

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第50回会合議事録

1. 日時 平成27年11月6日（金） 14:00～16:27

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

（1）農薬（イソウロン、イソキサチオン）の食品健康影響評価について

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

三枝座長、納屋座長代理、小野専門委員、田村専門委員、永田専門委員、
増村専門委員、義澤専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
濱砂専門官、進藤技術参与、山原専門職、齊藤係長、賀登係長、小牟田専門職、
小田嶋係員、楠井係員

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 イソウロン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 イソキサチオン農薬評価書（案）（非公表）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

資料5 プロチオコナゾール農薬評価書（案）（抜粋）（非公表）

机上配布資料1 イソキサチオンの確認事項に対する回答（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第50回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方7名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

冒頭でございますが、食品安全委員会の体制整備について、高崎のほうから御報告させていただきます。

○高崎評価調整官

それでは、机上の右肩に参考とあります「食品安全委員会の体制整備について」という紙を御覧ください。2点御報告させていただきます。

まず1点目が、事務局の体制整備についてです。近年、技術革新の中で*in silico*手法を初めとする新たな評価手法の導入に向けて、ハザード横断的、組織横断的に検討する必要性が高まってきてございます。また、食品中のアレルギーなど、新たなハザードに対応したリスク評価への社会的要請も強まってきてございます。

こうした状況に対応するため、本年4月に評価技術企画室が設置され、10月1日付で専任のスタッフも配置されるなど、その機能が拡充され、本格的に業務を始動することとなりましたので、御報告いたします。専門委員の先生方の御指導、御支援を引き続きよろしくお願いいたします。

なお、私はこのたび、評価技術企画推進室長として、実質的にこの室の業務全体の取りまとめを行うこととなりました。どうぞよろしくお願いいたします。

続きまして、2点目ですが、この紙の裏面を御覧ください。ワーキンググループの位置づけの整理とその設置についてです。食品安全委員会では、これまで既存の専門調査会の範囲を超えた特定分野に関する審議を行う場合には、必要に応じて専門調査会の下にワーキンググループを設置し、審議を行ってまいりました。一方で、審議内容の専門性、複雑性がますます高まる中で、より一層適切かつ迅速な評価が必要となっていてございまして、ワーキンググループでの審議結果を重視することが必要となっていてございます。

このため、既存の専門調査会の範囲を超えた分野に関するワーキンググループについては、原則として食品安全委員会の直下に設置することとし、専門調査会と同等の位置づけとすることといたしました。これに伴いまして、この下の※のある3つのワーキンググループ、栄養成分関連添加物WG、加熱時に生じるアクリルアミドWG、薬剤耐性菌に関するWGについては、食品安全委員会の下に設置されることとなりましたので、あわせて御報告いたします。

以上でございます。

○横山課長補佐

続きまして、事務局の人事異動がございました。10月1日付で専門官の濱砂と係員の楠井が着任いたしました。御紹介させていただきたいと思います。

○濱砂専門官

濱砂と申します。よろしくお願いします。

○楠井係員

楠井と申します。よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、以後の進行を三枝座長にお願いしたいと思います。

○三枝座長

それでは、議事に入りたいと思います。

開催通知でも御連絡いたしましたけれども、本日の会議は非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局から資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2 イソウロン農薬評価書（案）、

資料3 イソキサチオン農薬評価書（案）、

資料4 論点整理ペーパー、

資料5 プロチオコナゾール農薬評価書（案）（抜粋）ですが、こちらは後ほどおわび方々御報告がございまして、御説明させていただきます。

机上配布資料1といたしまして、イソキサチオンについて事前に確認した内容について用意させていただいております。

資料については以上でございます。不足等がございましたら、事務局までお申し付けください。

○三枝座長

先生方、資料はよろしいでしょうか。どうもありがとうございます。

では、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報告を行ってください。

○横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等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。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、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専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。先生方、相違はないでしょうか。

（「はい」と声あり）

○三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、審議に入りたいと思います。まず、イソウロンから始めたいと思います。経緯も含めて事務局から説明をお願いいたします。

○山原専門職

それでは、お手元に資料2、イソウロン農薬評価書（案）を御準備ください。

3 ページ、審議の経緯でございます。1981年9月初回農薬登録をされております。2011年6月に厚生労働大臣から残留基準値設定に係る食品健康影響評価について要請がございました。2013年7月に農薬専門調査会評価第三部会で一度御審議いただいております、その際に試験の一部の結果につきまして確認事項がございました。今回その申請者からの回答の確認とあわせてARfDの設定を中心に御審議いただくものでございます。

7 ページ、構造式は24行目にお示ししたとおりでございます。イソウロンは塩野義製薬株式会社によって開発された尿素系除草剤でございます、光合成における光化学系Ⅱの電子伝達を阻害することにより除草活性を示すと考えられている剤でございます。

続きまして、Ⅱ．安全性に係る試験の概要のほうに移りたいと思います。

8 ページ、表1でございますが、こちらの表は試験群及び投与量等について、まとめたものでございます。事務局で改めて確認いたしましたところ、この表の中から胎盤通過性の試験、実際の試験の本文につきましては10ページの4行目に当たる試験でございますが、こちらが表1に抜けておりましたので、事務局で追記をさせていただければと存じます。大変申しわけありません。

9 ページの②分布の試験でございます。こちらは審議済ではございますが、17行目、18行目、中島先生より日本語の誤記について御指摘をいただいております。ありがとうございます。

10ページの③代謝の試験でございます。こちらは確認事項がございます。

11ページを御覧ください。こちらは尿及び血漿から代謝物Gが検出されておまして、通常はアミノ基に結合したメチル基が迅速に脱離することにより、代謝物Hとホルムアルデヒドとなるため検出されないと考えられるが、本試験において検出されております。代謝物Gの安定性を含めて考察することと確認を出しておりました。

申請者の回答が以下でございます。11ページの22行目、中性付近では比較的安定に存在しますということ。

12ページの10行目、好氣的土壤中運命試験で検出されていますということ。

また、結論といたしましては12ページの15行目、詳細は不明だがイソウロンの動物代謝反応において特有の早さで生成・分解した結果として表の割合で検出されたと考えられるとされております。このことにつきまして、永田先生より回答は受け入れ可能だとコメントをいただいております。

14ページの表7でございます。こちらは永田先生より、雌で肝臓の「臓」が抜けていますということで修正をいただいております。ありがとうございます。

15ページの(5) イヌ及びサル試験でございます。表8におきまして、中島先生より数値につきまして御修正いただいております。こちらの表につきましては有効数字3桁で整理をしておりますので、事務局といたしましては、もとのままで御検討いただけないかと考えておるところでございます。

経緯と動物体内運命試験につきましては以上でございます。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

永田先生のほうから追加の試験ということで、受け入れ可能であるということですが、解説をいただけますか。

○永田専門委員

普通、ここにヨウ素がついているからというのはあると思うのですが、普通の場合、脱メチルになった場合は酸化を受けて、そのままアルデヒドあるいはHの場合もアセトアルデヒドはそのまま外れるのが普通なのですが、そういう観点からすると、ちょっと奇妙だなと思いましたので、コメントさせていただきました。内容的には、きちんと説明してありますし、原因はわからないと書いてありますけれども、現実はものが定量されていますので、受け入れ可能だと思います。以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。あと修正いただいておりますけれども、これはよろしいでしょうか。

○永田専門委員

臓に関しては前回、私の見落としですみません。新たに加えていただいて、ありがとうございます。以上です。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、植物のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○山原専門職

恐れ入ります。15ページの中島先生の表8につきましては、事務局としてはいかがいたしましょうか。

○三枝座長

今、御説明いただきましたので、そのことを中島先生に御説明いただければ、多分受け入れてくれると思いますので、御連絡差し上げればよいと思います。よろしくお願いします。

○山原専門職

ありがとうございます。

続きまして、植物、環境の試験の移りたいと思います。

16ページの24～26行目、こちらは最近の評価書の記載ぶりに合わせて記載整備をしています。このことにつきまして、田村先生より了解しましたとコメントをいただいております。

申し遅れました。植物と環境は全体を通しまして、中山先生より特に意見はありませんとコメントをいただいております。

17ページの10～11行目、こちら最近の評価書の記載ぶりに合わせて記載整備をしています。田村先生より了解しましたとコメントをいただいております。

17ページの28～29行目、31～32行目につきましては、18ページの【事務局より】のボックスでございます。小麦の試験におきまして、10%TRR以上認められております代謝物Fが本文から漏れておりましたので、追記をしております。また、最近の評価書の記載ぶりに合わせて記載整備をしております。このことにつきまして、田村先生より了解しましたとコメントをいただいております。

続きまして3. 土壌中運命試験でございます。

19ページの26行目以降（3）好氣的土壌中運命試験③でございます。

20ページに【事務局より】として整理しております。こちらは20ページの4～5行目の修正に係るところでございます。抄録におきまして、分解物Dが認められた旨の記載がありましたが、抄録全体で構造式及びほかのページの対照表などから、事務局ではこちらはDではなくGではないかと判断をして修正をしております。並行して申請者にも確認をしておりました。

【事務局より】のその下、16行目でございます。申請者に確認いたしましたところ、分解物Dが認められたのではなく、分解物Gが認められたというのが正しいとの回答がございましたので、評価書を修正しております。

4. 水中運命試験でございます。

（3）水中光分解試験②でございます。21ページの7行目、この試験は分解物B及びEが検出されております。この分解物Eにつきましては抄録に化学名がございましたので、申請者に確認をしておりました。今般、抄録にその化学名が追記されたこととあわせて、評価書の51ページの別紙1、代謝物/分解物一覧に化学名を追記させていただいております。

植物、環境の試験につきましては以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

事務局の修正に対して、田村先生から了解というお答えですけれども、全体を通して何かございますでしょうか。

○田村専門委員

審議済の事項ですので、特にございません。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、一般薬理以降に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○山原専門職

22ページ7. 一般薬理試験でございます。

24ページの【事務局より】ボックスでございます。ARfDの設定に当たりまして、経口投与による試験につきましては、認められた症状及び時期を用量ごとに記載をしております。中枢神経系の試験におきまして、マウスの150 mg/kg体重以上の投与群で歩行失調、ウサギの50 mg/kg体重以上の投与群で自発運動低下、こちらは1/3例でございました。こちらが認められておりますことから、それぞれをARfDのエンドポイントとしております。このことにつきまして、義澤先生、高木先生、小野先生、三枝先生より御了解の旨コメントをいただいております。

続きまして8. 急性毒性試験でございます。こちらはLD₅₀でございますが、ラットでは雄で600台、雌で700台、マウスでは雄で500台、雌でも500台の数字が出ております。

25ページの2行目、ラット及びマウスの急性経口毒性試験の最低用量投与群におきまして、行動不活発又は行動沈静化などが投与後数分で認められましたことから、ARfDのエンドポイントとしております。このことにつきまして、義澤先生、高木先生、小野先生、三枝先生より御了解の旨コメントをいただいております。

26ページ、原体混在物、代謝物BのLD₅₀についてでございます。原体混在物Ⅰにつきましては雄で500台、雌で400台、原体混在物Ⅱにつきましては雄で900台、雌で700台、原体混在物Ⅲにつきましては雄で2,000、雌でも2,000を超える値がそれぞれラットで得られております。また、代謝物Bにつきましても、ラットでは雌雄とも1,000を超える値、マウスでは雄で700台、雌で1,000を超える値がそれぞれ得られております。

一般薬理と急性毒性試験につきましては以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

ARfDについては先生方から御了解ということなので、このままで最後に決めるときに議論をしたいと思います。

それでは、亜急性のほうに入ってください。

○山原専門職

28ページ10. 亜急性毒性試験でございます。

5～6行目でございますが、こちらは事務局で最近の記載ぶりに合わせて修正をさせていただきます。

29ページの4行目以降（2）90日間亜急性毒性試験（ラット）でございます。

30ページの4行目に【事務局より】といたしまして、5,000 ppm投与群の雌雄で投与1週以降に体重増加抑制が認められておりますが、同期間に摂餌量減少も認められているた

め、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。このことにつきまして、義澤先生、高木先生、小野先生、三枝先生より御了解の旨コメントをいただいております。

続きまして、マウスの試験でございます。31ページの8行目でございます。5,000 ppm投与群の雌雄で投与1週以降に体重増加抑制が認められておりますが、同期間に摂餌量減少を認められておりますので、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。このことにつきまして、義澤先生、高木先生、小野先生、三枝先生より御了解の旨コメントをいただいております。

(5) 28日間亜急性神経毒性試験(ラット)でございます。

32ページの14行目【事務局より】といたしまして、まず①でございます。5,000 ppm投与群の雄で認められました自発運動量の減少につきましては、投与1週の測定結果、測定は1週及び4週に実施されております。こちらでは単回投与後のものではございませんが、急性経口毒性試験で鎮静化の影響が認められておりますので、ARfDのエンドポイントとしております。このことにつきまして、義澤先生、高木先生、小野先生、三枝先生より御了解の旨コメントをいただいております。

また、【事務局より】の②といたしまして、同様投与群の雌雄で投与4日後に体重減少が認められておりますが、同時期に摂餌量も低下していることから、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。このことにつきまして、義澤先生、高木先生、小野先生、三枝先生より御了解の旨コメントをいただいております。

亜急性の試験は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

事務局の御提案に対して、先生方から何も御異議はなかったと思いますので、次に進みたいと思います。

○山原専門職

それでは、33ページの11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。

33ページの11～14行目にかけてでございます。50 mg/kg体重/日投与群につきましては投与35日で試験が終了されておりますので、前回の部会におきまして、この用量の結果につきましては参考資料とするとされました。ですが、今回投与初期の影響は把握できるため、急性参照用量の設定には利用可能と判断したという旨を本文に追記をさせていただいております。

同じページの表28でございますが、こちらの所見の中で雄と雌の両方に対光反応という所見がございます。これは対光反射ではないかと親委員よりコメントがありましたので御紹介いたします。

34ページの2行目以降【事務局より】のボックスでございます。50 mg/kg体重/日投与群における頻脈につきましては、初回投与5及び24時間後以降に認められましたため、

ARfDのエンドポイントとしております。このことにつきまして、義澤先生、高木先生、小野先生、三枝先生より御了解の旨コメントをいただいております。

【事務局より】の②といたしまして、50 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められました体重減少につきましては、最初の測定結果は投与6日のものでございますが、減少が認められ、その程度は僅かとは判断できないと考えられたため、ARfDのエンドポイントとしております。このことにつきまして、義澤先生、高木先生、小野先生、三枝先生から御了解の旨コメントをいただいております。

こちらのボックス【事務局より】の①に関連いたしまして、親委員の先生よりコメントがございます。50 mg/kg体重/日投与群で重度の頻脈が認められるということで、ARfDのエンドポイントとしておりますが、この試験はその下の用量群、10 mg/kg体重/日投与群と20 mg/kg体重/日投与群、抄録で申し上げますと161ページのデータでございます。こちらの用量でも心拍数が中等度に増加をしていますと。この10 mg/kg体重/日、20 mg/kg体重/日、こちらの用量につきましてもARfDのエンドポイントとしなくてもよいか御審議くださいということでございます。

こちらの両投与群の所見につきましては、前回の部会でも御審議いただいておりますが、前回はADIの設定ということもございまして、長期の毒性の観点から御議論をいただいているものでございました。今般ARfDの設定ということもございしますので、短期の影響という観点から改めて御審議いただければ幸いです。

(2) 1年間慢性毒性試験（サル）でございます。35ページでございます。50 mg/kg体重/日投与群の雌雄における体重変化につきましては、前回審議の際に体重増加抑制を毒性所見としていただいておりますが、投与1週以降に体重減少が認められておりましたので、所見として追記し、ARfDのエンドポイントとしております。なお、雌では20 mg/kg体重/日投与群でも体重減少が認められておりますが、僅かな変化であったため同用量は影響としておりません。こちらにつきまして、あらかじめ御検討をお願いいたしましたところ、義澤先生、高木先生、三枝先生より御了解の旨コメントをいただいております。

また、小野先生からは50 mg/kg体重/日投与群では投与1週目から雌雄ほぼ全例で嘔吐が認められておりますとコメントをいただいております。事務局の理解といたしましては、エンドポイントに嘔吐を追加すべきというご趣旨と理解しております。念のため御確認をいただければと思います。

36ページの(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）でございます。本文の13行目、こちらは網かけをしております。こちらにつきましては、前回の部会の審議後に高木先生より具体的に修文をいただいた箇所でございます。この試験は単核細胞性白血病が認められ、有意に増加しました。しかしながら、Fischerラットに好発の病変であるということから、検体投与の影響とは考えられなかったと前回の部会で整理されたものでございます。こちらに背景データ内の変化であったためということを追記できるかどうか。

このことにつきまして【事務局より】のボックスでございますが、申請者に背景データ

の情報の取り寄せを行いました。回答が下記でございます。試験実施施設の背景データといたしましては、8～26%の幅でございました。この試験は単核細胞性白血病の発生率でございますが、約19%ということもございまして、この範囲内ではございました。しかしながら、試験実施年度、こちらの試験が1978～1980年に実施された試験でございます。そちらと申請者から提出がございました年度、これが1988年度以降のデータでございます。そちらが一致しておりません。36ページの13行目の網かけ部分の取り扱いにつきまして、御検討いただけますと幸いです。

38ページでございます。5,000 ppm投与群の雌雄で投与1週以降に体重増加抑制が認められておりますが、摂餌量も減少していることから、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。高木先生、小野先生、三枝先生より御了解の旨コメントをいただいております。

また、義澤先生からはあわせて表31-2は不要ではないでしょうか。表31-1にまとめることができると思いますとコメントをいただいております。

39ページ（4）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）でございます。

40ページの5行目でございます。5,000 ppm投与群の雌雄で投与1週以降に体重増加抑制が認められておりますが、摂餌量も減少していることから、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。このことにつきまして、高木先生、小野先生、三枝先生から御了解の旨コメントをいただいております。

また、義澤先生からはあわせて表34-2は不要ではないでしょうか。表34-1にまとめることができると思いますとコメントをいただいております。

慢性毒性試験/発がん性試験につきましては以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

最初のほうはほとんど問題ないと思いますけれども、事務局から御指摘がありました、失礼しました、最初のところもそうなのですけれども、心拍数と頻脈のことで、今、御説明がありましたけれども、161ページのこのデータを見ますと、20 mgでも心拍数が増えているのではないかと御指摘がありましたけれども、この点に関してはいかがでしょうか。義澤先生、よろしいですか。

○義澤専門委員

これはコントロール群を見てみますと、雄でも131～159までばらついている。雌でも129～161までばらついている。実際に私は心拍数とかを測ったことがあるのですが、かなりばらつくのですね。そのへんをまず考慮しなければいけないと思います。50 mgの値は確かに上がっていると思います。私は、これは50 mgは影響だと。あと20 mgをどうするかですけれども、いずれもコントロールの範囲内に入っているように思われます。

先ほど報告書の個体のデータを見させていただいて、個体別に見た感じだと50 mgは明らかに上がっているのですけれども、20 mg以下は影響のようには私は思いませんでした。ということから、この申請者の考えどおり50 mgだけ影響ではないかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。小野先生、いかがでしょうか。

○小野専門委員

私も義澤先生の意見に賛成です。

○三枝座長

ありがとうございます。この20の個体が何となく0時間が低かったような。

○義澤専門委員

そうなのです。そのへんも考慮していかなければいけないです。

○三枝座長

そうですね。ありがとうございます。では、この部会の結論としては、心拍数は50 mgで上がっていると。20は影響ととらないということにしたいと思います。

○横山課長補佐

今、所見の表には、33ページの表28ですけれども、頻脈だけの記載なのですが、心拍数増加も入れておいたほうがよろしいですか。

○三枝座長

そうですね。入れたほうがよろしいと思いますけれども、義澤先生はいかがですか。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

では、心拍数も入れておいてください。

○横山課長補佐

頻脈は心拍数増加の現象を言っているだけだからと指摘がありました。失礼しました。

○三枝座長

そのとおりです。

○義澤専門委員

この試験は心電図は測っていないのですか。

○横山課長補佐

とっています。

○義澤専門委員

そちらには異常がなかったのですね。確か書いていないので異常はないと思います。

○横山課長補佐

心電図のチャートは報告書にあるのですけれども。

○義澤専門委員

QRSの延長とか、心電図の波形の異常はなかったということですね。

○横山課長補佐

波形については書いていないです。

○三枝座長

ありがとうございます。

続きまして、サルの試験では先生方にARfDの件について御同意いただいていますけれども、小野先生のほうから嘔吐のことでコメントをいただいています、これは。

○小野専門委員

これは皆さんがARfD同意なので、それでいいと思いますけれども、例えば摂餌量が下がって体重が下がった場合はARfDのエンドポイントはとらない。これは明らかに嘔吐で体重が下がったのだと思うのですけれども、そのときはとるということでもいいですか。

○三枝座長

私はその考え方でいいと思いますけれども、義澤先生はいかがでしょう。

○義澤専門委員

そうですね。嘔吐をしている時間はわかりますか。

○小野専門委員

時間まではなかったと思います。基本的に初日から嘔吐しているのです。

○義澤専門委員

そのものの刺激ですか。

○小野専門委員

そこまでは書いていなかった気がします。

○義澤専門委員

よくイヌの嘔吐の場合は、飲ませてからすぐに出るか数時間後に出るのかで、中枢系を介したような嘔吐とどちらかを見極めなければいけないのですけれども、そこまでは考察されていないのですね。

○小野専門委員

そこまではなかったと思います。ただ、個票を見るとほぼ全例が初日から嘔吐していたので、体重低下は基本的に嘔吐のせいです。

○横山課長補佐

念のためですけれども、嘔吐の発生時間は評価書の表29のとおりで、雄ですと50 mg/kgで、投与期間を通じて投与1～3時間後、雌も同じですね。雌は投与1週以降の投与1～3時間後ということで、比較的早めの時間から出ているものです。

○義澤専門委員

これは確かイヌは、 T_{max} は4時間くらいですね。

○横山課長補佐

そうです。

○三枝座長

そうしましたら、事務局からの御提案では体重のほうということだったのですけれども、この嘔吐による体重減少もあるのではないかというか、急性の影響として嘔吐があるとい

うことで、ARfDの対象とするとしたら、その嘔吐ということでエンドポイントの対象になるというような考え方にしたいと思いますが、小野先生はそれでいかがでしょうか。

○小野専門委員

いいです。

○三枝座長

では、そのようにしたいと思いますので、よろしくお願いします。次にラットの白血病なのですが、高木先生から背景データ内の変化であったということを入れたらどうかということなのですが、事務局から御説明がありましたが、確かに申請者からいただいたデータのその中に入っているのだけれども、その試験の期間とバックグラウンドデータとで時期が違うという御指摘がありましたが、その点に関して小野先生はいかがですか。

○小野専門委員

多分この試験がされたころの時代にバックデータをとっていなかったということだと思うのですが、あえてこれを書かなくても特に評価上問題はないと思うので、バックグラウンドデータの範囲内ではあると思うのですが、実際もバックグラウンドデータはとられていないということもあるので、書かないほうがいいのではないかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生はいかがですか。

○義澤専門委員

それで結構です。

○三枝座長

好発の病変であるということで、これは十分カバーできていると思うので、網かけの部分は削除ということでお願いします。それ以降の慢性毒性については先生方御了解ということなので、生殖発生毒性のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○山原専門職

恐れ入ります。義澤先生よりコメントがございました表の整理でございます。

○三枝座長

すみません、積み残しましたけれども、表31-1と31-2は一緒にいいのではないかとというのが第1点です。31-2は31-1とほとんど重複しているということで、なくてもいいと思うのですが、いかがでしょうか。

○小野専門委員

なくていいと思います。

○三枝座長

それで、今度は34-1と34-2ですが、この場合に1年目には出ていなかった病変が2年目に出てくるということがあるのですが、その点は義澤先生いかがでしょうか。例え

ば1,000ppm以上で1年では見られなかった所見が2年になると見られるようになる。ですから、蓄積性の変化かもしれないけれども、そういう出方に差があるという点があります。

○義澤専門委員

もし一緒にするならば、脚注にその旨を書くという手があると思います。どちらでもいいというか、今の流れとしては、できるだけ一緒にするような気がしていました。

○三枝座長

経緯を申しますと、1年目と2年目で差がある場合はどこが違うかというのをわかりやすくするために分けたほうがいいのではないかというところがあったのです。

○義澤専門委員

それは構いません。

○三枝座長

ありがとうございます。

小野先生はよろしいですか。

○小野専門委員

結構です。今こちらを見ていますと、ヘマトクリットとか赤血球の減少が1年目より2年目のほうが低い用量に落ちています。毒性が強くなってくるといのが両方あったほうがこの場合はわかりやすいので、この場合は両方を残してよいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、表34については1と2と分けて残すということで対応したいと思います。今までのところで毒性の先生方はよろしいでしょうか。

それでは、生殖のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○山原専門職

40ページの19行目以降12. 生殖発生毒性試験でございます。

42ページ、ラットの試験でございますが、200 mg/kg体重/日投与群の胎児に低体重及び小眼球が認められましたが、母動物に体重増加抑制が認められる用量での変化であるためARfDのエンドポイントとはしませんでした。また、同投与群の母動物で認められました体重増加抑制について、投与7日及び8日には体重減少が認められました。しかしながら、僅かな変化であったことからARfDのエンドポイントとはしておりません。このことにつきまして、納屋先生、八田先生より了解しましたとコメントをいただいております。

続きまして、ウサギの試験でございます。28行目、流産が3例認められましたが、こちらはいずれも妊娠中期に認められ、単回投与による影響と言い切れないと考えられたことから、ARfDのエンドポイントとはしておりません。また、100 mg/kg体重/日投与群の母動物で摂餌量の減少が投与初期に認められておりますが、投与初期に関連した毒性（体重の変化等）が認められませんでしたので、ARfDのエンドポイントとはしておりません。

このことにつきまして、納屋先生、八田先生より了解しましたとコメントをいただいております。

生殖発生毒性試験につきましては以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

納屋先生も八田先生も了解しましたということですので、納屋先生、一言いただけますでしょうか。

○納屋座長代理

事前にコメントを申し上げたとおりでございます、特にコメントはございません。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

次に遺伝毒性は審議済なのですが、これは特にコメントもいただいていないのですが、増村先生は何かございますか。

○増村専門委員

審議済みで特に追加のコメントはございません。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価について入りたいと思います。よろしくお願いします。

○山原専門職

45ページ、Ⅲ．食品健康影響評価でございます。本文11～13行目でございますが、こちらは最近の記載ぶり合わせて事務局で修正をさせていただきました。

17行目、18行目、19行目、こちらは主な毒性所見の書きぶりでございますが、親委員の先生よりコメントがございました。この剤の特徴といたしまして、全身の間葉系の細胞に認められました空胞化、こちらを特出しして記載をしてはどうかという御提案。

また、眼の所見でございますが、今の案では角膜混濁が特徴として記載しておりますが、網膜変性だったり、色素上皮の空胞化ですね。こちらを記載すべきではないかという御意見。また、血液のところは貧血等と原案では記載しておりますが、溶血性貧血であることがもし特定できるようだったら記載すべきではないかという御提案がございました。

特に最後、血液、溶血性貧血の箇所につきましては、評価書の37ページでございます。こちらは一度お戻りいただければと思います。恐れ入ります。例えば1,000 ppm以上投与群の雄で網状赤血球の増加であったり、Ht、Hbが減少しているといったような状況。また、5,000 ppm投与群の雌で、ポツで申し上げますと下から3つ目でございますが、骨髓造血亢進が見られているといった状況。こういったことから総合的に御判断をいただければと存じます。

また食品健康影響評価にお戻りください。24行目でございます。こちらは本文に合わせて、Fを追記しております。

ADIでございますが、32～35行目でございます。こちらは前回の審議結果と同じく2年間慢性毒性発がん性併合試験（ラット）の1.74 mg/kg体重/日、こちらを根拠といたしまして、安全係数100で除した0.017 mg/kg体重/日をADIと設定しております。

36行目からARfDの記載でございますが、こちらは50ページの表40と合わせて御検討いただければと存じます。原案ではイソウロンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌ及びサルを用いた1年間慢性毒性試験の20 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.2 mg/kg体重、こちらをARfDと設定する案でございます。

説明につきましては以上です。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

先にADIとARfDについて議論したいと思いますが、この結論で先生はよろしいでしょうか。小野先生はいかがですか。

○小野専門委員

これでよろしいと思います。

○三枝座長

義澤先生はいかがでしょう。データの何ら問題はないと思うのですが、事務局から今お話がありましたが、この剤にどういう影響があるかということで親委員のほうからサジェスションをいただいたようなのですが、ぷっちゃけた話を申し上げますと、審議済ということで今回は細かくデータを見直してこなかったのですが、義澤先生、小野先生、いかがですか。

○義澤専門委員

私はデータを見ていて、これは恐らくリン脂質症だなと。網膜の変化もそうだし、生体に一番影響を及ぼすのは神経系と眼だと思うので、言われたように間質系の細胞のリン脂質症もそうなのだと思いますが、そこは入れておくべきかなと私も思いました。ただ、審議済なので私は何もコメントをしませんでしたが、眼は重篤です。

○三枝座長

吉田先生は首を振っておられましたけれども、何か。

○吉田委員

多分、リン脂質症ではなくて、これのものすごくユニークな特徴は結節性動脈周囲炎で上のドーズが全部、これは多分こんなものはないと思うのです。ですけれども、先生方に御議論をいただきましたかったのは、前回の評価書だと小葉中心性肝細胞肥大、これだけだと、この剤のイメージがつかないので、むしろ眼については義澤先生が御専門なので適切な表現を入れていただきたいなと思ったのと、あちこちに空胞化、ポトサイト等にも来るので、コレステロールが上がって大動脈炎がでるというようなこと。これはラットだけですけれども、これはラットだけなので少なくとも肝細胞の腫脹よりもそちらを入れていた

だけると、これを読んだ方が剤のプロファイルがわかるかなと思ったので、どれを選ぶかは先生方にお任せします。

○義澤専門委員

個人的な意見ですが、パソロジストとしては電頭してみたいですね。何がタブっているか。どれを入れるかですね。

○三枝座長

小野先生は何かございますか。

○小野専門委員

義澤先生が言ったように神経と眼が結構ターゲットかなと私は見たのですが、肝臓というか、それ以外の組織で義澤先生が言っているように非常に空胞化が広範に見られているというのがわかるように書けたら、そのほうがいいかなという気がしますけれども、どう書いたらいいかというのは、今、見ていたのだけれども、思いつかなかったです。

○吉田委員

トキシコロジック・パソロジストとしてコメントなのですが、例えば先ほど申し上げたように、間葉系及び上皮系細胞への広範囲にわたる空胞化みたいなものはあまりに曖昧模糊とし過ぎていませんか。

○義澤先生

各種臓器における空胞化。

○吉田委員

各種臓器における空胞化、それもいいですね。

○義澤専門委員

そのほうが単純でわかりやすいと思うので、それだとまとめていますよね。

○小野専門委員

でも、通常はtarget organを記載していると思うのです。各種臓器と書いてしまうと、ちょっとどうかなという気はします。

○義澤専門委員

臓器を挙げるのも意味がないような気がするのです。

○堀部課長補佐

極めて役人的で恐縮なのですが、確かにtarget organを書けるときは書いていたでいるのですが、いろいろなところに及ぶのであれば、例えば代表的に肝臓等というような形で、肝及び何とか等各種臓器における空胞化とかすると、一応折衷案的にtarget organも何となく見えて、でも、ほかにもいっぱい飛んでいるのだよということもあって、ついでに役人的に等をつけると、さらにもっといろいろなところにあるっぽいのかなと勝手に思っていました。独り言です。

○三枝座長

それでも構わないと思います。

○吉田委員

選ぶとしたら、眼とどこを選びますか。脈絡膜。

○義澤専門委員

脈絡膜ですね。

○吉田委員

非常に珍しいです。

○義澤専門委員

起こりますけれどもね。

○吉田委員

でも、これは肝臓にも脾臓にも肺にも何もこないのです。

○義澤専門委員

肺はマクロファージが来ているでしょう。

○吉田委員

でも、リン脂質ではない。

○義澤専門委員

標本を見ていないからわからないけれども、多分脳もシュワン細胞、神経細胞に行っていますからね。

○小野専門委員

神経系。

○義澤専門委員

そうですね。そこが一番重要だと思います。

○三枝座長

溶血性ではないかという話がありましたけれども、これは根拠がどこにありますか。

○横山課長補佐

例えば、先ほどラットの長期の試験で御説明しましたが、マウスの試験は31ページの90日の試験でもやはりヘモグロビン、ヘマトクリットが減少していて、脾臓の髄外造血が出ているとか、そういったものが散見されるというようなもので、もし決め手があればということで、特に何か判断できる材料がない場合は貧血のままかと思うのですが、内容を御確認いただければと思います。

○吉田委員

三枝先生、もしこれがものすごくメジャーでないのであれば、例えば神経系と眼の角膜混濁から義澤先生にいい文言を選んでいただいて、むしろ体重の増加抑制や肝臓の腫脹や血液は削ってしまうというのも一案ではないかと思うのですが、いかがでしょうか。残すのは動脈周囲炎かなと。

○義澤専門委員

血液は低いドーズから出ています。だから、それはやはり残しておかないといけないと

思います。

○吉田委員

激しいものではないです。

○三枝座長

溶血性云々は別としても貧血はあるので、吉田先生からの御提案もありましたけれども、神経系と体重増加抑制と眼と貧血ということでいかがでしょうか。体重は残さなくてもいいかなと思います。具合が悪ければ、体重は減りますからね。

では、義澤先生がお勧めを選んでください。神経系の各種細胞の空胞化ですか。

○義澤専門委員

それと眼です。

○三枝座長

角膜より網膜のほうがよろしいですね。

○義澤専門委員

網膜のほうが重要です。

○三枝座長

あと貧血。

○義澤専門委員

貧血、それくらいですかね。

○三枝座長

肝臓はよろしいですかね。では、結論として、その4つにしたいと思いますので、よろしくをお願いします。今までのところで先生方は何かございますでしょうか。

それでは、イソウロンに対しましては、ADIは2年間慢性毒性/発がん性併合試験のラットの成績、無毒性量1.74 mg/kg体重/日を根拠としまして、安全係数100で除した0.017 mg/kg体重/日とし、ARfDに関しましてはイヌ及びサル の1年間慢性毒性試験の結果から無毒性量である20 mg/kg体重/日を根拠としまして、安全係数100で除した0.2 mg/kg体重としたいと思います。よろしいでしょうか。どうもありがとうございます。

では、今後の進め方を事務局から、よろしくお願いします。

○横山課長補佐

それでは、評価書を修正いたしまして、御欠席されている先生もいらっしゃいますので、もう一度メールで御確認をお願いしたいと思います。ありがとうございました。

○三枝座長

休憩しますか。続けてやりますか。早く終わりたいので続けて、イソキサチオンについて審議したいと思います。

それでは、齊藤さんのほうから御説明をお願いいたします。よろしくお願いします。

○齊藤係長

それでは、資料3のイソキサチオンをお願いいたします。

4 ページ審議の経緯でございます。2011年に厚生労働省より魚介類の基準値設定に関しまして、また、暫定基準に関しまして厚生労働省より評価依頼がなされたものでございます。2012年1月に本部会におきまして御審議をいただきまして、追加資料要求事項が出されておきまして、今回、追加試験の回答の提出に合わせまして追加試験の御確認、ARfDの設定につきましても御審議をお願いするものでございます。

8 ページ、本剤の構造式につきましては6に記載のとおり、有機リン系の殺線虫剤でございます。コリンエステラーゼ活性を阻害することにより殺虫効果を示すものと考えられております。

9 ページ、8 行目から1. 動物体内運命試験でございます。前回ラットにおける薬物動態パラメーターを提出することというコメントが出されておきまして、11行目以降、血中濃度推移試験が今回新たに追加された試験成績でございます。結果につきましては表1に記載のとおりとなっております。

10ページの6 行目から(2)分布でございます。こちらは審議済でございますけれども、12行目から記載の整備をさせていただいております。表2でございますが、今回提出されました血中濃度推移試験の結果、 T_{max} が4時間であるとの結果が得られましたので、表中投与6時間後の結果を追記させていただいております。永田先生から了解しましたというコメントをいただいております。

21行目(3)代謝でございます。今回一部追加されました試験成績がございます。関連するコメントが12ページに記載がございます。ボックス内の③でございますけれども、イソキサチオンから代謝物Bへ代謝される仮定におきまして、オクソン体が生成すると考えられるということから、イソキサチオンのオクソン体の寄与について説明することといったようなコメントが出されておりました。

回答でございますけれども、先ほどの血中濃度推移試験におきまして代謝物の定量がされております。血中の主要な代謝物といたしましては、B及びCが認められておきまして、イソキサチオンまたオクソン体は検出されなかったということから、イソキサチオンの毒性を評価するに当たり、オクソン体については特に考慮する必要はないという回答がなされております。永田先生から回答に対する事前の確認に対しまして、受け入れ可能というようなコメントをいただいております。また、オクソン体が検出されなかった点も記載してくださいとコメントをいただいておりますので、11ページの1 行目、2 行目にその旨、追記をさせていただいております。

11ページの追加資料要求事項の②といたしまして、尿中の代謝物につきましてコメントをいただいております。11ページの表3を御覧いただければと思いますけれども、代謝物の値でございますけれども、24時間後の値が6 時間後より減少しているということから、試料の採取時間を確認することといったコメントが出されていたものでございます。

回答といたしまして、12ページに要約の記載がございます。報告書の中に関連する記載は見出せなかったということでございました。代謝が比較的速やかと考えられるというこ

とから、6時間の値は0～6時間、24時間後の値は6～24時間の値と考えるのが妥当というような回答がなされております。

【事務局より】でございますけれども、報告書にサンプリングに関する記述がなかったということから、表3の変更等はしてございません。

12ページの2行目から(4)排泄でございます。

3行目以降に記載整備をさせていただきまして、修正をさせていただいたものでございます。

動物体内運命試験につきましては以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

永田先生、追加試験も含めてコメントをいただけますでしょうか。

○永田専門委員

正直なところ、やればできるのだなという感じを受けました。それは置いておいて、パラメーターはこれできちんとしたデータになっているなと思いました。ほかのところは大体受け入れられるのですが、最後の説明で11ページの表3、これはどうもおかしいので、24時間の前に6を入れて、6～24時間を入れて表記するのが正しいかと思いたいますので、そのところをお願いしたいです。

表3の尿中の主要代謝物です。コメントにあるように、わからないのだけれども、回答の内容は24時間後の値は6～24という値にしていますので、そこはやはり6～24時間後のほうが、要するに誤解を招くことはないと思いますので、その表記をお願いできますか。

○横山課長補佐

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。では、その点を修正していただいて、表記を直していただきたいと思いたいます。

中島先生から特にコメントはなかったですか。

○齊藤係長

こちらに関しましては、特にコメントはございません。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、植物に進みたいと思いたいます。よろしくお願いたします。

○齊藤係長

資料の12ページをお願いいたします。10行目から2. 植物体内運命試験でございます。代謝物Bにつきまして前回御議論をいただいております。りんごの葉において最大5.4%TRRが認められておりまして、動物におきましても認められているものでもございまして、オクソン体でBの生成過程で生ずると考えられるということから議論されて

おりまして、取りまとめ中でございました暴露評価対象物質のガイダンスが成案となった後に検討することとされていたものでございます。

中山先生からのコメントでございますけれども、オクソン体は土壤中運命試験などで分析対象となっていることから植物体内運命試験においてもクロマトグラフィーの溶出位置から検出が可能ではないかということで、オクソン体のTRRを記載してはどうかと考えていますというコメントをいただいております。実際に植物中での濃度が低ければ、暴露評価対象物質とする必要はないということでございました。

【事務局より】でございますけれども、報告書を確認したところ、キャベツ、はくさい、いんげんを用いた代謝試験におきまして、オクソン体が検出されていない旨の記述がございましたので、13ページの11行目、12行目、網かけのところでございますけれども、オクソン体は検出されなかった旨を追記させていただいております。2行目以降の試験成績は7行目以降を修正しておりますけれども、記載整備といたしまして修正をさせていただいたものになります。

17行目、追加資料要求事項といたしまして、前回抄録で御審議いただいたこともございまして、抄録に記載されていない結果があれば追記することといったコメントが出されておりました。

回答でございますけれども、抄録に未記載であった表を抄録に追記したということでございます。なお、新たに追記した表のもととなるデータは記載されていなかったというような回答がなされておまして、14ページでございますけれども、田村先生から、もととなるデータが記載されていないのにデータとして信頼性をどのように担保するのでしょうかというコメントと、Fの誘導体につきまして、どのような化合物を推定しているのでしょうかという御質問をいただいております。

事務局よりでございますけれども、Fの誘導体につきましては食品健康影響評価のほうにもコメントをいただいております、食品健康影響評価における記載としては代謝物F、誘導体を含むとさせていただいております。

13ページの表5の代謝物Fの誘導体の記載は原案のままとしておりますけれども、記載ぶりについて御検討をお願いできればと考えております。

14ページの11行目から（2）りんごを用いた試験でございます。こちらは本文中、残留放射能の追記等を行っております。

以降、審議済が続いております、20ページをお願いいたします。14行目から（2）魚介類における最大推定残留量でございます。今回、値が修正されたということで、18行、19行、修正をさせていただいております。

このことに関しまして、21ページ、田村先生からでございますけれども、審議後の訂正でしょうか。根拠を御確認くださいとコメントをいただいております。前回、BCFに関しましては計算による推定値が用いられておりましたけれども、今回コイを用いた試験のBCF値が提出されましたので、そちらに基づきまして修正をさせていただいております。

植物、環境につきましては以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、修文も含めて、主に最初の（１）の試験について、田村先生に御意見を願いたいと思います。

○田村専門委員

はっきり覚えていないのですが、恐らく追加の実験結果が出てきて、それに対する追加資料要求に対するコメントを出しなさいということだったと存じますが、14ページの頭にも記載していただいているように、もともとデータの出所が不明だったと私は思ったのですね。それでどうなっているのかなというのをお尋ねしました。そうすると、データは載っているという理解でよろしいのでしょうか。

○横山課長補佐

データ自体は報告書に取りまとめられておりまして、その報告書の中から図などを持ってきましたというようなものです。

○田村専門委員

では、私が見落としていたということですね。わかりました。

もう一つ、Unknownと書いてあるFの誘導体は、UnknownなのにFの誘導体というのを一体どうやって推定しているのだということです。ただそれだけです。Fというのは配糖体ですから、もし誘導体になるとしたら、永田先生に聞きたいのですが、植物でもグルコースの配糖体になったりするわけですが、それで配糖体になった後に誘導体化を受けるのかとか。

○永田専門委員

動物ではありますね。

○田村専門委員

動物の場合だとフェニルのパラ位が水酸化されているものが配糖体化されたりしているのですが、そういう標品を持っているのだろうとは思いますが。しかし、いずれにしてもUnknownと書いてあるので、それがFの誘導体と言っている根拠を教えてくださいという、ただそれだけです。

○横山課長補佐

報告書上それ以上の情報がないので、もしFの誘導体はもう未同定代謝物でしかないのだよということであれば、この表5から削除をしてしまうなり。

○田村専門委員

未同定物質として入れたらどうかなと私は思います。これまでもそういうのはあると思います。

○横山課長補佐

では、ほかにも僅かなのですけれども、未同定代謝物の放射能が0.3%とかあるみたいな

ので、それと合わせて未同定の画分として記載するという事でよろしいですか。

○田村専門委員

これはUnknownですよね。

○横山課長補佐

未同定です。

○田村専門委員

私はそうしていただいたほうがいいと思います。

○横山課長補佐

では、そのようにさせていただきます。

○三枝座長

永田先生から何かコメントをいただけますか。

○永田専門委員

今、Unknownと言われましたけれども、今まで動物のほうを見てきたらUnknownと書いてあるのは結構ありましたので、それはそれであるというので、全体の代謝産物のバランスといいますか、割合を考える上でどうしても説明がつかない分とか、同定できない分はUnknownと書かざるを得ないのかなと思いますので、それはそれで残していいのではないかと思います。

○三枝座長

どうもありがとうございます。それでは、今まで議論がありましたけれども、Unknownということでもとめるということで、日本語だと未同定ですか。よろしくをお願いします。

田村先生のほうから、BCFの算定根拠ということ。

○田村専門委員

これは算定根拠は実際のデータに基づいたものに置きかえましたということで結構です。ありがとうございました。

○三枝座長

どうもありがとうございます。書きぶりとか、ほかはよろしいですか。

○田村専門委員

はい。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、一般薬理以降に進みたいと思います。よろしくをお願いします。

○齊藤係長

それでは、21ページをお願いいたします。2行目から7. 一般薬理試験でございます。

結果は表13に記載のとおりでございます。中枢神経系におきまして経口の試験がございますけれども、影響が認められなかったということからARfDのエンドポイントとしては特段選定しておりません。

22ページの4行目から8. 急性毒性試験の結果でございます。結果は表14に記載のとおりでございます。ラット、マウスにおきましてLD₅₀が300を下回るといったような結果でございました。症状といたしまして、振戦などが認められているということから、こちらをARfDのエンドポイントとしております。

23ページ、一番下でございますけれども、ビーグル犬を用いました急性毒性試験が実施されておりまして、こちらの試験におきまして単回投与後の赤血球コリンエステラーゼが測定されているということから、先生方に事前に御検討をお願いしておりました。

25ページ【事務局より】でございます。赤血球コリンエステラーゼが測定されておりまして、雌雄各2匹の試験でございますが、最低用量の5 mg/kg体重投与群から雌雄1匹以上で20%以上の阻害が認められているということから、こちらをARfDのエンドポイントとしておりました。試験の扱いも含め先生方へ御検討をお願いしたところ、先生方からARfDのエンドポイントとして採用することによりと思いますという回答をいただいております。

8行目から(2) 急性神経毒性試験(ラット)でございます。結果につきましては26ページの表15に記載のとおりでございます。100 mg投与群におきまして、振戦等の一般状態の変化が認められているということから、こちらをARfDのエンドポイントとしております。なお、こちらの試験につきましては、コリンエステラーゼの活性の測定がされていないといったような試験でございます。

6行目、最近のまとめ方に従いまして、神経病理学的検査においては検体投与の影響は認められなかったと修正をさせていただいたところでございますけれども、神経毒性なしとの誤解を招きかねないということで、三枝先生から元の表記のほうが良いと思いますというコメントをいただいておりますので、こちらの記載ぶりにつきまして御検討をお願いいたします。

15行目から(3) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)①でございます。19行目以降、陽性対照群のTOCPでございますけれども、略称で整理をさせていただいております。

27ページの3行目から(4) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)②でございます。こちらの試験におきまして、保護剤といたしまして、PAMと硫酸アトロピンを投与されております。このことに関しまして、先ほど親委員の先生から、保護剤を投与しているということで参考資料としなくてよいかというコメントをいただきました。

前回同様の御議論をいただいております。前回の議論では高用量を投与する際に保護剤が投与されるということがあるということで、試験の結果の情報としては有用ではないかといった御意見がございました。また、ほかの剤でも評価資料とされていたということから、こちらの試験につきましても評価資料とされていたものでございます。今回、念のために取り扱いにつきまして、再度御検討をいただければと思います。

急性毒性につきましては以上でございます。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

今、御説明がありましたけれども、23ページのビーグル犬のところで、5 mg以上で赤血球のコリンエステラーゼ活性が阻害されたということで、これは皆さんからこれをとったらいいではないかと御同意いただいております。急性神経毒性のところで表記のことですけれども、検体投与の影響は認められなかったとあると、これは神経毒性はなかったのではないかと誤解されるのではないかと私が勝手に思ったのですけれども、義澤先生、表現はいかがでしょうか。

○義澤専門委員

神経病理学的検査において一般状態の変化を裏づける実質的病変は確認できなかった。一緒ですね。おっしゃるとおり何もなかったと読めるので、表現を変えたほうがいいような気がします。

○三枝座長

小野先生はいかがですか。

○小野専門委員

でも、その下の文章で100 mg以上では振戦等と記載がされているので、事務局の最近の記載ぶりに合わせたものも「病理学的検査においては」ということなので、これでよろしいのではないですか。

○三枝座長

わかりました。では、事務局の提案どおりとさせていただきます。

27ページの遅発性神経毒性試験なのですけれども、保護剤を用いたことについて、これは今まで幾つかの試験で同じようなことがあったのですが、これを参考データとするかどうかの取り扱いなのですが、義澤先生はいかがでしょうか。

○義澤専門委員

これまでも用いた経験があるならば、そのまま採用しておいていいと思います。

○三枝座長

事務局から御説明がありましたけれども、それは大分前のことなのでよく覚えていないのですが、一応議論をされまして、それでこのまま採用にしたいということだったので、小野先生、この点に関しては何かございますか。

○小野専門委員

このまま採用でよろしいのではないかと思います。

○三枝座長

どうもありがとうございます。では、これはそのまま残すということでお願いいたします。

それでは、亜急性毒性以下をお願いいたします。

○齊藤係長

27ページの29行目から10. 亜急性毒性試験でございます。要求事項を出されておりました、前回、反復投与毒性試験における結果に再現性がないことから現行のテストガイドラ

インに基づいた試験の再実施が求められておりました。また、赤血球、脳のコリンエステラーゼ活性の測定を含めることというコメントもされておりました。

今回、回答に伴いまして、試験の再実施の結果が提出されておりました、28ページの【事務局より】に記載しておりますけれども、[10. (4)] として追記をしております。また、前回の審議におきまして、ラットの亜急性毒性試験につきましては再試験の結果を待って各試験の取り扱いを御検討いただくこととされておりました。農薬専門調査会におきましては、赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性に対する影響を毒性所見としておりますが、前回御検討いただいた一部の試験におきまして、血清コリンエステラーゼ活性に対する影響のみ検討され、赤血球及び脳のコリンエステラーゼ活性阻害については検討されておりました。

また、前回、血清コリンエステラーゼを評価に用いることができるか議論がされまして、用量依存性等があり、データの信頼性があると判断されれば、20%以上の減少を目安に評価対象とする取り扱いが適当とされておりました。今回新たに赤血球、脳のコリンエステラーゼの測定の結果が提出されましたので、血清の結果につきましては用いない方向で評価書のほうを修正させていただいております。

このことにつきまして、先生方からおおむね了承という回答をいただいております。一方、30ページの15行目、三枝先生のコメントを記載しておりますけれども、血清コリンエステラーゼのデータは残すべきと考えますというコメントをいただいておりますので、こちらの取り扱いにつきまして、後ほど各試験のところでも説明させていただきますが、取り扱いについて御検討をお願いいたします。

28ページの2行目から(1) 5週間亜急性毒性試験(ラット)でございます。

7行目でございますけれども、脳及び赤血球のコリンエステラーゼ活性が測定されていない旨、追記をさせていただいております。表16の結果でございますけれども、25 mg投与群におきまして、自発運動低下等が投与数分後から認められているということから、こちらをARfDのエンドポイントとしております。

29ページ、このことに関しまして、先生方へ御意見を伺ったところ、提案のとおりで問題ないという回答をいただいております。また、前回の審議時におきまして、三枝先生、高木先生からコメントをいただいております点、報告書の記載を確認いたしまして、今回【事務局より】として記載をさせていただいております。

高木先生のコメントでございますけれども、甲状腺ろ胞の異常とはどのような所見かというコメントが前回ございました。【事務局より】でございますけれども、記載のとおり、報告書の記載を紹介させていただいております。

続く、三枝先生からのコメントに対しましても、同様に報告書の記載につきまして紹介させていただいております。そのことにつきまして、三枝先生から写真を確認しましたという回答をいただいているところでございます。

6行目から(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①でございます。こちらにつきまして

て、結果につきましては30ページに記載のとおりでございます。6行目、脳及び赤血球のコリンエステラーゼ活性は測定されていない旨を追記させていただいております。

7行目、網かけとしておりますけれども、こちらの試験は血清のコリンエステラーゼ低下が認められているということから、こちらに影響ととりますとNOAELが異なってくるということになりますので、取り扱いにつきまして、御検討をお願いいたします。

17行目から、ラットを用いました②の試験でございます。26行目、脳及び赤血球のコリンエステラーゼ活性の測定はされていなかった旨、追記をさせていただいております。

31ページ、表19の結果でございますけれども、こちらの試験におきましても50 ppm以上投与群におきまして、血清のコリンエステラーゼの低下が認められているということから、こちらの取り扱いの御検討をお願いいたします。

棹状核好中球比率の減少が認められておりまして、このことについて【事務局より】でございますけれども、前回の審議におきまして、抄録では分葉核好中球比率に変化が認められなかったため、検体投与の影響とはされていないということで御検討をお願いしていたところでしたが、当日は十分に御議論いただけなかったということから、再度確認をお願いしておりました。今回、義澤先生、小野先生から毒性学的意義が乏しいと考えますという回答をいただいております。

②といたしまして、三枝先生から前回、腎炎症性変化についてコメントをいただいております。報告書に病理写真が示されていたということを報告させていただいたところ、三枝先生から写真を確認しましたという回答をいただいております。

6行目から、ラットを用いました③の試験でございます。今回こちらが新たに追加されました試験成績でございます。10行目、11行目でございますけれども、回復群が設定されている旨、追記をさせていただきました。

32ページ、結果は表21に記載がございますけれども、雌雄におきまして、赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性阻害が認められたというような結果でございます。

14行目【事務局より】でございますけれども、要求事項の中で脳のコリンエステラーゼ活性の測定を含めることとされておりましたが、抄録には記載がなかったということから評価書のほうは報告書から抜粋いたしまして、表として記載をさせていただいております。いずれの投与群におきましても20%を超える阻害が認められておりませんでした。先生方から、了解しましたという回答をいただいております。

33ページ、②といたしまして、赤血球のコリンエステラーゼ活性測定につきましては、投与4週以降の検査であることから、ARfDのエンドポイントとしないということに対しまして、先生方から了解しましたという回答をいただいております。

3つ目といたしまして、クレアチニンの有意差につきまして、抄録では背景データの範囲内であること、用量相関性がないということから検体投与の影響とはしないとされております。評価書案でも同様に毒性所見としていないことにつきまして、こちらは先生方から了解しましたといった回答をいただいております。

2行目から、マウスを用いました亜急性毒性試験でございます。

10行目、こちらにつきましてもコリンエステラーゼの測定がされていなかった旨、追記をさせていただいております。

34ページ、こちらの試験におきましてもコメントが出されておりました、腎臓の絶対重量のデータを提出することというコメントが出されておりました。回答でございますけれども、腎臓の相対重量、最終体重より腎臓の絶対重量を算出したということでございます。

【事務局より】に記載がございますけれども、雄の100 ppm投与群におきましては、その絶対重量に有意差があったということから、影響としまして本文中に記載をさせていただきまして、前回、体重増加量に差がなかったことから影響とする旨の記述につきましては、こちらは削除をさせていただいております。先生方から、了解しましたという回答をいただいております。

11行目から、マウスを用いました②の試験が実施されております。結果につきましては35ページをお願いいたします。表24の100 ppm投与群の雄でございますけれども、副腎皮質の異常と当初記載があったものに関しまして、7行目のボックス内でございますけれども、どのような所見を指しているのかという指摘がなされておりました。回答の結果、副腎髄質の過形成と推察されたという回答がなされまして、表24はそちらを修正しております。

6行目の【事務局より】でございますけれども、赤血球及び脳のコリンエステラーゼ活性測定につきましては投与終了時の検査であることから、ARfDのエンドポイントとしておりません。先生方から了解しましたという回答をいただいております。

9行目から（7）30週間亜急性毒性試験（イヌ）が実施されておまして、結果につきましては36ページに記載のとおりとなっております。こちらの試験は4行目以降、小野先生から20 mg/kg体重/日投与中よりというように、本試験は漸増して投与されておりますけれども、所見名とあわせて整理をいただいております。

4行目、網かけの部分、血漿につきましては全体で影響としないと取りまとめているということから削除させていただいておりますけれども、こちらにつきましても念のため取り扱いについて御検討をお願いいたします。

9行目から（8）90日間亜急性神経毒性試験（ラット）が実施されております。

18行目、削除をしておりますけれども、こちらにつきましては最近の記載ぶりとしてしまして、LOAELの所見を記載しているということから、こちらは削除をしたものでございます。結果につきましては表27に記載のとおりでございます、症状の発現時期等、追記をさせていただいております。

37ページの【事務局より】でございますけれども、赤血球及び脳の活性阻害につきましては、試験終了時の測定ということからARfDのエンドポイントとしてございません。先生方から、同意しますという回答をいただいております。また、体重増加抑制につきましては、投与1週以降に認められているということですので、同時期に摂餌量の減少が

認められているということから、こちらも同様にエンドポイントとしておりません。先生方から、同意しますという回答をいただいております。

亜急性毒性試験につきましては以上でございます。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

まず最初に議論をしていただきたいのは、事務局から説明がありましたが、前回の審議のときは脳及び赤血球のコリンエステラーゼは測られていなかったもので、血清中のコリンエステラーゼはあるけれども、これは信頼性が乏しいのではないかという議論がありました。

赤池先生にどういうふうに取り扱ったらいいかとお伺いしたのですが、血清中のコリンエステラーゼしかデータがないのだったら、先ほど事務局から御説明がありましたけれども、用量相関性があったり、データの信頼性があるのであれば、20%以上を目安にすることもやむを得ないであろうということだったのです。血清中のコリンエステラーゼを用いないということは、それはそれで結構なのですが、全くこのデータがないのと、血清コリンエステラーゼでも一応はあったほうがいいのではないかということで、私としては脳とか赤血球のコリンエステラーゼが測っていないくて、血清中のコリンエステラーゼしかデータがなくても、それは一つの目安になるのではないかと考えて、こういう御提案をさせていただいたのですけれども、義澤先生はいかがですか。

○義澤専門委員

脳と赤血球のコリンエステラーゼを測っていない場合はやむを得なしに血清のコリンエステラーゼのほうで判断するということですね。

○三枝座長

そうです。

○義澤専門委員

その旨をきちんと記載しておけば、私は問題ないと思います。ただ、影響は影響ですので、そういうふうに記載するのはいいと思います。

○吉田委員

そういたしますと、例えばその次も測っていないというのが30ページに続くのですけれども、そういった場合は測っていないからと言って、そこは測っていないから書けないですよ。測った血清だけを採用する。

○三枝座長

血清しか測っていない。

○吉田委員

血清をアドバースとする。これは多分初めての基準となると思うので、慎重に少し議論をしていただいたほうがいいと思います。

○三枝座長

今、私から説明をさせていただきましたけれども、これはかなり前のもので、実は事務局も大分困られていて、赤池先生に御相談をしたときにデータがなかったのだったら、やむを得ないのではないかということで、そのときは血清の信頼性がデータとしてある程度あるのだったら採用しようという結論だったのです。今回はもう血清のことは、測ってあっても全部無視しようとするのか、それとも参考としてデータを残すべきか。残したらどうですかということで御議論をいただきたいのですけれども、小野先生はいかがでしょうか。

○小野専門委員

今回新たに測られたデータが新たな試験結果として再提出されていますので、あえて古いほうのデータを採用しなくてもよろしいのではないかという気はするのですが、私は質問なのですが、前回提出されている「3つの反復投与毒性試験における結果に再現性がないことから」と27ページに書いてあるのですけれども、この再現性がないというのは、どのへんをもって再現性がないということになったのですか。

○横山課長補佐

主に認められた所見とその用量が試験によってまちまちで、どれを信じて評価していいのか困るねという議論であったと思います。

○三枝座長

ですから、今、小野先生の御指摘のように、血清しか測っていないようなものは参考データにしてしまうというのも一つの手だとは思いますが。

○小野専門委員

その古い3つの試験とも1970年で試験の実施年度自体が非常に古くて、もうそれしかアベイラブルな情報がないという場合には、それは血清の情報を安全側にとって採用という前回の判断はそれでよいと思いますけれども、今回は新しいデータが提出されていますので、そちらを評価に使うことにして、過去の3つのほうについては参考まで落としてしまいかどうかはわかりませんが、血清のコリンエステラーゼはとらなくていいのではないかという気がします。

○吉田委員

私の言葉が足らなかったと思うのですけれども、これは有機リン剤なのでエンドポイントは脳と赤血球に来ますので、もしそれよりも低いところで毒性が出ているなら、それをとればいいですけれども、測っていないくて、それより高いのであれば、例えばNOAELをつけたとしても、もうそれはADIなりには採用しないということを申し上げたかったのです。

○三枝座長

では、今までの議論からすると赤血球、脳のコリンエステラーゼを測っていないものは参考データでもいいのではないかというところに収まると思うのですがけれども、先生方はそれでよろしいでしょうか。

○義澤専門委員

参考データにするのがいいと思います。実際にこれは値を見たらものすごく減っています。びっくりするほど減っているので、参考データとして残しておいたほうがいいような、信じられない減り方をしていますので、びっくりしました。コントロールに比べて4くらいになっていますね。4とか9とか信じられない値です。

○三枝座長

となりますと、ほとんどのボックスの中の話もしなくて済むと。

○吉田委員

そのときに一度、先生方に御議論をいただきたいのは、一般毒性や慢毒はいいけれども、生殖発生毒性で測っていないものについてはどうするか。例えばここでコロナジックな症状ですねということを御議論いただいて進めないと、今の新しいのものですと発生毒性試験でも測ってくださっている場合がありますよね。そうするとわかりやすいのですけれども、これは90日の一般毒性に限るということなのかということです。

○小野専門委員

もちろんです。90日の一般毒性は新しい試験結果が出されているので、という話です。測っていないものを全部参考にするという話ではないです。

○吉田委員

それは脚注に書きこんでいただく。

○三枝座長

では、結論といたしまして、脳及び赤血球のコリンエステラーゼを測っていない古いデータは参考資料として、新しく追加された試験だけで事務局は不満ですか。

○横山課長補佐

全く不満はなくて心配なのですが、前回の審議で評価が難しいという話はあったのですが、実施された試験なので動物を使っていることもあるので、最大限にあるものは使っていただくというようなお話もしていただいたのと、③の今回出された試験だけですと、コリンエステラーゼの阻害をターゲットに用量が絞られていて、どういった毒性が出るかという情報が得られないような状況になっているので、若干そのほかの試験は整合性はないけれども、こういったものが出るということを把握できたねとか、そういう何か議論が少し残していただけるような形で結論をいただければいいのかなと、考えがまとまっていないのですけれども、③の試験を見ていて心配になったので。

○三枝座長

横山さんの言いたいことはよくわかります。一步下がって原点に戻るのですけれども、データは血清コリンエステラーゼのデータを無視する。ほかのところはこの剤のプロファイルとして何らかの参考になるので、残しておくというのも一つの手だと思いますけれども、いかがでしょうか。

○小野専門委員

もちろん、それでも結構です。

○三枝座長

義澤先生はそれでよろしいですか。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

では、いろいろ言って申しわけないのですが、事務局の御提案どおりに、血清コリンエステラーゼのデータは無視する。そのほかのデータは残しておいて、プロファイルの参考にする。最終的には追加のデータでコリンエステラーゼに対する影響を判断するというにしたいと思いますけれども、先生方はそれでよろしいでしょうか。

○納屋座長代理

1つ確認させていただきます。今、参考資料に落とそうとしていた過去の試験については、参考にはしないで評価資料のままということですね。そうすると2012年だったかに指示したときの3つの試験の整合性がはかれていないから追記試験をやってくださいと言ったことに関しての自分たちの今度は結論を出さなければいけないと思うのですが、そこはいかがでしょうか。

○三枝座長

痛いところを突かれました。一つは先ほども御指摘がありましたけれども、追加されたのはコリンエステラーゼに限られたデータしかないということで、そこが難点かなとも思います。

○吉田委員

確認なのですが、この試験はコリンエステラーゼしか測っていないのですか。全部ガイドラインにのっとって一応はやってあるのであれば、これを採用するというのならば、先ほどの納屋先生がおっしゃったものを採用しても別にそれだけを残したとしても、私が拝見する限り、非常に古い試験なので例えば肝臓等に変化が出たとしても、どんな環境で飼っているかさえもわからないですね。となりますと一番クリティカルなこの剤のエンドポイントをとるために追加要求をして採用したということであれば、これをアップして、その残りは参考資料として脚注にするということ、追加要求試験までしてもらった理屈は立つということを納屋先生はおっしゃりたかったのですね。

○納屋座長代理

はい。もしそうでなければ、3つの試験の整合性を考えて、毒性プロファイルを最後の食品健康影響評価のところまでまとめたいということが必要になると思います。

○三枝座長

いかがいたしましょうか。

○吉田委員

恐らく最初の5週間のもので見ると、25くらいを投与すると症状が出てきますが、これはコロナジックな影響が出てくるのですね。多分これ以上高い用量をしても、もう意味がないというので、非常にセンシティブなエンドポイントはコリンの阻害なのかなというのは、この一つからは見えてきて、そのほかはそれよりも低かったりするので、あまりプロファイルとしては見えてこないということなのかなというように、この評価書案は拝見していたのです。

○三枝座長

おっしゃるとおりで、追加した試験は最高用量で45 ppm、要するにコリンエステラーゼに対する影響だけをターゲットにしたような実験なので、確かにプロファイルはわからないのです。プロファイルというか、ほかの臓器に対する影響というのは。

○吉田委員

これが一番センシティブだったら、それをきっちり把握するほうが重要というようにも考えられませんか。

○三枝座長

何に対してセンシティブですか。

○吉田委員

有機リン剤ですから。

○三枝座長

要するにコリンエステラーゼに対する影響はもちろんわかるのですが、そのほかの臓器に対する影響は、納屋先生はそれをおっしゃったのですか。

○納屋座長代理

3年前に指示事項として追加試験を要求したときの理由に対して、自分たちで結論を出さなければいけないのではないのでしょうかということを申し上げているのです。

○三枝座長

要するに再現性がないことに対して、あなたたちはどう考えるのだということですね。

○吉田委員

しゃべってばかりですが、やはり有機リン剤ではきっちりコリンエステラーゼを測っていただくというのが一般毒性においては基本なのだと思うのです。それを古い試験だということもあって、測っていないものがあつたので先生方は要求されたというように捉えれば、これは確かにほかの毒性は見られていないけれども、少なくとも赤血球と脳のコリンエステラーゼを測っているので、それについてはフォローができる。比較的有機リン剤は毒性が強いので、高い用量では毒性試験が成り立たないということから、低い用量でコリンの影響しか出ないというものはこれだけではなくて、ほかにもあつたというように記憶をしておりますけれども、そういう考えではだめですか。

○納屋座長代理

提案しただけで、私は一人で反対しているわけではないので、どのような形でまとめて

いただいても構いません。三枝座長にお任せいたします。

○三枝座長

それでは、個人的には納屋先生のおっしゃるように、前回、信用ならない試験であると言っているながら、それを残すというのはやはり、ただのいちゃもんをつけただけなので、プロファイルを知る参考にするためには参考資料として残して、コリンエステラーゼに対する影響を見るという意味では追加された試験を採用するということにしたいと思いますけれども、いかがでしょうか。

○小野専門委員

それで結構だと思います。

○三枝座長

納屋先生はいかがですか。

○納屋座長代理

結構です。

○三枝座長

事務局、何かありますか。

○堀部課長補佐

参考資料にする理由は単純に何でしょうかという、それだけです。アセチルコリンが把握できないからという理由をつけるということなのではないでしょうか。参考資料というのは普段理由がついているので、何を理由にするかというのは結構大きいと思いました。

○三枝座長

コリンエステラーゼに対する影響が、この実験では把握できないということだと思います。それでよろしいですか。

○小野専門委員

それもあるですけれども、結局、前回の審議では結果に再現性がないと判断された、信頼性がないと判断されたというふうに私は捉えたので、そうであれば今回新しくきちんとガイドラインに従ってやられた試験で、もちろん投与量設定はコリンエステラーゼ阻害をターゲットにした設定にはなっていますけれども、これは別にガイドラインを逸脱しているわけではありませんので、この剤の最も気になる影響としてはその部分が見られているという意味では、この1本で評価することに別に何も問題はないと考えます。

○三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生、それでよろしいですか。

○義澤専門委員

それで結構です。

○三枝座長

では、今、小野先生がおっしゃったようなところで前のものは参考資料にするというこ

とにしたいと思います。よろしくお願いします。ですから、棹状好中球とか、もう細かい議論はよろしいですね。ありがとうございます。

それでは、慢性試験のほうに進んでください。

○齊藤係長

それでは、資料の37ページの3行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

4行目(1) 2年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。こちらの試験はADIの設定根拠となっておりまして、無毒性量を雌雄とも0.2 mg/kg体重としておりますけれども、こちらに関しまして、追加資料の要求事項が出されておりました。赤血球コリンエステラーゼ活性につきまして、報告書を提出するとともに0.2 mg投与群における赤血球コリンエステラーゼ活性阻害作用について再考察することというコメントが出されておりました。

回答でございますけれども、0.2 mg投与群におきまして、20%以上の阻害が散見されるということですが、標本数の少なさに起因する一部個体のばらつきによる変化と考えるといったような回答。また、一貫して赤血球活性の20%以上の活性阻害が認められたわけではないので、同群での赤血球コリンエステラーゼ活性に対する毒性影響はないと考えるという回答がなされております。

事前の回答に対するコメントといたしまして、納屋先生から赤血球コリンエステラーゼ阻害活性は投与前の値と比較したほうが適切ではないかといったようなコメントもいただいております。0.2 mg投与群におきましては検体の影響はないようですので、回答を了承しますというコメントをいただいております。

【事務局より】でございますけれども、赤血球コリンエステラーゼ活性の対照群及び0.2 mg/kg体重投与群の個別データを表として書き起こしております。0.2 mg投与群におきまして、投与前値と比較いたしまして網かけ部分のところでございますが、活性が低下しているところが散見されております。しかしながら、対照群におきましても同程度の低下が散見されているということから、無毒性量を0.2 mg投与群につきましては毒性影響とはしませんでした。このことにつきまして、義澤先生、小野先生から同意しますというコメントをいただいております。

39ページ、赤血球コリンエステラーゼ活性につきましては、投与2週以降の検査であるということからARfDのエンドポイントとはしておりません。先生方から、同意しますという回答をいただいております。

2行目から(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)でございます。こちらに関しまして、結果につきましては40ページに記載のとおりでございます。

12行目のボックス内でございますけれども、こちらは前回抄録で審議いただいたということも関連しておりますが、病理組織学的検査の結果につきまして、個体別のデータを提出することというコメントが出されておりました。

回答ですけれども、報告書から該当箇所を抜粋して今回提出がされております。また、

抄録の誤記載につきましても、あわせて訂正がされたということでございました。事前の回答に対するコメントといたしまして、三枝先生からは妥当と考えますといったようなコメントをいただいております。

13行目の【事務局より】でございますけれども、赤血球及び脳のコリンエステラーゼ活性につきましては、35週以降の検査ということからARfDのエンドポイントとはしておりません。先生方から同意しますという回答をいただいております。

40ページの3行目を削除させていただいておりますけれども、こちらにつきましても最近の記載ぶりに合わせまして、LOAELの所見のみを記載するように整備をさせていただいたものでございます。

41ページ、マウスを用いました発がん性試験でございます。11行目につきましては、先ほどと同様の記載整備でございます。

19行目【事務局より】でございますけれども、赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性の測定につきましては、55週以降の検査ということからARfDのエンドポイントとしておりません。先生方から、同意しますというコメントをいただいております。

慢性毒性/発がん性につきましては以上でございます。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

事務局からの御提案に対して先生方から特にないようではございますけれども、義澤先生、全体を通してコメントはありますか。

○義澤専門委員

特にないです。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、生殖発生毒性のほうをお願いします。

○齊藤係長

42ページ以降12. 生殖発生毒性試験の結果でございます。

3世代繁殖試験につきましては審議済でございます。

発生毒性試験でございますけれども、1ページおめくりいただきまして、44ページを御覧いただければと思います。(3)といたしまして、ラットの発生毒性試験、こちらの試験でございます。前回、催奇形性の発現について評価することができないとされまして、試験の再実施が求められたものでございます。

試験の再実施の結果につきましては42ページの16行目、こちらのラットの発生毒性試験が今回新たに追加されました試験となっております。

43ページの【事務局より】でございますけれども、①としまして、矮小児につきましては、抄録では影響とされておりますが、有意に増加が認められているということから、こちらは影響としております。納屋先生から、矮小児が20 mgで16例、5 mgで1例認められて

いると。申請者に矮小児の定義を提示してもらうとともに、5 mgの矮小児が検体投与の影響でないとする根拠も提示してもらってくださいというコメントをいただきました。

申請者に事前に確認をしたところ、矮小児の定義につきましては、同一の腹又は対照群の胎児と比較して約35%小さい体重を矮小児としたということでございます。5 mgで認められました矮小児につきましては1例ということでございましたので、10 mgでは認められていないということから用量相関性がないと考えられ、背景データと同程度ということから偶発的であって検体の影響とは考えていないという回答がなされております。なお、背景データにつきましては、本日、机上配布資料1としても配付をさせていただいております。

②といたしまして、20 mg投与群の母動物におきまして、妊娠5～8日に体重の減少及び摂餌量の減少が認められているということから、こちらをARfDのエンドポイントとしておりまして、先生方から了解しましたという回答をいただいております。

③といたしまして、妊娠7日以降に嗜眠等が認められているということですが、妊娠7～8日では1例にのみ認められているということから、ARfDのエンドポイントとしておりません。このことについて先生方から了解しましたという回答をいただいております。

また、納屋先生から確認事項といたしまして、対照群の着床前胚損失率が20.97%であり、かなりの高値です。試験実施施設におけるRccHan:WISTラットの背景データを提示してもらってくださいというコメントをいただいております。また、この追加試験に関しまして、OECDのGLPに準拠して実施したとのことですが、規制当局によるGLP調査結果も提示してくださいというコメントがなされておりました。

【事務局より】でございますけれども、着床前胚損失率につきましては申請者に確認し、着床前の胚損失率は背景データの範囲内に入っているという回答がなされております。背景データにつきましては、机上配布資料1として本日配付させていただいております。

44ページの(3)発生毒性試験(ラット)②でございます。こちらは先ほど説明を申し上げましたとおり、高用量でも毒性が認められていないといったこと等から、催奇形性の発現について評価することができないと前回御議論をいただいたということから、今回参考資料とさせていただいております。先生方から、了解しましたという回答をいただいております。

14行目(4)発生毒性試験(ウサギ)でございます。こちらの試験につきまして、追加資料要求事項を出されておりました。45ページに記載がございます。大泉門サイズに関しまして、区別の基準について説明するとともに、統計検定の再実施を実施することといったようなコメントが出されておりました。

回答ですけれども、区別基準につきましては実施年が非常に古いということで詳細が不明ということでございました。統計検定の再実施の結果、有意性は認められなかったという回答がなされておりました。事前に確認を先生方にしたところ、了解しましたという回答をいただいております。また、八田先生からは今回ARfDのエンドポイントにはできな

だと思いますといったようなコメントもいただいております。

生殖毒性につきましては以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、新しく追加された試験を中心に納屋先生お願いします。

○納屋座長代理

3世代繁殖試験の一部の動物を使って、ラットの発生毒性試験の評価がされたのですが、投与量が低いということと、被験物質投与群も2群しかありません。検査に使った例数が少なく評価ができないということで、新たに試験をやり直していただいたわけです。新しい試験はOECDの一番新しいテストガイドラインに従ってやっていただきました。

ところが中身を読みますと、対照群の着床前死亡率が結構高い。抄録を見ますと対照群が一番高くて投与群がみんな低いです。これがもし逆だったら、有意差は何かつくのです。幸か不幸か対照群が一番悪かった。ちょっとな、と思ったりしたのです。わざわざ矮小児という定義をなさっているんで、その定義は一体何なのですかと。それは例えば奇形に関連するような関連づけをして、とっているのでしょうかということを確認したかったということで、お尋ねした次第です。

基本的には体重が低いものがそうなのだというふうになっています。これはこの剤に限らず矮小児とされたときに何度か同じことを申請者の方にお尋ねをしたことがあります。わざわざそんなことをしなくてもいいのではないかという思いを、ここの専門委員の中のいろいろな生殖の専門家の方々はお持ちのようです。結論としましては、そんなにできるいいデータではありませんが、奇形に関しての評価は可能でしょうということで新たに提出された試験は受け入れることができると考えております。以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

そのほかの事務局の御提案とか追記のほうはよろしいですか。

○納屋座長代理

八田先生も事務局の御提案に同意されておりますし、私も異存はございませんので、事務局の御提案どおり進めていただければと思います。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、遺伝毒性のほうに進みたいと思います。追加要求事項があるので、それを中心をお願いしたいと思います。

○齊藤係長

45ページの2行目から13. 遺伝毒性試験の結果でございます。こちらは追加資料の要求事項を出されておまして、46ページに記載をさせていただいております。前回染色体異常試験の最高用量を90 µg/mLとした根拠を説明することという指摘がなされまして、回答

ですけれども、溶解試験の結果、設定されたということでした。

GLPに基づく試験かどうか確認し、必要に応じて抄録を修正することということをコメントされておりまして、GLP試験であるという回答がなされております。要求事項11といたしまして、抄録の記載についてコメントが出されていたものでございますけれども、回答に合わせまして指摘のとおりであることを確認し、回答に合わせて抄録が修正をされております。

こちらにつきましてもGLPに基づく試験か否かを再確認し、必要に応じて抄録を修正することとコメントがなされておりまして、GLP試験であることを確認したという回答がなされております。増村先生から、回答及び抄録の修正は適切であり、問題ないという回答をいただいております。こちらはGLP試験であるということから、表中の非GLPを「非」を削除いただいております。

太田先生からのコメントは45ページに記載させていただいておりますけれども、追加資料の回答は問題ないと考えますので、これを了承しますということと、遺伝毒性なしの評価書案を指示しますという回答をいただいております。遺伝毒性につきましては以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

増村先生からオーケーのサインが出ていますけれども、何かコメントはございますか。

○増村専門委員

全般オーケーだと思ったのですが、細かいところだけ1か所、追加要求事項の11で本当に文字だけなのですが、抄録で要望事項回答書の11番になるのですが、2ページの裏です。抄録を修正していただいたところが赤のマーカーで3か所あるのですが、これは回答案を去年見せていただいたときは、3つあるうちの1番目と2番目だけ修正されていて、私はこれで結構ですと言ったのですが、先月にこれを送ってもらったときに3か所になっていて、3か所目の修正は間違いなので、3か所目のマーカーを含めてNCE/PCEから、その説明の終わりまで、赤血球までの1行を丸々削除してもらえばいいと思います。知らないうちに増えていたところなので、修正をお願いします。あとは評価書案はこれで結構だと思います。

○三枝座長

どうもありがとうございます。では、事務局は修正をお願いいたします。

○横山課長補佐

すみませんでした。

○三枝座長

結論として、遺伝毒性なしでよろしいですね。ありがとうございます。

それでは、その他の試験に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○齊藤係長

46ページの5行目、14. その他の試験といたしまして、(1)といたしまして、ラットを用いましたコリンエステラーゼ活性阻害回復試験が実施されております。

こちらの試験に関しまして、47ページの事務局よりでございますけれども、脳及び赤血球コリンエステラーゼにつきましては13週間投与終了時以降の検査のため、ARfDのエンドポイントとはしておりません。先生方から同意しますという回答をいただいております。

②といたしまして、雌の500 ppm投与群におきまして攣縮が6/20例中2/20例で、縮腫が2/20例中1/20例でそれぞれ投与1週から認められているということから、こちらをARfDのエンドポイントとしております。先生方から同意しますという回答をいただいております。

13行目から(2)ヒトに対する9週間経口投与によるChE活性阻害試験でございます。こちらにつきまして、たたき台案としましてARfDの設定根拠試験としているものでございます。

48ページ【事務局より】でございますけれども、赤血球コリンエステラーゼにつきましては最高用量でも影響が認められておりませんが、投与1日以降に測定が実施されているということから、ARfDのエンドポイントにしております、設定根拠としております。このことにつきまして、先生方から同意しますというコメントをいただいております。

その他の試験につきましては以上でございます。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

先生方からは特段のコメントはないのですが、1点伺いたいと思いますのは、このヒトの試験ですけれども、男性だけということで、この点を男性だけでいいのかどうかというのもあるのですが、データが男性しかないということ。

○山添委員

ヒトの医薬品でもほとんどボランティアは男性しかなくて、妊娠時期が同じだから、ヒトはちょっと難しいと思います。

○三枝座長

ARfDを決めるときに話題になると思うのですが、その点を含めて健康影響に入りたいと思いますので、よろしくお願いします。

○齊藤係長

49ページⅢ. 食品健康影響評価でございます。

4行目以降、動物体内運命試験の結果でございますけれども、イソキサチオンの動物体内運命試験の結果、投与4時間後にC_{max}となったと今回提出されました試験成績に基づきまして、記載をさせていただいております。イソキサチオンの単回経口投与の吸収率につきましては、少なくとも82.5%と算出されております。特定の臓器及び組織への残留傾向は認められておりません。

投与24時間に94%TARが尿、糞中に排泄されまして、蓄積性は認められておりません。

11行目、記載整備をさせていただいておりまして、投与された放射能は主に尿中に排泄されたという結果でございました。

11行目以降、現在の書きぶりに合わせまして修正をさせていただいております。

13行目でございますけれども、全血中で代謝物B及びCが認められました旨、追記をさせていただいております。

植物体内運命試験の結果でございますけれども、主要成分は未変化のイソキサチオンで、10%TARを超える代謝物といたしまして、いんげんの植物体で代謝物G及びHが認められたほか、代謝物Fが認められてございます。田村先生から、こちらは先ほど御議論をいただきましたけれども、代謝物Fの誘導体は未同定ではないかというコメントをいただいております。先ほどの御議論をいただきましたので、こちらは代謝物Fの誘導体を削除させていただきまして、代謝物Fが5.2%TAR認められた旨にさせていただければと思います。

20行目以降、作物残留試験の結果でございますけれども、最大残留値につきましては、みかん（果皮）の5.11 mg/kgでございました。魚介類における最大残留値につきましては、こちらは今回追加されました新たに提出されました結果に基づきまして、0.113 mg/kgと修正をさせていただいております。

24行目以降、各種毒性試験結果から主に認められた所見に関しまして、こちらは網かけをしておりますけれども、26行目以降、川合先生より前回、本剤の毒性の種類と標的臓器、組織がわかるように記載をしたらどうかというコメントをいただいております。今回こちらに記載する主な所見名につきましては、御検討をお願いできればと考えております。

50ページの2行目、植物体内運命試験の結果、10%TARを超える代謝物としてG及びHが認められております。こちらの暴露評価対象物質の記載に関しまして、6行目下の【事務局より】で取り扱いのお伺いしております。前回、動物と植物との共通代謝物である代謝物B、植物固有の代謝物でありますF、G、Hを対象とするかどうか議論がされております。代謝物Bにつきましては動物と共通であるとしても血中濃度推移の情報が必要であるといったような御意見。また、植物固有の代謝物F、G、Hはグルコース抱合体であり、動物により摂取された後にグルコシダーゼ等によりアグリコンとなることから、代謝物の毒性等の検討が必要ではないかといったような御意見が出されておりました。

平成25年に暴露評価対象物質に関するガイダンスが取りまとめられましたので、今般、評価書案をガイダンスに沿いまして再整理をさせていただいております。代謝物Bにつきましては動物と共通ということで対象から外しております。Fに関しましては植物固有ということでございますけれども、10%TAR未満ということのため、対象としておりません。案といたしまして、農産物中におきましてGとHが対象として残っているということから、2行目、案としてGとHが対象とされているということでございます。

先生方にこちらのGとHの取り扱いについて御検討をお願いしたところ、義澤先生からのコメントでございますけれども、事務局の提案に賛成ということです。G及びHにつきまして、暴露評価対象物質としたほうがよいということ、遺伝毒性/急性毒性試験が必要か

もしませんというコメントをいただいております。

51ページ、田村先生からのコメントでございます。代謝物Gのアグリコンは代謝物Bではないかということと、代謝物HのアグリコンはBの水酸化体になると思うので親化合物のみでいいと思いますが、動物代謝の先生のコメントに従いますという御意見をいただいております。

中島先生から、代謝物Gからグルコースが外れ代謝物Bになり、硫酸抱合（代謝物C）やグルクロン酸抱合（代謝物D）等への代謝が早く、極性が高いために排泄されやすいこと、代謝物Hも同様と考えると、親化合物のみでよいのではと考えますというコメントをいただいております。こちらの代謝物GとHの取り扱いにつきまして御検討のほど、お願いいたします。

4行目、90日間亜急性神経毒性試験におきまして、無毒性量が得られていないということですので、より低用量まで実施されておりました90日間亜急性毒性試験におきまして、無毒性量が得られているということを追記させていただいております。

食品安全委員会農薬専門調査会は、ADIに関しまして、イヌを用いました2年間慢性毒性試験、また、ウサギを用いました発生毒性試験におきましても同じNOAELであったということから、0.2 mg/kg体重/日に基づきまして、安全係数100で除しました0.002 mg/kg体重/日を一日摂取許容量と提案させていただいております。

イソキサチオンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量に関しまして、こちらはARfDに関するエンドポイント、取りまとめ表が56ページにございますので、そちらで御確認をいただければと思います。

表37に結果を取りまとめておりますけれども、下から2つ目のイヌの急性毒性試験とヒトのコリンエステラーゼ活性試験、こちらの2つの試験が単回経口投与後のコリンエステラーゼの測定がされているというものでございます。イヌにつきましては、無毒性量は得られておりません。ヒトに関しましてはコリンエステラーゼの障害が最高用量の0.03 mg群におきましても認められていないということで、こちらを根拠にセーフティーファクターを10といたしまして、0.003 mg/kg体重をARfDとして提案をさせていただいております。

このことに関しまして、52ページに結果を記載しておりますけれども、先ほど親委員の先生から、イヌの慢性毒性試験で認められました、ADI設定根拠試験となっている試験でございますけれども、こちらの試験はエンドポイントが赤血球コリンエステラーゼ活性阻害であるということから、ヒトが男性のみということもございまして、無理に用いずともよいのではないかと。ADIと同じ値にするということも考えられるのではないかとというような御意見をいただいております。こちらにつきましても御検討のほど、お願いいたします。

食品健康影響評価につきましては以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

最初に暴露評価対象物質を何にするかということで議論をしたいと思いますが、GとHなのですが、田村先生のほうから、これはそんなに心配はいらないのではないかと。中島先生も御同意を得られているようですけれども、永田先生はいかがでしょう。

○永田専門委員

私は見落としていました。内容を見て、今、構造を見たのですけれども、田村先生と中島先生がおっしゃっていることに私も同意いたしますので、必要ないと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生はよろしいですか。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

それでは、暴露評価対象物質としては親化合物のみということにしたいと思います。ADIについてはまず問題ないと思うのですけれども、ARfDについて先ほどもちょっと出ましたが、ヒトの値をとるか、それともイヌの値をとるかというところで少し議論をしたいと思うのです。納屋先生、最初に一言いただけますか。

○納屋座長代理

私はイヌでいいのではないかと思います。イヌのADIの根拠が赤血球のコリンエステラーゼ活性の阻害ということを言っていますので、これは有機リンであれば、単回でも起こることですので、急性参照用量とADIが同じであるというのは科学的に見ても妥当ではないかと考えます。

○三枝座長

ありがとうございます。

せっかくヒトでやっているのだからという御意見の方はいらっしゃいませんか。

○納屋座長代理

もちろんヒトのデータがあれば、ヒトのデータを優先するというのが食品安全委員会の原則ですので、そちらをとられる分にも構わないです。いずれにしたって0.03なのか0.02なのか、私どもにとっては些細なことで、メーカーさんにとっては大きなことかもしれませんけれども、ヒトを優先するという原理原則からいけば、ヒトのデータでやってもおかしくないと思います。どちらでも構いません。特にこだわるものではありません。

○三枝座長

佐藤先生、サジェスチョンをいただけますか。

○佐藤委員長

質問ですけれども、もしイヌでやるとしたら、ヒトをとらないでイヌにするというのは、男性しかないからという理由ですか。もしそうだとすれば、アセチルコリンエステラーゼの活性阻害に性差みたいなものがあるのかどうかという問題になるのだと思いますけれど

も、そのへんを教えていただけると。

○納屋座長代理

以前、追加の安全係数をかけた例を分析したことがありました。農薬の評価書に限ってですけれども、そのときにヒトのデータでADIを決めた例で、例数が少ないから追加の係数をかけましたというのもありましたが、そのときには例数が3例とかそこらぐらいで本当に少なかったのです。今回の場合には10例ありますよね。女性のデータは基本的には得られないということと、コリンエステラーゼに関する感受性はヒトの場合、男性も女性も同じくらいだろうと考えるのであれば、追加の係数は必要ないかなという気はいたします。

○三枝座長

ありがとうございます。個人的には、せっかくヒトをやっているし、こちらを採用したらどうかと思うのですが、先生方はいかがでしょうか。

○小野専門委員

私もヒトのデータがある場合には、信頼できるものであれば、それを最大限に活用したほうがよいという立場ですので、男性しかないという話もありましたが、動物の試験でも特に性差は認められていませんので、ヒトの試験を採用した事務局案で構わないのではないかと考えます。

○三枝座長

納屋先生はいかがでしょう。

○納屋座長代理

構いません。

○三枝座長

それでは、事務局の御提案のとおり、ヒトのデータを採用して、ARfDはヒトの経口投与による無毒性量0.03 mg/kg体重/日を根拠にしまして、安全係数10で除した0.003としたいと思います。先生方、よろしいでしょうか。

○吉田委員

1点だけ。49ページの24行目ですけれども、コリンエステラーゼ阻害、これは脳及び赤血球というようにつけ加えていただくことができますか。49ページの24行目の各種毒性試験結果からというところですが、脳及び赤血球のと、そこだけです。

○三枝座長

ありがとうございます。的確な御指示だと思いますので、コリンエステラーゼということ強調して修文したいと思いますので、よろしくお願いします。

ほかに本剤について何かございますでしょうか。よろしいですか。どうもありがとうございます。

それでは、結論をもう一度言ったほうがいいですかね。イソキサチオンのADIはイヌの慢性毒性及びウサギの発生毒性試験の無毒性量0.2 mg/kg体重を根拠として、安全係数で除した0.002 mg/kg体重/日。ARfDはヒトの9週間の経口投与試験における無毒性量0.03

mg/kg体重/日を安全係数10で除した0.003 mg/kg体重としたいと思います。これで審議を終わりたいと思います。どうもありがとうございました。

○横山課長補佐

それでは、この剤につきましても修正をたくさんいただきましたので、修正したものをメールでお送りさせていただきます。御確認のほど、よろしくお願いいたします。

続きまして、おわびと御報告をさせていただきます。資料5のプロチオコナゾールの評価書をお願いいたします。こちらは本部会で御審議いただきまして、先月の幹事会で審議いただきました。その幹事会の後に食品健康影響評価の記載が正確でない部分があるということが判明いたしまして、幹事会の座長代理で本部会の生殖発生を御担当いただいております納屋先生に御相談させていただきながら、少し修正させていただいたという件でございます。

資料5の60ページをお願いいたします。急性参照用量の設定に関する記載で、32～33行目のところで、本剤のエンドポイントとしましては、代謝物M17のウサギの発生毒性試験の無毒性量が採用されたものでございまして、これはその上の用量で胎児に影響があって、それに対するNOAELというもので決めていただいたものです。この所見が胎児の骨格異常であったので、こちらは妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量と設定して、また別に一般の集団に対するものも決めていただいたというものです。

32～33行目の下線の部分の記載なのですけれども、もともとの記載が、認められた所見は母動物に影響がみられない用量での胎児における骨格異常等であったことからという記載となっていたのですけれども、一方でこれに該当する試験が54ページのウサギの試験、⑥の試験ですね。こちらを御覧いただくと御確認いただけるのですが、胎児に骨格異常とか出た用量というのが10 mg/kgなのですが、この用量では母動物に全く何も出なかったというわけではなくて、54ページの25～26行目にございますとおり、肝臓に病理の所見が認められる用量でしたので、もともとの記載ですと正確性に欠けるということで修正させていただいたものです。

病理の所見につきましては、その程度が報告書にもございまして、非常に弱い程度の変化であったということも確認をした上で、60ページの33行目のところに重篤な影響がみられない用量でのというふうに少し記載を修正させていただいたものでございます。本来であれば、このへんはどういうふうに考えたらよろしいかということを部会で十分御教示いただいた上でここを書き起こすべきところだったのですけれども、こういったミスが生じまして大変申しわけございませんでした。今後は気をつけたいと思います。御指導のほど、どうぞよろしくお願いいたします。

説明は以上でございます。

○三枝座長

納屋先生、この表現でよろしいですか。

○納屋座長代理

部会の際に私がきちんと見ておかなければならなかったミスでございます。私のほうからもおわび申し上げます。どうぞお許しいただきたいと思います。

○三枝座長

特に問題はないと思いますので、先生方も御承諾していただけたと思います。

ほかに事務局からございますか。

○横山課長補佐

それでは、日程をお知らせさせていただきます。次回は本部会ですけれども、12月21日月曜日で本年最後の部会になります。幹事会につきましては11月18日水曜日を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○三枝座長

それでは、本日はこれで終了したいと思います。どうもありがとうございました。