

食品安全委員会農薬第二専門調査会

第27回会合議事録

1. 日時 令和5年9月14日（木） 14:00～14:59

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

- （1）農薬（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）

堀本座長、平塚座長代理、豊田座長代理、稲見専門委員、佐藤専門委員、
篠原専門委員、清家専門委員、田中専門委員、中塚専門委員、野村専門委員、
藤本専門委員、森田専門委員

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

中事務局長、及川事務局次長、紀平評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、
柴田室長補佐、糸井専門官、落合専門官、鈴木専門官、駒林係長、原田係長、
山守係長、藤原専門職、海上技術参与

5. 配布資料

資料1 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2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 フェニトロチオン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第27回農薬第二専門調査会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中御出席いただき、ありがとうございます。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、Web会議システムを

併用として、当庁又はWebにて参加いただく形で行います。

なお、内閣府において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、農薬第二専門調査会の専門委員の方々、現在のところ11名に御出席いただいております。

また、〇〇におかれましては、先約がございまして、この後、御参加される予定となっております。

なお、神経毒性に関する御議論が想定されたことから、事前に座長に御相談させていただき、神経毒性が専門の〇〇に専門参考人として御意見をいただいております。

また、食品安全委員会から2名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

○ 〇〇

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（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、資料確認をお願いします。

○ 〇〇

ただいま、〇〇から御説明いただいたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については、漏らすことのないようお願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第二専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1として、フェニトロチオン農薬・動物用医薬品評価書（案）。

資料2として、論点整理ペーパー。

机上配布資料として3点ございます。

1つ目が、前回の御審議の結果を踏まえた確認事項に対し、リスク管理機関を通じて提出された回答書。

2つ目が、〇〇より情報提供をいただいた論文。

3つ目が、〇〇よりいただいた追加コメントとなっております。

不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

本日は、ハイブリッド形式で行いますが、注意事項については、Web会議形式の際と同様となりますので、よろしくお願いいたします。

○ 〇〇

続きまして、事務局から食品安全委員会における調査審議方法等について（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報告を行ってください。

○ ○○

それでは、本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告します。

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でした。

○ ○○

先生方、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。

ありがとうございます。

それでは農薬(フェニトロチオン)の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、お手元に資料1の御準備をお願いいたします。

農薬・動物用医薬品評価書(案)、フェニトロチオンの第3版になります。

フェニトロチオンは有機リン系殺虫剤で、小麦、ももなどに使用します。今回、てんさい及びにらへの適用拡大申請がされています。

前回の6月28日の調査会におきまして、食品健康影響評価まで御審議いただき、発達神経毒性に関し考察を求めることとされました事項について、回答が提出されましたので、御検討をお願いいたします。

それでは、資料1の5ページをお願いいたします。

4行目より第3版関係の審議の経緯になります。

本剤につきましては、今年の5月30日に要請事項説明がございまして、6月28日に第25回農薬第二専門調査会が開催され、8月9日に追加資料を受理いたしました。

本日9月14日に、第27回農薬第二専門調査会にて審議をお願いするものになります。

資料の14ページをお願いいたします。

評価対象農薬・動物用医薬品の概要になります。フェニトロチオンは殺虫剤となりまして、化学名、分子式などは記載のとおりとなります。

次のページに行きまして、1行目より開発の経緯になります。フェニトロチオンは、住友化学工業株式会社によって開発された有機リン系の化合物に属する殺虫剤でして、コリンエステラーゼと結合することで、殺虫効果を示すものと考えられています。

国内では1961年に初回農薬登録をされた剤となります。

次の16ページになりまして安全性に係る試験の概要になります。

環境に係る試験、植物代謝試験等につきましては、○○、○○より特段のコメントはない旨、コメントを頂戴しております。

次に、資料の31ページをお願いいたします。

3行目より動物体内動態試験になります。

〇〇、〇〇より、コメントなどはない旨、頂戴しております。

続きまして、38ページをお願いいたします。

1行目より急性毒性試験等になります。急性毒性試験などの各毒性試験につきまして、〇〇、〇〇、〇〇より、コメントはない旨、頂戴しております。

以上、48ページの22行目神経毒性試験の前までとなります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

戻りまして、最初のところから今の48ページの21行目までのところ、これは、前回一応審議済みという形になってはいますが、その後、もし、各先生方、追加のコメント等、気づいたこと等ありましたら、お願いいたします。

よろしいですかね。では、ここまでは、一応、問題ないということで、次をお願いいたします。

〇 〇〇

それでは、48ページの22行目より神経毒性試験になります。

前回の審議で、フェニトロチオンの発達神経毒性に係る考察をリスク管理機関に求めることとされまして、今回、回答をいただいております。

確認事項につきましては、52ページをお願いいたします。

セルが2つございまして、下のほうのセルに、リスク管理機関に対する確認事項になります。

1世代繁殖試験の親動物において脳コリンエステラーゼ活性阻害が認められ、2世代繁殖試験において児動物の4日生存率低下、離乳率低下などが認められているが、児動物におけるコリンエステラーゼ活性阻害に関する検査がされていないことから、本剤のコリンエステラーゼ活性阻害に対する成熟動物と幼若動物の感受性の差、幼若動物におけるコリンエステラーゼ活性阻害に対する無毒性量が、本剤を用いて実施された各種毒性試験成績において得られている無毒性量より低くなるかどうかについて、確認を行っております。

【事務局より】に記載しておりますが、リスク管理機関より回答が提出されまして、机上配布資料1になります。

本剤の発達神経毒性及び現在設定されているADI及びARfDへの影響について、どのように考えたらよろしいか御検討をお願いいたします。

また、回答書、机上配布資料1を確認したところ、表2、6枚のうち5ページ目におきまして、所見の記載漏れがございました。表の2に係る部分になりますが、メタミドホスの親F₁の高用量の雄について、体重の低値並びに赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性の低下の記載漏れがありました。

2つ目に、アジンホスメチルにつきまして、親Pの低、中及び高用量の雄につきまして、赤血球コリンエステラーゼ活性の低下につきまして、記載漏れがありました。

53ページの4行目より回答の概要になります。

フェニトロチオンの1世代繁殖試験において、60 ppm群のP世代雌に脳コリンエステラーゼ活性の阻害がみられたが、その児であるF₁世代では、離乳前後を通して毒性影響は認められず、2世代繁殖試験において、哺育期間中の母動物の一般状態悪化に伴う間接的な変化として、120 ppm群の児動物において、生後4日の生存率及び離乳率の低下がみられたが、死亡に関する変化以外に低体重は併発しているものの、同群の母動物でみられた神経症状など、有機リン系化合物に特徴的な変化は認められなかった。

フェニトロチオンの繁殖試験は、これまで3回実施されているが、いずれの試験においても、児動物のコリンエステラーゼ活性を測定しておらず、当該活性の阻害作用に対する成熟動物と幼若動物の感受性差を直接的に評価することはできない。

このことから、本剤同様に、コリンエステラーゼ阻害作用を有する有機リン系の複数化合物について、成熟動物と幼若動物の感受性差を調査し、共通の傾向がみられるか否かを確認した上で、フェニトロチオンの児動物への影響を改めて考察した。

その結果、有機リン系化合物のコリンエステラーゼ阻害作用を含めた、哺育期間中の児動物への影響は、親動物が毒性を発現する投与量以上でのみ認められ、また、多くの場合、児動物の無毒性量が母動物のそれを上回ることが判明した。

フェニトロチオンにおいても同様で、3回の繁殖試験いずれにおいても、児動物の無毒性量は親動物のそれと同じか上回っており、3試験を通じて児動物の無毒性量付近の母動物の脳コリンエステラーゼ活性阻害は20%未満と、毒性学的意義は高くない。

これらに上述の調査結果を考え合わせると、本来のコリンエステラーゼ活性阻害に対する成熟動物と幼若動物の感受性に差はないことが推察できる。

また、現状、児動物に設定された無毒性量付近において、児動物に深刻なコリンエステラーゼ活性阻害が生じているとは考えられないことから、発達神経毒性を懸念する状況ではなく、既存の試験成績において得られている児動物の無毒性量を、改めて低く見積もり直す必要はないと考えられたとの回答概要になります。

リスク管理機関からの回答に関しまして、各専門委員、専門参考人からコメントを頂戴しております。

〇〇より、リスク管理機関からの回答を確認しましたが、論文調査及び有機リン系化合物の農薬評価書の検証に基づいて行われた考察から得られた、有機リン系化合物に幼若動物のコリンエステラーゼ活性阻害作用が強く発現する可能性は低いという結論は妥当であると判断します。

したがって、幼若動物におけるコリンエステラーゼに対する無毒性量が、本剤を用いて実施された各種毒性試験の無毒性量より低くなる可能性は低いと考えますとコメントを頂戴しております。

〇〇より、最初の結論である「本剤のコリンエステラーゼ活性阻害に対する成熟動物と幼若動物の感受性に差はないことが推察できる」という考えには同意します。

回答書に記載の「有機リン系化合物の繁殖試験における成熟動物及び幼若動物の感受性

差について」や過去の食品安全委員会で評価された有機リン系化合物の調査結果は、前回会議での〇〇のお考えをサポートするものであり、説得力があります。

しかし、本剤のコリンエステラーゼ活性阻害に対する成熟動物と幼若動物の感受性に差がないとすれば、本剤の児動物に対する無毒性量に関し、1世代繁殖試験での親動物に観察されたコリンエステラーゼ活性阻害に対する無毒性量や、3世代繁殖試験でも観察された産児死亡も併せて総合評価すべきかと思います。あるいは発達神経毒性試験が実施されていない現状では、EPAによるFQPA安全係数を用いるべきかと思います。そうすると、現状のADIやARfDの見直しについても議論が必要です。

また、2つ目に、次の結論である「児動物に設定された無毒性量付近において、児動物に深刻なコリンエステラーゼ活性阻害が生じているとは考えられないことから、発達神経毒性を懸念する状況にはなく、・・・」に関し、本剤による発達神経毒性を否定しているわけではありません。児動物に対する無毒性量以下の用量では、産児の一般状態観察で明らかな神経学的変化は認められなかったという事実と、恐らくコリンエステラーゼ活性阻害は生じていなかったであろうという推測だけであって、より高用量では児動物に対してもコリンエステラーゼ活性を阻害し、何らかの発達神経毒性を惹起する可能性があるを読み取れます。

3つ目に、最後の結論である「既存の試験成績において得られている児動物の無毒性量を改めて低く見積もり直す必要性はないと考えられた」に関して、今回のラット2世代繁殖試験と3世代繁殖試験における100 ppm以上投与群で観察された産児死亡を哺育期間中の母動物の一般状態悪化に伴う間接的な変化としていますが、これは2世代繁殖試験における120 ppm投与群での成績に基づく単なる推察であって、それを証明するための確認試験は実施されていません。2世代繁殖試験での120 ppm投与群において観察された産児死亡が産児に対する直接作用ではなく、母動物毒性の2次的影響としたいのだと思いますが、下記の理由により、この考えには同意できません。

2世代繁殖試験での120 ppm投与群において観察された産児死亡の増加や離乳率の低下は、P世代母動物からF₁児動物、F₁世代母動物からのF₂児動物の両世代において認められています。

一方、母動物の一般状態悪化はF₁世代の母動物のみに観察され、P世代の母動物には観察されていません。同様に、3世代繁殖試験での150/100 ppm投与群では、各世代の児動物に共通して明らかな離乳率の低下が観察されていますが、母動物毒性としては、統計学的有意差のない変化を含む軽度な体重増加抑制がP世代とF₁世代の母動物に観察されたのみです。一般状態の悪化は認められていません。

また、母動物毒性が全くみられていないF₂世代からF₃児動物においても、離乳率の低下が認められています。

産児死亡による離乳率の低下を母動物毒性の2次的変化とする結論については、根拠が乏しく同意できません。むしろ、下記の4. で述べるように、産児におけるコリンエステ

ラーゼ活性阻害に起因する変化と考えるほうがよいと思います。

4つ目に、前回紹介のあった2015年のEPAによる文献調査に記載されているSochaskiらの論文を改めて読んだところ、本剤5 mg/kg体重の妊娠19日単回経口投与により、母動物ラット及び妊娠末期胎児の脳コリンエステラーゼ活性が40%以上阻害されることが示されており、本剤の繁殖毒性に関する最も鋭敏な指標はコリンエステラーゼ活性阻害であろうと考察されています。

また、より高用量を投与した場合にみられる出生後の産児死亡の原因である可能性が示唆されています。

今回の1世代繁殖試験での60 ppm投与群で観察された母動物におけるコリンエステラーゼ活性阻害は、妊娠末期胎児及び生後の産児でも同様に生じていたと判断してよいと思います。

母動物及び産児におけるコリンエステラーゼ活性阻害は、ARfDのエンドポイントになり得ると考えられますが、1世代繁殖試験での同変化に対する無毒性量20 ppmに基づくと、現在のARfDを下回ることになります。ADIも同様です。議論が必要かと思いますが、コメントを頂戴しております。

〇〇より幼若動物・児動物のコリンエステラーゼ活性を測定した試験がないため、既存の論文等のデータから推測し、出生児への影響は親動物よりも弱い方向に結論を持てきたいのが企業側の心情だと思います。

心情はともかくとして、推論に妥当性がなければ受け入れられませんが、回答書は理論の流れとしては受けられるものだと思います。

もちろん、本当にそう言い切れるかどうかは、児動物のコリンエステラーゼの活性測定をしていないので、どうしようもないことで、追加試験要求ではなく、推論を求めたものとなっているわけですから、断定できるものではありません。そうだとした場合、おおむね受け入れられるものというのが私の考えです。

今回の回答書を受け入れれば、FQPA安全係数を維持するとして、児への無毒性量から算出したADI及びARfDが親動物への無毒性量から算出したそれを上回ることではないと思いますが、もちろん、数値が上回るのであれば、そちらを採用するしかないと思います。

当たった論文数や、データの読み、回答書の解釈に誤りがある可能性もありますので、会議当日に座長の〇〇と〇〇の御意見をお伺いして、最終判断をさせていただきたく思いますと、コメントを頂戴しております。

〇〇より、確認事項に対する回答について、文献等から幼若動物の感受性が親動物より高くはないであろうという考察は受け入れられるかと思いますが、コメントを頂戴しております。

〇〇より、本剤のコリンエステラーゼ活性阻害に対する感受性について、成熟動物と幼若動物の間に大きな差がないことは、回答書及び〇〇のコメントを踏まえて、私も異論はありません。

2世代繁殖試験における出生死亡や生存率の低下に関する考察、すなわち母動物の状態の悪化による間接的な影響とする考察については無理があると判断します。出生児の生存率の低下は、120 ppm投与群でのコリンエステラーゼ活性阻害による影響も否定はできないと思いますが、出生児を含むコリンエステラーゼ活性阻害に関するデータがないので推察の域を出ないと考えます。

しかし、ARfDについては、成熟と幼若動物で感受性に差がないこと、本剤の場合は、ヒトの試験データに基づいてARfDが設定されていることを勘案すると、現時点での見直しはする必要がないと考えます。

ただし、再評価時には本剤の出生児のコリンエステラーゼ活性阻害の影響、公表文献等のデータも踏まえて、本剤の発達神経毒性については慎重に検討することを申し送り事項としてはいかがでしょうかと、コメントを頂戴しております。

また、本日、〇〇は御欠席ということで、事前に座長と相談しましたところ、座長より、事前に〇〇から、本剤は、児動物におけるコリンエステラーゼ活性阻害が測定されていないことから、今回新たにデータの提出を求めて確認する、又は安全係数を追加する必要性があるかについて、コメントをいただくよう話がありましたので、コメントをいただいております。

そちらが、机上配布資料の3になります。

机上配布資料の3、フェニトロチオンの確認事項回答に対する追加コメントになります。

〇〇より、〇〇の御意見に同意します。発達神経毒性試験が行われておらず、児動物におけるコリンエステラーゼ活性に関するデータがない状況での判断になりますが、他の有機リン剤のデータなどからみて、成熟動物と幼若動物で本剤に対する感受性に差がないと推定できると考えます。さらに、ARfDについては、ヒト試験データに基づいて設定されています。これらの点を考え合わせますと、現時点では、発達神経毒性に関する追加試験を要求したり、安全係数を追加するなどのARfDの見直しを行う必要はないと考えますとコメントを頂戴しております。

評価書案の56ページに戻りまして、2行目より、生殖発生毒性試験などにつきまして、コメントはいただいております。

以上、60ページの遺伝毒性試験の前までになります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

神経毒性試験に関する前回の議論での確認事項に対しての申請者側からの回答に対して、それぞれ各先生方から御意見いただいております。

今、細かく説明していただきましたが、まずは、全体で各先生方のコメントを通して言えるのは、一応、成熟動物と幼若動物の感受性の差がないことに関しては、各先生方は同意されているという理解でいいかと思うのですが、ADI、ARfDに関する部分に関しましては、少し意見が分かれているようですので、そこを中心に少し議論をしたいと思います。

まず、〇〇のほうから、今、説明していただいたのですけれども、補足も含めて、少し説明をお願いいたします。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、コメントに書いた以外のことは、あまりありません。要するに今回、確認事項で我々が一番心配しているのは、本剤の発達神経毒性です。本剤の発達神経毒性に関する考察というのが少し書いてありますが、それには全く同意できないです。

要するに、発達神経毒性については不明なのです。この申請者のおっしゃっていることは、2世代繁殖試験で、発達神経毒性とは言いませんけれども、一般的な繁殖毒性でみられているような産児毒性がみられているのですけれども、母動物毒性がみられている用量でみられているということです。

だから、発達神経毒性についても危惧する必要はないと、そういう書き方をしているのですけれども、僕が言いたいのは、これで発達神経毒性がない理論には全然ならないわけです。

僕らが心配しているのは、産児毒性というか、産児死亡が起こっているのに、それを母動物毒性の間接的変化にしていることです。これには全く納得できなくて、それは〇〇も少し同意されているようなところがあるのですけれども、要するに、詳しいことは言いませんけれども（詳しいのは私のコメントに書いたとおりですけれども）、母動物毒性がない用量で産児死亡が出ているわけです。ですから、農水省の局長通知にある発達神経毒性が疑われる場合に相当すると思うのです。

それに対して、この回答では産児死亡の母動物毒性によるものという根拠を全く示されていません。ですから、これについては全く同意できないということで、今までの無毒性量を変えろという意味ではありません。今回の試験での無毒性量は、あくまでその試験系の中での無毒性量になっている。例えば、2世代繁殖試験の30 ppmの無毒性量において、産児の発達神経毒性試験をやっていないわけですから、あるいはコリンエステラーゼ阻害も見っていないわけですから、そこで発達神経毒性の懸念が全くないという論法には、僕は全く納得がいかない。要するに、発達神経毒性については不明であるという結論は、前回から全く変わらずに、今回の回答を得ても全く変わりません。

そういう考えに基づくと、ひょっとしてARfDあるいはADIについても、少し議論をしておくべきだと思うのです。

〇〇、〇〇のように、変える必要はないで終われば議論にならないわけで、僕も変えろとは言っていないのですが、議論だけはしておくべきです。というのは、要するに、繁殖試験でコリンエステラーゼ活性阻害をみているのは、1世代繁殖試験だけです。

そこでの無毒性量の20 ppmのところ、母動物については、19.3%のコリンエステラーゼ活性阻害がある。ここは、一応、今までの決めごとというか、日本あるいはWHOもそうですかね、EPAを除いて全世界的に20%以上の統計学的有意な活性阻害をもって毒性とするのが決まっているので、それは19.3%の阻害があっても、統計学的にみて毒性とはしな

いというのは、僕は専門家ではないので同意せざるを得ないのですけれども、産児については、測っていないわけですね。

そうすると、産児については、親動物と児動物に違いはないというのは納得しているのですけれども、児動物は測っていないので、実際分からないのですけれども、よしんば全く変わらないとして、19%の活性阻害がある点が無毒性量として、それはいいのです。

ただし、そこで、無毒性量としているのは、コリンエステラーゼ活性阻害ですね。本剤についての毒性の最も鋭敏な指標は、コリンエステラーゼ阻害だというのは、僕も同意するのですけれども、コリンエステラーゼ阻害と発達神経毒性との用量相関関係というか、一致というのは、まだ分かっていないわけです。

今まで、例えば、農水省の局長通知で、色々な条件があるでしょうけれども、発達神経毒性が疑われる場合は、発達神経毒性の成績を要求しているわけです。ということは、コリンエステラーゼ阻害では分からない部分があるというのが、現状だと思うのです。

それは、EPAのヒトの疫学調査の結果とか、動物実験の結果もそうかもしれないですけれども、コリンエステラーゼ阻害だけ測れば、発達神経毒性試験は不要だという考えは、全くないと思います。

ということなので、要するに、今の無毒性量を変えろとは言いませんけれども、無毒性量において、発達神経毒性があるかないか分からない時点というのが、現状だと思うのです。

そうであれば、僕の前回言った結論なのですけれども、不明なのであれば、もちろん〇〇の言われている申し送り事項で、次回でもいいですし、議論の対象とすべきかと思えます。あるいは、EPAのアディショナル・ファクター10倍を掛けてもいいのではないかなというのが、私の回答を読んだ考えです。

前回の考えと変わらないのですけれども、以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今の〇〇の意見に対しまして、ほかの先生方、何かコメントがありましたら、お願いいたします。

よろしいですか、〇〇は、まだ参加されていないですね。

分かりました。では、私のほうの意見としましては、今、言われたように、要するにコリンエステラーゼ活性阻害イコール発達神経毒性ということに関しましては、まだ分かっていない部分もあって、当然、この剤は、先ほど言ったようにも、母動物に出ているのと同じように、児動物でも多分そういう活性阻害は起こっているだろうということは、データ、文献を含めて、それは皆さんも同意されていることだと思います。

それで、今、言われたように10倍掛けるかどうかというところも含めて、議論をしたいと思えます。

要するに、今の段階で私としては明らかに神経症状とか試験の毒性所見が出生児に出て

いるわけではないので、発達神経毒性を非常に危惧するという状況のデータは得られていないのではないかと判断しています。

そういう意味で、再評価の時点で、もう少し色々な知見が集まって、公表文献等を参考にした形での総合評価をすればいいのかなと考えています。今あるデータで判断した段階では、出生児の死亡というのは、ほかの要因でも色々ありますので、必ずしもコリンエステラーゼ活性阻害がイコール出生児の死亡につながったということは断定できないのではないかとということで、私としては、総合的に考えて、近々の発達神経毒性に関する強い危惧はないのではないかと判断をしましたということです。

ARfDに関しましても、現時点ではヒトでのデータを重要視した形での採用なので、見直しをする必要はないのではないかと考えるということなのではけれども、その辺のところ、〇〇、どのようにお考えですかね。

〇 〇〇

〇〇がおっしゃるとおり、僕も最初にこのデータを見たときに、事務局から発達神経毒性についてどう考えるかという質問があったときに、このデータだけを見ると、今までのコリンエステラーゼ阻害というか、有機リン剤による発達神経毒性の懸念を知らないとするれば、全然問題にしないですよ。産児死亡があるけれども、確かに母動物毒性とは言い切れないと思うのですけれども、原因が不明なので、それなりの試験をやっていないわけですから、特に発達神経毒性を疑うような薬剤ではないという意見に同意します。

それと、そもそもコリンエステラーゼ活性阻害もそんなに強くないですね。用量は低いところから出ていますけれども、神経症状とか産児に出ていないですし、強い発達神経毒性物質であるは、全然思わないのは同様で、現状のデータからすれば、無毒性量、児動物を含めて全然変える必要はないというのは同意します。

ただし、〇〇とか〇〇のおっしゃっているARfDについて、ヒトのデータがあるからいいということについては、確かに、ヒトのデータがある場合は、それを重視しなさいという考えは分かるのですけれども、ヒトは成人のデータですね。確かに幼若動物でも、コリンエステラーゼ活性阻害については、同じ無毒性量になる可能性が高いと思うのですけれども、それは、一般的にいう毒性であって、色々な神経症状ですけれども、今、議論しているのは、事務局から問われているのは発達神経毒性ですね。発達神経毒性について、ヒトのデータは全くないわけですね。

ですから、確かにヒトの成人でのデータはあるのですけれども、それをもってラットの1世代繁殖試験での無毒性量よりもヒト成人のデータを用いるというのは、ちょっと僕は議論しておいてほしいなと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今のところを説明しますと、ARfDに関してのヒトの根拠になっているのが、コリンエス

テラーゼ活性阻害のみが指標になっているので、あくまでもこの剤のARfDを考えたときには、これが一番鋭敏な指標だろうということと、成人と子供に差がないという前提を考えたときには、当然、この値が採用されるのではないかと考えます。

それから、〇〇が言われているのは、1.38でしたか、55ページのところですが、無毒性量が20 ppmになるということですね。そこで、〇〇が言われたように、低くなるのではないかというのは、これでARfD、100分の1をすると、0.014になるから低くなるということだと思います。

私としては、当然、絶対値からみたら低いけれども、それは、動物種差の10倍というのが入っているので、それを考えると3分の1低くなるのであれば、それよりもヒトのデータを信用するというのは変だけれども、重視したほうがいいのかということ、私としては、変えなくていいのではないかと考えたということです。これは、絶対値を考えると、ヒトよりも3分の1低いのであれば、そちらを採用したほうがいいのかという考え方もあります。その辺は少し議論して、最終的に、この調査会ではどうするかというのを決めていきたいと思いますけれども、その辺、〇〇、どうですかね。

〇 〇〇

〇〇です。

それでいいと思います。僕もヒトの成績があるのに、ラットに持っていけというのは、議論のための話であって、僕もそうしろと言っているわけではないです。ただし、疑問として、あるいは今後の課題として、申し送り事項としていただきたいのは、ヒトのデータがあるから、それで、ラットと比べて変わらないからヒトでというのは分かるのですけれども、ヒトのデータは、あくまで成人のデータです。今、発達神経毒性についてラットのデータがないので、無毒性量を出せないのですけれども（現在の無毒性量を使う以外にないと思うのですけれども）、ヒトのデータが、例えば、成人のデータを持ってきて、産児毒性あるいは幼若動物に対する毒性あるいは胎児毒性とは少し様相が違っているので、ヒトのデータがあるからといって、それをより重視するというのは、少し生殖発生毒性試験の担当者から言えば、今後の課題として、少し一筆残しておきたいという希望です。実は〇〇がおっしゃるように、ARfDましてやADIについて、今のものを変えろという意識ではなくて、今後の課題として、話題提供ではないのですけれども、そういう形で残しておきたいという気持ちです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかの先生方、今の〇〇のコメントに対しまして、何かコメントがありましたら、どうぞ。〇〇。

〇 〇〇

恐らく、企業側は試験をしないでコメントを出すとしたら、このコメントだろうなとい

う範囲内でコメントを出してきていると思います。

一応、試験をしていないので、最終的な判断を下すのは非常に難しいかもしれませんが、親動物より児動物のほうが、感受性が低いだろうという内容だったので、一応この内容は受け入れられる範囲だと判断したのが、自分のコメントになります。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

すみません、いきなりコメントを求めて。今、○○も言われたように、出生児のデータがないというところに関しまして、今後の課題の部分ではないかというところで、私のコメントですが、再評価のときの申し送り事項として、本剤の出生児のコリンエステラーゼ活性阻害の影響について、もう少しきちんと議論してもらいたいということを残したほうがいいのではないかということで、こういうコメントにさせていただいたのですけれども、○○、どうですか、何か意見があればお願いします。

○ ○○

○○です。先ほどからその話をしているわけですので、全く異論はございません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方、よろしいでしょうか。

そうすると、最終的なまとめとしましては、今回色々発達神経毒性について議論を慎重にして、今あるデータを基に議論をした結論としては、現時点でのADI、ARfDを見直す必要はないということ。

ただし、今言ったように、全くないかといったら、データに非常に限界があるのでということで、再評価時の時点では、申し送り事項という形で、本調査会の申し送りとして、もう少し慎重にという、その申し送り事項の文言に関しましては、一応、私はこういう形で書きましたけれども、もう少し事務局のほうで誤解のないような文章にさせていただいて、よろしいですかね、それで申し送り事項という形で、内容としては書いたような内容、○○が言われたような内容を反映させた形での申し送り事項という形にしたいということで、よろしいでしょうか。

○ ○○

事務局のほうでまとめるということなのですからけれども、少し確認をさせていただいてもよろしいですか。

先生方の御意見としては、この出生児のコリンエステラーゼ活性阻害の影響について、何らかデータがなければ判断できないというお考えなのか、それとも再評価時には、文献の検索結果なども出される予定にはなっているのですが、まずはそういったものの情報をきちんと整理するであるとか、何らかこういった問題が提起されたことを念頭に、論点を

整理してくるというか、そういう留意点があるということを考慮した上で、再評価の申請をすれば、よろしいでしょうということをお考えなのか、少し具体的に御意見をいただけますでしょうか。

○ ○○

私のほうから先に言いますと、今すぐ具体的なデータをどうのこうのというわけではなくて、ただし、今言われたように、出生児のコリンエステラーゼ活性の影響というのは、全然議論されていないというか、データもないので、その辺のところに関しましては、公表文献等を中心にそのデータを踏まえた上で、慎重に議論していただきたいという趣旨の申し送り事項でいいのではないかと思いますので、○○、いかがですか。

○ ○○

それでいいのですが、僕は、コリンエステラーゼ活性阻害については、僕はコメントの4番で挙げたSochaski (2007) の論文で、単回投与で5 mg/kg、強制経口ですが、5 mg/kgの単回投与で、胎児では母動物と同様の変化を起こしているわけです。

ついでに言うと、同じ試験で、薬剤の血中濃度も調べて、母動物と胎児で変わらない。脳移行性も○○の話からいくと、変わらない。したがって、コリンエステラーゼ活性阻害の母動物と同様にみられるという形のデータ、胎児でのデータがあるので、僕は、コリンエステラーゼ活性阻害は測らなくても、個人的には、母動物のコリンエステラーゼ活性阻害が起こる用量では、次世代にも起こっていると考えたほうが妥当だと思うのです。

ですから、コリンエステラーゼ活性阻害の話ではなくて、個人的には、発達神経毒性の有無について、もっとちゃんと書いてくれということです。発達神経毒性試験をやらなくてもいいのですが、やはり少なくともコリンエステラーゼ活性阻害がある用量においては、僕は発達神経毒性の可能性は高いと考えるべきだと思うので、そこら辺を含めて発達神経毒性について議論していただきたいということです。

そもそも、本試験の無毒性量に関するのは、さっきも何回も言っているように、変更する必要は、僕は特に感じないのです。

それで、何でこれだけ長い議論をしているかということ、事務局から今回の発達神経毒性について、いかが考えますかという質問があったから、それに対する答えを次回出してくださいということです。

すみません、どういう文言にするかというのは、お任せしますが、コリンエステラーゼ活性阻害だけでは話をつかないですよ。発達神経毒性の有無についてどう考えるかというのが申し送り事項です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局のほう、それでよろしいですね。その辺のところを踏まえた上で、文言の案を考えていただくという形で、それとも確認しますか。

○ ○○

議事録に残しておくということなのか、何か評価書に書いてということであれば、文言をかなり詰める必要があると。

○ ○○

いや、ほかの剤のように、議事録の中での申し送り事項という形でいいと考えています。評価書の中で、わざわざ全部書く必要はないと考えています。それで、よろしいですね。

○ ○○

○○です。結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、一応、ここまで60ページの前まで、一応終わったということ。

○○、それでよろしいですね。

○ ○○

○○です。

先ほど申した件で、恐らく企業には、幾ら言っても、これ以上のデータは出してこないと思いますし、それから、机上配布資料3のほうで、○○は、発達神経毒性は、あまり問題視しておられるようでもないのので、自分としては、試験をしないのだったら議事録レベルで止めておいて結構ではないかと思います。

以上です。

○ ○○

事務局、お願いします。

○ ○○

恐れ入ります。

一点、誤解があるようですので御説明させていただきますと、食品安全委員会において食品健康影響評価に必要なデータがあれば、リスク管理機関に対して要求していただくことは可能ですので、この評価に当たってデータの要求が必要ということであれば、本調査会で御意見をおまとめいただいて、要求していただくことは可能ですので、念のため、お伝えいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

よろしいですね。○○、今のデータを求めることは可能ですと、事務局からですけれども。

○ ○○

○○ですが、前回は、たしかデータは求めない方向で行くとなって、この形になっているのではないかと思うので、自分としては、企業が出してきた回答書を読むと、児動物のほうで、特に顕著に影響が出るような感じはしなかったのので、それで、○○の意見も、今、

お二人の御議論は途中からだったので、どういう形になったのか分からないのですが、一応、専門家の〇〇の意見で、発達神経毒性については、あまり危惧していないという意見で、自分は同意しているところです。

だから、データも別に、求めるのが一番いいのかもしれないのですが、新しい試験をやれというのは、よっぽどのがないと、企業側にも厳しいものがあると思いますので、そこまでではないと判断しています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、次に進めたいと思います。

では、60ページからお願いいたします。

○ ○○

それでは、評価書案の60ページ、29行目から遺伝毒性試験になります。

〇〇、〇〇より、コメントなどはありませんと頂戴しております。

続きまして経皮投与、吸入ばく露等試験と、その他の試験、安全性に係る試験の概要（代謝物）につきましても、コメントは頂戴しておりません。

以上、76ページ食品健康影響評価の前までとなります。

○ ○○

ありがとうございます。

では、今、60ページから75ページまでのところで、一応それぞれ各先生方、意見がないということですが、特に追加でコメント等が新たにありましたら、よろしいですか。

ないということですので、先に進めてください。

○ ○○

それでは、76ページから食品健康影響評価になります。

今回、ADI及びARfDについて未審議ということで、先ほども御議論をいただいております。77ページから要議論ですと、〇〇からコメントを頂戴しております。

食品健康影響評価の記載ぶりにつきましても、御検討のほどお願いいたします。

以上になります。

○ ○○

ありがとうございます。

今の76ページ、77ページのところでございますけれども、〇〇、今、議論された結果からいけば、特に必要ないという理解で、よろしいですか。

○ ○○

〇〇です。

全然これは変える必要はなくて、議事録に残していただければ結構です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そのほかの先生方、何か、よろしいですか、それぞれのパーツのところで、ないですか。

ありがとうございます。

それでは、一応、食品健康影響評価まで終了という形ですね。

では、本日の御審議を踏まえ、フェニトロチオンの許容一日摂取量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、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0.49 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADIは、0.0049 mg/kg体重/日。

また、フェニトロチオンの急性参照用量（ARfD）につきましても、以前の結論と同じ、ヒトを用いた4日間投与試験の無毒性量である0.36 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数10で除したARfDは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。各先生方、よろしいですか。

（「はい」と声あり）

○ ○○

ありがとうございます。同意していただきました。

では、今後の進め方について、事務局より説明をお願いします。

○ ○○

活発な御議論、ありがとうございました。

本日の御審議では、評価書案本体への修正の御意見はございませんでしたので、体裁等を整えまして、この案を食品安全委員会に報告することとしたいと思います。

○ ○○

それでは、そのようにお願いします。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本日、フェニトロチオンの御審議を終了していただきましたので、10月分については、お休みとさせていただきます。次回は12月6日水曜日、午後の開催を予定しております。

○ ○○

以上でよろしいでしょうか。その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

それでは、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