

# 食品安全委員会農薬第四専門調査会

## 第26回会合議事録

1. 日時 令和5年10月20日（金） 10:00～11:14

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（ホスチアゼート）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）

小野座長、佐藤座長代理、石井専門委員、楠原専門委員、杉原専門委員、  
永田専門委員、中山専門委員、納屋専門委員、藤井専門委員、安井専門委員

（専門参考人）

赤池専門参考人、小林専門参考人、高木専門参考人、本多専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員

（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 ホスチアゼート農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

参考資料1 「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書につ  
いて

机上配布資料 ホスチアゼート参考資料（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26回農薬第四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いたしましたように、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、登庁又はWebにて参加いただく形で行います。

本日は、現在のところ、農薬第四専門調査会の専門委員7名、〇〇、〇〇、〇〇におかれましてはこれから御参加される予定となっております。専門参考人4名に御出席いただいております。

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

食品安全委員会から1名の委員が出席されております。

専門委員の改選について、事務局より御報告いたします。

農薬に関する専門調査会のほとんどの専門委員の任期は来年3月31日までとなっておりますが、食品安全委員会の多くの専門調査会では10月1日付けで専門委員の改選がございました。

農薬第四専門調査会の関係では、これまで専門委員として御出席いただいております〇〇に引き続き専門参考人として御出席いただくことになりました。

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 〇〇

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（ホスチアゼート）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、よろしく願いいたします。

では、まず初めに、事務局より資料の確認をお願いします。

〇 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。

お手元に議事次第、農薬第四専門調査会専門委員等名簿のほか、

資料1として、ホスチアゼート農薬評価書（案）。

資料2として、論点整理ペーパー。

参考資料1として、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について。

机上配布資料として、ホスチアゼートの参考資料が2点ございます。1つ目が評価書案についていただいたコメント、2つ目がホスチアゼートのコリンエステラーゼ活性阻害データの一覧表になってございます。

以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

では、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、よろしくお願ひいたします。

○ ○○

続きまして、事務局から、食品安全委員会における調査審議方法等について（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、確認書を確認しましたところ、農薬ホスチアゼートに関連して、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○○が該当しており、○○から既に確認書が提出されております。

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専門委員はいらっしゃいませんでした。

○ ○○

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。

ありがとうございます。

それでは、農薬（ホスチアゼート）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、事務局より説明をいただけますでしょうか。

○ ○○

よろしくお願ひいたします。

それでは、お手元に資料1の御準備をお願ひいたします。

ホスチアゼート（第3版）の評価書案になります。

今回、キャベツ、レタス等に対する適用拡大申請に伴い、第3版の評価をお願ひするものです。

また、本剤は有機リン系の成分であり、神経系への影響が見られることから、発達神経毒性についても専門調査会で審議いただくこととされました。本剤の発達神経毒性について御検討いただければ幸いです。

また、今回追加された試験成績ですが、作物残留試験（国内のキャベツ及び結球レタス）、毒性試験として妊娠及び非妊娠ラットを用いた単回投与による赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性に対する影響試験が提出されております。

それでは、4ページ目をお願ひいたします。

5行目から次の5ページ目にまたがる形で第3版関係について記載をしております。本剤は、本年7月18日の食品安全委員会にて要請事項説明を受け、本日、本調査会にて審議いただくものとなっております。

続いて、15ページ目をお願ひいたします。

評価対象農薬の概要について記載がございます。一番下、36行目からになりますが、今回、物理化学的性状について新たに追記しております。

では、次のページに進んでいただきまして、16ページ目をお願いいたします。

2行目より開発の経緯について記載がございます。ホスチアゼートは有機リン系殺虫剤であり、標的生物の神経系アセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することにより、運動性の麻痺や行動異常を生じさせ、殺虫活性を示すと考えられております。

それでは、次のページに進んでいただきまして、17ページをお願いいたします。

安全性に係る試験の概要についてでございます。

まず、10行目をお願いいたします。土壌中動態試験です。本項目につきましては、新たに追加された試験成績はございません。また、新しい評価書の標準的記載順序に基づき、修正後のとおり記載を修正しております。

〇〇より、特段の修正意見はございませんといただいております。

続いて、23ページ目をお願いいたします。

1行目より水中動態試験について記載がございます。本項目につきましても、新たに追加された試験成績はございません。また、新しい評価書の標準的記載順序に基づき、修正後のとおり、記載を修正しております。

〇〇より、特段の修正意見はございませんといただいております。

ただ、こちらの項目、事務局にて確認しまして、前版までの記載に誤りがある箇所がございましたので、そちらについて説明いたします。

26ページ目をお願いいたします。

10行目より（3）水中光分解試験について記載がございます。その下に修正前の記載がございますが、修正したのは光強度についてでございます。14行目に記載がありますが、前版までは光強度4,490 Wという値を記載しておりましたが、こちらは誤りであることを確認いたしました。

修正後の内容を28ページに記載しております。5行目から始まる表8を御覧いただきますようお願いいたします。

そちらの試験条件に記載をしているのですが、修正後の光強度として198 Wというのを記載しております。このように修正を行っております。

続いて同じページ、28ページ目の11行目をお願いいたします。

土壌残留試験についてでございます。こちらの項目につきましても、今回新たに追加された試験成績はございません。また、新しい評価書の標準的記載順序に基づき、修正後のとおり、記載を修正しております。

〇〇より、特段の修正意見はございませんといただいております。

それでは、進んでいただきまして、30ページ目をお願いいたします。

1行目より植物、家畜等における代謝及び残留試験について記載がございます。前のページから【事務局より】を記載しておりますが、今回、本項目について作物残留試験が追

加されております。

また、〇〇からは、特段の修正意見はございませんといただいております。

それでは、30ページ目にお戻りいただきまして、2行目から植物代謝試験について記載がございます。

こちらの項目において、〇〇よりコメントをいただいております。いただいたコメントにつきましては机上配布資料1に記載しておりますので、御準備いただきますようお願いいたします。

コメントをいただいた箇所は、評価書案の36ページ目になります。36ページ目の8行目から9行目にかけての部分でコメントをいただいております。こちらはホスチアゼートの植物における主要代謝経路について記載している部分でございますが、もともとの記載として、①リン酸結合部位の加水分解による代謝物B、D、E、F及びHの生成という記載をしていたのですが、こちらについて代謝物Gを加えてくださいとコメントをいただいております。いただいたコメントにつきましては、再評価時に対応する申し送り事項として対応させていただければと考えております。

それでは、進んでいただきまして、36ページ目の14行目をお願いいたします。

作物残留試験についてです。こちら、今回新たにキャベツ及び結球レタスの試験成績が提出されております。提出された試験成績につきましては、後ろの別紙3のほうに記載しております。ただ、今回追加提出された試験において、最大残留値の更新はなかったため、本文中の修正は行っておりません。

続いて、37ページ目をお願いいたします。

8行目から、従来であれば推定摂取量を記載していた部分がございます。その上に【事務局より】のボックスがございますが、推定摂取量につきましては、評価後にリスク管理機関から報告を受けることとしたため、削除しております。また、後ろの推定摂取量に関する別紙についても記載を削除しております。

動物体内動態試験の前までは以上となります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ただいま説明がありましたように、土壌中動態試験、水中動態試験、土壌残留試験の範囲には追加の情報はございませんで、記載様式の変更のみが行われているということです。

1点、もともとの記載が間違えていたということで、26ページの水光分解試験の光強度の値を間違えていたということで修正がされています。

先生方、こちらはよろしいですか。

〇〇、〇〇、特にコメントはございませんか。よろしいですか。

〇 〇〇

大丈夫です。

〇 〇〇

作物残留試験の植物代謝のところで作物残留試験が追加されたということで、ただ、残留値の更新はなかったということなので、本文の記載は修正がないです。

36ページについて、〇〇から記載の追加をコメントいただいたのですが、先ほど事務局から説明がございましたとおり、再評価の際の申し送り事項として対応させていただきたいということですが、〇〇、それでよろしいですか。

〇 〇〇

大丈夫です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということです。

推定摂取量につきましては、評価後にリスク評価機関から。

〇 〇〇

〇〇、すみません。〇〇が挙手されています。

〇 〇〇

〇〇、申し訳ございません。お願いします。

〇 〇〇

おはようございます。〇〇です。

専門外で口を出して恐縮なのですが、分かりづらいところがありましたので、挙手をさせていただきました。

評価書の23ページと25ページと27ページに、表23、表24、表26というのが私のところに送っていただいた評価書にはあるのです。ほかのそれまでの表のナンバーとずれているので、これは削除される予定なのか、あるいは表の番号を修正されるのか、確認したかったので、お尋ねしました。

以上です。どうぞよろしく願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

事務局、どうですか。

〇 〇〇

御説明申し上げます。

例えば23ページですと、3行目からの記載が修正前の記載になっておりまして、すみません。3行目のところに小さく修正前と記載してしまして、一方、24ページの4行目に修正後と記載させていただいてしまして、この修正前の記載はそっくりそのまま24ページの修正後の記載に置き換えるということで、御指摘のあった部分はそのまま削除されるというような整理となる予定でございます。

〇 〇〇

〇〇、よろしいですか。

○ ○○

よく分かりました。どうもありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、ここまでの部分ですね。動物代謝の前までの部分で何か追加でコメント等ございましたらお願いします。

よろしかったでしょうか。

では、先に進みたいと思います。動物体内動態試験のところから説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、37ページ目をお願いいたします。

18行目より動物体内動態試験について記載がございます。今回、本項目については新たに提出された試験はございません。

○○、○○、○○より、特段コメントはない旨をいただいております。

続いて、48ページ目をお願いいたします。

1行目より急性毒性試験について記載がございます。前のページに【事務局より】ボックスがございますが、今回、急性毒性試験等、亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験並びに神経毒性試験については、新たに提出された試験成績はございません。

また、新しい評価書の標準的記載順序に基づき、代謝物の試験につきましてはⅢの項目として別にまとめております。

専門委員から特段コメントはいただいております。

それでは、先に進んでいただきまして、59ページ目をお願いいたします。

4行目の下から【事務局より】ボックスがございます。

本剤はコリンエステラーゼ活性阻害を有し、投与により神経毒性を示す症状等が認められています。本剤を用いた発達神経毒性試験が実施されていませんが、本剤の発達神経毒性についてどのように考えたらよろしいか、御検討くださいということで、事務局よりお伺いしておりました。

○○より、日齢別感受性検討試験が実施されてはいるものの、各種試験結果から神経学的影響が懸念されるので、より詳細な発達神経毒性試験を要求してはいかがでしょうか。なお、結果が出るまではコリンエステラーゼ活性を指標とし、安全側に立った厳しめ（追加係数を加えるなど）のADI、ARfDの設定にすることも選択肢になるかと思っております。

また、○○より、2世代繁殖試験では、雌親動物の繁殖能に影響を及ぼす100 ppmで哺育児の一般状態に変化は見られないが、体重と生存率の低下が認められたことから、発達神経毒性試験を実施する際に、高用量を100 ppmより高く設定すると、哺育児死亡率が増加して離乳児が得られないと思われれます。また、コリンエステラーゼ活性阻害に対す

る日齢別感受性検討試験（ラット）の結果から、コリンエステラーゼ活性阻害に対する感受性は妊娠動物で最も高く、胎児、児動物及び若齢動物では同等とされ、いずれの試験も5 mg/kg/dayの用量まで児動物の一般状態及び脳重量に変化は見られなかった。発生毒性試験では、催奇形性は認められなかった。これらの既知の結果から、発達神経毒性が評価できるかどうか、調査会にて御議論いただければと思いますといただいております。

○ ○○

事務局でございます。

この件につきまして、類似の状況のものでほかの調査会で最近議論された事例がございましたので、御参考までに御紹介させていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

こちら、フェニトロチオンなのですけれども、農薬第二専門調査会で御審議いただいたものになります。同様に有機リン系の成分でコリンエステラーゼ活性阻害作用を有するというので、そして、発達神経毒性試験が提出されていなかったものになります。

こちらについては1回目の調査会で御審議いただきまして、主に繁殖毒性試験で児動物の死亡が見られているということ、それから、そちらのほうでは児動物のコリンエステラーゼ活性阻害が検査されたものがなくて、母動物と児動物の間のコリンエステラーゼ活性阻害の差といったことが不明ということで、リスク管理機関のほうに発達神経毒性について考察を求めるということをいたしました。その際には、母動物と児動物の間のコリンエステラーゼ活性阻害の差ですとか、また、発達神経毒性が発生するような用量というのがほかの試験のNOAELに対して小さくなるものなのかどうか、そういったものを含めて考察するよというので要求を出すこととされました。

その後、提出された回答を基に御審議いただきまして、その結果を調査会で御判断いただきまして、これから委員会のほうに報告する運びとなっているものがございます。

御紹介は以上でございます。

○ ○○

それでは、続けさせていただいてもよろしいでしょうか。

それでは、続きまして、59ページ目の5行目をお願いいたします。

こちらから生殖発生毒性試験について記載がございました。今回、本項目について追加された試験成績はございませんが、専門委員より幾つかコメントをいただいております。

61ページ目をお願いいたします。

2世代繁殖試験（ラット）と発生毒性試験（ラット）についての記載がございましたが、それぞれの試験について、○○より、抄録を確認いたしました。コメントはございませんといただいております。

続いて、62ページ目をお願いいたします。

こちらはウサギの発生毒性試験についての記載でございますが、○○より、矮小児の増加が胎児体重に関連するかを検討するために、原著を確認しましたが、対照群と2 mg/kgの間に統計学的有意差がありませんでした。よって、上記の記載のままでよいと考えます

といただいております。

また、〇〇より、抄録を確認し、2 mg/kg体重/日群において矮小児に関して有意な増加が見られ、上記でよろしいと考えるといただいております。

遺伝毒性試験の前までは以上となります。

〇 〇〇

ありがとうございました。

動物の体内動態の部分は特に追加、新しいデータはございませんで、先生方からもコメントはいただいていませんが、よろしかったでしょうか。

ありがとうございます。

毒性試験の部分ですね。こちらにも薬理試験、急性毒性試験、亜急性毒性試験、神経毒性試験、慢性・発がん性の部分については、特に追加、新しいデータはございませんで、先生方からもコメント等はいただいております。

一部、事務局で記載の整備がされておりますが、特に変更はないということです。

今説明いただきましたように、生殖発生の部分ですね。新しいデータはございませんが、本剤は神経毒性が認められる剤ということで、発達神経毒性について試験がなされていないのですが、そちらについて、試験の要否について御確認いただきたいということで、〇〇と〇〇からコメントをいただいておりますが、〇〇、説明をいただけますか。

〇 〇〇

〇〇です。

こちら、コメントをさせていただきました。ADIとかARfDに関与するような毒性を鋭敏に捉えるものというのは、血液のほうのコリンエステラーゼ阻害を見れば多分評価できるのだらうと思いますが、しかし、神経毒性が出ていますし、胎児にも影響があるので、発達神経毒性、より厳しいもので、行動やあるいは脳の発達ですね。モルフォメトリー、形態計測などで皮質の厚さがどうのこうのという試験法でやはり見て、胎児に影響がないのだということをしかりと証明してくださいというスタンスは持っていたほうがいいのではないかとということでコメントさせていただきました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

発達神経毒性試験が行われていないので、参考になるデータは挙げさせていただいたのですが、幼若動物は代謝機能が未熟であるため、成熟動物に神経学的影響を及ぼさない用量であっても、幼若動物に影響を与える可能性はあると思われます。それで、たとえ器質的变化が見られなかったとしても、機能や行動に異常が出るかどうかは実際に実験、検査

してみないと判断はできないと思われまますので、そのところを考察していただければと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方のコメント、意見も聞いてみたいと思いますが、○○はいかがですか。

○ ○○

○○です。

最初に事務局からEPAが追加の係数を削除したという説明があったときに、私は思考停止してしまいました。というのは、米国EPAが発達神経毒性試験をメーカーに要求するようになったきっかけは、有機リン化合物なのです。有機リンのときには必須のように求めていたのに、この剤に限ってはやらなくても追加の係数を落としたという非常に不可解な取扱いをしていましたので、何でなのかなとずっと考えていて、結局、そのことが原因でこのボックスに対するお答えを差し上げていませんでした。

今、○○や○○がおっしゃったように、発達神経毒性の評価をすべきであると私は考えますが、既に米国に申請して、米国で発達神経毒性試験のデータがなくても追加の係数を外しているメーカーにとっては、やれと言ってもなかなかやらないような気がします、科学的に考えてやはり必要なものは必要だということで、追加要求をするというのは非常に適切な判断であると思います。

以上です。どうぞよろしくお願ひいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

私も○○がおっしゃったように、この試験ですと形態計測なども含めて、細かい詳細な検討がなされていないので、さらなるデータを得た上で判断すべく、慎重に考えるべきだと思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ターゲットはコリンエステラーゼ阻害ということで、○○はいかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

今、先生方の御意見を伺ってしまして、私も基本的に賛成いたします。ただ、今すぐに追加の試験を要求するということはなかなか難しいように思います。理想的にはやはり追

加試験を行っていただくのが一番とは思いますが、ですから、少なくともどういう対応にするかということを検討するために、この点、追加試験を行っていないという点について意見を聞くといえますか、考察をしていただくということは最低でも行う必要があると考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

先ほど事務局からほかの剤のケースの御紹介というか、ほかの有機リン剤のケースについてお話がありましたけれども、今、先生方、きっと原則これは試験を要求するべきだということだと判断しましたが、試験をするにしてもすぐには結果は出ないでしょうから、そういう意味からすると、先生方は御存じだと思いますけれども、日本国内でも再評価制度というのが始まっているということもあるので、少なくとも再評価までに試験をやっておけと。事務局、そんなことは言えるのですかね。

○ ○○

切り口がいろいろあるとは思いますが、今、評価依頼が来ていることがございますので、このまま発達神経毒性試験をやっていないということでADIですとかARfDが下がるおそれがある、この剤の今出ている評価結果に影響が及ぶというようなおそれがある場合は、今すぐにでもデータを要求していただくなり、安全係数を掛けていただくなりしていただく必要があると思います。

一方、コリンエステラーゼ活性阻害の測定などをやっているというようにもなっていて、その辺りで一番鋭敏なエンドポイントが仮に押さえられているというようなことで、ADI、ARfDには影響は及ばないけれども、試験を実施することで、現在の試験パッケージからは得られていない知見ですとか、そういったものが得られる可能性がある、やっておくことが必要というようなことであれば、再評価時にはしっかり評価するので何らか準備するよというよいうメッセージということもあるかと思うのですが、いずれにしても、急ぎ具合というのは、この剤のプロファイルなり、今得られている証拠というか、そういったものを見ていただいて御判断いただくことになるかと思えます。今、データを要求できないということではなくて、評価に必要なものについてはお求めいただくことは可能です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということですので、先生方、いかがでしょうか。今すぐ要求をするという選択肢もある。なくはないという話でしたが、現時点では、この発達神経毒性の試験が実施されていないことについてADI、ARfDに影響を及ぼさないかどうか説明いただくというコメント要求をするというほかの剤のケースと同じような形にしておいて、ただし、再評価時までは発達神経毒性の試験が提出されるべきであるというよいう扱いにするという選択肢も

あろうかと思うのですが、先生方、御意見は。

要するに、発達神経毒性の結果がADI、ARfDに直ちに影響を及ぼしそうであるかどうかというところが判断基準であらうかなと思うのですが、その辺り、御意見をいただけたらと思うのですけれども、先生方、どうでしょうか。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

ここは非常に難しいところで、やはりコリンエステラーゼ阻害剤だと中枢よりは末梢のほうのコリンエステラーゼが鋭敏に動くということは多分経験的に言われていることで、発達神経毒性をやらないからといってADI、ARfDが下がるということはありませんかと思うのですが、やってみないと分からないということなので、スタンスとしては、まず発達神経毒性に影響があるかないかということメーカー側に考察していただいて、それがこちらでアクセプタブルであれば、そのまま行く。再評価のときまでに試験を追加しておいてくださいというスタンスで行く。もしその説明がしっかりとなされていない、我々が納得できないようなものであれば、試験を追加するという立場がいいのではないかなと思います。

〇 〇〇

ほかの先生、いかがでしょうか。

〇〇に同意いただきました。

ほかの先生もそういった感じでよろしいでしょうか。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

コメントにも書かせていただいたのですが、発達神経毒性試験を実施する場合の設定濃度、設定用量なのですが、2世代繁殖試験の結果を見ますと、100 ppmの哺育児が50%以上死亡したので、継代ができなかったみたいなのです。児動物が得られないと実験が成り立たないので、これより発達神経毒性の高用量は100 ppm、9.34 mg/kg/dayよりも低く設定されるのではないかと思いますので、NOAELも今ADI等に根拠としているよりは高い結果になるかと私は予想しております。ただ、児動物の神経学的な影響というのは、実験はやるべきだと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

基本的には試験を追加していただくのが一番であるというのは先生方も一緒だろうと思

います。ただ、先ほど来の議論で、すぐにやっていただく必要があるかどうかという点で、その点につきましては、発達神経毒性自身、あるいは発達毒性自身、私の専門外になりますので、確信を持って言えることではございませんけれども、とりあえずは、やはり先ほど申し上げましたように、あと、ほかの先生方もおっしゃっていますが、考察をいただいて、それで、きちんところちらのほうでその考察が評価に値するかどうかという点を精査するだけの時間的ゆとりはあるのかなというように伺っていましたので、とりあえずはすぐに試験を要求するまでの必要はないようには感じております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、まずは今得られている結果から、発達神経毒性の試験が実施されていない状態でADI、ARfDに影響を与えるものであるかどうかということについて、申請者にまず考察を求めるということにさせていただきたいと思っております。その考察の結果をもって、先ほど○○が言われましたように受入れ可能であれば、現時点ではその考察を基に最終的な判断をする。もしかしたら、その考察の結果によっては追加の安全係数という考え方もあるかもしれないですが、今それは決められないので、まずは考察を求めるということにしたいと思っておりますが、それでよろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、事務局、よろしく願いいたします。

そのほかは新しい試験はないのですけれども、61ページの下からのウサギの発生試験のところは○○、○○からコメントをいただきましたが、このコメントは基本は事務局案でよろしいということですよ。

ありがとうございました。

遺伝毒性に関しては、先ほど説明してもらいましたか。

○ ○○

これからになります。

○ ○○

これからですね。分かりました。

では、説明いただいた部分はここまでですので、その先の説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、62ページ目をお願いいたします。

15行目より遺伝毒性試験について記載がございます。今回、本項目について新たに提出された試験はございません。

○○より、遺伝毒性部分については、原体及び代謝物ともに今回新たに追加された試験がなく、私からは追加のコメントや修正はありませんといただいております。

続いて、63ページ目をお願いいたします。

6行目より経皮投与、吸入ばく露等試験について記載がございます。本項目につきましても、今回新たに追加された試験はございません。

〇〇より、承知いたしましたとコメントをいただいております。

続いて、66ページ目をお願いいたします。

3行目よりその他の試験について記載がございます。こちらはコリンエステラーゼ活性阻害等を検討した試験について記載している部分となっております。

また、机上配布資料2として、本剤のコリンエステラーゼ活性について結果をまとめたものを用意しておりますので、御参照いただければ幸いです。

今回、本項目につきましては、妊娠及び非妊娠ラットを用いた単回投与による赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性に対する影響試験が提出されておりますので、御説明いたします。

74ページ目をお願いいたします。

28行目より追加された試験について記載がございます。妊娠10日、20日並びに非妊娠ラットに対してホスチアゼートを投与し、投与3時間後にと殺して赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性に対する影響を検討されたものでございます。

結果は次のページの表58に記載しており、無毒性量は妊娠10日、20日、非妊娠動物いずれも0.7 mg/kg体重であるという結果が得られております。

15行目より下に【事務局より】ボックスがございますが、妊娠10日ラットの赤血球コリンエステラーゼについて、0.4 mg/kg体重又は0.7 mg/kg体重投与群において、20%以上又は20%程度のコリンエステラーゼ活性阻害が見られていますが、統計学的有意差が認められず、用量相関性も明確でないことから、毒性影響としませんでしたという形で委員の皆様にお伺いしておりました。

こちらに対し、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、いずれの専門委員、専門参考人の方からも事務局案に同意する旨のコメントをいただいております。

その他、本項目につきましては、新たに提出された試験や委員の方からのコメントはございません。

それでは、先に進みまして、78ページ目をお願いいたします。

2行目より安全性に係る試験の概要、代謝物の試験について記載がございます。今回、本項目につきましては、新たに追加された試験はございません。また、専門委員からもコメントはいただいております。

食品健康影響評価の前までは以上となります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今、説明いただいたとおり、遺伝毒性については新たに提出されたデータがないということで、〇〇からも特にコメントはないといただいております。よろしかったですね。

それから、経皮、吸入ばく露のところも特に新しいデータはございませんで、評価書の

記載も特に変更はなく、先生方からもコメントはいただけていません。こちらもよろしかったですね。

その他の試験です。もともといくつもコリンエステラーゼ活性阻害に関する試験がされているのですが、今回新たに74ページの試験、妊娠及び非妊娠ラットを用いた単回投与による赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害の影響試験ということで、新たなデータが提出されており、こちらは後々で急性参照用量の検討のところで重要ですので、先生方にもう一度御確認いただきたいと思いますが、妊娠10日目、20日目、非妊娠のラット、いずれも無毒性量0.7 mg/kgであるという結論で、先生方、こちらは御同意ということによろしいですか。

ありがとうございます。ということです。

その先については、代謝物の試験です。

○ ○○

○○が挙手されています。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

74ページの追加された資料に対して、事務局からのお答えについてはそのとおりでいいですよとお答えしているのですが、今、座長はおっしゃったように、この試験がARfDの変更にもなり得るような重要な試験であるということを感じ直しまして、70ページの(5)の同じような試験のデータともう一度丁寧に比較を行いました。そうしますと、新たに今回追加された試験についていろいろな疑義が生じてまいりましたので、そのことを説明したいと思います。よろしいでしょうか。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

まずは、このコリンエステラーゼ活性について過去から検討なさっていただいておりますが、1990年代からGLPで試験をやっているのです。それで、70ページの試験についても2006年にGLPでやっている。2006年の試験の場合には、1群の匹数で妊娠動物12例を使っています。

一方、今回新たに追加された試験なのですが、2021年という比較的最近の試験にも関わらず、Non-GLPでやっていることと、なおかつ1群の匹数が妊娠動物8匹と先の試験に比べても試験精度を下げています。

それから、以前の2006年の試験につきましては、コリンエステラーゼの測定の方法については、オリジナルレポートの中に詳細な方法の記述があるのに対して、こちらの2021年の試験に関しましてはサンプルを採取した。そして、冷凍保存したというところ

までは書いてあるのですが、コリンエステラーゼの測定方法に対する記載が全然ないので、だから、どこでやったかも分からない。

それから、実際にそれぞれのオリジナルレポートの中に書いてある測定した絶対値を見ますと、2006年のほうは4桁まで測ってあるのに対して、こちらの2021年は3桁までしか測っていない。少なくとも間違いなく測定方法は2006年と2021年では違うだろうと考えられます。

そうした非常に実験精度が悪くなって、しかも、統計学的な検出力が下がったようなn=8に下げた実験で、わずかに下がっているけれども有意差がないからいいよねというデータを果たして信用していいのかどうかというのが私の疑問として上がりました。したがって、この2021年のデータは、これはこれとして、この試験の中では対照群との比較は可能ではあろうけれども、2006年のデータを否定するようなところまでの精度はないのではないかと考えておりますので、皆様にもう一度御議論いただければと思って提案をさせていただきました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということですが、先生方、今の○○の御意見、コメントについて、何か質問もしくは追加のコメントがございましたらお願いします。

特にございませんでしょうか。

今、○○に指摘されて、僕ももっともだとしごく思ったのですけれども、ただ、ARfDの議論で注意するというよりも、今、○○が疑義として出されたことについて申請者に確認を取ることにはどうかと思ったのですが、○○、それはいかがですか。

○ ○○

○○です。

2006年の試験も試験委託者というか申請者が外部の受託機関に依頼してやっています。これはアメリカの大きなCROでやっていて、その施設ではコリンエステラーゼに関して背景データも十分に持っているのです。そのレポートにはどのような機械を使ってどういうふうにして測ったというところまできちんと書いてあるのですが、新たな2021年のほうは、Non-GLPで、しかも、どのようにして測ったかということが一切書いていないので、そういうことも含めて、これでなおかつ2006年のデータを否定できると思うのかというところまで突っ込んだコメントを求めていただければと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、コリンエステラーゼの測定方法の詳細及びこの結果の信頼性をどう考えているのか。Non-GLPであるということもありますから、結果の信頼性をどう考えてい

るのか。この結果から、以前の2006年の結果を否定できると考えているかといった辺りを含めて、先ほど発達神経毒性でコメントを要求するという事になっていきますので、それに併せて一緒にコメント要求をするということにしたいと思いますが、いかがでしょうか。

ありがとうございます。

〇〇、御同意ですね。

よろしいですか。

では、事務局、そのようによろしいですか。

〇 〇〇

そうしましたら、報告書の記載などを再度確認の上、文案を作成しまして、御確認をお願いしたいと思います。

〇 〇〇

では、お願いします。

ということで、代謝物のところは先ほど説明いただきましたが、新しいデータはないということで、先生方からもコメントをいただいております。

食品健康影響評価ですね。どうしましょうか。少なくともARfDの議論は今のコメント要求する部分が返ってきてからということになるかと思うのですが、もしかしたらADIに関しても発達神経毒性に関してコメント要求、その結果次第でまた追加の安全係数をどうするみたいな議論が必要なのもかもしれないということもあるので、ここの議論については回答が来てからということにしてはどうかと思ったのですが、事務局、いかがですか。よろしいですか。

〇 〇〇

はい。先生方の御判断で。

〇 〇〇

先生方、よろしいですか。

御同意ですね。

ADIに係る部分は今の評価書の88ページから先ですけれども、それより前の部分については今の案でよろしいでしょうか。前版とほとんど変わっていないですけれども、第3版の改訂に当たってという一文が追加されているのと、最大残留値も値は変わっていないですけれども、書きぶりが変わっているぐらいですかね。あと、動物体内運命試験となっていたのが動態と変わった部分ですね。こちらについてはこれでよろしいですよ。

では、その先のADI、ARfDの部分については、コメント要求した回答が来てから改めて議論させていただくということにさせていただきたいと思います。

では、今後の進め方について事務局から説明いただけますでしょうか。

〇 〇〇

事務局でございます。

食品健康影響評価のところなのですけれども、現在のARfDについて御質問いただいたようなコメントもございましたので、そちらについては御説明させていただいてもよろしいでしょうか。

○ ○○

分かりました。いいです。

○ ○○

それでは、現在、○○よりコメントいただいた部分をまず御紹介させていただきます。88ページ目をお願いいたします。

88ページ目の一番下からコメントを記載しております。担当の植物代謝以外の部分ではありますが、気になったことをお伝えします。点線部、こちらは要約の部分でいただいたコメントなのですが、こちらはARfDに関する記載の部分となっております。ARfDに関する記載について内容が理解できずにいます。ここでは妊娠者に対するARfDを、複雑な論を展開して非妊娠ラットを用いた104週間混餌投与によるアセチルコリンエステラーゼ活性阻害試験の無毒性量0.205 mg/kg体重/日を基準として算出しています。ただし、妊娠動物のコリンエステラーゼ活性阻害試験と非妊娠動物のアセチルコリンエステラーゼ活性阻害試験を基に、妊娠動物のアセチルコリンエステラーゼ活性阻害試験の値を推測するには、私には論理的とは思えませんでした。

妊娠者に対するARfDは、アセチルコリンエステラーゼ活性阻害試験の結果を基に決めなくてはならないということなのではないでしょうか。その場合は、単純な系である妊娠ラットを用いたアセチルコリンエステラーゼの単回経口投与試験での無毒性量を得る必要があると考えます。あるいは有機リン酸アミド系の化合物は一般にアセチルコリンエステラーゼ活性阻害よりもコリンエステラーゼ活性阻害のほうに高い活性を示すといった知見があれば、それを論拠にして妊娠ラットを用いたコリンエステラーゼの単回経口投与試験での無毒性量0.1 mg/kg体重/日を基準にARfDを決めることは論理的に受け入れられます。その場合でも、そもそも妊娠者は非妊娠者と代謝が異なる可能性への考慮が必要なのであれば、「一般に」ではなく「妊娠動物において」という条件が必要と考えます。

食品健康影響評価における上述の内容の相当部分についても同様です。こちらにもARfDに関する記載です。また、ここでのADIの決定に関する説明もよく理解できませんでした。単純に多くの試験で無毒性を示した最小の量が0.205 mg/kg体重/日であったことを論拠にするとしてよいのではないのでしょうかといただいております。

また、それに関連して、○○より、○○が御指摘されたARfDに関しては、そのまま読むと、無毒性量0.205 mg/kg体重/日ではなく、無毒性量0.1 mg/kg体重/日を採用したほうが違和感が小さいように思います。当日の議論にて明らかにしていただけたらと思いますといただいております。

こちらにつきまして、いただいたコメントにつきましては、後ろの表を用いて現在のADI、ARfDの設定について御説明いたします。

97ページ目をお願いいたします。

まずはADIについて説明いたします。この97ページにADIの設定根拠に関わる試験についてまとめたものを記載しております。こちらの97ページ目の一番下の試験を御覧いただきたいのですが、こちらに2年間慢性毒性／発がん性併合試験について記載がございます。こちらの無毒性量として0.055という値が得られておりますが、こちらの値がADI設定根拠に関わる試験の中の無毒性量のうち最小値となっております。

ただ、この試験の用量というのが、次のページにまたがる形で記載しているのですが、この0.055の1つ上の用量が0.54という値になっています。なので、この0.54が本試験での最小毒性量となります。

この0.055と0.54という数字の間を見たときに、その間で無毒性量が取れている試験がございます。そちらについては99ページ目に記載しております。99ページ目の真ん中から少し下の部分に104週間混餌投与によるアセチルコリンエステラーゼ活性阻害検討試験について記載があり、こちらの無毒性量として0.205という値が得られております。この値を用いてADI設定を行ってもよいという議論が以前なされ、この0.205を安全係数100で除したものが現在のADIとして設定されております。

続いて、一般の集団に対するARfDについて説明いたします。103ページ目をお願いいたします。

こちらにARfD設定に関わる試験についてまとめたものを記載しております。こちらのラットの項目の上から2行目の試験を御覧いただきたいのですが、急性神経毒性試験について記載があり、こちらの無毒性量として0.4という値が得られております。この0.4という値が、ARfD設定に関わる試験の中での無毒性量のうち、最小値となっております。ただ、本試験の用量を見ますと、0.4の1つ上の用量が10という値となっております。なので、この10が本試験での最小毒性量となります。

この0.4と10の間を見たときに、この間で無毒性量が取れている試験がございます。こちらが2行下に記載しているコリンエステラーゼ活性阻害に対する日齢別感受性検討試験（単回投与の影響）という試験でございます。こちらの試験で無毒性量として0.7という値が得られており、この0.7をARfDの設定根拠にしてよいという議論がなされ、この0.7を安全係数100で除したものが現在の一般の集団に対するARfDとして設定されております。

続いて、妊婦又は妊娠している可能性のある女性のARfDについて説明いたします。104ページ目をお願いいたします。

こちらに妊婦等のARfDの設定に関わる試験について記載しております。2つの試験の記載があるのですが、この2つの試験はいずれも反復投与の試験となっております。ただ、こちら以前に審議の際に話があったのですが、ホスチアゼートについては、動物体内動態試験の結果を見たときに体内の蓄積性が低いという結果が得られておりました。それを鑑みたときに、反復投与の試験であっても、ARfDの設定に利用可能であるといった議論

が以前なされました。それを受けまして、反復投与の試験であってもこちらの表に記載しております。

この表の下の試験を御覧いただきたいのですが、コリンエステラーゼ活性阻害に対する日齢別感受性検討試験（妊娠期ばく露）という試験で無毒性量0.1という値が得られております。この0.1という値が妊婦等のARfDに関わる試験の無毒性量の中で最小値となっております。

ただ、ADIの設定では0.205という毒性量を設定根拠にしたことや、この104ページ目に記載している2つの試験で見られた毒性というのを考えたときに、0.1ではなく0.205という値を用いて妊婦等のARfDを設定しても安全性が担保されるという議論がなされました。それを受けまして、この0.205という値を安全係数の100で除したものが妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDとして設定されているという状態となっております。

また、〇〇のコメントの中で質問をいただいております。こちらはページをお戻りいただきまして、89ページ目をお願いいたします。

そちらに記載しているのですが、妊婦等のARfDの設定について、アセチルコリンエステラーゼ活性阻害の試験の結果を基に決めなくてはならないということなのではないかということをお質問いただいております。そちらに対する回答ですが、妊婦等のARfDの設定については、必ずしもアセチルコリンエステラーゼ活性阻害の試験を用いる必要はございません。ホスチアゼート以外の剤においては、アセチルコリンエステラーゼ活性阻害試験以外の試験を用いて妊婦等のARfDを設定しているというものもございます。

説明は以上になります。

〇 〇〇

ありがとうございました。

前回のこの評価書の審議の際は、特に妊娠動物の単回投与の試験というのではないということもあって、ARfDの部分については反復投与の試験を持ってきましたが、そういった意味もあって、先ほどコメント要求をしましよとした単回投与の試験を信頼してよいかどうかというのがキーになってくると思うのですけれども、現時点での評価書の内容について〇〇から質問があったことについて、今、事務局から説明があったとおりですが、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

最初に、書いてあることがどうしても私は最初は理解できなくて、何遍も読み返してしまったのですけれども、私、今、この説明を聞いて少し勘違いしていたのかなと思ったのは、最初、ラットの妊娠動物のARfDを決めるときに、何で小さい動物の値を基に話が進むのだろうと。そこがまず私はよく分からなかったのですけれども、この104ページの試験を見ると、妊娠している可能性のある動物の結果を基にしたということなのですかね。そこがよく分からなくて、つまり、何が言いたいかということ、妊娠している動物はしてい

ない動物と異なる反応を示すだろうというのがそもそも前提にあって試験をしているのと思うのです。それなのに、何で根拠とするのに非妊娠動物の反応を根拠に議論ができるのだろうかというところがまず私は分からなかったということです。

だから、話がややこしいのですが、まずこの対象にした104ページの上の段のアセチルコリンエステラーゼの発生を調べたのは妊娠動物なのですか。これが分からないのですけれども。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

事務局です。

前回の御審議の内容を御説明申し上げます。104ページの104週間の試験というのは、妊娠動物ではございません。ただ、審議の内容といたしましては、両試験の用量設定、104週間の試験ということで、2つのうちの下に記載されているコリンエステラーゼ活性阻害に対する日齢別感受性検討試験よりもかなり長期にわたってラットの一生涯にわたって投与がされている試験という点は考慮されております。

さらに、せっかくお配りしたので御覧いただければと思うのですが、机上配布資料2を御覧いただいてもよろしいでしょうか。

この机上配布資料の3ページ目にこの該当の試験が記載されておりまして、3ページ目の一番左のカラムの欄外に10と書いてあるのがこの104週の試験で、11とされているのが評価書の104ページの下段に記載されている試験になります。この2つを比較しまして、10番の試験の最小毒性量が10 ppm、すなわち0.5 mg/kgになるのですけれども、ここでの活性阻害の程度が50%から70%超ぐらいであるというような結果が得られていまして、一方、この11番のほうの妊婦を使った試験の最小毒性量0.7 mg/kgになるのですけれども、ここでの活性阻害の状況としましては50%台ということで、感受性が妊婦のほうで高いとはいえども、最小毒性量同士を比べると特に差はないということで、この2つの試験の総合評価ができるのではないかとということで、この妊婦の試験の0.1と0.7の間の用量、104週の試験の0.205を無毒性量とすることでよいのではないかとというような試験の内容の議論もなされまして、この値が設定根拠に選ばれたというような経緯でございます。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

私、動物の代謝というか毒性は全然専門ではないのですけれども、ロジックが間に幾つも入っていると、物の考え方として違うのではないかなというのはやはりいつも思ってしまうのです。何で単純に0.1のほうを取らないのかというのがよく分からなかったです。単純にこの値を取ればいいのではないかと私は素直に思うのですけれども、取ってはいけ

ない理由というのは説明があつて、何かを超してしまうからというのがあったのですけれども、その辺、私は専門ではないのでよく分からないのですけれども、納得し難いなど思っているということです。

○ ○○

ほかの先生方、何かコメントはございますか。

どうぞ。

○ ○○

私、今いろいろ言ってしまったのですけれども、私の疑問としては、単純に妊娠動物でやった試験の結果を基に単純にすればいいのに、なぜすごく長く論理を展開させて、わざわざ0.2まで持っていかななくてはいけないのかが私には分からなかったということです。

もう一つは、アセチルコリンエステラーゼとコリンエステラーゼは非常に似て、測り方が若干違うので、対象はもしかしたら同じ酵素なのかもしれないのですけれども、これも何でわざわざアセチルコリンエステラーゼとコリンエステラーゼというものを別々に測定しているのか、そこに何か変な理由があるような邪推をしてしまうのです。そこがよく分からない。その2点なのですけれども。

○ ○○

その辺りは、○○、御説明いただけますか。

○ ○○

分かりました。

○○の御質問ときちんとフィットしたお答えになるのかどうか分かりませんが、まず、コリンエステラーゼという呼び方は、アセチルコリンエステラーゼとブチリルコリンエステラーゼの2つの酵素の総称になります。ですから、単にコリンエステラーゼといった場合に、アセチルコリンエステラーゼも指すというケースも文章の中で出てまいります。

測り方としては、当然アセチルコリンエステラーゼを測る測定の仕方とブチリルコリンエステラーゼ、あるいはシュードコリンエステラーゼとも言われますけれども、そちらを測定する方法は異なります。ただ、部位によりまして、例えば赤血球ですと主にアセチルコリンエステラーゼがあるとか、血漿ですと逆にコリンエステラーゼ、いわゆるブチリルコリンエステラーゼが存在するというのが分かっていますので、そうしますと、一般的なコリンエステラーゼの測定の仕方ですとそれぞれ別々に測定ができるというようなことになってまいります。ですから、評価書の場合にコリンエステラーゼと一般的に書かれている場合は、例外的に違う場合もありますが、基本的には総称として書かれていると御理解いただいたらいいのではないかと思います。

きちんとしたお答えになっているかどうか分かりませんが、こういった答えでよろしかったでしょうか。

○ ○○

〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

だから、ブチリルとアセチルと両方に対して阻害活性を見ているということなのですかね。赤血球の中のコリンエステラーゼはすなわちアセチルコリンエステラーゼの活性であるという理解ということですか。ごめんなさい。よく分からなかったです。

〇 〇〇

〇〇です。

ですから、赤血球で測った場合には基本的にアセチルコリンエステラーゼ活性、ですから、これは末梢の組織で測ることがなかなか難しいので、代用として赤血球。末梢の組織ですと基本的にアセチルコリンエステラーゼが存在します。本当はそれを測定したいところなのですが、その測定が難しいということで、代用として赤血球のアセチルコリンエステラーゼを測定している。でも、測定の仕方は、厳密に言えば、先生の御指摘のようにアセチルコリンエステラーゼを測定する方法を使えばよろしいのですが、赤血球にはほとんどブチリルコリンエステラーゼは存在しませんので、普通にコリンエステラーゼの測定法で測ったとしても、アセチルコリンエステラーゼ活性阻害が検出できるということで、一般的にはそういった方法が使われているということになります。

〇 〇〇

理解しました。ありがとうございます。

〇 〇〇

ということですが、ADI、ARfDは前版の審議は今の記載のとおりですが、実際には申請者にコメントを求めた回答によってまた改めて議論をするということになるかと思えますので、現時点ではこのままでとしたいと思いますが、〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

承知しました。

〇 〇〇

ということです。

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。

〇 〇〇

事務局でございます。

本日の御審議を踏まえまして追加資料要求2点、一つは発達神経毒性に係る考察を求めるということで、もう一つは今回追加提出された試験について、2021年の非GLPの試験ですね。これが2006年のGLPと比べて信頼性がどうかということで、測定方法ですとか信頼性といったことについてコメントを求めるということで、事務局で案を作りまして、メールで御確認いただければと思います。

その後、回答がまいりましたら、改めて本調査会にて御審議いただく予定といたします。また、本日修正のあった点については、評価書案を修正させていただきます。

○ ○○

そのようにお願いいたします。

では、この議題についてはここまでとさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

事務局からその他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。本調査会、次回は11月16日木曜日の午後の開催を予定しております。

○ ○○

以上ですが、よろしいでしょうか。

先生方からも特にございませんか。

事務局からもこれでよろしいですか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、本日の会議はこれにて終了とさせていただきたいと思います。どうもありがとうございました。

以上