

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第133回) 議事録

1. 日時 平成23年8月2日(火) 14:00～:15:46

2. 場所 食品安全委員会中会議室(赤坂パークビル22階)

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、小川専門委員、寺本専門委員、天間専門委員、
頭金専門委員、能美専門委員、福所専門委員、舞田専門委員、松尾専門委員、
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)

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、中島事務局次長、坂本評価課長、関谷課長補佐、福永評価専門官、
渡邊係長、津田技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成23年8月1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 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第133回動物用医薬品専門調査会

を開催いたします。

本日は、石川整専門委員、寺岡専門委員、山崎専門委員の 3 名が御欠席でございまして、13 名の委員が御出席です。それに食品安全委員会の委員も御出席でございます。

それでは、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 133 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、ごらんいただきたいと思っております。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料などの確認をお願いいたします。

○関谷課長補佐 まず、議事、配付資料の確認の前に、事務局の人事異動について御紹介させていただきます。

8 月 1 日付で、残留動物用医薬品、それから肥料・飼料等の担当の技術参与として、新しく森田技術参与が加わりましたので、よろしくをお願いいたします。

○森田技術参与 よろしくをお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、本日の議事については、動物用医薬品プロペタンホスに係る食品健康影響評価とその他ということになります。

次に、配布資料の確認ですが、本日の議事次第、委員名簿、座席表、それから資料は 1 と 2 がございます。資料 1 が意見聴取要請、23 年 8 月 1 日現在のものです。それから、資料 2 が（案）動物用医薬品評価書プロペタンホスで、今、先ほど 1 枚落丁がございまして、申しわけございません。24 ページという 1 枚紙がございまして、これが資料 2 の追加ということになります。それから、参考資料の束が 1 つございます。

資料の確認については以上でございます。不足の資料等ございませんでしょうか。

○三森座長 それでは、議題の 1 に入らせていただきます。動物用医薬品（プロペタンホス）に係る食品健康影響評価です。

まず、事務局から説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、資料 2 をごらんいただきたいと思っております。

先ほど申し上げましたが、すみません、1 枚落丁がございまして、お手元の資料 2 の 23 ページの次のページが抜けておりますので、そこに差し入れていただければと思います。

資料 2 の 3 ページをごらんいただきたいと思っております。

このプロペタンホスに関しましては、いわゆるポジティブリスト制度に基づいた導入に伴った暫定基準ができていますので、この剤につきましては、厚生労働大臣から評価要請があつて、昨年 6 月に一度本専門調査会で御審議をいただいたものでございます。前回の調査会から追加資料、それから EMEA の確認等いたしまして、本日 2 回目の御審議をいただくということになっております。

前回の審議いただいた内容ですけれども、まず、このプロペタンホスは有機リン化合物ということで、コリンエステラーゼ阻害が特徴的ということでございます。前回の専門調査会では、コリンエステラーゼ阻害の指標として、赤血球及び脳の 20 %以上の阻害を毒性と評価するというので、これまで農薬の分野で当委員会に取り扱ってきた、その取り扱いと同一の取り扱いをするということについて御了承をいただいております。

それから、ADI の設定の方向性ですけれども、これに関してはマウスの 93 週間の慢性毒性/発がん性の併合試験がございまして、この 0.05 mg/kg 体重/日という NOAEL に基づいて、それに補足する形で 4 週間のマウスの試験がございまして、やはりこれは指標がコリンエステラーゼ阻害になっておりますけれども、これを加味して ADI を設定していくという、その方向性について御了解をいただいたところでございます。

それでは、資料に基づいて、追加された資料等で追記を行っておりますので、御審議いただければと思います。

一部 EMEA にこちらから問い合わせをして、回答が得られておまして、この EMEA の回答内容につきましては、この内容がマスキングの対象になるかどうか、公表できるかどうか、公表資料としての評価書に書けるかどうかの確認を今、先方に行っているのですが、まだ回答が得られていないという状況ですので、事前に先生方に送付させていただいた評価書案には、EMEA の回答内容について記載しておりましたけれども、そこについては、本日配付いたしました評価書案からは一端削除させていただいて、確認がとれて了承が得られればそれは復活させるということで、ただ、先生方には事前に送付いたしました資料で内容については御確認をいただいているということになるかと思っております。

ということで、大変申しわけございませんが、その EMEA の回答の内容につきましては、御発言される場合にもそれらの内容について御配慮をいただければと思います。お手数をおかけしますが、よろしくお願いいたします。

では、資料 2 の 5 ページをお開きいただければと思います。

ここにプロペタンホスの概要が載っております。

修正点でございますけれども、まず英名ですが、これは Merck Index に基づいて英名を修正しております。

それから、28 行目からの使用目的、使用状況ですけれども、前回の御審議の中で、石川先生から、活性成分はトランス体なのかシス体なのか確認するということで御指摘をいただいて、これは EMEA に確認しておりますが、EMEA でどうもトランスとシスの取り違えをしていたというようなことがわかりましたので、評価書案の 31 行目、もシスと書いてあったのをトランスに変えて

おります。したがって、プロペタンホスの活性成分の大部分はトランス体ということになります。工業用の製品については 90 %を超えるという純度の記載がございまして、これに関しましても、石川先生から、ほかの試験で使われているものの純度が低いものがあるのではないかとということで、純度に関しても確認をするということになってございました。純度に関しては、EMEA の回答、あるいはメーカーからの回答で、先生方に事前に送付させていただいたものでは記載をしておりますけれども、マスキングの関係でこの評価書案には書いておりませんが、大きく低いものが使われていたということはないというような結果だったかと思えます。

6 ページに移らさせていただきますが、先ほどのことがありましたので、シスとトランスの修正をいたしております。

それから、幾つか適切な表現に修正を行っておりますが、続いて、6 ページの 11 行目から安全性に係る知見の概要ということで、薬物動態試験、こちらも前回既に御審議いただきました。文言のエディトリアルな修正をさせていただいているのと、25 行目で「bioaccumulation」というものの訳を生物濃縮としていたのですが、蓄積性のほうが適切ではないかということで、修正をさせていただいております。それから、33 行目の表現で、血中及び組織中濃度の記載で、軟骨では一部違っていたということで、「6 mg/kg 体重投与群の軟骨を除き」という記載を、資料に基づいて追記をさせていただいております。

それから、7 ページですが、幾つか修正をさせていただいておりますが、内容に関わるようなものではないと考えております。8 ページ、残留試験のほうについても同様でございます。9 ページについても、一部、28 行目ですが、こちら資料に基づいて一部、連続 7 回というのを 8 回に修正させていただいております。中身については特段変わっておりません。

10 ページに移りますが、遺伝毒性試験、こちらは前回御審議をいただいていた部分ですので、今日初めてということになりますが、前回の調査会で御指摘をいただいて、その用量を確認するという御指摘をいただいております。ここで書いております復帰突然変異試験は用量が入っておりますが、ほかの試験で一部空白がございまして、ここが EMEA の回答では記載がございましたので、実際の濃度については先生方に御確認をいただいておりますが、今マスキングについて確認中ということになります。いずれの試験についても陰性という結果が得られております。

以上のことから、11 ページの上で、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るということで、そのような案にしております。

遺伝毒性までは以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から、プロペタンホスの薬物動態試験と残留試験についての前回からの修正、そ

れと前回未審議でございました遺伝毒性試験の説明がございました。

今までで何か御質問、コメントなどがありましたらお願いいたします。

○頭金専門委員 薬物動態に関して、1点だけ申し上げたいことがございます。6ページの33行目～34行目で、最高濃度に達するのが2時間から24時間になると記載されております。実際に生のデータを見ますと、この記載が正しいということは確認いたしました。しかし、2時間から24時間と非常に幅が広いと思いますので、血中と組織中濃度を分けて書いたほうがよろしいのではないかと思います。つまり、血中濃度は4時間から8時間で最高値になり、組織中濃度は2時間から24時間で最高値に達するという表現に修正したほうがよろしいのではないかと思います。

それ以外の部分に関しては、先ほど申し上げましたように、薬物動態および残留性試験に関して特に大きな問題はないと考えております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。事務局、よろしいですか。血中濃度と組織中濃度の修正です。

○関谷課長補佐 わかりました。分けて記載させていただきます。ありがとうございます。

○三森座長 そのほかございませんでしょうか。

今回、遺伝毒性試験が出てきておりますが、ここについて能美先生、あるいは石川さと子先生から何かコメントございますでしょうか。

○能美専門委員 いや、遺伝毒性についてはすべて陰性という結果で、特段私のほうからコメントはございません。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。石川先生どうでしょうか。

○石川（さ）専門委員 能美先生と同じですが、問題ないと思います。

○三森座長 ありがとうございます。

そのほか、ございませんでしょうか。

ないようでしたら、遺伝毒性試験は終わりました、その次の急性毒性試験から、事務局、説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 11ページをごらんください。

まず、急性毒性試験です。4行目の(1)、マウス、ラット、ウサギの急性毒性試験、こちらでは一部追加資料、あるいはメーカーからの修正がありまして、ラットの経口のLD₅₀と吸入のLC₅₀について修正をさせていただいております。

それから、下の本文も幾つか修正をさせていただいております。内容に関わるものではございません。

それから、11 ページの 24 行目からのもの、これは参考データとされているものですので、ここ、前は (2) 急性毒性試験のラットの吸入ということで参考データと書いておりましたが、このデータ自体は上の表の 4 に LC₅₀ を書いておりますので、この同じ (1) の中に組み込んで修正をしております。

それから、12 ページでは、中身ではございませんが順番を変えさせていただいております。項目分けと順番を変えさせていただいております。

少し飛びますが、13 ページの 23 行目から、神経毒性試験の *in vitro* と書かせていただいておりますが、この部分が事前に先生方に送付させていただいたときには、前の *in vivo* の試験と一緒に書いてございましたので、*in vitro* の試験を別にして、それから全体を受けて、急性毒性について、遅発性の神経毒性についての考察をしている 13 ページの 34 行目以降についても最後に持ってくると、途中に書いてありましたので、最後に持ってきて整理をし直しております。その順番を変えたというところが大きなところではあります。

それから、12 ページの 29 行目からの記載でございますが、ここで 36 行目に神経障害標的エステラーゼの 15 %の低下が生じたというところで、これは前回の御審議の中で、ここで見え消しになっております、生物学的には有意ではない、あるいは致死量を超える用量でのみ生じるというような考察の部分については削除するという御指摘をいただいております。特に、この神経障害標的エステラーゼについては 20 %で切るとか切らないというものではないので、20 %以下だから生物学的に有意ではないということではないと、そのような取り扱いではないということで、事実だけを書くというような取り扱いにさせていただいております。

ただ、先生方に送付させていただいた後に少し修正をさせていただいたのは、この 34 行目の 120 mg/kg 体重の次の括弧書きですが、この試験ではアトロピンの解毒下での試験を行っていて、ただ、用量設定試験ではその解毒のないものであって、先ほどの 15 %のエステラーゼの低下が見られたということですので、そこは残すべきかということで、120 mg/kg 体重の次に括弧書きでその記載をつけ加えさせていただいております。

15 %という事実だけの記載にするということに関しましては、事前にお聞きしていたところ、この方向性については小川先生から了解しますというコメントをいただいております。

それから、13 ページですが、先ほどの 23 行目からの *in vitro* の神経毒性試験のところなのですが、少し事務局で見直してございまして、適切かどうかというところで迷ったところがありまして、このプロベタンホスオキソ酸と書いておりますのは、原文では「propetamphos-oxon」というように書

いてあって、これがオキシ酸という訳でいいのかどうかですね。そこを御議論いただければと思います。一応、今はそういう形で、オキシ酸ということで、ここの段落はすべて書いてございます。

それから、14 ページに移りますが、亜急性毒性試験で、(1) のこの 4 週間のマウスの試験が今回 EPA から追記したものでございます。こちらは 0.1 の用量でのコリンエステラーゼ活性が、雄では 15 %ですが、雌で 28 %の阻害が見られたということで、その下の 0.05 mg/kg 体重/日では出していないという、そういうデータでございます。

ここで網かけをしている部分に関しましては、先ほど冒頭に申し上げましたように、脳と赤血球のコリンエステラーゼ阻害を毒性の指標とするということですので、それ以外の網かけの部分に関しては削除を行うとしてはどうかと考えております。ほかの部分もそうでございます。網かけの部分はその取り扱い方針に合わない部分となっておりますので削除の案で書いております。

この試験に関しましては、EPA の資料の 0.05 mg/kg/day というところの用量に括弧書きで「actual intake was 0.027 mg/kg/day」と、0.05 mg/kg 体重/日投与群が、actual intake は 0.027 mg/kg 体重/日だったというような記載がございましたので、その辺はメーカーにも問い合わせたのですが、どういう経緯かというところがあまりはつきりいたしませんでした。

それから、これは混餌投与なのですが、いきなり/kg 体重の用量になっておりますので、混餌濃度を問い合わせたのですが、それも不明ということになっております。この 0.027 mg/kg/day という actual dose、actual intake というところも、EPA では最終的に NOAEL をこの試験で出していますが、NOAEL は 0.05 mg/kg/day と単にしてありますが、どのような書き方がよろしいか、修正が必要かどうかですね、そこも御審議をいただければと思います。

この試験自体は、コリンエステラーゼ活性阻害を見ている試験ですので、ほかの検査はされておられません。事務局から事前に、参考試験にする、あるいはコリンエステラーゼ阻害の NOAEL として書くというような御提案も差し上げているところですが、ここに関しては、小川先生から、内容的には同意しますが、NOAEL というように書いてしまうと言葉だけが取られてしまうのではないかということで、若干心配ですというコメントをいただいています。これまで他の調査会でもそのような、コリンエステラーゼ活性阻害の NOAEL はというような記載があったのでしょうかというご質問もいただいています。余りそういう取り扱いもされていないので、ここでは NOAEL という言葉を使わないで、ただ、この試験に関しては最後の評価に一応参照するような形をとっておりますので、参考試験にはしないで、かつ NOAEL をあえて出さないというような取り扱いもできるのではないかなというように考えておりますので、そこについて御議論いただければと思います。

それから、下のラットの試験に関しては、血漿のコリンエステラーゼ活性阻害に関する記載に網

かけをしております。それから、一部文言の修正等もございます。

15 ページに移りますが、こちらで、19 行目からのラットの 13 週間の試験が 2 つございまして、こちらについては恐らく同じ試験ということで、19 行目からの記載が EMEA のものですが、こちらの 24 行目の対照値の 20 %を超える低下はまれであったよというような記載、このまればどのぐらいなのかということで、こちらも EMEA に問い合わせしておりますが、当委員会の取り扱い方針からいって、この 29 行目からのラット②のこの記載で書かれていますように、結局 NOAEL を最高用量としているということで、影響はなかったということで大丈夫だということが、EMEA の回答から確認されたということで、マスキングの関係で少し具体的なものを書いていないのですが、そこは確認ができていますので、このラット①の試験の記載は削除して、ラット②の試験で対応させていただき、ラット②の試験を残して記載をしたいと考えております。

16 ページに、結論としてはこの試験では最高用量の 8 ppm が NOAEL ということになっております。

それから、イヌの 6 カ月の試験に関しましては、メーカーのほうに実際の摂取量を問い合わせ、23 行目からの表 5 で追記させていただいております。

そのほかに、17 ページで、たくさん修正がありまして、見づらくなってございますが、5 行目からの血漿電解質、あるいは塩素、カルシウム等についての動きがどうだったかということメーカーの資料から、記載を追記しております。

結論としては、ここに記載しましたような、塩素は動きがなかったということで削除して、無機リン等に関しての有意な変動について記載をさせていただいております。この修正に関しまして、小川先生からは、カルシウムの全投与群の投与開始 8 週後の有意な高値というのは、これは用量相関性もなく、コントロールの平均値が他の時期よりもかなり低いというようなこと、SD が大きめになっているということで、有意であるが、毒性影響とは考えにくいと思います。他の指標に関しては事務局案に同意いたしますというコメントをいただいております。

それから、赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害で、具体的な阻害率について、12 行目に記載されております。

それから、15 行目から、こちらは先生方に資料をお送りした後に追加させていただきまして、EPA を見ますと、大脳のコリンエステラーゼ活性の阻害が出ております。こちらは中用量以上の雄で有意に低下と書いてございまして、対照群に比べて 34 及び 42 %ということで、これが 1 つ前のページに戻りますが、表 5 に見ますと、中用量の投与 7 から 26 週に 4 ppm とございまして、この 4 ppm でも脳のコリンエステラーゼ活性阻害が出ているということになりますので、少しこの試験の結論が変わってくるのかなというように考えております。

それを毒性として考えますと、4 ppm が出ておりますので、その下の低用量の 2 ppm というところで、これが雄が出ておりますので、表 5 でいきますと、2 ppm の雄で 0.063 mg/kg 体重/日という NOAEL に変更となるのかなと考えております。そのほか、幾つかの修正、追記をしております。

続きまして、17 ページの 39 行目からの慢性毒性試験です。

こちらに関しては、これもイヌの試験で、EMEA に具体的なところを聞くということで、コリンエステラーゼ阻害の程度を確認したというところでございます。当委員会の調査会の取り扱いに合わせた形で大丈夫かということで、20 %とか、そういう取り扱いと整合性があるかどうかを確認しております。

それから、12 行目から慢性毒性/発がん性の併合試験、こちらのマウスの試験を ADI の基とするという案になっております。こちらの試験に関しても追加の資料に基づいて確認をして、追記をしております。

まず、前回の調査会では、18 行目の剖検の時点について確認して記載するというので、52、78、93、これは EPA の資料で確認しております。

コリンエステラーゼ活性につきましては、28 行目から、赤血球及び脳のコリンエステラーゼ活性に用量相関的な低下が認められて、1mg/kg 体重/日以上で、血漿については網かけをさせていただいていますが、赤血球あるいは脳で 20 %以上の活性阻害、有意な低下が見られております。

これに基づいて、結論としては次のページにございますが、NOAEL は 1 の下の 0.05 mg/kg 体重/日と考えられたとされています。発がん性については認められなかったとしています。

ラットの 93 週の試験がその下にございますが、こちらは文言の修正ということでしています。

慢性毒性までは以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。

事務局から、急性毒性試験から慢性毒性/発がん性併合試験までの説明がございましたが、何か質問、コメント等ありますでしょうか。

幾つか確認事項がありますので、一つ一つ確認していきたいと思います。まず、11 ページからの急性毒性試験はよろしいでしょうか。13 ページで、23 行目の *in vitro* の神経毒性試験がございましたが、プロペタンホスオキソ酸という形に訳したと事務局が言っていたのですが、英語では「propramphos-oxon」という言葉だということですが、これについてはいかがでしょうか。

はい、どうぞ。

○石川（さ）専門委員 きちんと調べてみなければわからないのですが、オキソ酸というとまた違

う物質になってしまうので、このまま片仮名でオクソンかオキソンかのほうがよろしいのではないかと思います。

○三森座長 事務局、よろしいでしょうか。オキソ酸という言葉は使わないで、オキソンかオクソンということですね。

○関谷課長補佐 はい、わかりました。

○三森座長 ありがとうございます。

急性毒性試験のところ、ほかございますでしょうか。

ないようでしたら、14 ページの 1 行目から、5 番、亜急性毒性試験の (1) ですね、4 週間亜急性毒性試験 (マウス) についての説明が事務局からありましたが、ここについて御質問あるいはコメントがありますでしょうか。

小川先生から、この 4 週間の試験ですが、血液学的検査や病理組織学的検査も実施されていないのですが、コリンエステラーゼ阻害は測定しているということで、前回の専門調査会ではマウスの 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験のデータをさらに補完するというので、この 4 週間のマウスのデータが必要になるだろうということでした。特にコリンエステラーゼ阻害が一番感受性の高いパラメータなので、このデータは残すべきだということだったということですが、NOAEL という言葉は使うべきではないと御指摘を小川先生から受けておりますが、いかがでしょうか。

○小川専門委員 この試験の内容を残すことは、もちろん同意ですし、マウスの 93 週の試験では血液のデータとかも十分あるのですが、公比が 20 倍と広がったというのが問題にもなっていましたので、ちょうどそこを補うような試験の内容として非常にいいと思うのですが、言葉の使い方として、限定した形の NOAEL という言い方をすることには少し抵抗を感じるころがあるので、もしそういう言い方をほかの調査会とかでもされていないということであれば、NOAEL という言葉を使わないで、データを明記するような形の書き方にしたほうがいいのではないかと思います。

○三森座長 そうしますと、この文章の 9 行目で段落が変わっていますが、脳のコリンエステラーゼ阻害が 0.1 mg/kg 体重/日の雄で 15 %、雌で 28 %の阻害が見られたということであり、ここでとめておきますか。その後に NOAEL 云々とか、コリンエステラーゼの阻害の最低用量が 0.1 mg/kg 体重/日であったなど、そういう言葉を入れるということになります。このままでよろしいですか。後に述べますマウスの 93 週間の慢性毒性試験のデータの補完という形の意味があるということ。御意見いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたらば、この文章のままにしておくということにいたします。

そのほか、先ほど事務局から、EPA のデータでは実質摂取量である、actual intake ということが記載されており、それによりますと 0.027 mg/kg/day ということで、恐らく 3 行目、4 行目に書

いてある4週間の混餌投与の0.05 mg/kg 体重/日、これは混餌濃度の目標値だと思いますが、それを実際の摂取量として換算したものが0.027 mg/kg 体重/日ということですが、これについては、まだ確認中ということですか、事務局。

○関谷課長補佐 確認をしたのですが、詳細が今のところはっきりしないというような状況です。

○三森座長 そうすると、このEPAの0.027 mg/kg/dayという言葉は出てこないようにするか、あるいは、このままにしておくということでしょうか。

○関谷課長補佐 EPAにはこの括弧書きでこの言葉が入っているのですが、最終的にEPAの結論は、NOAELは0.05 mg/kg 体重/日ですということを書いておりました。

○三森座長 混餌濃度の値がそのまま載っているということですね。

○関谷課長補佐 ええ、それが適切かどうか。あるいは、調査会としては0.027 mg/kg 体重/日と書いておいたほうがよろしいのかですね。というところなのですが。

○三森座長 いかがでしょうか。よろしいですか。

○松尾専門委員 逆に質問なのですが、0.05 mg/kg 体重/日が0.027 mg/kg 体重/日の可能性があるということですよ。そうしますと、その上のほうの0.1 mg/kg 体重/日はいくつになる可能性があるのかという疑問が浮かぶのです。

○関谷課長補佐 このデータ、0.1 mg/kg 体重/日に関してはEPAも触れていないので、それ以上はわからないという状況です。

○三森座長 それで、松尾先生のご意見は。

○松尾専門委員 もし、0.027 という数字をこれとは別に、0.05 mg/kg 体重/日とは別に書くならば、0.1 mg/kg 体重/日ということに対してもそれなりの注釈が入ってこなかったらおかしくなっていないかという気がするのです。だから、調べられるならば確認しておいたほうがいいかなという。実質的な取り込み量、これが逆に言えばもう少し下がってきた場合は、NOAELというのも変わってくる可能性があるかもわからないということになりますよね。

○三森座長 マウスの93週の慢性毒性試験のNOAELが0.05……

○松尾専門委員 それは変わりませんが、こちら側の値で。

○三森座長 そこの上の0.1 mg/kg 体重/日ですか。これが実質摂取量にした場合にどのぐらいになるかということですね。

○松尾専門委員 はい。

○三森座長 事務局、これは聞くことができますか。

○関谷課長補佐 これに関して、メーカーに問い合わせているのですが、なかなかわからないという状況です。少し難しいのかなという感じではあるのですが。

○三森座長 もう少し御意見いただけませんか。

○山手専門委員 確かに松尾委員が言われましたように、0.05 mg/kg 体重/日を括弧づけで 0.027 mg/kg 体重/日とするのでしたら、0.1、0.5 mg/kg 体重/日もきちっとした正式な換算値、計算した値にしておかないと、確かに整合性がとれないような気がしますので、最終的には 0.05 mg/kg 体重/日の記載のみでいいような気がいたします。

ただ、その場合に、事務局も言われているのですが、先ほどから出ていますように、この亜急性毒性試験が血液生化学的検査や病理組織学的検査を行っていないということと、今言いました、今問題になっています正式な actual intake ですか、それが少し不確定なところがあるところを含めて、これを参考試験にするかどうかということも議論しておかないといけないような気がするのです。たとえ参考試験であっても、最終的な ADI 設定での一つの評価試験だったということは使えると思うのです。いかがでしょうか。

○三森座長 事務局、前回は最終的にこの取り扱いについては、参考試験にするという形にはなっていないのですか。

○関谷課長補佐 そこはそういう御議論はなかったです。前回は 4 週間の試験があったということがわかって、これも一つの ADI の根拠の考え方の中に、参考というか、考え方の一つとして採用できるのではないかといいるところまででしたので、実際に細かく見ていただいているのではないので、参考試験にするべきとか、そういう御議論はなかったです。

○三森座長 どうしましょう。後に回しますか。ここでいつまでも議論していても先に進めませんので、このような形で、とりあえずは混餌投与量 0.05、0.1、0.5 mg/kg 体重/日 4 週間の試験があって、脳のコリンエステラーゼ阻害は雌の 0.1 mg/kg 体重/日で 28 %の阻害があったというところで留めておいてよろしいでしょうか。93 週の慢性毒性の後で、再度ディスカッションさせてください。

それ以外、この 4 週間のところ、よろしいでしょうか。

それと 9 行目の網かけの部分は、肝臓のコリンエステラーゼ、血漿のコリンエステラーゼについては評価から除外するというので、この網かけの部分は削除するということですが、よろしいですか。

続きまして、次の 4 週間の亜急性毒性試験の、21 行目から①と②がございしますが、ここはよろしいでしょうか。何か御指摘がありましたらお願いします。

ないようでしたら、次の 15 ページに移っていただきまして、19 行目です。

13 週間の亜急性毒性試験、これはラットの①と、29 行目でラット②とございしますが、同一の試験であるということから、①の記載はすべて削除して、②で代表するということとございします。こ

れについても、御異論なければそのような形にさせていただきます。

どうぞ。

○山口専門委員 ラット①には、本試験における NOAEL の最高用量である 8 ppm、雌雄それぞれ 0.70 及び 0.60 と、その mg/kg 体重の値が出ているのですが、②ではそれがないので、mg/kg 体重の記載はあったほうがよろしいのではないかと思うのですが。

○関谷課長補佐 すみません、記載が漏れておりまして、15 ページの 31 行目には、平均摂取量について記載がありますが、最後の結論に記載が漏れておりましたので、追記させていただければと思います。

○三森座長 山口先生の御指摘、もっともだと思いますので、事務局、そのようにしてください。

次に、16 ページの 17 行目、6 カ月の亜急性毒性試験（イヌ）がございますが、新たに薬物摂取量のデータが表 5 として載ってきているということですね。

それで、その次のページの 17 ページに入りまして、5 行目ですが、血漿電解質で無機リンとカルシウムの変動があったということです。カルシウムは全投与群で投与開始 8 週後に見られたということです。毒性的な意味がないということで、小川先生からはむしろ記載する必要はないでしょうということがございます。これについてはいかがでしょうか。

○小川専門委員 経時的に 4 週、8 週、12 週、26 週とみているのですが、コントロール群の値がその 8 週のときだけ少し低くなっているということと、あわせて 8 週投与群の数値もそれほど、4 週、12 週と変わらないにもかかわらず、有意差がついているということと、用量相関がないということですので、こちらのカルシウムについても有意差があるという形で書く必要はないのではないかと考えました。

○三森座長 ありがとうございます。今の小川先生の御指摘に従い、カルシウムは削除するということがよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

もう一点、この 6 カ月試験で変更点がありますね。15 行目ですが、大脳コリンエステラーゼ阻害が中用量群の雄で有意に低下しているということで、これがありますと、最後の 35 行目の文言で、本試験における NOAEL の 4 ppm が 2 ppm に変更されてくるということですね。したがって、実質摂取量の NOAEL の値は 0.063 mg/kg 体重/日、これは雌のほうでしょうか。雄は 0.057 ですね、事務局。

○関谷課長補佐 雄のほうが……

○三森座長 雌が 0.057 ですね。

○関谷課長補佐 そうですね。今回中用量で脳のコリンエステラーゼ阻害が出ているのが雄ですの

で、雄の NOAEL が……

○三森座長 0.063。

○関谷課長補佐 ええ、0.063 です。

○三森座長 ということで、前回御審議いただいたときには、NOAEL が 4 ppm ということで 0.113 mg/kg 体重/日になっていましたが、大脳のコリンエステラーゼ阻害が認められたということで、それを毒性影響と取りましたので、この中用量は 4 ppm です。その下の用量で 2 ppm になるということですね。よろしいでしょうか。

それでは、次の 18 ページですが、12 行目から慢性毒性/発がん性の併合試験、ここになります。その前に 52 週がありましたか。すみません。

17 ページの 40 行目、52 週間の慢性毒性試験（イヌ）がございますが、ここについては一部文言の修正がありますが、前回と変わらないということでございますが、何かコメントがありましたらお願いします。

ないようでしたら、今申しあげましたマウスの 93 週間の慢性毒性試験でございますが、この NOAEL の根拠は、28 行目にあります 1 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、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すね。これが根拠になりまして、その下の 0.05 mg/kg 体重/日では変動がなかったということで、これが NOAEL の根拠になります。

34 行目から赤字で文章が修正されてきておりますが、次のページの 19 行目に、NOAEL は 0.05 mg/kg 体重/日ということで、前回の審議のときには公比が 0.05 mg/kg 体重/日の上が 1 mg/kg 体重/日ということで、20 倍の公比があり、したがって、NOAEL はこの 0.05 mg/kg 体重/日よりも高いかもしれないということがあり、先ほどの 4 週間のマウスのデータを参考にしようという議論になったと理解しております。

それで、まずこの 93 週間のマウスの試験ですが、コメントございましたらお願いいたします。

○山手専門委員 細かい点なのですが、追加されたところで、18 ページの 38 行で、雄の脳の空胞変性、確かに英語では「brain vacuolation」と書いてあります。40 行目に、雌で神経細胞の空胞変性、英語では確か「neuronal vacuolation」と書いてあるのですが、細かいですが、脳と神経細胞で同じことを指していると思うのですが、上の 38 行目の方を神経細胞という表現にしておいたほうがいいのではないかと。子細な点ですが御検討ください。

○三森座長 よろしいでしょうか。38 行目の脳は神経細胞ということですか。それでよろしいでしょうか。

それ以外ございますか。

それと、19 ページの 5 行目から、ラット 93 週間の慢性毒性/発がん性併合試験がございますが、

これは前回の御審議と内容的には変わっていないということでありまして、以上のことから、最も感受性の高いパラメータとして、93 週間の慢性毒性/発がん性併合試験におけるコリンエステラーゼ阻害がみられ、これを根拠に無作用量は 0.05 mg/kg 体重/日としたということです。公比が 20 と開いている 1 mg/kg 体重/日からは有意な減少があったということでございます。

これを補てんするために、先ほどの 14 ページの 2 行目からの、4 週間の亜急性毒性試験（マウス）データを補完的に使用しようということだと思いますが、先ほどの御議論に戻りますと、14 ページの 2 行目からですが、混餌投与量が 0、0.05、0.1、0.5 mg/kg 体重/日と 4 行目に書いてございます。しかし、actual intake が EPA では 0.027 という値を出していますが、最終的には EPA はこの試験の NOAEL は 0.05 mg/kg 体重/日ということで記載しているという事務局の説明です。

したがって、この 0.5、0.1 mg/kg 体重/日の混餌投与量において、コリンエステラーゼ阻害が実際 4 週間の試験であり、その下の用量の 0.05 mg/kg 体重/日ではなかったということにとどめてあります。先ほどの慢性毒性併合試験の 1 mg/kg 体重/日でもコリンエステラーゼ阻害がありましたが、その下のデータがなかったわけです。今の 4 週間の亜急性毒性試験データを考慮することによって、0.1 mg/kg 体重/日まではコリンエステラーゼ阻害があるので、その下の用量、それを NOAEL にとったらどうかということです。そんな形の整理でよろしいでしょうか。14 ページのマウスの試験、さらにメーカーに実質摂取量を聞いてみても答えが返ってこないと思われるということでございますので、これ以上議論しましても先に進めませんので、混餌投与量という形でその値、0.05 と 0.1 と 0.5 mg/kg 体重/日の値の記載にとどめておくということでよろしいでしょうか。

御異論がないようでしたらば、そのような形にさせていただきます。

ここまでで何か御質問、コメントがありましたらお願いいたします。

はい、どうぞ。

○石川（さ）専門委員 すみません、少し話を戻してしまうのですが、先ほどのオクソンの話について、資料を見ておりましたら構造が載っています。プロペタンホスそのものではなく、考えられる分解産物としての活性がここに記載されているように見えるのですが、そうすると、先ほどの資料で、評価書の 13 ページの（5）というところですが、オクソン体の活性として併記していいものかと少し思ったのです。

○三森座長 それについて御議論いただきたいと思いますが、頭金先生、いかがでしょうか。

○頭金専門委員 化学構造が違うということは、違う物質の評価ということになると思います。

○石川（さ）専門委員 参考資料の 39 ページに、オクソン体という略称がついて、プロペタンホスとは一部違って、リンに直接結合した硫黄が酸素に変わった形の構造が載っています。この構造

がオクソン体と呼ばれる部分だと思えます。これについて恐らく EMEA の評価書に書いてあって、この後に、これは考えられる分解産物であるが、すぐ下に全く検出できずということなので、恐らく混在するものとして調べてみて、コリンエステラーゼの活性を測ってみた結果というのが、恐らく EMEA の評価書に記載されているのではないかと思います。そうすると、それ以外、オクソン体以外の不純物に関してのデータは特に要らないというところにつながるのかなと思ったのです。

○三森座長 そうすると、石川先生、13 ページの 23 行目の、*in vitro* の試験については、これはあくまでもオクソン体のプロペタンホスについての神経毒性を見ているということですね。

○石川（さ）専門委員 はい、そのように読み取れます。

○三森座長 今の参考資料の 39 ページをみますと、1 番から 7 番までありますよね。そのうちの……

○石川（さ）専門委員 このうちの 7 番です。

○三森座長 7 番だけを見ているということですね。

○石川（さ）専門委員 そうしたことだと思います。

○三森座長 これすべて含まれているということになりますか。

○石川（さ）専門委員 資料 11 ページの EMEA の 11 番のもともとの項目に戻ってみますと、前半部分はプロペタンホスの話をしているのですが、11 番の 3 つ目のセクションはになってきたところで、恐らく不純物として考え得るそれぞれのエナンチオマーと、それからプロペタンホスオクソンのそれぞれのエナンチオマーとラセミ体について調べてみた結果というのが、この 3 つ目のセクションになると思います。したがって、その結果、強力なコリンエステラーゼ阻害活性が認められたと載っているのではないかなと思うのです。

○三森座長 そうしますと、この記載自身をこのまま残しておく、オクソン体だけの記載のような形になってしまうということですね。

○石川（さ）専門委員 そうです。

○三森座長 本来であれば全部含めた形で書くべきだということになりますね。

○石川（さ）専門委員 そうですね、前からの続きとして独立させないほうがいいのではないかなと思うのです。

○三森座長 事務局、いかがですか。

○関谷課長補佐 そうしますと、今回、(5) に独立させてしまったのですが、どこに入れたら一番よろしいでしょうか。

○山手専門委員 いいのでしょうか。一般的な亜急性毒性試験の流れの中に、突然この神経毒性試験の *in vitro* が入っていますし、確かにそういう意味では検体そのものの評価ではないということ

考えると、その他として一番最後に載せておくぐらいでいいのではないのでしょうか。そういう扱いはできないのでしょうか。

○三森座長 いかがですか。

○関谷課長補佐 できると思います。

○三森座長 石川先生、いかがですか。そんな形でその他のほうに入れてしまうということによいのですか。

○石川（さ）専門委員 参考のデータとして載せる。

○三森座長 参考のデータという形でつけておく。（5）という形で、急性毒性の中に入れなくてということになりますと、項目分けはどこになるのですか。その他になると。慢性毒性試験の前あたりですか。

○関谷課長補佐 もし、例えば参考として書かせていただくことで大丈夫であれば、場所的には今のところで、最後に少し総括的なことが書いてございまして、13 ページの 38 行目から、これは EMEA の記載を持ってきているのですが、以上のことからというようなことで書いてあるのですね。そことも関係して、そこは切り離して書いてしまっているのかどうかということと、他でじっくりいかない場合には、ここの（5）神経毒性試験を参考データとして、オクソン体の *in vitro* の試験ということで、場所自体はここでも構わないのでしょうか。いかがでしょうか。

○三森座長 （5）として神経毒性試験の *in vitro*、そこに参考という形にして、問題なければ 38 行目の「以上の（3）から（5）」という（5）はもう入れないということになりますか。（4）までということですか。遅発性の神経障害を誘起しないことが示唆された、これが結論ですね。これがわかるような形で、（5）の続きのような形にとられないように記載すればいいと思うのですが。

○関谷課長補佐 そうしましたら、その（4）急性遅発性神経毒性（ラット及び鶏）の最後に、このプロペタンホスは遅発性神経障害を誘起しないことが示唆されたという記載を、この 13 ページの 20 行目の次に入れさせていただいて、1 行あけてですね。その下に、参考試験としてそのオクソン体の *in vitro* の試験という項目を入れさせていただくというようなことでいいのでしょうか。

○三森座長 いかがでしょうか。石川先生、よろしいですか。

○石川（さ）専門委員 はい、オクソン体の試験結果であるということがきちんと明記されていれば結構かと思います。

○三森座長 山手先生、よろしいですか。

○山手専門委員 はい。

○三森座長 では、そのような形にさせていただきます。

ほか、よろしければ……

○山手専門委員 すみません、こだわりますが、先ほどマウスの 4 週間急性毒性試験、ADI 設定の補完試験なのですが、基本的にガイドラインの内容、血液生化学的検査や病理組織学的検査が実施されていないので、参考試験ということで理解していいのですね。あくまで一つの成立した試験とするわけではなくて、参考試験として置いておいて、さらに ADI の補完データとしては十分使えるという。そういう理解でさせていただきます。

○三森座長 そういう形でよろしいですか。

○小川専門委員 試験として確実に成立しているものではないという意味合いでは、参考にしたほうが。今回、(6) の 6 カ月間亜急性毒性試験のイヌのデータも含めて、NOAEL は 0.05 あるいは 0.06 mg/kg 体重/日のあたりであるというのが妥当であるということも言えてきているとは思いますが、この 4 週間のマウスの試験というのがやはり少しわかりにくい部分というか、確実なデータがそろっていない試験であるということで、参考試験とするほうがいいのかというように私も思います。

○三森座長 事務局に伺いますが、参考試験にした場合、この評価書案の 24 ページの食品健康影響評価の文言が載っておりますね。22 行目から 24 行目にその 4 週間のデータのことが載っておりますが、参考試験もこのような形で文言をつけ加えるということに問題はないですか。

○関谷課長補佐 通常ですと、やはり参考データを評価に用いていないということなのですが、例えばこちらにも、いろいろな検査が行われていない試験であるが、ということ、評価のほうにも入れて、参考データではあるが、こういった知見も得られているというようなことを書くことで、必ずしもだめということではないかなと思います。整理の仕方によるかなと思います。

○三森座長 わかりました。そうしましたら、山手先生が今御指摘された、14 ページのマウスの 4 週間の亜急性毒性試験については、参考という形にさせていただいて、最後の食品健康影響評価で、参考のデータであるけれどもというただし書きを入れた形で、この 4 週間のコリンエステラーゼ阻害のデータを活用するというにさせていただきたいと思います。山手先生、よろしいですか。

ではそのような形にさせていただいて、続きまして 19 ページに入りますか。生殖発生毒性試験からになります。事務局、説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 19 ページの 16 行目から、生殖発生毒性試験です。これは前回の専門調査会では時間がなかったということでご審議いただかなかったので、初めてということになります。

具体的には、またこちらの試験についても追加資料に基づいて、前回の評価書案から事務局のほうで追記させていただきまして、事前に寺本先生と渡邊先生に二重線の下線あるいは二重線の取り

消し線のところを修文いただいたところでございます。一重線は事務局で追記させていただいたところですので。

まず、2 世代繁殖試験でございますが、こちらやはりコリンエステラーゼ阻害について測っておりますので、とりあえずは事務局のほうで、この網かけの部分にはなりますが、血漿等についての記載を追記させていただきました。ただ、取り扱い方針に合わないものに関しては、この網かけの部分について削除させていただきたいと考えております。

この試験では 30 ppm 以上群で体重増加の抑制、低下が見られたというようなことが母動物で出ております。また、27 行目からは、脳のコリンエステラーゼ活性についての阻害が 30 ppm 以上群で F₀の雌あるいは F₁の雄で、1 つは 19.7%なので、これは 20%未満ということになりますが、それらのコリンエステラーゼ阻害のデータもございます。

こちらで 31 行目のほうに、30 ppm 以上群で矮小児数が用量相関的に増加したというもの、それから、F₂児動物において 4 及び、これは間があいているのですが、4 と 75 ppm の投与群で同腹児数の減少というものが記載はされておりますので、これらを毒性として取り扱うかどうかというところについて御意見をいただければと思いますが、今のところは毒性ととっていないという案になっております。

したがって、結論としては 20 ページの上でございますが、親動物は先ほどの体重への影響がございました。また、コリンエステラーゼの阻害がございましたので 4 ppm、児動物に関しては 30 ppm という案にさせていただいております。

それから、6 行目からは発生毒性試験ということで、試験名を修正しております。

こちらに関しては、最高用量の母動物のほうでは 3 mg/kg 体重/日の投与群で、嗜眠と眼球突出、痙攣が見られております。また体重増加量は 6 mg/kg 体重/日で有意に低下したということで、体重には影響がなかったということで、母動物に対しては 1.5 mg/kg 体重/日、胎児に対しては最高用量の 6 mg/kg 体重/日という NOAEL になっております。

次の試験に関しても、試験名を先生から修正をいただいておりますが、器官形成期投与試験ということで、Seg II の試験です。

大幅に修正をさせていただいておりますが、試験設計について修文をいただいております。また、母動物に関しても影響がなかったというようなこと、あるいは児動物に関しても影響がないということで、母動物、胎児両方に関して、21 ページで、結論としては最高用量の 2 mg/kg 体重/日が NOAEL ということで、結論がされております。

続きまして、こちら試験名を修文させていただきましたが、妊娠前、妊娠初期投与試験ということで、ラットで行われております。こちらに関しましても、特に影響が出ていないということでご

ざいます。

こちらに関しては、寺本先生と渡邊先生から修正をいただいて、現在の記載内容では削除されているのですが、24 行目の背景データについてメーカーに詳細を確認したのですが、どうも詳しくわからないというようなことでもございました。結果的には修文をいただいて、この記載は消えております。こちらについても最高用量が NOAEL ということになっております。

続いて、周産期及び授乳期投与試験、ラット、SegIII ということで、こちらに関しては、22 ページに結論が出ておりますが、こちらにも影響が出ておりませんで、母動物、胎児に対して最高用量である 2 mg/kg 体重/日が NOAEL とされております。

次の 22 ページの 17 行目からの試験に関しては、26 行目からのウサギの試験と同一というように考えられるので、寺本先生と渡邊先生に削除をいただいております。26 行目からのウサギの試験について修正をしていただいております。

こちらに関しましては、黄体数、着床数等については関連した影響はなかったということで、次のページに移りますが、母動物では 8 mg/kg 体重/日で体重増加量の減少が見られているということで、1 つ下の 4 mg/kg 体重/日が NOAEL になっております。胎児に関しては、最高用量の 8 mg/kg 体重/日が NOAEL というようになっております。

寺本先生、渡邊先生から、23 ページの 16 行目以降、EPA と EMEA の解釈がこの試験について違いますので、これについてまとめていただいております。コメントとして不要かもしれませんということで御指摘をいただいております。EPA と EMEA では若干異なっております、EMEA では吸収率の有意な上昇というようなことで記載されておりますが、メーカーから提出されてきた試験成績報告書から見ますと、この本文のほうで書いたこの案のほうですね、専門調査会の案のほうの 13 行目、14 行目で結論としてよろしいのではないかなと事務局としては考えておりますので、ここの 16 行目以降に関しては特に記載をしておく必要はないのかなと考えておりますので、ここについて御議論いただければと思います。

それから、23 ページの 27 行目から薬理的試験、まずウサギの皮膚刺激性試験ということで行われております。こちらはプロペタンホスの皮膚に対する刺激性はないと評価されております。

また、もう一つウサギの試験ございますが、こちらでは脳のコリンエステラーゼ活性は測っていないが、血漿と赤血球のコリンエステラーゼ活性を測っているというものですが、最終的には 24 ページの上にあります、結論は出せなかったというような記載になっております。

こちらが、申しわけございません、先ほど 1 枚紙を配らせていただいたほうに移ります。抜けておりますももとの 24 ページということになります。申しわけございません。こちらの報告書の 1 行目から、前ページからの続きで「書の不一致のため」というところですが、NOAEL に関す

る結論は出せなかったということです。それから、7行目、ウサギの眼粘膜刺激性試験、こちらについては刺激性はないと評価をされております。また、モルモットの皮膚感作性の試験、こちらに関しては Maximization 法でプロペタンホスの皮膚感作性の有無が検討されておりますが、感作性は認められるものの、マラチオンと比較をしておりますが、それに比べれば低い値だったというようなデータになっております。

28 行目からヒトに関する知見ということで、プロペタンホスのヒトの中毒が疑われる症例があるということですが、公表論文によると、最終的に結論づけられるようなものではないというようなことで、推定暴露量の指摘もないというようなことです。

また、羊の浸漬液というディッピングの製剤がございますが、そういった作業をする人、あるいは製造工場の労働者のコリンエステラーゼ測定も提供されているということですが、いわゆる NOAEL の結論を導くことはできなかったということが記載されております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。生殖発生毒性から薬理試験まで説明がございましたが、19 ページの生殖発生毒性試験、2 世代繁殖試験から入りたいと思います。

まず、19 ページの 17 行目からの (1)、2 世代繁殖試験ですが、事務局の先ほどの説明によりますと、網かけの部分については、血漿のコリンエステラーゼ阻害は評価に用いないということです。それと、20 %以下のものについても削除しているということで、その網かけの部分は削除したいということです。

それで、20 ページの 4 行目に本試験における NOAEL が載っておりますが、児動物に対して 30 ppm と考えられたということになっておりますが、御議論いただきたいのは 19 ページの 31 行目ですね。F₁ 児動物では 30 ppm 以上群で矮小児数が用量相関的に増加したということです。その次の F₂ 児動物において 4 及び 75 ppm 投与群で、同腹児数の減少があったということですね。これは毒性とはとらないということで、20 ページの 4 行目に児動物の NOAEL は 30 ppm となっているということですが、これについて御議論いただきたいということがございます。御専門の寺本先生、渡邊先生のほうから御意見いただけますでしょうか。

○寺本専門委員 すみません、最初にお断りしないといけないのですが、前回と大幅に状況が変わってきました。というのは、メーカーさんのほうからデータが追加されまして、それを見ますと、生殖発生毒性に関する試験報告書そのものが送られてきたのですね。その内容はラットの 3 節試験とウサギの発生毒性試験。要するに、生殖発生毒性に関するフルデータが一応そろったという状況に変わりました。

したがって、私のほうから事務局にお伝えするのが少し細かくお伝えし切れなかったものですか

ら、ここの部分は残ってしまった格好になっていますが、基本的にそういうことであれば、データとしては 78 年、9 年ごろの非常に古いデータですが、一応は評価できるのではないかと。数値も得られますので評価できるのではないかとということで考えますと、そちらの報告書に基づいた本調査会の評価というものを書いていくべきではないのかなと。もしそれをするのであれば、EPA とか EMEA の評価書については言及する必要はないのではないのかなというように思いまして、実は時間的な余裕もなかったものですから、3 節試験とウサギの発生毒性試験のその 4 本の試験について、概要を大急ぎで取りまとめてここに書いたというような状況です。

したがって、申しわけございませんが、19 ページのこの (1) の 2 世代繁殖試験、EPA のこれ概要ですね。これについては細かく検討ができておりません。考えとしては (1) の 2 世代繁殖試験と、それからその次の (2) のラットの発生毒性試験ですね、これも EPA と EMEA の概要から取ってきたということですので、どちらももう削除してしまっているのではないのかなというように思います。いかがでしょうか。

○三森座長 ありがとうございます。

今、寺本先生から御説明がありましたように、19 ページの 17 行目からの (1) の 2 世代繁殖試験とその次の 20 ページの 6 行目、(2) の催奇形性発生毒性試験のラット①、は EPA あるいは EMEA の概要から持ってきたものであって、その後の 20 ページの 18 行目からの (3) からですね、これが第 1 から第 3 節までのフルパッケージのデータがあるということです。さらにはウサギの発生毒性試験のデータもあるということで、寺本先生としては、EPA あるいは EMEA の概要から持ってきた (1)、(2) の試験については削除してもよろしいのではないかとということでございます。そういう御提案ですが、いかがでしょうか。渡邊先生。

○渡邊専門委員 この件に関しまして、あらかじめ私どもも御連絡いたしました。私も今の考え方で了解しておりますので、EPA と EMEA の概要の部分に関しては削除してもよろしいと思っております。

○三森座長 よろしいでしょうか。8. 生殖発生毒性試験については、フルデータパッケージがあるということですので、そちらで十分評価ができるということですので、本専門調査会としては EPA の概要、あるいは EMEA の概要は今回は使用しないということです。したがって、19 ページの 17 行目から 20 ページの 17 行目までについては削除ということにさせていただきます。いろいろな疑問点がありましたが、これで払拭できますので、そのような方向性で評価させていただきたいと思っております。

したがって、本専門調査会としては、20 ページの 18 行目の器官形成期投与試験である、Seg II から御議論いただくということになります。まず、おまとめいただいた寺本先生と渡邊先

生からコメントなどありましたらお願いいたします。

○寺本専門委員 初めに、(3)の器官形成期投与試験、Seg IIの試験ですが、これの一番最後の結論で、21 ページの上 4 行、5 行のあたりに結論が書かれているのですが、これの一番最後に、これは器官形成期投与試験ということで、いわゆるラットの発生毒性試験に相当しますので、結論として催奇形性は見られなかったということを追記したいというふうに思います。

それから、あとは同じ 21 ページの(5)の周産期及び授乳期投与試験ですが、これのラットの説明で、22～23 匹ですが、これ雌だけを使っていますので、雌を追記していただきたい。

それから、あと 23 ページの 16 行から 25 行までの EPA と EMEA の評価に関しては、もう削除してよろしいかというように思います。

私からはとりあえず以上です。

○三森座長 ありがとうございます。渡邊先生いかがでしょうか。

○渡邊専門委員 今の内容で結構です。そのほか特にございません。

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、事務局、先ほどの御指摘に従って、21 ページの 5 行目の後に催奇形性がないという文言を追記するということですね。

○関谷課長補佐 はい、わかりました。

○寺本専門委員 もう一つ、この 3 から 6 までの順番ですが、並べ方を、3 節試験の Seg II が一番先頭に来ていますが、順番からいくと Seg I、III、それから II という、それからウサギの発生毒性、そういう並べ方に変えていただいたほうが読みやすいかなと思います。

○三森座長 事務局、よろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 修正させていただきます。

○三森座長 では、そのように順番を変えるということにさせていただきます。

それ以外、生殖発生毒性のところ、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

なければ、23 ページの 27 行目から、薬理的試験でございます。ここについて何か御質問、コメントなどございますか。23 ページの次が抜けていまして、本日 1 枚紙で配られた 24 ページになるということですね。それで 24 ページの一番下までということですが、特段コメントございませんでしょうか。

ないようでしたら、食品健康影響評価に入りたいと思います。事務局、説明をお願いします。

○関谷課長補佐 そうしましたら、この 1 枚紙の 24 ページの 35 行目から、食品健康影響評価になります。

まず、EMEA での評価について記載しております。

EMEA では変異原性が陰性結果であること、また適切に管理されたマウスの試験において発がん性が見られなかったことを考慮して、発がん性についてはないということに結論されております。

3 種類の動物を用いて実施された試験において、コリンエステラーゼ活性阻害に関する NOAEL が決定されているということで、最も低い NOAEL は、先ほどのマウスの 93 週間の慢性毒性/発がん性併合試験ということでの血漿、EMEA の場合は血漿も含めていますが、脳、血漿及び赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害に基づく NOAEL は 0.05 mg/kg 体重/日であるということで、安全係数としては 100 を適用して、ADI が 0.0005 mg/kg 体重/日としております。これが EMEA の評価でございます。

本調査会としての食品健康影響評価について、2 で記載させていただいております。

プロペタンホスは遺伝毒性の結果から、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられること、また、発がん性試験において発がん性は認められていないということで、ADI を設定することが可能であると判断されたとしています。

各種毒性試験の結果から、プロペタンホスの投与による毒性は、主に有機リン化合物の特徴としてのコリンエステラーゼ活性阻害であり、マウス、ラット及びイヌを用いた試験においてコリンエステラーゼ活性阻害の NOAEL が得られている。また、ラット及び鶏を用いた試験において、遅発性神経毒性は認められなかったとしています。

20 行目に飛びますが、最も低い NOAEL は、マウスを用いた 93 週間の試験における、赤血球及び脳のコリンエステラーゼ阻害 20 %以上を指標とした NOAEL は 0.05 mg/kg 体重/日であったと。この試験における LOAEL は、赤血球及び脳のコリンエステラーゼ阻害 20 %以上に見られた用量である 1.0 mg/kg 体重/日であったと。

一方、ここで先ほどの 4 週間のことについて言及しておりますが、先ほどの御議論でいきますと、参考データではあるがというような文言を入れさせていただければと思いますが、一方、参考データではあるが、マウスを用いた 4 週間の亜急性毒性試験では脳のコリンエステラーゼ活性の 20 %以上の阻害が、0.1 mg/kg 体重/日投与群の雌で認められ、0.05 mg/kg 体重/日投与群では認められなかったという事実も述べております。

これらのことから、ADI の設定に当たっては、マウスを用いた 93 週間の慢性毒性/発がん性併合試験です、「合併」となっております、すみません、併合試験の NOAEL 0.05 mg/kg 体重/日に安全係数として種差 10、個体差 10 の 100 を適用し、ADI を 0.0005 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えられたと、そのような結論にさせていただいております。

そこで切れてしまっておりますが、元の資料 2 のほうで見ていただきますと、25 ページに「以上より」ということで、プロペタンホスの食品健康影響評価については、先ほどの ADI、ここに

記載するというところで、単位が μg になっておりますが、 0.0005 mg/kg 体重/日という結論の案としております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。事務局より食品健康影響評価についての説明がございましたが、何か御質問、コメントなどがありましたらお願いいたします。

先ほどからマウスの 4 週間の亜急性毒性試験、これは参考資料ということで使わせていただいて、25 ページの 22 行目、23 行目、24 行目の言葉を追加したということです。あくまでも 93 週間のマウスの慢性毒性試験のデータの補完ということでこの文面を入れたということですが、これについて御議論いただけますか。参考データではあるけれどもという形で、この文言を入れた上で ADI 設定に持っていくという方向性でいきたいということでございます。

○山手専門委員 1 点いいでしょうか。EMEA で「 0.0005 mg/kg 体重/日」ということで載っていますが、「 0.030mg /ヒト」と記載されていますよね。これはこの委員会の評価書としては、EMEA そのものを載せているという意味では載せてもいいのですが、何か少し整合性という上では載せなくてもいいかなと思っているのですが、いかがなものでしょう。25 の 3 行目ですね。

○関谷課長補佐 原文に「 0.0005 mg/kg bw 」の括弧書きで、i.e.として「 0.03 mg/ person 」と書いてあるのですが、必ずしも載せなくても、言いかえているというだけだと思いますので、60 kg 体重で換算をしてですね。

○山手専門委員 もしこれがあるようでしたら、この委員会の評価書にもこれがないというのを異質に思う方がおられないかなというだけのこの意見です。

○三森座長 今まで載せてないでしょう。

○関谷課長補佐 当委員会では載せてないです。

○三森座長 そうですね。EMEA ではすべてヒトに対する 60 kg 体重換算で載っていましたか。今までほかの EMEA の評価書では。

○関谷課長補佐 必ずでもないとは思いますが、こちらで引用したときに必ず書いているかというのと、書いていないと思います。

○三森座長 それでは削除しましょうか。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 それ以外いかがでしょうか。

特段コメントがないようでしたら、これまでの審議をもとに、本剤に係る評価をまとめたいと思いますが、よろしいですか。

それでは、報告書の文言に修正がございましたが、プロペタンホスに係る食品影響調査については、

動物用医薬品専門調査会について審議を行った結果、プロペタンホスの食品健康影響評価については、ADI として 0.0005 mg/kg 体重/日を採用することが適当と考えられるということで、資料 2 をもとにいたしまして報告書を取りまとめたいと思います。専門委員の先生方におかれましては、必要に応じまして御意見を賜る場合もあるかと思いますが、そのときはよろしくお願いいたします。

事務局、作業をお願いいたします。

○関谷課長補佐 そうしましたら、本日御審議の中で御意見いただいた内容につきましては、事務局で内容を修正して、各委員の先生方に御確認をいただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

本案については委員会に報告後、意見、情報募集の手続をいたします。意見募集で寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じてまた改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 その他ございますか。事務局から何か。どうぞ。

○寺本専門委員 評価書案の 26 ページですが、表 6 で NOAEL がまとめられた表がありますが、生殖発生毒性の部分について、ここまで少し手が回りませんでしたので、事務局で申しわけないですが直していただければ。

○関谷課長補佐 はい、わかりました。すみません。

○三森座長 よろしく申し上げます。

その他ございますか。

○石川（さ）専門委員 今回 EMEA に確認していただいて、トランス体であるというように文言を修正していただいているのですが、5 ページのところ、もう一度確認していただきたいのです。今回は、シス体とかトランス体という表現を使っているのですが、EMEA からの回答だと活性体は E 体であるというような文言があります。構造から考えると、一般的にはこの構造にシス、トランスを使うと齟齬がある可能性があるのですが、差し支えなければ、30 行目のシス及びトランス体というところは、E 体及び Z 体というようにしていただいて、すぐ下の 31 ページのトランス体は E 体というように明記されたほうがいいかと思いました。

あとは 32 行目にオキソ酸という言葉がありますので、ここはプロペタンホスのオクソン体という形で修正していただいた方がよいと思います。幾つか関連しているところがありますが、その方が明らかな記載になると思ったのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 頭金先生もいかがですか。今のコメントに対しては。

○頭金専門委員 化学構造のところはよくわかりませんが、オクソン体については先ほど議論がありましたように、別な物質の評価と、つまり不純物の評価ということですので、それは統一して記

述するべきだと思います。

○三森座長 そうしましたら、事務局のほうで、今の石川先生の御指摘に従って、文言を修正していただけますか。

○関谷課長補佐 E 体ということで、関連するところが後ろのほうにも少しありますので、先生に御相談させていただきながら修正したいと思います。

○三森座長 そのほか、このプロペタンホスで何かございますか。

ないようでしたら、その他に入りますが、事務局から何かございますか。

○関谷課長補佐 特にございませんが、次回の調査会の予定でございますが、次回が 9 月 28 日の水曜日の午前中を予定しております。また改めて御連絡いたします。よろしく願いいたします。

○三森座長 次回は 9 月 28 日の午前ということですね。よろしく願いいたします。

これで本日の議事はすべて終了いたしました。最後に専門委員の皆様から、これまでについて、何か御発言ございますでしょうか。全般を通じて結構でございますが、何かありましたら。

ないようでございますので、以上をもちまして閉会といたします。御協力ありがとうございました。

(了)