

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第61回会合議事録

1. 日時 平成29年2月10日（金） 14:00～17:02

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（カズサホス）の食品健康影響評価について
- （2）農薬及び添加物（プロピコナゾール）の食品健康影響評価について
- （3）その他

4. 出席者

（専門委員）

浅野座長、相磯専門委員、小澤専門委員、佐藤専門委員、清家専門委員、
豊田専門委員、林専門委員、平林専門委員、本多専門委員、森田専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、関野評価第一課長、横山課長補佐、濱砂課長補佐、岩船係長、諧係長、
小牟田専門職、高嶺専門職、小田嶋係員、河野技術参与、吉田技術参与

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 カズサホス農薬評価書（案）（非公表）

資料3 プロピコナゾール農薬・添加物評価書（案）（非公表）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

資料5 農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について

机上配布資料 カズサホス参考資料

机上配布資料 プロピコナゾール参考資料

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、おそろいいただきましたので、第61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10名に御出席いただいております。

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、以後の進行を浅野座長にお願いしたいと思います。

○浅野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（カズサホス）と農薬及び添加物（プロピコナゾール）の食品健康影響評価についてです。

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、よろしくお願いします。

事務局より、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のほか。

資料1、農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2、カズサホス農薬評価書（案）。

資料3、プロピコナゾール農薬・添加物評価書（案）。

資料4、論点整理ペーパー。

資料5、農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について。こちらは先日、幹事会で一部改定をいただきましたので、その内容について御報告させていただきます。

机上配布資料といたしまして、今日は5点ございます。

机上配布資料1がカズサホスのコメント抜粋。

机上配布資料2がプロピコナゾールのコメント抜粋。

机上配布資料3が一部修正箇所の抜粋。

机上配布資料4がプロピコナゾールの体重の変化についての報告書。事前にお送りしたものに収載されていなかった情報が入手できましたので、お配りさせていただいております。

机上配布資料5といたしましては、カズサホスの評価書の修正案でございます。

また、本日御審議いただくプロピコナゾールはトリアゾール系の殺菌剤ということで、机上にクリアファイルにトリアゾール共通代謝物という参考資料を置かせていただいております。そちらも御覧いただければと思います。

○濱砂課長補佐

机上配布資料5については今お配りしております。大変失礼いたしました。

○横山課長補佐

失礼しました。申し訳ございません。

資料は以上となります。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。

○浅野座長

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○横山課長補佐

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、御報告を申し上げます。

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。

○浅野座長

先生方、提出いただいた確認書につきまして、相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○浅野座長

それでは、公表したお手元の議事とは異なる順番となりますけれども、本日の審議はプロピコナゾール、カズサホスの順に行いたいと思います。

それでは、農薬及び添加物（プロピコナゾール）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含めまして、事務局より説明をしていただけますでしょうか。

○諧係長

資料3をお願いいたします。農薬・添加物評価書プロピコナゾールの第2版でございます。

今回、畜産物の残留基準値の設定要望と食品添加物の新規指定の要請に係る評価依頼に関しまして御評価をお願いするものでございます。本日はARfDの設定を含めまして、まず農薬としましての御審議をいただければと考えてございます。こちらの部会の評価が終わり次第、次に幹事会におきまして、添加物専門調査会の専門委員の先生にもご参加いただき、添加物の用途についても御審議をいただく予定でございます。

今回追加された試験につきましては、動物代謝試験等、こちらに記載のあるとおりでございます。海外評価書に基づき追記した試験は、急性毒性、吸入毒性試験等が追加されてございます。また、前版までに海外評価書により評価済でしたけれども、今回報告書が改めて追加された試験で動物代謝試験がでございます。

4ページより審議の経緯でございます。5ページの上でございますけれども、厚生労働省のほうから昨年12月13日に評価の依頼が来てございます。

10ページの要約でございます。清家先生からコメントをいただいております。7行目の「家畜残留（乳牛）」から「家畜残留（産卵鶏）」へ御修正をいただいております。

11ページの28行目に構造式がございまして、こちらはトリアゾール系の殺菌剤でございます。細胞膜のエルゴステロール生合成阻害により殺菌効果を示すと考えられてございます。

13ページからⅡ．安全性に係る試験の概要でございます。こちらからは追記した試験と先生方からいただいたコメントを中心に御説明をさせていただければと思います。

11行目【事務局より】でございまして、動物体内運命試験につきましては、畜産動物のヤギの3つ、産卵鶏の3つが追加提出をされております。前版までに海外評価書をもとに、産卵鶏③以外の試験につきましては既に評価済みでございますけれども、抄録の情報に基づき一部修正をさせていただいております。

小澤先生から、主に動物代謝の観点から評価書を拝見しました。特段の意見はありませんとコメントをいただいております。

飛びまして、20ページの9行目、平塚先生から、代謝物Jは構造中にアルデヒドを持っておりません。したがって、代謝物Jの化学名を正しい名称に改めてくださいとコメントをいただいております。代謝物Jの名称につきましては、以下のとおり、最後の「アセトアルデヒド」のところを「エタノン」に修正をさせていただいております。88ページの化合物の一覧を修正させていただいております。

22ページ、ニワトリの動物体内運命試験で今回追記された試験でございます。結果は表12に示されているとおりでございまして、未変化体のプロピコナゾール代謝物B、J、K及びWが認められてございます。

動物体内運命試験までは以上でございます。よろしく申し上げます。

○浅野座長

ありがとうございます。

いただいたコメントを中心にもう一度振り返って確認をしていきたいと思っております。10ページの7行目、乳牛が産卵鶏ということで、清家先生、この修正はよろしいですか。

○清家専門委員

はい。

○浅野座長

13ページの動物体内運命試験に関しまして、小澤先生より特段の意見、変更点はないということによろしいですか。

○小澤専門委員

はい。

○浅野座長

続きまして、記載の整備が18ページあたりに行われております。

平塚先生から20ページにいただいているコメントで、平塚先生のコメントに従って事務

局のほうで修正をしていただいております。この点につきましても、小澤先生、大丈夫でしょうか。

○小澤専門委員

今、抄録も確認しましたので、大丈夫です。

○浅野座長

ありがとうございます。

22ページの今回追加された試験です。これに関しましてもコメントをいただいていないのですけれども、全体を通しまして、代謝の部分で小澤先生、追加コメントはありますでしょうか。

○小澤専門委員

追加というほどではないのですけれども、この追加された試験というのは産卵鶏です。肝臓、筋肉、皮膚、脂肪及び卵の未変化体及び代謝物を分析したということです。Wというのがそれなりに出ているのかな。トリアゾールですね。これはラットの体内運命試験ではそんなには出てきていないので、そこだけ確認をさせていただきたいなと思いました。卵のほうがちよっと多いことは多いのですかね。卵はTRRと言って、Wが39、レジデュアルの39、TARにするとどのくらいなのかな。あまり大きく取り立てて問題にすることでもないのですけれども、ちよっとだけ確認をさせていただきたいと思っていました。

○浅野座長

この数値的には事務局のほうで確認していただきますか。

○小澤専門委員

数値的には問題ないので、いいです。プロファイルが大きく違うのだと理由を知りたいなと思っただけであります。ですから、特に評価上で大きな問題があるというわけではないので、後でも構いません。

以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、その部分は動物種、産卵鶏でWの値が違っているというところでもしコメントがありましたら、確認をしていただけますでしょうか。お願いします。

続きまして、植物体内運命試験のところをお願いします。

○諧係長

23ページから2. 植物体内運命試験でございます。

植物体内運命試験につきましては、今回新たに追加されたデータはございませんけれども、最近の評価書のまとめ方に従い、一部記載を修正させていただいております。

25ページの5行目(4) らっかせいの植物体内運命試験でございます。こちらは今回追加された試験でございます、修正報告書が追加で提出をされてございます。前版まで代謝物B、C及びXと考えられていた代謝物はいずれも代謝物Bのシス/トランス異性体であっ

たということでございますので、記載の修正及び追記をさせていただいております。例えば、26ページの表19などの修正をさせていただいております。

28ページの4行目、本多先生からコメントをいただいております。表21の処理回数8の1時間後の代謝物Gの残留量ですけれども、C(3)ではなくてG(1)ではないでしょうかとコメントをいただいております。こちらは確認をいたしまして、G(1)に修正をいたしました。また、記載順を一番後ろにさせていただきました。

飛びまして、37ページの14行目、15行目のところです。こちらは作物残留試験の添加物としての最大残留量を追記させていただいております。

38ページの12行目、産卵鶏の残留試験でございます。19行目、20行目に清家先生から御修正をいただいております。こちらは最初、事務局でプロピコナゾールが皮膚で0.05 ppm残留すると書かせていただいておりますけれども、抄録の表のところが間違っております。清家先生に御修正をいただいたものでございます。

こちらにつきましては、本多先生から、推定摂取量について質問です。鶏についての摂取量の計算がない理由は何かということで御質問をいただいております。その後、清家先生から表の間違いのところを御指摘いただきました。

本多先生から、清家先生の御指摘を拝見し、もう一度見直し、確認をしましたということでコメントをいただいております。メーカー抄録の作成時の転記ミスではないかと思われまして、メーカーに御確認いただければ幸いです。これにより鶏の全ての組織に原体は残留していないことになりますので、推定摂取量に関する前回の当方の質問は不要と思いますとコメントをいただいております。こちらはメーカーのほうに確認をいたしまして、抄録を正しいものに修正をさせていただいております。

机上配布資料3を御覧いただければと思います。机上配布資料3でございますけれども、推定摂取量のところは数値が誤っておりますので、この黒塗りの部分は事務局で修正をさせていただいております。

お戻りいただきまして、39ページの2行目(5)推定摂取量ですけれども、今回追記をさせていただいております。

推定摂取量までは以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

植物体内運命試験は23ページからです。23ページは記載の整備。それと今回追加されたところというか記載方法が変わったということで、25ページのらっかせいの実験自体は追加されたわけではなくて、この部分で修正報告書が提出されたということです。シス/トランス異性体ということに関しまして、これは特にコメントはなかったと思います。

28ページの本多先生からの御指摘により、事務局の修正案が出されましたが、これよろしいでしょうか。

○小澤専門委員

25ページの【事務局より】のところで、「代謝物B、C及びXと考えられていた代謝物はいずれも代謝物Bのシス/トランス異性体であった」と書いてあるのですが、抄録のm-24のマップを御覧いただくと、B、C、Xはシス/トランスではないですよ。

○横山課長補佐

このものはもともとシスとトランスがあるもので、代謝物Bもシス/トランスの両方あるものですので、代謝物マップなどはこういうまとめた書き方になっているのですけれども、この試験を報告書まで見ると、この試験は最近やったということもあるのだと思うのですが、シス/トランスの両方入っているということをきちんと確認しているということで、あえてシス/トランスと書いてきたようです。

○小澤専門委員

この四角の中の「代謝物B、C及びXと考えられていた代謝物はいずれも代謝物Bの」と書いてありますが、そこは正しいですね。

○横山課長補佐

B自体がシスとトランスということです。

○小澤専門委員

B自体がシスとトランスの混合物なのですね。

○横山課長補佐

そういう意味です。

○山添委員

BもCもシスとトランスの両方。

○横山課長補佐

ここだけ特出しをしなくていいよということですか。

○山添委員

それよりも、この日本語を読むと、B、C、Xは要するにBのシス/トランス異性体であるかのように見えてしまうわけです。だけれども、XもBもCも別のregio isomerなので。

○濱砂課長補佐

これはもともとCとかXは、昔はそういうふうに同定をしていたのですが、改めて同定し直したらBだったということです。

○小澤専門委員

改めて同定したら、昔の何がBだったのですか。

○横山課長補佐

CとXです。代謝物C、Xは水酸基がついているものがありますよね。これらだと思っていただけれども、もう一回調べたら全部Bだったということです。【事務局より】の書き方が悪いだけで、すみません。

○小澤専門委員

なるほど。全部がBだった。

○山添委員

ということは2か所の不斉の部分があって、4つのうちの3つが見つまっているということですか。

○横山課長補佐

先ほどの代謝マップのm-24を御覧いただきますと、BとCとXというのがそもそもOHの場所が違うのです。それが全部このBという場所だった。

○山添委員

それはわかるのですが、要はBには不斉中心が2カ所あるので、理屈上は代謝物が4つあるのです。そのうち3つが見つまっているということ。

○濱砂課長補佐

抄録のm-52を御覧いただきますと、その下の修正報告書の下線が入ったところですが、当初はTLCで測っていて、今回は改めてHPLCとGC/MSにかけて、C、Xについても代謝物Bのシス/トランス異性体で、それがどういったものかまではここではわからないのですが、代謝物Bの中にあるということがわかったということです。

○小澤専門委員

m-52の下の方ですね。

○濱砂課長補佐

そうです。修正報告書となっているところです。m-52の4行に下線が入っているところです。

○小澤専門委員

m-52ですよ。この抄録と違うのか。ありがとうございます。微妙に違っていました。これですね。

○横山課長補佐

本日、机上に農薬抄録と概要書をお配りしています。基本的に事務局から概要書を御覧くださいと申し上げない限りは、抄録という方を御覧ください。申し訳ございません。最初にお伝えすべきでした。

○小澤専門委員

それで修正報告書を見せてもらおうと、TLCにより得られた代謝物をさらに解析したと。HPLC及びGC/MSで3つのアルカノール代謝物B、C、Xと考えられた代謝物はいずれもBのシス/トランスだったというわけですね。

○横山課長補佐

ですので、山添先生の御質問についての答えはありません。

○小澤専門委員

そういうことになりますね。

○山添委員

非常に不思議なのは、私は最初、5員環についている側鎖が立体に一方しかないのかと

思っていました。ところが3つあるということは、そこも不斉中心を入れないといけないことになってしまいますね。今日の評価にはあまり関係ないのだけれども、物質として違うのだと思ったということです。わかりました。

○小澤専門委員

「記載の修正及び追記をいたしました。」と。今度はこちらですね。評価書はどこかに書いてありますか。

○濱砂課長補佐

表19の中でB、C、XとなったところをBと修正しているものでございます。

○小澤専門委員

わかりました。では、それはそれでよろしいですね。すみません、ありがとうございます。

あと、ついでですからもう一つ、私が先ほど申し上げたWの卵の中の話です。確かに鶏卵ですからTRRは出せますよね。TRRを出して三十何パーセントとかいう結構高い値に見えていたので、ぎょっとしたのです。つまり、ラットの代謝プロファイルと何か違いがあるのかなと思って疑問を呈したのですけれども、よくよく考えると、ラットの体内でのWの産生量はゼロコンマ何パーセントです。それに対して、鶏卵のほうは卵黄にしても卵白にしても残留放射能のTARは0.2258とか0.721となっていて、その0.35倍とか0.246倍ですからオーダーとしてはそんなに大きく違うTARになっていません。私の心配は杞憂だったので、それで結構です。すみません。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

先ほどの部分に戻りまして、植物のほうですね。コメントがあるところは38ページの産卵鶏、今回追加された試験でのお話になりますけれども、本多先生、清家先生より御指摘をいただいているところは、清家先生の御指摘で結局検出されずということになったので、これが全ての結論に結びつくということで、本多先生もよろしいでしょうか。

○本多専門委員

はい。

○浅野座長

これで推定摂取量まで終了したと思います。この部分で追加のコメントはございますでしょうか。清家先生は大丈夫ですか。

○清家専門委員

特段はないです。要は「<」の記述忘れということです。

○浅野座長

本多先生も追加は大丈夫ですか。

○本多専門委員

大丈夫です。

○浅野座長

そうしましたら、続いて一般薬理からの毒性のところへ入ってください。

○諧係長

39ページの11行目から毒性試験でございます。こちらは【事務局より】ということで、毒性についてADIは設定済みですが、今回ARfDを設定いただくに当たり、毒性所見の発現時期、用量等を追記させていただいております。また、本剤は重版で、ADIの設定根拠となるイヌを用いた1年間慢性毒性試験で肝臓の所見がなかったことから、肝肥大ガイダンスに沿った見直しを行いませんでしたとボックスをつけさせていただいております。

14行目に赤池先生から特段のコメントはありませんといただいております。

40ページの表中ですけれども、中枢神経系の脳波麻酔下のところでございます。結果の概要のところ「皮膚」を「皮質」ということで、豊田先生から御修正をいただいております。

41ページの4行目から8. 急性毒性試験でございます。【事務局より】ということで、今回複数の試験が提出をされてございまして、海外評価書からも追記をさせていただいております。41ページのラットの経口の試験ですとか、42ページの上の体重増加抑制の削除を御修正いただいたところですが、2行下のところに体重増加抑制を重複記載してございまして、豊田先生のほうから御修正をいただいております。

42ページのラットの経口の試験が2つ追加されてございまして、おめくりいただきまして、ウサギの経口試験、ラットの経皮の試験、ウサギの経皮の試験、腹腔内のラットの試験等を追記させていただいております。

44ページの6行目、こちらは今「原体分解物⑤及び⑥」になってございますけれども、こちらは「原体混在物」の間違いでございます。申し訳ございません。こちらで訂正させていただければと思います。

44ページの10行目、表35につきまして、45ページの上のところでございます。ラットの経口の原体混在物⑤と⑥の試験を追記させていただいております。

その下、(2) 急性神経毒性試験でございます。こちらは前版からございますけれども、こちらがARfDのエンドポイントとなっている試験でございます。

16行目の眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験は一部試験が追記されてございまして、NZWウサギが追加をされてございます。以前からHimalayanウサギはございますけれども、結果としてはこちらと同じ結果になってございます。

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験までは以上でございます。よろしく申し上げます。

○浅野座長

ありがとうございます。

今回の急性参照用量を算出するに当たって、症状の発現項目等を詳しく記載していただ

きましたけれども、間違っている部分、豊田先生に御指摘いただいた部分はこれでよろしいかと思います。

今回一部追加された試験は、急性毒性試験の中に含まれている経口のシス異性体、トランス異性体のところですね。そのほかは所見を記述していただいたということで、用量がどれくらいから出てくるのかというところを明確にさせていただいていると思います。この部分に関しましては、やはり修文をいただいている部分以外は特にコメントがないのですけれども、44ページの代謝物と原体混在物の急性毒性試験、さらには45ページの急性神経毒性試験、ここまでの間に追加でコメントのある毒性の先生方はいらっしゃいますでしょうか。大丈夫ですか。

では、この内容についてはこれでフィックスさせていただいて、今回の急性参照用量のポイントとしては急性神経毒性試験の無毒性量というのが一つのターゲットになってきます。

それでは、続いて、亜急性毒性試験のところの説明をお願いします。

○諸係長

46ページの9行目から10. 亜急性毒性試験でございます。

10行目の(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)でございます。26行目の表38のところでございます。こちらは豊田先生からコメントをいただきまして、 $\alpha 1$ -Globの「増加」となっていたものを「減少」と修正をさせていただいております。

47ページにコメントをいただきまして、山本先生から、網かけ部分の体重増加抑制は体重減少ではないでしょうか。body weight gainとしてのデータはありますが、当結果解析をされていませんというコメントをいただきまして。こちらは体重減少と体重増加抑制の記載についてでございますけれども、試験の中で本来、体重は増えていきますが、それが増えないで減る方向のときに体重減少という用語、増え方が対照群に対して少ない場合に体重増加抑制という用語を使わ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。

47ページの5行目から(2) 17週間亜急性毒性試験(マウス)でございます。20行目の表40でございますけれども、藤本先生のほうから、2,500 ppmの雄の体重増加抑制のところに「投与8週以降」と追記をいただいております。

48ページ、【事務局より】ということで、2,500 ppmの雄の体重増加抑制につきまして、ARfDのエンドポイントとしませんでしたという点につきましては、藤本先生から90日間の試験では、1週目で摂餌量の減少が認められていることもありますので、エンドポイントとしないということでよいと思いますとコメントをいただきまして、相磯先生、豊田先生、佐藤先生、浅野先生、平林先生から御了解をいただいているところでございます。

その下、山本先生から、抄録に記載されている資料の番号が間違っている。(2)の実験は資料No. T-17、(3)の実験は資料No. T-16とコメントをいただきまして、こちらは事務局のほうで確認をさせていただきました。報告書のPDFの名前が間違っているもの

がございましたので修正をさせていただきまして、本日のiPadに入っております報告書につきましては正しいものを入れさせていただいております。申し訳ございませんでした。

48ページの5行目から(3)90日間亜急性毒性試験(マウス)でございます。こちらは49ページに【事務局より】ということでボックスをつけさせていただいております。2,500 ppmの体重増加抑制につきましては、ARfDのエンドポイントとしないという点につきまして、藤本先生、相磯先生、豊田先生、佐藤先生、浅野先生、平林先生から御了解をいただいております。

また、山本先生のほうから、体重増加抑制のところにつきまして、(2)と記載をそろえるのなら、体重減少(投与1～8週)、体重増加抑制(投与1、2、4週)となりますとコメントをいただいております。

50ページの14行目(5)90日間亜急性神経毒性試験(ラット)でございます。今回追加された試験でございます。こちらの結果といたしましては、無毒性量は雄で600 ppm、雌で最高用量の1,500 ppmであると考えられております。亜急性神経毒性は認められてございません。

また、3,500 ppmの雄で認められた体重増加抑制をエンドポイントとするかしないかという点につきまして、藤本先生、相磯先生、豊田先生、佐藤先生、浅野先生、平林先生から御了解をいただいております。

51ページの2行目(6)28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)でございます。こちらは今回追加された試験でございます。結果としましては、無毒性量が雄で1,000 mg/kg体重/日、雌で100 mg/kg体重/日であると考えられております。

11行目(7)21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)でございます。こちら今回追加された試験でございます。毒性所見につきましては表45に示されてございます。結果といたしまして、全身に対する無毒性量は雌雄ともに200 mg/kg体重/日、投与局所に対する無毒性量は雌雄ともに200 mg未満であると考えられてございます。

こちらは山本先生のほうからコメントをいただいております。1,000 mg投与群の雄では、肝絶対及び比重量は増加していますが、Cholが変化していないので、記載しないのでしょうか。抄録(申請者注)では雌雄とも無毒性量は100 mg/kg/日と判断していますとコメントをいただいております。

その下に【事務局より】ということで、1,000 mg/kg体重/日投与群の雄において、肝絶対及び比重量の増加傾向は認められておりますけれども、有意な増加というものは認められておりませんでしたので、表中には記載をしておりません。御検討いただければ幸いです。

52ページの4行目(8)90日間亜急性吸入毒性試験(ラット)でございます。こちらは今回追記をした試験でございます。結果といたしまして、無毒性量は雄で本試験の最高用量の0.191、雌で0.085であると考えられてございます。

亜急性毒性試験は以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

亜急性毒性試験は若干修文、46ページの「 $\alpha 1$ -Glob減少」のところが増加になっていたところとか、47ページは豊田先生からの修正が入っていると思います。山本先生の体重減少と体重増加抑制のところは何回も話が出てくるのですけれども、基本的には、ある点から体重がマイナスになっていなければ体重減少とは言わないと思いますので、これはまた御確認をしていただければと思います。

48ページは事務局案に対して、これに関してはARfDのエンドポイントとしないということについては、先生方からの了解を頂戴しております。山本先生の御指摘の資料ナンバーは修正されているということです。

49ページも同様にARfDのエンドポイントとしない。これは混餌で摂餌量も減っているということがあるという、いつもの考え方でエンドポイントとしていません。これも皆さんから御了承をいただいています。

50ページの90日間亜急性神経毒性試験です。今回追加された試験において、これも同様のことからエンドポイントとしないということについても同様に御了解を得ています。

52ページに山本先生からの御指摘で、これはいずれにしても肝絶対重量と比重量の増加は経口のため、まず有意差があるということが大前提だと思いますので、この事務局案の回答でよろしいかと思います。

亜急性毒性試験につきまして、先生方から追加の御意見やコメントはありますでしょうか。大丈夫ですか。

○林専門委員

先ほどの体重抑制のところですけども、前回も山本先生はその辺は非常にこだわっておられまして、さっきから探しているのですが、今回、データはどこにありますか。

○瀧砂課長補佐

今、報告書を探しているのですけれども、抄録ですと例えば、90日亜急性毒性試験のラットの試験ですが、T-31のところに表で体重の推移でありますとか、増加量の値が記載されてございます。生データ等は今、探しております。

報告書のほうですと、タブレットの左上のところにタップしていただきますと、mean body weightsと上に記載されているものが出てくるかと思います。

○林専門委員

これで結構だと思います。了解しました。

○浅野座長

いずれにしても、この表を見れば、high doseでも減少はしていませんので、増え方が少ないということですので、これはもう既に重版ですけども、前の結果を覆すことではないと思います。このまま続けさせていただきます。

○横山課長補佐

山本先生には、もう一度御説明を申し上げて、事務局のほうでお話をさせていただきたいと思います。

○浅野座長

よろしくお願いします。

続いて、慢性毒性をお願いします。

○諧係長

52ページの13行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。56ページをお願いいたします。こちらもイヌを用いた肝肥大ガイドランスに沿った見直しは行いませんでしたという点につきまして、各先生から御了解をいただいているところでございます。

慢性毒性試験につきましては以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

ここは新たに追加したところはなく、症状が見られ始めた期間を記載していただいたということですね。56ページに事務局のほうからの確認としまして、肝臓の所見について、肝肥大ガイドランスに沿った見直しは特に必要ないという判断で、これは先生方から御了承をいただいています。

慢性毒性試験につきまして、追加のコメントは先生方からありますでしょうか。大丈夫ですか。

では、続いて、生殖発生毒性試験をお願いします。

○諧係長

12. 生殖発生毒性試験でございますけれども、こちらは机上配布資料2を御覧いただければと思います。生殖発生毒性試験のところを全て評価書の抜粋をしております。こちらに基づきまして御説明をさせていただければと思います。

1ページの2行目から(1) 2世代繁殖試験(ラット)でございます。次のページに山本先生から、「体重減少」と「体重増加抑制」は指標が違うと思います。同じことではありますが。実験のデータは体重減少について有意差があった、ことを表現すべきかと思えます、しつこくてすみませんとコメントをいただいております。事務局のほうから後ほど山本先生に御説明をさせていただくということにさせていただければと思います。

2ページの3行目の(2) 発生毒性試験(ラット)①でございます。こちらもARfDのエンドポイントとなっている試験でございます。

21行目から【事務局より】ボックスをつけさせていただいております、90 mg/kg体重/日の母動物で認められた体重増加抑制と摂餌量減少、また、胎児で口蓋裂と胸骨の未骨化が認められたことについてARfDのエンドポイントとするという点につきまして、山本先生から、事務局のご提案に賛成します。本実験の母体の体重増加抑制はかなり軽度であり、申請者注に母動物の体重減少が口蓋裂の要因であるとの記載がありますが、該当しないと考えますとコメントをいただいております。

桑形先生のほうから、母動物の体重及び摂餌量については反復による変化とも考えましたが、(3)の追加試験とあわせて判断をすれば、ARfDのエンドポイントの対象となるでしょうとコメントをいただいております。また、胎児につきましては対象としなくてもいいのではないかと思いますとコメントをいただいております。本剤での発生頻度が低いので、ARfDの対象とするまでハードルを上げる必要はないのではないかとというのが意見です。堀本先生、山本先生の御意見、毒性の先生方の御意見をお聞かせいただければと思いますとコメントをいただいております。

堀本先生のほうからは、非常に判断が難しいですが、事務局案で良いのではないかと思います。胸骨の未骨化については母動物の影響が非常に軽いこと、胎児体重等にも影響がないことを勘案すると必ずしも二次的な影響と判断するには根拠は弱いかなと考えております。私としてはEPAの判断と同じで良いと思っておりますとコメントをいただいております。

こちらは山本先生と桑形先生から追加のコメントをいただいておりますので、御紹介をさせていただきます。桑形先生のほうからは、生殖試験の胎児の1匹の所見でARfDの対象にしてもいいのか迷いが生じると感じております。ただ、初版から本剤に携わっている堀本先生の御判断に従いますとコメントをいただいております。また、山本先生からは堀本先生にお任せいたしますとコメントをいただいております。

3ページの2行目(3)発生毒性試験(ラット)②でございまして、おめくりをいただきまして、9行目から【事務局より】ボックスといたしまして、300 mg/kg体重/日の母動物で認められた体重増加抑制、摂餌量減少及び運動失調等をARfDのエンドポイントとするという点につきまして、山本先生、堀本先生から御了解をいただいております。また、桑形先生のほうからは、摂餌量減少、体重、運動失調、いずれについてもARfDのエンドポイントになり得るとコメントをいただいております。

5ページの2行目(4)発生毒性試験(ラット)③でございまして、【事務局より】とボックスを17行目からつけておりまして、300 mg/kg体重/日の体重増加抑制、摂餌量減少についてARfDのエンドポイントにするかどうか。するという点につきまして、桑形先生、堀本先生からは御了解をいただいております。

山本先生のほうから、具体的な数値もなく、統計処理もしていない場合、グラフだけからARfDのエンドポイントとするのは疑問です。抄録の表1の母動物の体重と摂餌量のデータは何らかの引用でしょうか。資料(TR-01)には、母体の体重などの具体的な数値が一切提示されていませんとコメントをいただいております。こちらは申請者のほうに確認をいたしまして、より詳細なsupplement dataが出てまいりましたので、御紹介をさせていただきます。

机上配布資料4をお願いいたします。こちらはこの発生毒性試験の体重と摂餌量の推移につきまして、より詳細な報告書でございまして。投与後、妊娠8～18日まで増加抑制が認められてございます。

6 ページにお戻りいただきまして、(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ①でございます。こちらは250 mg/kg体重/日の母動物で認められた体重増加抑制と摂餌量減少につきまして、ARfDのエンドポイントとするという点につきまして、山本先生からARfDについては問題無いと思います、桑形先生からは毎日測定している摂餌量が、投与後に対照群と比較して顕著に低値であることから、G7-10の体重減少は1ショットでも起こり得る変化と推察いたします。事務局判断でいいですとコメントをいただいております。また、堀本先生から御了解をいただいております。

6 ページの16行目 (6) 発生毒性試験 (ウサギ) ②でございます。こちらは【事務局より】ということで、180 mg/kg体重/日の母動物で認められた鎮静、胎児で認められた口蓋裂をARfDのエンドポイントとしましたという点につきまして、山本先生から資料No. TR-02には、(4) の実験同様に、鎮静を起こした母体数もなく、体重変化と摂餌量の変化も図しかなく、具体的な数値も有意差はどうかのことも記されておられません。従いまして、エンドポイントとできないと考えます。勿論委員の皆様のご意見には従いますとコメントをいただいております。

桑形先生のほうからは、鎮静についてはエンドポイントとしていいです。また、口蓋裂につきましては、やはり発現頻度が低いことから、ARfDのエンドポイントとはしないでいいと考えています。御意見をいただければと思いますとコメントをいただいております。また、堀本先生のほうからは事務局案を了承しますとコメントをいただいております。

生殖発生毒性試験は以上でございます。よろしく申し上げます。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、生殖発生毒性試験で57ページからです。

58ページの山本先生の件は事務局から後で御説明をいただくということであります。

58ページの最後のところに【事務局より】の体重増加抑制と摂餌量減少に関しまして、ARfDのエンドポイントとしたというところですね。それから、母動物に毒性に認められる用量なのですけれども、胎児に口蓋裂及び胸骨の未骨化が認められたということから、ARfDのエンドポイントとしましたということに関しまして、これは全ての生殖の先生方から事務局案どおりでよいと、いろいろ悩んでいる部分がありましたけれども、最終的にはそのような御同意をいただいております。

60ページの部分もARfDのエンドポイントとするということに関しまして、摂餌量減少、体重増加抑制、運動失調に対して、これは強制経口投与試験ですけれども、この辺をARfDのエンドポイントとしたということに関しましても、ここに記載があるのは山本先生、桑形先生で、堀本先生も加えまして、皆様からエンドポイントと御了承をいただいているということでもあります。

61ページの試験に関しましては、山本先生からの具体的な数字がないということに関し

ては、先ほどの机上配布資料で有意な差が数字で見られていますけれども、これを山本先生は御覧になっているのですか。こういうのがありますよという確認だけはしておいてください。それから、桑形先生、堀本先生から事務局案を御支持いただいております。

62ページ、ここに関しましても、ここで認められた変化もARfDのエンドポイントと判断されると思います。

63ページ、最後のところです。鎮静と口蓋裂、ここの辺は意見が分かれたところではあるのですが、毒性所見としては前回からの重版ものですので、前の版から既に挙げられているということ。結局、最終的には初回投与による影響が否定できないというところから、堀本先生も含めた3人の先生で御討議をいただいた結果、ARfDのエンドポイントと入れるということで御同意をいただいていると思います。

これに関しまして、ほかに御意見はありますか。生殖発生のところはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。遺伝毒性のところへ進めていってください。

○諸係長

続きまして、63ページの5行目13. 遺伝毒性試験でございます。こちらは林先生から特段のコメントはございませんというコメントをいただいております。

63ページの下ボックスでございますけれども、森田先生のほうから、審議済みですが、JMPRも確認し、評価書での一般的な記載に修正するとともに間違いを修正しましたとコメントをいただいております。林先生から修文に同意しますとコメントをいただいております。

64ページの上のボックスでございますけれども、若栗先生のほうから、この下の表63の3つ目のボックスの二重取り消し線部のところを御修正いただいております。著者名から2つ下の試験と同じ報告書と考えますとコメントをいただいております。御修正をいただいております。また、プロピコナゾールの抄録中の資料ナンバーとCDの報告書のナンバーが一部異なっているようですが、問題はありませんでしょうかとコメントをいただいております。こちら先ほどと同様に今回修正したものをiPadに入れてございます。

表63につきまして、森田先生、若栗先生のほうから御修正をいただいております。

おめくりいただきまして、表64のところでございます。こちらは森田先生のほうから網かけ部分を御修正いただいております。66ページの原体混在物の⑤と⑥の試験のところでございます。森田先生から「&」を含めて御修正をいただいたのですが、通常はあまり「&」というものは記載をしてございませんので、事務局のほうで追加修正をさせていただきます。御確認をいただければと思います。

遺伝毒性試験につきましては以上でございます。よろしくお願いします。

○浅野座長

ありがとうございます。

まず今回追加された試験に関しまして、森田先生からたくさん修正をいただいていますので、そこをよろしくをお願いします。

○森田専門委員

コメントをしたところは審議済みの内容ばかりでしたので、評価には影響はいたしません。ただ、記載ぶりが最近のとは違って溶媒等いない情報がありましたので削らせていただきました。あとは生殖細胞を使った部分で投与回数が実際と違っていたのでそこを修正していただいたのと、*in vivo*の試験の最近の書きぶりに合わせさせていただいたという次第です。

また、今回追加された情報の混在物のところのAmes試験ですけれども、ここに①とか②と書いてあるのは、この中では確かに1回目、2回目とわかるのですが、たまたま左側に原体混在物の⑤とか、そういう類似の数値があるので、そこと混同することはないでしょうかという確認です。数字的にも大きく違うということで、あまりここは気にしないでいいですかね。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、この66ページの記載ぶりは事務局案どおりで大丈夫でしょうか。若栗先生の修文も含めて、林先生、この提案に関しましてはいかがですか。

○林専門委員

特に追加はありません。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

続きまして、その他の試験の説明をお願いします。

○諧係長

66ページの3行目から14. その他の試験でございます。藤本先生と平林先生から記載の再整備の御修正をいただいております。66ページの8行目のラット、マウス、ヒトを消して「CAR3応答性」というところ、10行目の「レポーター遺伝子」のところ、12行目のところ、21行目のところ、67ページの9行目の「指数」のところ、14～16行目にかけてmRNAのところ、18行目、19行目のところも御修正をいただいております。

また、その下、35行目の指数も御修正をいただいております。68ページの2～7行目にかけても同様の修正をいただいております。18行目のところも御修文をいただいております。同ページの26行目、27行目の「ペルオキシゾーム増殖因子」のところも御修正をいただいております。

69ページの10行目の「実施」のところを修正していただいております。

71ページの18行目、19行目の「エストロゲン様作用を介した」というところで御修文をいただいております。

73ページの15. 耐性菌の選択という項目でございますけれども、こちらは以下、申請者

から考察が出てきてございます。

(1) 真菌以外の微生物(細菌等)に対する作用については、細菌を用いた突然復帰変異試験の結果から腸内細菌叢への悪影響を及ぼすおそれがないと考えられる。

(2) 真菌に対する作用については、プロピコナゾールの暴露量は極めて低いと考えられるため、耐性菌が選択されるリスクはほとんどないと考えられる。

(3) 耐性の伝達については、こちらでも暴露量での真菌に対する活性は極めて低いと考えられることから、真菌間で耐性が伝達するリスクは極めて低いと考えられると考察がなされておりまして、こちらの部分は最初に御説明させていただきましたけれども、幹事会におきまして、添加物専門調査会の専門委員の先生にも御参加いただき審議をする予定でございます。

その他の試験につきましては以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

66ページに戻ります。これは文章中の内容に関しまして、藤本先生、平林先生から適切な言葉に置きかえて、入れかえていただいています。この辺の修文を見ていただいて、よりわかりやすく適切に正確に書かれていると思いますけれども、この部分に関してはいかがですか。

○小澤専門委員

ここなのですけれども、今タブレットをいただいて、T-50の試験だと思うのですが、違いますか。抄録で言うとt-236からですけれども、資料ナンバーはT-50です。T-50ということはタブレットでいただいたT-50があるのです。そのstudy designを見せていただくと詳細が書いてあって、私はこれを見て初めて、ここで気がついたのですけれども、このアッセイはラットのCAR、マウスのCAR、ヒトのCARを別々に遺伝子発現をさせているみたいなんです。その遺伝子発現をさせるのはもちろんCOS-1細胞に発現をさせて、CARのタンパク質を作らせる。

一方では、そのCARという核内受容体が一体どういう配列に結合するからレポーター活性が見えるのかという、どういう配列というところが問題で、それはこのT-50の原文に書いてあるのですけれども、ヒトのCYP2B6という遺伝子のCARが活性化する部分の遺伝子配列を入れてあるのです。ですから、COS-1という細胞にヒトのCYP2B6が転写活性化されるような、CARが要するにアクティベートする配列を入れてある。さらにラット、マウス、ヒト、それぞれのCARを発現させて、タンパクをつくらせているのです。

そういうベクターなので、このアッセイ系というのは何かある外来化合物をこの細胞に入れますね。そうすると、その外来化合物がCOS-1細胞の中に入っていって、それぞれの種の由来のCARに結合するとか活性化をするわけです。それで活性化されたら、レポーターベクターの上流にあるCYP2B6のCARが活性化する配列に結合するので、外来化合物によるレポーター活性が見られるというアッセイ系です。ですので、「ラット、マウス及びヒ

ト」というところは残してあげたらいいのではないのかなと思うのです。それぞれ別々の要するにラット、マウス、CARというのはそれぞれ随分、動物種特異性があるのです。これは別々にこの3つの3動物種由来のCARを発現させたシステムをつくっているのです。

ですので、ここは生かしていただいて、「CAR3応答性のレポーター遺伝子試験」というのは、ほかに何かいい言葉があるかなと思うのですが、CARは多分responsiveとか何とかいう言葉が入っているのではないかなと思うので、どうなのでしょう。英語だと“response element”と書いてありますので、応答性は応答性でいいですね。だから、この「ラット、マウス及びヒト」のところは生かしていただければと思いました。

○山添委員

ちょっとだけつけ加えますと、CARの誘導というのは変わった誘導をしまして、遺伝子の転写活性を促進する場合と、このCARのコンプレックスを核内中に移行を促進することで活性化するタイプと2通りがあって、リガンドになるというものは今回アッセイをしているタイプのもので、それは転写活性化をするタイプです。フェノバルビタールみたいなものと同様のものは、実は転写活性化しません。しなくて、核内移行を促進するタイプです。恐らく今回のプロピコナゾールは後者のタイプで、いわゆる種差があまりないタイプのもので、これでヒトで低いからと言って誘導性がないと判断は逆にできないタイプです。そこだけは読み間違うと、この数字を見てしまうと逆になってしまうので、気をつけないといけません。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

そうしましたら、この文章としましては、66ページの（１）の試験で、途中に「COS-1細胞（サル腎臓由来）を用いたラット、マウス及びヒト」を残して、CAR3を落とすという、そこからの修文をそのまま適用するということによろしいでしょうか。事務局、それによろしいでしょうか。大丈夫ですか。

66ページのそれ以降、67ページ、68ページと続きますけれども、そのほかの試験ではいかがでしょうか。今、修文をいただいている内容で問題がなければ、これでいきたいと思います。標識細胞数で、指数でないですね。よろしいですか。

ありがとうございました。耐性菌の選択に関しましても、これは通常、農薬とは異なる項目になりますが、農薬だけのときとは異なって、最初に事務局から説明がありましたけれども、農薬と添加物というところから耐性菌に対するコメントがつけられるということです。これに関しては幹事会でも担当の部署の専門委員が来て討議をする予定になっていますけれども、この部分で何かコメントのある先生はいらっしゃいますでしょうか。大丈夫ですか。

ありがとうございました。食品健康影響評価のところをお願いします。

○諧係長

75ページからⅢ．食品健康影響評価でございます。

12行目、13行目にニワトリの代謝試験が追加されまして、修正をさせていただいてございます。

17行目、18行目に関しまして、清家先生のほうから御修文をいただいております。下のコメントのところでございますけれども、何らかの意図があれば残しておいてもいいですが、P.76 10～11行目にも同様な記載があるので不要だと思います。最近の評価書でも、この段落でこのような記載はなかったように記憶していますとコメントをいただいております。

25～27行目まで、最大残留値のところを少し変更させていただいております。

31行目、32行目のところでございますけれども、産卵鶏は0.05 ppm未満でございますので、こちらは追加で事務局のほうで削除をさせていただいております。

76ページの21～25行目までARfDの設定根拠のところを追記させていただいております。ARfDに関しましては、「ラットを用いた急性神経毒性試験及びラットを用いた発生毒性試験①の無毒性量である30 mg/kg体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.3 mg/kg体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。」と記載させていただいております。86、87ページに新しく一覧表で追加をさせていただいております。

説明は以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

今回の大きなところは急性参照用量のところですが、その前の記載の整備と、清家先生、本多先生のコメントに基づいた修文が行われています。清家先生、本多先生、これでよろしいでしょうか。

○清家専門委員

はい。

○本多専門委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございます。

最後の76ページのところで、単回投与によるARfDです。これの所見がついて、先ほど来、ディスカッションをしてきました86ページの一覧表です。これを急性参照用量とするというところは全部ここに載せられております。この部分につきまして、コメントがある先生はいらっしゃいますか。大丈夫でしょうか。

○横山課長補佐

事務局から1点よろしいですか。申し訳ございません。先ほど小澤先生から鶏の③の代謝物でWという代謝物が比較的多く出るということで御指摘をいただいたことに関連をいたしまして、この③の試験は今回提出された試験ですので、念のため御確認をいただければと思う点なのですが、食品健康影響評価の76ページの9～13行目です。こちらに

暴露評価対象物質の選定に関する記載がございまして、家畜に関しましては12行目から「10%TRRを超える代謝物として、B、J、K、Wが認められたが、これらはラットにおいても検出される代謝物であった」ということで、こちらはほかの試験が前回から記載されていたこともありまして、Wはラットでも認められることからということで整理されました。先ほどラットでもそんなに少ない割合でもないという御意見をいただきました。

念のためですけれども、こちらのWというのが1, 2, 4-トリアゾールというトリアゾールの共通に出てくるもので、机上にお配りしていますクリアファイルに入っている参考資料を御覧いただきますと、参考資料の10ページ以降に1, 2, 4-トリアゾールの毒性のプロファイルをおまとめいただいているのですけれども、こちらをざっと御覧いただきますと、そんなに親より強くなるというイメージではなくて、どうも親化合物と同じくらいの毒性であるようなものであるということと、ラットで認められるということで、このものについては前版までいただいていたようにWは暴露評価対象物質としないという判断でよろしいかどうかだけ、念のため御確認をいただければと思います。お願いいたします。

○浅野座長

今の事務局のコメントを踏まえまして、小澤先生はいかがでしょう。

○小澤専門委員

Wは暴露評価対象物質としないのですよね。それでいいのではないのでしょうか。

○浅野座長

では、事務局、それでよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

はい。

○小澤専門委員

細かいところの確認は今してもいいですか。さっきスルーしてしまったのですが、68ページのその他の試験です。68ページの一番上に「b. P450遺伝子発現及びタンパク発現解析」とあります。4行目に「処理96時間後のタンパクレベルの発現量に変化は認められなかった」という、この日本語だけを読むと、その前段のCYP2B6及びCYP3A4のタンパクレベルのというふうに読めます。

ですが、抄録のt-251を拝見すると、ウェスタンブロットの図があって、CYP3A4は対象のDMSOに比べるとプロピコナゾールは5 μmol で結構な誘導がかかっていて、発現量亢進というか、タンパク含量の上昇がみられます。CYP2B6は確かにほとんど対照と変わらないのです。ですので、このタンパクレベルの発現量に変化は認められないのはCYP2B6なので、評価書たたき台の68ページの4行目の「処理96時間後」の直前に「CYP2B6についてはタンパクレベルの発現量に変化は認められなかった」というふうにさせていただいて、CYP3A4は間違いなく上がっているように思えるので、抄録にそこはあまりはっきり書かれていないですね。どうしましょう。増加が確認されたくらいは書いてありますから、

「CYP2B6については発現量に変化は認められなかった」と書いてもいいですけども、その後にCYP3A4の発現量は増加していたとか、本当はタンパクレベルは増加が認められたと書いておかないと間違ったことを書いてしまったことになりますので、できれば、そうしていただければと思います。間違いなく上がっていますのでね。

○浅野座長

そうですね。では、このタンパクレベルで上がっているのは確認できていると思いますので、ウェスタンがこれですね。4行目、「96時間後のタンパクレベルの発現量において、CYP2B6では変化が認められなかったが、CYP3A4では増加が確認された。」これが加えられたほうがいい。事実としては、抄録のほうにもそのような文章が書かれていると思います。それから、mRNAの発現量というのは、その後はこれでよろしいですか。

○小澤専門委員

これはこれでいいのではないですか。確かに対照に比べて増加が認められています。

○浅野座長

では、この部分は今、正確なものが確認できましたので、修文してよろしいでしょうか。それが68ページのものでですね。ありがとうございます。

これに関して、今、御指摘いただいたところは修文をしていただきますけれども、ARfDとADIの設定の根拠とは関係ありませんので、続けさせていただきます。

本日の審議を踏まえて、プロピコナゾールの一日摂取許容量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である1.9 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.019 mg/kg体重/日。急性参照用量（ARfD）につきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験及びラットを用いた発生毒性試験の①の無毒性量である30 mg/kg体重を安全係数100で除した0.3 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。これでよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○浅野座長

どうもありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

今日御議論をいただいた内容で評価書案を修正させていただきます。少し修正もございますので、もう一度メールでお送りさせていただいて、御確認をいただければと思います。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございました。

次にカズサホスなのですけれども、休憩をとります。30分くらいまでお願いします。

(休 憩)

○浅野座長

それでは、時間になりましたので、続きまして、農薬（カズサホス）の食品健康影響評価についてを始めさせていただきたいと思います。経緯を含めまして、事務局より説明をいただけますでしょうか。

○小牟田専門職

それでは、資料の右肩に資料2と書いたものを御用意ください。今回、厚生労働省のほうから、本基準の変更の要請ということで評価要請がまいりまして、今回追加された試験といたしましては、ラットの単回のコリンエステラーゼ活性阻害の検討をした試験が追加で提出されております。また、海外評価書のほうから植物体内運命試験のばれいしょ、トマト等を追記いたしました。

審議の経緯ですけれども、3ページをお願いいたします。こちら2000年12月に初回の農薬登録が行われておりまして、2004年12月1日の第20回農薬専門調査会で最初に御審議をいただいたものでございます。その後、適用拡大が2回ほど行われまして、今回は第4版ということで2016年11月14日に厚生労働省から評価要請がございました。

8ページ、要約につきましては、後ほどの食品健康影響評価に合わせまして修正いたします。

9ページ、6. 構造式に示すような構造式となっておりまして、7. 開発の経緯ですけれども、カズサホスは1982年にFMC社により開発された有機リン系殺虫剤、殺線虫剤にも用途がございまして、アセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することにより殺虫活性を持つとされているものでございます。

10ページの7行目のボックスといたしまして、動物体内運命試験について、今回新たに追加されたデータはありませんが、最近の評価書のまとめ方に従い、一部記載を修正してございます。こちらは平塚先生、小澤先生から特段コメント等はございませんといただいております。

10ページの下の方に、吸収率は少なくとも80%であるということで、今回評価書の記載整備をさせていただいております。

11ページの13～14行目にかけて、主に尿中に排泄されたということで、こちらのほうも記載整備で追記をさせていただいております。

12ページの3～7行目に関しまして、ラットの代謝経路でそれぞれ認められた代謝物のほうを新たに追加で記載整備をさせていただいております。

以上で動物体内運命試験は終了でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

小澤先生、追加でございますか。

○小澤専門委員

特段ございません。大丈夫です。

○浅野座長

では、続けて、植物のほうをお願いします。

○小牟田専門職

それでは、2. 植物体内運命試験でございます。

12ページの12行目から【事務局より】といたしまして、JMPRにばれいしょ及びトマトを用いた植物体内運命試験の記載がございましたので、こちらのほうを追記してございます。また、最近の評価書のまとめ方に従いまして、一部追記の記載を修正いたしてございます。このことにつきまして、清家先生、本多先生から特段コメントはございませんということでございます。

13ページ、こちらは10%TRRを超えた代謝物を新たに追記、記載整備をして、とうもろこしの代謝経路のまとめ、13ページの26行目にございますバナナの代謝経路のまとめ、14ページの15行目にございますはつかだいこんの代謝経路のまとめは、それぞれ15ページの28～29行目に植物の代謝経路のまとめということで記載整備をいたしました。

15ページの2行目から(4) ばれいしょの試験でございます、JMPRに記載のあった試験でございます。処理160日後の成熟期に塊茎を採取いたしまして、分析の結果、代謝物Vの抱合体が32～37%TRR認められてございます。ほかに多くの未同定極性代謝物が検出されてございますが、いずれも10%TRR未満となっております。

14行目(5) トマトの試験でございます。トマトのほうからは、果実へ移行した放射能は僅かであったということでございます。果実中の放射能のほとんどは果汁に認められてございまして、最終処理10及び24日後の果実中に未変化のカズサホスが最大6.3%TRR及び代謝物Jが最大6.6%TRR、いずれも10%TRR未満で、ほかに抱合体等も認められているような状況でございます。

以上で植物までを終了いたしまして、環境の試験につきましては、追記、コメント等を特段いただいておりますので、あわせて御紹介させていただきます。

さらに19ページの12行目から(2) 推定摂取量といたしまして、こちらは新しい食品摂取量調査のほうが行われてございますので、それに基づいて計算をし直して数値を修正しているような状況でございます。

以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

今、御説明のあったところは特段コメントをいただいておりますけれども、清家先生、本多先生、追加はありますか。

○清家専門委員

特段ありません。

○本多専門委員

ありません。

○浅野座長

ありがとうございました。そうしましたら、事務局案どおりということで進めさせていただきます。

では、続いて、毒性の部分の一般薬理からお願いします。

○小牟田専門職

それでは、7. 一般薬理試験でございます。

21行目から【事務局より】といたしまして、今回、毒性につきましては、ADIは決定済みでございますが、ARfDを御設定いただくに当たりまして、毒性所見の発生時期、用量等を追記してございます。佐藤先生からはありがとうございますといただいております。22行目からといたしまして、赤池専門参考人より特段のコメントはありませんということでコメントをいただいております。

21ページで【事務局より】といたしまして、①として、マウスの経口試験の一般状態で認められてございます20 mg/kg体重で認められた皮膚蒼白及び下痢、自発運動低下、よろめき歩行等、マウス中枢神経系自発運動の60 mg/kg体重で認められた自発運動量減少並びにラット自律神経系で認められた瞳孔径の縮瞳をARfDのエンドポイントとしましたということにつきまして、藤本先生、相磯先生、平林先生、豊田先生、佐藤先生、浅野先生から御了解をいただいております。

②といたしまして、鎮痛作用の酢酸writhing法の結果につきまして、こちらは抄録で確認をしましたところ、初版では回数増加ということで記載をされておったのですけれども、報告書のほうで確認をしましたところ、こちらは回数減少であることを確認しましたので、20ページの下から3パラ目にありますwrithing反応を回数減少ということで修正しました。

相磯先生から②といたしまして、「writhing回数が減少（酢酸writhing法）」は「痛覚抑制（酢酸writhing法）」としてはどうでしょうか。また、一般状態での「writhing反応増加」につきましては、報告書を読むと、この試験で酢酸writhing法を実施しておらず、単に「苦悶症状」（身悶えるような症状、ライジング）を呈した動物が5匹中3匹であったということになりますということと、平林先生からは、一般状態における60 mg/kg体重投与群の「writhing反応」は紛らわしいので、「苦悶症状」に変更する相磯先生のご提案に賛成しますということです。

20ページにお戻りいただきまして、一番上のパラのところで、一般状態のマウスで「writhing反応増加」とあったところを相磯先生から「苦悶症状」で平林先生も御同意いただいて、下の中枢神経系のところにつきましては「鎮痛作用」として「痛覚抑制酢酸writhing法」ということでいかがでしょうかということで御提案をいただいている状況で

ございます。

22ページに山本先生より「素朴な疑問です。横隔膜神経筋とは何を指すのでしょうか。調べたところ、横隔神経と横隔膜を共に取り出した標本を『横隔膜神経筋標本』と呼んでいるようなので、それを意味するのでしょうか。」ということで、こちらは報告書を確認しましたところ、山本先生のおっしゃっているとおりでございまして、先ほど親委員の先生から、こちらの記載につきましては21ページの上のほうになるのですがけれども、横隔神経筋標本ということで標本まで入れたほうがわかりやすいのでは、ということでは御意見をいただいております。

22ページの8. 急性毒性試験です。認められた症状、用量等を新たに追記している状況でございまして、それぞれ経口の試験につきましては、ARfDのエンドポイントとなっているところでございます。

24ページの(2) 急性神経毒性試験(ラット)①です。こちらが2001年に実施された試験でございまして、16行目、前版で認められてございました所見につきましては、今回、赤血球ChE活性阻害(20%以上)を代表所見ということで記載を整備させていただきました。

25ページの前版までに記載されてございました表12、表13につきましては、今の書きぶりに従いまして、表13のほうにまとめて記載をさせていただきました。

25ページの下に【事務局より】といたしまして、25 mg/kg体重以上投与群の雌雄で認められた赤血球ChE活性阻害、各種臨床症状等をARfDのエンドポイントとしましたということにつきまして、相磯先生から了承します。浅野先生からは賛同します。豊田先生、佐藤先生、平林先生も了承しますということでいただいております。

相磯先生から②といたしまして、「テールフリック潜時」について次の様に修正した方がよいと考えますが如何でしょうかということで、40 mg/kgの雌のところで「テールフリック潜時低下」を「テールフリック潜時延長」、25 mg/kg体重以上の雄のところで「テールフリック潜時低下」を削除ということで御提案をいただいております。

こちらは雄につきましては、抄録の表を見ると、投与当日には影響がみられず、投与7日に24及び40 mg/kg群で「テールフリック潜時の有意な短縮」がみられています。こちらについては投与当日の変化でないこと、反応が減少であること、用量反応関係がないこと、偶発的所見として取り扱うのが妥当と考えますということで御意見をいただいております。

また、浅野先生から、テールフリック潜時は「延長」又は「短縮」と記述すべきでは。以前の記録でこの所見を残した経緯がわかりましたら教えてくださいということで、こちらは議事録を確認いたしましたところ、テールフリック潜時低下につきましては、初版の審議の際に「延長」と「短縮」をまとめて事務局のほうで「低下」ということで書いてしまいまして、特段議論が行われることもなく現在の版まで改訂が行われていた状況でございましたので、御紹介させていただきます。

26ページの2行目（3）急性神経毒性試験（ラット）②でございます。

27ページに【事務局より】といたしまして、2.5 mg/kg体重以上投与群の雌雄で認められた赤血球ChE活性阻害をARfDのエンドポイントとしましたということにつきまして、藤本先生からはARfDのまとめ表に記載するのも、総合評価結果だけの方が分かり易いように思います。書きぶりだけの問題です。

相磯先生からは、エンドポイントについては了承します。②といたしまして、投与4時間後に計画と殺した根拠を脚注に記載してはどうでしょうかということと、豊田先生、佐藤先生、浅野先生、平林先生からはエンドポイントを了承しますということで御意見をいただいております。

こちらは大変申し訳ないのですが、急性神経毒性試験につきましては相磯先生から御意見をいただきまして先ほど気づいたところでございますけれども、投与4時間後のほうで計画と殺がされているのですが、こちらの計画と殺が全部の動物を計画と殺しておりまして、実際には動物は全て投与4時間後までで殺されています。一般状態につきましては、計画と殺の直前までしか観察されておられません。急性神経毒性試験は14日間、FOBなどの観察をするのが通常でございますので、こちらの試験はガイドラインから外れているような状況でございます。事務局案としまして、机上配布資料5を先ほどお配りしたものがございますので、そちらを御覧ください。

こちらは急性神経毒性試験とは記載がふさわしくないもので、＜案1＞といたしまして、先ほどのラットの急性神経毒性試験①と同じ並びで、すぐ直後に（3）といたしまして、試験の名前をコリンエステラーゼ活性阻害検討試験（ラット）といたしまして、案文を作成したものでございます。

こちらの案文といたしまして、「急性神経毒性試験における投与量の公比が大きいため、SDラットに強制経口投与し、投与4時間後にと殺して脳及び赤血球ChE活性阻害検討試験が実施された」ということで作成してございまして、同じく無毒性量につきましては、2.5 mg/kg体重以上投与群の雌雄において、赤血球ChE活性阻害が認められたので、本試験において、無毒性量は雌雄とも0.5 mg/kg体重であると考えられたといったような記載ぶりになってございます。

＜案2＞といたしまして、こちらはちょっと場所が離れてしまうのですが、通常はこのような形が多いかと思うのですが、14. その他の試験の（2）としてコリンエステラーゼ活性阻害検討試験（ラット）を記載する案を作成してございます。

1ページの＜案1＞のほうですと、食品健康影響評価が現在の書きぶりが急性神経毒性試験の①、②を総合評価した書きぶりで御提案をさせていただいているのですが、こちらの（3）のような形ですと、26行目からになります、「カズサホスの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験及びChE活性阻害検討試験の総合評価により得られた0.5 mg/kg体重」というような書きぶり。

また、＜案２＞のその他の試験に書いた場合でございますと、21行目からになりますけれども、「単回投与等により生ずる可能性のある影響としまして、無毒性量のうち最小値はラットを用いた急性神経毒性試験で得られた0.02 mg/kg体重であったが、本試験の最小毒性量は25 mg/kg体重であり、コリンエステラーゼ活性阻害検討試験において、無毒性量0.5 mg/kg体重が得られていることから」、ということで記載をさせていただいてございます。

通常ですと、急性神経毒性試験のラット①を含めて、総合評価が可能かどうかということもあわせて、今回は大変申し訳ございませんが、再度御議論をいただければ幸いです。

27ページの（４）急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）でございます。こちらは表15にまとめられてございました所見を最近の記載ぶりに従いまして、本文中のほうに落としてございます。

眼・皮膚に関しては特段ございません。

以上で急性の試験を終わります。

○浅野座長

ありがとうございました。

評価書の19ページから見ていきたいと思えます。19ページ、20ページ、表10が毒性所見の発生時期等を追記してもらった表です。そこに先生方から修文をいただいております。この修文案に関しましては、酢酸writhing法は苦悶症状というのがより適切であるという御意見がありました。それに御賛同いただきまして、そのように修文していただきたいと思えます。

山本先生から素朴な質問というところで、21ページの表の一番上の段で横隔膜神経筋がわかりにくいということでしたので、その下のほうに摘出回腸という標本の名前を書いている試験系もありますので、こちらのほうがよりわかりやすいということもありまして、通常はこの筋はあまり使わないですね。そこで標本をつけさせていただくという案が出てきていますので、それにしたいと思えます。この点につきまして、御意見はありますでしょうか。大丈夫ですか。この急性毒性試験の症状のところでは。

○相磯専門委員

中枢神経系の鎮痛作用のところの修文案ですけれども、これにつきましてはwrithing回数が増加したとか減少したと言っても、なかなかよくわからないので、こういう表現にしてはどうかと思ったのですが、この表現が薬理学的な見地から見て正しいのかどうかというのを赤池先生に聞こうかと思ったのです。もしかしたら痛覚緩和とか、そういう方向になるのかなとか、いろいろと考えたのですけれども、これは第4版なのであまりいじりたくないのだったら、このままでもいいのかなと。すみません。そのへんのところはもし変えるのだったら、赤池先生の御意見をいただいた上で。

○浅野座長

確かに第4版ということで、最近の記載ぶりに合わせているとかありますよね。その点

ではどうなのでしょう。

○横山課長補佐

まず、増加と減少を読み間違えていたみたいなところは修正をさせていただきます。急性参照用量の設定に伴って、単回投与のところはどの評価書も最近の記載ぶりに合わせていますので、そういった修正をまずやらせていただいています。ただ、この苦悶症状というのが最近はどういう用語を使っているかというのは、すみませんが今は持ち合わせておりませんので、調べまして、もしより適切なものがあるようでしたら、この評価書を修正しましたら先生方に送らせていただきますので、赤池先生にも御意見をいただけるかなと思っていました。

鎮痛作用にしてみますと、酢酸writhing法ですと酢酸を入れて鎮痛の状況を見るので、鎮痛作用でいいのですけれども、この一般状態のほうでは酢酸を入れていませんので、苦悶しているような、身悶えみたいなのを多分見ていると思うのです。今、思いつく範囲では身悶えみたいなのがあったような気がしますので、少し調べさせていただいてもよろしいですか。

○浅野座長

相磯先生と平林先生の御指摘は適切であって、それにふさわしい用語を使っていければと思いますので、よろしくお願いします。では、横隔神経筋標本というのはよろしいですか。それで進めさせていただきます。

急性毒性のところは症状を入れていただいたということ。ちょっと面倒なのが急性神経毒性試験の追加のところで、26ページの今回追加された試験です。これが実際はその前に行われた急性神経毒性試験とは全く性質が異なっていて、全動物を4時間でと殺してコリンエステラーゼだけを測っているという試験です。相磯先生にも御指摘をいただいています。

すみません、それは後に置いておいて、26ページにありましたテールフリックの件です。この部分は時間ですので延長や短縮という言い方をするかなと思ったのですが、第3版まで行われているということで、その点はどういう議論が行われたかを伺ったのですが、その部分はあまりなかったということですね。そのまま行ってしまったということで、相磯先生の御意見としては、このテールフリックに関しては所見としてとる必要があるかどうかということ自体の部分ですよね。

○相磯専門委員

これは、雌のほうについてはとる必要があると思います。抄録の68ページを見ていただきますと、ここに表が出ておりまして、表の上と下で上のほうが雄の結果、下のほうが雌の結果になります。テールフリック潜時は一番下のカラムになります。試験当日に雌40 mg/kg投与群で対照群82に対して40 mg投与群で168と有意に上がっていますので、これは所見として挙げる必要があると思います。

ただし、雄のほうですけれども、上半分を見ていただきますと、テールフリック潜時に

については所見が出ているのは投与7日後の25 mg投与群と40 mg投与群で、それぞれ対照群87に対して減少している値になっています。コリンエステラーゼ阻害剤ということになりますと、当然、投与初日あるいはその翌日あたりに変化が出てきて、投与7日になって初めて出てくるということはないと思いますので、ましてや減少の値というのはノイズとして処理しておいたほうがいいかと私は判断しました。雄のほうの値は削除ということになります。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

ここはディスカッションが済んでいる場とはいえ、今の相磯先生が御指摘をいただいたところは、ほかの先生方はいかがでしょうか。豊田先生はいかがですか。

○豊田専門委員

相磯先生のお考えになっているとおりでと思います。延長に関しては投与当日でもありますので毒性所見として、記述としては延長が適切ではないかと思っています。雄のほうでは7日後であるということと、用量依存性もなく低下ということで、短縮されているということで、毒性とはとらないということで賛同いたします。

○浅野座長

ほかの先生方はよろしいですか。毒性学的意義が確認されない所見に関しては、この部分でも除くべきではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○吉田委員

確かに毒性学的意義がないものについては見直しをしていただいていたいいのですけれども、これはコリンエステラーゼがどうだからというのは、次のステップでこんな高い用量のことをコリンエステラーゼは言っているわけではございませんので、これは単回で少なくとも起きたか起きていないかというだけを見る試験ですし、既に版が3版までなっていることなので、今の先生方の御判断ですと、これはコリンエステラーゼということではなくて、毒性学的意義がないのであれば、削除をしていただければというのが私の意見でございます。

○浅野座長

毒性学的意義に関しても、コリンエステラーゼというのは別に入っても構わないと思います。しかも単回で起こっているわけではないので、これはやはり。

○吉田委員

単回です。

1週間であっても、この投与は単回なので。

○浅野座長

そういうことですね。いずれにしても、言い方としては毒性学的意義はないという判断でよろしいかと思っています。それを考察する上でコリンエステラーゼが入っても全く問題な

と思いますので、ここは除かせていただきたいと思います。事務局はよろしいですか。

続きまして、もう一つの追加のほうです。事務局に＜案１＞と＜案２＞で作っていただいたものがあります。ここの部分で、急性毒性試験の中でコリンエステラーゼ活性阻害検討試験と名前を変えて、これは急性神経毒性試験の形をとっていません。４時間後にと殺をしていますので、事務局案の記載がよろしいかと思いますがけれども、この記載方法も含めて＜案１＞と＜案２＞です。

＜案２＞は、その他と試験のいつものまとめ方になります。そして、食品健康影響評価でその記載が若干異なってきますけれども、より詳細に、公比の関係で25 mg/kg体重が最小毒性量、これが急性神経毒性ですね。その下は無毒性量で0.02 mg/kg体重になってしまうのですが、コリンエステラーゼ活性阻害ということを視点に入れた追加試験で、より上の無毒性量がとれるという、この記載になりますけれども、先生方はどちらの案か、または別の考え方があれば教えてください。

佐藤先生、お願いします。

○佐藤専門委員

抄録のほうを見ても、表題はラットを用いた急性コリンエステラーゼ評価に関する試験となっているので、急性神経毒性試験のフォローではやってあるのだけれども、違う試験としての位置づけでやっているのだと思います。それでいくと後ろのほうに載るパターンをとるのですが、資料をよりよく理解するには、神経毒性試験のフォローの試験になるので、後にあったほうがわかりやすいと私は思います

○浅野座長

ほかの先生方はいかがですか。今、佐藤先生の案は非常にいいと思います。従来の書き方は違うのかもしれないですが、これは特に急性神経毒性試験に絡めた試験として行っていますので、案１のほうでいかがでしょうか。

林先生はいかがですか。

○林専門委員

確かに見方からすれば、そのほうが見やすいのかもしれませんが、急性神経毒性試験という試験はそれなりにガイドラインもある試験で、それからはかなり外れたやり方でされている試験だということからは、その他のほうに持っていくのが筋かなとは感じました。

○浅野座長

ほかの先生方はいかがですか。

吉田先生、お願いします。

○吉田委員

私なりの考え方では、私も林先生の御意見に賛成します。まず、この剤のプロファイルは何かということを、一番センシティブなエンドポイントは何かということが表23あるいは表24にまとめられていると思います。ここで林先生がおっしゃったように、急性神経毒

性としては、一応、NOAEL、LOAELはとったとしても、恐らくもっと低い用量で、例えば、コリンエステラーゼだけならばみられたエンドポイントがいいのですけれども、この急性神経毒性では、そのほかの毒性所見も見られているので。これはもっと低い用量では出ないだろうということを、出るか出ないかということをまず先生方に御判断をいただき、何がこの剤のプロファイルで一番センシティブなエンドポイントかということを先生方に御判断いただき、それがもしコリンエステラーゼでよいというような御判断をいただけるならば、この試験が恐らく生きてくるという考え方です。

これは明らかにガイドラインで決まった急性神経毒性には入りませんので、それでも、この試験はものすごく急性参照用量を決定するに当たって意義があると御判断をいただければ、これが使えるということになるし、私自身は非常にこれを意義のある試験だと思いますけれども、それは先生方の御判断でお決めいただくということになるのではないかと思います、いかがでしょうか。

○浅野座長

この試験が欠かせない試験というのは皆さんの共通の理解だと思います。あとはコリンエステラーゼ活性阻害ということはこの試験の中でも一般症状の様子は見ていますけれども、やはり出ている症状としては、先に行っていた急性神経毒性試験。これは観察期間も長いですし、こちらのほうがはっきりとわかっているということはあるのですけれども、コリンエステラーゼ活性阻害ということで、これが急性参照用量の非常に重要なポイントになるということ。これについては皆さんから異論はないですね。

あとは場所として、どちらか迷ってはいるのですけれども、今、林先生がおっしゃったように、これはこれで急性毒性試験というわけではないですので、コリンエステラーゼ活性というのをしっかりと見た単回での試験ということを考えますと、その他の試験として置いておいて、食品健康影響評価の中できちんとその経緯を書かれているほうが、まとめとしてはわかりやすいです。途中で急性毒性のところで2つまとめて、そこで結論に行ってしまうと、食品健康影響評価では内容がほとんど出てこない。ですから、意見を伺って変わってくるのですけれども、＜案2＞とさせていただいてよろしいですか。

佐藤先生、どうですか。

○佐藤専門委員

はい。

○浅野座長

ほかの先生方はよろしいですか。相磯先生は大丈夫ですか。

○相磯専門委員

それでいいと思います。

○浅野座長

平林先生も豊田先生も。では、＜案2＞のまとめ方で、今、追加された試験に関しましてはコリンエステラーゼ活性阻害検討試験ということで、その他の試験の中に加えて、食

品健康影響評価で記載していただきたいと思います。よろしくお願いします。

では、続いて、亜急性毒性試験の御説明をお願いします。

○小牟田専門職

それでは、28ページから10. 亜急性毒性試験でございます。

30ページをお願いいたします。こちらは【事務局より】といたしまして、5.0 ppm以上投与群の雌雄で認められた赤血球ChE活性阻害は、投与60日以降の測定結果であることから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということにつきまして、藤本先生、相磯先生、豊田先生、佐藤先生、浅野先生、平林先生からは御了解をいただいているところでございます。

29ページの8～9行目の血漿ChE活性阻害につきましての記述は最近の評価に従いまして、削除させていただいているところでございます。

30ページの4行目（2）90日間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。こちらも同様に血漿の記載を削除させていただいております。

30ページの13行目から（3）90日間亜急性毒性試験（ラット）でございます。こちらは認められた各期間を本文中に追記いたしまして、11行目から【事務局より】といたしまして、脳及び赤血球ChE活性阻害は90日間投与終了後の測定結果であり、着地開脚幅及び前肢握力減少は投与4週の測定結果であること、また、体重増加抑制は投与1週から認められますが、摂餌量減少が認められていることから、いずれもARfDのエンドポイントとしませんでしたということにつきまして、各先生方から御了解をいただいているところでございます。

以上で亜急性毒性を終了いたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

亜急性毒性の各試験項目に関しましては、事務局の提案したことに関しまして、少なくとも投与60日以降と日数が経ってからの所見ですので、ARfDのエンドポイントとしないということで皆さんの御同意を得られていると思います。追加のコメントはありますか。大丈夫ですか。

そうしましたら、慢性毒性試験をお願いします。

○小牟田専門職

それでは、31ページ11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

こちらは（1）1年間慢性毒性試験（イヌ）でございますけれども、32ページの1～2行目にかけまして、血漿の記載をさせていただいております。

8行目から（2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）でございます。

25行目から【事務局より】といたしまして、5.0 ppm投与群の雌雄で認められた赤血球ChE活性阻害は投与4週以降の測定結果であり、雌で認められた自発運動量減少等も試験後期の所見であることから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということにつき

まして、各先生方から御了解をいただいているところでございます。

33ページの2行目から(3)22か月間発がん性試験(マウス)でございます。

17行目から【事務局より】といたしまして、5.0 ppm投与群の雌雄で認められた赤血球ChE活性阻害は投与4週以降の測定結果であることから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということにつきまして、各先生方から御了解を得ているような状況でございます。

以上で慢性毒性試験を終了いたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

ここも特に追加議論は必要ないと思いますが、いかがでしょうか。

では、続いて、生殖発生毒性試験をお願いします。

○小牟田専門職

それでは、12. 生殖発生毒性試験でございます。こちらは堀本先生のコメントが入ったものを机上配布資料1として本日御用意させていただきましたので、そちらのほうで御説明をしたいと思います。2枚紙になった紙でございます。

生殖発生毒性試験ですけれども、22行目から【事務局より】の①として、P世代の5 ppm投与群で認められた赤血球ChE活性阻害について、前版までは毒性所見とされてございましたが、20%未満(18%)の阻害でございましたので、毒性所見としませんでした。

②としまして、親動物の雌雄で認められた赤血球ChE活性阻害は、投与14週の測定結果であることから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということにつきまして、山本先生から①のほうについて、「ChE活性阻害について：まとめ文章中の赤血球ChE活性阻害は20%以下ではありませんか。阻害が大きいのはPもFも血漿ChE活性であり、雌雄でもかなり差があります。また、阻害の大きさを20%以上、以下で区分した理由はP、Fともに雌の血漿ChE活性は半分以下になっています。いずれにしろ、5 ppm投与群の雌血漿ChE活性が大きく阻害されていることを記載すべきでは。」ということで御意見をいただいております。②のほうについては、異論ありませんということでございます。

こちらは【事務局より】といたしまして、赤血球ChE活性阻害につきましては、報告書のほうで調べましたところ、P世代では20%未満の阻害率でございまして、F₁世代では20%以上の阻害率が認められてございましたので、こちらは先ほどのページのほうでP世代のみを現在削除とさせていただいているところでございます。

赤血球ChE活性阻害に比べて血漿ChE活性阻害率が高く認められてございますが、従来より農薬専門調査会では「コリンエステラーゼ活性阻害作用を有する農薬の安全性評価のあり方(案)」を参考にChE活性阻害の判断基準として、「赤血球又は脳ChE活性阻害率が20%以上」として御判断をいただいておりますので、評価書のほうをそれに従いまして整理をしている状況でございます。桑形先生、堀本先生、佐藤先生からは御了解をいただいた旨、コメントをいただいております。

2行目から(2)発生毒性試験(ラット)でございます。こちらはChE活性は測定されてございませんでしたので、その旨本文中に追記いたしました。

3ページの【事務局より】といたしまして、6.0 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた自発運動低下は妊娠14日以降に認められましたが1例でございます、18.0 mg/kg体重/日投与群では投与開始の翌日の妊娠7日より4例で認められてございましたので、こちらはARfDのエンドポイントとしましたということにつきまして、山本先生から、確認いたしました。異論ございません。また、18.0 mg/kg体重/日では母動物の体重減少と摂餌量減少が記載されていますが、表20には記載されていませんとコメントいただいております。

こちらは事務局のほうで調べましたところ、第2版まで毒性所見とされてございましたが、第2版のほうで本文から表に作成、改訂する際にこちらの所見のほうが抜けてございまして、大変申し訳ございません。今回新たに表20に追記させていただいている状況でございます。

また、桑形先生、堀本先生から、事務局案でいいですということで御了解をいただいております。

4行目、(3)発生毒性試験(ウサギ)でございます。こちらは本試験のほうにおいては、ChE活性は測定されてございませんでしたので、その旨を本文中に追記させていただきました。また、それぞれ所見の認められた期間を追記してございます。

4ページ、こちらは【事務局より】といたしまして、0.9 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた臨床症状の発現は、投与開始翌日の妊娠8日に下痢(1例)及び妊娠9日に過敏症(2例)が見られた以外に、呼吸困難、よろめき歩行、運動失調等はいずれも妊娠15日以降に認められていることから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということにつきまして、山本先生、桑形先生、堀本先生から御了解をいただいている状況でございます。

②といたしまして、母動物において、0.3 mg/kg体重/日投与群で妊娠15日に呼吸困難の直後に1例のみ死亡が認められてございます。また、0.9 mg/kg体重/日投与群では妊娠20日及び23日に1例ずつ合計2例の死亡が認められてございました。こちらは初版の審議の際に対照群で1例死亡が認められていたことから、0.3 mg/kg体重/日投与群の1例の死亡につきましては、投与の影響ではないと判断されてございました。また、0.9 mg/kg体重/日投与群につきましては、特段議論がされてございませんでしたので、今回は毒性所見として死亡の2例のほうを追記してございます。こちらの死亡の取り扱いについて御検討くださいということにつきまして、山本先生、桑形先生、堀本先生より、毒性所見でよいと思いますということで御意見をいただいております。

③といたしまして、JMPRのほうでは、予備試験でのみ測定されたChE活性阻害、こちらは測定日のほうが妊娠14日と29日、0.2 mg/kg体重からChE活性阻害に有意差が認められてございます。こちらを引用しまして、本試験の0.3 mg/kg体重投与群で認められた死

亡等の臨床症状、呼吸困難をエンドポイントにARfDを設定しています。また、EFSAでは本試験の0.9 mg/kg体重で認められた早期吸収胚数の増加をエンドポイントにARfDを設定してございます。こちらは初版の審議においては有意差がございましたので、特段議論はなく、毒性所見でないと御判断をいただいているものでございます。このことにつきまして御確認ください。

山本先生からは、JMPRの見解に賛成ですが、他の委員の先生方のご意見もお伺いしたいということでコメントをいただいております。桑形先生からは、腹間に差がみられますが有意差はないこと、胎児生存率にも差がないことから毒性としなくてもいいと考えますということで、早期吸収胚数の増加についてコメントをいただいております。

堀本先生からは、0.3 mg/kg体重/日投与群の死亡例につきましては、体重変化や剖検所見にも何もなく、症状にしても死亡当日のみ現れ突発的に死亡したように思われ、0.9 mg/kg体重/日投与群の2例の死亡例（体重減少を示す）とは異なっているように思います。ウサギはラットに比べて用量も低く、感受性が高く、突発的に死亡するのかもしれませんが、この試験データだけでは薬物関連の死亡と判断できないと考えました。早期吸収胚数の増加はやや高い程度で、有意差もなく毒性としなくて良いと思いますということで、こちらの御意見を受けまして、その後、桑形先生からメールで堀本先生の判断に従いますということでいただいておりますので、あわせて御紹介させていただきます。

こちらで生殖のほうを終了いたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

今の最後のところで、山本先生からの追加コメントは、ここに記載しているのは反論しているところですよ。これはどうですか。

○小牟田専門職

山本先生からも堀本先生からの意見でとのメールを先ほどいただいております。

○浅野座長

ありがとうございました。

最後から行ってしまうと、この部分は海外の評価では、ChE活性阻害で有意差があるということも含めて毒性所見としているのですけれども、3人の先生方の最終的な結論としては、この試験のデータだけでは薬物関連の死亡と判断できないということから、毒性所見ではないという判断になると思いますが、これでよろしいですか。それも踏まえて、最初に戻っていただきます。

机上配布資料1の1ページ目の【事務局より】で、これはPが文章中では消えて、F世代だけということで、これは山本先生の御指摘どおりだと思います。

2ページの内容に関しましては、全ての先生から事務局案を了承しますということで、事務局案どおりとしたいと思います。

○林専門委員

議事録に残していただければいいのですけれども、これはコリンエステラーゼ活性に関して判断基準として20%というのと、それと同時に統計学的な有意差があるという、たしかその2つが条件だったと思いますので、そのように御理解をいただければと思います。事務局、そうですね。

○浅野座長

ということは、18%で有意差が出ても、それは微妙ということですよ。わかりました。

○吉田委員

赤池先生が乗り移ったと思って聞いてください。20%でも十分科学的にはコンサバティブなだけでもというのは、恐らく50%程度のコリンエステラーゼが抑制されないと生理的な悪影響は出ないというのが、赤池先生が繰り返しおっしゃっていたことだと思います。

○林専門委員

この20%と今の統計学的有意差を決めたときに、たまたま私がそこの部会の座長を代理でさせていただいていたときなので、赤池先生もおられたので、十分その辺のところは議論をした上で最終的にこういうふうな値というか、考え方で今後は行きましょうということが決まったと記憶をしています。

○浅野座長

ありがとうございます。また再確認できたと思います。では、これは事務局案どおりということで進めさせていただきます。

3 ページにコメントがある部分ですが、自発運動低下の件に関しては、ARfDのエンドポイントとするということに関しまして、最終的に3人の先生方の御意見が一致しました。表20に関しては山本先生のコメントに基づいて修文をしたということを御確認ください。

3 ページの(3) 発生毒性試験(ウサギ)の部分は表ではなくて、文章中に記載をされていますけれども、4 ページのほうで長いところです。これは①は特に異論はないので進めさせていただきます。

②が0.9 mg/kg体重/日投与群について議論されていなかったということで、毒性所見として追記したということですよ。これについて3人の先生から最終的には同意の毒性と見るべきという御判断をいただいています。

③がJMPR、これが先ほど見たところです。コリンエステラーゼ阻害に有意差ありという観点から、海外では毒性所見として考えているところで、この試験データだけでは薬物関連の死亡と判断できないと考えて、初期の吸収胚数の増加とか、その辺も含めて有意差もないので毒性としなくてよいという判断に生殖の先生方はなされています。この点につきましては、どなたか御意見はありますか。これでよろしいですか。異論がなければ、このまま、この御意見で進めさせていただきます。

生殖発生はここまでですね。続いて、遺伝毒性試験をお願いいたします。

○小牟田専門職

それでは、資料2にお戻りください。37ページからが13. 遺伝毒性試験になってございます。2行目で林先生から、特段のコメントはございませんといただいております。

38ページの2行目で森田先生から、「審議済みの内容ですが、間違いの修正として〔形質転換試験の濃度表記は $\mu\text{g/mL}$ ではなく $\mu\text{L/mL}$ です。これを他の*in vitro*試験での表記のように重量換算（比重1.05）すると、+S9では63～95 $\mu\text{g/mL}$ 、-S9では11～74 $\mu\text{g/mL}$ になります〕、より適切な表現への変更、あるいは必要と思われる事項の追記を行いました」ということで、下の表21を御修正いただいている状況でございます。そのことに関しまして、林先生から、森田専門委員の修文に同意しますというコメントをいただいております。

若栗先生から、遺伝子突然変異試験①と②は同じ施設での試験ですが、別の試験と判断しました。①はGLP試験なので抄録に収載したのだと思いますが、報告書では+S9では試験不成立、-S9ではequivocalとなっており、はっきりした結果は出ておりません。しかしながら、②で陰性の結果が得られていることから、総合的に見て陰性で問題ないと考えます。出席の先生方が1つの試験としての記載を選択されるのであれば元の形でも構いませんとコメントいただいております。

表21の網かけをしている部分につきまして、もとは遺伝子突然変異試験の①と②は1つの試験として記載をさせていただいたのですが、今回、若栗専門委員のコメントを受けまして、現在は2つに分けた案、UDS試験のほうを染色体異常試験の上に記載した状態ということで修正案を示させていただいております。また、39ページに脚注といたしまして、「+S9では全ての処理系列で細胞毒性が強かったため試験不成立」ということで、若栗先生から御修正をいただいているところでございます。

以上で遺伝毒性試験のほうを終了いたします。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

森田先生からいただいた修文案は、これで反映されていますでしょうか。

○森田専門委員

そうですね。37ページの6行目のところに「マウス胎児細胞BALB/3T3」となっているのですが、もちろん胎児由来ではあるのですが、通常は胎児細胞とは言わずに線維芽細胞と一般には言っていますので、ここは「線維芽細胞」のほうがいいかと思います。それ以外のところは適切に直していただいているので結構だと思います。

○浅野座長

表の若栗先生の御提案につきましてはいかがでしょうか。

○森田専門委員

私は、ちょっとここはわからなかったのですが、今、改めて見てみますと、実際に最初の①と今なっている試験の-S9の試験の幅は濃度範囲がすごく狭いのです。ですので、①、②と分けずに2つの試験を1つと考えてシンプルに陰性であったというほうがいいのではないかと思います。

○浅野座長

林先生はいかがですか。

○林専門委員

今の森田専門委員の意見に賛成です。

○浅野座長

そうしましたら、1つの総合判断として記述に書いていただければと思います。そのほかはいかがでしょうか。大丈夫ですか。

ありがとうございました。その他の試験、ここに先ほどの急性神経毒性のコリンエステラーゼ活性阻害のものが入ると思いますけれども、もう一つ、90日間のイヌの試験ですね。ここをお願いします。

○小牟田専門職

14. その他の試験の(1) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)②: 製法比較でございます。こちらは特段コメント、修正等はございません。

○浅野座長

では、食品健康影響評価について、お願いします。

○小牟田専門職

それでは、40ページのⅢ. 食品健康影響評価でございます。

3行目からといたしまして、今回、ラットを用いた試験の提出ですけれども、先ほど、その他の試験ということで試験名が変わりましたので、コリンエステラーゼ活性阻害検討試験ということで御修正をさせていただければと思います。

6行目のところには吸収率を追記いたしまして、7行目には、主に尿中排泄ということで追記いたしました。

10～11行目につきましては、10%を超えた代謝物を追記いたしてございます。

18～19行目の主な所見のところにつきましては、脳及び赤血球ChE活性阻害ということで修正をいたしてございます。

21～25行目の暴露評価対象物質の記載につきまして、植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてG、H、J、K、N及び代謝物Vの抱合体が認められた。代謝物G、H、J及びKはラットでも検出される代謝物であること、代謝物N及び代謝物Vの抱合体は高極性の物質であると考えられることから、農産物中の暴露評価対象物質をカズサホス(親化合物のみ)と設定してございます。

37～38行目の単回投与のところでございますけれども、先ほどの<案2>の食品健康影響評価の記述案としまして、カズサホスの単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験で得られた0.02 mg/kg体重であったが、本試験の最小毒性量は25 mg/kg体重であり、コリンエステラーゼ活性阻害検討試験において無毒性量0.5 mg/kg体重が得られていることから、食品安全委員会農薬専門調査会は総合的に判断をし、無毒性量を0.5 mg/kg体重として、安全係数100

で除した0.005 mg/kg体重を急性参照用量と設定したといったような記載に修正をさせていただければと思います。

以上です。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

この食品健康影響評価に関しまして、その後の表も含めてコメント、御意見がありましたら、よろしくお願いします。急性参照用量の設定に関しましては、コリンエステラーゼ活性阻害検討試験は非常に重要だという判断で、これが根拠になって設定されています。書きぶりに関しましては、その他の試験に加えた上で最後にまとめるという形で事務局案をつくっていただきましたので、それで進めたいと思います。よろしいでしょうか。

ほかに追加のコメントは大丈夫でしょうか。

○林専門委員

ちょっと戻ってしまうのですが、39ページのその他の試験の90日間亜急性毒性試験（イヌ）の試験は、どうしてここに置かれているのですか。本来なら、これは90日の試験のところにあっても全く不思議ではないようなものだと思うのですが、何か恐らく理由があって、4版までの改訂の途中でこちらに移ってきたのだらうと思うのですが、何かその辺でもし御記憶があれば、教えていただきたいというのが1つ。

もう一つは大きな質問になるのですが、今回、両方の剤とも生殖の専門委員が1人も御出席になっていない。十分コメントはいただいているので、これでもう議論をされ尽くしたと見てもいい。要するに特に今回は重版ものなので、それでいいのかなとは思いますが、何か全体の統一として、重版なら専門の先生が1人もおられなくてもいいというコンセンサスでもあればいいのですが、その辺のところは今後どうすればいいのかなと思いました。

○横山課長補佐

試験の内容から説明させていただきます。イヌの比較試験ですが、こちらは原体の製法による違いを比較するために実施された試験で、試験内容を見ますと、それぞれ4匹は使っているのですが、試験項目が血液生化学的検査と血液学的検査が実施されていなくて、コリンエステラーゼ活性阻害は測っているのですが、それと病理も肉眼で何もなかったということで、それ以上は病理組織学的検査もやっていないので、そういうところも踏まえて、主にコリンエステラーゼ活性阻害に着目して比較したというような試験なので、ここに置いたということかと思います。

2番目の御意見に関しましては、今回は十分な日程調整ができなかったことにつきまして、まず、お詫びしたいと思います。事前に今回は先生方から御意見をいただいたということもあり、事務局としては開催させていただいた次第なのですが、今後気をつけるべき点であるとか、こうすべき点ということがあれば、今日御意見を賜りたいと思います。よろしくお願いいたします。

○林専門委員

一つのやり方として、電話、音声だけかビデオカンファレンスのような形でなら入れるという委員もいらっしゃるのではないかと思います。そういうことは将来的にいかがでしょうか。

○横山課長補佐

今回、日程調整についてはお詫びを申し上げたのですけれども、当初は御出席ということとでいただいていたので、致し方なくということなので、まず御理解をいただきたいと思います。テレカンにつきましては、今後の課題ということで。

○林専門委員

もう一つだけ。今の39ページのイヌの試験がここに移ったというのは、これで了解ですけれども、この②というのは必要ですか。

○横山課長補佐

②は削除いたします。

○浅野座長

ほかはよろしいですか。

○吉田委員

1点、御提案なのですが、今回、日本はEFSA、一番新しい試験が追加提出されてきて、それをもとにARfDを設定していただきました。これは名前からのとおり有機リン剤でございますので、より高い用量に日本はあえて持ってきたということではなくて、全てのデータを見た上でということがわかるように御提案なのですが、EFSA等が決めたARfDの設定根拠としたウサギの発生毒性試験です。

この7行目に脳及びコリンエステラーゼは測定されなかったと書いてあるのですが、先ほど事務局が丁寧に説明したと思うのですが、ほかの機関では、予備試験ではコリンエステラーゼを測っているのです。コリンエステラーゼを除くNOAELはもっと高いところにあるけれども、コリンエステラーゼのことを勘案して、このウサギの試験が設定されているというように、この報告書を拝見しますと書いてあるので、御提案といたしましては、36ページの7行目の「設定されなかった」というところに何か脚注をつけて、予備試験においては設定して、こうだったということの説明を加えておきますと、次から読んだ人は一番センシティブなエンドポイントで一番適切な急性参照用量を日本は選んだということがより明確になるのではないかと思います。いかがでしょうか。

○浅野座長

先生のおっしゃるように、経緯がまとまって書かれているということ。そこを見返したときに誰もがわかるというのは非常に大事だと思いますので、何だっけと議事録だけではなくて、そこを追記してもらうことは事務局のほうは大丈夫ですか。その経緯のところですよね。フットノートというか、発生毒性試験のところですよ。結局、今は3人の先生方が非常に悩んでディスカッションをしたところですよ。

○吉田委員

その生殖発生のエンドポイントではなくて、5日間の投与だと0.2 mg/kg/体重/日でも赤血球のコリンエステラーゼが下がっているという、これは5日間ですから単回ではないのでというところをちゃんと日本は見ましたよということを残しておいたほうがよろしいのではないかと私は思っています。

○浅野座長

ほかの先生方はいかがですか。林先生、どうぞ。

○林専門委員

吉田先生に刃向かうようだけれども、日本の食品安全委員会はARfDの設定において、ぶれない態度できちんと評価しているのだということがわかってもらえればいいわけだから、わざわざ言いわけを書かなくてもいいのではないですか。

○吉田委員

私が思いますに、ここにあって脳及び赤血球のコリンエステラーゼは測定しなかったと、今は記載をしていただくようになっているのですけれども、毒性試験というのはその前にきちんと用量設定試験あるいは予備試験をして決めていて、そのときに評価に非常に今回のように一般症状などが何も出ないところでコリンエステラーゼ活性は抑制をされるわけですが、それをちゃんとこの試験は見ている試験なのだと。昔の試験だとコリンエステラーゼなど全然気にもしない生殖発生試験は山ほどあると思うのですけれども、これは見ている試験なのだとということで、それも私たちはちゃんと見ましたよということが、今はこのように林先生と議論をさせていただきましたので、議事録に残ると言えればいいです。

ただ、ここで見られたコリンエステラーゼの活性というものが0.2 mg/kg体重/日といって実際に今回、ARfDを決めた0.5 mg/kg/体重というNOAELよりも低い用量にありますので、そこはある程度、何かフットノートで書いて、ただ、これは5日間投与だということに記載しておいたほうが、私は今後、次の版になったときに審議される方が迷わないのではないかというように思うのですが、いかがでしょうか。

○林専門委員

その試験がきちんと成立している試験だったらいいのですけれども、予備試験だとか用量設定試験の結果まで、こういうふうに評価書に書き込んでいくというのは、私としてはいかがかなと思います。

○吉田委員

私は、いつもは書く必要はないと思います。今までも書いてまいりませんでした。ただし、今回はということだけです。今回は急性参照用量の設定に同じような用量でかかってくるので、そこを書かれるのはいかがかなと。それは先生方の御判断なのですけれども、御提案を申し上げました。

○浅野座長

では、ほかの先生方に聞いてみましようか。今回は特別ということで、お話をされてい

ますけれども、結局そのコリンエステラーゼ活性阻害というのは予備試験では認められたということで、これは海外では重要な評価項目のベースにあるわけです。吉田先生、そういうことですね。日本が何でこれを選ばなかったかというところのいい説明にもそこで明示になるということで、私は個人的には吉田先生のおっしゃるとおり、この評価書にフットノートというか予備的に入れてもいいのかなとは思いますが、いかがですか。

そうしたときに、具体的に吉田先生、この文章として入れるとしたら、どんな感じで入れるとよろしいですか。

○吉田委員

この事務局が説明された37ページの③で、予備試験で測定されたコリンエステラーゼで妊娠何日で、0.2 mg/kg/体重/日から赤血球のコリンエステラーゼ活性が、もしこれでパーセントが報告書から読み取れたら、それも書いて、もしこれが20%ではなかった、有意差がなかったというならば、これはデリートです。私の御提案自体もデリートになります。

○林専門委員

そのデータはどこにあるのですか。

○森田専門委員

私は、フットノートに記載すること自体は賛成なのですが、このデータを引用している抄録の136～139ページには、コリンエステラーゼのことは書かれていないです。

○吉田委員

ここにあります。

○林専門委員

何ページのどこですか。

○吉田委員

申し上げます。カズサホスNo. T-4.3ウサギ催奇形性試験②予備試験ですよね。

○横山課長補佐

こちらの抄録の136ページには試験の概要は記載されているのですが、コリンエステラーゼ活性阻害の情報がございまして、それは今日御用意したタブレットで御覧いただけます、通知しておりますので、タブレットの画面の左上の方の赤いタブのところを御覧いただきますと、これは個体別の結果なのですが、コリンエステラーゼの測定結果がございまして、Table 3で今、出ている画面が0.2 mg/kg/体重/日ですね。こちらで7日から投与開始して6日の投与前と14日と29日に測定しているというものでございます。

○林専門委員

一般の人も、これはその評価書の中にひもづけされ得るのですか。要するに農薬抄録にも書いていないようなことを評価書に書き込んでいってよろしいのですか。

○吉田委員

多分、EFSAとかEPAはいいのですが、日本のルールはわかりません。

○横山課長補佐

今のルールをそのままお伝えしますと、こちらは暫定基準の剤ですので、評価資料としては抄録となっております。報告書は提供されていますので参照することは可能です。ただ、一般の方が公開しているデータを見たいという場合にマスキング版で公開するのは抄録ですので、抄録に書いていない情報になりますと、一般の方はアクセスできないというような状況になります。

○森田専門委員

恐らくそういうことがあると思ったからコメントをさせていただいたので、そもそもJMPRの③に記載されてあるというような記載が生殖の先生からありましたから、今は参照50となっていますけれども、参照80をフットノートに加えれば、そのことはクリアできるのではないかと考えてコメントをさせていただいた次第です。

○吉田委員

書いてありますか。

○森田専門委員

私自身の確認はしていないのですが、37ページの【事務局より】の③に「JMPR ③」では云々と書かれているので、JMPRに書かれているのではないかと思います。

○横山課長補佐

カズサホスの海外評価書のタブ80の88ページの上のほうにあるTable 41に数値がごさいます。カズサホスの海外評価書をこういったファイルで机の上に置いてあるかと思います。こちらのタブが80で、88ページの上のほうにありますTable 41です。

○林専門委員

これはday14とday29しかないですね。

○吉田委員

だから、これはARfDには使えないわけです。

○浅野座長

それを書くかどうかということになると、逆に言うと、ここに書くとしたら初めてのことになります。これだけ逆にずっとディスカッションしてきたということで、今までのフォーマットでもいいような気もしてきたのですが、これを書くとしたら、発生毒性試験の項目の中に説明文がかなり必要になります。それがどうなのかなと。必要になりますかね。

○吉田委員

まず、この表がせっかく出てきたので見て、5日間投与だし、先生方に御確認をいただきまして、これを使わないでいいということはこの部会で1回決めていただく。その次に、これは予備試験だし、抄録にも記載していないので、書かないというなら、それはそれで私は御判断だと思いますけれども、事務局が質問したということはそういう意味だと私は理解をしておりますので、もし先生方がもう要らないよとおっしゃるならば、ここで議事録には最低残りましたので、私はよろしいかと思います。

それは例えば、コリンエステラーゼの阻害というものが一番感受性の高いようなエンドポイントの剤のときにどういうように扱うか、書き方ですね。一応ここで議論は残りましたので、今後の議論をしていただければいいと思います。ただ、せっかく今御覧になったので、もうARfDは決めていただいた後ですけれども、これを使わないということだけは御確認だけをしていただければ何よりと思います。

○浅野座長

これを使わないという理由もday14と29のデータだからということがメインです。ですから、そうなると評価書の中にフットノートで書かなくてもというような気がするのですが、いかがでしょうか。

平林先生はいかがですか。

○平林専門委員

急性参照用量を決めるときの単回投与の結果ということを重視するとすれば、今回の結果はおのずと使えないということが明らかだと思いますので、あえて記載する必要がないように思います。

○浅野座長

相磯先生はいかがですか。

○相磯専門委員

すみません、迷っています。

○浅野座長

佐藤先生はいかがですか。

○佐藤専門委員

難しいですね。載せなくてもいいかなと思っています。

○浅野座長

豊田先生はいかがですか。

○豊田専門委員

難しいのですけれども、議論がかなり深まったと思いますし、特別な記載をするにはコンセンサスが十分に得られているとは言いがたいのではないかと思いますので、議事録に残るということでまとめておいたほうがいいのではないかと思います。

○浅野座長

では、そういうことで大方の意見としては、この評価書に限って特殊な形をとる必要はないのではないかと御意見を取り入れたいと思います。議事録でもこういったディスカッションをしたことは残ると思いますので、今後こういうことがあるということを考えながら、これから考えていきたいと思います。よろしいでしょうか。

では、ほかに評価書に関して。

○横山課長補佐

すみません。先ほどのイヌの比較試験で林先生から御指摘があった点について、私の勘

違いがあったので、もう一度説明させてください。こちらは試験の内容については先ほど申し上げたとおり、亜急性毒性試験としては完全にガイドラインを充足したものではありません。

一方、44ページを御覧いただければと思うのですけれども、イヌの試験が亜急性①、②とあって1年の試験がございまして、②と何でついているかというのは、この①、②の②に入れているからのようです。よく試験を見ますと、ガイドラインに即して実施されている90日の①と1年の試験が最高用量でも影響が認められていないので、この試験も入れて食品健康影響評価をしたのではないかと今、考えておりました。この関係上、イレギュラーな評価書の整理をしているのですが、どうも参考資料とするわけにもいかず、こういうふうに過去に審議の際にまとめていただいたものかなと思われます。

さらに40ページの食品健康影響評価の記載の28行目からですけれども、イヌの試験が最小値であったが使わないというときに扱わなかったということになっておりまして、このように説明も色々としてあるということも含めて、今のまとめ方になっているということでございます。

○林専門委員

了解しました。そうしたら、先ほどのところの②が要ということですね。

○浅野座長

その前に先ほどの急性のラットのが入りますから、これは（2）になりますね。ほかに御意見、御質問はありますでしょうか。よろしいですか。

本日の審議を踏まえまして、カズサホスの一日摂取許容量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、ラットを用いた2世代繁殖試験の無毒性量である0.025 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.00025 mg/kg体重/日。

急性参照用量（ARfD）につきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験及びコリンエステラーゼ活性阻害検討試験（ラット）の総合評価において得られた無毒性量である0.5 mg/kg体重を安全係数100で除した0.005 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。これでよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○浅野座長

ありがとうございました。

事務局のほうから今後の説明をお願いします。

○横山課長補佐

この剤につきましても評価書案を修正いたしまして、もう一度メールでお送りさせていただきます。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

続きまして、ほかの議題として「農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について」

の改正につきまして、事務局より説明をお願いします。

○瀧砂課長補佐

資料5をお願いいたします。こちらは平成24年7月に御決定いただいたものですが、このたび肝肥大のガイダンスがまとまりまして、改めて最新のものに整備をいただいたものでございます。12月、1月の幹事会で御審議いただいて、改定いただいたものでございます。大きく変更になったところについてのみ申し上げます。

2ページの1. 幹事会（2）審議内容の6）評価部会に共通する横断的な案件の検討のところでは、こちらはこれまでは②の中で、肝重量、肝肥大についての考え方の検討を整理するということになっておりましたが、このたびガイダンスができましたので、①の中で最後の部分ですが、「（これまでに暴露評価対象物質、急性参照用量、肝肥大の取扱いについて整備）」ということで、整備されたものについて追記してございます。それに伴いまして、先ほど申し上げました部分を削除し、エキスパートジャッジ等につきましては③から②のほうに変更になってございます。

2～3ページにかけての2. 評価部会の内容につきまして、以前は3ページの（3）のところが各評価部会の役割分担という項目があったのですが、こちらは初めのほうで同様の内容がありますので、今回は削除し、新たに平成25年に策定いただきました「企業関係者等の参加について」について、本資料についても書き込むということで新たに追記を行ってございます。

その他、細かいところの記載整備等がございまして、幹事会と評価部会のあり方について、御議論をいただいたものでございます。

報告は以上です。

○浅野座長

ありがとうございました。

本件に関しまして、質問等はございますか。大丈夫ですか。

以上でよろしいでしょうか。そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

日程について、お知らせいたします。次回の本部会につきましては、3月9日木曜日、幹事会は来週となってしまいますが、2月16日木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。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかに何かございませんでしょうか。大丈夫ですか。

そうしましたら、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。

以上