

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第29回会合議事録

1. 日時 令和6年1月22日（月） 14:00～15:56

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（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、楠原専門委員、杉原専門委員、永田専門委員、
中山専門委員、納屋専門委員、藤井専門委員、安井専門委員

（専門参考人）

赤池専門参考人、小林専門参考人、高木専門参考人、本多専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

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、海上技術参与

5. 配布資料

資料1 ホスチアゼート農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

参考資料1 「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

参考資料2 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づ
く報告について

参考資料3 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順

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

○ ○○

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第29回農薬第四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、登庁又はWebにて参加いただく形で行います。

本日は、農薬第四専門調査会の専門委員9名、専門参考人4名に御出席いただく予定となっております。○○におかれましては、少し遅れて参加されると御連絡いただいております。

なお、神経毒性に関する御議論が想定されたことから、座長に御相談させていただき、専門の○○に専門参考人として御参加いただいております。

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、以後の進行を○○にお願いしたいと思います。

○ ○○

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、よろしく願いいたします。

では、まず初めに、事務局より資料の確認をお願いします。

○ ○○

ただいま○○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。

お手元に議事次第、農薬第四専門調査会専門委員等名簿のほか、

資料1として、ホスチアゼート農薬評価書（案）。

資料2として、論点整理ペーパー。

参考資料1として、「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。

参考資料2として、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について。

参考資料3として、暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順。こちらは参考資料2の報告の根拠となる文書でございます。

それから、机上配布資料として9点ございます。

1つ目が評価書案について先生方からいただいたコメント。

2つ目、各試験におけるコリンエステラーゼ活性阻害の一覧表。

3つ目、4つ目が確認事項に対する回答。

5から9が〇〇から情報提供いただいた文献となっております。

4から9につきましては、追加でメール送付させていただいたものになります。

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確認書を確認しましたところ、農薬ホスチアゼートに関連して、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〇〇が該当しており、〇〇から既に確認書が提出されています。

また、それ以外については、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でした。

〇 〇〇

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。

ありがとうございます。

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。

〇 〇〇

それでは、お手元に資料1の御準備をお願いいたします。

ホスチアゼートの第3版の評価書になります。

本剤は、昨年10月に一度審議いただきまして、その際に発達神経毒性と追加提出された試験である妊娠及び非妊娠ラットを用いた単回投与による赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性に対する影響試験の信頼性等についてリスク管理機関に考察を求めるとされ、今般、回答が提出されましたので、引き続き御審議をお願いいたします。

それでは、4ページ目をお願いいたします。

6行目から審議の経緯について記載がございます。本剤は昨年7月18日の食品安全委員会にて要請事項説明を受けたものであります。同じく昨年10月20日に1回目の審議をいただき、その際に幾つかの項目についてリスク管理機関に考察を求めるとされ、回答が提出されましたので、本日2回目の審議をいただくものとなります。

それでは、ページをおめくりいただきまして、15ページ目をお願いいたします。

評価対象農薬の概要について記載がございます。

ホスチアゼートの化学名、構造式等はこちらに示したとおりとなっております。

続いて、次の16ページ目をお願いいたします。

2行目から開発の経緯について記載がございます。ホスチアゼートは有機リン酸アミド系殺虫剤であり、標的生物の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り、運動性の麻痺や行動異常が生じ、その結果、殺虫活性を示すと考えられております。

続いて、次の17ページ目をお願いいたします。

安全性に係る試験の概要について記載がございます。

10行目から土壌中動態試験の記載がございますが、今回、環境系の試験である土壌中動態試験、水中動態試験、土壌残留試験、植物、家畜等における代謝及び残留試験につきましては、〇〇、〇〇より特段コメント、意見はない旨をいただいております。

続いて、29ページ目をお願いいたします。

7行目から動物体内動態試験について記載がございます。

本項目につきまして、〇〇、〇〇より特段コメントはない旨をいただいております。

また、〇〇よりコメントをいただいております、そちらのいただいたコメントにつきましては机上配布資料1に記載しておりますので、御準備をお願いいたします。

まず初めに、一番上の行に〇〇からいただいたコメントを記載しておりますが、こちらは前回の審議、昨年10月の審議の際にいただいたコメントであり、こちらのコメントにつきましては、再評価の際に対応する申し送り事項として対応することが決定しているものとなっております。

〇〇からのコメントはその下に記載しております。コメントとしましては、表20で同定された主代謝産物F、E、Gは表25では検出されていませんが、どうしてなのでしょうかといただいております。

また、このコメントに対して〇〇よりコメントをいただいております。2つの試験で投与量が10倍異なっているので、非線形性という可能性もあるのではないのでしょうかといただいております。

〇〇からいただいたコメントですが、ホスチアゼートにつきましては動物体内動態試験をラットで2つ行っており、表20と表25というのはそれぞれの試験における代謝物の同定結果を示したものとなっております。表20は32ページ、表25は36ページに記載があります。こちらのいただいたコメントにつきましては、再評価の際に対応する申し送り事項とさせていただきますと考えておりますが、こちらの扱いについて御検討いただければ幸いです。

それでは、続いて38ページ目をお願いいたします。

8行目から急性毒性試験等について記載がございます。

こちらの項目について〇〇、〇〇、〇〇より特段コメントはない旨をいただいております。また、このコメントに加え、〇〇からは、確認事項への回答については御担当の先生

方の御意見をお伺いしたいと思いますといういただいております。

こちらから始まる急性毒性試験等、亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験、神経毒性試験、こちらは発達神経毒性を除いた部分となりますが、こちらについては特段コメント等は頂戴しておりません。

それでは、先に進みまして、50ページ目をお願いいたします。

50ページ目の上から少し下の部分に確認事項①という部分がございますが、こちらが前回の審議を踏まえてリスク管理機関に確認した発達神経毒性に関する事項について記載した部分となっております。

確認事項の内容としましては、本剤は有機リン系の成分であり、コリンエステラーゼ活性阻害等の神経系への影響がみられることから、本剤の発達神経毒性について、影響が生じないと考えられる用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より小さくなるかどうかを含めて考察することといったものを出しておりました。そちらに対して回答が得られまして、その概要をその下に記載しております。また、回答そのものは机上配布資料3として用意しております。

評価書案のほうに記載した回答概要について簡単に御説明いたします。

今回、発達神経毒性の懸念される神経学的影響として4点ほど考察がされております。

1点目、臨床神経毒性症状及び機能／行動影響につきましては、急性神経毒性試験や亜急性神経毒性試験にて毒性が認められる用量よりもコリンエステラーゼ活性阻害が認められる用量のほうが小さいといったことが考察されております。

また、2点目、脳重量変化につきましては、各種試験で脳重量への影響は認められていない。また、日齢別感受性試験において、胎児等の脳重量に検体投与の影響はみられていないといったことが考察されております。

また、3点目、神経系の奇形については、発生毒性試験において、検体投与に伴う神経系の奇形は認められていないといったことが考察されております。

また、4点目、神経組織病理学的所見につきましては、一連の毒性試験で病理組織学的異常所見は認められていない。長期毒性試験では、高用量にて所見が認められる場合があるものの、その所見については用量をNOAELと比べた際に10倍程度かそれ以上の差があるといったことが考察されております。

以上4点を踏まえまして、ホスチアゼートによる発達神経毒性の懸念は低く、コリンエステラーゼ活性阻害を基準とした無毒性量より得られるADI、ARfDを用いたリスク管理によってヒトに対する安全性は十分に担保されるものと考えられるといった回答が来ております。

こちらの回答について、各専門委員よりコメントをいただいております。

〇〇より、行動異常発現の可能性など、申請者の説明だけではまだ完全に払拭できないような気がしますが、発達期の動物においてホスチアゼートで誘発される神経毒性の最も鋭敏な指標をコリンエステラーゼ活性阻害とするのであれば、日齢別感受性検討試験の結

果から発達期の動物において神経毒性が特に問題となる懸念は低いと判断していいかもしれませんといただいております。

また、〇〇からは、特段のコメントはありませんといただいております。

また、〇〇から、確認内容の「影響が生じないと考えられる用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小さくなるかどうか」の回答が明確でないように思います。申請者の回答のうち、発達神経毒性に関する考察は②と③のみで、①と④は成熟動物に対して高用量で神経症状及び病理組織変化が認められていることを記述しているもので、児動物に関する考察はないようです。コリンエステラーゼ活性阻害が認められる用量が臨床神経毒性症状や機能／行動影響の認められる用量より低いのであれば、2世代繁殖試験（ラット）及び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児動物のコリンエステラーゼ活性阻害の結果を基に、発達神経毒性試験の無毒性量が現在ADIの根拠となっている試験より低くなるかどうかの考察が必要と考えますといただいております。

こちらの〇〇からのコメントを受けまして、改めてリスク管理機関に確認を行いました。評価書案のほうではリスク管理機関に確認中だと記載しておりますが、回答がまいりました。こちらは机上配布資料4として用意しておりますので、御準備をお願いいたします。

机上配布資料4の1ページ目から3ページ目に発達神経毒性に関する記載がございます。確認事項の内容としましては、1ページ目の四角で囲っている部分になりますが、発達神経毒性の懸念は低いとの考察がされているが、発達神経毒性について、コリンエステラーゼ活性阻害が生じないと考えられる用量が現在ADIの設定根拠となっている量よりも低くなるかどうか、2世代繁殖試験及び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結果を踏まえて追加考察することとしておりました。

こちらの内容について回答が得られました。その下に回答を記載しております。文章が記載されておりますが、3ページ目に表がありますので、そちらを用いて簡単に御説明いたします。

机上配布資料4の3ページ目をお願いいたします。

こちらがホスチアゼートの2世代繁殖試験（ラット）と日齢別感受性試験の両者の試験における実験を行った用量及びその用量における毒性所見について記載がございます。

まず、右側の日齢別感受性試験の用量0.7の部分を御覧いただきたいのですが、右下の部分になります。こちらを見ますと、母動物においては赤血球コリンエステラーゼ活性阻害がみられているものの、胎児や児動物では所見がみられていないという結果となっております。この結果を踏まえまして、ホスチアゼートについては、胎児や児動物よりも母動物のほうが感受性が高いといった考察がされております。

また、今度は左側の2世代繁殖試験のほうを御覧いただきたいのですが、先ほど日齢別感受性試験のほうの0.7という用量において、母動物で所見がみられるという結果となっておりましたが、2世代繁殖試験のほうではコリンエステラーゼの測定は行っていないため、

どうしても情報が限られるという部分はあるのですが、先ほど日齢別感受性試験の0.7において母動物で所見がみられたということを鑑みますと、2世代繁殖試験は0.86といった用量で試験を行っていますが、この用量においても母動物ではコリンエステラーゼの阻害がみられたのではないかとといった考察がされておりますが、一方、この0.86という用量においても、児動物においては毒性の所見がみられていないといった内容となっております。

こういった内容を踏まえまして、結論は2ページ目に記載がございますが、2ページ目の上から5行目の真ん中辺り、「しかし」から始まる部分になりますが、結論として、胎児及び児動物のコリンエステラーゼ活性阻害に対する感受性は母動物より低く、繁殖試験における児動物の無毒性量である10 ppm (0.69~1.02 mg/kg体重/日)は、現行のADI設定根拠である0.205 mg/kg体重/日より3~5倍高いことから、現行のADIより低い用量においてホスチアゼートが神経発達に影響を及ぼす可能性は低く、神経系の発達に及ぼす影響の懸念については担保できるものと考えますといった回答が来ております。

また、発達神経毒性に関して、〇〇より論文を御提供いただいております。こちらの論文については、机上配布資料5から9として用意しております。

こちらの論文なのですが、ホスチアゼートと同じ有機リン系の殺虫剤であるクロルピリホスやダイアジノン、パラチオンについて、コリンエステラーゼ活性阻害がみられる用量より低い用量において、幼若動物において神経系への影響がみられるという内容となっております。

こちらの論文に記載されている内容等も踏まえまして、発達神経毒性について御検討いただければ幸いです。

また、評価書案の51ページ目の1行目から始まる生殖発生毒性試験については、特段コメント等はいただいております。

遺伝毒性試験の前までは以上となります。

〇 〇〇

ありがとうございました。

まず初めに、動物体内動態試験のところ、〇〇から表20というのと表25ですか。2つ試験がされていますが、検出されている代謝物の違いについてコメントをいただきましたが、事務局から説明がありましたように、こちらは次回以降に回したいということですが、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

私も前は気がつかなくて、審査順になっていきますので、その対応で結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。では、こちらは次回に回したいと思えます。〇〇のコメントもつけて次回に回せばいいですか。では、そのような形でお願いします。

それから、それ以外の部分は、植物、動物の代謝のところは特にコメントを先生方にいただいているのですが、審議済みということもあります、もし何か追加でコメントがございましたらお願いします。

特によろしいでしょうか。よろしいですか。

それから、毒性の部分です。急性毒性、一般毒性の部分については審議済みということ、先生方から特にコメントはいただいているのですが、そちらもよろしいですか。

前回リスク管理機関に確認を求めた部分について回答が来たということで、今、事務局から説明がありましたように、発達神経毒性の試験が必要かどうかという部分です。最初に来た回答については説明が不十分ではないかということで、追加の回答もいただいておりますが、こちらについては、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

これ以上の情報はないかと思うので、この回答でいいかと思うのですが、細かいことを申し上げますと、2ページの最後の行の神経系の発達に及ぼす影響の懸念については、担保ではなくて払拭できるのではないかと思います。後でいただいた文献の内容から、コリンエステラーゼ阻害がみられる用量より低い用量で神経系の影響がみられるという論文が気になっているのですけれども、論文の中の実験の条件が違うので一概には比べられないとは思いますが、コリンエステラーゼ阻害より低い用量でもしかしてみられるかもしれないというのは、懸念の一つとして残るかなとは思っています。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということで、今、〇〇も言うておりましたが、〇〇から机上配布資料5から9という論文を御提供いただきまして、先生方は送られてきたのが週末だったので、完全に目を通されているかどうか分からないのですが、〇〇、簡単に御説明等いただけますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

ぎりぎりで文献を送らせていただいて、申し訳ございませんでした。

一応これは科学論文ですので、リスク評価とは離して考えたほうがいいと思うのですが、ちょっと懸念があったので調べてみたところ、デューク大学のグループが同じような有機リン系の殺虫剤でクロルピリホスあるいはダイアジノン、パラチオンで脳内の血中のコリンエステラーゼは測っていないのですけれども、脳内のコリンエステラーゼ阻害が起こる用量よりも低い用量でどうも行動異常を起こすというような問題提起をしている論文です。

このお送りした論文の中には、普通の発達期の神経毒性でみられるようなエンドポイントをみているわけではなくて、セロトニンのレセプターの発現とか脳内のカンナビノイド

の生成具合などをみて影響があると言っている論文があります。

パラチオンの論文なのですけれども、資料6になるのかな。こちらのほうは神経行動学的な評価をしていて、脳内のコリンエステラーゼ阻害が起こるよりも低い用量で神経行動異常が出るのだというような提言をしているものです。ただ、これらはコリンエステラーゼ阻害作用とは違う機序で神経行動異常を起こしているのだらうという考察がなされておりますので、今回評価しているホスチアゼートそのものに該当するかどうかというのは不明です。

以上になります。

○ ○○

ということですが、有機リン一般の作用というわけではない。

○ ○○

今回3剤の論文が出ていますけれども、筆者らは有機リン系剤ということで提言してはいますが、大げさに問題提起している可能性は十分あると思います。

○ ○○

なので、今、パラチオンとかは今回の評価の対象ではないのですけれども、ホスチアゼートについては特に報告があるわけでもない、ダイレクトにこれでどうとは言えないかなとは思いますが、先生方、何かコメントは。

要するに、○○がこの論文を御提供いただいた背景としては、コリンエステラーゼ阻害だけ測れば十分かということ、そうでもないのではないかということなのかなという意味なのかと思いましたが、先生方、何かコメント等ございましたらお願いします。特に発達神経毒性の辺りに詳しい先生方、いかがでしょうか。

○○、有機リン剤でこういったセロトニン系での影響とかというのは共通してみられるのですか。

○ ○○

私が知る限り、いえ、お送りいただいた論文もきちんと読んでいるわけではないのですけれども、ただ、基本的に有機リン剤がそれ以外のメカニズムで何か中枢神経系に作用を出すというのは、私自身あまり知りませんでした。ただ、私が知らなかったというだけで、確かに○○が御紹介した論文にそういった報告が出ていますので、全くないというわけではないのかもしれないです。

ただ、問題はアセチルコリン系、特に脳内でニコチン受容体を介するアセチルコリン系というのはいろいろな神経伝達物質遊離を引き起こしますので、なおかつ有意にアセチルコリンエステラーゼ活性を阻害していないとしても、若干のアセチルコリンエステラーゼに対する影響があったとしても、それによって例えば微小なトランスミッター、神経伝達物質遊離が影響を受けるということはある得ますので、そういったことの影響でいろいろな神経系、特にセロトニン系ですとかカンナビノイド系ですね。こういったものは情動等に影響を受ける非常に微妙なシステムですので、そういったものが間接的に動いてしまう

ということはあるとは思いますが。

ただ、少なくとも、例えばですけれども、カンナビノイド系に本当にここで調べられているような有機リン系の剤が直接影響を与えるかどうかということについては、エビデンスはないと思います。あれば既に出ているはずですし、そういう意味では、可能性としては、あくまで想像ですけれども、何らかの間接的な影響によってこういった変化がみられるということが考えられるとは思いますが。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということですが、ほかの先生方、いかがでしょうか。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

意見ということではなくて情報としてなのですけれども、評価書が出ているかどうか調べたら、クロルピリホスの評価書に発達神経毒性試験が記されているようで、そこでは投与期間がちょっと違って、妊娠6～20日の投与なのですけれども、発達神経毒性は認められなかったという結論になっておりました。通常の発達神経毒性試験においてですけれども。

あと、ダイアジノンについては、発達神経毒性試験は実施されておりました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

試験条件が違うので、実際にこの剤もそうですけれども、ほかの今論文を紹介していただいた剤も、発達神経毒性試験、いわゆるガイドラインで求めるような試験をして検出ができるかと言われると、そうでない可能性もあるのかなという気がするのですが、その辺も含めて、このホスチアゼートについて発達神経毒性の試験を要求するべきなのかどうかという部分についてコメントをいただけないかなと思うのですが、先生方、いかがですか。

これは○○はどう思われますか。

○ ○○

ちょっと気になるのが、先ほど○○も御指摘しましたクロルピリホスなのですけれども、こちらの剤はEPAのほうが発達神経毒性試験をエンドポイントにとって、これのBMDL₁₀で低い用量を設定しているのです。影響はなかったと言いながら、これで低い影響を取っているのも、もしかしたらEPAはデューク大学のこういう一連の研究を意識しているのかなというような気もしたのです。

なので、僕の提案としては、申請者側に有機リン系の他剤でこういった懸念が考えられているけれども、御社としてこの剤は発達神経毒性を実施しないで担保できるかどうかと

いうのを、意見を聞いてみる。あるいは考察をしてもらうというのはいかがでしょうか。それでもできないようだったら、追加係数をかけるという対応がいいのではないかなと個人的に思っています。

○ ○○

さらに考察を要求するというので、できないというか影響がないという考察をしていくのではないかと思うのですけれども、その結果によっては追加の安全係数というような意見だと思いましたが、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

私もこのデューク大学の一連の低用量の神経行動に対する影響については、これも実験を試みないと何とも言えないのではないかなと思いますので、○○と同じく、考察を伺ってからその次の追加係数等を考えたらいかなと思います。

以上です。

○ ○○

○○はいかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

○○の今の御提案ですけれども、多分またメーカーは担保できるとか、あるいはそういった類いの返事をしてくるような気がするのです。そのときに、我々はそういう回答を基に追加の係数をかけることができるかどうかという話になるのではなくて、今の段階で○○がおっしゃるように追加の係数が必要かどうかということを考えてもいいのではないかなと私は思います。もう一回聞いても同じような答えが返ってくるような気がしてなりません。

これはまた別のところで私ももう一度似たようなことを申し上げたいと思っているので、今、あえてそういうふうにお答えさせていただきました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

確認を改めてするのではなくて、追加係数が必要かどうかという議論をしてはどうかということだと思えます。

○○はいかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

現時点でデータが限られているということであれば、これ以上の議論は出てきにくいような気がしますので、○○や○○や○○のおっしゃったことに同意です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

仮に追加の安全係数と考えた場合、専門の先生方に聞きたいのですが、発達神経毒性は単回でも起こるのですか。というのは、もし仮に追加の安全係数をかけるなら、ADIだけではなくて急性参照用量も安全係数の追加が必要なのかなと思ったのですが、発生毒性みたいなものはウィンドウがあって、あるクリティカルな日に単発でも起こると考えますよね。それと同じように、神経発達もやはりクリティカルなところで1日の単回でも起こると考えるのではないかなと。僕は専門家ではないですが、そのように思ったのですが、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

単回で起こるかどうかということについては、私は何とも答えようがないのですが、ただ、まず何よりもアセチルコリンエステラーゼ阻害とそれ以外の作用ということで分けて考える必要があるかどうかというところが、○○から御紹介いただいた論文を十分に読んでいないのですが、ちょっとポイントがずれているかもしれませんけれども、そのところがまず一つポイントかなと考えていました。

それ以外の作用というと、結局、先ほどもお話が出ていましたけれども、セロトニン系とカンナビノイド系ということですが、もし有機リン系がそういった、特にセロトニン系などはメジャーな神経系ですし、それから、カンナビノイド系はそれほどメジャーではないにしても、情動ですとか、当然、大麻の関係で非常にいろいろな脳に対する影響を与える系ですが、そういった受容体系、神経系に対して、いわゆるコリンエステラーゼに対する作用よりもかなり低濃度ではっきりと作用を出すとすると、もちろん非常に大きな話にはなりますし、重要な発見ではあるのです。もちろん、そうすると、発達神経毒性についても非常にこの辺も含めて考えないといけないと思うのですが、ただ、若干疑問に思いますのは、私も今朝メールに気がついて慌てて調べたところですので、見落としているのかもしれませんが、ほかにあまり論文がないのです。非常に大きな話ですので、当然有機リン系を含めたアセチルコリン系を行っている研究者は多く、カンナビノイド系もセロトニン系も当然非常に多くの研究者が研究していますので、その2つの話が合わさったということで、私がいただいた論文の中で一番最近のものが2014年、ですから10年前の論文ですので、その後かなり論文がどっと出てきているはずで、そういったものがないということは、デューク大学自身も私がフォローした限りではその後論文が出ていませんでした。もしかしたら見落としているかもしれませんが。

ということですので、もちろんこの論文自体はしっかりした論文ですので、きちんと考慮に入れないといけないと思うのですが、そういった要素も考えますと、ほかの有機リン系と特別視して考える必要はまずないのではないかと考えますので、そういった中で、私自身、発達神経毒性は専門ではないのですが、神経毒性という点で考えた場

合には、先ほど事務局から説明いただいた内容で、もちろん100%それでオーケーというわけではないですけども、ある程度追加のデータを求めるまでもないのかなというようには伺っていました。

それから、こういった有機リン系の農薬の場合に、単回と連続投与でどう変わるかというのは非常に難しいところがあるとは思いますが、ただ、少なくとも単回でみられたものを持続的な作用あるいは連続投与とある程度並行してみるということは可能かなとは考えています。

ちょっとまとまりがない話で申し訳ありませんけれども、半分感想みたいなものですが、以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

実際にホスチアゼートで今この論文で紹介いただいたようなエフェクトが報告されているわけではないですし、有機リンに全部共通するかどうかというのも分からない話で、ここで今、追加の安全係数みたいなものを掛けてしまうと、有機リン剤で発達神経毒性の試験が行われていないものについて全て追加の安全係数を掛けるという話になりかねないかなと少し思ったのですけれども、その辺も加味した上で先生方には御議論いただけたらと思うのですが、○○、いかがですか。

○ ○○

今、○○のお話、それから、座長のお話にもあったように、似たような剤ではこういうふうに言われているけれども、この剤そのものでそういったことが疑われるようなエビデンスがあったわけではないので、あるいは論文があったわけではないので、直接これを当てはめると私の意見は過激だったのかもしれない。

ただ、私自身のコリンエステラーゼ阻害が出る濃度よりも低い濃度でこれ以上とかは出ないのかなという疑問に対しては、メーカーからは答えを得られていないというところで、不消化なところはあるのですけれども、この剤そのものが本当に積極的に神経毒性、それも幼若期の毒性が強そうだというエビデンスはないので、○○や座長の意見のほうが正しい判断かなと今は思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがですか。

○○はいかがですか。

○ ○○

○○です。

懸念がある可能性というだけで、神経学的な検査等も行われてはいないのですが、2世代繁殖試験が発達神経毒性試験に一番近いのかなと。2世代繁殖試験では、児動物や哺育

児の一般状態には変化がみられていないという結果なので、行動等に変化がみられていないと判断しますと、発達神経毒性試験でも変化はないと予測してもいいのかなと私は思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがですか。

○○、後でまたと言っていました。現時点で何かコメントはありますか。

○ ○○

発達神経毒性試験をやるかやらないかということについて、多分10月に事務局から説明があったような記憶はしています。というのは、何でこれはFDAが発達神経毒性試験を求めているのかという話をたしか伺ったような気がしたのですが、この剤だったでしょうか。違ったらごめんなさい。

メーカーとしては、FDAが発達神経毒性試験をやらなくてもいいと言っているからやる気はないよという態度でこういうふうに臨んできているのだらうと私はずっと思っていました。今、○○が矛を収めるというようなお話をされていたので、ちょっと残念かなとは思いますが、本当はやってもらったらメーカーとしても安心できるのではないかなとは思っていますが、今あるデータだけで発達神経毒性試験を要求するというのはちょっと無理もあるような気がして、やむを得ないかなと思います。

以上です。

○ ○○

○○はいかがでしょう。

○ ○○

○○です。

○○が先ほど1回の投与によるウィンドウ問題をおっしゃいまして、そのとおりだと思ったのですが、先ほど申し上げましたように、この限られたデータの中では毒性ありだということまで強く言うのはどうかなというところもありまして、ほかの先生方の意見も踏まえそのとおりでいいのではないかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○のFDAというのは、FDAではなくてEPAですね。EPAというのはこの剤の話で、もともとの評価ではFQPAという係数がリファレンスドーズ、ADIについては3、ARfDについては10とつけられていたのが、最新の評価はそれだと思いますが、2014年の評価では係数がなくて、その代わりにコリンエステラーゼの活性阻害に対する日齢別感受性検討試験でBMDL₁₀を計算して、それからADIというカリファレンスドーズとARfDを

求める形に今のEPAの評価はなっています。評価書は49ページに記載がございます。

これは、ここでこんな話をしてもどうかと思うのですが、EPAのBMDL₁₀の値ですね。評価書の88ページ、89ページを見ると、ちょうどEPAの米国の評価が載っていますが、BMDL₁₀の値が0.096という非常に小さい値になっていて、なので、これに係るリファレンスドーズは0.00096というすごく小さい値になっているのです。日本の値の約半分になっております。これはどういう計算をしてこの値になったのか、事務局にも調べられたら調べてと言ったら、結局調べられなくて、どういう計算でこうなっているのか分からないのですけれども、だから、これはBMDL₁₀を採用したことによって値が小さくなったから十分なのではないかというのがEPAの評価ということなのかなと。そういうふうに評価書に書いてあるわけではないのですけれども、僕はそういうふうに理解しました。

なので、現時点では、〇〇から机上配布で5本ほど論文を紹介いただきましたが、この剤についての報告でないことと、有機リン剤全般でこの作用があるというコンセンサスがあるわけではないですし、現時点で発達神経毒性の試験がないから追加の安全係数が必要とまでは、そこまでの形での評価は難しいのかなと僕自身は思ったので、先生方、発達神経毒性の試験の要求はしないという形でよろしいですか。

(複数の専門委員より同意の意思表示あり)

〇 〇〇

ありがとうございます。

論文で御紹介いただいたような懸念があったというのは議事録には残るかと思えますし、将来再評価の際には論文調査などをして、もしその頃にもっと新しい所見みたいなものが出てきていけば、それも加味した評価をすることが必要になるかと思えますけれども、現時点では得られている情報から追加をするところまでは要求できないのかなということで、発達神経毒性試験については追加要求はなくてもよろしいということにしたいと思えますが、先生方、いかがですか。先ほど同意いただきましたね。

〇〇もよろしいですか。

〇 〇〇

結構だと思います。

今、〇〇もおっしゃいましたけれども、有機リン剤、もちろんホスチアゼート自体の作用ではないですが、他の剤でこういったコリンエステラーゼ阻害以外の作用が低濃度あるいは低用量で出る可能性があるという論文があるということですので、もし可能でしたら事務局のほうでそういった論文が最近も出ているかどうかというのを調べられたらば、ぜひ調べていただきたいと思えます。恐らくないのではないかなと思うのですが、一応念のために確認していただいて、もしあるとして、しかも、それがあつていろいろな評価でかかってくるとすると、有機リンの毒性の見方というのは少し変わってくる可能性もあると思えますので、ぜひよろしく願いいたします。

〇 〇〇

ということですので、事務局は情報調査はこの剤の評価にかかわらずお願いいたします。
では、申請者からの回答は若干不十分な部分があるのかもしれないですが、現時点では受け入れるということによろしいでしょうか。

そういうことで、先に進みたいと思います。

遺伝毒性の部分はもう審議済みですが、説明はそこからですね。お願いいたします。

○ ○○

それでは、53ページ目をお願いいたします。

27行目から遺伝毒性試験について記載がございます。

こちらについて、○○より追加のコメントや修正はありませんといただいております。

続いて、次の54ページ目をお願いいたします。

8行目から経皮投与、吸入ばく露等試験について記載がございます。こちらの試験については、専門委員から特段コメントはいただいております。

続いて、57ページ目をお願いいたします。

2行目からその他の試験について記載がございます。こちらの項目につきましては、今回新たに追加提出された妊娠及び非妊娠ラットを用いた単回投与による赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性に対する影響試験について、前回審議の際に当該試験の信頼性等についてリスク管理機関に確認することとされ、その回答が提出されました。そちらの回答等につきましては、66ページ目に記載がございます。

66ページ目の12行目の下から確認事項②として記載がございます。内容としましては、本試験は、ラットにおける日齢別感受性試験に比べて、群当たりの動物数が少ない非GLP試験であること、報告書にコリンエステラーゼの測定方法の記載がなく、試験結果の妥当性が確認できないことから、日齢別感受性試験の試験結果との整合性を含め、本試験結果の信頼性について考察することとしておりました。

こちらの内容に対しての回答が提出されまして、その回答そのものについては机上配布資料3として用意してございます。また、回答の概要を評価書案の下に記載しております。

こちらの回答概要について御説明いたします。

まず、コリンエステラーゼの測定方法及び本試験の妥当性について、以下のとおり回答するとあり、まず1つ目、コリンエステラーゼの測定方法については、採取時からコリンエステラーゼ活性分析時まで試料を-70℃以下で保存した。コリンエステラーゼ活性はDTNB法によって定量したと回答がありました。

また、2点目、本試験の妥当性につきましては、本試験成績は非GLP試験であるものの、農薬GLP基準に準じた内容で実施していることを試験施設に確認したと回答が来ております。

また、67ページ目の四角囲いの上から3行目からになりますが、ラットにおける日齢別感受性試験は1群当たりの供試動物を12匹にて実施された。一方、当該試験の設計を行うに当たり参照したOECD TG408や443では、性別当たり10匹とされている。そこで、

本試験では、統計学的意義を損なわない有効動物数と考えた1群当たり8匹にて実施したとあります。

また、コリンエステラーゼ活性測定値のばらつきを確認するため、本試験における各群の個体別値の分布を以下のグラフに示すとして、グラフの提出がありました。こちらのグラフについて、赤血球及び脳のコリンエステラーゼ活性値を妊娠10日動物、20日動物及び非妊娠動物ごとに対照群と各用量群を比較した場合、対照群と比べ顕著な阻害がみられたのは高用量群のみであり、中用量以下では用量に関連する阻害は認められない。

以上のことから、当該試験において無毒性量は0.7 mg/kg体重と判断されると考えると回答がありました。

また、この回答の提出に伴い、改版された報告書も同時に提出されております。

報告書の改訂内容を以下に記載しております。改訂内容としましては、赤血球試料の調製方法の詳細な内容を記載したこと。また、コリンエステラーゼの測定方法はもともと記載がなかったのですが、こちらを追記したといった改訂がされております。

こちらの回答概要に関して、各専門委員よりコメントを頂戴しております。

〇〇より、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と本試験の統計学的な精度が等しいことを証明することが必要です。この点が解決できないことには評価できませんといただいております。

また、〇〇より、①、こちらがコリンエステラーゼの測定に関するものですが、測定結果に影響する要因（採血時刻と方法、標本処理時間、測定感度、シングル測定かダブル測定か、再測定の有無とその基準など）の詳細もレポートに書かれていると、変動要因のうち排除できるものをできるだけ排除する方法を取っているか確認できるのではと思いますといただいております。

また、②本試験の妥当性についてですが、GLP適合試験施設で実施したにもかかわらず、GLP準拠にしなかった理由はあるのでしょうか。なお、信頼性については、報告書にそれを損なうような問題はないように思います。

また、②の2点目として、通常の統計学的手法ではn数が多いほど有意差は出やすいですが、nが8と12の検出力の差はデータのばらつき（分散）の大きさによっても変化すると思われれます。当該試験で測定誤差や動物の個体差などの外因性の変動要因を減らすことができれば、その差は小さくなり得ると思います。試験施設において定量性を高めるために工夫していることなどを示し、ばらつきに関して考察して検出力に差がないことを論じてはどうかと思いました。なお、個々の値のプロットによる表示、こちらは回答概要に示したグラフのことですが、この表示から検体投与群のばらつきは対照群のそれと差はないようにみえますので、変動要因を減らす考察が追加されれば結論は許容できると思いますといただいております。

また、〇〇より、本試験の妥当性について、1群当たり8匹にて実施した有効動物数の根拠が分かりませんでした。これまでに1群当たり8匹にて実施した試験で問題ないこと

が分かっているのならば、動物数は妥当であると考えられると思います。コリンエステラーゼ活性測定値のばらつきについては、アッセイ時のばらつきイントラアッセイ、インターアッセイの値が検出力にも関わってきます。各群の個体別値の分布を見ると、各群のばらつきは全般的に著しく大きくないと思われましていただいています。

その下に【事務局より】として記載しておりますが、まず、〇〇からいただいたコメントの本試験の妥当性の1点目、なぜ本試験はGLPで実施しなかったのかというところに関してですが、こちらは事務局の推測となりますが、本試験を非GLPにて実施した理由としては、農薬に係る通知等において本試験がGLPにて実施すべきとされていなかったためと考えられます。

また、その他各専門委員からいただいたコメントにつきましては、リスク管理機関に回答を求めました。評価書案のほうではリスク管理機関に確認中としておりますが、こちらにも回答がまいりました。こちらの回答については、先ほどの発達神経毒性の回答と同じ資料に記載しておりますので、机上配布資料4を御準備いただきますようお願いいたします。

机上配布資料4の4ページ目から7ページ目にかけて回答がございます。

まず、4ページ目をお願いいたします。

こちらは〇〇からいただいたコメントに基づいての確認事項となります。以下の内容について情報があれば示すこととして、採血時刻等について提出を求めました。こちらについて、回答をその下に記載しております。

また、〇〇からのコメントでは、こちらの机上配布資料4の4ページ目の上に記載した内容以外に採血方法についてコメントがありましたが、そちらは報告書に記載がございました。内容を口頭で御紹介しますと、採血方法につきましては、供試動物をイソフルラン麻酔下で開腹し、ヘパリン入りのシリンジを用いて後大静脈から採血したという記載がございました。

続いて、机上配布資料4の6ページ目をお願いいたします。

こちらに2つほど確認事項の記載がございます。以前いただいた事務連絡の別添の別紙2のNo.2-2、試験結果の妥当性においては、こちらは申請者の回答ですが、当該試験では統計学的意義を損なわないという有効動物数と考え、1群当たり8匹としましたとあるが、ラットにおける日齢別感受性試験と統計学的な精度が等しいか説明すること。

また、これに追加する形での確認事項となりますが、以前の事務連絡にて説明を求めたが、測定誤差等の外因性の変動要因を減らすために行ったことや両試験でのデータのばらつきが検出力に与える影響も踏まえて説明することという内容について、リスク管理機関に回答を求めました。

そちらの回答について、その下に記載しております。

まず初めに、こちらに日齢別感受性試験と本試験での統計処理の方法について記載があります。

日齢別感受性試験においては、パラメトリック一元配置分散分析で群間差が有意と認められた場合、Dunnnettの検定を実施した。

また、本試験については、まずBartlettの分散の一様性の検定を行い、次に、各群の分散が等しい場合は、一元配置分散分析法を用いて群間の有意差の有無を調べました。また、群間に有意差が認められる場合は、さらにDunnnettの多重比較検定法を用いて投与群と対照群の間の有意差を判定しました。一方、各群の分散が等しくない場合は、Kruskal-Wallisの検定法を用いて群間の有意差の有無を調べました。群間に有意差が認められる場合は、さらにDunnett型のノンパラメトリック多重比較検定法を用いて投与群と対照群の間の有意差を判定しましたと回答が来ております。

また、こちらの内容について、統計学的評価手順における両試験の違いは、各群の分散の一様性を確認した上でノンパラメトリック検定も選択肢にあるか否かであり、統計学的にはいずれも妥当と考えますと回答が来ております。

また、その下、「また」から始まる部分が供試動物数の違いについての内容となります。日齢別感受性試験の第Ⅰ相、こちらは評価書案での日齢別感受性試験で①と記載している試験になりますが、こちらは1群当たり12匹で実施しているが、本試験と試験条件の近い単回投与の日齢別感受性試験・第Ⅱ相、こちらは評価書案で日齢別感受性試験の②として記載している試験ですが、そちらでは1群当たり5匹。第Ⅲ相が評価書における③の試験ですが、こちらでは1群当たり10匹であり、当該試験の1群当たり8匹との間に統計学的な検出力への影響はほとんど生じなかったと考えますと回答が来ております。

続いて、次のページになりますが、当該試験は被験物質の単回投与による毒性を評価するために実施されたものであり、日齢別感受性試験の第Ⅰ相は試験条件が異なります。そのため、当該試験と日齢別感受性試験の試験結果を比較することは困難でした。一方、単回投与の日齢別感受性試験第Ⅱ相及び第Ⅲ相では、0.7 mg/kg群で対照群と比べて赤血球及び脳コリンエステラーゼ値に統計学的な有意差はみられず、20%以上の障害も認められないなど、当該試験とほぼ同じような試験結果が得られていることを踏まえると、当該試験の動物数が統計学的な検出力に影響を及ぼした可能性はほとんどないと考えますといった回答が来ております。

こちらの回答等を踏まえまして、本試験の信頼性について御確認いただければ幸いです。

また、本項目、その他の試験について、そのほかコメント等はいただいております。

また、71ページ目から始まる代謝物の試験については、コメント等は頂戴しておりません。

食品健康影響評価の前までは以上となります。

○ ○○

ありがとうございます。

65ページからの妊娠及び非妊娠ラットを用いた単回投与による赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性に対する影響試験と非常に長いですが、この試験について確認事項

を求めたところ、回答が得られたということで、今、事務局から説明があったとおりです。
先生方、こちらの回答についていかがですか。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

前回の審議のときに申し上げたのは、新たに追加された試験のほうの測定方法が全然分からないということがまず一点。それから、そのときに提示された分析の値ですね。分析値がさきの試験のものの10分の1であるということを申し上げていたと思います。さきのほうの試験は4桁まで測定値があった。こちらは3桁しかない。そこで10倍の感度の違いがある。なおかつ、さきの試験では1群12匹使っていたのに、新しい試験は1群8匹しか使っていない。要するに、できるだけばらつきが小さくなるような実験系を意図的に組んで新たな追加試験を行ったと私は考えたのでございます。

したがいまして、 $n=12$ と $n=8$ を同等の試験としてみなしていいのかどうかということをごちゃんと申請者は説明してくださいということをお願いしたつもりではありましたが、ガイドラインで $n=10$ と言っているからいいだろうというようなお答えをいただいたと理解いたしました。したがいまして、さきの試験のデータを後の試験でカバーすることはできない。それぞれ別々の試験であると判断するしかないと現時点では考えております。

したがって、さきの試験で得られた無毒性量を基に急性参照用量だとかを決めていることを変更する必要はないという考えに私は今至っております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はいかがでしょう。

〇 〇〇

〇〇です。

細かいことを申し上げてすみません。精度だけ言うと、測定誤差が小さければより正確な値になるのかなと思ひまして、ちょっと細かいことを要望したのですけれども、回答をみますとごく普通だったので、定量性を高めるための工夫みたいなことは感じられませんでした。普通のラボで実施している内容だと思ひました。

あと、私は測定値の違いをちゃんと認識してなかったのですけれども、機器が違おうと違おう値になるのかもしれませんが、プロットしたデータだけ見ますと、ばらつきはそれほどないので、値は許容できる範囲なのかなと思ひました。

あともう一つ、統計検定のところで申請者が回答しています分散分析をしているということですが、分散が等しくない場合はあったのでしょうか。等しい場合と等しくない場合でパラメトリックとノンパラメトリックに分かれると思うのですけれども、それはこういうふうに行っていますという回答だけなので、実際にはこの実験ではどうだったのかなと

思いました。

以上です。

○ ○○

この結果は受け入れられるということですか。

○ ○○

プロットを見た限りでは、結果はばらついてはいないのではないかなと私は思いました。それで認められるのかなと思いました。

以上です。

○ ○○

○○はいかがですか。

○ ○○

○○です。

私も、申請者が最初の回答概要のところ、67ページの上から5行目になりますけれども、テストガイドラインの443で各性10匹としているところを統計学的意義を損なわない有効動物数と考えて1群8匹とありましたので、これがいきなり書いてありましたので、どういうことなのかということが分からなくて、この文章だけを見ると申請者がそのように考えただけであろうと思ってしまいましたので、 $n=8$ にした理由を知りたいと思いました。

それで、コリンエステラーゼのアッセイを見るとばらつきがそんなにないので、そこは○○と同じ考えかもしれませんが、アッセイそのものはちゃんと行われていると思いました。ただ、そのときにイントラアッセイとかインターアッセイとかアッセイのときに必要なそういったデータがあれば、なおアッセイをちゃんとやっているということが分かるので、もしそのデータがあれば知りたいということで記載しました。

以上です。

○ ○○

この結果は受け入れられるということですか。

○ ○○

アッセイに関しては受け入れてもいいのかなと思っております。

○ ○○

○○の言っていた、統計的な検出力としての部分はいかがでしょう。

○ ○○

ガイドラインでの n を10から8にしたところは説明が足りないと思うので、ちょっと難しいところです。

○ ○○

今、特に生殖の話ではないので、ほかの先生方でももし何かコメントがあったらいただきたいと思います。いかがですか。

〇〇、突然振って申し訳ないですけども、いかがですか。

〇 〇〇

n数が少なくなれば、感度は下がるというのは常識的なものですよね。

〇 〇〇

そうですね。統計の有意差になります。

〇 〇〇

ただ、受け入れるか受け入れられないかという観点で言うと、〇〇はアッセイ系が10倍違ってn数を少なくしてばらつきも少なくしているような作為的なことが考えられるとおっしゃっていたので、その辺が払拭できなければ受入れも難しいのかなという感想です。

〇 〇〇

先生方に全然違う質問をしたいんですけども、68ページの確認事項でない下側のボックスの前回審議済みの部分ですが、妊娠10日の赤血球のコリンエステラーゼです。66ページにデータがある一番上の段のところですけども、0.4で77、0.7で83、いきなり飛んで20で23となっています。0.4と0.7は統計学的有意差は認められず、用量相関性も明確でないから毒性影響としませんでしたと先生方はみんな御同意していますけれども、これは本当に影響ではないと言っていいのですか。67ページのプロットを見ると、“dose-dependent”に何となく下がっているというのと、0.4と0.7はほぼ変わらない気がするのですよね。飛んで20とかですよ。全然違うデータなので、ダイレクトな話はできないですけども、62ページの妊娠期ばく露のデータを見ると、12匹使うと母動物の脳コリンエステラーゼは95%でも有意差がついているのですよね。だから、10匹使うと有意差はつくのではないかなと勝手に思ったのですけれども、0.4も0.7も。なんならこれをベンチマークドーズを取るとかなり低い値になるのではないかなと思うのですけれども、どうですか。これは影響なしとみますか。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

少なくとも投与量の設定が、〇〇もおっしゃっていましたが、適切ではないのですよね。極端な言い方をすると、まず出ない、最後まで出なさそうな投与量を選んでおいて、確実に出る投与量を設定して、そこでぼんとやっているという印象があります。そうしますと、極端な言い方をしたら、有意差があるなしというよりも、この投与量ではなくてこちらではあるよねというのが少なくとも67ページの分布からはみてとれるのですけれども、そうやってみますと、確かに前のほうの表で95%で有意差が出ていますけれども、ただ、やはり投与量の設定からみても、もうちょっと細かくきちんとみておいてくれたら判断できるのですけれども、やはりはっきりと出たところだけしか作用はあるとは考えられないのかなという印象で見えておりました。

答えにあまりなっていないかもしれませんが、以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかの先生方、何かコメントがあったらお願いしたいのですが、いかがでしょうか。

端的な質問としては、この試験の0.4と0.7は影響なしと断定してよいかどうかという話ですが。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

あくまで薬理学の立場で言いますと、0.4、0.7、あと、20に飛んで、20ではっきりとした作用が出ています。用量作用関係という点で考えますと、0.4と0.7は無作用範囲とみるのが私たち薬理学者としては普通かなと考えます。毒性となるとまた少し違うかもしれませんが、以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そもそも〇〇はこの試験を受け入れないというお立場なのでコメントはないのかもしれませんが、ほかの先生はいかがですか。

〇〇はいかがでしょう。

〇 〇〇

〇〇です。

難しいのですが、私としては、先ほど〇〇のお話にもありましたが、自分の意見もあります。アッセイそのものは問題なくやっているように思いますが、やはりn=12から8にしているところが納得がいかないところがあるというのが今の意見です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はいかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

申請者が(5)の試験の②が例数が5例だと言って、5例の試験でも無毒性量は0.7と根拠の中で述べているのですが、8例というのは、もちろん統計学的な精度を考えれば12例とは全然比較にならないとは思いますが、データそのものについては、先ほども申し上げたのですが、そんなに変な外れ値があるようなデータでもないと思いますので、受け入れられる範囲なのかなと思います。

以上です。

〇 〇〇

無毒性量は0.7でいいということですか。

〇 〇〇

はい。この結論で、コリンエステラーゼの阻害のところは妊娠10日の0.7が83だから、17%低くなっているののでぎりぎりだとは思うのですけれど、無毒性量だと思います。

以上です。

○ ○○

これで例えばもうちょっと匹数が多くて、ここに有意差がついてたときにはどう判断されますか。

○ ○○

有意差はつきますかね。それはやってみないと分からないので、同じような値が増えれば有意差にはなると思いますので、今、考えが及びませんので、すみません。同じような値であれば有意な変化になるかと思います。

以上です。

○ ○○

結論が出ないのですけれども、先生方、どうしますか。

○○、お願いします。

○○○

門外漢ですみません。コメントさせていただきたいと思うのですけれども、実験動物を使うとばらつきが大きくなるのは普通なのですよね。1つだけぽんと外れると、それが引っ張ってしまいますから、有意差がなくなる。結構修飾していても、1個、2個は外れる。だから、これは個々の数値を出して、そこでどうなるかをもう一度見直したほうがいいのではないかと感じたのですけれども、いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

見直すと言っても、これは抄録にはないのか。

報告書にデータはありましたか。箱ひげ図しかないのでしたか。報告書はないの。あったよね。

0.4は20%以上ですが。

先生方、データは確認できましたか。今確認して、結構ばらつきが大きいということを確認しました。

ということで、こんなものなのかが僕には判断できなかったのですけれども、○ ○、お願いします。

○○○

あくまでコリンエステラーゼ活性を測定するという点で考えた場合ですけれども、はっきり言って、これはそれほど上手な方が測ってはいないと思います。実際に表58の数字を見る限り、いわゆるコントロールゼロのところを基準に考えた場合に、隣の0.4で111とか110、さらに0.7で121%という数字もあります。これは恐らく誤差だと思います。測定誤差です。ということは、この人あるいはこの人たちが測っている実験というのは、

20%ぐらいの測定誤差がある実験ということになります。ということは、それぐらいの範囲でばらつきがある実験をしていますので、それぐらいの変化があっても、それが有意差があるとかないとかというレベルのものではないと考えます。

そういう意味で、先ほど薬理的にと申し上げたのですけれども、20 mgはさすがに非常に減っていますから、これは明らかに意味のある変化だろうと思います。ですから、少なくともこの実験に関して言えば、0.4と0.7は変化がないというよりもディテクトできる実験ではなかったと言ったほうがいいのかもかもしれませんが、少なくともないと言っても仕方がないと考えます。

○ ○○

ありがとうございます。

言ってみれば、仮に影響があってもこの0.4とか0.7辺りの影響が検出できるような試験ではなかったということでしょうか。

○ ○○

そういうことです。

○ ○○

そうすると、○○の主張されるように、この結果だけをもって急性参照用量を引き上げるということの根拠としては不十分なのかなと感じましたが、先生方、いかがですか。

○○、ありがとうございます。

ほかの先生方はいかがですか。御同意いただきました。

そういうことですので、この試験の結果はこの試験の結果とはしますが、先ほどの発達神経毒性云々の話もごさいますし、この結果だけをもって従来よりも急性参照用量を引き上げるというのは、そこまでの根拠としては難しいだろうと判断させていただきたいと思えます。

では、ここまでの部分、今の議論した部分以外で何かコメント等はございますでしょうか。よろしかったですか。誰も大丈夫ですか。

では、先に進みたいと思います。説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、80ページ目をお願いいたします。

食品健康影響評価です。前回の審議の際は、80ページ目に書かれている各種試験成績の内容についてまで御議論いただきました。それ以降の部分については今回初めて御審議いただくものとなります。そのため、前回審議の際にいただいた各委員からのコメントも記載したままとしております。

先に現行のADIとARfDについて簡単に説明させていただきます。86ページ目をお願いいたします。

86ページ目の22行目の下から現行のADIについて記載がございます。現行のADIとしては、0.002 mg/kg体重/日というものを設定しております。こちらは、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（ラット）における無毒性量を基に設定されているものです。各種毒性試験成績を見ますと、この104週間の試験の無毒性量よりも低い値で無毒性量が取れている試験もございますが、用量設定等の関係からこの104週間試験をADIの設定根拠としてよいという判断が以前審議され、ADIはこのようなものが設定されております。

また、次の87ページ目をお願いいたします。

上にARfDについて記載がございます。本剤については、一般の集団と妊婦等でARfDの値が異なるものとなっております。

まず、一般の集団のARfDについてですが、こちらは日齢別感受性検討試験の結果の無毒性量0.7を根拠として設定されております。また、ARfDの設定根拠に関わる試験の中では、この0.7よりも小さい値で無毒性量が取れている試験もございますが、こちらも用量設定の関係でこの0.7の無毒性量を一般の集団のARfDの設定根拠としてよいという判断が以前の審議でされました。

続いて、妊婦等のARfDについては、こちらはADIの設定根拠と同じ試験ですが、104週間の試験を根拠として設定されております。こちらについてですが、日齢別感受性検討試験において妊娠期のばく露の試験がされており、そちらにおいて母動物では無毒性量が0.1、一般の集団で設定された0.7という無毒性量では母動物において毒性影響がみられたという結果となっており、そのことから、母動物においては感受性が高いという判断がされました。

また、今御紹介した妊娠期のばく露試験は反復の試験なのですが、ホスチアゼートの特性、体内の蓄積性が低いなどを考慮したところ、0.7 mg/kg体重という値を妊娠動物に単回投与した場合であっても毒性影響が出る可能性を否定できないという議論が以前なされ、そのことから、一般の集団と妊婦等でARfDの設定が分かれたという経緯がございます。

一方、妊娠期のばく露試験での無毒性量は0.1という値なのですが、ADIの設定根拠としては妊娠期のばく露の試験と104週間の試験のそれぞれの最小毒性量を見たときに、毒性の度合いが同等であることから、妊婦等のARfDの設定に当たって、104週間の試験の無毒性量である0.205を根拠としても差し支えないだろうという審議がされました。

そのような経緯がございまして、妊婦等のARfDについては0.002 mg/kg体重という値が設定されております。

本日御議論いただきました発達神経毒性及び追加試験の結果を踏まえまして、今後のADI、ARfDの設定について御議論いただければ幸いです。

説明は以上となります。

○ ○○

ということで、今まで議論してきた内容で、追加で提出された試験が判断材料として不十分だろうということになりましたので、妊婦のほうのARfDは追加の試験が採用になれば0.7、一般の集団と同様でよいのではないかというコメントをあらかじめ先生方、83ペ

ージのコメントは先生方に前回審議の際にいただいたものになりますけれども、そういったコメントを多くの先生方からいただいておりますが、先ほどのような議論の結果を基に、恐らくARfDについては前版と同様の評価になるのではないかと思います。先生方、何かコメント等いただければと思いますが、いかがでしょうか。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

私、ここは疑問に思ったところなのですが、86ページの一番下のところにコメントさせていただいているのですが、前回のこの評価のときには一般集団と妊娠等で分けていて、妊娠等のデータは慢性／発がん性のほうを取っていて0.002ですよね。単回投与でも反復投与でもコリンエステラーゼ阻害は起こるであろうという仮定の下で妊婦にはこれを適用しているのですけれども、そういうことを考えると、一般の集団もそういう事態が起こり得るのではないかというのが私の疑念なのですが、妊婦は感受性が高いかもしれないのですけれども、がん原性のほうでこちらのほうの値をそのまま適用したほうがいいのではないかなというところなのですが、私の考え方はぼけていますでしょうか。

〇 〇〇

ちょっと待ってください。単回でも発がん、104週の値を適用したほうが良いということですか。

〇 〇〇

そういうことです。妊婦のほうの用量を下げている根拠としては、単回で投与した場合でも複数回投与した場合でもコリンエステラーゼは下がる可能性があるから慢性毒性の値を採用したということになっていたと思うのですが、そうであれば一般の集団も適用されるのではないかという考えです。

〇 〇〇

いえ、非妊娠の動物の場合は0.7ほどの試験でしたか。非妊娠の場合は0.7で影響が認められたという試験結果はないですよ。単回でないですよ。

母動物に関しては、62ページにある表54で、これは反復ですけれども、0.7で影響があったということで、前回は、これでも無毒性量にすると0.1になってしまうから、ADIより低い値になってしまうということでADIに設定を合わせているという判断で、今回、追加の試験として0.7をターゲットに試験をしてきたのだと思いますが、単回では影響はないという結果は否定されてしまいましたけれども、この試験でも試験自体は非妊娠もありますよね。非妊娠はやはり0.7で全く影響はないですよ。そうすると、やはり妊娠しているほうが影響としては出やすいのかなというのと、反復したほうが影響が出やすいのだろうというのは先生方は多分御同意いただけるのだと思うので、一般の集団のARfDとして従来の0.7を基にした値でよろしいのではないかと思うのですが、その辺、どうですか。

〇 〇〇

そうすると、この考察の理論が破綻するのかなというのが私の考え方なのです。単回でも反復でも同じようにコリンエステラーゼ阻害が起こるのであれば、一般集団も同じだろうと。妊娠動物のほうが感受性は高いだろうけれども。

○ ○○

どの辺が破綻するのですか。

○ ○○

妊娠動物のところを考察しているところ、今、赤字で消えているところですが、非妊娠動物に比べて妊娠動物で、これはラインは85ページの32、33行目の辺りですが、妊娠動物で本剤のコリンエステラーゼ阻害作用に対する感受性が高い可能性が考えられた。このため、妊娠期ばく露試験における最小毒性用量0.7 mg/kg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阻害が20%生じる可能性は否定できないと考えられた。一方、がん原性のことが出てきていて、反復投与でも単回投与の状況が起こるであろうということから、0.205 mg/kgを根拠として100で除したものを設定しているのですけれども、妊娠動物だけが反復投与したときと単回投与したときに同じような可能性があると考えるのはちょっとおかしいのかなと思った次第です。

○ ○○

この記載は、妊娠動物の単回の試験がないけれども、ないからコンサバに考えて複数回の投与の結果を用いるということで、緩く考えているわけではなくて、コンサバに考えているほうになると思います。

○ ○○

コンサバタイプに考えているのであれば、一般集団も同じことが言えるのではないかと考えた次第です。

○ ○○

一般集団につきましては、単回の結果があるのです。なので、エビデンスベースというか、データの結果ベースになっています。前回の審議なのですけれども。

○ ○○

理解しました。

同じような考え方も一般に適用したほうがもっとコンサバタイプでいいのではないかと。実際にエビデンスとして出ているのは0.7で無毒性量が取れているのだけれども、単回投与あるいは複数回投与しても起こり得るコリンエステラーゼ阻害であるということが妊婦のほうで考察されてあるのであれば、一般のところでもそういった可能性を危惧したほうがいいのではないかと超コンサバタイプな意見でした。

以上です。

○ ○○

先生方、いかがでしょうか。

でも、単回の試験で0.7は安全だというデータが取れているのだから、それは構わない

ですよね。急性参照用量ですので。妊娠動物については、前回の試験というか前版までだと単回での結果が得られてなかったというのがあって、もっと低い値、得られているデータだけから評価すると0.1という値になるのだと思いますけれども、今回追加で提出された試験では、残念ながら、その試験結果を基に0.7は大丈夫と言っていいという結論にならないということに先生方は御同意いただきましたので、そうすると、それを採用して妊娠動物のARfDを上げるというのは現時点では早急であろうということから、結論としては前回と同じになるのかなと思うのですけれども、先生方、そういう考え方でよろしいですか。

〇〇、ありがとうございます。

何か別の意見がございましたらお願いします。御同意なら御同意と挙げていただければ。ありがとうございます。

ということですが、評価書の記載についてはどうしますか。今の議論で言うと、現在の記載のままでいいですか。それとも、単回の試験が提出されたけれども、不十分であったからと入れますか。そんなことは入れないですか。入ったほうがいいですか。その辺は、その値をどこに入れればいいでしょうか。83ページ、84ページの下線が点線になっているところが現在のものですが、そこに対して、83ページの11行目あたりからの文章の後ぐらいですか。83ページの6、7行あたりですかね。「妊娠動物への単回投与による影響の有無を示す結果は得られていないが」というのが従来の記載ですが、ここに妊娠動物への単回投与による影響を示す試験結果からは十分な評価ができないのでみたいなことになるのですか。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

65ページの(6)の試験を参考資料として、なぜ参考資料にしたかという理由を脚注に入れると、食品健康影響評価のところわざわざ書く必要はなくなるのではないかなと思って提案させていただきましたが、いかがでしょうか。御審議いただければと思います。

〇 〇〇

御提案ありがとうございます。そちらのほうが美しいというか、よろしいかと思えます。ほかの先生方もよろしいですか。

御同意いただきましたので、65ページの試験のほうを参考資料とさせていただいて、参考資料とした理由については、確認事項で問い合わせたような内容ですね。例数の不足から十分な評価ができないみたいな記載にさせていただいた上で、評価書の食品健康影響評価のほうは従来のとおりでよろしいですか。

事務局もそれでいいですか。何か不足することはありますか。大丈夫ですか。

では、そのような形にさせていただきたいと思えます。

全体を通して追加で何かコメント等がございましたらお願いします。

追加のコメント等はないでしょうか。

では、本日の審議を踏まえまして、ホスチアゼートの許容一日摂取量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、ラットを用いた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。

ホスチアゼートの一般の集団に対する急性参照用量（ARfD）につきましては、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試験の無毒性量である0.7 mg/kg体重を根拠として安全係数100で除したARfD 0.007 mg/kg体重。

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、以前の結論と同じ、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。

（複数の専門委員より同意の意思表示あり）

○ ○○

ありがとうございます。

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。

○ ○○

ありがとうございます。

先ほどの13の（6）の試験を参考資料とすることで、脚注への説明などの案を作成いたしました。そのように評価書を修正いたしました。先生方にはメールで御確認を後日お願いいたします。その後、評価書案を食品安全委員会へ報告する予定でございます。

○ ○○

それでは、そのようにお願いいたします。

先生方もよろしいですか。追加で何かありますか。大丈夫ですか。

それでは、こちらの審議についてはここまでとさせていただきたいと思います。

本日は、その他の議題ということで、暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告があるそうです。事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、お手元に参考資料2と3の用意をお願いいたします。

本件につきましては、参考資料3の通知に基づく報告です。いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴います暫定基準が設定された剤の評価手順の手続の一つで、参考資料2の上の表では各集団におけます推定摂取量のADIに対する比率、下の表では推定摂取量のARfDに対する比率の最大値を示しております。

今回、イプロジオンにつきまして、対ADI比は幼少児の69.4%等となっていることの報告が来ております。また、対ARfD比は20%以下となっていることの報告が来ております。

もし問題等がございましたら、厚生労働省に対しまして意見を言うことができるようになっております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

以上、事務局から説明いただきましたが、何か御意見、御質問はございますでしょうか。よろしいですか。

最大で幼少児が69.4%ということで、問題ないということですね。

それでは、この議題についてもこちらまでとさせていただきます。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

では、今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会については、次回は2月22日木曜日、午後の開催を予定しております。

○ ○○

以上ですが、よろしいでしょうか。

先生方から何かございますでしょうか。よろしかったですか。

それから、その他、事務局からは何かございますか。よろしいですか。

それでは、ございませんでしたら、本日の会議はこれにて終了させていただきたいと思
います。大変ありがとうございました。

以上