

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 116 回会合議事録

1. 日時 平成 21 年 9 月 29 日（火） 14:55～16:18

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（スピノサド）に係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、今井専門委員、小川専門委員、下位専門委員、寺本専門委員、
頭金専門委員、戸塚専門委員、能美専門委員、山崎専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、廣瀬委員、見上委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、関谷課長補佐、
田中評価専門官、福永評価専門官、井上係長

5. 配布資料

資料 1 (案) 農薬・動物用医薬品評価書 スピノサド

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 引き続きまして、第 116 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は青木専門委員、井上専門委員、今田専門委員、江馬専門委員、津田専門委員、寺岡専門委員、中村専門委員、吉田専門委員が御欠席でございまして、9 名の委員が御出席

です。

それでは、議題に入りたいと思います。本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第 116 回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料などの確認をお願いいたします。

○関谷課長補佐 本日の議事は、動物用医薬品（スピノサド）に係る食品健康影響評価について、その他となっております。

配付資料は資料と書いてありますが「（案）農薬・動物用医薬品評価書スピノサド」。それから、参考資料の束が 1 束となっております。

以上、不足の資料等ございますか。

○三森座長 それでは、議題 1 に入らせていただきます。スピノサドについてです。まず事務局から説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 四角囲みで資料と書いてあるスピノサドの評価書を御覧ください。

3 ページに審議の経緯について記載しております。スピノサドは動物用医薬品、農薬の用途がございます。農薬が主な用途ということで、先に農薬専門調査会で先行して審議を行いまして、平成 21 年 8 月 21 日の農薬専門調査会幹事会において ADI の案が示されて、了承をいただいております。

今回、リレー品目ということで動物用医薬品専門調査会におきまして、主に動物用医薬品に関する資料として今回追記いたしましたのは、薬物動態あるいは残留試験で家畜を用いたところですので。そこについて御確認いただきまして、これが ADI に影響するものでないかというところを主に審議いただきまして、既に了承された ADI についても確認していただいた上で、両調査会から食品安全委員会に報告させていただきたいという経緯でございます。

3 ページに書いておりますが、2004 年 12 月 22 日に農薬のインポートトレランス申請あるいは適用拡大に基づく評価要請が来ております。インポートトレランスと申しますのは、例えば海外で新たに使用が認められたような農薬とか動物用医薬品がありますと、我が国に輸出をする、つまり我が国が輸入をする場合に、農畜産物あるいは作物といったものに使用される農薬等について、食品中の残留基準がないと輸入できないこととなりますので、海外からの要請をもとに残留基準をつくる。

通常は海外からといっても、その農薬等を販売している会社の日本法人などが申請を出してきますが、そういったものをインポートトレランス申請と呼んでおります。

農薬のインポートトレランス申請及び動物用医薬品に関しましても同様にインポートトレランス申請がありまして、2005年12月19日の残留基準設定に係る食品健康影響評価の要請が、動物用医薬品に係るものでございます。

また、2006年7月18日付けの追加要請がありますが、これは複雑ですが、ポジティブリスト制度導入に伴いまして暫定基準が決められておりますので、いわゆる2項諮問と呼んでおりますが、そのポジティブリスト制度導入に伴う評価要請でございます。

本剤につきましては先ほど申し上げましたように、8月21日の第54回農薬専門調査会の幹事会で、ADIの設定案について御了解をいただいているものでございます。

本文に入りますが、8ページです。スピノサドは殺虫剤ということで、化学名等はこちらに書いてございます。10ページに構造式が出ております。スピノサドはマクロライド系の殺虫剤ということですが、抗菌活性はないということで、作用機構は明らかではないのですが、昆虫の神経伝達系に関与することが知られております。

スピノサドはスピノシンAとスピノシンDの混合物でございます。原体中ではそれぞれ72%と4%、2成分の合計では82%以上という規格になっております。米国等34か国で農薬として登録があるということで、我が国でも登録がございます。また、今回は適用拡大でトマト、あるいはインポートトレランス申請で米、小麦等がなされています。

一方、動物用医薬品としては我が国では承認はございませんが、海外では牛や羊の外部寄生虫駆除あるいは畜舎内外のハエその他の駆除を目的に、アメリカやオーストラリアで承認がされておりまして、先ほどのインポートトレランス申請がされてございます。

それらの国では、牛及び羊のボアオン剤あるいは噴霧投与剤等が承認されております。ここに記載されている昆虫、衛生害虫の対策に使用されているということでございます。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている成分でございます。

11ページ以降、安全性に係る試験の概要でございます。「1. 動物体内運命試験」ということで、標識¹⁴C-スピノシンAを投与した試験結果があります。ここの吸収、血中濃度のデータが表1にありますが、吸収あるいは消失が比較的速やかになっております。

吸収率が24行目からありますが、大体約70%程度となっております。

分布ということで、表2に書いてありますが、C_{max}付近ですと消化管あるいは肝臓、肺に分布が多い。投与168時間後になりますと、高用量100mg/kg体重の場合のみ検出されておりますが、この場合は腎周囲脂肪や甲状腺に検出されているということであります。

代謝物の同定・定量ということで12ページの下にあります。非常に広く代謝されるということで、尿、糞あるいは胆汁中の主要代謝物はL、代謝物に関しましては56ページ

に一覧表がございまして、ここで記号を使っております。Lは親化合物のグルタチオン抱合体で、O及びPに関しましてはO-脱メチル化スピノシンAのグルタチオン抱合体ということで、これらの代謝物がメインということで、表3に結果を記載しております。

また、腎臓、肝臓、肺、血漿等に関しましては表4に示しておりますが、こちらは代謝物B、これはスピノシンAのN-脱メチルでできるもの、JはO-脱メチルされてできる代謝物ということで、それらがメインだという結果になっています。

14ページに排泄の結果が出ていますが、糞中の排泄がメインということで、胆汁排泄も高いという結果が得られております。

生体内蓄積性ということで、3日あるいは7日間の連続投与をしておりますが、消失は速やかであったということで、甲状腺、腎臓あるいは脾臓での消失が緩やかだったという結果となっております。次のページの表5に結果が出ております。

混合物でありますので、スピノシンDの結果も15ページで試験がされておりますが、基本的にはスピノシンAと同様の挙動を示しているということです。

16ページからは植物体内運命試験ということで、20ページにかけまして水稲、キャベツ、かぶ、りんごの植物体内運命試験が行われておりますが、基本的には同様の挙動で速やかに代謝され、光による分解も起こっているという結果が得られております。N-脱メチルあるいはO-脱メチルという主要代謝経路を経ております。一部は植物体にも吸収されるという結果になっております。

20ページには「3. 土壌中運命試験」ということで、結果が21ページの表8になりますが、好氣的湛水土壌における放射能分布ということで、例えば福岡土壌で20日あるいは茨城土壌では7.5日で分解がされるということでございます。

好氣的土壌中運命試験ということで、滅菌土壌あるいは非滅菌土壌での比較をしておりますが、結論としては土壌中におけるスピノサドの分解は、主に微生物によるものと考えられ、一部非生物的にも起こるということですが、主要なものは微生物による分解というデータが得られております。

22ページには土壌吸着試験ということで、吸着係数はここに書いてあるようなデータで、スピノシンA及びDの土壌中の移動性は、極めて小さいと考えられたという結論が得られております。

「4. 水中運命試験」(1)の加水分解ではアルカリ側にいくと緩やかに加水分解という結果、あるいは光分解は速やかにされることが、次のページにかけて得られております。

「5. 土壌残留試験」に関しましては、23ページにあります。表9に結果が出ておりま

すが、推定半減期として例えばスピノシン A ですと 19 日、D ですと 18 日、A+D で 18 日ということで、比較的早い分解がされるという結果が得られております。

「6. 作物残留試験」が 24 ページ 13 行目にありますが、最高値として、ももの果皮を除くと、みつばの 1.55 mg/kg が得られております。実際には別紙 3 にずらっと残留試験の結果が出ております。この場合の推定摂取量も計算されておりますが、後で結論として出てくる ADI に比べて十分低いというデータになっています。

25 ページからの「7. 家畜体内薬物動態試験及び残留試験」が、動物用医薬品として新たに付け加えさせていただいた試験結果です。ここから 36 ページまでが動物用医薬品特有のデータとなります。

まず、薬物動態試験です。最初は「代謝試験」と事務局で書いておりましたが、頭金先生からの御指摘で「薬物動態試験」と修正しております。

スピノシン A あるいは D の ¹⁴C 標識化合物を 5 日間混餌投与しています。残留値が最も高かったのは肝臓、脂肪で、表 12 にありますように肝臓と脂肪で検出が多くなっております。これはスピノシン A に限らず、どちらもそういう結果になっております。

鶏の卵の結果が表 13 に書かれておりますが、こちらは TRR と残留濃度ということで、6 日目にかけて徐々に増えていくという結果になっております。鶏の代謝に関しましては 26 ページの 16 行目から記載がございますが、2 つの主要経路は forosamine 糖の *N*-メチル部分からのメチル基の除去、あるいはトリメチルラムノース糖の *O*-メチル部分からの、1 つあるいは 2 つのメチル基の除去ということです。

これが 9 種類の代謝物の生成に関与していたということですが、頭金先生からの修文をいただいております。9 種類の代謝物ということで、ここも少し後で先生方に御確認いただきたいところです。

マイナーな経路としてはもう一つ、forosamine 糖の除去が見られるということです。表 14、表 15 に実際の鶏の組織中における分布が書かれております。ここに関しまして頭金先生から、代謝物 DP-1、2、3、4、5 あるいは AP-1、2、3、4、5、6 がどういうものかということが、実際にここには書かれておりませんし、先ほどの 56 ページから代謝物の一覧表との関連が不明ですので、もしこの表にあるものが入っているのであれば、そこを引用する形にという御指摘をいただいております。今、申請者に問い合わせしております、この代謝物 AP-1~6 あるいは DP-1~8 は、基本的には後ろに載っているものまで同定されているものではないということのようなのですが、それぞれどういうものなのかということ、この表 14、表 15 の脚注に確認の上、追記させていただければと思

ます。それは先生方にも見ていただきながら追記をさせていただければと思いますが、基本的には主要代謝物ではないことにはなります。

一方、山羊の試験が 28 ページにあります。こちらにも薬物動態試験という修文をしていただいております。これも基本的には同様のものですが、データとしましては結果が 29 ページの表 16 にございます。やはり残留が最も高かったのは脂肪ということで、組織中のスピノシン A 濃度はスピノシン D 濃度の 2~3 倍ということで、スピノシン A を投与したとき、濃度が高いという結果が出ております。

山羊では経皮投与の試験も行われていまして、これは単回の皮膚投与ですが、液体シンチレーション法により総放射活性を分析して、HPLC も組み合わせて代謝物のプロファイルを行っております。

29 ページの下に記載がありますが、すべての組織及び乳汁における残留の大半は、親化合物スピノシン A または D であった。親化合物の N-脱メチル化体に相当する 2 種類の微量代謝物（スピノシン B または N-脱メチル化スピノシン）が同定されています。そのほかに水酸化あるいは N-脱メチル化による、4 種類の代謝物も同定されたという結果です。

山羊の可食組織あるいは乳汁中の総放射活性の結果が表 17 に出ておりますが、やはり肝臓、脂肪でスピノシン A あるいは D、いずれも高く発現しているという結果になっております。乳汁中にも 82 時間でここに記載のとおり濃度が検出されております。

次に、残留試験の牛の試験が 30 ページの 9 行目から、これは 28 日間の強制経口投与として、飼料添加相当量としては 1、3、10ppm を 1 日 1 回投与しております。

こちらは乳汁、乳清、乳脂肪及び組織（筋肉、腎臓、肝臓及び脂肪）が採材されております。スピノシン A、D、B 及び N-脱メチルスピノシン D の個々の分析対象物について HPLC 法で分析するとともに、免疫測定法によっても分析し、総残留を求めたということで、表 18 に結果がまとめられております。

最終投与後 24 時間の値が、いずれの組織においても高く、組織別では、脂肪が一番高く、次いで肝臓、腎臓、筋肉といった順番になっております。表 19 の乳汁関係では、乳脂肪中に多く検出をされております。乳清中は低い濃度となっております。

経皮投与、ポアオン投与が 32 ページの 10 行目にございます。これは 3 種類の投与方法、1 つは 400ppm の希釈液を 2L 噴霧する。これは 7 日ごとに投与するというので、そのほかに 21 日ごとに 400ppm の希釈液 5L を噴霧する、あるいは 14 日ごとにポアオンする群を設定しています。

33 ページ 11 行目ぐらいから結果が書いてあります。2L の 400ppm 噴霧群では、最終投

与 2 日後に全組織中の残留濃度が最高値を示した。5L の 400ppm 噴霧群では、最終投与 2 日後に、ここは間違いがありまして訂正させていただきたいのですが、筋肉は 7 日後が一番高くなっていますので、この筋肉を削除しまして、最終投与 2 日後に腎臓及び肝臓の残留濃度が最高値を示し、次に筋肉及び脂肪組織では最終投与 7 日後に最高値を示したと訂正させていただきたいと思います。3 群目のポアオン群に関しましては、最終投与 2 日後に筋肉、肝臓、腎臓が最高値で、脂肪に関しては最終投与 28 日後に最高になっているという結果になっています。

34 ページ、表 21 で表題は前のページに入っていますが、ポアオン剤で見ますと、これが乳汁中の濃度でございますが、ポアオンでは 5 回目の投与後が一番高くなっております。それ以外の噴霧投与では、1~5 回目で大體同様の推移を示しております。表 22 には乳脂肪中で、やはり乳脂肪中は高い濃度が検出されております。

34 ページ 8 行目から鶏の残留試験ということで、これは 42 日間の強制経口投与で行われております。こちらに関しましても少し訂正をさせていただければと思いますが、14 行目の「脂肪をつけた半身) 全てを資料とした」という資料の「資」が間違えております「試」という字に訂正させてください。

結果としては 35 ページ表 23 ですが、やはり皮下脂肪あるいは腹腔脂肪で高い。次に肝臓というデータになっております。

卵中の残留濃度が表 24 に出ておりますが、これは連続投与の中で 13 日目 0.23 という濃度が出ておりますが、その後はここでプラトーに達したと書かれており、増えていかないということになっております。

羊の残留試験でございますが、メリノ種を用いて短毛の羊にディッピング投与をしております。長い毛を持っている羊には手動噴射投与がされております。もう一つの種が違います羊、ドーセットホーン種に関しましては、こちらもディッピング投与がされております。

結果が表 25 に出ております。経皮投与後の羊組織における残留濃度ということで、残留濃度は全体的に低いということになっておりますが、やはり脂肪組織に比較的多いという結果が得られております。

薬物動態まで以上でございます。

○三森座長 ただいま事務局から説明がありましたように、スピノサドについては既に農薬の専門調査会で審議が終了してございまして、ADI が了承されておることです。

スピノサドですが、国内外で農薬として使用されておりますが、国外では更に動物用医

薬品として、牛や羊の外部寄生虫の駆除剤として使用されているということで、農薬としての評価依頼のほかに、動物用医薬品としてもインポートトレランス申請に伴う評価依頼がされたということですので、本調査会においても評価が必要になるということです。

このような複数の調査会に関わる案件については、まず主体となる調査会で ADI を設定して、更にもう一方の調査会では、その結果を受けて確認を行うという手順とされているところでございます。

動物用医薬品に関する試験データとして今回事務局で説明がされましたように、家畜体内薬物動態試験及び残留試験が評価書（案）に追記されております。当調査会としましては、それらの試験データの確認を主として実施していただきたいということで、最終的に農薬専門調査会で提示されたスピノサドの ADI について、御確認いただけたらということでございます。

事務局の説明で家畜の薬物動態と残留試験まで御説明がございましたが、ここまでについて御質問、コメントがありましたらお願いいたしたいと思っております。

頭金先生から幾つかコメントがありましたが、27 ページの代謝物の略語のことです。これは申請者に問い合わせをしているということですね。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 頭金先生、ほかに何かございますか。

○頭金専門委員 その点について付け加えさせていただきますと、前半の農薬の部分ではラットにおける代謝や分布が詳しく調べられておりますので、それらのデータとの整合性をとる必要があることと、また、例えば表 15 の肝臓のデータを見ていただきますと、DP-4 などは 17.7 % を占め、それなりに多い残留性を示すものもあるようですので、同定されていないのであれば、ラットのどの代謝物に相当するののかという情報があればよいと考えております。

以上です。

○三森座長 そうしますと、事務局、ラットとの対応ということもありますが、それはどうでしょうか。

○関谷課長補佐 その整合性とも違うものであれば、ご連絡いたしますが、申請者にお聞きした限りにおいては、ここに書かれている代謝物はラットで見られた代謝物と全く同じものではない、きちんと最後まで同定されたものではないとお聞きしていますので、その辺がわかるように書いて、もし同じものがあれば同じ書き方で、同じ記号を引用して

書くことにさせていただければと思います。

○三森座長 ほかにございますか。山崎先生、どうぞ。

○山崎専門委員 追加で書かれた体内動態の残留ですが、動物ごとに書くべきなのか、化合物が放射性かそうでないか、どちらを優先して書くべきか。

今、書かれているのは放射性物質を先に書いて、後でコールドを書いている。鶏は（１）と（４）に出てきまして、両方をつなぐとドーズレスポンスが非常にきれいに見えるというところもありまして、一般的にどう書くのがこういう領域では多いのかを教えてくださいたいと思います。

○三森座長 事務局、いかがですか。

○関谷課長補佐 動物薬の評価書では、動物ごとに整理をしてきたことが多いと思うのですが、それが非常にわかりづらくなってしまいうようでしたら、変えていくこともできるかと思えます。

○山崎専門委員 このケースでは鶏が（１）と（４）にあって、あとは動物ごと４種が並んでいるのですが、ここを一緒にするのか、現状のように放射性物質を優先して、代謝と見るとこのとおりですが鶏に関しては期間が違う。しかし、用量は段階的になっていますので、残留を議論するにはつなぐ方がわかりやすいかもしれないと思い、一般にどう書くのかを御質問させていただきました。

○関谷課長補佐 済みません、少し訂正させていただきます。今回の並び順は、最初は頭金先生の御指摘をいただいて、直す前までは代謝試験としていましたので、吸収、分布、代謝、排泄という順番で基本的には記載し薬物動態試験の中で動物種ごとに書いていきまして、今度は残留試験に該当するような試験内容ですと、それもまた動物ごとに書いています。そのような形を今まではとってきています。

○三森座長 山崎先生、よろしいですか。

○山崎先生 はい。

○頭金専門委員 この項目は代謝試験と評価書の事務局案にありましたが、主なデータが残留試験の結果ということですので、タイトルを修正する意見を申し上げたのですが、山崎先生の意見を聞きますと、これはいずれも残留試験のデータがメインなデータになってしまっていますので、これはまとめて書いてもよいと私も考えます。

○関谷課長補佐 わかりました。

○三森座長 ここについては農薬の調査会では審議されていないわけですね。

○関谷課長補佐 はい、ここは今回追記させていただいています。

○三森座長 そうすると、2人の専門委員からの御指摘ですので、かなり残留試験的な意味合いが多いので、一緒にした方がよろしいかということですので、修正してください。

○関谷課長補佐 それでは、全体として動物種ごとに見えるように順番で書かせていただきたいと思います。

○三森座長 頭金先生、山崎先生、よろしいでしょうか。

○頭金専門委員 それで結構です。

○三森座長 ありがとうございます。事務局は検討してください。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 そのほかございますか。

なければ引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 37 ページ「8. 一般薬理試験」以降になります。ここからに関しましては、農薬調査会で御議論いただいた内容ということになります。

まず一般薬理試験ですが、全体的に高用量になりますと、影響が発現している試験もあるという状況でございます。

「9. 急性毒性試験」に関しては 38 ページ、原体を用いたものはスピノシン A と D が両方入ったもの、それから、代謝物の結果が表 30 にございますが、いずれも急性毒性としては弱い方であるという結果が得られております。

38 ページの下に急性神経毒性試験を行っておりますが、それらの試験におきまして、次のページにかけて神経毒性は認められなかったということになっております。ここで小川先生から文言の修文をいただいております。もとの資料に近い形で修文をしていただいております。

「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」ということで、こちらは眼刺激性に関しては若干の刺激性が認められておりますが、皮膚では刺激性は認められない、あるいは感作性もないという結果が得られております。

「11. 亜急性毒性試験」は 19 行目からですが、こちらに関しては、まずラットの 90 日間亜急性毒性試験ということで、40 ページに表 32 の結果が出ておりますが、甲状腺ろ胞上皮細胞の細胞質内空胞化ということで、この後の毒性試験でも出てまいります、特徴的な本剤の毒性影響として細胞質内の空胞化が認められております。

90 日間亜急性毒性試験（マウス）の試験ですが、こちら結果が 41 ページに表で書いておりますが、非常に広い範囲で影響が出ております。やはり空胞化ということが幅広い臓器組織で認められております。こちらは 50 ppm で、毒性所見なしということで NOEL

が得られております。

イヌの 90 日間亜急性毒性試験は、最高投与量ですとかなり負荷が高いということで、切迫と殺例があるということですが、こちらに関しても細胞質内の空胞化が見られております。ただ、150 ppm では毒性影響が出ていないということで、43 ページに書いてありますが、その毒性量が算出、設定されております。

ここのマウス、イヌの亜急性毒性に関しては、今井先生から空胞化というところに関して、きちんと「細胞質内」という言葉を入れた方がよいのではないかという御意見をいただきまして、42 ページ 13 行目に修正してありますが「諸臓器での細胞質内」というところを空胞化の前に入れて、細胞の集簇としております。

そこにつきまして小川先生からもそういう方向でということで、御意見をいただいておりますが、小川先生からは、集簇がなくてもよいのではないかという御意見もいただいております。

少し戻りますが、41 ページの体重低下及び体重増加抑制が 1,200 ppm から 450 ppm に移っております。これも原典を確認いただき、小川先生からのコメントをもとに修正しております。

42 ページ表 36 の中の甲状腺ろ胞上皮細胞というところが、これも原文を確認したところ甲状腺 C 細胞ということで、小川先生からの御指摘により修正しております。その修正点についても御議論いただければと考えております。

43 ページ、ラットの亜急性神経毒性試験ですが、神経毒性は見られなかったという結果が出ています。

「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」。まずイヌの 1 年間の試験ですが、こちらにつきましても空胞細胞の集簇というもの、あるいはこちらでは動脈炎が見られております。

2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）ですが、これに関しましては最高投与量群では切迫と殺がされているという用量ですが、こちらでも 45 ページ表 41 に結果が整理されており、心臓の変性というものも 1,000 ppm では出ております。甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化も見られております。

次に、マウスの併合試験ということで 18 ヶ月の試験で、これは 2 つ行われておりまして、まずは 360 ppm と 80 ppm の試験で表 43 に結果がまとめられております。これも 360ppm では死亡または切迫と殺が出るという用量になっております。これを受けまして、下の（4）で 18 ヶ月のマウスの試験が補足試験として、360 ppm と 80 ppm の用量の間をとりまして、240 ppm と 8 ppm で補足試験がされております。47 ページ表 45 に結果が

とりまとめられています。こちらでは 8 ppm で毒性所見なし。先ほどの前の試験では 80 ppm で毒性所見なしという結果になっております。

「13. 生殖発生毒性試験」ということで、こちらでもラットの 2 世代繁殖試験、48 ページ表 47 に結果が出ておりますが、こちらでも親動物では甲状腺ろ胞上皮細胞の空胞化という特徴的なもの、あるいは児動物では低体温あるいは生産児数の低下等が見られておりますが、10mg/kg 体重/日以下では毒性所見はないということになっておりまして、無毒性量が設定されております。

発生毒性試験が 49 ページ以降ありますが、催奇形性は認められていないということですのでございます。

「14. 遺伝毒性試験」に関しましては、スピノサド原体と代謝物について、いずれも陰性の結果が 50 ページに出ております。

「15. その他の試験」ということで 51 ページから、まずスピノシン A と D の毒性比較試験ということで、ラットで行われております。実際に出た毒性所見の比較が表 51 にありますが、スピノシン A と D の毒性は類似していると考えられたが、3,000 ppm 投与群で認められた所見は、発生頻度、重篤度とともにスピノサド原体及びスピノシン A に比べて、スピノシン D では毒性が低かったという所見が得られております。

28 日間反復経口投与毒性試験で、回復試験がラットで行われております。52 ページです。こちらはスピノサド、陽イオン性両親媒性化合物ということで、先ほど来出ております空胞化、リン脂質との結合で複合体を形成して空胞となって観察されるといったものでございますが、その空胞化に関して回復試験をしたところ、腎臓の空胞化は消失する、あるいは甲状腺では完全な消失は確認できなかったという結果が得られております。

以上駆け足でございますが、毒性試験の結果を踏まえまして、食品健康影響評価ということで 53 ページからでございます。前半の部分は基本的には農薬に関する記載が主ですが、23 行目から各種毒性試験結果より、スピノサド投与による影響は、主に臓器及び組織における細胞質内の空胞化であった。スピノサドは CADs ということで、病理組織の電子顕微鏡観察において、標的器官であるライソゾームにリン脂質が蓄積したと考えられるラメラボディーが見られるということで、リン脂質症による空胞化だろうという考察をしております。

発がん性、催奇形性に遺伝毒性は認められなかったということで、無毒性量最小毒性量の結果が、次のページの表 52 にまとめられておりますが、この中で無毒性量の最小値がラットの慢性毒性発がん性併合試験の 2.4 mg/kg 体重/日ということで、これを根拠としま

して安全係数を通常の 100 で除して、ADI を 0.024 mg/kg 体重/日と設定をされております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。このスピノサドですが、リン脂質症を様々な臓器に誘発するということだそうです。それを考慮した上で農薬の専門調査会では、ラットを用いた 2 年間の慢性毒性発がん性併合試験の NOAEL 2.4 mg を安全係数 100 で除して、ADI は、0.024 mg/kg 体重/日ということが了承されております。これについて何か御意見がありましたら、お願いしたいと思います。

幾つか専門委員からの御指摘がありましたので、その辺についてここで御議論していただくことになるかと思いますが、まず 39 ページ、急性神経毒性試験で 3～6 行目が修文されておりますが、これは小川先生からでしょうか。原典に忠実に訳しますと、こうなるということでしょうか。

○小川専門委員 原典に戻るとこういった形になるかなと思ったのですが、何か農薬で御議論があつて、こういう形になったという経緯を伺っておりませんので、何か理由があれば、もとのとおりでもよろしいかと思ひます。

○関谷課長補佐 ここに関しては特に農薬専門調査会で御議論はなかったそうなので、適切な方に直していただければと思ひます。

○三森座長 では、39 ページについては小川先生の御指摘に従つて、ここは修文するということによろしいですか。

次の 39 ページの 4 行目辺りですが、ここもよろしいですね。これも小川先生でしょうか。

○小川専門委員 刺激性の変化という言葉であつたので、よりわかりやすく具体的にということ、加えさせていただきました。

○三森座長 わかりました。

40 ページから、様々な臓器に空胞化が記載されておりますが、これは今井先生からでしょうか。「細胞質内の空胞化」と明言した方がよろしいということですか。

○今井専門委員 はい。

○三森座長 42 ページですが、病変は細胞質内の空胞化と、細胞質内空胞化細胞が集簇するという 2 種類の表現があるということですね。これを区別して書くべきかどうかということで、42 ページ表 36 を見ていただくと雌で修正がかかっています。一番下のポツですが、空胞化及び集簇というところですが、ここについてはどういたしましょうか。これは

小川先生からでしょうか。

○小川専門委員 少なくとも空胞化及び集簇という言葉では意味がわかりかねると思いましたが。リンパ系の組織に関しては、空胞化細胞の集簇が、より正確な言葉だと思われるので、空胞化細胞の集簇という言葉で全部統一するか、あるいは上皮性の細胞に関しては、細胞質内空胞化という言葉がより適切だとは思われるのですが、リンパ系組織も空胞化細胞の集簇までとしなくても、空胞化細胞のみでも意味としてはわかるかなと思われましたので、集簇は省いてもよいのではないかと考えております。

腺とか卵巣の空胞化という言葉だと嚢胞ができているのか、細胞の中に空胞があるのかわからないので、少なくとも細胞の空胞化というレベルの言い方をした方が、よろしいのではないかと思います。

○三森座長 事務局に伺いますが、既にここは評価が農薬の専門調査会で終わっておりますが、明らかな間違いについては修正をするということによいですか。

○関谷課長補佐 そこは修正をしていただければよろしいかと思います。

○三森座長 小川先生が今おっしゃったように、表 36 を見ますと雌の一番下「空胞化及び集簇」という、大きくくりなまとめ方がしてあるのですが、意味をなしません。こういう場合はどうでしょうか。

○関谷課長補佐 そこは必要に応じて追記・修文をすることになりますので、その方が適切であれば、農薬専門調査会にも後ほど了解を得てということになりますが、直していただければと思います。

○三森座長 そうすると、ここは細胞質の空胞化ですね。括弧内はほとんど肝臓など実質細胞でリンパ球ではないです。したがって、「集簇」という言葉は必要なくなると思います。

細かい修正になってしまいますが。

○関谷課長補佐 もし明らかに間違いであれば、直していただく必要はあると思いますが、意味としては通じる、全体の評価に影響がないということでしたら、そのままでもよいかと思います。

○三森座長 専門家が見た場合、集簇という言葉を知ると何の集簇かということになりますので、やはり小川先生がおっしゃるように、もう少し具体的に掲げた方がよいと思います。

43 ページの 300 ppm 以上を見ますと、雌の 3 ポツ目に空胞化及び集簇と書いてあって、白脾髄、リンパ節、これはリンパ球の中に空胞が発現して、それが集簇しているという意

味だと思います。その後ろの口蓋扁桃もリンパ球でしょうか。回腸、盲腸、結腸は空胞化ですので、両方の変化が混ざっています。長い言葉になりますが、修正しますか。今井先生いかがでしょうか。

○今井専門委員 やはり集簇という言葉に該当しない臓器も括弧の中に含まれているので、集簇は取った方がよいと思います。本文の中で細胞質内空胞化という文言もありますので、表の中は小川先生の提案されている空胞化のみでもわかるのではないかと思いますがいかがでしょうか。

○三森座長 42 ページ表 36、雌ですが、そこは空胞化のみでよいですね。

○今井専門委員 はい。

○三森座長 次の 43 ページは両方のものが入っているので、やはり空胞化及び集簇になります。白脾髄、リンパ節はリンパ球ですので、これは集簇です。

○今井専門委員 300 ppm 以上は、そのまま残す。

○三森座長 小川先生、よろしいでしょうか。

○小川専門委員 文言のみですので、内容的には特に問題ないと思います。ある程度のところで統一していただければと思います。

○三森座長 では、そのようにいたします。

○関谷課長補佐 はい。ほかにも該当するようなどころがあるかもしれませんので、そこは先生方に一緒に確認していただきながら、今の御提案の方向で直していきたいと思いません。

○三森座長 よろしく願いいたします。見上委員、どうぞ。

○見上委員 42 ページの文章ですが、これもどのように直すか見たら、13 行目「諸臓器での細胞質内空胞化の集簇」はおかしいですね。

○三森座長 そうですね。諸臓器でのということころは細胞質内空胞化ですね。もう一つは空胞化細胞の集簇が白脾髄とリンパ節にあったということになります。今井先生、そういう意味ですか。

○今井専門委員 ここに関しましては私自身も修正後おかしいと感じておまして、それに対応するような似た文章が 44 ページ 8 行目に「空胞化細胞集簇（白脾髄、リンパ節等）」という言葉が使っていますが、そことミックスするような形で修正すればよいのかなと考えております。

○三森座長 そうすると、42 ページに戻りまして 13 行目「300 ppm 以上投与群の雌雄で諸臓器での細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇」という言葉を付け加えてよいですか。

○今井専門委員 そのようにお願いいたします。

○廣瀬委員 済みません、1つ確認ですが、白脾髄、リンパ節での空胞化細胞はリンパ球の話ですか。それともマクロファージを空胞化としているのか、その辺は何か書いてあるのでしょうか。

○三森座長 小川先生、いかがですか。

○小川専門委員 リンパ球の空胞化という言葉はあったと思うのですが、厳密に一つ一つについて、マクロファージなのか両方あるのかというところまでは、細かい記載はなかったと思います。リンパ球に空胞があるという言葉は見られましたので、そこまで厳密に言うのは難しいかと思います。

○三森座長 リン脂質症ですから、当然あってもよいと思いますが、そこまでの記載がないということです。廣瀬先生、よろしいですか。そのほかございますか。

私から1点ございます。46 ページ 12 行目で 18 ヶ月間の発がん性試験（マウス）の補足試験がなされていますが、用量は前回の試験が高過ぎて死亡率が高かったので、用量を下げて追加試験を実施したということですね。用量は 240 ppm と 8 ppm の 2 用量を使っていますが、17 行目を見てください。「なお、病理組織学的検査は、雌の対照群及び 240 ppm についてのみ実施された」となっています。したがって、8 ppm では病理組織学的検査を実施していません。

47 ページを見ていただくと、7 行目で「本試験において、240 ppm 投与群の雌雄で腺胃粘膜の肥厚等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 8 ppm であると考えられた」と記載されていますが、そのように結論することはできないと考えられます。8 ppm では病理組織学的検査は実施していませんので、検査をしていなくて無毒性量を出すことはできません。したがって、7～10 行目は削除された方がよいと思います。

なるべく農薬専門調査会の評価を尊重したいと思いますが、これを書いてしまうと後で様々な御指摘を受ける可能性があります。これは今井先生、小川先生、よろしいですか。

○今井専門委員 はい。本文についておっしゃるとおりだと思います。

それに関連しまして、表 45 にも 8 ppm 毒性所見なしという記載がありますが、これについても削除した方が妥当ではないでしょうか。

○三森座長 事務局よろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 恐らく、この結果をまた農薬専門調査会の先生方にも、必要に応じて見ていただくことになるかと思います。農薬専門調査会での取扱いがどうかというところはあると思いますので、そこは少し議論が出てくる可能性はあるかなと思います。

○三森座長 46 ページ 17、18 行目の文言です。「雌の対照群及び 240 ppm についてのみ実施された」。これは本当ですか。十分な組織学的検索を実施した上であれば、47 ページ目 7 行目からはよいかと思います。

それと、この補足試験は血液生化学的検査も実施していますので、慢性毒性並びに発がん性の併合試験ですね。事務局、今、今井先生が見ていますので、ここを確認していただいて、先に進みましょう。今井先生と小川先生には、そこを確認していただけますか。

生殖発生毒性はいかがでしょうか。

○寺本専門委員 生殖毒性も発生毒性も、ともに問題ないと思います。

○三森座長 50 ページの遺伝毒性試験になりますが、能美先生いかがでしょうか。

○能美専門委員 これも問題ないと思います。陰性でよろしいと思います。

○三森座長 そのほか 53 ページの食品健康影響評価まで含めて結構でございますので、何かコメントがありましたらお願いしたいと思います。ADI の設定については農薬専門調査会で既に設定がされていますが、これについてはよろしいでしょうか。

御異論ないようですので、食品健康影響評価については農薬専門調査会の御提案を、了承したということにさせていただきたいと思います。

残すは先ほどの補足試験であるマウスの発がん性試験です。そこだけ見ていただきます。

○関谷課長補佐 1 点のみ、53 ページの食品健康影響評価にも細胞質内という修文をいただいているのですが、ここはこの修文でよろしいでしょうか。53 ページの 24 行目と 28 行目になります。

○三森座長 23 行目「主に臓器及び組織における細胞質内の空胞化」。先ほどと同じになるのであれば「及び空胞細胞集簇」になりますか。空胞細胞集簇はリンパ節とか脾臓ですね。

○関谷課長補佐 あえて集簇まで触れなくてもよろしければ、そういうことで。

○三森座長 今井先生、いかがでしたでしょうか。

○今井専門委員 結局、組織学的検査は雌の一部について行われていますが、雄の全例と雌の一部については行われていないということで、やはり NOAEL を出すのはこの試験の中では難しいと判断されます。

先ほど座長がおっしゃいました、47 ページ目 7～9 行目の全部の文章を削除するかどうかなのですが、7 行目にあります腺胃粘膜の肥厚は肉眼的所見の結果でありまして、240 ppm 投与群の雌雄で腺胃粘膜の肉眼的肥厚等が認められたという文章を、残すかどうかだと思うのですが、その点は肉眼所見のみでも残すか、ここの 3 行全部削除してしまうかと

いう点についてはいかがでしょうか。

○三森座長 あくまでも結果ですので肉眼的という言葉を入れて、腺胃粘膜肥厚は認められたので、そこまでは記載することにしましょう。

無毒性量についての記載は削除となりますか。

○今井専門委員 はい。そのようになると思います。

○三森座長 事務局、よろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 これはどうされますか。農薬専門調査会に確認していただけますか。

○関谷課長補佐 まず農薬専門調査会の担当から、座長に御相談するという形だと思います。

○三森座長 そのほか、食品健康影響評価までで何かございますか。既に ADI が設定されておりまして、この設定の方法について御異論はないと私は理解しておりますが、よろしいですね。今井専門委員、どうぞ。

○今井専門委員 1点のみ、細かい点で恐縮ですが、45 ページ表 41 の雄の 1,000ppm の所見の中で、下から 4 行目に下垂体のう胞がありますが、これは被験物質に起因する変化ではないという本文の確認をいたしましたので、削除をお願いします。

○廣瀬委員 ついでに同じなので、少し上に心臓の変性とありますが、これは心筋ですか。

○今井専門委員 これに関しましては、農薬の専門調査会で届出者に質問事項を出された結果の資料として添付されていたのですが、その資料自体の大部分の文言が心臓の変性になっていますが、1、2箇所だけに心臓の変性は心筋の変性であろうと読めるところがありましたので、廣瀬委員がおっしゃいましたとおり、言葉としてより適切な形でということで、心筋の変性に訂正していただいた方がよいと思います。

以上です。

○廣瀬委員 51 ページ表 51 の右の一番下辺りに、肺の組織浸潤とありますが、これは恐らく組織球ですね。次のページもそうです。

○三森座長 そうですね。組織球浸潤でしょうね。

○今井専門委員 この点に関しましては資料を確認できていませんので、後ほど資料を確認して事務局に御連絡したいと思います。それでよろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 済みません、御相談させていただきます。

○三森座長 今していただけると助かるのですが。

○関谷課長補佐 肺胞の組織球増殖が日本語訳に書いてあります。

○三森座長 組織球増殖とは言わないですね。

○関谷課長補佐 農薬の抄録では組織球浸潤となっていますので、原典は適切な訳ではないようですが、それを基につくった農薬抄録では組織球浸潤と書いてあるようです。

○今井専門委員 報告書の英文のテーブルを拾いますと **Histiocytosis** ですので、正確に訳しますと組織球症となるとと思いますが、このテーブルを組織球症にしますか。

○三森座長 農薬の抄録と変わってしまいますね。

○今井専門委員 抄録どおりですと組織球浸潤です。

○三森座長 そうしましょう。では、肺の組織球浸潤。肺胞ですか。

○関谷課長補佐 肺です。

○三森座長 では農薬抄録と同じようにするという事にします。それ以外ございますか。よろしいでしょうか。

それでは、幾つか文言の修正がございますが、スピノサドに関わる食品健康影響評価については、本専門調査会において審議を行った結果、農薬専門調査会の結果と同じになりますが、スピノサドの食品健康影響評価については ADI として 0.024 mg/kg 体重/日とするということで、資料を基にいたしまして評価書（案）をとりまとめたと思います。

各専門委員の先生方におかれましては、必要に応じて御意見などを賜る場合があるかと思いますが、その際はよろしく願いいたします。事務局は作業をお願いいたします。

○関谷課長補佐 本日御意見をいただいた内容につきまして、座長の指示をいただきながら事務局で内容を修正しまして、各委員の先生方にも御確認いただきたいと思います。また、必要に応じて農薬専門調査会にも連絡をいたします。

本案につきましては委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 そのほかございますか。

○関谷課長補佐 特にございませんが、この 10 月で専門委員の改選が行われます。先生方におかれましては 2 年間の任期中、誠にありがとうございました。また、引き続き就任される先生方におかれましては、今後ともよろしく願いいたします。

次回の会合につきましては、10 月 23 日金曜日の午前中を予定しております。また座長の選出といった手続がございますので、改めて御案内いたします。よろしく願いいたします。

○三森座長 これで本日の議事はすべて終了いたしました。また、2 年間にわたりまして

専門委員の皆様方には大変お世話になりました。何とか座長として2年間務めることができましたのも、皆様のおかげとっております。

最後になりますが、何か御発言などございましたら。ないようでしたら、これをもって閉会とさせていただきます。どうもありがとうございました。