

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第63回会合議事録

1. 日時 平成29年3月24日（金） 14:00～16:56

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（ジクロルプロップ、フェニトロチオン）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）

西川座長、長野座長代理、與語座長代理、石井専門委員、加藤専門委員、
川口専門委員、久野専門委員、篠原専門委員、代田専門委員、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、濱砂課長補佐、横山課長補佐、
岩船係長、諧係長、小牟田専門職、高嶺専門職、小田嶋係員、進藤技術参与、
鈴木技術参与

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 | ジクロルプロップ農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料3 | フェニトロチオン農薬・動物用医薬品評価書（案）（非公表） |
| 資料4 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 参考 | 「食品安全委員会における抄録審議方法等について」に係る
確認書について |
| 机上配布資料1 | ジクロルプロップ回答書（非公表） |
| 机上配布資料2 | フェニトロチオン回答書（非公表） |

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第63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12名に御出席いただく予定です。與語先生はもう着かれていますのですが、もうすぐお席に着いていただける予定でございます。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

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（ジクロルプロップ、フェニトロチオン）の食品健康影響評価についてです。開催通知等で御連絡いたしましたように、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 ジクロルプロップ農薬評価書（案）、

資料3 フェニトロチオン農薬・動物用医薬品評価書（案）、

資料4 論点整理ペーパー、

参考資料といたし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係る確認書です。こちらは太田先生の部分を更新したものを配布させていただいております。

机上配布資料を2点御用意しております。

机上配布資料1がジクロルプロップについての参考資料、

机上配布資料2がフェニトロチオンのラットの動態に関する参考資料となります。

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

それでは、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（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」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

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を申し上げます。

本日の議事について確認書を確認しましたところ、議事1の農薬ジクロルプロップ及び農薬・動物用医薬品フェニトロチオンに関しまして、平成15年10月2日委員会決定の2の1に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に太田専門委員が該当してお

り、太田専門委員から改めて参考資料のとおり確認書が提出されています。また、それ以外については、本日の議事について同委員会決定に規定する事項に該当する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。

そうしますと、同委員会決定2の5では、2の1に該当する専門委員は調査審議等に参加させないということになっております。したがって、太田専門委員はジクロロプロップ及びフェニトロチオンの審議には御参加いただかないことになりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、農薬ジクロロプロップ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。

○岩船係長

資料2を御覧ください。農薬評価書(案)ジクロロプロップでございます。こちらは初版となっております、前回の第三部会で審議いただきまして、今回は前回からの継続審議でございます、前回審議時の議論でいただいた御意見をもとに修正、追記させていただいております。この点についてを中心に御説明させていただきたいと思っております。

審議の経緯でございますが、4ページを御覧ください。4行目のポジティブリスト制度関連のところでございますが、2013年3月に厚生労働大臣から残留基準、いわゆる暫定基準の見直しに係る食品健康影響評価についての要請を受けております。

7ページにつきまして、要約でございますが、こちらは食品健康影響評価の後で御説明させていただきたいと思っております。

10ページの6行目、7. 開発の経緯でございます。こちらにつきましては、国内ではジクロロプロップP、ジクロロプロップ(ラセミ体)、海外ではジクロロプロップPのR体が登録されているという、国内と海外での登録状況について追記したほうがいいのではないかと前回の審議時のコメントをいただきまして、追記させていただいている状況でございます。

その下、18行目のボックスに増村先生からの審議後のコメントといたしまして、①米欧豪では農薬登録のジクロロプロップPへの切り替えも2007年には済んでいる状況と思われます。それに対して日本では現在もジクロロプロップ(ラセミ体)のみが登録・使用されているというのは不思議な印象を持ちますというコメントをいただいております。

②におきましては、食品健康影響評価のところでお説明いたします。

その下の【事務局より】としまして、①ジクロロプロップとジクロロプロップPの開発の経緯について追記しました。ご検討ください。これに対しまして、増村先生から①追記案了解しましたというコメントをいただいております。

11ページのボックスの中で與語先生からは、10ページの追記部分の網かけ部分でございますが、與語先生がわかる部分で追記しました。詳細は確認をしてくださいということにつきまして、各海外評価書で確認し、追記させていただいております。御確認いただければと思います。

続きまして、動物体内運命試験でございますが、17ページを御覧ください。19行目からが（４）ラット（ジクロロプロップP-EHE）の試験でございます。こちらにつきましては、18ページの12行目のボックスの中、加藤先生から、評価書17ページの22行目血漿における T_{max} は3時間となっておりますが、APVMAやEPAの評価書を読み返すと T_{max} は3時間以内が正しいですというコメントをいただきまして、 T_{max} の時間を3時間以内と修正させていただいております。御確認をいただければと思います。

動物体内運命試験までは以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

まず、10ページの開発の経緯についてです。18行目からのボックスに増村先生から、米欧豪ではジクロロプロップPへの切りかえが2007年に済んでいる。それに対して日本では現在もジクロロプロップ（ラセミ体）のみが登録されている。こういう経緯について不思議な印象を持つというコメントが出ておりまして、それを踏まえて事務局から10～14行目に経緯について追記したということです。増村先生、いかがですか。

○増村専門委員

追記していただいた案でいいと思います。①に書いたのは感想です。

○西川座長

重要な感想だと思いましたので、事務局で追記したということです。ありがとうございます。

次が10～15行目までのところですが、與語先生から網かけ部分の修正をいただいております。與語先生、追加説明はございますか。

○與語座長代理

特に追加説明はなくて、事務局の修正案どおりで結構です。

○西川座長

特に反対の御意見がなければ、そのようにしたいと思います。

あとは飛んで17ページのラットのジクロロプロップP-EHEの試験について、23行目に加藤先生からコメントが出ておりまして、EPAの資料等をよく見ると3時間ではなくて3時間以内という記載があるので、正確な記載に直してほしいということでしたので、

そのようになっております。ありがとうございました。

それでは、続きまして、植物体内運命試験から。

○岩船係長

植物体内運命試験から急性毒性試験まではコメントをいただいておりますので、亜急性毒性試験に入ってもよろしいでしょうか。

○西川座長

そうしてください。ありがとうございます。

○岩船係長

亜急性毒性試験ですが、32ページをお開きください。

2行目からが(3)90日間亜急性毒性試験(ジクロロプロップ、イヌ)でございます。11行目の表18に毒性所見が記載されております。

33ページの表の下4行目のボックスの中、西川先生より、この毒性所見の表18の網かけの部分、32ページの1,210 ppmの雄雌の褐色色素貪食クッパー細胞含有というところですが、「含有とは？」というコメントをいただきまして、【事務局より】といたしましては、削除させていただいているところでございます。

その下のボックス【事務局より】といたしまして、前回の審議において、死亡例の毒性所見と病理所見を可能な限り整理して記載するとされましたが、報告書に動物の個別データがなく、1,210 ppm投与群の雄は全例切迫と殺されており、一般症状及び病理所見は切迫と殺動物の所見と考えられ、同投与群の雌におきましては、1例には影響が認められておらず、同投与群の雌の所見は切迫と殺された3例の所見と考えられましたので、表18の記載を修正して、切迫と殺例の症状としてまとめました。ご検討くださいということに對しまして、山手先生から記載方法・内容、確認しました、川口先生から了解しました、久野先生からは修正内容を確認いたしました。承認いたしますとコメントをいただいております。

長野先生からは切迫と殺例の症状としてまとめない方が正確と思います。理由として、雌の生存動物に病理組織所見がないということが確認できませんでした。というコメントをいただいております。

【事務局より】としまして、報告書を再度確認しましたところ、雌には生存動物の病理所見が明確になりませんでしたので、表18の雌の切迫と殺動物の所見は臨床所見、32ページの表18の雌の1,210 ppm投与群での出血性粘液便から脱水症の所見は臨床症状のみとして、病理所見は切迫と殺動物の所見から除いております。御確認いただければと思います。

亜急性毒性試験までは以上でございます。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。

32ページのイヌの90日試験からです。表18に先ほど説明がありましたように、褐色色素貪食クッパー細胞含有の含有の意味がわからないということでコメントをしたところ、事務局からは含有を削除ということでした。よろしいでしょうか。では、単純に削除ということにしたいと思います。

33ページの5行目からの【事務局より】というボックスに、これは32ページの表18についてですが、切迫と殺例と生存例を分けて所見を記載すべきではないかという御意見がありましたので、一応それを踏まえて記載を書き分けたということでございます。それに対して3名の専門委員の方からは事務局案でよいという御意見が出ております。ただ、長野先生からはまとめないほうがよいという御意見でした。追記説明をお願いできますか。

○長野座長代理

前回の会議で切迫と死亡例を分けるということが提案されていたので、それについて書いていただいたのですが、雌のほうについて生存例と死亡例と分けられるかということで報告書を見たのですが、確かに臨床症状については生存例では何もなかったと書いてあるのですが、組織所見等についてはそうした記載がないのです。それでしたら、雄のほうについても全例なのだから当たり前ということで、雌のほうについてもそのまま、別に今回のように分けても、それほどわかりやすくなるデータではないので、正確さを考えるならば、そのままにしておいたほうがいいのではないかと思います。

○西川座長

分けるのはいいけれども、正確性に欠けるところがあるのではないかという御意見で、したがって分けない当初の表のほうがよいのではないかという御意見です。いかがでしょうか。川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

長野先生の言うところの正確性が欠けるということであれば、そのままでいいのではないのでしょうか。あえてわざわざする必要はないかと思いますけれども、長野先生のご意見でいいかと思います。

○西川座長

今日は山手先生が御欠席ですので、久野先生はいかがですか。

○久野専門委員

分けられれば分けるということで、分けがたいということであれば、あえて分ける必要はないと思います。

○西川座長

書き分けないという御意見のほうに傾きつつあるのですが、よろしいでしょうか。特に反対の御意見がなければ、もとの記載に戻すということにしたいと思います。ありがとうございました。あとは特になかったですね。

それでは、慢性及び発がん性試験について説明をお願いいたします。

○岩船係長

慢性毒性試験については39ページを御覧ください。

2行目からが(3)2年間発がん性試験(ジクロロプロップ、ラット)でございます。こちらにつきまして、39ページの15行目から41ページまでボックスを用意しております。

39ページの15行目【事務局より】といたしまして、①検体摂取量についてでございます。こちらについては前回審議時に申請者に確認したほうがよいという御意見をいただきまして、申請者に確認しましたところ、報告書に記載された各濃度というものの25~200 mg/kgを飼料中濃度と判断しまして、摂餌量及び体重より平均検体摂取量を算出していましたが、試験施設からの資料を再確認しましたところ、ラットの体重当たりの検体摂取量を示すとの試験責任者のコメントを確認したので、試験期間を通じて平均検体摂取量は25~200 mg/kg体重/日に修正するという回答をいただきました。

こちらの回答につきましては、机上配布資料1を御覧ください。ジクロロプロップの確認事項と記載のある書類でございます。こちらの一番上のページでございます。こちらが申請者から得た回答でございます。試験責任者のコメントとしましては、2枚目の英語で記載されておりまして、左上に添付資料1という2枚目の裏の資料でございます。こちらに試験責任者のコメントが記載されております。

この回答を踏まえまして、用量、無毒性量などの値を修正しました。御検討くださいということに対しまして、評価書案の40ページのところでございますが、山手先生、川口先生、久野先生、高橋先生から、確認しました、了解しましたというコメントをいただいております。

西川先生からは混餌投与において、どうすればこのようなキリのよい摂餌量になるのか全く不明であり、信頼性に欠ける。評価に用いるべきではないというコメントをいただいております。

続きまして、②EPAが本試験を評価に用いなかった理由についても前回の審議時において申請者に確認してくださいというコメントをいただきました。申請者に確認したところ、本試験は1982年に評価されたが不適切と判断され、1987年に再評価された際、試験内容に以下の不備が見つかったためデータの妥当性確認や結果の解釈の検証ができず、本試験について評価できないと判断され、EPAの評価には用いられなかったと考えているとしています。なお、報告書のSupplement Japanには、個体別の体重、臨床症状、病理組織学的検査の結果が記載されており、抄録毒-75頁に申請者による集計、統計検定が行われた旨記載されています。本試験の取り扱いについてご検討くださいということでございます。

「記載内容の不備について」というものがその下に8つ記載されております。こちらにつきましては、先ほどの机上配布資料1の中の2/3というページですけれども、1枚目の裏のページでございます。2)がこちらの回答案でございます。こちらに記載内容の不備について記載されております。

【事務局より】といたしまして、この試験を評価資料として扱ってよいと御判断いただく場合、前回部会でも御検討いただきましたが、雌の体重増加抑制をどの用量から毒性と考えればよいか御検討くださいということに対しまして、山手先生からEPAの理由を根拠に、評価資料としては扱えないと思います。削除するか、あるいは、「検体投与による腫瘍性病変は認められなかった。」は参考所見になると思いますので、EPAの根拠をもとに、参考資料扱いにしても良いかと思います。扱いと記載方法は、部会で検討願いますというコメントをいただいております。

川口先生からは、試験内容の不備より、本試験は参考資料扱い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。

長野先生からも参考資料とした方がよいと思います。理由：報告書の記述（用量）が不十分であり、信頼性が低いと判断した方がよいと思いますというコメントをいただいております。

久野先生からもEPAが採用しなかった理由を考え合わせますと、評価資料とはせずに参考資料程度に留めたいと思いますというコメントをいただいております。

高橋先生からも記載内容の不備、特に用量を確認する情報がないので、試験の信頼性は低いと判断します。参考資料とする扱いが良いと存じますというコメントをいただいております。

こういったコメントに基づきまして、【事務局より】としまして、参考資料とする記載案を作成しましたということで、39ページの12～15行目の無毒性量に関する記載については削除させていただいております。

また、39ページの下の方注のところでございますが、こちらに関しましては参考資料とさせていただくことから、脚注の5番ですが、飼料の調製方法の詳細が不明であり、投与量の確認ができないため参考資料としたという脚注を追記しております。6番目の脚注としましては、検体摂取量についての脚注を追記させていただいているところでございます。御検討いただければと思います。

41ページの4行目からが（4）78週間発がん性試験（ジクロロプロップ、マウス）でございまして。こちらにつきましても2点、申請者に確認させていただいているところでございます。

42ページのボックスでございまして。先ほどのラットの2年間発がん性試験と同様に、検体摂取量について申請者に確認しましたところ、報告書に記載された投与量は混餌量と判断して摂取量及び体重より検体摂取量を算出し、この試験に関しては、ラットの試験と同様な試験責任者のコメントというものは無いのですが、ラットの試験と同じ時期に同じ施設、同じ責任者のもとで実施された試験であることから、この試験においても投与量は混餌投与量ではなく検体投与量であると考えられたため、投与量を25、100、300 mg/kg体重/日に修正するという回答を得ております。

こちらにつきましましては、机上配布資料の3/3というページで、2枚目の表のページでござい

ございます。こちらが申請者からの回答でございます。こちらに基づきまして、用量、無毒性量などを修正させていただきました。

山手先生、川口先生、久野先生からは確認しましたというコメントをいただいております。

西川先生からはラットと同様、評価に用いるべきではないというコメントをいただいております。

また、②の確認といたしまして、本試験についてEPAの評価書②で評価に用いられないため確認したところ、Data Evaluation Reportによると、以下の理由からSupplementaryとされています。取り扱いについてご検討くださいというところで、記載内容の不備については以下の7つの項目が記載されておりました。こちらについては海外評価資料、緑の冊子のタブの5番でございます。こちらの1ページに記載されているのが記載内容の不備についての内容で、1)～7)を下のところに書いておりますが、こちらの内容でございます。

こちらにつきまして取り扱いについて御検討くださいということに対しまして、山手先生からは「検体投与による腫瘍性病変は認められなかった。」は参考所見になると思いますので、EPAの根拠をもとに、参考資料扱いにしても良いかと思っております。扱いと記載方法は、部会で検討願いますというコメントをいただいております。

川口先生からは試験内容の不備より、本試験は参考資料扱いが良いと思っておりますというコメントをいただいております。

長野先生からは参考資料とした方がよいと思っております。理由：報告書の記述（用量等）が不十分であり、信頼性が低いと判断した方がよいと思っておりますというコメントをいただいております。

久野先生からはEPAの取り扱いと同様に参考資料としてよいと思っておりますというコメントをいただいております。

続いて、43ページでございますが、高橋先生からは、試験内容の不備、特に用量を確認する情報がないので、試験の信頼性は低いと判断します。参考資料とする扱いが良いと存じますというコメントをいただきました。

本試験につきましても参考資料とする記載案を作成しておりまして、43ページの4～7行目につきまして削除させていただいておりまして、41ページの下の方注に「飼料の調製方法の詳細が不明であり、投与量の確認ができないため参考資料とした」という脚注を追記させていただきました。

43ページの13行目からが（5）1年間慢性毒性試験（ジクロロプロップP、イヌ）でございます。こちらの試験の毒性所見につきましては、45ページの2行目から表29としまして、毒性所見が記載されております。

44ページの4行目から【事務局より】といたしまして、EPAの評価書におきましては、口腔障害という所見でございますが、先ほどの45ページの表29の中の雄の240 ppmの潰

瘍性歯肉炎とか歯肉縁の充血などの口腔障害の所見については、申請者がイヌの月齢の5～7か月が第二生歯（second dentition）の時期（4～6か月）に相当していることから毒性所見とせず、720 ppm投与群の雄で認められた体重増加抑制及び精巣上体への影響、同投与群の雌での体重増加抑制を根拠にNOAELを雌雄ともに240 ppmとしています。

一方、APVMA評価書におきましては、無毒性量のNOAELではなく、無影響量のNOELで判断しておりまして、240 ppm投与群の雄で認められた潰瘍性歯肉炎及び歯肉縁の充血を重篤な障害の前兆として、本試験におけるNOELは本所見に基づき120 ppmとし、全身性のNOELを240 ppmとしています。

本試験の無毒性量がADIの設定にかかわりますので御検討くださいということに関しまして、山手先生からは最高用量720 ppmで雌雄各2例が歯肉の病変でと殺され（かなり重篤と思います）、かつ雌では240 ppmで同様の所見がでています。様々な検体で犬の試験が行われていますが、口腔のこのような病変は一般的ではなく、と殺するよほどの変化は、めったにないと思います。EPAが記載する、第二生歯の生じる時期が関係するとは言い切れないと思います。やはり、APVMAが記載しているように、検体の影響（発生機序は不明ですが）と判断する方が無難と思います。事務局の記載方法で良いと思いますという御意見を承っております。

長野先生からは「より重篤な口腔障害の前兆」という表現と、2種類の無毒性量が使われているのが気になります。局所影響をADIのエンドポイントとしないという考え方であれば、網掛けの文章を下記の様にしたらどうでしょうかということで、網掛けの文章というのは43ページの22～24行目でございます。「本試験において、240 ppm投与群の雄で潰瘍性歯肉炎及び歯肉縁の充血が認められた。しかし、この所見はジクロロプロップPの粘膜刺激性による口腔への局所影響と考えられた。全身影響については、」とつなげてはどうかという御提案をいただいております。

久野先生からは、720 ppm投与群でみられた潰瘍性及び壊死性歯肉炎/口内炎は重篤であり、240 ppm投与群でみられた潰瘍性歯肉炎を口腔障害の前兆とした判断は蓋然性が高いと考えます。したがって事務局案に同意いたしますというコメントをいただいております。

川口先生からは、イヌの月齢（5～7か月）が第二生歯（second dentition）の時期（4～6か月）に相当することから毒性所見とせずは、理由として正しいとは考えられませんが、240 ppm投与群の雄で認められた潰瘍性歯肉炎及び歯肉縁の充血と毒性と思います。よって、雄の無毒性量は事務局案の通り、120 ppmでよいと思います。また、全身毒性の無毒性量というような、特別な表現は不要で、最後は、いつも通りに「無毒性量は雌雄ともに雄で120 ppm（3.5 mg/kg体重/日）、雌で240 ppm（7.7 mg/kg体重/日）であると考えられた。」でよいと思いますが、いかがでしょうかというコメントをいただいております。あと、ボックスの中のNOAELに（無毒性量）、NOELに（無影響量）を追記しましたというコメントをいただいております。

高橋先生からウサギの粘膜刺激性試験では、重度の刺激性が認められているため、潰瘍性歯肉炎及び歯肉縁の充血は局所刺激性によるものと推察されますが、毒性と考えますので、NOAELは120 ppmでよいと思いますというコメントをいただいております。

発がん性試験までは以上でございます。よろしくお願いします。

○西川座長

ありがとうございます。

イヌの慢性毒性試験は既に審議済みで、特に追加のコメントはありません。

次が、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験についても特に追加のコメントはないです。

その次の39ページのラットの2年間発がん性試験が前回少しもめたところです。39ページの15行目からのボックスに【事務局より】ということで、記載のあった濃度が餌中の濃度ではなくて、ラットの体重当たりの濃度を示しているのではないかという確認を申請者にしたということです。それに対して、やはりそのようであったということで、それに対しては40ページの冒頭にありますように、私は実はその後の【事務局より】に対してコメントをしたつもりだったのですが、皆さんからその修正については了解するという事です。

この点について一つ気になったのは、混餌投与の試験で結果として非常に切りのいい投与用量になっていることが気になったのですが、先ほどの机上配布資料1の添付資料1のところに飼料に混ぜる量を前の週の摂餌量を考慮して計算したということになっていますので、これが事実であるとしたら、あり得るかなと思いました。

ただ、問題はその次で、その調製の方法の詳細が全く不明であって、本当にこういう調製方法をしたかどうかはわからないわけなので、この試験をADIの評価に用いていいかどうかということについては、40ページの下の方にありますように、5名の専門委員から評価に用いるのは妥当でないという意見が出ておりまして、これは私も全く同じです。したがって、6名の専門委員から、そのようなコメントが出ておりますので、この試験については参考資料ということにしたいと思います。よろしいですね。

41ページからの今度はマウスの発がん性試験についてです。これも実はラットと同じ試験施設で実施されたものであって、やはり飼料の調製方法の詳細が全く不明であるということから、これについてもラットと同様に参考資料とすべきかと思います。特にこれについては反対の御意見はないと思います。

1つは、42ページの一番下のボックスに山手先生から、その結論として無毒性量は求めないにしても、「検体投与による腫瘍性病変は認められなかった。」は参考所見になるので、これは記載したほうがよいということですか。したがって、これを書くのであれば、参考資料扱いでよいという理解でしょうか。それについて、これはラットの試験にも関係しますので、御意見をいただきたいと思います。要するに参考資料ですが、発がん性はなかったという記載を書いていいかどうかです。長野先生はいかがですか。

○長野座長代理

それは書いていいと思います。

○西川座長

川口先生はいかがですか。

○川口専門委員

参考資料には、そこまで記載しないとかいうルールがあるのですか。

○西川座長

今まではどうだったでしょうか。

○横山課長補佐

こういった試験の条件の中で、発生頻度が増加した腫瘍性病変はないというところまでは事実ベースなので書いていただいて、最後の発がん性は認められなかったという結論までは書かないというケースが多うございました。

○西川座長

これまでの記載と合わせて、記載しなくてもよいかなと思いますけれども、よろしいですね。では、そのようにしたいと思います。ありがとうございました。

次が、43ページからのイヌのジクロロプロップPについての慢性毒性試験です。44ページにありますように、この試験で45ページの表29を御覧になったほうがわかりやすいと思うのですが、ここに口腔の病変、潰瘍性歯肉炎等の病変があるのですが、これを毒性と考えるかどうか。それによってADIの値も変わる可能性があるので慎重に審議をしたいと思いますが、毒性にするかどうかについては4名の専門委員あるいは専門参考人から、その病変自体は比較的重篤のように見受けられるので、毒性としたほうがよいという御意見です。したがって、それは事務局案につながるものですが、長野先生はそうではないという御意見です。説明をお願いしますか。

○長野座長代理

この口腔の歯肉炎ですけれども、毒性ということについては私もそう思います。ただし、ADIの設定として適切かどうかと言いますと、この物質は眼に対して強い刺激性があります。したがって、この歯の歯肉炎というのは口腔局所への影響と見たほうが妥当だと思いました。そうしますと、局所の刺激自体をADIに反映させる場合、現在、ADIへの反映の場合には、ヒトへの種差とヒトの種内差で100倍かけておりますけれども、刺激性の場合ですと種間差で10をかけるのは適切でないとは私は思っています。そういう意味からして、ADIの設定としては使わないほうがよいというのが私の意見です。

○西川座長

全身的な毒性ではないので、口腔に限局した病変であるので、ADIの設定には用いないほうがよいという御意見だと思います。今の御意見を聞いて、川口先生はいかがですか。

○川口専門委員

局所の影響でADIが非常に複雑な評価になるというので、それはそうしないほうがいいとは思いますが、その前に例えば、44ページの1行目で事務局案として「全身毒性の無毒性量は」という主語で一文が始まっていますけれども、こういう表現をまず使っているのですかという質問が先に立ちます。それでよければ、長野先生の言ったストーリーは非常にスマートかと思います。

○西川座長

全身毒性という言い方をあまりしてこなかったと思いますけれども、違いますか。

○横山課長補佐

農薬専門調査会の御判断としては、これまでは主に皮膚経由の投与のときに、皮膚の部分にはこういった刺激があるけれども、システミックな毒性としては全身に対する影響は、というふうに書き分けていただいた例がありまして、今回は海外評価書を参照している試験ということもありまして、オーストラリアの記載を参考に書いたものでございます。

○西川座長

問題は、この歯肉の病変が本当に局所的な影響のみで説明がつくかどうかということも議論しないといけないと思います。そのあたりはどうでしょうか。もしそうでもなければ、やはり全身影響の一つと考えるというやり方もあると思うのですけれども、川口先生、御意見をお願いします。

○川口専門委員

それについては、まず頭に浮かぶのは刺激性だろうと思うのですけれども、口腔の病変が刺激性以外にできるかということ、例えば、消化管の不調からとかでも出ることはあると思うので、そういった場合は全身性の影響も可能性はあるとは思いますが、ただ、高橋先生がコメントをされているように、眼に刺激性などがあることから、やはり刺激性のほうが有意だとは思いますが。

○西川座長

刺激性が病変の発現に関与しているとは思っているのですけれども、つまり、それだけで説明できるかどうかということですよ。どうぞ。

○吉田委員

これは評価書評価でちゃんとした報告書が全てあれば、先生方に御判断いただけたと思うのですが、今回は特にジクロロプロップのほうは余りなくて、Pのほうに出るという長野先生の御考察のとおりだと思うのです。Pはげっ歯類もマウスの長期しかないので判断ができていくのですけれども、特にイヌにおいては混餌投与で、もしカプセル投与でこれが出たのであれば、循環で回ったと言わざるを得ないのです。どうも720はかなりシリアスですけれども、240に関してはシリアスという用語は、出たのは1匹ですよ。恐らく物理的な刺激という可能性は高いとは思っているのですけれども、それ以上の判断はできないので、オーストラリアを支持したとか、そういった言い方になられるのかなという

ように思います。

○西川座長

ありがとうございます。どうぞ。

○山添委員

この物質は、評価書で言うと代謝の11のところを開けてもらえますか。代謝の11のところに全身オートグラフィーのデータがあります。表3の最初のところには血漿中濃度、肝臓、腎臓とあって、次の代謝の12ページに皮膚というところがあります。下から4つ目です。

○吉田委員

ジクロルプロップかジクロルプロップPか、どちらですか。

○山添委員

これはジクロルプロップです。Pではないほうです。これはそれしかないのですが、濃度のところを見ると皮膚への濃度分布が非常に高く、時間の経過で最後のほうになっても残っています。

○吉田委員

イヌで1年のジクロルプロップはあるのです。1年のジクロルプロップでは、この変化は出ていないです。

○山添委員

それはそうなのですが、物性的には変わらないので、Pであろうとラセミなので、濃度的には残る。それ以外のファクターはあるにしても、薬物としては皮膚に非常に残りやすいという形質は持っているということは一つバックグラウンドにあるということです。これが直接やっているわけではないのですけれども、ほかの薬物では考えにくいくらい高い濃度が皮膚にあります。

○西川座長

ジクロルプロップPではないけれども、単回投与した場合に皮膚にも高濃度に移行して、それが結構持続しているという結果ですね。これはジクロルプロップそのものではないので、関連づけて考えないほうがよいという考えもあるのですが、いかがでしょうか。

○吉田委員

今まで、これはげっ歯類ですけれども、例えば、げっ歯類で前胃の病変等については局所のというように書き込んできたと思うのです。ですから、もしこれを先生方が全身影響の一環だと御判断いただく場合は、今までは局所の刺激はとってこなかったもので、長野先生がおっしゃっているように、そこと少し齟齬が出てきますので、これは評価書評価なので、これ以上データはないけれども、これをもしとられる場合は大変恐縮ですが一言を加えていただいとるか、それとも長野先生がおっしゃったようにとらないかという御判断をいずれにしろ、表外に少し加えていただくと、今後、次の方の評価のときに大変ありがたいと思います。

○西川座長

確認ですけれども、吉田委員の御意見は、これは毒性と考えるのですか。考えないのですか。

○吉田委員

私は、やはり一番、刺激性の可能性が高いのかなと思っております。用量相関性が、上の用量ではかなり激しいことになっているので、申請者がおっしゃるように歯の生えかえとかいうのはなかなか難しいとは思いますが、私はこれがウサギの眼や皮膚に対して重篤な刺激性と書いてあることが引っかかりまして、やはり局所刺激の可能性が高い。かつ全ての生データを見ている豪州が、これは局所だと言っているということで、海外のリスク評価機関の御判断を私は信頼したいと思っております。

○西川座長

海外の評価を横目で見ながらというのもあると思うのですけれども、米国はこれを毒性ととっていますよね。とっていないですか。

○佐藤委員長

ちなみにMSDSを見ていたのですけれども、刺激性ありみたいな話を書いてあって、取り扱うときにはゴーグル、手袋をするというような注意書きがありましたので、多分刺激性はあるのだろうと思います。ただ、それがどの程度のものなのかは、はっきりはしないです。

○西川座長

眼刺激性試験でも強い陽性ですから、もちろん刺激性はあると思います。ただし、イヌの試験は、米国は潰瘍性歯肉炎をとっているのではないですか。

○横山課長補佐

EPAは歯肉炎については生えかわりの時期にあるという申請者の考えを受け入れるとした上で、無毒性量としては240を無毒性量としております。ですので、一番下の用量の今、御議論いただいている240は毒性影響ではないと判断しております。

○西川座長

なるほど。それが影響ではあっても毒性ではないという考えですか。NOELとNOAELの関係ですよね。御意見をお願いします。

何かどうしたらいいかがよくわからなくなっています。どうぞ。

○川口専門委員

先ほど吉田先生のほうからコメントをいただいたのですけれども、これは1頭のみの変化という記載があるのですか。生データはないけれども、記載があるということですか。1頭のみで潰瘍とかに比べると非常に程度の弱い所見ということであれば、毒性としない方向もありなのかなというふうに気が変わってきたのですが、その辺の資料が何かあるのでしたら御紹介いただきたい。

○西川座長

データを見ることはできますか。

○横山課長補佐

オーストラリアのタブ3の17ページに2つのパラグラフがありまして、2つ目のパラグラフが該当する試験になります。その11行目、“observed in a male dog at 240 ppm”とありますので、1匹という記載です。

○西川座長

1匹だけ潰瘍性歯肉炎があったということですね。程度は軽いと言っても潰瘍はありますね。

○吉田委員

それを引っくり返して、18ページを御覧いただきますと、先ほどの“The NOEL for systemic effects was”というところで、オーストラリアはアドバース判定ではなくて、エフェクト判定になるのですけれども、そこで先ほど事務局の言ったシステミックという表現が出てきて、最終的にはこれをADIの設定根拠にされているということです。

○西川座長

240 ppmの雄1匹における軽度の歯肉の病変を毒性としないという判断になりますけれども、よろしいですか。久野先生はいかがですか。

○久野専門委員

賛成いたします。

○西川座長

ということで、この点については事務局案から少し変更になります。どのように変更になるか、事務局から示していただけますか。

○横山課長補佐

案を作成いたします。1匹の変化であることと局所の刺激による可能性も考えられることから毒性影響とは判断しなかったという文章を加えて、無毒性量を240にすると、そのように作成してみます。

○西川座長

最後でまとめればいいのですけれども、そうするとNOAELの設定根拠の試験はどれになりますでしょうか。

○横山課長補佐

37～38ページの2年間のラットの併合試験の3.64という数字が出てまいります。

○西川座長

今、58ページを見ているのですけれども、もともとADI設定の案2に相当するものですね。ありがとうございます。

では、そのようにしたいと思います。よろしいですね。どうぞ。

○川口専門委員

1点だけ。「全身毒性の」という冠は残るのですか。残さずに「無毒性量は」ですね。

○横山課長補佐

無毒性量と判断していただく中に、局所の刺激によるものという判断が入っていると受け取りましたので、全身に対するというのは書かないで、無毒性量は240と記載をしてはどうかと思います。

○西川座長

そうですね。今までそうしていましたよね。ありがとうございます。

○代田専門委員

誤字の訂正があるのではないかと思いますのですが、43ページの20行目、「雄雄各2例」となっています。

○西川座長

何ページですか。

○濱砂補佐

43ページの20行目です。「雌雄」に訂正いたします。失礼いたしました。

○西川座長

ありがとうございます。慢性毒性/発がん性については以上ですよね。あとは審議済みですが、コメントをいただいたところを中心に説明をお願いいたします。

○岩船係長

46ページの10行目から、12. 生殖発生毒性試験でございます。こちらは中塚先生から、ジクロロプロップ評価書案たたき台についてはコメントございませんというコメントをいただいております。

3世代繁殖試験については審議済みでございます。

47ページの(2) 2世代繁殖試験(ジクロロプロップ、ラット)でございます。こちらにつきましては、23行目の表34に毒性所見が記載されておまして、こちらにつきましては、代田先生から御修正をいただいております。

48ページの表の下の1行目のボックスでございます。代田先生から網かけ部分①ですが、47ページの親のF₁世代の雌の一般状態悪化は、386番の動物でしたら死亡前に症状の変化は認められていませんというコメントをいただきまして、EPAの資料を確認しまして、こちらは削除させていただきました。

網かけ部分②ですが、48ページの表の同じく親のF₁世代の雌の哺育期のF_{2b}でございます。こちらのF_{2a}のデータはnot availableであることは注記していませんかということですが、こちらにつきましては、48ページの一番下ですが、表34の脚注に「F_{2a}のデータは入手できず」と記載させていただきました。

網かけ部分③については、親のF₁世代の雄のところ、48ページの網かけ部分③のところですが、periacinarは小葉辺縁部を表すではありませんかというところでございます。こちらにつきましては、periacinar、細葉周囲性について、小葉中心性と記載した例があったため、その例にしたがいましたということで御確認いただければと思います。

そのほかにつきましても、親のP世代の雌の所見の妊娠率低下や児動物の2,000 ppmの出生率低下などにつきまして、追記をいただいております。

そのほかの生殖発生毒性試験については審議済みでございますので、生殖発生毒性試験は以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

審議済みですけれども、48ページの一番下のボックスに代田先生から3点について確認のコメントが出ておりまして、その御指摘を踏まえて修正されていると思いますが、代田先生はいかがですか。

○代田専門委員

結構だと思います。前回短い時間でもとのデータを見せていただいたので、かなり不備がある状態で私のほうでもコメントを出したものですから、審議済みなのに追記ということで失礼いたしました。

○西川座長

前回ばたばたして十分な審議の時間がとれなかったことは申しわけありません。追加のコメントをいただきまして、ありがとうございます。

それでは、次に遺伝毒性試験について、説明をお願いいたします。

○岩船係長

50ページの25行目からが13. 遺伝毒性試験でございます。前回の審議におきましては、本文の内容が26行目から51ページの12行目までとなっております、ジクロロプロップとジクロロプロップPの内容を分けて記載しておりましたが、増村先生から御意見をいただきまして、ジクロロプロップとジクロロプロップPの結果を総合的に記載した修文案となっております。

35行目のボックスの中に増村先生からのコメントとしまして、ジクロロプロップPの復帰突然変異試験を追加する場合は、この脚注は表36の脚注に移動したほうがいいと思いますということにつきまして、53ページの表36に飛びますが、網かけ部分の試験につきましては最高用量500 µg/プレートでしたので、ガイドラインのクライテリアを満たしていないということなどもありましたので削除して、脚注も削除したところでございます。

51ページの1～3行目に関しましては、増村先生のコメントが4行目にございまして、ジクロロプロップPの追加の復帰突然変異試験として、California EPA page 6, GENE MUTATIONの項の最初の試験を追加してはどうでしょうか。最高用量5,000 µg/プレートで陰性。追加する場合はこの段落は不要となります。

こちらにつきまして、53ページの7行目から記載している表36の中の一番上の項目の復帰突然変異試験でございます。処理濃度が5,000 µg/プレートまで行われている試験でして、こちらを追記させていただきましたので、51ページの1～3行目を削除させてい

いただきました。

51ページの5～11行目に関しまして、増村先生から御修文をいただいております。

51ページの13行目のボックスで、増村先生から審議後のコメントでございます。①としましては、ジクロロプロップとジクロロプロップPの結果を総合的に評価した場合の案です。ジクロロプロップのチャイニーズハムスター骨髄のSCEの試験の陽性、こちらは53ページの表35の一番上のSCE試験の網かけの部分の陽性というところです。こちらをジクロロプロップPのチャイニーズハムスターの骨髄の染色体異常試験の陰性、こちらが54ページの表36の追記した部分の*in vivo*の染色体異常試験で陰性の結果の試験でございます。こちらと、ジクロロプロップとジクロロプロップPの小核試験の陰性でカバーしたほうがいいのではないのでしょうか。また、ジクロロプロップPの復帰突然変異試験が不適切だった場合、ジクロロプロップの復帰突然変異試験の陰性5,000 µg/プレートでカバーしますということを踏まえまして、追記又は削除させていただいているところでございます。

①につきましては、【事務局より】といたしまして、ジクロロプロップPの復帰突然変異試験の用量について、EPA評価書で確認しまして、最高用量が500 µg/プレートでしたので、参考資料として、増村先生にお示しいただいた修文案に追記などを行いました。

それに対しまして、増村先生から、ジクロロプロップPの追加の復帰突然変異試験として、先ほど申し上げましたが、California EPAのデータサマリーの試験を追記してはどうでしょうかということで、追記させていただいています。

石井先生からのコメントですが、52ページのボックスの中の一番上でございます。ジクロロプロップPの復帰突然変異試験は参考資料ということで良いと思います。増村先生が提案されているCalifornia EPAのデータサマリーに記載されている復帰突然変異試験を追記する案でいいと思いますということに対しまして、表36に追記させていただいているところでございます。御確認いただければと思います。

増村先生のコメント②が51ページのボックスの中の②でございます。先ほど御説明しました表35の網かけ部分は53ページの一番上のところの*in vivo* SCE試験の陽性の結果で、最高用量が1,780 mg/kg体重は死亡が出ており採用しないという考えもあります。しかし、EPA評価書②で「明確に用量依存性を伴う増加」としており、中間用量でも増加しているとわかるので、EPA評価書②のとおり、陽性と評価するのが適当と考えます。

こちらのコメントに対し、【事務局より】としまして、SCE試験 (*in vivo*) において陽性であったことから、増村先生にご指示いただいたCalifornia EPAデータサマリーに記載されていたジクロロプロップPの染色体異常試験 (*in vivo*) を追記しまして、試験結果は陰性でした。

石井先生からは、ジクロロプロップPの染色体異常試験確認しました。記載についても本データを使ってジクロロプロップのSCE試験をカバーするということで承知しましたというコメントをいただいております。

表35のジクロロプロップの試験結果概要についてですが、52ページの一番下の*in vitro*の染色体異常試験の結果のところ、一S9の「擬陽性」の「擬」に関しまして、西川先生から「疑」ではないかと修正をいただいております。こちらにつきまして、この字で問題がないか増村先生に御確認いただければと思います。

53ページの表の下の方の6行目のボックスでございます。増村先生からコメントをいただいております。追加の復帰突然変異試験として、California EPA page 6, GENE MUTATIONの項の最初の試験を追加してはどうでしょうかという先ほどのコメントと同じでございます。最高用量5,000 µg/プレートで陰性という結果となっております。また、EPA②の試験も本当は5,000 µg/プレートで実施されている可能性があるので参考資料として残してもよいのですが、混乱を避けるために削除でもよいかもしれませんというコメントをいただきまして、表36のEPA②の試験、網かけ部分の試験について削除させていただきます。

遺伝毒性試験までは以上でございます。よろしくお願いします。

○西川座長

丁寧に説明をしていただきまして、ありがとうございます。修正自体はそれほどでもないのですが、本文あるいは表で修正されたことについて、とりあえず増村先生から追加の説明をお願いできますか。

○増村専門委員

細かいことを色々と言ったのですけれども、よく整理していただいて反映されていると思います。要点としましては、ジクロロプロップとジクロロプロップPのデータを個別にではなくて、まとめて総合的に見るという形で編集というか修文をしたということです。

あとはCalifornia EPAの資料から、不足していると思われる試験を2つ追加させていただきました。要点としてはジクロロプロップPの*in vivo*試験、SCE試験で1つ陽性がありまして、これをどう判断するかというところで、今回の修文案ではジクロロプロップ及びジクロロプロップPのマウスの小核試験が陰性であること。ジクロロプロップPのチャイニーズハムスター骨髄の染色体異常試験が陰性であること。ジクロロプロップPの優性致死試験が陰性であることと、それ以外は*in vivo*試験が全て陰性ですので、結論としては、ジクロロプロップ及びジクロロプロップPについては生体において問題となる遺伝毒性はないという形でまとめさせていただきました。

あと、擬陽性は私はどちらでもいいと思うのですけれども、equivocalという意味でまとめていただければいいと思います。

○西川座長

これは事務局にこれまでの記載ぶりを確認していただきたいと思います。

○横山課長補佐

前例を確認します。

○西川座長

お願いします。

今、増村先生に要点を説明していただきましたので、特に問題はないかと思います。
石井先生、いいですか。

○石井専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、次に食品健康影響評価について、説明をお願いします。

○岩船係長

55ページからⅢ．食品健康影響評価でございます。

5～9行目でございますが、ジクロロプロップのマウスを用いた発がん性試験及び神経毒性試験並びにジクロロプロップPのラットを用いた慢性毒性試験、発がん性試験及び繁殖試験の情報が不足しているが、ジクロロプロップ及びジクロロプロップPの毒性及び体内動態が類似していることから、両者の毒性試験成績を総合的に評価することが可能であると判断したというところの記載でございます。

こちらにつきまして、中塚先生から9行目のボックスでございますが、APVMA評価書に繁殖予備試験成績が記載されているので、情報がないというのは少し言い過ぎだと思います。情報が不足あるいは欠如しているぐらいで如何ですか。というコメントを踏まえまして、修文させていただいております。

その下の10行目の【事務局より】といたしまして、5～9行目の記載について、ジクロロプロップのラットを用いた2年間発がん性試験、マウスを用いた78週間発がん性試験の扱いについて等の事前にいただいたコメントを踏まえ、修正を行いました。ジクロロプロップについては、2年間発がん性試験、マウスを用いた78週間発がん性試験が参考資料となった場合、発がん性を評価できる試験はラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験のみとなります。ジクロロプロップPについては、マウスを用いた78週間発がん性試験がありますが、最終的にジクロロプロップの発がん性について評価できるかご検討下さい。ということに対しまして御意見をいただければと思います。

12～21行目に関しまして、ジクロロプロップ又はジクロロプロップPの動物体内運命試験について記載しておりまして、主に尿に排泄されておりまして、尿や臓器の主要成分は未変化体という結果となっております。

22～25行目に関しましては、植物体内運命試験の結果を記載しておりまして、主な成分は未変化のジクロロプロップ及びジクロロプロップの抱合体で、小麦の試験におきましては茎葉中において代謝物M1とM2が認められておりますが、いずれも10%TRR未満となっております。

26～27行目が作物残留試験でございまして、ジクロロプロップを対象化合物とした作

物残留試験の結果、最大残留値はりんご（果実）で0.038 mg/kgという結果でございました。

28行目から56ページの3行目の記載につきましては、長野先生から3行目のボックスの中のコメントで、主な影響について、1）主な影響に腎臓、例えば「腎臓（間質性腎炎等）」を加えた方がよいと思います。2）ADIのエンドポイントとして胆汁うっ滞を採用した場合は「肝臓（肝細胞肥大、壊死等）」を「肝臓（肝細胞肥大、壊死、胆汁うっ滞等）」とした方がよいと思いますということを踏まえ、修文させていただいているところでございます。

5～6行目につきましては、2世代繁殖試験の結果についても追記させていただいているところでございます。

56ページの8～14行目につきまして、14行目の下の増村先生のコメントを踏まえまして、追記させていただいたところでございます。増村先生のコメントとしまして、本剤を含む数種のchlorophenoxy herbicidesについてIARCがgroup2Bとしています。これをふまえて、ジクロロプロップP海外評価書では、概要や発がん性の項でヒト発がん性の懸念について議論しており、懸念はないと考察しています。本評価書でもどこかに考察又は引用の形で言及しておく必要があると考えます。記載の必要があるかどうか、記載する場合は評価書のどこがよいか、ご議論ください。記載する場合はreferenceをつけてください。

これらのコメントに対しまして【事務局より】としまして、EFSAとAPVMAの評価書を引用しまして追記しましたが、IARCのgroup2Bの農薬は、ほかに2,4-Dなどがありまして、これまで評価書には特段の記載をしておりませんので、扱いについて御検討をいただければと思います。

16～17行目でございますが、農産物中の暴露評価対象物質について、ジクロロプロップ及びジクロロプロップPと設定させていただいております。

18～20行目に関しましてですが、ジクロロプロップ及びジクロロプロップPの無毒性量などは表38、こちらは60～65ページの表でございます。単回経口投与等と考えられる毒性影響等は表39でございまして、こちらは66ページに記載されております。

56ページの22行目から57ページの11行目までですが、こちらがADIについての記載となっております。案1が先ほどのイヌのジクロロプロップPの慢性毒性試験の口腔所見を毒性所見とした場合のADIの設定根拠を記載しております。

下の案2でございますが、案1を採用しない場合はジクロロプロップのラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験を設定根拠としまして、ADIが0.36 mg/kg体重/日と設定したと記載しております。

これにつきまして、【事務局より】として、①と②についての案を記載しましたので御検討くださいということに対しまして、山手先生からは案1を支持しますが、案2を採用する方法もあると思います。部会の判断に一任しますというコメントをいただきま

した。

○西川座長

もうそれは終わっていますから、飛ばしてください。

○岩船係長

13行目からはARfDの記載となっております、ジクロルプロップのマウスを用いた一般薬理試験を設定根拠としまして、ARfDが0.3 mg/kg体重と設定したと記載しております。

食品健康影響評価は以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

55ページの5～7行目にかけて、中塚先生のコメントで情報がないというのは言い過ぎで、不足しているくらいがよいということで、それを踏まえて修正がなされております。

10行目、これについても既に議論が終わっていると思いますが、マウスの発がん性試験を参考資料とした場合、発がん性試験に関してはラットを用いた併合試験のみとなることについて、どのように扱ったらよいかということですが、実質的にはマウスも発がん性なしという結論になると思いますが、これまでどおりの記載に合わせると、その点については書いてこなかったということです。特には問題にならないとは思いますが、長野先生はいかがですか。

○長野座長代理

Pの試験もありますし、先ほど参考資料にしてしまいましたけれども、ジクロルプロップ自体の試験も一応あるので、評価できるとしていいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。よろしいですね。

55ページの29行目から56ページの2行目にかけて、これは主な毒性について、もう少し追加したほうがよいという長野先生のコメントを踏まえて修正されております。特に問題ないかと思います。

○長野座長代理

胆汁うっ滞を追加していただいたのですが、胆汁うっ滞をエンドポイントにした試験が2つとも参考資料に落ちてしまいましたので、胆汁うっ滞はなくてもいいかもしれません。

○西川座長

ありがとうございます。胆汁うっ滞は削除ということにしたいと思います。

56ページの8～14行目にかけて、これは追記という事務局の提案です。14行目からの増村先生のコメントを踏まえてのことで、IARCでgroup2Bとなっている。ただし、疫学的には特段の懸念はないという記載があるので、それを追記したらどうかということで

記載がなされております。特に問題はないかと思うのですけれども、増村先生はいかがですか。

○増村専門委員

何かここにいきなり追記すると違和感があるような気もしますが、ほかの専門調査会ですと海外評価書での評価の項目があったり、あるいはヒト疫学の項目があったりするのですけれども、農薬の評価書はそういう項目がないものですから、入れるとしてもどこに入れるのだろうという気がするのと、あと結論が問題はないということでもありますし、確かに2,4-Dのときにこれは議論にならなかったもので、議論したということで議事録とかに残した上で、もう追記しないというのも一つと思います。

○西川座長

議事録に残るから、あえて記載する必要もないという可能性があるということですね。いかがですか。

○横山課長補佐

今回御指摘がありまして、仮に記載するとしたらということで作った案文を記載しましたが、増村先生からも今、御説明いただいたとおり、これまでこういった対応をしていないこともありますし、IARCとは使っているデータも違いますので、議事録に残していただくにとどめることではいかがでしょうか。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

恐縮ですが、私も増村先生のを見て、IARCをチェックすると、これはワーカーなのですね。私たちは食品健康影響評価をしておりますので、グリホサートのときもそうでしたけれども、そのところは気をつけなければいけないかなと思いました。

○西川座長

したがって、ここに追記する必要はないという御意見ですね。そのようにしたいと思います。よろしいですね。議論自体は議事録に残りますので、あえて評価書には記載しないということにしたいと思います。ありがとうございました。

その他はよろしいですか。ADIについては案2で行くということで決まっておりますので、今の時点で何か御意見があれば、お願いいたします。

○横山課長補佐

1点、申しわけございません。評価書の63ページを御覧いただいてもよろしいでしょうか。記載に少し漏れがありました。63ページのエンドポイントの一覧表のイヌです。ちょうど真ん中くらいにあるイヌ、これはラセミ体のほうのイヌの試験です。亜急性のほうを見ていただきますと、無毒性量3というのがありまして、今、ADIの設定根拠は3.6とおっしゃっていただいています、より小さな値がございましたのをこぼしておりました。その下の1年の試験を御覧いただきますと、8という無毒性量がありまして、いず

れもエンドポイントが腎臓関係ということです。

用量を見ていただきますと、亜急性は3の次が12、長期のほうは3の次が8ということで、用量設定の差ということで、総合評価をしてもよろしいようでしたら、食品健康影響評価のところにその旨の一文を入れさせていただきたいと思うのですけれども。

○西川座長

確かにそうですね。90日とは言え、一番小さいNOAELですので、それを使わないという理由をはっきり書いたほうがいいと思います。1年間の試験で90日と同じドーズレベル3を使っておりますので、より長期の試験で担保できるという点から総合評価してよいと思います。いかがでしょうか。では、その一文をどこかに加えるということをお願いします。

全体を通して何かございますでしょうか。山添先生、どうぞ。

○山添委員

今回の薬物にダイレクトではないですけれども、今回のようにステレオアイソマーの片一方だけのものとラセミ体のデータをミックスして評価をしていて、今回のADIの場合、結局は案2でラセミのデータを含めてとるから問題はないと思いますけれども、片一方のアイソマーだけのデータから来た場合に、もう一方のアイソマーのデータを評価していないと言われるようなことはないのか。こういう場合の評価の原則で何かルールが農薬であったのでしょうか。

○西川座長

私は記憶にないです。

○山添委員

僕の記憶ではないのですが、こういうことは以降にもあらわれてくると思うのですけれども、片一方のアイソマーだけに毒性があって、特に今回の場合、口腔の場合はPにしないのですね。少なくとも評価書上は。そうすると、そういうものをとることがいいのかどうかというのはここでなくて、今後別のときになると思うのですけれども、何かのときに議論をしていただくとありがたいと思います。

○西川座長

非常に重要な点だと思いますので、どこで議論をすれば。

○山添委員

ここで何か言っておいていただければ、別のところでまた。

○西川座長

なるほど。ただいまの山添先生の御指摘について何か御意見は、與語先生、吉田先生はいかがですか。

○與語座長代理

私はどちらかと言うと、毒性よりも生物影響のほうですけれども、確かにアイソマーによって活性が大きく変わることがあったりとか、製剤中と環境中でアイソマーの比率

が変わったりということもあったりして、そのことでいろいろな影響が変わる場合と変わらない場合があるので、一概に一般論ではなかなか言えないなと思います。

○西川座長

吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員

やはりアイソマーは、普通は生理的な作用が変わることが多いので、考慮しなければいけないのですけれども、それが全ての剤において、きちんと考慮できるデータがあるかと言うと、そういうわけでもありません。データがある場合はそのことを頭に入れて議論しなければいけないのですけれども、常に1：1のラセミ体ではなくて、その比率がいろいろ変動していたり、そのデータがなかった場合は議論が困難です。あとは実際に使う剤がどういうものであるのか。それと極端にアイソマーの比率が変わったもので評価していないかということは頭に入れておかなければいけないと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

篠原先生、加藤先生、動物代謝のほうへの影響といいますか、何かコメントはありますか。

○篠原専門委員

やはり、その剤によって大分状況が変わると思いますので、そういうものがあつたときには、必ず注目するというにすることにするしかないのかなと思います。

○西川座長

加藤先生はいかがですか。

○加藤専門委員

ラセミとR体、S体とかでも変わるときは変わりますので、一般論として語られるものではないと思いますので、注意するというにとどめるしかないかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

○増村専門委員

今の山添先生の御指摘は非常に今回悩んだところでして、遺伝毒性試験では当初、ジクロロプロップとジクロロプロップPを別々に評価する形でまとめていただいたのですが、確かに海外評価書を見ましても、ほかの毒性につきましては両方を総合的に見るという形をディスカッションしているのですけれども、遺伝毒性試験はそこに含まれていません。海外評価書の場合、評価対象物質はジクロロプロップPになりますので、そちらのほうでクリアできていればいいという形でまとめてあります。

試験の年代も遺伝毒性試験自体はジクロロプロップのほうが古くて、それに補足するような形でジクロロプロップPを評価するためにPの遺伝毒性試験を追加したような形でまとめてありますので、今回ジクロロプロップを遺伝毒性で評価するとなったときに、

やはり不備の試験が出てきてしまって、しかもそれは今後、海外ではもうやられないだろうと思われる中で評価しなければいけなかったのも、最終的にはまとめてという形をとりましたけれども、そのときは確かに今おっしゃられたようなところは非常に気になるところで、最終的には今、出ているデータを見る限り、欠けはあるのですけれども、この2物質の遺伝毒性が明らかに違うというプロファイルが出てきているようには見えなかったのも、まとめて両方とも評価するという形を苦肉の策でとらせていただいたということがありますので、ある程度そこは考慮したということです。

○西川座長

ありがとうございます。ジクロロプロップもジクロロプロップPも遺伝毒性に関してはそれほどプロファイルに差がないということくらいは言えそうなので、この剤については大丈夫かなと思います。ただ、一般論として全てそれでいいかどうかということについては、また今後の検討課題になるかと思います。ありがとうございました。

○吉田委員

1点だけ。文言の修正をお願いしたいと思ひまして、56ページの1行目に長野先生から「尿（比重減少）」と書いてあるのですが、この対象がジクロロプロップ及びジクロロプロップPの投与によるということなので、ざっくり大体肝臓と腎臓なので、尿はできれば、恐らく腎臓のセカンダリーの可能性もあるので、全く同じ毒性でないという苦肉の策ということもございますので、尿は削られたらいかがでしょうか。

○西川座長

ありがとうございます。

長野先生、よろしいですか。

○長野座長代理

はい。

○西川座長

ありがとうございます。それでは、「尿（比重減少）」も削除ということにしたいと思います。

それでは、結論に行ってよろしいでしょうか。

それでは、本日の審議を踏まえまして、ジクロロプロップの一日摂取許容量（ADI）につきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である3.64 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.036 mg/kg体重/日とし、急性参照用量

（ARfD）につきましては、マウスを用いた一般薬理試験の最大無作用量である30 mg/kg体重を安全係数100で除した0.3 mg/kg体重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

ありがとうございます。

それでは、今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書を整えまして、今回は追記部分もございますので、もう一度きれいにしたものをメールでお送りさせていただいてもよろしいでしょうか。

○西川座長

そのようをお願いいたします。

○横山課長補佐

よろしくお願いいたします。

○西川座長

それでは、次に移りたいと思います。農薬フェニトロチオン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。

○高嶺専門職

それでは、資料3をお願いいたします。フェニトロチオンでございます。

今回は農薬登録申請に係る評価依頼に関しまして、第2版の御審議をお願いいたします。あわせまして、急性参照用量の設定についても御検討をお願いいたします。今回、作物残留試験が提出されておりまして、海外資料からヒトの急性試験を追記してございます。

資料3の4ページをお願いいたします。審議の経緯でございますが、最初に御審議いただきましたのが2011年11月でございまして、旧評価第四部会で御審議いただいたものでございます。

5ページ、今版につきましては、2017年、本年の1月24日に厚生労働大臣から残留基準設定に係ります食品健康影響評価について要請があったものでございます。

13ページの23行目に6. 構造式をお示ししてございます。

7. 開発の経緯でございますが、この剤は有機リン系の殺虫剤でございます。作用機構でございますが、酵素の働きでオクソン体となりまして、コリンエステラーゼと結合することで酵素活性を低下させ、神経伝達機能を阻害するということになってございます。

14ページからⅡ. 安全性に係る試験の概要でございます。

11行目から1. 動物体内運命試験でございます。

14行目からのラットのa. 血中濃度推移でございますが、こちらの表1の血中薬物動態学的パラメータにつきまして、玉井先生から御意見を頂戴しております。28行目の下のボックスが玉井先生のコメントでございます。この表1につきまして、フェニトロチオン、リンに標識したものと炭素に標識したものを記載してございます。同じ15 mg/kg体重の投与量にもかかわらず、 C_{max} 及びAUCの値が大きすぎるという御意見をいただいております。こちらですけれども、標識体の違いによって C_{max} 及びAUCの値が大きく異な

る理由について確認をする必要があると御意見をいただいております。

連動しまして、表 5 の中の $C_{\max}$ 、AUC も確認が必要だと思いますといただいております。表 5 と言いますのが 19 ページの下のほうにございます、マウス、ウサギ、イヌ、モルモットで行いました数種の動物で行った試験の血中薬物動態学的パラメータのことでございまして、こちらのマウス、ウサギ、イヌにつきましても投与量が 15 mg/kg 体重と同じものでございますが、 $C_{\max}$ 、AUC の値に違いがあるということで、動物種間の違いについても問い合わせをしておりました。

机上配布資料 2 をお願いいたします。1 ページの回答の 1 ～ 2 行目につきまして、まず標識体の違いによる $C_{\max}$ 、AUC の値が異なる理由について申請者から回答がまいっております。リンのほうは総放射能濃度、炭素のほうは親化合物、フェニトロチオンの濃度から算出したものであるという回答が来ております。それによって濃度の値のほうに違いがあるという回答になっております。

評価書の 15 ページにお戻りいただきたいのですが、加藤先生から、この件について同様にコメントをいただいております。玉井先生のご指摘について、標識体の違いでの $C_{\max}$ や AUC の比較ですが、確かに差が大きいと思います。ほとんどが代謝されて尿中に排泄されていますので、リンを含む代謝物 S や R、炭素を含む代謝物 G や Gb などの挙動が異なることによって、このような差が生じている可能性も否定できませんとコメントをいただいております。

こちらにつきましては、行ったり来たりで申しわけありませんが、机上配布資料 2 の 1 ページの下から 4 行目に申請者から回答がございまして、フェニトロチオンはリン酸基とフェニル基間のエステル結合の大部分が体内で開裂しまして、リンで標識したものは主にこちらの代謝物名でいきますと R と S としまして、炭素のほうは主に G とその抱合体として尿中に排泄されるということで、総放射能濃度の差が R、S、G の排泄の違いにより血中濃度に差が生じたものと考えられるとコメントが来ております。

机上配布資料の 2 ページでございしますが、動物種間で異なる理由についてということにつきましては、代謝速度の差によるものと考えられたという回答がまいっております。これらの申請者からの回答に基づきまして、机上配布資料 2 の 3 ページと 4 ページに修文をした案を御提案しております。

3 ページのほうに表 1 で事務局修正としております。親委員の先生の御指示により、標識体の炭素のほうで、フェニトロチオンを測っているということで、未変化体という言葉を入れるという御修正です。こちらにつきましては TLC で分析しておりますので、脚注に「TLC 分析でフェニトロチオンを検出」と追記するという案を御提案させていただいております。また、測っているものが違うということを本文中に追記をしております。

4 ページにつきましても同様に測っているものが違うということを本文中に記載した上で、表 5 の炭素のほうはフェニトロチオンそのものを測っているということで未変化

体を追記、TLC分析で測ったということを脚注に記載するという修正案をお示ししてご
ざいます。

評価書にお戻りいただけますでしょうか。分布の試験でございます。16ページの表2
でございますが、加藤先生から血漿の値があるものは記載していたと思いますので、追
記をお願いしますとコメントをいただいております。確認いたしまして、血漿について
値が記載されているものにつきまして、追記をしております。

また、Cの一番下のラベル体ですが、網かけの部分がございまして、消化管内容物とい
うものにつきましては、最近の評価書のまとめ方に合わせて削除しております。御確認
をいただければと思います。

19ページ、1行目の下に【事務局より】というボックスを作っております。その他
の動物という項目ですけれども、この項にヒトの記載というものを前版ではまとめてお
りました。ヒトの薬物動態試験というものは、14. その他の試験にヒトの試験を書いて
いるのですけれども、そちらの4日間の試験において検討されたものでございまして。
ですので、そちらと合わせて14のほうに記載を移しているということでございます。

19ページの2行目からのその他の動物、マウス、ウサギ、イヌ及びモルモットにつ
きましては、先ほど御説明させていただいたとおり、表5については申請者の回答ど
おりの修正案をお示しいたしました。

20ページの表6でございます。21ページに修正前の表が書いてあるのですけれども、
篠原先生から、表6のモルモットの値でございますが、こちらは雄が2つ記載されてお
りまして、網かけをした部分です。右列の数値につきましてはICRマウスの雄のデー
タであると御指摘をいただきました。確認しましたところ、そのとおりでございま
したので、表の枠線を移しまして、網かけの部分を雌と一緒にICRマウスの値として記
載を変更いたしました。加藤先生からは、篠原先生の御指摘どおりに修正していただ
ければとコメントをいただいております。

21ページの6行目の下【事務局より】のボックスでございます。7行目からの③排泄
の試験でございますが、前版ではマウスの試験が分けて記載されておりました。23
ページのボックス内にa. マウスとb. モルモット、ウサギ、イヌ、ヒトというふうにマ
ウスだけ別個に書かれていたのですけれども、ほかの項目と同じように一つにまとめ
まして、記載をいたしました。ヒトにつきましては先ほどと同様に、その他の試験で
実施された内容ですので、その他の試験のほうに移してございます。

22ページの表7につきまして、一番上に尿中排泄率の網かけをしたところござい
ますが、玉井先生から御修正をいただきまして、不等号の向きを修正しております。

動物体内運命試験につきましては以上でございます。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。

14ページの28行目からの玉井先生のコメントで、 C_{max} とAUCの値が標識体によって差

が大きすぎるということ。それについて事務局から机上配布資料2を用いて説明がありました。その説明を聞いた後で加藤先生の御意見を伺いたいのですが、いかがでしょうか。

○加藤専門委員

この説明で結構だと思います。修文案も確かにリンのほうとカーボンのほうで測っているものが違うということを明記していただければ、わかりやすいので、そちらでよろしいかと思います。

○西川座長

それで修正案としては机上配布資料2の3ページにあるような脚注をつけて、さらにCを標識したものについては未変化体という括弧書きの追記をするということですが、この点についてもいかがですか。

○加藤専門委員

結構だと思います。

○西川座長

よろしいですね。では、そのようにしたいと思います。

主な点は机上配布資料2の2ページにありますように、動物種間で C_{max} 及びAUCの値が大きく異なる理由について。これについても申請者からの回答があって説明をしていただいたのですが、加藤先生、その回答についてはいかがでしょうか。

○加藤専門委員

代謝に関しては種差はありますので、その点に関してはこの回答で納得できるかなと思います。

○西川座長

ありがとうございます。よろしいですね。

あとは16ページの表2に血漿の値を追記する。これは17ページの冒頭にありますように、加藤先生のコメントを踏まえた上での修正です。表5も机上配布資料2に記載のあるように事務局案の修正案が出ておりますが、加藤先生、これについてもいかがでしょうか。

○加藤専門委員

結構です。

○西川座長

大丈夫でしょうか。あとは表の記載ミスといいますか、21ページの表6について、モルモットの雄が2つ並列してあったのですが、1つはマウスのデータであったので、そのように修正するという事です。22ページの表7については、尿中排泄率の不等号の向きが違うという玉井先生の御指摘を踏まえて修正がなされているということです。よろしいでしょうか。

続けて説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

それでは、25ページ2. 植物体内運命試験でございます。

(1) 水稻の試験でございます。26ページの表9をお願いいたします。表9中の波線部分の数値につきまして、吉田先生から数値の御修正をいただいております。非抽出画分の数値でございますが、大なり小なりと書いた数字は違和感のある書き方ですと吉田先生からコメントをいただいております。こちらは報告書のほうを確認しましたところ、ちゃんとした数値が書かれておりましたので、報告書のとおり数値を修正してございます。御確認をいただけたらと思います。

27ページの2行目から(2) トマトの試験でございます。本文中につきまして、吉田先生から御修文をいただいております。より適切な内容になるようにとの御修文でございます。同じページの表10、表11につきましても数値の御修正をいただいております。

28ページの5行目から(3) ぶどうの試験でございます。15行目の「Geの抱合体」という表現につきまして、Ge自体が抱合体であるということで、「グルコースにさらにグルコースが結合した代謝物」という表現のほうが適切ではないかと御意見をいただいております。そのとおりに修正してございます。

その下の表12の脚注を御覧いただきたいのですが、2)でございます。溶媒抽出に用いたものが「アセトニトリル及びメタノールで抽出」と書いてあるのですが、こちらはもう一つ、アセトニトリルと0.1N塩酸の混合液で行いました抽出というのもございます。そちらを書いていなかったのですが、表の数字自体はこれら3つの抽出を合わせたものを記載しております。脚注と中の数値が合っていない状況でございました。吉田先生からはアセトニトリル及びメタノールで抽出した部分につきまして、数値の御修正をいただいております。この数値の御修正に合わせて、mg/kg、総計のほうを事務局で修正しております。こちらを案1として御提案をしております。

案2といたしまして、事務局修正としております。こちらにつきましては、先ほどの3つ目の溶媒、アセトニトリルと塩酸の混合液についても脚注に追記した上で数値の修正は行わず、そのままにするという案でございます。案1と案2のどちらがよろしいか御検討をお願いできればと思います。よろしくお願いいたします。

29ページの10行目に吉田先生から修文をいただいております。24行目につきまして、Eは土壌でも認められているということで修正をいただいております。

30ページの表14につきましても、数値の脚注への対応が適切ではないということで御修正をいただいております。

32ページにつきましても、1行目を吉田先生に御修文をいただいております。

32ページの16行目からの(1) 加水分解試験①でございます。24～25行目の吉田先生からいただきました御修文でございます。pH 5及びpH 7のところですが、P-Oを消してメチル側のリン酸エステル結合、又はP-Oメチル結合とも言えるということで、25行目のpH 9のところですが、ニトロトリル側のリン酸エステル結合はP-Oアリアル結合と

いう言い方もできるとコメントをいただいております。こちらのP・Oアリアル結合という言い方ですが、動物体内運命試験におきましては、P・Oアリアル結合という表現を用いておりますので、合わせたほうがよろしいかということについて御確認をいただければと思います。お願いいたします。

33ページの2行目から(2)加水分解試験②でございます。こちらにつきましても吉田先生から御修文をいただいております。10～11行目につきましての修正は先ほどの試験と同じ修正でございます。11行目の網かけ部につきまして、こちらもP・Oアリアル結合にするかという点について御確認をいただければと思います。

34ページにつきましても吉田先生から御修文をいただいております。

35ページの3行目から始まります(4)水中光分解試験②でございます。表19につきまして、吉田先生から数値の御修正をいただいております。

37ページの2行目から(1)作物残留試験でございます。こちらは今回、作物残留試験の成績が一部追加されてございます。5～7行目にかけて追記をしてございますが、こちらは最近の評価書の記載に従いまして、可食部だけでなく、全ての作物で最高値というものを追記してございます。可食部における最大残留値につきましては、前版から変更がなく、みかん(果皮)でございました。

こちらの作物残留試験につきまして、與語先生からコメントを頂戴しております。10行目の下のボックスでございます。別紙3の後ろのほうについております作物残留試験ですが、一部の作物で抄録に記載があるけれども、評価書案には書いていないものがありますとコメントをいただいております。こちらにつきましては、初版時に登録又は申請された使用方法から逸脱した試験については記載しないという整理がなされておりますということでございまして、與語先生から、評価書には最低限登録基準がある使用方法が掲載されていればよいと思いますとコメントをいただいております。

42ページの19行目の下の【事務局より】というボックスでございます。本剤につきましては、暫定基準が設定されておりまして、暫定基準が設定されている剤につきましては、厚生労働省が暫定基準を見直した後に暴露量を確認するということになっております。前版では(5)推定摂取量の記載がございましたが、ルールに従って今回削除させていただきます。御確認をお願いいたします。

植物、環境関係は以上でございます。よろしくをお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず26ページからです。表9について、吉田先生から数値に少し違和感があるので確認してほしいということで確認したところ、もう少し正確な数値の記載があるということなどから修正がなされております。ありがとうございました。

27ページにつきましても細かい点が3行目、12行目、表10につきましても数値の修正が吉田先生の御指摘を踏まえてなされております。表11についても同様です。28ページ

につきましては、15行目、このGc自体が抱合体であるので、抱合体の抱合体という表現はおかしいという御指摘を受けて修正がなされています。吉田先生、これでよろしいでしょうか。

○吉田専門委員

これで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

次に28ページの表12について、案1と案2が記載されていて、案1についてはアセトニトリル及びメタノール抽出に関するデータで、案2はさらに加えてメタノール並びにアセトニトリル及び0.1N塩酸で抽出。こういう脚注をすれば、数値の変更は不要であるというような説明があったかと思いますが、案1と案2について、どちらが適当であるかについて御意見をいただきたいと思います。吉田先生、いかがでしょうか。

○吉田専門委員

きちんと何の数値であるかがわかっていれば、案2のほうで問題ないと思います。より徹底的に抽出しているということで、それでいいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

與語先生もよろしいですか。

○與語座長代理

そのとおりで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

29ページ以降に細かい記載整備のような修正が吉田先生から出ておりまして、30ページも脚注についての記載整備です。次の環境のほうに移って、32ページの加水分解試験①ですが、24～25行目にかけて29行目からのボックスで吉田先生から、P-Oメチル結合について修正案が出ておりまして、一つ御意見をいただきたいのは、25行目のニトロトリルを動物のほうでは、P-Oアリール結合という言い方をしているので、できれば植物と動物を合わせてはどうかという御意見だったかと思いますが、吉田先生はいかがでしょうか。

○吉田専門委員

それで動物側に合わせて、P-Oアリール結合という言い方で問題ないと思います。そうすると、メチルのほうもP-Oメチル結合と同じような形に合わせていただくのがいいかと思います。

○西川座長

そうですか。與語先生はいかがでしょうか。

○與語座長代理

今、吉田先生がおっしゃったとおりでよろしいかと思います。

○西川座長

では、そのように修正をお願いしたいと思います。ありがとうございました。

33ページにつきましても同様に11行目にニトロトルイルとあるのですが、これもP-Oアリアルということですね。ありがとうございます。

34ページについても細かい記載整備が吉田先生から出されておりました、そのようになっているかと思います。35ページの表19の数値の修正は3桁以下をカットですね。ありがとうございます。

あとは特になかったかと思うのですが、42ページに当初は表23として全体の推定摂取量についての表があったのですが、43ページの8行目からのボックスにありますように、これは最近の記載に合わせて削除したということです。

そのほかにこれまでのところで何かございますか。どうぞ。

○代田専門委員

データは専門ではないのでわからないのですが、例えば、動物の呼び名なのですが、恐らく動物用医薬品との関係があって呼称が農薬のほうとは違う呼び方になっているのではないかと思うのですが、37ページの①には乳汁移行試験がございます。ここでは乳牛と使われているのですが、その後ろの39ページに行きますと、泌乳牛という呼び方になっております。どちらも搾乳をして乳の中の残留量を測定している試験のようですので、対象としている動物、家畜の呼び名は同じにしておいたほうがいいのではないかと思います。

もう一つ、鶏は、これもなかなか難しいところはあるかと思いますが、農薬の評価書のほうでは「ニワトリ」と片仮名書きになっていますが、ここの残留性のところでは漢字の「鶏」という書き方になっています。同じ評価書なので、できるところは少し統一をしたほうがよろし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す。

この辺は全くわかりませんので、事務局からお答えいただきたいと思います。

○横山課長補佐

合わせられるところについては合わせます。代田先生の御指摘どおり、動物用医薬品の承認の関係でどうしてもこだわる用語があると聞いておりますが、部会が終わってから確認しまして、できるだけ合わせるように努めたいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。よろしく願いいたします。

それでは、次に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いたします。

○高嶺専門職

それでは、43ページの9行目から、7. 一般薬理試験でございます。

表24につきまして、一般薬理試験の結果を示してございます。経口投与でみられた試験でございますが、こちらは最小作用量は800となっております。こちらの試験の種類、一般症状というところですが、川口先生から削除という御修正をいただいております。こちらを削除した場合、どのような用語に修正したらいいか御指示をいただければと思います。

46ページの5行目から8．急性毒性試験でございます。表26に試験の概要をお示ししてございます。こちらの結果でございますが、症状発現の用量が不明であったものは最小投与量で発現したものとみなして整理をいたしました。特にこちらについてはコメントをいただいております。

50ページの4行目から（2）急性神経毒性試験（ラット）でございます。表28につきまして、長野先生からコメントをいただきまして、修正をしてございます。雌の200 mg/kg体重以上に赤色流涎、こちらはないのではないかとということ。もう一つ、雄の50 mg/kg体重以上の耳介反射低下、視覚位置反応低下というのが入るのではないかとということ。コメントをいただいております。こちらは報告書を確認いたしまして、御指摘どおりで修正いたしております。

急性毒性、刺激性については、ほかにコメントをいただいております。以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

43ページの一般薬理試験、表24の中で最初の一般症状を削除という指示が川口先生から出ているのですが、これを削除した場合にどういう言葉を書けばよろしいでしょうか。

○川口専門委員

記憶が乏しいのですけれども、あまり見慣れなかった言葉だったので何だろうという意味だったと思いますが、特に過去のあれも見て、こういう一般症状という表現を使っても問題ないのだったら、このままで結構です。

○西川座長

たしか使ってきていますよね。ありがとうございます。したがって、これは復活したいと思います。

次は50ページでしょうか。ラットの急性神経毒性試験で7行目からですが、この試験においては脳及び赤血球のコリンエステラーゼ活性は測定されなかった。これは急性参照用量の設定にも絡んできますので、それを明記したということです。この試験の表28について、長野先生から2～3の修正案が出ておりまして、赤色流涎は抄録に記載がないということ。逆に耳介反射低下や視覚位置反応低下は記載があるということで、追記されたということです。ありがとうございました。

あとは51ページのニワトリの試験においても脳及び赤血球のコリンエステラーゼが測定されなかったことを明記したということです。それ以外はないですね。

それでは、続けて亜急性毒性試験について、説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

52ページの25行目から（1）6か月間亜急性毒性試験（ラット）でございます。

53ページの5行目からの【事務局より】といたしまして、この試験は赤血球及び脳のコリンエステラーゼ活性が測定されておりますが、測定したのが投与終了時でございます。それにつきましては、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたということで先生方に御検討をお願いしていましたところ、山手先生、川口先生、長野先生、久野先生、高橋先生から御同意をいただきました。

7行目から（2）30日間亜急性毒性試験（ラット）でございます。54ページの4行目の下のボックスをお願いいたします。西川先生から、表31中、「腎カルボキシシルエステラーゼ低下」「肝カルボキシシルエステラーゼ低下」の毒性学的意義はとコメントをいただきました。こちらにつきましては、カルボキシシルエステラーゼが薬物代謝酵素であるということで、評価書の過去の例に合わせまして、毒性所見の表から削除して本文中に記載するという案をお示ししてございます。こちらの記載について御確認をお願いいたします。

56ページの15行目から（8）90日間亜急性神経毒性試験（ラット）でございます。こちらの表35でございますが、平均検体摂取量につきまして、報告書に平均検体摂取量が記載されていたということで数値の修正をしてございます。57ページでございますが、それに対しまして、山手先生、川口先生、久野先生から確認をいただいております。

57ページの13行目の下のボックスでございますが、【事務局より】として2つお伺いをしてございます。①といたしまして、この試験でございますが、EFSAにおいてARfDの設定根拠とされております。このコリンエステラーゼ活性の測定につきましては、投与4、8、13週で測定したという結果のため、この評価書案ではARfDの設定のポイントとはしていませんというのが1点。②といたしましては、摂餌量減少を伴う体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしなかったという2点について御意見を伺っております。

山手先生、川口先生、長野先生、久野先生、高橋先生から、①、②とも御同意いただいております。

59ページの9行目から（11）6か月間亜急性毒性試験（代謝物G、ラット）でございます。19行目の下のボックスでございますが、山手先生から、平均検体摂取量の数値の記載につきまして、桁数がばらばらだということで記載の統一性はどうかとコメントをいただいております。評価書中の数値の記載につきましては、有効数字の3桁で統一してきておりますので、この点につきまして、先生方の御了承が得られましたら、山手先生に御報告をさせていただきたいと思っております。

亜急性毒性試験については以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

52ページからですが、53ページの5行目からのボックスに、ラットの6か月間の亜急性毒性試験で観察された赤血球及び脳のコリンエステラーゼ活性阻害。これは投与終了時の測定結果であることからARfDのエンドポイントとしないことについてよいかという事務局から質問があったわけですが、5名の専門委員からそれでよいという回答が得られております。

53ページ、これもラットの30日間試験ですが、参考資料となっております。54ページの表31に雄だけの試験で、明確な毒性とは言えないような腎カルボキシルエステラーゼ低下、肝も同様ですけれども、それが毒性所見として記載されていたので、これは毒性と考えていいですかというような意味でコメントをしたのですが、それを本文中に回して、表からは削除するということでしたのでいいかと思います。

55ページ、これも事務局から、コリンエステラーゼ活性阻害が認められた時期を明記したということです。

56ページ、ラットの亜急性神経毒性試験について、報告書に平均検体摂取量が記載されていたので、より正確な数値として表35を修正したということで、それに対して3名の専門委員から同意するという意見が出ております。

57ページですが、13行目からのボックスに事務局からの質問が2つあって、1つはコリンエステラーゼ活性のデータをARfDのエンドポイントとしなくてよいかということについて、5名の専門委員から、それでよいと。もう一つは摂餌量減少を伴う体重増加抑制もARfDのエンドポイントとしなくてよいかということについて、同様に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。ありがとうございました。

あとは59ページの19行目からのボックスに山手先生から、数値の統一性についてはどうなっているかということですが、事務局から有効数字3桁で統一しているという回答が得られておりますので問題ないかと思います。よろしいですね。

それでは、続いて、慢性毒性試験及び発がん性試験について、説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

それでは、60ページから11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

61ページの3行目から(4) 2年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。21行目から【事務局より】といたしまして、コリンエステラーゼ活性阻害につきまして、赤血球につきましては投与6か月以降、脳につきましては投与終了時の測定結果であったということで、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたということについて御検討をお願いしておりました。山手先生、川口先生、長野先生、久野先生、高橋先生から御了承をいただいております。

62ページの2行目(5) 2年間慢性毒性試験(サル)でございます。こちらにつきましても、コリンエステラーゼ活性について投与1か月の測定結果であったということで、

ARfDのエンドポイントとしなかったことについて御検討をお願いしておりました。山手先生、川口先生、長野先生、久野先生、高橋先生から御同意をいただいております。

63ページ（6）2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。この試験がADIの設定根拠の試験となっております。

64ページの3行目の下【事務局より】といたしまして、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害は投与0週以降で認められておりますが、報告書に測定日の記載がございませんので、正確な測定日がわからないということで、投与後1日の変化であるか確認できなかったということで、ARfDのエンドポイントとしないという案を御提案してございました。山手先生、川口先生、久野先生から御同意いただいております。

長野先生からは、念のため、どの時点で測定したのか申請者に質問したほうがよいと思いますと御意見をいただいております。こちらにつきましては、申請者にどの時点で測定したか問い合わせましたが、詳細なタイミングについては確認できなかったとの回答が得られております。長野先生、久野先生からは情報が不十分ということで仕方がないという御意見をいただいております。

64ページの5行目から（7）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）でございます。

66ページの2行目の下のボックスでございます。【事務局より】といたしまして、2点御検討をお願いしておりました。①といたしまして、摂餌量減少を伴う投与1週以降の体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。②といたしまして、赤血球及び脳のコリンエステラーゼ活性阻害につきましては、投与13週以降の測定結果であるため、こちらもARfDのエンドポイントとはしませんでした。この2点について御検討をお願いしておりました。山手先生、川口先生、長野先生、久野先生から①、②とも御了承をいただいております。

慢性毒性、発がん性試験については以上でございます。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。

60ページからですが、61ページのイヌの2年間試験について、21行目からのボックスに赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害は6か月以降のデータであるが、ARfDのエンドポイントとしないことについてよいかということについて、5名の専門委員あるいは専門参考人から、それでよいというコメントが出ております。

同様に62ページ、サル2年間の慢性毒性試験ですが、投与1か月に測定したコリンエステラーゼ活性阻害をARfDのエンドポイントとしないことについて、それでよいという御意見が5名の専門家の方から得られております。

63ページについては、これはラットの併合試験でADIの設定に用いた試験ですが、64ページにその試験でみられた赤血球のコリンエステラーゼ活性はどうも測定の記載が明確でないということで、ARfDのエンドポイントとしないことでよいかという事務局の質

問に対して、3名の専門委員から、それでよいということ。ただ、長野先生は念のため確認したほうがよいということでしたが、残念ながら申請者からは詳細については確認できないということでしたので、結果的に長野先生も仕方がないという御意見です。

66ページ、これはマウスの併合試験ですが、2つについて確認が求められております。1つは投与1週以降における体重増加抑制。2つ目が投与13週以降における赤血球及び脳のコリンエステラーゼ活性阻害ですが、これはいずれもARfDのエンドポイントとしないことについて、4名の専門家の方から、それでよいという御意見が出ております。ありがとうございました。

以上ですね。特に今までのところで問題がなければ、続いて、生殖発生毒性試験について、説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

申しわけございません。1つ説明を失念したところがございます、63ページからの(6)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)でございます。64ページの長野先生からいただいたコメントで、ARfDのエンドポイントとしなかった理由について記載したほうがよいと思いますとコメントをいただいております、長野先生のコメントに基づきまして、表44-2の下脚注、64ページの1行目でございますが、こちらに「測定時点が不明なため、単回投与の影響と判断されなかった」と追記をしております。このような表現でよろしいか御確認をいただけたらと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

確認したということもあって、なおかつ不明であったという点を脚注に記載することです。これは全く問題なくて非常に適切なことだと思っておりますけれども、よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、次の生殖発生毒性試験について、説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

67ページの8行目からの(1)2世代繁殖試験(ラット)でございます。

68ページの1行目の【事務局より】といたしまして、P世代の120 ppm投与群の親動物の雌雄で認められた体重増加抑制につきまして、投与8日での測定であるため、ARfDのエンドポイントとはしなかったという点について御意見をお願いしておりました。中塚先生、川口先生から御同意をいただいております。代田先生からも御同意をいただいております。投与8日の雌体重の有意差はありますでしょうかと御質問をいただいております。こちらは確認いたしました、投与8日の雌の体重には有意差は認められておりません。

68ページの3行目から(2)1世代繁殖試験(ラット)でございます。9行目の一番最後から網かけをしておりますが、「本試験において、赤血球ChE活性は測定されなかった」という文章につきまして、中塚先生から69ページの4行目の下にコメントをい

ただいてございます。この赤血球コリンエステラーゼ活性を測定しなかったということを書くよりも、P世代で脳のコリンエステラーゼ活性を測定したことを記載したほうがよいという御意見をいただきまして、本試験においては脳コリンエステラーゼ活性がP世代の投与終了時に測定され、赤血球コリンエステラーゼ活性を測定されなかったという案文を作成してございます。このような表現でよろしいか御確認をいただけたらと思います。

この試験につきましても、69ページの18行目の下に【事務局より】といたしまして、親動物で認められました脳のコリンエステラーゼ活性阻害でございますが、こちらは測定したのが投与終了時ということで、ARfDのエンドポイントにしなくてもよろしいでしょうかと御検討をお願いしておりました。代田先生、中塚先生、山手先生、川口先生から御同意をいただいております。

70ページの2行目から、こちらは参考資料でございますが（3）3世代繁殖試験（ラット）でございます。16行目の下のボックスでございますが、離乳時生存率という言葉ですが、ほかの試験と用語を合わせまして離乳率としましたという点について、代田先生、中塚先生から、それでよいという御回答をいただいております。

71ページの2行目から（4）発生毒性試験（ラット）①でございます。17行目の下のボックスで、最高用量で認められました母動物の体重増加抑制につきまして、こちらは体重の推移がグラフでしか示されていないという結果でございます。妊娠10、11日に僅かに減少しているのですけれども、実測値がないということで、次の発生毒性試験②の試験で25 mg/kg体重/日投与群、似たような投与群で投与初期に有意な変化が認められなかったということも合わせまして、ARfDのエンドポイントとしなかったのですが、この点について御検討をお願いしてございました。

72ページで、川口先生からは御同意をいただいております。

中塚先生からは、このグラフでございますけれども、対照群では平均で約3 g増加、最高用量群では2 gほど減少ということで、グラフなのでわかりづらいのですけれども、実測値と妊娠9～10日の体重変化の実測値と統計の解析結果の提出が可能かどうかということについて申請者に確認をしてございました。確認をいたしましたが、母動物の体重の実測値と統計検定については生データを確認できなかったということで提出はできないという回答を得ております。中塚先生からは、データが不足していることからARfDのエンドポイントとはしないという事務局案に御同意をいただいております。

71ページにお戻りいただきまして、代田先生からコメントを頂戴してございます。この試験では妊娠9日から投与を開始しているのでガイドラインを充足していません。参考資料としてはいかがでしょうかとコメントをいただいております。この試験の扱いについて御確認をいただければと思います。よろしく願いいたします。

72ページの2行目から、（5）発生毒性試験（ラット）②でございます。

14行目の下のボックスでございますが、こちらの最高用量で認められました母動物の

体重増加抑制ですが、初期に統計学的有意差が見られなかったので、ARfDのエンドポイントとはしなかったという点について、代田先生、中塚先生、川口先生から御同意いただいております。

73ページの11行目から（7）発生毒性試験（ウサギ）①でございます。こちらにつきましても、22行目の下のボックスで【事務局より】といたしまして、最高用量で認められました母動物の自発運動低下及び死亡につきまして、ARfDのエンドポイントとしたという点について御検討をお願いしておりました。

代田先生からは、個別データを御確認いただいたということで、妊娠9日に自発運動低下が認められているのは1例のみということで、ほかの症状はそれより後なのでエンドポイントとしなくてもよいのではないのでしょうかと御意見をいただいております。

中塚先生からは、初回投与翌日（妊娠8日）には変化がみられていないようですが、妊娠9日以降に観察された変化の重篤度に鑑み、事務局案に同意しますという御意見をいただいております。こちらはエンドポイントとするか、それともエンドポイントとしないかという点について御検討をお願いできればと思います。

生殖発生毒性試験については以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

67ページですが、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います。68ページですが、ラットの2世代繁殖試験における親動物の体重増加抑制は投与8日での測定であるから、ARfDのエンドポイントとしない。それでよいかということについて、中塚先生、川口先生からはそれでよいと。代田先生は念のため有意差があるかどうかについてですが、それはないということでしたので、御同意いただいたものと思います。

69ページ、ラットの1世代繁殖試験について、69ページの1～2行目にかけてですが、これは4行目からのボックスで中塚先生のコメント。P世代では脳のコリンエステラーゼ活性のみを測定しているので、それがわかるような記載にしたほうがよいということで、そのように修正されているかと思います。ありがとうございました。

69ページについて、18行目からのボックスですが、親動物の雌で認められた脳のコリンエステラーゼ活性阻害は投与終了時であるので、ARfDのエンドポイントとしないことについては、4名の専門委員あるいは専門参考人の方から御同意が得られております。

70ページ、ラットの3世代繁殖試験について、まずこれは16行目のボックスで離乳時の生存率を他の試験と合わせて離乳率とすることについて、代田先生、中塚先生から、それでよいという御意見が出ております。

ラットの発生毒性試験についてですが、71ページの17行目からのボックスで、母動物の体重増加抑制はグラフがあるのですが、そのグラフに基づいて、事務局案としてはARfDのエンドポイントとしないということについて、川口先生はそれでよいと。中塚先生は念のため、実測値と妊娠9～10日の体重変化の解析結果について提出可能かどうか

を聞いてくださいということでしたが、結論として生データの確認ができないという回答が得られたということです。中塚先生は致し方ないという結論をいただいているかと思います。

代田先生の御意見で、このラットの発生毒性試験の妊娠9日から投与を開始しているのでガイドラインを充足していない。したがって、この試験は参考資料とすべきではないかという御意見でしたが、まず、代田先生から追加説明をお願いします。

○代田専門委員

発生毒性試験では器官形成期をカバーするように投与することが必要な試験になっております。その意味でいきますと、妊娠9日というのは既に器官形成が始まっている時期ですので、遅く始まっておりますので、その後にあります（6）のマウスの参考資料のような形で、下にある脚注のようなものをつけて参考資料にしてはいかがかというのが私の意見です。

○西川座長

ありがとうございます。

中塚先生はいかがでしょうか。

○中塚専門委員

これは前回、初回の審議の結果だったのであまり書かなかったのですが、全くそのとおりです。

○西川座長

ありがとうございます。

したがって、71ページのラット①の試験は参考資料ということにしたいと思います。ありがとうございます。

72ページの一番下のボックスで、これはラットの発生毒性試験②についてです。母動物の体重増加抑制は、初期には統計学的有意差はなかったので、ARfDのエンドポイントとしないことについて、3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。

73ページ、ウサギの発生毒性試験①についてですが、これについても母動物の自発運動低下及び死亡をARfDのエンドポイントとしないことについては、中塚先生はそれでよいという御意見です。

ただし、代田先生は個別データを見てみると1例のみであって、その他の症状はそれより後で観察されているので、エンドポイントとしなくてもよいのではないかと。ここは少し意見が分かれておりますけれども、まず代田先生から追加説明をお願いいたします。

○代田専門委員

CDを確認させていただいて見てみたのですが、程度がひどいかどうかというのはわからなかったのですが、妊娠9日になって初めて1例出てきているように読み取れたのです。御確認いただけるといいかなと思うのですが、それで1例で妊娠9日でとい

うことだったので、私としてはARfDにする必要はないのではないかというのが意見でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

中塚先生はいかがでしょう。

○中塚専門委員

自発運動低下はコリンエステラーゼ活性阻害による最も有名なものですよね。それで確かに投与翌日にはないのですけれども、明らかにこれはこの剤の作用から考えると出てくる所見であって、ラットとかの急性毒性とか急性神経毒性試験の結果を見ても、この用量では投与翌日にかなり明確に出ているということと、死亡は結構ですけれども、自発運動低下というのが1例であっても2日後にみられたというのだと、私はとったほうがいいかなという感じです。例えば、ヒトで1例出てもやばいわけですよね。ですから、1例であろうが2例であろうが、この症状ですよね。薬効と言ったら変ですけれども、メカニズムベースの症状が投与2日後にみられたというのと、ちょっと外しにくいというのが個人的見解です。

○西川座長

症状自体は特に発生毒性というわけではなくて、一般状態に関連するようなものですので、一般毒性の専門の方にも御意見を伺いたいと思います。川口先生はいかがですか。

○川口専門委員

2日後ですよね。1日目のデータがあったらよかったのだと思うのですけれども、1日目のデータがなければ、ARfDとするには無理なのではないかと思います。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

恐らくこれはコリナージックな可能性を否定できないと思うので、これをとられていたとしても、実際コリンエステラーゼを測ったところはもっと低いところから出てきますから、私はあえて否定されなくてもいいのかなと。私はコリナージックなというような捉え方でおりました。

○西川座長

明確には言えないけれども、全くは否定できるものでもないもので、しかも、これが一番低いエンドポイントではないことから、ARfDのエンドポイントの一つの候補にはなり得るかなと思います。御了承いただければと思います。

あとは遺伝毒性試験ですね。説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

74ページの13行目から、13. 遺伝毒性試験でございます。増村先生、石井先生から、コメント等はありませんといただいております。

以上でございます。

○西川座長

追加はないですね。ありがとうございます。

続けて、その他の試験について、説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

では、78ページの1行目から14. その他の試験でございます。

その他の試験に関しまして、77ページの一番下にボックスをつけてございます。その他の試験でございますが、今回、ヒトの4日間の投与試験の記載整備を行いまして、急性の単回投与の試験について追記を行っております。JMPRの評価書に記載がございましたマウスとラットの免疫毒性試験でございますが、こちらはラットにおきまして、脳及び赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害についてのNOAELが0.3 mg/kg体重/日という結果が得られており、低い値が得られているのですけれども、こちらの試験はJMPRではADIの設定に当たって、この結果が考慮されていないということから、特に今回は評価書案に追記をしておりますということにつきまして、久野先生から了解しましたと御意見をいただいております。

79ページの10行目の下で【事務局より】といたしまして、先ほど動物体内運命試験のところで記載がございましたヒトの薬物動態試験につきましては、11行目からの（3）4日間暴露試験（ヒト）にまとめて記載をしております。山手先生、川口先生、久野先生から御了承いただいております。

西川先生から、この試験は4日間なのですけれども、亜急性としてよいか御確認くださいとコメントをいただいております。こちらはこのコメントをいただきまして、4日間の試験といたしました。また、この試験でございますが、過去の評価書を確認いたしましたところ、ヒトの同様の試験では4日間投与試験とされておりますので、こちらは「4日間投与試験」と修正をさせていただければと思います。この試験でございますが、事務局案のARfDの設定根拠の試験とさせていただいております。

80ページの18行目に書いてありますが、無毒性量は男女とも0.36 mg/kg体重/日であったと考えられたとしております。また、この試験でございますが、1999年と比較的新しめの試験でございますが、農薬をヒトに投与している試験ということで親委員の先生から、この試験につきましてはオーストラリアの大学で実施された試験ですけれども、この大学の人体実験常任倫理委員会により承認された試験であることを脚注に追記してはどうかという御意見をいただいております。

80ページの26行目から、今回追記いたしました（4）急性暴露試験（ヒト）でございます。こちらでも過去の評価書の記載に合わせまして、急性投与試験と表題を修正させていただけたらと思います。

81ページ、この試験におけます無毒性量でございますが、0.33 mg/kg体重であると考えられたとしております。

13行目の下のボックスでございますが、2点御検討をお願いしておりました。この試験につきましては、JMPRとオーストラリアの評価書に記載がありましたので、追記したものでございます。この試験はオーストラリアにおきまして、ARfDの設定根拠となっております。こちらの試験の0.33 mg/kg体重が先ほどの4日間の試験よりも小さい値でございますが、先ほどの4日間の試験は0.36であったということですが、JMPRでは両方の試験が書かれておりますが、4日間の試験のほうをARfDの設定根拠としております。

②の試験といたしまして、0.33 mg/kg体重は無毒性量の用量でございますけれども、こちらの1例で血漿のコリンエステラーゼ活性阻害が28%認められておりますが、血漿のコリンエステラーゼ活性への影響のため、評価書案に記載をしておりません。このことにつきまして、御検討をお願いしておりました。山手先生、川口先生、長野先生、久野先生、高橋先生から御同意をいただいております。

82ページの7行目の(6)の試験でございます。こちらは酵素に対する影響②という試験名でございましたが、17行目の下のボックスで久野先生から、この項は酵素に対する影響とは言い切れないので、別の表現がいいのではないかと御意見をいただいております。この試験につきましては、血漿コルチコステロンとグルコース濃度が測られておりまして、JMPRの評価書の表題では生化学的パラメータという記載がございましたので、(6)の試験につきましては生化学的パラメータに対する影響と記載を修正させていただいて、それに伴いまして、(5)の試験は酵素に対する影響①としておりますが、こちらの①を消させていただければと思っております。御確認いただければと思います。

その他の試験は以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

78ページからですが、79ページのラットの90日間亜急性眼毒性試験についてです。79ページの4～5行目にコリンエステラーゼの成績が追記されているということです。

その下のヒトの試験については10行目からのボックスに、ヒトの薬物動態に関するところに記載があったのですが、毒性として記載したということ。それについては3名の方から、それでよいという御意見が出ております。

79ページの11行目、亜急性はこの試験1つですが、4日間の試験なので亜急性とまでは言えないので、4日間を記載することで事務局としては提案されたところですが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

80ページの26行目から、もう一つのヒトの試験で急性暴露試験があつて、この試験では無毒性量0.33、さっきの(3)の試験では0.36です。これで値は非常に近いのですが、どのように総合評価をするかについてですが、81ページの13行目からのボックスにその点について事務局から意見のお伺いが出ておりまして、5名の専門家の方から0.36でよいという御意見が出ておりますので、特に事務局案に反対という方はおられないと理解

しております。よろしいでしょうか。

82ページの7行目、これは久野先生のコメントを踏まえて、この試験については酵素に対する影響ではなくて、生化学的パラメータに対する影響であるので、それを正確に書いたほうがよいという御意見に基づいて修正がなされております。特にこれは問題ないかと思えます。

以上、その他の試験について、何かございましたらお願いいたします。ないですね。

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。

○高嶺専門職

それでは、83ページⅢ．食品健康影響評価でございます。

こちらにつきましては、今回追加されました作物残留試験について追記をしているとともに、最近の記載に従って記載の整備を行っております。

12行目から追記しましたARfDの設定についての文言でございます。フェニトロチオンの単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量の最小値は、先ほど御紹介いたしましたヒトにおける急性投与試験の0.33 mg/kg体重でございましたが、4日間の試験におきまして無毒性量0.36 mg/kg体重/日が得られておりまして、ヒトにおける無毒性量はこの0.36 mg/kg体重/日であると考えられた。したがって、ヒトにおける無毒性量を根拠といたしまして、安全係数10で除しました0.036 mg/kg体重を急性参照用量として設定したという案にしております。

ADIは下に記載のございます0.0049 mg/kg体重/日、ラットの併合試験を根拠としたものでございます。

ARfDにつきましては、ヒトの4日間の試験を根拠としました0.036 mg/kg体重という案にしております。

ページが飛んで大変申しわけございません。94ページからの表63でございます。こちらは単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等ということで、ARfDのエンドポイントについて記載をしております。95ページでございますが、中塚先生からラットの発生毒性試験①をARfDのエンドポイントとした場合に追加の可能性がありますというコメントをいただいておりますが、先ほどこの試験は参考資料にするという御判断をいただきましたので、こちらは記載しているままとさせていただければと思います。

食品健康影響評価については以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

特にはこれまで議論してきたところと異なることはありませんが、特に結論について御意見等がございましたら、お願いいたします。

○中塚専門委員

全然大きな話ではないのですけれども、53ページの腎カルボキシルエステラーゼ低下と肝カルボキシルエステラーゼ低下を文章にされるのはいいのですが、毒性の表にない

ものを文章で持ってくるわけですね。「なお」か何かを入れないと、これは何を言いたいのか、意味がわからないです。毒性なのか毒性でないかというのがわからないので、「なお」を入れれば、毒性ではないような感じがしないかな。そうでないと意味がわからないでしょう。これで何が言いたいのですか。

○西川座長

毒性かどうかはわからない所見を毒性所見に入れるのはまずいと思いますので、表から外すのはいいとして、確かにおっしゃるように本文に書いても、どういう意味があるかがわからないので、確かに「なお」をつけたほうがいいかもしれないですね。ただ単純に削除するというのは、これは第2版でもありますし、その辺は避けたほうがよいと思いますので、「なお」をつけたらどうかと思います。よろしくお願いします。

そのほかはよろしいでしょうか。よろしいですね。

それでは、本日の審議を踏まえまして、フェニトロチオンのADIにつきましては、これまでの結論と同じ0.0049 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましては、ヒトにおける4日間投与試験の無毒性量である0.36 mg/kg体重/日を安全係数10で除した0.036 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

本剤につきましては、特段にイレギュラーな御意見をいただいていませんので、事務局のほうで整えまして、御欠席の先生には審議の内容をお伝えするということによろしいでしょうか。

○西川座長

よろしくお願いいたします。

それでは、続けて、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、日程でございます。本部会につきましては、本年度は今日が最後でございました。ありがとうございました。次回は5月10日水曜日の開催を予定しております。

幹事会につきましては、次回の5月までの間に3月29日水曜日と4月21日金曜日が予定されております。どうぞよろしくお願いいたします。

○西川座長

ほかには何かございますでしょうか。ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。

以上