

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第3回会合議事録

1. 日時 令和2年7月10日（金） 14:00～17:02

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- (1) 農薬（フェンブコナゾール）の食品健康影響評価について
- (2) 農薬（ホスチアゼート）の食品健康影響評価について
- (3) 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、太田専門委員、楠原専門委員、
小林専門委員、杉原専門委員、高木専門委員、永田専門委員、中山専門委員、
藤井専門委員、安井専門委員

（専門参考人）

納屋専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、川西委員

（事務局）

小川事務局長、鋤柄事務局次長、近藤評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、
福地専門官、塩澤係長、藤井専門職、町野専門職、瀬島専門職、川井技術参与、海上
技術参与

5. 配布資料

- 資料1 農薬に関する専門調査会での審議状況一覧
- 資料2 フェンブコナゾール農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 ホスチアゼート農薬評価書（案）（非公表）
- 資料4 論点整理ペーパー（非公表）
- 資料5 食品安全委員会での審議等の状況
- 資料6 残留農薬の食品健康影響評価におけるコリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の取扱いについて（令和2年5月20日農薬第一専門調査会決定）

机上配布資料 フェンブコナゾール参考資料（非公表）

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

○横山課長補佐

それでは、先生方、お待たせいたしました。定刻となりましたので、ただいまから第3回農薬第四専門調査会を開催いたします。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、新型コロナウイルス感染症の蔓延防止のため、「テレビ会議又はWeb会議システムを利用した食品安全委員会等への出席について」に基づき、Web会議システムを利用して参加いただく形で行います。

Web会議システムを利用した専門調査会の開催につきましては、まだ経験が浅いところではございますので、事務局に不慣れな部分も多く、議事進行に支障が生じる場合もあるかと存じますが、何とぞ御理解、御協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

また、内閣府におきまして、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解のほど、どうぞよろしくお願いいたします。

本日は、農薬第四専門調査会の専門委員12名、専門参考人1名の方に御出席いただいております。

食品安全委員会から2名の委員が出席しています。

それでは、以後の進行を小野座長にお願いしたいと思います。

○小野座長

聞こえますでしょうか。それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は、農薬フェンブコナゾール、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、よろしくお願いいたします。

まず初めに、事務局より資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、農薬第四専門調査会専門委員名簿のほか、
資料1として、農薬に関する専門調査会での審議状況一覧、
資料2として、フェンブコナゾール農薬評価書（案）、
資料3として、ホスチアゼート農薬評価書（案）、
資料4として、論点整理ペーパー、
資料5として、食品安全委員会での審議等の状況、
資料6として、残留農薬の食品健康影響評価におけるコリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の取扱いについて、

また、机上配布資料を御用意しております。

机上配布資料1が、フェンブコナゾール農薬評価書案の記載に関連したコメント、
机上配布資料2が、ホスチアゼートのコリンエステラーゼ活性阻害一覧表、
机上配布資料3が、ホスチアゼートのラットの主要代謝経路について、
机上配布資料4が、ラット2世代繁殖試験、親動物の体重について、
机上配布資料5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等のデータを御用意しております。

資料のほうはよろしいでしょうか。資料のない先生、もしいらっしゃいましたらチャットなどでお知らせいただければと思います。

資料につきましては紙媒体と、あとメールで電子媒体でもお送りしてございます。御確認のほど、お願いいたします。

また、本日はWeb会議形式で行いますので、こちらの注意事項を3点、お伝えいたします。

1つ目、こちらは常時の内容となりますが、カメラは基本的にオンにさせていただきますよう、お願いいたします。また、マイクは発言者の音質向上のため、発言しないときはオフにさせていただきますよう、お願いいたします。

2つ目、こちらは発言時の内容となりますが、御発言いただく際は、まずお手元の意思表示カードの「挙手」と記載されたほうをカメラに向けてください。万が一、映像機能が途中で機能しなくなるなどの障害等がございましたら、挙手機能を使用して挙手いただければと思います。挙手された後、事務局又は座長が先生のお名前をお呼びしましたらマイクをオンにさせていただいて、冒頭に御自分のお名前を御発言いただいた上で御発言を開始していただいて、発言の最後には「以上です」と御発言いただき、マイクをオフにいただければと思います。御発言が終わりましたら、マイクはオフにしてください。

3つ目、接続不良時の内容でございますが、会議中、通信環境により音声途切れて聞き取りにくい状況になってしまった場合ですとか、映像機能が機能しなくなった場合には一度退室いただいて再度入室をお試しいただくよう、お願いいたします。

以上、ウェブ会議における注意事項となります。どうぞよろしくお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございました。

先生方、よろしいでしょうか。

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。

○横山課長補佐

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

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ましたと

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。

○小野座長

ありがとうございます。

先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長

本日の審議に先立ち「残留農薬の食品健康影響評価におけるコリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の取扱いについて」の決定について事務局から報告があるとのこと。

事務局より説明をお願いいたします。

○永川課長補佐

資料6の「残留農薬の食品健康影響評価におけるコリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の取扱いについて」につきまして、本日の審議に先立ち、御報告させていただきます。

こちらは平成20年11月に旧農薬専門調査会幹事会で審議いただきました後に、平成21年3月に食品安全委員会で審議いただきました「コリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の安全性評価のあり方について」が改訂されたものでございまして、昨年、旧農薬専門調査会評価第一部会で審議されましたカルボフランなどをはじめとするコリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の審議において議論いただきました内容と、そして、JMPR、EPA、EFSA等の海外評価機関におけるガイダンスを踏まえた改訂案について5月20日に農薬第一専門調査会で審議いただき、農薬第一専門調査会決定とされましたものでございます。

また、こちらにつきましては6月16日の食品安全委員会において当該決定が報告されるとともに、残留農薬に関する食品健康影響評価指針の関係資料8を更新する形で当該指針が一部改訂されておりますので御報告いたします。

こちらの主な改訂の部分でございまして、3ページの3ポツになります。「食品健康影響評価におけるChE活性阻害の取扱い」の部分でございまして、この基本的考え方におきまして、1パラのChE阻害作用を有する農薬の毒性評価においては、AChE活性阻害の明確な指標となる脳及び赤血球の試験結果を評価対象項目とし、血漿ChE活性阻害データについては毒性影響の指標として採用しないことについては変更ございません。2パラ、3パラの部分でございまして、こちらの内容につきまして平成20年度版では統計学的有意差があることを前提に20%以上のAChE活性阻害を毒性影響とすることとしておりましたが、先ほど申し上げましたカルボフラン等の評価経験とJMPR、EPA、EFSA等の海外評価機関におけるガイダンスなどを踏まえまして、3パラのほうになりますが、「ただし、評価に当たっては、コリン作動性所見の有無、AChE活性測定時期、データの用量相関性などについても留意することとし、統計学的有意差を伴うAChE活性阻害(20%以上)

が認められない場合であっても、こちらの上記の留意事項のほか、利用可能な全ての試験成績も考慮して、毒性影響か否かを総合的に判断する」との記載に変更となっております。原則、この20%以上というルールはございますが、試験成績などからケース・バイ・ケースで総合的に判断するといった内容となっております。

また、この総合的な判断に当たりまして6つの留意事項を追加して挙げておりまして、まず1つ目としてコリン作動性所見との関連でございますが、ChE阻害作用を有する農薬は、コリン作動性と考えられる生理的又は行動的变化が生じるより低い用量でAChE活性を阻害し、特定の生理・薬理作用が発現するAChE活性阻害の程度を定めることは困難である。このことから、被験物質のAChE活性阻害に対する影響を検討するに当たっては、コリン作動性所見の有無のほか、同所見が認められる用量及び発現時間に留意する必要があるといったものでございます。

続きまして、留意事項2つ目でございますが、AChE活性阻害測定のための試料採取時間を挙げておりまして、AChE阻害作用は被験物質の薬物動態に基づき経時的に変化することを踏まえ、コリン作動性所見の有無及びその発現時間なども考慮した上で、採取試料の取扱い、試料採取時期、投与後時間などの妥当性について留意する必要がある、特にカーバメート系農薬、こちらについては一般的にAChE阻害に対して可逆性を有し、比較的短時間での回復が認められる場合が多いことから、AChE活性阻害データの信頼性に対して、採取試料の取扱いが重要な要素であると考えられるといったものでございます。

3つ目に赤血球AChE活性測定の方法に関する課題を挙げておりまして、一般的なChE活性測定方法として用いられるEllman法について、EPAのほうで有機リン系農薬により生じるChE活性阻害の測定には適しているが、カーバメート系農薬においてはEllman法に比べて放射能分析法が適するといった情報があるといったものでございます。

4つ目に、ベースライン値の取扱いでございますが、AChE活性は、供試動物種や系統、性別又は組織に応じて、経時的に変化し得ることから、AChE活性阻害の程度を比較するためのベースライン値について、一般的には投与前値に比べて対照群値を用いることが望ましいとしつつ、しかしながら、特にイヌのような供試動物数が少ない場合においては、個体差又は各投与群における投与前値のばらつきが統計学的有意差の有無に影響する可能性があることから、状況に応じて投与前値との比較によりAChE活性阻害の有無を検討する必要があるといったものでございます。

5つ目に、成熟動物と幼若動物に対する感受性に関するものでございますが、神経毒性においては若齢成熟動物が用いられることが一般的でございますが、幼若動物を用いた試験が実施されている場合においては、AChE活性阻害の程度のほか、コリン作動性所見の発現状況を踏まえて、AChE活性阻害作用に対する成熟動物と幼若動物の感受性差の有無に留意する必要があるといったものでございます。

6つ目に、脳試料の取扱いに関するものがございまして、中枢及び末梢神経系におけるコリン作動性受容体の分布は均一でなく、AChE濃度やAChE分子型は脳の領域ごとに異なる

っていることが報告されていることから、こういった点にも留意し、毒性影響に係る判断をしていただくといった内容でございます。このような基本的な考え方へのケース・バイ・ケースの判断を含める変更と総合的な判断に係る留意事項の追加が今般の主な改訂の部分となります。

農薬の食品健康影響評価に関する審議は、この指針及び農薬第一専門調査会で決定した考え方を踏まえて評価することが基本とされておりますことから、ChE阻害作用を有する農薬の評価の際には、指針の関係資料に位置づけられましたこちらの文章を踏まえ、ケース・バイ・ケースの判断も含めて評価いただきますよう、どうぞよろしく願いいたします。

事務局からの御報告は以上です。

○小野座長

説明ありがとうございました。

この件に関しまして先生方から御質問等ございますでしょうか。よろしいでしょうか。皆さん、同意されていますね。

(「同意」の意思表示あり)

○小野座長

皆さん、同意されていますね。では、今後はこちらを踏まえて評価を行うということによってよろしく願いいたします。

それでは、農薬（フェンブコナゾール）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料2をお願いいたします。フェンブコナゾール（第6版）になります。

まず、経緯でございますが、4ページをお願いいたします。4ページの下のほう、第6版関係のところを御覧ください。

農林水産省から厚生労働省に基準値の設定依頼がございまして、2020年6月に厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請のあったものでございます。

本剤につきましては、既にADIとARfDが設定済みでございまして、今回は新たに提出した試験を中心に御審議いただきまして、食品健康影響評価に影響が及ぶかどうかといった観点で御審議をいただければと思います。

今回追加された試験が動物体内運命試験（ヤギ、ニワトリ）、畜産物残留試験（ウシ、ニワトリ）、作物残留試験でございまして、特に畜産物に関する暴露評価対象物質についての御審議を中心をお願いできればと思います。

評価書10ページをお願いいたします。このものでございますが、28行目にありますとお

りの構造のトリアゾール系の殺菌剤でございます。トリアゾール系の化合物に共通の代謝物が後ほど出てきますので御覧いただく予定でございます。

12ページからラットの動物体内運命試験でございますが、今回は試験といたしましてはヤギとニワトリのデータが出てきたというものでございます。

13ページから14ページのラットの代謝のところをまず御覧いただければと思うのですが、代謝のところ、14ページです。ここにラットで認められた代謝物が記載されているのですが、今回、食品健康影響評価で、ラットで出た、若しくは出ないといった御判断をいただくに当たりまして、少し細かい情報ですとか、ここに記載されていないけれども、ラットで検出されているような代謝物がございましたので追記等しております。

まず1行目、Eという代謝物が、4-フェノール体であることを確認いたしましてE4というように修正いたしました。

また2行目、Pという代謝物も検出されておりましたので追記しております。

更に、評価書案の送付時には事務局のほうで気づいていなかったのですが、家畜で検出されるBbという代謝物なのですが、そちら、ラットのほうで検出されるかどうか、念のためこの機会に御確認をお願いしたく思います。といいますのは、14行目の主要代謝経路のところ代謝物Cとそれを経た代謝物Bの生成というのがあるのですが、こちらにBaのほかにBbも含めたものと考えてよろしいか、御確認をお願いできればと思います。

続きまして、15ページを御覧ください。9行目からのヤギの試験と、次のページ、25行目からのニワトリの試験、今回、試験成績が提出されました。これらの試験につきましては、前版までの御審議で海外評価書を参照して審議いただいていたものでございまして、今回新たに試験成績が提出されたということで詳細な情報が分かった部分、修正ですとか追記などしております。特に10%TRRを超える代謝物につきましては、漏れがないように記載をして、その残留レベル、そちらが分かるような記載に修正させていただきました。

永田先生からは15ページの9行目のところのボックスにありますとおり、数値は表にしたほうが分かりやすいというようにコメントいただいたのですが、前版までに御審議いただいている部分ではできるだけ生かす形で今回修正させていただきましたので、このような形とさせていただきます。

また、そのほか、16ページの23行目のボックスのところを御覧いただければと思うのですが、杉原先生から数値を再度確認することということ、あと実施年のところ、1994年と記載しているのですが1995年ではないでしょうかという御指摘、ニワトリも同様の御指摘をいただいております。また、投与何日目のものかというような記載につきまして、抄録では投与何日目というように書いていることについて、評価書では投与何日というように記載しております。具体的には15ページですと19行目の終わりのほうですか。投与4日というような形で整理しております、投与何日目とか投与何日後というほうが分かりやすいのではないかとというようなコメントをいただきました。

【事務局より】のところを御覧いただければと思うのですが、まず数字につきましては、

報告書のサマリーテーブルなどを確認いたしまして記載してございます。また、実施年につきましては、やはり報告書の報告年、こちらを参照して1995年と記載させていただきました。また、何日目、投与何日という記載なのですけれども、こちらは毒性試験のほうとそろえまして、投与何日、又は投与何週というように通常記載させていただいておりまして、できればこのような形で記載させていただきたいと思うのですが、御確認をお願いできればと思います。

16ページ、同じページの25行目からニワトリの試験でございまして、コメントにつきましては17ページを御覧いただければと思うのですが、まず1群の何羽かという数字です。こちらのほう、杉原先生のコメントに基づき修正させていただきました。

また、コメント、18ページの7行目からありますとおり、数字、こちらは報告書から確認しているのですけれども、その点と、あと楠原先生からは代謝物Pについて追記しましたということで、17ページの13行目から15行目、こちらにPにつきましてはフェノール基のほうの標識体でのみ検出されたことが分かるように記載を修正いただいております、このような形でよろしいか、御確認いただければと思います。

また、18ページの9行目から代謝経路のところですが、杉原先生から、ヤギとニワトリの代謝経路はラットとほぼ同様であると考えられたという記載に加えて、主要代謝物としてP、Q、Rも認められたというような記載をしていただいたところでございます。通常の代謝経路の記載ぶりとは若干違うようではございますが、この記載の御趣旨を聞かせていただきまして、必要があればラットの記載ぶり、こちらに合わせて具体的に全体的に書き直すようなこともできるかと思っておりますので、御指示いただければと思います。

植物と環境につきましては追加されたデータ等はございませんでした。

23ページをお願いいたします。3行目から作物等残留試験でございまして。

まず作物残留試験につきましては、お茶のデータが追加されまして、8行目、こちらの最大残留値を修正してございます。

番号が変になっているのですけれども、20行目からウシの試験、次の24ページの9行目からニワトリの試験がございまして、これらが新たに追加提出されました。親化合物のフェンブコナゾールに加えましてBa、Bb、C、あとP、これらのものを分析対象とした試験が実施されております。

24ページの10行目の1行目から2行目、すみません、フェンブコナゾール、2回書いてしまいまして本多先生に修正いただいております。

また、21行目からのボックスの中にコメントを修正いただいております、1つは別紙6の記載ぶりにつきましてコメントいただいております、64ページになりますが記載整備をさせていただきました。

また、24ページにお戻りいただければと思うのですけれども、予想飼料最大負荷量を0.336 mg/kgにして0.120 mg/kgのほうは3分の1倍量にしたのですが、それについて報告書と違うのではないかと御指摘をいただきました。報告書のほうは、米国での飼料負荷量

を参照した記載となっておりましたが、**JMPR**の資料なども確認いたしまして、今回、評価書を作成させていただいた次第です。御確認いただければと思います。

いかがいたしましょうか。続けてもよろしいですか。一旦切ったほうがよろしいですか。

○小野座長

続けてというのは、推定摂取量のところということですか。

○横山課長補佐

すみません、推定摂取量も修正しております。毒性から食品健康影響評価まで御説明しますか。

○小野座長

一気に最後までということですか。動物のところは特に何も無いからということですね。でも、一度ここで先生方の意見を聞いてもいいのではないですか。

○横山課長補佐

分かりました。よろしく願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

今回追加された試験を中心に説明をしていただきました。最初のほうから見ていきたいと思えます。14ページ、代謝物の記載が追加されていますが、**E**と書かれていたものが**E4**及び**P**が追加されたということですが、代謝の先生方、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長

楠原先生、ありがとうございます。

次のページに行きまして、15ページ、永田先生から下記の数値は表にしたほうが分かりやすいのですがということですが、先ほど事務局から説明がありましたとおり、従来の記載を基に作成しているということで、このままとしたいと思うのですが、永田先生、よろしいでしょうか。発言をお願いします。発言をどうぞ。

○永田専門委員

新たに加えられたものなので協議したほうがいいかなと思いました。これは私のつぶやきとってください。

○小野座長

了解しました。ありがとうございます。恐らく再評価等々のときには表になると思えますので、よろしくをお願いします。

それから、16ページです。杉原先生から幾つかコメントをいただいておりますが、杉原先生、事務局からの回答について説明をお願いできますか。

○杉原専門委員

抄録のほうを見て数値とか年数とかがちょっとずれているなというので、今、説明がありましたので結構でございます。あと投与もそろえてあるのでしたら、投与何日で結構でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

引き続き17ページのコメントの事務局の回答について、これもこれでよろしいでしょうか。

○小野座長

ありがとうございます。

18ページ、楠原先生から、波線の数字はどこ資料でしょうかというのと、代謝物Pについて追記しました。この記述を採用する場合は数字の追記をお願いしますということですが、楠原先生、事務局の修文で結構でしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長

ありがとうございました。

それでは、御同意いただきましたので現在の案でいきたいと思えます。

それから、18ページの真ん中辺、杉原先生から、ラットでは[tri-¹⁴C]フェンブコナゾール投与が行われていないので書き足しましたということで、これは18ページの10行目から12行目のところですね。先ほど事務局からちょっと説明がありましたように、これは主な代謝経路ではないということで場所的にどうかというのが事務局の意見だったと思うのですが、杉原先生、どうでしょうか。

○杉原専門委員

ラットの代謝が14ページの12行目から16行目に書いてありまして、そちらのほうに代謝物PとかQとかというのを書いてあるので、こちらのほうは前のままで「ラットと同様であると考えられた」でいいと思えます。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、今、赤字になっているところは削除でよろしいということですか。永田先生も御同意いただきました。楠原先生もそれでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、先に進んで、24ページに本多先生からのコメントがありますが、本日、本多先生はいらっしゃらないので、こちらについては事務局から確認をお願いできますか。

○横山課長補佐

かしこまりました。

○小野座長

よろしく申し上げます。

推定摂取量についても25ページのような形で修正がされています。ここまでのところで先生方、何か御意見等あれば挙手をお願いいたします。

では、ないようですので、説明、先のほう、最終の食品健康影響評価のところまでお願いいたします。

○横山課長補佐

毒性の部分は今回新たに追加されたデータはございませんが、26ページに急性毒性試験の結果がございまして、15行目からの表5には代謝物BaとBbの結果がございまして御確認をお願いできればと思います。

すみません、まず10行目からの表4を御覧いただくと、親化合物なのですけれども、LD₅₀が5,000超で、5,000ですとか4,000になりますと死亡例がラットで出るというようなものでございます。

表5のほう、おめくりいただいて27ページで御覧いただきますと、LD₅₀が5,000超で症状などはないというような結果でございまして。

毒性につきましては、このものは肝臓に影響が出るようですが、今回追加の情報等はございませんでした。

37ページまで飛んでいただきまして16行目から遺伝毒性試験でございまして。今回、追加のデータはなかったのですけれども、表28のほうで代謝物の情報がありまして、やはりBaとBb、こちらはAmes陰性という結果でございまして。

また、安井先生のほうから、各試験の実施年とGLPかどうかという記載をしていただいたのですが、これは通常審議いただくに当たりまして御参考として記載しておりまして、公表されるものから削除をしてしまうようなものですので、すみません、御説明を申し上げさせていただきます。

42ページ、食品健康影響評価をお願いいたします。13行目から、今回、ヤギ、ニワトリのデータが出てまいりましたので情報の修正をしております。10%TRRを超える代謝物が分かるような記載に修正させていただきました。

また、18行目からの植物につきましては今回追加されたデータなどはございませんでしたが、可食部又は飼料として利用される部位において10%TRRを超える代謝物の記載ということが分かるような修正をしております。

22行目から23行目、最大残留値、修正しました。

28行目からは家畜の残留試験の結果が提出されましたので追記してございます。

43ページを御覧いただきまして9行目から暴露評価対象物質の検討に関する記載でございます。今回、畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRRを超えて認められた代謝物、10行目に追記しております。Ba、Bb、C、Dのグルクロン酸抱合体、E4、P、Q、Rです。このうち、12行目に行きますが、代謝物Bb、Q、R、Sはラットにおいて検出されていないという記載をいたしました。当初、Baと記載してしまいましたが、Bbの間違いでした。申し訳ございません。修正いたしました。

こちら、これらの代謝物ですけれども、毒性はフェンブコナゾールと同等又は弱いという記載をしております。Bbにつきましては先ほど急性毒性のデータを御覧いただきましたが、データがございまして弱いという判断。あとQ、R、Sにつきましては17行目からの【事務局より】に記載させていただきましたが、Qが1,2,4-トリアゾール、Rがトリアゾールアラニン、Sがトリアゾール酢酸でして、トリアゾール共通代謝物の評価書に情報がまとめられております。紙媒体ですと、最初に抄録をお送りしたときにこのようなちょっと薄めの評価書案をお送りしてございますが、メールで当日資料、本日の資料をお送りしたメールにも添付してございます。御覧いただけていますでしょうか。こちらにADIの設定などはされていないのですけれども、今、得られているような情報を海外評価書なども参考にしながらまとめていただいた資料でございまして、各代謝物の毒性情報を記載してございます。

8ページからは1,2,4-トリアゾールの情報がございまして、10ページに急性毒性の情報がございまして、LD₅₀のほかに実施されている反復投与の試験などを御覧いただきまして、親化合物と同等、同じぐらいの毒性ではないかと考えました。

また、17ページからはトリアゾール酢酸、こちらは急毒も弱いようなものですし、18ページの下の方からはトリアゾールアラニンの情報がございまして、こちらにも毒性の弱い代謝物となっております。

こういった情報を参照いたしまして、評価書の43ページ、毒性はフェンブコナゾールと同程度又は弱く、遺伝毒性試験の結果が陰性であることからということで、参照35がトリアゾール共通代謝物の評価書案を参照してございまして、このような記載といたしまして暴露評価対象物質、農産物及び畜産物とも親化合物のみという案を御提案させていただきました。内容について御確認いただければと思います。

また、代謝物Bbにつきましては、先ほど動物、ラットの代謝のところでお問い合わせさせていただきました。ラットで認められるかどうかというところ、前版では評価書案の中にBbが検出されたというような記載はなかったのですけれども、そのままの判断でよいかどうか、こちらについても念のため御確認をお願いできればと思います。よろしく願いいたします。ADIとARfDにつきましては設定済みで、44ページの記載のとおりとなっております。

御説明は以上でございます。よろしく願いいたします。

○小野座長

ありがとうございました。

新たに提出された畜産物の試験の結果を基に食品健康影響評価の代謝物の記載がアップデートされたということですが、まず初めに、この最後に言っていたBbという代謝物はラットでは結局検出されるのですか、されないのでしょうか。代謝の先生方、御意見をいただければと思うのです。

○杉原専門委員

これは、抄録のほうの予備試験に当たるIX-13ページのところで代謝物を検出している表がありまして、そこではBbが雄ラットで検出されていますが、IX-34ページのほうでは検出されていないのです。抽出方法が違うので比較するのもあれなのですが、一応IX-13のほうで検出されています。Baのほうが結構たくさん生成しているみたいですが、ジアステレオマーで構造的にはそんなに変わらないものになります。

○小野座長

ありがとうございます。

そうすると、この食品健康影響評価の記載はいかがにしたらいいのでしょうか。今だと多分検出されていない物質にBbが分類されていると思うのです。

○杉原専門委員

IX-13のデータを取るとしたら検出されているでいいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○小野座長

楠原先生、いかがでしょうか。

○楠原専門委員

非常に判断に迷うところでして、先ほど議論されたとおり、IX-34では抱合体の加水分解物として検出されるということですが、そういう記載がないので検出されたことは間違いないのだろうと思います。ですけれども、再現性の問題とかがありまして検出されていないと断言していいかは悩んでいます。

○小野座長

永田先生、よろしく申し上げます。

○永田専門委員

検出量は少ないのですが、これは抄録の糞中の代謝なのです。糞中だけにしか出ていないというのはちょっと問題があるのですが、ほかの動物、組織では検出されていますので、それから考えてラットも量は少なくともBbは代謝産物として存在しているというように一応考えたのですけれども、いかがでしょうか。

○小野座長

ありがとうございます。

恐らく検出されていないというよりも、検出はされるのだけれども、非常に微量である

というようなことなのだと思うのですが、事務局でそういうニュアンスの記載にはできないですか。いずれにしろ、もうBbも毒性学的には親物質より弱いので最終的な判断は変わらないと思うのです。検出されていないという今の文章であっても検出されるが微量であったという文章にしたとしても。そんな形ではどうかと思うのですが、先生方、どうでしょうか。

永田先生、よろしいですか。

○永田専門委員

すみません、私もそれでいいと思います。恐らく抽出等で色々な操作をやるうちで色々な影響があつて微量のため検出されなかったとか、それから、その先の次の代謝、ケトン体がある程度出ているのです。これはBaからもBbからも来るのですけれども、そういうのも考えてみると一応Bbもある程度の代謝はあるというように判断したほうがいいと私は感じました。

○小野座長

ありがとうございます

それでは、Bbに関してはそのような記載にさせていただくということで、事務局、よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

文章につきましては、また御確認をお願いできればと思います。

○小野座長

それから、代謝物Q、R、Sに関しては、トリアゾールの共通代謝物ということで、トリアゾール共通代謝物の評価書、資料が以前に参考資料として配布されていると思いますが、毒性の先生方、これらについてはフェンブコナゾールと同等若しくは弱いのでという現在の記載でよろしいでしょうか。もし意見がある先生がいたら挙手、御同意の先生は同意とお願いします。

(「同意」の意思表示あり)

○小野座長

では、皆さん、御同意いただけましたようですので、この文の記載については現在の評価書案のとおり、事務局案のとおりでいきたいと思います。

それ以外の部分で食品健康影響評価の記載についてコメントのある先生方、もしいらしたら挙手をお願いします。よろしいでしょうか。

それでは、特に追加のコメントはないということですので、本剤に関してはADI及びARfDは本日、変更はないですが、本日の審議を踏まえてフェンブコナゾールの許容一日摂取量につきまして以前の結論と同じ、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験

①における無毒性量である3.03 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI 0.03 mg/kg体重/日、また、急性参照用量（ARfD）につきましては、ラットを用いた発生毒性試験及びウサギを用いた発生毒性試験①における無毒性量である30 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.3 mg/kg体重としたいと思います。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、本剤の今後の進め方について事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございました。本日の審議結果を踏まえまして評価書案は修正してもう一度メールでお送りさせていただきますので、御確認をお願いできればと思います。その後、食品安全委員会に報告する予定をさせていただきます。ありがとうございました。

○小野座長

それでは、そのようにお願いいたします。

このまま議題2に進んでしまってよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

お願いいたします。

○小野座長

それでは、議題2 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、事務局より説明をお願いいたします。

○藤井専門職

お願いいたします。資料3を御覧ください。農薬評価書案、ホスチアゼートでございます。

初めに、表紙に【事務局より】を記載させていただいておりますが、本剤については2012年9月の旧評価第三部会で一度御審議いただきまして、その際、食品健康影響評価、具体的にはADI、暴露評価対象物質の選定も含めまして御確認をいただいたところです。ただ、確認事項が4点出されておりました、その回答について再度部会で確認することとされていたものでございます。今回、確認事項の回答とともに、ボックスの下に記載をしておりますが、追加の試験成績、追加の適用拡大、また、インポートトレランス設定の要請がされたものもございまして、その関係で追加提出された試験がございます。また、報告書等が提出されましたので追記、修正を行ったところでございます。

また、冒頭に永川のほうから御説明させていただきましたが、今回、コリンエステラー

ゼのガイダンスがつくられまして食品安全委員会で報告が行われたところでございます。今回、審議済みの試験においてコリンエステラーゼ活性阻害に係る評価結果がございますが、当該取扱いに沿って特に見直す点はないと考えて修正等の御提案は行っていないところでございます。また後ほど各試験において御説明をさせていただきます。

本剤の概要でございますが、10ページを御覧ください。用途としては殺虫剤になりまして、主に殺線虫剤、また殺ダニ剤として使用されているものでございます。

開発の経緯は35行目から記載をしておりますが、有機リン酸アミド系殺虫剤で、神経系AChE活性阻害によって殺虫活性を示すと考えられているものでございます。

ページをおめくりいただいて、国内では1992年に初回農薬登録されておりまして、暫定基準が設定されているものでございます。海外では米国、欧州等で登録がされております。

12ページから安全性に係る試験の概要でございます。追加資料要求が出されていた部分もございまして、ラットの動物体内運命試験を含めまして簡単に概要を御説明させていただきます。

まず12ページ、10行目からラットの①の試験でございます。血中濃度推移については投与15分から30分後にC_{max}となり、AUCについては用量比に応じた増加が認められるようなものでございます。

次の13ページ、3行目から吸収率がございまして、投与後168時間で80%程度の吸収率となっております。

その下、8行目から分布がございまして、主に消化管、肝臓、腎臓等で比較的高い残留放射能濃度が認められたというような結果でございます。

以降、審議済みの部分につきましても一部最近の記載ぶり等もございまして、事務局で評価書案の修正、追記等を行っているところがございまして。

15ページ、3行目から代謝でございます。こちら、9行目から未変化体、また、各試料中の主要代謝物の記載を事務局で追記しておりますが、永田先生から記載ぶりについて御修文をいただいているところがございます。未変化体については胆汁及び反復経口投与群の尿中に認められております。また、尿及び糞中の主要代謝物としてはD、E、F等が認められたというようなものでございます。胆汁中には主要代謝物としてCが認められております。

また、その下、20行目からの表5ですけれども、こちらも今回、投与1時間後と6時間後のデータがございましたので参考になると考えられましたので、事務局で追記を行っております。その点、杉原先生、永田先生ともに御了解をいただいているところがございます。

その下、16ページ、4行目から排泄でございます。初めに、以降の試験を含めまして楠原先生から呼気について測定されている部分について言及しなくてよろしいでしょうかというコメントを頂戴しておりまして、「尿、糞及び呼気中排泄試験」というような形で全体的に修文を行っているところがございます。御確認ください。

また、この試験については16行目以降、事務局での追記、修文を行っております。

ページをおめぐりいただいて17ページ、18ページにまたがるボックスを御覧ください。要求事項1というものでございます。この試験では、チアゾリジン環のカルボニル基を標識したものをを用いた投与群で、70%を超える放射能が呼気中に認められております。呼気中に排泄される代謝産物がどういったものかというところの考察が求められたものでございます。回答としては、その下に記載がございますけれども、呼気の回収法であるとか、そのケトン部位の代謝の両点からCO₂であると考えられるという回答が出てきております。こちら、回答確認時に永田先生から御確認をいただいております。また今回、その回答を踏まえまして本文中、呼気中の主要成分がCO₂であると考えられるという旨を追記しております。その点、杉原先生から御確認をいただいております。

16ページ、すみません、お戻りいただいて17行目、18行目からブチル基を標識した投与群の結果について追記を行ってございましたが、永田先生から「投与放射能は」というところを御修文、御追記いただいております。

18ページに進んでいただいて、胆汁中排泄試験でございます。こちら、今回事務局で胆汁排泄された投与放射能の一部が腸肝循環し、主に尿中に排泄されると考えられるという旨の記載を追記しております。先生方に御確認をいただいております。

18ページ、13行目からはラットの②としまして一連の試験がございますが、結果としては①の試験と同様のものとなっております。

ページを飛んでいただいて21ページをお願いいたします。ラットにおける主要代謝経路の記載でございます。こちらは今回、ラット①の結果も踏まえまして記載ぶりを事務局のほうで修文いたしました。永田先生から事務局案に同意しますというコメントを頂戴しております。

また、杉原先生から記載ぶりに対するコメントを頂戴しております。この後、植物の主要代謝経路の部分と重複する部分がございますので併せて御確認をいただければと思います。

まず杉原先生からいただいた代謝経路①に関するコメントですが、その下の【本多専門委員より】というところを御覧ください。本多先生からも植物の主要代謝経路の記載に関して同じ部分について意見をいただいております。ホスチアゼートの構造から、当初、事務局案で「リン酸エステル」と記載をしていたところについては、リン酸アミド結合が含まれるということもございまして「リン酸結合部位」の加水分解によるというような書きぶりがよろしいのではないかとコメントをいただいております。杉原先生からも、このラットにおける主要代謝経路の部分についてもそちらにそろえていただいているかと思っておりますというコメントをいただいております。

また、代謝経路⑥、10行目の終わりから12行目にかけてでございます。こちら、杉原先生からグルタチオン抱合を経てN-アセチルシステイン抱合体ができるというようなところでございますが、それから代謝物P、Qが生成するというのはちょっと考えにくいので、

グルタチオン抱合にこだわらないならS-ブチル基の代謝によるP及びQの生成ではいかがでしょうかというコメントをいただいております。

こちらについても植物の部分で同様の記載がございまして、中山先生から、やはり必ずしもグルタチオンの関与を考えなくていいのではないかという御意見に基づきまして、こちら、S-ブチル基の解離及びその後のメチル化、又は水酸化による代謝物P、Q、Z等の生成という御修文案をいただいているところでございます。こちら、記載ぶりについてどのようにしたらよいか、植物の部分と併せて御確認、御意見をいただければと思っております。

また、22ページ、4行目から排泄でございます。こちら呼吸中排泄というところを追記しております。投与放射能の排泄は速やかであったというようなところでございます。

また、23ページ、5行目からは排泄の試験②というもので今回データを確認いたしまして事務局で追記を行っているところでございます。杉原先生から表10から12にかけて合計値を記載しないのでしょうかというコメントを頂戴しております。合計値をいつも必ず書いているというところではございませんで、ケース・バイ・ケースで書いているような評価書もあるのかなと思っておりますが、こちら、扱いについて御確認をいただければと思っております。

動物代謝については以上となります。よろしく申し上げます。

○小野座長

ありがとうございました。

事務局のほうで修文された部分と先生方からのコメントで修文された部分とございますが、全体を通しての前に21ページの代謝経路、特に1番と6番の代謝経路の記載について本日お休みの本多先生からコメントをいただいておりますが、杉原先生、どのような形が望ましいですか。コメントいただけたらと思っております。

○杉原専門委員

本多先生の御意見が21ページの一番下のところに書いてありますので、リン酸の結合部位というのがリン酸エステルだけではないということなので、本多先生の御修文でいいのではないかなと私は思います。

○小野座長

ありがとうございます。

そうすると、今の21ページの5行目の事務局案で結構ですか。「リン酸結合部位の加水分解による」と今はなっていると思っております。

(「はい」と声あり)

○小野座長

ありがとうございます。

代謝経路⑥についても杉原先生と【事務局より】というのは中山先生から御意見がある

ようです。中山先生、コメントいただけたらと思います。

○中山専門委員

このとおりで、私、そもそもグルタチオンを関与されると考えなくてもいいのかなと思いましたので、単純にS-ブチル基の解離、その後のメチル化又は水酸化ということではないのかなと考えました。

○小野座長

ありがとうございます。

杉原先生もそれでよろしいですか。

○杉原専門委員

それでいいと思います。せっかく今回、机上配布資料に代謝経路マップがあるので皆さんに見ていただくのにはいいかと思います。机上配布資料3というので、ラット主要代謝経路についてというのと、裏側にも植物における代謝経路というのが書いてあります。

一応、グルタチオン抱合等とかという感じで括弧をしてあるのですがけれども、N-アセチルシステインを同定されていないというところもありますので、あえて書く必要もないのではないかなというように思います。

○小野座長

ありがとうございます。

そうすると、現在の21ページの事務局案は、⑥は「リン酸エステルグルタチオン抱合又は」、これを「S-ブチル基の解離及びその後のメチル化又は水酸化による」という記載と入れ替えればいいですか。

○中山専門委員

中山です。

それでよいかと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

では、事務局、そのようにお願いいたします。

他の部分は恐らく細かいコメントだと思うのですがけれども、事務局からの対応案について先生方、追加でもしコメントがあれば。同意いただけるようでしたら同意ということで。

(「同意」の意思表示あり)

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、動物代謝の部分については、24ページの杉原先生、合計値は記載する場合もあるけれども、このやつでは記載していないということですが、これでよろしいですか。

○杉原専門委員

はい。私も色々見たら書いてあるのと書いていないのがあって、でも、書いてあったほうが全部出たなというのが分かっていいかなという感じぐらいのもので、書かなければならないということはないと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

ということで、特に書く決まりではないということのようです。では、先に移りたいと思います。

○横山課長補佐

永田先生から挙手です。

○小野座長

永田先生、挙手。お願いします。

○永田専門委員

私もこれを見たときに合計があったほうがいいなと思いました。今も意見があったように、過去に審議した多くの剤ではこの合計は記載されていますので、将来的にはその辺のところも含めて検討していったほうがいいかなと思いますので意見させていただきました。以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

合計があったほうがいいという先生方の意見もあるので、将来的には記載をする方向で検討していただけたらとは思いますが、事務局、どうでしょうか。

○横山課長補佐

かしこまりました。ありがとうございます。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、先に進みたいと思います。植物体内運命試験の部分ですか。説明をお願いいたします。

○藤井専門職

では、評価書案、24ページ、23行目から植物体内運命試験でございます。こちらも全体的に審議済みの部分におきましては事務局で確認をして、一部、情報の追記等を行っております。また、今回、レタスの試験成績が提出されましたので追記を行っております。

トマト①、トマト②については審議済みでございます。①においては、オートラジオグラフィの結果がございましたので25ページの部分、事務局で追記を行っております。成熟果実中では、主要成分として未変化体のほか、代謝物Jがオサゾンとして単離、確認されたというような結果でございます。

また、27ページ、1行目からはトマト②の試験です。こちらも総残留放射能濃度の部分等を含めまして事務局で情報を追記しております。

また、28ページ、5行目からばれいしょの試験でございます。こちらも同様に情報の追記等を行っております。また、23行目、24行目の部分、こちらは主要代謝経路の記載と重複がございましたので事務局で記載削除とさせていただいております。

続きまして、29ページ、11行目からレタスの試験です。こちらで今回追記を行っております。結果は表18でございます。まず本多先生から「80.6」と記載をしておりましたところ、「80.4」の誤記ではないかというコメントを頂戴しまして事務局で確認の上、修正を行っているところでございます。こちら、結果としまして試料中の主要成分としては未変化体が認められたほか、代謝物Bも10%TRRを超えて認められたというようなものでございます。

その下、30ページ、5行目からももの試験でございます。こちらも内容としては審議済みとなっております。

そして、ページをおめくりいただいて31ページ、9行目から植物における主要代謝経路の記載でございます。こちら、先ほど御紹介しましたとおり、本多先生、また、中山先生からコメントを頂戴しまして、主要代謝経路の記載について御修文をいただいているところでございます。

32ページ、2行目から土壌中運命試験でございます。こちら以降、環境の部分、追加されたデータはございませんが、一部、情報の追記等を行っております。好氣的及び好氣的湛水土壌中運命試験としては主要分解物としてE、F、G等が認められたというようなものでございます。

また、好氣的滅菌土壌区でCO₂の測定が行われていないということを報告書で確認をして一部記載の削除を行っております。

飛びまして34ページ、19行目から土壌表面光分解試験でございます。こちらも審議済みでございますが、最近の記載ぶりに合わせまして各試験における主要分解物が分かるように記載を修正しているところでございます。

また、35ページ、30行目から水中運命試験でございます。

37ページの2行目からの水中光分解試験、また、その次、(3)の水中光分解試験、非滅菌自然水等を使ったものですが、いずれも結果が本文での記載のみでございましたので、表で内容を確認の上、事務局で整理を行っているところでございます。

土壌残留試験については追加されたデータはございません。

また、40ページから41ページにかけて作物残留試験の結果に関しまして記載がございません。今回、幾つか国内で実施された試験、また、海外での試験結果が追加提出されておりました、41ページ、2行目以降、記載の追記等を行っているところでございます。ホスチアゼートの最大残留値については、いちごにおける1.62 mg/kgのままでございます。代謝物D、E、Hについては、最大残留値はいずれもいちごで認められております。また、代謝物Fについてはきゅうりで0.118 mg/kgという値が認められております。また、今回、海外においてバナナを用いた結果が提出されております。ホスチアゼートの最大残留値は

0.04 mg/kgというような結果が得られております。

また、国内において実施されました結果については別紙3、98ページから記載をしておりますが、今回、本多先生からパセリの値を追記したところですが、値の誤記を御指摘いただきまして、評価書案では102ページでございますが、値の修正を行っていただいております。

作物残留までは以上となります。よろしく申し上げます。

○小野座長

ありがとうございます。

新たに追加されたデータはごく一部だと思いますが、本日、本多先生がいらっしゃらないということで、全体を通して中山先生、コメントをいただけたらと思います。

○中山専門委員

本多先生の御指摘でよろしいのではないかなと思っておりますが、特にそれ以上のことはないです。

○小野座長

特に追加はないということでよろしいですか。

○中山専門委員

ないです。

○小野座長

ありがとうございます。

31ページの主要代謝経路は先ほど議論したとおりだと思うので、これでよろしいですね。

○中山専門委員

はい。いいです。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、作物残留試験の部分まで事務局案で御同意いただけましたので、その先に進みたいと思います。一般薬理試験から、動物試験のところですね。説明をお願いいたします。

○藤井専門職

では、評価書案、41ページ、18行目からをお願いいたします。その上に【事務局より】がございます。今回、毒性試験については新たに代謝物を用いた急性経口毒性試験、また、眼・皮膚刺激性試験であるとかラットを用いた原体の28日間亜急性吸入毒性試験、代謝物を用いた遺伝毒性試験、原体を用いて104週間混餌投与によるAChE活性阻害検討試験、免疫毒性試験が追加されましたので追記を行っております。また、ARfDを検討いただくに当たりまして所見の発生時期等の追記を行っているところでございます。一般薬理試験については審議済みでございますが、結果の概要の部分、追記等を行っているところでございます。

43ページ、5行目から急性毒性試験の結果でございます。まず原体の結果が表30に記載がされております。こちらにも症状の部分について詳細な情報を追記したところでございます。

45ページ、5行目から代謝物の試験結果でございます。表31に記載のとおりでございます。今回、代謝物B、代謝物O、代謝物AAにつきましてラットを用いた急性経口毒性試験が追加提出されたというところでございます。

原体の急性毒性試験の概要でございますが、44ページに記載のとおり、経口のLD₅₀としては50台から100程度というような値が得られておるところでございます。また、代謝物についても一部LD₅₀が低いというようなものもあるかと思えます。

48ページ、2行目からラットの急性神経毒性試験でございます。以降の試験、主に多くの試験でChE活性が測定されているところでございまして、評価書案中ですけれども、ChE活性の測定に関しまして試料の採取部位、また、測定時期であるとか試料採取までの絶食の有無を含めまして情報の追記を行っているところでございます。また、本日、各試験におけるChE活性の阻害の一覧表を机上配布資料2としまして、A3の三つ折りになっているものがあるかと思えますけれども、そちらにまとめているところでございます。

簡単に机上配布資料2の御説明をさせていただければと思います。2枚組になっておりまして、上から評価書案での各試験の並び順に急性神経毒性試験から記載をしております。ラット、また、最後にイヌの試験としておまとめしているところでございます。また、単回投与か反復投与かであるとか、試料、雄雌、測定時間等の部分を記載させていただいているところでございます。こちらについては、また最後、御確認いただきたい部分もございまして併せて御覧をいただければというように思います。

評価書案に戻りますけれども、急性神経毒性試験については審議済みでございます。今回、情報の追記を行っておりますが、追加の意見等はいただいております。無毒性量としては雌雄とも0.4 mg/kg体重であると考えられたというふうなものでございます。

49ページ、8行目から急性遅発性神経毒性試験でございます。こちら、要求事項の2として確認事項が出されていたものでございます。内容としては、49ページの36行目からのボックスを御覧ください。要求事項の内容としましては、本試験、投与13日と投与26日に切迫と殺された2羽がございまして、そちらで認められた症状が遅発性神経毒性によるものかどうかという部分、総合的な考察が求められたものでございます。

回答としては50ページに記載がございまして、まず各動物における臨床所見が表のような形でまとめられているところでございます。これら2羽については第1回目の投与後、一旦中毒症状が回復し、一定期間を置いて一般状態の悪化が再発したというふうなものでございます。いずれの個体においても病理組織学的検査において投与による影響は認められていないところでございます。一般的にAChE阻害に起因する急性神経毒性については組織学的異常を伴わないということから、今回の2例においても同様にAChE阻害によるものと考えられるという回答が出てきております。

本試験においては、そういった生化学的なデータはないのですけれども、ラットの急性神経毒性試験において投与14日後においても脳のAChEの20%以上の抑制が認められているというようなことから、同様にAChE抑制があることは否定できないというような回答。また、総合的に本剤については遅発性神経毒性を誘発しないものと判断するという回答でございます。

こちら、回答を御確認いただいた時に小野先生、高木先生、また、当時の八田先生から御了解をいただいているものでございます。その他の追加のコメント等はいただいているところございません。

また、51ページをお願いいたします。2行目から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございまして、(1)が原体の試験、その下、14行目から(2)が代謝物Qの試験でございます。

まず原体のほうですが、今回、報告書等を確認いたしまして一部情報の追記、修正等を行っております。眼刺激性試験の結果の修正については、いずれも毒性の先生方から御了解をいただいているところでございます。

また、今回追加されました代謝物Qを用いた試験成績については14行目から記載のとおりでございます。眼刺激性試験においては重度の刺激性が認められ、また、皮膚刺激性試験においても重度の腐食性が認められたというような結果でございます。

亜急性の前まで以上となります。よろしく申し上げます。

○小野座長

ありがとうございます。

薬理試験、急性毒性試験の部分については詳しい症状を事務局のほうで追記していただいたということで、先生方から特にコメントいただいているのですが、よろしいでしょうか。何かコメントのある先生はいらっしゃいませんか。御同意でいいですね。

(「はい」と声あり)

○小野座長

以前の審議の際に49ページ、急性遅発性神経毒性試験、ニワトリのものについて追加資料の要求が行われて、回答について私と高木先生と当時の八田先生が回答を受入れ可能であるというコメントをしています。高木先生、これでよろしいですか。

○高木専門委員

これで結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

ということで、いずれも現在の事務局案に特に問題ないと思います。それから、眼刺激性、皮膚刺激性、感作性の部分については、眼刺激性の結果について修正がされています。

が、いずれも先生方からも御同意いただけただけということでもよろしいかと思えます。

では、事務局、先に進んでください。

○藤井専門職

では、52ページから亜急性の試験になります。その前に【事務局より】で、混餌で行われた反復投与試験における投与初期の体重増加抑制については摂餌忌避の可能性も考えられることからARfDのエンドポイントとしなかったという点について記載をしておりますが、こちら、毒性の先生方からいずれも御同意をいただいております。

また、亜急性試験につきましても先ほど御説明いたしましたとおり、基本的にChE活性に係る部分について情報の追記等を行っているところでございます。

53ページの3行目に【事務局より】を書かせていただいております。本剤においては、このラットの28日間亜急性毒性試験を含めまして複数の試験で血漿のChE活性につきましまして、反応基質の違いを用いてAChE活性とBuChE活性、それぞれ測定がされておりました。ただ、血漿のAChE活性はBuChEの影響も受けている可能性があるかと考察がされておりました。前回審議時同様に血漿のAChE活性阻害データをホスチアゼート投与によるAChE活性阻害の評価対象としない扱いとしておりました。その点、念のため先生方に御確認をお願いしておりましたが、いずれの毒性の先生方からも事務局案に同意しますという旨、コメントを頂戴しているところでございます。

続きまして、53ページ、5行目からマウスの28日間亜急性毒性試験でございます。こちら、発がん性試験の用量設定試験として実施されたものでございまして、抄録に記載はございませんが、今回、報告書を確認いたしました。また、マウスについては90日の試験が本剤については実施されていないということから、参考資料として評価書案に追記をしてはどうかと考えたところでございます。

石井先生と高木先生からは事務局案に同意しますという旨、コメントをいただいております。佐藤先生からは長期の試験がGLPで実施されているので不要かと思えますが、もし掲載する必要があるれば検査項目が限定的なので参考資料でよいと思えますというコメントをいただいております。また、小野先生からは特に必要ないのではないのでしょうかというコメントを頂戴しております。結果としては、毒性所見は表36に記載のとおりでございます。

ページをおめくりいただいて55ページ、1行目からラットの90日間亜急性毒性試験でございます。こちらは追加のコメント等はいただいております。また、その次のイヌの90日についても追加のコメント等はいただいております。また、ラットの90日間亜急性神経毒性試験についてもコメントはいただいております。

57ページ、12行目から(6)のラットの21日間亜急性経皮毒性試験については、表41の中の所見について事務局で確認の上、雌の所見である部分について一部削除を行っております。

また、58ページ、5行目からラットの28日間亜急性吸入毒性試験、こちら、今回追記を

行っております。結果は表42のとおりでございます、無毒性量は雌雄とも0.0005 mg/Lであると考えられたというふうなものでございます。

亜急性については、そのほか追加のコメント等はいただいております。よろしく願います。

○小野座長

ありがとうございました。

亜急性毒性試験については、急性のところと同様にAChE活性に関係する部分を詳しく追記していただいております。先生方からコメント等の部分は53ページからの28日間亜急性毒性試験（マウス）を事務局で今回追記していただいておりますが、これについて石井先生は検査項目が限られているので参考資料でよい。高木先生からも参考資料で追加ということでもよい。佐藤先生からは不要かと思いますが、もし記載するのであれば参考資料だろうということで、私ももし記載するのであればもちろん参考資料なのですが、特にこの試験があってもなくても最終的な評価に何か影響を与えるものではないので要らないのではないかなというのが私のコメントですが、先生方、いかがでしょうか。

佐藤先生、何かコメントがありましたらよろしくお願いいたします。

○佐藤座長代理

私もこの試験でしか認められないとか重要な所見がここで出ているかということも無いので、ただ1つだけ尿細管の限局性の塩基性化、尿細管の再生像、これがちょっと出ているのですけれども、関連するような所見はほかには出ていないので特に要らないかなと思っています。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生、何かコメントがありましたらお願いします。

○高木専門委員

マウスの亜急性の試験はこれしかないので参考のために載せておいたほうが良いという意見です。

○小野座長

ありがとうございます。

あとコメントいただいているのは、石井先生。

○石井専門委員

この試験、検査項目が非常に限られていますので、載せるのであれば参考資料というふうに考えていたのですけれども、小野先生や佐藤先生がおっしゃるとおり、あまりこの剤の特徴を示すような変化が出ているというわけではありませんので、無理して載せる必要もないかなというのが私の意見です。

○小野座長

ありがとうございます。

ということですので、この試験については削除ということにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長

高木先生も御同意いただけますでしょうか。同意のカードを掲げて頂いておりますね。ありがとうございます。では、先に進みたいと思います。

その先は事務局で追記していただいておりますが、先生方からは特にコメント等はいただいている様子ですので、現在の事務局案でよろしいかと思っております。

それでは、慢性毒性試験の部分の説明をお願いいたします。

○藤井専門職

では、評価書案、59ページ、10行目から慢性毒性試験、発がん性試験になります。

まず、イヌの1年については追加のコメントをいただいております。

また、その下、26行目からラットの2年併合試験でございます。本文ですが、60ページの9行目、10行目については「WBCの有意な増加が」と記載がございますが、表中の記載と重複がございますので、こちら、本文については事務局で削除させていただいております。

また、毒性所見の表についてですが、最近のまとめ方に従いまして表46-2というものを61ページ、3行目から1年間慢性毒性試験群の結果として追記をしたところでございます。こちら、小野先生から所見は2年トータルとそんなに変わらないので、なくてもよいのではというコメントをいただいております。また、佐藤先生、石井先生、高木先生からは事務局案に同意しますという旨、コメントをいただいております。

また、こちら、61ページの【事務局より】の②でございますが、雄の赤血球AChE活性阻害について、前回審議時に50 ppm以上投与群の毒性所見とするという御判断をいただいております。再度、活性阻害の程度を確認いたしましたところ、10 ppm投与群における阻害の程度が最大19%と有意差がないものでございましたが、試験期間中の活性阻害の程度に変動が認められたということと、コリン作動性所見を伴わないということも踏まえまして見直しを行っていただく必要はないと考えたところでございます。こちら、小野先生、佐藤先生、石井先生、高木先生ともに事務局案に御同意をいただいております。

続きまして、62ページ、マウスの発がん性試験でございます。こちら、確認、要求事項の3として100 ppm以上投与群の雌雄における副腎での色素沈着について詳細な説明が求められていたものでございます。回答としまして、特殊染色を実施したというところでセロイド色素であるということが確認されているところでございます。回答を踏まえまして小野先生から評価書中の所見の記載についてセロイド沈着としてはどうかというコメント

を回答確認時にいただいております。当時の三枝先生からも御提案に賛成いただいております。こちら、今回、事務局のほうで所見名の修正を行っております。小野先生から再度御了解をいただいたところでございます。先ほどのラットの2年併合試験と含めまして発がん性は認められなかったというような結果でございます。

慢性毒性/発がん性試験について以上となります。よろしく申し上げます。

○小野座長

ありがとうございました。

慢性毒性試験の部分ですね。こちら事務局で主にAChE活性に関連する部分について事務局より記載を詳細にさせていただいております。

(2)の2年間の慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の表46について、表46-1と1年間の慢性毒性試験群の2と2が追加されていますが、これについて、私以外の先生は承知いたしましたということですが、これは最近の記載ぶりに合わせてということですが、もともと所見に違いがあったら2つの表を載せるというルールだったような気がするのですけれども、最近はどうなっているのですか。

○横山課長補佐

ルール自体は先生に今、おっしゃっていただいたとおり、同じだったら先生方の御判断で1枚にさせていただくことはあり得るということで、事務局のほうは御判断いただくために準備はいたしましたが、不要であればそのようにおっしゃっていただければと思います。

○小野座長

見たところ、ほとんど基本変わらないように見えるのですが、そういった目で見て先生方、やはりこれはあったほうが良いという先生がもしあればそのままでも構わないと思うのですが、いかがでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、皆さん、先生方、御同意いただけましたので、この剤については、46-2は特に不要であろうということにさせていただきたいと思っております。

それから、同じ試験の雄の赤血球AChE活性阻害に関して、10 ppm群は毒性としないことについては先生方、御同意いただいております。

それから、次、62ページのマウスの2年間発がん性試験ですね。そちらは前回、評価時にコメント、要求事項3ということで色素沈着について説明を求めたところ、セロイド色素だという回答を得ましたので所見名をセロイド沈着という形で変更していただいております。これでよろしいかと思っております。

それ以外は先生方から特にコメントをいただいておりますので先に進みたいと思いま

す。生殖発生毒性試験の部分、説明をお願いいたします。

○藤井専門職

では、評価書案、63ページをお願いいたします。2行目から生殖発生毒性試験でございます、まずラットの2世代繁殖試験でございます。こちらですが、要求事項の4として出されていたものでございます。

ページをおめぐりいただいて65ページ、66ページのまたぐ部分を御覧ください。この試験については、100 ppm投与群のF₁の児動物で顕著な生存率の低下が認められておりまして、母動物に対する毒性の二次的影響との考察がございましたが、この点について哺育行動との関連であるとか乳汁中への検体の移行の可能性等を含めて総合的な考察が求められていたものでございます。

回答としましては、本試験、100 ppm投与群のF₁児動物の死亡例の剖検で胃の中に乳汁が認められていないということから、薬物の乳汁移行による児動物のコリンエステラーゼ阻害を完全に否定できないものの、児動物が乳を飲めなかったことが主たる原因と考えるのが自然であろうというコメントがまず出されております。

また、この試験においては、コリンエステラーゼ活性の測定がされておきませんが、他の反復投与毒性試験におけるコリンエステラーゼ活性阻害等の結果も踏まえまして、親動物の脳コリンエステラーゼが顕著に抑制され、ストレス状態にあったという推測がされております。

一般にとしまして、ヒトや動物がストレスを受けると、そういったようなところからストレスに起因して乳汁の分泌量であるとか哺育行動に対して有害に作用するということが知られており、本試験においてもそういったところが要因となって児動物の死亡率が増加したのではないかという回答でございます。こちら、回答確認時に当時の八田先生からは御確認をいただいているところでございます。

今回、事務局のほうで回答を踏まえまして、児動物で認められた生存率の低下の要因について表50の脚注、65ページの上の4行目からのaという部分ですが、追記を行っているところでございます。こちら、藤井先生と小林先生から御確認、御同意をいただいているところでございます。

この点につきまして、65ページの今の4行目からの脚注でございますが、8行目からのボックスにあるように藤井先生からコメントを1点頂戴しております。こちら、生存率低下に関しまして、当初、事務局案では「哺育4日及び21日」という記載をしていたところですが、7日であるとか14日、25日においても数字としては低いものというようなコメントを頂戴しておりまして、事務局のほうで「哺育4日以降」という記載としてはどうかと考えているところでございます。こちら、このような修正でよろしいか、御確認をいただければと思います。

また、65ページの9行目から、ページの真ん中のボックスでございます。この試験について事務局から1点、御確認をお願いしている点がございます。P世代の雌における体重

増加抑制につきまして、今回、ARfDの設定に当たりまして所見の発現時期を再度確認したところ、前回審議時には哺育期間中の体重増加抑制を毒性所見とするということとされておりましたが、哺育期間中には100 ppm投与群で哺育1日から4日で体重減少が認められましたが、ほかの用量での変化が大きくないように思われましたので、この点、再度御確認をお願いしたところでございます。

納屋先生から報告書のページで77ページ、妊娠期間中と哺育期間中、また、雄雌の生育期間中のページを御確認いただきまして、いずれにおいても100 ppm投与群の体重推移に変化はないと考えますというところ、ARfDの観点からは生育期間中のほうが意義は大きいのではないのでしょうかというコメントをいただいております。

藤井先生からも個別別データも御確認をいただきまして100 ppm投与群は“total litter loss”が多く、それらの体重が測定されていないので体重減少の傾向は見られますが、有意な差がなく明確ではないのではないかと。また、30 ppm以下の投与群では体重減少は認められないと思いますというコメントをいただいております。

あわせて、小林先生からも哺育1～4日の体重減少は3%程度というところで、哺育7日以降増加しているのが毒性所見と考えなくてよいと思いますというコメントをいただいております。

今、64ページの表50では、その体重増加抑制について毒性所見として記載をしているところですが、こちら、毒性所見との記載から削除というような理解でよろしいか、御確認をいただきたいと思っております。また、本日、机上配布資料4としまして各期間、生育期間、妊娠期間、哺育期間中の親動物の体重の推移が分かる報告書の抜粋を御用意しておりますので併せて御確認をいただければと思います。

また、64ページ、この試験の本文、無毒性量に係る結果の記載でございますが、64ページの5行目から7行目に二重下線部がございます。こちら、藤井先生からコメントをいただいております。2世代繁殖試験のNOAELの記載ですが、世代ごとではなくていずれかの低い用量ではないのでしょうかというコメントでございます。こちら、先ほどから御紹介をしておりますとおり、100 ppm投与群のF₁の児動物が離乳後にと殺されておりました、F₁の親動物の最高用量が30 ppmとなっております。こちらの書きぶりについては、前回御審議いただいた際に現在の記載案におまとめいただいたところではあるのですが、このような今の書きぶりでもよろしいかどうか、御検討いただければと思います。

評価書案、続きまして66ページ、2行目からラットの発生毒性試験でございます。本剤、次のウサギの試験も含めまして催奇形性は認められなかったというような結果となっております。ラットの発生毒性試験に関しまして1点、事務局から母動物で投与初期に認められた体重増加抑制については、投与6～7日の体重増加量が対照群と同程度と考えられましたのでARfDのエンドポイントとしなかったという案について御確認をお願いしておりました。こちら、いずれの生殖の先生方からも事務局案に同意する旨のコメントを頂戴しているところでございます。

生殖発生毒性試験について以上となります。よろしく申し上げます。

○小野座長

ありがとうございました。

それでは、順番に行きたいと思います。まず初めに、2世代繁殖試験、64ページの中ほどに藤井先生からNOAELの件について御質問いただいておりますが、この試験は【事務局より】に記載のとおり、100 ppm投与群のF₁児が全部と殺されていたということでちょっと特殊な記載になっているということです。

これは藤井先生、この形でよろしいでしょうか。お願いします。

○藤井専門委員

すみません、これはNOAELの判断ということではなく、P世代とF₁世代の毒性量が異なる場合の記載ぶりについて御質問させていただきました。たまたま先月の審議剤の評価書ではPとF₁の毒性量が違っていていずれかの低いほうがかかれていたと思いましたが、気になってコメントをいたしました。今回の剤はちょっと特殊なということで、この記載で問題ないかと思えます。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

では、今回の剤に関してはこのような記載でいきたいと思えます。

次に65ページのほうに行きまして、これも藤井先生のほうから“Lactation index”の部分、コメントいただいております。事務局より修正がされていますが、これで同意いただけますね。ありがとうございました。

次に9行目から【事務局より】で、100 ppm投与群、哺育1～4日の体重減少。表50で言うと、今、10 ppm以上のところに哺育期間の体重増加抑制と記載がされていますが、これについては先生方からのコメントを見ると毒性としなくてよいということでよろしいのでしょうか。意見のある先生方、挙手をお願いします。

○小野座長

藤井先生、よろしく申し上げます。

○藤井専門委員

事務局から送っていただいたデータをもう一度見てみましたところ、TABLE13、確認なのですけれども、妊娠期間の100 ppmの*の有意差の脚注に0日からの増加量というように有意な抑制という一見したところ体重値、絶対値が高いのですが、これは影響と取らなくてよいのかなとちょっと思ったのです。

○小野座長

影響としたほうがよいということでしょうか。

○藤井専門委員

有意な差がついていますので、抄録も報告書も抑制、低下があったというように書いて

ございましたが、100 ppmのことなのでなくてもいいかもしれません。

○小野座長

一体どちらなのでしょう。

○藤井専門委員

影響と取ったほうがいいと思います。100 ppmだけなのです。

○小野座長

100 ppmだけです。

○藤井専門委員

はい。

○小野座長

藤井先生はそのような意見ですが、納屋先生若しくは小林先生。

納屋先生、挙手ですか。お願いします。

○納屋専門参考人

納屋です。

今おっしゃったことを確認したいので、すみませんが、藤井先生、机上配布資料4のTABLE13、LSR Reportの0077、このページのところの有意差のことをおっしゃっているのでしょうか。

○藤井専門委員

はい。

○納屋専門参考人

これは増えています。

○藤井専門委員

脚注で++の有意差は絶対値の高値の有意差なのですが、6、13、20の有意差については“bodyweight change from Day 0”で、増加量のようなのです。

○納屋専門参考人

増加量が増えているのです。減っているのではない。体重増加抑制ではなくて。

○藤井専門委員

対照群と比べて低値になっている。

○納屋専門参考人

高いでしょう。対照群が1群でしょう。5群が100 ppmですね。いずれの時点も100 ppmのほうが体重値は高いですね。

○藤井専門委員

絶対値は高いのですが、増加量で見ると対照群より低いようです。

○横山課長補佐

納屋先生、恐れ入ります。藤井先生の御説明は投与開始時0日の体重で5群が320 gで、コントロール群に比べてとても高いので、増加量を見ると5群だと100 gぐらいで、コント

ロール群は116 gなので増えていないですという御説明だと思います。

○小野座長

よろしいですか。藤井先生が言いたいことも今やっとよく分かったのですけれども、そもそも0日の体重が5群、100 ppm群は非常に高いところから始まっているので、増加量、いわゆる引き算すると増加量は少ないという有意差がつくのだと思うのですが、一方で、平均体重でみると、ほかの群と特に変わらないですね。特にこれを毒性とするべきなのかどうかというのがちょっと。

ほかの先生方でコメントがありましたらお願いします。

納屋先生、お願いします。

○納屋専門参考人

6日から13日の体重増加量をみると、対照群は平均で31 g、最高用量群は29 gで、たしかにそれは多少低いかもしれないけれども、この程度で体重増加抑制があるというのは統計学にはあるかもしれないが、そんなに大したことはないのではないのでしょうかというのが私の感触です。すみません。

○小野座長

ありがとうございました。

藤井先生、いかがでしょうか。

○藤井専門委員

影響と取らないでいいと思います。

○小野座長

小林先生、どうぞよろしくお願いします。

○小林専門委員

77ページのデータを見たところ、小野先生がおっしゃるように100 ppmのまず最初のベースラインの320 gが、そもそも高い値になっています。それから20日までの体重に有意差があり、体重増加、抑制、数値的にはコントロール群に比べて低いかもしれませんが、順調な体重の伸びはみられていると考えました。以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ということですので、表50の今、10 ppmのところに書いてある「体重増加抑制（哺育期間）」というのは、そもそもこれを削除ということで、先生方よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○小野座長

ありがとうございました。

それでは、この部分については削除ということにさせていただきます。

次に進みまして65ページの10行目からです。これは前回、要求事項として出された100 ppm、F1児の顕著な生存率低下は、その理由について説明をせよということ。回答としては、乳児以降によるコリンエステラーゼ阻害ももちろん可能性としては否定できないけれども、児動物が乳を飲めなかったことが主たる原因ではないかという回答に対して、当時、八田先生からは了解いたしましたということで、これを踏まえた記載の追記が65ページの上のほうに4、5、6、7行目ぐらいにされていますが、この部分について先生方、特にコメントがもしございましたらお願いします。現在の事務局案でもし御同意ということであれば御同意、お願いします。

納屋先生、コメントをお願いします。

○納屋専門参考人

すみません、65ページの脚注aのところについては藤井先生が指摘されて、それに従って事務局が修正された案で結構だと私は思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

それでは、65ページの脚注と言っても上のほうに記載になっていますけれども、ここは藤井先生の修正案でということにさせていただきたいと思います。

それから、発生毒性試験です。66ページの下側、こちらは10 mg/kg体重/日で認められた体重増加抑制については、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたということについて、納屋先生、藤井先生、小林先生、いずれも御同意いただいていますので、これによろしいかと思います。ほかにもコメントがございましたら、挙手をお願いします。特によろしいでしょうか。

では、御同意いただいたようですので、遺伝毒性のところに進みたいと思います。事務局、説明をお願いします。

○藤井専門職

では、評価書案、67ページ、18行目からをお願いいたします。遺伝毒性試験でございます。

まず原体の結果については、表51のとおりでございますが、こちらは追加された試験はございませんが、一部、情報の追記等を事務局で行っております。1点、小核試験の部分で50 mg/kg体重の投与群で認められた鎮静について事務局で表の注釈に追記を行ったところでございます。こちら、太田先生と安井先生から100 mg/kg体重投与群において死亡が認められたというのを追記してはどうかというコメントをいただきました。100 mg/kg体重については用量設定試験における投与量でしたので、今回、評価書案には本試験の結果のみを記載したところではございますが、扱いについて御確認をいただければと思います。結果については全て陰性となっているものでございます。

また、68ページの5行目以降は代謝物の試験について記載をしているところでございま

す。今回、代謝物の試験成績、多く追加提出されておりました、その点を踏まえて追記を行ったところでございます。

まず本文ですが、68ページの8行目の部分、「代謝物Zのチャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた染色体異常試験」と記載をすべきところ、「代謝物A」という誤記がございまして、太田先生から御修文をいただいております。

また、同じく68ページの16行目の部分、代謝物E、O及びZにつきまして*in vitro*染色体異常試験と記載をすべきところ、「異常」が抜けておりましたので、こちらも太田先生から御追記をいただいております。

結果でございますが、初めに73ページに飛んでいただいて、21行目からの【事務局より】を御覧ください。2点ございますが、いずれも同様のものございまして、代謝物Dと代謝物Fの*in vitro*染色体異常試験の扱いについてお伺いしております。こちら、いずれも抄録におきましてはギャップを含めた結果での評価がされていたところでございますが、最新のOECDテストガイドラインに基づきまして、最近、別の調査会で御議論いただいた際にギャップを含めない結果により評価をするべきとの御判断をいただいた例がございまして、本剤についてもギャップを含めない形での試験結果としまして、いずれも陰性という記載をしたところでございます。こちら、太田先生、安井先生、石井先生ともに事務局案に御同意をいただいているところでございます。

また、この遺伝毒性試験、代謝物の結果について表52のとおりでございまして、代謝物E、代謝物O、代謝物Zにつきましては、一部、*in vitro*の試験で陽性の結果も得られているところでございます。また、代謝物PについてはマウスリンフォーマTK試験で、代謝活性化系非存在下で突然変異誘発率の増加が認められておりますが、いずれの代謝物におきましても*in vivo*の小核試験又は*in vivo*のコメット試験の結果は全て陰性というものでございました。また、代謝物Oを用いた*in vitro*染色体異常試験で認められた構造異常については細胞毒性に起因した二次的影響と考えられたという記載案としているところでございます。

太田先生からは、この遺伝毒性の評価について前回からの変更はありませんという旨、コメントとして併せていただいているところでございます。

また、表52の中で幾つか網かけの部分がございます。具体的には代謝物Bの復帰突然変異試験、2016年に行われた部分、また、代謝物D、代謝物E、代謝物OのマウスリンフォーマTK試験、染色体異常試験の部分でございます。こちら、安井先生から処理濃度の記載について幾つかコメントを頂戴しているところでございます。74ページのボックス内に記載をしているところですが、まず代謝物Bの復帰突然変異試験については、①の部分、処理濃度の記載が不要ではないかという部分ですが、こちら、本試験Iとして記載がございましたので事務局案として記載をしたところでございます。

また、マウスリンフォーマTK試験に関しましても御指摘いただいた用量についていずれも設定された用量ではあるのですけれども、突然変異頻度が算出されていない用量でござ

いましたので、事務局案として評価書案に記載をしなかったところがございます。こちら、扱いについて御確認をいただければと思います。

遺伝毒性試験については以上となります。よろしくお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

まず初めに、今、最後に説明されていた安井先生からのコメントで、表52の網かけ部分、事務局からは突然変異頻度が算出されていない用量は記載していないということですが、これは安井先生、よろしいでしょうか。

○安井専門委員

一貫しているときと一貫していないときがあって、一応直しておいたのですけれども、事務局案でいいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

一貫していないときがあるのですか。

○安井専門委員

細かい話になるのでいいです。

○小野座長

了解しました。

それから、68ページの太田先生と安井先生から「100 mg/kg体重投与群において死亡が認められた」を追記してはどうかというコメントが出されていますが、事務局からは100 mg/kg体重、用量設定試験の投与量なので取扱いを御検討くださいということですが、これはどうしたらよいでしょうか。

太田先生、どうぞ。

○太田専門委員

最初にこの評価書を見たときに脚注がついていたので、これは何だろうと思ってしまったのです。通常、小核試験で臨床症状を脚注でつけることはほとんどないのです。調べたら100のところでは全部死亡してしまうので50までしかできなかつた、そういうことを言いたいのかなと思って、それだったら100で死亡したというのを入れたほうがはっきり伝わるのではないかと思ったのです。今回、本試験ではないということで理解しましたので、あえてこの脚注はつけなくてもいいのではないかとは思っています。つけて反対するほどのことではないのですけれども、そのように感じております。

代謝物でたくさん試験があつて、試験用量の細かなところがあるのですけれども、この目的は最高用量がどこだったかということが分かればよいので、記載も代謝物に関してはもっと簡略化しても問題ないのではないかなと思っています。それは事務局にお任せいたします。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

安井先生はこちら、どうでしょうか。

○安井専門委員

*in vivo*の小核試験というのは2,000 mg/kgまでやらなければいけないのですけれども、これは50ということちょっと少ないというか用量不足という感じがするので100 mgだと死亡するという文言があったほうが50 mgというのが最高用量として適切というか、MTDが50 mgだということを証明という観点でいいのではないかなということで100 mgというのを入れておいたのですが、どちらでもというか、あったほうがいいかなという感じはしますが、先ほど代謝物のほうで太田先生がおっしゃられるとおり、代謝物の表52の注釈、すごく詳しく書いてあるので、もう少し簡略化したほうがいいかなという感じは私もいたしました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

代謝物のほうは恐らく親物質と同じルールぐらいで表をつくったのだと思うのでこうなっているのかもしれないですけれども、事務局でもこの剤はこれでもいいかもしれないですが、今後は検討したほうがよいかないという気がします。

それから、今の*in vivo*小核の用量設定試験とはいえ100 mg/kg体重では死亡が認められたという話は、今の安井先生の話聞いた限りでは、もしかしたらあったほうがいいのかないという気がしたのですけれども、太田先生、どうですか。

○太田専門委員

それだったら予備試験で100 mg/kgでは全例死亡したという脚注で。

○小野座長

それが私もよろしいかと思えます。

事務局、そのような記載でお願いできますか。

○横山課長補佐

はい。かしこまりました。

○小野座長

では、よろしく申し上げます。

それ以外に遺伝毒性の部分、全体を通してもしコメントがありましたら、よろしくお願いいたします。特にないでしょうか。石井先生も特によろしいでしょうか。ありがとうございます。御同意いただけましたので、先に進みたいと思います。

74ページからのその他の試験です。幾つかChE活性に関する試験がその他の試験として実施されています。事務局より説明をお願いします。

○藤井専門職

では、評価書案、74ページ、2行目からお願いいたします。その他の試験でございますが、まず(1)の18週間混餌投与によるAChE活性阻害検討試験は審議済みとなっておりますが、一部、結果の表について今回事務局で追記を行ったところでございます。

また、75ページ、9行目からの104週間混餌投与によるAChE活性阻害検討試験、こちらは今回追加提出されたものでございます。赤血球及び脳AChE活性については表54にまとめているとおりでございます。この試験、いずれの投与群においても一般状態であるとか病理組織学的検査において投与の影響は認められなかったというものでございます。また、本試験におけるAChE活性阻害作用に対する無毒性量は4 ppmであると考えられたという記載欄としているものでございます。

この試験についてはラットの2年併合試験の補足試験として実施されたものでございます。その2年併合試験で雄に比べて雌のChE活性阻害に対する感受性が高いと考えられたことから、104週間混餌投与試験では雌ラットのみが用いられたというものでございます。

76ページ、4行目から、この2年の併合試験と104週間混餌投与試験の総合評価に関して事務局で記載案を入れているところでございます。9行目からのボックスにありますとおり、【事務局より】でございますが、今回、総合評価を行う案としております。この104週間混餌投与試験、雌のみの結果でございますが、ほかのラットを用いた反復投与試験において、雌に比べて雄のChE活性阻害に対する感受性が高いことを示す結果がないと考えられるというところ、また、2年の併合試験と104週間混餌投与試験における供試動物の日齢、また、赤血球AChE活性の測定時期が同等であるということ、10 ppm投与群における赤血球及び脳AChE活性阻害の程度が両試験でそれぞれ同程度であると考えられましたので、試験結果の再現性が概ね確認されたと考えたところでございます。こちら、小野先生、石井先生、高木先生から事務局案に御同意いただいているところでございます。

総合評価の結果としましては、AChE活性阻害作用に対する無毒性量として、雄では0.41 mg/kg体重/日、雌で0.205 mg/kg体重/日であると考えられたという記載案でございます。

その下、76ページ、11行目からラットのChE活性阻害に対する日齢別感受性検討試験という(3)の試験でございます。こちら、①から④まで合計4本の試験から構成されているものでございます。

簡単に御紹介します。①が妊娠期暴露による試験でございますが、結果は表55のとおりでございます。こちらの試験では最高用量5 mg/kg体重/日のところの母動物で妊娠19日から20日で振戦等のコリン作動性の所見が認められているものでございます。0.7 mg/kg体重/日以下ではそういった所見は認められておりません。

本試験における無毒性量、ChE活性阻害に対する無毒性量としては母動物で0.1 mg/kg体重/日、胎児では0.7 mg/kg体重/日であると考えられたというふうなものでございます。

その下、②が児動物における最大阻害時期の検討試験でございますが、結果は表56のとおりでございます。この試験、同じくChE活性阻害作用に対する無毒性量としましては雌雄とも0.7 mg/kg体重であると考えられたというふうなものでございます。

78ページの表56を御覧いただきたいのですが、こちら、1点、事務局より御確認をお願いしているところがございます。今回、改めて阻害率を見たところ、雌の0.1 mg/kg体重、また、同じく雌の0.7 mg/kg体重投与群で11日齢の赤血球ChEについては投与10分後のデータ、また、21日齢については同じく赤血球ChEで投与2時間後のデータを御覧いただきたいのですが、一部、60台、70台といったChE活性が低くなっているような部分がございます。報告書を参照しまして、各部分について対照群の値が試験実施施設における背景データに比べて高かったことに起因して低値を示したと考えられる旨の注釈を78ページの5行目からと9行目にそれぞれ追記をしたところでございます。

なお、本試験におけるChE活性阻害作用に対する無毒性量としては、前回審議結果と同様に先ほど御紹介した0.7 mg/kg体重というように考えまして修正等の御提案は行っていません。こちら、先生方からコメント等はいただけていないところですが、無毒性量にも関わる部分でございますので、本日、机上配布資料5としましてページ数は多いのですが、報告書から該当部分の抜粋を御用意しておりますので、この0.1 mg/kg体重、0.7 mg/kg体重という部分について20%以上の阻害が起きてはいるのですが、無毒性量を0.7 mg/kg体重という判断のままでよろしいか、念のため御確認をいただければと思います。

机上配布資料5について、ちょっとページが多いので簡単に御紹介をいたしますと、横向きにさせていただくと下にページ数が通しで打ってあるかと思えます。1ページが11日齢の雌の赤血球ChE活性阻害の程度、同じく3ページが21日齢のデータとなっております。それぞれの個体別については6ページと8ページでございます。また、試験実施施設における背景データについては19ページからでございます。具体的には11日齢の背景データについては31ページ、21日齢のいずれも雌の背景データは35ページに、それぞれ記載があると思えますので御確認をいただければと思います。

評価書案を続けますと、次の79ページが③として単回暴露の影響を確認した試験でございます。こちら、結果は表57のとおりでございます。この試験でも前回御審議いただいた結果、ChE活性阻害作用に対する無毒性量としては児動物、また若齢動物の雌雄とも0.7 mg/kg体重と御判断いただいているものでございます。この試験につきましても、やはり雌の11日齢の0.1 mg/kg体重の部分の赤血球ChEであるとか42日齢の若齢動物における0.1 mg/kg体重、0.7 mg/kg体重というようなところでChE活性が低くなっている部分がございます。同様に注釈を設けておりますので、こちら併せて御確認をいただければと思います。

先ほどの机上配布資料5で申し上げますと、この③の試験についてはデータが9ページと10ページにございまして、また、個体別のデータが12ページと15ページ以降、さらに背景データが39ページとなっております。

評価書80ページの④としましては反復投与の影響試験でございます。こちら無毒性量としては、やはり児動物、また若齢動物の雌雄とも0.7 mg/kg体重/日であると考えられた

というようなものでございます。

そして、80ページの22行目から、以上4試験の結果についてまとめを記載しております。もともと前回審議時にも記載がございましたが、一部事務局で確認の上、追記等を行っているところでございます。

赤血球ChE活性阻害に対する感受性についてですが、妊娠動物で最も感受性が高いと考えられまして、他方、胎児、児動物、また、若齢動物では同程度であると考えられたというようなものでございます。また、脳ChE活性阻害に対する感受性については日齢の違いによる顕著な差というものとは認められず、無毒性量としてはいずれの試験においても同じであったが、ChE活性阻害の程度は妊娠動物で最も大きく認められたというような記載案としております。

さらに30行目からですが、赤血球及び脳ChE活性阻害の程度でございまして、単回投与試験に比べて反復投与試験で大きく認められ、また、反復投与試験では雄に比べて雌の感受性が高いと考えられたというものでございます。この反復投与でより大きく認められたというのは先ほどの机上配布資料2のほか、表57と表58を比較いただいても分かりやすいかと思っております。こちら先生方からコメント等はいただいているところですが、このような記載ぶりでもよろしいか、御確認をいただきたいと思っております。

評価書81ページ、お願いいたします。13行目からはマウスの28日間免疫毒性試験です。こちらは今回、追記を行っておりますが、本試験条件下において免疫毒性は認められなかったという結果でございます。

その他の試験について以上となります。よろしく申し上げます。

○小野座長

ありがとうございました。

脳ChE及び赤血球ChEの測定が色々な試験、パターンで測定がされていますが、まず最初に表56の11日齢の一番上のところとか21日齢の赤血球の2時間目とか、その次のページ、単回暴露、表57の44±2日齢の赤血球ChEの雌のデータのように、主に赤血球、コントロール値が非常に高くなるのがたまにあるようで、全ての群で20%を切る、値としては20%の阻害になってしまうケースがあるものについては、事務局のほうで主に対照群が高かったからであるという記載をしていただいておりますが、これは先生方、御同意でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長

ありがとうございます。では、そのようにしたいと思います。

それから、総合評価ということで76ページです。まず初めに慢性毒性試験と同じデザインで104週のAChEの活性阻害試験が実施されて総合評価、ここにあるような記載ぶりにつ

いて、いずれの先生方も御同意ということで、特に追加でコメントのある先生がいたら挙手をお願いします。特によろしいでしょうか。

よろしいようですので、同じようにこちらも脳、赤血球のChE阻害の色々な単回だったり反復だったり妊娠動物を使った試験のまとめということで80ページの下のほうに記載されていますが、結論から言えば妊娠動物で感受性が高いということ、反復すると強くなってくるであろうというのが見えたということが書いてあると思いますが、ここの記載について追加のコメント等がある先生がいたら挙手をお願いします。よろしいでしょうか。

永田先生、何かコメントはいいですか。

○永田専門委員

ありません。

○小野座長

ありがとうございます。

では、特に先生方から追加のコメントはないということですので、今の事務局案でということにさせていただきたいと思います。

28日間の免疫毒性試験に関しては特に影響を認められなかったということで、先生方からもコメント等はいただいております。

では、食品健康影響評価の部分について事務局から説明をお願いいたします。

○藤井専門職

では、評価書案83ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございますが、こちら、前回御審議いただいた際に一通り御確認をいただいていたところですが、今回追加提出された試験がございまして、後ほど御説明しますが、ADI案、また、設定根拠資料の見直しを行いました。そのこととARfDの設定に関する追記、また、最近の記載ぶりに合わせた修正を行いまして一旦反映させて御確認をいただいていたところでございます。

食品健康影響評価の中身でございますが、評価書案83ページの5行目からラットの動物体内運命試験の結果について記載をしております。

また、その下、13行目からは植物体内運命試験の結果、同じく16行目からは国内における作物残留試験の結果と、それに続きまして海外における作物残留試験の結果について記載をしているところでございます。

23行目から各種毒性試験結果のまとめとしまして、本剤投与による影響は主に赤血球及び脳ChE活性阻害、また、副腎並びに血液（貧血）というところでおまとめいただいております。また、今回、「ChE活性阻害に対する影響は」としまして、ラットにおいて、雄に比べて雌で感受性が高いと考えられたというところを事務局で追記を行っております。発がん性、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかったというものでございます。

また、28行目からですが、ラットを用いた2世代繁殖試験において、性周期の乱れ、交尾所要日数延長及び妊娠期間延長が認められたという記載案としております。

30行目から暴露評価対象物質の選定に係る記載でございます。暴露評価対象物質は前回

御審議いただいた際にも農産物中について親化合物のみという御設定をいただいたところでございまして、今回、記載ぶりについて事務局のほうで最近の書きぶりを踏まえまして整えたところでございます。結論については前回御審議いただいたまま、親化合物のみを暴露評価対象物質とする案となっているものでございます。

84ページ、9行目からADIに係る記載でございます。こちらについては、ページをおめくりいただいて85ページの真ん中の【事務局より】を御覧ください。ADIですが、前回審議時にラットを用いた2年の併合試験における無毒性量0.055 mg/kg体重/日を根拠としまして安全係数100で除した0.00055 mg/kg体重/日と設定いただきました。今回、ラットを用いた104週間混餌投与によるAChE活性阻害検討試験が追加提出されまして、ADI案の見直しを行ったというところでございます。

1ポツですが、こちら、先ほど御確認をいただきましたとおり、ホスチアゼートの長期投与によるAChE活性阻害に対する無毒性量としては0.205 mg/kg体重/日と考えられたというところ。

また、2つ目のポツですが、ラットの妊娠動物を用いたChE活性阻害検討試験において、ChE活性阻害作用に対する無毒性量として0.1 mg/kg体重/日が得られておりますが、こちらは他の毒性試験における用量設定及び各用量におけるAChE活性阻害の程度を比較いたしましたところ、長期投与試験と妊娠動物への投与試験とでChE活性阻害への影響が同程度であり、用量設定の差によるものと考えられましたので、ラットを用いた104週間混餌投与試験の結果から得られるADI 0.002 mg/kg体重/日と設定することによって安全性は担保されるのではないかと考えました。

こちら、具体的には机上配布資料2を御覧いただければと思うのですが、妊娠動物を用いた結果については2ページ目の一番上の部分に試験結果がございまして、こちら、数字が赤字になっているところは毒性所見とするものとして御判断いただいた用量とその阻害率でございます。青いセルになっているものは阻害率が20%以上で、かつ統計学的有意差があるというようなものでございまして、母動物では0.7 mg/kg体重/日という用量で56%の赤血球ChE活性阻害が認められております。その下が0.1 mg/kg体重/日という用量でございます。

ページを戻っていただいて1ページ目のラットの一番下ですけれども、104週間混餌投与による試験では雌の10 ppmの部分で70%程度の阻害の程度となっております、その下が4 ppm、0.205というところでは活性阻害は認められていないというような結果でございます。

こういったところを踏まえまして、先ほど【事務局より】で御説明をしたとおりでございまして、小野先生、石井先生から事務局案に同意しますという旨、コメントを頂戴しているところでございます。こちら、先ほどのその他の試験のところでも妊娠動物の感受性が高いという部分、御確認をいただいたかと思いますが、改めてこのADIの設定に関しまして、この考え方でよろしいか、御確認、御検討をいただければと思っております。

また、ARfDについては84ページ、20行目から記載をしておりますが、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち、最小値としましてはラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量0.4 mg/kg体重が得られておりまして、最小毒性量における毒性所見としては赤血球及び脳ChE阻害というようなものでございました。

一方、ラットを用いたChE活性阻害に対する日齢別感受性検討試験において、単回投与による赤血球及び脳ChE活性阻害作用に対する無毒性量として、こちら、0.7 mg/kg体重が得られております。これが用量設定の差によるものと考えまして、以上のことから、この0.7 mg/kg体重を根拠としまして安全係数100で除した0.007 mg/kg体重を急性参照用量と設定してはどうかと考えたところでございます。

ARfDの設定について先生方からコメント等はいただいているところではございますが、ARfDにつきましても、やはり妊娠動物で感受性が高いという部分を考慮しなくてよいかという部分、先生方に御確認をいただきたいと思っております。

具体的には評価書案で申し上げますと77ページの妊娠期暴露の試験の結果の表55を御覧いただければと思うのですが、この妊娠期暴露の試験では妊娠6～20日に連続投与しまして、最終投与3時間後に採血をして測っているというようなものでございます。この母動物の赤血球ChE活性阻害については0.7 mg/kg体重/日のところでChE活性が56%という値が得られているところではございますが、もちろん、反復投与の影響もございまして活性が下がっているというものは考えられるのですが、単回投与で0.7 mg/kg体重/日の部分で20%以上の活性阻害が起きないかどうかというような部分、具体的なデータはこれ以上ないところではあるのですが、御検討いただければ幸いです。

食品健康影響評価について以上となります。よろしくお願いたします。

○小野座長

ありがとうございます。

暴露評価対象物質については、もう審議済みと考えてよろしいのでしょうか。

○藤井専門職

はい。暴露評価対象物質については今回追加のコメントはいただいております。

○小野座長

ありがとうございます。

ということですので、コメント、特に追加はないと思いますが、ADIとARfDの設定に関して追加のデータもあったということでちょっと議論したいと思っております。

まず初めに、ADIのほうに関してです。こちらは、前回評価時は2年間慢性毒性/発がん性の試験の結果を基に0.055 mg/kg体重/日というのが最小無毒性量ということでしたが、今回、104週のAChEの阻害試験、混餌投与のものが行われて、その結果から無毒性量が0.205 mg/kg体重/日を得られたということで、これを基にADI設定をしてはどうかという

事務局案に対して、私と石井先生は同意しますと回答していますが、これは佐藤先生、いかがでしょうか。

(「同意」の意思表示あり)

○小野座長

同意ですね。

高木先生はいかがですか。

(「はい」と声あり)

○小野座長

ありがとうございます。

ほかの生殖の先生方もこれでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長

ありがとうございます。

ということで、先生方、いずれも御同意いただきましたので、ADIに関しましては、この事務局で記載していただきました104週のラットのAChE阻害検討試験の無毒性量を基にしたものにしたい。文章的にも事務局案のままでよろしいかと思えます。

次に、Arfdです。単回で生じる影響について、現在、引用しているのは追加試験の79ページの試験とかですか。日齢別感受性試験ですね。これが単回暴露の影響の場合、5 mg/kg体重というところで影響はあって、0.7では無毒性量である。今、事務局からちょっと説明がありましたように、どうやら妊娠期は感受性が高いらしいということで、77ページの表55、こちらをみると母動物は0.7 mg/kg体重/日で影響が出ているというところで、ただし、こちらは反復投与の試験である。これが単回投与でも影響が出るかどうかを検討してほしいというのが事務局からの依頼ということなのですが、いかがでしょうか。これは単回でも影響として出るかどうか、ちょっと生殖の先生に聞いてみたいと思いますが、納屋先生、いかがでしょうか。

○納屋専門参考人

納屋です。

出るかもしれないし、出ないかもしれないと言うしかありませんが、データはありませんので、あくまでも77ページのデータは反復投与の結果、0.7ではお母さんで赤血球のほうは出たけれども、脳では出なかったということですので、単回だったら恐らく私は出な

いのではないかなという感触は持っております。すみません、以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

藤井先生、いかがでしょうか。

○藤井専門委員

藤井です。

私もちよっと分からないのですが、納屋先生の御意見に同意いたします。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

小林先生はいかがでしょうか。

○小林専門委員

単回投与で影響が出るかというのはちよっと分からないというか疑問なのですが、納屋先生と藤井先生、御意見のとおりということでお願いします。

○横山課長補佐

恐れ入ります。佐藤委員長が挙手されています。

○小野座長

では、佐藤委員長、よろしくをお願いします。

○佐藤委員長

食品安全委員会、佐藤です。

この妊娠期の暴露の場合には繰り返しの暴露といっても強制経口なのです。1日1回やっていたことになるのだと思います。この剤の場合に $T_{1/2}$ を見ますと一番早いところは α 相というのですか。その時間をみると数時間なのだと思うのです。そうすると、反復投与をしているといっても実際には単回の暴露を繰り返しているだけの話ではないだろうかということは考えられないのだろうかというのが代謝との関係で、もちろん、ChEの活性の変化は時間を追いかけて見ているわけではないし、繰り返し暴露することによって影響がキュムラティブになっている可能性というのもあるのだと思うのですけれども、その辺りをできればクリアにしたいなというか、議論をしておいていただいたほうがいいのではないかなということだろうと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

単回と反復の比較に関しては、79ページの表57と80ページの表58が単回と反復の比較ということになるのだと思うのですけれども、用量的にはいずれも5 mg/kgというところで影響が出ているものが、やはり反復すると強く出てくるというのがこれで分かるのではないかなという気がしますが、かといって、先ほどの表55の妊娠動物、単回で出ないかと言わ

れると何とも言えないのです。毒性の先生方にもちょっと意見、若しくは代謝の先生。

事務局、何でしょうか。

○横山課長補佐

楠原先生が挙手されています。

○小野座長

楠原先生、お願いします。

○楠原専門委員

先ほど委員長から体内動態に関連したコメントをいただきましたので、その観点からの回答、私なりの考えを紹介させていただきます。

例えば表56のように阻害の検討をされたときにスポットで出てきているので、リバーシブルな阻害であろうとすると体内動態を暴露濃度によってその時の阻害強度が決まると考えてもいいのではないかとこのように思いまして、あとは半減期等を考えて、そう考えますと繰り返し投与したときに阻害が強くなるというのが、まさしく委員長がおっしゃったように血漿中濃度が蓄積していくかどうかということが一つの判断になるのではないかとこのように考えました。

もちろん、毒性試験のデータがないところですので、例えば妊娠動物の血中暴露のデータがあるかどうかといったことや、そのときに正常の雌ラットと体内動態が変わるのかといったところは、もしデータがあればそういう議論が可能ではないかというようには思います。

失礼します。

○小野座長

ありがとうございます。

データがあればそういった議論ができるのだと思うのですが、そういったデータは実際問題としてはない、どうなのですか。代謝の先生から見て、毒性が強くなっていくかどうかというよりも、体内に残っている薬物が蓄積的に増えていくとか、その辺はどんな感じでしょうか。

杉原先生か永田先生でコメントがもしあればよろしくお願いします。

○杉原専門委員

杉原です。

反復投与でやはり高用量、高投与量のところで阻害が高まっているので、ある程度の蓄積というものが発生しているのではないかとこのように思います。体内動態的にはそんな感じですか。

○小野座長

永田先生、よろしくお願いします。

○永田専門委員

正確なことは言えないので推測でお話しいたしますけれども、比較的ハーフライフは短

いのですが、この剤、AChEに対する結合力というのはどうなのでしょう。一般に有機リン系の場合は阻害が強く比較的長く続くというように言われているところがあるのですが、その辺のところを考慮してみると反復投与と単回投与というのは単純に同じように考えるべきではないのではないかとというように私は感じました。

以上です。

○小野座長

今の話ですと、単回も反復も同じに考えてよろしいということでしょうか。

○永田専門委員

私としては、やはり別のものとして考えたほうがいいのではないかと。

○小野座長

別のものとして考えたほうがいいということですね。

○永田専門委員

それに、その剤のAChEに対する結合等も含めて考えるべきではないかと思うのです。

○佐藤委員長

小野先生、食品安全委員会、佐藤ですけれども、発言していいですか。

○小野座長

お願いします。

○佐藤委員長

今の永田先生のお話を聞いて思ったのですけれども、私が蓄積すると言ったのは、影響が蓄積するという意味で、永田先生がおっしゃってくださったAChEとの結合がなかなかほどけないというのですか。たしかエージングというような考え方があったかと思うのですけれども、そういう意味だと強制経口で1日1回であってもその影響、つまり、AChEの活性の低下というのはどんどん下がっていてもいいのではないのかなというように思うのですけれども、代謝の面から考えてそういう考え方でいいのかどうかということですね。だから、永田先生のお話によれば、もしAChEとの結合がほどけないでいるとすれば、赤血球の濃度を測ればそんなに下がっていないということになるわけですね。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

AChEの結合の強さみたいな部分については直接示すものではないのですけれども、48ページの急性神経毒性試験の結果をみると一番下、脚注に書いてあるのですが、赤血球のChE活性阻害は単回投与で投与7日後でも認められたと書いてあって、だから、非常に結合自体は多分強いのではないかとというように私は思っているのです。だから、その状態で反復していけば、今、赤血球のChEが1回投与したら7日後でも阻害が認められているわけですから、そこにさらにどんどん追加していけばどんどん強く阻害が起きていくだろうというように思うのですけれども、いかがでしょうか。

○杉原専門委員

よろしいでしょうか。杉原です。

○小野座長

はい。

○杉原専門委員

先ほど佐藤先生からエージングというようなお話もありましたので、パラチオンはすごくエージングしやすいのでChEから取れなくなってしまうというようなことがあります。この剤がどうなるかというのはよく分からないのですけれども、P-OのところではChEにくっつくのですが、側鎖が結構長いようなものは横から水が入っていきにくいので取れにくくなってしまいうようなところがあります。それと、今、言われた48ページで7日後にも認められたということでしたから結構くっついて取れなくなってしまうのではないかとこのように思われます。

以上です。

○小野座長

ほかに先生方でこの件、コメントがある先生がいらしたらと思うのですが。

○川西委員

川西です。

今まで議論されたように、多分これは血中濃度という部分ともう一つは結合の不可逆性という2つの側面があって、構造的にはどちらかというところと不可逆的に阻害してしまうようなタイプかなということに見えるのですけれども、これは多少時間があるのだったら、先ほどの「コリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の取扱いについて」などを議論して中心にまとめられた先生などの御意見もちょっと追加的に聞いて、それで最終的に結論を出すということでは時間的に間に合いませんか。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

今日予定していた時間がもうすぐ来てしまうということもありますので、今の川西先生のお話は、いわゆる赤池先生の意見を聞いてみてはどうかということだと思いますが、事務局、そういう形でもよろしいですか。

○横山課長補佐

はい。赤池先生に相談することは可能です。

○小野座長

では、先生方も本日、絶対最後まで結論を出さなければいけないということではないと思いますので、一度、赤池先生の意見も聞いた上で結論にしたいと思いますので、本日はここで議論を終了ということにしたいと思います。

○横山課長補佐

事務局ですが、よろしいでしょうか。

例えばAChEの結合の強さを示すようなデータがないか、確認してほしいというような御要望があった場合は確認してみるというようなことでもよろしいでしょうか。

○小野座長

先生方、いかがでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長

いずれにしる、本日結論まで行きませんので、申請者のほうにAChEの結合の強さも含めて、今、妊娠期、反復投与されているものが単回で出る可能性がないかどうかということを確認してもらってはと思うのですが、いかがでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○小野座長

ありがとうございます。

では、事務局より赤池先生と申請者のほうに確認いただくということにしたいと思えます。ということで、本日はADI、先ほど一応結論にしましたが、ADI、ARfD、いずれも一応ペンディングということで、この剤については終わりにしたいと思えます。ありがとうございました。

事務局、この先の進め方について説明等をお願いします。

○横山課長補佐

この剤につきましては、一旦、今日御審議いただいたところまで評価書案は整えましてメールでお送りさせていただきます。ある程度きれいにした評価書案に基づいて赤池先生に相談と、あと先ほどの単回で出るかどうか、この点は考察というか考え、見解を求めるといって、その両方を対応させていただきたいと思えます。ありがとうございました。

○小野座長

ありがとうございます。

以上のように事務局からの説明ですが、何か質問、御意見、追加でございますでしょうか。大丈夫でしょうか。

それでは、続いて事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、食品安全委員会での審議等の状況について、御説明いたします。資料5をお願いいたします。

食品安全委員会での審議等の状況でございます。

まず1. リスク管理機関からの意見聴取というのがございますが、5つの農薬につきまして評価依頼がありました。

また、2. 国民からの意見・情報の募集、今、6剤、募集しているところでございます。

3. リスク機関への通知ということで3つの農薬の評価結果を通知したところでございます。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

先生方で何か御質問等ございますでしょうか。ございませんでしょうか。

それでは、事務局よりさらに説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、日程でございます。次回の日程ですけれども、先生方をお願いしているのは8月20日木曜日でございますが、この剤、赤池先生に御相談することなどもございますので日程については8月20日を前提といたしまして、もしかしたら御都合によっては変更のお願いをさせていただくかもしれません。よろしいでしょうか。

○小野座長

適宜よろしくをお願いいたします。

○横山課長補佐

すみません。事務局からは以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

先生方から何かございますでしょうか。ございませんようでしたら、本日はちょっと時間を数分過ぎてしまいましたが、本日の会議を終了させていただきたいと思っております。ありがとうございました。

以上