

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第三部会 第20回会合議事録

1. 日時 平成24年9月12日（水） 13：58～16：11
2. 場所 食品安全委員会 中会議室
3. 議事
 - (1) 農薬（アメトクトラジン、ホスチアゼート）の食品健康影響評価について
 - (2) その他
4. 出席者
 - (専門委員)
三枝座長、納屋副座長、浅野専門委員、小野専門委員、佐々木専門委員、
田村専門委員、八田専門委員、増村専門委員
 - (食品安全委員会委員)
熊谷委員長、佐藤委員、三森委員、山添委員
 - (事務局)
姫田事務局長、本郷事務局次長、坂本課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、
横山評価専門官、高畑技術参与、河野技術参与、南係長、大田係員
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 アメトクトラジン農薬評価書（案）（非公表）
 - 資料3 ホスチアゼート農薬評価書（案）（非公表）
 - 資料4 論点整理ペーパー（非公表）
 - 資料4 農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について
6. 議事内容
 - 堀部課長補佐
定刻より若干早いようではございますけれども、御出席いただける先生方は皆様おそろいでございますので、ただ今から第20回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。
9月も真ん中になってまいりましたが、まだまだ暑うございまして、内閣府はクールビズを継続中でございます。御理解、御協力のほど、よろしく願いいたします。
本日は、評価第三部会の先生方8名に御出席をいただいております。食品安全委員会からは4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、私のほうから御紹介をさせていただきます。昨日付でございますが、栗本事務局長が退任をいたしまして、後任といたしまして姫田事務局長が着任をしておりますので、御紹介いたします。

○ 姫田事務局長

昨日着任いたしました姫田でございます。どうぞよろしくお願ひいたします。ちょっと前任と比べてむさくるしいんですけども、そこは御容赦いただきたいと思っております。

ちょっと私の、今までの経歴を申し上げますと、食品安全委員会ができたときに、消費・安全局の消費者情報官ということで、リスクコミュニケーションを担当させていただきました。11年前の9月10日以来、BSEにずっとかかわっておる人間でございます。また、鳥インフルエンザとか口蹄疫とかも全部ひっかかっておりまして、いわゆる動物衛生系の対策をさせていただいております。前任は獣医ですけども、私はいわゆる畜産屋ということでございまして、ずっと畜産振興から、ここ11年間はどちらかという動物衛生、あるいは、いわゆるリスクコミュニケーションとか、そういうようなことをやってきたところでございます。

農薬については、食安委ができたときに、ちょうどポジティブリスト化が進められているときでございまして、当時はリスクコミュニケーションをしっかりとおりまして、食品安全委員会を中心に、農林水産省、厚生労働省、しっかりタッグを組んでリスクコミュニケーションをしていたところでございます。当時、外口参事官がしっかりリーダーシップをとってやっていたという時代でございます。そのときに私、農水省が農薬についてこのままさらっとポジリス化を受けていいの？というような話を担当の室長にした記憶がございます。でも、そのとき、まさか私がこの大量のリスク評価を担当することになるかとは思っておりませんでしたけれども。

いずれにしても、しっかりとリスク評価をしていただいて、それは国民の健康のためでもあり、もう一方では、やはり海外と変わらない、よい農薬を使えるということは非常に重要なことだと思っておりますので、先生の科学的な、そして中立的な評価をいただいて、我々の行政として、やっぱりリスクアナリシスの世界というのはあくまでも行政の一環でございますので、進めていきたいと思っておりますので、今後ともどうぞ御協力、御指導、よろしくお願ひしたいと思ひます。よろしくお願ひします。

どうも本日はありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

事務局長でございますが、何分昨日着任されたばかりで、予定が立て込んでおりますので、途中で退席をさせていただくことを御容赦いただければと思ひます。

それでは、以降の進行を三枝先生、お願ひいたします。

○ 三枝座長

それでは、今日の審議に入りたいと思ひます。本日は、アマトクトラジン及びホスチアゼートの健康影響評価について審議したいと思ひます。

開催通知でも御連絡しましたけれども、この会は非公開で進めさせていただきたいと思
いますので、よろしくお願いします。

また、親委員の先生方にも積極的に議論に加わっていただければと思います。

それでは、資料の確認をお願いします。

○ 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。

本日の議事次第、座席表、評価第三部会の先生方の名簿に続きまして、資料 1 でござ
いますが、昨日現在での農薬専門調査会での審議状況の一覧、資料 2 は、本日御審議を
いただきます農薬評価書、アメトクトラジンのたたき台、資料 3 は、同じく農薬評価書、
ホスチアゼートのたたき台、資料 4 でございますが、振り分けの際に用いました論点整
理ペーパーでございます。

本日の配布資料は以上でございます。

なお、農薬専門調査会の運営についてのルールでは、部会では 1 回 1 剤の審議をお願
いしておるところでございますが、アメトクトラジンにつきましては、コメント返しの剤
ということもございましたので、本日は 2 剤分の評価書を用意させていただきました。

不足等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、資料はよろしいでしょうか。

よろしいようですか。では、食品安全委員会における調査審議方法等についての説明を、
事務局からお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関します先生方の調査審議等への参加に関する事項について、
御報告を申し上げます。本日の議事について、先生方から御提出いただきました確認書を
事務局で確認させていただきましたが、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定に規定する、調
査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生はいらっしゃらないということでご
ざいます。

以上、御報告申し上げます。

○ 三枝座長

先生方、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、まず最初の議題としまして、アメトクトラジンの審議に入りたいと思います。
事務局から説明をお願いします。

○ 横山評価専門官

それでは、資料 2 をお願いいたします。

まず、経緯についてですけれども、資料 2、評価書案の 3 ページにも記載させていただ
いておりますが、本剤につきましては、本年の 12 月 12 日に 1 回目の御審議をいただき
まして、追加資料要求が出されました。その回答が 8 月に出されましたので、今回、2 回

目の審議をお願いするものでございます。

内容のほうを御説明させていただきます。

動物代謝試験につきましては 7 ページからですが、コメント等をいただいたところを中心に御説明させていただきます。

9 ページをお願いできればと思います。こちらの動物代謝の試験は審議済みなんですけれども、評価書の書きぶりについてなんです、10 行目の「代謝による体内変換を受けずに」という記載ぶりですけれども、今日、山添先生のほうから御意見をいただきまして、体内において「体内変換を受けずに」というところまで確認できていないようであれば、「未変化体として」というぐらいの書きぶりでもよろしいのではないかというような御意見をいただいたところでございます。このように修正してもよろしいかどうか、御確認いただければと思います。

動物体内運命につきましては以上になりまして、続きまして、植物体内運命につきましても既に前回御審議はいただいたところでございますが、ばれいしょの 12 ページからの試験ですが、おめぐりいただいて 13 ページ、25 行目からの記載につきまして、田村先生から御意見いただいております、御修文をいただいております。この試験以外で認められなかったものについては、土壌由来であるというところまで書いているんですけれども、そこまでの説明は難しいのではないかとということで、御修正いただいた部分でございます。

植物代謝につきましては以上で、環境中運命につきましては特段御意見などいただいております。

18 ページ、お願いできればと思いますが、作物残留試験成績につきまして、海外で実施されました作物残留試験成績に関しまして、追記させていただいております。海外におきましては、アメトクトラジンと代謝物 D と E を分析対象として作物残留試験成績が実施されました。親化合物につきましては、ほうれんそうで 38.3 mg/kg を検出されまして、代謝物 D と E につきましては、その親に比べますと非常に小さい値かと思うんですが、それぞれ 0.18 mg/kg と、次のページになりますが、0.02 mg/kg 検出されておるのが最大値となっております。

動態に関しましては以上になります。

○ 三枝座長

山添先生のほうから提案いただきましたけれども、これは山添先生の御提案でよろしいかと思うんですけれども、先生、何か。

○ 山添委員

理由をちょっと述べさせていただきますと、この物質自身は、logP 値が 4 といつて、非常に脂溶性が高い。その物質が糞中に排泄される際に代謝を受けなくて出ていくかということが一つの疑問なんですけれども、恐らくこれは、アミノ基のところには N-グルクロニドができて、N-グルクロニドの中にはかなり切れやすいものがありますので、いっ

たん N-グルクロニドとして肝臓から胆汁中に排泄されて、恐らく腸内細菌等によって切れて、出ていったときには未変化体の形で出ていったと考えれば、説明はつくであろうというふうに思います。

実際にはかかられているのは、糞中の代謝物としてはかかられていますので、代謝の変換を受けずにと言うかどうかというのは、ちょっと疑問が、余りそこまで踏み込まないほうがいいのではないかとということで、未変化体として排泄されるというふうに記述しておいたほうが、この際はいいんじゃないかというのが提案でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今日は永田先生、御欠席ですので、今、山添先生から御説明いただいたことを永田先生に連絡していただいて、それで確認をとっていただきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。早急に永田先生のほうに御確認をとらせていただきます。

○ 三枝座長

次に、植物のほうで田村先生からいろいろ御意見をいただいていますので、先生、解説をお願いします。

○ 田村専門委員

今、事務局のほうから御説明があったとおりですけれども、前回の御審議のときには、じゃがいものいものところに残留している代謝物は土壌由来であると断言されているんですが、データを見ると、土壌由来であると断言しない、そこまで踏み込んだスペキュレーションを書き込まないほうがいいだろうということです。それと、海外で実施した作残の試験では、ほうれんそうの葉っぱにもあるということで、土壌に対しては書かないほうがいいだろうということで、削除いたしました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。あと、18 ページに事務局からの追加がありますけれども、これはこれでよろしいですか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

はい、どうぞ。

○ 堀部課長補佐

田村先生、1 点確認よろしいですか。代謝物 D と E について御指摘をいただいておりますけれども、作物残留試験、海外の成績ではございますが、この結果から見て、D とか E を暴露評価対象物質に入れる可能性というのは、親化合物の残留量に比べて 2 桁オーダー違いますので、そこまでのことは余り気にしなくてもいいということ、それでよ

ろしいでしょうか。

○ 田村専門委員

悩ましいですね。なぜならば、土壌運命試験とか植物運命試験が重要だということを、この剤は我々に教えてくれているんだと私は感じているんですが、なぜならば、土壌中で代謝物を、先ほどそこまで踏み込まないほうが良いという話をしたんですが、もし土壌中の代謝物をいものほうに取り込んでいくということになると、土壌中の代謝物が残っていれば、いものにどんどんたまっていくということになりますので、この残留量というのはあくまでもこの試験をしたときにこれだけいものにたまったということであって、これがさらに多量に施用されるような事例があるかどうかはわかりませんが、もしそのようなことがあれば、これより多く、むしろいものほうに、食べる場所に残留していくということで、ここはむしろ量というより、この化合物の毒性の観点から先生方に御判断いただけたらと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、次に毒性のほうに進んでください。

○ 横山評価専門官

毒性は 19 ページからになります。一般薬理、急性毒性試験とも審議済みでございます。

20 ページの 13 行目からの急性神経毒性につきましても、内容については御審議いただいているものなんですけれども、評価書の書きぶりが、ほかの評価書に比べて少し足りない部分などございましたので、記載整備させていただきました。具体的には、20 ページの部分は単純な記載整備でして、21 ページ、この試験では特段に何の影響も認められておりませんで、「急性神経毒性は認められなかった。」という文をつけ加えさせていただきました。御確認いただければと思います。

刺激性、亜急性につきましても、マウスまで御審議いただいております、22 ページの (3) 番のイヌにつきましても、追加資料要求事項の回答が出てまいりました。イヌの子宮重量に関する要求事項でして、絶対重量と比重量、こちらの減少が認められたことについて、背景データの提示がなされました。この範囲であるということの説明がされまして、検体等に影響しないという回答でございます。この回答に合わせまして、評価書の記載については修正させていただいているところでございます。御確認をいただければと思います。

続きまして、24 ページまで飛びますが、イヌの慢性試験でございます。3,000 ppm で 1 例の死亡が出ておりました——すみません、1 例で切迫と殺をしておりました、この原因として、壊死性多発性動脈炎であるという説明がございまして、こちら、この試験機関における発生状況を確認するという意味で、背景データの提出が求められたものでございます。

背景データにつきましては 25 ページのほうにお示しさせていただいております。こちらにつきましても、検体投与の影響ではないというふうに説明が出てきておりました、それに合わせ、抄録の書きぶりを少し修正してまいりまして、多発性動脈炎／疼痛症候群と診断したというふうに説明されております。あと、遺伝的要因が強いもので、低用量群で認められたもので、検体投与に起因しない毒性と判断したという説明でございます。これを受けまして、24 ページの本文中、若干記載のほうを修正させていただきました。

また、この 24 ページの 29 行目になります、この試験で、雌の 30,000 ppm の最高用量投与群で体重増加抑制、認められたというふうに御審議いただいたところですが、小野先生のほうから御意見いただきまして、体重のグラフを見る限りでは体重増加量が毎週 20% 以上低いようには見えないのですがということで、御意見いただいているところです。報告書のデータの部分をお送りさせていただきましたので、こちらについて御意見いただければと思います。お願いいたします。

続きまして、25 ページのラットの併合試験になります。要求事項が出されまして、26 ページになりますが、総胆管拡張が認められたことについて、検体投与の影響であるか考察することというもので、背景データが示されまして、背景データの範囲内であることもありまして、加齢に伴う変化であると考えられ、検体投与に起因する毒性はないというふうに考察がされております。こちらにつきましては評価書のほう、胆管拡張については影響として入れておりませんでしたので、今回、特段の修正はしてございません。

26 ページの 9 行目からですが、こちらは御審議を前回お願いし、済んでいるものでございますが、16 行目になります、腫瘍性病変が認められなかったというふうに、腫瘍性病変についての説明が本文中にございませんでしたので、追記させていただきました。申しわけございませんが、御確認いただければと思います。

一般毒性については以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、まず小野先生から伺いたいんですけれども、先生が要求されたデータを御覧になって、いかがでしたでしょうか。

○ 小野専門委員

そんなことはないと思ったんですけれども、とりあえず間違っていないかを確認したかったという部分もあって、確認をしたところ、間違いはないということで、体重増加量としては、後半、有意差がついている部分だけが農薬抄録のほうに記載されていましてけれ

ども、実験の全期間を通して結構、20%程度ぐらい、ずっと低いような感じでしたので、増加量としてですね。雄のほうも見ましたところ、有意差がなかったのに、農薬抄録には記載されていませんでしたが、最高用量群ではやはり 20%、もしかしたら雌よりもパーセンテージとしては多いぐらい、増加量としては低いので、これは影響としてとって妥当であろうというふうに判断しました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

そのほか、前は浅野先生も小野先生もこの部会でなかったんですけども、追加資料を要求してまして、その回答はこれでよろしいでしょうか。浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

追加資料の回答につきましては、特に異論はありません。

○ 三枝座長

小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

私も特に異論はありません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

適正な回答が来ていると思いますので、これでよろしいと思います。

○ 堀部課長補佐

2つ御確認させてください。

先ほど、体重増加抑制、イヌの慢毒の試験だと思いますけれども、先生から雌雄という御指摘をいただきましたので、今、24 ページの本文ですけれども、雌の体重増加抑制は毒性ととっていたんですけれども、これは雌雄ということで。

○ 小野専門委員

今言いましたように、パーセンテージで見ると、雌雄とっていいと思います。ただ、有意差があるのは雌だけですので、その辺。これは所見のテーブルみたいなのはないんですけど。

○ 堀部課長補佐

毒性がもうそれ以外何もないので、すみません、本文中に記載させていただきました。

○ 小野専門委員

そうしたら、雌雄としてください。

○ 堀部課長補佐

わかりました。そこは有意差はつかないけれども、イヌの試験であるということも考慮をしていただいたということですね。

○ 小野専門委員

そうですね、はい。

○ 堀部課長補佐

それが 1 点です。そうしますと、今、無毒性量が、雄のほうは 1 段高いところをとっておりますけれども、1 つ落としまして、無毒性量については雌雄とも 10,000 ppm、すなわち、雄で 273、雌で 305 という数字を採用させていただければと思います。

それと、もう 1 点なんですけれども、先ほど田村先生から、代謝物 D と E について、私、暴露評価対象物質の話を、お問い合わせをしたところ、毒性の先生方の御判断をという御発言がございましたので、念のために確認をさせていただきたいと思います。

一つは、急性毒性の試験の結果なんですけれども、これ、原体の試験なんですけど、原体の試験で LD₅₀ が 2,000 を超えているということ、それから、90 日の試験については、代謝物 D、E ともに実施をされておまして、いずれも毒性所見が認められていないということがございます。去年、先生方のところにもお配りしております上路先生のワーキンググループのクライテリアによりますと、LD₅₀ が 2,000 を超えている場合、親化合物がですね、弱毒性の物質の場合には、代謝物について特段考慮しなくてもいいのではないという御提案をいただいておりますが、そのような判断で問題がないかどうかということについて、念のために御確認いただければと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

では、浅野先生から伺いましょう。いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

つまり毒性、急性の毒性も弱い化合物ですので、今の解釈でよろしいかと思いました。

○ 三枝座長

小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

私も、その解釈でよいと思います。

○ 三枝座長

では、そのような解釈をお願いします。

それでは、次に発生毒性のほう、繁殖のほうに進んでください。

○ 横山評価専門官

27 ページをお願いいたします。

まず、追加資料要求事項 4 といたしまして、F₁ 雌の 1,000 mg/kg 投与群で認められている、最高用量投与群ですね、子宮絶対重量と比重量の有意な低下がございまして、それについて考察を求めたものでございます。背景データも示されまして、考察が出てまいりました。この剤自体は性周期のステージに影響を及ぼさないんだけど、コントロール群と投与群で若干性周期に違いがあつて、少し影響が出てしまったためであると考えするという点と、背景データの範囲内であるという点から、検体投与による影響ではないというふうに考察してきております。

また、28 ページになりますが、追加資料要求事項 5 になりまして、こちらは検体摂取量の計算について回答がされたものでございます。まず、本試験については 2 ポツのほうになりまして、前の週の検体摂取量と体重から目指す投与量になるように、飼料の調整をして投与しているというやり方ということで回答が出てまいりまして、評価書等記載のほうを「mg/kg」ということで修正させていただいたところでございます。

あと、この試験以外の混餌で実施された試験につきましても、計算方法が出てきたところでございます。

こちらの回答 2 つを受けまして、27 ページの本文中の記載について修正させていただきました。子宮の重量については、影響でないという回答を受けまして、1 段上の用量で NOAEL ということで整理させていただいております。御確認いただければと思います。

発生毒性試験については特段ございません。

生殖発生毒性につきましては以上になります。お願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、納屋先生から伺いたいんですけれども、この回答でよろしいでしょうか。

○ 納屋副座長

はい、そのとおり、この回答で結構です。

この 2 世代繁殖試験のときに、子宮重量の低下というのがあって、これが薬剤の影響かどうかということが気になりました。性周期には影響がないというのは、その最初の資料のところで確認はしていたんですが、こういうことがあるのは偶然だろうねというふうなことを、そのとき、ほかの先生方とお話をしました。というのは、と殺時期が 1 ポイントなので、そのときにたまたま発情間期の動物が多かったら子宮重量は小さくなりますねと。そこを確認しましょうということでコメントを出したところ、我々が予想したとおりの回答が返ってきたということでございます。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

八田先生、いかがでしょうか。

○ 八田専門委員

私もこれでいいと思いますので。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性のほうに進みたいと思います。

○ 横山評価専門官

29 ページからの遺伝毒性につきましては、既に御審議いただいたところでございます。毒性に、代謝物に関しましては、先ほど出ました代謝物 D、E につきましては 31 ペー

ジにございますように、すべて陰性の結果が出ております。

また、30 ページですけれども、3 行目、前回の幹事会で、この遺伝毒性の御評価をいただくに当たって、代謝物が何由来で生じたものかというのを明記するようにという御指示がございまして、事務局のほうで追記させていただきました。御確認いただければと思います。

遺伝毒性につきましては以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

佐々木先生、この由来を追記していただけなんですけれども、これでよろしいですか。

○ 佐々木専門委員

特に問題ないと思います。原案どおりでよろしいと思います。

○ 三枝座長

増村先生、いかがでしょうか。

○ 増村専門委員

このとおりでいいと思います。特にコメントありません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、その他の試験も審議済みですので、食品健康影響評価に進みたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 横山評価専門官

33 ページをお願いいたします。

ラットの動物体内運命試験の結果ですが、経口投与されたアメトクトラジンの体内吸収率は、低用量で 36.4 から 41.7%、高用量で 15.9 から 23.3%と算出されております。主要排泄経路は糞中で、主要な代謝物としては B 及び G が認められてございます。

また、可食部、ばれいしょにおける主要代謝物といたしまして D 及び E が認められておりまして、残留放射エネルギーとしては 0.041 と、わずかな数字ということになっております。

作物残留試験成績につきましては、先ほど御説明させていただきましたとおり、追加のデータが出てきておりまして、数字のほうも記載させていただいております。

23 行目からになります。各種毒性試験結果から、アメトクトラジン投与による影響は主に体重増加抑制に認められております。子宮重量につきましては、回答の結果、影響がないということでしたので、削除させていただいております。

発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、神経毒性、免疫毒性、遺伝毒性は認められておりません。

農産物中の暴露評価対象物質はアメトクトラジンとさせていただいておりますので、御意見いただければと思います。

最小毒性量についてですけれども、35 ページから取りまとめ表になっております。

先ほど、イヌの試験で、イヌの 1 年間慢性毒性試験で「雄：848」とございますが、こちら 273 というふうに御修正いただきましたので、こちらの数字が中で一番小さな NOAEL ということになります。

評価書 33 ページにお戻りいただきまして、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値が、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 273 mg/kg であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 2.7 mg/kg 体重/day を一日摂取許容量と設定したという記載になります。

34 ページの記載につきましても、適切に修正させていただきたいと思います。

御説明については以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

先ほど、イヌの NOAEL が変更になりましたので、1 年間慢性毒性試験の 273 mg/kg が NOAEL として採用されました。今回の審議で、数値がこれ変わりましたが、この数値でよろしいでしょうか。

○ 小野専門委員

結構です。

○ 三枝座長

皆さん、よろしいですか。

では……。

○ 堀部課長補佐

2 か所、ちょっと書きぶりについて御検討いただければと思います。

1 か所は 8 行目なんですけれども、先ほど動物代謝のところ、8 行目末尾になりますが、「代謝を受けずに糞中に排泄」という記載がありますけれども、ここも永田先生の御確認いただいた上で、「未変化体として糞中に排泄された」というような形に修正ができればと思います。

もう 1 点なんです、23 行目ですけれども、これも一番後ろのほう、修辞上の問題ではございますが、この剤に関しては毒性の所見が体重増加抑制以外に何もございません。

「主に」という言葉は適切ではないと思われまので、「アメトクトラジン投与による影響は、体重（増加抑制）」というふうに、「主に」という言葉を削除させていただければと思いますが、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

先生方、いかがですか。浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

はい、それで結構です。

○ 三枝座長

よろしいですか。あるいは、8行目の「代謝を受けずに」というのを削除する手もあると思うんですけども。

○ 堀部課長補佐

はい、どちらか、先生方に。

○ 三枝座長

未変化体か、あるいは削除するか、どういう……。

○ 小野専門委員

未変化体が検出されたのは確かだったんですよね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 小野専門委員

であれば、「未変化体として」ということでよいんじゃないですか。

○ 三枝座長

ほかの先生方、それでよろしいでしょうか。

じゃ、「未変化体として」という修文してください。

○ 堀部課長補佐

はい、わかりました。ありがとうございます。

○ 田村専門委員

すみません、今の健康影響評価物質の対象が親化合物だけというところですが、代謝物 D の毒性が弱いというのは入れておかなくてよろしいですか、理由に。原則論というか、先ほどは上路先生のワーキンググループというお話がありましたけれども、代謝物の D と E は植物のみに出て 10%TRR を超える。しかし、残留量が少ないということですね。でも、海外では、ほうれんそうで 38.3 mg/kg、超えていますよということで、少ないというのはここで否定しているんですよ。

○ 堀部課長補佐

先生、ほうれんそうの 38.3 は、これは親化合物の数字でして、海外での D はたかなの 0.18、それから E は 0.02 という数字なので。33 ページの 17 行目から御覧いただくと、「海外におけるアメトクトラジン」、これが親化合物、それから「代謝物 D 及び E を分析対象化合物とした作物残留試験の結果」ということで、一番最初に出てくるほうれんそう、葉っぱの 38.3 というのはアメトクトラジンのデータで、D というのは、その次にあるたかなの 0.18、非結球レタスとほうれんそうの 0.02 という数字が代謝物 E の数字になりますので、それで先ほど私、作残の試験結果からいって代謝物の残留量は全くオーダーが違いますというふうに申し上げさせていただいたところです。すみません。

○ 田村専門委員

わかりました。それにしても、10%TRR というのが大きな基準になっていたわけですよ。そうすると、そういうときには急性毒性試験とか遺伝毒性試験の結果があると、そ

れをもって評価しましょうと……。

○ 堀部課長補佐

その前のクライテリアとして、残留量を見ていただいて、残留量からみて問題になるかどうかというところでの判断にはなっておりますので、そういう意味では、もう残留量の段階で決着がついているのかなと勝手に思っていたんですけども。

○ 田村専門委員

ここにちゃんと出ていますよね、遺伝毒性の結果も、代謝物も。

○ 堀部課長補佐

ただ、遺伝毒性に関しては、*in vitro* の試験の結果、ネガティブということだけなので。代謝物の毒性試験の結果から、問題になるような毒性は認められなかったというような記載を一文書き込むのは……。

○ 田村専門委員

できないと。

○ 堀部課長補佐

いえ、今までは問題がないときには余り書いていなかったのですが、部会の審議の結果として、これを書いておいたほうがいいよということであれば、それを書き込むことは、幹事会へ上げるときには問題はないと思います。また幹事会で……。

○ 田村専門委員

書きぶりを統一するということになるわけですね。

○ 堀部課長補佐

上路先生に御覧いただくので、どういうふうに最後、御判断いただくかというのはありますけれども。代謝物 D と E についても、亜急性神経毒性試験及び *in vitro* における遺伝毒性試験が行われたが、特段問題となるような結果は得られていないとか。亜急性毒性です、すみません。亜急性と遺伝毒性、*in vitro* の試験からは、特段問題にはならないというようなことを書きましょうか。

○ 田村専門委員

はい、あったほうが私はいいと思うんですが、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

ほかの先生方、いかがでしょうか。

納屋先生、お願いします。

○ 納屋副座長

はっきりと書くというのがやっぱりいいと思うんですよね。ですから、今、堀部さんが御提案になられたように、こういう理由だから対象にはしなかったということをしっかり書くというのはとてもいいことだと思いますので、そこが明快に書いてあればいいと思います。

それから、18行から22行のところの説明で、私も誤解していたんですけども、これ

は親化合物を全部言っていると思ったら、そうじゃなくて、親化合物と代謝物といいということがわかるように、19 行の「値はそれぞれ」って書いてある、ここの「それぞれ」がそれを意味しているということなんですよね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 納屋副座長

ところが、なかなかそうは読めないの。ほうれんそうの 38.3 mg と書いて、この後ろに親化合物なら親化合物、その次の 0.18 なら、この後に代謝物 D なら D というふうに括弧づきで、それぞれがわかるように書いていただいたほうが、これ、事情がわからない人は恐らく誤解してしまうと思います。いかがでしょうか。

○ 三枝座長

今、理解がしやすいように納屋先生から修文していただきましたけれども、私もそのほうが理解がしやすいというか、はっきりとわかると思うんですけども。

○ 納屋副座長

御専門とされている田村先生でさえ誤解されているわけですからね、我々専門外の人間にとってはますますわからないですよ。

○ 堀部課長補佐

はい、わかりました。

○ 三枝座長

では、事務局のほうで、ここの書きぶりを修文していただきたいと思います。

では、この剤につきましては、ADI は 2.7 mg/kg 体重/day ということで、この審議を終わりたいと思います。よろしいでしょうか。

○ 納屋副座長

すみません、1 か所。ADI の有効桁数は 2 桁ですよ。

○ 堀部課長補佐

2 桁で、切り捨てです。

○ 納屋副座長

下は切り捨てですよ。

○ 堀部課長補佐

はい。なので、273 に対して 2.7 を御提案差し上げました。

○ 納屋副座長

ありがとうございました。確認だけです。

○ 三枝座長

では、アメトクトラジンはこの辺にしまして、次の剤に進みたいと思います。

では、ホスチアゼートの説明をよろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

資料 3 をお願いいたします。

経緯につきましては、3 ページ目にも記載させていただいておりますが、2012 年に農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定の要請に関して、厚生労働省より意見聴取がなされたものでございます。

5 ページ、お願いいたします。こちらについても御意見をいただいておりますが、全体を通して御審議いただいた後に、また御確認いただければと思います。

7 ページ、お願いいたします。ホスチアゼートですが、7 ページの 6 に示すような構造式で、有機リン酸アミド系化合物の殺虫剤です。標的生物の神経系のアセチルコリンエステラーゼを阻害することにより、運動性の麻痺、行動異常が起り、作用するものと考えられているものでございます。

9 ページから代謝試験になります。

まず、ラットの試験で、9 ページの 14 行目から、血中濃度推移でございませう。血中薬物動態学的パラメータは 10 ページの表 1 にお示ししたとおりでございませう。用量が増えますと、AUC、C_{max} も比例して増えておりまして、反復でも特段変化はないような結果が得られているかと思ひます。10 ページの 5 行目から、吸収率ですけれども、少なくとも 78.4% と算出されておひます。

続きまして、11 行目からは分布になります。

まず、19 行目からは組織中濃度が検討されておひまして、消化管、肝臓、腎臓などに高い濃度が認められておひます。

11 ページの 11 行目になりますか、全身オートグラムも検討されておひます。胃の内容物ですとか膀胱内の尿に高い放射能が認められておひます。また、鼻腔にも高い放射能が認められたとされておひます。

12 ページになりますか、代謝物の同定・定量が実施されておひます。代謝物 D、E、F などが認められておひます。永田先生から、こちら、「その他」の量が多いからかと思ひますが、御追記をいただいております。

13 ページ、お願いいたします。こちらは排泄の試験でして、投与後 4 時間で 50% TAR 以上、168 時間では 70% TAR を超える高い呼気中への排泄が認められたとされておひます。永田先生から、14 ページの上のほうになりますか、「呼気中に排泄される代謝産物はどのような化学物質か明記することを求めませう」というふうにおひ見いただいております。

14 ページの 2 行目から、胆汁中排泄試験も実施されておひまして、胆汁中、尿中に 32.5% TAR、43.3% TAR の排泄が認められておひます。

14 ページからは、標識部位を変えた標識体を用いて試験が実施されておひます。

まず、血中濃度推移についてですが、こちらでも AUC はおおむね用量依存的に増加するというような傾向が認められておひます。吸収率につきましては、81.4 から 85.5% と算出されておひます。

15 ページになりますが、分布では、主に肝臓に高い値が認められております。ほかは、副腎などにも認められております。

16 ページになりますが、排泄の試験で、主要排泄経路は尿中という結果が出ております。

16 ページの 18 行目からの代謝物の同定につきまして、おめくりいただいて 17 ページになりますが、表の 8 につきましても永田先生の御指示どおり、その他の数字を入れさせていただきました。

また、17 ページの 11 行目からは代謝物 Q、代謝物 Q は植物固有の代謝物になりますが、こちらについて動態が確認されております。吸収率は 69 から 89%、主要排泄経路は尿中で、代謝物 Q からの代謝物は認めなかったという結果が得られております。このデータにつきまして、代謝物の試験であることもありまして、使用動物が少ないのですが、参考データとすべきというふうに御意見をいただいております。使用動物数が少ないという理由を付した上で参考資料等を整理させていただいてよろしいか、御確認いただければと思います。

動物体内運命試験につきましては、御説明、以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今日、永田先生が来られていないので、永田先生に今説明されたことを連絡していただいて、それで確認をとっていただきたいと思います。

それで、伺いたいのは、代謝物で今まで、その他というのはあったかどうか、よく記憶にないんですけども、今回は、その他は同定されたもの、未同定のものを含めてということで、その量が多いからという永田先生のコメントなのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

抄録上、例えば 324 ページを御覧いただきたいのですが、ホスチアゼート、抄録の 324 ページです。ここは尿、糞中の代謝物に関するところなんですけれども、ここでも、例えば尿 4 から 8 種、糞 6 から 9 種、胆汁 12 種の微量未同定代謝物の合計値というふうになっておりまして、微量のもので、かつ未同定のものがまとめられた形ではないかというふうに思います。ほかのところに関しても同じような記載が表中にございましたので、あったというものでございます。

一般的には、その他というものに関して、特にわからないものに関しては記載をしていないんですけども、量が多いということから、その他として微量のものがいっぱいあったということを、永田先生、書いておいたほうがよいという御示唆だったのではないかと思います。そこは、一般的なルールですと記載はしてはいないんですけども。

○ 三枝座長

では、永田先生の意図というか、それを確認していただいて、それで、事務局と永田先生で相談して決めていただければと思います。

○ 堀部課長補佐

はい、わかりました。

○ 三枝座長

あと、15 ページの数字は、これ、有効数字ということでの修文でしょうか。

○ 堀部課長補佐

そうではないかと思うんですけども。

農薬専門調査会の農薬の評価書に関しては一般的には、本文中の数字は一応 3 桁で、臓器の残留放射能とか、有効数字 3 桁。桁数が 3 つではなくて、有効数字で 3 つになるように整理をしているので、事務局当初提案はそのような形で整理をさせていただいたんですけども、ここも、これでは永田先生と、今の一般的なまとめ方も含めて御相談をして、適切な形にさせていただくということによろしいですか。すみません。

○ 三枝座長

そのように、では、整理していただければと思います。

○ 堀部課長補佐

はい、ありがとうございます。

○ 三枝座長

それでは、植物体内運命試験のほうに進んでいただけますか。

○ 横山評価専門官

18 ページ、お願いいたします。まず、トマトの試験です。水耕液または土壌中に処理して試験を実施されております。果実中で検出された代謝物の量はわずかで、主要代謝物は J で、オサゾンとして単離、確認されたとされております。田村先生から、記載のほうを整理、御修文をいただいております。また、19 ページになりますが、0.003 がオサゾンの数値と不一致ですがという御質問をいただいております、この前のページにございます 0.003 から 0.050 という数字は、検出されたいろいろな代謝物の上限と下限値をまとめた数字ですので、その点で一致していないのかと思うのですが、御確認をお願いできればと思います。

また、20 ページになりますが、トマトの試験です。これは、土壌に処理した試験でございます。田村先生から、EC 剤という製剤の名称の御追記をいただいたんですが、略称でもございまして、EC 剤、一般的に乳剤と言われているかと思っておりますので、事務局のほうで「乳剤」というふうに修正させていただきましたが、このような修正でよろしいか、御確認いただければと思います。

この試験の結果については 21 ページになりまして、果実中の主要代謝物といたしましては、Q、P のグルクロン酸抱合体が検出されております。また、J も認められております。21 ページの中ほどですけれども、田村先生から、茎葉の抽出残渣中の放射能についての検討で、アミラーゼ、プロテアーゼ処理で遊離したというところを確認したところまでですけれども、その点について御意見いただいているところでございます。

また、22 ページから、ばれいしょの試験です。こちらにも製剤を土壌表面に処理して実施されております。塊茎で、可食部の塊茎ですけれども、Z、Q と P のグルクロン酸抱合体が 10%TRR を超えて認められております。田村先生から、15 行目、16 行目につきまして御意見いただきまして、事務局で修正させていただきました。

また、山添先生から、16 行目の記載について御意見いただいております。「無機化され」というところですが、脂肪酸として取り込まれるような可能性が考えられないこともなく、「無機化され」というふうに限定してしまって大丈夫かどうかということで、限定する必要がないということであれば、削除ではどうかというふうに御意見いただいているところをごさいますて、書きぶりについて御確認いただければと思います。

おめくりいただき 23 ページ、表 15 でございますが、HBSA につきまして、化合物名がわかりましたので、後ろのほうにつけております別紙 1 の代謝物一覧に略称 Z といまして整理させていただきます、この表と、あと本文中の記載も「Z」で整理させていただきます。

23 ページの 7 行目から、ももの試験です。こちらにも製剤の試験で、土壌処理して実施されております。果実中では、主に Q ですとか P が代謝物として認められております。田村先生から、文章について御修正いただいております。

また、24 ページの 10 行目から 11 行目につきましても、先ほどと同じで、田村先生からの御指摘を受けて修正させていただいたところがございます。こちらにも「無機化され」という文章がございますので、こちらについて、あわせて御確認いただければと思います。

24 ページの 15 行目から、土壌中運命試験になります。

まず、土壌中分解試験として実施されておまして、半減期は 19.7 から 25.9 日、主要分解物としては G が認められております。

26 ページですが、土壌吸脱着試験ということで記載させていただいております。吸着係数は 24.8 から 102 というふうに記載させていただきました。田村先生から脱着のデータについて御意見いただきまして、抄録のほう、脱着のデータもございましたので、こちらにあわせて記載するというところでよろしいか、御確認いただければと思います。脱着係数のデータといましては、係数のほうが 0.303 から 3.78、Koc のほうが 21.7 から 138 というような結果でございました。

26 ページの 11 行目から、土壌溶脱試験が実施されております。分解物として、B、E、F、G が認められております。

27 ページ、土壌表面の光分解試験です。主要分解物として、B、F、E、G がやはり認められております。

21 行目からは水中運命試験で、まず、加水分解試験です。加水分解速度は pH に依存しておまして、9 で半減期が 3.2 から 3.3 というふうな結果が得られております。主要分解物としては、D、E、B が認められております。

28 ページにまいりまして、滅菌水中の光分解試験で、半減期は 80.3 から 96 日という

結果です。主要分解物は F とされております。

29 ページ、自然水中の光分解試験で、半減期は 9 日から 23 日、主要分解物は E、B、D、F という結果が得られております。

土壌残留試験につきましては、親化合物のホスチアゼートと分解物 B、E、F、G を対象として試験がなされております。推定半減期は表 21 のとおりで、ホスチアゼートと対象物を合わせて算出したしましても 8 日から 44 日という結果になっております。こちらの表中、土壌について、軽埴土ということが確認できましたので、修正させていただいております。

30 ページの作物残留試験ですが、こちらは分析対象が親のみで試験が実施されておりました、最大残留値はいちごの 1.62 となっております。

御説明は以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、順番に進みたいと思いますけれども、18 ページの田村先生の修文は、これでよろしいでしょうか。

○ 田村専門委員

はい、いいです。

○ 三枝座長

それと、何か所かあるんですけども、20 ページに先生のほうから EC 剤というふうな……。

○ 田村専門委員

乳剤。

○ 三枝座長

乳剤でよろしいですか。

それと、22 ページの、山添先生から御提案いただいた、無機化されたという、これは。

○ 田村専門委員

これまで植物代謝で無機化という言葉を使っているのは、二酸化炭素まで代謝され、それがもう一回植物に炭酸同化で取り込まれて、ここに書いているような糖とか炭水化物になって放射能が取り込まれて、それを検出しているというようなことで、無機化という表現を使っていたと私は理解していますが。

ただ、そうすると、脂肪酸への取り込みということになると、今の理解と、私の理解とは少し異なってきますので、もしそういうことがこのデータから読めるのであれば、脂肪酸とこの無機化というのは別々に記載したほうがいいのではないかと私は考えますが、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

山添先生、お願いします。

○ 山添委員

こここのところで、アルキル酸の部分のところが炭酸の脂肪酸になっていっている可能性も否定はできないですね、おっしゃるように。そうすると、こここのところで、実際には区別してはかっているかどうかわかっていないわけですね、ラベル体で見ているだけです。そうすると、無機化と言っちゃうと炭酸ガスの固定だけのことになっちゃうので、どうでしょうかということ、先生にちょっと判断いただけたらと思うんですが。

○ 田村専門委員

糖に限定すれば無機化だろうと私は考えたんですが。

○ 山添委員

なるほど。

○ 田村専門委員

ここに書いてある、J にいく過程を表現するというに、そういう表現を使えば、無機化でいいのではないかと私は考えますが、脂肪酸となると、また別に考えたほうがいんじゃないでしょうか。

○ 山添委員

いや、これでもう純粋に通常の糖になるのであれば、確かに炭酸ガスからいくんだと思いますので、それならばそれで結構だと思いますが、その糖に入る経路が C3 の経路でいく過程もあるかなと思ったんだけど、どうしたらいいでしょうということなんです。脂肪酸のも、アルキル酸がある程度のはわからないのか、それとも絶対入らないということがわかっているのであれば、それは先生のおっしゃるとおり、無機化でいいんじゃないかと思いますが。

○ 田村専門委員

絶対というのは、ここではわからないですね、このデータからだですね。ということだと、無機化というのを限定しないほうがいいという先生の御助言に従ったほうがいい。

○ 山添委員

わからないですけども、もしそうだとすれば、無理にここで「無機化され」と書く必要もなく、全体の意味は通っちゃうんじゃないかなということだけです、ただ。

○ 田村専門委員

無機化まで削除してしまうということですね。はい、わかりました。それで、先生の御助言のとおりで、よろしく申し上げます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、22 ページと 24 ページの「無機化」を削除ということでよろしいでしょうか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 三枝座長

あと、26 ページのところで、脱着のデータを事務局はつけ加えてくれると思うんですけども、それでよろしいですか。

○ 田村専門委員

はい、結構です。

○ 三枝座長

先ほど説明があった。

○ 田村専門委員

はい、御説明のとおりで結構です。

○ 三枝座長

それでは、ここのところに脱着のデータを加筆してください。よろしくお願いします。

あとは、事務局からの追記がありますけれども、田村先生、この追記でよろしいでしょうか。

○ 田村専門委員

はい、結構です。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

それでは、一般薬理以降に進んでいきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

30 ページからお願いいたします。

一般薬理試験につきまして、表 22 にお示ししましたとおり試験が実施されております。結果の概要につきましては、ちょっとわかりにくい記載順のものがありましたので、脳波ですね、こちら、記載整備だけさせていただきます。

32 ページに、急性毒性試験の結果でございます。経口の試験につきましては、おおむね 100、もしくは 100 以下というような結果で、小さ目の数字となっております。

代謝物につきましても試験が実施されておまして、結果は、おめくりいただいて、33 ページになります。親化合物に比べると高い値が得られております。

また、33 ページの 3 行目になりますが、急性神経毒性試験が実施されております。FOB 項目ですとか自発運動量の変動が認められております。また、コリンエステラーゼ活性阻害が認められておりますが、中枢神経系及び末梢神経系組織の病変は認められなかったとされております。無毒性量は雌雄とも 0.4 mg/kg 体重というような結果となっております。

34 ページ、急性遅発性神経毒性試験でございます。高木先生から、20 行目以下に記載のあった 26 日目の切迫と殺を含めまして、14 行目以降に御修文をいただいて、御追記いただいております。また、この試験といたしましては、病理組織学的検査で、遅発性神経毒性に起因するというような所見は認められていないというような結果となっております。高木先生から、「13 日と 26 日目にと殺された 2 羽の症状が遅発性神経毒性によるもの

でないか考察を求めます。」という御意見をいただいております。

また、こちら評価書の 12 行目になりますが、使用動物の行方につきまして確認いたしまして、2羽から3羽に修正させていただいております。

現時点で、35 ページになりますが、ホスチアゼートについて、遅発性神経毒性誘発性はないものと考えられたというような記載になっておりまして、高木先生の御意見ですね、こちらのほうをどのように対応したらよろしいか、御議論いただければと思います。

35 ページの 10 行目から、刺激と感作の試験です。目に対して軽度から中等度の刺激性、皮膚に対しても軽度の刺激性が認められております。皮膚感作性は Maximization 法で陽性という結果となっております。

以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

今日は高木先生がいらしていないんですけども、この高木先生のコメントに対して、浅野先生、小野先生、何か御意見ございますでしょうか。

○ 三森委員

よろしいですか。

○ 三枝座長

どうぞ。

○ 三森委員

急性遅発性神経毒性試験の 13 日目と 23 日目に神経症状を示していますね。最終的には、病理組織学的に異常はなかったということで、遅発性神経毒性はこの検体にはないということらしいんですが、34 ページの 15 行目、16 行目の、その臨床症状を見ると、信じがたい症状が出ております。陽性対照として TOCP を使った試験をして、それとは病変が違うということですけども、もう少しこのところを明確にさせていただかないと、この神経症状が出た割に何も病理組織学的変化がないというのは少し納得がいかないですね。高木先生が指摘されているようなことで、申請者に聞いてみる必要はあると思います。

○ 三枝座長

今、三森先生がおっしゃったのは、その病理組織の成績を提出していただくということでしょうか。

○ 三森委員

ええ。それと、評価書の 105 ページを見ていただくと、急性遅発性神経毒性試験のデータがありますが、その検体投与群のところを見ますと、ほとんどは異常がないということで、腰部脊髄のところには神経膠症、限局性というのが検体投与群のところでも 1 例あるぐらいなんです。これに対応しているのか、それとも、この臨床症状を示した 23 日目と 13 日目の個体では本当に異常がないと言い切れるのか。そこのところを確かめておいたほうがよいと思います。報告書を見た限りでは、このような形で書いてありますので、因

果関係がわからないんですね。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

重要なポイントを指摘していただいたんですけども、その症状を出した個体の病変を確認したいということで、それは事務局のほうから申請者に要求していただけますか。

○ 堀部課長補佐

ただ、この臨床症状を示した個体の病理の検査は、この検体投与群の A というカラムが切迫殺というふうに区別がされているので、A が切迫殺、B が最終と殺ということで、切迫殺されているのはこの 2 羽ですので、この A というカラムが途中殺の動物の試験成績にはなっていると思うので、何を出させるかについて少しはっきりしないと、もう抄録にはある程度書いてありますよというふうに言われてしまう可能性はあるので。私は、聞き方をどうしようかなと思ってちょっと悩んでいたんですけども。

○ 三森委員

私の言い方がよくないのかもしれませんが、このような臨床症状が生じても病理組織学的な変化が起こらないということについて、申請者の考察が欲しいということです。普通は、翼下垂、開脚と、このような症状が出てくると病理組織学的には何らかの変化が発現して当然だと思います。発現していないということに対する考察がないと、どう評価したんですかということになるんじゃないでしょうか。そういうことです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

事務局、よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

データがというよりは臨床症状で認められたことと病理について、総合的に考察をせよというふうな形で。そうすると、総合的な申請者の見解が出てくると思いますので。また文案は御相談をさせていただきます。

○ 三枝座長

そのようにお願いします。

小野先生は何かございますか。

○ 小野専門委員

ただ今の三森先生の意見で、同意です。ここに書いてある、もらっている資料だけからはちょっと判断できないですけども、基本的に、実験者のほうでどのような原因を考えられるかを、もうちょっとちゃんと考察してほしいと。もしかすると……報告書ってあるんですよね。

○ 堀部課長補佐

申請者のもとにはあるはずですが。この剤は、すみません、今の段階でこちらには求めているものではないので、報告書自体は、今手元にはございませんが、申請者のところにな

いのはおかしいので。

○ 小野専門委員

ああ、わかりました。もしかすると報告書のほうには、その試験施設の試験責任者の考察があるかもしれないので、もしそれがあれば、それも提出してもらおうということで。

○ 堀部課長補佐

報告書は、もう最初からとったほうがいいですか。

○ 小野専門委員

そうですね。報告書も出してもらったほうがいい。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

では、そのようにお願いします。

浅野先生、それでよろしいですか。

○ 浅野専門委員

はい、結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

1点なんですけれども、急性神経毒性試験のところの14行目、33ページ、14行目なんですけれども、最近、本文において急性神経毒性の試験だと、ここに急性神経毒性に対する無毒性量とか。「神経毒性」と単純に書くのではなくて、「急性神経毒性に対する無毒性量」というような記載をしておりますので、ここも、「本試験において、」の後ろに「急性」という言葉を入れさせていただければと思いますが。

○ 三枝座長

では、それは追記してください。よろしくお願いします。

よろしいですか。それでは、亜急性毒性のほうに進んでください。お願いします。

○ 横山評価専門官

35ページ、お願いいたします。

まず、ラットの試験でございます。所見につきましては表27のほうにまとめさせていただいております。事務局からお尋ねさせていただいた事項については2点で、雌のALTの扱いと、あと、雄の429 ppmの肝比重増加の扱いについてです。肝比重増加につきましては、病理の所見も出ていることもあり、御同意いただいたというような御意見を多くいただいております。また、ALTにつきましては、すみません、35ページの28行目のところに「低下」というふうに記載してしまいましたが、こちら、一番下の用量から増加が認められておまして、あまり用量に依存して増えるというような影響ではございませんでしたので、御確認させていただきました。この点については、とらなくてよい

という御意見と、最高用量の 429 だけとってはどうかという御意見をいただいているところでございます。御議論いただければと思います。

また、37 ページになりますが、28 日間の亜急性毒性試験になります。

こちらは、まず通常、ガイドライン上ですと、90 日の試験というのがガイドラインに即した試験となりまして、28 日の試験ということで参考資料とさせていただきましたが、高木先生から、神経毒性を有する物質であるので、このものについては参考資料とする必要はないんじゃないかというふうに御意見いただいているところでございます。扱いについて、御意見いただければと思います。

また、所見につきまして、表 29 にまとめさせていただいておりますが、脱毛が最高用量で、雄ですと 10 分の 10 例、雌では 10 分の 1 例ということで、統計学的な有意差がないんですが、雄でも認められているものでもあり、この表には入れさせていただいているんですが、三枝先生からちょっと御指摘をいただいているところでございます。御意見いただければと思います。

あと、38 ページになります。イヌの 90 日の試験です。雌の 5.4 mg/kg 投与群に、総蛋白とアルブミンの減少の追記をいただいております。こちら、12 週の検査で有意に低下の値が出ておりまして、御追記いただいたものとなります。

あと、続きまして、17 行目ですが、ラットの亜急性神経毒性試験になります。こちらは、FOB ですとか機能検査、神経病理学的検査で、投与の影響が認められてございませぬ。その点につきまして、小野先生に御追記いただきました。また、高木先生からも追記が必要という御意見をいただいているところございました。この試験につきましては、無毒性量としまして、雄で 0.56、雌で 0.57 というふうになっております。

39 ページの 6 行目からになりますが、21 日間の亜急性経皮毒性試験になります。こちら、一番下の用量でコリンエステラーゼ活性阻害が認められております。BUN の増加につきましては、雌雄の——雄の 25、雌の 250 で認められておりますが——有意差のない影響ということで、三枝先生から、クエスチョンマークをいただいているところでございます。

40 ページの一番上ですが、代謝物 Q ですね、こちらの試験が実施されておりまして、特段の毒性所見は認められないという結果になっております。

御説明については以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

では、35 ページからいきたいと思いますので。ALT は単純な記載ミスなんですけれども、事務局からの問いかけに対して、浅野先生、小野先生は同じ意見で、私がちょっと意見が違うという。

浅野先生から御意見を伺えますか。

○ 浅野専門委員

ALT、AST の、ALT の件ですね。これ、三枝先生がおっしゃるように、用量依存性が全体としてはないので、低用量に関しては、また病理組織も変化はないので、とる必要はないと思います。高用量についても程度は少ないんですけども、AST が雌雄とも、両方ともで同時に有意差がついていましたので、その部分をとることも可能かなというところで、ちょっと記載しました。

それから、ほかの試験でも、ALT と ALP、アルカリフォスファターゼというのがやっぱり高用量で出ていますので、その最高用量ではとってもいいのかなという感覚で、記載させていただきました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

小野先生、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

私も浅野先生と同じような意見でコメントを書かせていただきました。

○ 三枝座長

それでは、両先生の意見を反映したいと思います。事務局、よろしくお願いします。

それと、次の亜急性毒性試験の 28 日という、これはかなり短いんですけども、こういう剤ですので、それなりの意味はあるのではないかと。私も高木先生の意見には賛成なんですけれども、浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

そうですね、私もこれ、おっしゃるとおり、よろしいかと思います。

○ 三枝座長

小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

私も賛成です。

○ 三枝座長

それでは、これは参考資料ではなくて、普通、格上げというか。

○ 堀部課長補佐

はい、評価に用いる。

○ 三枝座長

よろしくお願いします。

それと、90 日の亜急性神経毒性試験、これは小野先生に修文いただいていますけれども、私もこれで結構だと思うんですけども、浅野先生、よろしいですか。

○ 浅野専門委員

そうですね、はい。お願いします。

○ 三枝座長

それと次に、21 日の亜急性経皮毒性なんですけれども、これ、私、BUN が突如出てき

たというか、ほかの剤で腎毒性がなかったの、これはどうかなと考えた次第ですけれども、浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

39 ページですね。

○ 三枝座長

そうです。

○ 浅野専門委員

そうですね、これ、ちょっと判断は難しいですけれども、ほかの試験、それから、このものの腎臓での所見というのはほかにありませんので、三枝先生がおっしゃるように、これは毒性としてとらなくてもよろしいかと思えます。

○ 三枝座長

小野先生、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

私も、ここの BUN は毒性としてとらなくてよいと思って、一度削除したんですけれども、農薬抄録のほうを見ましたら、申請者のほうで投与の影響と書いてあったので、特にコメントしなかったんですけれども、全体を見た限りでは、これはとらなくてよいというふうに考えます。

○ 三枝座長

では、この BUN は削除ということでお願いします。

亜急性試験について、ほかに先生方、コメントございますでしょうか。お願いします。

○ 堀部課長補佐

先生、三枝先生から御指摘をいただいた 28 日の亜急性の雌の脱毛ですけれども、取り扱い、いかがいたしましょうか。

○ 三枝座長

浅野先生、いかがですか。振って申しわけないですけれども。

○ 浅野専門委員

ちょっと確認しきれていないんですけれども、ほかの群ではなかったですね。脱毛、10 分の 1 例。

○ 堀部課長補佐

抄録のデータで、126 ページです。雄のほうでは最高用量群で 10 例中 10 例、先ほど御説明差し上げたとおりですが、雌のほうは脱毛、10 例中 1 例ということで、これらの取り扱いについて、どうしましょうかということです。

ちなみに、ほかのところで、出ていると言われるますと、その前の、例えばラットの 90 の試験でも脱毛という所見は見えてはおりますので、これはこの試験だけに限ったことではないんですが、雌の 10 分の 1 というのをどうとらえるか。雄では出ているのは明らかですが、そこだと思えます。

○ 浅野専門委員

そうですね。雌、10分の1例という、例数的には少ないですけども、これは申請者もやっぱり抄録で、両方、雌雄とも400 ppmで脱毛という所見が認められたと書いてあるんです。そのまま反映させてもいいのかなというふうには思います。

○ 三枝座長

小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

私も、ここは薬物の影響だろうと思いますので、この記載したままでよいと思います。

○ 三枝座長

では、脱毛はこのまま残すということをお願いします。

○ 八田専門委員

三枝先生、質問ですが。

○ 三枝座長

はい、どうぞ。

○ 八田専門委員

すみません、ちょっと専門外でもありますし、1つさかのぼってしまう質問なんですが、よろしいでしょうかね。

さっき三森先生がおっしゃっていた抄録の104ページの表のところとかを見ますと、これ、ニワトリの遅発性の神経細胞死ですよ。大脳皮質というのが出ていまして、線条体皮質のことを指すんですかね。鳥類には大脳新皮質はありません。海馬はありますけれども、一体どこを指しているのかなというので。もしもここ、調べるということでしたら、線条体ですと間脳になりますので、広義の大脳ではありますけれども、そこを指して、線条体皮質ということで、鳥の大脳皮質と表現しているのでしょうか。何も出ていないので、どこを見たのかもちょっとわからないんですけども、せっかくもしも要求を何かされるのであれば、どこを見たかをきちっとはっきりさせたほうがいいかなと思ひまして。

○ 三枝座長

それでは、事務局のほうから、この大脳皮質はどこを指すのかという、具体的な。

○ 堀部課長補佐

先ほど、報告書を要求するということでいただきましたので、その中で恐らく、原文が当たっていれば何かわかってくるかもしれませんが。

○ 八田専門委員

Striatum とかというような言葉が多分出てくると思うんですよ、線条体とか。

○ 堀部課長補佐

はい。そのあたり確認を、要求の中でも明確にすることということも追記しつつ、報告書を出させるということで、あわせて見ていただけるようにと思いますので。わかりました。

○ 三枝座長

八田先生、それでよろしいでしょうか。

○ 八田専門委員

はい。

○ 三枝座長

三森先生、お願いします。

○ 三森委員

急性遅発性神経毒性試験のガイドラインがありますので、その皮質というのは横断面で切れているんですね。ですから、線條体からすべて入るような形で3か所切片を作成しているの、出ていると思います。ただ、ここに表記されているのが皮質と書いてあるだけだと思います。

○ 八田専門委員

そういうことなんですかね。

○ 三森委員

ええ。ですから、全部見ていると思います。その表記の仕方は、これだけだと皮質しか見ていないようですが、見ていると思います。

○ 八田専門委員

ほとんど皮質はありませんのでね、鳥ってね。

○ 三森委員

すべて見ていると思います。

○ 八田専門委員

だから、どこかを見ているんだらうなとは思いますが。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

それでは、報告書をとるということで、それで十分だと思います。

それでは、慢性毒性及び発がん性試験をお願いします。

○ 納屋副座長

すみません。

○ 三枝座長

どうぞ。

○ 納屋副座長

38 ページの(4)の90日間の亜急性神経毒性試験、これは問題ないということよろしくございますよね。皆さんに確認です。

と申しますのは、高木先生が懸念されている34ページの急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)で、死に至るような動物で急性遅発性神経毒性があり、この用量ではありとしたときに、ここは、この用量、20 mg だけしかやっていないくて、それ以下ではやっ

いんですね。申請者の回答があるなしは別として、ADI の判断にいいかどうかというところまで含めて、ちょっと確認をして先に進みたいなと思ったので、発言をさせていただきます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

これを読んだ限りでは、症状がなかったもので、よろしいかと私は思ったんですけれども、小野先生、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

私も、この農薬抄録で見た限りですけれども、ここに記載のとおり、神経毒性としてとれるような症状は見られていませんでしたので、ここに記載のとおりで結構です。

○ 三枝座長

浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

私も一緒です。

○ 三枝座長

という御意見ですので、このまま認めるという——はい、どうぞ。

○ 三森委員

農薬抄録の 121 ページに用量設定根拠が載っております。コリンエステラーゼ阻害を見ていって、用量を上げていくと、どうしてもその毒性が出てしまうということから、こういう低い値になっていると思うのです。この用量設定の根拠から見れば、十分だと思えます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。三森先生にも納得していただいたようですので、これで締めたいと思います。

それでは、慢性のほうをお願いします。

○ 横山評価専門官

40 ページをお願いいたします。

まず、イヌの試験でございます。こちらは、雌雄ともに副腎皮質球状帯細胞淡明化などが認められておりまして、この下の用量で無毒性量という結果になっております。次のラットの所見にも関係するかと思うんですが、三枝先生から、こちらの赤血球数ですとか、ヘマトクリット、ヘモグロビンの減少と網状赤血球数の増加について、ポイントとしてマーカーをいただいているところでございます。

40 ページの下の方から、併合試験になります。

結果につきましては、41 ページの表 36 にまとめさせていただいております。

まず、総蛋白の減少につきましては軽度で、用量相関なしということで、御削除いただいております。

また、白血球数と好中球数につきまして雌のほうで御追記いただいております。雄のほうでは有意差はないということで、雌だけ御追記いただいているということかと思えます。この表の記載、このように雌だけということで御整理いただくといえますと、本文中の5行目、6行目の文章ですけれども、雌で有意な増加ということでよろしいようでしたら、5行目、6行目、7行目、そのまま削除してもよろしいかどうか、御確認いただければと思います。

あと、この試験ですが、10 ppm以上投与群の雌で、赤血球のアセチルコリン活性阻害が20%以上認められておりますのと、あと、網状赤血球数の増加というものがございまして、三枝先生からちょっとコメントをいただいているところでございますが、こちら、抄録ですと157ページになるんですけれども、カウントが2%以上の動物の頻度ということで評価がなされてございまして、こちらの扱いについて御議論いただければと思います。

今の現時点では、無毒性量が、雄で10 ppm、雌で1 ppmとなっております。こちら、後ほどになりますが、ADIの設定根拠に係る所見となりますので、お願いいたします。

42ページになりますが、マウスの2年間の発がん試験でございます。こちらについては、三枝先生から、副腎皮髄境界部色素沈着の色素が何かというような御疑問があるということでしたが、ちょっと抄録の情報ではこれ以上のものは見当たりませんでした。

御説明については以上になります。お願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今の御説明にもありましたけれども、私からちょっと先走って発言させていただきますけれども、確かに貧血はあるんだけど、貧血がないところで網状赤血球が出てきて、それがどれだけの意味があるかということが少し疑問になりました。

それで、157ページの、今御指摘のあったように、網状赤血球のカウントが2%以上の動物という、この評価の仕方はいかなものかということをお先生方に実は伺いたいのと、雄の場合はコントロールでも9分の7、そういう動物がいて、雌の場合は、コントロールでは10分の3だけでも、暴露したほうでは10分の8とか10分の10とか出ているということで、これを毒性ととっているようなんですけれども、その点に関して、小野先生、何か御意見ございますでしょうか。

○ 小野専門委員

まず1点目の、2%以上の動物数という評価は余り見かけないので、僕もちょっと、何でこんな形になっているのかは不思議だったんですけれども。

ただ、網状球の増加自体は貧血に絡んで回復期に見られてくるものなので、貧血の程度はそんな強いものではなくて、ちょっと貧血があった、その後の状態の動物は網球が増加しているみたいな、そういうのでばらばらと。貧血のヘマトクリットとかヘモグロビンも出ている週と出ていない週があったりしますので、そういう絡みで出たり出なかったりと

いう感じなのかなというふうに見ていたんですけれども。

ちょっとその 2%以上の動物数という、この検査法自体は余り納得ができないというのは確かです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

貧血との絡みで言えば、やはり網状赤血球の指標というのはあくまで指標として、ヘマトクリットとか赤血球、そちらのほうの数字で判断すれば、毒性としてはいいんじゃないかなというふうに私は思います。

○ 三枝座長

そうしますと、例えば表 36 の網状赤血球増加は、これは毒性としてとったほうがよろしいでしょうか。

○ 浅野専門委員

36 の 10 ppm ですよね。これは要らないんじゃないかと思います。その前の表 34、前の 40 ページのところは、雌雄の差はありますけれども、そのほうできちっとした血液パラメータは動いているので、それを考慮して、加えてもいいのかなとは思いますが。

○ 三枝座長

表 34 では残して、表 36 では 10 ppm は除外ですか。

○ 浅野専門委員

もうきちっと統一するのであれば、表の 34 も網状赤血球の増加というのは除いたほうがいいかなと思うんですね。

○ 三枝座長

これは、実は評価にもちょっと絡んでくるので、また議論したいと思います。

それと、42 ページのところ、11 行目ですか、これが毒性の決め手になっているんですけれども、私個人として、皮髄境界部の色素沈着って、これ、どんなものか想像がつかなかったの、先生方にコメントいただきたいんですけれども、いかがでしょうか。

浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

これに関しては、そうですね、抄録にもこれに対する解釈というのは書いていないんですね。ですから、ちょっとそこは申請者のほうにも伺ったほうがいいような気がします。これ、副腎の皮質に関しては、ちょっと細胞が膨らんでいるような状態になっていますよね。ステロイドの合成が亢進しているかどうかというのが懸念されますけれども、この色素沈着に関しては、ヘモジデリンなのか、どういうふうに解釈しているのか、ちょっと確認が必要かと思います。

○ 三枝座長

小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

同感です。抄録を見る限りでは、ちょっと原因とかどんなものかわからないので、申請者のほうに確認したほうがいいと思います。

○ 三枝座長

それでは、事務局のほうから申請者に、この色素沈着、これを——三森先生、お願いします。

○ 三森委員

すみません、これは ICR マウスで、2 年間で発がん性試験を実施した場合は、加齢性の変化でリポフスチンが皮髄境界部に蓄積してきます。農薬抄録の 184 ページを見ていただくと、コントロール群でも、この皮髄境界部の色素沈着が出ておりますので、それがアクセレートしたということだと思います。メカニズムはわからないんですが、恐らく消耗性の何かの毒性が起こって、こういうところに蓄積してくるのではと思います。ですから、投与に関連する変化とみなさざるを得ないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

これを見る限りでは、今、三森先生がおっしゃったように、投与によって増悪されているという傾向ははっきりしますので、それでは、色素の同定だけ、というか、それを申請者に要求していただけますか。

それでは、次の生殖発生毒性試験のほうに進んでいきたいと思います。よろしくお願ひします。

○ 横山評価専門官

42 ページの 19 行目からになります。

まず、2 世代繁殖試験です。所見につきましては、43 ページ、44 ページの表 40 にまとめさせていただいておりますが、納屋先生から所見につきまして御追記、あと、本文中に御追記いただきました。43 ページの 3 行目からの記載で、妊娠期間中と哺育期間中の体重増加抑制、10 ppm 以上と御意見いただいております、すみません、表中の修正ができておりませんでしたので、こちら、10 ppm のところに修正させていただきたいと思ひます。申しわけございませんでした。あと、こちら、いただきました御意見に従いまして、NOAEL ですね、こちらの数字につきましても修正させていただきました。また、八田先生から、43 ページの 6 行目、7 行目、評価書の記載ですとこの部分に該当するんですけども、兎動物の死亡率が上がったという点につきまして御意見いただいております、御解説いただければと思います。

また、発生毒性試験になりますが、まずラットの試験で、催奇形性は認められなかったという結果になっております。

ウサギの試験では、最高用量の 2 mg/kg で矮小児が認められております。母動物では

毒性が認められておりませんで、認められないという結果になっております。催奇形性も認められないという結果でございます。

御説明は以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、納屋先生からお願いいたします。

○ 納屋副座長

最初にお送りいただいた農薬抄録からは、事務局で記載していただいた中身が確認できなかったんです。それで、メールでお願いをして、2 世代繁殖試験については原著を確認しますというふうに申し上げましたら、PDF で大量のデータをお送りいただきました。丹念に見させていただきました。今これだけあります。

この書きぶりで、私、問題ないと自信を持っていたんですが、先ほど始まる前に横山さんから、43 ページの 4 行、「妊娠期間中及び哺育期間中の体重増加抑制」、ここ、本当にこれでいいですかという御確認をいただきました。いただいた原著、資料を確認しました。そうすると、哺育期間中の体重増加抑制というのは間違いないんですが、妊娠期間中は、ちょっとこれは外してもいいかなと思ひましてですね。ですから、ここは、今この時点で御提案申し上げますが、4 行と、それから 14 行に書いてある「妊娠期間中及び」、ここの部分を削除していただければと思います。

それ以外の内容については、提案したとおりでございます。それで、私は、この試験から見ると、親世代におきましても 10 ppm 以上で影響が出ているというふうに考えております。

発生毒性試験、ラットとウサギについては、原案どおりで異存ございません。

以上です。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

八田先生、よろしく申し上げます。

○ 八田専門委員

私が一番気になったのが、100 ppm 投与の 2 世代目のところ、子どもが 55% ぐらい死んでしまうんですね。それ、全部はねてしまって、表の 40 が斜め線で採用していないというような、そのような書くことになっていまして、その死んだ原因が、抄録ではコリンエステラーゼ活性の阻害ではないかというような考察がされているんですけども、そうすると、これは生殖発生毒性じゃないんじゃないかなという感じもするわけなんですね。そうすると、その 100 ppm の影響というのは、生殖発生毒性の影響として入れていいものか、悪いものかというのは、逆に、解説してくださいとおっしゃられたんですけども、申請者のほうに、どうこれを解釈するのかというのをお聞きしたいというのが 1 点で。

ただ、影響が出ているのはきていますので、これ以上恐らく試験をするということ

は多分ないでしょうから、それを採用するかしないかということで。私がすごく気にしていたのは、採用しなくなると、2 世代目のところが、その影響が全部ないということになってしまって、影響が出てくる量の一つ設定しなければいけないといえますか、それはデザインとしてあるべきだろうと思いますので。そうすると、この試験自体を、ちょっとまたけちをつけられるような、そういうような試験のデザインだというふうにも言えるということになってしまいます。

ただ、100 ppm を一応とって作用があるというふうに認めれば、認めるといえますか、そういうふうになればこの試験は全部成立してくると思いますので、10 ppm、親、F₁ 児、親動物のところでも 10 ppm のところで影響が出てくると、納屋先生の手書かれておられるとおりで、この試験、成立するということがいいんじゃないかなと。

ただ、私が一番お聞きしたいといえますか、今日は毒性の先生方にもお聞きしたかったのは、乳汁への移行という問題が。ちょっと後ろのほうをさっと見たんですけども、どうも書いていない。されていないんじゃないですかね。乳汁に移行して 55% の赤ちゃんが死んでしまうというのは、それを見過ごしていいのかというのが、生殖発生毒性の専門の立場からちょっと離れた議論になるんですけども、皆さんにちょっとお聞きしたいと思ひまして、書かせていただきました。

この表と、ここの書きぶりにつきましては、納屋先生に手を加えていただいたので、結構だと思います。

○ 三枝座長

今のお話からしますと、要するに、子どもに対する毒性としてとらえたほうがいいんじゃないかということでしょうか。

○ 八田専門委員

はい。申請者も結局そういう結論を出していますよね。じゃ、それをどう扱うのかということで。認めておられる、55% ぐらい死んでしまう、そういう薬剤であると。100 ppm であれば。

○ 三枝座長

今の御質問に対して、浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

乳汁に移行して、つまり、幼若動物に対する影響ということですよ。大人というか、通常、毒性試験で用いられるような 6 週齢とか、そういった週齢よりもっと若いという、そういう幼若な動物に対しての毒性という考え方ですよ。そうですね、ここ、確かに死亡動物が、この乳汁に移行して児動物がこれだけ死亡するという事実といえますか、ちょっと確認できていなかったんですけども、これは考慮する必要がある可能性はありますかね、やっぱり。どうですかね。

○ 三枝座長

この乳汁中に移行しているかどうかというのは、データがないので何とも言えないと思

うんですけれども、ただ、母親を介しての、あるいは自分で食べての影響というか。

その他の試験で、実は 11 日齢とか若い動物を使ってやっていて、これでは妊娠している親のほうが毒性が強いと出た、後から出てきますけれども。それと合わないというか、その辺はちょっと矛盾していると思いますけどね。

○ 八田専門委員

私もちょっとに後ろのほうを見ると、妊娠動物の感受性が高いというデータが出ていまして、ここで 55%も出てくるというので、じゃ、親のところで代謝されたものが入っていくと悪いのかなとか、いろんなことを考えるんですけれども、結局、結論が出ないですよ。見過ごしていいか悪いかという判断を、私ではちょっと決められなかったんです。皆さんの御意見をお聞きしたいなと思ひまして。

○ 三枝座長

なかなか難しい質問ですけれども、小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

親の哺育行動自体には影響はないですか。

○ 八田専門委員

特別に何か記載はしていませんね。

○ 小野専門委員

そうすると、乳汁移行の可能性は非常に高いと思うんですけれども、そうなってきた場合、ちょっとこれは田村先生とか動態の先生に質問なんですけれども、この物質の物性からして、乳汁移行の可能性というのはどうなんですか。

○ 山添委員

通常、この脂溶性であれば、乳汁移行はすると思います。ただ、それは半減期には、脂溶性が高いので、血中から速やかに例えば脂肪組織とかに行くような性質の、この場合、筋肉とかいろんなところに行っていますので、その程度の脂溶性があれば、授乳期間中に乳汁には移行していると思います。

○ 三枝座長

今、山添先生から貴重なサジェスチョンをいただいたんですけれども、八田先生、そうなりますと、母乳を介して中毒になったという可能性が考えられますけれども、この 55%が死亡するものの取り扱いについては、どうしたらいいかというのは、ちょっと判断しかねるんですけれども。

○ 八田専門委員

生殖発生毒、その妊娠中での問題ではどうもないというような印象を。これから生まれてきますので、ですから、生殖に対するというか、胎生期、発生で生後発生を入れますと、もちろんここは視野に入りますけれども、いわゆる狭い意味での発生、胎生期での影響ということで見ると、ないと言ってもいいのかなと思うんです。

ただ、55%死んでしまうというか、非常に激しく死ぬデータを提出されていますので、

その取り扱いですよね。それ、後ろの、三枝先生がおっしゃったように、母動物でやったりとか、子どもに直接投与するときの結果が乖離しているという。そうすると、それに対する何か解釈というか、説明が申請者のほうからあってもいいのかなという気もいたしますし、先生方、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

ちょっといいですか。結局、妊娠して、子どもに対して授乳している時期というのを、そこが完全に網羅できているわけじゃないんですよね、最後の試験、11日齢とかその辺です。だから、出生して数日間というのは、結局ここで見られていないわけですよね。その辺も含めて、やっぱりきちっと解釈を求めるのが。今ここで結論、言えないんじゃないかと思うんですけれども。

○ 佐藤委員

今の乳汁移行の話なんですけれども、抄録の199ページには、上から5行目、肉眼的病理検査として、100ppm投与群で死亡した児動物の多くは胃内に乳や飼料がなかったというふうに書いてあるので、むしろ餌は、食べるものがなくて死んでいるんじゃないかと思うんですけれども。だからといって、乳汁に移行していなかったかという話にはならないかと思うんですけれども。

○ 八田専門委員

乳汁の分泌抑制ということですか。それもちょっとわからないですね。ないというだけですもんね。ミルクスポットができていたかどうかという記録があれば、すぐわかることだと思うんですけれども。

○ 佐藤委員

先ほど、ちょっとどなたかがおっしゃっていたけれども、母親の哺育行動みたいなものがどうだったのかというのが問題になるのかなという気もするんですけれども。

○ 三枝座長

申請者に問いかけるとしたら、今、佐藤先生からサジェスチョンいただきましたけれども、哺育行動に対する影響、それから乳汁中に移行する可能性、それと、その他の試験との矛盾点ですか。その3点でよろしいですか。

○ 八田専門委員

はい、結構だと思います。

○ 小野専門委員

198ページの一番下に申請者の見解というのがあって、生存率の低下は顕著であり、母動物毒性による二次的な影響と考えられるというのが申請者の見解のようなんですけれども、だから、二次的な影響というのは具体的に何を言っているのかというのをちょっと確認したほうがいいんじゃないか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

ポイントが絞れてきたみたいですので、この二次的影響ということも含めて、申請者に問いかけていただきたいと思います。

○ 納屋副座長

すみません、よろしいですか。

○ 三枝座長

どうぞ、お願いします。

○ 納屋副座長

乳汁移行はガイドラインにはない項目なので、最初からやっていなくても、こちらとしてはクレームをつけることはできません。ただし、この試験を見たときに、どうしても乳汁移行のデータが必要だと判断すれば、当然これからでも要求できると思うんですけども、そこまで必要かどうかということをもとに皆さんに考えていただいて、必要であれば要求すればいいと思います。ただ、このぐらいの濃度ではヒトの ADI のところではほとんど問題ないので、ヒト健康影響を評価するときには、そのデータは必ずしも必要ではないかもしれません、というのが一つあります。

それから、多分、コリンエステラーゼ阻害によって何らかの異常行動があったりすれば、乳汁分泌はできたかもしれないけれども、親が子どもの哺育をしないような異常行動が出ている可能性が非常に大きくて、その結果、乳も飲んでいなければ餌も食べていない。したがって、それで死んじゃったという可能性が非常に高いと思われまので、100 ppm で子どもが死んだところの理由をどう考えているのかと。親の行動異常なのか、子どもが乳を飲まなかったのかということをもとに、申請者にコメントさせることが必要かなと思います。

それから、私、ちょっと見落としておりました。実は、30 ppm におきましても子どもの生存率が下がっております。4 日生存率が下がっていて、86%に低下していて、有意差がありますので、表 40 の児動物のところ、30 ppm、毒性所見なしではなくて、30 で生存率低下を入れていただいて、もう一つ下に無毒性量が下がるということになるかと思っております。訂正をお願いしたいと思います。

○ 三枝座長

お願いします。

○ 山添委員

先ほどから背景、どうしてということなんですが、僕も正確に覚えていないので、間違ったことを言うかもしれませんが、この抄録 325 ページの代謝のパスウェイのところがありまして、そこに図がかいてあります。そのところで五員環の開裂、先ほどから言った炭酸ガスの開裂に伴ってシステアミンが出るというふうな絵がかいてあるんですね、一番下のところに。たしか僕の記憶では、システアミンが、下垂体より上だから、視床下部のところに抑制系に働くというのがあったと思うんです。そうすると、プロラクチンとかその辺のところに効いていた可能性も否定はできないので、それを含めて考察をしていただくということをしていただければいいんじゃないかと思うんです。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

納屋先生と山添先生に解説いただいて、大分ポイントが絞れてきたみたいですので、今御発言のあったのを含めて、申請者に問い合わせしていただきたいと思います。

納屋先生もおっしゃっていましたが、ADI には直接影響はないので、先に進めさせていただきます。

それでは、遺伝毒性をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

45 ページをお願いいたします。原体につきましては表 41、代謝物につきましては表 42 に結果をまとめさせていただきます。すべて陰性の結果が得られております。

以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

すべて陰性ですので、コメントしようがないかもしれませんが、佐々木先生、お願いします。

○ 佐々木専門委員

コメントのしようがありません。このとおりでよろしいかと思います。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

増村先生、いかがですか。

○ 増村専門委員

私もコメントありません。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、その他の試験に進みたいと思います。

○ 横山評価専門官

46 ページの下のほうからになります。

まず、ラットの 18 週間混餌投与におけるコリンエステラーゼ活性値の変化ということで試験が実施されております。この試験では、10 ppm 投与群の雌の赤血球中アセチルコリンエステラーゼの 20%以上の阻害が認められまして、脳では認められておりません。無毒性量は、雄で本試験の最高用量の 10 ppm、雌で 5 ppm という結果となっております。

47 ページの 9 行目からになりますが、日齢別感受性試験というのが実施されております。妊娠 6 日から 20 日のラットに強制経口投与で試験が実施されております。0.7 mg/kg 体重で、母動物の赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が認められております。児動物については、5 mg/kg で活性阻害が認められております。

47 ページの 28 行目から、児動物による反応最盛期の検出ということで試験が実施されておりまして、11 日齢と 21 日齢の動物が使われております。結果としまして、5 mg/kg で赤血球と脳のコリンエステラーゼ活性阻害が認められたという結果になっております。表のところ、記載ミスがございまして、21 日齢に修正させていただきました。

48 ページの 14 行目から、こちらは急性暴露の影響ということで、やはり 11 日齢と 21 日齢の動物で、単回経口投与で試験が実施されております。こちらでは 5 mg/kg、先ほどの②の試験とはサンプルの採取時間が若干違う試験になっております。結果としましては、5 mg/kg で、雌雄ともすべての日齢でコリンエステラーゼ活性阻害が認められましたが、若齢幼獣の脳のコリンエステラーゼ活性は阻害されなかったという結果になっております。結果については、49 ページの表 45 に数字のほうを確認できます。

あと、反復投与の影響の試験が 49 ページの 4 行目からになります。11 日齢と 43 から 46 日齢の動物で 11 日間、強制経口投与で実施されております。5 mg/kg で、児動物と若齢成獣の雌雄ともに、赤血球と脳のコリンエステラーゼ活性阻害が認められております。

19 行目からはまとめということで、妊娠母動物が最も高い感受性を示しており、胎児、児動物、若齢成獣の感受性はおおむね同等であったというふうにまとめとなっております。こちらの書きぶりがわかりにくいということで、小野先生と高木先生から御修正の案をいただいているところでございます。

50 ページ、代謝物についてのコリンエステラーゼ活性阻害の比較の試験が実施されております。代謝物 D、E、F、H で、これは血漿のブチリルコリンエステラーゼの活性値が検討されております。代謝物では特に影響が認められないけれども、ホスチアゼートでは活性値の低下が認められたという結果になっております。

以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

先ほども少し話題に上がりましたけれども、ネズミの週齢というか日齢の差によって感受性、あるいは妊娠動物での感受性を比較していきまして、先ほど結論として出されていますけれども、妊娠動物が最も感受性が高いということでした。

コリンエステラーゼ活性阻害という意味で、この辺が NOAEL を決めるのに大分影響してきますけれども、一つ確認したいのは 50 ページの、小野先生が NOAEL としてあらわしたほうがいいんじゃないかという御提案と、高木先生のほうは最小作用量として出すという、これについて、浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

理想的には NOAEL がいいのかなと私は思っています。ADI に直結するところで、どうしても最小作用量となると、それからさらに係数とかが必要になってくると思いますので、NOAEL で考えたほうが私はいいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、小野先生の御提案に従って、書きぶりを修正していただきたいと思います。

その他の試験で、ほかに何かコメントございますか。小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

いや、特にないんですけれども、先ほどちょっと話題になった乳汁移行の件ですけれども、こちらの試験を見ると、幼若動物で特に強い阻害があるというわけでもなさそうだとということで、もしかしたら、先ほどのやつは母動物への影響だったのかなと。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、幾つか申請者に対する要求もありますけれども、本質的には、高い値での話であって、ADI は、今まで得られた、審議した内容から決められると思いますけれども、先生方、いかがでしょうか。

それでは、食品健康影響評価のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

51 ページになります。

ラットを用いた動物体内運命試験の結果、体内吸収率は 81.4 から 85.5%と算出されました。体外への排泄は速やかで、主要排泄経路は尿中で、ほかに呼気中への排泄も多く認められております。

植物体内運命試験の結果、可食部において 10%TRR を超えて検出された代謝物は Q と P のグルクロン酸抱合体と J となっております。

ホスチアゼートを分析対象とした作物残留試験も実施されております。

各種毒性試験結果から、ホスチアゼート投与による影響は、主に脳及び赤血球コリンエステラーゼ活性阻害、副腎（皮質束状帯細胞質空胞化等）並びに血液（貧血）に認められております。急性神経毒性試験では、ラットにおいて高用量で FOB 項目、自発運動量の変動が認められましたが、神経組織に病理所見は認められず、こちらは確認が必要ですが、今のまとめとしては、遅発性神経毒性は認められなかったという記載となっております。発がん性、催奇形性、遺伝毒性は認められておりません。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、妊娠期間の延長が認められております。

植物に特有な代謝物 Q を用いたラットの体内運命試験では、大部分が未変化で尿中に排泄され、代謝物は検出されておられません。また、代謝物 Q の急性経口毒性はホスチアゼートに比べて弱く、遺伝毒性に関してはいずれも陰性の結果でした。以上から、農産物中の暴露評価対象物質をホスチアゼートのみと設定とまとめさせていただいております。

また、ADI についてですけれども、今回、案 1 と案 2 を作成させていただきました。

まず、案 1 につきましては、得られた無毒性、表 47 に記載する通常のデータパッケージで、一番小さな NOAEL が 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験の 0.055 となりますので、こちらを根拠に設定した場合の案というのが案 1 となります。

また、案 2 のほうは、こちらは先ほどの慢性毒性／発がん性の併合試験ですが、影響が認められたのが 10 ppm で、その下の用量が 1 ppm と、若干公比が広いことがあります。ほかの試験も考慮した場合ということでつくらせてもらったものです。

具体的には、こちらの抄録のほうの後ろに黄色い仕切り紙が入っておりまして、安全性の考察というのがございますが、その 5 ページに、各試験の投与用量とコリンエステラーゼの赤血球のコリンエステラーゼ活性に対する影響をまとめた一覧表がございまして、こちらで用量の関係を御確認いただければと思うのですが、2 年間の併合試験、5 ページの一番下のほうの試験になりますが、10 ppm では 71%と、30%程度の阻害が出ているんですが、その下の用量が 1 ppm で、その上にほかの試験は記載があるんですけども、その間で用量をとって試験をした場合に、そこでは 20%以上の阻害が認められていないという点から、案 2 というものをまとめさせていただきました。この場合、2 年間の併合試験の 10 ppm が 0.54 として、この近傍ぐらいに無毒性量があるのではないかと考えた場合、先ほど、その他試験で実施されておりました日齢別感受性試験では NOAEL が 0.1 とございましたので、そちらのほう小さな数字ということでまとめさせていただいたものです。

この辺、御議論いただければと思います。どうぞよろしく願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

事前に浅野先生と小野先生からは案 2 でいいのではないかという御意見ですけども、納屋先生、コメントいただけますか。

○ 納屋副座長

私は案 1 のほうがいいと思います。

というのは、案 2 は、妊娠動物に投与して、親と子どものコリンエステラーゼ活性阻害だけを見ているんですね。これは発生毒性試験ではないんです。すべてのパラメータを見た結果、NOAEL がこうだったんだよと言っているわけではなくて、コリンエステラーゼ活性しか見ていない。もしもそういうことをおやりになるのであれば、健常なボランティアのヒトを使ってやっていただいて、コリンエステラーゼ活性がどの程度の濃度・投与量から阻害されるのかということに焦点を当てて、そういうことをなされた上でのデータを出してくださったんだしたらもうちょっと考慮できるのではなからうかと思うんですが、そうではありませんので、不十分な毒性試験の一部分のデータだけを使って無毒性量、ADI の根拠にするというのは、私は適切ではないと考えます。

それに比べて、案 1 のほうはフルデータ、やった上での NOAEL が求まっていますので、こちらから求めるほうが従来の方法にかなっているのではないかなと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

おっしゃるとおりですね。そのとおりだと思います。毒性でいいというところをなるべく考え合わせていっても完全に考え切れませんので、今、納屋先生がおっしゃったとおり、案の1というので、これは一番適切と今考えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

小野先生、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

案1で結構です。

○ 三枝座長

それでは、結論が出たようですので、案1で、ADIは、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.055 mg/kgを根拠として、それを安全係数100で除した0.00055 mgというふうにしたいと思います。よろしいでしょうか。

ということで、結論を出したいと思います。

○ 堀部課長補佐

暴露評価対象物質のところを御確認いただきたいと思います。先ほど加筆をせよと言われたものが図らずもこちらの評価書に入っておりますので、このような書き方のものを先ほどのものにも記載をするということでもいいかというふうに、あわせて見ていただくと非常にありがたいです。すみません。

○ 三枝座長

田村先生、暴露評価対象はこれでよろしいでしょうか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 堀部課長補佐

先生、こういう書き方を先ほどの評価書にもすればいいということですね。すみません。

○ 田村専門委員

そうですね、はい。極めて適切な書き方をさせていただいています。よろしく願います。

○ 三枝座長

それでは、今日は順調に進みまして、ADIも求められましたけれども、事務局から今後の進め方について、願います。

○ 横山評価専門官

まず、今日御意見いただきました内容に基づきまして評価書の修正を、現時点で修正させていただきます。

あと、永田先生、御欠席でしたので、御確認していただく点もございますので、その点も対応させていただきたいと思います。

あと、申請者に確認する事項については、どのような文言で確認したらよいかという点につきまして、評価書の修正案とともに先生方にお送りさせていただきますので、御確認をお願いできればと思います。

当面の作業としては以上になります。どうぞよろしく願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

ほかに、先生方からは何かございますか。

ないようですから、事務局から今後の進め方、お願いします。

○ 堀部課長補佐

今後の開催日程について御連絡を差し上げます。本部会でございますが、前回と今回が少し日が近づいてしまったのですが、次回は少し間があきますが、10月30日、火曜日の開催を予定しておりますので、よろしく願いいたします。また、幹事会でございますが、幹事会は再来週、9月27日の木曜日を予定しております。いずれも14時からスタートの予定でございます。どうぞよろしく願いいたします。

事務局から以上です。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

それでは、大分早く終わりましたけれども、本日の審議はこれで終わりたいと思います。どうもありがとうございました。