

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 126 回会合議事録

1. 日時 平成 22 年 6 月 21 日（月） 13:59～15:43

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（プロペタンホス）に係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、石川さと子専門委員、石川整専門委員、小川専門委員、寺本専門委員、
天間専門委員、頭金専門委員、福所専門委員、舞田専門委員、山口専門委員、
山手専門委員、渡邊専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員、見上委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、関谷課長補佐、
福永評価専門官、井上係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 22 年 6 月 18 日現在）

資料 2 （案）動物用医薬品評価書 プロペタンホス

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 ただいまから「第126回動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

初めに、前回の専門調査会で御報告いたしましたとおり、中村政幸先生が本専門調査会を御退任され、後任としまして、4月1日付けで、日本獣医生命科学大学の福所秋雄教授が本専門調査会の専門委員に任命されました。前回は御欠席でございましたので、改めて御紹介させていただきたいと思います。福所先生、一言ごあいさつをお願いいたします。

○福所専門委員 日本獣医生命科学大学の福所と申します。よろしくをお願いいたします。

○三森座長 本日は寺岡専門委員、能美専門委員、松尾専門委員、山崎専門委員が御欠席でございまして、12名の専門委員が御出席です。

では、議事に入りたいと思います。本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第126回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、御覧いただきたいと思います。議題に入ります前に、事務局より議事、資料の確認をお願いいたします。

○関谷課長補佐 本日の議事は、動物用医薬品1製剤に係る食品健康影響評価及びその他になります。

資料の確認ですが、本日の議事次第、委員名簿、座席表。資料は1～2までございます。参考資料の束があります。

資料1「意見聴取要請（平成22年6月18日現在）」。

資料2「（案）動物用医薬品評価書 プロペタンホス」。

参考資料は分厚いものが1冊ございます。

資料の確認については、以上でございます。不足の資料等はございますか。

○三森座長 それでは、議題「（1）動物用医薬品（プロペタンホス）に係る食品健康影響評価について」に入らせていただきます。まず事務局から説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 では、資料2の評価書（案）を御覧ください。このプロペタンホスに関しましては、3ページに「審議の経緯」がございます。いわゆるポジティブリスト制度導入に伴って暫定基準が設定されているものということで、今年の2月15日付けで厚生労働省から残留基準設定に係る評価要請があったものでございます。

5ページに本剤の動物用医薬品の概要が載っております。有機リン系の殺虫剤で、用途としては農薬には使われていないということで、動物用医薬品として御評価いただくということになります。有効成分はプロペタンホス。化学名、分子式、分子量、構造式については、この記載のとおりでございます。

5ページの29行目「7. 使用目的及び使用状況」。有機リン化合物であるということが書いてあります。工業用（technical grade）プロペタンホスに関しては、幾何異性体2種

類（シス及びトランス）、光学異性体 2 種類（S 体と R 体）の計 4 種類の異性体からなるということが書かれております。

シス体が通常工業用製品の 90 %w/w を超えるということでございます。このプロペタンホスに関しましては、海外では動物用医薬品として羊等の局所投与、薬浴など、そういったものとして使われておりますが、この場合、外部寄生虫駆除剤ということで、羊の浸液薬と書いてありますが、ディッピングをするというような薬が海外で使用されているということでございます。日本では、現在は動物用医薬品としての承認はございませんが、以前は牛用のものがあったということです。

動物用医薬品としての承認はないのですが、ゴキブリ、ノミ、家ダニなどの防除を目的とした、いわゆる一般用医薬品としての殺虫剤が承認されているということでございます。先ほど御説明いたしましたように、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されているものでございます。今回の評価書（案）については、EMEA のレポート等をもとに主な知見を整理したということになります。

続きまして「1. 薬物動態試験」でございます。

6 ページの 20 行目からですが、ラットで標識体を用いた単回及び反復の経口投与試験が行われております。C_{max} は投与後 1 時間以内にとということで、組織につきましては、肺、脂肪、肝臓、皮膚に多かったということです。排泄に関しましては、吸収されたものについては、CO₂ として呼気に排泄されるのがメインであったと書かれております。尿中では少なくとも 7 種類の代謝物が同定されたが、未変化体は見られなかったということでございます。こちらに関しましては、頭金先生から修正をいただいております。

次にラットで、こちらも経口投与の試験が行われております。7 ページにこの試験に基づいた尿中のプロペタンホスの代謝物の概要が載っております。この試験では、糞便中の排泄量はいずれの投与量でも約 3 % と少ないということです。やはり呼気中への排泄が大きいことが示されております。各組織中の濃度が血中に比べて、骨髄、肝臓、肺等で多かったということがわかっております。

ここの下の図ですが、7 ページの 14 行目辺りのプロペタンホスから代謝経路、特にデスイソプロピルプロペタンホス。こちらが後で残留マーカの話で出てきますが、そういった代謝経路をたどるということでございます。

7 ページの一番下から「2. 残留試験」があります。まず羊での残留試験ということで、薬浴による試験が行われております。組織中の残留量は薬浴ということもあるかと思いますが、変動が大きかったということです。投与 14 日目にと殺した 1 例では筋肉 400、腎臓 220 µg/kg というものであったと。投与 14 日後ではその濃度だったということですが、

1 例のみがその濃度だったということで、変動が大きくて、ほかの動物では検出限界以下だったということが書かれております。脂肪中で最大の残留が見られたということですが、21 日後には検出限界になったということが書かれております。

もう一つ、羊の試験が 8 ページの 12 行目からありますが、これも薬浴で、やはり残留の変動が大きかったというようなこと。あるいは 28 日、32 日経てば脂肪でも検出限界以下になるということがわかっております。

23 行目から、また羊の試験が行われておりますが、その試験については試験があまりきちんとされていないということで、結論を導き出すのが困難だったということが書かれております。

更に 34 行目からの羊の試験でございます。こちらは背部に局所投与したという試験でございます。こちらはデスイソプロピルプロペタンホスが腎臓で 24 % 占めたということが出ております。

9 ページ。更に羊の局所投与の試験が行われております。こちらはデスイソプロピルプロペタンホスのみを測ってございまして、総残留量を測ってございまして、未変化体は測っていないということでございまして。それぞれ 1、3、7 日目の濃度が測られております。

24 行目から、更に羊の試験。こちらは泌乳羊を用いまして、乳汁中の残留試験ということですが、こちらも残留が認められたということで、66 時間後には検出不能ということですが、乳汁中の残留物の組成に関する情報がないということで、残留マーカを選択することはできなかったということが書かれております。

35 行目から、牛の残留試験がなされております。こちらは子牛で組織の試験。泌乳牛で乳中の試験が行われております。

組織中の濃度に関しましては、10 ページの 3 行目から、血液及び肝臓では全試料とも、これはプロペタンホスのみを測ってございまして、検出限界未満だったということです。これは噴霧投与ですが、噴霧投与後、最終噴霧 1 日後には腎臓、筋肉等で検出されております。また、脂肪では高濃度で検出されたということですが、最終噴霧 7 日後には脂肪のみ残留してございましたが、ほかの試料は検出限界未満。脂肪中の残留は 14 日後には検出限界未満になったということがわかっております。

また、乳汁中に関しては、繰り返し噴霧の影響で乳汁中濃度が高まることはない。最終噴霧 5 日以降には検出限界未満になったという結果となっております。

「(8) 残留マーカに関して」。EMEA での判断ですが、羊で得られたデータから適当な残留マーカ及び組織中の残留マーカの総残留値に対する相対値を決めることができなかったということで、残留マーカをプロペタンホスとデスイソプロピルプロペタン

ホスの和ということで整理されております。乳汁中に関しては先ほど出てきておりましたが、残留マーカを選択することができないという結論をされております。

以上でございます。

○三森座長 ただいま事務局から説明がありましたように、プロペタンホスは有機リン系の殺虫剤でありまして、日本においては動物用医薬品の承認はないですが、一般用医薬品の殺虫剤として承認を受けているということです。薬物動態試験及び残留試験まで御説明いただきましたが、ここまでにおきまして、御意見、コメントなどがありましたら、お願いいたしたいと思っております。

事務局に伺いますが、9ページの11行目と20行目に松尾先生からコメントがあります。このことについては解決しているのですか。

○関谷課長補佐 済みません。まず9ページの11行目ですが「その後4頭」ということで、これは原文にも4頭がと殺されたということで、恐らく各時点で4頭ずつということだと思いますが、それぞれ4頭ということがEMEAの評価書にはっきりとは書いていないので、恐らくという状況です。

19行目の定量限界については、この102、20、20が定量限界として、原文にこの文章のとおりを書いてありますので、定量限界値が102だったということだと思われそうです。

○三森座長 ありがとうございます。どうぞ。

○頭金専門委員 先ほどの9ページの11行目の4頭についてのご質問ですが、これは各時点で4種類のデータがありますので、各時点で4頭と殺したということで間違いありません。

19行目の定量限界の質問も先ほどの事務局からの説明で結構だと思います。

○三森座長 ありがとうございます。そのほかにもございますか。なければ、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 10ページの「3. 単回投与毒性試験」からです。通常ですと急性毒性試験ということで項目を作るのですが、単回投与試験が多数ございますので、まず単回投与毒性試験として項目を作りまして、その中を小項目に分けるという形を取っております。急性毒性試験については、この表2にまとめております。11ページに文章でも書かせていただいております。

経口ですが、11ページの3行目以降にあります。経口LD₅₀について、ラットの雌では59.5 mg/kg 体重、雄ですと119 mg/kg 体重というような結果が出ております。経皮のウサギのLD₅₀も出されております。

9行目から、症状と急性毒性の中身についての記載がございますが、基本的には有機リ

ン系化合物に一般的に見られる症状が出たということでございます。

18 行目からは、急性毒性試験の吸入です。吸入毒性試験については参考試験としてはいかがという御意見を小川先生からもいただいておりますので、これも参考にした方がよいかどうかを御教授いただければと思います。

22～23 行目の値で、雄で 3,020 mg/m³、雌で 3,300 mg/m³ が 10 ページの表 2 で逆転しておりまして、表が間違っておりますので、訂正をさせていただければと思います。LC₅₀ 値は本文が正しいということで、雄雌が逆転をしております。

11 ページの 33 行目からは「(3) ラット単回投与における ChE (Choline esterase) 活性」ということで、コリンエステラーゼ活性を測るために単回投与をしております。経口、皮下、吸入でそれぞれ実施されております。ここに関しては経口投与が皮下投与よりも少量で活性を阻害したということ等がわかっております。

12 ページで OFA ラットを用いたもの。これは解毒剤の効果を観察したという試験がされております。アトロピン投与及びアトロピン+オビドキシムクロライドの併用投与がプロペタンホスの中毒に有効だったということが示されております。

13 行目からは「(4) 急性遅発性神経毒性試験 (ラット及び鶏)」。14 行目で EMEA の原文には *ex vivo* と書いてありますが、内容的に *in vivo* の間違いだと思いますので、*in vivo* とさせていただきます。こちらについては、小川先生と松尾先生から修文をいただいております。

松尾先生から 19 行目「工業用プロペタンホスのアトロピン解毒下で単回投与された。脳 AChE 活性の」の修文をいただいております。神経障害標的エステラーゼには有意な影響はなかったということで修正をさせていただきます。

また、寺岡先生から「統計学的に有意であるが、生物学的には有意でない」という、これも EMEA の本文に書いてある記述ですが、成績と解釈を混在して記載することについて、いかがかという御意見をいただいております。

松尾先生から代案として、27 行目の「有意な脳の神経障害標的エステラーゼの 15 % の低下が生じたとされる」と修文していただいたのですが、今日は松尾先生がお休みなので、最終的に確認が取れないところでありますが、修文をいただいております。

松尾先生からの修文のコメントとしましては、13 ページの 9 行目にありますように、アトロピンの解毒について一旦御意見を削除したのですが、その部分については必要でしょうというコメントをいただいております。結果としては、プロペタンホスは遅発性の神経障害を誘起しないということが示されております。

13 ページの 14 行目からは、鶏の投与試験が行われております。これは単回経口投与で

の試験でございますが、こちらも特段の神経障害標的エステラーゼの中程度の低下が認められたということですが、陽性対照群で観察された顕著な軸索変性、あるいは神経障害標的エステラーゼの活性低下に比べると影響はわずかだったという結論が出ております。これは鶏のデータです。

もう一つ、鶏のデータがその下にあります。これも陽性対照群として TOCP を使っております。アトロピン皮下注もしくはプラリドキシムヨウ化メチル筋注、または両剤併用ということで解毒処理を施しております。こちらに関しても経口 LD₅₀ の 3 倍高い投与量でも急性遅発性神経毒性を示さなかったという結論が得られております。

次に「(6) 局所刺激性・感作性試験」ということで「①ウサギの皮膚刺激性試験」がなされております。14 ページで結論が、皮膚に対する刺激性はないと評価されたというようなこと。あるいは 14 ページの 11 行目に「試験報告書の不一致のため、NOEL に関する結論は出せなかった」ということですが、原文は NOEL なので NOEL と書いたのですが、本調査会としては通常は NOAEL に直してきているので、これを NOAEL にすべきかと考えておりますので、そこも教えていただければと思います。

「②ウサギ眼粘膜刺激性試験」も行われておりますが、刺激性は認められなかったという結果が出ております。

「③モルモット皮膚感作性試験」に関しましても、14 ページの下にありますが、モルモットを用いた試験。一つはないということですが、こちらの下での試験はモルモットに対する感受性は認められるが、感作率はマラチオンに比べて低い値だったという結果が得られております。

一旦、単回投与試験で切りたいと思います。

○三森座長 ただいま事務局から説明がありましたが、単回投与毒性試験という形でまとめていただいております。従来の急性毒性試験のほかに急性遅発性神経毒性試験、コリンエステラーゼ阻害に対する試験、更には局所刺激性と感作性の試験まで、この急性毒性試験に含めております。これは今までと違うまとめ方になっておりますが、それについてもコメントをいただきたいと思います。まずは各試験について、試験ごとにコメントをいただけたらと思います。

10 ページの 23 行目「(1) 急性毒性試験」ですが、ここはよろしいですか。

○山手専門委員 急性毒性試験の 11 ページの 2~3 行目にかけて「工業用プロペタンホスの急性毒性は被験動物種、性別と年齢、及び溶媒による変動する」という一文があります。これはいただいた資料を見ても、動物種による違いはあるとしても、年齢、性別、溶媒による違いを見つけることができなかつたです。確かに EMEA の 1 ページの 3. に文章は書

いてあるのですが、これをそのまま載せてよいのかどうかということで、事務局で確認を
されていれば、教えていただきたいと思います。

○関谷課長補佐 EMEA の評価書の記載を引用してきているので、具体的に実際のデータ
ではっきりしたものは確認しておりません。

○三森座長 要らないのではないですか。

○山手専門委員 データで確認できないので、私も要らないような気がしたのですが、い
かがですか。

○三森座長 11 ページの 2 行目「工業用プロペタンホス」から 3 行目「変動する」までは
要らないので、削除ということにします。

それ以外はいかがですか。

○天間専門委員 11 ページの 5～7 行目にかけて、主語から動詞の順番で行くと、急性経
皮 LD₅₀ は重篤であったということになるわけですね。そうすると、どうも日本語がうま
くないような気がします。

LD₅₀ が高かった、低かったということになるのかなと思いました。でも、英語の文章を
見ますと、これはこのように書かれてあるのですが、日本語に訳した場合、少しわかりづ
らいかなということを感じました。

○三森座長 ただ記述するのみで、7 行目は「2,260 mg/kg 体重/日であった」。

○天間専門委員 要するに溶媒中投与での 2,260 mg/kg 体重より低かった。それで LD₅₀
がわかるわけです。もう一つ、ここの文章を前の表 2 に入れるというわけにはまいりませ
んか。この文章と表を見ながら読んできて、急にここになると表にないですね。少しはわ
かりやすいかなと思います。

○関谷課長補佐 入れることはできますので、表に入れた上で、本文はどういたしましよ
うか。先ほどの低かったということによろしいですか。

○天間専門委員 私はそういうふうに考えています。

○関谷課長補佐 6 行目から「ポリエチレングリコール 200 溶媒中投与での 2,260 mg/kg
体重より低かった」と本文は修正させていただいて、表に追記させていただきたいと思
います。

○三森座長 そのほかにございますか。11 ページの 18 行目から「(2) 急性毒性試験 (ラ
ット・吸入)」がありますが、これは経口投与ではないですので、参考データということ
によろしいですね。言葉遣いなど不適切などころがありましたら、お願いします。

ないようでしたら、33 行目の「(3) ラット単回投与における ChE (Choline esterase)
活性」ですが、ここもよろしいですか。

12 ページの 13 行目「(4) 急性遅発性神経毒性試験 (ラット及び鶏)」です。修文がされておりますが、アトロピンは急性のコリンエステラーゼ阻害によって、その毒性で遅発性神経毒性が見られなくなるために、アトロピン投与をするのがこの試験系の特徴ですので、このように修文されてよろしいかと思えます。

松尾先生は今日御欠席ですが、28 行目に「統計学的に有意であるが、生物学的には有意でない」とされる脳の神経障害標的エステラーゼの 20 %未満 (15 %) の低下が生じた」で、20 %未満という言葉が出てきているのですが、これについてはどなたかお願いします。

○小川専門委員 その点は私がコメントをしたところだと思えますが、その前にアトロピンの解毒を私が勘違いしておりまして、失礼いたしました。このように直していただいて結構だと思えます。

20 %という数字を取るのか取らないのかは、この調査会でもう一度議論をするべきところだろうとは認識しておりますが、農薬専門調査会で、今日は資料でいただいておりますが、神経毒性については数値の統計的な有意差と 20 %以上の阻害があるのを加味して、最終的な評価をするというようなことがありますして、それを動物薬でも採用するのかどうかということによって、こういう書き方が可能なのかどうかは検討する必要があると認識しております。

○三森座長 コリンエステラーゼ阻害については、20 %は JMPR や食品安全委員会の農薬専門調査会でも統一されている内容ですが、ここで言われているニューロパシー・ターゲット・エステラーゼ (NTE) は別のものです。神経障害標的エステラーゼの 20 %は EMEA の評価書の中にも書かれておりません。これについて山手先生は御存じですか。NTE も 20 %と決まっているわけではないですね。

○山手専門委員 それは聞いていません。

○三森座長 天間先生、知っていますか。

○天間専門委員 わかりません。

○三森座長 ここについては松尾先生からの修文案ですので、20 %未満という言葉は決まっていないと思えますので、具体的に 15 %のみでよろしいと思えますが、EMEA としては統計学的には有意だけれども、生物学的には有意でないということで、15 %は切っていますね。食品安全委員会でも、この NTE、神経障害標的エステラーゼが 15 %は有意であっても、生物学的に意味をなさないという結論は出ていないと思えます。あくまでもコリンエステラーゼ阻害については 20 %という数字は出ています。したがって、ここについては、松尾先生の御意見も聞かなければいけません、むしろ 20 %未満と書いてある 28 行目は削除しておいてよろしいと思えます。

○関谷課長補佐 済みません。27行目の修文が松尾先生で、とれとは別に20%未満と書いていただいたのは小川先生です。

○三森座長 わかりました。では、15%という具体的な数値のみを載せておくということでもよろしいですか。

○小川専門委員 結構です。もう一つ教えていただきたいのですが、生物学的に有意ではないという根拠は、20%とは関係ないという意味合いでもよろしいですか。

○三森座長 コリンエステラーゼについては20%という数値が具体化されていますが、NTEについては私も定かではないです。20%以上の抑制については、遅発神経毒性の標的酵素ですから、20%という数値がどこかで決まっていればよろしいのですが。

一番良いのは、JECFAかJMPRでNTEは20%未満の抑制であれば、生物学的に有意でないとみなすという文章がどこかにあれば、それでよいかと思えます。よろしいですか。

なければ、13ページの14行目「(5)急性遅発性神経毒性試験(鶏)」はよろしいでしょうか。

○山手専門委員 ここも先ほどと関連してくるのですが、18行目「標的エステラーゼ活性が中程度の低下」ということで、ここもまた中途半端な表現をされています。具体的に数字がわかれば、入れていく方がよいと思いますが、生データは無理ですね。

○関谷課長補佐 評価書評価の中でということであれば、現状では、そこは把握できていないところです。

○山手専門委員 評価する資料が限られていますので、しょうがないですね。わかりました。

○三森座長 それ以外はよろしいですか。いずれにしても、急性遅発性の神経毒性は、この化合物にはないということです。

13ページの37行目から「(6)局所刺激性・感作性試験」がここに入ってきてしまっているのですが、ここに入れておいてよろしいですか。事務局から問い合わせがございました。従来であれば、薬理試験は後ろですね。毒性試験が終わった後に記載されてきたのですが、特にこの13ページの38行目から「①ウサギ皮膚刺激性試験」、14ページの17行目「②ウサギ眼粘膜刺激性試験」、27行目「③モルモット皮膚感作性試験」。これはここでもよろしいですか。どなたかお願いします。

○山手専門委員 これは従来どおり、急性毒性の前がよいのではないですか。

○三森座長 薬理試験は前にありましたか。

○関谷課長補佐 これまでは一番後ろです。

○三森座長 生殖発生毒性、遺伝毒性の後に薬理試験が載っていました。では、従来どお

りにします。あとのコリンエステラーゼなどの急性遅発性神経毒性試験は、すべて急性の毒性試験になりますので、これはここに載せておくということで、評価する上では大事なパラメータだと思います。

では、それらは後ろに持っていくということで、「①ウサギの皮膚刺激性試験」からコメントがありましたら、お願いいたしたいと思います。

○舞田専門委員 まず7行目が「プロペンタンホス」になっていますので、これは間違いではないかと思えます。それから、この部分はコーン油の対照群が設定されていますが、これはプロペンタンホスがコーン油に溶解して投与されたという意味ですか。

○関谷課長補佐 これは対照群ですので、コーン油のみの溶媒対照を置いているということだと思います。

○舞田専門委員 そうだとすると、投与方法として、コーン油に溶解して投与されたことが書いてある方が理解しやすいのではないかと思います。

○関谷課長補佐 恐らくそうだと思いますので、原文になかったもので書かなかったものですが。

○三森座長 媒体の対照群としてコーン油を使っているのも、全投薬群にもコーン油を混ぜて投与しているのですね。したがって、そのように記載された方が適切だと思います。

舞田先生、ほかはございますか。

○舞田専門委員 誤字について言えば、12ページの19行目が「プロペンタホス」になっていますので、誤字の修正が必要だと思います。

○関谷課長補佐 済みません。

○三森座長 事務局から先ほど問い合わせがありました14ページの12行目「試験報告書の不一致のためNOELに関する結論は出せなかった」ということで、括弧づけが載っておりますが、NOAELとすべきですか。これは評価書評価ですので、EMEAの文章をそのまま持ってきているので、NOELでいくしかないのではないかと思います。読み換えてNOAELとするということですね。

○関谷課長補佐 専門調査会として、今まではそのようにしていただいていたかと思いません。

○三森座長 そうするとNOAELということによろしいですか。いずれにしても皮膚刺激性は認められていないということですので、11行目はNOELをNOAELにいたします。

17行目「②ウサギ眼粘膜刺激性試験」と27行目「③モルモット皮膚感作性試験」はよろしいですか。

では「(6)局所刺激性・感作性試験」は薬理試験で、後ろに持っていくということに

させていただきます。

次はまだ事務局から説明していません。お願いします。

○関谷課長補佐 15 ページの上から「4. 亜急性毒性試験」に入りますが、前後して申し訳ございません。コリンエステラーゼの取扱いについて、農薬専門調査会でパブコメをして、その後はまだ最終版にはなっていないのですが、これまでの取扱いということで、お配りした資料の中の 2 枚紙が含まれていたと思います。

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在り方についてということで、先ほど少し関連する御議論がありましたが、2 枚目の表を見ていただきますと、農薬専門調査会が当委員会での取り扱いということで、脳または末梢神経の阻害を毒性と取る。末梢神経の代用として赤血球を用いるということ。統計学的に有意差があることを前提に 20 %以上の阻害を毒性影響とする。20 %以上の阻害があり有意差がない場合は、その他のデータも考慮するというので、今回の評価書も評価書評価で具体的なデータがないという中ではございますが、基本的にはこの考え方でよいのではないかと事務局としては考えております。そういう中で各種毒性試験になります。

まず 15 ページの「4. 亜急性毒性試験」からです。「(1) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット①)」ということで、こちら小川先生からすっきりと修正していただいております。こちらに関してはコリンエステラーゼ活性阻害に基づいて、1 mg/kg 体重/日という NOAEL が出ております。

(2) はラットの吸入試験ということで、小川先生から参考資料とするということで御意見をいただいております。こちらに関してもコリンエステラーゼ阻害ということで、20 %以上が低下したということが 16 ページの上にあります。NOAEL は 56 mg/m³ というので結論されております。

16 ページの 8 行目から、ラットの 13 週間の試験がございます。これも GLP 前ということも書いてあり、限定的な内容ということですが、一応 NOAEL として、脳のコリンエステラーゼの低下を指標にしまして、0.7 あるいは 0.6 mg/kg 体重と雌雄でそれぞれ NOAEL を出しております。この試験についても先ほどと同じように、NOEL を NOAEL と直させていただきます。

もう一つ、ラットの 13 週試験が 21 行目からございます。こちらに関しましても小川先生から修正していただきまして、こちらの試験では最終的に NOAEL が最高用量の 0.8 mg/kg 体重/日ということで 17 ページにあります。一部 16 ページの 40 行目以降に血漿コリンエステラーゼ活性の 20 %以上の一過性の低下があったということで、ここについて、小川先生と松尾先生からコメントをいただいております。一過性であっても毒性影響と取る

べきではないかという御意見をいただいております。

「(5) 6ヶ月間亜急性毒性試験(イヌ)」です。こちらに関しましては、これもコリンエステラーゼ活性の抑制ということで、18ページにNOAELとして、これは摂取量換算がないのですが、4 ppmとされております。これは松尾先生からの御指摘で、17ページの下に血漿電解質に関しての記載がございます。この内容ですが、どの群で出たのかが書いていないということで、用量の記載が必要という御指摘をいただいております。ただ、先ほどから出ておりますように、詳しいデータがないという状況ですので、これはノバルティスからの追加資料ということで、本剤については既に権利を譲渡しているということもあるようですので、どこまで細かいのが入手可能かどうかは不明でございます。現時点では、ここの細かいところについては入手できておりません。

「5. 慢性毒性試験」に移ります。

18ページの24行目「(1) 52週間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。こちらにも血漿、赤血球、脳のコリンエステラーゼ活性阻害が指標とされております。NOAELは雌雄それぞれで0.14または0.13 mg/kg体重/日相当と設定をされております。

18ページの35行目から「(1) 93週間慢性毒性/発がん性試験(マウス)」の併合試験でございます。こちらに関しましては、衛星群として0.05 mg/kg体重/日という用量が追加の群として設定をされておまして、これは血液学的検査、コリンエステラーゼ活性を測るために設けられた群ということです。

最終的な結論としましては、19ページの上にあります。血漿と赤血球のコリンエステラーゼ阻害をもとに0.05 mg/kg体重/日というNOAELが設定されておりますが、0.05 mg/kg体重/日の上は1 mg/kg体重/日で公比が20あって開きがあるということで、後ほど御議論いただければと思います。

19ページの7行目「(2) 93週間慢性毒性/発がん性試験(ラット)」。こちらに関してもNOAELが同様に設定をされております。雌雄でそれぞれ0.412と0.376 mg/kg体重/日相当と出ております。発がん性を評価するには十分ではなかったということですが、明瞭な腫瘍の発生率の増加はなかったということが書かれております。

小川先生からのコメントで、これもEMAの記載をそのまま書いてしまっているのですが、この変異原性が陰性結果であるため、発がん性はないと結論したという記載はここではない方がよいのではないかという御指摘をいただいております。できれば後ろの評価にEMAの評価がありますので、そちらに移してはいかがかと事務局としては考えておりますので、御審議をいただければと思います。

以上が評価書(案)のデータだったのですが、直前になりまして、こちらでも再度、ウ

ェブサイトなどを検索して、本来は事前に確認をしておくべきだったということで、大変申し訳ございませんが、EPA の評価書が出ております。これは農薬の用途はないのですが、有機リンということで EPA において評価がされていて、その評価書がありました。

評価書の束に添付させていただいている参考資料の 1 ページに、US Environmental Protection Agency Office of Pesticide Programs と書いてあるものがあります。2006 年に EPA が様々な有機リン系化合物について再評価を行っております。横表の次の 1 枚紙の試験の毒性影響を表にしたものが付いていて、その次に挟まれていると思います。これが EPA の再評価の結果ということです。

具体的には 4 ページで、Toxicology Endpoints for Dietary Risk という Table 2 という表が載っております。こちらで見ますと、まず Acute Dietary ということで、こちらが脳のコリンエステラーゼ阻害を指標として、NOAEL 0.05 mg/kg/day が定められています。Chronic Dietary は同じく NOAEL 0.05 mg/kg/day ということでマウスの試験をもとにしたということが書かれております。

具体的には 5 ページからが少し詳しい評価の内容でございます。9 ページに INTRODUCTION と書いてあるところがございしますが、ここからが EPA で言う HAZARD IDENTIFICATION ということで、ここでは Acute Reference Dose と書いてありますが、4 週間試験がマウスを用いてされているようです。

これに関しては今回の評価書（案）には含んでおりませんが、EPA ではこれを使いまして、次のページに詳しいところが少し載っております。結論的には、真ん中くらいに Dose and Endpoint for Risk Assessment とございます。NOAEL となっていますが、NOEL が 0.5 mg/kg/day です。Based on inhibition、脳のコリンエステラーゼ阻害にもとづいて 4 週間の試験ということで、雄で 15 %、雌で 28 %の阻害ということで、これが 0.1 mg/kg 体重/日で見られたということで、これは LOAEL、LOEL になりますから、NOAEL が 0.05 mg/kg/day とされたということが載っております。

Chronic RfD。EPA では ADI ではなくて、慢性の参照用量として書いてありますが、10 ページの下から始まりまして、この試験自体は先ほど評価書（案）で書いてありました 93 週のマウスの試験と同一の試験と考えられます。

こちらも結論的には EMEA と同じですが、11 ページに具体的な阻害の%等も出ておりますが、LOAEL が 1 mg/kg/day です。

先ほどの 11 ページの下に、Dose and Endpoint for Establishing RfD がありますが、ここで 1 mg/kg 体重/日投与で血漿と赤血球と脳のコリンエステラーゼ阻害があったということで、これは先ほど御説明したように 20 の公比の開きがあるのですが、EPA でも 0.

05 mg/kg/day を NOAEL ということで、このデータが新しく出てきたところで、直前だったので、昨日一部の先生方には御連絡いたしました。そういうことで、今、御説明させていただきます次第です。

ですので、このデータも加味をして、最終的な結論にも影響するかと思いますので、御審議をいただければと思います。EPA のデータの評価書の前に付いていました横の表が一覧表になっております。山手先生からも一覧表があった方がよいのではないかと御指摘をいただきまして、一覧表を作成しております。

主にエンドポイントとしては、コリンエステラーゼ阻害ということですので、この血液生化学検査に書いてございます。今、私が御説明いたしました EPA の試験が左から 3 番目の 4 週のラットの試験。評価書（案）にもありますが、93 週のマウスの併合試験が右から 2 番目のカラムにございます。データを後から追加させていただいておりますが、御審議のほど、よろしく願いいたします。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。まず参考資料の卓上配付資料ですが、新たな毒性試験のデータがあったということで、左から 3 カラム目の 4 週間（ラット）になっていますが、これはマウスですね。マウスに直した上で議論を始めたいと思います。

皆様に既に送っていただいた資料には、今回の 4 週間のマウスのデータは載っていません。ということで、初めに評価書に載っている亜急性毒性試験から説明をしていきます。

まずはコリンエステラーゼの抑制については、先ほど事務局から話がありましたように、2 枚紙がございましたね。各評価機関における評価の比較ということで、食品安全委員会の農薬専門調査会としては、コリンエステラーゼ阻害が 20 %以上を毒性影響とするということで来ておりますので、動物用医薬品専門調査会もこの方向性で行くことについて御異論はないかと思いますが、よろしいですか。

○山手専門委員 これも限られた資料で判断しないといけないと思いますが、これも 20 %を基準として、コリンエステラーゼ活性の低下が 20 %を基準に実施するのはよいのですが、例えば一覧表につくっていただきました 6 か月齢のイヌですが、明らかな低下など、52 週間のイヌの有意に低下とありますが、これは 20 %まで下がっていても有意差が付く可能性はあると思います。そこら辺の具体的な数字がわかれば、入れてほしいなと思いましたが、これは正直に言って無理だと考えるしかないということですね。

この有意差と言っても、どのくらいの程度なのか。そこら辺のことがわかれば、より判断しやすいかと思ったのですが、その辺はいかがですか。

○関谷課長補佐 やはり EMEA の評価書の範囲ですと、ここは書いていないということに

なります。例えば場合によっては、そこが最終的な結論にどうしてもというときには、直接その EMEA に個別のものについて問い合わせをする場合もありますが、基本的にこの中で御判断いただけるのであれば、そういう取扱いをさせていただいているという状況でございます。

○山手専門委員 わかりました。ただ、この評価書をもし初めて読んだ場合、例えば 20%を基準にしたものもあれば、明らかに低下したという表現もあれば、あるいは統計学的に有意差があったなど、様々な表現があるので、どの辺を基準にして考えてよいのかわかりづらいところがあったので、コメントのみさせていただきます。

○三森座長 やはり評価をしていく上で、評価書評価ですので、もととなるデータを私たちは見ておりませんから、この具体的な数値が載っていない状態で審議を進めるのは危険性があります。したがって、このイヌの 6 か月と 52 週については、EMEA に聞いていただいた方がよいと思います。明らかな抑制とは何%のことを言うのか。すべて JMPR と同じ考えで EMEA は言っているということであれば、20%ということになります。そのみでも聞いていただけると、先に進みやすいと思います。事務局、それは可能ですか。

○関谷課長補佐 可能です。ただ、聞いたとしても、これはかなり古い 1999 年なので、詳細はわからないという答えが返ってくる場合もありますので、問い合わせをしてみて、状況を報告させていただきたいと思います。

○三森座長 本日お配りいただいた EPA の評価書の中に、その数値はないですか。このイヌの 6 か月と 52 週はありますか。

○関谷課長補佐 先ほど私で説明をさせていただいた試験以外にも、幾つか載っている部分もあるので、そこでわかれば、そこを引用してきたいと思います。確認ができていなくて申し訳ございません。

○三森座長 もし EPA の評価書の中にその数値が載せてあれば、それでよいと思います。本日初めて見ている方が多いですので、ここで結論は出ないと思います。

○関谷課長補佐 わかりました。

○三森座長 コリンエステラーゼ阻害 20%という形で、本専門調査会も評価していくという基本ラインはよろしいということですね。

それでは、15 ページの「4. 亜急性毒性試験」から入ります。「(1) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット①)」について修文されていますが、この内容でよろしいですか。これは小川先生に直していただきました。

○小川専門委員 イヌの記載と整合性と取れていないところもありますが、正常であったというところの変化については、あまり詳しく書かなくてもよろしいのではないかと

ことで、簡便化いたしました。

○三森座長 ありがとうございます。次の吸入毒性ですが、これは参考にするというところで、最終的な ADI 設定の基データにはしないということですね。文章的に何か不具合がありましたら御指摘をいただきたいと思います。

ないようでしたら、16 ページの 7 行目「(3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット③)」も小川先生が修文して下さっておりますが、この内容でよろしいですか。

○寺本専門委員 8 行目で、SD ラットに 0、2、4、8 ppm 飼料のプロペタンホスという表現があるのですが、8 ppm 飼料という表現はあまり見かけない表現で、この試験を含めて 2~3 か所出てくるのですが、統一した方がよろしいのではないかと思います、いかがですか。

○三森座長 具体的には、21 行目の「13 週間の混餌投与」に統一しましょう。事務局は、8 行目ですが、統一してください。

○関谷課長補佐 ほかの部分も含めて、統一いたします。

○三森座長 どうぞ。

○山手専門委員 同じ試験で 15 行目になります。小川先生の修文の「生物学的に有意とされる対照値の 20 %を超える低下はまれであった」という「まれ」が、時にはあるという意味なのか、全くなかったのか。確認していただいて、この表現も検討していただければと思います。元の文章が残っていて、わからなかったのも、御検討をよろしくお願いいたします。

○三森座長 これはわかりますか。

○関谷課長補佐 これも先ほどと同じで、EMEA の本文には書いていないので、EMEA に問い合わせるときに、ここも聞いてみたいと思います。

○三森座長 次の 20 行目「(4) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット④)」につきましては、40 行目から「血漿 ChE 活性は、1 週及び 2 週目の雌の 0.1 mg/kg 体重/日群、0.8 mg/kg 体重/日群で 20 %以上の一過性の低下を示したが、その後、正常値に回復した」という言葉が復帰してきております。小川先生は、これは血漿であるということ、一過性ということ、削除の方がよろしいということだったのですが、松尾先生としては毒性と見なすべきだということ、ここについてもうまくかみ合っていないのですが。

○関谷課長補佐 小川先生も同じように取るべきだという御意見だと思います。

○三森座長 では、17 ページの 1~2 行目は削除ということですか。

○関谷課長補佐 削除ではなくて、この評価書(案)ですと一過性なので影響として取っていないのですが、小川先生と松尾先生からいただいたコメントは、それを一過性であっ

ても、影響と取るべきではないかと。そのように私は受け取りました。

○三森座長 血漿のコリンエステラーゼですよ。

○関谷課長補佐 御意見としては影響と取るべきとの内容です。

○三森座長 血漿は取る必要性はないということではないですか。脳と末梢神経の代わりに赤血球の 20 %抑制は取りますが、血漿のみだったら毒性とみなさない。したがって、一過性であろうが、ここは初めから問題はないのではないですか。

○関谷課長補佐 取扱いから行けば、そうだと思います。

○三森座長 血漿のコリンエステラーゼは載せておいて書いたとしても、最終的な NOAEL にはいけないわけですね。17 ページの 16 行目に松尾先生は、毒性とみなすと言っていますが、食品安全委員会の取決めからいけば、血漿コリンエステラーゼの阻害のみでは毒性とは取らないわけですので、要らなくなるのではないですか。

○関谷課長補佐 そのような御判断でよろしければ。

○三森座長 小川先生、よろしいですか。

○小川専門委員 血漿中のコリンエステラーゼが低下することは、神経毒性は関係ないと思いますが、肝毒性なども考えられるのかということ、一応変化があったということ、有意とするべきかどうかは慎重に考えるべきなのかなということ、これが有意かどうかということも併せて、本当は検討しないといけないのではないかと思います。

一般的にも取らなくてもよいという検査対象であれば、特に残す必要はないのではないかと思います。

○三森座長 これはどこの用量ですか。血漿コリンエステラーゼ活性は 1 週及び 2 週の雌の 0.4 と 0.8 mg/kg 体重/日投与群ですか。

○山手専門委員 この点に関しましては私も座長と同じ意見で、今日いただいた案の血漿コリンエステラーゼ阻害に明確に書いてあるので、血漿中のコリンエステラーゼ阻害は評価を省いてもよいのではないかと思います。一番後ろの 2 行に書いてありますように、血漿はブチリルコリンエステラーゼとアセチルコリンエステラーゼの両方を含有しているということで、評価しにくいということだと思います。

○三森座長 松尾先生がいらっしゃらないので、これについて今日は終わらないですね。次回になりますね。

○関谷課長補佐 そうですね。確認する点がありますので。

○三森座長 御出席いただいた上で御議論をしないといけません。ここはペンディングにしましょう。

○関谷課長補佐 事務局からは、この農薬専門調査会での取決めなどの説明をさせていた

だいて、松尾先生にも御説明をしたいと思います。

○三森座長 あとは「(5) 6ヶ月亜急性毒性試験(イヌ)」の39~40行目が黄色いラインになっていますが、これは松尾先生からのコメントです。御指摘のとおり、どこの用量群で血漿電解質、塩素、無機リンが変動したのかがわからないということです。最低用量群まで動いているのか、最高用量群なのかもこの文章ではわからないわけですので、これについては確認してもらわざるを得ないです。これも事務局は EMEA に聞くか、EPA の評価書を再検索していただくということになります。

○関谷課長補佐 この試験自体はノバルティス社の追加資料なので、その先の細かい詳細がわかれば提出されると思いますし、権利を譲渡しているという話もありますので、入手できるか定かではございませんが、確認をさせていただきます。

○三森座長 そこはよろしいですか。18ページの23行目から「(1) 52週間慢性毒性試験(イヌ)」があります。こちらは mg 換算ですね。ppm を実摂取量で 0.13 という mg/kg に換算されておりますが、その前の26週間試験では、NOEL が 4 ppm ということで、これも聞くことはできるのですか。

同じですね。26週も52週もどちらも NOAEL は 4 ppm です。イコール 0.14 か 0.13 mg/kg 体重/日相当としてよいのか。26週間試験については、この換算データがないですね。これもノバルティスには聞くことができますか。

○関谷課長補佐 確認を取ってみます。

○三森座長 それもお願いいたします。18ページの34行目「6. 慢性毒性/発がん性併合試験」。「(1) 93週間慢性毒性/発がん性試験(マウス)」がございます。

ここは19ページの7行目から「(2) 93週間慢性毒性/発がん性試験(ラット)」がありますが、ここについて何かコメントをお願いします。

○山手専門委員 マウスは混餌投与ですね。これも ppm は書いておく必要があるような気がします。多分、換算した計算値が載っていると思います。まず混餌で何 ppm したかを確認しておいてもらいたいのが1点。

もう一つ、これは最終的に衛星群が ADI 設定は非常に重要になってきますね。この衛星群をどの時点で処分して検査したのかは、情報が欲しいなと思います。

○関谷課長補佐 これに関しては、先ほどの EPA に載っている部分もあると思います。ppm は載っていないようですが。

○山手専門委員 特に1年後だと思いますが、殺処分した時期がわかれば。

○関谷課長補佐 殺処分をした時期はある程度載っていたと思います。

○山手専門委員 ADI 設定の上で非常に大事な衛星群になりますので、わかれば、それを

一文入れておいていただければ、何週齢に処分した衛星群などですね。そうしていただければ、わかりやすいと思います。

○三森座長 本日配布の EPA の評価書の 11 ページに載っていますが、その 1 行目ですね。Additional groups of 10 mice 云々と書いてあります。not the 0.05 mg なので、実施していないということです。0.05 はいつ測定したのでしょうか。この毒性試験は結局 52 週、78 週、93 週に殺処分をしていますね。そこで様々な検査をしているのですが、0.05 がいつ実施したのかがわかりません。

本日いただいた資料ですので、これは各担当の先生方に一度目を通していただいて、0.05 mg という公比が 20 も空いてしまった低い用量でコリンエステラーゼ阻害を見ているのですが、いつ実施したのかを確認する必要があるかと思います。混餌濃度が ppm になっていないので、そこも確認しなければいけません。これは山手先生、小川先生に確認をしていただけますか。ないようでしたら、事務局は先方に聞くことはできますか。

○山手専門委員 問い合わせてもらった方がよいような気がします。

○関谷課長補佐 EMEA でもこの試験を使っていますので、確認してみます。

○三森座長 それも EMEA に伺ってください。それと 19 ページの 7 行目から「(2) 93 週間慢性毒性／発がん性試験 (ラット)」がありますが、17～18 行目で黄色いラインが引いてあります。ここは先ほど事務局が言いましたように、最後の EMEA の ADI 評価がございませぬ。そこに持っていくということで、ここは削除してよろしいですか。そのようにさせていただきます。

幾つか EMEA あるいはノバルティスに確認していただくことが出てきましたが、ここまですよろしいですか。どうぞ。

○小川専門委員 今後のためにも教えていただきたいのですが、公比が 20 空いているからというお話ですが、10 以上空いていたらそういう形になるなど、そういう規定は何かあるのですか。

○三森座長 通常、毒性評価をする場合には、用量相関性を見ますので、その上の用量が例えば公比が 5 くらいまでであればよいのですが、その下の最低用量が 20 空くのは異常なことです。毒性試験の用量設定としては、適切ではないです。したがって、そういう用量から毒性評価をすること自身がおかしいと思います。1 mg の下であれば、例えば 1、6、21 mg/kg 体重/日ですから、1 と 6 の間は 6 倍、6 と 21 が 3.5 くらいで、ばらばらな公比を置いています。更に 1 mg の下に 0.05 mg/kg 体重/日という 20 分の 1 低い用量を設定してきていること自身が、本来の毒性試験の NOAEL の判定という面から行くと、不適切な用量設定だと思います。

しかし、今回は EMEA がそれも承知の上で、0.05 mg/kg 体重/日を NOAEL として ADI 設定を行っているわけですが、通常はそういう評価をするべきではないです。新薬などの農薬の場合であれば、もう一回 NOAEL を正確に出すための追加試験を行っていただくのが筋だと思います。1 mg と 0.05 mg の間にもう少し用量を振っていただかないと、どこが本当の NOAEL かわからないということです。

一方、今回、追加の 4 週間のデータでは、0.05 mg の上に 0.1 mg がありました。公比 2 で行っていますので、そちらのデータが使えるのではないかと思います。

○小川専門委員 ありがとうございます。

○三森座長 石川先生、どうぞ。

○石川（さ）専門委員 今まで全体の話ですが、このプロペタンホスを一つの化学物質と考えると、この評価書の中にプロペタンホスという書き方と、プロペタンホス原体という書き方と、工業用プロペタンホスという書き方が混ざっています。恐らく、もとにしたデータがそのように書いてあると、その記述を使われているのだと思いますが、どこかに定義というか、そういうものは書いておくべきではないかとは思いますが、どこかに定義というか、そういうものは書いておくべきではないかとは思いますが、1 か所のみ、先ほど純度が書いてありましたが、見るとプロペタンホス原体は 90 % くらいの純度しかないようなので、それは書いておいた方がよいのかなと思います。

もう一点よろしいですか。同じような内容ですが、細かくて済みません。5～6 ページにかけて、この化学物質の概要が書かれているわけですが、化学名の中に E と書いてあって、構造式は合っています。ただし、29 行目から見ていくと、シスとトランスがある。活性成分の大部分はシス体と書いてあるのですが、どう見ても構造式がシス体には見えない。EMEA の文章を読むと確かに工業用製品の 90 % 以上がシス体であるとは書いてあるのですが、それが果たして E 体につながるのかが私には理解ができないので、確認をしていただくべきなのかなと。この構造式にシス、トランスという名前は一般的には使わないので、その辺がどうかと思いました。

○三森座長 これは事務局、確認できますか。

○関谷課長補佐 私もよく理解できていないかもしれないので、先生にご助言をいただきながら確認させていただきます。

○石川（さ）専門委員 恐らくノバルティスの評価書は、E 体であることを、機器分析の結果などが全部付いているので、確認はされているようですが、EMEA が使っている工業用が本当にどういうものなのかによっては、活性成分がシス体であると、片方の幾何異性体だと書いてあるのであれば、その用量などにも全部関わってくる話だと思いますので、確認をしておいた方がよいと思います。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○関谷課長補佐 わかりました。

○三森座長 工業用原体の純度が何%なのか。その辺も調べておくべきだということですね。

○石川（さ）専門委員 はい。

○三森座長 純品であるのか、工業用原体ですから例えば 70 %くらいしか入っていないのかもしれませんが、評価が変わってきますね。極端なことを言いますと、不純物ということも入ってきますから。石川先生、ありがとうございます。

○石川（さ）専門委員 ノバルティスは、いただいた中に定量の結果がありまして、それは 91~92 %と書いてありますので、その純度のものを使っているということだと思えます。こちらの technical grade がどの程度のものなのかは確認すべきだと思います。

○三森座長 technical grade という工業用製品の場合が何%なのか。それを確認していただきたいということですね。

○関谷課長補佐 わかりました。

○三森座長 事務局、時間はよろしいですか。途中で終わってしまってよろしいですか。

○関谷課長補佐 次に非公開がありますので、できれば方向性をある程度いただければと思っただけなのですが、最後の結論で、まだ生殖発生毒性はご審議いただいておりますが、EPA の評価書は今日の今日なので恐縮ですが、EPA のものを採用したとして、結論として 0.05 の NOAEL を取ることができるかどうか。公比については、慢性毒性は 20 ありますが、考え方として EPA のマウスの 4 週間の試験を引用した場合にどういう方向性となるか。この評価書案を修文していく上で道筋がもしいただければ、お願いしたいと考えております。予定時間を過ぎており、事務局の勝手なお願いですが、お願いします。

○三森座長 わかりました。本日配付されました卓上配付資料の表が載っていますが、新たに追加された資料が左から 3 番目のカラムでしょうか。4 週間のマウスです。データは EPA と書いてあるこの試験があったということです。この試験の用量は、0、0.05、0.1、0.5 mg と非常に低い用量で混餌投与試験を実施しているということです。

その血液生化学検査を見ていただくと、血漿及び赤血球のコリンエステラーゼ活性がわずかに減少、有意差は不明と書いてあります。その下に脳コリンエステラーゼ活性抑制が 0.1 mg で、雄は 15 %、雌は 28 %抑制されているということです。食品安全委員会の評価原則から行けば、雌 28 %は 20 %以上ですので、0.1 mg/kg 体重/日でコリンエステラーゼの抑制があったとみなせます。

EPA も同じような評価をしております、この 4 週間から NOAEL は 0.05 という形で評価しています。脳コリンエステラーゼ活性抑制は 0.1mg ですか。

○関谷課長補佐 0.1 で出ています。

○三森座長 これは書いておくべきですね。0.1 mg/kg で脳のコリンエステラーゼ活性抑制があったと。

○関谷課長補佐 0.1 mg/kg が LOAEL とされています。

○三森座長 4 週間の試験はどこに載っていますか。

○関谷課長補佐 EPA の資料を見ていただいて、10 ページ。

○三森座長 参考資料の 1 枚紙の横表には、それは書いてないですね。

○関谷課長補佐 済みません。3 つ目のカラムで、先ほど間違いがあったラットをマウスに直していただいて、ここで 0.05 mg/kg の雌がありますが、その下に脳の活性抑制がありまして、これが 0.1 mg/kg で発現していることになりますので、その下の 0.05 mg/kg を一番下の NOAEL に書いてあるものです。

○三森座長 脳コリンエステラーゼの抑制は 0.1 mg 投与群で発現した。したがって、EPA はその下の用量の 0.05 mg/kg 体重/日が NOAEL だということですね。

○関谷課長補佐 そういう解釈をしております。

○三森座長 わかりました。このデータが新たに出てきたということです。本日お配りいただいております、皆さんは目を通していませんので、ここでどうのこうのではないのですが、方向性として、この値と横表の一番右から 2 番目の 93 週間の慢性毒性／発がん性試験。この試験は公比が離れてしまっていますが、1 mg 以上で、これには 1、6、21 ppm と書いていますが、これは mg ではないですか。

○関谷課長補佐 そうですね。ppm は出ていないので、記載間違いです。

○三森座長 1 mg から上で、赤血球、脳のコリンエステラーゼの阻害が雄であったということで、その下の衛生群の用量で 0.05 mg/kg 体重/日は異常がないということで、この値から EMEA は NOEL を 0.05 と取っております。この 0.05 を更にサポートするのが、先ほどから言っております、今回新たに出てきました 4 週間のマウスの毒性試験。この試験は 0.05 が NOAEL であるので、ADI 設定に持っていく一番低い NOAEL としては、0.05 を取ったらどうでしょうかということですが、いかがですか。まだ遺伝毒性もご審議いただいておりますので、そこまで行くのはきついのですが。

○山手専門委員 この EPA で今日いただいた資料の中では、acute と chronic は ADI を分けていますね。この調査会ではそのようにしませんね。

○関谷課長補佐 本調査会ではやりません。これは EPA の取扱いです。

○三森座長 これは **Acute Reference Dose** ですね。農薬に対して実施しているということですね。

御異論がないようであれば、ADI 設定のもとになる最低の **NOAEL** は、この 4 週間のマウスの毒性試験の **NOAEL** と 93 週間のマウスの慢性毒性／発がん性の **NOAEL 0.05 mg/kg** 体重/日で、この値から ADI 設定に持っていくという方向性でよろしいでしょうか。御異論がないようですので、そのような方向性で評価書をまとめさせていただくことにします。時間が予定を過ぎております。

○関谷課長補佐 済みません。ありがとうございました。

○寺本専門委員 方向性という点で確認させていただきたいのですが、この種の公的な機関の評価書に基づいて評価していくというやり方は、今までにもございましたね。ところが今回の場合は **EMEA** の評価書のほかに、ノバルティスのものも含まれているということですが、こういった場合にはメーカーさんからといった場合には、報告書とサマリーテーブル、あるいは個体表、そういったものを含めた形で評価していくのが通常だったのではないかと思います。今回の本当に資料という形で抜粋のみが書かれている。一般毒性はまだ細かく見ていないですが、この後に残っている生殖関係はそういう状況です。それから行くと、評価できないのではないかと考えていますが、どうですか。

○三森座長 この剤自身がかなり古いものであって、ノバルティス自身がすべての毒性資料を持っていないということだそうです。そのような形で **EMEA** の評価書の評価しているわけであって、一部はノバルティスからデータをいただいています。不備ですね。特に生殖発生毒性はデータが不備ですので、そのような状態で、これも評価書評価の中でやっていくかどうかは大きな問題だと思います。

その辺も今日は御議論できればと思っていたのですが、非常に不備な状態です。**EMEA** がいつものように、評価書が非常に不備な状態の記載でしかないものを私たちが良い方に理解しながら、評価してきたのは今まで何回もありましたが、特に今回は注意が必要であるかと思います。とにかく不備なところはノバルティスあるいは **EMEA** に聞いて頂き、明確になったら審議を進めていくということにさせていただきます。

私共からの質問についてわかりませんということになりましたら、これ以上の評価は食品安全委員会ではできないと思いますので、ADI 設定困難ということもあり得るかと思えます。現時点では不備な点についてはリストアップして、先方に聞くという形をとらざるを得ないかと思えます。

○寺本専門委員 今日いただいた **EPA** の資料の中にも **Developmental Toxicity** という項目があるようですから、そちらも見せていただいて、また考えさせていただきたいと思

ます。

○三森座長 ありがとうございます。

○渡邊専門委員 その点で補足ですが、ノバルティスの評価書は翻訳されたものではないかと思いますが、この原文は手に入るものですか。私もコメントを書かせていただいたのですが、この翻訳ですと意味が十分に伝わってきていないところがありまして、評価するのも非常に難しく、もしオリジナルがあれば、そのくらいは付けていただければと思いますが、その辺りはいかがですか。

○関谷課長補佐 入手が可能かどうか、ほかの試験も同様に確認をさせていただきたいと思います。どういうところが必要かという御意見がありましたら、事務局に御連絡をいただければ、その部分は明確にした上で確認をしていきたいと思いますので、よろしく願いします。

○三森座長 遺伝毒性についても今回審議できなかったですが、不備な点がありましたらお伝え下さい。

○関谷課長補佐 今日網羅できなかった部分についても、基本的には評価書評価で非常にたくさんの成分の評価をしていただくということで、効率的にということもありますが、評価上、必要な情報がないというところがありましたら、そこはコメントをいただければ、こちらで確認をいたします。必ず手に入るかどうかはわからないですが、対応させていただきたいと思いますので、御連絡をいただければと思います。

○三森座長 石川さと子先生、遺伝毒性で何かありますか。

○石川(さ)専門委員 陰性だということは、いろいろなところを書いてあったのですが、もう一度見てみますと用量が入っていなかったもので、どの用量でやったのかは確認していただけるのであれば、お願いしたいと思います。

○関谷課長補佐 EPAも探してみても、確認をしたいと思います。

○三森座長 それでは、生殖発生毒性と遺伝毒性については、今、先生から御指摘があったようなところも事務局で、EMEAなどに確認をしていただくということで、ここはペンディングということによろしいですか。

○関谷課長補佐 わかりました。ありがとうございます。

○三森座長 この後はどういたしますか。

○関谷課長補佐 超過してしまいまして、申し訳ございません。引き続き、非公開の第127回の専門調査会をお願いしたいと思います。今40分くらいですので、遅れておりますが、15時50分から次の第127回を開催したいと思いますので、よろしく願いします。

○三森座長 127回専門調査会は15時50分からということですか。

それでは、ここで「第 126 回動物用医薬品専門調査会」は終了させていただきます。ありがとうございました。