

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 総合評価第一部会 第38回会議録

1. 日時 平成22年3月26日（金） 14:00～17:10

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

(1) 農薬（オキシデメトンメチル及びトリアゾホス）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、  
長尾専門委員、堀本専門委員、山崎専門委員、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

(他調査会委員)

鈴木調査会座長

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、佐藤課長補佐、前田評価調整官、  
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 オキシデメトンメチル農薬評価書（案）

資料3 トリアゾホス農薬評価書（案）

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 38 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 9 名に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。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。

では、以後の進行を上路座長によりしくお願いいたします。

○ 上路座長

今年度最後の部会ということになりました。本日の評価はオキシデメトンメチルとトリアゾホスでございます。本日御出席いただきました鈴木先生、親委員会の先生方におかれましても、審議に参加していただきますようによりしくお願いしたいと思います。

本日は公開で行いますので、そちらについてもよりしくお願いします。

それでは、事務局の方から資料確認等お願いいたしたいと思っております。

○ 佐藤課長補佐

では、お手元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 がこれまでの審議状況の一覧のリストになります。

資料 2 が「オキシデメトンメチル農薬評価書（案）」。

資料 3 が「トリアゾホス農薬評価書（案）」になります。

その他に別紙で、今朝いただきました専門委員からのオキシデメトンメチルの方のコメントをまとめております。

以上でございます。

○ 上路委員長

何か資料の過不足するところはありませんでしょうか。なければ、これから始めたいと思います。まず最初に経緯も含めまして、事務局の方から御説明いただきたいと思っております。

高畑さんの方からお願いします。

○ 高畑係長 それでは、御説明させていただきます。

オキシデメトンメチルは有機リン系の殺虫剤で、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の施行に伴い、2009 年 2 月 9 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。いわゆる評価書評価と呼ばれるような形になるかと思っております。

各種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。

堀本先生からいただきましたコメントにつきましては、評価書への反映が間に合わなかったもので、別紙としてお配りしているものがございます。生殖発生毒性試験以降、こちらを活用して御説明させていただきたいと思っております。

本日は、テーブルに農薬評価書の他、参考として農薬登録申請に係るガイドラインを準備させていただいておりますので、適宜御活用ください。

それでは、以下内容の説明をさせていただきたいと思っております。

資料2の7ページ「II. 安全性に係る試験の概要」というところになります。

こちらでJMPR、米国、豪州及びEUが行った評価を基に、毒性に関する主な科学知見を整理したということになっております。

その11行目のところに一部試験では約50%でMIBK（メチルイソブチルケトン）に溶解したオキシデメトンメチルを用いて試験が実施されたとありまして、後ほど毒性試験のところで御説明させていただきたいと思っておりますが、検体摂取量は濃度によって補正した量を用いております。

それでは、「1. 動物体内運命試験」の方を御説明させていただきます。

SDラットを用いまして単回経口投与、静脈内投与、反復経口投与をしまして、動物体内運命試験が実施されております。いずれの投与群でも、最終投与72時間後には血中及び組織中の放射能は1% TAR未満ということでございまして、最も高濃度であったものが20 mg/kg 体重単回投与群の血中濃度で0.15 mg/kg ということでございました。

主要な排泄経路は尿中でありまして、最終投与72時間後には89~105% TARが排泄されております。尿中排泄率より、吸収率は89%以上であると考えられました。揮発性成分として呼気中に排泄された量は0.059~0.062% TARといったところございまして、糞中排泄は少量でございました。尿中の成分が表1の方に示されておまして、親化合物がより多く検出されております。

推定代謝経路はチオエステルの加水分解に続くチオール基のS-メチル化、それに続くM03及びM04の生成と考えられたということでございます。

8ページの3行目以下ですけれども、事務局より枠囲いの中にコメントを入れさせていただいております、「ODM sulfide」と記載されている化合物は参照2の代謝物の一覧表に該当する代謝物がございましてでしょうかということで問いかけさせていただきまして、

山崎先生の方から M02 と同じものであると考えられますということで、本文中を M02 に修正させていただいております。

「(2) ラット②」の試験でございます。

単回経口投与を行いまして、実施されております。こちら主要排泄経路は尿中でありまして、組織中には腎臓で  $4.8 \mu\text{g/g}$  と最も高く分布しております。

また、18 行目以下ですけれども、ラットを用いまして単回静脈内投与をした試験で全身オートグラフィーが実施されております。静脈内投与 5 分後には腎臓、膀胱及び副生殖腺で放射能濃度が最も高かったという結果が得られておりまして、経口投与 8 時間後のオートラジオグラフィーは静脈内投与 5 分後と同等の分布を示したという結果が得られております。

「(3) ヤギ」でございます。

こちらはカプセル経口投与した試験でありまして、乳汁中放射能は試験 2 日目の午後に最大値を示しまして  $3.8 \text{ mg/kg}$  でありました。

結果が表 2 に示されてありまして、同定された代謝物は M01 のみであったということでございます。

「(4) ニワトリ」の試験でございます。

こちらは 3 日間連続経口投与して実施されてありまして、卵中の放射能は試験 1 日目で 0.086、2 日目で 0.20、3 日目で 0.36 とだんだん増えているということでございます。

試料中の親化合物は少量か、検出限界未満であったということでございまして、主要代謝物は M07 であり、皮膚及び卵では M07 のみが検出されております。腎臓では M09 及び M10 が主要代謝物であったということでございます。

27 行目ですけれども、ラット、ヤギ及びニワトリで、代謝の程度に種差が認められたと記載しております。

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す。山崎先生の方から、先ほどの 8 ページのボックスの中は、これは先生からお答えいただいておりますから、あとその他に何かお気づきの点。

○ 山崎専門委員

特にはないです。

○ 上路座長

ありがとうございます。動物体内運命試験で他にお気づきの点はございますでしょうか。

なければ、次の植物代謝の方をお願いします。

○ 高畑係長

続きまして、「2. 植物体内運命試験」を御説明させていただきます。

「(1) りんご」でございます。こちらは表4で①～⑤の試料採取時期が実施されておりました、まず葉っぱの結果でございますが、試料採取時期③及び⑤では親化合物が検出されたが、試料採取時期④では検出されなかったということで、こちらの結果が12ページの表6に記載されております。

果実の方では、試料採取時期③で親化合物及び果肉及び果皮の合計で26.6%TRRが存在しましたが、試料採取時期⑤では検出されなかったということでございます。

試料採取時期⑤の果実を除きまして、すべての試料でM07は検出されたということでございます。

この16～19行目につきまして、上路先生及び田村先生の方からそれぞれ修文いただいております、最終的にそれぞれ記載、数字を入れていただいたり、より詳しい記載にしておりますけれども、どちらを採用するのかということで御検討いただければと思います。

11ページの表5、表6でございますが、こちらは田村先生の方から表中の数値については%TRRの数値であるということで、mg/kgのデータに変更してくださいというコメントをいただきまして、事務局の方で%TRRとmg/kgのデータを併記するような形に修正させていただきます。

「(2) キャベツ」でございます。こちらは植物体中放射能の97% TARが抽出されておりました、そのうち12%TRRが親化合物であった。代謝物はM01が8%TRR検出されたということでございます。約70%TRRの放射能が極性の高い、水溶性の代謝物であり、少なくとも5種類の成分が検出されたということでございます。

「(3) てんさい」でございます。こちらはその結果が表7に示されておりました、葉部、根部とも親化合物は少量であり、主要代謝物はM06、M11、M12、M13、M14ということでございます。

8～11行目に植物体内におけるオキシデメトンメチルの推定代謝経路はと記載がございますけれども、こちらは(1) りんご、(2) キャベツ、(3) てんさい、すべてを総合した記載ということでございます。

その推定代謝経路は側鎖のイオウの酸化によるM01の生成、エステル基の脱メチル化によるM06及びM07の生成、PS結合の加水分解に続く酸化であると考えられたということで、

上路先生、田村先生の方から修文をいただいております。

こちらの推定代謝経路の記載につきましては、てんさいだけの記載ではございませんので、表7の後に記載を移動させた方がよろしいかなと思いますので、そういう形で修正させていただければと思います。

「(4) 後作物」試験でございます。こちらはケール、ビート及び小麦を用いて実施されておりまして、土壌処理当日の土壌中放射能濃度は0.5 mg/kgであったが、処理351日後には0.07 mg/kgに減少しております。小麦では処理184日後に植え付けた小麦のもみ殻における放射能濃度が0.06 mg/kgで最大値であったということでございます。

いずれの試料中も放射能濃度が低かったため、成分の分析は実施されなかったということでございます。

植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す。田村先生の方からたくさんいろんなデータを追加するようという注文をいただきまして、それなりの修正をいただいていると思います。

田村先生の方から何か。

○ 田村専門委員

特にございません。私がお願いした分は御訂正いただいております。

○ 上路座長

あとは違うのは、10ページのりんごの最後のところに、結局未同定物質のP4というのが一番多いんですけども、要点はこれの記載をどこかに入れておくということなんだと思います。田村先生の方からP4というのが14.1%という検出量があったということだけが追加されればいいと思います。それが最終決定だと思いますので、後から見直させていただきます。

あと他にお気づきの点。田村先生、よろしいですか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 上路座長

他に先生方でよろしいでしょうか。

それでは、環境の方をお願いします。

○ 高畑係長

先ほどの10ページの16～19行目のところは、P4の記載を入れた形でこちらの方で修文

して、先生方に御確認するという形でよろしいですね。

○ 上路座長

それで結構です。お願いします。

○ 高畑係長

わかりました。

続きまして「3. 土壌中運命試験」に入りたいと思います。

こちらは砂壤土、シルト質壤土、シルトを用いまして、好氣的土壌中運命試験が実施されております。いずれの土壌中でも親化合物の分解は速やかであったということでございます。

主要分解物は、M09 及び M10 でございまして、M09 は添加 1 日後に最大値に達した後、減衰したということで、M10 につきましては、添加 3 日後に最大に達した後、減衰したということでございます。代謝物 M05 は、添加 4 日後に最大値となったということでございます。

推定半減期は砂壤土、シルト質壤土、シルトでそれぞれ 0.22、0.20 及び 0.17 日と算出されております。

「(2) 好氣的土壌中運命試験②」でございます。

こちらは砂壤土を用いておりまして、結果は親化合物は速やかに分解されたということで、主要分解物は M09 及び M10 でありまして、推定半減期は 3.2 日と算出されたということでございます。

「(3) 好氣的土壌中運命試験③」でございます。

こちらの結果は、試験終了時まで CO<sub>2</sub> が 30% TAR 発生したということで、主要分解物は M09 及び M10 でございました。それ以外に 10% TAR を超える分解物は存在しなかったということでございます。

ここで田村先生から 3 か月後と追記していただいているんですけども、その前の 23 行目のところで同じ記載がございますので、こちらは追加しないということでよろしいか御確認させていただきたいと思います。

オキシデメトンメチルの推定半減期は 9.6 時間と算出されたということでございます。

「(4) 好氣的土壌中運命試験④」でございます。

こちらは試験終了時に土壌非抽出性放射能はエチレン基標識の添加区の方で 40% TAR、メトキシ基標識の添加区で 20% TAR であったということでございます。試験終了時まで発生した CO<sub>2</sub> はそれぞれ 59% TAR、79% TAR であったということでございまして、試験終了

時のところを「(57日)」「(49日)」と田村先生の方から修文いただいておりますけれども、前段の試験条件のところ記載がそれぞれ57日、49日とございますので、あえて追記しなくてもいいのかどうか、一応御確認いただければと思います。

「(5)嫌氣的土壤中運命試験」でございます。

こちらは砂壤土を用いております、結果は親化合物は速やかに分解され、主要分解物はM09及びM10でございました。その他に検出された分解物がM22でありまして、推定半減期は試料採取回収が少なかったということで算出されなかったということでございます。

19行目以下、田村先生の方から参照後の16ページに記載されている試験を追加させていただきます。シルト質壤土を用いております、親化合物は14日後で2%未満、主要分解物はM09及びM10であった。推定半減期は1日未満であったということでございます。

事務局よりといたしまして、こちらの試験については詳細が不明だということでまた「not performed to any standards,」とあったので記載しておりませんでしたということでコメントさせていただいておりますけれども、この追記の要否についても御検討いただければと思います。

「(6)好氣的湛水土壤中運命試験」でございます。

こちらは結果が表9の方に示されております、親化合物は速やかに分解されると考えられまして、CO<sub>2</sub>は経時的に増加されているという結果でございました。

17ページの8行目以下でございますが、事務局より記載させていただいております、「EFSAの資料24ページに記載されている試験は、試験期間、試験終了時の非抽出性残渣の量、CO<sub>2</sub>発生量はJMPRと一致するのですが、M07、M09の量が一致せず、同じ試験ではない可能性もあったので、この試験での参照に含めませんでした」ということで、上路、田村両先生の方から了解しましたとコメントをいただいております。

「(7)嫌氣的湛水土壤中運命試験」でございます。

こちらは水素中の放射能は試験0日の96.1%TARだったが、試験終了時には26.1%TARに減少したということございまして、親化合物は速やかに分解され、主要分解物は親化合物の還元によるM02、親化合物の酸化とその後のP-S結合の加水分解によるM03であり、それらの放射能は表11の方に結果が示されているということでございます。こちらの部分、田村先生より修文いただいております。

こちらにつきましては、表11の方にはM09というものが主要分解物として記載されているんですけれども、本文中には記載がない形になってしまっておりますので、追記の必

要性あるいは追記が必要であればどのような形で追記するのか御検討いただければと思います。

「(8) 土壤表面光分解試験」でございます。

こちらは砂壤土を用いております、結果は試験終了時には親化合物が76% TAR 存在しております、推定半減期は61日と算出されております。暗所対照区における推定半減期が50%と算出されていることから、親化合物の分解は光分解によるものではないと考えられるとされております。

分解物としてM07が1.9% TAR、M09及びM10が合計で22.1% TAR 存在したということでございます。

23行目になりますが、4% TAR を超える未同定化合物が存在しなかったということで、田村先生の方から追記をいただいております。

「(9) 土壤吸着試験」でございます。

4種類の土壤、砂土、砂壤土、シルト質壤土、埴壤土を用いた試験が実施されております。

29行目の土壤吸脱着試験の「吸」の字を消していますが、こちらは事務局のミスでございまして、「脱」の方を削りまして、「土壤吸着試験」が正しくなりますので修正させていただきますと思います。

19ページ、結果は吸着係数 $K_d$ は0.01~0.89、有機炭素含有率で補正した吸着係数は2~58といったこととございました。

また、3種類の土壤を用いた土壤吸着試験というのがありまして、こちらは吸着係数0.1~0.54であったということでございます。

「(10) 土壤溶脱試験①」でございます。

こちらは砂質埴壤土を用いております、結果といたしましては、溶液中には親化合物、分解物M01、M09、M10及びM21が検出されたということでございます。

「(11) 土壤溶脱試験②」でございます。

結果といたしまして、溶質液中17% TAR の放射能が存在しております、その放射能の大部分をカラム上部から20~25cmに存在したということでございまして、分解物の分析は実施されなかったということでございます。

「(12) 土壤溶脱試験③」でございます。

砂壤土を用いております、溶質液中に6.4% TAR の放射能が存在し、カラムには87% TAR の放射能が残留していたということでございまして、31行目に追記していただいております。

ますが、砂質埴壤土を用いた同様の試験で、溶質液中から分解物 M09 及び M10 が検出されたということでございます。

31 行目の砂質埴壤土でございますが、「質」の字が事務局のミスで間違えております。修正をお願いいたします。

少し戻らせていただきたいのですが、14 ページの (1) の 15 行目のところに 0.67 mg/kg の後、「(250g ai/ha)」ということで、その面積辺りの数値を追記する形にしているのですが、従来土壌の試験では mg/kg だけの記載になっておりますので、この追記の要否についても御検討いただければと思います。

それでは、19 ページの 35 行目「4. 水中運命試験」に進ませていただきます。

「(1) 加水分解試験①」でございます。

こちらの結果は、親化合物は試験終了時に各 pH の溶液で 78.5、60.3 及び 16.8% TAR ということでありました。25°C の pH4 では、分解物は M06 のみ、pH7、9 では M06、M10、M11 及び M21 が検出されております。

推定半減期につきましては、表 12 に示されておまして、0.2 日から 174 日といった結果になっております。

「(2) 加水分解試験②」でございます。

結果としましては、分解物として M06 及び M21 が存在したということで、推定半減期は表 13 に示されておまして、1 日未満から 93.7 日といった結果が得られております。

21 ページ「(3) 加水分解試験③」でございます。

こちらは結果といたしまして、推定半減期はそれぞれ 74、32 及び 1.37 日と算出されておまして、3 行目から追記いただいておりますが、主要分解物として pH5 及び 7 では M06、pH9 では M21 が存在したという結果になっております。

「(4) 水中光分解試験①」でございます。

結果としましては、分解物として E 及び CO<sub>2</sub> が検出されておまして、推定半減期は照射区で 137 日と算出されております。暗所対照区では推定半減期が 194 日と算出されていることから、光分解による分解はごくわずかであったということと考えられております。

主要分解物は M07、M09、M10 であったということでございます。

その後、18 行目から事務局よりということで枠に記載させていただいておりますけれども、JMPR の資料に水中光分解についての記載があるのですが、光分解試験そのものの記載ではないといったことから、この評価書には記載しておりませんでしたということございまして、上路、田村両先生の方から了解しましたということでコメントをいただいております。

ります。

20行目の「(5) 水中光分解試験②」でございます。

推定半減期は19日という結果が得られておりまして、また増感剤(アセトン)を添加した場合には、推定半減期が4日と算出されたということでございます。

主要分解物は、増感剤非添加試験ではDMPT、増感剤添加試験ではM01であったということでございます。

「5. 土壌残留試験」でございます。

4種類の米国の土壌を用いまして実施されておりまして、オキシデメトンメチルと分解物M09、M10の推定半減期が表14の方に示されております。

オキシデメトンメチルの推定半減期は1.6から10.3日ということでございます。

「6. 作物残留試験」でございますが、国内において作物残留試験は実施されておりません。

「7. 一般薬理試験」につきましては、参照した資料に記載がございませんでした。

ここまでです。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、環境の方、14ページ以降、土壌中、水中というところがありますけれども、田村先生の方から幾つか出されておりまして、修文の中で例えば15ページの何日までという、3か月後とかその次の最終試験終了日以降、それは省いて結構ですね。

○ 田村専門委員

省いていただいて結構です。

○ 上路座長

事務局の方から説明がありましたけれども、土壌試験の添加量はmg/kgと付くのでよろしいですか。確かにJMPRなどはこういう単位面積で書いているので、農薬の散布量というときには今までも入れてきました。だけれども、この土壌の室内試験では入れていなかったんです。あえて私も入れる必要がないのではないかという判断をしています。

○ 田村専門委員

もうそれで結構です。

○ 上路座長

あと他に先生が気がついたところはありますでしょうか。

○ 田村専門委員

御質問いただいているのは 16 ページの実験の詳細が不明なので、嫌氣的土壌運命試験の文章を入れるかどうかということですが、評価書には推定半減期が算出されなかったというのが載っています。しかし、推定半減期が 1 日未満であるとして書いてある資料がありましたので、これは情報として入れておいた方がいいのかなと思って修文として追記しました。

○ 上路座長

これは確かに土性が違うだけなんです。砂壤とシルト質壤土と。条件が違うかなと思ったので、どうしようかなと思って消してしまったんですけども、入れておいた方がいいですか。

○ 田村専門委員

はい。入れておいた方がいいと思います。

○ 上路座長

では、残しておいてください。それと他にお気づきの点。

私はお願ひがあるんです。今日、田村先生に終わるまでにお願ひしたいんですけども、18 ページの表 11、事務局の方からも説明があったんですけども、M09 というのが文章中に出てこないんです。これを何とかして主要分解物はというところに書き込める表現を入れてほしいんです。

動物代謝の中で 9 ページの「(4) ニワトリ」の 24 行目のところに、腎臓ではスルホン酸代謝物である M09 と書いてあるんです。こういう書き方をしているんですけども、今日打ち合わせをしているときにどういうふうにもこの文章の中に書き込もうかということで、時間切れになってしまったものですから、お知恵をください。お願ひします。

あと他に環境全体を見てお気づき。よろしいですか。

田村先生、よろしいですか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 上路座長

では、他の先生方、動物、植物、環境と通しまして、何かお気づきの点。あと事務局で何か。いいですか。

それでは、M09 については追加を今日中に出していただくということでお願ひします。

22 ページ以降の急性毒性試験のところを御説明願ひします。

○ 高畑係長

それでは、22 ページ 10 行目から御説明させていただきます。

「(1) 急性毒性試験 (原体)」でございますが、12 行目に「各試験結果は表 6 に示されている」とありますが、表 15 の間違いですので御訂正いただければと思います。結果は表 15 に示されておりまして、急性毒性は強いというような結果になるかと思えます。

20 行目「(2) 急性毒性試験 (代謝物 M02)」の結果でございますが、経口で試験がされておりまして、LD<sub>50</sub> は 30 mg/kg 体重/日ということで、親化合物と同等かそれより強いというような数字になっているかと思えます。

23 ページの「(3) 急性神経毒性試験 (ラット)」の試験でございます。

SD ラットを用いておりまして、強制経口投与で、先ほどもちらっと御説明させていただきました 50% の MIBK 溶液を用いた試験でございます。こちらは 50% で換算した数値になっておりますが、2.5 mg/kg 体重/日以上 の投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.5 mg/kg 体重未満ということでございます。

「(4) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)」でございます。

白色レグホン種ニワトリを用いておりまして、検体投与群につきましては、オキシデメトンメチル投与 30 及び 45 分後に解毒剤としてアトロピン及び PAM が筋肉内投与されたという試験でございます。

また、21 日間生存した個体には、同様に解毒剤を投与しまして、最終的に 42 日間まで観察されたということでございます。解毒剤のみを投与した対照群と TOCP を投与しました陽性対照群も設定されておりまして、結果といたしましては、オキシデメトンメチル投与群において嗜眠及び ChE 活性阻害を示す症状が観察された他、神経病変として変性、軸索、直していただいておりますけれども、軸索膨化並びにマクロファージ及びリンパ球集が認められたということでございます。

本試験においてオキシデメトンメチルは生物学的に意味のある神経病変を増加させたということを記載させていただいておりますが、25 行目以降の枠の中でございますが、EPA の資料では「delayed neuropathy was observed」とありますが、EFSA の資料には「ニワトリにおいて遅発性神経毒性は認められなかった」としてありますが、詳細は不明ということでございます。本試験の結果を「遅発性神経毒性が認められた」と記載してよいかということで投げかけさせていただいております。義澤先生あるいは相磯先生の方から「遅発性神経毒性が認められた」と記載すべき、あるいは記載してよいというコメントをいただいております。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございますが、ウサギを用いた試験で眼に対し軽微な刺激性を示した、あるいは皮膚に対し刺激性を示さなかったといった

結果が得られております。

モルモットを用いた皮膚感作性試験におきましては、皮膚感作性は認められなかったとする結果、こちらが Buehler 法でございまして、感作性が認められたという Maximization 法及び Buehler 法とする 2 つの結果が得られたということでございます。

代謝物 M06 及び M07 の皮膚感作性試験が実施されておきまして、M06 については軽度～中等度の皮膚感作性、M07 につきましては重度の皮膚感作性を示したということでございます。

事務局よりとして 12 行目以降記載させていただいておりますけれども、皮膚感作性につきましては、JMPR と豪州では感作性なしとなっているんですけれども、EFSA の方では感作性ありとしていますので併記させていただきましたとコメントさせていただいております。

○ 上路座長

ここで切りますか。急性遅発性神経毒性試験の結果から、神経毒性が認められたと義澤先生と相磯先生の方からコメントされていますけれども、赤池先生の方からお願いします。

○ 赤池専門委員

勿論、神経毒性ありということで結構だと思います。

○ 上路座長

ということになりますと、相磯先生。

○ 相磯専門委員

コメントを出してから少し考えが変わってきたんですが、申し訳ございません。

この EPA の資料の 16 ページを見ますと、下から 2 段目のパラグラフですけれども、急性遅発性神経毒性のところに臨床症状。これは 23 匹中の 8 匹の死亡を含む臨床症状が出てきて、あとその他に、ChE inhibition も出てくるというような記載があります。

その次のパラグラフで病理組織的な所見が並んでいますが、これがいつから発現しているのかということが記載されていません。その次の 17 ページにここの試験が総括されています。全体として見て、この剤は生物学的に有意義な発生率の増加、要するに neurologic al lesions(神経毒性)を増加させていますが、遅発性神経毒性の試験をやっていながら、遅発性神経毒性を増加させたとはいけません。

EFSA の方を見ますと、これは参照 6 の 63 ページ、ただ単に遅発性神経毒性は亜急性ともないという記載です。恐らく EFSA の方はこの試験で認められた神経症状は投与初期からかなり出ていたので遅発性神経毒性をないと判断したのではないかと。

まとめると、この試験では遅発性という確証はないのではないかとと思うのですが、いか

がでしょうか。

○ 上路座長

赤池先生、どうぞ。

○ 赤池専門委員

これは極端なこと、遅発性神経毒性の定義をどうするかという問題に関わってくると思うんですけども、投与初期からもし出ている場合に、逆に言うと遅発性神経毒性が出たとしてもそれは検出できなくなってしまうということになりますので、遅れた時点でこういった明らかな神経症状が見られていた場合に、それが遅発性に出てきたかどうかは別にして、非常に遅れた段階でも存在していたという意味では、一応グレーですけども、グレーをありと考えるもいいように思うんです。そう確信があって言っているわけではないですが、いかがでしょうか。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 相磯専門委員

私の方も確信があって言っているわけではないんですけども、鈴木先生、何か御意見、サジェスションがあったらいただきたいのですが。

○ 鈴木調査会座長

今の赤池先生の意見が妥当だろうと思っっているんです。厳密な形で本当に delayed なのかというような話のところはなかなか難しい。だから、少し大まかにとらえて、ある程度短期間の処置をして、しかも拮抗薬で投与が可能な状態にしておいて、その上で長期にわたって変化が出てきた場合、これを影響と見ましようというぐらいの判断でとりあえずは判断するしかないのかなと思っっています。

ではどういうふうにもリスクアセスメントのところに関わり合ってくるかという話になるんだと思うんですけども、この場合はニワトリの話でもあるし、非常に高用量の話のことですから、實際上この残留レベルのリスクアセスメントということになった場合には、恐らくあまり気にしなくてもいいのだろう。ハザード・アイデンティフィケーションとしては十分にできたと考えていいのではないかなと思っっています。いかがでしょう。

○ 相磯専門委員

了解しました。確かにこの試験は LD<sub>50</sub> でやっっていると思っますので、高用量だと思っます。

○ 上路座長

高用量ですね。義澤先生、何かコメント。

○ 義澤専門委員

特にございませぬ。データがない限りは疑わしいのは疑わしいと判断すべきだと思いますので。

○ 上路座長

ということになりますと、ここの中に遅発性神経毒性がグレーだというわけにもいかないので、否定できないぐらいなんですか。どういう表現をするのが。

でも、鈴木先生が指摘されたように、量的な投与量から見て、この試験自体はあったと認めてもいいということですね。

では、(4)の一番最後の「本試験においては」というところに、「遅発性神経毒性が認められた」ということを追加しておいてください。

どうぞ。

○ 相磯専門委員

あと1点、私の方で修文をさせていただいたんですけれども、軸索の「腫大」というところを「膨化」としましたけれども、義澤先生、これでよろしいでしょうか。

○ 義澤専門委員

いまだに両方使います。EPAのものを見ていたら、axonal degenerationにしているから「変性」でもいいのかなという気がしました。その方が無難かなと。

○ 上路座長

そうすると、軸索変性。

事務局、いいですか。

○ 高畑係長

はい。大丈夫です。

○ 上路座長

他に急性毒性試験から皮膚感作性まで。

他になれば、次に続けてください。

○ 高畑係長

それでは、24ページの14行目「10. 亜急性毒性試験」を説明させていただきます。

まず、事務局よりということで枠囲みで記載しておりますけれども、以下の試験はEPAの資料を基に記載しております。ただ、EPAではChE活性阻害に関しては、血漿ChE活性も考慮しまして、有意差があった用量を基に無影響量を示しております。

この点は、我々の農薬専門調査会の基準とは異なっておりますので、こちらの調査会の基準に従って、20%以上の阻害率を基準に整理しております。阻害率が不明なものにつきましては、EPAの判断をそのまま記載しております。

それでは、「(1) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)」でございます。

こちらは80 ppm投与群の雌雄で体重減少、臨床症状、振戦、攻撃行動、被毛着色が認められましたが、死亡例は認められませんでした。FOBにおきまして80 ppm投与群の雌雄で後肢握力低下、10 ppm以上投与群の雌で軽度の体温低下が認められております。10 ppm以上投与群の雌雄で赤血球及び脳のChE活性阻害20%以上が認められております。

別途設定しましたChE活性測定群におきましては、検体投与の影響は認められなかったということでございます。

25ページにまいりまして、本試験において10 ppm以上投与群の雌雄でChE活性阻害が認められたので、無毒性量は雌雄ともに1 ppmあると考えられたということでございます。

「(2) 90日間亜急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)」の試験でございます。

レグホン種ニワトリを用いまして実施されておきまして、検体投与に関連した臨床所見は観察されなかったということでございますが、10 mg/kg体重/日の投与群で1例が死亡しまして、検体投与に関連したものと考えられました。5 mg/kg体重/日の投与群で体重増加抑制傾向及び全血ChE活性阻害が認められております。試験終了時には有意差の見られない変化であったものの、体重増加抑制については検体投与の影響と考えられたということでございます。

神経病理組織学的検査におきまして、検体投与に関連した変化は認められませんでした。

TOCP陽性対照群におきましては、全血のChE活性阻害、体重減少、運動失調が認められておきまして、脳、坐骨神経及び脊髄に組織学的変化が認められております。

本試験におきまして、5 mg/kg体重/日以上投与群で全血ChE活性阻害が認められましたので、無毒性量は1 mg/kg体重/日になっております。

21行目以下、事務局より記載させていただいておりますけれども、亜急性遅発性神経毒性の有無について明確な判断が記載されていないということでございますが、こちらはどのように判断すればいいのかということございまして、EFSAの資料にはオキシデメトンメチルによりニワトリにおいて急性及び亜急性遅発性神経毒性を示す症状、機能変化及び病理組織学的検査への影響は認められなかったという記載があります。

ということで、義澤先生の方からは、「本試験では亜急性遅発性神経毒性は見られなかったと記載できるのではないのでしょうか」というコメントをいただいております、「神

経系の病理変化のグレードが高用量群ではわずかに投与群で増加し、equivocal だとも記載されています。」ということで、本来は試験追加すべきだというコメントもいただいております。

相磯先生の方からは、「オキシデメトンメチルの投与量が少々高目に設定されておることから、急性毒性症状が発現したと考えます」ということでコメントをいただいております。

「(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)」でございます。

ウサギを用いた経皮毒性の試験でございます。20 及び 2 mg/kg 体重/日群で筋の振戦が認められたため、投与量が変更されております。

5 及び 20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で赤血球の ChE 活性阻害が認められておりました。同群の雌で脳の ChE 活性阻害が認められたという結果でございます。

亜急性毒性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。

それでは、亜急性毒性試験に関して、(1) の方は何もコメントが入っていませんけれども、(2) は義澤先生の方からコメントが出ておりますけれども、亜急性遅発性神経毒性試験と亜急性 90 日間について、遅発性神経毒性として、神経毒性は認められると書いてもいいですかという。

○ 義澤専門委員

逆です。「認められなかった」と記載できるということです。

○ 上路座長

ここですね。ここはどうですか。

○ 義澤専門委員

これは本来だったら追加試験をすべきでしょうね。これは無視してください。

○ 上路座長

そうすると、相磯先生からは。

○ 相磯専門委員

私の方もこれは遅発性神経毒性がないのでいいのではないかとということです。

○ 上路座長

ないというふうに。赤池先生の御判断。

○ 赤池専門委員

そのとおりで結構だと思います。ですから、毒性はある程度しましたけれども、神経毒性としてはネガティブだと。

○ 上路座長

このところは亜急性毒性試験全体を見てそれでよろしいですか。

相磯先生、もうないですか。

○ 相磯専門委員

別段追加はございません。

○ 上路座長

よろしいですか。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

義澤先生から EFSA の資料云々で急性遅発性神経毒性はポジティブという話、先ほど議論しましたね。今回ののは亜急性の話で、用量も低いのでこの用量だったら出なくて当然という意味ですね。

○ 上路座長

そうですね。わかりました。

○ 鈴木調査会座長

よけいなことを申し上げました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、26 ページの 11 の慢性毒性の方からお願いします。

○ 高畑係長

25 ページのニワトリの亜急性遅発性神経毒性試験の最後のところに遅発性神経毒性は認められなかったという記載を入れるということによろしいですか。

○ 上路座長

それで結構です。

○ 高畑係長

わかりました。それでは、26 ページの 12 行目から「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の説明をさせていただきます。

「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。

ビーグル犬を用いまして実施されておりました、赤血球の ChE 活性は 0.125 mg/kg 体重/

日投与群の雌雄で統計学的に有意な阻害が認められたということで、今 20 から 52% の阻害が認められています。

脳の ChE 活性につきましては、1.25 mg/kg 体重/日投与群の雄で 45%、0.125 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で 12% から 46% 統計学的に有意な阻害が認められております。

本試験において 0.125 mg/kg 体重/日以上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 0.125 mg/kg 体重/日であるということでございます。

豪州の試験につきましては、濃度が補正されていない結果なんですけれども、結果も豪州の方は 1 桁、ワンドーズ高い毒性量になっているということかなと思います。

「(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。

Fischer ラットを用いておりまして、結果でございますが、52 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制のみ摂餌量の増加が認められております。同群の雌雄におきましての絶対及び比重量の増加。雄で精巣絶対重量増加、こちらは統計学的に有意差はないということでございます。雌で網膜変性増加、こちらも統計学的有意差なしということが認められておることでございます。

ここにつきまして義澤先生の方から卵巣への影響があるのではというコメントをいただいております。

赤血球の ChE 活性につきましては、4.6 ppm 以上で統計学的に有意があるのを認められておりまして、試験終了時で 52 ppm の雄及び雌でそれぞれ 83、84%、4.6 ppm 投与群でそれぞれ 61% 阻害されているといった結果でございます。

脳の ChE 活性につきましては、全投与群で統計学的に有意な阻害が認められ、試験終了時で 52 ppm 投与群で雌雄それぞれ 86 及び 84%、4.6 ppm で 53 及び 50% 阻害されているということでございます。

ここにつきましては西川先生の方から波下線部は念のためというコメントをいただいておりますが、こちらにつきましては恐らく米国の資料を参考に記載させていただいておりますが、米国資料につきましては 27 ページの 19 行目以下に記載がございます。脳の ChE 活性については更に低い、25 行目の 0.57 ppm 投与群の雌雄でそれぞれ 8.3、8.0% 阻害されたということで、米国ではこちらを統計学的に有意であったということで毒性とっておりますが、こちらの調査会の判断としては 20% 未満ということで毒性ととらないということでこちらには記載していないといったことなんですけれども、その前段に全投与群で統計学的に有意なという記載があるので、こちらは念のためかというようなコメントなの

かなと思います。

28 ページの枠の中、義澤先生からも米国の評価は「我々の基準で 0.57 ppm はネガティブですね」というコメントもいただいておりますが、先ほど説明したような形で EPA の資料と我々の調査会の判断というのを分けて記載しております。

28 ページの「(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)」の試験でございます。

こちらは ICR マウスを用いた、原体を用いた試験でございます。50 ppm 投与群の雌雄で間代性痙攣、15 ppm 投与群の雌雄で耳介に炎症、潰瘍及び表皮肥厚。雄で精巣上体の上皮細胞空胞化が認められたということでございます。

義澤先生の方から「15 ppm で認められたという耳介に炎症、潰瘍及び棘細胞症」、こちらは表皮肥厚と修正をされておりますけれども、こちらにつきまして「50 ppm 投与群で見られていないのかどうか確認すること」というコメントをいただいております。原文を見ますと「At the mid-dose level」ということしか記載がなく、50 ppm かは不明だということでコメントさせていただいております。

また、義澤先生の方から、精巣上体の上皮細胞空胞化については、その他の試験では見られていないということについてコメントをいただいております。

相磯先生の方から先ほども申し上げました用語の修正をいただいております。相磯先生のコメントの下から 3 行目のところで、この変化を無毒性量の判断根拠の 1 つとして取り上げていかというコメントをいただいているんですけれども、こちらにつきましては 29 ページの方に移っていただきます。調査会での評価としては、ADI の設定根拠というところでは 3 行目のところには含めていないんですけれども、米国及び豪州の方では 16 行目、本試験においてというところで根拠に含めた記載になっております。

こちらの 28 ページの方に戻っていただいて、7 行目のところで 15 ppm 投与群でと記載しているので、こちらを毒性ととるのかとらないのかというところでは、この原文からは判断が難しいかと思うんですけれども、この表現でよろしいか御確認いただければと思います。

慢性毒性試験、発がん性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、まず最初に 26 ページの方の (1) 1 年間慢性毒性試験で無毒性量は雌雄とも 0.0125 mg/kg 体重/日という、いわゆる赤血球の ChE 活性阻害が最後のところに深く係わっていくんですね。ということで、このところの無毒性量の取り方がこれでよろしいかど

うか、義澤先生。

○ 義澤専門委員

これでいいと私は思います。

○ 上路座長

相磯先生の方から。

○ 相磯専門委員

いいと思います。私の方の勘違いでした。この耳の所見の変化というのは無毒性量の根拠にはしていないというところです。

○ 上路座長

わかりました。あと義澤先生の方から 27 ページのボックスの中に卵巣も変化があるのではというところですけども、これは。

○ 義澤専門委員

この試験、EPA の資料の 3 ページを見てみますと、卵巣重量の減少というのが統計学的に有意な変化ではないんですけども、equivocal の反応として記載されています。

本文を見ますと、精巣の重量にしても統計学的に有意差がなくても影響としてとり挙げていますので、卵巣も記載しておくべきと思いました。といいますのは、後で繁殖試験とか、EPA では内分泌攪乱物質の影響もこの化合物は議論されているからです。

だから、そういう意味も含めて、生殖系の変化は記載しておくべきと思いました。

○ 上路座長

鈴木先生からどうぞ。

○ 鈴木調査会座長

ここは内分泌攪乱の話についてはまた後ほど議論しないといけないなとは思っているんですけども、明確に統計学的な有意差がないので、equivocal だと判断したと書いてあるわけで、もし書くのだったらそういうふうには書かないといけないし、影響があったという形で解釈してはならない変化であると思っています。

ですから、私は書かなくてもいいのではないかと思っています。長期の毒性のところでは雌でしょう。卵巣の話のところだから当然加齢性の話もあるし、ばらつきは非常に大きいわけだし、たまたまこのぐらいの変化というのはよく起こることかと思っていますけれども、いかがですか。

○ 義澤専門委員

32%の減少ですか。よく起こることかどうかわからないですが、了解いたしました。雄

の場合は重量が増加しているから統計学的有意差がなくても記載しているという理解でよろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

雄の場合のところも非常に微妙なところだと思います。どちらも言葉で病変がきっちり。まだ雄の方が割と上皮細胞、精巣上体に関して、あるいは精巣についても多少はあるのだけれども、卵巣は何もないでしょう。その辺のところの違いが1つあるのだと思います。

雄の副生殖器の病変に関しては、2009年ぐらいに Kenneth S. Korach という人が「Reproductive and Development Toxicology」というのを出している。この人はNIHSのLRDTのチーフです。その中で非常に細かく雄の副生殖器に関する形態変化と毒性学的な意義というものが出されていて、compoundとしてもかなりたくさん引用されている部分があります。そういう意味で雄についてはここの変化というのは無視できないと考えて悪くはないと思っているんですけども、卵巣については異論があります。

○ 上路座長

御了解しましたか。

○ 義澤専門委員

了解しました。

○ 上路座長

それでは、その次の28ページのボックスのところ、事務局の方からも少々わかりづらい書き方ですみませんという形で米国の27ページ以降の表現を書いてくださったんですけども、これで仕方がないですか。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

その次に(3)の2年間の発がん性のデータで確認することと書いてあるんですけども、これは確認不明ですと書いてありますので、これも仕方がない。

○ 義澤専門委員

50 ppmの投与群については記載されていません。通常、高用量、中間ドーズのみの変化だったら状況にもよりますけれども、影響としては考えないなというのが一般的だと思います。しかし、きちんと影響だと記載されておりますので、そのとおりに私たちが考えなければいけないかなと思います。

相磯先生、いかがですか。通常は考えない。

○ 相磯専門委員

通常は考えないので私もこういうコメントをしました。ここのところは 15 ppm 投与群の雌雄の耳介の炎症、潰瘍及び表皮の肥厚、ここを削除してもいいのではないかと思います。

あと、雄の精巣上体の上皮の空胞化は残す。

○ 上路座長

15 ppm 投与群で耳介にというところ。

○ 相磯専門委員

雄の精巣上体は 50 ppm で出ていましたか。

○ 上路座長

15 ppm 投与群の雄で精巣上体が認められる。それはそのまま残るわけですね。

○ 相磯専門委員

ちょっと待ってください。これは全部 15 ppm の話なんですね。

○ 上路座長

そうだと思います。だから、雄の方の反応だけ書いて、前の 15 ppm 投与群の雌雄でのそこは要らないということも。データが必ずしもないんですね。用量反応的ではないんですね。

○ 義澤専門委員

そうです。

○ 上路座長

そうなると、あえて 15 ppm のここの部分を残す意味がない。

○ 義澤専門委員

ただ、雄の精巣上体の空胞化は 15 ppm だけであっても他の試験で出ていますので、残さざるを得ないと思います。

○ 上路座長

ChE 活性阻害があるからね。

○ 義澤専門委員

大勢に影響はないと思います。

○ 上路座長

大勢に影響はないです。どういう症状があるかということだけ。

相磯先生、いかがですか。用量反応的に 15 ppm ではあったけれども、50 ppm のところはわからないということもあるし。

○ 相磯専門委員

普通に考えると、義澤先生がおっしゃるように 50 ppm でない所見というのは毒性とはとらない、使わない。

○ 上路座長

鈴木先生はどうか。

○ 鈴木調査会座長

これは決着がつかないんです。書いてある部分が非常にこのとおりにしか書いていなくて、組織病変については 50 ppm の話がないんです。間代性の痙攣が 50 ppm で出ているよというのでもそこは中毒が明らかという話になっているわけですし、ここは最近文書評価の際に我々で判断しかねるような場合というのは、権威ある外国の機関がやったものであれば、この場合には EPA はこのように判断しているという書き方にしておいて、ここでは我々としてはデータ不十分ながらこれを追認するかどうかという話にしておけばいいのかなと思っています。

いかがでしょうか。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 相磯専門委員

了解しました。

○ 上路座長

ということであれば、後ろの方に米国及び豪州ということが書いてありますので、そこで判断が出てくると思います。ということになると、28 ページの (3) のところは 7 行目、15 ppm 投与群の雄で精巣上体の上皮細胞空胞化、これだけは残すということで、相磯先生いいですね。28 ページの 7~8 行目にかけて、15 ppm 投与群の雄で精巣上体。

○ 相磯専門委員

これは米国、豪州で 15 ppm 投与群の雌雄で耳介の炎症、潰瘍等も記載されています。そうすると、そちらの判断基準を記載するしかない。

○ 上路座長

それをここに書いてあるから。

○ 相磯専門委員

もうそのまま載せていいのではないのでしょうか。

○ 上路座長

では、そのまま残しておく。わかりました。

○ 高畑係長

鈴木座長に説明いただいたように、米国ではというような評価の書き方も1つのやり方かなと思うんですけども、米国の方では50 ppmでどうかということは記載されておられませんので、単純に50 ppmでの影響は不明というような括弧書きで追記するか、あるいは脚注をつけるような形も1つの手かなと思うんですけども、併せて御検討いただければと思います。

○ 上路座長

難しいことを。

○ 鈴木調査会座長

そこまでしなくてもアメリカは50 ppmのところはとりあえず clonic convulsion、間代性の痙攣の話も挙げていて、ミッドドーズのところでも耳介の炎症性の変化と、もう一つ、精巣上皮の空胞変性をとっているわけですから、それでNOAELをその下にするとしているわけだから、そここのところが訳がわからないので、米国の記載をそのまま書いておくだけでいいのではないかと。これは追記をしてもどうしても答えは出てこないと思ったんです。

だから、今の高畑さんの提案も1つであるとは思いますが、そちらの方がよいという形であればそうされればいいんですけども、私はあまり薦めません。すみません、変なことを言いました。

○ 上路座長

米国と豪州の記載を29ページの9行以降、淡々と事実だけを書いておくということでもよろしいのではないかと判断ですね。

義澤先生、それでいいですね。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

いずれにしても、15 ppm以上でChE活性阻害が認められましたというところで、無毒量は雌雄とも3 ppmであると考えられた。ここは結論としては同じだと思います。

それでは、慢性毒性試験、発がん性、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 義澤専門委員

用語の問題です。

○ 上路座長

相磯先生から来た表皮肥厚というのは問題ないですか。

○ 義澤専門委員

はい。このとおりだと思います。

○ 上路座長

では、そのように直してください。高畑さん、いいですね。

○ 高畑係長

はい。ありがとうございます。

○ 上路座長

29 ページの 12 行以降、お願いします。

○ 高畑係長

それでは、29 ページの 24 行目「12. 生殖発生毒性試験」から御説明させていただきます。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」、Wistar ラットを用いた試験でございます。

結果といたしましては、親動物の受胎率は、対照群と統計学的有意差はなかったが、50 ppm 投与群でのみ背景データより低い値であったことから、投与の影響であると判断した。本試験において、親動物では 10 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等、児動物では 10 ppm 以上投与群で低体重が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動物で 1 ppm であると考えられたという結論になっております。

また、50 ppm 投与群で、こちらは既に長尾先生のコメントのとおり修正が入っておりますけれども、受胎率低下が認められたので、繁殖毒性に関する無毒性量が 10 ppm であると考えられます。

○ 上路座長

こちらは今日別に配付したペーパーで。

○ 高畑係長

今、もともとの評価書の方で説明してしまいましたけれども、今後は別紙の方で説明をさせていただきたいと思います。

別紙の 1 ページの 18 行目まで説明させていただきました。その後の 19 行目以下のカラムの中で長尾先生から一般毒性という言葉は繁殖試験の評価書では使われていませんということで、削除という形でよいかというコメントをいただいております、その後ですが、精巣上体は空胞化が認められたので、繁殖に関する毒性量はとありますが、精巣上体の空

胞化と繁殖への影響の関係には、この試験では明らかにされていないということで、受胎率の低下を繁殖への影響とするとコメントをいただいております。

その点に関連しまして、2 ページの方で 6 行目以下の枠囲いの中に事務局よりとありまして、4 行目の「また」以降、10 ppm 以上投与群で認められた精巣上体上皮細胞空胞化は、繁殖への影響としてよいでしょうかというコメントに対して、義澤先生の方から繁殖への影響の定義を受胎率や産仔数の変化と考えるならば、繁殖への影響に関連する変化と考えるを得ませんというコメントをいただいております、ここでもその後、長尾先生の方から、精巣上皮細胞空胞化は繁殖への影響としなくてよいということで、3 ページの上から 3~4 行目のところに記載いただいております、更に堀本先生の方からは、精巣上体上皮細胞の空胞化は繁殖への影響と考えて問題ないと考えますということで、先生方両方の御意見をいただいておりますので、御議論いただければと思います。

1 ページに戻っていただきまして、長尾先生のコメントの最後の部分ですけれども、「表 17：10 ppm 以上において、児動物の生存性低下を追記する」ということで、表中を追記いたしております。

その後、堀本先生より御意見をいただいたところで、あえて表にしなくてもよいのではないかというコメントをいただいておりますが、この辺りも後ほど御検討いただければと思います。

3 ページ「(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②」を御説明させていただきます。

こちらは SD ラットを用いた 50% MIBK 溶液を用いた試験でございます、別群としてオキシデメトンメチルの原体 (94.6%) と MIBK 群 50 ppm と別群を設けて混餌投与された試験でございます。

親動物では、50 ppm 投与群で体重増加抑制が認められておりまして、同群の両世代で受胎率の低下が認められております。

50% MIBK 溶液投与群では、受胎率が 33~63%、原体投与群では 20~57% であったということでございます。

その後の記載ですが、雄で両世代全投与群全個体で精巣上体空胞化が認められたとございますが、10 行目以下の枠の中で堀本先生からこちらは「全投与群に見られたのではなく、両世代の 50 ppm 投与群の雄全例に見られたのではないのでしょうか」というコメントをいただいております。

また、雌では黄体数の減少及び性周期の延長が認められ、同群で平均産子数減少が認められたとしておりますけれども、堀本先生のコメントの中で「黄体数の減少と性周期の延

長は 50 ppm 群に認められたものと思います」ということで、こちらの本文ではどの群で認められたのかというのが明確になっていないのかなというところなので修正が必要かと思っております。

また、堀本先生のコメントで同群で平均産子数減少が認められたとありますけれども、「産子数は児動物の項目として評価されています」というコメントをいただいております。

このコメントにつきましては、参照 4 の 9～10 ページの米国の資料を御覧いただきますと、10 ページの上から 2 つ目のパラグラフのところで、「For the offspring」ということで、児動物のところに「decreased litter size at birth」ということで記載があるんですけれども、これまでこちらの調査会の方では、平均産子数、同腹子数という表現でもいいのかなと思うんですけれども、そちらは親動物の所見としてとってきておりますので、米国評価書では児動物の方に記載がありますけれども、こちらの評価書では親動物の方に記載させていただいております。

堀本先生のコメントの中で順番が逆になってしまっていますが、3 行目のところの精巣と卵巣の絶対重量の減少の記載を追加ということですが、こちらにつきましては原文の方にも記載がございますので、EPA の参照 4 の 9 ページの下から 3～4 行目辺りに記載がございますので、追加して記載をしたいと考えております。

義澤先生からのコメントですけれども、雌雄ともに性ホルモンへの影響が示唆されるかもしれないということで、その後のところでも出てきますけれども、併せて御検討いただければと思います。

3 ページの 11 行目「また」以降ですけれども、9 ppm 以上投与群の雄、3 ppm 以上投与群の雌で脳 ChE 活性阻害、3 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球の ChE 活性阻害が認められたということがございます。

児動物におきましては、50 ppm 投与群で哺育期間中の体重増加抑制が認められておりまして、9 ppm 投与群で赤血球及び脳 ChE 活性阻害は認められなかったという結果でございます。無毒性量につきましては親動物が雌雄とも 1 ppm、児動物が 9 ppm という形になっておりまして、また長尾先生より追記いただいておりますけれども、50 ppm 投与群で受胎率低下が認められたので、繁殖に関する無毒性量は 9 ppm と考えられたということがございます。

4 ページ「(3) 発生毒性試験 (ラット)」の試験でございます。

こちらは SD ラットを用いた試験でございます。母動物では 4.5 mg/kg 体重/日投与群で一過性の振戦、摂餌量減少及び体重増加抑制が認められたということで、堀本先生の方

から追記をいただいております。

1.5 mg/kg 体重/日以上投与群で赤血球 ChE 阻害、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で脳 ChE 活性阻害が認められたということでございます。

胎児及び出生児に検体投与の影響は認められなかったということで、「児動物」のところを「出生児」に堀本先生の方から修正をいただいております。

無毒性量ですが、母動物で 0.5 mg/kg 体重/日未満、胎児及び出生児で本試験の最高用量 4.5 mg/kg 体重/日であるということでございます。催奇形性は認められませんでした。

「(4) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございます。

American Dutch 種ウサギを用いた試験でございまして、23 行目のところで母動物は妊娠 28 日にと殺したというところと、その下の 25 行目ですけれども、ChE 活性を測定したということで、堀本先生の方から修文いただいたんですけれども、従来評価書の記載につきましては、こちらの食品安全委員会あるいは農薬専門調査会で試験を実施したというわけではございませんので、試験を「実施された」というような受身系の形で記載をしております。

今回の評価書の中にはこのような形で、「測定した」とか、「と殺した」というような記載が散見されて統一がとれていないんですけれども、こちらも「測定された」とか、「と殺された」という形で統一をしたいと思いますっております。

その後、26 行目以降、結果でございますが、母動物では 0.08 mg/kg 体重/日投与群の赤血球及び脳 ChE 活性が統計学的有意に阻害されておまして、それぞれ 43、21% 阻害されております。

その後、長尾先生から修文をいただいておりますけれども、最終投与後 9 日の赤血球及び脳 ChE 活性は対照群と同等であったということでございます。長尾先生の方から「又は『妊娠 28 日』に修正する」ということでございますが、堀本先生の方からは「妊娠 28 日に修正する」ということでコメントをいただいております。

30 行目ですが、胎児では 0.8 mg/kg 体重/日群でということについては、堀本先生の方から削除してはどうかというコメントをいただいております、こちらの別紙の方では反映した形にさせていただいております。

全投与群で中手骨の骨化不全が増加したが、明瞭な用量相関性は認められず、通常でも所見の発生頻度には変動が大きいことから、検体投与の影響である可能性は低いと考えられたとまとめております。

義澤先生の方から、通常でもこの所見の発生頻度は変動が大きいということからという

ところに対するコメントかと思えますけれども、「これが一般的な考え方かどうか確認が必要です」ということで、御意見をいただいております。

本試験の無毒性量は親動物で 0.2 mg/kg 体重/日、及び児動物は削除になるかと思えますが、胎児で本試験の最高用量 0.8 mg/kg 体重/日であると考えられたということになるかと思えます。催奇形性は認められなかったということでございます。

義澤先生からコメントいただいたところに対してのコメントになるかと思えますが、6 ページの 4 行目以下の枠の中で、事務局より「胎児及び児動物で毒性所見なしとしてよいでしょうかという」投げかけに対しまして、長尾先生の方から「本試験で用いた系統の背景データとの比較が好ましいが、中手骨骨化不全の頻度 14.1~17.6% は自然発生頻度の範囲内と考えられるので、胎児における毒性所見はなしと判断してもよいと思えます」というコメントをいただいております。堀本先生からは「この試験では胎児には毒性所見なしとして問題はないと思えます」というコメントをいただいております。

生殖発生毒性は以上です。

○ 上路座長

ここで切りますね。ありがとうございました。

それでは、別紙というペーパーの方でやりたいと思えますけれども、一番大きい初めのところです。繁殖への影響というものに対して、精巣上体上皮細胞の空胞化、これが繁殖への影響と考えていいかどうかというところが義澤先生と長尾先生と堀本先生とで少しずつ御意見が違っているように思います。

まず義澤先生は、繁殖への影響とする。堀本先生も影響と考える。長尾先生は影響としないという言い方で 3 人三様なんです。

どうぞ。

○ 義澤専門委員

私のコメントですが、「繁殖への影響に関連する変化と考えられる」と記載しました。これは表現を濁らせて書いてあります。はっきりいって私も判断が難しいところがあり、専門家の先生方に確認したいと思ってコメントを書かせていただきました。

○ 上路座長

それでは、長尾先生の方からまずお願いします。

○ 長尾専門委員

非常に難しいといえば難しいんですけれども、上皮細胞の空胞化というのは他の毒性試験でも当然ほぼ同じような用量で投与量のところで認められているわけですから、この繁

殖試験でそれが認められたからといって繁殖への影響ということで評価するのは厳しいかなど。

10 ppm 以上で児動物で低体重とか、生存性の低下が認められているというのが資料 5 の 7～8 ページというところで見られていますが、これらは受胎率もそうですけれども、精巢上体上皮細胞の空胞化ということと関連があるとはどこにも触れていませんので、今言った空胞化を繁殖あるいは生殖への影響とする根拠が私にはわからなかったという。その関連がはっきりするのであれば、別に影響ととってもそれは全然構わないです。その辺、根拠がわからなかったからということでコメントしただけです。

○ 上路座長

ありがとうございます。そうすると、堀本先生からの御意見。

○ 堀本専門委員

最初にコメントを名誉のために。私はちゃんと時間どおり期限どおり出したんですけども、反映されていなかったということですのでよろしいですね。いかにも後から出したと誤解されてはいけないので。

○ 鈴木調査会座長

遅かったです。期限に間に合ってなかった。昨日の夜中に届いたと思います。

○ 上路座長

昨日の 13 時までだったはずですよ。

○ 堀本専門委員

そうです。長尾先生よりも先にメールは出しましたから。

○ 鈴木調査会座長

実際に届いたのは後だった。夜中だったと思います。

○ 堀本専門委員

送ったのは朝一で、8 時半ぐらいに送信したのですが・・・。

○ 鈴木調査会座長

サーバーのところが悪かったのではないですかね。

○ 上路座長

お忙しいことは重々承知していますので。

○ 堀本専門委員

1 つ確認したいんですけども、従来は一般毒性における無毒性量と繁殖における無毒性量というような形で、分けて書いていなかったように思うんです。今までは特に親動物

の無毒性量は幾らかと、兎動物は幾らかと、繁殖に影響は見られませんでしたというのが踏襲されている記載の仕方だと思うんですが、特にこの場合、例えば影響があるような場合には分けて書くとかということはあるんですか。

○ 鈴木調査会座長

今までの繁殖試験のところは、言われているように Systemic Toxicity というのと Reproductive Toxicity というのを明確に分けてはいなかった。だから、Systemic Toxicity で NOAEL がとれてしまって、そのことについては一切 Systemic だとは言わずに、その繁殖試験の NOAEL はこうである、繁殖に関する影響はなかったという書き方にしていました。ただ、今回のように有機リン剤でしょう。それで ChE 活性阻害の話で、しかも 20% 阻害というような話で神経症状すら出てこないような状況のところを基にして NOAEL を決めるわけです。それを何と言うかということ、やはり Systemic Toxicity というような形で、一般毒性と訳してありますけれども、そういうような形でとらえざるを得ない場合がまま出てくるだろう。

その意味でここではどうか、外国では割とこういう書き方をしている例も多いので、我々としても今後こういう書き方に嫌悪感を示さずに、分けて書けるものならば分けて書いてもいいのではないかというのは個人的には思っています。

とりあえず今までの整合性というようなことであれば、今まで一般毒性というのを使っただけでこなかった点については、踏襲しても当面はいいのかもしれませんが。いずれにしても NOAEL は出てくることは出てくるわけです。

○ 上路座長

それは長尾先生の方からも同じ指摘がございますね。

○ 堀本専門委員

私も従来 of 海外のデータとか、我々が昔、試験報告書に書いていたところには分けて書いており、毒性学的な無毒性量と繁殖に及ぼす影響に対する無毒性量という形で明確に分けて書いてきていたので抵抗はないんですが、分けるときの問題としてこの所見が繁殖に及ぼす所見とみなすのか、一般毒性とみなすのかというところの線引きが非常に迷う場合があります。

○ 鈴木調査会座長

言わなければいけないなと思っていたんですけども、今、例にした ChE 阻害は明確に線引きができますね。問題になるのは、精巢上体の上皮の空胞化のところだと思います。

長尾先生は割と明確に答えられていたと思っているんですけども、繁殖試験のエンド

ポイントというのは繁殖がどうなったのか、子どもがとれたのか、とれないのかということが一番最終的なエンドポイントになるんです。今回の場合も EPA の書きぶりなど見ていると、影響だろうというのは書いてある部分もある。産子数の低下等、これも「litter size at birth」となっているので、出生でこれもややこしい。死産児をどうとられているのかわからないものね。そこら辺のところを関連のある、義澤先生の造語ではなくて、そう書いてあるんだ。関連のある変化である。だけれども、明確に繁殖毒性の変化とはしていない。どちらかというとうわかないという書き方になっていると思います。ですから、このところは後のその他の試験のところも見て、雄の生殖能力に対してこの精巣上体の上皮空胞化がどのくらい悪影響を持っていたのかということ。

もう一つは、ここに書いていないんですけれども、変異原性試験、遺伝毒性試験のところで優性致死試験がラットで行われているんです。ラットで行われてトップドーズが 5 mg/kg 体重/日なんです。50 ppm というのは 2.3 mg/kg 体重/日ですから、そのところの試験を見ると、基本的にはネガティブになっている。投与期間とかいろんな問題があるかもしれませんが、雄に対する影響として、要するに死んでしまうような着床が阻害されてしまうような、あるいは着床して間もなく死んでしまうような変化はこの 5 mg/kg 体重/日までのところでないということを考えると、トータルでも見た場合、繁殖のエンドポイントに対しては直接的には結論が出せないのではないかな。

影響であることは影響だろう。でも、それもなかなか難しいところがありますね。一番低いところから全部影響が出てしまっているという書きぶりのある試験もあるし、その辺りでどこまでをどうするかというような話とちょうどボーダーラインのところ当たる変化なのかな。あまり決め付けない方がいい。それは先生も言うておられると思うんだけど、私もそう思います。

○ 上路座長

鈴木先生の御意見でよろしいですか。

○ 堀本専門委員

そのとおりだと思います。この場合、そういうスタンスで見たときに、無毒性量を上げる、繁殖毒性というのをどこで線引きをするかということです。私としては可能性として全くないと否定できない部分で一応こういう所見が出た以上は、この試験の中での毒性という意味で、無毒性量というのはもう一つ下げた方がいいのではないかなという安全策をとった形の意味なので、あくまで生殖器に変化が出ているということであれば、当然何らかの可能性というのは否定できないだろうということで、この繁殖試験の中での無毒性量と

いうのは下の用量がいいと考えました。

○ 鈴木調査会座長

それは長尾先生が比較的明解にお答えになっていて、50 ppm の繁殖毒性の指標を何とするか、産児数の低下というようなことで明確に書かれていると思うんです。そのところを指標にすると、その下のところがある意味では NOAEL になるわけで、そこを LOAEL にするという根拠はあまりないのかなと思っていました。その辺、長尾先生と議論していただきたいなと思っています。

実際は Systemic Toxicity の話のところではアセチルコリンエステラーゼの阻害のところでもっと低いところが担保されていますから、その辺りはあまり気にしなくてもいいのかなとは思っている。

○ 上路座長

長尾先生から。

○ 長尾専門委員

今、先生から説明していただいたとおりで、特段これ以上は私の方からはありません。

○ 上路座長

ありがとうございます。もう一つ、表 17 ですけれども、これについて表を作成する必要はないというお考えも示されましたし、あと「生存性低下」が適切な用語なのかどうか。これは長尾先生のコメントを踏まえてということですか。表 17 の 10 ppm の生存性評価のところですか。

○ 長尾専門委員

生存性の低下を追記してくださいということに関しては、特別御異論はないと思います。私の方から表 17 削除は別に申ししていませんので。

○ 上路座長

そうですか。

○ 堀本専門委員

私の方から削除というは出しました。本文中に書かれていないところをあえて両世代両方に書きました、記載しましたというところが非常に引っかかったんです。あえて表をつくることによってそういう問題を起こしてしまう。記載していないのに勝手に判断して、出ているから両方出ているだろうという形で書くよりはむしろ文章で書いてあることを書いた方がいいのかなと思っています。こちら側で細かいデータを持っているわけではなく、性別、世代をきちっと分けて表にするほどの根拠の情報がないのかなということで、表を

つくる必要はないのではないかなと思いました。

所見を見ても、あえて性別だとか世代を一覧表にするほど差が出ているとか性差があるとか世代間で違うということでもないのかなと思ったので、表にするまでもないというコメントにしました。

○ 上路座長

今まで両方書いていましたね。

○ 佐藤課長補佐

そうですね。雌雄が不明なときには両方書いているケースがありました。

○ 鈴木調査会座長

もう一つ言っておかなければいけないのは、この評価書全般にわたって表と本文という形のところなんですけれども、表に書いてあることというのは基本的に毒性の所見であるという理解になっております。

毒性なのかどうかかわからないとか、だけれども、重要なことだとかというのは表中に加えずに本文中に追記するような形で書いてきています。それからすると表の問題は F1、F2 のところで見ると、どこが違うかということ 50 ppm の親のところでは振戦というのが雄、雌に見られている。つまり、行動上所見の話があるんですが、それ以外は基本的にはそんなに違わないです。F1 のところの雌の 50 ppm で若干所見が減っている。これを文章だけで書くとか若干わかりにくいけれども、表にしてあれば冗長な部分はあるんですけども、それなりに理解できるのではないかなというのが今までの考え方の話だと思っています。

2 つ目の生存性なんですけれども、これは *viability* の低下という言葉を取ってきたので、この点は長尾先生の言われるとおり、どなたも御異存はないと思うんですが、*viability* という言葉を生存性という言葉で訳しているのかという話で、事務局からの疑問というのは生存性以外に考えられないんですけども、いかがですかという意味合いでした。

○ 上路座長

堀本先生、いいですか。そうすると、今、鈴木先生から御指摘のあった生存性低下ということで、*viability* を生存性低下として訳したままでいいんですか。そこがわからないんですけども、わかりますか。よろしければそのまま使わせていただきます。

それでは、遅れてしまってすみません。一番初めの (1) 2 世代繁殖試験のところはこうということで、でも繁殖への影響はさらりとこの程度で書いておくということで、長尾先生、よろしいんですか。

○ 長尾専門委員



あるいはこれはなぜ大事なんだというときによく言われるのは、子どもや胎児の感受性は高いんだという話をされるんですけども、これもいろいろ調べてみますと、実際は母体の中の状況あるいは生まれてから母乳を通じて暴露されるところ、その辺のところを幾つか測ってみて体重当たりで見えていくと、実はかなり体重当たりの摂取量が大きくなっている。決して胎児のところの感受性が高いわけではないという話が結構出てきているんです。

ですから、その辺のところは慎重に見極める必要があるし、恐らく OECD の方も Developmental neurotoxicity に関してはもうやらないと。代わりに拡張型 2 世代試験みたいなどころに活路を求めようというような状況になってきていると思います。ですから、その辺りを見据えた上で、我々としてはあまり慌てないで科学的に見ていった方がいいのかなと思います。

今回のところでホルモンの作用があったのかどうかというのを本当にはわからないという書き方になっています。高用量のところのハザードの問題としてどこかで興味のある方が研究されるというようなことがあれば、それは是非やっていただければいいんですけども、恐らくはリスクアセスメントには直接関係がないかなと思っております。

結論めいたことを行ってしまって話がしにくくなるといけない。それはどうぞ御自由に反論などしていただきたいと思います。

○ 上路座長

義澤先生から質問がありましたけれども、今の鈴木先生の。

○ 義澤専門委員

今の鈴木先生の御説明で非常に納得できると思います。この評価書をつくる際にその辺の議論は別に必要ないと思っています。ただ、そういう可能性も EPA で議論されていたというのは、私たちは認識しておくべきだと思ってコメントさせていただきました。この所見を見たら、やはり疑う人はいると思います。ということでコメントをさせていただきました。

○ 上路座長

ありがとうございました。あと堀本先生の方から 3 ページのボックスに入ったものがありますけれども、そういうところでいろんな追加の記載とか、事務局の方で回答しておりましたけれども、それでよろしいですか。

○ 堀本専門委員

よろしいです。

○ 上路座長

その次に、長尾先生のところは4ページのボックスのところを受胎率低下を追記してそれに伴って無毒性量9 ppmということで修文がされています。これはよろしいですね。

○ 長尾専門委員

はい。結構です。

○ 上路座長

それと5ページのところで堀本先生から書いてあって、これも修文してありますからこれでいいですね。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

あとは義澤先生の5ページの真ん中のところの参照1、EPAのデータですけれども、詳細はないですねというので、これはいいですね。

○ 義澤専門委員

結構です。

○ 上路座長

その次の5ページの堀本先生と長尾先生の修文もいいですね。

○ 堀本専門委員

これはされたというか、いずれにしても他のところはそういう形で書いてあったので、統一という意味で書いたもので、統一していただければいいです。

○ 上路座長

その次に、あとは6ページの義澤先生から書かれた一般的な考え方かどうかという確認、この問題は長尾先生と堀本先生から答えが書いてあるということで、これも何かありますか。

○ 長尾専門委員

答えということで書いたわけではないんですが、義澤先生の方は通常でもこの所見の発生頻度には変動が大きいからという理由で、投与の影響であるかという考え方でいいんですけれども、通常この以上はこのような考え方で全然構わないなということで、私がこの四角の中に書いたのとは少し違いますけれども、これで結構だと思います。

○ 上路座長

義澤先生、いいですね。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

御了承いただける。それでは、ここまで来ましたけれども、よろしいでしょうか。

○ 高畑係長

すみません。1点だけ別紙の方に堀本先生のコメントを反映し忘れていた部分がありまして、御説明させていただきたいんです。

2ページの表17なんですけれども、親動物の50 ppmの雄で精巣絶対重量減少というのがあるんですけれども、参照4の9ページの方にこの辺りの記載があるんですけれども、堀本先生からは9ページの4つ目のパラグラフになりますけれども、太字になっているこちらは「The reproductive toxicity LOEL was established at 10 ppm」とあるところなんですけれども、10 ppmでLOELだと記載がありまして、その後に「based on decreased absolute testis weight」ということで、10 ppmで精巣絶対重量の減少があるということが記載されておりますということで、コメントをいただきました。

この事務局の50 ppmというところについては、同じく9ページの2つ上のパラグラフのところで、「in high-dose males」ということで記載があったものですから、事務局ではここを拾っております。御検討いただければと思います。

○ 上路座長

両委員、御了承いただけますか。

○ 堀本専門委員

検討する必要はないです。記載誤りだと判断するのかということだと思えます。

○ 上路座長

いいですか。御了承を得たということです。

○ 高畑係長

引き続き御説明させていただいてよろしいですか。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 高畑係長

先ほど繁殖のところを併せて説明すべきだったかと思うんですけれども、先に遺伝毒性の方を飛ばしまして、その他の試験の(5)～(7)まで繁殖に関する試験がございますので、こちらを先に御説明させていただきたいと思います。

別紙の方では7ページからになります。まず堀本先生の方から項立てについて御意見をいただいております、現行の(5)～(7)を(5)の①②③してはどうかと。併せてタイトルも変更してはどうかということでコメントをいただいておりますので、後ほど御検討いただければと思います。

(5)の試験でございますが、精巣上体空胞化の回復性並びに精子の数、形態及び運動性への影響を検討するために、SDラット原体を用いた試験が実施されております。精子数及び運動性に対照群と投与群で差は認められなかったが、異常精子及び運動性のない精子が多く、試験の精度が低くなったと考えられたと結論されております。

義澤先生の方から、適切な評価はできなかったと判断すべきですというコメントをいただいております。

その後、9 ppm以上投与群で精巣上体空胞化が認められ、発生頻度、重篤度に用量相関性が認められたということで、50 ppmで6か月間投与した個体に回復期間を置いたところ、義澤先生の修文ですか、「重篤度は減じたものの、完全な回復が見られない個体も認められた」ということで、病理組織学的に精巣には影響が見られなかったという記載をさせていただきます。

そこに加えまして、7ページの一番下、枠の中でございますが、堀本先生の方からも回復期間を置いてもということと、精巣上体の空胞化を追加するというので修文をいただいております。

その後、本試験の結論として、赤血球及び脳ChE活性は全投与群で統計学的に有意に阻害され、ChE活性阻害は赤血球で12～53%、脳では15～78%ということでございました。

(6)の試験なんですけれども、精子の運動性の検討でございます、SDラットを用いた試験です。ここに9週齢のという形で堀本先生から修文をいただいております。精子の運動性、精巣重量、精巣の病理組織学的所見に検体投与の影響は認められなかったという結論でございます、これに関しまして義澤先生の方から精子数はというコメントをいただいておりますけれども、参照4の方には記載はございませんでした。

あと50 ppm投与群で精巣上体空胞化が全例に認められたということ、9 ppm投与群では投与2か月後以降に一群1～3例で空胞化が認められたということでございます。

赤血球、脳のChE活性も有意に阻害されたという結果でございます。

(7)の試験でございますが、雄ラットの繁殖性の検討ということでタイトルを修正いただいております。

2世代繁殖試験で認められた受胎率の低下が、雄親動物の障害に起因したもののか否かを

検討するためということで実施された SD ラット検体を用いた試験でございます。こちらにつきましても、21 行目のところ、23 行目の記載を前に持ってきてまして、投与群の雄全例に精巣上皮空胞化が認められたが、交尾率、受胎率、着床前後の胚損失、一腹当たりの生存胎児数に検体投与の影響は認められなかったという形で堀本先生の方から修文いただいております。

本試験とその後の 24～27 行目でございますが、2 世代繁殖試験で認められた受胎率及び児動物への影響について、本試験からそれらは検体投与された雌への影響が原因であり、雄への投与が原因ではないと考えられた。また、精巣上皮空胞化は受胎率に影響しないと考えられたという結論につきましても、義澤先生の方からは今回の資料からはこの結論になると思いますというコメントをいただいております、長尾先生からはこちらを結論として問題ないと思いますという御意見をいただいております。

9 ページ、堀本先生からは、この 2 世代繁殖試験以降の記載については削除することを提案しますということでコメントをいただいております。

繁殖の部分は以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。その他の試験が 35 ページ以降あるんですけども、今まで雄の繁殖試験と精子の運動性、繁殖毒性と分かれていたものを 1 本に、雄の受胎能に関する試験、これがいいのかわからないんですけども、そういう形で 1 本にまとめてそれぞれの中を細かく切った方がいいのではないかとというのが堀本先生の御提案でございます。

長尾先生、いかがでしょうか。

○ 長尾専門委員

ここの四角で囲んである変更案ということで、むしろ試験の内容がよくわかりますので、私はこれで結構だと思います。

○ 上路座長

そうしますと、「(5) 雄受胎能に関する・・・」、タイトルとしてはこういうことでよろしいですか。

○ 長尾専門委員

雄で間違いではないんですけども、雄側から見れば通常は「授ける」という字の方です。

○ 上路座長

「授胎」で。

○ 長尾専門委員

別に間違いというわけではありませんが。

○ 上路座長

堀本先生、いかがですか。

○ 堀本専門委員

以前はよくそういうことにこだわって使い分けはしていましたが、最近はそんなに分けていないのではないかな。使われ方としては全部「受胎能」にしているのではないかと思います。

○ 上路座長

わかりました。間違いではないと。そここのところにすべてラットの試験だったので「(5)雄受胎能に関する試験(ラット)」とひとくくりでいいですね。全部ラットですね。それを入れていただいた方が。

○ 堀本専門委員

これはコメントしますと背景は、資料4の22ページのところのEPAの資料はそういう形でまとめてあるものですから、私はあえてわざわざ独立させた試験の形にしたのは何か意味があったのかなという心配を提案するときにしたんです。

○ 上路座長

わかりました。では、そういう堀本先生の御提案のとおりにして直していただきたいと思います。義澤先生の方からあったのは、どこだろう。この7ページのボックスのところの義澤先生から適切な評価はできなかったと判断すべき。これは何ですか。

○ 義澤専門委員

精子数及び運動性に関しては試験の精度が低くなって、投与群と対照群とで差が認められなかったという記載ですので、適切に評価できなかったというのが本当のところかなと思いましたが、いかがなんでしょうか。

○ 堀本専門委員

微妙にそうするとニュアンスは変わるんだと思うんです。適正にできなかったということは、あくまでも評価の対象にしてはいけないとなってしまうのかな。でも、これは資料としては恐らく精度は低かったけれども、多分参考にした形で評価の対象にしているのではないかな。若干意味合いが変わってくる。ここの委員会の中でそれをどう判断して、あくまでも適切にできなかったということの評価し、根拠資料という形としてはとらない方がいいとなってしまうのではないかなと思うんです。

○ 上路座長

むしろ対照群と投与群で差が認められないということは、お薬の影響がないということですね。

○ 堀本専門委員

データ自体が非常によくなかったので、コントロール自体が悪かったというか、その中にも異常なものがたくさんあったので、要するにマスクされてしまっているかもしれないということですが、精度は低いというニュアンスで、こちらの原文を訳すとそういうふうになるんです。

義澤先生が言われるように、厳しく見ればこれは適正に評価できなかったということになるでしょうけれど、ただ、資料としては評価しているんだと思うんです。そういう意味では精度は低いけれども、影響はなかったんだという形の結論は出ているということだと思います。

○ 上路座長

わかりました。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

大体そういうことなんですけれども、この試験をやられているのが1987年、次の精子運動性が1991年、繁殖性の試験が1992年、20年以上前の話なんです。この時期にコンピュータアソシエーティッドのスパームカウントというのはやられていたかというところとやられていない。今ちょうど開発中ぐらいの時代だったと思います。

CASAでやったとしても、実際には精巢上体尾部を取り出してきて、一旦インキュベートして、そのときにどのくらいのところでどうやるかなどというのは本当にきじ加減のところがいっぱいあって、生存精子あるいは運動性の精子を90%にしたいとか、あるいは70%台でいいのだとかというような形というのは、その場所でそれなりのノウハウがあって幾らでもデータはつくれるよというよな話をよく聞くことがあります。ですから、この時代のこの話はマニュアルの話でしょう。そうすると、果たしてどうなのか。あまり厳密なことを言ってもしょうがない。この時代としては最大限のことをしたのじゃないかと考えるしかないんだと思います。

ですから、資料としてというところがいいところかなと思います。

○ 上路座長

落としどころを教えてくださいました。ありがとうございます。

その次に義澤先生のはいいと。堀本先生からの修文案も取り入れられていいですね。

8ページの堀本先生から、これも入れてくださった。精子数はわからないから仕方がないと。

8ページの(7)の繁殖性の検討、ここは繁殖毒性試験という名前になるんですか。

○ 義澤専門委員

ここのタイトルはこれにするわけですね。

○ 上路座長

これがここのところですね。

受胎率の低下について(7)を結論としてよろしいですかというのは、何か。ここは先ほど大分もめて、さらりと書きましょうということでしたね。

○ 高畑係長

8ページの24~27行目のところは雌への影響が原因であるとか、そういったところの記載はこのままでよいかと思います。

○ 義澤専門委員

私も長尾先生もこれでいいのではないかということです。

○ 上路座長

いいんですね。わかりました。すみません、ありがとうございます。

性ホルモンへの影響はもういいと。

○ 義澤専門委員

結構です。

○ 上路座長

そうすると、あとは堀本先生のところは2世代繁殖試験、以下の記載を削除すること。これは抜いてありますね。違いますか。

○ 堀本専門委員

最後のところが義澤先生と長尾先生はそのままいいのではないかというところで、私は非常に限られた情報で、この委員会としての結論をここへまであげることができるかなということで、あえてここは削除した方がいいのではないかという提案をさせていただいたんです。

○ 上路座長

必ずそうした方がいいんですか。

○ 鈴木調査会座長

時間も過ぎているし、ここであまりこだわっても答えは出てこないなので、これも主語を明らかにして、どこどこではこういうふうに評価しているという形にされたらいかがかなという。いかがでしょう。

○ 上路座長

すみません。それでは、繁殖関係が一通り終わったということです。時間がせまっているんですけども、続けさせていただきます。今日はもう1剤だけにする。絶対終わらすということにさせていただきますして、34ページの「13. 遺伝毒性試験」のところをお願いします。

○ 高畑係長

資料の2の方に戻っていただきまして、34ページの4行目から御説明させていただきます。

遺伝毒性試験は表18のような試験で実施されておりました、*in vitro*試験では大部分が、また、マウス用いたスポットテストで陽性の結果が得られております。

*in vitro*の試験系で遺伝毒性を示すことは明らかであったということで、しかし、*in vivo*の小核試験及び*in vivo/in vitro*コメントアッセイで陰性の結果が得られた。また、ラット及びマウスを用いた2年間の発がん性試験では、両者とも発がん性を認められていないということで、生体内において発がん性につながるような遺伝毒性はないという形でまとめさせていただいております。

35ページの5行目の方から代謝物の試験、記載がございまして、M01、M02、M06及びM07の試験が実施されたということで、M06及びM02は*in vitro*で毒性を示した。*in vivo*の試験では院政の結果が得られたと。M06及びM07は*in vitro*で細菌に対し変異原性があると考えられたという記載にさせていただきますしております。

毒性試験は以上です。

○ 上路座長

佐々木先生の方からお願いします。

○ 佐々木専門委員

基本的なスタントしてそれでいいと思うんですけども、幾つかまずいかなというところがある。文章を直したんですけども、送る暇がなかったので申し訳ないです。

まず語句の間違いとか、試験の名前の間違えがあります。コメントアッセイとありますけれども、コメントアッセイではないです。アルカリフィルタ溶出法。別の方法。原理は一緒なんですけれども、原文には「alkaline elution assay」とありますけれども、

多分アルカリフィルタ溶出だと思います。

あとあちらこちらにあるんですけども、遺伝毒性試験とあるパラグラフの上から3行目、ラット精巣「一次培養」細胞とありますけれども、これは普通「初代培養」と言います。ですから、一次は全部初代に直してください。一括変換をお願いします。

語句としてそういったところがおかしいなと思ったんですけども、あと事務局のこれでいきますと、*in vivo*で陽性はスポットだけとなっていますけれども、*in vitro*だけで陽性とはいえないと思うんです。つまり、*in vivo*でも陽性であると。*in vitro*と*in vivo*のコメントと書かれているものは正真正銘の*in vivo*ではないので、正真正銘の*in vivo*はスポットだと思います。これが陽性ということは、*in vitro*、*in vivo*両方とも陽性に見るべきだと思います。

そこで直してみたんですけども、まず優性致死試験が実施された次からです。結果は表18に示されている。*in vitro*の試験の大部分は及び*in vivo*の試験ではとありますけれども、*in vivo*の試験ではを削除してもらって、大部分及び*in vivo*の試験ではというのをに入れてもらって、マウスを用いたスポットテストで陽性が得られた。その後は今度はオキシデメトンメチルは*in vitro*の試験系を消してもらって、いきなり遺伝毒性を示すことが明らかだったと飛んでもらったらどうでしょうか。

つまり、*in vitro*、*in vivo*両方とも陽性であった。しかし、今度は打ち消すような形になるんですが、*in vitro*、*in vivo*からまたまで全部削除してもらって、しかし、ラット及びマウスを用いた2年間発がん性試験では、ラットでマウスとも発がん試験、発がん性は認められていない。以上より、ここで先ほど鈴木先生がおっしゃられたように主語をはっきりするという意味で、米国はオキシデメトンメチルは遺伝毒性を示すものの、その遺伝毒性は発がん性につながるようなものではないと評価しているとしました。

これはわからないと言うしかないんですけども、原文を見ますとチャイニーズハムスターの試験などでも「severe cytotoxicity」というのがあったり、つまり毒性が非常に強いみたいなんです。ですから、遺伝毒性の立場からすると、仮にDNAに損傷があっても死んでしまえば無事通過なんです。だから、もしかすると先ほどから問題になっている精巣上体上皮空胞化も細胞が死んでいる。これが原因で細胞が死んでいるかもしれないです。わからないです。

そこで事務局の聞かれている括弧書きなんですけれども、わかりませんというしかありません。疑おうと思えば幾らでも疑えます。ですから、わかりません。先ほど鈴木先生が言われたように、優性致死がネガなんです。これがポジだったら話は簡単なんですけれ

ども、ネガなので何とも言えないです。

しかも生殖の遺伝毒性、繁殖に関係する因果関係の文献は一切ありませんから、もうわからないと言うしかありません。疑おうと思えば何ぼでも疑えます。ですから、ここは完全に事務局のボックスはこういうことは、これはわからないと言うしかありません。

大体そんなところですよ。ですから、もしこれでこのように直すとしたら、また後のところになるんですけども、健康影響評価でも文書をいじる必要がある。それは後でいいですか。

○ 上路座長

そうすると、今、先生がお話しされました内容、少し文章にして事務局の方へ。

○ 佐々木専門委員

ここにありますので。

○ 上路座長

では、渡してください。結果的に *in vitro*、*in vivo* ともに陽性になっているんですけども、一番最後の生体内でのいうところが陰性だからというところだけしかないんですね。

○ 佐々木専門委員

生体内ではたしかこれは陽性だったと思います。スポットは陽性ですから。ですけども、発がん性はネガなので、つまり遺伝毒性はあるんです。あるんですけども、それは発がん性につながっていないと考えざるを得ないと思います。

○ 上路座長

難しいですね。

○ 佐々木専門委員

ですから、いわゆるジェノトシク (genotoxic) かノンカノジェノトキシク (non-genotoxic) か。

○ 上路座長

文章を送ってください。お願いします。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

確かにこの発がん性についてはラット、マウスともないんですけども、こういう ChE の阻害剤の場合は、どうしても用量が低くなって、高用量での試験がなかなかできません

ので、これは高用量での発がん性がないということはいえないと思うんです。だから、発がんにつながるような遺伝毒性はないと言っていいのかなという気はするんです。

○ 佐々木専門委員

原文ではそう評価しています。ですから主語をはっきり。

○ 廣瀬委員

それをはっきり。データがないのでわからないと言うしかない。

○ 上路座長

それでは、すごく時間が押してしまいましたけれども、その他の試験、ChE の方の阻害、お願いします。

○ 高畑係長

それでは、35 ページの 10 行目、下から 3 行目ですけれども、「14. その他の試験」の (1) ChE 活性阻害試験でございます。

SD ラット原体を用いた試験でございます。試験期間中、臨床症状は認められなかったということで、剖検時にも毒性所見は認められなかったということでございます。

赤血球の ChE 活性は、統計学的に有意に阻害されたが、20%以上の阻害は 0.45 mg/kg 体重/日の以上の雄に 2.5 mg/kg 体重/日群の雌で認められたということで、14 日目には 0.45 mg/kg 体重/日以上雌雄で認められたということでございます。脳 ChE 活性は 0.45 mg/kg 体重/日で認められたということでございます。

(2) は SD ラットを用いた原体の試験でございます。試験期間中臨床症状は認められなかったということで、9 ppm 以上の雌雄で 20%以上、脳の ChE 活性の方は 3 ppm 以上の雄、9 ppm 以上の雌で認められたということでございます。

(3) の試験ですが、SD ラットを用いた経皮の試験でございます。試験期間中臨床症状は認められず、剖検時にも毒性所見は認められなかったということでございます。赤血球、脳の ChE は 5.0 mg/kg 体重/日の雌雄で認められたということでございます。

(4) ですが、脳の ChE 活性阻害について検討するために SD ラットを用いた試験が実施されておりまして、80 ppm 投与群の雌雄で 77~78、10 ppm で 49~53%阻害されたということで、1 ppm 以下では雌雄とも阻害は認められなかったという結果でございます。

(5) ~ (7) は先ほど説明しましたので、38 ページの 15 行目 (8) に進ませていただきます。

ヒトにおける血漿及び赤血球の ChE 活性への影響を検討するために、ヒト志願者の試験が実施されております。単回または反復投与の試験でございます。単回投与として 7 名に

御覧のような用量で実施されておりました、反復投与につきましては4名に0.05 mg/kg 体重/日で25～30日間、2名に同用量で60日、1名に0.1 mg/kg 体重/日で120日投与されている実施があります。

その結果でございますが、単回投与群では1.0 mg/kg 体重/日時に血漿及び赤血球のChE活性が18及び14%阻害されたということで、無影響量は0.5 mg/kg 体重/日としておりますが、西川先生から「恐らく20%以下だということかと思いますが、波下線は削除では」とコメントをいただいております。

0.05 mg/kg 体重/日投与群で、血漿及び赤血球は30日間から60日間、反復投与の試験ではいずれも阻害されなかったということでございます。

0.1 mg/kg 体重/日の120日間の反復投与の試験では、血漿で40%、赤血球で50%阻害されたということでございます。熱作用試験でもコリン作動性の症状が認められなかったということでございます。

結論について義澤先生からNOAELを記載してはどうかということで、無毒性量は0.05 mg/kg 体重/日ということで記載しております。

(9)の*in vitro* ChE活性阻害試験でございます。

オキシデメトンメチル代謝物M06、M07を用いた試験が実施されておりました、脳ChE活性に対する $IC_{50}$ は、オキシデメトンメチルで $2.71 \times 10^{-6}M$ 及びM07で $1.0 \times 10^{-9} \sim 1.0 \times 10^{-4}M$ の範囲で阻害を示さなかったという結論になっております。

その他の試験は以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、その他の試験、ChE阻害のところと、ヒトに対する反復試験ですけれども、ChEの方は何もコメントが入っていませんね。あとヒトの方に関して、一番最後のADIにも関係してくる値だと思います。関係ないですね。では、このところで義澤先生から書いてありますけれども、それでよろしいですか。NOELの明記をしていただいたことで、もしこれでなければ、一番最後の40ページの食品健康影響評価をお願いします。

○ 高畑係長

それでは、40ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」です。

農薬オキシデメトンメチルは、評価書評価を行ったところを最初に記載させていただきます。

ラットを用いた動物体内運命試験の結果、89%以上が吸収されると考えられまして、主

要排泄経路は尿中、使用代謝物は M03 及び M04 であったというところでございます。

植物体内運命試験の結果ですが、推定代謝経路は側鎖のイオウの酸化による M01 の生成、エステル基の脱メチル化、こちらは前の本文のところで追記いただきましたことを追加したいと思いますので、エステル基の脱メチル化による M06 及び M07 の生成と修正したいと思います。

P-S 結合の加水分解に続く酸化であると考えられたということで、その後、上路先生から追加いただいております代謝物で 10%TRR を超過するものではなかったというところでございます。

各種毒性試験結果から影響が主に ChE であると考えられたということで、発がん性、催奇形性にとって、問題となる遺伝毒性は認められなかったとしております。繁殖試験におきまして受胎率低下、精巣重量減少、精巣上体上皮空胞化等の影響が認められたと記載をしておりますが、こちらの精巣上体上皮空胞化の記載などについて御検討いただければと思います。

義澤先生からは「卵巣の影響も議論されています」ということですが、先ほどの議論からですと、追記は不要なのかなと思います。再度御確認いただければと思います。

繁殖能に対する影響は、ChE 活性阻害が認められるより高い用量で認められたということで、最後の結論なんですけれども、また精巣上体空胞化が受胎率低下に影響しないと考えられたと書いておりますが、本文の記載と合わせまして、米国ではというような形に修正をすることになるのかなと思います。

20 行目以下の神経毒性に関するところでございますが、神経毒性につきましては、急性毒性試験のところでは自発性神経毒性が認められたというような形でコメントをいただいておりますので、ここの食品でここの影響評価のところはどういった記載をするかというのを御検討いただければと思います。高用量で認められたという形になるのか御検討いただければと思います。

21 行目ですけれども、食品中の暴露評価対象物オキシデメトンメチル及び M01 と設定したと記載しております。

この点につきましては、次の 41 ページの方で各国の評価を事務局よりという形で記載させていただいております。豪州では M02 は動物体内、植物体内で生成しないこと。M02 が農薬登録されているため、オキシデメトンメチルと M01 の合計で評価しているということ。EFSA の方ではリスク評価のための暴露評価対象物質にオキシデメトンメチル M01、M06、M07 を含めるように提案していますが、モニタリングとしてはオキシデメトンメチルと

M01 としていますということでございます。

JMPR では、オキシデメトンメチル、M01、M02 も MRL の対象にしておりますということで、上路先生からコメントをいただいております。M01 がキャベツで 8% TAR で検出されておりますが、毒性に関する情報はあるのかということと、なお書きで残留分析については、M01 と親化合物が分離できないということで、両者を一括して評価対象にすべきというコメントをいただいております。

事務局の方からは JMPR ではオキシデメトンメチル等 M01 及び M02 に対してグループ ADI というものを設定していますので、M01 の毒性データもあるということになるかと思いません。今回反映はしていませんが、そういった状況でございます。

最後、無毒性量等は表 19 に示されておまして、その結果、無毒性量の最小値がイヌの 1 年間慢毒の試験の 0.0125 mg/kg 体重/日ということで、安全係数 100 で除した 0.00012 を ADI と設定したという結論にさせていただきます。

42 ページの方ですけれども、先ほど性ホルモンの話がありましたけれども、義澤先生からもここでも英文を引用しましてコメントをいただいております。

すみません、46 ページの表 19。ここでは、ラットの発生毒性試験なんですけれども、母動物の無毒性量が 0.5 と入っているんですが、別紙の 5 ページの一番上、こちらは無毒性量が得られておりませんで、0.5 mg/kg 体重/日未満という形になっておりますので、こちらを 0.5 未満という形に修正をさせていただきたいと思っております。

それに伴いまして、無毒性量が得られていない試験につきましては、食品健康影響評価のところでは何か触れておく必要があるかと思っておりますので、その記載について御検討いただければと思っております。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、最後の健康影響評価のところでございますけれども、下の 13 行目、各種毒性試験結果からというところで、主に ChE 活性阻害であると考えられたというところで、遺伝毒性に関してこれではまずいですね。この書き直しを先ほどあったように、遺伝毒性は認められなかったと簡単にはいえないということですね。

○ 佐々木専門委員

一応文案としては、「発がん性及び催奇形性は認められなかった。」、ここで一旦切ってもらって、「遺伝毒性が認められたものの、米国はその遺伝毒性は発がん性にはつながらないと評価している。」

以上をはっきりさせました。

○ 上路座長

あくまでもアメリカのせいにするんですね。

○ 佐々木専門委員

そうですね。我々は知りませんと。

○ 上路座長

わかりました。そういうことですね。先ほど言いました急性遅発性神経毒性もどこかに書いておいた方がいいのかしら。主に ChE 活性阻害であると考えられた。急性遅発性神経毒性のポジティブ、相磯先生、義澤先生、お二人から出ていましたけれども、そのところをこの各種毒性試験の主に ChE 活性阻害であり、また急性遅発性毒性試験も認められたということになるんですか。

○ 相磯専門委員

それでいいと思います。先ほど高用量かという話も出ましたけれども、これは要らないのではないかと。この試験自体がかなり最大非致死量あるいは LD<sub>50</sub> 辺りで実施するという試験ですから。

○ 上路座長

それはこの最後の食品健康影響評価には出ないですね。前の方の評価だけ。それでいいですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

あとは受胎率、繁殖試験のところは堀本先生、これでよろしいですか。試験の中ではこういう影響が出ていることは出ているので、特に問題ないと思うんです。これで過不足がないですか。よろしいですか。

ここの毒性のところはこれ以上追加することはありませんか。最後の暴露評価対象物質のことですけれども、先ほど「JMPR では」というところでしました。よくよくいろんな分析の本などを調べていきましたら、アイソトープをラベルしたら親化合物と代謝物は全部分離できるんですけれども、残留試験などでやるときには、親化合物の S0 体や、M02 のスルフォニル体は安定ではないので、過酸化マンガンみたいなので酸化させると M01 も M02 もオキシデメトンメチルも全部 1 本ということになってしまいました。

毒性がどうかこうとかというのではなくて、もう 1 本で評価するよりしようがないな

ということですので、私は初め見たときに、親化合物プラス代謝物の M01 と設定したんですけども、親化合物と代謝物 M01、M02 ということで評価対象物にしたらいかがかと思います。

田村先生、いかがですか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 上路座長

山崎先生、そこら辺の評価対象物質。

○ 山崎専門委員

そうですね。この前のあのおりでいいと思います。

○ 上路座長

量的にはすごく少ないんです。確かに M02 というのは毒性評価の結果、かなり強いものですけれども、M01 などもきちんと出ていない。リスク管理上、マネジメント上こうせざるを得ない。1本で評価するということになると思います。全体を通しまして健康影響評価のところ、何か。

どうぞ。

○ 北條評価専門官

先ほど廣瀬先生の方から、遺伝毒性発がん物質かどうなのかという議論がありまして、高用量になると必ずしも発がんするというものは確認されていない。もしかするとあるかもしれないというような御指摘があつて、少し悩ましいなと思ったんですが、このものがもし遺伝毒性発がん性物質ということになりますと、通常はよく ADI は設定しないとかそういうことになるんですが、今回かなり低い値なので実質的には心配ないとは思いますが、ADI を設定するという結論になります。その辺のところでは若干考察というのか、書き込んでおいた方がもしかしたらいいのかなというのが 1 点でございます。

2 点目は、植物体内運命試験のデータを見ますと、すべての資料で M07 というものが検出されている。その M07 は先ほどの遺伝毒性の試験によりますと、変異原性が一応あるということになっているんです。この辺のところでは分析方法の問題もあるのかもしれないのですが、多分 EFSA も基本的に M07 を暴露評価対象物質に含めるように提案をしているのだろうと思われます。

それを設定しないとすれば、やはりここも何か書いておかないといけないのかなと思っていますが、その点について御意見を伺いたいと思いました。

○ 上路座長

植物体内で M07 はどれぐらい検出されてきていますか。

○ 北條評価課長

植物体内運命試験のデータが前の方であります、12 ページ、表 6 です。

○ 上路座長

そうすると、これは総残留量 TRR で 7.9% ですね。

○ 鈴木調査会座長

その点はあまり心配なくて、8 ページの表 1 を見てもらうと、動物の代謝試験、M07 が尿中に 20 mg/kg 体重/日投与したときに、1 ないし 3.1% TAR 出てきているという話があって、要するに毒性試験の中でこれについては一応込み込みで評価されているという話になるのだと思います。

一応 10% TRR 未満でもあるというようなこともあるから、特にものすごく大きく心配しなくてもいいのかなとは思うんです。

○ 上路座長

親化合物として動物での毒性評価をしているからということで、今までもやってきたと思います。特別に 10% を超えるというときによく見なさいというのが原則なんです。だから、植物代謝のときにも 10% を超えるものはなかったとあえて書き込んできたわけなんです。

先ほど一番初めのところでおっしゃられた発がん性の問題、ここのところはこれ以上、佐々木先生。

○ 佐々木専門委員

これ以上データがないのでどうしようもないんですけども、確かに廣瀬先生が言われますように発がん性は絶対ないとは言い切れません。もしそうであるとすると、個人的には安全係数をもう 10 倍ぐらいしてもいいかなという気がするんです。

○ 廣瀬委員

このままの結果を出してしまうと、つまり *in vivo* でも *in vitro* でも遺伝毒性があるということになると、やはり安全係数を 10 かけて 1,000 にするとかそういうことしか対応できないのかなと思うんですけども、ただ、外国では全部安全係数 100 になっているわけです。ですから、日本だけ 1,000 にするとか、それはまた。

○ 佐々木専門委員

我々は基データを見ていないのでわからない。先生が言われたようにそれをネグレクトできるような何かがあるのかもしれない。

○ 廣瀬委員

*in vivo*でスポットテストだけが陽性ですね。小核試験がマイナスというその辺のデータはどう解釈するかということです。

○ 佐々木専門委員

*in vivo*と *in vitro*で一応陽性なんですね。これは体内暴露していますから *in vivo*と見ていいんですけども、*in vivo*で投与して暴露してそれを一旦 *in vitro*に培養してそれで標本をつくっているわけですから、限りなく *in vivo*には近いのですから。

○ 廣瀬委員

その小核でネガティブで、スポットテストでポジティブという意味合い。

○ 佐々木専門委員

これはエンドポイントが違います。小核試験というのはあくまで染色体異常を見ています。スポットテストは突然変異を見ている。ですから、エンドポイントは Ames と同じです。

○ 廣瀬委員

Ames も一部ポジティブですよ。

○ 佐々木専門委員

スポットが陽性であれば非常にリーズナブルなんです。

○ 廣瀬委員

そうすると、やはりこの状態だと安全係数 100 というのはなかなか難しい。

○ 佐々木専門委員

米国とかが 100 になっていて、何か根拠があるのでしょうか。我々はこれしか見ていないので何ともいえないんです。

○ 廣瀬委員

安全係数も欧米では 100 にしていると、そういうような記載になる。

○ 鈴木調査会座長

今の話、若干話をしておかなければいけない部分があると思います。多分こういう剤は比較的珍しいんだとは思いますが、ただ今までのリスクアセスメントの原則では、一番評価上の優位に上に来るのは、プライオリティーが高いのは、*in vivo*の長期的な発がん実験です。そこのところでネガティブだというデータが複数ある場合、これはそれが最優先されてきています。これは過去のリスクアセスメントの中でどこの国でもあれ、日本でもそういうふうにしてきたはずですから、特にこの場合のところは暴露レベルの話とハザードのところでは *in vivo*では基本的に影響がないのですから、*in vivo*の毒性試験の話

のところからどのくらいの実際の暴露と考えるかというところを含めて佐々木先生  
辺りに知恵を絞っていただいて、それでどのくらいマージンがあるのかということも含め  
てリスクを考えるとというようなことになるんだろう。

外国では今のような流れの中で考えると、安全係数を追加するというようなことはされ  
ていないという経過になっていると思います。

○ 佐々木専門委員

一番問題なのは、先ほど廣瀬先生が言われたようにもっと上の動物ではという。

○ 廣瀬委員

ですから、この特殊な事情というのは ChE 活性阻害剤ですから、上の用量でどうしても  
発がん試験をできないというところでは。

○ 佐々木専門委員

ですから、確かに今示されているこの用量では発がん性はネガティブですけれども、更  
にその上で心配ということであれば、遺伝毒性はポジなのでクエスチョンマークです。

○ 鈴木調査会座長

長期の実験をするということになったときに、アトロピンなり PAM なりを使ってものす  
ごく高用量の有機リンをかけて発がん性を見なければ、現実のリスクアセスメントになら  
ないのか。そこまでのハザードを使わないとリスクアセスメントしたことにならないのか  
ということとはよくお考えをいただきたいと思います。

○ 廣瀬委員

発がん性はこれから見るというのはなかなか難しいことですが、やはり遺伝毒性  
が *in vivo* で陽性というところをどういうふうに考えるかです。これを全く考えないで安  
全係数 100 というのはありえない話ではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

提案ですけれども、我々の部会あるいは幹事会を含めても手に負えない話だろうと思  
いますから、これは親委員会で検討していただくという形でしたらいかがでしょうか。これ  
は親委員会で検討していただくという形にしたらいかがでしょうか。その上でいろいろな。

○ 廣瀬委員

親委員会というよりも、遺伝毒性の先生と発がん性の先生が何人か集まって討議したら  
いいのではないかなと思います。

○ 鈴木調査会座長

その件も基本的に我々のところで面倒を見るという話ではなくて、親委員会の方で音頭

をとっていただきまして、農薬だけではなくて、その他の化学物質の話も含めて今のよう  
なやり方をさせていただければいかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

親委員会で音頭をとるのはいいですけども、やはり遺伝毒性の先生がたくさん集まっ  
ているのは農薬ですし、この剤は農薬ですので、やはり農薬の調査会の先生方でお集まり  
いただくというのが筋だと思います。

○ 上路座長

平行状態になってしまうかもしれませんので、まず佐々木先生に、もうこれ以上情報  
がないと思いますけれども、なぜそのところを EPA でこういう結論をしたのかというところ  
の判断材料がつかまえられるか。事務局はこれ以上この剤についてないですか。

○ 佐藤課長補佐

これ以上の情報の入手は無理だと思います。

○ 上路座長

そうすると、その判断が妥当であるのかどうかを先生の方で検討していただいて、多  
分また同じ結論になると思うんですが。

安全係数 100 でいいかという答えと、海外での遺伝毒性の見方に関する全体の流れをど  
うしているのかというものをもう少し整理していただくということと、やはりこの剤、日  
本で使われていない剤ですのでその面での注意が必要。

EPA とか EFSA とかいろんなところでこの安全係数は 100 できていますから、ここのと  
ころをどう評価するのかというところ。先生に負担をかけて申し訳ないんですけども。

○ 佐々木専門委員

ですから、多分これが使われている国、つまり登録があるような国では我々がやって  
いる農薬抄録みたいに、詳しいデータがあると思うんです。それを見て多分評価している  
と思うんです。

○ 上路座長

もしあるとしたら EPA でしょうね。どの程度細かく書いてあるかがわからない。最後の  
ところが結論が安全係数 100 というところが引っかかりもあるんですけども、また廣瀬  
先生の方から不確実係数の 100 というのがどうも疑問だということもあるかもしれません。  
それはまたこの剤の幹事会あるいは親委員会で検討していただくときに見ていただくとい  
うことにして、今は安全係数 100 ということで海外並みにということ。先ほど佐々木先生  
にお願いしましたことをやっていただいて、文章のここのところに追加を検討していただ

きたいとしたいと思います。

最後、本当にすっきりした結論でないんですけれども、そういうことで終わりにさせていただきたいのですけれども、いかがでしょうか。すみません。

ということで、オキシデメトンメチル、非常に長い時間をかけていただきましたけれども、ここに書いてありますとおり、ADIの設定根拠をイヌの慢性毒性試験ということに基づいて、安全係数100とここにクエスチョンが付いていますけれども、それを基にADIを0.00012 mg/kg 体重/日という形で案としてまとめたいと思います。

ということで、事務局の方でいろんな修正が入っていますので、あとそれを先生方に見ていただくようにということをお願いしたいと思います。何かわからないことはありますか。

○ 高畑係長

特にないです。大丈夫です。

○ 上路座長

あと個別に先生方とやってください。すみません。

それでは、予定より遅れてしまいましたけれども、この剤だけで今日は終わりになっていました。長い時間本当にありがとうございます。

これからのことにつきまして、事務局の方から。

○ 高畑係長

とりあえず評価書等につきまして、本日の御議論いただいた内容を修正しまして先生方に御確認いただきたいと思います。その上で、今後の進め方は検討させていただきたいと思います。よろしくお願いたします。

○ 上路座長

よろしくお願いたします。それでは、佐藤補佐からどうぞ。

○ 佐藤課長補佐

すみません。今日、2剤用意したのですが1剤の審議、長時間。非常に難しい剤でしたので、どうもありがとうございました。

今日が今年度開催前の最後の調査会となります。先生方には本当にいろいろお世話になりました。また、多大な御協力をいただき、ありがとうございました。来年度も引き続きよろしくお願したいと思います。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。

高畑さん、本当に今日は御苦勞様でした。ありがとうございました。

○ 高畑係長

4月で異動することになりまして、先生方にこういう形でお目にかかるのはこれが最後になると思いますので、今までどうもありがとうございました。

○ 上路座長

どうも御苦勞様でした。ありがとうございました。

それでは、今日はこれで終わりにします。またいろいろお世話になりましたことを感謝申し上げます。ありがとうございました。