

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 総合評価第一部会 第31回議事録

1. 日時 平成21年3月24日(火) 15:17~17:19

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(フェンチオン)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)

上路座長、相磯専門委員、赤池専門委員、佐々木専門委員、田村専門委員、  
長尾専門委員、山崎専門委員

(他調査会委員)

鈴木調査会座長

(事務局)

大谷事務局次長、北條評価課長、都築課長補佐、高橋評価専門官、渡邊評価専門官

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 フェンチオン農薬評価書(案) (非公表)

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、ただいまから第31回「農薬専門調査会総合評価第一部会」を開催いたします。

引き続き、総合評価第一部会の専門委員7名と鈴木専門委員に御出席をいただいております。

それでは、以後の進行を上路座長にお願いしたいと思います。

○ 上路座長

それでは、非公開ということで、第 31 回の委員会を始めたいと思います。

フェンチオンの食品健康影響評価でございます。開催通知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、よろしくお願いしたいと思います。

事務局から資料の確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

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「フェンチオン農薬評価書（案）」。

それから、海外の評価書と、フェンチオンの農薬抄録をファイルでお配りしております。

併せまして、未提出資料一覧ということで、ほかの部会なんですけれども、フルアジナムという農薬で幾つかの追加の毒性試験結果がありながら、提出いただいていたということがありまして、それを受けて、農林水産省から農薬メーカーに行政側に出していないデータがあったら全部出してくださいということがありました。事務局の方でそのリストを見させていただきまして、毒性関係で問題になりそうな部分は、今回、追加でデータを提出していただきました。

それを踏まえて、今回の評価書も書かせていただいております。ただ、これらのデータが、農薬抄録には入っていませんので、別冊という形で、ここに並べさせていただいております。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、今までの経緯も踏まえまして、事務局から説明をいただきたいと思います。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、資料 2 の 3 ページを御覧ください。ここにありますとおり、まず、本剤の初回登録は 1960 年でございます。

その後、2003 年に厚生労働大臣より清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価についての要請がございました。

その後、ポジティブリストの関係で、2009 年の 1 月に厚生労働大臣より、こちらは魚介類とポジティブリスト両方についての食品健康影響評価についての要請がございました。

では、剤の概要でございます。評価書の7ページになります。本剤の構造はこちらにありますとおりの有機リン系の殺虫剤でございます。国内では、稲、大豆、ばれいしょ等に登録がございます。

続きまして、安全性に係る試験の概要でございます。本評価書は農薬抄録、それからJM PR、米国、豪州の資料に基づき知見を整理しております。

各種運命試験に用いた標識化合物としましては、フェニル基の炭素を $^{14}\text{C}$ または $^{13}\text{C}$ で標識したものが用いられております。

まず1番、動物体内運命試験でございます。ラットを用いた試験でございますが、フェンチオンを2 mg/kg 体重の静脈内投与または10 mg/kg 体重の単回経口投与、10 mg/kg 体重の反復経口投与、または高用量100 mg/kg 体重で単回経口投与をした試験が実施されております。

吸収率でございますが、排泄試験から算出したものとしまして、吸収率はほぼ100%ということございました。

血中濃度推移でございます。単回経口の結果としましては、血漿中濃度は投与20分～45分程度に $C_{\max}$ に達するということでございます。

反復投与では、正確な $T_{\max}$ を求めることができないんですけれども、単回投与に比べ少し遅いという傾向でございました。

吸収速度に関しては、投与に相関しないということが示されております。

消失速度に関しましても、投与量または雌雄による違いが認められなかったという結果でございました。

9ページ、分布でございます。72時間後の反復投与の雌の死亡、卵巣、それ以外ではすべて72時間後には $2\mu\text{g/g}$ 未満という結果でございました。

投与量に換算した場合の組織残留率は、高用量につきましても、低用量投与群と同様ということございました。高用量投与群では脂肪における残留が最も高いという結果でございました。

代謝物の同定・定量でございます。尿中には親化合物は検出されておりました。尿中の主要代謝物としましては、Hの硫酸抱合体、Iの硫酸抱合体及びNが認められております。

高用量投与群では、そのほかにK、Lといったもの、静脈内投与群では、Iといったものが検出されております。

糞中の方では、10%を超える代謝物が認められていないんですけれども、少量の親化合

物、それから G、H、I といった代謝物が認められました。

10 ページ、排泄でございます。72 時間後に投与放射能の 93.5～111% が回収されております。主要排泄経路としましては尿中でございます。

呼気中には排泄が認められておりませんでした。いずれの投与群でも排泄は速やかな傾向を示しております。

続きまして、(2) がラットを用いた別の試験でございます。こちらにつきましても、ほぼ最初の試験と同じ吸収、分布、代謝、排泄といった傾向が認められておりますので、説明の方を省略させていただきたいと思っております。

平塚先生の方からコメントをいただきまして、反映する時間がなかったんですけども、こちらは動物代謝のページではないんですが、抄録中に構造式の間違いがございましたという御指摘を受けておりますので、そちらにつきましても、申請者の方に伝えたいと考えております。

動物代謝までは以上でございます。

○ 上路座長

構造式の間違いというのはどこのところですか。

○ 高橋評価専門官

抄録の運命の 76 ページ、水中光分解試験、緩衝液の試験の図 1 の 20 番の構造式が、 $\text{SO}_2\text{H}$  ではなくてスルホン酸ではないかというような形です。

○ 上路座長

スルホン酸、OH があって。

○ 都築課長補佐

SH の間に 0 が入ることになります。

○ 上路座長

はい。

○ 高橋評価専門官

確認をしてもらって、必要に応じて修正をかけるようにします。

○ 上路座長

一覧表には入っていますからね。ありがとうございます。

それでは、山崎先生、何かお気づきの点がありましたら、どうぞ。

○ 山崎専門委員

に記載については特にありませんが、これはラットでは非常に分解代謝が早い物質のよ

うで、かなり代謝物が粉々になったものが出てきているようであります。

以上です。

○ 上路座長

特別に蓄積性が高いというものは。

○ 山崎専門委員

それは、ありません。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

それでは、植物体内の方をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

12 ページ、植物体内運命試験でございます。水稻、アルファルファ、グアバを用いて試験が実施されております。

まず、水稻でございます。乳熟初期から中期とその 7 日後に散布をして試験が実施されました。

結果、表 6 の方に示しておりますけれども、主要代謝物としましては、B、L、H といったものが認められております。

主要代謝経路としましては、メチルチオフェノールの硫黄の酸化による B の生成、更に C への酸化、加水分解による H の生成と抱合体の Q の生成。

それから、リン酸エステルの脱メチル化によって、L または O ができるというような経路が推定されております。

続きまして、アルファルファでございます。

播種の 41 日後に散布をして試験が実施されております。こちらにつきましても、親化合物の割合は低く、主要代謝物としましては B、L といったものが認められております。

主要代謝経路としましては、水稻と同じ経路が推定されております。

続きまして、グアバでございます。果実の生育期に、果実に散布をして試験が実施されております。

果皮までは非常に早い速度で吸収されるという結果が出ております。ただ、表 8 の方に示しましたとおり、果肉への移行はごくわずかという結果でございました。

主要成分としましては、親化合物、そのほかに代謝物の B、H、L といったものが検出されております。

そのほか、処理 14 日後に L というものが 8% 認められました。主要代謝経路としまして

は、こちらに示しましたとおり、メチルチオフェノールの硫黄の酸化による B、更に酸化されて C、それから加水分解で H、リン酸エステルの脱メチル化による H というものが推定されております。

田村先生からコメントをいただきまして、グアバの方の代謝物の分布が %TRR の数値の表記のみになっておりますので、残留濃度の方の記載が必要というコメントをいただきました。申請者の方に伝えたいと考えております。

3 番の土壤中運命試験でございます。好氣的湛水土壤中運命試験でございます。

2 種類の土壤を用いまして 66 日間インキュベートして実施されております。

フェンチオンは速やかに分解されまして、推定半減期としましては、8.3 日、7.3 日という結果でございました。

分解物の消長は、それぞれの土壤で同じような消長をたどりまして、主要代謝物としては B が 14 日後には最大量検出されております。

この B の半減期としましては、H にまたがっているんですけれども、16 日ないし 12.7 日ということで、田村先生の方から修文をいただきました。

そのほか、P、H、I といったものが検出されております。そのほか、CO<sub>2</sub>まで最終的には分解されるという結果でございました。

推定分解経路としましては、先ほどの硫黄の酸化による B、それから更に酸化される C ができる経路、それから B の加水分解によって H、L が生成する経路、C の加水分解による I、M の生成、H の酸化によって I ができる経路。

ここは修正いただいておりますが、C の酸化によって O、P の生成、最終的に CO<sub>2</sub>が無機化されるまたは未抽出の残留物への取り込みという経路が考えられました。

続きまして (2) の好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験でございます。

こちらにつきましては、好氣的なインキュベートを最長 120 日、嫌氣的なものにつきましては、前半好氣的に 30 日、その後、嫌氣的にしまして 60 日インキュベートする方法を用いております。

そのほかに滅菌した土壤で、好氣的な試験も実施されております。フェンチオンにつきましては、好氣的な条件では速やかに分解されて、推定半減期としましては、1 日未満という結果でございました。

主要分解物としましては、B、C、H、I といったものが検出され、そのほかに J、それから CO<sub>2</sub>の検出が認められております。

高用量の方でもやや穏やかな分解でございましたけれども、分解物の分布は類似しているという結果でございました。

また、嫌氣的条件では、Iの分解及びCO<sub>2</sub>の生成速度が好氣的条件より緩やかでございました。

滅菌土壌においては、推定半減期が14~21日。主要分解物としてはB、Hといったものが認められております。

続きまして、17ページの(3)嫌氣的湛水土壌中運命試験でございます。

こちらは360日インキュベートして試験が実施されております。系全体の半減期としまして、4~5日ということで、上路先生の方から修文いただきました。

嫌氣的湛水土壌において、親化合物は水相からは速やかに消失するという結果でございました。処理60日後に、水相からは検出されないという結果でございました。

主要分解物としましては、G、Hといったものが認められております。

そのほか、CO<sub>2</sub>またはメタンの発生が認められました。推定分解経路としましては、フェンチオンの加水分解によるG系の生成、それからG、Kの酸化によってH、Lの生成、CO<sub>2</sub>またはメタンの生成というものが考えられました。

上路先生の方から抄録中のミスがあるということで、コメントをいただいておりますので、申請者の方に伝えたいと考えております。

続きまして、18ページ、土壌吸着試験でございます。4種類の土壌を用いまして試験が実施されております。

有機炭素含有率によって補正した吸着係数は720~2,400ということで、まずまず吸着するというような剤でございます。

続きまして、18ページ、4番、水中運命試験でございます。まず、加水分解試験でございますが、pH5、7、9の緩衝液を用いて試験が実施されております。

結果の方、表15、16の方に示してございますけれども、推定半減期はアルカリに行くほど早く分解するというような結果でございます。

各緩衝液に共通な主要分解物としまして、B、D、Hといったものが検出されております。

中性からアルカリでは、分解物Iといったものが認められております。

加水分解はリン酸エステルの加水分解及び酸化により進行するというので、上路先生の方から代謝経路の修文をいただいております。

続きまして(2)、自然水を用いた水中光分解試験でございます。こちらにも光照射によって速やかにフェンチオンを分解するという結果でございました。

主要分解物としましては、B、G、H、それから T といったものが認められております。  
主要分解経路としましては、B への酸化、J の加水分解等が推定されました。  
推定半減期としましては、太陽光下に換算しまして、346 分という結果でございました。  
20 ページ、緩衝液中の水中光分解試験でございます。主要分解物としては同じく B、G、  
H といったものが認められております。

推定半減期としましては、太陽光換算で 29.6 分～74 分と、こちらも非常に早く分解する  
という結果でございました。

5 番、土壌残留試験でございます。

こちらはフェンチオン、それから酸化代謝物の B、C、それから D、E、H を分析対象とし  
て試験が実施されております。

結果、表 17 の方に示してございますが、圃場条件におきましては、代謝物を合わせまし  
ても最長で 10 日程度という半減期になっております。

21 ページ、作物残留試験でございます。こちらもフェンチオンのほかに代謝物 B、C、D、  
E、F を分析対象としております。

フェンチオンの最大残留値としましては、散布 30 日後の小豆で 0.002 mg/kg でございま  
した。

代謝物の 1 及び 2 の最大残留値は、いずれも稲わらで最高値が認められております。

可食部につきましては、①の方の代謝物では、サトウキビの 0.043 mg/kg、②の方の代  
謝物のセットでは、代謝 18 日後の小豆の 0.02 mg/kg というのが最大値でございました。

ここで、田村先生から稲わらの残留量から見て、乳汁移行試験の必要はないかというコ  
メントをいただいております。

現行のガイドラインなんですけれども、一応、稲わらに 1% 以上残ったものについて、  
乳汁移行試験をやるというようなガイドラインの方での規定がございます。

○ 田村専門委員

これは 39% 残っていますね。TRR ですか。

○ 高橋評価専門官

TRR ですね。最終的に。

○ 田村専門委員

それは、また後で。

○ 高橋評価専門官

うちとしてどこまで規制対象にするかというのでも、また、この試験の実施の有無が関

わってくるのではないかと考えております。

続きまして、魚介類の最大推定残留値でございます。

まず、うちの方の評価書を記載させていただきましたものとしまして、水産 PEC の 0.58  $\mu\text{g/L}$  とブルーギルを用いた試験の BCF が 128 であることから推定しました最大残留値としまして、0.371 mg/kg ということを評価に記載してございます。

田村先生の方から、こちらの BCF は、親化合物のみの BCF なんですけれども、そのほかに、親-スルホキシド、それから親-酸化同属体のスルホキシドも加えて、169 を用いたらいかがかというようなコメントをいただいております。

その他、誤記につきましては、メーカーの方に伝えて、修正をしてもらうようにしたいと思います。

ここまで、以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。稲わらについては 1% でしたか、1ppm ではないですか。

○ 高橋評価専門官

失礼しました。1ppm です。

○ 上路座長

ですから、調べたら 1ppm を超えていないんです。ですから、ガイドライン上は強制力はないということです。

それでは、元に戻りまして、植物代謝の方からお願いします。

○ 田村専門委員

代謝の動態、運命試験については、既にコメントをさせていただいていることで、今、御連絡があったように誤記については、御訂正を御依頼していただけるということにより、しくお願いいたします。

ただ、私が気になりますのは、この化合物は、親化合物は速やかに代謝されてほとんど残らずに、その結果出てくる代謝物は、親化合物よりも毒性が高い。現在の毒物及び劇物取締法で言うと、劇物及び毒物に相当するものが蓄積してくる。しかも、可食部に蓄積するということがこの化合物の特徴であろうと思います。

先ほどの乳汁試験の件ですが、1ppm ということは、1 mg/kg ということですね。この評価書案の 12 ページの表 6 には、稲わらにのっている残留量はすべてそれを超えております。

特に、B、C は、既に御連絡させていただいておりますが、劇物に相当する 125 mg/kg の  $LD_{50}$  値を示しますし、E、F については、毒物相当で 20 とか 30 mg/kg に相当する化合物が

これだけ残っているということで疑問に感じます。

○ 上路座長

それはありますね。まず、1つずつ片付けましょう。非常にこの剤は、田村先生がおっしゃったように、代謝物の方が毒性が高いということがわかっていますので、この評価書の12ページの水稲の代謝試験のB、17.6 mg/kgという値ですね。これは高い濃度が残っている。1,480のg ai/haというのは、これは、いわゆる散布量と比較して、どれぐらいの用量なのか、それを確かめていただけませんか。過剰にこれがまかれるとなった場合には、やはり問題があると思います。それは確認をしてください。それが1つです。

あと、14ページの田村先生のコメント。これに関しては要求するというのでよろしいですね。

○ 田村専門委員

はい、お願いします。

○ 上路座長

わかりました。その次に土壌中運命試験、これは直しを入れていただければよろしいということで、その次に水中試験、田村先生の19ページのこれは、多分代謝マップの中に、分解物の中に四角で囲ったり、囲まなかったりというところを統一していただきたいということだと思います。

その次に、極性の高い原点物質はもう少し分析ができるのではなかろうかということだと思います。考え方はそれでいいですね。そこのところを問い合わせをしてくださいということ。何せ古いデータだと思うので、もう少しきちんと分析すれば出てくる可能性があるだろうということだと思います。

21ページ、乳汁試験は必要ないのでしょうかということですがけれども、1ppmを超えなければ、一応やらなくてもいいということなんですけれども、それは、先ほどの代謝物の試験のデータの値が本当にその値なのかどうかということと、後ろの方の別紙3の残留試験では、1ppmを超えていないんです。ですから、どっちを取るかだと思います。

くどいようですがけれども、放射能の試験の使用量がどのぐらいなのか、それをもう一度確認をしていただくということにしてください。

それと、21ページの下の方のデータですがけれども、評価対象物質を一体何にするのかに左右されるのではないかと思います。毒性試験のデータも見ながら、親化合物をどうするのかというところで、このところで戻ってくるような気がしますので、もし、親化合物だけだったら、この評価手法でいいと。

それで、もし、その中に親化合物プラス分解物、代謝物が乗っかるようになったら、もう少し魚の方の試験の仕方も変わってくるでしょうということでしょうね。

○ 田村専門委員

はい。

○ 上路座長

そういう判断をしたいと思います。

あとは、田村先生の最後のコメントですが、これは事務局の方で抄録修正要求事項ということで、いいですね。

○ 田村専門委員

はい。

○ 上路座長

では、ここで指摘されたものについては、今の考え方で問い合わせなりをしていただきたいと思います。

全体でいいですか。

○ 田村専門委員

はい、結構です。

○ 上路座長

それでは、22 ページ以降の薬理のところからお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

22 ページの 7 番の一般薬理試験でございます。

結果は表 18 の方に示してございますが、死亡が見られたり、あとは神経系の影響が認められたりという結果でございました。

23 ページ、急性毒性試験でございます。まず、表 19、原体の試験でございますが、経口毒性を見ていただきますと、マウスで劇物相当の値が見られております。

24 ページ、代謝物の急性毒性試験の結果でございます。代謝物の B、C、D につきましては、劇物相当、E、F につきましては、毒物相当の値が見られております。

(2)、急性神経毒性試験でございます。ラットを用いまして、雄の方を 125 mg/kg 体重、雌の方を 225 mg/kg 体重までの試験が実施されております。

コリンエステラーゼの阻害につきましては、表 22 の方に示してございます。コリン作動性の毒性作用が認められておりますが、病理組織学的変化は認められないという結果でございました。

無毒性量につきましては、雄の方では、50 mg/kg 体重でコリンエステラーゼ活性阻害、雌の方では、1 mg/kg 体重で阻害が認められたということか、雄で 1 mg/kg 体重、雌で 1 mg/kg 体重未満というのが無毒性量と考えられました。

(3)、遅発性神経毒性試験でございます。鶏を用いて試験が実施をされております。

検体投与群では痙攣、運動性の低下、努力呼吸、死亡が認められております。

コリンエステラーゼ活性阻害も認められましたが、有機リン誘発性の遅発性多発神経障害は認められておりませんでした。NTE 活性阻害も認められておりません。

形態学的変化も認められなかったということから、本剤に遅発性神経毒性はないものと考えられました。

眼・皮膚に対する刺激でございます。眼に対しては刺激性が認められませんでした、皮膚に対して軽微の刺激性が認められました。感作性につきましては、陰性の結果でございました。

ここまで、以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。この化合物は、代謝物の D、E、オキソン体ですね、それの方の毒性がかなり高まっているということがわかると思います。

それで、急性神経毒性、このコリンエステラーゼ活性阻害、特に表 21 のところ、西川先生からの御指摘がありますけれども、ここについてのコメントをお願いします。

○ 赤池専門委員

表 21 のところですね。脳コリンエステラーゼ活性阻害、有意差ありということですが、パーセントは、どのぐらいだったのでしょうか。

○ 高橋評価専門官

9%なので。

○ 赤池専門委員

一応、この委員会としては、20%という値を指標としておりますので、そういう意味では、有意差はあっても、9%程度しか当然、機能的には影響がないということですので、毒性として取らなくてよろしいと思います。

○ 上路座長

西川先生は、そういう意図なんですか。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 上路座長

この剤全体として、コリンエステラーゼ活性の阻害はあるんですね。

○ 赤池専門委員

いわゆる神経毒として使われているようなオルガノフォスフェートと比べると、かなり弱い毒性ですけれども、農薬一般に使われているものの中では、比較的強い剤だろうと思います。

先ほども問題になっていますけれども、この化合物よりは、こちらの代謝物 B、C、Dの方が、LD<sub>50</sub> で見てほぼ倍あるいはそれ以上の毒性を持っておりますので、これがちょっと問題にはなってくるだろうと思いますけれども。

○ 上路座長

そうすると、動物代謝の中で、D、E の代謝物が蓄積するかですね。

○ 赤池専門委員

そうですね。E、F もかなり強いですね。

○ 上路座長

E、F もね。だけれども、動物代謝に出て来ないですね。

○ 赤池専門委員

動物代謝は、完全に切れてしまったものしか出てこないの、植物で問題になっているものは、動物の方でも全く影響が出てこないと思います。

○ 上路座長

ほかに急性のところでは何かコメントはありませんでしょうか。なければ、亜急性の方でお願いします。

○ 高橋評価専門官

では、亜急性以降、26 ページ以降を説明させていただきます。

ここ以降は、海外の評価も併記させていただいているんですけども、基本的にはこちらの部会で、先ほど赤池先生の方からもありました、コリンエステラーゼ活性阻害の取り方に差があるということで、一応、こちらの有意差があって、かつ 20% 以上の赤血球または脳のコリンエステラーゼ活性阻害があるものに基づいて、こちらの評価書は記載させていただいております。

10 番、亜急性毒性試験でございます。(1) ラットの 90 日間亜急性毒性試験でございます。

結果は表 23 の方に示してございますとおり、12ppm 以上で赤血球または脳のコリンエス

テラーゼ活性阻害が認められておりますので、無毒性量としましては、3ppm であると考えられました。

続きまして、(2) 16 週間のラットの亜急性毒性試験でございます。

結果は、表 24 にありますとおり、同じく 25ppm 以上で赤血球から脳、こちら顎下腺もはかっているんですけども、コリンエステラーゼ活性阻害が認められましたので、無毒性量は 5ppm であると考えられました。

(3) マウスの 90 日間亜急性毒性試験でございます。こちらにつきましては、12ppm 以上で雄の方で脳のコリンエステラーゼ活性阻害、雌の方は赤血球と脳でコリンエステラーゼ活性阻害が認められましたので、無毒性量としましては、3ppm であると考えられました。

(4) 12 週間のイヌの亜急性毒性試験でございます。50ppm の雌雄で赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 5ppm というふうに考えられました。

(5) ラットの 90 日間亜急性神経毒性試験でございます。コリンエステラーゼ活性阻害につきましては、25ppm 以上で用量相関的に阻害が認められました。累積的な影響はないということが示されております。

コリン作動性の毒性兆候が認められましたが、投与 13 週にはいずれも影響に回復傾向が見られたということでございました。

組織に投与に関連した影響は認められませんでした。

これらの結果から、無毒性量としましては 2ppm、神経毒性は認められないという結果でございました。

(6) 鶏を用いた 30 日間亜急性遅発性神経毒性でございます。

30 日間の投与と、30 日間の回復期間で試験が実施されております。

結果は、表 27 の方にお示ししてございますとおりで、コリン作動性の中毒症状は、観察期間中に全例で、30 日間の中に回復したという結果でございました。神経毒性障害の症状は認められませんでした。

検体に起因する神経組織の変化も認められなかったということで、遅発性神経毒性は認められないという結果でございました。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。亜急性毒性試験全体に対しまして、コメントをいただければと思います。

西川先生から、表 26 のところに、「慢性」ではなくて、「持続的」の方が適切でしょうという修正が入っていますので、「持続的不随意運動」というんですか、それに直すということにしたいと思います。

ほかに、亜急性毒性のところでは何かコメントしておかなければいけないところはありませんでしょうか。お気づきの点がありましたら、お願いします。

○ 赤池専門委員

28 ページの (4) のイヌの亜急性毒性試験ですけれども、1 群 2 匹でしか行っていないということと、1961 年の非 GLP 試験ですので、参考ということにしておいた方がよろしいですか。

○ 上路座長

そう思います。参考資料という形にしてください。ありがとうございます。

相磯先生、いいですか。

○ 相磯専門委員

結構です。

○ 上路座長

それでは、11 番の慢性毒性試験及び発がん性試験のところをお願いします。

○ 高橋評価専門官

(1) ラットの 1 年間慢性毒性試験でございます。混餌投与で試験が実施されまして、結果、表 28 の方に示してございます。5ppm 以上で赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 3ppm であると考えられました。

相磯先生の方から表 28 の方にコメントをいただいております、「生存期間の短縮」という所見を雌雄の 100ppm ないし 25ppm のところに記載をしているんですけれども、表 29 の方では「死亡率の増加」ということで、表記の整合性を取った方がいいというコメントをいただいております。

こちらの評価書は、抄録の記載を引用しているところなんですけれども、後ほど、コメントいただければと考えております。

(2) ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験でございます。混餌投与で 75ppm まで試験が実施されております。

結果は表 29 の方に示してございますが、15ppm 以上で赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 3ppm というふうに考えられました。

(3) ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験でございます。こちら結果は表 30

の方に示してございます。

20ppm以上のところで、赤血球ないしは脳のコリンエステラーゼ活性阻害が認められましたので、無毒性量としましては、5ppmということで考えられました。

事務局の方から、32ページ一番下のボックスに、精巣上体頭部空胞変性4例というものを、EPAは毒性として取ったということで、どのように考えるべきかという問いかけをさせていただきました。

それに対して、西川先生からは、表中に追記するべきというようなコメントをいただきました。

相磯先生からは、検定をしていただきまして、発生率の増加が認められるということで、表中に加えていいというコメントをいただきましたことから、表30の方の20ppm以上のところに追記をさせていただいております。

そのほか、相磯先生の方から肉芽腫性肺炎についてのコメントいただきました。飼育環境等を含めて検証必要ではないかというような内容でございます。

(4) 1年間のイヌの慢性毒性試験でございます。本試験におきましては50ppmの雌雄で脳及び赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が認められましたので無毒性量が10ppmという結果でございます。

続きまして、34ページ、(5)のイヌの慢性毒性試験でございます。結果につきましては表31の方に示してございますが、雄の方では10ppm以上で赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害、雌の方は最大60ppmまで投与した用量の方で活性阻害が認められましたので、無毒性量としましては、雄は3ppm、雌で10ppmであると考えられました。

35ページ、(6)サルを用いた2年間慢性毒性試験でございます。強制経口投与で、2年間の慢性毒性試験が実施されております。

結果としましては、0.2 mg/kg 体重/日の投与群の雌雄で、赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が認められました。無毒性量は0.07 mg/kg 体重/日であると考えられました。

(7) マウスの2年間発がん性試験でございます。肝重量につきましては、先生方からコメントをいただきまして、追記をさせていただきました。

結果としましては、25ppmの雌雄で、赤血球及び脳のコリンエステラーゼ活性阻害と体重増加抑制が認められたということから、無毒性量は雌雄とも5ppmであると考えられました。発がん性は認められないという結果でございます。

36ページが肝重量の関係のコメントでございます。

そのほか、相磯先生から肝腫瘍に関するコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 上路座長

各先生方からいろんなコメントをいただいておりますけれども、申請者に抄録の修正要求事項という形で事務局がかなり整理してくれています。

それ以外に、もっとここも大切だということを中心にしながらコメントをいただきたいと思います。

まず、最初に 30 ページの慢性毒性試験の(1)、表 28 の「生存期間短縮」と「死亡率増加」の整合性ということですが、これはどういうことなんでしょうか。相磯先生の方からコメントをいただいているんですけども。

○ 相磯専門委員

多分、表の 28 と表の 29 の生存期間の短縮と死亡率増加というのは、同じことを指しているのではないかと思います。もし、そうであるならば、申請者の方で抄録の方を修正していただいて、表記を統一した方がいいと思います。

○ 上路座長

ちょっと意味は違いますね。ですから、それは確認をしてもらって、本当に意味が違っていたらそのままだし、もし意味が同じようなものだったら、どちらかにきちんと合わせなさいということですね。

○ 相磯専門委員

わかりました。

○ 上路座長

どうなんでしょうか。一応これは確認をしてもらってということによろしいですか。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

(1) の試験、1963 年の non-GLP でやられていて、しかもこのときに対照群も含め、死亡動物が著しく多いという試験なんです。ですから、これをそのまま採用するのかどうか、参考程度にしておいてもいいのではないかと思います。しかも、死因が伝染性の肺炎による死亡だということが書いてあるんです。それからすると、非常に困ったんでしょうね。生存期間のところをずっと計算してみると著しく短縮しているとか、そういうふうな形の表現をしているわけです。

それからすると、ほかに比較的新しいものも出てきているわけだから、とは言っても 77 年のものは、また non-GLP だけどもね。

○ 上路座長

では、前の方は参考データとして扱ってということにして。

○ 鈴木調査会座長

今言ったような死亡に関して、自然感染の影響があるということからすれば、ここは必ずしも言葉を、死亡率の増加とか、そういう形で統一しなくても別に構わないのではないかというふうに思っているんですけども、いかがでしょうか。

○ 相磯専門委員

了解しました。

○ 上路座長

その次の2年間慢性毒性の1990年のGLPですけれども、その表が32ページの表30に出てきています。それに対して、意見が出ていますけれども、西川先生の意見は、事務局からの提案に対して、あえて脳のコリンエステラーゼ活性阻害に関しては毒性としないということですね。

ということは、上の表にはそれが反映されてないですね。これは20ppmですからね。よろしいですね。

その次の下の、事務局から、「20ppm投与群における精巢上体頭部空胞変性という毒性を影響としています」ということなんですけれども、これについては、相磯先生からのコメントが入っております。

○ 相磯専門委員

事務局から問い合わせがあったので、表を見てみました。抄録の毒-85ページの表を見ますと、検定がカイ二乗及びFisherの検定と、それで5%水準で検定をかけていますので、この表にある数字で計算しますと、結果はカイ二乗検定P値=0.041、フィッシャーの直接確率P値=0.059となり、カイ二乗でぎりぎり入れてもいいのではないかと。

それから、このコメントの下3行の文言は削除してください。

○ 都築課長補佐

下3行ですね。

○ 相磯専門委員

下3行です。検定ではっきり出ているのは入れてもいいと思います。

○ 上路座長

20ppmのところ、精巢上体の空胞変性ということですが、その上の100ppmのところは。

○ 相磯専門委員

これは、当然入りますね。ただ、この変化がどういうものなのかというのがよくわからないですね。この抄録の記載を見ますと、毒-84 ページ辺りですから、通常に加齢性変化で大きな空胞が見られる。ここで恐らく小さな空胞を取っているんですけども、これがどういうものなのかというのがよくわからない。

それから、毒性の意義、これがよくわからないというところがあるんですけども、とにかく変化として表われているということで、やはり取り上げざるを得ないと思います。

○ 上路座長

これは、毒性としてということでしょうか。

○ 相磯専門委員

これは、対照群に全く無いわけですね。

○ 上路座長

鈴木先生、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

相磯先生が言われるとおりで、具体的にどういう病変かというのははっきりしないんです。単に上皮細胞の空胞変性を言っているのか、何を言っているのかよくわからない。ただ、出現しているのを見ると、最高用量で全例がそういう変化をしているということになっているので、薬物によって起きた変化であるというのは、間違いなからう。

これが、本当に毒性かどうかかわからないけれども、毒性でないというわけにもいかないということからすると、とりあえず記載しておくということではないかと思いません。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。その次の相磯先生のコメントで、肉芽腫性肺炎、ここはどうですか。

○ 相磯専門委員

これは、表の 30、肉芽腫性肺炎、これを雄で 20ppm 以上、それから雌で 100ppm というふうに出ているわけですけども、申請者の方のコメントで、これの考察として、呼吸器での変化では、コリンエステラーゼ阻害による分泌物の増加が関連していると考えているわけですけども、この実験でコリンエステラーゼ活性阻害に性差がないんです。

そのほかの試験で、この評価書の中で、1年間の慢性毒性試験ラット、2年間の慢性毒性試験ラット、これもいずれも性差がない。

この肉芽腫性肺炎、これが雄で 20ppm、雌で 100ppm と 5 倍の開きがある。これが本当に

この剤による毒性なのかというところに、ちょっと出方がおかしいという疑問があるんです。

それから、2年間の慢性毒性試験のラットで、呼吸器には病理学的組織変化が見られていないんです。評価書の31ページの(2)です。ということは、この変化については、毒性の再現性が見られない。

当時のこういった混餌試験をやっている飼育環境なんですけれども、ケージに収容して棚に配列する場合、例えば遊んだりなんかして、餌の掻き出し、それからほこりなどの関係から見て、コンタミを防ぐために、対照群を一番上に置いて、それ以外の群をだんだんこれよりも下に置いていくというようなやり方もとっていることもあるんです。

そうすると、何か環境的な何かを、上下関係の環境が悪くて肺炎を起こしているということもあるのではないか。その辺のところは、鈴木先生なんかは詳しいと思うんですけれども、御意見をいただけたらありがたいんですけれども。本当にこの変化が、この剤の毒性なのか、今まで肺炎というのは、あまり聞いたことがないんです。

○ 上路座長

呼吸系の変化は、コリンエステラーゼ阻害による分泌物の増加が関連しているという申請者のコメント、これについての妥当性というか、赤池先生。

○ 赤池専門委員

コリンエステラーゼ阻害薬を投与すれば、分泌が促進することは間違いなくと思います。ただ、それが肺炎に直結するかというと、それは直結はしないと思います。

ただ、肺炎症状が激しくなったときに、例えば死亡しやすくなるとか、当然分泌が促進していますから、起こり得ますけれども。

○ 上路座長

鈴木先生、この肉芽腫性肺炎というのを毒性としてとらえるかどうか、非常に疑問にあるということなので。

○ 鈴木調査会座長

今の赤池先生のお話で大体わかると思うんですけれども、分泌は確かに亢進するんですけども、それが直接肺炎を生ずるというような因果関係は、まず、考えられない。

その辺りからすると、データをながめていたんですけれども、あまりはっきりわかりませんね。血液生化学なんかも非常に低い用量から、しかも早いところから、いろんな形で動いているんですけども、その辺が何か、感染症を裏付けるようなものがあるかということ、それもはっきりしないし、一応、アメリカのGLP対応で行われた試験なので、90年の

ころになっていけば、70年代の実験のように、本当にコンベンショナルの非常に激しく汚い状況で飼っていた実験とは、ちょっと違うと思われるので、わけがわかりませんね。

ですけれども、どうもこの剤によって肉芽腫の肺炎が起きたとは、ちょっと考えにくいなと思っているんですけれども、何かの理由で発現したのでしょうか。

別の実験で、やはり呼吸器系の変化に再現性がないというようなところからしても、これを毒性の指標に取るというのは、あまりいただけないと思っているんですが、何かいい除外根拠がありますかね。データを見ただけではわかりませんね。

○ 上路座長

毒性として、ここに一覧として書いておく確固とした証拠がないということになると、この用語は外しておくということになりそうなんですけれども、相磯先生、いかがでしょうか。

○ 相磯専門委員

除外するほかの別の根拠となると、なかなか難しいですね。

○ 鈴木調査会座長

一応、何となく用量相関があるようにも見える。高用量で発現率が高くなっているというのも確かだから、二次的なものかもしれないんだけど、少なくとも、アセチルコリンエステラーゼ阻害による分泌亢進のせいだというのは、ちょっといただけない。

○ 上路座長

そうしたら、ここは申請者に抄録のまとめ方、考察の仕方について、もう一度問いただすということにしたらいかがでしょうか。

相磯先生、どうですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

そうでないと答えが出ないような気もするんですけれども。

○ 鈴木調査会座長

答えが出ないと思います。

○ 相磯専門委員

恐らく申請者の方も出せないと思います。

○ 鈴木調査会座長

最悪の場合で、これが仮に薬物に起因した二次的なものを含めて、起因した変化である

という形であれば、とりあえず書いておいて、この場合、毒性かどうかははっきりしないというのであれば、これを表の外に出して、文書中に書くという形ではいかがですかね。

○ 上路座長

「本試験において」というところから始まるんですけれども、非常に簡単に「など」でまとめられてしまっているんですかね。「赤血球コリンエステラーゼ活性阻害などが認められた」ということで、この「など」に入ってしまうのかもしれない。

また、肉芽腫性肺炎だけを飛び出して書くというのも、ほかの毒性から比べて、何となく気になります。

○ 鈴木調査会座長

もし、お許しいただけるのであれば、表の中に入れたとしても、基本的には NOAEL の設定にあまり影響がないので、はっきりしないけれども、とりあえず、安全サイドにとってというのかな、それは私はあまり好きな言葉ではないんですけれども、影響として、それも本当に一次的なものか、二次的なものか、何かわかりませんけれども、差があったことはたしかですから、その形で入れておくという形で済ませておくのも手かもしれませんね。

相磯先生、どうですか。

○ 相磯専門委員

わかりました。そうしたら、申請者の方で、考察のところは、少し。

○ 上路座長

抄録のまとめ方を、もう一度再考してくださいということで。

それで、35 ページまでの事務局の問い合わせに関して、西川先生がコメントをくださっています、事務局の対応でいいですよということですね。

あと、相磯先生からコメントをいただいていますけれども、36 ページのところですね。肝臓腫瘍の発生率。

○ 相磯専門委員

肝臓腫瘍の発生率なんですけれども、この発生率の件で、25ppm の肝臓重量の増加を、病理組織的な変化が無いにもかかわらず、評価書に記載すべきかどうかという事務局の問い合わせなんですけれども、西川先生からは、それも追記するべきだと、ただ、私の方は、マウスの肝臓腫瘍が発生した動物の肝臓重量は当然重くなります。そこで、この群の 25ppm で肝臓腫瘍によって、肝臓重量が増加したかどうかというのを申請者の方で確認していただければ、ここのところは、重量増加については、投与の影響とする必要がないんじゃないかと思っているのですけれども。

○ 上路座長

それは、結局、亜急性毒性試験との関係。

○ 相磯専門委員

それもありますし、かなり2年間の発がん性試験で肝臓重量は個体差が出るんです。腫瘍が出れば、当然重くなりますし、そうすると、SDでもかなり開きますし、このところは、毒性影響として記載しなくても済みそうな気がするんですが、そのところを、ちょっと申請者の方で、本当にそうなのかどうかというのを確認した上で決められればと。

○ 上路座長

今、御指摘いただいたところは、再確認していただけますか。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 上路座長

そうすると、西川先生は、そのまま追記すべきということですが、そのところも確認した上で記載していただくということにしたいと思います。

それと、抄録の記述ですね。

○ 相磯専門委員

この評価書にもあるんですけども、肝細胞腺がんというのは、一般的に肝細胞がんという用語が一般的ですので、この用語は、肝細胞がんにした方がいいかと思います。

○ 上路座長

それは、いいですね。あとは、コメントの4番目、抄録の投与量の設定理由ですが、これは事務局の方でお願いします。

ほかに、慢性毒性の発がん性試験のことについてコメントございますか。長尾先生、いいですか。

○ 長尾専門委員

私の方からは特に。

○ 上路座長

相磯先生、いいですか。

○ 相磯専門委員

結構です。

○ 上路座長

鈴木先生、よろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

とりあえず、また、後ほどあれば。

○ 上路座長

わかりました。何だかたくさん宿題が残ったようすみませんけれども、よろしく願います。

それでは、その次の12番の生殖発生毒性試験をお願いします。

○ 高橋評価専門官

(1) 3世代のラットを用いた繁殖試験でございます。結果としましては、親動物の75ppmで体重増加抑制が認められました。母動物の方では、毒性所見が認められなかったため、無毒性量としましては、親で15ppm、児動物で75ppmであると考えられました。こちらの試験につきましては、繁殖能に対する影響は認められませんでした。

(2) 2世代繁殖試験でございます。

結果は、表32の方に示してございます。100ppmで妊娠動物数、それから平均着床痕数、平均同腹児数の低値傾向が認められました。

それから、死産児数の増加傾向も認められております。これらにつきましては、背景データの範囲から外れたということで、背景データから出ているということで、投与の影響であると考えております。

そのほか、一番下の用量としましては、親動物の14ppm以上で、コリンエステラーゼ活性阻害。雄動物の方では、精巣上体管上皮空胞化というのが認められております。

児動物の方では、100ppmでコリンエステラーゼ活性阻害が認められました。

無毒性量としましては、親動物で2ppm、児動物で14ppm、それから受胎率の低下が見られたということで、繁殖に対する無毒性量を14ppmというふうに長尾先生の方からコメントをいただきまして、追記させていただきました。

37ページの下の方に、長尾先生の方から、抄録の方の記載ミスがあるということで、修正の要求を出したいと考えております。

続きまして、38ページ、(3)ラットの発生毒性試験でございます。

強制経口投与で試験が実施されまして、母動物、児動物とも検体投与の影響は認められませんでしたので、無毒性量としましては、10 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められておりません。

(4) ラットを用いた発生毒性試験、2本目のものでございます。

こちらにつきましては、毒性所見を表33の方に示してございます。

親動物の方では、1 mg/kg 体重/日以上で、赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が認められております。

児動物では毒性所見は認められませんでした。

これを受けまして、母動物の無毒性量は 1 mg/kg 体重/日未満、胎児は 18 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められておりません。

こちらにつきましても、表中の修正事項がありますので、申請者の方に伝えたいと考えております。

続きまして、40 ページ (5)、ウサギの発生毒性試験でございます。こちらにつきましては、6 mg/kg 体重/日以上での母動物で、後期吸収胚の増加が認められております。

18 mg/kg 体重/日の胎児で低体重が認められました。無毒性量としましては、母動物で 2 mg/kg 体重/日、胎児で 6 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められませんでした。

長尾先生の方から、後期吸収胚については、被験物質の影響と考えられるというコメントをいただいております。

続きまして、41 ページ (6)、ウサギの発生毒性試験、2 本目のものでございます。

結果は、表 35 の方にまとめてございますが、母動物では、2.75 mg/kg 体重/日以上で、コリンエステラーゼ活性阻害が認められました。

胎児では 7.5 mg/kg 体重/日で骨化遅延が認められております。

無毒性量としましては、母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児で 2.75 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められませんでした。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。長尾先生からコメントをいただいております。

一番下の 37 ページのところは、長尾先生の意見が、真ん中の 15 行目から 17 行目、これは長尾先生の御意見をそのまま入れるということによろしいですね。

あと、20 ページのところは、先生からのコメントについては、修正要求事項ということをお願いするということによろしいでしょうか。

その次の 39 ページの表 33、これも統計学的有意差の印を入れてくださいということで、抄録の追加要請ですね。

○ 長尾専門委員

そうですね。

○ 上路座長

わかりました。その次の40ページの長尾先生のコメントは、後期吸収胚の増加に対する考え方、考察を説明いただいたということで、6 mg/kg 体重/日以上之母動物のところに出てきたものに対する考察と考えるとよろしいでしょうか。

○ 長尾専門委員

そうですね。これは別に評価書案の文案どおりで結構で、後期吸収胚の増加について考え方をまとめたということです。6 mg/kg 体重/日の方は統計学的有意差が付いているんですが、18 mg/kg 体重/日の方で付いていないので、それはそのコメントにも書いてありますけれども、生存母動物の著しい減少のために、統計マジックだということで、付かなかったんだろうということで、18 mg/kg 体重/日は、明らかに母動物に対する強い毒性に起因した二次的なものというふうに考えてもよいという考え方をまとめたものです。

○ 上路座長

ありがとうございます。そうすると、18 mg/kg 体重/日のところには、後期吸収胚というのは、入れる必要はないわけですか。

○ 長尾専門委員

いや、6 mg/kg 体重/日以上ということで書いていますので、評価書案を変更する必要はありません。

○ 上路座長

ありがとうございます。その次の6番のウサギの発生毒性試験、ここのコメントについてお願いします。

○ 長尾専門委員

これは、抄録の毒-154ページの表2です。これの一番右に背景データというのがあるんですが、その背景データの見方が、私にはわからなかったんです。吸収胚数の合計というところで、3~16と書いてあるんですが、これは一腹単位で吸収胚が3つのものから16のものまでであるという意味を示しているのであれば、実際の試験群の方の合計というのと、また合わない。

それから、その下、2個以上の吸収胚を持つ母動物数というのがあるんですが、それも0~4とありますが、背景データで0~4の母動物数というのが、何の意味かよくわからないので、この辺り、ちょっと確認してほしいということです。

○ 上路座長

この抄録に情報を追加してくださいということです。

その次。

○ 長尾専門委員

これは、中手骨未骨化を示す胎児の頻度が増加しているんですけども、これは毒-157の表に有意差マークが付いているんですけども、この有意差検定というのは、その下にもありますように、カイ二乗検定等で行っているということ、すなわち、そのコメントにも書きましたが、胎児単位に基づいて検定をしているので、通常このような胎児単位では検定しない。

試験が古いので、今から腹単位で検定ができるかどうか、ちょっとわからないんですが、もし可能であれば、一度やってみていただきたい。恐らく消えてしまうのではないかと考えております。

その結果を踏まえて、もう一つコメントがあるんですが、その他の骨化進行度の指標としての胸骨分節等に変化が認められなかったかどうか、それも確認していただいて、その結果を踏まえて、本当に胎児への影響として骨化遅延、たたき台に書いてありますけれども、「7.5 mg/kg 体重/日の胎児で未骨化増加が認められたので、無毒性量が 2.75 mg/kg 体重/日」と書いてあるんですけども、今、私がコメントしましたように、検定方法を変えることによって、あるいは胸骨分節等を見ているけれども、そこではそういう傾向がないということであれば、JMPR の記載のような形でもいいかなと思いますので、ちょっと確認していただければいいかなと思います。

○ 上路座長

わかりました。検定をきちんとやってくださいと。

○ 長尾専門委員

きちんとというか、通常行われている腹単位での検定方法でできないかと。

○ 上路座長

それも申請者に要求してください。

相磯先生、どうぞ。

○ 相磯専門委員

このセクションではないんですけども、ちょっと蒸し返しで申し訳ないんですけども、2年間の発がん性のマウスの肝臓重量について、もう一度時間をいただければ、後でもいいんですけども。

○ 上路座長

前の 36 ページの。

○ 相磯専門委員

そうです。やはり、今、思い直しますと、腫瘍の影響が、やはり毒性影響なんです。

したがって、やはり西川先生が言うように、一応、重量増加はそのまま記載した上で、35 ページの評価書の下線が引いているところ、ここの影響がもし腫瘍の影響であると確認できたら、その旨、記載されたらどうかと。

肝臓に病理学的、組織的な病変が認められなかったことから、この肝重量は毒性作用とは考えられなかったとするよりも、もし、そういう腫瘍との因果関係がはっきり示すことができるならば、その旨、素直に肝重量が増加したと、しかし、これについては腫瘍の発生による重量増加であると書かれたらいかがかと思えます。

○ 上路座長

そうすると、ここのところは、一応確認した方が。

○ 相磯専門委員

確認した方がいいと思います。

○ 上路座長

確認した上で、修正点を入れるということですね。

生殖発生毒性のところ、ほかの先生方からコメントはないでしょうか。

なければ、次の遺伝毒性のところをお願いします。

○ 高橋評価専門官

42 ページ、13 番、遺伝毒性試験でございます。

結果は、表 36 の方でございます。復帰突然変異の 1979 年の試験で、1 種類の株で弱い陽性反応が認められております。

43 ページの *in vitro* の UDS 試験で陽性の結果が認められております。

これらを受けてなんですけれども、復帰変異については、1 試験において、弱い変異原性が認められたが、他の 3 試験では陰性であった。ラットの初代培養肝細胞を用いた *in vitro* UDS 試験、の結果は、陽性であったが、*in vivo* では陰性であった。その他の *in vitro* 及び *in vivo* の結果は、すべて陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性は無いものと考えられたと結論しております。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、佐々木先生からコメントをお願いします。

○ 佐々木専門委員

確かに 1 試験だけ弱い陽性とされています。それ以外は陰性ですので、これで問題ないと思います。

では、陽性というのは、どのぐらいの陽性かというのは、データを見てもらいますと、本当にこれは陽性と言えるかなというぐらいの陽性です。

まず、Ames 試験というのは、統計的な検定をするような試験では、基本的にはありません。

通常は、陽性の判断基準というのは、陰性対照の値に対して、2 倍以上になるというのが基本的にあります。

そういう目で見えていきますと、毒-160 ページですが、対照が 11 と 11、つまり 2 プレートですから、これの平均をとって 11、ということは、22 以上になれば、明らかに陽性となります。この目で見えていきますと、25、25 とか、少し上がっているという感じです。本当に弱いです。上がりはしますけれども、非常に弱い。

しかも、TA1535 と同じエンドポイントである TA100、それから大腸菌の WP2、これはいずれも陰性です。ですから、仮に陽性にするにしても、TA1535 は特異的な陽性と言うしかないというぐらいの非常に弱い陽性です。ですから、こう書かれているとおり、本当に問題ないかと思います。

1979 年と GLP 以前の古い試験で、1990 年の GLP 試験が陰性になっておりますから、弱陽性の再現性もないということで、全体として完全にこれは陰性でいいかと思います。ですから、事務局原案のとおりでよろしいかと思います。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、一番難しいその他の試験の方をお願いします。

○ 高橋評価専門官

43 ページの (1) ヒトボランティアにおける 4 週間反復投与試験でございます。

ヒトのボランティアにカプセル経口投与をして 4 週間の反復投与試験が実施されております。

最高用量の 0.07 mg/kg 体重/日で血漿のコリンエステラーゼ活性阻害が認められているんですけども、赤血球への影響は認められなく、臨床症状も認められなかったということで、無毒性量としましては、この最高用量 0.07 mg/kg 体重/日であると考えられました。

続きまして、44 ページ (2) のコリンエステラーゼ活性阻害の試験でございます。ラットを用いまして、経口と経皮、皮下の 3 経路でコリンエステラーゼの活性阻害を見ております。経口と経皮では、25 mg/kg 体重/日の投与でコリンエステラーゼの活性阻害が認め

られております。

経皮の方では、有意なコリンエステラーゼ活性阻害は認められませんでした。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。この2つ、その他の試験のところの、4週間ヒトへの反復投与試験、それとコリンエステラーゼ活性阻害試験、これについて、何かコメント等がありますでしょうか。

なければ、食品健康影響評価のところに入ってください。お願いします。

○ 高橋評価専門官

45 ページ、食品健康影響評価でございます。参照に掲げた資料を用いて、農薬フェンチオンの食品健康影響評価を実施しました。

動物体内運命試験におきましては、フェンチオンの吸収・排泄は速やかであり、尿中の主要代謝物としましては、H、I、それらの抱合体から脱メチル化代謝物のNというものが認められました。主要な排泄経路は尿中でございます。

水稻、アルファルファ、グアバを用いた植物体内運命試験では、いずれもフェンチオンは速やかに代謝され、主要代謝物としましてB、H、Lというものが検出されました。

主要代謝経路としましては、メチルチオフェノールの硫黄の酸化におけるBの生成、スルホン体のCへの酸化、加水分解によるHの生成、その後の抱合体の生成、Qの生成。それからリン酸エステルの脱メチル化によるLの生成またはOの生成というふうに推定されました。

各種毒性試験の結果からフェンチオン投与による影響は主にコリンエステラーゼ活性阻害であると考えられました。

その他、発がん性、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性は認められませんでした。

繁殖試験においては、最高用量で受胎率の低下が見られたが、母動物に毒性が発現しない用量では、繁殖能に対する影響は見られなかった。

以上の結果から、無毒性量の一覧が表38の方に示してございます。

その前に、暴露対象化合物なんですけれども、ここでの提案としましては、親化合物のみということで書かせていただいております。

別刷りを追加で配らせていただいているんですけれども、田村先生の方からこの評価対象化合物について親化合物のみでいいのかというコメントをいただいております。

戻りまして、表 38 のところに無毒性量一覧が示してございますけれども、この中の最小の値がヒトの 4 週間反復投与試験の 0.07 mg/kg 体重/日というものでありました。

案の 1 としましては、これを根拠としまして、ヒトの 0.07 mg/kg 体重/日を無毒性量として、安全係数 10 ということで、ADI を 0.007 mg/kg 体重/日で提案しております。

ここにつきましては、西川先生の方から「女性の方のデータがないことについていかがか」というコメントをいただいております。

案の 2 としまして、動物実験の最小値を用いた ADI を提案しております。こちらはサルの試験でございますが、ヒトとの種差がない、同じ 0.07 で無毒性量が取れたということから、安全係数を 10 ということで提案させていただきまして、ADI としましては、同じく 0.007 mg/kg 体重/日を提案しております。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。この化合物の代謝物である、田村先生からも御指摘がありましたけれども、G と F です。E と F ですか、PS 体が PO 体になったもの、それに対する毒性が全く調べられていないのか、それを確認していただきたいんです。確かに毒性試験があるのか、ないのか、都築さん、それはありますか。

○ 都築課長補佐

もう一回お願いします。代謝物何になりますか。

○ 上路座長

E と F、いわゆる PS 体が PO に酸化されたもの、それでスルホキサイドになったもの。

○ 都築課長補佐

ございません。

○ 上路座長

急性毒性のデータはありますか。

○ 都築課長補佐

代謝物に関する未提出のデータはありません。ここにあるのがすべてです。

○ 上路座長

出せといっても出ないんですね。どうなのでしょう。

○ 鈴木調査会座長

恐らく出てこないんですが、ただ、考え方として、今、問題になっている植物代謝の方での代謝物、これは動物の方でも代謝されて出てきますね。山崎先生。

○ 山崎専門委員

検出はされていない。

○ 鈴木調査会座長

検出はされていないけれども、一応、推定経路としては、当然入ってくる話になるのではないですか。その辺はどういうふうに考えたらいいですか。

○ 山崎専門委員

リン酸がすぐに切られてしまいまして、植物でそれが残っているので、パスウェイが違うように見えますが。

○ 鈴木調査会座長

全然パスウェイが違って、動物の方は。

○ 山崎専門委員

リンが集められてしまって、フェノール系の残骸が認められます。植物は、そのリンが残っているというところで、動物の方は、この比較の場合には、大きな種差といいますか、そういうものが出ているということになります。

○ 上路座長

抄録の最後の運命-95 というところに、一覧表が書いてあって、VとVIかな、ですからラットの方には全然検出されないんだけど、植物には出てきているんです。

○ 鈴木調査会座長

Vというのは、ややこしいんですね。

○ 上路座長

Sオキサイドだから、植物の中でこれは安定でしょう。

○ 都築課長補佐

すみません、今、何が問題になっているんですか。

○ 上路座長

分析対象物質をどうするかということです。

○ 鈴木調査会座長

今の話と関連して、毒性が調べられているかどうか。

○ 都築課長補佐

急性毒性が調べられているのであれば、親化合物よりも毒性が強ければ、規制対象にするということはいくしかないと思います。

○ 上路座長

そうすると、全部魚毒性の試験のところも、計算が違って来るんですね。そういうことでよろしいですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 上路座長

あと、追加しなければいけないのは、稲わらの乳汁の試験、これをどうするかですね。

○ 都築課長補佐

すみません、先ほど席を外していたのは、これを探しに行っていて、非乳期のヤギを用いた試験がございまして、ヤギに 20 mg/kg 体重の用量で経口投与をして、乳汁に検出されるというデータがございまして、それを書くことはできます。

○ 上路座長

それを表中に追記してもらおうと、そうすると、そこはいいですね。

○ 都築課長補佐

大体 3ppm ぐらいです。20 mg/kg 体重で、結構な量を食べさせると、3ppm ぐらいの濃度で検出されます。

○ 田村専門委員

それは、親ですか。

○ 都築課長補佐

これは、親かどうか分からないんですけれども、ホットなもので追跡しているのです。

○ 鈴木調査会座長

放射能としてということだね。

○ 都築課長補佐

そうだと思いますね。

○ 上路座長

それを追記してもらおうのと、先ほどの魚のところの計算をし直すのと、暴露代謝物を親化合物、B、C、D、E、F かな。そこを全部加えると、大変ですが、そういうことにしたいと思います。

そうすると、ADI の設定根拠になりますけれども、どれを取ったらいいのかということですが、一つの案として、先ほど出てきたヒトボランティアの 4 週間反復、ただし、これは一群で男性 4 人のデータしかないというデータです。

その次に、2 番目がサルの慢性で、これが 0.07 mg/kg 体重/日で掛けているんですけれ

ども、安全係数は、何で 10 なんですか。サルの場合は、安全係数 10 なんですか。

○ 都築課長補佐

サルは人間ではないので 100 だと思います。

○ 上路座長

そうしたら、すごく ADI が厳しくなりますね。

○ 都築課長補佐

よくやられるのが、もう少し *in vitro* でも構わないので、コリンエステラーゼの阻害活性がこの薬剤についてサルと人間の間に、全く差がないというようなことを別に試験をやっていた上で、安全係数を多少 100 よりも小さくするというような例は、過去に JM PR の評価なんかでございましたけれども、特にこの剤については、そういう試験は行われていませので、サルのデータで 10 というのは、難しいかもしれません。

○ 上路座長

安全係数を 10 にするという理由がないんですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 上路座長

ということで、ヒトのデータを使って 10 倍かけるのと、サルのデータで 100 倍かけるので 10 倍違ってしまう。

お願いします。

○ 赤池専門委員

0.07 mg/kg 体重/日という数値でいきますと、ヒトとサルと全く同じ、両方とも無毒性であるということで、ただ、ヒトの場合には、その上は、これは当然ヒトだからとっていませんけれども、サルの場合には、その上を取っていて、0.2 mg/kg 体重/日、ここでは毒性が出ているということで、こちらはある意味で NOAEL としてきちんと取られているということになりまして、その 0.07 という数値は、ヒトでも毒性が見られなかったということで、その両方を組み合わせた形で考えれば、ヒトそのままのデータではないですけども、ヒトのデータがある程度信頼性を持って考えられるということにはなりませんでしょうか。

それで、10 倍でいいかどうかということは、また、別問題ですけども、ただ、少なくとも、そういう考え方をすれば、100 にする必要はないのかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 上路座長

ありがとうございます。100にしなくてもいいというのは、サルの安全係数を100にしなくてもいいということですね。

○ 赤池専門委員

ですから、単純にサル、動物実験だから100にするという必要はないんじゃないか。つまり、ヒトのデータもある程度考慮して考えて、例えば個体差を10、それから更に種差として10をかけるのではなくて、幾つがいいかわかりませんが、例えば2とか3という書き方も可能ではないかという提案です。

○ 上路座長

多分、その考え方の中間的な話だと思うんですけども、米国のあれが、不確実係数30をかけているんですね。こういう書き方をすると。

○ 都築課長補佐

ヒトもサルも根拠にしてということですかね。ヒトは雌雄というか、男性と女性そろっていても、しっかりした根拠だったら、ひよっとしたら10だったかもしれないんですけども。

○ 上路座長

それが、欠けているから、このところは、20なり30にするということ。

○ 田村専門委員

ADIの考え方というのは、種差10、個体差10ですね。ヒトのデータを取るとすれば、種差がないわけですから1ですね。男性、女性という個体差があるということであれば、そこに10をかける、女性のデータがなくてもね。そうであれば、案1でも安全係数は個体差、西川先生の女性のデータの欠如の中には、個体差が10分の1で入っている。

○ 上路座長

そういう考え方ですか。

どうぞ。

○ 都築課長補佐

雌雄でデータを取って、その低い方を根拠にして、安全係数、個体差10倍をかけていますので、それに比べると、ちょっと緩いのかなという考えかと思います。

○ 上路座長

でも、ヒトのデータの場合、どれぐらいの個体数がないといけないというのが決まっていないですね。

○ 都築課長補佐

決まっていないですね。基本的にヒトのデータを使うときに、どうしても最終的に解剖とかはできませんので、すべての臓器をしっかりと見たわけではないということとか、代謝も調べられていないとか、そういった限定がある中で、この剤については、コリンエステラーゼの活性阻害というところが一番鋭敏だろうという仮定の下に、観察項目をかなり絞ってやっても NOAEL が抑えられるんだということで試験がされているんだという前提に立ってみても、なお、やはり人数が少ないかなという感じはいたしますね。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、折衷案という形になってしまうのかもしれない。どちらを根拠にして取るか。

○ 都築課長補佐

その辺、赤池先生がかなりいいヒントをくださっていたように思います。

○ 鈴木調査会座長

端的に言えば、アメリカの考え方に比較的近い形になるのかなと聞いていたんですけども、サルとヒトというのを、比較的両方とも考えの中に入れた上で、後は安全係数をどうするかというところで、確かに田村先生の 10 倍という中に、男性、女性の差は入っているんだというのはあるんだけど、やはりヒトのデータの不完全さというところもあるということを見ると、追加の安全係数というか、不確定係数、それをかけておいた方がいいだろう。10 倍までかける必要はないだろうから、そうすると、3 倍程度というのが妥当なところかなと思っていました。

○ 上路座長

それと、アメリカのデータは、0.02 mg/kg 体重/日を採用していますね。

○ 都築課長補佐

本当ですね。最小影響量ですね。

○ 上路座長

ヒトの反復投与の最小影響量が 0.02 mg/kg 体重/日だから、その 30 分の 1 でもものすごく厳しいですね。

○ 鈴木調査会座長

そうすると、ここの不確定係数 30 というのは、LOAEL を取っているからという話の追加ですね。

○ 赤池専門委員

アメリカの場合には、血漿コリンエステラーゼ阻害が 20% に入っていないんですけれど

も、0.02 mg/kg 体重/日で、5～12%の阻害ということで、これを効果ありと判定しているために、こういう数値を取っているのではないのでしょうか。

○ 上路座長

この試験は、0.07 mg/kg 体重/日でいいんですね。

○ 赤池専門委員

ですから、この委員会の取り方としては、20%切るということにしていますので、そういう意味では、0.07 mg/kg 体重/日でいいと。

○ 上路座長

ですから、アメリカのこれを参考にさせていただきながら、反復投与試験、それと慢性毒性試験、ヒトとサルで0.07 mg/kg 体重/日かける不確実係数が30分の1ということになるんですか。

○ 都築課長補佐

アメリカの評価なんですけれども、安全係数は、300で計算されています。ちょっと事務局の評価書案が違うようです。

○ 上路座長

0.02を30で割るわけでしょう。

○ 都築課長補佐

300です。クロニックのリファレンスドーズは0.00007 mg/kg 体重/日です。

○ 上路座長

でも、これは30で割っていますよ。

○ 都築課長補佐

それは、評価書がそう書いてしまっているんですけれども、すみません、EPAからもらったADIリストからいきますと。

○ 上路座長

でも、0.02 mg/kg 体重/日を30で割るんでしょう。

○ 都築課長補佐

評価書はそうです。そうではなくて、この評価書は間違いでした。

○ 鈴木調査会座長

EPAの書類といいますか、決まっている話のところ、正しく反映されていなかったんです。根拠が、EPAの場合のこの部分は、0.02 mg/kg 体重/日となっているのは、血漿のコリンエステラーゼのLOAELになっていて、それで更にLOAELだから追加の安全係数を

10倍してという話が加わっているので、不確実係数としては300を採用したんです。そのために、0.00007 mg/kg 体重/日というのがアメリカのクロニックの参照量になってしまったんです。

○ 都築課長補佐

すみません。これはお配りしている1998年のデータではなくて、2007年のADIリストに載っている現在の評価です。

○ 上路座長

ということになりますと、我々のところは、無毒性量を0.07 mg/kg 体重/日にして30で割るということなんですね。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 上路座長

そうすると、ちょっと計算してみてください。0.07 mg/kg 体重/日を30で割ると0.0023 mg/kg 体重/日ぐらいですか。

○ 都築課長補佐

そうですね。0.0023 mg/kg 体重/日。

○ 上路座長

それに合わせたことになるので、不確実係数30にしたという意味をここに書き足さなければいけないわけですね。それをしなければいけない。

○ 鈴木調査会座長

これは、ヒトの実験のところの不確実さという点を知見の例数が少ないこと、それから女性が含まれていないことなどを考慮して、そのくらいでいいと思いますね。

○ 上路座長

皆さん、いかがでしょうか。御意見はないですか。30をかけると、今までないような係数ですが、何かございますか。

○ 高橋評価専門官

安全係数を30にするということですか。

○ 上路座長

30です。

○ 鈴木調査会座長

動物種のところは、ヒトとサルですか。

○ 上路座長

動物種は、ヒトとサルですね。赤池先生の考え方で。

○ 都築課長補佐

なるべく評価書に入れ込みたいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。ADIを決めたとしても、すごくたくさんいろんなものが宿題として残されているので、それをきちんと申請者に出していただくようお願いしたいと思っています。

○ 鈴木調査会座長

一応、念のため確認しますが、先ほどの長尾先生のウサギの最後の試験のところで、中手骨未化骨の話が、もしかしたら影響ではないという話になるかもしれないという話があったんですが、これについても、今のADI設定の審議経過からすると、実際はそちらに動いたとしても関係はないですね。ですから、抄録を修正する形の話でよいという話になりますね。

○ 上路座長

相磯先生の指摘もADIには入ってこないと思います。

○ 鈴木調査会座長

ですから、その意味では、今の形で考えてよいという話になりますね。

○ 上路座長

田村先生のコメントは、一応、親化合物以外に代謝物を入れるということ、それに付随したデータの整理をしてもらうということでもいいですね。

どうぞ。

○ 大谷事務局次長

私は、大変素人なんですけれども、3という意味はどういうことか、もう一度お願いします。3.5でもいいような気もしますし、4でもいいような気もしますし、例えば3.5にすると、ちょうど0.002になるとか、その辺はいかがなものなんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

決まりはないんです。実際上は、2倍かもしれないし、3倍かもしれないし、5倍かもしれない。その辺りのところ、例えば代謝のデータなどがあって、そここのところでは何らかの理屈を言うことができるような場合には、もう少し科学的な根拠をもって決めるということとはできるんですけれども、今回の場合は、仮に最大で見積もった場合に、追加の安全係

数 10 倍という形にはなるので、10 倍と 1 倍の間のところという部分で、だれも経験がないので、経験的にというわけにもいかないんですけれども、いろいろな国際的な機関での決め方などのところを勘案して、3 ぐらいでいいのかなという話になっただけです。

ですから、特に ADI が割り切れるような数値にするとか、そちらの方があまり関係ないので。

○ 大谷事務局次長

これまでの皆さんの御経験から議論に耐えられるということであつたら全然問題ないと思いますけれども、いきなり聞くと、なぜ 3 かというのは、必ずどこかで質問が来るであろうというところが、少し懸念するところであります。

○ 上路座長

お願いします。

○ 赤池専門委員

間を取るという意味で、基本的には、どこにするか、非常に難しいので、真ん中を取るということになると思います。

そうすると、こういった作用というのは、対数的に変化しますので、1 の次に 3.3、10 という動き方をします。ただ、3.3 というのは、小数点を付けるというのは半端ですので、そういう意味で切り捨てて 3 にするというのであれば、根拠が出せるんじゃないでしょうか。

○ 上路座長

対数で 3 を。

○ 赤池専門委員

薬理効果、毒性は対数的に変化いたします。3 が中間点になります。

○ 大谷事務局次長

ありがとうございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。全体を通しまして、質問、コメント等ございますでしょうか。どうぞ。

○ 田村専門委員

生物濃縮のところも親だけではなくて計算し直して下さい。

○ 上路座長

魚の方ももう一遍計算し直して下さいということです。できますか。

○ 高橋評価専門官

後で御相談を、総放射能で測っているんです。代謝物は親と2種類の代謝物だけ、一応割合が出ているものだけをあれしてかけ戻しているんですけども、放射能の濃縮係数を使うというのもあるんですね。一番大きい三百幾つで、その辺を少し。

○ 鈴木調査会座長

実際に、その話を計算していくときに、最終的な数値が今回の場合、高くなってしまいうんですね。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 上路座長

ただ、魚毒性の場合に、PECの方も計算で出ますし、生物濃縮の方の試験結果でもいいんですね。試験結果ではなくて、BCFを計算でやるという方法もあるじゃないですか。もし、Powでやった方が数字が高くなるために試験データを使ったことも考えられます。試験結果を用いることが原則ですが、初めはPowでいったはずですから、その代謝物の物化学性がわかれば、それでいけるはずですから、よろしいでしょうか。すごく難しいですね。

○ 鈴木調査会座長

いやいや、そのところは全然問題ではないんだけど、現実には最大推定残留値が、ここで高く出てくる形になるんだと思うんです。今のやり方をしていったら、それがどういう意味をもってくるのかなというところが、要するに基準から見ていったときに、安全の問題からすると、どういうことになるか。要するに代謝物を含めて、この最大推定残留のところが高くなる方向にいったとすると。

○ 都築課長補佐

これは先生、暴露評価対象化合物が増えますので、分析すると、分析する対象の化合物は増えますから、その合算値の数字は大きくなるんです。それで、基準も大きくなるので、ひょっとしたらあまり差はないかもしれません。もともとアウトになるものはアウトになるし、セーフのものはセーフということに、可能性としてはあるんですけども、仮に親化合物よりも毒性の高いものが量的に増えてしまって、魚介類からたくさん出るような計算結果になった場合には、この計算をやっておかないと、暴露評価対象化合物を増やしたもので基準を設けて、暴露評価対象化合物をちゃんと分析をしてということをやらないと、リスクを低く見積もって規制していることになってしまいますので、これは絶対にやらな

いといけません。

○ 鈴木調査会座長

そうすると、この形でやれば、そののところは一見、最大推定残留値が高くなっているけれども、それ自体は問題ないということになるわけですね。わかりました。

○ 上路座長

長時間にわたりまして、審議をいただきましてありがとうございました。

そうしますと、いろんな資料の要求事項があります。それは、随時申請者に要求していただくということで、本日の審議を踏まえまして、フェンチオンの一日摂取許容量 ADI につきましては、ヒトとサル、両方から求められました NOAEL の 0.07 mg/kg 体重/日を基準にしまして、それに安全係数 30 をかけて 0,0023 mg/kg 体重/日ということで決めたいと思います。それをこの専門調査会の審議結果案としたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 上路座長

どうもありがとうございました。事務局の方からお願いいたします。

○ 都築課長補佐

次回の開催予定ですけれども、先ほどお伝えしたとおりでございます。4月28日が次回ですので、よろしくお願いいたします。

○ 上路座長

それでは、これで終わりにしたいと思います。どうもありがとうございました。年度末のお忙しいところ本当にありがとうございました。