

食品安全委員会農薬第二専門調査会

第25回会合議事録

1. 日時 令和5年6月28日（水） 13:57～16:15

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、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

（専門参考人）

赤池専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、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、高橋専門職、町野専門職、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）

参考資料 令和5年度食品安全委員会運営計画

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

○柴田室長補佐

それでは、定刻まで少し早いですけれども、皆さんおそろいになりましたので、ただい

まから第25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。

また、新型コロナウイルス感染症の感染拡大防止のため、令和2年度よりWeb会議システムを利用して本会合を実施しておりましたが、5月8日に新型コロナウイルス感染症が5類感染症に移行したこともあり、本日よりWeb会議システムを併用として、登庁又はWebにて参加いただくハイブリッド形式で行います。

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11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、事前に座長に御相談させていただき、神経毒性が専門の赤池先生に専門参考人として御参加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。

続きまして、組織再編及び人事異動について御報告いたします。

4月1日付で、食品安全委員会事務局の組織再編により、評価第一課に新たに農薬評価室が設置されました。これに伴いまして、横山が室長に就任しております。

○横山室長

室長を拝命いたしました横山でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○柴田室長補佐

また、私、柴田が室長補佐を拝命いたしました。早速本日の御審議でお世話になりますが、どうぞよろしくお願いいたします。

また、係長の駒林及び山守が着任しております。

○駒林係長

駒林と申します。よろしくお願いいたします。

○山守係長

山守と申します。皆様、よろしくお願いいたします。

○柴田室長補佐

どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、以後の進行を堀本座長にお願いしたいと思います。

○堀本座長

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。

○柴田室長補佐

ただいま座長から御説明いただきましたとおり、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。

参考資料として、令和５年度食品安全委員会運営計画。

それから、机上配布資料として３点御用意してございます。

机上配布資料１として、厚生労働省の農薬・動物用医薬品部会の残留基準値設定の基本原則についての資料。

机上配布資料２として、EPAの2015年の評価書の抜粋。

それから、机上配布資料３として、フェニトロチオンの評価書の一部について追加でいただいたコメントを加筆した資料を用意しております。

資料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ください。

大丈夫ですので、では、本日はハイブリッド形式で会議を行います。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。

○堀本座長

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。

○柴田室長補佐

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。

○堀本座長

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、次に事務局から運営計画についての説明があると聞いております。

説明をお願いします。

○紀平評価第一課長

事務局より御説明いたします。

お手元に参考資料としてお配りしております「令和５年度食品安全委員会運営計画」を御覧いただければと思います。

食品安全委員会におきましては、毎年度、年度初めに運営計画を策定しまして、各専門調査会の最初の会合でこちらの運営計画を御紹介させていただいております。

本日、第二専門調査会におきましては今年度最初ということで、運営計画を御説明させていただきます。

おめくりいただきまして、ページ番号1になります。3枚目を御覧ください。

これまでの審議の経緯についてです。本年1月に企画等専門調査会におきまして御議論いただき、同じく1月に食品安全委員会のほうに報告しております。その後、国民からの意見の募集を行い、3月28日付で食品安全委員会において策定したというものとなります。内容のほうを簡単に御紹介させていただきます。

次の2ページ目にお移りください。

第1に事業運営方針がございます。

そして、第2としまして委員会の運営全般についての記載がございます。こちらのほうは従前の記載どおりですけれども、大きく変わったところとしましては、(6)に委員会におけるDXの取組についてという記載をしております。オープンデータ化の構築に向けた調査・検討を行うことですか、リスク評価業務の効率化、評価技術の高度化を図るためのデータベースやAI等デジタル技術の活用可能性について検討を進めるという記載が加わっております。

続きまして3ページ、第3の食品健康影響評価の実施についてです。こちらも従前からの記載どおりですけれども、1番の(1)としまして食品健康影響評価を要請された案件についての記載がございます。ここで「特に」ということで農薬の再評価について記載がされているというものとなります。

続きまして、4ページ目にお進みください。

第5としまして、食品の安全性の確保に関する研究調査事業の推進についての記載がございます。食品安全委員会において進めている研究事業・調査事業に関する記載となります。

ここで、5ページ目の3番としまして、プログラム評価等の実施についての記載がございます。3番の(2)でプログラム評価の検討及び実施というものがありますけれども、こちらの研究・調査事業につきましては、ロードマップを策定して、それを踏まえて各年度の研究・調査事業の募集等を行っております。プログラム評価としましては5年ごとに行うこととしておりまして、今年度がプログラム評価実施の年となりますので、こちらについての検討を行っているということでございます。

そして、その検討結果を踏まえて、次の(3)にありますロードマップの改正に向けて準備をするというものとなります。

6ページ目、第6につきましてはリスクコミュニケーション・情報発信についての記載となります。全般的に記載の整備等を行っております。

少し進んでいただきまして、10ページ目までお進みください。

第9としまして国際協調の推進でございます。

1番は国際会議等への派遣ということで、今年度予定されております学会等についてこ

ちらに記載しております。今年度はJMPRのトレーニングコースなどへの参加を予定しているというものとなります。

続きまして、11ページ目を御覧ください。

3番としまして、海外の食品安全機関等との連携強化についての記載がございます。こちらから従前どおりの記載ですけれども、最後の一文について今年度追記した文がございます。令和5年というのは、食品安全委員会設立20周年を迎える年となります。そこで、こちらを記念して国際シンポジウムの開催を予定しておりますので、またこちらのほうは開催準備等が整いましたら委員の先生方にも御紹介させていただくということを予定しております。また、食品安全委員会のホームページにおきまして、この20周年の特集ページを開設しておりますので、お時間があるときにでも御覧いただければと思います。

以上、簡単ではございますが、またお時間のあるときに全体をお目通しいただければと思います。

以上でございます。

○堀本座長

以上、事務局から説明がありましたが、ただいまの説明に関しまして何か御意見、御質問はございませんでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございました。

それでは、続いて、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。

経緯を含め、事務局より説明をお願いいたします。

○落合専門官

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フェニトロチオンの第3版になります。

今回はフェニトロチオンの農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：てんさい及びにら）に係る評価依頼に関して第3版の評価をお願いするものです。

今回新たに提出された試験には、試験の表題の後に今回追加された試験又は今回一部追加された試験のマークを付しています。

家畜代謝試験（①ヤギ及び②ニワトリ及びうずら）及び畜産物残留試験（ウシ⑤及びニワトリ①）につきましては、前版までにJMPRの報告書を基に記載しておりましたが、今般、試験報告書が新たに提出されました。これらの試験につきまして御確認いただくとともに、食品健康影響評価に影響が及ぶかどうかについて御検討ください。

第8回農薬第一専門調査会で審議された、評価書の標準的な記載項目及び記載順序に基づく修正を行いました。また、そのほかの、前回評価以降、評価書の記載様式が変わった部分については記載整備の上反映しております。

ADI及びARfDは設定済みです。

第900回食品安全委員会において、本剤は有機リン系の成分であり、神経系への影響が

みられることから、発達神経毒性についても専門調査会で審議して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をお願いいたします。

それでは、資料の4ページからになります。

審議の経緯を記載しております。5ページ目の4行目から第3版関係になります。こちらの剤は、2023年の5月30日の第900回食品安全委員会におきまして要請事項説明がなされまして、本日6月28日に農薬第二専門調査会におきまして御検討をお願いするものになります。

続きまして、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用途といたしまして殺虫剤となりまして、有効成分の一般名、化学名などは記載のとおりとなります。

次の15ページをお願いいたします。

2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化合物に属する殺虫剤で、コリンエステラーゼと結合することで正常な神経伝達系を阻害することにより殺虫効果を示すものと考えられています。国内では1961年に初回農薬登録されている剤となります。

次の16ページをお願いいたします。

安全性に係る試験の概要を記載しております。

12行目より土壌中動態試験を記載しております。土壌中動態試験につきましては、今回新たに追加されたデータはございません。新しい評価書の標準的記載順序に基づきまして、修正後のとおり記載を修正しております。

清家専門委員より了解しました。問題ありませんとコメントを頂戴しております。

同様に20ページからの水中動態試験、25ページからの土壌残留試験につきましても、今回新たに追加されたデータはございません。

清家専門委員より了解しました。問題ありませんとコメントを頂戴しております。

27ページをお願いいたします。

4行目より植物、家畜等における代謝及び残留試験になります。こちらにつきまして、3行目下より【事務局より】ボックスを記載させていただいております。植物、家畜等における代謝及び残留試験につきまして、今回新たに作物残留試験（てんさい及びにら）が追加されましたので追記しております。家畜代謝試験や畜産物残留試験の一部につきましては、今般、試験報告書が新たに提出されたことから、記載内容の修正を行いました。推定摂取量について今回追記しております。御検討をお願いいたします。

続きまして、資料の30ページをお願いいたします。

27行目から作物残留試験になります。今回、てんさい、にらが新たに試験報告書が提出されましたが、フェニトロチオンの最大残留値につきまして修正等はございません。

次の31ページをお願いいたします。

5行目より家畜代謝試験になります。家畜代謝試験の①ヤギ及び②ニワトリ及びうずら

につきましては、先ほど申し上げましたように前版までにJMPRの評価書を基に記載をしておりましたが、今般、試験報告書が提出されたことから、新たに得られた情報の追記等、記載内容の修正を行っております。

資料の31ページの6行目からヤギの試験になります。

こちらは篠原専門委員、平塚専門委員よりコメントを頂戴しております。15行目下の【事務局より】ボックスに記載しておりますが、まず31ページの12行目の二重下線部、2日後の記載につきまして3、又は次の数値が0.010ではないでしょうか。また、②13行目の波線部、7日後と記載していたところにつきまして、6ではないかとコメントを頂戴しております。同様に、波線部につきましては、平塚専門委員より同様のコメントをいただいております。

こちらの記載につきましては、投与開始日及び最終投与日を0日として修文をしました。記載ぶりについて御検討をお願いいたします。

続きまして、21行目より【事務局より】ボックスに記載させていただいております。18行目の二重下線部、「0.001未満」という記載につきまして、0.002ではと平塚専門委員よりコメントを頂戴しております。確認しましたところ、誤記であったため、0.002に修正しております。

次のページに行きまして、32ページの8行目下より篠原専門委員よりコメントを頂戴しております。こちらのページの6行目と7行目の二重下線部、「赤血球コリンエステラーゼ活性が測定されたが」の部分になりますが、この部分と次の部分を削除してもよいのではないかとコメントを頂戴しております。こちらにつきましても、御指摘を踏まえまして修文を行っております。

14行目下に【事務局より】ボックスにてヤギの代謝試験の赤血球コリンエステラーゼ活性について記載しております。こちら、赤血球コリンエステラーゼ活性が測定されておりますが、報告書におきましても測定値の記載がなく、グラフのみの記載がされているところです。篠原専門委員にコメントをいただいているところですが、本赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性試験の評価書中への記載の可否について御検討をお願いいたします。

次の33ページからニワトリ及びうずらの試験になります。

15行目下、【事務局より】ボックスに篠原専門委員からのコメントを記載させていただいております。13行目の二重下線部、0.02 µg/gという記載につきまして、報告書に値を見つけれませんでした。図1から読み取ると0.025程度、むしろ0.03に近い感じがしますとコメントを頂戴しております。

こちらにつきまして、御指摘のとおり、抄録ですと97-1ページ、図1では値につきまして0.020より大きく読み取れます。また、抄録や報告書を確認したところ、以下のような記載となっていたことから、約0.02 µg/gに修文しております。記載ぶりについて御検討をお願いいたします。

同じく33ページの24行目の二重下線部の記載につきまして、篠原専門委員、平塚専門委

員よりコメントを頂戴しております。二重下線部の部分、硫酸抱合体と記載していたところですが、硫酸について、篠原専門委員よりグルクロン酸、平塚専門委員より硫酸抱合体についてグルクロン酸抱合体ではとコメントを頂戴しております。確認したところ、誤記が確認されましたので、硫酸抱合体をグルクロン酸抱合体に修正いたしました。

34ページの10行目から篠原専門委員のコメントになります。①としまして、二重下線部、こちらのページですと2行目になりますが、単回投与なので最終と表記することに違和感があります。1行目の投与、ページ上では2行目になりますが、投与を単回投与に変更して、6行目と8行目の最終を削除してはいかがでしょうか。

また、平塚専門委員より、ページの3行目の2.16の波線部の記載について、2.157ではとコメントを頂戴しております。

こちらにつきまして、篠原専門委員のコメントにつきまして御指摘を踏まえて修文しております。また、平塚専門委員よりコメントを頂戴しました点につきましては、本評価書におきましては有効数字を3桁として記載をしております。御確認のほど、お願いいたします。

続きまして、35ページから畜産物等残留試験になります。

22行目下より【事務局より】ボックスになります。畜産物残留試験のウシの⑤及びニワトリ①につきましては、今般、新しく試験報告書が提出されたことから、新たに得られた情報の追記、記載内容の修正を行っております。御確認をお願いします。

清家専門委員より了解しました。問題ありませんとコメントを頂戴しております。

続きまして、37ページの7行目よりウシの⑤の試験になります。

20行目より【事務局より】ボックスになります。ウシの⑤におきまして、赤血球コリンエステラーゼ活性が測定されています。統計学的検定を行っておらず、検体投与群の馴化期間中における赤血球コリンエステラーゼの値が対照群と大きく異なっている群も認められるところです。本赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性試験の評価書中への記載の要否について、御検討をお願いいたします。

続きまして、41ページの1行目から推定摂取量になります。

ページ1枚戻りまして、40ページの21行目下より【事務局より】ボックスで推定摂取量について記載しております。推定摂取量について、今回ADIに変更がない場合、登録又は申請された使用方法から、フェントロチオンが最大の残留を示す使用条件における作物ごとの最大平均残留値を用いて計算すると、小児でADI比100%を超えるところです。一方、既に公表されている薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会の資料では、同様の使用条件の結果について、各ほ場の最大平均残留値を平均した値を用いて算出されています。今回適用拡大申請がなされているてんさい及びにらは、作物ごとの最大平均残留値を用いて推定摂取量を算出し、その他の食品に係る推定摂取量につきましては、部会の資料に記載されている残留値を用いて推定摂取量を算定いたしました。御検討をお願いしております。

こちらにつきまして、清家専門委員より、別紙4にてんさい及びにらは作物ごとの最大平均残留値を用いて推定摂取量を算出、その他は薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料を参照する旨が記載されているので、問題ないと思います。ただし、ほかの剤の適用拡大の際、同様な取扱いをした例があるのか確認させてください。もしかしたら、最近の評価書に多い評価後にリスク管理機関から当評価結果を踏まえた摂取量報告を受けるとこのようになるのですかとコメントを頂戴しております。

こちらにつきまして、同様な取扱いをした例、具体的に部会の資料を参照したという旨を記載した例は確認できていないところです。評価後にリスク管理機関から当評価結果を踏まえた推定摂取量報告を受ける場合には、リスク管理機関（厚生労働省）から報告を受けることとなります。

また、野村専門委員より、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会の資料は、別紙3とは別のデータで算出しているものでしょうか。別紙3にある最大平均残留値を平均しても別紙4の値にはなりませんし、別紙4にある食品名が別紙3には見当たらないものもあります。いずれにせよ、別紙4の注釈には、その他の食品の残留値は各ほ場の最大平均残留値を平均した値を用いて算出した厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会長報告についてを参照したのよう記述すべきだと思いますとコメントを頂戴しております。

こちらにつきましては、厚生労働省では、食品中の農薬の残留基準値設定の基本原則についてに基づき、別紙3に記載された作物残留試験を用いて推定摂取量に用いる残留値を算出しているところです。御指摘を踏まえまして、別紙4の128ページに記載の注釈、波線部の部分につきまして修文を行っております。

以上、推定摂取量までになります。

○堀本座長

ありがとうございました。

非常にたくさんあったので、では、元に戻りまして評価書14ページから確認していきますけれども、この辺の変更は記述方式の変更に伴った記載の変更ということでよろしいですね。

それで、土壌中の動態試験のところに関しましては特にはないですね。25ページの土壌残留試験の前までのところですが、まずはここまでのところで清家先生のほうから何かありましたらお願いします。

○清家専門委員

清家です。

特に土壌中動態、加水分解、光分解、その辺について新たなコメントとかはありません。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

続いて、土壌残留試験のところは、この変更も問題ないですね。

27ページの植物代謝試験の以降でいくと、家畜代謝試験の前までのところに関しまして、特に変更、コメントはないということによろしいですか。

○清家専門委員

土壌残留、植物代謝は特に追加のコメントありません。

以上です。

○堀本座長

野村先生、何かありますでしょうか。

○野村専門委員

野村です。

私も、これは第3版ですし、特に気づいたところはありません。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

それでは、31ページの家畜代謝試験のところで篠原先生と平塚先生からコメントがついておりますけれども、まずは31ページのほうの篠原先生のコメントに関しまして、事務局が修文していますけれども、篠原先生、この変更案に関しましてコメントがありましたらお願いします。

○篠原専門委員

篠原です。

この変更で結構です。何日後と何日目混在していて、どういうつもりで書いているのか読んでいて迷ったのですが、これで了承です。

○堀本座長

ありがとうございます。

32ページの平塚先生の修正案も、6日ということによろしいですね。平塚先生。

○平塚座長代理

これで結構と思います。

○堀本座長

では、次のところでいけば、31ページの21行目以降のコメントに関しまして、平塚先生の指摘に基づいて0.002に修正したというところに関しましてはよろしいですね。

○平塚座長代理

結構です。ありがとうございました。

○堀本座長

次は、32ページのところの篠原先生のほうの削除に関しまして修文をしていますけれども、篠原先生、よろしいでしょうか。

○篠原専門委員

篠原です。

それで結構です。ありがとうございます。

○堀本座長

あとは、ヤギの代謝試験に関しましても削除という形になっていますが、ここに関しましてはいかがでしょうか。ここは移動させただけということですね。

そうすると、次が32ページの14行目から代謝試験の情報、【事務局より】の本赤血球のアセチルコリン活性試験の評価中への記載の要否に関してというところにつきましてコメントいただければというところですね。

篠原先生、ここはいかがでしょうか。

○篠原専門委員

篠原です。

これは何と答えていいのか分からなくてコメントを書きそびれたのですが、確かに値がなくてグラフだけなので、あまりはっきりした証拠にならないかもしれないのですが、少なくとも測っていないのではなくて測って変化がなかったということは触れても、大きな障害は見当たらないみたいなことを言ってもいいレベルなのかなと思って見ていました。ちゃんとしたお答えになってなくてすみません。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

平塚先生はいかがでしょうか。

○平塚座長代理

私も篠原委員のおっしゃっているとおりで、変化がなかったということでよろしいのかなと考えました。

以上です。

○堀本座長

ということは、両先生とも記載をしたほうが良いということでもよろしいですね。この記載に関しては事務局のほうで書いていただくということで。

32ページ6行目から7行目の記載の部分に関しましては、これで問題ないのでしょうかということで、これは篠原先生、どうでしょうか。

○篠原専門委員

篠原です。

重複を指摘しただけのことですので、これで結構です。

○堀本座長

ありがとうございます。

そして、続いて次は33ページのところですかね。ここのところは、篠原先生のコメントで0.25程度ということでむしろ0.03に近い感じがしますというところで、事務局は約0.02

との修文ということですが、ここに関しまして、篠原先生、いかがでしょうか。

○篠原専門委員

大きなことではないことと、文章中に0.02とわざわざ書いてありますので、事務局案でよろしいと思います。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

あとは、33ページの下のところの修文は誤記だということで、硫酸抱合体がグルクロン酸抱合体と修文されているということでよろしいですね。

続いて34ページのところで、篠原先生のほうの単回投与の変更案、それから、最終のところに関しましては削除しているということです。それから、平塚先生の2.157というのは、有効数字3桁ということで2.16と変更しているということです。

あと、筋肉の値は削除するということですね。これは事務局。

○落合専門官

事務局です。

すみません。説明の点を1点失念しておりまして、こちらの筋肉なのですが、確認したところ10%TRRを超過していなかったため、今回削除する案とさせていただきました。よろしく願いいたします。

○堀本座長

このところを含めまして、篠原先生はいかがでしょう。

○篠原専門委員

篠原です。

それで結構です。ありがとうございます。

○堀本座長

ありがとうございます。

平塚先生、お願いします。

○平塚座長代理

平塚です。

それで結構です。

そして、1つ追加なのですが、同じ34ページの23行目、一番最後の行になりますけれども、「これらの代謝物は硫酸抱合されると考えられた」というところなのですが、評価書を見るとグルクロン酸抱合体も認められているので、硫酸又はグルクロン酸抱合されると考えられたということで、グルクロン酸を追記していただきたいと思います。御検討ください。

○堀本座長

ただいまの平塚先生のコメントに関しては、事務局のほうは確認してからということ

したよね。後ほど確認されたら、その部分の最終的なところは事務局のほうの意見を確認していただきます。

それから、そこまでのところでそのほかはよろしいでしょうか。

では、続きまして、畜産物等残留試験のところですか。ここに関しましては、37ページの【事務局より】のところで、ウシの赤血球コリンエステラーゼ活性が測定されているのですが、試験の成績を評価書中に記載するかどうかということに関して御検討くださいということについて、特に先生方からコメントがなかったということなのですが、まずは平塚先生、何かコメントはありますでしょうか。

○平塚座長代理

平塚です。

【事務局より】のボックスの中に書かれているように、対照群と大きく異なっている群も認められるところだけれどもということ、ばらつきも大きいので、これはどうなのですかね。毒性の専門の先生、こういった値というのは記載したほうがよろしいのかどうか、むしろ専門の先生に御意見を頂戴できればと考えますが、いかがでございましょうか。

○堀本座長

分かりました。

では、赤池先生、もし何かコメントがありましたらお願いします。

○赤池専門参考人

赤池です。

確かに今、平塚先生の御指摘のように結構ばらつきが多いデータとは思って拝見していました。こういう取扱いですけれども、結果をもちろん書いてもよろしいのですが、ただ、代謝試験の中でこういった試験が行われたものはこれまでどのような取扱いにされていたのでしょうか。これまでもこういった部分にアセチルコリンエステラーゼの活性を測っていたデータを結果として書かれるということでしたら、それでも差し支えないと思います。

つまり、毒性試験として行われているわけではないです。実験の精度の問題もありますので、こういった質問をさせていただいたのですけれども。

○横山室長

事務局です。

今お尋ねいただいた点ですけれども、こういった家畜を使ってコリンエステラーゼ活性を測っているような例は記憶にございませんで、とても珍しいケースかと思いますので、今回は測ってあるということでケース・バイ・ケースの判断をいただくことになるのかなと思います。

○赤池専門参考人

赤池です。多分一番の問題点は、これを毒性データとして入れた場合、当然ADI等にも関わってきますので、そういう取扱いにしていいいのかどうか。書くとしても例えば参考デ

ータにしてADI等の計算に入れないのかという点だろうと思いますけれども。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

ほかの先生方、もし何か意見等がありましたら。

入れてもいいというか、逆にあるものを全部入れても混乱するのかなというのがあります。色々な要因を引き出す可能性もあるのかなという気もするのですが、ばらつきも大きいというところで、今回確認はしたけれども特に記載をしないということでもいいのではないかと思います、いかがでしょうか。

○赤池専門参考人

赤池です。

私も座長の御意見に賛成いたします。私自身も当然ですけれども、ウシでこういう実験をしたことないですし、やはり実験精度の問題もありますので、評価書の中に記載しないという取扱いで差し支えないのではないかと考えます。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。コメントは特にありませんか。

藤本先生に同意していただきました。ありがとうございます。

ほかの先生方もよろしいですね。

では、記載しないということでいきたいと思います。ありがとうございます。

その次が40ページの事務局のコメントで、41ページのところですけれども、清家先生、野村先生からコメントをいただいておりますが、ここの対応につきましては、まずは清家先生のほうからいかがでしょうか。

○清家専門委員

清家です。

一部のデータはいわゆる最大平均値を使って、一部のデータは薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会の資料をといたところだったので、要は引用しているところがあるのだったら、それは引用をちゃんと書いておけばいいなという基本スタンスでというのもあって、この別紙4のほうに書かれていたので問題ないというようなコメントをしました。「ただし」以降の部分については、質問というか参考までに聞かせてくださいぐらいの話ですので、事務局からの回答で理解しましたので、これ以上のコメントはありません。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

野村先生、いかがでしょうか。

○野村専門委員

野村です。

私からのコメントは、この算出方法がはっきりしなかったもので、どうやって求めたのかなというのがまず第一に聞きたかったことなのですけれども、計算方法が違うなら違うで、それをはっきり書いたほうが良いということで、別紙の注釈のほうにそのままちゃんと書いたほうが良いのではないかとということでコメントしました。それをそのまま事務局が今回別紙4の注釈に修文されているというところでもいいのですけれども、疑問というか確認というか、これからの審議にも関わってくるのかなと思っているところが、ADIを超えたからこちらの計算方法でしようというのが今回の対応だと思うのですが、これがこれまでもあったのか、これからはどうするのかというところに関わってくるのかなと思うのですけれども、そこはまずは事務局からコメントをいただきたいなというところです。

あともう一つ、計算方法はほ場で得られたものを平均したというのは、単純に私は別紙3のデータを複数のデータが出ているところを平均しただけなのかなと思ったのですけれども、いただいた農薬・動物用医薬品部会の机上配布資料1の具体的にどこにそのやり方というか計算、残留値を求めた方法が書いてあるのかというのを一度説明いただきたいのですが、事務局、お願いできますでしょうか。

○堀本座長

ありがとうございます。

事務局、今の2点をお願いします。

○横山室長

そうしましたら、事務局でございます。

1点目についてお答えいたしますが、これまでとこれからということなのですけれども、食品安全委員会、農薬専門調査会で御審議いただく際には、農薬の評価をしていただくということもありまして、大まかな摂取量については計算をしていただいております。残留農薬の評価の指針のほうでも、可能な範囲で食品由来のばく露評価対象物質の推定摂取量を算出するとされているところがございます。実際は大まかに計算はするのですけれども、評価書の中に何%以内だったから大丈夫であるとか、そういったばく露評価自体は今できていないというような状況でございます。

一方、食品安全委員会のほうでADIですとかARfDを設定した後、厚生労働省のほうで基準値を設定する際にそのADIですとかARfDの範囲内で基準値を設定する。もちろん作物残留試験成績のデータに基づいて、そのADIの範囲内に収まるように基準値を設定するというので、その際に厳密に計算がなされるというものでございまして、具体的にはこのフェニトロチオンという剤につきましては、暫定基準が設定されている剤でございまして、食品安全委員会のほうで審議が終わりまして、結果を通知した後、厚労省のほうで暫定基準値を本基準にした際にそういった推定摂取量の計算がされまして、その計算値につきましては食品安全委員会に報告がされております。そのときの数字、今回参照した薬食審の

資料の内容の数字が食品安全委員会に報告されまして、問題ないと判断されている数字となります。ですので、突拍子もない数字が出てきたというわけではなくて、きちんと評価の過程の中で確認されている数字が出てきているというものでございまして、今回はその数字を使ったというものでございます。

ですので、基本的には厳密な計算は厚生労働省のほうでなされますので、今後も同じようなケースの場合は同様の対応をするのかと考えているところでございます。まず1点目でございます。

○落合専門官

2点目の御質問の点なのですけれども、机上配布資料1の中の一例としまして、3ページをお願いいたします。

2のcritical GAPの決定というところの1ポツ目で、cGAPとは、推奨・登録等された最大残留濃度が想定される使用方法であり、原則、cGAPに従って実施された作物残留試験結果のみを最大残留濃度の推定において検討するという旨が記載されております。

ですので、評価書中の先ほどの別紙のデータ、全ての作物残留試験の結果を掲載しているところですが、実際の計算に当たってはこちらのcGAPに従って実施された試験などを使って計算がされております。

○野村専門委員

分かりました。

では、別紙3のデータを使っていることは間違いのないということなのですね。計算は厚生労働省のほうでやられている。そのデータを今回使ったと。その理解でよろしいですか。

○落合専門官

実際にどのような数値を使ったかというのは、薬食審のほうの公表資料の中に使った数値が記載されているような形になります。

○野村専門委員

分かりました。

ということで、今後、だから、それを我々は確認できないのですよね。別紙3にある限りならば、我々も推定摂取量というので計算した値がどうだったというのを数値を照らし合わせて確認することが可能なのですけれども、今回のようなことがこれからもあると、多分そちらからの数値を信じてこちらではオーケーですというような形で、今後もそれでよろしいということでよろしいですか。今後の審査でもしそういうことがあったら、その数値が農薬の評価書のほうにまた記載されているのであれば我々も評価できるのですけれども、今回、別紙3とはまた違う値を使って推定摂取量を求められているので、それがいいのかどうかという判断はつかないというところなのですけれども、我々専門委員はそこは判断しなくていいということで、今後そういうことがあったら、またそれを議題にすればいいと思うのですけれども、だから、今回は私はそれが正しいかどうかというのは評価

できなかったということになります。そこを御了承いただければと。

○堀本座長

今の野村先生のコメントに対して、事務局、何かコメントをお願いします。

○落合専門官

御指摘ありがとうございます。

実際に別紙3を用いて厚労省のほうは計算を行っているところなのですが、もう一点、補足の情報としまして、過去に登録されていた作物などの作残試験のデータがあった際はそちらを採用したり、あと、コーデックスのデータとかそういったものを採用して厚労省では計算していると聞いております。ですので、実際に数値としては厚労省のほうで公表されている数値、あと、こちらの評価書の別紙3のものも用いて計算を行っているところです。

○横山室長

恐れ入ります。御質問とかみ合っていなかったような気がしますが、厚労省のほうで、国内に登録がないような作物につきましても、海外の基準を参照して基準値を設定することがございまして、そういった作物につきましても追加で計算をしているかと思えます。ただ、今回のこの剤につきましても、今回摂取量を使用するに当たりまして、担当のほうでは、別紙3に記載されている作物残留試験の結果からどの値を使って計算をしているかというのは確認しているということでございます。

○野村専門委員

分かりました。それは記載してあるからいいのでしょうかね。何となくダブルスタンダードな感じがしたので、そこは気をつけてちゃんと書いてあるわけですから、問題ないということですよ。ただ、それは数値の確認はできないというところを危惧しているところです。今回使っている別紙3の数値が平均値となった値と確認するということも、だから、そこは必要ないということですよ。我々の審議対象ではないということですのでよろしいですか。細かいところですけども。

○横山室長

考え方自体を御了解いただけましたら、この数字につきましては事務局のほうで確認いたします。

○野村専門委員

分かりました。

では、足りない言葉だけ補っていただいたので、あと、注釈のところでも足してもらった、その他の食品の残留値は各ほ場の最大平均残留値を平均した値を用いて算出したと書いてあるのですが、この算出した値がこの報告の中に入っているということですよ。算出方法がここに書いてあるのではなくて、算出した値がこの資料に入っているという理解でよろしいですか。であれば、これで間違いないと思います。

○落合専門官

事務局になります。

こちらの厚労省のほうで算出した値を用いて、別紙4の残留値のほうに記載しております。

○野村専門委員

分かりました。頂いた机上配布資料のほうに数値がなかったので、ここにはやり方が書いてあるだけだったのかなと思ったので、そちらに数値がちゃんとあって、それを採用している形で書いてあるのであれば、間違いはないと理解しました。

以上です。

○堀本座長

事務局、今の野村先生の確認でいいということによろしいですね。

ありがとうございます。

野村先生、それによろしいですか。

では、次に進めたいと思います。

お願いします。

○落合専門官

事務局になります。

それでは、42ページの動物体内動態試験からになります。

動物体内動態試験につきましては、今回新たに追加された試験成績はございません。

続きまして、49ページ1行目から急性毒性試験等になります。

48ページ15行目のボックスに記載しておりますが、フェニトロチオン（原体）を用いた経口投与による急性毒性試験等、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、今回新たに追加された試験成績はございません。新しい評価書の標準的記載順序に基づき、代謝物についてⅢの項目として別にまとめました。御検討をお願いします。

こちらに関しまして、佐藤専門委員、豊田専門委員、藤本専門委員、赤池専門参考人よりコメントはございませんと頂戴しております。

続きまして、60ページの1行目から神経毒性試験になります。こちらの試験につきましても、今回新たに追加された試験成績はございません。

以上、62ページの28日間亜急性遅発性神経毒性試験までになります。

○堀本座長

ありがとうございます。

それでは、今のところに関しまして特にはないのですが、ここに関わる場所の先生方で何か追加のコメントがもしありましたらお願いいたします。

よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、続けてお願いします。

○落合専門官

それでは、机上配布資料3の御準備をお願いいたします。

机上配布資料の62ページの16行目からのボックスにおきまして、発達神経毒性につきまして御検討をお願いしております。

本剤につきましては、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など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。フェニトロチオンと同様の有機リン系農薬であるイミシアホス及びプロチオホスにつきましても、食品安全委員会では現在評価中となっております。これらの評価書も御覧いただき、各剤ごとに御評価いただけるかどうかも含めて御検討ください。

こちらにつきまして、中塚専門委員よりコメントを頂戴しております。本剤の繁殖毒性試験において、成熟親ラットで臨床神経毒性症状や脳コリンエステラーゼ活性阻害が観察され、児動物でも振戦が確認されています。これらの繁殖毒性試験では、機能／行動検査、脳重量測定、脳の神経組織病理学的検査は実施されていませんが、農林水産省の局長通知に記載の発達神経毒性試験成績提出の前提条件に合致していると思います。また、2世代繁殖試験や3世代繁殖試験では、哺育期間中の産児生存率の低下が認められています。一方、一部の母動物を自然分娩させたラット及びマウス発生毒性試験では、混餌投与と強制経口投与の違いはありますが、より高用量を投与したにもかかわらず、産児生存率の低下は認められていません。発生毒性試験は胎児器官形成期投与であるのに対し、繁殖試験では器官形成期以降の脳を含む各器官の機能発達あるいは組織形成が進む周産期・授乳期にも投与が続けられています。繁殖試験における産児生存率低下の原因は不明ですが、産児神経機能の低下に起因する可能性も否定はできません。本剤の発達神経毒性につきましては、それを疑わせる明確な所見はありませんが、否定はできないというのが現状だと思いますとコメントをいただいております。

また、追加でコメントをいただいております。表45を見ると、雌親動物には振戦と明記されていましたが、児動物については記載がありません。改めて今回送付いただいた最終報告書を見ると、児動物にも振戦は観察されておりました。ただ、雌親動物では検体投与に関連する一般状態の変化と明記されており、結果の項のみならず要約にも記載されていたのに対し、児動物の振戦については死亡動物あるいは瀕死期の動物で観察された症状の一つとして他の多くの所見に混じって記載されているにすぎません。要約には記載されていないので、雌親動物に観察された振戦とは同一に考えないほうがよいと思います。個人的に、検体投与に直接関連する臨床神経毒性症状というより、一般状態の悪化に伴う変化の可能性のほうが高いと思います。

また、各剤ごとに御評価いただけるかどうかも含めて御検討くださいについては、質問の意味がよく分かりませんが、局長通知の記載に基づくと、個別に評価するしかないと思いますとコメントを頂戴しております。

また、堀本専門委員より、まずは本剤の発達神経毒性について、成熟動物を用いたデー

タからはコリンエステラーゼ活性阻害、臨床神経毒性症状が見られていますが、神経組織病理学的所見はみられていないこと、発達段階の動物に投与されたデータからは高用量群での出生児の生存率が低下しているが、死亡状況が不明なこと、神経系の奇形はないこと、そのほかのデータについても十分に得られていないので、発達期の神経毒性を確認する必要があるか否かの判断を含め、試験成績の提出をすることなどの対応について、プロチオホスのときのように再評価時に見直すということも含めまして議論したいと思います。

なお、EPAでは2015年に有機リン系農薬の疫学調査の文献レビューを行った結果、胎児や子供に発達神経学的影響が認められるということを示唆していると結論づけ、10倍の不確実係数を追加しているという理解でよろしいでしょうかとコメントを頂戴しております。

また、他の有機リン剤であるイミシアホスとプロチオホスについて、いずれもコリンエステラーゼ活性阻害はみられているものの、繁殖試験での出生児への影響が異なっていることなどを考えると、一様に判断することは容易ではないように思いますとコメントを頂戴しております。

御質問のあったEPAについてですが、EPAでは2010年にFQPA安全係数は信頼できるデータに基づいてのみ変更ができるとされており、フェニトロチオンは比較コリンエステラーゼ試験及び免疫毒性試験がされていないことから、安全係数を減らすことはできないとされています。また、有機リン系農薬の疫学調査の文献レビューを行った結果、FQPA安全係数は維持されることとされているところです。

続きまして、机上配布資料3の3行目から生殖発生毒性試験になります。

フェニトロチオン（原体）を用いた経口投与による生殖発生毒性試験については、今回新たに追加された試験成績はありません。

田中専門委員より、重版で、今回、生殖発生毒性試験については追加された試験がないとのことです。本文を確認しましたが、私からの特段のコメントはございませんと頂戴しております。

次のページへ行きまして、65ページの14行目から中塚専門委員よりコメントを頂戴しております。66ページの8行目下のボックスに記載しておりますが、14行目の下線部につきまして、1世代繁殖試験で「検体投与群では、」を文頭に追記されています。薬剤の影響を評価する対象は対照群ではなく、検体投与群です。検体投与群では影響は認められなかったという文章は奇異に感じます。追記しないほうがよいのではとコメントを頂戴しております。こちらは御指摘を踏まえ、修文をしております。

続きまして、11行目から3世代繁殖試験（ラット）になります。

16行目下の中塚専門委員からのコメントになります。網かけ部分につきまして、3世代繁殖試験の動物数の修正については、報告書が送付されていないので確認できません。事務局にお任せしますとコメントを頂戴しております。

こちらにつきまして、報告書の記載を確認するとともに、報告書のほうを送付させていただきまして、中塚専門委員より、今回送付いただいた最終報告書で確認しました。事務

局の修正案に異論はございませんとコメントを頂戴しております。

資料1の69ページの遺伝毒性の前までお願いいたします。

○堀本座長

ありがとうございます。

それでは、戻りまして、62ページの発達神経毒性のところからです。最初に事務局に確認したいのですけれども、【事務局より】にて、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が認められるということで、発達神経毒性についてのコメントが求められています。第900回の食品安全委員会で発達神経毒性を評価するようになるということが決められたということが最初にありましたけれども、この剤でこういう発達神経毒性を検討してくださいという特別のコメントが出ている背景みたいな、環境の変化といいますか、その辺のところ、説明をしていただければと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○落合専門官

事務局になります。

【事務局より】ボックスのほうにも記載させていただいているところですが、農林水産省のほうの通知におきましても、昨今の知見から発達神経毒性は非常に注目されておりまして、条件付の要求とはされているところですが、試験成績の提出を要するというような記載がされているところですが。有機リン系の農薬などに関しましては、コリンエステラーゼ活性阻害などが認められるということから、昨今注目されているという点はございます。

以上になります。

○堀本座長

ありがとうございます。

そういう背景を受けて、今回、発達神経毒性に関してのコメントですけれども、まずは中塚先生のほうからお願いします。

○中塚専門委員

ちょっと長い文章を返しましたがけれども、要するに、この剤の発達神経毒性はデータがないので分かりませんというのが結論です。ただ、コリンエステラーゼ阻害ぐらい測っておいてくれたらもうちょっと言えるかなと思うのですけれども、それと、繁殖毒性で一番大きな変化は、やはり4日生存率とか離乳率の低下、要するに産児が死んでいるということですよね。これが一番大きなデータだと思うのですけれども、その原因を例えば乳母交換試験なり、ほかのやり方をやることによって追加実験をすることによって、原因を本当に、例えば周産期・授乳期投与によって死亡する時期を見るというのと、もう一つは、やはり原因、例えば母親の哺育異常によるのかとか、あるいはこれはコリンエステラーゼの阻害が以前の実験で分かっているわけですから、離乳時について調べてみるとか、特に3世代とか、実験を3回やっているわけですよね。どうしてコリンエステラーゼを測らないのかなというのが疑問としてあるのですけれども、結局は発達神経毒性についてはデータ

がないので分からない、可能性は否定できないということですよね。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

ここに関して、田中先生、もし何かコメントがありましたらお願いします。

○田中専門委員

田中です。

可能性が否定できない、コリンエステラーゼ活性阻害があるということで、確かに気にはなりますけれども、この文章だと中塚先生は振戦が気になっておられるのかなと。はっきり言って結論は出ないということが今の発言のまとめだと思うのですが、詳しくは見ていないのですが、あまり振戦で発達神経毒性が関与しているなど思ったことはないで、これを見る感じだとあまり影響はないような気がしてはいるのですが、もしこれは可能性が否定できないなということになったら、追加試験を要求したりするということになるのでしょうかというのが疑問です。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

私のコメントを少し説明させていただきます。今、中塚先生が言われたようにデータが非常に限られていて、本来であれば気にもとめない感じになっていくのだろうと思うのですが、今回コリンエステラーゼ活性阻害と神経症状が成獣で出ているというところで、それがどういう影響を及ぼすのかというところになるかと思います。判断する材料が非常に少ないというところがあるのと、それから、EPAの疫学のレビューで有機リン系農薬にはそのような作用、発達神経毒性があるというように結論づけられているということも踏まえて、あっさり問題ないでしょうとするには引っかかる場所があって、ここは議論、確認をしたいというのがありました。

今言ったように、神経症状が出る、出生児のほうに出るといって、割と高用量の部分になってくるのかなと。むしろ問題になるのは、今、中塚先生が言われたように、コリンエステラーゼ阻害作用が出生児のほうに影響があるのかどうかという用量がどうなのだろう。多分そちらのほう指標としては鋭敏になるのかなと思うけれども、今、データはないので、問題はそこの部分をどのように理解すればいいのかなというところです。これに関しまして、赤池先生のほうから、出生児の年齢とコリンエステラーゼ活性阻害というところで、何かありましたら御教示いただけるとありがたいです。

○赤池専門参考人

赤池です。

大変難しい御質問だと思いますけれども、ただ、アセチルコリンエステラーゼは、当然有機リン製剤ですので、ある一定の量を超えれば必ず阻害するということは先生方が御議

論されているとおりでらうと思います。それが、堀本先生がおっしゃっていますように、私自身も発達に関する専門家ではございませんけれども、実際は特に児動物に影響が出てくるかどうかというところだろうと思います。

一つ、まず中塚先生が振戦のことを詳しくこちらのコメントにも書いていただいていたけれども、これも断定は難しいですけれども、恐らく振戦はあまり問題にしないでいだろうとは考えます。といいますのは、やはり一般状態の悪化と区別できないようなところで出ているようですので、これもあくまで可能性ですけれども、コリンエステラーゼ活性阻害にかなり選択的といいますか、特異的に出ている作用ではない可能性が高いように考えました。

それから、あともう一つ重要視したほうがいいと思いますのは、これはしばしばニワトリでされる実験ですけれども、急性遅発性神経毒性です。それで遅発性神経毒性が出るかどうかということを確認して、この剤は少なくとも500 mg/kgまで投与して死亡例まで出るような投与量で、特に遅発性神経毒性を示す症状がない。それから、病理学的な変化もないという結果になっていますということは、あと、全体の印象としても、この剤はコリンエステラーゼ阻害薬としてはそれほど毒性の強い剤ではないように感じますし、また、こういった急性遅発性神経毒性は生じないということですので、少なくとも使われている投与量の範囲では、脳等のいわゆる神経系の組織に対して不可逆的な影響を与えるという可能性は非常に少ないのではないかと考えます。

ということですので、もちろん生殖器系とか、また、母動物にある程度影響を色々出す可能性はありますので、なかなか先生方も御判断に迷っていますように、私も非常に判断しづらいところではありますけれども、有機リン系農薬としてコリンエステラーゼ活性阻害があるということと、発達神経毒性と少なくとも非常に強く結びつける必要はないであろうと考えます。

ただ、追加を要求するかどうかということについては、なかなか私では判断はできませんけれども、私がこの評価書を拝見してデータも拝見した結果ではそういうふうと考えました。

あまり答えになっていないかもしれませんが、以上でございます。

○堀本座長

ありがとうございます。

今の赤池先生のコメントに対して、中塚先生、何かありますか。

○中塚専門委員

赤池先生のお話は全部聞こえていなかったのですが、田中先生の質問された児動物における振戦は、報告書を見た限りではやはり死亡動物の中で列記してあるだけだったので、農薬抄録を今もう一回見直したら、1例だけです。何百匹という児動物のうちの1例だけです。片や親動物の振戦はハイドーズでは数例はつきりしています。一方、児動物の振戦は死亡動物にみられた症状の羅列の一部なので、一般状態の悪化として

とらえるべきで、神経症状とは取らないほうがいいと思います。それだけです。

○堀本座長

ありがとうございます。

私もそのように判断します。出生児の症状に関しましては、多分そうではないだろうと思います。やはり出るとしたらコリンエステラーゼ活性阻害の作用の影響が恐らく最初に出るだろうから、今言ったようにその部分での比較データがないので、はっきり言えないのかなということだと思います。だから、要求すると言っても、問題は、要するに今回の現在出ているADIとかARfDに発達毒性試験のこの結果が影響するかどうかというところが一番大きいのかなとは考えています。恐らくその部分をどのように我々が考えるのかということだと思います。最終的なところのARfDとADIに関しましては、現在出ている値が、86ページから88ページにかけての海外の値を見ると、要するに米国のところでいけば、当然安全係数が10倍かかっているのでワンオーダー低い値になっているというところで、ですから、このままで特に問題ないと判断して現在のADIのままでいくのかということだと思います。データを要求するというよりも、むしろ申請者側に対して、この発達神経毒性の影響が現在のADIだとかARfDに影響するのかどうかということに関しましての考え方なり、もう少しデータがあるならその辺のところを考察していただくというようなことぐらいしかできないのかなと。試験を追加するというよりもそういうことのほうが、結局最終的に我々が判断するところはそこかなと思うのですけれども、それにつきまして、先生方、何か意見がありましたらお願いします。

○中塚専門委員

中塚です。

堀本先生が多分気にされているのはそこだと思って調べてきたところ、アディショナルファクターの10倍がなければ今の無毒性量で、コリンエステラーゼは測っていないですけれども、今の試験の無毒性量はADIとかARfDには影響しないのです。ただ、10倍を掛けると、ほぼ近い値なのですけれども、ちょっと小さい値というか、発達神経毒性があるとすれば、今回の無毒性量を10倍すると、両方ともちょっと影響しますよね。

○横山室長

それは2世代繁殖試験の児動物の無毒性量に仮に安全係数を10追加したらという御意見ですか。その御意見は、2世代繁殖試験で児動物に影響が出ているかと思うのですけれども、その試験の無毒性量に仮に安全係数10を追加するという意図の御発言ですか。ではなくて。

○中塚専門委員

無毒性量は発達神経毒性を無視すれば今までのADIとかARfDよりはドーズが高いので問題はない訳です。変更する必要はない訳です。ただし、EPAのあれですか。10倍ね。不確実性で10倍を掛けると、今のADI、ARfDよりも低い値になるので、変更が起る可能性があるという形ですよ。質問の意味を間違えましたでしょうか。

○横山室長

いえ、私が分かっていないだけだと。

○堀本座長

浅野先生、お願いします。

○浅野委員

現在のデータで色々難しいところはありますけれども、御議論本当にありがとうございます。

先ほど赤池先生からも御意見がありましたように、遅発性の神経毒性とかその辺のほかの神経毒性試験とかを並べてみましても、このコリンエステラーゼ阻害活性がある剤の中でも、それほど強い神経毒性が出るようなものではないという御判断でよろしいでしょうか。すなわち、かなり低用量で神経症状が出るような証拠、現在のところはそういった所見がないという判断で、赤池先生、まずは正しいですか。

○赤池専門参考人

私はそのように判断いたしました。

○浅野委員

ありがとうございます。

それで、今決められているのが、やはりコリンエステラーゼ活性阻害という指標でADIが設定されています。これは、海外のほうはこの剤もどんどんなくなっていくところもあるので、米国はこれ以上やらないかもしれないのですけれども、一義的には認められているコリンエステラーゼ活性阻害の数字で今ADIは設定されているところです。色々御議論いただいて、データがないところで非常に難しいところではあるのですけれども、みられている所見を見ても、かなり低いところで神経症状がみられているという証拠が今のところない。それから、ADIというのがしっかりと取られているということから、現在、何か追加の試験を求めるような状況ではないのかなと今個人的には思っています。

ただし、再評価の段階で、例えば生殖発生毒性試験の中で、児動物と親動物のコリンエステラーゼ活性の測定はないという状況ですので、これに代わるような発達神経毒性を否定するようなデータを要求するかどうかということになるわけなのですけれども、現段階でそういった懸念されることといったことはないと判断してよろしいかどうかということをお議論いただけますでしょうか。

○堀本座長

ありがとうございます。

今のは、要するにそういう懸念があるかないかというところは、恐らくないとなれば当然再評価のときもないというのが前提になってくるということですよ。私としては、弱いかもしれませんが、発達神経毒性がないと言い切れないなというところがあるなというところですが、その辺のところ、どうなのでしょう。

中塚先生。

○中塚専門委員

中塚です。

やはり発達神経毒性がないとは絶対言い切れない。一方、積極的に神経毒性があるとはとても思えない。そういうデータではないのですけれども。産児死亡を考えると、例えば、昨日かな。送っていただいたEPAのレビューのデータを見てみると、やはり生後の産児の死亡があって、もちろんコリンエステラーゼの阻害はあるのです。産児の死亡の原因ははっきりはしないけれども、恐らくコリンエステラーゼの阻害だろうとかという論文もかなり多いわけです。ですから、今あるデータは積極的に発達神経毒性があるというデータではないのですけれども、同じ話ですが、データがないので否定できないというのが僕の考えです。

○浅野委員

よろしいですか。

○堀本座長

どうぞ。

○浅野委員

こういう剤の場合には、もちろん用量を上げれば毒性が出てきますので、やはり評価する段階で、用量でほかの毒性が見つかる中で発達神経毒性というのが現れてこないというところの評価というのが大事なのかなと思うのですけれども、切りなく用量を上げてしまえば発達神経毒性という症状は出てくると思いますので、そこでそういう症状が出てくる用量に比べて、現在のADIが安全域を担保できるような用量として設定できているのかどうか、そういったところの議論が大事なのかなと思っているのです。

○堀本座長

ありがとうございます。

恐らく発達神経毒性のマーカーが何なのかというところになってくると思うのです。出生児の神経症状というのは、かなり高用量にならないと多分出てこないのでしょうけれども、問題はそこの閾値の部分のほかのマーカーでどうなのかというところだと思います。研究レベルでいけば非常に *vitro* に近いようなデータで評価していけば、有意差が出るとか出ないとかというようなデータも発表されていますけれども、そこがはっきりしないわけですね。これが出たら発達神経毒性としてみなすというところの部分に関して、まだまだデータが足りない部分があるので、今のところ、懸念をするところの基準をどこに持ってくるかということになると思うのです。ですから、それが本当に明らかな人への影響というところの閾値をどういうように考えるか。今のこの段階で、浅野先生が言われているような辺りの神経症状的な部分の懸念というのは、恐らくADIへの段階でいけば非常に考えにくいなと私自身は感じます。ただ、それが本当に発達神経毒性には問題ないですよということのお墨付が出せるかということころは、はっきり言って分からないというのは、多分データがあまりにも我々としてはなさ過ぎるので。そういう意味では、もう少し申請者

側にその辺を判断できるようなところに関しての考察を含めた形で求めるというのも一つの手かなと。それに基づいて我々も最終的に判断をするということにしないと。これだけのデータだけで今すぐ白とか黒とかというのは言えないのだろうというのが担当されている先生方の困っているところではないかとは思いますが、その辺、どうですか。ほかの先生方、もし何か意見がありましたらお願いします。

考えられるオプションというのは、そういう意味では、発達神経毒性の懸念というのは我々としては否定はできないというのが一つのメッセージという形で、申請者側には、その影響を含めて現在のADI、ARfDに影響するかどうかということに関しての考察を求めるといようなコメントで、それを我々としては判断材料とするということかと思います。この場ではっきり結論を出すということができるとか、私自身は非常に難しいのかなと思うのですが、ほかの先生方、いかがでしょうか。

プロチオホスの議事録を読ませていただくと、プロチオホスのほうで議論された結論としては、要するに現時点では特に及ぼす可能性は低い。先ほど浅野先生が言われたような形で、現時点での、この剤もそうですけれども、要するにコリンエステラーゼ活性阻害というところを基準として無毒性量といって、それを基にADIを設定しているので、十分低い用量で決めているので、発達神経毒性に関する評価がそれを上回るということはないだろうと判断して、もう少しデータが必要な場合は再評価の時点でということで結論づけをされています。我々としての判断としてはそれもあるのかなと考えます。多分その2つのオプションがこの委員会で考えられるのかなと思ってはいるのですが、何か意見はありますか。ほかの先生方、どうでしょうか。

中塚先生、どうぞ。

○中塚専門委員

中塚です。

ADIとARfDに関して、アディショナルファクターの10倍、これはEPAが決められているだけの話ですよね。分からないので不確実性のファクターを入れているわけですよね。なので、発達神経毒性について、あるいはコリンエステラーゼの阻害を子供において評価していないので、もしADIをつくるとしたら、やはり個人的にはアディショナルファクターはかけたほうがいいのではないかなと思うのです。ただ、それがこの農薬専門調査会の他の剤でもコリンエステラーゼ阻害というか、有機リン剤はかなりあるわけですよね。それについては共通的な考え方を出さないといけないと思うのです。この剤だけ、この剤については僕はかけてもいいのではないかなと思うのですが、それが例えばこの剤でそうであれば、他の有機リン剤とか農薬全般にかかってきますから、例えば産児死亡というのはよく出る変化ですので、アディショナルファクター10をかけるのかという話になってくるので、それは専門委員の個人的意見ではなくて、全体的に決めないと難しい話だと思います。

○堀本座長

今言われているのは、この剤で必要だと中塚先生が考えているのは、出生児が死亡して

いるからということですか。

○中塚専門委員

この剤については疑わしきは罰する方向で、この剤を見てみると、やはりNOAELの基準となる変化はコリンエステラーゼの阻害ですよね。母親がコリンエステラーゼの阻害が、このデータはないですけれども、成熟動物にコリンエステラーゼの阻害を起こすような用量を試験で使っているの、測ってはないですが、親動物は出ていると思うのです。親が出たら、どちらかというと僕は児動物のほう、次世代のほうが出ても全然おかしい話ではないと思うので、あるいは児動物のほうがより感受性が高い場合が多いと思うので、やはり僕はこの剤については10倍というのはADI、ARfDについてはかけたほうがいいのではないかなと思っています。

○堀本座長

事務局、お願いします。

○横山室長

少しだけ御説明させていただきますと、一律にかどうかという観点で申し上げますと、少し情報がありますのは、農薬の指針です。こちらに入っています評価指針では、安全係数は必要に応じて追加していただくことが可能でして、試験内容の妥当性、情報の充足性、毒性の重篤性等を勘案して、必要に応じてそれぞれの要因に対して追加の安全係数1から10を用いるというのがございまして、今、中塚先生がおっしゃっていた、児で仮にコリンエステラーゼで活性阻害の測定をしたらより鋭敏な値が出る可能性があるの、それに対する情報が少ないという御判断が仮にあったとしましたら、安全係数10というのを追加していただくというのも、エキスパートジャッジとしては、可能性としては、こういった指針に沿った御判断かなと思います。

一方、そういう判断をするなら、一律ではという御懸念も、ルールをつくらないという御懸念もありまして、実は本年度から発達神経毒性に関する研究班が食安委のほうでも立ち上がってございまして、栗形専門委員と堀本専門委員にお願いしているところでございまして、そういった結果が出てきましたら、今後どうすべきかという一律の判断につながっていくかと思うのですけれども、本剤につきましては、個別のデータを御覧いただいて御判断というのが可能な状況ということでございましたら、何らか御判断いただくことで評価の今後との関連という意味では特に問題ないのかなとは思ふ次第です。

○堀本座長

事務局、ありがとうございます。

今、中塚先生が言われたように、コリンエステラーゼ活性は65ページの(2)の試験の1世代繁殖試験の2004年の中では、親で脳の活性を測っています。その結果は、ここに書いてあるように、雌の60 ppm群ですけれども、20%以下の低下は20 ppm群でもみられているが、有意差はついてはいるけれども、調査会の基準を満たしていないので、毒性とは取っていない。そのデータでいくと、しかし、10 ppm群での親は低下の影響は出ていないと

いうデータがある。そのデータを基に考えたときに、この用量で親では出ている、その10倍子供のほうが鋭敏だとどうなのかそういう形で判断してADIに影響するかどうかということを考えるというのも一つの手かなと思います。だから、それをここでやるのか、または申請側に投げ返して考えていただいたものに基づいて最終的な決定をする。追加係数が必要なのか必要ないのかということも含めて考えられるのかなと思いますけれども、どうでしょう。

○中塚専門委員

中塚です。

堀本先生の言われることとか事務局に言われることはよく分かるのですが、ちょっと確認したいのは、65ページの1世代繁殖試験で脳のコリンエステラーゼ阻害を確認しているのですが、これは用量が低いわけですね。60 ppmなのです。繁殖毒性で2世代繁殖試験あるいは3世代繁殖試験で一貫してみられている産児の死亡というのは、もっと用量が高いわけですよ。倍とか150とかという形なので、ここで、曖昧なデータかもしれないけれども、高用量では出ているので、この60 ppmというのが例えば2世代の無毒性量よりもちょっと高いのかな。高い用量ですが、コリンエステラーゼ阻害がもしはっきりしないとしても、それはあり得る変化ではないかなという気はするのですけれども。

ごめんなさい。要するに、繁殖試験ではコリンエステラーゼ阻害は全然測っていないと思っていたのですが、確かに1世代繁殖試験で測っていますよね。結果がここには載っていないのですが、堀本先生のお話だと20%までは行っていないという形ですよ。

○堀本座長

親ね。

○中塚専門委員

もちろん親ですが、親で60だと20%に行っていないという形ですよ。

○堀本座長

雌ね。雌は、だから。

○中塚専門委員

用量は。60 ppmか。

○堀本座長

27行目のところ。

○横山室長

概要書ですと、情報としましては355の。

○中塚専門委員

60 ppmで20%以上認められているわけですよ。

○横山室長

後で後悔しないように概要書で念のため御確認いただいてもよろしいですか。355-7ページです。お願いします。

○中塚専門委員

雌で20。とすると。

○堀本座長

20でいくと、これは19%。81だから。だから効いていないという。

○中塚専門委員

そうすると、NOAELは2世代繁殖試験から出ていると思うのですが、その現在のNOAELの20 ppmというのは、やはりそれよりは用量が高いわけで、分からないわけですね。19であれば。だから、やはり既存のデータからではアセチルコリンというのはNOAELのところの、少なくとも親動物で起こっているかというのは、可能性が高いことはないですか。

ごめんなさい。1世代繁殖試験の20でぎりぎりなわけですね。60は20%以上で、ですから、現在のNOAELというのは2世代の40 ppmですね。とすると、40のところでコリンエステラーゼの阻害が起こっていると考えてもいいのではないですか。

○堀本座長

もちろんそれは。

○中塚専門委員

なので、その用量での児動物のデータが無いですが、発達神経毒性的な評価をするには10倍のファクターを掛けた方がいいのではないかという僕の考えは変わらない。

○堀本座長

言いたいことは分かっていますよ。だから、問題は、要するに10倍が適切かどうかということになってくるわけではないですか。そういう意味で、最終的には恐らく親と子のコリンエステラーゼ活性の比較みたいな部分の、本当は比較のデータがあればいいのでしょうけれども、そういう観点を含めた上で、まず申請者側にそういうところをはっきり出してもらおうという考え方。それに基づいて、我々が先ほど言ったようにファクターも含めて検討を行ったほうがいい。今はあまりにも漠然としたことしか言えないので、どうでしょうかということですよ。

○中塚専門委員

堀本先生の意見のとおりだと思います。

○堀本座長

ほかの先生方、何か。

赤池先生。

○赤池専門参考人

赤池ですが、よろしいですか。

今御議論されていたところですが、40の下に10 ppmがされていて、恐らく10 ppm

は影響が出ないはずなのです。ですから、少なくともNOAELは取れている実験だろうとは思いますが、その点はいかがなのでしょうか。10 ppmですと、雌雄でも若干違いますけれども、0.7とか0.8 mg/kg体重で、これは全体でADIを設定されているときのNOAELよりも高い値ですから、少なくともその観点から見ると安全係数は必要ないように思うのですが、発達神経毒性とかそういう点ではなくて、アセチルコリンエステラーゼの活性阻害だけで見た場合はということです。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

親でいけば、恐らく10 ppmのところに関しては多分影響が出ていないということは考えられるので、その群の子供の感受性を考えたときには、例えば10分の1のところでは0.07 mg/kg体重/日ぐらいになるのかというようになると、ADIの根拠である慢性の無毒性量である0.49 mg/kg/日と比べると、ワンオーダー違って来る。やはり感受性が高いか低いかにいう親と子供の感受性の違いみたいな部分をどう考えるのかというところに引っかかって来るのかと考えています。その辺、赤池先生、もし何かありましたら教えていただければと思います。

○赤池専門参考人

私も親の動物と子供の動物で、同じこういった有機リンの剤で感受性に違いがあるかどうかというのは、自分自身もそういった研究、実験を行ったことはないですし、申し訳ない。データも持っていないので分からないのですが、ただ、逆に酵素阻害という点で考えると、もちろん吸収されてからの代謝の違いとかはあるでしょうから、必ず変わらないとは言えないのでしょうか。ただ、酵素自体は親も子も同じコリンエステラーゼ、そんなにタンパク質として差はないはずですから、それほど感受性に差があるとは思えないのですが、その辺は逆に発達の先生方、何か具体的なデータというのは御存じなのでしょうか。

○堀本座長

何かお持ちでおられる方は。

○中塚専門委員

中塚です。

赤池先生のおっしゃることは僕も同じ考えですし、もう一つ加えると、ラットですが、ラットの新生児の脳の発育段階を比べると、例えば周産期の脳の発育を考えると、ヒトよりかなり遅れていて、要するに脳血液関門、検体というか薬剤の脳への移行もラットでは親に比べて高いのが一般的ですので、この剤についても構造的にそんな感じがするので、やはり児動物のアセチルコリン阻害は親動物よりは低い量で起こるのが一般的ではないかなと僕は思っていたのですが。

○赤池専門参考人

赤池です。

ただ、有機リンは非常に経皮吸収があるぐらいで、細胞膜の透過性が高い剤ですので、血液脳関門の発達はまだあまり影響しないと思うのです。

○中塚専門委員

親に比べると子供は血液脳関門が未熟だというのが一般的な話ですよ。

○赤池専門参考人

いえ、そうではなくて、血液脳関門が有機リンに対してはバリアになりませんので、仮に発達しようがしていまいが同程度入ると思います。これは経皮吸収がある剤ですので、皮膚でもほとんど問題なく透過する性質を持っていますから、血液脳関門があってもなくてもそれほど脳への移行性は変わらないのではないかと。もちろん剤によって全く違わないかどうかというのは分かりませんから、フェニトロチオンでどうかというところは断言はできませんが、一般論としてはそういう性質のものだと思います。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

今のはよろしいですか。

では、議論が尽きないところはあるのですが、今のところは、要するにそれほど感受性に差がないのかあるのかという部分、私もデータとしてはないので、これから研究班で出てくればいかなと思うのですけれども、ただ、先ほど言ったように、1世代繁殖試験のほうのデータからいくと、出生児の離乳時の脳重量などは影響していないというデータが60 ppmまででもないというようなデータもあるということを考えると、少なくともこの値ぐらいまでは通常考えられるような変化というのは恐らく出生児に対して出ないだろうと。多分出るとすれば、活性阻害が出生児にあるかないか。それで毒性と取るか取らないかというか、それが本当に発達神経毒性とみなすのかどうかというところもあるのだと思います。

多分文献的に見ると、海外のほうの基準はほとんど発達神経毒性のマーカーみたいなものはそういう活性阻害がマーカーとして取られているというような文献もあったと思うのですけれども、そこを我々としてそういう判断をするかどうかということも含めると、現時点ではそれほどはっきりした我々の基準を持っていないので何とも言いようがないなというところがあると思います。そういう意味で、今、この段階でないですよという形で追加係数も含めて今日全部ここで決めるというのは、今までの経験値も含めてまだ不十分なのかなと思いますので、一応申請者側にそういう形の考え方みたいな部分、申請側の方もこの剤に関してのデータをきちんと持っている部分もあるだろうし、知見も多分あるのかなということがあって、そういう意味で追加試験を要求するというわけではないのですけれども、我々としては懸念を全く払拭できないという部分があるよというのも含めた形でコメントとして出しておけば、今度、再評価のときも含めて次の段階に進めるのかなと思

うのですけれども、いかがでしょうか。先生方、コメントを出すということに對しまして、特に今日決めたほうがいいという意見等がありましたら。ほかの先生方もどうでしょうか。毒性の先生方も含めて、このコリンエステラーゼ活性阻害というところで何か。

○赤池専門参考人

赤池ですけれども、先に。

○堀本座長

では、先に藤本先生、お願いします。

○藤本専門委員

藤本です。

基本的には多く議論いただいたのですけれども、F₁でコリンエステラーゼ活性を測っていない。そこが一応今のところ、我々の判断では鋭敏な指標として見ているわけなので、それが出ていないということについては変わらないので、その懸念があるというのはどうしても払拭できない。だけれども、今までの議論からすると、文献的な判断とか、申請者が持っている、それに関連する *vivo* 又は *vitro* のデータなども含めた考え方とか判断の仕方ということについて少し意見というか回答を求めるというのは、その上で我々が最終的に判断するというのは非常にいいのではないかと思います。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

赤池先生。

○赤池専門参考人

私も藤本先生と同じことを申し上げようと思っておりましてけれども、やはり分からないところがあります。特にコリンエステラーゼ活性を測っていないというところは、先ほど私が言いましたように、色々考えることはできますけれども、やはり申請者がどう考えているかということを知ることが非常に重要なと思いますので、堀本先生の御提案に賛成です。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

ほかの先生方、何かありますでしょうか。

田中先生、同意をありがとうございます。

豊田先生も同意という形ですね。

事務局、何かよろしいですか。よろしいですね。

ほかの先生方、よろしいですか。

では、申請者側に考えを問うようなコメントを出すことにしたいと思います。よろしいですか。

では、次に進めてしまったほうがいいのですか。それとも。

○横山室長

今、まず要求事項を出すということでしたので、要求事項の内容について御確認いただいてよろしいですか。今伺った要素としましては、2世代繁殖試験において児動物の4日生存率低下ですとか離乳率低下等が認められている。そういった一方で、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実施されていない。本剤のコリンエステラーゼ活性阻害に対する児動物の感受性が成熟動物に対して高くなるかどうかという点も含めて、本剤の発達神経毒性について考察を求めたいという感じですか。今、聞いたことを全部盛り込んだのですけれども。

○堀本座長

感受性が高くなるかどうかというよりは、最終的には現時点でのADIとかARfDに影響するか、用量的なところの部分も最終的な考えみたいなのも入れたほうが。それによって多分用量的な判断が含まれてくるのかなと。高いとか低いとか。

○横山室長

ADIに影響が及ぶかと申請者にダイレクトに聞くのはどうかと思ったのですけれども、お聞きになりたいということであればもちろん作文しますが、今、コリンエステラーゼ活性阻害が設定根拠になっていますので、それは成熟動物のコリンエステラーゼ活性阻害が設定根拠になっていますので、幼若動物で感受性が高くなる、すなわちADIに影響が及ぶということかと思いますので、あえて数字に影響が及ぶかというような聞き方をしますかねというところなのです。及ぶかどうかは食品安全委員会で判断いただくのかなと思います。

○堀本座長

分かりました。では、そういう形で、ただ、何らかの明確な数値的な部分のコメントで、ただ単純に。

○横山室長

分かりました。そうしましたら、無毒性量が現在のADIとARfDのエンドポイントとなっている何々より小さくなる可能性があるかどうかというふうに数字を出しますか。

○堀本座長

私はそういうニュアンスだったのですけれども、ほかの先生方、よろしいでしょうか。

では、そういうふうな形で案を作っていただければ、また検討したいと思います。ありがとうございます。

よろしいですか。

では、次を進めていただきたいと思います。

○落合専門官

事務局になります。

それでは、資料1に戻りまして、69ページをお願いいたします。

7行目からの遺伝毒性試験になります。フェニトロチオン（原体）を用いた遺伝毒性試験につきましては、今回新たに追加された試験成績はございません。

稲見専門委員、森田専門委員より、コメントなどはございませんと頂戴しております。

続きまして、71ページの4行目から経皮投与、吸入ばく露等試験になります。こちらにつきましても、フェニトロチオン（原体）を用いた経皮投与、吸入ばく露等試験については、新たに追加された試験成績はございません。

続きまして、75ページの14行目からのその他の試験につきましても、追加された試験成績はございません。

79ページの代謝物を用いた安全性に係る試験につきましても、同様に追加された試験はございません。

以上、84ページの食品健康影響評価の前までお願いいたします。

○堀本座長

分かりました。

では、まずは69ページの遺伝毒性試験につきましては、特にコメントはないということですが、稲見先生、何かもし気がついたこととか追加のコメントがありましたらお願いします。

今日は欠席ですね。

では、森田先生。

○森田専門委員

森田です。

特段コメントはありませんが、表記で気になったのが、表51の真ん中よりちょっと下に弱い陽性とかそういうのがあるのですけれども、そういった表記について、現在の書き方に何かコメントとかはあったような気もするのですけれども、これは重版ですし、本質的には影響がないので、このまま残しておいていただいてもいいかなとは思いました。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

では、続いて経皮投与、吸入ばく露等の試験のところですか。71ページからのところに関しましても、78ページまでのところですが、ここまでのところに関しましては特にコメント等はないのですけれども、先生方、追加のコメント等はよろしいですか。

では、ないようですので、次が代謝物の試験データですが、急性毒性、遺伝毒性、経皮吸入、ばく露等、83ページまでのところに関しましても、何か追加のコメント等はよろしいですか。

ないようですので、では、ここまでは問題ないということにしたいと思います。

次は84ページのところからなるのでしょうか。

○落合専門官

それでは、84ページの2行目から食品健康影響評価になります。

1行目下よりボックスにて代謝物E、Rについて御検討をお願いしております。EFSAにおきまして、代謝物E及びRにつきまして、コリンエステラーゼ活性試験が提出されていないことにより、消費者影響が不確かと評価されています。代謝物Eについては、植物代謝試験における主要代謝物はGであるが、加熱等の加工条件下では脱メチル化体のEが親化合物よりも多く残留するという研究があること、代謝物Rについては、植物代謝試験がフェニル基を標識したもののみのため、Rの生成について検討ができていないとしています。

JMPRでは、可食部における代謝物Rにつきまして、保存中の小麦、米ぬかや精米で残留する試験結果が報告されています。

本評価書のぶどうの植物代謝試験において、代謝物Eは0.052 mg/kg (7.21%TRR)、家畜代謝試験のニワトリにおきましては卵中で0.001 µg/gと僅かに認められており、ぶどうの作物残留試験の結果におきましては、親化合物と同程度の0.07 mg/kgの残留が認められています。

なお、これら代謝物E及びRともラットの尿中で主要な代謝物と認められているところです。これらの代謝物の取扱いについて御検討をお願いしております。

こちらにつきまして、清家専門委員よりコメントを頂戴しております。現在の農薬の食品健康影響評価におけるばく露評価対象物質に関する考え方に従い、代謝物E及びRは10%TRRを超えていないこと、ラットの尿中で主要な代謝物であることから、ばく露評価対象物質から除外可能であると思われます。

また、代謝物Eについて、加工プロセスでの変換を考慮する事例はほぼないと理解しています。加水分解試験①におきましてEが生成していますが、親化合物に対して数%であること、ほとんどのぶどうの作物残留試験の試験例で親化合物は定量下限値未満であることから、代謝物Eの残留もほぼないと推察されます。

代謝物Rについて、Gとほぼ等モル生成すると仮定しても、構造的に水溶性が高く蓄積性もないと思われますとコメントを頂戴しております。

野村専門委員より、代謝物Rについては代謝物Gと同程度の量が生成されていると考えられます。JMPRのRの残留は本書の水稻のGの残留と同程度のようなので、Gよりも残留するような性質はないように思います。Rは動物でも認められていますので、植物の代謝物としてRはGと同様の取扱いでいいと思います。

代謝物Eについては、加熱などの加工条件下で変換を問題にするのであれば、他の農薬も加工条件下での生成物についても問題にしなければならないと思います。Eよりも残留しているG（抱合体を含む。）がばく露評価対象物質対象にならないならEも対象にならないと思いますとコメントを頂戴しております。

本評価書におきまして、85ページの29行目からばく露評価対象物質についてありますが、前版と同様、農産物、畜産物及び魚介中のばく露評価対象物質は親化合物のみのフェニト

ロチオンとする案とさせていただいております。御検討のほど、お願いいたします。

○堀本座長

ありがとうございます。

まず、84ページの代謝物EとRにつきましての事務局からの依頼内容ですけれども、これにつきまして、まず清家先生、お願いいたします。

○清家専門委員

清家です。

私のコメントに書いてあるとおり、現在の食安委でのガイドラインといいますか、このばく露評価対象物質に関する考え方の部分に従うと、代謝物EとRというのは除外できますよというところの考え方は変わらない。ただ、【事務局より】というところで生成とかEとRについて懸念される部分があるので、御検討くださいということでしたが、結果的には最終的に事務局案どおりというか、前版のとおりという考え方でいいのかなというのが私の回答になります。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

では、野村先生、お願いします。

○野村専門委員

野村です。

最も残留しているのはGで、Gをばく露評価対象化合物から外していますので、それよりも少ない、若しくは同等にできて、RについてはGの加水分解物の片割れですので、量的には同じだろうというところなんです。ただ、コリンエステラーゼ活性を先ほどから色々と議論していらっしゃいますけれども、それは見ていないというところで、それがどうRと、見ていないものをRとEを危ない、危ないというかそれをばく露評価対象化合物に加える理由も逆に言えないので、このまま外したままでいいのかなと。これまでの同じような剤でエステル部分が外れたリン酸基のほうの部分がコリンエステラーゼ活性が高いみたいな情報があるのであれば、それでまたRのほうをより注視しなくてはいけないかなと思います。現時点で私がいただいている情報では、RとEはばく露評価対象化合物にはならないという判断でよろしいかと思います。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

では、EとRに関しては対象外にすることということで、両先生とも了解していただいたということにしたいと思います。

ということで、あとは今日の先ほどの議論からいくと、ADI、ARfDに関しては発達神経毒性試験のコメント次第で変わってくる可能性があるということで、今日はこの時点では

判断できないということにしたいと思いますが、よろしいですか。

事務局、よろしいですか。

あとは何かありますか。

先ほどのコメントに関しましては、案を事務局のほうで読んでいただいて、細かい文章に関してはまた後で確認するということにします。まずは読んでいただきたいと思います。

○横山室長

2世代繁殖試験において、児動物の4日生存率低下、離乳率低下等が認められている一方で、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実施されていない。以下の点を含めて、本剤の発達神経毒性について考察すること。

以下の点の1つ目です。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。

2点目、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。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

今の案につきまして、先生方、何かよろしいですか。

中塚先生。

○中塚専門委員

いいと思います。

○堀本座長

ほか先生方もよろしいでしょうか。

あと、親のところでコリンエステラーゼが1世代のほうでは明らかに低下しているという前提は入れておいたほうがいいのか。それも我々としてはというところかなと思うのですけれども、そのほか、何かよろしいでしょうか。

では、文章に起こしていただいて、その辺でまた最終確認をしたいと思いますので、事務局、よろしくお願いいたします。

○柴田室長補佐

ありがとうございました。

では、追加資料要求事項については改めてメールにて御確認いただきまして、申請者のほうにコメントを求めたいと思います。それに対して回答が提出され次第、再度本調査会にて御審議いただきまして、そのように進めてまいりたいと思います。

そして、農薬評価書案につきましては、本日御指摘があった事項等を踏まえ、こちらは修正させていただきます。

○堀本座長

それでは、そのようにお願いいたします。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○柴田室長補佐

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会については、次回は7月26日水曜日の午後の開催を予定しております。

○堀本座長

以上で、その他、事務局から何かございませんでしょうか。

○柴田室長補佐

特にございません。

○堀本座長

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