

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

幹 事 会 第 80 回 議 事 録

1. 日時 平成 24 年 2 月 10 日（金） 13：58～17：25
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
 - (1) 農薬（ホスメット）の食品健康影響評価について
 - (2) 農薬（クロチアニジン、チアメトキサム）の食品健康影響評価について
 - (3) 農薬（アメトクトラジン、イプフェンカルバゾン、ピリオフェノン）の食品健康影響評価について調査審議する評価部会の指定について
 - (4) その他
4. 出席者
 - (農薬専門調査会専門委員)
納屋座長、林副座長、上路専門委員、小澤専門委員、西川専門委員、
松本専門委員、與語専門委員、吉田専門委員
 - (食品安全委員会委員)
小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員
 - (事務局)
栗本事務局長、本郷事務局次長、坂本課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、
横山専門官、進藤技術参与、鈴木技術参与、河野技術参与、
工藤係長、南係長
5. 配布資料
 - 資料 1 ホスメット農薬評価書（案）
 - 資料 2 クロチアニジン農薬評価書（案）
 - 資料 3 チアメトキサム農薬評価書（案）
 - 資料 4 論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制（平成 22 年 6 月農薬専門調査会決定）
 - 資料 5 農薬の食品健康影響評価における代謝／分解物に関する考え方について
 - 資料 6 食品安全委員会での審議等の状況
 - 参考資料 1 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻より若干早いのですが、最初からお越しいただける御予定の先生方は皆様おそろい
でございますので、ただ今から第 80 回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

先生方におかれましては、本日はお忙しい中御出席いただきましてありがとうございます。
す。

本日は、農薬専門調査会幹事会の専門委員の先生方 8 名に御出席いただく予定でござ
います。

当初、配布資料等では赤池先生にも御出席いただく予定でございましたけれども、急遽
体調不良ということで今朝電話をいただきました。したがって 8 名ということなの
ですが、小澤先生でございますが、今移動中ということでございまして、最大で 3 時半
ごろかなというような御到着の見込みの御連絡をいただいております。

それから、食品安全委員会からは 4 名の委員が出席されております。

まず、議事に先立ちまして、人事異動に関しまして御報告申し上げます。

既に部会で御紹介差し上げたところもございしますが、1 月 16 日付で次長が中島から本
郷に交代しておりますので、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、以後の進行を納屋先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

それでは、本日の議事を始めたいと思います。

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公開で行いますの
でよろしくお願いいたします。

最初に事務局より資料確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

はい。それでは、お手元の資料の確認をお願いいたします。

資料でございますが、まず 1 枚紙 3 枚で、議事次第、座席表、幹事会の専門委員の先
生方の名簿に続きまして、資料 1 として、農薬評価書（案）ホスメット、資料 2 は同じ
く農薬評価書（案）クロチアニジン、資料 3 は農薬評価書（案）チアメトキサム、資料 4
といたしまして、論点整理ペーパー及び農薬専門調査会の体制のペーパーでございます。

すみません、資料 4 の中で幾つか誤字脱字等を今朝になって発見いたしました。ホー
ムページに掲載するバージョンは適切に修正させていただきたいと思っております。大変
失礼いたしました。

それから、資料 5 でございますが、農薬の食品健康影響評価における代謝/分解物に関する考え方についてという、2 枚が両面刷りと、それに別紙として片面刷りのものがついた 3 枚のホチキスどめのもの。

それから、資料 6 でございますが、食品安全委員会での審議等の状況ということで両面刷りの 1 枚のもの。

それから、参考資料 1 は、暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告について。

参考資料 2 としまして、それに関連する公文書の写しでございます。

配布資料の不足等はございませんでしょうか。何かございましたら事務局にお申しつけください。

○ 納屋座長

資料はおそろいですね。

それでは、本日の議事に入らせていただきます。

親委員の先生方におかれましては御指導を賜りますようお願いいたします。また、審議にも参加していただければと思います。どうぞよろしくをお願いいたします。

最初の議事は、農薬ホスメットについての審議ですが、先ほど事務局から御説明ありましたように、小澤先生は少し遅れるということですので、動物代謝のところは後回しにして、小澤先生がお見えになられてから改めて確認したいと思いますので、どうぞよろしくをお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、座長の御指示に従いまして、まず資料 1 でございますけれども、御説明を進めたいと思います。資料 1 をお願いいたします。

資料 1 の 4 ページでございます。

本剤は、2010 年 3 月に厚生労働大臣から食品健康影響評価に関する要請があったものでございます。また、本年 1 月に農林水産大臣から飼料中の暫定基準に係る食品健康影響評価についても要請がございました。

7 ページにまいりまして、評価対象農薬でございますが、殺虫剤ホスメットでございます。

構造式は 7 ページ 26 行目に書いたようなものでございます。

有機リン系の殺虫剤でございますが、神経系の AChE 活性を阻害することで殺虫作用を示すとされております。

我が国における登録はございませんで、暫定基準値が設定されているものでございます。

8 ページにまいりまして、安全性に係る試験の概要でございます。

今申し上げましたように、国内での登録がない剤でございますが、本剤につきましては JMPR、EU、豪州、カナダ、米国が行った評価をもとにして毒性に関する科学的知見等

を整理させていただいております。したがいまして、今までと違いましてお手元に農薬抄録はなく、評価書評価であるということをまず申し上げておきたいと思ひます。

動物体内運命試験につきましては、小澤先生御到着後に御確認いただきますので、ページが飛びますけれども、11 ページ 22 行目から、植物体内運命試験の結果を御説明させていただきます。

23 行目から、チェリーに関する試験結果をまとめております。上路先生と與語先生から文言等の修正をいただいております。

サワーチェリーに単回樹木処理をして果実を採取して行われた試験でございます。ホスメットは速やかに果実内に取り込まれておりまして、果実表面での主要成分は親化合物ということでございました。

27 行目、28 行目でございますが、29 行目のボックスにあります、與語先生からのコメントにあります、上路先生の修文は「TAR」を「TRR」に修正していただいたのですが、EFSA のレポートによると上路先生の指摘どおりだけれども、果実内の取り込みの観点からは%TAR がふさわしいのではないかという御提案をいただきました。

先ほど申し上げたように、評価書評価で、これ以上情報はないので、評価書に書かれたことを受け入れるのか、あるいは違う見解を示すのかについては後ほど御助言いただければと思ひます。

代謝物でございますが、16 というものが主要代謝物で、17~21%認められたという結果でございました。

12 ページ 2 行目から、とうもろこしの結果でございます。

放射能の分布はホスメットの換算値で植物全体、「forage」という言葉が使ってありましたが、31 mg/kg でございました。回収放射能は 95%以上という結果でございます。

代謝物に関しましては、16 行目表 1 にまとめておりますが、穀粒で 10%TRR を超えた代謝物として 16 というものがございました。ただし、これに関しての濃度等の詳細はわからない状況でございます。

12 ページ 21 行目から、ばれいしょの試験でございます。

ここも植物のところは全体として上路先生、與語先生の御修文をいただいておりますが、12 ページ 21 行目、與語先生からのコメントで、ばれいしょの収穫期には 2 つの時期があると考えられますということでございました。

13 ページの 1 行目あたりのところが「収穫期」という言葉だけで書いていて、これは薄皮のばれいしょの収穫期と成熟収穫期という、確かに収穫期に 2 種類の部分がありましたので、評価書の本文中を工夫させていただくことによつて 2 種類がわかるような形で整理させていただきました。

結果は 13 ページにまとめられておりますが、塊茎中の総残留放射能は 1.4~2.1 mg/kg という結果でございまして、茎葉から塊茎への放射能の移行は少ないと考えられております。

主要代謝物としては 15 と 16 が認められたという結果でございました。

13 ページ 13 行目から、ワタに関する試験の成績がございますが、これに関しては 14 行目から 17 行目までに記載した程度のものしか評価書で拾えませんでした。

したがいまして、13 ページの欄外脚注にございますように、詳細不明のために参考資料扱いとさせていただいております。

それから、13 ページ 20 行目から、土壌中運命試験の結果でございます。

21 行目から、好氣的土壌中運命試験の結果を記載しております。

17 種類の分解物が生成されたということでございました。

29 行目について、オキソン体は 2 番という略号が当たっておりますので、上路先生から修文をいただいております。

33 行目から、嫌氣的土壌中運命試験でございます。

主要分解物としては 14 というものが認められたという結果でございました。

14 ページにまいりまして、3 行目から土壌中運命試験でございます。

これについては、ホスметットの分解には微生物の作用よりも pH が影響するというような知見がございましたが、試験条件等の詳細が全く記載されていなかったため、ここも欄外脚注にありますように、詳細不明のため参考資料扱いとさせていただいたところでございます。

9 行目から、好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験でございます。

この試験では、CO₂ が約 40% TAR 生成されたということでございました。

親化合物に加えまして多種の代謝物が同定されておりますが、量としては試験を通じて 0.04 mg/kg 以下ということで、わずかな量というふうに見受けられました。

14 ページ 21 行目から、同じ好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験の 2 本目でございます。

この試験の結果としては、親化合物が 36.6% TRR 認められ、こちらでも多様に代謝物が認められておりますが、最高の残留値を示しておりますのは 8 の 5.68% TRR という結果でございました。

34 行目、土壌表面光分解試験でございます。

土壌表面において 30 日の自然光下では光分解されなかったという結果でございました。

15 ページにまいりまして、2 行目から、土壌吸脱着試験でございます。

①の試験では、吸着係数は 1.17～15.8、有機炭素含有率で補正した吸着係数は 700～975 という結果でございました。

2 番目の試験では、ライシメータを用いた試験が行われたということでございました。

15 ページ 28 行目から、水中運命試験の結果でございます。

29 行目、加水分解試験の結果でございます。

ホスメットは速やかに加水分解されまして、依存的に pH が高くなるほど半減期が短くなるという結果でございました。

pH5 では、7.5～9.7 日なのに対して、pH9 では 5.5 分という半減期でございます。

34 行目から、もう一本の加水分解試験でございます。

こちらでは、ホスметットの推定半減期はやはり pH5 では 7.5 日であるのに対し、pH9 では 5 分以下ということで、上路先生から加筆いただきました。

pH9 での主要代謝物は 15 という結果でございます。

16 ページの 4 行目からですが、これは恐らく食品加工の過程で起こるような反応のときの加水分解を見たような試験だと思われまじけれども、こちらでもホスметットの分解については pH に依存しておりまして、pH が高いほど早く分解していくというふうな結果と見受けられます。

14 行目から、水中光分解試験の 1 本目でございます。

ホスметットは、水中では容易に生物学的分解はされないと考えられております。

21 行目から、同じ水中光分解の試験でございますが、半減期が算出されておまして、pH5 の暗所では 9.7 日、光照射条件下で 2.42 日という結果でございます。

加水分解物が幾つか同定されたという結果がございました。

33 行目から、水一底質試験でございます。

水相での推定半減期は 2.2~9.6 時間、系全体では 2.4~21.8 時間ということでございましたが、底質での推定半減期は測定できなかったということでございました。

もう一本の底質では、推定半減期 11.2 日という結果がございました。

分解物としては、15、16、3 が水相に認められたという結果がございました。

17 ページ 14 行目から、土壌残留試験でございます。

16 行目に容器内試験の結果がございまして、こちらではホスметットの推定半減期は全体として 1.65~5.01 日ございまして、残留性は低い結果になっております。

31 行目から、圃場試験でございます。

こちらでの推定半減期は 1.5~13.8 日という結果がございました。

18 ページにまいりまして、1 行目から、圃場消失試験の結果でございます。

約 pH8 の土壌中におけるホスметットの初期半減期は 6 日という結果がございました。

それから、18 ページ 8 行目から、すみません、タイトルに「作物等残留試験」、
「等」という文字が抜けております。

作物等残留試験で、9 行目、作物残留試験の結果でございます。

海外圃場での試験成績でございます。分析対象化合物はホスметットと代謝物 2 でございます。

最大残留値でございますが、親化合物、可食では処理 35 日後のキウイで 18 mg/kg、
代謝物 2 については、処理 7 日後のさやえんどう乾燥子実の 0.28 mg/kg ございました。

非食部でございますが、ホスметットはアルファルファの新鮮茎葉、それから代謝物 2
のほうもアルファルファ Green hay ということが書いてありまして、ちょっと適切な訳語が見当たらなかったのものでそのまま記載させていただきましたが、アルファルファで高い
値を示したという結果がございました。

18 行目ですが、後作物残留試験が行われております。親化合物、酸化誘導体等は植物試料中には認められなかったということでした。

26 行目から、畜産物残留試験の結果でございます。

27 行目はブタの試験の結果でございます。

ホスメットをブタの背中に注ぐというような形で畜産物残留試験が行われておりますが、単回で背中に注いだ場合には、ホスメットの処理部分の皮膚にのみ残留が認められておりまして、筋肉、脂肪、腎臓、肝臓、それから未処理の皮膚には認められなかったということでした。

それから、3 回投与した場合、最終投与から 35~42 日の段階ではホスメットの残留は認められておりません。

37 行目からは、ブタとブロイラーの結果でございます。

結果のほうは 19 ページにございますが、いずれの投与群においても投与の影響と思われる異常は認められておらず、ホスメットの残留量がこの試験の程度、この試験というのは 1、5、20、50ppm というのを市販飼料に添加しておりますが、この程度であれば産卵成績、健康状態に著しい影響はないと考えられております。

50ppm の区において、ホスメットはブタの肝臓で 2 例、それから脂肪ですべての検体に認められておりますが、筋肉中には認められておりません。

また、ブロイラーにおいてもこの 50ppm の添加区において脂肪で 1 例認められておりますが、その他ではホスメットは認められておりません。卵黄でも、いずれの添加区でも検出限界以下という結果でした。

19 ページ 15 行目から、乳汁移行試験でございます。

16 行目に 1 本目の試験がございますが、臓器での分析が行われておりますが、定量限界未満という結果でした。

それから、24 行目から乳牛の 2 本目でございますが、こちらでは、乳汁中で最高で 0.012 mg/kg という結果でした。

30 行目から、もう一本の乳牛の試験でございますが、乳汁中のホスメットはいずれの測定点でも検出限界以下であり、ホスメットの乳汁移行は認められなかったという結果でした。

ここまで以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

ここまでにしまして、上路先生と與語先生から修文等いただいておりますので、何か補足の説明等ございましたらよろしくお願ひします。

○ 與語専門委員

先ほど、11 ページのところですが、これは評価書評価ということでいきますと、EFSA のところが上路委員の指摘のとおりになっておりますので、私のコメントはちょっと

忘れていただいて、上路先生の修文どおりで結構です。

○ 上路専門委員

あとは適切に直していただいています。

○ 納屋座長

ほかの先生方、何かありませんでしょうか。林先生、よろしいですか。

ないようですので先に進みますが、よろしいでしょうか。お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、19 ページ 37 行目には一般薬理試験の項目を立てておりますが、参照した資料には掲載がございませんでした。

20 ページにまいりまして、2 行目から急性毒性試験の結果でございます。

ふだん先生方に御覧いただいているのと評価書のスタイルが若干違う、例えば急性毒性試験でも普通だと LD₅₀ を書いた右側には観察された所見というのが入ってくるのですが、参照いたしました資料の中に試験に対応するような所見というものを見つけることができなかったので、とりあえずまとめ方として表 2 のほうには急性毒性試験の LD₅₀ あるいは LC₅₀ の数字をざっと並べさせていただきました。

それで、その後ろ、22 ページの 3 行目から観察された症状というのが別の評価書で発見できましたので、こちらを参照して、症状はこんなものがあるようですということをまとめさせていただくという形でございます。

経口での LD₅₀ ですが、ラットの結果を御覧いただきますと、100 台から 300 台ぐらいというような結果でございます。また、マウスですと 30 とか 40 というような数字が表中に上がっております。

観察された主な症状でございますが、22 ページ 4 行目にありますように、一般的に ChE 阻害剤に認められる典型的な副交感神経刺激様の症状を示したということで、毒性兆候は速やかに出現し、総体的に投与後 30 分以内に振戦、流涎、咀嚼行動、眼球突出症、眼、鼻及び口の血液様滲出物、呼吸困難、下痢、痙攣、死亡などの症状が認められた。毒性兆候は一過性で、総体的に速やかに投与 24~72 時間で消失した。剖検所見では、肺及び副腎にうっ血、肝臓、腎臓及び脾臓の退色、消化管の、当初「膨満及び炎症」と書いておりましたが、ここについて 10 行目で西川先生のコメントですが、炎症というふうに訳したところですが、原文では「irritation」という言葉が当たっております、西川先生からは適切な用語が思い浮かばないので「膨満等」としてはいかがでしょうかという御提案をいただいております。

22 ページ 12 行目から、急性神経毒性試験、ラットでの結果でございます。

15 行目から結果でございますが、22.5 mg/kg 体重投与群の赤血球 AChE 活性が 70% 以上、脳 AChE 活性が 60% 以上、それから 4.5 mg/kg 体重投与群の赤血球 AChE 活性が約 10% 阻害されたと記載しております。

17 行目の西川先生からのコメントですが、4.5 mg のところは約 10% ということで、

20%未満なので削除ではいけませんかという御意見をいただいております。

22 ページ 19 行目から、ニワトリでの急性遅発性神経毒性試験の結果でございます。

ホスメットによる遅発神経症状及び神経病標的エステラーゼの阻害は認められなかったという結論でございます。

23 行目、三枝先生からのコメントですが、投与量に関して 20 行目のところに 600 mg/kg 体重に対して、「(LD₅₀ 値より高用量)」という記載があるのですが、前の 21 ページの真ん中より少し下に白色レグホンでの雌の LD₅₀ が記載されていて、これが 2,020 ということで、600 が 2,020 よりも高用量という記載が矛盾していますというようなことで御指摘をいただいております。

一つのやり方としては、確かに評価書にはそのように書いてあるのですが、この LD₅₀ 値より高用量というところを消すというのも一つの考え方かなと思います。何かいいアイデアをいただければありがたいと思います。

それから、24 行目、西川先生からのコメントですが、22 行目の神経病標的エステラーゼというところなのですが、23 ページのほうにあります、原文としては **neuropathy** となっているので、ニューロパチーあるいは前後の関係から単純に削除でもよいかもかもしれませんという御提案をいただきました。

neuropathy target esterase の日本語訳として、事務局で調べたところでは、例えば神経障害標的エステラーゼとか、神経毒標的エステラーゼというような訳語を見つけてはおりますが、しっくりくる用語使い、あるいは削除等の御指導をいただければと思っております。

23 ページ 2 行目にいきまして、眼・皮膚に対する刺激性と皮膚感作性の試験でございます。

1 つ目ですが、ドレーズ法での皮膚刺激性は示されておりません。眼粘膜には軽度の刺激性を示したという結果がございます。

それから、6 行目から 2 つ目ですが、ホスメットは皮膚及び眼に刺激性を示さず、Buehler 改変法による皮膚感作性も認められなかったという報告もございます。

また、8 行目から、3 mg のホスメットをウサギの結膜のうに滴下したところ、眼粘膜に対して刺激性があったというような結果もございました。

ここまで以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

急性毒性のところから確認いたしますが、急性毒性のところでは、22 ページの 4 行から 10 行というのは投与量は書けないのですね。どの用量でどんなのが出たかということを書けない。ただこういうふうに書いてあったのを紹介しただけだということですね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 納屋座長

評価書評価なのでやむを得ないのかなと思いますが、毒性の先生方、よろしゅうございますでしょうか。

それから、ここの 9 行目では irritation という原語なので、西川先生から御提案いただいて、「膨満等」にしてはどうかという御提案でございますが、よろしゅうございますか。ではそのようにさせていただきます。

それから、次の (2) のほうでは、16 行の 4.5 mg の記載に関しては削除のほうがいいのではないかという御提案をいただいております。よろしゅうございますか。ではそのようにさせていただきます、ここは削除ということになります。

(3) は、「(20 行の LD₅₀ 値よりも高用量)」をとるという御提案もありました。それでよろしゅうございますか。

それから、22 行、ここはどういうふうな言葉にしたらよろしゅうございましょうか。ここは毒性の先生方に御判断いただければと思います。よろしく願いいたします。いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

これは日本語訳として神経障害標的エステラーゼというのは何かしっくりきますので、これがいいのかなと思います。

○ 廣瀬委員

これは以前にもこの NPE は評価書で出てきていると思うのです。だから、それと統一したらどうでしょうか。それをどういうふうに訳したか今はちょっと覚えていないのですが、少なくとも神経病標的ではなかったと思っています。ちょっと確認をお願いします。

○ 納屋座長

廣瀬先生、どうもありがとうございます。

それでは、ここは以前の表記に合わせるということで事務局にお任せしたいと思いますが、よろしゅうございますか。

それから、刺激性のところも特に問題はないように思いますが、いかがでしょうか。よろしいですか。

それでは、ここまでのところはこれで済みということにさせていただきます。

では、亜急性毒性以降の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、23 ページ 13 行目から、亜急性毒性試験の結果でございます。

14 行目でございますが、90 日間の亜急性毒性試験でございます。

タイトルのところなのですが、「ラット①」となっているのですが、90 日の試験はこれ 1 本でございますので、実は 16 週間のところにも②というのがあるのですが、違う投与期間の試験なので、こういうときには①、②というのはいないので、①、②を削除させていただきます。

試験でございます。90 日のほうでございますが、2 回同じ投与群、投与量で試験が行われております。

結果のほうは 22 行目でございますが、500 ppm の投与群で体重増加抑制が認められております。また、500、100 ppm の投与群におきまして、赤血球の ChE 活性、それから脳の ChE 活性の 20%以上の阻害が認められたということでございます。

それから、500 ppm 投与群の肝臓でございますが、肝臓で類壊死変異部が認められたというふうに、necrobiotic foci という言葉をそのように訳したのですが、西川先生からは、類壊死変異肝細胞巣という言葉のほうが適切だろうという修文をいただきましたけれども、これは検体投与の影響とは考えられておりません。

結論でございますが、100 ppm 投与群で 20%以上の脳 ChE 活性阻害が認められておりますので、無毒性量といたしましては 20 ppm と考えられております。

30 行目から、16 週間亜急性毒性試験のラットの試験でございます。

こちら②を削除させていただきます。

結果につきましては 24 ページの 8 行目以降に記載しております。

すべての投与群において、神経過敏、振戦、下痢などの臨床症状が認められております。

それから、この試験では、投与量が段階的に増やされておまして、低用量群、高容量群とも投与量がひっくり返ったりしているのですが、800 から 1,120 まで上げていった投与群においては体重増加抑制が認められておまして、細胞核の形態変化をほとんど伴わない、ここは eosinophilia という言葉がありまして、提案の段階ではエオジン好酸性症という言葉を使っていたのですが、三枝先生からは、ここを細胞質の好酸性化としてはどうかという御提案、それから、西川先生からは、12 行目ボックスにございますが、eosinophilia というのは好酸球増加症を示す用語であって、そもそも原文が不適切と思われましてということで、エオジン好酸化に修正を提案ということでございました。適切な用語を御指導いただければと思います。

それから、空胞化、肥大などの肝臓の変性変化が認められたということでございます。

14 行目から ChE の話でございますが、赤血球の ChE 活性は両方の投与群でほぼ 100%阻害されております。脳の ChE 活性についても 450 から 6,000 に上げた投与群の雄で 75%、雌では 84%、800 から 1,120 に上げた群でも雄で 80%、雌で 82%阻害されております。

本試験では、両群とも脳の ChE 活性が阻害されていること、それから検体投与量が段階的に増加されているために無毒性量は設定されなかったという結論でございます。

20 行目、事務局からあらかじめお尋ねしたこととして、先ほど申し上げたように検体投与量が段階的に増加されていて、NOAEL を求めるような試験にはなっていないということですが、ChE に関する情報があったということで、この剤が有機リン剤ということにかんがみまして、情報として載せるということで記載しましたが、その取り扱いについ

てあらかじめ御意見を伺いました。

西川先生からは、非常に高用量での古い試験であって、参考データでもよいと思いますが、このままでも結構ですという御意見をいただいております。

24 ページ 22 行目から、マウスの 28 日間での亜急性毒性試験でございます。

結果は、25 ページの 2 行目以降に記載されておりますが、500 ppm 投与群の雌雄、それから 150 ppm 投与群の雄で摂餌量の低下、体重増加抑制が認められております。

また、150 ppm 投与群の雌では摂餌量の低下が認められておりました。

それから、臓器重量についてですが、150、500 の投与群の雄では、肝と腎の絶対重量の有意な低下と、それから、同じ群の雌雄で肝比重量の有意な低下、500 ppm 投与群の雌で腎比重量の有意な増加が認められたということで、これについて、西川先生から、6 行目のボックスですが、絶対重量と相対重量の動きが逆向きであることから体重増加抑制の影響と考えられますので、削除ではいかがでしょうかという御提案をいただいております。

7 行目、赤血球の ChE 活性ですが、50 ppm 以上の投与群で阻害されております。

脳の ChE 活性は、500 ppm 投与群の雌で有意な 16%の阻害が認められたということでございました。

病理組織学的検査において変化は認められておりません。

結論でございますが、本試験においては 150 ppm 投与群の雌雄で摂餌量の低下、体重増加抑制等が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm であると考えられたとなっております。

ここなのですが、12 行目の西川先生のコメントにありますように、7 行目では赤血球の ChE 活性が 50 ppm 以上で阻害されていると書いてあるにもかかわらず、無毒性量については雌雄とも 50 ppm であるということで、矛盾した記載であるという御指摘をいただいております。

参照いたしました JMPR の資料では、ChE の阻害率は記載されておりました。EFSA の DAR を調べましたところ、50 ppm 投与群の赤血球 ChE の阻害率が雄で 30%、雌で 26%であるということはわかったのですが、これに統計学的な有意差があるかどうかはわかりません。

このことも含めまして、この結論についてどのように考えればよいかについて御意見をいただければと思います。

25 ページ 14 行目から、イヌでの亜急性毒性試験の結果でございます。

結果は 21 行目以降に記載されておりますけれども、563 ppm 投与群で赤血球の ChE 活性と脳の ChE 活性が有意に抑制されております。また、75 ppm 投与群の雌では、赤血球の ChE 活性がわずかに阻害されておりました。

それから、腎と副腎の重量がわずかに増加しておりましたけれども、病理組織学的検査においては検体投与の影響は認められなかったということでございました。

結論は 26 ページ 1 行目でございますが、563 ppm 投与群で赤血球及び脳 ChE 活性が有意に阻害されておりまして、無毒性量は 75 ppm であると考えられております。

26 ページ 5 行目から、ニワトリでの亜急性遅発性神経毒性試験の 1 本目でございます。結果は 12 行目にまとめておりますが、1,000ppm 投与群の 1 例で軽度の歩行失調が認められておりますが、ほかのニワトリでは認められておりません。脊椎の軸索とかミエリン症の変性は認められておりません。亜急性遅発性神経毒性は認められなかったというふうにまとめられております。

すみません、14 行目、「認められなかった」の後、丸が抜けています。つけ加えます。それから、16 行目からニワトリの 2 本目の試験です。

こちらでも 0.20、20.5 g/kg 体重投与群で一過性のコリン性の毒性が認められたが、有機リン剤誘導性の遅発性神経症が示唆される臨床症状及び病理組織学的変化は認められなかったということで、亜急性遅発性神経毒性は認められなかったとされております。

それから、26 ページ 26 行目から、ウサギの経皮毒性試験の結果がございます。

ChE の阻害がすべての用量で認められておりまして、皮膚の剥離をしたか、正常な皮膚かによる影響の差は認められておりません。

最終的になのですが、8 行目にありますが、本試験の再試験が実施されて、乳化剤による皮膚の刺激性は乳剤化の配合組成によってであって、ホスメットの影響ではないと考えられたとされております。

この本試験の再試験という、1965 年の試験がもしかしたら下の 27 ページ 12 行目からの経皮の毒性試験ではないかというふうに思われますが、そこは明確ではありません。ただし、豪州の資料に両方とも書いてあったデータなので、その可能性はあるかなと考えます。

もう一本の 1965 年の経皮毒性試験の結果でございますが、60 mg/kg 投与群のすべての動物が 1 週間以内に死亡したということでございます。

30 の投与群では明らかな毒性所見は認められておりません。

摂餌量、体重が減少し、皮膚刺激性が認められましたが、皮膚剥離の有無による影響の差は認められなかったということでございました。

また、血液学的検査、尿分析でも毒性所見は認められておりません。ChE 阻害は赤血球に認められておりますが、皮膚の状態による差は認められず、肉眼的・病理組織学的に影響は認められなかったということでございました。

亜急性毒性試験は以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

確認いたします。

23 ページの (1) からです。ここは、西川先生から御修文いただいておりますので、そのとおりでよろしいかと思えますか。

○ 廣瀬委員

すみません、この 24 行目ですが、類壊死変異肝細胞巣になっていますが、necrobiotic foci だと変異という意味は入らないと思うのですが、その辺いかがでしょうか。変異ということになると、いわゆる前がん病変と誤解される可能性があるので、変異はこの原文の書き方を見ると入れないほうが良いと思いますが、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

賛成です。

○ 納屋座長

廣瀬先生、どうもありがとうございます。

そうしますと、ここは類壊死肝細胞巣ということですのでよろしゅうございますね。ではそのように修正をお願いいたします。

それから、24 ページの (2) ですが、ここは三枝先生の修文と、それから西川先生のコメントをあわせて適切に変更したいと思うのですが、よろしくをお願いします。

○ 西川専門委員

ちょっと補足があるのですが、細胞質の好酸性化があったのは肝細胞ですから、「体重増加抑制が認められ、肝細胞の核の形態変化をほとんど伴わない細胞質の好酸性化」というように、「肝細胞の」を加えて、「細胞核」の「細胞」を削除していただければと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それから、20 行のボックスのところですが、参考データでもいいし、このままでいいということなので、どちらかにしなければいけないのですか。このままでよろしいのでしょうか。

○ 西川専門委員

そういう意見であれば従います。

○ 納屋座長

積極的に参考データにしなければならぬという理由がなければこのままでいいのではないかと思います。それでよろしければそのようにさせていただきたいと思います。

25 ページのマウスの試験ですが、これは JMPR の判断が出ていて、50 ppm の ChE の変化はあったが、そこは無毒性量になっているというところで、それを我々はどういうふうに入力するのかということになるかと思いますが、御確認を賜ればと思います。

恐縮ですが、吉田先生、何かコメントございませんでしょうか。

○ 吉田専門委員

こういったところが今回評価書評価なので随所に出てくるのですが、例えば EFSA も同じように判断しているならば、例えばその評価を採択するかしないかということですね。だから、こうであったが、この専門調査会としてはそれを採択したかということなの

ですが、ちょっと EFSA のデータを今調べています。EFSA がどこで線を引いたか。私の意見は、そのような書き方にこの評価書になるのではないかと、もしこれをとるならばそのようになるのではないかとこのように思います。

○ 納屋座長

こちらの資料ですよね。ここに JMPR の資料が幾つかございます。JMPR では、1994 年、それから 1997 年、1999 年、2003 年、それから 2004 年というふうに評価をアップデートされているのだと思いますが、一番最初の評価のままこれが来ているということであれば、JMPR そのものはその ChE の影響はあったが、NOAEL を変えていないというふうにも解釈はできるのかなと私自身は感じました。

それから、EFSA は 2006 年、欧州も 2009 年、米国 EPA は 2000 年、それぞれこの JMPR の評価を見た上で自分たちも評価を進めておりまして、それぞれが問題にしていなかったのであれば、そのまま正直にこれを受け入れるしかないのかなというふうな感じはいたしますが、いかがでしょうか。

この体制になったときに、2 年前、評価書評価については幹事会でやりましょうということにいたしました。そして、そのときに、評価書評価の進め方についてどうしたらいいかというお話も林先生からしていただいております。そういったことを考えると、今我々が真剣にここに立ち入っていくのも余り得策ではないかなというふうな気もいたしておりますが、いかがでしょうか。どうぞよろしく願いいたします。

○ 西川専門委員

確認したいのは、25 ページの 12 行目からのボックスの中で、EFSA では 50 ppm の群の赤血球 ChE 阻害率は雄で 30%、雌で 26%と書いてあるのですが、このときの EFSA の評価はどうだったのですか。

○ 吉田専門委員

今調べました。先般メールでお送りいただいたものと、28 日のマウスは雄で 15 ppm、雌で 50 ppm ですから、JMPR よりも一段低くなっている。

○ 西川専門委員

評価というのは、無毒性量を幾つに設定しているのですか。

○ 吉田専門委員

無毒性量を雄で 15 ppm、雌で 50 ppm です。

○ 西川専門委員

であれば、それを追記して、この部会ではそれを採用するというような方向に持っていっていただきたいと思います。

○ 林副座長

すみません、ちょっと一昨年 6 月のときを思い出しながらの話なのですが、結局、本当の評価書評価らしい評価書評価が回ってきたのは今回が初めてかと思います。

それで、試行錯誤しながら考えていけないと思うのですが、やはり提供され

るデータが非常に限られているというところで、できれば公的な機関で評価されたものがあれば、それをできるだけそのまま使ってしまうというような方向がいいのかなというふうに考えています。

したがいまして、先ほどありましたように、データの利用が非常に少ないので、これは参考データにするというような部分が 2 カ所ほどもう既にあったのですが、そういう参考データにするということも含めて元通りのものを使っておいたほうがいいのではないかとこのように少し考えています。

この辺については、これからもまた多く評価しないといけないと思いますので、たしか一度評価書評価の進め方についての取り決めをしようと思いましたが、多分その辺の資料は事務局のほうに残っているのかなと思いますので、何かそういうふうなものを少したき台にして、少し進め方を模索しながら考えていく必要があるのかと、先ほどからちょっと皆さんの御発言を聞いて考えているところです。

○ 納屋座長

林先生、どうもありがとうございました。

評価書評価が実際に例として今まで来なかったために、方向性を示したままで最終的な合意に至らないままになっていたような気がいたしますので、そのときのことをきちんと今みんなが覚えているわけではないので、ベクトルを合わせるのが難しいかもしれませんが、また以前のプロボーズの案を御提示いただきながら、どういうふうに進めたいかというのをまた今後考えていきたいと思います。

どうぞ。

○ 堀部課長補佐

ただ、今、林先生がおっしゃるように、公的な機関のものを受け入れる、受け入れないというのはあるのですが、今、吉田先生に御指摘いただいたのは、EFSA の提出資料の中にきちんとした評価で一段下がった評価があるので、この場合には、今度は JMPR の評価結果を斟酌するのか、EFSA の評価をうちのコンクルージョンとしてとるのか、両方とも公的な評価結果ですから、今度はその御議論をお願いできればと思います。

それから、事務局に対していただきました宿題については、できるだけ早く先生のほうにお示しできるようにいたしますので、今回の評価で上がってきた問題点も踏まえながらまた御議論いただくというような格好ということによろしいでしょうか。

それでは、基本的な考え方についてはそのような形で今後事務局のほうで準備をさせていただきます。申しわけありません。

○ 西川専門委員

一つ確認ですが、8 ページの 2 行目に評価に用いた資料についての記載があるのですが、EU というのは EFSA に該当しますよね。

○ 堀部課長補佐

EFSA というのは EU での評価母体ですので、EU の評価書が入ってくるのは当然です。

○ 西川専門委員

EFSA も当然評価も考慮に入れたと理解していますが。

○ 納屋座長

8 ページのところの記載ぶりは、「EU」とするのか、「EU (EFSA)」とするのか、その辺のところも決めておいたほうがいいのじゃないでしょうか。JMPR 等で御活躍いただいている吉田先生としては、どういうふうに書いたらいいかと、何か御提案ございませんか。

○ 吉田専門委員

特にございません。事務局で決めていただければよろしいかと思います。

○ 堀部課長補佐

今、見ていて思ったのですが、評価機関名にするのか、国とか機関名にするのかということになりますと、例えば米国でも実際評価をしているのは EPA というふうになりますし、オーストリアでは APVMA というふうになりますので、そうなってくると逆にわかりにくくなる可能性はあるので、EU で行われた、米国で行われた、豪州で行われたというほうがむしろ親切かなというふうに思いました。

ただし、先ほどのような御質問もありますけれども、EU の評価母体は EFSA ですので、EFSA の評価結果というのは当然 EU の評価結果というか、EFSA というのが EU 中の組織ですから、EU の評価結果としてこの EFSA のレポートはとらえるので、これは評価書評価の際には当然斟酌すべき情報なのですが、ただ、ドラフトだったこともあり、一段少し、JMPR のほうをベースにして評価書を作成したという経緯はございます。御検討いただいた上、修文はお願いできればと思っております。

○ 納屋座長

それでは、8 ページのところは「EU」のままということによろしゅうございますね。どこかに EFSA が EU であるということがわかるようになっていけばいいということなので、後は事務局にお任せしたいと思います。

それで、25 ページに戻りますと、12 行のところには EFSA の評価結果も書いていただいて、最終的には EFSA の NOAEL をここは記載するというふうに修文するというところでよろしゅうございますね。雄が 15、雌が 50 ということに変わるということですので、よろしくお願ひいたします。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。EFSA と平均検体摂取量の数字が違うので、そこもちょっと御確認ください。

私が申し上げたかったのは 25 ページの 4 行目から 6 行目の西川先生の御提案なのですが、この御提案を受け入れて、この部分は削除されたらどうかと思います。

○ 堀部課長補佐

吉田先生、1 点目のほうなのですが、恐らく JMPR はコンバージョンテーブルでの計算になっているのかなという気がいたしまして、数字が違ってきてしまうのですが、そこ

はどのような形で扱えばいいですか。

といいますのは、この EFSA の提案を受け入れるということになると、摂取量の、いわゆる実際の mg/kg の記載もこちらの数字になってしまうので、そうすると、平均検体摂取量として今評価書に載せております表 5 という数字と合わなくなってくるということがございます。例えば、この表 5 についても、JMPR だとこれで、EFSA だところだったというふうに書くべきなのか、どのような形で整理をするのがいいか、これは決めはないと思うので、御提案をいただければありがたいのですが。

○ 吉田専門委員

これは私の考えですが、JMPR ではこう書かれていて、EU ではこうだとそのまま素直に書くしか、計算の仕方が違うわけですから、それ以外にしようがないかと思うのですが。

○ 納屋座長

ほかの先生方も御同意のようですので、両方を併記していただくということにしたいと思います。吉田先生から御提案いただきまして、私うっかり見過ごしておりました。4 行から 6 行は削除ということでよろしゅうございますね。吉田先生、どうもありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

すみません、もう一つだけ、今のところの 10 行目からの結論なのですが、JMPR はこう判断し、EFSA はこう判断して、専門調査会は EFSA の判断を支持したと書くのか、ストレートに JMPR の話に一切触れないという手もあるとは思いますが、それは併記という形でよろしいですか。

○ 林副座長

今回は JMPR のものをベースにしているので、やはりそれは残して、それにほかの評価書で違うことが書かれてあれば、それを併記して我々としては、食品安全委員会の部会としては低いほうを採用したとか、何か一言理由をつけて、どちらをとったのかを明記しておけばいいと思います。

○ 納屋座長

林先生の御提案に従って修正をお願いいたします。

○ 西川専門委員

それでいいと思うのですが、1 つだけ気になるのは、EFSA の評価でも雄の 26%のところ、毒性ととっていないというところは部会とちょっと違うような気がするのです。そんなに厳密に評価する必要はないと思うのですが、ちょっとそれは、26%という数字が出てきたときに大丈夫かなという気がしています。

○ 納屋座長

EFSA の紹介をするときに、ここまで立ち入って書くかどうかということですよ。すごく理解しやすいやり方としては、12 行までのところは、JMPR ではこういうふう判断したと。ところが、EFSA では 2006 年の判断ではこのような無毒性量としたという事

実だけを書いておくというふうにして、何%阻害したとかいうことは紹介しないというやり方をすれば、そんなに混乱は起こらないかなという気がいたしますが、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。では、そのような修正をしていただきますようお願いいたします。

それでは、次のイヌの 90 日に移ってもよろしいですか。ここに関しましてはいかがでしょうか。修正どおりでよろしゅうございますか。

御意見ないようですので。

それから、ニワトリの試験とウサギの経皮毒性試験ですが、ここについてはいかがでしょうか。

松本先生からはコメントいただいておりますが、何かございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、ここに書いてある修正どおりに対応していただけますようお願いいたします。

それでは、慢性毒性試験に入りますが、よろしいですか。ではお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、27 ページ 24 行目から、慢性毒性試験及び発がん性試験です。

25 行目から、2 年間慢性毒性試験、ラットでございます。

結果のほうは 28 ページに記載しております。400 ppm の投与群で、体重増加抑制、赤血球 ChE 活性の阻害が認められ、これは試験期間を通じて阻害されたということでございます。脳 ChE 活性にも低下が認められております。

また、400 ppm 投与群では、肝細胞の空胞化が認められたということ、それから、4 行目からは、下垂体腺腫の発生頻度についてですが、40 ppm 投与群で 46%、400 ppm 投与群で 56% であって、対照群の 38% より多かったものの、40 の下になる 20 ppm の投与群では 21% であって、明確な用量相関性が認められなかったと記載されておりました。

7 行目からは、吉田先生から修文いただいておりますが、修文案で読ませていただきますと、本試験では、投与群数が少ないためにホスメットの発がん性について評価することはできなかったというふうに直していただいております。

本試験においては、400 ppm 投与群において体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は 40 ppm、2 mg/kg 体重/日であると考えられております。

12 行目、西川先生のコメントですが、投与群数が少ないといったようなことから、参考データとする選択もあり得ますということでございました。先ほどの林先生の御意見もございますので、後ほど御意見いただければと思います。

28 ページ 14 行目から、イヌの 2 年間慢性毒性試験の結果でございます。

20 行目から結果がございしますが、400 ppm の投与群では、雄の 1 匹が切迫と殺されております。

こちらでも赤血球 ChE 活性、脳 ChE 活性が 400 ppm の投与群で阻害されております。ここについても、23 行目で、投与群及び動物数が小さいため、試験結果の解釈が困難であった。西川先生から、「説明」という単語を「解釈」と修正をいただきました。

結論でございますが、無毒性量は 40 ppm (1 mg/kg 体重/日) であると考えられております。

28 行目から、ラットでの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の結果でございます。

結果につきましては、29 ページ 6 行目からにまとめております。

400 ppm 投与群の雌雄では体重増加抑制が認められております。その下の用量でも体重増加抑制が散発的に雌で認められておりますけれども、西川先生から、生物学的な意義はないと考えられたというふうに御修正いただきました。

それから、9 行目からですが、赤血球の ChE 活性について、雄では 20 ppm 投与群で 15~20% 阻害され、より高濃度の投与群では 20% 以上、雌では 40 ppm 投与群で 15~20%、それ以上の投与群でかなりの阻害が認められたということでございます。

12 行目から、脳の ChE 活性ですが、雄の 200 ppm 投与群では阻害が認められておりますが、24 カ月目での活性阻害は 15% 以下でございました。

また、雌では最終まで 200 ppm 投与群では 20% 以上の活性阻害が認められております。400 ppm 投与群でも雌雄で脳の ChE 活性が認められております。

また、200 ppm 投与群の雌雄で脂肪肝の発生頻度及び重篤度が増加いたしております。

本試験においては、200 ppm で肝臓の脂肪変性頻度の増加、それから雌の脳 ChE 活性阻害が認められましたので、無毒性量は 40 ppm というふうにされております。

発がん性は認められなかったという結論でございますが、20 行目の西川先生からのコメントで、9 行目、10 行目のところで、雄では 20 ppm 以上で赤血球の ChE 活性が阻害され、雌では 40 ppm で ChE 活性が阻害されているとあるのに対して、無毒性量が 40 ppm ということで、ここも矛盾していませんかというお問い合わせがありました。ちなみに、NOAEL 1.1 mg/kg としていますということでございました。

こちらについても、EFSA の DAR を確認しましたところ、赤血球の ChE 阻害についてなんですが、20 ppm 投与群の雄では 16% 以下、雌では有意差がなかったということでございます。40 ppm 投与群では 19% で、雌でも 19% 以下ということでございます。

範囲で記載されているのでわかりにくい表記にはなっておりましたが、数字を押さえると無毒性量としてはこの 40 ppm というふうにとれるのかなとも思われますので、ここをどのように記載するのがいいかということ、例えば 9 行目から 11 行目の取り扱いを含めて御意見をいただければと思います。

それから、29 ページ 22 行目からは、マウスでの慢性毒性/発がん性併合試験でございます。

30 ページに結果をまとめております。

まず 100 ppm の投与群では、わずかではございますが有意な体重増加が認められておりまして、摂餌量も散発的に低下しておりました。同群の雄では、動物のハンドリング時に痙攣の発生頻度の増加が認められております。

5 行目は脳 ChE 活性ですが、中間と殺時にすべての投与群で 20%以上の阻害が認められ、赤血球の ChE 活性はいずれのグループも同等であったということでもございました。

その後ですが、中間と殺時の脳 ChE 活性の見かけ上の変化は、より長期に投与された最終と殺時に同様な影響が認められていないことから、ホスメット処理によるとは考えられなかったという記載がございますが、西川先生から、この考察は不適切ではないかという御意見をいただいております。

それから、9 行目からですが、脳の ChE については、最終と殺時で 25 と 100 ppm 投与群で阻害が認められ、統計学的に有意であったが、25 ppm 投与群では 20%以下の阻害であり、10 ppm 投与群では 22%阻害されたということでもございました。

最終と殺時の雄では阻害が認められなかったということでもございます。

また、100 ppm 投与群の雄の中間と殺時の肝比重量の増加が認められ、最終と殺時は、当初提案、軽度の空胞化の発生率の増加というふうに記載しておりましたが、三枝先生からは、軽度に空胞化した肝細胞の増加、吉田先生からは肝臓で軽度な空胞化の、これ「〜」と書いてあるのは、増加という記載ということだと思っておりますが、肝臓で軽度な空胞化の増加と、同じ意味の少し異なった修正案をいただきました。どのような記載にするか御指導いただければと思います。

それから、18 行目からなのですが、100 ppm 投与群の最終と殺時、雄ですが、肝細胞腺腫の発生率の増加が認められております。ただ、中間と殺時の肝細胞線腫の発生率を加えた……「細胞発生率」となっております。すみません、ちょっと文章が繋がっていないようなので、20 行目のところは少し何か単語が要るのかもしれませんが、後でどのように読んだらいいか教えてください。対照群が 13/60、5 ppm 投与群では 10/60、25 ppm 投与群で 14/60、100 ppm 投与群が 27/60 で、100 ppm 投与群の肝細胞線腫の発生率は背景データと同等であったということでもございました。

雌では、肝細胞線腫の発生に投与の影響は認められなかったということで、西川先生と吉田先生からの修正案をいただきました。

結論としては、無毒性量は 25 ppm (4 mg/kg 体重/日) と考えられたというふうになっておりますが、ここについても 9 行目からの脳の ChE の変化があるにもかかわらず、無毒性量が 25 ppm というところについて、西川先生からは整合性がとれていないのではないかとということで、EFSA は LOAEL で 1 mg としていますというコメントをいただきました。

吉田先生からは、マウスでの脳の ChE と中間と殺群の変化については、24 カ月では同様の傾向がなかったのになしとしてよいでしょうか、JMPR はなし、EFSA はこれを ADI の設定根拠にして、さらに LOAEL 判定で追加係数がかかっていますという情報を

いただきました。

事務局からは、**JMPR** では、吉田先生のおっしゃるとおりでホスメットの影響とはしていなかったということで、**EFSA** の 2006 年の評価の段階では **LOAEL** が 1 mg というふうにとっておりまして。おととい、松本先生から **EFSA** が 2011 年に新しい評価を出していますよという情報をいただきまして、精査しましたところ、2011 年の評価においては本試験の **NOAEL** が 4 mg、25 ppm というふうになっておりまして、**JMPR** と判断が一致しているということが判明いたしました。

すみません、事務局が情報収集不足で申しわけないのですが、この点を踏まえて、最終的にどのように取り扱うか御結論をいただければと思います。

それから、もう一つ、31 ページのボックス、吉田先生からのコメントですが、マウスの肝臓腫瘍について、ほとんど腫瘍が発生しない 12 カ月のデータを加えるというやり方には少々違和感がありますということで、2 年間の比較で背景データ内ということであれば納得しますということでした。

こちらについては、**EFSA** の **DAR** では 100 ppm の雄の 24 カ月での肝細胞線腫の増加には統計学的有意差が認められていて、発がん性に関する **NOAEL** が 25 ppm という記載がございました。この点を踏まえて取り扱いを御検討いただければと思います。

長期は以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

27 ページの (1) からの確認になります。

○ 吉田専門委員

ちょっと私の用語がおかしくて、28 ページの訂正をいたしました 7 行目ですが、これは「投与群数」ではなくて「動物数」です。すみません。

○ 納屋座長

確認ですが、ここはそうすると「投与群数」というのを消して、動物数が少ないために発がん性について評価することができなかったということによろしいのですね。動物数が少ないということはどこか……、各 25 匹、ここですね。

○ 吉田専門委員

実を言うと、これは慢性毒性試験なので、別に発がん性を評価する試験群ではありませんから、発がん性については本来言及しなくてもいいのかもしれないなと思っていたのですが、2 年やっているので一言あってもいいのかなと思ったので、削除でもいいのかもしれない。

○ 納屋座長

せっかくですから、残されたほうがいいのではないのでしょうか。4 行から腺腫の発生がどうのこうのというのが書いてありますよね。そういうことが書いてあれば、その下に今の吉田先生のコメントがあったほうがよりわかりやすいかなと思いますが、いかがでしょ

うか。よろしゅうございますか。

ここは西川先生から、参考データにという手もありますよという御提案をいただいておりますが、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

どっちでも結構です。

○ 納屋座長

先ほどからの流れでいきますと、そのまま残しておくというほうがよろしいかと思えますので、そのようにさせていただければと思います。

次の 28 ページの (2) イヌですが、ここは西川先生の修文どおりで進めたいと思えます。よろしゅうございますか。

それから、(3) ラットの試験ですが、8 行のところは西川先生の御修文どおりで異存ございませんね。

それで、その下のところ、9 行から 11 行に関しては確認が必要かと思いますが、ここは西川先生から EFSA は NOAEL が 1.1 mg ではないかということであれば、20 ppm が NOAEL ということになります。20 ppm が NOAEL ということと、この 9 行から 11 行の記載に矛盾がないかどうかということになるかと思えます。そのあたりはいかがでしょうか。ここは堀部さんからは 20~40 の間という範囲が示されているのではないかと御提案でもございましたが、EFSA の該当の文書を見ると 1.1 というふうにはっきり書いてございますので、1.8 は無影響量、NOAEL ではないということは、これははっきりしていると思えます。20 ppm が NOAEL ということ、9 行から 11 行のところの文章の確認、整合性ということになりますが、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

29 ページの 20 行目からのボックスで、事務局から EFSA の記載から赤血球の ChE 活性の%が具体的に書かれています。いずれも 20%未満ということになりますので、例えば 9 行目の「15~20%」という記載ではなくて、「20%未満の阻害」と書くべきだと思いますし、もっといえば、あえて書く必要もないのかもしれない。

それから、10 行目のところも同じで、雌の 40 ppm でも 19%ですから、「20%未満」と書くか、あえて書く必要もないのかもしれない。

それで、要するに 40%以上の雄と 200 ppm 以上の雌で赤血球の ChE が 20%以上阻害されたというふうに理解されますので、したがって、ちょっと JMPR の評価と合致するかどうか今即座にはわかりませんが、そのあたりを変えればいけるのかなと。

○ 堀部課長補佐

阻害率のデータがあるので、正確性を期すためにデータを御覧いただければと思うのですが、ホスメットの海外評価資料というもののタブの 11 番の、上のほうにはオリジナルのページ数があるのですが、下にうちのほうでボードでページを打っておりますが、8 ページ、テーブルの 6-5 の 1~4 というので、summary of cholinesterase activity という

表がありまして、ちょっと見にくい表にはなっているのですが、雄の赤血球の ChE については、males というところの 2 つ目の塊 RBC in IU/ protein RBC percent というところですが、ここを見ていただくと、20%以上の阻害率が見えているのは 200 ppm のところのようです。

それから、雌のほうは一番下のカラムなのですが、こちら雌も 200 ppm のところで阻害率が 20 を超えているというふうに見えるので、このデータと、うちが今 20%ということを一切り口としていることを考えれば、ここはデータがあって見ると、雄も雌も 200 ppm で阻害があったというのがデータから判断できる情報ではないかというふうに確認できました。すみません。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。私も、今、西川先生がおっしゃったように、20%阻害したものをだけを書けばいいということになると、雌雄とも 200 ppm 以上で 20%以上の赤血球及び脳の ChE 阻害が認められたの一文でここは済んでしまうということになると、なぜ EFSA が 40 で切ったかはわからないのですが、我々の今までの基準は JMPR と同じになるのかなというように思いました。

○ 西川専門委員

同意します。

○ 納屋座長

それでは、今、吉田先生の御提案のように文章を変更していただいて、それで、JMPR の NOAEL だけを紹介するのか、EFSA も紹介するのかということになってこようかと思いますが、EFSA では 1.1 というふうに言っているのですね。そこを我々はどう考えるかという、今度は我々の判断が必要になるかと思いますが、そのあたりはいかがでしょうか。

○ 林副座長

考え方としては、一応今は JMPR のものをベースにしているわけで、その評価を覆すようなものがあればそれは書き込むということであれば、今回の EFSA のものについては、我々が基準としているものを満たしていないところで評価しているわけなので、EFSA の部分は特に追記する必要はないのではないかと思います。

○ 西川専門委員

同意します。

○ 吉田専門委員

この先般お送りいただいたのを見ますと、EFSA がなぜそれをとったかという、シーラムの ChE のアクティビティをとったということになっています。

○ 納屋座長

そうすると、それは採用しなくてもいいだろうということになりますので、あえてそこまでわざわざ書いて否定するのも何だから、書かずにそのままいってしまうのもあ

ろうかと思いますが、書かないでいってしまうということでもよろしいですか。との御提案をいただきましたので、書かずにいきます。

○ 堀部課長補佐

それでは、この部分はかなり大きな修文になると思いますので、また修文案を御提案させていただきます。

○ 納屋座長

次の(4)に移りたいと思いますが、よろしゅうございますか。

まず30ページの8行の西川先生の御指摘で、波線部分は不適切な考察ということでありますので、ここはすべて削除するという形でよければそのようにいたしますが、よろしいですか。

それから、肝細の空胞に関する記載ぶりは、ここは三枝先生と吉田先生でそれぞれの御提案をいただいたということなので、どちらでも構いませんので、ここではえいやと決めていただければと思いますが。

○ 西川専門委員

吉田専門委員の意見に賛成します。

○ 納屋座長

これで決まりましたので、よろしくお願いいいたします。

それから、22行、肝細胞の腺腫のところに関しましてはどのようにすればよろしいでしょうか。ここはこのままでよろしゅうございますか。西川先生と、それから吉田先生から訂正していただいておりますので、そのままよければそのとおりで進めたいと思いますが。

○ 吉田専門委員

もしこの100 ppmで増えているなら増えているでいいのではないかというのが私のコメントです。

あえてこの統計的な有意差がない、背景データというのが24カ月のデータだけであれば別にいいのですが、12カ月を入れて薄めるといったら非常に言葉が悪いのですが、そうする必要もないのではないかと思うのですが、もし背景データがないならない、例えば、あとはもう一つとしてはJMPRがこれは投与の影響ととらないならば、その意見を採用したというようなコメントでよいのではないかと思います。

○ 納屋座長

19行の中間と殺動物群で認められた発生群を加えたところの記載ぶりが適切ではないということでもよろしゅうございますか。ここが最初の24カ月のデータではないだろうということでしょうか。

○ 吉田専門委員

これは、事実は事実なので、これを記載して、先ほど林先生がおっしゃったように、もしこのJMPRの評価を受け入れるというならば、これでJMPRはこう評価した、我々は

これを受け入れたということでもいいのかなというように思います。むしろこの文章は表にしておいていただいたほうがいいのかなと。数字が並んでおりますので、そのほうがわかりやすいのかなと思いますが、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

これはこのままで残しておいてもいいということですね。EFSA も最新の評価ではまた NOAEL が 4 mg ということであれば、松本先生、せっかく調べてくださいますので、ありがとうございます。全く矛盾がないということになりますので、このままにしておいて、EFSA も紹介しなくてもこれだけでもいいのかなという感じはいたしますが、よろしゅうございますか。

では、吉田先生の御提案どおりをお願いいたします。

ここまでのところで何か積み残しとかございませんでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、今の 20 行目のところは表になりますので、私、自分で言ったのですが、20 行目のところは細胞というところはいいです。ごめんなさい。聞かなければと思ったのですが、表にすれば必要ないです。失礼しました。

○ 納屋座長

では、ほかになければ次のセクションに。

○ 西川専門委員

30 ページの 5 行目から 6 行目に中間と殺時にすべての投与群で 20%以上の脳 ChE の阻害が認められたと。これは、波線は削除ということになったのですが、要するに意味がないから無視するというようなことですが、これはやはりまずいと思います。中間と殺であっても、むしろそっちのほうが意味があるという気がするのですが、このあたりはちょっと御意見をいただければと思います。

○ 納屋座長

西川先生、ありがとうございます。

5 行から 6 行の記載をこのまま残すのはよろしくないということですね。書くとすればもうちょっと何か工夫が必要だと。

○ 吉田専門委員

私のコメントも同じでして、12 カ月で見られて、24 カ月で見られなかったからいいというのは、ChE に関してはそういうことだけでは、こういうのはやはりワンポイントで起きるとすれば、12 カ月の変化も何らかの意味があるのではないかと考えていて、これは今日ぜひ赤池先生にこの解釈を本来は伺いたかったのです、本当に。それで私ここにコメントを書かせてもらったのです。だから、これは脳なので無視していいのですかということ、ただ、EFSA も JMPR も両方ともここについては、EFSA はむしろ上に上げていってしまった何らかの根拠があると思うので、ぜひここは赤池先生コメントで、私としては 24 カ月はなかったからいいのではないかということ、私も西川先生と同様、なか

なか納得できないのですが。

○ 西川専門委員

全く同感で、赤池先生の御意見を伺うというのは非常に重要だと思うのですが、と同時に、2011年のEFSAの評価書をぜひ拝見したいと思います。何でこれを4に上げたかということですね。

○ 横山専門官

EFSAの評価書ですが、こちらの海外評価書のファイルの12番という耳をつけた部分に資料を入れさせていただきまして……

○ 堀部課長補佐

評価書の中の記載なのですが、今の横山専門官が御紹介したところの11ページにlong term toxicity というところがあって、その真ん中のところにマウスの試験が in the 2-year mouse study というところで、「2-year mouse」というところにアンダーラインが引っ張ってあるところのこのパラグラフのちょうど真ん中なんです、「However」で始まる段落が多分2011年に評価をひっくり返したときの根拠になっていると思います。

only observed at the interim kill, not dose-related and not associated to convulsions, was not an adverse effect ということ否定しているということでございます。もし、今の議論とこの部分を考えるのであれば、この書きぶりをそのまま評価書に引用して否定されたというようなことを、赤池先生の見解もそうなのですが、これを引用するのかなと今読みながら感じたのですが、そこは御意見いただければと思います。

○ 西川専門委員

赤池先生がそれで賛成であれば文句はありません。

○ 堀部課長補佐

一つ気になるのは、赤池先生がこれは影響ですとおっしゃったときに、ここはLOAELになってしまって、0.75未満というのになって、これが実はこの剤の一番低い値になってしまうのです。そうすると、諸外国の評価結果と違ふとり方をして、違ふことになってしまうというところがあるので、その辺をどういうふうに取り扱っていけばいいのかなど、後の話になってしまうのかもしれないですが、ちょっとそこでどうしたものかとは思っておりますが、まずは赤池先生の見解を伺って、先生方と御相談させていただくということによろしいですか。

○ 吉田専門委員

確かに用量相関性のある変化ではないというのは確かだとは思いますが。

○ 納屋座長

それでは、来月、赤池先生が出てくださればこれは解決しますが、そうでないやり方として、今日解決する方法として提案させていただくのは、EFSAの2011年の評価結果を一番下に書いて、EFSAはこのように考えてこの試験はNOAELはこうだとしたというのを追加するというやり方も一つあるかと思うので、これもあわせて御検討いただけれ

ばと思いますが、いかがでしょうか。

○ 林副座長

私は今、座長のおっしゃった意見に賛成です。ここにこういうふうにもう評価されているわけですから、それを追記すれば十分かなと。

○ 西川専門委員

本日の幹事会での結論は一応そういうふうにしたと。一番よく御存じの赤池先生に意見を求めて結論を出すと、そういうふうにしたいと思います。

○ 納屋座長

おわかりいただけましたよね。ここの部分は確実に赤池先生にもう一度御判断いただくというプロセスを経ますので、よろしくお願いいたします。

そのほかにございませんでしょうか。

すみません、座長の不手際ですごく時間がかかっておりまして、今日は何があっても全部の議題を上げるつもりでおりますので、ちょっと急ぎます。

次、生殖以降の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

スピードを上げるということですので、説明も最小限にさせていただきます。

31 ページ 2 行目から、生殖発生毒性試験です。

3 行目から、3 世代繁殖試験の結果がございました。

試験を通じて、いずれの世代にも奇形は認められなかったということ、それから、病理の組織学検査でホスメットの投与群に軽度の肝臓の変性変異が認められ、これは軽度の肝細胞の空胞化とグリコーゲン含量の低下を伴っていたということでもございました。

ここはそのまま直訳しておりますが、本試験におけるデータを総合的に判断し、無毒性量は 40 ppm と考えられ、繁殖能に対する影響は認められなかったということでもございます。

31 ページ 18 行目から、2 世代繁殖試験、ラットの 1 本目でございます。

こちらでは、親動物と繁殖能に対する無毒性量は 20 ppm、児動物に対する無毒性量は 80 ppm というところでございました。

繁殖能に対する無毒性量が出ているのは、80 ppm 以上の投与群で交尾率及び受胎率の減少というのが認められていることに起因するものと考えられます。

32 ページ 17 行目から、2 世代繁殖試験の 2 本目です。

こちらでは、中用量、高用量、これは投与量がきっちりとよくわからない、5 mg まで、25 mg までというような記載ぶりになっていて詳細はわからないのですが、ここで親動物の交配、妊娠指数、出産母動物数などの繁殖能に影響が認められたということがあるようでございます。

児動物では、高用量投与群で平均生存胎児数の減少などが認められております。

結論として、親動物及び繁殖能に対する無毒性量は 1 mg/kg 体重/日、児動物に対して

は 4.2 mg/kg 体重/日と考えられております。

30 行目から、ウサギでの 1 世代繁殖試験の結果でございます。

結果的には、最高用量群でも繁殖能への影響及び催奇形性は認められなかったという記載がございました。

33 ページにまいりまして、3 行目からラットでの発生毒性試験の結果でございます。

投与をいろいろと変えていて、単回投与をしたり、隔日での経口投与をしたりというような試験が行われております。試験 9 日目に 1 回強制経口投与された群では着床後の胚死亡率などが認められておりますが、統計学的には有意ではなかったということでございます。

妊娠 13 日目の投与群では、胚死亡率には影響はなかったものの、33/55 で水頭が認められたというようなことがございました。

隔日投与群では、生存胎児数の減少、水頭及び皮下出血が認められ、胎児毒性は用量依存的に出現していたということで、最低用量の 0.06 では毒性所見は認められなかったという記載がございました。

33 ページ 16 行目、ラットの 2 本目の発生毒性試験でございます。

こちらでは、混餌投与と強制経口投与の 2 つの試験が行われました。

混餌投与による無毒性量は母動物では体重増加抑制などがあったことから 10 mg/kg 体重/日、胎児では毒性影響が認められず、29 mg/kg 体重/日で催奇形性はなしという判断がなされておりますが、強制経口投与群については、適切な対照群が設定されていなくて、25 以上の投与群では生存率の低下等が認められておりますが、強制経口投与試験の無毒性量は設定できなかったというふうに記載されておりました。

このため、31 行目ボックスで、西川先生からは、参考データでもよいのではないかとというような御意見をいただいております。

33 行目から、ラットの 3 本目の発生毒性試験でございます。

母動物では、体重減少ですとか身震い、立毛等が認められて、10 mg のところでは統計学的な有意な体重増加抑制が認められております。

このため、本試験の無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児では最高用量 15 mg/kg 体重/日と考えられ、催奇形性は認められておりません。

ラットの 4 本目の試験ですが、詳細は不明ですが、発生毒性試験、ラットでの試験が行われ、いずれの投与群においても毒性所見は認められず、ホスメットに催奇形性は認められなかったと結論づけられております。

16 行目から、ウサギの発生毒性試験でございます。

1 つ目の試験ですが、投与期間が短くて器官形成の一部分しか影響が観察されていなかったものの、胎児毒性は認められず、無毒性量としては 35 mg/kg 体重/日と考えられております。

このような投与期間が短いなどの理由のところには波線を引いていただいております。

西川先生からは参考データでもよいのではないかという御意見をいただきました。

23 行目から、ウサギの発生毒性試験、2 本目です。

こちらでは、最高用量投与群の母動物では体重増加抑制、それから不安定、身震い等が認められております。

また、15 mg/kg 投与群の胎児数や胎児の成長、生存率に影響はなく、5 mg 以上の投与群では胎児に軽度の骨格変異が認められておりました。

本試験における無毒性量は、母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 2 mg/kg 体重/日と考えられております。

それから、34 行目からはサルでの発生毒性試験の結果でございます。

結果は 35 ページにまとめられておりますが、胎児の死亡率に影響が認められたものの、用量相関性はなく、異常胎児も認められなかった。流産、胚吸収はここに記載したような例でございました。背景データも示されておりました。

したがいまして、本試験における無毒性量は、母動物、胎児とも最高用量の 8 mg/kg 体重/日であると考えられたということでございます。

全体的に納屋先生から記載ぶりの修文をいただいております。

生殖発生毒性関係は以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

内容的には問題ないと考えております。ラットの発生毒性試験をこれでもか、これでもかたくさんやって、挙句にはアカゲザルまで用いた試験までやっておりまして、御安心いただけるのではないかと思います。

西川先生から、試験内容としてもかなり不備があるので、参考データでもいいのではないかという御提案をいただいておりますが、これまでの流れからすれば、そのまま残しておいてもいいのかなと思いますが、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

評価書評価でなければ、参考とするべき試験だと思うのですが、評価書評価ということもあって、そのまま結構です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、そのままにさせていただければと思います。

ほかの先生方から御確認等なければ、次のセクションに進みたいと思いますが、よろしゅうございますか。ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

遺伝毒性試験の結果は、35 ページ 8 行目からにまとめられております。*in vitro* の試験、*in vivo* の試験とも、たくさんの試験が行われておりますけれども、*in vitro* の試験

の中では Ames の何本かと、それから前進突然変異試験、それから姉妹染色体交換試験の一部で陽性の試験が出ております。

ただ、小核試験を含んで *in vivo* の試験では陰性であったために、ホスメットに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられております。

すみません、36 ページの表中なのですが、*in vitro* の最後の試験、DNA リペアの試験なのですが、「ヒト繊維芽細胞」の「繊維」の漢字を修正させていただきます。

遺伝毒性は以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

林先生、補足をお願いいたします。

○ 林副座長

これも今説明があったように、*in vitro* で少し陽性ではありますが、*in vivo* の UDS と小核で陰性ということですので、これもこのままでいいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、その他にいくか、動物代謝に戻るか、どっちがいいですか。

○ 堀部課長補佐

多分そのままその他を御覧いただいたほうが。

○ 納屋座長

わかりました。ではお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、36 ページ 3 行目から、その他の試験でございます。

一つは、ホスメットの酵素及び他の生化学的パラメータとの影響について見られた試験です。

他剤との併用効果に関する試験が 2 本行われております。

1 本目の試験では、LD₅₀ の 1/2 あるいは 1/4 の投与量でということだけが記載されていたのですが、LD₅₀ の 1/2 の投与群で数種類の殺虫剤との併用により、ホスメットの相加効果以上の死亡率が認められたという事実がございました。

また、他剤との併用効果、2 本目でございますが、有機リン剤及びカーバメート系の ChE 剤のカルバリルは、SD ラットにおいてホスメットの影響を増強する作用を示さなかったということでございます。

「カルバメート系」という記載があるのですが、評価書は多分「カーバメート系」と棒線を引っ張っているように思います。従前の記載を確認して表記を適切にさせていただきます。

37 ページにいきまして、1 行目から、ChE に対する作用でございます。

SD ラットで ChE 活性が測定されております。ChE の活性が出ているということの情

報が記載されていたように思われました。

37 ページ 17 行目から、ヒト臨床試験の結果でございます。

いろいろなことが観察されておりますけれども、総体的な変化としては、プラシーボ群と投与群の間では同様な結果でございます。

ChE などの有害事象についても、プラシーボ群との間で同様であったということでございます。

それから、血清 Glu 濃度の用量依存的な減少、それから 4 mg/kg 体重投与群の男性の赤血球 ChE 活性の阻害というのは検体投与の影響というふうに考えられております。

結論については 38 ページ 4 行目からですが、4 mg/kg 体重、これが男性、それから 2 mg/kg 体重の女性の投与群で一貫性がある生物学的に意義のある影響は認められなかったため、NOAEL は本試験の男女の最高用量である 2 mg/kg 体重と考えられたというような記載がございました。

38 ページ 16 行目から、松本先生からのコメントで、単位が不明ですということで、表中に単位をきちんと記載したほうがいいという御意見がございましたので、表中に記載させていただきました。

その他試験は以上でございます。

○ 納屋座長

その他の試験に関しましていかがでしょうか。

松本先生のコメントに適切に反映されておりますか。よろしゅうございますか。ほかの先生方、何かコメントございませんか。

ございませんので、それでは、動物体内運命試験に戻りたいと思います。8 ページですね。お願いします。

○ 堀部課長補佐

8 ページの 11 行目からに戻させていただきます。動物体内運命試験でございます。

動物は、ラットとヤギとニワトリで試験が行われております。

ここについては、普通の評価書ですと ADME の順番に細かく記載するのですが、評価書の性質上、そのような分解が困難であったところについては、思い切って全然違う形で書かせていただきました。

血中動態について一番細かく見られていたのは、8 ページ 28 行目から「c.」と記載した試験なのですが、SD ラットでの試験です。

この試験におきましては、単回経口投与においては T_{max} は 0.5 時間でございます。hr というふうに単位記載がございますが、ほかのところは時間と書いてありますので、ここは単位記載を時間という漢字表記にさせていただきます。

投与後 24 時間までに尿中に 70% TAR が排泄されております。尿中が主要排泄経路であると思われました。

それから、吸収率は 24 時間で 84% と考えられております。

組織中の放射能は皮膚に最も多く、次いで腎臓に多く認められたという結果でございました。

その他、long-Evans ラット、それから妊娠ラットでの結果が 8 ページのほうにはまとめられております。

9 ページの 6 行目から、代謝物同定・定量の試験がございます。

ここの 28 行目から「d.」としたところが先ほど御紹介した SD ラットでの代謝物同定・定量試験の結果でございます。

尿中での主要な代謝物は 10 と 11 というものでございました。

11 については、排泄の量に雌雄差があって、雄のほうが雌よりも多く排泄されるというような結果がございました。

その他、一つは long-Evans ラットでの尿中の代謝物での同定の試験では 2 が、それから、別な試験となっているのですが、long-Evans ラットでの別な試験 b では 15、16 が認められておりました。

妊娠ラットでは、代謝物 4 と 16 というようなものが認められたということでございました。

10 ページにまいりまして、2 行目からヤギの試験結果でございます。

ヤギにおきましても、5 行目にありますように、投与された放射能は速やかに吸収、排泄され、試験終了時には 60% TAR が尿中排泄されておりました。臓器中の残留量は 6% TAR 以下ということでございました。9 種類の代謝物が認められております。

それから親と代謝物 2 というのは、臓器や乳汁中には検出されておられません。

27 行目からニワトリの試験結果でございます。

こちらでも、投与放射能の大部分は投与 24 時間までに排泄されております。

最終投与の 15 から 18 時間後に採取された組織、卵中には放射能が 0.3% TAR 認められております。

ホスメット換算での最大残留値は、卵黄、卵白中では投与 7 日後には 0.040 mg/kg まで上がっておりました。また、各種臓器中にも分布しているようなことが認められております。

動物代謝に関しましては、あと代謝経路等の推定がされておりますが、大きなところは以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

小澤先生、何かコメントありましたらお願いいたします。

○ 小澤専門委員

遅れてまいりまして、順番を変えていただきありがとうございます。

今御説明いただいたとおりで、本剤は S3 が代謝によってオクソンができる。有機リン系の非常に教科書的な剤ということでございます。

代謝物は先ほど主要代謝物として 10、11 というのを御紹介いただきまして、フタルイミドという代謝物、毒性のない代謝物になるということで、代謝経路としては特に問題はないかと思えます。

それから、11 でしたでしょうか、量に雌雄差があるということでしたが、これはラットではよく見られることですので、そういうことがわかる試験もないですし、どういう酵素だということまでは踏み込めませんが、あっておかしくないということで、以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

動物体内運命試験につきましても特に問題はないということでしたので、食品健康影響評価に入りたいと思いますが、よろしゅうございますか。

○ 堀部課長補佐

先ほどの赤池先生に判断をお願いするところがどう結論づけられるのかも、EFSA の判断を受け入れるということであればこの先に進めるのですが、赤池先生の御判断によって判断が変わるようであればここでとめなければならないのですが、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

とりあえずバージョン 1 として、赤池先生がお認めいただけることを仮定した形でつくってみて最後までいって、それで、その結果を赤池先生に御判断いただくと。それではまずいということになれば、また次の幹事会に戻ってくるという形で進めたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

それでは、40 ページにまいりまして、食品健康影響評価でございます。

おおむね私が先ほどまで御説明したところが、特に代謝のパートに関しては 5 行目から 21 行目までのところにまとめられております。

ラットでは T_{max} が 0.5 時間、排泄が速やかで、主要排泄経路が尿中、代謝物として 10 と 11 というものがありました。

ヤギでも大部分は尿中に排泄されております。臓器残留量は 6% TAR 以下でございました。

ニワトリでも排泄物の中に出てくるものが多くて、食用に供される組織、卵中には 0.3% TAR 認められております。

乳汁では、混餌、噴霧投与された乳汁中のホスメットの残留量は測定限界、19 行目のこの言葉は、「測定限界」というふうに書いてあったので、そのまま書いておりますが、「定量限界以下」というふうに直させていただきます。

植物体内運命試験の結果は、主要代謝物は 15、16 でございました。

投与による主な影響は、体重増加抑制、ChE 活性阻害、肝臓の肝細胞空胞化等が認められております。

2 世代繁殖試験では、親動物で体重増加抑制が認められた用量において交尾率、受胎率の低下が認められております。

発がん性、神経毒性、催奇形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ということでございます。

各種試験の結果から、植物における主要成分は、ホスメットまたは代謝物 16 であり、その酸化体 2 は検出されないか、多くの場合 10%TRR 以下であった。さらに、16 を含む他の代謝物は水溶性でホスホロジチオエート基を持たず、親化合物より低毒性であると考えられた。

またホスメットは O/W 比並びに脂肪及び肉への分布から脂溶性が低いと考えられたことも総合的に勘案し、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質はホスメット（親化合物のみ）としたということで、上路先生、與語先生からの修文、それから事務局でのエディトリアルな修文をかけさせていただきました。

各評価機関の評価結果と各試験における無毒性量は表 16 に示しております。

結論でございますが、今のところの評価でございますが、イヌでの 2 年間慢性毒性試験の最小無毒性量 1 mg/kg であったので、これを根拠とし、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を ADI と設定したということにしております。

それで、9 行目以降、急性参照用量についてまとめたのですが、吉田先生から削除が望ましいと思いますという御意見をいただいております。あくまで参考に書いたものですが、不適切ということで、急性参照用量ワーキングの座長から強い意見が出ておりますので、先生方の御了解をいただければ、ここは全削させていただければと思っております。

とりあえずの御提案は以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

○ 上路専門委員

まず、自分自身気になったのですが、32 行から 35 行、これはあえて必要ないなと思いました。というのは、28 行から 31 行のところはかなりそこに書かれているというふうに思います。

それで、問題なのは、代謝物 16 と代謝物 2 ということなのですが、2 の毒性が強いということですが、2 は検出量が非常に少ないということもありました。16 は水溶性が高いということですので、小澤先生のほうからも説明がありましたが、フタル酸関係は毒性を考えなくてもいいというお話でしたので、あえて言うならば、31 行目、「親化合物より低毒性であると考えられたことから」、34 行目の「農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質はホスメットとした」というふうに簡単にしてもいいのではないかと思います。同じことを繰り返していると思いましたので、そう直していただけますか。

○ 納屋座長

ほかにはございませんか。

41 ページの 9 行から 42 ページにわたっては全部削除ということにさせていただきたいと思いますが、それでよろしいですか。御了解いただけました。

とりあえず、暫定的に ADI は御提案のとおりということと、それから、振り返って、要旨、6 ページも含めて御確認をいただければと思います。

○ 西川専門委員

1 つだけ確認したいのですが、40 ページの 26 行目に発がん性云々は認められなかったとあるのですが、30 ページのところで、肝細胞線腫が、これは増えたんですね。しかも、無毒性量の根拠の一つになっているようにも見えますので、このあたり整合性をとらないとまずいのかなと思います。

○ 納屋座長

西川先生、ありがとうございます。

いつもの書きぶりに合わせる必要があるかなと思いますので、事務局で適宜ここは修正していただくことが必要だと思います。

○ 吉田専門委員

そこにかかわりまして、神経毒性と入れたのは削除ではないでしょうか。たしか、何らかの神経症状が出ていたものがあったように思うのですが。

○ 納屋座長

神経毒性は削除、遺伝毒性は生体にとって問題となるという枕詞がついているので、ここはこのまま生きるのではないかと思います。

○ 吉田専門委員

脳の ChE の阻害はそういうことではないでしょうか。

○ 納屋座長

今御提案いただいたところを修正して、ここも含めて赤池先生に御確認いただくという過程を経て次に進むことにいたします。

○ 吉田専門委員

すみません、大変いろいろ申し上げて、37 ページと 38 ページに戻りまして、今回の ADI 設定にはかかわりませんが、ヒトのデータですべてのポイントではないですが、4 mg の男性で赤血球中の ChE が阻害されているということもありますので、38 ページの 4 行目ですが、一部修文ですが、「投与群において」ここでカンマを入れていただいて、「一貫性があり、かつ生物学的に意義のある影響は認められなかったので」としませんでした、ちょっとその前の表現と齟齬があるのではないかと思います。いかがでしょうか。

○ 納屋座長

事務局、覚えていますよね。4 行のところの「おいて」と「一貫性」の間にカンマを入れるということで、文章を区切ってください。

○ 堀部課長補佐

その文章の 4 行目の文尾に「かつ」を入れるということで。

納屋先生、1点だけ確認させてください。

発生毒性試験のウサギの1本で、骨格変異は認められているのですが、奇形はないので、全体として催奇形性はないという判断、この用量は実は母動物の毒性が出ていないので、骨格異常だけですから、催奇形性はないというふうに健康影響評価に書くこと自体は問題はありませんか。

○ 納屋座長

評価書評価ですので、JMPR等の評価を尊重すればそのようになると思います。

○ 堀部課長補佐

補足の御説明ですが、表中で、吉田先生からEFSAの評価とかをもうちょっと丁寧に書いたほうが良いということがありました。2011年の評価結果が出てきましたので、発がん性試験のところとか、記載を直して、それからADIの設定根拠に関しても2011年の評価結果にリバイスしたもので今日御提示しております。内容は間違っていないというふうに思います。

○ 納屋座長

今御説明いただきましたように、EFSAの最新の評価資料もまた新たにここに付け加わって改訂されますので、それを後日また確認いたしましょう。赤池先生の御判断も含めた上で、次の幹事会で最終的な決定をするというプロセスを経たいと思いますので、よろしく願いいたします。

この剤に関する審議はとりあえず本日はこれで終了とさせていただきますが、よろしゅうございますか。

すみません、時間が迫っておりますので、休憩なしで次の議事2に移りたいと思います。よろしく願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料2、クロチアニジンの評価書を御覧いただきたいと思いますが、クロチアニジンの評価書と、それから、今日もう1剤御審議いただく資料3、チアメトキサムという剤に関して、まず御説明に入る前に2剤の関係を御説明しておいたほうが良いと思いますので、まず冒頭にそれだけ申し上げます。

少しだけ資料3の64ページを御覧いただければと思います。

資料3の64ページというのは、チアメトキサムの代謝物、分解物の略称なのですが、この一番上、Bというところを御覧いただきますと、チアメトキサムの代謝物Bのところ「(クロチアニジン)」と記載されていると思います。これでおわかりいただけるとは思います、クロチアニジンという物質自体はチアメトキサムの代謝物として出てくるものですが、クロチアニジン自体も農薬の有効成分として登録がされているという関係になります。

それで、先に親化合物をやってしまうと、親化合物の中で代謝物の話が出てきて、また代謝物を後でやるという格好になるので、今日の審議順を先にクロチアニジンというふう

に設定させていただいたのはそういう理由でございます。

それでは、資料 2 に戻っていただきまして、クロチアニジンの評価書について御説明を差し上げます。

4 ページを御覧いただきますと、この剤に関しては 3 ページから審議の経緯がかなり長くなっているのですが、最初の評価を出していただいたのは 2005 年の話でございます、かなり早い時期に 1 回目の評価が終わっております。その後、適用拡大等によって版を重ねておりますが、今回、4 ページにありますように第 4 版ということで、未成熟の豆類と未成熟とうもろこし等への適用拡大申請がまいりましたので、本日の幹事会に 4 版ということで評価書を提出させていただきました。

追加されている試験としましては、動物体内運命試験と、それから植物体内運命試験がかなり追加されております。

4 版目でございますので、変更点を中心にして御説明させていただきます。

10 ページから、安全性に係る試験の概要をお願いいたします。

本剤からは、通例の幹事会のルールに従いまして最後まで一気に説明させていただきますので、御了承ください。

まず 10 ページから、動物体内運命試験でございます。

1 つ目は、ラットの 1 番の試験については既に御審議済みでございますが、最近の記載ぶりに合わせて ADME の順番にし、それから、AUC ですとか吸収率の追記をさせていただきました。

表 1 は血液中の薬物動態学的パラメータを表の形にまとめさせていただきました。

11 ページでございますが、吸収率としては、単回経口投与と静注の AUC 比から経口投与された放射能の吸収率として 94.0~99.7%と考えられたということでございます。

12 ページにまいりまして、ラットの 2 本目の試験、これが今回追加された試験でございますが、既に出されておりましたラットの 1 本目の試験と比較しましても、動物体内での動態は比較的早く 90%以上が吸収され、分布に関しても試験間での差はないというふうに思います。

2 本目の試験では、鼻の粘膜というようなところで、ふだんですと分析しないようなところでも検出されておりますが、これは試験がオートラジオグラフィーでやられたことによって、いろいろな組織での蓄積が見られたもの、分布に関してのデータが得られたものと思われまます。

それから、代謝物に関しましても 1 本目の試験と大きな差はございませんでした。

主要排泄経路も尿中ということで、両方の試験結果で差はなかったというふうに思います。

15 ページの 16 行目からマウスの試験でございますが、こちらも今御紹介したラットの試験と同様の傾向を示しておりましたので、特段の御紹介を省略させていただきます。

17 ページにまいりまして、11 行目からヤギの試験でございます。

ヤギの試験におきましては、血中濃度推移としては初回投与後 4 時間で C_{max} に達しまして、それ以降、単相的に消失しております。

$T_{1/2}$ は 5.3 時間ということでございました。

吸収率は 56.8% 以上、残留放射能濃度の高かったのは肝臓と腎臓でございました。

代謝物といたしましては、ラット、マウスで検出された以外の代謝物として、18 ページ 15 行目の表 10 を御覧いただければと思いますが、腎臓、筋肉、脂肪におきまして、ATMG-Pyr というものがラット、マウスにはない代謝物として認められております。排泄経路は尿中で、これはラット、マウスと変わりません。

19 ページ 9 行目から、ニワトリの試験でございます。

ニワトリにおける残留放射能の分布は、やはり腎臓及び肝臓で比較的高いという傾向にございました。

代謝物につきましては、20 ページ 3 行目の表 13 にまとめておりますが、特異的な代謝物として、筋肉の欄にあります ATG-Ac というものがラット、マウスでは出てこない代謝物として認められております。

排泄ですが、排泄物中に排泄された放射能は 94.7% という結果でございました。

それから、植物体内運命試験につきましては、追加されているのは 23 ページの 17 行目に飛びまして、りんご、てんさい、とうもろこしでございます。

りんごにおける果実中の主要代謝物としては、TZMU というものでございますが、この代謝物は米でも出てくる代謝物でございます。

それから、てんさいにおいては 10% TRR を超える代謝物はございませんでした。

24 ページ 23 行目から、とうもろこしの結果をまとめておりますが、こちらで 10% TRR 以上検出された代謝物は MG というものでございました。

植物に関してなのですが、全体として、各作物の後に主要代謝経路が記載してあったのですが、上路先生から代謝経路についてはすべての作物試験の後に持ってくるということで、ほかのところの記載を全部削除していただいて、25 ページの 1 行目からにまとめた形で主要代謝経路の記載をまとめていただきました。

それから、次の追記事項でございますが、28 ページに飛びまして、畜産物残留試験でございます。

泌乳牛での試験でございますが、乳汁中のクロチアニジンの含量を表 18 にまとめておりますが、高い用量で投与した飼料で飼育した動物の乳汁から最高で 0.012 $\mu\text{g/g}$ という量で乳汁中のクロチアニジン含量が検出されております。

それ以外に代謝物 TZG、TZU、ATMG-Pyr という 3 種類を分析対象とした分析が行われておりまして、TZU 以外のものについてはすべて検出限界未満、それから、TZU に関しては一番高いドーズで検出限界未満から定量限界未満ということがありましたが、それ以外はすべて検出限界未満でございました。

29 ページでございますが、今回適用拡大等がございますので、推定摂取量の再計算を

行いました。

また、先ほど申し上げましたようにクロチアニジンというのがチアメトキサムの代謝物になりますが、チアメトキサムのほうでもクロチアニジン代謝物 B に関しての作残試験が行われておりますので、そちらの残留量に関しましてもこの推定摂取量の表の中で合算しました関係で、推定摂取量がかなり大きくなっているということでございました。

それから、毒性試験にまいりまして、急性毒性試験は 30 ページの 1 行目からまとめておりますが、急性毒性試験の関係で追加されましたのは、先ほど申しましたヤギとニワトリで特異的に検出された代謝物である ATMG-Pyr と ATG-Ac という 2 種類の代謝物について、急性毒性試験の結果が追記されております。

結果は 31 ページの表 22 のほうにまとめてありますが、LD₅₀から見ますと 2,000 を超えるということで、親化合物自体も LD₅₀ が強いものではないのですが、これらの代謝物も特に問題となるような急性毒性は示しておりません。

それから、毒性試験の関係で追記になっておりますのは、39 ページまで飛んでいただければと思います。

39 ページの 4 行目から、発達神経毒性試験、ラットの結果が記載されております。

これに関しましては、各投与群で認められた毒性所見を表 39、39 ページ 25 行目にまとめておりますが、一般的な死亡例ですとか、運動回数の減少といったような毒性が認められております。

それから、12 行目から、吉田先生から追記をいただいておりますが、その理由については 40 ページ 1 行目のボックスの中に記載いただいております。

生後 12 日のところで、脳の形態計測ですとか、病理学的な変化があるのですが、これについては吉田先生から、軽度で一貫性がなくて、機能検査とも連動していないようなので、投与による可能性は低いのではないのでしょうかということで、表中から削除可能と思われるような変化を消していただいて、対応する文章を加筆していただきました。

吉田先生の加筆の概要をまとめますと、生後 12 日では脳の形態計測において幾つかの部位での厚みの軽度な増加等が認められたのですが、83 日以降では同様の変化が認められなかったということから、変化が軽度で連続性がなくて、対応する病理組織学的変化も認められず、病理学的に意義のある変動ではないと考えられたということでございます。

本試験の結論でございますが、1,750 ppm 投与群の母動物で体重増加抑制等、それから 500 ppm 以上投与群の児動物で体重増加抑制が認められておりますので、無毒性量としては、母動物で 500 ppm、児動物で 150 ppm と考えられております。

事務局からあらかじめお尋ねしたところですが、1 つ目はゼン投与群の哺育動物で生後 3 日に認められた……、すみません、ゼン投与が全てなのか、前なのか、今ちょっと混乱しておりますので、確認させていただきますが、生後 3 日に認められた平面立直り反射の発現個体割合の減少についてなのですが、反射発現個体割合が 50%を超えた日齢での観察では影響が認められなかったということから、検体投与に関連しないというふうに見

解が示されておりまして、たたき台でもこれを毒性ととっておりませんが、この点についてどうでしょうかとお尋ねいたしました。

納屋先生からは、事務局案でよいと思いますが、赤池先生の判断に従いますというコメントをいただきました。

吉田先生からは、了解ですというコメントをいただきました。

納屋先生、いかがいたしましょうか。

2 番目として、150 ppm 投与群の離乳後児動物で雌 1 例の死亡が認められておりますが、500 ppm の投与群では死亡例がなかったことから、検体投与の影響としなかったことについてコメントを伺いましたが、納屋先生、吉田先生から了解とのコメントをいただいております。

それから、40 ページ 4 行目から、遺伝毒性試験でございます。

41 ページの表を御覧いただきますと、Ames、それから遺伝子突然変異試験、染色体異常、それから不定期 DNA 合成試験、小核試験の実験条件の追記など、いろいろな変更がなされております。

in vitro の試験の幾つかでは陽性が認められておりますが、小核の試験は陰性という結果は変わっておりません。

それから、42 ページの表 41 にいきまして、代謝物に関しても先ほど申し上げたヤギとニワトリで特異的に出た代謝物 2 種類について、Ames の試験が追加されておりますが、結果は両方とも陰性という結果でございました。

42 ページ 6 行目にまいりまして、その他試験でございます。

まず 28 日の亜急性毒性、免疫毒性試験が行われました。

結果でございますが、43 ページでございますように、免疫毒性は認められなかったという結果でございました。

また、43 ページ 7 行目から、発達免疫毒性試験がございます。こちらのほうでも、次世代への免疫毒性は認められなかったということで、吉田先生から修文をいただいております。

この点につきまして、13 行目に事務局からということであらかじめお尋ねした点ですが、150 ppm 投与群の母動物の摂餌量減少には有意差があるものの、体重増加抑制が上のドーズから認められるので、摂餌量の減少についても上のドーズで毒性としたということについての判断をお伺いしましたが、納屋先生、吉田先生から了解という御意見をいただきました。

それから、抄録では、2,000 ppm 投与群の AFC 活性上昇の所見については、SD ラット特有のばらつきにより高値を示す動物がいたためのものであるということについて、あらかじめ御意見を伺いましたが、納屋先生からは、了解ですが、免疫毒性を専門とされる先生の御判断に従いますとのコメントをいただきました。

松本先生からは、AFC 活性については統計学的有意差はあるものの、逆方向です。本

剤投与により脾臓、胸腺重量の減少を認めますが、この試験条件下では免疫系に及ぼす明らかな影響は認められないということではないかと思えます。なお、SD ラットの免疫反応の特性についてはわかりません。結論としては、AFC、DTH、いずれも有意な影響は認めなかったため、2,000 ppm で免疫毒性はなかったとするか、胸腺細胞や脾細胞の減少があるので、安全サイドから 2,000 ppm を免疫系への影響ありとするかではないかと思えますというコメントでした。

吉田先生からは、いずれも体重増加抑制に伴う胸腺、脾臓の重量低下の一般毒性が原因であって、免疫毒性を示すものではないと思えますという御意見をいただきました。

ここまで以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

新たに追加されたデータについての確認ということになりますが、動物代謝、それから植物代謝でいろいろと出てきておりますが、まずは小澤先生、お願いいたします。

○ 小澤専門委員

ちょっと御説明で 1 カ所だけ確認したいのですが、11 ページの分布、主な組織における残留放射能濃度というところで、一瞬蓄積という言葉が出て、動物代謝の委員としてはぎくっとするのですが、それはないですね。いいですね。

○ 堀部課長補佐

すみません、何か口走ったかもしれません。

○ 小澤専門委員

わかりました。いいです。それでしたら、特に動物代謝で問題はありません。

○ 納屋座長

小澤先生、どうもありがとうございます。

植物体内運命試験等につきましては、上路先生、與語先生、何かありませんか。

○ 上路専門委員

後から幾つかの試験が追加されましたが、それも加えて代謝経路の書き方を直したということで、表現上の問題だけです、特別に問題ないと思えます。

○ 納屋座長

それでは、毒性のところに入りますが、急性毒性試験で代謝物の急性毒性試験が追加されて入ってきておりますが、2,000 mg/kg 体重で死亡がなかったということでございます。ここはこれでよろしゅうございますか。

39 ページの (4) 発達神経毒性試験、ラットで、私は赤池先生の御判断に従いますと書いてしまっているので、さあどうするのだということをお尋ねいただきました。ここはもう吉田先生も御了解いただいていることですので、事務局の御判断を支持いたしますので、そのように進めていただければと思えますが、吉田先生、それでよろしゅうございますね。ありがとうございます。

それから、ここの部分に関しましては吉田先生に丁寧な修文いただいておりますので、私としてはこれ以上のコメントはございません。

遺伝毒性のところですか。林先生、よろしくお願いいたします。

○ 林副座長

これも幾つか試験が追加されていますが、ここに書かれた文言で結構かと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、その他の試験の確認ですが、ここも吉田先生がかなり丁寧な修文をしてくださっていらっしゃるって、私もどなたかの御判断に従いますというふうにさせていただいております、松本先生と吉田先生は、これは免疫毒性はないと判断していいという御判断をいただいておりますので、これ以上のコメントは必要ではないと思います。

○ 吉田専門委員

抄録にきちんとした毒性試験の結果が出ておりますので、私はこの結果から、ちょっとここだけつけ加えますが、かなり体重増加抑制が激しく出ておまして、それに伴って脾臓の重量及び胸腺重量が下がっております。これはぜひ抄録の 261-29 の表を御覧ください。

そういたしますと、やはり免疫毒性がない、特にここは T cell だから細胞免疫のほうですので、そちらについて見ていただきたいのですが、必ずしも病理検査がこの場合はセンシティブではありません。

しかし、この下の IGM あるいは AFC の相対的な評価も絶対的な評価においても差はございませんので、ポジコンでシクロホスファミドを設けておりますが、これに比べて全くそのような有意な低下もありませんので、細胞性の免疫抑制はない。もちろん液性の免疫の抑制もないというように私は判断いたしました。

以上です。

○ 納屋座長

吉田先生、どうもありがとうございました。明解に免疫毒性を否定していただきました。ということで、松本先生もそれによろしゅうございますか。

○ 松本専門委員

結構です。今もう吉田先生に言っていたのですが、実はこういう AFC アッセイのようなものよりも、例えば病理とか臓器重量とか、実は白血球の類とかのほうが鋭敏に反応するのです。そういう目で見ますと、実はリンパ球の減少とかというものが随所に出てくるので、一応確認の意味でこういうことを書きました。それに対して今のようなお返事で、毒性はないということでもいいと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございました。

非常にクリアになったと思いますので、食品健康影響評価に入ります。よろしくお願いいたします。

す。

○ 堀部課長補佐

46 ページ、食品健康影響評価でございます。

大幅に修正しているように見ていただいたかもしれませんが、まず動物と植物のところにしましては、最近の記載ぶりに合わせたということございまして、内容につきましては特に変えたつもりはございません。

上路先生から中身を修正していただいております。

それから、38 行目から 47 ページの 16 行目に至ってなのですが、ここは環境中の試験に関しても昔は多分細かく書いていたのだろうと思いますが、最近に記載していないので削除しております。

17 行目からは作残の試験の結果が記載されております。

クロチアニジンの最高値は茶の 38.0 mg/kg、代謝物に関しても最高値を示したのはすべて茶でございました。

23 行目からは、今回提出されました畜産動物での残留試験の結果についてまとめておりますが、クロチアニジンは乳汁で 0.012 mg/kg、代謝物はすべて定量限界以下であったということございました。

それから、29 行目以降、ここも毒性試験の結果をかなり細かく記載していただいていたのですが、最近の記載ぶりにいたしますと、48 ページ 24 行目からにございますように、クロチアニジン投与による影響は主に体重増加抑制に認められた。神経毒性、免疫毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったということになると思います。

暴露評価対象物質については、農産物及び畜産物中で親化合物クロチアニジンのみとしております。

特に毒性に関してのエンドポイントが変わるようなこともございませんでしたので、結論は 49 ページ 2 行目からにございますが、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 9.7 mg/kg 体重/日でございましたので、これを安全係数 100 で除した 0.097 mg/kg 体重/日を ADI と設定するという従来の評価結果を変えるものではなかったというふうに思います。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

以上、御説明いただきました。

7 ページの要約のところも含めて御判断いただければと思います。よろしく願いいたします。追加した資料からは ADI の変更理由はないという結論でございますが、よろしゅうございますか。

お認めいただけるようですので、それでは、その結論を親委員会に報告していただきま

すように準備をお願いいたします。よろしくをお願いいたします。

次の剤に移ります。お願いします。

○ 堀部課長補佐

資料 3 をお願いいたします。

こちらは、先ほど申し上げたクロチアニジンの親にもなる化合物でございますが、チアメトキサムという化合物でございます。

4 ページを御覧いただきますと、審議の経緯がございます。2008 年に ADI を答申しておりますが、今回、かぶ、にんじん等への適用拡大申請が来たことによりまして 2 回目の評価をお願いするものでございます。

安全性に係る試験の概要につきましては 11 ページからになります。

先ほど同様、動物体内運命試験については順番を ADME 順に変更し、吸収率を追記させていただきました。

チアメトキサムの経口投与後の吸収率については、11 ページ 24 行目からにまとめておりますが、投与後 48 時間で 87~93%、168 時間後で 92~100%と算出されております。

13 ページにまいりまして、ラットの 2 本目の試験が今回追加された試験でございます。

こちらの血中薬物動態学的パラメータは表 4 に示されておりますが、親化合物だけでなく、代謝物 B、先ほどのクロチアニジンと、それから代謝物 M という化合物についても薬物動態学的パラメータが算出されております。

親化合物の経時的な減少に伴って、代謝物 B 及び M が増加するというような傾向でございました。

14 ページにまいりまして、マウスの動物体内運命試験結果が追加されております。こちらも親化合物以外に代謝物 B、D、M についても薬物動態がはかられております。

親化合物の減少に伴って、代謝物 B 及び D が投与 2 時間後までに増加し、それから減少しております。代謝物 B と D の減少に伴って M が増加したというような結果がございました。

吸収でございますが、15 ページの 2 行目からでございますが、マウスでの吸収率については、単回投与で 74~93%、反復投与で 60~76%と算出されております。

分布につきましては、表 7、15 ページ 21 行目に示したとおりでございます。

肝臓中で多く検出されるという傾向にございました。

代謝につきましては、16 ページの 2 行目から取りまとめておりますが、ラット、マウスで特段大きな代謝パターンに違いがあるというふうには見受けられませんでした。

17 ページ 6 行目から、排泄について記載されております。

主要排泄経路は尿中ではございました。

18 ページにまいりまして、*in vitro* と *in vivo* でのラットのマウスの比較試験と、それから、*in vitro* の試験ではヒトについても代謝の比較がなされております。

まず *in vivo* の試験でございますが、ラットのマウスの血漿中では、代謝物の B、D、

M が認められております。

マウスのほうが代謝物の濃度が高くて、代謝がより進行するということが示唆されておりました。マウスにおける代謝物の血漿中濃度はラットに比べて 4.8 倍～108 倍という高いものであったということが報告されております。

19 ページにまいりまして、2 行目は、ラットとマウス、ヒトの肝ミクロソーム懸濁液での代謝速度の比較がなされております。

マウスでの反応速度が速かったというような結果でございました。

19 ページ 14 行目から、ヤギの試験でございます。

ヤギの 1 本目の試験では、10%TRR を超えて検出された代謝物として、B、C、E、H、M というようなものが認められておりました。

尿中に 48.7%、糞中に 12.1% TAR が排泄されたということで、乳汁中には少ないというようなことでございます。

それから、残留放射能濃度としては、比較的高いのは肝臓と腎臓でございました。

20 ページの 7 行目から、ヤギの 2 本目の試験でございますが、こちらもヤギの 1 本目の試験と比較してそう大きな差は認められませんでした。

21 ページの 8 行目にまいりまして、ニワトリの試験が 2 本追加されておりますけれども、ニワトリの試験においては多く認められた代謝物としては、B、E、M、MO14、それから N というようなものがございました。

6 時間後には排泄物に 8 割以上が出てくるということで、卵中へは非常に少なかったということでございます。

また、臓器中での残留放射能濃度はやはり肝臓と腎臓に高いというような傾向が認められております。これは 2 本の試験とも同様の傾向であったというふうに見受けられました。

植物体内運命試験については、先ほどと同じように上路先生のほうから主要代謝経路を後ろのほうにまとめていただく操作をしていただいたのと、追加された試験としては、26 ページ 27 行目、レタスの試験、それから、27 ページにきゅうりの試験、28 ページでばれいしょの試験がございます。

レタスの試験において、10%TRR を超えるものはございませんでした。

きゅうりにおいても同様、10%TRR を超える代謝物はありませんでした。

ばれいしょにおいては B というものが 13.1%TRR 検出されております。B は、既に提出されていた水稲や梨でも検出されていた代謝物でございました。

その次に追加されているのは 34 ページでございますが、1 行目から畜産物残留試験でございます。

まず、乳牛の試験でございますが、チアメトキサムと代謝物 B を分析対象として試験が行われました。親化合物の最大残留値は、乳汁では 7 日後、14 日後の 0.17 mg/kg、骨格筋では投与 29 日後の 0.06 mg/kg でございます。

代謝物 B については、乳汁では投与 7 日後の 0.07 mg/kg、肝臓では投与 30 日後に 0.384 mg/kg という結果でございました。

34 ページ 10 行目から、ニワトリの試験でございます。

ニワトリの種類について、與語先生のほうから、「白色レグホン」ではなく、抄録にある「ホワイトレグホーン」のままでいいのではないかという御提案をいただきました。

分析対象としては、親化合物のほか、代謝物 B 及び M がターゲットになっております。親化合物は、卵、臓器組織中で投与後 28 日で定量限界未満でございました。

代謝物 B、M は、卵で検出はされておりますが、わずかということでございました。

推定摂取量については、適用拡大がございましたので、再計算を行ってございまして、表 28 を修正させていただいております。

毒性試験の関係は、36 ページの 4 行目からが急性毒性試験でございます。

追加されておりますのは、代謝物 C の急性経口毒性試験の結果でございまして、結果は 37 ページの一番上に記載させていただきました。

それから、もう一つ追加された試験でございしますが、45 ページで 2 世代繁殖試験の結果でございます。こちらのほうが表で詳しく所見等をまとめましたので、2 世代繁殖の 1 本目についても作表したりとかという形で記載形式の整備をいたしました。

追加された試験、45 ページ 2 行目の 2 世代繁殖試験、ラットの 2 本目でございしますが、この試験については、前の試験で精子ですとか精巣に影響があるという所見が認められたことから、精子検査ですとか、病理組織学的検査によってより詳細に検討することを目的として実施された試験でございます。

精子検査が行われましたが、こちらでは P 世代では、精子数、運動性精子率、直線及び曲線速度、平均経路速度に投与の影響は見られておりません。

F₁ では、一部精子数が有意に増加したというのがありますが、そのほかには影響が見られなかったことから、毒性学的な意義は低いというようなことでございました。

それから、いずれの世代においても精子の形態には影響は見られなかったということでございます。

46 ページの 2 行目から結論がまとめられておりますが、本試験において、親動物では 1,000 ppm 以上投与群の F₁ 雄で尿細管上皮硝子滴沈着等、2,500 ppm 投与群の F₁ 雌で肝補正重量増加が認められたが、児動物ではいずれの世代においても毒性所見は認められなかったので、無毒性量は親動物の雄で 50 ppm、雌で 1,000 ppm、児動物で本試験の最高用量である 2,500 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いうことでございました。

それから、1 ページおめぐりいただいて、47 ページ 23 行目から、発達神経毒性試験が追加で提出されております。

こちらでは、脳の形態計測が行われておりますが、4,000 ppm の投与群では脳の幾つかの部位で低値が見られるというようなことでございました。

ただ、48 ページ 1 行目にございますが、脳及び神経系組織の病理組織学的検査で異常は見られておらず、機能検査でも投与の影響は認められなかったことから、無毒性量としては、母動物、児動物ともに 400 ppm、これは体重増加抑制とか、そういうものを根拠としておりますけれども、400 ppm ということで、発達神経毒性は認められなかったとされております。

48 ページの 8 行目から、遺伝毒性試験でございますが、原体については Ames の試験が 1 本追加されており、結果は陰性でございました。

また、49 ページにありますように、代謝物 C の Ames 試験が追加されておりますが、こちらも陰性ということでございました。

49 ページから、肝腫瘍の発生機序の試験がございます。

既に 4 本の試験が行われておりましたが、今回 50 ページの 25 行目以降、マウスとラットを用いました例えばグルタチオンの生合成及び調節に関与する酵素の測定、肝細胞増殖能及びアポトーシスの検討試験、肝小葉中心域の肝細胞増殖能の検討試験、酸化ストレスの検討試験、その他たくさんの試験が追加されております。

詳細に関しましては説明をしているととても長くなってしまいますのですが、まとめめいたことがまず一つ書いてあるのは 56 ページの 6 行目でございます、チアメトキサムのマウスを用いた発がん性試験で認められた肝腫瘍の増加に関して、代謝物 D の関与が考えられた。また、代謝物 B については、マウスで肝腫瘍の増加は認められていないこと、代謝物 D がチアメトキサムの N-脱メチル化により生成された代謝物であり、B 及び M のいずれからも生成しないことと一致した結果であった。さらに、チアメトキサム投与のラットにおいて肝腫瘍の増加は見られず、D の血漿中濃度がラットよりマウスで高いことも一致した結果であったということでまとめられております。

また、56 ページ 15 行目からは、マウスにおいて、離乳児と成獣を用いたチアメトキサムの肝臓への影響に関して比較検討が行われましたが、離乳児の感受性が成獣よりは高くないということが示唆されております。

また、血漿中 Chol を低下させるような多くの化合物で肝腫瘍の発生をさせることが知られているということから、Chol への影響と、Chol 生合成阻害についても検討されておりました、56 ページ 36 行目からまとめられております。

いろいろなことが検討されたようでございます。Chol の低値が認められたとか、B 及び M では Chol の低下は認められなくて、系統差も見られなかった。それから、マウスで代謝物 D を投与すると Chol の低下が認められたというような結果でございます。

先ほど、マウスで D がたくさん認められて、それが肝腫瘍の原因になるということと、申請者がおっしゃっている Chol を低下させる化合物で肝腫瘍を発生させるということと、マウスでの代謝物 D を投与すると Chol の低下が認められたということが全部リンクしているのかというふうに理解いたしました。

それから、生合成阻害についても検討がなされました。また、一酸化窒素の役割につい

でも検討がなされたということでございました。

59 ページ 27 行目からは、2 世代繁殖試験の F₁ 世代の雌ラットのリンパ節と脾臓についての病理組織学的検査が行われましたが、特に T-細胞領域についての詳細な検査が行われましたが、それも含めまして投与群と対照群の間で大きな変化がなかったというようなことでもございました。

60 ページの 2 行目では、胎児の胸腺重量の測定が行われております。出生前の胸腺の発育に関しての情報を得るためにということで行われたようでもございますが、雌雄胎児の胸腺の絶対重量に影響は認められなかったということでもございました。

以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

動物代謝と、それから植物代謝のデータが追加されたことがありますので、まずはそのあたりの確認をいたします。小澤先生、よろしくお願いします。

○ 小澤専門委員

動物代謝はデータがすごくきちんとしていて、非常にいろいろなことが考えられて、例えば 19 ページでしたか、*in vitro* 試験なのですが、ヒトを含めた代謝反応の速度というのが測定されていて、こういうのはそれぞれの、肝ミクロソームだと思いますが、それを使った最大代謝速度を調べているということなのですが、ヒトはまあまあ相当遅いということで、肝毒性との関連についても考察がしてあって、非常に妥当なデータではないかなと思って読ませていただきました。特にコメントはありません。

○ 納屋座長

小澤先生、ありがとうございます。

植物体内運命データに関しましてはいかがでしょうか。

○ 上路専門委員

私は特にございません。

○ 與語専門委員

特になくて、ただちょっと私がいろいろ見ていて、細かいところなのですが、34 ページのところの (2) の②にニワトリとあって、種が書いてあるのですが、いろいろなところを見ていくと、抄録も、この評価書もいろいろとばらばらの種の名前が書いてあって、「ホワイトレグホーン」とあったりとか、「白色レグホン」となっていたりとか、いろいろなものがあって、それはどこかで統一がとれていればいいので、例えば評価書内だけでも統一がとれていればいいので、そこだけ一言つけ加えさせていただきます。

○ 納屋座長

ちなみに、正式名称はどうなるのでしょうか。

○ 與語専門委員

ニワトリは私はわからないので、お任せするしかないかと。

○ 栗本事務局長

白色レグホンでいいと思います。

○ 納屋座長

今、事務局から御説明いただきましたので、評価書の中では正式名称を使っていただくということでよろしくお願ひいたします。

代謝物の急性毒性試験に関しましては特に問題ありませんか。2世代繁殖試験が追加されましたので、中身を確認しておりますが、最初の試験で精子の運動能の低下があったということで、次の試験ではそこを念入りに見たが、変化はなかったという御報告でありますので、特に問題はないかと思っております。

それから、発達神経毒生試験に関しましても特に問題はなかったかと思いますが、よろしゅうございますか。

それでは、遺伝毒性のところは林先生にお願いしたいと思ひます。

○ 林副座長

2つ所見が追加されていますが、問題はございません。

○ 納屋座長

その他の試験に関しましてはいかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

大変今日は急いでいて恐縮なのですが、これだけ膨大なデータ、これは非常に代謝と毒性が絡むおもしろいデータがこれだけ出されていてこんなに走るの、申しわけないですが、私としては非常に不満なので一言申し上げます。

というのは、この代謝がマウススペシフィックだということをこれだけ大量のデータを用いていて、だから、マウスで出た腫瘍はこちらのチアメトキサム、クロチアニジンにマウススペシフィックなものが出ているから、ここが毒性が強くて、多分ここで腫瘍が出たのだらうというのを証明して、かつヒトとラットとマウスは *in vitro* のマイクロソームでこれだけ詳細にしているのをこんなに走るの、私としては非常に不満ですので、本来だと、これは非常に毒性のモード・オブ・アクションに関して重要なデータなので、ぜひ抄録も先生方によく読んでいただきたいというのが私のちょっとささやかなコメントなのですが。

ただ、特に問題はないと思ひます。特によく事務局がまとめてくださっていて、56ページの6行目から12行目、これは非常に重要なポイントなのですが、何で肝臓の腫瘍が増えたかというのをこれだけ、それは恐らくヒトには外挿しないだらうということをこれだけ記載されているので、事務局、非常によくまとめていただいて、ありがとうございました。むしろこれはグラフか何かで証明していただいたほうがきれいにいろいろな代謝のデータとかがわかったのかもかもしれません。

私のコメントとしては以上です。追加訂正はありません。

○ 堀部課長補佐

先生、これは結論は結論なのですが、中身に関して、例えば次回もう少し詳しく見ていただいて、私たちもこれが何だか勉強したいのはあるのですが、ただ、評価の場なので勉強させていただくのはちょっと私たちが申し上げることではないのですが、今、私は本当にすごく端折ってしまったので、もし次回幹事会で御覧いただくなりということもあり得るとは思いますが。

○ 吉田専門委員

これは評価の場で、勉強の場ではありませんから、私も何もこれ以上言いませんが、非常に毒性を科学的にする上で重要なデータが今回は出されたということをお願いしたいというだけです。

以上です。

○ 小澤専門委員

尻馬に乗るようで申しわけないのですが、私も全面的に吉田先生のおっしゃることに賛成します。

代謝のところの説明をさせていただくときに、非常に慎重に考えながら物を言ったのは、まさに吉田先生がお考えになっていたことを私の中でも咀嚼しなかったからであります。

以上です。

○ 納屋座長

座長の進行の勝手でございます。一番最初の剤にちょっと時間を取り過ぎたために、後の剤の時間が取れなくなってしまいました。次回から気をつけたいと思います。どうか御容赦いただければと思います。申しわけありませんでした。

ここまでのところで、ほかにコメント等ございましたらお願いいたします。

それでは、食品健康影響評価の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

すみません、事務局が物すごい早口で話しているので、なおのことだと思います。

61 ページにまいりまして、食品健康影響評価、御説明させていただきます。

追加の試験につきましては、ラットの繁殖試験、発達神経毒生試験、作残試験等でございます。

体内吸収率について、5 行目から 7 行目に追記させていただきました。

それから、13 行目からのところでは、動物体内運命試験の結果についてですが、吸収、分布、排泄パターンでは、ラットとマウスで大きな相違は認められなかったものの、先ほども先生方に強調していただいているマウスでの特異的な代謝のところでございますが、ラットと比較して血漿中の B、D、M の濃度が高かったという事実、マウスにスペシフィックなところを証明するようなデータとしてここもあるのかなというふうに記載させていただきました。

それから、16 行目からは、畜産動物を用いた体内運命試験の結果でございますが、ヤギとニワトリの結果をそれぞれ記載させていただきました。

25 行目からは、畜産動物での畜産物残留試験の結果でございます。

乳汁では、最大で 0.17 mg/kg という結果でございます。

代謝物 B については、乳牛の肝臓で最大 0.384 mg/kg、M は卵で 0.04 mg/kg 検出されたということでございます。

毒性試験につきましては、繁殖と発達神経毒生試験が追加になっており、臓器ごとの主要な所見を幾つか追記させていただきました。それ以外の部分について、毒性の部分の記載の変更はございません。

暴露評価対象物質については、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質を親化合物のみと設定しております。

代謝物 B についてどうするのだという議論が出てくるかとは思いますが、代謝物 B については、B で別にもう既にクロチアニジンとして扱われているものでございますので、ここであえて B を入れる必要はないと判断しております。

いずれにいたしましても、ADI に影響を及ぼすような試験結果は見受けられなかったもので、ADI につきましては 63 ページ 3 行目に記載しておりますが、無毒性量の最小値、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の 1.84 mg/kg 体重/日を根拠とし、安全係数 100 で除した 0.018 mg/kg 体重/日を ADI と設定したということで変更ございません。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

今の御説明ですが、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

今、事務局から御説明がありました。結局、畜産動物のところを追加されたということところがちょっと大きくて、そこで出てくる代謝物がいろいろなものが出てきました。けれども、かなりラットあるいはマウスと共通するもの、あるいは B というのは急毒で 2,000 を超えていましたので、毒性面からも問題がないというようなこと、あと、M なんかは、この試験、畜産動物の残留試験というのはかなり高濃度でやった試験のときに出てきたというようなものですから、代謝物については暴露評価に入れる必要はないのではないかとこの観点で親だけにしました。

以上です。

○ 納屋座長

上路先生、どうもありがとうございます。

それでは、新たな試験が追加されましたが、ADI を変更する理由はないということでよろしゅうございますね。ありがとうございます。

それでは、以上の結果を親委員会に報告していただきますようお願いいたします。

これで議事 2 を、大変駆け足ですが、終わってしまいました。申しわけありません。

議事 3 に移ります。よろしく申し上げます。

○ 堀部課長補佐

議事 3 につきましては、振り分けの御報告でございます。

資料 4 でございますように、食品健康影響評価を実施する部会を指定する農薬としまして、アメトクトラジン、イプフェンカルバゾン、ピリオフェノンという 3 剤につきまして、幹事会の先生方と事前に御相談させていただきました。

結果でございますが、アメトクトラジンについては評価第三部会、イプフェンカルバゾンについては評価第一部会、ピリオフェノンについては評価第四部会でそれぞれ御審議をいただくことで各座長先生の御了解を賜りました。各部会での御審議、どうぞよろしくお願いいたします。

本件については以上でございます。

○ 納屋座長

議事 3 は報告事項でございますので、それぞれの部会で御担当いただきます。どうぞよろしくお願いいたします。ありがとうございます。

それでは、その他、お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

まず資料 5 の関係でございます。

食品健康影響評価における代謝物/分解物の取り扱いにつきましては、一昨年 6 月 1 日になりますが、第 45 回の幹事会におきましてワーキンググループを設置して検討していただくということになり、上路先生を座長としてワーキンググループで検討が進められました。

ワーキンググループでお取りまとめいただいた考え方を資料 5 として現在配布させていただいておりますので、上路先生のほうから御説明をお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 上路専門委員

時間がないということで、簡単に。

今説明がありましたが、昨年 9 月まで、6 回か 7 回、ワーキンググループをやらせていただきました。その中で、一応まとめられるところ、基本的なところをまとめたつもりですが、やっている最中でいろいろな疑問が出てきました。あくまでもこれは一つの基本的なといたらいいのでしょうか、そういうものですから、これに当てはまらないようなものもいっぱいあるというふうに思います。問題がいっぱいあるということもわかっています。

そういうことについて、後から事務局のほうでこの取り扱いなんかを御説明いただくと思うのですが、今日これを決定するのではなくて、各部会の先生方に、こういうところがわかりにくいとか、そういう御質問を受けながらまとめていければというふうに思っています。

簡単に説明させていただきますが、前からお話がありましたように、いわゆる親化合物

だけでなく、農薬の場合、いろいろな動物、植物、あるいは環境中でいろいろな形で分解あるいは代謝して、それが食品の中に取り込まれると。そういうことであれば、親化合物だけを評価の対象にするのではなくて、子どものほう、親化合物に由来する化合物についても評価の対象にしなければいけないと。その場合、リスク評価ですから、あくまでも暴露量と毒性の両方から検討してほしいということ、それが基本になっています。それが「はじめに」のところに書いてあります。

それで、2番目に、「親化合物に由来する化合物」の定義というのは、今言ったとおり、植物・動物体内、植物表面や土壌等からの、こういうものが一緒に食品の中に入ってくるということです。そういうものを含めて代謝物ということになります。

それと、検討の考え方、これは幹事会の先生方も見ていただきましたように、つい最近までは「農産物における」ということでしたが、ポジティブリストが動き出しまして、「食品」ということになると、農産物と畜産物と魚介類も含まれる。ということは、それぞれの農産物、畜産物、魚介類で異なった反応が起きる、あるいは異なった生成量が出るということで、別々に評価しなければいけないということで、農産物、畜産物、魚介類を区別してそれぞれ検討すると。これは今までのいわゆる食品健康影響評価での表現のとおりでございます。

それと、検討に当たって留意すべき試験ということなのですが、動物体内運命、植物体内運命、そういうところである程度テストガイドラインとしてまとめられているのですが、代謝物に関しては、毒性評価の義務づけといたしますか、それが非常に進んでいません。ですから、実際に農薬を登録する、農薬抄録がまとまっていく段階で、その代謝物に関する毒性のデータというのは非常に限られています。

それで、今、農薬テストガイドラインに載っているのは、植物体内運命試験で10%を超えたものに関しては急性経口、それと遺伝毒性、それについてはデータをちゃんと要求されるということになっています。

そんなことを前提にして、(1)のところですが、実際にどういう試験のデータというものを参考にするのかというと、動物体内運命試験、家畜体内運命試験、それと植物体内運命試験、作物残留試験、それと最近出てきた畜産物の残留試験、乳汁移行試験、ここら辺がいわゆる暴露の観点からの試験の内容です。これがすべてそろっているというわけではございません。特に畜産物残留あるいは乳汁移行試験というのは、必ずしもそろっているわけではございませんが、この程度はそろっている、どこかで見つけられるかなという感じがします。

それと、毒性に関するものについては、ほとんどこれはないので、先ほど言いましたように、経口の急性毒性と遺伝毒性、これのデータに限られるということになります。もちろん、それ以外にいろいろな毒性試験があればそれを参考にすることなのですが、この2つで毒性というものを評価しなければいけないということになります。

5番目の検討の手順、これは一番最後に図が書いてありますが、これは後からにします。

今、どういう試験を使ってというお話をしましたが、まず暴露量に関しては、こういうことは考えて評価の検討にすべきかどうかというものを決定していただきたいということです。

まず最初に農産物に関してですが、可食部、稲だったら玄米、あるいはりんごとか、果物だったら果実、そういう可食部での総残留量の TRR が 10%を超えたもの、これが一つです。そして、なおかつ、両方必要なのですが、作物残留試験で相当量検出される代謝物ということです。

だから、ここで言いたいのは、TRR と作物残留試験で必ず検出されてくるということです。ただし、この作物残留試験で相当量検出される、これが相当量というのは一体どれぐらいなのかというところが出ました。これは何回やっても結論が出ませんでした。0.01ということもありましたが、0.01 というのは、いわゆるポジティブリストの最小値ですから、0.01 に決めるとするのは非常に強引過ぎるということです。

残留基準値というものもありますので、それから見て、0.1 以下とか、0.05 とか、それぐらいが相当量なのかなという含みを感じています。それが①です。

②のほうですが、①のほうは今まで可食部だけでよかったのですが、②のほうはいわゆる畜産物、肉とか卵とか、あるいはミルク、そういうところの量、これを調べなくては行けないということが新しく入りました。

そうなりますと、これまで植物体内運命試験で可食部だけ見ればよかったのに、稲わらとかとうもろこしの茎とか、そういうところもえさになり得る、いわゆる畜産動物のえさになるもの、これについては、これも今までは関係なかったのだけれども、そこで相当量検出される代謝物、これも見てくださいということです。

それと、3 つ目、これはいろいろ異論があるのかもしれませんが、ラット、あるいはこれは小澤先生にお聞きしなければいけないのかもしれませんが「ラット・マウス」なのかもしれませんが、ラットの動物体内運命試験で検出される代謝物については、今までも毒性試験全体として親化合物総体として評価できるものであったので、これは除外するというので今進んでいたと思います。

OECD なんかもラットだけしか書いていないのですが、今日のチアメトキサムを見ますと、マウスも同じように書いてありますので、「ラット・マウス」なのかもしれません。これはちょっと後から御意見くだされば良いと思います。

今までが農産物です。

2 つ目が畜産物です。

これは、家畜体内運命試験で乳汁、卵、筋肉、こういうところで 10%を超えていて、それで畜産物残留量でも、ここも相当量ということにさせていただきました。

それと、②のほうで、ラットで見ついているものは除外していいのではないかと。ただし、ラットで量的に検出されていない、あるいは非常に少ないのに、家畜体内で非常に多く出てくるもの、これについてはそれは対象にしてくださいということでございます。

それと、これは 3 番目、今日もあったのですが、残留試験で 3 つとか 4 つぐらいの濃度段階で残留試験をやっています。そのときに、実際の飼料中の残留量に相当する親化合物を供試した試験、こういうものを採用してくださいと。だから、場合によっては、代謝物の残留量があっても、これは関係ないというふうに判断してください。

それと (3)、これは魚介類です。

これはとても苦しいのですが、実際にデータはほとんどございません。魚介類のいわゆる残留基準というものの、最大推定残留値というものを食品健康影響評価の中に書き込まなければいけないということになって、急遽、厚生労働科学研究、この中で魚介類の残留基準の設定方法という研究テーマでやったのですが、データが余りにも少なく、いわゆるモデルみたいなものを利用してやったものです。

そのときにやったのは、あくまでも親化合物の対象であって、代謝物についての研究はほとんどございません。ですから、たまたま申請者のほうから代謝物も含めたいろんな生物濃縮係数なんか出ていけば、それもいわゆる暴露評価の対象物質になってもいいのだけれども、それ以外の場合については、この魚介類についてはちょっと代謝物をどうせいということは、今すぐには科学的に説明できるようなデータがどうもございません。というのが今までのところの暴露に関してです。

次のページの毒性に関してです。

これは、あくまでも代謝物の毒性というのは親化合物と相対的にどうなのかということでも見たいと思います。

まず一つに、親化合物と比べて代謝物の毒性が強い場合、そして、2 番目に代謝物の毒性が親化合物と同等の場合、代謝物の毒性が親化合物よりも弱いという場合、こういう 3 つに大体大きく区切られると思います。

それで、そのうちの 1 つ目が、代謝物が親化合物よりも毒性が強い場合、これについて、特に強毒性、代謝物の活性本体が非常に強い場合、あるいは毒性のプロファイルが全く親化合物と違う場合、こういう場合には、親化合物とは違う、別個に代謝物の ADI を設定することも考えられるだろうと思います。

ですから、親化合物がほどほどに毒性が強く、なおかつ代謝物の毒性が親化合物と同等であれば、その代謝物も評価の対象になり得るということです。

もしも ADI を別個に定める場合には、今までのいわゆる急毒と遺伝毒性以外にもう少しデータセットをそろえていただかなければいけないのではないかと思います。

それともう一つ、親化合物と代謝物の毒性が同等であった場合でも、LD₅₀ が親化合物が 2,000 を超える、いわゆる低毒性の場合、非常に親化合物自体の毒性が低い場合、これは代謝物の毒性が親化合物と同等であっても、それは何も入れる必要はないのではないかと判断しました。いわゆる 2,000 というものが一つの目安、いわゆる限界試験というふうに言われているようですので、その 2,000 というものを超えるか超えないかというところが一つの判断材料と思います。

それと、毒性が親化合物よりも弱い場合には、もう代謝物の取り扱いを検討する必要はないだろうというふうに考えています。

ただし、ここはちょっと厄介なのですが、親化合物が強毒性であって、代謝物が毒性も強い場合、例えばあるリン剤が LD₅₀ が 30 であって、それで代謝物も 50 とか 60 であって、親よりも代謝物が弱い場合、これはやはり幾ら親より弱いといってもちゃんと検討しなければいけないのではなかろうかという判断でございます。

ここまで、非常に基本的なことをお話ししました。だけれども、とてもではないけれども、これらの考え方にはまらないことがいっぱいあるだろうと思います。

あくまでも、暴露あるいは毒性と、両方の知見で決定する必要があるのですが、ケース・バイ・ケースですと。逃げるわけではないのですが、検討は慎重にお願いしますということです。

まず一つ、残留が特定の作物や特定の部位に限定される場合、例えばですが、作物でもメジャーな作物とマイナーな作物があります。キャベツとか米とか小麦とか、メジャーなものもあれば、おくらとかしそとか、非常に摂取量が少ないもの、これだけに 10% 超えるような場合、これは入れる必要があるのかなど。これは検討してくださいということです。

それと、残留試験の残留値の扱いですが、非常に中途半端な言い方をしたのですが、相当量という言い方をしたのですが、やはり毒性の程度、物すごく毒性が強い場合は残留量というものもかなりシビアに見なければいけないでしょうし、親化合物と代謝物の検出濃度の比率、親化合物が非常に量的に少なく、代謝物だけがすごく多い、こういう場合には、それでも代謝物を相当量として入れなければいけないのではないかなというような、総合的に判断する必要があるのではないのでしょうかということです。

もう一つ、親化合物と代謝物の急性毒性が、先ほど 2,000 以下という話をしましたが、代謝物が親化合物より多量に検出された、例えば、御検討いただいたところもあるかもしれませんが、遺伝子組み換え作物、こういうもので親自体も非常に毒性が弱い、それで子どものほうも毒性が低い。だけれども、メルクマールみたいな感じで、モニタリングで親がどこにいつているかわからなくなってしまって、むしろ代謝物のほうが少し残る、蓄積性、残留性が高いような場合、それをメルクマールにする場合もあるかのように聞いています。

そういうことになりますと、そういうものは暴露評価物質に検討しておいたほうがいいのではないかと。今までもそういうもので入れた経緯があったと思います。

それと、3 番目あたりから、10%TRR 未満であっても、化学構造からこれは本当に先生方の御判断なのですが、毒性が親化合物よりも高くなるような化学構造、あるいは蓄積性が高いというような場合、これで健康に対する悪影響が予測される場合には検討の対象にすることを考えていただきたいと思います。

それと、海外でのいろいろなものがございます。これはやはり検討に当たって参考とし

ていただきたいと思います。特に日本での抄録がない場合には、海外で検討されていれば、それも十分に参考にさせていただきたいと思います。

それと、食品健康影響評価、いわゆる評価書に対する代謝物の扱いに関する記載について、これも後から事務局のほうから御説明をさせていただきたいと思います。

それと、10 番目、今後に残された課題、これはすごくたくさんなので申しわけないのですが、一度いろいろなことをかんがみて、いわゆる暴露評価対象物質に選定したとしても、後からいろいろなデータ、代謝マップが追加されたり、あるいはいわゆる毒性試験が追加されたりして、代謝物の扱い方を追加する場合、あるいは削除する場合もあるでしょう。そういう場合には、やはり一遍決定された代謝物についても取り扱いを変更することもあり得るのですということを一項目入れておきたいと思います。

それと、2 番目、これは先ほども言いましたが、特に代謝物で新たな毒性が発現することが懸念されるもの、これはどんなことが起きるかわかりません。だけれども、やはり追加データを求める必要があるのではないかと思います。

それと、3 番目、畜産物に関してですが、これは日本で畜産物に関する体内運命試験、あるいは残留試験というものできちんとしたテストガイドラインができていません。そのために、どちらかというところ、もちろん申請してくださる企業の方々が一生懸命やっつけやっていますが、まだまだ畜産物に関するデータが少ないというのが実情です。

それで、海外のデータを利用させていただいているのですが、急にポジティブリスト制度が導入されたということで、畜産物に関する試験が余りにも少な過ぎます。ですから、今後、こういう評価というものが追加された場合にはそれを参考にしましょうということなのです。

それと、4 番目、この魚介類に関しては全く検討もしていません。平成 19 年ぐらいに検討されたばかりで、ほとんど魚介類での試験はございません。体内運命も残留性のデータもありません。ですから、これに関しては申請者がデータを持っていればいただきたいというのが本当の気持ちです。

それと、抱合体について、これはテストガイドラインなんかにもかなり書いてあるのですが、量的に非常に多い、いわゆる抱合体、あるいは抽出されないとか、そういうものに関してはできる限り酵素的・化学的分解ということで検討してくださいということをお願いしたいと思います。

それと、この検討をしていろいろなことを考えていたのですが、やはり今までやられてきた農薬の評価というものがデータベース化されていないのです。どういう化学構造でどういう毒性試験があってということについて、本当はデータベース化をどこかでしなくてはならないのだろうというふうに思っています。

それと、食品健康影響評価に関して、あるいは要約の書き方について、これについても暴露評価対象物質について、書き方について検討しなければいけないのだろうと思います。

それと、最後のページになりました別紙ですが、こんなふうに考えています。

まず最初に動物体内運命あるいは植物体内運命ということで、10%を超えている代謝物があるかないかということが一つです。

Yesであれば、その残留量と毒性の両方を想定するということになります。両方からそれ相応の知見があった場合に毒性試験の結果を見るということです。

毒性試験の結果、毒性に懸念があるかないかということです。懸念がなければもう全然検討する必要はないのですが、この下のほう、左側のほうですが、親化合物よりも強い毒性があった場合には、親化合物、代謝物、それぞれに ADI を設定する場合と、代謝物の NOAEL をもとにして親化合物と代謝物の ADI を両方加えるという場合。それと、親化合物と同程度の毒性の場合は、これがほとんどですが、親化合物の NOAEL をもとにして、親プラス代謝物の ADI を設定するというような、こういう種類があるだろうと思います。

それで、皆さんお気づきのことかもしれませんが、私、今日説明した中で、暴露評価対象物質ということは一言も言っておりません。この暴露評価対象物質という用語につきまして、このワーキンググループをやっている最中に事務局のほうから暴露評価対象物質という用語の使い方についてちょっと疑問が呈されました。

これについては、私たちはなぜこの暴露評価対象物質という言葉が使われ出したのかということをお過去に振り返って見ていただきました。どこで使われたのか知りませんが、専門調査会の2年目ぐらいだったと思いますが、そのころから使われたと。

では、暴露評価対象物質でなぜいけないのか、あるいは暴露評価対象物質がほかの名前に変えられるのかどうかということでさんざんワーキンググループの中で話し合いました。だけれども、全然うまくいかなかったのです。

結局決まらなかったものですから、代謝物ということで全部置きかえました。なぜ暴露評価対象物質がいけないのかという事務局からの御説明をいただく、私もよくわかりませんので、そこはいただきたいというのが一つ。

それと、2年ぐらい前の幹事会で議論されましたが、食品安全委員会として、食品健康影響評価として ADI の決定と、それと評価対象の物質というものを何にするのかというのをやはりペアでちゃんと書くのがいいのではないかというお話がワーキンググループがありました。

それに関して、幹事会に持ってきたときに、それを要約の中に書き込むかどうかというのは、このガイドラインとっていいのかわかりませんが、これの決定と一緒にそのことも検討していただくべきではないかということで、それもペンディングになったままです。

ですから、私からお話ししたいのは、暴露評価対象物質の名称ということと、この問題の今後の進め方について皆さんからの御意見をいただきたいと思います。

以上です。

○ 納屋座長

上路先生、どうもありがとうございました。

ただいまの御説明につきまして、御意見等いただければと思います。よろしくお願いたします。

小澤先生、いかがでしょうか。

○ 小澤専門委員

幾つか上路先生から動物体内運命試験の御専門の委員としての考えというのを御紹介いただきましたが、まず 2 ページの暴露量に関する検討というところですが、「ラット・マウス」ということに関しては、当然剤の特性によっても随分違うところもありますので、こういう文章において限局というか、広くとるといような意味合いを込めて「・マウス」という書き方のほうがいいのかなと思いました。

それが一つなのですが、正直なところ、上路先生もおっしゃいましたが、ケース・バイ・ケースとしか言いようがないところが確かにあるのです。例えば動物の代謝というのは、基本的には水溶性を高めて無毒性化して排泄に向かわせるということではあるのですが、確かに医薬品でプロドラッグというのがあるとおりで、確かに脂溶性どうのこうのというよりは、例えばエステルの加水分解、アミドの加水分解ということによって、毒性が強い代謝物が生成する場合がありますと思うのです。ですから、そこも、データベースとおっしゃいましたが、何かそういう整理がされているものがあるといいのかなとちょっと思っていました。

今までの審議にかかわらせていただいた剤のことを思い浮かべたときに、だけどそんなにはないというのも正直なところで、本当に難しいのですが、毒性として同等であった場合にどうするのかというところをまず考えていくということなのかと思って伺っていました。

強毒性物質であるかどうかというのは、またそのときに考えるというのは変ですが、委員が必要だと認めれば追加資料を要求して見逃さないようにお出しするという考え方でいくしかないのかなと思っています。

○ 上路専門委員

農薬の場合には、すごく毒性が強いために、毒性を弱めるような構造改変をしている剤もあります。実際に活性体は、むしろ動物体内あるいは植物体内で毒性の強いものに変換されるということがままあるものですから、やはり強毒性というものが必要になってくるのです。そこはあります。

○ 小澤専門委員

ありがとうございます。

ですから、あとはやはり抱合体が動物体内で切れるということは非常に注意しなければいけないだろうとは思ってまして、もしかしたらそういう試験が必要な剤もあるのかなと、そこはやはり懸念するところではあるのです。そういうものに関しては、例えばグルコース抱合体とか、そういうものの動物体内での開裂生成物の毒性というのは、本当にデ

一たがないですよ。だから、そこは非常に難しいのかなと思っていました。

あと、最後に 1 点だけ、暴露評価対象物質という言葉がいけないのかということに関して、私、このワーキングにかかわっていたわけではないので、全く偉そうなことは言えませんので、暴露評価対象というのがちょっと確かになじまないかなという気はしたので、今、上路先生のお話を伺っていて、何か逃げるようで恐縮なのですが、「代謝/分解物に関する安全性」……、「安全性評価対象代謝/分解物」とか、そういう言い方がいいのかなとちょっと思っていたが。

○ 上路専門委員

そのときは食品健康影響評価のときには親化合物を何々ということになるではないですか。そうすると、代謝物だけではないですよ、暴露評価は。

○ 小澤専門委員

そうなのですね。難しいですね。

すみません、以上です。

○ 納屋座長

ほかの先生方、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

マウスを入れるべきかという点について、私は代謝の専門家ではないのですが、今回のチアメトキサムについては、これは肝腫瘍の MOA としてのマウスを加えたことであって、代謝のデータを加えたことではないというふうに私は解釈していますので、マウスというのを、今回、チアメトキサムで出たからといって加えることについては……、むしろ本来だと動物種差というならば非げっ歯類のほうが、それは日本ではできないかもしれませんが、きっと有用なのであろうと思います。

○ 上路専門委員

やはりラットということで特定したほうが。

○ 吉田専門委員

あえてマウスと加える必要性が私はわからないということです。

○ 上路専門委員

わかりました。ありがとうございます。

○ 納屋座長

ほかの先生方はいかがでしょうか。

○ 上路専門委員

今、吉田先生がおっしゃった、私は今回の剤をやっている、ラットでは検出されないが、マウスで出ていた代謝物があるのです。畜産物なんかでもやった場合に、畜産物にも出ていて、ラットには出ていないけれども、マウスには出ている。そうすると、その代謝物はどう扱ったらいいのかというのが疑問なのです。

○ 吉田専門委員

実を申しますと、今回は代謝と毒性ということに分けて考えるのではなく、もう少し包括的に毒性というものを私は考えるべきではないかと思っていて、私は毒性の人間なので、最終の ADI に持っていくためにどう毒性のプロファイルをとすることで、今回のチアメトキサムの追加データを拝見しましたので。ただ、種差というのはこれから非常に大切なキーになっていくのではないかと思うので、本当にこれはラットと、今はほとんどのデータはラットしか出ていませんから。ただ医薬品などは違いますよね。ですので、むしろこのあたりは動物代謝の先生方が本来は一番望ましいやり方、でもここまでなら妥協するというようなものが本当はあると、評価のために妥協するというものがあるほうがいいのかなどというのは、ちょっと議論から逸れますが、思います。

あと、一つは、先生は今日毒性とおっしゃるのですが、確かに急毒と遺伝毒性しかないもので、その定義をある意味ではしておかないと、非常に部会による温度差も出てくるかもしれないし、そのあたりの定義をしておいたほうがいいのかなどとも思います、この 3R の時代において追加の試験を要求するわけですから。

以上です。

○ 上路専門委員

今は本当に苦しいところで、急毒といわゆる遺伝毒性、これしかないのです。そのところがやはり。

○ 吉田専門委員

いろいろしゃべってすみません。ただ、日本に提出されていないということもあると思うので、以前あったと思うのですが、なるべくそういうデータがあれば、積極的に提出していただくという先生のこの記載ぶりは賛同いたします。

○ 納屋座長

上路先生としては、各部会にも投げかけてコメントをもらいたいという御希望がございますので、事務局、そのように取り計らっていただければと思います。

事務局への御要望というのもありましたので、そのことに関しましてもお答えいただければと思います。

いろいろあるかもしれませんが、本日はここまでの討議とさせていただきたいと思いません。

上路先生、どうもありがとうございました。

○ 上路専門委員

よろしくをお願いします。

○ 納屋座長

そのほかに何かありましたらお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

まず本件につきましては、各部会のときにも資料を配布させていただきまして、このおまとめいただいたものを使いながら選んでいくというトライアルをしていただくのかなと

思っております。事務局としても最大限準備をさせていただきますので、よろしくお願いいたします。

資料 6 でございます。

食品安全委員会での審議等の状況につきまして、資料 6 にまとめましたので御報告させていただきます。

前回幹事会以降でございますが、リスク管理機関からは 1 月 26 日に 19 剤について意見聴取がございました。また、前回幹事会で御審議をいただきました 4 剤につきましては、現在、国民の皆様方からの御意見、情報の募集中でございます。いずれも 2 月 17 日までの期間でございますので、意見等が提出された場合にはまた幹事会の場で回答ぶり等御相談することになるかと思っております。

それから、裏面にまいります。リスク管理機関に対しましては 1 月 26 日と、それから昨日、2 回にわたりまして ADI を 6 剤について答申を返しておるところでございます。

今後とも、迅速かつ効率的かつ円滑な審議のために事務局としても努力してまいりたいと思っておりますので、御協力をお願いいたします。

それから、もう一つなのですが、暫定基準が設定された農薬等の実施手順に基づく報告についてというので、何カ月かに 1 回でいい、毎回ではなくていいというふうにお決めいただきました。南が前にスタンバイしておりますので、簡潔に説明させたいと思っております。

○ 南係長

今回の報告は、平成 23 年 11 月 26 日以降に報告を受けた 10 剤についてでございます。

参考資料 1 の 1 枚目の表でございますが、こちらに各剤の TMDI、EDI の ADI に対する比をパーセントで記載しております。

10 剤いずれにつきましても、ADI の 80% 以下に抑えられているということで、残留基準値案を ADI と比較して安全性が確保されているという報告でございます。

もし問題がありましたら厚生労働省に対して意見を言うことができることになっております。

以上でございます。

○ 堀部課長補佐

討議の内容の関係は以上でございますが。

○ 納屋座長

よろしゅうございますでしょうか。

どうもありがとうございます。

それでは、何かほかになりましたらお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

今後の日程につきまして簡潔に御報告申し上げます。

幹事会、次回でございますが、3 月 2 日金曜日でございます。また次の幹事会までの間も短いので、早急に評価書等をお送りすることになると思っております。どうぞよろしくお願いいたします。

いたします。

各部会でございますが、次回の開催でございます。

まず評価第一部会でございますが、2月14日火曜日でございます。評価第二部会、2月27日月曜日、評価第三部会、2月22日水曜日、評価第四部会、2月20日月曜日でございます。各部会とも剤が詰まっております。御協力どうぞよろしくお願いいたします。

以上でございます。

○ 納屋座長

これで本日の議事はすべて終わりました。座長の不手際で時間を超過いたしました。お許しください。また、十分に審議ができなかったことを反省しておりますので、また今後改めてまいりたいと思います。

以上をもちまして、第80回農薬専門調査会幹事会を閉会いたします。

どうもありがとうございました。