

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第70回会合議事録

1. 日時 平成29年11月15日（水） 14:01～16:21

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（クロルピリホス）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)

浅野座長、平塚座長代理、堀本座長代理、相磯専門委員、小澤専門委員、
桑形専門委員、清家専門委員、豊田専門委員、林専門委員、平林専門委員、
山本専門委員、若栗専門委員

(専門参考人)

藤本専門参考人

(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、吉田評価第一課長、横山課長補佐、濱砂課長補佐、岩船係長、諧係長、
一ノ瀬専門職、小林専門職、星川専門職、町野専門職、山本専門職、河野技術参与

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 クロルピリホス農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料 クロルピリホス参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、第70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12名、専門参考人として藤本先生に御出席いただきありがとうございます。

赤池先生は急遽、御欠席の御連絡をいただきました。

また、食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

人事異動について御報告申し上げます。11月1日付で専門職であった高嶺が異動いたしまして、後任として町野が着任しております。

○町野専門職

町野です。よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

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（クロルピリホス）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、よろしくお願いいたします。

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 クロルピリホス農薬評価書（案）

資料3 論点整理ペーパー

また、机上配布資料を2点御用意しておきまして、それぞれ細かな体重ですとか、ChE活性阻害の出方をまとめたものでございます。

資料につきましては、以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

○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」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、御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

ありがとうございます。

それでは農薬（クロルピリホス）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、事務局より説明をいただけますでしょうか。

○譜係長

資料2をお願いいたします。クロルピリホス（第4版）でございます。

今回、残留基準の見直しに係る評価依頼がなされておりました、急性参照用量の設定について御検討をお願いするものでございます。

今回、肝肥大ガイダンスに基づく見直し等は行ってございません。

今回追加された試験でございますけれども、植物体内運命試験ですとかヒトの試験、ラットのコリンエステラーゼの試験が追加されております。

5ページをお願いいたします。

4行目の第4版関係でございますけれども、7月21日に厚生労働大臣のほうから評価依頼が来ておりました、今回審議がなされるものでございます。

10ページをお願いいたします。24行目のところに構造式がございます。

こちらは有機リン系の殺虫剤でございます、中枢神経系のアセチルコリンエステラーゼの活性阻害により、効力を発揮すると考えられてございます。

11ページからⅡ．安全性に係る試験の概要でございます。

ここから、追加された試験のところと、コメントいただいた点を中心に御説明をさせていただきます。と思っております。

11ページの18行目、1．動物体内運命試験でございますけれども、その上の【事務局より】というところで、今回新たに追加されたデータはありませんけれども、最近の評価書のまとめ方に従い、一部記載を修正しております。

まず動態でございますけれども、簡単に概要を御説明いたしますと、吸収としては80%ほど吸収がなされておりました、分布としては肝臓ですとか卵巣、腎臓の周囲脂肪組織等に分布が認められております。

代謝としては、代謝物Bが認められております。

排泄としては、主に尿中に排泄されるという剤でございます。

12ページの8行目のところに、平塚先生から御修文をいただいております、ジエチルホスホロチオエートが「切れて」を「加水分解されて」ということで御修文をいただいております。

また、14ページをお願いいたします。

16行目の（4）ウシの代謝の試験でございますけれども、こちらの試験につきまして、

平塚先生から、農薬抄録361ページ、②の記述が誤っているので確認・修正してくださいということでコメントをいただいております、その下の【事務局より】のところで報告書で確認をさせていただきました。

これ以降、いくつか抄録の誤りを御指摘いただいておりますので、申請者のほうにお伝えをさせていただければと思っております。

動物体内運命試験につきましては以上でございます。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

動物の体内運命試験に関しましては、追加試験がないということで、平塚先生より修文していただいております。平塚先生、この点に関して追加の内容はありますでしょうか。

○平塚座長代理

特になのですが一つ書き忘れていて、農薬抄録の修正のお願いなのですが、348ページのTCPの硫酸抱合体の構造式が違っているので、それもついでに修正していただくようにお伝えください。農薬抄録の348ページの一番下、右側になります。「O」が抜けて「O—スルホン酸」になっていないと間違いということです。追加でお願いいたします。

○浅野座長

事務局、よろしいでしょうか。

あと、小澤先生、追加のコメントはありますでしょうか。

○小澤専門委員

大丈夫です。

○浅野座長

ほかの先生方からもほかに追加コメント等がありますでしょうか。

クロルピリホスというのは、半減期としてはどれぐらいですか。組織によっても違ってくるのですか。

○横山課長補佐

パラメータなのですが、57ページの表41に $T_{1/2}$ 、 C_{max} がございまして、比較的早目の時間になっているかと思えます。

○浅野座長

わかりました。どうもありがとうございます。

そうしましたら、2. 植物体内運命試験の説明をお願いいたします。

○諧係長

16ページの15行目から2. 植物体内運命試験でございます。

こちらは、新たにかんきつ、キャベツ、えんどう豆とだいこんが追加されています。

また、代謝経路のまとめは、最後のほうに追記をさせていただきました。

17ページの(3) てんさいの試験をお願いいたします。

こちらは、18ページの7～8行目のところで清家先生から御修文をいただいております。

して、「メトキシピリジン」というものを削除。清家先生からは、最近の評価書では構造に係る表記はあまり見ていませんというコメントをいただきまして、修正をいただいております。

その下の16行目から（4）かんきつの試験でございます。

こちらは今回追加された試験でございまして、まず修正のコメントをいただいております。

かんきつの後の品種の書き方ですけれども、19ページの15行目のボックスのところ、「品種：Washington Navel」と書いていたのですけれども、本多先生から「ネーブルオレンジ 品種：Washington」が正しいのではないかとのコメントをいただいております。

また、清家先生からこちらの御指摘のとおりでよいかと思いますとコメントをいただいております。18ページの17行目のところを修正させていただいております。

かんきつの結果といたしましては表9、代謝物の分布は表10に示されているとおりでございまして、果実においては未変化のクロルピリホスが主に見つかっております。ほかに未同定代謝物Aと代謝物Yが認められています。

また、葉においては未変化のクロルピリホス、そして未同定代謝物A、代謝物B、F、Yが認められています。

19ページの17行目のところが（5）キャベツの1つ目の試験でございます。

こちら今回追加された試験でございまして、結果といたしましては表11と表12に示されているとおりでございます。

結球部と外葉部につきましては、未変化のクロルピリホスが認められたほか、代謝物B、E、F、Y、Zが認められています。

表11のところですが、本多先生から、21日目処理のデータが抄録にありますが、入れるべきではないかと思っております。表12には21日目のデータがありますし、本文中にも21日目に関する記載がありますのでというコメントをいただきまして、表11に処理後21日を追記させていただいております。

続きまして、21ページの7行目から、（6）キャベツ②の試験でございます。

こちら今回追加された試験でございまして、抱合体がどれくらいかを見ている試験でございまして、結果としましては表13に示されてございます。

22ページの2行目から（7）えんどう豆の試験でございます。

これも今回追加された試験でございまして、結果としましては表14と15に示されてございます。いずれの資料におきましても、未変化のクロルピリホスが認められたほか、10%TRRを超えているのが代謝物B。あと、代謝物3と5が見つかっているのですけれども、代謝物3は代謝物Bと分子量381の天然物の抱合体、代謝物5が代謝物Bと分子量309の天然物との抱合体というところまでは推定されています。

おめぐりいただきまして、23ページの7行目から（8）だいこんの試験でございます。

結果は表16と17のとおりでございまして、認められたのは未変化のクロルピリホス、代

謝物としてB、E、F、Y等が認められています。

領域Bに検出された代謝物Bとグルコース及びマロン酸の抱合体が、10%TRRを超えて認められています。

25ページの4～6行目は、植物の体内運命試験の代謝経路のまとめを記載させていただいておまして、清家先生から、代謝経路について上記で問題ないと思いますとコメントをいただいています。

25ページの9行目から（1）土壤中運命試験でございます。

こちらは【事務局より】ということで、今回、土壤中から残留までで、新たに追加されたデータはございませんでした。

26ページの（2）水中光分解試験でございますけれども、27ページの2行目と3行目の「ホスホロチオリン酸ジクロロピリジニルエステル」のところですが、清家先生から、てんさいと同様の理由により修文ということで修文をいただいております。

27ページの18行目から6．作物等残留試験でございますけれども、こちらはリンゴの試験結果が抄録に記載されていたので追記しましたというところで、こちらは別紙3に追記させていただいております。

また、28ページの15行目に（4）推定摂取量の記載がございまして、その上の【事務局より】というところで、本剤については暫定基準が設定されており、暫定基準が設定されている剤につきましては、厚生労働省が暫定基準を見直した後、見直し案を基に食品安全委員会で暴露量を確認することになっておりますので、推定摂取量の項目を削除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。よろしくお願いたします。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

そうしましたら、16ページ以降を清家先生、本多先生に修文いただいております。

清家先生、内容に関しましてはこの修文でよろしいでしょうか。

○清家専門委員

内容については特に問題ないかと思えます。

○浅野座長

追加で特にコメント等もございませんか。

○清家専門委員

特にありません。大丈夫です。

○浅野座長

ありがとうございます。

質問等も含めてほかの先生方からのコメントはいかがでしょうか。

ないようでしたら、次の毒性のところへ進んでいきたいと思えます。よろしくお願いたします。

○諧係長

29ページの1行目から、7. 一般薬理試験です。

まず【事務局より】のところで、5つ試験が追加されましたので追記しましたというところで、いずれもその他の試験のところの試験になります。

また、赤池先生からは、修正等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。

29ページの7. 一般薬理試験ですけれども、経口の最小作用量としては10~15、急性毒性につきましては88~163とかなり強いものとなっております。

そのまま亜急性のほうまで御説明をさせていただいてもよろしいですか。

○浅野座長

はい。お願いします。

○諧係長

ありがとうございます。

そうしましたら、33ページの(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)の2つ目の試験でございます。

34ページの下ですけれども、【事務局より】ということで1点お伺いさせていただいております。

こちらは250 ppmのところ体重減少と書かせていただいております。雄では投与10日、雌では投与20日と書いておりますけれども、こちらは報告書で、測定値の記載は数日ごとにプロットされたグラフのみであり詳細が不明なため、体重減少についてはグラフ上で減少に転じた日付を発現時期とし、体重増加抑制については発現時期不明としましたということでお問い合わせさせていただいてございまして、相磯先生から、事務局のご提案を了承します。本試験は昭和44年3月22日~同年7月末に行われたもので、体重データを野帳に手書きで記録したものを週単位で集計、その結果をグラフにしたと思います。野帳の提出を求めても無理でしょうとコメントをいただいております。あとは豊田先生、浅野先生、平林先生、佐藤先生から御了解のコメントをいただいております。

37ページをお願いいたします。

下の【事務局より】というボックスで38ページの(7)と(8)の見え消しになっているところですが、6か月間亜急性毒性試験(ラット)及び6か月間亜急性毒性試験(サル)は前版までは亜急性毒性試験として取り扱われていましたが、最近の整理に合わせて慢性毒性試験の項に移しましたというところで、相磯先生、浅野先生、平林先生、佐藤先生から御了解をいただいております。

急性毒性試験までは以上でございます。よろしくをお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

最初に、7. 一般薬理試験、8. 急性毒性試験のところに戻りますけれども、29ページ

の所見が追加された以外の変更はないと思うのですが、特に先生方からもコメントをいただいているのではありませんけれども、この部分に関しまして追加でコメントはありますでしょうか。よろしいですか。

そうしましたら、今度は10. 亜急性毒性試験のところですね。

34ページ、90日間亜急性毒性試験（ラット）②のところですが、事務局から体重のことに関しましてコメントがあって、体重増加抑制については発現時期不明ということになっております。これは当時の古い情報ですではないということですので皆さんに御了解いただいておりますけれども、藤本先生はこれはもうよろしいでしょうか。

○藤本専門参考人

すみません。コメントをしていませんでした。結構です。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、次は6か月間の試験ですね。37ページのところです。

6か月間のラットの試験とサルの試験は、期間的に最近のまとめ方では慢性毒性試験のほうに入っておりますので、それが移動されたということで、これも先生方は問題ないと思います。

あとコメントがあるところはないですね。先生方は追加で御意見、コメント等がありますでしょうか。大丈夫ですか。

では、続けて慢性毒性をお願いします。

○譜係長

39ページの23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。

24行目から（1）6か月間慢性毒性試験（ラット）で、これが亜急性から移してきた試験でございますけれども、26行目のところで「亜急性」のまま残っておりまして、豊田先生から御修文をいただきました。ありがとうございます。

続きまして、40ページの1行目のところも亜急性から移してきた試験でございます、1行目のタイトルと5行目のところが、こちらに移したにもかかわらず「亜急性」のまま残っておりまして、大変失礼いたしました。御修正ありがとうございます。

40ページの15行目から（3）1年間慢性毒性試験（イヌ）の試験でございます。

こちらは【事務局より】ということで下のボックスにお問いかけをさせていただいてございまして、3.0 mg/kg体重/日投与群雌において、投与後最初の測定点である投与1週で45%の赤血球ChE活性阻害がみられていることから、ARfDのエンドポイントとしましたという点をお問いかけさせていただいてございまして、相磯先生、浅野先生からは御同意をいただいております。

豊田先生、平林先生、藤本先生、佐藤先生からは、1週間の測定点というところと混餌投与である点から、ARfDではエンドポイントはできないのではないかとコメントをいただいております。

こちらは机上配布資料1を御覧いただければと思います。1ページと2ページ目です。

1ページ目が活性値を表しております、2ページ目が投与前を100%としたパーセンテージの数字を載せております。

今回問題となっておりますのが、例えば1ページ目ですと、**Dosage Level**が**3.0**のところで、**7 days**のところ**0.973±0.209**で、ここを**ARfD**のエンドポイントとできるかどうかという点でございます。

2ページ目のところだと、**3.0**で7日のところが**54.7**と記載されてございます。こちらをとるかどうかを御検討いただければと思っております。

戻りまして、41ページの2行目の(4)2年間慢性毒性試験(イヌ)のところでございますけれども、こちらもほぼ同様の状況でして、お問い合わせをさせていただいております。1年間の慢性毒性試験と同様、**3.0 mg/kg**体重投与群の雌で投与1週に**42%**の赤血球**ChE**活性阻害が認められていることからエンドポイントにしましたという点につきましては、相磯先生、浅野先生からは同意をいただいております。豊田先生、平林先生、藤本先生、佐藤先生からは先ほどと同様、**ARfD**のエンドポイントにできないのではないかと御意見をいただいております。

こちらにも机上配布資料に報告書のデータを載せてございまして、3ページと4ページでございます。

3ページが活性値でございまして、今回も**3.0 mg/kg/day**のところの**9 days**と書かれているところになります。

4ページが**Pretest**を**100%**として、**3.0 mg/kg/day**のところ**9 days**と書かれているところになります。これが、**57.6**と書かれております。

こちらにも**ARfD**のエンドポイントにすべきかどうかを御検討いただければと思っております。

慢性、発がん性につきましては以上でございます。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す。

机上配布資料の追加資料はここではなかったのですか。

○譜係長

後ろのイヌのところの試験と、幼若と成熟のラットの追加のところでございます。

○浅野座長

わかりました。ありがとうございます。

そうしましたら、慢性毒性試験の項目です。

39ページからですけれども、ここを豊田先生に「慢性」と正しく修文していただきましたので、このままでいいと思います。

そして、次のボックスのところです。イヌの試験で、今見ていただいたように、投与1週目のデータなのですけれども、これについて**ARfD**のエンドポイントとするかしないか

という点なのですが、毒性の先生方からこの点について御意見をいただけますでしょうか。どうぞ。

○豊田専門委員

まず、慢性毒性試験2つがイヌでありますけれども、1週目での測定ということなので、なかなか単回投与の影響とは推測しにくいと思っています。この後のその他の試験のほうで3時間と18時間で測定しているデータがあって、そちらもエンドポイントとなる可能性のある数値がこの2つの試験より低いので、そちらの試験のほうでとるかをとらないかを判断して、こちらのほうは1週目での測定ということではとらないことにしてはどうかと思うのです。

○浅野座長

相磯先生、いかがですか。

○相磯専門委員

豊田先生の御意見ももつともで、そういうこともあると思います。

私はコリンエステラーゼ阻害剤は作用が非常に早く現れて、数時間で出てくるといふことなので、1週間で残っていれば当然、エキスパートジャッジとして投与初日に出てきてもおかしくはないと思いました。

この剤はイヌでの吸収は見えていないのですけれども、ラットで半減期が肝臓で10時間ということで、少なくとも吸収もかなりいいということなので、イヌでも相当吸収されているのではないかと思います。ということで、事務局案に同意したということです。

○浅野座長

ただ、測定ポイントは1週間というので、私も今、相磯先生がおっしゃったように、これは悩むところがあるのです。可能性としては否定できないのですけれども、この2つの試験に関して言えば、この用量でARfDのエンドポイントとした場合でも、ほかの試験でARfDのポイントがとれることも含めまして、先ほど豊田先生から御意見があったように、その後に検討試験がありますので、そちらのほうでもう一度考えてみたいと思います。よろしいですか。

そうしたら、とりあえずは慢性毒性試験の1週間のエンドポイントで認められた変化は、単回で認められるかどうかは不明であるために、これはエンドポイントとしないということではよろしいでしょうか。では、それをお願いいたします。

慢性毒性試験のところに関しましては、コメントをいただいたのはそれくらいなのですが、ほかに追加で御意見等がありますでしょうか。お願いします。

○堀本座長代理

40ページのところで参考資料にした理由を脚注に入れたのですけれども、聞きたいのは、使用した動物数が少ないという場合の書きぶりなのですが、「データの信頼性が不十分であることから」と書いていましたか。

○横山課長補佐

そこはケース・バイ・ケースなのですけれども、この場合は40ページの10～12行目に、前版までの御審議で、12行目に「ADI設定に用いるにはデータの信頼性が不十分であると判断し」と書いてありましたので、既に判断済みの事項かと思いそのまま書いたところです。

○堀本座長代理

こだわっているのは、本文はADIの設定を用いるにはデータ信頼性が不十分だというのが大事で、そこを抜かしてしまうと、本当の意味でのデータの信頼性がなかったら評価に値しないのではないかということに引っかかっていたので、書きぶりがいつもと違うと感じたのです。

○横山課長補佐

それでは、脚注のほうを前版までの書きぶりに合わせるということによろしいですか。

○堀本座長代理

そのほうが誤解がなくていいのではないかと思います。

○吉田委員

こちらはもう第4版ですので、再評価ではございませんので、ARfDで必要などころはということで、申しわけございませんが、先生からよろしく願いいたします。

○浅野座長

ほかに追加の御意見はございませんでしょうか。

続いて、生殖毒性のほうをお願いいたします。

○諧係長

44ページの18行目から12. 生殖発生毒性試験でございます。

その下の19行目から(1) 2世代繁殖試験(ラット)でございます、45ページの真ん中のところに山本先生からコメントをいただいております。表37の網かけ部分ですけれども、5.0 mg/kg体重/日投与群の親動物雌の摂餌量は減少傾向にはありますが、統計学的に有意な差ではありませんので、削除してはいかがでしょうかとコメントをいただいております。注のところで、統計学的有意差はないものの、検体投与の影響と考えられたと記載を修正させていただいております。

45ページの8行目から発生毒性試験(ラット)①でございます。

こちらは山本先生からコメントをいただいております、まず網かけ部分につきまして、体重増加抑制ならば妊娠9～11日、体重減少ならば妊娠12日、16日ではないでしょうかというコメントをいただいております、こちらは机上配布資料を御用意しております。

机上配布資料1の5ページでございますけれども、表が3つございまして、上のところがBody Weightsを示しております。最高用量の15のところ、12日と16日に有意差がついている。

また、その下の表の、Body Weight Gainの最高用量の9-11のところでは有意差がついている。こちらは体重減少と体重増加抑制というキーワードのところでございますけれども、試験の中で本来は体重が増えていく形になるのですが、それが個体で見たときに増えないで減るときに「体重減少」という言葉、また、その増え方が対照群と比較して少ない場合に「体重増加抑制」という言葉を使用させていただいております。御確認をいただければと思っております。

また、45ページの波線のところで「唾液分泌物過多」となっておりまして、こちらは「唾液分泌過多」ではないでしょうかというコメントをいただいております。修正をさせていただきます。

続きまして、46ページの22行目から（4）発生毒性試験（マウス）①でございます。

34行目のところに桑形先生から追記をいただいております。胎児ホモジネートのところですが「妊娠15日の」というところで御修正をいただいております。

先生方からのコメントを御紹介させていただきますと、まず山本先生のほうから、46ページの27行目の体重増加抑制というところですが、体重減少と思っております。体重増加抑制は25 mg/kg体重/日投与群の妊娠10～15日でみられますというコメントをいただいております。

こちらにも机上配布資料を準備させていただいております。机上配布資料の6ページをお願いいたします。マウスの体重の結果を載せてございます。

Body weightsの表のところを見ていただきますと、最高用量の16日のところに有意差。Body weight gainを見ていただきますと、10-15のところには有意差がついてございまして、こちらは46ページの28～29行目のところの記載ですが、体重増加抑制のところを事務局が最初に記載させていただいたときには妊娠16日しか書いていなかったのですが「妊娠10～15、16日」という修正をさせていただきます。

また、47ページの真ん中のボックスですが、こちらは母動物で認められた赤血球ChE活性阻害について、妊娠6日で認められた10 mg/kg体重/日をARfDのエンドポイントとしましたという点につきましては、全ての先生から御了解をいただいております。

また、堀本先生からコメントをいただいております。親動物の25 mg/kg体重/日投与群のところ、4/47例の死亡（妊娠13～16日）がみられていますが、この所見は記載した方が良く考えますというコメントをいただいております。こちらに基づきまして、46ページの25行目の網かけ部分のところ「死亡例（4/47、妊娠13～16日）」と追記をさせていただきます。こちらでよろしいかどうか御確認をいただければと思っております。

堀本先生から、胎児ホモジネート液中のChE活性低下について、このように考察するのであれば、なぜ測定したのか疑問です。この部分について、以前の会議でどのような議論が行われたのか、わかれば教えてくださいというコメントをいただいております。

桑形先生から同様の御趣旨のコメントをいただいております。こちらの波線部分です。ページをまたがってしまうのですが、46ページの35行目のところ、胎児ホモジネ

ート液中のChE活性低下が認められたが、毒性学的意義は不明であったため、毒性変化とは考えなかったという記載が引っかけられますが、当日審議にてお願いしますとコメントをいただいております。

こちらの【事務局より】といたしまして、胎児ホモジネートにつきましては、初版審議時の総合評価第一部会において、胎児ホモジネートは皮膚や筋肉などと一緒に測っており、意義が不明であり、ばらつきも大きいことから記載も不要ではないかという意見もありましたが、記載について明確な結論は得られておりませんでしたという御報告でございます。

47ページの10行目が（5）発生毒性試験（マウス）②の試験でございます。

こちらにも胎児のホモジネートが測られてございまして、47ページの17行目のところで、桑形先生からこちらにも「妊娠15日の」と追記をいただいております。

また、胎児ホモジネートのChE活性の毒性学的意義が不明であったため、毒性変化とは考えなかった点は、桑形先生から、こちらにも引かかるので、当日審議でお願いしますというコメントをいただいております。

同様に、こちらの点で山本先生から、こちらのところは減少傾向でしたが、統計学的には有意ではありませんでした。1つ前の試験では有意でしたが、記載する必要はありますかというコメントをいただいております。こちらは抄録の217ページと219ページのところでございます。

抄録の217ページが、マウスの1つ目の試験でございまして、この表の一番下のところが胎児のホモジネートになってございますけれども、こちらは統計検定で有意差がついている。

219ページがマウスの2つ目の試験でございまして、これも一番下に胎児のホモジネートがございまして、こちらは有意差がついていない状況でございまして。こちらの記載につきまして、どのようにすればよいかの御検討をお願いできればと思っております。

続きまして、48ページの10行目の（6）発生毒性試験（ウサギ）でございます。

まず、桑形先生から幾つか御修正をいただいております。16行目の「平均胎児」ですとか、「胎児頭臀長の短縮」のところですか、「頭臀長の短縮」、そして22行目の「平均」のところの修正をいただいております。

堀本先生から、網かけ部分の体長低下のところにつきまして、低体重ではないですかとコメントをいただいております。胎児につきましては通常、体重が低いところを低体重と記載しておりますので、18行目を低体重に修正させていただきます。

また、桑形先生からは、頭臀長の短縮ですといただいております。

22行目に「平均胎児頭臀長減少等」となったままのところがございます。こちらにも「短縮」に修正をさせていただければと思っております。よろしくお願いたします。

その下の（7）発達神経毒性試験（ラット）でございます。

まず49ページのところでございまして、8行目のところに山本先生からコメントをいただいております。「寸法」ではなく「長さ」にしてはいかがでしょうか、抄録は

寸法になっていますがとコメントをいただいております、「長さ」に修正させていただきます。

また、14～15行目のところで桑形先生から、「空間変更時間差記憶テスト」というところを「学習記憶テスト」ということで修正をいただいております。

表中もいくつか修正をいただいております、49ページの下の子動物のボックス内ですけれども、「脳各部位の寸法」の「寸法」を「長さ」に山本先生から御修文をいただいております、その下の「驚愕馴化」のところも漢字の修正を桑形先生からいただいております。

また、ここの低体重というところにつきまして、50ページに山本先生から、子動物の低体重も統計学的に有意差はありませんが、記載するのでしょうか。記載するのであれば、脚注が必要だと思いますというコメントをいただいております。

こちらですけれども、49ページの7～9行目のところに記載がございまして、子動物の5.0 mg/kg体重/日の脳絶対重量の低下ですとか、ほかの包皮分離遅延等が認められているのですけれども、「これらは子動物の低体重に起因した変化と考えられた」という記載がございまして、恐らくこれを踏まえて子動物のところの脳絶対重量低下などが生育12日に認められておりますので、低体重も「生育12日」と記載したのではないかと思われまして、こちらは注をつけさせていただきます。50ページの2行目のところ、注の2つ目でございますけれども「生育1～5日、5～12日の増加量には有意差が認められた」ということで追記をさせていただきます。

続きまして、50ページの6行目の(8) 3世代繁殖試験(ラット)でございます。

こちらは参考資料のところでございます、まず16～17行目のところで、堀本先生からコメントをいただいております、「本来の発生毒性試験とは条件が大きく異なるので『発生毒性試験』は使わないほうが良いように思います。例えば、『…投与して、妊娠20日に帝王切開して胎児を検査した。』のような表現です」。

また、桑形先生から、実施内容は発生毒性試験ですが、3世代試験の一部の動物を用いて実施しているので、用語としては使用しないほうがよいと感じますとコメントをいただいております、16～17行目を事務局のほうで修正させていただきます。こちらは今、「胎児への影響を検査した」という案になってございますけれども、「胎児への影響が検討された」とか「検討した」とか、そちらの記載を修正させていただければと思っております。

こちらにつきましては、先生方からのコメントを御紹介させていただきます。

51ページに幾つかコメントをいただいております、50ページの20行目のところで赤血球ChE活性阻害を阻害率不明と記載させていただきますけれども、山本先生から、データから計算すると26%阻害されていますというコメントをいただいております。こちらは「20%以上」と記載を修正させていただきます。

また、堀本先生から、この剤の最終評価は催奇形性はないということだと思っております、

この参考資料の試験結果、1.0 mg/kg体重/日群での内臓異常等の増加をどのように解釈すればよいのか、判然としないものを感じました。以前の会議では、通常の発生毒性試験とは条件が大きく異なっており、参考資料にしたら何もコメントしないで良いという解釈をされたのでしょうかとコメントをいただいております。

桑形先生から、こちらの「催奇形性について」というところで、1.0 mg/kg投与群と対照群にて実施された骨格検査及び内臓検査の結果から、胸椎の骨化遅延の発現頻度が顕著にあがったと記載はありますが、「骨格及び内臓変異、発現頻度の上昇」とは記載がありません。上記本文を削除しましたが、ご確認ください。報告書本文中にはgreaterとは記載がありますが、胸骨骨化遅延のみのことで、table10の数値だけみたら、差はないように思います。水腎にぎりぎり有意差がつくかもしれませんが、毒性プロファイルからあまり意味のない変化と推察されます。催奇形性なしと判断される試験結果と考えられます。原案の記載ですと、胎児に観察された変化を影響と判断したのか否かが不明瞭のように感じます。他の先生方のご意見も伺った上で、ここの記載を修正するか、このままにするかを判断させてくださいというコメントをいただいております。51ページの4～7行目のところです。そのすぐ上の胎児の記載につきまして修正案をいただいております。このところをどのように修正するかを御検討いただければと思っております。

その下のところは、桑形先生から農薬抄録の誤りににつきまして御指摘をいただいておりますので、修正する旨をお伝えさせていただきます。

その下の【事務局より】のところ、これまでの審議状況ですけれども、本試験については、初版審議時の総合評価第一部会において、本試験は世代により投与量が異なっていること、受精率・妊娠率の用語の使用が不適切であること、低及び中用量群においては内臓・骨格の観察がなされていないこと、児動物の体重が雌雄別に測定されていないこと、などの理由から本試験の科学的評価は困難であると結論づけられ、2世代繁殖試験の成績もあることから、参考資料の扱いとされてございます。

生殖発生毒性試験は以上でございます。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

生殖発生に関してはたくさんコメントをいただいております。

45ページにまず戻っていただけますか。どうぞ。

○林専門委員

実際の議論に入る前に確認しておいたほうが良いと思うのですが、これも第4版ということで、これまで3回審議されてきた文章が今ここに上がってきているわけです。今回、どこまで文章を修正していくのかが一つ気になります。

ただし、第4版でありますけれども、今見ると、初版のときにはきちんと第一部会で審議されているのですが、2出版物、3出版物は幹事会だけで通っているみたいなのです。だから、そういう意味でも実際に部会で審議するのは2回目ということなので、少し文章の中

にも立ち入ってもいい気もします。

その辺のこの部会としてのコンセンサスだけ決めていただいた上で審議に入っていただければいいのではないかと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

基本的には既に評価されておりますので、結論につきましては大きく変えることはないと思います。ただ、年数もたっていますから、それに適切な用語、又は今の記載の仕方に合わせるどころ、それから文章が間違っているところはほかの部分でも直したと思います。

ただし、解釈につきましては、前回審議された内容を尊重するというので、それに対して先生方から疑問が投げかけられたと思いますので、それを明らかにしながら進めていく形でよろしいでしょうか。

○林専門委員

私は構いません。ほかの皆さんがそれでよければ。

○浅野座長

ありがとうございます。

基本的にはそれを確認するという意味で進めていきたいと思います。

最初に、山本先生からいただいている45ページの摂餌量減少の部分に関しましては、脚注をつけて初版のときの判断に従うということによろしいでしょうか。

○山本専門委員

はい。

○浅野座長

46ページの体重増加抑制と減少の件は、事務局の説明でわからないですか。

○山本専門委員

よくわかりません。

○浅野座長

では、もう一度お願いできますか。

○横山課長補佐

御納得いただいていないのは存じ上げているのですけれども、評価書のまとめ方として従来よりお願いしているのが。

○山本専門委員

提示された表はもちろん見ている、わかっているのですけれども、ここから日にちを増やしたり減らしたりしていますよね。9～11日は増加抑制というデータになっていて、9日と12日に体重が低下しているというデータなのに、「9～12」という言葉が出てきていて、それがちょっとよくわからない。

○横山課長補佐

9～11日というデータと、12日自体のデータがありましたので、そのようにまとめた次

第なのです。

○山本専門委員

ちょっと違うのではないかと思っただけで、これまではそれでオーケーであればいいです。細かいことなので。

○横山課長補佐

今のは9～11、12、16日なので、「9～12日」にしてしまったことで、若干混乱をさせてしまったので「9～11日以降」ですね。

○山本専門委員

はい。

○横山課長補佐

すみません。またこれから考えます。

○浅野座長

それから、波線の部分ですね。これは山本先生がおっしゃるように、「唾液分泌過多」に修正されています。

その次が、ボックスのほうで見ていただきますと47ページのところです。ここも山本先生の体重に関するコメントが記載されていますが、これは大丈夫ですか。

○山本専門委員

はい。

○浅野座長

あとは、ここで認められた母動物の赤血球ChE活性阻害です。こえをARfDのエンドポイントにした過程に関しましては、先生方から御同意いただいていると思います。

46ページに戻っていただいて、各先生方のコメントに従って修文がなされておりますけれども、この部分に関しましては先生方、この修文でよろしいでしょうか。追加のコメント等はありませんか。大丈夫ですか。

それと、ちょっと問題になったところが46ページの最後のところで、胎児のホモジネートのChE活性を測ったにもかかわらず、毒性学的意義は不明であった、毒性変化とは考えなかった点について先生方から御指摘がありましたけれども、この点につきまして堀本先生のほうから一言、お願いします。

○堀本座長代理

先ほども言いましたように、第4版なので、前回は議論されているのかどうかだけ確認したかったのと、評価部会でこのような判断をして記載するのであればいいのですけれども、これは報告書の段階からこのように書いてあるということは、何で測ったのだろうかと。実際にやってみて、結果がまずかったからこういう形で逃げて考察したのかなという、独り言的なものです。

ただ、この中に本当に記載すべきかどうかというとならぬ。先ほど言ったように、前回のところも一応そういう意見が出たけれども、結局、結論が不明確だったという形でこ

のまま残ったのだらうと思うのですが、これを書いていることでどれだけの情報提供の意味が出てくるのかはちょっと疑問です。

今日は赤池先生がおられないので、胎児のこの辺のところの意味がどのぐらいあるのかは私はわからないので、記載すべきことかどうかはその辺に関わってくるのですけれども、下がったことがわかることだけしか情報提供としてはないのかなと思うので、それがどれだけの意味を持っているのかが判断できないというところで、もし意味がないのであれば切ってもいいし、逆に言えば、それに意味があるのだと言うのであれば残しておく必要があるということだと思います。

○浅野座長

どうぞ。

○吉田委員

今、堀本先生がおっしゃったことをまとめると、下がったことがわかったところだけを書いて、そこまででよろしいのではないかと思うのです。先生のおっしゃったとおり、ARFDにかこつけて、下がったことがわかったところまでで切るのも一案かなと思います。

○堀本座長代理

私はそれでいいと思います。

○浅野座長

そうですね。結果としては認められているわけなので、考察しないで結果はそのまま書くということでもよろしいですよ。

○横山課長補佐

今のは「ホモジネート液中ChE活性低下は認められた」までという御議論ですが、「毒性学的意義は不明であった」と書かないと、胎児でこの用量で下がったという話になってしまうのですが。

○堀本座長代理

そうすると、これを影響量として取ってしまうと、ほかのものに影響してくるのですよね。

○浅野座長

そうするとあれですか。並行するとしたら、毒性学的意義もわからないし、ホモジネートはそもそもすごくバルクですよ。こういったところの意義も不明ということで、これは削ってしまうのも一つの案としてできるのでしょうか。できないのですか。だったら、「毒性学的意義は不明であった」という文がないと、この事実だけでは突っ込まれますよね。毒性学的意義は不明というのは、申請者も初版のときのディスカッションでもそのとおりの議論をした上で、「毒性変化とは考えなかった」というので、これ以上は触らないほうが逆にいいと思うのですけれども、よろしいですか。

○堀本座長代理

無毒性量が下がってしまうのでしょ。

○吉田委員

恐らく、うちの食品安全委員会のコリンエステラーゼの考え方案としては、血漿はとらないで、血液と脳は20%で脳を尊重するという言い方だったので、ホモジネートだとどこからかわからないので、エンドポイントのとりようがないこともあるのではないかと思います。ただ、情報は情報なので、今まで3版まであったものを全部削ってしまうと、どうでもいい情報ならいいのですけれども、ありましたというのを削ったということは、残す形にさせていただいたほうがいいのかなとは思いますが、最後の文言で「毒性変化とは考えなかった」を削るとか削らないというのは先生方の御判断かなと思います。

○浅野座長

では、提案なのですけれども、46ページの「ホモジネート液中ChE活性低下が認められたが、毒性学的意義は不明であった。」で終わればいいのではないですか。これ以上ディスカッションしても何も出てこないと思うのですが、それでよろしいですか。

その後の「毒性変化とは考えなかった」は同じことなので要らないと思いますので、「毒性学的意義は不明であった。」で終わりにするというのでよろしいでしょうか。

そうすると、その次の48ページの部分です。

1行目の「ChE活性低下が認められた」は有意ではないという御指摘が桑形先生からあったように、有意な変化でないものは削ってよろしいでしょうか。これも削らないとしたら、同じように「低下傾向であったことは認められたが、毒性学的意義は不明であった。」にする。同じようなこの剤に関しては、コリンエステラーゼの阻害というのがそれしかない剤で、あとはそれに付随して高用量で一般所見が出てくるだけですので、同じような傾向が認められるのは予想がつかますから、「活性低下」と言ってしまうと通常は有意差があるという判断だから、「活性低下傾向が認められたが、毒性学的意義は不明であった」で先生方、よろしいですか。毒性の先生方もそれでよろしいでしょうか。

事務局もそれでよろしいですか。大丈夫ですか。

では、そのように修文をお願いします。

次は発生毒性試験のところ、正確な用語に直していただいています。

この部分はよろしいですね。22行目も「胎児頭臀長が短縮」に直りますので、この部分は次の49ページも含めて、先生方、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

50ページ目の山本先生からの御意見で、児動物の低体重も統計学的に有意差はないことに関しまして、事務局案として、欄外に注意項目を書かれています。これでよろしいでしょうか。

○山本専門委員

はい。

○浅野座長

そして、次が6行目、3世代の部分です。ここも適切な文章ということで修文していただいています。

17行目は、胎児への影響を「検査した」が「検討した」になります。

20行目は「赤血球ChE活動活性阻害（20%以上）」に変更する。ここは数字も28%だとわかっていますので、これでよろしいかと思えます。

そこまではよろしいかと思うのですけれども、51ページの桑形先生に修文いただいた部分です。これが結果として、毒性のプロファイルから考えてあまり意味のない変化としていかどうかということで先生にまとめていただいていると思うのですけれども、この部分は生殖の先生方はいかがでしょう。

○堀本座長代理

前回の議論でどうされたのかを確認したかったのは、抄録の205ページのところを見ると、抄録の中では別に水腎症が増加したとかどうのこうのという結論づけがされていないのに、わざわざ評価書の中で「増加した」と書いてあるところの議論が何かされたのが疑問だったのです。相手に誤解を招くというか、催奇形性がないのに異常が増えているような書きぶりをしたのは、どういう背景があったのかと、むしろ桑形先生が言われている結論のほうが、私としては納得できていると思っていて、これを見ると、今どき水腎症という言葉はあまり用語としては使わないですが、ここで使われているのであえて今は水腎症という言葉にしますけれども、水腎症が41例と68例というところだったので、今言ったように、桑形先生の考えを私は支持しますというところで、あとは桑形先生にフォローしていただければと思います。

○桑形専門委員

第4版なので、非常にコメントがしにくいのですけれども、普通に評価書を拝見すると、この試験の結果は、催奇形性なしと今だったら判断できるのではないかと思ながら評価書を読ませていただきました。ただ、4版なのでどこまで入れているのかがよくわからないというのが正直なところです。

今いただいた案だと、催奇形性があったのかなかったのか、水腎症はどっちに判断したのかがやや不明確で、結果だけ見ると明らかに催奇形性なしと判断できる結果ですので、それは誤解のないような記載に直したほうがいいのではないかと提案させていただければと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかの先生方はいかがでしょう。これは今、生殖の先生方がおっしゃっているように、桑形先生が修文していただいた案の上が前の文章です。これだときちんと判断していないのですけれども、催奇形性が疑われるような文章になっていますよね。ただ、今エキスパートジャッジでしっかりと催奇形性なしと判断できるということであれば、ここは前の文章もどちらにしろ判断はしていないので、こちらの桑形先生の言い方にしておくのいいのではないかと個人的には思うのですが、いかがでしょう。ここに「催奇形性は認められなかった」というのはあえて書く必要もなく、この情報でよろしいのではないかと思う

のですけれども、いかがでしょうか。お願いします。

○桑形専門委員

水腎症の問題が残りますけれども、水腎症の増加は消してもいいかと思うのです。初案を尊重して「水腎症及び水尿管症の増加が認められた」を残しましたけれども、影響はなかったとしてよろしいのではないかと私は提案します。

○吉田委員

これは参考資料なのですよね。それで、2世代もChE試験は行われていて、発生毒性試験もあって、同じような用量でも催奇形性はないと総合的には判断できるのであれば、あまりにもおかしい、あるいはわかりにくいところは直していただいたとしても、ほかの試験がないのであればこれは重要なポイントになってきますが、いかがなのでしょう。ここでもそこは直しておいたほうがよろしいですか。

○堀本座長代理

水腎症と尿管のところは切ったほうが、逆に言えば、間違っほうにミスリードされてしまうと、ここだけ切り取ると誤解されるので「化骨遅延が認められた」だけにしておいたほうが誤解をしなくていいのかなと思います。言葉だけがひとり歩きすると心配な部分があるのでという意味では、そのほうがいい。

○吉田委員

間違いならば直していけばいい。

○堀本座長代理

それでいいと思います。ですから「水腎症及び水尿管症の増加」というのは削除して、「化骨遅延が認められた」という結果として書いておけばいいと思います。

○浅野座長

そうしましたら、桑形先生の修文の最後は「化骨遅延が認められた」でいく。そこまで直して、桑形先生の文章を採用するというところでよろしいですね。ありがとうございます。

そうしましたら、追加で生殖発生毒性試験の項目に御意見等はございますでしょうか。よろしいですか。ありがとうございます。

そうしたら、遺伝毒性のところの説明をお願いします。

○譜係長

52ページの1行目のところが、13. 遺伝毒性試験でございます。

林先生からは、遺伝毒性に関して、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。

表39は、若栗先生から御修正をいただいております。in vitroの染色体異常試験の処理濃度のところの修正をいただいております。

また、その下にコメントをいただいております。抄録に誤りがあるということですので、申請者のほうにお伝えさせていただければと思います。

13. 遺伝毒性試験は以上でございます。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

若栗先生に御修文いただいた部分はその内容でよろしいでしょうか。

○若栗専門委員

内容は問題ございませんが、誤記がありましたので、そこを訂正という形にしておりますのでよろしくお願いします。

○浅野座長

それ以外の追加のコメントもございませんか。

では、どうもありがとうございました。

これで遺伝毒性試験の内容に関しましては、若栗先生の修文どおりとしたいと思います。

それでは、その他の試験の説明をお願いします。

○横山課長補佐

先生、休憩などをとらなくてよろしいですか。

○浅野座長

すぐ終わると思ったのですが、では、あの時計で20分までお願いいたします。

(休 憩)

○浅野座長

では、時間になりましたので、最後に続けて、14. その他の試験の説明をお願いいたします。

○譜係長

52ページの14行目から14. その他の試験でございます。

15行目から(1)単回投与試験(ヒト)①の試験でございます。こちらは53ページの11行目のところに、平塚先生から抄録の誤りについて御指摘をいただいております。「クレマチニン濃度」というものと「3,5,6-トリクロロ-2-ピリトリクロロ-2-ビリジノール」の記載ですけれども、報告書のほうで間違えていることを確認いたしましたので、申請者にお伝えさせていただきます。

53ページの13行目から(2)単回投与試験(ヒト)②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。対照群と0.5、1.0、そして2.0 mg/kg体重が単回経口投与されて、AChEが測られているという試験でございます。

試験の結果としましては、表40のとおりでございます。こちらは54ページの【事務局より】のところで、2.0 mg/kg体重で単回経口投与された被験者12名のうち1名において、20%を超える赤血球AChE活性阻害が認められたことから、これをARfDのエンドポイントとしましたというお問い合わせをさせていただいております。全ての先生から御了解をいただいております。

藤本先生から、平均値しか示されていないので、AChE活性阻害が認められた1名を除く他の被験者でも阻害傾向があったのか等が気になるころではありますとコメントをいただいております。

こちらは机上配布資料1の7ページでございます。こちらは、ヒトの単回経口投与の2つ目の試験の投与前を100としたときのパーセンテージで表されているものでございます。

こちらは、2 mg/kgの投与群になっていまして、上の“Female”のところの“Subject Number”が56番の方が、投与12時間で71.10%という結果になってございます。そのほかの方については、投与12時間で一番下がる傾向はございますけれども、大きな阻害は確認できませんでした。

また、ここの部分の記載につきまして、56番の方を見ていただきますと、8時間のところから既に25%の阻害が認められていて、8～24時間で20%以下が認められています。48時間でまた20%を下回るといった結果になってございまして、こちらは53ページの22～24行目のところにこのことを記載させていただいてございまして、現在、2.0 mg/kg体重の投与で認められた12名中1名で、投与12時間に投与前値と比較して28%の赤血球AChE活性阻害が認められ、検体投与の影響と考えられたという点につきまして、親委員の先生から御指摘をいただきまして、もう少しこちらの机上配布資料のところも踏まえて詳細に書いたほうがよいのではないかというコメントをいただきました。こちらの22～24行目のところは、例えば、「8～24時間のところで投与前の値と比較して20%以上の赤血球AChE活性阻害が認められた。また、8時間のところでは25%、12時間のところでは28%、24時間のところでは25%」といった感じで、もう少しこのところを詳細に記載させていただければと考えてございます。

また、54ページの表の中の、72時間以降のところの男性と女性で該当なしとなつてございますけれども、ここは報告書等で確認いたしますと。

○横山課長補佐

72時間以降に採血できなかったヒトがいたので集計をしなかったということですので、その事実がわかるように説明を入れたいと思います。

○譜係長

続きまして、55ページをお願いいたします。

18行目目から(4)イヌにおけるAChE活性阻害試験でございます。

こちらは【事務局より】というところで、1.0 mg/kg体重/日以上投与群雌雄において、赤血球AChE活性阻害(20%以上)が投与1週以降認められていることから、ARfDのエンドポイントとしました。ご検討くださいということでお問い合わせをさせていただいております。

こちらの点につきまして、相磯先生からは御同意をいただいておりますし、浅野先生からは、雄では単回投与後3hrより18hrにAChEの低下がより進行し、80%に近い個体も多くなります。24時間後のデータはありませんが、1週間反復投与した後には60%台の個体

も現れることから、事務局案どおりでよいと思いますといただいております。

また、豊田先生、平林先生、藤本先生、佐藤先生からは、1週目以降の変化で混餌投与であることから、難しいように思いますというコメントをいただいております。

こちらは机上配布資料に報告書のデータを御用意してございまして、新しく配布した机上配布資料のこちらの表をお願いいたします。

3ページのところに14. (4) イヌにおけるAChE活性阻害試験の一覧表を載せておりまして、こちらは1週間後のデータだけではなくて、3時間と18時間もございまして、その個別別表を記載してございます。

こちらは個別別で見えていきますと、例えば雄ですと、投与量1.0 mg/kg体重の881番のイヌの3時間のところでも78%と、80%を下回る。また、882番であれば78.6%と、80%を下回る。

一方、1.0 mg/kg体重の雌では18時間までに80%を下回る個体はなかったという結果になっています。

また、最高用量の2.0 mg/kg体重のところですと、投与18時間で885番の個体と886番の個体が80%以下になっているところと、雌のほうは18時間までに80%を切る個体はなかったという結果になってございまして、こちらのデータを御確認いただきまして、こちらをARfDのエンドポイントにすべきかどうか。そして、どの用量で取るかというところを御検討いただければと思います。よろしくをお願いいたします。

そうしましたら、続けさせていただきます。57ページをお願いいたします。

今回追加された試験でございませけれども、(6) ラットにおける全血中クロルピリホス及び代謝物濃度並びに血漿及び脳ChE活性の経時的推移を調べた試験でございまして、半分薬物動態のような試験になってございます。

1つ目の試験ですけれども、8行目のところと、平塚先生から「加水分解物」を「酸化的脱硫体」に御修正をいただいております。また、抄録の誤りのほうも御指摘いただいております。また、小澤先生のほうからも、こちらの修正に関するところの御同意をいただいております。

結果としましては表41のとおりでございまして、 $T_{1/2}$ が50 mg/kg体重までは大体2時間前後、100 mg/kg体重になると7時間という結果になってございます。こちらは脳ChEと血漿ChEを測られてございまして、脳ChEの20%以上の阻害が50と100 mg/kg体重のところと、投与3～12時間後に認められてございます。

こちらの点は【事務局より】ということでお問い合わせをさせていただいてございまして、50 mg/kg体重以上投与群において認められた脳ChE活性障害（20%以上）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は、全ての先生から御了解をいただいております。

その下は試験の2つ目でございます。

こちらは、未変化のクロルピリホスと代謝物BとYを測定してございまして、代謝物Yは定量

限界以下でございましたけれども、クロルピリホスと代謝物Bについては表42のとおりでございます。

58ページの17行目のところも今回追加された試験でございますが、(7) ラットにおけるChE及びNTE活性阻害試験でございます。

こちらは単回経口投与の試験でございますして、結果としましては表43のとおりでございます。

NTE活性につきましては、いずれの投与群においても投与による影響は認められておりません。ChE活性につきましては、脳で50 mg/kg体重以上の投与群、赤血球及び心筋で10 mg/kg体重以上の投与群で20%以上の阻害活性が認められておりまして、無毒性量は5 mg/kg体重と考えられてございます。

その下の【事務局より】のところで、「10 mg/kg体重以上投与群の単回経口投与で認められた赤血球及び心筋」となっておりますけれども、ChE活性の場合、脳と赤血球のところを通常はとっておりますので、この「心筋」を削除させていただければと思っております。こちらをARfDのエンドポイントとしました。御検討くださいというところで、各先生方から御同意をいただいております。

次に、60ページの2行目のところですが、今回追加された試験です。(8) 幼若及び成熟ラットにおけるChE活性阻害の比較(単回及び反復投与試験)です。

試験条件は表44のとおりでございますして、単回と反復、幼若と成熟、そしてクロルピリホスと代謝物Yと、複数の試験が実施されてございます。

こちらですけれども、単回投与の幼若のラットの結果は表45、成熟ラットは表46、反復投与の幼若ラットは表47、成熟ラットは表48に示されてございまして、全ての投与群で検体投与と関連するような死亡ですとか、一般症状、FOBの検体投与に関連する変化は認められてございません。

結果ですけれども、まず単回投与の試験につきましては、幼若と成熟で2 mg/kg体重以上で赤血球ChEの阻害、幼若ラットでは5 mg/kg体重以上、成熟ラットでは10 mg/kg体重以上で脳ChEの阻害が認められておりまして、単回投与による無毒性量はいずれも0.5 mg/kg体重と考えられてございます。

また、代謝物Yの単回経口投与としましては、幼若、成熟ラットともに脳ChE阻害は認められてございません。0.5 mg/kg体重以上で赤血球ChE活性阻害が認められています。

反復経口投与の結果でございますけれども、こちらは幼若と成熟の両方で、0.5 mg/kg体重/日以上で赤血球ChE阻害が、1 mg/kg体重/日で脳ChE阻害が認められております。「反復投与の無毒性量はいずれも0.1 mg/kg体重/日であると考えられ、両者に感受性の差は認められなかった」と現在は記載をさせていただいております。

こちらにつきましては、豊田先生からいくつか記載の修正をいただいておりますして、61ページの12~13行目の「以上」のところですが、また、20行目のところで「0.5 mg/kg体重以上」の「以上」が抜けておりましたので、事務局のほうで修正をさせていただきました。

表45のところでございますが、62ページの代謝物Yの0.1 mg/kg体重のところでは豊田先生から御修正をいただいております。

64ページの表48の代謝物Bの0.01 mg/kg体重/日のところですが、豊田先生から御修正をいただいております。こちらは【事務局より】というところでお問い合わせをさせていただいております。幼若及び成熟雌ラットにおいて、2 mg/kg体重以上投与群の単回経口投与で認められた赤血球ChE活性阻害（20%以上）をARfDのエンドポイントとしました。ご検討くださいという点をお問い合わせさせていただいております。全ての先生から御同意をいただいております。

また、机上配布資料ですが、新しくお配りさせていただいた資料のところにまとめてございます。

1 ページ目が単回経口投与の試験を比較するような表を作成してございまして、2 ページ目が反復経口投与のChE活性のところでございます。

例えば、単回経口投与のところでは御覧いただきますと、投与量の2 mg/kg体重のところでは雄の赤血球が64.3%まで下がり、雌が69.0%まで下がっている。一方、成熟ラットのほうでは80%ぎりぎりというところで、現在はここを毒性として判断しておりまして、成熟ラットと幼若ラットの感受性のところが、今は同じという記載をさせていただいておりますけれども、ここはこの記載のままではよいかを御確認いただければと思っております。

続きまして、65ページをお願いします。

2行目のところが（9）28日間免疫毒性試験（ラット）の試験でございまして、今回追加された試験でございます。

結果といたしましては、0.4 mg/kg体重/日以上投与群で赤血球ChE活性阻害、また、10 mg/kg体重/日投与群のところでは脳ChE活性阻害が認められています。

免疫毒性のほうですが、SRBC特異的抗IgM濃度につきましては、2.0 mg/kg体重/日投与群と10 mg/kg体重/日投与群のところでは64%と41%の低下が認められておりまして、これについては用量相関性が認められておりません。また、対照群の変動が背景値を超えていること、ほかの免疫関連項目が認められないことから「検体の免疫毒性は明確にはならなかった」という記載をさせていただいております。こちらは【事務局より】ということでお問い合わせをさせていただいております。免疫毒性は明確にはならなかったという記載でよろしいかどうかをお問い合わせさせていただいております。

66ページのところの先生方のコメントを御紹介させていただきますけれども、森田先生から、65ページの5～6行目の活性阻害のパーセンテージのところ、そして65ページの10～12行目にかけて御修文をいただいております。免疫毒性に関しては、この試験における申請者の見解である不明を、食安委として陰性と評価することはできないのかもしれない、ここでの記載に異議はありません。個人的には、この試験は背景データからの逸脱により、試験が成立していないとみることも可能であり、その場合、不明と判断するのは妥当でしょうし、また、一方、結果を許容するのであれば、この試験の結果は、少なくとも

もT細胞依存性抗体産生能への影響を懸念するものではなく、実施された試験において免疫毒性は認められなかったと評価できるものと考えますとコメントをいただいております。

そのほかの先生方からは御同意をいただいております。

14. その他の試験につきましては以上でございます。よろしく願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、また最初に戻っていただいて、52ページのヒトの単回投与試験から入ります。

53ページに、平塚先生から農薬抄録の間違いを指摘していただいております。

続いて、13行目の(2)単回投与試験(ヒト)②で、ここが今回追加された試験です。

これにつきまして、54ページに、2.0 mg/kg体重で単回経口投与された被験者12名のうち1名において、20%を超える赤血球AChE活性阻害が認められたことから、これをARfDのエンドポイントとしましたということなのですけれども、先ほどのデータを見ていただいたように、1人で20%を超える阻害活性が認められています。この点に関しましては、先生方から御同意いただいております。

藤本先生に個別のデータを見ていただきましたけれども、どうですか。

○藤本専門参考人

ヒトのデータのバリエーションは少し気になったので、生のデータを見られればなと思ったのですが、これはいただいたCDになかったと思ったのですけれども、ありましたか。

○横山課長補佐

はい。

○藤本専門参考人

そうですか。すみません。では私がちゃんと探していなかったということですね。

今、見させていただいて、非常に特異点的に感受性が高いのではないかという話が時々あるのですけれども、意外に少し下がっているヒトもいたりすることがわかりました。ありがとうございます。

○浅野座長

このデータを見ると、ChE活性阻害のピークが12時間ぐらいなのではないかということが大体わかると思います。

今、記載方法として、8時間から20%を超える阻害活性が見えていますので、先ほど事務局からお話がありましたように、この部分をより詳細に調べられているポイントが8時間、12時間、24時間。そして、36時間を超えて、48時間では79とちょっと下がっているのですけれども、これはどうなのですか。脂肪組織に移りやすいということはあっても、これはたまたまと解釈してよろしいのですか。小澤先生、いかがですか。

○小澤専門委員

測定はちゃんとやっているでしょうから、データどおりなのではないかと。

○浅野座長

データどおりでいいですね。

○小澤専門委員

確かに、脂肪組織というのは構造からしてもあり得ると思いますよ。なので、そういう意味での個体差だったのかもしれませんが。

○浅野座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○山添委員

一つは、代謝分解のときには、シェードChEのPon- I のほうも効いているのです。日本人にはないのですけれども、遺伝的多型もあるのです。だから、この血中濃度のところについては、特異的に代謝が遅い人も欧米人にはいるので、そういう人がたまたまここに当たっている可能性はあると思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしたら、これは完全に無視するわけではなくて、実際は36時間の部分も80%に近い数字なので、先ほど24行目のあたりを詳しく記載するというお話がありましたけれども、8～24時間とざっくりではなくて、それぞれのポイントで実際のパーセントを記述していただく。48時間を加えていただくということによろしいですか。どうぞ。

○林専門委員

一つ疑問というか、確かに56番の方のデータはこのようになっているので、それを細かく記載することに全く異議を持つものではないのですけれども、では、12名のうちのほかの11名の人たちは20%まで届いていないわけですよ。それも何かもう少し書いてバランスをとる必要はないのか。あまりこの1人の人を強調し過ぎると、非常にほかの人もそれに類したようなレスポンスをしたのではないかとというとられ方もされないと限らないので、書き方は少し工夫していただいたほうがいいかなと思いました。

○吉田委員

私も林先生のおっしゃることはごもっともだと思っていて、藤本先生の御質問も本当にごもっともなところで、ほかの方は下がっていないのです。恐縮ながら、むしろ表40はあまり意味がないですよ。申しわけないくらいのところでございまして、でもそこは丁寧に書きませんと、これはARfDのエンドポイントになります。

ただ、この部会だったと思うのですが、以前も1名の方も影響としてとっていただいたこともありますので、そこはエキスパートジャッジで御判断いただければと思っております。

○浅野座長

要は書き方ですよ。今の書き方は12名中1名でしっかり認められているということで記載されていて、これにさらに詳細にという御意見もあったので、細かく書くポイントになるのですけれども、例えばざっくりとこれにつけ足すとしたら、投与後8時間から48時間の間に20%以上の阻害活性が認められたということでもいいわけですよ。そっちのほうがいいですかね。そうすると、それほど強調されるわけでもなく、1名でしっかり認められたのだという、ほかの事例では認められていないことが含まれていると思うのですけれども、いかがでしょうか。何かいい意見があれば。それでよろしいですか。

今のはつまり、8～48時間の間で20%を超えるAChE活性の阻害が認められた。だから、時間を加えるということでもよろしいのではないですか。「28%」と書いてあるのですけれども、「8～48時間の間で20%以上」と。そのようにしてください。

それから、54ページの表の外の該当なしのところ。横棒で示されているところが先ほど、事務局案でありましたように、72時間以降で採血できなかった人がいた旨を記載して、より明確にするということでもよろしいかと思えます。

事務局案のこの部分、エンドポイントとすることは皆さんから御了解をいただいたと思いますので、ここはそのまま進めたいと思います。

ここまではよろしいですか。続けて、反復投与のほうに行きます。

54ページを修正して、反復投与のほうは特に御意見又は問題点はいただいていませんけれども、何かここで御意見等がありますか。

ないようでしたら、次にイヌのほうに行きたいと思えます。(4) イヌにおけるAChE活性阻害試験です。

先ほど、個別データを見ていただいたのですけれども、1 mg/kg体重/日以上雌雄において、投与1週以降なのですが、赤血球AChE活性阻害が3時間目と18時間目に測ったデータを先ほど出していただいたのですけれども、これを見ていただいていたかがですか。

平均するとWeek 1からなののですけれども、単回投与した3時間後、18時間後というデータがある。この上で、事務局案に対して毒性の先生方から御意見をいただけますでしょうか。

○豊田専門委員

いただいた追加資料の、最初にもらったほうの9ページの表と、追加でいただいた3ページの表が同じ試験の同じタイムポイントでのものなののですけれども、数字がちょっと違うのです。それは多分、補正が違うということだと思えるのですけれども、私が思い込んでいたのが、ベースラインとコントロールの両方で補正をかけた、最初にいただいたほうの9ページで判断するのかなと思って、それで18時間の点でも20%以上の阻害がないということでコメントを書かせていただいたのですけれども、いただいたベースラインを基準にしたノーマライズの表では、25%近くまで阻害があるのです。

判断の基準で、今までこのようにベースラインだけで補正をかけたものでも、出ていれば毒性と判断するというのであれば話が変わってくるので、今までの評価の仕方だけ教

えていただけますか。

○浅野座長

これはいかがですか。

○吉田委員

エキスパートジャッジです。

○横山課長補佐

もうちょっと補足しますと、イヌですので、平均値で判断する場合と個別を迫りかける場合と、あとは前値と比較しながら、コントロールとも比較するというところで、エキスパートジャッジです。

○豊田専門委員

わかりました。

二重の補正で見るものだと思い込んでいたのでこのようなコメントになったのですけれども、そうするとまた事情が変わってきますので、浅野先生がおっしゃるとおり、20%以上の阻害が18時間でみられていて、投与時間の経過もある程度反映されていますので、これは単回投与の影響と考察していいのではないかと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかの先生方はいかがですか。どうぞ。

○吉田委員

有機リン剤というのは農薬の毒性の中の特徴なので、イヌの試験を御存じない先生のために、私の拙い経験なのですけれども、ChEの活性値は非常に個体差が激しいということはおそらく知られております。ですから、100%にすると見えにくいのですけれども、このように絶対値にしますと個体によって非常にばらつく。そういうことも注意してイヌのロケーション、割りつけなどはして毒性試験を開始するのが、農薬のイヌの毒性試験の基本となっていると思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

いずれにしても、個体別で見て、1.0 mg/kg体重でも2頭、3時間目と18時間目。2.0 mg/kg体重でも2頭。先ほどのヒトでも同じようなことは言えるのではないかと思いますので、個体別で得られたデータは尊重すべきと考えております。

先ほどはここまで細かいデータはなかったのですけれども、この試験におきましては、1.0 mg/kg体重というのがイヌにおけるAChE活性阻害が認められる用量なのではないかと判断したいと思っておりますけれども、藤本先生、よろしいですか。

○藤本専門参考人

はい、結構です。

ただ、ここは雌ではなく雄の話ですよね。

○浅野座長

雄の話です。

○藤本専門参考人

わかりました。

○浅野座長

それでは、雄のほうで20%以上のAChE活性阻害が認められているということで、無毒性量は0.5としたいと思います。これでよろしいでしょうか。次は57ページです。

(6) ラットにおける全血中クロルピリホス及び代謝物濃度の試験なのですが、これは平塚先生と小澤先生から御意見をいただいております、農薬抄録が誤っているところと、57ページの8行目を御修正いただいております。

それから、57ページの最後の【事務局より】のところでは、50 mg/kg体重投与群において認められた脳ChE活性阻害(20%以上)をARfDのエンドポイントとしましたに関しては全ての先生から御同意いただいております。

②試験2のほうは特に問題ないですね。

ここまではよろしいでしょうか。

58ページが(7) ラットにおけるChE及びNTE活性阻害試験で、これに関しましても、全ての先生方から、59ページの事務局からの提案を了承されていますので、ARfDのエンドポイントとしたいと思います。

そして、(8)の試験が幼若及び成熟ラットにおけるChE活性阻害の比較(単回及び反復投与試験)ということで、61ページの細かい点を豊田先生に見ていただいて、修文がなされています。

先ほど、データを事務局より示していただきましたけれども、まずは64ページの一番下にある、幼若及び成熟雌ラットにおいて、2 mg/kg体重以上投与群の単回経口投与で認められた赤血球ChE活性阻害(20%以上)をARfDのエンドポイントとしましたということではよろしいかと思えます。

このデータを見て、成長した動物と幼若のラットを比べた場合の感受性のところを議論しておきたいと思えます。

先ほどの机上資料で、後から配っていただいたほうの1ページ目です。これがクロルピリホスの単回経口投与におけるChE活性ということで、2 mg/kg体重を単回投与したところで、SD成熟ラットの赤血球ChE活性阻害が80.6%です。これに対して、雄と雌ともに10~15%ぐらい低いデータが出ているところです。

まずこの点につきまして、成熟ラットと比較して幼若のラットでこのような低い数字が出ているということで、これをARfDに関しても考慮すべきかどうかを毒性の先生方は御意見をいただけますでしょうか。

その次のページの反復経口投与のところでも幼若と成熟を比較できるデータがありますので、その2点を含めて、ChE活性というのは、クロルピリホスが幼若なものに対しては

より感受性が高くなるのかどうかという点の御見解をお聞かせいただけますでしょうか。
藤本先生、いかがですか。

○藤本専門参考人

最も不適切な人間がという感じですがけれども、データを見る限り、先入観としてはそうなのかなと思ってしまいますのですが、データを見て実際に有意差があるかどうか。数字的にはかなり差があるのですけれども1点だけですし、赤血球のほうだけですよね。そのあたりもあるので、今回のデータからはあまりはっきり議論するほどの十分なデータはないのかなという印象を持っています。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかの先生方はどうでしょうか。豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

差ははっきりあるとは思えないのですけれども、少なくとも単回投与の赤血球においては成熟と幼若の差はないのですが、脳のほうでは幼若ラットのほうが低い用量で出ているのですけれども、成熟ラットでは同じ5 mg/kg体重の用量での試験がないのです。

○浅野座長

赤血球のほうで差が出ているのですよね。

○豊田専門委員

赤血球のほうで有意差がある。

○浅野座長

脳では差が出ていないのです。

○豊田専門委員

脳では差が出ていない。そうですね。今、幼若と成熟の差の話をしたのですけれども、今の問題となっているところと違いましたか。

○浅野座長

今、脳で差があるとおっしゃりました。

○豊田専門委員

そうですね。ごめんなさい。それは私も判断がしにくいかなというところだと思います。

○浅野座長

相磯先生、いかがですか。

○相磯専門委員

机上配布資料を拝見しまして、2 mg/kg体重のところは、幼若のほうは雄と雌がそろったデータがあるのですけれども、成熟のほうは雌だけのデータなので、はっきりとしたことは言えないのかなと思います。

雌だけ見てみますと、雌の赤血球が2 mg/kg体重で69%というのは、約70%の抑制になっています。そして、成熟のほうを見てみますと、雌で80%ぐらい。差は10%ぐらいなので、

これはもしかしたらそれほど大きな差にはならないのかなと思います。

脳について見ますと、93%と95%でほとんど同じ。

このデータから見て、はっきりと成熟と幼若で差があるとは読み切れないかなとは思いますが。

○浅野座長

では、聞いてしまいます。平林先生、いかがですか。

○平林専門委員

20%を足切りにしているところで差があるかどうかということになるのかなとは思いますが、80%もぎりぎりというところで、これが有意差があると考えれば、ほとんど差がないと判断して構わないのではないかとということと、雄と雌がそろっていないというこれまでの御指摘も合わせますと、幼若と成熟でこのデータから感受性がとりわけ高いと判断できるデータではないと私も思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

2 ページ目にあります反復投与の結果を見ても、例えば0.5 mg/kg体重を投与した雌同士の成熟と幼若で比べても、数値としても変わらないですね。そういうことから判断しても、全てを総合しても、このデータだけでは、先生方の御見解がありましたように、幼若のラットのときに特に成熟よりも気をつけなければいけないとははっきりと言えるものではないという判断でよろしいですか。

だから、先ほどありましたように、ARfDのエンドポイントにするのはもちろん皆さん御同意ですけれども、実際にヒトの試験は成人でしか行っていないところを含めて、今回の最終的な判断というのは、全てを並べた場合、ヒトのデータをもとにしてARfDを設定することになると思います。そのときに、成人で1例認められたというところと、幼若の場合は特に注意する必要があるのかどうかという見解についてディスカッションしたかったですけれども、今、毒性の先生方からは、特にこのデータからは幼若に特化して特別なことが起こっているわけではないのではないかと判断なのですが、ほかの先生方はいかがでしょうか。よろしいですか。どうぞ。

○吉田委員

生殖発生の先生方のコメントもいただくというのはいかがですか。

○桑形専門委員

生後11日は、ちょうどDNTの試験でワンポイント、出生児の解剖をして脳の評価をするポイントでもあるのです。そんなことを感じながらデータを拝見して、脳に影響がないから、私的には幼若児と成熟児で差はないと思っていました。

あと、生後11日はちょうど脳の回転がアダルトになる、嗅球から入ってきたシグナルがアダルトのほうに変わるポイントでもあるので、そう考えても脳に差がないというのは、幼若動物と成熟動物での差がないのかなと思っていたのです。赤血球のほうは勉強不足な

のでわからないのですが、私的には差はないと考えています。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかの先生方も同意見ということですか。お願いします。

○吉田委員

そういたしましたら御提案なのですが、机上配布資料として配っていただいたこの比較表のほうがわかりやすければ、そちらに評価書は差しかえたほうが、先生方が何をこの評価でおっしゃりたかったかがわかるのであれば、そのほうがよいのではないかと思うのですが。

○浅野座長

今のは表45からのところをこれに置きかえるということですか。

○吉田委員

SDの成熟とかFischerとかはまた別かもしれないですけども、この6時間後の比較のほうがわかりやすいのあればいかがでしょうか。もとは何ページにも分かれていて、余り見えにくいかなというのがあります。

○浅野座長

その点につきましては、今のディスカッションもこの表があるからできた感じもありますので、この表に入れかえていただくことは可能ですか。

○横山課長補佐

あと、血液、血漿中の薬物濃度のデータもあって、評価書のほうは情報が多い状態になっているので、血液中薬物濃度は別の表でそれぞれまとめることで工夫してみます。

評価書案の61ページの本文の記載について今、不安になった箇所が1か所ございまして、念のため御確認をいただきたいのですけれども、22行目以降に影響が認められた量の記載がありまして、23行目の後ろのほうから「1 mg/kg体重/日以上で脳ChE活性阻害（20%以上）が認められたことから」ということで、幼若ラットと成熟ラットをまとめて記載してしまっているのですけれども、もう一度、机上配布資料の反復投与のところを御覧いただきますと、脳のほうは幼若ラットですと1 mg/kg体重/日から影響があるのですけれども、成熟ラットのほうは3.5 mg/kg体重/日ですので、事実をまとめ過ぎの気がするのですが、脳については幼若では1 mg/kg体重/日以上、成熟では3.5 mg/kg体重/日で影響が認められたという事実に修正をしてもよろしいでしょうか。

その後すぐ、25行目に「両者に感受性の差は認められなかった」とさらっと書いているのですけれども、用量の違いが出てくることもあり、このままでよろしいか。もしくは、先ほど御議論いただいたとおり、AChE活性阻害の程度を、見た範囲では差は認められなかったと少し補足したほうがよろしいかどうかです。用量的には違ってくるけれどもというところで、念のため御確認いただけないでしょうか。申しわけございません。

○浅野座長

そうですね。今のは23行目ですか。これは成熟と幼若で認められた脳のChE活性阻害は、20%で切ると違うところですね。これはしっかり分けて書いていただく。

両者に感受性の差は認められなかったという、そこは用量が違うので、今、事務局に御提案があったような書き方でよいかと思うのですけれども、いかがですか。何かほかに御意見はありますでしょうか。よろしいですね。どうぞ。

○吉田委員

これも御提案なのですが、先ほど先生方がディスカッションしていただいて、単体では少なくともないということを一言書いていただくと、次の食品健康影響評価のときは非常に導きやすいのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○浅野座長

どうぞ。

○平林専門委員

今の反復のお話ですが、雌の1 mg/kg体重/日は81%ということによろしいのでしょうか。そうだとすると、20%で足切りをしたときに、幼若ラットの雌は。

○横山課長補佐

雌雄を分けるなら、また雌雄それぞれで、雄で71.7%です。

○平林専門委員

先ほどから、雌は変わらないというお話で来ていたように思うので、そこからすると、感受性の差がないということもこれで言いやすいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○浅野座長

そうですね。だから、幼若の場合は雄と雌で無毒性量が違いますよね。そうすると、雌でいくと成熟も幼若も変わらないことになると思いますので、その辺を記載していただければはっきりすると思います。

○横山課長補佐

はい。ありがとうございます。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

そのほか、コメント等はありませんでしょうか。

14. その他の試験の最後は65ページですね。2行目の(9)28日間免疫毒性試験(ラット)のところです。

ここでは特に森田先生からコメントをいただきまして、修文がなされていると思います。

この免疫毒性の部分に関しては、いつもしっかりとした判定はなかなかできていないですね。だから、今、森田先生の解釈でしっかりと、実施された試験において免疫毒性は認められなかったと評価できるとも考えていいのではないかとおっしゃっていますけれども、この点につきましてはいかがでしょうか。ほかの先生方は何か御意見はありますで

しょうか。

いずれにしても、申請者は不明なのです。申請者としてしっかりとした回答をして、エキスパートジャッジではそのデータをもとにこちらで判断しても構わないのですけれども、今、提案されている「免疫毒性は明確にはならなかった」という記載で問題があるかどうかの御見解をお聞かせいただけますでしょうか。

森田先生自身も結果を許容するのであればと仮定になっていますよね。お願いします。

○林専門委員

ここというのは、これはその他の試験なので、この間の幹事会でも少し議論になったのですけれども、その他の試験のところは、あまりはっきりした結論は書かなくてもいいのではないかということがコンセンサスだったようですので、今の事務局案のような書き方でいいのかなと思います。

○浅野座長

申請者の報告自体もそのとおりですので、今、林先生がおっしゃったようにしたいと思うのですが、いかがでしょうか。ほかに御意見はないですか。

そうしましたら、事務局案どおりで修正していただいたところを直した形で作っていただければと思います。よろしいでしょうか。

ほかに追加の試験に関してのコメント等がありますでしょうか。

そうしましたら、Ⅲ．食品健康影響評価について御説明をお願いします。

○譜係長

67ページからⅢ．食品健康影響評価でございます。

まず、11行目のところで、平塚先生から、ジエチルホスホロチオエートが「切れて」を「加水分解されて」と御修正をいただいております。

また、同じページの23～25行目のところに植物体内運命試験が追加されてございますので、記載を修正させていただきました。

その下の27～29行目のところでは、前版からあった畜産物の残留試験の結果が載っていませんでしたので、こちらに追記しています。

68ページの13～14行目のところでは、暴露評価対象物質としましては、クロルピリホス（親化合物のみ）となっております。

26～32行目のところがARfDの結論の部分でございます。また、クロルピリ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、幼若及び成熟ラットにおける赤血球ChE活性阻害の比較試験及びイヌにおけるAChE活性阻害試験の0.5 mg/kg体重であったが、ヒトを用いた単回投与試験②でAChE活性阻害に対する無毒性量として1.0 mg/kg体重が得られていることから、これを根拠として、安全係数10（ヒトの試験であるため種差：1、個体差：10）で除した0.1 mg/kg体重を急性参照用量（ARfD）と設定したという案にしております。

こちらは【事務局より】というところで、動物の試験で0.5 mg/kg体重という最小値が

得られておりますけれども、ヒトの試験がGCP準拠で、二重盲検法でされていることから、こちらの試験を採用して、安全係数10で除した0.1 mg/kg体重を案にしておりますという点につきまして、浅野先生、平林先生から御同意をいただいております。

また、ARfDの表につきましては75～76ページに一覧を記載しております。

説明は以上でございます。よろしくお願いたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

先ほどのディスカッションから、75ページの表に関してはイヌの慢性毒性試験は除いていただくこととなりますよね。そこの修正をお願いします。

この中で、ARfDのディスカッションに関しましては先ほど行っているとおりでございましたので、ADIに関しては変化なし。ARfDに関しても、ヒト単回のこのデータをもとにして、特に係数はつけずにこのまま進めたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。お願いします。

○林専門委員

これは事務局への質問なのですけれども、ヒトのこういうトライアルの場合、「試験」という言葉をこれまでも使っていましたでしょうか。

○横山課長補佐

はい。

○林専門委員

そうなのですか。先ほど読んでいて、急にヒトの単回投与試験というのが気になったもので、確認までです。内容的にはこれでいいと思うのです。

○浅野座長

では、追加のコメントまたは御意見がある先生はいらっしゃいますか。大丈夫ですか。どうぞ。

○吉田委員

今回、ヒトが使えたというのは、今回のクロルピリホスの毒性プロファイルから見たら、必ず赤血球のChEのほうが早くセンシティブに出てくることがあるからなのです。ほかの有機リン剤では、むしろ脳が早く出てきたりすることもあるって、そういう場合はヒトのデータは使えないことになるので、今回のクロルピリホスのChE阻害作用は、血液のほうがよりセンシティブに出ることを、どこか毒性プロファイルで書き加えていただいております。必要なのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○浅野座長

わかりました。

その前に質問なのですけれども、ヒトのデータが使えないことがあるのですか。ヒトで出てくるデータを重要視しなければいけない毒性ですよ。

○吉田委員

もちろんそうですけれども、特に有機リン剤の場合はケース・バイ・ケースだと思うのです。今回のように、GCPの試験であれば比較的使いやすいのですけれども、例えば、非常に数が限られていたり、ヒトのポピュレーションが男性だけであったり、途中で抜けてしまう人が多かったり、それはケース・バイ・ケースなので、ヒトを用いた試験だからといって、使わなかったことは数多くあったと思います。それはエキスパートジャッジです。

○浅野座長

わかりました。もちろんそういう大前提はあると思います。

では、今、吉田先生に御提案いただきましたが、この剤のプロファイルも含めたもののどの辺に書き込めますか。

○横山課長補佐

68ページの26行目以降の急性参照用量の記載で、例えばなのですが、28行目の最後から「ヒトを用いた単回投与試験②で、赤血球AChE活性阻害に対する無毒性量として1.0 mg/kg体重が得られており、赤血球AChE活性阻害は最も鋭敏なパラメータなので」みたいな言葉を一言入れてはどうかと考えていたのですが、いかがでしょうか。

○浅野座長

「感受性が高い」とか、そういう感じですよ。「最も鋭敏な」でも大丈夫だと思います。では、その部分を追加していただけますか。

ほかに御意見等がありますでしょうか。

では、最後のまとめに行ってよろしいですか。

それでは、本日の審議を踏まえて、クロルピリホスの1日許容摂取量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、ラットを用いました慢性毒性/発がん性併合試験及び2世代繁殖試験、マウスを用いた発生毒性試験並びにイヌを用いた慢性毒性試験の無毒性量である0.1 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.01 mg/kg体重/日。

また、急性参照用量（ARfD）につきましては、ヒトを用いた単回投与試験②で得られた無毒性量である1.0 mg/kg体重を安全係数10（ヒトの試験であるために種差が1、個体差10）で除した0.1 mg/kg体重としたいと思いますが、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す。

それでは、評価書に関しましてはまとめがまだ必要だと思いますので、今後の進め方について事務局より説明をお願いします。

○横山課長補佐

評価書案を修正いたしまして、もう一度、先生方にお送りさせていただきます。御確認のほどお願いいたします。

○浅野座長

以上でよろしいでしょうか。そのほかに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。

本部会については、次回は12月8日金曜日、幹事会は12月1日金曜日の開催を予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

○浅野座長

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。

以上