

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第一部会 第23回会合議事録

1. 日時 平成20年7月9日(水) 13:58~16:42

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(クロルエトキシホス、トリブホス及びプロファム)の食品健康
影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

上路座長、相磯専門委員、赤池専門委員、佐々木専門委員、田村専門委員、
長尾専門委員、中澤専門委員、西川専門委員、堀本専門委員、山崎専門委員、

(他部会からの出席委員)

鈴木調査会座長

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

北條評価課長、都築課長補佐、渡邊評価専門官、高橋評価専門官

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 クロルエトキシホス農薬評価書(案)

資料3 トリブホス農薬評価書(案)

資料4 プロファム農薬評価書(案)

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、ちょっと早いんですけども、皆さんおそろいですので、ただいまから第23回「農薬専門調査会総合評価第一部会」を開催いたします。

本日は、現在のところ10名の先生に御出席いただいております。

確認評価第三部会より、鈴木専門委員が出席されております。

親委員会から、見上委員長、長尾先生、廣瀬先生に御出席いただいております。

事務局で人事異動がございましたので、御紹介させていただきます。

7月4日付けで専門官の宇木が農林水産省に異動いたしました。後任として、独立行政法人農林水産消費安全技術センターから専門官として、高橋基子が着任いたしましたので、御紹介いたします。

それでは、以下の進行を上路先生にお願いしたいと思います。

○ 上路座長

それでは、議事を進めたいと思います。本日の議題は、農薬3種類、クロルエトキシホス、トリブホス、プロファムの食品健康影響評価についてでございます。

御出席の鈴木先生、親委員の3名の先生方につきましても審議に御参加いただきたいと思いますので、よろしく御意見をいただきたいと思います。

開催通知でお知らせしておりますけれども、本日の会議につきましても公開で行いますので、よろしくお願ひします。

それでは、事務局の方から資料の確認をお願いします。

○ 都築課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか。

資料1として、農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2として、クロルエトキシホス農薬評価書（案）。

事務局の手違いで、資料3とすべきところを、トリブホス農薬評価書（案）が資料4になっています。申し訳ございません。

資料4として、プロファム農薬評価書（案）を配布しておりますので、御確認願ひます。

また、本日、先生方のお手元に、アメリカEPAの有機リン剤評価のガイダンスをお配りさせていただきました。これまで、クロルピリホスなどの有機リン系の殺虫剤を農薬専門調査会で評価するときに参考にしてきた資料でございます。よろしければ、ちょっとお時間をいただいて、どういうふうに参加してきたか御紹介させていただこうと思うんですが、よろしいでしょうか。

○ 上路座長

よろしくお願ひします。

○ 都築課長補佐

それでは、合わせて仮訳版をお付けしておりますので、日本語の方で御説明させていただきます。

これは、アメリカのEPAが有機リン系の薬剤を評価するときに、原則としてこの評価の方法に従ってやっているものでございまして、基本的には、これをベースとしつつ、ケースバイケースで評価しているということでございます。

1番は、これの中でこういったところを毒性の指標としているかというのが書いてある

んですけれども、15 ページを開いていただけますでしょうか。毒性学的評価項目というのが書いてあって、大きく分けて3つのところについて評価を行っております。

まずは、生理的、行動的、機能的影響の評価。

2つ目が神経組織、これは脳と末梢神経系、ここのアセチルコリンエステラーゼ阻害に関するデータ。

3つ目が血液、すなわち赤血球及び血漿のコリンエステラーゼ阻害データ。

この3つを評価しているということでございます。

この資料の中に書いてあるんですけれども、脳のアセチルコリンエステラーゼについては、測定が容易なんですけれども、末梢神経系のコリンエステラーゼ阻害の程度を実験的にとらえるのがなかなか難しい、標準的な手法も示してないということもあって、代用測定項目として血液のアセチルコリンの阻害のデータを使っていると書いてあります。

どの程度の阻害のところか悪影響とするかなんですけれども、12 ページを開いていただきますと、これまでの EPA の Office of Pesticide Programs、OPP の評価の方法の上から10 行目ぐらいのところ、必ずではないが通常 OPP は反応のベースライン値からの固定変化率ではなく、統計学的有意性を用いていると書いてありまして、コントロールに比べて有意差をもってコリンエステラーゼが低下した場合に影響としているというふうに書いてあります。

ただ、農薬専門調査会は、このように統計的に有意な差が付いたということだと、非常に低いところでも有意差が付いてしまったりして、毒性的に意味を持つかどうか、懐疑的であるということで、一定の変化率のところ線引きをするということをこれまで行ってきました。

血液のコリンエステラーゼの阻害を主に神経系のアセチルコリンエステラーゼの代用測定項目として、影響評価の指標としてきたんですが、どの辺のところか、どういうふうにそれを活用してきたかというのが22 ページに書いてありまして、血液コリンエステラーゼ阻害の結論というところで、血液のコリンエステラーゼ阻害は、それ自体が有害影響ではないものの、神経系への有害影響を示唆すると考えられる。科学政策上、動物の末梢神経系アセチルコリンエステラーゼ活性への影響を示唆する代用測定項目として、血液コリンエステラーゼデータは適切であるとしている。

この血液の赤血球と血漿のデータのうち、赤血球はアセチルコリンエステラーゼがメインなんですけれども、血漿のコリンエステラーゼについては、アセチルコリンエステラーゼ以外にブチリルコリンエステラーゼも存在していて、そのブチリルコリンエステラーゼの存在比率が、動物種によってまた大分変わっていたり、アフィニティーが神経系のアセチルコリンエステラーゼと必ずしも一致していなかったりということで、これまでの評価では血漿のコリンエステラーゼよりは赤血球中のアセチルコリンエステラーゼの方が、より神経の代用測定項目として適切であろうという評価がされております。ただ、この資料の中にも、赤血球中のアセチルコリンエステラーゼがうまくはかれないような場合には、

血漿中のコリンエステラーゼの活性が代用測定項目として有用であるということが書いてあります。

以上、非常に簡単ではございましたけれども、このアメリカ EPA の有機リン系薬剤の評価ガイドランスの概要と、これまでの農薬専門調査会での有機リン剤の評価をどうしてきたかという概要を御説明させていただきました。

○ 上路座長

どうもありがとうございます。これからこの部会が神経系の薬剤ばかりを中心に審査するというので、今、わざわざ日本語版を付けていただきまして、御紹介いただきました。どうもありがとうございます。

それでは、次に移りたいと思いますけれども、最初にクロルエトキシホスにつきまして、経緯も含めて事務局から説明いただきまして、それが終わりましたら、項目ごとに先生方の御意見をいただきたいと思います。お願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、お手元の資料 2、クロルエトキシホスの評価書（案）に基づいて説明させていただきます。

クロルエトキシホスは、殺虫剤でございますが、日本国内での登録はございません。いわゆる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おりまして、2008年3月11日付けて厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。

評価資料につきましては、事前に送付しておりまして、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。

農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

本日は、テーブルに農薬評価書のほか、参考として海外評価書及び農薬登録申請に係るガイドラインを準備させていただきましたので、適宜御活用ください。

では、以下、内容の説明をさせていただきます。

評価書の 6 ページ、クロルエトキシホスの概要がまとめられております。本剤の用途は殺虫剤でございますが、その構造は 6. に示されているようなものでございます。

開発の経緯でございますが、クロルエトキシホスはデュポン社によって開発された土壌処理型の有機リン系の殺虫剤でございますが、コリンエステラーゼの活性抑制作用によって、その殺虫作用が示されるということが知られております。

米国等では、トウモロコシを対象に登録がなされておりますが、我が国では登録はなされてございません。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されております。

7 ページ、安全性に係る試験の概要でございます。米国の評価書及び pesticide manual を基に毒性に関する主な科学的な知見を整理いたしました。

各種運命試験では、クロルエトキシホスのトリクロロメチル基の炭素を ^{14}C で標識した (^{14}C -クロルエトキシホス) を用いて実施されております。

「1. 動物体内運命試験」。

(1) ラットの試験です。ラットに標識体を 1~1.5 mg/kg 体重で単回経口投与して試験が実施されております。投与後 7 日間に総投与放射能の 95% が排泄されておりまして、放射能の主要排泄経路は尿中でした。また、一部呼気中にも排泄が認められております。

代謝物としては、A、B、C 及び C のグルクロン酸抱合体が糞尿中に検出されております。尿中の主要代謝物としては、C のグルクロン酸抱合といったものが検出されております。

一方、親化合物についてですが、親化合物は雌では糞中の主要成分でしたが、雄の糞中では検出されておられません。

以上のことより、ラットにおける主要代謝経路としては、最初にリン酸チオエステルの加水分解によって、テトラクロロエトキシ基が脱離いたしまして、次いで生成された代謝物 C が抱合化を受けるものと考えられております。

(2) ヤギにおける動物体内運命試験でございます。

こちらは、¹⁴C-クロロエトキシホスを 0.5 及び 10 ppm で混餌投与して試験が実施されております。試験終了時まで、尿中及び糞中に排泄された放射能は、それぞれ 19.2~21.7 %TAR、10.7~13.2%TAR ということで、尿中排泄が主要な排泄経路だということが言えるかと思えます。

また、乳汁中におきましても、両投与群で放射能が認められております。更に 10 ppm 投与では、呼気中に 15%TAR の放射能が認められております。

組織残留性の方でございますが、こちらは肝臓が最も多く、次いで筋肉といったような結果となっております。乳汁、尿、糞及び組織中に親化合物はほとんど検出されておられません。尿中の主要成分としては、グリシン、セリン、安息香酸及びフェニル酢酸のグリシン抱合体でありました。これらの代謝物は、最終的にはタンパク質等の生体成分に取り込まれる結果になっております。

クロロエトキシホスは、ヤギ体内ではラット体内よりも広範に代謝されるものと考えられております。

以上でございます。

○ 上路座長

それでは、ここの動物代謝につきまして、山崎先生の方から、何かコメントございますでしょうか。

○ 山崎専門委員

特にございませぬ。

○ 上路座長

ほかの先生方、よろしいですか。

それでは、植物の方へ移ってください。

○ 渡邊評価専門官

「2. 植物体内運命試験」です。トウモロコシを使って試験が実施されております。
結果の概要につきましては、表 1 に示されているとおりでございます。

茎葉部及び穀粒で親化合物とオキソン体は検出されておられません。主要代謝物としては、
A、グルコース及びシュウ酸でございました。茎葉部では代謝物 A、穀粒ではグルコースが
主要な成分でございました。

クロルエトキシホスのトウモロコシにおける主要代謝経路としては、①土壌中での加水
分解による A の生成、②A が植物体に取り込まれ、脱ハロゲン化によってシュウ酸を生成
するルート、③シュウ酸の酵素的脱炭酸による CO₂ の生成が考えられております。更に生
成した CO₂ は再び植物体に取り込まれてデンプンあるいはグルコースの一部になると考え
られております。この項目につきましては、田村先生と上路先生より、それぞれ修正案を
いただいております。

以上です。

○ 上路座長

田村先生、指摘どおり直っているということによろしいですか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 上路座長

ほかの先生方、お気づきの点ありませんか。

それでは、環境の方もお願いします。

○ 渡邊評価専門官

「3. 土壌中運命試験」。

「(1) 土壌中運命試験」です。クロルエトキシホスの好気的な土壌中運命試験が実施され
ております。推定半減期は 9 ページにございますとおり、7～23 日と算出されております。
圃場における土壌残留試験の結果ですが、こちらの推定半減期は 2～48 日と算出されてお
ります。

分解物の生成パターンは土壌の pH に依存しておりまして、中性～アルカリ性領域では分
解物 B、酸性～中性領域では分解物 D といったものが生成しております。

25℃で実施された土壌中運命試験では、推定半減期は砂壤土で 7 日、壤土で 20 日という
結果となっております。また、圃場における推定半減期は 2～3 日と算出されております。

「(2) 土壌吸着試験」です。クロルエトキシホスの Freundlich の吸着係数は 40～200、4
種類の土壌を用いて実施された試験において得られた有機炭素含有率により補正した吸着
係数の中央値は 4,083 という結果になっております。

「4. 水中運命試験」。

「(1) 加水分解試験」です。pH 5 と pH 7 の緩衝液を使って試験が実施されておまして、
pH 5 の緩衝液中では 72 日、pH 7 の緩衝液中では 59 日と、それぞれ推定半減期が算出され
ております。

「(2)水中光分解試験」です。クロルエトキシホスは、水中で光分解に対しては安定でございました。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。土壌、水中試験が行われていますけれども、これについては田村先生の方から何も出ておりませんが、よろしいでしょうか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 上路座長

ほかによろしいですね。

それでは、一般薬理試験は記載がないんですね。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 上路座長

それでは、急性毒性試験のところから入ってください。

○ 渡邊評価専門官

「8.急性毒性試験」。

「(1)急性毒性試験」です。結果については、表2にまとめられているとおりでございまして、本剤は毒物相当の物質であることがわかるかと思えます。

「(2)急性神経毒性試験」です。ラットを使った試験でございまして、神経、病理組織学的な所見は得られておりません。

「(3)急性遅発性神経毒性試験」です。ニワトリを使って試験が実施されておりました、有機リン剤誘発の遅発性神経障害は認められておりません。

「9.眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」です。

まず、ウサギを用いた眼刺激性試験でございしますが、0.1 mL投与では毒性が強過ぎて評価できておりませんで、0.05 mL投与でも全例が4時間以内に死亡する結果になっております。

ウサギの皮膚刺激性でございしますが、0.05 mL投与では毒性が強過ぎて評価できませんでしたが、0.02 mL投与では皮膚刺激性は認められておりません。

モルモットの皮膚感作性試験の結果は陰性でございました。

ここまでは、以上です。

○ 上路座長

それでは、急性毒性試験から皮膚感作性試験まで、赤池先生の方でコメントをお願いします。

○ 赤池専門委員

特にございませぬ。

○ 上路座長

ほかの先生方、よろしいですか。

どうぞ。

○ 中澤専門委員

急性神経毒性試験は、参照 2:9 項を参照となっていますが、その下の急性遅発性神経毒性試験の結果は確かに書いてあるんですが、急性毒性試験の結果については見当たらないんです。

○ 渡邊評価専門官

9 ページのテーブル 1 の一番下の試験が該当するかと思います。

○ 中澤専門委員

これだけなんですね。本文中には何も書かれてないわけですね。勘違いしました。本文中だとしたら、多分この基になっているものだと思うんですけども、参照 6 の 2 ページ目の B. RESULTS の ■ の 2 番目、An acute neurotoxicity study 云々とありまして、ここには neuropathological finding がなかったと書かれていますし、恐らくここから来ていると思うんですけども、ここでは neurotoxicity と関係あるかどうかははっきりしないんですけども、一応アキュートでやった場合のコリンエステラーゼのアクティビティの阻害の濃度が書かれているんですが、これは高いので気にしなくてよいとか、あるいは理由があって無視しているんでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

もし必要でしたら書いた方がよろしいですか。

○ 上路座長

赤池先生の方からコメントをお願いします。

○ 赤池専門委員

今、先生が御指摘された部分と、資料 2 の 9 ページの表というのは、基本的には同じものですね。しかもこれは一応コリンエステラーゼ活性に対する阻害作用と、神経毒性的な病理的な試験とは別に行ったという文章ですし、表の方もそれを分けて書かれていますので、一応この文章と表を見る限りは、病理学的な神経毒性を示す所見はなかったと。更にコリンエステラーゼ阻害については、ここに書いてある数値の阻害が見られたということだと思います。その中で、神経病理的な変化については、神経毒性としては日本語の方にまとめられた文章で、影響がなかったという表現になっていると思います。

○ 中澤専門委員

それはわかるんですが、一応その後で出てくる 10 の亜急性毒性試験の方では、血漿コリンエステラーゼ活性の阻害について記述があるので、急性の方は特に書く必要はないのかなということです。

○ 赤池専門委員

ただ、一応コリンエステラーゼの阻害活性は神経毒性とはみなさないということで進め

ていましたので、その方針に従う限りは、この項目には要らないということになるんじゃないでしょうか。

○ 中澤専門委員

わかりました。どうもありがとうございました。

○ 上路座長

どうもありがとうございます。

皮膚感作性まで、ほかにコメント等ありますか。

それでは、10番の亜急性毒性試験の説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

「10. 亜急性毒性試験」です。この各論に入る前に、本日、堀本先生からコメントがございまして、本剤はコリンエステラーゼ活性については阻害という語句を使っておりまして、次に御審議いただくトリブホスにつきましては、コリンエステラーゼ活性の抑制という言葉を使っております。

更に、既に御審議いただいております関連の剤について調べたところ、コリンエステラーゼ活性の低下という言葉が出ておりまして、これまでに3つ、阻害と抑制と低下という言葉で結構出ているんです。その辺について、堀本先生からこれまでどれを使っていたのかということで御指摘がございまして、今後、当部会でも有機リン系の農薬について御審議いただくことが多くなると思うので、この辺については阻害という言葉を使うべきなのか、言葉の統一も図っていく必要性もあるのかと思って、先生方に御意見を伺いたと思います。

○ 上路座長

今、事務局の方から提案がありましたけれども、阻害、抑制、低下という3種類が今まで使われていたということなんですけれども、どれにしましょうと。学問的に、科学的にどれがいいということですか。

○ 赤池専門委員

阻害といった場合には、その化合物ないし薬物が、その酵素に直接働いて活性を抑制したということが確認されている場合に阻害が用いられると思います。ですけれども、例えば *vivo* の試験のような場合に、*vivo* で投与して、結果として、例えば血漿のコリンエステラーゼ活性が抑制された場合に、その化合物が直接働いているというエビデンスがない場合には阻害という言葉は使えない。現象としては、抑制されたという現象で、その結果を見て更に薬物の作用機序等から見る限り阻害されたんだろうという、これはある種の推定ないし解釈になってまいります。

ですから、使う場合によって、ある程度言葉の使い分けは必要になってくると思います。ただ、少なくとも化合物が酵素に対してどういう作用を示したかという表現をする場合には、阻害が適当だろうと思います。

○ 鈴木調査会座長

今ので大体すっきりしたんですけれども、英語で inhibition という言葉が充てられているんですけれども、それはどちらで訳せばいいですか。今のような形で、状況に応じて解釈をして訳し分けるということですか。

○ 赤池専門委員

そうですね。基本的には inhibition は阻害と訳して結構だろうと思います。

○ 上路座長

堀本先生、問題提起をされましたけれども、よろしいでしょうか。

○ 堀本専門委員

評価書の 6 ページの開発の経緯のところには、活性抑制作用と書いてあって、この辺も用語としてはおかしいですね。

○ 渡邊評価専門官

そうですね。

○ 赤池専門委員

そこは阻害の方がよろしいかもしれませんね。

○ 上路座長

それでは、亜急性のところを説明してください。

○ 渡邊評価専門官

(1)ラット①の 90 日間の試験です。SD ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されております。

結果でございますが、11 ページの 4 行目に書いてございますとおり、10 ppm 投与群の雌雄で死亡、振戦及び臨床症状が認められたということで、無毒性量としては雌雄とも 5 ppm と考えられております。

なお、この NOAEL の取り方については、西川先生よりボックスの中にコメントをいただいております。

(2)ラット②の 90 日間の試験です。SD ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されております。

その試験は、さきの試験で認められましたコリンエステラーゼの活性阻害及び振戦に対する無毒性量を確認する目的で実施されております。

18 行目にあります、レチナール網膜ですけれども、これは私のミスでレチナールというのは削って「網膜または視神経」という書きぶりに直していただきたいと思います。

20 行目、この試験では 8.0 ppm 以上投与群で赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が認められたということで、無毒性量としては 1.0 ppm と考えられております。

(3)マウスの 90 日間の試験です。ICR マウスを用いた混餌投与によって試験が実施されております。

この試験におきましては、7.5 ppm 以上投与群の雌雄で血漿コリンエステラーゼ活性阻害が認められたということで、無毒性量としては雌雄で 7.5 ppm と考えられております。

この試験は、24 行目にございますとおり、参考データ扱いとして書かせていただいております。

(4) イヌの亜急性毒性試験でございます。ビーグル犬を用いた混餌によって試験が実施されておりまして、50 ppm 投与群の雄及び 5 ppm 以上投与群の雌で、脳のコリンエステラーゼ活性阻害が認められておりましたので、無毒性量としては雄で 5、雌で 0.5 ppm と考えられております。

ここまでは以上です。

○ 上路座長

西川先生の方から、ボックスの中の御説明をいただければと思います。

○ 西川専門委員

(1) のラットの 90 日試験ですけれども、この文章をそのまま読みますと、1 ppm 以外の群で振戦が認められたとあります。そうしますと、0.1 ppm、5 ppm、10 ppm の各群で振戦があったということで、これだけだと無毒性量が幾つか非常に決めにくいことになります。そこで、元の資料、一番詳しいデータが参照 3 の 12 ページに書いてありますが、それを見ますと、結局この EPA のドキュメントでは、振戦では NOAEL が判定できないことになっています。数値的に見ますと 0.1 ppm で 10 匹中の 2 例に振戦があり、1 ppm ではないのですが、5 ppm、10 ppm では、より多くの雌で観察されていることを考えますと、5 ppm は影響量とも取れるわけです。そうしますと、1 ppm が無毒性量ではないかということになります。

○ 上路座長

そういう結論になるかと思えますけれども、ほかの先生方はどう判断されますか。どうぞ。

○ 赤池専門委員

西川先生の御指摘のとおりかと思うんですが、最低用量の 0.5 ppm でも少数例ですけれども振戦が見られていて、こちらの英文の方の報告書ですと、振戦を除いた形で NOEL を算出するという表記になっていたと思うんです。ですから、一番のポイントは振戦が除けるかどうかということになるんじゃないでしょうか。

○ 西川専門委員

問題提起差し上げたのは、評価書（案）では無毒性量の根拠として振戦が書いてあるからで、このままではまずいと思います。

○ 鈴木調査会座長

非常に悩ましい議論をしていたようですね。資料 9 の 217、218 ページ辺りのところに、その辺の経過が書かれているようです。0.1 のところも、確かに少数だけでも振戦が見られるので、その上のところでは見られてなくて、ドーズが飛んでいるので、これはどうしようという話になって、結局は全身性の話のところでもいいじゃないかというところに落ち着いたようです。どちらとも決められない。要するに、この剤によって起きたことなの

かどうか、確定的にはこの時点では結論が出せないという話を書いております。それをどういうふうに見るかというところだと思うんですが、雌の 0.1 のところで振戦がどのぐらい見られたのかというところに絡んでくるのかもしれませんがね。

○ 西川専門委員

要するに、ちゃんとしたデータがないので、何ともしようがないのです、仮に無毒性量が 1 ppm であったとしても、最終的な評価には関係ないので、どちらでもいいと言えどどちらでもいいんですが。

○ 上路座長

振戦を毒性として取り入れるかどうかということにもなるんですか。

○ 鈴木調査会座長

その辺、どちらとも取れるし、實際上、症状としては普通取りますね。

○ 赤池専門委員

そうですね。こういったアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の場合に、振戦を無視することはできないと思います。そういう意味では、西川先生がおっしゃったような根拠で、1 ppm にしてもよろしいのかもしれませんが。

○ 上路座長

そうですね。ここのところは、上の文章で 1.0 ppm 投与群以外でということになると、無毒性量が 1 ppm という文章に直すということになりますね。お願いします。

西川先生、それでよろしいでしょうか。

○ 西川専門委員

いいんですが、これにしてほしいという希望ではありません。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

全体を見渡して、1 にしたとしても問題は起こらないと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

ほかの亜急性のところには、何かコメントはございますか。

なければ、12 ページの慢性毒性からお願いします。

○ 渡邊評価専門官

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」。

(1) イヌの 6 か月の慢性毒性試験です。ビーグル犬を用いた混餌によって試験が実施されております。また、この試験は、がん毒性についても検討がなされております。

結果でございますが、29 行目でございますとおり、20 ppm 以上投与群の雌雄で、小脳及び網膜のコリンエステラーゼ活性阻害等が認められておりましたので、無毒性量としては雌雄とも 2 ppm と考えられております。

(2) イヌの1年間慢性毒性試験でございます。ビーグル犬を用いた混餌によって試験が実施されております。

13ページの3行目でございますとおり、20 ppm以上投与群の雌雄で、赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が認められておりましたので、無毒性量としては雌雄とも2 ppmと考えられております。

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の試験です。SDラットを用いた混餌によって試験が実施されております。この試験では、8 ppm投与群の雄で腎腫瘍が軽度増加しましたが、統計学的な有意差がございましたので、検体投与の影響とは考えられておりません。

以上のことから、雄では毒性所見が認められませんが、雌では8 ppm投与群の赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が認められておりましたので、無毒性量としては雄で8 ppm、雌で4 ppmと考えられております。

(4) マウスの18か月間発がん性試験です。ICRマウスを用いた混餌投与によって試験が実施されております。

検体投与に関連して増加した腫瘍性の病変はございませんでした。この試験では、100 ppm投与群の雄及び150 ppm投与群の雌で死亡率の増加等が認められておりましたので、無毒性量としては雌雄とも25 ppmであると考えられております。なお、発がん性は認められておりません。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。慢性毒性及び発がん性試験ですけれども、相磯先生、今の項目のところでコメント等がありましたらお願いします。

○ 相磯専門委員

特にございません。

○ 上路座長

6か月の慢性毒性のデータが一番最後のところに響いてきますので。

○ 相磯専門委員

やはり実施年不明のもの、あと匹数不明の慢性毒性のイヌ、こういったものが気になります。

○ 上路座長

でも、これはEPAのあれから出てきているものであって、これ以上確かめようがないんですね。

○ 渡邊評価専門官

ちょっと難しいと思います。全体的に試験もそんなに新しいものではないので、ちょっと難しい気がします。

○ 上路座長

西川先生、全体的にいかがですか。どうぞ。

○ 西川専門委員

この6か月のイヌの試験がADI設定の試験になるわけですが、ただ気になるのは、この試験が眼毒性を主たる目的として行われているということです。つまり、恐らく血清生化学的検査等はやられていないのではないかという懸念があります。

ですから、そういうフルでない試験でADIを設定していいものか疑問が残ります。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

確かに飼育期間が短いこととか、眼毒性主体で試験が行われているところが不安にはなるんですが、用量の段階とか、そういったものを見ると、1年のところでは0.2という非常に低いところも取っている形でやられていて、なおかつ両方の試験でのぞいてみると20ppmがLOAELになっているところからすると、基本的には毒性としては同じレベルで表れていると見るができると思います。

その意味で、どちらかといえば、たまたま実験上この摂取量が0.061という話になったのと、0.063になったという違いだけのようなので、機械的に低い方を取ってもそう大きな問題は出ないと思います。

○ 西川専門委員

実は、6か月も1年もppmのオーダーでは同じなのです。したがって、この辺りが無毒性量だと思います。1年の試験がより長期であるので、それを優先したいのですが、相磯先生がおっしゃったとおり、匹数が不明というのは非常にまずい点だと思います。

○ 鈴木調査会座長

どちらもそれなりに傷があるという話ですね。

○ 上路座長

結果的にADIを求めていく根拠がどこにあるのかということを出しておかないとまずい。数字としてはそんなに大きな差はないんですけども、根拠がどちらの試験が一番もっともらしいのか、そこが説明できますか。

○ 都築課長補佐

過去、こういう事例でADI設定根拠を2つとも並べてしまって、数字としてはちょっと低い方を根拠にしたことはございます。

○ 上路座長

苦肉の策ですね。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

ADIレベルというのは、有効数字1桁ぐらいでいいのではないかという議論も世界的にはありまして、この場合は、日本は2桁という話になるので、0.061と0.063という違いが問題になるんですけども、押しなべて見れば、そう目くじらを立てるほどの違いで

はないということになると思います。

○ 上路座長

そうすると、これは最後に結論の問題として出てくるのかもしれませんが、今の6か月の慢性毒性、後ろの方にある1年間の慢性毒性、この両方がADIの根拠になる可能性のある候補に今、考えておくと思ってよろしいでしょうか。

それでは、もしこの慢性毒性及び発がん性で他になければ、次の生殖発生毒性について説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

「12. 生殖発生毒性試験」。

(1)2世代繁殖試験です。SDラットを用いた混餌によって試験が実施されております。8 ppm 投与群の親動物で飼育期間中に振戦の発生頻度の増加が認められておりました。児動物ではいずれの投与群でも毒性所見は認められておりません。

したがって、無毒性量としては親動物で4 ppm、児動物では8 ppmと考えられております。

繁殖能に対する影響は認められませんでした。

(2)ラットの発生毒性試験です。SDラットを用いて強制経口投与によって試験が実施されております。

0.50 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡率の増加や体重増加抑制。一方で、胎児では一腹当たりの生存胎児数の減少が認められたということで、無毒性量としては母動物及び胎児で0.25 mg/kg 体重/日であると考えられております。催奇形性は認められておりません。

10行目に長尾先生より修正案をいただいたんですけれども、妊娠の6-15と書かせていただいたんですけれども、お手元の資料9を見ますと7-16ということで、同じところで堀本先生からもコメントがございまして、長尾先生と堀本先生で日にちが違ったので、多分。

○ 長尾専門委員

7-16というのは、通常の記載方法では、交尾をした日をゼロにするんですが、ここに1となっているので、それであえて6-15というマイナス1にしたんです。ですから、6-15でいいのではないかと思います。

○ 渡邊評価専門官

承知いたしました。

続きまして、(3)のウサギの試験です。NZWウサギを用いた強制経口投与によって試験が実施されております。

母動物では1.38 mg/kg 体重/日以上投与群で、コリンエステラーゼ活性阻害を伴う死亡率の増加が認められております。一方、胎児では2.1 mg/kg 体重/日以上投与群で、一腹当たりの早期吸収胚数の増加が認められております。

以上のことから、無毒性量としては母動物で0.76、胎児で1.38 mg/kg 体重/日であると

考えられております。催奇形性は認められておりません。

この試験につきましても、19行目にございますとおり、長尾先生よりコメントをいただいております。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。長尾先生、いかがですか。

○ 長尾専門委員

特にございませぬ。

○ 上路座長

堀本先生は、いかがですか。

○ 堀本専門委員

特にございませぬ。

○ 上路座長

ありがとうございます。

ほかの先生方、何か御意見ないでしょうか。

なければ、13番の遺伝毒性試験の方をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

「13. 遺伝毒性試験」です。表3に挙げましたとおり、*in vitro*と*in vivo*の各試験が実施されておまして、結果につきましては、すべて陰性という結果になっております。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

佐々木先生、お願いします。

○ 佐々木専門委員

参考資料にもデータが何もないので、コメントのしようもないんですけども、ネガならネガと信用するしかないと思いますので、これでいいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

ここまで来ましたが、全体を通して何かお気づきの点がございますか。よろしいでしょうか。

今、審議していただきましたけれども、追加資料要求は出されてないということですね。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 上路座長

それでは、食品健康影響評価の説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

16 ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」です。

参照に挙げた資料を用いて、農薬「クロロエトキシホス」の食品健康影響評価を実施いたしました。

動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与されたクロロエトキシホスは投与後 7 日間で 95% TAR 以上が、尿を主な排泄経路として排泄されております。代謝物としては、A、B、C と C のグルクロン酸抱合体といったものが尿及び糞中に検出されております。尿中の主要代謝物としては、C のグルクロン酸抱合体といったものが挙げられておりました。ラットの体内における主要代謝経路は、7 行目以降に書かれているとおりでございます。

また、植物体内運命試験の方でございますが、こちらの試験ではトウモロコシを使った試験が実施されておまして、親化合物やオキシソニン体というものは検出されておられません。主要代謝物としては、A、グルコース及びシュウ酸といったものがそれぞれ検出されております。

トウモロコシ中での代謝経路については、11 行目以降に書かれているとおりでございます。この部分については、田村先生と上路先生より修正案をいただいております。

各種毒性試験の結果から、クロロエトキシホスの投与によって、主に赤血球や脳のコリンエステラーゼ活性阻害に影響が出ておりました。また、発がん性や繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められておられません。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をクロロエトキシホスと設定いたしました。

各試験における無毒性量は、表 4 に示されているとおりでございます。

ADI の設定ですけれども、先ほど御議論いただきましたが、このたたき台の方では 6 か月のイヌの慢性毒性試験で得られた NOAEL0.061 を取って ADI を設定しているんですが、先ほど御議論がございましたとおり、1 年間の慢性毒性試験で得られました NOAEL0.063 というのも加味して ADI を設定するような形になるかと思うんですが、いかがいたしましょうか。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、先ほど御議論いただきましたけれども、動物種は両方ともイヌの 6 か月と 12 か月の慢性毒性試験ということで、無毒性量についてはより安全な方を取るということで、0.061 mg/kg 体重/日というところを採用して、それに 100 分の 1 を乗じまして、ADI を 0.0061 mg/kg 体重/日ということで設定したいと思っておりますけれども、いかがでしょうか。書き方をどういう表現にするのかは、事務局の方で御検討いただければと思います。

○ 渡邊評価専門官

かしこまりました。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について御説明ください。

○ 渡邊評価専門官

本日、ADIの評価をいただきましたので、これを審議結果案として農薬専門調査会幹事に報告する予定でございます。農薬評価書（案）につきましては、本日御指摘があった事項を踏まえまして修正させていただきます。

○ 上路座長

ということで、ありがとうございます。予定よりも30分ぐらい早くに1剤終わりました、休憩なしでトリブホスに移りたいと思いますけれども、いかがでしょうか。

休憩したいという事務局側からの御提案ですので、時間を取らせていただきます。それでは、3時ごろから再開いたします。

（休憩）

○ 上路座長

それでは、次の剤に入りたいと思います。次はトリブホスです。事務局から説明をいただいて、最初に鈴木先生の説明をいただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

初めに事務局から、審議の経緯等を説明させていただきます。資料4と書いたトリブホスの評価書を御覧ください。

3ページを開いていただきますと、ここに審議の経緯が書いてあります。我が国では農薬としての登録はないものでございまして、いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴って、厚生労働大臣より意見聴取された剤でございます。有機リン系の植物成長調整剤でございます。

6ページを開いていただきますと、構造が書いてあります。トリブチルホスホロトリチオエートという、真ん中のリンのところに3つくっついたものでございます。ワタの落葉に用いているということで、残留基準値も綿実と一部畜産物に基準が設定されているというものでございます。

評価資料につきましては、先生方にお送りして、事前にさまざまな意見をいただきましたので、この評価書に反映をさせていただいております。この剤で毒性をどのポイントで取るかというところが、EPAの方で血漿のコリンエステラーゼの活性阻害を毒性の指標としているんですけども、その点について、事前に鈴木調査会座長と上路座長の間でやり取りがございまして、鈴木調査会座長の方でメモをつくっていただきましたので、その点をまず御紹介いただいた方がよろしいかと思っております。

○ 上路座長

資料は今日の資料の最後に入っている「トリブホス農薬評価書（案）参照4（抄訳）」です。鈴木先生の方から御説明をいただけますでしょうか。お願いします。

○ 鈴木調査会座長

この最後のところに部分訳としてお示ししました。問題は最後のところで、イヌの試験の血漿のコリンエステラーゼ抑制を用いて ADI を定めるところがあるので、それがどうなんだろうと。先ほど都築課長補佐の方から EPA の基本的な考え方が説明されたと思うんですけども、どうもそれだけではよくわからないし、どうしてというところを根掘り葉掘り調べておりましたら、参照 4 の資料、これはカリフォルニアの EPA の資料なんですけど、その 54 ページの IV の RISK ASSESSMENT で、A として HAZARD IDENTIFICATION、Acute Toxicity 以下の部分に出てきていて、第 2 パラグラフに一般的な考え方が出されてきております。

ここは先ほど都築課長補佐が説明された話がほとんど載っているんですが、若干違うところというのが訳したところと言いますと、代謝の話が書いてあるところがあるんですが、上から 5 行目の最後のところです。

読みますと、「序論で言及したように、血漿のコリンエステラーゼ、すなわちもっと特異的にはブチリルコリンエステラーゼ」、これはプライマリーという言葉があったと思うんですが、これだけではないよということのを勿論暗に含んでいるわけですけども、これらが「サクシニルコリンなどの特定の薬物の結合／代謝に関与している可能性があるが、このことはその抑制がその後の毒性的な侵襲に対して防衛する生体の能力をかく乱する可能性があることを示唆するものである」というようなややこしいところがありまして、一旦、血漿中のコリンエステラーゼが何らかの形で阻害を受けるか抑制されるかすると、その後でサクシニルコリンのようなものが血中に現れてきた場合には、処理がうまくいかなくなって、代謝過程のところにかく乱が起こる可能性があるということ論じた論文が 2000 年にあるらしい。

ただ、これは決定的な証拠が出ていないわけではないし、もともとサクシニルコリンが体の中に入るのは非常にまれな話で、あり得ない話とも考えられるので、一般論として成り立つかどうかは非常に疑問だと個人的には思っていますが、一応そんなことが書いてあります。

そのほかの末梢の抑制の代理になることであるとか、その際に血漿中のコリンエステラーゼがシュードコリンエステラーゼであることとか、あるいは血球中のコリンエステラーゼが真正のコリンエステラーゼであるところの話とか、それ自体が阻害抑制されたとしても毒性とは取らないという話は、先ほど説明があったとおりです。

後ろの方にはずっと読み進めていきますと、60 ページに表 21 があります。その一番下にイヌの混餌の 1 年の話として、赤血球の変化の話とともに血漿のコリンエステラーゼ抑制が雄で 67%。これはコントロール比ですけども、20% を超える話の抑制があって、NOEL が 0.1、LOEL が 0.4 となっていて、ここが太字になっているわけです。

これを無視できない理由が、次のページの厳密には 3 パラグラフ目の最後の数行に書かれていることになっています。それが先ほど説明したような、血漿中のコリンエステラー

ぜが抑制された場合にその後の毒性的な侵襲、この侵襲というのは **insult** を侵襲と訳したんですけれども、それがあつた場合に問題が起こる可能性がある。そういう懸念を十分示すものであるという話を書いてありまして、これがどうもイヌの血漿コリンエステラーゼの阻害を取った理由になっていると読み解きました。

なぜこれが使われたのかというところの経過説明だけなので、この辺のところでは皆さんの議論をいただいて、我々としてはどういうふうに対処するかを決めていただければいいのではないかと考えております。

○ 上路座長

ありがとうございます。これは今日の食品健康影響評価の最後の ADI の決定のところ、EPA が並んで書いてあります。その EPA の根拠になるものが血漿コリンエステラーゼだということで、なぜそこを採用したのかをどう考えるのかということで、鈴木先生の方で御検討いただいたということです。

何かコメント等はございますか。赤池先生、この血漿コリンエステラーゼを毒性評価として採用していくことに対する考え方はあるんですか。今まで毒性にしないという話があつたと思うんです。

○ 赤池専門委員

少なくとも、するということについては、なかなか難しいと思いますけれども、今、鈴木先生が御説明になった考え方を、この委員会として採用するかどうかということをお話しすればよろしいのではないのでしょうか。

○ 上路座長

わかりました。そうすると今、御説明いただいたことも頭に置きながら、なおかつ今日、食品安全委員会でイヌとラットの慢性毒性／発がん性併合試験とどちらを採用するところの検討に今のを参考にしたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、トリブホスにつきまして、事務局の方から説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、評価書の中身について御説明させていただきます。

7 ページの安全性に係る試験の概要でございます。まずこの評価書は主にアメリカの EPA のレポートとカリフォルニアの EPA のレポートを基に整理をさせていただいております。一部、後ほど御説明申し上げますけれども、オーストラリアについてもトリブホスの評価書がございましたので、そこからの引用も若干しております。

それでは、まず「1. 動物体内運命試験」でございます。¹⁴C で標識をしたトリブホスを用いて試験が行われています。まずラットに経口投与いたしますと、17 行目でございますように、投与後 72 時間でほぼ全量が尿と糞に排泄をされた。主に尿中に排泄されている。ただ、24 時間でもかなり排泄されているということでございました。

21 行目でございますとおり、主要な排泄経路は尿中で、幾つかの試験で比較をいたしますと、尿中排泄は単回経口投与よりも反復投与の方で多く、雄よりも雌の方で尿中により

多く排泄されました。

体内の残留性でございますけれども、72時間後の組織中の残留放射能はいずれも低くて、組織残留性はないと考えられました。最も放射能濃度が高かった臓器は肝臓、ついで脂肪、肺、腎臓と続きます。

尿中の代謝物なんですけれども、同定された代謝物はCのみでした。糞中には親化合物がございました。

マウスの肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験等で、代謝物Dが検出されました。ラットにおける主要な代謝経路はトリブホスの加水分解によりまして、代謝物D及びnBMが生成されるものと考えられました。nBMというのはノルマルブチルメルキプタンでございます。nBMは脂肪酸等の生体成分に取り込まれて、更に代謝を受けていると考えられました。

8ページに移りまして、経皮吸収の試験がラットとサルで行われております。

まずラットの試験でございます。経皮吸収率は10行目でございますとおり、33.9～47.9%と結構高い数字になっています。

(3)に経皮吸収でサルの試験がございます。サルの方では経皮吸収率は7.1%でした。ここでの扱いについて、西川先生と平塚先生から御意見をいただきました。

「(4)畜産動物における動物体内運命試験」がヤギとニワトリで行われております。ヤギ、ニワトリともに残留放射能が高かったのは肝臓でございます。筋肉は肝臓よりもやや低い値であったということでございます。

主な代謝物といたしまして、ラットにおける動物体内運命と同様にnBMが検出されているということでございます。

動物体内運命試験については、以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。まず経皮吸収について、西川先生と平塚先生の方から、評価書として記載したらどうかということが書いてありますので、掲載する方向でよろしいですね。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 上路座長

ほかに山崎先生の方は。

○ 山崎専門委員

残して構わないと思います。

○ 上路座長

動物代謝全体を見て、何かお気づきの点がありましたら。

○ 山崎専門委員

排泄も早い物質だと思いますので、特に問題ないかと思います。

○ 上路座長

わかりました。どうもありがとうございます。

ほかの先生から何か御指摘がなければ、次の植物代謝から環境のところも全部一括してお願いします。

○ 都築課長補佐

わかりました。9 ページ「2. 植物体内運命試験」でございます。ワタにおける植物体内運命試験が実施されております。茎葉部と綿実に分けてはかっているんですけども、まず茎葉部のところは親化合物が総残留放射能の 80% 以上、綿実につきましては親化合物が総残留放射能の 50% を検出されました。

環境中運命で「(1) 土壌中運命試験」でございます。砂壤土に添加して、インキュベーターして試験が行われております。好氣的条件では半減期 198 日、嫌氣的条件では 64.8 日と算出されました。

(2) 圃場で試験が行われております。圃場では 2 か所で行いまして、それぞれ 15.3 日、47.7 日と推定半減期が算出されております。

(3) 土壌吸着試験でございます。4 種類の土壌を用いて試験が行われておりまして、有機炭素含有率によって補正されました吸着係数 K_{oc} は 4,870~12,684 ということで、結構高い数字になっています。

土壌カラムリーチング試験が幾つかの条件で行われているんですけども、いずれも最上部からあまり移動していないという数字が出ております。

10 ページに移りまして「4. 水中運命試験」でございます。トリブホスを pH 5、7、9 の緩衝液に添加して、加水分解試験が行われているんですけども、酸と中性のところでは安定でございます。有機リンでございますので、アルカリで若干分解が進みまして、推定半減期は 124 日と算出されています。

水中光分解試験でございます。直接太陽光を 30 日照射いたしまして、試験が行われております。推定半減期は 44 日と算出されました。

土壌残留試験、作物残留試験は提出されておられません。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。田村先生、何かございますか。

○ 田村専門委員

特にございませぬ。

○ 上路座長

ほかに先生方からお気づきの点がなければ、次の一般薬理からお願いします。

○ 都築課長補佐

一般薬理については、参照した資料に記載がございませんでした。

急性毒性試験に関しましては、親化合物と代謝物で試験が行われているんですが、結果

が表 1 にございまして、まず親化合物、ラットの経口投与で、雄では 435、雌では 234 mg/kg 体重が LD₅₀ ということですので、雌の方で 300 mg/kg を切る低い数字が出ていますので、劇物相当ということになるかと思えます。

急性経口毒性試験ですが、EPA とカリフォルニア EPA で LD₅₀ の値が若干異なったんですが、カリフォルニアの EPA の値を記載いたしました。

表 2 に代謝物の毒性がございまして、いずれも親化合物よりは毒性は弱いという結果になっております。

「9.眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございまして、12 ページに結果がございまして、ウサギの眼と皮膚に中程度の刺激性が認められました。皮膚感作性は陰性でした。代謝物 nBM に関しましては、ウサギの眼を用いた試験をしましたところ、軽度の刺激性がございました。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。急性毒性と眼と皮膚に関して、お気づきの点がありましたら。赤池先生、何かありますでしょうか。

○ 赤池専門委員

特にございませぬ。

○ 上路座長

ほかの先生方、よろしいでしょうか。

それでは、次を続けてください。

○ 都築課長補佐

「10. 亜急性毒性試験」について御説明させていただきます。

四角の中で「事務局より」ということで、まとめ方を若干説明させていただいております。基本的にはアメリカ EPA の資料に書いてあるものをベースに項目を整理しております。カリフォルニアの EPA の評価書に記載されていて、アメリカ EPA の評価書に載っていないものについては、ここには記載しておりません。特にこれを入れるべきというのがあれば、御指摘いただければと思います。

毒性のエンドポイントの取り方なんですけれども、先ほど鈴木調査会座長からお話があったように、EPA の方が若干その血漿のコリンエステラーゼの活性の方を指標としているようなところもあるんですが、従来、農薬専門調査会では赤血球のコリンエステラーゼが 20% 阻害されたところを一定の指標にしていたと思いますので、その観点で整理したものを農薬専門調査会という括弧書きで記載をさせていただきました。

中身の御説明をさせていただきます。まず 21 日間亜急性経皮毒性試験、ウサギを用いた試験でございまして。結果は毒性として見られたものを 13 ページの表 3 に書かせていただいております。御覧いただきますと、高用量群 29 mg 投与群のところでは雌雄ともに死亡動物が出ているほか、振戦ですとか流涙等のさまざまな所見が出ております。

脳のコリンエステラーゼ阻害とか赤血球のコリンエステラーゼ阻害がございまして、そのコリンエステラーゼの阻害の結果を点線で囲みました枠の中に表で掲げております。最終的には、この表は評価書から削除したいと思うんですけども、ここでは見やすいように、このように整理させていただきました。

この NOAEL なんですけども、御覧いただきますと、赤血球のコリンエステラーゼの阻害のところが 2 mg/kg 体重/日のところで、雄については 89% なんですけども、雌で 80% ということで、20% で線引きをすると、雄の NOAEL は 2 mg、雌の NOAEL は 2 mg 未満ということで文章を書かせていただいています。

「(2) 90 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)」でございます。見られました毒性所見を 14 ページの表 4 にまとめております。コリンエステラーゼの活性の阻害を点線で囲みました表に書いてあります。これで行きますと、NOAEL につきましては、農薬専門調査会がこれまで行ってきた評価に基づきますと、NOAEL は 0.00243 mg/L/日でございます。

15 ページにまいりまして、経皮投与によりますニワトリの 90 日間亜急性神経毒性試験でございます。結論といたしましては、一番低い用量でもコリンエステラーゼの活性が非常に下がってしまったということで、NOAEL は取れませんでしたという結論になっております。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。そうしますと、亜急性毒性のところで農薬専門調査会として、どこを毒性なし、無毒性量として定めることができるのか。1 つはそうだと思います。(1) と (2) について、EPA と農薬専門調査会の見方が違っていますので、そこについて御意見をいただければと思います。

それでは、3 つの試験を通しまして、どこからでも結構だと思いますけれども、全体を通して、赤池先生の方から、どういう考え方をしたらいいか、お願いします。

○ 赤池専門委員

本委員会では、今までの方針で行ったらよろしいのではないかと思います。この剤だけ変える必然性はないように思います。

○ 上路座長

という御意見です。堀本先生、どうぞ。

○ 堀本専門委員

独自で判断するためには、データがきちんとそろっていればいいんでしょうけれども、得られる部分はある面、非常に限られたデータだけですね。ほかの試験も含めた形で、データなしという空欄があります。その部分をどのように担保するのですか。EPA と違う評価をする上では、そういうケースは今までもなかったんですか。

○ 鈴木調査会座長

先ほど説明が不十分だったかもしれないんですけども、イヌの血漿コリンエステラー

ぜの阻害をもって、そのところで **NOAEL** を定めるという話は今回が初めてでして、その件については根拠として、先ほどお示ししたような血漿のコリンエステラーゼに、普通は末梢コリンエステラーゼの阻害の代用項目として考える話までは許されるというのが今までであったんですけども、それを一歩踏み越えて、阻害されるとサクシニルコリンのようなものが入ってきた場合にその代謝がかく乱されて、毒性が強調されたりすることがある可能性があるから、そういう懸念があるので、その部分を毒性と取るんだという話をしたのは、私は意外というか、あるいは本当にそれが根拠になるのかという思いが強くて、その意味ではデータを見なくても、そんなに心配しなくてもいいよということは言えそうな気がしていたものですから、あまり心配しなかったんです。

○ 都築課長補佐

過去の例を申しますと、過去も **EPA** の評価書等を見ながら、納得できる点は採用して、納得できない部分については私ども独自の考えを評価書に記載をして、その考えに基づいて **ADI** を決めるというのをしてまいりました。

具体的には安全係数をどういう数字にするとか、**JMPR** ですと有機リン剤について、人と動物にそれほど差がないので、安全係数を小さくしようということがあったんですけども、我々としては必ずしもそうは言えないところもあるだろうし、安全係数を **100** にするというので、参照した評価書よりも厳しい評価をしたこともございますし、そこは内容を見て、我々として納得できるかどうかで判断をできております。

○ 堀本専門委員

それはそれで別にいいと思うんですけども、我々が評価する上で非常に限られたデータで、フルでデータが付いていれば、まだ独自で判断することは当然できるんでしょうけれども、例えば今回の場合は **EPA** の評価書で、コリンエステラーゼの抑制のパーセントも有意差があるものについては細かく出ていますが、**EPA** の評価書で有意差がなくて毒性とみなしていないところに関しては、その抑制のパーセントを全部カットしてあったりとか、要するにそういう条件下で我々独自でやるのかという質問なんです。

○ 都築課長補佐

要はこのデータで、**NOAEL** が決められるかどうかというところに尽きると思うんです。これを見て、もう全く **NOAEL** を判断できないということであれば、相手の言うことをうのみにするしかないです。それは試験ごとに御判断いただくことになると思います。

○ 上路座長

そういういろんな事項を前提にして最後まで行って、**ADI** 決定に持っていけるかどうかということをもう一遍検討したいと思います。

相磯先生、ほかにございますか。

○ 相磯専門委員

ございません。

○ 上路座長

西川先生はございますか。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 鈴木調査会座長

若干追加しておきます。是非ホームページでこの有機リン関係のところの判断基準等々について、議事録を参照していただきたいんですが、カズサホス、クロルピリホス、メタミドホス。これは最近のギョウザの事件ですね。JMPR 等安全係数が云々と言ったのは、このメタミドホスのことです。その3つについて参考にしていきたいと思います。それぞれ結構重要な議論をしてきたと思います。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。亜急性毒性に関しては、農薬専門調査会での記載状況、記載方法をメインにして考えていくということによろしいかと思います。

その次の慢性毒性試験のところをお願いします。

○ 都築課長補佐

すみません。先ほど亜急性毒性試験のところの説明を漏らしてしまったんですけども、ラットの吸入で行われた毒性所見のところ、最高用量群で血液系への影響が出ておりました、この血液系への影響が慢性毒性の方でも出ておりますので、この剤の1つの特徴かと思えます。

○ 鈴木調査会座長

そのことに加えて、もう一つ言っておかなければと思って忘れてしまったんですけども、これは亜急性毒性試験が混餌経口投与でやられた実験がないんです。これは慢性毒性の方で担保されているという考え方で考えていただければいいのかなと思っております。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 都築課長補佐

それでは、慢性毒性試験の御説明をさせていただきます。

(1) イヌを用いました1年間の慢性毒性試験でございます。この試験は64 ppmまでの混餌投与で試験が行われておりました、最高用量群の雌で血液系への影響が認められております。赤血球のコリンエステラーゼは雌雄とも抑制されたんですけども、結果といたしましては、16ページの上を書いてある表のとおりでございます、20%まで阻害が至っていないということで、本試験における無毒性量は雄では最高用量が64 ppm、雌では16 ppmであると考えました。

(2) ラットを用いました2年間の慢性毒性／発がん性併合試験でございます。320 ppmまでの混餌投与で行ってございまして、結果といたしましては、毒性所見が表5にございます。

ここで西川先生から副腎の空胞変性、小腸の空胞変性について部位を特定できないかと

言われて、事務局としても探しましたら、オーストラリアの評価書が見つかりまして、そこにある程度部位が書いてありましたものですから、それを踏まえて副腎皮質の空胞変性と小腸粘膜の空胞変性と書き加えました。

この剤の NOAEL なんですけれども、40 ppm 以上の雌雄で小腸粘膜の過形成などが認められましたので、NOAEL は雌雄とも 4 ppm といたしました。発がん性は認められておりません。相磯先生から御指摘をいただいておりますので、後ほど御説明いただければと思います。

18 ページに移りまして、90 週間のマウスを用いました発がん性試験でございます。農薬専門調査会で修文を幾つか書いてあるんですけれども、これは西川先生から血液毒性のとり方について御説明をいただきましたので、それを踏まえて、表のところで MCV 等の書きぶりを変えましたので、それを踏まえた修正を本文中もさせていただきました。

結論といたしましては、表 6 を御覧いただきますと、250 ppm のところで血液系への影響等が見られておりまして、50 ppm 以上のところで赤血球コリンエステラーゼの抑制が見られておりますので、NOAEL は雌雄とも 10 ppm としております。

腫瘍性病変なんですけれども、表 7 にまとめさせていただいております。小腸、肝臓、肺等において有意に増加が見られております。

相磯先生の御指摘で、Fisher の exact test では有意差が示されないが、傾向検定で増加傾向が示された変化として、ここに 2 点書かせていただいております。そのほかにも相磯先生から御指摘をいただいておりますので、御説明を後ほどいただければと思うんですが、1 点、epithelialization という用語については、過去、農薬専門調査会で評価書に出てきた際に、そのときに先生から肺胞上皮の立方上皮化生という訳語を教えていただいて、そういう記述をしたことがございます。

慢性毒性／発がん性のところについては、以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。西川先生の方から幾つか御指摘をいただいて、直してありますけれども、それも踏まえてコメントをお願いします。

○ 西川専門委員

指摘したところは大体直っているのですが、1 か所だけ、1 年間のイヌの試験で、赤血球のコリンエステラーゼの阻害は最高用量でも 20% に満たないわけですので、雌雄とも 64 ppm ではないかというコメントを出したはずなのですが。検討いただければと思います。

○ 都築課長補佐

書き漏らしまして、すみません。これは 64 ppm のところで赤血球の減少等が認められたというところについてはどうでしょうか。

○ 西川専門委員

赤血球については、雌雄とも 20% 未満ではないですか。

○ 都築課長補佐

コリンエステラーゼの阻害ではなくて、赤血球ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少が認められんだそうです。

○ 上路座長

一番上のところに書いてありますね。これでよろしいんですね。

○ 西川専門委員

それを無毒性量の根拠として書かれた方がいいと思います。

○ 上路座長

その文章はよろしいですね。ほかにございませんか。

○ 西川専門委員

あとは結構です。

○ 上路座長

相磯先生の方からございますか。

○ 相磯先生

カリフォルニアの参照 4 の 33~34 ページに、Table9、10 と見開きで出ております。がん検査の中の Lens Opacity、水晶体混濁に相当します。これの雄の方は 320 ppm で有意差が付いてございません。雌の方は 320 ppm で有意差があるので、17 ページのテーブル 5 の雄の水晶体混濁の所見は削除させていただきたい。水晶体混濁というのがございますね。これは雄の方では有意差が出ていないので、投与による影響はないので、削除させていただきたいということです。

虹彩炎とぶどう膜炎は両方取っていますけれども、所見としては、虹彩炎とぶどう膜炎は and/or でつないだものになっていますから、別所見として分けるよりも、1つの所見とした方がいいと思います。

眼の構成要素として、虹彩、毛様体、脈絡膜を合わせて、ぶどう膜と呼ぶことにしておりますので、ぶどう膜の虹彩部分にできたのか、あるいはぶどう膜全体にできたのかという、and/or ということで、これは細かいところですが、1所見として残したいと思えます。

これに絡みまして、修正できていなかったんですけども、16 ページの (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の Fischer ラット以下の 320 ppm 群の投与の所見なんですが、320 ppm 水晶体混濁は雄雌ともに記載されていますが、この雄の方は削除。それから、虹彩ぶどう膜炎は and/or で結んだ所見にさせていただきたいということです。

○ 上路座長

そこは文章は表 5 に合わせて直すということですね。

○ 相磯専門委員

そうです。

○ 上路座長

先生が御指摘くださった 20 ページの方に毒性が入っていますけれども、これはいかがで

すか。

○ 相磯専門委員

マウスの方ですね。これにつきましては、やはり参照 4 の 27～28 ページ、Table5、6 に雄雌の表が対峙して載ってございます。その中に消化管での非腫瘍性変化として、Vacuolar degeneration、Mucosal hyperplasia、Focal atypia、Dilated / distended といった所見がございまして。

この中で Vacuolar degeneration、Mucosal hyperplasia、Dilated / distended といった小腸の拡張といった所見が雄の 250 ppm で有意に増加している。これらの所見については傾向検定でも増加している。

テーブル 6 ですけれども、空胞変性は雄では 50 ppm と 250 ppm で増加、雌でも同様に空胞変性が 50 ppm と 250 ppm で増加、Mucosal hyperplasia が 250 ppm で有意に増加してございます。Focal atypia については、Fisher では有意ではないんですけれども、傾向検定だけで有意。小腸の内腔拡張は 250 ppm で Fisher で有意に増加している。傾向検定でも有意に増加している。

こういったものの小腸粘膜の空胞変性、過形成、内腔拡張といったものが USA の EPA の方では拾い上げていなくて、カリフォルニアの方では拾い上げていますので、これはやはり入れるべきだと思います。

ここの小腸の空胞変性については、この CA EPA の記載の中で、診断した病理学者は、小腸の吸収あるいは分解産物、これは粘膜上皮での処理はできないために起こったということを書いていますので、これはやはり毒性として取り上げるべき所見ではないかと思えます。

Focal atypia、異型細胞巣についてですけれども、これは雄の方は 250 ppm で 50 匹中の 4 匹で 8%、雌の方では 50 匹中の 1 匹で 2% と、雌の方で非常に発生数が少ないけれども、両方とも傾向検定で有意に出ています。

これについて、pathologist は小腸がん、これは小腸の腺がんが発生していますので、それの前がん病変と位置づけていますので、これは傾向検定で出たということはやはり載せておいた方がいいのではないかと思います。

消化管病変についてです。この CA EPA の方なんですけれども、病理学者の意見として、小腸の腺がんはしばしば先ほどの Focal atypia、異型細胞巣あるいは粘膜の過形成、空胞変性を伴って見られる。これらの変化は Multiplicity と用量相関から見て、互いに関連があるというふうにしております。

恐らくこの発がんの小腸の腺がんの発生を考えると、Table5、6 の非腫瘍性病変を見るときに、直腸などの Necrosis / ulceration とか、そういったものがございまして。それから、消化管の拡張等があつて、かなり消化管に刺激があつて、それによる Mucosal hyperplasia が起こってきて、今度は 250 ppm になりますと腺がんが起きるといったような構図が考えられるのではないかと考えております。

参照 4 の 31 ページを見ていただきますと、上から 7～8 行目あたりに書いてあるんですけども、肺病変、focal hyperplasia、巣状過形成と肺の腺腫と肺がんですけれども、これの Multiplicity については、雌の 250 ppm 群での増加がコントロール 0、0、1、9 と 50 匹中 9 匹出たと示しています。

こういったものが CA EPA の方では、肺のがんと関係を考えておきまして、focal hyperplasia については雌で傾向検定に出た旨を非腫瘍性病変として、Fisher 検定では有意差が出ていないんですけども、傾向検定だけで出ていますので、その旨は書いておいた方がいいのではないかと考えております。

○ 上路座長

そうしますと、今カリフォルニアの EPA の方のデータを基にして、20%以上と読めるようなところをもう一遍抜き出して、表 6 を追加していただいたということなんですけれども、その妥当性はここに載せることに問題がないかどうかを確認してもらって、載せていくと。

○ 相磯専門委員

そうですね。肺腫瘍については雌だけで増加してしまっていて、先ほど申し上げました肺の focal hyperplasia についても傾向検定だけで出ているので、こういった点についても載せておいた方がいいということです。

○ 上路座長

それは 19 ページの表 6 の欄外に出ている、有意差は示さないけれども、こういうものの変化があったということの特記しておくべきであるという御指摘ですね。

○ 相磯専門委員

そうです。ただ、この書き方については、事務局等でもう少し簡潔にしてもいいかもしれません。

○ 都築課長補佐

御提案なんですけれども、先ほどの先生の御説明を伺っていると、前がん病変として重要であるということであれば、表 6 の欄外に書くよりは、もう表 7 の中に入れてしまって、ほかの腫瘍性病変と同じようにそれぞれの発生頻度を記述してしまって、この欄外で有意差が付いていないけれども、傾向検定で増加したという注意書きだけ入れるというのがよろしいかと思うんです。

○ 上路座長

その方がわかりやすいですか。

○ 相磯専門委員

そうですね。

○ 上路座長

では、表 6 の下にあるのを表 7 に直接入るような形にしてください。

相磯先生、あと抜けているところはありますか。

○ 相磯専門委員

脾臓の髄外造血についても CA EPA の方では、参照 4 の 27 ページの Table5 の一番下のところで、Spleen の Hematopoiesis が 50 ppm 以上のところで、雄で髄外造血が上がっています。有意に上がって、これも載せておいてもいいのではないかと思っています。

○ 都築課長補佐

表 6 に入れていただいています。

○ 上路座長

そうですね。今、相磯先生の方から、カリフォルニアの方のデータを基にして、表 6 をもう少し追加すべきではないかという御指摘がありましたけれども、この先生の御意見、御指摘に対してお気づきの点、あるいはもっと別の意見等がありましたら。

○ 西川専門委員

非常に妥当な意見だと思います。ただ、傾向検定で有意なものを今後すべて書くかどうかということに関しては、やはりケースバイケースで対応していかないといけないと思います。今回は腫瘍が発生して、それに関連する前腫瘍性病変として組み込むとか、それに関連した病変として表 6 に組み込むとか、そういう形になると思います。

○ 上路座長

相磯先生、今の西川先生の御意見はいかがですか。

○ 相磯専門委員

もともとだと思います。

○ 上路座長

では、そういうところでお願いします。それと 20 ページの一番上のボックスの西川先生のこれは、もう既に表 6 の中に入り込んでいるからいいですね。

○ 西川専門委員

はい。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。

それでは、発がん性のところから。

○ 都築課長補佐

先生、epithelialization という用語は肺胞上皮の立方上皮化生と前は評価書に記載させていただいたんですけども、どうでしょうか。

○ 相磯専門委員

これは事務局からの御意見が正しいんだと思います。そういうふうにする方がいいと思います。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。それでは、このところまで皆さんの御意見をいただいたということで、次に移りたいと思います。12 番の生殖毒性からお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、21 ページから御説明させていただきます。2 世代の繁殖試験がラットで行われております。まずこの試験を通じて、コリンエステラーゼの活性阻害がどういうふうに起きたかというのが、親動物と児動物に分けて 23 ページに表を載せてあるんですけども、これで行きますと、親動物につきましては赤血球のコリンエステラーゼの阻害が 32 ppm 以上で出ておりまして、児動物についてはより高い 260 ppm 以上のところで阻害が起きることがわかっております。

22 ページに戻りまして、この試験を行っているときに児動物に体の傷とか、多分親に食いつまれているというような所見が出ておりまして、こういった所見も踏まえて、長尾先生から児動物の無影響量と繁殖能の無影響量を分けて記載をしたということで、修文をいただいております。

この親が子どもを食い殺すということに関連して、23 ページ以降、交差哺育試験というのが行われております。これは 4 群設けて、2 つの群はトリブホスを投与しないんですけども、残り 2 つの群については 260 ppm の濃度で混餌投与でトリブホスを与えまして、生まれた子どもを 1 群と 3 群で入れ替えるということを行っております。

結果といたしましては、親動物がトリブホスの入った餌を食べていると、子どもがトリブホスを投与されていなくても、児動物の損失数が高まるということで、要するに親がトリブホスを食べていると子どもを食べてしまうという結果が出ております。

発生毒性試験がラットとウサギで行われております。まずラットの発生毒性試験が 24 ページにございまして、哺育期間について長尾先生から御指摘が出されております。ただ、カリフォルニアの EPA とアメリカの EPA で資料に載っている日数が若干違うんですが、なぜ違っているかは不明です。この試験では親動物の方ではコリンエステラーゼの活性阻害がより低い用量で認められました。催奇形性は認められておりません。

ウサギを用いた試験が 25 ページにございまして、こちらは親動物でコリンエステラーゼの阻害、体重増加抑制、摂餌量の減少等が認められたんですけども、児動物については影響が見られませんでした。催奇形性は認められておりません。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。長尾先生の方からお願いします。

○ 長尾専門委員

まず 22 ページの修文に関しては、内容に影響を及ぼすような修正ではなくて、むしろ内容を理解しやすいような言い回しに修正していただきたいということで提案しました。その下の括弧の中も今回あえて協議する内容ではないのかもしれませんが、例えば児動物の生存率の低下とか体重増加抑制という所見が出たときに、その繁殖能の影響と見るのか、あるいは児動物への影響と見るのかという判断が非常に難しいという問題がこの試験でも出てきますし、また同様にほかの繁殖試験でも出てきますので、これは今後の問題でいい

のではないかと考えております。

24 ページで、これは私は 6～15 ではないでしょうかというふうに書きましたが、やはり資料を何度見ても 6～16 と 6～15 の 2 つがあって、よくわかりませんでしたので、事務局の書かれているとおりに、不明です。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。まずは 6～16 日。これは結局最後までわからないということで、この試験をする日程としてはどちらが常識的なんですか。

○ 堀本専門委員

6～15 の方が海外では多いかなとは思いますが。

○ 上路座長

では、それにしてください。先ほどの 22 ページですね。これは先生からの文章でわかりやすくなったということだと思います。現実にはこういう有機リン剤というのは子どもを食うことがあるんですか。

○ 赤池専門委員

私の知識ではそういうことはありませんけれども、どなたか御存じの方はいらっしゃるでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

私のやった経験では、母親にこういうような影響は出なかったのが多いです。これはたまたま出たということで、しかも母親側の行動異常になるんでしょうけれども、まれな話だろうと思います。繁殖試験で有機リン剤で繁殖成績が大幅に狂うというのは、私自身はあまり見ていないです。

○ 赤池専門委員

これは有機リン剤でということではないですけども、要するに自分が生んだ子どもを自分が生んだ子どもと識別できなくなると。ほかの個体の子どもと識別してしまうと殺す可能性がないですかね。

○ 堀本専門委員

恐らく私の経験でいうと、この剤では妊娠期間が延長しているんですね。親が子どもを食べるというのは多くの場合、（生まれたばかりの）子どもが弱っていて死にかけているか、もう生存が難しいとなると、親が食べてしまう場合が多いです。

それから、親が妊娠期間の延長などで難産になったりすると、十分哺育できなくなる。そうすると、子どもが乳を飲めなくて弱ってくる。子どもも死にかけて、親が食べてしまうという方が恐らくケースとしては多いので、行動異常というよりはむしろそういう二次的な部分のあれかもしれないとは思っています。

○ 鈴木調査会座長

先ほど赤池先生が言われていた、親が自分の子どもを認識できないという話なんだけ

ども、実はラットの場合、例えば1つの比較的大きなケージの中で同時に生ませてしまうんです。どういうことをやるかということ、3匹入れたとすると、母親は3匹分の子どもを全部自分のおなかの下に持ってくるんです。そうすると子どもが乳を吸い切れなんでしょう。持っていかれた母親がまたこれを集めてという話で、とにかく集め合いをして、哺育がうまくいかないんです。

マウスの場合、同じケージの中でそれをやらせるとどういうことをするかということ、子どもをそのまま巣の中に置いておくんです。そこをぐるぐる回って、母親が代わりばんこにミルクを与えるという行動を取るのが普通だと思います。系統によって若干違うと思うんですけれども、これはラットの話ですから、そういう話とは違うと思います。

食殺の話は一般的に自然に起こる場合は、先ほど先生が説明してくれたようなところが多いんですけれども、つまり子ども側の生命力が弱いのではないかというのをどういうわけか察知するらしい。多分子どもが出している超音波か何かを感じているのではないかという説があるんですけれども、その辺はまだはっきりはしていません。

○ 上路座長

わかりました。

○ 赤池専門委員

ラットの行動で、うつ病のモデルになるんですけれども、ムリサイド行動という、普通はマウスを殺さないんですが、例えば嗅球を摘出したり、カンナビノールを投与すると、小さいものを殺すようになる。異常行動の一つですけれども、そういうのがありますので、そちらの方を連想しましたが、これは恐らく違うと思います。

○ 上路座長

あまりこういうところに出てこないものですから、ちょっと驚きました。どうもありがとうございました。発生毒性のところはよろしいですか。

それでは、その次の遺伝毒性をお願いします。

○ 都築課長補佐

御説明させていただきます。25ページ「13. 遺伝毒性試験」でございます。表8にあるとおり、*in vitro*の試験が4種類行われておりまして、いずれも陰性でございます。

以上です。

○ 上路座長

佐々木先生の方でコメントはありますか。

○ 佐々木専門委員

これもコメントのしようもないんですけれども、*in vivo*の試験がないのは気にはなりませんけれども、出ている試験は全部陰性ですのでね。ただ、一つ気になる点があるんです。原文もそうなっているので、そうなんだろうと言うしかないんですけれども、染色体異常試験の単位なんですけれども、これが μL なんです。ほかは μg なんです。原文もそうなっているので、何とも言いようがないんですけれども、この性状は液体でしょうか。

○ 上路座長

これは確認をしてください。原文が間違っている可能性もあり得ると。

○ 佐々木専門委員

仮に性状が液体であったとしても、あまりこういうことはしないと思うんです。以上です。

○ 上路座長

わかりました。お願いします。全体を通しまして、何かコメント等はありませんでしょうか。どうぞ。

○ 堀本専門委員

確認を忘れたんですけども、24ページのラットの発生毒性試験のところなんですが、無毒性量の確保で、7mg以上で赤血球コリンエステラーゼが20%以上認められたとなっていますね。その1mgのところは多分有意差がないから、ペーパーには表示されていないだろうと思うんですが、ここの部分が本当に20%以上でないという担保と言うんでしょうか。

○ 上路座長

ここがデータとして、母動物しか出てきていないんですね。

○ 堀本専門委員

母動物のところのデータで、これは有意差があるから、このパーセントは7mgのところまでは文章中には入っているんです。1mgは統計学的有意差がないから、元の原文のところには数字は多分出ていない。

○ 鈴木調査会座長

好意的に解釈すれば、今、言われたように、有意差がないから書かなかったんだろうという話にもなるんだけど、それだったら例えば91%とか93%というのが書いてあるようなところもあるわけで、その辺からすると本当のことはわからないんです。これ以上この場ではどうにも追求はできない話で、とりあえずは影響がなかったというのを何らかの形でEPAの方では確認したんだろうねと思うしかない。

○ 堀本専門委員

原文を読むと、要するに統計学的に有意差がある場合は入っているんです。だから多分、EPAは91%も有意差という形を取っているんだと思うんです。我々独自の判断で20%というところを要するにここで基準を持って採用するのであれば、そこは担保しなくていいのかという指摘なんです。

○ 鈴木調査会座長

その辺りであれば、本当に20%を超えていますねというのはわからないではないかと言っているわけですね。

○ 都築課長補佐

ここのところは最終的に本当にADIにも関わってくるようなところであって、どうして

も知りたいということであれば、そこはデータを取り寄せて確認するという作業をやりうと思えますけれども、多分ここはそこまで厳密さを求められる部分ではないんですね。ほかの試験でラットのデータを見ますと、この試験では 1 mg のところですが、より低いところでちゃんと NOAEL が抑えられていますので、そのところで管理をすれば、発生毒性についても恐らくコリンエステラーゼの活性阻害がないようなレベルに抑えられるだろうということが多分考えられるのではないかと思います。

○ 上路座長

堀本先生、よろしいですか。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

それでは、27 ページの食品健康影響評価をお願いします。

○ 都築課長補佐

27 ページを御説明させていただきます。トリブホスについて、食品健康影響評価を実施いたしました。

動物体内運命試験の結果は、72 時間以内にほとんどが排泄をされて、主要な排泄経路は尿であったということで、体内の分布といたしましては、肝臓に最も多く存在いたしました。

植物体内運命試験では、総残留放射能の 5～8 割以上が未変化の親化合物でした。

各種毒性試験の結果から、トリブホス投与による影響はコリンエステラーゼの活性阻害、血液、眼に観察されました。

催奇形性及び遺伝毒性は認められませんでした。

発がん性試験で幾つかの腫瘍性病変が見られております。ただし、遺伝毒性試験の結果、遺伝腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムではないだろうということで、閾値を設定できると考えております。

農産物中の暴露評価対象化合物は、トリブホス、親化合物のみということにしております。

各種試験における無毒性量等は、表 9 にまとめているんですけれども、EPA と農薬専門調査会で NOAEL の取り方が違っている関係上、EPA はイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.1 を根拠といたしまして、安全係数を 100 で除した 0.001 を chronic の RfD にしているんですが、農薬専門調査会では恐らくラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の 0.2 というのが最も低い NOAEL になるかと思います。

安全係数につきましては 100 で、これに基づいて ADI を設定いただけるかと思います。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。EPA の方の値につきましては、一番初めにこの剤の説明が入

るところで、鈴木先生の方から御説明いただきましたけれども、血漿のコリンエステラーゼ阻害のところのデータが必ずしもクリアカットなデータではないのではないかという御説明だったと思います。

そういうことも前提にして、果たしてラットの方の慢性毒性／発がん性併合試験のデータを用いるのか、EPAのイヌの慢性毒性のデータを使うのかということについて、御意見をいただきたいと思います。

○ 西川専門委員

先ほど、遺伝毒性試験で *in vivo* の試験がないということが気になったんですが、そもそも我が国の農薬の試験法ガイドラインには、小核試験が必須となっていないでしょうか。特にこの剤はマウスで複数の臓器に腫瘍を誘発していますので、遺伝毒性があるかないかは非常に大きな点になるのではないかと思います。

○ 上路座長

確かに試験の項目としては不十分だと言わざるを得ないと思います。

○ 佐々木専門委員

確かに試験の項目としては不十分なんですけれども、こういう言い方をしてはいけないんですが、今までの経験から *in vitro* が全部ネガで *in vivo* だけポジになった例はほとんどないんです。だから大丈夫ということはないんですけれども、原文にこれしかデータがないので、もうどうしようもないのではないかと思います。少なくとも *in vitro* では遺伝毒性はないですが、*in vivo* ではわかりません。

○ 上路座長

データとしてはそれだけですが、最後の影響評価のまとめ方で「遺伝毒性試験の結果から」ということで、こういうまとめ方が妥当かということですね。

○ 佐々木専門委員

そうです。

○ 上路座長

どう考えましょうか。

○ 佐々木専門委員

確かにここから「考え難く」と書くのは、ちょっと怖い気もします。

○ 上路座長

でも、それが書けなかったら、ADIの設定まで行かないですね。こういう場合はどうしたらいいのでしょうか。

○ 佐々木専門委員

国内の試験であればね。

○ 上路座長

もう一遍やり直してということだってあり得ますね。

○ 佐々木専門委員

この場合はそうではないので、こういう場合はどうすればいいのでしょうか。

○ 都築課長補佐

書き方の問題で済む話なのか、それとも、もう遺伝毒性が信じられないのかによって、大分変わってくると思うんです。書き方の問題だけであれば、とりあえず ADI は決めていただいて、また御相談をさせていただくという手はあると思います。

○ 上路座長

ですから、もしここで ADI を設定できないとするならば、遺伝毒性の方の試験データが十分とは考えにくいということになってしまうんですけれども、その判断をどのようにしたらよろしいのでしょうか。

○ 廣瀬委員

以前にも同様のケースがあったと思うんです。どの剤かは覚えていないですけれども、発がん性が1つの臓器ではなくて幾つかの臓器にある。その発がんのパターンも変性壊死があった後に二次的に細胞増殖が起こるというパターンではなくて、プライマリーに起こる。でも、遺伝毒性試験を見ると、復帰突然変異と染色体異常しかやっていなかったんですけれども、遺伝毒性の先生はこの2つの試験で陰性であれば、*in vivo* で陽性になるはずがない。そういう意見でたしか安全係数 100 そのままでいったのではなかったですか。

ですから、私らとしては、こういう *in vivo* の試験が行われていなくて発がん性があると、小核試験を更にやっていただく、あるいは安全係数で少し担保するかということを考えているんですけれども、遺伝毒性の先生が絶対に大丈夫だと言えば、遺伝毒性の先生にすべて責任をとってもらって、それでもいいかなと思います。

○ 佐々木専門委員

それはさっき申し上げましたように、*in vitro* でこの2つでネガであった場合に *in vivo* がポジになった例というのは、まず私は経験ないです。だけれども、これから未来永劫ないかと言うと、それはわかりません。本当に大丈夫かと言われると、これはわかりませんと言うしかないです。

○ 廣瀬委員

最近のトキシコロジー学会でも、フタル酸エステルで *in vitro* では出ないけれども、*in vivo* はコメントアッセイで出たとか、幾つかそういうのが出てきているので、若干心配は心配なんですけれども。

○ 佐々木専門委員

in vivo の試験も通常は小核試験が要求されていますけれども、必ずしも小核試験に固執しなくてもいいのかもしれませんが、最低でも1つの *in vivo* の試験の結果は必要ということになるんだと思うんです。

○ 都築課長補佐

すみません。オーストラリアの評価書に小核試験がありました。

○ 上路座長

小核試験でマイナスですか。

○ 都築課長補佐

これは基準参照国というものの中にオーストラリアは入っていなかったの、西川先生から御指摘いただいて、ようやく見つけ出したので、全体をくまなく見ている時間的余裕がなかったので、見落とししました。すみません。

○ 佐々木専門委員

「There was no indication.」ですから、確かにネガになっていますね。

○ 上路座長

そうしたら、参照文献のところにオーストラリアのデータも付け加えていただいて、遺伝毒性試験の概要もプラスして。

○ 佐々木専門委員

ですから、この表に micronuclei として、使用動物が CD1 マウスですね。それでドーズが 0、60、125、250 なので 0~250 でやっています。

○ 上路座長

そうすると、それはマイナス。

○ 佐々木専門委員

はい。

○ 上路座長

わかりました。よかったですね。西川先生、食品健康影響評価の文章はこのままでよろしいですね。

○ 西川専門委員

結構だと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。一件落着きました。その EPA のデータを基にして ADI を決めるのか、ラットの方の慢性毒性のデータを持っていくのかということだけなんですけれども、どうしましょうか。

○ 鈴木調査会座長

先ほど赤池先生が従来の考え方でよろしいのではないかとされたので、決着が付いていたんだと思っていたんですが。

○ 上路座長

わかりました。そうすると今まで血漿のコリンエステラーゼの方は採用しないということにしていたので、食品安全委員会農薬専門調査会はラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の 0.2 mg/kg 体重/日で、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.002 を ADI と設定することにしたと思うんですけれども、いかがでしょうか。

なければ、そのようにさせていただきたいと思います。事務局からその後のことについて、御説明願います。

○ 都築課長補佐

それでは、本日の審議を踏まえまして、評価書を修正した上で幹事会に報告したいと思います。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。もう一つありますので、頑張りましょう。プロファムです。

それでは、プロファムの食品健康影響評価について始めたいと思います。事務局の方から御説明願います。

○ 都築課長補佐

プロファムは除草剤及び植物成長調整剤でございます、日本国内での農薬登録はございません。いわゆるポジティブリスト導入に伴いまして、食品中から検出されないことという不検出とされる農薬の成分として指定されたものでございます。

2007年6月5日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものなんですけれども、事前に御覧いただいて、先生方はもうおわかりだと思うんですが、データがかなり少なく、JMPRでも評価しているんですけれども、データが足りなくてADIが設定できないとされております。

世界で使われている状況なんですけれども、平成19年7月に中国産の冷凍枝豆から相次いでこのプロファムが検出されまして、命令検査などが行われておりますので、それなりに使われている地域もあるんだろうと思います。

もし内容を見た上で、ADIが設定できれば話は変わってくるんですけれども、恐らくデータが足りないというような評価でADIが設定できないということになると思います。もし座長の御了解をいただければ、一つひとつの項目ごとに先生方から御意見をいただくというよりは、全体をまとめて私の方から御説明をさせていただいた上で、最終的に先生方に御意見をいただければと思います。

○ 上路座長

今、補佐の方から説明がありましたけれども、見ていただければわかりますとおり、ADIが設定されないというようなことになっておりますので、内容について説明をいただいて、全体を見直していただくというふうにしたいと思います。お願いします。

○ 都築課長補佐

後ろの方から御説明させていただきまして、13ページを開いていただきますと、各試験における無毒性量ということで、ここに書いてあるとおり、ラットの試験しかございません。本当はハムスターを用いた発生毒性試験とか何かがあったような気もするんですけれども、試験には使えない、評価に適さないと書いてあって、それを除くと発生毒性試験もございません。亜急性毒性試験と慢性毒性／発がん性併合試験、2世代繁殖試験、1世代試験というのがございまして、それなりにNOAELは取れていたり、取れていなかったりするんですけれども、いずれにせよ、全体的にデータの要求を満たしていないということが

言えるかと思えます。

以上を踏まえまして、初めからまた御説明させていただくんですけれども、5ページにまいりまして、この剤は6に書いてあるような構造を持っておりまして、カーバメート系の除草剤でございます。また、植物成長調整剤として、ばれいしょの発芽阻止剤としても使われております。日本では農薬として登録されておられません。

動物体内運命試験から御説明をさせていただきます。幾つかの試験が行われておりまして、まずWistarラットに経口投与をした試験でございますが、投与3日間で排泄は主に80～85%が尿から排泄されます。糞と呼吸中から5%程度排泄されるということでございます。

放射能は全組織で検出されるんですけれども、主に腎臓から高く検出されております。多くの組織では消失半減期が3～8時間と短いんですけれども、脳、脂肪、筋組織では、ほかの組織の2倍程度残っているということです。

次の試験が21行目から書いてあるんですけれども、Wistarラットに経口投与あるいは腹腔内投与して、体内運命試験が行われているんですが、いずれも尿から出るというのは同じ傾向でございました。

27行目から別の試験が行われておりまして、単回静脈内投与をして、胆汁中排泄試験が行われております。投与後6時間の間に30%程度が胆汁中に排泄されました。ラット体内において、プロファムは加水分解及び酸化を受けて、代謝物または抱合体として排泄されると考えられました。

ラットとヤギを用いて試験が行われておりまして、ラットもヤギもいずれも尿中に速やかに排泄されていくということでございます。動物体内運命試験のところで平塚先生から、量的な関係は不明ですけれども、4-ヒドロキシアセトアニリドの硫酸エステルが形成される過程で、血液毒性があるアミノフェノール類の生成が予想されるということで、ここら辺のところ毒性に影響する可能性を御指摘いただいております。

植物体内運命試験でございます。上路先生から修文をいただいております。主要な代謝物はグルコース抱合体、植物成分に取り込まれたE体でございます。

土壌中運命試験でございます。土壌中半減期は16℃で15日間、29℃で5日間という半減期でございました。しかしながら、半減期は水分含量ですとか微生物活性によって尾大きく影響されると考えられました。ここの部分は、田村先生と上路先生から修文をいただいております。

水中運命、土壌残留、作物残留、一般薬理については、資料がございません。

急性毒性試験の結果が8ページの表1にございまして、急性毒性はここに書いてあるとおり弱いのかなという結果になっております。

皮膚感作性試験が行われておりまして、皮膚感作性は認められておりません。

亜急性毒性試験がラットで行われておりまして、こちらにあるような血液系への影響が観察されております。NOAELは200 ppmです。

慢性毒性試験が行われておりまして、ラットを用いた1年間の慢性毒性試験。先ほどと同様に最高用量群では血液系への影響が見られております。ただ、JMPRの資料では100 ppmで赤血球が減少していると書きながら、NOAELは100 ppmと書いてあるので、もう理由不明で、西川先生から御指摘をいただいて、恐らくこの血液系への影響は毒性としなかったのかなと思ひまして、4～5行目にアンダーラインのところを書き加えさせていただきました。

(2)にラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験がございます。こちらも2,500 ppm投与群で血液への影響等、腎などへの影響が見られております。NOAELは100 ppmです。発がん性は認められておりません。

ラットを用いた2世代繁殖試験が行われております。長尾先生から修文をいただいております。5,000 ppm投与群で産児数の減少、哺育率の低下等が見られたので、繁殖能に関する無毒性量は1,000 ppmと考えられた。

1世代繁殖試験が行われております。造血系への影響を明らかにするために行われた試験でございます。親動物、児動物の全投与群で検体投与の影響が認められませんでしたので、無毒性量は180 ppmということになっております。

発生毒性試験については、評価に適さないということでしたので、書いておりません。

遺伝毒性試験がこちらに書いてあるとおり、*in vitro*と*in vivo*で行われておりまして、いずれも陰性になっております。

以上でございますが、全体を通じまして、西川先生から、提供データセットが不十分であり、評価できない点について異論はありませんという御意見をいただいております。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。結局そこまで行ってしまったんですけども、ADIが設定されなくても、こういう評価書はこういう形として残しておくべきものなんですね。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 上路座長

わかりました。それでは、評価書としての体裁も含めて、お気づきの点、コメント等がありましたら、お願いいたします。どこからでも構いません。

○ 山崎専門委員

動物体内運命のところ、平塚先生が毒性代謝物の可能性を指摘されておられますが、参照2のデンマークの記事を見ますと、量はわかりませんが、ヤギの尿中にそのものが出ているという記載があるように思います。ラットではわかりませんが、ヤギでは4アミノフェノールからアミノフェノールが出ているようです。量はわかりません。

以上です。

○ 上路座長

そうすると、それは量的にはどれくらいというのは、何かありますか。

○ 山崎専門委員

量がなくて、1972年のものを引用する形で代謝物がリストされている中に、平塚先生の御指摘の物が出ているということです。

○ 上路座長

どういう代謝物という、その中に一言入れておけば。

○ 山崎専門委員

などと書いていただいているところは、非常に細かいですが、もしこのデンマークのものを書くとなれば、化合物の名前の種類がもう少し増える可能性があると思います。

○ 上路座長

そこは追加してください。アミノフェノール類というところですね。

ほかの先生方はいかがですか。

○ 中澤専門委員

御確認いただきたいんですけども、先ほどの 100 ppm の投与群の雌雄で、血液中にその値が変わっているとしていながら、これを無毒性量であるとしているのはおかしいというのがありました。これは参照 2 の 3 ページの下の Long-term toxicity / carcinogenicity studies のラットのところでしょうか。

ここだとすると、次のページの 9 行目の「No evidence of any treatment-related adverse effects on the blood or haematopoietic organs was found in the 100 ppm dosage group」となっています。

その少し下で、「Reduced erythrocyte and haematocrit counts and increased spleen weights were also recorded in」で、500 でも出ているんですね。500 と 2,500 では出ているけれども、100 では出ていないと私には読めるんですが、私の読み間違いでしょうか。

○ 上路座長

ノーが付いているから、見られないということですね。

○ 中澤専門委員

見られるのは 500 からではないのでしょうか。

○ 上路座長

見られないから無毒性量を 100 と。そうしたらわかるんですね。ここは 100 ではなくて、500 以上。

○ 都築課長補佐

恐らくその上に書いてある試験の部分なんですけど、最高用量が 100 ppm のところです。

○ 中澤専門委員

その上のショートタームの方ですか。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 中澤専門委員

理解しました。すみませんでした。

○ 上路座長

ここの書き方は苦しいですね。長尾先生の修文のところはいかがですか。

○ 長尾専門委員

先ほどの児動物への影響と繁殖能への影響ということで、分けるというのは非常に難しいんですけども、あえて原文の方に **lactation index** という哺育率の低下という記載がわざわざあったので、ここは繁殖能への影響と明記してもいいかなということで追記しました。

○ 上路座長

西川先生、全体を通していかがですか。

○ 西川専門委員

結構ですけども、名前の出ているコメントは、最終的にはどうなるのでしょうか。例えば 12 ページに、「データが不十分で評価できない点に異論はない」という私のコメントです。

○ 都築課長補佐

そこは議論のために書いてあるので、最終的に評価書からは全部消えます。

○ 上路座長

佐々木先生、どうぞ。

○ 佐々木専門委員

1つよろしいでしょうか。遺伝毒性のところの表 3 なんですけれども、この評価書を残しておくんだったら、ちょっと聞いておいた方がいいかなと思ったんです。

遺伝子突然変異とか姉妹染色分体の処理濃度なんですけれども、これは出典はどこなんでしょうか。これの Table 2 を見ますと、多分そこが出典だと思うんですけども、そこには例えば **Human lymphocytes** であれば 10^{-4} と mol 濃度なんです。例えばヒトリンパ球の $1.79 \times 10^{-1} \sim 10^{-3} \mu\text{g/mL}$ の出典は一体どこなんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

それは最後のページの上から 3 番目のフリードリッヒの論文です。それが **mouse lymphoma** の話ではないですか。

○ 都築課長補佐

これは mol 濃度で、以前、別の評価書で書いてあったものを mg/ に直しましょうと指摘を受けたので、今回もそれをやろうとして、計算間違いしてしまった可能性があります。すみません。

○ 上路座長

再度確認してください。

○ 佐々木専門委員

それと、確かに原文にはそう書いてあるので、データがないのでそうなんでしょうとか言いようがないんですけれども、見かけ上は Ames と遺伝子突然変異と姉妹染色分体交換と *in vivo* の評価がそろっているんです。だけれども、遺伝毒性の試験成績は十分ではなかったと。なぜ十分でないか評価したんでしょうか。見かけ上はそろっているんです。

○ 上路座長

先生の御指摘では、よけいなことを書き過ぎたということですかね。

○ 佐々木専門委員

なぜこれが不十分なんだろうという素朴な疑問です。

○ 鈴木調査会座長

サジェストされているのは、最後のページの前のところの文献の前にちょっとしたパラグラフがあって、次のような試験がないと ADI を設定するのは impractical であるという指摘があって、5 つくらい書いてありますね。その中の 3 番目のところが関係するのではないですか。特に **aneuploidy** に関する試験がない。

○ 佐々木専門委員

これはデータを見なければ何とも言えないんですけれども、姉妹染色分体交換をやっているんですね。ですから、そこで **aneuploidy** を見ようと思えば見られるんです。データがもしかしたらあるのか。本当にないのかもしれないし、わからないんです。

○ 鈴木調査会座長

これは私もよくわからないので、渡邊さんと話をしていたんですけれども、この資料は 1992 年の JMPR の資料なんですね。実際にここで会議をやって、そのときにここにリファレンスとして挙げてあるようなものを評価して、まとめたということですね。その上で、今、私が言ったような引用文献の前のところにあるような 5 点を挙げて、実際上は ADI は不適切という話にしたんです。

そうすると、最初にやった 1963 年、1965 年のときの話だけではなくて、その後もいろいろなデータは出てきているけれども、なお不十分だと。流れでざっと見ていくと、どうもバイエルの薬ですか。

○ 都築課長補佐

ずっと昔にバイエルが開発しました。

○ 鈴木調査会座長

今はわからないですね。

○ 都築課長補佐

今もバイエルがつくっていたら、こういうデータではないと思います。

○ 鈴木調査会座長

そうですね。いずれにしても、ADI が決められていないというのは確かなんですね。

○ 上路座長

1997 年から検討はされていないということですね。

ほかに何かございますか。

○ 堀本専門委員

ここで例えば ADI を設定するのに不十分だという根拠というんですか。ここはこういう形で 5 つの試験がないからという形で挙げているんですが、ここで突然一気に不十分だという形で結論づけてしまうのではなく、我々の不十分だという根拠みたいな部分も残しておかなくていいんですか。

○ 都築課長補佐

一応 12 ページの催奇形性は評価に適する試験成績が得られなかったというところです。催奇形性の判断ができないというのが一番大きい理由の一つかと思います。

○ 鈴木調査会座長

それ以外にも先ほど補佐がいろいろ言っていましたけれども、1 種類の動物のデータしかないわけで、その辺では本当にデータセットとしては不十分であるというのは明らかですね。

○ 都築課長補佐

もう少し書き込みますか。

○ 堀本専門委員

そういう根拠を残しておいて、不十分だという根拠（を明確にする）という意味で。

○ 上路座長

判断の基準というんですか。こういうものがなければだめだというものが書いてあった方がわかりやすいですね。

○ 堀本専門委員

不十分だと判断した根拠がこうだというのを残しておいた方がいいと思います。

○ 上路座長

それを書いてください。結局最後は ADI が決まらなかったというよりも、決められなかったということですね。

○ 廣瀬委員

厚生労働省がこういうデータが不十分な剤を諮問してきたわけというのは、何かあるんですか。

○ 都築課長補佐

そもそもこのプロファムについては、先ほど平成 19 年に輸入農産物から検出されてということもあって、一部の国で使われているということは厚生労働省も知った上で、どういうふうに管理をするかという観点でポジティブリストをつくる時にデータは不十分で ADI を設定できないので、検出されないことということで、まず管理措置を今やっているところで、それが問題ないかどうかということで聞かれてきたんだと解釈しております。

○ 廣瀬委員

暫定基準で 0.1 ppm とかそういうのが決まっているわけではないんですか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 廣瀬委員

そうですか。それならわかります。

○ 上路座長

この剤は、もう検出されてはいけないということなんですね。

○ 都築課長補佐

全部で 15 剤ほどあるんですけども、そのうちの 1 つです。

○ 上路座長

わかりました。ほかに何かコメントなり質問なり、よろしいですか。

それでは、今日の 3 剤、最後は ADI が決められませんかということになってしまいましたけれども、全体を通しまして御意見がなければ、これで今日の審議を終わりにしたいんですけども、事務局の方からお願いいたします。

○ 都築課長補佐

最後に今後のスケジュールを御紹介させていただきます。

7 月 11 日に第 22 回総合評価第二部会、7 月 15 日に第 41 回幹事会、7 月 30 日に第 14 回確認評価第二部会、8 月 1 日に総合評価第二部会を予定しております。

なお、本部会につきましては、次回は 8 月 6 日、その次は 9 月 19 日を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

○ 上路座長

それでは、何もなければ、これで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。