

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第56回会合議事録

1. 日時 平成28年7月28日（木） 13:59～17:01

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（アセフェート）の食品健康影響評価について
- （２）その他

4. 出席者

（専門委員）

西川座長、與語座長代理、石井専門委員、太田専門委員、加藤専門委員、
川口専門委員、塚原専門委員、中塚専門委員、増村専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、関野評価第一課長、橘評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
濱砂専門官、小牟田専門職、高嶺専門職、岩船係長、諧係長、小田嶋係員

5. 配布資料

- | | |
|----------|-------------------------|
| 資料 1 | 農薬専門調査会での審議状況一覧 |
| 資料 2 | アセフェート農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料 3 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 机上配布資料 1 | アセフェート及びメタミドホスについて（非公表） |

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第56回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

内閣府におきまして5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほど、よろしくお願いいたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方10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。

まず、人事異動について御報告申し上げます。6月17日付で事務局長の姫田が退職いたしまして、後任として川島が着任しております。一言申し上げます。

○川島事務局長

川島でございます。これからいろいろとお世話になると思っておりますけれども、ぜひよろしくお願い申し上げます。

○横山課長補佐

また、7月4日付で評価調整官の高崎が異動いたしまして、後任として橘が着任いたしております。

○橘評価調整官

橘でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

よろしくお願いいたします。

それでは、以後の進行を西川座長にお願いしたいと思います。

○西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬アセフェート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、本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お願いいたします。

○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 アセフェート農薬評価書（案）、

資料3 論点整理ペーパー、

机上配付資料1といたしまして、アセフェートと来月御審議いただく予定のメタミドホス、こちらの関係についての資料を配布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。不足等ございましたら事務局までお申しつけいただければと思います。

○西川座長

続きまして、「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、事務局から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。

○西川座長

先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、農薬アセフェートの食品健康影響評価について、経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

それでは、資料2と机上配布資料1をお願いいたします。机上配布資料1では、先ほど申し上げましたとおり、アセフェートとその代謝物でありますメタミドホスに関し、代謝で出てくるものでありますとか、ADI、ARfDについて記載しております。

評価書のほうにも記載しているのですが、机上配布資料1の中のEUのADI、ARfDの情報ですが、EFSAの毒性評価はまだ終了しておりませんので、こちらに関しては削除でお願いしたいと考えております。

それでは、資料2をお願いいたします。13ページ、構造式は24行目に示すとおり、有機リン系の殺虫剤でございまして、アセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することによって殺虫活性を示すものと考えられております。今回は残留農薬基準の変更に係る評価依頼に関しまして厚生労働省から意見聴取がなされておりました、こちらは既にADIの評価結果を有しておりますが、ARfDの設定の検討が必要ですので、改めて御審議をお願いします。こちらはポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値の設定も行われております。また、先ほど横山から申し上げましたとおり、メタミドホスにつきましても評価依頼がなされておりますので、次回の第三部会で御審議をお願いする予定でございます。

それでは、14ページ以降に進みたいと思います。1. 動物体内運命試験ですが、こちらは今回新たに追加提出されたデータはありませんでしたが、代謝物Ⅱを用いた試験が抄録にありましたので、追記を行っております。また、最近の評価書のまとめ方に従いまして、一部記載を修正しております。

14ページの23行目、こちらはラット①での血中濃度推移ですが、玉井先生より血漿中の濃度につきまして、「以後約2時間の $T_{1/2}$ で急速に減少し」を、データとして具体的な数字が明確でなくて、その後の文章でも十分推測できるということで、削除のコメントをいただいております。

15ページ、9行目からの分布につきましては、本文に記載のあったものをわかりやすい

ように表に事務局で修正しております。

16ページの代謝、排泄に関しても同様に事務局で修正いたしました。

17ページ、19行目からのラットの②での吸収率ですが、事務局で修正を行った際に、22行目、少なくとも87.1%と吸収率を記載しておりますが、事務局で計算を誤っておりまして、改めて確認をしたところ、少なくとも88.8%と修正をしたいと考えております。申しわけございません。

17～18ページに関しての分布につきましても、今回、表にしておりまして、それに伴って本文の修正を行っております。

19ページの代謝につきましても、本文にある数字等を表にしております。

19ページの16行目から下、ラットの主要代謝経路につきましては、N・Cとなっているのは後の部分とあわせてC・Nに修正したいと思っておりますが、C・N結合の開裂により代謝物Ⅱ及びP・O結合の開裂による代謝物Ⅳの生成並びに代謝物Ⅱのアミノ基の脱離による代謝物Ⅲの生成であると考えられたと追記しております。

19ページの排泄の試験では、こちらは単回投与、反復投与の結果をまとめて全て表に移しまして、それに伴って文章も修正をしております。

21ページからのラットの④の試験につきましては、22ページの3行目で尿中の成分について追記を行っております。

22ページの9行目からは、代謝物Ⅱを用いましたラットの動物体内運命試験について記載しておりまして、こちらは尿、糞及び呼気中排泄物並びに体内分布は表10に示してございます。

21行目、標識体投与後での排泄された割合について、こちらは加藤先生より数字の修正のコメントをいただいております。

22～23ページにかけての表10の中でコメントをいただいております、組織のところでは枠で囲ってあるところがあります。こちらは篠原先生より、上の試料採取時期で投与後120時間と記載されているけれども、投与後5～9日間の間にと殺されたということなので、正確に示すために脚注を入れたほうがよいというコメントをいただきまして、それに伴って脚注に追記してございます。

玉井先生、加藤先生、篠原先生から同様に、同じ枠の中で組織中の脂肪、筋肉、大腿骨のところを「<0.1」と記載しているのですが、報告書を見たところ、こちらについては記載がないということで、抄録には載っていましたが、どのような経緯で「<0.1」となったかを確認してほしいとコメントをいただいております。

申請者の回答ですけれども、放射能の濃度は記載されているけれども、投与量に対する割合の記載はなかったということで、訂正の回答をいただいております。それに基づきまして、表の中の「<0.1」を「－：算出されず」ということで脚注に追記しております。御確認をお願いいたします。

24ページの2行目から、ウシを用いた動物体内運命試験ですが、こちらは畜産物残留試

験の内容が記載されておりました。そちらは後ろのほうに記載がございますので、今回削除しております。

24～25ページにかけて、ヤギの①の試験につきましては記載整備を行っております。

26ページからのニワトリの動物体内運命試験につきましては、27ページの16～18行目にかけて、10%TRRを超えて認められたものについて、わかるように追記を行っております。

動物体内運命試験については以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、重版ものですし、コメントをいただいたところを中心に見ていきたいと思えます。最初が14ページの血中濃度推移のところで、23行目に玉井先生からコメントをいただいております、コメントの内容は15ページの一番上のボックスにあります。要するに具体的な数値が明確でないという理由で、23行目の冒頭の部分を削除して、24行目に「消失相における」という文言を追記するということです。これで適切かと思いますが、加藤先生はよろしいですか。

○加藤専門委員

大丈夫だと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

あとは細かい修正が事務局でなされておまして、次は17ページの吸収率のところです。22行目、吸収率は少なくとも最終的には88.8%ということで事務局からよいという説明がありましたので、そのようにしたいと思います。

あとは飛んで22ページでしょうか。その間にも本文の内容を表にしているという事務局の修正案が記載されております。22ページの21行目、ラットにおける代謝物Ⅱの試験ですが、ここで数値の訂正がありまして、標識体投与後28日で81.9～90.2であったところ、27行目の加藤先生のコメントに従い確認をしたところ、やはり89.2%ということであるので、そのように修正を加えたということです。加藤先生、ありがとうございました。

23ページ、これは前の22ページからの続きで、表10に関することです。投与後120時間、これがどうも実際には投与5～9日間ということであるので、その旨を脚注に追記したということです。もう一つが、表10の中の脂肪、筋肉、大腿骨の数値が0.1未満ということだったのですが、申請者に確認をしたところ、正確な情報はないということなので、その部分を算出されずという記号に置きかえることにしました。今日は篠原先生はお見えではないですが、加藤先生、よろしいですね。

○加藤専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

あとは細かい追記、項目の移動等があったのですが、特に本質的な変更はないということでした。動物代謝は以上かと思いますが、何か忘れたところがあれば、大丈夫ですね。

それでは、続いて、植物体内運命試験と環境も含めて説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

28ページをお願いいたします。2. 植物体内運命試験につきましても今回新たに追加されたデータはありませんでしたが、代謝物Ⅱを用いた試験がありましたので、そちらを(8)として追記しております。また、植物における主な代謝経路につきましては、最近の記載に合わせてまとめて、(6) オレンジの最後の部分に記載しております。

31ページのトマトの試験です。13行目、下の波線部を書いています、代謝物Ⅱの説明を土壌処理区の未成熟区茎葉部ということで、吉田先生、與語先生より修正をいただいております。

32ページのキャベツの試験における14行目の部分ですが、代謝物Ⅲの認められた部位について、未成熟区の茎葉部も含めてということで、與語先生より追記の修文をいただいております。

33ページ、7行目、こちらは採取された時期につきまして、吉田先生、與語先生より修文をいただいております。

11～12行目、大半が葉部に存在することがわかるように、與語先生より修文をいただいております。

33ページの22行目から、アセフェートの植物における主要代謝経路です。こちらの部分につきまして、「C-N結合の開裂」を與語先生より「加水分解」と修正いただいております。與語先生からは切断または加水分解でよいのではないかと。吉田先生からは、こちらの結合の部分は加水分解と推測されるけれども、相手方の酢酸が検出できていないので、開裂としておいてよいとも思います。吉田先生、與語先生とも、ほかのP-O結合またはP-S結合の部分につきましては、加水分解とするのがよいのではないかとコメントをいただいております。

それに関しまして、こういった記載ぶりがよいか御検討をお願いしたいのですけれども、19ページの16行目、動物体内運命試験につきましてもC-N結合の開裂でありますとか、P-O結合の開裂というように開裂という用語を使っていますので、こちら等の記載ぶりにつきましても、どのような記載ぶりがよいか、あわせて御検討をお願いしたいと考えております。よろしくお願いいたします。

34ページの2行目から、豆、キャベツ及びトマトを用いた植物体内運命試験です。9行目の部分で與語先生より、供試植物全体ということでわかるように追記の修文をいただいております。

12行目からは今回追記した代謝物Ⅱを用いましたキャベツ、トマトの植物体内運命試験、また、かんしょ及びタバコの*in vitro*の植物体内運命試験について追記しております。各試料における放射能分布は表19に示されております。

24行目からですが、代謝物Ⅱは植物においてP-N結合の加水分解により代謝物Ⅲを生成すると考えられるという結果でございまして、この記載の部分につきましても吉田先生、與語先生より修文をいただいております。

35ページの2行目から3. 土壤中運命試験です。こちらにつきましても今回新たに追加されたデータはございませんでしたが、代謝物Ⅱを用いた試験がありましたので、そちらを(10)として追記しております。

(1) 好氣的湛水土壤中運命試験で10行目に「代謝物X」と書いていましたが、こちらは分解物でしたので修正を行っております。

36ページの12～13行目の主要分解経路につきましては、先ほどと同様に、どのような記載がよいか御検討をお願いしたいと思っております。また、この部分につきましては、吉田先生、與語先生から分解物Xの生成についても記載をしたほうが良いということで修文をいただいております。

36ページの17行目からの(3) 好氣的土壤中運命試験①につきましては、29行目の推定半減期の値につきまして、今回、申請者から値の修正があつて約4日と修正しております。與語先生より確認しましたとのコメントをいただいております。

37ページの2行目からの(4) 好氣的土壤中運命試験②につきましては與語先生より、試験の内容、結果の説明について記載整備のコメントをいただいております。

11行目、こちらは分解物に認められた値でTARの値について最大2.2と、こちらはHPLCの結果のみを採用したらそうなるコメントをいただいていたましたが、これは試験ごとにTLCのデータであったり、HPLCのデータであったり、両方を入れているものもございました。この中ではほかの部分を含めて両方を使っていますので、2.0でいいのではないかとと思っておりますが、御確認をお願いいたします。

37～38ページに、(5) 好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験①につきましては、38ページの6行目で吉田先生より修文をいただいております。

38ページ、25行目からの好氣的及び嫌氣的土壤における主要分解経路についてもどのような記載がいいか、あわせて御検討のほうをお願いいたします。

38ページの34～35行目、こちらは土壤表面光分解試験の考察の部分について與語先生より記載整備をいただいております。

39ページの(9) 土壤吸着試験②ですが、こちらは使われた土壤の内容について、與語先生より修正をいただいております。抄録どおりの記載にしたというコメントをあわせていただいております。

39ページの17行目から、こちらは今回追記した代謝物Ⅱを用いた土壤中運命試験についてです。これらにつきましては試験が3つ行われておりまして、②の記載ぶりについて、吉田先生、與語先生よりそれぞれ修文をいただいております。

40ページからは4. 水中運命試験でして、こちら今回新たに追記提出されたデータはございませんでしたが、抄録で水中光分解試験が1つありましたので、そちらのほうは今

回（９）として追記をしております。こちらにも加水分解経路等をまとめるなど、一部記載の修正も行っております。

40ページの５行目、（１）加水分解試験①でのアセフェートを添加した用量ですが、與語先生から11～12ではないかと御指摘をいただきまして、報告書を確認したところ、11～12と記載されておりました。

20行目からの（２）加水分解試験②ですが、こちらにもアセフェートの添加量について、與語先生より数字の修正をいただいております。こちらは事務局で確認をして、改めて数字を正しいものに修正したいと考えております。

同じ試験の表20の注釈の部分について、20℃における推定半減期の求め方について、與語先生より修正をいただいております。

41ページの18行目からの（４）加水分解試験④でございます。こちらにつきましては、分解物Ⅱの生成率がいずれのpHでも低かったという旨を與語先生より修正をいただいております。

42ページの上の部分でございますが、こちらはアセフェートの主な加水分解経路につきまして、これまでと同様にどのような記載がよいか御検討をお願いしたいと思っております。

42ページの27行目、こちらは水中光分解試験における経路の記載です。加水分解という用語で與語先生より修正をいただいておりますが、こちらにもあわせて御検討をお願いしたいと考えております。

42ページ、30行目からの（６）水中光中分解試験②ですが、36行目の部分で吉田先生から修正をいただいております。34行目の網かけの部分ですけれども、こちらにも與語先生からHPLCの結果だけを採用するならば削除とコメントをいただいておりますが、こちらは先ほどの試験と同様に両方のデータを使っていますので、残してもよいのではないかと考えているのですけれども、御確認をお願いいたします。

43ページの23行目からの（９）水中光分解試験⑤については今回追記したものでして、光の条件の部分で吉田先生より修正をいただいております。本試験では分解物Ⅲ及びⅣが同定されまして、推定半減期がそれぞれ純水及び自然水中で21.9日及び4.72日、東京における太陽光換算で124及び26.7日と算出されたという結果でございました。

５．土壌残留試験につきましては、今回新たに追加提出されたデータはありません。コメントもいただいております。

44ページ、13行目からの６．作物等残留試験についてです。こちらにつきましても一部記載の修正を行っております。吉田先生、與語先生より推定摂取量の項目がないと御指摘をいただいております。本剤は初めに申し上げましたとおり、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている剤ですので、暴露量につきましては暫定基準値の見直しが行われる際に確認をするということになっておりますので、今版では記載していないといった整理になっております。

45ページの上のところですが、こちらはアセフェートの最大残留値ですが、可食部以外も含めた全体の結果は最終散布10日後に収穫したたばこの2.08 mg/kgであったと追記を行っております。失礼しました。こちらは代謝物Ⅱの最大残留値について追記を行っております。

45ページの8行目(2)乳汁移行試験について、こちらは與語先生から、お送りした資料から確認できなかったとのコメントをいただいております。こちらは第2版の飼料の基準値に係る諮問を受けたときに評価を行った部分でして、今回の中では資料等で受けとっていないくて、お配りしていませんでした。大変申しわけありませんでした。

17行目からの(3)畜産物残留試験です。

①乳牛-1につきましては、33～34行目にかけて、こちらは乳汁の結果が上にありますので、臓器及び組織の結果についても同様の記載を行っております。

46ページの29行目からニワトリの畜産物残留試験です。その中で35行目「投与開始7～14日」というところで、「～14」の表現が不要ということで與語先生より修正をいただいております。

植物、環境については以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

28ページからですが、コメントをいただいたところから行きます。

31ページのトマトの試験で、13行目に吉田先生と與語先生から、限定されているのでという理由で未成熟区を追加したということです。ありがとうございました。

32ページ、キャベツの試験も似たようなコメントで、14行目に與語先生から未成熟区の茎葉部も含めてという文言を追記するという事です。ありがとうございました。

33ページ、オレンジの試験で、これは7行目に與語先生から最終散布7日後という追記をして、の収穫期という文言を削除するという御提案です。ありがとうございました。

11～12行目にかけて、葉部に大半が存在したというところを強調する意味かと思いますが、與語先生、追加で説明をお願いできますか。

○與語座長代理

これに関しましては、果肉果皮だけのことで4.09と書いてあったのですが、全般を見ようと思えば、下の表18にありますように葉部に72 mg/kgがありますので、そのところがはっきりわかるようにしたほうがいいかなということで修文をお願いしました。

○西川座長

ありがとうございました。

33ページ、この後に繰り返し出てくるところですが、22～23行目にかけて、C-N結合の開裂にするか、加水分解にするかというところ。その下の24行目からのところもそうなのですが、P-O結合またはP-S結合についても開裂にするか、加水分解にするかというところを少し議論したいと思います。

まず、吉田先生から追加のコメントをお願いできますか。

○吉田専門委員

まずは與語先生からご説明を。先ほど3人で話をして、コンセンサスを得ていますので。

○西川座長

順番として、最後に與語先生にまとめていただきたいと思います。

○吉田専門委員

P-O結合、P-S結合のところは確かに開裂ではあるのですが、生成物にOHが入っているので、これは加水分解とみなされます。これはエステルですね。エステルの一種とかアミドとか、こういう場合は加水分解というのが自然ではないかと思って加水分解にしました。

C-Nのところは、これも加水分解だと思うのですが、OHの入った生成物が確認されていないので、ここはあえて加水分解とせずに開裂でもいいかなということで、そういうふうには修文をしてみた次第です。

○西川座長

ありがとうございました。要するにC-Nについては開裂、P-O、P-S結合については加水分解がより適切ではないかという御意見ですね。

○吉田専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございました。

では、加藤先生、よろしくお願いします。

○加藤専門委員

確かに吉田先生のおっしゃるような、エステルとかアミドは加水分解と言うのが普通だと思いますけれども、開裂と言ってもわからないわけではないので、開裂でもいいのかなと私は思って、動物はそのままにしました。

○西川座長

いずれも開裂で問題ないという御意見ですか。

○加藤専門委員

恐らく多分それでもわかるということです。

○西川座長

どうぞ。

○山添委員

通常はエステルのところは加水分解で切れるのですが、実はP450も切るところがあって、例えばカルシウムチャネルブロッカーなどもそういう反応があるので、酵素的な関与で、何が行くかという酵素がわかっているときには加水分解と言って、開裂はどちらかという化学的に切れる、切れないだけですよね。関与は書いていないところで不明な

ときには開裂にするというのを、動物代謝では一般的な使われた方にしています。

○西川座長

そうすると、いずれも開裂でよいという御意見でしょうか。

○山添委員

酵素的な関与がはっきり記載されていれば加水分解と書いていいと思うのですけれども、それがわからないときは開裂でいいと思います。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、與語先生、いかがですか。

○與語座長代理

先ほど事務局からも説明がありましたけれども、この一つの評価書の中で動物代謝と植物代謝は統一された表現がいいということがまず前提にありまして、今、山添先生のお話もありましたし、加藤先生、吉田先生の御意見も全部総合して考えますと、これは第3版であることも含めて考えて、もともと書いてありました開裂ということで、このC-Nから始まってP-O、P-Sですね。それで統一することでよいのではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございました。

意見がまとまったかと思います。結論として、いずれも開裂という言葉で表現したいと思います。ありがとうございました。

それでは、次に34ページ、これは9行目に與語先生から追記の御意見が出ておりまして、そのように直っているかと思います。ありがとうございました。

25行目、キャベツ等の代謝物Ⅱの試験ですが、これも開裂に戻すということでよろしいでしょうか。

○與語座長代理

はい。

○西川座長

ありがとうございました。

35ページの10行目は事務局の修正で、代謝物ではなくて分解物に修正するという事です。

36ページ、これも既に結論がついていまして、全て開裂という言葉にしたいと思います。

それに加えて、13行目に分解物Xについても記載すべきという吉田先生のコメントを受けまして、それが追記されているということです。ありがとうございました。

36ページの29行目、これは推定半減期の修正が申請者から出ておりまして、2日であったところを4日に変更するという事です。これで問題なかったですか。與語先生。

○與語座長代理

問題ありません。

○西川座長

ありがとうございます。

37ページの6行目は「群」を「試験区」に修正するということです。これは與語先生の御意見です。ありがとうございました。

11行目に数値の修正が與語先生から、17行目からの先生のコメントに基づいて出されておりましたが、事務局の説明ではHPLCだけではなくて、その他の検査についても総合的に評価しているので、元の2.0～12.3に直したいということだったのですが、與語先生はいかがですか。

○與語座長代理

事務局の書いたとおり、元の案で結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

あとは既に議論が済んだところですので、細かい修正はありますけれども、特に問題ないと思います。

39ページの10行目、これも與語先生のコメントで、抄録どおりに記載をすれば沖積鉍質土で「鉍質」を追記するということにしたいと思います。

39ページの26～27行目に吉田先生、與語先生から、これも細かいところですが、修正の御意見がありまして、そのようになっているかと思います。

40ページの5行目、数値の訂正が與語先生の御意見に基づいてなされております。

23行目（2）加水分解試験②です。これは6.5を6.6にするという事務局の御提案だったのですが、これは確認済ということで理解してよろしいですか。

○横山課長補佐

すみません。先ほども説明させていただきましたが、ほかの試験と比べて単位が何倍か違っているようになっておりまして、今日までに確認できませんで、事務局のほうで確認をして修正させてください。

○西川座長

今後、確認するということですね。

○横山課長補佐

はい。すみません。

○西川座長

ありがとうございます。よろしくお願いします。

41ページの表20の脚注について、これも與語先生のコメントを受けてのことだったでしょうか。推定半減期の算出方法を記載したほうがよいという御意見でそうになっていたかと思います。そうですね。

○與語座長代理

これは間違えたような気がして、「アレニウス式を用いた」ではなくて、「アレニウス式

を用いて」のほうがいいかと思います。私が間違えたと思います。

○西川座長

「アレニウス式を用いて加水分解速度を計算して」ですね。ありがとうございます。

41ページの（４）加水分解試験④についても23行目のpH 5及び7でというところをいずれのpHでもということで、これは補足説明をお願いできますか。

○與語座長代理

pH 5とか7の場合、抄録の記載は加水分解試験、いわゆる環境中のものですが、生理学的にという話を強調していましたが、これは環境中の動態ですので、もう単純にいずれのpHでもと書いたほうがいいかなということです。

○西川座長

ありがとうございます。

あとはもう既に議論が済んでおりますね。

43ページ（９）水中光分解試験⑤で、これは吉田先生のコメントに従って26行目ですが、「測定波長：300～400 nm」と記載するというので、これは上の（７）、（８）における表現に合わせるということでした。ありがとうございます。

44ページの12行目からのボックスで作物等残留試験について、吉田先生と與語先生から、推定摂取量の記載がないのはどうしてかということに対して、事務局から、この評価の結果を踏まえて暫定基準値の見直しが行われる際に確認するというので、御了承いただきたいと思います。

45ページに事務局の細かい追記があるほかに、15行目からのボックスに與語先生から、乳汁移行試験について資料から確認できなかったということですが、これは経緯については先ほど事務局から説明していただいたとおりですが、與語先生、いかがですか。

○與語座長代理

それで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

あとは46ページ、ニワトリの試験の35行目「投与開始7～14日」のところを與語先生のコメントを踏まえまして、「～14日」は削除するという事務局の説明でした。與語先生、ありがとうございました。

環境まではこれで済んだかと思います。特に残っているところがあれば、続いて、一般薬理試験から。

大丈夫ですか。何か忘れませんか。

○堀部課長補佐

すみません。私が理解していないだけかもしれないので、担当に確認をしたいと思います。

○西川座長

では、進めていいですね。一般薬理試験から亜急性毒性試験の前まで説明をお願いします。

○濱砂専門官

それでは、47ページの28行目から7. 一般薬理試験です。以降の試験につきまして、ADIは決定済みですが、最近の記載に合わせて、平均検体摂取量の追記等はもう修正して反映を行っております。また、報告書が提出されていますので、改めて確認をして、毒性が見られた用量の修正などを行っております。ARfDの設定に関連した毒性所見の発生時期、用量等の追記もあわせて行っております。

48ページ、表23の一般薬理試験ですが、こちらは一番上のマウスですと、一般症状では150 mg/kg体重で自発運動の低下などが見られております。次の自発運動量ですと、50 mg/kg体重以上で自発運動量の減少傾向。3つ目の試験ですと振戦。さらに中枢神経系の一番下の体温、こちらはラットを用いていますが、ラットですと50 mg/kg体重以上投与群で体温低下などが認められております。

さらに49ページに移りまして、骨格筋の下懸垂運動です。マウスですが、懸垂動作の低下などが認められておりまして、こちらは単回投与に生ずる影響として、最後に御覧いただきます表のほうに追記しております。

49ページの5行目から8. 急性毒性試験です。表24の急性毒性試験結果の概要につきましても、それぞれ認められた用量等を記載しておりますが、症状の認められなかった最高用量が不明であったものは最小の投与量で発現したものとみなしまして、単回投与等により生ずる可能性のある影響として整理しております。この点につきまして、山手先生、川口先生、久野先生より御了解をいただいております。

ラットに関しましては、LD₅₀がおおよそ1,000～1,000程度でございまして、雌で400 mg/kg体重以上で死亡例が認められております。

51ページに移りまして、マウスに関しましてはLD₅₀が300～600程度でございまして、雌雄とも250 mg/kg体重以上で死亡例が認められております。

こちらの急性毒性試験結果につきまして、52ページで、皮下の試験も実施されておりましたが記載はありませんでしたので、今回追記を行っております。

53ページの表25で代謝物及び原体混在物の結果を記載しております。代謝物Ⅱにつきましては、ラット、マウスともLD₅₀が15～20前後になっていまして、ラットもマウスも10～15以上で死亡例が認められているという結果になってございます。

56ページ、(2) 急性神経毒性試験 (ラット) ①です。こちらにつきましては、今回本文中に記載のありました所見について表にまとめております。

57ページの3行目、(3) 急性神経毒性試験 (ラット) ②につきましても、今回報告書を確認しまして、認められた毒性所見につきまして整理を行っております。急性神経毒性で認められた結果につきましては、こちらでも単回経口投与により生ずる影響として整理しております。

58ページ、(4) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)①ですが、15～16行目は記載整備で修文を行っております。ほかの試験等につきましては、今回修正等を行っておらず、特段コメントもいただいております。

以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

あまりコメントはいただいていませんが、49ページの急性毒性試験、11行目からのボックスに【事務局より】ということで、症状等の認められなかった最高用量が不明である場合、最小の投与量で発現したものとみなして、単回投与等により生ずる可能性のある影響として整理したということについて、山手先生、川口先生、久野先生から、それでよいという御意見が出ておりますので、そのように取り扱いたいと思います。

症状の発現時期等の追記は表中になさされていて、56ページの(2) 急性神経毒性試験(ラット)①については、本文の内容を表26としてまとめたというところです。

57ページの(3) 急性神経毒性試験(ラット)②についても症状の発現時間等の追記がなされたということです。

あとは細かい修正のみで、特にはなかったかと思いますが、よろしいですか。

ないようですので、続きまして、亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

60ページ、10. 亜急性毒性試験についてです。

(1) 28日間亜急性毒性試験(イヌ)につきまして、こちらは後ろの90日間の亜急性毒性試験の予備試験として行われております。予備試験ですので、病理組織学的検査は実施されていないのですが、コリンエステラーゼ活性を含めた各検査が行われていましたので、事務局で追記する案を作成しております。取り扱いも含めて御検討をお願いしているのですが、本試験では250 ppm以上投与群で脳及び赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が認められております。

本試験の扱いですが、山手先生からは参考資料扱いでよいのではないかと。長野先生からはADI等を設定する試験として採用してよいのではないかと。コリンエステラーゼ活性が測定されているため。高橋先生からはADI設定のため採用してよいと考えます。川口先生からは参考資料でよいと思います。久野先生からも参考データとして記載することでよいと思いますということでコメントをいただいております。この試験の取り扱いについて御検討をお願いしたいと思っております。

61ページの(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①につきましては、本文に記載のあった毒性所見について表に整理を行っております。

62ページの上、ラットを用いましたコリンエステラーゼ活性阻害の試験につきましては一部の海外評価書でADI設定根拠とされていたため、こちらのほうに記載されていたのですが、今回コリンエステラーゼ活性阻害試験をその他の試験のほうでまとめてお

りますので、その他試験の中で整理しております。この件につきまして、川口先生、久野先生に御了解をいただいております。

63ページの4行目、(4) 49日間亜急性神経毒性試験(ラット)です。15行目の部分に神経病理組織学的検査という記載があったのですが、こちらは改めて確認をしたところ、実施されておりませんでしたので削除しております。19～20行目にかけて「亜急性神経毒性は認められなかった」という記載についても削除しております。御確認をお願いいたします。

63～64ページにかけての(5) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)①につきまして、表の中で雌の100 ppm以上投与群の全身脱毛という記載があったのですが、改めて確認をしたところ認められませんでしたので削除を行っております。

64ページの15行目、(6) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)②につきましては、本文の記載ぶりを表に整理しております。その中で、雄の自発運動量減少を改めて確認したところ、認められなかったため、そちらのほうについては今回記載しておりません。長野先生、高橋先生、久野先生より御確認をいただいております。

66ページの3行目以降のラット、マウスを用いました各亜急性毒性試験につきましては、以前の評価書の審議の際に参考資料の扱いとされましたので、無毒性量の記載について削除を行っております。このことにつきまして、山手先生、川口先生、久野先生より御了解をいただいております。

亜急性毒性試験については以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

まず、60ページからです。イヌの28日間亜急性毒性試験についての取り扱いですが、病理組織学的検査が実施されていないけれども、コリンエステラーゼ活性を含めた検査が行われているので追記したということについて、山手先生、川口先生から参考資料扱いで、要するにこのままでよいという御意見で、久野先生も同様ですね。長野先生、高橋先生からはADI設定のための試験として採用してよいということです。基本的にどちらでもよいと思うのですが、多くの意見ということで事務局案どおり参考資料として、このまま記載するということにしたいと思います。

61ページ、ラットの90日試験①ですが、これも本文の内容を表30として表で示したということです。

62ページ、ラットの90日亜急性毒性試験ですが、これはコリンエステラーゼの阻害試験に特化したものであるため、その他の試験に移動させるということです。

63ページ、細かいところですが、ラットの49日間の試験です。15行目に神経病理組織学的検査という記載があったのですが、どうもそれが実施されていないということなので、削除をしたということです。

19～20行目、最後の結論として「亜急性神経毒性は認められなかった」を削除したとい

うことです。特に問題はないと思います。

64ページ、ラットの90日亜急性神経毒性試験①ですが、表の一部修正があつて、表の一部修正があつて、雌の100 ppm以上に認められた全身脱毛は、抄録には記載がないということがわかったので削除ということになります。

65ページ、ラットの亜急性神経毒性試験②ですが、これも同様に本文の内容を表37として示したということで、その際に本文中にあった自発運動量の減少は報告書にどうもその記載がないということがわかったので、雄については700 ppm群だけで見られたということなので、その旨を修正したということです。

66ページ、2行目からのボックスで、それ以降の(7)～(11)のラット、マウスに関する90日試験ですが、いずれも参考資料としていますので、無毒性量に関する記載は削除したということです。特に問題はないかと思いますが、よろしければ、次に慢性毒性及び発がん性試験について。

○吉田委員

この剤はどうも脳のコリンエステラーゼの阻害が赤血球よりも低い値で出て、不思議な有機リンだなんて思っているのですけれども、64ページの表35の10 ppmの雄で「円背位及び傾眠」というのがあつて有意差はないと書いてあるのです。そこをチェックしてみましたら、傾眠というのがどうも対照群と同じ頻度のように抄録からは読みとれたので、もしそうであれば、傾眠だけは削られたらどうかという非常にマイナーな点です。何が変わるというわけではございません。

○西川座長

ありがとうございました。

そのためには抄録を見ないといけないと思うのですが、何ページになりますか。

○横山課長補佐

丸紅のほうの抄録の毒の47ページになります。上のほうに表がありまして、傾眠は雄で1、1、3、3の発生みたいですので、すみません。

○西川座長

ということは、10 ppm群の傾眠は削除ということですね。

○横山課長補佐

はい。

○西川座長

ありがとうございました。そうしますと、無毒性量が変わるということでしょうか。

○横山課長補佐

円背位は10から出ていますので、すみません。

○西川座長

ごめんなさい。無毒性量に変更はありません。

そのほかはよろしかったでしょうか。ないようでしたら、慢性毒性及び発がん性試験に

ついて説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

67ページ、31行目、11. 慢性毒性試験及び発がん性試験です。

(1) イヌ①の試験と(2) イヌ②の試験につきましては、所見が認められた日等を追記しておりまして、特段コメントはいただいております。

69ページ、10行目からのラットを用いました併合試験の①につきましては、表43-1の中で雄の1,500 ppm投与群での精巢上体小型化につきましては、肉眼所見であるために事務局のほうで削除をしております。

その下のボックスに記載しておりますが、病理組織学的検査において同投与群で精囊腺の収縮が統計学的有意差を持って認められていましたので、追記してよいかのお伺いを立てたところ、山手先生からは精囊腺萎縮のほうがよいのではないかとコメント。

長野先生からは、報告書での原語はseminal vesicleのcontractionでございまして、それ以外にもatrophyという記載もあるので萎縮という言葉は使えない。精囊収縮のほうがよいように思いますとのコメントをいただいております。結果の部分につきましては採用していいところですので、そもそも毒性所見として採用しなくてもよいのではないかとコメントもいただいております。

高橋先生からは、精囊腺収縮として記載する方針でよいと思います。

川口先生からは、精囊腺の重量測定は実施されていないので、収縮という言葉だと肉眼的所見のようにも聞こえることから、精囊腺萎縮のほうがよいと思います。

久野先生からは、1,500 ppmの毒性所見でよろしいかと思いますが、適切な訳語のほうは思い当たらず、議論をする必要があると思いますとのコメントをいただいておりますので、こちらを記載するかどうかも含めて御検討をお願いいたします。

71ページ、2行目の部分につきましては、52週と殺群で認められた毒性所見につきまして、事務局で追記をいたしました。

表44の鼻腔の病変の発生頻度につきましては、こちらは長野先生よりコメントをいただいております。非腫瘍性病変の中での「鼻腔内飼料残渣」という用語につきまして、原文では“Luminal debris”ということになっております。一般的な用語にするならば、鼻腔内異物貯留程度の所見がよいのではないかとコメントをいただいております。こちらは長野先生のコメントに基づいて事務局で修正を行っておりますが、表の中の鼻腔内異物の「異」の字が「遺」になっていましたので、こちらは「異」のほうでお願いしたいと思います。大変申しわけございません。

71ページの10行目、ラットの併合試験の②でございまして、こちらは現在もADIの設定根拠になっている試験です。

72ページの8～9行目にかけて、同群の雌で肝比重量の増加が認められている記載になっておりますが、こちらは比重量のみの変化でございまして、病理組織学的検査においても肝臓で所見が認められていないため削除をしてもよいかお伺いを立てたことにつきまし

て、山手先生、長野先生、高橋先生、川口先生、久野先生から御同意をいただいております。

次に（５）18か月間発がん性試験（マウス）についてです。表47は非腫瘍性病変の表になりますが、肉眼的所見につきましては事務局のほうで削除を行っております。

長野先生から大きく3つコメントをいただいております。500 ppm投与群の雌雄で認められております鼻腔の過形成について採用しなくてよいのではないかと。この言葉自体が曖昧でありまして、原語はhyperplasiaということになるけれども、嗅上皮の変化の一部として記載されていて、嗅上皮過形成と推定される。ただ、推定であって、嗅上皮の変化に付随した所見であるので記載しなくてもよいのではないかとという理由でございました。鼻腔過形成よりも呼吸上皮の萎縮を加えたほうがいいと思いますということでコメントをいただいておりますので、そちらに修正を行っております。

2つ目としましては、160 ppm以上投与群の雌雄で認められております肝細胞肥大/巨大核について、肥大はhypertrophyという用語でいつも肥大と記載しておりますが、こちらの所見での原語はcytomegaly/karyomegalyとなっていますので、細胞の巨大化と核の巨大化の両所見がある肝細胞の出現だと思いますというコメントをいただいております。それに基づきまして、肝巨大細胞/巨大核と事務局で修正を行っております。

50 ppm以上投与群雌雄の鼻炎につきましては、原文がacute inflammationということで、鼻腔急性炎症でいいのではないかとということでコメントをいただいております。こちらの記載ぶりでいいか御確認をお願いいたします。

また、こちらには反映できていませんが、50 ppm以上投与群での雌雄での肺組織球色素沈着につきまして、原語がlung pigmented hysteocytesとなっております、西川先生からこの所見名でいいかコメントをいただいております、山手先生から、マウスの2年間の発がん性試験にも記載がありますが、暗色素含有の肺泡マクロファージでよいのではないかとコメントをいただいております。こちらの記載についてもあわせて御確認をお願いいたします。

18か月間発がん性試験の11行目の部分、鼻腔に鼻炎となっていたのを長野先生のコメントに基づきまして、急性炎症と修正しております。御確認をお願いいたします。

74～75ページにかけて、同じ試験での鼻腔の病変及び肝腫瘍の発生頻度についてまとめた表につきまして、長野先生のコメントに基づいて、鼻炎を急性炎症、鼻腔での過形成を過形成の所見から呼吸上皮の萎縮に修正を行っております。呼吸上皮の萎縮にもし置きかえるのであれば、表の中の数字が変わりますので、変わるとしたら、下から雄ですと0.1、3.8**、雌ですと1、0、1、13**となりますので、こちらの内容を呼吸上皮の萎縮にしてよいのかも含めて御確認をお願いいたします。

75ページの4行目から（６）2年間発がん性試験（マウス）についてです。こちらで認められた非腫瘍性病変の毒性所見は表50に記載しております。こちらは先ほどの試験で一部申し上げましたが、雌雄の1,000 ppm投与群で認められた肺泡大食細胞集簇体、または

50 ppm以上投与群の雌雄で認められております色素沈着性肺胞大食細胞について、こちらの用語について原語をもとに、報告書の原語を確認した上で、長野先生、山手先生、川口先生から御議論をいただきまして、それぞれ肺胞マクロファージ集簇、含有（貪食）肺胞マクロファージのほうがよいのではないかということでコメントをいただきまして、それに基づいて修正を行っております。御確認をお願いいたします。

慢性毒性試験及び発がん性試験については以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

67ページですが、イヌの試験については特にコメントをいただいていないです。

69ページからのラットの2年間の試験①については、70ページにありますように精巣上体の小型化、これは肉眼所見であるので削除して、そのかわりに精嚢腺の収縮に有意差があったので追記したという事務局よりの御提案に対して、5名の専門委員から御意見が出ております。精巣上体の小型化を削除していいかどうかなのですが、特にそれについては御意見をいただいていないので削除をしたいと思うのですが、川口先生はいかがですか。

○川口専門委員

いいと思います。

○西川座長

それに関連して、精嚢腺の収縮、**contraction**という言葉の日本語訳なのですが、これをそのまま収縮とするか、あるいは萎縮とするかについてですが、長野先生のコメントを見ると、精嚢腺の項目に**contraction**以外に**atrophy**という所見もあって、したがって、これは萎縮をそのまま使えないのではないかということです。川口先生は長野先生のコメントを恐らく御覧になっていなかったと思うのですが、萎縮でもいいのではないかということですが、長野先生を聞いて、今はどのようにお考えかを教えていただけますか。

○川口専門委員

やはり**atrophy**と**contraction**を使い分けないといけないので、萎縮は使えない。となると、イメージがでにくいですが、収縮という用語を使わざるを得ないかなと思っています。

○西川座長

あまり形態学的な用語ではないですね。収縮というのは機能的な用語のような気がします。1つの考えとして、長野先生のコメントの最後にあるように、報告書でも毒性として採用していないので、あえて記載しなくてもよいのではないかという考えもあるのですが、この点について、川口先生はいかがですか。

○川口専門委員

即答しかねますけれども、精巣上体の小型化も肉眼的にはあったということから、小型化を消すのであれば、精嚢腺収縮は残しておいたほうがいいのかという印象を持ちます。

○西川座長

問題にしているのは、収縮という言葉です。形態用語としては、どうもあまりぴんと来ないですね。

○吉田委員

先生、収縮でよろしいのではないかと思います。

○西川座長

そうしましたら、収縮にして、括弧書きでcontractionとしますか。

○吉田委員

あまり報告書の記載を変えるのはよくないので、私もそれがいいと思います。

○西川座長

いい御提案だと思います。では、そのようにしたいと思います。ありがとうございます。

71ページ、表44について長野先生から、鼻腔内飼料残渣は原文ではLuminal debrisということなので、より一般的な用語であれば、鼻腔内異物貯留のほうがよいのではないかと御意見ですが、川口先生はいかがですか。

○川口専門委員

長野先生の意見でいいと思います。

○西川座長

どうぞ。

○佐藤委員長

debrisというのは多分、生体組織が変わってしまったのを言うのであって、異物とは違うのではないかと思いますけれども、そのへんはどう考えればいいですか。

○西川座長

そもそもdebrisとは残渣ではなくて、残屑ですね。組織のくずみたいなものだと思います。したがって、鼻腔内の残屑だけではおかしいですか。

○佐藤委員長

そちらのほうがいいように思います。

○西川座長

では、残屑に修正するということにしたいと思います。

続きまして、72ページ、これはラット②の2年間の試験です。72ページの8行目からあります700 ppm群の雌における肝比重量の増加。これは比重量だけの変化であって組織変化もないので、現行の記載どおり削除してはどうかという事務局からの提案に対して5名の専門委員から、それでよいという御意見が出ておりますので、そのようにしたいと思います。

73ページ、これはマウスの発がん性試験です。11行目に鼻腔に単に鼻炎と書いてあったところ、長野先生のコメントで好中球が出ているというような所見もあって、急性炎症にしたほうがよいのではないかと御意見ですが、一般毒性は川口先生しかいないので何回も振って申しわけないのですが、御意見をお願いします。

○川口専門委員

長野先生の記載ぶりでいいかと思います。

○吉田委員

私は反対です。18か月間の投与なので、最悪でも炎症だけ。あるいはラットのところは鼻炎という用語が残っておりますので、18か月目に急性に炎症が出るとは、炎症が繰り返されているので好中球と私は思っているのですが、いかがでしょうか。

○西川座長

私も18か月間の試験で急性という表記はあまりそぐわないと思っていましたので、例えば、鼻腔の炎症性細胞浸潤とかではだめですか。ただ鼻炎というのでは、また別の意味が出てきますよね。

○吉田委員

71ページの表44にラットの鼻炎も残ってしまっているのですが、私も病理組織学的には細胞浸潤のほうがよく使うと思います。

○西川座長

①で使っていますからね。同様の②の試験でも使って問題はないかと思います。重版ものですし、あまり大きく変えないというスタンスから、今までどおりの記載にしたいと思っています。

74ページの3行目からのボックスに長野先生からいくつかコメントが出ていまして、今の点が最後の点です。それから、鼻腔の過形成。これは確かに過形成をしている細胞なり組織がわからないといけないので、1つの提案として、実際に嗅上皮が過形成をしているのであれば、そのまま書くのが普通かなと思います。これは抄録で確認はできませんか。

○吉田委員

確認している間に。長野先生の御提案はあるのですけれども、私たちは多段階発がんということを言ってきましたので、そう思うと、炎症が続いたことによって過形成が起こることというのは一つ進んだということなので、これは残したいというのが私の意見です。

○西川座長

そのとおりです。過形成の意味を考えれば、実際に上皮が過形成になっているのであれば、あえて削除をする必要はないかという気がします。

○吉田委員

さらにもう一点です。恐縮ながら、食品健康影響評価で出てくるのですが、ラットで増えた非常に頻度の低い鼻腔の中の腫瘍性変化は投与による影響を否定できなかったというように書かれています。マウスについては、肝臓の腫瘍については食品健康影響評価で書かれているのですが、鼻腔については74ページの表48を見ますと1例ずつなのですが、雄で腺腫が1例、雌で1例出ています。これは1例なので、このことについては腫瘍としては増えなかったと判断したかどうかは今までの記載では全くわかってこないのですけれども、もしよろしければ、この部会で判断していただくというのはいかがでしょうか。

○西川座長

今のはマウスの試験の表48における血管腫とかですか。

○吉田委員

鼻腔の腺腫と未分化癌がたった1例なのですが、食品健康影響評価に記載していないので、これを腫瘍ととらなかったということならばいいのですけれども、非常に頻度が低いのですが、ラットの場合は鼻腔の腫瘍の影響は否定できないという書き方になっています。

○西川座長

統計学的に当然有意差はないし、発がん性とするという明確なエビデンスではないと思いますので、この試験に関しては腺腫があるので、鼻腔についてはそのように判断しなかったという記載は追記してもいいと思います。

確認していただけましたか。

○堀部課長補佐

その前の非腫瘍性病変の話ですけれども、タブレットで私のほうで通知をさせていただきました。タブレットの左側に1つタブが出ていると思いますので、左端のタブを押していただくと、テキストTable 12で鼻腔の変化に関する原語が御覧いただけるかと思うので、御覧いただければと思います。

○西川座長

これは過形成の記載はないということですね。

○濱砂専門官

表にはなくて、その下の文章の上から3行目です。includingの最後にand hyperplasiaというのがございます。hyperplasiaの頻度自体は後ろの細かいところの表にあって、そこらは通知で出ていますか。左上のところをもう一回タブを押していただきますと、C-1176のほうにあるかと思います。こちらの上のnasalの下からです。その下から6つ目くらいのところにhyperplasiaが記載されています。

○西川座長

恐らくこれは有意差があると思います。そもそも報告書に、なぜそれを特記しなかったかということは気にはなります。

○吉田委員

農薬抄録は申請者が作成するもので、これはGLP試験だし記載事実は確かですけれども、農薬抄録は申請者の意見なので、これは恐らくhyperplasiaと言ってもstromaや軟骨がhyperplasiaという可能性は極めて低いので、恐らく言葉が不十分ですけれども、上皮系のものだとする、この数は増えているとみなさざるを得ないし、私は重要な所見ではないかと思って、この表を拝見しました。

○西川座長

私も全く同じですけれども、そうすると、記載方法として鼻腔上皮の過形成と書いていいですか。単に過形成としか書いていないので。

○川口専門委員

さっきの注釈のところをもう一回見せてもらっていいですか。あそこにepithelialが冠にあったような気がします。

○堀部課長補佐

今、表示しました。

○川口専門委員

3行目ですね。epithelial disorganization and hyperplasiaなので、これは上皮のhyperplasiaではないですか。表には記載していないですけども、注釈で上皮と言っているということと解釈していいのではないですか。

○西川座長

そうですね。文字どおりに読めば、これは上皮の過形成であると思いますし、上皮以外には普通はあまり過形成は使わないので、したがって、嗅上皮かどうかは別として上皮過形成ということで、この所見は残すということにしたいと思います。それに加えて、呼吸上皮の萎縮については追加するということです。よろしいですね。

これで74ページの長野先生の2つのコメントについては終了したとして、もう一個、肝細胞のcytomegaly/karyomegalyということについてはどのような表現にしたらいいかということで、単にcytomegalyを肥大というのはやはり誤解を招くので、例えば肝細胞の巨大化/巨核化のような表現はどうかと思うのですけれども、川口先生はいかがですか。

○川口専門委員

直訳すると多分、癌細胞の巨大細胞/巨大核細胞となると思いますけれども、細胞、細胞、細胞で変なことになるので、座長の言うとおりの巨大化/巨核化でいいかと思います。

○西川座長

では、とりあえず、そのような形でまとめたいと思います。

今の試験について、まだ残っているところが1か所あるのですけれども、先にマウスの試験に行きます。マウスの試験について、76ページに長野先生から肺胞大食細胞集簇体はあまり聞いたことがないということで、長野先生、山手先生、川口先生からコメントをいただいています。肺胞マクロファージの集簇巣あるいは集簇。もう1つは、色素沈着性ではなくて暗色素含有（貧食）肺胞マクロファージ。これは山手先生の御意見ですけれども、このような言い方に修正したいと思います。マクロファージを日本語に訳すと大食細胞ということで、ほとんど同義と考えていいと思うのですが、どちらをよく使うかということを見ると、肺についてはマクロファージをよく使いますので、皆さんの御意見のとおり、肺胞マクロファージ集簇、暗色素含有（貧食）肺胞マクロファージということでよろしいですか。川口先生はよろしいですか。

○川口専門委員

いいです。

○西川座長

これに関連して、今のが2年間のマウスの試験ですが、一方、72ページからの18か月間のマウスの試験においては表47ですが、ここに肺組織球色素沈着。恐らく先ほどの2年間の試験と同じような所見が出ておりますので、期間は少し違うのですが同じタイプの発がん性試験であって、所見が一つの評価書で異なるというのもいかなものかという観点から、ここも色素沈着を伴う肺泡マクロファージというような記載にしたいと思うのですが、それについて、山手先生からはそれでよいという御意見が出ておりました。川口先生はいかがですか。

○川口専門委員

肺泡マクロファージに変更したほうがいいかと思います。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。

あっちに行ったり、こっちに行ったりして、ちょっとわかりにくい議論になりましたけれども、とりあえず積み残しがなければ、次に進みたいと思います。

○堀部課長補佐

先生、1点確認させてください。先ほど表47の中で鼻腔の上皮過形成と呼吸上皮の萎縮を両方書くということにしていたので、表48の鼻腔も今、過形成を消して呼吸上皮の萎縮というような形にしようとしたのですが、これは2つの所見の例数を併記する形ということで問題はないでしょうか。

○西川座長

過形成については先ほど確認しましたとおり、雄が0、0、0、8**、雌が0、0、0、12**ですね。呼吸上皮については雄が0、1、3、8**、雌が1、0、1、13**ですから、明らかに有意差があると思われますので、併記するということによろしいかと思います。お願いします。

それでは、続きまして、生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

77ページ、5行目から12. 生殖発生毒性試験です。

6行目からの(1)2世代繁殖試験(ラット)①についてです。こちらは表53で、500 ppm投与群の児動物のF₁で認められた精巣下降率の低下ということで、代田先生より記載の修正をいただいております。

こちらは雄の500 ppm投与群で赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が認められたように書いていたのですが、改めて確認したところ、出ておりませんでしたので削除しております。

それに伴いまして、代田先生から、コリンエステラーゼ活性しか見ていない場合は低下と記載するのがよいのではないかと御質問をいただいております、こちらはこれまでも活性阻害と記載しておりますので、その旨をお伝えして、代田先生より御了解をいただいております。川口先生からも御了解をいただいております。

80ページ、(3) 3世代繁殖試験(ラット)についてです。表55で認められた毒性所見を記載しておりまして、児動物の500 ppm投与群で認められた4日生存率の低下について、代田先生より修正をいただいております。

また、親動物の500 ppm投与群で、雄で各世代において摂餌量の減少と記載がありましたが、改めて確認をしたところ、こちらは摂餌量の増加でしたので削除してもよい事務局のほうでお伺いをしたところ、中塚先生から御了解をいただいております。

代田先生からは、被験物質の影響で飼料の消費量が増加することがある。飼料をこぼすような行動が増える場合も見かけ上の摂餌量が増加することがあるので、影響かどうか吟味していただけないでしょうかというコメントをいただいております。

塚原先生からは、体重増加抑制が認められておりまして、例えば、代謝異常や運動量の増加によって、空腹状態になって、摂餌量が増加すること考えられます。これらを示唆する結果があれば、摂餌量増加も影響として取り上げてよいと思います。そうでなければ削除することに異論はありませんとのコメントをいただいております。

こちらは雄の500 ppm投与群で認められているほかの所見が局所脱毛でありますとか、軟便、水様便等も踏まえまして、摂餌量増加を記載するかどうか御検討をお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

そのボックスの中の上から3つ目の代田専門委員のコメントの②で、海外評価書、JMPRにおいて、50、150、500 ppm投与群でのGLPでの繁殖試験が評価されているけれども、こちらを評価対象としてもよいのではないかとということでコメントをいただいております。

そのコメントを踏まえまして、78ページの5行目から(2) 2世代繁殖試験(ラット)②としまして、事務局のほうで今回追記を行っております。こちらは認められた所見としましては、親動物ですと500 ppm投与群の雄で体重増加抑制等が、150 ppm以上投与群の雌で飲水量の減少が認められておりまして、児動物では150 ppm以上投与群で新生児数減少等が認められていますので、一般毒性の無毒性量が親動物の雄で150 ppm、雌で50 ppm、児動物で50 ppmという結果でございました。150 ppm以上投与群において妊娠率低下が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は50 ppmであると考えられるという事務局の案として記載しております。これらの試験を追記するかどうかも含めて御検討をお願いしたいと考えております。

81ページの3行目から(4) 発生毒性試験(ラット)①でございます。6～8行目にかけて、代田先生より記載の整備をいただいております。記載整備の中で代田先生より、例えば50 mg/kg体重/日投与群で1例が死亡なり、体重増加抑制が認められていることなどについて、母毒性としてよい疑問です。用量を上げて試験ができたのではないかと思いますとのコメントをいただいております。

中塚先生からは、体重増加抑制の部分につきまして、妊娠6～7日に体重増加抑制が見られ、さらに7～8日には統計学的有意差も見られている。次のラットの発生毒性試験の成績と合わせると、投与初期の体重増加抑制はARfDのエンドポイントになると思います

とのコメントをいただいております。

こちらのデータにつきましては、丸紅の抄録の毒-94ページをお願いいたします。こちらに体重変化について記載がございますので、こちらのデータも御覧いただきながら、これらをARfDのエンドポイントとしてよいか御検討をお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

82ページ、6行目からの（5）発生毒性試験（ラット）②でございます。母動物の最高用量で振戦が妊娠6日以降、体重減少が妊娠6～7日以降に認められております。代田先生から、振戦について投与当日から認められているのなら、ARfDのエンドポイントになるというコメントをいただきまして、こちらを報告書で確認したところ、25匹全てで妊娠6日から認められたという結果でございました。

塚原先生からは、20 mg/kg体重/日以上投与群での体重増加抑制につきまして、妊娠6～7日での影響はどうだったかコメントをいただいております。その下の【事務局より】で記載しておりますが、20 mg/kg体重/日投与群での増加量は対照群に対して有意に低下しておりましたが、差としては僅かでしたので、ARfDのエンドポイントにしなかったという事務局からのお考えを伝えたところ、塚原先生から、この程度の体重増加抑制量は軽微であると思います。ただ、投与期間は妊娠6～16日ですけれども、こちらの体重変化の値も有意に低下している。また、5 mg/kg体重/日投与群では投与初期の影響は有意だけれども、投与期間全体では有意差がない。これらを踏まえてARfDのエンドポイントにするかどうか、当日にほかの先生の御意見も伺えれば幸いですとのコメントをいただいております。こちらの体重増加抑制等につきましても、ARfDのエンドポイントになるか御検討をお願いいたします。

83ページの2行目または13行目から、ウサギの発生毒性試験につきまして、今回コメント等はいただいております。最高用量で認められたウサギの死亡でありますとか流産につきましては、投与初期でないことからARfDのエンドポイントとはしてございません。

83ページの23行目、（8）発達神経毒性試験（ラット）についてですが、児動物では10 mg/kg体重/日投与群で、生後21日で赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性阻害が認められております。

こちらは【事務局より】のボックスが84ページの4行目の下にありますが、事務局の説明が足りなくて申しわけなかったのですけれども、生後4日と生後21日でそれぞれのコリンエステラーゼ活性が調べられておりまして、本試験においては生後7日から児動物に強制経口投与して、7～21日にかけて投与した上で、生後21日でのコリンエステラーゼ活性を測定しております。そのため、生後21日でのコリンエステラーゼ活性阻害についてARfDのエンドポイントとしなかったという事務局からのお伺いについて、代田先生からはそれで結構です。中塚先生からは生後4日は母乳を介した影響で変化がなくて、産児に強制経口投与した生後21日のものは変化が見られると考えたほうがよいと思います。ARfDのエンドポイントになり得ると思います。

代田先生からはさらに追加で、あえてこれをエンドポイントとしなくても動物に対する直接投与による急性影響は急性神経毒性の用量設定試験のほうで明確になるのではないかというコメントをいただいております。塚原先生からは承知しましたとのコメントをいただいております。こちらの認められたコリンエステラーゼ活性阻害について、ARfDのエンドポイントになるか御検討をお願いしたいと思います。

生殖発生毒性試験については以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

78ページのラットの2世代繁殖試験②が、代田先生のコメントを踏まえて追記されています。その代田先生のコメントは81ページの1行目からのボックスにあります。代田先生の②のコメントですね。海外評価書にGLPで行われた繁殖試験が評価されているのであるが、どうして評価対象としないのかということについて、事務局から、これは3世代繁殖試験の用量設定試験として位置づけられていたものであることから、あえて評価書には記載をしていなかったけれども、必要であれば記載をするということで、今回追記されたということです。

まず、この点について、中塚先生はよろしいでしょうか。

○中塚専門委員

私は2世代繁殖試験のほうは全然見ていなかったのですが、雌動物は24匹でいいのですが、雄動物は12匹ですね。ガイドラインの要件は満たしていないわけです。ということで用量設定的に扱われたのかなと思ってしまして、書く必要はないのではないかと。見られた変化は着床数とか新生児数の減少というのはおおむね同じようなことですが、2世代繁殖試験のほうは飲水量の減少とか、3世代では見られていない妊娠率の低下ですね。やはり例数が少ないところでの変化だと、例えば、まとめとして着床数の減少は書かれているのですが、妊娠率の減少は書いていないわけです。そうすると全てを網羅して書いていないのではないかという形にもなるので、取り扱いが難しいのですが、これは最初に審議されたときにはデータはあったのだけれども、評価はされていないということですよ。

○横山課長補佐

そうです。

○中塚専門委員

ですから、そのときにそう評価したものを同じデータを見て審議しようとしているのが、ちょっと私にはわからないのです。

○横山課長補佐

そのへんをもうちょっと補足しますと、抄録には用量設定試験ということでは載っていたのと、海外評価書には載ってはいたのですが、報告書は今回初めて入手したので、試験の詳細がわかったのは今回が初めてであるという点がちょっと違うので、もし評価に

必要であれば、今回が書くチャンスではあります。あとは中塚先生に今、御解説いただいたように、試験として本当に評価に用いるべき内容かという点にフォーカスして御検討をいただければと思います。

○中塚専門委員

私が思うのは、やはり雄の例数が少ないので、例えば、妊娠率の低下は雄の影響があると、この時期のラットは妊娠率の低下はコントロールでも問題のあった時期ですので、データがこの記載どおりだとは思うのですけれども、扱いが後で誤解を招くことはないかなと。この妊娠率の低下を無視していますねとかいうことが、そこまで議論されて、コメントで残していただければ結構ですけれども、私はこの妊娠率の低下というのは意味がある変化だとは思っていないです。ですから、そういう意味をコメントとして残していただいて、妊娠率の低下を残しておくというのであれば、いいかもわからないですけれども、何もないと、このままだと専門調査会は本当に評価しているのかというようなことを言われかねないので、それだけが心配です。

○吉田委員

予備試験だということを書き込んで、中塚先生が、これはGLP試験ではあるけれども、雄の動物数が足りないとかいうことになれば、例えば参考資料にするというのはどうでしょう。ただ、GLP試験でそれなりのデータはありますので、参考資料であれば無毒性量は書かないとしても、情報としてはしっかり残りますので、そういった扱いということもできるかと思います。

○中塚専門委員

そうですね。参考資料として無毒性量を記載しないのが一番素直ではないですか。

○西川座長

それが一番すっきりするかと思います。その際には参考資料とした理由を脚注に付記することになります。

塚原先生はよろしいですか。

○塚原専門委員

それで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

○濱砂専門官

1点だけですが、この試験自体はもともとあって、予備試験という位置づけではなくて、この試験の結果を利用して3世代の繁殖毒性試験を行ったという扱いで、抄録にも記載がございます。

○横山課長補佐

もともと抄録に記載されていたのだけれども、前版の評価では評価書に書かなかったということが明らかになったのですが、参考資料ということで、あとはどういう理由で参考

資料に落とすかという点については、雄の匹数が少ないので妊娠率に関して適切な評価ができないと考えられたためという内容でよろしいでしょうか。

○西川座長

はい。この用量設定試験も参考資料として記載したということがありますよね。であれば、問題はないと思います。

もう一つが、81ページの1行目からのボックスに、摂餌量の減少は実は増加であるので削除するという事務局の提案だったと思います。それに対して、代田先生、塚原先生から増加であっても影響かどうか吟味する必要があるという御意見です。塚原先生いかがですか。

○塚原専門委員

先ほどの急性毒性試験の結果と後ろの発生毒性試験だと思うのですが、そこで自発運動量は低下するということと影響がないという結果で出ていますので、私の書いたコメントの考え方はちょっと違っているのではないかと今、思っています。運動量が増えたから、お腹が空いて餌を食べたというわけではないということで、摂餌量は増加していますけれども、それをどうやって解釈するかは難しいのですが、毒性影響ではないのではないかと今は考えております。

○西川座長

ありがとうございます。

中塚先生も同じですね。

○中塚専門委員

私は単純に減少が間違いだったので、消されたのかなと思ったのですが、データを見ると増加と言っても数パーセントです。反復投与毒性試験では同じ混餌で摂餌量の増加はないのです。ですから、餌については偶発的变化で、単純に消されるだけでいいのではないかと個人的には思います。

○西川座長

摂餌量の増加はこれまで毒性としてこなかったという経緯もありますので、そのように取り扱いたいと思います。

先ほど飛ばしたのですが、78ページのラットの①の試験で表53、精巣下降率の減少ではなくて低下という代田先生のコメント。同じように80ページのこれから見ていくラットの3世代繁殖試験ですが、表55の生存率についても減少ではなく低下のほうがより適切であるということで修正が加わっております。これで繁殖試験は終わりですね。

続きまして、81ページからのラットの発生毒性試験①について、82ページの4行目からのボックスの代田先生のコメントで、この程度の変化を母毒性としてよいか疑問である。毒性としていいかどうかは疑問であるということに対して、中塚先生はこの体重増加抑制については、結論的には②の試験と考え合わせると急性参照用量のエンドポイントになるというお考えですが、中塚先生、追加のコメントをお願いします。

○中塚専門委員

これは代田先生と私は全然違うことを言っているのではなくて、代田先生は試験全体として投与期間中の体重増加抑制が大したことがないので、試験系として成立するのかというのをおっしゃっているのです。私が書いたのは、コメントを求められたのはARfDの根拠になるかということだったので、それなら、なり得るという形で、違うことを言っているわけではないです。

先ほど毒-94ページの数字を見ると、私が統計をやっている、やっていないとかを勘違いしているような気もしたのですけれども、私は原文の英語のレポートを見て、統計をやられている、やっていないというのを確認したつもりなので、もう一回確認をしていただきたいです。要するに妊娠初期の体重増加抑制は6～7、本当はこの期間を見ないといけなのですけれども、これは統計学的には有意差はないのだけれども、7～8にかけては有意差も見られている。下の発生毒性試験では初期から出ていますので、一部その統計学的有意差がないところもあるのですが、やはり投与初期の体重増加抑制は単回投与の影響として考えてもいいのではないかというのが私の意見です。代田先生は、それについては触れていないということです。

○西川座長

大体わかりました。代田先生のコメントは要するに、これは試験として投与量が少ないのではないかという疑問ですね。したがって、この程度の変化を母毒性としてよいかというものであると。中塚先生は、この試験は用量も十分であり、妊娠6～7日に認められた体重増加抑制について、妊娠7～8日についても有意差があるので、次の②の試験と考え合わせると、この投与初期の体重増加抑制は急性参照用量のエンドポイントになり得るということですね。

○中塚専門委員

そういうことです。

○西川座長

塚原先生はいかがですか。

○塚原専門委員

この発生毒性試験のラット①は、②もありますから、用量が少し違っていますので、それを2つ踏まえて、ARfDのエンドポイントにするかどうかを考えたほうがいいのではないかと思います。

○西川座長

総合的に評価するというのはいいいとして、この試験についてはとりあえず無毒性量が25ということで、問題ないということですか。

○塚原専門委員

はい。

○西川座長

最終的に急性参照用量のエンドポイントにするかは、全体で決めるということになると
思います。ありがとうございます。

82ページのラットの発生毒性試験②についても急性参照用量のエンドポイントにする
かどうかについて、代田先生、塚原先生からコメントが出ております。代田先生は、振戦
は投与当日から認められているのであれば、急性参照用量のエンドポイントになるという
ことで、事務局からは確認したところ、25匹全てで妊娠6日から認められていると。

塚原先生からも振戦についてコメントが出ておりまして、これは妊娠6～7日目におい
て20 mg投与群から認められているということですが、これは抄録に基づいて説明してい
ただけますか。

○塚原専門委員

抄録のアリスタのほうだと思うのですが、245ページです。体重変化で妊娠6～
7で増加抑制が見られているのですが、それは最低用量の5 mgから出ているのですが、5、
20、75で6～9日に出ています。CDを開けなかったものですから後で事務局に確認をさ
せていただいたのですが、影響としては既に投与初期の6～7日にかけての体重増加抑制
が有意に出ているということを確認しました。その後、事務局のほうから20 mg投与の影
響は軽微だということで、確かに私もそのとおりだと思ったのですが、抄録の245ページ
にあります体重変化の検体投与の全期間は妊娠6～16日になるのですが、その影響が20
mgから出ているということを見まして、たとえ軽微であったとしても20 mgの投与初期の
影響は有意なのではないかと考えて、ARfDのポイントにするならば、この20 mgは影響と
して捉えるべきではないかと判断しました。

5 mgのほうは妊娠検体投与の期間全体での影響は有意でなくなっていますので、恐らく
キャッチアップして、元に戻ったのではないかと考えて、毒性ではないと判断しました。
そういうことなので、20 mgでは投与の影響が出ているのではないかと私は思っておりま
す。

○西川座長

ありがとうございます。

体重増加抑制ですね。ただいまの塚原先生のコメントを含めて、中塚先生から御意見を
いただけますか。

○中塚専門委員

事務局に1つ質問ですけれども、これはオリジナルの質問に対する回答を書かれていな
いということですね。それとも、私が書き忘れたということでしたか。先ほどの問題もそ
うだったのですけれども、最初の事務局の質問を書かないと。書いていないですよ。私
はこれについては回答していませんでしたか。

○横山課長補佐

この試験は質問がなかったはずです。

○中塚専門委員

したか、していないかは覚えていないのですけれども、塚原先生のおっしゃる20 mgから影響というのは、私もこのデータを見ると同意します。ARfDのエンドポイントとなり、それは20 mgから出ている。

○吉田委員

このラットの3つの試験はコリンエステラーゼをはかっているというの、今回の剤はコリンエステラーゼ活性阻害があるというのは、非常に低い用量で鋭敏なエンドポイントがあるので、こういったことでは何ですけれども、そう気にされずとも今回はこの剤のプロファイルということを考えますと、むしろこの試験についてははかっていると思うべきです。評価書に書き込んでいないですね。ラットの繁殖毒性はコリンエステラーゼをはかっています。はかっているのは、はかっていると思うべきです。

○横山課長補佐

一般毒性は書いているのですけれども、さすがにこの試験はもともと生化学的なパラメータをはかっているというので、特に書かなかったです。

○吉田委員

でも、はかっているという状態で、コリンエステラーゼ活性阻害が起きる用量を考えると、結構高い用量で起きているイベントだということをあわせて考えていただければと思います。

○西川座長

ごもっともな意見だと思います。無毒性量を出すのはいいとして、急性参照用量のエンドポイントになるかどうかは剤の特徴を考えれば、コリンエステラーゼをはかっているというだけでは意味がないと思います。したがって、どこかで発生毒性試験を急性参照用量のエンドポイントを求める試験としなかったことを書くか、あるいはもう既に単回投与の影響の表もありますので、そこである程度は推測もできるかなと思うのですけれども、やはり親切には書いたほうがいいですね。これらの発生毒性試験については非常にクリティカルなエンドポイントとなるコリンエステラーゼの活性を測定していないということ。そこは書いた上で急性参照用量を求めていったほうがいいかと思います。

ありがとうございました。発生毒性試験について急性参照用量の設定根拠にするかどうかは、確かに肝心なところを議論せずに結論を出すのはまずいかと思いますので、そのようにしたいと思います。

あとはウサギの発生毒性試験、ラットの発達神経毒性試験があります。ラットの発達神経毒性試験で84ページに【事務局より】というボックスがあって、10 mg/kg体重/日投与群の児動物における赤血球及び脳のコリンエステラーゼ活性阻害（20%以上）について、生後4日においては認められなかったことから、ARfDのエンドポイントとしなかったということについて、中塚先生からはエンドポイントになり得る。代田先生はエンドポイントとしなくても急性神経毒性試験などのほうがより明確ではないかという御意見です。

その後の塚原先生のコメントがよくわからないのですが、これは何を受けて承知しまし

たと言っているのですか。

○塚原専門委員

ARfDのエンドポイントにしませんでしたという事務局の質問に対するコメントで、わかりましたということです。

○西川座長

わかりました。そうすると、これも意見が分かれているところで、中塚先生から追加の御意見をお願いします。

○中塚専門委員

先ほどからずっと議論しているように、この剤の主作用はアセチルコリンエステラーゼの阻害です。普通なら私もこの試験は、要するに単回投与でやっていないわけですから、エンドポイントとなり得ても、するのは無理がある場合も多いと思うのですけれども、単回投与の試験があって、それと同じ所見が出ていて、用量的にも同じような用量で出ているということで、これはエンドポイントにしてしまったのですが、その理由はまず事務局から、4日は出ていないので21日のはエンドポイントとしませんでした。それは方法論をよく読んでいないからで、方法論を読むと強制経口投与は生後7日からしかやっていないです。

私はデータがないかなと思ったのですが、調べていたところ、乳汁移行のデータも若干、ラットではなくてホルスタインですけれども、乳汁移行はあまりないです。検出限界以下ということを見ると、母親の乳汁を介した影響はまず考えられなくて、生後4日で出ないのは当然の話です。それに対して強制経口投与すると、これは7日にやってくれたら一番よかったのですけれども、やっていなくて、21日しかやっていないのですけれども、アセチルコリンエステラーゼの阻害が認められた。単回の神経毒性試験を考え合わせると、この変化もこの用量で単回投与をすれば、出た可能性が高いと思ったのが私の考えです。確かにこの試験では、単回投与でその後はかかっていないので、あくまで可能性だけで、この剤の主作用を考えると、無視はしてはいけないのではないかというのが私の考えです。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

確かに有機リンの場合は1回でも出ますけれども、21日だとそれが重なっていくのです。ですから、21日の値は14日間の反復投与による結果なので。急性参照用量は1回投与した結果。1回投与したら下がったかもしれません。7日にはかかっていれば。でも、そのデータはない。私たちがわかるのは21日。それで見たら、14日間繰り返せば、亜急性もみんなエンドポイントになります。

そういう考えではなくて、もしデータがなければ、そこまで考えなくてはいけないケースもあるかもしれませんが、今回は非常に単回投与の数が出ておりますので、むしろこの発達神経毒性で見るべきは、事務局でも表をつくってくれたようだけれども、どうも種

を超えて同じようなところでコリンエステラーゼが下がるところが出てくる。それが胎児というか、発達期を通して投与したものにおいてもそんなに低いところに活性が下がっていないと私は見たのです。ですから、私はこの21日間の発達神経毒性における阻害をむしろそういうように見ていただければと思って、単回の影響というのは少し。

○中塚専門委員

わかりました。単回投与のデータはないので結構です。

○西川座長

確かにはかっていないから何とも言えないというところはあるのですが、他の試験を総合的に考えると、可能性は低いと思いますし、仮にこれをエンドポイントとしても総合的に最終結論には影響がないということでもありますので、ここは積極的にエンドポイントとは考えないという方向でまとめたいと思います。ありがとうございました。

時間がかかってしまいましたけれども、続きまして、遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

84ページ、16行目から13. 遺伝毒性試験です。

太田先生、石井先生からは、コメントはありませんというコメントをいただいております。

増村先生からは、86ページの9～10行目にかけまして、代謝物及び原体混在物を用いた遺伝毒性試験の結果は全て陰性であったということで、遺伝毒性はないものと考えられたというところを削除する修文をいただいております。

遺伝毒性試験については以上です。

○西川座長

代謝物については遺伝毒性があったとか、なかったとかいうのは書いてこなかったことがありますので、その点は増村先生の御意見どおり削除したいと思います。ありがとうございました。

その他の試験について説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

87ページ、3行目から14. その他の試験です。

89ページの14行目、(9) 急性神経毒性用量設定試験(ラット)について、病理組織学的検査が実施されていない等、急性神経毒性試験としてはガイドラインに則していませんが、コリンエステラーゼ活性が測定されているので追記しております。試験としましては2つありまして、1つはラットの雌雄各2匹での5～500 mg/kg体重の用量で行った試験。もう一つは雌の5匹を用いて0.5～5.0 mg/kg体重の用量で行った、どちらも強制経口の試験でございます。

試験①につきましては5 mg/kg体重投与群の雌を除いた全ての投与群で赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性阻害が、試験②におきましては2.5 mg/kg体重以上投与群で脳コリ

ンエステラーゼ活性阻害が認められた結果となっております。このことから無毒性量は0.5 mg/kg体重であると考えられたという案となっております。

本試験の扱いにつきまして、山手先生からは参考試験としてあってもよいのではないかと。ただ、表の中でも血漿のコリンエステラーゼ活性は削除しておいてもよいのではないのでしょうか。ほかの試験で記載されていないので誤解を招く可能性があるというコメントをいただいております。

長野先生からは、高い用量の試験は動物数が2匹なので採用しないほうがよいと思います。②に関しては群当たり5匹なので急性参照用量を設定するための試験として採用してよいと思いますとのコメントをいただいております。

高橋先生からは、どちらの試験もともにGLPで実施され、関連のある試験なので、追記の方針でよいと思いますとのコメントをいただいております。

川口先生からは、病理組織学的検査が実施されていないので、通常であれば参考資料としたほうがよいと思いますが、こちらはコリンエステラーゼ活性の測定結果であるため、ARfDも考慮しなければならないように思います。当日審議でお願いしますとのコメントをいただいております。

久野先生からは、資料として記載してよいと思いますとのコメントをいただいております。

本試験の取り扱いについて御検討をお願いいたします。

90ページの4行目から(10) ヒト志願者による経口投与試験①としまして、こちらは現在の事務局案でのARfDの設定根拠となっている試験でございます。本試験におきまして、男性は0.35～1.25、女性は1.0 mg/kg体重の用量で単回経口投与による試験が行われておきまして、赤血球のコリンエステラーゼ活性が投与後に対して最大でも16.7%であったという結果でございます、無毒性量はいずれも最高用量であったという試験でございます。

91ページの17行目から(12) ヒト志願者による経口投与試験③でございます。22～23行目にあります血漿のコリンエステラーゼ活性に関して、最高用量の1名で25%以上の活性阻害があったということから、無毒性量が0.5となっておりますが、こちらは血漿に関しては毒性影響としていないので、修文して無毒性量を最高用量の0.75と修正することについて、長野先生、高橋先生、川口先生、久野先生から御同意をいただいております。

92ページの2行目から(13) ヒト志願者による経口投与試験④です。7～9行目にかけ、試験の設計概要について追記を行っております。その中で篠原先生から投与期間について修正のコメントをいただきまして、そのコメントに沿って事務局のほうで修正しております。

16行目の部分は、20%以上の「阻害」という言葉は「低下」のほうがよいのではないかとコメントをいただいておりますが、こちらはいつも阻害という言葉を使っていますので、このままでいきたいと考えております。

親委員の先生より、ヒトの試験は4本が行われていますが、臨床症状等があれば追記し

たほうがよいのではないかという御指摘をいただいております。事務局で確認しましたところ、91ページの②の試験で認められていまして、アリスタの抄録の325ページをお願いいたします。臨床評価のところで、アセフェート投与群1例で感覚異常及び皮膚刺激が認められたという結果がございます。この所見等について記載したほうがいいのかどうか御検討いただけますでしょうか。よろしくお願いいたします。

その他試験については以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、その他の試験です。まず、89ページからのラットの急性神経毒性用量設定試験について、これを急性参照用量のエンドポイントを求める試験とするか。事務局案ではそうになっています。それについて、山手先生からは参考試験としてあってもいい。ただし、血漿のコリンエステラーゼは削除。それは確かだと思います。

長野先生は、これは2つの用量設定試験が行われていて、①については高い用量の試験ですけれども、各群2匹であるので、これは採用しないほうがよい。②は5匹なので採用してよいという御意見。

高橋先生は、①、②とも採用してよいという御意見。

川口先生は、病理検査が実施されていないので、通常は参考試験としたほうがよいけれども、2.5時間後のコリンエステラーゼ活性が測定されているので急性参照用量を考慮するデータになるという御意見かと思います。

久野先生も、資料として掲載してよいということで、それぞれの専門委員の意見が少しずつずれているような気がしますけれども、とりあえず川口先生、追加の御意見を願います。

○川口専門委員

コメントで記載したとおり、本来は参考資料でいいと思うのですけれども、ARfDを評価できるとも思うので、そういうときは参考資料にせずに。参考資料でARfDを評価してもいいのでしょうか。だめですね。

○西川座長

だめだと思います。

○川口専門委員

そこを議論したいなと思っています。

○西川座長

したがって、フルの検査をしていないけれども、一番鋭敏と考えられるコリンエステラーゼについては測定してあるので、急性参照用量を求めるための試験としては採用したいと思います。皆さんの意見を総合すると、山手先生は参考試験としてあってもいいということですが、後の4名の方はおおむね、それでよいということ。ただし、長野先生については、①については動物の数が各群2匹なので、これは採用しないほうがよいというこ

とです。長野先生の御意見はもっともだだと思いますので、どうしますか、①だけ削除するという手はあるとは思いますが、川口先生はいかがですか。

○川口専門委員

それができるのであれば、一番すっきりすると思います。①だけ削除で、②は残すのがいいと思います。

○西川座長

大勢には影響はないのですが、確かに各群2匹というのは少な過ぎるので、その用量設定試験についての記載の部分だけを削除するということにしたいと思います。ありがとうございます。

○堀部課長補佐

その上でなのですが、この試験だけ急性神経毒性の用量設定試験と高らかに言ってしまうと何となく検査項目も足りないし、というようなことがぎらつくかなと思うので、今ここで相談をしていたのですが、ほかの試験と同じように、例えば、コリンエステラーゼ活性阻害試験とタイトルを変えさせていただくと、もう少し自然に収まるかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○西川座長

ごもっともだと思います。その上のラットとかサルの試験と同様に、コリンエステラーゼ活性阻害試験ということにしたいと思います。ありがとうございます。

それから、ヒトの試験が4つほどあって、事務局から確認の質問というかコメントが出ていたのですが、各試験における症状についてを記載してはどうかということだったのですが、先ほど抄録の当該部分、アリスタの325ページを見ると、臨床評価として対照群1例に頭痛、傾眠、微動刺激感、これはどちらかというと投与群に起こりそうな感じで、アセフェート投与群1例で感覚異常、皮膚刺激。これも関連がないとは言えないのですが、あまり重要なインフォメーションではないような気がしますけれども、対照群の1名で呼吸困難、洞性頻脈が見られたのに対して、それは投与群には何もなかったということですね。したがって、あまり有益な情報はないように思いますが、いかがでしょうか。

では、このケースについては、あえて症状まで記載しないということにしたいと思います。

○横山課長補佐

そうしましたら、ほかの2試験は事務局で見た限りは臨床症状がなかったと抄録にありましたので、全ての試験について臨床症状は認められなかったという旨を記載することによってよろしいでしょうか。

○西川座長

3つの試験では臨床症状は全くなかったということ。今、見た試験についてはそれらしい所見があったけれども、どうも関係なさそうということなので、まとめて、それでよいかと思います。

91ページの一番下のボックスで、血漿のコリンエステラーゼ活性阻害は毒性としない。これはずっとその方針で評価してきていますので、そうしたいと思います。4名の専門委員から、それでよいという御意見が出ております。

92ページの④の試験で、93ページの4行目からのボックスに、篠原先生から、92ページの7行目に21日間と記載しているけれども、21日間という数値がどうも正確性を欠くということなので、「指定された期間」という言葉に直すという御意見です。「基本的に」は挿入していいかどうかということですが、これは必要ないという事務局の判断ですね。本質にかかわらないのでこだわらないということなので、あえて追記しなかったということですね。

この「本文中網かけ部分」は何ですか。わかりました。92ページの16行目ですね。コリンエステラーゼ活性阻害という言葉を使っていますので、低下は使わないということです。以上ですね。

それでは、食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

95ページからⅢ．食品健康影響評価です。

4行目以降、動物体内運命試験の結果につきましては記載の整備を行っております。5行目、アセフェートの吸収率は少なくとも87.1となっていますが、こちら88.8に修正したいと思っております。

16行目から、畜産動物を用いた体内運命試験の結果につきましては、可食部において10%TRRを超える代謝物として、Ⅳ、Ⅵ及びⅨが認められたと修正しております。

植物体内運命試験につきましても10%TRRを超える代謝物として、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ及びⅥが認められたという記載に修正しております。

36行目の部分につきましては、繁殖試験の結果について今回追記しておりまして、ラットを用いた2世代及び3世代繁殖試験において着床数減少が認められたという記載を追記いたしました。

37行目からは、暴露評価対象物質についてですが、こちらは植物体内運命試験において代謝物Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ及びⅥまたは畜産動物を用いた動物体内運命試験において代謝物Ⅳ、Ⅵ、Ⅸが可食部において10%TRRを超えて認められております。そのうち代謝物Ⅱ、Ⅲ及びⅣにつきましてはラットにおいても認められていますが、代謝物Ⅱにつきましては親化合物の急性経口毒性が強かった。また、代謝物Ⅵ及びⅨにつきましてはアセフェートよりも極性が高い。したがって、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をアセフェート及び代謝物Ⅱと設定したという案にしております。

7行目から、こちらはADIに関する記載についてです。念のための御確認ですが、ADIにつきましては71ページをお願いいたします。71ページからのラットの併合試験の②の試験でして、こちらで50 ppm投与群以上での赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性阻害が認められまして、その下の5 ppm、およそ0.24をしております。

一方、もう一つの併合試験です。もう一個の原体を用いた試験ですと、そちらは69ページにございまして、こちらですと無毒性量は0.49、雌ですと0.60で、上のLOAELが23〜30というような値になっております。これらのそれぞれの試験があったのですけれども、当時はそれぞれ別々のものとして、より低いものですが、②の試験の無毒性量を採用して、それを設定根拠とされていたようです。

次に、単回経口投与による影響ですけれども、こちらは110ページをお願いいたします。110ページの表67で単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響を一覧で入れております。ラットの急性毒性試験の上から4つ目は無毒性量とエンドポイントの記載が誤っておりましたので、事務局で修正しております。大変申しわけございません。

先ほどの御議論の中で発生毒性試験についてのそれぞれエンドポイントがあるという御判断でしたので、そちらのほうは追記したいと考えております。

111ページの一番上のラットの発達神経毒性試験についてはARfDのエンドポイントにしないということでしたので、こちらは削除をしたいと思います。

これらを踏まえまして、本文にお戻りいただきまして、96ページの31行目以降です。無毒性量のうち、最小値はラットを用いた急性神経毒性用量設定試験となっていますが、先ほどの御議論でありましたとおり、こちらはコリンエステラーゼ活性阻害試験と変えたいと思っておりますが、そちらの0.5 mg/kg体重でありましたが、ヒト志願者における単回経口投与試験が実施され、無毒性量は1.0 mg/kg体重が得られたことから、これを根拠として、安全係数10で除した0.1を急性参照用量としたという案にしております。

先ほどのラットやヒトでも同じような用量でそれぞれ認められていることも踏まえて、この設定根拠でありますとか、この記載でよいか御議論をお願いしたいと考えております。なお、現在の案につきまして、山手先生、長野先生からは御了解をいただいております。川口先生からは当日審議でお願いしますとコメントをいただいております。

タブレットの左上のタブをクリックしていただきますと、単回経口投与で認められた各コリンエステラーゼ活性阻害の割合、投与量と各割合をまとめた表になっております。こちらの表も御覧いただきながら、御議論をいただきますと幸いです。よろしく願いいたします。

○堀部課長補佐

先ほど吉田先生からも御発言がありましたけれども、コリンエステラーゼ活性阻害に関しては動物種を超えて、ほぼ同じような用量で変化が見えていて、変化が見えない用量もほぼそろっているということから、動物の試験で低い用量があるものの、ヒトの試験をADIの設定根拠にして、御提案を差し上げたというものでございます。この点は念のため、もう一度、御確認をいただければと思います。

○西川座長

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、これまでに見てきた数値の変更等を加えてあり

ます。そのほかに細かい修正がなされておりますが、問題は急性参照用量をどのように考えるかということで、今回はヒト志願者における試験に基づく無毒性量1 mg/kg体重を根拠として、安全係数10で除した0.1を急性参照用量と設定するという事務局の提案です。

これについて3名の専門委員から、その考え方でよいというコメントが出ております。ただし、川口先生は当日審議でお願いしますということなので、追加で説明をお願いできますか。

○川口専門委員

後学のために教えていただきたいというか、以前に配られましたARfDの基本的考え方という農薬専門調査会の決定があったと思うのですが、あれでヒトのほうのデータを優先するというか、重視するというような一文があるので、今回、一番低い値からいくとラットの急性神経毒性の0.5 mgになると思うのですが、それではなくて、ヒトの1.0を重要視して捉えるということになるのでしょうか。そこを勉強させていただければと思ったのです。

○西川座長

私の理解でも、ラットの0.5を使っても安全係数100を適用すれば、ヒトの1.0を10で割った値よりもヒトのほう小さくならないですか。ラットのほうが小さくなりますね。ただし、そこはヒトとラットその他の動物を比べてみて、それほど差がないので、急性参照用量の設定を評価する、先ほど川口先生が紹介された文書でヒトのデータを優先するというような観点から、今回はヒトのデータを根拠としたということだと思います。

○川口専門委員

ありがとうございます。同意します。

○西川座長

よろしいでしょうか。単に無毒性量だけを比較するというわけではなくて。

○横山課長補佐

すみません、ちょっとだけ補足してもいいですか。せっかくタブレットの表を作らせていただいたので見ていただければと思います。もちろんヒトのほうを重視するということ。ただ、あまりにも動物のほう感度が高いようだと、見捨てることができない場合もあると思うのですが、この表を御覧いただきますと、どうも動物もヒトも同じ、ヒトは毒性量が得られていないので、もしかしたらもうちょっと上の用量かもしれないのですが、どうも種差によって何か心配なことが起きるということはないのではないかと、このを御確認いただけるかなと思ひまして、その点も少し御覧いただいて、御確認いただければと思います。

○西川座長

どうぞ。

○山添委員

評価書の94ページの表64にアセチルコリンエステラーゼのIC₅₀値が出ていて、ヒト、サ

ル、ラットで、実験動物種のほうに極端に偏っているわけでもないし、ヒトとの間で同等だということは、ここで酵素活性としてもきちんと出ているので、こういうことも踏まえれば、種間での差はあまり大きくはないということです。

○西川座長

ありがとうございます。種差に関する考察として、これをどこかに記載したほうがいいかもしれないですね。

○吉田委員

議事録に残るので一言。こういうデータは今後も出てくるといいですね。

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、一とおり議論は終了したかと思いますが、そのほかに何か御意見がありましたら、お願いいたします。

○吉田委員

ADIについては今回変更はないと思うのですが、1点だけ確認をさせてください。アリスタの抄録の251ページです。ラットの発達神経毒性試験、先ほど中塚先生と御意見をいろいろと言わせていただいたところで、めくってみますと、ここに21日でのコリンエステラーゼの結果が出ています。そうしますと、用量相関性はあまりはっきりしないのですが、0.5から20%ちょっと超えですが、10 mgは明らかであろうと思うのですが、この0.5と1の用量相関性はないのですが、雄だけで20%を超えているということについて、今までと同じ考え方でよろしいのか、どちらかというのは先生方に御確認をいただきたい。

もう一点、重要なこととしては、確かに0.5では得られていないのですが、先ほどの作っていただいた表を見ると、これは14日間投与なので、もしこれで無毒性量が得られないとしても、今回のここをどう考えるかということですが、あまり用量相関性ははっきりしないというのは確かです。0.5と1ではあまり変わっているようには見えない。10は明らかだと思います。有意差もついています。ここだけを少し先生方に御議論いただいて、ADIが変わらないというのであれば、私はそれでよろしいと思いますし、御議論いただいたというのが議事録に残りますので、よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

ラットの発達神経毒性試験についてです。アリスタの抄録の251ページを見ると、コリンエステラーゼ活性が特に脳において生後21日で、特に雄で活性が低下している。これについてはいかがでしょうか。0.5だと。

○吉田委員

ただ、ADIと設定された0.24よりは高い値にはあります。

○西川座長

そうですね。一番小さいのは0.24ですからね。これは結構、雄については用量相関性に

低下しているようにも見えますけれども、川口先生は何か御意見はありますか。

○川口専門委員

評価書は何ページですか。

○横山課長補佐

83ページです。

○川口専門委員

アリスタの251ページの表を見ても0.5と1では明らかな用量相関性はないですし、逆に10 mgは明らかに低値を示しているというか、差が出ていると思うのですけれども、用量相関性ははっきりしていないので、これは積極的に影響だとはとれないと思います。

○西川座長

要するに、評価書の記載を変更する必要はないということですね。

○川口専門委員

はい。

○西川座長

でも、これはいずれも20%以上の低下をしているということですよ。脳のところだけでいいと思います。

○吉田委員

今、川口先生は用量相関性があまりはっきりしないという御意見だったのですけれども、もしほかの先生で例えば、有意差が雄ではありますので、これをとったとして、これがLOAELにはなるのですけれども、LOAELだとしても今回反復投与によってコリンエステラーゼの阻害が見られない量はそのさらに下にとれておりますので、そのことを食品健康影響評価に書き込むこともあると思うので、生殖発生毒性の先生方の御意見をお伺いして、先生方のお考えをお決めいただけるとありがたいかなと思います。

○西川座長

ADIにまで修正が加わるとは予想もしていなかったので非常に困惑していますけれども、このデータを見る限り、これは無視できないような気がします。この剤を最初に評価した年は2003年。

○川口専門委員

この試験の生データはあるのですか。

○堀部課長補佐

確認しますのでお待ちください。

○西川座長

この試験が2003年に報告されているのですが、見ていなかったということですか。

○横山課長補佐

初版のときには見ておりまして、今そのときの議事を力の限り見ているのですけれども、まだ見つからなくて。すみません、確認します。

○川口専門委員

生データを見たら、前回これをとらなかったことがあるのかな。例えばベースラインが極端に違っていたとか。

○山添委員

今、調べていらっしゃる間に関連することによっていいですか。多分アセチルコリンの受容体は胎児期と発達時期とアダルトタイプでサブユニット構造がたしか変わっていくのだと思うのです。もう一つ複雑なのはラットとヒトではサブユニット構成がまた違って、それなので同じように当てはめられなかったというような記憶があります。ネオニコのときに、文献が意外と古い論文で、東大の薬理に聞きに行った記憶があるけれども、どこにも出ないだろうと言われて、ここで大事なことは最終的にヒトへの影響を見るということになると思うのです。

多分21日目に相当するところには、ラットの場合はアダルトタイプになってきているのだと思って、ヒトの場合はアダルトのコリンエステラーゼの阻害で先ほどの亡くなられた方の脳のデータがあって、それで見ているということになるのだと思います。だから、最も感受性の高いところの群で一応、ラットとヒトとの間を評価していて、ヒトはそれよりは感受性は低そうだということで、強いということではないということの上で、ここでは判断する以外には今のところは難しいのかなと。ここで言ってもラットのサブユニット構成が違うので、ヒトへの外挿性のところでどうするのだということが一つ気になります。

○吉田委員

サブユニット構成については、ニコチンルアセチルコリンレセプターは確実に違うというのはあると思います。今回の問題については0.5がLOAELになる可能性があるということなのですが、この場合は公比が2で落ちてきています。恐らくこの半分ぐらいの0.25ぐらいでは、あまりコリンエステラーゼは20%を超えているぐらいなので、20%の中に収まる可能性もありますし、そもそも何で20%かと言うと、前に赤池先生から、5割くらい阻害しないと実際の本当の意味での悪影響は出ないのだけれども、かなり大まかに見積もって2割ということにというような話を聞いたことがあると思いますので、これがもし最小毒性量になるとした場合にとっても、これを1段下がった、どこから出ないかなということと考えますと、恐らく今回のADIを設定した長期の試験のあたりに影響が出ない量は収まるのではないかというように楽観はしているのですけれども、あとは山添先生が今おっしゃったようなこと。

○山添委員

もう一つわからないのは、この*in vitro*のデータを*in vivo*のシチュエーションにそのまま適用できるかということと、2つのファクターを考慮した上でこれを考えなければいけないかどうかということだと思います。

○西川座長

先ほどの抄録の251ページの表の下の方を見ますと、確かに0.5から児動物におい

ては20%以上の低下があるけれども、1つは要するに雄だけで、雌では発現していないことと、用量相関性がないということ。という理由でとっていない。これは受け入れられないですね。抄録に書いてあるのだから、何らかの議論をしているのではないかと思うのですけれども。

○横山課長補佐

最初から抄録を受けた形で評価書が作成されまして、問題なしということで。

○西川座長

そのまま通ってしまった。

○堀部課長補佐

ちなみに川口先生の御質問の数字ですけれども、3割は今、通知をさせていただいている左側のポチを見ていただくと、実値のユニットで示されているものでして、SDも見るとそんなにばらついてはいないのですけれども、確かにグループ4に関しては雌雄ともがぐっと落ちているという印象がある一方で、グループ1～3までについて、4の落ち方を見たときにどう見るかというのは結構、肝になるのかなと。個別1匹ずつのデータもあるので、それを見始めると1つで4ページもあるので、やめておきます。

○西川座長

最終的なADIの設定には恐らく影響しないと思うのですけれども、この試験における無毒性量をどのように考えるかというのは結構重要だと思いますので、できれば専門家というか、赤池先生に御意見を伺うというのはいかがでしょうか。その上で無毒性量については結論を出したいと思います。よろしいですか。

ということで、結論にはほとんど影響しないということから、まとめに行きますけれども、本日の審議を踏まえまして、アセフェートのADIにつきましては、前版からの変化はなし。ARfDにつきましてはヒトを用いた単回経口投与試験の無毒性量である1.0 mg/kg体重を根拠として、安全係数10で除した0.1 mg/kg体重と設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

それでは、ラットの発達神経毒性試験における無毒性量について確認する必要がありますので、それについてはよろしくお願ひしたいと思います。今後の進め方について、お願ひします。

○横山課長補佐

まず、発達神経毒性のところは赤池先生に御意見をもらうように手配します。もし可能であれば、次回の御審議にも御出席いただけるかどうかも含めて、アレンジさせていただきます。

○西川座長

ぜひお願いします。

○横山課長補佐

今回はアセフェートの今の部分と、代謝物であるメタミドホスをまた別に評価書を御用意しておりまして、そちらの御審議をお願いしたいと考えております。アセフェートの主要代謝物のメタミドホスを次回御審議いただくこともありますし、今の発達神経毒性の件もありますので、アセフェートのADIと急性参照用量については次回にもう一度確認していただくということで進める方向かと思います。よろしくお願いいたします。

評価書はメタミドホスについては、今、準備中です。アセフェートについては今日の御審議を踏まえた修正を一旦今日の反映版ということでお送りさせていただいて、御覧いただくという段取りでやらせていただきます。赤池先生からの御意見は、その反映版をお送りするときには間に合わないかもしれませんが、次回の部会までに何とか手配するという事でお許しいただければと思います。よろしくお願いいたします。

○西川座長

次回も同じようなことが議論になるとは思わないのですけれども、万が一を想定して、できれば赤池先生に御出席いただければと思います。よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

日程です。今回は9月2日金曜日を予定しております。幹事会は8月26日の予定でございます。時間も押しているのですが、今回は9月2日の開催ということで、資料送付がちょうど8月10日から1週間の間、お盆の時期がかかるような時期になります。もし職場のほうにお送りするとお受け取りいただけないとか、何か御都合がある先生におかれましては、事務局まで御一報をいただければと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○西川座長

それでは、本日の会議を終了いたします。ありがとうございました。

以上