

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 二 部 会 第 32 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成26年1月23日（木） 14：00～17：20

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （１）農薬（マラチオン）の食品健康影響評価について
- （２）その他

4. 出席者

（専門委員）

吉田座長、松本副座長、泉専門委員、桑形専門委員、藤本専門委員、本間専門委員
（評価第一部会専門委員）

赤池専門委員

（専門参考人）

佐藤専門参考人

（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、本郷事務局次長、磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、
堀部課長補佐、横山課長補佐、進藤技術参与、丸野専門官、南係長、木村専門職、
齊藤係長、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 マラチオン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料 3 論点整理ペーパー（非公表）
- 参考資料 1 代謝物の毒性試験（非公表）
- 参考資料 2 イソマラチオンについて（非公表）
- 参考資料 3 赤血球膜アセチルコリンエステラーゼ（非公表）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻となりましたので、ただ今から第 32 回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたし

ます。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方 6 名にお集まりいただいております。また、先生方御存じのとおり、本日の審議剤でございますが、有機リン系の農薬でございます、コリンエステラーゼの活性阻害を含めまして神経系の所見が多くございますことから、評価第一部会の赤池先生にも御出席いただいております。また、専門参考人として佐藤先生にも御出席いただいております。食品安全委員会からは 3 名の委員が出席でございます。

冒頭でございますけれども、幹事会の先生方は 2 回目になりますが、事務局内でちょっとだけ人事がありましたので御紹介します。といっても何か人が変わった様子がないのにおかしいなと思われるかもしれないですけれども、これまで評価専門職としてお世話になっておりました丸野でございますが、1 月 1 日付で評価専門職の職の字が評価専門官ということになりました。要するに、もうちょっと真面目に評価の専門官として仕事をしろという重大な辞令が下ったということでございますので、プレッシャーをかけて挨拶をさせたいと思います。

○ 丸野専門官

1 月 1 日付で評価専門官になりました丸野でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

補佐にプレッシャーをかけられてとても緊張してしまったようですけれども、引き続きどうぞよろしくお願いいたします。

それでは、以後の進行を吉田先生、よろしくお願いいたします。

○ 吉田座長

それでは、今日の議事を始めたいと思います。

本日の議題は、農薬マラチオンの食品健康影響評価についてです。開催通知等で御連絡いたしましたように、今日の会議につきましては非公開で行いますのでよろしくお願いいたします。

事務局より資料確認をまずお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料確認の前に、私、申しそびれました。今年初めての第二部会でございます。今年もどうぞよろしくお願いいたします。

それでは、資料確認をお願いいたします。お手元でございますが、本日の議事次第、座席表、専門委員の先生の名簿に続きまして、資料 1 は農薬専門調査会での審議状況の一覧、資料 2 は本日御審議いただきますマラチオンの農薬評価書（案）、資料 3 は論点整理ペーパー。

それから、参考資料が幾つかございますが、参考資料 1 といたしまして本剤の代謝物としてマラオキソンというオキソン体が出てまいります。こちらの毒性につきまして、農薬抄録あるいは海外評価書から情報を拾いましたので、参考資料といたしました。この資

料の扱いにつきましては、後ほど審議の中で御意見を賜れればと思っております。それから、参考資料 2 でございますけれども、こちらは吉田先生からいただきましたイソマラチオンに関する情報をまとめていただいたものでございます。参考資料 3 でございますが、松本先生から基本的な参考になる資料ということで総説をいただきましたので、お配りしております。

それから、机上配付資料 1 でございますけれども、ヒトの試験の古い試験のほうですけれども、原著が見つかったということでけさ山添先生からいただきましたので、原著をつけさせていただいております。

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

○ 吉田座長

もし不足等ありましたらよろしくをお願いします。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告をお願いいたします。

○ 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いたします。

本日の議事につきまして、先生方から御提出いただきました確認書をあらかじめ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。

以上です。

○ 吉田座長

先生方、御提出いただきました確認書について相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

では、経緯も含め、事務局よりよろしくをお願いいたします。

○ 横山課長補佐

それでは、資料 2 に基づき説明させていただきます。

経緯につきましては、資料 2 の 4 ページに記載させていただいております。2011 年 3 月にポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値設定の要請に関して厚生労働大臣より、また 2011 年 4 月に飼料中の残留基準値設定の要請に関して農林水産大臣より意見聴取がなされたものでございます。

この剤の構造がどのようなものかという点ですが、10 ページをお願いいたします。10 ページの 6. にあるような構造の剤でして、有機リン系の殺虫剤です。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いうことで、世界各地で広く使用されているものでございます。

そうしましたら、早速ラットの動物体内運命試験を説明させていただきます。

11 ページをお願いいたします。まず、ラットの経口で試験が実施されておまして、経口投与後速やかに吸収されて、血漿中放射能濃度は投与 1 時間後に C_{max} に達した後、2 相性で消失しております。

吸収率になります。吸収率ですけれども、尿糞及び呼気中の排泄試験、後ろのほうに 1. (1) ④として 13 ページに記載があるのですけれども、この試験の尿中の排泄率と呼気中の排泄率を足しますと、それだけで 100%と算出されるのですけれども、糞中に 10.3 という数字もございまして、これは吸収されたものかどうかちょっとわかりませんので、糞中排泄率を考慮すると経口投与されたマラチオンの吸収率は 90%を超えると推察されたというふうな記載にさせていただいております。

12 ページをお願いいたします。分布になります。胃ですとか副腎、血漿、腎臓に高い濃度が認められております。

12 ページの 11 行目、代謝になります。代謝物の検索が行われています。尿中の代謝物といたしまして B のほか C/D、E が認められております。

13 ページをお願いいたします。先ほどちょっと御説明しました排泄のデータです。尿糞中、呼気中の排泄率は表 4 のとおりになっております。尿中排泄率が 48 時間までで 94.9%となっております。

13 ページ、12 行目からラットの試験です。

腹腔内投与で試験が実施されておまして、尿中の主要代謝物は E、そのほか表 5 のとおりの代謝物が認められております。

13 ページ、下のほうから、これはラットの経口投与で試験が実施されております。

体内分布が検討されておまして、分布につきましては表 6 のとおりです。投与放射能は、主に尿中に排泄されておまして、投与後 24 時間で 91.7% TAR が体外に排泄されております。

14 ページの 8 行目ですが、今日御欠席ですけれども、小澤先生からコメントをいただいております。動物体内運命試験そのものについては、特に気になる点はないという御意見をまずいただいております。

また、活性体のオキソン体について御意見をいただいております。動物、植物に共通の代謝物として検出されているということ。オキソン体は生体内で速やかに更なる分解を受けて、「DMPT→DMD」とありますが、これは評価書で言うと代謝物 S、U というふうなものとなって、かなり小さな構造のものになって消失すると思われまして御説明いただいております。

また、本剤についてはほぼ 100%排泄されているので、特段これといった組織に滞留、蓄積することはないという御意見をいただいております。

また、後でちょっと御議論いただくかもしれませんが、イソマラチオンという混在物がありますけれども、これについても小澤先生からコメントをいただいております。評価

書ですと 59 ページにコメントを記載しておりまして、ちょっと見にくくて申しわけないのですけれども、イソマラチオンにつきましては動物体内で生成することはないと考えられますというようなコメントをいただいているところでございます。

14 ページの (4) に戻らせていただきます。マウスの試験になります。これは *in vitro* の試験です。マラチオンの代謝に及ぼすマラオキソンと GSH の影響について検討されています。結果は、次のページの表 7 のとおりになっております。

この表 7 の結果から、F の生成にグルタチオントランスフェラーゼが関与していることが示唆されたという結論を記載させていただいております。これは +GSH の場合に増えているというものです。

細川先生からコメントをいただいております、マラオキシソンを添加した場合の影響として、代謝物 C/D の生成が極端に減少していることについて、これはマラオキシソンにより加水分解酵素が阻害されている結果であると考えられるのだけれども、この現象に関して考察する必要があるというコメントです。

この点に関しましては、細川先生から C/D が極端に減少しているというのがマラオキシソンで加水分解酵素が阻害された結果ということで既に御意見いただいておりますので、この旨評価書に、例えばこの試験は *in vitro* で実施されていますので、*in vitro* では C/D の生成に加水分解酵素が関与していて、これについてマラオキシソンの投与により阻害される可能性について示されているというような内容についてここに追記させていただいてはどうかと考えます。御検討いただければと思います。

また、15 ページ、9 行目の (5) のマウスの試験になります。これも腹腔内投与で試験が実施されております。認められた代謝物は表 8 のとおりです。主要代謝物は D とされております。

16 ページ、マウスの試験になります。単回経口投与で試験が実施されておまして、投与後 60 分における吸収率は少なくとも 88.8%と算出されております。尿中に 59.5%TAR が排泄されております。

また、畜産物について試験が実施されておまして、16 ページの 13 行目からヤギの試験になります。乳汁中のマラチオンが測定されておまして、最大値としましては投与 4 日後で 2.5 µg/g という結果が得られております。また、肝臓、腎臓、心臓、筋肉等組織についての結果については、16 ページの 21～22 行目に検出量が記載されております。

代謝物ですけれども、腎臓で C/D 及び E が認められております。ヤギにおいてもマラチオンは速やかに代謝されて、投与後 24 時間で 45～70%TAR が尿糞中に排泄されています。主に尿中に排泄されたという結果となっております。

17 ページ、ニワトリの試験になります。まず、卵黄ですと、投与 4 日後に 0.96 µg/g というような残留量となっております。組織中残留量は 12～14 行目に記載させていただいております。基本的にはラットと同様の代謝になっているかと考えられます。

動物については、以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。予め細川先生、小澤先生からコメントをいただいていた、代謝物のマラオキソンについても動物体内でできる。これは抄録の 356 ページを御覧いただければわかると思いますので。

先生方、マラソンのすぐ下がマラオキソンになります。それは動物でもある。植物については、これから事務局から御説明いただきたいと思います。動物体内運命試験につきまして先生方、コメントはいかがでしょう。

そういたしましたら、植物に進みたいと思います。よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、18 ページからお願いいたします。まず、水稻の試験です。散布で試験が実施されております。

代謝物につきましては、わらで代謝物 I が 11.9%TRR 認められておりますが、ほかには 10%TRR を超える代謝物は認められておりません。後で食品健康影響評価のところにも記載させていただいておりますが、代謝物 I ですけれども、ラットで I という代謝物は検出されていないのですけれども、少し代謝マップを見ていただいたほうがよろしいかと思います。

先ほどの 356 ページにマップがございまして、わらで認められたものが右の一番上のほうにありますデスメチルマラチオン β -acid というものが対象物 I というものですが、その 1 つ手前のマラソンの 1 つ上に記載があるデスメチルマラチオン、F というものです。これから容易に代謝で生成するのではないかと考えられますので、その点を踏まえて暴露評価対象物質として考える必要のないものというふうに食品健康影響評価のところでは記載させていただいておりますので、御確認いただきたいと思います。

また、19 ページの小麦の試験を説明させていただきます。小麦ですけれども、やはり散布で試験が実施されております。主要残留成分は未変化のマラチオンで、10%TRR を超える代謝物は認められておりません。

19 ページの 17 行目、レタスの試験です。やはり散布で試験が実施されております。主要残留成分は未変化のマラチオンですが、代謝物 C が 12.8%TRR 認められております。ほかには 10%TRR を超える代謝物は認められておりません。この代謝物 C というものは、ラットと共通の代謝物になっております。

続きまして、20 ページ、14 行目、わたの試験です。こちらでも散布で試験が実施されております。主要成分はやはり未変化のマラチオンで、代謝物として C/D が認められておりますが、いずれも 10%TRR 未満という結果になっております。10%TRR を超える代謝物は認められておりません。

21 ページをお願いいたします。アルファルファの試験になります。散布で試験が実施されてございまして、やはり主要成分は未変化のマラチオンで 10%TRR を超える代謝物は

認められておりません。

22 ページ、土壤中運命試験になります。まず、水相においてマラチオンは速やかに分解しております。主要分解物としまして C/D、E などが認められております。底質では若干検出量がありまして、1.0%から 3.5% TAR 認められました。主要分解物としましては、水相と同様に C/D、E が認められております。マラチオン分解物 C/D と E の推定半減期ですが、順番に 8~10 時間、3~4 日、13~21 日となっております。

23 ページ、お願いします。好氣的土壤中運命試験です。分解物としまして、C/D、E が認められております。主要なものとして認められたものです。揮発性物質としては CO₂ がかなり高濃度で 60%程度認められております。マラチオン分解物 C/D、E の推定半減期が求められておりまして、順番に 4.0~6.1 時間、2.8~17.3 時間、1.2~5.3 日と算出されております。

17 行目から好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験です。好氣的条件下ではマラチオンは推定半減期 1 日で減衰しております。主要分解物としては、E と揮発性物質として CO₂ が認められております。嫌氣的条件下では、マラチオン推定半減期 30 日未滿で減衰しております。分解物は好氣的条件下と同様のものが認められたとされております。

23 ページ、29 行目から好氣的土壤中運命試験です。マラチオンの推定半減期は 4.9 時間で減衰しております。主要分解物としては、やはり E、CO₂ が認められております。

24 ページをお願いいたします。土壤吸着試験が国内土壤で実施されております。吸着係数が 245~454 と算出されております。

8 行目から、これは吸脱着試験として実施されております。海外の土壤を用いて試験が実施されております。吸着係数は 151~308、13 行目のほう「吸着係数」とありますが、こちらが脱着係数ではないかと思うのですけれども、すみません、ちょっと確認して修正などさせていただきたいと思います。154~418 という記載になっております。

24 ページの 16 行目から加水分解試験です。こちらはアルカリのほうで分解が速やかでして、pH 9.0 で推定半減期が 0.49 という結果が出ております。主要分解物としては C/D、M、K などが認められております。

水中光分解試験では、結果は 25 ページです。分解物としては C、M が認められております。推定半減期は滅菌自然水で 26.1 日、滅菌緩衝液で 18.0 日とされております。

25 ページの 11 行目から土壤残留試験です。結果は表 18 のとおりで、推定半減期は 1~4 日となっております。

作物残留試験につきまして、23 行目からです。最大残留値ですけれども、みかんの果皮の 8.52 mg/kg が最大残留値となっております。

腰岡先生から、ももの果皮でもっと大きな数字があるのですがという御指摘をいただいておりますが、評価書には登録のある範囲の最大残留値を書いております。ももの水和剤で試験が実施されているのですけれども、水和剤でももの登録がないということでこの値は使っておりません。

26 ページの 2 行目から乳汁移行試験です。5 ppm の濃度で試験が実施されておりまして、乳汁試料のマラチオンは定量限界未満という結果です。

10 行目からブロイラーと採卵鶏の試験になっております。マラチオンの残留量ですけれども、結果のほうは後ろの別紙 4 に示させていただいているのですが、組織ですとか卵中でいずれも検出限界未満という結果になっております。

ブタの試験が 20 行目からになりますが、やはりいずれも検出限界未満という結果が得られております。

以上になります。

○ 吉田座長

植物体内運命試験のところ、全部御説明いただきました。ありがとうございます。

今日腰岡先生が御欠席ですので、18 ページにお戻りください。まず、事務局から御説明のあった代謝物 I につきましては、代謝マップのマラソンから 1 つ上にいったものからすぐ右に折れるというので、そこは P、L となっているのですが、最初マラソンから上にいくデスメチルマラチオンというものは動物でもあるということで、恐らくこちらにもいくのだらうということですが、これについては腰岡先生にはまだ。

○ 堀部課長補佐

ただ、これは大丈夫だということを食品健康影響評価に書いてあって、そこに腰岡先生のコメントをいただいているので、動植物の先生ともにその論理でお認めいただいているものと理解をしておりました。

○ 吉田座長

では、これは動物代謝で同じということなので、11.9 ですか、TRR があるけれどということですね。わかりました。

あと次にチェックしなければいけないのは、20 ページ、レタス、表 14 の TRR の 12.8 ですが、この代謝物の C は動物にもあるということからオーケーですね。

あと、24 ページの吸着係数なのか、脱着係数のところは。

○ 堀部課長補佐

今、JMPR の評価書で確認がとれまして、脱着で合っております。すみません、脱着に直します。13 行目のほうを脱着にします。

○ 吉田座長

植物体内運命試験について先生方、コメント等おありでしたらお願いします。

なければ、いよいよ毒性のほうに入ります。赤池先生、お願いが遅くなりましたが、今日は何とぞよろしくお願いいたします。

それでは、Tox へ進みたいと思います。一般薬理試験からお願いいたします。

○ 横山課長補佐

26 ページ、お願いいたします。まず、一般薬理試験の概要ですが、表 19 のとおり試験が実施されております。

一般状態では多少神経系のものと思われるような流涎ですとか四肢異常、高用量ですと振戦など認められております。あと、脳波なども試験が実施されておりました、脳波の乱れなどというものも出たというような記載になっております。

28 ページ、急性毒性試験になります。おめくりいただきまして、29 ページの表 20 が結果になっております。経口ですとラットで 1,390 から 1,450 というような結果が出ております。

29 ページ、急性神経毒性の試験が 4 行目からになります。こちらは ChE の測定についてどのような部位について測定したか、あと吉田先生から測定のタイミング、投与前、投与 15 分後、試験 7 日、15 日後というのを追記いただいております。また、ChE の阻害作用に対する無毒性量は 1,000 mg/kg となっております。この試験では、500 mg/kg で流涎というのが認められておりました、表 21 ですと 30 ページになります。この流涎ですけれども、FOB のほうの観察では、抄録 109 ページになります。

FOB の観察結果がページの真ん中にございまして、これですと雄も雌も強度の流涎が 1,000 mg で認められておりました、軽度のものが 2,000 で認められているところです。一方、評価書のほうに記載させていただいたのは一般状態観察で認められている流涎の例数で、発現の例数については表のとおり 500、1,000、2,000 のそれぞれ雄で 2/5 例、雌で 1/5 例となっております。FOB で出ていないということで、何か ChE に関係のない刺激性の変化とかそういったものも疑われるのかもしれないと思いましたが、認められた症状ということでここには記載させていただいております。扱いについて御確認いただければと思います。

ですので、この試験では一般毒性と急性神経毒性に対する無毒性量は 500 mg/kg というふうにまとめさせていただいております。

30 ページの 4 行目から急性遅発性神経毒性の試験です。ニワトリ、ラットで試験が実施されております。ラットでは 2,000 mg/kg 投与群でムスカリン様症状と神経節への影響が認められ、14～21 日後に歩行異常が認められたとされております。

結果については、表 22 のとおりになります。藤本先生から表 22 の下半分の脊髄病変について、対照群の数字が必要ということで御意見をいただいております、脚注に記載させていただきました。脚注の記載の 3 行目になるのですが、最後のほう「ChE 阻害剤の対象分も含む」というのは「対照群を含む」が正しい記載です。すみません、修正させていただきます。

試験の結果としましては、急性遅発性神経毒性は認められなかったというふうなまとめを本文には記載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。

次の急性遅発性神経毒性、31 ページの 6 行目になります。こちらは対照群の設定の有無など試験群の構成が不明なため、参考資料として記載させていただいております。

皮下で投与しておりました、局在性ですけれども筋肉の脱力が認められたとあります。まとめとしましては、急性遅発性神経毒性は認められなかったとされております。御確認

をお願いいたします。

32 ページ、1 行目から、こちらも文献の情報で、認められた所見がマラチオン投与によるものかどうか。さまざまな複数の農薬を使って ChE 抑制と麻痺の比較として検討されたもので、マラチオンについての記載をこの評価書には抜粋して記載しているのですが、そういった点が不明ですので参考資料とさせていただいているものです。

結果といたしましては、7 行目になりますが、脳における真及び偽の ChE の一方または両方が長期間抑制されて、遅延性麻痺作用と脳 ChE 活性抑制に関連性は認められなかったとされております。まとめとしては、急性遅発性神経毒性はないというふうな記載としております。御確認ください。

32 ページの 14 行目からニワトリの試験で、投与経路不明としたものについては経口と受け取れますというふうに松本先生から御指摘いただいております。結果のまとめとしては、急性遅発性神経毒性は認められなかったと記載させていただいております。

赤池先生からは、神経毒性部分全体についてのコメントとして、特に問題ないと思いますという御意見をいただいております。

32 ページの 26 行目から眼・皮膚刺激と皮膚感作の試験です。皮膚に対しましては、33 ページにまいります、ごく軽度、眼に対しては軽度の刺激性が認められております。皮膚感作性試験を Maximization 法で実施されて、皮膚感作性が認められております。

吉田先生からコメントいただいております、抄録に記載されている GLP 試験のことだと思うのですが、油剤、水和剤、また乳剤の試験も実施されておまして、油剤ですとか乳剤で中等度から高度の皮膚刺激ですとか眼粘膜刺激ということで、原体より強い刺激が出ているのでコメントいただいたのかと思うのですが、原因としましては、抄録の情報ですと、製剤の添加剤といたしまして有機溶剤ですとか界面活性剤が使われておりますので、原体以外のものの影響が出ているのではないかと考えられます。通常は、そういった原体以外の影響が出るかどうかちょっと不明な部分もあるので、評価書については原体の情報をいつも記載させていただいております。

御説明は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。まず、26 ページにお戻りください。まず、薬理試験ですが、薬理試験につきましては赤池先生から御修文いただきまして、ありがとうございます。これはこのまま御修文いただいたのを使いたいと思うのですが、この剤、これからずっと Tox を評価していきますが、有機リンにしては随分 LD₅₀ も何も高いですね。オーダーを間違えているのではないかとというぐらい非常に高いというのを、この試験を通じて非常に思っています。例えば中枢神経の Irwin 法のマウスでも死亡は 1,000 mg、これは恐らくラットの急性神経毒性や急毒の LD₅₀ でも同じような値が来ますけれども、普通ですとそれが 1 とかいうのは当たり前なところなのというのが本剤の特徴かなと思いながら見ておりました。

薬理試験につきまして、特によろしいですか。

そういたしましたら、28 ページ、急性毒性試験に進みたいと思います。

急性毒性試験につきましては、抄録のものを事務局のほうで表 20 にまとめていただいていますので、比較的ラット、マウスともに同じような値で LD₅₀ がとられると思ひまして、これも有機リン剤としては随分高いなという値が大きい、LD₅₀ が随分高い値になっております。どうも 1,000 ぐらいからは死んでくるようです。

続きまして、急性神経毒性と遅発性神経毒性を一緒に評価していきたいと思いますが、急性神経毒性につきまして私が入れましたのは、この剤は有機リンということもありますし、できれば最後に先生方にお諮りいたしますが、急性参照用量という急性影響の指標を決めたいと思いますので、急性神経毒性というのは現在、急性参照用量を決めるときの非常に重要な試験の一つとなつてきておりますので、いつ投与したかということに記載しておいたほうが後々評価に役立つかなと思つて加えただけのことです。その結果が急性神経毒性の表 21 ですが、ChE の阻害、赤血球、脳については阻害されていないという結果ですけれども、2,000 mg/kg という非常に高い値です。ただ、その前に急性毒性試験で 1,000 を超すところは多分有機リンの作用によって死んでおりますので、このぐらいのばらつきはあるのかな。

流涎につきましては、今事務局より御説明がありましたが、ChE による臨床症状として非常に有名なところですが、どうも今回は本当にそれなのか、ChE の赤血球の阻害がかなり上のところにありますからその後に出てくる刺激性なのかというのはちょっとわからないというのが現状です。ただ、症状としては出てきたので記載するという方向が、この事務局案がよいのかなと思いますが、まず赤池先生、こちらについてコメントをお願いいたします。

○ 赤池専門委員

今御説明いただきましたけれども、私もそのとおりだと思います。確かに流涎というのが ChE 阻害薬で出てくる作用ではありますけれども、30 ページで事務局にまとめていただいた一般状態観察における流涎の例数というところを見ますと、雌雄ともに 5 例中 2 例ですけれども、500 mg、1,000 mg、2,000 mg というふうに用量を上げていっても増えておりません。もしこれが ChE 阻害によるものであれば、恐らく何らかの用量依存性が出ると思いますので、そういった点でも、もちろんこれは断定はできませんけれども、それ以外の刺激作用等による可能性はかなり高いのではないかというふうに思います。

○ 吉田座長

先生、このことは今先生がおっしゃったことは、流涎のところには何かコメントする必要がありますか。

○ 赤池専門委員

一般症状としてこういうことが認められたという事実は事実ですので、特にそれに対して、何か違うという確定的なものがあればいいのですが、否定することもなかなか、確定

的に否定するのは難しいと思いますので、特に注釈はなくてもよろしいのではないのでしょうか。議事録にこうやって残っていれば十分だろうとは考えますけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そのほか、先生方、特にありますか。

そういたしますと、今回は有機リン剤ということがありまして、急性の遅発性神経毒性試験がニワトリとラットを用いて行われています。こちらが 4 本の試験が行われておりますが、そのうち 31 ページの (4) 及び (5) につきましては、まず参考資料扱いにするかどうかということをお諮りしたいと思います。

参考資料にした理由といたしましては、(4) は試験の構成などがわからないということと、あと (5) につきましては文献情報であって、認められた変化がどうもマラチオン投与によるか明確でないためということで、もしこれがないとしても比較的年の新しい 1995 年と 89 年のデータもありますし、かなりの量の鶏を使って試験が行われておりますのでこれで担保できるということで、まずこの (4) と (5) につきまして、参考資料の扱いでいいかどうかということについて先生方にまずお諮りしたいと思います。

赤池先生、いかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

ほかの試験で担保できるようでしたら、参考資料で結構だろうと思いますけれども。

○ 吉田座長

ほかの毒性の先生、佐藤先生、いかがですか。

○ 佐藤専門参考人

異論ございません。

○ 吉田座長

そういたしましたら、こちらは削除ということではなくて参考資料として残すということで記載したいと思います。

急性遅発性神経毒性試験は 2 本行われていて、それを見ますと参考資料も含めてどうも本剤では急性遅発性神経毒性はないということですが、この結果については先生、特に。

○ 赤池専門委員

特に、そのとおりで結構だと思います。

○ 吉田座長

そういたしますと、急性遅発性神経毒性は本剤には認められないということがそれぞれに記載されておりますので、ニワトリにもラットにもということですね。

急性の神経毒性の試験まではよろしいでしょうか。

そういたしますと、刺激性と感作性の試験に関してに進めたいと思います。32 ページ、26 行目から御覧ください。こちらは一般通常の試験ですけれども、眼に対してはごく軽度の刺激性はどうも本剤にはありそうですね。だとしたら、この軽度の刺激性というのが、鼻腔に炎症を長期になると起こしてくる試験があったと思いますけれども、それに関連し

ているのかもしれないなと思いながらこれを拝見していたのですが、軽度の刺激性はあるということで。私の質問は、原体だということはわかっていたのですが、何でこっちのほうだとこんなに強い刺激性があるのかなということがあって、長期の試験での鼻腔の炎症と絡んでちょっと質問させていただいただけで。ありがとうございます。

急性毒性試験、皮膚刺激性について先生方特に質問がなければ、33 ページの亜急性神経毒性試験へ進みたいと思います。

事務局、よろしくお願いいたします。

○ 横山課長補佐

33 ページの 8 行目からお願いします。まず、ラットの試験で認められた影響については表 24 のとおりとなっております。AChE 活性阻害は脳で最高用量で認められております。赤血球のほうは、影響は認められておりません。病理としましては、門脈周囲肝細胞肥大などが認められております。無毒性量は雌雄とも 500 ppm。

失礼いたしました。供試動物数が少ないため参考資料としておりまして、ですので無毒性量の記載は、記載してしまいましたが、削除させていただきます。文章としましては、17 行目から「本試験において、10,000 ppm 以上投与群の雌雄で……が認められた。」で終了させてください。

すみません、全削ですね、17 行目から。

○ 吉田座長

全削というのは。これをまず参考資料とするかどうかは先生方にお諮りしますので、一応 17～20 行も残していただいた形で。

○ 横山課長補佐

理由として、動物数が少ないためとしたのですけれども、5 匹で実施しておりまして、28 日の試験が何匹必要かちょっと調べさせていただきます。すみません。

34 ページをお願いいたします。2 行目からラットの 90 日の試験になります。こちらは認められた所見については表 26 のとおりとなっております。先生方から死亡ですとか、AChE 活性阻害、修正をいただいております。

また、34 ページの 10 行目からになります。吉田先生に加筆をいただいた部分ですけれども、赤血球の AChE 活性の扱いで、今表 26 ですと 5,000 から影響というふうに記載していただいておりますが、JMPR のほうの評価では 500 ppm 投与群における阻害の程度が軽度であることから悪影響でないとして、無毒性量 34 と判断しているということ。あと、脳でこの用量で活性阻害が認められていないので、JMPR の判断を支持したというような追記をいただい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。従って、「無毒性量は雌雄とも 500」とまとめさせていただいております。

35 ページをお願いいたします。こちらは 2 行目から 6 週間の試験で、検査項目が十分でないということで 70 年代の試験ということもあり、参考資料とさせていただいております。

こちらは非常に高用量まで実施されました試験 II では、体重増加抑制ですとか死亡が認められております。また、AChE 活性の測定はされていないという試験です。

15 行目、(4) の試験についても、これは投与量が 2 用量で検査項目が十分でないという理由で参考資料とさせていただきます。全血の ChE 活性が測定されておりました、いずれの投与群でも 20%以上の阻害は認められなかったという結果になっております。

25 行目から (5) の 13 週間の試験です。こちらでも検査項目が十分でないという理由で、参考資料とさせていただきます。こちらは AChE 活性も測定されておられません。非常に高用量で死亡率の増加などが認められております。

また、3 行目、「亜急性神経毒性は認められなかった」と記載がございますが、松本先生からの御指摘にもありますが、こちら神経毒性について確認されている試験ではないので、3 行目は削除させていただければと考えております。御確認ください。すみませんでした。

36 ページ、7 行目から、今度はマウスの試験になります。6 週間で実施されておりますが、こちらでも検査項目が十分でないということで参考資料とさせていただきます。

こちらでも AChE 活性が測定されておられません。非常に高用量で体重増加抑制ですとか、高い死亡率が認められております。

19 行目からイヌの 28 日の試験です。結果につきましては表 27 のとおりで、500 mg で赤血球 AChE 活性阻害が認められております。37 ページになりますが、低い用量 125 で下痢が認められております。

「事務局より」からですけれども、赤血球の AChE 活性阻害については、JMPR では全ての用量で阻害が認められたとされていますが、その数字が示されておまして 17%とされていましたので、阻害率 20%認められたものだけ影響としております。

吉田先生から、脳の ChE の測定について御確認いただいたのですが、資料を見る限り、脳についての結果などは示されておませんでした。

37 ページ、3 行目から、こちらは吉田先生から、イヌの個体差が大きいということ、あと 1 例で試験が実施してありますし、雑種を用いた試験ということで削除したほうがよいという御意見をいただいているものでございますが、結果としては赤血球 ChE 活性の 20%以上の阻害が認められたという結果は出ております。

37 ページの 13 行目からブタの試験です。こちらでも投与量が不明なので参考資料でという御意見をいただいております。

最高用量の 100 ppm まで影響が認められないという結果になっております。あと脳と赤血球 AChE の活性についても、測定について言及がございました。

22 行目からラットの 13 週間の亜急性神経毒性試験になります。結果につきましては、表 29 のとおりになります。

1 つ修正をお願いしたいのですが、表 29 の 20,000 ppm、雌雄ともに脳の部位で ChE

の活性が測定されておりまして、嗅覚部位と記載してございますが、こちらは嗅部というふうに修正させていただきたいと思います。御確認いただければと思います。

この試験としましては、赤血球 ChE 活性阻害が 5,000 ppm で認められておりますので、無毒性量はその下の用量 50 ppm、4 mg/kg となります。

すみません、14 行目、事務局が後で追記しておりますが、「亜急性神経毒性は認められなかった」という文言ですけれども、この試験の投与量の範囲で見た限りではなかったということ思わず追記してしまっておりますが、有機リン剤ですと AChE の活性阻害もございますし、このように「なかった」と書くのはちょっと不適切ということで、削除させてください。すみませんでした。

赤池先生からは、神経毒性の部分は特に問題ないというコメントをちょうだいしております。

38 ページの 21 行目、ウサギの経皮の試験です。こちら脳と赤血球の ChE 活性阻害を根拠としまして無毒性量は 300 mg/kg とまとめとなっております。

亜急性は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。剤が古いものですから使えないものも含めて随分ありますが、33 ページにお戻りください。

(1) の 4 週間のラットの試験はいかがですか。

○ 堀部課長補佐

すみません、OECD のガイドライン上、雌雄 5 匹ずつあれば満たしておりまして、かつ検査項目も JMPR の評価書と OECD のガイドラインを突き合わせましたが、特に却下するだけの理由はございませんでした。確認ミスです、すみません。

○ 吉田座長

では、これは「参考資料」は取るということによろしいですね。

どの毒性試験もかなり高い用量で行われておりまして、特に最初のなどは 2,000 ですから、最初のラットの急性毒性試験よりも高い用量、強制と混餌の違いがこのような死亡率の差になっているのかな、吸収も早いし排泄も早いのでこの用量でも体重増加抑制はしても死ぬには至らなかったのかなと思いながら拝見しておりましたけれども、まず表 24 の毒性につきましては事務局案で特に修文はないと思いますが、もしこれはどうなのというのがあれば後ほどでも結構ですので、お知らせください。

まず、4 週間につきましては、10,000 ppm で雌雄とも毒性、特に肝臓のように思いますけれども、肝臓に対する毒性が認められましたけれども、ChE の阻害ではないということです。

ここから ChE のことが出てきますので、今日は赤池先生にお越しいただいているので、よく有機リン系は農薬では出てくるのですが、どういうふうに考えたらいいかこの剤の考え方を少し教えていただきたいのですが。

1 つは、例えば今回、赤血球も脳も全てのバッテリーをはかっている場合は、よく脳を重視するというのが書かれていますけれども、その考え方はどうなのかということと、もう一つ、赤血球 ChE の阻害の考え方ですが、私などは感覚的にかなり脳よりもセンシティブに出てくるな、血漿よりも鈍いけれども、脳よりもセンシティブに出てくるなと思いますが、一方で末梢神経の代替ではないかということもありまして、この 2 点について今回の評価についてどのように考えたらいいかということをお示しいただけますでしょうか。

○ 赤池専門委員

まず、一般的に末梢神経の ChE を直接測るということは技術的に難しいので、データとして出てまいりません。吉田先生おっしゃいましたように、赤血球につきましてはそういった点で末梢神経、あと特に脳のデータがない場合には脳も含めて神経系のいわゆる代替の指標として使われているというものであります。ですから、実際に赤血球 AChE が阻害されましても、特に行動上変化が出るとかそういったことは直接の影響はございませんので、そういった意味で全身的な変化としての AChE 阻害薬のいわゆる薬理作用との関係はない。あくまでそういった意味で大体の指標であるというふうにまず考えたほうがよろしいと思います。ですから、まず脳のデータがあるという場合は、脳については中枢神経系についてはそれでデータがありますので優先すべきである。

問題は、末梢神経系については、一般的にデータが出てきませんので、これについてはやはり赤血球のデータがあればそれを見る必要があるというふうに考えます。

ただ、これも二通りありまして、脳に非常に入りにくい剤の場合。これは主に末梢で作用が出ますので、その場合にはやはり赤血球のデータを優先せざるを得ないというふうになると思います。

マラチオンの場合も脳にかなり入るようですので、一般的に有機リン系の農薬は脳に入りますので、そういった場合には脳のほうを優先して差し支えないだろうというふうには思います。ただ、やはりケース・バイ・ケースでデータのとり方、それから実際に出てきたデータによって総合的には判断していくという必要はあると思います。

あと、やはり急性の実験と慢性の実験でかなり変わってまいります。急性の実験の場合には、脳と赤血球両方同じように出てまいるという可能性があります。もちろん剤の動態にも依存してきますけれども、慢性的に投与した場合にはやはり赤血球のほうで変化が出やすくなってくると思いますのでその辺は注意する必要があると思います。

といいますのは、非化学性の農薬の場合に新しく産生される AChE と阻害とのバランスによって阻害活性が出てまいりますので、脳ですとか末梢神経の場合には絶えず新しい AChE がつくられてきますけれども、赤血球は御存じのように無核ですので酵素の新生とということがありませんので、やはりどうしても蓄積しやすいですし、差異も強く出るという点があります。その辺は少し注意して見る必要があると思います。

あとはやはりどうしてもケース・バイ・ケースで判断をせざるを得ないというふう

います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。では、ケース・バイ・ケースだけれども、脳の 20%というのは今までルールですけれども、その 20%は十分安全を担保している。よく何回か赤池先生から伺ったことがあると思うのですけれども、今回も脳の 20%ということで判断することは妥当であるというように考えてよろしいですね。

○ 赤池専門委員

そのように思います。やはり神経系で直接測定されるのは脳になりますので、そこで 20%を超える障害があったかどうかというのが、まず一番に優先して判断すべき内容だろうと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。丁寧に今赤池先生から御説明いただいたのですが、この機会ですので先生方、今回なかなか第二部会に赤池先生に来ていただくことは少ないので、ChE につきまして先生方もし御質問があれば。そのときどきでもいいですけれども、今赤池先生からこう考えるべきではないかということを御指示いただきましたので、ございませんか。よろしいですか。

では、今赤池先生が示していただいたような方向でこの剤については審議をしていきたいと思いますけれども、それにつきまして先生方、御異論はないでしょうか。泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

何も特にありません。

○ 吉田座長

藤本先生も特に。

○ 藤本専門委員

またちょっと後で疑問が出てきたら教えてください。

○ 吉田座長

松本先生、今の赤池先生から赤血球のというのは、血液、先生の御専門でもある。

○ 松本副座長

今のところわかりました。ありがとうございました。

○ 吉田座長

赤池先生、ありがとうございます。それでは、また個々でわからないところは先生のコメントをいただきながら進めていきたいと思います。今赤池先生が脳を重視する、脳がない場合は赤血球を影響ととる、ケース・バイ・ケースのこともあるので総合的に判断しながら。あとは赤血球の場合は、特に慢性の影響のときはひょっとしたら中枢とは違うプロファイルになるかもしれないというようなことを注意しながら評価をしていきたいと思います。

(1) は終わりましたので (2) ですけれども、ラットの 90 日、古いのとほとんどがなぜか Non-GLP なのですけれども、この試験結果につきましては表 26 に記載されています。

こちらでもやはり肝臓への影響が出ておりますので、この 4 週間の実験の結果をコンファームしたような内容になっておりますけれども、赤血球 AChE の阻害は雌雄とも 5,000 から、さらに脳は 20,000 からということで、5,000 ではそのほかの腎臓や肝臓への影響も出ておりますので、この実験における LOAEL は 5,000 ということになります。ですから、大体、線としては NOAEL としては 34~39 mg/kg ということになります。

この数字が後から ADI や ARfD を決めるときに重要になってきますので、ppm だけではなくて mg/kg としてどのぐらいだったかということとをぜひ先生方、見ていただければ。恐らく有機リンの特徴だと思うのですが、NOAEL というのを比較してみると、結構ヒトも含め、種を越えて同じようなところに持ってくる人が多いのが特徴なのかなと経験上思っているものですから、34~39 と 340~380 の間ぐらいにこの試験はどうも線が引けるだろうということになります。

続きまして、35 ページ、(3) の試験ですけれども、(3)、(4)、(5) につきましては事務局から参考資料の扱いになっています。私もこの案に賛成です。というのは、今回の重要な指標である ChE の活性が測られておりませんので、これは参考資料でよろしいのではないかと思います。かなり高い用量までは行っているというのがありますが、それは今までのほかの試験でも担保ができますので、まず (3)、(4)、(5) のラットの試験を参考資料の扱いとすることにつきましては先生方、いかがでしょうか。

佐藤先生、いかがでしょうか。

○ 佐藤専門参考人

異論ありません。

○ 吉田座長

ほかの先生方、よろしいですか。

削除することはないと思うのですが、事務局から活性は測っていないと記載されておりますし、これは参考資料としたいと思います。

あとは、マウスに移ります。36 ページの (6) です。6 週間のマウスの試験です。

こちらにつきましても検査項目が十分でないということなので、参考資料扱いでよろしいかと思うのですけれども、ラットと、げっ歯類及び非げっ歯類があればガイドライン上は担保されておりますので、この試験はあえて使わなくても大丈夫かなと思っております。よろしいでしょうか。

そういたしましたら、イヌの試験です。

イヌにつきましては 24 週間と、38 ページ、12 週間の試験が行われております。これはいずれも Non-GLP ですけれども、1 つはビーグルで、(8) につきましては雑種でかつ 1 匹ということなので、まず (8) につきましては私は記載するに至らないのではない

かなと思ったのですけれども、いやいやあるのだから記載したほうがいいという御意見があれば。非常に古いということもございますし、あまりに n 数が少ないというのは、イヌの試験をされた先生は御存じかと思うのですが、イヌというのは非常に ChE とか酵素系の値の個体差が激しいので、できれば前値と比較することが必要なのですが、まだビーグルであればある程度ソースが近いところにあるかもしれませんが、雑種となると何の雑種かもわからないので、私としてはこれは削除でもいいのではないかと思います。松本先生、いかがですか、記載だけでもあったほうがいいでしょうか。

では、イヌの試験をされたことのある佐藤先生、振ってばかりで恐縮ですが。

○ 佐藤専門参考人

試験には影響しないですけれども、13 週間、12 週間の試験ですし、20%以上の阻害が認められているということを書いてあるので、載せておいてもいいかなと個人的には思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。では、残すということによろしいですか。松本先生、いかがでしょう。

○ 松本副座長

2 匹ということで統計学的というか、何かきっちりした比較ができるといいと思うのですけれども、その辺なかなか難しいなと思って見ているのですが。

○ 吉田座長

抄録の 122 ページがこのイヌを用いた試験。これからこの結論というのは導けるのでしょうか。

どうもこのコピーのグラフからだともわからないなというのが。これがあると、雑種であるとか試験系がどうかということは別として、数字だけが残るということもあるのですけれども、赤池先生、このデータはどのように見たらよろしいでしょうか。

○ 赤池専門委員

部会の御判断ですのであれですけれども、削除でも私は構わないのかなとは思いますが。といいますのは、やはり最初におっしゃっていましたが、2 匹だけで行われている、匹数が少ないということと、あとやはりその中で雑種であるというところはかなり信頼性がとりにくい。実際 122 ページのデータを見ましても、このグラフだけではっきりわかりませんが、ばらついているデータのようにも見えますので、あとは御判断いただきたいと思いますが、削除でも私は構わないように思います。

○ 吉田座長

松本先生、いかがですか。

○ 松本副座長

やはり影響とするには、20%もそうですけれども、統計学的な有意差というか、そこも大事なポイントだと思うので、そうすると年代のことをそこにまた加えてはいけませんけ

れども、ちょっとデータとしては取り扱いにくいなと思うのですけれども。

○ 吉田座長

藤本先生、いかがですか。

○ 藤本専門委員

積極的にとればなんとなくドーズレスポンスが見えてリカバリーも見えるということはあるように思いますが、黒で書いてあるのが多分 2 匹の高いほうと低い値が黒で多分。

○ 堀部課長補佐

その表を見ると、恐らく雌雄全部ごちゃまぜにして 4 匹のコントロールのレンジだと書いてあるので、4 匹分の幅だと思います。

○ 藤本専門委員

それでさっきからお話し出ているように何かよくわからないので、各群 1 匹ずつでやっているという。ドーズがあるのでそこは 1 匹ずつでも、少しは。

ですから、この 20%阻害ということをある程度強調するというか、それを参考としたければ残すということかなと思います。すみません、判断になっておりません。

○ 吉田座長

これが脳のデータであればまた違うのかもしれないのですけれども、先ほど赤池先生がおっしゃったようなところがありますので、私はこれは。佐藤先生、いかがでしょうか。

○ 佐藤専門参考人

納得いたします。せっかくあるデータなので、結果にかなり影響するのであれば、解釈を間違ってしまうようなものであれば外せばいいかなと思ったのですけれども、皆さんの御意見に従います。

○ 吉田座長

確かにそうならばこれは評価にきちっと使うべきなのですが、雑種であるということ、月齢もわからない。多分こういったものは月齢に大分関連することもあると思いますので、あまりにデータが不足している中で評価するというのはどうも危険ではないかなと考えています。

イヌの試験が、そのほかにもより長期のものがあります。そちらはビーグルを使っておりますし、定期的にちゃんと血液を取って ChE もたしかはかっていると記憶しているのですが。なので、それで担保ができると思いますので、この試験につきましては削除したいと思います。先生方、御理解いただけますでしょうか。

では、削除するということにしたいと思います。

次に、今回なぜかブタの試験がありまして、ミニブタではなく大きなブタを使ったのだということですが、これでは ChE をはかっていないのですけれども、何も影響はなかったということです。

こちらについても投与量、mg/kg とかわからないですね。なので、参考資料ではないかなと思うのですけれども。ブタだから 100 ppm といってもものすごい量を食べた

ろうなということを思って、ニコニコしながら見ていたのですが。参考資料扱いでよろしいでしょうか。最高用量まで投与しても臨床症状はなかったということです。

続きまして、13 週のラットの試験ですけれども、亜急性神経毒性の試験です。こちらの結果が表 29 に記載されています。こちらは 5,000 と 50 の間にどうも線が引けそうだなということなのですが、1 点、今後の ADI 等にも関わってくるのですが、この試験の公比がここだけなぜか 100 あいておりまして、どうもあき過ぎだろうということを先生方、心の隅にとめていただいて、最後の評価のときはまた考えていきたいと思います。

結果としては、この結果はそのまま私としては特にコメントはなく、赤池先生からも問題はないということです。病理組織学的な変化というのは全く出ていないということになります。よろしいでしょうか。

続きまして、ウサギの経皮の試験ですけれども、かなり高用量ではありますが、経皮で投与してもやはり ChE の阻害が出るということですから、経皮吸収して ChE の阻害があるということがウサギの経皮試験からわかるということです。

いろいろな試験がいろいろな動物種を使って行われております。古い試験も含めてですが、やはりこれで見えてくるのは先ほどの単体の毒性試験のときと同様、結構高い用量、全身毒性が出るような用量で ChE の阻害が出ているなというのが本剤の特徴ではないかと思います。今までこの手の剤は非常に低い用量設定だったので、肝細胞肥大なんて出てきたのは、多分私、初めてだなと思うぐらいのところですよ。これはコメントですけれども、特に急性はないですか。

そういたしましたら、一応慢性毒性まで御説明をいただいてから休憩をしたいと思います。39 ページから事務局、よろしくお願いします。

○ 横山課長補佐

5 行目からラットの 2 年間の慢性毒性試験の 1 本目の試験になります。

この試験では、脳の AChE 活性は測定されておりません。結果としましては表 30 のとおりで、1,000 ppm で赤血球の ChE 活性阻害などが認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm、5 mg/kg 体重/日という結果になっております。あと、肝細胞肥大など認められております。

39 ページ、40 ページの見え消しとなっている部分は、試験の順番を入れかえたものです。

40 ページの 20 行目から、ラットの試験で、こちらは併合試験ですけれども、先ほどの慢性と総合で御評価いただきたいと考えている試験です。まず、投与量としましては 40 ページの 21 行目にございますが、最低用量は 100 で開始して、投与 18 週に投与量を 50 ppm に引き下げております。赤血球 AChE 活性阻害が認められたからとされておりました。最高用量が 12,000 ppm まで実施されております。結果につきましては、42 ページ、表になります。この試験でも AChE の活性阻害について、41 ページの 7 行目から扱いについて記載、吉田先生に修正などいただいております。

これでは 500 ppm 投与群の雌で 3 か月と最終と殺時に赤血球の ChE 活性阻害が認められているのですけれども、12 か月では阻害率が 14%であったこと、あと脳の ChE 阻害はいずれの検査時期でも雄で 6,000 ppm 以上、雌で 12,000 ppm 投与群で認められていて、JMPR、EFSA では 500 ppm における赤血球の阻害については検体投与の影響としていないので、この調査会としてもこの判断を支持するというような記載に修正していただいております。

佐藤先生からこの点の扱いについて、コメントをいただいているところです。この出方を見ると 500 でも出ているし、投与量の変更の理由を御覧になるにしても 100 ppm でも少し出ているということで、500 ppm で、赤血球ですけれども、阻害は出ていますねというコメントです。御議論いただけると、というコメントをいただいております。

また、41 ページの 15 行目から 17 行目の記載になりますけれども、こちらは腫瘍性病変で肝腫瘍の発生についての記載になっております。具体的な数字につきましては、43 ページ。既に御意見に従い表 33 を削除しているのですけれども、発生の匹数についてはこの表のとおりばらばらと低用量から、特に雄ではコントロール群でも出ています。雌のほうは 6,000 以上で腺腫が 3 例というような結果になっております。まず、評価書評価なので、この表については削除でいいのではないかという吉田先生からのコメントをいただいております。

41 ページにお戻りいただきまして、肝腫瘍につきまして 6,000 ppm 以上投与群の雌でわずかに増加しているけれども、少数例であったので検体投与に関連したものではないというような記載をさせていただいているのですが、まずこの点について投与による影響としないのであれば削除でもよいかもしれませんという御意見を吉田先生からいただいているのと、鼻腔の腫瘍についても各用量に各 1 例認められておりまして、これは評価書に記載していないのですけれども、この点についても投与の影響としなくともよいという御意見をいただいているところです。これらの扱いについて御議論いただければと思います。

この試験の NOAEL につきましては、先ほどのとおり赤血球 ChE の扱いを 500 は影響としないとして無毒性量は雌雄で 500 というふうにまとめさせていただいております。発がん性は認められなかったという記載にしております。

すみません、書きぶりの件になるのですが、42 ページの表はいつものとおり全体の表と 12 か月までの表になっていますが、吉田先生から今回は分ける必要がないということで 12 か月のものが基本的に全体のところに入っていますという御意見をいただいております。

ラットの長期の（１）の試験と（２）の試験、長期の試験が 2 本ございますので、43 ページの 5 行目から、これらの 2 本の試験の総合評価として、1 本目の試験では無毒性量が 5 mg だったのですけれども、非常に用量設定の幅が大きくて、5 mg の上が 50 mg、影響が出ている用量が 50 mg ということがございましたので、2 本目の試験で雄で 29、雌で 35 mg で無毒性量が得られていますので、無毒性量はこちらでというふうなまとめを

総合評価として記載させていただいております。御検討いただければと思います。

43 ページの 13 行目からになります。これは 50 年代の試験で試験の詳細が不明であるため、参考資料とさせていただいております。

検体純度が 3 種類の検体を使って試験が実施されております。65%、90%、99%というふうな純度のものが使用されています。検体純度 90%の試験群では、ChE 活性阻害は検体純度 65%試験群同様であったとされております。

また、99%の試験群では赤血球 ChE 活性阻害は検体純度 90%の試験と同様でしたが、脳では 99%のほうが悪かったという結果であったと。すみません、藤本先生に修正いただいております。結果が得られていたとされております。

44 ページのラットの 80 週の試験です。こちらは 2 用量の試験であるということと、ChE 活性が測定されていないこと、発がん性／長期毒性を評価できる試験がほかにあるということで参考資料したということ吉田先生から補足の追記をいただいておりますというような試験になっております。

腫瘍性病変は認められなかったという結果になっているのですが、この試験、ラットで 80 週間しか試験をやっていないということで、マウスですと 80 週ぐらいで発がん性のあなしを見られるのですが、ラットではちょっと難しいのではないかと御意見を先ほど三森先生からいただいております、そのような観点から 13 行目、発がん性は認められなかったという結論ですけれども、この結論に至るのはちょっと難しいのではないかと考えられますので、削除させていただければと思います。御確認いただければと思います。

44 ページの 16 行目からは、103 週の試験になります。こちら先ほどの試験と同様の理由で参考資料とさせていただいております。ただ、試験期間は 2 年となっておりますので、「発がん性は認められなかった」という文言はそのまま今残させていただいているのですけれども、ここの記載についても御確認いただければと思います。

44 ページの 31 行目から、マウスの 18 か月の試験です。結果は 45 ページを御覧いただければと思いますが、まず非腫瘍性病変につきましては表 35 のとおりになります。腫瘍性病変ですけれども、表 36 のとおり、8,000 ppm から肝細胞腺腫が増えているというような結果になるかと思えます。

45 ページの 6 行目、7 行目に検体投与に関連した腫瘍性病変として 8,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたと記載させていただいております。この 8,000 ppm ですけれども、雄で 1,500 mg/kg 体重/日、雌で 1,700 mg/kg 体重/日と非常に高用量でして、EFSA の評価書などでは肝で発がんが認められるけれども、非常に高用量だけであったというような記載もございます。体重増加抑制がどのくらいであったか、もしわかれればと思ったのですけれども、ちょっと JMPR と EFSA の評価書で追いかけることができなかったのですが、非常に高用量のものであるという点、6 行目、7 行目、追記したほうがよろしいかどうか御検討いただければと思います。

45 ページの 18 行目からマウスの 80 週間の試験になります。これは 2 用量の試験で参

考資料とさせていただきます。腫瘍性病変につきましては 46 ページ、表 37 のとおりで、やはり高用量で肝臓の腫瘍性結節、または肝細胞がんというものが増加というような結果になっております。

46 ページの 14 行目からイヌの 1 年間の試験です。結果については表 38 のとおりで、血液の MCV、MCH、TP、松本先生から削除いただいています、コメントとしては 47 ページになりますが、一時期のみの軽度な変化で赤血球の低下で十分に表現できていると考えて削除というコメントをいただいております。

この試験では大脳、小脳の ChE も測定されておりまして、検体投与の影響は認められなかったという結果になっております。

長期の御説明は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。これも大分いろいろ試験が行われているのですが、39 ページにお戻りください。

まず、ラットの 2 年間の慢性毒性試験 (1) と次の併合試験 (2) につきましては抄録になくて、JMPR 及び海外の評価資料にある資料だけですのでこれ以上の詳細なデータは全く得られませんので、そこを皆さん御理解いただいて評価を進めていただきたいと思います。従いまして、JMPR や EFSA がこの試験は合わせ技でオーバーオール NOAEL として評価をしておりますので、それ以上のデータがないのでこの専門調査会としてもこの 2 つの合わせ技でオーバーオール NOAEL として評価せざるを得ないと私は思うのですが、その考え方で先生方、御異論はないでしょうか、よろしいでしょうか。それ以上のデータが抄録にはないのでということです。

ありがとうございます。御異論がないようですので、あわせて長期の NOAEL は決めていきたいと思えます。

まず、1 つ目の SD ラットを用いた試験では、最高が 5,000 ppm、最低が 100 ppm なのですが、ChE 阻害作用が 1,000 以上で認められているのですが、そのほかの一般毒性として体重増加抑制も認められるということになっております。

さらに、併合試験ですが、その結果が 42 ページにまとめられています。事務局からの御質問で 12 か月までの表を分けますかということなのですが、今回は 12 か月だけということではなくて、ChE は 3 か月やほかの試験でも入っていますのであえて 12 か月で分ける必要はないと思って、私は上のほうのまとめた表で今回は十分読み込めるのではないかと思います、特に分けたほうが良いという御意見ありますか。

なければ、12 か月までに認められた毒性試験のない表で今回はまとめたいと思いますので事務局、よろしくお願いします。

42 ページで認められた毒性所見なのですが、これが ADI の設定に関わってくる試験でもありますので少し丁寧に見ていきたいと思えます。この試験は途中で用量を下げるということを行っておりますけれども、比較的試験としては、今回のバッテリーとしては新し

い時期に行われた試験です。かつ GLP であるというお墨つきもついた試験です。

やはりこの試験では 6,000 ppm 以上であり肝臓への影響も出てきているということで、本剤によって肝臓への影響もあるのかなというのが見えてきます。

また、鼻腔、嗅上皮等に炎症が出てきます。先ほど最初に申し上げた軽度の刺激性と関連しているのかなということも思いまして、ほかの国の評価書ではこれは 1 例ずつですが腫瘍が増えているのは刺激性が関連しているかもというような補足がついているところもあります。

感度のいい指標である ChE ですが、6,000 ppm で雄に、赤血球 ChE は雌雄の 6,000 ということで、同じ用量に入り込んできています。

こちらの 2 つ、系統は違うのですが、EFSA と JMPR は合わせ技で NOAEL を 500 と 1,000 の間に恐らく真の NOAEL があるということで 500 を NOAEL として設定をしております。この雄の値 29 が ADI の候補として挙がってまいります。

まず赤池先生、この長期の毒性の ChE の読み方としてはどのように、少しコメントをいただけるとありがたいのですが。

○ 赤池専門委員

今御説明いただいた内容のとおりだと思います。特に脳と赤血球とそれほどデータに差がないというか、同じ濃度で出ているということで、そういう結果だったということぐらいでしょうか。

ほかの毒性も大体そのところで出てきているわけですね。

○ 吉田座長

先生、GLP 試験として行われた 96 年の試験は非常にクリアなのですが、その前に行われた SD を用いた試験、表 30、39 ページになりますが、こちらについては脳をはかっていないからわからないということですね。

○ 赤池専門委員

はい、そうです。

○ 吉田座長

もう 1 点、佐藤先生からもコメントをいただいたところなのですが、実を申しますと 96 年の併合試験では幾つかのポイントで赤血球 ChE の値が私どもの基準である 20%、JMPR も 99 年にガイダンスを出してしまっていて、一応 20%で線を引いて考えようということになっているのですが、よりも抑制が強く出ているのですが、JMPR とあと EFSA もそうなのですが、脳が今回はあるということで、脳を重視して 2 回ほど、3 か月及び 24 か月で出てきた赤血球の値は投与による影響ではあるけれども、悪影響ではない、脳の ChE の阻害で担保されるということで、この 500 は無毒性量というように評価しているのですが、この考え方はいかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

最初にも申し上げましたように、特に慢性投与の場合に、赤血球と脳でデータが異なっ

てくるということは十分に考えられることです。そういった場合にやはり脳のほうを優先するという、これは神経系を直接はかっているということもございまして、先ほど申し上げましたように赤血球の場合、剤にもよりますけれども、慢性投与の場合に少し強めに阻害が出てしまうという、健康影響と別に酵素活性という面で強めに出ることがあり得るということがございますので、そういった意味で脳のほうを優先してこの場合には考えるということで差し支えないというふうに思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。佐藤先生、先生からの御質問を含めてのお答えだったと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 佐藤専門参考人

ありがとうございます。かなりクリアになった。

1つだけ質問ですけれども、末梢への影響は否定してもよろしいのでしょうか。

○ 赤池専門委員

末梢への影響というのは結局、はかりようがないですね。ただ、行動上特に毒性が出ているということはありませんので、そういった意味では少なくとも自律神経系ですとか、それからいわゆる神経筋関係に対する影響が出るほどの阻害はなかったというふうに考えてよろしいかと思います。

20%というのはかなり安全を見越してのカットしているラインでして、恐らく 50%ぐらいまで阻害されてもそれほど大きな全身的な変化というのは出ないだろうというふうに、これも剤によっても違いますしいろいろありますけれども、一応考えられますので、そういった意味でこの場合に脳のほうを優先し、赤血球の場合にももちろん末梢神経系の一つの指標にはなりますけれども、非常にデータが違ふということで脳のほうで考えるということで妥当だろうというふうに思います。

○ 吉田座長

先生、いかがでしょうか。

○ 佐藤専門参考人

ありがとうございます。

○ 吉田座長

ほかの先生、今回のこの試験は非常に重要なポイントになって参りますので、先生方の意見を。泉先生、いかがですか。

○ 泉専門委員

毒性に関しては特にありません。

○ 吉田座長

ありがとうございます。松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

ちょっと私の感じたことを追加させていただくと、今赤池先生がおっしゃったとおりで

すけれども、この剤の ChE 活性の阻害の率をはかられているものを全て表にして眺めてみますと、この剤では RBC が 60%以上抑制されますと脳でも 20%ぐらいになってくるのですね。そういうことが数字から読み込めるのと、もう一つ今 (1) 慢性試験で内容が乏しいのでという話があったのですけれども、もちろん脳ははかられていませんけれども、1,000 ppm で認められた ChE 活性の阻害というのは 25%から 40%の間です。ですから、多分脳ははかられていませんけれども、全体から見ますと多分脳にも影響しない量のように推測されるかなと思いました。

以上です。

○ 赤池専門委員

先生の御指摘のとおりだと思います。

あと、ちょっとこの剤の特徴といいますか、少し解釈というか解析を難しくしている点は、やはりこれ自体が不活性であって、代謝されてマラオキソンになって阻害活性を示すという点がありますので、普通の有機リンで考えるよりは少し複雑に考える必要はあると思います。

ただ、それを具体的にどういうふうにとというのはなかなか、特に長期投与の場合に難しい点がありますけれども。

○ 吉田座長

今、動物体内の代謝物として出てくるマラオキソンについての言及があったので、できればこの評価の後に少しマラオキソンについても評価をしていきたいというように思っています。ありがとうございます。

この (1) と (2) はあわせてということ。

○ 堀部課長補佐

1 個だけ確認させてください。今の (2) の併合の試験ですけれども、脳の ChE 活性阻害について雄の阻害率ですが、41 ページの吉田先生に加筆いただいたところでは雄で 6,000 ppm 以上で阻害が認められたという記載を追記いただいています。JMPR の評価書を見ますと、6,000 ppm では最終の剖検のときに 20%以上の阻害があったとあるのですけれども、最高用量の投与群ですと、具体的には海外評価書の 5 のタブの 24 ページの中段になります。

最高用量ですと 20%以上の阻害が起きていなくて、15~19%ぐらいの阻害が途中で出ていて、しかも最後のところは生存例がなくて測れなかったということが書いてあります。これらのことから、脳の ChE、雄の場合において 6,000 ppm のみで認められたと判断するほうがいいのか、最後のほうは、死んでいるのだから測れないことも込み込みで考えれば 6,000 以上ととるほうがいいのか。

と申しますのは、表のほうには「6,000 のみ」と記載をしてしまっているものですから、先生が書いていただいた「6,000 以上」というところと少し齟齬が生じるので、ここだけ少し御確認いただければと思います。

○ 吉田座長

すみません、私は単に毒性所見のところから脳の阻害というのはここしか見えてこない
のでそのように書いただけなので、これはむしろ事務局にお返ししたいぐらいのところ
ですけれども、事務局が JMPR の文章からこの表を作っていたので、12,000 は死
んではいるけれども、雌のところは、そうするとまた 20%の基準というのを下げるこ
とになりますか。

○ 堀部課長補佐

表の 32-の 1 の 6,000 ppm の雄を御覧いただくと、脳のところには実は「6,000 ppm
のみ」と事務局は用意をしまして、先生が加筆いただいた 41 ページの 9 行目のと
ころで「6,000 ppm 以上」と書いていただいたので、先生、何らか判断をいただいたの
かなと事務局はちょっと思ったので、ここをどういうふうに整合性をとればいいかな
という御質問だけです。

○ 吉田座長

そうしたら「以上」を取ってください。それでクリアです。よろしいです。

あまり個人的には文章から表をつくってしまうと、本当にその表だけが正しいように思
えてしまうのですけれども、実際、文章からの表は非常につくり方が難しいなど。丸めて
書いてしまっているところもあると思うので非常に注意したいな、最後のところにも
また申し上げたいと思いますけれども、ありがとうございます。この御指摘をいた
だいて、41 ページの私が加筆いたしました 9 行目の「以上」を削除していただくとい
うことになります。

私、一部ここで加えて、今回は評価書評価にこの部分はなってしまうので、支持した、
支持しないというような言い方を今までとってきました。もとのデータに例えば農薬抄録
みたいにある程度数字データに戻ればいいのですけれども、この中の記載を信用するし
かないので、どちらを支持したとか、支持しなかったとかいうことを書くことになって
いるのですが、先生方、この記載でお認めいただけますでしょうか。特にこうしたほう
がいいというのがございましたら、ぜひ御意見賜りたいですが、よろしいですか。

そういたしましたら、ここの文章はここにいたしまして。

あと、まだ発がんの部分が残っております。

今回、事務局案では表 34、私が消してしまったのですが、肝腫瘍の発生については投
与の影響ではないとしております。それは JMPR がそういう表現をしているので事務局
はそれを踏襲していただいたと理解しているのですが、それでよろしいですか。

Not carcinogenic と書いてあったのでということだと思うのですけれども。ただ、次の
マウスも出てきますが、非常に高い用量でございますので、私としてはあまり気にしない
と言ったら変ですけれども、ただ、マウス等ではこの剤は 8,000 ppm ぐらいから肝腫瘍
も出てくるので肝臓への影響がないということは言い切れないのかとも思っているとい
う、そのぐらいの、もし上がっているとしても 12,000 ppm。740 mg/kg といったように

非常に非常に高い用量のイベントで、かつそこでは体重増加抑制もある。かつ雄は全部死んでしまったというような用量、かなり MTD を超えているだろうなというようなイベントなので、これについての発がん性というのはむしろマウスのところでしっかり書き込んでいくということによろしいのではないかと私は思ったのですが、泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

EPA の書き方は腫瘍が増加したというか、発がん性のところで文章書いていましたよね。ですから、この表もラットの Fisher の表も残しておいたほうがいいのかなというふうに。発がん性はあるかどうかと言えば、それは統計的に有意でもありませんし、腺腫、がん足したら徐々に増えていっているかなという程度です。

でも、明らかにマウスで発がん性があるので、ラットにも影響が出てきて当然だと思っていますので、何か残してもいいかなというふうな印象を持ちました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。私としてもあえてということはありませんでしたので、そういたしましたらここは泉先生の御意見を取り入れて、表は残して記載はこのままということで、肝臓の腫瘍性の変化についてはマウスのところでしっかり書き込んでいくということにしたいと思います。

ラットの長期については、最初の 2 本についてはよろしいでしょうか。合わせ技でオーバーオール NOAEL をとったと。

続きまして、43 ページ、ラットの試験、古い試験ですけれども、(3)、(4)、(5)と続きますけれども、まず(3)につきましては非常に古い試験ということで JMPR でもこの試験はあまり採用できないというような書き方がされているので。ただ長期の試験でございますので、参考資料ということでこの記載で残すということで、参考資料の扱いということとはあまり御異論のないところだと思います。

次の(4)と(5)につきましても、確かに 80 週間発がん性試験となっておりますけれども、ラットは 104 週で見るということですから、確かに n は 50 そろえているのですけれども、「発がん性が認められなかった」については削除でお願いしたいと思います。

こちらやはり ChE を測定しておりませんので、参考資料とならざるを得ないかなと思っております。(5)についても同様です。

(4)、(5)の試験につきまして、参考資料扱いということで御異論ないでしょうか。

続きまして、マウスの長期です。マウスの長期は 2 本行われております。1 本は 94 年、GLP 試験です。これは BCF1、近年用いられているマウスです。こちら非常に非常に高い用量で表 35、45 ページによりますと、最高用量は 3,500 mg/kg と本当に急性毒性大丈夫だったのかしらというような量で混餌されております。そのせいか非常に体重増加抑制がサブドーズから出ております。やはりマウスでも肝臓への影響がこの剤はあるようです。

この腫瘍の結果というものが表 37 に記載されておまして、これはこれで 8,000 ppm 以上で雌雄とも腫瘍の発生が増えたということについては、かなり高い用量ではありますが、私は事実としてこの記載ぶり、表については、腫瘍の解釈についてはよろしいかと思うのですが、藤本先生、増えたということについては問題ないですね。

○ 藤本専門委員

はい、これは問題ないと思います。

○ 吉田座長

ただ、先ほど事務局から御指摘のあった記載ぶりですが、よく医薬品ですと MTD を超えたか超えないかということが非常に重要なことになってきますが、佐藤先生、いかがでしょうか。これはあまり今まで農薬ではしてこなかったのですけれども、45 ページの 6 行目、7 行目の記載ぶりです。1,500 という高用量でというのを加えるのはどうでしょうかという事務局の御提案、もし入れるとしたらそこになるかと思うのですが、先生の御意見を。

○ 佐藤専門参考人

用量を入れておいたほうがいいかなと。

○ 吉田座長

では、8,000 の後に mg/kg を入れていただきますか。そうするとクリアになると思います。ただ、MTD 云々は今まで記載してきませんでしたので、結構ものすごい大量投与というのを農薬は今までしてきたので、今後は考えていかなければいけませんけれども。

そういたしますと、18 か月では脳及び赤血球ということで 8,000 ですから 1,500 では影響があり、その下の 100 数十では影響がないというところで無毒性量と最小毒性量の差が出ております。

マウスは結構出ないですね、100 ですね、高いです。

続きまして、2 本目のやはり BCF1 マウス、Non-GLP ですが、こちらにつきましては用量が 2 用量ということで参考資料扱いで、1 本目の GLP 試験がございますのでよろしいかと思うのですが、やはりこれでも肝臓への腫瘍性結節、多分かなり昔の表現だと思うのですけれども、腫瘍が増えているということはこの表現からもわかりますので、これはこのまま記載で残したいと思いますが、よろしいでしょうか。

次に、イヌです。

イヌはちょっと問題がありまして、46 ページ、表 38 を御覧ください。ChE の阻害が 62.5 以上全ての投与量で認められておまして、NOAEL がとれていないという状況になっております。ただ、脳への影響は認められていないということですが、この阻害率は結構な阻害率になったのでしょうか。

○ 赤池専門委員

農薬抄録の 180 ページにここに関するデータがあると思います。まず何よりも、このデータもそうですけれども、ここまでのところで基本的にこの剤については脳の ChE 阻

害のほうを重点的に見るということで、赤血球については脳と非常に差が出た場合には脳のほうを優先するという考えだったと思います。ここでも基本的には慢性投与を行っているので、その考え方を踏襲したらいいかと思います。

そういうことを前提にさらに 180 ページの表 3 を見ますと、確かに脳のほうは全ての投与量において全く影響が出ておりません。あと、赤血球の ChE に対する阻害につきましても、20%を超えていますけれども、30%まではいっていないという、あまり強くない阻害であると同時に、しかも用量依存性もないという結果になっております。こういったことを考えますと、私は脳のほうを優先して赤血球の ChE に対する阻害については、確かに結果として 20%は超えていますけれども、いわゆる毒性とは捉えないという考え方でもよろしいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○ 吉田座長

ありがとうございます。重要な提案をいただきましたけれども、佐藤先生、いかがでしょうか。

○ 佐藤専門参考人

勉強になります、ありがとうございます。

○ 吉田座長

松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

赤池先生の御説明のとおりだと思います。

○ 吉田座長

ほかに先生方、いかがでしょうか。ここも先ほどの合わせ技の NOAEL と同様に非常に重要なポイントになってきます。

確かに 180 で見ると、いつの時期もずっと同じですね。

○ 赤池専門委員

そうです。すごく奇妙なデータで、普通これだけ投与量を振っていたら、まず阻害活性がもっと上がってきてもおかしくないのかなと思うのですが、結果は結果で、これで仕方がないのですけれども。

○ 吉田座長

用量相関性がない。もう一つが、投与量の期間によるエンハンスもない。

○ 赤池専門委員

要するに逆の考え方をすれば、阻害活性が頭打ちになってそれ以上上がっていないというふうにも考えられます。

○ 吉田座長

それがせいぜい 25%ぐらいなのですね。

○ 赤池専門委員

ですから、そういったことを考えても私は毒性と捉えなくていいのではないかと思います。

すけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。今の赤池先生の非常にクリアな御説明で、62.5 で見られました赤血球の ChE につきましては、投与の影響ではあるけれども、脳では認められないということ、そして用量相関性がない、あるいは投与期間によるものがないということから、脳の結果を重視したということを事務局、急ぎ文書でこれはまとめていただければと思います。赤池先生のチェックをお願いします。

慢性毒性まではこちらで一応、松本先生から表 38 は御修正をいただきまして、ありがとうございます。

ということで、ちょっと駆け足で恐縮ですが、生殖発生毒性試験に移りたいと思います。

休憩をと思ったのですが、重要なマラオキソンのところまで進めたいので、適宜先生方、休憩をおとりください。よろしくお願いします。

○ 横山課長補佐

それでは、47 ページをお願いいたします。4 行目から。

まず、2 世代繁殖試験、ラットの試験になります。この試験では、親動物ではいずれの投与群でも毒性所見が認められず、児動物では 5,000 ppm 以上投与群で哺育 21 日の体重低値が認められております。繁殖能に対する影響としては認められなかったというふうに評価書案記載させていただいております。

48 ページになりますが、2 行目から 3 世代の試験になります。この試験では 11 行目からになりますが、受胎率、出産率の低下ですとか、F₃ 児動物の哺育率低下がありますけれども、評価書案を桑形先生に修正いただきまして、母動物の毒性によるものというふうにさせていただいております。繁殖能に対する検体の直接的な影響とは考えられなかったと評価書上、記載されております。

「繁殖能に対する影響は認められなかった」とまとめて、あと表 42 ですが、軟便を追記いただいております。母動物です。

繁殖試験では両方とも、脳と赤血球の ChE 活性については測定されておりました。

49 ページになります。3 行目からラットの発生毒性試験になります。この試験では、母動物の最高用量で腹部被毛の尿汚れですとか体重増加抑制、摂餌量の減少が認められております。児動物では毒性所見は認められておりませんで、無毒性量は母動物で 400 mg/kg、児動物で最高用量の 800 mg/kg というふうな記載となっております。催奇形性は認められなかったという結果となっております。

15 行目から、こちらは最高用量においても母動物と胎児に影響が認められないということと、(3) の試験でより高用量が実施されておりましたので、参考資料とさせていただきました。抄録には投与量の設定根拠として予備試験の結果に基づいてとあったのですけれども、ちょっと確認できなかったためそのような扱いに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。

50 ページのウサギの発生毒性試験です。こちらは 50 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で吸収胚数と吸収率が軽度増加しておりまして、こちらの扱いについて事務局より伺いさせていただきます。JMPR では影響として扱っておりません、桑形先生から扱わないことでよいというコメントをいただいております。

また、吉田先生からこの点について 6 行目から 11 行目のとおり、とらないという理由を御追記いただいているところでございます。

結論といたしましては、無毒性量は母動物で 25 mg/kg、胎児で影響が認められておりません、最高用量の 100 となります。催奇形性は認められなかったと記載しております。

21 行目、(6) の試験で発達神経毒性になります。児動物で生後 11～21 日に振戦ですとか活動性低下、生後 11 日に平面立ち直り反応の遅れなどが認められておりますが、これらは検体投与の直接の影響で、発達神経毒性影響というものではないと考えられたというような記載を今しております。

無毒性量といたしましては、33 行目からになります、母動物で最高用量の 150 mg/kg、児動物で 50 mg/kg、発達神経毒性は認められなかったというまとめとなっております。御検討お願いいたします。

以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。生殖発生毒性試験ですけれども、まず繁殖毒性試験については桑形先生、いかがでしょうか。若干御修文いただいておりますが、特に。

○ 桑形専門委員

今回そんなに繁殖能とか、あるいは催奇形性への影響がなく、母動物への軽い影響が高い用量で出ているだけで、私が修文した(2)3 世代繁殖試験のところは、結果的に農薬抄録も母動物の影響だというふうに判断しているようですが、その理由がチップの影響だということが記載されておりました。ただ、本当にチップの影響であれば対照群もややそういうことが起きてもいいのかなというふうに感じましたので、シンプルに母動物への毒性に起因しているというふうに記載した次第です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。繁殖毒性につきましては、先生の御修文案を生かさせていただいて、ただこれは ChE を測っていないですね。

次に発生毒性、これも ChE を測っていないのですが、ラットにつきましては特に先生は事務局の御判断、事務局案でいいのではないかとということで、特にラットについてはよろしいでしょうか。

次に、問題のウサギとなります。このウサギですけれども、ちょっと私、専門を越えて書かせていただいたのですが、ただこれは、50 ページ、6 行目からの記載をしてしまっ

たのですが、先ほどの慢性毒性試験とは違い、これは農薬抄録にデータがあるものなので支持したというよりも、専門調査会はどう考えたか、そしてその結果は Jmpr と同じであるというような書き方のほうがいいのではないかと思います、御提案なのですが、7 行目から、いわゆる吸収胚数については投与の影響とは考えなかった、Jmpr も同様の評価を行っているというように書くのはいかがかなと思っているのですが、桑形先生のお考えを。

○ 桑形専門委員

吉田先生、理由を追記していただいてありがとうございます。

農薬抄録には吉田先生の記載のように 50 mg/kg 以上の吸収胚数の軽度な増加は影響と判断していました。ただ、Jmpr のほうでは追試など含めて総合的に判断して影響としていないという記載があります。今吉田先生がおっしゃったような記載ぶりでよいと思います。

○ 吉田座長

事務局、フォローよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そういたしますとあと 1 点、これは後の急性参照用量の影響とも関わるのですが、そうすると唯一残るのは体重の増加抑制なのですが、これは単回でも起き得る可能性があるのか、それとも反復で起きるのか、それによってこれを ARfD の設定根拠の一つとするかしないかということがあるのですが、通常、体重というのを ARfD の指標とするのはあまりないですね。むしろ反復投与によって増強するようなものであると考えれば、ARfD の設定根拠から除くことができます。もし吸収胚が残りますと、これは単回投与でも起きる可能性があるとして ARfD に残ってしまうのですが、今回は毒性とはしなかったので削れますので、ウサギの体重増加抑制についてはむしろ投与を繰り返すことによって増強するようなもの、一般毒性から考えるとそのように考えられるのですが、御専門の立場から先生はいかがでしょう。

○ 桑形専門委員

非常に難しいことだと思うのですが、私の経験上、まず一般毒性と生殖毒性の体重のデータの扱い方はあまり一緒にしないほうがいい。まず、生殖毒性では使う週齢が全然違うのと、あと妊娠をしているという動物に何かを打つので、何をしても、例えば固定が下手くそでも、ちょっとでも、テクニカルなことでもすぐ影響が起きやすいものだと思うのです。全体的にこの毒性を見ていると、そんなに強い母毒性の影響はないと思うので、私はワンショットでは体重増加抑制は起きない確率のほうが高いというふうに考えました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。また最後にもう一度お尋ねするかもしれませんが、恐らくこのウサギの試験を急性参照用量の候補としては挙げるけれども、これが単回で起きない可能性があるということ、もし必要な場合は書き込むことがあるかもしれません。あ

りがとうございます。

ウサギの試験につきましては、体重増加抑制が出たので母毒性については 25 が NOAEL、胎児については 100 ということになります。この判断は JMPR と同じ値になります。

次に、発達神経毒性ですが、これは実を言うところとずっと最後のほうにあります 54 ページの (6) と合わせ技で判断していただいたほうがいいのかもしれませんが、これの補足試験のような形で行われているのです。用量もほぼ同じです。発達神経毒性自体はないということで桑形先生からコメントはいただいていないのですが、発達神経毒性の NOAEL は 50 ということになります。ただ、同じ用量を例えば子どもだけ 10 日間とか、同じ用量を単回で投与したらどうなったかということに記載したのが 54 ページの (6) です。ですので、変則ですが、一緒にちょっと見ていただいたほうがいいのかなと思いました。

そう思いますと、表 44 を最初に事務局がつくってくださったのですが、実を言うところでも評価書評価になりますので数字データが全然ないのですね。この数字を書き込みますと、さもそこで下がったようですが、「一」のところが例えば 8 とか 11 とか 20%以下の数字が並んでいる可能性も否定できないので、私は文言からだけ、数字を入れるとしたら何%ということを入れたほうがいいのかなというので、もう一回確認を数字についてはしていただきたいのですが、それが表 44 です。

こちらを御覧いただきますと、どうも 150 以上は明らかに脳も来そうだなというのが反復でも単回でもわかるのですが、どうもまた 50 あたりが微妙なことになっていて、少なくとも脳の影響はないですね。ただ不思議なことが、下のほうの反復の 50 の生後 11～20 日なのですが、これは DNT 試験では、発達神経毒性ではお母さんを通じて 10 日まで、胎児に直接 11～21 日に投与をしているのですが、ChE は測っていないのですが、行動異常等が全く出てきていないですね。ただ、赤血球を測ってみると 50 はどうも赤血球だけ、10 日間をはかると約 30～40%、単回ですと 20%ちょっと出てくるというので、ただ脳の影響というのはこの用量では全く出ないということですが、またここで赤池先生にお伺いしなければいけないのですが、この値をどうするかということが重要になってきます。

○ 赤池専門委員

ここまでずっと脳を、少なくともこの剤については脳のデータを優先するというので、脳と赤血球でデータが非常に異なる場合には基本的に赤血球のデータは毒性と採用しないということで、これまでほかのデータを取り扱ってきたと思います。それをここで変えるというのは非常におかしなことですので、同じ方針で考えたほうがいいと思います。つまり結論としては、脳の ChE 阻害活性が 20%を超えた濃度を毒性と見て、赤血球のみでの変化の場合にはそれは毒性と採用しない。つまり 50 mg/kg は確かに赤血球では 20%を超える変化は出ていますけれども、毒性とは判断しないということでいかがでしょうか。

○ 吉田座長

ありがとうございます。ほかの先生にもこの件をお伺いしたいと思いますが、桑形先生、いかがでしょうか。

○ 桑形専門委員

赤池先生の理論ですっきりすると思います。

○ 吉田座長

何ら臨床症状等は出ていないですね。

○ 赤池専門委員

必ずしも臨床症状が出なくても、一応 ChE 阻害活性が 20%を超えれば毒性ととるということは今までの基準で必要だと思います。脳のデータがなくて赤血球だけという場合には判断のしようがありませんので、赤血球のデータを採用するということになると思いますけれども、脳のような神経系のデータがあっても、なおかつそれと赤血球がほぼ同じデータだったらいいのですけれども、非常にずれるという場合、特に赤血球の阻害が非常により低いところから出るというケースが多いと思いますけれども、そういった場合には、もちろんケース・バイ・ケースですけれども、少なくともこの剤の場合やはり脳のほうを優先していったほうが的確な毒性判断というのができるだろうというふうに考えます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。先生方、今の赤池先生の御意見に対していかがでしょう、御賛同いただけますでしょうか。

そういたしましたら、表外に理由を述べて、表中からは 50 mg/kg を消すということになります。事務局、よろしいでしょうか。

そういたしますとお待たせいたしました。発達神経毒性と（6）の補足試験まで終わりましたので、遺伝毒性に進みたいと思います。

事務局、よろしくお願いします。

○ 横山課長補佐

51 ページ、お願いいたします。結果につきましては、表 43 のとおりになります。染色体異常試験での陽性の結果です。あと、遺伝子突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を使った試験の陽性の結果が出ておりますが、*in vivo* の試験では陰性の結果が得られております。*in vivo* の試験は当初、抄録に記載のある小核試験を記載していたのですけれども、根岸先生から御意見をいただきまして、JMPR の評価書のうち *in vivo* の試験については評価書案に記載してはどうかという御意見をいただきました。

間違えました。*in vivo* の試験、抄録には小核試験と UDS がありました。そこに染色体異常試験と優性致死試験を追記させていただいております。*in vivo* についてはいずれも陰性の結果になっております。

以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。では、まず本間先生、コメントをお願いします。

○ 本間専門委員

JMPR の評価書にもありますように遺伝毒性試験はかなりいろいろな試験が行われて、多分まとめるのは非常に大変だと思うのですが、事務局のほうで GLP の試験を中心とした信頼できる試験をピックアップして評価に用いたというのは非常に正しい判断ではないかと思います。

最初の DNA 修復試験と復帰突然変異試験、これは非 GLP ですが、日本でやられた試験なので非常に信頼性が高いと私は考えています。

それ以外、その下のチャイニーズハムスターの染色体異常試験、あとは小核試験、これも GLP で、これは日本のラボです。それ以外のヒトリンパ球の染色体異常試験、遺伝子突然変異試験、あと UDS、これは GLP ですが、JMPR の評価書に載っている海外評価書の 9 のタグのついている 154 ページに結果が出ています。中身がよくわかりませんのでこれから判断するしかありませんけれども、こういったデータが当初出されました。結果としては修復試験、復帰突然変異試験こちらは陰性で、染色体異常試験は+S9 で陽性です。これは確認試験も行っていますので、+S9 で陽性という結果は間違いないかと思います。

JMPR の評価書のヒトリンパ球の染色体異常試験、あとはマウスリンフォーマ試験に関しては先ほどの 154 ページの表に Positive と書いてありますけれども、実は (toxic concentration) と書いてありますので、どれだけ強い陽性かはちょっとわかりません。もしかすると今の OECD のガイドラインでは陰性と判断されるようなそういったケースかもしれません。いずれにせよ、それを陽性としても、それを *in vivo* でコンファームする必要があるということで小核試験、こちらは先ほど言いましたように日本のラボでやった試験で、これも陰性です。

一般に *in vivo* で+S9 で陽性が出た場合には、その代謝物が肝臓で代謝されて非常に不安定で血液中に移行しないような場合には小核試験が検出できないかもしれないということ肝での UDS 試験というのを推奨することがよくあります。その場合においても、特にこの場合は肝臓で発がん性が認められていますのでその試験は非常に重要かと思いますが、ここで UDS でも陰性だという結果なので、こういった信頼できるデータを比較しても遺伝毒性は生体にとって特に大きな問題はないではないかと考えます。

根岸先生から *in vivo* の試験として、染色体異常試験と優性致死試験を記載してはどうかということですが、先ほど言いましたように遺伝毒性試験は非常に多くやられて、その中から信頼できるデータをとるのが重要かと思います。ここに記載するものも実は Non-GLP で、しかも見てわかりますように性別・匹数不明とか、あとは匹数の記載なしとか投与量の記載なしとか書いてありますので、私としては特に追記する必要はないのではないかと思います。

あと特に *in vivo* の試験、陰性と言っていますけれども、これを載せると意図的な陰性だけを載せるというようなとり方も実はできます。実はさっきも言いましたようにマラチ

オンは非常によく使われて、遺伝毒性試験、今でもよくやられています。例えば Google Scholar とか PubMed で malathion genotoxicity と入れると論文が山ほど出てきます。

最近見つけた、2011 年に Mutation Research、非常に最近のデータです。評価書に載っていないです。非常にきれいに小核とコメントが出ています。これはやはりもちろんアカデミックなやつですから、GLP ではないですから、こういった意図的なものを陰性のもを載せるというのはあまりよろしくない。

これは信頼性のできるデータだけを載せるのだというのであれば、それなりに整合性はとれるのではないかと思いますので。私としては、最初のものに戻したほうがよろしいのではないかと考えております。

○ 吉田座長

ありがとうございます。多分ほかの一般毒性にもつながるものがすごく多いと思ったのですが、根岸先生がせっかく入れていただいたのですけれども、私は本間先生の御意見に従って追加のものは削除する、そして今先生がおっしゃった信頼できるデータを集めたというような文言をできればどこかに残したいなど。それは難しいですか。評価書にはもともと信頼できるものしか載せないですよ、それがベースですよ。なので、ここに出てくるものはちゃんと信頼性があるということで、このものには信頼できるデータから見て、生体にとって問題となる遺伝毒性はないという結論でよろしいですか。その一言をちょっと入れたい。

では、事務局、入れて *in vivo* の 3 つについては削除ということをお願いしたいと思います。

○ 本間専門委員

修文ですけれども、*in vivo* の UDS の前、「*in vivo* 肝 UDS」と入れてください。これは多分 OECD のガイドラインのナンバーからすると肝臓の UDS で間違いないと思います。

表も UDS 試験、「Wistar ラット」の下に「(肝臓)」と入れてもらえればと思います。

あと、マウスリンフォーマの 2 つ、表の中に 2 つ、-S9、-S9 と書いてありますけれども、実はこれ JMPR の評価書にも 2 つ、-S9 ですけれども、これはどう考えても見ると多分「+」の間違いではないかと思うので、下は「+」ではないかと思います。

以上です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。S9、+か-か確認する方法はありますか。ほかの国の評価書とかこの試験を使っているのであれば使えると思うのですけれども、EPA も EFSA もこの後に評価を行っていますから、もしわかるのであればそこを確認してください。もし確認できない場合は、「思われる」というようなこと脚注に記載していただかないと、あれ、何か誤記かなということになりますので。

では、遺伝毒性については、生体にとって問題になるような遺伝毒性はないということで結論したいと思います。

続きまして、52 ページですけれども、こちらにつきましてはヒトのまで私がもう進めたいと思いますけれども、藤本先生等にも御修文をいただきましたけれども、本剤にはホルモン用の活性はないということで、ステロイドホルモンレセプターのハーシュバーガー及び幼若動物の Uterotropic Assay についてはないという事務局案でよろしいかと思います。

続きまして、「ヒトにおいて」につきまして、そこから事務局、御説明をお願いできますか。

○ 横山課長補佐

53 ページの 32 行目です。(4) の試験ですけれども、まず今日、机上配付資料で配付させていただいた資料がこの試験の JMPR の参照元について山添先生が入手していただいたものでして、それによりますと、まず 33 行目の対象の人数は 5 名ということがわかりますのでそのように記載させていただきたいと思います。

また、その文献を御確認いただきまして、山添先生から御意見としていただいたのですが、試験の詳細が不明なので参考資料というだけではなくて、使用された原体の純度が不明であるといった、吉田先生のコメントにも純度のことで JMPR が使わなかったという点がありますけれども、詳細については文献など調べるとわかるのだけれども、原体の純度もわからないということも踏まえて、参考資料としたということがわかるようにしておいたほうがよろしいのではないかと御意見をいただいております。御検討いただければと思います。

この試験では無毒性量として 0.27 mg/kg が得られております。

(5) ヒトの 2 本目の試験は GCP も対応した試験として実施されております。単回投与の試験になります。こちらは最高用量の 15 mg/kg 体重でも影響が認められなかったという結果になっております。

以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。53 ページ、ヒトの試験の 1 つ目を御覧ください。こちらの試験は、今日山添先生からもデータをいただきました。ありがとうございます。

この試験、一応無毒性量等がとれているのですが、97 年に JMPR はこの資料はほとんど使っていないですね。JMPR の基本は、ヒトのデータを重視するということは長期ということはないのですが、非常に貴重だということで使うのですけれども、使っていない。むしろ使っているのは 2 つ目の 2003 年に ARfD、急性参照用量を設定したときの試験は GCP 及び GLP の基準で行われた (5) の試験です。こちらは 1 つ目の試験に比べて非常に人数も多うございますし、ちゃんとブラインド、プラセボも置いております。そして、心電図等いろいろ測定項目も増やしてきちっと行っているということで、最高投与量の

15 mg/kg 体重まで赤血球の ChE を含め全ての項目で影響がないということから、15 を無毒性量としています。

2 つ目の試験については、ほぼ問題ないというように思っております。よく 2000 年に 48 人の方が御協力いただいたと思うぐらいのことです。

ヒトの試験についてはいかがでしょうか。1 つ目は山添先生から御提供いただいた資料でわかる部分は追記して参考資料、2 つ目を評価に用いるということになります。特に 2 つ目の試験はどこまで上げたら出たのかというのはわからないのですが、少なくとも 15 mg/kg では何も出なかったということで、この用量が例えば急性参照用量設定の非常に重要なポイントになってきます。よろしいでしょうか。

先ほど事務局からイヌの試験について一枚紙を加えていただきましたので、ここの御確認を食品健康影響評価に入る前にお願いいたします。

では事務局、戻しますが。

○ 堀部課長補佐

先ほどの御議論を踏まえまして、まずこのペーパーの 7 行目ですけれども、「全ての投与群の雌雄において、赤血球 ChE 活性が 20%以上阻害されたが、」とし、その後先生方から御議論いただいたことをまとめました。

まず多分一番大きいのは、脳において阻害がなかったということがこの剤での評価の本流になっているところだと思いましたので、このことをまずメインに書きました。「脳において ChE 活性阻害が認められていないことに加え、投与量及び投与期間と阻害率の間に相関が認められないことから、食品安全委員会農薬専門調査会は本所見を毒性所見ではないと判断した。」

それに伴いまして、表 38 の最低用量での毒性所見が消えまして、NOAEL の設定根拠になります 125 mg/kg のところの、LOAEL の所見が腎重量の変化だけになってしまったので、LOAEL の所見として腎重量の変化があったので NOAEL は 62.5 ですというふうに 11 行目から 13 行目もあわせて修文させていただきます。

赤池先生には、先ほど御覧いただいて御了承をいただいております。御確認をお願いします。

○ 吉田座長

先生方、この記載の変更はいかがでしょう。よろしいですか。

では、事務局案のように修正をいただきたいと思います。

また、先ほど発達神経毒性とあわせて行いました補足試験で行った単回あるいは反復の発達時期の動物のデータにつきましても同様の修文をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

こちらの ChE については、投与量と阻害率の間には相関があるような感じがするので、脳において阻害が認められないからというところだけでよろしいですか。

○ 赤池専門委員

それで結構だと思います。

○ 吉田座長

では、今までの毒性のところでも特にコメント等ありますか。

なければ食品健康影響評価にいきたいと思いますが、その前に、本来 5 時に終わりたいのですが、これから食品健康影響評価を審議して、それからマラオキソンを審議したいと思いますので、先生方大変恐縮ですが、30 分ほどの時間をいただければありがたいと思いますが、特にこの後、御予定のある先生がいらっしゃらなければ。

では、57 ページ、食品健康影響評価にいきたいと思います。

事務局、よろしくお願いします。

○ 横山課長補佐

それでは、簡単に御説明させていただきます。

動物体内運命試験は先ほども御説明させていただいたとおり、吸収は速やかということ、主に尿中に排泄されるということ。吸収率も高く 90%を超えるということ、あと代謝物は B ですとか、C/D、E などが認められたということを記載しております。マウスの結果もあるので、今回はマウスについても記載しております。代謝物で D、R、T、U などが検出されたという記載をしております。

17 行目から家畜の試験について記載しております。検出量ですとか、代謝物について記載しております。動態の試験では、乳汁中にも組織中にも残留が認められております。

25 行目からは植物体内運命試験の結果で、10%TRR を超える代謝物としては 28 行目以降記載しております代謝物 I と C です。主要成分という意味で 25 行目、26 行目で D、M、I というのが認められたが、10%TRR を超えるものではないということを明記したほうがいいということで、腰岡先生から御修文いただいております。

30、31 行目は実際の残留量についての記載です。

32 行目から、こちらは畜産物の残留試験ですけれども、そちらでは乳汁をはじめ組織中などで定量限界未満であったという結果になっております。

36 行目からは、毒性試験の結果の所見についての記載で、主に赤血球及び脳 ChE の活性阻害であった。繁殖能に対する影響、催奇形性、発達神経毒性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったという記載となっております。

58 ページ、お願いします。こちらは腫瘍性病変についての記載で、2 行目からマウスを用いた 18 か月間発がん性試験において肝細胞腺腫の発生頻度の増加と 80 週間発がん性試験において肝細胞の腫瘍性結節または肝細胞癌の発生頻度の増加が認められています。遺伝毒性によるものとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたという記載です。ラットでは発がん性は認められなかったという記載をしております。

7 行目から、暴露評価対象物質の選定についての記載です。先ほども御説明させていただきましたが、10%TRR を超える代謝物として C と I が認められております。C はラッ

トにおいても検出される代謝物であること、I は検出されていないのですけれども、検出されている代謝物 F から容易に生成すると考えられたのでという旨を記載させていただいております。結論としては、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。

13 行目からが各種 NOAEL を比較した記載になっております。ラットの 13 週間亜急性の神経毒性試験の NOAEL は 4 mg/kg で小さかったということで、ラットの長期の試験との比較で記載しているのが 19 行目までです。より長期の試験で 29 mg/kg が得られているのでという記載です。

また、吉田先生に御追記いただいたウサギの発生毒性試験の無毒性量が母動物の体重増加抑制で無毒性量が 25 とラットの無毒性量 29 と近いのですが、小さいので理由を記載いただきました。ここはラットの長期の試験でマラチオンの鋭敏な指標の ChE 活性阻害が測定されている試験で NOAEL が得られていて、より長期の暴露によるものということでこちらを採用したという旨の記載になっております。

ここについては、先ほど吉田先生と御相談してちょっと修文させていただいてはどうかとなっております。修文案を考えていたのですけれども、20 行目からはこのままで、後ろのほうから「この無毒性量に近い値として、ウサギの発生毒性試験で得られた母動物の」ここは「体重増加抑制」にしてもよろしいですか。「体重増加抑制に対する無毒性量」。これは「最小毒性量」ではなくて「無毒性量」です。「無毒性量の 25 mg/kg 体重が得られているが、マラチオン投与による最も鋭敏な毒性指標である ChE 活性阻害に基づく NOAEL がラットの無毒性量として得られているので、この無毒性量 29 mg/kg 体重/日を用いることが妥当であると結論した。」というような流れではいかがかと思うのですけれども、ちょっと読み上げで申しわけないですが、御検討いただければと思います。

その下は、結論として最小無毒性量として 29 を採用して、ADI は 100 で除して 0.29 という記載です。

また、今回は ARfD の設定について、ヒトの単回経口投与で得られた 15 mg/kg を根拠として、ヒトの試験であるので安全係数 10 でという記載となっております。

59 ページをお願いいたします。桑形先生から急性参照用量につながるエンドポイントがないかどうかという吉田先生からの事前の御質問に対しましてコメントをいただいております。

ヒト試験における AChE 活性阻害以上に有力なエンドポイントは生殖試験にありませんでしたという御意見で、ヒトのデータからの ARfD 設定が妥当だと思いますという御意見です。

小澤先生からいただいたものは、イソマラチオンについては動物体内で生成することはないと考えるというコメントです。これは EFSA のほうの評価でイソマラチオン原体混在物に関しての混在量を考慮して追加の安全係数 10 がかかっていることに関していただいているコメントです。

また、小澤先生からのコメントの 2 つ目ですけれども、マラチオンの原体としては評価に当たり閾値を設定することは可能という御意見をいただいております。これは実際の混在量を考慮してこう考えてよいのではないかという御意見をいただいているところでございます。

59 ページの 4 行目から ADI と ARfD の提案です。

ADI はラットの慢性毒性と併合試験で 0.29、ARfD はヒトの単回試験を根拠として 10 で除したものを記載させていただいております。

また、60 ページには各評価機関の ADI と ARfD を記載しております。

JMPR は同じラットの併合試験を根拠としまして、無毒性量 29 ですけれども、JMPR、1 桁で 0.3 としております。ウサギについても 25 という無毒性量が得られておりますが、この ADI はウサギのデータもサポートされるものというふうな記載がされております。ARfD は先ほど御覧いただいた同じヒトの試験結果をエンドポイントとしておりますが、やはり 1 桁ということで 2 という数字になっております。

EU の評価ですけれども、同じ併合試験の無毒性量を使っているのですが、追加係数 10 を使っております。これはイソマラチオンに対する不明な点があるということですが、毒性試験に使用した原体中のイソマラチオンの濃度が実際の流通する原体中の濃度よりも低いので、毒性についてまだ十分な知見が得られていない可能性があるといったことで 10 を追加されたものと考えられます。急性参照用量につきましては、ウサギの 25 という数字を使っております。

米国は 61 ページになりますけれども、長期の RfD、急性についても両方ですが、その他試験で最後に御覧いただいた ChE の活性を測定した試験の結果に基づきまして、ベンチマークドーズで計算しておりますので、他の機関とは異なる数字が出ております。

豪州につきましては、やはり併合の試験を使用しているのですけれども、無毒性量としては今回審議いただいた 500 より下の用量でとっています。1 つ下の用量を無毒性量として 0.02 となっております。ARfD はやはりヒトの試験となっております。

以上のような結果となっております。御検討お願いいたします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。57 ページにお戻りください。

今日は代謝の先生方がいらっしゃらないのですが、こちらは事務局でよく御確認をお願いします。本剤は非常に吸収も速やかで代謝、排泄が早いという剤のようです。

そして、本剤ではマラオキソンは出てきますけれども、これは植物だけでなく動物でも出るということです。イソマラチオンは動物体では出ないだろう。これは小澤先生のコメントでございました。

そして、10%TRR を超えるものはないということになりますので、今回の暴露評価対象物質としては親化合物のみという結果になっております。これは 58 ページの第 2 段落に書いていただいております。

今回の毒性は確かに高用量になりますと肝臓等には見えてきますけれども、明らかに ChE の活性阻害というのが一番鋭敏であろう。これは各国の評価でも共通しているエンドポイントです。繁殖性、催奇形性、発達神経毒性、生体にとって問題となる遺伝毒性はないということです。

発がん性につきましては、高用量ではありますが、マウスでクリアに腫瘍が増加しております。

ただ、58 ページの 3 行目から 4 行目の 80 週の試験は参考資料です。なので、これは削除してください。あとはいつもの文言で、遺伝毒性によるメカニズムではないということも書いていただいております。

ここまでのところで何か先生方ありますか。

○ 前田上席評価調整官

57 ページの 36 行目ですが、マラチオン投与による影響は主に赤血球及び脳の ChE ということですが、かなり脳のほうが優先的に見られたということでいきますと、「脳及び赤血球」にするとか、あと赤血球を削除するとかいうことがあるかと思いますが、どうでしょうか。

○ 吉田座長

赤池先生、いかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

ただ、脳だけにするというのはちょっと抵抗があります。脳を先に出して「及び赤血球」というのでいかがでしょうか。あるいはさらに中間的にすると、「脳（及び赤血球）」という手もあるかと思いますが、いかがでしょうか。

○ 吉田座長

まず、「脳及び赤血球」というのはそのままだと思うのですが、ただ今回脳を測れないものについては赤血球で判断しているところもありますので、これはいつもの文言で、あえてというのはよろしいですね。それはこの評価書の中にそれぞれの判断は記載されておりますので。

次に、無毒性量と例のラットの 13 週の亜急性神経毒性で公比が 100 倍あったために真の無毒性量がとれていないというところの記載については、私は事務局のこの御提案でよろしいと思っております。いかがでしょうか、よろしいですか。

そして、私が一部修文をいたしました、何をとるかというところなのですが、これは 20 行目からになりますが、あくまで私の案ですので、それにつきましてはむしろ 59 ページからを御覧になっていただければいいかもしれませんが、今までは食品安全委員会は Lowest NOAEL をとってまいりましたので、ウサギの発生毒性試験でも NOAEL を決めてきました。ただ、今回に限ってはこれで赤血球を、ChE を測ってくれていればウサギでよいのですけれども、先ほど事務局が私の修文に修正をしていただいたように、今回測っていないものですから、むしろ測ったということでラットの長期がいいのでないかなと

私は思っております。

ただ、こういう言い方をしては乱暴かもしれませんが、25 でも 29 でも、数字自体はそう違いますのでどちらでもよいのではないかなというのが私の意見です。JMPR はこういう場合は数字がサポートしている。この most sensitive NOAEL をサポートしているというような書き方をしますので、それに当たるものかもしれません。

まず、ADI につきまして決めたいと思いますが、先生方の御意見を賜りたいと思いますが、まず松本先生、御意見としていかがでしょうか。

○ 松本副座長

私は、この案でよいのではないかと思います。29 ですか。

○ 吉田座長

佐藤先生、いかがですか。

○ 佐藤専門参考人

来る前まではもうちょっと低くなるのかなということを予想していたのですが、今日の議論を経て 29、妥当だと思います。

○ 藤本専門委員

私も御説明があったようにラットの試験のほうが長期ということもありますので、それが妥当だと思います。

○ 吉田座長

赤池先生、最後に。

○ 赤池専門委員

同じです。妥当だと思います。

○ 吉田座長

それでは今回はこれで御提示したいと思います。今まで確かにウサギの発生毒性試験を使ってきたものも随分ありますけれども、やはり今回有機リン剤ということなのでこちらで決めたいと思います。ありがとうございます。

次に、急性参照用量ですが、今堀部さんが書いていただいたものがございますので、皆さんホワイトボードを御覧ください。

○ 堀部課長補佐

繁殖だけ議論を聞き切れていなかったのも、繁殖だけちょっと初期に出るかもしれない所見がとれませんでした。

○ 吉田座長

急性参照用量というのは、基本が単回投与で起き得るかどうかということです。これはですから有機リン剤に限るものではなく、本来は全ての農薬で行うべきもので、これからはと思っています。

単回投与で起き得るものが何かというと、起き得るものとして 1 つ〇をしていただきたいのが、急性神経毒性の 500 です。すごい高い値ですね。そして、イヌでは一番低い

用量はどこにいきますか。

○ 堀部課長補佐

イヌの一番低いのはそっちです。

○ 吉田座長

でも、これは消えましたよね。

○ 堀部課長補佐

消えていない、それが NOAEL になりました。LOAEL と NOAEL を並べているので。ここで貧血とかのパラメータがもう 1 個上であつたので。ただ、もう 1 個上ですね、貧血のパラメータが。

○ 吉田座長

62.5 というのはありましたか。

○ 堀部課長補佐

62.5 は長期重量変化なので、ごめんなさい。亜急性で起きそうなドーズは、血液のパラメータだと 1 個上に上がりますよね。

○ 前田上席評価調整官

後で机上配付された 1 年のイヌの試験でございます。

○ 堀部課長補佐

62.5 ではない、もう 1 個上。

○ 吉田座長

これでいいです、NOAEL ですからね。エンドポイントとしてはだから、ChE では…。

○ 堀部課長補佐

ない。ここでは重量変化なので。その上をとらないといけません。

○ 吉田座長

これは全部影響が、用量相関性がないのですよね。赤池先生、これでよろしいですか。ただ、若干高いので、あとは 29 が来ますね。

あとそれから、これはありますが、差があるということで、合わせ技でこれは落ちましたね。

あとはヒトの 15、ウサギが 25 ですね。となりますと、イヌを調べていただくまでもなく、ヒトの 15 が一番低い値になります。これは生殖発生や神経毒性も含めますから、ある意味では女性を含みます。少なくとも今回、奇形とか繁殖毒性はないので妊娠可能な女性を含んでいます。また、こちらの値は先ほどの発達神経毒性試験での無毒性量も含んでいます。ある意味で子どもも含んでいるということになりますと、私の提案としては、JMPR や、あと複数の国が使っているヒトというのは非常にリーズナブルでないかと。また、この試験は GCP で行っているということも非常に強い決め手ではないかと私は思うのですが、EFSA も実を言うと 2 つ ARfD を設定しておりまして、低いほうをとると

ということでウサギをとったのですが、ヒトの ARfD も使えるねというのは EFSA の評価書にも書いてあります。先生方、このヒトを用いるということでよろしいでしょうか。

ヒトを用いますと種差がなくなりますので、安全係数が 10 になります。さらに何か追加をかける必要は今回はないように思うのですが、いかがでしょうか。

いやいや 48 例では足りないからやはりというような。プラセボでやっておりますし、医薬品ではないのでこれ以上なかなかデータというのは難しいかと思うのですが。ヒトのエンドポイントは脳ではなくて、もちろん赤血球がエンドポイントとなりますので。

そういたしましたら先生方から御異論がないようですので、今回の急性参照用量についてはヒトのデータを用いて、かつ安全係数は 10 ということなので 10 で除しまして、1.5 mg/kg 体重/日。これはカットオフ値が 5 ですので、結構高い値にきたなというのが今回の印象です。これはあくまで反復投与ではありませんから、急性の影響の指標です。

ADI の設定の指標としてはラットの 2 年間、長期ですので 29 を 100 で除して 0.29 となります。

こちらについてはどうしますか、不純物の話をしてしまいますか。EFSA は、エンドポイントは同じなのですね。でも、なぜ不純物のことを気にしたかといいますと、私は先生方に一回お送りしたと思うのですが、参考資料 2 を御覧ください。

ひょっとしたら数字が間違っているのかもしれないのですが、農薬抄録では不純物は書いていなかったのですが、EFSA はかなりの試験でイソマラチオンの不純物が書かれています。

農薬抄録で書かれているのは日本での規格値と通常値ということが記載されておまして、これが農薬抄録 11 ページの表を御覧ください。通常値としてはかなり国内としては低めに保たれているということがわかります。

次にマラオキソンも書いてあるのですが、今回とりあえずイソマラチオンだけについて考えてみたいと思います。

なぜ EFSA が 10 も掛けたかという、毒性が全くわかっていない。多分イソマラチオンの毒性は *in vitro* の実験だと ChE の阻害だろう、それがマラチオンよりも約 10 倍、最近の計算だと 6 倍から 7 倍高いのではないかという懸念です。評価にできるようなデータは出ていません。ただ、いっぱい毒性試験が行われていて、イソマラチオンの含有率がさまざまですが、例えば今回の ADI の設定になぜ EFSA が 1,000 を掛けたかという、試験に用いたイソマラチオンの濃度が非常に低く抑えられているもので、規格値より 10 分の 1 ではないか。だからもし 10 倍まで濃くなったという懸念で多分 1,000 を掛けたということになると思うのですが、実際、イソマラチオンの濃度によって毒性試験の結果からは毒性が強くなっていないですね。特に指標となる AChE の活性阻害というものが、イソマラチオンの濃度が高いものが強く、低いものが弱いというのは結果としてどうもあまり見えていないので、私は日本としては追加の係数を掛ける必要はないのではないかなと思っております。

ただ、イソマラチオンについては毒性について、ちゃんとした判断材料がないので本来は、今後はちゃんとこの規格値が守られている限りにおいてはというか、前回のジフルベンズロンでも同じようなことがあったのですが、事務局、ここをちょっとサポートしてもらえるとありがたいのですが。ちゃんとこの規格値、守ってくださいねというようなことなり。あまりここに書かないほうがいいですか、ここはリスクキャラクターリゼーションまでなので、エクスポージャーがわからないところは。

○ 山添委員

1 つは、確かにイソマラチオンは机上的な考察からはカルボキシエステラーゼを阻害することで結局、投与した薬物が体内で減少する率を多少抑えるということと、それからグルタシオンのイソマラチオンはチオメチルエーテルです。そのためにグルタシオンが来ないと代謝できないので、グルタチオンを枯渇してしまう可能性がある。肝障害が出てくるというのは同じです。それが対応で出てくるメカニズムです。

歴史的な背景からイソマラチオンの不純物の問題がクローズアップされてきたようです。

では、現在使われているものと昔のものというのと、昔のものは当然悪かったわけです。今回のデータを御覧になってもわかると思います。動物実験も含めて 70 年代より以前のデータでは毒性が強く出ていて、後ろのデータでは毒性が弱いですね。そのことが *in vivo* ではきいているのだらうということも薄々わかるのですけれども、誰も証拠がないから、今日も誰も皆さんおっしゃらなかったのだと思うのですが、そういう経緯が一つあります。

ただし、現在、少ない量で今回農薬としての用途、蚊の駆除みたいに直接、ヒトにまくのではない場合には 0.何%なわけです。それが原体のマラチオンが噴霧されたうちの 100 分の 1 以下のものが、実際それが散布された後からどれだけ残っていて、それが食物として体に入ってくるかということを考えると非常にわずかというもので、相対的な毒性としてはイソマラチオンがあるかもしれないけれども、実際我々が暴露する量からいえば非常に僅かだろうというふうに考えてもいいのではないかと私個人的には思います。

従って、そのことで特にイソマラチオンのような不純物のことを取り上げてこの数値に何らかの配慮をする必要があるか、そのへんのところについて先生方のほうで議論をいただければ。

○ 吉田座長

ありがとうございます。私は山添先生の御意見に非常に賛成です。我々、直接ではなくて食物を介して摂取するわけですから、特にこの剤については生体にとって問題となる遺伝毒性もないというように評価されておりますので、特に追加の係数を掛けることというのは、むしろオーバーエスティメーションになってしまうのかなというのが私の意見ですが、すみません、本間先生から順に、先生方、ここは重要なポイントなので御意見を。

○ 本間専門委員

遺伝毒性がないのはあくまでも本体であって、イソマラチオン自体にあったとしてもこ

れだけの含量しかない場合は当然不検出になってしかるべきですので、不純物においても閾値がないようなものに関しては遺伝毒性を評価するというのが一応ルールですけれども、調べたところイソマラチオン、はっきりしたデータはないです、遺伝毒性。ただ、3つの構造活性相関で見たところ、Ames 試験においては陰性です。陰性がどれだけ信頼できるかということ、実はデータベースの中にデータがあったのですね。ただ、EPA のデータで実は詳しくわかっていません。ですから、本当に信頼できるデータか何とも言えないですけれども、少なくとも QSAR の予測に関しては実データをもとにした評価ということで、イソマラチオンに関しては遺伝毒性はないと考えてよろしいと思います。

ですから、その部分の懸念はないと考えてください。

○ 桑形専門委員

山添先生のお話を聞いてすごくよくわかりました。生殖毒性についても今回、母動物の体重増加抑制は軽く出ていますが、それでも次世代への影響は出ていない。イソマラチオンの含有率と、あと臨床での事故の影響を考えても特に生殖毒性に関して懸念されないだろうと私は考えます。ですから、安全係数の付加は不要ではないかと考えました。

○ 佐藤専門参考人

安全係数は 100 でいいだろうと思います。

○ 松本副座長

決められた規格を前提としてデータを評価したわけなので、係数としては 100 ということでいいと私も思います。

○ 藤本専門委員

先ほど規格値が守られるということがありましたけれども、規格値があるわけですから、一応それを担保としてそういう剤を使っているという限りは今まで先生方御議論あったように追加の安全係数は必要ないと思います。

○ 泉専門委員

そのとおりで、100 で私もいいと思います。

○ 赤池専門委員

100 で結構だと思います。

○ 吉田座長

そういたしましたら、安全係数は 100。

○ 横山課長補佐

ちょっとだけ補足の情報がありまして、見つけるのが遅くて申しわけありません。

JMPR の評価書ですが、1997 年のタブ 5 に遺伝毒性の情報がちょっとありまして、すみません、初めに探しておくべき。タブ 5 の 28 ページです。

○ 堀部課長補佐

97 年評価の分厚い、横書きの紙の 28 ページの (d) Genotox です。

○ 横山課長補佐

(d) Genotoxicity のところで、2 行目から不純物のイソマラチオンについても情報があるとされておりまして、株が TA97、98、100 で、ドーズとしては 10 から 1,000 µg/plate で Reverse mutation についてネガティブな結果が得られているというような。詳細はよくはわかりませんが、JMPR としてはそのように言っているという情報はあります。

○ 吉田座長

本間先生、ここについては。

○ 本間専門委員

多分そのデータをもとにデータベースをつくったのだと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。あと、記載については今、山添先生からのコメント。特に記載をしないということだと思います。もう既に規格値が決められていることですし。

あと 1 点だけ、今事務局がもう 1 枚修正をしていただいたこの内容ですけれども、赤池先生、いかがでしょうか、この最後のウサギとのところ。

○ 赤池専門委員

この修正で結構だと思います。

○ 吉田座長

先生方、いかがですか。私は、この事務局の御修文で。私も修文をしたのですが、長期の暴露にと書くのに若干ためらいがありましてというのは、有機リンの作用というのは必ずしも長期というのとそぐわないところがあったものですから、事務局に適切に直していただき、ありがとうございます。

マラチオンは以上で終わるのですが、関連いたしましてマラオキソンについて、駆け足ですが、進めたいと思います。事務局、よろしくお願いします。

○ 横山課長補佐

参考資料 1 として準備させていただいたものです。

一般薬理試験、これは農薬抄録に載っていた資料ですけれども、一般状態などはやっていないのですが、脳波ですとか呼吸、摘出で、やはり親化合物と同様な影響が、親化合物の情報は資料 2 の評価書案の 27、28 ページにあります、そこと比べても同じような影響が出ている。

○ 吉田座長

大分弱い。100 倍ぐらい低いですね。

○ 横山課長補佐

用量は非常に下になっております。説明が後先になってしまいますが、1 ページおめくりいただいて 8. に急性毒性試験がございまして、やはりこの数字もマラチオン自体は 1,000 以上の値が出ているのですけれども、マラオキソンとしては 158 ですとか、マウスで 215 という数字で、やはり 10 分の 1 の強い値が出ております。

3 ページ目が長期の併合の試験がございまして、これでは所見としては下のほうの表のとおりですけれども、嗅上皮の変性なども同様に出ています。腫瘍性病変としましては、全ての投与群で 75%以上の動物に精巣間質の腫瘍が認められたというふうな記載がございまして、JMPR では検体投与の影響としていないというような判断がされております。

赤血球の AChE 活性阻害が 1,000 ppm で認められております。脳もですね。この試験では脳と赤血球の活性阻害が測定されております。1,000 ppm で認められております。

最後の遺伝毒性ですけれども、*in vivo* の試験はショウジョウバエの試験しかなくて、あとは *in vitro* の試験になっております。染色体異常試験などで陽性の結果が出ているという結果が出ております。

扱いについて、評価書にこの情報を入れてよろしいものかどうかも含めて、内容について御検討いただければと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。今回、今日御欠席の細川先生からのメールにもあったと思うのですけれども、マラチオンの ChE の阻害というのは、代謝物であるマラオキソンだということが書かれておりましたので、私としてはマラオキソン、10 分の 1 ぐらい強い毒性になっておりますので、こちらについては記載を入れていただくというのは。これは参考資料として最後につけることになりますか、それとも代謝物の毒性になりますか。

○ 堀部課長補佐

取り扱いも含めて先生方の御意見次第ですけれども、この前のジフルベンズロンの場合なんかは代謝物の情報と各試験の本体の後ろにつけてきたので、同じような扱いでよければ。例えば長期の試験でしたら長期の最後にとか、そういう形で普段もつけているものもたくさんありますのでそれでも構いません。

○ 吉田座長

では、私としては代謝物の毒性としてつけ加えたいと思いますが、まずつけることについて御異論のある先生は。

○ 三森委員

慢毒発がんの 2 年間のデータでは、最低用量の 20 ppm で無毒性量が出ているのですが、その用量の 1 つ上は 1,000 です。50 倍も上げてしまっています。ですから、真の NOAEL ではないです。ほかにデータはないのでしょうか、これしかないですか。

○ 堀部課長補佐

ありません。

○ 三森委員

少しそこが気になります。ですから、無毒性量 1 mg/kg は、本来のマラオキシソンの NOAEL かどうかはわかりません。

○ 吉田座長

非常に重要な、ありがとうございます。これを何らか書き込めるとよろしいですね。

ただ、この場合の公比は 50 であるので真の NOAEL はこの 1 mg/kg より高い値にあると同専門調査会は考えているみたいなのですが、赤池先生、いかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

一般薬理試験のような急性の毒性というのは、もちろん最終的には慢性のほうが優先しますので採用はされないと思うのですが、ただ参考資料 1 の 1 ページ目の自律神経系で AChE による血圧反応を見ますと、「1 mg/kg で AChE による降圧反応の持続時間が著明に延長し、心拍数が減少」ということですので、少なくとも急性に投与したときの影響というのが 1 mg/kg でもう既に出ているという結果が出ております。

これは静脈内注射か。では、関係ないですね。ごめんなさい。すみません、私勘違いしていました。静脈内注射でしたら全く参考になりませんので。

そうすると考えていたことが大分違いますのであれですけど、確かに非常に離れていますが、ただ間がないということはどうするかということですね。

○ 吉田座長

恐らく NOAEL は 1 より高いところにあるでしょうけれども、ノーデータなので少なくとも公比が 50 の値だということを書き込むというのはしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

今の議論でアイデアですけども、JMPR は NOAEL を 1 だと言っているのですが、JMPR としては 20 だと言っている。食品安全委員会農薬専門調査会としては JMPR の判断を支持するものの、本試験における無毒性量と最小毒性量の公比は 50 あり、無毒性量の判断には十分考慮する必要があると考えているとか何かそのようなことでいかがですか。あまり真の値が高いとか言ってしまうと、本当ですかと言われてしまうので。

○ 松本副座長

そもそも慢性 1 本しかないわけで、もちろん今事務局が言われた公比が大きいというのもそうですけれども、今後の結果というか、追加、これから出てくる新しい知見をあわせて設定することになるぐらいにしておけばどうなのかと。

○ 堀部課長補佐

マラオキソンは動物の中で出てくるものなので、このもの単体で ADI を決めるとか NOAEL を決めるとか、あまりそういうことというのはあり得ないと思うので、追加の試験というよりは、もうこの試験こんなふうでしたと事実は事実として淡々と書くということかなとか勝手に思っていたのですが。

○ 吉田座長

ただ、先ほど三森先生がおっしゃった、公比というのはすごく重要な部分なので、私は最初に堀部さんがおっしゃったことを書き入れるのはいかがかなと思うのですけれど。これはマラオキシソンの評価をして、マラオキソンはあくまで体の中でもできる、最初にマラチオンからマラオキソンに変わるという一過性、通り抜ける代謝物なわけですから。ただ、重要なことがある意味では遺伝毒性の情報があったり、長期の毒性があったりしてという

こともあるので、記載することは。

○ 堀部課長補佐

文案はお任せいただけますか、それとも今書いてお見せしたほうがいいですか。

○ 吉田座長

お任せしたいと思いますが、よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

それでは、今日審議すべき、ちょっと駆け足だったところもあるのかもしれませんが。一回きれいにさせていただいた状態で先生方に、もう特にはなかったでしたか。特にもう、審議すべきところは全部プリントアウトしていただきましたよね。そういたしましたら、今日の議題としては審議を終了したということになりますので、事務局にお返ししたいと思います。

○ 堀部課長補佐

今の座長の御発言と関連するのですけれども、本日が 1 月 23 日でございますので、一番早く幹事会に持っていかうとすれば、来月の幹事会に持っていけるタイミングにはなります。ただ、そのためにはきれいにした評価書を来週のちょうど木曜日までに仕上げる必要があります。なのでもうきれいにしたものでお任せでということであれば、もうこのまま幹事会への準備を進めさせていただいてもいいですし、あるいは 3 日ぐらいで見えるからもう一度見せてくださいという先生がおられればというのか、どちらかかなと思って。

いずれ 30 日には、2 月の幹事会に間に合わせようと思うと、すみません、こちらの都合ですが、来週の木曜日には評価書をきれいにしておく必要があるのですけれども、どうしようという御相談だけまずさせてください。もういいですか。

○ 吉田座長

ごめんなさい、先生方には大変恐縮なのですが、座長としてはやはり今回結構駆け足で見たところもあるので誤字とか。多分この評価書はいろいろな人が見ることもありますので、幹事会に出す前に誤字等はなるべくなくしたいですし、あまりの不整合がもし万が一残念なことに出てきた場合は幹事会にいく前にチェックをしたいと思いますので、先生方お忙しいと思いますが、担当の部署及び最後の健康影響評価の 2 ページだけチェックをお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

誤字は幹事会直前でもいただければ直せますので、座長おっしゃった後段の本当に辻褄が合わないとか、ここはやはり見解として変だということだけ早めにお知らせをいただければ対応し切れると思いますのでよろしくお願いします。

では、すぐにきれいにしたものでまたお送りしますので、よろしくお願いいたします。

あとは日程だけですけれども、よろしいでしょうか。

すみません、こんな駆け足の審議で次の部会の日程を言うのはばかられるのですが、申し上げます。

本部会、次回でございますが、2月28日金曜日の開催を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。幹事会は今ちょっと申しかけましたけれども、2月14日金曜日でございます。いずれもどうぞよろしくお願いいたします。

以上でございます。

○ 吉田座長

ほかに何かございますでしょうか。

本当に長時間、20分以上も超過いたしまして、大変座長の不手際で申しわけありませんでした。

今日はどうもありがとうございました。