

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 総合評価第一部会 第35回会議事録

1. 日時 平成21年10月21日(水) 14:00~17:36

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(エチオン及びフェントエート)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、西川専門委員、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、平塚専門委員、堀本専門委員、義澤専門委員

(食品安全委員会委員)

長尾委員、廣瀬委員、見上委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長

(事務局)

大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、佐藤課長補佐、

山下評価専門官、高橋評価専門官、高畑係長

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 フェントエート農薬評価書(案)(非公表)

資料3 エチオン農薬評価書(案)(非公表)

参考 塩酸ホルメタネートの食品健康影響評価について(非公表)

## 6. 議事内容

### ○ 佐藤課長補佐

定刻になりましたので、ただいまから第35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、専門委員の先生方10名に出席いただいております。佐々木先生は、遅れるという連絡を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。

食品安全委員会からは、3名の先生方に出席いただいております。

それでは、以後の進行を上路座長にお願いいたします。

### ○ 上路座長

それでは、議事に入りたいと思います。本日の議題は、フェントエートとエチオンの食品健康影響評価でございます。本日、御出席いただきました鈴木先生と親委員会の先生方にも協議に御参加いただきたいと思います。

本日の会議につきましては、開催通知で御連絡いたしましたように、非公開で行いますので、よろしくお願ひしたいと思ひます。

それでは、事務局の方から資料の確認をお願いいたします。

### ○ 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。

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「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2が「フェントエート農薬評価書（案）（非公開）」。

資料3が「エチオン農薬評価書（案）（非公開）」。

参考といたしまして、幹事会での審議状況について1枚紙を配付しております。

以上でございます。

### ○ 上路座長

資料はお手元に全部そろっていますでしょうか。

それでは、最初にフェントエートの方の食品健康影響評価についてお願ひしたいと思います。今までの経緯も含めて、事務局から説明をお願ひしたいと思います。それと、いろんな先生方からコメントをいただいておりますけれども、迅速な審議に御協力をお願ひしたいと思います。

それでは、よろしくお願ひいたします。

### ○ 高橋評価専門官

それでは、資料 2 の 3 ページを御覧ください。まず審議の経緯でございます。この剤は、初回登録が 1963 年でございます。2003 年の 7 月に、清涼飲料水関係の諮問を受けております。実質的な審議は今回になるんですけれども、今回は 2009 年 6 月、かんきつ、その他の適用拡大を受けた健康影響評価の要請という運びでございます。

7 ページ、剤の概要、開発の経緯等でございます。

構造式はこちらにございますとおりで、有機リン系の殺虫剤でございます。海外では韓国、ブラジル等で開発がされている。また、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いるという剤でございます。

8 ページ、まず安全性に係る試験の概要でございますが、今回は農薬抄録と JMPR の資料、1984 年と古いものですが、そちらに基づいて科学的な知見を整理いたしました。

JMPR では、1980 年という評価もされているんですが、当時用いられている資料がほとんど非 GLP の試験で、今回抄録の方に新しい GLP 試験が記載されておりましたので、農薬抄録を中心に評価書の方は作成しております。

8 ページの 6 行目、<sup>14</sup>C-フェントエートの後に S 体という修正を田村先生の方からいただいておりますが、すみません、抜かしてしまっておりましたので、追記させていただきたいと思っております。

「1. 動物体内運命試験」でございます。ラットを用いた試験でございますが、結果は表 1 でございます。 $T_{max}$  が 2 時間から 4 時間程度でございます。 $T_{1/2}$  は 2 相性の減衰を取りまして、 $\beta$  相で 30 時間前後となっております。

9 ページ、吸収率でございます。胆汁中排泄試験等から求めまして、雄で 87.8%、雌で 79.8% ございました。

分布でございます。 $T_{max}$  時の分布としましては、血液、血漿、腎臓、肝臓といった組織に分布が認められております。低用量の方では、腎臓が最も高いという結果が出ております。高用量の方では、腎臓、血漿、血液、肝臓といった部分で同程度の分布が認められております。

しかしながら、投与 72 時間後までそれぞれの組織の放射能濃度は血漿中放射能と同様の消失を示したという結果でございました。したがって、顕著な組織残留性は認められなかったという結果でございます。

代謝でございます。尿中に親化合物は同定されず、主要代謝物は F でございました。糞中には親混合物が最も多く認められております。主要代謝反応としましては、27 行目から書いたようなさまざまな反応が起こるという結果でございます。

10 ページ、排泄でございます。まず、尿及び糞中排泄でございます。結果は表 3 でございますが、尿中排泄が主要な排泄経路でございました。

胆汁中排泄試験でございます。結果は、11 ページ、表 4 でございますが、やはり尿中が主要な排泄経路でございまして、胆汁中はあまり有意な排泄経路ではないという結果でございました。

動物体内運命試験は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。平塚先生、コメントが何もございませんけれども、何かお気づきの点がございましたら、お願いいたします。

○ 平塚専門委員

特にありません。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、植物代謝の方の御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

それでは、11 ページ、「2. 植物体内運命試験」でございます。上路先生、田村先生の方から各章修文等をいただいております。

まず、水稻を用いた田面水処理による試験でございます。落水後に土壌処理を行っております。総回収率は、田村先生から追記をいただきました。それぞれ稲わらで 51%、もみ殻で 20%、玄米中に 4.2% 程度の残留が認められました。ただし、代謝物の同定には至らなかったという結果でございます。

18 行目、玄米中の放射能のうち 58.1% が、でんぷん画分に存在した。ここに関連して、上路先生の方からコメントをいただいております。

12 ページ、「(2) 水稻 (水耕液処理)」でございます。6 行目にありますとおり、水耕液中の放射能は稲中に速やかに吸収されたという結果でございます。吸収されたものは、茎葉部全体に移行したということがオートラジオグラフィーの結果でも示されたということでございます。それぞれ総残留放射能としましては、多くのものが茎葉部、根部に残留しておりました。

「(3) 水稻 (茎葉処理)」でございます。この処理量なんですけれども、抄録中、第 1 葉、第 2 葉と書かれている矛盾があつて、申請者に確認いたしましたところ、第 2 葉に処理したということでございます。

処理 5 日後に、水稻中の 72.8% が処理部位第 2 葉から検出されたという結果でございます。処理 5 日後には、植物全体で 10.3% TAR というふう減衰しております。

「(4) 水稻 (代謝試験)」で代謝物の同定がされております。各種修文を先生方からいただいております。主要代謝物としましては、B でございます。その他、D、C といったものが検出されております。割合でございますが、表 7 に示したとおりでございます。玄米中の分布というのは、ここには記載されておられません。いずれも 7 日後には分布がかなり減ってくるという結果でございます。

主要代謝経路としましては、10 行目以降に書いてありますとおり、B の生成がメイン、それから B から各種の反応を受けるという結果でございます。

「(5) みかん」の代謝試験でございます。一部、先生から追加をいただいて、文書の入れ替え等をいたしました。結果としましては、葉については、放射能の内部への移行が示されたという結果でございます。

果実につきましては、内部への移行が示唆されたが、果肉への分布は少量だという結果でございます。

主要成分としましては、親化合物でございます。その他代謝物の B、D、G といったものが、量的には 1% TRR 未満ということでございました。

その他に、代謝物 L の抱合体の存在が確認されております。

主要代謝経路としましては、8 行目以降に示したような経路が確認されました。

15 ページ、「3. 土壌中運命試験」でございます。

「(1) 好氣的及び湛水土壌中運命試験」でございます。主要分解物は、16 ページの表 10 に示してございます。主要分解物は、いずれの土壌についても二酸化炭素と B というものでございました。その他、H、I、L、M といったものが検出されております。これらの代謝物につきましては、いずれも 2.5% 未満という結果でございます。滅菌土壌ですと、いずれも分解が遅くなりました。

主要分解経路としましては、エチルエステルの加水分解、P-S 結合、S-C 結合の開裂というものが認められて、最終的には CO<sub>2</sub> まで分解されるという結果でございます。

20 行目、田村先生からコメントをいただいております。

16 ページ、田村先生から、合計値を記載した方がいいということで計算したんですが、0.1% 未満を 0 で計算してしまっているんですが、これは通常 0.1 を置くべきかと思っておりますので、必要に応じて再計算したいというふうに考えております。

「(2) 土壌吸着試験」でございます。有機炭素によって補正した係数としましては 770～

1,960 ということで、吸着しやすいという傾向でございました。

「4. 水中運命試験」でございます。こちらも、各種修文をいただいております。

「(1) 加水分解試験」でございます。それぞれ pH5、7 では 105 日、24 日という半減期でございました。pH9 になりますと、1 日以内というふうに非常に速やかに分解が認められました。主要分解物は B でございます。

「(2) 水中光分解試験」でございます。結果としましては、水中の分解は暗所と光照射区で半減期の差が小さかったということから、水中の分解は加水分解によるもので、光に対しては安定ということが示唆されております。それから、自然水中の分解がより速やかであったということから、分解が微生物による影響があるというふうに考えられました。

主要分解物としましては、B、M といったものが認められております。その他、二酸化炭素の発生が 30% 程度認められました。

「5. 土壌残留試験」でございます。結果は、18 ページの表 12 の方でございますが、土壌におきまして、分解物 B、M を合わせた形で最大でも 3 日程度という半減期でございました。

事務局からの補足コメントを記載させていただいておりますが、ここに記載したものよりも古い試験があったんですけれども、分析対象も親のみという十分でない試験であったことから、新しいものだけ評価書の方には記載しております。田村先生から了承のコメントをいただきました。

「6. 作物残留試験」でございます。最大の残留としましては、温州みかんの果皮の 4.65 mg/kg でございました。その他、もうちょっと一般的な食用部位としまして、すだちの 2.04 mg/kg というのが、その次に高い値でございました。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。田村先生、植物と環境と合わせて、まず植物の方からお願いいたします。

○ 田村専門委員

特にございませぬ。

○ 上路座長

私の方からも直していただきましたので結構です。

あと、環境の方は。

○ 田村専門委員

環境の方は、構造式を推定化合物として入れた方がいいのではないかというコメントを入れさせていただいております。

○ 上路座長

これは抄録の方にですね。

○ 田村専門委員

そうです。

○ 上路座長

先生方の御意見を聞きながらということになるんですけれども、申請者の方にいろんな形で要求しなければいけませんので、その中で、先生の御意見をに入れておきたいと思いません。

今まで動物、植物、環境まで来ましたが、他の先生方、何かお気づきの点がございいますか。

なければ動物の方に移ってください。

○ 高橋評価専門官

その前に1点、恐縮なんですけど、10ページに戻っていただいてもよろしいでしょうか。この表2のところなんですけれども、1 mgの糞と30 mgの尿、これは数字が丸々入れ違っているようです。

○ 上路座長

表示自体ですね。

○ 高橋評価専門官

糞の数字が尿の下に書いてある、10.8から始まる数字に入れ替わるので、後ほど修正したものをまた御確認いただきたいと思いません。

○ 上路座長

わかりました。修正をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

それでは、毒性試験の方を続けさせていただきます。

18ページ、まず「7. 一般薬理試験」でございます。結果は表13の方に示してございます。中枢神経系へ種々の影響が認められております。抄録中、明確な対照群の記載がなかったんですけれども、確認いたしまして、設けられているということが確認できましたので、追記いたしました。

21ページ、「8. 急性毒性試験」でございます。まず原体の急性毒性試験でございます

が、劇物相当の値が認められております。代謝物 B につきまして、急性毒性試験が行われておりますが、結果としては親よりも弱いという結果でございました。

「(2)急性神経毒性試験(ラット)」でございます。相磯先生から修文いただいておりますが、結果は 22 ページ、表 16 でございます。600 mg/kg 体重のところ、一般状態に対する影響、それから、FOB でのいろいろな所見が認められております。無毒性量としましては、300 mg/kg 体重ということでございます。

「(3)急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)」でございます。その結果、遅発性神経毒性を示す症状は認められず、神経病理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結果でございました。

相磯先生から、抄録の記述がわかりにくいというコメントをいただいております。

西川先生から、沈うつという言葉の確認が入っております。抄録中では沈うつとなっておりますので、適切な言葉を御示唆いただければというふうに考えております。

23 ページ、「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。刺激性は認められませんでした。感作性につきましては、Maximization 法で陽性の結果が認められました。

ここまで以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。一番初めの一般薬理から始まりまして、ここの 18 ページ、あるいは 21 ページの急性毒性の(3)がないですね。

○ 高橋評価専門官

すみません。これはニワトリの遅発性神経毒性が(3)の間違いでございます。

○ 上路座長

(4)と書いてあるのが(3)ですね。それでは、御意見をいただきました相磯先生の方からコメントがありましたら、どうぞ。

○ 相磯専門委員

21 ページの「(2)急性神経毒性試験(ラット)」の中に、600 mg/kg 体重投与群の神経細胞の壊死の記述ですけれども、これは表 16 に大脳皮質、海馬及び視床の神経細胞壊死とありますので、末梢神経ではないということを明確に示すために、大脳という言葉を入れた方がいいと思っています。

○ 上路座長

ありがとうございます。



その次の 22 ページの 11 行目ですけれども、この沈うつという言葉、西川先生の方からもコメントがありましたが、先ほどのお話でもどちらなんだろうということになっているんですけれども、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

沈うつというのは、どちらかというとも自覚症状的な表現で、他覚的な症候としては沈静がいいのかと思いましたがけれども、一般的に沈うつを使っていればそれで構いません。

○ 上路座長

赤池先生、一般的にはどうですか。

○ 赤池専門委員

あまり一般的ではないと思いますけれども、ただ、沈うつという表現は見ないことはないですね。

○ 上路座長

沈静も使うんですか。

○ 赤池専門委員

はい、使います。あと抑うつというものもあります。

○ 上路座長

それは違う症状なんですか。

○ 赤池専門委員

私もよくわかりません。どういうふうに使っているのか、基本的にはみんな同じような状態だと思います。ただ、今、西川先生おっしゃっていましたように、客観的に外から見た症状なのか、自覚症状としてなのか、ヒトの臨床での所見として表わされる場合と動物実験とで、少し使い方が違うように思います。ただ、そう大きく違いはないと思います。

○ 上路座長

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今、赤池先生から説明されたところで大体合っていると思うんですが、沈うつというのは一般的に考えたときに擬人的な表現になります。ですから、depressive という言葉をそのまま訳すと沈うつになっているようですけれども、沈静というと確かに行動を客観的に表しているというふうにはなるんですが、沈うつという言葉が割と慣用的に毒性の分野では使われることがあるので、今回の場合は使っている方だという話でもよいかと思っています。

ます。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 上路座長

それでは、抄録の方が沈うつということでしたので、沈うつということをお願いします。

それと、そのボックスの中で、相磯先生からのところですがけれども、これに関してお願いします。

○ 相磯専門委員

この件は、ここに書いてありますように「ChE 阻害が検体投与群、投与 24 時間後には脳で 73%、脊髄で 59%、投与 48 時間後には脳で 54%、脊髄で 43%であったが」と記載されているので、この次に続く文章は逆の結果が出るのかと思っていたら、この投与時間後というのは何か変ですね、私の書き間違いかもしれません、「わずかながら回復傾向が認められた」となっています。この文章の流れがちょっと引っかかるので、この辺のところをわかりやすくしてほしいということです。

○ 上路座長

そうしますと、これは抄録の修正ということで、もう少し明確にということですね。

○ 相磯専門委員

そうですね。

○ 上路座長

わかりました。それは申請者の方へ注文を出してください。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今のはよくわからなかったんだけど、文書のつながり方、つまり接続詞の使い方が誤解を招く使い方であるということですか。最初の記載のところ、数値が書いてあるところはそれで問題はなくて、あったがではなくて、ありという形ですか。

○ 相磯専門委員

そういうふうになるのではないかと思います、違いますか。

○ 鈴木調査会座長

私は、俗っぽい日本語だと、これでもわかるかと思ったんだけど。

○ 相磯専門委員

皆さんがそれでおわかりだったら、それでいいです。

○ 上路座長

脊髄で 43%であり、投与時間によりわずかながら回復傾向が認められたという結論なんですか。

○ 相磯専門委員

このところは、24 時間後に脳で 73%、脊髄で 59% 阻害されていたわけですね。投与 48 時間後になると、脳で 54%、脊髄で 43% に阻害が軽減されたと理解するわけですね。そうすると、次に「が」の接続詞があると、逆の結論を言っているようなつながりになると思いました。

○ 上路座長

そうですね。文章としては読みにくいということで、そういう注文です。

鈴木先生、よろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

勿論、結構です。

○ 上路座長

「が」の使い方が悪いということですね。

それでは、今の 23 ページの亜急性の前まで、他の先生方何かお気づきの点ございますか。

よろしければ、次に移りたいと思います。お願いいたします。

○ 高橋評価専門官

23 ページ、「10. 亜急性毒性試験」でございます。

「(1)90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」でございます。結果は表 17 の方にまとめてございます。一番低い用量、LOAEL での所見としましては、赤血球の ChE 活性阻害が認められております。10 ppm で無毒性量が取れております。

24 ページ、臓器重量の減少というものをどうとらえるかということを経理局から御質問させていただきました。相磯先生、義澤先生、西川先生からコメントをいただきまして、いずれも毒性所見と取るべきということで回答をいただきました。書き方ですけれども、相磯先生、義澤先生の御提案では、第 1 案、第 2 案ということで表 17 の方を記載させていただいておりますので、どちらか御検討いただいて書き方を決めていただければと思います。

「(2)90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。結果は 25 ページの表 18 でございます。こちらでも LOAEL の所見としましては、赤血球 ChE 活性阻害でございます。無毒性量は 30 ppm でございます。

「(3)90日間亜急性毒性試験（イヌ）」でございます。こちらは、30 ppm以上で雌雄とも赤血球のChE活性阻害が認められました。脳の方のChE活性に影響は認められておりません。無毒性量としましては、雌雄とも10 ppmでございました。

「(4)90日間亜急性神経毒性試験（ラット）」でございます。西川先生の方から修文をいただきました。この修文というのが、事務局の方から雌の100 ppmのChE活性阻害の取り方を、有意差があるんですけども10%未満ということで御質問をさせていただいて、従前のこちらの農薬専門調査会の基準に従うべきということで修文をいただきました。そうしますと、1,000 ppmの雌雄で赤血球のChE活性阻害が認められたということで、無毒性量としましては、100 ppmという結果でございます。それから、神経病変は認められなかったという結果でございました。

亜急性毒性試験まで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、表17のところに案1と案2というものが提示されておまして、これについてどちらを選べばいいのかということで御検討ください。相磯先生と義澤先生からコメントをいただきまして、それを基にして直されたと思うんですけども、いかがでしょうか。

義澤先生の方からお願いします。

○ 義澤専門委員

相磯先生の方は具体的に臓器が書かれておりますので、それで結構だと思います。

○ 上路座長

そうしますと案1と。

相磯先生は、いかがでしょうか。

○ 相磯専門委員

義澤先生の方が正確な記載にはなると思うのですが、はっきりした結果としては、実重量、体重、両方とも落ちているものを拾えば、最低限のところは抑えられると思っています。

○ 上路座長

ということで、先生方の御提示どおり案1でいいということですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

西川先生は、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

案1でいいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございました。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

関連して確認をしておきたいことがあります。我々はこれまで臓器重量等について、減少という言葉を使ってきたんですけれども、これはあくまで対照群と投与群の比較をしたときに、有意に低値であるということ意味している。そういう意味合いで使ってきたというのを、ここで確認をしておいていただきたいと思います。

実は、この減少ということは、時系列の変化の中で使う言葉として、スタートところから考えて、ある時間が経ったところで低値になっていると、初めて減少という言葉になるんだと思います。

ですから、体重のところでは、体重増加抑制という言葉と、体重減少という言葉を使い分けています。臓器重量のところは、これまで安易に減少という言葉を使ってきましたけれども、先ほど申し上げたように、対照群に比較して低値であるということをここでは意味しているというふうにしておいていただきたいと思います。

○ 上路座長

それに代わる言葉というのは。

○ 鈴木調査会座長

ややこしくなるので、対照群に対して低値という形を言えばいいんですけれども、ですから、表の中でも矢印で上向きと下向きと書いてある形のことになっているんです。表現がなかなか難しいと思います。

○ 上路座長

でも、そういう意味があるということ、先生方に御記憶願いたいということですね。

それでは、25ページの(4)、西川先生から修文をいただいておりますけれども、これに対しての先生のコメントをお願いします。

○ 西川専門委員

事務局から、「有意差があるけれども、20%を超えない阻害率をどう判断するか」とい

う質問に対して、非常に難しいとは思いますが、これまでは20%を基準に取ってきたもの  
と思います。ひょっとして判断が間違っているかもしれませんので御検討ください。

○ 上路座長

阻害率20%というところが、今まで毒性として認めるところの基準ということできたわけ  
ですので、その判断で進めていきたいと思っております。

義澤先生の方から何か。

○ 義澤専門委員

本調査会の基準に従うべきだろうと思います。ただ、私は現場をやっていて、多分現場  
のレポートでそういうふう書くと、必ずコメントが来るだろうと思っておりますので、  
本当に迷うところだと思うんですけども、この調査会の基準にまずは従うべきだろうと  
思いますので、納得します。

○ 上路座長

赤池先生、当然、今までの検討の経緯なんですけれども、それでよろしいですね。

○ 赤池専門委員

はい、それで結構だと思います。このように、ぎりぎり18%ぐらいというのは非常に判  
断が迷うところだと思いますし、また、20%というのも一応の基準であって絶対に破って  
はいけないものではないと思いますけれども、つまり状況によってはもう少し低値であっ  
ても、毒性所見ととらえる必要が出る場合は当然あると思います。ただ、この剤のこの結  
果に関しては機械的に出たもので、特にその20%の基準を更に下げる必然性はありません  
ので、そういった意味では毒性ととらえないという結論は、少なくともこの調査会の方針  
としては正しいのではないかと思います。

○ 上路座長

それは、あくまでも先生おっしゃられたように、原則20%ということですね。勿論、他  
の議論の毒性から比べて、20%を切る可能性がある。

○ 赤池専門委員

何か他の特殊な理由があって、どうしても20%基準を下げなければいけない。というこ  
とが、生じる可能性はあると思います。ですから、絶対に守らなければいけないというこ  
とではないと思います。ただ、逆に言うと、特殊な条件、あるいは要素がなければ、当面  
の間をこの20%というところで線を引くべきだと思います。

○ 上路座長

わかりました。鈴木先生、何かございますか。

○ 鈴木調査会座長

赤池先生の話で大体よくて、要するに 20%というのはあくまでデフォルトの値です。いろんなところで申し上げてきたと思うんですが、この酵素活性値 20%阻害のところ、何か重篤な、例えばアセチルコリンの伝達経路に関しての重篤の障害が出るということはほとんどありません。というか、今までなかったことです。ですから、恐らくいろんな条件の中で、例えば神経症状とか、そういうものが同じ用量群で見られた場合に、多分、そちらの方の所見が基になって LOAEL が決まる場合があると思うんです。

そのときに、仮にアセチルコリンの抑制率が 18%だった。としたら、これをどうするかという議論なんだと思います。その場合は、恐らくアセチルコリンエステラーゼの話を必ずしも強く言わなくても LOAEL は決められるんじゃないかと思います。いろんなケースがありますから、そういったようなところで、一部はやはりケース・バイ・ケースになることがあり得る、大筋はこの形でデフォルトとして考えましょうと。

ちなみにもう一つ、後の方で出てくることなんですが、血漿中のアセチルコリンエステラーゼはブチリルコリンエステラーゼとは違うタイプのものでして、これについては中毒の指標にならないという形でコンセンサスが得られております。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。そうしますと、亜急性毒性のところは、皆さん方のコメントは一応クリアーしたということなんですけれども、他に何かございますでしょうか。どうぞ。

○ 義澤専門委員

1点、ミスだと思うんですが、24 ページの(2)番、ICR ラットと書いてあるんですけれども、これはマウスですね。

○ 上路座長

ありがとうございます。そうですね。

それでは、26 ページの慢性毒性試験及び発がん性試験をお願いします。

○ 高橋評価専門官

「(1)2年間慢性毒性試験(イヌ)」です。30 ppm以上投与群で、赤血球のChE活性阻害が認められました。無毒性量は10 ppmでございます。

「(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①」でございます。これは最高投与量が300 ppmでございましたが、いずれも検体投与の影響は認められなかったという結果でございました。無毒性量としましては、最高投与量の300 ppmということになります。

発がん性も認められておりません。この用量設定の妥当性を判断するための参考としまして、ちょっと飛ぶんですけれども、28 ページ、こちらに JMPR の方から「(4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②」として引用しました。古いものなので一応参考というふうにしておりますが、最高投与量 500 ppm で脳の ChE 活性阻害 20% 以上というものが認められました。その他、その下の用量で赤血球の ChE 活性が、雌の方ですと 20% を超えて阻害されているという結果でございます。こちらから見ますと、300 ppm というのがある程度と妥当だというふうに判断できるのではないかとということで載せております。

こちらの試験につきましては、義澤先生から抄録に対するコメントをいただいております。病理の用語等に関するコメントでございます。

「(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)」でございます。結果は表 19 にございますとおりで、LOAEL の所見としましては、赤血球の ChE 活性阻害でございました。その他、雄の方では精巣上体の上皮空胞化のみと見られております。無毒性量としましては、32 ppm でございました。

先ほどと同じで、事務局の取り扱いがばらばらになってしまっているんですが、有意差が認められて、阻害率が 20% に達してないもので、こちらは 320 ppm についてとらないとしております。そして、同意のお返事をいただいております。

320 のところ、西川先生から書き込みをいただいておりますが、わからないので、そのまま記載させていただきました。

別の関係で、相磯先生の方から、抄録の表の検定方法の書き方がわかりにくいということでコメントをいただいております。

また、義澤先生の方から卵胞のう腫の関係のコメントをいただきました。

以上でございます。

#### ○ 上路座長

ありがとうございます。26 ページに戻っていただきまして、義澤先生からコメントが出ておりますけれども、これは農薬抄録に対して腫瘍性病変についてどう考えるのかということ、抄録に書いてくださいということですか。

#### ○ 義澤専門委員

いいえ、この農薬抄録を見ていて、この所見がどういう意味なのかが全くわかりませんでしたので、ちょっと疑問を持ちました。こういう表現は、例えば肝臓の塩基性細胞の集ぞくとか、明調細胞の集ぞくとか、淡染細胞の集ぞくという所見は、通常は使わない用語なんです。だから、どういう意味なのか。NOAEL にも全然関連しないんですが、用語とし



ては不適切な用語だと思った次第です。評価書の方には勿論関係ありません。

○ 上路座長

ただ、農薬抄録は公開されますので、そういう意味で先生からの疑問に対して、ある程度クリアーにしておいた方がいいという判断だったと思うんですけども、もしこれについてきちんとメーカーさんが答えられるような、抄録の適正化ということでお願いしていただければと思います。

その次の 27 ページのところで、320 ppm の「(20 以上)？」というのは、西川先生。

○ 西川専門委員

これは消し忘れです。事務局に対して OK と返事して、その前の修正を消すべきだったんですけども残ってしまいました。消しておいてください。

○ 上路座長

消しておいてくださいということです。

脳 ChE 活性阻害、これは 20% ですか。

○ 西川専門委員

だから、事務局のコメントを見ますと、84~92% ですから、20% を超えてないので、これは削除です。

○ 上路座長

削除ですね。

○ 鈴木調査会座長

本当にそれでいいんですか。農薬抄録の 42 ページにその表が載っています。それで見ますと、西川先生が問題にされたのは、例えば 52 週辺りのところ、あるいは雌だと 26 週のところでもそうだと思うんですけども、雌はいいんですが雄の方は、52 週辺り以降で、これは 23% 阻害されているんじゃないですか。それを問題にされていたのではないかと思っていたんですが、違いますか。

○ 西川専門委員

違います。雄はちゃんと書かれておりますが、雌については 320 ppm の群では 20% を超える箇所がないので、これは削除ということです。

○ 上路座長

そうですね。

鈴木先生、いいですか。

○ 鈴木調査会座長

わかりました。雌の方に書いてあってはいけないんですね。

○ 上路座長

そうしますと、真ん中の 11 行のところのコメントは、20%のところということで、これは同意しますということで問題解決します。

その次の 12 行目のボックスのところですけども、これは相磯先生の方からコメントをお願いします。

○ 相磯専門委員

これもささいなことですけども、農薬抄録の VIII-49 に有意差検定が付いていますけれども、脚注を見ますと検定方法開示及びフィッシャー、それからコクラン・アーミテージ傾向検定というものが載っておりまして、この表中の矢印の上向き・下向きが、どれに対応するのかがよくわからない。

特に傾向検定について見ますと、農薬抄録の VIII-47 ページにはちゃんと欄が付いておりますので、恐らくこの VIII-49 で気になったところで、傾向検定は有意差が付かなかったと思うのですが、その辺のところは表のつくり方でわかりにくい部分があるので、表をもう少しわかりやすく。

例えば VIII-49 で、もし傾向検定が有意差が全く付かないんだったら、脚注のコクラン・アーミテージの傾向検定を削除していくとか、あるいはちゃんと傾向検定の欄を入れて何も印を付けないところをつくるとか、もう少し見やすくしていただくとうれしいと思います。

○ 鈴木調査会座長

47 ページの表について言うと、傾向検定に関する表記は、用量群の一番右端の方に分かれて出ていると思うんです。

○ 相磯専門委員

47 ページはわかるんですけども、48 ページは、脚注に傾向検定の記述があるんですけども、一番上のカラム、47 ページであったような傾向検定のカラムがないので、恐らくここでは傾向検定は出てないのではないかと、上がりも下がりもしてないと思います。

○ 鈴木調査会座長

1 か所だけですか。

○ 相磯専門委員

だから、VIII-49 でも VIII-47 と同じように、傾向検定のカラムをつくっておくか、あるいは傾向検定がここでは全く検定結果が上がらないということがあるのなら、脚注のコクラン

・アーミテージの傾向検定を削除しておいた方がわかりやすいと思います。

○ 上路座長

でも、せっかく傾向検定をやったならば、なかったということを明記しておいた方が、表をきちんと整備するという意味ではいいということですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

それと、義澤先生の方から、抄録Ⅷ-47の表1で指摘がありましたけれども、どうぞ。

○ 義澤専門委員

雌の被験物投与群が、すべてコントロールに比べて卵胞のう胞が有意に増加しています。この農薬抄録で、それに対するコメント、否定する理由が全く書かれていないんです。一方、雄の方では、精巣とか精巣上体に、理由はわかりませんが、性ホルモンの変動に関係しているかもしれない変化が認められていますので、申請者は何らかの否定する理由を記載すべきかと思いました。

○ 上路座長

そうしますと、この対照群に比べて増加しているように思いますというのは、先生のデータから見ての感想だと思いますけれども。

○ 義澤専門委員

有意差検定で1%です。

○ 上路座長

そうしますと、それに対してのコメントを付けてくださいということですね。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 鈴木調査会座長

卵胞のう胞という病変で書かれた場合、病理の先生方としては、どのような病変を想定されますか。

○ 義澤専門委員

どのような病変というのは、メカニズム的にでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

そうではなくて、形態的にとか、あるいはそれが機能的にどんなふうか。私たちが繁殖で使うときは、卵胞のう腫という言葉を使うと、すぐにイメージとしては浮かんでくるん

ですけれども、ほとんど卵巣の機能が停止していて、卵胞のうのところに液状、無色透明のものであったり、赤色のものであったり、そういうものがたまってくるような病変で、状況によると加齢によって生ずることがある話なんですけれどもね。

○ 義澤専門委員

私の理解では、基本的には同じだろうと思います。例えば内分泌かく乱物質であるものを投与したら、こういう病変が増えるというのは私も経験したことがあるんです。何らかのホルモンの異常、あるいは加齢も含めてですけれども、それが疑われるのではないかと思います。基本的に、先生おっしゃる病変と一緒にだろうと思います。

○ 鈴木調査会座長

そうだとすると、卵巣機能が停止してきている状況なので、もしこういったものが、これは長期的な話でやっているの、ちょっと判断しにくいんですけども、32 ppm というところからもし影響があるんだとすれば、繁殖試験などで生殖能力にも影響すると思うんですけども、そちらではあまり影響が出てないですね。それからすると、果たしてどうなのかと思います。

いずれにしても、薬物の影響によるのではないということをご考察してくださいということだったら、それはした方がいいでしょうね。

○ 上路座長

事務局の方、わかりましたか。その次の28ページ、これは西川先生はOKということですね。

○ 西川専門委員

はい。

○ 上路座長

それでは、慢性毒性/発がん性試験まではよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 上路座長

それでは、次の28ページ以降、生殖発生毒性の方をお願いします。

○ 高橋評価専門官

まず「(1) 2世代繁殖試験(ラット)」でございます。結果ですけれども、親動物では300 ppm 投与群のP雌で体重減少と抄録もそうになっているんですけども、先ほどの鈴木先生の話からすると、ちょっとこの言葉の使い方は確認する必要があると思うんですけども、一応抄録どおりに記載してございます。

児動物では、300 ppm 投与群の F<sub>1</sub> で離乳率の減少が認められたということで、無毒性量としましては、100 ppm ございました。繁殖能に対する影響は認められておりません。

長尾先生の方から、28～29 ページにわたって抄録関係のコメントをいただいております。堀本先生の方からも、29 ページの抄録関係のコメントいただいております。

「(2)発生毒性試験（ラット）」でございます。こちらは長尾先生の方から本文中の修文をいただいております。親動物では、90 mg/kg 体重/日の用量、振戦、流涎等が認められました。それから、死亡も認められております。

胎児では、90 mg/kg 体重投与群で骨格変異の増加が認められております。この骨格変異の内訳がわからなかったものですから、申請者の方に問い合わせをいたしておりました。回答がまいりまして、申請者より回答というところの 1～2 行目にありますような所見を合計値で統計処理したということございました。

30 ページに長尾先生からいただいた修文を反映させていただいております。

「(3)発生毒性試験（ウサギ）」でございます。こちらは、堀本先生から修文をいただきました。母動物では 80 mg/kg 体重投与群で、17 例が死亡しております。その他、体重増加抑制等が認められました。

胎児でも同じ用量で、これは最高用量ですので、これ以上不要ですので削除しまして、低体重が認められたという結果でございます。無毒性量としましては、母動物、胎児とも 40 mg/kg 体重であるというふうに考えられました。催奇形性は認められておりません。

こちらにつきまして、長尾先生、堀本先生から抄録に関する確認と必要な箇所のコメントをいただきました。堀本先生のコメントは次ページの⑤までいただいております。

以上でございます。

#### ○ 上路座長

ありがとうございます。長尾先生と堀本先生の方からのコメントでございますけれども、農薬抄録をきちんと整備してほしいということだと思います。ここのところは、絶対に回答が欲しいというところを中心にしてコメントをお願いしたいと思います。

長尾先生からお願いします。

#### ○ 長尾専門委員

28 ページですが、14～20 行目にかけてはコメントに沿った修文はしておりません。その下のコメントですけれども、離乳率で判断する、これは死亡児数が増加したということで、それを確認しようと思ったんですが、離乳率で判断するしかなかったんですが、括弧の中にもあるように、対照群の値が低いと、しかも 300 ppm と対照群との間で差が認められて

いないので、この表現はどこから来たのかということで、ちょっとはつきりしませんでした。そういうことで、こちらからもう一度死亡児数についての情報がほしいということを書きました。

2つ目は、例数は少ないんですけども、100と300 ppmのF<sub>1</sub>それから300 ppmのF<sub>2</sub>児に、眼の混濁、視覚消失というものが観察されていますが、それは偶発的であるとしているんですけども、背景データを比較しながら最終的に判断すべきではないかというふうに考えました。

29ページの3つ目、これは受胎率、妊娠率の定義が適切ではないというふうに判断したので書かせていただきました。

4つ目については、先ほどからありますように、ここで言いますP世代雌の体重減少とありますが、これは体重増加抑制というふうに思われます。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。いずれも抄録の方でもう一遍考察の仕方、あるいは表現方法を検討してくださいということによろしいんですね。このADIの設定に関係するわけではないけれどもというふうに考えてよろしいですね。

○ 長尾専門委員

はい。

○ 上路座長

堀本先生、お願いします。

○ 堀本専門委員

1つ目のコメントは、先ほど長尾先生が言われたところと一緒に、用語のところを、ガイドラインに出ている定義に合わせて日本語にした方がいいのかと思いますので、その辺はガイドラインを見ていただければいいと思います。

2つ目は、離乳率のところですが、長尾先生のところにも出ていたんですが、この離乳率の低下というのは、児動物の毒性所見の根拠になっているんですね。そのところで、このコントロール群が六十何%というのは離乳率としては非常に低いので、それで300 ppm群の五十何%で影響があるというところが、だから、そのところを明確にしないとまずいと思いました。

○ 上路座長

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

一番問題になるのは、対照群で離乳率が非常に低いということで、普通慣れたところでやれば、どんなに調子が悪くても80%は超えていてくれないと、まともに試験ができていとは思えない。これはヘーゼルトンでやった実験で、一応かつての安評で評価されていて、これを認めたということなんですね。私、昔、環境省の委託試験のときに、幾つか対照群の保育成績があまり悪いので見直しをさせたことがあります。それから比べると、これは落第なんです。だけれども、落第だからといって取ってしまうわけにはいかない。それで何かよい知恵はないですかという話なんですけれども。

それから、こういうふうに保育成績が全般的に悪い、つまり技術の問題、環境の問題、その他何か重なってこういう繁殖成績になったと思うんですけれども、その中で、300 ppmの最高投与群のところはまだ56%と著しく低い値になっている。こういうときは、どこをどう判断すればいいんですかね。悩むところですね。何か今までの経験等で、よい知恵がありますでしょうか。

○ 堀本専門委員

これは、4日目生存率までは結構きれいなんですね。

○ 鈴木調査会座長

だから、4日以降のところまで離乳に至るまでのところで死んでいるんですね。だから、普通だったら初期の段階で死ぬからあれなんだけれども。

○ 堀本専門委員

300 ppmが56%で本当に異常に低いのか、コントロール群の値が非常に悪いという、この試験の質から考えると、非常に疑問で、悩ましい値かなと。

○ 鈴木調査会座長

$F_1$ のところと $F_2$ のところが成績をざっと比較すると、 $F_2$ のところは対照が七十何%で嫌なんだけれども、それでも横並びで、そんなに影響が出ていないですね。それからすると、成績が悪いなりに同じような条件が全投与群を含めて重なっていたんだとすると、統計的に有意差がないということをもって、影響があまりなかったのではないかと言うしかないと思ったりもします。もしそういう話に行くのか。あるいはやはりこの300のところはやはり問題だとするのか、その辺りのところだと思います。

○ 上路座長

あまりいいデータではない。

○ 堀本専門委員

だから、私は F<sub>2</sub> のところで見るとほとんど影響がないんですね。あえて有意差もなく、これをわざわざ毒性所見だと言い切るほどの根拠もないと思いました。

○ 鈴木調査会座長

親の方の LOAEL が 300 ppm になるというのはいいですね。だから、子どもの方の話をどうするか。私もこれは先ほどから述べているように、今日ともなかなか言いにくいと思っているんですけどもね。

○ 上路座長

長尾先生、お願いします。

○ 長尾専門委員

コメントにも書きましたけれども、この 300 ppm の 56.6% を影響とする根拠はどこにもないので、対照群の数値を見る限り、それと比較した場合に、これを影響だというふうにする根拠はどこにもないから、やはり成績が非常に悪いと、こういう条件で仕事をしたということですので、これは何度も繰り返しますが、影響とは見られないと思います。

○ 上路座長

鈴木先生、そういう結論でよろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

3 人ともほとんど似たようなところに結論が落ち着いたように思います。

○ 上路座長

わかりました。いずれにしても、そういう結論に持っていくにしても、抄録をもう一遍整理してくださいということで要求は出したいということにまとめたいと思います。

その次の 29 ページ、発生毒性試験で長尾先生から修文をいただいておりますけれども、これはいかがでしょうか。

○ 長尾専門委員

これはただ誤解がないように修文を勧めただけで、内容的に大きく変わるものではないです。

○ 上路座長

わかりました。それと、29 ページのボックスを中に事務局から出した骨格変異、その内容については申請者からの回答をいただいておりますけれども、これに対してコメントはありますでしょうか。

○ 長尾専門委員

今、初めて見たので、すぐには適切なコメントはできませんけれども、合計数で統計処



理をしたという結果が出ているので、通常こういうやり方はしないと。ただ、これ以上これに関して、こちらから要望を出しても出てこないと思うんですが、もう少し時間をいただいて、今の段階ではあまりしっかりと理解しておりません。

○ 上路座長

わかりました。

堀本先生の方からいかがでしょうか。

○ 堀本専門委員

評価書に、このような変異の増加という形で付け加えた方がいいのかなど。骨化の遅延も含まれているということが明確な形で入れた方がいいと思います。

○ 鈴木調査会座長

ちょっと修正案を事務局まで示していただけるとありがたいと思います。

○ 堀本専門委員

わかりました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

その次に 30 ページの長尾先生からのコメント、これも抄録に対しての整備をお願いしたいということですね。

○ 長尾専門委員

そうですね。ただコメントの①に関しては、これを尋ねるだけの必要性があるかどうかは、他の先生にもお聞きしたいと思います。非常に死亡率が高いので、それを恐らく追加したんだろうということで、33 匹というふうに最高用量群の動物数が 33 匹になっていますが、抄録の 74 ページですね、そのときに、それらの動物の群分けとといいますか、対照群も含めて、どのように分配したのか、分配はしていないのかもしれませんが、ただ追加しただけなのか、その辺試験を実施する上での手順、手技的なものをはっきりさせたいということでコメントを付けただけなので、そこまで必要ないということであれば、別に①は必要なくなってくると思います。

②の方は、これはミスプリントではないかと思います。対照群にも飲水量低下と書いてあるんですが、これは誤りでしょう。

③も表の中に、10 と 40 mg/kg 体重/日で死亡動物数がそれぞれ 2 例いるんですけれども、これについては、本剤投与の影響としなかった根拠を示す必要があるのではないかと思います。

④の体重については、微妙なところで有意差がついていないんですけれども、正否で雄と雌を当然見ているわけですから、体重も雄と雌に分けて記載して統計解析をすればクリアな結果が出てくるのではないかというコメントです。

○ 上路座長

ありがとうございます。堀本先生、今、長尾先生から出されました①の試験の方法について、何かコメントはありますか。

○ 堀本専門委員

私もデータを見たときに、多分死亡例が出たから追加したんだろうと思っただけです。ただ、本当はこの追加の部分の状況が、長尾先生も言われたように、厳しく言うと条件的に本当に横並びで足しただけでいいのかどうかというのはあるんですけれども、そこまで言っても今の段階ではというふうには感じております。

○ 上路座長

鈴木先生、ここまで要求しますか。

○ 鈴木調査会座長

これは、抄録の74ページに、最高投与群の妊娠中、あるいは投与が終わってからの臨床経過などが書いてあるんですけれども、これはコクシジウムか何かが絡んでいるのではないかという感じが非常に強くあって、だから、死んだという話自体、しかも、心膜炎だ何だかんだという話だと、これは投与ミスもきっとあったぞという話になってくるとわけがわからないですね。それで、基本的に妊娠した動物の数が減ってしまったので出したんだろうとしか思えません。これは聞いても、20年前の話だし、ヘーゼルトンだし、よくわからないと思っているんです。全体的に域値が取れてという話のところは、催奇形性の有無の判決が付いてということであれば、どうするかという形にはなるんですけれども、一応これでGLPなんだから悩みますね。

○ 上路座長

そうですね。こういう質問を出しても、多分答えられないんでしょうけれども、こういうことをきちんと報告書の中でわかるような形、あるいはこういう試験方法できちんとやってくださいということを示唆する意味では、こういうことも見えていますよというぐらいで、あまり要求してもしょうがないですね。そう思うんですけれども、いかがでしょうか。

長尾先生、どうぞ。

○ 長尾専門委員

大体回答はもうわかっているので、今、先生がおっしゃったようなことを向こうにそれ

となく伝えるという意味であれば、コメントとして出せばいいかなという気はしますけれども、適切な回答も戻って来ないですね。

○ 上路座長

戻って来ないですね。ただし、あまりいいかげんな試験ばかりやられては困りますという事は言っておいた方がいいですね。

それでは、②は確認をしてもらおうということと、③、これもやっていますかね。一応、こちらから出して回答を要求するという事によろしいかと思えます。

それと、堀本先生の方からお願いします。

○ 堀本専門委員

1つ目は、胎児の方の無毒性量は、抄録の74ページのところに、申請者、注という形で、無毒性量を明記しているんですが、多分この辺の根拠が、胎児体重になるんですが、有意差もなく、2番目のコメントにも絡むんですが、無毒性量と中毒量の線引きの根拠が非常に不明確なので、そこを明確にしてくださいという意味です。

○ 上路座長

鈴木先生、何かございますか。

○ 鈴木調査会座長

基本的には、子どもに対しては80 mg/kg 体重/日をNOAELにしても全然悪くはないという意味ですね。一応、尋ねてみたらいいと思います。根拠は何なのかという形ですね。

○ 上路座長

わかりました。

あと後ろのページの、堀本先生からいただいた④。

○ 堀本専門委員

多分記載誤りだと思うので確認していただいて、抄録74ページのところです。

○ 上路座長

わかりました。

発生毒性、ここは随分回答要求が多いですけども、これはまとめたと思います。

どうぞ。

○ 前田評価調整官

先ほど28ページの(1)の児動物の離乳率減少の点が、特に有意差なしということですので、18行目の無毒性量でございますけれども、今の御議論でいきますと児動物の無毒性量は300 ppmという形になるわけですね。

○ 上路座長

そうですね。ここは無毒性量になりますから、そういうことです。

他に発生毒性関係はよろしいですか。

それでは、31 ページの遺伝毒性の方をお願いします。

○ 高橋評価専門官

31 ページ、13. 遺伝毒性試験でございます。まず表 20、原体の遺伝毒性試験でございます。*in vitro*、*in vivo*とも各種試験が実施されておりました、すべて陰性の結果でございました。

DNA 修復試験の処理濃度が、1~100%となっていたのを、 $\mu\text{g}/\text{disk}$  で再計算をしていただきましたので、それを反映いたしました。

表 21 の方は、代謝物 B の Ames と小核の結果でございます。いずれも陰性でございました。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

佐々木先生の方からコメントをお願いします。

○ 佐々木専門委員

全部きれいな陰性ですので、特に問題はないかと思えます。ただ、今、事務局の方からありましたように、DNA 修復試験の濃度が、私も最初 1~100%というのは変だと思っただけですけども、それをこのように再計算してもらったと思うんですけども、そうすると抄録が 1~100 になっていますので、整合性が取れないので、できれば抄録に訂正を入れてもらった方がいいと思えます。

○ 上路座長

それも合わせてお願いいたします。

遺伝毒性の方は、すべて陰性ということですか。

32 ページ以降のその他の試験の説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

32、33 ページは、中毒の解毒試験の関係でございます。3 本やられているんですけども、いずれもアトロピン単独もしくはアトロピンと PAM の併用で、若干の効果が認められたという結果でございます。

以上です。

○ 上路座長

解毒試験につきましては、コメント等が入っておりませんが、お気づきの点はありましたでしょうか。なければ御了承いただいたということになると思います。

全体を通しまして、お気づきの点がありますでしょうか。

どうぞ。

○ 佐藤課長補佐

私が言うのも何なんですけど、7 ページ目の 6 番の構造式を見ますと、この農薬については不正炭素が 1 つありますので光学異性体があります。その情報が抄録には全然記載されておりません。恐らくこれはラセミ体だと思うんですが、そういった情報を抄録に盛り込むように申請者の方に要求したいと思いますが、いかがでしょうか。

○ 上路座長

どうでしょう。多分光学異性体があるんでしょうけれども、ラセミ体でやっている以上、特別に今まで抄録の中に入れてないと思うんです。光学異性体であるという断わりがある場合には、光学異性体と言っているんですけども、ただこの構造式が S で入っているところがちょっと気に食わないんです。本当に S を使ったのか、これは 1960 何年ですね、この時代から光学異性体で登録されているとは思えないんですけども、いかがでしょうか。

○ 平塚専門委員

普通、光学異性体を記載するときには、括弧付きでイタリックなので、これはチオールの S、 $\alpha$ -エトキシカルボニルベンジル=0, 0-ジメチルの置換基を示したのではないかと思います。

○ 上路座長

なるほど、わかりました。光学異性体ではなくて、この S に置換したこっちの方のエトキシカルボニルベンジルのことを表している S ですね。

○ 田村専門委員

代謝試験は 2001 年なんですね。それで、私は最初に代謝の試験に関して S 体を使ったというふうに記載しているんだろうという認識で、抄録の方にも S 体と入れていただけないでしょうかということです。

○ 上路座長

光学異性体を使っていますか。

○ 田村専門委員

代謝試験は全部、植物も動物も 2001 年に実験して S と書いているんです。だから、動物と代謝は違うんです。

○ 上路座長

違うんですね。どうぞ。

○ 平塚専門委員

これは、ジメチル=ホスホロジチオアートと書いていますので、今、私が言ったジチオアートですからこの名前を入れているので、この S は光学異性体の S を示している可能性があります。ただ、普通は括弧して S と書かれると思うんですが、それは確認をしていただきたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

1 つは、代謝試験を 1991 年にやっているのがあるんですけども、いずれにしろ、そこがはっきりしないので、メーカーに問い合わせる形にするしかないと思いますが、いかがでしょうか。

○ 田村専門委員

私も事務局の方には代謝試験の 1971 年のものは、このときに S 体でやったらすごいですねというコメントは付けてお送りしているんですが、その他の 2001 年のものは、恐らく光学異性体だろうと思いますので、メーカーさんの方に御確認いただけたらと思います。

○ 上路座長

そうですね。多分、農薬登録されているものについては、S 体にはなっていないと思うんですが、それは確認をしてください。ただたまたま植物代謝をやったとき S 体を使ったのかもしれませんが。そこを確認していただいて S を直すと。

そういうことなんですけれども、今一通り全部見ていただきました。その結果、今のことも含め、特に繁殖のところもそうですし、他にも幾つか先生方からのコメントがあります。そのコメントが、抄録の修正なども含めてなんですけれども。本来でしたら、ここで一気に ADI 決定ということになるんですけれども、一応いろんなコメントを出して、申請者の方にその回答を出していただきまして、それを基にしてこの評価書も一遍その意見を反映するということにしたいと思います。

その上で修正した評価書をもう一遍検討していただきまして、そして最終的な健康影響評価ということに持っていきたいと思います。

西川先生、今の流れでよろしいでしょうか。

○ 西川専門委員

今のお考えで結構です。

○ 上路座長

あと、他の先生方、よろしいですか。

事務局の方もそれでよろしいでしょうか。

それでは、フェントエートに関しましては、これで検討が終わりました。ありがとうございました。

事務局、こちらで適宜休憩を入れてよろしいでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

休憩をお願いします。

○ 上路座長

それでは、35分までということをお願いしたいと思います。

(休憩)

○ 上路座長

時間にもなりましたので、次のエチオンの方へ移りたいと思います。

御説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、次にエチオンの食品健康影響評価の御審議をお願いいたします。

エチオンは有機リン系殺虫剤です。いわゆるポジティブリスト制度導入に伴いまして暫定基準値が施行されております。

2009年2月12日付けで厚生労働省より意見聴取されております。

評価書(案)の5ページをお願いいたします。5ページ目に「6. 構造式」及び「7. 開発の経緯」が掲載されております。

日本では、農薬としては登録がございません。

6ページ目以降が「II. 安全性に係る試験の概要」です。

評価書評価ということにして、海外の評価機関、JMPR、米国のEPA、豪州の評価機関といたったところが作成した資料を基に評価書を作成しております。

まず体内運命試験に用いた標識体ですが、7行目に上路先生より修文をいただいております。

12行目以降が「1. 動物体内運命試験」でございます。

最初に、ラットを用いて行われております。

投与 6 時間後に最高血中濃度に達しましたが、体内からの消失は非常に遅く、投与 72 時間後まで血中に放射能が検出されております。

吸収率の方は、80% 前後ということです。

続きまして分布ですが、7 ページの 3 行目にございますように、測定されたすべての組織から放射能が検出されております。

一番高かったのが肝臓ということで、続いて、腎臓、脂肪と続いております。

11 行目からは、代謝の試験です。尿中の放射能の大部分、99% 以上ですが、極性水溶性化合物として抽出されております。親化合物のエチオン、酸化代謝物のモノオキソン体、ジオキソン体は、尿中総放射能の 1% 以下であると考えられております。

21 行目からは、排泄です。尿中が主な代謝経路になっております。

31 行目からは、ニワトリの動物体内運命試験でございます。

10 日間試験が行われておりますが、投与終了後の組織及び卵中には親化合物及びモノオキソン体、ジオキソン体は検出限界未満であったということでした。

8 ページの 6 行目以降は、ヤギの最初の試験でございます。続いて (4) で 2 つ目の試験が行われているんですが、内容に違う部分がかかなりございます。

ヤギの 1 つ目の試験でございます。組織及び乳汁中の親化合物は  $0.03 \mu\text{g/g}$  以下であったということです。モノオキソン体、ジオキソン体は検出限界未満でした。乳汁中の残留放射能は、カゼイン中に 50% TRR 程度、乳糖中に 10% TRR 存在していたということでした。そのことから、生体成分中に取り込まれたと考察されております。

22 行目からは、ヤギの 2 つ目の試験でございます。この試験につきましては、尿中の 95% TRR がエチオンの酸化体、糞中では大部分が親化合物あるいは酸化体の A、B といったものが検出されております。

9 ページ目をお願いいたします。ヤギの同じ試験で、今度は乳汁中の方を見ていますが、乳汁中の脂肪酸にほとんど存在していたということから、脂肪成分中に取り込まれていると考察されております。

肝臓で認められたものは、酸化代謝物の A、B、C ということでした。

8 行目に、平塚先生より修文をいただいております。

「1. 動物体内運命試験」は、以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。



平塚先生、1か所修文が入っていますけれども、他にお気づきの点はありますでしょうか。

○ 平塚専門委員

細かい同定の方法とか化学物質に対するデータはなかったもので、一応、記載されている内容はこれでよろしかったと思っています。

○ 上路座長

あと、9ページのボックスの中に化学式の書き方で、これは32ページのところを直していただいたということによろしいですね。

○ 佐藤課長補佐

すみません、これは事務局の注として、代謝物の表のところに書いてあるものは、今、JMPRを基に書いてございます。ただし、EPAでは別の名前の付け方をしておりますので、どちらでも全く同じことなんですけど、どちらがいいでしょうかという問いかけです。

○ 上路座長

先生の御意見はいかがでしょうか。

○ 平塚専門委員

私は、事務局の方で書かれたものがよろしいのではないかと考えております。

○ 上路座長

事務局掲載でいいということで了解しました。

それでは、植物代謝のところをお願いします。

○ 佐藤課長補佐

9ページの13行目以降で「2. 植物体内運命試験」です。

最初にオレンジで実施されて、すみません、オレンジは1つしか試験がございません。

ここで、代謝物のモノオキソン体、ジオキソン体の検出された割合につきまして、24行目の後ろの方から25行目にかけて田村先生より修文をいただいております。修文の趣旨は、同じ試験だと思われるのですが、高い値の方を記載した方がいいのではないかとこの趣旨だと思います。

オレンジの試験ですが、葉と未熟果実、完熟果実に乳剤を均一に塗布したものをを用いております。

この試験につきましては、葉から果実への放射能の移行は0.01 mg/kg未満であると考察されております。

果皮中の処理90日後の放射能の主要成分は、親化合物であったということです。他に

モノオキソン体が処理 90 日後に 11% TRR、ジオキソン体が同じく 90 日後に 4% TRR 検出されたということです。

ここでの値は、後に暴露評価対象化合物の考え方のところで同じく田村先生よりコメントをいただいておりますので、併せて最後の方で御議論いただければと思います。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

田村先生の方からコメントが付されました。確かにこういう数字が出ております。

先生の方から何かございますでしょうか。

○ 田村専門委員

私は記載されているとおり、変更された値の方がいいと思います。

○ 上路座長

後からになりますけれども、最後のところの考え方をどう整理するかということが大きな問題になっています。

すみません、乳汁移行の方をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、10 ページ目です。まず 3. から 6. の試験につきましては、データがございませんでした。

14 行目から「7. 乳汁移行試験」です。田村先生の方から指摘がございまして、乳汁移行試験を追加したんですが、20 行目に 0.005 mg/kg 並びに 0.01 mg/kg 未満というところは定量限界の値ですので、その旨がわかるような文言を入れたいと思います。

また、同じ試験で、組織中に認められた化合物の方も分析しているのですが、その部分は追加した方がいいのかどうかも御議論いただければと思います。

以上でございます。

○ 上路座長

田村先生、今のエチオンモノオキソン体及びエチジオキソン体に対しては定量限界以下ということを書きながら 0.005 mg/kg あるいは 0.01 mg/kg 未満という数字を出す。

あと、組織について、これをどこに書いたらいいかですね。今まではどう書いてありましたか。今までの例はありますか。

○ 田村専門委員

これまで組織中の残留量は、EPA とかの評価書に載っていたとしても記載していなかつ

たのではないかと思います。

○ 上路座長

それも確認していただいて、どうでしたか。

○ 鈴木調査会座長

多分、飼料用のコメの話辺りから状況が変わってきている部分があるように思うんです。それで残留レベルを、せつかく、ここの乳汁移行の話のあれですから、どこかにだんだん書いていかないとまずい時代にはなっていると思うんです。

その場合、新たに項目を起こして残留の後ろにあるところに書くのか、ここのところに併せて書いてしまうのか、どちらかだと思うんですけれども、どちらでもいいと思っはいるんですが、状況はそんなふうな感じだと思います。

○ 上路座長

魚類の方の残留基準の設定、作物残留のところに続けていますね。ですから、それと並びになるんだと思うんです。

ただし、今、事務局の方が言われた同じ試験で、組織での残留状態がある。今、おっしゃられたのは、そのデータをどうするかということなんですね。それをどこまで入れ込むのかということで、田村先生は、今までになかったということなんですね。

○ 田村専門委員

はい。ポジティブリスト制で今まで評価してきた化合物でも、先ほど申しましたように、EPAとかJMPRで筋肉中もしくは組織中にどれだけ残っているという記載があったとしても、これまでの食品安全委員会での評価書には記載していなかったんです。

それが、今、鈴木先生がおっしゃったように、世の中の流れとして記載していく方向にあるということであれば、いつの評価書からきちっと記載するのかということを決めていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○ 上路座長

非常に難しいですね。稲わらの問題は何も乳汁だけでなく、肉や畜産物全部に関わりますので、そうするとこんな書き方では、もっとしっかりしたことを書かなくてはいけないのではないかと思ったりするんです。今回、これは評価書評価なので、差し当たってこの程度にしておいて、少し先送りになってしまうんですが、国内の農薬の評価のときには、やはりきちんとした試験の結果を出さなくてはいけないのかなと思うんですけれども、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

多分ポジティブリスト制になっていますから、そこら辺のところはマネージメントの当局ともいろいろ打ち合わせしなくてはいけないとは思いますが、下手なやり方をすると、この乳肉の話が落ちてしまっていたとかとって測られたら、実は出てしまいましたということになるととんでもない話になってしまうので、その辺は少し検討が要るかなと思います。

その意味で、そういう制度的な移行の問題をにらんで、あるいは上路先生が言われるように、稲わらと乳肉の関係のところなどから見て、一応、それに対応すべく多少準備をしておくぐらいになるのかなと思います。

○ 上路座長

わかりました。意識の中にそういうものも今後、作物残留とか水産物と同じような扱いをどこかでしていかななくてはいけないということだけは記憶しておきたいということですね。

○ 田村専門委員

よろしいでしょうか。そうすると、実は農薬の登録申請時に提出される試験成績の作成に係る指針のガイドラインには、今、先生がおっしゃったように、環境毒性として生物濃縮に関わるようなことも一応書いてあるんですが、筋肉とか、動物に対して我々が食べる部分に対する農薬の残留についてはガイドラインに一切記載がないんです。ですから、ここを実は私は指摘しているんです。

○ 佐藤課長補佐

その部分につきましては、実は農林水産省の方で検討中ございまして、案の方もまだ公表されておりませんが、どういう中身になるかはわかりませんが、恐らく乳肉の基準値のためにいろんなデータをもらうような方向性で検討しているのではないかと考えております。

○ 鈴木調査会座長

実際、前は どうして その の ところ が 外 れ て い た か と い い ま す と、ネガティブリスト制でしたから比較的容易だったんです。仮に乳肉の方に何か出たとしても、それは全然関係なかった。ところがポジティブリスト制になってしまったから困っているわけで、その意味で法整備も必要ですし、原理的に考えた場合、やはり乳肉のところのデータは今後必要になりますね。そんなふうな状況だと思います。

○ 上路座長

いずれにしても農水省側の、稲わらとかそういう農薬が残留したものを食べさせた場合

に畜産物にどういふふうに移るのかがありますし、あるいは動物の体内でどういふふうに分布するのとか、いろんな試験を要求しなくてはいけないということで、その試験方法から考えている最中だと思います。ですから、その前にこちらの方の対応も考えておかななくてはいけないのかもしれないかもしれません。もう少し待ってください。

ということで、動物、植物、あるいは環境、乳汁試験までで特に他の方々から御意見がなければ、10ページの続きをお願いします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、24行目の「8. 一般薬理試験」は、テータがございませんでした。

27行目以降の「9. 急性毒性試験」です。結果につきましては、11ページ目の表1にございます。

ここで義澤先生よりコメントがございますように、雌雄で差がございますが、資料にした海外の評価機関の評価書には一切記載はございませんでした。

7行目の「(2) 急性神経毒性試験(ラット)」でございます。毒性所見につきましては、12ページ目の表2にまとめてございます。

これに基づきまして、雄の方が無毒性量は20 mg/kg 体重、雌の方は10 mg/kg 体重と設定してあります。

12ページの3行目以降で「(3) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)①」でございます。これにつきましては非常につまらないミスをしてしまったんですが、ニワトリにつきましては雌を用いていたんですけれども、性別不明ということで、義澤先生にお手間をかせせてしまいました。大変申し訳ございませんでした。

9~10行目のところで、すみません、この一文は16行目の記述、6例が死亡したという内容と重複しますので、削除をお願いいたします。

この試験につきまして、13ページ目のボックスにございますように、先生方からコメントをいただいております。

相磯先生からは、参考データとしてはいいのではないかという意見をいただいております。

西川先生より、こういう所見もあるということで、本文中のグレーの部分、12行目以下に4行ほど追加してございます。

また、相磯先生より本文中の16行目以降の修文をいただいております。

13ページの2行目以降で「(2) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)②」でございます。ここも同じようにニワトリの性別不明ということで、つまらないミスをしてしまい、

大変申し訳ございませんでした。

ここで、投与量につきまして「LD<sub>50</sub>に相当する」という文言を入れてございます。

14 ページ目の「(5) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ③」でございます。この試験は非常に情報が少なく、義澤先生からは記載する必要はないのではないかという意見をいただいております。

9 行目の「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。

ウサギの眼に対してはわずかな充血、皮膚に対してはわずかな紅斑が観察されています。モルモットの方の試験では、陰性でございました。

義澤先生より、投与量といった情報が欲しいということですが、評価書評価ですので、この部分しか原文にはございませんでした。

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、10 ページに戻っていただきまして、義澤先生から「どこにも記載されていませんか？米国 EPA には記載がないようです」ということで、先ほどから何回も事務局が言っていますとおり、評価書評価ということで、情報に限定があるということで、すみませんけれども、そういうことになってしまいました。

それと「(2) 急性神経毒性試験 (ラット)」ですけれども、これは先生が加えてくださったということによろしいですね。

事務局の方、いいですか。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 上路座長

その次の「(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ①」についてですけれども、相磯先生の方から、参考データにしてはいかがかという提案でございます。

相磯先生、コメントをお願いします。

○ 相磯専門委員

これは参考データにしたかどうかという意味ではなくて、参考データも検討してみてもどうかということで、その理由としましては、JMPR で投与濃度の設定が適切でないというコメントが出ているということで、一応、そこのところを検討した上で、データとして採用するものは採用する、あるいは参考データとするものは参考データと決めた方がいいの

ではないかと思いました。

○ 上路座長

そうしますと、この試験を参考データにするのではなくてという意味ですか。

○ 相磯専門委員

そういうことです。といいますか、ここのところは投与用量が問題だと JMPR が言っているのだったら、やはり投与用量が適切でないものは全体として参考データとしてしまう可能性があります。

ただ、ここは農薬抄録のテストガイドラインによりますと、この急性遅発性神経毒性試験の投与用量は、死亡が見られない程度で可能な限り高い用量、最大非致死量を投与するというふうになっています。そこで、この LD<sub>75</sub> に相当する量というのはかなり高い用量で、動物が死ぬか、死なないかというぎりぎりのところの匙かげんが非常に難しいところでやられているのではないかと思います。

そういったところの用量を設定して、この試験をやって、ほとんどの動物が生き残っているわけです。1 群当たり 40 羽使って、死亡例が 6 羽だけなんですけれども、そうすると、この試験自体は可能な限り一番高い用量で実施したというふうに考えて、データとしては生かしていった方がいいのではないかと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

赤池先生、ここの考え方、試験の方法を含めて、いかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

用量に関しては、今の相磯先生の御説明で結構だろうと思います。

試験自体も、これで成立はしていると考えます。

○ 上路座長

そうすると、参考データにしないで、きちんとしたデータとして取り上げて、残すことにしたいということですね。

その他、事務局からの修文が入っておりますけれども、これに関しては、10 行目以降は問題ございませんでしょうか。

義澤先生、よろしいですか。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

あと、16行目の相磯先生からの修文事項ですが、いかがでしょうか。

○ 相磯専門委員

この辺のところですけれども、やはり、この JMPR のところで、神経病理学的検査で認められた所見が評価が難しいというコメントがあったということは、何かその辺に事情があったのか。特に神経というものは、還流固定をしてきっちり検査していると思うんですけれども、何かアーティファクトが介在したというようなことがあったのかなということは考えられるので、ここのところはあまり細かな神経病理的な変化を取り上げない方がよさそうかなと思います。

神経毒性症状がなかったということで、遅発性神経毒性というものがなかったというふうに考えてはいかがでしょうか。

○ 上路座長

きちんと考察するには十分なデータではないので、あまりいろいろな考察を入れなくて、事実だけを書いておいた方がいいという御判断ですね。

○ 相磯専門委員

そうです。

○ 上路座長

赤池先生、事務局の修文に対して相磯先生から、必ずしも書いておく妥当性がないのではないかという御提案なんですけれども、いかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

これも本当にもとのデータがないという状況ですし、削除してもよろしいのではないのでしょうか。

○ 相磯専門委員

ただ、西川先生の方からは神経病理学的な記載、正確なところが、細かいところが書かれています。

○ 上路座長

西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

ちゃんと読めば、この事務局の修文のと通りの記載があったものですから、これを参考程度とせずに評価の対象とするのであれば、やはり書いておいた方がいいのかなと判断しました。

○ 上路座長



残していても悪くはないということですね。

鈴木先生、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

どちらとも少し悩むところですね。

絶対にこうでなければならないというふうな強いイシューは、どちらを取るにしてもなさそうな気がするので、どうしましょうか。西川先生と相磯先生の間でどちらがよいかという話をもう少ししていただいて、それで決めたらいかがでしょうかと思っているんですけども、あるいは義澤先生にその議論に加わっていただいて判断していただくのも手かなと思います。

○ 相磯専門委員

私の方からは、この神経病理学的な記載を削除するという証拠といいますか、記載事項は全く持っていませんので、西川先生がお書きになられたこの部分は残しておいた方がいかなと思います。

○ 上路座長

義澤先生、いかがでしょうか。

○ 義澤専門委員

私も、この西川先生の文章は残しておくべきかなと思います。これがなかったら、神経病理検査をしない試験というものはないと思うんですけども、一応、検査してこうやったという事実だけを書いておく必要があるのではないかと思います。

○ 上路座長

それでは、先生方の結論が出たと思いますので、事務局修文のところを残していただくということですね。お願いします。

ここのところは少し手直ししなくてもいいですか。

お願いします。

○ 西川専門委員

記載はこのとおりなのですが、発生頻度が低いから遅発性神経毒性が否定できるかというところ、実際は有意差があるので、何だか矛盾しているような気がします。ですから、非常に扱いは難しいと思います。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 相磯専門委員

ということは、西川先生、これは遅発性神経毒性は明確に確認できなかったということになりますか。

○ 西川専門委員

結論的にはそうだと思います。

○ 上路座長

発生頻度が低かったので、遅発性神経毒性は確認できなかったということなんですね。

それでは、そのボックスは終わって、その次の13ページのニワトリの急性遅発性神経毒性試験。これは相磯先生の方から直しが入っていますね。「遅発性」という言葉を入れてくれということで、よろしいですね。

あと、13ページのボックスで、これはいいんですね。「遅発性」を加えましたという、これでいいんですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

それと、14ページの方の上のボックスで、これもLD<sub>50</sub>のところを加筆しましたということですね。

それで、義澤先生の2,792 mg/kg体重というのはどこから出てきたんでしょうか。

○ 義澤専門委員

これは、事務局の修文で対応していただいています。

○ 上路座長

これですね。ありがとうございます。そうすると、これはいいですね。

その次の14ページの(5)については、情報量が少ないから記載する必要があるでしょうかというんですけれども、義澤先生の方から記載する必要はないという御意見ですので、記載した方がいいと思われる方はいらっしゃいますか。

それでは、(5)の試験については削除ということにしたいと思います。

その次の「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」のところまで行きましたか。

○ 佐藤課長補佐

行きました。

○ 上路座長

このところは投与量の情報が欲しいということですが、これは残念ながら、これ以上

のことはできないということですので、このままにしたいと思います。

その次の 11. からですね。

○ 佐藤課長補佐

そうです。

○ 上路座長

お願いします。

○ 佐藤課長補佐

15 ページ目の「11. 亜急性毒性試験」です。

最初は「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」です。この試験の毒性所見は表 3 です。すみません、表 3 のフォントが通常と違って見づらくなっていますが、これは後ほど直します。

西川先生より、十二指腸ではなくて空腸だという修文を、表もそうですし、他のところでもいただいております。

ここで 15 ページ、16 ページにまたがっているボックスのところですか。相磯先生、義澤先生、西川先生より、300 ppm 投与群の毒性所見がございしますが、義澤先生は書いた方がいいという意見だと思うんですけども、後ほど御説明していただければと思います。西川先生はクエスチョンが付いておりますので、ここも解説をお願いしたいと思います。

16 ページの「(2) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」でございします。毒性所見は、めくっていただきまして、表 4 にまとめてございします。表 4 の所見につきまして、義澤先生より雄の 800 ppm のところで修文をいただいております。

この試験につきましては、EPA の方では評価中という位置づけになっております。

相磯先生からは、参考データとして扱うのがよいという意見をいただいております。

義澤先生からは、データはもっとないんですかということですが、評価書評価ということで、なかなか難しい現状だと思われまして。

17 ページの 4 行目で「(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)」でございします。

この試験につきましては 18 ページ目で、すみません、まずミスがございました。8 行目のところに「脳 ChE 活性阻害 (16%)」と書いてございしますが、20% を切っておりますので、8 行目の一部削除をお願いいたします。

また、10 行目の真ん中辺りに「投与群の雌」と書いてありますが、これは雌雄両方の間違いです。大変申し訳ございません。

この試験につきましては 2 つの試験がございまして、それを EPA の方では 9 行目以降に

まとめた考察を書いています。

最初の方の試験はいろいろ所見が出ていますが、5行目のところの2本目の別の試験の方では投与の影響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。

それでは、15ページの方の「11. 亜急性毒性試験」で、西川先生から表の修正ということで、先生、空腸というんですか。

○ 西川専門委員

「jejunum」と書いてありますので、空腸だと思います。

○ 上路座長

それでは、これを追加するということをお願いします。

それと、300 ppm 投与群のところですけども、これは相磯先生からのコメントでしょうか。

○ 相磯専門委員

そうなんですけれども、これはどういう変化なのかというのがよくわからないんですが、全く推論なんですけれども、300 ppm で脱水症状が出ていますから、腸管においてもやはり水分含量が少なくなっていて、腸管自身の透明度が落ちたのかな。そういう変化なのかなとも想像しているというところなんです。ということは、毒性ではない。西川先生からコメントがありますけれども、組織変化もないようですし、毒性ではないのではないかと思います。

○ 上路座長

そうすると、そこは西川先生と見解が違いましたけれども、先生の方はいかがでしょうか。

○ 西川専門委員

いえ、同じです。少し一般的にコメントしたのですけれども、組織変化を伴わないようなマクロの所見のみを毒性と断定するのは困難なことが多いと思います。

○ 上路座長

先生、どうぞ。

○ 義澤専門委員

私も基本的にはアグリーするんですけれども、他の肉眼所見についても必ずしも病理所見が出ているという記載はないんです。ですから、トップドーズのものは、私もここまで

書かせていただきましたけれども、二次的な変化とか、あるいは偶発変化とか、可能性はあるんですが、これは否定できないと私は思いました。だから、トップドーズに関しては記載しておくべきではないかと思いました。

一番下のドーズに関しましては、難しいところです。中間ドーズが出ていませんので、ですから、これは記載する必要がないのではないかというコメントを一応書かせていただきました。

○ 上路座長

わかりました。そうすると、この 300 ppm のところだけ残しておくという御判断ですね。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

取り決めですから、前から申し上げているように、このマクロの所見をどうするか取り決める会議を一刻も早く設けていただきたいと思います。

○ 上路座長

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

前から要望があるマクロの所見について、組織病理的な変化を伴う場合と伴わない場合云々なんですが、今のところはケース・バイ・ケースと思って、それぞれのところで議論していただくよりないと思うんです。

今回の場合は、義澤先生がいみじくも書いてくださっていますけれども「may be treatment-related」という形の表現で評価をしている。これは釈迦に説法とは思いますが、でも、「may be」という言葉は、基本的に確率 50% で treatment-related だ。つまり、これはそうであるとも言えるし、そうでないとも言える。そういう可能性があるという形の表現なので、言うなれば可能性を否定できない。50% の確率ですという形ですから、あちらでも同じような議論をしたということですね。ですから、その意味からしますと、ここは残しておいてもいいのかなというふうには思います。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 西川専門委員

投与に関連するかもしれないというのは、影響を否定できないということであって、それが毒性と関連するかどうかはまた別の問題だと思います。

○ 上路座長

そういうとらえ方もありますね。

○ 鈴木調査会座長

恐らく、今の悪影響なのかという点について言及していない、薬物投与に起因する変化である可能性があるということだとすると、義澤先生、どうでしょうか。今の話で、悪性のことについてまで言及していないということになると、これは残せないという話にはなりますね。

○ 義澤専門委員

他の肉眼所見も同じだと思うんです。

これはどうなんですか。

○ 西川専門委員

ですから、私は、肉眼所見だけの場合は毒性所見とは取らない方がいいと前から申し上げているわけです。

○ 上路座長

相磯先生の御意見はいかがでしょう。

○ 相磯専門委員

難しいです。困りました。

○ 上路座長

廣瀬先生、何かございますでしょうか。

○ 廣瀬委員

私も、ずっと病理をやっているという立場からしますと西川先生と同じような意見で、さっきの空腸粘膜の暗調化にしても、これで病理組織学的変化がない場合にはなかなか毒性と取るのは難しいですし、それから、ここに脾臓の小型化とか退色という所見もありますけれども、これは恐らく重量の減少はないわけですね。ですから、こういうものもあまりあっても意味がないでしょう。

肝臓の退色巣というのものも、ミクロで病理組織学的に見て、これがどういう変化があるか全くわからないので、こういう変化もあまり取るべきではないと思いますし、肺とか副腎の暗調化というのものも、実際にミクロで見て、色素が増えているとかそういう変化があればいいんですけれども、重量も動いていない。その他の所見もないということだと、

やはりあまりこういうものを毒性とは取りたくないと常々、私も思っていました。

○ 上路座長

そこで大体、意見がまとまったことにさせていただきたいということで。  
どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

具体的に、ここの表に載っているところで、例えば肝比重量増加のところも全く同じところに落ち着くんだと思うんですけれども、この肝臓に関しては絶対重量と比重量、その他の肝機能に関する所見が何かあればということになっているんですが、これはALTが増加しているということはありますから残すのかなと思ったりもするんですが、いずれにしても、ここの挙げられた各項目、どれを残して、どれを残さないかというのだけ決めていただきたいと思います。

○ 上路座長

それでは、残す必要がないというようなもの、残さない方がいいという御判断を、まず相磯先生からお願いします。

○ 相磯専門委員

これは、このイヌの試験で一群の動物数に、例えばどのぐらいの下垂体の嚢胞が出てくるのかとか、その辺の情報が全くないところで、何を残すか、何を削るかというのは決められないんです。それで先ほど、私は困りましたと言ったんです。どれを毒性とするのか、どれを削除するのかというのは、今、ここでは一概に言えないです。

○ 上路座長

情報が少ないですからね。

西川先生、何かコメントはございますか。

○ 西川専門委員

先ほど言いました取り決めができた後でゆっくり考えたいと思います。これはどちらでも大勢に影響がないことは間違いないんです。

○ 上路座長

義澤先生、何かコメントはございますか。

○ 義澤専門委員

取り決めがあればと思います。

○ 上路座長

それでは、何となく幹事会にげたを預けられたような気がしますが、鈴木先生、よろし

くお願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

とりあえずは、300 ppm が別の所見から見て毒性の見えている用量なので、ここで残しておいたとしても大勢に影響はないという西川先生の話でここはよしにしたいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、16 ページの方のラットの亜急性神経毒性について、義澤先生の方から、次の17 ページに入って行って表 4 のところに「坐骨神経」という言葉を入れていただいたということと、相磯先生から「参考データとして扱うのが良いと考えます」ということに対するコメントをください。

○ 相磯専門委員

これは病理検査が評価中であるという記述がありますので、病理が終わっていないということは、まだ試験するものが終わっていないのではないかと。完成していないのではないかと。そういう試験を丸ごと評価していいのかどうかというところが少し疑問に思いました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それに関して、義澤先生はそういう見方ではなかったですね。

○ 義澤専門委員

相磯先生の御意見に、参考データとして扱うという点に賛成します。それで、これは病理検査中ということが書かれていますので、どこのドーズまで病理検査できているのかというのも明記しておけばデータとしては問題ないかなというふうに思いました。

○ 上路座長

しかし、そういう情報はないんですね。ありますか。

○ 義澤専門委員

こちらの方では対照群と高用量群のみに病理検査結果が出ていて、その下のドーズについては、今、病理検査中だという記載が書かれているんです。私たちが利用できるのは高用量群と対照群の病理検査結果のみですので、その旨をどこかに、表の脚注にでも書いておけば、データとしては問題ないだろう。ただ、病理検査が全部終わっていないので、相磯先生の言われるように、参考データとして扱うのがベストかなというふうに思います。

○ 上路座長

西川先生もそういう御意見ですね。



○ 西川専門委員

そういう意味で書きました。

○ 上路座長

ということになりますと、このデータ自体が事務局の方から言われたような参考データとするということで扱わせていただきたいと思います。

その次の亜急性経皮毒性のウサギのところですけども、ここについて、先ほど事務局の方から幾つか修文がありました。

それと「出血」という言葉だったのが「紅斑」になって、これは日常的に使う言葉ですか。

○ 西川専門委員

これは Erythema というもとの用語ですので、紅斑が適当だと思います。

○ 上路座長

わかりました。

あと、西川先生から「投与局所に関する無毒性量は」という、限定が入ったんですね。

○ 西川専門委員

これは、今、話題になった紅斑等が認められたので「一般毒性に関する」というのは少しおかしいので「投与局所に関する無毒性量は」とか「投与部位に関する無毒性量は」とした方がいいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

表 4 のタイトルですけども「90 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）で認められた毒性所見」となっていますが、これは亜急性神経毒性試験ですね。

○ 上路座長

そうですね。間違っていました。すみません、これは直してください。

ありがとうございます。

ここまで、亜急性毒性のところでも他に御意見はございませんか。

なければ、18 ページの「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」へ移ってください。

○ 佐藤課長補佐

18 ページ目の 21 行目以降です。「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」になります。

最初が「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」です。

この試験につきましては、無毒性量が雄では20 ppm、雌では2 ppmという値が得られておりました、雌の方の0.053 mg/kg 体重/日という絶対量が一番低い無毒性量になっております。しかし、この試験につきましては、原文ではChE活性阻害率が書いてございませんので、この試験の扱いをどうするのかを御議論いただければと思います。

義澤先生からはデータをもっと入手できないのかというコメントをいただいておりますが、評価書評価ということで、困難かと思っております。

19ページの9行目で「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」でございます。

まず、訂正で申し訳ないんですが、12行目の「40 ppm投与群の雌雄で血清ChE活性阻害が認められたが」ということは、血清につきましては取らないということですので、取りたいと思っております。

西川先生から用語の修正、義澤先生からは16行目、17行目にわたりまして考察の部分の追加をいただいております。

この試験につきましては、無毒性量は最高用量の40 ppmという値が設定されております。発がん性は認められておりません。

20ページ目の5行目で「(3) 2年間発がん性試験(マウス)」でございます。

この試験につきましては、検体投与に関連した腫瘍の増加は認められておりません。

また、ChE活性阻害等も認められておりませんので、最高用量を無毒性量と設定しております。発がん性は認められておりません。

「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」は以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。

18ページの「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」です。これが最後のADI設定の根拠となるというふうに考えられているわけですがけれども、このところに、事務局が言ったとおり、対照群との有意差についての表現がないんですが、それについて毒性影響とするかどうか。義澤先生からは、結果の入手はこれ以上できないかということで、これは仕方ありませんということでした。

今、事務局の方からコメントが出たんですけれども、これに関して、この試験の毒性影響、雌の2 ppm(0.053 mg/kg 体重/日)という無毒性量の考え方をどうしていったらいいか。

西川先生、何かコメントをいただけますか。

○ 西川専門委員

これ以上、データの入手が困難であるので、私としては、このとおり受け入れたいと思います。

以上です。

○ 上路座長

いたし方ないという判断ですね。

相磯先生、何かございますか。

○ 相磯専門委員

私もいたし方ないと思います。

○ 上路座長

そうすると、事務局の方のいろんな悩みはわかるんですけども、EPAでの評価のとおりということにしていきたい。

鈴木先生、何か、ここに対するコメントはありますか。

○ 鈴木調査会座長

これはやはり、やむを得ないとしか言いようがないです。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それと、19ページの(2)のところですけども、西川先生からコメントが入っています。

これはいいですね。

○ 西川専門委員

これはもとの言葉が hydrometra ですので、正確には子宮瘤水腫が正しいと思いますが、子宮水腫という言葉で訳すこともあるようです。

○ 上路座長

正式には子宮瘤水腫という言葉ですね。

○ 西川専門委員

それが正式だと思われま。

○ 上路座長

あと、義澤先生から、この中に一文入ってきました。これは検体投与の影響ではなく、自然発生病変の範囲内であることからという、これを追加していただいたということです。

ね。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。

ここの「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」のところで、全体を通しまして更にコメント等はございますでしょうか。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

20 ページの「(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)」は、まだいいのですか。そこはやっていないですか。

○ 上路座長

どうぞ、そこまで行ってください。

○ 鈴木調査会座長

そこまでですね。

8 行目で血漿 ChE についての記載がありますけれども、これもやはりラットと同様に削除です。「8 ppm 投与群の雌雄で血漿 ChE 活性阻害が認められたが」までを削除してください。

○ 上路座長

先ほどと同じですね。ありがとうございます。

それでは、他になければ「13. 生殖発生毒性試験」のところをお願いします。

○ 佐藤課長補佐

20 ページ目の「13. 生殖発生毒性試験」です。

最初が「(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)」になります。

この試験につきましては、すみません、また訂正なんですけど、21 ページの 3 行目「本試験において検体投与の影響は認められなかった」は「本試験において検体投与の影響は認められなかったため」の方がいいですね。訂正をお願いいたします。

無毒性量は、最高用量の 25 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。

ここで堀本先生より、ボックスの中で ChE 活性阻害の血清について質問がございました。これは先ほどのフェントエートのところで鈴木座長の方から言及があったかと思っておりますの

で、後ほど御説明をお願いいたします。

21 ページの 20 行目で「(2) 発生毒性試験 (ラット)」です。

22 ページ目で、大分修文があって見にくくなっているんですが、5 行目の真ん中辺りに「1%の危険率で」という文言がございますが、通常、評価書には書いてございませんので、その部分につきましては「骨化遅延」の後に「有意で認められなかった」という文言に置き換えたいと思います。

7~8 行目のグレーのところ「統計学的に有意」の後に長い括弧つきがございます。これは最終的には評価書から取りたいと思いますが、23 ページ目の②で長尾先生の方からコメントをいただいておりますので、そこを議論するためにもとデータとして入れてございます。この低体重の影響が毒性かどうかというのを御議論いただければと思います。

この試験につきましては、無毒性量は母動物で 0.6 mg/kg 体重/日、胎児で 0.2 mg/kg 体重/日という値が設定されております。催奇形性は認められておりません。

この試験におきましては、義澤先生、堀本先生、長尾先生からコメントをいただいておりますので、それぞれの先生から解説をお願いしたいと思います。西川先生からも、すみません、非常に短いコメントなんですけど、解説をお願いしたいと思います。

23 ページの 2 行目で「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございます。

本試験におきましては、母動物では影響がありましたが、胎児では影響が認められなかったこととして、無毒性量としましては、母動物では 2.4 mg/kg 体重/日、胎児では最高用量の 9.6 mg/kg 体重/日という値が設定されております。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、20 ページに戻っていただきまして、事務局から修文をいただいています。

その後に、堀本先生の方から ChE 活性阻害についてのコメントが幾つか入っております。ここについて御説明をいただきたいと思います。

○ 堀本専門委員

ここは確認だけです。コリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の評価のあり方についてまとめた文章中には、今までは血漿 ChE だけしかなかったのですが、今回の試料中には血清 ChE が入っていたので、血清も血漿も同じ扱いだということの確認です。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

まさしく、そのとおりでして、血漿と血清の違いはフィブリノーゲンを除去してあれば血清ですし、そのまま残っていれば血漿だということで、その中に含まれている ChE 活性を持つエステラーゼ群はどちらの場合でも変わっておりませんので、血漿 ChE と血清 ChE というものは同義であると解釈してよいということになっています。

○ 上路座長

赤池先生、今のコメントはよろしいですね。

○ 赤池専門委員

はい。そのとおりです。

○ 上路座長

それでは、その次の 22 ページに堀本先生の方の修文が入っているのと、西川先生の修文が入っております。ここについて、堀本先生の方からコメントをお願いします。

この「胸骨柄」は何と読むんですか。

○ 堀本専門委員

「きょうこつへい」です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

あと、西川先生の方は骨化遅延ですか。

○ 西川専門委員

このコメントは、「2.5 mg/kg 体重/日投与群の坐骨及び恥骨の骨化遅延に有意差があった」と記載されていますけれども、原文では恥骨だけで、坐骨については有意差がないような記載に読めますので、ここら辺は確認していただきたいと思っています。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

これは、長尾先生から関連したところを説明していただくと理解が深まるのではないかと考えているんです。

○ 上路座長

長尾先生、いかがでしょうか。

○ 長尾専門委員

そうしましたら、ボックスの中の私のコメントを説明した方がいいかもしれませんけれ

ども、今、西川先生がおっしゃったように、確かに統計学有意差が見られたのは 2.5 mg/kg の恥骨の骨化遅延。これだけなんです。ですから、私がそこに書いたように、この 2.5 mg/kg の恥骨の骨化遅延のみを本剤の毒性影響としても問題はないというふうに考えています。

今のことに對しては、それだけなんです。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、そのところは文章上、修正をしていただければよろしいわけですね。

○ 長尾専門委員

そうですね。

○ 上路座長

それと、長尾先生、ボックスの中の説明がまだ終わっていないのではないですか。追加してください。

○ 長尾専門委員

そうしましたら、胎児の体重変化ということで、先ほどの 7~8 行目辺りの 2 行に書かれているんですけども、これは最終的に削除しても構わないんですが、0.6 mg/kg 体重/日群で-0.9%、2.5 mg/kg 体重/日群で-2.1%で、これは有意差があった。これは対照群に比べて-0.9%、-2.1%ということなので、通常はそれほど大きな変化といいますか、重篤な変化ではないんですけども、今回、化骨遅延が見られているということで、この胎児の体重抑制があるのか、ないのかを押さえておいた方が、むしろ、この化骨遅延が何に起因して起きているのかというものを考察できるのではないかとということでコメントを①、②として、そこに付けたんです。

ただ、先ほどから何度もあるように、評価書評価ということで、特に 23 ページに挙げたボックスの②のコメント等は、胎児、発育遅延の有無について確認した方がいいというふうに書きましたが、これは不可能なので、あまり私、ここのコメントを①、②と書きましたが、これに對してどうこうはできないかなというふうに思います。

○ 上路座長

ただし、先におっしゃられた、なぜ骨化遅延というものができたというところは、この評価書の中に書き込んでおいた方がいいという御判断ですね。

○ 長尾専門委員

そうですね、それは胎児の体重をどのように考えているのかというものをしっか

りと押さえておかないと、考察といいますか、報告書の中に書けないので、報告書もこれ以上どうこうすることができないという状態です。

ですから、堀本先生が書かれているように、また、私が最初に書いているように、あまり深く考えずに、統計学的有意差の見られた 2.5 mg/kg 体重/日群の恥骨の骨化遅延のみを本剤の毒性影響とするという、それだけでいいのではないか。

○ 上路座長

そういうことになりますね。そうすると、アメリカの EPA の書き方ぐらいになってしまうんですね。

鈴木先生、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

今のでいいと思います。体重の話というのは、基本的に減少量があまりにも小さいので、それをあえて毒性所見だとするまでもないだろう。

それから、化骨遅延に関しては長尾先生のボックスの 22 ページの一番下のところに「ischium、pubis、hyoid あるいは manubrium の骨化は胎児発育抑制とともに観察される場合が多い所見です」。そういうこともありますから、そういうようなことを踏まえると、今回、有意差があるのは坐骨だけなので、それをとりあえず、影響を否定できないぐらいの意味合いではあるんですけども、毒性所見として挙げておく。それでいいのではないかと思います。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

あとは、23 ページの「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」です。

どうぞ。

○ 長尾専門委員

すみません、大切なことなんですが、22 ページのボックスの中の義澤先生からのコメントで「骨形成遅延は、催奇形性の一部ではないのでしょうか?」ということに関してですけども、これだけコメントさせていただきたいんです。

すべてに当てはまるわけではないんですが、骨形成に影響を及ぼした結果として胎児に形態異常が現れるケースというものはあろうかと思うんですが、ここで言う骨形成遅延というものは骨化遅延だということで、出生後にこの骨化が正常になるというケースも当然あるわけですから、ということで催奇形性、奇形なんですけれども、奇形というのは通常、正常の形態には復さないということで、大きく今の 2 者は異なりますので、ここで言う骨



化遅延は催奇形性の一部ではないというふうに考えてもいいと思います。

○ 上路座長

義澤先生、何かございますか。

○ 義澤専門委員

骨化遅延とか化骨遅延という用語だったならば、納得します。骨形成不全というふうに書かれていましたので、骨形成不全症に関連するものかなというふうに私自身が勘違いしました。

○ 上路座長

ありがとうございました。発生毒性試験のところで、他にお気づきの点はございますでしょうか。

それでは「14. 遺伝毒性試験」の方をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

遺伝毒性試験の結果は、24 ページ目の表 5 にまとめられております。すべて陰性という結果がありましたので、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられるというふうに結論付けております。

「15. その他の試験」も続けてよろしいでしょうか。

○ 上路座長

一応、ここで切りましょう。

佐々木先生、ここはいかがでしょうか。

○ 佐々木専門委員

海外の評価書の場合のいつもの例なんですけれども、いつもそうなんです、ネガティブとしか書いてございませぬのでコメントのしようもないんですが、これでいいのではないのでしょうかと言うしかないと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、24 ページの「15. その他の試験」の方に移ってください。

○ 佐藤課長補佐

24 ページ目の「15. その他の試験」です。

「(1) ヒトボランティアにおける反復経口投与試験」が実施されております。男性 6 名という群で試験が行われておりまして、女性のデータはございません。

この試験につきましては、結論が原文を見てもよくわからないということです。日本語

にどうやって書こうかという、これは少し難しいんですが、その部分につきまして義澤先生と西川先生より意見をいただいております。

義澤先生からは、通常は書かないんですが、血漿 ChE 活性阻害の話を書けばという話がございます。

西川先生からは、文章が不明確なため、それ以上の詳細は不明ということで、参考データにしたかどうかという意見をいただいております。

ここの特に結論部分の書き方についてと、参考データにするかどうかを御議論いただければと思います。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、西川先生と義澤先生のコメントが入っておりますけれども、義澤先生、最初に御説明をお願いします。

○ 義澤専門委員

これは明らかに用量相関性はないんですけれども、ChE 活性阻害に関連するといえますか、疑われる所見だと私は思ったので、やはり、これは臭いと考えざるを得ないというふうに、ここにコメントを書かせてもらいました。

○ 上路座長

西川先生の御意見はいかがでしょうか。

○ 西川専門委員

まず、その前に字句の修正を1か所しました。「一時的な視力喪失」と書いてあったのですが、その部分のもとの記載を見ますと partial blindness とあって、これは時間的な経過ではなくて、恐らく半盲までは行かないまでも、いわゆる暗点のような空間的な所見であると思いましたので「部分的視野狭窄」のような表現にしましたけれども、御議論いただければと思います。

○ 上路座長

そのところから、9行目の「部分的視野狭窄」のところ、赤池先生、これは症状としてどうなんでしょうか。

○ 赤池専門委員

この語句だけでの判断は難しいんですけれども、もし ChE 阻害剤としての副作用として出ているとすれば、いわゆる縮瞳が起こって、全体に暗くなって見えにくくなるということが起こり得ることですので、恐らくそういったことが起きて、部分的に見えが悪くなっ

てきた。視野狭窄とまで言っているかどうかは私も判断が難しく、直訳して、例えば部分的な視覚の障害とか、何かそういったあいまいな表現にしてもいいのかなと思います。

○ 西川専門委員

その方が適切かもしれません。

それで大事な点ですけれども、まず、これは EPA の評価書では結論的に一番低い用量を無毒性量としてあるのですけれども、これは血漿の ChE 活性阻害を指標にしているようなので、この部会では採用しないものです。

症状的には、これは不自然なんですけれども、低い方の用量で軽度の症状らしきものが見られているということで、明らかに用量相関性がないというようなことから、この試験は参考データにしたかどうかというのが私の考えです。

○ 上路座長

ありがとうございました。

義澤先生の、今、西川先生がおっしゃったような、いわゆる用量反応というんですか、それが十分ではないということだと思いますが、いかがでしょうか。

○ 義澤専門委員

そうですね。おっしゃるとおりだと思います。参考データでいいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 義澤専門委員

赤池先生に教えていただきたいんですが、臨床試験なので、こういうデータが出た場合にどのように判断すべきかというのはどうなのでしょうね。一般的なことを聞いています。

○ 赤池専門委員

私も臨床に詳しいというわけではないので答えが難しいんですけれども、むしろ先生はどうお考えなんですか。

○ 義澤専門委員

影響と判断せざるを得ないのかなというふうに、私は思います。

○ 赤池専門委員

ただ、影響には違いないと思うんですけれども、結局、毒性と判断するかどうかということだろうと思います。影響であることは多分間違いないと思うんですが、そこは私も判断が付きません。

○ 上路座長

全体の最後まで来ましたけれども、今までの毒性関係のところでは何かコメントは他にございますでしょうか。

鈴木先生、次に移ってよろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

多分、次のところでオキソンの問題が出てくると思うので、そのときにします。

○ 上路座長

わかりました。

それでは、最後の 26 ページの「III. 食品健康影響評価」のところをお願いします。

○ 佐藤課長補佐

26 ページ目をお願いいたします。今までの試験のとりまとめ及び考察が書いてございます。

この剤の特性といたしましては、吸収は非常に早かったということです。最終投与 7 日後までは 90% TAR 以上が糞尿中に排泄されています。主要代謝経路は尿中ということでした。尿中の放射能は、大部分が極性水溶性化合物で、親化合物はわずかであったということです。

すみません、9 行目の「エチオンをを」ということで「を」が 2 つあるので、取ってください。

オレンジの試験の結果、残留放射能のほとんどは果皮に認められて、主要成分は親化合物でありました。

「葉の残留放射能」と「方」という漢字が入っていますが、これも取ってください。残留放射能は果実より高く、葉から果実への移行は、0.01 mg/kg 未満であったということです。

各種毒性試験の結果から、エチオン投与による影響は赤血球及び脳の ChE 活性阻害ということでした。

発がん性、繁殖能に対する影響、それから、すみません、その後の「催奇形性は認められていなかった」という文言が抜けております。

生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったということです。

ここでは、暴露評価対象物質としてエチオンだけと書いてございますが、22 行目の下のボックスにございますように、田村先生から、モノオキソンの代謝物について 11% という値でしたので、この扱いというコメントをいただいております。

各試験における無毒性量は、めくっていただきまして 29~31 ページ目の表に無毒性量

のリストがございます。ここで一番低いものが1年間慢性毒性試験のイヌの雌の0.05 mg/kg 体重/日という値になります。これに基づきまして、安全係数100で除した0.0005 mg/kg 体重/日という値をADIの案としてここに記載しております。

あと、義澤先生から、26ページの22行目のボックスでございますように、先ほどのその他試験、男性のヒトボランティア試験ですが、その記載はどうでしょうかという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す。

義澤先生からいただいた情報、ヒトボランティアは参考データという扱いですので入れなくてもいいと判断しますけれども、よろしいでしょうか。

○ 義澤専門委員

わかりました。

○ 上路座長

その次に、田村先生の方から出されていたんですけれども、植物での代謝物質が10%を超えた場合には評価対象物質にするというのが今までのことでした。そのときに当然、毒性が親化合物同等以上という毒性が認められるということが一つの条件だったと思います。

そんなことから言いますと、このデータは代謝物については全く情報がございません。それでモノオキソンの方が11%に増えているので、それを入れた方がいいのではないかということに対してどうしたらいいのかについて御議論いただきたいと思います。

それと、先ほども鈴木先生と打ち合わせて、ここは全く結論が出なかったんですけれども、これは評価書評価なので、外国では親だけしか評価されないで来て、国内に持ってきたときに、それだけハードルを高くするわけですね。そういうことに対してどういう対応をしたらいいのかというのが非常に困りました。

鈴木先生の方からどうぞ。

○ 鈴木調査会座長

EPAの評価書の、もしお手元があれば、この中の縁紙の5と書いてあるものの18~19ページのところを開けていただきたいと思います。そこに「other toxicological considerations」という項目が12として書いてございます。

これを読んでいきますと、2つ目のパラグラフ辺りに書いているんですけれども、この時点でEPAではオキソン産物、モノオキソンとダイオキソンですけれども、以上について

毒性のデータを持っていませんという話があって、関連の2つの有機リン剤のオキソン体で親化合物との毒性の比較というものをやっています。

四角のところは5か所ぐらいあると思います。そこは飛ばしてしまいますけれども、最終的に19ページの3段落目、最後のところにあると思います。「by analogy with the t epp/sulfotepp pair」のところで「could be up to 10 times other acutely toxic」という形で、この場合、推測ですけれども、こういうオキソン体は最大で10倍ぐらい毒性が強いのだらうと考えることができるぐらいになっているのでしょうか、そういう結論になってきていると思います。

それで、実際はデータ要求をしましょうという形の話がその次の話になっていると思います。エチオンとオキソンに伴うリスクとトキシックについて、より正確にアセスするために以下の3つの実験を要求しているところですよというふうになるのでしょうか。そういうような話になっておりまして、決着がついていないんです。

それで、この毒性が最大で見て10倍ぐらい強くなるんだらうという話が恐らく確かだらうと思うんですけれども、そうだとすると、暴露レベルが実際はどのくらいのものになるのか。それから、動物の体の中で一部オキソン体が生じてくるので、オキソン体の毒性自体は多少は見られているんですけれども、毒性が10倍強くなるとして、ここでやられている毒性試験で十分に何か安全性が担保されるような状況になっているんだらうかというようなところを議論していただきたいと思っています。

たしか上路先生とお話ししたときは、残留レベルが大体、この数値から見るとこのぐらいだよというところを計算はしたんですけれども、田村先生、そんなところで何か絡んでいただけるような話がありましようか。

○ 田村専門委員

実は私も、今、鈴木先生がお読みになったところもありまして、両方の化合物を実は入れてしまったんですけれども、4%ですが、毒性が10倍ぐらい上がればこれもひっかかってくる可能性はあるだらうということで、ジオキソン体も暴露評価対象物として入れた方がいいのではないかというコメントを付けさせていただいたんですが、実際に残留量の細かい計算まではしておりません。ただ、今までの決まり事に忠実に従ったというだけで、申し訳ありません。

○ 上路座長

9ページの方の「2. 植物体内運命試験」からすごく単純に計算しまして、大体0.2 mg/kgぐらい残るんです。ただし、このときの果実に塗布した量は有効成分で0.45 g/1なん

です。この量が果たしてどれぐらいなのかというのがわからないんです。エチオン乳剤というものが、均一塗布ですから、実際量に比べてどれぐらいの量を、大過剰でやっているのか、やっていないのか。

ただし、先生がおっしゃったとおり、10%を超えれば評価対象物質に入れるというのが今までの約束でしたので、そこをどういう形にするのかというのが悩ましいんですけれども、どうしましょうか。

これは今すぐに出せないんですが、エチオンというものが一体どれぐらいの処理量でやって、その処理量というものが、この植物体内運命試験の用量に比べて大過剰で処理しているのかどうか、それを確認していただかなくてはいけないということと、放射能濃度で、処理直後の果実中で 1.9~5.8 mg/kg というふうに書いてあるんですけども、この数値自体が果たして意味のある数値なのかどうかというのは非常にわからなくなってしまうんです。

○ 鈴木調査会座長

ごめんなさい、先ほどの 18~19 ページのところの最初のパラグラフを読み飛ばしてしまったものですから少し誤解が生じているのかもしれないんですけども、結局、これはざっと読みますと、オキソン体に関しての問題は職業的な暴露のところ懸念されるからという話になっているんです。ですから、その意味で、最終的に要求されているものも経皮毒性が要求されているんです。それからすると、経口毒性に関してはあまり心配していないという書きぶりになっています。ですから、私もよくわかりません。

田村先生、その辺のところを解説していただけるとありがたいです。

○ 田村専門委員

今、鈴木先生がおっしゃった 18~19 ページというのは実は作業員への安全性ということで、オキソン体が作業員に対して毒性が非常に高くなるので影響があるかもしれないというようなことを実は書いてあるページだと私は思ったんですが、ただ、先ほどから話題になっていますように、代謝物の毒性が親化合物と同等かどうかということが必要だと思ってめぐっていたら、ここに書いてあったということですので、少なくとも代謝物に関しては親化合物よりも毒性が高いと推定されるということで、高いかどうかはわかりませんが、有機リン剤の一般的な知見としては高まるだろう。

ただし、それが今度オキソン体になった場合には、動物で代謝された場合に速やかに代謝されてしまう可能性もなきにしもあらずということで、そこのところははっきりしないのですが、ただ、やはり 10%を超えていて、毒性が一般的には高まるものが蓄積してきて、

更にあまりこの化合物が減らないという、そこも一つ考慮に入れなければいけないかなど思いました。

○ 鈴木調査会座長

かんきつ類にまいた場合に、3日後でも16%。それから、7日後でも最大で26.9%。だから減らないという意味合いで、それが作業している人には確かに影響するかもしれないという話は大きい。ただ、残留レベルの話はどうするかということになって、一応、11%というのは10%という形の残留の問題を超えている。それから、毒性というものも、ここに書いてある話からすると、やはり10倍程度はオキソソンの方が高いだろうということ。それを見ると、国内で登録がある場合には、これは勿論、評価対象化合物にしなくてはならないということにはなると思います。

それで国内での場合というのは、やはりこの場合、農薬取締法にも当然触れてくる話になると思うんですが、とりあえず、我々は食用の話をやるとして、なおかつ、この剤がインポートトランスだけの話だということになった場合にどうすればいいのかというのは私もわからなくて、これは恐らくというより確実なんですが、評価対象物質がこれであるというのを決めるのは我々の委員会だと思います。ただし、それを実際にマネージメントで扱う部分の話は厚生労働省の関係になると思います。そのところの間の調整を取らないと、あまり勝手に決めてしまってもまた困りますし、国際問題にも発展しかねない。ですから、そこの辺りで悩んでいるんです。

○ 田村専門委員

実は、頭をよぎったのが加工です。ここではあまり議論していませんが、このオレンジを輸入して加工したときに、これは果肉ではなくて果皮に残っていますが、ジュースとかにしたときに、このオキソソンの体がどういうふうに影響してくるかというのも、実は私、気になったんです。

○ 鈴木調査会座長

これは事務局の知恵を借りないと、私自身もその辺ではなかなか、法的な根拠の問題とかいような問題については不得手なのでわからないんですけども、その辺り、事務局、これまでの対応等々で何かいいアイデアがありますか。

○ 佐藤課長補佐

ないです。

○ 鈴木調査会座長

原則からすれば、少なくともモノオキソソンは評価対象化合物にすべきであるという書き



方になるかなと思うんです。

それについて、MRLをどうするかの話のところはどうでしょうか。私どもではどうしろというふうには言えないのであれなんですが、多分、込みにして親化合物のところ測定すればという話にしておけばよいという話のことと、とりあえず、ここで評価対象化合物にしておけば、だれかがどこかでこの調査をして、オキソン体が見つかってしまいましたという話になったときに騒がれるとか、基準ができていないとか、そういうふうな話にはならないだろうとは思いますが、それで本当にやれるかどうかというのは私もよくわかりません。

○ 上路座長

そうしますと、例えばいわゆる 26 ページの植物体内運命試験のところの書き方も変わってくるんです。主要成分が親化合物であり、なおかつ、果皮のオキソン体、ジオキソン体というものもどれだけ残ったと書かないと、後ろの方の暴露評価対象物質に行かないですね。そこをまず書いておいて、それで今みたいな非常に国際的な問題になるかもしれないから、その判断は事務局なり、また別なところに判断していただく、御検討いただくことにして、ここではやはり今までのことを考えて、10%を超えて、なおかつ科学的に、今までの根拠からしてオキソン体というものは毒性が高いから削るということは、うちの委員会としては全然外せないですね。それは残した形で判断を委ねるという形ではいけませんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

その流れになるかとは思いますが、多少解説をして、米国、豪州を始め、諸外国では評価対象物質にオキソン体を入れていないが、日本の原則からすると、というような形にして、最終的にはオキソン体も評価対象化合物にすべきと考えると、何かそんな形の表現になるのかなと思っています。

○ 上路座長

そうですね。

ただ、もう一つ、確かに評価書評価のためにデータがないんですけれども、エチオンというものがどの程度、世界で使われているかよくわからないんですが、エチオンの残留データを取っているのか、取っていないのか。そこら辺のデータが本当は欲しいんです。

エチオンはどこが開発したんですか。

○ 鈴木調査会座長

私はよくデータが読めないんですけれども、海外評価資料の中の 4 というところが恐ら

く食物中の残留についての話だと思っはいるんですが、この辺が役に立つのか、立たないのか。実際上は、これは当然エチオン、原体の話ですから、オキソン体ではないですね。

○ 上路座長

親だけですね。

○ 佐藤課長補佐

すみません、参照4というラベルの599ページ目をお願いいたします。ここではオレンジジュースの残留試験を実施しています。今、読んでいるんですが、599ページ目のパラグラフの2つ目、a total ETHION residueの後に、エチオンとモノオキソン、ジオキソンと書いてあるので、ここでは測っています。

それで、下の表を見ますと、洗っていない果実、洗った果実、ジュースという、いろいろカテゴリーがあるので、ここで何とかデータが読めるのかなと思うんですが、すみません、短時間で申し訳ないんですけども、読んでいただければと思います。

○ 上路座長

オレンジジュースには検出されないんですね。

一応、エチオンとモノオキソン、ジオキシソンをやっていますけれども、ほとんどのものが親化合物であって、モノオキシソンが0.02 mg/kgであるということですね。

○ 鈴木調査会座長

そうではなくて、それは検出限界が0.02 mg/kgで、検出された代謝物はエチオン、モノオキシソンのみであったと読むんだと思います。

○ 上路座長

オレンジジュースでは見つからないということですね。

○ 田村専門委員

「油」と「かす」には多いです。

○ 上路座長

それを何か、また動物飼料などにやる可能性はないわけではないですね。

鈴木先生、非常にここは考え方ですから割り切って、一応10%を超えていますし、毒性も高いですから、この部会としては対象に入れるということにしておいて、後の判断は委ねることが一番科学的ではないかと思うんですけども、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

そうですね。他に方法がありませんから、一応見てしまっ、オキソン体が結構残ります。それから毒性も、ここで調べられているように、「最大でも」という書き方はありま

すけれども、少なくとも親化合物より 10 倍程度までは高いということになると無視できないですね。ですから、それを客観的に書いて入れるという形にせざるを得ない。ただ、国際的な問題にもなりかねない問題ですから、いろいろ議論にはなると思います。

○ 上路座長

この件に関して、他の先生からコメントなりはありますか。

それでは、そこのところはもしかすると、一応、部会としてはそういう結論にいたしますけれども、どこかの段階でいろんな意見が出されて、変更する可能性があるということをお含みおきください。

どうぞ。

○ 佐藤課長補佐

1 点だけよろしいですか。EPA の資料を見ますと、10 年前のデータなんです。この 10 年の間に何か新しい追加のデータで評価書をつくり変えている可能性がありますので、そこはだめもとで厚生労働省に聞いてみようと思います。

○ 上路座長

確認をしてください。お願いします。

それでは、今のは少しペンディングみたいですがけれども、それを加えまして、最後のとりまとめをしたいと思います。

本日のエチオンの審議に関しまして、先ほど来、言われている一日摂取許容量につきましては、イヌの慢性毒性試験の 0.05 mg/kg 体重/日という無毒性量を採用しまして、それに 100 分の 1 をかけまして、0.0005 mg/kg 体重/日という値で設定したいと思います。いかがでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○ 上路座長

どうもありがとうございました。こういう形で決めましたので、あとはいろんな修正分があるかもしれませんが、それは修正をしていただいて、また関係する先生方に御意見をいただいきたいと思います。

以上でございますけれども、佐藤さん、何かございますか。

○ 佐藤課長補佐

すみません、その他の議題で、先週、幹事会が行われました。そこで塩酸ホルメタネートの評価について内容の確認をしていただきました。その結果、当部会で審議された結論と異なる結果が得られておりますので、幹事会に出席された上路座長の方から簡単に御報

告をお願いいたします。

○ 上路座長

もう半年以上前のことですのでお忘れかもしれませんが、この1枚のペーパーでございませう。塩酸ホルメタネートというものの食品健康影響評価をしていただきました。そのときに出た意見をまとめて、6月の専門調査会幹事会にかけました。そのときには、ここの総合評価第一部会の意見がすべて通りまして合意されたわけですが、それをまた上の親委員会の方へ持っていったときにいろんなコメントが出たわけですが。それでもう一遍、この剤について検討すべきということが9月11日の幹事会で出されました。

そのときに、後で鈴木先生の方から御説明があると思っておりますけれども、なぜ、そういう見直しをしなくてはいけないのかという問題点を提示しておくということがありました。それと、専門調査会の中でもう一遍検討するということが、確認事項の審議でありましたけれども、赤池先生に神経毒性という立場から御出席いただくべきだということで決まりまして、先月の10月14日に非公開でこの剤について検討をしました。

そのときの検討事項というものは、ここに書いてありますとおり「確認事項」で、長期の毒性試験の無毒性量をADI設定根拠に採用しなかったのはなぜかということ。それと、単回強制経口投与試験結果というものを食品健康影響評価に採用したこと。それと、ChE活性というものについて今まで20%という一つの目安を考えていたんですけれども、この塩酸ホルメタネートについてベンチマークドーズを使ってADI設定に使ったのはなぜかということ。その3つについて検討するということが要請されました。

その結果、ここに書いてありますとおりの結果が得られました。

なぜ、長期毒性ではなくて単回経口投与試験をADI根拠とするかということでございますけれども、この塩酸ホルメタネートという剤はカーバメート系の化合物でして、ChE活性阻害を持っているんですが、有機リン剤と違いまして可逆的であるということ、ChEと結合した場合に、非常に速やかに離れるということ。そうすることによってChE活性が回復するということが、長期間の作用の蓄積はないだろうということ。

混餌投与では、検体投与が動物の摂餌パターンに依存しているため、単回経口投与のようなシャープな影響は観察できない。また、長期投与試験では、剖検前に絶食期間を設けるために、ChE活性阻害の影響を過小評価する可能性がありますということ。

塩酸ホルメタネートは、非常に動物体内運命試験で排泄が速やかであるということ。それで、酵素活性の持続性がないと考えられたということ。

それと、ChE活性に関する無毒性量、いわゆるNOAELというものと反復投与の試験が、

比較試験があったんですけども、塩酸ホルメタネートでは単回投与試験の NOAEL の方がより低く出ているという結果が得られております。

そういうことで、単回経口投与試験の結果を ADI 根拠に用いたということにしてあります。

ベンチマークドーズ法による無毒性量については、確かに 20% の今までの概念と異なるということで、適切ではないだろうという、私たちのこの委員会での結論とは違った結論になりました。

そのようなことから、単回経口投与での無毒性量のうち、ラットを用いた ChE 活性阻害比較試験では、無毒性量が設定できなかった。0.6 mg/kg 体重未満ということだったんですけども、より低用量で実施した急性神経毒性試験で、0.1 mg/kg 体重の方の無毒性量が設定されているので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.001 mg/kg 体重を塩酸ホルメタネートの ADI としたということで、これまでの審議結果と大分違った結果になってしまいました。

それで、評価書を見ていただきますと、17 ページのところです。「III. 食品健康影響評価」というところですけども、今までベンチマークドーズで使ってやった試験ではなくて、ChE 活性阻害であるんですが、それがエンドポイントであるということはそのとおりなんですけれども、最低用量の設定の仕方について、18 ページの方の ChE 活性阻害に対する無毒性量の最小値は 0.1 mg/kg 体重であったということで、これを今までどおり、これに安全係数 100 分の 1 というものをかけて 0.001 mg/kg 体重/日にする。従来どおりの ADI の設定にしましょうということが、この前の幹事会で決まりました。

そういうことで、今回、そういう食品健康影響評価のここでの検討結果と違った結論を出してしまったということで、これについて御報告し、これをここで、まだもう少し考えるべきことがあるとかということがあれば御意見をいただきながら、次回の幹事会の方にかけていきたいということになりました。

そういうことで一応の説明をしたんですけども、鈴木先生の方からもっと要領よく御説明いただきたいと思います。

#### ○ 鈴木調査会座長

要領よくできるかどうかはわかりません。

どういう状況だったのかといいますと、少なくとも 6 月 11 日の時点で、この部会から幹事会まで上がっていて、幹事会ではそのまま、ここの結論をよしとして親委員会に上げたんです。それで、上げたところが 9 月 11 日になって、少なくとも幹事会の座長である私

には何の相談もなく、いきなりもう一度審議してくださいという話になってきたんです。

この間の経緯は、既に議事録が公開されておりますから、その辺を読んでいただきたいと思います。かなり熱っぽい議論がされました。最終的には、様子がよくわからなかったんですが、持ち回りの会議を開いて、そして、不安なところがあるから再検討しなさいという形の経過でしたということと、それについて委員長が文書で検討すべき点を幹事会の方に出しますから、それで検討してくださいというので、そういう経過をたどったということになります。これはなかなか、議事録を読んでいただきますと結構味のある内容になっておりますから、是非お帰りになったら確かめていただきたいと思います。

そういうことで、当初、ここのポリシーとしては、文書評価ですから、評価書評価なので、基本的には外国の権威ある機関が決定したものについてはそれを尊重しましょうという評価書評価をする際の大原則ですが、これは一応、皆さんの合意を得ている部分があるんですけども、それに従ってやったために、EPA でベンチマークドーズを使って、親と子のところで出てくる影響について、つまり、これはベンチマークドーズを使ったということは、NOAEL が取れていなかった。そのために推定上の NOAEL をベンチマークドーズ法で推定したということになるわけですけども、それを聞いた。これは私、幹事会の後で幹事会のメンバーにはメールをしたんですが、何で親と子の話で NOAEL を設定したのかというのは、FQPA という法律があって、子どもあるいは妊婦に対して感受性が高いというようなところがあるので、そういったところとの兼ね合いで選ばれたものだろうと思っております。

いずれにしても、そちらの話があるからそれでいいではないかとか、あるいは LOAEL を基に安全係数を追加して、それで調べると大体ベンチマークドーズとそんなにも変わらないからというような、これは部会の方でも議論になった点だと思いますけれども、そういうようなこともあって、ベンチマークドーズでいいではないかという話で上に上げていったという経緯があります。

それに対して、先ほど上路先生からお話があったように、3点についての質問状というものが委員長の方から来まして、それをもう一度、議論をしたということになっております。

1番目と2番目の話については、この部会でも十分に議論したことです。それをもう一度、幹事会の方では議論して確認いたしました。

それから、ベンチマークドーズについては、今、言ったような LOAEL に安全係数を幾つにするかというような議論もあったんですけども、10倍というのはかけ過ぎではないか

というようなことで考えていくと、発達神経毒性の部分が一番感受性の高い NOAEL を示していると考えられるに至ったので、こういう形の、しかも安全係数は 100 でという形で考えましょうということに幹事会の方でさせていただきました。

是非、ここで議論をいただいて、疑問な点等々をなくした上で再び幹事会の方に上げていただきたいと思います。

○ 上路座長

次回の幹事会にこれを出すということは、ここの部会でこれをこのまま了承するのか、もっと検討して違った方針を出すのか、あるいは今、またこれをやると幹事会の意義がなくなってしまうのかもしれませんが、前の総合評価第一部会の結果が一番いいんだということを強調することはいけないんですか。許されないんですか。

○ 鈴木調査会座長

いや、構わないです。實際上、親委員会が 6 月 11 日、あと、9 月の段階で開かれて、ここで親委員会のコンセンサスとして差し戻しみたいな形になれば、それは幹事会で正式な対応ができたわけですが、そういう手続ができなかったものですから、少し変則的な形になりました。

それと同時に、ここのところで、幹事会がこう決めたからといって、これにとらわれる必要はありませんし、ここの部会で疑問な点があったりいろいろすれば、それはそれとして、もう一度上げていただければ私はいいんだと思っています。

○ 上路座長

今、鈴木先生からそういうお話がありました。それで、急にこれを出してしまって、少し答えにくいと言われるかもしれませんが、何かお気づきの点がありましたらお願いいたします。

赤池先生はもう出られていますから、もう仕方がない。西川先生も幹事会に出ていらっしゃっていますね。

○ 鈴木調査会座長

お二人に解説か感想かをお聞きしましょう。

○ 上路座長

他に何か感想がありましたら、お願いいたします。

○ 赤池専門委員

特に、これ以上追加することはございません。

○ 上路座長

西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

いいですか。専門ではないこともあって、少し発言がぶれまくっているところがあり、慎重にしたいと思うんですけども、結局、ADIというのはヒトが生涯暴露するという想定の下での有害影響がでないという基準だと思います。それがカーバメート系の農薬という非常に特殊な剤であるのはわかるんですが、単回投与をして、数十分の間に起こるような変化で評価してよいものかは、実はまだ自分の中で腑に落ちない部分があります。

ですから、カーバメート系は特殊な例ですから、こういう急性毒性試験を利用してADIを出してもいいというスタンスをキープすればいいのですが、別の考えとしては、本当に20%のChE活性阻害が毒性かという、やはり可逆的であるというようなことを考えますと、影響ではありますけれども、どうも毒性とまで言い切れるのかという不安があります。

ですから、そういうことを考えると、まだ自分の中で結論は出ていませんけれども、ChE以外の指標に基づいて、いわゆる慢性影響について評価するという考え方も成り立つのかなと思っています。

○ 上路座長

いろんなADIの考え方、あるいはChE活性、あと、剤の特徴、いろいろあるかもしれませんが、これに対して、赤池先生、どうぞ。

○ 赤池専門委員

今の西川先生の御発言は、そのとおりだと思います。ただ、とりあえずは今のこの委員会として、ChEの活性を20%阻害するということをもって毒性とするということにしていますし、今のところ、そこを崩しますと何も先に進みません。少なくとも、例えばそこに取っておくと危険が生じるおそれがあるという場合には変える必要があると思うんですけども、これはかなり安全性を見込んでここまで落とし込んでいますので、そういった意味では、ここでこの数値を設定することによって毒性を見落とす可能性は恐らく非常に少ないのではないかと思いますので、そういった意味では妥当性が現在のところはあるのではないかと思います。

あと、カーバメート系の件なんですけれども、やはりこれもケース・バイ・ケースで、可逆的だからそちらの単回投与を取るという意味では私はないと思います。当然、反復投与の結果は重視すべきであって、それをベースに考えるべきだろうと思います。ただ、この剤の場合には、先週の委員会でも申し上げたことなんですけれども、単回投与の方がより低



い投与量で毒性が出ているということですので、もし反復投与の方を採用するとしたらば、より高い NOAEL 設定になるという意味で、そうしますと、このカーバメート系の剤の特徴を考えた場合には、ChE の阻害ということに着目する限りは単回投与の方を採用すべきではないかということですので、たとえカーバメート系でも反復投与の方がより低い用量で毒性が出ていれば、当然、そちらを採用すべきだろうと思います。ですから、それは完全に剤によるということだろうと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

やはり、剤の特徴ですね。より安全な数値を取るという立場に行けば、今回はこの判断が間違いなかったのではないですかということによろしいですね。

西川先生も、全体でこうあるべき論という原則はきっと、なかなか決めにくいでしょうね。カーバメートだからこうだとか、ChE 活性阻害だから 20% だとか、これをもって毒性とするとあ k。それもあくまでも 20%、先ほどおっしゃられたような原則ですというお話ですのでね。

どうぞ。

○ 赤池専門委員

あと、更に追加しますと、この剤の場合には際立って出た、しかも低い用量で出た毒性が ChE 活性阻害であったということですので、当然、他の毒性がより低い用量で出れば、そちらを採用すべきであろうということだと思います。

○ 上路座長

今回のこのペーパーに対して、もし今日、気がつかなくても、この幹事会はいつでしたか。

○ 佐藤課長補佐

11月13日です。

○ 上路座長

今日は何日ですか。

○ 佐藤課長補佐

10月21日です。

○ 上路座長

そうすると、今月いっぱいにも御意見をいただければ、また見直すということはできますね。

今日出してすぐということもできないでしょうから、今月いっぱいには御意見をいただければと思います。

他にお気づきの点はございますでしょうか。

よろしいでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

それでは、いつもどおり、会議の日程です。この部会につきましては、11月はございません。11月25日に予定しております。年明けの日程は現在調整中です。

幹事会は、11月13日に予定しております。

以上でございます。

○ 上路座長

それでは、毎回遅くなってすみません。本日の審議はこれで終わりにしたいと思います。

本当にありがとうございました。