

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

## 第51回会合議事録

1. 日時 平成27年12月9日（水） 14:00～16:37

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) 農薬（プロフェノホス）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

上路座長、赤池座長代理、相磯専門委員、浅野専門委員、清家専門委員、林専門委員、藤本専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、吉田委員、吉田委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、濱砂専門官、清水技術参与、山原専門職、齋藤係長、賀登係長、小牟田専門職、小田嶋係員、楠井係員

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 プロフェノホス農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第51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専門委員の先生方7名に御出席いただいております。平塚先生は御出席の御予定をいただいていたのですが、今日体調を悪くされたという御連絡を

いただきまして、御欠席となりました。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を上路座長にお願いしたいと思います。

○上路座長

それでは、議事に入りたいと思います。本日の議題は、プロフェノホスの食品健康影響評価です。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしく申し上げます。

事務局のほうから、資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿。

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2 プロフェノホス農薬評価書案（案）。

資料3 論点整理ペーパー。

机上配布資料といたしまして、A3の1枚の資料になりますけれども、各試験で認められましたコリンエステラーゼ阻害の状況を一覧表でまとめさせていただきました。

資料については以上でございます。不足等がございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○上路座長

続きまして、事務局のほうから「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づく専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告してください。

○横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○上路座長

それでは、提出いただいた確認書については相違ございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○上路座長

それでは、先ほど申しましたように、プロフェノホスの食品健康影響評価について始めたいと思います。経緯も含めまして、事務局のほうから御説明願いたいと思います。

○横山課長補佐

すみません。今日の進め方なのですけれども、今日上路座長が御都合により4時20分に退席されるとのことで、その後は赤池座長代理に引き継いでいただける旨の御了解をいただいておりますので、よろしく願いいたします。

○山原専門職

それでは、資料2をお手元に御準備ください。プロフェノホス評価書（案）につきまして、御審議をお願いいたします。

4ページ、審議の経緯でございます。本剤は1986年4月に初回農薬登録がなされております。2013年3月に厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請がございました。また、インポートトレランス設定の要請に関連いたしまして、2015年10月にも食品健康影響評価について要請があったものでございます。

7ページの要約につきましては、審議結果に合わせて修正をさせていただきます。

8ページを御覧ください。26行目に構造式をお示ししております。

9ページの7. 開発の経緯でございます。プロフェノホスはチバガイギー社により開発された有機リン系殺虫剤でございます。国内では1986年に初回農薬登録されておまして、海外ではオーストラリア、中国、アメリカなどで登録がなされているようでございます。

10ページのII. 安全性に係る試験の概要でございます。

1. 動物体内運命試験でございますが、全体を通しまして、山崎先生より、特段のコメントはありませんと御連絡をいただいております。

ラットの試験でございます。こちらの試験は4つの試験群で実施をされておまして、それぞれの試験条件を表1にお示ししております。血漿中の薬物動態学的パラメータにつきましては、11ページの表2でございます。低用量群で $T_{max}$ が雌雄で5分、高用量で約15分という結果でございます。

b. 吸収率につきましては、11ページの7～9行目でございます。尿及び糞中排泄試験における投与後48時間の尿中の放射能からプロフェノホスの吸収率は雄で少なくとも80.8%、雌で少なくとも88.9%と考えられたという結果でございます。

②分布につきましては、試験群I、III、IVで実施をされております。表3に結果をまとめております。篠原先生より、表3の投与72時間後、試験群IIIの結果につきまして、御修正をいただいております。

13ページのb. 分布②（全身オートラジオグラフィー）の結果でございます。放射能濃度は投与15分後に消化管を除き腎臓、肝臓及び血液で高濃度を示し、投与4時間後以降経時的に減少したという結果でございます。

③代謝の試験でございます。試験群II、III、IVにおきまして、代謝物の同定・定量試験が実施されております。尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表4に示しております。尿中にB、C、G、Hが認められるという結果でございます。

ラットにおけるプロフェノホスの主要代謝経路につきましては、13ページの21～23行目でございます。チオリン酸エステルの加水分解及び脱リン酸化による代謝物Eの生成並び

にそれに続く硫酸またはグルクロン酸抱合による代謝物GまたはHの生成と考えられたとしております。

14ページ、平塚先生から抄録の誤記について御指摘がございました。この点、申請者にお伝えして、適切に修正がなされるものと聞いております。

14ページ、続きまして、④排泄の試験でございます。試験群Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳにおいて、a. 尿及び糞中排泄が検討されております。各試験群の尿、糞及び呼気中排泄率は表5のとおりでございます。投与後48時間までの尿及び糞中への排泄量については、いずれの試験群においても96%**TAR**以上で、主に尿中に排泄されております。また、呼気中への排泄も認められております。性差は見られなかったという結果でございます。

16ページb. 胆汁中排泄の試験でございます。試験群Ⅲにおいて検討されておまして、結果といたしましては6行目、プロフェノホスは主に尿中に排泄されたとしております。

本剤、親化合物だけではなく、代謝物I、こちらは植物で認められる代謝物でございます。ラットでも認められました代謝物Eのグルコースの抱合体でございますが、こちらについても排泄試験が検討されております。

結果といたしましては、14行目でございます。代謝物として、E、G、Hがそれぞれ尿中に認められたという結果でございます。このことにつきまして、平塚先生から御質問をいただいております。

17ページでございます。代謝物Iがβ-グルクロニダーゼによって加水分解を受けて代謝物Eが生成するかどうか。②といたしまして、プロフェノホスの単回経口投与のときとは異なり、代謝物Iを単回経口投与した場合において、尿中の代謝物のHとGの量が逆転している理由について教えてくださいということ。③につきましては、代謝物Iから代謝物GとHの生成経路について教えてくださいと、3点御質問をいただきました。

申請者の回答が17～18ページにかけましてございますが、①につきましては、代謝物Eに変換するという回答。②と③につきましては、詳細はわからなかったという回答をいただいております。

18ページの2行目以降(3)泌乳ヤギ①の試験でございます。まず1本目の試験でございますが、結果といたしましては6行目です。投与放射能は尿に85.0%**TAR**認められた。また、肝臓中には代謝物Eの抱合体が72.1%**TRR**認められ、尿中では代謝物E、代謝物Gがそれぞれ認められたという結果でございます。

19ページ(4)泌乳ヤギ②の試験、2本目でございます。こちらは先ほどと比べて高用量で実施されたものでございます。結果といたしまして、5行目でございます。70.9%**TAR**が尿及び糞に排泄された。尿、乳及び各組織中の代謝物につきましては、表7でお示ししております。

泌乳ヤギにおける代謝経路はラットと同様であったとしております。この表7につきまして、平塚先生からコメントをいただいております。腎臓では、代謝物Eとその抱合体であるHとGが共に検出されているが、肝臓ではEとHは検出されているものの、Gは検出さ

れていない。その理由について教えてくださいということでございました。

申請者の回答を19～20ページにかけまして、お示ししておりますが、結論といたしましては、理由はわかりませんでしたということでございます。

20ページの(5)産卵鶏の試験でございます。結果といたしましては7～8行目、排泄物中に93.3%TAR、88.5%TARがそれぞれ認められております。卵、組織及び排泄物中の代謝物につきましては、表8でお示ししております。産卵鶏における代謝経路はラットと同様であったという試験でございます。

動物体内運命試験につきましては以上でございます。

○上路座長

ありがとうございました。

動物の先生方が御欠席ということですが、篠原先生の御指摘のところは事務局のほうで直していただき、それにのっとって表3も整理をしていただいたということになります。平塚先生からいただいたコメントに対して、申請者側からデータを出していただいております。これについて、ある部分はきちんと回答できるし、ある部分はデータだけを出して、必ずしも十分な理由とかは不明であるというような回答をいただいているのですけれども、これに関しては平塚先生にこの回答でいいかどうかということをお確認願いたいということです。このことが後の審議に直接関係しているかについては、今の段階では大丈夫かなと思っておりますので、一応そこだけを確認いただきたいと思います。

全体を通しまして、動物代謝のところでお質問等はございますでしょうか。

○山添委員

平塚先生が難しい質問をされているのですが、これは単純にグルクロン酸抱合と硫酸抱合のキャパシティーの差が出ていて、代謝物を投与したときにすぐ抱合できるのが、大量に投与されているので、硫酸抱合が飽和してしまっていてグルクロン酸抱合が上がるので、グルクロン酸抱合の率が高くなっていて、未変化体を通したときは一旦、血中に全身に入ってから戻ってきますので、そのときは親和性のほうが効いてきて、硫酸抱合体のほうが排泄は早い。ただ、それだけの理由です。

○上路座長

どうもありがとうございます。植物代謝のほうもかなり抱合体ができていますが、水酸化されて、そこに抱合体をつくりやすいのかなと思えました。

では、平塚先生には、今の山添先生からの御回答も参考にしながら返していただければと思います。あとは全体でよろしいでしょうか。

それでは、植物のほうをお願いいたします。

○山原専門職

21ページの3行目以降2. 植物体内運命試験でございます。

(1)メキャベツの試験でございます。収穫期における茎葉及び可食部の残留放射能及び代謝物は表9にお示ししております。抽出画分中の放射能の主要成分は代謝物E。代謝

物Eのグルコース配糖体である代謝物Iとゲンチオビオース配糖体と推定された代謝物Kが茎葉に10%TRRを超えて認められております。

22ページ（2）トマトの試験でございます。各採取時における総残留放射能は表10に、各採取時における試料中の代謝物は表11にお示ししております。未変化のプロフェノホスは果実で処理14日後に63.4%TRRが検出されております。処理7日及び14日後において、果実におきまして、10%TRRを超える代謝物は認められませんでした。トマトの葉では、主要な代謝物はE及びKであり、それぞれ最大で19.6%TRR、24.2%TRR認められております。

また、この試験は4行目、10行目、12行目、それぞれ上路先生、清家先生から御修文をいただいております。ありがとうございます。

23ページ、わたの試験でございます。

まず（3）わた①の試験です。各試料における総残留放射能及び代謝物は表10のとおりでございます。未変化のプロフェノホスは未成熟茎に12.7 mg/kg、成熟茎に3.85 mg/kg、種子に0.042 mg/kg認められました。代謝物といたしまして、代謝物J及びEの多糖類配糖体が10%TRRを超えて認められております。

続きまして、（4）わた②の試験でございます。茎葉における総残留放射能及び代謝物は表13のとおりでございます。未変化のプロフェノホスは処理12週後の茎葉で12.5%TRR検出されております。抽出画分中の放射能の主要成分は代謝物Eで、処理12週後の茎葉に26.4%TRR認められております。

24ページの14行目から、上路先生からコメントをいただいております。この試験はFiberという言葉がありますが、こちらの訳は綿実ですか。綿実と種子との違いをどのように訳したらいいか思案しておりますといただいております。

【事務局より】でございますが、この剤はわたの試験が合計3本ございまして、それぞれFiberを繊維、Seedを種子との訳で再整理を行っております。御確認をいただければと思います。

24ページ（5）わた③の試験でございます。最終処理7週間における葉及び種子の総残留放射能及び代謝物は表14のとおりでございます。最終処理7週後の葉部で未変化のプロフェノホスが31.5%TRR認められております。葉部及び種子における主要な代謝物はIで最大30.9%TRR認められたという結果でございます。

続きまして、（6）レタスの試験です。葉部の総残留放射能及び代謝物は表15のとおりでございます。処理21日後に未変化のプロフェノホスが61.1%TRR、代謝物Eが10.3%TRR認められたという結果でございます。

この試験につきまして、清家先生よりコメントをいただいております。13行目の網かけ部でございますが、JMPRでは資料中の数値が本文では169、表では168となっていて、どちらが正しいのか判断できません。

【事務局より】でございますが、この試験は引用したものが海外評価資料でございます

て、試験の報告書が入手できませんでした。どちらの数字が正しいか確認できませんでしたので、評価書では168とさせていただきます。御確認いただければと思います。

26ページ（7）後作物の試験でございます。こちらにつきまして、4行目と5行目、作物名ですね。マスタードグリーンではなく、からしなではないかということで、上路先生、清家先生から御修正いただいております。

結果といたしましては、未変化のプロフェノホスは処理30日後に定植したはつかだいこん（根部）においてのみ0.001 mg/kg認められた。主要代謝物はEで、ほかには代謝物C、D、F及びIが認められましたが、10%TRRを超えるものは認められませんでした。

植物における主な代謝経路は26ページの17～19行目でございます。植物におけるプロフェノホスの主な代謝経路は、フェニルリン酸エステルの加水分解による代謝物Eの生成及びそれに続く各種配糖体の生成であると考えられたとさせていただきます。

続きまして、3. 土壌中運命試験でございます。

（1）好氣的及び好氣的/嫌氣的土壌中運命試験でございます。

23行目に関連いたしまして、清家先生から、供試土壌、添加量を記載してくださいということとあわせて、上路先生から、記載案をいただいております。

26行目、28行目、こちら上路先生、清家先生から御修正をいただいております。

結果といたしまして、放射能分布及び残留成分につきましては、表16のとおりでございます。プロフェノホスは好氣的条件下では、加水分解により分解物Eとなり、さらに微生物により土壌に固定されるか、またはCO<sub>2</sub>に分解されると考えられた試験でございます。

（2）土壌吸着試験でございます。本文と表中の土性の分類につきまして、清家先生、上路先生から御修正いただいております。ありがとうございます。

28ページの4. 水中運命試験でございます。

（1）加水分解試験でございますが、放射能分布は表18と表19、推定半減期は表20にそれぞれ示しております。全てのpHにおいて、主な分解物はEで、プロフェノホスはpH 5で最も安定であったという結果でございます。

29ページの（2）水中光分解試験（緩衝液）の試験でございます。

3行目に上路先生、清家先生からコメントをいただいております。こちらの光強度の数値が間違っているのではないかとということで修正をさせていただきました。どうもありがとうございます。

結果といたしまして、8行目です。滅菌緩衝液における光分解物は表21のとおりでございます。

13行目、14行目、15行目、分解経路につきまして、上路先生から、こちら御修正をいただいております。

（3）水中光分解試験（自然水）でございます。結果につきましては、表22のとおりでございます。

（4）水中光分解試験（緩衝液、滅菌自然水）の試験でございます。

7行目に滅菌という文字の追記を上路先生からいただいております。ありがとうございます。

プロフェノホスの推定半減期につきましては、表23のとおりでございます。

清家先生からコメントをいただいております。表中及び本文中の網かけ部でございますが、抄録の本文と抄録中の表の数字のそごについて御指摘をいただいております。申請者に確認をいたしまして、抄録本文の数値のほうが正しいと回答がありましたので、評価書もそのように修正をさせていただきました。御確認をいただければと思います。

31ページの5. 土壌残留試験でございます。結果は表24のとおりでございます。

続きまして6. 作物残留試験でございます。結果につきましては、別紙3と別紙4にそれぞれ示しております。国内でのプロフェノホスの最大残留値は散布14日後に収穫したてんさい(葉部)の0.518 mg/kg、可食部では散布21日後に収穫したてんさい(根部)の0.015 mg/kgでございました。海外でのプロフェノホスの最大残留値は散布7日後に収穫したコーヒー豆の0.02 mg/kgでございました。

清家先生から、網かけ部にコメントをいただいております。お茶は含めなくていいですかということでございます。

【事務局より】でございますが、本剤は茶におきまして、摘採60日前までの使用とされていることから、散布60日後より前に摘採された結果につきましては、最大残留値の検討に含めておりません。また、このような適用外の結果につきましては、別紙3、別紙4におきましても、アスタリスクの形で結果を分けて記載しておりますので、あわせて御確認をいただければと存じます。

○横山課長補佐

具体的には、85ページを御覧いただければと思うのですが、お茶ですと適用があるのが摘採60日前までということで、それより短い収穫期間になっているものについてはアスタリスクをつけて、アスタリスクの意味について脚注に記載させていただいております。御確認をいただければと思います。

○山原専門職

31ページの25行目から(2)後作物残留試験でございます。結果といたしましては、32ページの2行目、プロフェノホスはいずれも検出限界未満でございました。

(3)畜産物残留試験、①泌乳牛の試験でございます。こちらの試験は分析がプロフェノホスとして分析する方法と、プロフェノホスを代謝物Eとして分析して、プロフェノホスの換算値を算出する2種類の方法で検討されております。結果は別紙5のとおりでございます。乳汁を含む全ての組織でプロフェノホスは検出限界未満でございました。また、プロフェノホスの換算値は450 mg/頭/日投与群におきまして、乳汁で0.02、肝臓で0.07、腎臓で0.53、血液で0.10 µg/gがそれぞれ認められております。

なお、プロフェノホスの換算値は45 mg/頭/日投与群(予想飼料負荷量)におきまして、腎臓で0.06 µg/g認められております。



19～21行目にかけては、食品健康影響評価に記載があるにもかかわらず、試験本文に記載がございませんでした。今回追記させていただければと思います。御確認をいただければと思います。

②産卵鶏の試験でございます。プロフェノホスの残留量はいずれも検出限界未満という結果でございます。

植物、環境、残留の試験につきましては以上でございます。

○上路座長

ありがとうございます。

清家先生、修正等でコメントはありますか。

○清家専門委員

抄録中の本文中の記載と表中の記載が違う点は何点かあって、そこを申請者のほうに確認いただいて、本文のほうを採用されるということで、大きな数字があるわけでもないですし、基本的にオーケーだと思います。

31ページの茶の件については私の見落としですので、ありがとうございます。特段意見はありません。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。

私のほうも直していただきまして、ありがとうございます。

それでは、ほかの先生方、ここまでよろしいでしょうか。

○林専門委員

細かい点なのですが、28ページの10行目の一番後ろからですが、pH 5で最も安定であったという表現がさっきちらっと引っかかってしましまして、これはpH 5より低いところでは測定されていないのですね。「最も」という言葉はここでは言い過ぎかなと思うので、これはpH 5で安定であった、でいいのではないかと思います。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。測定していないから、という意味ですね。普通はリン剤ですとアルカリ側が分解しますから。

それでは、毒性のほうに入ってください。お願いします。

○山原専門職

33ページから7. 一般薬理試験でございます。ラット、マウス、ウサギ、モルモットを用いた一般薬理試験が実施されておまして、結果は表25のとおりでございます。試験で申し上げますと、1つ目と2つ目の試験、マウスの中樞神経系の試験でございますが、こちらは160 mg/kg体重投与群におきまして、自発運動の有意な減少が認められておりますので、ARfDのエンドポイントとしてはいかがかと御相談を差し上げておりました。先生方から、事務局の判断を了承しますとコメントをいただいております。

また、結果の概要で認められました所見につきまして、相磯先生から具体的な御修文を

いただいております。

35ページの8. 急性毒性試験でございます。原体のラット、マウス、ウサギを用いた試験が実施されておりました、結果は表26のとおりでございます。LD<sub>50</sub>といたしましては、ラットで350～800程度の数字が得られております。また、マウスにつきましては、300前後、ウサギにつきましては、約700の数字がそれぞれ得られております。

こちらの経口毒性試験におきまして、投与後に活動低下などが認められたことから、ARfDのエンドポイントとすることにつきまして、先生方から御了承をいただいております。また、表26の観察された症状の中の所見名で、相磯先生から御修文をいただいております。

また、親委員の先生から、こちらは死亡例での所見ですね。中に死後変化と考えられるものがありますとコメントをいただいております。具体的には36ページでございますが、ラットの1本目の試験です。中ほどに死亡例で、陰莖脱、腸管内容物の変色、胃腸管ガス膨満、こういった所見が認められておりました、こういった死後変化については削除するという方法もあるのではないかという御提案もいただいております。この所見につきまして、取り扱いを御確認いただければと思います。

40ページ、原体混在物と代謝物につきましても、急性毒性試験が行われておりました、結果は表27のとおりでございます。一部、原体混在物につきましては、原体と同様のLD<sub>50</sub>が得られているものもございます。相磯先生から、表27の所見につきましても、表26と同じ観点から一部、御修正をいただいております。

42ページの3行目から(2)急性神経毒性試験(ラット)でございます。各投与群で認められました所見は表28のとおりです。本試験におきまして、95 mg/kg体重以上の雌雄で赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が認められましたので、無毒性量が95 mg/kg体重未満であると考えられた試験でございます。

43ページから、急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)も2本検討されております。

まず、1本目の試験でございますが、結果といたしましては、44ページの3行目以降です。アトロピンが保護剤として1回筋肉内投与された条件下では、本剤は急性遅発性神経毒性を誘発しないと考えられたという結論でございます。

2本目の試験につきましては、24～25行目、本剤は急性遅発性を誘発しないと考えられたという結論でございます。

44ページの13行目、投与量につきまして、相磯先生から御修文をいただいております。ありがとうございます。

続きまして9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。眼の刺激性につきましては、軽度の刺激性が認められたという結果。皮膚刺激性につきましては、軽度から中等度の皮膚刺激性が認められたという結果。また、皮膚感作性試験は試験法によって陽性と陰性がそれぞれ得られたという結果でございます。

○上路座長

ありがとうございます。

33ページの表25からのものがございます。相磯先生から文言の修正等がございましたけれども、その文言の修正が妥当であるのかどうかの確認と、親委員の先生から死亡例ということで、その後いろいろな所見、症状が書いてありますけれども、それをあえて入れる必要がないというのでしょうか。そここのところの判断をしていただいて、もし死後変化であれば、これは一括して、そういうことを記載しなくてもいいというのだったら、事務局のほうで整理をしていただくという方向にしたいと思います。

まず最初に相磯先生から直していただきました文言ですけれども、これについて、毒性の先生方はいかがでしょう。浅野先生はいかがでしょう。

○浅野専門委員

用語の統一に関しては相磯先生の御提案でよろしいのですけれども、死亡例に関しましては、先ほどありましたように、やはり死後変化として認められる内容がほとんどです。

○上路座長

ほとんどですか。言い切っているのかどうか、そこが分からないのですけれども。

○浅野専門委員

胃腸管内容物の変色とか、胃のガスの膨満とか、このへんはそうですね。私は全部と言っていいのではないかと思います。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。

相磯先生、先ほど言いました死後変化というところはいかがでしょう。

○相磯専門委員

これは例えば、胃腸管の粘膜に出血があったと。そういったもので死後変化が来た場合は粘膜が黒くなって、もう判断がつかないです。これは私もずっとじっと見ている、死後変化なのかどうかを本当に悩んでいたのですけれども、結局はなかなか区別がつきにくいものもあるだろうと。

もう一つ、経口投与ですから呼吸器毒性は余り出てこないのも問題はないのですけれども、例えば、肺に毒性がある、気道系に毒性があった場合には、呼吸困難でガスをいっぱい吸い込んで腸管が膨れてしまうとか、いろいろあるので、一概にそう簡単に死後変化だから消すというわけにはいかないのかなと。本来これは申請者、試験を実施した場所のレポートのほうでちゃんと切り分けをすべき問題だと思うのですけれども、ここで判断するのは本当に難しいと思います。

○上路座長

吉田先生、どうぞ。

○吉田委員

私は浅野先生の意見に賛成です。これは急性毒性試験で、この当時はLD<sub>50</sub>を求めるという形でやっていますので、これはコリンエステラーゼの阻害薬という、これから毒性のプ

ロファイルが出てきますけれども、特に出血傾向は用量の問題もあるかもしれませんが、出てこないで、私は、死後変化というのははっきりカットしておいていただいたほうが後で見やすいのかなと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

○相磯専門委員

わかりました。この剤のプロファイルを踏まえた上で判断するというので。

○上路座長

わかりました。

藤本先生はいかがでしょう。

○藤本専門委員

用語については結構です。死後変化についても結論が出てしまったようですが、陰莖脱は残してもいいのかなと思ったけれども、上にありますので、「死亡例で」の後は消していただいて結構かと思います。

○上路座長

そういうことで事務局のほうで整理していただいて、どうしましょうか。そのところを直したものを先生方に見ていただいて確認しますか。先ほど、吉田先生がおっしゃったので結論が出たような気がするのですが、もういいですか。では、削るということで話がまとまったということにさせていただきます。ありがとうございます。

表27も相磯先生からですけれども、ここもよろしいですね。

42ページ以降の急性神経毒性と遅発性神経毒性、ニワトリのものが2本やられています。その次の眼・皮膚の刺激性、感作性、ここまではいかがでしょうか。何かコメント等はございますでしょうか。

赤池先生、何か一言言っていただくと、ありがたいです。

○赤池座長代理

特にコメントはございません。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、特段の意見はございませんので、その次に移っていただきたいと思います。よろしくお願いします。

○山原専門職

45ページの6行目以降10. 亜急性毒性試験でございます。

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)でございます。この試験の結果につきましては、表30のとおりでございます。8~9行目にかけて、検体投与量に注釈を付していただいておりますけれども、それを各投与量別ではなく、まとめるべきということで、藤本先生から御修文をいただいております。

この試験でございますが、事務局案では参考資料という形で御提案を差し上げておりましたが、こちらの試験を参考資料に落とすことによって90日間亜急性毒性試験がイヌだけになってしまうということが1点ございます。

また、この試験を参考資料とした理由といたしましては、45ページの注釈の2番でございます。免疫学的検査、血液生化学的検査のデータが不十分ということを理由にしておりますが、本剤のプロファイルを考えたときに赤血球のコリンエステラーゼ活性の阻害が挙げられるかと存じますが、そちらの無毒性量についても得られているという試験でもございますので、評価資料扱いということで御提案させていただければと存じます。申しわけございません。

46ページの(2)90日間亜急性毒性試験(イヌ)でございます。こちらにつきましては結果が14~15行目でございます。20 ppm投与群の雌雄で赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が認められましたので、無毒性量は雌雄とも2 ppmであると考えたという試験でございます。

【事務局より】のボックスでございますが、赤血球コリンエステラーゼ活性につきまして、20 ppm投与群の雄では対照群に対する阻害率が20%未満でしたが、投与前値と比較すると20%以上であったことから毒性所見としました。また、20 ppm投与群の雌雄において認められました赤血球コリンエステラーゼ活性につきましては、投与1か月後の測定だったことからARfDのエンドポイントとしないということにつきまして、先生方から了解しましたとコメントをいただいております。

こちらの試験は46ページの4行目以降でございますが、藤本先生より、回復群については200 ppm群では1匹だけの試験ですので、記載しなくてもよいのではないかと削除の御意見をいただいております。また、親委員の先生からは、こちらは1匹だけの試験であります。コリンエステラーゼ活性阻害の回復傾向の結果、こちらを本文の記載をして、藤本先生から削除をいただいた部分を生かすという方法もあるのではないかと御提案をいただいております。取り扱いにつきまして、御検討をいただければと存じます。

重ねてでございますが、こちらの(2)はイヌの試験でございますが、IBTLで実施された試験ということもございまして、試験条件や試験結果などで疑義等がございましたら、こちらの試験を評価資料扱いから外すなどの検討ができるかと存じます。こちらも御検討いただければと思います。

○横山課長補佐

IBTLについて少し補足させていただきます。今、46ページの(2)の試験はIBTLの試験ということで御説明させていただいたのですけれども、IBTLはアメリカの試験実施機関で1970年代にデータのねつ造を行ったということで問題になった試験施設でございます。

この施設で行われた試験につきまして、幹事会で一度御検討をいただいたことがございまして、抄録に載っている試験につきましては、農林水産省が架空の試験ではなくて、一般状態の変化ですとか、そういった生データが確認できるというところを確認したものに

ついて、抄録に載せてきているということが確認できましたので、IBTLのデータだからといって全く評価の俎上に乗せないということではなくて、一応評価の俎上には乗せさせていただいて、その上で何か試験を御覧いただいて疑義が生じるであるとか問題点があるといった場合に、ケース・バイ・ケースで評価資料として扱わない等の御判断をいただくことと御議論をいただいたものでございます。その点について念のため御確認くださいということを申し上げた次第でございます。よろしくお願いたします。

#### ○山原専門職

続きまして、47ページの(3) 180日間亜急性毒性試験(イヌ)でございます。こちらは事務局の勝手で大変申しわけございません。180日間のイヌの試験でございますので、この試験全体を慢性毒性試験のほうに移させていただければと存じます。

本試験の結果につきまして、表33のとおりでございます。100 ppm投与群の雌雄で赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が認められましたので、無毒性量は雌雄とも2 ppmであると考えられたという試験でございます。

本文4行目以降、藤本先生から先ほどの試験と同様に回復群の取り扱いについて御指摘いただいておりますが、先ほどの試験とあわせて御検討いただければと存じます。

48ページの【事務局より】のボックスでございます。100 ppm以上投与群の雌雄において認められた赤血球コリンエステラーゼ活性阻害につきましては、投与4週後の測定であったことから、ARfDのエンドポイントとしないということにつきまして、先生方から御了解の旨のコメントをいただいております。

48ページの2行目以降(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)①でございます。

まず1本目の試験でございますが、10 mg/kg体重/日投与群の雌雄で活動性の亢進、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害などが認められまして、同投与群の雄で脳コリンエステラーゼ活性阻害も認められております。無毒性量は雌雄ともに1.0 mg/kg体重/日であると考えられたという結果でございます。

(5) ウサギの2本目の試験でございます。本試験では、2.5 mg/kg体重/日以上投与群で投与部位の皮膚に表皮肥厚並びに脳及び赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が認められましたので、無毒性量は雌雄とも2.5 mg/kg体重/日未満であると考えられたという結果でございます。

(6) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)でございます。各投与群で認められました毒性所見は表35のとおりでございます。本試験におきまして、30 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が認められましたので、無毒性量は雌雄ともに30 ppm未満であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかったという結果でございます。

12行目以降の【事務局より】のボックスでございますが、まず1点目、30 ppm以上投与群の雌雄で認められました赤血球コリンエステラーゼ活性阻害につきましては、投与3週後の測定であったため、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

次に、600 ppm投与群の雄で投与1週後に体重増加抑制が認められましたが、軽微であ

ったことからARfDのエンドポイントとしませんでした。

3点目、600 ppm投与群の雌で投与1週後に体重増加抑制が認められましたが、同期間の摂餌量も減少していたことから、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

この3点につきまして、先生方から御了解の旨のコメントをいただいております。

亜急性毒性試験につきましては以上でございます。

○上路座長

ありがとうございます。

亜急性の試験で45ページ、藤本先生から参考資料なので、というのが出てきましたけれども、事務局側がラットのデータがないので、これを参考にしようではないかと。表30に出ているとおり、それなりのきちんとしたデータが出ているから、これは評価資料として載せるということにしたいと。それは異存ないですね。

○藤本専門委員

結構です。

○上路座長

先生方、ここはよろしいですか。

○相磯専門委員

異存はないのですが、脚注2のところにこれをデータとして採用する理由を入れておけば。事務局が説明していただいた内容でいかがでしょうか。

○上路座長

特別に入れなくていいのではないですか。

○相磯専門委員

これは参考資料ではなくて、ちゃんとしたデータとして評価するわけですね。

○上路座長

それは参考資料とするために理由をつけたのであって。

○相磯専門委員

ただ、これは参考資料ではなくて、評価できるという理由を事務局が今お示しいただいたので。

○林専門委員

内容的にはいいのですが、今、相磯先生がおっしゃったように、これを本当に評価するのだったら参考資料というのを削るべきだし、参考資料として、ここに残すのであれば、それは何か説明というか、どうするのかというは必要だと思います。参考資料というのはあくまで参考資料で。これを参考資料ではなくすわけですね。それで脚注の2も削るわけですね。それでいいのですね。

○相磯専門委員

生化学データがなくても、それが評価できるという理由を書かなくても大丈夫ですか。

○上路座長

いかがですか。表30のところに出ているデータで十分なのではないかということです。

○林専門委員

これは最終的にはエキスパートジャッジだと思うのでけれども、要するにこの程度の質のデータで評価するというのであれば、それは要するにコリンエステラーゼ活性阻害がプロファイルの主なところなので、それが読めるからいいのではないですかというようなことがエキスパートジャッジできちんと出れば、それはそういう書き方をされればいいのではないかと思いますけれども、今は中途半端です。

○横山課長補佐

事務局の説明が中途半端で申しわけございませんでした。この試験は生化学的検査の通常の項目が全ての用量でやっていないであるとか、不備な点がありましたので、当初は参考資料とさせていただいた次第ですけれども、一番鋭敏なパラメータであるコリンエステラーゼ活性阻害につきましては4用量、0.3 ppm、3 ppm、10 ppm、300 ppmをきちんと複数の用量で試験が実施されておりまして、そういった面では試験がなくなってしまうからという理由ではなくて、もしかしたら評価していただけるものではないかと思ったので、まずその点はエキスパートジャッジをお願いしたいなと考えるものでございます。

仮に、それでこの試験を評価資料としていただいてもよいということであれば、参考資料というところは削って、本文中にこの試験は生化学試験についてはこの測定時期でしかやっていませんけれども、最もこの毒性を示す鋭敏なパラメータであるコリンエステラーゼ活性阻害については何週、何週に実施されていることから、評価可能と判断したという一文を書いて、評価資料としていただくことも御検討いただけるかなと思いますので、その点を御検討いただけないでしょうか。すみません。

○上路座長

事務局から評価書に的確に記載をするということで、それでよろしいですか。

○相磯専門委員

了解です。

○上路座長

私もラットのデータがないからというのが先に頭にあって、すみません。それで、ラットのほうの亜急性はよろしいですか。

その次に、イヌの亜急性です。先ほど事務局から、試験をした場所そのものに疑いがあって、そこから出てきた試験結果については評価に耐え得るかどうかをそのたびごとにケース・バイ・ケースと言ったらおかしいけれども、評価できるかどうかを判断して、その上でこれを入れていきたいということだと思っておりますが、そういう視点から見た場合に、(2)のイヌの試験はどのように判断されますでしょうか。

○相磯専門委員

事務局から御説明をいただいたように、農水省のほうで生データがあることは確認済みであるということと、抄録を拝見してしまして、特段不自然な点が見られないということ



で、評価できるとして差し支えないのではないかと私は思います。

○上路座長

ありがとうございます。

浅野先生、それで了解ですか。

○浅野専門委員

はい。

○上路座長

藤本先生もそれで了解していただけますか。

○藤本専門委員

同意見です。

○上路座長

もう一つ、回復群の扱い方。先ほど事務局から提案がありましたけれども、回復群を使った試験についてのコメントを文章に書き込んだらいかがかというようなことが親委員の先生から指摘があったということなのですけれども、そこに関してはいかがですか。

○藤本専門委員

私も最初の本文を通して読んだときの印象としては、回復群が設けられたとあるのに、それについて何も書いていないのが気になったというところでありまして、それを最初に書こうかなと思ったのですが、1匹しかないと思って、では、消したほうが、と思ったのですけれども、情報として、せっかくやってあるということで書くほうがいいのであれば。

本当にどちらでもいいなと思います。

○上路座長

先ほど打ち合わせのときに事務局から、もしこの文章を入れるとしたらどんな文章があるのかと聞いたときに、案は持っていらっしゃるのです。それを御提示いただければと思います。

○山原専門職

こちらも前例主義で非常に恐縮なのですけれども、ほかの剤で用いられた表現でございます。本試験で認められたコリンエステラーゼ活性阻害は回復期間終了時には回復傾向が認められたという文章です。こちらを46ページの13～14行目の間に挿入です。

○藤本専門委員

データを確認していただけていいですか。どういうデータでしたか。1匹だけだから、少し上がっているけれども、たしか完全に回復はしていなかったですね。

○堀部課長補佐

抄録のT-84ページにコリンエステラーゼ活性のデータがございます。

○藤本専門委員

有意差があったところがなくなっているということで、有意差はないのか。1匹だから、ありようがないのですね。下がったときの平均低下率よりは上がっていると。それでもよ

ろしいかと思えます。そういう情報を残すほうが親切なのかな。1匹だけだから、なくしたほうがという気もしないではないですけども、さっきも言ったように、どちらでも本当にいいところなので、そういう御指摘があったのであれば、情報としては残すということであれば、それで結構かと思えます。

○上路座長

ありがとうございます。T-83ページに記載されています。このところはたった1匹なのだけでも、その情報を入れておくかどうか。

○林専門委員

私は藤本先生の最初の御意見に賛成なのですけれども、1匹だけの情報をこうやって載せてしまうと、1匹でも十分評価してもらえるのだなということにもなりかねないです。1匹の情報はもっとドラスティックな変化でもあるとか何かあったらいいのだけでも、やはりイヌだから匹数が少なくても、その情報としては大事なのだというのわかりますが、1匹というのは何が何でも少な過ぎるのではないかと思えます。

○上路座長

ありがとうございます。ほかの先生方、何となく、えいやというところもあるのですけれども、1匹なのですよね。

○吉田委員

よろしいでしょうか。赤池先生にお尋ねしたいのですけれども、私が残したらと申し上げたのは、この剤が有機リン剤だからということだけだったので、そのあたりはむしろ赤池先生が、1匹だからとおっしゃるならば、それはと思えますし、それは先生方で御判断いただければと思うので、赤池先生の御意見を。

○赤池座長代理

振られたら困るなと思ながらおりましたのですが、グレーゾーンのところのものですから非常に判断が難しいとは思いますが。ただ、私は情報としてはもちろんあるというのは非常にいいことで、有機リンで不可逆的な阻害薬ですけども、こうやって生き残っている動物については一定の期間の後で若干の回復傾向が認められたということで、一定の情報提供にはなると思えます。

ただ、確かにそれを評価書の中に書くと、林先生もおっしゃっていることもありますので、なかなか判断が難しい。例えばですけども、その部分だけ脚注の部分に出してしまうということは、やはり結果をそこに出すのは難しいですか。入れるなら、やはり本文にちゃんと入れたほうがいいですか。

○横山課長補佐

脚注に書くのは基本的に注釈であって、今回は結果なので、仮に本文中に書くとしたら、1例の結果ではあるが、と限定をつけるとか、そういう工夫はできるかなと思えます。

○赤池座長代理

そうですね。そういう限定をつけて、やはり情報として提供するということがいかがで

しょうか。1例ではあるが、ということを入れておけば、ADIとかそういったことの評価そのものにかかわるものではないという要素も入るかと思います。ただ、やはり不可逆的な阻害薬の効果を見ているので、回復傾向があるかないかというのは、ある一定の重要な情報ではあると考えます。

○上路座長

御専門の赤池先生から、そういうコメントが出ましたので、事務局からの案と折衷案で、各1匹ということは、雄雌1匹ずつの2匹ではあるがということを書き、事務局で記載の方法を考えて。

○赤池座長代理

むしろ、この1群の結果のところには脚注をつけて、雄雌1匹のデータではあるが、有機リンの性質を考えて記載したということを書き、脚注で書くというのはいかがでしょう。ちょっとしつこいかもしれませんが。

○吉田委員

でも、その値をもって例えば、値が変更とか、そういうことは全くあり得ないわけですね。

○赤池座長代理

回復を見ているということだけのことで、ADIとかARfDにかかわらないので、削除するほうがすっきりするかもしれないですね。事務局は大分迷っているということで、入れ方を非常に苦労されているということだと思います。

○上路座長

入れ方をどうするか。

○佐藤委員長

素人の質問なのですが、ほかの有機リン剤はこういうことはないのですか。

○赤池座長代理

ケース・バイ・ケースだと思います。ただ、時間がたてば、当然、新たにアセチルコリンエステラーゼは産生されますから、当然回復はしてきます。ですから、いつごろ回復してきたかというのは、やはり重要な情報ではあります。ただ、この場合に出ているデータについては、1群1匹ずつ雌雄というデータであり、しかも見ているのは完全に回復ではなくて、回復傾向であるということで、あくまでそういう限定のもとの情報ですから、そういった意味で非常に重要な情報であるわけではない。ただ、書いてあれば、それなりの参考にはなるというものであるということ間違いなくと思います。書き方が非常に難しいのであれば、なくてもいいかなとは思いますが。

○上路座長

でも、リン剤だったら、時間がたてば必ず回復するではないですか。どの時期になるかというのは剤によって違うでしょうけれども。

○赤池座長代理

ですから、この設定された回復期間の中で回復傾向が見られたということは、やはり情報としては意味があります。

○上路座長

重要な情報であり、ここで論議したということが議事録に残ったということで、記載しないということで、事務局はいいですか。そのデータの扱いについては、この話し合いの中で検討して重要だけれども、記載はいいだろうという判断に立ったということにしたいと思います。よろしいでしょうか。どうもありがとうございます。

それでは、46ページまでよろしいでしょうか。その次の47ページ、これはイヌの慢性扱いだから、慢性のところでもやりましょうか。ここでやってしまいますか。

47ページの(3)180日間亜急性と書いてありますけれども、これは慢性ということで、後で整理するときには慢性毒性のほうに移していただければと思います。ここについて、藤本先生から、回復群について記載しないということで、それも前の扱いと同じでよろしいですね。

○藤本専門委員

ここも全く同じ条件で、1匹だけで高用量群だけのデータですので、同じような状況だと思います。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。

その次に48ページのウサギの亜急性経皮が2本、25行目から(6)のラットの亜急性神経毒性、49ページまでですね。ここまでは先生方から特に御意見は入っていませんけれども、何かコメント等が残っているところはありませんでしょうか。事務局案に対して、いずれも了解ということで、先生方からの御意見をいただいています。よろしいでしょうか。

それでは、亜急性はこれだけになります。次が50ページからの慢性毒性をお願いします。

○山原専門職

11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。各投与群で認められました毒性所見は表36のとおりでございます。本試験におきまして、1 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で肝小葉周辺の二核肝細胞の増加、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害などが認められましたので、無毒性量は雌雄ともに0.05 mg/kg体重/日という結果でございます。

50ページの17行目以降【事務局より】のボックスでございますが、1 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で認められました赤血球コリンエステラーゼ活性阻害につきましては、投与13週後の結果であったことから、ARfDのエンドポイントにはしませんでした。また、神経障害標的エステラーゼ活性阻害が0.05 mg/kg体重/日投与群の雄で認められましたが、有意差がなく、用量相関が明確でなかったため、毒性所見としておりません。このことにつきまして、先生方から御了解の旨コメントをいただいております。

表36の所見名につきまして、相磯先生、浅野先生から修正をいただいております。相磯

先生からは詳しいコメントもいただいております。51ページのボックスの上から2つ目でございます。相磯先生に御修正いただきました尿細管（曲部）胆汁色素沈着増加につきましては、削除してはいかがかという御提案でございます。また、この試験は病理検査でビリルビンを特定する染色などは実施されていないのではないかとということ。あわせて血液生化学的検査の総ビリルビンの状況、尿検査のビリルビンのデータにつきましても御紹介をいただいております。

その下、【事務局より】でございますが、報告書によりますと、組織学的検査はHE染色のみを実施してございました。また、病理所見といたしまして、報告書の原語を御紹介しております。bile pigmentsという表現で報告をされているようです。

51ページの（2）2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験（ラット）の試験でございます。こちらの試験は事務局案ではADIのエンドポイントの設定根拠試験とさせていただいているものでございます。

5行目につきましては、藤本先生より先ほどと同様の御趣旨で削除の修文の御提案をいただいております。

結果につきましては、表38のとおりでございます。検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められませんでした。10 ppm以上の投与群における雌雄で赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が認められましたので、無毒性量は雌雄とも0.3 ppmであると考えられました。発がん性は認められなかったという結果でございます。

52ページの10行目以降、【事務局より】のボックスでございます。この試験は平均検体摂取量といたしまして、試験26週までの摂餌量から算出された値が抄録及び報告書に記載されておりますが、それ以降の値は算出されておらず、コンバージョンテーブルによる換算値が抄録に記載されておりましたので、本試験のNOAELの摂餌量はコンバージョンテーブルによる換算値を使用いたしました。この取り扱いについて、あらかじめ御相談を差し上げております。

藤本先生からは、試験26週以降の摂餌量にも大きな変化がないことから、換算値から26週までの算出値より低めの値となっていることとあわせて、換算値を使用することでよいと考えますとコメントをいただいております。相磯先生、浅野先生からも換算値の使用でよいと思いますとコメントをいただいております。

【事務局より】の2点目といたしまして、100 ppm投与群の雌雄で投与1週に体重増加抑制が認められておりますが、軽微でありましたため、ARfDのエンドポイントとはしておりません。

3点目といたしまして、10 ppm以上投与群の雌雄で認められました赤血球コリンエステラーゼ活性阻害につきましては、投与13週後の結果であったことから、ARfDのエンドポイントにはしておりません。これらのことにつきましても、先生方から御了解の旨、コメントをいただいております。

（3）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）でございます。結果、毒性所見は表

40のとおりでございます。検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。本試験におきまして、20 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が認められましたので、無毒性量は雌雄とも0.2 ppmであると考えられた。発がん性は認められなかったという結果でございます。

54ページの2行目から【事務局より】のボックスでございます。20 ppm以上投与群の雌雄で認められましたコリンエステラーゼ活性阻害につきましては、赤血球は投与52週後、脳は投与78週後の測定結果であったため、ARfDのエンドポイントにはしませんでした。このことにつきまして、先生方から御了解の旨、コメントをいただいております。

(4) 2年間発がん性試験（マウス）でございます。検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったという結果でございます。本試験におきまして、100 ppm投与群の雌で脳コリンエステラーゼ活性阻害が、30 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が認められましたので、無毒性量は雌雄ともに1 ppmであると考えられた。発がん性は認められなかったという結果でございます。

その下、【事務局より】のボックスでございます。30 ppm以上投与群の雌雄で認められました赤血球コリンエステラーゼ活性阻害につきましては、投与53週後の測定結果だったことから、ARfDのエンドポイントにはしておりません。このことにつきまして、先生方より御了解の旨、コメントをいただいております。

慢性毒性、発がん性試験につきましては以上です。

○上路座長

ありがとうございます。

50ページの(1) イヌの慢性毒性試験です。この中で事務局からの質問に対しては先生方から、いずれも了解しましたということが出ております。それで問題になっているのは用語の使い方で、12.5のところ尿細管（曲部）と入れると相磯先生と浅野先生から修正をいただいております。これはよろしいですね。

○相磯専門委員

浅野先生にコメントをいただきたいのですが、もし入れるとすると、「近位曲部」というように「近位」を入れる必要はありますか。後々にこの所見そのものが必要かどうかというところありますけれども。

○浅野専門委員

場所から考えれば、入れたほうが適切かと思えます。報告書にはないのですね。

○上路座長

尿細管で括弧して、ですか。

○相磯専門委員

近位尿細管（曲部）ですね。

○上路座長

ありがとうございます。

○相磯専門委員

それと、大変申しわけないのですけれども、1 mg/kg体重/日以上の雄のほうで字が間違えていました。「小葉周辺帯」が正しい字です。

○横山課長補佐

すみません。

○上路座長

この修正でよろしいですね。ありがとうございます。

それと、51ページの藤本先生からのコメントは、回復試験群を削除するということでよろしいですね。

○藤本専門委員

先生、よろしいですか。ここもnという点では先ほどと少し事情が違って、一応、nは5あって回復傾向が見れているということで、場合によっては少しその記載を入れたほうがいいのかなども、先ほどからの議論を聞いておりました。ただ、私が消してしまったのは、実際に回復試験は52週まで食べさせてサンプルを与えて、その後に4週間の回復試験をしているので、少し説明が面倒くさくなるというか、少しきちんと書いてもらわないといけなかった。

もともとの原案だと余りにこれは雑で、どういう試験をしたのかがわからないという意味も含めて、もう消してしまえ、みたいなことで消したのですけれども、少しそのへんは先ほどの議論もありましたので、きちんと回復試験はどのような設計で行われたのかを入れて、nは5で回復傾向が見られたということはあったほうがいいのかも思いました。

○上路座長

赤池先生、この慢毒の試験はいかがでしょう。

○赤池座長代理

これはもし条件を入れるとしたら、脚注で入れるような形になりますかね。条件については長々ここには入れにくいと思いますから、ここだけを入れるというのもちょっと変な感じはします。何か突然ここだけでやったような印象にはなってしまいます。ですから、削除するのであれば、一括して削除のほうが良いように思いますけれども、いかがでしょうか。特に確信があるわけではないです。

○上路座長

思いはよくわかります。ありがとうございました。書くとしたら、ものすごく面倒でしょう。

それでは、先ほどの例と同じように、回復試験群というところを削除させていただくということになります。

52ページの表38も事務局からに対して、先生方から了解というお返事をいただいております。

54ページも特段の意見はございません。その後、54ページのマウスの2年間、ここも事

事務局の案でオーケーということです。

林先生、どうぞ。

○林専門委員

事務局に恨みがあるわけではないのですけれども、【事務局より】のボックスのコメントなのですが、これも要らないのではないですか。要するにARFDを求めるのに52週後だとか、78週後のデータを使うわけではないのです。それを思うと、特にこれは委員のエキスパートジャッジももう全て了解しましたとしか言いようがないので、もう少し微妙な場合には書いていただくと専門家への注意喚起になると思うのですが、いかがなものでしょうか。

○上路座長

常識だから書かなくてもいいよという先生のあれだと思うのですけれども、やはり注意しなくてはいけないという御配慮からですか。

○横山課長補佐

ありがとうございます。今後そのようにさせていただきます。ただ、今回書かせていただいた理由は、コリンエステラーゼ活性阻害をいつ測ったかというのをお示しさせていただいたほうが御検討いただきやすいかなと、ちらっと素人心に思ったままで、こういうのを書くとかえってわずらわしいという御意見かと思しますので、今後は考慮させていただきたいと思います。ありがとうございます。

○上路座長

どうもありがとうございました。

それでは、慢性毒性試験が全部終わったということになります。何か残っていますか。

○横山課長補佐

事務局がばたばたで申しわけございません。51ページの(2)のラットの併合試験ですけれども、今、再度試験条件を確認しましたところ、12か月中間と殺群が各5匹でしか実施してございませんで、確かに古い試験なのですが、通常、慢性毒性群は10匹以上とされておりまして、匹数が不足しているのと、各種の検討が行われている用量が全ての用量ではなくて、コリンエステラーゼについては血液生化学的検査も全ての用量では実施されているのですが、臓器重量や病理の検査が対照群と最高用量でしか実施されておりませんで、このまま。

○吉田委員

ガイドライン上はいいのではないですか。

○堀部課長補佐

nが5なので、中間と殺群の動物数が足りていないです。

○吉田委員

nはありますけれども、病理組織は毒性の症状が認められない限り、コントロールとハイドーズでいいはずです。



○横山課長補佐

そうですね。一番上の用量で何もなければ真ん中はやらなくていいということで、今のガイドラインに照らすと匹数が不足なので、これで併合試験ということで慢性についても御評価いただいてよろしいものか、御確認をいただいてもよろしいでしょうか。申しわけございません。

○上路座長

今、吉田先生からコメントが出ましたけれども、そのデータの扱い方、データの妥当性、それについてはいかがなものでしょうか。

○吉田委員

もちろん今のガイドラインに適したものがいいのはわかっているのですが、先ほどの試験も含め、non-GLP時代のものも含めて評価ということで、先生方がこれでこの剤のプロファイルがこれではわからないとおっしゃるのであれば、これは評価の対象から外さざるを得ないと思いますが、わかるとおっしゃるならば、そこから何とか見つけていただくということでいかがでしょうか。

○上路座長

赤池先生いかがでしょうか。

○赤池上路座長

やはり、この毒性プロファイルがコリンエステラーゼの阻害活性ということになりますので、それについては1群5匹できちんとデータが出ているのであれば、評価に耐えると思いますから、古いデータであるということもありますし、併合試験としてよろしいのではないのでしょうか。

○上路座長

毒性の先生方、赤池先生の御意見に対して、足りないよということはあるですか。

○相磯専門委員

賛成です。

○上路座長

よろしいでしょうか。浅野先生。

○浅野専門委員

毒性のプロファイルもしっかりとわかりますし、無毒性量もきちんととれますので、ADIの設定に関しては評価が可能な試験だと思います。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。

藤本先生はこれでよろしいでしょうか。

○藤本専門委員

はい。

○上路座長

ありがとうございます。

○林専門委員

また専門外の者の意見ですけれども、これはあくまで意見で、どういうわけではないのですが、今の場合、これはコリンエステラーゼ活性阻害剤ということで、そのプロファイルがある程度ははっきりわかっているわけですね。先ほどから議論を聞いていて、それに引張られ過ぎというようなことはないのかなという懸念があったのですけれども、こういうものだから、こういうデータでも使えるよと。でも、そのプロファイルがはっきりしないような場合には、これはだめだよというようなことに将来なっていくのかなと。そのへんの線引きは結構難しいのではないかなというような印象を受けました。あくまで印象です。

○上路座長

ありがとうございます。それは確かだと思います。頭の中に、リン剤だから、これはコリンエステラーゼ活性阻害剤だという大前提があって考えているので、そういうことになるのでしょうけれども、もしもそうでない、作用機作が必ずしも明確でない場合には、ケース・バイ・ケースで検討しなくてはいけないということは当然だと思います。そういう判断でよろしいでしょうか。

○吉田委員

私がそういうふう最初に申し上げてしまったのですが、実を言うと、イヌでは一番低い用量で肝臓への影響が見えています。ラットは比較的コリンエステラーゼという。当たり前ですけれども、そういうところにも注目していただきながら一剤一剤。今タブレットを見ましたら、この2年のラットの試験ですけれども、始めたのが1978年というGLPとちようどかかっている、終わったのが1980年なので、ちようどそこにかかっているのかなというのが私の推測でございます。

○上路座長

ありがとうございます。

○堀部課長補佐

ルールブックが服を着て歩いている事務局として申し上げます。長期の試験ですけれども、マウスの併合試験が成立しておりますので、ラットの慢性毒性群はプロファイルを見るには使えるのですが、あえて(2)のタイトルを慢性毒性/発がん性併合試験としておかなくても、全てのデータ要求は満たしております。そういう目で見ていただいた上で、n=5の慢性毒性群を慢性毒性試験として、敢えて扱うべきなのか。

プロファイルは吉田先生も先生方も皆さんがおっしゃっているように、コリンエステラーゼ活性阻害ですから、そこは見えているのはわかっていますし、コリンエステラーゼに関してはむしろ尾部から経時的に採血しておりますので、そこは問題ないのはわかっているのですけれども、n=5という試験をわざわざ慢性毒性として、タイトルにまで慢性毒性試験との併合試験として扱うべきなのか。発がん性試験の一部として扱ってプロファイル

を確認したとするのか、そこは評価書の整理論だけの問題だと思います。

普段だとマウスは発がん性試験単独の場合が多いので、ラットが併合でないと慢性毒性は見られませんよという話になるのですが、今回の場合にはマウスでn=10でちゃんと群がとれているので、試験のバッテリーとしては、それで成立するのであれば、n=5の試験を無理して発がん性ととも慢性毒性まで見ましたと評価書として言うべきなのかどうかという点が、ルールが服を着て歩いている事務局としては疑問です。

○上路座長

これはエキスパートジャッジをお願いします。事務局がそういう提案をされましたけれども、どういう形で慢性毒性との併合とするのかどうかの御判断です。

○相磯専門委員

これは2年間のラットの試験を発がん性試験だけにしてしまうと、途中回復群の5匹の扱いはどうなりますか。これは消してしまうのですか。5匹というかなりの動物数ですので、情報として残しておいたほうがいいのかと思います。そうすると、では、これをどう書くのかと。そこで悩むのだったら、もう併合試験として認めてしまってもいいように思います、いかがでしょうか。

○上路座長

浅野先生はいかがでしょうか。

○浅野専門委員

事務局がおっしゃっているのはガイドラインに照らし合わせて、慢性毒性試験の部分が不十分だということですね。それは1年ということですね。ただ、発がん性試験でも2年間を見ていて、この部分でも慢性毒性という点では十分というか、こちらのほうがしっかり判断できているわけです。その内容に関しては十分見れているという状況はありますので、名前に関しては私自身はどちらでも。発がん性試験でも当然、一般毒性としての慢性毒性試験も慢性毒性は見ていますので、医薬品の場合には発がん性毒性しか書きませんから、そういうルール上で記載方法は特に気にしていません。

○上路座長

藤本先生、お願いします。

○藤本専門委員

事務局の論理からすると、素直に慢性毒性を消すのでいいのではないかと思いました。

○上路座長

さて、ここがわからない。いろいろな意見が出てきましたけれども、吉田先生は何かございますか。振ってしまってすみません。

○吉田委員

JMPRは非常にクリアーで、long term/carcinogenicityだけです。今あるガイドラインに敢えて突っ込もうとするから非常に事務局のジレンマがあるので、もし今のガイドラインに合わないというならば、一応、発がん性試験にして、そのかわり浅野先生がおっしゃ

ったように、12か月でn=5について検索したと書いたらいかがですか。私は余り全体のものとしては大きな問題ではないように思ってしまうのですが。

○上路座長

そうすると、5匹だけの部分だけということですね。

○吉田委員

それも使います。

○上路座長

タイトルだけを発がん性試験ということにすると、それでオーケーですね。事務局の御提案を採用させていただくということになります。ありがとうございました。

○相磯専門委員

もう一点、イヌのビリルビンをどうするかというところで、51ページのボックスの中に意見を出させていただいているのですけれども、さっきの尿細管のビリルビンの胆汁色素沈着の増加の話です。表36の雌の12.5 mgです。

○吉田委員

これはもう褐色色素にさせていただいて、あと1点修正をいただきたいのが、表36のこれも文言なのですけれども、小葉周辺帯ではなくて、原文を読みますと、periportalと書いてあるので、門脈周囲としていただいたほうが、このビリルビンの関係から言っても非常にクリアーに毒性の機序がちょっと見えてくるというのがあるのかなと思います。

○相磯専門委員

了解しました。

○横山課長補佐

そうしましたら、表36の雌の12.5 mg/kgを近位尿細管(曲部)褐色色素沈着増加にして、雌雄の1 mgの二核肝細胞増加の括弧内は門脈周囲性でいいですか。

○吉田委員

はい。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○上路座長

相磯先生、それでオーケーですね。

○相磯専門委員

了解しました。

○上路座長

ありがとうございます。

慢性毒性はそこまでよろしいでしょうか。55ページの生殖のほうをお願いします。

○山原専門職

55ページの3行目から12. 生殖発生毒性試験でございます。こちらは試験全体を通しま

して、福井先生より特段のコメント等はありませんと御連絡をいただいております。

(1) 2世代繁殖試験(ラット)でございます。各投与群で認められました毒性所見は表43のとおりでございます。親動物では400 ppm投与群の雌雄、P及びF<sub>1</sub>の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少が認められましたので、無毒性量は100 ppmと考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかったという結果でございます。

表43につきまして、堀本先生からコメントをいただいております。表43のF<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>、雌の400 ppm投与群で毒性所見がないと事務局で整理していたところでございますが、再度御確認くださいということでございます。事務局でデータを確認し、体重増加抑制と摂餌量減少を追記させていただきます。

56ページの1行目の【事務局より】のボックスでございますが、投与初期に認められました体重増加抑制につきましては、同時期に摂餌量も減少している点を鑑みて、ARfDのエンドポイントとしないということにつきましては、先生方から御了解の旨、コメントをいただいております。

(2) 3世代繁殖試験(ラット)でございます。こちらの試験は親動物では20 ppm投与群のP、F<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>の雌雄で赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が認められましたので、無毒性量は親動物で1 ppm、児動物ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められませんでしたので、無毒性量は本試験の最高用量の20 ppmであると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかったという結果でございます。

【事務局より】のボックスでございますが、20 ppm投与群の親動物で赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が認められましたが、出生時、離乳後の測定結果であったことから、ARfDのエンドポイントとはしておりません。このことにつきまして、先生方より御了解いただいております。

57ページの(3)発生毒性試験(ラット)①でございます。各投与群で認められました毒性所見は表44でございます。母動物では120 mg/kg体重/日投与群で死亡3例、切迫と殺1例などが認められております。妊娠6ないし13日における摂餌量減少も認められております。胎児では、いずれの投与群においても検体投与による影響が認められなかったことから、本試験における無毒性量は母動物で90 mg/kg体重/日、胎児で本試験の最高用量120 mg/kg体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかったという結果でございます。

57ページの17行目から【事務局より】のボックスでございます。120 mg/kg体重/日投与群の母動物で妊娠8日に2例死亡が認められております。死亡までに一般状態の変化がなかったものの、単回投与による影響が否定できないと考えましたので、ARfDのエンドポイントとしております。堀本先生から、了承しますとコメントをいただいております。

続きまして、ラットの2本目の試験でございます。こちらの試験は母動物及び胎児とも、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったという結論でございます。このことから参考資料扱いと御提案させていただいているものでございます。

58ページの6行目の【事務局より】のボックスでございますが、本試験は母動物の最高

用量で心臓、肝臓、脾臓及び腎臓の絶対重量増加が認められましたが、比重量につきましては、情報はございませんでした。また、絶対重量につきましては、いずれも10%以内の変化で関連する肉眼的病理変化は認められないことから、毒性所見とはしておりません。このことにつきまして、堀本先生から了承しますとコメントをいただいております。

こちらの試験を参考扱いとしたことにつきまして、堀本先生からコメントをいただいております。これまで検体影響がなかったためという理由で参考資料としたことがありますか、御確認ください。私の記憶では、このような理由で参考資料にしたことはなかったのです。また、お電話でも、一般毒性でも同じような取り扱いをしても大丈夫なのかといった旨のコメントもいただいております。

その下、【事務局より】のボックスでございますが、テストガイドラインでは、用量設定につきまして、母動物または胎児に何らかの毒性影響が認められる用量とすることとされております。母動物及び胎児のいずれにおいても検体投与の影響が認められず、また、本剤では、より高用量の試験も実施されておまして、なおかつ無毒性量もとれている試験もございますので、この試験を参考資料扱いとさせていただきます。なお、これまでに同様の理由で参考資料扱いとしたものもございます。

58ページのラットの3本目の試験でございます。こちらは各検査項目におきまして、具体的な数値、データは示されておきませんので、このことを理由に参考資料としております。

(6) 発生毒性試験（ウサギ）①でございます。59ページ、毒性所見は表45のとおりでございます。母動物では90 mg/kg体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められまして、胎児では、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で60 mg/kg体重/日、胎児で本試験の最高用量175 mg/kg体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかったという結果でございます。

59ページの12行目から【事務局より】のボックスでございます。本試験は食欲不振が認められております。対照群を含めて、全投与群において投与初期から認められておまして、投与期間中の発現頻度が対照群では2例、各投与群で30 mgでは4例、60 mgでは12例、90 mgでは11例、175 mgでは15例認められております。摂餌量が測定されておきませんので、体重増加抑制の認められた用量から毒性所見と整理をしているところでございます。

2点目といたしまして、175 mg/kg体重/日投与群の母動物で妊娠8～22日に9例死亡が認められておまして、単回投与による影響が否定できないと考えましたので、ARfDのエンドポイントとはしておりません。堀本先生より、了承しますとコメントをいただいております。

ウサギの2本目の試験でございます。こちらの試験も母動物及び胎児とも、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったという結論でございます。このことを理由に参考資料扱いと御提案させていただきます。

(8) 発達神経毒性試験（ラット）の結果でございます。毒性所見は表47のとおりでござ

ざいます。親動物では60 ppm以上投与群で赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が認められまして、児動物では600 ppm投与群で赤血球コリンエステラーゼ活性阻害などが認められましたので、無毒性量は母動物で3 ppm、児動物で60 ppmであると考えられたと。発達神経毒性は認められなかったという結果でございます。

【事務局より】のボックスでございますが、60 ppm以上投与群で認められました赤血球コリンエステラーゼ活性は、妊娠21日及び分娩後21日の測定結果であったことから、ARfDのエンドポイントにはしておりません。堀本先生より、了承しますとコメントをいただいております。

生殖発生毒性試験につきましては以上でございます。

○横山課長補佐

恐れ入ります、2点補足させてください。56ページの(2) 3世代繁殖試験ですが、こちらもIBTLという試験施設で実施された試験です。ただ、堀本先生、福井先生、両先生から特段の御懸念のコメントもございませんし、このまま評価資料とさせていただきますかという点と事務局は考えているのですけれども、何かお気づきの点があれば、御指摘をいただければと思います。

57～58ページの(4) ラットの②の試験と、59ページの(7) ウサギの②の試験です。こちらを参考資料にすることについて、堀本先生からコメントをいただきまして、先ほどから線引きが難しい点についての説明がうまくできるか、自信がないのですけれども、特に発生毒性については、剤のプロファイルを見極める上で、胎児にどのような奇形が出るかどうかという点も評価の重要なポイントでございますので、その点から考えると十分な用量を投与した試験であるということが必要だということがガイドラインでも示されておまして、そういった観点から母動物、胎児、いずれでも影響が認められないような試験については評価に用いることができないという判断をいただいている例が過去にもございまして、事務局では、それに沿って今回は整理させていただきました。

また、この剤の場合、言い回しが難しいのですが、①の試験がラット、ウサギともございまして、こちらのより新しいと考えられる試験なのですが、こちらで毒性の認められる用量が無毒性量まで得られておまして、そういった意味では②の試験から新たに得られる情報というものというよりは、②の試験はこの用量でも毒性がなかったねというのを確認できるというような位置づけの試験ということで、今回参考資料とさせていただきます旨、堀本先生に追加で御連絡を差し上げて、御説明させていただいたのですけれども、堀本先生としては、何もでなかったということが確認できた試験なので、わざわざ参考資料としなくてもいいのではないかと御意見は持っているけれども、従前の整理に従って整理してもらえればいと。

ただ、一般毒性などもそういった考え方に基づいてやっているのかという御質問がございました。一般毒性はいろいろな試験、長いもの、短いものがある、それらを組み合わせる総合的に御評価いただいていることもあって、いきなり参考資料がぽんと出てくるこ

とは余りないと思うのですけれども、やはりガイドラインのほうでは何らかの毒性が押される用量まで試験をなさないと否定されておりまして、試験の組み合わせとか、そういったものによっては参考資料、同じようなケースで参考資料となるものもあるのではないかと考えておりまして、そういった整理をしていただいているところでございます。この点を御説明させていただきます。

○上路座長

ありがとうございます。最初に、試験機関の妥当性は何番目でしょうか。

○横山課長補佐

56ページの4行目からの(2)の試験です。

○上路座長

3世代のほうですね。この試験を評価書として書き込んでおいてもいいかどうかの確認をしていただきたいということなのですからけれども、これはいかがでしょうか。何か疑わしいとかいうことはございますでしょうか。何も問題がなければ、そのままということになりますけれども、よろしいですか。特別になれば、このまま使わせていただくということ。

堀本先生から、事務局のほうからのコメントに対して、了承しますという形だったのですけれども、57ページと59ページの下のほうにある、検体投与の影響がなかったためということが理由で参考資料としたということに、果たしてそれでいいのかという御懸念があるようです。堀本先生としては、一般毒性の先生方はこの考えでよろしいのですかということが問いかけてられているようですので、これについてのお考えを示していただければと思います。いかがでしょうか。

○横山課長補佐

それに沿っていないからというか、最高用量で影響が出ないからと言って、すぐさま参考資料としてしまうというのは考えものだという御意見なのですからけれども、すぐさまやっているわけではなくて、今説明をさせていただいたのですが、いろいろな試験の情報とかを見ていただいて、その都度、御判断をいただいているというものになるかと思えます。

ただ、この1本の試験を見ますと、今回の発生の試験については、いつも幹事会などでも御指摘をいただいているのですけれども、投与量が十分でない場合に、胎児に及ぼす影響、この剤のプロファイルはちゃんと押さえられないのではないかと御意見もあって、その点も考慮すると参考資料なのかなと考えさせていただいた次第だというものでございます。

○上路座長

今の事務局の説明でいいかと思うのですけれども、その考え方でどうですか。

○林専門委員

私は堀本先生のもの御提案というか、御発言に賛成です。そもそもネガティブだから参考資料にするとか、ネガティブだから評価しないというのはおかしくて、この後で出て



くる遺伝毒性のところにもそれがあるのですけれども、本来そういうものが理由ではないと思います。参考資料にするというのは試験条件が少し不十分であったとか、何か別の技術的な問題があったというようなことが理由になって参考資料だとか、デリートだとかになるべきで、結果が陰性だったから参考資料にしましたでは、これは結果が陽性だったら、何か出ていたら、これはそもそも参考資料にはしないのですかと。やはり堀本先生がおっしゃるように、陰性だからどうのこうのというのは理由にはならないと思います。そのへんのところははっきりしたほうがいいと思いますし、私の個人的な見解とすれば、もしこういうデータであれば、これはそもそも評価対象外として載せなければいい。これは全部削除してしまったほうがすっきりするのではないかと思います。

要するに先ほども事務局のほうからありましたように、①にきちんとした試験がなされていて、そこで全て情報はとれるということから考えると、紛らわしいものは書かないほうがいいのではないかと思います。

#### ○上路座長

今まで事務局として、この試験を評価書に載せたというのは、抄録に載っているもののできる限り採用するという考えで載せているのですね。そういう判断だと思えるのですけれども、せっかく抄録に載っているから消すわけにいかぬと。だけれども、参考資料だということになってしまったということですから、今、林先生からの御意見もありました。

浅野先生はいかがでしょう。

#### ○浅野専門委員

林先生の御意見もごもっともだと思います。試験自体は成立しているわけですね。ただ、そのときにガイドライン上は影響がある毒性用量をとるということ。一般毒性もそうですけれども、それでプロファイルを見るということ。また、胎児の影響を見るということ。それと無毒性量がきちんととれるということ。この2つが満たされていないところで参考資料とされているのだと思います。

その後か前かはわかりませんが、きちんとそれを網羅できる試験があつて、そちらをちゃんと正式に採用していますね。今までも参考資料として載せていたというのはあると思います。一般毒性などですと無毒性量がとれないで、もう一個、用量を下げ、もう一試験をやつて、どちらも試験は成立している。評価としては無毒性量がとれないというのはガイドライン上はよくないのですけれども、試験そのものの質は確かなものというのは両方とも載せていて、しっかりとれているほうを評価資料として、もう一個は参考資料としていたのではないと思います。

そのへんは例えば、この場合でしたら、最初の試験だけで十分なわけですから、すっきり切ってしまうというルール。今までのやり方は事務局の方がおっしゃるように、両方載せて、使ったほう以外は参考資料としたということだと思つたので、きちんとそのルールを評価に用いたものだけを載せるとか、そういったことを全体のルールとして決めることが必要なのかなと感じました。

○藤本専門委員

私も基本的に今、浅野先生がおっしゃったとおりにかと思うのでけれども、多分、堀本先生も含めて、これでちゃんと来るのは、説明が検体投与の影響が認められなかったためという、この言葉がよくないのではないかと思います。ここはもう少し、もう一工夫をして、今、言った論理がわかるような、例えば、難しいですね。要するにポジコンがきちんととれていないみたいな、そういう意味合いとか、ガイドライン上のことなのか、そのへんの書き方がもう少し説明的にあるといいのではないかと思います。

○上路座長

藤本先生は、ここの参考資料にした理由をもう少し親切にすれば、参考資料扱いとして載せておいてもいいという御意見ですね。

○藤本専門委員

はい。脚注の書き方だけの問題ではないかと思います。

○上路座長

浅野先生と林先生は、この試験自体がそれほど役に立っていないのだから、(4)と(5)は削除をしてもいいのではないかという御意見ですね。

○林専門委員

削除するかどうかはエキスパートジャッジでやっていただいたらいいのですけれども、理由としては少なくともこれではなくて、先ほど浅野先生がおっしゃったように、用量の設定根拠というか、用量の設定が十分評価に値するものではなかった。要するにその用量設定の問題をここに挙げて、それで参考資料としたというのであれば、私は納得できるかと思います。

○吉田委員

これは先生方のジャッジだと思うのですが、どこかにルールがあるべきだし、これは最初に参考資料のほうの試験はやって何も出なかったから、次に高い用量というように持ってきたのですが、順番が逆さまに書かれているので、よくわからないのですけれども。あと一つは、どんなバッテリーのものを私たちは評価したのかということにおいては、少なくともラットの発生毒性試験は2つ見て、1つは用量が十分でなかったというのならば、脚注をもう少し丁寧に書き込んでいただくというのはいかがでしょうか。

○上路座長

そうですね。事務局のほうはそれでよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

この部会での御結論としては、用量設定が適切でなく、本剤の催奇形性に係る評価が十分にできないため、参考資料にしたということではよろしいですか。

○上路座長

それでいいと思います。

○横山課長補佐

堀本先生は参考資料とすること自体、御納得いただけていないので、この文案について御検討を、私からお話をさせていただいたときに、こういった文案もお示しをしたのですが、そういうことではないからということで、御検討いただけなかったのです。ですので、この部会では、こういうふうに結論されましたということで、修正をするという御結論であれば、堀本先生にその旨を御説明申し上げます。よろしいですか。

○上路座長

お願いします。

○姫田事務局長

素人が口を挟んであれなのですけれども、急性毒性とか90日を見ていると、発生毒性の用量がそんなに低い用量でやっていると思えないのですが、そこはどうですか。

○堀部課長補佐

抄録のT-265ページを御覧ください。抄録のT-265ページに用量設定の根拠が書いてあるのですけれども、一応、予備試験がやられています。妊娠ラットで予備試験をやって、140では投与2～9日目に死亡が認められて、70では何もなかった。その何もなかった用量を最高用量に設定しています。これは例えばですけれども、140では動物が死ぬのだから、100くらいで設定していれば、今、局長がおっしゃったように、用量はまあ理解できるのですけれども、140で死亡が出たから70、しかも予備試験で70では何も出ていないのがわかっているのに70でやってしまったものだから、こういうことが起こっているのです。用量設定がよくなかったというのは確かにそのとおりなのだろうと思います。

感覚的にはそんなに低い用量ではないのですけれども、予備試験をやってしまっていて、70で影響がないと書いているのだったら、もうちょっと高くやれよと感覚的に素人は思うので、先ほどの用量設定がよくなかったというのはありなのかなと思いました。

○上路座長

いろいろ問題がありますけれども、一応決着をしたということで、堀本先生によろしくお伝えください。

それでは、61ページの遺伝毒性をお願いします。

○山原専門職

61ページ13. 遺伝毒性試験でございます。原体の試験結果につきましては、表48のとおりでございます。結果は全て陰性だったことから、プロフェノホスに遺伝毒性はないものと考えられたという結果でございます。

表48、62ページの一番上の小核試験、標本作成の時間です。こちらを若栗先生より御修正をいただいております。

本剤は代謝物E、I及び原体混在物につきましても、遺伝毒性試験が実施されておりました。結果は表49のとおりでございます。

62ページの3～4行目、若栗先生に原体混在物も明記するよう御修文をいただいております。

表49の中でございますが、代謝物Iの試験の対象菌株です。こちらにつきましても、若栗先生より御修正いただいております。

62ページの8行目から【事務局より】のボックスでございます。海外評価資料に申請者より提出のあった試験のほかにも各種試験の結果が記載されておまして、先ほども御議論があったかと思いますが、いずれにつきましても試験条件の詳細は不明であったということなどから、評価書には記載をしておりません。若栗先生より了承しましたとコメントをいただいております。

遺伝毒性試験につきましては以上でございます。

○上路座長

若栗先生から修正をいただいておりますけれども、林先生はいかがでしょうか。

○林専門委員

内容的に全く問題はありません。このボックスなのですけれども、最終的にはこれはなくなるのでいいのですが、先ほども言いましたように、結果が陰性であったことからというのはけしからぬ話で、陰性か陽性かはここでエキスパートジャッジがなされるべきなわけで、こういう書き方は事務局が勝手に評価して、それで載せなかったよということにもなりかねないので、これは気をつけていただいたほうがいいと思います。こんな箱がなければ、最初から何も全然そんなことはちらつかないし、問題なかったと思います。

○堀部課長補佐

すみません。でも、箱がなかったら、そんな試験があるよということを先生方にお伝えすることもできないかなと思って、これも事務局がよかれと思ってやったことなので、そこだけは御理解をいただいた上で、エキスパートジャッジをお願いするための情報として、結果が陰性と書かれていたからというのが正しいです。陰性であったというのはJMPRのレポートに陰性と書かれていたので、このボックスの最後ですね。評価書案に記載しませんでした。先生方が見て書く必要があったら教えてねという意味が含まれているので、少し事務局の言外に書きたかったことを汲み取っていただけるととても嬉しいなと思います。お願いします。

○林専門委員

了解です。でも、表48で今のガイドラインに照らし合わせて十分、遺伝毒性は評価可能ですので、プラスアルファはいい試験であれば、じゃんじゃん載せていただいて結構だと思います。

○上路座長

ありがとうございました。

ここまで来ました。その次は63ページの試験をお願いします。

○山原専門職

14. その他の試験でございます。

(1) 単回経口投与によるChE活性検討試験（ラット）でございます。試験結果を表50

と51に示しております。雄では100mg/kg体重/日以上投与群で、雌では25 mg/kg体重/日投与群で赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が認められましたので、無毒性量は雄で25 mg/kg体重、雌で0.5 mg/kg体重あると考えられたという結果でございます。

64ページの6行目以降【事務局より】のボックスでございますが、雌で赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が25 mg/kg体重/日投与群で認められておりますので、こちらをARfDのエンドポイントとしております。

65ページ、【事務局より】の②でございます。本試験を根拠にJMPRとEPAもARfDを設定しております。JMPRは200 mg/kg体重以上で認められました神経毒性の症状及び400 mg/kg体重で認められました脳のコリンエステラーゼ活性阻害、こちらをエンドポイントといたしまして、NOAEL100 mg/kg体重を根拠にARfDを設定しています。また、EPAは赤血球と血漿コリンエステラーゼ活性阻害のNOEL0.5 mg/kg体重を根拠にARfDを設定しているようです。このことにつきまして、先生方より了解しましたとコメントをいただいております。

表50の所見につきまして、相磯先生と浅野先生より修正をいただいております。

(2) 幼若ラットを用いた単回経口投与によるChE活性検討試験（ラット）でございます。試験結果は表52のとおりでございます。

(3) 幼若ラットを用いた反復経口投与によるChE活性検討試験（ラット）でございます。試験結果は表53のとおりでございます。

67ページ、【事務局より】のボックスでございます。こちらの試験は12日齢の0.5 mg/kg体重投与群の雄で脳のコリンエステラーゼ活性が20%以上低下しているという結果ございました。こちらは有意差はないものの用量相関性が認められたことから、検体投与による影響としてはどうかという形で、事務局より事前に御相談を差し上げておりました。

このことにつきまして、藤本先生から、検体投与による影響とするのでよいと思います。12日齢では脳のコリンエステラーゼ活性への影響がより低用量から見られ、42日齢ではそれが逆転しているのが興味深いです。浅野先生からは、了解しましたとコメントをいただいております。

この試験とこの所見につきまして、親委員の先生よりのコメントもございます。大変恐れ入りますが、個別別表を参照いただきたく存じます。タブレットの報告書のファイルの名前がT-61番の試験でございます。T-61番は2つファイルがございまして、コリンエステラーゼ阻害に対する幼若ラットへの影響と書いてあるほうのファイルですね。こちらのPDFをお開きください。該当のページがPDFの62ページでございます。Appendix 5です。

こちらの表の見方でございますが、グループの1番、2番、3番、4番、こちらの記載がございまして、グループの1番が対照群の結果、グループの2番が0.5 mg/kg投与群の結果でございます。目を右のほうに移していただきまして、Brain CHSと書いてあるボックスです。こちらが脳の測定結果でございます。対照群グループの1番でございますが、そのデータを5つ御覧になっていただければと存じます。

1つ目が8.39、2つ目が9.33と比較的高い値を出している個体があるようです。こちらと2番の0.5ですね。こちらも参照いただきながら、結果といたしまして、対照群の高値に引きずられて20%以上低下してしまったという結果になったのではないかという御指摘でございます。脳のコリンエステラーゼ活性の阻害ですね。この0.5 mg/kg体重からとるべきか、用量を上げるべきか。そちらにつきましても御検討をいただけますと幸いです。

○吉田委員

先生方、次のページに移ると雌が出ているので、雌雄差はそう大きくないとすれば、雌だとコントロールがこのあたり、単回投与も見えていただければ、個体別も出ていますので、大体同じような数字です。

○山原専門職

グループの3番が5.0です。

○上路座長

今おっしゃられたのは、表53に関係しているところで、5.0にするのか、0.5か、これを見てほしいということですね。

○吉田委員

申し上げたかったのは、恐らく赤血球のほうが、幼若動物のほうがアダルトよりも感受性が高いということは単回でも出てきている。しかし、やはり出る場合は赤血球も一緒に出るとというのが、むしろ赤血球が低い用量から出るということであれば、そこにはどうも合わないなというので個体別を見ましたら、非常に高い。そのあたりは赤池先生のお助けがなくては、これ以上はということです。

○上路座長

随分出ていますね。

赤池先生、どうぞ。

○赤池座長代理

ですから、これはコリンエステラーゼ云々というよりも、このデータの見方だろうとは思いますが。ただ、御指摘のようにコントロール群で、この実験で特に2匹の動物、2つのデータが非常に高値に触れているということで、これが比率として見た場合に剤を投与した結果として、値が下がることになってしまっているということだろうと思っておりますので、0.5 mgですか。この投与量は差がなかったと判断してよいのではないかと考えます。

もう一つ、これは吉田先生の御指摘のとおりですけれども、血漿のほうでは変化がないということもあります。幼若動物なので血液脳関門がまだ発達していないと思っておりますから、脳と血液とで、それほど差は出にくいかもしれませんが、少なくとも脳のほうが鋭敏に出るということはある得ないと思っておりますから、それも一緒に考えますと、今の表で言うとAppendix 5の1グループのデータは、たまたまばらつきがあって、それが結果としてデータに反映されてしまっているという可能性が高いと考えます。

○浅野専門委員

質問させていただいてよろしいですか。今、御指摘のとおり、最高用量の数値はかなり下がっているので、これはいいのですが、その次のドーズなのですけれども、脳に関しては、これもコントロールでは余り差がない。血液よりも脳のほうが出にくいというような、そういうふうに判断をしてよろしいですか。

○赤池座長代理

それはそのとおりだと思います。末梢から脳に入っていくわけですから、どれくらい差が出るかは別にして、血液での結果のほうがより差は出やすいはずです。

○上路座長

ありがとうございます。これは説明は全部終わっていますか。

○山原専門職

説明の続きをさせていただきます。

67ページの(4) ヒト、イヌ及びラットの血液を用いた *in vitro* 条件下における ChE 活性検討試験でございます。結果は表54でございます。結論といたしましては、17行目、18行目です。赤血球コリンエステラーゼ活性に対して、イヌでやや感受性が低い傾向にあったものの、ラット、イヌ及びヒトとの間に顕著な差は認められなかったという結論でございます。

68ページの(5) 28日間免疫毒性試験(マウス)でございます。PFCアッセイ法によりヒツジ赤血球に対する液性抗体反応を測定した結果、いずれの投与群においても影響は認められなかった。本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は最高用量である300 ppmであると考えられた。本試験条件下において、プロフェノホスに免疫毒性は認められなかったという結論でございます。

その他試験につきましては以上です。

○上路座長

ありがとうございます。

コリンエステラーゼ阻害活性のデータがかなり出ていますけれども、これは後からADIとかARfDの設定のときに、皆さんのところに机上配布にまとめておりますので、そのときにもう一度整理して検討するということがいかがでしょうか。

それでは、その他の試験のところでは何か。

○相磯専門委員

1点、つまらないことですが、64ページの表50の600 mg/kg体重の雄です。死亡例の腸管内に暗色の液体貯留は、死後変化ということで削除してください。

○上路座長

削ってください。ありがとうございます。

それでは、よろしいでしょうか。食品健康影響評価をお願いいたします。

○山原専門職

69ページを御覧ください。5行目から、動物体内運命試験の結果について、まとめてお

ります。プロフェノホスの吸収は速やかで48時間の吸収率は雄で少なくとも80.8%、雌で少なくとも88.9%と考えられた。臓器及び組織への分布及び消失は速やかであり、特定の臓器への蓄積は認められなかった。投与後48時間で96% TAR以上が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。尿中の主な代謝物として、B、C、E、G及びHが認められた。畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10% TRRを超える代謝物として、E、G及びHが認められた。

植物体内運命試験の結果、10% TRRを超える代謝物として、Eの多糖類配糖体、I、J及びKが認められております。プロフェノホスを分析対象化合物とした作物残留試験の結果では、国内におけるプロフェノホスの可食部における最大残留値は、てんさい（根部）の0.015 mg/kgでございました。海外におけるプロフェノホスの最大残留値は、コーヒー豆における0.02 mg/kgでございました。

プロフェノホス並びにプロフェノホス及び代謝物Eを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施されておまして、その結果、予想飼料負荷量における最大残留値はプロフェノホス及び代謝物Eのプロフェノホス換算で0.06 µg/g、これは泌乳牛、腎臓で認められた数値でございます。

上路先生から、当初、事務局案の1倍量について、意味が理解できないのですが、というコメントがございました。こちらは本文とあわせて、予想飼料負荷量ということで修正をしております。御確認いただければと思います。

69ページ、暴露評価対象物質が28行目以降でございます。

ボックスが70ページの【事務局より】でございます。今回、先生方に事前にお送りしたのものより、事務局で修正をしております。植物体内運命試験で10% TRRを超えて認められた代謝物のうち、どの代謝物が可食部または飼料利用される部位で、検出されたものであるかを明記しております。

また、植物体内運命試験で10% TRRを超えて認められました代謝物I、こちらは代謝物Eの配糖体でございますが、1.(2)ラット（代謝物I）の試験におきまして、ラット体内で認められていることを理由に暴露評価対象物質の検討から外しておりましたが、本試験は代謝物Iを経口投与したものでございました。

親化合物をラットに経口投与した試験では、代謝物Iが検出されていませんので、ラット体内で認められたことを理由に暴露評価対象物質から外すことはせず、代謝物Eの抱合体であることを理由に暴露評価対象物質としないこととしました。御検討いただければと存じます。

70ページ以降でございますが、こちらはADIとARfDの検討に係る書きぶりでございます。今回、コリンエステラーゼ活性阻害が認められまして、比較的低用量でADI、ARfDの設定を御審議いただくこととあわせて、一部の試験では用量設定の公比が大きい試験があるのではないかと指摘もございましたので、審議の御参考にA3のカラーの紙ですね。机上配布資料を御用意させていただきました。



○上路座長

全部説明いただいたのですね。ありがとうございます。

それでは、動物体内のところはこれでいいと。植物のところもこれでいいと思います。最後の暴露評価物質のところについて、70ページのボックスが入っております。ここで修正いただいたので私はいいと思うのですけれども、清家先生はいいですか。

○清家専門委員

はい。

○上路座長

より正確にしたということ。もう一つ、毒性所見の書き方について、主に脳及び赤血球コリンエステラーゼ活性阻害に認められたということで、これがメインになっていますけれども、これだけでよろしいですか。ほかの所見を入れる必要はないですか。有機リン剤だからという先入観を入れてはいけないのですけれども、それでよろしければ、それでいきたいと思います。いいですね。そういうことにしたいと思います。

28行目から、これは暴露評価対象物質の理由づけで、これでいいということ。

その次に問題になるのは、ADI/ARfDの設定でございます。ADI/ARfDをどの値でもってやるのかということです。

先ほどありましたけれども、ADIについてはラットの発がん性併合試験、慢性毒性併合試験のこの値でよかろうと思っておりますけれども、ARfDに関連して、表の説明を事務局のほうから簡単にさせていただきますか。

○山原専門職

A3でお配りした表でございます。縦にコリンエステラーゼ活性が測定された試験を並べておりまして、横軸に投与量と検体摂取量をそれぞれ並べております。オレンジで着色しているところがございますが、こちらが赤血球コリンエステラーゼ活性に対して影響が認められた最小毒性量ですね。こちらをマークしております。一方、ブルーは脳コリンエステラーゼ活性に対して影響が認められた最小毒性量をマークしております。オレンジとブルーが重なり合うところをグレーと整理しております。

各試験を一度御覧になっていただきまして、試験で申し上げますと上から3つ目の試験、こちらは先ほどの御審議で試験のタイトルが変わっておりますが、ラットの発がん性試験です。こちらでオレンジの左側の用量です。0.3 ppm、0.015 mg/kg、こちらを今はADIの設定根拠として提案をしております。最小毒性量と比較しますと、公比が約33倍と開いている試験でございます。

目を下のほうに移していただければと存じます。反復でございますが、イヌの試験でございます。3試験やられておりまして、いずれも無毒性量といたしましては、0.05という数字、このあたりでとれているようでございます。一番下、マウスの試験でございます。

続きまして、単回投与のほうに移りたいと思います。赤い四角のほう、こちらに単回投与の試験を整理しております。今1つ目の試験、単回経口投与によるコリンエステラーゼ

活性検討試験、こちらの0.5 mg/kg。こちらはARfD設定根拠としているものでございまして、最小毒性量と比べますと、公比が約50倍開いているという試験でございます。

一方、より影響が認められると考えられる幼若ラットを用いた単回経口投与による試験結果は、そちらの下に整理しております、こちらは5 mg/kgでNOAELがとられているという状況でございます。こちらも閲覧になっていただきながら、ADIとARfDを設定いただければと存じます。

○上路座長

今、事務局から御説明いただきましたように、ADIはラットの発がん性の試験で0.015 mg/kg、単回投与のほうはラットの0.5というのがNOAELでとれていますので、これを使ったらいいのではないかと御提案でございます。これ以外に何かおかしいのではないかと御意見がありました。非常に公比が大きかったりということで、いろいろ問題があるのですが、一番厳しい値をとっていただいたというような感じがします。いかがですか。

○横山課長補佐

事務局で説明が不足していた部分がありまして、事務局の今の評価書案の数字はNOAELがとれている最低の投与量をとったのですけれども、この表を御覧いただきますと、反復ですと、イヌのところで0.05という数字がとれていまして、種が違うのですけれども、2年間の発がん性試験の0.015~0.5の間にとれている用量があると。また、単回のほうですと、今、事務局が提案している値が0.5 mg/kgですけれども、その0.5 mgと25の間が広くて、その間に幼若ラットの1 mgと5 mgがとれているということで、この用量の関係をどのように考えたらよろしいか、御議論をいただければと思います。

○上路座長

赤池先生、お願いします。

○赤池座長代理

まず、単純なほうは多分、単回投与で、これはラットで幼若ラットと成熟ラットの違いということですし、当然、幼若ラットのほうが感受性が高い。そちらが間の投与量で無作用がとれているということですので、これは私の御提案ですけれども、単回投与については5 mg/kgをNOAELとしてとって差し支えないのではないかと思います。

ADIのほうですけれども、こちらはラットとイヌの種差をどう考えるかということになります。コリンエステラーゼの阻害活性ということで、*in vitro*では差がないということもございます。そういったことも総合的に判断して、イヌとラットでそれほど種差がないと考えるのであれば、イヌのほうのデータが間に入っていますので、そちらの値をNOAELとすることはできるのではないかと思います。

ただ、やはり種差があるためにラットはラットで考えるべきだということであれば、もとのままということになります。それで整理して考えたらいかがでしょうか。

○上路座長

ありがとうございます。

ARfDのほうがまず一発ですから、幼若ラットの5 mg/kgが妥当ではないかという御提案ですけれども、これでよろしいですか。

ADIについてはラットの発がん性の0.015をとるか。でも、これは公比が少し大き過ぎるねということ。それでなければ、イヌの180日の慢性のNOAEL0.05をとったらいかがかという話ですけれども、これでいかがでしょうか。妥当な線でしょうか。いずれにしても公比がすごく大きいので、うんという気がするのですけれども、それであれば、いかがかと思えますけれども、よろしいでしょうか。

○浅野専門委員

今、赤池先生に説明をいただいたように、種差が*in vitro*ではそれほどないということで、その上の0.5 mg、それを比べてもイヌのほうは例数が少なくてばらついていますけれども、大体20~50の間でラットも20~30という、ここから出始めというところだと思います。その下で公比が広がっている0.015をとるよりも、このイヌで0.05をとるとというのが妥当だと私も考えます。

○上路座長

今、賛成という意見をいただきました。

○藤本専門委員

おっしゃるとおりかと思うのですけれども、種差の安全係数を基本的に10倍とるという論理がありますね。

○上路座長

*in vitro*でこの試験をやっているのです、そのところで読み替えましょうという。

○藤本専門委員

そういう論理ですか。わかりました。

○吉田委員

1点だけ。私もイヌというのはリーズナブルかなと思うのは、イヌはコリンエステラーゼだけでなく、肝臓への毒性が出ている用量でもありますので、イヌはどちらかという一番強く毒性が出ている、そこから選ぶということと、これは1点、脳にはなかなか、脳の抑制が出ていないです。脳がこの値だったら、また別のところがあると思うのですけれども、と思えますと、イヌというのは間に挟まっているということで、非常に、イヌは公比10でございますし、そういうこともあるので、そういう気はいたします。

○上路座長

ありがとうございました。

○堀部課長補佐

上路先生、そろそろ厳しいと思うので、すみません。ありがとうございます。

○上路座長

ちょっと気になってきました。私の勝手なことで申しわけございません。それで大体ADI

の値とARfDの値は決まったと思いますので、あとはすみません、平塚先生とか堀本先生によろしく連絡をお願いして、一応これで、どうもありがとうございました。よいお年をお迎えください。

○赤池座長代理

上路先生、どうもありがとうございました。ぎりぎりまでというか、8分延長いたしまして、お気をつけて。

(上路座長退室)

○赤池座長代理

それでは、座長を交代させていただきます。今の議論でまとまったと思いますけれども、ここまでA3の表で判断した内容でよろしいでしょうか。まず、それを確認させていただきます。よろしいですね。

○山添委員

先ほどの藤本先生の御質問の種差の問題のところですが、薬効の*in vitro*ではほぼ同じであるけれども、結局、動態とかいろいろなファクターを考えると100は100でとっておくというのは別の考えでいいのではないかと思います。

○赤池座長代理

100でとるとというのは、安全係数を。

○山添委員

安全係数としての10の種差の問題も、それはそのままにしておいても別に構わないのではないかという。

○赤池座長代理

今のは、この値に10をかけるということではなくて、最終的に安全係数を100にするということで、担保するということですね。十分に理解できるかどうか。今の山添先生の御発言は、イヌとラットで今、違う種差をとりましたけれども、それは安全係数で種差の分で10の安全係数をかけていますから、それによって一応その種差の違いが入ってきていますが、担保されているという考え方だということですが、藤本先生、そういうことでよろしいでしょうか。

○藤本専門委員

はい。

○赤池座長代理

ありがとうございます。議論がいろいろと出ていましたので、事務局で最終的な数値を確認のためにおっしゃっていただけますでしょうか。この部分ですけれども。

○山原専門職

まず、ADIにつきましては、根拠の試験でございますが、イヌの試験です。こちらで認

められました無毒性量0.05 mg/kg体重/日、こちらを設定根拠といたしまして、それに安全係数100を除しまして、0.0005という数字です。

一方、ARfDにつきましては、設定根拠の試験といたしまして、幼若ラットを用いた単回経口投与によるコリンエステラーゼ活性検討試験で得られました無毒性量5 mg/kg体重、こちらを根拠といたしまして、安全係数100で除しまして、0.05 mg/kg体重という理解でございます。

○赤池座長代理

ありがとうございます。

今の用量設定の関係を検討いたしまして、そのような結論になりますけれども、まず、数値として、また後で読み挙げますけれども、とりあえずADIとARfDの根拠として、この2つの数値を使うということによろしいでしょうか。どうもありがとうございます。

そうしたら、この最後の文章、70ページの2行目からの文章の説明はまだしていませんでしたね。私もばたばたしてまして、確認していないのですけれども、もう済んでいますか。

○山原専門職

これまでの先生方からいただきました御議論を踏まえまして、事務局でこちらをまた整えまして、確認送付の段階で先生方に御確認いただくということによろしいでしょうか。

○赤池座長代理

今のことでよろしいでしょうか。

吉田先生、どうぞ。

○吉田委員

事務局、これを見ると本当に同じような用量から阻害があるというのがよくわかって、ありがとうございます。1点、90日間の亜急性神経毒性試験の記載のところですけども、そこに亜急性神経毒性は認められなかったと書いてあるのですが、コリンエステラーゼが阻害されているので、これは削除をお願いします。

○赤池座長代理

そうですね。当然認められていますので、今の点、事務局のほうはよろしいでしょうか。遅発性神経毒性と発達神経毒性は認められなかったということで、それ以外に御指摘いただく点はございますでしょうか。

○相磯専門委員

1点だけ確認させてください。食品健康影響評価の毒性のプロファイルで、先ほどADI設定のところから、イヌの肝臓障害、1年間慢性毒性で二核肝細胞、門脈周囲に出ているというものを重視されておりましたけれども、これを食品健康影響評価の中に入れる必要があるかどうかというところですが、吉田先生、これはどうでしょうか。

○吉田委員

それは先生方が御判断いただければ幸いです。

○赤池座長代理

これは毒性の先生方はいかがですか。イヌだけで見られているということですね。

○相磯専門委員

そうです。一般的な臓器に毒性がある所見が出ているのはこれだけです。入れておきましょうか。

○赤池座長代理

入れても問題はないですね。そうしたら、この所見も追加するというところでよろしいでしょうか。

○浅野専門委員

所見追加のときにいつものように、(イヌ) と入れておいてください。

○赤池座長代理

ありがとうございます。ほかにいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、これで食品健康影響評価の本文のほうは検討が終了したということで、次に進ませていただきます。

それでは、最終的にADIとARfDにつきまして、先ほど決定していただいた内容でございますけれども、本日の審議を踏まえまして、プロフェノホスの一日摂取許容量(ADI)につきましては、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験における無毒性量であります0.05 mg/kg体重/日を安全係数100で除した、ADIの値として0.0005 mg/kg体重/日とさせていただきます。

また、急性参照用量(ARfD)につきましては、幼若ラットを用いた単回経口投与によるコリンエステラーゼ活性検討試験の無毒性量であります5 mg/kg体重を安全係数100で除した、ARfDとして0.05 mg/kg体重と設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○赤池座長代理

どうもありがとうございます。それでは、決定させていただきます。

これでADI、ARfDは決定いたしました。本日の審議を踏まえまして、幾つかございますね。

○横山課長補佐

評価書案を修正させていただきます。もう一度メールでお送りさせていただきます。その際、御欠席の先生に確認をお願いしたい点については、メールに添えて、評価書案の中に【事務局より】で添えて御説明させていただいて、御確認をいただくようにさせていただきます。

よろしければ、今後の開催日程について、お知らせさせていただきます。本部会につき

ましては、本年は今日が最後でございました。ありがとうございました。次回は年が明けまして、2月3日水曜日を予定しております。幹事会につきましては、12月16日水曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○赤池座長代理

ほかに何かございますでしょうか。ございませんでしたら、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。