

食品安全委員会 農薬専門調査会

総合評価第一部会 第33回会合議事録

1. 日時 平成21年9月18日(金) 14:00～15:25

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(エトプロホス)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、
西川専門委員、平塚専門委員、義澤専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長、林専門委員

(食品安全委員会委員)

長尾委員、廣瀬委員、村田委員

(事務局)

北條評価課長、佐藤課長補佐、前田評価調整官、高橋評価専門官、山下評価専門官

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 エトプロホス農薬評価書(案)

資料3 食品健康影響評価の「主要な毒性影響」の記載について

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

では、定刻になりましたので、ただいまから第 33 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、総合評価第一部会の専門委員 8 名の先生方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、林専門委員の 2 名の先生方に出席いただいております。

食品安全委員会からは、3 名の先生方が出席されております。

まず最初に、報告です。食品安全委員会と事務局の方で人事異動がございました。

6 月 30 日付けで本間委員が任期満了につき退任されまして、7 月 1 日付けで村田委員が任命されております。

また、同日付けで小泉委員が委員長に就任されております。

7 月 9 日付けで見上委員が委員長代理に指名されております。

事務局の方です。7 月 24 日付けで猿田評価調整官が異動され、後任といたしまして前田評価調整官が着任しております。

また、8 月 1 日付けで山下評価専門官が着任しております。

また、9 月 16 日の組閣によりまして、食品安全担当大臣に福島瑞穂参議院議員が就任されております。

以上でございます。

それでは、以後の進行を上路座長、お願いいたします。

○上路座長

久しぶりの総合評価第一部会ということで、早速議事を進めたいと思います。

本日の議題は、エトプロホスの食品健康影響評価についてでございます。

本日、御出席いただきました鈴木先生、林先生、親委員会の先生方におかれましても、是非御討議に加わっていただきたいと思っております。

それでは、開催通知で御連絡いたしましたように、本日の会議は公開で行いますので、よろしく申し上げます。

事務局から資料の確認等をお願いします。

○佐藤課長補佐

それでは、机の上の資料をお願いいたします。ダブルクリップでとめてありますが、次の 34 回の資料も一緒にとめてありますので、上半分だけお願いいたします。

上から順に、議事次第、座席表、専門委員の名簿になります。

資料 1 が調査会での審議状況一覧。

資料 2 が本日御議論いただきます「エトプロホス農薬評価書（案）」になります。

資料 3 が「食品健康影響評価の『主要な毒性影響』の記載方法について」配付しております。

以上でございます。

○ 上路座長

それでは、早速、エトプロホスの食品健康影響評価についてでございます。

事務局から御説明をいただきたいと思っております。お願いします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、資料 2「エトプロホス農薬評価書（案）」をお願いいたします。

6 ページ目の「6. 構造式」が掲載されております。それを御覧になっていただければわかるんですが、有機リン系の殺虫剤でございます。

日本国内には登録がございません。いわゆるポジティブリスト制度に伴います暫定基準値が設定されている剤です。そういうことで、海外の評価書評価になります。

6 ページ目の真ん中のボックスのところ、田村先生より化合物の名前につきましてコメントをいただいております。

7 ページ目以降、安全性に係る試験の概要をまとめてございます。基になった資料は JM PR の資料、米国の資料でございます。

動物と植物の体内運命試験が実施されております。標識体は 2 種類を用いております。

まず最初に、動物の方でございます。（1）ラットの 1 つ目の試験になります。

単回経口投与、反復経口投与、両方行いまして、20 行目の「① 吸収」でございます。非常に速やかに吸収が行われているといった特徴が見てとれるかと思っております。

8 ページ目、吸収率につきまして事務局より質問を出しております。平塚先生よりその回答をいただいておりますので、後ほど御議論いただければと思っております。

8 ページ目の 2 行目は「② 分布」になります。単回静脈内投与群では、2.7 %が残っていたということです。肝臓、肺、腎臓といった順に検出されております。

経口投与の方では、同じように 168 時間後の全組織中に存在している放射能は、2 ~ 0.3 %といったものでした。肝臓、腎臓、肺に認められております。

16 行目は「③ 代謝物同定・定量」でございます。尿中には、代謝物の mJ、mP、また mJ、mA の抱合体といったものが検出されております。

糞中では、mJ が主要な代謝物であったということでした。

9 ページ目の 4 行目「④ 排泄」になります。投与後 48 時間以内にほとんどが排泄され

ております。主要排泄経路は尿中でした。

15 行目以降、ラットの 2 つ目の別の試験になります。

主要排泄経路は先ほどの試験と同様に尿中でした。尿中の主要代謝物は mA、mJ、mK といったものが検出されております。

24 行目以降、ヤギになります。

28 行目以降にまとめが書いてございます。

最終投与 20～21 時間後までには、76 % が尿中ということで、尿中にほとんどが排泄されております。その他に肝臓、消化管といったところに数%検出されております。

10 ページ目にいきますと、乳汁中の記載がございまして、乳汁中に関しましては、投与開始日からほぼ一定の値であったということです。乳汁組織中には親化合物は存在しておらず、mA、mJ といったものが検出されております。

また、大部分が生体部分と結合して存在したということで、生体内ではエトプロホスは広範に代謝されたと考えられたとまとめてございます。

11 行目以降、ニワトリの試験になります。

ニワトリにつきましても、最終投与 16～20 時間後までは排泄物中に約半数のものが検出されております。その他に卵白、卵黄中に数%、消化管、肝臓中にも認められております。

卵と組織中に親化合物は存在しておりません。mA、mJ、mN、mO といった代謝物が検出されております。ヤギと同様に生体成分と結合して存在したことから、体内で広範に代謝されたと考えられております。

動物につきましては以上でございます。

上路座長、動物の部分の説明は終わりました。

○ 上路座長

どうでしょうか。1 つずつ区切っていきますか。

○ 佐藤課長補佐

いつもはここで切っています。

○ 上路座長

すみません。では、動物体内運命のところ、平塚先生からコメントが出ておりましたけれども、何かありますか。

○ 平塚専門委員

8 ページ、事務局から尿中排泄率にほとんど差がないということから、吸収率が 100 % と判断していいのかどうかという御質問をいただきました。

9 ページの表 2 の単回静脈内と単回経口、4 mg/kg 体重の両者の比較を見ていただくということになるかと思うんですが、確かに事務局から御質問がありましたように、尿排泄は当然 1 回体内に吸収された後に、排泄経路として腎を經由して尿中に出て行く。それが静脈投与と経口投与がほぼ等しいということは、そこからはかなり吸収率がいいということが予想されます。

これは確かにそういう予想になるのではありますが、表 2 の糞中排泄率を御覧いただきますと、単回静脈投与で 6 ないし 9%、単回経口投与で 16、12%ということで、かなり経口投与における糞中排泄率が高いということがここから読み取れます。

ただ、糞中排泄の場合には、一度消化管から体内に入った後に、代謝を受けて糞に出てくる。いわゆる腸肝循環も起こるわけですが、吸収を受けずに直接糞中に出てしまうということも当然予想されます。

ここでは放射能を見ておるわけですので、糞中に出ている放射能が代謝物なのか、あるいは未変化体そのものなのかというのを評価することはできないということを根拠に、100%に近いということはこのデータからでは読み取れないであろうと。従って、評価書への記載も避けるべきではないかという判断をさせていただきました。

以上です。

○ 上路座長

よろしいですか。他の先生方で何か違った御意見の方は。よろしいですね。それでは、平塚先生のお考えで、評価書の中に入れなくてということでもよろしいですね。

事務局の方はどうですか。

○ 平塚専門委員

100%ということですので、吸収率が非常に高いということは事務局の御指摘どおり間違いないので、その辺の表現ということで、先ほど御説明を少し省略したのですが、糞中代謝物について未変化体を確認しているわけではありませんが、資料の中に糞中排泄物のかなりの部分は代謝物であるという表記も実は、あります。

ただ、数値的に 100 というのはこだわらして、あえてこういう記載をさせていただいた次第でございます。

○ 鈴木調査会座長

私も大体それでいいと思うんですけども、基本的に経口投与で、もし 100%血中に入ってしまったとすれば血管内投与と同じ形になるはずで、そのときに糞中に 6%とか 9%出てくることを考えると、経口投与の糞中排泄のうちのその分を差し引いた分は素通り

の分だったと考えることもできますから、100 %とは言えないですね。90 %以上ぐらいにはなるんですね。

○ 平塚専門委員

そういう表現かなと、あえてそれぐらいですね。

○ 上路座長

では、事務局の方はそれで。

○ 佐藤課長補佐

では、90 %以上という数字はよろしいんですか。

○ 平塚専門委員

数字は根拠がありませんので。

○ 佐藤課長補佐

わかりました。では、吸収率が高かったということをつけ加えます。

○ 上路座長

お願いします。

○ 佐藤課長補佐

6 ページ目の名前につきましてはどうしましょうか。

○ 上路座長

これは田村先生から thioate、こここのところの指摘がありましたけれども、私もこれを調べさせていただきました。IUPAC の方法でいきますと、Pesticide Manual など thionate に今はなっています。私も若いときは thiolate とやったんですけれども、どうも thioate で一本化しているような感じなんです、先生、いかがでしょうか。

○ 田村専門委員

御指摘のとおりで結構です。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。それでは、thioate そのままでいいということです。

それでは、平塚先生、動物代謝はよろしいですね。

○ 平塚専門委員

はい。特に。

○ 上路座長

それでは、植物体内運命をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、11 ページ目以降の「2. 植物体内運命試験」でございます。

上路先生と田村先生の方からコメントいただいております、それを反映したものになっております。

「(1) さやいんげん」でございます。土壤処理しましたものを用いましてさやいんげんの土壤を試料にしております。

13 行目のところなのですが、メタノールとジクロロメタンの混合溶液で抽出したものの主要成分を親化合物、mD といったものでございました。mD の方は親化合物の経時的減少に伴い増加しております。

12 ページ目をお願いいたします。今度はとうもろこしの 1 つ目の試験でございます。

土壤処理しましたものを用いまして、とうもろこしの本体と土壤を試料にしております。

11 行目のところにアンダーラインで追加されておりますが、土壤中の放射能はほぼ一定であったが、植物体内の総残留放射能につきましては、経時的に著しく増加したということです。検出された主要成分は親化合物と mD ということでございました。

また、最後のところは田村先生から追加いただいておりますが、未知代謝物画分の主要代謝物は mJ であったということ。

13 ページ目の 4 行目以降、とうもろこしの 2 番目の試験でございます。これは先ほどのとうもろこしの試験と実験条件が違います。代謝物を分析したいずれの試料中でも、主要代謝物は mJ ということでした。穀粒中には親化合物は検出されておられません。未成熟茎葉及び乾燥茎葉では親化合物と mA が検出されております。

14 ページ目の 7 行目、ばれいしょの 1 つ目の試験でございます。

エトプロホスを土壤混和いたしまして、ばれいしょと土壤を試料にしております。主要代謝物につきましては、mJ ということでした。

塊茎中には親化合物は検出されておられません。

15 ページ目、ばれいしょの 2 つ目の試験になります。

処理 118 日後の塊茎におきましては、約半分が抽出画分に存在したということです。未抽出残渣における放射能は、デンプン、タンパク質などの生体成分と結合した形で存在していたということです。

13 行目、キャベツの試験になります。

ここで代謝経路の反応につきまして、上路先生と田村先生より、多分中身は同じなのですが、用語、文言の使い方で異なる修文を受けております。

キャベツの試験につきましては、主要代謝物は茎葉、葉球中両方とも mJ であったという

ことです。その他に親化合物と mA が数%検出されております。

植物は以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、田村先生、御提示されました質問に対しての事務局の回答で、何かコメントされることがありましたら、どうぞ。

○ 田村専門委員

それでは、15 ページ目で、表現の仕方を事務局より御提案いただいている幅を持たせた表現でどうでしょうかということで、その表現で結構です。

他はございません。

○ 上路座長

ありがとうございました。

数字がきちんと文章中に入っていたり入っていなかったりとあったんですけれども、表になっているものはそれを見ていただければいいと思いました。表がないものについては、きちんと数字を入れた方がいいかなと思って入れていきました。

15 ページの 26～30 行にかけて、この書き方は多分同じことなんでしょうけれども、mJ が一番多いんですが、mJ というのが mA を介して mJ になっているということを使った方がいいのかなと思ましてこういう文章にしました。

それはどちらの表現がいいか後から検討。

○ 田村専門委員

私は上路先生の表現で結構かと思います。

○ 上路座長

では、そういうことで、ありがとうございました。よろしいでしょうか。後はそれほど大きな問題点ではないと思います。

何かありますか。

○ 鈴木調査会座長

単なる表現上の問題だと思うんですけれども、原文の方がわからないのであれなんですが、表中に未知の代謝物という表現が至るところに出てくるわけです。これは未知の代謝物でありながら、田村先生の修文をいただいたところに主要なものは mJ であったという話で、日本語の問題として変だなと。

○ 上路座長

そうですね。少しわかりにくいですね。

○ 鈴木調査会座長

どういうふうにすればいいんですかね。

○ 田村専門委員

今の鈴木先生の御指摘のところは、unknownの未知画分の中で構造を決めたらmJだったという表現に実はなっているんです。それでこういう表現をさせてもらったんです。

○ 鈴木調査会座長

それは私もそう理解しているんです。

○ 上路座長

未知画分の主要代謝物は何となく分かりにくい。少し考えさせてください。

○ 鈴木調査会座長

大きな問題ではないので。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

あと、他にお気づきの点、先生方でいらっしゃらなければ。事務局、いいですか。

では、その次に移ってください。

○ 佐藤課長補佐

それでは、16ページ目、8行目以降の「3. 土壌中運命試験」でございます。

好氣的土壌中運命試験の1番目の試験です。2種類の土壌を用いまして、温度を2種類の条件下で試験が行われております。

試験90日後には、放射能につきましては18から14%に減少していたということ。これは22℃の方でございます。試験終了時、90日後ですが、二酸化炭素が56、60%発生したということです。

試験終了時に土壌抽出物の主要成分は親化合物でありました。その他に分解物のmE、mFが少量検出されております。

10℃の試験下におきましても、同じような傾向でございました。

推定半減期につきましては、17ページ目の一番上の表9にまとめてございます。

2行目のところに田村先生より、JMPRの基資料なんですが、細かい表、table20があります。これを掲載した方がいいのではないかとということですが、通常、評価書には非常に細かい表というのは掲載しておりません。

17ページ目の4行目の(2)、2つ目の好氣的土壌中運命試験でございます。1種類の試

験を用いまして 25℃で試験が行われております。

試験 252 日後には 29 %まで放射能が減少しておりました。二酸化炭素が 54 %発生しております。土壌抽出物中の主要成分は親化合物でありました。他に分解物の mA、mN というものが検出されております。

16 行目は (3)、3 つ目の好氣的土壌中運命試験でございます。ここで田村先生より先ほどと同じように、基資料の詳細な表を掲載した方がいいというコメントをいただいております。

18 ページ目の「(4) 嫌氣的湛水土壌中運命試験」でございます。ここで田村先生から、嫌氣的なんですけどその前に好氣的な条件下でインキュベートした旨、追加を受けております。

この試験につきましては、試験終了時には土壌中のエトプロホスにつきましては 58.2 %まで減少しておりました。他に分解物といたしまして、mA、mN が検出されております。

14 行目の「(5) 土壌表面光分解試験」でございます。土壌抽出物のエトプロホスは 83.9 %であり、発生した揮発性物質もエトプロホスであったということでした。

24 行目の「(6) 土壌吸脱着試験」でございます。数種類の土壌を用いまして試験が実施されております。

脱着係数につきましては、31～32 行目のところに記載されております。非常に数字が小さいので、動きやすい傾向が見てとれるかと思えます。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、環境全体を通しまして、田村先生からお願いします。

○ 田村専門委員

事務局の御指摘のとおりで結構です。書式を統一するというので表を入れない。

○ 上路座長

あと他の指摘事項もよろしいですね。直っていますね。

○ 田村専門委員

はい。

○ 上路座長

それでは、私の方も結構ですので、環境のところはこれで終わりにしてください。

次に移ってください。

○ 佐藤課長補佐

あと水中でございます。

○ 上路座長

水の方。すみません。

○ 佐藤課長補佐

では、18 ページ目の 34 行目の「4. 水中運命試験」でございます。

加水分解試験の最初の試験でございます。この試験では分解物として mP が検出されております。推定半減期は表 10 にまとめてございます。

7 行目、加水分解試験の 2 つ目の試験でございます。ここでは分解物としてエチルアルコールと mK が検出されております。

19 行目、加水分解試験の 3 つ目の試験でございます。かなり高温の条件でインキュベートしております。そのため、(1) と (2) の試験に比べて推定半減期が非常に短くなっております。分解物といたしまして、mK が検出されております。

28 行目、水中光分解試験の最初の試験でございます。エトプロホスは安定であったという結果でございました。

20 ページ目、水中光分解試験の 2 つ目でございます。ここではエトプロホスは分解を受けておまして、推定半減期が 104 日、暗所対照区では 2,080 日と計算されております。

9 行目は「5. 土壌残留試験」でございます。2 種類の土壌を用いまして、エトプロホスの土壌残留試験が実施されております。剤形にかかわらず、推定半減期はそれぞれ 40、10 日という結果が得られております。

「6. 作物残留試験」でございます。国内における試験は実施されておられません。

18 行目は「7. 後作物残留試験」でございます。土壌中にエトプロホスを処理した後、小麦、ほうれんそう、はつかだいこんを植え付けております。ほうれんそうにつきましては、一部薬害が原因で成育が阻害されております。

植物体中の放射能濃度につきましては、植え付け時期が遅いほど低い値であったということです。処理が 365 日後に植え付けた作物の可食部にも、0.29～1.2 という値が検出されております。

植え付け前の土壌中で親化合物が最も多かったんですが、処理後の土壌中及び各植物体では、mJ が最も多く存在しておりました。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

田村先生、全体を通じてここまで何かありますか。

○ 田村専門委員

特にございません。

○ 上路座長

他の先生方は植物体内運命試験と環境を全部通しまして、何かお気づきの点がありましたらお願いします。

平塚専門委員、どうぞ。

○ 平塚専門委員

御質問なのですが、18~19ページの(1)加水分解試験で、19ページの「分解物としてmPが検出された」と記載されているんです。mPというのは構造的にいうとSプロピルのプロピル基が脱離したSH化合物なんです。加水分解反応でSC結合が切れるという条件なんでしょうか。

○ 上路座長

田村先生、何かお気づきの点はありましたでしょうか。加水分解の経路も書いてあるんですけれども、そういう反応は考えられませんか。

○ 田村専門委員

すみません。私はそれを見ていなくて、今これを追いながら、どういうふうに切れるのかなという。何ページになりますか。

○ 上路座長

62ページです。62ページのmPと。

○ 田村専門委員

確かにここに文章で記載されているように、mPはSHになっている。Sプロピルが切れているわけですね。この加水分解条件というのは、PHがここに記載されているような条件の中でインキュベーションしてできているということなんです。Sとプロピルですから、CS結合が切れているんですね。ですから、例えば酸化的脱アルキル化とかという反応ができていますので、加水分解条件の中でこれがこうできてくるというところをどのように考えているのかわからなかったのをお聞きしたんです。

○ 上路座長

先生、どうですか。

○ 平塚専門委員

実は他のところもこういう反応でいくのかなという疑問があるんです。ただ、記載しているのを否定することができない。例えば 43 ページに構造式が書いてありますが、一番下の反応式のところに m0 ができるという。ここも。

○ 上路座長

脱メチルはしていますよね。

○ 平塚専門委員

SHではなくて、Sメチルのアルキル化まで起きているんです。メタノリシスのところですね。こういうことは非常に考えにくいのですが、書いているんです。

○ 上路座長

光分解はすごく想像もできないような反応が起きるのではないですか。

○ 田村専門委員

これは加水分解です。水中の光分解だったら。

○ 上路座長

いろいろ考えられますけれどもね。

○ 田村専門委員

単なる加水分解ですので、これも私も疑問が残っているんですが、今お話しさせていただいた 43 ページのところも疑問が残る。でも、調べようがない。

○ 上路座長

でもこれ以上探りようがない。

○ 田村専門委員

同定したという事実で記載しているということであれば、それを否定するデータが全くございませんので、信用するしかないと思います。それで何の疑問も述べておりません。

○ 上路座長

でも、どうなのでしょう。反応的には不思議だなと思いながらも、この部分は最大 40 %という数字が出ていますから、何らかの形で同定はしたんだと思うんです。そうすると、それを否定できないからこれを文章として残さざるを得ないですね。

平塚先生、何か名案はありますか。

○ 平塚専門委員

分解物として mP が検出されたというのは事実だと思うんです。ただ、素朴に質問させていただいただけです。

○ 上路座長

では、すみませんけれども、それを残さざるを得ないということです。評価書評価というのはやりづらいですね。探りようがない。

他にお気づきの点はないでしょうか。

西川専門委員、どうぞ。

○ 西川専門委員

専門外ですけれども、20ページの24行目に上路先生の修文があり、エトプロホスの「薬害」が原因と考えられたということですが、こういう表現でよろしいですか。

○ 上路座長

英語で Phytotoxicity という言葉でしたよね。農薬を散布して残った残留農薬により後作物に影響が出る場合や、非標的の植物に影響が出る場合に使う用語です。それで薬害が起きるとするのが非常に怖いんですね。植物毒性というのはいかにも植物が本来持っているものでして。いいですか。

○ 西川専門委員

わかりました。動物では、何らかの毒性兆候とか所見がないと毒性とは言わないのですが、植物で成育が阻害されたということで「薬害」という表現を使うのであれば、わかりました。

○ 上路座長

鈴木先生、何かありますか。

○ 鈴木調査会座長

作物関係で薬害というのは一般的に使われていることなので、そう奇異にも思っていなかったんです。

○ 上路座長

他にありますか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、21ページまでして、22ページから御説明願います。

○ 佐藤課長補佐

22ページの「8. 一般薬理試験」でございます。参照した資料には記載はありませんでした。

「9. 急性毒性試験」は、原体での結果を表12にまとめてございます。非常に値が小さいものがございます。

23ページ目は「(2) 急性毒性試験(代謝物)」、mA、mN、mOの3種類を用いて行っております。結果につきましては、表13にございます。mA以外は2けたの数字となっております。

ります。

11 行目の「(3) 急性神経毒性試験 (ラット)」の最初の試験でございます。24 行目のところでございますが、全投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害が認められましたので、無毒性量は設定できておりません。

24 ページ目、ラットの 2 番目の試験になります。先ほどの試験と違いまして、投与量をかなり低く設定してございます。

ここで 7 行目のボックスに義澤先生よりコメントをいただいております。この試験につきましては、50 mg/kg 体重以上投与群の雄、20 mg/kg 体重以上投与群の雌で赤血球、ChE 活性阻害及び行動への影響が認められましたので、無毒性量は雌雄ともに 5 mg/kg 体重という値を得ております。

25 ページ目の 1 行目のボックスのところに、事務局より質問がございます。先ほどの(4)の試験につきましては、JMPR の記載を基につくっておりますが、JMPR の資料をよく見ますと、5 mg/kg 体重投与群の雌雄では、赤血球 ChE 活性阻害がありましたが回復しておりましたので、毒性所見となっていないようです。この調査会ではこの所見につきましてどうするのかは後ほど御議論いただければと思います。

9 行目は「(5) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ①」でございます。

20 行目以降にまとめてございます。投与群に神経症状は認められず、神経組織学的検査においても検体投与の影響は認められなかったということです。しかし、エトプロホス投与による死亡率が高かったことを考慮する必要があると考えられていると考察をまとめてございます。

25 行目は「(6) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ②」でございます。

26 ページ目に (5) と (6) の試験につきまして、評価に耐えうるような試験なのかどうかということで質問を投げかけております。

「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。全個体が死亡したという結果が出ております。

座長、ここまででよろしいでしょうか。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、前に戻っていただきまして、22 ページ、急性毒性試験のところから見ていただきます。

24 ページは義澤先生からコメントが入っておりますけれども、これは義澤先生。

○ 義澤専門委員

義澤です。ここに書かれていますように、なぜ検体の影響ではない死亡なのかというのは非常に疑問を持ちました。特に 50 mg/kg 体重の雄の 1 例の死亡については、その上の 75 mg/kg 体重で死んでいますので、何らかの理由がない限りは否定できないなと思った次第です。

ただ、私もいただいたこの資料を見ていてどこにも理由が書いていないので、根拠が示されていないというのは何も書きようがないですね。

○ 上路座長

もう仕方がないという御判断をいただいたということにしたいと思います。

その次の 25 ページですけれども、事務局から ChE 阻害の 20～27 % 阻害の毒性所見の扱い方に関して、赤池先生からコメントをいただけますか。

○ 赤池専門委員

一応この委員会では、20 % 以上ということにとることにはしておりますけれども、それはあくまで有意差がある場合ということですので、有意差がなければもともと統計的には意味がないとは言えないんでしょうけれども、差がなかったという判断になりますので、念のために確認させていただけますか。これは 20～27 % で有意差なしなんですね。

○ 上路座長

27の方が。

○ 赤池専門委員

27の方。20の方が。

○ 西川専門委員

JMPR の 31 ページでは、両方とも有意差マークはついていないので、有意差はないと思います。

○ 赤池専門委員

それですと、統計学的に有意差がありませんから、少なくとも従来 of 処理の仕方から言くと意味のある差ではないと言わざるを得ないと思います。

○ 上路座長

ということになると、毒性所見とはとらない、とれないということですね。

○ 赤池専門委員

とれないということです。

○ 上路座長

事務局の方はよろしいですか。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 上路座長

その次の 26 ページも義澤先生からコメントが入っていますが、これは判断が難しいのではないかと、そのとおりですね。

○ 義澤専門委員

そのとおりだと思います。この資料を見ていても、表現は柔らかく、エトプロホス投与による死亡率が高かったことを考慮する必要があると日本語では書かれていますけれども、英語のニュアンスはもう少しきついなという感じがしました。

事務局の言われるとおりだと思います。難しいのではないかなと思いました。

○ 上路座長

では、そのまま御了解いただけるということです。

それでは、ここのところまででいいんですね。そうすると、今までのところを全体見てお気づきの点はないですか。よろしいですか。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 上路座長

では、その次に移ってください。

○ 佐藤課長補佐

26 ページ目の 10 行目以降「11. 亜急性毒性試験」の分野になります。最初の試験が「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」でございます。

全投与群の雌雄で赤血球及び脳の ChE 活性阻害が認められておりますので、NOAEL は設定できておりません。

21 行目は「(2) 5 カ月間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。

本試験における無毒性量は雌雄ともに 0.025 mg/kg 体重/日が得られております。これは後ほど ADI 設定の根拠になっている試験になります。

27 ページ目は「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。

本試験におきましては、100 ppm 投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害が認められておりますので、無毒性量は雌雄ともに 3 ppm という値が設定されております。

25 行目は「(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」でございます。28 行目に結果をまとめてございます。

400 ppm 以上投与群の雌雄で、FOB による所見及び自発運動量の減少が認められましたので、神経毒性に関する無毒性量は雌雄ともに 40 ppm という値を設定しております。

9 行目は「(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)」でございます。

17 行目のところにまとめが書いてございます。1 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 阻害が認められましたので、無毒性量は雌雄ともに 0.1 mg/kg 体重/日、皮膚刺激性に関する無毒性量は雌雄ともに 0.03 mg/kg 体重/日という値を得ております。

亜急性の部分は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、亜急性に関しまして、コメントはいただいておりますけれども、お気づきの点がありましたら。神経毒性のところはよろしいですか。

○ 赤池専門委員

はい。

○ 上路座長

亜急性毒性は ChE 活性阻害だけですね。あとお気づきの点はありますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、特に何もありませんので、次に移ってください。

○ 佐藤課長補佐

それでは、28 ページ目の 23 行目以降になります。「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の結果でございます。

まず最初に「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。結果につきましては、無毒性量は雌雄ともに 0.025 mg/kg 体重/日という値を得ております。先ほどの 5 か月にイヌの亜急性試験と同じ結果で、これも ADI 設定の根拠の 1 つになっております。

相磯先生より質問をいただいております。明らかな毒性所見は 29 ページの表 15 の方に入れてございます。

本文で書いてあります 10 mg/kg 体重/日投与群の雄の 1 例の所見について、1 例だけです。毒性所見として表 15 に入れるか入れないかは御議論いただければと思います。

また、相磯先生、義澤先生より表 15 の用語について修文をいただいております。

30 ページ目は「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」の最初の試験になります。12 行目のところに、甲状腺 C 細胞癌及び副腎悪性褐色細胞腫、また雌の子宮内膜間質ポリープの話が書いてございます。これらにつきましては、高齢動物によく見られるということと、高用量群の死亡率が低かったことで、これらにつきましては発生頻度が増

加したためと考えられたという考察をそのまま評価書からとっております。

本試験におきましては、無毒性量は雌雄ともに 1 ppm という値が得られております。

31 ページ目のところで、相磯先生より表のタイトルにつきましてコメントをいただいておりますが、表が 2 種類ありますので、非腫瘍性と腫瘍性ということで書き分けております。

また、真ん中以降の 6 行目のボックスのところですが、義澤先生より修文をいただいております、それを表 17 の方に反映しております。

31 ページ目の 8 行目は (3) ラットの 2 本目の試験になります。32 ページになりますが、雄の甲状腺腺腫につきましては表 18 にまとめてございます。

本試験につきましては、100 ppm 投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害が認められましたので、無毒性量は雌雄ともに 10 ppm という値を得ております。

14 行目以降、相磯先生と義澤先生より幾つかコメントをいただいております。

33 ページ目はラットの 3 つ目の試験になります。14 行目のところですが、増殖性病変が表 19 にまとめてございます。196 ppm 投与群の雄で甲状腺 C 細胞腺腫、98 ppm 以上投与群の雌で子宮内膜ポリープの発生増加が認められたということです。

無毒性量は雌雄ともに 4.5 ppm 未満ということになっております。

表の用語につきまして義澤先生より修文をいただいております。

34 ページ目は「(5) 2 年間発がん性試験 (マウス)」になります。

本試験につきましては、30 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害が認められましたので、無毒性量は雌雄ともに 2.0 ppm という値が得られております。発がん性は認められておりません。

慢性毒性の試験は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、戻っていただきまして、28 ページの 12 番のところからです。

まず、相磯先生からコメントが入っておりますけれども、ここは先生から何かありますか。

○ 相磯専門委員

質問は、表 15 の中には ChE 活性阻害が記載されているけれども、本文中にはない。本文には取り上げなくていいですかという話です。

○ 佐藤課長補佐

明らかに毒性所見のものは表に書きまして、本文には記載しないという整理、ルールが
ございますので、それに則って書いてあります。

○ 上路座長

ものすごく重篤なときだけは表にも入れて両方に書くということですね。そういう考え
できたということです。

○ 相磯専門委員

明らかな毒性所見として、ChE 阻害が表 15 に 1 例でも挙げられているということですか。

○ 上路座長

ここの雌に書いてあるんです。

○ 佐藤課長補佐

1 例の方は、雄は。

○ 相磯専門委員

表にはあるけれども、本文中にはないので、表には明らかな毒性となれば、ここにある
ものはみんな明らかな毒性。それをどう本文にまとめるかという話になると思うんです。

○ 高橋評価専門官

すみません。補足させていただきます。相磯先生、最後の 30 行目の記載でよろしいです
ね。

○ 相磯専門委員

そうです。

○ 高橋評価専門官

こちらは試験の全体のまとめという意味で書いておりまして、基本的には LOAEL で見ら
れた所見をどれか拾い上げることになるんですが、雌雄で認められた複合化が共通で認め
られていたので、一応これを代表としてとらえたということです。

場合によっては、雄、雌分けて、雄ではこれ、雌では ChE 活性阻害を取り上げてもいい
んですが、通常共通したものを取り上げるというような形で記載しているので、そのルー
ルどおりでやるとこうなってしまったということなんです。

○ 上路座長

その上に 10 mg/kg 体重/日のところで雄 1 例で顕著な増加が認められたという表現もあ
るんですね。だから、そこで雄 1 例なのにというところが入っていて、その整合性が
とれていないという指摘もできるのではないですか。

○ 相磯専門委員

では、あと 1 mg/kg 体重/日の雌の方の赤血球 ChE 活性阻害の方はどうなのでしょう。ChE 阻害という所見はかなり重要な所見だと思うんです。

○ 上路座長

西川専門委員、どうぞ。

○ 西川専門委員

相磯先生の御質問の中で、1 mg/kg 体重/日の雌で見られているのは赤血球の ChE 阻害ではないですか。

○ 相磯専門委員

問いかけをしているのは、赤血球 ChE 阻害に関する所見を取り上げるかどうかということなんです。

○ 西川専門委員

ですから、御質問の 1 mg/kg 体重/日のところは、赤血球の ChE 阻害ですね。

○ 相磯専門委員

そうです。表 15 の中に 10 mg/kg 体重/日の雄の方で、赤血球及び脳の ChE 活性阻害は 20 % 以上というのがはっきり入っているんです。

○ 西川専門委員

要は NOAEL の根拠に ChE 活性阻害を加えた方がいいという御指摘ですか。

○ 相磯専門委員

その必要はないでしょうかという。

○ 佐藤課長補佐

ここは表 10 以降の雄と雌の 1 のところの毒性所見は違いますので書き分けた方がよろしいということですか。書き分けると雄についてはこれこれ、雌についてはこれこれということになります。

○ 上路座長

ですから、最後の本試験において 1.0 mg/kg 体重/日のところの雌雄での肝細胞空胞化と、雌での ChE 活性阻害があったということを書き込んだ方がいいのではないかという御指摘です。そういうことですね。

○ 西川専門委員

そういうことです。

○ 上路座長

ただし、その場合に 1 例での所見です所以说るところをどうするか。

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今の話なんだけれども、1例の所見というのは10 mg/kg体重/日のところの所見でして、28ページの28行目のところにアンダーラインで書いてある部分の話です。それを毒性と見るか見ないかという点について少し委員の間で議論をしていただいて、毒性だというのであれば表には書かないけれども、今の時点ではどちらともわからないので文章中にとりあえず書いてあるんですが、それをどうしましょうかという判断をしてほしいと事務局で言っているんです。

だから、先ほどの1 mg/kg体重/日のところの話というのは、雌の赤血球 ChEの話は上路先生の話でよいのではないかと思います。

○ 西川専門委員

相磯先生の御意見を聞いてください。

○ 上路座長

相磯先生は、今、鈴木先生から御提案がありましたけれども、どうですか。

○ 相磯専門委員

要するに話が食い違っていましたということがわかりました。

事務局はこの雄の1例、AST、ALT、ALP、GGTの所見、事例を表15の中に入れ込むかどうか。私の方の質問は、ChE活性の話だったので、事務局の方の1例は表の中には入れなくてもいいのではないかと思います。

○ 上路座長

ただ、そのときに表現の一番最後のとりまとめのところに入ってくるんですけれども、そのところに1 mg/kg体重/日での雌雄での肝細胞空胞化で中心にやっていたんですが、それでいいのかどうか。

○ 相磯専門委員

その辺のところは他の先生の御意見を伺いたいと思っているのですけれども、ChE活性を重視するかどうかというところです。

○ 上路座長

赤池先生、どうぞ。

○ 赤池専門委員

入れてもいいとは思いますが、判断がつきにくいところです。

○ 上路座長

西川先生はとうですか。

○ 西川専門委員

同じですけれども、加えても問題なければ加えたらとうでしょうか。

○ 上路座長

では、義澤先生、加えておくとうことによろしいですか。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。では、加えておいてください。数字は特には変わらないです。

○ 義澤専門委員

すみません。1点確認させていただきたいのですが、10 mg/kg 体重/日の雄の1例の肝酵素の異常は省くとうことでしょうか。10 mg/kg 体重/日投与群の雄の1例で、AST、ALT、ALP、GGTの顕著な増加が認められたとう文書は残しておくんですよね。

○ 上路座長

はい。

それでは、そのところはいいとして、29ページの下の方のボックスに入っているのは修正しました。

相磯先生と義澤先生、修正しましたとうことによろしいですか。

○ 義澤専門委員

肝細胞空胞化についてなんですが、いただいた資料を見ていたら、肝細胞とう言葉は原文に書いていませんよね。入れていいのかなと迷ったんですけれども、肝細胞だろうとは思うんですけれども、これはどうなんですか。原文に沿って表現をすべきなのかどうかとうところですか。

○ 上路座長

肝細胞はとうですか。

○ 西川専門委員

正確にはこの方がいいと思いますが、「肝臓線維化」などとうよりは、「肝線維化」とか「肝巣状壊死」の方がもう少しなじみがあると思います。

大差はないのですけれども。

○ 上路座長

ありがとうございます。これに関して、相磯先生も表現のところまで。

○ 相磯専門委員

西川先生の御意見はもっともだと思います。肝臓線維化については、もともと肝細胞線維化となっていたと思うんです。これはあまりにもおかしいと思ひまして肝臓の線維化したのですが、肝線維化の方がなじみはいいと思います。

○ 上路座長

では、それはその形で直してください。

それでは、次のところで 31 ページの相磯先生のところはタイトルから非腫瘍性病変は直っていますね。

外すということで、事務局の方もこれでよろしいんですね。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 上路座長

その次の 31 ページの義澤先生はどうしたらいい。例数をということ、例数を加えました、数字を加えましたということがきていますけれども、それでよろしいでしょうか。

○ 義澤専門委員

はい。義澤ですが、甲状腺 C 細胞、子宮の増殖性病変は高齢動物によく見られる病変であり、高用量群の死亡率が低かったことでこれらの増殖性病変の発生頻度が増加したと考えられたと記載されていますので、それがわかるような記載をということで指摘させていただきました。これでいいと思います。

○ 上路座長

いいですか。数字が記載されたということでよろしいですね。

林専門委員、どうぞ。

○ 林専門委員

今のところの確認というか実際の内容なんですけれども、要するにこの文章を読んでいるとどういうふう to 毒性をとっていいのかなというところがあるんです。要するに、発生頻度が増加したことの原因は、動物が高齢になったからだ、だからこれはもう自然発生的なもので、毒性学的な意義がないものだというふうにとるのか、頻度が増加しているからこれは毒性をとるのか、それがこの文章だと少しわかりづらい。特に 30 ページの 14～15 行目にその文章が出てくるんですけれども、そこをもう少し明確に書いておいた方がいいのかなと思います。

もし、自然発生的なもので特に毒性ととらないのであれば、高用量群の死亡率が低かつ

たこと等の反映と考えられたとか何かそういう表現の方が誤解を招きにくいのではないかなと思うんです。

○ 義澤専門委員

先生のおっしゃるとおりだと思います。

○ 上路座長

そのとおりですね。

○ 義澤専門委員

原文は否定している書き方をしていますので。

○ 上路座長

これだと原因があいまいになっているという感じもしますから。わかりました。

では、今、林先生からの御提示の内容に。

それでは、その次の 32 ページの事務局からのところで、相磯先生に御指摘いただいているんですけども、結局のところ、どこどころが問題でどう直すのが一番ですか。

○ 相磯専門委員

本文の 7 行目に、甲状腺の C 細胞腺腫及び癌が増加したという記載がございます。事務局からのコメントを見ますと、JMPR の資料では「C 細胞主要は統計学的に有意に増加しているが、検体投与との関連はしない」との記載がある。そこで表 18 を見て考えました。

甲状腺の C 細胞腺腫、雄は対照群が 8 例、1 ppm が 5 例、10 ppm が 5 例、100 ppm が 10 例。これについては恐らく、まず Fisher 検定では有意差がつかない、傾向検定でつくかどうかかわからない、したがって、本文の 7 行目の C 細胞腺腫がもともとの文章で増加したというのがなかなか言いにくいかなと。JMPR が恐らく統計的に有意としているのは、C 細胞癌で対象群から 100 ppm にかけて 0 匹、0 匹、0 匹、1 匹、3 匹という発生が傾向検定で恐らく有意に上がっていると思います。

もう一つは、C 細胞腺腫と C 細胞癌を 2 つ合体させた検定をかけたものとして、ここで C 細胞腫瘍という言葉を使っているのではないかと思っているんですけども、そういった意味で、ここのところは本文 7 行目の甲状腺、C 細胞腺腫及び癌を C 細胞腫瘍にしておいた方が確実性が高いのではないかと。あくまでもこれは私の推測ですけども、そう思いました。

この甲状腺腫瘍ですけども、33 ページの「(4) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験」でも、雄の甲状腺 C 細胞腺腫の発生増加が示されているので、JMPR ではどういう理由で否定しているかわかりませんが、一応腫瘍発生はありと考えた方がいいのではないかと

と。

JMPR で指定しているのは、これもまた推測なんですけれども、多分ヒストリカルコントロールとの比較で否定したのではないかと考えています。

○ 上路座長

ありがとうございます。

義澤先生、今、相磯先生から御提案がありましたけれども、それに関してコメントがありましたらどうぞ。

○ 義澤専門委員

C cell tumor でまとめておいた記載の方がいいと思います。JMPR の表を見ますと、先ほど adenoma は分けない方がいいのではないかとということでしたけれども、生存例だけを見ますと、ここに書かせてもらいましたけれども、コントロールで 6/36 例、100 mg で 13/39 例なので、これは有意差がつく可能性があるかと個人的には思っています。

ただ、それは検定していませんのでわかりませんので、相磯先生が言われたように、トータルで、C cell tumor の増加が認められたという記載が無難な記載の方法だろうと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、箱の中の真ん中ぐらいに 100 ppm 投与群、甲状腺 C 細胞腫瘍という表現が適切と。

○ 相磯専門委員

そう思うのですが、西川先生、どうでしょうか。

○ 上路座長

西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

全く同感です。

○ 上路座長

では、そのように対応してください。

あと、このところは相磯先生、これでよろしいですか。

○ 相磯専門委員

はい。結構です。

○ 上路座長

ありがとうございます。その次に、義澤先生のところで、33 ページの表中の「間質」を削除したのはいいですね。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

その次に事務局から JMPR の次の資料のところがありますけれども、ここに対するコメントは先生方、何もないんですか。33～34 ページまでの間。

これは義澤先生に対する事務局側のコメントですか。

○ 佐藤課長補佐

この部分は試験そのものについての JMPR の考え方を補足で書いてあります。

○ 上路座長

子宮内膜について記述がありませんということ。

それでは、この慢性毒性／発がん性試験のところを全体通しまして、残っているところは何かありますか。

相磯先生、義澤先生、いいですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

それでは、次をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

すみません、座長。ここで実は予定している時間を過ぎてしまいましたので、この剤につきましてはここでは終了した方がいいと思うんですが。

○ 上路座長

すごく中途半端ではないですか。どうしますか。

やっどこまで来て ADI が決められそうだと思って頑張っているんです。次回に回すか、どうしましょうか。確かに予定よりも時間を超えているんです。

○ 佐藤課長補佐

それでは、あと残っているのが、生殖と遺伝毒性と最後のまとめなのですが、3時半ぐらいまで何とか終わるという見込みで進めますか。

○ 上路座長

進めましょう。やはりここまでやっときて、もうすぐだと思ってやっているのです。

○ 佐藤課長補佐

わかりました。

○ 上路座長

では、生殖発生の方をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

34 ページ目の 27 行目以降です。「13. 生殖発生毒性試験」です。堀本先生と長尾先生からコメントをいただいているんですが、実はお二方とも今日は欠席ということですので、そのコメントにつきましては鈴木先生から解説をお願いしたいと思います。

まず最初の試験は「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。これにつきましては、35 ページ目の表 20 に結果をまとめてございます。投与量の関係で途中で変わっておりますので、表をつくり直したものを下に書いてございます。

この試験につきましては、無毒性量は親では 1 ppm、児動物では 30 ppm という値が設定されております。繁殖能に対する影響は認められておりません。

36 ページ目の 3 行目は「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。

この試験につきましては、無毒性量は母動物では 2 mg/kg 体重/日、胎児では本試験最高用量の 18 mg/kg 体重/日という値を得ております。催奇形性は認められておりません。

37 ページ目の (3) は、堀本先生からこの試験につきましては参考データ扱いにした方がいいというコメントをいただいております。

13 行目、ウサギの発生毒性試験の 1 番目でございます。無毒性量につきましては、最高用量の 2.5 mg/kg 体重/日という値が得られております。催奇形性は認められておりません。

21 行目の (5) はウサギの 2 番目の試験になります。この試験につきましては、無毒性量は母動物では 0.125 mg/kg 体重/日、胎児では最高用量の 2 mg/kg 体重/日という値が得られております。催奇形性は認められておりません。

ここまででございます。

○ 上路座長

では、鈴木先生の方から簡単をお願いします。

○ 鈴木調査会座長

まず 2 世代繁殖試験のところですが、これは表記がわかりにくくて途中で用量を変えたものがあつたりするので、35 ページの表 20 のように書き換えました。これで大分わかり

やすくなったと思います。

その他のところで、堀本専門委員あるいは長尾専門委員から ChE 活性の記載の仕方とか、肺炎という感染に関しての問題について、これは書かなくていいという指摘があって、これで私自身はよいだろうと思っています。

36 ページの (2) の発生毒性試験が GLP でやられておりまして、(3) のところの 1985 年の試験については、37 ページの箱の中に、あえてこの試験をとらなくてもいいだろう、non-GLP でもあるし、古いしというようなことが書いてございます。私もこれは参考データにとどめればよいと思っております。

ウサギの発生毒性の試験ですが、これも (4) と (5) と 2 つあるわけですがけれども、いずれも催奇形性は認められておりませんで、これはこのままで特に問題はないと思っております。

簡単過ぎたかな。すみません。

○ 上路座長

ありがとうございます。

今、御説明いただきましたけれども、先生方で何か質問等がありますか。

なければ、佐藤さん、38 ページの遺伝毒性の方に移ってください。

○ 佐藤課長補佐

38 ページ目の 7 行目の「14. 遺伝毒性試験」になります。in vitro の方で、下から 3 つ目と下から 1 つ目の 2 つの試験で陽性が出ております。

また、39 ページ目の in vivo の試験で、下から 2 つ目で判定不能という、これは原文そのままなんですけれども、書いてございます。

ただ、38 ページ目の本文に戻っていただきますと、小核試験を含めた in vitro の試験にすべて陰性の結果が得られたので、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものとまとめてございます。

その他の試験も続けて説明いたしますか。

○ 上路座長

はい。

○ 佐藤課長補佐

39 ページ目の 4 行目は「15. その他の試験」でございます。エトプロホス親化合物と、代謝物の m0、mN につきまして、ChE 活性阻害の比較試験を行っております。投与量が違うんですけれども、2 つの代謝物につきましてもエトプロホス親化合物と同様に、ChE 活性阻

害が認められております。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

佐々木先生、お願いします。

○ 佐々木専門委員

原文にもこのようにポジティブとかネガティブとしか書いていませんので、内容についてはコメントのしようもないところもなんですけれども、確かに今、事務局が言われたように、2つだけ陽性が出ております。染色体異常試験関係で陽性が出ておりますけれども、エンドポイントが同じ染色体異常であるこの小核試験、*in vivo*でネガティブですので、生体にとって格別な問題となるような影響はないと思われま

す。ですから、原案のとおりでよろしいかと思えます。

○ 上路座長

その次のChE活性阻害試験は、代謝物でも阻害があるということですね。

それでは、全体を通しまして、何かこれはまだ残っているというようなところがありましたら御指摘ください。よろしいでしょうか。

なければ、食品健康影響評価をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

では、40ページ目をお願いいたします。今までのまとめですが、エトプロホスにつきましては、動物体内運命試験の結果からは血中の $T_{1/2}$ は比較的長かった。主要排泄経路は尿中であったということです。

植物体内運命試験の結果からは、主要な代謝経路はエトプロホスの加水分解によるmJの生成であると考えられたということです。

各種毒性試験結果から、エトプロホス投与による影響は、主に赤血球及び脳ChE活性阻害であったということです。

繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となるような遺伝毒性は認められておりません。義澤先生より、ADI根拠になったイヌの1年間のことについて記載云々というコメントをいただいております。

発がん性試験におきまして、ラットの副腎及び甲状腺腫瘍の添付、後のところに義澤先生より子宮の話も追加のコメントをいただいております。各種試験の結果から、食品中の暴露評価対象物質はエトプロホスと設定してあります。

各試験における無毒性量等は、表 23、43 ページ目以降にまとめてございます。43 ページ目、44 ページ目がラットになります。

ラットの一番最初の 90 日間亜急性毒性試験、90 日間亜急性神経毒性、「-」とありますとおり、NOAEL が設定されておられません。また、44 ページ目の下半分の 3 つ目の 2 年間慢性毒性発がん性併合試験におきましても、無毒性量は設定されておられません。他の長期の毒性試験で NOAEL が設定されておりますので、ラットにつきましては無毒性量が得られたと考察をしております。

40 ページ目に戻っていただきまして、今の部分は 21~27 行目のところに考察をまとめてございます。

先ほど、亜急性と慢性毒性の試験のところ、イヌの 0.025 mg/kg 体重/日を ADI 設定の根拠ということをお説明申し上げましたが、そのことを 28 行目以降に書いてございます。

0.025 mg/kg 体重/日を根拠にいたしまして、安全係数 100 で除した値を ADI の案と設定しております。

41 ページ目をお願いいたします。JMPR の ADI 設定の考え方をメモ書きで書いてございます。JMPR の方でもイヌにつきまして 0.025 mg/kg 体重/日という値をとっているのですが、これは評価の対象にしておりません。その理由につきましては、6 行目以降に、原文をそのまま忠実に逐語訳しております。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。まず最初に、義澤先生から 2 つございますけれども、イヌの肝臓障害のところの記載が必要ありませんかということでした。

西川先生、お願いします。

○ 西川専門委員

これはまさにそのとおりで、加えた方がいいと思います。しかもイヌに限定した病変であると思います。

○ 上路座長

あと下の方のラットの雌の子宮腫瘍は、事務局の方で下線を引いて入れてくれていますので、義澤先生、それでよろしいでしょうか。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

ということで、上の方のボックスに書いている肝臓障害のところは書いておいた方がいいと。

○ 西川専門委員

子宮の内膜ポリープですが、これを腫瘍と断定していいかどうかという問題はいかがでしょうか。

○ 義澤専門委員

腫瘍性病変と判断できると思うんですが。

○ 西川専門委員

議論が少し分かれるところだと思いますが、本当の腫瘍であればそれらしい名前が付いていて、ポリープというのはあまり使わないと思いますけれども、どちらでもいいです。

○ 上路座長

相磯先生、他に何かコメントはありますか。

○ 相磯専門委員

ありません。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価で全体を通しまして、何かお気づきの点はありますか。よろしいですか。

それでは、皆さんからの御意見を審議いたしまして、エトプロホスの一日摂取許容量（ADI）につきましては、ここに書きましたとおり、イヌを使った亜急性毒性試験と、イヌの慢性毒性試験の結果を基にしまして、0.025 mg/kg 体重/日というところで、それと 100 で除したということはこの調査会の審議結果（案）としたいと思います。

よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、一応この部会では決定したということで、事務局から後は今後のことにつきましても。

○ 佐藤課長補佐

では、文言の修文が幾つかあるのと、文章の追加もございますので、それにつきましては事務局の方で訂正いたしまして、専門委員の先生方にメールで確認をお願いいたします。

その後、幹事会の方に進めることとなります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、エトプロホスの健康影響評価につきましては、これで終わりにしたいと思います。

事務局の方からどうぞ。

○ 前田評価調整官

要約の5ページのところですけれども、これはイヌにもとづく先ほどのADIの表記に書き直すということによろしいでしょうか。

○ 上路座長

5ページというのはどこですか。

○ 前田評価調整官

最初の5ページの要約のADIが0.0004 mg/kg 体重/日になってございますので、先ほどの40ページの表記に合わせて、0.00025 mg/kg 体重/日ということに修正されるということによろしいでしょうか。

○ 上路座長

はい。そういうことです。

では、一応ここで終わりにしたいんですけれども、事務局から何かありましたらお願いします。

○ 佐藤課長補佐

すみません。一番最後の資料3を簡単に説明いたします。資料3は1枚で両面コピーのものを配っております。これは先週行われた幹事会で配付いたしまして説明した資料でございます。

今、食品健康影響評価の方では、毒性のターゲットを臓器だけ書いております。臓器プラス毒性所見も書いたらいいのではないかとということで、事務局の方でこの紙をつくりまして、幹事会の先生方に御議論いただきました。

こういった大きい方向性につきましては皆さん合意されたということです。ただ、どの毒性所見を実際書くのかということでは難しいということで、いろいろ意見をいただきました。

各部会におきましても、毒性影響の書き方につきましては、毒性所見まで書くということ念頭に置きまして議論していただければと思います。

○ 上路座長

今日も出てきましたけれども、食品健康影響評価最後のとりまとめのところですが、この毒性影響についてきちんとした書き方をならっただけではないかと、毒性所見が認められない場合を書いていったらいいのではないかとという提案でございます。

これについては、できるだけ細かく書こうということもありますけれども、必ずしもうまく書けるのかなというものもあるのではなかろうかというのが事務局からのお考えだと思います。

これはそれぞれの部会でこういうことについて検討してくださいということなんですか。それとも、今後の健康影響評価をするときに、こういうことも加味して記載する方向でというお願いなんですか。

○ 佐藤課長補佐

後者になります。上路先生が欠席されておりましたので、幹事会の場では後者の方で各部会にお願いをするというような方向で。

○ 上路座長

わかりました。それでは、こういう提案がございましたので、今後毒性影響評価のところ、最後の健康影響評価のところこういう書き込みをするようにということで気をつけていきたいと思っております。

では、よろしくお願ひします。

このペーパーについてはそれだけですか。

○ 佐藤課長補佐

そうです。

○ 上路座長

ありがとうございます。あと何かありますか。

○ 佐藤課長補佐

今後の会議の予定だけすみません。

この部会につきましては、10月21日、11月25日を予定しております。

年内の予定は以上でございます。

年明けの部会の日程調整は、またよろしくお願ひいたします。

幹事会は10月14日に予定されております。

以上でございます。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。それでは、第33回のエトプロホスの検討会はこれで終

わらせたいと思います。

本当にありがとうございました。