

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

第 25 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 17 年 3 月 2 日（水） 14:00 ～17:00

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）農薬（ベンチアバリカルブイソプロピル、スピノサド）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）

鈴木座長、石井専門委員、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、廣瀬専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

寺尾委員、本間委員、見上委員

（事務局）

齊藤事務局長、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：農薬専門調査会での審議状況一覧

資料２：ベンチアバリカルブイソプロピル安全性評価資料（非公表）

資料３：スピノサド安全性評価資料（非公表）

6. 議事内容

○鈴木座長 それでは、時間になりましたので、第 25 回「食品安全委員会農薬専門調査会」を始めたいと思います。本日は 9 名の委員に出席いただいております。

開催通知で御連絡申し上げましたように、本日の会議に関しては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

まず、事務局より資料確認をお願いいたします。

○木下課長補佐 資料確認をお願いいたします。

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、資料 1 として「農薬専門調査会での審議状況一覧（H17 年 3 月 2 日現在）」。

資料 2 として、ベンチアバリカルブイソプロピルの農薬評価書たたき台。

資料 3 として、スピノサドの農薬評価書たたき台を配布してございますので、御確認をお願いいたします。

また、本日の会議には、食品安全委員会から寺尾委員長代理、見上委員、本間委員が出席しております。

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。

○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（ベンチアバリカルブイソプロピル、スピノサド）の食品健康影響評価について」ですが、まず、ベンチアバリカルブイソプロピルについて、経緯も含め、事務局より御説明いただけますでしょうか。

○木下課長補佐 ベンチアバリカルブイソプロピルは、新規登録申請中の農薬でございます。平成 15 年 12 月 25 日付で厚生労働大臣より意見聴取され、平成 16 年 1 月 14 日の第 5 回会合及び平成 16 年 6 月 30 日の第 13 回会合で御審議をいただきました。

それらの審議を受けて、平成 16 年 12 月 16 日付で再度、追加資料が提出されたものから、これらの評価資料につきまして、事前に委員の方々にも御送付申し上げまして、各分野ごとに御確認いただいているところでございます。

これらの意見を農薬評価書のたたき台に見え消しの状態で書き込んだものを配布してございます。また、いただいた御意見のうちに追加資料を求めるようなものについては、たたき台最終ページに表にしてございます。

また、いつもと同様に、予備の生データフルセットを後ろのテーブルに、農薬登録申請に係るガイドラインを各テーブルにおいてございます。よろしくをお願いいたします。

○鈴木座長 にわかに頭に入らなくて、もう一度確認をしますが、ベンチアバリカルブイソプロピルについては既に 2 回審議をしていて、さまざまなコメントが出されてきている。したがって、今回は主としてコメントに従って審議をすればよいということになると思うのですが、資料のところの説明で、ベンチアバリカルブに関しては農薬評価書のたたき台だけですか。

○木下課長補佐 済みません、先ほど申し上げました、各委員に配布した資料のうちの追加資料の概要部分については、コピーを各テーブルに置いてございます。

○鈴木座長 そうすると、それを見ながら審議した方がよいということになると思います。農薬評価書については、勿論、各委員からのコメント、その他を取り込んで書いてございますので、それらを参照にしながら、実際上は審議としては、質問事項に対しての回答その他について見ていただければよいのかなと思います。

そうしますと、主な追加要求の問題が 4 点出ていることになると思います。

ラットとマウスの発がん機序の違いについての考察に関するものが、追加要求の 1。

追加要求の 2 として、ラットの子宮がんの作用機序について考察せよ。

3 として、遺伝毒性試験における溶媒の違いが試験結果に及ぼす影響について考察してほしい。

ちょっと番号が違いましたか。今のが 1 つずつずれていきます。1 番のところは、病理用所見の用語の訂正でした。済みません。それで、トータル 4 つの問題が出されていたのだと思います。病理所見の用語の訂正については、病理の委員方のところでざっと御説明いただきたいと思います。

○廣瀬専門委員 基本的には、この回答で大体いいと思うんですけども、誤字がかなり目につきますので、それをちょっと指摘させていただきます。

⑦の「子宮」という項目がありますが、この「名膜」というのは「内膜」の間違いです。

次に、要求事項 1 のラット 13 週間、緑のページに行きますが、その最初のページに、2. の腎臓のところに「小肉芽種」というのがありますけれども、この「シュ」が「ニクヅキ」です。

次のページも同じです。小肉芽種。リンパ節、肝臓、骨髄等にやはり同じようなミスが、合計 5 か所あります。

それから、下にページ数が書いてありますけれども、86 ページ、腫瘍性病変の全動物の膀胱というところ。「移行上皮細胞腫」という項目がありますけれども、これは、一般的には「移行上皮乳頭腫」と言っていますので、そういうように訂正した方がいいかと思います。

私の訂正は、目についたところでは、そんなところですよ。

○鈴木座長 今のは、ただ単に直せばよいということで、でも、これはどうして直らなかったのでしょうか。何かの見落としなんでしょうけれども、ほかの点について、1 の関連で。

どうなっているのでしょうか。

○木下課長補佐 それで、吉田委員から幾つか御指摘をいただいているものを御紹介いただいたらいかがでしょうか。

○鈴木座長 慢性毒性／発がん性試験等で、例えば慢性腎症の診断基準とか程度分類とかというようなところでコメントがあったようにも思うのですが。

○吉田専門委員 幾つか、確かにまだ誤字はあるのかもしれませんが、前回と比べて大分改善されているようなんですが、まだ若干不備があるかなと思ひまして申し上げました。幾つか話題になりましたけれども、慢性腎症のところなのですが、例えば、この回答書の 74 ページ、あるいはもう少し進みまして、77 ページの方がわかりやすいかもしれませんが、例えば、慢性腎症というのは複数の所見が見られる、いわゆる疾病診断なんですけれども、恐らく、その初期段階と考えられる糸球体硬化症とか好塩基性尿細管という所見が見られるということで、あと、硝子様円柱。それ自体はよろしいのですけれども、この

程度からこうだというようなことを、定義といいますか、それを書いていただかないと、例えば糸球体硬化症というのは、糸球体硬化症というだけで組織診断としてはございますので、もう少しそこについて丁寧に書いていただきたかったというのが、1の1の部分です。

○鈴木座長 その点は、前の報告書では、もしかすると慢性腎症についての定義等が一部載っていたかもしれないんですが、今回ので省いてしまった。省かない方がよかったということになるんですか。

○吉田専門委員 例を挙げますと、例えば糸球体硬化症の程度が中程度、例えば好塩基性の尿細管がどのぐらいから慢性腎症としましたということが書いていないと、病理を見ている人間はわかるのですけれども、やはりちょっと説明不足かなというように思います。

○鈴木座長 そうすると、前のものを多少修正しなくてはいけないのかもしれないんですが、再度掲載することを考えれば、それでいいのかもしれないのですか。そうでもないんですか。

○吉田専門委員 前ではまだ若干不備があったと思いますが、もう一回、それはこのたたき台が出てから、もう少し詳しく。

○鈴木座長 それでは、そのところはしなくてはいけない。あと、程度の分類についても、ここと同じようなことになるんですか。慢性腎症の程度の分類について、やはり。

○吉田専門委員 慢性腎症の程度については、慢性腎症と、慢性腎症に至る前の変化についての定義が、診断基準というのがあいまいだったように思うのですけれども。

○鈴木座長 一応、グレード1から3という分類がされているんだけど、定義をどこかに書いておいてほしいという意味合いですね。

○吉田専門委員 はい。

○鈴木座長 それ以外の話のところ、今、新たに誤字がまだ直っていないことと、腎臓についての2つの問題が出されたということでよろしいんですか。

要望関連の話はこのことよろしゅうございますか。事務局の方、もういいですか。大丈夫ですか。

○木下課長補佐 新しい評価書たたき台の最終ページのところで、次にこういうふうに出したらどうですかという意見をまとめていますので、それを見ていただいて、これでよろしいかどうかをご確認頂けますでしょうか。

○鈴木座長 わかりました。

そうすると、一番最後の表のところでは、今の1の項目のうちの1というのが腎臓に関連するものになります。

それでは、先に進んでいいのでしょうか。

○木下課長補佐 新しい要求の1の2と、1の3も吉田委員なので、簡単に御説明いただけると助かると思いますが。

○鈴木座長 どうやら、1番目の項目の中でまだ議論をしなくてはいけないところがあっ

たようで、評価書の一番最後の表の 1 の 2 と、1 の 3。

1 の 2 のところは、ラットの慢性毒性／発がん性併合試験に関して、抄録の 71 ページ、病理組織学的検査の項で、78 週の計画解剖動物の検査に供した臓器と、抄録 82 ページの表 2 の臓器との間に差があるという指摘があつて。

○吉田専門委員 その 1 の 2 と、1 の 3 はそう大きな項目ではないのですけれども、71 ページの抄録を見ますと、78 週は、例えば肝臓だけを見ますと、5000 ppm は 9 になっているのですけれども、全体を見ますと 10 になっているとかそういう細かいところなので、それについて伺えばよろしいようなことなのかもしれません。

○鈴木座長 抄録 71 ページの表と、82 ページの表の、どこがどう異なっているのか、よく見えなかったんですけれども、もう一度説明していただけますか。

○吉田専門委員 非常に細かいところで恐縮なのですが、表 71 に表が 1 つございまして、これは非腫瘍性病変なんですけれども、78 週の肝臓について記載されておりますが、5000 ppm で、N が 9 となっておりますね。

そのほかの非腫瘍性病変は 9 なのですが、82 ページには腫瘍性病変の表があるのですが、これでは検査例数が 10 になっているのですけれども、非腫瘍性病変が 9 というのはなぜかというのがわからなかったの、これは答えていただければいいのかもしれないのですが、単にそれだけのことです。そう大きい問題のところではございません。

○鈴木座長 やはり変ですね。

○吉田専門委員 でも、そう大きなところではないので。

○鈴木座長 大きいことではないけれども、聞くだけは聞きましょう。それはやっとな理解しました。

それから、3 番目のところの回答書についてで、やはり肝臓の毒性成績の話、ラット、マウスのところで、炎症性細胞浸潤という話を足してくれというようなことが書かれているのですが、これはどなただったのでしょうか。

○廣瀬専門委員 大体は直っていると思うんですけれども、抄録の 98 ページの肝臓を見ますと、真ん中から少し下の方にマクロファージ集簇、炎症性細胞浸潤、リンパ球浸潤と、やはり、まだ似たような所見があるんです。要求事項には、その辺の区別は多少は書いてあるんですけれども、それだけではよくわからないので、このマクロファージ、炎症性細胞浸潤、特に炎症性細胞浸潤、リンパ球浸潤はほぼ同じ意味合いですので、やはりここは少し整理していただきたいです。

それから、一番下に変異肝細胞巣。その後に区域というのがあるんですけれども、この区域がどういう意味かわかりません。

○鈴木座長 そうすると、これはちょっと表現を変えないといけないことになるのでしょうか。炎症性細胞浸潤とリンパ球細胞浸潤について違いを明瞭に示すか、もしくは。

○廣瀬専門委員 何か整理するかですね。

○鈴木座長 何らかの形で整理してほしいという話です。

○廣瀬専門委員 大きなことではないのでいいんですけれども。

あと、もう一つ、ついでに肝臓の一番上に血管拡張というのがありますが、この血管も、どこの血管が拡張しているのか。動脈が拡張しているのか、静脈なのかよくわからないので、もう少し説明が要ると思います。

○鈴木座長 どうぞ。

○吉田専門委員 私が、この1の3で申し上げましたのは、今回の回答書の2の7ページでも5ページでもいいのですけれども、投与によって肝臓に見られた変化の一覧表が出ているのですけれども、そこにやはり炎症細胞が投与によって増えていますので、それもせっかくこれでまとめられたので加えていただければという、そこだけです。

○鈴木座長 そうすると、要するに、抄録ではまだ若干未整理な部分が一方に残っている、あるいは血管拡張のようにどこかはっきり特定されないようなあいまいな記載が残っているけれども、回答書として出されてきたところでは、肝臓について言うと炎症性細胞浸潤が落ちてしまっていると。だから、それは付け加えないとまずいですよという指摘ですね。

○吉田専門委員 そこだけです。そう大きな部分ではありません。

○鈴木座長 廣瀬委員、今のようなまとめでいいんですか。

○廣瀬専門委員 はい。構いません。

○鈴木座長 そうすると、これは何かわけがあるのかもしれないから、とりあえず指摘をして直せという形にしておきますか。

○吉田専門委員 直していただくだけでも。

○鈴木座長 わかりました。そうすると、これで要望1の関連、あるいは所見そのものに対しての話というのはよいことになりましょうか。

それでは、2つ目のラットとマウスの発がん機序の違いについての考察に関する、これは出されたのは恐らく、「ラットの慢性毒性（78週間）／発がん性（104週間）併合試験に関し、発がん機序がラットとマウスで異なっているという考察をしているが、もしそうであれば、マウスでは特異な代謝物が生成され、それが肝傷害を引き起こし、発がんを増強させている可能性がある。ラット、マウスの代謝や病理所見を比較した新しい試験又は保存臓器の再検査等から考察した資料を提出すること」というコメントだったわけですが、それについては、これは廣瀬委員ですか。

○廣瀬専門委員 これは回答書に要求事項2というのがありまして、その中にピンクのページがありますが、そのピンクのページの次から、いろいろディスカッションがされております。結論的には、要求事項2の第4段落にいろいろ書かれておりますが、ラット、マウスで肝臓毒性に質的な差はなく、薬物代謝酵素活性亢進による酸化ストレスの増加から種々の肝細胞傷害がもたらされるわけですが、細胞傷害性の程度はラットにおいて比較的軽度で、その発がんはプロモーション効果による比較的弱い発がん効果からもたらされ、一方、マウスでは細胞傷害性が強く発現しプロモーション効果に加えて細胞壊死・再生により細胞回転を上げることで背景的突然変異の機会を高め、より強い発がん効果が生じた

と考えられるとしております。

それで、実際にラットとマウスの肝毒性、それから、薬物代謝酵素の誘導、細胞増殖、酸化 DNA 損傷、あるいは脂質過酸化等を比較してみると、まず、ラットでは確かに肝毒性は比較的弱いんです。見られている肝毒性としては、肝細胞の肥大、それから、脂肪変性が見られております。肝腫瘍につきましては、雄のみで腺腫が認められております。次に、薬物代謝酵素、細胞増殖、酸化 DNA 損傷を検討するために、本薬を強制経口投与で 7 日間投与しております。その結果、薬物代謝酵素系はラットの雄ではトータルの P-450 がコントロールに比べて、最高用量で 1.2 倍に増えておりますが、雌では増えていません。それから、CYP3A2、1A1、1A2、2B1、CYP2B2 も 2 倍あるいは 3 倍に増えております。

しかしながら、BrdU による細胞増殖はほとんど上がっていません。

それから、酸化 DNA 損傷は 8-OHdG を指標として検討しておりますが、これは雄ではかえって減少しております。雌ではほとんど影響がありません。しかしながら、脂質の過酸化、これは TBARS で測定しておりますけれども、肝傷害がほとんどないのかかわらず、雄の最高用量で有意に増加しているというような所見です。

一般的には、P-450 系が上がると酸化ストレスが上がるとされておりますけれども、それはやはり 8-OHdG の増加で一般的には検出できるわけです。ここでは、それが上がっていないということが若干矛盾をすと思います。そのほかの試験として、肝の 2 段階発がんがんでイニシエーション・プロモーション試験をしております、その結果では、イニシエーション作用はなく、プロモーション作用は弱いですが、ポジティブに出ているということで、ラットについては一般的に言われているような薬物代謝酵素の誘導を基にしたプロモーション、あるいは弱い発がん性ということで理解はできるかなということですね。

しかしながら、8-OHdG が下がっているというような矛盾した所見もあるので、完全に理解できるわけではないんですけれども、大きな問題はなかろうかと思います。

一方マウスになると、雄雌で肝臓の毒性が非常に強く出ており、それも、雄の方で更に強い毒性が見られております。その毒性に関しましては、ラットでは肥大だけだったわけですが、マウスでは核の大小不同、多核の肝細胞、巣状壊死、単細胞壊死、炎症性の細胞浸潤というような、かなりメジャーな毒性がラットより低い用量から出ております。

肝腫瘍に関しましても、ラットでは雄で腺腫だけでしたが、マウスでは雄では腺腫、肝細胞がん、更に肝芽細胞腫が非常に増加しております。しかし、雌では腺腫だけということで、かなり雌雄差があるということです。

マウスで、やはりラットと同じように薬物代謝酵素系、細胞増殖、酸化 DNA 損傷を検討しておりますが、トータルの P-450 はマウスではラットよりは若干増加している。ラットでは、雄で 1.2 倍程度だったわけですが、マウスでは雄で 1.7 倍、雌では 1.9 倍というように、ラットより増加しています。ただ、個々の CYP 系では CYP2B1、2B2 が特に雌でかなり高い値を示している以外は、それほど大きな差はありません。

それから、細胞増殖ですが、マウスでもほとんど BrdU を指標とした細胞増殖はほとんど増加しておりません。8-OHdG を指標とした酸化的 DNA 損傷も、ラットと同様にマウスでも全く増加していません。

それから、マウスでは更に細胞増殖を見るために 7 日間あるいは 14 日間、この薬を経口投与して PCNA を指標とした細胞増殖を見ておりますけれども、この PCNA の指標でも、やはり有意な増加は見られておりません。

一番大きな相違は、次の脂質の過酸化でありまして、脂質の過酸化がラットですと TBARS が 0.67 から 0.92 に上がっているのに対しまして、マウス、雄ですけれども、1.1 から 2.0 と 2 倍程度に上がっており、ラットより増加の程度が大きくなっています。雌でも増加しておりますけれども、雌より雄の方が大きな増加をしております。

一応、要約するとこのようなことになるのですが、問題点は、申請者は薬物代謝酵素活性の亢進による酸化的ストレスの増加から種々の肝細胞傷害がもたらされているというような結論をしているわけですが、今までのデータを見ても、薬物代謝酵素誘導によって酸化的 DNA 損傷が上がっているとは思えないんです。8-OHdG が上がっていないということから、そういうことが言えるのではないかと思います。ただ、脂質の過酸化は確かに上がっており、この脂質の過酸化のため細胞の傷害がでるということはいいんですけれども、8-OHdG が上がらずに TBARS の上がる原因がよくわからないのです。この薬の代謝経路でそういうのが出てくるのかどうか、前も聞いたかもしれないんですけれども、その辺のことを代謝の委員にお伺いしたいと思います。

○鈴木座長 ラット、マウスとで肝腫瘍についてのところでは基本的には類似しているという説明なんだけれども、細かく見るとちょっと違っているらしいところがある。どうも、その中で脂質過酸化が一番違っているようにも見えるのですが。

○廣瀬専門委員 8-OHdG が全く上がらないで、TBARS が上がる機序、その辺が肝細胞傷害の発生の原因に大きく関わっていると思いますので、それをお聞きしたいということです。

○鈴木座長 これは申請者にということですか。それとも、代謝の委員方で御意見があればあれですけれども、どうぞ、よろしく。

○小澤専門委員 私も、その点が非常にクリティカルなポイントだと思うんです。

前回の議事録などを拝見してまして、今、廣瀬委員が御指摘の部分が議論されているんです。この要求事項には、その議論を反映させていまして、その要求事項の 2 行目のところに「発がん機序がラットとマウスで異なっているという考察をしているが、もしそうであれば、マウスでは特異な代謝物が生成され、それが肝傷害を引き起こし」と。ですから、代謝物を見てくれというのがこのコメントの趣旨だったんですけれども、うまくすり替えられてしまったんです。やっていないということだと思います。

たしか、まだ残っている試料があるはずなので、マウスとラットについて、肝組織ですけれども、それを使って、実際に代謝を測って比べてもらったかどうかという議論だったと思うんですが、それができなかったのかということに尽きるかと思います。

ですから、今回の回答は現象論に終始していて、代謝物のパターンに差があって、特にマウスでこの代謝物が特異的にできていて非常に問題であるという議論はされていないんですけれども、そこを突っ込むかどうかという、そこに尽きると思います。

資料を見る限り、代謝物についてのことは何も書かれていないので、残念ながら、私からは何も結論を導き出すことはできません。

○鈴木座長 どうなのでしょう。前のときは、マウスとラットで発がんの機序が違うのではないかと書いていたのが、今回はどうも逆に、それは引っ込めて、同じなのではないかと言ってきた。同じなんだと言ってしまうと、確かに 8-OHdG の誘導がなくて、脂質過酸化があってと、ちょっと矛盾するんですけれども、それは言わずに済ませようかというような意図だったのでしょうか。でも、それをやると変ですね。

○小澤専門委員 やはり、あくまで代謝物の違いということが議事録には強調されていたので、この要求事項にはっきり書いてありましたように、特異な代謝物という、そこに気持ちが反映されていると思います。だから、悪く言えば申請者が無視したということになるわけです。

○鈴木座長 私たちの期待としては、明らかに代謝のところで調べてみたところ、実は差のあるものはなかったし、病理の検討をしてみたら、機序としてラット、マウスで種差があるとも言えなくなってしまったので、というような形の、前の段階の代謝に関わる部分が出てくればそうかということになるんでしょうけれども、それがいいまま、種差はなかった。だから、というのは、小澤委員の気持ちとしてはちょっと許せないというところですか。

○小澤専門委員 それが、申請者側の事情もあるんでしょうが、この委員会では、前回、たしか私はヘパトサイトまでつくってやったらどうなのかというようなことも言ったと思うんですけれども、さすがにそれは現実的ではあるまいということで、残っている肝組織、マイナス 80 度なりのものがあれば、それで *in vitro* の代謝実験をやってもらったらどうかと。そういう結論だったと思うんです。

ですから、そこを突っ込むか突っ込まないかということと、あとは、この脂質過酸化が、確かにマウスとラットでの種差というか、その種差というのも質的な差ではなくて量的な差ということなんだと思いますが、そういう差を出してきているので、それをもってよしとするのか、より悪性の肝腫瘍ができているということを脂質の過酸化で説明するということでパスさせていいのかどうかという問題です。

○鈴木座長 それに関連しては、多分、吉田委員の方から肝芽腫の話が全然論じられていないという趣旨のコメントが出ていまして、今のとちょっと絡んでくるかなと思っているんですが、ちょっと説明して。

○廣瀬専門委員 その前に、もう一つ、大きな問題点がありまして、ラットでもマウスでも一貫して細胞増殖が増えていないんです。特にマウスでは、これだけ強い発がん性があるのにかわらず、ほとんど細胞増殖がないということになると、イニシエーション作用

があるのではないかというようなことにもなってくるわけです。

ただ、細胞増殖試験を行っているのが強制経口投与で7日間の実験と、それから、マウスでは混餌投与で7日間、14日間という、かなり短い期間なんです。ですから、例えば13週のサンプルとか4週のサンプルがマウスでありますので、このサンプルを使ってPCNAをやれば、恐らく、かなり細胞増殖作用が強くなってきているのではないかと思います。

したがって、このどちらかの、両方でもいいんですけれども、そのサンプルを使ってPCNAの染色をして細胞増殖を比べてみたらどうかと思うんです。そうすると、もうちょっとプロモーション作用があるということがはっきり出てくると思うんです。

○鈴木座長 確かに、それはクリティカルですね。もしかして、プロモーションの話に行かないとすると癌として問題になってしまうから、増殖性の話がこの短期間の試験ではつかめなかった以上、元の試験の中で残っているサンプルを用いて、PCNAなり何なりで細胞増殖の亢進があるのかどうかは確認しないとやはりまずいですね。

そうすると、この2の項目についての、先ほどの代謝物との関連で答えなければいけないということ以外に不足の部分で、細胞増殖性については十分な回答が得られていないので、やはり実験をし直せということになりますか。それは付け加えた方がよいと思います。そうすると、もう一つの肝芽腫の方に話を移してよろしいですか。

○吉田専門委員 私が申し上げたのは、ひょっとしたら廣瀬委員と一部共通の部分があるのかなと思うのですが、今回、マウスの雄だけで肝芽腫の発生が増加しております。これは自然発生でも出ますが、今回は明らかに投与によって増加していると思われます。

この腫瘍は肝細胞腺腫とか肝細胞がんとはほぼ一緒に発生することが多いと思われますし、かなり肝傷害が激しい場合に出るというように言われていると思います。

ただ、最近の文献を読みますと、転移巣とか悪性化について特に肝細胞がんとは差はないので、肝細胞がんよりより悪性化したものであるというところからはあまりされていないようですが、私の経験で申します限り、肝細胞腺腫あるいは肝細胞がんと一緒に出てまいりますし、炎症などの肝傷害が激しい場合にかかなり出てくると思うんです。

ただ、今回の試験に関してはそういう相関性については、今までそういう見地からこの肝細胞がんの発生が考察されていません。例えばこの肝芽腫が、肝細胞腫瘍が発生した個体、あるいは肝傷害なり炎症細胞が非常に激しい個体に出現したというならば、非常に肝傷害が激しかったから違った細胞系の肝芽腫も誘発したというストーリーが成り立つかもしれないんですけれども、細胞傷害もない個体に肝芽腫だけが出てきたら、これはまたメカニズムが違ってくると思います。したがって、この肝芽腫と肝細胞腺腫、あるいは肝細胞がん、あとは肝傷害との相関性を考慮しながら考察を加えていただくと、この肝芽腫の増加というものが、この試験においてよりクリアになってくると思います。そういうことを思いましたので、コメントをさせていただきました。

○鈴木座長 要するに、肝芽腫という部分と肝細胞腺腫なり肝細胞がんなりというところが、個々の個体別に見た場合、どの程度相関しているのかわからないので、傷害が強くて、

マウスの方で肝芽腫が出たというような形のところが一概には認めにくいということですね。

それは、例えば農薬抄録の 100 ページのマウスの腫瘍性病変、表 2 のところの肝臓のところに出ているような頻度の話だけではわからないですか。

○吉田専門委員 頻度ではわからないんです。

実を申しますと、前回、個体別表を拝見したところ、ほぼ肝腫瘍が出ている個体に肝芽腫が出ていますし、傷害性も非常に、例えば肝のスクレローシス、線維化が起きているような個体に出ているように、個体別表を見る限り読めましたので、その辺りの考察をやり加えていただく必要があるのではないかと思います。

○鈴木座長 そうすると、より丁寧に、もう一度見直して、個体表などによってそうした病変の肝芽腫病変と肝細胞がん、肝細胞腺腫、その辺との相関について触れながら、種差等についてももう少し明瞭な考察を加えろということで、廣瀬委員、それでよろしいですか。

○廣瀬専門委員 はい。

○鈴木座長 そうすると、3 つぐらいの話になります。あとの 2 つは大分わかったので、最初のところのマウスに特有な代謝物の話のところをどこまで要求しますか。

要するに、これは、私、よくわからないんですが、申請者の側としては、前はマウスとラットとで違うのでということを前提に話をしていたからこういう議論になったんだと思うんですけども、今回、それが同じだというふうに言い直してきた。それで、本当に同じだというふうに我々の調査会で認めていいんですか。

確かに、多少細かい違いはありますということを我々言いながら、大筋においては同じだろう。同じだとすると、代謝にまでさかのぼって、違いの出てくる傷害性を持っている特定の化合物を同定しろということまで言い得るのかどうかということになると思うんですが、ここはやはり、病理の専門家の方たちにマウスとラットの問題について傷害性というようなところから考えたときに、はっきり違うというふうに言えるのか。あるいは、やはり彼らが言うように、今回は同じだというふうに言ってきたら、そちらを認めてよいのかということになると思うんですが、わからないですね。

○吉田専門委員 ただ、この回答書の 5 ページあるいは 7 ページのラットとマウスをそれぞれ比較した表を拝見いたしますと、4 週の試験から一応、肝臓の変化が出ていますけれども、出方としては同じですね。

ただ、マウスの方が最終的には非常に強く、炎症を起こすような肝傷害まで行ってしまって肝芽腫まで出てしまったということなので、確かに、この病理からわかるといったことは所見としては同じ出方をしているということなので、最終像はかなり違いますけれども、所見としては同じ出方をしているのではないかと思います。

○鈴木座長 若干、傷害の度合いというのはマウスの方が強く見えますというふうにはなっているけれども、それをものすごく強くどうしてだというふうには言わなければならない

ほどの所見ではない。

○廣瀬専門委員 その原因として、少なくとも薬物代謝酵素活性の亢進による酸化ストレスということでみんな片づけているわけですね。そのところが一番、話としてネックになる。

○鈴木座長 それを言うのだったら、代謝にさかのぼってちゃんとした傷害性のあるものについて論じろということは、やはり残ってしまうわけですね。

○廣瀬専門委員 今まで薬物代謝酵素の活性が誘導されて、これほど強い細胞傷害が起こったなんていうのがないんです。

○吉田専門委員 そんなすごい上がりではないですね。

○鈴木座長 そうすると、今のような議論に基づいて、もう一度再考察をしろと。状況によっては。

○廣瀬専門委員 再考察と細胞増殖の試験は少なくとも必要ですと。

○鈴木座長 今、私が言ったのは最初の話のところだけで、増殖の件とか肝芽腫については勿論、別の項目で扱えばいいんですけれども、8-OHdG については、ラットもマウスもそんなに大きな変化はないでしたね。

○廣瀬専門委員 ただ、これは ELISA で測定しているんですけれども、ポジコンが置いていないので、信頼性がどうかというものはあるんですけれども、そこまで疑問を持ったらしょうがないですけれども。

○鈴木座長 そうすると、少なくとも薬物代謝酵素亢進から脂質過酸化の増加、途中で 8-OHdG に関わる記載が入って、それで傷害性を言う話になると、もしそれにこだわるのであれば、いろいろな薬物代謝にとどまって出てくる傷害性の強い物質についても言及がないとちょっと矛盾しますということですね。

ですから、それらを勘案して、がんに至る経緯についてももう一度考察し直せというのが入ってきて、加えて、細胞増殖性がないことについて、やはり残された材料で、少なくとも PCNA など 4 週とか 13 週の材料で付け加えろ。

肝芽腫についても、やはり肝細胞がん、腺腫、炎症といったようなものとの相関において、マウス、ラットで差があることについて、もう少し詳しく考察せよと。その 3 つというのは、今回の話では残りますね。

ちょっと長くなりましたけれども、代謝の方は今の話で、最終的に恐らく、何かまだいろいろこだわっているとすれば、あるいは違いが出るとすれば、物は何だという話に再び行き着くのではないかと思うので、この話でとりあえずよろしいですか。

○小澤専門委員 この答えが出てくるかというところまで考えると、私はちょっと難しいような気がします。というのは、この回答書の 3 ページの表 2 に示したように、ラットとマウスで肝薬物代謝酵素タンパク云々とありまして、誘導パターンはほぼ同じで、質的差はないと考えられると。更に、肝臓毒性に関して、両動物における代謝物に大差はないと推察されると言っていますね。これは、要するにできませんと言っているのとはほとんど同

義だと私は思うんです。ですから、1 番の最初のポイントは、ほとんどできないと。

結局は、マウスに特異的な代謝物という極端なシチュエーションはないのかもしれないと思うんです。結局、量的な差でドーズレスポンスの問題になってしまいますので、量的な差が出てくるのが関の山ということになりますし、むしろ、廣瀬委員の御指摘になった、最終的にがんというアウトプットが出る前段階として細胞増殖というのが全然出てこないというのはおかしい。むしろ、そこに力点を置いたコメントにさせていただいた方がいいのではないかと思います。

○鈴木座長 わかりました。廣瀬委員。

○廣瀬専門委員 それと、あと、ディスカッションでもいいんですけども、やはり脂質過酸化が上がった原因を何にするかというところですよ。8-OHdG が上がらなくて、そこはやはり何か考えてほしいです。

○鈴木座長 だから、そこは一応、コメントとしては残して、薬物代謝酵素が亢進して、脂質過酸化のところは亢進するんだけど、中間の 8-OHdG の生成がほとんど上がらないように見えることについて、これをどう説明するかという話でしょうね。

ですから、そうすると、マウス、ラットで差が見られたというような話というのは、今回は特に強く出さないで、生物作用の方の話でよいとするしかないということになりますか。

○津田専門委員 今ので回答が来るんですか。どう期待されますか。

○鈴木座長 少なくとも、今の 2 番目以降の PCNA で詰め直せというような話というのはまず出てくると思います。1 番目は、相当悩ましいことにはなるんでしょうけれども、何かは言ってくると思います。

○津田専門委員 肝芽腫が出たらどうするかと幾ら聞いても、回答は出てこないと思います。

○鈴木座長 わからないと思います。

○津田専門委員 ですから意味がないです。

○吉田専門委員 ただ、やはり肝芽腫というのは肝芽腫だけぽこっと出ることはないんです。大体、肝細胞腫が出て。

○津田専門委員 だから、合併しているかどうかという質問ならいいけれども、どう出ているか考察せよだけでは、返答も考察もできない。

○吉田専門委員 だから、相関性を考慮した表なり文章をいただければ納得できるのですが。1 回個別別表を見ればそれはわかることなので、そう大きな負担にはならないかと思っています。是非、その相関性を考察していただき、確かに肝芽腫の出方はこうだったということを私たちも確認した上で、やはりそれは了承したいと。

○津田専門委員 もし、単独で肝芽腫が出ているのがあったらどうするんですか。

○吉田専門委員 先ほど申し上げましたように、私は前回、肝芽腫が出た個別別表を拝見いたしまして、そういうものはほとんどないようなんですけども、ただ、それは私がざ

っと見た感じですので。

肝芽腫というのは、そうしょっちゅう出る腫瘍ではないと思いますので。

○鈴木座長 それこそ、先ほどの 100 ページの腫瘍性病変の表ですね。そこを見ると、各々のところで肝細胞腺腫とか肝細胞がんが相当多数、例えば 40 匹の程度の話で見られるのに、肝芽腫というのは 10 例前後というようなことからすると、肝芽腫単独で起こるというのは比較的少ないようには感じられます。

ですから、一応、個別の表まで戻って、その相関性みたいなものを見てもらえば、ラットとマウスの話のところでの違いが多少わかるのかなというような気はしているんですけども、1 番についてはどういうふうに答えるか。これは、私たちではちょっと想像がつかないところがあります。

一応、考えてもらった方がよい。矛盾があるので、それらについても考えてもらって、実際に起こってしまっていること自体は、脂質過酸化が亢進しているというのは言えるでしょうから、その間のところはわからないならわからないなりに何らかの形で決着が要ることだろうと思います。返ってきた回答を見てからしか考えられないし、ここで模範回答というのは、實際上、恐らく出せないですね。

私は、その意味で、1 番目のことも含めてコメントを出してよいと思うんですが、これはよくあることですから、これは出すしかないですね。

ちょっと長くかかりましたが。

○木下課長補佐 済みません、訂正だけよろしいでしょうか。

今の要求事項 2 の関連なんですけれども、回答資料の 5 ページと 7 ページに表が出てまして、再要求の 1 の 4 にも書いてあるんですけれども、マウスの細胞腺腫のところ辺りの数字が、これは雄雌がちょっとおかしくなっているので、どちらにも雄の数字が入っているような感じなので、再度確認をお願いしたいという訂正要求を出したらいかがでしょうか。

○鈴木座長 関連する話ですね。事務局からの指摘として、肝細胞腺腫、肝細胞がん、肝芽腫の値、脚注がちょっと。

○木下課長補佐 恐らく、A の方に雌の数字を書くべきところを雄の数字を書いてしまったような、全く同じデータが載っていますので、そんな感じです。

○小澤専門委員 済みません、今のと関連して、6 ページと 8 ページの表 3 と表 C の関係も同じだと思います。

○木下課長補佐 それでは、付け加えます。

○鈴木座長 若干混乱しているのでしょうか。一応、これはそのとおりに直していただくよりほかしようがないと思います。

それで、コメントの 3 と 4 の話でしょうか。コメント 3 は、ラットの子宮がんに関する問題なんですけれども、子宮がんに関しては 2 つあります。

「ラットの卵巣、子宮及び肝中アロマターゼ活性及び血清ホルモン測定試験に関し、肝

臓中のアロマターゼ増加とエストロゲン代謝酵素の増加の関連性は、今回のメカニズム実験において明らかではない。他の可能性を含めて、再度考察すること」。

それから「F344 ラットを用いた慢性毒性／発がん性試験で、子宮癌が対照群でも 70 匹中 3 例発生しており、試験に用いたラットのロットの感受性が高かった可能性がないか、試験の妥当性について考察すること」という 2 つが出ております。

それについては、吉田委員でしょうか。

○吉田専門委員 まず、3-①ですが、前はすべてアロマターゼが上がったこと、それから、肝臓中のエストロゲン代謝酵素が変化したこと、すべてを全部一緒に考察していらして、それはあまりにちょっと無理があるという部分があったのですが、今回はアロマターゼが上がりました。

あとは、肝臓中のエストロゲン代謝酵素も上がりましたということで別々に書いてあります。私としては、特に全部一緒に関連づけて考察しているわけではないので、大分前より改善されたと思います。ただ、これは私より、むしろ代謝関係の委員の方がこの書き方で納得されるかどうかということが 1 つ。

もう一つは、頻度につきましては 3-②のところ、確かに回答書の 3 の 2 のピンクの中表紙の次のところにバックグラウンドが出ておりますが、どうもこれは 1999 年、2001 年というところで若干高いようですので、これはロット差というか、そういうものがあるということがはっきりいたしましたので、今回、たまたま非常に高いロット差のところに当たってしまったということがわかりましたので、これは了承いたします。

ですから、3-①については、むしろ代謝の委員がこういう書き方であれがないかなということですので。

○鈴木座長 代謝の委員、今の 3-①の項目について。

○小澤専門委員 この代謝、特にエストラダイオール-2-ハイドロキシレースと 4-ハイドロキシレース、それから、それによって生成する 4-ハイドロキシエストロゲン、それから、2-ハイドロキシエストラダイオールと。これらの生成との関係ということになると、この回答の要旨は、非常に長期間、特に 4-ハイドロキシ体に暴露されているとか、生成していて、その代謝物が子宮内膜上皮細胞に異常をもたらすということなんです。

結局、これは生成した 4-ハイドロキシエストラダイオールが、厳密に言えば、本当に子宮内膜上皮に運ばれて、本当に作用を示すのかということを厳密に言わない限り、何にも言えないと思うんです。ですから、それは無理だと思うので、私はこれで仕方がないと思います。

書き方についても、特に異議を唱えるところはありませんし、本当に厳密に言うならば、長期間暴露して 4-ハイドロキシエストラダイオールの動態まで調べて下さいというコメントを出さない限り、納得のいく答えは返ってこないとしか言いようがないと思います。私は、これで結構だと思います。

○鈴木座長 代謝の委員からそういう解説があつて、これ以上の実験はちょっと難しいということですから、了承されるということで、そうすると、子宮がん関係についてはこの考察でよろしいということですね。

○吉田専門委員 確かに、あくまでスペキュレーションの部分が残っていますが、4-ハイドロオキシ体が強い発がん作用を示しているのは文献的にもわかっていますので、私も代謝の委員が納得されるならば、特に異論はございません。

○鈴木座長 一応、代謝酵素との関係からすれば、そういう考察をしても悪くはないということですね。

4 番目のところに移りたいと思います。

○高木専門委員 済みません、ロットのところなんですけれども、3/70 で F344 の嫌発系で 1% 以下の発生率と比較した本試験は 4.3 % で著しく高いというふうに書いていますけれども、著しく高いと言い切っているのかどうか、ちょっと疑問で、その後の表 1 のところで見ると、その前後の試験でもそこそこ出ているので、特にこの実験だけが異常な発生率というわけではなくて、そのラボではそれくらいはコンスタントに出ているというのが正しいかと。

○鈴木座長 表現の問題だけですか。

○高木専門委員 表現の問題です。

○鈴木座長 要するに、特にロットの問題としてこの地域に子宮がんの発生頻度が高かったという表現はあまり妥当ではないと。大体、低頻度というか、3/70 程度の発がんが常時見られているのではないかと。そういうことですか。

○高木専門委員 この実験が、特に異常であったというふうにとらえられるのは間違いではないかと。

○鈴木座長 どの辺が絡んでいるのかよくわからないのですが。

○高木専門委員 たまたま、この実験だけ自然発生が高いという文章は間違い。

○鈴木座長 ドンリュウなんかの場合と、F344 の場合とでは大分違いがあると思うのですが、その意味で、もっと本来の F344 というのは子宮がんなどについては発生率がずっと低いという意味合いのことだったのでしょうか。

○吉田専門委員 私の記憶によりますと、この F344 ラットは卵巣自体の黄体の萎縮があまり激しくないもので、そういうこともありまして、子宮がんの発生頻度というのは 1 試験で 1 例あればいいかなという程度に思っていたものですから、今回、コントロールでもそこそこの頻度で出ておりましたので、この 3-②の表を見て、なるほど、F344 でもゼロのときもあれば、例えば 4/50 というときもあるということを確認しました。確かに、頻度の高い腫瘍についてはよろしいんですけれども、頻度の低い腫瘍に関しましてはゼロと 4 例では全く違ってしまいますので、私は特に押しなべてゼロと差があるという認識をすべきだなというように思った、その程度のことです。

○鈴木座長 要するに、表現の問題だけですね。私なんかもそうなんです、恐らく、常

識的にあまり F344 について細かい背景を御存じない。そういう場合には、対照も含めて 3 / 70 というのが必ずしも高い頻度には思えない。ただ、F344 のことについて詳しい方から見ると、これは普通はもっと低い頻度なのに、1 試験で 1 例ぐらいしか出ないものののに高いのではないかと。

そういう内容なので、どういうふうにしましょうか。客観的に聞くとすれば、調べてみて、高木委員のそこそこ出ているという表現からすると、またあまり意味がないというか、要するに再現性がある、ほぼそういうタイプの F 344 が使われていたということだけで、そう目くじらを立てるほどのことでもないかもしれないと思うんですけども、がんが誘発されるというようなことについての話については問題はないですね。

あと、先ほどの 4-ハイドロキシ E2 ですか。その話のところも、割と合理的な部分があるということであれば、表現だけの問題のようですね。

高木委員、その辺を多少変えれば問題ない、あるいはコメントとして、特にそれ以上何か問題があるのであれば別ですが、よろしいですか。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 それでは、4 番目のところで、溶媒が遺伝毒性の際に使い分けられているということについて理由を聞いているわけで、代謝物と溶媒の相互作用とか、検体析出の結果に及ぼす影響などについて述べてくれということだったんですが、これは高木専門委員ですか。

○高木専門委員 いろんな溶媒を使い分けた理由につきましては、その 2 ページのところに各種述べられております。一応、根拠があるということです。

検体と溶媒の化学的な反応に対しては、発熱、発煙、変色等の異常が観察されたことはないと推定しております。

検体、代謝物と溶媒の相互作用についてはそういう特別な試験は実施していないために、相互作用の有無については不明ということになっております。

検体析出の影響については、沈殿が生じない処理濃度においても細胞毒性が観察された。沈殿が出て細胞毒性が観察されたということで、検体析出の影響がないということで、影響を及ぼしていることはないだろうということの結論になっております。

あと、太田委員からのコメントで特に問題ないという意見が出まして、私もそれによろしいかと思えます。

○鈴木座長 先に、太田委員からの意見として、DMSO を用いても陰性の結果については変わらないだろうというコメントが出ておりますから、それは了承されるということですね。

そうしますと、各コメントについて、一応終わったのですが。

○廣瀬専門委員 ちょっと前に戻りますけれども、子宮の発がんのメカニズムのところは、結局、酸化的 DNA 損傷であろうということを認めるということになるんですか。

○吉田専門委員 子宮は酸化的 DNA 損傷ではなくて、肝臓のエストロゲン代謝が変化して、4-ハイドロキシ体が出たことによって、それが。

○廣瀬専門委員　そこで、4-ハイドロキシラーゼによって4-ハイドロキシエストラジオールになるときに、この活性酸素種がDNA傷害をもたらすというストーリーではないんですか。

○鈴木座長　そのところは、先ほど代謝の委員から出されたように、多分、今の酵素活性は肝臓で測っているんでしょう。それで、その酵素によって実際に出てくる4-OHE2というのは、恐らく血中を介して子宮に行く。そこで、何らかの機序で発がん作用を発揮するという話ではないかと。ただ、その間の証拠がないというような話なんですね。

○廣瀬専門委員　この回答書には、子宮内膜上皮への酸化ストレスが長期間にわたり亢進していたと考えられるというようなことがメインに出ているんです。

○鈴木座長　どういうふうになるんですか。その酸化ストレスというのが、4-OHE2の作用として生ずるものというような解釈なんですか。それとも、そうではなくて、肝臓で起こるものと同じような酸化の機序。

○廣瀬専門委員　だから、子宮で8-OHdGを測定したり、免疫染色したりしていますね。

○鈴木座長　子宮のところはどこでしたか。

○吉田専門委員　ここではないんですか。この数行の、かつカテコールエストロゲンが高レベルにあったことから云々で、「子宮腺癌を誘発したと推察する」。私は、ここがメインと思いました。

○廣瀬専門委員　そこにも関係しているけれども、上の方には、前のページの一番下から次のページの一番上にかけて酸化ストレスが亢進したと考えられると。

○吉田専門委員　あまり一致したデータは挙がっていないんです。

○廣瀬専門委員　結局、カテコールエストロゲンにしたって、これは活性酸素が出るわけでしょう。

○吉田専門委員　そのメカニズムは、あくまでスペキュレーションでわからないんです。

○廣瀬専門委員　だから、これで子宮内膜上皮のDNA傷害となっていますけれども、これは恐らく酸化的DNA傷害のことだと思うんですけれども、これが長期にわたり蓄積されて、子宮がんを誘発したというストーリー。だから、これは実際に今までこういうような原因で子宮がんができたという文献的な何かエビデンスはあるんでしょうか。

だから、ここでこれを認めてしまうと、かなりのものがそこに流れる可能性があると思うんです。

○鈴木座長　どういうふうにしましょうか。更に、子宮内膜のところでの酸化的DNA傷害というのであれば、何らかの文献を含めて考察せよという話にしますか。

○廣瀬専門委員　吉田委員が、この前の毒性病理学会で4-ハイドロキシエストラジオールを実際に、投与をしたという発表があったと仰っていますが。

○吉田専門委員　4-ハイドロキシエストラジオールの皮下投与でラットの子宮がんが増加します。

○廣瀬専門委員　皮下投与したら、子宮で8-OHdGが上がったという報告ですか。

○吉田専門委員 今回の試験では 8-OHdG を測っています。酸化ストレスのところはわからないんです。

○廣瀬専門委員 わからないんですけれども、子宮がんが増えたということですね。

○吉田専門委員 ハムスターの腎臓でも、やはり 4-ヒドロキシエストラジオールを投与すると、たしか腫瘍が増えるし、子どものマウスにやはり 4-ヒドロキシエストラジオールを投与すると、多分、17β よりもかなり頻度が高く腺がんが出たという、そういう文献はあると思います。

○鈴木座長 どうしますか。そこを更に詳しく。

○廣瀬専門委員 何か文献でも付けて、これは本当にこういう可能性があるんだというようなことが何かあった方がいいと思うんです。

○鈴木座長 より丁寧に考察せよと。一応、大筋においては 4-OHE2 の作用であることについて了承するが、なお詳しい機序について文献を用いて考察せよという形にして、それでは、追加のコメントを出しましょう。

どうぞ。

○高木専門委員 アダルトマウスでも、4-ヒドロキシで子宮がんができるんですか。

○吉田専門委員 アダルトマウスに関する文献は、恐らく出ていないと思います。恐らく、出ているのはハムスターの腎臓とラットの子宮がん、この 2 つの文献だと思います。

ただ、よく調べていないのですが、4-ヒドロキシエストラジオールが親の 17β よりも多分強い発がん性があるという vitro のデータなりはあると思います。その節で、親化合物より発がん性が高いというような一文をレビューで読んだことがございますので、多分、文献的には出てくるものと思われます。

○高木専門委員 4-ヒドロキシエストラジオールを測るというのは難しいですか。

○鈴木座長 どうですか。私、ちょっとあまりそれは強く言いたくないんです。なぜかというと、測るといっても肝臓で測ったってしょうがないし、子宮との関連をとということになる。

○小澤専門委員 せいぜい、静脈血を取って測るのが関の山で、そうだとすると、これは外から投与したものではないですから、非常に感度の高い、LC マスマスとかそういうもので測らない限りわからないと思うんです。

ですから、やはり同じような根拠だと思いますけれども、座長と同じ意見です。ちょっと無理ではないかと思います。でも、文献的考察というのは重要なところかなと思います。

○武田専門委員 要するに、検出感度ですか。だから、ホルモンとかビタミン類は低濃度で効果のあるものは、少量を合成してやれば効果が検討出来ますから、効果実験をする分には別の意味で非常に楽なんです。

先ほども、実際にそれを測るとなると、うちも環境化学で、HPLC でエストラジオールや塩素誘導体を測定したことがあります。やはり感度はあまりよくない。

○鈴木座長 ということらしいんですが、よろしゅうございますか。

そうすると、一応、子宮がんに関しても了承というわけではなくって、若干コメントが付きますということで、大きく言うと肝臓がんのところと子宮がんのところで、依然として納得できない点が残ってしまった。

○廣瀬専門委員 もう一つ、細かいことですが、抄録を見るより、こっちの評価書の12ページの表8の10,000 ppm投与群の雄に腎盂の移行上皮過形成がありますが、この過形成の原因が、その下に腎結石という所見もあるので、この腎結石によるものかどうかを聞いておいていただきたいと思います。

これは、2年の全臓器のと殺のところを見てみますと、膀胱あるいは腎盂の腫瘍が若干増えている傾向がありますので、ちょっと気になるところなので、その点を聞いておいていただければ。

○鈴木座長 新しく起こして、2年慢毒と発がんのラットの試験で、最高投与量の雄の腎盂移行上皮過形成が腎結石に起因するものかどうか。それを考察してくれというのを1つ加えることになります。

勿論、1番目のところでまだ不十分な用語の問題も残っておりますので、それらと併せて再度検討していただこうということになります。したがって、ADIに至るようなところは、今日は議論しないと。

それで、全体で評価書のところをさらっと見ていただいたときに、ページ19以降の「13. その他の毒性試験」というところにコメントの2番、3番と対応する幾つかのメカニズム試験というのが肝臓とか子宮の話で乗っかっておりまして、これは大筋、今日のコメント対応の説明の中で説明が済んだという形にさせていただいてよろしゅうございますね。よろしいですね。

○廣瀬専門委員 書きぶりがかなりおかしいところが。

○津田専門委員 間違いがたくさんありますので、事務局にメモをお渡ししておきます。

○鈴木座長 わかりました。それでは、それは含めてということで、とりあえず議論が終わったということにさせていただきたいと思います。

そうすると、これで一応、本日のベンチアバリカルブに関しては。

○津田専門委員 甲状腺の発がんメカニズムのところですが、甲状腺機能が亢進したから発がんが亢進したようなことが書いてありますが、おかしいのではないですか。

22ページです。説明は、マウスとラットで全く同じものが張り付けてあります。

ラットは、確かにT3、TSHが多少上がっているから、フィードバック機構というのは。

○鈴木座長 あり得るかもしれない。

○津田専門委員 マウスではないと書いてあるんです。それで、同じものが張りつけてあるんです。

○鈴木座長 そうすると、これについてはどうなるのでしょうか。①と②、確かに議論しておかないといけないところにはなりますね。

腫瘍が出てきているのは、肝臓と子宮については終わったんだけど、甲状腺につい

てはまだ、今日、議論やっておきますか。それで、今の指摘もあって、21 ページ、22 ページの「(2) 甲状腺腫瘍発生メカニズム試験」として、全部で3つやってあるところがあるんですけども。

○吉田専門委員 マウスもラットも T3、T4 が下がって、TSH が上がってというようなことをメカニズムスタディでたしかなさっていたと思うのですが、だから、両方とも TSH が上がっていると。

○津田専門委員 いや、今、おっしゃっているのは、マウスは下がっていないと書いてある。認めなかったと書いてあります。

○吉田専門委員 ③で、今のですか。

○津田専門委員 血清中 TSH は T3 に変化が認められなかったと。

○吉田専門委員 それは、隣のページの1回目にして、③でもう少し長い実験をなさっているんです。それでは上がっているということだというように理解したんですが。

○津田専門委員 それでは、そのように記載しないと分かりにくいですね。

○鈴木座長 今のは、津田委員のお話は、②のところで書いている話がおかしいということですか。

○津田専門委員 マウスのところ。

○鈴木座長 ①ですね。

○津田専門委員 5000 ppm 云々のところで、T4 の減少はいいんですけども、その次の「血清中 TSH 及び T3 には変化が認められなかった」と書いておいて、今度「フィードバック機構により」と書いてあるから。

それで、下のラットのところは、T4 が減少して、TSH が有意ではないが上がっているから、そういうことはあり得るが、マウスは TSH が上がらないという書きぶりながら、考察には同じ文章が張り付けてある。

○鈴木座長 でも、①の成績について、断定的にこういうフィードバック機構の問題を論じることは、特に血清中の TSH が変化なかったので、ちょっと問題があるというのはそのとおりだと思います。

ですから、ここはどうなんでしょうか。この文章からすると。

○吉田専門委員 済みません、③もありますね。

○鈴木座長 勿論、わかっています。だから、①のこれが7日～14日間の試験なので上がらないことは十分あると私も思うし、このことから、実際は甲状腺の発がんを説明するような話というのは実は①の試験ではできなかったのも、③をやったということなので、①のところに、特に21ページの40行目から22ページの2行目までの話というのは入れる必要はない、消していいということですね。

そうすれば、一応、今の吉田委員の言っているような長期間のところで確認されたので、トータルで見ればこれでいい。そういうことですね。

○津田専門委員 それと、ラットのところで「フィードバック機構により甲状腺機能の亢

進が誘発されると考えられる」と書いてあるけれども、別に甲状腺機能が亢進したというデータはあるんですか。

○廣瀬専門委員 この「機能亢進」という書きぶりは、おかしいかもしれないですね。甲状腺上皮の過形成とか肥大とか。

○鈴木座長 その方がいいですね。

○津田専門委員 要するに、わかっていなくて書いているという意味です。

○鈴木座長 今のは、22 ページの 11 行目「甲状腺機能亢進」というのを「甲状腺の上皮細胞の増殖」とでも書きましょうか。

○津田専門委員 そうですね。

○鈴木座長 これは、コメントとして出すまでもなくて、ここの問題として処理できますね。

○木下課長補佐 済みません、この評価書は直せるんですけれども、抄録も全く同じ表現なので、それでは抄録の方も直していただいた方がいいかもしれないですね。

○鈴木座長 そうすると、コメントになることはなるんですね。

○木下課長補佐 それでは、それに合わせていただけるようにします。

○鈴木座長 そうすると、結構細かいところがいろいろと付け加わりましたけれども、大筋、これで甲状腺についても議論が終わったということで、この次、まともな回答が返ってくれば ADI の議論に移れるのではないかと期待しております。

それでは、これはこれでよろしいでしょうか。

○高木専門委員 染色体異常試験のところ、農薬抄録の 127 ページですが、チャイニーズハムスターの CHL 細胞を用いた invitro 染色体異常試験というところで、128 ページ、直接法の $1910 \mu\text{g/ml}$ のところで、倍数性細胞 6 でプラスマイナスという評価が出ていまして、それで追試すると、次のページですけれども、 $1862 \mu\text{g/ml}$ で、4。それから、その下の $1862 \mu\text{g/ml}$ で同じく 4。これは上がっているけれども、評価はネガティブというところで、問題にしたかったのは用量相関性が認められないというところです。

この 127 ページの真ん中の用量設定根拠のところ、細胞増殖試験で 50%細胞増殖抑制濃度は直接法で 24 時間で $2147 \mu\text{g/ml}$ 、48 時間で $1088 \mu\text{g/ml}$ というふうに、大体、 $2000 \mu\text{g/ml}$ を超えると明らかに増殖抑制が出てくるわけで、そうすると、128 ページの $1910 \mu\text{g/ml}$ の上の $3820 \mu\text{g/ml}$ のところは明らかに細胞増殖抑制がかかっているドーズなので、そこで用量相関性がないというところを言っていけないかという問題があるのではないかと思います。つまり、増殖が抑制されると、ミューテーションの起こる頻度も下がってくる可能性があるのではないかということです。ですから、本来は $2000 \mu\text{g/ml}$ 以下のところで用量相関性を見るべきではないかと思ったんです。

○鈴木座長 どうしましょうか。これは、今日たまたま遺伝毒性の委員方、お二人ともお休みなので、なかなか難しい話になってしまうのかもしれないけれども。

○木下課長補佐 事務局から確認いたしましょうか。

○鈴木座長　その上で、もし、これでは何か相互の瑕疵があるということであれば、今の疑問も含めてコメントを出すし、それから、それなりにこれで読めるということがあれば、事務局の方からお二人に連絡して、その上で話を進めたいと思います。ほかに、よろしいですね。

(休　憩)

○鈴木座長　それでは、始めたいと思います。「スピノサド」です。まず、事務局より経緯を含めて説明をしていただきたいと思います。

○木下課長補佐　スピノサドは、農薬取締法に基づく適用拡大申請中の品物であるとともに、食品衛生法に基づく国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定の関する指針、長いんですけども、いわゆるインポートトレランスと言われるものです。その申請中でございます。この両者を含めて、平成 16 年 12 月 22 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。

同様に、資料を各委員に御送付申し上げまして、今回のたたき台に反映してございます。よろしくお願いいたします。

○鈴木座長　どうでしょうか。このインポートトレランスに関しては、もうちょっと説明してもらった方がいいですか。あとはおわかりになっているということで、議論をしていこうと思っておりますが、事前に事務局と座長で少しお話をしました。勿論いろんな委員からさまざまなコメントが出されておまして、スピノサドの農薬評価書にそれらは反映されているところでございます。この委員会としては、スピノサドは初めて議論することになりますので、そのコメントについて一応まとめてみて、この評価書の一番最後のところに全部で 11 件、2 枚あります。

ざっと見ますと、基本的にはこれだけのコメントで、しかも後ほど一つずつこのコメントに従って、どういうことだというのをかいつまんでお話していただこうと思っているんですが、相当修正その他が出てきますので、今回は全体の議論をせずに、コメントの意図するところを御説明いただいて、それに対して戻ってきた抄録なり、それから回答なりを基に最終的な議論をした方が効率的だろうと思っているのですが、そういうやり方で議論をしてよろしいですか。

○小澤専門委員　ということは、事務局へコメント案を出した又は各委員が解説したこと、そういうところを中心にしながらということによろしいですか。

○鈴木座長　はい。

○小澤専門委員　わかりました。

○鈴木座長　それも含めて、それで最終的には、ですから一番最後の 2 ページのところにあるような項目のところ、抄録の対応するページ等を見ながら説明していただくと。

病理の委員方、毒性の委員方、それでよろしいですか。そうすると、大分議論としては

短縮できるのではないかと思いますけれども、長尾委員もいいですね。

○長尾専門委員 はい。

○鈴木座長 それでは、そういう形で変則的ですが議論をさせていただきます。最初のところで、例えば、追加資料要求案の 1 のところで、動物における代謝についてということで、4 点ほど追加資料要求が出ておりますので、動物代謝の委員に御説明いただきたいと思います。

○小澤専門委員 まず、抄録 267 ページ、表 8 と 9 に記号と代謝物が一致しない箇所があるということで、これは単純な誤記でありまして、抄録の 267 を見ていただくと、比較的簡単にわかるかと思うんですが、例えば、267 の表 8 ですが、一番左のピークというところと、その右の代謝物というところが大幅にずれています。例えば、一番下のスピノシンという代謝物が、本当はこれは A なんですからけれども、全然違うところに来ているんです。ということで、これは想像はできますけれども、表の再提出を求めて直していただきたいということでよろしいかと思います。

それから、評価書の 10 ページ、これはもう直していただいているので、これはこれで結構です。

2 番、抄録中代謝物一覧表の構造式、あるいは名称に誤記や不備が見られると。確かに、それはそうです。

例えば、抄録の 252 ページの真ん中辺の AA と AB のところがありますが、これは真ん中よりちょっと上に二重結合のところにメチルが紙より上向きに生えているような形になっていますけれども、これは明らかにおかしいわけで、二重結合ですから平面なわけで、これを直していただきたいということです。

それから、253 ページの AI、これが正解ということです。要するに、紙の面と同じただの棒線が正解ということで、そういうふうに直していただきたいと思います。

それから、抄録の 419 や 420 というのが、これは植物になるのかな。同じような間違いがあります。419 はマップになっていますが、一番右の上に AA という代謝物がありますが、やはり同じところのメチル基が誤記になっています。それと、420 ページのやはり右上の AB も全く同じことが言えるということです。

それから、抄録の 268 ページは、U 番号で言うと U15 と 16 というところですがけれども、記号で言うと B、あるいは J+K とあります。それが何かということが、抄録の 250 ページに書かれているんですけども、例えば、B は R1 から R6 がプロトンかメチルかということで載っていますが、これは B もそうですし、J+K もいずれもグルタチオン抱合体ではありませんので、この 268 ページの +GSH というのは誤りですので修正してください。

それから、284 ページ、これは代謝と組織内分布というのをやって結果を出してくれていますが、284 ページの結果の 1 行目のところに、概要表 1 から 6 に示すと書いてあるんですが、次の 286、287、288 を見ていただくと、表 5、表 6 が欠落しているということで、これだけ間違いがあるので、評価書の素案に書かれている理由により適正化を図りた

いということでもあります。

この剤のプロファイルの説明が必要と思いますので簡単に紹介させていただきます。

まず、抄録の 263 ページの血漿中放射能の濃度推移というところをごらんいただきたいと思います。これは、本薬の吸収、分布、代謝、排泄の試験では、投与量が 2 種類使われております。これが、10 mg/kg 体重、それから 100 mg/kg 体重ということで、10 倍の差になっているんですけれども、ほとんど線形性が保たれていて、特に代謝が飽和しているとか、そういうことはないということが特徴の 1 つであります。

10 mg/kg 体重というのが、亜急性毒性で無毒性量、それからその 10 倍、100 mg/kg 体重というのが、同試験で毒性発現量の約二倍の投与量を用いているということでもあります。それから、本剤は約 60% 程度、半分以上が吸収されているようです。全体で見ると、糞中の排泄がメインでありますので、吸収されて胆汁を経て糞に出ていくと。かなり排泄は全体としてはいいものであることはたしかなのですが、たたき台の 12 ページのところをごらんいただきたいんですが、生体内蓄積性という項目がございます。これは、恐らく毒性との関わりで若干怪しいということで、申請者がこのような項目を設けているのではないかと考えているんですけれども、この 12 ページの 24 行目から 25 行目にかけて、いずれの場合においても消失は速やかであったが、その中で緩やかに消失した臓器は、甲状腺、腎臓及び脾臓であったということが書かれております。

この 3 臓器の毒性との兼ね合いで、何か議論があればと考えております。

大体このプロファイルは以上なんですけど、いろいろな試験を見ていて、1 つだけちょっと変だなと思った点がありますので指摘させていただきます。

それは、今の分布組織との関わり合いとの関係なんですけれども、今の 3 つのキーになる組織ですが、反復投与のときのデータがどこかにあるんです。9 ページの反復投与のところの中に、一番下のところ、臓器がいろいろ並んでいるんですけれども、反復投与の雄のところ、腎臓、脾臓というのが真ん中辺りに出ています。12.7 と 10.7。雌も大体真ん中辺りに腎臓と脾臓が出ていますが、甲状腺はかなり低い値になっているんです。その上の低用量、高用量は、甲状腺はかなり高い分布が見られております。これは、本当にそうなのかちょっと申請者に尋ねるか、コメントか出したいと思います。つまり、反復投与時の甲状腺の分布が低いことの理由を考察してくださいというコメントを出したいということです。

以上でございます。

○鈴木座長 ありがとうございます。そうしますと、一番最後のところに出させている、追加資料要求案 4 に加えて、もう一つ代謝の反復投与試験の際に単回投与試験で見られたときのような甲状腺への高濃度の分布というのは見られないが、その理由はなぜかというコメントを加えるということです。

○小澤専門委員 そうです。抄録で言うと、266 ページにございまして、委員方に御納得いただいた方がいいと思うんですが、266 ページの表の一番下に甲状腺 0.709 とございま

す。それに対して、その 2 つ上の脾臓が 10.7 とかございます。ところが、264 ページ、高用量、単回、甲状腺が 134 に対して脾臓が 98 と、甲状腺の方が高いぐらいの分布をしていると。それから、その右側の表でも 12.3 と 7.42 と、ワンオーダー違うというのは、ちょっと奇異な感じを受けます。これは聞いてみたいと思っております。

以上です。

○鈴木座長 ありがとうございます。

それでは、2 番目以降の話で、2 番目のところは、植物代謝についての話のようでございます。これは武田委員ですね。

○武田専門委員 先に石井委員、お願いします。

○石井専門委員 全体的に、これの一番の問題点は、前の宿題では光分解物に対する問題が指摘されているわけです。作物は、キャベツとカブとリンゴとイネでやっているんです。パターンとしては、作物による違いはほとんどない。ただ、イネは使い方がちょっと違って、植えたところに処理して、それでイネに吸収させると。初期に使う使い方で試験されていますので、ほかのものは作物自身に散布をしている。そういうことから、ちょっと残留の仕方が違うんですけれども、基本的にはできてくるものは似ているようなものができるだろうということが言えると思います。

それで問題なのは、この剤を作物に散布しますと、比較的早い時期に消えていくんです。親化合物、スピノシン A とか、スピノシン D というのが、その成分の中の化成成分ですけども、それがどうも光のせいではないかと。これは、リンゴを使った試験で、かなり詳しくやっけていまして、散布するときに袋がけをして、葉がかからなくしてやった場合。それから、散布した後光を遮断して、袋をかけて、その影響を見ていると。

それを見ますと、確かに光が当たらないとかなり安定して残っていると。やはり通常に栽培しているものは速やかに親化合物がなくなっていっていると。

それで、できていくものは何かと言いますと、どれでもいいんですけれども見ていただくと、この書いてある構造式で言えば左上に書いてあるアミノ糖の部分が変わると。そういうものがまずできると。

その次に、ラムノースと言うんですが、右上にある糖の脱メチルというような反応が行っているとか。

それから、マクロライズと言いますか、大きな骨格に酸素、質量数 16 とか 32 増えるということが書いてありますが、何か物がわからないんですけれども、要するに、多分 OH が付いていっているんだらうと。これは、標品がないものですから、抽出したものを薄層とか LC で分離して、それで NMR とか主にマスを使いまして、質量数と分解パターンから見ていっているんですけれども、結局、標品があるのはアミノ糖のところの変化したものとか、ラムノースのところが変わったものはあるんですけれども、それ以上はないわけです。ですから、その後は推定でしかない。

実際に、これは残留を測定しておるんですけれども、お茶が一番高い値で残っておった

んですけれども、そのときに出てきておりますのが、Kという代謝物がわずかに検出されています。ほかの作物ではほとんど、ハクサイで出たという例はありますけれども、ほかの作物はほとんどそういうBとかKというものは、実際のサンプルからは出てきてない。勿論、AとかDは残っていた状態で、そういう状態になっていると。

BとかKについては、急性毒性とか変異原性試験もやられておりまして、私その数字を見る限りは、特に毒性が強いとか何とか言うものではないんですけれども、問題はここで問われているのは、それ以降の光分解、必ずしも光だけではないけれども、要するにそれ以上に分解をするときのものが一体どうなのかということを聞いているんですけれども、これについてはいろんな精製操作をやりまして、分ければ分けるほどわけがわからなくなります。要するに、細かくそのピークが幾らでも出てくるということで、これはいろんな混合物の集まりを抽出していると。かなりの数になります。1つの成分そのものは、多くても0.03ppm程度のものであると。非常に1つの成分としては微量で、ただ進んでいく方向としては、端っこの糖とかアミノ糖が切れて、マクロライドの骨格が酸化されていくというような方向に進むと。

例えば、イネの場合は土に埋めて吸収して、玄米にまで入っているんですけれども、そうすると抽出されないような状態になっている。

それから、ワラについては、繊維の中まで取り込まれているというようなことは言っているんです。だから、同化の方向には行っているということはわかるんですけれども、中間のものについては、それほど細かい成分がたくさん寄り集まったもので、これ以上はできませんでしたということなんです。

直接的に、光分解物以降、そのわけのわからないところのものの安全性はどうかというところの答えにはなっていない。というか、それ以上難しいだろうとは私も思いますけれども、そこはそういう答えになっています。

リンゴなんかでも、リンゴには大体9%ぐらいの糖が入っているんですけれども、糖の中に確かに多少は入っているんですけれども、リンゴの果実についてはそれほど同化が進んでいるとは思えないというようなことで、答えとしては恐らくここに出されたデータから答えを書くとしたら、これしか書きようがないとは思いますが。

そういう標品のある程度のところまではチェックをして、それ以降については、ほかの農薬もそうなんですけれども、確かにいろんな成分に分解、代謝されているということはわかりますが、安全性をという量が少ないとわからないということしか言いようがないと思うんです。

植物代謝の全体の説明としては、資料要求に関わる説明としては、そんなところだと思います。

○鈴木座長　ありがとうございました。それでは、どうぞ。

○武田専門委員　それでは、今のを先に言いますと、たまたまこの会社の場合には、植物代謝と動物代謝の受託会社が違うわけです。だから、この場合、今、石井委員が言った

ように、標品がありませんので、私はこれはしょうがないと思います。同じ会社でも動植物代謝部門は縦割かもしれませんが、同じ会社から申請される報告書において、一方で出来て他方で出来ないというのは、私はおかしいと思います。

そう思われませんか。要するに、試験機関の動物代謝をやるところと植物代謝をやるところがあって、動物代謝は合成してちゃんと標品を持っているわけです。さっき言いましたね。それを融通しあえば、今の高速液体クロマトグラフなり高速液体クロマトグラフ/質量分析計の分析手法を駆使すれば、少なくともその化合物があるかないかぐらいは全部でなくとも判るわけです。すると動物代謝で想定される代謝物の多くは植物代謝でも存否が明らかになるはずで。動物代謝と植物代謝の間で通常そんなに大きな差はないはずですから。

前に言いましたように、実施機関は別でも出てくるものは1つのレポートなんですから、整合性をもたせてほしいということです、名前だけではなくて。それから、ここに書いてあるものは全部単純エラーと思うのですが、317ページの表2、318ページの表3と319ページの表4は同じデータからでていると考えますが、表2ではSAとSDが48日後、葉のジクロロメタン%で22.5と35.7が表3では20.0と33.0、表2の根で52.5と49.8が表4では49.9と48.9とでています。ほかの数字は同じです。何故か確認したい。

あと抄録の326ページのところに表1がありますね。そのときの一番右の果肉のところに、ほかが全部0.02という大体2桁ですね。28日だけが0.3と1桁ぽんと上がっているわけです。これはなぜかと。要するに、モモか何かですから、皮をむいて汚したのか何か私は知りませんが。

○石井専門委員 ほかに異常値はあるんですね。彼らは異常値と言っていないから。

○武田専門委員 本当に異常値なののでしょうか、彼等の前処理のミスでは。両者は全く意味が違います。それから、次に行きまして、次の3のカラムは、3番目が私のものです。これが、残留実態を見るわけです。それを見たら、ここだけ落ちているんです。横とじのものです。もう一つあったんです。イチゴとレタスがペアで出てこなければいけないのが、一方がないんです。イチゴでは、SAのデータです。スピノシンAの方のデータ。レタスの方では、社内分析ですけれども、やはりSAのデータがない。だから、多分付け忘れたんだと思います。

そこで、1つお聞きしたいことがありまして、この縦とじのところ。これを見てもらったらわかるんですが、この代謝実験を見たら、423から424ページです。ここにAとBが出ています。Aというのが親化合物です。そのN脱メチルしたのがBです。全部出ていているわけです。SAやSDに比べて中には結構高いものもあるんです。もう一つ事務局に聞きたいんですけれども、スピノサドの現行の基準値は親化合物だけでしか、それとも代謝物も対象に入っているんですか。私は聞いてないけれども。

○木下課長補佐 これは、当委員会ができる前の話ですけれども、AプラスDだと理解しています。

○武田専門委員 Bですか。

○木下課長補佐 いいえ。A プラス D が有効成分ですから。

○武田専門委員 B は親化合物 A の代謝物で使用方法によったらかなり検出される可能性があります。だから、このときに私がお聞きしたいのは、なぜ B を落としたんですかと、それで途中から実態調査してないんですね。

○石井専門委員 すべてはやってないね。これを見ると、残る可能性があるわけです。親化合物の 1 割前後が。

○木下課長補佐 この試験はもともと A の試験と D の試験を別にやっているわけですね。

○武田専門委員 だから、A と B は一緒分析にできるんですよ。

○石井専門委員 代謝試験は別々にやっているけれども、残留試験は一緒にやっているんです。

○武田専門委員 なぜ外したのか、できる可能性があるにもかかわらず、なぜ実態調査を途中で中止したのでしょうか。残留は少ないかもしれませんが、かなり残留する可能性のあるデータである以上、実態調査を使用法から残留する可能性のある作物について実施する必要があるわけです。

○木下課長補佐 作物残留の全部をやってないということでしょうか。作物は何でしょうか。

○武田専門委員 かなりたくさんやってます。全部で 40 やっていますけれども、そのうちの基準値が決まった後は、途中から結局 A と D しかやらなくなったと考えていいわけですね。B と K をやってない。私は K より B の方が残る可能性があると思います。

○石井専門委員 これは、分析は液クロでやっているんですけども、きれいに 4 つに分かれるんです。

○武田専門委員 それでは、話は別にしまして、試験機関は、申請者から依頼のあったものを受けてやるわけですから、作物残留試験は試験法を見るだけですから、ずっと来ていた事実は知っていますけれども、こういう内訳を知ったのはここが初めてです。

○木下課長補佐 済みません。評価書作成上のミスで、B、K は、今まで対象にならなかったものも、植物代謝試験の補足データとしてモニタリングデータを入れていたんですけども、今回は落としてしまいました。済みません。

○武田専門委員 それならそれで、私が言いたいのは、場合によっては親化合物の 3 割ぐらいは残るものもある場合もあるわけです。そうすると、そんなに残るようなものをなぜ実態調査しなかったのかということと、それが残るということがわかれば、基準値の対象化合物に入れるということで、それが残ってないということがわかれば落としていいと。だけど、こういうデータが出てくると残る可能性があるわけです。

○鈴木座長 今の事務局の説明からすると、どういうことになるんですか。

○木下課長補佐 次回までに、抄録に出ていなかったけれども、生データのある B と K の残留成績を評価書たたき台に入れてもう一度評価いただければと思います。

○鈴木座長 武田委員も、実はデータがあるということなので、それはそれでよろしゅうございますか。

○武田専門委員 私どもの立場から言うて見たいということです。

○石井専門委員 やはり抄録には、確かにやったならデータとして入れておいてもらった方がいいですね。

○武田専門委員 私、動物の代謝ではこんなこと言わないですよ。植物の代謝ですから、結局これが基準値に入るか入らないかの問題です。入れないのなら入れないための根拠が欲しいだけです。実態調査結果がほとんど残ってないなら、私は何も問題ないけれども、処理後の経過日数によっては親化合物と比較してかなり残留する可能性が代謝試験で出されているわけです。そのデータは見たいと、もしあるなら見せていただきたい。済みません、勝手なことを言いましたけれども。

○鈴木座長 そうしますと、植物の話のところ。

○武田専門委員 あとは文の訂正だけです。違っているところがあるから、どうですかというだけです。今のものを落とせばね。

○鈴木座長 それで、一つずつ見直しますと、317、319のAとDの話のところは、数値の話があればわかったのかな、結構わかりにくいところだったんだけど、一番最後の48時間のパーセントの数値が表によって違っているということですね。どっちが本当なんだということですね。

○武田専門委員 このデータでやってほしいと。

○鈴木座長 それから(2)のところは、ほかのところの検出感度と比べると、この時点だけでものすごく高くなっている。これについては何か理由がございますか。

○武田専門委員 異常値なら異常値でも構いませんけれども、一応、疑問に思ったから。

○鈴木座長 わかりました。

それから、3)のところは今、説明があったんですか。いずれにしても、事務局から言われていますが、データがなかったり、誤記があったりするんで、これは直せと。その意味で、データを完全にした上でもうちょっと評価しないとしようがないと。

それから、石井委員の話の、光分解が比較的という話のところは、何かコメントを出しますか。

○石井専門委員 いや、無理ですね。これ以上は恐らく無理ですね。要するに、個々の標品がありませんから、これ以上試験のしようがないですね。だから、BとかK以降のその最後には、例えばおコメの中なんかには、マクロライドの骨格はもうないということは言っているんです。だから、同化はされていっているんだと思うんです。けども、それは何だというと、それはもうちょっとわからないでしょう。だから、武田委員おっしゃったように、標品をほかにも持っていたら、試してみろという話しかないんですね。

○武田専門委員 動物の方は、想定代謝物をちゃんと合成してからやっているわけです。なぜ植物はしないんですかと。量が少ないのは、私は認めます。動物のようにはなりませ

んから。だけど、分析すればいいんですからね。だから、同じ研究所ならもらえと、今回のこの場合は研究所が違うから入手困難というのは、私は仕方がないと思いますけれども。

○鈴木座長 原則的にはおかしいですね。

○武田専門委員 おかしいでしょう。これは1つのレポートですから。

それから、もう一つ、303 ページ、いつも私が言っている経路です。ほかのはまあいいんですけれども、一直線に全部伸びていますね。だけど、全然取れる可能性がないのにみんな下に付いているわけです。今まで通りに言いますと。だから、これは分けて書いてくれということです。

例えば、スピノシン B というのが上から3番目にありますね。それは B ですから、今、石井委員が言ったように、左上の N-メチルが取れていますね。その下のスピノシン K というのが出ていますから、B からできるということでしょう。しかし K は N-メチル体で、右上の O-メチルが脱メチルしているわけです。だから、分けてくれればといいと、別の経路ですから。

○鈴木座長 B と K に至る経路は、やはり混同しているので、これはきちんと直せということですね。今のは、2 番目の項目のところによればいいのかな。

それでは、引き続いて毒性の方に移っていいですか。

4 の項目として、遺伝毒性の方から話が出ておりまして、抄録の 182 ページの細菌を用いた復帰変異原性試験と、同一のロットを用いた各種の毒性試験が、スピノサドの毒性試験が全般についてあるわけですが、大量の雑菌の混入が試験に影響を及ぼさなかったかどうか考察せよという話なんですけど、これは事務局の方で簡単に説明していただけますか。

○木下課長補佐 これは、Ames 試験を2回やってみまして、最初、何か変わった数字が出たものですから、何か混入を調べていって、アミノ酸ではないかと、それが否定されて、雑菌が原因ということになりました。その試験を破棄して再度やり直して陰性だったということです。その件については、変異原担当の委員の方は予想されているんですけれども、それはほかの毒性試験もほぼ大部分の毒性試験が同じロットのものを使っているものですから、そちらの影響は大丈夫ですかという意見が、太田専門委員と林専門委員の連名でいただいております。

○鈴木座長 これは本当によくわからないですね。いずれにしても、これは聞かないと、何を実験したのかよくわからないということで、もし細菌が大量に混入したまま毒性試験やっていたということになると、どういうことになってしまうんですか。

○木下課長補佐 この試験のみにテクニカルに菌が混入したのか、ロットに入っていたのかによって、全然評価は変わってくると思います。

○鈴木座長 そうですね。ですから、回答の仕方によっては、下手すると今までの毒性試験が全部無効になるという可能性がある。非常に重要な点だと思います。それは当然のこととして、5 番目の問題について、これは吉田委員から、お願いします。

○吉田専門委員 今回の試験では、ラット、マウス、イヌに共通いたしました毒性としまして、リン脂質症が認められています。リン脂質症というのは全身性に認められる変化ですが、そのほかの変化といたしまして、リン脂質症も観察されているリンパ系、あるいは造血組織に壊死性の変化ですとか、肝臓の炎症性変化、あるいは線維の炎症性変化、あるいは過形成といった変化が認められているんですが、これらの変化は恐らくリン脂質症とは別病変だと思います。私の提出した文章を一部訂正いたしまして、リン脂質症の関連というよりも、これらの変化のメカニズムについて考察していただきたいということです。

リン脂質症におきまして、例えば、リン脂質症が幾ら蓄積したからといって、細胞などあるいは細胞の壊死などが起こるということは余り考えにくいので、これらがなぜ起きたかということを経験していただけたらと思って書きました。

○鈴木座長 このリン脂質症に関しては、適用拡大の前の段階で、多分何らかの形で質問が出ていて、それに対しての回答も含めて資料としてこの中に入っていると思うんですが、その点については余り問題にしないでいいのですか。

○吉田専門委員 リン脂質症は、動物種によって多少強さは違いますし、部位も違いますけれども、毒性変化のコメントが、若干不足しているようでしたので加えました。

○鈴木座長 わかりました。毒性の委員方で、特に関連したコメントはございますか。今のでリン脂質症と余り結び付かないで炎症性反応、壊死性の変化、過形成などについては、メカニズムの別のものの可能性も含めて考察せよということのようです。

よろしければ、6番目の項目のところ、これも吉田委員からですか。

○吉田専門委員 6番目は、非常に細かいところなのですが、抄録の書き方がどうも不十分と申しますか、そういうところが多いようでしたので、それを指摘したまでです。本質的な問題ではないと思うのですが、1つ例を挙げますと、抄録の68ページを見ていただければと思います。これは1つの例ですので、急性の経口投与神経毒性試験についてなのですが、この真ん中辺りに体重変化という項がありまして、投与2日に投与に関連した体重の減少が認められたがというこの1文があります。これだけでは、どの動物から認められたかということとはわかりませんが、71ページの結論に当たる「以上の結果から」という部分を見ますと、630 mg/kg 以上の投与群における一時的な体重減少と具体的に書かれておりまして、それならばこの68ページに630 mg/kg 群以上でと書くべきなので、これを加えていただければと思うのですが、こういうところが多いということが、抄録上の文章上の不備が目立つということが1点。

もう一点は、病理の所見なんですけど、特に各毒性試験のまとめの表につきまして、非常にあいまいな部分が目立ちます。例を挙げますと、例えば、83ページ、これはマウスの90日間の毒性試験ですけれども、マウスは非常にリン脂質症の変化が強く出たのですが、例えば1つ例を挙げますと、83ページに卵巣とありますが、ただ空胞化と書いてあるんです。ところが、原文を見ますと、しっかりとどこの細胞かというのが書いてあるんです。例えば、卵胞ですとか、黄体以外の間質な部分ということが、原文の報告書の方にはしっかり

と書かれているにもかかわらず、非常に省略化が激し過ぎてよくわかりません。どこの細胞に空胞化が来たかというのは、リン脂質症の場合は重要ですので、これについては余り省かずに書いていただきたかったと思います。

私のところに送っていただいた原文の報告書を拝見する限り、原文にはほぼ間違いなく書かれているものが多いようですので、もう一度この辺りを見直していただきたいということで6を書きました。

○鈴木座長 ここは例示ということですから、全体を更に見直して修正してくれないといけないことがまだあるかもしれないということですね。

○吉田専門委員 拝見する限り、特に私が気づいたのは、この1から8までです。

○鈴木座長 これはその意味で抄録の68ページ、73ページ、90ページ、103ページ、116、117、131、161、その他解剖用語として不適切な言葉がある。要するに、意味不明とか、あいまいであるとか、用語がおかしいとか、そういうところがたくさんありますから直してくださいと。これは、特にそれ以上言うことないですね。

○廣瀬専門委員 そのほかで付け加えると、抄録の116ページの肝臓の欄に、好酸性変性細胞領域だとか、混合性変性細胞領域だとか、好塩基性変性細胞巣というような、理解できないような所見が書いております。

例えば、変異細胞巣なのか、そのほかの変性性の病変なのかわからないということです。

○鈴木座長 変性細胞領域の話があいまいであると。これは、きちんと定義して直して下さいということですね。

○廣瀬専門委員 そうですね。

○津田専門委員 翻訳の間違いですね。

○廣瀬専門委員 そのほかにもいろいろあって、例えば、115ページの甲状腺のところにも、先ほど空胞化のことは吉田委員がいろいろおっしゃっていたんですけども、甲状腺の壊死というところも、何が、どんな細胞が壊死になっているかわからないとか、似たようなことがありますので、全般的にかなり、臓器だけじゃなくて、臓器のどこの細胞に壊死があったり、空胞化が起こっているかということちゃんと記載してくださいということです。

それから、もう一点は、例えば、マウスの90日試験で、抄録ですと82ページ、83ページ、82ページですと一番下の欄に舌という欄があって、そこに多発性の筋層の変性があって、更にその下に多発性の筋層の再生という所見があります。

その隣のページに行きますと、下から4つ目に骨格筋という欄があって、やはり同様に多発性の変性、あるいは多発性の再生という所見があります。一般的に骨格筋におきましては、一旦変性、あるいは骨格筋の細胞が死んでしまうと、なかなか再生が起こらないというのが常識なんですけれども、ここでは筋に再生が起こっているということで、これは本当に再生が起これば毒性的にはそんな重要性はないかと思いますが、実際に再生が起こらないとなると、不可逆性、非可逆性の変化が起こるということで、非常に大きな

所見だと思いますので、この変性、あるいは壊死した骨格筋が本当に再生しているのかどうか、これを確認していただきたいと思います。

○鈴木座長 これは、実際に病理組織を見れば再生像はわかるんですか。

○廣瀬専門委員 そうですね。そんなに完全に再生するなんて考えられないですけどもね。

○鈴木座長 組織像を写真か何かで要求しますか。

○廣瀬専門委員 要求するとなるといろんなところが気になりますけれども。

○鈴木座長 何を見て再生しているのかということについて、きちんと示せということでもいいですか。それがちょっと大きな問題になりますね。

○廣瀬専門委員 それから、もう一つ、イヌの90日間の反復経口投与毒性試験で、一般所見として雄の高用量、下の方になるんですけども、2週間以上持続する自発運動の低下が2例に観察されて、更に一部の動物では立位姿勢が保持できなくなるというような所見があります。

それで、病理組織学的な所見が92ページに書いてありますけれども、そこを見ると、小脳、あるいは大脳、脊髄に神経細胞の空胞化が見られております。

したがって、この症状が神経細胞の空胞化によるものかどうかということ、明らかにしてほしいということです。

○鈴木座長 そうすると、今の舌、もしくは骨格筋の話と、イヌのところの自発運動の低下と神経病変の話のところは、誤字・脱字とか、そういったようなものとはちょっと違いますから、別立てで。

○木下課長補佐 わかりました。

○廣瀬専門委員 それから、さっきの炎症の原因にも多少関係するかもしれないんですけども、109ページはラットの2年間の反復投与の毒性試験ですが、最終計画殺の心臓の所見で、雄雌とも左心房内血栓が、かなり高頻度に、雄ですと大体半数近くに出ておりますが、この血栓の原因も、先ほどの炎症に基づくものなのか。あるいは、やはり沈着によるものなのか、その辺を知りたいと思います。

血栓が起こりますと、この血栓が離れ心室を回っていろいろな臓器に飛んで、そこで塞栓症を起こす可能性がありますので、この点はかなり重要なポイントだと思いますので、この血栓の原因についても考察してほしいということです。

○鈴木座長 ラットの反復経口、慢性と発がんの試験のところで、心臓の左心房に血栓が見られると。これについて、その原因がいかなるものかを示して下さいということで、これも別の形になります。

一つずつやっていきますが、7番目の項目に移りたいと思います。亜急性神経毒性のところ、抄録の103ページ近辺の問題です。

これも、吉田委員から、お願いします。

○吉田専門委員 これは細かいことで、どちらかというと6に入れてもいいかなと思うの

ですが、抄録の 103 ページを見ていただきますと、ここもやはり考察の部分で、甲状腺投与に関連した病理組織学的変化が認められたというだけなので、やはりこれは具体的に甲状腺ろ胞細胞の空胞化ですとか、そういうことを書きませんと、その前にこれが何を意味するかがわかりませんので、具体的な所見名を書いていただきたいということなので、6 に含まれるかもしれません。

○鈴木座長 いずれにしても、これは反復投与の神経毒性の話のところ、神経系については表があるんですけども、結果として書いてある甲状腺の話について全くわけがわかりませんから、これについてはやはりきちんとして下さいというのは言っていることだと思います。

引き続き、8 番目。

○吉田専門委員 こちらについては、若干抄録の内容が納得しかねるので書いたのですが、抄録の 131 ページにマウスの慢性／発がん性併合試験の項です。下から 15 行目ぐらいのところに、マウスで切迫死亡例で腺胃粘膜の過形成の変化が上がったことにつきまして、これが 80ppm ですね、済みません、これは高用量群ではないので、私の勘違いですので、これは取り下げます。

80ppm の変化が影響でないということを書かれているので、私はこれは 360ppm のことかと勘違いしていましたので、この部分については取り下げます。

○鈴木座長 これはいいですね。一番最高用量ではないし、恐らく計画殺のところでも、80ppm ではそんなに頻度は、24 か月のところでしょうか、高くはないように見受けられます。

それで、一般毒性関係の話では、先ほど廣瀬委員から 3 つぐらい、本当にそうかとか、例はどうかとか、関連をというような話が実際に 4 つ出されてきたんですけども、それ以外にまだ付け加えなければいけない話ございますか。

多分こちらの評価書の一般毒性のところを見ても、恐らく今の中に全部入っていたように思うのですが、

○吉田専門委員 先ほどの廣瀬委員の神経系の変化に付随するのですが、このイヌで少数例ですが、高用量群で神経系の細胞に変化が認められているのですが、抄録ですと 92 ページです。これの原文を拝見しますと、血管炎に随伴した局所的水腫に起因すると書いてあるのですが、本当にそうなのか、プルキンエ線維等神経系にはリン脂質の蓄積がなかったのか、もう一度確認していただけたらと思います。

○鈴木座長 これは、廣瀬委員の項目に更に加えて、今のような関連しては細かく表示して下さいということですね。

ほかには、大体よさそうですね。一部、事務局とのやりとりで表現を変えた方がよいとか、削除という話があるんですが、そう問題がないと思いますから、本質的なところではもうこれ以上出ないかもしれません。

そうしますと、繁殖試験、生殖発生のところ、9 番目、長尾委員、お願いします。

○長尾専門委員 抄録の 173 ページに、上から 3 行目、4 行目あたりですが、これら児動物に対する影響は、母体毒性から判断して母体への影響を介して生じたものと推察されるというふうに記載されているんですが、根拠があいまいであるので削除した方がよろしいんじゃないかと。

ただ、母体毒性を介した二次的影響とする根拠を挙げた考察ができるのであれば、それの方がむしろよろしいかと思います。

2 つ目は、語句の統一です。「保育」に関して、どちらかというと後の「哺育」の方がよろしいのではないかと。

それから、3 つ目、169 ページの表ですが、表の上から 4 つ目に、生産仔数というのがありますが、一番高用量の 100 mg/kg 群において生産仔数が減少しておりますが、哺育 0 日の生存率、その下に哺育 0 日の生存率があるんですが、100 mg/kg 群では下がっていないというか、有意差は付いてないんですが、その下の 10 mg/kg 群で生産仔数はそれほど落ちてはいないにもかかわらず、哺育 0 日の生存率が有意に低くなっているということで、この哺育 0 日の生存率の算出方法、恐らく私、たたき台の方には出産仔数分の生産仔数で算出するんだらうというふうに予想して書いたんですが、その算出方法についてもう少し説明をしていただきたいと。私の方からの要求はそれぐらいです。

○鈴木座長 そうですね。通常は一番最後のところは、繁殖性に関する指標のようなところで、もう少し細かく材料、方法のところに書いているのが普通なんですけれども、この報告では確かに欠けているので、若干悩ましい。

恐らく有意差があるとは言っても、ものすごく減っているというわけではありませんから、問題はないのかもしれませんが、一応聞いてみましょう。

2 のところもいいし、1 のところは、何か母体の影響であるということについて、きちんと考察しろという形で出しますか、それともただ切ってしまっただけで関係ないというふうに。

○長尾専門委員 かなり難しいと思うんです。母体毒性を介した二次的影響とする根拠を挙げるとするのは、非常にこの試験では難しいので、なくても結構ではないかというふうには思っております。

○鈴木座長 そうすると、別に母体毒性であるなしの話は抜いて、児動物に対する影響について再度理由を考察せよという話にしておければ問題ないかもしれませんね。

繁殖試験は、江馬委員の方からは問題なかったと思います。

では、10 番目の話のところに移っていただきたいと思います。

○長尾専門委員 これは、ウサギの発生毒性試験の方でけれども、抄録の 181 ページの胎児に及ぶ影響で、骨格変異とか、内臓異常、内臓奇形、たくさん出ているんですけども、その背景データを調べてもう一度考察しなさいということです。

それに関連するんですが、ちょっとそこを書いてないですが、奇形と異常と変異と 3 つあるんですが、異常と変異、あるいは奇形と異常の定義がよくわからないので、その定義を示しなさいということを要求案の 10 番の 2 つ目として入れていただきたいと思います。

○鈴木座長 確かに、ウサギの場合は、一般に相当奇形が多いことは知られているんですけども、それにしても内臓異常を示す、内臓の奇形を示すというところはかなり多いので、それらについて背景データを示してもらおう。これは、このラボで背景データと言えはわかりますね。この時期に関連してのことで、今、言っていた 180 ページの表の中にある内臓異常、内臓奇形、骨格変異という言葉があるので、例えば、内臓異常として、これは何だったんだろう、そういうものについて、もう少し定義を示して、どういう分類になっているのかを示してほしいというふうにしたいと思います。

これで大体全部済んで、評価書の 40 ページのところで、事務局の方から、スピノシン A と D の毒性比較についての部分について相談が付いておりますが、これはどういうことなのでしょう。

○木下課長補佐 A と D の比較試験をやっているんですけども、個別の表を入れたところ、A と D が同じかのように見えてしまうんですけども、結論では D が重度、頻度ともに低いという結論なので、それに合うような表を説明したいと思って抄録を探したところ、非常にまとめるには難しいような、この 98、99 ページの表がそうなんですけれども、どうしたものかなと思ひまして。

○鈴木座長 確かにそうですね。これはこういう表現をするしかないですね、もう少しわかりやすくなるような表を提出しろという形ですね。

○木下課長補佐 恐らく D が低いということが重要であれば、そういう説明を加えた方がわかりやすいかと。逆に今の評価書に付けている表だと、よりわかりにくくなっているのかと思ったものですから。

○鈴木座長 そうですね。いずれも合理的で、8 番目の項目が消えたのですが、かえって増えてしまったものもあるということで、これらのコメントを出して対応を待ちたいと思います。その上で再度、要領よくという話にはなるとは思いますが、議論して ADI にこぎつきたいと思います。

コメントの中にいろいろな話があるので、いずれにしても、答えがないと、どうにも評価できないということになると思います。

そうしますと、一応スピノサドについても、今回は ADI が決められません。また、対応を待ちたいと思います。

本日予定の議題はこれで終了ということでよろしいかと思うのですが、事務局の方で何か今後のこと等々についてございますか。

○木下課長補佐 前回より 1 週ずつ遅れて来たものですから、当初の予定に戻って次回は 2 週しか開きませんが、3 月 16 日でお願いしたいと思っております。

○鈴木座長 それでは、3 月 16 日が次回ということで、本日の調査会は終わりたいと思います。どうもありがとうございました。