

食品安全委員会農薬第二専門調査会

第28回会合議事録

1. 日時 令和5年12月6日(水) 14:00～15:38

2. 場所 食品安全委員会 中会議室 (Web会議システムを併用)

3. 議事

- (1) 農薬 (イミシアホス) 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)

堀本座長、平塚座長代理、豊田座長代理、稲見専門委員、佐藤専門委員、
篠原専門委員、清家専門委員、田中専門委員、中塚専門委員、野村専門委員、
森田専門委員

(食品安全委員会)

浅野委員、脇委員

(事務局)

中事務局長、及川事務局次長、紀平評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、
柴田室長補佐、糸井専門官、落合専門官、鈴木専門官、駒林係長、原田係長、
山守係長、藤原専門職、山口技術参与

5. 配布資料

資料1 イミシアホス農薬評価書(案) (非公表)

資料2 論点整理ペーパー (非公表)

机上配布資料 イミシアホス参考資料 (非公表)

6. 議事内容

○ ○○

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第28回農薬第二専門調査会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中御出席いただき、ありがとうございます。

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、Web会議システムを

併用として、当庁又はWebにて参加いただく形で行います。

本日は、農薬第二専門調査会の専門委員11名に御出席いただいております。

今回より本専門調査会の専門委員として金沢大学の〇〇にも御参画いただくことになりました。本日はあいにく御欠席でございまして、事前に御意見をいただいております。

また、神経毒性に関する御議論が想定されたことから、事前に座長に御相談させていただき、神経毒性が専門の〇〇に専門参考人として御意見をいただいております。

また、食品安全委員会から2名の委員が出席されております。

それでは、今後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

○ 〇〇

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（イミシアホス）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、よろしく申し上げます。

事務局より資料確認をお願いします。

○ 〇〇

ただいま、〇〇から御説明いただいたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知ることとなった個人の秘密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いたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第二専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、イミシアホス農薬評価書（案）（非公開）。

資料2として、論点整理ペーパー（非公開）。

それから、机上配付資料が2点ございます。

1つ目が、リスク管理機関への確認事項とその回答でございます。

2つ目が、イミシアホス評価書案の記載に関連したコメントということでつけてございます。

以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

本日は、ハイブリッド形式で行いますが、注意事項については、Web会議形式の際と同様となりますので、よろしくお願いたします。

○ 〇〇

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。

○ 〇〇

それでは、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します。

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でした。

○ ○○

先生方、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。

ありがとうございます。

それでは、農薬（イミシアホス）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、事務局より説明をお願いします。

○ ○○

それでは、お手元に資料1の御準備をお願いいたします。農薬評価書イミシアホス（第4版）の案になります。

今回は、イミシアホスの農薬取締法に基づく農薬登録申請、だいこん、にんじん等の適用拡大に係る評価依頼に関して第4版の評価をお願いするものです。

ADI及びARfDは設定済みです。

第916回食品安全委員会において、本剤は有機リン系の成分であり、神経系への影響がみられることから、発達神経毒性についても専門調査会で御審議していただくこととされました。本剤の発達神経毒性について御検討をお願いいたします。

また、座長から調査会開催前にリスク管理機関に発達神経毒性に係る考察を求めるよう指示があり、今般回答が提出されましたので、併せて御審議をお願いいたします。

それでは、ページをめくりまして5ページをお願いいたします。審議の経緯につきまして、2行目から第4版関係になります。本剤につきましては、2022年8月30日、第871回食品安全委員会において要請事項説明がなされまして、2023年12月6日の本日、第28回農薬第二専門調査会で御審議をお願いするものとなります。

続きまして、9ページをお願いいたします。要約になりまして、17行目から発達神経毒性に係る記載について、○○よりコメントを頂戴しております。こちらは発達神経毒性について調査会での議論を踏まえまして、記載ぶりについて改めて御検討いただければと思います。

次のページに移りまして、10ページ、1行目より評価対象農薬の概要になります。イミシアホスは殺線虫剤となりまして、化学名、構造式などは記載のとおりとなります。

1枚めくっていただきまして、11ページ、2行目から開発の経緯になります。イミシアホスは、アグロカネショウ株式会社が開発した有機リン系殺線虫剤でありまして、線虫に対する作用機序は究明されていないが、その構造からコリンエステラーゼ活性阻害剤と考えられています。国内では2010年に初回農薬登録されている剤となります。

次のページに行きまして、12ページ、1行目から安全性に係る試験の概要になります。12行目下の【事務局より】ボックスになりますが、土壌中動態試験、18ページからの水中動態試験、20ページの土壌残留試験につきましては、今回新たに追加されたデータはございません。新しい評価書の標準的記載順序に基づき、修正後のとおり記載を修正しており

ます。

〇〇より、特段のコメントはありませんと頂戴しております。

続きまして、21ページをお願いいたします。12行目より植物、家畜等における代謝及び残留試験になります。植物代謝試験につきましては、今回新たに追加された試験成績はございません。作物残留試験について、今回試験が一部追加されましたので、別紙3に追記しております。

25ページをお願いいたします。16行目から19行目につきましては、植物代謝試験のまとめを記載しております。こちらの記載につきまして、〇〇よりコメントを頂戴しております。二重下線部「CN基の加水分解 (M6)」とありますが、M6は見当たらないのでM6Aだと思いますとコメントをいただいております。事務局のほうで抄録を確認いたしまして、M6Aが正しいということを確認しまして、修正を行っております。

21行目より作物残留試験になります。今回、だいこん等、新たに試験成績が提出されましたが、最大残留値に変更はございません。

次のページ、26ページになりまして、6行目から推定摂取量についてですが、こちらにつきましては評価後にリスク管理機関から、当評価結果を踏まえた推定摂取量報告を受けることとするため削除をしております。

15行目から動物体内動態試験になります。動物体内動態試験については、今回新たに追加された試験成績はありません。〇〇より、〇〇が御指摘の点である食品健康影響評価への「Metabolite 11」の追記以外には特にコメントはございませんと頂戴しております。こちらにつきましては食品健康影響評価の説明の際に改めて紹介させていただきたいと思っております。

こちらで33ページの急性毒性試験等の前までとなります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、32ページまでのところで、一部新しい評価書の記載方法による修正と、25ページの〇〇より指摘された代謝物のM6はM6Aに修正というところですが、これ以外で特に先生方で気がついて追加のコメント等、ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

ないようですので、先に進めてください。お願いします。

〇 〇〇

それでは、評価書の33ページの急性毒性試験等となりまして、1ページ戻っていただきまして、19行目下からの【事務局より】ボックスになります。急性毒性試験等、亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験、生殖発生毒性試験については、今回新たに追加された試験はありません。発達神経毒性試験について、今回新たに試験が提出されましたので、結果を記載しております。新しい評価書の標準的記載順序に基づき、代謝物についてはⅢ.として別にまとめております。

〇〇より、神経系が専門のため発達神経毒性の箇所を中心に拝見いたしましたが、事務

局案及びこれまでの先生方の御意見に賛同いたします。追加のコメントなどはございません。

〇〇より、特段のコメント等はありません。

〇〇より、コメント等はありません。

〇〇より、コメント等はありませんと頂戴しております。

続きまして、43ページをお願いいたします。1行目より、今回新たに追加されました発達神経毒性について記載しております。

1ページお戻りいただきまして、6行目下よりの【事務局より】ボックスになります。本剤はコリンエステラーゼ活性阻害作用を有していることから、本剤の発達神経毒性について、本調査会で御審議いただいたフェニトロチオンの例を参考に、座長に相談の上、本剤のコリンエステラーゼ活性阻害に対する成熟動物と幼若動物の感受性の差、幼若動物におけるコリンエステラーゼ活性阻害に対する無毒性量が本剤を用いて実施された各種毒性試験成績において得られている無毒性量より低くなるかどうかについて確認を行ったところ、リスク管理機関から回答とともに、本剤を用いた発達神経毒性試験の試験報告書が新たに提出されました。

回答につきましては、下のボックスの真ん中ほど、回答概要に記載しております。本剤のラットを用いた発達神経毒性試験成績の結果、被験物質投与群の雌雄F₁児動物において生後11及び21日の血漿及び赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性に影響は認められず、各基準日齢における自発運動量、聴覚性驚愕反応並びに学習及び記憶への影響も認められなかった。F₁世代の動物における神経行動毒性に関する無毒性量は45 ppmであると判断され、コリンエステラーゼ活性阻害に対する無毒性量がその他の毒性試験より低くなるとは考えられない。

一方で、2年間慢性毒性/発がん性併合試験及び90日亜急性毒性/神経毒性併合試験においては、本剤投与による赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が10 ppm以上投与群雌雄で認められていることから、前記の発達神経毒性試験の15 ppm以上投与群のF₀母動物においても、同様の影響が認められていたと推定される。しかしながら、母動物を介した胎児への暴露による新生児の血液中アセチルコリンエステラーゼ活性に及ぼす影響は、45 ppm投与群においても認められておらず、成熟動物と比較して幼若動物の感受性は同等以下と考えられると考察しております。

こちらのリスク管理機関からの回答に関しまして、〇〇より、リスク管理機関からの回答は妥当であると考えます。

〇〇より、イミシアホス追加資料を確認しましたが、リスク管理機関の回答は受け入れられるものと判断しました。特に問題があるものとは考えられませんでしたので、評価書案の記載でよろしいと思います。

〇〇より、令和3年(2021年)11月に改訂された農薬抄録に、どうして2012年に最終報告された発達神経毒性試験成績が収録されていないのか理解に苦しみますが、今回の回答

の論理は通っています。回答に同意しますとコメントを頂戴しております。

今回、リスク管理機関に確認を行った結果、新たに試験報告書が提出されたということで、ほかに食品健康影響評価に関する未提出の報告書がないか確認を行っております。

また、43ページの1行目から発達神経毒性試験になりますが、本文の記載につきまして、〇〇、〇〇からコメントを頂戴しております。

44ページの11行目下のボックスになりますが、〇〇より、児動物に対する毒性に関して、オリジナルの文章だと、生後72日に赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性を測定したと誤解されそうです。実際は、投与期間中の生後11日と21日に測定されています。可逆性の変化なので、投与終了後50日以上経過した時点で測定しても意味がありません。また、生後72日には神経機能検査は実施していません。細かいことですが、一部の語句の削除や記載場所の変更など、全体の文章を経時的で分かりやすくしてみました。御検討くださいとコメントを頂戴しております。

こちらは〇〇、〇〇から本文中の記載について修正案をいただきまして、案1及び案2としました。御検討をお願いいたします。

また、44ページ、18行目下の【事務局より】ボックスにて試験データについても専門委員の先生方に確認を行っております。1つ目に、児動物の45 ppm投与群雄で脳絶対重量減少及び脳の形態測定値の低下に有意差が認められたことから、毒性所見とする案としました。こちらにつきまして御検討をお願いしております。

〇〇より、児動物の45 ppm投与群雄では生後72日に脳全体重量が有意差をもって減少しており、さらに、大脳皮質、海馬、小脳の形態計測値でも複数の計測値で有意に低下していますので、毒性所見とするのが妥当と考えます。

〇〇より、有意差をもって最高用量群のみの絶対重量の減少と脳形態計測値の低下ですので、毒性所見とする案に同意します。

〇〇より、投与終了時の生後21日では変化がないこと、数%とわずかな変化であったこと、雄のみで雌には変化がなかったこと、ほかの神経毒性に関する評価項目に変化がなかったことなどから、個人的には毒性学的意味のある変化とは思いません。しかし、検体投与の影響を否定できないことから、試験責任者の判断を尊重します。毒性所見とする案に同意します。

また、〇〇より、事務局案でよいと考えますとコメントを頂戴しております。

2つ目に、児動物の赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性について、生後11日の5 ppm投与群及び15 ppm投与群雌で20%以上のアセチルコリンエステラーゼ活性阻害が認められましたが、用量相関性が認められないことから、毒性影響としない案としました。本剤のアセチルコリンエステラーゼ活性阻害について御検討をお願いしております。

〇〇より、生後11日の5 ppm投与群及び15 ppm投与群雌でのアセチルコリンエステラーゼ阻害について、用量相関性が認められないことから毒性影響としない事務局案に同意します。

〇〇より、生後11日の高用量群では活性阻害がほとんど認められないようですので、用量相関なしで毒性影響としない案に同意いたします。

〇〇より、毒性とも検体投与の影響とも思いません。赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性阻害に関して、前回のフェニトロチオンの場合と同様、親動物に比べ児動物の感受性は同等かそれ以下だと思います。

〇〇より、事務局案でよいと考えますとコメントを頂戴しております。

これらの1と2の検討も踏まえまして、本剤の発達神経毒性について検討をお願いしております。

〇〇より、児動物、45 ppm投与群において、脳の絶対重量と形態測定値で毒性所見と捉えるべき変化が生じていますが、脳の相対重量では変化がなく、体重増加抑制が認められており、死亡又は切迫と殺に至った例もありますので、神経系に対する特異的な毒性というよりは、全身状態の悪化による影響の可能性が高いように考えられます。神経行動学的影響はなく、神経病理学的影響も認められなかったとのことですので、45 ppm投与群の脳の絶対重量と形態測定値の変化は神経毒性と捉える必要はないと考えます。

〇〇より、脳絶対重量の減少と脳形態計測値の低下が認められていますが、定性的神経病理学的変化や機能神経学的変化は認められていないため、顕著な発達神経毒性はないと考えられます。発達神経毒性があるかないかを言い切ることは難しいと思いますが、本試験における無毒性量は母動物で45 ppm、児動物で15 ppmでよいと思います。あるかないかを言い切る必要があるなら、この判断は専門の〇〇の意見に賛同すると思います。

〇〇より、要約及び食品健康影響評価に修正案を記載しましたが、懸念すべき発達神経毒性があるとは思いません。

〇〇より、出生児に死亡例や切迫と殺例が出ている用量での脳重量や脳形態計測値の影響であること、行動や病理組織学的所見などのその他の指標には影響がないことから、発達神経毒性と判断することはできないと考えますとコメントを頂戴しております。

これらの議論を踏まえまして、従来の評価書の記載様式である発達神経毒性は認められなかったなどの評価書中の記載の要否についても御検討をお願いしたいと考えております。

以上、生殖発生毒性試験の前までになります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、戻っていただいて、急性毒性、一般毒性試験のところに関しましては、特に各先生方からコメントはないということをお願いしておりますが、そのほか何か一般毒性のところまではよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、発達神経毒性のところに行きたいと思いますが、事務局のほうから検討事項が3点出ておまして、まず1点目に関しまして、リスク管理機関からの回答に関しましては、いずれも妥当だという意見をいただいていると思いますが、これに関しまし

て、まず〇〇、何か追加のコメントはありますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

追加のコメントはございません。ここに書いてあるもので受け入れられると思いますので、これで妥当だと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、〇〇、お願いします。

〇 〇〇

回答については同意しますので、コメントはありません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

このところで追加の資料等に関しましては、それ以後、追加の資料があったのかなかったのかという回答は来たのでしょうか。

〇 〇〇

現在のところ、リスク管理機関から、正式な回答はいただいておりません。現在確認中のことです。

〇 〇〇

確認中ということですね。ありがとうございます。

〇 〇〇

回答が来ましたら報告させていただきます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、続きまして、44ページのところです。ここに関しまして、事務局から来ておりますけれども、43、44ページの記載のところを先に確認したほうがいいのか。記載の方法、案1、案2という形で事務局のほうから出ていますけれども、まず、〇〇17行目から。

〇 〇〇

僕はコメントに書いたように、最初の文章では72日目にアセチルコリンエステラーゼ活性を測定したと取れないこともなくて、要するに、アセチルコリンエステラーゼ活性阻害はこの試験系では認められなかったというのを最初に書いて、あとは脳重量については最後に書くという形でどうかと、そのほうが経時的になるのだと思ったのですけれども、せっかく座長のほうから修正案2を出していただいているので、僕としては〇〇のよいと考えます。

〇 〇〇

ありがとうございます。私の修正案は、〇〇の修正案の意図は理解していたのですけれども、最終的に発達神経毒性はないという結論に持つていくには、むしろ変化を先に言って、最後のほうにまとめて全部こういうのはないということをすっきり書いたほうが、読んでいて影響がないなというニュアンスが伝わるかと思って、そういう修正案にしたのです。

〇 〇〇

ただ、1点だけ、僕はアセチルコリンエステラーゼ活性に影響がないのを上に書いたのは、これまでの神経毒性試験の書き方がそういう書き方が多いですよ。そういう形だったので上げたのと、時系列的な形だったのですけれども、先ほど言ったように〇〇の修正案2に賛成いたします。どちらでもいいと思いますよ。事務局案よりはいいと思うので。

〇 〇〇

ありがとうございます。それでは、案2でいきましょう。

それと、先に44ページの3点、事務局から出ていたことに関しまして確認していきたいと思います。

まず1点目、脳重量の変化を毒性とするかどうかということに関しましては、いずれの先生方も毒性所見とするということで同意しているのですけれども、それで先生方、よろしいですか。何かあれば。

よろしいですね。では、これは毒性所見とするということにしたいと思います。

それから、2点目のアセチルコリンエステラーゼ活性阻害の変化については、用量相関性がないというところで、いずれの先生方もこれは毒性影響としないということになっているということで、これも特に問題はないと思いますが、よろしいですかね。

では、これも問題ないということです。

3点目に関しましては、1、2を踏まえたところでの本剤の発達神経毒性についてということに関しての検討ですけれども、これも〇〇、〇〇も含めて発達神経毒性ではないという形の判断をしていますけれども、これに関しましても追加のコメント等はありませんでしょうか。よろしいですか。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

僕はコメントを返してすぐデータを送り返したので、〇〇のコメントを読むときにはもうデータが見られなかったのですけれども、〇〇のおっしゃっている脳の絶対重量で変化があつて、相対重量では変化がないのと体重増加抑制が認められているので毒性学的というか、全身状態の悪化による影響の可能性が高いとおっしゃっているのですけれども、僕が相対重量について全然書かなかつたのは、反対に、最終報告書を確認したのですけれども、産児の低体重は離乳期前までです。離乳期では分かっているのですけれども、それをキャッチアップして増えて、特に雌では統計学的に有意に対照群より体重が重いのです。雄も体重は重いのです。体重が重い群で脳重量の絶対重量が下がっているのです、普通であ

れば相対重量のほうが有意に出てくるのではないかなと思うのですけれども、データはそうではないので、脳重量に関してはちょっとばらつきが大きいなという感じがするのです。

ですので、それでもやはり絶対重量の減少は検体投与の影響と思うというのが一つで、そのときの産児体重は対照群よりどちらかという上回っているぐらいですので、産児に対する毒性が強くて、一般状態が悪くなってという形ではないと思うのです。確かにこの群では数匹の雄が死んでいますけれども、そのうちの3例中2例は離乳直後に、一般状態の悪化とかなしに、原因が分からないわけですね。1匹だけが状態が悪くて体重も減少している。要するに1匹だけのデータなのです。ただ、これも否定することはできないので、僕も検体投与による影響だと思うのですけれども、少なくとも産児毒性が一般状態が悪くなって脳重量が低下したという〇〇の話はちょっと違うんじゃないかな。

それと、ほかの神経学的評価項目に影響がないので、僕も発達神経毒性が強いとは思わないのですけれども、一応、脳重量とか、あるいは“morphometry”の変化がある。発達神経毒性には大きな評価項目が2つあって、1つは形態学的変化（病理学的変化、組織学的変化を含めて）、プラス機能的な変化。これはEPAのガイドラインにも書いていると思うのですけれども、発達神経毒性は必ずしも行動毒性だけではないので、やはりこれは、発達神経毒性が強いとは言いませんけれども、発達神経毒性がないと言い切れないなど。

例えば、50 ppmで産児のアセチルコリンエステラーゼ活性も低下しているわけです。ということは、50 ppmぐらいやれば何らかの変化が出てくる可能性もあるので、発達神経毒性試験では45 ppm、この投与量は適切かと思うのですけれども、この用量で赤血球アセチルコリンエステラーゼ阻害が認められていないわけですね。成体ではもっと低いppmで認められるわけですから、必ずしも十分評価したかなと。試験的にはガイドラインの要求を満たしているのですけれども、この試験だけでないというのは、発達神経毒性を示唆する所見はなかったぐらいだったらいいのですけれども、ないとまで僕は言い切れないなど考えていました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、今のコメントにつきまして、〇〇、どうでしょうか。

○ ○○

〇〇です。

非常に同意できるところで、強い発達神経毒性があるとは思えないのですけれども、これがあるかないか言い切らなければいけないとなったときに、行動だけではなくて機能検査と病理学的な所見が得られていないので、ないと言い切るとは難しいのですが、この判断が難しかったので、〇〇がどちらの意見を出されるかというのを待っていた状況なのですが、〇〇の意見では、神経毒性と取られるような所見は出ていないというふうに捉えられたようですので、自分はそれに同意はするのですが、今、確かに〇〇が言われたよ

うに、〇〇の意見ではちょっと、ないと言い切るのは難しいのではないかとということです、そこを考えると、ないという記述は難しいのではないかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。そうすると、はっきりしなければいけないところは、やはり専門調査会として、あるのかないのかをはっきりしておかないとまずいと思うのです。今あるデータに基づいてどうなのかということは、やはりちょっと考えないといけないのかなという気はします。

私としては、今言ったようにいろいろな条件があるから、毒性所見、それこそ用量を上げればということになるのでしょうけれども、この実験条件下での今あるデータからいくと、発達神経毒性があるとは言えないのではないかなと考えています。

問題は、その感受性の問題も含めて考えると、特に問題視する必要はなくて、現時点ではないということを書いても問題ないのかなと考えていますけれども、その辺、〇〇、どうですかね。

〇 〇〇

僕は要約も食品健康影響評価も修正したのですけれども、本来の僕の考えであれば、発達神経毒性試験の目的からいうと、最終的に発達神経毒性があるのかないのか、あればそれに対する無毒性量はどこかというのが発達神経毒性試験の目的なので、本来は発達神経毒性は認められなかったと書くのかと思ったのですけれども、さっき言ったように脳重量の変化と脳の形態測定値の変化があるという形ですね。そうすると、EPAのガイドラインからしても、発達神経毒性の定義が、何も機能的な影響だけではなくて、形態学的変化を伴う場合も発達神経毒性の範疇に入ると思うので、僕は先ほど言ったように脳重量の変化とかいうのも一般状態の悪化に伴う変化とは考えづらいので、やはり発達神経毒性はなかったとは書けないというのが僕の結論で、要約も最終評価もそういうちょっとごまかしたような書き方にしてみました。

それで、ちょっと気になって、今朝インターネットで調べたのですけれども、同じ有機リン剤を調べると、かなり脳重量だけ落ちているというのがあるのです。そこで発達神経毒性がないと書かれているのであれば、僕もそれに従わざるを得ないかなと思うのですけれども、事務局で調べていただきたいのは、内閣府のデータ、食品安全委員会で評価していると思うのですけれども、クロルピリホスというのが1つ見つかったのです。2007年ぐらいの委員会でやっているはずで、そこでの結果を見ると、親でまず脳のアセチルコリンエステラーゼ活性は阻害している。それだけなのですね。子供のほうは、ちょっとアセチルコリンエステラーゼ活性阻害について次世代は弱いようですので、それはないのですけれども、低体重と脳神経重量のみ、絶対重量のみ減少しているのです。それが最後の結論に書かれているので、そのときもクロルピリホスについては発達神経毒性試験をやられていて、ほかの項目は変化ないわけです。ですから、今回の剤と結果はよく似ているので、

クロルピリホスでも発達神経毒性はないという結論に至っているのであれば、やはり行動評価とかを中心にして、ちょっと軽い脳重量の低下は発達神経毒性とは言わないという考えでも結構かなと思うのですけれども、過去の事例から見ても、本当はないと言っているのかだけ気になっています。それさえ調べていただければ、過去にもそういう同じような条件で発達神経毒性はないという結論に至っているのであれば、僕もそれに従うことにやぶさかではありません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

その辺は何か分かりますか。

○ ○○

今評価書を確認しましたところ、この試験では児の体重増加抑制が出ていまして、評価書の本文の記載を読み上げますと、児動物の5 mg/kg体重/日投与群の雌雄で脳絶対重量低下、脳比重量増加、脳の各部位の長さの減少等々が認められたが、これらは児動物の低体重に起因した変化と考えられたというふうに判断されていた上で、発達神経毒性なしとされているので、今の○○のお話を伺うと、○○はこれは低体重の影響ではないと判断されているということです。この剤とはちょっと状況が違うのかなと思って伺っていましたが。

○ ○○

ありがとうございます。

今、事務局のほうからそういう説明がありましたけれども。

○ ○○

要するに、クロルピリホスは発達神経毒性はないという評価ですね。そう記載してあるわけですね。今回の修正案の書き方ではなくて、発達神経毒性は認められなかったという結論ですね。

○ ○○

ただ、出ている所見の判断が違いますので、○○は今回の剤の脳重量の減少は体重のせいじゃないとおっしゃっていますけれども、この剤では児動物の体重増加抑制が出ています。

○ ○○

分かりました。確かに脳重量についてはちょっと状況が違うのですけれども、僕が一番最初に書いたように、数%の変化なのです。これが有機リン剤でなくて、あるいは発達神経毒性試験でなければ、これぐらいの脳重量というのは毒性と思わないです。“Adult”になってから出ている変化なので、検体投与中、普段一般的に毒性が強くと表れるときにはなくて、大人になってから出てきているというのと、この剤の毒性を見てみると神経毒性を含めて雌雄差はあまりないのに、雄だけにしか脳重量の変化が出ていないとかがあるので、

個人的にはすごく軽度な変化だと思っています。

ただ、毒性であることを否定することはできないので、残しているの、この脳重量の変化は僕もそんな重篤な変化とは思っていないので、発達神経毒性は認められなかったという結論に、僕はそう書いてもいいと思います。

○ ○○

書いてもいいというのは、ないと書いていい。

○ ○○

なかったと。

○ ○○

多分、脳重量の変化の原因が要するに発達神経毒性につながった、関連した変化なのか、そうじゃないのか。この場合は発育遅延に関連したものではないという場合でも、ほかの要因がいろいろ考えられるので、脳重量の低下がイコール発達神経毒性の指標だという明確な関連性がわかっていれば今言ったように言えないということだけれども、私としては発達神経毒性の評価は、機能的なもの、それから組織形態的なものも含めてトータルで判断した上でなければ、発達神経毒性とは判断できないという理解をしているので、発達神経毒性はなかったというように記載しても問題ないのかなと考えていて、そういうコメントになっているのです。だから、必ずしも今言ったように低下の原因が明確ではないので、それがイコール発達神経毒性ということは言い切れないのではないかとということで、総合的に考えて発達神経毒性はなかったと判断しても問題ないのではないかとということです。

これにつきまして、○○、どうでしょうか。

○ ○○

○○です。

あるかないかで、ないと言い切るのは非常に難しいと思うのですが、これはないと書かなければいけないのなら、ないで別に否定的な意見はないです。

ただ、○○がおっしゃるように、認められなかったという、この実験の中では認められなかったと書くのが一番妥当ではないかと思っているのは事実なのですが、ないと判断したと書くのが妥当かどうかというのは、ちょっと私には分かりません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、○○は引っかけるといことでよろしいですね。そういう理解でよろしいですか。

○ ○○

結構です。ないと言い切るのは難しいと思いますが、あると言い切れないのは間違いないので、ないと書かなければいけないのなら、ないほうだと思いますので、結構です。

以上です。

○ ○○

事務局に確認ですけれども、これはここで特にこういう変化が出て、発達神経毒性はなかったとかという記載がない例ってあるのですか。

○ ○○

発達神経毒性に限らずなのですけれども、結論に至らない場合は、何々と判断することはできなかったですとか、その議論の内容をそのまま記載していただく。例えば発がん性とか、そういったもので議論のまま記載していただくということはあるかと思えます。

○ ○○

ありがとうございます。

これはこのまま終わってしまうと、多分これを読むと発達神経毒性ありという結論になったというふうになってしまうと思うので、少なくとも今言ったような記載をしないといけないのかなと考えますけれども、その辺、○○、どうですか。

○ ○○

発達神経毒性は認められなかったという結論でいいのではないですか。この剤はやはり全然違いますね。言いたいのは、この剤では発達神経毒性試験をやっていて、その結果、発達神経毒性についてあったかなかったかというのは書いていないですよ。

下のほうにあるわけですか。ありがとうございます。すみません。失礼しました。これと一緒に結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

ただ、この剤の場合は脳の相対重量は増えているから今回とは違うので。

○ ○○

分かりました。こちらのほうは産児に対する、次世代に対する影響がすごく出ていますよね。死亡はもちろん。そういう形なので、この結論には僕はすごく納得がいきます。母動物毒性の2次的影響で、直接的影響ではなかったという形なので、脳重量の減少も特異的に、神経毒性による脳重量の低下とは取っていないと思うのです。

そういう形なので、確かに毒性のプロフィールは違いますけれども、結論としては、僕は同じ結論に結びつけていいのではないかなと思えます。○○と○○の意見に同意するという形です。

以上です。

○ ○○

○○、その辺はどうですかね。

○ ○○

あるかないかで、ないと言い切るのは非常に難しいので、ないと書かなければいけないのなら、ないと書いてもいいと思うのですが、この実験データからは、あるようには見え

ない、認められていないというのが事実だと思いますので、そういう書き方であれば完全に賛同なのですが、ないと書いても問題はないと自分は思っています。書き切る必要があるのでしょうかね。あったかなかったか。このデータからはなかったと言い切れるとは思いません。

そういうところなのですが、以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方、何かコメントを。○○、お願いします。

○ ○○

ちょっと難しい御議論をどうもありがとうございます。結局、いずれにしても一番、発達神経毒性のあるなしを判断するところというのは総合的な判断になると思うので、病理組織学的な変化、また形態的な変化というのが非常にマイルドで、最初は毒性と取るかどうかというところでも微妙なところ。それに加えて神経病理学的、行動薬理的、こういったものは一切認められないということを総合的に判断すると、最終的な判定として発達神経毒性は認められなかったというのでもよろしいかなと個人的には思っています。

また、先ほどのクロルピリホスの場合は、非常に毒性が強くて所見が認められているものですので、それで体重増加抑制とか体重減少とかと併せたしっかりとした考察ができるのですけれども、結論に書かれているように、最終的には神経行動学的影響を重視して決めていただければと考えております。よろしくお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、今の議論を踏まえた上で、発達神経毒性は認められなかったという記載を追加するという事で決着したと理解しています。以上でよろしいですね。

○ ○○

事務局になります。

御議論ありがとうございます。それでは、評価書44ページの17行目の無毒性量の何々と考えられたの後に、発達神経毒性は認められなかったという文言を追記する形で修正を行いたいと思います。

○ ○○

それでお願いします。

では、引き続いて、お願いします。

○ ○○

それでは、評価書の46ページの2行目から生殖発生毒性試験になります。

こちらの試験につきまして、1ページめくっていただきまして、16行目からの(2)発生毒性試験(ラット)について、○○からコメントを頂戴しております。お手元の机上配布資料2をお願いいたします。いただいたコメントに関しまして表に記載しておりますが、

47ページの19行目からの文になります。第4版なのでどこまで修正を加えるかということはありませんが、現在では奇形という用語を用いないようになってきていると思います。農薬抄録では奇形と変異とそれらを併せたものを異常という使われ方をしているようですが、評価書では異常という用語に置き換えて問題ないと考えます。また、発育遅延に関連した奇形という考察も同意しかねるので、削除が適切と考えますとコメントを頂戴しております。

こちらの記載につきましては、食品健康影響評価の判断に影響を与えない修正ということで申し送り事項としたいと考えておりますが、御検討のほどお願いいたします。

また、48ページの(3)発生毒性試験(ウサギ)につきましても、同様に奇形という記載について、異常に修正したほうがよいと〇〇よりコメントを頂戴しております。こちらにつきましても御検討のほどお願いいたします。

評価書に戻りまして、評価書の48ページ、23行目から遺伝毒性試験になります。遺伝毒性試験については、今回新たに追加された試験成績はありません。

〇〇より、コメント等はございませんとコメントを頂戴しております。

1ページおめぐりいただきまして、49ページの表39について、〇〇より、事実誤認などに関する修正などをいただいております。1点目としまして、*in vivo*の小核試験の処理濃度投与量の記載について、単回経口投与というところを48時間間隔で2回と修正いただきまして、また、6行目下のボックスに記載しておりますが、媒体の件、表25の追加表記に準じましたということで追記をいただいております。

また、机上配布資料2を御確認お願いいたします。ほかの点もコメントを頂戴しております。また、*in vitro*の染色体異常試験の結果のところですが、表の注釈について「最高濃度でのみ有意」という修正のコメントをいただいております。こちらの点につきましても、申し送り事項として考えておりますが、御検討のほどお願いいたします。

評価書に戻りまして、49ページ、8行目から経皮投与、吸入ばく露等試験になります。今回、眼・皮膚に対する刺激性試験について新たに試験が提出されましたので、結果を記載しております。

次のページの50ページ、3行目から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験を記載しております。日本白色種ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施されまして、結果としまして、皮膚に対する刺激性は認められず、眼に対して刺激性は認められましたが、回復性があると考えられたという結果になっております。

以降、54ページの食品健康影響評価の前まで、コメントは頂戴しておりません。

以上になります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、戻りまして、生殖発生毒性試験のところから確認していきたいと思っております。

ここに関しましては、先ほど事務局から説明がありましたように、私のほうのコメントとしましては、2013年でしたか、日本小児学会のほうから患者さんへの配慮ということで

奇形という用語は使わないような提言を受けた形で、それぞれの学会がいろいろ議論した結果、奇形という用語は今使わないで、異常という言葉に置き換えた形で使われているのが多いのかなと理解しており、この評価書の中にその言葉を残したままでいいのかというので引っかかったので、ここにコメントさせていただきました。

あと、報告書の原文を読んだところ、矮小児に奇形が出ているので、それを踏まえて考察の中で発育遅延に関連した異常だという考察をしているところが引っかかったので、そこも削除でいいのではないかとことです。

この辺は、第4版なので再評価の時点でもいいのかなと思いますけれども、用語に関してはこの時点で直しておいたほうがいいのかなというところがあるのですが、これにつきまして、〇〇、どうでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

〇〇の意見に賛成いたします。奇形はやめて、異常に変えたほうがいいのではないかと思います。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、どうですか。

〇 〇〇

どこが発育遅延に関連したものかというのが僕にも全然分かりません。ウサギも誤投与のことばかり長いこと書いて、ちょっとバランスが取れていない文章だなと思います今回の修正は全然異論ありません。

〇 〇〇

どこまで今回いじるかというところだと思うのですが、基本的なところでいけば、直接評価のところに関して、今の記載の部分は申し送り事項でいいかなという感じ。ただ、奇形という用語だけは直しておいたほうがいいのかなと考えていますけれども、それによるのでしょうか。ほかの先生方はよろしいですか。

それでは、用語だけ取りあえず、奇形から異常という形にしておきましょう。

それから、そのほか遺伝毒性のところに関しましても、これは〇〇、コメントあればお願いいたします。

〇 〇〇

〇〇です。

一番下の小核試験で肝細胞、単回投与で0、2.5、5 mg/kg体重と書かれており、何でこんなに低い用量でやっているのだろうかというのが疑問でした。急性毒性でのラットの単回経口LD₅₀値は大体80とかなので、こんな低い用量では評価できないだろうと思い改めて見ると、48時間間隔で2回投与していることに加えて、部分肝切除をしていました。用量は適切に設定・記載されているのだろうかということで、その旨、間違っているものを正し

い表記に変えたことと、媒体のことをほかのところでも書いてあったので、きちんと書いたほうがいだろうと考えました。

その観点からいくと、1つ上のところで静脈内投与をやっているのですが、ほかにも静脈内投与をしている試験はありませんでした。そのため、ここでどういう媒体を使ったかをきちんと書いておくことが必要だと思い、追記させていただきました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

あと、○○に確認ですけれども、机上配布資料2の申し送り事項の部分に関しては、これでよろしいでしょうか。

○ ○○

申し送りで大丈夫です。S9+だけで陽性でしたので、いわゆる代謝活性化の影響の可能性はあるわけですが、肝臓を使った小核試験の陰性で否定されていますし、最高用量だけで反応が出たというのは、細胞毒性が関与したことの傍証になる可能性があり、最近ではよくその旨記載していますので、追記するのがいいと思い記載しました。申し送り事項の対応で問題ありません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、事務局のほう、そのような対応でお願いいたします。

そのほかは特にないですが、ほかの先生、追加のコメント等ございますでしょうか。

では、ないようですので、次に進めてください。

○ ○○

それでは、評価書の55ページをお願いいたします。食品健康影響評価になります。

15行目から19行目の動物体内動態試験の結果の記載につきまして、○○、○○からコメントを頂戴しております。机上配布資料2をお願いいたします。こちらの記載なのですが、尿中の主要代謝物としてMetabolite 11を追記しましたとコメント、修正案をいただいております。事務局のほうで抄録などを確認しまして、事実であることを確認しております。

食品健康影響評価に関しまして、影響を与えないということで、申し送り事項として机上配布資料とさせていただきましたが、こちらの点につきましても、御検討のほどお願いいたします。

評価書に戻りまして、25行目から発達神経毒性の記載について○○からコメントを頂戴しております。波下線部のところで、先ほど御検討もいただいたところですが、強い発達神経毒性を惹起するとは思いません。発達神経毒性試験では、高用量の児動物で脳絶対重量減少及び脳の形態計測値の低下が認められたが、他に発達神経毒性を示唆する所見は得

られなかったではいかがですかとコメントを頂戴しております。こちらの点につきましても、先ほど御検討いただいたところですが、改めて御確認をお願いいたします。

以上、イミシアホスの評価書案になります。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、まずはMetaboliteのところのコメントに関しまして、○○、お願いいたします。

○ ○○

○○です。

事務局のほうから御説明いただきましたように、Metabolite 11、申し送り事項で結構です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

私もそれで結構です。よろしくお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

次は、先ほど議論がありましたように、発達神経毒性の記載に関しましては、ここでは発達神経毒性は認められなかったという記載を挿入するという今の事務局からの説明だったと思いますけれども、これで特に問題ないと、よろしいですか。

ありがとうございます。

では、同意していただきましたので、そのように対応をお願いいたします。

○ ○○

事務局になります。

それでは、発達神経毒性は認められなかったという記載ということで、本文の25行目のところから遅発性神経毒性及び発達神経毒性は認められなかったという記載にさせていただこうかと考えております。

○ ○○

事務局、今のよろしいですか。今の事務局の提案は、55ページの25行目のところに、遅発性神経毒性及び発達神経毒性は認められなかったという形で一文でまとめるという案という理解でよろしいですか。それでよろしいですか、先生方。

事務局、何か。よろしいですかね。

○ ○○

確認なのですが、今のところで55ページの25行目、遅発性神経毒性及び発達神経毒性は

認められなかったで、次に繁殖試験ではというふうに入るということですね。そうすると、ちょっと戻っていただきたいのですが、44ページのところで先ほど案2で〇〇に修文いただいたところ、ここに総合的な判断を入れたほうがいいかなと思うのです。つまり、ここは発達神経毒性試験のところなので、ここでまず形態学的な変化が認められたが、神経影響は認められなかった。総合的に判断して、発達神経毒性はないものと考えられたとか、そういう文章を入れたほうが適切にまとまるかなという判断ですけれども、いかがでしょうか。

〇 〇〇

今回の議論を踏まえた上での記載が残るようにということですね。

今の〇〇のコメントに対して何か、それでよろしいですか。反対はないですね。

では、事務局は今の確認をお願いいたします。

〇 〇〇

読み上げますけれども、44ページですが、5行目からの「生後72日の」で始まるパラグラフで、7行目、検体投与の影響と考えられた。しかし、いずれの群においても、神経行動学的影响は認められず、神経病理学的影响も認められなかったことから、発達神経毒性はないと考えられたと、ここに挿入するという事によろしいですか。違う。

〇 〇〇

そうすると最後にアセチルコリンエステラーゼ活性がとなってしまふから。

〇 〇〇

失礼しました。アセチルコリンエステラーゼ活性の影響がないことも理由に入れてよろしければ。

〇 〇〇

これは修正案1のほうがよくないですか。さっきと違うことを言いますけれども、修正案1にして、アセチルコリンエステラーゼを上を持って行って、発達神経毒性は認められなかったというのを最後にやると、修正案1のほうが据わりがいいと思います。

〇 〇〇

だから、1と2を混ぜたような感じで今、〇〇のコメントも含めてトータルで書き換えるということによろしいですか。

〇 〇〇

そうしますと、案2の44ページの2行目「切迫と殺された」の後に、生後11日及び21日に赤血球コリンエステラーゼ活性が測定され、影響は認められなかったというような感じで1行入れておいて、結論は先ほどの、しかし、いずれの群にも何も認められなかったことから、発達神経毒性はないものと考えられたというような文章でよろしいですか。案1ですと、神経行動学的影响が認められないというところの据わりがリダダントになるのですかね。

失礼しました。念のため確認なのですが、神経行動学的影响が認められないということ

も発達神経毒性なしの判断根拠とするということによろしいようでしたら、案2のとおり1か所にまとめたほうが分かりやすいのかなと思ひまして。

○ ○○

案2の最後に、これらの結果から、今回の脳重量の減少及び計測値の低下は発達神経毒性の影響とは考えられなかったと、最後の部分でまとめて言ったほうがすっきりしているのかなという気がしますがけれども。

今、事務局から提案がありましたので、少し休憩を入れます。その休憩後に事務局のほうから案を提案していただけるということで、3時30分から再開ということで、申し訳ないですが、一旦休憩ということにしたいと思います。よろしくお願ひします。

(休 憩)

○ ○○

それでは、再開いたします。

事務局から案の提示をお願いします。

○ ○○

そうしましたら、今、休憩時間中に先生方に文案をまとめていただきました。44ページの案2に基づき修正するという案で、案2の今評価書案に記載されている記載から、5行目からの「生後72日の」で始まるパラグラフで、6行目の終わりのほう、低下が認められ、検体投与の影響と考えられたが、軽微な変化であった。いずれの群においても、神経行動学的影响は認められず、神経病理学的影响も認められなかった。また、生後11及び21日の赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性に影響は認められなかった。これらの結果から、本試験条件において発達神経毒性は認められないと考えられたでいかがでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

今の事務局の修正案ですけれども、何か先生方、コメントありますでしょうか。よろしいでしょうか。

修正案としては、確認すると、44ページのところに脳重量、それから形態計測値の低下があったけれども、それは軽微な変化であったというのを追加すると。それと、最後に、これらの結果から、本試験条件下において発達神経毒性は認められないと考えられたという文案でよろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○ ○○

ありがとうございます。

○○もよろしいですか。そのほかの先生方も特になんということ、では、今の事務局案に基づいて修正をお願いします。

○ ○○

事務局なのですが、もう一点、追記のほうを御検討いただければと思います。57ページ

の表44の記載についてですが、5行目の発達神経毒性試験の備考のところに括弧づけで発達神経毒性は認められないという記載を追記させていただければと考えております。御検討のほどお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。57ページのところですね。ほかのところが発がん性は認められない、神経毒性は認められないという備考の括弧書きのところに、発達神経毒性試験の備考にも括弧書きで、発達神経毒性は認められないという記載を追加するということです。これも今までの議論からいけば、これを記載するということが問題ないと考えますけれども、よろしいですね。

では、そのように追加してください。

それでは、今までの議論を踏まえて、一応、食品健康影響評価まで終わりました。56ページのADI、ARfDに関しましては、今回、現時点では変更ないということになっていますけれども、これに関しまして、先生方、よろしいでしょうか。

特に異論はないということで、では、進めたいと思います。

それでは、本日の審議を踏まえ、イミシアホスの許容一日摂取量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である0.05 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除したADI、0.0005 mg/kg体重/日、また、イミシアホスの急性参照用量（ARfD）につきましても、以前の結論と同じラットを用いたコリンエステラーゼ活性影響試験の無毒性量である1 mg/kg体重を根拠として安全係数100で除したARfD、0.01 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ ○○

ありがとうございます。では、同意していただきました。

今後の進め方について、事務局より説明をお願いします。

○ ○○

御議論ありがとうございました。

発達神経毒性の評価書の記載も含めて、修正内容を具体的にお示しいただきましたので、今回の審議結果を踏まえて、事務局のほうで評価書を修正いたしまして、そちらを食品安全委員会に報告する予定でございます。

○ ○○

それでは、そのようにお願いします。

○ ○○

○○、もし改訂の過程で何かございましたら御相談させていただければと思います。よろしくお願いいたします。

○ ○○

了解しました。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

次回は年明け、来年の1月31日水曜日、午後の開催を予定しております。

○ ○○

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でしょうか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

それでは、本日の会議を終了させていただきます。

ありがとうございました。

以上