

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 一 部 会 第 26 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 25 年 4 月 26 日（金） 14：00～17：10
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
 - (1) 農薬（フェノブカルブ、ダイアジノン）の食品健康影響評価について
 - (2) その他
4. 出席者
 - (専門委員)
上路座長、赤池副座長、相磯専門委員、津田専門委員、福井専門委員、堀本専門委員、
義澤専門委員、若栗専門委員
 - (食品安全委員会委員)
佐藤委員、三森委員、山添委員
 - (事務局)
姫田事務局長、磯部課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、横山評価専門官、
進藤技術参与、南係長、齊藤係長、木村係長、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 フェノブカルブ農薬評価書（案）（非公表）
 - 資料 3 ダイアジノン農薬評価書（案）（非公表）
 - 資料 4 論点整理ペーパー（非公表）
 - 参考資料 1 平成 25 年度食品安全委員会運営計画
6. 議事内容
 - 堀部課長補佐
それでは、定刻でございますので、ただ今から第 26 回農薬専門調査会評価第一部会を
開催いたします。
本日は、評価第一部会の先生方 8 名に御出席いただいております。食品安全委員会か
らは 3 名の委員が御出席でございます。
議事に入ります前に、冒頭、人事異動につきまして御報告を申し上げます。4 月 1 日付
の人事異動でございますが、長らくお世話になりました工藤係長が FAMIC に異動いたし

ました。後任として、齊藤係長が着任しております。

○ 齊藤係長

齊藤と申します。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

よろしくお願いいたします。

それから、事務局の中でとても温かい采配がありまして、農薬班は余りにも補佐の出来が悪いので、もう一人、人をつけてやろうということで、新しい戦力をつけていただきました。木村係長です。御紹介いたします。

○ 木村係長

木村と申します。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

残りの4人です。引き続きよろしくお願いいたします。

それでは、以後の進行を上路先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 上路座長

それでは、本日の議題に入っていきたいと思います。

本日はフェノブカルブとダイアジノンの食品健康影響評価でございます。

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非公開でございます。よろしくお願いいたしますと思います。

事務局のほうから資料の確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

お手元でございますが、本日の議事次第、座席表、専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料1でございますが、いつもの農薬専門調査会での審議状況一覧。資料2は、先ほど座長から御紹介いただきましたが、農薬フェノブカルブの評価書（案）のたたき台。資料3は、同じく農薬評価書ダイアジノンのたたき台。資料4は、振り分けの際等に用いました論点整理ペーパーでございます。ダイアジノンにつきましては、1回目の審議のポイント等も記載させていただいたところでございます。

それから、参考資料1でございますが、年度が変わりましたので、平成25年度の食品安全委員会運営計画をつけさせていただきました。本日、議事がたくさんございますので、この参考資料1につきまして口頭で御説明することはいたしません。後ほどお読みいただきまして、何か御疑問の点等ございましたら、いつでも事務局までお問い合わせいただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

本日の配付資料は以上になりますが、先生方、何か過不足等ございませんでしょうか。

○ 上路座長

よろしいですね。

続きまして、事務局のほうから、「食品安全委員会における調査審議方法等について」ということで、御説明を願いたいと思います。

○ 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の参加に関する事項について、御報告させていただきます。

本日の議事につきまして、先生方からあらかじめ御提出いただきました確認書を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いませんでした。

以上でございます。

○ 上路座長

今、御説明がありましたけれども、提出いただいた確認書についての何か御意見等ございませんでしょうか、相違がなければということ。

ありがとうございます。

それでは、早速フェノブカルブのほうに入りたいと思います。

経緯も含めまして、事務局のほうから御説明願いたいと思います。

○ 横山評価専門官

資料 2 に基づき説明させていただきます。

経緯についてですが、資料 2 の 3 ページにも記載させていただいております。2010 年 9 月に魚介類の基準値設定、2012 年 5 月にポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値設定及び飼料中残留基準設定の要請に関して、厚生労働大臣と農林水産大臣により意見聴取がなされたものでございます。この剤については、2011 年 10 月に第 11 回の評価第一部会で審議いただいております。そのときに ADI を設定していただいたのですが、その後、2012 年 5 月に残留基準値の設定要請がまたございまして、その新たな評価依頼の際に、追加の試験成績が提出されましたので、その内容について御確認いただく次第でございます。

追加された試験というのが、この剤は動物用医薬品にも使われるもので、動物用医薬品の承認に関して提出されていた資料が追加されました。

毒性試験で追加されたのが動物用医薬品に関するもの、それと、飼料に関する基準の設定依頼もありましたので、畜産物関係の飼料、これらが追加されました。具体的には資料 2 の評価書（案）の 2 ページを御覧いただきますと、網かけにさせていただいている部分、乳汁移行試験、畜産物残留試験、急性毒性試験、発生毒性試験が追加になりました。

それでは早速ですが、まず、評価書（案）の 17 ページをお願いいたします。

乳汁移行試験が追加されました。この試験の条件ですと、投与期間及び休薬期間を通じて、乳汁中のフェノブカルブは検出限界未満という結果が出ております。

また、同じページの 22 行目からになりますが、残留試験でブタ、ブロイラー、採卵鶏の試験が出ております。やはり残留については非常にわずかで、125 mg/kg 投与群、飼料当たりの濃度ですが、ブロイラーの脂肪で最大 0.07 µg/g 検出されたほかは、いずれも検出限界未満という結果になっております。

続きまして、毒性試験になります。21 ページをお願いいたします。

21 ページの上のほうの (1) 番の急性毒性試験①と書いてあるものにつきましては、抄録に記載のあった試験でして、既に御審議いただいたものでございます。

今回追記したものが 11 行目からの (2) の②の試験になります。具体的には、22 ページの表 10 のとおりになりまして、経口・経皮に関しましては、既に出ていた試験と同様の値が出ているのではないかと思います。また、マウスの皮下の試験と白色レグホンの経口の試験が追加されております。この試験については、評価資料として扱ってよいというような御意見をいただいているところでございます。

追加した試験ではないのですが、1 点確認をお願いしたい点がございまして、24 ページからの 90 日間の亜急性毒性試験です。1 ページおめくりいただきまして、25 ページの表 14 についてです。事務局よりということで確認させていただいたのですが、こちらは、前回御審議の際に病理組織学的変化の胸腺の退行性変性とはどのような変化か説明することという要求事項を出していただいております、回答自体は御了解いただいていたのですが、この説明の中で、この退行性変性ですが、生理的な退縮像であると考えられるというような回答がございまして、この所見の表の中でどのように扱えばよろしいか判断できなかったもので、この扱いを伺わせていただいたものでございます。

この扱いにつきまして御意見をいただきました。すみません、25 ページの事務局からの枠の中にありますラットの胸腺重量ですが、絶対重量を mg と記載してしまいましたが、すみません、g の間違いです。

それで、こちらについて、退行性変性という表現は不適切で、胸腺萎縮というふうに修正いただいた上で、用量を雄のほうは 270 ppm から 810 ppm に移動いただいて、雌のほうは所見ととらなくてよいという御意見をいただいているところでございます。

次が 29 ページになります。発生毒性試験でラットの試験です。②の試験としまして、強制経口のデータが出てまいりました。①の試験は混餌のもので、それに対して今回追加されたものが強制経口の試験となります。

この試験では、投与群の各 6 匹を自然分娩させて、分娩及び哺育所見について試験されておまして、その内容も記載させていただいたのですが、堀本先生から、この自然分娩群については、母動物が少ないことですか、出生児数が調整されていないこと、ガイドラインで求められていないことを理由に、評価対象から除外したという説明をした上で、評価対象から除外してはという御意見をいただきました。

ですので、29 ページの案といたしまして、哺育所見について試験されたというところがございしますが、ここに堀本先生からいただいたような理由を書いて、その部分については評価対象から除外した旨説明した上で、30 ページの自然分娩群における所見については削除ということで、整理させていただければと考えているところでございます。御確認いただければと思います。

また、すみません、1 点、29 ページの 33 行目から 34 行目の記載ですが、強制

経口の場合は、いつも発生毒性の場合は使用した溶媒を記載させていただいておりまして、こちらに記載が漏れてしまいました。溶媒については資料のほうに記載があったのですけれども、開示してよい資料かどうかという点が、今、確認がとれてございまして、開示してほしいということで申請者の方に連絡して、確認ができた上で、ここに追記させていただこうと考えているところでございます。

31 ページですけれども、遺伝毒性試験につきましては、審議済みの部分ですけれども、林先生から、少し記載整備の御意見をいただきました。31 ページの 24 行目と 32 ページの 12 行目、それと 32 ページの表の脚注です。「陽性であった」というところを「弱陽性であった」というふうに補足していただいております。

試験の部分について、追記の部分ですとか御確認をお願いした部分についての説明は以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、今御説明いただきましたけれども、今日は平塚先生がいらっしゃっていないのですけれども。

○ 堀部課長補佐

平塚先生からいただいたコメントについては、投与量の記載、kg/体重ではなくて、飼料でしたので、確認の上、修正いたしました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

植物・環境のところは終わって、25 ページの表 14 のところ、胸腺萎縮のところを確認させていただきたいのですけれども、25 ページの表 14、雌の 1,620 の胸腺退行性変性をどういうふうに捉えるのか。

○ 義澤専門委員

オリジナルは胸腺の退行性変性と記載されていますが、これは一般に退縮、Involutionといわれるものですが、組織学的に Involution も、萎縮の Atrophy も区別ができません。この場合、剤の影響として観察された変化であることから、Atrophy、萎縮という用語に修正したほうがベターだと判断しました。

それから、胸腺重量を確認したかったのです、一番鋭敏に変化があらわれてきますので。胸腺重量は比重量、実重量とも動いている雄の 810 ppm 以上を影響と考えるべきだと思います。組織学的な変化も含めて、萎縮という変化は、雄の 810 ppm 以上から影響として判断すべきだと考えました。

以上です。

○ 上路座長

雌のほうは。

○ 義澤専門委員

雌のほうは変化はありません。

○ 上路座長

わかりました。

相磯先生、よろしいですか。

○ 相磯専門委員

義澤先生がおっしゃられたとおりで、雄の胸腺重量については 810 ppm 以上で、実重量、比重量ともに有意差もついています。毒性影響として捉えるほうがいいと思います。

○ 上路座長

津田先生も、このところはよろしいですね。

○ 津田専門委員

はい。

○ 上路座長

それでは、亜急性のところは終わって、次の 27 ページ以降の慢性毒性、このところはないと。

29 ページの 32 行目から、発生毒性試験のところです。最後のところで、堀本先生からの 30 ページにあるコメントを追加して文章を修正するという内容だったと思います。

堀本先生、いかがですか。

○ 堀本専門委員

理由として、ガイドラインで認められていないからというのがいいのかどうか、わからないのですが、そのへんは今までの経緯でどうかと。その前の 2 つについては、非常に妥当だとは思いますが、除外する理由のところで、ガイドラインで求められていないという理由で外したことがあるのかどうか、そのへんも確認だけしたいなと思ったのです。

○ 上路座長

それはどの試験ですか。

○ 堀本専門委員

発生毒性試験の 30 ページの一番下のところで、要するに自然分娩群に関して評価から除外しようというところの理由です。

○ 堀部課長補佐

ガイドラインで求められていないからという理由で削除したというのは、余りないかと思いますが、もちろん、ガイドラインにないことというのは 1 つ理由にはなると思うのですが、すけれども、その他試験のような場合ですと、ガイドラインにないものでも当然やってくる場合がありますので、ガイドラインにないことは、余り強い理由ではないのかなと、今までの評価書の中では思います。

むしろ、先生が御提案いただいているように、母動物が少なく、ここでは自然分娩で本当にどういう兆候が出ているのか見切れないということであれば、先生が最初書いて

いただいたように、母動物が少ないことと、出生児数が調整されていないということがこの毒性の判断でどれくらい影響があるのかというのは、ちょっと私にもわからなかったもので、そこは私も先生に伺いたいなと思っていたのですが、母動物が少ないことというのは、1つ大きなポイントになるのかなとは思っていました。

○ 上路座長

了解いただけましたでしょうか。

○ 堀本専門委員

もちろんそれでよろしいと思います。ただ、出生児数については、これは考察の理由は、出生児数が多かったためというところにかかわってくるので。よく見ると、通常は4日で4・4に調整して、後の発育を均等にするために条件を揃えるのですが、この場合はずっとそのまま、出生児数が少ないものは少ないまま育てて、多いものは多いまま育てているので、そういう意味ではちょっと評価が難しいかなと思っています。

○ 堀部課長補佐

そうすると、先生がここを外される一番大きな理由は、母動物のnが少ないことということですね。

○ 堀本専門委員

そうですね。それがメインで、あと出生児の調整もしていないというところも入れていただければいいと思います。

○ 上路座長

福井先生、生殖発生毒性試験全体を通しまして、今、堀本先生からの追加修正もありましたけれども、それ以外何かございますでしょうか。

○ 福井専門委員

ございません。

○ 上路座長

遺伝毒性のところ、林先生に直していただきまして、若栗先生からは修正が入っていませんけれども、何かお気づきの点ありましたら。

○ 若栗専門委員

特にコメントはございません。

○ 上路座長

それでは、全体を通しまして何か残された問題点等ございましたら。お気づきの点、よろしいですか。

それでは、食品健康影響評価のところの説明をお願いしたいと思います。特に37ページの5行目からのところについて、詳細に御説明願いたいと思います。

お願いします。

○ 横山評価専門官

まず、今回の追記に伴って記載させていただいたのが36ページの畜産物残留試験につ

いてです。ブロイラーの脂肪で最大 0.07 µg/g 検出されたほかは、検出限界未満であったという内容を追記させていただきました。

また、37 ページです。この ADI の設定に関して安全係数を幾つにするかという部分です。前回審議していただいて、このような記載になっている部分ですけれども、こちらは、マウスを用いた発がん性試験ですけれども、現行ガイドラインを充足していないという理由で、発がん性試験に供した動物種がラットの 1 種類になってしまったということで、これをどう考えるかという点を前回御議論いただきました。

ラットの亜急性毒性試験の無毒性量と、2 年間の試験の無毒性量の関係をマウスのほうに置きかえて考えた上で、2.数倍という関係があるのではないかと考えられると、マウスのほうの慢性毒性発がん性試験における無毒性量も、2 の付近になるのではないかということで、ラットの試験を根拠として、追加係数 3 を追加するということが、妥当であるというふうに考えられたものでございます。

そのようにして ADI ですけれども、ラットの 2 年間の試験の 4.1 を根拠に安全係数 300 で除して、0.013 の御判断をいただいていたところでございますが、この内容についても御確認いただければと思います。お願いいたします。

○ 上路座長

5 行目のところのマウスを用いて発がん性試験の[14.(2)③]というのは。

○ 堀部課長補佐

34 ページの試験です。

○ 上路座長

34 ページのこの試験ですね。これの用量設定が不十分だったような気が、そんな話があったと思うのですけれども。

○ 義澤専門委員

試験方法自体が、ガイドラインに満足していないということと、投与量がものすごく低いということが議論になったと思います。

○ 上路座長

それでこういう書き方、安全係数をいくらかけるかというので、ここのところを別途検討し直したと思うのですけれども。一応それで終わったと思うのですけれども、書いていただいて、これで御理解いただけるかどうかということでございます。

マウスのほうの発がん性試験がなくて、ラットの発がん性試験 1 つしかなくなってしまったと、そのところの説明になっています。よろしいでしょうか。一度見ていただいていますからいいと思うのですけれども……。よろしいですか。なぜ追加係数を 3 にするのかというところで、前に大分議論したような気がしております。いいですね。

それでは、ADI を決定させていただきたいと思います。何か御質問等ございますか。よろしいでしょうか。

それでは、ADI の根拠ということで、ラット慢性毒性試験の 2 年間の試験で、4.1 とい

うところが無毒性量になっています。安全係数 300 で除しまして、0.013 mg/kg という
ことで設定したいと思います。

よろしいでしょうか。

それでは、事務局のほうでもう少し整理して、今日は、何か申請者のほうに聞くところ
は何も残っていないですね。

それでは、今後の進め方について、事務局のほうから御説明願います。

○ 横山評価専門官

少し記載を整備する部分がありますので、そちらを修正させていただいて、次は幹事会
に進めさせていただきたいと考えます。

○ 上路座長

これは先ほどおっしゃったように、動物用医薬品としての審議もあるのですか。

○ 横山評価専門官

幹事会が終わったら動物用医薬品専門調査会のほうで審議が。

○ 上路座長

そういう順番ですか。わかりました。

それでは、フェノブカルブについては、これでおしまいにしたいと思います。

続けさせていただきます。ダイアジノンについて、事務局のほうから御説明願いたいと思
います。

よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

それでは引き続き、次は、資料 3 に基づき説明させていただきます。

経緯ですけれども、資料 3 の評価書（案）の 4 ページになります。

2008 年に魚介類の基準値設定について、2012 年 1 月に飼料中の残留基準の設定、
2013 年 3 月にポジティブリスト制度の導入に伴う暫定基準設定の要請に関して、厚生労
働大臣及び農林水産大臣より意見聴取がなされているものでございます。

この剤に関しましても、2008 年 9 月 19 日の、これは総合評価第一部会で審議いた
っておりまして、その際に ADI を設定いただいているのですけれども、要求事項が出さ
れまして、それに対する回答の対応をしてきていたところです。

今般、その回答が出されたのと、あと、追加で新しく実施された試験が提出されてお
りますので、それらを追記させていただきました。特に追記した部分ですとか、要求事項の
回答に関する部分を中心に、今日は御審議いただければと考えております。

まず、この剤について 9 ページ、要約にも御意見をいただいておりますが、こちらは全
体的に御覧いただいて、また、網かけのところにつきましては ADI の設定にかかる部分
でもございますので、後ほど御議論いただければと思います。

本剤は有機リン剤でして、10 ページの 6 のような構造のものです。コリンエステラー
ゼを阻害することによって殺虫活性を示すと考えられているものでございます。

早速ですが、12 ページをお願いします。

要求事項といたしまして、動物体内運命試験を再度実施することというものをいただいております。

まず、ラットの試験が追加で実施されました。12 ページの 18 行目からのものです。

血中濃度推移についてですけれども、結果は表 1 のとおりになりますが、全血及び血球中における放射能の排泄は血漿よりも緩やかで、全血、血漿及び赤血球における C_{max} 、AUC は、用量の増加にほぼ比例して増加したというような結果が得られております。

13 ページをお願いします。

吸収率は、低用量投与群では少なくとも 95%、高用量群では少なくとも 90%と算出されております。

分布ですけれども、結果は表 2 のとおり、特に膀胱でも高い値が得られておりまして、これは残存尿の影響というふうに考察されております。

14 ページになりますが、平塚先生から御意見をいただいております、残留放射能の濃度に顕著な性差が認められているということで、性差の理由について示す必要があるという御意見です。また、この脂肪組織で検出されている放射能ですけれども、有効成分そのものか代謝物に由来するののかということが、どのような代謝物が出ているのかということかと思っておりますけれども、この点も示す必要があるという御意見です。

14 ページ、代謝につきましては、推定経路といたしまして、チオリン酸エステル結合の加水分解、イソプロピル部分の水酸化、O-脱アルキル化であると考えられております。ここは平塚先生に御修文いただいております。

15 ページをお願いします。

この試験では、ダイアジノンの活性体であるオクソン体、代謝物の記号としては M1 が代謝物として検出されておらず、このことについて確認が必要という御意見です。HPLC の分析条件ですね、こちらを確認したいという御意見かと思っております。

また、代謝物として抱合体の検出の有無、こちらもあわせて確認が必要という御意見です。

排泄ですけれども、結果は表 4 のとおりで、主要排泄経路は尿中という結果になっております。

16 ページのラットの試験については審議済みです。

17 ページ (3) の試験も審議済みのものです。

(4) のヤギの試験が追加されました。こちらは JMPR の評価書に記載のある試験になります。主要成分としまして、肝臓、腎臓などで代謝物の B と D が考えられております。また、脂肪組織では、未変化のダイアジノンと M2 とされております。

18 ページ、ニワトリの試験です。これも JMPR の評価書からの記載です。排泄物の酸及び酵素の処理で B と D が認められたという結果で、これらの代謝物は抱合体として存在していたと考えられるというような記載がされております。

動物については以上になります。

○ 上路座長

平塚先生は、今日いらっしゃっていませんけれども、平塚先生から出された代謝の性差が大きいので、これについて確認してくれということと、ダイアジノンの活性体のオクソン体、これについて検出されないけれども、検出限界とか分析法がいかなるものかということの確認をしてほしいということです。

それで、ダイアジノンのオクソン体、M1 については、植物体でもほとんど検出されていないので、多分 M1 から簡単にほかのものに加水分解されるので M1 が蓄積されにくい、検出されにくいのだろうというふうに思いますけれども、その確認をしてほしいということだと思います。

ということですが、ほかの先生方、代謝のところはよろしいでしょうか。その 2 つのところを平塚先生からいただいた要求事項に回答してくださいということでございます。

次、お願いします。

○ 横山評価専門官

植物体内運命試験で 18 ページからになります。

こちらにつきましては、稲の試験について御確認などいただいていたところですが、も、水稻につきましては、登録内容の整理がなされまして、既にもう登録がないという状況という説明がありました。

それとあわせて、畑地で主に使うということで、大根とりんごの植物体内運命試験のデータが追加で提出されました。

まず、りんごの試験になります。18 ページの 12 行目ですが、葉面の散布で試験が実施されております。果実においては、主要成分としてダイアジノン及び代謝物 B が認められております。

すみません、この 19 ページの表 7 ですが、抱合体の各試料中の放射濃度が抄録に追記されましたので、その内容を若干修正させていただいております。

19 ページの 5 行目から大根の試験です。こちらは、葉面散布または土壌処理で試験が実施されております。根の部分で、主要成分は代謝物 B、葉の部分では主要代謝物は B と B のグルコース抱合体という結果になっております。こちら、記載ぶりについて御修文いただいております。

あと、(3) 以降の試験ですが、既に前回御審議いただいたところから抄録に入っているものですが、代謝物の出方が、新しく実施されたこれら大根とりんごの試験と、水稻ですとか (3) 以降の試験と、出てくるものが違うということもあります。先ほどラットの代謝でも話題になりました、例えばオクソン体の代謝物 M1 が (3) 以降では出ているということもあります。これらの試験をどのようにまとめてよろしいか伺いましたところ。まとめて記載でよいというふうに上路先生から御

意見をいただいているところです。

(3) は水稻の試験で、おめくりいただいて、21 ページの (4) も水稻、ほうれんそうなどの試験、ケールの試験などがございます。

まとめといたしまして、22 ページの 23 行目になりますが、植物における主要代謝経路ということでまとめるということで、ダイアジノンの酸化によるオクソン体 M1 の生成と、その後の加水分解による M11 及び M13 の生成、ダイアジノンの加水分解による B、M10、M12 の生成、ダイアジノンの水酸化による M2 の生成及びその後の加水分解による D の生成、B の水酸化及び抱合化というふうに考えられております。こちら、上路先生に記載の修正をいただいております。

続きまして、22 ページの 30 行目から土壌中運命試験になります。

まず、好氣的土壌中運命試験が追加されました。結果はおめくりいただきまして、半減期としましては 6.5 日から 32.9 日、推定代謝経路としましては、チオリン酸エステル結合の開裂により分解物 B が生成され、さらに分解されて無機化されるか、土壌結合性残留物に取り込まれると考えられております。

24 ページの 4 としまして、水中運命試験では、加水分解試験が追加されました。推定半減期ですけれども、pH 4 で 1.8 日、pH 7 で 67.9 日、pH 9 で 44.7 日という結果です。

25 ページになりますが、水中光分解試験も追加されております。推定半減期が、滅菌自然水ですと 8.0 日、滅菌緩衝液で 7.9 日、東京春の太陽光換算で、自然水で 23.1 日、緩衝液で 21.7 日という結果が得られております。

26 ページの 14 行目から、畜産物残留試験として、豚、ブロイラー、採卵鶏の試験です。飼料当たり 100 mg/kg 投与群の脂肪で 0.09 から 0.17 µg/g、10 mg/kg 投与では 0.02 µg/g 程度検出されております。

ブロイラーでは、やはり脂肪で 0.05 µg/g、採卵鶏では、全卵黄中で検出限界以下という結果になっております。

27 ページです。

泌乳牛の試験で、代謝物 M2 が大網及び腎周囲脂肪で認められております。そのほか、組織などでは、乳汁も含めて代謝物 M1、M2 は検出されなかったとされております。

15 行目からニワトリの試験で、いずれの試料においてもダイアジノンは検出されなかったとされております。

27 ページの 23 行目からの (3) の魚介類の推定最大残留値ですけれども、この水稻への使用がなくなったということで、この値が変更になっておりまして、修正させていただいております。

説明は以上になります。

○ 上路座長

18 ページ以降は植物体内運命試験から環境、あるいは畜産物の残留のところまででございます。

18 ページの植物体内運命試験の、私から出した確認事項に対して、こういう回答がされるというのは、ちょっとむっとしたのですけれども、言ってもしょうがないということで、議事録に残すべきなのかどうか、私自身、ちょっと腹が立つような内容です。今さらやってもしょうがないということで、仕方がないなというふうに思いました。

まとめていただきましたのはこれで結構です。それで、私は見ていてあっと思ったのですけれども、文章の中で「オキソン体」「オクソン体」という両方の言葉が使われています。例えば 15 ページの平塚先生からのコメントの中では、「オクソン体 (M1)」で出ているのですが、後ろのほうの代謝経路のところでは「オキソン体 (M1)」と書いてあるのです。「オキソン体」なのか「オクソン体」なのか、どちらが一般的ですか。「オクソン」ですかね。

○ 山添委員

前回のときには「オクソン」を使っていました。

○ 堀部課長補佐

同じことを思って、「オクソン」と書いた評価書があったような気がします。

○ 上路座長

OXON ですから、「オクソン」ですかね。

○ 堀部課長補佐

XO なので「キ」とも「ク」とも読めるので。以前評価した剤があることは頭にひらめいているのですが、名前が出てきません。後で確認して整合性をとりたいと思います。

○ 上路座長

お願いします。私自身もどっちも使っているような気がしましたので、ここだけは確認してください。

28 ページまで何もないということにしたいと思いますけれども、よろしいですね。

それでは、28 ページ以降の一般薬理のところからお願いいたします。

○ 横山評価専門官

28 ページの一般薬理は、御審議済みであります。

30 ページからの急性毒性試験についても、審議済みです。

31 ページの表 13 にありますとおり、原体混在物についても試験が実施されております。

31 ページの 10 行目から急性毒性試験ですけれども、審議済みのところですが、前回の審議時に、表の 14 になりますけれども、雄ですと 300 mg/kg ですけれども、自発運動量低下と自発運動低下というものの、雌の 300 で自発運動量低下が出ていて、その上の用量の 500 で自発運動の低下というのがありまして、下の用量で既に自発運動量の低下というのが認められているのであれば、上の用量の自発運動低下、重ねて書かなくてもというような御指摘があったかと思います。

一般状態の項目にあるものと、FOB の項目であるもの、両方書いていたのでちょっと紛らわしくなってしまうのですけれども、このままでよろしいかどうか、御確認い

ただければと思います。

32 ページの下のほうからの急性神経毒性試験、2 本目の試験になります。

こちらは、33 ページになりますけれども、「事務局より」で御意見を伺わせていただいております。LOAEL の用量の 150 mg/kg 体重投与群ですけれども、赤血球の AChE の阻害が雄では 17%と、調査会の判断ですと 20%から影響ということですので、この上の用量で雄がどの程度の阻害率であったかというような情報もなく、EPA の評価書からの記載であることもあり、これ以上追えないということもあり、そのままの記載とさせていただいているということで、扱いについて確認させていただいております。

これについては、事務局の提案でオーケーという御意見をいただいております。

33 ページの 11 行目からの急性神経毒性の補足試験ですけれども、記載ぶりですね、AChE の活性阻害についての記載ぶりを修正していただきました。ありがとうございます。

34 ページになりますけれども、補足試験が何本か実施されております。

2 本目の AChE 活性に対する影響のところですが、こちらでも記載整備をさせていただいております。内容のほうは、特に変えてございません。

34 ページの下の方からの急性遅発性神経毒性試験です。これにつきましては、35 ページになりますが、神経病理組織学的検査で、検体投与群の 12 羽中 5 羽で上頸部または中位から胸部の脊髄に軽度から中程度の軸索膨化と好酸性物質の蓄積が観察されているのですが、軽微であるということで、急性遅発性神経毒性に関連したと判断するには疑わしいというような記載があったのですが、さらに補足としまして、5 行目、運動機能障害等も認められないことによりというふうに追記いただいております。

結論としまして、この試験では、8 行目になりますが、明らかな急性遅発性神経毒性が認められなかったという結論になっております。記載内容について御確認いただければと思います。

(8) の試験では、流涎及び横臥の後ろの括弧の中の記載を削除いただいております。

急性に関しては、主な変更点などは以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは 28 ページに戻っていただきまして、一般薬理試験、それとその次の急性毒性試験の結果でございますけれども、観察された症状等々につきまして、こういう表現でいいかどうか、もう一度確認をお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。表 11、12、13 のところまで、よろしいですか。

その次の (2) です。31 ページからの急性神経毒性のところ、自発運動低下と、自発運動量低下というところの書き方、これについて 3 人の先生方からオーケーということですが、赤池先生から何かコメントは。

○ 赤池副座長

もちろんこのままでも結構だろうと思うのですが、ただ、西川先生からの御指摘

も拝見しますと、確かに表 14 で自発運動低下と自発運動量低下というのが、このままの形で 2 つ並びますと、ぱっと見たときにちょっと奇異な感じもするかなと。もちろん測定方法等が違いますけれども、本質的には同じ内容のものを示していますので、特に強く主張するものではありませんけれども、自発運動量低下ということで統一してしまってもよろしいのではないかと思うのですけれども、その点、いかがでしょうか。

○ 上路座長

毒性の先生方、いかがでしょうか。自発運動量低下という形でまとめてはいかがかということでございます。

○ 津田専門委員

赤池先生のおっしゃるように、同じものを見ていて、片方はもっと定量的に調べていて、そのほうが感度がよいだろうという判断でいいのではないかと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

相磯先生は。

○ 相磯専門委員

津田先生の意見と同じです。実際の測定した項目、自発運動量低下にまとめても支障ないと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

義澤先生、よろしいでしょうか。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

それでは、自発運動量低下のみということにお願いしたいと思います。

その次の 33 ページのところですが、ここは、相磯先生、義澤先生、オーケーですね。

それと、33 ページの (4) のところも書き方を直していただいたということでございます。

ここまでよろしいですね。

その次、34 ページの 7 行目ですが、先ほど打ち合わせの際に、括弧の中に「②の試験の 100 mg/kg 体重投与群でも、雄 1 例で縮瞳が認められた」ということを書いてあると、何となく 9 行目から 10 行目のところの無毒性量というのにつながらないのではないのかということ、私は思ったのですけれども。あるいは記載の方法をもう少し変えるというようなことも考え、このままではちょっと誤解を招くのではないのでしょうかということで、御検討願いたいと思います。よろしくお願いします。

それで、本試験においてはというのは、5 行目から書いてあるこの 250 mg/kg という、

この結果をもとにして無毒性量を決定しているのですけれども、この 7 行目からの括弧のところが入ることによって、本当にこれでいいのという疑問が起きました。

これは EPA のデータの中でそういう書き方をしているらしいのです。それで、2 の試験ではということで、これは試験数が 5 匹でしたっけ、5 匹のうち 1 匹でその症状が認められているが、EPA では毒性影響としていないみたいな、もしこの括弧の中を書くとしたら、そういう何かもう少しわかるようなことを追記したほうがいいのではないのでしょうかということを話し合っていました。いかがでしょうか、御検討ください。

私は、下の②というのは、AChE 活性に対する影響を見ているのだから、何も 7 行目のこの症状を記載する必要がないといえられないような気がするのですけれども、相磯先生。

○ 相磯専門委員

ちょっと確認させてください。この②の試験というのは、(5) の急性毒性試験の説明の最初のところを見ますと、「先のラットにおける急性毒性試験② [8.(3)] の補足試験」ですから、32 ページの 13 行目からの試験に当たるわけですね。違いますか。

○ 堀部課長補佐

そうです、32 ページの 13 行目の試験が急性神経毒性試験の②です。

○ 相磯専門委員

ここに 100 mg/kg 体重での縮腫の記載が……。

○ 堀部課長補佐

いえ、そうではなくて、この縮腫の所見というのは、(5) の②、すなわち 34 ページの 12 行目からの AChE 活性の試験で、恐らくターゲットは ChE ですが、神経症状の検査もやって、そのときに 100 mg の投与群で、雄で 1 匹縮腫があったということだと思うのです。アメリカの評価書なので、詳細はよくわからないのですが、パート 1、パート 2 という書き方になっていて、ここの 12 行目からの試験をパート 2 というふうに称しているのですけれども、パート 2 の試験でも縮腫が 1 例見られたという書き方になっているので、前の試験ではなくて、ここの試験のことを言っていると思います。

○ 相磯専門委員

ありがとうございます。わかりました。

それで、ここの①と②の試験ですね。これは別々の試験ですね。

○ 堀部課長補佐

そのようです。

○ 相磯専門委員

そうすると、この①のところで括弧内の②の試験、100 mg/kg 体重投与群での縮腫、これは誤解を招きやすいので、消したらどうでしょうか。

○ 義澤専門委員

書くのだったら、②のところに書くべきだと思います。今、見たら、②の試験は 100 mg、それから 250、500 mg も縮腫が出ていますので、縮腫のことを書くのだったら、②

の試験に 100 mg 以上で認められたということを書くべきではないでしょうか。

○ 上路座長

あえて書くな。ただし、②番は AChE の試験だから、試験の項目以外だといえ入
れなくてもいいというのが、多分津田先生の答えかと。

○ 津田専門委員

皆さん、そうだと思います。これを除いて、しかも判断を全体として誤ることはない、
100 ではもう既に出ていますから、そのとおりでいいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。いいですか、事務局。せっかく書いていただいたのですがけれど
も、すみません。では、34 ページの 7 行目からの 2 行分は削除ということにしてくださ
い。

○ 堀部課長補佐

すみません、その 34 ページの②のほうの試験ですけれども、今ごろ私が読み直してこ
んなことを申し上げるのは恐縮なのですが、まず、21 行目ですけれども、アンダーライ
ンを引いてあるところの後ろのほうで「AChE 阻害」、ここだけ「活性」という言葉が落
ちているので、「AChE 活性阻害」とさせていただきます。

それから、23 行目ですが、雄の無毒性量ですけれども、すみません、私のチェックミ
スで、100 mg で雄は影響が、AChE の活性阻害が出ているのですが、雄の投与群、その
100 の下が 10 なので、25 ではなくて 10 に修正させていただきます、すみません。

○ 上路座長

そこまでいいですね。

その次に、35 ページの 5 行目のところですが、相磯先生と義澤先生が追記して
くださいました。「運動機能障害等も認められないことにより、」ということの追記のと
ころ、ここについて確認をお願いしたいということでございます。これが必要であるのか
どうか、あるいは入れておいたほうがよりわかるからということだと思うのですが、
ここは。

○ 三森委員

座長、よろしいですか。赤池先生にお伺いしたいのですが、病理組織学的に陽性対照群
の TOCP と同じような軸索障害が起こっていますね、軽度から中等度と。しかし、運動
機能障害がないから、これは遅発性神経毒性とは言わないということですね。これは、そ
のような判断でよろしいのでしょうか。形態学的に認められていても。

○ 赤池副座長

形態学的に軽度であるということが恐らく重要だろうと思います、陽性対照と比較し
て。なおかつ、運動症状が出ていないと。その両方合わせれば、毒性所見ととらなくても
構わないのではないのでしょうか。

○ 三森委員

文章を読むと、35 ページの 3 行目の「胸部脊髄に軽度～中等度」ですが、この中等度という病変は、頭に浮かべてみると結構な変化だと思ってしまうのです。しかし、その下の 5 行目のところで「軽微であり」と書いてあるので、整合性がないです。中等度なのになぜ軽微なのか、御専門の赤池先生にお伺いしたかったわけです。

○ 上路座長

何か言葉をよりわかる形で追記するというようなことを。

○ 堀部課長補佐

すみません、ここは抄録の記載と評価書の整合性がとれていません。抄録のⅧ-40 ページを御覧いただければと思うのですが、ここを読んでいただくと、軽度から中程度の変化が見えているのは陽性対照群でして、検体投与群については、3 行目の後ろからになるのですが、上頸部または中位から胸部脊髄に軽度の軸索膨張と好酸化物質の蓄積が観察された、と書いてあるので、この検体投与群の 12 羽中 5 羽で認められたのは軽度から中程度ではなくて、軽度です。

だから、同じ変化が認められたのだけれども、陽性対照群に比べれば程度的には軽いものであったということは、先ほど赤池先生がおっしゃった御説明どおりだと思います。

その上で、確かに三森先生がおっしゃるとおり、そういう病理の変化があっても、判断として遅発性神経毒性がないかどうかというような論点になって、先ほど赤池先生に御解説いただいたとおり、軽度であればよいのではないかとということで、御納得いただけるのかどうかというところが論点になるかと思います。

すみません、事務局のほうで再度のチェックが落ちていました。申しわけありません。

○ 義澤専門委員

これ、陰性対照群は何も変化が出ていないのですね。このような場合はヒストリカルコントロールデータで、これぐらい軽度な変化が認められるという情報があれば否定しやすいと思うのですが、相磯先生、どう思われますか。

○ 相磯専門委員

確かにヒストリカルコントロールデータがあれば、それが否定しやすいのですけれども、なかなかそういうデータがないと思います。

そこで、今回義澤先生と追記させていただきましたけれども、実際に障害が出ていないということで、それを記載しておけばいいのではないかと思いますけれども。

○ 上路座長

赤池先生、今の先生方の御意見をまとめていただきまして、お願いします。

○ 赤池副座長

たしか今までもこういった病的に、神経病理学的に軽度な変化が出たというケースはあったと思います。その場合は、軽度な場合には、運動機能障害が伴っているかどうかで判断していたように思います。

この剤のように運動機能障害はないという場合、病的な変化が軽度であれば、神経毒

性としてはとってこないという判断を行ってきたように記憶しておりますし、この場合も同じ判断で適当だというふうに私は判断いたします。

○ 上路座長

三森先生。

○ 三森委員

今の説明でわかりましたので、その後ろの②、③から総合的に考えても、これだけということですので。3 行目の記載のところで中等度が間違いであったということで安心しました。

○ 上路座長

ありがとうございます。ここまでよろしいですね。

では、その次にお願いします。

○ 横山評価専門官

36 ページ、お願いします。

まず、ラットの 90 日間の亜急性毒性試験が追加されました。所見につきましては、表 16 のとおりで、結果は 37 ページになりますが、一番下の用量の雄で赤血球、雌で赤血球と脳の AChE の活性阻害が認められております。事務局より伺っていた点ですが、抄録のほうではベンチマークドーズの考え方で、阻害率 20%となる用量を算出しているところなのですが、評価書のほうは、従来どの用量でどの程度の変化が認められたかということに基づいて NOAEL など設定してきているという点を踏まえて、従来どおりの記載とさせていただいております。

このような扱いでよろしいか、御確認いただければと思います。

津田先生からは、従来どおりでよいという御意見で、相磯先生、義澤先生からは、従来どおりの記載でよいと考えますが、部会の先生方の御意見を確認してくださいという御意見をいただいております。

38 ページからの (3)、(4)、(5) のラットの試験ですが、前回の審議の際に参考資料とされておりましたが、その参考とした理由の記載がございませんでしたので、それぞれ脚注に追記させていただきました。海外評価書からのものは海外での扱いを確認しました。また、(5) の試験については、病理組織学的検査が実施されていないためという理由をつけました。

また、39 ページをおめくりいただいて、この試験は参考資料とされておりましたので、無毒性量の記載は削除させていただきました。

続きまして、39 ページの 15 行目からのイヌの試験です。これも追加提出されたものです。

まず、この投与量ですが、最高用量について 15 mg/kg から 10 mg/kg に変更した理由を記載する必要があるという御意見をいただきまして、脚注に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。

所見につきましては、表 21 のとおりとなります。まず、事務局から御意見を伺ったこととしまして、雄では投与後 15 日間、雌では 7 から 18 日間の休薬期間を設けて、その後検査などが行われているということかと思うのですけれども、この休薬動物の所見につきましても、所見の表に入れさせていただいております。

この扱いについて伺ったところなのですが、休薬期間の検査のタイミングを確認することという御指示をいただいております、この抄録では確認できませんでしたので、報告書で部会後に確認することになるかと思えます。

あと、この試験もベンチマークドーズを使って、AChE の阻害作用の無毒性量について算出されているところでございます。これについても従来どおりの記載方法で記載させていただいております。

また、事前に事務局から確認させていただいていなかったのですが、この試験は AChE の活性阻害についてどの用量から無毒性量とするか、抄録で御確認いただきたいのですが、

VIII-61 ページにこの試験の阻害の度合いについて記載がございます。上のほうに AChE 活性測定結果という表がございます、13 週のところを見ますと、雄の最低用量の 0.3 で、試験終了時、本当にわずかなのですが、79%と、ふだん影響と見る基準となる 20%を若干上回る低下が認められておりまして、こちらについて事前にお伺いしていなかったのですが、雌では 11%の阻害というような点も含めて、評価書（案）ではこの 0.3 を無毒性量と整理させていただいたのですが、このような扱いでよろしいか、念のため御確認をお願いできればと思います。この試験については、以上になります。

41 ページになりますが、こちらは参考資料につきまして、その理由を追記して、無毒性量について削除をさせていただいております。

42 ページの（11）の試験です。ラットの 21 日間の亜急性吸入毒性試験が実施されております。事務局よりで事前にお伺いさせていただいたのですが、31 行目からの記載、無毒性量の用量の判断についてなのですが、1 $\mu\text{g/L}$ 以上投与群の雌雄では、脳の AChE の活性阻害が 13%と 15%で、20%以下になります。雌では赤血球の AChE の活性阻害があるので、雌の影響量は 1 $\mu\text{g/L}$ になります。その下の 0.1 $\mu\text{g/L}$ ですが、雄の情報がありまして、赤血球の AChE の活性阻害が 18%とあります。EPA はこの 0.1 $\mu\text{g/L}$ の雄に影響ととっていきまして、この評価書でも、雄の無毒性量は 0.1 $\mu\text{g/L}$ 未満というふうにそのまま記載していますということをお伺いさせていただいたのですが、普段海外の情報がわかれば、20%以上というところで切って判断しているのですが、今回のケースの場合は、0.1 $\mu\text{g/L}$ で 18 でしかないというのはわかるのですが、赤血球の AChE の雄のその上の用量での変化がつかめないで、独自でどの用量からが影響でというのが判断できない状況かと思いましたので、このように EPA の判断のままの記載とさせていただいているところがございます。この扱いについて御確認いただければと思います。

43 ページになります。(12)の試験で、亜急性神経毒性の試験です。こちらの無毒性量の記載についてなのですが、この試験では、神経毒性を示唆する症状ですとか、検体投与に関連した神経病理組織学的変化が認められないというような結果になっています。ですが、この剤では、例えば(13)の試験ですが、高用量になりますと、振戦など行動上の神経毒性が認められていることもありまして、この試験では、AChEの阻害が認められた用量で、神経の行動などの影響が認められてはいないのですが、亜急性神経毒性に対する無毒性量は幾つというふうにまとめさせていただいているところでございます。

次の試験につきましても、神経毒性の症状などが出ているのは3,000で、症状などに対しては300で影響が出ていないのですが、有機リン剤でAChEの活性阻害が認められているということがございましたので、無毒性量の記載の際に、「亜急性神経毒性に対する無毒性量」というふうに記載させていただいているところでございます。この(12)、(13)、これらについてこのような記載でよろしいか御確認いただければと思います。

(14)の試験も同様に少し修正させていただいているところでございます。御確認をお願いできればと思います。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、36ページに戻っていただきまして、ここからたくさんの亜急性毒性試験の結果が出ております。

37ページのところでございますが、今までどおりの評価、いわゆる申請者のほうは、用量活性相関というような形で計算して出したのだけれども、評価書では今までどおりに記載させていただいております。それでいいのかどうかを確認してくださいということが出てきましたけれども、津田先生、相磯先生、義澤先生から、いいというお考えが出されております。

赤池先生も、これはこれでよろしいですね。

○ 赤池副座長

はい、このとおりで結構です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

その次に、39ページの(6)のところですが、これに関して休薬試験に関してもう少し情報が欲しいのだけれどもというコメントが、相磯先生、義澤先生から出てきました。何か追加することはございませんでしょうか。

○ 相磯専門委員

見落としていたのですが、この休薬期間に関する情報というのは、抄録のⅧ-56

に記載されているようです。違いましたか。

○ 義澤専門委員

これは解剖日ですね。病理検査したのはこの日なのですが、血液学的検査をしたのはいつなのか、それを知りたくて、このようなコメントを書きました。休薬するときなのか、通常は本試験が終わったときと休薬期間が終わったときに両方の時点で検査すると思います。

○ 相磯専門委員

血液検査のタイミングですか。

○ 義澤専門委員

そうです。病理検査は解剖したときの、どっちにしても毒性は毒性という判断をしています。

○ 上路座長

それは申請者のほうへ……。

○ 義澤専門委員

確認していただくだけでいいです。

○ 上路座長

確認するということだけでよろしいですね。わかりました。

いいですね。事務局のほうでは何か。

○ 横山評価専門官

採血のタイミングを確認すればよろしいですね。

○ 義澤専門委員

そうです。

○ 上路座長

それと、40 ページの下ボックス、ここについて、これは先ほどのものと同じですね。

その次に、参考資料に対しては、無毒性量を書かないということで、そのところは消していただいています。

それと、43 ページの上ボックスですけれども、21 日間のラットの吸入毒性試験のところ、これは EPA のデータを書いておりますけれども、これでいいのかどうかと。EPA の判断をそのまま受け入れる結果になったのだけれども、これでよろしいかどうかということが赤池先生に求められていますけれども、いかがですか。

○ 赤池副座長

事務局のほうから説明していただいた内容で結構だと思います。やはり評価書の評価ということのある程度限界が来ているのかなと思います。上の投与量でどういうデータかわからないということがありますので、やはり書かれているとおりに、今までの基準と違いますが、EPA で書かれているとおりの判断をせざるを得ないのではないかと思います。

○ 上路座長

事務局、よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

補足ですけれども、この間、評価書評価で幹事会で御審議いただいたものでも同じような事態が起きまして、15%程度の変化があったので毒性と取りました、と海外評価書に記載があったものがございます。その際にも、幹事会でも、これは上の用量の変化がわからないので、海外の判断をそのまま受け入れざるを得ませんねという御判断をいただいたケースがございます。幹事会でこれを問われないかという先生方の御懸念を払拭するために発言させていただきました。

以上です。

○ 上路座長

その次に、(12)、(13)、(14)というところで、最終的なまとめ方、亜急性神経毒性に対する無毒性量という記載を入れていただきましたけれども、ここのところに対してはいかがでしょうか。

○ 赤池副座長

よろしいでしょうか。ChE 活性に対する阻害というのは、もちろんこれ自体は生化学的な検査ですけれども、やはり神経毒性の指標の一つとしてとっていますので、亜急性神経毒性に対する無毒性量という記載ぶりで結構だと思います。

○ 義澤専門委員

1点、事務局からの問い合わせで、赤血球のイヌの90日試験ですが、ChEの値をどうするか。VIII-61の雄の0.3 mg/kgの13週のときの21%減っているのをどうするかということですが、この場合は、プレ値が85%と低い値です。したがって、6%ぐらいしか下がっていないのです。だから毒性ととる必要はないのではないかと考えています。赤池先生、いかがでしょうか。

○ 赤池副座長

はい、そのとおりで結構だと思います。

あと、イヌの実験ですので、余り有意差云々ということを書いてはいけないのかもしれませんが、このデータ自体、4匹でやって、有意差がないということがありますので、とらなくて結構だと思います。

○ 上路座長

下のほう、反復投与試験についてというところで、もう少し詳しく書いてくださったということですね。

これで亜急性毒性試験まで一通り見ていただきましたけれども、ここまで何か気になるところ、あるいは抜けているところはありますでしょうか。

相磯先生、津田先生、義澤先生、よろしいですか。

それでは、ちょうど半分来ました。3時40分まで休憩させてください。

(休 憩)

○ 上路座長

それでは、始めさせていただきます。

44 ページの慢毒からです。お願いします。

○ 横山評価専門官

44 ページのラット、45 ページの 6 カ月は審議済みです。

45 ページの (3) のイヌですけれども、肉眼所見、25 ページですけれども、腸管壁の浮腫性肥厚、肉眼所見のため削除させていただきました。御確認ください。

45 ページからのイヌの試験になります。動物の試験の中で一番低い NOAEL の値がこの試験で得られる 0.15 というものになります。後ほど食品健康影響評価のところで、全てのエンドポイントが出そろったところで御審議いただきたいと思うのですけれども、一番低い NOAEL がこれですけれども、0.015 というのは 0.5 ppm ですけれども、その上の用量が 150 ppm と余りにも離れていて、150 で影響が出たからといって、0.5 ppm を本剤の ADI の設定根拠にするにはどうかなという議論が前回ございまして、この間の用量にあるラットのほうを NOAEL の設定根拠としてとったという経緯があって、必ずしもこの試験の信頼性がとか、そういうことではなくて、用量設定の問題ではないかなと、議事録などを読んでいて考えたところです。

ですので、この試験というのではなくて、後ほど ADI の設定根拠をどれにするか御審議いただいて、必要に応じて食品健康影響評価のところの書きぶりを少し修正するとか、そういった対応をさせていただいてはどうかと考えているところなのですけれども、また、御議論いただければと思います。

続きまして、ラットの併合試験、46 ページになります。

おめくりいただきまして、47 ページ、表 30 ですけれども、いつもどおり 2 年間の総合的な判断の表がつくられているところなのですけれども、「事務局より」にも記載させていただきましたとおり、最近、52 週の間と殺群の所見と、この 2 年間総合して考えたときの所見が大きく違うようなときには、2 枚つくってはどうかというような議論が幹事会でございまして、基本的には 2 枚つくった上で御審議いただいて、残すか残さないかということでやっていこうというふうに一旦なったのですけれども、この剤につきましては、1 年間の慢性毒性試験で認められない所見が甲状腺重量だけでしたので、今回は 1 枚だけの作表にさせていただいております。これでよいという御意見をいただいてもいるところございまして、これでよろしいか、御確認いただければと思います。

47 ページの 4 行目からの (6) の試験ですけれども、先ほど座長から修文いただきまして、10 行目、「膣排泄物が認められたことから、」、ちょっとつながっていませんで、「排泄物が認められた。」でお願いします。すみませんでした。

続きまして、47 ページの (7) のマウスの試験です。

こちらですけれども、48 ページの本文の記載についてです。前回審議の後の記載としまして、8 行目に、「なお、ChE 活性は測定されていない。」というような記載がございまして、発がん性試験で ChE 活性の測定されていない試験ということで、そのような判断がされたということかと思います。

「事務局より」で少し記載させていただいたのですけれども、先日の幹事会で、有機リン剤の発がん性試験で、全く同じように生化学的検査もやっていないし、ChE の活性の測定もされていないという剤がございました。

ガイドライン上は、発がん性試験は、血液生化学的検査も実施が求められておりませんし、ChE 活性についても特に求められている項目ではございません。ただ有機リン剤で、ほかの試験の結果もあわせて見るに、幹事会の剤の説明ですけれども、仮に ChE 活性の測定をやると、体重増加抑制などのエンドポイントに比べると、もっとも下の方に NOAEL が行ってしまうのではないかというような点が議論されまして、議論された有機リン剤、その剤に関しましては、全体の試験結果を見ながら、その試験は、非常に高い用量でも影響が見られなかったというような結果だったのですけれども、ChE 活性を測定すればもっと下になるかもしれないので、今回はそういう点を踏まえて、無毒性量は設定しないというような判断をしようというふうな事例がありまして、それに倣って記載を修正させていただいた次第でございます。

そのときの幹事会で何か決まったということではなくて、幹事会で話し合われた点というのは、剤によっていろいろな試験項目の、試験によっていろいろな試験項目をやったり、やっていなかったりとかございますし、剤の特性によっていろいろな注目すべき点が違うので、こういった判断については剤ごと、試験ごとに、各部会の専門家の先生にケース・バイ・ケースで御判断いただいてはどうかという、今までどおり運用してはどうかという点が確認されたということでございまして、何をどう考えるべきでということなことが決定されたということではございません。

この剤につきましても、ほかの試験結果と比べますと、仮に ChE の活性が測定されていたら、もう少し下のほうで影響が出る可能性があるかと思いましたので、幹事会のときの剤の記載ぶりに合わせてこのような修正をさせていただいたのですけれども、扱いにつきましては、先生方、御議論いただければと考えるところでございます。

よろしくお願いいたします。

その次の試験のマウス②の試験ですけれども、こちら、参考資料というふうに既に整理していただいておりますので、試験動物数が少ないということもありますので、その点をまず脚注に整理させていただきました。

また、参考資料につきましては、無毒性量については通常記載しておりませんので、この試験は消し忘れてしまったのですけれども、16 行目の「ことから、」17 行目の「考えられた。」というところまで削除、あと、特段に無毒性量の設定に関係ないので、「なお、

ChE 活性は測定されていない。」というところも必要ないのではないかと思います。こちら、御確認いただければと思います。

説明は以上になります。お願いします。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、44 ページに戻っていただきまして、ここからです。

(1)、(2)、(3) というところで、それほど大きな問題はございません。

46 ページのところ、いわゆる「用量設定が適切でなかったと記載するならば」と、これは相磯先生と義澤先生のほうから、要約のところにも書いてありましたけれども、このところで、そういう意味のことを書いたほうがいいのかということだと思います。

先ほど事務局から説明がありましたけれども、打ち合わせの際に、この試験はこの試験として成立しているのです、ここは用量設定の適切であるかどうかとか、そういうのは最後の ADI 設定のところを持っていけばいいのではないのかという判断をさせていただきました。それでいいのかどうか、義澤先生と相磯先生のほうで御検討ください。

○ 義澤専門委員

この試験としては成立していますので、上路先生が言われたことで私はいいと思います。

○ 相磯専門委員

それでいいと思います。

○ 上路座長

ということで、御了承を得られましたので、それをお願いします。

それで 5 番目、その次に、慢性毒性発がん性試験のところ、今までもそうなのですが、2 年間の分と、52 週と 104 週ですね、ここのところを 2 枚の表にするのか 1 枚の表にするか、ケース・バイ・ケースというようなことで進んできたような気がしますけれども、この剤に関しては 1 枚でいいという御判断だと思います。それでよろしいですね。

その次に、48 ページのところですが、発がん性試験で、ChE 活性が測定されていないためという断り書き、これは先ほど事務局からお話がありましたけれども、ここのところをあえて入れる必要はないのではないのかということだったのですけれども、赤池先生の御判断をお願いします。

○ 赤池副座長

はい、そのとおりで結構だと思います。

○ 上路座長

そうしますと、4 行目の体重増加抑制が認められたというところで終わりになるのですね。そういうふうに、事務局として。

○ 堀部課長補佐

先ほど ChE 活性の測定を消したいと申し上げたのは、②のほうの試験です。①の試験

に関しては、これは前回の幹事会のときの剤と同じように無毒性量をつけなかった理由として書いているので、ここは、もし先生方の御了解をいただければ、4 行目はそのまま残させていただいて、むしろ 16 行目、17 行目の網かけのところを消させていただければというのが事務局からの提案です。

○ 上路座長

すみません、ありがとうございました。

それでいいですね。

○ 三森委員

すみません、私も勘違いしていました。

○ 上路座長

絶対的にこうだというのがまだ幹事会としての、何となく……。

○ 堀部課長補佐

ケース・バイ・ケースで判断するのでしょうかということを確認いただいたというのが幹事会で、今回のケースは、先ほどの御説明で御納得いただけるのであれば、4 行目のような記載にさせていただければと思っております。

○ 上路座長

相磯先生、義澤先生、こういうことで、幹事会の検討の背景はこうだったということで御了承いただけますでしょうか。

○ 相磯専門委員

はい、わかりました。それで、(8) のマウスの②、これについては参考資料なので、無毒性量が記載されないと。したがって、ChE 活性が測定されなくても、自動的に不要ということ。

○ 上路座長

もちろんです。発がん性は認められなかった、ここだけです。

○ 堀部課長補佐

それで、そのことに関連して、今、座長が最後に御発言になったところなのですが、この試験、(8) の試験と (6) の試験ですけれども、両方とも観察匹数が少ないために参考資料に落としています。ここは先生方の御判断もあろうかと思うのですが、そのような場合に、参考資料に落とすと自動的に無毒性量はつけないというところは、ルール化しているようなのですけれども、発がん性の判断は、動物数が少なくともできるものなのか、あるいは発がん性の判断も動物数が少なければしないほうがいいのか、そこはどう考えたらいいのでしょうか。

○ 義澤専門委員

この参考資料の試験の中においては、発がん性は認められなかったという記載はできますよね、参考資料であろうが。それは書くべきではないのですか。

○ 上路座長

匹数に影響がある。

○ 義澤専門委員

この試験においてはということで。

○ 三森委員

よろしいですか。匹数が 25 から 50 匹と書いてありますね。これは対照群が 25 匹なのです。投与群は 50 匹使っていますので、発がん性の評価はできると思います。今の (6) と (8)、48 ページです。どちらも発がん性は認められなかったという用語はつけておいてよいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。相磯先生もよろしいですね。

○ 相磯専門委員

はい、よろしいです。

○ 堀部課長補佐

そうすると、逆にこの 2 つの試験というのは、検体投与群は 50 匹ということで、発がん性試験のガイドラインを満たしています。ただ対照群が少ないだけなのですが、参考資料になるのか、評価に使える資料になるのか、逆にそこはどちらなのでしょう。

○ 義澤専門委員

ただ、病理検査臓器がガイドラインに比べたら少ないような気がします。例えばⅧ-329 とかを見ていましたら、検査臓器は少ないと思うのです。

○ 上路座長

匹数だけでなく。

○ 義澤専門委員

はい。主要臓器はやっていますけれども、ちょっと足りないところがありますね。

○ 堀部課長補佐

ただ、ガイドライン上は通常という言葉が入っているので、ここを全部やらないといけないかということに関しては、「通常」ですので、この検査対象臓器で本剤の発がん性が見られるということであれば、特に臓器が足りないということでわざわざ外す必要もないようにも思われます。

それから、今抄録を見たのですけれども、はっきりはしませんが、その他病変部という言葉もあるので、ある程度、何か異常がありそうなものは見ていると考えた場合に、本剤の発がん性評価の妥当性を御判断いただければと思います。

○ 三森委員

どちらも ChE を測っていないです。これはアメリカの NCI が実施したもので、NTP の前のときのデータです。発がん性だけを見る試験系です。用量も 2 つだけで、公比 2 分の 1 という形で実施しているものであって、血液生化学検査をしていないので、もしこれを使うということになった場合には、NOAEL を出すことができなくなりますね。先

ほどの何番でしたか。

○ 堀部課長補佐

(7) の試験ですか。

○ 三森委員

と同じになってしまうということです。

○ 堀部課長補佐

今、三森先生がおっしゃった中で、すみません、事務局がマイクを奪ってしまって申しわけないのですが、発がん性試験、用量は 3 用量というのがガイドラインに確かにありますので、そのガイドラインには満たしてはいませんので、用量設定が足りないので参考をとというのはあり得ると思います。むしろ動物数よりは、投与量が 2 用量なので、参考に落とすということのほうがよろしいですか。

○ 上路座長

それでよろしいですね。

○ 義澤専門委員

そっちのほうがいいです。

○ 上路座長

いずれにしても参考だと。わかりました。ありがとうございました。

それでは、慢性毒性と発がん性試験のところ、これはよろしいですね。

その次に、48 ページの生殖発生のところをお願いします。

○ 横山評価専門官

48 ページから生殖発生毒性です。

ラットの 2 世代繁殖の試験が 2 本ございまして、1 本目の試験で、まず繁殖能に対する、同腹児数、生存児数の低下などが認められていて、繁殖能に対する無毒性量もきちんと設定されている試験が 1 本実施されております。

49 ページの 18 行目から、(2) の試験です。

こちらにつきましては、対照群を含めた全群で唾液腺涙腺炎、SDA というウイルス感染症が高頻度で認められたということで、この試験成績に及ぼす影響について考察が求められたところでございます。先生方から御意見をいただいておりますとおり、この試験の結果に及ぼす影響については十分な考察が得られていないという御意見をいただいております。

したがって、49 ページの 24 行目から、御意見をいただいて追記したところですが、感染による試験成績への影響が不明であったため、本試験を評価に用いることは適切でないと判断したというような記載を入れて、無毒性量ですとか、そういったものについては削除ということで整理させていただいた案をつくりました。御確認いただければと思います。

もう一つ、最高用量でも毒性所見が認められていないということについても説明が求め

られております。こちらについて、用量設定根拠としては、ChE の低下が低用量で認められるので、このような設定としたということなのですけれども、通常求められているような母動物での毒性ですとか、そういったものは一切認められていないということで、この回答でこの試験の妥当性については十分説明し切れていないというような御意見をいただいております。

したがって、こちらの試験は参考資料という扱いで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。

続きまして、51 ページをお願いいたします。

ラットの発生毒性試験です。こちらも要求事項が出ておりまして、こちらも投与量の設定根拠について、あと繁殖機能試験に関する指数について、あと記載整備などについての確認、それと、内臓検査に用いた胎児で肝臓、腎臓、心臓の病理組織学的検査が実施されていて、ちょっと理由がわからなかったのが確認されたということです。

それぞれ回答は出てきておりまして、やはり設定根拠については、ChE 活性を指標としたものであるとか、病理組織学的検査を実施した理由については、特に理由はないという回答が出されたりしているところでございます。

この回答の結果、自然分娩群で産児数、生存産児数、着床数の低下に有意差がございまして、これについて追記させていただいたところです。これに対して堀本先生から、これら一連の変化についてですけれども、着床数の減少に起因していると思われるが、繁殖試験の結果から、このような影響を示唆するような所見が認められていないので、偶発的な変化と判断したという御意見をいただいております。削除いただいております。

52 ページの3行目から、ラットの②の発生毒性試験になります。

こちらについては審議済みですけれども、確認をお願いした点がございました。8 行目から 9 行目、網かけにさせていただいたのですけれども、いずれも有意差は認められなかったという記載を、前回審議の折にいただいたのですけれども、EPA の評価書と記載の内容が合わなかったのが、扱いについて確認させていただきました。

52 ページの下の方になりますが、堀本先生から御意見をいただいております。この6 行目から 8 行目の波線部分の中で、骨格変異の痕跡状の 14 肋骨については、検体投与の影響として、胎児の無毒性量も今 100 となっていますが、20 でよいのではないかと思います。御意見をいただいております。

まだ先生の御意見に従って評価書案の修正ができておりませんが、そのような修正をさせていただいてよろしいものか、御確認いただければと思います。

53 ページになります。

こちらも要求事項がございました。この試験では、記載整備などが求められたのと、対照群で死亡率が高かったということについて、死因の説明を求めたのですけれども、これも十分な回答を得ることができなかったということで、堀本先生から、参考資料にしてもいいのではないかと思いますというお考えをいただきながらも、(6) の試験に比べて非常に低い用

量から毒性が出ているということで、(6)の試験があるからこちらは参考というような判断は難しいというような意見をいただいたところでございます。

説明は以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

48 ページに戻っていただきまして、2 世代繁殖試験のところですよ。

(1) のところは、何も御指摘ございませんでした。

(2) のところ、これに関して、堀本先生のほうから、参考資料として本文も修正しましたというような御意見が出ています。ここ、何かコメントを追加していただけますか。

○ 堀本専門委員

これでいいと思います。

○ 上路座長

このまま、いわゆる SDA というもの、ウイルス感染症が高頻度であるということで、データとしての信頼性がないからということで参考資料とすると、そういうことでよろしいですね。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

福井先生もその扱いでよろしいですか。

○ 福井専門委員

はい。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、その次の(3)の自然分娩群というところを消していただきましたけれども、これに関して 52 ページのボックスのところで、堀本先生の御意見が書いてあります。ここについてお願いします。

○ 堀本専門委員

これも本来、先ほど言ったように発生毒性では認められないところです。これは十分評価ができるのですが、着床数が減っているんで、生まれてくる子供、それから生存して生まれてきた子供の数が減っているのですが、これは、データを見たときに、F1 のデータだったと思う、F0 ではなかったのではないかと思うのですが。

○ 堀部課長補佐

F1 ですよ、F0 ではなくて。

○ 堀本専門委員

そうです。F1 で、繁殖試験のほうのデータからもそういう所見がないので、これは偶発的な変化とみなしていいと思います。

○ 上路座長

51 ページの (3) はそれだけですね。自然分娩群は、ここはあえて入れる必要がないという御判断です。

事務局、それでいいですか。

○ 堀部課長補佐

はい、大丈夫です。

○ 上路座長

その次の (4) のところは審議済みになっていましたけれども、この 6 行目から 8 行目までの波線、それと、いずれも有意差が認められなかったというところの書き方、この記載に関して質問が出ていますけれども、堀本先生のほうから、もう少し解説していただけますか。

○ 堀本専門委員

このところですが、前回 2008 年のときの評価書をさかのぼって見たのですが、そのときに既にこういう書き方になっていて、その前のところの経緯はわからないのですが、確かに原文を見ると、この黄色のファイルの EPA のデータ、12 ページ、こちらのほうの資料を見ていただきたいのですけれども。

○ 横山評価専門官

タブ 6 の EPA の評価書です。

○ 堀本専門委員

タブ 6 のついている資料の 12 ページの左下です。これは NOAEL 100 で、原文は "An increase in rudimentary T-14 ribs that was within historical control range was also noted. Neither of these effects were considered sufficient to support a LOAEL." という書き方なのです。

増えているのだろうけれども背景データの範囲内だということだけしか EPA ではわからないのですが、資料 15 の EFSA の 11 of 73 というページの 2.6. の REPRODUCTIVE TOXICITY の記載のところには、14 肋骨の増加を母毒性の二次的な変化というふうに書いてあるのですが、私は必ずしも、これは正しいかどうかわからないのですが、これを毒性ととっています。

それで、次が 17 の資料の NRA レビューの 31 ページの真ん中よりちょっと下のところの「Groups of pregnant Charles River SD rats」から始まる場所のパラグラフの真ん中あたりですが、「the pre-implantation and post-implantation losses and……」、これらの平均は、ここには、要するに「not significantly different to controls.」と書いてあるのです。

これも、だから rudimentary の 14 肋骨の増加は treatment-related だというふうには評価していると。で、NOAEL は 20 という形にはなっています。

○ 堀部課長補佐

このオーストラリアの評価書は、fetotoxicity に関しては NOAEL が 100 になっていますね。今読んでいただいたパラグラフの下から 2 行目からのところに、rudimentary ribs の……

○ 堀本専門委員

いや、これはだから 100 で fetotoxicity があるから 20 だと言っているのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

そうですね、両方とも 20 だと言っています。すみません。

○ 堀本専門委員

ということで、参考になっている資料は EPA にしか参考資料として入っていないので、こっちの資料の扱いはどうなのかなというのでちょっと確認したかったのも、あえてこのほうは修文はしていないのですが。

○ 上路座長

修文するとしたらどういう形になりますか。

○ 堀本専門委員

20 で、要するに、実際のデータがわからないので、どのくらい増えているのかというのが……。恐らくこの文章を読むと、コントロールに比べれば有意な差があるのだろうけれども、その増え方は背景データの範囲以内だったということが読み取れるのですが。

○ 上路座長

ということは、8 行目のところで「増加が背景データの範囲内が見られた」で終わりなのですか。いずれも有意差が認められなかったと、網かけしたところ。

○ 堀本専門委員

生存胎児数の低下と胚損失の増加は、恐らく有意差はなかったということがこの文章から読めるので、痕跡状の 14 肋骨の増加だけが多分有意差があったのだろうけれども、その値は背景データの範囲内だったということが、事実としては読み取れるのだと思うのです。

では、この 14 肋骨の増加が本当に検体に影響しているのか、母毒性によるというふうには書かれているのですが、それをどう判断するかというのは、正直、ここだけの情報からいくと判断は難しいなというところがあります。

ただ、14 肋骨の増加はいろいろなファクターで変動して有意差が出ることがしばしばあって、偶発的な変化とも言えるし、何らかの影響があつてということとも言えるということで、多分、判断が分かれているのだと思います。

骨格変異が増加という形の位置づけにはなる、もしとるとしてもそういう程度になるし、それほど ADI に影響するようなところの範囲でないので、それほど深刻に悩む必要もないのかなというところでもあります。

○ 上路座長

そうしますと、6 行目から、胎児では痕跡状の 14 肋骨の増加、背景データの範囲内が

見られたということだけなのですか、結果として。

○ 堀本専門委員

生存胎児数の低下とか胚損失は恐らく偶発的なというか、有意差もないという形で、書く必要もないのではないかと。削除してしまっていいのではないかと思います。

それで、増加が見られたということで、その無毒性量を母動物と同じ 20 に下げたおいたほうが。そういう形でとっているの、あえてこれを完全に否定するほどの証拠は全くなく、判断しようがないので、海外の評価とあわせた形で判断して、20 に落としていいのではないかと思うのです。

○ 上路座長

母のほうは 20。

○ 堀本専門委員

母も子も 20。母のほうは体重増加抑制で、子供のほうは骨格変異の軽度な増加が見られたということが根拠だという形で。

○ 上路座長

そうしますと、ちょっと整理させてください。6 行目から 100 mg/kg/体重/日投与群の母動物で体重抑制が見られて、それで胎児は。

○ 堀本専門委員

胎児では 100 で、痕跡状の 14 肋骨の増加が見られたという形で切つてしまえばいいと思います。

○ 上路座長

そうですね。いいですか。

○ 堀本専門委員

この資料を参考にしてもよろしいのですよね。

○ 横山評価専門官

参照のところに EFSA とオーストラリアも入れておきます。

○ 上路座長

福井先生、ここまで何かお気づきの点、あるいは堀本先生とちょっと違った考え方があるよというようなことがおありでしたら。

○ 福井専門委員

考え方は一緒なのですけれども、20 に下げるのは、それについてはちょっと今、判断できない。考え方は全く一緒ですけれども。

○ 上路座長

でも、100 で一応 14 肋骨の増加が認められた、これは毒性としてとっているわけで。

○ 堀本専門委員

程度は恐らく、ここに書いてあるが、実際のデータがないから判断は非常に困ると思います。

○ 福井専門委員

そこがちょっと判断に困るのです。下げてもいいとは思いますが、ちょっと確信が持てません。

○ 堀部課長補佐

評価書評価なので、どちらの判断を受け入れるかという観点で御判断をいただければいいと思うのです。EPA は確かにヒストリカルコントロールデータの範囲なのでとらないという判断をしています。

一方で、堀本先生に御解説いただいたように、EFSA とオーストラリアでは、そこは骨格変異が生じているという判断をして、ヒストリカルコントロールデータの範囲なのかもしれないけれども、やはり変異は生じているよねというふうに判断されているのだと思います。

農薬専門調査会としては、申しわけありません、生データがあるわけではないので、そこを判断せよというのが土台無理な話だというのは、私も重々理解しながら発言はしているつもりなのですが、どちらの判断に心を寄せていただくかということをお場で御判断いただければ、それでよろしいかと思います。堀本先生の御提案としては、下の用量に落としたらどうだという御提案だと理解しました。福井先生はうなずいていただいているようにも見えるのですが、そこはどちらに心を寄せられますかという質問だと思います。

○ 福井専門委員

お任せします。

○ 津田専門委員

すみません、専門ではないのですが、2 つの評価書があって、評価書に基づいてどちらとも決めかねる場合は、安全な側にとるということでいいのではないのでしょうか。

○ 上路座長

ということは低いほうにということ。20 と。

○ 堀本専門委員

あえて切る根拠もなく、これが安全だという根拠がないので、今言われたとおりでいいと思います。

○ 上路座長

それしかないですかね。ありがとうございます。

三森先生、何かここらへんは。

○ 三森委員

ええ、今、津田先生がおっしゃったその方向性でよいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、次の（5）と（6）のウサギのところですが、これはこの書き方でい

いということですね、堀本先生。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。特段のコメントはなかったということになります。

全体を通して生殖発生毒性試験、よろしいでしょうか。どうもありがとうございました。

それでは、遺伝毒性のほうをお願いします。

○ 横山評価専門官

54 ページからになります。

審議は前回いただいていたしまして、表 33 ですが、一番上の DNA 修復試験の単位、確認できました。μg/ディスクで確認されましたので、これでお願いできればと思います。

若栗先生から *in vivo* の小核試験について用量の修正をいただいています。

それともう一つ、抄録のほうの修正もございまして、こちらは申請者のほうに伝えさせていたきたいと思います。

表 34 が原体混在物の結果なのですが、1 つ抄録にある試験で記載が抜けているものがございました。D-1 になりますが、陰性の結果を追記させていただきました。

遺伝毒性は以上になります。

○ 上路座長

若栗先生、よろしいでしょうか。

○ 若栗専門委員

今、事務局のほうから御確認いただきましたように、1 カ所、抄録に誤記がありましたので、そちらのほうの修正をお願いしたいと思います。

追記いただきました原体混在物につきましては、内容として問題はございません。陰性でした。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。

遺伝毒性はこれでおしまいになります。

その次に、その他の試験にかかわってくるのだと思いますけれども、今はその他の試験は一切書いてありません。

相磯先生、義澤先生のほうからコメントが入っております。ここのところを事務局のほうから説明していただけますか。

○ 横山評価専門官

56 ページの下のほうのボックスの中にコメントをいただいていたしまして、まず、1 つ目がサル慢性毒性試験とミニブタの試験の扱いです。こちらは、前回の審議のときに評価資料と扱わなかったということかと思って、現在の評価書には書いてございません。試験

の内容を確認しましたところ、サルの慢性毒性試験は 50%製剤を用いた試験で、製剤の組成が不明というような説明がございまして、製剤の試験ですと、それが出た影響が有効成分の影響かどうかという点もございまして、通常は製剤の試験は記載してございません。

それと、ミニブタの試験ですけれども、ガイドラインとしましては、非げっ歯類の 90 日亜急性毒性試験というのがあるかと思ひまして、推奨の動物は、OECD でもデータがたくさんあるイヌとされていると思うのですが、ミニブタの使用を妨げるものではないような記載はあるかと思うのです。ただ、動物数で申し上げますと、OECD のガイドラインでは 1 群雌雄各 4 匹になっていて、この試験では雌雄各 3 匹になっています。あと、繰り返しになってしまうのですが、有機リン剤ですけれども、AChE ですか、測定していないということもあるような試験とはなっていることを確認いたしました。

いずれにしても、記載が必要なものについては記載させていただきたいと思いますので、どのように扱ったらよろしいか御審議いただければと思います。

それと、安全性の考察のほう、申請者の想定している ADI について確認をいただきました。申請者のほうではサルの試験を ADI の設定根拠と考えているということかと思ひます。サルの試験の扱いについてどうするかというのを御議論いただいて、それを議事録に残すということで、その考えについては申請者も議事録などで確認することができますので、この場で扱いについて御議論いただければと考えます。

よろしくお願いします。

○ 上路座長

ありがとうございます。

まず、最初にサルのデータとミニブタの試験、これについては今、説明がありました。それでよろしいでしょうか。あえて何か追加ありますか。

○ 津田専門委員

もう審議済みなのだと思うのですが、あえて相磯先生と義澤先生からありましたので、それを見ますとサルでやったときに値が非常に低い。0.05 mg/kg が NOAEL ですよ。これ、ダイアジノンが多分ネズミとイヌでかなり違って、昔の記憶ですが、ChE の活性の抑制はヒトに近かったかなと思います。たぶん申請者は、この低い用量で NOAEL を決めてしまえばいいということで、イヌで非常に低い値を使ったのではないかと思います。EPA も、サルの試験は、アクセプタブルではなくて、サプリメンタリーだけれども、イヌで補完されているということが書かれていますよね。

ですので、確かに用量設定は通常より低くとはしていますが、それだけの理由で、この NOAEL を無視してラットを使うのがいいのかどうか。これで不都合がなければ、この NOAEL を使って安全係数を 100 にするというのもあると思う。

もしそうでなくて、余りに違い過ぎるからこれをとらないとなれば、イヌの正しい試験がないということになるので、追加の安全係数を掛けるかという話になるのですが、このイヌの試験は成立しているのです。だから、もし不都合がないのであれば、通常どおりの

判断をしてもいいのではないかと考えています。

○ 義澤専門委員

ということで、サルは採用しなくても構わないという判断ですね。

○ 津田専門委員

サルは採用しなくて、そしてイヌの NOAEL を使う。

○ 堀部課長補佐

先生、そこは次の食品健康影響評価の議論になりますよね。

○ 津田専門委員

そうです。

○ 横山評価専門官

まずサルとミニブタの試験をどうしますかというところを、まず。

○ 津田専門委員

義澤先生がアンアクセプタブルという、サルの試験をあえて入れる必要はないだろうと思っています。参考で入れることは構わないかもしれませんが。それからミニブタも説明があったように、この場面で入れなくても判断を誤ることはないのではないかと考えています。

○ 上路座長

義澤先生と相磯先生、何か追加の。

○ 義澤専門委員

毒性試験として、サルはコントロール群以外は各群で、1 例ないし 2 例死亡が発生しています。この試験は試験の質としてよくないという気がします。そこで、私はこの試験を特に入れる必要はないのではないかと考えています。まずは部会で、前にどういう審議があったのかも含めてお聞きしたかったので、コメントさせていただいたのです。

○ 横山評価専門官

特にこの試験を採用するかどうかという点についての審議はございませんでした。

○ 三森委員

座長、よろしいですか。このサルの試験は、事務局が言いましたように、製剤ですね。水溶剤ということで、ほとんどの農薬のリスク評価は原体でやってきている経緯があります。ですから、そのこともやっぱり考慮しておいたほうがよいと思います。

○ 上路座長

相磯先生も今の話でよろしいですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

そうしますと、1 番目もそれでいいですね。2 番目のほうも……。

○ 義澤専門委員

それでいいです。

○ 上路座長

ありがとうございます。

そうしますと、大体全部終わったような気がします。

それで、全体通ってきたのですけれども、幾つか申請者にコメントを出さなければいけないところはあるのですけれども、全体の試験は一つ一つ無毒性量がとれているというか、そういうような、もちろん完璧ではないところがありますけれども、そんなふうに思いました。

そういうことで、ADI の設定ということを前提にして、食品健康影響評価のところに入ってよろしいでしょうか。

それでは、すみませんけれども、57 ページ以降の説明をお願いします。

○ 横山評価専門官

こちらについても一度審議いただいていますので、コメントをいただいている部分ですね。動物体内運命試験、8 行目ですけれども膀胱に比較的高い残留が認められたという点についてですけれども、こちらは、残留尿に起因する放射能なので、特に記載する必要がないと先生方からいただいておりますので、削除させていただきたいと思います。

上路先生から、24 行目ですね、「もも（果皮）を除く」という点の削除、その次の行の、散布何日後という記載はここには書かないということで、修正をいただいています。

58 ページの 10 行目、暴露評価対象物質の確認をお願いできればと思うのですけれども、「農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をダイアジノン（親化合物のみ）と設定した」という記載と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。

すみません、後先になります。58 ページの 7 行目からです。「各種毒性試験結果から、ダイアジノン投与による影響は」ということで、主な影響として赤血球及び脳 AChE の活性阻害のみ記載がされているところでございます。先ほど座長からちょっと御指摘があったのですけれども、ほかに神経症状ですとか体重増加抑制なども一般毒性としては認められているのですけれども、ここらへん、書き足すものがないか、確認をお願いできればと思います。

それと、58 ページの 13 行目以降なのですけれども、これは、イヌの無毒性量の最小値がイヌの慢性毒性試験の値だったのだけれども、これを使わなかったということについて、記載のあるところです。

先ほど津田先生から、イヌの試験を扱ってはという御意見を既にいただいているところではあるのですけれども、少し試験結果を御確認いただきますと、各試験の無毒性量については 60 ページ……。

○ 堀部課長補佐

先生、1 回、この前のところまでの書きぶりを確認していただいて、最後に無毒性量だけ、分けて議論したほうが混乱しないですかね。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、動物、植物の代謝のところを確認していただくのと、それと 58 ページの 7 行目から毒性試験結果のまとめ方、このところについて御検討願いたいと思います。

それで、動物のところ、あるいは植物のところは、私はいいと思っています。毒性の先生方に 7 行目の毒性試験の結果、もちろん ChE 活性の阻害ということが主要な影響なのですが、これだけでいいのかどうかということを見ていただければと思います。いかがでしょうか。

赤池先生、この剤の特徴となるような影響、所見といったらどういう形で表現するのが一番いいでしょうか。

○ 赤池副座長

やはり神経症状は入れたほうがよいと思います。ですから、AChE に対する阻害と、それから神経症状、その両方を記載するということで、体重増加抑制等のそれ以外の毒性所見を入れるかどうかというのは、先生方に判断いただいたらと思います。

○ 上路座長

津田先生、何かこのところで加えるべき毒性所見というのはありますでしょうか。今は赤血球の AChE、あるいは神経的などころですね、神経毒性。振戦とか、一番多く出てきている毒性所見は。

○ 赤池副座長

縮腫ですね。

○ 上路座長

そこらへんですか。でも、本当にそれが重篤性からいったらどうなのですか、一番。

○ 赤池副座長

縮腫は自律神経系の変化ですので、これは重篤と考えてよろしいと思います。ただ、一つ一つを書くかも、全部まとめて神経症状という形でまとめてしまうか。

○ 上路座長

神経症状だけでいいのですか。

○ 赤池副座長

よろしいのではないのでしょうか。

○ 上路座長

わかりました。ではそこを追加してください。

毒性の先生方、ほかに思い当たる毒性所見は。

○ 堀本専門委員

繁殖試験のデータだけ見ると、EPA のデータですけれども、500 ppm で妊娠率、交尾率が落ちているというふうに書いてあり、NOAEL をそれで下げているのです。それを繁殖性に影響があるかどうかという。

○ 堀部課長補佐

すみません、書き間違えています。49 ページのところで、ラットの②の試験では、繁殖能に対して別途無毒性量をつけているので、これは繁殖能に対する影響なしとは判断できないので、いつもの書き方だと、この投与による影響の後、発がん性云々は認められなかった、の前か後ろかに、この試験でこういうことがあったという事実は書かないといけないので、妊娠率の低下があったことを書いて、逆に繁殖能に対する影響はなかったという記載、8 行目を削除いたします。すみません。

○ 上路座長

そうですね。繁殖能の NOAEL が出ていますよね。そこを追加してください。

ということで、11 行目までよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

先生、暴露評価対象物質は大丈夫ですか。

○ 上路座長

これで結構です。

12 行目以降の無毒性量について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

60 ページからが無毒性量の一覧になります。

一番小さい値が 61 ページになります、イヌの 1 年間の試験で雄 0.015、雌 0.020 というのがあります。1 年が今の数字で、90 日も小さい値となっていてまして、雄 0.020、雌 0.021 という数字があります。いずれも用量設定としまして、0.5 ppm が NOAEL になっていてまして、その上の用量が 150 ppm と、非常に離れています。

一方、ラットですけれども、60 ページにお戻りいただきまして、ラットでは 60 ページの下から 2 番目の欄の 2 年間併合試験の 0.1 となっていてまして、0.1、1.5、22.5 という刻みで試験が実施されております。

ちなみに、このラットでは 0.1 で、イヌでは、今のデータですと 0.015、すみません、イヌのほうで 0.5 ppm の上が 150 ppm で、0.015 の上が 4.7 mg/kg になるのですけれども、雄で見ますと、その間にラットの 0.1 という数字が入るということになります。

また、今回新たに追加されたイヌの 90 日の試験、61 ページのイヌの 1 個目の試験ですね、これが新たに追加された試験で、90 日の試験では 0.3 という数字がとれていてまして、ラットの 0.1 という試験の少し上で NOAEL がとれていることも少し考え合わせますと、前回の判断では、イヌのほうではなくてラットの 0.1 を採用しているのですけれども、今回の 90 日のイヌの試験がその近くで NOAEL がとれているということで、この点も参考にしていただいて、どの数字を採用するのがよろしいか御確認いただければと思います。

また、海外の判断ですけれども、58 ページからになりますが、まず、JMPR では 58 ページから 59 ページに記載がございまして、ラットの亜急性毒性試験の 0.5 というのを

採用してしまして、これはいろいろな試験を総合的に勘案して、ChE の活性阻害については、このあたりが NOAEL ではないかと判断したのになります。

JMPR では、ヒトのボランティアの試験、対象が男性のみでということも考慮して、ヒトは採用しなかったというような記載が 2006 年の JMPR の評価書にございました。一方、EFSA はイヌの 90 日と 1 年間のこの小さい値をとっています。また、オーストラリアですけれども、ヒトの試験をエンドポイントにとっています。このヒトの試験については、評価書に情報がございませんでしたので、オーストラリアの評価書の情報をもとに少し説明させていただきますと、この試験はヒトで、3 人の男性を使って実施された試験で、オーストラリアの評価書ですと、タブ 17 の 36 ページの一番下のパラグラフからある試験になります。男性 3 人を使った試験で試験が実施されております。この試験で無毒性量 0.02 とされているものなのですが、血漿中の ChE が 0.025 で影響が出ているということで、無毒性量 0.020 が採用されています。赤血球の ChE も測定されているのですが、それについては影響がなかったというような記載がございます。

また、今、説明させていただいたオーストラリアの資料が 1999 年の資料なのですが、すみません、この部会前に山添先生に 2006 年のレポートがあるということを御指摘いただきまして、部会の冒頭で堀部のほうから確認させていただきましたとおり、この黄色いファイルにホチキスでとめたものを配付させていただいています。「Main Toxicology Report」というものですが、こちら、まず代謝の試験から始まるのですが、急性毒性に関しましては、右下のほうのページを御覧いただきますと、89 分の 9 ページから急性毒性の試験になります。

結果については、89 分の 13 ページからございまして、まず、血漿の ChE につきましては 13 ページですね、0.12 の用量で 20%以上の阻害が出ているように読めますが、14 ページ、1 ページおめくりいただきまして、赤血球の結果になりますと、これを見る限り、次のページに結果が続いておりますが、見る限りでは 20%を超えて阻害されているデータはないように見られます。

また、89 分の 15 ページから Short-term repeat dose の試験がございまして、こちらについては、89 分の 17 ページ、最後のページに血漿のデータがありまして、やはりこれでは阻害が認められているのですが、赤血球のほうでは特に 20%を超えるものはないというような記載になっているかと思えます。すみません、評価書に日本語できれいにまとめているものではございませんので、少し御検討が煩わしいかと思えますけれども、このようなオーストラリアの判断の背景があるということで、御紹介させていただきます。

このような中で、各国では ADI が決められているところでございます。今回、どのような値を ADI の数値として用いるのがよろしいか、先ほど津田先生から安全係数についての御質問がございましたので、御議論をお願いできればと思います。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

今御説明いただきましたけれども、表の 35 の各動物での無毒性量を比較してイヌをとるのか、あるいはイヌのところのデータが用量反応的に十分ではないのでむしろラットのほうがいいのではないかなというような考え方を、前回の調査会でやったのだと思います。

それともう一つ、各国での各機関での JMPR 等、あるいは欧州等の ADI の設定の仕方が掲載されていますけれども、オーストラリアでヒトのデータを使って ADI を求めているという、そのデータが、食品健康影響評価には載っていませんけれども、後からこういう形で出されたということです。それで、どの値を ADI の設定根拠としてとるべきなのかも含めて御検討いただきたいと思います。

○ 津田専門委員

まず、ヒトのデータに関しては、このデータがありますけれども、採用しないということでもいいですね。

○ 堀部課長補佐

オーストラリアではこのデータを使っているのですけれども、農薬専門調査会、通常はですが、ChE 活性の阻害については、脳か赤血球か、どうしてもだめでも血清はとることがあるのですが、血漿の場合には、AChE だけではなくて、BuChE も入る可能性があるのではということもあり、単純に血漿の ChE が変動したからということ根拠には、基本的にはしてこなかったというのがあります。ですので、今までの判断基準に照らし合わせると、オーストラリアの判断は、通常の農薬専門調査会の判断とは異なってくるというところがまずございます。

それだけ指摘させていただいて、それでもこのヒトのデータをとるという判断もでき得ると思います、通常の判断基準ですととらないのではないかなと、事務局は考えます。

○ 津田専門委員

今までヒトのデータがあって、それが利用できるときにはヒトのデータは重要視してきたという経緯はありますよね。ですから……。

○ 堀部課長補佐

そこもケース・バイ・ケースでして、ヒトのデータは往々にしてなのですから、n が少なかったり、片性だったということがございますので、ヒトの試験があっても、実験動物で NOAEL をつけたケースもございます。もちろんヒトのケースを重視したケースもございます。ケース・バイ・ケースです。

○ 津田専門委員

と思いますけれども、8 ページですか、EPA の話でも、これはアンアクセプタブルだという表現で書かれていますね。そして、さっき言ったサルももちろん製剤、これも両方製剤なのですが、ヒトの場合は製剤をどう考えるかという問題はありますが、それもアンアクセプタブルなのだけれども、イヌのデータによってこれが補完されているという表現になっていると思うのですね、ノンローデントは。

そして、ヒトのデータは、今いろいろなことがあるかもしれないけれども、かなりサル、ヒト、イヌって似ている気がするのです。なので、僕はイヌのデータの NOAEL をそのまま使って、普通に評価して不都合がないならば、それで構わないのではないかと思います。

○ 堀部課長補佐

そこで 1 点論点になるのが、先ほど事務局からも御紹介しましたように、イヌの 90 日の試験が 2 本ありまして、前にも、これも専門調査会でも御議論いただいたことがあると思うのですが、有機リン剤の場合に ChE の活性阻害というのは、90 日であろうが、それからさらに長期になろうが、そんなに傾向は変わるものではないだろうという、例えば回復性があるとか、あるいは増悪するとかというような変化は余りないというふうに伺ったことがございます。事務局の理解ですので、間違っていれば御指摘をいただければと思いますが、その場合に、イヌの 90 日試験の 1 本目、亜急性の試験ですが、公比の刻みが 10、3、0.3 という刻みがありまして、3 のところでは ChE の活性阻害が出るのですが、0.3 では出ていないという事実がございます。

一方で、その下の EPA の 90 日の試験、あるいは 1 年の試験におきましては、両方とも刻みが、実投与量でいきますと 5.9 の下が 0.020 で、5.9 では出ていて、0.020 では出ていないと。90 日の同種を比べますと、5.9 と 3 という用量では、試験 2 本並べると、5.9 と 3 では ChE 活性阻害が出るのですけれども、0.3 と 0.020 では出ていない。要するに用量設定が変なものが外側に来て、その内側にきちんと NOAEL と LOAEL がとれるという 2 本の試験を並べたときに、これを両方比べて、一体どのへんに、イヌの真の NOAEL がどのあたりにあるのかということは、少し御議論いただいておかないと、先生がおっしゃるように、lowest NOAEL だと確かにイヌの試験になるのですけれども、イヌの 90 日のところで、その真ん中を刻んだら、そこに NOAEL と LOAEL がきちんとはまっているということをどう解釈すればいいのかというのが、1 点論点になるのではないかと考えております。

よくあるのは、これもまた専門調査会でよくあることなのですからけれども、入れ子になっていて、その真ん中でもし出ている毒性が同じで、その毒性に関して、真ん中のドーズでとれるよねということであれば、イヌの NOAEL、本来の NOAEL は 0.3 の近傍にあるというような御判断も今までにいただいたこともあるので、そこを用量設定の関係と、そこで出てきた毒性の発現をどう考えるのかということを御議論いただいた上、もしかするとイヌの全体の NOAEL が幾つになるという御議論をいただいて、最終的に全体の ADI の設定根拠にする数字が一体幾つなのかという御議論になるのかなと思っていました。

○ 上路座長

非常に難しい判断を。

○ 津田専門委員

赤池先生、ChE の抑制というものがこういうダイアジノンで、90 日と 2 年間で同じであるという根拠はありますか。

○ 赤池副座長

これは、実際にはきちっと実験をしてみないとわからないという予想になりますけれども、ただ、特に有機リンのような不可逆的な ChE 阻害剤の場合に、恐らく蓄積性はないだろうと。ですから、90 日から 2 年に増やしていったときに、いわゆる作用がどんどん蓄積、薬物、あるいは阻害するという作用が蓄積して行って、より強くなるということは、余り考えられないのではないかというふうに思います。

そういう意味では、基本的に極端な言い方をすると、急性と AChE に対する阻害という意味ですけれども、それからずっと投与を続けていった場合とで、全くないとは言いませんけれども、それほど差は出ないだろうというふうに判断しているのではないのでしょうか。

○ 上路座長

ということは、前にカーバメートの場合には亜急性をとりましたよね。あれは蓄積性をもっとないからという根拠だったと思うのですけれども、リン剤で亜急性のデータをとるということは今まであったのか。

○ 赤池副座長

ですから、有機リン剤として何か、これは ChE に対する阻害活性というよりも、体内動態として蓄積する可能性があれば、それはもちろん作用が強くなる可能性はありますけれども、この剤については、それも恐らく体内動態の点でも、それほど大きくは蓄積しないだろうというふうに私は考えます。これは動態の先生に伺ってみたいとわからないかもしれませんけれども。

○ 上路座長

活性本体のオクソン体が随分早い段階でなくなっているのです。そういうことから見ると、それほど親、あるいは活性体本体が残るということは考えられないという。

○ 赤池副座長

ですから、長期投与すると、変動はもちろんある程度通じるかもしれませんが、非常に大きく増強されたり、もちろん弱くなったりということは、余り想定しなくてよろしいというふうに、私は判断いたします。

○ 津田専門委員

しかもこの 2 年間の根拠になっているのは ChE の阻害です。そうすると 90 日のデータは十分に利用できるということになりますよね。

○ 赤池副座長

私はそう判断します。

○ 津田専門委員

僕もそう思います。もっと正確にそのデータを使って入れ子にしながら考えていくとい

うのだったら、その考えもあるかなと思います。

○ 山添委員

先ほどのオーストラリアのデータですけれども、このデータは 37 人でやっているのです。それで、14 の 89 のところに、赤血球のデータがあって、用量を変えてやっていっています。0.3 まで上げていっています。0.3 のところでも実は変動がほとんどなくて、動いていますけれども、コントロールの幅と 10%以内でどちらも動かないということで、結局、血漿には影響が出るけれども、ヒトでは血球には影響が出ないという、そういうことは、ここでヒトで実際にデータとして確認しているし、反復投与のところでも同じ結果だというのが、記載があります。

ということから、ヒトで先ほどのイヌの 90 日をとるかどうかとといったけれども、そのところにヒトで外挿性がどこにあるかというのを、この付近のドーズと見て判断されればいいのではないかと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。すごく人間に対する感度が弱いということなのですか。

○ 山添委員

感度が弱いというのか、結局ヒトの場合、血清と血球の間に結構差があるみたいですね。そういうのが、これは企業がスポンサーになってやっているデータで、結構な数もやっているの、一応参考にはなるかと思います。

○ 上路座長

わかりました。そういうヒトのデータなんかも参考にさせていただいて、どの動物種のどの試験で ADI 決定に持っていくか。

三森先生、何かお考えはありますか。

○ 三森委員

今のヒトのデータの赤血球の ChE が動かないということがとても大事な 1 つの論点になると思います。

もう一つは、先ほど堀部補佐から話がありましたように、追加のイヌの 90 日試験がありますね。これは 61 ページのところに載っていますが、下から 3 段落目のところの試験、これは用量が 0、0.3、3、10 ということで、3 mg/kg からは明らかに ChE の阻害はありますが、0.3 では出ていないです。これがとても大事な論点になると私も思いますので、このへんのところから決めていけばよいのではと思います。

○ 上路座長

随分整理がされてきたと思います。

義澤先生、今の考え方について。

○ 義澤専門委員

非常にわかりやすいのですが、ということは、このヒトのデータをこの中に盛り込んでいくという必要がありますね。それと、ヒトのデータで 0.3 は何も出ないということと、

イヌを基準値で 0.3、だから ADI の根拠としては 0.3 が望ましいという話になるのですか。

○ 三森委員

いや、そうではなくて 0.1 があります。

○ 義澤専門委員

ラットの 0.1 を無視することはできないと思います。毒性試験の中での評価なので。そういうことも総合的に考えて、ラットの 0.1 を採用するという話になっていくのでしょうね。

○ 津田専門委員

評価の中でここはこれにしておいて、90 日と考えたら、イヌそのものではもっと高く、そしてヒトでもかなり安全なのでラットを用いて、最終的にはそうなりと、そういうことです。

○ 上路座長

そういうことです。

事務局のほうにお願いしなければいけないのは、ヒトのデータをきちんと評価書の中に書き込んでいただくということと、58 ページの 13 行目から、今、大体まとまってきたような気がするのですが、ラットの 0.1 というものを使うということの意味づけ、それをもう一度この文章を書き直していただくということで、ADI はここで決めさせていただくけれども、今のいろいろな話の中で出されたことを整理していただいて、もう一度確認させていただくということになるかと思うのですが、相磯先生、何かありますでしょうか。

○ 相磯専門委員

それで結構だと思います。

○ 上路座長

義澤先生もオーケーですね。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

赤池先生、それでよろしいでしょうか。

○ 赤池副座長

はい、それで結構です。

○ 上路座長

発達毒性関係、よろしいでしょうか。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

それで、ちょっと中途半端になってしまいましたけれども、ADI の設定というのは、

その過程は書き直していただくということを前提にしまして、ラットの慢性毒性のデータで無毒性量 0.1 というものを基本にして、安全係数 100 ということで、0.001 ということにさせていただきたいということにしたいと思います。あとは、今、宿題を出させていただきましたことをお願いしたいと思います。

ということで、ここで私はここで終わっていいのですね。

○ 堀部課長補佐

書きぶりとして、イヌのところですが、イヌの 1 年はこんな低いところにあったのだけでも、そこでの最小毒性量はこんな高いところであって、90 日の試験では、その間にちゃんと無毒性量と最小毒性量がはまっていて、有機リン剤における ChE の変化については 90 日だろうが長期になろうが変わらないと思うので、90 日のほうのデータが真の値に近いと考えましたので、それとラットの値を比較したら、ラットのほうが低かったからそこに決めましたということを文章にします。

○ 上路座長

すみません、よろしくお願いします。

それでは、今、一応 ADI を決定したということになりますので、申請者への要求事項等をまとめていただいて回してください。

○ 堀部課長補佐

確認はメールで先生方にさせていただければよろしいですか。

○ 上路座長

よろしいです。

○ 堀部課長補佐

では、そのときに、それにあわせて評価書の書きぶりなども再度確認していただくようにいたします。それが終わって、よっぽどの問題がなければ幹事会に進めさせていただければと思います。

剤はここまででございますが、次に進めてもいいでしょうか。

○ 上路座長

最後のところをよろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

今後の開催日程を申し上げます。本部会は、5 月はお休みでございまして、6 月 7 日金曜日でございます。また金曜日ですみません。

幹事会でございますが、そのちょうど 1 週間前、5 月 31 日金曜日でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

事務局からは以上です。

○ 上路座長

それでは、どうもありがとうございました。今日は 2 剤、ADI の確定というところまで来ました。

ありがとうございました。