

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第4回会合議事録

1. 日時 令和2年9月14日（月） 14:00～15:53

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- （1）農薬（ホスチアゼート）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）

小野座長、佐藤座長代理、石井専門委員、太田専門委員、楠原専門委員、
小林専門委員、杉原専門委員、高木専門委員、中山専門委員、永田専門委員、
藤井専門委員、本多専門委員、安井専門委員

（専門参考人）

赤池専門参考人、納屋専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

（事務局）

小川事務局長、鋤柄事務局次長、近藤評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、
福地専門官、中井専門官、塩澤係長、小倉係長、藤井専門職、
町野専門職、瀬島専門職

5. 配布資料

資料1 農薬に関する専門調査会での審議状況一覧

資料2 ホスチアゼート農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

資料4 食品安全委員会での審議等の状況

参考資料 残留農薬の食品健康影響評価におけるコリンエステラーゼ阻害作用を有する
農薬の取扱いについて（令和2年5月20日農薬第一専門調査会決定）

机上配布資料 ホスチアゼート参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第4回農薬第四専門調査会を開催いたします。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、新型コロナウイルス感染症の蔓延防止のため、「テレビ会議又はWeb会議システムを利用した食品安全委員会等への出席について」に基づき、Web会議システムを利用して参加いただく形で行います。

Web会議システムを利用した専門調査会につきましては、まだ経験が浅いところではございますので、事務局に不慣れな部分も多く、議事進行に支障が生じる場合もあろうかと存じますが、何とぞ御理解、御協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

なお、内閣府において、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、農薬第四専門調査会の専門委員の先生方13名、専門参考人として納屋先生と農薬第二専門調査会から赤池先生に御出席いただいております。

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。

まず、事務局の人事異動について御報告申し上げます。8月3日付で専門官の中井が着任しております。一言御挨拶させていただきます。

○中井専門官

中井と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、以後の進行を小野座長にお願いしたいと思います。

○小野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（ホスチアゼート）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。

まず初めに、事務局より資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

ただいま座長から御説明いただきましたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知り得ることとなった個人の情報又は企業の知的財産については、漏らすことのないようお願い申し上げます。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬専門調査会専門委員等名簿のほか、

資料1として、農薬に関する専門調査会での審議状況一覧、

資料2として、ホスチアゼート農薬評価書（案）、

資料3として、論点整理ペーパー、

資料4として、食品安全委員会での審議等の状況、

参考資料として、残留農薬の食品健康影響評価におけるコリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の取扱いについて。こちらは今回、有機リン剤ということもございまして、参考として資料をつけさせていただいております。

また、机上配布資料を2点御用意しておりまして、1点目が確認事項に対する回答、2点目が各試験のホスチアゼートの活性阻害の一覧の表となります。

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、お知らせいただければと思います。

本日はWeb会議形式で行いますので、そちらの注意事項をお伝えいたします。3点ございます。

1つ目でございますが、カメラは基本的にオンにさせていただきますようお願いいたします。また、マイクは発言者の音質向上のため、発言しないときはオフにさせていただきようお願いいたします。対面の会議のときと同様でございます。

2つ目は発言時の内容となりますが、御発言いただく際は、まずお手元の意思表示カードの「挙手」と記載されたほうをカメラに向けてください。万が一、映像機能が途中で機能しなくなるなどの障害がございましたら、挙手機能を使用して挙手いただきたいと思っております。なお、途中で挙手機能及び映像機能が機能しなくなった場合は、一度退室していただき、再度入室を試みていただきますようお願いいたします。

次に、事務局又は座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにして冒頭にお名前を御発言いただいた上で御発言を開始いただき、発言の最後に「以上です」と御発言いただき、マイクをオフとするという御対応をお願いいたします。

3つ目でございますが、接続不良時の内容となります。会議中、通信環境により音声途切れて聞き取りにくい状況となってしまった場合、カメラ表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のカメラのボタンをクリックいただくと、ビデオの停止というボタンがあるかと思っておりますけれども、そこをクリックいただくとオンオフができます。

それでも状況が変わらず、議論内容が分からない状況が続くようでしたら、お手数ですがチャット機能を使用して状況を御連絡ください。予期せず、切断されてしまった場合には再度入室をお試しいただきようお願いいたします。

以上、Web会議における注意事項となります。よろしくをお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

先生方、よろしいでしょうか。

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

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。

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。

○小野座長

先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。よろしいですね。

それでは、農薬(ホスチアゼート)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、事務局より説明をお願いいたします。

○藤井専門職

よろしくをお願いいたします。

それでは、資料2の農薬評価書案ホスチアゼートを御覧ください。

表紙の部分に【事務局より】を書かせていただいておりますが、前回7月の調査会におきましては、食品健康影響評価まで御審議いただきまして、ばく露評価対象物質であるとかADIの設定について事務局案を御確認いただいたところでございます。

その際、ARfDの設定につきまして、本剤投与により妊娠動物でのアセチルコリンエステラーゼ活性阻害の感受性が高い可能性が考えられまして、確認事項が出されました。今回、確認事項の回答に合わせて、いくつかの試験が追加提出されましたので、それらを評価書案に追記しているところでございます。

本剤、審議の経緯については4ページをお願いいたします。2012年に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請がございまして、一度、評価第三部会で御審議をいただいております。その後、2020年に追加の適用拡大、またインポートトレランス設定の要請がございまして、本日に至るというところでございます。

本剤の概要でございますが、10ページをお願いいたします。用途は殺虫剤になっておりまして、化学名、構造式等は記載のとおりでございます。いわゆる有機リン系の殺虫剤でございまして、神経系アセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することによって殺虫活性を示すと考えられているものでございます。

12ページ1行目から安全性に係る試験の概要でございまして、9行目から動物体内運命試験について記載しております。こちらは審議済みでございまして、今回、追加のコメント等はいただいております。

評価書案22ページの18行目から植物体内運命試験でございますけれども、こちら審議済みでして、今回、中山先生、本多先生から追加の修正、コメント等はない旨をいただいております。

評価書案29ページの10行目からは環境の部分について記載しております。こちら追加のコメント等はいただいております。

37ページの4行目からは作物残留試験についてですが、こちらも追加の修正等はいただいております。

その下、21行目から毒性の部分でございまして、一般薬理試験にて記載しております。こちらも審議済みでして、追加のコメントはいただいております。

39ページ5行目からは急性毒性試験でございます。こちらも追加のコメント等はいただいております。ラット、マウスともに経口LD₅₀は100前後という結果となっているものでございます。

評価書案44ページ1行目からラットの急性神経毒性試験について記載しておりまして、45ページの7行目から【事務局より】を書かせていただいております。この後、御説明をいたしますけれども、確認事項の回答を踏まえまして、本剤、各毒性試験におけます赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性阻害作用につきまして、単回投与試験においては単回投与による持続性、また反復投与試験においては反復投与による蓄積性に関する情報をそれぞれ各試験の部分に今回追記をさせていただいております。

また、本日は、机上配布資料2としましてA3の三つ折りの紙で各試験におけるコリンエステラーゼ活性阻害の一覧をつけさせていただいておりますので、そちらも併せて御覧いただければと思います。

この単回投与による持続性、また反復投与による蓄積性の追記につきまして、佐藤先生から了解しました、ホスチアゼートによるコリンエステラーゼ活性阻害の特性がより理解しやすくなったと思いますというコメントをいただいております。

このほか、長期の試験も含めまして、追加のコメント等はいただいております。

また、評価書案54ページ10行目からは生殖発生毒性試験でございます。こちらも審議済みでして、今回、小林先生からコメントはない旨、いただいております。

また、評価書案56ページ27行目から遺伝毒性試験でございますが、こちらも太田先生、安井先生ともに追加のコメント等はない旨、いただいているところでございます。

その他の試験も続けてよろしいでしょうか。

○小野座長

では、一度切りたいと思います。

これまでの部分で特に先生方からはコメントはいただいておりますが、何かもし、コメントがある先生がいましたら、挙手してください。特によろしいでしょうか。

られなかった。また、反復投与の体内動態も単回投与と同様であったという回答でござい

○藤井専門職

では、評価書案62ページをお願いいたします。その他の試験でございます。まず、今回追記したところを中心に御説明いたします。

(1) ラットを用いたコリンエステラーゼ活性阻害の経時的変化及び用量反応検討試験①というものでございます。こちらは、ラットの急性神経毒性試験の用量設定試験の一つとして実施されたものでございます。

中身としては2点ございまして、25行目からの①がコリンエステラーゼ活性阻害の経時的变化の検討でございます。結果については、次のページの表51に記載のとおりでございます。

事務局より2点お伺いをさせていただいております。この試験結果についてですが、確認事項の回答の中では雌について結果が言及されておりまして、具体的には投与8時間後にコリンエステラーゼ活性阻害ピークが認められたという説明がされておりましたが、報告書の部分も参照しまして、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害作用が最大となる投与後時間は明らかとならなかったという、雄を含めての記載とする案としております。

また、②でございまして、本試験における赤血球コリンエステラーゼ活性阻害について、10 mg/kg体重投与群で雌雄とも20%以上の阻害が認められている試料採取時点がございまして、一群雌雄各2例で実施された試験であることを考慮しまして、ARFDのエンドポイントとしない案としております。

こちらの2点ですが、高木先生、佐藤先生、石井先生、赤池先生ともに事務局案に御同意をいただいております。

63ページ9行目からはコリンエステラーゼ活性阻害の用量反応について検討した試験でございまして、結果は表52のとおりでございます。こちらはいずれの投与群においても最高用量の4 mg/kg体重投与群においても赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性に投与の影響は認められなかったというものでございます。

続きまして、64ページ12行目からは、同じくラットの急性神経毒性試験の用量設定試験として行われたものですが、コリンエステラーゼ活性阻害の経時的变化及び用量反応検討試験②と記載をさせていただいております。こちらは、投与量及び試料採取時間をそれぞれ設定をして、赤血球と脳コリンエステラーゼ活性を測定したというものでございまして、結果は表53にまとめているとおりでございます。

ページをおめぐりいただきまして、この試験についても【事務局より】としまして2点お伺いをさせていただいております。まず、①でございまして、この試験は先ほども御説明をしましたが、ラットの急性神経毒性試験の用量設定試験として一群雌雄各15匹、神経行動学的評価群が一群雌雄各3匹、コリンエステラーゼ活性測定群が一群雌雄各3匹で実施されておりまして、供試動物種及び神経病理組織学的検査の実施についてガイダンスを充足しておりませんが、赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性阻害ピーク時期の検討が実施されていることから、その他の試験の部分に記載する案としております。

なお、神経症状等の発現状況については、そのボックス内に表でおまとめしているとおりでございまして、概ね認められている所見については、急性神経毒性試験、いわゆる本試験と同様と考えられましたが、雄については、本試験で設定されていない20 mg/kg体重という用量から神経症状も認められているので、この影響について評価書に記載をしたほうがよろしいかお伺いをさせていただいております。

この点については、高木先生、佐藤先生、赤池先生から記載をしてもよろしいのではな

いかというコメントを頂戴しております。

また、【事務局より】②でございます。この試験も先ほどの試験と同様に、一群雌雄各3例で実施された試験でございます。匹数が少ないのでARfDのエンドポイントとはせず、本文中にもコリンエステラーゼ活性阻害作用に対する無毒性量を記載しない案としております。

こちらは、佐藤先生からはn数が3ということで一応平均値±SDが出ているので、先ほどのn=2とは扱いを変えてもいいと思いますが、統計学的にもn=3は少な過ぎですので、ほかの試験でもフォローできると思いますので、事務局案に同意しますという旨。また、石井先生からは事務局案に同意します。赤池先生からも例数の少ない試験でありまして、ラットの急性神経毒性試験が実施されているので、ARfDのエンドポイントとしないことに賛成しますというコメントをいただいております。

評価書案72ページの17行目に今回追記した試験の(6)というものでございます。in vitroで行われました代謝物を用いたアセチルコリンエステラーゼ活性阻害の比較検討試験になります。こちらは、ホスチアゼート又は代謝物D、E、F、H、M、NもしくはOを用いてin vitroにおけるアセチルコリンエステラーゼ活性阻害比較検討試験が行われたというものでございます。結果ですけれども、ホスチアゼートでは代謝活性化系存在下で濃度依存的なアセチルコリンエステラーゼ活性阻害が認められ、代謝活性化非存在下では認められなかったというものでございます。

一方、各代謝物におきましては、代謝活性化系の有無にかかわらず、アセチルコリンエステラーゼ活性阻害が認められなかったという結果でございます。

杉原先生から、23行目から25行目にかけて記載の修文をいただいております。また、19行目の代謝物Oの右肩についています23という部分が何でしょうかというコメントをいただきまして、こちらは72ページの一番下にあります脚注を示しているものでございまして、評価書案をお送りした際に、この脚注の部分が次のページに記載が入ってしまっておりましてちょっと分かりにくい状況となっております。申し訳ございません。

また、今回追加された試験としましては、73ページ8行目から(8)としまして、ホスチアゼートの酸化的活性化検討試験というところで書かせていただいております。こちらは、先ほどの(6)から一連の流れで行われたと思われる試験でありまして、先ほどの(6)の試験ではホスチアゼートにつきまして、代謝活性化系存在下でのみ濃度依存的なアセチル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、関与している何らかの中間代謝物の生成の有無を確認することを目的としまして、in vitro及びin vivoでの検討が行われたというものでございます。

9行目から①としてin vitro試験について結果を記載しております。こちらの結果でございますが、代謝物ABの生成が認められております。

その下の15行目からはin vivoでのラットを用いた試験でございます。こちらは、50 mg/kg体重の用量で単回強制経口投与して、投与20分後に血漿と脳を採取して、その中間

代謝物の生成の有無を確認したというものでございます。この試験でも、代謝物ABの生成が血漿、脳試料ともに認められております。

24行目からのボックスですが、【事務局より】で書かせていただいておりますとおり、72ページの14の(6)の試験から今御説明しました(8)の試験結果のまとめとしまして、ホスチアゼート投与によるコリンエステラーゼ活性阻害作用は、ホスチアゼート自体ではなく、生体内で生成する代謝物ABが関与している可能性が示唆される旨を、確認事項回答を踏まえまして、本文23行目から24行目に記載いたしております。

佐藤先生からこの点について御了解をいただいております。また、杉原先生からも確認をいただいております。代謝物ABの構造同定がLC/MS/MSだけなので確定ではないのですが、回答資料より、ホスチアゼートを+S9 mixで反応したもののだけアセチルコリンエステラーゼ活性阻害作用を示しているのも、酸素が1個付加した代謝物ができているのは確かだと思われまます。感想ですがというところで、ホスチアゼートと構造が似ている有機リン系農薬にメタミドホスがあり、オクソン体なので代謝活性化せずともコリンエステラーゼ活性阻害を示します。ホスチアゼートもオクソン体なので、代謝なしで阻害作用を示すと思われるのですが不思議ですというコメントをいただいております。事務局で御参考までにメタミドホスの構造式をその横に記載をさせていただきました。

その他の試験について、以上となります。よろしく申し上げます。

○小野座長

ありがとうございました。

今回、その他の試験として、(1)の経時的変化、用量反応性の試験、(2)の経時的変化、用量反応性の試験が追加になっております。いずれも予備試験として実施されたものということで、匹数が2例、3例と少ない結果ですが、(1)の試験については、事務局よりコリンエステラーゼ活性阻害作用は最大となる投与時間は明らかとならなかったという記載にさせていただきましたということと、急性参照用量のエンドポイントとはしませんでしたということ、高木先生、佐藤先生、石井先生、赤池先生から御了解をいただいております。私も回答し忘れてましたが、これでよろしいかと思っております。追加で先生方からコメントがあれば挙手をお願いします。特によろしいでしょうか。

(2)の試験については、事務局よりこれについて記載したほうがよいかどうかということで、回答いただきました先生方からはいずれも同意いたしますという回答をいただいております。私はこれも回答し損ねてしまいましたけれども、記載をするということによろしいかと思っております。こちらについても先生方から追加で何かコメント等ありましたら、挙手をお願いします。よろしいでしょうか。

よろしいということで先に進みまして、(6)で杉原先生より質問で、これは何でしょうという文中の19行目のOの23という脚注番号だと思っておりますが、これは、ずれていたという説明でしたが、杉原先生、これはよろしいですか。

○杉原専門委員

結構でございます。すみません、お騒がせいたしました。

○小野座長

ありがとうございます。

では、よろしいということで、さらに（８）の試験が今回、追記になったものということで、酸化的活性化の検討試験というものが追加になっています。最終的にホスチアゼート投与によるコリンエステラーゼ活性阻害には、代謝物ABが関与している可能性が示唆されるということで、（６）から（８）の試験がその根拠ということですが、代謝の先生方、これでよろしいですか。

御同意いただける場合は同意というものをお願いいたします。

永田先生は挙手ですか。お願いいたします。

○永田専門委員

追加の試験が *in vitro* で代謝されて阻害剤を使って説明してあるのでこれは説得力があって問題ないと思うのですが、ちょっと先に言ってしまいますけれども、このメタミドホスと部分的ですけれども、構造が非常に似ていると。杉原先生がおっしゃっていますけれども、僕も実は最初に思ったのですが、この代謝の結果を見るとそれは認めざるを得ないのかなと。要するに、ここのSのところ酸化されたABが活性体ではないかというふうに申請者は言うておりますよね。このABは杉原先生も書いておりますように、LC/MS/MSは非常に不安定でディテクションしにくいということがあって、実際に私もコメントで出したのですが、ここのところで阻害の半減期を見てもらいたいと申しましたが、その結果、回答はしなかったということでもありますので、それ以上のことは言えませんが、中間体のABが非常に不安定であるということが言われていますので、比較的分解しやすいということで、推測ですけれども、阻害は比較的短いのではないかと私は予測しております。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ほかの先生方から追加等ございますでしょうか。

杉原先生、お願いします。

○杉原専門委員

しつこいようではありますが、ABというのがスルフィドのところOが1個ついただけの形なのです。後から考えたのですが、これが多分酸化した後にその部分で切れて、それでコリンエステラーゼとくっつきやすくなるのではないかと考えました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ほかの先生方、よろしいですか。

赤池先生、お願いします。

○赤池専門参考人

ちょっと永田先生に御質問なのですけれども、今ので代謝のことはよく分かったのですが、問題はアセチルコリンエステラーゼにこの代謝物が結合したときの化合物としての反復性がどうかということが、阻害活性の持続時間に関わってくると思うのですけれども、その点はいかがでしょうか。

○小野座長

永田先生、お願いします。

○永田専門委員

実はその辺のところは私もよく分かりません。

先ほど、杉原先生がおっしゃった代謝産物ができて切れてしまうというお話がありましたけれども、基本的にリン酸を酸素に結ばないと受容体にくっつかないですね。だから、そのままくっついてもいいのだと私も最初に思ったのですが、酸化することによって外れるなり、あるいは構造が変わって結合しやすくなるということが考えられると思いますけれども、それ以外のことは私もスペキュレーション以上のことは出ませんので、何とも申し上げることはできません。

以上です。

○小野座長

杉原先生、お願いします。

○杉原専門委員

阻害時間の長さなのですけれども、リン酸基が酵素に結合して、それが加水分解で取れやすいのが、回復しやすいという性質があって、加水分解するので側鎖の脂溶性が高いと水が入りにくくて、加水分解しにくいという性質があるのです。

このホスチアゼートの場合は、エチルがあってもう一つのほうがNで環を巻いています。その環のほうがかれたりなんかしていますので、そこがどういうふうに作用するか分からないのですけれども、割と長いのではないかという感じがします。これは私の感じだけです。

失礼します。

○小野座長

永田先生、お願いします。

○永田専門委員

ちょっと私が勘違いしていたところがあって、今の結合の話は、ここに書いているメタミドホスの場合、このSについてのメチルですね。これがエチルになると結合力が長くなるのですよね。エチルまで長くなって、それ以上長くなると逆に結合力が落ちますので、ここのメチルというのは比較的結合力が長く保持します。

ただ、今回の剤の場合、それ以外に構造的にほかのところがかっついていきますので、こ

の理論がそのまま通用するかどうかは何とも言い難いのです。これが非常に大きいので、アセチルのエステルの中に入って、どういうコンフォーマーで結合しているか、できるかというところまで言わないと何とも言えませんので、あくまでもスペキュレーションを出ないということになってしまいます。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ほかの先生方はよろしいですか。今の議論を聞いている限りではなかなか予測の域を出ないので、実際に作用時間が長いかどうかというのは分からないというのが正直なところなのかなという気はしました。

赤池先生、お願いします。

○赤池専門参考人

赤池です。

私も同じ感想です。ただ、少なくともカーバメート系のような可逆的なコリンエステラーゼよりはいわゆる阻害活性が持つ時間は長いと考えてよろしいのではないかと思います。この点はいかがでしょうか。

○小野座長

永田先生は同意ということですね。杉原先生もよろしいですか。

ありがとうございます。

では、そのような形で、有機リン剤ですので、カーバメート系のように可逆的ではないということは同じだと思います。

今までの議論を踏まえた上で、食品健康影響評価の説明はまだですよ。もう説明していただきましたか。

○藤井専門職

前回御議論の際に、一通り最後まで御説明はさせていただきました。

○小野座長

では、もう議論に入ってよろしいですか。

○藤井専門職

今回確認事項の部分も含めまして、こちらから御説明させていただいてよろしいでしょうか。

評価書案75ページの食品健康影響評価の部分を御覧ください。

全体的な記載については前回御説明をしまして、御確認をいただいたところではございますが、1点確認事項の確認の前に念のため御確認をいただきたい部分がございます。75ページの27行目、28行目の部分でございます。ラットを用いた2世代繁殖試験の結果としまして、繁殖能に対する影響として、性周期の乱れ、交尾所要日数延長及び妊娠期間延長と記載していただいておりますが、このうち性周期の乱れにつきまして、いわゆる繁殖

能に関する影響の記載としてこのまま記載を入れておいてよろしいかどうか、念のため御確認をいただければと思います。

また、ばく露評価対象物質につきましては、前回御確認をいただいた後、追加のコメント等はいただいております。

評価書案で76ページの24行目からのボックスをお願いいたします。

まず、確認事項としまして、その概要、次のページで今回提出されました回答の概要につきまして、御説明をさせていただきます。

確認事項ですが大きく2点ございます。①ですが、単回経口投与による赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性阻害作用に対する無毒性量として、0.7 mg/kg体重が得られております。一方、妊娠動物では0.7 mg/kg体重/日投与群で44%の赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性阻害が認められております。一方、胎児、児動物及び若齢動物に比べてアセチルコリンエステラーゼ活性阻害に対する感受性が高い可能性が考えられております。

具体的には評価書案ですと、68ページからのその他の試験の(5)という部分、日齢別感受性試験の①から④までの試験でございます。その試験結果を踏まえまして、0.7 mg/kg体重/日という用量で単回経口投与した場合に、妊娠ラットで赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性阻害が起こり得る可能性について、妊娠動物の感受性、単回経口投与によるアセチルコリンエステラーゼ活性阻害の持続性、反復投与によるアセチルコリンエステラーゼ活性阻害の蓄積性、またホスチアゼート投与による血中濃度推移を含む体内動態の観点から、ほかの毒性試験成績も踏まえて総合的に考察することというものでございます。

また、②としまして、その考察に関しまして、ホスチアゼート及びアセチルコリンエステラーゼ活性阻害作用を有する可能性のある代謝物のアセチルコリンエステラーゼに対する結合能について、参照可能な情報があれば示すことというものでございます。

先に②のほうから御説明をしますが、先ほどその他の試験で追記しました試験を御確認いただいたところでございます。今回、3つの試験成績が追加提出されておりました、ホスチアゼートは組織中において代謝物ABとなってこれがアセチルコリンエステラーゼ活性阻害の本体ではないかという推察でございます。この中間代謝物は不安定であるということが述べられております。アセチルコリンエステラーゼ活性阻害に結合していない状態での存在時間は恐らく短いと考えますが、単離の上、アセチルコリンエステラーゼに対する結合能を確認するには至っていませんという回答が出てきております。こちらは永田先生から、結合能を確認するには至っていませんという回答ですので、追加のコメント等は特になく、いただいております。

①のほうの回答の概要につきまして、77ページの上の部分から記載をしておりますので、御説明をいたします。

【事務局より(1)】というところを御覧ください。回答の本体につきましては、本日、机上配布資料1としてお配りをさせていただきます。評価書案のほうには回答の概要を記載しております。机上配布資料1の記載とほぼ同じでございます。机上配布資料

1では、そのほかに各毒性試験でのコリンエステラーゼ活性阻害の結果が表でまとめられているようなものがございます。概要について御説明をいたします。

まず、①から始まる部分でございますけれども、単回経口投与により実施された各種試験結果から、非妊娠の雌ラットにおける単回ばく露による無毒性量としては0.7 mg/kg体重とすることが妥当と考えるという一方で、妊娠動物を用いた単回経口投与が行われていないということから、単回経口投与に対する無毒性量を推定するため、以下、4つの点について考察しますというところでございます。

まず、妊娠動物の感受性ですが、こちらはその他の試験の日齢別感受性検討試験、妊娠期ばく露試験と反復投与試験の結果から、非妊娠動物に比べて妊娠動物では、赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性に対する毒性影響がやや明らかであった。ただし、投与期間が非妊娠動物では11日間であったのに対して、妊娠動物では15日間と1.4倍の長さでしたという回答でございます。

2つ目のポイントとしましては、単回経口投与によるアセチルコリンエステラーゼ活性阻害作用の持続性についてですが、こちらはラットの急性神経毒性試験であるとか、その用量設定試験の結果から、単回経口投与後のアセチルコリンエステラーゼ活性阻害作用は回復性を示し、その傾向は脳に比べてより明らかでしたという回答でございます。

3つ目のポイントとしましては、反復経口投与によるアセチルコリンエステラーゼ活性阻害作用の蓄積性についてですが、こちらはラットの90日亜急性神経毒性試験の結果から、赤血球では明らかな蓄積性は認められなかったが、脳の各部位ではいずれも投与期間が進むに伴いまして、阻害率がやや増強する傾向が見られ、蓄積性が示唆されたという回答でございます。

また、ラットの90日間亜急性神経毒性試験におきましては、赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性に対する毒性影響は、休薬4週まで持続しましたが、6週には回復し、脳アセチルコリンエステラーゼ活性は休薬期間終了時には正常値に戻りましたという回答でございます。

最後、ホスチアゼート投与による体内動態の観点からですが、動物体内運命試験の結果から、単回投与した場合の非妊娠雌ラットの血液中の標識体濃度については、投与後20分から2時間で最高濃度に達しまして、おおむね12時間後までは急速に減衰、その後は緩やかに減衰するという結果が得られております。

2 mg/kg体重の投与群と20 mg/kg体重の投与群では、 C_{max} が7.5から9.1倍、AUCは10～12倍と投与量の差をおおむね反映していたということでございます。また、排泄については、尿、呼気、糞が主たる排泄経路で90%以上が排泄されたということで、体内残存率はいずれの試験においても投与量の10%未満ということで、顕著な体内蓄積性は認められなかった。また、反復投与の体内動態も単回投与と同様であったという回答でございます。

以上の回答の概要の結果がその下にまとめという形でまとめられております。妊娠動物と非妊娠動物における感受性の違いにつきましては、本質的な感受性の違いを示唆するも

のではなくて、主に投与期間の違いによるものであったという回答のポイントになるかと思えます。

また、蓄積性については、赤血球アセチルコリンエステラーゼに対する蓄積性は認められなかったという回答となっております。

回答のまとめとしましては、以上の結果を総合するとというところで、妊娠動物に対して0.7 mg/kg体重という用量で単回投与した場合に、赤血球及び脳のアセチルコリンエステラーゼ活性に対して毒性影響が現れる可能性は極めて低いと考えますという回答が返されております。

以上の回答につきまして、先生方からコメントをいただいております。順番に御紹介をいたしますけれども、小野先生からは、主に投与期間の違いによるものというところに対して、赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性阻害作用に対する蓄積性が認められないことと矛盾しており、受入れ不可と考えますという回答をいただいております。

また、石井先生からも、データでは強いアセチルコリンエステラーゼ活性阻害作用を示す高用量では、脳のアセチルコリンエステラーゼ活性阻害作用で蓄積が認められたのに対して、低用量では認められておらず、回答でも蓄積性はないとされております。したがって、妊娠動物の反復投与で認められた赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性の阻害が投与期間の違いによるものという考察は正しくないように見えますというコメントをいただいております。

佐藤先生からは、77ページの真ん中辺りの波線部ですけれども、赤血球では明らかな蓄積性が認められなかったがというところにつきまして、投与期間の違いによる差をここで既に否定しているような気がしますというコメントをいただいております。

藤井先生からは、動物体内運命試験の結果、非妊娠雌ラットで顕著な体内蓄積性は認められず、反復投与の体内動態も単回投与とほぼ同様という結果から、投与期間の長さの差が毒性の差の根拠にはならないのではというコメントをいただいております。

また妊娠動物の薬物動態につきましては、非妊娠動物と異なると考えられますが、一般毒性に明確な差が認められないことから推測すると、ほぼ同様と考えても差し支えないと思われまうというコメントをいただいております。

最後まで説明をしたほうがよろしいですか。それとも、1回説明を区切ったほうがよろしいでしょうか。

○小野座長

次の【事務局より（2）】も関連する内容だと思いますので、説明を続けてください。

○藤井専門職

分かりました。

それでは、78ページの下ボックスの【事務局より（2）】を併せて御説明させていただきます。

先ほど御説明をしました確認事項の回答を踏まえまして、0.7 mg/kg体重という用量で

の単回経口投与により妊娠ラットで赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性阻害が起こり得る可能性についてお伺いをさせていただいております。一部確認事項の回答と重複する部分がございますけれども、あらかじめ、事務局で論点整理という形で各試験結果から得られた情報を書かせていただいております。

まず、動物体内運命試験の結果ですが、ホスチアゼート投与による顕著な体内蓄積性は認められないと考えられるということ。また、各反復投与試験において、試料採取時期の違いによる赤血球コリンエステラーゼ活性阻害の差というものは、顕著には認められておりません。ただし、同じ用量で見た場合には、強制経口投与による単回投与試験と比べて、混餌投与による反復投与試験では、コリンエステラーゼ活性阻害作用が大きいという結果も得られております。

一方、ラットの急性神経毒性試験の結果ですが、単回投与後のコリンエステラーゼ活性阻害作用は経時的に減少はしておりますが、投与後14日でも完全には回復していないという結果でございます。

その下のポツですけれども、日齢別感受性検討試験での妊娠期ばく露試験また反復投与試験におきまして、妊娠動物と非妊娠動物とで投与期間に4日間の差があり、その差が結果に影響している可能性はあるものの、具体的には比較的短期間での反復投与ではコリンエステラーゼ活性阻害作用の蓄積性があるという可能性自体は残っているものの、ほかに本質的な感受性の有無を示すデータというものは得られておりません。

なお、改めて各試験成績について事務局で確認いたしましたところ、ラットの2世代繁殖試験の予備試験で、30 ppm以上投与群の母動物で振戦が、30 ppmと100 ppm投与群でそれぞれ1/10例、2/10例という形で認められております。その上の300 ppm投与群では、投与2~3週に10/10例認められたという結果でございます。

一方、ラットを用いた90日間亜急性神経毒性試験では、429 ppm投与群でのみ振戦等のコリン作動性所見が認められているという結果でございます。

その下のポツですけれども、同じく日齢別感受性検討試験の妊娠時ばく露試験におきましては、5 mg/kg体重の用量で母動物にコリン作動性所見が認められております。また、同試験における赤血球コリンエステラーゼ活性の測定時期は最終投与3時間後のみでして、0.7 mg/kg体重という用量での単回投与により赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が生じないことを示すデータは得られておりません。このことから、妊娠動物での感受性が高い可能性を考慮する場合については、ARfDについて一般の集団と妊婦等のそれぞれについて分けて設定を行う必要があるのではないかと考えました。

最後のポツですけれども、同じく妊娠期ばく露試験におきましては、0.7 mg/kg体重という用量での妊娠動物の赤血球コリンエステラーゼ活性阻害の程度は56%でございます。これはより長期かつ低用量で実施されたラットを用いた104週間混餌投与試験での最小毒性量での赤血球コリンエステラーゼ活性阻害率と同等という結果でございます。

以上を踏まえまして、先生方からコメントをいただいております。小野先生から、妊娠

動物では感受性が高く、0.7 mg/kg体重という用量での単回投与でアセチルコリンエステラーゼ活性阻害が起こらないとは判断できない。つまり起こり得ると考えますというコメントをいただいております。

石井先生からは、低用量で蓄積性がないというデータを考慮しますと、妊娠動物では、0.7 mg/kg体重という用量での単回投与でもアセチルコリンエステラーゼ活性阻害が生じる可能性を否定できないように思います。

藤井先生からは、日齢別感受性検討試験では妊娠動物の感受性が高い結果であり、動物体内運命試験において顕著な体内蓄積性は認められず、反復投与の体内動態も単回投与とほぼ同様という結果から、単回投与でも反復投与と同等のアセチルコリンエステラーゼ活性阻害が起こり得ると考えますというコメントをいただいております。

最後、赤池先生からのコメントですが、本剤には顕著な体内蓄積性が認められないことから、反復投与で生じた赤血球コリンエステラーゼ活性阻害作用は単回投与でも生じる可能性が高く、また、コリンエステラーゼ活性阻害は投与期間の影響は受けにくいと推定されます。申請者の回答では、0.7 mg/kg体重投与により妊娠ラットの赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が生じる可能性を否定する根拠は示されていないのではないのでしょうかというコメントをいただいております。

ここまでで一回御確認をいただいでよろしいでしょうか。

○小野座長

了解しました。

そうしたら、76ページの下の方のボックスから、②のほうはよろしいですね。参照可能な情報がありませんという回答でしたけれども、永田先生、よろしいですか。

ありがとうございます。

①のほうですね。申請者への質問として、0.7mg/kg体重、妊娠動物では単回投与で起こり得るかどうかに関して、妊娠動物の感受性とか単回投与の試験における阻害作用の持続性だとか蓄積性などを踏まえて考察しようということで、いただいた回答では蓄積性について、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害については、明らかな蓄積性は見られないという回答である一方、妊娠動物0.7mg/kg体重の用量で反復した場合の影響は主に投与期間の違いによるものだという回答でした。

私もほかの先生もほぼ同様だと思うのですが、蓄積性は認められないと言っておきながら、妊娠動物の結果は反復投与の投与期間の影響だという回答で、ちょっと受け入れられないだろうということですが、先生方から追加でコメントをいただけたらと思います。

赤池先生は、こちらはどのようにお考えかコメントをいただけるとありがたいです。

○赤池専門参考人

赤池です。

小野先生のただいまの御発言に特に加えることはありません。私も書きましたように、この剤に蓄積性はないと書かれています。実際にデータを見ても明らかな蓄積性を示すデ

一タはありませんので、単回投与で見られた結果と複数回投与した結果とそんなに大きく変わるものではないと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ということで、単回で起こり得るだろうということです。

次の事務局の78ページの下の方からの【事務局より（2）】というところでは、論点整理という形で、ここに書いてあることをもう一度は読まないですが、コメントいただいた先生方いずれも0.7 mg/kg体重、妊娠動物では単回でアセチルコリンエステラーゼ活性阻害が起こり得るだろうというか、起こらないということを言える情報はないという判断だと思いますので、この調査会では起こり得ると判断したという形にしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

御同意いただきました。ありがとうございます。

では、0.7 mg/kg体重の単回投与では、妊娠動物でアセチルコリンエステラーゼ活性阻害が起こると判断の下、【事務局より（3）】はまだ説明していないですね。この部分と食品健康影響評価の修正案の部分の説明をお願いいたします。

○藤井専門職

それでは、79ページの一番下の【事務局より（3）】というところから御説明をいたします。ARfDにつきましてですが、妊娠動物での感受性が高い可能性を考慮して、一般の集団と妊婦等をそれぞれ分けて設定を行う場合の事務局案というものを80ページから81ページにかけてボックス内に追記をさせていただいております。また、ADIにつきまして、妊娠動物でのコリンエステラーゼ活性阻害作用に対する無毒性量0.1 mg/kg体重/日とラットを用いた104週間混餌投与によるアセチルコリンエステラーゼ活性阻害検討試験の無毒性量0.205 mg/kg体重/日を用量設定の差と考えまして、0.205 mg/kg体重/日を無毒性量として採用する案としていただいておりますことから、妊娠動物での感受性を考慮した追記の文案といたしますか、修文案を記載しているところでございます。

まず、妊婦等についてARfDを設定するという事務局案につきましては、石井先生、佐藤先生、藤井先生、赤池先生から御同意をいただいているところでございます。

そして、食品健康影響評価の修正案につきまして、80ページの真ん中以降ですけれども、初めにADIのところについて御説明をします。

値自体につきましては、前回の御審議の際に御確認をいただいた0.002 mg/kg体重/日と設定する案から変わりはありません。今回、下線をつけたところについて事務局で追記

を行っております。改めて全体について御説明をいたします。

各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.055 mg/kg体重/日でございます。最小毒性量における毒性所見は赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性阻害でございます。また、ラットを用いた104週間混餌投与によるアセチルコリンエステラーゼ活性阻害検討試験において、無毒性量として0.205 mg/kg体重/日が得られており、これは用量設定の差によるものと考えられました。

一方、ラットを用いたコリンエステラーゼ活性阻害に対する日齢別感受性検討試験において、妊娠動物でのコリンエステラーゼ活性阻害に対する無毒性量として0.1 mg/kg体重/日が得られております。当該試験の最小毒性量0.7 mg/kg体重/日における赤血球コリンエステラーゼ活性阻害の程度はより長期かつ低用量で実施されたラットを用いた104週間混餌投与によるアセチルコリンエステラーゼ活性阻害検討試験の最小毒性量0.510 mg/kg体重/日における赤血球コリンエステラーゼ活性阻害の程度と同等であったということから、104週間混餌投与によるアセチルコリンエステラーゼ活性阻害検討試験の無毒性量を根拠としてADIを0.002 mg/kg体重/日と設定しても安全性は担保されるものと考えられたという記載でございます。

その下、「また」というパラグラフからが今回のARfDについて記載の修文をしたところでございます。「また」以降ですが、ホスチアゼート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又は最小毒性量のうち、最小値はラットを用いたコリンエステラーゼ活性阻害に対する日齢別感受性検討試験の妊娠期ばく露試験における妊娠動物への赤血球コリンエステラーゼ活性阻害に対する無毒性量0.1 mg/kg体重/日でございます。

妊娠期ばく露試験は反復投与により実施されており、ほかに妊娠動物への単回投与による赤血球コリンエステラーゼ活性阻害に対する影響の有無を示す結果は得られておりませんが、ラットを用いた動物体内運命試験の結果から、ホスチアゼート投与による顕著な体内蓄積性は認められないこと、各反復投与試験において、試料採取時期の違いによる顕著な赤血球コリンエステラーゼ活性阻害作用の差が認められないこと、ラットを用いたコリンエステラーゼ活性阻害に対する日齢別感受性検討試験の反復投与試験において、非妊娠動物での赤血球コリンエステラーゼ活性阻害に対する無毒性量として0.7 mg/kg体重/日が得られていることを総合的に勘案して、本剤のコリンエステラーゼ活性阻害作用に対する感受性が非妊娠動物に比べて妊娠動物で高い可能性が考えられ、妊娠期ばく露試験における最小毒性量0.7 mg/kg体重/日の単回投与により妊娠動物で赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が生じる可能性を否定できないと考えられたという記載案としております。

その下のパラグラフですが、一方、妊娠期ばく露試験の0.7 mg/kg体重/日投与群における赤血球コリンエステラーゼ活性阻害の程度はラットを用いた104週間混餌投与によるアセチルコリンエステラーゼ活性阻害検討試験の最小毒性量における赤血球コリンエステラーゼ活性阻害の程度と同等であったことから、両試験の総合評価として104週間混餌投与

によるアセチルコリンエステラーゼ活性阻害検討試験の無毒性量0.205 mg/kg体重/日を根拠としてARfDを0.002 mg/kg体重と設定しても安全性は担保されるものと考えられたという記載案としております。

以上のことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDとしては、0.002 mg/kg体重と設定する案としております。

最後のパラグラフですが、一般の集団に対しては、ラットを用いた急性神経毒性試験において無毒性量0.4 mg/kg体重が得られておりますが、一方、ラットを用いたコリンエステラーゼ活性阻害に対する日齢別感受性検討試験において、単回投与による赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性阻害作用に対する無毒性量としては0.7 mg/kg体重というところが得られておまして、これを用量設定の差によるものと考えまして、一般の集団に対しては、0.007 mg/kg体重をARfDと設定する案としております。

今、御説明をいたしました修正案につきまして、特に妊婦等に対する記載に関する二重下線を引いているところですが、先生方からコメントをいただいております。

まず、このARfD案につきまして、楠原先生と藤井先生からは事務局案に同意する旨のコメントをいただいております。藤井先生からは、「両試験の総合評価」という表記はないほうがよいのではないかというコメントをいただいております。

一方、小野先生、高木先生、石井先生からはその二重下線を引いたところの記載について御意見をいただいております。まず、小野先生からは、条件が大きく異なる2試験を総合評価することの妥当性について、代謝及び生殖の先生方の御意見をお聞きしたいですというコメント。高木先生からは、104週間混餌投与と妊娠期ばく露試験との総合評価は難しいのではないかというコメント。石井先生からは、投与経路、投与期間が異なること、妊娠動物では感受性が高い可能性があるということから、コリンエステラーゼ活性阻害の程度が同等として総合的に評価するのは難しいのではないかというコメントをいただいております。

最後に納屋先生からは、ARfDに関する記載については、事務局の新提案に異存ありませんが、赤池先生の御見解を伺った上で最終判断をしたいと存じますというコメントをいただいております。

特に、妊婦等に対するARfDの設定の部分につきまして、御検討をいただければと思います。よろしく願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

まず初めに、【事務局より（3）】79ページの一番下のほうから書いてあるARfDに関して、一般の集団と妊婦等に分けて設定を行うということについては、回答いただいた先生方はいずれも同意ということで、私もそれでよろしいかと思っております。ほかに、先生方よろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

ありがとうございます。

分けて設定するという事には御同意いただきました。

事務局案の食品健康影響評価の修正案の部分で、まず、最初のほうでADIについて記載されておりますが、ADIの値自体は前回審議したときと変わっておりませんが、下線部分が追記されたということで、この部分については、先生方からは特にコメントとかはいただいていないのですが、いずれの先生方も御同意いただいたということでよろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

ありがとうございます。

では、この部分については同意いただいたということです。

それで、「また」というところからホスチアゼートの単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響に関してというところからちょっと長いですが書いてあって、次ページのARfDの設定の記載について、二重下線が引いてある、一方、妊娠期ばく露の0.7 mg/kg体重におけるというところは、コメントいただいた先生方は、おおよそ内容としては同意という御判断だとは思いますが、私も書きましたが、それを総合評価と言われると、片や強制経口で片や混餌投与、104週の試験と妊娠期ばく露の試験は15日で、妊娠と非妊娠と条件も大きく違いますし、総合評価という記載はどうかなという気がしまして、ここはこういう形で比較をする妥当性について、投与方法の違いの部分からのコメントをできれば代謝の先生方にいただきたいと思います。それから、妊娠動物と非妊娠動物で、投与期間もかなり違うということはどういうふうに考えるかは、できれば生殖の先生にコメントいただきたいというのが僕の意見なのですが、どうでしょうか。何かコメント等いただける先生がいましたら、よろしく願いいたします。

永田先生、お願いします。

○永田専門委員

永田です。

これは楠原先生のほうが詳しいので、コメントしてもらえますか。専門なので。

○小野座長

楠原先生、振られてしまいましたけれども、お願いできますでしょうか。

○楠原専門委員

まず、強制経口と混餌投与では薬物動態的には経路の違い、投与経路は一緒なので比較

可能ではないかと考えます。一部投与液等で何か界面活性剤等の添加物が入っていれば影響を受ける可能性はありますけれども、混餌か強制経口かという点については、血中ばく露に関しては恐らく差はないだろうというふうに考えます。

あとは、どの点で答えればいいのかということなのですから。

○永田専門委員

永田です。

先生のおっしゃるとおりでいいと思うのですが、強制投与の場合は一過性にぼんと上げるので、血中濃度はどっと上がるのです。混餌というのは一定で夜の間も食べますから、血中濃度は上がってもずっと同じ濃度を保つというその辺の違いは出ないですか。だから、そのときの毒性が出やすいという考え方。

○楠原専門委員

さっきどうしようか迷ったところがありまして、1つは線形性というところがあるので、例えば、代謝に関して一過性に入れたときに用量が多いので動態が変わるかどうかというところだと思うのですが、たしかデータとしては、用量を確認していませんけれども、線形性が担保されていたと考えていいであろうと思いました。

あと、阻害については、阻害様式に依存するところがあると思うのです。毒性の機序として、血中ばく露、濃度でない C_{max} に依存した毒性か、あるいはAUCに依存した毒性かというところに依存してくるのではないかと、今ここで手持ちのデータで考えますと、基本的にコリンエステラーゼの反応というのはリバーシブルだったので、やはり C_{max} に依存しているのではないかと思います。

ですので、混餌投与であって、最終的に投与されるばく露量が一緒であったとしても、強制経口で単回投与したほうが濃度が高くなるようであれば、阻害効果としては強くなるというのは十分あり得るかと思います。

ただ、その一方で、代謝活性化で阻害が決まってくるということだったので、その部分が単回投与したときと経口投与したときのばく露の違いがどの程度効いてくるのかというのは正直分からないところです。ただ、非常に安定性が悪いところからすると、単回で投与するとばく露としては親の未変化体のばく露の増加に伴って生成される代謝物の量も増えるであろう。そうすると、阻害効果としては強く出てもいいかなとは思いました。

○小野座長

永田先生、お願いします。

○永田専門委員

永田です。

今の御説明に同意いたします。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

ほかにコメント等はございますでしょうか。

赤池先生、やはりコリンエステラーゼ活性阻害なので、 C_{max} と考えてよろしいですよ。

○赤池専門参考人

赤池です。

不可逆的であれば、AUCに依存するのではないかと思います。この剤は有機リンですが、実際に活性にかなり時間はかかるとはいえ回復はみられています。もちろん新しい赤血球が出てくればだんだん回復するわけですが、それでは考えられないぐらいに回復が早いので、ある程度可逆的な部分、恐らく結合した後に分解か何かが起こって戻ってしまう部分があるのかなとは考えています。

そうすると、やはりある程度 C_{max} に依存する。ただ、不可逆的な範囲で特定されるものですので、そういう意味では、動態の先生に伺ったほうがいいのでしょうか。でも、 C_{max} に依存する部分とAUCに依存する部分の混合的な剤なのかなという印象は持ちました。

○小野座長

ありがとうございます。

ほかの先生方から何かコメント等ありましたら、お願いします。

赤池先生、お願いします。

○赤池専門参考人

赤池です。

私の記憶違いかもしれませんが、途中の説明で混餌投与と強制経口投与の比較をしたような実験だったように思うのです。その場合に、混餌投与のほうは作用が強かったという説明があったように思うのですけれども、私の記憶違いかもしれませんが、その辺は事務局のほうで確認していただけないでしょうか。

○藤井専門職

事務局から補足いたします。

今、赤池先生がおっしゃったのは、同じ用量で見た場合に、強制経口投与による単回投与試験に比べて、混餌投与による反復投与試験のほうが、コリンエステラーゼ活性阻害は大きかったという私からの御説明でよろしいでしょうか。

○赤池専門参考人

その説明です。

○藤井専門職

その点については、机上配布資料2の一覧表を見ていただくと分かりやすいかと思います。

○横山課長補佐

A3の紙2枚に印刷されているものになります。

○藤井専門職

よろしいでしょうか。

机上配布資料2の一番左端に、1、2、3、4と各試験にナンバーを振っておりまして、基本的には評価書の記載順でございますが、試験名と単回投与であるか反復投与であるか、また強制経口投与であるか混餌投与であるかというものをその右に記載しております。

全体的に見ていただきますと、急性神経毒性試験が大体10 mg/kg体重ぐらいから20%以上の活性阻害が出ていると思います。赤字になっているところが毒性所見とする20%以上のコリンエステラーゼ活性阻害と見ていただければと思います。

その下はずっと反復投与になりますと、毒性とする所見の用量が下がっていきまして、次のページに行っていただくと、9番が18週間、10番が104週間混餌投与試験、11番以降が日齢別感受性検討試験として妊婦等へのばく露から単回投与、反復投与での試験となっております。

こういったところは事務局のほうで見まして、どちらかと言えば混餌投与による反復投与試験のほうがよりコリンエステラーゼ活性阻害というのは低い用量から認められているのかなと思った次第でございます。

○横山課長補佐

補足いたしますと、今のは強制経口投与よりも混餌のほうが低い用量で影響が出るような試験があると御説明いたしましたが、混餌投与の試験のほうが長期間にわたって投与しているケースがありますので、そこも含めて、試験の設計としては試験の長さが違うけれども、そういった結果がありますという御説明をした次第です。

○小野座長

ということですが、よろしいですか。

杉原先生、お願いします。

○杉原専門委員

一応、体内での蓄積がないということだったのですけれども、動態の試験を見ると炭素を標識しています。コリンエステラーゼ阻害をするのはリン酸基の部分なのです。だから、そこでくっついていたとしても炭素部分が代謝で解離していると、体内に酸素に結合した部分が残っていたとしても現れてこないということがあり得ます。そのため、動態で見た体内蓄積とコリンエステラーゼの阻害が時間的に違ってくるのではないかとすることは少し考えられます。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがでしょうか。記載ぶりのほうはちょっと置いておいたとして、妊婦における急性参照用量について、今の事務局案ですと最終的にはADIの根拠と同じ104週の試験の0.205 mg/kg体重を採用する形になっていますが、先生方、このこと自体は御同意いただけるのでしょうか。反対の先生はいないですね。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

これ自体は御同意いただいたということで、コメントをいただいた先生方は、恐らく総合評価というのは、同じ投与形態で期間もほぼ同じで、投与用量はずれているからというのを普段は総合評価と呼んでいると思うので、ここで総合評価と言われてしまうと違和感があるなというのがこの意見の本意だと思うのですが、コメントをいただいた高木先生とか石井先生とか、そういう理解でよろしいですか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

ありがとうございます。藤井先生も御同意いただきました。

ということなので、できれば記載の仕方を動態の面、妊娠、非妊娠の面から検討いただきたいと思うのですが、生殖発生は先生方でどういうふうに記載したらいいかというアイデアみたいなものがあったらお願いできますか。

納屋先生。

○納屋専門参考人

納屋です。

おっしゃるとおりなのです。でも、今の事務局からの御説明を伺ったりしていると、強制経口投与のほうがより低い濃度でコリンエステラーゼ活性阻害が出ているということと、代謝の先生方のお話だと蓄積性はそんなにないから、単回でも十分出るだろうというお話からすれば、一番低いところの試験ですよ。104週たったから出たのではなくて、最初の初回投与でも出ている可能性もあると判断できますので、その辺りのことを考えながら文章を考えていただければうまくいくのではないかと思います。いかがでしょうか。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

藤井先生、何かコメントがあればよろしく願いいたします。

○藤井専門委員

藤井でございます。

何と言いますか、根拠とする試験のデータがあまりにも限られておりますので、慢性毒性試験と総合できるかどうかは私も分からないのですが、例えば、ARfD設定根拠を、この日齢別感受性検討試験の妊娠期ばく露のNOAELの0.12にするとADIよりもARfDが低くなってちょっと違和感がありましたので、この104週の試験を参考にするしかないのかな

と思いました。

以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

小林先生は何かありますか。

○小林専門委員

私も異論はなく、ARfDの設定に関しまして、事務局の案に賛同です。一般集団のばく露と妊娠期ばく露ということで、投与経路が違うということはどういうつながりで総合的にというのに違和感があり、文言がちょっと明瞭ではありませんが、内容的には問題ないので、両試験を考慮して、つないでいただけるとよいのではないかと思います。

以上です。

○小野座長

赤池先生、何かアイデアがあったらお願いできるとありがたいです。

○赤池専門参考人

赤池です。

確かにARfDがADIよりも低くなってしまいますと、極端な言い方をするとこの剤は、アセチルコリンエステラーゼに対する作用でADIもARfDも見えていますので、ADIを下げないと矛盾が出て来てしまうのです。そういうことを考えまして、ADIはADIで妥当性を持って定められていますので、やはりARfDについて、ADIよりも低くなってしまいうのはおかしい。それは恐らくこれまでの議論にも出てきましたように、用量の設定の問題であろうと考えられます。

その点は、総合的にとどんと書くのではなくて、はっきりとそういうふうに書いてしまうのも一つの手なのではないでしょうか。そういう書き方はよくないのですか。つまり、ADIとして決定した根拠である0.205というものが、ここにも書かれていますように、最小毒性量として0.510、その下の量として0.205というのが設定されていた。用量設定の問題とも考えられるので、こちらの無毒性量の0.205を根拠にするといったような趣旨を、この場で思いついたのであまりスマートな言い方はしていませんけれども、うまくまとめていただくと根拠となるかなと思います。あまりよくないですか。ちょっと自信はありません。

以上です。

○小野座長

事務局、いかがでしょうか。今の赤池先生の話だとADIが担保されれば、急性でもその辺りが担保されるという議論ということですか。

○横山課長補佐

伺いましたのは一生涯の時期に当たる期間投与しても0.205という無毒性量が得られているということ。あと、妊娠期ばく露の試験、0.7で影響が出ているのですけれども、その

下の用量が0.1しか取っていないくて、用量設定の問題というか、用量設定の都合でその間のどこが真の無毒性量か分からないけれども、104週投与したものよりも無毒性量は小さくならないのではないかという御意見を賜ったのかなと聞いておりました。

若干、単回投与同士を比較すると妊娠期ばく露のほうが感受性は高そうだけれどもという事は前提なのですが、あまりにも投与期間が違うもの同士を比べたときの用量の差も考えると0.2ぐらいでという御意見かなと思ったのですが、いかがでしょうか。

○小野座長

赤池先生、今の事務局のような理解でよろしかったですか。

○赤池専門参考人

赤池です。

翻訳していただいてありがとうございます。私も考えながら話していたものですから、取り留めもないことになってしまいましたけれども、事務局におっしゃっていただいたような趣旨のつもりでした。

ただ、こういうところはあまり細かく書き過ぎるのもよくないのですか。どうなのでしょう。もう少しスマートに簡単に書けるようであれば、考え方としては事務局に言っていたとおりですけれども、あまりくどくど書く必要もないのかなとも思います。用量設定の問題もありといったようなことで、ただ、総合評価という言葉はあまり好ましくありませんね。

すみません、これ以上いいアイデアはなかなか急には思いつかないです。ごめんなさい。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

佐藤先生、何かアイデアはございませんか。

○佐藤専門委員

佐藤です。

非常に難しいところだと思います。やはり妊娠期ばく露で設定するので、非妊娠動物の動物を持ってきて下の用量を設定するのはどうかなという個人的な疑問もあるのですが、用量設定の問題があって、0.7の下は0.1しか設定しておらず、妊娠動物の感受性は高いもののはるかに非妊娠動物の感受性を越えるものではないため、104週のADIの用量を設定したとか、科学的ではないのだけれども、そういうまとめ方はできないでしょうか。

○小野座長

ほかの先生、いかがでしょうか。

もう一回、代謝の先生にお話を伺ってもよろしいですか。先ほど、今回見ているコリンエステラーゼ阻害はC_{max}依存の部分とAUC依存の部分がありそうだという意見もありましたが、仮にC_{max}依存だったとして、要するに妊娠動物の投与量を強制経口投与で0.1入れたときのC_{max}というのは、混餌投与で0.2だったときと比べてどっちが高そうですか。

○楠原専門委員

混餌投与というのは、強制経口の場合はゾンデで0.7 mg/kg体重を単発で投与するというので、混餌投与は餌を置いておいて、餌の摂取量から24時間の摂取量を推定したということになりますよね。

そうしますと、一概には答えられない。ちょっと考えさせていただいてもいいですか。最大値を決めるパラメータがちょっと変わってきまして、一回考えをまとめていきたいと思います。先ほどの答えからすると、すばっと答えられないとまずい気もするのですけれども。

○小野座長

赤池先生、お願いします。

○赤池専門参考人

C_{max}でもし考えた場合に、強制経口投与と混餌投与を比較した場合、強制経口は1回で投与して、混餌は当然食べているときに徐々に入っていきますから、普通に考えてどのぐらい差があるかということは別にしてですけれども、強制経口投与のほうがC_{max}が高くなると考えてよろしいのではないのでしょうか。いかがでしょうか。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

永田先生、お願いします。

○永田専門委員

永田です。

結局結論から逆に考えると、いわゆる混餌投与のほうが幾つか出ていましたね。明らかに毒性が強いということだけ言うと、剤のアセチルコリン系への結合力等が関わっているかなと思って、ということは混餌投与で夜中にずっと食べますよね。そうすると、一定濃度がずっと続くことになります。でも、強制投与で一気に投与して、半減期が大体5時間か6時間になりますね。そうするとそのときに反復ではなくなっているわけです。そうすると混餌投与みたいにずっと食べ続けると、一定量がずっと続きます。毒性の結果から理屈を当てはめているだけです。一定量の濃度を血中に入れるのが効いているのかなと私は感じました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

杉原先生、お願いします。

○杉原専門委員

杉原です。

楠原先生が考えてくださっている間に、先ほど言ったのと同じように、代謝されていた

としても代謝は放射活性で見えていますので、 ^{14}C の部分が体内に残っていないと残留しているとか血中濃度とかに出てこないのです。けれども、毒性を示す部分がリン酸の部分なので、そこがコリンエステラーゼにくっついて阻害するというので、代謝と毒性のコリンエステラーゼの阻害が多少ずれることが考えられます。リン酸基がコリンエステラーゼにくっついたまま加水分解で離れなかったら毒性は続く。でも、側鎖のほうは代謝されて、体内から排泄されているという現象が見られる可能性はあると考えられます。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

そうすると、必ずしも C_{\max} 依存ではなくて、ただだらと入ってきたときのほうが毒性は強く出る可能性もあるということでしょうか。

○杉原専門委員

C_{\max} でかなり血中濃度を上げれば、そのときに毒性も強く出るとは思います。でも、ただだらと入ってきたものも少しずつコリンエステラーゼにくっついて、それがある程度コリンエステラーゼの阻害をしている半減期が分からないので、それが代謝の半減期よりも長かったら、毒性は残って農薬本体のほうは代謝されているという現象になると考えられます。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

○楠原専門委員

先ほどの混餌投与と強制経口なのですけれども、赤池先生がおっしゃったように強制経口のほうが高いだろうというところは、今回のケースであればそうかなと。先ほど永田先生から半減期は6時間ぐらいと言われましたけれども、それぐらいの半減期ですと、2倍から3倍ぐらいの間の中で単回強制経口の濃度が高くなることもあり得るのではないかと、いうふうに思います。

○小野座長

ありがとうございます。

これまでの内容を総合して何か記載ぶりについていいアイデアがございましたら、お願いしたいのですが、ございませんでしょうか。

先生方、これは混餌投与のほうが強制経口よりも低い用量で毒性が、投与期間の違いがありますから何とも言えないのですけれどもという事務局からの説明ですが、それについては御同意されますか。

仮に混餌投与のほうが毒性は強く出る傾向があるということであれば、104週という投与期間がどうかという問題はありますけれども、強制経口で行われている妊娠動物の試験よりも104週の試験のほうが毒性は強く出る試験であったという判断の下にADIと同じ用

量以下に担保されれば、安全が確保できるという議論もあるのかなと思ったのですけれども、いかがでしょうか。

赤池先生、お願いします。

○赤池専門参考人

私も今の御意見に賛成します。今、文章を見ていたのですけれども、「同等であったことから」というふうに線が引かれているのが3行目にあって、それから両試験の総合評価としてとありますけれども、「同等であり」ぐらいにしておいて、ラットを用いた104週間混餌投与云々と書かれているところにそのまま続けてしまって、あまり書かないというのはどうなのでしょう。単に総合評価というものを抜くだけの話です。

以上です。

○小野座長

分かりました。

先生方、今の意見はいかがでしょうか。佐藤先生は同意ということですが、皆さん、御同意ですか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

では、先生方から御同意をいただいたということですので、今の二重下線部の3行目から「同等であったことから」というところを「同等であり、ラットを用いた104週間混餌投与におけるアセチルコリンエステラーゼ活性の」と続く形にしたいと思いますがよろしいですね。事務局もそれでよろしいですか。

では、そのような形で妊娠等のARfDについては設定させていただきたい。あと、一般の集団に関してはというところについては、特に先生方から意見をいただいていませんので、このままの案で御同意ということになります。よろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

ありがとうございます。

事務局、あと追加で議論すべきことはないですね。

○藤井専門職

75ページの繁殖能に対する影響の記載について、性周期の乱れはこのままでよろしいかどうか御確認をいただければと思います。

○小野座長

これは生殖の先生方、75ページの27行目の2世代繁殖試験においてというところで、性

周期の乱れの記載を残すか削るかということだと思いますが、今のままで御同意という場合は御同意いただければと思います。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

先生方はいずれも御同意ということですので、記載はこのままでよろしいのではないかと思います。ありがとうございます。

事務局、追加で議論すべきことはよろしいでしょうか。

それでは、本日の審議を踏まえ、ホスチアゼートの許容一日摂取量（ADI）につきましては、ラットを用いた104週間混餌投与におけるアセチルコリンエステラーゼ活性阻害検討試験における無毒性量である0.205 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI、0.002 mg/kg体重/日を。また、急性参照用量につきましては、一般の集団に対する急性参照用量については、ラットを用いたコリンエステラーゼ活性阻害に対する日齢別感受性検討試験における無毒性量である0.7 mg/kg体重を安全係数100で除した0.007 mg/kg体重を、妊娠又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDにつきましては、ラットを用いた104週混餌投与におけるアセチルコリンエステラーゼ活性阻害検討試験における無毒性量である0.205 mg/kg体重を根拠として安全係数100で除したARfD、0.002 mg/kg体重としたいと思いますがよろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございました。

本評価書ですけれども、今日、御審議いただいた内容を踏まえて修正いたしますが、もう一度先生方にお送りしたほうがよろしいでしょうか。

○小野座長

恐らく記載自体は、変更になるのは最後の二重下線部分のところだけですよね。なので、よろしいかと思います。先生方、もう一度確認送付なしでよろしいですよ。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

確認送付はよろしいかと思えます。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

そうしましたら、評価書案を整えまして、食品安全委員会に報告させていただきたいと思えます。ありがとうございました。

引き続きですけれども、食品安全委員会での審議等の状況について御説明させていただいてよろしいでしょうか。

○小野座長

お願いします。

○横山課長補佐

資料4をお願いいたします。2ページの資料になります。

食品安全委員会での審議等の状況でございます。

1つ目、1として記載されていますリスク管理機関から意見の聴取があったものですが、ここがございます6剤について聴取がございました。

また、国民からの意見・情報の募集は2剤募集中でございます。

また、先生方にたくさんの剤を御審議いただきまして、7剤についてリスク管理機関に結果を通知させていただいたものでございます。ありがとうございました。

○小野座長

以上、事務局から説明がありました。何か御意見、御質問はございませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、続いて事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

そうしましたら、今後の開催日程についてお知らせいたします。

次回は10月30日金曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくをお願いいたします。

○小野座長

以上でよろしいでしょうか。

その他、事務局もしくは先生方から何かございますでしょうか。

特にございませんでしたら、本日の会議はこれで終了させていただきます。ありがとうございました。

以上