

# 食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第四部会 第12回会合議事録

1. 日時 平成23年11月4日（金） 13:57～16:50

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（フェニトロチオン）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)

西川座長、與語副座長、川口専門委員、玉井専門委員、津田専門委員、根本専門委員、山手専門委員

(食品安全委員会委員)

長尾委員、野村委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、坂本評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、横山評価専門官、清水技術参与、工藤係長、南係長

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 フェニトロチオン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 フェニトロチオン論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 「コリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の安全性評価のあり方について（案）」

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

若干早いようでございますが、ただ今から第12回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

本日は、評価第四部会の先生方7名に御出席いただいております。食品安全委員会からは3名の委員が御出席でございます。

議事に先立ちまして、人事異動について若干御報告を申し上げます。

短い間でしたが高橋専門官が先月、異動になりまして、今日1日付で横山専門官が着

任しておりますので、御紹介いたします。

○ 横山評価専門官

高橋の後任の横山と申します。どうぞよろしくお願ひ申し上げます。

○ 堀部課長補佐

それでは、以降の進行を西川先生、よろしくお願ひいたします。

○ 西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（フェニトロチオン）の食品健康影響評価についてです。

評価部会で審議する農薬は、あらかじめ幹事会でその特徴などを踏まえつつ審議をお願いする評価部会を決めています。本剤は、幹事会専門委員において事前に調整した結果、この評価第四部会での審議を依頼されました。

本日御出席の親委員の先生方におかれましても審議に御参加いただき、それぞれの御専門のお立場から御意見をいただきたいと思ひます。よろしくお願ひいたします。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願ひいたします。

それでは、事務局より資料確認をお願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

お手元でございますが、いつものように、まず議事次第、座席表、評価第四部会の先生方の名簿に加えまして、資料 1 といたしまして農薬専門調査会での審議状況の一覧、資料 2 といたしまして本日、御審議をいただきます農薬フェニトロチオンの評価書案のたたき台、資料 3 といたしまして、振り分けを御審議いただきましたときに用いました論点整理ペーパー、それから机上配布資料といたしまして、本日の剤はコリンエステラーゼ阻害作用の剤でございますので、これに関して「コリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の安全性評価のあり方について」の案を御参考までにつけさせていただきます。なお、本日の議事次第でございますが、「11 月 4 日（火）」と曜日が間違っております。本日、金曜日でございます。大変失礼いたしました。ホームページに出すときには、修正して提出させていただきます。

資料は以上でございますが、何か不足がございましたら事務局までお申しつけください。

○ 西川座長

よろしいでしょうか。

それでは、農薬（フェニトロチオン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思ひます。

経緯も含めて、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

御説明に先立ちまして、本剤の評価に当たって事前に先生方にたたき台をお送りしたときに、先月も同じようなことが起こったと思ひますが、遺伝毒性の試験の中で、太田先

生御自身が関与された試験があるということで、先生のほうからお申し出がございました。食品安全委員会におきましては、試験に関与された先生はその剤の審議には加わらないことを原則とし、座長が特に必要と認めた場合は、その先生に対して意見を求めることができるという規定がございますので、まず座長に太田先生に関しての取り扱いを御確認いただきたいと思います。

なお、本日の評価につきましては、本日、太田先生が御審議に加われないことを前提として、あらかじめ幹事会の林副座長に御意見を賜り、修正等いただいておりますことを申し添えます。

座長、いかがでしょうか。

○ 西川座長

了解しました。

それでは、経緯も含めて事務局より説明いただけますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 2 に基づきまして御説明を差し上げます。

資料 2 をごらんください。

まず、6 ページの要約は、いつものように ADI を御決定いただいた後、修正させていただきたいと思います。

7 ページに参りまして、評価対象農薬の概要でございます。

23 行目、24 行目に構造式がございますが、フェニトロチオンという殺虫剤でございます。有機リン系の剤でございますが、昆虫内に入った後、コリンエステラーゼと結合することで酵素活性を低下させて、正常な神経伝達機能を阻害することにより殺虫効果を示すものと考えられております。

非常に古い剤でございますが、1962 年が初回農薬登録でございます。

今回は、魚介類への基準値設定の要請がなされております。

申しわけありません、32 行目が「要請要請」と「要請」がかぶっておりますので、削除させていただきます。

この部分につきまして、根本先生、與語先生から御修正をいただいております。

8 ページにまいりまして、ここからは安全性に係る試験の概要でございます。

10 行目から、動物体内運命試験でございます。

まず 11 行目、ラットの試験成績でございます。

12 行目から吸収についてまとめております。

まず血中濃度推移でございますが、血中の薬物動態学的パラメータは表 1 に示させていただきました。血中の放射能は 1～3 時間後に最大となりまして、以後、速やかに減少しております。

表中の数字等について、津田先生、玉井先生から御修正をいただきました。

23 行目の脚注ですが、24 行目のボックスとの間で若干齟齬が生じております。24 行

目のボックスの中で  $T_{1/2}$  の時間の算出方法について、申請者からは投与後 24 時間から 48 時間後のデータを用いて算出したということだったのですが、23 行目ではそれが修正されておりません。大変失礼いたしました。申請者の回答に従って修正させていただければと思っております。

9 ページの頭のところで、玉井先生から単位を確認してくださいということと、半減期と AUC の値についての御指摘をいただきました。事務局のミスでございまして、正しい値に修正して記載させていただきました。申しわけございませんでした。

9 ページの 2 行目に参りまして、吸収率でございます。

フェニトロチオンの経口投与後の吸収率は低用量の雄で 92.6%以上、雌で 90.2%以上、高用量の雄で 86.0%以上、雌で 91.8%以上ということで、高い吸収率を示すということでございます。

9 ページの 9 行目から、分布でございます。

主要組織、臓器における残留放射能濃度は、10 ページの表 2 に示させていただきました。投与の形態によって、どこで残留放射能濃度を見るかがかなり違ってございまして、比較して何かということにはなかなか言いにくいのですが、高い吸収率を示し、体内には一たん吸収されて各組織には分布しますが、組織血中から消失が非常に速やかでございまして、蓄積傾向を示すような組織は認められませんでした。

11 ページに参りまして、代謝の試験でございます。

尿中と糞中の代謝物は表 3 にまとめさせていただいております。

表 3 のところで根本先生から、まずタイトルのところ、「TAR」ではなく「TRR」ではないかと御指摘をいただいておりますが、抄録を確認したところ、フェニル基をラベルされたものとリン原子をラベルしたのものについては総放射能に対する割合と書いてあって、TAR に相当するものと判断されました。一方で、メチル基のカーボンにラベルしたものについては尿中放射能に対する割合ということで、これは「TRR」なのかなと判断いたしまして、2 行目にありますが、メチル基をラベルした表の一番下の雄と雌、ここだけが「TRR」ですと脚注をつけさせていただいております。

ただ、表を一見するとわかりにくいというのも確かにございますので、違うものを見ているということを前提にして、どのような表現が妥当かを後ほど御指導いただければと思っております。

代謝物でございますが、尿中には親化合物は認められておりません。尿中で主要に出てくるものとしては、G と G の各種抱合対体、それから E、F といったものがございます。糞中では若干親が出てくるものがあると、あと代謝物としては G が検出されておりました。

12 ページに参りまして 4 行目から、尿・糞中の排泄でございます。

投与後の 168 時間での尿糞中排泄率は表 4 に示させていただいておりますが、いずれも投与後 168 時間で 95% TAR 以上が尿糞中に排泄されてございまして、主要排泄経路は尿

中でした。

雌雄ですとか投与量の違いによる尿糞中の排泄の割合の変化は認められておりません。  
また、呼吸への排泄は認められておりません。

すみません、先ほど 11 ページで御紹介を飛ばしましたが、根本先生から、ラットの代謝経路について御修正をいただいております。

13 ページに参りまして 11 行目から、その他の動物に関してまとめて記載させていただきました。

まず 12 行目から、吸収でございます。

血中濃度推移についてでございますが、表 5 にまとめて示させていただきました。種や投与量、標識体の種類にかかわらず、血中の放射能は速やかに減少するというものでございました。

14 ページの 3 行目、ボックスでございますが、こちらも  $T_{1/2}$  の算出方法について確認した結果、投与後 24 時間から 48 時間までのものだということでございました。1 行目の脚注に若干正しくないところがございますので、整合性をとりたいと思います。

4 行目のヒトの結果について、玉井先生から幾つか御指摘をいただきました。内容を確認いたしまして、必要な修正をかけさせていただきました。失礼いたしました。

14 ページの 6 行目から、吸収率でございます。

フェントロチオンの経口投与後の吸収率はマウスで 55%以上、モルモットで 85%以上、ウサギで 86%以上、イヌで 88%以上、ヒトで 76%以上と算出されたという結果でございました。

11 行目から、代謝でございます。

各種動物において代謝物の同定・定量試験が行われておりますが、結果は 15 ページの 1 行目、表 6 に示させていただきました。

尿中における主要代謝物は、量的な大小はあるものの、動物種の違いにかかわらずほぼ同じであって、主要な代謝物としては G が認められました。代謝経路としては、ラットと同様であると考えられております。

15 ページに参りまして、尿・糞中の排泄でございます。

まずマウスの試験でございますが、マウスにおいては、比較的低い投与量では投与量の 75%以上が 24 時間以内に尿中に排泄され、850 mg/kg 体重投与群、比較的高い投与群でも投与量の 55%TAR が 24 時間以内に尿中に排泄されておりました。全用量群において 90%以上が投与後 72 時間後までに尿・糞中に排泄されたという結果でございました。

17 行目からモルモット、ウサギ、イヌ、ヒトについての試験、その先にヤギについての試験がありますが、15 行目のボックスのところ玉井先生から、その値を正確に確認できないが抄録のどこだったのかという御指摘をいただきました。わかりにくい形だったのですが、抄録の別冊あるいは報告書、参照論文等に記載があったものでございます。

先生には事前にお知らせしましたが、そのときには資料がもう先生のお手元を離れてい

たということで、本日、内容を御確認いただいてということをお願いしておりますところでございます。

17 行目から、モルモット、ウサギ、イヌ、ヒトに関しての尿中・糞中排泄の結果が記載されております。

モルモットでは投与後 96 時間までに 85%TAR が尿中に排泄され、投与後 7 日までにほぼ 100%TAR が体外排出されたということでした。

他の動物に関しましてもヒトに関しましても、尿中が主要排泄経路でございます。ウサギでは投与後 72 時間までに雄で 94%TAR、雌で 86%TAR が排出されております。イヌでは投与後 96 時間以内に 88%TAR、ヒトでも投与 24 時間後までに低用量投与で 96%、比較的高用量の投与で 76%が排泄されたということでした。

このあたりについて、根本先生から御修正をいただいております。

16 ページの 17 行目から、ヤギの試験でございます。

最終投与 1 日後の残留放射能は、肝臓、胃、腸で 0.812~1.16 $\mu$ g/g、その他の臓器では非常に低濃度でございます。フェニトロチオンは急速に消失して、最終投与 1 週間後には 94%TAR が排泄されております。

ミルクでの残留放射能濃度は、投与 4 日目の 0.011 mg/kg、これは投与量の 0.1%TAR 以下に相当いたしますが、これが最高値でございます。

代謝物としては、C、その抱合体である Ca、K でございます。

動物体内運命試験は、以上でございます。

○ 西川座長

いただいたコメントを含めて、事務局から丁寧に説明していただきました。

玉井先生、根本先生、補足がありましたらお願いいたします。

○ 玉井専門委員

これで結構です。

○ 西川座長

根本先生、よろしいですか。

○ 根本専門委員

はい。

○ 西川座長

表 3 のところで、表題の一部修正が必要ではないかというコメントが根本先生から出されていましたが、先ほどの事務局の案でよろしいでしょうか。

○ 根本専門委員

御説明いただいて、私もそこまでよく読んでいなかったことを反省しております。

○ 西川座長

表 3 ですが、資料には糞と尿しかないのですが、タイトルに「血中」が入っているのは要らないですよ。

○ 堀部課長補佐

すみません、訂正させていただきます。「尿及び糞中における代謝物」というのが正しくなります。失礼しました。

○ 西川座長

津田先生、與語先生からもコメントが出されていたようですが、補足がありましたらお願いいたします。

○ 與語副座長

コメントについては、特にありません。

今、気づいたのですが、10 ページの表 2 の一番下の左側が「フェニトロチ」で止まっていますね。

○ 堀部課長補佐

すみません、確認して修正します。

○ 根本専門委員

同じところですが、表の真ん中付近の「標識体」の欄が空白ですが、これは上と同じことですよ。

○ 堀部課長補佐

そうです。すみません、標識体と系統の欄の線が消し忘れになっています。ありがとうございました。

○ 西川座長

他によろしいでしょうか。

ないようでしたら、植物体内運命試験から作物等残留試験までの説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、16 ページの 33 行目から、植物体内運命試験の結果でございます。

まず、イネの植物体内運命試験の結果でございます。

内容について、記載ぶりを與語先生から御修正いただいております。

結果は表 7、表 8 に示させていただいております。

玄米、白米中での総残留放射能は低レベルでございまして、散布処理した放射能の大部分はわらともみ殻に留まっております。

主要な代謝物といたしましては、G と、その $\beta$ -Glc 抱合体である Gc というものが見えておりました。親化合物はもみ、もみ殻、わらに 10%TRR 程度認められたものの、その濃度は低く、白米中ではさらに低い値でございました。

17 行目のボックスでございしますが、與語先生から「玄米及び白米中の総放射能残留量は低レベルであり」とあるが、糠に高レベルで残留することから、糠について言及すべきであるということでございましたので、修正案を御提案させていただいております。後ほど御確認をお願いできればと思っております。

18 ページの 5 行目ですが、さらに與語先生から、表 8 のつくり方についてコメントをちょうだいしております。抄録では表が 2 つに分かれているが、1 つの表にまとめたのでしょうかということですが、これは一見同じ試験系の中でやられた試験が、多分、抄録でもスペースの都合で分割されていたのかなと判断いたしまして、評価書の簡素化の観点からも、まとめられるものをまとめるという趣旨でまとめさせていただきました。もし結合することが不適切であれば、後ほど御指導賜りたいと思います。

もう一つ、「もみ画分」という言葉があるが、部位としてのもみを考える際に「画分」でよいのかという御質問をいただきました。抄録等を書いてあったことを比較的忠実に反映させて、わらの画分に対してもみも画分でいいのかなと、結構安直な考え方で書いてはいるのですが、「もみ部分」とか、何かいい用語があれば御指導いただければと思います。もみの中身まで全部入ってきてしまうので、どういう表現がいいかちょっと悩ましいところかもしれません。よろしく願いいたします。

18 ページの 7 行目から、トマトの試験結果でございます。

結果は 19 ページの表 9、表 10 にまとめさせていただきました。

トマトにおきましては、フェニトロチオンは表面にほとんど残留せず、内部に移行したということでございました。成熟果実の中では速やかに代謝されまして、大部分が G とその類縁の抱合体に変化したということでございましたが、G をアグリコンとする代謝物の総量は未同定化合物と合わせると 45.7%TRR でございました。

表 10 をごらんいただきますと、特に「Ge\*」となっている Ge 上のグルコースがさらに他の糖鎖で伸長されたものと、アセトン/水抽出液中で 23.9%TRR 見られているということで、G の抱合体で代謝物が高い割合で残っていることがわかりました。

20 ページに参りまして、ぶどうの試験の結果でございます。

結果は表 11、表 12 にまとめさせていただきました。

まず、21 行目の表 12 ですが、23 行目のボックスに記載させていただきましたように、表 12 の中にありますフェニトロチオンあるいは代謝物 B は、抄録中では R 9、R 10 という形で代謝物の同定には至っておりませんでした。ただ、リテンションタイムが親化合物あるいは B と同じであったことをもって、フェニトロチオンあるいは B ではないかということで数字を入れたのですが、本文のほうでは「10 個の未同定代謝物が認められた」という記載がありまして、ここと内容的に若干齟齬がございましたので、この点について取り扱いをお伺いしました。

與語先生からは、一たん「表 12 と本文で統一をとったほうがよくて、表の中あるいは報告書の解析した結果に従うのか、あるいは考察に従うのかでどちらかを修正するという手だろうね」ということで御提案いただいたのですが、科学的に考えてどちらが妥当でしようかということで改めて與語先生と御相談いたしまして、液クロのリテンションタイムが同じというだけで同じ物質だと同定するのはやや乱暴であろうということもございました。結果的に、表 12 のフェニトロチオンあるいは B という記載は、完全に同定されたも

のではないので、表から外させていただきました。このような取り扱いでよろしいかどうか、御確認いただければと思います。

また、表 12 の数字ですが、下から 2 行目の溶媒抽出液の%TRR、Gc の一番右の「0.356」と一番下の Gc 以外の G の抱合体の溶媒抽出液の mg/kg にある「20.9」という数字、これが実はひっくり返っておりまして、Gc の%TRR が 20.9、Gc 以外の G の抱合体の mg/kg は 0.356 が正しいことが判明いたしました。今朝になって気がつきまして、本日の配布資料に間に合っておりません。大変申しわけございません。

いずれにいたしましても、その 10 個の未同定代謝物は 1.2%TRR 未満で、代謝物としては G と G のβ-グリコシドといったものが認められたということでございます。

こちらについても與語先生、根本先生から御修正をいただきました。

21 ページに参りまして、土壤中運命試験でございます。

すみません、3 行目のタイトルのところ、番号「3」が切れております。失礼しました。

4 行目から、土壤中運命試験の結果が記載されております。

まず、湛水土壌での土壤中運命試験の結果が 5 行目からでございます。

結果については表 13 に示されております。

フェニトロチオンは湛水土壌中において経時的に減少いたしました。半減期は水層で 2 日、土壌層で 1 日、系全体で 8 日と算出されたということでございます。

18 行目ですが、與語先生から脱メチル体は主要代謝物に含めないのかという御質問がございまして、15 行目に脱メチル体に関する記載を追記させていただいております。御検討をお願いいたします。

22 ページ 3 行目から、好氣的土壌の試験結果でございます。

代謝分解物の分布は表 14 に示させていただきました。

好氣的条件下でフェニトロチオンは経時的に減少しておりまして、処理後 90 日で 1% TAR 以下まで減少しております。親化合物の半減期は 1~33 時間と算出されました。

23 ページに参りまして、3 行目から土壌吸着／脱着試験でございます。

吸着係数は 9~36、有機炭素含有率により補正した吸着係数は 816~1,940、脱着係数が 10~45、有機炭素含有率により補正した脱着係数は 1,040~2,180 でございました。

23 ページ 11 行目から、水中運命試験の結果でございます。

12 行目から加水分解試験の 1 本目をまとめさせていただきました。

結果は表 15 にまとめておりますが、フェニトロチオンは pH 5~9 の範囲において水中で徐々に加水分解しました。加水分解物としては pH 5 及び 7 では脱メチル体である E が、pH 9 では G が認められたということで、pH によって少し反応経路が違う可能性があるかと推測されております。

半減期は pH 5 で 191~200 日、pH 7 で 180~186 日、pH 9 では 100~101 日と推定されております。

8 行目から、もう一本の加水分解試験の結果でございます。

こちらでは、半減期を表 16 に示させていただきました。

分解速度については pH、温度に依存し、どちらについても高くなるに連れて速度が速くなったということでした。

25 ページに参りまして、水中光分解試験のこちらも 1 本目でございます。

光分解における分解物は、表 17 に示させていただきました。

10 行目でございますが、「各供試水中において光照射区ではフェニトロチオンは半減期 1.5 日」というところを、23 行目のボックスに與語先生からのコメントがありますが、表からは読み取りにくいという御指摘で、「2 日未満」と御修正いただいております。ここは抄録 181 ページに「1.5 日以下」という記載があったので、それをそのまま引用しましたが、どのような表記がいいか改めて御意見を賜ればと思っております。

主要分解物としては、pH 3 と蒸留水では O、pH 7 と 9 の緩衝液等では O と O のアミノ酸が縮合した Q というものでございました。

推定半減期は 0.6～1.0 日、東京の春の換算で 0.7～1.1 日という結果でございました。

23 行目の與語先生からの御意見ですが、①は先ほど御説明したとおりです。

②の用語の統一については、光の場合は分解が主であると考えられるが、Q のように縮合する場合も分解物と表現してよいかという御質問をいただきました。

この点については、代謝物と分解物についても、特に環境中だとどちらがどちらか明確に区別することは難しいということで、上路先生のワーキンググループでも明確に定義をつけるのは難しいねということで、代謝物と分解物でも「代謝物等」という言葉を使うことも御提案いただいております。精緻に書き分けるなら全部書き分けるという手法はあるのですが、どのあたりまで書き分けると正しいのか、後ほど御意見を賜ればと思います。

26 ページの 3 行目に参りまして、もう一本、水中光分解試験でございます。

結果、分解物を表 18 に記載させていただきました。

フェニトロチオンの推定半減期は 3.5 日、自然光の換算で約 2 日という結果でございました。

12 行目に「主要代謝物としてメチル基がカルボキシル基に酸化された O であった」という記載がありますが、これについて、21 行目のボックスにありますように、與語先生から、フェニル基に修飾したメチル基ではないかという御質問をいただきました。抄録には「アリールメチル基」という記載がありました。どういう表現にすると正しいか御意見をいただければと思います。

すみません、「御意見ください」とばかり申し上げて恐縮です。

27 ページに参りまして 3 行目に、これも與語先生からの御意見として、表の中のデータについて、マイナーな代謝物がその他の中に含まれていないので、入れたほうがいいのかという御提案をいただきましたので、マイナーな代謝物についても積算をして、表中を修正させていただきました。このような格好でよろしいかどうか御確認ください。

27 ページの 6 行目に参りまして、土壤残留試験の結果でございます。

フェニトロチオンと分解物 G を分析対象化合物とした土壤残留試験が実施されました。結果は表 19 に示されております。

28 ページに参りまして 3 行目から、作物等残留試験の結果でございます。

まず 4 行目、作物残留試験でございます。

分析対象化合物は親化合物で、最大残留値は散布 14 日後に収穫した温州みかんの果皮で認められた 19.2 mg/kg でございました。

11 行目から、乳汁移行試験の結果でございます。

搾乳した飼料中のフェニトロチオンは、1 mg/kg 体重/日投与群で検出限界未満、3 mg/kg 体重/日投与群で 0.002 mg/mL 以下でございました。フェニトロチオンは乳汁に移行して蓄積することはないと考えられました。

29 ページに参りまして、魚介類における最大推定残留値でございます。

魚介類における最大推定残留値は 0.240 mg/kg でございました。

当初お送りしたときは参照番号 22 だけにしてあったものですから、BCF の値しかなかったということで御指摘をいただいたのですが、魚介の資料について参照 2 というものが参照ナンバーから抜けておりました。大変失礼いたしました。参照ナンバーを追記させていただいて、それらから引っ張ったデータであることを明示させていただいております。

29 ページの 10 行目では、推定摂取量の試算が行われております。

別紙 4 の値が十分でなかったところがございますので、表 20 につきましては、後ろのほうの別紙 4、具体的には評価書の 97 ページ、98 ページに、その試算の根拠になったデータを記載しておりますが、ここを見直しまして、それに伴って表 20 を修正させていただきました。

ここまで、以上でございます。

○ 西川座長

植物体内運命試験について、補足と御意見をいただきたいと思っております。

○ 與語副座長

ポイントだけコメントしたいと思っております。

まず、18 ページの表 8 ですが、よく見ると、それぞれの値の所で 100% になっていきますので、事務局がやったように 1 つの表にまとめてもよいと思っております。

それから表現ですが、それが正しいかどうか、まだ詳細を抄録で確認していませんが、例えば、一番上のタイトルみたいなどころがありますよね。そこの「もみ画分」の「画分」を消してしまって、そしてわらのほうは 2 つの四角を 1 つにして「わら」にしてしまって、そして、その下にある「もみ」「もみ殻」の「もみ」が全体のことであれば、全体にしてしまえば、もしかしてうまくいくのではないかなと。

もしそれが違っていると、ちょっとあれなのですが、それは後で確認してということで、

次のコメントにいいでしょうか。

19 ページで、先ほど Gc\*が 23.9 であるという話がありましたが、これは後のほうで、いわゆる暴露評価対象物質で考えるということがあるのですが、この G に行く代謝系が動物でもしっかりありまして、そういう意味では、これは高くありますが、特にここで問題にすることはないだろうと思います。

3 つ目は、20 ページの表 12 になります。これに関しては先ほど事務局の方が修正して説明して下さった方法でよろしいと思います。

それから……、ちょっと飛んでいいですかね。

25 ページです。多分皆さんこのような御経験があると思いますが、光だとほとんど分解という反応しかないのですが、これは珍しく縮合という反応があったものですから、先ほどのようなコメントを出しました。これに関しては 2 つございまして、1 つは、Q のところの表現、つまり 25 ページの 15 行目を「主要分解物」ではなく「主要代謝物」としてしまふ。もう一つは、先ほど上路委員が取りまとめているらっしゃるワーキンググループのほうでいろいろと議論されているということでしたので、そちらで「代謝物等」にするのか「代謝分解物」にするのか表現を統一していただければ、こちらも見ながら柔軟に対応していきたいと思います。

26 ページの 21 行目のボックスは、もしかしたら根本先生や玉井先生からもコメントをいただいたほうがいいかもしれませんが、もしも抄録に「アリアルメチル基」とあるのであれば、他との表現の統一なのですが、そういうふうにしてもいいのかなと思います。

あとは事務局の説明どおりでよろしいかと思います。

○ 西川座長

25 ページに「2 日未満」と「1.5 日」の問題があったと思いますが。

○ 與語副座長

すみません、説明を忘れました。

この 10 行目に関しては、クエスチョンがついていますが、「2 日未満」としていただいたほうがよろしいかと思います。

○ 西川座長

「1.5 日」ではなくて「2 日未満」ということですね。

○ 與語副座長

はい。

○ 西川座長

事務局、そのようにお願いします。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 西川座長

先ほど與語先生から御指摘のあった「アリアルメチル基」という記載ですが、玉井先生、

根本先生、何かコメントがございましたらお願いします。

○ 根本専門委員

この化合物はメチル基が 3 つあってちょっと紛らわしいので、抄録にありますように「アリールメチル基」でよろしいのではないかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。では、そのようにさせていただきたいと思います。

あとは、表についてですが、先ほど與語先生から御提案のあった件でいけそうでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先ほどプロトコルを確認させていただきました。

抄録の 546 ページをごらんください。

下のほうに採取時期、それから分析方法という記載がありまして、ここで與語先生御指摘のとおり、まずわらともみに分けて、そのもみをさらに玄米ともみ殻に分け、白米と糠に分けということで、もみをまず 1 つの固まりとして、それをどんどん細分化しているので、もみというのはこれらを全部包含したものと解釈されます。ですから先生おっしゃるような御提案でいけると考えます。

○ 西川座長

では、そのように修正したいと思います。

次に、一般薬理試験から……。

○ 堀部課長補佐

すみません、與語先生、21 ページの 18 行目のボックスの脱メチル体に関する記載は、この表現でよろしかったでしょうか。

○ 與語副座長

私はこれでよいと思います。

○ 西川座長

それでは、次に進みます。

一般薬理試験から刺激性・感作性試験まで説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

29 ページの 23 行目から、一般薬理試験の結果でございます。

結果は表 21 にまとめさせていただいております。

内容について、津田先生、川口先生から御修正と御指摘をいただいております。

まず、一般症状等に関しての「0」を削除いただいておりますが、すみません、普段は 0 を書いているのですが、先ほど座長レクの際に、0 の投与群があったかどうか確認した上できちんとしなさいねということでございました。今、後ろで確認させていただいておりますので、再度、報告書に忠実な形で記載をどちらかに整えさせていただきます。

それから、30 ページのちょうど真ん中あたり、脳波、血圧のネコとウサギに関する

ころで、結果の概要のところ「種差は？」という御質問をいただいておりますが、これは抄録の中で「ネコとウサギで試験をして、こんなことがありました」と単純に書いてあるだけで、種差に関しての記載は特にございませんでした。このような場合どうしたらいいでしょうか。両方に見られたと判断してこのような記載にしておりますが、何かもっと適切な書きぶりがあるかどうか、御教示いただければと思います。

それから、かなり多くの試験がなされておりました。また、31 ページの 4 行目で代謝物 B を用いた一般薬理試験も行われております。こちらでも種差がよくわからないようなものがございまして、津田先生から御質問をいただいておりますが、正直なところ、よくわからないというのが現状でございます。

先ほどの「0」があったかどうかですが、今、最終的に確認をしたら 0 はありませんでしたので、先生方の御修正どおりという形にさせていただきます。ありがとうございました。

あっちへ行ったりこっちへ行ったりで恐縮です。33 ページに参ります。

1 行目、川口先生から「MEP オキソンが代謝物 B でしょうか」という御質問をいただきました。代謝物につきましては、いつものとおり、70 ページにあります。この B というのはフェニトロチオンのオキソン体でございます。

33 ページの 3 行目から、急性毒性試験の結果でございます。

まず、原体についての試験結果が表 23 に記載されております。

かなりの数の急性毒性試験が行われておりますが、LD<sub>50</sub> がラットで数百台のものがあるといった剤でございます。

先生方から「筋痙攣」を「攣縮」という形で言葉を全部御修正いただいたのと、34 ページに参りまして「呼吸促進」を「呼吸促迫」ではないかという記載の修正、それから、吸入に関する数字を御修正いただきました。

35 ページに参りますと、代謝物に関する急性毒性試験の結果もまとめられております。こちらについても先生方からの御修正をいただいております。

35 ページ 8 行目に参りまして、ラットでの神経毒性試験の結果でございます。

毒性所見の概要は表 25 にまとめさせていただきました。

50 mg/kg 体重以上のところで振戦等の神経行動学的な症状が認められております。したがって、神経毒性に対する無毒性量は雄で 125 mg/kg 体重、雌では 50 というところが最低用量になりますので、雌の神経毒性に対する無毒性量は 50 mg/kg 体重未満ということでした。

表 25 の中でも、津田先生から「大脳皮質 GFAP 含量増加」を削除していただいておりますが、川口先生からも、6 行目のボックスにありますように、生物学的有意性は明らかではないとされておりますが、毒性としますかという御意見をいただいております。2 人の先生の御意見を統合すると、これは削除という形になるのかなと思います。

川口先生からもう一つの御質問ですが、「腹臥位」という言葉は「腹をつけて横たわ

る」に対しての用語でしょうかという御質問をいただきました。恐らく腹這いというか、腹をつけた形で腹這いになっているのかなということで、評価書では一般的によく使っている言葉ですが、先生方のコメントをちょうだいできればと思います。

それから、表 25 の中で川口先生から、「体重増加抑制」を「体重減少」と御修正いただいたのですが、実は「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おりまして、スタートに比べて体重が減っていく場合には体重減少、体重は増えてはいるが対照群に比べて増え方が鈍いといった場合には体重増加抑制と、言葉の使い分けをさせていただいております。

ここでは抄録 208 ページに体重に関する記載がありますが、対照群に比べて有意な減少という書き方になっているので、恐らく対照群は体重が増えているということであるとすると、どちらかという「体重増加抑制」なのかなということで、このように記載させていただきましたが、いかがでしょうか、後ほど御確認をいただければと思います。

36 ページの 9 行目から、ニワトリでの急性遅発性神経毒性試験の 1 本目でございます。

こちらでは、投与群では 1 回目の投与の 1~2 日後に 5 例が死亡しております。投与後に急性中毒症状は発現しましたが、遅発性神経毒性を示す症状は認められず、また、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ておりませんので、本剤は急性遅発性神経毒性を誘発しないと考えられたとされております。

37 ページに参りまして、急性遅発性神経毒性試験、ニワトリでの 2 本目でございます。

こちらでも同様に、投与後に急性中毒症状は発現しておりますが、遅発性神経症状を示す症状は認められておりません。また、神経病理組織学的検査でも検体投与の影響は認められておりません。したがって、本剤は急性遅発性神経毒性を誘発しないと考えられたという結論になっております。

37 ページの 14 行目に参りまして、まず 15 行目から、眼・皮膚に対する刺激性、皮膚感作性の試験、ウサギでの試験でございますが、まず、ニュージーランドホワイトのほうの眼刺激性、それから皮膚の刺激性の試験結果でございますが、こちらでは軽度の眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかったという結果でございます。

一方、日本白色在来種ウサギの試験結果では、眼及び皮膚に対して刺激性を示さなかったという結果でございます。

24 行目、川口先生から、抄録の 202 ページにおいて「結膜と眼瞼に一過性の変化がある」との記載がありますが、毒性としての記載は不要ですかということがございました。このパーツに関しては基本的に、もう刺激性の有無を単純に書いてはいるのですが、この症状が特記すべき事項であれば、この部分に記載する必要があるかと思っておりますので、後ほど御判断をお願いしたいと思います。

26 行目に皮膚感作性試験の結果が記載されておりますが、皮膚感作性は陰性と判断されております。

すみません、ここは皮膚感作性試験がモルモットの試験なのに、15 行目のタイトルに

(ウサギ)とあります。すみません、ここは「ウサギ」という動物名を削除させていただきます。

37 ページの 29 行目、吸入による感作性試験の結果でございます。

モルモットの試験結果ですが、試験期間を通じて呼吸困難などの中毒症状は観察されなかったということで、フェニトロチオンは顕著なコリンエステラーゼ阻害を来す気中濃度において、吸入によるアレルギー性喘息惹起作用を有しないと考えられたと結論づけております。

ここまで、以上でございます。

○ 西川座長

この部分では、津田先生と川口先生からコメントをいただいております。補足等ありましたらお願いいたします。

○ 津田専門委員

最初の種差の件ですが、確かに抄録にも書いていないのですが、普通、やはり違っているのか違っていないのか、どうだというのは必要なのですが、これは抄録をつかった申請者には聞けないのかという意味で書いたのですが。

○ 西川座長

重要なことであれば当然聞くべきだと思いますが、そのあたりはいかがでしょうか。

○ 津田専門委員

種によって差があるかないかは、やはり重要なことだと思うのですが、全くないというのは、今まではほとんど経験がないと思います。

○ 西川座長

そうしますと、とりあえず念のため確認するということでよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

報告書でも記載が確認できないようなので、それ以上問い合わせる答えが出るかどうかよくわかりませんが、津田先生が種差が大事とおっしゃることを踏まえれば、申請者に聞いてみることはできるかもしれません。ただ、抄録だけではなくて報告書に立ち戻って記載がないとなると、若干厳しいかなという気はいたしますが、いかがでしょうか。

○ 西川座長

津田先生、いかがですか。

○ 津田専門委員

結果を待って判断してもいいですか。

○ 堀部課長補佐

はい、1度問い合わせて。

○ 西川座長

もしわかるものなら確認したいということですので、そのようにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 西川座長

32 ページの表 22 も種差についてのことですので、同じですね。これもあわせて確認したいと思います。

33 ページ以降の急性毒性試験について、いかがでしょうか。いろいろ用語の修正等をいただいておりますが。

○ 津田専門委員

クエスチョンをつけた「促迫」は私なのですが、物事を進めるような「促進」というのはおかしくて、多分、よくあるのですが、呼吸が浅くなって速くなっている、呼吸数の増加なのだと思いますが、これもついでに確認したほうがいいのかもしいないと思います。

○ 西川座長

通常、臨床症状としては「呼吸促迫」と使いますよね。ですから、これは聞くまでもなく修正していいと思います。

あとは、36 ページの表 25 の修正で、これは川口先生からも出ておりますが、「大脳皮質 GFAP 含量増加」これは通常やらない検査をやったということですので、あえて書く必要はないと思います。川口先生、いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

座長の言うとおりでいいかと思います。

あと表 25 について、「体重減少」か「体重増加抑制」かについてはいかがでしょうか。

○ 川口専門委員

細かいことですが、208 ページの記載が増加の抑制のことを言っているのか実数値が減少しているのかよくわからない書き方なので、確認をとったほうがいいのでしょうかね。

○ 堀部課長補佐

先生すみません、体重は、減ってはいないそうです。単にカーブが緩いということのようですので、「増加抑制」という用語を使わせていただければと思います。

○ 川口専門委員

承知しました。

○ 西川座長

特に積み残しはないと思いますので、次に……。

○ 堀部課長補佐

「腹臥位」という言葉については、いいですか。

○ 西川座長

すみません、まだありました。これは毒性の用語ではありませんが、腹這いになるという意味で臨床のほうで使う用語自体はあります。これを毒性の用語として使っていいかどうかについては御意見をいただきたいと思います。いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

報告書には、よくあると思います。英語でもプロストレーションという、こういう形の、やはり行動が不活発になって衰弱したような、そういう形だと思いますので。

○ 西川座長

ありがとうございます。よろしいでしょうか。

それでは、「腹臥位」という言葉をそのまま使いたいと思います。

○ 堀部課長補佐

37 ページの眼についての川口先生からの御指摘の部分、お願いいたします。

○ 西川座長

軽度の眼刺激性が認められたと書いてありますが、川口先生の御意見は、これでは不十分ということなのではないでしょうか。補足をお願いいたします。

○ 川口専門委員

程度が軽いとは思いますが、記載したほうがいいのか、あった事実をということなのですが。

○ 西川座長

「一過性」という言葉を加えるということになるのでしょうか。

○ 川口専門委員

評価書の 202 ページに「一過性のものであった」とは書いてあるので、非常に軽度だから書かなくてもいいということならそれでもいいのですが。

○ 西川座長

軽度の中に含まれると理解……。

○ 堀部課長補佐

多分 202 ページは日本在来種のウサギのケースで、21 行目からの記載の部分になるので、軽度というのはニュージーランドホワイトの結果のところなので、そこの関係だと私は理解をしたのですが。202 ページの試験に対応する記述は 21 行目からになりまして、「眼に対する刺激性はない」と結論づけているところなのですね。

○ 西川座長

ちょっと誤解しました。

そうすると、結果の記載が不適切であるという指摘ですね。

○ 川口専門委員

一過性はないと判断していいのであれば、書かなくていいとは思いますがということですね。

○ 西川座長

このあたり、いかがでしょうか。

津田先生、コメントをお願いします。

○ 津田専門委員

いえ、どちらでも。どちらでもというのはいい加減な言い方ですが、まず結膜の変化で、

ここで見てわかるようにプラス・マイナスくらいで非常に軽い。もともと部位として結膜が一番軽い。それから見るのは基本的には、何かあっても、何とというか、もう不可逆なのか可逆なのか、非常に一過性で軽かったら、上にも書いてあるから抄録どおりで、あえて書かなくてもいいのではないかなと思います。

○ 川口専門委員

了解しました。

○ 西川座長

あとはよろしかったでしょうか。

続きまして、亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、この先の毒性試験の結果について御説明します前に、まず、冒頭でも申し上げましたが、この剤の作用機序から考えても、毒性の所見としてコリンエステラーゼの阻害作用が出てくる。通常であれば、この手の剤は別な評価部会で審議されることが多いのですが、この部会でこの剤をお願いしますということがございましたので、先生方には事前に資料もお送りしておりますが、コリンエステラーゼの阻害作用に関する考え方について委員会でもとめたものを机上配布資料としてお配りしておりますので、簡単に御説明して、それを前提として先生方にここからのデータを御確認いただければと思っております。

ポイントになりますのは、机上配布資料の1枚目の裏、2番として「毒性影響の判断基準」とございます。

「この2つ目のパラグラフについてですが、農薬専門調査会では、統計学的有意差があることを前提に、ベースライン値からの20%以上の阻害を毒性影響とする判断基準としている（20%以上のコリンエステラーゼ阻害があり、統計学的有意差がない場合は、その他のデータも考慮し、毒性影響か否かを判断する。）」とされております。

それから1つ飛ばしまして、「総合的な毒性影響の判断は、脳（中枢神経系）、赤血球（末梢神経系の代用項目）のいずれかで20%以上の阻害があった場合に毒性影響としている。血漿コリンエステラーゼについては、毒性影響の指標として採用しない」というのが判断基準になっております。

その血漿に関してですが、これは血漿のコリンエステラーゼというのがブチリルコリンエステラーゼとアセチルコリンエステラーゼの両方を含有していて、その比率が動物種によってさまざまであるということ、ここではアセチルコリンエステラーゼに対する阻害を見るのが主眼になるために、血漿の値は採用しないことをルールとしておりますので、そこまで御確認をいただければと思います。

要点だけ申し上げますと、動いたものが赤血球か脳のコリンエステラーゼ活性阻害であること、それで20%以上の減少があるということがまず1つのポイント。有意差がついていれば、もうその時点で毒性とっておりますが、万が一有意差がつかない場合には、他の項目も参照してケース・バイ・ケースで御判断いただくというのが考え方になってお

ります。

それでは、評価書にお戻りいただきまして、38 ページ、亜急性毒性試験の結果について御説明を差し上げます。

38 ページ 2 行目から、ラットでの 6 カ月間亜急性毒性試験の結果でございます。

毒性所見としましては表 27 に示しておりますが、赤血球のコリンエステラーゼ、脳のコリンエステラーゼの低下が認められております。また、雌では高用量投与群で体重増加抑制が認められました。

無毒性量でございますが、雄で 30 ppm、雌で 10 ppm であると考えられております。

17 行目でございますが、一応今、私が説明したようなことから、川口先生の御意見にある血漿のコリンエステラーゼについては、農薬専門調査会では毒性評価で取り上げないという整理をさせていただきました。

それから、川口先生のボックスの途中からですが、「体重の変化について、詳細なデータが必要と思われれます。なぜならば、抄録 218 ページの臓器重量の表中では雌の 150 ppm 群に体重の有意な低値が記載されています」ということで、先生から表中にも追記をいただきました。

それから「臓器重量については相対重量のみでは不十分で、絶対重量のデータが必要と思われれます」ということでございました。この点については報告書も確認しましたが、絶対重量のデータが確認できておりません。

39 ページに参りまして 1 行目から、ウサギでの 6 カ月間亜急性毒性試験の結果でございます。

こちらでは、3 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で赤血球のコリンエステラーゼ活性の低下、それから 10 mg/kg 体重群においては、それに加えて脳のコリンエステラーゼ活性の低下が認められております。したがって、本試験における無毒性量は 3 mg/kg 体重/日未満であると考えられたということになっております。

39 ページの 10 行目から、28 日間の亜急性の吸入毒性試験、ラットでの結果でございます。

毒性所見については、表 28 に示させていただきました。

この表 28 と次のページの表 29 ですが、若干試験条件の違う 2 本の試験をまとめて記載させていただいております。いずれにしても、連続した試験としてなされておりましたので、それを同一の系統と試験と判断して表を 1 本にまとめさせていただきまして、ただ、投与の時期的には若干ずれているので、その投与群の真ん中のところに二重線を引いて、ちょっと違う試験だったのだよということがわかるような記載ぶりにさせていただいたところでございます。

40 ページの 1 行目から、事務局からの事前のお尋ねについてボックスでまとめさせていただきました。

①は、AST、ALT の低下についての取り扱いでございます。山手先生からは、有意な

変動なのでこれを採用してよい、川口先生からは、生理的な変動の範囲を理由に毒性を否定するなら背景値の提示が必要と思われるという御判断をいただきました。津田先生、長野先生、西川先生からは、これを毒性としなくてよいだろうという御意見をいただいております。

②は、0.015 mg/L 以上暴露群の雌では卵巣の絶対重量、比重量の低下が見られております。これについて毒性ととるか否かを御相談いたしました。これにつきまして長野先生からは、他の試験で卵巣への影響がないことから、投与による影響と考えないほうがよいだろうという御意見をいただいておりますが、その他の先生方は、これは毒性ととってもいいのではないかという御意見でございました。

③は、0.062 mg/L 暴露群の雌で見られた肝空胞変成について、抄録では検体の影響ではないとされておりますが、評価書においては毒性としましたということで、この御判断についてお伺いしました。発生の頻度でございますが、山手先生のコメントの中にありますが、対照群 9 分の 3 に対して最高群で 10 分の 7 という数字でございました。津田先生からは、Fisher's の正確性検定では差がないので記載しなくてもよいと思いますということだったのですが、私のほうでは、抄録中でこの統計検定について確認できておりません。統計検定がやられた形跡がないように見受けられました。山手先生は、その有意差検定が行われているかどうか確認した上で採用すべきか否か検討すべきという御意見でございました。川口先生からは、これは毒性ととるべき。長野先生からは、他の試験では肝の空胞変成の増加がないことから、これは投与による影響と考えないほうがよいと思いますということ、西川先生からは、否定する根拠がないので、組織所見の重みを考慮すると毒性とせざるを得ませんということでございました。用語については「肝細胞空胞変成」のほうがより適切ではないかという御提案を付記していただきました。

41 ページに参りまして、1 行目に川口先生からのコメントをボックスで記載させていただいております。

抄録では、223 ページにおいて流涎と尿失禁を認めたとありますが、これは毒性ではないでしょうかというコメント。それから、実験Ⅱのコリンエステラーゼについて、低い用量で投与した場合ですが、赤血球のコリンエステラーゼの低下が見られますが、否定の根拠がよくわかりませんということでした。

1 つ目の「雌雄はわかりませんが」というところですが、今、報告書を再度確認しましたところ、やはり雌雄はわからない。記載がございませんでした。

41 ページに参りまして 3 行目から、今度はマウスでの吸入毒性試験の結果でございます。

こちらでも連続した違う試験について表 29 でまとめさせていただきました。

これについても事務局から、幾つかの点について事前に御検討をお願いいたしました。

1 つ目は、2 本の試験をまとめたやり方についてということでコメントをいただいたのですが、このやり方でも問題ないだろうという御見解でございました。

2 目ですが、A/G 比の変化について、抄録では、これは生理的な変動の範囲内であって軽度だということでしたが、評価書で毒性ととったことについてですが、これについては、長野先生と西川先生は毒性学的な意義はないとおっしゃるのに対し、津田先生、山手先生は採用すべき、川口先生も、「生理的な変動の範囲を理由に毒性を否定するのであれば、背景値の提示が必要と思われます」というコメントをちょうだいいたしました。

それから肝臓の重量変化についてですが、雌雄で一定の方向を示していなかったことから毒性ととらなかったのですが、これについては全員の先生方から、事務局案のとおり、毒性ととらないということによいだろうということでした。

42 ページの最後でございますが、川口先生から、抄録に脱毛とか皮膚の肥厚といったことがある。これも雌雄及び群がわからないが、毒性ではないかというコメントをいただきました。こちらも報告書を確認いたしました。どこの群の話かは報告書でも確認がとれなかったという状況でございます。取り扱いについて御判断いただければと思います。

43 ページに参りまして、ラットにおける 90 日間の亜急性神経毒性試験の結果でございます。

毒性所見は表 31 に示させていただきました。

60 ppm 以上の投与群の雌雄で赤血球と脳のコリンエステラーゼ低下等が認められておりまして、無毒性量は雌雄とも 20 ppm であると考えられております。

17 行目に、こちらも事務局から事前に御検討をお願いしましたが、200 ppm 投与群の雌で見られております前後肢の握力の低下について、毒性ととるかどうかお伺いいたしました。これについては全員の先生方が、これは採用すべきということでした。

44 ページに参りまして 1 行目、ボックスで、川口先生から、文章中では「試験 8 週目の後肢握力」と記載されていて、表中では「前肢握力」となっているが、どちらが正しいのかということでした。報告書を確認いたしますと、表中にある前肢握力のほうが誤字、後肢握力が正しいことが報告書では確認できましたので、申請者のほうに再度確認させたいと思います。

44 ページの 3 行目から、ニワトリでの 28 日間の遅発性神経毒性試験でございます。

7 行目に結果をまとめてございますが、16.7 mg/kg 体重/日以上投与群で体重減少、自発運動の減少、高用量投与群では振戦、歩行性運動失調、食欲減退等が観察されておりますが、いずれも 1~2 週間後に消失したということでした。

本試験における一般毒性に対する無毒性量は、16.7 mg/kg 体重/日未満であると考えられ、亜急性遅発性——すみません、ここは「遅延性」になってはいますが、遅発性神経毒性は認められなかったという結論でございます。

44 ページの 7 行目からは、代謝 B を用いた 6 カ月間のラットでの毒性試験が行われました。

結果は表 33 にまとめておりますが、コリンエステラーゼの変動が認められたのみで

ざいます。したがって、無毒性量は雌雄とも 15 ppm であると考えられております。

45 ページの 2 行目、川口先生からのコメントですが、臓器重量について、相対重量のみでは不十分で、絶対重量のデータが必要と思われるというコメントでした。こちらについても、報告書を確認する限りでは絶対重量に関するデータは記載されておきませんので、問い合わせて出てくるかどうか、ちょっとよくわかりません。

それから、抄録 411 ページの肝実質細胞の空胞変成について、発現動物数など詳細なデータは必要ないかということをごさいます。これも報告書にはデータがないようでごさいます。

45 ページの 4 行目から、今度は代謝物 G での 6 カ月間亜急性毒性試験が行われております。

こちらでは、投与による影響は認められておきませんので、無毒性量は本試験の最高用量である 1,500 ppm であると考えられております。

こちらでも川口先生から、臓器重量について先ほどと同じコメントをちょうだいしておりますが、報告書の中にも残念ながらそのような記載はありませんでした。

亜急性試験、以上でごさいます。

○ 西川座長

順番にいきたいと思います。

まず、38 ページの 6 カ月間のラットの亜急性毒性試験について、川口先生から臓器重量について、相対重量のみでなく絶対重量のデータが必要ではないかというコメントです。

これは、そもそも相対重量で有意差があったのですか。

○ 川口専門委員

幾つかの臓器においては最高用量で、例えば脾臓の低値とかで見られてきてはいます。

○ 堀部課長補佐

抄録の 218 ページをごらんいただければと思います。

218 ページの表でごさいます、ここで相対重量について、統計学的に有意差の認められたものがまとめられているという状況でごさいます。

○ 西川座長

絶対重量のデータがどこにもないということですが、川口先生、どのように対応したらいいでしょうか。

○ 川口専門委員

絶対重量があると、毒性がどうのこうのとはっきり言えるなという程度ですが、今回そんなに、例えば肝毒性がどうのこうのというメジャーなものがないような気がする、まあいいのかなという気がしないでもないです。

○ 西川座長

仮に申請者に確認しても、「データがありません」という答えが返ってくるだけでしょうか。

○ 堀部課長補佐

報告書に数字がないことを考えると、それよりも先に遡ることはなかなか……。それ以上は申し上げにくいのですが、報告書にはデータがありませんという事実だけ申し上げます。

○ 西川座長

なので、ちょっと不十分と言えれば不十分ですが、組織学的な変化が全くないといったこともありますので、余り追及しても仕方がないような気がします。いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

すみません、私が勘違いしているかもしれませんが、用量相関性、そういうものはないですよ。とすれば、それを調べても結果的には毒性と見ないのだから、これはいいのではないかと思うのですが。「いいのではないか」という言い方はあれですが、多分、測定者は昔も、臓器重量を測らずに出るわけがないですから、測ったと思いますが、それを見た上でこの程度ということだったのかなと思えば、あえて記載しなくていいのではないか。

○ 西川座長

そういう考えも当然成り立つと思います。

ただ、一番高い用量での変化がどうかといったことはありますが、組織変化がない、用量相関性もないというところで、あえて絶対重量のデータを確認するまでもないという形にしたいと思いますが、いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

臓器重量はそれでいいかと思いますが、その前の体重のところ、抄録の 216 ページですか、体重の報告の欄があるのですが、1~2 行で簡単にまとめてありまして、詳細な記載が何もありません。ただ、この臓器重量の表にはなぜか有意な低値が、雌で最高用量で出てきております。218 ページの表ですね。なので、体重についてはもうちょっと細かく調べられないかなと思います。

○ 堀部課長補佐

こちらは報告書にデータがあったようでして、報告書のデータを確認すると、雌の最高用量のところ、有意差のついた体重増加抑制が認められているということのようですので、先生に追記していただいたとおりで考えます。

○ 川口専門委員

細かいことですが、216 ページには「雌雄において」と書いてありますが。

○ 堀部課長補佐

これは申請者に確認した上で、適切な修正をさせたほうがよろしいですね。今、こちらで報告書を見ていると、この「雌雄において」というのはちょっと減っていたのかもしれませんが、事実とは若干異なるようにも見えますので、確認させたいと思います。

○ 西川座長

そうですね、抄録の表と記載が若干食い違っているの、念のため確認するということ

にしたいと思います。

続きまして、40 ページに幾つか事務局からの照会に対する意見が出ております。

まず、1 番目の AST、ALT の低下についてですが、これは農薬の部会では毒性学的意義がないという判断で、毒性とはとってこなかったと思いますが、山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

もとのデータを見ると雌雄とも AST、ALT が下がっていたので、肝臓に対する薬物の影響があるとは思わないのですが、肝酵素値の逸脱が対照群に比べて機能的に減弱しているのかなと思って、採用したらと書きましたが、座長も言われているように、毒性学的意義というのは我々も明確に説明できませんので、また、この剤自身、実際はアセチルコリンの低下が非常に重要ですので、採用しなくてもいいかなと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

川口先生、今の点についてはいかがでしょうか。1 番目の AST、ALT の低下についてですが。

○ 川口専門委員

私は、毒性でとらない方向でいいとは思いますが、念のために背景値を確認するかなという程度です。

○ 西川座長

そもそも毒性ととらないということであれば、それも確認する必要はないですね。ありがとうございます。

2 番目の、卵巣の絶対及び比重量の低下についてですが、肝臓については絶対重量の変動、増減を毒性ととっていますが、その他の臓器についてもそれが当てはまるかというところ、恐らくそこまでの合意はなされていなかったような気がします。ただ、単純に絶対・比重量が変動したときには毒性と機械的にとってきたという経緯もあるのですが、これは恐らく議論しても答えが出ないと思いますので、とりあえずはこれまでのルールに従って評価して、できれば何かワーキンググループのようなものをつくって、こういう点でのルールを見直していく、より科学的な意味でリーズナブルな評価に持っていくようなことを検討していただきたいと思います。

事務局、よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

幹事会への提案事項という形ですか。

○ 西川座長

そういうことですね。

なので、ここは一応現行のルールに当てはめて、機械的に毒性ということにしたいと思います。

3番目の肝細胞の空胞変成については、そもそも有意差がなければ全く議論する必要もないのですが、津田先生、これはいかがですか。

○ 津田専門委員

自分で、3がポジで6がネガ、7がポジで3がネガというのを単純に入れて計算してみました。が、なかったということです。

○ 西川座長

有意差がないということですね。

ということで、これは毒性とする必要はないと判断したいと思いますが、よろしいですか。

○ 山手専門委員

この統計評価は先生が個人でされたのですか。

○ 津田専門委員

そうです。すみません。

○ 山手専門委員

僕は、基本的には評価書なので、農薬抄録のほうで申請者にきちっとないことを確認したほうがいいかなと思って、あえて言ったのですが、この委員会で……。

○ 津田専門委員

いや、確認していただくならそれがいいと思います。

○ 山手専門委員

なければ、私も毒性ととる必要はないと思います。

○ 西川座長

だれがやっても検定の結果は同じだと思いますが、念のため申請者に確認するというようにしたいと思います。

次は41ページ、川口先生から流涎と尿失禁について、記載はあるが雌雄がわからないとか、記載が不明確であるということですが、これは確認したほうがよろしいでしょうか。

○ 川口専門委員

もう一つ質問したいのは、この一般状態のところできどき出てくる、こういう毒性所見と言っていいか、用語と言っていいかわかりませんが、それは表に入れていくものなのか、それとも一般状態でももとから入れなくていいということであれば考えないのですが、ちょっと教えていただければと思います。

○ 西川座長

そういう一般症状も当然、毒性ということで明らかであれば表に加えるべきだと思います。

○ 川口専門委員

であれば、確認をとっていただきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、「わからない」という答えが来たらいかががいたしましょうか。今、報告書を見る限りにおいてはその部分の確認がとれなかったものですから。この剤は普段とは少し違って、フルデータが来ているものなので、一応報告書のレベルまではこちらにも届いていたものですから中身を確認したのですが、雌雄がわからない。報告書の中でも雌雄が確認できないようなものなのですが、どのように取り扱えばよろしいですか。

○ 西川座長

川口先生、御意見をお願いします。

○ 川口専門委員

であれば、表には記載せずに文章中で書きますか。

○ 堀部課長補佐

申請者にも確認をしつつ、本文中に記載する方向で少し整理させていただくということでもよろしいですか。

○ 西川座長

よろしいですね。

では、そのようにしたいと思います。

○ 山手専門委員

ただこれ、数例にということですよ。数例というのは 2 例か 3 例と考えれば、これは、雌雄 16 匹も使っていますので、書くほどの所見ではないというのが私の個人的な意見なのですが。そういう面から検討してもらえれば。

○ 西川座長

恐らく抄録でも毒性ではないという判断で強調していないと思いますが、本文中に記載することについては山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

それも含めて私は、数例という意味では、16 匹の 2~3 例であるだろうと想像できますし、実際行われた試験がもう古いのは古いので、どう評価するか難しい面もあるので、私は基本的には、この投与群の用量はアセチルコリンの状態でわかりますので、私は必要ないと思います。

また、もしこの数例にどれだけ毒性の意義があるのかこの委員会に問われたときに、答えようがないので、書かないほうがいいのではないかと思います、いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

あと、今、気づきましたが、これは一過性のものなのですね。ずっと継続してではなくて、途中の 3~6 日だけみたいなので。

○ 西川座長

……ということで、一過性の変化でもあるし非常に例数も少ないということですので、この点については触れないことにしたいと思います。ありがとうございます。

次に、42 ページの回答について議論していきたいと思います。

1つ目はマウスの吸入試験ですが、試験条件が全く一緒ではない、異なる2つの条件でやった試験について無毒性量を1つとしてまとめていいかということです。いいという意見と問題ありという意見があるのですが、川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

一緒にしていいかどうかですよね。一緒にしていいと思いましたが。

○ 西川座長

山手先生も同じですね。

○ 山手専門委員

そうですね。文章中の試験設定のところに一応書いてありますので——書いてありますよね、たしか。ですから、これで試験の条件がわかると思いますので、一緒にしていいかなと思います。

○ 西川座長

今日は御欠席の長野先生も、問題ないとおっしゃっています。別にしたほうがいいという私の意見があるのですが、従来の記載方法はどのようなのでしょうか。それで一致させればいいと思います。

○ 堀部課長補佐

こういう試験は耳慣れないところもありまして、従来だと1本の試験で完結しているケースがほとんどでございますので。

○ 西川座長

強く主張するつもりは毛頭ありませんので、1つにまとめていただければと思います。

では次に、②のA/G比の低下を表の中に記載するかどうかですが、事務局案は、毒性としたということですね。ちょっと意見が分かれています、津田先生、いかがですか。

○ 津田専門委員

A/G比の低下ですので、やはり有意であればきちっと入れておいたほうがいいと思っています。

○ 西川座長

山手先生も同じですね。

川口先生は、背景値の提示が必要であると。川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

今、232ページの表をもう一回見直したところ、A/G比は雌雄で逆向きの変化であると西川先生がおっしゃっていますが、それはないように見られます。雄だけの変化と見えるのですが、一応毒性としてとっておいたほうがいいかと思われま。

○ 西川座長

何ページでしたっけ。

○ 川口専門委員

232ページです。

○ 西川座長

本当ですね。どうも私の回答が間違っているようです。

○ 川口専門委員

もし雌雄がそうであれば否定していいと思うのですが。

○ 西川座長

そうですね。とすれば、やはりこれは採用するという意見が多いようですので、事務局案のとおりにしたいと思います。

③については全員の意見が一致しましたので、これは事務局案のとおりとします。

それから、42 ページの一番下で脱毛と皮膚の肥厚について、これも先ほどの流涎、尿失禁と同じようなコメントですが、川口先生、お願いします。

○ 川口専門委員

これも今、抄録を見直してみましたら、一過性のものでありましたので、取り上げなくていいかと思います。

○ 西川座長

43 ページの【事務局より】ということについては、全員の意見が一致しておりますので、事務局案どおりといたします。

44 ページの 2 つ目の四角は、申請者に確認するということですか。事務局、お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

提出された報告書と抄録に齟齬があったので、報告書から抄録をつくる際に何らかの誤りが生じたものと思われますので、申請者に「きちんとしなさいよ」と言わせていただければと思います。

○ 西川座長

お願いします。

それから、45 ページ。これも絶対重量のデータがということですが……。

○ 川口専門委員

これも先ほどの津田先生の御説明のとおりで、余り深追いしても意味のないことかもしれないので、よろしいかと思います。

○ 西川座長

もう一つは、肝実質細胞の空胞変成。これはこの試験で見られたことでしょうか。

○ 堀部課長補佐

抄録の 411 ページ、真ん中より下の病理のところ、肝の実質細胞の空胞変成その他いろいろなものが認められて、「対照群を含む全群に認められたが」という記載がございます。

○ 西川座長

対照群を含めた群で見られた変化ですが、詳細なデータは必要でしょうか。

○ 川口専門委員

前の試験で肝細胞の空胞変成をとっていたような気がしましたので、そこの絡みもあって少し詳しく見られたらいいのかなと思います。

○ 西川座長

先ほどの議論では、津田先生が検定された結果、有意差はないということで、恐らくその所見は削除されることになると思います。したがって、詳細なデータは要らないと思いますが、いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

了解しました。

○ 西川座長

45 ページの 15 行目に絶対重量ということがありますが、これも同じ扱いでよろしいですか。

○ 川口専門委員

はい。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうしますと……。

○ 堀部課長補佐

すみません、41 ページの吸入試験のところ、1 行目の川口先生のコメントの 2 つ目、コリンエステラーゼに関する否定根拠がよくわかりませんというところだけ、御審議をいただければと思います。

○ 西川座長

血漿及び赤血球のコリンエステラーゼの低下が 20%以上見られるが、それを否定した根拠がわからないということですね。川口先生、補足をお願いしますか。

○ 川口専門委員

ちょっと今、抄録を見つけ切れなくて……

○ 堀部課長補佐

227 ページではないでしょうか。227 ページの赤血球の 1 日目の雌の 7 のところに 77 という数字があるので、これを御指摘いただいたのかなと思いましたが。

○ 川口専門委員

おっしゃるとおりです。そこにマークがついていました。

これ有意差検定していないのですかね。スターマークがついていないのですが。

○ 堀部課長補佐

多分。行われたような形跡ないですね。

あと、この本当に 1 つだけの変化をどのように見るかという点についても御検討いただければと思いますが。

○ 西川座長

評価第一部会では、経時的に何回も測定したデータの 1 つでも 20%を超えたら毒性と  
とっていたのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

重篤度の程度等にもよりますので、そこまでの判断基準はなかなか見出しにくいとは思  
うのですが、この場合には、先ほど川口先生に御指摘いただいたように、有意差検定がや  
られたかどうかははっきりしないので、仮に有意差がなかったとするとケース・バイ・ケー  
スでの御判断をいただかないといけないケースになってくるといけないと思います。

だからやらなくていいとか、そういう意味ではありませんが、この 1 つだけで、あと  
もうずっと回復性があるということと、剤の特徴を踏まえていただいた場合に、この剤が  
有機リン剤であることを考えると、カーバメート系の剤ですと、一過性で投与初期に急性  
症状を来すケースが結構あるのですが、リン剤なので、本来であれば可逆性というよりは  
持続的に障害が出てくるような剤だと見えますので、そういう作用機序を考えたときに、  
この部分をどうとらえるかということだと思います。

○ 西川座長

川口先生、今の説明をお聞きになっていかがですか。

○ 川口専門委員

有機リン剤の性格をよく知らなかったもので、勉強になりました。それを聞くと、これ  
は 1 日だけのことなので、取り上げなくてもいいのかという気がします。

○ 西川座長

一番評価の件数が多い評価第一部会の評価方法に準じて評価していきたいと思っていま  
すが……。

○ 堀部課長補佐

有機リン剤でこういうケースがあったかどうか、事務局のほうでもう一度当たらせてい  
ただいて、例えばその考え方に準じて、恐らく今まで、こういう本当に一過性のものだ  
とっていないと記憶はしておりますが、再度確認させていただいて、その取り扱いにつ  
いて御報告を差し上げるという形でもよろしければ、そのような対応をさせていただきます  
が。

○ 西川座長

現段階では、これはとらないという方向でいきたいと思います。ただし、念のため、評  
価第一部会で類似の事例に対してどんな評価をしてきたかは確認していただきたいと思  
います。

続きまして、慢性毒性試験及び発がん性試験について説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、評価書の 45 ページの 17 行目、慢性毒性及び発がん性の試験結果でござい  
ます。

まず 18 行目から、ラットでの 92 週間慢性毒性試験の結果でございます。

こちらの試験におきましては、23 行目に記載しておりますが、赤血球のコリンエステラーゼは最高濃度においても著明な阻害が見られなかった。また、脳のコリンエステラーゼについてもすべての投与群で阻害が認められておりません。

したがって、本試験におきましては検体投与の影響が認められず、無毒性量は最高用量である 10 ppm であると考えられております。

5 行目にボックスで記載させていただきましたが、詳細が不明であったことから参考資料扱いとさせていただくことを御提案しております。先生方からは、もう参考資料でいいだろうといった御判断をいただきました。

46 ページの 7 行目に参りまして、イヌでの 2 年間慢性毒性試験の結果でございます。

毒性所見につきましては 47 ページの 1 行目、表 36 にまとめておりますが、100 ppm 以上の投与群で赤血球のコリンエステラーゼの低下、雄では 200 ppm で脳でのコリンエステラーゼの低下が認められました。

46 ページの 14 行目でございますが、精巣において限局性ないしび漫性の変性像が 2～3 例に見られましたが、これについてはほぼ同月例のビーグル犬において自然発生病変として報告されていることと、発生頻度が低くて用量相関性がないことから、検体の投与に関連するものとは考えられておりません。

すみません、「び漫性」の「漫」の字が、サンズイを書くべきところリッシンベンになっておりました。失礼しました。

結論でございますが、100 ppm 以上の投与群、雌雄で赤血球コリンエステラーゼの低下が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm であると考えられております。

ここから先の参照番号ですが、同じ報告書を重複して引用していた関係で、参照番号が少し直っておりますことを申し添えます。

47 ページの 3 行目から、イヌでの 1 年間慢性毒性試験でございます。

この試験が、現在、私どもから御提案をさせていただいた ADI の設定根拠になった試験でございます。

50 ppm 以上の投与群においての雄で赤血球コリンエステラーゼの低下が認められております。雌では投与の影響は認められておりません。したがって、本試験における無毒性量は雄で 10 ppm、これが 0.33 mg/kg 体重/日という数字になります。雌では本試験の最高用量である 50 ppm であると考えられております。

47 ページの 15 行目に参りまして、イヌの 1 年間慢性毒性試験の 2 本目でございます。

こちらでは 22 行目のボックスに記載させていただきましたが、詳細が不明でしたので参考資料扱いとさせていただきました。先生方からは、群が 2 匹、しかも雌 2 匹ということもありましたので、これは参考試験でいいだろうという御判断をいただいております。

こちらについては症状のみが記載されておまして、投与群においては眼分泌物の増加、流涎、下痢が認められ、赤血球のコリンエステラーゼは 2 週目ごろから低下が見られて、2 カ月目ごろから安定した低値を示すようになったという記載がございました。

48 ページの 2 行目に参りまして、ラットでの併合試験の結果でございます。

毒性所見は 18 行目からにまとめさせていただきました。

こちらでも、赤血球ないしは脳のコリンエステラーゼの低下に加えて、摂餌量の低下や体重増加抑制といったものが見られました。検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は、認められておりません。

したがって、本試験においては 30 ppm 以上投与群の雄、それから 10 ppm 以上投与群の雌でのコリンエステラーゼの低下等が見られたので、無毒性量は雄で 10 ppm、雌で 10 ppm 未満であると考えられ、発がん性は認められなかったということでございます。

20 行目のボックスですが、脳のコリンエステラーゼの低下については 10 ppm、それから 30 ppm の雌においては 52 週のみで認められておりますが、この取り扱いについて事前に御検討をお願いさせていただきました。津田先生からは、ADI 設定にもかかわる重要な事項なので慎重に検討する必要があります、申請者にどう判断するのか聞くのはいかがでしょうかということで、次のページにまたがっておりますが、対照群を含めた平均値と標準偏差、もしあれば 104 週のバックグラウンドデータも申請者に聞けませんでしょうかということでございました。

山手先生からは、10 ppm の場合には赤血球のコリンエステラーゼが 20%以内の低下にとどまっていることと、実際に脳のコリンエステラーゼ自体も 22%程度の低下であることから、毒性学的な異常とはとらえ難いということで、不採用でよいと思います。一方で、30 ppm については採用するほうがよいという御意見でございました。

川口先生からは、雌の 10 ppm も毒性ととってよいということ。

長野先生からは、統計の結果が示されていないのが気になりますということで、津田先生と同じような御意見だと見えました。

西川先生からは、川口先生と同じように、毒性とすべきですというコメントをいただいております。

49 ページの 2 行目に参りまして、マウスにおける併合試験の結果でございます。

こちらの毒性所見は、50 ページの表 41 に記載させていただきました。

表中、川口先生から追記をいただいております。

100 ppm の投与群の雄においては、肝細胞線種の発生頻度が有意な高値というのがありますが、用量相関性がないことから、投与の影響とは考えられておりません。

本試験においては、100 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球及び脳のコリンエステラーゼ低下が認められておりますので、無毒性量としては雌雄とも 10 ppm であると考えられ、発がん性は認められなかったという結果でございました。

50 ページの 5 行目に参りまして、マウスでの 18 カ月間発がん性試験でございます。

こちらの毒性所見は 51 ページの 2 行目、表 43 に示させていただきましたが、コリンエステラーゼに関する所見はなく、早期の重量の変化と摂餌量の低下のみとなっております。腫瘍の種類、発生頻度においては、特段増えたものはございませんでした。

無毒性量でございますが、雄で 30 ppm、雌で 100 ppm であると考えられておりまして、発がん性は認められなかったということでございます。

前後して恐縮ですが、51 ページの 5 行目のボックスを先に説明させていただければと思います。

抄録上、雄の体重増加抑制は 30 と 100 の投与群では認められたものの、200 の群では有意差がありませんでした。一方で、摂餌量については雄の 30 と 200、雌の 100 と 200 の投与群で低下していることから、これら摂餌量の低下に関する取り扱いについて事前にコメントを伺いました。

津田先生からは、記載しなくもよいのではないかとということでもございました。山手先生からも、体重増加抑制については採用しなくてもよい。ただし、100 ppm の雌と 200 ppm 雄の摂餌量の低下については採用すべきということ、この点については川口先生も同じ御意見でもございました。長野先生は、体重、摂餌量とも影響としないほうがよいとの御意見でもございました。

仮に摂餌量の低下、特に雌の摂餌量の低下を毒性ととらえるとすると、メスのエンドポイントが変わりますので、50 ページ、20 行目のボックスにございますように、記載ぶりの変更を提案させていただいております。

したがって、ここの取り扱いを御審議いただいた上、本文がどちらになるかわ変わってくるようになるかと思っております。

長期は以上でございます。

#### ○ 西川座長

最初の 92 週間のラットの試験については、参考資料とするということで皆さん意見が一致しております。

2 つ目の犬の 2 年間の試験については、若干の修文のみです。

3 番目の 1 年間のイヌの試験ですが、これが一番低い無毒性量になりそうなところです。

(4) のイヌの 1 年間の試験については、これも参考資料とすることになります。

(5) のラットの 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験については、雌の 10 ppm の群での脳のコリンエステラーゼの低下が 20%以上見られたということで、0.62 mg/kg 体重/日未満となっておりますが、この扱いについていろいろ御意見が出ております。

先ほど事務局から説明がありましたように、コリンエステラーゼの評価については脳のコリンエステラーゼを最重要視するというのが 1 つであります。したがって、脳のコリンエステラーゼが 22%下がったという点からいけば、これは毒性とすべきと判断いたします。

赤血球はあくまでも代用の指標となるものですので、赤血球が 20%以内であるからといって毒性を否定する理由にはならないと判断いたします。ですから、ここは雌 10 ppm 群での脳のコリンエステラーゼの低下は毒性と判断すべきと思いますが、今の点について御意見をいただければと思います。

○ 津田専門委員

一般的にそうだと思いますが、気になるのは 104 週でないのですよね。そして 78 で非常に値が近い。そして送っていただきました CD を見ますと個別別のデータがあるのですが、報告の形では統計処理がされていないので、やはり 20%の抑制と統計的有意差があるということが絶対的な判断で、あとはケース・バイ・ケースなので、これはしてもらってはどうかというのが私の最初の意見です。

○ 西川座長

52 週の時点だけの変化であるという点については、先ほどの 1 日目だけの変化をとるかどうかが議論になったものと同じように、しかもこれは、52 週間の時点というのは計画屠殺で、各群同じ条件でサクリファイズしているということですので、むしろ先ほどよりもはるかに意義の大きいことだと思うのです。したがって、52 週の時点での評価はもちろん無視できない変化であると考えますが、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

確かに、抑えているということが 20%有意であればと思いますが、これは  $\Delta$ pH 法ですよ。ですので、かなり値が狂ったりするので、そういうこともあって、私は単に数字だけでなく、もし評価するなら統計的な有意差と、それがなくても少し平均値標準偏差、余りにも動いているかどうかを見たかったのですが、もうこれでいいのだということであれば、私もそれで構わないと思います。

○ 西川座長

コリンエステラーゼの活性阻害の評価は、原則 20%の活性阻害があるかどうかで評価して、それに加えて統計処理をやるかどうかということになります。それで総合的に評価していくわけですが、あくまでも専門家の判断というか、それになってしまうわけです。したがって、統計検定をこのケースでやる必要があるかどうかということになると思いますが。

○ 津田専門委員

やって出れば、私はこの 78 をとるべきだと思っているのですが。出なかったときには、基本的にはケース・バイ・ケースだと思うのですね。というのは一般的な、この農薬のところを見ましてもそうですが、私、これは農薬が来る前に WHO のものを調べたのですが、そこでもそうですよね。ですから、そういう判断に従ってやるのはどうだろうかと思っています。

○ 山手専門委員

今の点で、私も実は、雌の 10 ppm の脳の 52 週の 22%程度の低下は採用する必要はないだろうという意見です。といいますのは、今、西川座長も言われましたように赤血球の値は脳に比べるとそれほど重要視しないということですが、やはり赤血球の値との関連を見ると、赤血球はほとんど動いていないですよ。20%以内である。

それと、先ほど言われましたように、104 週の時点ではかなりもとに戻っていることを

含めれば、この 22%の程度の低下は生物学的にそれほど意義があるようには私には思えない。

そういう意味では、この 10 ppm のところの雌の脳はとらなくてもいいだろうと。まさにケース・バイ・ケースなのですが、私はそういう判断をさせていただきました。津田先生の御意見と同じことです。

○ 西川座長

川口先生、御意見ありますか。

○ 川口専門委員

もし可能であれば、津田先生が言われたように、統計処理をやるだけやってみたらどうでしょうか。

○ 西川座長

統計処理は、52 週だけではなくてすべてということですか。それで有意差がつけば毒性と判断する、つかなければケース・バイ・ケースでということですね。

○ 津田専門委員

はい。

○ 西川座長

……という意見が多いようですが、よろしいですか。

仮にこれが毒性とすると NOAEL が 0.62 未満になってしまうので、ちょっと ADI 設定根拠をどうするかという議論に入るのかなと思ったのですが、これを毒性と見なくてもいいかもしれないという御意見がありますので、とりあえず、統計検定をやっていただくことにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 西川座長

それから、50 ページにマウスの 2 年間の試験があって、川口先生から脳の石灰化減少も……。

○ 山手専門委員

すみません、その前に今の試験でもう一点、私のほうで、表 39 の 30 ppm の雄のところ赤血球と脳のコリンエステラーゼが 20%以上低下したとありますが、括弧で一応注釈をつけました。というのは、104 のところが実は 14%しか低下していないので。これはこれで採用してもらえるとということでいいのでしょうか。「ただし、」という形の記述になります。

○ 西川座長

どうでしょうか。104 の時週というのは、要するに 2 年間の最終ですよ。

○ 山手専門委員

ええ。最終のところは 14%だけの低下なので、同じように「20%以上」とは書

けないだろうと。

○ 西川座長

これは表のつくり方もちょっと工夫が要ると思うのですが、表の中に入れてしまうか———というか、他の部分もすべて注釈がいることになりませんか。

○ 山手専門委員

そんなことはありません。ここだけです。30 ppm の雄に関して、一律に 20%以上低下しましたよとはちょっと言えないだろう、あくまでも 104 週の雄に関しては 14%程度の低下にとどまっていたという括弧づけでいいと思うのですが。差し支えありますか。

○ 西川座長

104 週の時点での検査というのは、恐らく生き残ったものだけの検査ですよ。

○ 山手専門委員

そうですね。

○ 西川座長

そうすると、各群を比較する上で死亡率が当然違っているはずですし、いろいろな修飾要因が加わっていると思われますよね。そういう意味で影響が、何と申しますか、過小評価されやすい、そういうことはあると思うのですよね。ですから、私はわざわざそれを書かなくてもいいような気もしますが、どうでしょうか。

○ 津田専門委員

提案ですが、ちょっと間違っているかもしれませんが、この表に書いてあることは、この委員会で毒性と認めたということですよ。

○ 西川座長

そうです。

○ 津田専門委員

であれば、この「20%以上」という値そのものは要らないのではないのでしょうか。そうすれば今のような議論もない。ここでは「見られた」と。

○ 西川座長

これも記載ぶりのことで、通常これは「20%以上」と書きますよね。

○ 堀部課長補佐

これは書いております。

○ 西川座長

ですので、ちょっとこの事例だけ変えるというのはまずいので、もしそういうことがより適切であれば、今後の課題という形にさせていただきたいと思います。すみません。

この山手先生の括弧書きの御提案は、要するに、104 週では毒性ではないということですよ。

○ 山手専門委員

一律に 20%以上ではないですよというだけで、基本的には 52 週で下がっていますので、

毒性としてもいいと思いますが……

○ 津田専門委員

「20%以上」と書くと、そう書きたくなくなってしまうのですよ。

○ 山手専門委員

そうなのですよ。科学的な事実ではないので、数字の事実ではないので。西川先生、括弧づけで入れておけばいいのではないですか。特に問題ないと思うのですが。

○ 西川座長

この表自体が毒性所見を書く表なのですよね。そうすると、毒性でないという……。

○ 山手専門委員

では、注釈か何かに。

○ 西川座長

どちらかという、注釈ですよ。

○ 山手専門委員

でも、やはりあったほうが私は正確だと思うのですが。

○ 西川座長

では、書きぶりについては山手先生と事務局で相談していただくことにしたいと思います。

次に、先ほど言いかけた脳の石灰化減少と毛包萎縮の減少。これは、要するに病変の頻度が少なくなったということで、少なくとも毒性ではないですよ。影響かもしれませんが。

○ 川口専門委員

そうですね。

○ 西川座長

ですから、毒性所見に入れるのは適当ではないと思いますが、いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

わかりました。

○ 西川座長

最後、50 ページの一番下にマウスの 18 カ月発がん性試験での摂餌量低下をどうするかということで、特に問題なのが 100 ppm 群での雌での変化です。これも、これまでいろいろ議論されてきた中で、体重の増加抑制と連動しているかどうかの一つのポイントだったように思いますが、事務局、そのあたりはいかがですか。

○ 堀部課長補佐

最近、比較的良好御判断いただくやり方としては、体重と餌が連動しているときに餌のほうも毒性ととっていただいているケースが多いです。餌だけという場合には、比較的落としていただいているケースが多いように見受けられます。

○ 西川座長

今の事務局の説明に対して、いかがですか。

山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

すみません、この摂餌量の落ちている群は、体重は落ちていないのでしたかね。——あ、そうですね。体重については一定の動きがないということですね。

○ 西川座長

用量相関がないからとっていないようですね。

○ 山手専門委員

わかりました。その方針があるのでしたら摂餌量の低下は、用量相関性というか、若干うかがえますが、特に採用していただかなくてもいいと思います。

○ 西川座長

体重増加抑制そのものを毒性ととっていないので、摂餌量低下とは連動しないことから、摂餌量低下も毒性としないという判断ですね。よろしいですか。

では、その摂餌量低下は削除としたいと思います。

続きまして、生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

すみません、私、先ほど御説明を1個飛ばしたのですが、50ページの3行目で川口先生から、マウスの2年の併合試験の中で一般状態のところ毒性変化ととれるようなものがありますがということです。抄録の278ページ、ちょっと投与群のどこかドーズがわかりませんが、確かに脱毛ですとかいろいろと、一般的なものが幾つか記載されているようなので、これは1度申請者側に確認してみて、もしドーズや雌雄がわかるようでしたら毒性所見の表に記載するという格好でよろしいですか。

○ 西川座長

これは先ほど来、出ていたコメントと類似のものですよね。ですから……。

○ 川口専門委員

今、278ページの抄録をもう一回読み返してみると、最後に一括りで「いずれも投与によるものとは考えられなかった」と書いてあるので、調べ切れなくてもいいかなと。聞いてもらっても構いませんが、それぐらいの扱いでどうでしょうか。

○ 西川座長

扱いとしては、先ほど来と同じように、気にはなりますが特には確認しないということにしたいと思います。よろしいですね。

○ 堀部課長補佐

それでは、そこのところは特に確認しないということで、51ページの7行目に進めさせていただきます。

51ページの7行目から、生殖発生毒性試験でございます。

8行目からラットの試験について記載させていただきました。ラットの2世代の繁殖試

験です。

毒性所見については、52 ページの 13 行目、表 45 に示させていただいております。

ごらんいただきますと、親動物では体重の増加抑制ですとか摂餌量の低下、それから、親 F<sub>1</sub> 世代、児が F<sub>2</sub> 世代の雌で便に異常があるようなことがとられておりました。児動物では最高用量で体重増加抑制ですとか死亡児数の増加、4 日生存率の低下、一般状態の悪化などが観察されております。

結論としましては、無毒性量は親動物の雄、児動物で 40 ppm、親動物の雌で 10 ppm ございまして、繁殖能に対する影響は認められなかったということでございました。

ここについては代田先生に表の中身等を全部見ていただきまして、NOAEL についても記載ぶりを変更していただいております。

52 ページの 16 行目から、ラットの 3 世代での繁殖試験の結果でございます。

毒性所見については、ページをおめぐりいただきまして 53 ページ、表 47 に記載させていただきましたが、親世代では体重増加抑制、児動物では低体重や離乳時生存率の低下が見られております。

18 行目に代田先生からの質問事項として、この試験は途中で、F<sub>1</sub> 世代の離乳までは最高用量が 150ppm に設定されていたのですが、その後については 100 ppm を最高用量と設定されております。なぜ下げたのかについての言及は、少なくとも抄録中には見当たりませんでした。

世代によって用量が異なる試験ですので、NOAEL の設定は行わず、参考資料としてもよいのではないのでしょうかという御意見をいただいております。

それから、今申し上げたように、少なくとも世代によって用量が異なっていることが反映されるよう、記載を修正してくださいということでございました。そこで、9 行目にありますように、事務局から本試験において 100 ppm 以上投与群で体重増加抑制が認められたという記載をした上で、先日、代田先生にこのような記載でどうでしょうかと御提案を申し上げたのですが、代田先生から今朝お返事をいただきまして、「100 ppm 以上」というのは不正確な表現なので、「150/100」と表中などにあるような記載ぶり、本試験において「150/100 ppm 投与群の親動物及び児動物」という書き方が妥当ではないかという御提案をいただいております。御検討をお願いいたします。

無毒性量については、代田先生は NOAEL の設定は行わなくてもいいのではないかとということでございましたが、現在のところ、親動物の雌雄、児動物とも 30 ppm であると考えられ、繁殖能に対する影響は認められなかったとさせていただいております。

54 ページに参りまして、ラットでの 1 世代の繁殖試験でございます。こちらは *in vitro* の試験あるいは *in vivo* の試験で抗アンドロゲン作用が報告されていることから行われた試験でございます。

毒性所見については表 49 に記載させていただいておりますが、親動物の雌で脳のコリンエステラーゼ低下が認められたのみでございました。

表にするのか、これだけですので 12 行目のところに文言で書いてもいいかなとも思えてきております。すみません、事務局がブレております。

13 行目からですが、抗アンドロゲン作用も含め、内分泌かく乱作用に感受性の高い指標に対しても影響は認められませんでした。したがって、無毒性量は親動物の雄で 60 ppm、雌で 20 ppm、児動物では最高用量である 60 ppm であると考えられたということで、繁殖能に対する影響は認められておりません。

55 ページの頭のところのボックスですが、親動物 60 ppm の雄では摂餌量の低下が認められておりますが、先ほどと同じように体重増加抑制を伴っておりませんので、毒性としませんでした。

この点については、長野先生、代田先生から御同意をいただいております。先ほどの議論も踏まえると、この整理でよろしいかと存じます。

55 ページの 2 行目から発生毒性試験、ラットの 1 本目でございます。

結果については表 50 にまとめさせていただきました。

代田先生から、16 行目のボックスのところですが、胎児の体重が対照群よりも低値を示しているということで、その点について加筆をいただいております。

また、出生後の体重の増加ですとか身体的な発達、分化なども調べられていたので反映させましたということで、本文中の記載も御修正いただきました。

本試験において、母動物では 20 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が、それから胎児では、有意差が認められる検体の投与の影響は認められなかったことから、影響はなかったが、自然分娩させると出生時における雌雄体重が有意な低値を示したことから、無毒性量は、母動物及び胎児とも 7 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められず、出生後の発育にも影響は認められなかったと結論づけていただいております。

55 ページ 18 行目からは、ラットの発生毒性試験の 2 本目でございます。

結果は表 51 にまとめさせていただきますが、母動物では体重増加抑制のほか振戦、粗毛、削瘦、それから鼻汁と尿汚れというようなものが 25 mg/kg 体重/日投与群で、同群の胎児動物で 13 肋骨の片側完全、片側痕跡状といった所見がとれておりました。

したがって、無毒性量としては 8 mg/kg 体重/日以下ということで、催奇形性は認められなかったとされております。

56 ページの 5 行目のボックスですが、代田先生からのコメントで、抄録の中ではこの部分について、胎児の所見なのですが、これについては被験物質の影響ではないと否定されておりますので、申請者側に詳しい考察を求めているかがどうかという御提案がございました。

これは、抄録上では両側とも痕跡状の 13 肋骨を有する胎児数に増加が見られなかったもので、検体投与に関連する影響ではないという考察が抄録の 345 ページでなされておりました。

56 ページの 7 行目から、マウスの発生毒性試験の結果でございます。

この試験においては、検体投与の影響は認められておりませんで、無毒性量は最高用量 200 mg/kg 体重/日であると考えられております。

催奇形性は認められなかったということで、西川先生から加筆をいただきました。

15 行目のところで代田先生から、(4) のラットの 1 本目の試験と同一の報告書で示されておりますが、母動物の毒性量が大きく異なっていますという御指摘をいただきました。

抄録中の報告書の番号が違っておりましたので、これは申請者に訂正させるようにしたいと思っております。

56 ページの 17 行目から、ウサギにおける発生毒性試験でございます。

こちらでは、30 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡、流産が発生し、体重増加抑制等が認められ、胎児では検体投与の影響が認められなかったということで、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児では 30 mg/kg 体重/日であると考えられ、催奇形性は認められなかったとされております。

57 ページの 1 行目のボックス、代田先生からですが、高用量群では死亡ですとか流早産が認められていて、胎児が観察できたのが 7 腹となっているが、抄録は 8 となっているので要修正とありますが、このあたり、それから 10 mg/kg 投与群でも 1 例が自発運動の減少や摂食不良を示して死亡していますが、投与との関係について否定されていない。これらについて被験物質による影響かどうか考察をお願いします。

また、観察腹数が少ないことに加えて着床数もやや少ないため、観察胎児数が著しく少ない試験になっているが、これで催奇形性評価が可能であるかどうか申請者のお考えを伺えないでしょうかというコメントをいただいております。

発生関係は以上でございます。

#### ○ 西川座長

代田先生から幾つかコメントが出ておまして、ほぼそのとおりに修正されております。

代田先生が申請者に確認してほしいとおっしゃっている点が 2 つあって、1 つは、56 ページのラットの発生毒性試験で見られた 13 肋骨片側完全と片側痕跡状という、これについて被験物質の影響を否定していることについて疑問があるので申請者に少し詳しい考察をお願いしたということです。これはそのようにしたいと思えます。

もう一つは 57 ページのウサギの発生毒性試験ですが、観察腹数が少ないので、これで催奇形性の評価が十分可能であるかについて、それを含めてその他、申請者に確認をお願いしたいということです。これについてもそのようにしたいと思えます。

その他についてはいただいたコメントどおりに修正されていると思えますので、特に御意見なければそのようにしたいと思えます。

続きまして、遺伝毒性試験ですが、これは本部会の専門委員である太田先生が 1 つの試験に関与していたということで、林副座長からコメントをいただいたものです。事務局から説明をお願いいたします。

#### ○ 堀部課長補佐

57 ページの 3 行目から、遺伝毒性試験でございます。

かなり大量に御修正をいただきましたので、本文が見にくくなってしまっておりますが、まず修文のポイントとしては、当初、4 行目から 10 行目については、ここで行われた試験を全部列記していたのですが、そのことが重要なのではなくて、中身についてどう考察するかをきちんと書くべきだという御提案がありまして、まず、その試験の中身についてはだらだら書かずに、11 行目、12 行目のように標準的な試験を含め、多くの試験がなされていると一言で述べたらどうですかというのが 1 つ目の御提案です。

評価の関係ですが、14 行目にありますが、試験では年代の古いものがあるって評価の難しいものも見られる。ここについては「試験された年代の古いもの」ということでしたが、文章上、余り通りがよくないので「試験の中には実施年代の古いものもあり、評価の難しいものも見られる」という格好になろうかと思えます。

結果は表 52 にまとめさせていただいているのですが、すみません、58 ページ、59 ページはと 60 ページ、61 ページは内容的には全く同じです。ただ、試験の並べ方を、何か遺伝毒性の試験の並べ方についてはこの順番のほうが正しいのだということで、60 ページ、61 ページの並び方だったものを 58、59 ページのような格好に並べ替えなさいという御指示をいただきましたので、それを踏まえて直したのですが、さらに、58 ページの下から 2 つ目にある UDS 試験は遺伝子突然変異の前にあるべきだという御指摘をいただいたので、そこは御指示に従って並べ替えをさせていただければと思っております。

したがいまして、60、61 ページで先生方にごらんいただいたものと、58、59 ページの中身は、全く変わっておりません。

幾つか陽性が見られたものがあるので、本文中でそこに関しての考察をいただいたというのが 1 つでございます。

58 ページの表で御説明しますと、上から 4 つ目の復帰突然変異試験ですが、結果の欄にございますように、TA 100 の株で弱い陽性が見られております。この点について、57 ページの 15 行目からにありますように、弱い毒性が TA 100 株で認められているが、これは申請者の考察にもあるように、TA 100 株が持つニトロレダクターゼに起因するものと推定されるということでございました。

ただ、「申請者の考察にあるように」と書かなくても、今、ごらんいただいた 58 ページの次の試験が、TA 100 株のニトロレダクターゼの欠損株を用いた試験でも陰性ということが確認されておりますので、「申請者の考察」とあえて評価書中に書く必要はないのかなと思っております。

それから、そのニトロレダクターゼに起因するものであるということは、微生物を用いた DNA 修復試験及びチャイニーズハムスター細胞を用いた遺伝子突然変異試験が陰性であったことによっても裏づけられているということで、このところをまず否定していただきました。

2 つ目は、先ほど御説明のときに 58 ページで「UDS の場所が悪いと言われました」と

申し上げた、その UDS 試験ですが、これについても細胞毒性が見られるような高用量ですが、不定期 DNA 合成の若干の増加を誘発されているということでございましたが、これについても次のページにある *in vivo*、*in vitro* の UDS 試験が陰性であったことから、問題がないと御判断いただきました。

それから、染色体異常試験ですとか優性致死試験の結果も陰性ということで、結論としては、27 行目にありますが、「以上を総合的に評価すると、フェニトロチオンには遺伝毒性はないものと考えられた」と結論をいただきました。

飛んで申しわけありませんが、61 ページの 3 行目から、代謝物 B と G についての細菌——の字が間違っておりまして根本先生に直していただきましたが、DNA 修復試験復帰突然変異試験が実施されておりますが、いずれの試験も陰性という結果でございました。

遺伝毒性は以上でございます。

○ 西川座長

結構な修文があったのですが、結論としては遺伝毒性はないということです。

表の順番が変更になっているのですが、これは当然、他の評価書でも同じ並びになっているということですね。

○ 堀部課長補佐

最近この点をいろいろと先生方から御指導いただいておりますので、今、事務局の中でも整理させていただいているところでございます。

○ 西川座長

わかりました。特に問題ないと思います。

○ 山手専門委員

前置きのところの文章も、こういう形になって、大きく削除になるのですか。

○ 堀部課長補佐

ここについては、私も林先生から伺ったときに「普段こんな書き方はしておりませんが」と申し上げたのですが、なので、このところはちょっと悩ましいところだなとは思っております。4 行目から 10 行目にあるのが通常書き方でございまして、今もそれは書いてはいるのですが、ただ、これだけ多くのバッテリーをやっているものはほとんどなくて、普通だと 4 本ぐらいしか試験がないので、評価書としては若干記載がボリュームになっているという印象にはなろうかと思えます。

ですので、事務局としては、部会としては 4 行目から 10 行目の記載が通例なのだということであれば、そこは御議論いただいて、御結論いただければと思います。

○ 西川座長

なるべく従来と違う記載方法はとりたくないと思いますので、そういう部会の意見があったということで事務局と林先生で相談していただいて、決めていただければと思います。

それでは次に、その他の試験について説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

62 ページに参りまして、62 ページの 3 行目から、その他の試験でございます。

眼に対する急性毒性試験と、90 日の試験が行われました。

まず、62 ページの 4 行目からは急性毒性の試験でございます。

こちらで見られた毒性所見は表 54 にまとめさせていただきました。

本試験においては、20 mg/kg 体重投与群の雄、40 mg/kg 体重投与群の雌において筋肉線維性収縮等が認められておりますので、無毒性量は雄では 20 mg/kg 体重未満、雌で 40 mg/kg 体重未満であると考えられたとしております。

63 ページに参りますと、西川先生から、その他試験なので無毒性量の記載は不要ではないかという御提案をいただきました。記載について後ほど御審議をいただければと思います。

63 ページの 4 行目に参りまして、今度はラットの 90 日間の眼に対する毒性試験でございます。

検体投与の影響は、網膜電図に比してコリンエステラーゼ活性においてより鋭敏に認められ、コリンエステラーゼ活性が明瞭に抑制される 30 ppm 群においても網膜電図及び電子顕微鏡的観察に毒性学的影響はなかったということでございます。

無毒性量としては、雌雄で 10 ppm であると考えられたとされておりますが、ここも西川先生から同じように、その他試験で無毒性量の記載が必要かどうか御指摘をいただいております。

64 ページに参りまして、ヒトでの亜急性暴露試験が行われました。

男性 8 名、女性 4 名に対して検体を 4 日間投与、それから 2 週間から 5 カ月間の間隔を設けて、その後、高用量で 4 日間連続適用しての亜急性暴露試験が実施されました。

8 行目からですが、すべての被験者の血漿及び赤血球のコリンエステラーゼ活性に、臨床的に問題となるような抑制は認められておりません。被験者の 1 名が低用量の適用期間中に発汗及び腹痛のコリン作動性症状を訴えたが、コリンエステラーゼ活性は血漿、赤血球ともにいずれの測定時にも異常はなかった。したがって、本酵素活性低下を伴わない臨床症状の原因は不明であるが、本人が自覚しない程度の病的状態（風邪あるいは軽度の感染等）、あるいは自分自身が適用することへの影響があったのかもしれないということで、検体適用の影響ではないと判断しておりまして、検体は、用いた用量においてヒトに認め得る毒性をもたらさなかったとしております。

コリン作動性症状を訴えたというところは抄録にそのまま書いてあったので転記させていただきましたが、発汗、腹痛でコリン作動性とわざわざ書かなければいけないかどうか、先生方の御意見をいただければと思います。

その他試験、以上でございます。

○ 西川座長

その他の試験について、まずラットの試験が 2 つ。眼に特化した試験ですが、通常、その他の試験でメカニズムを追求する試験については無毒性量を求める必要はないという

ことでしたが、これは、特殊な試験ではありますが、一応試験の体裁は整っていると思います。そこで、無毒性量を書くかどうかについて御意見をいただきたいと思います。

○ 津田専門委員

私は書かなくていいと思うのですが、抄録にも書いていないですよ。ですから、意図したものではないということで、この 2 つは先生のおっしゃるように削除していいと思います。

○ 西川座長

他に御意見ございますか。よろしいですか。

それでは、その他の試験についての無毒性量の記載はなし、削除したいと思います。

(3) のヒトの試験について、発汗及び腹痛をコリン作動性症状と追記したということですが、この点についてはいかがでしょうか。

○ 津田専門委員

確かに一番鋭敏だと言われる血漿のコリンエステラーゼ、暴露量をあらわすほうに変化がないので、そういうことから考えると、考えにくいとは思いますが、発熱のない発汗、腹痛というのは代表的なコリン作動性のものなので、一応書いておいたほうがいいのではないかと思います。

○ 西川座長

事務局案のとおりということですね。いかがでしょうか。

他に御意見ないようでしたら、事務局案のとおりしたいと思います。

すべての試験について一通り見てきたわけですが……。

○ 津田専門委員

先生、一言いいですか。

一番最初に私、種差の件で結構しつこく大事だと言っていたのですが、多分古いデータだと思いますし、値を見直してみますと動きがそんなにないので、それほど重要視されなくても。前言を撤回します。

○ 西川座長

ありがとうございます。では、そのように取り扱いたいと思います。

最後に、食品健康影響評価ですが、この案では、先ほど問題になった 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験での無毒性量が、雌の最低用量でのコリンエステラーゼの活性阻害を毒性とするという前提で記載されております。したがって、それが統計検定等によって否定された場合には、この事務局案どおりのイヌの試験での無毒性量、0.33 mg/kg 体重/日が一番低い無毒性量になるわけですが、この案のように雌での一番低い用量での無毒性量が 0.62 mg/kg 体重/日未満であるという前提に立ったとしても、このイヌの試験を ADI の設定根拠としたことについて、ちょっと事務局から御説明いただけますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

食品健康影響評価のほうに入ってもよろしいということでしょうか。それとも……。

○ 西川座長

どちらにしても結論は変わらないように理解されますので、お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、66 ページ以降の無毒性量を並べた表を御覧いただきながらがいいかと思えます。

今、座長からございましたように、66 ページ、ラットの下から 2 つ目のところですが、これは先ほどの有意差検定で有意差がつかなければ、ここの無毒性量が 0.62 mg/kg 体重/日に変わりますので、そうすれば文句なく設定できるのですが、この併合試験が 0.62 mg/kg 体重/日未満だったとした場合、雌の無毒性量がとれず LOAEL が 0.62 mg/kg 体重/日だったとした場合に、ではどういうふうと比較していくかということでございます。

私も深い考察をせず見落としておったところもございまして、先ほど座長レクのとときにそのことが判明して、その足で廣瀬委員のところに御相談に参りましてディスカッションさせていただいたのですが、雄の同じ発がん性試験における NOAEL が 0.49 であることを考えると、雌の真の NOAEL もこの近傍にあると推定されるのではないかと、ですから、まず「ラットにおける NOAEL がこの近傍にある」と推測してはどうだろうかということになりまして、それとイヌの、先ほど私が御紹介申し上げました 1 年慢毒の 0.33 mg/kg 体重/日という数字を比較すると、その 0.62 mg/kg 体重/日という数字を LOAEL だからということで、そこまでシビアに考えなくても、0.33 mg/kg 体重/日を根拠にして ADI を設定してもいいのではないですかと廣瀬先生からも御助言をいただきました。

いずれにしても、食品健康影響評価の中に、この無毒性量がとれなかったことに対してどう考えるかという説明が落ちておりますので、そこはきちんと追記しなければならないのですが、そのような考え方でイヌで御提案させていただきました。

普段ですと、大体 LOAEL の所見になるものが同じ動物種の中でも一番低い数字になって、それが LOAEL というケースが多いのですが、この場合には、同じ試験の雄ではさらに低いところで NOAEL がとれているということを加味して考慮すればいいのではないかとというのが御提案のポイントでございます。

○ 廣瀬委員

1 つ追加しますと、ラットの試験が幾つか行われておって、各試験で雄と雌の無毒性量を比べると、大体似たようなところにあるのですね。そういうことを考えると、(5) の雌の無毒性量も大体雄と似たようなところにあるのではないかと想像されるということです。

ですから、イヌで 0.33 mg/kg 体重/日という値があれば、それで十分に包括されると考えたわけです。

○ 西川座長

2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験での雌の NOAEL が仮に 0.62 mg/kg 体重/日未満となったとしても、非常に NOAEL に近い LOAEL という見方ができるということで、

そうすると、雄での 0.49 mg/kg 体重/日がラットでの一番低い無毒性量と見なせるのではないかというお考えです。

そうすると、イヌの試験での 0.33 mg/kg 体重/日が試験全体を通じての一番低い NOAEL になるので、それを ADI の設定根拠としたい、そういう御意見です。

今の事務局及び廣瀬先生の御意見について、何かありましたらお願いいたします。

山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

その考え方でいいと思います。そこら辺をこの評価書に書いていただければ。設定根拠にイヌの 0.33 mg/kg 体重/日でしたか……。

○ 西川座長

そうですね。ですから「0.62 mg/kg 体重/日」になるのか「0.62 mg/kg 体重/日未満」になるのかによって、また書きぶりが違ってくると思いますが、いずれにしても、最終結論には影響しないと判断されます。

津田先生、いかがですか。

○ 津田専門委員

多分、今のままでいいと思います。そのまま進めて。

○ 西川座長

川口先生もよろしいですか。

○ 川口専門委員

問題ないと思います。

○ 西川座長

他に御意見がなければ、そのような形で ADI 設定までいくことにしたいと思います。

あとは申請者からの統計の結果待ちということになりますので、それに応じて書きぶりを変えていただくことにしたいと思います。

○ 根本専門委員

ちょっとよろしいですか。

私、見逃していたのですが、65 ページの 11 行目も「フェノール G」となっているので、これは「フェノール体 G」としていただければと思います。

○ 西川座長

65 ページの 11 行目、「フェノール G」を「フェノール体 G」ですね。

結論は出ましたが、食品健康影響評価についてざっと説明をお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、65 ページをごらんください。

フェニトロチオンの食品健康影響評価についてでございます。

中身につきましては、基本的に先ほどまで御説明したことでございますが、体内吸収率 86%以上、 $T_{1/2}$  が 0.86~11 時間、血中濃度は速やかに減少して尿糞中に排泄され、蓄積

傾向は見られず、主要排泄経路は尿中ということでございました。

特定の臓器、組織への残留傾向は認められておりません。

動物での主要代謝物は、今、根本先生に直していただきましたがフェノール体 G の硫酸縫合体、それにグルクロン酸抱合体ですとか遊離の G が続くという格好でございました。

植物体内運命試験の結果でも、残留放射能の主要成分が代謝物 G 及び G のβ-グルコース抱合体やその他の抱合体ということでございまして、親化合物はわずかで、速やかに代謝されると考えられたということでございます。

17 行目のボックスで與語先生から、抱合体のところの 46%という数字の出典について御質問がございました。これはトマトの G と G 関連の抱合体の合計値 45.7 を四捨五入した値でございしますが、これでよろしかったでしょうか。

19 行目にいきまして、作残の結果は温州みかんの 19.2 mg/kg でございました。魚介類での最大推定残留値が 0.240 mg/kg でございます。

23 行目から毒性試験の結果でございしますが、投与による影響は、主にコリンエステラーゼ活性阻害に認められております。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遅発性神経毒性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ここで林先生から、「生体にとって問題となる」という言葉は要らないというコメントをいただいておりますので、「遅発性神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった」とさせていただきます。

西川先生から「遅発性神経毒性」という部分、加筆をいただきました。

27 行目に参りまして、暴露評価対象物質ですが、ここはすみません、「農産物中の」となっているのですが、これは魚の諮問がございしますので、「農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をフェニトロチオン」と直させていただきます。いずれにしても、親化合物のみということでございます。

與語先生から、暴露評価対象物質の判断について、親化合物のみでよいという御判断をいただいております。

すべての試験における無毒性量、最小毒性量を表 56 にまとめさせていただきます、長野先生からは、脳のコリンエステラーゼ活性は重要なので、きちんと書いたほうが良いというコメントをいただきました。

それから西川先生から、吸入毒性の結果がここに入りますかという御質問をいただきましたが、通例入れておりませんので、削除させていただきます。

その他、代田先生からも表中、御修正をいただいております。

69 ページに参りまして、津田先生からヒトの試験結果を追記いただきました。0.18-0.36 mg/kg 体重/日の経口摂取によって明確な毒性発現は認められなかったということでございます。

7 行目から結論でございしますが、この前に、先ほど御議論いただきましたラットの

NOAEL についての推定、雌も雄と同じようなところにあるということで、ラットにおける無毒性量は恐らく 0.49 mg/kg 体重/日付近にあると判断されたというような一文、ちょっと前例を確認して追記させていただきます。

そこにラットの無毒性量があるとなれば、各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量の最小値が、68 ページの下から 2 つ目のイヌの試験での 0.33 mg/kg 体重/日であったということになります。

津田先生からは、「ヒトにおける毒性試験結果を考慮して、これを ADI の根拠とすることが適切であると考えられた」という修文をいただきました。

最終的には、この 0.33 mg/kg 体重/日を根拠として安全係数 100 で除した 0.0033 mg/kg 体重/日を一日許容摂取量 (ADI) と設定するという結論をさせていただいております。

○ 西川座長

補足がありましたらお願いいたします。

○ 與語副座長

確認なのですが、65 ページの 15 行目の括弧内の 46~73%TRR のところで説明があったのですが、これ、トマトの場合は G から始まって抱合体もすべて入れた値ということでしょうか。とすると、イネの 73%は Gc の値だけなので、そこだけ統一していただいたほうがいいかなと思います。

○ 西川座長

確認の上、修正が必要ならお願いします。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 西川座長

他に、よろしいですか。

○ 玉井専門委員

今、気がついたのですが、65 ページの 7 行目、 $T_{1/2}$  の 0.86 というのは、4.94 と入れ代わったのですね。そういう意味ではありませんか。あるいは 4.7 かな。

○ 堀部課長補佐

すみません、「4.7~11」が正しいです。

○ 西川座長

では、そのように訂正をお願いします。

他にございますか。

○ 廣瀬委員

69 ページの 8 行目に「ヒトにおける毒性試験結果を考慮して、」という一言が入っていますが、これ、「毒性試験」と言うところちょっとまずいですね。「ヒトの試験結果を考慮して」と。

このヒトの試験は、よく見てみると人も少ないし 1 用量であって、一番大きな問題は、4 日間という短い投与期間なのですね。ラットで急性毒性と亜急性毒性、それから慢性毒性の無毒性量を比べてみると、急性毒性は大体 10 mg/kg 体重/日以上なのですね。亜急性性になると 1~2 になって、慢性毒性になると、これはみんな雄ですが 0.49 mg/kg 体重/日と、期間が長くなると大分無毒性量が減ってくるということがありますので、恐らくヒトでも長期間やると無毒性量をもっと低くなっていくのではないかと推定されますので、ここで「ヒトの試験結果を考慮して」と入れるかどうか、ちょっと議論をお願いしたいと思います。

○ 西川座長

確かにそうですね。

「ヒトの試験結果を考慮して、これを ADI の根拠とすることが適切であると……」という文言について、確かに非常に重要なデータではあると思いますが、直接 ADI の設定根拠とはできないような気がします。

津田先生、いかがですか。

○ 津田専門委員

今、廣瀬先生のおっしゃったことも非常に重要なことだと思います。データに基づいてかなり動いているのに、この短期間でということはおっしゃるとおりだと思いますので、根拠は 0.33 mg/kg 体重/日なのですが、それに比べればヒトのは非常に高い、そういう意味で、ヒトのデータは重要であるというあれがあるものですから、どこにも入れないで書くのはと思って、ちょっと書いたのですが。

○ 西川座長

通常ヒトの試験については、設計根拠のところを書くのは多分まずいと思うのですが、重要なので、どこか食品健康影響評価の別のところに略述するというようなことでもいいと思うのですが……

○ 廣瀬委員

それは 3 行目、4 行目に一応書かれてはいるのですね、その結果が。

○ 津田専門委員

廣瀬先生のおっしゃるとおりで、下を削っても 3 行、4 行目がよければ、そこで考慮したということで。廣瀬先生のおっしゃるとおりだと思います。

○ 西川座長

わかりました。では、8 行目、9 行目の部分は削除ということでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

他にございますでしょうか。

そうしますと、本日の審議を踏まえ、幾つか追加資料の要求事項を出したいと思います。内容については事務局で整理していただいていますので、確認したいと思います。

それでは、今後の進め方について事務局より説明をお願いします。

○ 堀部課長補佐

先生、今「追加資料要求」という言葉をお使いいただいたのですが、今回の剤についてはADIについてはもう今、御決定をいただいたという理解で間違いないでしょうか。

○ 西川座長

そのように。

○ 堀部課長補佐

そうしますと、これは事務的なことで恐縮ですが、「追加資料要求」というワードではなく「抄録修正要求」というワードになります。

○ 西川座長

ありがとうございます。では、抄録の修正要求を出したいと思います。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

今後ですが、先生方からいただいた要求事項につきまして事務局で最終的にまとめさせていただき、本日、御修正いただいた評価書とともに先生方に御確認をいただいた上、申請者側にそれに対する対応をしていただくこととなります。

出てきました後について先生方の御意見を伺いたいのですが、もうADIは決定しておりますが、指摘された事項に対する回答をもう一度この部会で御審議いただく必要があるか、あるいはメールで御確認をいただいた上、先生方が御納得いただければ幹事会に進めるという手順を進めるか。

その際には、例えば先ほどの「有意差があったらこうですよ」といったことも生じてくると思いますので、一たん方針をお決めいただいても、それでも絶対にコンクリートなものということではありませんが、どちらの方向で進めさせていただくことがよろしいか、一応の御判断をいただければと思います。もちろん、中身が変わってしまって、これではもう一回審議しなければいけないよということであれば当然ですが、一応、回答の御確認をどのような形で進めるかだけ御議論いただければと思います。

○ 西川座長

審議の迅速化を考えれば、メールで対応できる場所はしたいと思いますが、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

もし有意差がなければ、もうメールというか、簡単に。座長の御判断で終わってしまいますし、出てきたときは、今もう結論が、ほぼ雄と雌が等しいであろうということになることも。ですから、座長の御判断で。すみません。

○ 西川座長

では、とりあえず私に投げてください、どうするか判断することにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。それでは、西川先生と御相談させていただいて、西川先生の御判断によ

り次の取り扱いを決定させていただきます。

回答の中身につきましては当然、従前どおりコメントを出された先生方に御確認をいただくことといたします。

○ 西川座長

そのようにお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、剤に関してはここまです。

○ 西川座長

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

日程の確認のみでございます。

本部会の次回でございますが、12月12日月曜日に開催を予定しておりますので、よろしく願いいたします。

それから幹事会でございますが、再来週、11月15日火曜日でございますので、幹事会に参画していただく先生方、どうぞよろしく願いいたします。

○ 西川座長

他に何かございますでしょうか。

ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

どうもありがとうございました。