

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第一部会 第9回会合議事録

1. 日時 平成23年8月1日(月) 14:00~17:16

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(ホサロン)の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

上路座長、相磯専門委員、田村専門委員、平塚専門委員、福井専門委員、堀本専門委員、山崎専門委員、義澤専門委員、若栗専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、中島次長、坂本評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、高橋評価専門官、鈴木技術参与、工藤係長、南係長

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 ホサロン農薬評価書(案)(非公表)

資料3 ホサロン論点整理ペーパー(非公表)

机上配布資料1 ホサロン抄録差し替え部分

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第9回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

本日は評価第一部会の先生方、9名の先生にお集まりをいただいております。

また、食品安全委員会からは4名の先生方が御出席の予定でございます。

議事に先立ちまして、事務局内の人事異動について御紹介を申し上げます。

時期的なものは前後いたしますが、7月15日付で、長くお世話になりました高橋専門官がFAMICに異動いたしまして、ちょっとややこしいのですが、後任に、こちらも高橋

専門官が着任しておりますので、御紹介いたします。

○ 高橋評価専門官

ただいま御紹介にあずかりました高橋と申します。これからどうぞよろしくお願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

それから、ちょっと時期を遡りまして 7 月 1 日付でございますが、藤井係長が厚生労働省に異動いたしました。後任でございますが、後ろに座っております南係長が着任しておりますので、御紹介いたします。

○ 南係長

南です。前職は、厚生労働省医薬食品局審査管理課で医薬品の承認にかかわる仕事をしておりました。これからどうぞよろしくお願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、以後の進行は上路先生、よろしくお願ひいたします。

○ 上路座長

それでは、議事に入りたいと思います。

今日は農薬、有機リン剤ですが、ホサロンについての食品健康影響評価でございます。

評価部会で審議する剤につきましては、あらかじめ幹事会で、どのような理由でどの部に審議をお願いするかを決めております。これは幹事会のほうで、有機リン剤ということもありまして、この部会に審議を依頼されました。

そういうことで、この剤について御審議願ひたいと思います。

本日御出席いただきました親委員の先生方にも、ぜひ審議に御参加いただきたいと思ひますので、よろしくお願ひいたします。

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ございますので、よろしくお願ひします。

事務局から資料の確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

お手元の資料を確認させていただきます。

本日の議事次第、それから座席表、評価専門第一部会の名簿、この 1 枚紙 3 種類に続きまして、昨日現在での農薬専門調査会での審議状況をまとめた一覧が資料 1 でございます。資料 2 といたしまして、本日御審議をいただきます農薬ホサロンの評価書案のたたき台、資料 3 は、振り分けのときに使いましたホサロンの論点整理ペーパー。

それから、机上配布資料が 4 種類でございます。

まず、この剤、後ほどまた御紹介したいと思っておったのですが、農薬抄録の中が非常に読みにくくて、評価書たたき台を作成する段階からさまざまな不明点がございましたために、評価書作成の段階で抄録の確認をいたしました。その確認に関して提出されたもの

が机上資料 1、頭が NMR スペクトラムで始まっている、かなり分厚い資料でございます。本来であれば先生方のお手元の抄録を差し替えるべきでございますが、先生方のお手元にお預けしている時間をできるだけ長くとりたかった関係で、このような形で別冊にさせていただきました。

また、この内容につきましては事前にメールでも配付させていただきましたので、ごらんいただいた先生いらっしゃるかもしれませんが、本日初めてという方もいらっしゃるかもしれません。まことに申しわけございません。

それから、机上配付資料 2 でございますが、遺伝毒性試験の部分の評価書のたたき台でございます。

実は、本日は林先生、御欠席でございますが、昨日、林先生からも、若栗先生にいただいたコメントに加えてコメントをちょうだいしましたので、その部分、別刷りの方で配付させていただいております。

それから、机上配付資料 3 でございます。この資料は、海外配布資料の中にもともと収載されていたものです。海外評価資料のファイル 5 ですが、ファイルのほうに綴じたものが、実は横表が途中で切れておりましたので、もう一度見やすいものと思いましたが、切れていないものを横版で刷って配布させていただいたものです。これは海外評価資料 5 と同じものでございます。

それから、机上配布資料 4 です。これは「代謝」と書いたところから始まっておりますが、申しわけございません、実は先ほど座長レクの際に、既にいただいております平塚先生のコメントが評価書案たたき台の中に反映されていなかったことが判明いたしました。急遽、平塚先生からいただいたコメントに関連する部分のみ別刷りで抜き出したものでございます。これも本来、たたき台に入るべきものでございます。大変失礼いたしました。

以上、ちょっと構造が複雑で大変恐縮でございますが、本日の配布資料は以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

○ 上路座長

ありがとうございました。

今、事務局からも御説明がありましたように、必ずしも抄録というものが完璧なものではない、事務局もそうでしたでしょうし、先生方も非常に評価しにくかったのではないかと思います。

それはそれとしまして、早速審議に入りたいと思います。

それでは、事務局から、今までの経緯も含めまして説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 2 に沿いまして御説明を差し上げたいと思います。

5 ページ、6 ページから始めたいと思います。

まず 5 ページ、要約でございますが、こちらは食品健康影響評価が固まりましてから、

また修文等かけさせていただければと思います。

本日御審議いただきます剤は、6 ページから始まりますが、ホサロンという有機リン系の殺虫剤でございます。

構造式は、6 ページ 27 行目からお示したような格好をしております。コリンエステラーゼの活性阻害による殺虫効果を発揮するものでございます。

諸外国でも農薬登録ございまして、7 ページにまいります。我が国でも 1965 年、かなり古い時期に初回の農薬登録がされております。野菜や果物などに広く適用がある農薬でございまして、それから、ポジティブリストの制度導入に伴って暫定基準が設定されております。

今回は、農薬取締法に基づきます適用拡大申請、きゅうりとお茶での申請がありましたのと、暫定基準の見直しということで評価依頼が参ったものでございます。

それでは、8 ページから安全性に係る試験の概要に入っております。

まず 11 行目から、動物体内運命試験でございます。12 行目から、ラットの試験結果でございます。

まず 13 行目から吸収がまとめてございます。

全血、血漿中の薬物動態学的パラメータは、表 1 にお示しております。

低用量群では、全血、血漿ともに雌雄間で T_{max} 及び $T_{1/2}$ に差が認められておまして、雄で吸収時間が短いという傾向にございましたが、 C_{max} については雌雄間での差はございませんでした。高用量群では雄のほうで吸収時間がやや遅くなっておりましたが、雌では余り変化しなかったということ、それから、ポイントといたしまして、雌では 24 時間後に再び T_{max} が認められて、 C_{max} が雄の半分程度という結果が得られております。このことから雌での腸肝循環が示唆されたと結んでおります。

この点について、25 行目からのボックスの中に義澤先生のコメントをまとめさせていただきましたが、「雌だけが腸肝循環を受けやすいという理由は何でしょうか？一般的に言えるのかどうか部会で議論したいと思います」というコメントをいただいております。

9 ページに参りまして、吸収率でございます。

ホサロンの経口投与後の吸収率は低用量で 66~68%、高用量で 62~65%と算出されております。

7 行目から、分布でございます。

主要臓器における残留放射能濃度は表 2 に示させていただきました。

低用量群では、最大残留濃度は雌雄ともに 0.5 時間後で、72 時間後までに 0.12 $\mu\text{g/g}$ 以下に減少しております。 T_{max} 付近で濃度の高い組織といたしましては、胃、小腸、肝臓及び腎臓がございましたが、72 時間後にはほとんど消失しております。高用量群についても同じように、胃、小腸、肝臓、腎臓のほか大腸と副腎にも濃度の高い傾向が見られておりますが、速やかに消失しているという傾向にございました。

10 ページから、代謝でございます。

尿中、糞中の代謝物については表 3、臓器、組織中代謝物については表 4 にお示ししております。

尿中には 8 種類の代謝物の存在が確認されておりますが、量が少ないということで、同定された主要代謝物といたしましては [17] スルフォキシド、[18] スルフォンでございます。それ以外に親が 0.1%TAR 以下という結果でございました。

糞中の主要成分は親化合物でございます。14 種類以上の代謝物が存在することがオートラジオグラフの結果から確認されておりますが、同定された代謝物としましては [16] メチルスルフィドという 1 つのみでございます。

臓器、組織に関しては表 4 に示しておりますが、こちらでも残留放射能の主要成分としては代謝物 [17] でございました。それ以外に親化合物、それから代謝物 [16] と [18] が検出されております。

この点につきまして、申しわけございませんが机上配布資料 4 の 11 ページをごらんください。

平塚先生から、尿中での代謝物についてのコメントをちょうだいしております。

後で出てきますが、ホサロンの投与後 72 時間での尿中排泄率が 62~70%TAR ぐらいあるのですが、申請者は、尿中に 8 種類以上の代謝物の存在をオートラジオグラフィーの結果から確認しているが、いずれの代謝物の量も少ないという理由から、[17] と [18] 以外の代謝物の同定がなされていない。同定された [17]、[18] についても量的には 1.0%TAR あるいは 0.2%TAR 以下と極めて少ないということで、「以下の点について回答を求めます」ということです。

1 つ目は、[17]、[18] 以外の代謝物で尿中放射能を説明できるかどうか。

[17]、[18] よりも量の多い代謝物のスポットはないのか。

本来は代謝によって生成され、尿中排泄された代謝物は限られていて、その他は尿の後処理中に生成したアーチファクトではないのか、その場合には尿の後処理条件等を改善することによってその生成を回避できるのではないのか。

それから、後ほど出てきます乳牛における代謝実験で尿中並びに乳汁中で確認されている 2-amino-5-chlorophenol、番号でいきますと [4] が、構造を見ますと活性酸素の産生が予想されて、毒性の影響が懸念されるのですが、この [4] という代謝物あるいはその抱合体はラットの尿中代謝物に検出されていないか。

表 3 の、高投与群での雌尿中代謝物が ND となっているのはなぜか。

さらに、農薬抄録の代謝経路のまとめの中で、構造式と代謝物番号が重ならないように整理してくださいということ。

以上 5 点プラス抄録の修正というコメントをちょうだいしております。

評価書に戻りまして、11 ページあるいは今の机上配布資料 4 も同じものでございますので、そちらですと 12 ページの 1 行目から、排泄試験の結果でございます。

投与後 72 時間における尿及び糞中排泄率は、表 5 に示しております。

投与群間、投与回数間及び雌雄間に差は見られておらず、投与後 72 時間では尿中に 62～70%TAR、糞中に 17～23%TAR が排泄されました。主要排泄経路は尿中でした。

続きまして、資料 2 ですと 12 ページの 5 行目から、机上配布資料 4 ですと 12 ページの 15 行目から、泌乳牛の試験結果でございます。

結果でございますが、投与放射能は 100 時間後までに尿中に 93.7%TAR、糞中に 6.1%TAR と、ほぼ完全に排泄されており、主要排泄経路は尿中でした。乳汁中には 0.3%TAR が検出されたということで、上路先生から修文をいただいております。

それから、代謝物でございますが、尿中では、親と代謝物 [2] の合計が 2%TAR でした。主要代謝物としてはチオール [3]、代謝物 [4] が同定されております。乳汁中でも代謝物 [3] と [4] が同定されております。

この部分につきましては田村先生のコメントを——田村先生のコメントは 21 ページにまとめてございますが、代謝経路に関して記載されていることとの整合性という御質問があったことを受けて、事務局で再度確認し、加筆させていただきました。

机上配布資料 4 のほうでは平塚先生から、ここも同じですが、コメントといたしまして、抄録の代謝経路のまとめの中で、構造式と代謝物番号が重ならないようにきちんと修正するよう御指摘をいただいております。

○ 上路座長

それでは、評価書 8 ページに戻っていただきます。

義澤先生から腸肝循環が雌だけという特別な場合があるが、これについてあるのでしょうかという、理由ですか、平塚先生、こういうことはあるのですか。

○ 平塚専門委員

事実としてというか、測定値としてはこういう形で出ているので、私もコメントで、直接そこには触れていないのですが、まず、腸肝循環をしているかどうか確認するためには、やはり胆汁中の排泄をきちんと調べないと、本当に腸肝循環しているかどうかはわからないということがまずあります。

それから、今回の申請者は特に尿……、糞もと言っていいのかもしれませんが、どうも代謝物の同定といいますか、検索が必ずしもきちんとされていないような感じを受けました。

したがって、義澤先生がおっしゃるように雌だけということがもしあるとすれば、代謝経路の中で特に抱合反応が雌で優先的に起きて、そして胆汁中排泄がまた選択的に起きて、そして再吸収が起きていくのだといった特殊な状況がもし想定……、あるいは現実にあるとすれば、あり得ないわけではないのですが、申請者からのデータからそこまで判断できませんでした。私も先生が御質問されている点は疑問には思います。

○ 義澤専門委員

ありがとうございます。

単純に私も疑問に思っ、もしかして排泄経路なり過程がちょっと違ってきているのかな、そういう可能性もあるのかなと思っ、質問させていただいた次第です。

今のところ、はっきりわからないということですね。このデータでは。

○ 平塚専門委員

わかりません。

○ 上路座長

本来はもう少し、今、おっしゃった胆汁ですか、その状況、代謝まで見なければいけないはずなのですよね。それが見られていない。でも、それを今、この段階で求めることは不可能……

○ 義澤専門委員

追加試験などの実施の必要がありますでしょうか。科学的には必要かもしれませんが。

○ 平塚専門委員

いや、必要はないと思うのですが。

○ 上路座長

義澤先生のコメントの、非常に単純になぜかという理由、そのお答えはもういただいたということなのでしょうかね。

そうしますと、22行目から23行目の「このことから雌での腸肝循環が示唆された」という一文は、このまま残しておくのが妥当なのでしょうかね。評価書として。

○ 山崎専門委員

削除いただいていいと思います。

○ 上路座長

削除してもいいという御判断をいただきました。ありがとうございます。

次に、11ページに平塚先生からたくさんのコメントをいただきました。動物代謝だけでなく植物代謝も非常にまとめ方が下手だということか、十分に解析していないということか、あるいは代謝物の番号と構造とが一致していなかったり、本当に「え？」というものがたくさんありました。だからすごく事務局も困ったのではないかと推察しています。

こういうコメントをいただきましたが、これに対してはもう一遍確認するということがよろしいでしょうか。ここは絶対に……、もう少しコメントを要求するということにすればいいのかしら。

○ 平塚専門委員

確認させていただきたいというのが主です。ただ1つ、私自身が気になりましたのは、乳汁中で、218ページの[4]という代謝物、アミノフェノールの誘導体ですが、これはラットの代謝では見つからないのかどうか。コメントで言いますと下のほうになりますが、これについて、気にはなります。毒性影響ということも、トータルで見た場合にはそれほど強いものがないとは思いますが、ちょっとその点だけは。

○ 上路座長

そうですね。植物でも非常に、量的に少ないのですが、これができてくると毒性的に強いことが予想されるのですが、乳汁で、確かに同定はされていますが量的にはすごく少ないですよ。だから、本当にその毒性に対する試験をなささいというところまではいかないのかもしれない。化学的には……

○ 平塚専門委員

ラットの代謝物として存在するのかわからないのかについて、確認したいということで結構です。

○ 上路座長

わかりました。では、これは動物体内試験として出てくるのかどうか確認してほしいということ、あと、いただいた意見に対しては答えを要求していくということでよろしいですか。

先生、他に何か。

○ 平塚専門委員

答えだけはいただきたいなと思います。

○ 上路座長

それでは、動物のほうはあれとして、12 ページのミルクのほうですね。これに対して田村先生のコメントが入っていますが、これはコメントを出されたのですか。

○ 田村専門委員

このままで結構です。

○ 上路座長

では、この表記のままでいいということで。

いいですよ。

それでは、植物のほうをお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、動物のほうに関しましては、まず平塚先生の 1 番から 5 番のところを確認事項として出させていただくことと、最終的には多分、土壌まで全部だと思いますが、代謝の関係、後で上路先生からの御指摘もございましたので、そこでまとめてという形にさせていただきます。

資料 2 に戻りまして、12 ページの 19 行目から、植物体内運命試験でございます。

20 行目から、まず、ソルガムの試験でございます。

総残留放射能と代謝物に関しては、表 6 に記載させていただいておりますが、この部分について上路先生、田村先生からいろいろと修文をちょうだいしております。

残留放射能は、収穫時には主に茎葉に存在しております、主要残留成分はホサロンでございました。穀粒及び穎皮への放射能の残留は、開花成長期に処理した場合に認められておまして、穎皮が穀粒より高く、主要残留成分のホサロンのほかに代謝物として [2]、[10]、[11] といったものか認められております。

表 6 をごらんいただきますと、10%TRR を超えている代謝物といたしましては、グループ 2 の茎葉、ちょうど表の真ん中ぐらいにございますが、ここから出てきます代謝物 [11] が 16.7%TRR となっております。

10 行目からのボックスでございますが、事務局のほうでこの処理方法について、よくわからない記載になっておりましたので確認しましたところ、これに関しましては散布処理であったことが確認されております。

机上配布資料 1 の 9 ページにその部分の記載が入っておりますので、必要に応じ、御確認いただければと思います。

11 行目からのボックスでございますが、まず、田村先生から、代謝物 [10] の略称について、抄録の中でグリコシド、グリコサイド、グリコシッドと同じものに違う片仮名があたっているところがございます。これを統一させるべきと御指摘いただいております。

それから、代謝物 [10] でございますが、酸加水分解後にグリコシドが検出される理由はということで、抄録では、[10] は標品と近接するスポットと述べていますが、未同定のままに標品と一致とする根拠は何ですかと。

それから、「微量のため未同定」ということがありますが、この「微量」が 0.63 ppm で、ブドウでは、実は 0.04 ppm でも同定されているということで、括弧の中に「10 年の差でしょうか」という質問がございました。

さらに、抄録中の代謝系路の構造式の中で、クロロが抜けているものがありますということで、ここも修正させる必要があるかと思っております。

次に、上路先生からは、抄録中の表 4 と表 5、代謝物に関する数字が微妙に異なるので、その整理について。

それから、推定代謝経路について、先ほどの置換塩素がないといったことを含め、化合物の構造について。

それから、代謝経路としまして、ホサロンから 1 つ推定されている経路、RP12244 という物質を経由して RP11881 に行くほかに、ダイレクトに RP11881 に行くというものがあるのではないのでしょうかということ。

それから、RP11881 から RP18709 に行くところもある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。

14 ページに参りまして、2 行目から、りんごの試験でございます。

こちら上路先生、田村先生から修文をいただきました。

総残留放射能、代謝物は表 7 に示させていただいてとおりでございます。

総残留放射能の大部分は抽出されておまして、抽出画分中には主要残留成分であるホサロン、親化合物のほかに、代謝物として [2] 及び [11] が認められております。

表 7 の中で着目していただきたいのは、グループ 1、2 とともに果肉中の残留でございます。果肉中の残留は非常に低い状況にございました。

また、[2] と [11] が認められたと申し上げましたが、10%TRR を超えるようなもの

ではございませんでした。

りんごにおけるホサロンの代謝反応は、酸化による [2] の生成とホサロン及び [2] の加水分解による [11] への変換であると考えられたとされております。

15 ページにまいりまして、まず、1 行目のボックスでございますが、事務局から「果実が未熟な時期」あるいは「果実が熟す 4 週間前」にあたる学術的な用語はあるのでしょうかということで、あらかじめお問い合わせをさせていただきましたが、まず「果実が未熟な時期」については「肥大前期幼果」、「果実が熟す 4 週間前」という表現については「果実が熟す収穫適期 4 週間前未熟果」ということで、田村先生ほうから専門家の先生に確認をいただきまして、表現を修正いただきました。

2 つ目でございますが、果皮抽出物についても採取日とか処理区がよくわからない状況でございましたので、これも事前に確認させたところ、処理Ⅱの収穫Ⅱ B のものであることが確認されております。これも机上配布資料 1 に掲載させていただきました。

3 行目からのボックスでございますが、こちらも代謝経路について、先ほどと同じように、1 物質はさむ経路ではなくダイレクトに行く経路があるのではないかという御指摘でございました。こちらのほう、抄録修正ということで確認できればと考えております。

15 ページの 5 行目にまいりまして、ぶどうの試験でございます。

こちらの結果は表 8 にまとめさせていただいております。

先ほど、りんごの場合には果肉中にほとんど残留がない、代謝物が見つからないと申し上げましたが、ぶどうの試験の中では、表 8 の果肉をごらんいただきますと、非常に高い残留放射能が検出されておまして、95%以上が果肉に分布するという、りんごとは異なる結果が出ておりました。

各試料中には主要残留成分のホサロンのほかに、代謝物としまして [2]、[4]、[11]、[20] 等が認められておりますが、これらは 1.26%TRR 未満という結果でございました。

ぶどうにおける代謝反応については、[2] の生成から [11]、そのグリコシドである [10] への変換、[11] の脱クロル体 [20] の生成、それからオキサゾール環の開裂によるアニリン体 [4] の生成が考えられたということで、こちらも上路先生、田村先生からの修文をいただいております。

16 ページ、4 行目のボックスにまいりまして、田村先生から、1 つ目誤植の指摘でございました。ありがとうございます。

2 つ目でございますが、N-グリコシド [11] とサッカライド [11] というのは同じ物質か。異なる物質であれば代謝物番号を新たに付して、その根拠を記してくださいというコメントをちょうだいしました。ここも確認の必要があるかと思えます。

それから、全体として、代謝物の略称については代謝物一覧表との間で整合性が欠けておりますということで、事務局から、先生方にごらんいただくときには「確認中です」ということでお送りさせていただきましたが、最終的には、机上配布資料 13 ページ、14 ペ

ージのような形で修正がなされておるところでございます。

植物代謝に関しましてもう一本、ソラマメ、インゲンマメ、ナスタチューム、ひまわり及びアルファルファの試験がございました。こちらは評価書 16 ページの 7 行目から記載させていただいておりますが、これらは処理時期ですとか試料の収穫時期に関する情報が全くありません。また、経年変化を比較したひまわり、アルファルファの試験があったのですが、この葉の抽出液の分析法もよくわかりませんでしたので、参考データ扱いとさせていただいております。

17 ページの 7 行目から、土壌中運命試験の結果でございます。

ボックスでございますが、まず、環境中の運命に関しては JMPR の評価書にも記載がりましたが、試験方法に関する情報が明確ではなかったことから、抄録の試験結果を中心に整理させていただいたものでございます。

8 行目から、好氣的土壌中運命試験でございます。

4 種類のドイツ土壌で試験が行われておりまして、このうち標準土壌 2.2 というものについて土壌中の分解物が検索されまして、抽出画分中の主要残留成分は親で、 $^{14}\text{CO}_2$ は経時的に増加するということございました。

好氣的土壌における推定半減期は 0.8 日から 4.1 日の間ございました。

23 行目のボックスでございますが、田村先生からのコメントとして、推定代謝経路の整合性をとってくださいということ。

24 行目は、事務局のほうで事前に、このインキュベーションがどんな条件でやられたのか確認をしまして、結果的には、暗条件下であったことが確認できております。

18 ページにまいりまして、2 行目から、嫌氣的土壌中運命試験でございます。

水相の放射能は速やかに減少しました。

水相中の主要代謝物は [4] で、それ以外に [11] が検出されております。

ホサロンの推定半減期は 1.82 日、分解物 [4] の推定半減期は 29.1 日ということございました。

こちらも上路先生、田村先生から修文をいただいております。

田村先生からのコメントは、18 行目にまとめさせていただいておりますが、この 258 ページの経路図についても表現の修正ということでコメントをちょうだいいたしました。

18 ページの 20 行目から、好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験でございます。

この試験もいろいろなことが測定されておりますが、土壌中の微生物の変動ですとか硝化作用、タンパク分解、窒素固定についてはホサロンの影響は認められておりません。

19 ページにまいりまして、抄録の 246 ページにはフェノキサゾンの記載があるが、250、251 ページの表中にはクロロアミノフェノールと書いてあるということで、その部分について確認しましたが、まだ矛盾が残っている状況でございます。

この点については、田村先生からも御指摘をちょうだいしてございました。

2 行目のボックスですが、ここも抄録 246 ページに関して、アグリコンが植物では N-グルコシドとなっているということで、抄録内での不整合を統一するというコメントでございます。

また、上路先生からは、JMPR の評価書のほうで数字が出ていますので、評価書案の記載について了承。ただし、分解物確認のために分解経路図を提示されたいというコメントをちょうだいいたしました。

19 ページの 4 行目から、土壤中運命試験のデータでございますが、このデータに関しては詳細不明のために、参考データ扱いとさせていただきました。

田村先生、上路先生から、了解しましたというコメントをいただいておりますが、抄録の確認をすべき事項について、3 点ほど御指摘をいただいております。

抄録の中は多少整理されたのですが、まだまだ不統一ということでございます。くどくなってしまうので、全体として見直させるということでございます。

19 ページの 12 行目から、土壤吸着試験の 1 本目でございますが、この試験は、水相中のホサロンが極めて低濃度であって土壤吸着係数が得られなかったという事実のみが記載されておりました。

20 ページにまいりまして 4 行目から、土壤吸着試験の 2 本目でございますが、吸着係数は 6.2 から 35.1、有機炭素含有率により補正した K_{oc}^{ads} は 870~2,680 ということで、そこそこに吸着されるような物質かなと思われま。

20 ページの 12 行目から、水中運命試験。

まず 1 本目が、加水分解試験の結果でございます。

これは計算式で 20℃及び 25℃の推定半減期が計算されているようでございますが、表 9 に示しております。

pH7 をごらんいただきますと、推定半減期がかなり長いというのが特徴かと思われま。

28 行目から、水中光分解試験の結果でございます。

短時間の光照射では、分解物 [13]、[14]、[15] が認められております。

21 ページにまいりまして 4 行目のボックスですが、ここに関しても抄録のミスに関して上路先生から指摘をいただきました。

21 ページ、6 行目にまいりまして、自然水での水中光分解試験でございます。

照射区では、ホサロンは速やかに [13] に変化し、極性分解物を経て CO_2 に分解されると考えられておりました。光照射区での推定半減期は 0.49 日、北緯 35 度、春の太陽光換算値では 1.29 日でございます。暗所対照区での推定半減期は 74.7 日となっております。

田村先生からのコメントで、まず 1) で、代謝経路に関しての確認と整理ということでございます。先ほど乳汁の中で出てきました [4] に関しても、推定経路等では記載されておりますということで、こちらのほうで御指摘いただきました。

2) でございますが、名前のつけ方についてもメーカーに十二分に確認させてくださいと。名称と構造式が合っていなかったり、化学名の命名が統一されていなかったといったことがたくさん起こっておりますので、きちんとやらせる。あるいは「O (オー)」と書くべきところが「0 (ゼロ)」となっているといった御指摘でございます。ここに関しては、抄録全体として確認させなければならないと思います。

22 ページの 2 行目にまいりまして、土壌残留試験の結果でございます。

推定半減期が表 10 に記載されておりますが、非常に短い結果でございます。

11 行目から、作物残留試験でございますが、ホサロンの最大残留値は、散布 14 日後に収穫した荒茶で認められた 9.41 mg/kg が、認められた使用基準の中での最大値となっております。

○ 上路座長

それでは、植物体内から。

ソルガムから始まりますが、田村先生、たくさんコメントを出していただきました。多くのものは回答要求で、あらかじめ事務局のほうで要求したものにプラスアルファという形でたくさん残っているのではないかと思います。

それについては、今、事務局から説明がありましたが、抄録の修正要求事項ということでもよろしいですか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 上路座長

特別に、ここはきちんと確認してほしいといったことはありますでしょうか。

○ 田村専門委員

先ほど補佐からも御説明いただきましたが、今回はきゅうりとお茶で適用拡大が申請されています。アニリン誘導体が植物の可食部に出ていること、また、植物間での代謝経路は全く同一ではないようだという 2 点から、44 ページの健康影響評価のところでもう一回御議論いただきたいと思いますが、動物代謝では検出されず植物代謝で存在している化合物 [4] について、親化合物とエンドポイントが異なるので、何らかの毒性試験をやらなくていいでしょうかということコメントさせていただきました。

○ 上路座長

[4] については、今、動物体内運命試験ではないというお話でしたが、乳汁の中に出てきているのですね。量的にはすごく少ないですが、出ているのです。量的に問題になるような、植物の中もそうですが、そんなに量的に問題になるものではないということ。ただし、毒性的には気になるよねということだと思います。

平塚先生、何かコメントありますか。

○ 平塚専門委員

実際に測った段階と、生成して本当に体の中にある段階、食物中ではどうか、ちょっと

わかりませんが、実際に分析した条件が、代謝物が安定な状況で、きちっと量を測定できるかというところに非常に大きな疑問を持っています。特にアミノフェノールや途中のチオール体というのは非常に酸化を受けやすい代謝物ですから、その量が本当に正しく測定できているのかといった意味では、やはりその辺については方法を含めて検証するべきではないかと私は思っています。

○ 上路座長

今の御意見も取り入れますと、きゅうりの中でそういうデータがあるかを確認するということでよろしいですね。

○ 田村専門委員

お茶もお願いします。

○ 上路座長

お茶もですね。

それから、14 ページのりんごのところ、12 行目に、酸化による [2] の生成とホサロン及び [2] の加水分解によって [11] へ変換するというところをつけ加えたのですが、これはちょっと確認してください。[2] から、PO 体からのみ [11] へいくのか、私は多分、いくと思うのですが、ホサロン、PS からも [11] になるだろうし PO 体からも [11] になると思いますので、これを確認した上で 14 ページの 12 行目を修正してください。多分いくと思います。構造的に何ら変化ないですね——と思いますので、ちょっと確認してください。他の植物体でそういう代謝経路があったものですから、それを入れたもので。

17 ページ以降の、土壌中運命試験。

ここもコメントが書いてありますが、これも事務局のほうでまとめていただいた修正要求事項でよろしいですか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 上路座長

私のほうもそれで結構です。

先ほどから、補佐から説明がありましたが、普通でしたらこの抄録の一番最後に必ずマップが全部そろっていて、動物、植物、環境中のあれが全部一覧表になっているのですが、それがついていないのですよね、今回。それついていないのですよね。ついていましたか。

○ 堀部課長補佐

284 ページについているということでございますので……

○ 上路座長

すみません、見おとしました。

○ 堀部課長補佐

そうすると、先生、このマップをきちんと整理していただいて、それに応じて植物、動

物のすべての代謝経路を、土壌も含めてですが、各章の推定のところを全部見直してもらおうということですね。

○ 上路座長

そうですね。ごめんなさい、一番後ろだと思っていたから。

では、そこをもう一遍確認していただく。代謝物を全部一覧で見られるように確認していただく、それで結構だと思います。

○ 田村専門委員

そこで、先ほど御説明もいただいたのですが、リンの代謝経路というのはすべて推定で、ラジオアイソトープで実験していないのですね。だから、すべて推定になるということで、これまでと同じような表記法をお願いします。

○ 堀部課長補佐

実線と破線の取り扱いに関するところですね。わかりました。

○ 上路座長

平塚先生、山崎先生、何か気になるところがありますか。全体を見て。よろしいですか。

それでは、ここまで非常に悩ましかったのですが、特にないですね。

念押しをさせていただきました。ありがとうございました。

それでは、22 ページの一般薬理以降をお願いします。

○ 堀部課長補佐

そうしましたら、先ほどまでのところはマップと、それから、命名法等々に関してもすべて確認事項という形で整理させていただきます。

また、申請者側に返すときの表現ぶり等については、先生方に御相談させていただきたいと思います。

それでは、22 ページの 18 行目から、一般薬理試験の結果でございます。

実際の結果は表 11 ということで、23 ページに示されております。

事務局のほうで先生方にコメントをちょうだいした後で、私が先生方に教えていただきたい点でございますが、自律神経系の試験の種類のところ、わざわざ正交感神経系、副交感神経系と。見ているところが違うのでわざと書き分けていただいているのでしょうか、「正交感神経系」という言葉が耳慣れない用語でございますので、これに関して御指導を賜ればと思っております。「副交感神経系」というのはよくわかっているのですが、「正交感神経系」というのは何でしょうというのが 1 つ目でございます。

○ 義澤専門委員

「正交感神経系」って使うのですかね。いや、私も初めて見ました。

○ 相磯専門委員

私も初めてです。

○ 堀部課長補佐

先般、事務局内で古い医学辞典を引っくり返したところ——といっても、そんなにめち

やくちや古いわけではございませんが、その中では違う単語が当たっていて、用語としては確認できたのですが、私も耳慣れなかったもので、ここでの取り扱いをどうしたらいいか、説明の間にでも御検討いただければ非常にありがたいと考えます。

それから——先に進めますか、ここで……、いいですか。

○ 上路座長

後から確認します。

○ 堀部課長補佐

それでは、それが一般薬理に関してでございます。

急性毒性試験の結果につきましては、23 ページの 6 行目から、8. としてまとめております。

結果につきましては、まず、原体の結果は 24 ページの表 12 にまとめさせていただきました。経口毒性が比較的強いものかなと考えられます。多種多様な試験がなされておまして、そちらの結果は全部表 12 に掲載させていただきました。

25 ページにまいりまして、ちょっとボックスの位置と本文の位置が逆転しておりますが、このコメントは原体に関する試験の結果に関していただいたと思われまので、先に御紹介させていただきます。

25 ページの 5 行目、ボックスでございます。

まず、相磯先生、義澤先生からのコメントで、経口投与の SD ラットの「筋緊張の低下」とはどのような症状か確認を要求。

それから、腹腔内のラットでも同じ、「筋緊張の低下」という所見がございますが、これもどのような症状かを確認。

それから、経皮投与試験のラットで「過コリン作動性の徴候」ということで、これも抄録に具体的な症状を記載すべきではないかと。吸入のほうでは、安科研の試験で、コリンエステラーゼ活性阻害剤に特徴的な症状として、自発運動減少、流涎、鼻汁の増加、縮瞳及び振戦が見られたと抄録に記載されていますということで、同じような記載をイメージされているのかなと考えました。

これらいただいたコメントを赤池先生に見ていただきましたところ、「筋緊張の低下」というのは末梢性あるいは中枢性の筋弛緩作用が発現したためと思われまますが、申請者に確認を要求したほうがよいと思いますということ。

それから、「過コリン作動性」「高コリン作動性」という用語は余り使われませんので、具体的な症状の記載を要求すべきですということで、アセチルコリン系が過剰に賦活されているというのは本剤の作用機序に基づく推測であり、観察された症状の記載としては不適當ですという御意見をいただきました。

なので、この先生方の御指摘に関しましては確認が必要かと思ひます。

前後しましたが、文章としては 25 ページの 2 行目からでございます。

代謝物 [2]、[16]、[17]、[18] それから原体混在物 [21] の急性毒性試験が実

施されておりまして、結果が7行目、表13に示されておりまして。

経口に関しましては、代謝物[16]、[17]、[18]の3つが行われておりますが、親化合物の経口毒性に比べると弱いのかなと見受けられました。

26ページにまいりまして、こちら相磯先生、義澤先生から、やはり「高コリン作動性」という言葉について、書き方をきちんとしてくださいということでございました。先ほどの赤池先生からのコメントもございますので、ここも確認が必要かと思っております。

これらの確認ができました段階で、評価書中の用語を修正したいと考えております。

26ページの3行目から、ラットでの急性神経毒性試験の結果でございます。

毒性所見は表14に示しておりますが、神経症状が多々見られておるところでございます。

60 mg/kg 体重投与群の雌雄でコリン作動性の毒性作用が認められておりますが、投与に関連した神経病理学的な影響は見られておりません。

全体の毒性所見としましては、赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が20%以上、その他、臨床症状あるいは機能観察でも神経症状と思われるものが見られております。無毒性量は雌雄で25 mg/kg 体重であると考えられております。

27ページにまいりまして、1行目のボックスでございます。

相磯先生、義澤先生からのコメントの中で、まず、「下顎間代」という言葉が出てきていますが、これはどのような症状か御教示くださいというものがございます。

それから、眼球突出もコリン作動性の毒性に該当するのでしょうかということ。

これらに関しましては、まず、赤池先生のコメントにもございますが、下顎間代というのは、恐らく下顎咬筋の間代発作の意味だろうと思っておりますが、申請者に確認してくださいということでございました。

眼球突出に関しましては、この症状は交感神経系の興奮により生じるものであるが、有機リン中毒でも眼球突出が生じるという報告はあるようですということで、有機リン剤の投与量が余り高くない場合には、交感神経優位の臓器において交感神経節のアセチルコリン系が過剰に賦活されて、交感神経刺激様の変化が生じることが考えられますが、眼球突出作用にこのメカニズムが当てはまるかどうかはわかりませんということで、赤池先生に調べていただいた限りでは、有機リン剤による眼球突出のメカニズムを明確に記載した報告はなかったということでございます。

相磯先生、義澤先生先生からのコメント、もう一つですが、コリンエステラーゼ活性阻害に関しての評価基準を再確認させていただきますということでございます。

【事務局より】というところでも簡単にはまとめさせていただいておりますが、属性影響の判断基準といたしましては、農薬専門調査会の中では脳と赤血球のいずれかで20%以上の阻害があった場合に毒性影響とするということで、血漿コリンエステラーゼについては毒性影響の指標としては採用しないという整理をさせていただいたところでございます。

したがって、この先も脳、それから赤血球あるいは血漿のコリンエステラーゼ活性

に関して測定した結果が出てきておりますが、毒性の表にまとめておりますのは脳と赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害のみで、血漿に関しては基本的に外すという整理をさせていただいていると思います。

27 ページ、3 行目から、ニワトリでの急性遅発性神経毒性試験の結果でございます。

ホサロン投与群では、第 1 回投与後の 4 日後に 1 例が死亡。これは原因が不明でございます。第 2 回投与後 1 週間後にさらに 1 例が衰弱死しておりますが、残っている 8 例についてはと殺時まで異常は認められておりません。病理組織学的検査においても脊髄病変は認められていなかった。一方で、陽性対照群に関しては重篤な脊髄病変が認められているということで、ホサロンの急性遅発性神経毒性を示唆するものは認められなかったという結果でございます。

28 ページにまいりまして、3 行目からでございます。ウサギでの眼刺激性試験の結果、ウサギの眼粘膜に対して中等度の刺激性が認められたということで、ここに相磯先生から手法の追記をいただきました。

それから、モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されておりますが、結果はいずれも陽性ということでございました。

○ 上路座長

それでは、23 ページに戻っていただきまして、自立神経系の「正交感神経系」というもの、お知恵をお願いします。

○ 義澤専門委員

今、医学大辞典で調べましたが、「正」という言葉は使っていませんね。だから省いていいと思います。

○ 上路座長

相磯先生は。

○ 相磯専門委員

聞いたことがありません。

○ 上路座長

そうすると、「交感神経系」。

○ 相磯専門委員

……で、いいと思います。

○ 上路座長

では、外してくださいということで、お願いいたします。

その次、25 ページになります。相磯先生や義澤先生、それと、赤池先生からは相磯先生、義澤先生からのコメントに追加して、いろいろな形で確認のコメントを出していただきました。

まず最初に、筋の緊張低下については、3 人の先生から申請者に確認を要求したほうがよいということで、ここは確認させていただきたいと思います。

それと、「過コリン作動性の徴候」ですか、これについては症状をきちんと出せということですが、先生、何かコメントを出していただけますか。

○ 相磯専門委員

赤池先生、コメントありがとうございました。

ここについては、やはりそれぞれの症状をしっかりと書き込んでもらいたいと思います。

○ 上路座長

義澤先生からコメントは、同じでよろしいですか。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

それでは、今、先生方から御指摘ありましたが、そこにきちんと症状を出すということで、抄録修正要求事項としてまとめてください。

それと、26 ページ。これは先ほどと同じことですね。

次に、27 ページになりますが、これは何と読むのですか。

○ 相磯専門委員

「カガクカンタイ」だと思います。

○ 上路座長

すみません。

これも 3 人の先生方とも同じ御意見で、申請者に、きちんと症状を説明せよということだと思います。それでよろしいでしょうか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

あと相磯先生、眼球突出のところについてはいかがですか。

○ 相磯専門委員

これも赤池先生のコメントで、そうなのかと納得しております。

○ 上路座長

これについては……

○ 相磯専門委員

これについては、症状をそのまま記載するだけでいいのではないのでしょうか。特別これがコリン作動性に当たるかどうか、特定する必要はないと思います。

○ 義澤専門委員

本文中に、「60 mg/kg 体重投与群の雌雄で主にコリン作動性の毒性作用が認められた」と、「主に」という言葉を入れていただければ問題ないのかなと思います。

○ 上路座長

助け船を出していただきまして、ありがとうございます。「主に」ですね。

血漿のコリンエステラーゼ活性阻害のところについては、今までの食品安全委員会としての見解をもう一遍整理していただいたということによろしいですか。

○ 相磯専門委員

そのとおりです。ありがとうございます。

○ 上路座長

義澤先生、それでよろしいでしょうか。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

聞くところによりますと、今後ずっとリン剤の評価が続くと言っていますので、ここで、そういう方向であることを確認したということにしたいと思います。

28 ページの眼の刺激性。これも相磯先生が書いてくださったものでいいですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

そうしますと、今のを通しまして、急毒全体で問題はないということですか。ほかの先生方、何かお気づきの点、よろしいでしょうか。

それでは、亜急性毒性のところをお願いします。

○ 堀部課長補佐

その前に、先ほど説明のときに申し上げればよかったのですが、「筋緊張の低下」という言葉、たしか、評価書の中でもたまにこの表現が出てくるようにも思うのですが、もう少し、例えば具体的な部位だとか、どんな現象だといったことをきちんと整理するよう要求するという理解でよろしいでしょうか。

○ 上路座長

赤池先生からは、末梢性あるいは中枢性といったところを書きなさいということなのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

赤池先生のコメントはメカニズム的なことのように思われたので、見えている所見ではここまで見えるのかどうか、ちょっと……。例えば、よく出てくるのは「だらんと伸びた」とか、あるいは握力の低下等との関連とか、素人勉強なので、どのようなことを書かせるのがよろしいか、もう少し何か御指示をいただければ申請者にも伝えやすいのですが。

○ 小泉委員長

私の知っている範囲では、筋肉というのは伸展と屈曲が常に緊張状態にあるのですね。したがって、筋緊張が悪くなると弛緩作用になるし、亢進のような状態になるとハンチントン病のような過剰運動が出たりということで、我々、普通には「筋緊張低下」とか「筋緊張亢進」と使うのですが。

○ 上路座長

それはもう常識の言葉なのですか。

○ 小泉委員長

はい、使いますね。それでいいかどうか。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。先生……

○ 義澤専門委員

今ので理解は進みましたので、私はこのままでいいのではないかと思います。

○ 相磯専門委員

ありがとうございました。

○ 上路座長

では、「筋緊張」という言葉はそのままで。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

ただ、依然として「過コリン作動性」という言葉に関する修正は必要ですので、その部分に関しては追加要求させていただきます。

それでは、次にまいります。

28 ページ、14 行目から、亜急性毒性試験でございます。

まず 15 行目からは、ラットを用いた 8 週間での亜急性毒性試験が実施されております。各投与群で認められた毒性所見については、表 15 に示させていただきました。

ちょっと変わった試験設計がなされておりました、300 ppm の投与群、それから 100 ppm の投与群については、4 週目までは 300 とか 100 という投与量で試験がなされた後、5 週目以降、最大耐量の測定のために投与量が 2,400 ですとか 4,800 に引き上げられるという試験となっております。

いずれにいたしましても、100 ppm の投与群におきまして赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が 20%以上で見られておりましたので、無毒性量としましては雌雄で 10 ppm であると考えられております。

表 15 の整理の仕方でございますが、先ほど申し上げたように途中で用量が変わっておりますので、群を分けて、それぞれの週ごとに見られた所見について分けて掲載させていただいております。

29 ページにまいりまして、3 行目から、イヌにおける 4 週間の亜急性毒性試験の結果でございます。

これに関しましては、37.5 ppm 投与群において最高用量でございますが、ここでも体重増加抑制は認められず、赤血球のコリンエステラーゼ及び脳コリンエステラーゼ活性阻害も見られなかったということでございました。25 ppm 以上投与群の雌雄で膀胱粘膜に変色が認められたが、他のイヌを用いた試験では観察されず、毒性所見とは考えられな

ったとされております。

この点につきまして、29 ページ、14 行目のボックス中でございますが、相磯先生、義澤先生からのコメントとしては、膀胱粘膜の変色が病理組織学的にどのような変化であったかについて抄録に記載がないので、申請者に確認してくださいというコメントをいただきました。この部分でございますが、農薬抄録のほうでは NOEL のエンドポイントとして取り上げている一方で、評価書案の記述は、JMPR の判断を申請者が支持した記述が根拠になっているということでございます。JMPR の判断を妥当とするのであれば、海外評価書の判断だということも評価書案に明記してはどうでしょうかということ。一方、判断を支持しないのであれば、膀胱粘膜の変色はエンドポイントとして無毒性量が下がるということになりますので、この部分をどうとらえるかについて部会で検討してくださいというコメントをいただきました。

今のコメントによっては、無毒性量が変わるかもしれませんが、今の段階では、評価書中ではいずれの投与群にも検体投与による毒性は認められなかったということで、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 37.5 ppm とさせていただきます。

30 ページにまいりまして、イヌでの 6 か月間の亜急性毒性試験の結果でございます。

前後いたしますが、14 行目のボックスで相磯先生、義澤先生から、毒性所見の表が必要だと思いますというコメントをいただきましたので、結果として、今、仮番号の表 25 とつけております毒性所見の表をつくらせていただきましたが、このように 1 つだけ所見が入る格好になってしまいましたので、この表の取り扱いについて後ほど御意見をいただければと思います。

雄の 25 ppm で赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が認められております。雌ではいずれの投与群にも影響は見られておりませんので、無毒性量といたしましては雄が 10 ppm、雌が本試験の最高用量である 25 ppm であると考えられております。

続きまして、30 ページの 16 行目から、ラットでの 90 日間亜急性神経毒性試験の結果でございます。

31 ページの表 16 に、認められた毒性所見を記載させていただきます。

一番下の 50 ppm のところで、雄では脳のコリンエステラーゼ活性阻害、雌では赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が認められておりました。高用量群では、体重増加の抑制ですとか握力の低下といったことも見られております。

それから、機能観察の総合検査においては、600 ppm の雄で前肢握力低下、着地開脚幅の減少、それから雌で後肢の握力低下が認められておりますが、神経毒性を示唆する行動変化は観察されず、病理組織学的な所見として脳や脊髄、神経節、神経線維にはその所見が認められておりません。

本試験においては、50 ppm 以上の投与群の雄では脳、雌では赤血球のそれぞれコリンエステラーゼ活性阻害が認められておりますので、無毒性量がとれないということで、雌雄とも 50 ppm 未満であると考えられたということにさせていただきます。

31 ページの 3 行目、【事務局より】ということで、事前に先生方に投げかけさせていただきましたが、抄録では 50 ppm 投与群のコリンエステラーゼ活性阻害を毒性としていなかったのですが、評価書案では、先ほど御説明しましたように、脳や赤血球の 20%以上のコリンエステラーゼ活性阻害があったということで、基準に従ってこれらを毒性ととっております点についてコメントをお願いしましたが、相磯先生、義澤先生、赤池先生から、「了承しました」という御回答をいただいたところでございます。

続いて、31 ページの 5 行目から、ニワトリでの 45 日間亜急性遅発性神経毒性試験の結果でございます。

163 ppm 投与群で産卵量の減少や肝絶対重量の増加、500 ppm 投与群では体重減少が認められておりましたが、いずれの投与群においても麻痺の徴候は見られず、脳、脊髄、末梢神経に病理組織学的な変化は認められなかったということでございます。

本試験におきましては、163 ppm 以上投与群で産卵数の減少や肝絶対重量の増加が認められておりますので、無毒性量は 50 ppm であると考えられておりますが、亜急性遅発性神経毒性を示唆するものは認められなかったということにしております。

31 ページ、21 行目からは、代謝物 [11]、ソルガムの茎葉で 10%TRR を超えて検出された代謝物でございますが、こちらの 90 日間亜急性毒性試験が行われておまして、この結果をまとめております。

こちらも 32 ページのほうで相磯先生、義澤先生から表が必要ではないかという御意見をいただきましたので、表をつくりましたが、このような形になりました。

本試験におきましては、45 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制が認められておまして、雌では毒性所見が認められておりませんので、無毒性量は雄で 15 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 45 mg/kg 体重/日であると考えられております。

○ 上路座長

それでは、28 ページに戻っていただきたいと思います。

先ほど事務局からも説明がありましたが、試験自体が用量を変更しているという、こんなことあるのかなという感じでしたが、相磯先生から、試験の方法について文章の修正をいただきました。

こんなこと、あるのですか。途中で投与量を変えるというのは、どういう意図で変えるのですか。

○ 義澤専門委員

急激に体重が減ったり、高用量群で死亡が多発したりすると、投与量を減らしたりしますし、逆に高用量で何ら毒性所見が出なかったら投与量を上げたりします。しばしば実施すると思います。

○ 上路座長

よくやるということですね。

○ 義澤専門委員

試験の経過によります。

○ 上路座長

余り影響がなければ、もう少し量を上げる場合もあるということですね。

○ 義澤専門委員

あります。

○ 上路座長

それでは、29 ページの (2)、イヌの亜急性毒性のところですか。

この中で一番問題になるのは、7 行目にある膀胱粘膜の変色。これを毒性所見と考えるのかという判断です。

これについて、相磯先生と義澤先生からコメントいただけますか。

○ 相磯専門委員

このコメントは、海外評価書を事務局から送付される前に事務局へコメントを提出したため、海外評価書を確認しない状態でコメントしております。

海外評価書での膀胱粘膜の記載につきましては、参照 3 の 4 ページ、4 の 33 のトキシコロジーの 3 つ目のパラグラフ、たくさん文章が書いてあるところですが、この「Five studies were carried out in dogs」の中だけに記載されていると思います。ここではコリンエステラーゼ活性の阻害だけで話を進めていまして、膀胱粘膜に関する記述は全くありません。

農薬抄録を読んでいて、JMPR でも膀胱粘膜について、この試験で何らかの評価しているのかなと思いましたが、その記載が全くありません。

膀胱粘膜の変色にどういう意味があるのかについては、病理の検査結果を実施していれば申請者に示していただいて、そこで、これが毒性影響なのかどうか判断する必要があると思います。

○ 上路座長

膀胱粘膜の変色というのは、どういうときに出るのですか。

○ 義澤専門委員

いろいろありますが、例えば膀胱粘膜の壊死が起こったり、貧血が強くて虚血性の変化が起こったりとか、いろいろなパターンがあります。だから今、言われたように、病理組織学的変化でどういう変化がとられているかを確認する必要がありますが、今、農薬抄録を見ますと、病理検査結果が試験項目として上がっていないのですね。ということは、この試験では病理検査がやられていない可能性があります。そこをまず確認していただきたい。病理検査をやっていなかったら、これは肉眼病変だけで判断せざるを得ないと思います。

ここに記載されていますように、今回のこの 4 週間の試験では 25 ppm 以上の投与群で認められていますので、4 週間以上投与した試験、つまり 6 か月の試験と 1 年間の試験の結果も、膀胱の変化の毒性学的意義の判断をするうえで、参考になると思います。6 か月

間の試験でも1年間の試験でもそれぞれ25 ppmは投与していますので、これらの試験で何ら膀胱に異常がない場合は、この4週間の試験で認められた膀胱の肉眼所見はおそらく毒性影響ではないだろうと判断できると考えます。

○ 上路座長

ほかのイヌに対する試験から、もしほかの試験で見られていれば、それは毒性所見としてとるべきですが、この試験だけで見た場合には、どうしても、病理組織学的なデータはありませんが、毒性所見としてはとらなくてもいいだろうという……

○ 義澤専門委員

全体を見て考えたときには、毒性所見としては取り上げる必要はないだろうと思います。ここの判断と同じです。

○ 上路座長

もしも毒性所見ととった場合には、10行目以降の「毒性は認められなかったので、」というところは当然文章が変わりますよね。そうすると、25 ppm以上が毒性としたら無毒性量が12.5 ppmになりますよね。12.5 ppmというのは、さっき調べてもらったら0.3 mgでしたっけ。

○ 堀部課長補佐

0.3 mgにはなるのですが、今、義澤先生は、多分毒性ととらなくてもいいという判断ですよ。

○ 義澤専門委員

毒性所見として取り上げなくてよいという判断です。

○ 上路座長

あ、とらなくてもいい。ほかのものに出なければ……

○ 義澤専門委員

他のイヌの長期試験で認められないことから、この試験でも、総合的に判断して毒性所見ととる必要はないという判断です。

○ 相磯専門委員

私も、そのとおりです。

申請者のほうが、初め毒性と判断していた。

○ 上路座長

そうすると、私もよくわからないのですが、7行目からの「25 ppm以上……」の文章をどういう形で、この文章で残しておくのが妥当なのかどうか。

○ 義澤専門委員

これは所見として挙げられていますので、膀胱粘膜に変色が認められたという事実は書いておいて、「しかしながら、25 ppmをより長期に投与した6か月試験あるいは1年試験では何ら異常が認められなかったことから、毒性所見としては考えていない」と記載しておけば問題ないと思います。

○ 上路座長

相磯先生の御意見は。

○ 相磯専門委員

同じです。

○ 上路座長

事務局のほうは、それでよろしいですか。そうすれば非常に説得力があると思います。

○ 相磯専門委員

今の内容は、今、ここに書いてある文章とほとんど同じです。

○ 上路座長

わかりました。

何となく、このままでいくと、後からなぜ毒性ととらなかつたのか聞かれたときに困ってしまうのかなと……

○ 義澤専門委員

同じ投与量で、長期で認められていないということです。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

親委員会の先生方、そういう判断でよろしいですか。

ありがとうございました。

○ 相磯専門委員

あと一点よろしいですか。

一番最後のところで、無毒性量について私が「雌雄とも」と修文していますが、この部会での一般的な書き方に従っていただければ、それでいいと思います。これにこだわることはありません。

○ 上路座長

それはちょっと見直しをしてください。「雌雄で」とか。

次に、30 ページのイヌの 6 か月ですが、表 25 をつくってほしいということでつくっていただいて、25 ppm の雄のところだけ 1 か所入りましたが、こういう表をつくったほうがいいのかどうか。文章に書いてあるのでそれでいいではないかという気もするのですが、いかがでしょうか。

○ 義澤専門委員

今まではどうされていたのですか。

○ 上路座長

入れていない……

○ 堀部課長補佐

余り少ないときであれば、本文で「こういうことがあったので……」と書くだけで省略しているケースもございます。

○ 義澤専門委員

ルールがありますでしょうか。私は毒性試験のデータがあったら表はつくるべきなのかなと思っていたのですが、そうではないのですね。

○ 堀部課長補佐

そうではないです。

○ 上路座長

相磯先生は。

○ 相磯専門委員

別にこだわるわけではありません。

○ 上路座長

文章中に書いてあるからということで……

○ 相磯専門委員

作表ありがとうございました。お手数かけましたが、これ、どうしますか。載せておきますか、それとも……

○ 上路座長

文章中に書いてあるからね。

○ 義澤専門委員

書いてあるなら、問題ないと思います。

○ 相磯専門委員

いいです。

○ 上路座長

ありがとうございます。

あとはその下、抄録の 64 ページのところで、腎臓の異常について、病理学的な変化は何か申請者に確認してくださいということですが、これについては抄録要請事項と。

○ 義澤専門委員

これは確認してくださいということです。

○ 上路座長

確認事項ということでお願いします。

その次、30 ページの下のほうのラットの試験ですが、ここも先ほど相磯先生が言われたとおり、今までの書き方に倣ってくださいということによろしいですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

次に、31 ページですが、26 行目の表のところ。32 ページに表ができていますが、これも先ほどの表と同じように 1 つだけですので、文章中に説明が書いてあるから、あえて表にしなくてもいいではないかという判断でよろしいですね。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

それでは、ここはもとに戻してください。お願いします。

それでは、全体を通しまして亜急性の 28 ページから 31 ページまで、何か抜けているところ、コメントすべきところ、ございませんでしょうか。よろしいですか。

特別にないようです。

それでは、御協力ありがとうございました。半分以上いったのではないかなと思います。

それでは、ここで一休みさせていただいて、3時30分まで休憩とさせていただきます。

(休憩)

○ 上路座長

それでは、再開します。

32 ページからよろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

その前に、先ほど相磯先生から、無毒性量で雌雄そろったところの書き方について、従前の評価書と一緒にいいということだったのですが、確認をとりましたところ「雌雄とも何 ppm である」というのが最近使っている表現のようでございます。この後のところもそろっていないところがありますが、同じような書きぶり、2 つともそろっているときであれば「……とも何とかで」という書き方に修正させていただきます。

それでは、32 ページの 8 行目から、慢性毒性と発がん性の試験結果でございます。

9 行目から、イヌでの慢毒試験の結果が記載されております。

本試験におきましては、300 ppm 投与群の雄で体重増加抑制経口及び摂餌量減少、雌では体重増加抑制、雌雄で赤血球コリンエステラーゼ及び脳コリンエステラーゼ活性阻害、これら 20%以上でございますが、これが認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 25 ppm であると考えられております。

17 行目のボックスでございますが、イヌのこの試験におきまして、300 ppm と 25 ppm と 0 ppm で各 1 例ずつ死亡が出ているが、これらの死因は何か申請者に確認してくださいというコメントでございます。なお、抄録では検体投与の影響とは考えられなかったとされておりますが、試験の質が問われるというコメントをいただきました。

32 ページ、19 行目から、イヌの 2 年間慢性毒性試験の結果でございます。

毒性所見につきましては、次のページの表 17 にまとめておりますが、神経症状ですとか下痢、軟便、流涙、羞明、浮腫、結膜充血、体重増加抑制ですとか小腸の平滑筋に関する所見、それから脳のコリンエステラーゼ活性阻害や赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害などが所見としてとられておりました。

本試験におきましては、100 ppm 投与群の雄、200 ppm 以上投与群の雌で赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が認められておりますので、雄では NOAEL がとれないということで、無毒性量は雄で 100 ppm 未満、雌では 100 ppm であると考えられております。

これにつきましては、33 ページ 5 行目に相磯先生、義澤先生からのコメントとしまして、まず、表 17 の 1,000 ppm 群の雌雄に記載されている小腸の平滑筋の変化、具体的には筋原線維の空胞化、筋原線維細胞質の好塩基性顆粒数増加、小腸の平滑筋の変化として、農薬抄録の 110 ページに記載されている色素を沈着したマクロファージ、軽い浸潤についてどのような変化なのか申請者に確認してください、「筋原線維」という用語が気になります、平滑筋の変成、壊死、マクロファージ浸潤ではないでしょうかということでした。また、そのメカニズムは何かについても申請者の考えを聞いてくださいということがございます。

同じく 1,000 ppm 群での毒性所見は、この群での体重推移から見て、最大耐量を超えた投与による変化と考えられますということで、この表の脚注に 1,000 ppm 群が最大耐量を超えた投与であることの追記をすることについて、部会で検討してくださいということがございます。

もう一つ、農薬抄録の 111 ページに「甲状腺のヒュルトル細胞変化」という記載がございますが、これが何か申請者に確認してくださいというコメントをいただきました。

6 行目でございますが、こちらも抄録と評価書で NOAEL のとり方について違いが出てくるということで、評価書中では従来の基準に沿った毒性のとり方をしたことについて御検討をお願いしますということで、事前に投げさせていただきましたところ、先生方から「了承」という御回答をいただいたところでございます。

33 ページ、8 行目から、ラットの併合試験の 1 本目でございます。

こちらでは、結果のほうは 34 ページの 5 行目以降に記載されておりますが、50 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球コリンエステラーゼ活性阻害、250 ppm 投与群の雄では脳のコリンエステラーゼ活性阻害が認められているということで、無毒性量は雌雄ともに 25 ppm であると考えられております。発がん性は認められなかったという結果でございました。

10 行目のボックスでございますが、相磯先生、義澤先生から、病理所見の用語の使い方への修正を要求しますということでいただいております。抄録 84～90 ページに関して、例えば肝臓、腎臓、心臓、肺、副腎、生殖腺、脳、脊髄、骨髄、眼、腫瘍などということで、さらに、全部確認してくださいということだと思っておりますが、適切な用語を使いなさいということでしたので、こちらも確認の必要があろうかと思っております。

それから、ここについても事務局から、判断基準について先生方に御確認をいただき、先生方から御了承いただいております。

34 ページの 13 行目から、併合試験の 2 本目でございます。

この試験では、最高用量群が最初、1,000 ppm ということで設定されておりましたが、

体重増加量の顕著な減少が認められておりました。投与 27 週から投与量を 500 ppm に下げて併合試験が進められております。

この試験での毒性所見は、表 18 に示されております。

体重増加抑制ですとか血液の生化学検査の結果の所見、それから副腎での球状層細胞肥大／泡沫細胞、副腎皮質細胞空胞変性といったことが見られ、それからコリンエステラーゼ活性阻害が脳と赤血球の両方で見られております。

それに加えて、メスではうずくまり、毛づくろいの減少、立毛、削瘦なども認められておりました。

この試験において、50 ppm 以上の投与群の雄の最終と殺時に精巣の絶対重量の低下と精巣細管萎縮の発生頻度が増加しておりましたので、病理標本の精査が行われております。これらの増加は片側萎縮によるものが主であること、あるいは精巣萎縮は高齢ラットに自然発生するもので、この試験においては高用量群において最終と殺までの生存率が高かったこと、それに発生率が背景データの範囲であったことから、投与の影響ではないと判断されております。

本試験において、50 ppm 以上の投与群の雌雄で赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害等が認められておりますので、無毒性量としては、雌雄ともに 5 ppm であると考えられております。

ここは……、発がん性に関する記載がこれだと必要でしょうか。すみません。発がん性に関して、「発がん性がなかった」と記載できるのかなと思います。後ほど御検討いただいて、コメントをいただければと思います。

35 ページの 13 行目から、相磯先生、義澤先生からのコメントでございます。

まず、表 18 の一番上に出てきます最高用量群での過敏症でございますが、メカニズムは何か申請者に確認してくださいということ、それから、副腎皮質細胞空胞変性について、空胞化が見られたのは球状層・束状層の両方か申請者に確認してくださいということ。3 点目として、球状層細胞肥大／泡沫細胞というところで、泡沫細胞はマクロファージか、副腎の変化に関してのメカニズムは何か、申請者の意見を確認してくださいということ。4 点目として、肺の胸膜下退色巣とは何か、肝臓の皮膜下部の退色とは何か、これらも申請者への確認。それから、抄録 101～104 ページの病理所見に関して、用語の確認をするよう御指摘いただいております。

36 ページの 1 行目のボックスは、先ほどからのコリンエステラーゼ活性阻害に関する判断についての御検討のお願いでございます。先生方から評価書のとり方です承をいただきました。

36 ページ 3 行目から、マウスの 2 年間発がん試験の結果でございます。

こちらについても毒性所見の作表を御指示いただきましたので、作表いたしました。結果は、今、仮番号表 27 としてまとめておりますが、150 ppm のところでコリンエステラーゼ活性阻害、50 ppm 以上のところでは副腎の絶対及び比重量が増加ということでござ

いました。結果としては、50 ppm 以上のこの副腎の絶対及び比重量の増加が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 15 ppm であると考えられ、発がん性は認められなかったということでございます。

表中にコリンエステラーゼ活性阻害、高用量の部分を記しました関係で、この表を生かすのであれば、7 行目は削除でよろしいかと思えます。

15 行目のボックスでございますが、この試験の病理所見についても、用語について確認してくださいということで、相磯先生、義澤先生からコメントをいただきました。

この試験に関しては事務局からも、エンドポイントのとり方についての確認をお願いしまして、特にコリンエステラーゼの話と副腎の重量増加に関して、両方判断をお願いしましたところ、相磯先生、義澤先生から「了承しました」というコメントと、義澤先生からは「副腎に関しては、病理標本を再検査すると、ラット 2 年試験と同じ変化が認められると思います」というコメントをいただいております。

37 ページの 1 行目にまいりまして、義澤先生からのコメントですが、抄録の毒性に関して、まず試験の成立についてのコメントでございます。

1 つ目は、食品安全委員会設立前に既に 1 度評価されているものでございまして、当然この部会では全部のデータをごらんいただいているわけですが、現在の毒性試験の水準から見ると必ずしも十分なデータとは言えないが、評価には差し支えないと考えますということで、相磯先生からも、同意ということでございます。

それから、冒頭申し上げましたように、この剤の登録は 1965 年と非常に古い剤でございまして、義澤先生からも、毒性試験自体も GLP study は非常に少ない印象があるということでございます。ただ、遺伝毒性ですとか発がん性、イヌの慢毒、催奇形性などは、GLP study での追加試験がされていますので、評価は可能と考えますというコメントでございます。

3 つ目として、1960 年代に実施されたような古い慢毒とか発がん性の試験は、現在のガイドラインと比べると病理検査対象臓器などで不十分なところが見られますが、1 つは、ラットの 104 週間の試験、2 年試験は 1967 年に実施されておりますが、1993 年に再試験が実施されていること、それから、イヌに関する慢性毒性も 1992 年に 1 年間の慢性毒性試験がされていることから、評価は可能であろうと。それから、1967 年に実施された 107 週間、2 年超えの試験は、現在ガイドラインで要求されている以外の試験であるということで、この試験で最高用量とした 1,000 ppm というのは最大耐量を超えていると判断しますが、低用量群での毒性評価は可能であると考えますということで、トータルとして評価は可能という御判断をいただいております。

それから、抄録の安全性に係る考察のところですが、総論のところ「犬を用いた試験では高用量で脳コリンエステラーゼ活性に影響を認めたが、その他の影響は認められなかった」という記載がありますが、先ほどのイヌの慢毒試験の結果の中で小腸平滑筋の変化ですとか、併合試験での副腎の変化といったものが見られておりまして、その他の影響は

認められなかった」というところとの間で整合性を欠いているようでございますので、考察が必要だと思えますという御意見でございます。相磯先生からも、「同意」という御意見をいただいたところでございます。

○ 上路座長

それでは、32 ページに戻っていただきます。イヌのところからです。

死亡事例が見られた、この死因が何か確認してほしいということですが、これは修正要求事項ということでよろしいですね。

でも、死亡が出たというのは……

○ 義澤専門委員

対照群も含めて死亡が出ていますので、毒性評価には問題ないのですが、毒性試験の質が問われるところです。この試験は被験物質を餌に混ぜて投与していますので、例えば胃のカテーテルを入れて経口投与する試験だったら投与過誤で死亡発生する場合もあるのですが、餌混ぜの試験で動物が死ぬことはまずないと思います。恐らくこの試験では感染症が起こったり、何か遺伝的な疾患がある動物を使ったりとか、そういうことが背後にあるのかなと想像します。

○ 上路座長

わかりました。全く薬剤の影響がないはずのゼロで死んでいるのが、ちょっと奇妙な感じがします。それは確認していただくことにしたいと思います。

33 ページに入りますが、相磯先生、いろいろな症状に対して、あるいはその用語について抄録修正してほしいとか、あるいはなぜということが問われていますが、今、事務局で御説明いただいたもののほかに、何かつけ加えることはありますでしょうか。

○ 相磯専門委員

つけ加えは、特段ありません。まず確認ですね。それが今、一番最後に事務局から御説明があった評価書案 37 ページのボックスの中、「農薬抄録、ホサロンの安全性に関する考察」の中の考察してもらいたいというところにつながってきます。

○ 上路座長

結局、抄録全体を見直してくださいということになりますね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

そうすると、その見直した抄録、あるいは用語の使い方についてもそうですが、直していただいた段階で、それとこの評価書の修正をお願いしたいということになりますね。

それはいいのですが、いわゆる毒性所見というものの、あるいは用量と毒性の出方について、この評価書での判断が何かおかしいとか、コメントしておくべきことはありますでしょうか。

○ 相磯専門委員

大丈夫だと思います。いいと思います。

○ 上路座長

義澤先生、いかがですか。結局、無毒性量を一体どこで、どういう症状でというところが一番問題になるので、そこだけ確認したいと思いますが。

よろしいでしょうか。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

その試験の症状の中でちょっとおかしいよというところは、要求事項として出していくということでよろしいですね。

そうしますと、33 ページのボックスのところで義澤先生と相磯先生からのコメントがなされていますが、これは事務局からの対応でよろしいですね。

○ 堀部課長補佐

すみません、今、御議論いただいているボックスの 2 つ目の「・」にある「最大耐量を超えた投与」によるということを表に追記するかどうかという点について、御判断をお願いいたします。

○ 上路座長

1,000 ppm のところに書いてある……、そうすると、私、素人なのでわからないのですが、すべてが 1,000 ppm を超えたものについてはどうなのですか。

○ 相磯専門委員

この 1,000 ppm というのは急性毒性試験での限界量とはちょっと違います。ここで 1,000 ppm を投与して、大体 10%以上の体重の減少が見られた場合には、動物の生理的に著しい影響を与えていると判断されています。動物に生理的影響を及ぼさない最大の投与量という意味で「最大耐量」という言葉を使っています。

○ 上路座長

そうすると、今、相磯先生がおっしゃったような 1,000 ppm を超えたことがわかることを、表 17 の下に追記してくださいということでよろしいのでしょうか。

○ 相磯専門委員

それをする必要はあるかどうか。前にもこういう議論があったと思いますが、最大耐量を超えたかどうか、前に 1 度こういう議論があったような気がしますが、定かではありません。

○ 義澤専門委員

最大耐量を超えるか超えないかという定義ですが、イヌの場合、体重 10%減少の程度は毒性試験で高用量群でみられる変化としては珍しいものではないと思います。それを「最大耐量を超えたから」という理由は、私は使えないと思います。

そういうことで、30%ぐらい体重が減っても投与は続行可能と判断できますので、私は、

ここは「最大耐量」という言葉は使わないほうがいいと思います。

○ 相磯専門委員

わかりました。ラット、マウスでよく使われますが、この場合は「最大耐量」という言葉は使わないほうがいいと思います。

○ 上路座長

先生方、今、おっしゃられたところで何かコメントございますか。大丈夫ですか。

廣瀬先生、何か。

○ 廣瀬委員

今の意見でいいと思います。最大耐量を超えたからどうのこうのというのは、以前たしかあったと思いますが、やはり毒性が出たから体重が減少したという場合もありますし、その判断が非常に難しいところですし、それから、最大耐量を超えたからどうかということで、その毒性の判断が変わることも余りありませんので、特に最大耐量を超えたといったことは書く必要はないと思います。

○ 上路座長

相磯先生、よろしいですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 義澤専門委員

この試験ですが、1967年に実施されているのですね。恐らく、レポートしか残っていないと思います。

○ 上路座長

今さらね。

○ 義澤専門委員

そうです。情報も何もかもないと思うのですね。もう40年以上も前の話ですから。これで質問して、どこまで回答が返ってくるのか私もちょっと気になっているところなのですが、その辺は意識したほうがいいのでしょうか。

○ 上路座長

でも、食品安全委員会としては科学的なデータをもとに評価するというのが大原則ですから、わかり得るものはちゃんと出してもらうということ。

○ 義澤専門委員

わかる範囲で回答をいただくということで。

○ 上路座長

仕方がないですね。

課長、そういう判断でよろしいですか。

○ 坂本評価課長

はい。

○ 上路座長

それでは、34 ページのボックスですが、病理所見のいろいろな用語の使い方。これも1967 年ですので、必ずしも実際に試験をやった人たち、あるいはそのレポートを見ることができかどうかはわかりません。

○ 義澤専門委員

レポートは残っていると思います。そこに個別表が残っていると思いますので、病理組織学的事実を理解されている先生だったら、ちゃんと用語は修正していただけたと思います。

○ 上路座長

期待します。

では、それは要求事項として出してください。お願いします。

次に、34 ページの (4) の 2 番目の……、あれ、どこかに発がん性がなかったとか、書かなければいけないとか……

○ 堀部課長補佐

それが、この試験での取り扱いでございます。35 ページに書く必要があるかないかということでございます。

○ 上路座長

そうですね、(4) のところです。これが直接的な ADI 決定の数字になります。ここについて、35 ページの 13 行目以下に相磯先生と義澤先生からのコメントがございまして、結局どういう状況なのか申請者に確認してくださいということになっています。

何かこれにつけ加えることがありますか。

事務局から抄録修正要求ということですが、それでよろしいでしょうか。わかりにくい点……、事務局のほうは、これで要求できますか。

○ 堀部課長補佐

まとめさせていただいて、先生方に御相談させていただきますので。この部分全体を確認させるということであれば、そのように御指示いただければ確認させていただきます。

○ 上路座長

文章中にありますが、50 ppm 以上でコリンエステラーゼ活性が 20%以上ということで、無毒性量が雌雄で 5 ppm、これが一番低くなります。

それと、事務局からありましたが、発がん性があったのかなかったのか、「発がん性は認められなかった」という一文が書けるのかどうかを確認してください。よろしいですか。

○ 義澤専門委員

書けます。「書かない」といけません。

○ 上路座長

「発がん性はない」と書けますと。相磯専門委員、それでよろしいですか。

○ 相磯専門委員

はい、書けます。

○ 上路座長

「発がん性は認められなかった」と書く。

次に、36 ページのマウスの 2 年間発がん性試験ですが、表 27、マウスの毒性所見を表にさせていただきました。これに関しては、どうしましょう。入れておいたほうがいいのか、あるいは、文章中に書き込んでありましたが、表にするか、しないかによって文章がちょっと変わりますが。いかがでしょうか。

雌雄とも同じ用量で、同じ所見になります。

相磯先生、残しますか。

○ 相磯専門委員

なくてもわかると思いますが。これは微妙なところですね。ボーダーラインだと思います。義澤先生どうですか。

○ 義澤専門委員

なくてもあっても、どちらでもいいと思います。

○ 相磯専門委員

あったほうがわかりやすいのですね

○ 義澤専門委員

2 つ所見がありますからね。

○ 上路座長

そうすると、その表だけは残していただいて、表 27 (仮番号) となっていますが、これに番号をつけていただいて、7 行目の 150 ppm 投与群、ここを消していただくことになりますね。

あと、15 行目以降の、申請者へ用語の使用について質問を出すということでもよろしいですね。

次に、37 ページの 1 番です。

義澤先生からいろいろ出していただきました。十分なデータとは言えないが他に試験がされているので、この剤自体の評価はできるでしょうという表現だと思います。

先生、コメントください。

○ 義澤専門委員

1 つ考えたのは、1960 年代に実施された試験に関して、もう参考データにしたかどうか。現在のガイドライン、病理検査機関、臓器などはガイドラインを満たしていないので、そういう考えもあるのですが、そうすると幾つか足りない試験が出てきてしまうので、本来は参考データとして扱うべきかもしれませんが、このまま残しておいて問題ないかなと思いました。

試験系に関しては、そういうことです。大体今、出ているデータで評価ができると思います。

○ 上路座長

もし参考データにするなら、例えば 33 ページの (3) の 2 年間慢性毒性の 1967 年のラットは参考データになる可能性があるが、34 ページの (4) のラットの同じ試験があるから、(3) は参考でもいいとか、そのように考えるのですか。

○ 義澤専門委員

そうですね。ラットの 24 か月試験の古いものを参考にできると思いますし、イヌの 2 年の試験も本来必要ないように思うので、これも参考にできるような気がします。

ただ、急性毒性試験とかそういう短い試験は、古くてもそのままデータを生かさなければ成立しないことになりますので、それは仕方がないかと思います。イヌの短い試験に関しても同様です。

○ 上路座長

そうですね。

○ 義澤専門委員

相磯先生、いかがですか。

○ 相磯専門委員

おっしゃるとおりで、残しておくしかしようがないですね。

○ 上路座長

これからの審議剤としてリン剤がたくさん出てくると言われますが、リン剤全体でそんな傾向があるのではないかと思いますね。試験の質から言った場合に。

○ 義澤専門委員

神経毒性試験も GLP 試験でないですよ。だから、もう使わざるを得ないと思います。

○ 上路座長

使わざるを得ないですね。

○ 相磯専門委員

ほかの専門の先生方の御意見は、いかがでしょうか。

○ 上路座長

平塚先生、もうそれを言い出したら代謝試験だって物すごく古いですからね。

○ 田村専門委員

今、先生がおっしゃったように、植物代謝試験もソルガムだと 1978 年です。あとぶどうが 1995 年でりんごが 1990 年です。数が足りなくなってきました。今まで評価書評価の場合だったら古いデータで評価していたのですが、この剤の場合は適用拡大です。今後、適用拡大のときもこういう古いデータのままで評価するという理解でよろしいのでしょうか。その点だけこの専門部会できちっとしておいたほうがいいと私は考えます。

○ 義澤専門委員

それは親委員会のほうで決めてもらう話でしょう。これは厳しい問題ですよ。適用拡大のときはみんなやり直せという話になりかねないのではないのでしょうか。

○ 田村専門委員

評価書評価と適用拡大は違うということになるのか、いや、適用拡大も古いデータのままで我々に評価しなさいという御指示なのか、そこだけはやはり決めていただきたいと思います。

○ 上路座長

適用拡大のときは一応作物残留のデータだけは新しくしなさいというのが、いわゆる農薬の、農水省側の申請者に対する要求事項だと思います。ですから、その代謝試験とか、そういうものをやり直しなさいといったことは言われていないと私は思っているのですが、間違いないでしょうか。私はそう思っています。

○ 田村専門委員

、「最新の科学的知見に基づいて食品安全委員会では判断しますと」先ほど座長がおっしゃったものですから、そうであれば、最新の科学的知見が得られるような状況、もしくは必要であればそれを要求するかどうか、やはり親委員会のほうで決めていただいて、私たちに御指示いただきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生方のお手元にありますテストガイドラインの中で、GLP かどうかということに関する取り扱いがあるので、多分そのことで準用されてしまうのではないかと思います。

テストガイドラインのかなり最初の部分になるのですが……、すみません、ちょっと確認いたします。

局長通知の 2 つ目、最初のところの次、課長通知の手前のオレンジの紙が挟まれているところですが、農薬の登録申請に係る試験成績について、ちょうどファイルの真ん中ぐらいいになります。この 4 ページ、平成 20 年 3 月 31 日附則の 1 番になるのですが、これが今のテストガイドラインの有効になる一番最終改正のところでは、3 月 31 日付で「この通知による改正は、平成 20 年 4 月 1 日以降に提出される農薬の薬効、薬害、毒性及び残留性に関する試験成績について適用する」となっているので、まず本則としては、平成 20 年 4 月 1 日以降に提出されるものについては、このガイドラインに則った試験をやらなければならないとするのですが、その後のただし書きで、まず試験施設の基準ですとか、別添の試験成績の作成に係る指針、要するにテストガイドラインの中身、やり方については「平成 20 年 4 月 1 日以降に開始する試験に適用する」となっているので、出される場合にはこれで出してほしいが、この時期以降にスタートされた試験は必ずこれを守りなさいということになっておりまして、例えば Non GLP の試験であっても、それ以前に実施された試験についてここに出してくることを妨げてはおりませんので、当然できれば新しいほうがいいということにはなってくるのですが、それまでにやられた同種の試験を排除するものではないという取り扱いが定まっていると読めますので、ここで提出されたデータがもし評価にお使いいただけるのであれば、それをトータルでごらんいただくという格好になるかと思えます。

ただ、例えば試験が評価に耐えられないといったことであれば、それは別問題になってくるかと思しますので、そこは御判断を賜ればと思いますが、扱いは、この試験成績に関しては申請の際には間違っていないということでございます。むしろこちらでというよりは、まずはデータ要求側でこういうふう定められているという決めがございますということだけ申し上げておきます。

○ 上路座長

1960 何年の登録ということになると、その時点の試験のやり方が第一義的に使われることになる。なかなか承認できにくいとは思いますが、現実はそうなっていますということです。

こういう試験の質に対して、何か。

○ 堀本専門委員

考え方だと思いますが、例えばこの試験などでも ADI を決めるのに、例えば長期の試験はかなり GLP でやられていて、短期の試験は古いですが、やはり ADI を考えた場合に、長期のほうでかなり担保されていれば評価は十分科学的にできるのではないかと考える。そういう形でケース・バイ・ケースで考えていくしかないのかなど。どうしても長期のところ、ADI にかかわるようなところで足りない、何か出そうだとした部分があれば、要求するならするという形で考えていくしかないのではないかと考えます。

○ 上路座長

そうですね。

○ 田村専門委員

もう一つだけ。

先ほど急性毒性のところのデータが、義澤先生がちょっと不十分だとおっしゃったのですが、この剤の急性毒性が少し高いという評価であり、今後、例えば急性参照用量を求めるといったときには、この急性毒性のデータは使えるとこの部会で判断して良いのでしょうか。

○ 義澤専門委員

急性毒性試験に関しては GLP 適用ではないだけであって、試験としては成立し、毒性評価もできていると思います。

○ 田村専門委員

ありがとうございます。

○ 上路座長

何というのですか、一律に「こうしなさい」と言うことがなかなか難しいことが多くて、今、堀本先生も言われましたように、総合的に、あるいはケース・バイ・ケースという非常に難しい表現になってしまうのですが、それが現実のように思います。

ですが、私たち評価する側としたら、やはりわかりにくいところ、あるいは科学的に見てどうしても認めにくいような用語の使い方を含め、試験の方法については常にただして

いく、申請者側に要求していくことが対応策なのかなと思います。非常にわかりにくい対応で、申しわけございません。

それでは、37 ページの義澤先生からのコメントですが、先ほども言いましたように、古いデータではあるがそれに見合った試験のデータがあるから評価できますよということ、あと相磯先生からも入っていますが、安全性の……、2) のほうはどういう意味ですか。

○ 義澤専門委員

農薬抄録の後ろのほうに「ホサロンの安全性に関する考察」という項目があるのですが、その記載についてのコメントです。最後の青いところですね。一番後ろ。このところの考察について、抜けているのではないですかというコメントです。

○ 上路座長

わかりました。

これも抄録修正要求として出していくことになります。

慢性毒性のところ、あるいは発がん性のところは、よろしいでしょうか。

○ 堀本専門委員

確認ですが、さっきの慢性のところは、GLP でやる試験のほかの試験に関しては参考データにするのか、しないのか、このまま残すのか。

○ 上路座長

そのままいく。

○ 堀本専門委員

残すのですか。

○ 上路座長

あ、3 世代のほうもありますよね、古いのが。わかりました。

○ 堀本専門委員

3 世代は、数で担保できるので、古いのは参考データという形には。ええ。

○ 上路座長

わかりました。

それでは、生殖毒性のところからお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、37 ページの 3 行目から、生殖発生毒性試験でございます。

4 行目から、ただいまちょっと御議論の中に出ましたが、ラットでの 3 世代繁殖試験の試験成績でございます。

この試験においては、無毒性量としては最大用量である 50 ppm というのが JECFA のガイドラインに基づく計算値として求められたのですが、試験の中で、実験室内で発生した感染症によって対象群を含む全群での親動物の死亡数の増加ですとか、生存動物の全例での肺病変といったものが認められているということで、この試験に関しましては、事務局から、38 行目 4 行目のボックスで先生方の見解を伺っておりますが、非常に古い Non

GLP の試験で、かつ感染症が出ている、それから設定用量が低いということもございましたので、参考データとさせていただきますということで先生方にお伺いしまして、堀本先生から、参考データにするのが妥当だろうといったコメントをちょうだいしております。

とりあえずこの試験においても、繁殖能に対する影響は認められなかったということのようでございます。

38 ページの 6 行目から、ラットでの 2 世代の繁殖試験でございます。

毒性所見に関しましては、表 19 にまとめさせていただきましたが、親動物では赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が 50 ppm 以上ですべて見られておりまして、そのほかに、高用量群では体重増加抑制の見られた群もございました。児動物では同腹児の死亡増加、生存 4 日の調整前における累積死亡率増加、低体重といったことが認められておりましたので、ここから無毒性量としましては、親動物においては雌雄で 10 ppm。ここは児動物の記載がございますので、雌雄で 10 ppm、児動物で 50 ppm ということでございました。繁殖能に対する影響は認められておりません。

38 ページの 21 行目のボックスは、先ほど来のコリンエステラーゼ活性の判断基準に関する先生方への投げかけでございますが、義澤先生、堀本先生から問題ないという御回答をいただきました。

39 ページの 2 行目から、ラットでの発生毒性試験の結果でございます。

この試験におきましては、母動物では 20 mg/kg 体重/日の投与群で連続咀嚼行動、音に対する過敏症、立毛、難呼吸、投与期間前半での体重減少及び摂餌量の減少、胎児では、同じ 20 mg/kg 体重/日投与群で着床後胚死亡率の増加、同腹児数の減少が認められておりまして、無毒性量は母動物、胎児とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられ、催奇形性は認められなかったということにしております。

堀本先生からのコメントを 12 行目のボックスにまとめておりますが、1 つは、溶媒に用いました 4%のカルボキシメチルセルロースの水溶液でございますが、かなりの高濃度だと思いますので、要確認ということ、それから動物の系統に関して、綴りが間違っているのではないかということ、それから、20 mg/kg 群の生存胎児数を確認するということでございまして、これは事前確認いたしましたところ、正しくは 12.0 の誤りであったということでございます。

39 ページの 14 行目から、ウサギでの発生毒性試験でございます。

この試験におきましては、母動物及び胎児での検体投与の影響は認められず、無毒性量としては本試験の最高用量 18 mg/kg 体重/日で、催奇形性は認められてなかったとしておりますが、これも 62 年のデータで、かつ体重とか摂餌量に関する評価がよくわからないことから、参考データにしてはどうかと考えますということで堀本先生からコメントをいただきました。

また、農薬抄録の中に誤字があるということで、内臓の「臓」の字が違っているという

ことをごさいました。

40 ページにまいりまして、ウサギの発生毒性試験の 2 本目でございます。

母動物では、20 mg/kg 体重/日の投与群において呼吸困難、伸縮性痙攣、痙攣、虚脱状態、腹部痙攣及び体重減少が、胎児では、10 mg/kg 体重/日投与群で着床後胚死亡率の増加、もう一つ上の 20 mg/kg 体重/日投与群で指骨の不完全骨化の増加が認められております。

無毒性量でございますが、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 1 mg/kg 体重/日と考えられ、催奇形性は認められておりません。

この試験に関しまして、まず 14 行目のボックスでございますが、抄録の中では 10 mg/kg 体重/日と 20 mg/kg 体重/日の投与群において、着床後胚死亡率の増加は、背景データの範囲内であることから投与の影響ではないとしておりますが、そう言いながら、申請者の結論としては胎児毒性の NOAEL として 20 mg/kg 体重/日投与群の吸収胚頻度の増加に基づいて 10 mg/kg だとしておられました。評価書案では、その 10 mg/kg 体重/日投与群の着床後胚死亡率の有意な増加を毒性と取りましたということで、この点についてのコメントをお願いしましたところ、堀本先生からは、申請者に対して判断根拠を確認する必要があるだろうということをごさいました。

15 行目については、これも事前に御確認いただいたところでございますが、20 mg/kg 体重/日投与群の母動物で投与期間中の摂餌量が減少とある一方で、次のページの表 1 では、むしろ増加しているように見えるということで、この点について先生方にごらんいただきましたが、堀本先生から、表のほうの摂餌量の値が、通常のウサギの 1 日当たりの摂餌量を考慮しても少な過ぎるようには思いますので、申請者に対して確認する必要があると思いますというコメントをいただきまして、事前に確認しましたところ、数値の修正がありましたということで、こちらも机上配布資料 1 の 4 ページ——「4 ページ」と書いたほうでございまして、抄録のページ数でいくと 139 と書いてありますが、摂餌量について修正があったところでございます。

それから、16 行目堀本先生からのコメントで、この表の関係で、農薬抄録の 139 ページの表 1 の中に胎児体重を明記しなさいということ、それから、他の試験との整合性も考えて、観察されたすべての骨格異常を表に挿入しなさいということでコメントをいただきました。

この点についても要求する必要があるかなと考えます。

40 ページの 18 行目からは、ニワトリでの発生毒性の試験でございます。

この試験は、ニワトリの受精卵の卵黄の中に検体を 1 回注入して、それを暖めて発生毒性を見るといった試験のプロトコールになっているようでございました。

いずれにしても、投与後 18 日間の肉眼観察の結果では、生存胎児数、死亡数、胎児体重、発育状態において投与群と対象群の間に差は認められないということ、それから、いずれの投与群にも胎児での異常は観察されていないということをごさいまして、無毒性量

は本試験での最高用量である 1.8 mg/卵という単位になっております。催奇形性は認められなかったということでした。

「卵」ということで、どのぐらいの重量か、多分 60g、70g のものかと思いますが、どのように表の中に表現していかよくわからない試験だなと思っておりましてところ、堀本先生から、まず事務局への確認事項として、これまでに、ニワトリでの発生毒性試験データを評価資料に採用したことがありますかということ、参考データ扱いにしてはどうかというコメントをいただきました。少なくとも私が見てきた評価書案の中にこのようなニワトリでの発生毒性試験データが出てきたという記憶は、まだ短い経験ですが、ありませんし、先生からも参考という御提案をいただきましたので、参考データ扱いとさせていただきます。

○ 上路座長

それでは 37 ページに戻っていただきまして、生殖発生毒性試験について。

堀本先生から、今までのホサロンに関してのいろいろな試験データが古いというだけでは参考データにはならないということでまとめられましたので、そういう意識ではなくて、1 番目のほうでは感染症が出ていて、必ずしも十分な試験系ではないという意味で、これは参考データにしてもいいだろうという御判断をいただいたということによろしいでしょうか。

○ 堀本専門委員

そうですね、それでいいと思います。質の問題で。

○ 上路座長

福井先生、それでよろしいでしょうか。

○ 福井専門委員

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、次の 2 世代繁殖試験です。

これについては義澤先生、堀本先生、御両人とも OK ですね。これは問題ないということ。

3 番目、39 ページの発生毒性試験、ラットです。これについては事務局から、抄録の修正要求事項としますと書いてありますが、他に何かお気づきの点ありますか。

○ 堀本専門委員

いえ、私のほうは。

○ 上路座長

福井先生もよろしいですか。

○ 福井専門委員

はい。

○ 上路座長

では、(4)のウサギの発生毒性試験。これも参考データといたしますと書いてありますが、これは試験方法が……、データの整理が十分ではないということですか。

○ 堀本専門委員

母動物の毒性の評価がこれではできない。データ不足ということ。

○ 上路座長

できないという意味は、試験データが悪くてというよりも、もともとの試験の設計がよくないということですか。

○ 堀本専門委員

確認しないといけないのですが、この中では少なくとも、あくまでも催奇形性の試験ということで、親のほうの催奇形性があるかないかという、生殖のデータのほうを重視にした形で評価されていて、母動物の体重とか餌とか、そういうところに関するデータがない。そういう意味では NOAEL がかなり変わってくると考えられるので、評価としてはできないのではないかと。

○ 上路座長

評価すべき項目がすべてそろっていないということでしょうかね。

福井先生、それでよろしいですか。

○ 福井専門委員

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。

あと抄録の修正要求は、事務局のほうからやっていただくことにしたいと思います。

次に、40 ページのウサギの発生毒性の 2 番目。

これについては堀本先生、申請者のほうで出してきた結論と事務局の結論が違うのですが、ここの判断は。

○ 堀本専門委員

ここを見ますと、要するに、申請者は独自で「JMPR の評価を支持します」というふうな形で書いてあるのですが、では、どうしてそれを支持したかという根拠が全くないので、支持するのであれば、その根拠を明確に確認する必要があるだろうということで、申請者のほうに確認ということ。

○ 上路座長

では、そこを事務局で確認していただいて、そこが明確でなければ、堀本先生の判断としては、ここに書かれている 10 mg、評価書案を支持するということがよろしいですか。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

次に、40 ページの 15 行目以降です。摂餌量についての……

○ 堀本専門委員

ここは確認しましたので、問題ないと思います。

○ 上路座長

あ、そうですね。ごめんなさい。

あと骨格異常、これも入れてくださいと。

○ 堀本専門委員

ここはもう少し詳しく説明しますと、ラットのほうの試験は見られたものが全部出ている、その中で有意差がある、ないという形でデータを出しているのですが、ウサギの試験だけは逆に有意差のあるものだけしか出されていないので、ラットの試験との整合性で、見られたものはすべて確認するという要求です。

○ 上路座長

抄録を少し整備しなさいということによろしいですね。

○ 堀本専門委員

そうですね。

○ 上路座長

次の、ニワトリの発生毒性。これも参考データ扱いになっていますが、それによろしいですね。事務局に助けていただいて……。ありがとうございます。

福井先生、全体を通しまして何かコメント等ございますでしょうか。

○ 福井専門委員

ございません。

○ 上路座長

ここまでの 37 ページ以降の生殖発生毒性試験について、ほかにお気づきの点ございますか。

小泉先生、よろしいですか。

○ 小泉委員長

はい。

○ 上路座長

それでは、41 ページ以降の遺伝毒性試験について、お願いします。

○ 堀部課長補佐

41 ページ以降でございますが、冒頭に御説明いたしましたように、昨日、林先生からコメントをいただきまして、机上配布資料 2 に林先生のコメントも含めて遺伝毒性試験に関してまとめさせていただきましたので、机上配布資料 2 をごらんいただきながら御説明を差し上げたいと思います。よろしいでしょうか。

机上配布資料の行数で申し上げますので、本来のたたき台の行数とはずれておりますことを御容赦ください。

41 ページの 1 行目から、遺伝毒性試験でございます。

結果は表 20 に示されております。

この中で、上から 2 つ目の UDS 試験の 1 つ目ですが、S 9、代謝系の非存在下での陽性という結果。それから *in vitro* の一番下にまいりまして、ラット肝細胞での UDS 試験でも陽性という結果が得られておりました。

評価書に戻りまして 7 行目からでございますが、復帰突然変異試験の一つの試験において、500 µg/プレート以上の代謝活性化系非存在下で変異原性が認められたが、代謝活性化系存在下では変異原性は認められず、さらに同じ細菌を用いる Ames の試験が 2 本追加されています。表 20 では 3 段目と 4 段目でございますが、これらはすべて陰性であったということ、それから、先ほど申し上げた *in vitro* の最後のカラムの UDS 試験でございますが、これで陽性が認められている量が沈殿の認められるような最高濃度処理で、しかもわずかに不定期 DNA 合成細胞の増加が認められたということ、それから、枯草菌を用いた DNA の修復試験ですとかほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験でも陰性だったということ、さらに、*in vivo* の試験では陰性であったことを総合的に判断すると、ホサロン原体には生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたということで、若栗先生、林先生から修文をいただきました。

43 ページにまいりまして 1 行目でございますが、相磯先生、義澤先生から、先ほど申し上げたように陽性の結果が幾つか見られているが、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えていいでしょうかというお尋ねがございました。

代謝物については、後ほど申し上げることにいたします。

43 ページの 3 行目、若栗先生からのコメントですが、*in vivo* の優性致死試験では陰性の結果が得られているが、この試験では陽性対照で陽性の反応が得られていないことから、この検体の陰性をもって「生体にとって問題となる遺伝毒性はない」、と言えるほどの試験の精度が確保されていないように見受けられます。ただし、表中の UDS 試験では、10.1 µg/mL を超える濃度で沈殿が認められており、陽性反応は沈殿の認められた 25.2 µg/mL のみで認められているということ、それから、JMPR の資料の中では 2000 年に UDS の試験が別に行われているようでしたということで、その旨が JMPR の評価書のみに記載されているのですが、申請者はこのデータを保持していないでしょうかというお問い合わせをいただきまして、事務局からあらかじめ申請者に問い合わせたのですが、メールを出したことに對して今、何の返答もない、なしのつづての状態でございます、存在の有無が確認できておりません。申しわけございません。

この書きぶりに関しては非常に簡素なものでございますので、これだけからは、確かに試験の詳細は確認できないのかなと思っております。お手元の海外評価資料 7 の 3 ページ、耳に「7」とついているものの 2 枚目の表ですが、下のほうの「Comments」のすぐ上に (C) Genotoxicity とありますが、これだけしか情報がありません。「In an assay for unscheduled DNA synthesis in rat hepatocytes in vitro, phosalone was added at

concentrations of 0.005-5 µg/ml. No effect was seen.] この部分だけでございます。詳細はちょっとわかりませんが、そういうデータはあったということで、これ以上はわかりません。

この先生方のコメントをごらんになって、林先生からいただいたコメントを 5 行目にまとめました。

林先生からは「標準バッテリー試験で評価して良いと考えます。優性致死に関しては、確かに試験の成立が危ぶまれますが、試験条件下で陰性と考えるのであれば良いかと思えます。当時は陽性対照としてぎりぎりの反応を狙う傾向にあり、他の試験でも陽性対照が陽性にならない場合が多々見受けられました（特に海外のラボで）。Ames 試験の陽性は気になりますが、再現性がないこと、rec assay で陰性であったことを考え合わせると心配するほどのものではないように思えます。UDS の最高用量では、細胞の生存率も悪く、細胞質上のグレインも増えていることから、重要視することはないと考えます。小核試験の最高用量 40 mg/kg×2 が、LD 50 が 150 mg/kg 程度であるので、少し低いように思いますが、*in vitro* の染色体異常誘発性が認められていないので、大丈夫かと考えます」というコメントでございました。

43 ページの 8 行目から、分解物 [5] と原体混雑物 [22] の細菌を用いた Ames が実施されています。

試験結果につきましては、44 ページの表 21 にまとめさせていただいておりますが、分割物 [5] の Ames の結果で、+S 9 で陽性という結果がございました。

これについて、43 ページの 1 行目の相磯先生、義澤先生のコメントとして「代謝物 [5] の結果に関して、+S 9 で陽性ですが、これ以上の試験は必要ないかどうか、食品健康影響評価への記載は必要ないか？」というコメントがございました。

また、44 ページ 4 行目に若栗先生からのコメントでございますが、代謝物 [5] というのは土壌で認められる分解物のようですということでコメントをいただきまして、代謝物ではなく土壌での分解物ということがはっきりするように、「代謝物」というところを「分解物」と修正させていただきました。

これについて林先生のコメントでございますが、「代謝物 [5] の存在形態、それから植物中に吸収されて残留するのか等を考慮して、最終的には評価されるべきものと考えます」というコメントをいただいております。

○ 上路座長

林先生から大分コメントをいただいておりますが、若栗先生から御意見をいただければと思います。

○ 若栗専門委員

では、上から順番にまいります。

まず、陽性の反応が見られています復帰突然変異試験の 1 本目ですが、-S 9 で陽性が見られていて、+S 9 では陽性は認められていない。この試験は非 GLP 試験である。内容

を申しますと、TA 100 と TA 98 に関しましては 1,000 μg /プレートで既に 4 倍ですとか 5 倍程度の増加が認められております。2 本目の試験も見ていただきますと、1,000 μg /プレートを最高濃度で試験が行われておりますが、これに関しましてはすべての株で陰性。また、もう一つ下の試験、1989 年の GLP で行われた試験では、10 mg /プレートまで行われた試験で陰性となっております。

非 GLP 試験と GLP 試験がある場合は基本的に GLP 試験の精度を優先するという、あと、陽性反応が出たのが -S 9 だけですので、+S 9、代謝活性化系では問題ないだろうということで、ここの試験の内容としましては問題ないと考えております。

下にいきまして、UDS 試験、1989 年の GLP 試験で陽性の反応が得られておりますが、文章中とコメントのところにも記載しましたが、沈殿の認められている濃度でわずかに陽性反応が認められております。2000 年のデータをいただきましたかったといいますが、2000 年のデータの最高用量が 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ だったと思いますが、おそらくそこら辺が、溶解限界のところまで試験が行われているのではないかと。そうしますと、溶解しているところの濃度では、どちらの試験でも一応陽性反応は出ていないという結果が得られるかと思えます。

また、UDS 試験に関しましては、これは DNA の修復の系を見る試験なのですが、その試験の 1 つ上の遺伝子突然変異試験、実際にミューテーションが出るのか出ないのかという試験では陰性の反応が出ております。普通ですと、*in vitro* の試験で陽性が出た場合、疑わしい結果が出た場合に *in vivo* の試験を行うようになりますので、その後に *in vivo* の結果を見ますと、これが優性致死試験ですが、実はこれが一番早く行われておりまして、1978 年に非 GLP で行われた試験であります。

この試験につきましては、コメントいたしましたように、陽性対照で陽性の反応が得られていないので、精度がどのようなものかと考えたのですが、林先生のコメントで、この当時の試験が大体このような試験系で行われているのであれば、ここの試験の陰性という結果を踏まえまして、陽性反応が起こったところは沈殿が出ている、しかも量が少ない、突然変異試験では陰性であった、この *in vivo* の優性致死試験でも陰性であったということを考え合わせますと、最終的には、初めに事務局がつくってくださった「ホサロン原体では生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた」という結論でよろしいかと考えております。

○ 上路座長

相磯先生、義澤先生からコメントをいただきましたが、今、事務局あるいは若栗先生からの御説明で……。

○ 義澤専門委員

納得します。

○ 上路座長

そういうことで、親自体に関しては、林先生と若栗先生に直していただいたこの文章を

採用させていただくことにしたいと思います。

林先生との文章の修正で、これでよろしいですね。

○ 若栗専門委員

林先生に最終的に直していただいたこの文章は細かく書いてございますので、そちらのほうがよろしいと思います。

○ 上路座長

それと、43 ページの分解物 [5] というものに対して、表 21 に復帰突然変異試験で陽性と出ていますが、このデータの信頼性というのですか、これはどのように考えたらいいのですか。

○ 若栗専門委員

これにつきましては、ちょっとわからないのが、なぜ代謝物 [5] をやったのかなというところであります。

代謝物 [5] につきましては、本評価書案の中では 17 ページと 19 ページの土壤中運命試験で、17 ページでは 15 行目「分解物 [5] が 0.7%TAR 未満で認められた」というところ、19 ページにつきましては 7 行目、ここはもう「認められた」としか書いてございませませんが、ほかのところは一切出てきませんので、これだけを試験した理由がわからないということと、あと林先生にもコメントをいただきましたように、植物中に吸収されて残留するのかといった試験が全くなされておられませんので、これはもう「陽性でした」という、この結果以外はちょっとコメントできないのですが……。

○ 上路座長

試験そのものに対して、陽性は陽性という結果を出すだけであって、それに対して遺伝毒性がどうかとは書けないということですか。

○ 若栗専門委員

この評価書案ではこれは土壤中でしか認められておりませんので、では、土壤中から植物中に移行するのか、移行した場合にどのような代謝が行われるとか、万が一 [5] という形で植物体に残った場合に、それをヒトが食べるようなところに来るのかとか、そのような情報が一切ございませんので、このデータはこうであったという以外は、ちょっとお答えできないかと思えます。

○ 上路座長

ソルガムにしてもりんごにしても、ぶどうにしても散布処理ですので、土壤中からの吸い上げの試験ではないのですよね。処理試験が。だから、土壤中でできた、先ほどおっしゃった好氣的土壤運命試験でも非常に少ない量なのですよね。だから、これが植物体内に吸い上げられたかどうかという結果にまでは行っていないと思います。

あと、19 ページのこの分解物については、これは参考データなのですが、どこまで信頼していいかちょっとわかりにくいなと思えます。確かに量的には残っていますが、事実としてそういう書き方になるのかなと思えます。

○ 田村専門委員

土壌代謝のところで補佐から説明いただきましたが、お手元の資料の 17 ページで私より、「[11] から [4] を経由した [5] の生成であると考えられた」と書き加えさせていただきました。コメントとしては、すべて推定なので括弧でくくってくださいと書いています。

農薬抄録の 253 ページがさっぱりわからない書きぶりで、物を同定していないのではないかと疑われるような書き方です。なおかつ、この [5] というのがどうやってできてくるのか、その生成メカニズムがわからない。要するに、アミノフェノールがお互いに反応してできてくるようなものとは考えにくいものですから……。

○ 上路座長

254 ページの図を見て。

○ 平塚専門委員

4 番のダイマーですね。2-amino-5-chlorophenol。

○ 田村専門委員

でも、クロルが抜けて生成してくるのでしょうか。

○ 平塚専門委員

抜けないと……。どういうメカニズムかわかりませんが、多分、そのイオン化で。

○ 田村専門委員

だと思います。

○ 平塚専門委員

すみません、検討していないのでちょっとそれはわかりませんが、今のお話であったようにフェノキサゾン、[5] の純度が、この試験が実施されたときにどの程度だったのかが 1 点。

あと、なぜこれをやったのかというのもありますが、もう一つ、原体混在物として [22] を実施しているのですが、実際に原体混在物を見るとたくさんあるわけですね。そうするとこれはジスルフィドなので、SH が酸化されて、安定化したものを使っているのですが、変異原性ということを考慮したら、例えばこの抄録の中で出てきている RP16891、[21] のほうが構造からするとよほど遺伝毒性が認められるのではないかなと思うのですが、なぜこの原体混在物 [22] だけを対象にやっているのか御説明いただければと思います。

○ 上路座長

それは要求事項として、本来は、今、原体のと言いましたが、そういうものをやらなくてはいけないということはテストガイドライン上あるのですか。遺伝毒性試験をしなければいけないという。分解物 [5] にしても原体混在物 [22] にしても、量的にそれほど多くない……

○ 田村専門委員

混雑物、1%以上のものを見るのではなかったですか。

○ 上路座長

原体混雑物の量的なものとして、なぜやらなくてはいけないのか。

○ 若栗専門委員

前にどこかで質問させていただいたときには、評価対象になったらやりなさいという話はあったと思いますが、それ以外で余りほかのものを、特に少ない、どうして出てきてしまったのだろうというものをやられているのは余り見たことはないです。

○ 上路座長

確認してください。なぜ分解物 [5] と原体混在物を試験したのか。……でも、試験した時期はいつなのでしょう。

若栗先生、これ試験の時期はわかりますか。

○ 若栗専門委員

1988年、89年ですね。

○ 上路座長

では、ちょっとそれを確認してください。なぜ。そして結果だけは、事実をここに書くことにしましょう。

遺伝毒性に関しましては、今、若栗先生と林先生のコメントをまとめていただきました。それ以外に何かお気づきの点はありますか。

○ 義澤専門委員

1点だけ確認したいのですが、

海外評価資料 3 番の何ページかな、ホサロンのところを見ていると、ホサロン自身にはコリンエステラーゼ活性阻害はほとんどなくて、生体内でホサロンオキソンに変換されることによってコリンエステラーゼ活性を得るようになると書かれているのですね。こういう場合は、このホサロンオキソンというのは代謝物 [2] ですがこれに対する遺伝毒性試験は要らないのですか。急性毒性試験はやられています。

○ 上路座長

当然、リン剤というのは PS から PO になって、PO が毒性の活性本体ですからね。その場合に PO を……

○ 義澤専門委員

やらなくていいのですか。

○ 上路座長

どうなのでしょう。安定性から見て、生体内での安定性がないからやらなくていいのかな。

○ 義澤専門委員

ちょっと疑問に思っ、確認したかったのですが。

○ 上路座長

量的に、動物体内でどれだけの安定性があるのかとか、そこが問題になるのではないかと思います。確かに PS から PO になって、PO がコリンエステラーゼ活性阻害を持つのですが、それが一体遺伝毒性にかかわる……、私もよくわからないのであれですが、どれだけ蓄積性があるとか、そういうところにかかってくるのでしょうかね。

若栗先生、そこら辺の判断は何かありますか。

○ 若栗専門委員

ちょっとわかりません。

○ 義澤専門委員

生体に悪影響を及ぼす、薬理作用を及ぼす主体が代謝物 [2] だったら、それに対する何らかの遺伝毒性を見ておくべきなのかなというのが私の単純な疑問なのですが。

○ 上路座長

思います。

○ 若栗専門委員

本体で試験を行っておりまして、*in vitro* の系では例えば+S 9 ですとか、あと、*in vivo* の系は体内で一応代謝されると考えておりますので……

○ 義澤専門委員

問題なしと。

○ 上路座長

もう PS から PO になっている。

○ 若栗専門委員

それが実際どのぐらいになっているとか、そういうものは実際に測ってみたいとわからないと思いますが、代謝を考慮した試験系ではあると考えております。

○ 義澤専門委員

ということは、カバーできていると。今のところはこの判断ですね。

○ 若栗専門委員

そうですね、この系では、出てくるような毒性は認められていないということだと思います。

○ 上路座長

評価書案全体を通して、申請者にたくさん要求事項がありますし、抄録自体も直してほしいとか、あるいはコメントもついています。これは当然のことながらお願いしなくてはいけないのですが、それ以外にまだここがおかしいよといったこと、わからないといったところはありますでしょうか。よろしいですか。

事務局のほう、大丈夫ですか。何か聞いておかななくてはいけないところとか。

○ 堀部課長補佐

この段階では大丈夫です。今の代謝物 [5] の取り扱いが最後の食品健康影響評価に響

くのか、響かないのかというところは若干気にはなりますが、そこは後で御議論いただいてもよろしいかと思えます。

○ 上路座長

[5] に関しては、植物体内で全然認められていないというのがちょっとね、もし植物体内で認められていれば注目しなくてはいけないものなのですが、そこに入ってきていないというところがちょっと、それまで暴露評価の対象物質にすべきなのかどうかは問題だと思う。ただし、なぜそういうものを試験したのかは、興味で聞いてはいけないのかもしれませんが、なぜそういうものを遺伝毒性の試験に使ったのかは尋ねておいたほうがいいかと思えます。

○ 田村専門委員

植物代謝では、今、議論に出てきましたアミノフェノール、原料、ダイマーになるものとアミノフェノールは見つかっています。だからアミノフェノールが存在していて、それから縮合して [5] ができるかどうかということだと思えます。もし [5] ができないのであれば、同定されていないのでいいのだと思えますが、ただ、そのデータが古いので、本当に同定されていないのか、それともないのかわからない。

○ 上路座長

代謝マップに一部書いてありますから、その反応のストーリーをちょっと説明してもらいたいという気はしますね。

○ 堀部課長補佐

ということは、[4] から [5] になるところも確認しておいたほうがいいですか。

○ 上路座長

そうですね。そうしていただければと思えます。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 上路座長

量的に少ないから検出されなかったのか、技術的にそういう能力がなかったのか、両方あるのかもしれませんが。

全体を通しまして、何か足りなかった、あるいは問題だというところ、ありませんでしょうか。

特段ないようですから、この剤につきまして、ADI を決める段階にあるのかどうかの確認をさせていただきたいと思えます。

今、たくさん要求事項がございました。この剤につきましては、もうコリンエステラーゼ活性阻害が毒性の ADI を決める一番のポイントになると思えます。それ以外のいろいろな問題点がありますので、それについては代謝についても、あるいは毒性についても、先ほど来、事務局がまとめていただきましたものを整理していただいて、それを申請者に提出する。その前に先生方に一遍見ていただいて、それでいいかどうか確認していただく

ことになると思います。

何か、いいですか。

その申請者への要求事項の中に、ADI にかかわるような問題がありますか。どうしてもここを解明しておかないと ADI を決められないといったところがありますでしょうか。よろしいですか。毒性の先生方もよろしいですか。

強引に引っ張っていったと言われるのは嫌なので、ちょっと確認させていただきます。廣瀬先生、よろしいですか。ADI まで持って行って。よろしいですか。

(異議なし)

○ 上路座長

では、44 ページの食品健康影響評価について御説明願います。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 2 にお戻りいただきまして、44 ページ、食品健康影響評価でございます。

先ほどまで私が御説明してきました中身をおさらい的にまとめておるところでございます。

体内吸収率 62~68%、血中での $T_{1/2}$ 、血中濃度の関係、蓄積性、それから排泄経路として尿中ということをもとめております。動物体内での同定代謝物は 17 と 18 でございますが、1% TAR 以下でございました。糞中では 14~16% TAR、同定された代謝物は [16] のみでございます。

植物体内運命試験の結果としましては、主要成分は親でございますが、代謝物として [2]、[4]、[10]、[11]、[20] が認められ、その中で 10% TRR を超えたものはソルガムにおける茎葉での [11] のみでございました。

田村先生から、代謝反応についての記載があり、動物代謝との関係で不要であれば削除してくださいというコメントをちょうだいしております。後ほど座長から御判断いただければと思います。

作残の結果でございますが、最大残留値は散布 14 日後に収穫した荒茶の 9.41 mg/kg でございます。表を見ていただくとさらに高いものがございますが、可食部としてはこれが一番高いと思います。

毒性試験の結果でございますが、投与による影響としては、この剤ではコリンエステラーゼ活性阻害でございます。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかったとしております。

22 行目のボックスにつきましては、先ほど田村先生から御説明いただきまして、きゅうり及び茶での [4] の生成についてはメーカーへの確認事項となっておりますので、その確認だと思っております。ただし、この先で出てきます暴露評価対象物質の中に、先ほどから

議論になっております例えば [11] ですか [5]、それから今、出てきております [4] といったものを含めるかどうかに関しては、再度御判断をいただければと思っております。

23 行目のボックスでございますが、前回の幹事会のときに、コリンエステラーゼ活性阻害の場合、神経毒性について食品健康影響評価で言及する必要があるのか、ないのかが御議論になりましたので、評価書案を先生方にごらんいただく段階では事務局からこの点についてお伺いを立てておりましたが、実は幹事会のときに、事務局で整理してくださいという御指示をいただいております、事務局で精査いたしました結果、コリンエステラーゼ活性阻害はそのものだけで記載するというので、神経毒性についてはこれまでの評価書でも特段言及しておらないことが判明いたしましたので、従前の例に従って、コリンエステラーゼ活性阻害のみの記載で整理させていただきました。

25 行目にまいりまして、各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をホサロン（親化合物のみ）と現在のところはしております。

無毒性量につきましては、表 24 に全体を並べさせていただいております。

この中で「各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の 0.2 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.002 mg/kg 体重/日を ADI と設定した」としておりますが、すみません、ちょっと書き方が足りなくて、幾つかの試験で無毒性量がとれておりませんので、その点について「無毒性量がとれていないが、より長期のものでとれている」とか、そのような考察が若干不足しております。この点につきましては修正させていただきました、後ほど評価書確認のときに先生方にごらんいただければと思っております。

いずれにしても、全体を眺めていただきますと、まず表 24 でございます。ラットの上から 2 つ目、90 日間の亜急性神経毒性試験でまず NOAEL がとれていない状況でございますが、この試験では最低用量 3.9 未満ということで、併合試験の 0.2 よりは随分高いところでの NOAEL がとれていないという状況、さらにそのほかでは、49 ページのイヌの 2 年間の慢性毒性試験で雄の NOAEL がとれていないのですが、この試験に関しましては、取り扱いに関してもどうかということもありましたし、この試験の投与量が 2.0 mg/kg 体重/日ということもございまして、この辺を総合的に考察すると、今、評価書案に書かせていただきました併合試験での雄の 0.2 mg/kg、表 24 では 46 ページの一番下になりますが、これを根拠として ADI を設定することを考えているところでございます。ちょっと不十分な書き方で、申しわけございません。

○ 上路座長

44 ページの食品健康影響評価のところです。

まず最初に、代謝から残留のところにかけて、代謝物に追加をしていただいたということ、それと代謝反応ですが、食品健康影響評価では、できる限り本文の中にあるものを重ねて書くことはしない、できるだけ要約にまとめてくださいという幹事会での指示が

ありました。そういうことで、田村先生から御提示いただいた代謝反応というのは、本文を見ていただきますとそのままありますので、そこを見ていただければいいのではないかと。結局、植物体内運命試験でどういうものが代謝物として出てきて、それが 10%を超えているのか、超えていないのかがはっきりして、その 10%を超えたものを中心にして作物残留試験をやって、どれぐらいあったのか、そういう流れでまとめるようにしています。

ですから、こここのところは削除していただきたいということにしたいと思います。

それと、22 ページの田村先生からのコメントに関しては、今、事務局から御説明のとおり、申請者に要求事項として出したいと思います。

それと、コリンエステラーゼ活性阻害の剤ですが、もしこれで神経毒性が——コリンエステラーゼ阻害剤ですから当然神経毒性はあるのですが、もしなかった場合に「神経毒性はない」といった表現は必要ないのですかという幹事会での話し合いがありました。

でも、その神経毒性に関する記載がないということですので、今回のようなまとめ方になりました。

それと、45 ページの ADI の上のところですが、先ほど御説明がありましたように、最初に「2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の 0.2……」と持っていくのではなくて、46 ページ以降にありますように、亜急性毒性とかそういうところが出ていますが、より長期の試験あるいは数字がきちんと求められるような明確なデータ、なおかつ安全側に立ったデータとしては、この 2 年間の慢性毒性／発がん性併合の 0.2 mg/kg というものが一番根拠として妥当であるという中身になるような文章に変えていただくということで、事務局にお願いしたいと思います。

そして結果として、この ADI として慢性毒性／発がん性併合試験、ラットで2年間の混餌投与で無毒性量 0.2 mg/kg 体重/日、これを安全係数 100 で除した 0.002 mg/kg 体重/日という値を ADI として出したいということですが、先生方、御意見等ありますでしょうか。

平塚先生、山崎先生、田村先生、代謝の関係で何か。今のところよろしいですか。たくさんさんの要求事項は、ちゃんと返していただくことを条件ということです。

毒性の先生方は、何か。今の ADI のとり方について納得いかんというようなこと、あるいは……。何かありますか。相磯先生、よろしいですか。

○ 相磯専門委員

0.2 が一番低いですね。

○ 上路座長

そうです。

○ 相磯専門委員

より長期のということも勘案してという話、ということですね。

○ 上路座長

そういうことです。1つ 3.9 未満という値が出ていましたが、そのところがきちんと 0.2 mg/kg という形で数字が出ていますので、そこが妥当ではないかという判断です。

○ 義澤専門委員

一番気になったのが、48 ページを見てください。

1 年間のイヌの試験で、米国では無毒性量を 0.17 mg/kg にしています。その理由は体重増加抑制があったからということで、今、農薬抄録を振り返ったのですが、農薬抄録の 112 ページを見ますと体重の表が出てきます。25 ppm、25 ppm、300 ppm。300 ppm では雌雄の平均で有意差が出て、減少している。体重増加抑制が認められている。25 ppm を見てみますと、数値的に見れば体重増加は対照群に比べたら低いのですが、これは多分影響ととらないと私も思います。

だから、イヌの 1 年の慢性毒性試験に関しては問題にならないだろうということで、今、事務局が提案したように、ラットのデータで判断するというでいいと思います。

○ 堀本専門委員

これは対照群の死亡例が出ているという試験ですよ。そういう意味では、本当に今の評価ができるのかなというのがちょっと、見ていて。

○ 義澤専門委員

この体重のデータを見ていて、0.4 kg の違いですから 400 g ですよ。だから、影響とはとらないのではないですかね。

○ 堀本専門委員

いいと思いますが、本当にそれで評価していいのかが、逆に。そこまでの信頼性があるのかなと。

○ 上路座長

試験そのものがね。

○ 義澤専門委員

私がスポンサーだったら思いっきり文句言いますが、この試験を評価に用いる必要があります。

○ 上路座長

福井先生、よろしいでしょうか。

若栗先生、よろしいでしょうか。

それでは、今の ADI という数字を採用したいと思いますが、廣瀬先生、何か御意見は。

○ 廣瀬委員

特にございませぬ。

○ 上路座長

小泉先生、よろしいですか。

○ 小泉委員長

はい。

○ 上路座長

それでは、たくさんの宿題を残しながらも、こういう形で ADI を決定させていただきました。ありがとうございます。

事務局から何かありましたら。

○ 堀部課長補佐

すみません、結論が出た瞬間に 1 つだけ、先生方に確認していただかなければいけないことを発見してしまいました。

この試験バッテリーの中で、ラットの亜急性の毒性試験が 8 週間で行われていまして、90 日の亜急性試験、一般の亜急性の試験がありません。神経毒性試験は 90 日でやられているのですが、これは全然観察項目が違うので、90 日の亜急性のラットの試験がない状態であることに今、気づいてしまいまして、この部分はほかのところで確認できるということで、このまま 90 日のラットの試験なしで OK するかどうか先生方に御判断いただかないといけないのではないかという疑念に達してしまいました。いかがでしょうか。

よろしければ、もうそのままでもよろしいかと思うのですが。

この 8 週間の試験は 90 日にやられたものですので、特に古かったから 8 週間というわけではないもので、やや……、事務局のほうで今、表をまとめていてそのように感じてしまったのですが、いかがでしょうか。

○ 上路座長

御判断ください。

相磯先生は。

○ 相磯専門委員

8 週間ですから、2 か月ですね。

○ 堀部課長補佐

56 日になります。

○ 相磯専門委員

このぐらいの投与期間で大体毒性は出ているのではないのでしょうか。私の意見としては、これで受け入れてもいいと思います。

○ 上路座長

義澤先生の御判断は。

○ 義澤専門委員

私も同意見です。2 年間の試験で 10 ppm をちゃんとやっていますから、長期の毒性も評価できていますから問題ないと思います。

○ 上路座長

事務局、よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございました。

○ 上路座長

それでは、事務局から最後の。

○ 堀部課長補佐

先生方からたくさん要求事故をいただいておりますので、これを事務局のほうで整理いたしまして、近々御確認をいただいた上、申請者に伝えさせていただきます。

1 点御確認でございますが、随分たくさん要求事項が出ておりますが、回答が来たときにもう一度フィジカルな会合でござんいただく必要があるか、あるいはメール会合で御確認いただくという形でもよろしいかという点について、まず御判断いただきたいと思えます。

○ 上路座長

これからの手順として、まとめていただいて、その要求事項が妥当であるかどうか委員が OK を出して、それに対する回答が出てくる。それに対して、それぞれの担当者が OK するかどうか。でも、場合によって、ケース・バイ・ケースだったと思いますが、1 度さっと見たのではありませんか。

○ 堀部課長補佐

最近 ADI をお決めいただいたもので、もうフィジカルでなくてメール会合でいいよとおっしゃるような剤もありまして、あるいは今の段階ではそこを未定にしておいて、返ってきたものを見て、会合開催の必要があるという御提案があれば会合をとという形もとれるとは思いますが、ADI が決まっているので、ござんいただいて、もうメールで OK だよという話であれば、その後、幹事会に進めるという手段もとれるものですから。

ただ、非常に多いもので、これをそのまま「メールでいいですよ」というのはちょっと早計かなという気もいたしましたもので、あえてお伺いいたしました。

○ 上路座長

平塚先生、どうしましょう。

○ 平塚専門委員

私のものは、もうメールで結構でございます。

○ 上路座長

田村先生は。

○ 田村専門委員

メールで結構です。

○ 上路座長

毒性の先生方、若栗先生、メールでいいですか。

○ 若栗専門委員

はい。

○ 上路座長

相磯先生もよろしいですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

メールで結構ですというお話ですので、それでは、メールで検討した結果を。

○ 堀部課長補佐

万が一、やはりみんなで見ないとまずいよねということがあれば、それを妨げるものではありませんので、そこはおっしゃっていただければ、普段のコメント返しと同じような会合を開催することもさせていただきますので、そこは申請者からの回答を見て御判断いただければと思います。

では、基本はメールでごらんいただくということでやらせていただきます。

それでは、今後の開催日程をお知らせさせていただきます。

先ほど座長からございましたが、この第一部会に関しましては今月、申しわけございません、8月30日の火曜日にもう一度開催させていただきます。大変申しわけございません。お盆を挟みますので、評価書についてはなるべく早く先生方のお手元にお届けできるようにと思っております。今回は非常にタイトな期間で評価書をごらんいただきまして、ありがとうございました。今後このようなことのないようにいたします。

それから、幹事会でございますが、来週8月10日、水曜日に開催を予定しておりますので、よろしく願いいたします。

○ 上路座長

ほかに何かございませんでしょうか。

15分の超過になりましたが、ADIは決定いたしました。御協力どうもありがとうございました。御苦労さまでした。