

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 総合評価第一部会 第8回会合議事録

1. 日時 平成19年2月7日(水) 14:31~17:37

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(ピフェントリン及びイミシアホス)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)

林座長代理、赤池専門委員、小林専門委員、高木専門委員、津田(洋)専門委員、長尾専門委員、

(他部会からの出席委員)

柳井専門委員、山手専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、國枝評価課長、中山評価調整官、都築課長補佐、宇木専門官

5. 配布資料

- 資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧
- 資料2 ビフェントリン安全性評価資料(非公表)
- 資料3 イミシアホス安全性評価資料(非公表)
- 資料4 クロルピリホスの意見募集結果について(非公表)

6. 議事内容

○都築課長補佐 それでは、定刻となりましたので、ただいまから、第8回「農薬専門調査会総合評価第一部会」を開催いたします。

本日は6名の専門委員に御出席いただいておりますが、本日、鈴木座長が都合により欠席のため、林座長代理に本会合をとりまとめていただきます。

親委員会から長尾委員と見上委員長が、後ほど本間委員も御出席いただくことになっております。

農薬専門調査会幹事会から柳井専門委員、山手専門委員、吉田専門委員にも御出席いただいております。

更に関係省庁からオブザーバーとして厚生労働省、農林水産省、環境省の担当の方も出席していますので、あらかじめ御報告申し上げます。

先日、メールにて御連絡させていただいたように、昨年12月21日をもちまして、寺田委員が辞任されました。これに伴いまして、新たに見上委員が委員長に選出されましたので、この場で御報告させていただきます。

○林座長代理 それでは、本日の議事を始めたいと思います。

先ほども事務局の方から御紹介がありましたように、本日は鈴木座長が御欠席ですので、座長代理として、林が議事進行を務めさせていただきます。

なお、鈴木座長の御了解を得まして、本日はお任せするというようなことを言っていただきましたので、今までの鈴木座長とは少し違うやり方で議事の方を進めさせていただきますと思いますので、どうぞ御協力のほどお願いいたします。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくをお願いいたします。

それでは、まず事務局の方から資料確認をお願いいたします。

○都築課長補佐 お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿の他、資料1として「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2として「ビフェントリン評価書(案)」。

資料3として、「イミシアホス評価書(案)」。

資料4として「クロルピリホスの意見募集結果について」を配付させていただいております。

以上です。

○林座長代理 どうもありがとうございます。

それでは、ビフェントリンの方から審議に入らせていただきます。本日は、柳井専門委員、山手専門委員及び吉田専門委員が御出席されていますので、各専門委員におかれましても審議に御参加いただきたく、また専門の立場から御意見をいただきたいと思っております。

それでは、農薬ビフェントリンの食品健康影響評価について始めます。

経緯等を事務局の方から御説明をお願いいたします。

○都築課長補佐 ビフェントリンにつきましては、資料の3ページを開いていただけますでしょうか。「審議の経緯」をここに書いております。

ビフェントリンは農薬取締法に基づく適用拡大申請がされています。平成17年7月25日付けで厚生労働省から意見聴取されたものです。適用拡大申請されている作物は、かんきつ及びリンゴです。

平成 17 年 9 月 21 日の農薬専門調査会第 36 回会合を踏まえまして、昨年 9 月 6 日に追加資料が提出されました。今回が 2 回目の審議となります。

本剤については、いわゆるポジティブリスト制度導入のための作物残留基準値が厚生労働省より告示されています。これについても、昨年 7 月 18 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されました。

このポジティブリスト制度に伴って暫定基準が設定された農薬については、原則、確認評価部会で審議することになっているんですが、この剤についてはもともとこの総合評価部会の先生方に御審議いただいていた剤ですので、引き続き総合評価部会で御審議させていただきたいと思っております。

審議に当たりまして、予備の生データのフルセットをそちらのテーブルに並べておりますので、必要なファイルがございましたら、お申付けください。

以上です。

○林座長代理 どうもありがとうございました。

それでは、審議を始めたいと思っております。これは 2 回目ということで、いろいろ追加資料の要求等がありまして、それに対する回答がなされているものです。動物代謝から審議を行いたいと思っております。追加要求事項としては全部で 8 項目ありまして、1 項目がその動物代謝関連のもの。後の 1 項目は植物代謝関連、2 項目は環境中運命関連、1 項目は作物残留関連、その他は毒性関係でございます。

それでは、まず動物代謝の部分から始めたいと思っております。各分野の御説明は事務局の方から簡単に説明をいただいて、それからそれぞれの御専門の先生方にコメントをいただきたいと思っております。

それでは、事務局の方から、まず動物代謝のところの説明をお願いいたします。

○都築課長補佐 9 ページを開いていただけますでしょうか。前回の審議で、平塚専門委員から追加資料の要求が出されております。

このページの下の方、表 6 に低用量と高用量で 2 種類の標識化合物を投与した試験がございます。この試験で高用量・単回投与というところを御覧いただきますと、シクロプロパンを標識したビフェントリンに比べまして、ベンゼン環を標識したビフェントリンの方が脂肪中の残留濃度が著しく高い。これはどうしてなのだという考察をしてくださいというのが平塚専門委員から出されております。

それに対しまして、申請者側から、ビフェントリンは脂肪中に蓄積しやすい特徴を有していると。6 ページに構造式が書いてあるんですが、構造中にエステル結合がございます。このエステル結合が体の中に入ると酸とアルコールに分かれるんですけども、シクロプロパンが付いている方が酸、ビフェニル環がくっ付いている方がアルコールになります。

これが体の中に入りますと、アルコールを有するビフェニルの構造の部分の方が脂肪に溶けやすいということで、また雄よりも雌の方が吸収率が高いということから、高用量単

回投与で見ますと、シクロプロパンを雄に投与した脂肪への蓄積に比べて、ベンゼン環の部分に標識した雌に投与した方が脂肪中の濃度が高くなったと考えますという回答が来ています。

以上です。

○林座長代理 どうもありがとうございました。

それでは、この点に関しまして、この場でどなたか御発言はございますでしょうか。この回答に対して小澤専門委員より、了承しますというお答え。また、実際に追加資料要求をされた平塚専門委員より、申請者から提出された回答内容を修正箇所を含めて了承しますという御意見をいただいております。

特に追加の御意見がなければ、このお二方の御専門の委員の意見を尊重して、これを了承したいと思っております。

次に、植物体内運命試験に関しまして、御説明をお願いいたします。

○都築課長補佐 植物体内運命試験に関しましては、15 ページの下の方、前回の審議で武田専門委員から追加資料要求事項が出されております。

「植物体内運命試験に関して、ワタ推定代謝物（抄録 291 頁）に代謝物 E を追記すること」ということで、抄録にその旨を記載いたしまして、推定代謝物に追記をいたしましたという答えが返っております。

○林座長代理 ありがとうございます。これも追記をしてほしいということで、追加されているということで、特に問題ないと思っておりますが、何か御意見はございますか。

もしないようでしたら、次に進ませていただきたいと思います。

それでは、追加資料の 3 番目の方をお願いいたします。

○都築課長補佐 17 ページ、土壌中運命試験に関して、供試土壌、試験区がはっきりしないということで、記載を見直して整備してくれというコメントが武田専門委員から出されております。

これに関しまして、申請者から、しっかりと追記をいたしましたということで、それに合わせて抄録の変更、原文についても変更したという答えが返っております。

以上です。

○林座長代理 ありがとうございます。

今の変更というのは、17～18 ページでの見え消しでの修正部分ということでよろしいですね。

○都築課長補佐 評価書に関してはそうです。

○林座長代理 何か御意見はございますか。

わかりやすい表記に改めたということなので、問題はないと思っておりますが、特に御発言がなければ、次に進んでください。

○都築課長補佐 続きまして、嫌氣的土壌中運命試験のところ、上路専門委員からコメントが出されております。湛水条件であって酸素不在とは言えないのではないかというこ

とで、それを踏まえた評価書の修正をさせていただいております。

「(6) 土壌吸脱着試験」につきまして、小林専門委員から、この実濃度は  $0.07 \mu \text{g/mL}$  だったので、この濃度で計算すると  $0.14 \mu \text{g/mL}$  になるということで、これを踏まえた数字の修正をさせていただいております。

(8) についても一部、文章を修正しております。

20 ページに行きまして、石井専門委員から追加資料要求が出されております。追加資料要求事項の 4 番でございます。

「水中光分解試験の報告書 (M-4.2) において、本文 (和文 7 頁) とテーブル 7 及び 8 (英文 14 頁) に齟齬があるので確認すること」ということで、申請者の方から誤記がありました、報告書と翻訳を訂正いたしましたという回答が来ております。

以上です。

○林座長代理 どうもありがとうございました。

今の部分も数値を見直して、正しく訂正したというところ。それから、石井専門委員よりテーブル 7、8 の整合性を取れというような御意見に対して、そのように訂正がなされていると考えますが、何か御意見はございますでしょうか。

もしないようでしたら、次に進ませていただきたいと思います。

次は追加資料要求の 5 番目ですか。

○都築課長補佐 以前、一般薬理試験は文書の一番最後になっていたのですが、コメントの 8 番という番号が付いているんですが、23 ページに小澤専門委員から一般薬理試験に関して追加資料要求が出されております。

薬理試験のうち呼吸循環系に対する作用において、検体投与による変化はありませんと言いつつ、不整脈で死亡が出ている。この整合性はどうなっているんだということで、コメントが出されております。

これに関しまして、申請者の方から試験実施者にちゃんと確認をした結果として、実は最高用量である  $60 \text{mg/kg}$  体重の投与において、投与 30~60 分後に死亡が出ている。このことに関して、死亡時には呼吸運動、血圧、心拍数、血流量に影響が見られ、また心電図においても不整脈が認められ、心筋障害を起こして死亡したものと判断された。

ただし、報告書への試験結果の記載については、死亡時の心筋障害が起こる前までの呼吸運動、血圧、心拍数、血流量、心電図に薬剤投与に起因する特徴的な変化が認められなかったことを書いたのですということで、必要な修正を行って、それについて小澤先生から、しっかりと理由も確認できましたので回答を了承しますというお答えをいただいております。

以上です。

○林座長代理 どうもありがとうございました。

評価書の 23 ページの小澤専門委員からの追加資料要求事項 8 番に対して、資料要求された小澤先生本人からは了承しますというお答えですが、何か御追加はございますか。

ないようでしたら、これもお認めいただいたとして、次に進ませていただきます。

次をお願いします。

○都築課長補佐 それでは、29 ページを御覧いただけますでしょうか。

このビフェントリンという剤は、合成ピレスロイド系の薬剤なんですけれども、本剤はラット、マウス、ウサギ、イヌなど、いずれの供試動物においても投与により神経症状が認められています。

薬理試験の結果ですとか本剤の作用機構のあるナトリウムチャンネルへの影響を考慮して、神経毒性の発現機序について考察してください。併せて各試験の神経毒性に係る NOAEL を再確認しなさいというコメントが出されています。

これに対しまして、申請者側からの回答は、ビフェントリンの神経毒性の発現機序としては、合成ピレスロイド剤特有の神経系のナトリウムチャンネルへの影響に起因すると考えているという答えが出されています。

また、ピレスロイド剤については、化学構造ですとか、あるいは毒性の出方から 2 種類のクラス、I 型、II 型に分類がされるんですが、このビフェントリンに関しましては I 型に分類されるというコメントが返ってきております。

以上のように、ビフェントリンは典型的な合成ピレスロイド剤で、神経毒性の発生機序としても合成ピレスロイド剤特有の神経系のナトリウムチャンネルへの影響に起因して発現していると考えているというコメントが出されております。

神経毒性に係る NOAEL を再確認することということに関しましては、30 ページに各試験の NOAEL と神経症状に係る NOAEL を整理して表に書いていただいております。

以上です。

○林座長代理 どうもありがとうございました。

この要求事項に関しましては、小澤専門委員より「中枢のナトリウムチャンネルを介した作用機序が明確に示されました。また、各試験の神経毒性の NOAEL についても特段の問題はなく、了承します」という御意見をいただいております。

その他にこの要求事項に関しましては、吉田専門委員、高木専門委員からも出されたとなっているんですが、何か追加のコメントはございますか。

○高木専門委員 結構です。

○林座長代理 よろしいですか。

それでは、これもお認めいただいたということで、次に進んでください。

○都築課長補佐 この 30 ページの表が非常にわかりやすいので、どこかに記載しておいた方がいいのではないかという提案を吉田専門委員からいただきましたので、表 40 といまして、総合評価のところに掲載をするということにさせていただきました。

○林座長代理 ありがとうございました。

○都築課長補佐 続きまして、34 ページを御覧いただけますでしょうか。

追加資料要求事項 7 - ① といまして、胃、網膜、精巣の各所見について、背景デ

一タあるいは文献値を示して考察してくださいということについてです。

胃についてでございます。申請者の回答は、発生頻度について対照群との間に統計学的有意差が見られなかったため、ピフェントリンの投与と直接関係するものではないと考えるという答えが返っています。

眼における網膜の萎縮につきましては、発生頻度が高用量群で有意に増加しているということで、投与による影響と考えられるとしつつも、その発生頻度は背景データよりも低いこと。

Swiss - Webster 系マウスにおいては遺伝的に網膜萎縮が発生する体質であること。

3 番目といたしまして、マウス以外の動物種を用いた試験ではこの所見は見られていないこと。

以上から、申請者は本病変の生物学的意義については明らかではないと考える。ただし、明確な無毒性量は得られていると考えるという答えが返っています。

精巣における両側性胚上皮変性につきましては、1 つの理由といたしまして、見られた発生頻度が背景データ以下であること。

2 つ目といたしまして、発生頻度に投与量との相関がないこと。

3 番目といたしまして、この両側性胚上皮変性に関連する影響が2次生殖器官に認められていないこと。

4 番目といたしまして、検体との関連を示唆するような精巣のその他の変化が見られない。

5 番目といたしまして、マウス以外の動物種を用いた試験でこの所見が見られないこと。

以上から、この病変は生物学的に意義がある変化ではないと考えるという答えが返っております。

以上です。

○林座長代理 どうもありがとうございました。

34 ページにもありますように、この回答に対して廣瀬専門委員より、胃における過形成、眼における網膜萎縮について更にコメントが来て、最終的には了承しますということなのですが、これらの点について、コメントはございますでしょうか。

吉田専門委員は、これを了承ということによろしいですか。

○吉田専門委員 はい。

○林座長代理 その他にコメントはございませんか。

もしないようでしたら、この点につきましても回答を了承するという事で進めたいと思います。

○都築課長補佐 続きまして、35 ページの中ほど、追加要求事項 7-② について御説明させていただきます。

膀胱粘膜下腫瘍及び膀胱上皮過形成について、背景データや最新の文献を参照し再考察をしてくださいということについてです。

膀胱粘膜下腫瘍につきましては、最高用量投与群における発生頻度は投与との関連性に関して、説得力ある証拠を示すものではなかったと申請者がしております。また、粘膜下腫瘍はヒトでは報告されたことがない腫瘍であることから、ヒトのリスク評価に関連する腫瘍ではないことも強調したということを書いております。

膀胱上皮過形成につきましては、背景データに比較して発生頻度が低い傾向があるということ。特に雄については用量との関連性がないということ。また、雌についてはコントロールに比べて有意差が認められないという答えを返しております。

以上です。

○林座長代理 どうもありがとうございました。

ただいまの点に関しまして、吉田専門委員。

○吉田専門委員 申し上げます。この膀胱の粘膜下腫瘍につきましては、非常に適切な文献を付けてくださっていますし、これにつきましても米国の著名な病理学者で再検査もされていることなので、この回答内容を了承したいと思えます。

先ほどのところで申し上げ損なってしまったのですが、胃と眼につきましては回答内容を了承したいと思えますが、精巣についても恐らくそう懸念されるようなことはないのですが、背景データがいずれも発生頻度よりかなり高いような、あまりその比較として使えないような背景データを出してこられたので、これにつきましてはもう少し背景データは何%～何%と示されるのが普通ですので、そういった出し方を今後はされたいと希望します。

以上です。

○林座長代理 どうもありがとうございました。

では、先ほどの背景データに関しては、今回また更に追加ということではなくてよろしいわけですね。

○吉田専門委員 はい。

○林座長代理 では、その点は今後の資料をつくるときに気を付けるように伝えておいてください。

○都築課長補佐 わかりました。この剤の申請者は必ずこの会議の議事録は読むと思えますので、先生の意図は十分伝わると思えます。ありがとうございます。

○林座長代理 山手専門委員、どうぞ。

○山手専門委員 今の粘膜下腫瘍に関連して、直接毒性とは関連しないんですけども、評価書の33ページの16行目のところに、平滑筋肉腫で粘膜下の間葉系腫瘍であろう。それで電子顕微鏡免疫組織を行うと血管間葉由来と書いてあるんですけども、この本質がわかりづらいんですけども、これをもう一度申請者の方に問い合わせさせていただくことはできるのでしょうか。

例えば血管の平滑筋なのか。血管間葉と言いますと病理をやる者にとっては理解しにくいところがあったんです。

○林座長代理 私もこの辺は専門ではないんですけれども、吉田先生、何かございますか。  
○吉田専門委員 この腫瘍につきましては、1998年に米国の毒性病理学会誌に記載されておりまして、やはりある意味ではマウスに特異的な、種に特異的な腫瘍というのは出るのですけれども、そのようなものの1つというように考えておりまして、**submucosal mesenchymal tumors** というような用語で **SMT** と略されています。

今、山手先生がおっしゃったように、明らかに血管由来とかそういうことはわかりませんので、私といたしましては、そのまま横文字を使った方がいいのではないかと思います。

○林座長代理 いかがですか。

○山手専門委員 **vascular mesenchymal tumor** と書いてあるんですか。

○吉田専門委員 膀胱三角の可能性もあるらしいので、間葉系で平滑筋由来ということは恐らく間違いがないということです。

○山手専門委員 もしそれでしたら細かいですけれども、血管・間葉とした方がわかりやすいと思います。これは記載の方法なので、それ以上の議論は結構です。

○林座長代理 では、血管・間葉ですか。

○津田（洋）専門委員 抄録の154ページには、平滑筋肉腫では血管間葉系由来の悪性度の低い腫瘍と書いてあります。

○山手専門委員 おっしゃるとおりなので、その表現自身が何の本体なのかわかりづらいということだけの話なんです。毒性病理の先生方でこれで了承していただくのだったら、そのままだでも結構ですけれども、私自身はどういうものが本体なのか全くつかむことができない表現だなということです。

○林座長代理 わかりました。一応この評価書はその専門委員の了承を得てつくったという形になりますので、この評価書自身はこのままにさせておいていただいて、今後その辺の表現はわかりやすい正確な表現を使うということは気を付けていきたいと思います。

その他、この追加資料要求事項7-②に関して、御意見はございませんでしょうか。

高木専門委員の名前も入っていますが、よろしいですか。

○高木専門委員 結構です。

○林座長代理 それでは、これに関しましては、廣瀬専門委員からもこの回答で問題ないでしょうというコメントをいただいておりますので、了承していただいたものとさせていただきます。

それでは、その次をお願いいたします。

○都築課長補佐 36ページ、追加資料要求事項7-③でございます。

「リンパ芽球性白血病の抄録134頁の表について、各部位で認められた所見の合計方法について再検討し、再考察すること」ということについて、まずカウントの方法について、申請者から、発生頻度については原発組織においてカウントした。転移組織についてはカウントしておらず、リンパ芽球白血病としては2回以上カウントすることはなかったと書いてあります。

この影響の出方なんですけれども、高用量投与群の雌ではリンパ芽球白血病の発生頻度に統計的に有意な差が認められたということなんですけれども、雌におけるリンパ系腫瘍をすべて合算すると合算値は統計学的に有意な差、コントロールに比べて統計学的に有意な差を示していないということで、本試験においてピフェントリンはリンパ系腫瘍の発生率に影響しなかったと考えるという結論を導いております。

以上です。

○林座長代理 どうもありがとうございました。

ただいまの点に関しまして、コメントはございませんでしょうか。回答に対して、ここに書いていますように、廣瀬専門委員より総体的には名前から考えるとリンパ由来のようですので、合計して有意差がなくなるという回答で問題はなさそうだというコメントをいただいております。

吉田専門委員の方からは、回答内容を了承しますということですので、この場で何か付け加える点がございませうでしょうか。

もしないようでしたら、これもお認めいただいたということで、次に進んでください。

○都築課長補佐 追加資料の要求に対する申請者からの回答は、これですべて終わりました。若干、前回 ADI の設定根拠として、どこの NOAEL を採用するかというところ。

○山手専門委員 すみません。今、回答のところは終わったんですけれども、評価書を見せていただいて、表現のわからないところがどうしてもあったもので、ちょっと教えていただきたいんです。

評価書の 27 ページのところなんですけれども、イヌの 90 日間の亜急性毒性試験の病理の所見の表現がどう見ても理解できないところがありました。

1 つは 15 行目にあります「類リンパ過形成」という表現と「肝臓の単核性浸潤」。1 行下がって 17 行目にあります「肝臓の多細胞性浸潤」。これがどういうものなのか、本体が全然つかめなかったんですけれども、以前のこの会議で問題として取り上げられていなければ、それでもいいのかなと思うんですけれども、これは病理をやる上では全く理解できないものなので、どなたか。

○林座長代理 吉田先生。

○吉田専門委員 恐らくそちらの原文を見ますと英語で表現されていると思いますので、もしよろしければ後で確認いたしまして、適切な訳文を事務局に御報告したいと思います。よろしいでしょうか。

○林座長代理 お願いいたします。

これで追加資料要求に対する申請者からの回答は、一応すべて了承されたということになると思うんですが、その他の部分はもう既に評価が終わっているということで、ADI の設定の方に移らせていただきたいんですが、事務局の方から説明をお願いします。

○小林専門委員 すみません。ちょっとよろしいですか。

追加資料要求事項で、鈴木先生から出されている 5 番目というのはどういうことを言っ

ているのかなと思ったのが 1 つあったんです。これは追加要求資料からは外したんですか。この評価書の方には書いていないんですけれども、紙がべらっとある要求事項の 5 番目がどういうことなのかと思ったんです。

○都築課長補佐 本剤は、いわゆるポジティブリスト制度が導入されたことに伴って、暫定基準値が幾つかの作物で設定されたんですが、この暫定基準設定根拠になった海外で行われた作物残留試験の結果をすべて出ささいというコメントだったんですけれども、その後、確認評価部会で審議する内容といたしまして、海外の作残の部分は深く追求しないということになりましたので、追加資料要求事項 5 番については取下げをしておりますので、ここには掲載しておりません。

○小林専門委員 ありがとうございます。

○林座長代理 それでは、他に何か追加の御発言はございませんでしょうか。

もしないようでしたら、一応この剤に関しましてはすべての評価が終了したと考えることができると思いますので、ADI の設定に移らせていただきたいと思います。

この ADI の設定に関しましては、評価書の 45 ページに案 1、案 2 と 2 つ提案がなされております。

1 つは、発生毒性試験のラットの 10 日間の混餌投与の 1.0mg/kg 体重/日というものを取って、安全係数 100 を使うか。それとも、1 年間の慢性毒性試験、イヌの 1 年間の混餌投与での 1.5mg/kg 体重/日を取って安全係数 100 とするかというような 2 つの案が示されております。

吉田専門委員よりコメントとして、投与期間を考えるとイヌの慢毒の方がよいようにも思いますというコメントをいただいているんですが、この点に関して、もう少し御議論をいただきたいと思います。

まず吉田先生。

○吉田専門委員 この発生毒性試験に対することなので、長尾先生からも後ほどコメントをいただきたいと思って拝見していたのですが、投与期間が非常に短いものでこの ADI を決めてしまっている。

ただ、この認められた変化が振戦という、今回、ピレスロイド系で誘発される神経症状に特異的なものなので、これは本当にこの変化で 2.0 が最小毒性量といたしますと、ある意味では本当にこのセーフティーファクターもこれでいいのかということになります。

一方、その他のそれよりももっと長い試験が 90 日から 2 年間まで行われているのですが、これで認められている振戦の発生する毒性量というのは、この 2.0 よりかなり高いと認められていないので、この違いをどう考えるかというのが非常に難しいなと思っていました。発生毒性試験で妊娠した場合、このように毒性が急激に強まるということは考え得るのでしょうか。

○林座長代理 その辺はいかがですか。

○長尾専門委員 非常に難しい問題なんですけど、妊娠動物というか生理状態が普通の成熟

動物に比べて違うということが、よくこういう反応が大きく表れるということがあります。ですから、このラットの発生毒性試験でこのように強く表れたということは、別に変わった現象ではないと思うんです。

その ADI の件ですが、今、吉田先生がおっしゃったような考えで私もよろしいかなと思ってはいるんです。やはり投与期間が長いとかそういうことは非常に大切なことなので、やはりイヌの方を重視した方がいいかなとは思っています。

○林座長代理 ありがとうございます。この点に関しましては、他の委員の御意見もお伺いしたいんですが、食品の安全性を評価する場合にはできるだけ長い期間の試験で、それも経口投与のデータを重視すべきだというお考えと、やはり一番低い NOAEL、LOAEL があれば、それを使うべきだという意見があると思うんですけれども、この剤に対して、幸い今回の場合はそれほど大きな値の開きはないので、そんなに大きな問題にはならないのかもしれないんですけれども、その辺の点について少し御意見をいただければと思います。

○高木専門委員 まずラットの発生毒性試験ですけれども、これは混餌投与と書いていますが、gavage 投与の間違いだと思います。gavage の場合はどうしても血中濃度が一気に上がりやすくなりますので、恐らくそれで振戦が低用量から見られたのではないかと考えられます。

実際に類似の試験でラットの 2 世代繁殖試験で、これは混餌投与なんですけれども、それでは NOAEL は 6.5 あるいは 2.5mg/kg 体重というような、もうちょっと高めの値が出ていますので、恐らくその gavage のせいであると思います。

実際問題にヒトが農薬を gavage で摂取するということはありませんので、gavage よりも混餌投与の方が実際に合っているだろうということで、発生毒性試験よりはイヌの長期試験の方が私もいいだろうと思います。

では、長期がいいかということと必ずしもそういうわけではなくて、例えば短期の 1 回投与の神経毒性試験の値を ADI に設定している場合もありますので、必ずしも短期、長期ということではなくて、この場合は gavage のせいであるということで、イヌの方を選択いたしました。

○林座長代理 どうもありがとうございました。

他に御意見はございますでしょうか。吉田専門委員。

○吉田専門委員 私も今の高木専門委員の意見はとても重要だと思います。やはり強制経口であるということなので、血中濃度が急激に上がったということが一番考えられるのですが、この評価書案には、振戦が認められたのは投与が終わった 4 日後まで認められているという表現があるのですが、この剤はそんなに長く体に蓄積したのでしょうか。その症状のところの表現がもし gavage ということで、急激に血中濃度が上がったということを考えますと合わないかなという気もするんです。

○林座長代理 その辺のところは何かわかりますか。これは gavage で 10 日間入れている

わけですね。今おっしゃったのは、その 10 日後の更に 4 日目まで出たという意味ですか。

○吉田専門委員 評価書の 38 ページの 5 行目を御覧いただきたいと思います。投与期間は妊娠 6 ～15 日なんですが、母動物では妊娠 10～19 日に振戦が認められたというような表現になっております。

○林座長代理 これは吸排のデータを確認した方がいいですか。今日は平塚専門委員がおられないのでね。

赤池先生。

○赤池専門委員 振戦に関してですけれども、このケースに当てはまるという保証はないんですけれども、あくまで一般論ということですが、いわゆる kindling、燃え上がり現象というのがありますので、こういうけいれんを誘発する薬物を慢性的、これを慢性的と言っていかわかりませんが、比較的数日以上にわたって投与した場合に、その薬物の効果が切れた後でも振戦が残存することは起こり得ると思います。ただ、そういったことがこれに当てはまるかどうかは、また別問題なんです。

○林座長代理 津田先生、どうぞ。

○津田（洋）専門委員 今の林先生が皆さんに聞かれているのは、短い経口よりも長い慢性毒性の方を取るということですか。私自身は短くても発生毒性で経口で出ているので、そちらの方だと思います。でないと、実際にヒトが摂取すると考えたら、どこで摂るのかわからないわけですね。安全性を取るという立場から 1 回投与で量としてはかなり低い量でやっているわけですから、これを毒性と取るべきだと思います。

○林座長代理 これで言う第 1 案の方を採用すべきということですね。

○津田（洋）専門委員 そうです。

○林座長代理 意見が分かれてしまったんですが、その他にはございませんか。

○都築課長補佐 イヌとラットの試験の LOAEL の部分を御覧いただきますと、イヌの LOAEL が 3.0 でラットの LOAEL が 2.0 ですので、仮にイヌもラットも同じレベルで 1.5 ～2.0 の間で無作用量で存在するというのであれば、両方の試験は矛盾しないということになると思うんです。

ですので、これは用量設定の関係で一見短期の方で低いところで無作用量が決まっているというふうに見えるんですが、これは見方を変えると 1.5 ～2.0 に真の NOAEL があるとするれば、そこに近いところの 1.5 を取るというのもあるでしょうし、仮にですけれども、用量設定としてイヌで 1.0mg 用量設定があったら、皆さんは何の迷いもなく 1.0 を採用していただけたと思うんです。

あまりサイエンティフィックではないんですが、そういう考えに立つとイヌとラットの合わせ技で 1.0 を NOAEL として取って、安全係数 100 というのも 1 つの解決策になるのかなとは思いますが、参考までです。

○林座長代理 どうもありがとうございます。今、事務局の方から助け船が出ましたけれども、先ほどからの話でもありますように、低い値を取っておくというのは今までこの会

でも採用してきたストラテジーだとは思いますが、いかがでしょうか。

したがって、今の場合、数値としては低い方 1.0 というものを採用して、今の場合は特別のものがないので安全係数 100 と考えてもいいのではないかと思います、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 私はやはり発生毒性試験が強制経口であることがどうしても気になります。実際の LOAEL としては、先ほど都築補佐がおっしゃったように 2 ~3 のところにあるということも納得いたしますので、折衷案になってしまいますが、私も都築補佐の案でよろしいかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○林座長代理 第 2 案を押しておられた高木専門委員はいかがですか。

○高木専門委員 値的にはどちらも同じぐらいなんですけれども、2 世代繁殖試験の混餌の方で、雌で振戦の発現用量がちょっと高いというのがどうしても引っかかるので、できればフィーディングの方がいいかなとまだ思っているんです。

○林座長代理 長尾先生。

○長尾専門委員 私は先ほども申しましたように、妊娠動物ということが非常に強く引っかかって、非常に強い影響ができるというケースが結構ありますので、そういうことも考えるとあまりノイズを入れたくなくて、案 2 の方がよろしいかなと今でも思っています。

○林座長代理 ありがとうございます。

赤池先生。

○赤池専門委員 私も判断に迷いますけれども、これは逆にこの慢性毒性の方が低くて、発生毒性試験の方が高いという形になっていけば、間違いなく慢性毒性試験を皆さんが採用されていたと思います。それが逆に起きているところに若干矛盾点がある。それはもしかしたら先ほどおっしゃっていましたが、妊娠という影響があるかもしれないということですが、基本的に食べ物は妊娠している方も摂られますから、そういった意味では妊娠動物で、場合によってはそれがあつた種のノイズあるいは実験的な影響が出て下がっているかもしれないですけれども、それを排除する理由にはならないのではないかと思います。

そういった意味で、いろいろと御意見をうかがっていても、どちらを取るかというのは非常に難しいように思いますが、その場合にはやはり低い方を取ることによっておく方が、確かにサイエンティフィックではないんですけれども、より安全であるという意味ではよろしいかと思つた。

そういった意味では確たる確信で申し上げているわけではないんですけれども、案 1 の方がより妥当かなというふうに思つた。

○林座長代理 どうもありがとうございました。

小林先生、何か御意見はございますか。

○小林専門委員 私は専門ではないのでわからないんですけれども、より安全性という観点だったら、私も 1 の方でいいと思つた。

○林座長代理 どうもありがとうございました。

確かにサイエンティフィックなジャッジメントではないのかもわからないですけども、今回の場合はこの 1.0 と 1.5 という値自身にもそれほど大きな開きもないということも考えますと、今、赤池専門委員がおっしゃったように、今の場合この 1.0 というのを完全に否定する理由がないということも考えて低い方を取っておく。これまでの戦略に従っておくということによろしいのではないかと考えます。

津田専門委員。

○津田（洋）専門委員 今、座長がサイエンティフィックでないところからと言われましたが、それはちょっと引っかけます。あくまでもサイエンスです。どちらかということはそのリスクを考えるわけで、現在、日本に妊娠されている方は何万人とおられるわけですね。その方でも摂取するというリスクを考えれば、低い方を取るのがサイエンスだと思います。

○林座長代理 失言しました。どうもありがとうございます。

○赤池専門委員 私も撤回いたします。

○林座長代理 それでは、とにかく低い方を採用するというので、1mg/kg 体重/日ということによろしゅうございますでしょうか。

○吉田専門委員 よろしいでしょうか。確かに発生毒性試験では 2.0 という用量なのですが、更に投与期間の長い 2 世代繁殖試験ではより高い用量なんですね。これは混餌で行われている。この差をどう考えるかということなんですけれども、いかがでしょうか。

それを考えますと、もしこの発生毒性試験と 2 世代繁殖試験の差がどこに出たかということを見ると、私はやはり強制経口ではないかと思うのです。

○林座長代理 確かに今おっしゃったように試験の結果ですので、その用量の設定の仕方とか何かいろいろで値がぶれるものと思うんですけども、今の吉田専門委員のお話も非常に納得するところはあるんですが、実際にこの低い用量で出ているものをどういうふうな観点で否定するというか、取らないという積極的な理由がない限り、やはり低い値を採用すべきかというふうには思います。

だから、今の強制経口投与というのが、どれだけそれを否定するだけの根拠になるのかどうかになると思うんですが、いかがでしょうか。

○都築課長補佐 すみません。事務局からですけども、このイヌの慢性毒性試験も混餌投与と書きましたけれども、強制経口投与のようです。

○林座長代理 評価書の 31 ページの 4 行目にビーグル犬を用いた強制経口投与と書いてありますので、こちらのものにつきましても、投与経路としては強制経口投与ということになるかと思えます。

座長としてはこの 1.0 の方を採用させていただきたいんですが、一度頭を冷やしますか。いいですか。

○吉田専門委員 いいです。

○林座長代理 それでは、第1案の方で、発生毒性試験のラットの10日で強制経口投与で、無毒性量が1.0mg/kg体重/日ということで安全係数100分の1をかけた上で、ADIを0.01mg/kg体重/日とさせていただきたいと思っております。

以上でよろしいでしょうか。前回提出されました追加資料要求に対しては、1点だけ実際に要求をしなかったものもありますけれども、すべて了解が得られたということでございます。

これらの追加資料要求事項は了承されたということで、今、ADIが決まったというふうには考えますが、何か追加の御発言はございませんでしょうか。

もしないようでしたら、本日の審議を踏まえて、ピフェントリンの一日摂取許容量ADIにつきましては、先ほども申し上げましたようにラットの発生毒性試験、10日の強制経口投与のデータより無毒性量である1.0mg/kg体重/日に安全係数として100分の1を乗じたADI0.01mg/kg体重/日とすることを農薬専門調査会の審議結果といたしたいと思っておりますが、よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○林座長代理 どうもありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局よりお願いいたします。

○都築課長補佐 本日ADIを決めていただきましたので、これを審議結果の案といたしまして、農薬専門調査会幹事に報告させていただきます。農薬評価書の案につきましては、先生方から御指摘いただいたところがございますので、これを修正させていただきます。

○林座長代理 どうもありがとうございます。それでは、そういうふうをお願いいたします。最後のところで時間を取ってしまいましたが、御協力どうもありがとうございました。

引き続き、次のものに移ってよろしいですか。

それでは、引き続きまして、イミシアホスの方に移りたいと思っております。

経緯も含めまして、事務局の方より御説明をいただけますでしょうか。

○都築課長補佐 それでは、資料3 イミシアホス評価書の案を御覧ください。

3ページを開いていただきますと「審議の経緯」が書いてあります。イミシアホスにつきましては、新規に開発されました殺虫剤でございます。農薬取締法に基づく登録申請がなされまして、昨年9月4日付けで厚生労働大臣から意見聴取されたものです。適用申請されている作物はばれいしょ、カンショ、ダイコン等です。

審議に必要な予備の生データのフルセットをそちらのテーブルに並べておりますので、必要なファイルがございましたら、お申し付けください。

○林座長代理 どうもありがとうございます。

それでは、審議を始めたいと思っております。

まず動物代謝について審議を行いたいと思っておりますが、この新規の剤に関しましても、本日は事務局の方から説明をいただくことにして、それで各専門委員の先生方にそれに対す

るコメント、最終的な評価に関して注意すべき点等を御発言いただければと思います。  
事務局の方から、まず動物代謝の部分の御説明をお願いいたします。

○都築課長補佐 それでは、6 ページの「1. 動物体内運命試験」から 13 ページの上の方まで一気に説明してしまいます。

1 の「(1) ラット体内における代謝予備試験」が行われております。標識化合物といたしましては、5 ページのところに構造式が書いてありますけれども、イミダゾリジン環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したものを IM- $^{14}\text{C}$ -イミシアホス。リン酸のところについておりますエチル基とプロピル基がございますが、こちらの部分を  $^{14}\text{C}$  で標識したものを EP- $^{14}\text{C}$ -イミシアホスと書いてあります。これを使って試験を行っております。

まず予備試験でございますけれども、イミダゾリジン環を標識したイミシアホスを投与したラットでは、ほぼ 9 割近くが尿中から回収されているということで、主な排泄経路は尿であるということが伺われます。

エチル基とプロピル基を標識したイミシアホスを投与したラットでは、尿中への排泄がやや低く 55~76% が尿中から回収されています。いずれの標識化合物を投与したラットについても放射能の排泄は非常に早く、大部分は 24 時間以内に体外に排泄されたということがわかっております。

「(2) ラット体内における代謝試験」「① 薬物動態試験」でございます。7 ページの上、表 1 に血漿中の薬物動態の指標が書いてあります。

$T_{\text{max}}$  でございますが、低用量、高用量群ともに 0.5 から 1 時間の間に  $T_{\text{max}}$  に到達しております。 $C_{\text{max}}$  でございますが、低用量群に関しましては  $0.70\sim 0.76\ \mu\text{g/g}$ 。高用量につきましては  $14.1\sim 16.4\ \mu\text{g/g}$ 。これが  $C_{\text{max}}$  でございます。

$T_{1/2}$  につきましては、低用量については 2.6 ~ 3.5 時間。高用量につきましては 6.5 ~ 6.9 時間という結果になっております。

吸収及び排泄試験が単回投与と反復投与で行われております。

単回投与につきましては、いずれも尿中からの排泄がほとんどということなんですけれども、投与 2 時間後と 96 時間後の投与終了時で、イミダゾリジン環を標識したものについては 96 時間後、エチル基とプロピル基を標識したものについては 168 時間後までの排泄を測定しております。

イミダゾリジン環を標識したものについては、先ほどの予備試験と同様に約 7 割強が尿中に排泄されておまして、残りの 1 割弱が糞中への排泄となっております。ほぼ 24 時間の段階でほとんどが排泄されている様子わかります。

エチル基とプロピル基を標識したイミシアホスにつきましては、尿中への排泄が大体 5 ~ 6 割程度。糞中への排泄が 1 割弱ということございまして、エチル基とプロピル基を標識したイミシアホスについては、放射能の回収率が低かったということございまして。これを他の試験で確認しましたところ、これは呼気中へ排泄されていることがわかったということです。

8 ページの③ の反復投与でございます。反復投与したものにつきましては、低用量の非標識イミシアホスを 14 日間反復投与した後に低用量のイミダゾリジン環を標識したイミシアホスを単回経口投与したところ、大部分が尿中に排泄され、糞中の排泄は 1 割前後という程度でございました。雌雄ともほぼ同じような傾向であったということです。

「④ 胆汁排泄試験」が行われておりますが、胆汁及び糞中への排泄は少なかったという結論が出ております。

「⑤ 体内分布」でございますが、 $T_{max}$  に到達した投与 1 時間後、それから最終屠殺時。これはイミダゾリジン環を標識したイミシアホスにつきましては投与 96 時間後、エチル基とプロピル基を標識したイミシアホスにつきましては 168 時間後の数値でございます。

$T_{max}$  の段階では肝臓と腎臓への残留が多いという様子がかがわれます。最終屠殺時につきましては、肝臓中への残留が多いという傾向がこの表から見て取れるかと思えます。

10 ページ「⑥ 代謝物の同定・定量」でございます。吸収及び排泄試験で採取されました糞、尿、並びに胆汁排泄試験で得られた胆汁について、代謝物のプロファイルを分析いたしました。結果が表 5 に掲載されております。

これらから、本剤の主要な代謝経路は、酸アミド結合の開裂による M1、M2、M6A、M14、Metabolite11、Dihydroxy - M1、Dehydroxy - M1、MetA、MetB、N、O 及び S-脱アルキル化によって生成いたしますこれらの代謝物。環の水酸化により生成します代謝物、環の開裂によるもの、CN 基の加水分解によるもの等が考えられるということでございます。

13 ページにまいりまして「(3) ラットの脳、肝臓及び血液中における代謝」でございます。この試験の結果、脳及び肝臓中の残留放射能の大部分がアセトンやメタノールでは抽出されずに、プロテアーゼ処理で大部分が、アミラーゼ処理で少量が遊離されるということから、既に蛋白や炭水化物に同化されていると考えられました。

動物体内運命試験については、以上です。

○林座長代理 どうもありがとうございました。

ただいま事務局の方から御説明をひととおりにいただきましたが、これは平塚先生から特別のコメントか何か来ていないでしょうか。

○都築課長補佐 表を非常につぶさに見ていただいて、12 ページのところとか数字が修正されている箇所があるんですが、ここの部分は平塚先生の御指摘を踏まえて直したものでございます。これ以外はありません。

○林座長代理 どうもありがとうございます。

他の委員の皆さんから、この部分について、何かコメントや質問等はございませんでしょうか。

私も専門ではないんですけれども、特にこの剤で特徴的な、強調をしておかないといけないようなものというのではないように感じたんですが、もし特段、御意見がないようでしたら、先に進ませていただきたいと思います。

○小林専門委員 すみません。1 つだけよろしいでしょうか。動物では M19 ですね。38 7 ページの代謝マップのところで、グルコースのコンジュゲートみたいなのはできないのでしょうか。植物ではかなりできているんです。M19 が動物でも検出されているようなので、その後の代謝というのはいいないのでしょうか。

○林座長代理 この右端の上のところですね。M19 の方は動物と植物の両方だけれども、上向きの矢印には植物だけになっています。この辺については申請者の意見を聞いておいた方がよろしいですか。

○小林専門委員 量的な兼ね合いもあると思いますので、例えばイミダゾリジンのところの IM のときの表 5 の尿中の雌の方ですと、M19 というのは 1.40 と出ているんですけども、その後はいつているのかなと思いました。植物の方とは違ったもので、お聞きしたんです。

○林座長代理 では、今の点は少し記憶にとどめておいて、先に植物の方を見ていただいて、それからもし必要があれば戻ろうと思います。

他の点は何かございませんか。もしないようでしたら、13 ページ「2 . 植物体内運命試験」のところを事務局の方から御説明をお願いいたします。

○都築課長補佐 植物体内運命試験について御説明します。使われている作物はトマト、ばれいしょ、ダイコン、レタスということでございます。いずれもこの剤が土壤中の線虫を防除するという目的ですので、土壤に混和した後に作物を植えて、そこから可食部を取って分析をするというような試験が行われております。

13 ページの「(1) トマト」でございます。果実中に検出された総放射能は土壤処理した放射能のごく一部にすぎず、割合的には 0.04~0.12% でした。果実中から検出された放射能の大部分は果汁及び固形物のアセトニトリル：水抽出液中から回収されました。この残留放射能の中のイミシアホスの濃度が 6.2 ~12.1%、主要代謝物は M6A で 24.5~29.1% でした。

ばれいしょについて御説明します。14 ページ「(2) ばれいしょ①」でございます。これもイミシアホスを土壤混和したところにばれいしょを植えて、未成熟のジャガイモ、成熟したジャガイモを取って残留放射能を調べております。

成熟期、未成熟ともにジャガイモ中から 1kg 当たり 0.028mg の放射性残留物が認められています。アセトニトリル：水抽出によりまして、これらの試料から約 97% の放射能が抽出されています。主な代謝物は M6A、M6A の極性抱合体になっているということでございます。

先生方から指摘をいただいておりますので、それを踏まえた修文をトマトについてもばれいしょについても行っております。

「(3) ばれいしょ②」の試験でございます。これも土壤にイミシアホスを処理いたしまして、そこにばれいしょを植えて可食部を収穫して分析をするという試験を行っております。

未成熟期の塊茎には 0.084mg/kg の放射能、成熟期の塊茎には 0.076mg/kg の放射能が含まれておりました。ここでは成熟期の茎葉の部分で塊茎部分では認められていないような M19 のグルコース抱合体というのが検出されているんですが、主な残留物といたしましては、代謝物 M10、M19 が観察されています。

17 ページ「(4) ダイコン」でございます。これも土壤にイミシアホスを混和いたしまして、ここにダイコンの種を播種して、ダイコン中の残留放射能を分析しております。

成熟期の根の部分に残留放射能として 0.039mg/kg が検出されています。そのうち残留放射能の 44% がイミシアホス親化合物でした。代謝物としては M6A が 28.4%、M19 のグルコース抱合体が 3.9 % 検出されております。

葉っぱの部分には残留放射能が 0.155mg/kg 検出されまして、ここにはイミシアホスは認められませんが、代謝物の M6A が 28.4% 検出された他、M19 のグルコース抱合体が 3.9 % 検出されました。

18 ページの「(5) レタス」でございます。これも土壤にイミシアホスを混和した後にレタスを播種して 77 日後に可食部を採取して分析しております。

すみません。レタスにつきましてはイミシアホスではございませんでした。イミシアホスの植物における主要代謝物である M6A を混和して代謝試験が行われております。レタスの茎葉中の残留放射能はアセトニトリル：水抽出物中に 98% 検出されております。そのうち 90% が M6A で、HPLC の非保持成分は 7.8 % でした。

このことから、土壤中でイミシアホスから生成した M6A はレタスの根から吸収されるが容易には代謝されずに M6A のままで検出されるということが示唆されました。

以上を踏まえまして、トマト、ばれいしょ、ダイコン、レタスの代謝試験から、イミシアホスの植物における代謝経路は、酸アミド結合の開裂、脱アルキル化、環の水酸化、C N 基の加水分解、抱合化などが考えられました。

植物代謝については、以上です。

○林座長代理 どうもありがとうございました。

それでは、この部分に対するコメントをいただきたいと思うのですが、もうかなり評価書の文章自身は事前の御意見に従って書き直されていますが、更に追加のコメント等がございますでしょうか。

小林先生、いかがですか。

○小林専門委員 387 ページのマップで、親から左のところに行って M5 というのが書いてあるんです。イミダゾリジンの方が取れてしまっているところなんです。それがダイコンの葉だけでたしか出てきていると思うんですけども、根の方には出てこないんですね。これが何に由来しているかというのが気になる場所なんです。

実は M5 というのは嫌氣的土壤でしか出ていないんです。葉だけで出ている理由が、ダイコンというのは葉も食するので、ここら辺がどういう由来でパスを通過して出ているのかなと思ったんです。土壤からの吸収でも M5 はそのときにはできてしまっているのか。

混和したときにね。それが吸収されて葉の方に行ってしまうと、この M5 はたしか根には出ていないんです。そこが気になる場所だと思っております。

○林座長代理 どうもありがとうございました。この M5 というのはあれですね。

○小林専門委員 嫌気性の土壌で、好氣的のものは出ていないんです。

葉では、親のイミシアホスは出ておりませんね。それで、この M5 がどこから、どういう由来で、例えば土壌中からの分解なのか。光でも出ていないようなので光分解でもなさそうだし、どこ由来なのかしらと思ったんです。

○林座長代理 わかりました。

今の点につきましては、どうなんですか。申請者に聞いた方がいいんですか。この辺のところをどこまで解明していくかというのはちょっと疑問もあるとは思いますが、やはり、これをはっきりしておかないと、ADI の設定とかそちらの方までの影響はどうなんでしょうか。

○小林専門委員 ADI とかというのはそうでもないと思うんですけども、ヒトが食するということでは、その M5 というのは、毒性学的にはどの辺に意味があるかはちょっとわかりませんから、コメントをいただけるんだったら、どういう経緯ということはいただきたいと思っております。

○林座長代理 わかりました。それでは、この点につきましては、その M5 がダイコンの葉だけで検出された由来をコメントとしていただくということでお願いしたいと思えます。

その他の点はございませんでしょうか。

ないようでしたら、次の「3. 土壌中運命試験」の方に進んでください。

○都築課長補佐 「3. 土壌中運命試験」について御説明します。

まず、18 ページの下の方「(1) 好氣的土壌中運命試験①」が行われております。幾つかの土壌で行われているんですけども、砂壤土では土壌中半減期が 18 日、壤質砂土では 30 日、滅菌した砂壤土では 33 日間ということで、比較的、土壌中で短期間に分解されていく様子がうかがえます。主要な分解物は、M6A が検出されている他、少量の M1、CO<sub>2</sub> が検出されています。

「(2) 好氣的土壌中運命試験②」といたしまして、幾つかの土壌で試験が行われております。

この結果、この土壌での半減期は、壤質砂土で 36 日、軽埴土で 27 日でした。

それから、代謝物 M6A。これは植物中からもよく出ていたものでございますが、好氣的土壌中運命試験が行われております。

この結果、20 ページの 24 行目に書いてあるんですけど「M6A の好氣的土壌中における D T<sub>50</sub> は 670 日、DT<sub>90</sub> は 2500 日」ということで、M6A は好氣的土壌中でゆっくり分解されるということが明らかになりました。

「(4) 嫌氣的土壌中運命試験」が行われております。

これは 21 ページに結果が出ておりまして、土壌中の半減期は壤土で 38 日、埴土で 4

8日と算出されました。分解物としては、M6AとM1の生成が多く見られたという結果になっています。

21ページの「(5) 分解物 M6A の嫌氣的土壤中運命試験」でございます。

M6A の  $DT_{50}$  は 500 日、 $DT_{90}$  は 1660 日と算出されました。

「(6) 土壤吸脱着試験」でございます。

有機炭素含有で補正した吸着係数は 14.4~188。それから、脱着係数は 0.2 ~5.6 でした。

22ページ「(7) 分解物 M6A の土壤吸脱着試験」でございます。

M6A の土壤吸脱着定数は 2.22~22.3。有機炭素に対する吸着係数は 79~826 でした。以上です。

○林座長代理 どうもありがとうございました。ただいまの部分に関しまして、追加のコメント等はございますでしょうか。

○小林専門委員 コメントはありませんけれども、私の修文の方は省いてください。

○林座長代理 どの部分ですか。

○小林専門委員 20ページと21ページのところです。ミスもあったので、省いてください。

○林座長代理 それでは、次に行ってよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○林座長代理 それでは、22ページの「4. 水中運命試験」の方をお願いします。

○都築課長補佐 まず「(1) 加水分解試験(緩衝液)」でございます。

pH1.2、pH4、pH5、pH7及びpH9の各緩衝液にイミシアホスが  $10\mu\text{g/mL}$  になるように添加いたしまして、さまざまな温度でインキュベートいたしまして、加水分解試験が実施されました。

この結果、pH1.2で水中の半減期が0.4日、pH4で179~785日、pH5で255~1023日、pH7で178~610日、pH9で8~31日というのが半減期でございます。

したがって、酸またはアルカリ側で比較的早く分解されるという様子がうかがえました。

22ページ「(2) 分解物 M6A の加水分解試験(緩衝液)」が行われております。

いずれのpHでも、5日間の培養後の残存率が90%以上あったということで、M6Aの一般的环境条件下での加水分解半減期は恐らく1年以上なのだろうという結論に達しています。これは温度50℃で、加速試験というような試験設計で行われていて、5日間の培養後90%以上ですから、半減期はかなり長いというふうに言えると思います。

23ページ「(3) 水中光分解試験(緩衝液及び自然水)」が行われております。

緩衝液における半減期は255日で、非照射対照区と同等でした。それから、自然水中での半減期は非照射対照区では62日でしたが、光照射区では22日でした。

併せて「5. 土壤浸透性予備試験」と「6. 土壤残留試験」を御説明させていただきま

す。

「5. 土壌浸透性予備試験」の結果なんですけれども、これは土壌にイミシアホスを混和いたしまして、カラムに詰めて、上から水を流して、水に浸出してくるかどうかという試験でございます。

浸透液に移行した放射エネルギーが 0.4 ～ 0.7 %であったということで、畑地に処理した場合に分解物が地下水に移行する可能性は極めて低いと考えられるという結論が出ています。

24 ページ「6. 土壌残留試験」でございます。容器内試験と圃場試験が行われております。

容器内試験の結果、イミシアホスと M6A の含量を合算値で計算いたしました半減期は 59～88 日。圃場試験ですと、イミシアホスと M6A の合算値であっても 3 ～ 6 日で半減しているという結果になっております。

以上です。

○林座長代理 どうもありがとうございました。ただいまの部分に関しまして、追加のコメントはございますか。

○小林専門委員 ありません。

○林座長代理 それでは、次に進んでください。

○都築課長補佐 24 ページ「7. 作物残留試験」でございます。

野菜・果物を用いて、イミシアホス、それから、代謝物といたしまして M19、M10、M6A、M5 を分析対象化合物として作物残留試験が実施されました。

結果が後ろの方、別紙 3 に示されています。46 ページ以降でございます。ばれいしょ、カンショ、ダイコン、ニンジン、トマト、ミニトマト等々で行われております。

これらの結果、イミシアホスの最高残留値を示したのは、最終散布 37 日後に収穫したミニトマト（果実）の 0.081 ppm でした。各代謝物の最終散布後における作物での最高残留値は、M19 の最高値が最終散布 48 日後に収穫したダイコンの葉っぱで 0.032 ppm、M10 の最高値は 61 日後に収穫したトマト（果実）の 0.028 ppm、M6A は 71 日後に収穫したダイコン（葉部）の 0.080 ppm、M5 の最高値は 56 日後に収穫したダイコン（葉部）の 0.012 ppm でした。

作物残留試験成績に基づきまして、イミシアホス及び代謝物を暴露評価対象化合物とした農産物からの推定摂取量を計算いたしまして表 7 にお示しいたしました。なお、この試算は、いつもどおり、申請された使用方法からイミシアホスが最大の残留を示す使用条件で、すべての適用作物に使用されて、加工・調理による残留農薬の増減が全くないという仮定に基づいて行っております。

この数字を見ますと、十分低い摂取量だというふうに言えると思います。

以上です。

○林座長代理 どうもありがとうございました。今の点につきまして、何か追加コメントはございますでしょうか。

○小林専門委員 私の方はありません。

○林座長代理 他の先生方は、特にございませんか。

(「はい」と声あり)

○林座長代理 そうしたら、先ほど、まだ宿題として1つ残っていたM19のコンジュゲートが動物の方で本当にできないのかどうかという点につきましても、先ほどのM5の由来と一緒に申請者の方にコメントとして聞いていただけますでしょうか。

○都築課長補佐 わかりました。

○林座長代理 それでは、動物・植物の代謝、それから、土壌・水等での分解の部分を一応終了させていただきまして、次に25ページの「8. 一般薬理試験」の方に入っていきたいと思います。御説明の方をお願いします。

○都築課長補佐 「8. 一般薬理試験」から「9. 急性毒性試験」のところまでまとめて御説明させていただきたいと思います。

まず「8. 一般薬理試験」が行われておりまして、ここに書いてあるように、イミシアホスは有機リン系でございますので、中枢神経系を調べる試験でさまざまな症状が出ております。

まず、Irwin法での一般状態でございますが、流涎ですとか振戦といったような所見が観察されております。

自発運動量に関しましては、10 mg/kg体重の投与量で自発運動量の低下が見られたということ。

けいれん誘発に関しましては、電撃刺激に対するけいれん発現数及び死亡発現数には被験物質投与の影響が見られなかったとしております。

体温に関しましては、40mg/kg及び120 mg/kg投与群で体温低下が見られたと書いてあります。

呼吸・循環器系への影響でございますけれども、50 mg/kg投与群で6～24時間後に平均血圧の低下が見られました。

腎機能の試験につきましては、40mg/kg及び120 mg/kg投与群で尿量、ナトリウム及び塩素排泄量の増加が見られました。

骨格筋への影響でございますが、握力に対する影響は見られませんでした。

血液凝固に対する影響も、見られませんでした。

炭末輸送を調べた結果、100 mg/kg投与群の炭末移行率が有意に高かったという結果が出ております。

26ページ「9. 急性毒性試験」でございますが、急性経口LD<sub>50</sub>は雌のラットで81.3 mg/kg体重、雌のマウスでも92.3 mg/kg体重であり、雄についても同等だった。比較的、急性毒性が強いということが言えると思います。

このときに観察された症状も、振戦、流涎といったような症状でございますが、有機リン系化合物に特有の神経症状が観察されています。

それから、経皮投与による毒性は弱く、2000 mg/kg 体重でも死亡はなくて、LD<sub>50</sub>は雌雄のラットで 2000 mg/kg 体重超という数字。それから、吸入 LC<sub>50</sub>はラットの雄で 1.83 mg/L、雌で 2.16 mg/L でした。

代謝物についても、いろいろな試験が行われております。急性経口 LD<sub>50</sub>は、ここに書かれているとおりでございます。

28 ページの上の方「(2) 急性神経毒性試験」が行われております。

この結果、イミシアホスを 6.25、25、100mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、急性神経毒性試験が行われているんですが、25 mg/kg 体重でも歩行異常、円背位、呼吸数の変化が認められたので、本試験の無毒性量は 6.25 mg/kg と考えられました。しかしながら、いずれの投与群にも神経病理組織学的な変化は認められなかったとしています。

「(3) 遅発性神経毒性試験」が鶏を用いて行われておまして、この結果、5 mg/kg 体重以上の用量で神経組織中のアセチルコリンエステラーゼ活性、それから、神経毒エステラーゼ活性の低下が誘発されましたが、約 3 週間で回復いたしまして、1 mg/kg 体重以下の用量では、アセチルコリンエステラーゼ活性、それから、NTE 活性に影響を及ぼさないことが示唆されました。

「10. 皮膚感作性試験」が行われております。Hartley 系を用いまして Maximization 法で皮膚感作性が調べられております。

すべての動物に、軽度から中等度の皮膚反応が認められましたので、イミシアホスは皮膚に対して皮膚感作性があると判断されました。

以上です。

○林座長代理 どうもありがとうございました。

それでは、まず最初に 25 ページの「8. 一般薬理試験」のところから、何かコメントがございますでしょうか。お願いします。

○赤池専門委員 すみません。今、気がついたので申し訳ないんですけども「中枢神経系」ということでまとめられていて、私も見落としていたんですが、流涎というのは、多分、自律神経作用だと思うので、厳密には末梢神経系に入れないといけないだろうと思います。

あと、こちらの 175 ページの方で、一般薬理試験というのが出ていますけれども、その中で縮瞳に関する記載がありますね。有機リン系の製剤ですから、コリンエステラーゼ阻害剤ということで、恐らく全身的に見られる非常に特徴的な一般薬理変化は、縮瞳というのがヒトでも顕著に見られていますので、もし、できましたらば、流涎と縮瞳というのを末梢神経系で分けてしまって、表の中枢神経系の上か下かに入れるような形にしたら、いかがでしょうか。

事前に気がつけばよかったんですけども、私も見落としていたものですから、申し訳ありません。

○林座長代理 どうもありがとうございました。

今は中枢神経系だけになっていますけれども、末梢神経系の項を起こして、今の流涎と縮瞳をそちらの方に移すということで、事務局に作業をお願いできますでしょうか。

○都築課長補佐 資料の修正をした上で、また先生に確認していただくような手順で、進めさせていただきたいと思います。

○赤池専門委員 はい。

○林座長代理 その他の先生方から、今の「8. 一般薬理試験」のところに、コメントございませんでしょうか。

もしないようでしたら「9. 急性毒性試験」の方に移りたいと思います。

「(1) 急性毒性試験」。Wistar ラットの経口、ICR マウスの経口、Wistar ラットの経皮、吸入のデータがありますが、この部分に対して、何かコメントございませんでしょうか。

高木専門委員の方から、特にないですか。

○高木専門委員 ありません。

○林座長代理 では、その次の代謝物に関する急性経口毒性試験もよろしいですか。

次に28ページの「(2) 急性神経毒性試験」につきましては、いかがでしょうか。この表現でよろしいですか。

特に御意見がないようでしたら「(3) 遅発性神経毒性試験」は、いかがでしょうか。

「10. 皮膚感作性試験」は、皮膚感作性があると判断されたということですが、特に追加のコメントはございませんか。どうぞ。

○津田(洋) 専門委員 「(3) 遅発性神経毒性試験」のライン23ですが「約3週間で回復し」というのは、何か意味があるのでしょうか。

○都築課長補佐 これは恐らく急性中毒を起こした場合に、対処する方法として、重要なものであって、ADI 決定にはあまり影響はないと思います。これはアトロピンを注射した上で経口投与して、アセチルコリンの活性とかそういうのをはかっているんですけれども、どちらかという、そういう事項へ対処する目的で書かれていると思います。

○津田(洋) 専門委員 なくてもいいわけですね。

○都築課長補佐 はい。

○赤池専門委員 多分なくてもいいと思うんですけれども、ただ、この化合物が不可逆的なアセチルコリンあるいはコリンエステラーゼ阻害剤ということで、基本的には生体内に存在するコリンエステラーゼは、完全かどうかわかりませんが、薬物が作用した場合には失活して、それは戻らないはずなんです。

ただ、動物が生き延びた場合は、その後、新しくコリンエステラーゼが生合成されて、それが戻ってきて、機能が復活するあるいは回復する期間ということで、この場合には3週間ぐらいで戻ってきたんだろうということを示していると思います。そういった薬理的な性質とある程度整合性がとれた結果が出ましたという意味では、ADI の算出とか、そういったことには関係ありませんけれども、無駄な表記でもないようには思います。

○林座長代理 津田先生よろしいですか。

○津田（洋）専門委員 はい。

○赤池専門委員 それと関係して、抄録の方で、若干、私の見方が間違っていなければ、表でおかしい点に気がついたんですけれども、よろしいでしょうか。

176 ページの一般薬理試験のところなんですけれども、176 ページに平均運動量の数値がずっと書かれている大きな表がありますね。ここに危険率 0.05 と 0.01 で、有意差検定をした結果が書かれていることになっておりますけれども、ごく一部の数値にしか、それが書かれていないんです。ただ、数字を見る限りでは、他にも明らかに有意差がなければおかしいものがたくさんあるんですけれども、それが一切抜けているので、多分これは表をつくるときの向こうのミスではないかと思っておりますので、できれば指摘して、ちゃんとした有意差がわかるようにしていただいた方がよろしいかと思っております。

○林座長代理 どうもありがとうございました。

今ここで抄録をすべて訂正する必要はないんですが、申請者の方に、今の点については、情報としてコメントしておいていただければと思います。

○赤池専門委員 明らかなミスだろうと思います。

○林座長代理 明らかですね。数値を見ていると、当然、付いていないといけないものだと思います。

それでは、その他に、今までのところでコメントございませんでしょうか。もしないようでしたら、次に進まさせていただきたいと思っております。28 ページの「11. 亜急性毒性試験」の御説明をお願いいたします。

○都築課長補佐 「11. 亜急性毒性試験」について、御説明します。

「(1) 90日間亜急性毒性試験／神経毒性併合試験(ラット)」が行われております。混餌投与で行われておりまして、平均検体摂取量は、3ppm、10ppm、50ppm に相当する摂取量が表 11 に示されています。

観察されました所見は、10ppm 以上において、赤血球のコリンエステラーゼ活性の低下。50ppm 以上では、血液毒性も雌の方で観察されている状況でございます。

30 ページに移りまして、先の(1)の試験で、投与終了時の検査で、コリンエステラーゼ活性の有意な低下が認められたんですが、休薬試験でコリンエステラーゼ活性の測定が実施されなかったもので、補足試験を行っております。

90日間投与後、4週間の休薬期間を設定いたしまして、その後に解剖しております。休薬期間終了時の検査では、赤血球系の変動は見られず、わずかに雌の網状赤血球数が対照群より高かったんですが、検体投与からの回復性が示唆されました。

本試験の結果から、90日間亜急性毒性試験における影響として、50ppm 群の雌雄で貧血、脳のコリンエステラーゼ活性の低下が見られましたが、4週間の休薬期間終了時には、血漿、赤血球及び脳の変化は消失することが確認されました。

「(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)」で行われたものでございます。

これは強制経口投与で、0、0.25、25mg/kg 体重/ 日で 90 日間の投与が行われております。

得られた結果が表 13 に示されておまして、2.5mg/kg 体重/ 日以上で血液毒性ですとか、赤血球中のコリンエステラーゼ活性の低下等が観察されております。

「(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)」が行われております。

この結果、やはり血液毒性ですとか、25mg/kg 体重/ 日以上の投与群では、赤血球のコリンエステラーゼ活性の低下が観察されております。

以上です。

○林座長代理 どうもありがとうございました。

それでは、今の部分について、コメントをお願いいたします。

28 ページ「(1) 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験 (ラット)」なんですけれども、これについては、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 高木先生からもコメントが出ていて、ほぼ同じようなことをお聞きのかなと思います。この後の試験にも関連している赤血球のコリンエステラーゼの阻害の件ですが、この後の試験で、いずれも 20% 以上阻害されたときにということが記載されているけれども、赤血球につきましては、阻害はされるのですが、本当にこれが毒性かということは明らかでない。ただ、脳については、毒性だろうということも前回のここの調査会でも話し合ったと思うのですが、申請者の方は基準の根拠といたしますか、申請者側としてこう考えるということをお伺したらどうかなと思って、このような記載をしたわけです。

あと、若干、先ほどの訂正をさせていただきたいのですが、評価書たたき台の 31 ページの表 13、イヌにおきまして、APTT の延長傾向を私が削除したのですが、これはやはり 160 何%程度上がっているのです、残してください。すみません。ただ、ラットにつきましては、用量相関性がございませんので、特に記載しなくてもいいのかなと思います。イヌについては、復活してもらえればと思います。

以上です。

○林座長代理 高木専門委員は、今の点はいかがですか。

○高木専門委員 申請者の方は、20% というカットオフ値を用いて、それ以上の減少のときに影響があると判断しているんですけれども、その根拠としては、抄録の安全性の考察の一番最後の 3 ページ目の右のカラムの真ん中辺に、EPA と JMPR、それから、この調査会の第 20 回の議事録を根拠に挙げているんですけれども、EPA の血漿のコリンエステラーゼについては、前回の農薬の会議のクロルピリホスの場合を見てもわかりますように、血漿のコリンエステラーゼ阻害を場合によっては、とっておりますし、JMPR の 20% カットオフ値についても、評価書に一部コピーを入れておきましたけれども、例えば 19% のような 20% を切る場合においても、ケース・バイ・ケースで毒性ととるかどうかが考えられると書いておりますので、少なくとも機械的に 20% で切っていないことを強調したいということです。

○林座長代理 どうもありがとうございます。

そうすると、ここでの場合は、どういうふうに判断されますか。申請者の意見を聞いても、今、高木専門委員が説明された安全性に関する考察の辺の答えが返ってくるんだろうと思います。

○高木専門委員 必ずしも聞く必要はないかと思いますが、少なくとも 20%のカットオフ値を使うかどうかは、こちらの判断であるはずなので、そこはこちらでやるべき事項だと思います。

○林座長代理 先ほど吉田専門委員が、申請者の意見も聞いてみたいとおっしゃったのは、どういたしましょうか。

○吉田専門委員 あまりにもあっさりというふうに書かれていましたが、前回これについては、随分いろいろ議論をしたものですから、特に脳のコリンエステラーゼについては、影響ではないかと考えていたので、すべてを 20%という議論には、この調査会ではなかったように、私としては記憶しています。それはそれでケース・バイ・ケースで考えるということによろしいわけですね。

○林座長代理 私も前回の議論をすべて覚えているわけではないんですけども、赤血球の方は 20%という、かなりはっきりした値が出たと思うんですけども、脳の方に関しては、もう少しあいまいであって、ケース・バイ・ケースで判断しようということではなかったかと思っていたんですが、違いますか。

○都築課長補佐 前回クロルピリホスの審議をしたときに、有機リン系によるコリンエステラーゼの活性阻害について、JMPR や EPA がパブリッシュしている文章をいろいろ見た上で、ある程度議論がされていたんですけども、そのときに、脳については、コリンエステラーゼ活性が 60%阻害されたとき、すなわち 4割ぐらい活性が残っているということです。その段階で、ようやく毒性影響が観察され始めるということなんですけれども、ただ、一定の線引きとして、20%ぐらい阻害されたところで、これは毒性影響としてとっていくことにしようではないかと、前回話し合われていたと思います。

○林座長代理 今のは血液も脳も両方ということですか。

○都築課長補佐 そうですね。赤血球についても、20%で一定の線引きをしようということでした。

○林座長代理 ありがとうございます。

この点については、もう少し長い試験でも出てきますので、またそのときに、最終的にどういうコメントを求めるか考えてみたいと思います。

それでは、次の 90 日間の追加試験等については、いかがでしょうか。

高木専門委員より、赤血球のコリンエステラーゼが測定限界であった原因及びその他の試験における測定の信頼性について説明とありますが、いかがですか。

○高木専門委員 15 行目のところに「赤血球 ChE については、測定下限以下であり、検体投与の影響はあきらかではなかった」ということで、これがテクニカルなエラーによる

ものであれば問題はないかもしれないんですけども、測定法自身の検出感度がそもそも最初から低いとか、そういうことだと、測定の信頼性そのものが問われる。そうすると、他の試験はどうなのかということになりますので、その点を確認したいということです。

○林座長代理 この辺の点については、他の毒性の先生方がいかがですか。どうぞ。

○赤池専門委員 イヌでは、赤血球のコリンエステラーゼ活性が測定できているんです。この実験条件が十分によくわからないんですけども、とられるのは、当然ラットとイヌでは差がありますので、血液量の違いとか、そういったところが入っていることはないのでしょうか。

○高木専門委員 その可能性はあると思います。ただ、他の試験で、ラットの赤血球コリンエステラーゼ活性をはかっている実験データは幾らでもありますので、特別ラットが問題ということはないと思います。

○林座長代理 その場合に、測定下限以下であったという記載なんですけれども、これは何か普通ではないやり方とかをしているんですか。

○高木専門委員 それはわかりません。

○林座長代理 この点につきましても、コリンエステラーゼ活性阻害という項目全体をながめて、もう一度、考えたいと思います。

とりえずこれは残しまして、イヌの 90 日の方に移りたいと思うんですが、イヌの方はいかがでしょうか。

特に追加のコメントございませんか。どうぞ。

○吉田専門委員 こちらには書かなかったのですが、貧血という傾向がイヌの試験では、更に 1 年でも認められるのですけれども、あまりひどい貧血ではなくて、軽度なものですが、この 90 日では、反応性の変化といたしまして、髄外造血亢進が起きている。その原因として、今回の剤のアセチルコリンの抑制とは関係しない可能性もありますので、もし、他に聞くことがあるならば、こういうことは、体重が落ちているためだけなのか、一言伺うのもよろしいかと思えます。あまり大きな意味はないのかもしれないのですけれども、他の毒性の先生いかがでしょうか。

○林座長代理 これは私も読ませていただいて、造血阻害、髄外造血、ヘモグロビンの低下など、貧血を思わせるようなものがいろいろ出ているので、それについては、一応、注目しておいた方がいいようには思えます。

その辺は、高木専門委員何かございませんか。

○高木専門委員 今のところは、イヌ 1 年間試験でも同じです。

○林座長代理 イヌの 90 日です。

○高木専門委員 1 年間の方で、貧血の原因について質問されていますので、それと一緒にという形で質問されたらいいのではないかと思います。

○林座長代理 そうしたら、これも、もう少し長い試験とまとめてにしたいと思えます。どうぞ。

○柳井専門委員 用語でささいな質問なんですけれども、表 13 のトップの方にあります「瘦身」という用語なんですけれども、動物の場合、よく「削瘦」という所見を使っています。瘦身というのは、ヒトの方は使うかもしれないんですけれども、削瘦は英語でいうと、エマシエーションというんですけれども、その辺の用語について検討する必要があると思います。別にそんな大した質問ではありません。

○林座長代理 普通、動物の場合はどうなんですか。削瘦を使っているんですか。

○吉田専門委員 私もそう思います。

○林座長代理 では、これは単純に訂正していただければと思います。

○都築課長補佐 わかりました。

○林座長代理 どうぞ。

○津田（洋）専門委員 羸瘦という言葉もあるし、どれがいいかは、どこかで決めていただければいいと思います。一番わかりやすいのは、羸瘦のような気がします。

○林座長代理 ごめんなさい。どんな字を書くんですか。

○吉田専門委員 難しい字です。

○林座長代理 では、その言葉に関しては、先生方の御意見を聞いて、一度、事務局の方でつくっていただいて、また専門の先生方の御意見を聞くということにさせてください。

○都築課長補佐 わかりました。

○林座長代理 それでは、次に移ってよろしいでしょうか。では、32 ページの「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の方に移りたいと思います。御説明お願いいたします。

○都築課長補佐 32 ページ「12. 慢性毒性及び発がん性試験」。

「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。強制経口投与によりまして、0.05~5mg/kg 体重/日までの用量で、1 年間の投与試験が行われました。

各投与群で認められました所見は、表 21 に示しているとおおり、最高用量で軟便ですとか、赤血球のコリンエステラーゼ活性の低下等が認められ、0.2mg/kg 体重/日投与群以上で、血液学的な影響が見られております。無毒性量は、雌雄とも 0.05mg/kg 体重/日と判断されました。

「(2) 1 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」でございます。混餌投与によりまして、0~50ppm までの用量で投与が行われております。平均的な検体摂取量は、表 15 に示しているとおおりでございます。

この結果、3ppm の最低の用量設定でも、赤血球のコリンエステラーゼ活性の低下が観察されましたので、(3) で追加試験を行っております。

1ppm と 2ppm の投与群を設定して、1 年間の慢性毒性試験が実施されております。

本試験では、2ppm 投与群で体重、摂餌量、血液学的な検査等々には影響は見られず、コリンエステラーゼ活性にも毒性学的に意味のある影響が認められませんでしたということで、無毒性量は雌雄とも 2ppm であると判断されました。

続いて「(4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)」が行われております。混餌投与で 0

～100ppm まで投与を行っております。平均的な検体摂取量は、表 18 に示しているとおりでございます。

いずれの投与群においても、検体投与に関連した特異的な腫瘍の発現は認められませんでした。本試験では、雄の全群、雌の 10ppm 以上で赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が認められました。雄の 30ppm 以上及び雌の全群で、脳のコリンエステラーゼ活性の阻害が認められましたので、無毒性量は求められませんでした。

そこで（５）の追加試験を行っております。0.1ppm から 1.0ppm まで試験を行っております。

いずれの投与群においても、雄では赤血球のコリンエステラーゼ活性の低下は見られませんでした。雌では 0.25、0.5ppm 投与群を除く投与群で、赤血球のコリンエステラーゼ活性の低下が見られましたが、用量相関性が認められませんでしたので、本試験で認められた雌における赤血球コリンエステラーゼの変化は、検体投与に関連しないと考えました。

また、脳のコリンエステラーゼ活性の低下に関しましては、1ppm 投与群の雄で、統計学的に有意な低下が見られましたが、対照群の 94%ということですので、毒性学的に意義のある変化ではないと考えました。

以上から、本試験の無毒性量は、雌雄とも 1ppm であると判断いたしました。

慢性毒性については、以上でございます。

○林座長代理 どうもありがとうございました。

では、今の点に関して、御意見をお願いいたします。

まずイヌの 1 年間です。これにつきましても、先ほど吉田先生がおっしゃったみたいに、かなり低い用量、0.2 の辺から、髄外造血とか骨髄の造血亢進というものが見られています。それから、ヘモグロビンの減少、赤血球の減少、この辺のものは、更に高用量のところでも認められているんですけども、その用量相関性みたいなものはあるんですか。

○吉田専門委員 恐らくイヌですから、定期的に採血するので、経時的にずっと認められた変化だと思えますが、ものすごく激しい変化ではなかったと思えます。

ただ、1 年間になりますと、気になりましたのが、色素沈着が肝臓のクッパーや脾臓にも認められてきたものですから、こういったものは溶血性貧血等で増加するので、投与との関連性について、こちらも併せて考察していただければいいと思えます。

○林座長代理 どうもありがとうございました。

高木専門委員の方から、好酸球、腸管等に影響が見られるとあるんですけども、これはいかがなんでしょうか。

○高木専門委員 これは好酸球の増加、形質細胞の増生等が見られているので、全身性あるいは腸管の免疫系に異常が生じているのではないかということで、考察を求めました。

他の有機リン剤で、こういった所見は見えていないと思うので、この点も気になって質問しました。

○林座長代理 免疫系への影響ですけれども、他のパラメーターでそれを示唆するような

ものはあるんですか。どうぞ。

○吉田専門委員 最初の皮膚感作性試験で、本剤は皮膚感作性ありとなっております。

○林座長代理 今回の点については、申請者の方にコメントを出して、伺った方がいいということですね。それでは、今の点に関しましては、考察ですけれども、申請者の方にコメントを出してください。

○都築課長補佐 わかりました。

○林座長代理 どうぞ。

○柳井専門委員 すみません。質問なんですけれども、32ページのイヌの1年で、表21の一番下の辺りに「脾臓の髓外造血」という所見があるんですけれども、果たして、これが毒性なのか。要するに、貧血があると、必ず二次的なセカンダリーな髓外造血というのは、脾臓あるいは肝臓で起こったりするんですけれども、これを毒性として、ばんととっていいものかというのが疑問なものですから、その辺を教えてください。

○林座長代理 いかがですか。

○吉田専門委員 確かに先生がおっしゃるように、これは反応性の変化なんですけれども、反応性が起きるには、ここの項目にヘマトクリットやヘモグロビン、赤血球の減少がありますので、貧血というのは明らかですけれども、やはり反応性の変化でも、最初にそれを起こすものがあっての反応なので、毒性と言えるかどうかは議論があると思うのですが、一応、今までは書き入れております。かなり激しい反応性変化を起こすこともありますので、ここには何かあるということで、毒性所見に関連したことを今までは記載しております。

○柳井専門委員 ありがとうございます。

○林座長代理 それでは、この他のラット、マウスに関しても、コメントをいただけますか。

「(1) 1年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」については、いかがでしょうか。追加試験も行われています。先生どうぞ。

○津田(洋)専門委員 どうして1年間なのかと思って見ていたら、抄録の方は1年間とタイトルにはあるんですけども、投与期間は104週間と書いてあります。どちらが正しいのでしょうか。

○都築課長補佐 確認いたします。

○林座長代理 では、確認をお願いいたします。

○津田(洋)専門委員 多分2年だと思います。

○林座長代理 2年は104週ですね。それは確認していただくことにして、先に「(4) 18カ月発がん性試験(マウス)」の方に移りたいと思います。どうぞ。

○津田(洋)専門委員 これも78週と書いてあるのは、18か月でいいのでしょうか。計算すると、実際には違いますね。

○吉田専門委員 でも、52週で1年で、26足しますと78ですね。6か月が26週です。

○津田（洋）専門委員 78と書いてあるのに、わざわざ不正確な18にしていいかどうかということですか。

○林座長代理 これは、これまでどういうふうに書いていましたか。私もあまりよく覚えがないんですけども、週で書いていたような気がします。

○都築課長補佐 従来も18か月に統一して書いております。これはテストガイドラインが18か月の試験を求めていることと、78週間ですということ、どれぐらいの期間か皆さんぴんとこないですね。それで、18か月にこれまでは統一して書いておりました。

○林座長代理 わかりました。

ガイドラインでそうなっているということですが、それはよろしいですか。仕方ないということですね。

○津田（洋）専門委員 78週でやっていけば、ガイドラインがいつているわけですね。だから、別に78週と書いてもいいと思います。大分期間が違いますね。

○見上委員長 2、3日違います。

○津田（洋）専門委員 18か月というと、ぴったりですか。

○吉田専門委員 計算上では1週間ぐらいのぶれはあるかもしれませんが、78週=18か月と考えていいと思います。

○津田（洋）専門委員 546日を4で割るんです。

○見上委員長 計算すると、1日違いです。

○津田（洋）専門委員 78週を日にちに換算すると、546日ですね。

○林座長代理 52週ですね。

○見上委員長 365日を引くと、181日です。だから、6か月といたら、365で引けばいいんです。

○林座長代理 これに関しましては、ガイドラインもそういうタイトルになっているということで、ガイドラインの表記を使うことにさせていただきたいと思います。

先ほどのラットの1年間というのは、わかりましたか。これは104週でよろしいんですか。

○事務局 確認したところ、投与開始日が2001年8月16日で、投与終了日が2003年8月14日となっています。投与自体は2年なんですけれども、1年間の慢毒のラットについては、52週目で一応解剖して検査しております。

発がん検査の分については、2003年8月14日に投与を終了して、8月15日以降に解剖して検査しているということで、問題ないと思います。

○津田（洋）専門委員 そうすると、これは1年間では発がん性がなかったという意味ですか。1年間のデータなのか、2年間のデータなのか、別にしないとよくわかりません。

○吉田専門委員 抄録には、別に書いてあると思います。

○林座長代理 今の御発言は、慢性毒性試験としては1年間で行って、更に投与を続けて、2年まで持って行って、2年の時点で発がん性の方を評価したということよろしいんで

すね。もし、そうであれば、今、津田専門委員がおっしゃるように、そのところは、もう少しわかるように分けて書かないと混乱をきたすと思います。

ごめんなさい。私もこの部分の専門家ではないんですけども、普通こういう「1年間慢性毒性／発がん性併合試験」という書き方をした場合には、今、事務局の方から御説明があったようなプロトコールで行われるんですか。

○吉田専門委員 はい。

○林座長代理 要するに、ガイドラインとしても、そういうものがあるわけですね。

○吉田専門委員 たしかそうなっていると思います。

併合試験というときには、同時に1年の慢毒のグループで、1群は大体10匹か20匹で、匹数も決まっていますけれども、それプラス1群50匹の発がん性試験を同時にスタートして、1年の慢毒分は、1年投与が終わったところで解剖して、残りとか最初から割りつけた動物については、発がん性を見るために、もう一年間で、トータル2年飼うというのが「1年慢性毒性／発がん性併合試験」と呼ばれるものと認識しております。

○林座長代理 ありがとうございます。

それでは、これまでのここでの評価も、すべてそういうプロトコールだったわけですね。

○吉田専門委員 そうです。

○林座長代理 了解しました。

それでは、少し混乱はあるかもわからないですけども、これまでの並びを考えると、とりあえず、今回はこのまま置いておきたいと思います。

中身の方はいかがでしょうか。特に追加のコメント等はございませんか。どうぞ。

○吉田専門委員 今回の場合は、脳、赤血球、血漿と全てのコリンエステラーゼをはかっているというので、ラットについては、私はこの記載でよろしいかと思えます。

マウスですが、私もわからないんですけども、たたき台35ページ表19の雌の3ppmの脳のコリンエステラーゼの活性低下というのは、用量相関性があるのですが、3ppmで認められるのは、多分95%か96%という非常にわずかです。やはりこういった場合は、用量相関性があるから、影響としていいのでしょうか。私は用量相関性はあるけれども、3ppmについては、いいのかなと思って書かさせていただいたのですが、いかがでしょうか。

○林座長代理 その辺は、高木専門委員いかがですか。

○高木専門委員 今すぐにはお答えできないと思います。

○林座長代理 用量相関性がある場合に、どこまでとるかというのは、これまでもいろいろ議論になったこともあるんですけども、先ほどの事務局からの説明でも、60%という値も出ていますので、この場合は40%になるんですね。それが96%という軽微なものまで、確かにとっていいかどうかというのは、本当に御専門の皆さんの判断によると思うんですけども、もし、とらなくてもいいのであれば、この部分がなくなると、少しNOAELも変わってくるんですかね。ここは変わってこないですね。

○高木専門委員 あとはSDの大きさがどれくらいなのか。ばらつきの範囲内に入るぐらいなのか、それともはっきりした陰性になるかというのも見た方がいいと思います。

○林座長代理 統計的な有意差は見ているんですか。

○吉田専門委員 統計的には、有意に低下はしているのですけれども、96%なんです。

赤池先生はその辺いかがですか。

○赤池専門委員 確かに、有意だから、毒性として取り上げなければいけないかどうかというのは、難しい問題です。

先ほど議論が出てきた20%という問題ともリンクすると思うんですけれども、どちらにするかというのは、この調査会でしっかりと決めないといけないのではないかと思います。毒性の場合は、単に有意差が出ただけでは、難しい点があるのではないかと思います。ただ、20%でいいかどうかというところの根拠も非常に難しいかなと思います。

今、何%がいいのかというのは、私は意見としては出せないところなんですけれども、いかがなんでしょうか。

○都築課長補佐 先生これはまさに無影響量を設定するのか、無毒性量を設定するのかわかるかと思うんですけれども、ADI設定に当たっては、無毒性量を明らかにしていくところが、この専門調査会の使命だと思います。

従来は、有機リン系の剤によります脳のコリンエステラーゼ活性阻害については、20%阻害を1つの目安として線引きしておりましたので、従来判断基準に照らしてみると、これは毒性影響として重要ではないという解釈が成り立つと思います。

○林座長代理 ありがとうございます。

エフェクトはエフェクトだけれども、アドバースなエフェクトではないという解釈ができるかと思います。

前回の議論も踏まえた上で考えれば、一応いいのか悪いのかは別として、20%という値も出ていますので、それから見ても、これはかなり小さな変化だと言えると思いますから、ここで認められた毒性所見から、これは外してもいいのではないかと思います。いかがでしょうか。どうぞ。

○赤池専門委員 もう一回確認させていただきますと、有意差が出たということは、影響があったことは間違いない。ただ、毒性の場合には、この専門調査会としては、20%ということですね。勿論、有意差があつて20%という意味だろうと思いますけれども、そういうことで、一応、線を引いて、それを超えた場合に毒性とみなすということですね。

○都築課長補佐 そういう整理でやらさせていただきました。

○赤池専門委員 それはそれで結構だと思います。

○林座長代理 ありがとうございます。

一応そういう整理で、これからいきたいと思うんですが、また何か新しい知見でもあれば、それは修正していけばいいと思います。

もう一度、繰り返しますと、有意差があつて20%以上の変化を、一応アドバースなもの

と考えることにしたいと思います。そうなれば、ここの 3ppm 以上のところに書かれている脳のコリンエステラーゼ活性低下というのは、ここには書かないことになると思います。

○高木専門委員 もう一つ、雌の 3ppm の赤血球は、有意差がついていないんです。

○林座長代理 これも消すことになるわけですね。

○高木専門委員 脳の影響を毒性をとらない根拠になるかと思います。

○林座長代理 10ppm 以上の雌は、いいんですか。

○山手専門委員 雄の赤血球のコリンエステラーゼの値は 74 ですから、残るはずですよ。

確認させていただきましても、雌の方は、あくまでも脳のコリンエステラーゼの低下は 95 ですから、毒性評価にしないということですね。

○林座長代理 3ppm 以上の雄の方は、統計的にも有意差はついているんですか。

○山手専門委員 ついています。用量相関性がありまして、74 になっています。

○林座長代理 74 ですか。

○山手専門委員 はい。3ppm で 74 になっています。

○林座長代理 今回のルールからいけば、これは残すということですね。

○山手専門委員 ですから、雌雄別々で無毒性量を定めることになるのでしょうか。雄は求められないけれども、雌は 3ppm になると思います。そうですね。

○林座長代理 ありがとうございます。

それで追加試験があるわけですね。追加試験の方では、無毒性量は雌雄とも 1.0ppm ということで、よろしいんですか。

先ほどの雄の 3ppm 以上の赤血球のコリンエステラーゼの活性低下をとると、追加試験の方が有意になってきて、その評価になると思います。

○吉田専門委員 最初の 18 か月の発がん性試験の雌の 3ppm では、赤血球のコリンエステラーゼ値は 98% の減少で、有意差がついていなかったのですが、追加実験をしたところ、抄録の 135 ページに記載していますが、雌の赤血球のコリンエステラーゼが 1ppm で 78%。0.5ppm では 81% なので、20% に満たないのですが、そこについてしまっています。

○林座長代理 すみません。今よくわからなかったもので、もう一度お願いします。

○吉田専門委員 申し上げます。抄録 127 ページの一番下に、18 か月での最初の実験のコリンエステラーゼ活性の表が記載してあります。これを基に、雄では赤血球の抑制が 20% を超えていたので、3ppm でも無毒性量が求められないということで、追加試験をしたのですが、127 ページでは、雌は 10ppm で赤血球のコリンエステラーゼが抑制されていますが、3ppm では認められていません。

ところが、135 ページを見ますと、雌では 1ppm の赤血球のコリンエステラーゼ活性も抑制されているので、追加実験のデータを見ますと、雌の無毒性量をどう考えるかということになってしまうのかもしれない。

○高木専門委員 これに関しては、申請者が言うように、用量相関性がないこと、それから、血漿コリンエステラーゼの値も下がっていないことから、1ppm を無毒性量にとって

もいいのではないかと思います。

○吉田専門委員 私もそう思います。

○林座長代理 では、1ppm を無毒性量にすることで、専門の先生方は御異議がないということでもよろしいですか。

○吉田専門委員 そうなると、雌は 3ppm、雄が 1ppm になると思います。

○林座長代理 ありがとうございます。

○赤池専門委員 すみません。ただ、雌の血漿のコリンエステラーゼ活性は 42% まで落ちていきますから、やはり無毒性とは言えないのではないのでしょうか。

○林座長代理 前は、血漿をとらないことになったんですね。

○赤池専門委員 とらないことにされたんですか。それだったら、それで結構です。

○林座長代理 それでは、今のところは、無影響量として、雌が 3ppm、雄が 1ppm、すなわち、雄の方が 0.12mg/kg 体重/日になるかと思います。

どうぞ。

○赤池専門委員 すみません。しつこくて申し訳ないんですけども、血漿をとらないというのは、どういう理由でとらないことにされたんですか。

○都築課長補佐 血漿中のブチリルコリンエステラーゼはシュードコリンエステラーゼとも言われて、どういう作用をしているのか全くわからなくて、完全に阻害されても、実験動物に毒性所見とおぼしき表現型が見られないということで、これをもって毒性所見とはしないことにしようというのが、WHO のレポートですとか EPA のレポートに書いてあって、それをそのままうちの調査会でも採用しているということです。

○赤池専門委員 わかりました。ですから、ある種の薬理作用的なものが出ているとしても、毒性には当たらないということで排除するということですね。ありがとうございます。

○林座長代理 申請者の方に出すコメントとしては、高木専門委員より出ていました免疫系への影響について考察することが 1 つ出ているんですけども、あとコリンエステラーゼ関係のもので、申請者に聞かないといけないようなものは、特にないですね。ありがとうございます。

それでは、時間が遅れてしまいましたけれども、次の「13. 生殖発生毒性試験」の方にいきたいと思います。

○柳井専門委員 すみません。表現の問題なんですけれども、36 ページの 2 行目で「本試験で認められた雌における赤血球 ChE 活性の変化には検体投与は関連しないと考えられた」というのは、ドーズレスポンスなどが無いのはたしかなんですけれども、一応、薬効として、コリンエステラーゼには、かなり関連しているものですから、こう言い切っているのかというのは、ちょっと疑問です。表現として、関連しないと断定しているのかというのがあります。あまり投与との関連がはっきりしないというか、そういうことです。

○都築課長補佐 表現ぶりとしては、用量相関性がないので、毒性学的に重要と思われなかったというような形ですかね。

○柳井専門委員 はい。関連がないというのを証明するには、流れとしては、コリンエステラーゼ活性阻害剤なんです。単なる表現の問題です。

○吉田専門委員 あと、高木先生がおっしゃった、この追加試験の雌で、下がっている項目は、赤血球だけですよというの、一言入れたらいかがでしょうか。

○都築課長補佐 通常、赤血球よりもシャープに反応が出る血漿中のコリンエステラーゼは、全然動いていない。このことも併せて書いた方がいいということですね。

○林座長代理 それは事務局の方で作文していただいて、また高木先生と吉田先生に見てもらってください。

○都築課長補佐 はい。

○林座長代理 他に何かございませんでしょうか。

○津田（洋）専門委員 先ほどの2年間の話で、蒸し返して申し訳ないんですけども、今日の前にやったビフェントリンでは、ちゃんと2年と書いてあります。やはりこの辺はきちんとしてないと、1年間慢性毒性／発がん性試験といったときには、誤解を招くと思います。そういうニュアンスはあるかもしれないけれども、その辺はきちっとわかりやすく表現した方がいいと思います。普通、がん原性試験というと、黙っていても、ラットですと2年ですので、そこにわざわざ1年間のと入れて書くと、少し誤解を生むと思います。

○都築課長補佐 わかりました。初めて見た方にも誤解がない表現を工夫して、また書き直したもので相談させていただきたいと思います。

○林座長代理 お願いします。

その他は、よろしいですか。

では、生殖発生毒性試験に移りたいと思います。御説明をお願いします。

○都築課長補佐 36ページ「13. 生殖発生毒性試験」について御説明します。

まず「(1) 2世代繁殖試験(ラット)」でございます。

3～100ppmまでの用量設定で、混餌投与による2世代繁殖試験が実施されました。

100ppm群のP雄に影響は見られなかったんですけども、F1の雄では、交配期間終了後、剖検前4週間において体重増加の抑制が認められました。

児動物につきましては、100ppm群のF1及びF2哺育児の生存率の低下及び体重増加の抑制が見られました。

こうしたことから、無毒性量は親動物、児動物とも18ppmと判断されました。

繁殖に対する影響は認められませんでした。

続いて、37ページ「(2) 発生毒性試験(ラット)」でございます。

Wistarラットを用いまして、妊娠6～19日に強制経口投与した発生毒性試験が実施されました。

母動物には投与に関連した影響は見られませんでした。

胎児では、各投与群で3～4例に奇形が認められましたが、いずれも同系統のラットにおいて自然発生的に見られる奇形であることから、検体の投与に関連したものではないと

判断いたしました。

無毒性量は、母動物及び胎児とも 10mg/kg 体重/日と判断されました。

催奇形性は認められませんでした。

「(3) 発生毒性試験(ウサギ)」でございます。

NZW 種のウサギを用いまして、妊娠 7～28 日に強制経口投与した発生毒性試験が実施されました。

試験期間中、対照群、2.5 及び 5mg/kg 体重/日投与群において、それぞれ 1、1 及び 6 例の母動物が誤投与のため死亡または切迫屠殺されました。1 及び 2.5mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 2 及び 3 例に流産が認められたため屠殺されました。これらの動物の剖検では、2.5mg/kg 体重/日以上投与群で消化管に異常が認められました。

また、胎児では、対照群を含むすべての群で奇形が散見されましたが、発現率に用量相関的な差がなかったこと、いずれの奇形も同系統のウサギにおいて自然発生的に見られる奇形であったことから、本試験における無毒性量は、母動物で 1、胎児で 5mg/kg 体重/日と判断されました。

催奇形性はないと判断いたしました。

以上です。

○林座長代理 どうもありがとうございます。

これは、長尾委員お願いします。

○長尾専門委員 最初の 2 世代繁殖試験ですが、たたき台の 26 行目にあります「繁殖に対する影響は認められなかった」という記載ですが、これの根拠になる結果の概要が、抄録の 154、155 ページです。

そこに、F1 親の平均着床痕数は大体真ん中辺りにありますけれども、100ppm 投与群で下がっております。それに起因して、155 ページの上の辺りにあります産児数も下がっております。

ということで、このような指標があるんですが、繁殖に対する影響が認められなかったとする根拠がいま一つははっきりしないので、それについてお尋ねしたいということです。

それから、同じように繁殖に関する指標として、154 ページ。これもほぼ真ん中辺りですが、平均産児分娩雌数が、やはり F1 雌の 100ppm 群で 21 (12) ということで、かなり数が少なくなっている。生存している産児を産んだ母親の数が 12 なんですが、対照群では 21 なんです。それについては、私、記載を探したんですが、ちょっと見当たらなかったんで、このような値が意味するところというか、これをもって繁殖に対する影響が認められなかったと結論しているんで、その辺、申請者の考え方をお尋ねしたいと思います。

○林座長代理 今の生存産児分娩雌数というのは、統計的には有意ではないんですか。

○長尾専門委員 これは、統計解析をしているのかちょっとわかりません。恐らく、カイ二乗検定か何かだと思うんですが、Fisher がありますから、そういう検定はここでしていないのかもしれませんが。

いずれにしても 21 分の 12 で 9 例が生存産児分娩雌数ではないと理解していいのか。このままとるとそういうふうにとれてしまうんです。

○林座長代理 全同腹児死亡個体を除いた計算ですね。

これは、先生としては、認められなかったというのは言い過ぎだということですか。

○長尾専門委員 そうですね。今、言った幾つかの着床痕数とか、生まれてきた子どもの数が少ない、それから今、言った分娩雌数が少ないというはっきりとした指標がありますのでね。これがそういう影響ではないという裏づけがあれば納得しますが、現時点ではそういう記載も何もないので、このまま繁殖に対する影響は認められないという考え方は受け入れられないと思います。

○林座長代理 では、今のここの記載に対する根拠をもう少し示していただくということですね。

○長尾専門委員 そうですね。

○林座長代理 では、先もまとめてコメントは出したいと思いますので、その次のものはいかがでしょうか。

○長尾専門委員 ウサギの発生毒性試験ですが、これは抄録の 162 ページの表を見ていただきたいと思います。

上から 3 段目の死亡動物数という欄です。投与量が 5 mg のところに 6 例とありますが、この 6 例はたたき台の文章からするとすべて誤投与で死んでいるんです。その剖検の結果、消化管に異常があったという所見があるんですが、それを根拠として 5 mg に影響があったと私は理解したんです。

29 日に帝王切開するんですが、そのときの剖検ではいずれの投与群においても、投与に関連した異常は見られておりません。

ということで、このたたき台では、誤投与の母動物を剖検して、その所見をもって無影響量を求めているという結果に理解できるんです。

○林座長代理 これは、実際に 5mg/kg 入っていないものを評価したということですか。

○都築課長補佐 5 mg の群は、イミシアホスの毒性で消化管に影響が出ているのではなくて、誤投与で出ているからアーティファクトであって、NOAEL 設定根拠にすべきではないということですか。

○長尾専門委員 別に 5 mg に限らないです。

○都築課長補佐 わかりました。

○林座長代理 それでは、繁殖に対する影響は認められなかったとするものの根拠と、今のところの誤投与に絡む影響量に関するコメントを求めたいと思います。

その他はよろしいですか。

○長尾専門委員 私は結構です。

○林座長代理 では、次に進んでいただけますか。

○都築課長補佐 37 ページの下の「14. 遺伝毒性試験」について御説明します。

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラットの骨髄及び肝を用いた小核試験が実施されております。

その結果、*in vitro* の CHL 細胞を用いました試験で S9mix を添加した場合において陽性が見られていますが、それ以外については陰性が観察されております。

代謝物 M1、M2、M5、M6A、M8、M10、M19 について、細菌を用いた復帰突然変異試験が行われておりますが、すべての試験で陰性という結果です。

以上です。

○林座長代理 ありがとうございます。

この部分につきましては、一応 *in vitro* の染色体異常試験で陽性の結果となっているんですが、これは最高用量 1 点のみでの陽性反応、その部分での細胞毒性が強いということで、これは細胞毒性による非特異的な細胞障害を伴う染色体異常であったと考えることができると思います。

また、*in vivo* で骨髄と肝臓をターゲットとする試験が 2 つなされておまして、ともに最大耐用量まで試験されており、陰性でしたので、先ほどの *in vitro* で認められた染色体異常誘発性は、特に問題にすべきものではないと考えます。

従いまして、本体については、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えます。また、代謝物、この中には M6A も含まれるわけですけれども、それらについて細菌を用いる復帰突然変異試験が行われておまして、すべて陰性の結果であったということでございます。

従いまして、代謝物、混在物についても問題となるようなものはないであろうと考えることができます。

では、次、その他の試験をお願いします。

○都築課長補佐 「15. その他の試験」で、コリンエステラーゼ活性影響試験が行われております。

Wistar ラットにイミシアホスを単回経口投与、または 14 日間反復経口投与して、投与後の血漿、赤血球及び脳中のコリンエステラーゼ活性が測定されております。

コリンエステラーゼ活性の推移を検討した結果、単回経口投与では、血漿コリンエステラーゼ活性は投与 7 日後、赤血球については投与 28 日後、脳については投与 7 日後には回復したと考えられました。

反復投与につきましては、血漿中のコリンエステラーゼは投与 3 日後、赤血球については 84 日後、脳については 14 日後には回復したと考えられました。

イミシアホスの経口投与によって誘発されたラットにおけるコリンエステラーゼ活性の低下は、時間とともに回復することが示唆されました。血漿、脳のコリンエステラーゼ活性の回復は比較的早く、赤血球のコリンエステラーゼ活性の回復は遅れる傾向が見られました。これは、赤血球の産生から崩壊の周期が関連していると考えられました。

以上です。

○林座長代理 ありがとうございます。

この点に関しまして、コメントございませんでしょうか。よろしいですか。

では、この点に関しましては、この記載でいいかと思えます。

もう時間がないんですけれども、どうしましょうか。

○都築課長補佐 本日、幾つかコメントをいただきまして、この答えが返ってこないと ADI が設定できないということであれば、本日の ADI 設定は見送って、先生方から御指摘いただいた点を、一度申請者が確認するというステップを踏みたいと思いますが、いかがですか。

○林座長代理 それでは、皮膚感作性もあるということですので、免疫への影響、今の繁殖毒性試験、生殖毒性試験の申請者の回答を待ってから ADI を決める方向で考えさせていただきますか。

それでは、申請者へのコメントをよろしくお願いいたします。

○都築課長補佐 わかりました。

○林座長代理 もう大分時間がなくなってしまって、予定の時間に迫ってきているんですが、次の議題として「(2) その他」がございます。そちらへ移りたいと思います。事務局の方で御説明をお願いいたします。

○都築課長補佐 先日、先生方にはメールでお送りいたしましたとおり、本会議で審議されましたクロルピリホスの農薬評価書につきまして、国民から御意見・情報の募集を行いましたところ、4 件の意見が届きました。これを資料 4 としてまとめさせていただきます。

この中には、毒性データの解釈など科学的な御意見もございましたので、回答案は一度この総合評価部会で審議をした方がよいと思ひまして、資料を用意させていただきました。

意見 1 については、事前に先生方にお伺いいたしましたところ、事務局の方で案 1、案 2 をつくらせていただいたんですけれども、先生の御意見を踏まえると、案 1 も案 2 もだめだということで、案 3 をつくらせていただいて、追加をいたしましたことをあらかじめ御報告させていただきます。

それでは、資料 4 について簡単に御説明させていただきますか。

まず意見 1 は、クロルピリホスの ADI を 0.0003 とすべきである。

これは EPA がこういう数字だからということ。

それから、過去、厚生労働省がシックハウス症候群の関係でつくった指針値では、子どもについて特に不確実係数をアディショナルに 10 をかけているので、それを採用すべきではないかという論旨で御意見をいただいております。

意見 2 は、クロルピリホスの残留基準を設定する際に、ADI の配分比率（食品 80%、水 10%、その他 10%）を機械的に採用するのではなく、大気由来の暴露量の実態を考慮するよう、厚生労働省に申し入れてくれということでございます。

これは、我々が意見・情報を募集した趣旨と若干違うんで、厚生労働省にお伝えします

というお答えになるかと思えます。

意見 3 は、ダズバンが失われるようなことがあれば、ナシ農家の害虫防除が非常に困るという趣旨でございます。ダズバンというのは、クロルピリホスを有効成分とする農薬製剤の商品名でございます。

これは、わけのわからない動きを国として示さないでほしいということだったんですが、あくまでこの部会は、科学的なデータに基づいて国民の健康保護を第一に毒性評価を行うものでございますので、これについてもそのような観点で行われたものだというお答えになるかと思えます。

意見 4 は、ADI を設定するには、既存の毒性データで十分評価が可能である。ヒトに対する暴露許容量に関する最も適切な毒性学的なエンドポイントは、神経系のアセチルコリンエステラーゼ活性の抑制であることからすると、ADI は 0.01mg/kg/日 が適切であると考えます。

これは、脳のコリンエステラーゼ活性阻害がさまざまな動物で測定されておりまして、これを根拠に ADI を設定すると 0.01mg/kg/日 になるんですけども、赤血球中のコリンエステラーゼ活性の阻害ではなくて、脳の阻害を根拠としてほしいという意見でございます。また、この見解は US EPA、WHO、EU 等の評価機関における評価基準とも一致するものですという御意見をいただいております。

これにつきましては、私どもとして赤血球中のコリンエステラーゼ活性阻害を毒性所見として判断していたんですけども、実は US EPA においても中枢神経系の影響を重視するとしながら、クロルピリホスの慢性的な影響量を設定する際には、赤血球中のコリンエステラーゼ活性の阻害を 1 つの指標として ADI のような数値を設定しております。

こういったところからしても、我々が赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害を判断根拠とすることについて、それほど非合理的ではないという判断ができるかと思えます。

以上です。

○林座長代理 どうもありがとうございました。

今のこの点に関して、御意見ございますか。まず、意見 1 の部分はいかがでしょう。今の事務局の回答は案 1、案 2、案 3 があるわけですけども、これについてはいかがでしょう。

○吉田専門委員 内容的にはそう変わらないんですが、書きぶりはやはり案 3 がよろしいかと思えます。問題ないというのは、やはりこの根拠が不明確ですので、考慮されていると申し上げた方がいいのかなと個人的には思いましたので、私は案 3 を支持します。

○林座長代理 他の先生方、いかがでしょうか。もし特段の御意見がなければ、案 3 を採用させていただきたいと思えますが、よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○林座長代理 では、そのようにさせていただきます。

それでは、意見 2 に対してはいかがでしょう。これは、伝えるということによろしい

ですかね

意見 3 についても、このままですね。

意見 4 なんですけれども、これはいかがでしょうか。これも、ここでの方針どおり、淡淡と行うということで問題はないと思うんですけれども、何か特段御意見ございますでしょうか。

もしないようでしたら、この事務局案でよろしいということにしたいと思います。どうもありがとうございました。

一応、これで予定された議事は終わったと思うんですが、あと事務局の方から何かございますでしょうか。

○都築課長補佐 先ほどの意見・情報の募集に対する回答案につきましては、今後、幹事会にまた報告をして、幹事会の御了解をいただいた上で、クロルピリホスの評価書案とともに、意見募集の結果として食品安全委員会に報告を行いたいと思います。

最後に、今後の予定だけ事務局から御紹介させていただきたいと思います。たくさんありますので、先生方にはメールでまた送らせていただきます。

口頭で御紹介いたしますと、第 3 回確認評価第一部会を 2 月 16 日に開催。

第 8 回総合評価第二部会を 2 月 19 日に開催。

第 3 回確認評価第二部会を 3 月 2 日に予定しております。

また、次回の本部会につきましては、3 月 7 日を予定しております。

それから、本日、ビフェントリンにつきまして ADI が設定されましたので、幹事会に結果を報告したいと思います。関係する専門委員には、後ほど開催案内を送らせていただきます。

以上です。

○林座長代理 どうもありがとうございました。

今回は 3 月 7 日ということで、本日の会議を終了させていただきたいと思いますが、何か特段の御発言ございませんでしょうか。

それでは、長い時間どうもありがとうございました。終了させていただきます。

○都築課長補佐 ありがとうございました。