりしますと、非常に自発運動は低下しますが、特にこの用量群でそういうことが増えているという頻度は出てきませんので、これが神経毒性に結び付くかどうかは別として、この申請者の方々も、これは投与による影響として自発運動の低下を、1 つの所見として挙げていますから、これについてその原因をどのように考えるかということ、事務的に聞かれるということで、私はよろしいのではないかと思います、いかがですか。

鈴木座長 病理のほかの委員いかがですか。

廣瀬専門委員 それほど大きなことではないのですが、先ほどの一般薬理でもはっきりと出ていますので、ですから、あえて問題にするようなことではないと思います。

鈴木座長 わかりました。多数決というわけではないんですが、そういう意見が多数のようなので、今回は余り大きな問題にしないで、コメントとして聞くだけ聞こうということにとどめます。

津田専門委員 1 つだけ、血漿コリンエステラーゼのデータを除外するという理由がよくわからないんですが。

鈴木座長 もうちょっとお話しすると、今まで話してきたのは、血漿中のコリンエステラーゼが、神経毒性との関係では直接的な相関が比較的乏しいと。

津田専門委員 それはわかります。

鈴木座長 阻害されたことという中に、さまざまなアリエステラーゼの 1 群というのが実は含まれていて、それが確かに血漿中で阻害はされるんですけども、阻害されたからといって、特に何か著しい有害作用が現われるということは知られてないと。その 2 つぐらいでしょうか。

津田専門委員 これは明らかに投与と関連した変化であるわけですね。

鈴木座長 勿論、ありますね。

津田専門委員 投与群に出ているわけですね。それは、ある意味では毒性があるわけで

すね。

鈴木座長 毒性かどうかわからないですね。

津田専門委員 影響が出ているわけですね。

鈴木座長 そうです。

津田専門委員 それはコリンエステラーゼとしての神経学的な作用を起こさないから、これは見なくてもいいという意味ですね。しかし、ほかの作用を起こしているかについては、全くわからないわけですね。

鈴木座長 ただ、実際上は、例えば、確かに臨床所見の中では、このアセチルコリンエステラーゼ、血漿中の酵素を指標にして、肝機能の低下を調べることがされており、そういったようなことから見ても、恐らく病理的にも、そのほかの肝酵素の問題にしても、影響はほとんど出てないんじゃないかと思えます。ですから、その意味で、今回は無視してもよいだろうという意味合いだと思います。

津田専門委員 一番の問題は ADI に著しく響くからということですね。一番の問題は。

鈴木座長 一番大きいのはね。

津田専門委員 一般的に考えますと、例えば、GOT、GPT が上がるのは、肝障害の指標ですが、ネズミでもヒトでもぴんぴんしていても症状は全く出ない場合もあります。これを省くかということにもつながりかねないんじゃないかという印象を受けます。

鈴木座長 それとはまた違うと思えます。GOT、GPT などの場合には、状況によっては、ネズミにも症状が出ますし、それから形態的に明らかな変化を伴うことが多いですね。

津田専門委員 私が言うのは、発症しなくても傷害はある可能性が否定できないということです。

鈴木座長 機能的な悪影響というのは、どこでどういうふうに線を引くかということなんですが、何かいいアイデアございますか。

津田専門委員 アイデアよりも、GOT、GPT が上がってもいることは、ある物質を投与した場合に、それは多分肝障害を起こすであろうという指標になっているわけですね。

鈴木座長 一般的には、個体ベースで見ないとなかなかわからないところもある。平均値として見ていってというときになると、その群の中で非常に血中の GOT が低いものがない、肝臓の形態でもほとんど変化がないものがある。群の平均と比較すると、その群では確かに上がっていて、個体的には非常に高いものもあってというような、そういう状況をいろいろ考えていくと、対応という考え方で影響があるよというふうに一般的にはされるんじゃないかと思えますけれども。

津田専門委員 これだけを特別視するのは少しわからないという感じがします。投与と関係した作用が確実に出ていますから。

鈴木座長 影響がある、抑制されているのか。

津田専門委員 生体に変化が出ているという意味です。

鈴木座長 その話をいろいろしますと、どういうところから、血中のエステラーゼの起

源をまず明らかにしなければいけないとか。實際上、もっと別の方法を取って、酵素量自体が血中に実際に存在しているのだけれども、活性が低だけなのかとか。あるいは、もっと別の理由で、活性はそのままなだけだけれども、酵素、タンパクの量が減っているのかとか、そういった細かいことをいろいろやっていかないとわからない。

津田専門委員 そういうことは別として、投与した群に血漿のコリンエステラーゼが下がっているわけですね。毒性学の本を見ると、これはコリンエステラーゼ本来の神経作用とは関係がないと書いてあります。それはいいんです。それに対しておかしいとは何も言っていない。しかし、投与と関係して実際に血漿中にある酵素が下がっていて、これはもう除外する根拠をお聞きしたい。

鈴木座長 いずれにしても、NOAELの設定との関係でということでしたんですが、影響があるよという形のものを、今のような用量反応性のある話のことですから、当然記載をしておいて、NOAELの設定に関して我々は使わないという形にする方がよければ、そういう形にするし、その議論ではなくてもうちょっと本質的な議論であるのならば、ちょっと議論を変えないといけないと思っているんですけども、どちらでしょうか。

津田専門委員 いや、私はNOAELに影響するからそういう指摘をしたんです。

鈴木座長 とすると。

廣瀬専門委員 NOELには影響するけれども、NOAELには影響しないということと解釈していますね。

鈴木座長 だとすると、やはりNOELという意味で、反応があるものを消してしまうというのは余りよろしくないと書いておいた上で、NOAELではないという形の方向に記載を変更しますか。

津田専門委員 少なくともその必要はあると思います。

鈴木座長 それであれば、影響を丸っ切り関係ないと言って全部闇雲にってしまうことにはならないから、その方がいいですね。

津田専門委員 その方がいいですね。

廣瀬専門委員 コリンエステラーゼに限ってということですか。

鈴木座長 基本的には、コリンエステラーゼに限ってだと、今のこの試験に関してはそうだと思っているんですけども。

廣瀬専門委員 いろいろ考えてみると、例えば、GOT、GTPが下がったというのも、これは影響ではあるけれども、毒性ではないですね。だから、そういうのを全部入れて返っていくと、また切りがなくなってしまうと思います。

鈴木座長 多分、津田委員がおっしゃっているのは、アセチルコリンエステラーゼだからですね。真性のコリンエステラーゼであれば神経毒性と直接関係するだろうと。血漿中の、とりあえず測定しているのはアセチルコリンエステラーゼなので、本体は何がどうなっているかわからない。また、その本体が下がった、そのこと自体も影響である、そういう自体は影響であるのは間違いはないんですけども、ただ毒性学的な意義として考えると、

神経毒性とは関係ないので、その意味でのアセチルコリンエステラーゼを問題にされているんですね。

だから、GPTの場合のところで、ALPの場合も、血漿中の活性値が下がるというのは、随分。

津田専門委員 いや、私が例に取ったのは、下がるという意味ではないですよ。

鈴木座長 勿論。

津田専門委員 何らかが上がる信号も含めての意味です。上がっても下がっても、それは毒性発現ですね。それが無いということはないでしょう。

鈴木座長 今、私がALPの話をしたのは、廣瀬委員のお話の側で出てきた、活性低下の話のところとの関係を言おうと思ったので、最初の津田委員との議論のところは、上昇の方を論じておりましたから、それとの関係で言っていたわけではありません。

いずれにしても、ちょっとGPT、ALPの低下の問題とは、性格が違う指標であると。アセチルコリンエステラーゼであるということの問題なんだということなんですが、廣瀬委員、それで。

廣瀬専門委員 アセチルコリンエステラーゼといっても、その種類が違うわけですね。いわゆる仮の擬陽性のというわけですからね。似たような話ではないかと思えますけれども。

鈴木座長 最終的にはね。でも、本当は意味がまだわかってないだけなのかもしれないんですよ。

廣瀬専門委員 ただ、この場合は、赤血球である程度指標に取っているのだから、それで全然問題ないと思えますけれどもね。

鈴木座長 その辺が、一応プラグマティックには問題ないというふうには見えるんですけどもね。ただ、血漿のコリンエステラーゼの抑制ということになると、赤血球よりも更に低い用量で下がっているから、そっちを取ってしまうとNOEL、あるいはADIの設定のときには困ってしまうよという話になるので、ということだと思っはいるんですけども。

廣瀬専門委員 ここに全部、血漿のコリンエステラーゼのことを書いて、いちいちそれを説明していると、また大変なことになります。

鈴木座長 要領のいい説明の仕方ができないかな。血漿中のコリンエステラーゼの抑制は、何ppm、あるいは何mg/kg以上で認められたという形にしておいて、最初のとくみたくそれぞれについて毒性的な意義がないというのを各試験で書きますか。それがいいのかな。

廣瀬専門委員 それはもうある程度、JMPRでも認められていることですね。1980年代ぐらいからはもう一般的にアクセプトされていることですね。

鈴木座長 その辺のところの、行政的など言いますか、JMPR等々の取り扱いとの整合性と言いましょうか、それを考えた場合、先ほど議論のあったようなGPTやALPの低下の場

合を問題にしないじゃないかというのと、中度コリンエステラーゼの場合にはという形で問題にしないでいいんじゃないかという考え方のところで、津田委員、どんなふうにとめたらよろしいですか。

津田専門委員 私自身は、整理つかないという感じがします。

木下課長補佐 2行ぐらいで痕跡を残しておいて、あとは次の世代に委ねるというか、時代が過ぎてもう少しはっきりしたら、考え直すというふうにしたらいかがでしょうか。

津田専門委員 記載は残す必要があると思います。全部デリートアウトするのではなしに。

鈴木座長 恐らくこの議論まだ、次のクロルピリホスのところでも有機リンが出てきますし、それから農薬の中に有機リン剤は結構ありまして、今回この2剤とも遅発性の神経毒性が出てきてないので、問題にはならないんですけども、遅発性神経毒性の場合のことを含めて考えますと、このアセチルコリンエステラーゼ、血漿中のものも含めて、学問的にはもう一度見直さなければいけない時期が来ているような気がします。そのところで議論をすることにして、今回は妥協的な考え方として、活性の抑制というのは記載として残すと。だけど、NOAELの設定の際にはそれは使わないという形でいきたいと思います。それでよろしいですね。

済みません。もたもたしまして。

そうしますと、また話を戻しますが、アセチルコリンエステラーゼの測定法についてというのがもう一つあったんですけども、これについてはどんなふうに出てきた酢酸に対して定量する方法ですね。ですから、そう問題はないと思います。その方法自体は書いてはあります。あと、これはしかも大体は、エルマンメソッドとなっているから、そのシートのナンバーもあるし、ペーリンガーから出ているキットで測定しているというふうになっているので、問題はないのではないかと思います。これ1つだけですけども、ほかのところも、何種類かの方法であるにしても、原理的にはそんなに違わないし、恐らく対照と比較をするということで、抑制も見られるという話のことですから、私はそう問題ないと思っていますけれども、それでも聞きますか。

高木専門委員 サンプルの調製法ですかね。

鈴木座長 サンプルの調製というのも、一応、例えば、赤血球の場合はどういうふうにして赤血球を濃縮して、赤血球だけ取るかというのも方法があって、大体全部落として、洗って、50%ぐらいの用量のものをつくって、10 μぐらい取るというのが古い方法ではあるんですけども、一定量取れますね。脳の場合も、大体がホモジナイズをしてという形のことですけれども、そういうときにどのぐらいのものを使うかというのは、最近では少量でもやれるようにはなっていると思いますけれども、大体形態との関係を考えて。縦に半分に分ってそれを使うということが多かったです。ですから、それらについては、私が言っているのは、対照を置いて投与群との問題で比較できるという科学的な方法が取られているはずだという意味なんですけれども、何かこういうやり方をすると全然評

価に値しないデータが出てしまうよとか、そういうことを心配されている。そうではありませんか。

高木専門委員　そういうことで、例えば、測定が迅速に実施されたとか、不適切に長期間保存した試料を使ったとか、そういったことがないかという技術的なことです。

鈴木座長　それは問題ないんですけども。

廣瀬専門委員　技術的なことを聞いて、こちらでまたそれを正当に評価にできるんですか。聞くのはあれですけどもね。

鈴木座長　一応、科学的な内容のあるところとしては、対照を置いているいろいろして、データを見た場合に、CVとかそんなのを見て、そんなに振れがないというところがあったり、そのほかの論文と比較した場合に、余りにも食い違うデータが出ているとか、そういうことになれば別ですけども、そうでない限りはそんなに問題にしないと思います。そうしますと、どこかまだ残っていたところがありましたでしょうか。全部やりましたね。どうぞ。

木下課長補佐　がんのところを確認なんですけれども、19ページのラットの慢毒、発がんで、104週が100週になっているんですけども、試験的には4週減ってもよろしいですか。

廣瀬専門委員　大丈夫です。

鈴木座長　それは問題ないですね。

木下課長補佐　ありがとうございました。

廣瀬専門委員　ちょっと気になるのは、生存率が非常に悪いことですね。もう75%ぎりぎりのところですから、何でこんな生存率悪いのか、ちょっと不思議ですけども。

津田専門委員　何で死んだかぐらいの記載は必要ですね。

廣瀬専門委員　多分肺炎でしょうね。

鈴木座長　そうしますと、総合評価の方に移りたいと思うんですけども、26ページ以下です。最初の動物代謝のところでは、化学名の正確化が図られておりまして、動物代謝はこれでいいですか。特に問題ないですね。

平塚専門委員　問題ないです。

鈴木座長　植物の話も、若干代謝の経路のところ、最初の部分のところ、軽くなっていますけれども、まとめるとこのような形で。

石井専門委員　代謝物は、特に規制対象とかそういう考え方にしなくても、多分いいでしょうから。

鈴木座長　そうすると、G、H、K等が認められたという話ぐらいでよかろうと。

そのほかの、水中分解、光分解、土壌についても、おおよその形でよろしゅうございますね。

残りが、毒性のところですが、急性毒性の数値はこれで間違いのないと思います。代謝物Gについても、低毒性であるということが確認されています。急性神経毒性については、

どうでしょうか、ここで血漿コリンエステラーゼ活性の低下についてはというのを、この総合評価の方でも入れますか。これは省いてもいいですか。どうでしょう。

総合評価のところで、どこか1か所に総合評価の場合は入れればいいんだろうと思えますけれども、各試験のところでは今回の話では血漿コリンエステラーゼの活性低下を記載することになっていますから、総合評価についてすべての毒性試験でもう一度復活させてしまうと、結構ややこしいことになるので、抜くか、あるいはどこか1か所に注書きを入れる程度でいいんじゃないかと思いますが、1か所に入れると。

この表現でいいかどうか、ちょっと考えていただく形にして、場所もここがいいか、どこがいいか、また事務局の方であれしていただいて、亜急性毒性のイヌが、0.090 になりますね。

それから、慢性、発がん性、その他は特に変わってなくて、2世代が変わりましたか。

江馬専門委員 変わりません。

鈴木座長 それから、発生毒性のところ、ウサギが変わって0.3。遺伝毒性についても、問題になる遺伝毒性はないという形のことと、その他発がんとの関係でヒト健康被害については問題ないという形になります。

そうします、飛んでもらって29ページの表で、この中からADI算定のための基準を選んでいかなければならないんですが、どうなるのかな。イヌの場合がちょっとややこしいんですね。基本的に、0.09、0.01というのは、90日と亜急性毒でその程度と。慢毒になると、その倍程度に上がるという話になってきていまして、それに近いものになると、ラットの2世代の0.025というのがありますね。どれにするかということで、30ページに3つほど案が示してあります。その中で、案の2とか3というのは、これは自動的に消えるんではなかったですか。違いますか。

木下課長補佐 その部分については、吉田委員から御意見が27ページに入っています。

鈴木座長 ADIの案1の場合には、どういう根拠かというのが書いてあって、イヌの亜急性毒の無毒性が0.01、これが一番小さい。イヌの1年間の最高用量0.02で毒性所見が認められなかった。扱いがちょっと違うんですね。もう一度確認しますけれども、イヌの1年の慢性毒性、18ページのところですけれども、0.02が最高投与でコリンエステラーゼ以外に影響がないということですね。

江馬専門委員 0.05以上で、血漿コリンエステラーゼ活性の低下だけです。

鈴木座長 それは書く形にはなるけれども、それを取らない格好になるから0.02で、その他の毒性所見がないという意味で、もっと高いかもしれないということにはなりますね。そうすると、もうちょっと長い話のこととか、いろんな話のことで、実際に影響が見られたところの下ということになると、2世代の0.025が低い形になると。

それから、30ページの案2というのは、イヌの1年間の慢毒を使うという話になっているんですけれども、これが先ほどのラットよりは若干、0.025と0.02ですから若干違うんですけれども、そちらを使うべきだろうと。

それから、いやそうではなくて、最初からあるように、イヌの亜急性毒性を使ったらいいだろうという、3つの提案がされているんですけども、どうでしょうか。どなたかこれがいいというところで、更に解説していただくとありがたいんですが。

廣瀬委員かな。

廣瀬専門委員 どうぞ。

吉田専門委員 私が27ページにコメントを出した責任として、少なくとも3つ目のイヌにつきましては、用量設定の根拠を血漿のコリンエステラーゼというのを取ってしまったために、こういう低い用量での設定になっておりますので、少なくともこれについてはどうなのかなというのがありまして、案3というのは考慮しない方がいいのではないかとコメントいたしました。

鈴木座長 やはり毒性影響がちゃんと見られている試験の中で取ってきて、その中で一番低いものというラットの2世代の試験になるよということなんですかね。

吉田専門委員 私はそう思いました。

鈴木座長 イヌの試験は、今ちょっと御説明があったように、アセチルコリンエステラーゼのことを指標に用量設定してしまったために、過度に低い用量設定になっている可能性が高いと。

廣瀬専門委員 大体そういう意見で、イヌの場合は数字からすると90日間の0.01が一番低いんですけども、やはりこの場合には1年間の慢性毒性試験がやられて、0.02でも何にも影響がないということですので、0.02以上であることは問題ないと思います。

ただ、この1年間の慢性毒性試験の最高用量の設定が、先ほどからも話があるように、何も影響が出る量ではないというようなところが、やはり問題になると思います。もう少し上の量を取って、ちゃんと影響が出る量を取ってれば非常にわかりやすかったですけれども、その量は取ってないということになると、この0.02で取るのは問題かなと思います。

そうなると、次の0.025ですけども、この0.025は0.02と近いですし、ある程度設定の根拠があるということで、そういうことを考えるとこの0.025で問題はないのではないかと思います。

鈴木座長 ほかに意見がなければ、私も大体そのような、ちなみに案の3のところですと、亜急毒の話ですから、安全係数が100というわけにはいかないだろうという議論が出てくると思います。ですから、これはちょっと別の意味で問題があると。その意味で、案1を取るというのは、割と合理的ではないかと思います。もし賛成いただければ、これでADIの設定をしたいと思います。

幾つか事務局から問い合わせをしてもらおうという話が出てきましたので、これについてはまた会議の後で、事務局と私の方の側で検討いたしまして、各委員に問い合わせをするという形にしたいと思います。

よろしければ、カズサホスはこれで審議終了としたいと思います。

本当は、もう一つクロルピリホスについてやりたいと思っていたんですが、今日のところで血漿アセチルコリンエステラーゼのところをどうするかということで、少なくとも ADI 設定、あるいは NOAEL の設定のところでは使わないということが確認されたと思いますのから、この辺がごちゃごちゃしているので、それを書き直してもらおうというようなことと。

そのほかのところでは、幾つか問題があるかもしれないですが、最後のページのところで、追加資料要求事項の素案が、全部で 11 項目ほどございます。この辺のところ、どうしましょうか。

木下課長補佐 次回でも結構でございます。

鈴木座長 やはり今のコリンエステラーゼのところだけ書き直してもらっておいて、やはりみんなで議論した方がいいですね。そういう形にして、ここで既に追加資料要求が出ているので、先にそれをやっておいてもらってということも考えたんですけども、やはり議論をした方がよいと思いますから撤回します。

一応、アセチルコリンエステラーゼのことについてだけ事務局で直していただいて、次回に審議にかけましょう。

それでは、これで 20 回の専門調査会を終わりにしたいと思います。どうもありがとうございました。