

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

## 第74回会合議事録

1. 日時 平成30年5月25日（金） 14:00～16:49

2. 場所 食品安全委員会大会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- (1) 農薬（プロチオホス）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、赤池専門委員、石井専門委員、  
篠原専門委員、豊田専門委員、中塚専門委員、森田専門委員、吉田専門委員  
（食品安全委員会）

吉田委員

（事務局）

川島事務局長、吉田評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、宮崎係長、  
一ノ瀬専門職、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、山本専門職、海上技術参与

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 プロチオホス農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料 プロチオホス参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第74回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

内閣府におきまして、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほど、よろしくお願いいたします。

本日は、評価第一部会の先生方10名に御出席いただく予定です。

吉田先生におかれましては、少し遅れて到着されると伺っております。

食品安全委員会からは、1名の委員が出席でございます。

改選について、御報告申し上げます。4月に改選がございました。本部会につきましては、引き続き、浅野専門委員に座長、平塚先生、堀本先生に座長代理をお引き受けいただいているところでございます。どうぞよろしく願いいたします。

それでは、以後の進行を浅野座長にお願いしたいと思っております。

○浅野座長

浅野です。よろしくお願いいたします。

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（プロチオホス）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として農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2として、プロチオホス農薬評価書（案）、

資料3として、論点整理ペーパー、

机上配付資料ですが、3点御用意しております。

机上配付資料1は、繁殖試験の統計検定の結果。

机上配付資料2と机上配付資料3は、コリンエステラーゼ活性の出方を試験ごとに比較できるように表にしたものでございます。

資料は、以上でございます。

不足等ございましたら、事務局まで、お申しつけ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」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。

○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、農薬プロチオ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、事務局より説明いただけますでしょうか。

○山本専門職

資料2をお願いいたします。プロチオホス農薬評価書案、初版のものでございます。

4ページをお願いいたします。審議の経緯でございます。本剤につきましては、暫定基準が設定されておりまして、また、今般、適用拡大、ねぎ及びらっきょうに関する基準値設定依頼がございまして、食品健康影響評価の要請があったものでございます。

10ページをお願いいたします。剤の概要でございます。構造式等は、記載のとおりでございます。構造式は、28行目でございます。

本剤は、有機リン系の殺虫剤でございまして、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、幅広い殺虫スペクトラムを示すと考えられているものでございます。

12ページから1. 動物体内運命試験でございます。

16行目から①吸収でございますが血中濃度推移は、表1のとおりでございまして、いずれの投与群においても、 $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、雌よりも雄で高いものでございました。

吸収率につきましては、投与後72時間で、低用量投与群で少なくとも88.8%、高用量投与群で少なくとも79.2%とされております。

ページをめくっていただきまして②分布でございます。結果は、表2のとおりでございまして、雌雄とも低用量投与群では肝臓、高用量投与群では腎周囲脂肪で、比較的高値という結果でございました。

③代謝の試験でございますが、投与後24~72時間の尿及び糞中代謝物が表3に示されておりまして、未変化のプロチオホスは、尿中では認められず、糞中で5~16% TAR認められたものでございます。尿中の主要代謝物として、C、E及びI、ほかにD、F及びHが認められておりまして、糞中では、Fが代謝物として認められております。

プロチオホスのラット体内における主要代謝経路として、「ホスホロジチオエート基の酸化及び/又はプロピルチオ基、若しくはエチルオキシ基の脱離による代謝物C、D及びEの生成、P-O結合の開裂による代謝物Fの生成並びに代謝物Fの硫酸及びグルクロン酸抱合体の生成と考えられた」と記載をいたしておりました。

④排泄でございます。投与後72時間の尿及び糞中排泄率は、表4に記載がございまして、いずれの投与群でも、投与放射能は、主に尿中に排泄されるものでございました。

ラットの2つ目の試験でございます。

①吸収率でございますが、後ほど排泄のところ、御説明いたしますけれども、篠原先生からコメントをいただいておりますので、そちらに基づきまして、少なくとも92.1%と修

文をいたしております。

②分布につきましては、表5に記載がございます。篠原先生より、20行目のボックスのところですが、腎臓の値の記載について、皮質の濃度と髄質の濃度の和が示されているけれども、平均値若しくは代表するどちらかの部分の値を示すべきではないかとのコメントをいただきました。

こちらにつきましては「腎臓」の記載を削除いたしまして「腎髄質」「腎皮質」を分けて記載する案としております。このような記載でよろしいか、御検討いただければと思います。また、褐色脂肪について、値の修正をいただいております。

16ページ③排泄でございます。表6に尿、糞及び呼気中排泄率の記載がございます。こちらは、篠原先生より、尿と糞の値について、値が合わないとお指摘いただきました。

こちらにつきましては、脚注の記載と数字の計算方法に齟齬がございまして、値を修正させていただきました。御確認いただければと思います。

12ページにお戻りいただきまして、動物体内運命試験の全体といたしまして、平塚先生から、特段のコメントがない旨、コメントいただいております。また、農薬抄録の代謝物名の記載の修正について、御連絡をいただきました。お伝えさせていただきたいと思いません。ありがとうございました。

動物体内運命試験につきましては、以上でございます。よろしく願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

それでは、御指摘いただいた点を中心に見ていきたいと思っておりますけれども、15ページの5行目、篠原先生からコメントをいただいているところを事務局で修正していただいております。

表5の中「腎臓」として求めた提案があつたのですけれども「腎皮質」「腎髄質」に分けたほうがいいのではないかということ。これに関しまして、今、分けた記載がされています。

篠原先生、この記載でよろしいでしょうか。

○篠原専門委員

両方の値が出ていたので、平均しても意味が変わってしまいますので、これをお願いいたします。

○浅野座長

平塚先生もこれでよろしいですか。

○平塚座長代理

結構だと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

この修正案で進めていきたいと思っております。

16ページですけれども、③排泄の部分の表6です。これが篠原先生の御指摘によって、数値が修正されています。

この内容につきましても、篠原先生、よろしいでしょうか。

○篠原専門委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございました。

動物体内運命試験につきましては、これ以外の御意見はございますでしょうか。大丈夫でしょうか。

○篠原専門委員

特にございません。

○浅野座長

平塚先生も大丈夫でしょうか。

○平塚座長代理

結構です。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしたら、この修文どおりに進めていきたいと思います。

続いて、植物体内運命試験をお願いします。

○横山課長補佐

座長、恐れ入ります。御担当の先生がまだ御到着ではないので、もしよろしければ、毒性からお願いできませんでしょうか。

○浅野座長

それでは、毒性のほうから御説明をお願いします。

○山本専門職

25ページをお願いいたします。15行目から毒性でございまして、事務局から2点お伺いをしておりました。1点目として、反復経口投与毒性試験で認められた脳及び赤血球コリンエステラーゼ活性阻害について、単回投与後又は投与初期に測定を行われている試験があることから、投与1週以内に測定を行われていない場合には、ARfDのエンドポイントとしなかったという点。

2点目といたしまして、反復経口投与試験の投与初期に認められる体重増加抑制について、混餌投与で同時に摂餌量減少が認められている場合には、摂餌忌避の可能性が考えられるため、ARfDのエンドポイントとしなかったという点について、御検討をお願いしておりました。

いずれも御了承のコメントをいただいております。

7. 一般薬理試験につきましては、26ページの表13のとおりでございます。

豊田先生より、運動神経系の試験の種類の記事について「前脛骨筋収縮」としたほうがよいのではないかとコメントをいただきまして、そのように修正させていただいております。

27ページ、8. 急性毒性試験でございます。結果は、表14のとおりでございます。経口のラット、マウスの試験ですと、LD<sub>50</sub>が1,000前後から1,000超というものでございまして、有機リンのものでは、LD<sub>50</sub>が高目なものでございます。

こちらの表につきまして、豊田先生、浅野先生から、記事の修正をいただいております。御確認いただければと思います。

32ページ、(2) 急性神経毒性試験（ラット）でございます。事務局案で、ARfDの設定根拠としている試験でございます。

認められた毒性所見は、表15のとおりでございます。50 mg/kg体重以上投与群で、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害等が認められております。無毒性量が雌雄とも5 mg/kg体重であると考えられたと記事をしております。

33ページ、(3) 急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）は、2試験実施されております。いずれの試験においても、急性遅発性神経毒性は認められなかったというものでございました。

34ページ、9. 眼、皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。ウサギを用いた眼刺激性試験では、結膜に軽度の発赤、浮腫及び分泌物が認められたが、投与7日に消失した。また、皮膚では、軽度な紅斑が認められたが、投与3日に消失したものでございました。モルモットを用いた皮膚感作性試験では、陽性の結果が得られているものでございました。

急性毒性まで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、25ページに戻っていただきまして、最初の【事務局】よりというところで、①②とありますけれども、これはいつもどおりのルールを確認しているという内容だと思いますので、先生方からは、いずれも了承という内容で、御意見をいただいております。

26ページ、表13のところ、一般薬理試験の概要の中で、運動神経系のところは、豊田先生に修文いただいておりますけれども、これは部位ではなくて、これが適切だと思いますので、豊田先生、よろしいですか。

○豊田専門委員

はい。

○浅野座長

どうぞ。

○赤池専門委員

私もこれで結構だと思いますけれども、ただ、我々は「神経筋接合部」という表現を今までもとられてきたケースもあったように思うのですが、これまでどういう書き方をされていたのか。今までと変わってもいけないように思います。

○浅野座長

どうぞ。

○山本専門職

「神経筋接合部」という記載もあったのです。

○赤池専門委員

今後、どちらかに統一してもいいです。

○豊田専門委員

私も詳しいわけではないので、わからないまま、直接測定したものを書くのかと思って、書いたのですけれども、もし赤池先生のほうで、どちらがよろしいということがあれば、どちらかでも構わないと思います。

○赤池専門委員

いわゆる摘出臓器で、神経つきで骨格筋収縮を見てやる場合には、薬理学では、割合、神経筋接合部という書き方をすることが一般的です。ただ、豊田先生が御指摘のように、具体的にこういうふうを書くというケースもあるので、こちらのほうがわかりやすいように思いますけれども、どちらにするかは、あまり評価書で分かれるのは、よくないと思って、発言した次第です。

○浅野座長

ありがとうございます。

これは事務局で統一したものを作って、また、諮る必要があれば、それで確認をしたいと思うのですけれども、よろしいでしょうか。

○赤池専門委員

統一する必要がないというのも、1つの見解かもしれませんが、それも含めてお願いします。

○横山課長補佐

試験の趣旨からしましたら、神経節の接合部の運動に関する影響を見ているということだと思いましたので、過去の評価書にも、こちらで書いている例もございますので「神経節接合部」で差し支えがないようでしたら、そのように修正してもよろしいでしょうか。

○赤池専門委員

少なくとも間違いではないと思います。

○浅野座長

それでは、今の御議論を踏まえまして「神経筋接合部」の記載で進めていきたいと思えます。

27ページの急性毒性試験の表14の中で、報告書又は抄録と異なる部分につきまして、豊

田先生から修文いただいていますので、その部分は、修正がなされていると思います。

29ページ、30ページのあたりの呼吸は、頻呼吸でよろしいと思います。

30ページは、死亡例なしを豊田先生にいただいております。

豊田先生、追加で何かありますか。

○豊田専門委員

大丈夫です。

○浅野座長

ありがとうございます。

次、32ページは、急性神経毒性試験です。これはいずれの先生からも、特に御指摘はありませんでしたけれども、本剤は、有機リン系の化合物でありますので、脳と赤血球のコリンエステラーゼの活性阻害が非常に重要なエンドポイントになってくると思うのですが、5 mg/kg体重以下で、無毒性量がとれているということによろしいと思います。

そのほか、急性の毒性試験に関しまして、御意見はありますか。

赤池先生、大丈夫ですか。

○赤池専門委員

特にございません。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、続いて、亜急性毒性試験に進めてもらっていいですか。

○山本専門職

34ページから10. 亜急性毒性試験でございます。

(1) 28日間亜急性毒性試験(ラット)でございます。こちらの試験では、脳及び赤血球コリンエステラーゼ活性並びに肝薬物代謝酵素の活性が測定されています。

19行目から、25 mg/kg体重/日投与群の雄で、P450活性について「低下」と記載していましたが、増加ということで、豊田先生、浅野先生から御指摘をいただきました。

また、浅野先生から、有意な上昇が認められたものの、変化の度合いが小さいので、毒性所見からは削除すべきと考えますといただいております。

19行目の記載を削除いたしまして、肝薬物代謝酵素活性に影響が認められない旨、追記する案を作成いたしました。どのような記載にすることがよろしいか、御検討いただければと思います。

34ページの30行目から(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)でございます。認められた毒性所見は、表17のとおりでございます。

事務局より、5,000 ppm投与群の雄及び1,000 ppm以上投与群の雌で認められた肝重量増加について、1,000 ppm投与群の雌で、血液生化学的検査で所見が認められないということで、適応性変化とする案で御検討いただいております。先生方から御了承のコメントをいただいております。こちら、5,000 ppmにつきましても、認められた血液生化学

的検査の所見は、TP、A/G比、カルシウムの減少等ございましたので、5,000 ppmにつきましても、肝臓の重量増加について、御検討するかどうかについて、御審議をいただければと思っております。

36ページ、(3) 90日間亜急性毒性試験（マウス）でございます。こちらにつきましても、表19に毒性所見についての記載がございます。3,125 ppm投与群の雌雄の肝絶対及び比重量増加について、浅野先生から、付随した毒性所見がなく、ALT及びASTがむしろ減少しているということで、御指摘をいただきまして、所見は削除をいただいております。そのように修正しておりますので、御確認いただければと思います。

また、それに伴いまして、本文中にも、認められた肝重量の変化が適応性変化である旨、追記する案としておりますので、このような記載でよろしいか、御検討いただければと思います。

37ページ、(4) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。こちらの試験では、脳コリンエステラーゼ活性に対する影響は、いずれの投与群においても認められず、200 ppm投与群の雌雄で、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が認められております。本試験における無毒性量は、雌雄とも20 ppmであると考えられたと記載しております。

(5) 13週間亜急性神経毒性試験（ラット）でございます。認められた毒性所見は、表22のとおりでございます。本試験においては、200 ppm以上投与群の雌雄で、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害等が認められたというものでございました。

11行目から(6) 21日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）①でございます。22行目から、ウサギでもう一つ、経皮の試験が実施されております。

2つ目のほうが高用量で実施されておまして、毒性所見は、表23に記載してございます。赤血球コリンエステラーゼ活性阻害等が認められたものでございました。

39ページの14行目から(8) 5日間反復吸入毒性試験（ラット）、(9) 3週間亜急性吸入毒性試験（ラット）、(10) 28日間亜急性吸入毒性試験（ラット）が実施されております。これらの試験につきましても、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が認められている試験がございました。

亜急性毒性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

どうもありがとうございます。

そうしましたら、34ページに戻っていただきまして、最初、P450の活性の低下は、上昇しているのですけれども、有意な上昇がありますが、10%程度は、適応の範囲と判断していいのではないかと考えたわけなのですけれども、豊田先生、いかがでしょうか。

○豊田専門委員

同じように適応の範囲ではないかと思えます。

○浅野座長

ありがとうございます。

平塚先生、肝薬物代謝酵素活性の上昇は、10%程度でしたら毒性と判断しなくてもよろしいですか。

○平塚座長代理

私も毒性と判断しなくてもよろし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。

そうしましたら、この部分は、今、事務局案で修正していただきましたように、このまま進めてよろしいでしょうか。

どうぞ。

○吉田委員

肝薬物代謝酵素は、もともと毒性の指標ではないです。

○浅野座長

この文章のとおりということによろしいですか。

組織の障害が起こったわけではないので、そうですね。ありがとうございます。

それから、同様のところで、35ページですけれども、この部分は、先ほど事務局より御説明いただきましたように、5,000 ppmにおきましても、肝の重量の増加に付随して、毒性所見が認められていないので、この部分も削除したいと思います。

あわせて、90日の亜急性毒性試験のところでも同様に、この部分では指摘させていただいたのですけれども、絶対重量、比重量の増加だけでは、肝臓に関しましては、毒性所見としないという決定をされていますので、この部分は適応性変化ということ。

35ページの部分の8行目、9行目の「1,000 ppm投与群では」というのをなくして「適応性変化であると考えられた」という修文をお願いしたいと思います。この部分はよろしいですか。

特に意見はなさそうですので、あとは、イヌでちょっと古い試験、非GLPのものが載せられています。これも赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が認められたということから、毒性用量が決められて、無毒性量が求められています。

37ページの17行目の(5)13週間亜急性神経毒性試験(ラット)です。これもコリンエステラーゼ活性阻害ということで、毒性用量が求められています。この部分に関しまして、特に御意見はなかったようですので、このまま進めたいと思いますけれども、よろしいですか。

次は、38ページからのウサギです。①②とあります。①で何の毒性もなかったのですが、用量を上げたものが②になるのですか。これで10 mgのところ、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が認められたということで、この部分は、両方合わせてウサギというまとめはしなくて大丈夫なのですか。両方あるから大丈夫という考えでよろしいですか。

あと、吸入試験も行われています。ここに関しまして、いずれの先生から御指摘はなかったのですけれども、追加で御意見、御指摘等がありますでしょうか。大丈夫ですか。

そうしましたら、慢性毒性試験に移ってまいりましょう。

○山本専門職

40ページから11. 慢性毒性及び発がん性試験でございます。

(1) 6か月間慢性毒性試験(ラット)でございます。こちらにつきましては、脳及び全血のコリンエステラーゼ活性が測定されております。認められた毒性所見については、表25に記載がございます。

こちらは、所見面につきまして、浅野先生から「肝細胞核多形成」としておりましたところ「多核肝細胞」と御修正いただきまして、そのように修正しております。

また、5,000 ppm投与群の雄で、回復期間終了時に脾臓の絶対及び比重量の有意な増加が認められておりましたが、投与期間終了時には、絶対重量の増加が認められていないことから、毒性所見としないという案で御検討をお願いしておりました。

豊田先生、浅野先生から、御了解のコメントをいただいております。藤本先生からは、毒性所見として記載してくださいとのコメントをいただいております。御検討いただければと思います。

(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)①でございます。こちらにつきましては、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が認められておまして、そちらについて、事務局よりお伺いしておりました。0.1 ppm以上投与群の雌雄で、20%以上の阻害が認められていますが、有意差が認められるか、継続して20%以上の阻害が認められた300 ppm以上投与群における阻害を毒性所見とする案で御検討をお願いしておりました。

赤池先生から、継続的に有意差を持って20%以上阻害を示したのは、雄で750 ppm、雌で300 ppmです。300 ppm以上投与群における阻害を毒性所見とする判断に賛成しますとコメントをいただいております。

豊田先生、浅野先生から、御了解のコメントをいただいております。

藤本先生からは、判断に迷いますが、有意差ありのところのみを毒性とするのでよいのではないかとコメントをいただいております。毒性量につきまして、御検討をいただければと思います。

43ページ、(3) 1年間慢性毒性試験(イヌ)②でございます。こちらにつきましても、事務局として、事前にお伺いしていただいております。赤血球のコリンエステラーゼ活性について、0.3 mg/kg投与群の雌で、20%以上の阻害が継続して認められていますが、0.3 mg/kg投与群の投与前値は、対照群に比べて低く、投与前値に対して20%以上の阻害が認められたのは、投与13週のみであったことから、当該用量における阻害は毒性所見とせず、10 mg/kg投与群における阻害を毒性所見とする案で御意見を伺しておりました。

その下に投与前値に対するパーセント等を記載した表を記載してございますが、こちらは注をつけておりませんので、わかりづらくなっております。申しわけございませんでした。※をつけておりましたのは、対照群との比較で統計解析を実施した結果として、有意差があったものについて、※を記載していたしました。

こちらにつきまして、赤池先生から、0.3 mg/kg投与群の雌の投与前値は、対照群と比較して低値になっているので、投与前値との比較で阻害はなしとすることに賛成しますといただいております。

豊田先生、浅野先生からも、御同意のコメントをいただいております。

藤本先生からも、微妙ですが、投与前値と比較すると、この用量については毒性所見としないですよさそうですといただいております。

44ページ、(4) 2年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。こちらにつきまして、事務局より、赤血球コリンエステラーゼ活性について、75 ppm以上投与群の雌で20%以上の阻害が認められていますが、この投与群で有意差が認められるのは、投与16~40週のみであることから、継続して20%以上の阻害が認められる最高用量群における阻害を毒性所見とする案で御検討をお願いしておりました。

赤池先生から、75 ppm投与群の雌で、16~40週にかけて継続的に20%以上の阻害が認められますが、その程度は20~27%で阻害率が低いこと、さらにその前後で20%以上の阻害が認められていないので、毒性所見としないとの判断を支持しますとコメントをいただいております。

ほかの先生方からも、御同意のコメントをいただいております。

おめぐりいただきまして(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①でございます。認められた毒性所見は、表29のとおりでございます。本試験においては、50 ppm以上投与群の雌雄で、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が認められております。

こちらは、事務局案として、ADIの設定根拠としておりました試験でございます。

(6) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②でございます。こちらにつきましては、事務局より、本試験で試験期間中に空調機の故障により、多数の動物が死亡したことから、参考資料として記載するということについての扱いの御検討をお願いしておりました。

豊田先生からは、発がん性試験としては成立していませんが、次の試験の前提の試験であること、また、コリンエステラーゼ活性が測定されていることから、参考資料として残してよいと思いますといただいております。

浅野先生からも、コリンエステラーゼ活性のデータがあるので、参考資料として加えることに同意します。

藤本先生からも、御了解のコメントをいただいております。

こちらの試験では、50 ppm以上投与群について、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害等が認められていたものでございます。

47ページ、(7) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)③でございます。こちらは前の試験の追加試験として、実施されたものでございまして、こちらについて、事務局より、1点目として、5 ppm投与群の雌で、投与52週に赤血球コリンエステラーゼ活性の有意な阻害が認められましたが、他の測定時に認められていないことから、毒性所見とし

なかったという点。

2点目として、25 ppm投与群の雄で、腎絶対重量に有意な増加が認められましたが、比重量が対照群と同程度であることから、毒性所見としなかったという点。

3点目として、5 ppm以上投与群の雄及び25 ppm以上投与群の雌で、副腎の良性褐色細胞腫の発生頻度に有意な増加が認められましたが、雄では用量相関性がないこと、また、雌では、報告書において、副腎腫瘍の合計に用量相関性がなく、対照群においても、背景データより発生頻度が高いため、他の要因が影響している可能性があるとしてされていることから、検体投与の影響としなかったという点について、御検討をお願いしておりました。

赤池先生からは、1点目につきまして、毒性所見としないことに賛成しますとコメントをいただいております。

また、毒性の先生から、3点について御了承のコメントをいただいております。浅野先生からは、1点目につきまして、78週で認められていないので一過性の変化と考えます。また、3点目につきましては、GLPで実施された1点目のラットの試験でも、副腎も含めて腫瘍の発生が認められておりませんし、検体投与の影響と考えなくてよいと思っておりますとコメントをいただいております。

48ページ、(8) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)でございます。認められた毒性所見は、表33のとおりでございます。

所見につきまして、浅野先生から、胃腺過形成としておりましたところ「上皮」と追記をいただいております。また、こちらの所見を確認しましたところ、原文では、“Gastric hyperplasia (glandular region)”という記載でございましたので、胃腺というよりも、腺胃のほうがよろしいのではというところも、御確認いただければと思います。

本試験につきまして、事務局よりお伺いさせていただいた点について、49ページに記載してございます。

1つ目として、500 ppm投与群の雌雄で、削瘦及び一般状態の悪化が認められておりますが、用量相関性に乏しいことから、検体投与の影響としなかったという点。

2つ目として、1及び5 ppm投与群の雄での脳コリンエステラーゼ活性について、2つの測定方法が実施されておりました。1つ目の測定方法では、20%以上の阻害が認められましたが、再測定をしたところ、ホモジネート時にTriton X-100を加えて、脳のコリンエステラーゼの溶解性を高めておりました。こちらでは有意な阻害が認められなかったということがございました。2つ目の手法のほうが、測定時の個体差が少なく、また、先に測ったほうの測定では、対照群の雄で背景データよりも高い活性値が出ていたという説明がございました。評価書案でも毒性所見としないという案にしておりました。

先生方から、いずれも御同意のコメントをいただいております。赤池先生からは、2つ目につきまして、後のほうのTriton法で行った再測定の結果を採用して、毒性所見としないことに賛成しますとコメントをいただいております。

49ページの7行目から(9) 18か月間発がん性試験(マウス)でございます。こちらに

つきまして、事務局より2点お伺いしておりました。

1点目ですが、1 ppm投与群の雄で、投与26週に赤血球コリンエステラーゼ活性の有意な阻害が認められましたが、他の測定時に認められていないことから、毒性所見としなかったという点です。

こちらにつきましては、先生方から、御了解のコメントをいただいております。赤池先生からは、26週のみの変化で、4週と8週では、むしろ活性が高くなっていますので、毒性所見とする必要はないと考えますといただいております。

2点目といたしまして、400 ppm投与群の雄で認められた肝細胞腺腫について、発生頻度に用量相関性があり、Fisher検定で有意に増加していることから、毒性所見とする案としておりましたが、報告書では、検体投与に関連した腫瘍性病変が認められないとされており、また、肝臓に他の病理組織学変化もないことから、扱いについて、御検討をお願いしておりました。

こちらについて、豊田先生からは、毒性病理組織学で同系統のマウスの背景データについて、肝細胞腺腫は、雄で13.5%~38.5%と御指摘いただきまして、また、系統が異なるものも、2年間発がん性試験で、500 ppm群に肝腫瘍の増加が認められていないということをお指摘いただいております。1978年の試験ということで、当該施設の背景データを参照できないのかもしれませんが、本試験での発生頻度が偶発的に低かったことに起因するように思いますとコメントをいただいております。

また、浅野先生からも、GLP試験で肝腫瘍の増加が認められなかったこととあわせ、本試験結果は、肝細胞腺腫の対照群における発生頻度が低かったことによる偶発的所見と考えますとコメントをいただいております。

こちらにつきまして、肝細胞腺腫の発生頻度に関しまして、有意な増加が認められているけれども、検体投与の影響ではないと御判断いただいたと思いますので、その旨、追記させていただければと思うのですが、その記載につきまして、今、事務局案として、50ページの6行目から記載をしておりますが、同じ試験施設ではないところの背景データについて、記載をできていないのですが、その点よりも、対照群の値が低かったということ、また、この系統のマウスに肝細胞腺腫が好発の所見であることを記載するほうがよいかと思ひまして、どのような記載とするのがよいかということをお伺いいただければと思っております。

また、本試験につきましては、1978年の非GLPの試験でございます。詳細がわからない点もあるということで、試験の扱いについても、例えば参考資料にするとか、どのような扱いにするのがよろしいのかについても、御検討をいただければと思っております。

長期の試験については、以上でございます。よろしくお伺いいたします。

○浅野座長

ありがとうございました。

長期の試験は盛りだくさんなのですけれども、確認していきたいと思ひます。

40ページの6か月のラットからです。

実際、修正したのは、41ページの表中で、古い試験なのですけれども、当時、こういう病理の所見の言い方があったのかもしれませんが、今は多核肝細胞でよろしいのではないかと思うのですが、ここを直させていただきます。

豊田先生、いかがでしょうか。よろしいですか。

○豊田専門委員

はい。

○浅野座長

ここの所見だけです。事務局からの投与試験終了時に変化が認められていないということは、検体投与の影響ではないと思いますので、藤本先生は、毒性所見としてと書いてあるのですけれども、毒性所見としないでよろしいですか。

○豊田専門委員

病理所見も認められていないと思いますので、それでよろしいのではないかと思います。

○浅野座長

それでは、ここは事務局案どおりにしたいと思います。

42ページの(2)1年間慢性毒性試験(イヌ)ですけれども、ここも事務局案からのコメントで、14行目以降ありますが、赤池先生に御質問させていただいてよろしいですか。

本剤は、コリンエステラーゼ活性阻害が非常に問題になるのですけれども、例えば長期の試験での初期の段階とか、長期になれば、コリンエステラーゼはどうなるかという時期的な変化で、コリンエステラーゼの見るポイントとして、最初に出ているならば、最初に毒性として判断しなければいけないのかということと、最後に出ていなければ、どういうふうに考えればいいのか、ちょっと教えていただいてもよろしいですか。

○赤池専門委員

極端な言い方をしますと、比較的是っきりとしていて、しかも多い場合は非常に安定して、一定の阻害率で、期間を問わず阻害するというのが普通だと思います。ですから、上がった、下がったというのは、一般的にしないので、投与初期だけに見られたけれども、その後、なくなったという場合には、程度にもよりますが、私は毒性と捉えます。

例えばですけれども、20%ちょっと上がるぐらいとか、せいぜい数十パーセントぐらいの範囲で、その後になくなってしまったというのであれば、私は捉える必要はないと考えます。

ただ、イヌの場合で難しいのは、例数が少ないので、ばらついた場合に4頭ということですから、判断に迷うところがありますけれども、原則としてといたしますか、もっと阻害率の高いところでは、比較的安定して、4頭でもきちっと出ていますので、そういった意味では、有意な阻害が出たり、出なかったりという場合には、毒性と捉える必要はないのではないかと思います。阻害率とか、微妙なところがあると思います。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

そういった観点からも含めて、見ていきたいと思えますけれども、42ページの事務局よりのところですか。この部分に関しまして、継続して20%以上の阻害が認められた300 ppm以上投与群における阻害を毒性所見としたということに関しましては、全ての先生に御同意いただいています。

赤池先生からも、事務局の提案に御同意いただいているということで、よろしいのですか。

○赤池専門委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしたら、43ページの四角の中です。赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害についてなのですけれども、これが0.3 mg/kg体重/日の雌の群は、投与前の活性値が低いというのがありまして、事務局の御指摘として、対照群に比べて低値となっているということで、投与前値の比較で判断する内容になっています。

これにつきましても、全ての先生、赤池先生から、毒性とする必要がないのではないかとということで、御判断をいただいています。この点につきましては、よろしいですか。

○赤池専門委員

はい。

○浅野座長

続いて、44ページです。(4) 2年間慢性毒性試験(イヌ)です。これも赤血球のコリンエステラーゼ活性についてのお話ですけれども、古い試験ですが、これに関しましても、毒性所見としないという判断で、全ての先生からいただいています。

45ページは、特にはなかったです。

46ページの18行目(6) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②のところですが、これもnon-GLPの試験ですけれども、空調の故障によって、発がん性試験自体が成立していないのですが、コリンエステラーゼ活性阻害を測定しているという根拠から、参考資料として載せてもいいのではないかと先生方の御意見をいただいています。

47ページ、ここにもコリンエステラーゼ活性阻害を測っているのですけれども、この部分につきまして、毒性所見とするか、しないかの判断のところ、これも事務局の提案につきまして、①の内容につきましては、全ての先生から御同意いただいています。

②③は毒性所見になりますか。②に関しましては、全ての先生、③に関しましても、これが副腎の腫瘍の発生頻度が増加しているところなのです。これにつきましては、この試験自体は、1979年のnon-GLP、かなり古い試験です。

その前にありますラットの①で、45ページの17行目から表になっているGLP試験では、副腎の腫瘍に関しても、数値的に全く増加していないのです。そこのところも考えまして、

47ページ、48ページのラットのnon-GLPの試験に関しましては、副腎の腫瘍性病変に関して、検体の影響等を考えなくてよいのではないかと思うのですが、これについて、豊田先生、よろしいですか。

どうぞ。

○吉田委員

系統が違うので、頻度はどのくらいですか。そう申しますのは、かなり高用量だったり、腫瘍の発生頻度は、系統によって違いますので、必ずしもということもありますし、一応確認をしていただいて、否定をするほうがよろしいのではと思います。

○山本専門職

発生頻度ですけれども、抄録の302ページをお願いいたします。一番下のところで、副腎の良性褐色細胞腫のところですか。

○瀧砂課長補佐

302ページです。

○山本専門職

雄では、対照群は0例に対して、5 ppm投与群で16例、25 ppm投与群で6例ということで、用量相関性が認められていないものでございました。

また、雌では、対照群で5例、5 ppm投与群で9例、25 ppm投与群で14例でございます。雄の投与群と雌の25 ppm投与群で有意差がついているものでございました。

○吉田委員

髄質の限局性過形成はどうでしょうか。この試験自体が発がん性試験として、空調機が壊れていて、成立はしていないのですけれども、そこだけは確認していただいたほうがよろしいと思います。

雄については、雄がゼロだということがかなり引っ張られていると思うのですが、私に記憶がないのですが、ありましたでしょうか。

○浅野座長

その前の前癌病変というところで確認したいのですけれども、その次の悪性の褐色細胞腫、これになると、雌はゼロになってしまうのです。先ほどの雄の良性のほうも、全く用量依存性が合いません。

○吉田委員

雌だけですわね。

○浅野座長

雌の良性の部分で、最高用量で有意差を持って上がっているところですか。

○豊田専門委員

抄録の293ページを見ますと、背景対照値に比べてという書き方をしている部分がありますので、この試験については、もしかしたら、古い試験ですけれども、腫瘍の発生頻度の背景データがあるのではないかと読めるのですが、それと比較して、雌は判断できるの

ではないのでしょうか。すぐにはわからないかもしれません。

○浅野座長

1978年ということで、そもそも背景をとっているかどうかはわかりません。

○吉田委員

ただ、長期で恐らく有機リンの延長線上に褐色細胞腫が増えたとは思えないのですけれども、一応発がん性を見るために長期にやった試験なので、有意に上がったものにといたら、少し丁寧に見るほうがよいのかと思っています。今回、有機リンとしては若干弱いので、例えばマラチオンなどもそうだったのですけれども、そのほかの変化が出てまいりますので、これが有機リンの影響の延長線上なのか、それとも、別の毒性として、このものは持っているのかということは見ていただきたいと思います。

○森田専門委員

いろんな見方があると思うのですが、発がん性試験の場合、こういった古い試験や non-GLP 試験もありますので、GLP に基づいた結果がどうであったかということや、それぞれの反応がどのくらいの強さであったかということなど、WOE（ウエート・オブ・エビデンス）も考慮して、総合的に判断をする必要があるのではないかと思います。

○吉田委員

今回、浅野先生がたくさん試験はありますとおっしゃったのですけれども、実際、どの試験を我々は、本来、評価すべきデータなのかということが非常によい例ではないかと思っていて、GLP で行われていて、ガイドラインに準拠した試験をとっていく。ある意味では、一覧表でもいいというぐらいのことを、これを拝見して、私は思っていたのです。

○浅野座長

どうぞ。

○堀本座長代理

どこまでを参考資料にするのかという、参考資料にもならない資料か、参考資料または評価資料とするのかということを考える場合、参考資料とする理由として、コリンエステラーゼはGLP でやっている試験でも測定されているのですか。またデータはきちっとあるのでしょうか。

そういう意味でいくと、GLP の試験の参考資料の位置づけというのは、参考資料以下と判断してはだめなのか。これまで、その辺のところの線引きを明確にするために、どこまでを評価資料として載せて、どれを参考資料として載せるのかという線引きみたいな部分はあったのでしょうか。

○浅野座長

そのときの判断だと思いますけれども、今、副腎の腫瘍の上がっている試験というのは、空調ではなくて、2 用量のために正式には発がん性試験という評価はできないという内容ですね。

根本的には、GLPの一番新しい試験をしっかりと成立している部分をもってして、これを見るべきだと考えていますので、そういう観点からすると、45ページの5番の試験だけで、評価は完璧にできるわけです。この中で確認したいところは、228ページからのもので、副腎の腫瘍の部分です。

どうぞ。

○吉田委員

浅野先生、御提案なのですけれども、複数の先生から、これを我々の評価資料として使うべきなのか、順位づけが必要ではないかという御意見も出たので、もしこの中で、例えばこういう理由を入れて、この試験は、少なくとも参考資料としては何らかの価値があるのか。それとも、参考資料にすらする必要もないのかということは、御議論いただいているのだと思うのです。今後、どういう基準かというのは、専門調査会で作っていくべきだとは思いますが、過去、最初は載せていたのですが、議論の結果、デリートした試験というのは、随分あったと記憶しておりますので、それでよろしいと思います。

○浅野座長

わかりました。

GLP試験の副腎の腫瘍のところを見ていただきたいのです。

○吉田委員

non-GLPですか。

○浅野座長

GLPです。何も出ていなかったほうです。どこでしたか。

○横山課長補佐

267ページに全動物の情報がございます。

○浅野座長

副腎ですね。これを見ますと、確かに違うのかもしれないのですが、副腎の部分の褐色細胞腫、雌のコントロールはゼロですが、いずれにしても、投与による影響は出ていないわけです。これが本質だと思うのです。これを重視して、ほかの確かなところかどうかの判断し切れないような内容に関しては、個人的に加えたくないと思うのですが、先生方、いかがですか。

そうすると、提案なのですけれども、参考資料とされている先ほどの試験で、空調で多数の動物が死亡してしまった試験というのも、もっと内容が判断できないような試験だと思いますし、先ほどの2用量しか使っていないという47ページの試験で、これも判断がしにくいのであれば、除いてもいいのかと思うのですが、先生方、いかがですか。

豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

副腎の腫瘍に関して、結局、背景データの範囲かどうかの問題になると思うのですが、それは明らかではない、参照ができないということであれば、恐らくGLPの試験で

出ている結論のほうが、副腎に対しても、ほかの臓器に対しても、発がん性がないという結論は、正しい結論だと思いますので、そういう意味で、完全に削除してしまうということか、記述を簡略化するということですか。

○浅野座長

完全削除です。

○豊田専門委員

完全に削除ですか。

○浅野座長

そのほうがいいと思うのですけれども、ほかの先生方、いかがでしょうか。

○森田専門委員

別の観点からなのですけれども、問題があったとされる発がん性試験は、合成シリカとミックスして、検体投与しているのですが、これはどういうものかよくわからないのです。そこが何となく気になっています。

○浅野座長

ありがとうございます。

この部分は、2つの試験でも合成シリカと書いてあります。

○森田専門委員

ついでに、マウスの非GLPは、合成シリカとプレミックスが書いてあります。

○浅野座長

ありがとうございました。

今、いろいろといただいている御意見からして、ラットに関して、②③の長期の発がん性併合試験に関しましては、削除するという観点でよろしいでしょうか。そういう御意見でよろしいですか。どうしても入れたほうがいいのかという理由があればなのですけれども、ないと思うのです。これは削除してよろしいでしょうか。

次に、マウスを見てみたいと思います。

○吉田委員

その前に、赤池先生に臨床症状について、コリナージックかどうかを伺いたい試験がございまして、前になるのですけれども、例えばラットの6か月の試験で、41ページの表25-1がございましてけれども、ここで、50 ppmが2.46というかなり低い用量なのですが、例えば音及び接触刺激反応亢進とか、若干臨床症状が出ているものについては、コリナージックな影響として、こういうものが出るのでしょうか。確かにコリンエステラーゼを測っているのですけれども、ある程度有機リン剤を判断する我々として、共通に赤池先生に教をいただいております。

○赤池専門委員

脳内のいわゆるアセチルコリン系が亢進したときに、はっきりとこういったことが起こるといふエビデンスはないと思います。

実際に、この濃度では、脳内のコリンエステラーゼ活性は下がっていないですので、恐らく二次的な変化ではないかと考えます。

○吉田委員

ありがとうございます。

○赤池専門委員

二次的というのは、アセチルコリンエステラーゼが増えたことの二次的という意味ではなくて、混餌投与したことによる二次的な変化という意味です。何らかの検体の影響であることは間違いないと思いますけれども、少なくとも直接のアセチルコリン系に対する作用とは考えにくいものです。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしたら、ラットの非GLP試験を除くということで、今度、マウスに進めてみたいと思います。

48ページで、マウスのGLPの試験からですけれども、所見で違和感を覚えましたのは、胃腺の上皮過形成、そういう修正でよろしいと思います。

先生、よろしいですか。

○豊田専門委員

胃腺か腺胃かという話が先ほどあったと思うのです。腺胃だったら、腺胃上皮の過形成だったら、胃腺上皮だと思うので、胃腺上皮過形成でよいのではないかと思います。

○吉田委員

ここまで使ってこなかったもので、まず胃腺か腺胃を分けますから、それをしないと、普通の方にはわかりにくいのではないかと思います。

○豊田専門委員

腺胃の胃腺上皮過形成という書き方ですか。

○浅野座長

腺胃の上皮で、所見はよろしいのではないかと思いますけれども、これは腺胃胃腺上皮のほうがいいですか。

○豊田専門委員

今、この抄録に直していただいている書き方で、胃腺上皮過形成でいいと思います。

○浅野座長

わかりました。胃腺上皮過形成、この書き方でお願いいたします。

この部分ですと、49ページの事務局からのコメントに関しましては、①は特に問題はないです。

②の測定方法に関して、赤池先生から、事務局の提案どおりでよろしいのではないかとありますがありますので、このとおり進めていきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○赤池専門委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございます。

次の49ページ、マウスのnon-GLPの試験ですけれども、これが肝細胞腺腫、癌の発生頻度が上がったのではないかとこのころです。先ほどのラットの件もありますから、いずれにしても、対照群の発生頻度があまりにも少ないということで、よろしいのではないかと思います。

内容の判断としては、それで出ている最高用量でも、今ある背景データからすると、普通のデータですし、28例という母数は、抄録で書かれている母数です。剖検数としては、42例ということだったのですけれども、この時代、しかも、抄録とか報告書を見ても、内容として、しっかり検査ができていのかどうかを含めて判断したいと思うのです。

豊田先生に、今ある背景データを書いていただいて、さらにこの時代の背景データは、豊田先生も不明なのではないかとおっしゃっていますけれども、そういう点を含めて、この試験は必要かどうか、先ほどと同じような議論になりますが、所見の内容をより詳細にしっかり見られているのは、その前のマウスのGLP試験ですので、この報告も削除してもよろしいのではないかとこのころですが、先生方、いかがでしょうか。

豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

先ほどと同じで、デリートでもいいですし、今回はそろっているんで、残しておいても、どちらでもいいと思うのですけれども、どうでしょうか。

先ほどのデリートした理由としては、そもそも2用量しかやっていないことが重要だったと思うのですけれども、今回、用量はそろっているのですが、大丈夫ですか。

○浅野座長

どうぞ。

○吉田委員

匹数を見ていただきたいのですけれども、もともと60匹でやっていて、28匹というのはおかしいです。試験の質はこれではわからない。もしこれが50分の4だったら、恐らく有意差はついていないようなことですし、そういうものがわからない試験について、発がん性試験として成り立っているのかと思います。

あと、先生方に1点、申しわけないのですけれども、背景データというのは、現代のものは比較しない。これは基本です。コンカレントコントロールを一番重要視するというのは、世界的なコンセンサスになっておりますし、そもそも学会で出したのは、非常にレアな腫瘍の場合は、参考になるときもあるのですけれども、もともと生存率がわからないものに関して、背景データをあまり使われるのはよくないのではないかと。むしろ対照群が少ないとか、最初に理由をつけて、どうしてもものときの最終手段ではないかと思うのです。

れども、学会のものは、全部プールした値でございます。

○豊田専門委員

おっしゃるとおりで、本文中に書いていただいているのですけれども、ここに書くとしたら、施設での背景データを書かないといけないので、吉田先生のおっしゃるとおりだと思います。

今回の試験では、雄でゼロというのは非常に低いので、明らかに低いと思うので、そういう意味で、本試験でも発生頻度が低過ぎる、有意性がついていることで、この試験での発がん性はなかったと言えるのではないかと思って、コメントをさせていただきました。

○浅野座長

ありがとうございます。

いずれにしても、結論的にも、特に問題となるアディショナルなデータが出ているわけでもありませんし、先ほど来、データを見てみましても、28例というところで、しっかりと評価できているのかも含めて、その前には、GLP試験でもしっかり成立していますので、この試験を除きたいと思うのですけれども、よろしいでしょうか。

それでは、ラットと同じように、この試験も参考データではなくて、削除していただきたいと思います。ありがとうございます。

慢性毒性試験で追加のコメント等がありますでしょうか。大丈夫ですか。ありがとうございます。

そうしたら、植物に戻りますか。植物体内運命試験をよろしくお願いします。

○山本専門職

16ページをお願いいたします。2. 植物体内運命試験でございます。

(1) りんごの試験ですけれども、結果は、表7の記載のとおりでございます。残留放射能の大部分は、未変化のプロチオホスとして表面洗浄液中に認められ、代謝物としては、B、F、J、Kが認められておりますが、最大で3.1%TRRでございました。

17ページ、(2) はくさいの試験でございます。6行目のところで、清家先生より御修正をいただいております。また、結果につきましては、表8に記載がございます。

表について、吉田先生から、網かけの部分ですけれども、代謝物の「Fの遊離体と抱合体」という書き方にしておりましたが、別表1でFの抱合体をHと記載してございましたので、遊離体、抱合体という書き方ではなく「F、H」と修正をしております。御確認いただければと思います。

表の合計値についてなのでございますけれども、吉田先生から、抄録の合計と値が異なっていますが、よいのでしょうかとコメントをいただいております。

清家先生から、記載をしていただいておりますが、合計値が抄録の値と異なり、代謝物Eが10%TRRを超えるか否かに関係しますが、合計値の計算方法は、事務局案でよいと思いますとコメントをいただいております。

今、記載しておりますのは、表中の値のプロチオホスと代謝物の値の合計を、表の中で

合計したものを合計の欄に記載しているものでございまして、これまでの記載とあわせて、そのように記載をしておりましたが、このような記載でよろしいかを御検討をいただければと思います。

17ページの11行目からのところですが、本試験の本文ですが、清家先生から、代謝物C及びEが10%TRRを超える旨を記載したほうがいとコメントをいただきまして、そのように追記しております。こちらを御確認いただければと思います。

18ページから(3) いんげんまめの試験でございます。試験条件等は、吉田先生から御修文をいただいております。

こちらにつきましては、残留放射能濃度は、継時的に減少しております、いずれの試料においても、主要成分は未変化のプロチオホスでございます。

19ページ、(4) えんどうまめの試験でございます。こちらは、採取試料について、吉田先生、清家先生からコメントをいただいております、抄録の記載にあわせて「未成熟試料及びさや」と記載を修正しております。御確認いただければと思います。

20ページ、2行目から(5) いんげんまめ(代謝物)の試験が実施されております。こちらは、二重下線部でございますが、試験の実施要領について、吉田先生から抄録の記載で「5 mg ai/容器の用量で3回」ではないかと御指摘いただきましたので、そのように修正させていただきました。

7行目の下線部でございますが、この値について、吉田先生より、抄録の値と異なると御指摘をいただいておりますけれども、抄録の総放射能回収率の値については、ポット土壌の値も含まれていると思ひまして、そちらを除いた値を7行目に記載しております。御確認いただければと思います。

15行目から植物の主要代謝経路につきまして記載をしております、吉田先生より修正をいただいております。そのように修正をしております。主要代謝経路として、ホスホロジチオエート基の酸化による代謝物B及びEの生成、御修正いただきまして「チオプロピル基の脱離による代謝物Cの生成」、また「③塩素の離脱による代謝物Nの生成、④P-O結合の開裂による代謝物Fの生成及びその抱合体の生成と考えられた」という記載に御修正をいただいております。

こちらのチオプロピル基という記載につきましては、動物体内運命試験の代謝の経路でのプロピルチオ基という記載で、案をつくっておりますので、どのような記載がよろしいか、御検討いただければと思っております。

21ページから3. 土壌中運命試験でございます。

(1) 好氣的土壌中運命試験でございますが、推定半減期が低用量で112日、高用量で250日と算出されたという結果でございます。

(2) 土壌吸着試験につきまして、清家先生より御修正をいただいております。また、本試験の結果として、吸着率がスクリーニング試験で、いずれの土壌でも99.9%以上であったものでございました。

(1) 加水分解試験でございますが、こちらの試験内容のところ、吉田先生より御修正をいただいております。

結果につきましては、表10のとおりでございます、pH 9では、速やかに加水分解されるものでございました。

22ページ、(2) 水中光分解試験①(緩衝液)でございます。こちらについては、未同定分解物の値について、より大きいものがあるということで、最大値の御修正を先生方よりいただいております。

結果といたしましては、pHの緩衝液中での推定半減期が2.29日、東京春季太陽光換算で17.4日と算出されたものでございました。

続いて(3) 水中光分解試験②(蒸留水及び自然水)でございます。こちらは光強度につきまして、吉田先生より、報告書の値を用いて、300~800 nmの波長で「301」W/m<sup>2</sup>とするのがよいとの御指摘をいただきまして、そのように修正しております。御確認いただければと思います。

(4) 水中光分解試験③(自然水)でございますが、こちらにつきましても、未同定分解物の最大値について、吉田先生、清家先生より御指摘いただきまして、確認して8.0% TARが一番高いということでしたので、そのように記載を修正しております。御確認いただければと思います。

こちらについて、その下にプロチオホスの主要分解経路ということで記載をしております。

次に(5) 光分解試験(有機溶媒)の試験でございますが、24ページの9行目、原体混在物について記載をしております、こちら化学名について別紙に記載しておりますが、誤りについて吉田先生より御指摘いただきまして、修正しております。

また、分解経路についても、吉田先生より御修正をいただきまして、そのように修正いたしております。

こちらの分解と植物代謝の経路の中で、塩素の離脱という言い方ですとか、こちらでは、フェニル基2位の脱塩素などとの記載をしております、どのような記載がよいかをあわせて御検討いただければと思っております。

5. 土壌残留試験については、結果は表12のとおりでございます。

25ページ、6. 作物残留試験でございますが、プロチオホスの最大残留値は、散布21日後に収穫された茶における2.65 mg/kg。代謝物Bは、最終散布42日後に収穫されたみかんの果皮における0.108 mg/kgでございました。

環境まで、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した。

そうしましたら戻っていただきまして、16ページからになります。

実際にコメントをいただいているのは、17ページからです。修文をいただいている部分

を御確認いただきたいと思うのですけれども、表8は、吉田先生から御指摘いただきましたように「F」と「H」になると思います。

修文のところは、吉田先生、よろしいでしょうか。

○吉田専門委員

これで構いません。

○浅野座長

18ページも、吉田先生に修文いただいたところを事務局に直していただいています。

ちょっと気になるのは、20ページの16行目「プロピルチオ基」を「チオプロピル基」と御修正いただいていますけれども、これが動物代謝の14ページで使っている内容と同じ内容を使っています。統一したいと思うのですが、どちらがよろしいのでしょうか。

○吉田専門委員

私としては、チオプロピルのほうが一般的というか、よく聞きます。プロピルチオは違和感があって、どちらが正式かというのは、今、調べて検討します。化合物名は何かに準拠するとかはあるのですか。

○横山課長補佐

農薬の化学名自体は、IUPACの命名法に基づきますので、どちらを優先するか、もしIUPACにあれば、私も調べていないのですけれども、そうなのかもしれません。

○吉田専門委員

なぜ私がチオプロピルという呼び方で認識していたか、何に準拠していたかを確認したいと思います。

それから、③の「塩素の離脱」については、「脱塩素」などがあるのですけれども、脱塩素で統一するなら、脱塩素で統一してもいいと思います。

○浅野座長

今、先生がおっしゃられたのは、20ページの下のところですか。

○吉田専門委員

20ページのところに「塩素の離脱」とありますけれども、結局、同じことなのですが、その後、24ページの13行目のに「フェニル基2位の脱塩素」と出てくるので、統一するのだったら、一番単純な脱塩素でいいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

○吉田専門委員

分解物Nだから、両方同じです。フェニル基2位の脱塩素ということで、20ページの17行目も書いていただくと、塩素が2つあるので、どちらが抜けるかというのも重要なので、フェニル基2位の脱塩素ということで書くと、一番はっきりすると思います。

○浅野座長

事務局、確認はよろしいですか。

それでは、今、先生のおっしゃったような形で、修文をお願いしたいと思います。

後を見ていきますと、21ページ、清家先生にも修文をいただいています。

22ページ、これは数値が違ったところです。13行目の部分は、吉田先生、清家先生から御指摘をいただいているところです、

22ページの25行目もそうです。修正されていると思います。

23ページの17行目の数字です。

24ページは、文章そのもので、吉田先生に筆を入れていただいています。この部分は、先ほどの脱塩素のところもありましたので、統一した言い方で修文していただければと思います。

そのほかは、御指摘、御意見はありますか。

吉田先生、大丈夫でしょうか。

○吉田専門委員

私が誤解をして直したところを事務局に指摘していただきました。土壌中の値も一緒に入れたところを勘違いしていたもので、清家先生からも、土壌中の値を差し引いたと確認がありましたので、事務局の案で問題ないと思います。

○浅野座長

20ページの部分ですね。

○吉田専門委員

20ページです。

○浅野座長

そのほかはよろしいでしょうか。大丈夫ですか。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

それでは、ここで1回休憩を入れたいと思いますので、35分から再開したいと思います。よろしくをお願いします。

(休 憩)

○浅野座長

それでは、再開したいと思います。

続いては、生殖発生毒性試験のところを、事務局より御説明をお願いします。

○山本専門職

51ページをお願いいたします。12. 生殖発生毒性試験に関しまして、福井先生から、事務局案等のコメント、追記に同意いたしますとのコメントいただいております。

(1) 3世代繁殖試験(ラット)でございます。試験条件等につきまして、中塚先生から御修正のコメントをいただきまして、そのように修正しております。御確認いただければと思います。

また、本試験において、脳及び赤血球コリンエステラーゼ活性が測定された時期なのですけれども、PからF<sub>2</sub>世代までは児動物の離乳時で、F<sub>3</sub>世代については、90日齢のときに屠殺されているということで、そちらで測定されていたのですが、その旨、追記するのがよろしいかどうかにつきましても、御検討いただければと思います。

本試験において、親動物では、P及びF<sub>3</sub>世代の30 ppm投与群の雄で、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害、各世代の180 ppm投与群の雌で、脳又は赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が認められたものでございました。また、児動物では、いずれの投与群においても、検体投与による影響は認められず、繁殖能に対する影響は認められなかったという結果でございます。

こちらにつきまして、事務局から、①②としてお伺いしております、180 ppm投与群のF<sub>1b</sub>の事務局動物で、平均離乳児数及び離乳児同腹児総重量の有意な減少等が認められておりましたが、ほかの世代やF<sub>1a</sub>で、同様の所見がみられなかったことから、毒性所見としないという案。

また、30 ppm以上投与群のF<sub>3b</sub>において、黄体数の減少及び水腎の増加が認められましたが、用量相関性が乏しく、他の世代で同様の所見がみられなかったことから、毒性所見としないという案で御検討をお願いしております、同様のコメントをいただいております。

(2) 2世代繁殖試験(ラット)でございます。こちらにつきましても、脳及び赤血球コリンエステラーゼ活性が測定されております、こちらも親動物で測定されているということでございましたので、記載について、御検討をいただければと思っております。

認められた毒性所見は、表37に記載がございます。こちらの離乳率低下と出生率の低下につきまして、54ページの上のボックスのところで、中塚先生からコメントをいただいております。出生率と離乳率の低下に関し、F<sub>1</sub>とF<sub>2</sub>、あるいは各世代とも、1回目と2回目の交配成績にばらつきがみられます。また、両指標とも、Fisherの直接確率法で統計学的有意差の有無を検討しています。検体投与の影響だとは思いますが、念のため腹単位での統計検定を申請者にお願ひできますかとコメントいただきました。

机上配付資料1として、回答が提出されております。裏面に結果の表がございまして、リッター単位での統計学的解析の結果では、出生率、離乳率とも対照群に比較して有意な低下が認められた群はないという結果でございました。

また、この所見につきまして、堀本先生からは、F<sub>1b</sub>の対照群の離乳率が52.8%、320 ppm投与群が58.9%で有意差がないとしているが、対照群の値が悪過ぎるためではないか、要検討といただいております。死亡児の発現状況を見ると、対照群の死亡時は、Day 7～14の間に多数みられることに対し、320 ppm投与群はDay 4～7、Day 7～14の期間では、

ほぼ同数の死亡児がみられていること、離乳児の体重にも有意差が認められることを勘案すると、離乳率の低下が出ていても不思議ではないと考えられますとコメントをいただいております。

机上配付資料1につきまして、事前に中塚先生に御確認いただいております、そちらについては、データのばらつきがひどく、腹単位の統計学的有意差がないことから、検体投与の影響とするのは難しいと思いますとコメントをいただいております、会議において、他の先生方の御意見をお聞きしたいと思いますとコメントをいただいております。

(3) 発生毒性試験(ラット)①でございます。こちらの毒性所見は、表38に記載がございます。

所見につきまして、中塚先生から「側腹部の痩せ」と書いておりましたところを「削瘦」でよいと思いますとのコメントをいただきました。

また「脊柱」の骨化遅延と記載してしまっておりましたが「椎骨」とするか、削除するかがよいと思いますとコメントいただきまして「椎骨」と修正いたしております。御確認いただければと思います。

55ページから(4) 発生毒性試験(ラット)②でございます。こちらにつきましては、①～③の試験がございまして、①が妊娠0～7日、②が妊娠7～16日、③が妊娠16～21日に検体を投与して行われた試験でございました。

こちらについて、中塚先生から、①の試験等は発生毒性試験とは言いがたいので、その他の生殖発生毒性試験ではいかがですかとコメントをいただければと思います。

堀本先生から、発生毒性試験とするのなら、②の試験結果のみを記載するほうがいいと思いますが、以前にもこのような場合があったように記憶しますが、従来に対応に従って、記載することがいいと思いますとコメントをいただいております。

試験の目的に応じて、記載場所を御判断いただいております、どちらに記載するのがよろしいか、御検討をいただければと思っております。

こちらの試験につきましては、中塚先生から、記載整備のコメントをいただいております。56ページの試験につきましては、中塚先生から「胎児に異常は認められなかった」という記載にしてしまっておりましたが、産児について、外表、内臓及び骨格検査が実施されている試験ということを御指摘いただきまして「産児の外表、内臓及び骨格検査で異常は認められなかった」と記載を修正していただいております。御確認いただければと思います。

56ページの15行目からラットの試験がありますが、こちらは皮下投与で実施された試験でございます。57ページの(6) 発生毒性試験(ラット、皮下投与)④、58ページの(7) 周産期・授乳期投与試験(ラット、皮下投与)⑤につきましても、皮下投与で実施された試験でございました。

こちらは皮下投与の試験でございまして、体内の暴露量等も不明でございまして、扱いについてどのようにするのがよいか、御検討をいただければと思っております。

59ページ、(8) 発生毒性試験 (ウサギ) ①でございます。こちらは経口で実施されたものでございます。

①の試験でございますが、結果は、毒性所見は表40に記載がございます。こちらの表につきまして、中塚先生から「妊娠率の低下」という記載がございましたが、抄録によると、着床が認められた母動物数に対する生存胎児が得られた母動物数の割合ということで、一般的に使われている妊娠率と異なるため、また、生存胎児数減少や吸収胚率上昇という所見がございますので、削除したほうがよいと思いますとコメントをいただいております。そのようにしておりますので、御確認いただければと思います。

「生存胎児数の減少」及び「後期吸収胚率上昇」につきまして、胎児の項に記載すべきとコメントをいただきまして、そのように記載をさせていただきました。

所見につきまして御修正をいただきまして、こちらも修正いたしておりますので、御確認いただければと思います。

あわせて、表中ですが「生存胎児数/着床数比減少」につきましても、胎児の項に移してよろしいか、御確認いただければと思います。

60ページの6行目から(9) 発生毒性試験 (ウサギ) ②でございます。先ほどの①の試験の補足として実施されておりました、母動物の脳及び赤血球コリンエステラーゼ活性が測定されているという試験でございます。

この試験につきまして、堀本先生から、参考資料とするのではなく、母動物の毒性評価の補足試験として、①の試験と総合評価するのがよいのではないかという意見をいただいております。21行目から、総合評価とした際の無毒性量等の記載の案を作成いたしまして、どのような記載をするのがよろしいか、御検討をいただければと思います。

(10) 発生毒性試験 (ウサギ) ③でございます。こちらにつきましては、1群の動物数が少ないこと等から、参考資料としておりました、母動物で死亡胎児数及び吸収胚率の増加が認められたが、検体投与の関連は不明というものでございました。また、胎児への影響は認められなかったという結果でございました。

61ページ、7行目からは(11) 発生毒性試験 (ウサギ、皮下投与) ④と(12) 発生毒性試験 (ウサギ、経皮投与) ⑤の試験がございまして、こちらにつきましても、皮下投与と経皮投与ということでしたので、記載の扱いについて御検討をいただければと思っております。

生殖発生毒性につきましては、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、51ページに戻っていただきます。51ページの部分は、中塚先生から修文をいただいております。ここはよろしいですか。

この部分、先生、よろしいですか。

○中塚専門委員

はい。

○浅野座長

52ページの事務局よりのところ、ここも中塚先生、堀本先生の両先生から、事務局の提案に両方とも同意されておりますので、ここも次に進めていきたいと思えます。

53ページも、中塚先生に修文をいただいているところ「等」をつけているのですけれども、54ページのところも、53ページの2世代繁殖試験の結果について、御意見をいただいています。検定結果も含めて、この部分は、中塚先生にコメントいただけますでしょうか。

○中塚専門委員

昨日、結果をいただいて、机上配付資料1の2ページ目に、データと最終的には、リッターベースでの統計解析では有意差なしという形で、改めて数字を見ましても、少なくとも出生率については、98.7に対して94.4、これがリッターベースではないFisherの直接確率法では有意差はあるのですけれども、生殖発生毒性の原則として、リッターベースで統計しろという話ですので、統計学的にも有意差はないし、94.4はそんなにおかしい数字ではないと思えますので、出生率の低下はなかったのではないというのが私の意見です。

離乳率に関しても、堀本先生から追加コメントがありますけれども、要するに有意差は全くないのです。堀本先生に指摘されていますが、例えばF<sub>1b</sub>の対照群の離乳率が52.4は常識では考えられない数字で、右の56.1にちょっとした影響があるのではないかということなのですが、全体を見て52.4~85%のばらつきの感じを見ると、統計学的にも有意差はないですし、離乳率に関しても意味がある変化はない。だから、検体投与の影響はないと思えます。そうすると、文章に「等」をつけ加えましたが「等」も要らない。何も要りません。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうすると、53ページのところの文章は、結果が変わってくるのですね。

○中塚専門委員

サマリーです。

○浅野座長

堀本先生、いかがですか。

○堀本座長代理

今、中塚先生が言われたので、それほど私の考えも違わないと思えます。はっきり言って、いいデータではないのですけれども、影響だと言えるほどの差がないと、F<sub>1a</sub>の離乳率は、影響が全く出ていないし、ばらつきが大き過ぎることを考えると、はっきりとした影響とは言えないということで、影響はないという判断で、今の中塚先生の考えでいいと思えます。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしますと、両先生からいただいたコメントから、53ページに修文が必要になってきます。

○横山課長補佐

53ページの表37の児の所見で、F<sub>2</sub>の児動物の「離乳率低下」、「出生率低下及び同腹生存児数減少」は、全部削除でよろしいですか。

そうしますと、繁殖能への影響を疑わせるような所見がなくなることで、53ページの11行目の最後の「また」からの繁殖能に対する無毒性量に関する文章も削除になると思います。もう一度、事務局でも確認して、修文させていただきたいと思います。

○浅野座長

わかりました。

そうしたら、修文したものについて御確認いただければと思いますが、よろしくお願ひします。

次は、54ページです。発生毒性試験の2行目、ラットの部分です。ここの中の所見を中塚先生に修文いただいています。「削瘦」「椎骨」です。「脊椎」を除いた部分です。これもよろしいですか。

○中塚専門委員

はい。

○浅野座長

次の55ページの(4)の発生毒性です。これもnon-GLPの参考資料なのですが、先生方から御意見をいただいている、通常とは違う分け方なのですが、どんなふうにまとめていったらいいか、中塚先生、御意見をいただけますでしょうか。

○中塚専門委員

強いて直さなくてもいいのですが、発生毒性試験というのは、胎児に及ぼす影響をメインにしていると思うので、例えば着床に及ぼす影響とか、これはどちらかというと、繁殖スキームです。周産期、授乳期とか、発生毒性試験とくっってしまうのは、ちょっと気になったので変えたのです。ただ、今までもこうしているのでしたら、結構です。

○浅野座長

この試験自体は成立する。ガイドラインに沿ったやり方でやられていると判断してよろしいですか。

○中塚専門委員

GLPで実施された、これはそんなにひどい試験ではないと思います。

先ほど削除した大学でやっている実験はどうでしょうか。

○浅野座長

ちゃんと試験が成立しているかどうかという点と、得られている所見は、同じように発生毒性試験で、GLP試験を行っていますので、その内容に参考になるような内容が書かれているかどうかという観点から、御判断していただきたいと思うのですが、この部

分はいかがでしょうか。

○中塚専門委員

個人的には、残しておいても変なデータではないので、どちらかというに残しておいたほうが良いと思います。

○浅野座長

お願いします。

○堀本座長代理

経口の試験で、当然、参考にはなりません。発生毒性試験にくくった形で、農薬の評価書としてまとめていくのであれば、ガイドラインのまとめ方のほうがわかりやすいと思うので、器官形成のところは、発生毒性試験の形で成績をまとめて、そのほかの着床とか、分娩のところに関しては、その他の試験なり、生殖発生毒性の枠組みの中のその他の試験という形でくくって、まとめられたらいいと思います。

○浅野座長

いかがでしょうか。そういうまとめ方でよろしいですか。

○中塚専門委員

はい。

○浅野座長

そうしましたら、この試験自体は、内容的にも判断できるということです。

○堀本座長代理

参考資料ということです。

○浅野座長

参考資料ですね。参考資料の中で、発生毒性試験は、②の16行目の器官形成に及ぼす影響の部分を最初に記載して、その他の検査項目、試験とか、そのような状態で着床と分娩及び妊娠末期、こういったまとめ方を整備していただいてよろしいでしょうか。そういう形でよろしいですか。

次に、56ページの(5)なのですけれども、これはどのように判断されますか。

○堀本座長代理

皮下投与にどれだけ入っているのかというところもわからない部分がありますか。

○吉田委員

経皮吸収というのは、ある意味では、皮下投与です。経皮投与ではないですね。既に打っているのですね。

○堀本座長代理

経皮はウサギだけです。

○吉田委員

それというのは、我々は食事を介してということなので、動態が変わってしまっているととりませんか。

○堀本座長代理

そういうことと、私自身は、参考にするようなデータをあまり得られているわけでもないので、むしろ削除したいと思っています。

○中塚専門委員

農薬の評価ではなくて、化合物自体は、一時的には動物用医薬品という形で、皮下投与実験をやったと書いてあったので、農薬の毒性を評価するには、確かに堀本先生が言われるように、なくてもいいと思うのですけれども、化合物としての毒性評価という点では、皮下であっても、多分吸収されてから毒性変化が出ているのではないかと思っているので、データはないですが、個人的には残しておいてもいいのではないかと。

○吉田委員

我々は、口から入ってどういう毒性があるかということを見るのが、農薬の評価指標の内容です。

○中塚専門委員

わかっています。

ほかの剤でハムスターを使った皮下実験となどというのは、ずっと参考に残っていたいのです。

○吉田委員

それは、そのときのケース・バイ・ケースだと思うのですけれども、皮下をどういうふうに捉えますかということもあるので、まさしく先ほど森田先生がおっしゃったウエート・オブ・エビデンスにおいて、どのように先生方が判断されるかということになると思います。我々は食事を介した農薬の影響が人に対してどのくらいあるかということに対して、評価をお願いしているということでございます。

○中塚専門委員

例えばお米についての農薬が経皮吸収される、そういうことは、全く考えなくていいわけですか。

○横山課長補佐

それは農薬使用者の安全を考える際に考えていたことなのです。

○中塚専門委員

個人的意見で残しておいてもいいのではないかという意見があっただけで、削除していただいで結構です。

○浅野座長

ありがとうございます。

いずれにしても、皮下投与という状況で、経口投与とどれだけ暴露されているのかはわからないです。単純に毒性を比較するときの用量は、ADIを設定する会議ですので、参考資料として、同じような所見が見られたものを残すことも、意義があると思うのですけれども、この部分で、リスクアセスメントという観点からは、皮下投与に関する試験という

のは、個人的には除いてもいいと考えるので、先生、よろしいですか。

○中塚専門委員

はい。

○浅野座長

そうしましたら、ほかの先生方の意見があったら、後ほどおっしゃってほしいと思います。

皮下投与で行っている試験で、発生毒性試験に関しましては、除くという形でよろしいですか。

皮下投与はずっとあるのですか。

○堀本座長代理

59ページまでです。

○浅野座長

59ページまでそうです。それを超えて、59ページまでが削除になって、60ページの(9)発生毒性試験(ウサギ)②、これは補足試験です。母動物の毒性の補足として、重要な内容が含まれているということで、中塚先生の修文を生かした形で進めていって、総合評価という形でよろしいでしょうか。

○中塚専門委員

はい。

○浅野座長

そうしましたら、その次にも皮下投与があって、61ページです。ウサギの皮下と経皮で、これも参考資料としてありましたけれども、これについても、削除ということでよろしいですか。

○中塚専門委員

はい。

○浅野座長

そういうことになります。

これで、その前の試験に関しましては、ディスカッションは既に済んでいますので、追加でコメント等はありませんでしょうか。大丈夫ですか。ありがとうございます。

事務局は大丈夫でしょうか。

○山本専門職

はい。

○浅野座長

そうしましたら、次、遺伝毒性試験の説明をお願いします。

○山本専門職

62ページをお願いいたします。13. 遺伝毒性試験でございます。

全体といたしまして、石井先生から、遺伝毒性試験はいずれも陰性で本剤に遺伝毒性は

ないという判断でよいと思います。また、森田先生から、評価は陰性でよいと思いますとコメントをいただいております。

結果は、表42のとおりでございます。63ページの中ほどの部分の復帰突然変異試験の処理濃度等につきまして、御修正をいただいております。

64ページの1行目のところ、森田先生よりコメントをいただいております。遺伝毒性が陰性との最終評価には同意いたしますが、マウス小核試験の試験デザインに疑問が2点あります。

1つ目は、用量段階で、1用量しか実施されておらず、用量反応性を確認することができないということ。ただ、3時点の標本作製を行っているため、ある程度代用となるので、評価可能と判断しました。

2つ目として、用量について、御指摘いただいております。こちらの採用された用量が750 mg/kg体重でございます。設定根拠も妥当ですが、急性毒性試験の中に記載しておりますNMRIマウスを用いた急性毒性試験によるLD<sub>50</sub>値と整合していないということについて、御指摘をいただいております。

他の急性毒性試験で、他の種類のマウスで実施されたもののLD<sub>50</sub>値は、その間といえますか、900程度ということをお指摘いただきまして、NMRIマウスでの毒性値の相違は理解できませんが、小核試験の用量選択は、適切になされているものと判断しましたとのコメントをいただいております。

遺伝毒性試験については、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。

遺伝毒性試験は、数値を修正していただいておりますけれども、森田先生、64ページのコメントのところ、マウス小核試験の試験デザインのところに関しての内容について、コメントをいただけますでしょうか。

○森田専門委員

1用量しか評価していないケースというのは、通常はリミットドーズで、2,000 mg/kgにおいても毒性が認められないときに使われるのが一般的で、妥当と考えられています。ある程度毒性が認められている状況にもかかわらず、限度用量だけで試験をしているということは、用量反応性がとれないので、基本的には、ガイドラインに沿っていないと判断されても仕方がないと思うのです。ただ、24時間、48時間、72時間と継時的に振っていますから、用量依存性とはもちろん言えないのですけれども、ある程度評価は可能ではないかと判断いたしました。

現在、*in vivo*の骨髄小核試験において骨髄暴露がきちんとなされているかどうかの評価の対象にはなるのですけれども、農薬ではラベル体のものを見ており、骨髄の暴露は間違いないことから、評価は可能と判断いたしました。

○浅野座長

ありがとうございます。

通常、小核試験の場合、最高用量というのは致死量に近いところに設定すると考えてよろしいのですか。

○森田専門委員

昔は、致死量の半分ぐらいという形でやっていたのですけれども、最近では、動物愛護の問題から、いわゆる最大耐量という形で、何らかの毒性兆候、例えば、体重減少などでもよくなっています。

○浅野座長

ありがとうございます。

石井先生、コメントをお願いします。

○石井専門委員

森田先生が御指摘された、急性毒性試験のLD<sub>50</sub>との関連なのではございますけれども、そこが気づいていなかったもので、先生の指摘を見て確認したのですが、1点違うところとして、急性毒性試験は、絶食をかけているのです。小核試験は絶食がないので、通常、絶食をしていると、より毒性が強くなるような気もするのですけれども、全く同じ条件ではないところで、もしかすると、こういう相違があると考えてみました。

○浅野座長

ありがとうございました。

この剤に関しましては、結論として、遺伝毒性に関しましては、陰性という判断でよろしいと思います。

先生方、追加でコメントありますでしょうか。

どうぞ。

○堀本座長代理

後学のために教えていただきたいのですけれども、森田先生が指摘された試験は、GLP下でやられた試験で、このやり方自体の背景みたいなものは、通常とちょっと違うように思うのですが、理由みたいなものが考えられますか。

○森田専門委員

多分ガイドライン自身が1988年で、言ってみれば、小核試験は多分なかったと思うのです。OECDガイドラインは、1997年とこの間、改訂版が出たのは覚えていて、その前の段階というのは、はっきり覚えていないのですけれども、まだ洗練された状況ではなかったもので、一般的なこの分野のコミュニティーの中では、使われていたのだと思います。

○堀本座長代理

ありがとうございます。

○浅野座長

ほか、コメント等よろしいでしょうか。

そうしましたら、その他の試験の御説明をお願いします。

○山本専門職

64ページをお願いいたします。14. その他の試験でございます。

(1) ChE活性阻害試験(ラット)①でございますが、雄を用いて単回強制経口投与で赤血球コリンエステラーゼ活性阻害を測定したという試験でございます。

こちらにつきましては、赤血球コリンエステラーゼ活性については、投与前値との比較が実施されておりまして、15行目からありますが、本試験で49 mg/kg以上投与群で、赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害20%以上が認められたというものでございました。

脳につきましては、291 mg/kg体重以上で、阻害が認められております。

21行目からChE活性阻害試験(ラット)②でございます。こちらは雌のラットを用いて、単回強制経口投与が実施され、脳及び赤血球コリンエステラーゼ活性が測定されております。

結果といたしまして、脳及び赤血球コリンエステラーゼ活性は、いずれも120 mg/kg体重以上投与群において、20%以上の阻害が認められましたが、投与14日後には、ほぼ回復したものでございました。

(1)の試験につきましては、先ほど申し上げましたが、対照群がなく、投与前値との比較で実施されて、赤血球コリンエステラーゼ活性について、比較がされておりますので、こちらの試験の扱いについても、あわせて御検討いただければと思っております。

その他の試験については、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

どうもありがとうございました。

今、事務局より御指摘いただきましたように(1)の試験は、対照群がなく、それぞれ前値と比較しているという試験です。

(2)は同じような試験で、GLPで行われているということで、この結果の解釈について、赤池先生、いかがですか。

○赤池専門委員

基本的には、データとしてそんなに差がないと思います。ただ、もちろんどちらが信頼できるかと言えば(2)のほうがきちっと信頼はできますけれども、(1)は対照群がないということですので、そういう意味では(1)は参考とするか、削除するか、そういった取扱いをしてもいいと思います。

○浅野座長

今、赤池先生から、参考資料とするか、削除するかということで、削除しても、(2)の試験があるから大丈夫ということですね。

この点は、いかがですか。少なくともこのまま残すのではなくて、参考資料とするか、削除するかにしたいと思うのですけれども、ほかの先生方、何か御意見はありますでしょうか。

これはいずれもADIにはかかわってこない、ADIの設定の根拠の中の説明にもかかわっ

てこない、そういう試験です。そうすると、しっかり試験が行われている（２）の試験だけ残せば、十分のような気がするのですが、いかがでしょうか。よろしいですか。

それでは、そういう形で（２）を残します。

どうぞ。

○赤池専門委員

（１）のほうは、*in vitro*の試験も行っているのです。（２）は*in vitro*の試験はないのですけれども、*in vitro*がなくなってもよければ削除でよろしいかと思いますが、その辺はどうでしょうか。*in vitro*だけ残すわけにはいかないですね。今までコリンエステラーゼ阻害剤の試験の場合、*in vitro*の試験がないものも結構あったと思いますので、本質的にはなくてもいいかと思います。

○浅野座長

あったほうがいいですか。

○赤池専門委員

（２）があれば、少なくとも*in vivo*の状況というのは確認できますので、先ほど言いましたように、*in vitro*の試験が絶対に必要だということはないと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかの先生方からの御意見はいかがですか。何かないですか。

*in vitro*に関しては、LC<sub>50</sub>とか、そんなものが求められるということですね。

○赤池専門委員

そうですね。

○浅野座長

実際に何かと比較するというのも、この評価書の中ではないと思います。そういったことからして除きたいと、個人的には思うのですけれども、いかがでしょうか。よろしいですか。

○赤池専門委員

除いて差し支えないと思います。

○浅野座長

それでは（２）の試験を残して、その他の試験としたいと思います。よろしくお願ひします。

ほかに、この辺に関しまして、コメント等がありますでしょうか。

それでは、最後、食品健康影響評価のところをお願いします。

○山本専門職

66ページ、Ⅲ．食品健康影響評価でございます。

4行目から動物体内運命試験の結果、11行目から植物体内運命試験の結果について、記載をしております。

清家先生からのコメントにつきましては、植物体内運命試験のところに、10%TRRを超える代謝物についての記載を追記することということで、先ほど追記させていただいた部分でございます。

15行目から、作物残留の結果を記載してございます。

18行目から、毒性についてですけれども、プロチオホス投与による影響は、主に脳及び赤血球コリンエステラーゼ活性阻害、神経系（振戦等）並びに体重（増加抑制）に認められたと記載をしております。また、遺伝毒性は認められなかったとしております。

21行目から、マウスを用いた発がん性試験の記載をしております。浅野先生から、要ディスカッションとのコメントをいただいておりますが、こちらについては、試験を削除するという御判断をいただきましたので、削除させていただき、発がん性は認められなかったということになります。

25行目から、繁殖試験の結果でございますが、出生率の低下につきまして、認められないということでございますので、こちらも削除させていただきます。

28行目、発生毒性試験において、母動物に毒性が認められる用量で、胎児に認められた所見について記載がございまして、こちらにつきまして、中塚先生から、所見の修正をいただいております。修正しておりますので、御確認いただければと思います。

67ページ、2行目から、暴露評価対象物質についてでございます。植物体内運命試験で、可食部において、10%TRRを超える代謝物として、C及びEが認められておりますが、いずれもラットにおいて検出されることから、農産物中の暴露評価対象物質をプロチオホス（親化合物のみ）と設定する案としております。

ADIにつきまして、7行目から記載してございます。各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はイヌの試験がございましたが、そのほかのイヌの1年の試験が2試験、2年の試験がございまして、用量設定の違いがございましたので、イヌにおける無毒性量を2.39とするという案にしております。

また、マウスでは、18か月間発がん性試験について、削除いただきましたので、その記載について、削除させていただきます。2年間の慢性毒性/発がん性併合試験で、無毒性量0.50というものが得られております。

ラットにおきましては、6か月の慢性毒性試験で0.24という無毒性量、3世代繁殖試験で0.193という無毒性量が得られております。2年の試験では、無毒性量が0.27というものが得られておりました。これらは、用量設定の差ということで、ラットにおける無毒性量を0.27としてはどうかということで、案を作成しておりました。

25行目から追記した部分でございますけれども、先ほどウサギの発生毒性試験で、母動物でコリンエステラーゼ活性を測定した試験について、総合評価をしていただきました。その試験で無毒性量が得られておりませんので、その試験について、記載をしております。無毒性量が得られなかったが、最小毒性量が10 mg/kg体重/日でございまして、現在、ラットにおける無毒性量0.27を根拠として、ADIを設定するという案にしております。

れで安全性が確保できると判断したという記載にありますが、どのような記載がよろしいか、御検討いただければと思います。

また、ADIの設定根拠の試験をどの試験にするかということなのですが、本剤は、有機リン剤でコリンエステラーゼ活性阻害が認められているということで、今の案では、長期の試験の無毒性量をとるような案を作成させていただいておりますが、ほかの短い試験で、より低い無毒性量が得られているような動物種もございまして、どの試験を根拠としてADIを設定するのがよろしいか、御検討いただければと思います。

ARfDにつきましては、34行目から記載してございます。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最小値といたしまして、ラットを用いた急性毒性試験で1 mg/kg体重が得られておりますが、この試験における最小毒性量は10 mg/kg体重でございました。また、鋭敏な指標と考えられるコリンエステラーゼ活性阻害について、ラットを用いた急性神経毒性試験において、無毒性量5 mg/kg体重が得られていることから、こちらをARfDの設定根拠とするという案で、評価書案を作成しております。

こちらについて、中塚先生から1つコメントをいただいております。ウサギの発生毒性試験のコリンエステラーゼ活性を測定した試験でございまして、こちらは、10 mg/kg体重/日投与群で、単回経口投与の翌日に赤血球コリンエステラーゼ活性が認められ、無毒性量が求められていないということをお指摘いただいております。

堀本先生から、10 mg/kg体重/日投与群では、翌日には有意な低下がみられていないので、ARfDの根拠にする必要はないと考えますとコメントをいただいております。

事務局よりというところで記載しておりますが、確認いたしましたところ、100 mg/kg体重/日投与群で、初回投与の翌日で、20%以上の阻害が認められており、30及び10 mg/kg体重/日では、妊娠14日以降に20%以上の阻害だと思ひまして、本試験の単回投与により生じる可能性がある用量として、100 mg/kg体重/日ではないかと思ったのですけれども、御確認いただければと思います。

また、100 mg/kg体重/日というところが、単回投与により生ずる可能性がある最小毒性量ということでございましたら、ARfDの表に追記するのがよろしいかも、御検討いただければと思っております。

表につきまして、75ページの表44としてまとめておりました、先ほど御説明させていただきました、急性毒性試験等を含めまして、記載しておりますが、コリンエステラーゼ活性が最も鋭敏な指標ということもございまして、どのようなまとめ方にするのがよろしいかも、あわせて御検討いただければと思います。

食品健康影響評価については、以上でございます。よろしくお願ひいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

それでは、最初に戻っていただいて、66ページです。

12行目の部分は、清家先生から修文いただいたもので、これはオーケーだと思います。

21行目のマウスの発がん性試験は、non-GLPのところ、削除でよろしいかと思います。

25行目も先ほどディスカッションした部分ですので、結果として、認められなかったという結論になりましたので、これも削除してよろしいかと思います。

28行目からの部分は、中塚先生に修文いただいております。先生、このような直し方でよろしいですか。

○中塚専門委員

堀本先生です。

○浅野座長

ごめんなさい、堀本先生ですね。いかがですか。

○堀本座長代理

いいと思います。

○浅野座長

次は67ページで、25行目、ウサギを用いた発生毒性試験のところは、堀本先生にまとめていただきました。

問題となるのは、急性毒性試験の1 mgです。ラットの急性毒性試験のところ、先ほどの75ページの一覧表を見ていただいても、ARfDの設定根拠のところなのですけれども、この剤の特徴としては、コリンエステラーゼ活性阻害というのが、重要な所見になっていますが、無関心という症状が1 mgでは出ていなくて、10 mgで出ているわけです。その後、赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害のところの無毒性量として、急性神経毒性試験5 mg、結局、NOAELが5 mgということになっていますので、投与量の幅を考えて5 mgということになっています。表44のまとめ方につきましても、これでいいのかどうかという点、この部分につきまして、御意見をいただきたいと思うのですけれども、このような急性毒性試験の所見を入れるかどうかということです。これはいかがでしょうか。これはどなたからでも構いませんので、お願いいたします。

赤池先生、お願いします。

○赤池専門委員

ストーリーとしては、こうするより、仕方がないと思います。まず上の急性毒性試験で、10 mg/kgで、無関心、運動低下及び立毛ということで、毒性と判断されて、データが出ておりますので、最低用量でこういうものを出されると、判断が難しいところはありますけれども、記載はせざるを得ないだろうと思います。少なくとも省く根拠はないと考えます。

下の急性神経毒性で、50 mg/kgから、赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害（20%以上）が有意であった。これはしっかりとしたデータとして採用できて、ですから、5 mgが無毒性量ということです。こちらは、このとおりで結構だろうと思います。

そういうことで、同じラット同士の急性投与の実験ですので、先ほど説明されていたとおり、用量設定の問題があるということと、データとしての客観性・信頼性という点では、感受性の点も含めて、赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害のほうが、よりしっかりとし

たという言い方がいいのかどうかわかりませんが、信頼できるデータだと思います。そういう意味で、間に5 mgのデータが入っているということですので、これを無毒性量として、ちょうど1と10の間に5が入るということで、採用することに賛成いたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

単回で認められた所見というのは、表44にありますように、いつも載せていると思いますので、今の赤池先生の御意見というのは、個人的には賛成なのですが、ほかの先生方は、いかがでしょうか。御意見のある人はいますでしょうか。

どうぞ。

○吉田委員

今、赤池先生がおっしゃったように、急性毒性試験では、コリンエステラーゼを測っていません。なので、そのことも記載して、5というのが、1と10の間にあるという、赤池先生の御説明のところをもう少し丁寧に書くことによって、5というのは、より信頼度の高いエンドポイントであるということ、記載されたほうがよいのではないのでしょうか。立毛というのは、どういう影響かわかりませんが、赤池先生は、20%はコンサバティブですとおっしゃいますけれども、そこで線を引くということの値が得られているわけですから、35～36行目にワンフレーズ入れることによって、よりコンプリートなものにするということです。

○赤池専門委員

確かに吉田先生が御指摘のように、上の急性毒性試験は、コリンエステラーゼ活性が測定されていないわけです。ですから、本文中に入れるのか、脚注に入れるのかは別にして、そこも追記したほうがわかりやすいかもしれないです。

○浅野座長

ありがとうございます。

表中というのは、75ページの表に入れるということですね。文章の中に加えるほうが、すっきりとするような気がします。

○横山課長補佐

文章に加えるとしましたら、67ページの35行目、無毒性量のうち最小値は1 mgで、この試験における最小毒性量は10 mgであった。この試験では、コリンエステラーゼ活性が測定されていないが、急性神経毒性試験でコリンエステラーゼ活性阻害に対する無毒性量が得られているのでということで、書いてみます。

○赤池専門委員

今の提案に賛成します。それでかなりわかりやすくなったように思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

ARfDの設定に関しましては、これでよろしいかと思うのですが、ADIのほうは、

いかがでしょうか。ADIも無毒性量がとれないところがあって、用量設定の影響から、長期の試験に関する無毒性量ということで、マージンをとっているような感じの文章になっているのですけれども、これは先ほど赤池先生にも質問した、長期というところでのコリンエステラーゼ阻害ということです。それについて御意見を伺ったのですけれども、今までのまとめ方に関しましても、コリンエステラーゼ阻害剤、本剤はこれが一番鋭敏の所見ですけれども、より長期になればなるほど影響が出やすいというものでもないのでしょうか。その辺をお願いします。

○赤池専門委員

体内動態との関係もありますので、一概にどうということは言えませんが、普通は、初回からずっとみられていて、用量にもよりますが、中程度、あるいはもう少し低い用量ですと、それほど大きな変動はないのではないかと思います。これは不可逆的なコリンエステラーゼの阻害薬ですから、最後に蓄積のようなものが起こる可能性はあると思います。

○浅野座長

例えば67ページは、最初に出てくるのは10行目です。「より長期の」というのは、あっても、なくても、今のところ指標がコリンエステラーゼ阻害ですので、2年間の毒性試験において、用量設定の問題だけで、話を進めればよいと思います。通常の試験ですと、蓄積して行って、いろんな所見が出てきます。その毒性所見で、NOAELが規定されるところがあるのですけれども、この剤の場合、ほとんどがコリンエステラーゼ阻害ということで、最小毒性量が出てきているので、各試験で行った用量設定の中での話ということで、「より長期の」は除いてもいいと考えました。

○赤池専門委員

御質問の趣旨がやっとなつかめました。申しわけありません。確かにおっしゃったとおりです。「より長期の」という言葉は、不要だと考えます。要するに用量設定の問題で、1年ではこうだったけれども、2年のときはこうだった。ちょうど間に入るからということで、こちらを採用するという論旨で結構だと思います。

○浅野座長

ほかの先生、いかがでしょうか。そういった形でよろしいですか。

今、赤池先生に確認させていただいて、スッキリしたのですけれども、長期になれば、だんだん上がってくるという所見ではないと思いますので、用量設定の問題で、しっかりと切り切るという形がいいと思います。「より長期の」は除いていただいて、この文章でよろしいかと思うのですが、ほかの先生方は、よろしいですか。ありがとうございます。

そうしたら、最後のところです。中塚先生、堀本先生に御意見いただいたところは、事務局の回答でよろしいですか。

○中塚専門委員

これは間違えで、先の話なのですけれども、個人的には、コリンエステラーゼ阻害とい

うのは酵素阻害なので、ぼんと出るものだと思っていたので、単回で出るという意識があったので、数値を見るとときに血漿のデータを見たような感じがします。これも先生がおっしゃられるように、有意差は全くないし、有意差どころか20%の阻害もないので、私のコメントは無視してください。間違えです。血漿です。

○浅野座長

よろしいでしょうか。ほかにございますか。どうぞ。

○中塚専門委員

ウサギの100 mgは、対象になるわけですね。そうすると、75ページの表にウサギは入れていただけるのですね。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

今、堀本先生に御指摘いただいたのですけれども、67ページの20行目、21行目、3世代繁殖試験における無毒性量は0.193ということです。これが少ない値だということです。いいと思います。

○堀本座長代理

いいのですか。

○浅野座長

よくないですか。何か変ですか。

○横山課長補佐

今、御指摘の点は、70ページで御覧いただくとわかりやすいかと思うのですけれども、系によって若干無毒性量が違いまして、今、御指摘の3世代の試験は、P雄で無毒性量が0.193、毒性が出ている用量が2.03。その上の2年間の試験ですと、雄で無毒性量が0.27、その上が2.67で影響が出ている。6か月の試験は、全血ですけれども、0.24が無毒性量で2.46が毒性量ということで、事務局が最初につくったより長期の試験を採用すればいいと思ったというのは、適切ではないけれども、用量設定の差で定義できるのであれば、それで御議論いただいていたかと思うのですが、無毒性量の中でも、0.193とか、小さい値が出ていますので、事務局提案の0.27を根拠にしてよいかどうかというところを、念のため、確認したらどうかというのが、堀本先生の御指摘ですね。

○堀本座長代理

3世代試験ではなくて、非GLPで、なおかつ、6か月の慢性毒性も、2年のものもGLPなのです。結局、濃度がどちらも5 ppmというところで、検体量の換算の差が0.24とか、0.27という形で出てきているのではないかと思います。どの値を採用するのか。クオリティーの面からいけば、3世代の試験というのは、非GLPなので、GLPのほうを優先させるということを考えれば、6か月か、2年ということになって、恐らくほとんど同じなのでしようけれども、算出した値が0.24とか0.27、変わった、違ったというだけだと思います。

○浅野座長

3世代は残っているのですか。

○堀本座長代理

残ります。

○吉田委員

3世代の試験は、検体摂取量とか、いわゆるGLP基準で測っているのですか。

○堀本座長代理

3世代のものは、非GLP試験なので、GLP基準で測っているかと言われたら、非GLPなのでとしか、答えられないと思います。

○吉田委員

そうしたら、検体摂取量についても、GLPの場合は、非常に厳しい基準で測っていますからという、試験の信頼性が重要だと思います。単位が違ったりすれば、違うのでしょうけれども、大体同じようなところに、赤血球の抑制がみられます。

○中塚専門委員

折衷案ですけれども、2世代繁殖はGLPでやられていて、繁殖試験としては成立しているわけです。3世代は参考資料として載せるけれども、無毒性量は評価しないほうがいいと思います。

○吉田委員

すみません。戻ってしまって恐縮なのですが、妊娠率が低いように思うのですが、この繁殖試験は、そういうことはないのですか。

○中塚専門委員

妊娠率ですか。

○吉田委員

繁殖試験です。抄録の377ページというのは、この試験ですか。私、プロではないのですが、妊娠率は試験のクオリティーで重要だと、よく繁殖毒性の先生がおっしゃるので、私の解釈が間違っていたらおっしゃってください。親動物の真ん中あたりに、妊娠率A、B、Cとあるのですけれども、BとCはとても低い、半分ぐらいというのは、どういうことでしょうか。

○中塚専門委員

375ページですか。

○吉田委員

377ページです。

○中塚専門委員

妊娠率A、B、Cがありますね。

○吉田委員

BとCというのは、別に関係ないのですか。これは単に値だけですか。

○中塚専門委員

試験系で、同じ世代でもnが違うので、数字がこれだけばらつくと捉えるか、nが違うということていくかというのが1つです。これは3世代のほうですか、2世代ですか。

○吉田委員

3世代です。

○中塚専門委員

それもLong-Evansですね。そういう点も含めて、ちょっと信頼できない感じもします。

○浅野座長

67ページの20行目からの3世代繁殖試験を生かすとしても、最小毒性量が2.03で、無毒性量が0.193です。その後の2年間の発がん性試験で、無毒性量0.27がとれているのであれば、このままいっても、文章としておかしくないのではないですか。3世代というのは、データとして信頼度が若干劣るとしても、一応評価ができています。無毒性量というのは、とれています。最小毒性量もわかっています。この間の割合というのが10倍以上あるので、その間でさらに0.27という無毒性量がとれているので、これでいきますという内容で、文章は問題ないと思っていたのですけれども、いかがでしょうか。

○堀本座長代理

ここの部分は、いいと思います。あえて参考資料にする必要もないと思っています。逆に参考資料にする理由が難しいので、それはいいと思います。ただ、6か月にするのか発がん性の値をとるのか。長期のところの根拠ではないわけです。

○浅野座長

長期は関係なく、用量の設定の割合で見ると、0.27という無毒性量がとれているわけですね。0.193という無毒性量がとれているわけですね。より高い無毒性量0.27をとるということで、文章は問題があるとは思っていないのですけれども、いかがですか。高いほうをとるとのことです。

○堀本座長代理

高いほうをとるとのことですね。

○浅野座長

はい。毒性が出ていない、一番高い用量をとっているわけですね。いいのではないかと思います。

事務局は、いかがでしょうか。問題ないと思います。

○横山課長補佐

事務局は、問題だと思っているわけではありません。

○浅野座長

いいということですね。

○横山課長補佐

念のため、大きいほうでとっていいか、御確認いただければということですね。

○浅野座長

大きいほうでとっていいと思います。

よろしいでしょうか。どうぞ。

○赤池専門委員

そういう意味では、上にあわせて、ここも「より長期の」というフレーズは、とったらどうでしょうか。

○浅野座長

「より長期の」は、全部とるという考えでいきます。

○横山課長補佐

全部とって「用量設定の差」に書き直しをします。

○浅野座長

「より長期の」を全部外して、剤の毒性の特徴上、用量設定で考えていきたいと思っています。

ほかはよろしいですか。大丈夫でしょうか。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

ありがとうございました。

ADIとARfDは、事務局案でよろしいと思いますので、本日の審議を踏まえまして、プロチオホスの一日摂取許容量（ADI）につきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験①の無毒性量である0.27 mg/kg体重/日を安全係数100で除した、0.0027 mg/kg体重/日、また、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の無毒性量である5 mg/kg体重を安全係数100で除した、0.05 mg/kg体重としたいと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございました。

そうしましたら、幾つか修正する部分がありますので、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

それでは、修正したものを、もう一度、先生方にメールでお送りさせていただいて、御確認をお願いできればと思います。よろしく願いいたします。

○吉田専門委員

プロピルチオか、チオプロピルかというところですがけれども、私の手元のコンピューターで調べたところ、IUPACの命名法だと、プロピルチオのようです。チオプロピルと言う場合もあるのですがけれども、プロピルチオ、事務局案のほうがいいと思いますので、それをお願いします。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしたら、プロピルチオで、事務局案どおりで進めていきたいと思います。よろしく  
お願いします。

○横山課長補佐

そうしましたら、日程です。本部会につきましては、次回、8月8日水曜日、幹事会に  
つきましては、8月までに3回ありまして、6月13日水曜日、7月12日木曜日、8月2日  
木曜日を予定しております。どうぞよろしくお願いたします。

以上です。

○浅野座長

ほかに何かございますでしょうか。

そうしたら、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