

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第79回会合議事録

1. 日時 平成31年1月28日（月） 13:59～15:43

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（トルクロホスメチル）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、篠原専門委員、清家専門委員、
豊田専門委員、中塚専門委員、福井専門委員、森田専門委員

(食品安全委員会)

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

(事務局)

川島事務局長、中山評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、
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 トルクロホスメチル農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

参考 「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書につ
いて

机上配布資料 トルクロホスメチル参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第79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9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（トルクロホスメチル）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、よろしくお願いたします。

事務局より資料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、トルクロホスメチル農薬評価書（案）、

資料3として、論点整理ペーパー、

参考資料としまして、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について、これは赤池先生からご提出いただいたものになります。

また、机上配布資料を1点、A3の紙になりますけれども、各試験におけるChE活性の阻害状況をまとめた資料になります。内容については後ほど御説明させていただきます。

資料につい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の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。

本日の議事について確認書を確認しましたところ、議事1の農薬（トルクロホスメチル）に関連して、平成15年10月2日委員会決定の2の1に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に赤池専門委員が該当しており、赤池専門委員から改めて参考資料のとおり確認書が提出されています。また、それ以外につきましては、本日の議事について同委員会決定に規定する事項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か。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

そうしますと、同委員会決定2の(5)では、2の(1)に該当する専門委員は調査審議等に参加させないということになっております。したがって、赤池専門委員はトルクロホスメチルの審議には御参加いただかないこととなりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、農薬(トルクロホスメチル)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、事務局より説明いただけますでしょうか。

○宮崎係長

資料2を御覧ください。農薬評価書(案)トルクロホスメチルです。

3ページをお願いいたします。これまでの経緯でございます。2012年に暫定基準見直しに関しまして、厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請があり、その後2018年11月に適用拡大に関して評価要請があったものです。

9ページをお願いいたします。本剤の概要です。2行目に用途が記載されておりまして、本剤は殺菌剤として使用されています。構造式は26行目に記載のとおりです。

28行目から開発の経緯です。本剤は、有機リン系化合物に属する殺菌剤で、細胞の運動機能や分裂制御機構に影響を与えて殺菌効果を示すと考えられています。国内では1984年に初回農薬登録されており、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されています。今回、こまつなの適用拡大申請がなされています。

11ページをお願いいたします。1行目以降、安全性に係る試験の概要です。

10行目から動物体内運命試験が記載されています。

平塚先生から特段コメント等ありませんとのコメントをいただいています。また、農薬抄録のM17及びM13の構造式が誤っている旨、御指摘をいただいております。

11行目からラット①の試験です。

18行目から吸収についてです。吸収率は、雄で85.7～89.0%、雌で88.1～91.2%と算出されています。

23行目から、分布についてです。結果は表1に記載のとおりです。ほぼ全ての臓器及び組織に分布したという結果となっています。

12ページ、3行目から代謝についてです。結果は表2に示されているとおりでございます。主な代謝物として、尿中でM8、M9及びM11、糞中でM7及びM17が認められています。

13ページ、6行目から排泄についてです。結果は表3に記載のとおりです。単回及び反復投与のいずれの群においても排泄は速やかであったという結果となっています。

表中の二重下線部分の値につきまして、篠原先生より、抄録の数値と異なっている旨のコメントをいただいています。御指摘の値につきまして、投与後2日までの累積値は抄録

と報告書で一部異なっておりまして、報告書の数値を用いました。

14ページ、3行目からラット②の試験です。

4行目から吸収についてです。吸収率は少なくとも、雄で55.8%、雌で73.2%と算出されています。

10行目から分布についてです。結果は表4に記載のとおりです。ほぼ全ての臓器及び組織に分布し、特に腎臓及び肝臓で高かったという結果となっています。

15ページ、1行目から代謝についてです。結果は表5及び表6に記載のとおりです。主な代謝物は、胆汁中でM8のグルクロン酸抱合体及びM15のグルクロン酸抱合体。血液中には、M6、M7及びM15。肝臓及び腎臓中では、M6、M7、M8及びM15が認められています。

表6の代謝物につきまして、篠原先生に御修正をいただいています。ありがとうございます。

16ページ、6行目から排泄についてです。投与後48時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は、雄でそれぞれ46.7%TAR、42.3%TAR及び5.8%TAR、雌でそれぞれ59.4%TAR、23.7%TAR及び11.7%TARであったという結果です。

15行目からラット及びマウスの試験です。

16行目から吸収についてです。吸収率は、ラットで65.8～70.1%、マウスで82.1～84.2%と算出されています。

22行目から分布についてです。放射能濃度は、体毛、胃、腸、肝臓及び腎臓で高かったという結果となっています。

17ページ、13行目から代謝についてです。結果は表7に記載のとおりです。主な代謝物として、ラット尿中でM6、M13、M15及びM17、糞中でM15及びM17。マウスの尿中でM6、M13、M15、M17及びM17のグリシン抱合体、糞中でM2及びM17が認められています。

18ページ、4行目から排泄についてです。結果は表8に記載のとおりです。主に尿中に排泄されたという結果です。

16行目からヤギの試験です。代謝物としてM17が10%TRRを超えて認められています。

19ページ、3行目の波線部分につきまして、篠原先生より値の誤りを御指摘いただき修正しております。また、7行目について御修文をいただいています。ありがとうございます。

19ページ、16行目からニワトリの試験です。

代謝物としてM17が10%TRRを超えて認められています。

動物体内運命試験について、以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、11ページに戻ります。

全体を通しまして、平塚先生からは特にコメントはありませんということですので、

構造式の誤りの修正をお願いされています。

13ページ目の表3の中で、篠原先生から数値の誤りを正していただいています。同様に、16ページ、記載の誤りを訂正していただいています。それから、19ページにも篠原先生から修文をいただいています。

篠原先生、全体を通しまして、この修文に関しては大丈夫でしょうか。

○篠原専門委員

数値だけの問題だったので、ございません。

○浅野座長

動物体内運命試験に関しまして、平塚先生、篠原先生、追加のコメント等がありますか。

○平塚座長代理

私は特にありません。

○浅野座長

ほかの先生方から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、次の項目の説明をお願いいたします。

○宮崎係長

20ページの10行目から植物体内運命試験です。

11行目からてんさいの試験です。主な代謝物として葉面処理区の葉でM2、M5、M11及びM15が10%TRRを超えて認められています。

21ページ、15行目からレタスの試験です。主な代謝物として、M1の糖抱合体及びM15の糖抱合体が10%TRRを超えて認められています。

31行目からばれいしょ①の試験です。主な代謝物として、塊茎でM8が、茎葉でM17が10%TRRを超えて認められています。

22ページ、11行目からばれいしょ②の試験です。結果は表11に記載のとおりです。主な代謝物として、塊茎及び茎葉でM8及びM9が10%TRRを超えて認められています。

23ページ、表11の一番下の段のM1の値について、清家先生より御修正をいただいております。ありがとうございます。

23ページの2行目からわた及びらっかせいの試験です。結果は表12に記載のとおりです。主な代謝物として、らっかせいの茎でM6が10%TRRを超えて認められています。

24ページ、6行目から植物における主要代謝経路について記載をしています。

24ページ、11行目から土壌中運命試験です。

12行目から好氣的土壌中運命試験①です。主要分解物としてM15が認められたという結果です。

25ページ、9行目から好氣的土壌中運命試験②でございます。主要分解物として、M7及びM15が認められたという結果です。

27行目、土壌表面光分解試験です。こちらは主要分解物としてM4、M11、M15が認められたという結果です。

26ページ、10行目から土壌吸脱着試験です。吸着係数及び脱着係数は記載のとおりでございます。

26ページ、18ページから水中運命試験です。

19行目から加水分解試験です。分解物としてM4、M7、M15が認められたという結果です。

34行目から蒸留水、アセトン水及び自然水を用いた水中光分解試験です。結果は表13に記載のとおりです。

27ページ、24行目から緩衝液を用いた水中光分解試験です。主要分解物としてM7が認められたという結果となっています。

28ページ、6行目から土壌残留試験です。結果は表14に記載のとおりです。

16行目から作物残留試験です。穀類、野菜等を用いてトルクロホスメチルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されています。結果は、トルクロホスメチルの最大残留値は散布7日後に収穫したこまつなで認められています。

植物体内運命試験等につきまして、事務局からは以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございました。

20ページに戻りますけれども、植物体内運命試験の項目に関しまして、表11の23ページの数値を清家先生に修正していただいています。

そのほかに関しましては特にコメントをいただいているみたいなのですが、全体を通して、清家先生、いかがでしょうか。

○清家専門委員

部会のうちに言うことを言っておこうと思って、その視点で見たのですが、特に問題となるような記載はなかったもので、修正は記載整備1点のみとなりました。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございました。

植物体内運命試験に関しまして、ほかの先生方からも何かコメントはありますか。よろしいですか。

そうしましたら、毒性のところへ進めてください。

○宮崎係長

28ページ、24行目から一般薬理試験です。ラット、マウス、モルモット及びウサギを用いた試験が行われておりまして、結果は表15に記載のとおりです。

31ページ、表の一番下につきまして、森田先生から誤字を御修正いただいております。申しわけございません。

32ページに事務局よりボックスを設けております。マウスの一般症状について、500 mg/kg体重で認められた変化は、片性の5匹で5匹中1例での変化であったことから、

ARfDのエンドポイントとしませんでしたという点について、全ての先生から御同意をいただいています。

32ページ、2行目から急性毒性試験です。結果は表16に記載のとおりです。表の「観察された症状」につきまして再度報告書を見直しまして、一部見え消しで修正をさせていただいております。LD₅₀は、ラットの雌雄で約5,000 mg/kg体重、マウスで、雄が3,500 mg/kg体重、雌で3,600 mg/kg体重と算出されています。また、代謝物及び原体混在物を用いた急性経口毒性試験が実施されておりまして、結果は34ページの表17に記載のとおりです。

34ページ、4行目からニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験です。

35ページにボックスを設けております。浅野先生から、二重下線部分の血漿ChE活性の所見について、用量は高いですがARfDのエンドポイントになりませんかとのコメントをいただいています。【事務局より】に記載しておりますが、血漿ChEの結果のためARfDのエンドポイントとはしませんでした。

35ページ、6行目から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験について記載されています。

急性毒性試験等につきまして、以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

31ページの表の「末梢神経」の字が「抹消」となっていますので、森田先生から修正をいただいております。

29ページのマウスの一般症状の試験に関しまして、500 mg/kg体重で、片性5匹の中で1例の変化であったことからARfDのエンドポイントとしなかったということに関しまして、毒性の先生方からは同意しますという話をいただいています。

豊田先生、これでよろしいですか。

○豊田専門委員

それで問題ないと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

32ページから33ページにかけてですけれども、表16の記載整備を事務局にさせていただいて、33ページの欄外の1行目「全身暴露」のところに「(ダスト)」という言葉が森田先生に入れていただいています。

この部分は大丈夫ですか。何か追加でありますか。

○森田専門委員

ありません。これで結構です。

○浅野座長

34ページも抄録に記載されている所見で整理されているというように判断して、34ページの4行目、急性遅発性神経毒性試験、ニワトリの件ですけれども、これは確認の意味で

ARfDのエンドポイントということを記載しましたが、血漿ChEということ、それから、鳥の試験という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によろしいかと思えます。

そのほか、この急性毒性試験のところコメント等がありますか。大丈夫ですか。

○豊田専門委員

血漿ChE活性の結果は通常書いていましたか。もし毒性と判断しない所見であれば、なくてもいいのかなと思ったのですけれども、今までどうされていたのでしょうか。

○浅野座長

事務局、いかがですか。34ページの下のほうの記載ですよ。

○横山課長補佐

一般毒性の試験でしたら書かないのですけれども、急性遅発性神経毒性試験だったので記載してしまいました。いずれにしても毒性と判断されないということですので、削除してもよろしければ削除いたします。

○浅野座長

34ページの文章ですと結果が書いてあるだけですので、この判断がしっかりできていないということになります。先ほど豊田先生からありましたように、削ってもいいのかなと思えますけれども、いかがでしょうか。よろしいですか。

では、削除をお願いいたします。そのほか急性毒性試験に関しましてコメント等がありますか。大丈夫ですか。

そうしましたら、亜急性毒性試験のところの説明をお願いします。

○宮崎係長

35ページ、17行目から亜急性毒性試験です。

その上に事務局よりボックスを設けております。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、混餌投与で同時期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はしませんでしたという点につきまして、全ての先生から御同意をいただいています。

18行目からラットを用いた5週間亜急性毒性試験です。結果は表19に示されているとおりです。

36ページ、15行目からラットを用いた13週間亜急性毒性試験です。結果は表21に記載されているとおりです。

37ページ、10行目からラットを用いた6か月間亜急性毒性試験です。結果は表23に示されているとおりです。

38ページ、6行目に事務局よりボックスを設けております。雄の10,000 ppm投与群及び雌の1,000 ppm以上投与群において、腎絶対及び比重量増加が認められていますが、雌では用量相関性が明確でなく、雌雄とも尿検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査では関連したパラメーターの変化がなかったことから、検体投与の影響とはしませんでした

という点につきまして、全ての先生から御同意をいただいています。

8行目から、マウスを用いた9か月間亜急性毒性試験です。結果は表25に示されているとおりです。

39ページの4行目に事務局よりボックスを設けています。本試験は抄録に掲載されていませんが、提出された報告書を参照して記載しています。雌の3,000 ppm投与群の投与2週以降に赤血球ChE活性阻害が認められており、ほかに適切なエンドポイントがないことからARfDのエンドポイントとする案としていますが、投与2週で確認された所見であることから扱いについて御検討くださいという点につきまして、藤本先生からは、単回投与で赤血球ChE活性阻害が見られるであろうと予想されますが、このデータからこの用量でどの程度かを判断するのは難しいと考えますとの御意見を、浅野先生からはChE活性の測定が2週以降であることから初回投与の影響を判断するのは困難と考えますとの御意見を、豊田先生からは単回投与でのChE活性への影響を測定した試験が実施されていないようです。混餌かつ2週後の結果ではあるものの採用せざるを得ないように思いますがいかがでしょうか。用量設定の間隔が大きいため、実際の無毒性量はもっと高いかもしれないのですが、限られたデータの中では感受性はラットよりマウスのほうが高いように見えますとの御意見をいただいています。なお、各試験のChE活性の影響の比較表を机上配布資料1としてお配りしています。

机上配布資料1の1ページ目に誤記載がございまして、下から2つ目の「28/30か月間慢性毒性/発がん性併合試験」のところですが、雄、雌それぞれ「1週」から始まっておりますが、測定は1週からしておりましたので、「1」は不要でございました。失礼いたしました。

○横山課長補佐

少し補足いたしますと、ラットでは、今、御説明した長期の試験ですと投与1週のデータ、また、亜急性などで2週で測っているデータなどありますが、非常に高用量で僅かな増加抑制が認められているのみという結果でございます。一方、マウスのほうですけれども、2ページ目に結果がありまして、2週で測定されているのが、今、御説明した9か月間亜急性毒性試験、また4週間の免疫毒性試験でも測定はされていますが、この試験では4,500 ppmでも活性阻害が認められていないという結果もございまして、これらの結果を御覧いただきながら御検討いただければと思っております。よろしく願いいたします。

○宮崎係長

39ページ、6行目からイヌを用いた6か月間亜急性毒性試験です。本試験においては、赤血球及び脳ChE活性が測定されております。結果につきましては表27に記載されておりますが、赤血球及び脳ChE活性に対する影響は認められなかったという結果になっています。

本試験においては2,000 ppm投与群の雌雄でRBC及びHb減少等が認められたので、無毒性量は雌雄ともに600 ppm、雄23.5 mg/kg体重/日、雌20.8 mg/kg体重/日であると考えら

れたという記載としております。

表27の脚注につきまして豊田先生から御修正をいただいております。

40ページ、13行目からラットを用いた13週間亜急性毒性試験です。本試験において赤血球及び脳ChE活性が測定されております。結果といたしまして、神経病理組織学的検査において検体投与による影響は認められなかったという結果となっております。10,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、本試験における無毒性量は雌雄とも1,800 ppm、雄122 mg/kg体重/日、雌136 mg/kg体重/日であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかったという記載としております。

亜急性毒性試験について、事務局から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。

37ページのラットの6か月亜急性毒性試験のところですか。この部分で表23にありますように、肝臓の変化は認められているのですが、腎臓の重量増加に関しまして対応する毒性所見がないということで検体投与の影響としなかったということに関しまして、毒性影響とは判断しないということに毒性の先生方は賛同されています。これはよろしいですか。

あと、豊田先生に38ページの表について伺いたかったのですけれども、3,000 ppmの雌が肝卵円形細胞増殖、オーバルセルの増殖と、特に上の肝胆管増生というのは毒性所見としてどうか、ちょっと御意見をいただきたいのですが、よろしいですか。

○豊田専門委員

胆管増生に関してですか。オーバルセルと別に捉えているというところですか。

○浅野座長

それぞれ別に。オーバルセルはいいですね。

○豊田専門委員

オーバルセルに関しては申請者のとった所見どおり毒性と判断してよいと思うのですけれども、胆管増生に関しては有意差がないということですか。それとも全く別の。

○浅野座長

毒性所見としてとるかどうかというところですか。

○豊田専門委員

私はこのままとっていいのではないのかなと思いました。

○浅野座長

わかりました。

腎臓に関しては、事務局どおりということでもよろしいですね。

○豊田専門委員

それでよろしいのではないのでしょうか。

○吉田（緑）委員

肝の胆管増生は雄だったらコモンの変化ですけれども、雌なのでとられたほうがいいの

かなと私も思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

ちょっと戻るのですけれども、37ページの表21で10,000 ppmの投与群の雌雄でGlobの増加というのがあるのですが、 α_2 -Glob、 β -Globをしっかりと分けるところの意義を、分けたほうがいいのかどうか、ちょっと御意見がありましたら教えていただけますか。これは申請者がそれぞれ測っていて、それぞれのGlobが上がっている、有意差を持っているということで記載されているということによろしいですか。大丈夫ですか。

○豊田専門委員

申請者が分けて測って統計もとっているので、Globとまとめても別に構わないと思いますが、このままでもよいのではないのでしょうか。

○浅野座長

以前にもこういう記載の仕方はあったのですよね。

では、このまま進めていきたいと思います。

次が、39ページ、マウスの9か月亜急性毒性試験の部分です。この剤は有機リン系の化合物、ChE活性阻害というのが特徴的に出てくるわけなのですけれども、毒性所見はそれほど強くない化合物だと考えられます。この部分でChE活性阻害を所見とするかどうかということです。2週後の結果ということであるのですけれども、その点につきまして、豊田先生、お願いします。

○豊田専門委員

悩ましいのですけれども、今までだったら混餌で2週後の結果は概ねとってこなかったように思うのですが、この剤についてはChE活性阻害があるということと、マウスのこの結果を見ても、一番感受性が高いエンドポイントになるのではないかと思いますので、本当なら単回投与でChE活性を測定した試験があって、そこでARfDを決めるのがベストだと思うのですけれども、残念ながらそういうデータがないようです。

そうしますと、ほかにエンドポイントが、もしこれをとらないとなると、薬理試験の500 mgのところはほぼカットオフ値になってしまうのです。この試験は非常に濃度の幅が広くて、ここまで低いことはないのではないかと想定できるのですけれども、ほかに参照できるデータがないという点でも、これをとらざるを得ないのかなという懸念があったということです。

○浅野座長

この部分に関して、ほかに御意見がある先生はいらっしゃいますか。

お願いします。

○吉田（緑）委員

事務局が作ってくれた表を見ますと、1週間目にラットで測っていて下がっていないというのが、少なくともその用量なら1週間は下がらないという捉え方もできるかもしれま

せん。

○浅野座長

そうなのですね。ラットは下がりにくくて、マウスでは全体的に数値が低いというのが出ています。豊田先生御指摘のとおり、種差がちょっとみられる。

実際、こういうのは吸収にも結構かかわってくるのですか。マウスのほうが吸収がかなり高いような気がしたのですけれども、そういう影響はChE活性阻害にもかかわってくるかと考えてよろしいですか。

平塚先生、御意見がありましたらお願いします。

○平塚座長代理

実際にAUCが高ければ、当然生体内濃度は高くなります。したがって吸収率が高いということと、代謝の速度ということ。それでマウスのほうが代謝の速度は速いのです。一概にその両者を考えたときにどうかというのはなかなか難しいところではあると私も思います。

○浅野座長

慎重にとる場合には、マウスの今回の所見、豊田先生のおっしゃるように単回でも可能性はないわけではないということにとるというのも一つの方法だと思います。

○豊田専門委員

ラットのデータを見ると、確かにそれほど低い用量で、単回投与で影響があるとは見えないのですけれども、マウスのほうが急性毒性のLD₅₀も発がん性試験でのNOAELについても共通して低いという傾向があるので、ちょっとそこが心配になったというか、懸念したところなのです。

ただ、この9か月の試験でも最高用量で出ているのは500を超えているような高い用量なので、実際がこれより低いとしても、あるいは400、そこまで下がらないという可能性はあるので、非常に悩んでいるところではあります。

○浅野座長

そうですね。

机上配布資料の別紙のマウスのほかの試験においての投与用量ですとか、投与期間を見ても、かなり弱いのです。蓄積していくと、どちらかという減っていくような形になっていきますし、2週間で20%下がる可能性はあるということは否定できないのです。

どうでしょうか。どちらもとれるかなと個人的には感じているのですけれども、測ったのが2週間ということもあるので、ここは事務局案どおりにエンドポイントとしないというのはいかがでしょうか。

○豊田専門委員

マウスでの2週の低下も、500を超える濃度で200というところで、25%ということですので、今までとってこなかった混餌の2週のデータを採用してまで無理に下げることはないのかなと考えて同意いたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

全体的な高用量での毒性の所見を見ても、ここで厳密にかなり低いところでARfDを設定する必要はないのではないかと考えますので、そういうことでよろしいですか。

○吉田（緑）委員

確かに本剤は、有機リンの殺虫剤ではなくて殺菌剤ということなのですが、毒性プロファイルから考えて、この剤に対して急性参照用量を設定すべき剤なのかどうか。神経症状が出てくるというのはかなりの抑制率と我々は今まで考えてきましたので、一つはARfDを設定すべきだけれども、今回は適切なエンドポイントはない。そういう場合はどうしても、コンサバなと言ったら変ですけれども、複数回ではあるけれども、設定すべきであるならば、そこにデータを、我々のガイダンスバリューを持っていく。その後、申請者からより適切なデータが出たときはもちろん見直しをするというのは、それを食べる消費者を守るという観点からはそういう考え方になる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。

森田先生、お願いします。

○森田専門委員

今のChE関係は先生方がおっしゃるとおりだと思うのですが、一つにはこの試験は抄録には記載されていないが、報告書から作成したということなので、申請者はなぜ抄録に加えなかったのかということの方がわかっていたら、何か。

○横山課長補佐

確認いたしました。

ガイドラインで要求されていない試験のため、リスク管理機関と相談したところ、抄録に収載しなくてよいという判断がされたために収載されていなかったとのことですが、問い合わせたところ、所有していて、速やかに提出されたというものでございます。

○森田専門委員

わかりました。

もう一点、もしかしたら記載ミスかもしれないので確認したいのですが、表25の一番上の3,000 ppmのところ、雌雄ともに摂餌量増加となっているのですが、これは間違いないですか。減少ではなく。

○横山課長補佐

そこは確認します。増加の場合は、毒性学的な意義がないということで、削除でよろしいでしょうか。

○森田専門委員

そうですね。

○横山課長補佐

確認しておきますので、別の御審議内容がございましたらお進みください。

○浅野座長

その結論をつけたいと思うところなのではすけれども。

この剤自体は非常に古くから扱われているもので、その毒性の内容について今回初めて詳しく見ているわけなのではすけれども、有機リン剤の場合は今までもずっと注目してきた部分でもあるということも含めて、マウスでより感受性が高いということも全ての試験を並べてみてもわかるので、皆さんからいろいろ御意見を伺ってみますと、2週間目が初めての測定ではありますけれども、古い試験で、そういう測定のタイミングですが、やはりこれはとっておくべきかなと、今、ちょっと思い始めていますけれども、とりますか。

○豊田専門委員

それでしたら当初の懸念は払拭されるので、私からは反対はありません。

○浅野座長

わかりました。

結論としまして、ChE活性阻害を毒性所見としてARfDのエンドポイントとしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

では、エンドポイントにしたいと思いますので、これがARfD設定の根拠になるということですね。よろしいですか。

事務局、お願いいたします。

○横山課長補佐

摂餌量ですけれども、データといたしましては投与群で増加しております。JMPRの評価書で毒性としていたのでそのまま書いてしまったというもので、この増加の扱いについてはこの調査会でお決めいただければと思います。

○浅野座長

わかりました。

森田先生、御指摘ありがとうございます。増加で、しかも統計学的に有意差がないということで、これは毒性所見とする必要はないと思いますので、削除したいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、表25の3,000 ppmの摂餌量増加につきましては、雌雄とも削除をお願いいたします。

それから、40ページに豊田先生の修正をいただいています。ここはよろしいですね。

○豊田専門委員

はい。

○浅野座長

そのほか、亜急性毒性試験に関しまして、先生方からコメント等ございますか。大丈夫ですか。

次に、慢性毒性試験のところの御説明をお願いします。

○宮崎係長

41ページの3行目から慢性毒性試験及び発がん試験です。

4行目からイヌを用いた1年間慢性毒性試験です。本試験においては、赤血球及び脳ChE活性が測定されています。結果は表30に記載のとおりですが、赤血球及び脳ChE活性に対する影響は認められなかったという結果になっております。

本試験において、2,000 ppm投与群の雌雄でRBC、Ht及びHb減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも400 ppm、雄11.4 mg/kg体重/日、雌11.2 mg/kg体重/日であると考えられたという記載になっております。

42ページの1行目から、ラットを用いた28/30か月間慢性毒性/発がん性併合試験です。本試験において、いずれの投与群でも毒性影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量1,000 ppm、雄41.6 mg/kg体重/日、雌48.6 mg/kg体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかったという結果となっております。

42ページの20行目から、マウスを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験です。本試験において、赤血球及び脳ChE活性が測定されております。各投与群で認められた毒性所見は表33に示されているとおりでございます。検体投与により発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められていないという結果になっております。

本試験において、250 ppm以上投与群の雌雄で赤血球ChE活性阻害等が認められたので、無毒性量は雌雄とも50 ppm、雄6.45 mg/kg 体重/日、雌6.86 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかったという結果となっております。

表33につきまして、石井先生より脚注を御修正いただいております。申しわけございません。

43ページ、15行目に事務局よりボックスを設けております。雌の250 ppm以上投与群における脳ChE活性阻害は投与終了時には20%未満ですが、投与28週では20%以上の阻害が認められ、用量相関性もあるため毒性影響としております。また、250 ppm以上投与群雌雄の赤血球ChE活性阻害も同様に毒性影響としましたという点につきまして、全ての先生から御同意をいただいております。

慢性毒性試験及び発がん性試験については以上です。

○浅野座長

ありがとうございました。

41ページのイヌから始まりますけれども、この部分に関しては特に問題ないと思えます。

42ページの(2)も腫瘍性病変は認められていないですね。

42ページの(3)から43ページにかけて、欄外の部分を石井先生に修文をしております。

43ページの【事務局より】の欄に関しましては、マウスの試験で雌の250 ppm以上投与群で、投与終了時には脳のChE活性阻害は20%未満ですけれども、28週で20%以上の阻害

が認められている。さらに、用量相関があるということで、毒性影響とすることに関しては問題ないと思います。さらに、250 ppm以上投与群の雌雄の赤血球のChE活性阻害に関しましても、同様に毒性影響とされています。これに関しては毒性の先生方からも賛同をいただいています。

豊田先生、追加のコメントはありますか。

○豊田専門委員

特に追加はありません。

○浅野座長

ありがとうございます。

慢性毒性試験は、ほかの先生から追加のコメントはありますか。特にないですか。

ありがとうございます。

そうでしたら、生殖発生毒性試験のところの説明をお願いいたします。

○宮崎係長

44ページの2行目から生殖発生毒性試験です。

3行目からラットを用いた3世代繁殖試験です。

16行目にボックスを設けております。堀本先生より、この試験では、高用量においても親動物に毒性影響が認められていないので、高用量に設定した1,000 ppmの妥当性について確認する必要があるように思いますとの御意見をいただいています。

【事務局より】に記載しておりますが、ラット3世代繁殖試験の投与量は、ラット6か月間亜急性毒性試験の結果を根拠に設定した。6か月間亜急性毒性試験の雌の1,000 ppm以上の群において、肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量が統計学的に有意な高値を示したことから、3世代繁殖試験の高用量に設定した。3世代繁殖試験の結果、投与の影響は認められなかったが、ラット4週間反復経口投与毒性試験、ラット90日間反復経口投与毒性試験及びラット慢性毒性/発がん性併合試験では、1,000 ppmで肝臓又は腎臓重量の高値が認められている。これらのことから、ラットの1,000 ppm摂餌投与は、肝臓及び腎臓影響に対する閾値付近であると考えられるとの回答が提出されています。

45ページの2行目から、ラットを用いた1世代繁殖試験です。

18行目に事務局よりボックスを設けております。親動物では、10,000 ppm投与群の雄及び5,000 ppm以上投与群の雌で、肝臓の絶対及び比重量増加が認められています。血液生化学的検査、病理組織学的検査は実施されていませんが、13週間亜急性毒性試験（ラット）の雌雄の10,000 ppm投与群において、肝絶対及び比重量増加、肝細胞肥大、グロブリン増加等が認められていることから毒性影響としましたという点について、中塚先生から児動物の腎重量に関して、低体重に伴う比重量の増加と考えられることから毒性所見とはしないほうがよいと思います。親動物の肝重量増加については事務局案に同意しますとの御意見を、堀本先生からは、児動物の腎重量については削除でよいと思いますとの御意見をいただいています。また、堀本先生からは、本来であれば先ほどの3世代の試験における高

用量投与群で毒性影響がみられなかったためにより高用量での追加試験のように思われたが、この試験の目的にはそのようなことは記載されていないこと、試験デザインもガイドラインに則しておらず、3世代の試験を補完するような試験デザインにもなっていないことから、この試験の目的が不明ですとの御意見をいただいています。

この点につきましては、先行して実施した3世代繁殖試験では、いずれの投与群においても毒性影響が認められなかった。このことから、親動物に対して明らかな毒性影響の発現が想定される用量において、親動物の繁殖能や児動物の発育への影響を確認するために当該試験を実施した。3世代繁殖試験と同様に、1世代試験においてもP世代動物の繁殖能に何ら影響は認められず、またF₁世代動物の肛門-生殖突起間距離や精子成熟といった発育指標にも影響は認められなかったこと、なおかつ、トルクロホスメチル原体は変異原性を示さないことから、本試験を1世代で終了したとの回答が提出されています。

46ページの2行目から、ラットを用いた発生毒性試験①です。

11行目にボックスを設けています。中塚先生から、7～9行目にかけての二重下線部分ですが、胸骨核未骨化に関し、胎児単位のFisher-Irwan検定で統計解析されています。胎児体重には全く変化がない状況で胸骨核の骨化遅延があることを確認するため、腹単位での検定を実施するよう申請者をお願いします。それと胸骨核の未骨化に関する試験実施施設における当時の背景データの提出もお願いしますとの御意見をいただいております、47ページの表のとおり回答が提出されています。また、背景データについては、当該試験実施当時のデータは入手できず、参考として1994～1998年のデータが示されています。

47ページの2行目から、ラットを用いた発生毒性試験②でございます。

中塚先生から「Fischer」のつづりについて御修正をいただいております。大変失礼いたしました。

本試験においては、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったという結果となっております。

48ページ、1行目からウサギを用いた発生毒性試験です。

16行目に事務局よりボックスを設けています。①体重について、検体投与群で、投与前から有意差が見られていますが、1,000及び3,000 mg/kg 体重/日投与群では、妊娠8日から体重が僅かに減少しているため、これらを検体投与の影響としましたという点。②妊娠6日からの増加量は、妊娠7日には対照群と検体投与群との差は70 gで僅かと考えられたことからARfDのエンドポイントとしませんでしたという点について、中塚先生から、①について、体重ではなく投与期間中（妊娠6～18日）の体重増加量で判断したいと思えます。下の表の数値を見ると、私が受け取った最終報告書の数値と違っています。3,000 mg/kg体重/日投与群の投与期間中の体重増加量に関し、最終報告書13ページでは有意差がなく、数値そのものも低用量群と同じで、用量相関性がみられません。検体投与の影響を判断するには、投与期間中の体重増加量に関する本当のデータと、その統計解析結果が必要です。会議当日にデータを確認して判断したいと思えますとの御意見を、また、②につ

きましては、僅かな変化ですので事務局案に同意しますとの御意見をいただいています。

49ページ一番上の【事務局より】のところに記載しておりますが、本試験の修正された報告書によりますと、妊娠6～19日の体重変化は以下の表のとおりとなっております。

堀本先生からは波線部分、48ページの9～10行目「妊娠6～8日」と書いていたところにつきまして、報告書のデータから確認できるのは妊娠6～19日の累積がよいのではないのでしょうかと御指摘をいただいています。48ページの波線部分につきましては「6～19日」と修正をしておりますが、「の累積」が抜けておりました。「妊娠6～19日の累積」でございます。失礼いたしました。ARfDのエンドポイントとする必要がないと考えますとの御意見をいただいております。

49ページ、ボックスの下の段ですけれども、中塚先生からは報告書ではGLP試験であることが確認できない旨コメントをいただいております。確認の上、修正をさせていただきます。堀本先生からは、48ページの網かけ部分の日数の部分について御指摘をいただき、修正いたしました。

本試験につきまして結果を申し上げるのを忘れておりました。失礼いたしました。

48ページ、6行目、本試験において、母動物では3,000 mg/kg体重/日投与群で死亡、1,000 mg/kg体重/日以上投与群で流産の徴候、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたが、胎児では毒性影響は認められなかったため、無毒性量は、母動物で300 mg/kg体重/日、胎児で本試験の最高用量3,000 mg/kg体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかったという結果となっております。

以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

44ページに戻っていただいて、ラットの3世代繁殖試験ですけれども、堀本先生からこの試験においては親動物に毒性影響は認められていないというところで試験が行われているということで、この試験の用量設定に関する妥当性をしっかりと確認する必要があるということで、事務局より回答いただいております。1,000 ppm投与で肝臓と腎臓重量の高値が認められているということが回答されているのですけれども、この試験に関して追記するようなこととかも含めて、堀本先生、御意見をお願いします。

○堀本座長代理

これを出したのは1,000 ppmでみられた所見が設定根拠になったときには毒性所見として認めていたのが、この評価部会ではそれを毒性所見とみなしていないところも含めて、1,000 ppmの妥当性ということを知りたかったからです。6か月の試験を見ても3,000 ppmの雌のほうでは影響が出ているところ、追加試験でも2,500、5,000では影響が出ているところを考えると、とても低いということではないと判断するしかなく、これでいいのではないのかと思います。

○浅野座長

44ページのラットの3世代繁殖試験に関しては、特に追記もなく、一応確認をしたというところでよろしいですか。

○堀本座長代理

それでいいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

中塚先生、ここの部分は大丈夫ですか。

○中塚専門委員

コメントはないのですが、僕だったらこんな低い用量は使わないです。がん原性も、そうなのです。

繁殖毒性よりがん原性を心配するのは、がん原性のラットでnon-GLPであるということと最高用量1,000 ppmなのです。一切毒性は出ていない。繁殖毒性は、1世代ですけれども、追加実験をやっているのです、データの的には用量は低いですが、受け入れられるデータかなと思うのですが、個人的にはがん原性がすごく気になります。ただ、しょうがないので、追加試験を要求することではないです。ですから、3世代は、この用量設定根拠で仕方ないかなと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

45ページの下です。非GLPの参考資料の1世代繁殖試験に関して、【事務局より】の御検討くださいに關しまして、46ページの前半の四角の部分ですが、まず、兎動物の腎重量に関しては削除というのは、これでよろしいですか。

○中塚専門委員

いいです。

○浅野座長

②のコメントをお願いします。

○堀本座長代理

これもこういう形で回答された以上は、そうですかと言うしかないのかと思いますので、いいと思います。

○浅野座長

中塚先生もよろしいですか。

○中塚専門委員

申請者の最後のコメント、「なおかつ」というのがちょっと腹が立つというか、ガイドラインを無視している。これであつたら繁殖試験は1世代でいいということですよ。そんなことにはならないので、この回答は受け入れられないですが、しょうがないかなと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

○横山課長補佐

評価書の記載ぶりなのですけれども、44ページの脚注で「6か月亜急性毒性試験（ラット）において、1,000 ppm投与群の雌で肝及び腎絶対及び比重量増加が認められたことから」と記載しているのですけれども、実際、本部会ではこの用量は毒性と判断されていませんで、初めて見たときに若干違和感を覚える方もいらっしゃるのかなと思ひまして、記載ぶりを少し修正してはいかがかと思ひます。

修正案としましては、「1,000 ppm投与群の雌で、肝及び腎絶対及び比重量の統計学的に有意な高値が観察されたことから」ぐらいでいかがでしょうか。

今、御指摘もありましたが、42ページ、ラットの長期の試験の脚注も同様かと思ひますので御確認いただければと思ひます。

6か月亜急性毒性試験の本文に、これらの臓器重量について有意差があったけれども、用量相関性が明確でなかったので毒性影響とはしなかったという記載ぶりが、もし必要であれば御検討いただければと思ひます。

○浅野座長

特に肝臓の重量に関しても考え方は変わっていますので、しっかりと記載したほうが、これは全て古い試験ということもありますので、今、事務局より御提案いただきましたように記載ぶりを整えてもらって大丈夫でしょうか。全部そういう記載をしたほうがよろしいと思ひます。

○堀本座長代理

ぱっと読んだときに齟齬があるように見えてしまうので、誤解の生じないような形で書いておいたほうがいいと思ひます。

○横山課長補佐

いずれもほかのパラメーターが動いていなくて、用量相関性も明確でないという記載ぶりで一旦考えてみます。

○浅野座長

お願いします。

肝臓のほうはまさにそのとおりだと思いますし、腎臓も相対的に比重量が変わっているという状況ですので、一度作っていただいたものをまた確認させていただければと思ひます。よろしくお願いします。

○吉田（緑）委員

そうなりますと、ちょっと前に戻るのですが、43ページの2年間のマウスの腎臓重量はとるのですか。

○浅野座長

絶対と比重量があわせて動いているときはとる。

○吉田（緑）委員

恐らく絶対と比重量の両方が動いたから毒性学的に意義があるというのは科学的な証拠ではないですよ。むしろ程度とかの問題なのかもしれません。といいますのは、この場合にはとって、この場合にはとらないというのは統一性がないということでお願いだけです。

ラットの6か月の試験、38ページの表23では10,000 ppmで約10%重量が上がっていて、これはとっていないので、とらないならとらない、とったらとったというのは、どこかで同じような御判断をしていただいております。おいたほうがよいのかなと思ったので、お願いしたいと思います。

○浅野座長

御指摘ありがとうございます。まさにそのとおりですね。

この調査会全体の考え方としても、毒性で意義のある所見が付随しているかどうかということによってとっていますので、ここを全て整理するという意味でも、臓器重量の変化だけに関しましては全てとらないという整理の仕方よろしいですか。

○横山課長補佐

あくまでもエキスパートジャッジということで、この部会で御議論いただいた内容で整理し直すということよろしいでしょうか。

○浅野座長

はい。

ほかはよろしいですか。

事務局から何か懸案事項があればお願いします。

○横山課長補佐

調査会のルールから申しますと、最近、肝臓は適応性変化の考え方が導入されましたが、ほかの臓器につきましては、生殖系の臓器は絶対だけでも判断していただくことはもちろんあるのですけれども、そのほかの体重と一緒に重量が動くような臓器については、絶対と比重量の両方が増えたり減ったりしたら毒性ととっておこうという基本的な考えがあります。

○浅野座長

私の理解もそうだったのです。

吉田先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員

そういたしましたら、私はどちらかというと浅野先生の考えに賛同で、まず、腎臓のマーカーは動いていませんし、病理組織学的変化もないし、10%程度なのです。右と左で合わせると、ほとんど同じような動きをしていないというのが抄録からとれましたので、そういうことを記載していただくことによって、「なので」と。それで毒性ととられるのはこの部会の御判断なのでどちらでもいいのですけれども、理由をちゃんと示すことが重要なのではないのかなと思いますので、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。

そこで問題になるのは43ページの表ということになりますね。43ページの表で、高用量のところ、腎臓に関しましては非腫瘍性病変、絶対及び比重量の両方とも有意に増加しているという所見がとられています。もちろんそれに関しまして、病理でも生化学的検査又は尿検査でも異常な所見は認められていないのですけれども、腎臓に関しては明確なルールがまだないのですよね。肝臓に関しましては付随した所見があるということになると思うのですけれども、これは重量だけというところではいかがでしょうか。

豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

抄録でデータを見ても、確かに10%程度の僅かな変化ですので、43ページの表からは毒性ととらずでよいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

そういった判断のもと、43ページのマウスの2年間の試験に関しましては、腎臓の変化の所見は毒性ととらないと判断をしたということで、表から削除していただいてよろしいでしょうか。あとは、臓器重量の変化に関しましてはとらないということで統一したいと思います。

次は46ページの2行目、発生毒性試験、ラット①の11行目の中塚先生からのコメントです。提出していただいたデータの内容に関しまして、47ページを御確認いただいてコメントをいただけますか。

○中塚専門委員

コメントに書きましたように、投与群と対照群の体重が全く同じ値なのです。ある部位の未骨化、骨化遅延が起こっているというので、統計を確認したかっただけです。要するに、この施設は腹単位の統計をやっていないのです。それでやってもらったら、統計学的に有意差がないという形と、実施時期はちょっと違いますけれども、その施設のバックグラウンドの中にももちろん入りますし、私は変化ととらないほうがいいような気がします。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうすると、文章が変わってきますか。

○中塚専門委員

無毒性量は、胎児だけ1,000です。

○浅野座長

今の御意見に対しまして、ほかの生殖の先生方いかがですか。

福井先生、いかがですか。

○福井専門委員

いいと思います。

○浅野座長

今の中塚先生の御意見に従うということによろしいですか。

次は、46ページの7行目です。摂餌量減少傾向の記載に関しまして、これは傾向検定を行ったようですね。傾向検定で有意な差がついているということなのですけれども、体重増加抑制が妊娠6～11日の累積にあって、さらに「減少傾向」と入れる必要があるかどうかということに関しまして、これはそのまま記載でよろしいですか。

堀本先生、お願いします。

○堀本座長代理

通常の検定で有意差がついていなかったのので、それでわざわざ「傾向」と入れたのかと理解しました。今まで「傾向」までは記載していないのではないかという記憶があったので、体重が出ているのであればわざわざ書く必要はないのではないかということで、削除でいいと理解しています。

○浅野座長

いかがですか。今まで、減少傾向のこういう記載はありましたか。

○横山課長補佐

群間の比較で、有意差がないけれども、エキスパートジャッジで影響としていただいた場合は、何らか検定に関する情報を書いています、このものについては表などのように脚注がつけづらいので、このような形で「傾向」と記載しまして、ほかにも例がございますので、それに合わせて記載しました。

○浅野座長

ありがとうございます。

試験自体は強制経口の投与で体重増加抑制が認められているということ、あわせて摂餌量の減少の傾向もあるということが、過去にもこういう記載があるということで、これは残しても問題ないのかなと思いますが、やはり外したほうがよろしいですか。

○堀本座長代理

抄録では非常に微妙な書き方をしています。「傾向検定の結果、有意な減少傾向があり」という形で書いてある。抄録の246ページになります。

これはもとの報告書を確認していただいて、有意差があるのだったら有意差ありだから「傾向」を抜いて、「減少」という形で書いていただいていた方がいいと思います。

○横山課長補佐

確認の上、修正いたします。

○浅野座長

47ページの2行目の試験に行ってもよろしいですか。

(4)の発生毒性試験は投与量が低いところで行われていますけれども、中塚先生から

「Fischer」のスペルを直していただいている試験は、参考資料として残すべきかどうか、それ自体も含めて御意見をいただけますか。これは、その前の試験があればよろしいですか。この文章は、ここだけ毒性影響が認められない試験がぼろっとついているような感じがして違和感があったのです。

○中塚専門委員

これは低用量ですし、変化もないし、ましてFischerを使っているのです、どちらかというデータは全てつまびらかにするというのが私の主義なのですけれども、これはなくてもいいかなと思います。（４）の試験ですよ。

○浅野座長

そうです。

これは外しますか。

○堀本座長代理

これでいいと思います。

事務局、今まで採用しなかったという例はありましたか。

○横山課長補佐

中身を御覧いただいて、評価に影響が及ぶかどうかという観点で御判断いただいております。

○堀本座長代理

では、いいと思います。

○浅野座長

そうしましたら、（４）の試験に関しましては削除ということでお願いいたします。

48ページです。最後、発生毒性試験のウサギの試験です。これは非GLPの試験です。数値を堀本先生に変えていただいて、最後の10行目が「妊娠6～19日の累積」という先ほどの記載と同じような記載になると思います。

48ページの四角の中の【事務局より】というところの①は、1,000、それから、3,000 mg/kg 体重/日、妊娠8日からの体重の僅かな減少について検体の影響としたということに関しまして、この辺の判断を、中塚先生、お願いできますか。

○中塚専門委員

49ページのデータが新しく申請者から来たデータですよ。この下のほうの表ですけども、妊娠期間の一番右に「19」と書いていますが、妊娠6～19日の体重増加量ですよ。これを見るとききれいに用量相関があつて、有意差がぼんぼんついているので、事務局案どおりで結構だと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

堀本先生、①はよろしいですか。

○堀本座長代理

いいと思います。

事務局に確認したいのですけれども、日にちのデータを報告書から拾ったのですが、「流産の徴候」というように加えていますね。これは何かこだわりがあって「徴候」と入れたのですか。そこだけ確認したかったのですが。

○宮崎係長

改訂前の報告書では「流産」と書かれていたのですけれども、改訂された報告書では「の徴候」が追加されておりましたので、そのとおり記載をさせていただいているところです。

○堀本座長代理

何かあったのかなということですが、理解しました。

○中塚専門委員

それについて、私が見落とししていたわけではないですよ。修正版のレポートは送っていただいていたということでしょう。今、ここにあったので見たのですけれども、報告書では「流産は投与との関連は不明」と書いてあるのです。だから、「流産の徴候」に直したのではないですか。ただ、不明はどうしようもないので、不明なら書かないほうがいいと思うのです。

それと、non-GLPですし、本当はこのバックグラウンドを知りたかったのだけれども、言ってもないだろうと思って言わなかったのですが、ハイドロズで3例という形なので、「不明」と書いていますけれども。

2例ですか。すみません。間違えましたか。

○横山課長補佐

1,000で1例、3,000で2例です。

○中塚専門委員

1例は1,000 mgですか。「不明」と書いてあるのですけれども、死亡も出ているので、私はとっておいてもいいのではないのかなと思う。

前々回の剤でしょうか。ウサギで、私の誤投与でないのではないかというのが却下されましたけれども、ここも死亡は投与に関係すると思うので、それぐらいの高用量でひどい体重増加抑制があるし、増加抑制より体重減少ですよ。 「流産」はとっていいのではないかというので、「徴候」をなくしたほうがわかりやすいと思うのです。

○堀本座長代理

「徴候」にこだわっているのは、恐らく流産した児が確認できていないというところだと思います。それで「徴候」という形で使って、流産自体はその場で見て確認できていないからということで、よくいじったらおなかの児がいなくなっているとか、表現上、そういう状況が考えられるのです。

だから、それほど「徴候」にこだわる必要もないのかなということで、そういう意味では、今までは流産は「流産」としか書いていないのではないのかなと思うのです。ここでわざわざ「徴候」にこだわったのは、何か理由があったのかなということで確認させていた

だいたのですけれども、今言われているように、表現上としては「流産」でいいのかなと思います。

○浅野座長

そうしましたら、48ページの7行目は「流産」で、「徴候」を削るということにしてよろしいですか。

ここの文章は、流産があったと認めて「流産」でとめたいと思います。

それから、【事務局より】の②です。ARfDのエンドポイントが妊娠6日からの増加量に関して、これをポイントとしなかったということに関しましては、先生方から反対意見はない。これはよろしいですね。

○堀本座長代理

はい。

○浅野座長

これはこのまま進めていきたいと思います。

そのほか、生殖発生毒性試験に関してコメント等ありますか。

○中塚専門委員

記載の方法なので事務局の考えに従うのですけれども、ウサギの実験は報告書が2つあるわけです。そうであれば、改訂したほうが最終報告書ではないのですか。non-GLPですけれども。後ろだけでいいのではないですか。

○横山課長補佐

はい。これは審議の進行のために参考情報として記載しているものです。

○浅野座長

ほかはよろしいでしょうか。ありがとうございました。

続いて、50ページの遺伝毒性のところの説明をお願いします。

○宮崎係長

50ページの1行目から遺伝毒性試験です。結果は表36に示されているとおり、全て陰性という結果となっております。

森田先生からは、遺伝毒性試験その他に関してコメントはありません。石井先生からは、遺伝毒性について全て陰性で問題ないことを確認しましたとのコメントをいただいております。

51ページの表36の一番下の括弧で記載しているところの括弧が閉じておりませんので、石井先生に御修正いただいております。大変申しわけございませんでした。

遺伝毒性試験につきましては、原体混在物についても行われておりまして、結果は表37に示されているとおりでございます。全て陰性となっております。

遺伝毒性試験について、以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

遺伝毒性試験のところ、森田先生、石井先生から先ほどの修文以外は特にコメントをいただいていませんけれども、森田先生、追加で何かありますか。

○森田専門委員

ありません。

○浅野座長

そうしましたら、遺伝毒性試験を終了して、次にその他の試験の説明をお願いします。

○宮崎係長

51ページの10行目から、その他の試験です。

11行目から、ラットを用いた2年間ChE活性阻害試験です。本試験では、いずれの投与群においても赤血球及び脳ChE活性に対する検体投与による影響は認められなかったとされております。

23行目から、マウスを用いた4週間免疫毒性試験①です。本試験において、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。本試験条件下において免疫毒性は認められなかったとされております。

52ページ、6行目、マウスを用いた4週間免疫毒性試験②です。こちらの結果につきましては、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。本試験条件下において免疫毒性は認められなかったとされております。

その他の試験について、以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

その他の試験に関しまして、コメント等ございますか。よろしいですか。

そうしましたら、食品健康影響評価についての説明をお願いします。

○宮崎係長

53ページから食品健康影響評価です。

4行目から、動物体内運命試験についての記載、また、16行目から植物体内運命試験について記載がなされております。可食部においては10%TRRを超える代謝物としてM1糖抱合体、M8、M9及びM15糖抱合体が認められた旨、記載がなされております。

21行目から、各種毒性試験結果について記載がなされております。トルクロホスメチル投与による影響は、主に体重、ChE活性阻害、血液及び肝臓に認められたとする案となっております。また、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかったとする記載となっております。

25行目から、暴露評価対象物質についての記載です。植物体内運命試験の結果、可食部において10%TRRを超える代謝物としてM1糖抱合体、M8、M9及びM15糖抱合体が認められたが、M1、M8、M9及びM15糖抱合体はラットで認められていることから、農産物中の暴露評価対象物質をトルクロホスメチルと設定する案となっております。

29行目、各試験における無毒性量等は表39に、単回経口投与等により惹起されると考え

られる毒性影響等は表40にそれぞれ示されています。

60ページの表40につきまして、マウスの9か月間亜急性毒性試験の無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイントの記載について、赤血球ChE活性阻害の後ろに括弧書きで「投与2週」と発現時期を追記させていただいております。

ページをお戻りいただき、58ページをお願いします。表39の一部ですけれども、マウスの9か月間亜急性毒性試験の食品安全委員会農薬専門調査会の欄ですが、所見として「赤血球ChE活性阻害等」と記載しておりますが、雄しか書いておりませんで、雌の記載が抜けておりました。大変失礼をいたしました。雌雄でございます。

ページをお戻りいただき、53ページの食品健康影響評価のページです。

31行目からADIに係る記載です。各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はマウスを用いた9か月間亜急性毒性試験の3.78 mg/kg 体重/日であったが、より長期で実施された2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、無毒性量6.45 mg/kg体重/日が得られており、この差は用量設定の違いによるものであると考えられた。したがって、食品安全委員会農薬専門調査会は、マウスにおける無毒性量を6.45 mg/kg体重/日と判断し、これを根拠として安全係数100で除した0.064 mg/kg体重/日を一日摂取許容量と設定したとする案となっております。

38行目からはARfDに関する記載です。トルクロホスメチル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、マウスを用いた9か月間亜急性毒性試験で得られた13.8 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.13 mg/kg体重/日を急性参照用量と設定したとする案となっております。

食品健康影響評価について、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。

食品健康影響評価についての記載は、今までディスカッションした内容が反映されていると思いますけれども、書きぶりも含めて何かコメントがある先生はいらっしゃいますか。

平塚先生、お願いします。

○平塚座長代理

10行目の代謝物なのですが、M11とM13の間にM12を入れていただければというようにお願いします。

○浅野座長

10行目ですね。M11とM13の間にM12を入れるということによろしいでしょうか。

ほかに修正御意見等はございますか。

お願いします。

○堀本座長代理

ARfDのところは、このまますんなり行っていいのか。先ほど議論したような、2週間のデータでこれをとっているというところの根拠を評価書の文章でもう少し明確に残して

おかないといけないのかなと、ちょっと気にはなったのです。

○浅野座長

今回ディスカッションして決めた内容がChE活性阻害です。マウスのほうが感度が高いというところで、これを根拠にしています。食品健康影響評価の中に記載というか、本文中で記載するパターンが非常に多いのですけれども、39ページの「9か月間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見」で、bのところに追記したほうが良いという話でしょうか。

○堀本座長代理

きちんとデータがとれた根拠ではなく、かなり判断が入っているということを考えると、後々のことを考えて明確にどこかに記載しておいてもいいかなと思います。

○浅野座長

そうしたら、どこが良いですか。食品健康影響評価には加えないほうが良いですよ。事務局、いかがでしょうか。

ここはいつもさらっとした書き方をされていて、例えば39ページのところで、今日ディスカッションをしたような内容、すなわちChE活性阻害はマウスでより強く認められているということ、それを2週間ではあるけれども、最初の測定ポイントで有意な差を認められたことを根拠にして、初回でも認められる影響としたというような記載を加えてもらって大丈夫でしょうか。

○横山課長補佐

38ページ、39ページの本文のところという御指示であったかと思うのですがけれども、種差ですとか、ほかに適切なエンドポイントがないということに触れるようでしたら、食品健康影響評価のほうがよろしいかと思います。

○浅野座長

どちらでもいいのですが、食品健康影響評価で最後にしっかりまとめられているというのが一番わかりやすいと思いますので、そこに追記していただくようにしていただいでよろしいでしょうか。お願いします。

○横山課長補佐

その文章の中に、単回でやった試験自体はほかにもあるのですが、本剤の毒性を示す最も鋭敏なパラメーターとしてはChEだと考えられるが、それについてはより短い期間で測定されて影響が出ているようなものがないからといったイメージでおまとめしてよろしいでしょうか。

○浅野座長

そのほうが後からでもすっきりすると思いますので、よろしくお願いします。

堀本先生、ありがとうございました。

ほかにコメント等がありますか。大丈夫ですか。

それでは、まとめたいと思います。

本日の審議を踏まえまして、トルクロホスメチルの一日摂取許容量（ADI）につきましては、マウスを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である6.45 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.064 mg/kg体重/日。また、急性参照用量（ARfD）につきましては、マウスを用いた9か月間亜急性毒性試験の無毒性量である13.8 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.13 mg/kg体重/日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した。

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

評価書案の修正をいたしまして、もう一度先生方にメールでお送りさせていただきますので、御確認のほどよろしく願いいたします。

ありがとうございました。

○浅野座長

ありがとうございます。

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か。

○横山課長補佐

それでは、日程についてお知らせいたします。

本部会につきましては、次回は3月8日金曜日の開催を予定しております。幹事会につきましては3月1日金曜日を予定してございます。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か。

ございませんようでしたら、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