

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 三 部 会 第 14 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成24年1月18日（水） 13：59～16：56

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- （１）農薬（イソキサチオン）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）

三枝座長、納屋副座長、石井専門委員、臼井専門委員、川合専門委員、
永田専門委員、増村専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、野村委員、廣瀬委員

（事務局）

栗本事務局長、本郷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、
横山専門官、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 イソキサチオン農薬評価書（案）（非公表）

資料３ 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料１ イソキサチオン抄録差し替え部分

机上配布資料２ 過去のガイドライン

机上配布資料３ chEデータの取り扱いについて

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻でございますので、ただいまから第 14 回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方、7 名が御出席でございます。また、食品安全委員会から 5 名の委員が出席をされております。

冒頭でございますが、人事異動につきまして、事務局内人事異動がございましたので御

紹介申し上げます。

今週月曜日、1月16日付でございますが、前事務局次長の中島が農研機構のほうに異動いたしまして、後任として本郷が着任しております。御紹介いたします。

○ 本郷事務局次長

本郷でございます。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、以後の進行を三枝先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

本年初めての審議になりますので、ことしもよろしくお願いいたします。

本日は、農薬のイソキサチオンの健康評価について審議したいと思います。あらかじめ御連絡してありますけれども、本日はクローズドの会ということでよろしくお願いいたします。

それでは、事務局のほうから資料の確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、お手元の資料確認をお願いいたします。

1枚紙が続きますが、まず本日の議事次第、座席表、それから専門調査会評価第三部会の専門委員の名簿に続きまして、資料1といたしまして、昨日現在での農薬専門調査会での審議状況一覧、資料2といたしまして、本日御審議を賜ります農薬「イソキサチオン」の評価書案たたき台、資料3といたしまして、振り分けの際に用いました本剤の論点整理ペーパー。

それから、机上配布資料が本日3種類でございます。

机上配布資料1でございますが、こちらは、評価書作成段階で一部抄録に不明な点がございましたので、あらかじめ申請者に確認をさせましたところ、申請者から出てきた抄録の変更部分のみ刷り出したものでございます。必要に応じて御参照いただければと思います。

それから、机上配布資料2でございます。恐らく右のほうに①、②、③と耳のついた形でお配りをしておると思いますけれども、これ、後ほど私のほうから御説明を差し上げますが、過去のガイドラインを取りまとめたものでございます。

それから、机上配布資料3でございますが、本剤、コリンエステラーゼ阻害が見られる剤でございますが、この取り扱いにつきまして三枝先生のほうから、事前に農薬専門調査会の赤池専門委員のほうに照会をさせていただきました。その先生方のやりとりの概要を取りまとめさせていただいたものと、それから、後ろに食品安全委員会における現在の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というものの案を参考までにつけさせていただいております。

本日の配布資料は以上でございます。不足がございましたら事務局までお申しつけください。

○ 三枝座長

皆さん、資料は全部そろっていますでしょうか。

では、よろしいようですので、審議に入りたいと思います。

事前に委員の先生方から、この剤はかなり古くて、それで、今のガイドラインに沿った試験がされていないのではないかと、あるいは非常にデータが少ないので、これでいいのかというようなお問い合わせがありました。それにつきまして事務局のほうから冒頭、その背景についてちょっと説明していただけますか。

○ 堀部課長補佐

座長のほうから今ございましたように、本剤、先生方にあらかじめごらんいただく段階で、試験の中身に関して非常に古いもので、かつガイドラインが、試験の内容が今のものと違っているのだけれどもということに対して、どういうふうに考えたらいのかというお問い合わせを多々ちょうだいいたしました。既に先生方のお手元には、私どもでの調査の結果についてはメールでもお知らせをしておるところでございますが、ここで改めて御紹介をさせていただきたいと思います。

本剤、後ほど横山のほうから説明をさせますけれども、登録が 1970 年代の剤でございます。当時のテストガイドラインでございますが、先ほど御紹介いたしました、お手元に机上配布資料 2 として配布をしておりますけれども、昭和 43 年並びに昭和 47 年に農薬の登録に関する試験の要求項目のテストガイドラインというものが——テストガイドラインという、登録上の取り扱いについてということで農水省のほうで通知が発出をされております。

まず、その①としまして記載させていただいております昭和 43 年の通知でございますけれども、この中では要求されている毒性の試験としては急性毒性試験と、それから 3 カ月以上の投与で慢性毒性試験とみなすと。今ですと 1 年以上ということになっておりまして、3 カ月は亜急性となりますけれども、当時は長期の試験として 3 カ月以上という規定でございました。それを見て必要がある場合には長期、さらに長期の投与による毒性試験ですとか次世代に及ぼす影響に関する試験、薬理作用、生体運命等のうちの幾つかを実施させることができるというような規定になっておりました。

また、その後出ました昭和 47 年の通知でございますけれども、この中では少しずつ細かい記載ぶりはあるのですが、現行のテストガイドラインの内容とはかけ離れたような試験の要求項目というのもございます。例えば用量の設定が、今ですと 3 用量以上設定をするところが 2 用量でよいというような規定がございましたり、投与の時期が今とは規定されているのと少し違っていたりというようなことがございます。また、作物残留試験ですとか土壌の残留試験につきましても、内容的には今とは若干違ったような中身のものを求めているというような状況がございますし、それから、特に植物の代謝などに関しましては余り明確な規定があるようには私のほうで読み取れなかったという状況でございます。

その後、テストガイドライン自体の変遷といたしましては、昭和 60 年に今配布してお

ります③の通知というのが出まして、こちらのほうで少し細かいやり方が規定され、さらに平成 12 年に現行のガイドラインの原本となるような形の通知が発出されるというふうな変遷をたどっております。したがって、今回の試験につきましては恐らく、実施年代を全部記載させていただいておりますけれども、この①、あるいは②の通知に沿って試験が実施されたものというふうに考えられます。

それから、事前のお問い合わせの中で、現行ガイドラインに合致しない資料で、食品安全委員会への評価要請がなされたことの妥当性ということに関してのお問い合わせがございました。これに関しましては、通常のいわゆる農薬の登録申請と若干違いまして、今回の諮問の内容が魚介類への基準値設定というもので、申請者がいない。本来農薬は魚に使うものではございませんので、申請者側が魚に対して農薬登録をとるということではなくて、ただただ単純に魚に対して残留基準値を打たなければならないという、それだけのためにやるものでございますので、普段、例えばある農作物に対して適用をとりたいときというのは、後ろに申請者がおりまして、申請者が申請行為をし、リスク管理機関から私どものほうに評価要請が来るのですけれども、それとは違って、今回の場合にはリスク管理機関が基準値の設定の必要性のために、申請者からの申請行為なしに直接管理機関から私どものほうに諮問が来ているものになります。

例えば適用拡大があるような場合ですと、それに必要な、例えば作物の代謝の試験なんかのブラッシュアップがかかったりとか、それから、例えば懸念があるような毒性試験があれば、そのやり直しが行われたりというようなことを申請者側のほうでやってくるケースというのはあるのですけれども、今回の場合には、そのような行為を経ない状態なものですから、特に古いデータのままで評価要請が来てしまっているという現状がございます。

それに関しまして、その取り扱いはどういうふうにしているのかということを経理側のほうにもあらかじめ問い合わせを行いました。ガイドラインが改訂された場合に、その試験成績の取り扱いはどうしているのかという照会をかけたのですけれども、それにつきましては、ガイドラインが改正された後で新たに実施される試験であれば、それは、その改訂後のガイドラインに沿った試験を要求しています。ただ、ガイドラインが変わる前に提出されていた試験成績、今回の場合はこちらに当たるのですけれども、その場合には、試験方法が改正されたとしても、試験方法の違いだけを理由に再試験の実施ということを一律に求めるということはありません。

それから、もう一つは、暫定基準が設定されているようなものの健康影響評価に当たっては、食品安全委員会の実施手順とも関連するのですけれども、その一部の毒性試験成績等に関する評価結果がない場合であっても、それについて必要な考察がなされていれば、それでも申請資料として足り得るものとしても取り扱っていますというふうな補足説明もございました。

管理側の取り扱いはそういうふうになっているということなので、今の段階では事務手

続上、アップデートされない抄録が出てきたこと自身は取り扱い上問題にはならないということが判明をいたしました。ただし、ここは評価をしていただく場でございますので、出されている成績をごらんいただいた上で、ここはやはり評価に不十分なところがあるということであれば、そこは通例と同じように、別途食品安全委員会のほうから追加資料の要求という形で求めていくという形になるということでございます。

先ほど事前に座長、副座長のレクでも御相談をしておりましたが、本日の評価に関しましては、したがって、古いからという理由、あるいは Non-GLP だからという理由で通さないということではなく、むしろ評価に耐え得るか、あるいは、この試験において見なければいけない項目がきちんと観察されているかというような観点から、どのような評価をしていただくかということを御議論いただければというふうに考えておるところでございます。

とりあえず事務局から御説明は以上にさせていただきます、何か質問等ございましたらお受けしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございました。先生方で何かございますでしょうか。

○ 石井専門委員

そうすると、未来永劫、この剤は再評価されることはないということですね。

○ 堀部課長補佐

今の制度上は、日本の農薬登録制度には再評価のシステムがないので、特段、例えば適用拡大とかの申請がない限りにおいては再評価というのは行われなくなってしまうかと思います。将来的にどういう制度設計になるかということは、今の段階ではよくわかりませんが、今の制度上はそういうことになる。先生御指摘のとおりだと思います。

○ 石井専門委員

それはやはり余り好ましくないことですね。そうすると、今ここで何かをできることではないのだけれども、そういう制度を改める方向で食品安全委員会としては動かれるべきだと私は思いますけれどもね。

○ 三枝座長

ありがとうございました。貴重な御意見……。

○ 石井専門委員

この剤はこの剤でいきましょう。そういうことでおっしゃるならしょうがないよね。何もない。だけれども、将来いつまでもこれがこのままいくというのは、やはり幾ら何でもおかしいでしょう。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

堀部さんに確認なのですが、この試験が一通りあるのだけれども、この試験の信頼性に問題があるとか、それから、こういうデータが足りないので提出していただきたい

という要求はできるわけですね。

○ 堀部課長補佐

当然できます。

○ 三枝座長

そうすると、石井先生、今のお話からすると、ここが足りないから追加の試験をするというのも可能だと思うのですけれども、それは再評価の一つとはならないですか。

○ 石井専門委員

私の担当しているところは、安全性評価から見ればそれほど、こんなことを言っただけですけれども大したことではないです。やはり毒性の先生方が担当されているところのほうが重要ですから、私のところは、何がどのぐらい残るかという、そういう評価で、それが問題か問題でないかということを議論すればいいと思うのですけれども、やはりその基礎になる ADI がきちんと評価できるかどうかのほうが、やはり第一として重要なことだと思いますので、そちらでもう御議論がなければ、私のほうから余り言っても仕方ないことだなと思いますね。

○ 三枝座長

そうはおっしゃっても、やはりこれだけはそろえてほしいというものがあれば、どんどん要求したらいいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 石井専門委員

無理やり見ようと思えば、これなんかでも、登録の内容も拡大の一方で取り消したやつもあるみたいだし、だから、今あるデータで全く何もわからないということではありませんで、これで読んでくださいと言われればそれなりに読みます、追加がなくても。ただ、あったほうがいいよねというベター論はあるのですがね。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、順次審議を進めていって、その都度問題点があったら先生方から指摘していただくということで議論を進めたいと思います。

それでは、横山さんのほうから説明をお願いいたします。

○ 横山専門官

それでは、よろしくお願いいたします。

まず審議の経緯からになります。資料 2 の 3 ページをお願いいたします。

イソキサチオンは、1972 年に国内で農薬登録がされました。今回、魚介類の基準値設定要請がなされています。また、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の施行に伴って、2011 年 6 月に厚生労働大臣から意見聴取されたものでございます。

そうしましたら、5 ページをお願いいたします。

こちら、要約なのですが、川合先生のほうから記載ぶりですとか発現している毒性のまとめについて御意見をいただいているところなのですが、こちら、剤の毒性

試験の内容を一通り御審議いただいてからのほうがよろしいかと思しますので、後でまた御意見をいただければと思います。

続きまして、7 ページ、お願いいたします。

イソキサチオンですが、構造式は 6 番のようなものになっておりまして、有機リン系化合物に属する殺虫剤でございます。作用機構は、こちら、臼井先生から（アセチル）コリンということで御修正いただいております、（アセチル）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、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。

○ 臼井専門委員

すみません。ちょっと専門外なのに余計なことを言ったように思いますけれども。

○ 横山専門官

抄録のほうでコリンエステラーゼという記載がございましたので、たたきではコリンエステラーゼと書かせていただいたのですが、有機リン剤の主なものとしましては（アセチル）コリンエステラーゼ阻害作用と言われていることもありますので、修正いただきましてありがとうございます。

続きまして、8 ページから動物体内運命試験、御説明させていただきます。

まず 10 行目から吸収率。こちら、ラットの試験が実施されております、まず吸収率ですけれども、尿及び糞中排泄試験から得られた結果から、吸収率は雄で 82.5% 以上と算出されております。

まず概要のほうを先に御説明させていただきます。16 行目から分布です。分布濃度はほとんどの組織中で 3 時間後に最大となり、24 時間後にはすべての組織で 0.61 $\mu\text{g/g}$ 以下となっております。蓄積性は認められず、このような結果は全身オートラジオグラフィからも支持されているという結果となっております。

9 ページ、4 行目の代謝でございます。代謝物の同定・定量が実施されております、主要代謝物はリン酸エステルの加水分解体 B や、その硫酸抱合体の C、グロクロン酸抱合体 D 並びに馬尿酸 L となっております。

18 行目、排泄です。24 時間後には尿中に 82.5% TAR 及び糞中に 11.5% TAR が排泄されております。投与後約 4 日で約 99% TAR が尿及び糞中に排泄され、呼気中には認められておりません。

永田先生から御意見をいただいております、まず 1 つ目の御意見は 9 ページの 16 行目からで、こちら、表 2 の情報に関してなのですが、試料採取時間で 24 時間後の値が 6 時間後の値に比べると低くなっておりまして、24 時間後の値が 6 時間後の値が引かれたものなのか。15% 低下している原因を確認することという御意見をいただいております。

1 ページ戻りまして 8 ページの御意見なのですが、表 1 に示されている残留放射能濃度の時間推移からすると、本剤の吸収、排泄の早いことがわかるが、現在の評価を行

うガイドラインから判断すると薬物動態パラメータの提出が必要と思われるという御意見と、また、評価の使用動物がラットのみであるので、動物体内運命試験を正確に評価できないことが挙げられるという御意見をいただいています。

まず御紹介させていただきたいのですが、こちらの使用動物種なのですが、ガイドラインでは 1 種で、通常ラットというふうになっておりますので、それを踏まえた試験ということになるかと考えます。また、薬物動態パラメータの提出についてなのですが、こちら、抄録ですと代謝の 6 というところになるのですが、ラット組織中におけるカーボン 14 の分布というデータがございまして、こちらで血液中の放射能の測定がされておりまして、具体的には 30 分、1 時間、3 時間、6 時間、24 時間の測定がなされておりまして、このあたりの数字ですね。測定ポイントが適切かどうかというところは素人ですので御教示いただきたいのですが、このあたりから、例えばパラメータの C_{max} ですか、そのようなもの、計算できるかどうかという点などについても、少し御教示いただければと思います。そういった点も踏まえまして御意見いただければと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

永田先生、よろしくお願いします。

○ 永田専門委員

私ももう一度今日来てガイドラインを確認したら、代謝に関してはラットでいいと書いていますので、私もいつも迷うというか思うのですが、剤によってはいろいろな動物を使って細かく評価されていると。今日の剤の話は、先ほどお話があったようにもう 40 年前で、こういう動態に関しての重きが余り考えられていなかったのがデータがないというのは理解できますけれども、やはり今までのいろいろな、新規のものを含めて、やはり比較して考えていくと、どうしてもやはりこれだけのデータではちょっと納得いかないというのが正直な感想なのです。だから、先ほどの話のように、もうちょっとその辺のところをやはり今後私も考えていって、ある程度はやはりここまでのデータは必要だということで議論をしないと、何か剤の間で全然評価のクオリティーが違ってくるといふ、そういう疑問がやはりぬぐえないというのが事実であります。

それからすると、ここに私は書きましたように、吸収が早くて代謝、排出が早いと。剤としては動態的には、このデータからはそういうふうには納得できますけれども、先ほどの抄録の代謝の 6 ページですね。ここ、実は私もこれを見てパラメータが出るかなと思ったのですが、実はこれ、30 分、1 時間、3 時間と、これ、線を引くとがたがたになってしまっていて、これではちょっと消失速度は無理ですね。ある程度わかることはわかるのですが、その点、先ほど最初に言いましたように、全体的な剤の評価でどこまで求めるかというコンセンサスをやはり持ってやらないと、やはりちょっと我々が責任を持って評価できないという、そういう感覚になってしまうのです。それはそういうことで 1 つ考えて

いただきたいと思います。

それで、今言ったように、できればパラメータがあったほうがいい。ただ、冒頭の話のように、もうこれ以上のものがないのであれば、剤としての動態的な影響というのは大きくは問題ないだろうというのが私の判断です。

ただ、この表の 2 なのですが、これ、いわゆる TAR ですから、全体の量に対するというふうに判断できるのですが、例えば 6 時間で C の代謝物、これは硫酸抱合体のようですけれども、30%で 24 時間になるとこれが 15%に落ちると。そうすると、6 時間後にほかの代謝産物が出てきてしまって全体的に落ちたのか、そうすると、ほかの代謝産物って一体何なのだというふうになりますので、ここの 6 時間、24 時間の大きな差というのがちょっと理解できないと。だから、私は最初、6 時間とった後に、6 時間以降、いわゆる 6 時間から 24 時間の尿をとってはかったのかなというふうに理解したのですが、そのこの辺のところが抄録を見ても明確ではありませんので、これはぜひ聞いていただきたいというふうに思います。

それから、もう一点、ちょっと書き忘れたといいますか、いろいろ考えていたのですが、抄録の代謝の 8 のところに、いわゆる代謝マップが載っています。実際、このイルキン系のやつは、S のところが代謝されて酸素に置きかわられて活性型になるというふうな形で、いわゆる薬理効果をあらわすというふうなことなのですが、そうすると、この点線がかいてある酸素に代謝されたものが実際どれだけ出るのかというのを、代謝産物としてデテクションできないということか、あるいはしていないのか、いずれにしても、どっちのパスでいっても B になりますので、こっちが酸化されたものがある程度量があれば、これは比較的毒性が出るというふうに思うのですけれども、この剤、余りいかなかったというふうに私は思っていたのですが、その辺のところ、一回メーカーにディスカッションでいいですから聞いていただけますか。

○ 横山専門官

この A から B への代謝過程で、このオキソン体というのでしたっけ。

○ 永田専門委員

ええ。オキソン体にどのぐらいの関与があるかですね。

○ 横山専門官

どの程度が経由するかということ。

○ 永田専門委員

その気になれば、その下の、この遊離したリン酸ではないですけれども、この量をデテクションできれば、どのぐらいそちらに行ったかというのがわかると思うのですよね。そのこの辺が非常にちょっと気になっておりました。

以上、データは数ページしかありませんので、これ以上コメントはありません。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

今のお話から、9 ページの永田先生の 6 時間、24 時間のこれらのデータの追加というのは必ず要求する。

○ 永田専門委員

そうです。あるいは何かのディスカッション等があれば、きちんと説明してほしいということです。

○ 三枝座長

それと、薬物動態パラメータはいかがでしょうか。

○ 永田専門委員

恐らくこれからではもう無理だと思いますね。だから、もう出なければ、もう剤としては、もうこれ以上実験等が無理であれば、ここに最初に私が書きましたように、非常に吸収、代謝、排出が早くて、体から比較的速やかに吸収された後に出ていくというふうな表現でいいかなと思いました。

○ 三枝座長

あと、ガイドラインには合っているけれどもということなのですからけれども、ほかの動物でのこれはいかがでしょうか。

○ 永田専門委員

本来なら欲しいのですね。だから、単回投与とか慢性、反復投与なんかは、いわゆるげっ歯類 2 種類、あとげっ歯類以外のやつというふうなことでなっておりますし、代謝の場合がそうであれば、それは仕方ないと思うのですけれども、理想的なのは、やはり違った動物。特にやはりげっ歯類以外の動物で代謝、排泄を比較するというのが一番リーズナブルだというふうに私は思います。

○ 三枝座長

これは事務局のほうから要求はできますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

補足的な説明なのですけれども、このガイドライン自体は OECD のトキシコキネティクスのガイドラインともハーモナイズしているのですが、OECD のトキシコキネティクスのガイドライン上はラットが必須になっていて、それ以外の動物種については毒性学上必要がある場合にはアディショナルスピーシーズとして要求することができるという規定になっているので、まずラット 1 種類でやることに関しては、国際的にも OECD のガイドライン上もそういう記載ぶりになっているのですね。なので、例えば何かコンサーンがあるからアディショナルなものをとるということであれば理屈は立つのですけれども、そのところを少し、後ほど毒性のところを御審議いただいた後、御判断をいただいたほうが——というのは、この OECD のガイドラインでもアディショナルという記載になっている以上、そのところを何か明確にさせていただいた上であれば要求は可能だと思いますが、通例は、ですから、国際的にも 1 種類あればいいというふうに規定をされておるとのことだけ、とりあえず補足として説明をしておきます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

今のような御説明でしたけれども、そうすると、なおさらラットをしっかりとやってよということに……。

○ 永田専門委員

そういうことなのですね。実は私がそこのところを、ほかの動物が必要というふうに書いてしまった理由は、結局ラットのデータが余りにもないので、ついつい書いてしまったというのが正直なところなのですが。

○ 三枝座長

それでは先生、いかがでしょうか。このラットでの薬物動態パラメータをしっかりと出してくれというふうに……。

○ 永田専門委員

それができるのであれば、可能であればお願いしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、その際にやり方として、今のもので例えば再解析をすることによってできるのであれば、それでも構わないし、あるいは申請者の判断としてこれはとり直さないと無理だよねということ、それは申請者側にちゃんとパラメータを整備してくださいということがきっちり担保できればいいという理解でよろしいですか。

○ 永田専門委員

はい、結構です。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

では、今、堀部さんがまとめてくれましたけれども、そういう方向で申請者のほうに要求を出してください。よろしくお願いします。

では、永田先生からの要求は 2 点ということでよろしいですね。ありがとうございました。

○ 永田専門委員

3 点ですね。オキシソンの話。

○ 三枝座長

3 点ですね。

それでは植物体内運命試験に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山専門官

9 ページから植物体内運命試験で、まず概要から御説明いたします。

10 ページの 5 行目からです。キャベツ、はくさい、いんげんまめの試験でございます。これらの 3~5 葉期の葉面にイソキサチオンを処理しまして試験が実施されました。TLC

の分析から、主要な代謝物として F、G、H の 3 種、これら、いずれも配糖体として検出されております。

続きまして 11 ページの 2 行目から、同じいんげんまめの幼苗の根部を水耕液に浸して実験がなされております。この結果としましては、地上部への移行は微量であったというような結果になっています。

11 行目からりんごの試験です。50%乳剤に製剤して果樹に均一に散布して試験が実施されました。

こちら、臼井先生から「50%乳剤に製剤して」というところ、御追記いただいています。

また、石井先生から、抽出方法について簡単に記載してくださいという御指摘をいただきましたので、15 行目から事務局で少し追記させていただきました。果実及び葉は表面をメタノールと水の混液で洗浄後、アセトンで抽出を行い放射能を測定しております。

散布した放射能は果肉中への移行は試験期間を通じてわずかという結果になっております。葉では放射能は葉の表面から内部に移行しまして、処理 14 日後以降は 90%TRR 以上が葉の内部に認められております。減衰は速やかでした。果実と葉の残留放射能の大部分は親化合物で、ほかに配糖体の G とリン酸エステル結合の加水分解体の B が検出されております。時間とともに非抽出残渣へと変化しているという結果になっております。

石井先生からいただいた御意見としまして、10 ページと 11 ページにいただいております、まず 10 ページの御意見ですけれども、多数の作物が登録されているが、代謝試験は 2 例でよいか。また、以前水稻が登録されていたはずであるが、今は適用外かという、まず御意見ですが、水稻は今現在では適用外となっております。植物代謝試験はガイドラインのとおり実行されたのはりんごのみであって、多数の作物への使用登録がある割には試験数が少ない。幼植物を用いた代謝試験では、親化合物が加水分解された代謝物が総残留放射能の 10%を超えて残留していること、この代謝物は動物の代謝物と一致しているようだが、この代謝物に対する毒性情報が全くない。イソキサチオンの代謝物に関しての取り扱いを検討してくださいという御意見と、11 ページなのですけれども、いんげんまめの葉以外のデータも記載すること。幼植物でしか試験がされていないので、収穫期における代謝物の残留性の情報が欠けているということ。あと、主要代謝物の毒性評価が必要という御意見をいただいております。

こちらのいんげんまめの葉以外のデータについての御指摘なのですけれども、抄録のほうでキャベツ、はくさい、いんげんまめで試験をしたということなのですけれども、どうもキャベツ、はくさい、いんげんまめで代謝物の同定をして、あといんげんまめでこの主要代謝物の割合まではかっているのかなというような抄録の記載にはなっているのですけれども、このキャベツとはくさいの試験の報告書のほう、私ども、提出を受けておりませんので、こちらはその内容を確認して、この評価書に反映されていない部分があれば反映するというところでよろしいでしょうか。

それとあと、代謝物についての 10 ページからの御意見なのですがすけれども、まず親化合物が加水分解された代謝物ということで、こちらは抄録の代謝の 47 ページに代謝マップがございますので、御確認いただければと思うのですがすけれども、この加水分解された代謝物というのは B ということで、御指摘のものはよろしいでしょうか。こちらは動物と共通の代謝物となっておりまして、検出の割合としましてはりんごの葉、評価書ですと 12 ページの表 5 に結果が出ているのですがすけれども、代謝物 B ですと 48 時間後の葉全体で B は 5.5%TRR ぐらい検出されているという状況になっております。そのほか、植物のほうで 10%以上検出されている代謝物としましては、いんげんまめの結果で、10 ページの表 3 になりますけれども、こちらで G と H というものが 10%を超えて検出されておりまして、この植物固有の代謝物、G ですか H、また F は 10%を超えておりませんが、F も植物固有の代謝物なのですが、これらはグルコースの抱合体ということで、この有機リン特有の側鎖のところが加水分解されて、さらに抱合体になっているというようなものでして、この化合物の毒性試験、実施されていないのですがすけれども、毒性のほうの懸念、どういったものかというような点も、親化合物に比べて毒性が高くなるようなものであるかどうかということについても御教示いただければと思います。このような点を踏まえまして御意見のほうを賜ればと思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

では、一たんここでとめまして、石井先生、よろしくお願いします。

○ 石井専門委員

1 つは、幼植物で試験がやられ、あと、りんごは成木を使って果実、葉っぱ、両方分析して、それはガイドラインに多分沿っていると思うのですがすけれども、幼植物の場合でも、全然役に立たないのではなくて、主たる代謝経路はこれでわかりますのでね。そういう意味では、せっかくほかの作物もやっているなら、一緒にやはり抄録に載せておいてもらいたいというのが一つの希望なのですね。同じだとメーカーは言っているのですがすけれども、同じなら同じで構わないから載せておいてくださいというのがこちらの希望なのですね。

それから、たくさんの作物はというところはなのですが、これは確かにいろいろな作物に登録がありまして、最近の使い方をどうも見てみると、土壌施用というか、苗を植えつけるときに根元に、要するに虫にかじられないように処理をするという使い方が結構いろいろな作物でされています。

あと、土壌のところで出てくるのですがすけれども、この代謝分解物が、実は動物も植物も土壌も、この B という加水分解物を經由していろいろ変化していくのですね。植物になりますと、B がさらに G とか H とか F とかいうもの、いわゆる抱合体に変化していくと。今の幼植物の場合は H が多かったのですね。これはさらに代謝されている。ただ、抱合体というのは一般的に人間が食べると加水分解されてフリーになると普通考えて評価をしておると思いますがすけれども、そうすると、では、このたくさん残留している例えば H のようなものは、たまたまこれはグルコースの抱合体になっていますけれども、これが取れ

たような化合物の毒性というものを知っておく必要はないだろうかというふうに考えたわけですね。幼植物での残留性が高いものですからそういうふうに考えたわけですが、こういうものの取り扱いを果たしてどうしたものでしょうかと。

例えば B の場合でも、親の有機リン剤に比べれば明らかに毒性は違うと思うのですね、これ。有機リン剤の主たる毒性は、やはりコリンエステラーゼ阻害が主だろうと。一番顕著に出てくる症状だと思うのですが、恐らく加水分解後というのは、これはそんな作用は多分ないだろうし、こういうものがたくさん残ったら一体どうなるだろうかというのが一つの疑問なのです。果実なんかの場合は、果物の場合は代謝が葉っぱほど盛んではないものですから、そういうものの生成している割合は少ないのです。だから、りんごではそんなに大して問題にならないのですけれども、こういう葉っぱを食べるような作物の場合に、もしかしてこの薬を使うと加水分解物がかなりできてくるのではないかと。ただ、分析をやっていませんのでわかりません。

前回もそうだったのですけれども、残留データは別のところで、ここで要求するのではないということで済ませてきていますので、これについてだけ要求するのもまたおかしい話だろうと思いますので、それはそれで管理側にお任せするにしても、この代謝物をどう取り扱ったらいいかというところで、私はやはりこれだけあるもののどれを——似たような化合物なのですが、ではどれを扱うのかというところも難しいのですけれども、そこらあたりでどうしたらよろしいでしょうかというのが私からの疑問というか、お願いということなのです。

以上で一応切ります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

永田先生に伺いたいのですけれども、こういうグルコース抱合体はそれほど毒性がないというふうに考えていいのでしょうか。

○ 永田専門委員

いや、グルコシダーゼは切れます。それで吸収されます。だから、私のところの動物代謝のところも C の化合物が多いのですよね。さっきの表の 2 ですが、これはサルフェート体なのです。実はサルフェート体は余り切れないのですよ。ゼロではないのですけれども余り切れないのです。だから、そのまま出ると、これは尿中ですからまだいいのですが、普通糞中に入ると、要するに糖がついていると大体切れてグルコリジエス、あるいはグルコシダーゼが切れます。それから、サルフェート体は糞中에서도余り切れませんので、尿中ですからこれは問題ないと思うのです。こちらは食べますね。食べて、消化管の腸内細菌で結局糖が外れますので、かなり吸収されることはあるだろうと思いますね。

○ 三枝座長

これは取り扱い上、こういうものがあつたということで、これを食べたらというのはま

た別の次元の話になってしまうのですけれども、こういう場合はどうしたらいいのですか。事務局、何か知恵はありますか。

○ 堀部課長補佐

まず、先ほど来議論に出ています、恐らく 2 つの化合物の取り扱いが植物のほうで議論になるのだと思うと思います。まず 1 つ大きいのは、10%TRR というのが一つのメルクマールに、今暴露評価ワーキングのほうでもなりそうなので、そうすると多分残ってくるのは、代謝物として B という化合物、要するにリン酸のところが切れたような親骨格を持った化合物と、それから H、グルコースの抱合体になっていて、それからフェニル環のほうにも水酸基の修飾がかかったようなものというのが 10%TRR 以上検出されているものだと思います。

先ほど石井先生のほうから御紹介のあった動物との共通の代謝物、B は動物でも出てくるということでございましたが、先週の幹事会でも同じような、動物と植物の共通代謝物について毒性情報を見ているか、見る必要があるのかという御議論をいただいた際には、動物でも検出をされているということは、親化合物を投与すれば、体内で代謝を受けたときに当然この B という化合物は出ている、生成をしているのだから、毒性試験の中で親と B を一緒にして毒性はもう見ているという判断をすれば、共通代謝物については毒性のほうは、一応 B を特出しした試験ではありませんけれども、親の毒性試験の中で包含されて見られているという理解をすればよいということで、共通代謝物についてはそこまでの懸念は、そこまでシビアに検討しなくてもいいだろうという御結論をいただいたというふうに認識をしております。

問題になり得るのは、ですから、B ではなくて H のほうです。これはやはりグルコースの脱抱合を受けるのかどうかということに 1 つ懸念があったのと、それから、例えば構造学的に見て何か、もう既に毒性学的に懸念が生じ得るのかどうか。H の構造は、先ほど御紹介しました代謝マップ、代 47 というページの右下のほうにありますけれども、これの、例えばグルコース抱合体が脱抱合したときに、毒性学的に構造から見て何か親と比べて、そのときにもう一つポイントになるのは、親化合物と比べて毒性が強いのか、強くなりそうな懸念があるのか。それから、先ほどちょっと毒性のプロファイルが違うのではないかという御発言があったので、その毒性のプロファイルが一緒であれば、親よりも弱ければ親に包含すればいいのだけれども、プロファイルが違う場合と想定される場合には、これは代謝物の毒性を見なければいけないかもしれないというようなことを暴露評価ワーキングでは議論をいただいております、そういう意味で、H の構造なり、それから生成の過程なり、マップを全体として眺めていただいた結果として、H の取り扱いについては少し御議論いただいたほうがいいかなと思います。恐らく B については幹事会での御議論と同じ結論を導いていただくと、部会間での平準化という意味でもリーズナブルな判断なのかなというふうに認識をしております。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 石井専門委員

今の、例えば今回具体的には B について幹事会で、一般的にそうだと思うのですよ。ところが、これ、普通代謝物としてたくさんそういうものが残ってきた場合に、例えば B が残っていた場合、親と B を規制対象物にするというのは、普通そういうふうにやりますけれども、この場合は B と親化合物というのは、毒性症状は多分全く違うと思うのですね。そういうときにどう考えたらいいか。要するに、見ているからいいではないかではなくて、そういう全く違う毒性を示す物質ができてきたときに、単純にそう言ってしまっていていいのかなというところに疑問があるのですね。

○ 永田専門委員

私の個人的な意見としては、幹事会に反対するわけではないのですけれども、少なくとも血中濃度の B の濃度が欲しいと思うのですね。抱合反応は、あるいはいずれも、今、最近考えられているのは、代謝がいった、もうシングンしたなりすぐ反応がいくだろうというふうな考え方が大分ふえてきて、一たん代謝されてそれでというより、代謝されたところで、もうそのまま続いて抱合を受けるというふうなデータも出ていますので、幹事会でそういうふうに言われて、確かにそれもあるかもしれないのですけれども、基本的には B の化合物の血中濃度の推移がどういうふうに変動しているか。いわゆる B の血中濃度が非常に低ければ、これは問題ないというふうに思いますけれども、その辺のところも考慮していいのではないかというふうに思います。

○ 三枝座長

そういう意味では、先ほどの先生の御担当のところで薬物動態とかありましたけれども、その代謝物の中で B がどういうふうな動態をとっているかということもあわせて調べてほしいという、そういうことでよろしいですか。

○ 永田専門委員

だから、例えば食品でグルコースがついている抱合体を食べたところで、吸収してきて入ってくるときには比較的、ある程度の濃度になると思うのですね。先ほど言ったように、代謝されるときは、もう代謝の、例えば肝臓で続いていきますから、だから、植物でとる場合は、やはり吸収されたとき一たん血中濃度がある程度上がるとか、そういうこともあり得るので、幹事会で言われたようなことをすべて判断しているかという、ちょっと疑問を持つのですね。

ただ、いわゆる代謝産物として血中濃度の B が速やかに下がるのであれば、食べた後も食事に入ってきた吸収されたやつも比較的早く代謝されるということが予測されますので、ポイントは、そういう代謝産物の多い化合物については、動態をやはりきちんと見るということが必要ではないかと思いますけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

あともう一点、石井先生に伺いたいのですけれども、12月のときもそうだったのですけれども、今回は植物体内の固有の代謝物ということで、前回は微生物で分解されてできたもの、それをどう扱うかということで、そのときは毒性の根拠はなかったので、あのときは含めないということに結論はなったのですけれども、これからこういう毒性が予測されるような植物固有のものとか、そういうことに関して何か御意見、お考えがあったらお教え願えますか。

○ 石井専門委員

動物と植物で明らかに違う代謝物ができて、植物に結構残留するような場合の取り扱いについては、もう OECD のガイドラインにも書いてあるのですよ。それはもう別の化合物だと。だから、新たなやはり毒性評価が必要というのが原則で、ただ、その程度によりけりで、量が少ないとか、それから明らかに——明らかにと言えるかどうか。ただ水酸基がついたら明らかに弱くなるとは言いきれませんね。だから、そういうところで、やはり植物と動物とで代謝物が違った場合、植物がとにかく動物と違う代謝をする場合は、その残留量が多い場合は、やはり別の化合物として評価するというのが一般的な考え方かなと私は思っているのですけれども、これは私自身は毒性についてさほど知識があるわけではありませぬので、それは先生方の御意見をいろいろ参考にさせていただければと思うのですけれども。

ただ、ここに廣瀬先生がおられますから、以前はこういう場合には多少の毒性データを出してくださいというような、私、昔、厚生省の安全性評価委員会のメンバーでやったこともあるのですけれども、そういうこともやっておられたので、何かやはり毒性情報があったほうがいいのではないかというふうに私は思うのですけれども。

○ 三枝座長

川合先生、いかがでしょうか。今の議論の中で。

○ 川合専門委員

極めて正論だと思いますね。私から見ますと、代謝物とかいうのは、しばしば薬品開発をやっていても問題になったのですけれども、親と全く毒性のプロファイルが違うケースもありますよね。そういう点から言うと、やはりもし可能であれば確かめていって、その違いを明らかにするというのが、いわゆるエンドユーザーにとっては一番いいのではないかなと思います。いかがでしょうか。

○ 三枝座長

ありがとうございました。よろしくお願いします。

○ 廣瀬委員

こういう場合には恐らく、諸外国では QSAR を使って、ある程度毒性が強いかどうかというのを判断している場合もあると思うのですよね。ですから、そういう情報も事務局のほうで入手できるならしてみたらどうかとは思っているのですけれども、どうなのでしょうかね。

○ 堀部課長補佐

一義的には申請者にやらせる仕事だと思うので、まずは申請者にとというのが 1 つと、それから、ちょっと先走りの御紹介になるので、話を振られなければならないと思っていたのですが、今、上路先生のほうのワーキングでお取りまとめをいただいているものが、恐らく来月の幹事会の際に御報告をいただくために出てくるということになっていまして、その上路ワーキングの今方向性としては、1 つは、さっき石井先生がおっしゃったように、植物で固有に出てくるような代謝物——動物と植物の取り扱いの話は、先ほど幹事会で説明したような中身でお取りまとめをほばいただいているところですが、植物に固有で 10% TRR 以上出てくるような代謝物で、かつ作物残留試験でその代謝物がそれなりの量検出される場合、ホットでやった場合と実際の圃場で使った場合の残留が違う可能性があるということから、作物残留試験でコールドでやった場合にもそれなりに検出をされる場合には、少なくとも急性毒性試験と遺伝毒性の試験を求めてはどうかと。その試験の結果から、さらに毒性の懸念があるような場合には、さらに詳細な長期の試験ですとか、そういうものを求める可能性もあるということで、先生方、今、川合先生と石井先生に御議論いただいたように、植物固有の代謝物について毒性学的な懸念がある場合には、当然最小のパッケージからかもしれませんが毒性情報を求める可能性があるということは、お取りまとめの中に包含される予定でございますので、もしよろしければ、その来月の取りまとめをごらんいただいた上で、そこである程度の一定の方向性というのが見えてくるのかなというのが 1 点と、それから、先ほど QSAR という話がありましたけれども、OECD のほうでは農薬の代謝物についてのデータベース化ということにも今作業として取り組んでおります。その中でも必要な情報というのは、今、まだ試行段階ですので、余り広く汎用性のあるものにはなっていないのですけれども、あるいは各機関で評価をした際の農薬の代謝物がこんなものがあってというような情報をどんどんデータベース化する取り組みが進められておりますので、必要に応じ、そのようなところからも今後はデータをとってくるといようなこともできる体制にはどんどんなっていくのかなと。世界もそういうふうなことに関心を持っているのかなというふうには思っております。

すみません、蛇足です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

方向性が決まってくるようですから、この部会としては、上路先生のワーキンググループの結論をいただいてから、またこの点については議論したらどうかと思います。それでよろしいでしょうか。

○ 石井専門委員

そうですね。とにかくここの代謝物が一緒といっても、主な代謝物なのかマイナーな代謝物なのかでまた違いますし、先ほど 10% 云々というお話をされたけれども、一番かねてから気になるのは、こういう代謝試験というのは、大体チャンバーの中でやりますので、

ちょっとやはり外と違うので、やはりコールドの試験というのは重要視しなければいかんだろうなとは考えています。だから、10%というのはあくまで目安だということなのですよね。9%ならいいのかという話になってしまいますので、そこらのほうは、ちょっと評価する側がやはり気をつけなければいかんと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

では、この議論に関しては、上路先生のワーキンググループの結論というか指針を見ながら、再度皆さんと議論したいと思います。今日はこの辺でとめたいと思います。よろしくお願いいたします。

それでは、次に進みたいと思います。

○ 横山専門官

それでは、13 ページからの土壌中運命試験です。

まず 4 行目から、畑及び水田土壌の試験です。好氣的条件下で試験が実施されております。畑条件での半減期は 15 日から 40 日、水田条件では 20 日と算出されております。主要代謝物は B で、そのほか I、J、K、水田条件でさらに E が検出されております。

22 行目から好氣的土壌試験です。結果については 14 ページで、主要代謝物としましてはやはり B で、その他、I も見られております。I のほか B、K なども見られております。半減期はイソキサチオンで 9.3 日、B で 9.8 日という結果になっております。

21 行目から土壌吸着試験で、4 種の国内土壌で試験が実施されまして、土壌吸着係数は 5,110 から 18 万 3,000 という結果になっております。

15 ページから水中運命試験です。

まず加水分解試験が実施されておまして、代謝物といたしまして pH4 と 7 では I と B、pH9 ではやはり I と B が検出されております。半減期は 31 日、48.4 日、17.7 日というふうに算出されております。

16 ページ、水中光分解試験です。主要分解物として蒸留水で B、K、O、河川水で B、K、ほかに P、Q、R、あと J が認められています。こちら、代謝物 S と J なのですが、抄録上で同じ構造のものがダブっておまして、確認の上、J のほうに統一させていただいております。

臼井先生から追記いただきまして、13 行目、こちら、炭酸ガスの発生についてなのですが、30 日後に蒸留水で 5.5% TAR、自然水で 9.9% TAR が確認されております。

続きまして 17 ページ、土壌残留試験が畑地土壌と水田土壌を用いまして容器内と圃場で試験が実施されております。いずれも半減期につきましては 35 日以下という短い期間となっております。

18 ページ目、作物残留試験です。イソキサチオンを分析対象化合物とした試験が実施されております。最大残留値は、みかんの果皮で認められた 5.11 mg/kg となっております。

臼井先生から、水稻、わらというデータが載っているのですけれどもというお問い合わせがありまして、やはり水稻のほうは登録が今はもうございませんので、別紙 3 のまとめ方で、現在登録の適用のあるものとないものがかかるような形で少し修正させていただいております。どうも申しわけございませんでした。

続きまして 11 行目から魚介類における最大推定残留量ですが、水産 PEC は 0.055 $\mu\text{g/L}$ 、BCF は計算値で 275、こちらから魚介類における最大推定残留値は 0.076 mg/kg となります。

また、こちら、参照の番号が間違えておりまして修正させていただきました。

以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

臼井先生、追記していただいていますけれども、何かございますでしょうか。

○ 臼井専門委員

特に問題はないのですが、土壌中の運命試験の (1) の①で炭酸ガスまで分解するというので、それと、次の②でも炭酸ガスまで分解されるということですが、数値が出されておりましたけれども、この (2) の水中光分解試験では、数値が出されていないにもかかわらず、炭酸ガスに分解されるという記載がありましたので、数値があったほうがよろしいのではないかと考えて追記させていただきました。

あとは特にはございません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

石井先生、何かございますか。

○ 石井専門委員

特にないのですけれども、ちょっと確認したいのですが、魚介類の基準というのは、水田にないものでも決めるのですか。

○ 堀部課長補佐

これは管理側のほうからの要請ですので、こちらで決めることではないもので、すみません。魚介類に対しての基準値を打ちたいという要請があったものですから、こちらではそう言われればそうですかということで評価をしていただくしかないということなのですが、すみません。

○ 石井専門委員

何か要請する側が勘違いしていないですか。昔の登録を見てやっているとか。

○ 堀部課長補佐

そこは何とも、こちらでは……。

○ 石井専門委員

そんな感じがするのですよ。昔はあったはずなのです。

○ 堀部課長補佐

昔は当然適用はありますし、当剤としても適用はありまして——なのですけれども、こちらとしては問われたことに対しての答えを出していくということになり、この諮問内容は水産魚介類への基準値設定の要請があったものでございますので。

○ 石井専門委員

間違っていますよと言ってやったらいいのではないですか。

○ 堀部課長補佐

いえいえ、それは……。一応リスク評価のための方針というのはリスク管理側のほうから指定されてくるものですから、これで見てくださいと言われれば見るしかないということで、すみません。それ以上申しません。

○ 三枝座長

石井先生、そういうことですので、よろしくお願いします。

それでは、一般薬理以降に進んでいただけますか。

○ 横山専門官

それでは、18 ページ目からの一般薬理試験です。

表 11 にお示ししました試験が実施されまして、影響といたしましては、呼吸・循環器系の試験で呼吸、収縮期血圧、心拍数の抑制などが見られたほか、消化器系の腸管内輸送能の試験で促進作用が認められるなどの影響が見られております。

20 ページから急性毒性試験でございます。

こちら、ラット、マウスなどを使用しまして試験が実施されており、結果としましては、80 程度から 250、60、経口ですとそのような数字、経皮ではもうちょっと、2,000 以上というような結果、吸入ですと 4 ですとか 5 mg/kg 以上というような結果が見られております。こちらにつきましては、表の記載について御指示をいただきまして、脚注の記載など少し追記させていただいております。

また、三枝先生から、こちら、21 ページの 5 行目からになりますけれども、まず 1 番は脚注の記載ということで記載させていただきまして、2 つ目の腎の好塩基性尿細管上皮及び巣状リンパ球浸潤は全例かという御質問をいただいているのですが、こちら、抄録のほうで確認できませんでしたので、確認が必要かと考えております。

続きまして、急性神経毒性試験、21 ページの 7 行目からの試験になります。神経組織の顕微鏡検査から、一般状態の変化を裏づける器質的病変は確認されませんでした。こちら、川合先生から御追記と修正をいただいております。100 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で振戦などの一般状態の変化、自発運動量の増加などが認められておりまして、本試験における神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重であると考えられております。こちらにつきまして、表における毒性所見の取りまとめ方について事前に御意見を伺っておりまして、了解という旨の御意見をいただいているところです。

続きまして、13 行目からの急性遅発性神経毒性（ニワトリ）ですけれども、まず川合

先生から、陽性対照を試験で使っておりますので、こちら、評価書の記載に反映するようという御指示をいただきまして、事務局のほうで追記させていただきました。試験としましては、陽性対照群に **orthotolylphosphate** というものを使用して試験が実施されております。結果としまして、投与直後の一時的な運動不活発が認められましたが、遅発性神経毒性を示す症状は認められず、座骨神経の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。一方、陽性対照群のほうでは一時的な運動不活発のほか、足の麻痺が投与後 13 日ですとか 10 日後に出ておりますほか、死亡が認められております。本剤は急性遅発性神経毒性を誘発しないと考えられております。

19 行目からニワトリの試験です。こちらは、やはり陽性対照群として **orthotolylphosphate** を使いまして、また被験物質の投与に先立ちまして、保護剤として **PAM** と硫酸アトロピンを投与して試験が実施されております。遅発性神経毒性を示す症状は認められず、神経組織の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。一方、陽性対照群では投与 10 日後に運動失調が認められ、神経組織の病理学的検査においては脊髄、あるいは座骨神経に髄鞘の変化が認められております。結果としまして、**PAM** 及び硫酸アトロピンが保護剤として投与された条件では急性遅発性神経毒性を誘発しないと考えられております。

こちらにつきまして、24 ページに事前に事務局からですけれども、こちら、**PAM** ですとか硫酸アトロピンを保護剤として使った試験で、剤の影響を直接見ているものではないと考えましたので、参考資料とさせていただいております、こちらにつきまして先生方から御意見をいただいております、後ほど御確認いただければと思います。

続きまして、眼・皮膚、皮膚感作性試験です。ウサギを用いた眼刺激性と皮膚刺激性試験が実施されまして、眼につきましては軽度の刺激性が認められ、皮膚刺激性は認められておりません。また、皮膚感作性は **Maximization** 法でモルモットを用いて実施されまして、こちらの結果は陰性となっております。

ここまででお願いします。

○ 三枝座長

ここで一たん切りたいと思います。大きな問題はないと思いますけれども、川合先生、追記していただいておりますけれども、何かございますでしょうか。

○ 川合専門委員

指摘事項もちゃんと対応していただきましたので、このものは大丈夫です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

私、個人的な感じとして、この抄録の表現が漠然としていた。ですから、追記させていただいたのですけれども、感覚反応の変化とかといって具体的に何なのかということが抄録の中にも書いてありましたので、そういう具体的なものを追記させていただきました。

あと、ドーズ、全例死亡というのが複数の先生からも御指摘があったのですけれども、

どのぐらいの濃度かということは、その試験によってバリエーションがあるので、それもしっかり入れたほうが良いと思いました。

○ 横山専門官

すみませんでした。

○ 堀部課長補佐

先生、何点か確認をさせてください。

1 点目ですけれども、21 ページの急性毒性のところの三枝先生からの御指摘で、腎の好塩基性尿細管上皮及び巣状リンパ球浸潤の例数が全例か、要確認というコメントをいただいているところの取り扱いが 1 点と、それからもう一点なのですが、急性遅発性神経毒性のニワトリの 2 本目の試験に関して、保護剤投与の試験に関してなのですが、この試験の取り扱いについて先生方の御判断が分かれておりますので、その点について御審議をいただきたいのと、それから、参考資料にする場合ですと、なぜ参考資料にしたかというような理由が脚注に必要になってまいりますので、どのような表現ぶりをするのが妥当かということについてもあわせて御検討いただければと思います。

○ 三枝座長

最初の腎の好塩基性尿細管上皮に関しては、さほど重要でない。ただ素朴な質問です。ですから、特に忘れていただいても結構です。

それと、PAM、あるいはアトロピンによる、これ、あらかじめ予防しておいてどうだったかということなのですけれども、これは川合先生にもお聞きしなければいけないのですけれども、事務局が言っているように直接見たものではないということと、この程度の予防をしておけば大丈夫だよという、そういう確認ではないかという意味で、私は、この参考資料でもよいのではないかという考えです。川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

座長の御意見はわかりますけれども、ただ、これも貴重なデータですから、生かすような方向で考えていただければいいかなと思います。

○ 廣瀬委員

ちょっとすみません。この PAM の投与については、たしか以前も同じような剤で同様な試験を行っていて、その際にはたしか参考資料にしていなかったと思うのですけれども、どうでしたか。

○ 堀部課長補佐

評価書から外したという意味か、原資料として残したという意味ですか。

○ 廣瀬委員

ええ。一度確認してみてください。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

では、廣瀬先生から今御指摘がありましたけれども、ほかの剤でこういう PAM の処理をしたときにどういう扱いにしたかというのを、事務局のほうで確認していただけますか。

○ 堀部課長補佐

後ほどまた御報告させていただいて、その上で取り扱いについて御判断いただければと思います。すみません。

○ 川合専門委員

ただ、1 点だけ申し上げますと、これがあるかないかによって、随分読み手にしてみたら、きちんとしたデザインをイメージしてやったのかどうかという、そういうことに響きますので、できるだけ生かす形にさせていただきたいというのが私の希望でございます。

○ 三枝座長

川合先生のご了解というのは、参考資料にしない。

○ 川合専門委員

しない。

○ 三枝座長

ということですね。では、もう結果は明瞭ですので。

○ 堀部課長補佐

わかりました。先ほど廣瀬先生からも、参考資料にしないという話がございましたので、その点、確認ができましたら、逆転してしまったようでございますので。ということで、座長、よろしければそのとおりの扱いで、ありがとうございます。すみません。

○ 三枝座長

それでは、亜急性毒性のほうに進んでください。

○ 横山専門官

それでは、24 ページから 5 週間のラットの亜急性毒性試験です。こちら、5 匹で試験が実施されておりまして、12 mg/kg 投与群の雄で肝細胞萎縮変性など、また雌では体重増加抑制など認められておりまして、無毒性量は雄で 6 mg/kg、雌で 12 mg/kg というような結果となっております。

表 14 ですが、こちらにつきましても先生から御追記ですとか、あと質問をいただいております。高木先生からは、まずこの表中で甲状腺のほうの異常というのはどんな所見かという御意見、あと三枝先生から、「線維性攣縮」は筋攣縮ですかということと、「赤色髄の異常」について、抄録ではこのような漠然とした表現が多く、オリジナルの記載がわかるかという問いかけ、それとあと、12 mg/kg 体重の雄の「脾間質内うっ血」は赤脾髄ですかという御質問をあらかじめいただいているのですが、こちら、申しわけありません。抄録の記載からはちょっと確認が今できていない状況ですので、こちらの御意見につきましては、後ほど取り扱いについての御意見をいただければと思います。

また、こちらの表 14 を作成するに当たりまして、5 匹の試験で病理組織学的所見の統計が未処理でしたので、あらかじめ、この取りまとめ方について御意見をいただいております。

まして、了解いただいているところです。

すみません。1つ、川合先生のほうから、25ページの12 mg/kg 投与群の雄、こちらについて腎皮髄境界部うっ血のところを御修正いただいております。

続きまして、25ページの7行目から90日間のラットの亜急性試験です。こちらの試験につきましては、血清コリンエステラーゼ低下が認められた以外に検体投与の影響と考えられる変化が認められないといった試験になっております。この試験につきまして、あらかじめ事務局から「事務局より」ということで、調査会では脳または赤血球におけるコリンエステラーゼ阻害を毒性としているのですけれども、この試験では血清のデータしか記載がなかったので毒性としていませんということで、このような形でたたき台のほうを取りまとめの上、先生に御意見をお願いしたところなのですが、三枝座長のほうから、あらかじめ赤池専門委員のほうに御意見、御確認をいただいております、その内容のやりとり、机上配布資料3として今日御用意させていただいております、そちらを御確認いただきたいのですけれども、よろしいでしょうか。

まず1つ目といたしまして、試験成績に血漿のコリンエステラーゼのデータしかない場合の扱いです。赤池先生からは、用量依存性がありデータの信頼性があると判断されれば、「20%以上の減少を目安に評価対象とする」という取り扱いにすることが妥当という御意見をいただいております。

2つ目としまして、血漿及び赤血球コリンエステラーゼの両方の結果があつて、どちらも用量相関的に平行なデータを示している場合の扱いについてです。こちらについては、従来の血球または脳のコリンエステラーゼで評価するという従来の方針、こちらに従いまして、赤血球コリンエステラーゼ20%以上の低下を目安として評価すべきという御意見です。

3つ目としましては、検査期間中継続的ということではなくて、単発的に赤血球コリンエステラーゼが20%以上の低下を認める場合の取り扱いについてなのですけれども、こちらについて、有機リンのコリンエステラーゼ作用は不可逆的ですので、有機リンが剤自体の作用として間欠的、あるいは単発にコリンエステラーゼ活性を低下することはありません。測定値が全体として20%近い低下を示していて、幾つかの時点で間欠的に20%以上の低下があるという場合は意味のある毒性としてとらえるべきですが、それ以外の場合は偶発的な変化であり、毒性としないとして差し支えないと考えますという御意見をあらかじめいただいております。

申しおくれましたが、通常の調査会の基本的な取り扱いについてということで、こちらの机上配布資料3の2ページ以降に御参考資料としてつけさせていただいております。この内容も参考にいただきまして、この試験の評価について御意見いただければと思います。

この試験につきまして、まず血清のコリンエステラーゼの取り扱いについてと、もう一つ、肝重量増加について、比重量についての情報がないということで「事務局より」とい

うことでお問い合わせさせていただいております、コリンエステラーゼについては三枝先生のほうから、血清コリンエステラーゼ低下は用量依存性があり無視できない。川合先生から、改訂が必要になるかもしれませんというような意見をいただいております。また、肝重量増加に関しまして、三枝先生から絶対値のデータを要求することという御意見と、津田先生から、雄の 122% という増加量の数字なのですが、それ自体意味があるので、用量効果的に増加しているので毒性ととるべきというような御意見をいただいているところ です。

また、評価書のたたきといたしまして、25 ページ、高木先生から御修正をいただいているのと、あと、波線部、この部分ですが、仮に血清のコリンエステラーゼの阻害を影響 ととった場合ということで、26 ページの 5 行目からその場合の文案ですね。記載させていただいておりますので、この辺もごらんいただいて、後ほど御議論いただければと思います。

続きまして、90 日のラットの試験でございます。こちらにつきましては、100 ppm の雄で肝臓の壊死や炎症反応がありまして、こちらは川合先生に追記いただいております。血清コリンエステラーゼの低下などが認められております。無毒性量は雌雄とも 25 ppm と考えられております。

これにつきまして、27 ページの 7 行目から「事務局より」ということで、桿状核好中球比率が減少しておりまして、雌でも減少傾向が認められているのですが、抄録のほうの説明としましては、分葉核好中球比率に変化が認められなかったことから検体投与の影響 ではないとされておりまして、この取り扱いについてお伺いさせていただいております。先生からは異なる御意見をいただいているところで、こちらについても御確認いただければと思います。

また、血清コリンエステラーゼの減少についての取り扱いについて評価書に記載したほうが いいという御意見、また、三枝先生から、腎炎症性評価という 100 ppm の雄で見られた変化につついてなのですが、具体的にどういうものか、あと、可能であれば写真を要求したいという御意見をいただいております、この扱いについても後ほど御意見いただければと思います。

27 ページの 11 行目からはマウスの 90 日間亜急性試験です。こちらにつきましては、28 ページ 4 行目から結果になりますが、100 ppm 投与群雄で腎比重量の増加が認められて まして、体重増加量に差がないことから検体投与の影響と考えられました。また、6.3 ppm 以上投与群の雌雄において血清コリンエステラーゼの低下が認められてまして、その ほかには検体投与の影響と考えられる変化は認められていないという結果になっております。

「事務局より」としまして、この腎比重量の増加についてなのですが、絶対重量の記載 が抄録にございまして、その点、御意見を伺っているところで、川合先生からは絶対重量を確認すること、あと津田先生から、これは両側かどうか、また組織像も見る必要があ

りますという御意見をいただいております、この組織像につきまして、抄録のほうでは「病理組織学的検査を含むほかの検査項目に変化がみられなかった」というような記載がございました。この点を踏まえまして扱いについて御意見いただければと思います。

また、こちらにも血清コリンエステラーゼの測定しか行われていない試験でして、たたき台のほうでは影響としてとっていなかったのですけれども、血清コリンエステラーゼ影響とととした場合の修正の文案としまして 15 行目から記載させていただいておりますので、後ほどまた御意見、御議論いただければと思います。

続きまして、マウスの 90 日間亜急性毒性試験です。こちらは、結果については表 20 のほうに所見を記載させていただいております。

この中で 12 行目からの「事務局より」ということで、うっ血と気管支拡張、また肝細胞腫大ですとか腎脾髄境界部うっ血について、50 ppm、もしくはもうちょっと下の用量で有意差がついているのですけれども、それ以上の用量で有意差がないというような結果が出ているものがございまして、こちらのほう、扱いについて御意見いただきたく思いまして、こちらについては抄録の 56 ページ、すみません、ちょっと御確認いただければと思うのですが、抄録の 56 ページの上のほうに表がございまして……。

○ 堀部課長補佐

抄録、毒の 56 ページです。

○ 横山専門官

すみません。こちらの上半分に表がございまして、まず肺のうっ血・気管支拡張ですと雄では 25 ppm から 100 まで有意差がついておりまして、雌では 12.5 と 12 だけついていると。肝臓の肝細胞腫大、こちらは雄、雌とも 50 ppm だけ有意差がついておりまして、その上の用量ではついていない。また、腎臓の脾髄境界部うっ血も同じように、これは 50 だけで見られておりまして、そのほかの用量で出ていないというような結果になっておりまして、この所見の扱いについて御意見いただければと思います。

また評価書のほうに戻らせていただきまして、三枝先生から、表 20 の 100 ppm の雄の副腎皮質の異常について、具体的にはどんな異常か、可能であれば写真を要求という御意見をいただいておりますので、この御意見の扱いについても後ほど御意見いただければと思います。

川合先生のほうからは、すみません、ちょっと戻りまして 29 ページの下の方、13 行目になるのですけれども、50 ppm 以上で肝臓毒性などがあったことも併記する必要があるという御意見をいただいております、先ほど御確認をお願いしました、この表 20 の中の所見、書くべき所見ですね。こちらの御確認の上、こちらの記載について確認させていただければと思います。

続きまして 30 ページ、30 週間亜急性、イヌの試験です。こちらは 4 行目から記載があるのですけれども、2 年間のイヌの慢性毒性試験で最高用量でも死亡例が見られなかったことから、さらに用量を増加して死亡例が出る用量を確認するといった目的で試験が実

施されたということが抄録のほうに記載がございました。試験としましては、検体摂取量を表 21 のように 20 mg/kg から段階的に増加するような形で実施されております。

こちらにつきまして、ちょっと変則的なのですが、表 22、30 ページから 31 ページの表のほうに見られた所見についてはまとめさせていただいているのですけれども、これにつきまして、ちょっと変則的な試験でもあるということで、この試験の扱いについてあらかじめ「事務局より」ということで確認させていただいているのですけれども、高木先生からは、変則的だけでも評価は可能、三枝先生から、参考資料とするのが妥当ということと、表 22 の記載は実験内容を反映していなくて誤解を招くおそれがあるので記載は不要という御意見をいただき、さらに、この表の削除とともに、本文中に見られた所見を記載するという方向で御修正をいただいているところです。

また、川合先生からは、参考資料として記載してよいということと、高投与量で明らかな肝臓障害や骨髄の異常があり、20 mg/kg 群で AST、ALP の増加もあるので、本文に追記するなど、本剤の毒性プロファイルがわかるような記載を検討することという御意見をいただきましたので、本文中に追記などをさせていただいております。

続きまして、90 日間のラットの亜急性神経毒性、御説明させていただきます。これにつきましては結果は 32 ページで、表 24 のような一般状態の変化と、あと赤血球コリンエステラーゼ低下が見られているところです。1,000 ppm 投与群の雌雄で振戦、つま先歩行など、または体重増加抑制などが認められております。

川合先生から、まず、神経毒性試験では神経毒性の有無をまず記載すべきということ、あと、コリンエステラーゼの低下に加えて体重増加抑制や振戦などの症状があったことを併記したらいかがでしょうという御指摘をいただいておりますので、本文中修正などさせていただきます。

また、事務局からなののですけれども、40 ppm 以上の投与群の雌雄で赤血球のコリンエステラーゼ低下、こちら、20%以上認められているのですけれども、雄のほうでは 40 ppm から 20%以上の阻害が見られているのですけれども、有意差があったのが 1,000 ppm だけということでして、こちら、40 ppm から影響ととってよろしいかどうか確認をお願いしたいと思ひまして、こちらにつきましては抄録の毒の 63 ページ、これの上のほうに表があるので、雄で 40 ppm でコリンエステラーゼの数値が対照群を 100 とした場合 73%、200 で 45%、1,000 で 23%で、1,000 で有意差、雌では 40 で 51%で、そこから有意差がついているというような結果になっておりまして、こちらの扱いについて後ほど御意見いただければと思います。

ここで一たんまとめさせていただいてもよろしいですか。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは順繰りに進めていきたいと思います。

まず最初の 5 週間のこの試験で、これは言葉の意味がよくわからなかったことを除けば特に問題はないと思いますけれども、この点については川合先生、いかがでしょうか。

この試験については。

○ 川合専門委員

そうですね。補足だけされればいいと思います。これは全然もう、コリンエステラーゼとか測定していないのですね。ということは、この後の試験にも共通することを一言だけ申し上げますと、毒性というのは何かというと、コリンエステラーゼ活性の話もあるのですけれども、その他代表的なものはピックアップして挙げていくのが毒性のプロフィールがわかると思いますので、それで少し項目のところに追記していただけるようお願いいたしました。安全性評価というのはそこだと思いますね。ですから、全体の毒性のプロフィールがわかるということを念頭に置いて我々は臨みたいと思いますので、それだけ御理解願いたいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 納屋副座長

すみません。今、川合先生、コリンエステラーゼをはかっていらっしゃらないというふうにおっしゃいましたけれども、抄録を見ますと、血清のコリンエステラーゼをはかったけれども、どの用量においても変化がなかったと書いてあって、私、その取り扱いに非常に困っているのです。御相談しなければいけないなと思っていたところに、今そういう御発言がありましたので、もう一度確認していただければと思いますが、この試験、はかっていて、どの用量でも変化がない。しかも最高用量は雌が死んでいるのだけれども、それでも変化がないというふうなことまで言ってあって、果たしてこんなデータっていいのかなと思いながら見せていただいております。

○ 三枝座長

どうも御指摘ありがとうございます。これはかなりデータの信憑性に問題があるという懸念がありますけれども。これは申請者のほかに、ほかの試験から推測するにコリンエステラーゼに影響がなかったとは考えにくいのだけれども、その辺をどう考えるかということを経験者に問い合わせていただけますか。

○ 川合専門委員

そうですね。できれば、そうしたら測定自体の、もう一回再検証をしてくださいということにしていかなないと、全然話がこれだけ浮いてしまっていけないなと思いますから、少しそんなキャッチボールを入れましょうか。そうですね。大事ですね、これ。

○ 堀部課長補佐

血清コリンエステラーゼの変動について再考察、測定方法も含め再考察することというような形で、考察でも仕方がないということでよろしいですか。わかりました。

○ 三枝座長

それで、今の御指摘も含めまして、次の(2)の90日間のラットの試験なのですが、これは逆にコリンエステラーゼの低下は認めたけれども、ほかの毒性はなかったと

いう表現になっています。それで、これは前の試験と大分矛盾しますね。そういうことも踏まえて、ますますこの試験成績が信憑性に問題があるように思われますけれども。

それともう一つは、古い試験だからということで、コリンエステラーゼ、血漿中のものしかはかっていないのですけれども、先ほども御説明にありましたけれども、赤池先生はコリンエステラーゼ、血漿中のものしかないのだったら、それもいたし方ないという御意見だったのですけれども、少なくとも、この 90 日とは言わなくても 1 月ぐらい投与して、ちゃんとはかってくださいという要求をしてはいかがかと思うのですけれども、その辺、川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

座長のおっしゃるとおりだと思います。今日来て私は安心したのは、血清の活性値をはかること自体がちょっと宙に浮いていたから、私、実は事前に家で調べたりしているときに判断に大変苦慮したのですけれども。ちなみに、臨床検査診断学の領域の本も少し見てみると、やはりプソイド（偽性）タイプのものも含めて、コリンエステラーゼ活性に関してはやはりそれなりの意義づけをちゃんとしておるみたいですね。恐らく病院あたりでは、血球とかをはかったりするよりも血清あたりのことをはかって、一定のところでカットオフするだろうと思います。今回は赤池先生は、そこで大体 20%ぐらいという数字を出されているのだったら、それで終始すれば、多分概要はもう割とすっきりと筋が通るのではないかと思います。それが本日のディスカッションの中では最大ですね。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それで、追加の試験を要求するかどうかなのですけれども、この点はいかがですか。

○ 川合専門委員

受けてくれれば、ぜひともお願いしたいと思います。そうでないと、ちょっとこれ、判断がつかねてしまうから。というより、ここがデータを出してオープンにしてしまったら困るのは、実は当事者のほうなのですね。そこらあたりをちょっとわかってほしいなというのが正直な気持ちなのですから、ぜひともお願いしたいということをお伝え願えればと思います。

○ 三枝座長

3 番目のラットの試験ですけれども、これも肝臓及び腎臓の炎症変化、肝実質の壊死ということはあるのですけれども、これも一番最初の試験とは一部は重なるけれども、かなり違いもあるということもありまして、この同じラットの試験で試験結果がこれほど異なるということで、これでいいのかという素朴な疑問を私は持つのですけれども、川合先生、これはやはりできればというのではなくて、必ずしてもらおうというような、そういう判断でいかがでしょうか。

○ 川合専門委員

はい。

○ 三枝座長

事務局、よろしいですか。この委員会としましては、3回の試験において同じような試験をしているにもかかわらず、結果がこのように著しく異なるということで、その試験の信頼性に非常に疑念を持つということから、GLPに従って、この亜急性毒性試験をやり直してほしいという要求を申請者に出していただきたいと思います。それは可能ですよね。いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

意味づけ、必要なものについては要求せざるを得ないと思います。プロトコル等については、ですから、そうすると現行の90日のガイドラインどおりのプロトコルでちゃんとやってくださいということになりますか。

○ 三枝座長

そうしていただきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

ですから、今のやり方であれば血球と脳のコレステロールもはかっていただけると思うので。

○ 堀部課長補佐

コリンエステラーゼですか。

○ 三枝座長

コリンエステラーゼ。それもしっかりやっていただきたいと思いますということでお願いします。ですから、これはもう血漿のコリンエステラーゼ云々ではなくて、データそのものの信頼性に問題があるということで、赤池先生の御意見は、それは伺ったことは非常に参考になりましたけれども、当部会においての評価という意味では、この亜急性試験は信頼性に欠けるという判断をしたということで、申請者に再試験をお願いしたいということでお願いします。

○ 堀部課長補佐

現行のガイドライン上、コリンエステラーゼについてマストになっていないので、そこを必ずということを付記した上で要求するということになろうかと思いますので。血液の生化学に関しては、本当のガイドライン上は一般の生化学の値になっていまして、例えば糖質系ですとか脂質の代謝系とかタンパク系とか、そのようなものがフォーカスに入っておりますので、コリンエステラーゼに関して、では、赤血球と、それから脳も指定するということよろしいですか。

○ 三枝座長

はい。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

よろしくお願いします。

○ 小泉委員長

これが始まる前に事務局から、今回は魚介類の残留値を設定するために法的な問題で諮問が来たということです。それから、最近いわゆるデータをいろいろ収集してそれで判断する方向にあり、できるだけ動物福祉の観点から動物実験は少なくしようという世界的な傾向にあると思うのですね。もう一点は、この農薬について従来、これほど古い期間使われてきて人体影響に対する問題がなかったとか等、いろいろの観点から考えると、私は、できるだけ動物実験をなくして、今回の場合はどうしても亜急性が必要であるということですが、慢性毒性試験が ADI 設定に非常に有用であれば、今回の亜急性がどうしても必要なのかどうか、その辺についてもちょっと考えていただきたいと思います。私はできるだけ、今言った 3 点で魚介類だけの問題を今回諮問してきておりますので、いわゆる ADI 設定について慢性毒性試験からしっかり決めてくださいというのではなくて、もう今までやってきた基準を魚介類に設定しようと思うのだけれどもどうでしょうかという諮問なので、その辺も少し考えていただければなと私は思います。

○ 堀部課長補佐

すみません。諮問行為としては魚介類なのですけれども、これ、ポジティブリストの暫定基準があるので、基準値の設定範囲は魚介類だけではなく、すべての農作物にもなるので、魚介類だけではなくてすべての作物が対象になります。米とか野菜とかの関係もすべてスコープには入っていますので、魚介類だけの諮問ですけれども、すみません、そこはちょっと私の舌足らずでしたので。

○ 小泉委員長

わかりました。先ほど、魚介類だけの諮問とおっしゃったものですから。

○ 堀部課長補佐

諮問は、1 項としては魚介類、プラスポジティブリスト制度がありますので、そこはちょっと私の説明不足でしたので補足させていただきます。すみません。

○ 三枝座長

慢性毒性を見て、それで ADI と関係してくるかどうかということもありますけれども、ただ、リスク評価をする意味で、このデータはかなり問題があるのではないかとすることは御理解いただきたいと思います。

○ 小泉委員長

それは了解しています。

○ 三枝座長

それでは、次にマウスの実験なのですけれども、これについては表現があいまいなということもありますけれども、そのほかには特に問題はないと思います。

それから、イヌの試験においては、この（6）ですか、30 週間という、これはかなり変則的な試験で、私はこれは定性的な試験だと思うのですけれども、川合先生、この点はいかがでしょうか。

○ 川合専門委員

実際にこの試験自体の目的が何かというのが余り釈然としないから、私はこれは予試験的なものだろうというふうに解釈して、この結果が、その次にどんなようなふうに長期になった場合になるかという、そういう観点で見ようかなと思っておりますが。

○ 三枝座長

すると、これは参考資料ということによろしいですか。

○ 川合専門委員

そうですね。

○ 三枝座長

今日、高木先生が御欠席なので御意見を伺えないのですけれども、一応今のようなことから参考資料としたいと思います。よろしくお願いします。

○ 廣瀬委員

1 ついいですか。先ほどの 90 日間の試験で、いろいろ信頼性が、コリンエステラーゼの関係で信頼性がないというような話でしたけれども、病理学的に見ると、やはり病理学的な所見が全くとられていないし、病理学的な言葉も非常に素人っぽい表現しか書いていないというようなことを見ると、やはりこの 90 日試験の全体的な信頼性というのは非常に低いものだ判断せざるを得ないと思います。ですから、後で慢性毒性、あるいは発がん性の試験がありますけれども、それを勘案して、この 90 日試験が本当に要るかどうかということを考えるということが必要だと思いますが。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

では、この試験を要求するかどうかは慢性試験の結果を見ながら考えたいと思いますので、よろしくお願いします。

あと、90 日の亜急性神経毒性試験は、川合先生が御指摘になったことを加筆していただきましたので、これでいいと思いますけれども、先生、よろしいでしょうか。

○ 川合専門委員

はい。

○ 三枝座長

それでは、亜急性はこれくらいにして……。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。まず今の試験、後で横山から別なところがあると思いますが、亜急性の神経毒性試験の中でコリンエステラーゼのとり方について、あらかじめ事務局からお問い合わせさせていただいた点について確認をお願いしたいと思います。

具体的には、毒の 63 ページの赤血球コリンエステラーゼの低下について有意差がついていない 20%以上の活性低下を毒性と見るべきか否かについてです。雄のほうですと、先ほども御紹介しましたが、数値的には 40 ppm 投与群から 73 という数字がありますのが 20%を超えて低下をしているのですが、ばらつきがあったのか何だか、有意差としては 0.05 水準でも有意差がとれていないという事実がございます。ただ、43%でも有意差はついておりませんので、かなり個体群にばらつきがあった可能性は高いかなと思います。これを毒性ととるかどうか、評価書上の取り扱いのみをまず御審議いただければと思います。

○ 三枝座長

この点につきましては、私の個人的意見としましては、ドーズディペンデンシーが結構はっきりしていることと、それから、赤池先生の 20%以下の低下ということを考えれば、これは 40 ppm でも毒性ととっていいのではないかなと思うのですけれども、川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

そうですね。40 はとるべきだなという感をいたします。

○ 三枝座長

ですから、結論的には無毒性量は 40 ppm 以下ということになると思います。

○ 堀部課長補佐

それでは、表 24 の脚注なのですけれども、「有意差は見られないが投与の影響と判断した」とあるのですが、1,000 ppm のところは有意差がついておりますので、1,000 ppm 投与群以外は有意差が見られないがとか何か、もう少し正確な表現に修正させていただきたいと思います。ありがとうございます。

○ 三枝座長

そのようにお願いします。

○ 横山専門官

すみません、もう一点確認をお願いしたい点がございまして、29 ページのマウスの亜急性試験で、表 20 の中の所見の扱いについてなのですけれども、こちら、抄録毒の 56 の中で有意差がついているものがございまして、今の評価書のたたきですと、毒 56 の上のほうの表のうっ血と気管支拡張、雄のものです。こちらと雄の肝細胞腫大だけ記載させていただいている状況でして、あと雌の肺のうっ血・気管支拡張と肝臓の肝細胞腫大、あと雌雄の腎臓の脾髄境界部うっ血、こちら、毒性としたほうがよろしいかどうか。

○ 三枝座長

先に私の意見を言ってしまうと、ここに書いてありますように、私は毒性としなくていいという意見です。川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

完全にこれは毒性としないというのは少し何か抵抗感があるのですけれどもね。どうで

すかね。第三者的に見て、皆さん方の御意見もちょうだいできればと思いますが。

○ 三枝座長

先生が毒性としたほうがいいのではないかと思われる点はどういうところでしょう。

○ 川合専門委員

何かこの剤を見ていて気になるのは、あちらこちらの試験で肝臓がおかしくなってみたりして、そういうのが共通項としてあるから、おまけにコリンエステラーゼの代替作用というのが何かと考えてみたり、つくられたりするところを見ていると、やはり肝臓というのは無視できないし、だから、そういう大事なところだけは少しピックアップしたいなというのが本音でございます。

○ 三枝座長

論点は、特定の濃度のところだけ上がっているとか、そこだと思えるのですけれども。津田先生が書かれているように、腎臓の皮髄境界部うっ血というのが 50 ppm で雌雄ともぼんと上がっているのですけれども、ほかでは全く見られない。これは津田先生がおっしゃっているように、どうして雌雄で同じように出ているのだということが問題だと思うのですけれども、むしろ私は、どうしてここしか出ていないのだというほうが不思議なのですね。

○ 川合専門委員

率直に言って、腎臓の脾髄境界部の充血とか何かというのは、かなり動物の屠殺の状態を与えてもやはり関係してきますから、そこはできたら深入りしたくないというのが正直でございます。むしろそのプラスアルファとして尿細管上皮の変性が目立つとかという場合は考慮したいなと思います。それが本音でございます。

○ 三枝座長

これではそれはないのですか。

○ 川合専門委員

ないです。

○ 三枝座長

あとは。

○ 堀部課長補佐

幾つか論点になっているところを 1 つずつ御確認いただければと思うのですが、まずは表の上のほうからまいりますと、雌の肺のうっ血と気管支拡張については、これ、真ん中のドーズで山があって、高いドーズになるとまた頻度が減っていく。1、1、6、11、6 と 11 のあたりがピークで 5、3 というふうに下がると、これをまずどう見ていただくかという点です。

○ 三枝座長

率直な意見として、先ほど川合先生が御指摘になったように、と殺時の扱いによってこういう肺の様子は十分変わってくるのですね。それは一つの見方なのですから、それ

と、御指摘があったように、その真ん中でどうして山があるのということもちょっと心配というか、理由がわからないですね。こういう肉眼所見というのは、結構そのときの様子によって大分変わってくるので、先ほど川合先生が御指摘のように組織学的な裏づけがあるかどうかですよね。その辺の記載がないので、多分組織学的には異常はなかったのではないかと私は類推して、毒性としなくてもいいのではないかというふうに判断したわけですね。

○ 堀部課長補佐

そうすると、先ほど川合先生がおっしゃった、肝臓にはほかのところでも所見が見られているということから、雌の肝細胞腫大に関しては、一番上の群、有意差はついていないのですけれども、やや右肩上がりのような感じで、これは毒性ととるという理解でよろしいでしょうか。わかりました。それで、腎臓に関しては雌雄ともにとらないということで整理をしていただいたという形でよろしいですか。

○ 三枝座長

私はそれでいいと思うのですけれども、川合先生、よろしいですか。では、そういうふうにしていただけますか。

○ 横山専門官

それと、表 20 の 100 ppm の雄なのですが、三枝先生から副腎皮質の異常についての御確認について御意見をいただいております、こちらは申請者に確認ということによろしいでしょうか。

○ 三枝座長

していただけますか。先ほど廣瀬先生も御指摘のように、何か表現が素人っぽいというか、とてもプロの報告書とは思えないような文章なので、具体的にどうだったかと。異常なんていうものはいろいろあるので、どんな異常かということを確認したいと思います。

それでは、慢性毒性のほうに入りたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山専門官

慢性毒性、32 ページの 18 行目から、イヌの試験でございます。こちら、3 匹のイヌを使って試験がなされまして、結果は 33 ページで、0.06 mg/kg 以上投与群の雌雄で赤血球コリンエステラーゼの低下が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.02 mg/kg であると考えられたという結果になっております。

これにつきまして、「事務局から」ということで問いかけさせていただいております、こちら、御意見をいただいているところなのですが、後ほどまた、若干違う御意見をいただいておりますので御議論いただきたいのですが、こちらは抄録ですと毒の 76 にデータが載っております、こちら、赤血球のコリンエステラーゼのデータなのですが、雄の 0.2 は 26 週に 20%以上の低下がありまして、雌の 0.2 ですと 8 週目と 104 週目に低下が見られているということで、ずっと試験期間を通じて低下しているわけではないというデータですので、この扱いについて御審議をお願いできればと思います。

続きまして、33 ページの 7 行目からラットの併合試験です。こちらは三枝先生のほうから、投与観察後のスケジュールですとか対照用量、動物数など追記という御指示をいただきまして追記させていただいております。見られた所見については表 26 に記載させていただいております。結果といたしましては、こちらも川合先生に御追記いただいているのですが、34 ページの 5 行目からで 25~35 mg/kg 投与群では体重増加抑制やヘモグロビン、ヘマトクリットの低下などの造血系の機能低下が見られた。さらに 2.4 mg/kg 以上投与群の雌雄で赤血球コリンエステラーゼの低下などが認められたので、無毒性量は雌雄とも 1.19 mg/kg という結果になっております。発がん性は認められていないという結果です。

「事務局より」ということで、血液学的検査の結果の扱いについて事前に御意見を伺っております。また、雄の 2.4 mg/kg で見られています尿細管嚢胞性拡張についてもお伺いさせていただいております。こちらについては事務局案で問題ない旨の御意見をいただいているところです。

続きまして、35 ページの 3 行目からのマウスの発がん性試験です。川合先生からやはり追記いただきまして、200 ppm 群の雄で死亡率が増加し、体重増加抑制も見られた。さらに 20 ppm 投与群の雄及び 200 ppm 投与群の雌で脳コリンエステラーゼの低下が認められましたので、無毒性量は雄で 6 ppm、雌で 60 ppm、発がん性は認められなかったという結果になっております。

「事務局から」ということで 20 行目から、腎重量の増加の扱いについて御確認をいただいております。こちらについては了解の旨の御意見をいただいているところです。

一般毒性は以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、イヌの 2 年の試験から入りたいと思いますけれども、これは事務局から先ほど御説明がありましたように、0.2 mg のところで間欠的に 20%以上の低下があるということで、この扱いについて先ほど、大分前ですけれども、コリンエステラーゼ阻害のデータの取り扱いについてということで、赤池先生からいただいた御意見では、有機リンのコリンエステラーゼ阻害作用は不可逆的であるということなので、こういう間欠的なものは余り問題にはならないのではないかと御意見をいただいております。

ところが、1 つ懸念されるのは、この最後のところで下がってくるのは、これから下がるのか、たまたまこの時点で下がったのかという、そのところが心配になるのですけれども。この 0.2 mg/kg のデータを見ていますと、これから下がるよりは、たまたまここで下がったのではないかと印象を私は受けたのですけれども、川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

ちょっとそれは、抄録を見てもポイントが読み切れないから考えにくいところですね。

ただ、重要な試験だから、これはむげに削除したりはできないかなというのが本音でございます。

○ 三枝座長

津田先生も、最終的なところで出ているのでという御意見があるのですけれども、それで、これをもし毒性ととるのであれば、0.2 mg/kg 以下ということになってしまいますけれども、この辺はなかなか、赤池先生に御意見を伺いたいところなのですけれども、納屋先生、何かいい考えがございますか。

○ 納屋副座長

可能であれば、オリジナルの報告書の個体別のデータを取り寄せて、そこを赤池先生に見ていただいて、一番下の用量の 81% という、それから雌は 76 ですか、それを毒性としてとらえるべきかどうかということを見ていただくのがいいのかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。ですから、ここでは結論は出ないということですね。

永田先生、こういうデータの動きというのはどう理解したらよろしいでしょうか。

○ 永田専門委員

実験をやっていたら結構出ますよね。だから、個体数でどれだけ振れているかというのを一回見る必要があるかと思うのですね。個体数は何匹ぐらい。

○ 三枝座長

3 匹なのですよ。

○ 永田専門委員

3 匹。3 匹ではどうしようもないですね。そうか、3 匹か。イヌですよ。やっていたら、こういうデータは 3 匹だったら出ますね、正直言うと。

○ 納屋副座長

赤池先生に見てもらえと非常に無責任な形で振ったのですが、本来はこの部会で決着すべきことなので、個体別のデータを取り寄せていただいて、この部会の毒性の専門の先生方に見ていただいて、我々としてそれを毒性として見るのか見ないのかというふうに決めるべきですよ。ちょっと先ほどは余りにも無責任なことを申し上げました。それで、今も永田先生がおっしゃいましたように、個体別で最初からの動きを見ていくべきだと思うのですよ、絶対値を見ながら。その結果、それがコリンエステラーゼ活性が阻害されているのかどうかという判断をするべきだろうと思いますので、あくまでもほかの個体と比べて、対照群と比べて 20% だとかという見方をするのではなく、個体の最初からの動きで判断をすべきではないかなと私は考えます。

○ 永田専門委員

すみません、1 点よろしいですか。これは数値のあらわし方が、いわゆるゼロはないのですけれども、ゼロに対して 100% という……。

○ 三枝座長

これは多分コントロールに対して 100。

○ 永田専門委員

コントロール、投与していないものが 100 ですね。だから、その数値も合わせて見ないとちょっとわからないですね。この、例えばコントロールがそもそも比較的高いとか、そうすると実質的な値は、ところが余り全体と変わらなかったという結果もありますから、やはり実質的な個々の数値を一回見たほうがいいのではないかと思いますけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 川合専門委員

そうですね。おっしゃるとおり、これ、変な指数であらわしているみたいなものでしょう。コントロール 100 にして、それで、その比率でやっていると実態がわからないですよ。やはり測定値のオーダーをむしろずっと並べたほうが実感がわくと思いますので、少しデータを入れていただきたいなと思いますね。

○ 小泉委員長

今、おふたりの言われたことはとても大切で、多分コントロール群も 3 匹ならば標準偏差は結構大きいのではないかと思います。したがって、ほかの投与群も標準偏差が大きければ有意差が出てこない可能性もありますので、統計処理も入れて、ちょっとコントロール群と有意差があるのかどうか、その辺も見られるようであれば見てもらったらいいかがですか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、個々のデータを申請者に請求して、それで申請者はどう考えるかということも含めてバリエーションと、それからそれぞれの比較をできるような、そういうデータをこの部会としては要求したいと思いますので、よろしくお願いします。

○ 横山専門官

それでは、統計処理ということで、 $n=3$ 。

○ 小泉委員長

平均値を 100 としているのだと思うのです、対照群の。だけれども、対照群にどれだけばらつきがあるのか全くわからないですね。そういうところもしっかり見ていただいて、生データがあれば皆さん御理解できると思います。

○ 横山専門官

では、生データの提示を受けるということでよろしいですか。

○ 三枝座長

はい。よろしくお願いします。

それから、(2) のラットの慢性毒性/発がん性試験に関しては、川合先生から修文いた

だいておりますし、内容はこれでよろしいと思うのですけれども、いかがでしょうか。川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

これ、少なくとも毒性のプロファイルは第三者の方に御理解願えるなと思っています。

○ 三枝座長

あと、最後の(3)のマウスの発がん試験でも発がん性はないということと、特に体重抑制とコリンエステラーゼの低下以外は所見がないということで、これはこれでよろしいですね。ありがとうございます。

それでは、毒性はこれまでにして、生殖発生毒性のほうです。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。1点、33ページの14行目のところなのですけれども、ちょっと日本語が意味不明になっています。「投与終了後1週間の及び、更にその阻害のみられた」となっていますので、後ほどまた再確認のときにごらんいただきますけれども、今考えられる適切な修文といたしまして読み上げだけさせていただきますと、「投与終了後1週間に回復の有無を検査し、さらに阻害の見られた群については投与終了後3週間の回復試験が実施」というのが試験のプロトコル上正しい記載になりますので、そのような意味合いのことで、意味をちゃんと通るような形に修文をさせていただければと思いますということだけ、ここで申し上げさせてください。すみません。

○ 三枝座長

あのプロトコルを見ると、意図的に最初からあれを計画したのか、成り行き上ああいう実験になったのかということが、多分成り行き上なったのではないかというような印象を受けたのですけれども、その辺をうまく表現していただければと思います。

それでは、生殖のほうをお願いします。

○ 横山専門官

36ページから、まず3世代繁殖試験、ラットの試験です。こちらは、試験をまず御説明させていただきますと、雄25匹、雌40匹を使用した試験です。結果としましては、検体投与の影響が認められず、繁殖能に対する影響が認められないという結果になっております。

納屋先生から、まず古い試験ということで当時のガイドラインについてのお問い合わせ、あと、3世代繁殖試験では2用量しか設定されておらず、かつ最高用量で毒性が発現していないということで現行のガイドラインには合致していないという御意見、また3世代繁殖毒性試験の一部の動物を使用してラットの発生毒性試験が実施されているということで、母動物に強制経口投与していないということ、また、2用量であることもあって、現行ガイドラインからの逸脱という御指摘をいただいています。次の合致しない資料でということについては、冒頭で堀部のほうから説明させていただいているところです。

また、八田先生から、2用量での試験で、また投与量の影響が認められる量が設定され

ていないという御指摘をいただいているところです。

37 ページに「事務局より」ということで御説明させていただいたものにつきましては、ガイドラインの過去の経緯についての御説明で、こちら、堀部のほうから御説明させていただきましたので省略させていただきます。

37 ページ、ラットの発生毒性試験です。こちらは先ほどの 3 世代繁殖試験の第 2 産目において、妊娠ラットを妊娠 20 日に開腹して発生毒性試験が実施されております。こちらにつきましては結果は、検体投与による影響が認められておらず、催奇形性も認められていないという結果になっております。

こちらにつきまして、事務局からは匹数の問題ですとか試験の実施の方法などについて問いかけさせていただいております。

八田先生のほうから、親の 4~5 匹というのは少ないと。あと、解析に用いている n が親を指すのか、子を指すのかわかりにくいという御指摘。

次の 2 つ目の事務局からの問いかけの、P 世代の 2.5 ppm 投与群に死亡胚胎児数が多く見られましたが、母体 1 例で着床数が 25 例と多く、その中の 13 例が死亡したということが説明されていまして、検体投与の影響でないというふうに評価書のほうについては記載させていただいております。八田先生からは、この案でよろしいという御意見をいただいているところです。

また、次の 3 番目としましては、尾椎骨の骨化数が有意に減少しているということで、偶発的な所見とされているのですが、この点について八田先生から、F1b と F2b、F3b とは条件が異なるので、後者 2 つで所見が認められなかったことが F1b の所見を棄却する理由にはならないという御意見。また、こちら、試験のデザインなのですが、2 用量の試験に変わりはないですが、一応影響が認められる量を設定した実験が組まれている——そうですね。この作用を認めたとした場合、影響が認められる量を設定した実験が組まれているという解釈も成り立つというような御意見もいただいております。

また、八田先生から試験デザインについて御意見をいただいまして、違和感を覚えるということで、それは群の設定と標本数の点の問題ということで、議論すべき問題ということで御意見をいただいております。

38 ページの 4 行目からはウサギの発生毒性試験です。こちらは強制経口投与で試験が実施されておまして、1.0 mg/kg の母動物で体重増加抑制などが認められ、胎児では影響が認められなかったので、無毒性量は母動物で 0.2 mg/kg、胎児で、これは最高用量の 1.0 mg/kg であると考えられ、催奇形性が認められなかったとされています。

こちらにつきまして、38 ページの 13 行目から「事務局から」ということで、0.2 mg/kg 以上投与群で生存胎児数減少についてなのですが、用量相関性が認められず、減少の程度もわずかだったので、このたたきでは検体投与の影響とはしていないと。こちらにつきまして八田先生からは、この判断でよいという旨の御意見をいただいております。

次の②番としまして、大泉門の小から中サイズへの増加傾向と有意な増加が認められて

いますが、程度がわずかで大サイズの増加も認められていないので、抄録上は毒性変化でないと説明されていることについて問いかけさせていただきました。八田先生からは、この程度の「差」という定量的なことを言われても、そのクライテリアが説明されていないので判断できないという御意見をいただいています。rigid 解析を行うべきでしょうということで御意見をいただいています。

ここまででお願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

納屋先生、よろしくお願いします。

○ 納屋副座長

それでは、それぞれの試験について 1 つずつ説明させていただきます。

まず 3 世代繁殖試験です。これは投与量が 2 つしかないのでもいいのかというお尋ねをしたところ、当時のガイドラインだと 2 用量でいいというふうに書いてございます。最高用量が、親動物に毒性が出るような用量があるべきなのですが、当時の指針ではそこまで求めておりません。したがって、これを何とか今の水準で見たときに、再評価したときに本当にだめなのか、使えるのか、使えないのかということを考えました。最高用量 1.25 ppm でして、これ、25 ppm にすればコリンエステラーゼ活性阻害が出てくるような用量なので、もしこれ、だめだということを言って申請者にもう一回実験をやり直してくれと言っても、多分 25 までしか上げないと思うのですね。それで下が 12.5 ぐらいになるのではなかろうかというふうに考えました。それであれば、もうこのデータで、ここまでは保証されているということで、ここはこれでもいいのかなというふうに思って、3 世代繁殖試験は、とりあえず用量は低いのだけれども、ここまでは影響なかったということは十分理解できるデータであるというふうに考えさせていただいております。したがって、これはオーケーにしましょうというふうに考えております。

ただ、八田先生、2 用量だけだからだめだよというふうにおっしゃるかもしれませんが、これはまた八田先生にも御意見を伺わなければいけないかもしれませんが、とりあえず私個人的には、これはこれでいいのかなというふうに考えました。

次のラットの発生毒性試験に移ってもよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

お願いします。

○ 納屋副座長

これは、3 世代の繁殖試験の中の一部の動物を使って胎児の観察をしたという実験です。それで、決定的に信頼度がないというのが、例数が足りないということですね。これは事務局でもお気づきで、我々に事前に投げかけてくださっていらっしゃいます。1 回目のサンプリングでは 5 匹、次が 5 匹、10 匹だったかな。そんな感じで、どう考えてもそれだと信頼度がないよねと考えざるを得ないですね。ですから、大変申請者の方には御負担を

おかけすることになります、せめてこの試験だけはやり直していただきたい。でないと、ラットの発生毒性試験に関しての保証ができないということになります。ここまで答えたら、八田先生の御見解も全部包括してお答えしたことになるかと思えます。ですから、この試験に限っては GLP にのっとって、最新のガイドラインで、3 用量で強制経口投与でやってくださいということになるかと思えます。

今の言葉に尽きますので、次のウサギに進みますが、よろしゅうございますでしょうか。

ウサギは、これは 3 用量設けてあって、しかも最高用量で親動物に対して毒性が出ておりまして、現行のガイドラインから見ても全く問題はありません。したがって、手法等についての問題は全くない。

お尋ねの件でございますが、①につきましては八田先生から事務局の判断に同意しますというふうにございまして、私も異存ございません。

次です。大泉門のサイズが大中小と分けてあって、ちょっとそのばらつきというか割合が変わっていているということで、これを毒性と見るのか見ないのかということですが、基本的には毒性と見る必要はないのだらうとは思いますが、ただし、大中小という基準をはっきりさせろという八田先生のコメントは至極適切でありますので、ここは申請者の方にどういうクライテリアで大中小としたのかというのを聞いていただくのがいいのかなと思います。

それから、骨化の度合いを見ているところで、この大泉門が比較的大きいということと、この周りの当該骨の骨化遅延というのが出ているので、頭部については多少の骨化遅延があるのだらうということはおわかりですが、一方では、ほかのところの骨格に関しましては、むしろ骨化が促進しているようなところもあつたりしますので、骨化進行度に関してはそんなに大きな影響はない。毒性的な意義はないのではないかなというふうに個人的には考えております。ただ、いずれにしても、ラットの発生毒性試験をやり直していただいて、その結果ラットが真っ白よということになれば、ウサギも本当にそんなに気を遣わなくてもいいよねというふうにまた改めて考えられるのではないかなと、現時点ではこのように考えております。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

今、納屋先生からお話がありましたけれども、ラットの発生毒性は、これは必ずやり直す必要があるということですので、これは、この部会の判断として申請者に言ってほしいと思います。

それから、3 番目のウサギの発生毒性については、八田先生から御指摘のあったような大中小のクライテリアをはっきりさせるということで、それも問い合わせてください。先生、それでよろしいですか。

○ 納屋副座長

それから、八田先生から **rigid** 解析を行うべきでしょうという言葉がございました。これは、本日いらっしゃらないので、私のこれは間違った解釈かもしれませんが、何をおっしゃりたいのかというのを想像でちょっと皆様に御説明いたしますと、恐らくクラスカル・ウォリスの検定あたりをイメージなさっているのではないかなと思うのですね。それぞれのサンプル集団の分散が違ふようなときに行う方法の一つとしてクラスカル・ウォリス検定というのがありますが、多分それに近いようなものをおっしゃりたかったのかもしれませんが。ただし、本日いらっしゃいませんので、私の独断と偏見で今そういうふうな説明をさせていただいておりますが、詳しくは、何を求めているらっしゃるのかは直接八田先生から御確認くださるのがいいと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。では、その **rigid** 解析については八田先生から直接伺うようにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

1 点、再試験の要求の関連でお尋ねをいたします。この発生毒性試験に関しても、動物の匹数も含めて事務局からは違和感を感じてお問い合わせはしているものの、当時のガイドライン上はこの匹数でオーケーということになっております。したがって、何を求めて要求するかについて、動物の匹数が少ないということだけではなく、何かほかにポイントがあれば、こういう理由からここは再試験だということを明確にさせていただけるとなありがたいのですが。

と申しますのは、先ほどの机上配布資料 2 の、通しでページを打っているのですが、一番下に算用文字で打ってあるページ数の 10 ページというところに、上の段の時計文字Ⅷというところで「次世代に及ぼす影響の試験」というのがありまして、この下の段の (2) 番、一番右の隅っこになりますけれども、**F I a** のあたりなのですが、「離乳約十日後、再び親動物を交配せしめ、妊娠動物二十匹程度を選び、そのうち五匹は出産前の胎児によって主として催奇形性の検査を行ない」というような書きぶりがある、5 であることをもって判断できないとは当時の水準からいくと言えないのですけれども、それ以外に、例えば投与の時期が本来見るべき時期と違うのだとか、これは催奇の試験ではなくて繁殖の試験ですから、児動物はずっと最初から、例えば検体暴露されている状況にあるので、この前、幹事会の議論では、催奇の試験というのはそういう目的のものではないというような御議論もあったように記憶をしております。何か **n** ではないところのポイントがあるのかどうかという点について御教示をいただければと思います。

○ 納屋副座長

投与量が低いということですよ。3 世代繁殖試験の中でも、最高用量に親世代に毒性が出ないような用量でやってある。親動物に毒性が出るところで胎児に奇形が出たとしても、親動物に毒性が出ないところでは出なければ、それは直接的な催奇性作用ではないとい

うふうな、我々、鑑別ができますけれども、この試験は親動物に毒性が出ていない。しかも 5 匹、10 匹、10 匹ですか、これを 20 匹、20 匹、20 匹でやったらもしかしたら出たかもしれないというファクターと、それから、投与量が低過ぎるために出ていない可能性があるという、そういう可能性と、2 つの面から今我々は、データが信頼できないのではないか、そういう可能性があるよということを懸念しておるわけです。それでよろしいでしょうか。

それと、親動物の器官形成期に可能な限り大量投与するということで奇形発現ということを確認するわけですね。ところが、親世代だと生後間もないころから 13 週間、まず雄は投与して、雌は数週間投与して、それから交尾させてというふうな形でいっているの、どうしてもそういう繁殖試験の中から子供を取り出すといっても、親動物に対する投与量の限界値というのは低くなります。どうしても低くなりますので、やはり奇形発現の有無を正確に解析するためには投与量としては不十分であるということになるかと思えます。当時のガイドラインはそうだったのでやむを得ませんが、これ、2005 年ぐらいにデータを見直して実験をやり直しているのですよ、この農薬抄録を見ますと。そういうことをやっていらっしゃるので、当然ここについても気がついてやったださっていてもおかしくなかったのです。これは議事録に残してください。そういう観点からすれば、申請者としてもここには気づくべきだったと思っております。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

明確な御指摘があったので、それに従って申請者に再実験を要求してください。

それでは遺伝毒性に入りたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山専門官

39 ページ、遺伝毒性でございます。

細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた宿主経路突然変異試験、小核試験が実施されております。

まず、チャイニーズハムスターの「卵母細胞を用いた染色体異常試験」と記載しておりましたことにつきましては、佐々木先生から修正をいただいております。

それから、結果といたしましては表 31 のとおりで、すべて陰性の結果となっております。

また、増村先生から、40 ページになりますけれども、染色体異常試験の S9 存在下の条件で最高用量 90 $\mu\text{g/mL}$ とした根拠を示してくださいという御質問をいただいております。抄録上は非存在下についての用量設定については言及があったのですが、この存在下の根拠について記載がなかったので御指摘いただいたものと理解しております。

また、増村先生の②番の御指摘については、宿主経路の試験の *in vitro* 復帰突然変異試験の部分について削除させていただいております。

それから、佐々木先生から、今日御欠席なのですが御意見をいただいております、1つは卵細胞のところの修正と、もう一つ、申請者に指示願いますということで、抄録の毒120の試験結果の一番右側のカラムがMNPCE%となっていますが、PCE/NCEの間違ひの可能性があります。MNPCE%が正しいとすると、右から3列目の小核を有する多染性赤血球のデータと矛盾します。同じ表の最下行の陽性対照の用量がマイトマイシンとしては高過ぎるということで、確認が必要という御指摘をいただいているところです。

遺伝毒性は以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

増村先生、よろしくお願いします。

○ 増村専門委員

修文については、事務局のほうで直していただいた形で結構と思います。

佐々木先生のコメントの一番下のところについてですけれども、1つ、毒120の表の件ですけれども、MNPCEではなくPCE/NCEではないかということで、こちら、もとの報告書のほうを事務局からいただいております確認したところ、もとの報告書では、このPCE/NCEではなくてNCE/PCEの値を記載して、この抄録のほうに記載しているということです、抄録の表示が間違っていることはそのとおりですので直していただきたいということです。

あと、陽性対照の用量についてですけれども、経験上2 mg/kg 程度ですということなのですが、これ、現行の小核試験ですと、主に1 mg、あるいは2 mg/kg なのですが、主に腹腔内の単回投与で行うというのがよくやられている方法でして、こちらの試験、84年の試験ですけれども、経口で、しかも懸濁で投与するという、2回投与というやり方を陽性対照物質に対してもやっております。こちらももとの報告書を見ますと、試験施設のほうでこの陽性対照物質マイトマイシンCの投与量について規定してまして、そちらのプロトコルで見ますと、懸濁で経口で投与するときは14を採用すると。腹腔内の場合は7を採用するなどというふうに、試験施設のほうである程度投与の仕方を規定していますので、ある程度バリデートされたものではないかというふうに想像されます。実際の結果を見ましても、陽性としてポジティブな結果が出て担保されていますので、これについては私は問題ないのではないかというふうに思います。

今、ここに書いていない指摘、追加なのですけれども、そちらの今のもとの報告書を見せていただきますと、これ、GLPの陳述書が添付されておりますので、これはGLP試験ではないかというふうに想像しますので、ちょっとこれは確認をお願いしたいというふうに思います。

そこからさかのぼって、これは1984年の小核試験なのですけれども、同年に同施設で、純度も同じ検体を使った染色体異常試験というのが、この39ページのほうの染色体異常試験のデータとして出てきておまして、こちらは現報告書を見ていないので確認してお

りませんが、こちら是非 GLP なのかどうかというところでちょっと疑問がありますので、その辺、もしかしたら、この 2 つの試験、GLP かもしれないということで、ちょっと事務局のほうには確認をお願いしたいというところです。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

今、増村先生から解説していただきましたけれども、1 つは、佐々木先生のこの疑問は報告書を見ると大丈夫ではないかということがありました。それと、この 84 年の試験がひょっとしたら GLP かもしれないということで、その確認を事務局のほうでよろしくお願いします。

○ 横山専門官

すみません。それと、最高用量の設定根拠についても確認するというのでしょうか。

○ 増村専門委員

はい。それについてもお願いします。

○ 三枝座長

それでは、その他の試験に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山専門官

40 ページの 4 行目からその他の試験で、まずラットを用いた 90 日間混餌投与によるコリンエステラーゼ活性阻害回復試験です。こちらはラットを用いて 20 匹で試験が実施されておりまして、投与による影響としましては、500 ppm 投与群雌で攣縮及び縮腫が認められております。50 ppm 以上投与群雌雄で認められた赤血球コリンエステラーゼ活性阻害は、投与終了後 5 週間後に阻害率 20%未満に回復しています。また、500 ppm 以上投与群の雌雄で認められた脳コリンエステラーゼ活性阻害については、雄では投与終了 1 週間後、雌では 3 週間後に阻害率 20%未満に回復しております。

7 行目からヒトに対する 9 週間経口投与によるコリンエステラーゼ活性阻害試験です。ヒト（男性 10 名）の試験です。こちらは振戦が投与群及び対照群ともに認められていますが、統計学的に有意差がなく、投与に起因する症状とは考えられておりません。また、血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性値は検体投与に関連のある変化が認められておりません。無毒性量としては 0.03 mg/kg と考えられております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

川合先生、何かございますでしょうか。これは特に問題ないと思うのですが、どなたかコメントいただけますか。

ないようですので、これはこれでいいと思います。

それで、今までデータを見てきましたけれども、1 つは亜急性毒性試験の信頼性が非常

に乏しいということと……。

○ 廣瀬委員

ちょっとすみません。その前に、ラットの 2 年間の慢性毒性/発がん性試験、こちらの評価書では 33 ページの (2) になります。この試験の、こちらの農薬抄録を見ると、毒の 70 ページの一番下のところになるのですが、病理組織学的検査として投与 35 週時の中間屠殺と、終了時に各群 5~7 匹を対象として病理標本を作成し研究したということで、最終屠殺でも 5~7 匹しか病理組織学的な検査を行っていないのですね。ですから、これを本当に発がん性試験としていいのか。以前のガイドライン上、これがどういう位置になるのか確認していないのですけれども、以前のガイドラインでは、これでもいいことになるのでしょうか。その辺、ちょっと確認していただきたいのですが、現行のガイドラインと比べたら、ちょっと違い過ぎて困ってしまうのですけれども。

○ 三枝座長

事務局のほうで確認していただけますか。

○ 堀部課長補佐

慢性毒性試験の病理組織学的検査に関する記載ぶりですて、発がん性試験というカテゴリーがそもそも見当たらないので、ちょっと発がん性試験の検索に関してということにはなり得ないのですが、まずは先ほどの机上配布資料の 7 ページをごらんいただきたいと思います。7 ページの下段、ちょうど一番左に (3) というのがあるすぐ右側にカというところがあって、これが慢性毒性試験の病理の話が書いてあるところですが、「原則として全動物につきできるだけ多くの臓器について行なう」という書き方になっています。

それから、1 枚おめくりをいただいて 9 ページに、さらに詳細な慢性毒性試験に関する項目があるのですけれども、その下の段、(6) のところですが、病理組織学的検査として「実験の中間において一定時期に、それぞれ少数の生存動物を剖検し、また死亡した動物について（ひん死の動物についてはと殺して）つぎの検査を行なう」ということになっていて、途中のところ 5 匹程度というのは、これは恐らく一定時期のそれぞれ少数の生存動物の剖検という意味なのだろうと思うのですが、最後のところは、多分その 7 ページの記載からいくと、どう読むのかということとして、正確にこれがこういう読みになりますと言い切ることはできませんが、できれば全動物、できるだけ多くの臓器というふうには書いてあるのですけれども、ただ、できるだけ、できるだけ表現になっているので、今の観察でよいかどうかということに関してよいです、だめですと申し上げる決定打は、どうもこのガイドラインからは読み取れないというふうに考えます。

○ 三枝座長

今、抄録を見たのですけれども、毒の 73 ページの腫瘍性病変というところで、これによりますと最終と殺では 20 匹以上のデータが載っています。

○ 廣瀬委員

恐らく肉眼所見ではないかなと思うのですけれどもね。合わせてということだと思います。

す。

○ 三枝座長

なるほど。ただ、一応は……。

○ 堀部課長補佐

抄録上は、ただ病理のところで認められたすべての腫瘍性病変を表 2 に示すとなっているので、肉眼とは別な項目立てになっていることはなっていそうではございます。

○ 三枝座長

一応がんと腺腫というような区別もしているので、体裁上は組織も見ているように思われますけれども。

○ 廣瀬委員

5～7 匹は見ていると思うのですね。ですから、この所見で一番多いのが 7 になっているのですよね。

○ 三枝座長

それでは、これは事務局のほうから、この腫瘍性病変の剖検動物数というのが、これが肉眼的に見た動物なのか、組織学的にもきちんと見ている動物の数なのかというのを確認していただけますか。

○ 堀部課長補佐

恐らく最終と殺時の剖検動物数は、この表の 2 のところにあるように 20～25 ではないかというふうに思います。と申しますのは、聞くことは聞きますけれども、全動物のカラムを見ると、この 30 という数字が、35 週と死亡切迫殺と最終と殺の動物数を足し上げると 30 という数字になってくるので、多分最終と殺群は 20 ぐらいだったのではないかというふうに抄録上は読み取れますので、その点、念のために確認させていただきます。

○ 廣瀬委員

それは間違いないと思うのですよね。ですから、そのうち恐らく一部しか病理学的な所見をとっていないだろうというふうに思うので、これを発がん性試験と言っているのかどうかというのがちょっと問題になるかなと。

○ 三枝座長

そうなのです。廣瀬先生の御指摘は、毒の 70 のところでは病理標本を作成したということの数字が 5～7 匹というふうに書いてあるのですね。ところが、この腫瘍性病変の表では屠殺数であって、これはひょっとしたら全部標本をつくって見ていないのではないかという懸念ですね。

○ 堀部課長補佐

検鏡した、病理の組織学的検査をした検体数をきちんと確認してくださいということですね。わかりました。すみません。私の理解不足です。

○ 納屋副座長

私、もっと厳しいことを考えていまして、イヌの試験でコリンエステラーゼの個体別デ

ータを全部くださいというふうにお願いしましたので、ラットの 2 年間の試験につきましても病理の個体別成績表を提出してもらったら一番いいのかなと思ったのですけれども、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

数の確認と同時に、それは可能だと思いますので、事務局から申請者に要求していただけますか。

それで、今まで皆様と議論してまいりましたけれども、1 つはデータの信頼性の問題、それから、先ほどのイヌの実験で個体別のデータを見なければ最終判断できないということ、それから、納屋先生のほうから発生毒性試験はやり直す必要があるという御指摘がありましたので、今日は ADI を決めることはできないと思います。ですから、進め方なのですけれども、1 つは、少なくとも発生毒性試験をやっていただくので、そのときに亜急性のラットの試験もやっていただきたいというのが本音だと思うのですけれども、それは、そういうこの部会の要求として出すということによろしいでしょうか。

あと、小泉先生のほうから動物愛護のほうのお話もありましたけれども、基本的にサイエンティフィックに必要であればという動物愛護のほうの話がありまして、それで、不必要に余分な動物を使わない。でも、必要であればそれは使いなさいということもありますので、このデータを担保する意味でも実験をしていただきたいと私は思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 小泉委員長

部会の先生方がすべてそうおっしゃるのであれば、いいのではないのでしょうか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

では、この部会から申請者に対する要求ということで、事務局は把握していただけたでしょうか。

○ 堀部課長補佐

すみません。廣瀬先生と内緒で話をするようなレベルの話ではなかったのですが、先ほど廣瀬先生、発がん性の試験として成立しているかどうかという点についての判断に疑問だという御意見をいただいたので、その点についていつのタイミングで判断すればよいかということをやっと確認させていただきました。隠し事をするような話ではないのでオープンで申し上げておきますと、廣瀬先生の御意見としては、発がん性については、先ほど御指示がございました個体別のデータを取り寄せて、その中身を見た上で試験として成立しているかどうか判断すればよいとの御指示でございましたので、そのような形にさせていただきたいと思います。

したがいまして、大きな点としましては、動物代謝のほうの血液のパラメータに関しての再整理の問題と、それから、試験のやり直しは 2 本、90 日の亜急性試験と、ラットの催奇形性の試験、その他いろいろなデータ、イヌと、発がん性試験に関しては個体別のデ

一タが必要でございますし、その他、詳細な部分に関しての報告書の再確認ですとか、それから用量設定根拠の確認とかいうようなことが要求事項として取りまとまろうかと思っております。

それで、川合先生のほうから、冒頭横山が申し上げましたように要約の部分に毒性のプロファイルに関しての御意見をちょうだいしておりますけれども、こちら、全体として評価書の中で毒性のプロファイルがきちんと固まった段階で記載ぶり、特徴的な所見を先生方のほうでピックアップしていただいて御検討いただいたほうがよろしいかと思います。それは食品健康影響評価のほうも同様でございますので、食品健康影響評価をお取りまとめいただく段階で、また次の機会に御審議をいただければ非常にありがたいかと思っております。

したがいまして、今挙げました点につきまして、事務局のほうで今後追加資料要求事項を取りまとめさせていただきまして、また先生方に御確認をいただいた上、申請者のほうにフィードバックしてまいりたいというふうに考えております。

本日のところは剤についてはここまでだと思います。ありがとうございます。

○ 小泉委員長

すみません。ちょっと教えてください。法律的というのか、今回、申請者が出してきた資料ではないですね。いわゆる行政が残留基準を決めるために評価してくださいと言ってきたことに対して、どこが実験するのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

最終的には、一番後ろには、この農薬を持っている申請者がおりますので、そちらに返っていきます。これは今までも魚の基準値の場合にも同じように、要求事項に関しては全部申請者のほうに返ってまいりますので、剤の毒性に関しての担保をするのは申請者ですから、諮問がたまたま魚だったということだけでして、ですので、要求事項は全部申請者のほうに返っていきます。ちょっとわかりにくいのですが。

○ 小泉委員長

魚であれ何であれいいのですが、既に認可されているものについて行政が決める基準のために必要とされたわけですから、それはやはり申請者が今までちゃんとやってきたとおりにやっているではないかという反論はあるかと思いますが。

○ 堀部課長補佐

そこは申請者とリスク管理側の間でよく話し合ってくださいことで、評価側としては、こういうデータが必要ですよということを返した後、どのような形になっていくかということは話はされると思いますけれども、今までの経験からいきますと、このような場合でも基本的には答えることは全部申請者のほうがやっけていまして、行政が実験をしているというようなことはないというふうに理解しております。

○ 小泉委員長

添加物などでは、国立の研究機関がよくやっていますね、トランス脂肪酸等については。

そういう場合もあり得るので、どうかなとちょっと思ったのです。

○ 堀部課長補佐

農薬のケースでは聞いたことがないというのが御回答になるかと思います。

それから、すみません。1点だけ、先ほど急性遅発性神経毒性の参考データの取り扱いについて、廣瀬先生から前例があるのではないかという御指摘をいただきました。今、会議中に調べさせましたところ、エトプロホスという剤のときに、やはり保護剤を投与、硫酸アトロピンを投与した後で遅発性神経毒性を見た試験がありまして、その際の扱いは本データでした。参考資料になっておりませんので、それと同じ扱いということで、参考資料を消させていただいて本データという形にさせていただきたいと思います。すみません。こちらのリサーチ不足ですみませんでした。

剤はここまでです。

○ 三枝座長

今日は結論を得るまでに至りませんでしたけれども、皆様の御協力でなかなかいいディスカッションができたと思います。

審議はこれで終わりですけれども、今後の進め方について事務局から何かございますか。

○ 横山専門官

それでは、今日いただきました追加要求事項に関する文面、内容につきましては、事務局で取りまとめて、またメールで御確認させていただきます。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

今、農薬の行政に関していろいろと見直しがかかっている中で、項目として再評価の制度の導入に関しても検討項目に挙げられているという認識をしております。したがって、先ほど石井先生のおっしゃった再評価については、行政当局のしかるべき場で検討が進められるのではないかとということだけ。何か、では具体的なことがあるかと言われると答えることはできないのですが、話がありますということのみは申し上げておきたいと思っています。

また、そのような御意見があったことというのは当然議事録には残っておりますし、場合によっては、最終的なおまとめをいただいたときに、それを幹事会に報告すべきかどうか、そういうことも含めてまた御議論をいただければと思いますので、そのような観点があったということは残ってもよろしいのではないかと——よろしいというか、それは私に判断する権限はありませんけれども、残りますということだと思います。ありがとうございます。

○ 小泉委員長

ちょっと長引かせて申し訳ありませんが、1分で終わります。以前、新規のものですか、6年に1回見直すということになっていますね。あれはどういう剤ですか。

○ 坂本評価課長

それは薬事法関係の御指摘だと思います。根拠の法律が違いますので。

○ 小泉委員長

農薬には、6年に1回見直しというのはいないのですか。

○ 坂本評価課長

はい。

○ 堀部課長補佐

農薬登録制度上は、3年に1回再登録の制度になっていて、テストガイドラインを新たに要求した場合に、データが欠落している場合にはデータギャップを埋めて再登録申請をするという格好には制度上はなっていますが、何年に1回、定期的にリニューアルしなさいという制度は農薬取締法上は規定されておられません。

○ 小泉委員長

そういったとき、例えば70年代だと、今もう40年以上たっています。これは1回登録されたらオーケーということですね。

○ 堀部課長補佐

それがこの剤の状態です。

○ 小泉委員長

わかりました。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

では、本日はこれで終わりにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、最後に次回日程だけ、すみません、やらせてください。

本部会でございますが、2月は22日水曜日の開催を予定しております。剤につきましては、また幹事会で御相談いただいた上、追ってお知らせをいたしますが、余り遅くならないように評価書をお送りできるように努力をいたします。よろしくお願いいたします。

それから、次回幹事会は2月10日金曜日でございますので、幹事会メンバーの先生、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

それでは、本日はこれで終了したいと思います。どうもありがとうございました。