

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第 47 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 21 年 1 月 21 日（水） 13:59～17:25

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（シフルフェナミド、ノバルロン、メタアルデヒド、トリフルスルフロ
ンメチル、ピメトロジン、プリミスルフロンメチル及びフルジオキシニ
ル）の食品健康影響評価について
- (2) 諸外国における急性参照用量設定の考え方について
- (3) その他

4. 出席者

（専門委員）

鈴木座長、納屋専門委員、西川専門委員、林専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、小泉委員、長尾委員、野村委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

大谷事務局次長、猿田評価調整官、都築課長補佐、渡邊評価専門官、高橋評価専門官

5. 配布資料

資料 1 第 47 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料 2 シフルフェナミド農薬評価書（案）

資料 3 ノバルロン農薬評価書（第 4 版）（案）

資料 4 メタアルデヒド農薬評価書（第 2 版）（案）

資料 5 トリフルスルフロンメチル農薬評価書（案）

資料 6 ピメトロジン農薬評価書（案）

資料 7 プリミスルフロンメチル農薬評価書（案）

資料 8 フルジオキシニル農薬評価書（案）

資料 9 諸外国・国際機関における「急性参照用量（ARfD）」設定に係る
ガイドラインの概要

資料 10 農薬評価書における評価結果の記載について

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、若干定刻前なんですけど、先生方がおそろいようですので、ただいまから第 47 回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。

本日は 8 名のうち 5 名の専門委員に御出席いただいています。

それでは、以後の進行を鈴木座長にお願いしたいと思います。

○ 鈴木座長

初めてですから、明けておめでとうを言わなければいけないでしょうか。今年もよろしくお願いいたします。

本日の議事を始めたいと思います。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日のこの会議につきましては、公開で行いますのでよろしくお願いいたします。

事務局より資料の確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

資料の確認の前に 1 点御報告させていただきたいんですけども、事務局のメンバーの異動がございました。1 月 5 日付けで事務局次長が日野から大谷に代わりましたので、御紹介いたします。

○ 大谷事務局次長

大谷でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料の確認ですが、お手元を御覧くださいませ。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「第 47 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要」。

資料 2 として「シフルフェナミド農薬評価書（案）」。

資料 3 として「ノバルロン農薬評価書（第 4 版）（案）」。

資料 4 として「メタアルデヒド農薬評価書（第 2 版）（案）」。

資料 5 として「トリフルスルフロンメチル農薬評価書（案）」。

資料 6 として「ピメトロジン農薬評価書（案）」。

資料 7 として「プリミスルフロンメチル農薬評価書（案）」。

資料 8 として「フルジオキシニル農薬評価書（案）」。

資料 9 として「諸外国・国際機関における『急性参照用量（ARfD）』設定に係るガイドラインの概要」。

資料 10 として「農薬評価における評価結果の記載について」を配付しておりますので、御確認願います。

○ 鈴木座長

皆さん、資料はお手元におそろいですね。今日は結構たくさんあるんですけども、まず全体の審議に関わることでもありますので、各剤の審議に入る前に、委員長より評価書の記載に関する文章を頂戴いたしましたので、そちらについて事務局の方から御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、順番が前後するんですけども、資料 10 を御覧いただけますでしょうか。見上委員長名で今日付けの「農薬の評価における評価結果の記載について」という資料を御用意させていただきました。

1、2、3 とございまして、内容なんですけれども、1 番目は評価書の記載については、国民に誤解を与えることがないように書く必要がある。特に生殖発生毒性については評価が難しいので、慎重に記載する必要があるということが書いてあります。

発生毒性については、この辺の書き方の難しさ、内容の評価の難しさもございまして、食品安全委員会として今、調査事業を行っておりまして、発生毒性試験で見られました所見でこういったものが奇形に該当するかどうか、その辺の評価の考え方を整理することとしております。

その整理が済むまでの間なんですけれども、2 番目にありますとおり、当面の間、各評価書の作成に当たっては、評価書の各論部分には試験から得られた実験事実とメカニズム試験から明らかな事柄のみを記載することとして、推測ですとか、食品安全委員会または農薬専門調査会の見解は極力記載しないこととします。

特に評価書評価の場合には、海外の評価書を参照して書いているんですけども、個別の生データまでさかのぼることが難しいので、そこに記述されていないようなことは各論部分には記載せずに、3 番に行きますが、記載すべきと判断した考察や見解については食品健康影響評価の項に記載することとしております。

具体的には、ポジティブリスト制度に基づいて暫定基準値が設定された農薬について、審議手順を定めておりますけれども、海外の評価書を参考に評価書を作成する、いわゆる評価書評価につい

ては、発生毒性試験のところの記述を慎重に書くということで、当面各論部分には考察を書かずに、後ろの方にまとめて記載をするという形にしたいという文書でございます。

これは昨年 12 月 16 日に、農薬専門調査会の発生毒性の先生方と食品安全委員会の委員の先生方が集まって打ち合わせた結果を踏まえて、委員長が書かれたものでございます。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。今、事務局から説明がございましたけれども、何か御質問はありますか。

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

確認ですけれども、今、説明されたのは、一般毒性とか発がん性とか全部含まれるということなんでしょうか。

○ 都築課長補佐

この文書自体は読み方が難しいんですけれども、生殖発生毒性については特に慎重に記載することが必要ということを受けて以下を書いていますので、生殖毒性のところに絞っていいと考えております。

○ 西川専門委員

2 つ目は、国民に誤解を与えることがないようにという趣旨のようですけれども、最終的には食品健康影響評価にこの部会の見解を出すわけですね。そうすると、あまり違いがないような気がするんですが、いかがなものでしょうか。

○ 都築課長補佐

書き方の問題として、実験事実なのか、それとも見解なのかというところを明確にするというところしか差はないと思います。

○ 鈴木座長

若干補足していいですか。今、言われたように、誤解を与えないというのが一番大きい問題なんです、どちらのやり方もあって、個別の剤のところで専門家が見て、例えば催奇形性がないと考えられる場合、そちらに書いておいた方が評価書の整合性から考えると、後ろで総合評価をする際に唐突でないというメリットは一方ではあるんです。

けれども、また一方で、ここでいわれているように、評価書評価のときに海外の評価書においてはそういう明確な評価を下していないものについて、引用するという観点からするとそれは適切かどうかというような議論もあるので、先ほど都築さんから説明があったように調査事業等の結論

が得られるまで当分の間、生殖毒性に関してはという形で一種のポリシーとして、この方針に従っていったらいかがかと思っております。

個別の問題として結構微妙なところがあって、明確にわかるような話のところもありますので、剤によってはまたいろんな審議をしなければいけないところが出ると思っております。

多分、言い過ぎではないと思いますが、事務局は今の説明でよろしゅうございましょうか。

○ 都築課長補佐

はい。本日の評価書、この資料 10 の委員長名の文書のポリシーに従って一部修正した部分がございますので、その辺をまた事例に当たりながら御説明をさせていただければと思います。

○ 鈴木座長

林先生、何かありますか。

○ 林専門委員

ポリシーとしてはこれで私もいいとは思うんですけども、遺伝毒性の部分等は個々の評価のところにも、どういうふうに解釈すればいいかというようなことをこれまでは書き込んできています。最後の食品健康影響評価のところにも勿論それはまた書いているんですけども、もしこのポリシーを遺伝毒性の方まで広げるのであれば、その辺のところは少し書き方を変えないといけないのかと思っているんです。その辺はどういうふうにすればよろしいでしょうか。

○ 鈴木座長

事務局から何か言いますか。それともこちらで言っているんですか。

○ 都築課長補佐

お願いします。

○ 鈴木座長

少し、当面の間というところに含みをいただきまして、今までの遺伝毒性のところはほぼ確定した形の言い方になっておりますから、それについては今回のポリシーについては当てはめなくてもよいのではないかと考えています。

いずれにしても、その辺でさまざまな毒性試験の表記についてですが、あまり違いがあってはみっともないので、時とともに統一される方向にいくのではないかと期待しております。そのほかにないですか。一応御了解が得られたものと思います。

それでは、議題 1 に移りたいと思います。農薬シフルフェナミドの食品健康影響評価についてですけれども、事務局より御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、まず資料 2 に基づきまして御説明をさせていただきます。併せて資料 1 の概要につい

ても御覧ください。

まず資料 2 の 3 ページ、こちらに審議の経緯がございます。シフルフェナミドは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている農薬でございます、2008 年 3 月 25 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなれております。第 15 回確認評価第 2 部会において ADI を決定していただきました。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。6 ページを御覧ください。シフルフェナミドは殺菌剤でございます、6 に掲げるような構造をしております。後ほどの代謝物なんですけれども、この構造の中の真ん中辺りにございます CO と NH の間のところの結合が切れるというのがメインの代謝経路になっております。

7 ページ、動物体内運命試験でございます。表 1 を御覧いただきますと、高用量と低用量の試験が行われておりまして、高用量側で T_{max} が遅い、長いという傾向が出ております。血球と血漿の C_{max} を御覧いただきますと、血漿中の方が C_{max} は高いというのが明らかなです。

8 ページ、表 - 2 を御覧いただきますと、これで排泄経路がわかるんですけれども、糞中排泄がメインでございます。

胆汁中排泄でございますが、表 3 を御覧いただきますと、表 3 の胆汁のところの数字が大きいということで、胆汁排泄の寄与が大きいということです。高用量側で胆汁排泄が下がるということ。吸収率を表 3 の上のところで述べているんですけれども、低用量群は雄で 70.4%、雌で 85.3%、高用量側では 4~5 割ぐらいに低下するということでございます。

9 ページ、体内分布がございまして、消化管を除くと肝臓への分布が高かったです。代謝物の同定・定量が行われておりまして、代謝物 D、E というようなものが比較的多く見つかっております。

後ほどイヌで脳にいろいろ影響が出ているということで、脳への分布を丁寧に見ておりますが、脳の中では親化合物がメインであったということでございます。

標識位置を変えましてまた試験があるんですけれども、傾向は大きく変わりません。

12 ページ、今度はイヌを用いた動物体内運命試験が行われております。こちらもラットとほぼ同様の傾向でございました。

13 ページの表 8 を御覧いただきますと、イヌの脳にどれぐらい分布しているかということなんです、血中濃度に比較してやや低いけれども、脳にも一部移行しているという結果が出ております。主要な代謝経路、分布する臓器等はラットの試験と同等でございました。

14 ページの表 10 を御覧いただきますと、脳に分布している放射能の 20.6% は親化合物であったというのがここでわかります。

15 ページ、植物体内運命試験がきゅうり、りんご、小麦を用いて行われております。いずれもわ

ずかながら移行性、浸透性がございました。ただ、可食部への分布はそれほど多くはないということでございます。

可食部から主に検出される放射能といたしましては、親化合物が主であったということでございます。

17 ページ「4. 土壌中運命試験」でございます。まず「(1) 好氣的土壌中運命試験」は、比較的分解速度は速かったです。

18 ページ「(2) 土壌吸着試験」が行われておりまして、土壌吸着性は強くて、移行性は低いと考えられます。

「5. 水中運命試験」でございます。まず「(1) 加水分解試験」でございますが、酸性から中性ではほとんど分解いたしません。先ほどの酸アミド結合が切れるということもございましたので、アルカリ側で緩やかに分解が進んでまいります。

「(2) 水中光分解試験」なんですけれども、自然水中では緩やかに分解するんですが、蒸留水中ではほとんど分解いたしません。

19 ページ「6. 土壌残留試験」の結果が表 15 にございます。ほ場試験で推定半減期の最高が 60 日という数字がございます。問題ない数字かと思います。

「7. 作物残留試験」の結果は後ろの別紙 3 にあるんですが、シフルフェナミドの最高値はももの果皮の 3.00 mg/kg、可食部ではおうとうの 1.85 mg/kg でした。

「8. 一般薬理試験」の結果が 20 ページの表 16 にございまして、ほとんど薬理活性はございません。

「9. 急性毒性試験」の結果は 21 ページに表 17 と 18 がございます。急性毒性は弱いと申し上げてよろしいかと思います。代謝物 C と F が親より若干毒性が強いという結果が出ております。

22 ページ「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございますが、眼に対して軽度の刺激が見られております。

「11. 亜急性毒性試験」でございます。こちらで 22 ページの一番下のところにアンダーラインを引かせていただいております。ここで見られました精巣間細胞過形成の発現機序について 15.(3) を参照ということで、メカニズム試験がある場合に後ろとの対比をしやすいように個別の所見が出てきたところでどこを見ればいように書いておいたらいかがかという提案を今井田先生からいただきまして、それを踏まえてこういう修正をしております。

この発現機序といたしましては、35 ページにありまして、精巣間細胞過形成の原因なんですけれども、要約いたしますと、肝薬物代謝酵素の誘導によります二次的な影響によってホルモンレベルが動きましてこういう影響が出ているという考察になるとかと思います。

23 ページ、先ほどの 90 日間亜急性毒性試験で見られた主な影響でございますが、肝臓、腎臓、甲状腺といったところに影響が出ていて、やや特徴的なのが最高用量で見られた心筋の空胞化でございます。この心筋への影響につきましても後ほど考察がございます。

(2) マウスを用いた試験でございますが、こちらでも肝臓、心筋に影響が出ております。精巣間細胞にも過形成が出ております。

24 ページ、イヌの試験でございます。こちらは先ほど来、大脳の話を上申しておりましたけれども、大脳の空胞化が観察されております。この発生機序に関しては、[15. (1)] を参照ということで、また ALP の由来に関しては[15. (4)] を参照ということです。

32 ページ「(1) イヌの脳に認められた空胞化に関する検討」ということで、まず病理の形態を観察しているんですが、32 ページの一番下の方、電子顕微鏡観察でミエリン膜の薄化を伴うミエリン水腫が確認されたということで、ただこれは回復を示すということでございました。

②の試験も回復を見ておりまして、やはりミエリン水腫、空胞化が認められたんですけれども、回復群には認められなかったということです。また、神経症状は見られませんでした。

③以降、GABA - T に対する影響ですとか、ミトコンドリア機能（脱共役作用）に対する影響ですとか、MAO に対する影響というのはさまざまな試験をやっているんですが、明確な答えは得られておりません。ただ、形態的にはビガバトリンによって誘発される水腫と同様であったということでした。

ALP の由来について (4) で明らかにしておりまして、36 ページを御覧いただきますと、血清 ALP の同定というものを行いまして、結論といたしましては、肝由来の非副腎皮質ホルモン誘導型 ALP の増加によることが示されたということでございました。

前後して恐縮なんですけれども、また 24 ページに返っていただきまして、ラットの 90 日間亜急性神経毒性試験でございます。神経毒性は認められませんでした。

25 ページ、亜急性経皮毒性試験でございます。こちらは経皮毒性が認められませんでした。

続いて、慢性毒性試験でございます。480 ppm 投与群で ALP の増加が認められました。ALP の増加の由来につきましては、15. (4) を参照ということでここにも書かせていただいております。

2 年間ラットの慢性毒性／発がん性併合試験でございます。見られた所見といたしましては、26 ページの表 22 にございますとおり、血液、肝臓、甲状腺、腎臓、心筋炎といった症状が見られております。ろ胞細胞腺腫が一部上昇しております。

このメカニズムなんですけれども、先ほどと同様に後ろの方でございます、[15. (3)] を御覧いただきますと、肝薬物代謝酵素の誘導に伴う 2 次的な影響であろうと考察をしております。

心筋炎の原因なんですけれども、37 ページの[15. (5)] を御覧いただきますと、カルニチン依存

性パルミトイル転移酵素の酵素を *in vitro* で阻害するという事で、ミトコンドリアに長鎖脂肪酸を運搬する経路が阻害されることによって、脂肪酸の酸化ですとか、クエン酸回路、呼吸鎖といったところが抑制されることによって空胞ができるのではないかという考察をしております。

26 ページに戻っていただきまして、18 か月間のマウスの発がん試験でございます。見られた所見といたしましては、27 ページの表 24 を御覧いただきますと、主に肝臓に影響が見られております。事前に先生方にお送りいたしましたところ、500 ppm の雌で見られました肝絶対重量、比重量の増加については毒性ととらなくていいのではないかということで、見え消しで修正をさせていただいております。雄のマウスで肝細胞腺腫が増加しております。

27 ページの「(1) 2 世代繁殖試験」からまいります。結果といたしましては、28 ページの表 26 にございますとおり、親動物につきましては一般毒性と同様に肝臓と甲状腺に影響が見られております。児動物では肝臓と体重増加抑制が見られております。

「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。母動物に関しましては流産の発生頻度、肝の影響が見られております。児動物については検体投与の影響は認められませんでした。催奇形性は認められなかったと書かせていただいております。

これは先ほどの資料 10 にのっとって考えますと、児動物に関しましては、検体投与の影響が一切認められませんでしたので、催奇形性は認められなかったというのをここで書かせていただいております。

28 ページの下の方「(3) 発生毒性試験 (ウサギ) ①」でございます。

29 ページのところで内臓異常の後、骨化遅延の発生頻度が増加しという修文をいただいております。原因につきましては母動物への毒性による二次的な影響の可能性も考えられた。「催奇形性は認められなかった」という文言を消させていただいております。これも資料 10 にのっとった修文でございます。

「(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ②」でございます。補足試験として行われているんですが、この 10 mg/kg 体重/日の投与群で母動物、胎児ともに影響が認められなかったということで、発生毒性①で見られた 10 mg/kg 体重/日のところで表れた摂餌量の減少とかといった所見は偶発と考えられました。

29 ページの下から 3 行目から「14. 遺伝毒性試験」でございます。親化合物につきましてはすべて陰性でございました。代謝物、原体混在物に関する結果が 30 ページと 31 ページにまたがっております。原体混在物 I を用いた復帰変異原生試験で TA1537 株のみ陽性が認められました。弱いものでしたということです。ただ、他の菌株、マウスを用いた小核試験では陰性でしたということで書かせていただいております。

メカニズム試験につきましては、先ほど個別の試験のところでお説明いたしましたので、割愛させていただきます。

最後に「Ⅲ．食品健康影響評価」でございます。シフルフェナミドを用いた各種試験の結果、中ほどにございますように、影響は主に肝臓、腎臓、心臓、甲状腺、精巣、イヌに限っては脳に認められました。神経毒性、催奇形性に対する影響、遺伝毒性は認められなかったとしております。

ウサギの高用量では一部奇形も出ているということで、催奇形性は認められなかったというのを消させていただいております。暴露評価対象化合物はシフルフェナミド（親化合物のみ）と設定しております。

ADI の設定根拠でございますけれども、表 34 を御覧いただきますと、一番低いのはイヌの慢性毒性試験で得られました 4.1 mg/kg 体重/日なのですが、ラットの慢性毒性／発がん性併合試験で得られました 4.4 mg/kg 体重/日という数字が非常に近いので、この 2 つを根拠といたしまして、ADI としては 0.041 mg/kg 体重/日というのを設定いただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。幾つか御意見というかコンセンサスをとっておかないといけない部分があるかもしれません。

非常に簡単な方からしていきますと、まず評価書の書きぶりのところで 22 ページ以降、メカニズム試験等が行われているものについてその他の試験としてまとめているんですが、その場所を個別の試験のところに書いておいた方がよいだろうということで書いてあるんです。読んでみると比較的このやり方がわかりやすいと思うんですが、以後この形式を踏襲させていただいてよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 鈴木座長

よろしいですね。多分後ろの方で審議します剤でこれがまだ直っていないものがあるので、その辺のところを含めて変えさせていただこうと思います。

林専門委員、どうぞ。

○ 林専門委員

今のところは書いてあった方がいいんですけども、もし動いて後でごちゃごちゃするようだったらまずいんですが、ページ数を固定するのであれば、項目番号だけではなくてページも入れておいた方が解りやすいと思います。

○ 都築課長補佐

検討させていただきます。

○ 鈴木座長

西川専門委員、どうぞ。

○ 西川専門委員

22 ページの最後の追加の行ですけれども、単に「間細胞」ではわかりにくいので、「精巢間細胞」とした方がわかりやすいと思います。

○ 鈴木座長

修文ですね。ライディッヒ細胞、「精巢間細胞」として修正してください。何か所かあると思いますから、その辺のところは直していただくようにしたいと思います。

議論しておかなければいけないのは、27 ページ、表 24 の関連のところで、18 か月のマウスの発がん性試験の NOAEL をどうするかという問題になります。要点は、肝臓の絶対重量と比重量の増加が雌の 500 ppm で認められておりまして、従来 of 専門調査会のコンセンサスですと、肝臓の絶対重量、比重量ともに増加した場合は毒性とするという形にして扱ってきたんですけれども、委員の方からこれは恐らくそう大きな影響ではないというようなこともあったんでしょうが、とったらどうだということがいわれております。これは西川先生でしょうか。説明をお願いします。

○ 西川専門委員

今の御説明のような趣旨で最近では評価していますので、それに準ずればこれを削除して、更にこれは単に削除するのではなくて、重量増加は上の群に書かないとおかしくなると思います。

○ 鈴木座長

なるほど。これは 500 ppm 以上となっていないですからね。マウスが発がん試験で生化学的なデータとかそういうようなものがないものですから、なかなか判断がしにくい状況になっているところで、もし肝酵素などが上がっているような話があれば悪影響と見て悪くないと思うんですが、なかなか難しい。

林先生、何かありますか。

○ 林専門委員

私もこれはエキスパートジャッジとして専門の先生がそういうふう決められたらそれでいいと思うんですけれども、ほかの部会等では、絶対、相対が上がった場合には、影響として異常としてとるというポリシーでやっておられるところもあると思うので、もしこういうふうに変えるのであれば、その辺はもう少し広く周知徹底する方がいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

今、食品安全委員会からの研究費をいただいて、この辺りのところの決着をつけるべく研究も進

んでおりますので、もう少し先送りにして、当面は両方の絶対重量と比重量の両方が増加している場合は毒性とするという従来の見解を踏襲して行うかと思っているんです。

いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

どっちみち最終評価には関係ないのでいいと思うんですけども、そういう考え方であれば、今後もそういうやり方で評価していただきたいと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。そうしますと、27 ページのところの見え消しで書いてある NOAEL についての記載のところが復活する形になると思います。関連して一番最後の表のところも直すようにしていただきたいと思います。

これは確認なんですが、28 ページ以降の発生毒性に関連して、この試験は評価書評価ではないので、多分委員長からの資料 10 の話を必ずしも適用しなくてもよいように思うんですけども、もとのオリジナルデータに当たれるわけですね。

○ 都築課長補佐

可能かどうかといわれれば、当たることはできますけれども、当たってきませんでした。農薬抄録を基にこの資料をつくっていますので、ポジティブリスト制度に基づく評価書評価を行った剂でございます。

○ 鈴木座長

わかりました。そうすると、資料 10 を適用するという考え方でよろしいということですね。

それであれば 29 ページの発生毒性、ウサギの①ところで催奇形成が認められなかったという部分を消したというのもとりあえずはよろしいか。

納屋先生はその辺のところはどうですか。

○ 納屋専門委員

最初にドラフトをいただいたときには、300 mg/kg、最高用量も含めて催奇形性はないという御判断で書かれておりました。ところが、最高用量についてはどう見ても奇形は出ているではないかということですので、もし書くのであれば、ウサギに関しましては母体毒性が発生しないところでは催奇形性は認められなかったと書くのか、あるいはもうすべてここの記載を外すのか、どちらかにしてくださいとお願いしたところです。

以上です。

○ 鈴木座長

ただいま説明があったところですが、そうだとすればあまり煩雑な書き方をせずにこの形で催奇

形性は認められなかったというところを消せば、事実からそんなに離れていないということになりそうです。

どうぞ。

○ 林専門委員

すみません。私はまだよく理解ができていないんですけども、認められなかったを消す理由をもう一度教えてほしいんです。

○ 鈴木座長

300 mg/kg 体重/日の最高用量のところ、内臓異常についてもそうなんですが、幾つか外表異常等の奇形が認められているのでという意味だそうです。これは個別のデータに当たって、あるいはもう少し背景のデータとかいろんなものとの比較とかということがあれば偶発だという話も場合によってはできるかもしれないんですが、そこまでのことはしていないということなので、これを奇形はなかったというのは問題ではないかというのが納屋先生からの御指摘です。

○ 林専門委員

では、その下の(4)のところに「催奇形性は認められなかった」という文言があるんですけども、こうやって並べてしまうと片一方だけ消して片一方だけ残しているというのは素人目に見ても、こちらの(4)の方はもう確定というか、これの方には全く問題がなかったという意味で考えていいわけですね。

○ 鈴木座長

若干説明しますと、(3)のところは300 mg/kg 体重/日から10 mg/kg 体重/日までの間の用量推定でやっていますけれども、(4)の方は10 mg/kg 体重/日をトップドーズとしてより低いところで実験していますので、その意味で前の試験で10のところでも若干体重増加抑制とか、摂餌量の減少が母親で認められたんですが、こちらの2回目にやった実験ではそういうこともなくて、胎児に対する影響もなかったもので、こちらの実験からすると低用量域では催奇形性がないのは明らかであるという形のつながりになっています。よろしゅうございましょうか。わからないですか。

○ 林専門委員

それは一応いいんですけども、そのパラグラフの一番最後のところに「発生毒性試験①における10 mg/kg 体重/日投与群の変化は偶発であると考えられた」も委員会見解ですね。だから、これももし先ほどの資料10に従うのであれば、この部分も後ろにいくのかと思ったんです。

○ 鈴木座長

書き方として、変化には再現性がなかったというぐらにとどめますか。偶発というのではなくて、再現性がなかったという形であれば客観的でしょう。

○ 林専門委員

それはそれで客観的になると思います。偶発というのはあくまでこの主観というか、我々の委員会の判断だと思いますので、先ほどのルールを適用するのであれば、これは健康評価のところに書いておけばいいのかと思います。

○ 鈴木座長

できたら、ここは今、提案申し上げた再現性がなかったという形の表現をここで書かせていただきたいと思いますが、よろしゅうございますか。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

催奇形性がなかったというのは、なぜですか。これは 60 mg/kg 体重/日と 300 mg/kg 体重/日で内臓異常とか、外表異常とか、これはつまり奇形という意味で書かれていますか。

○ 都築課長補佐

そうです。再現性はなかったというのは、実は（3）の試験で一番低い用量で母動物に体重増加抑制が見られてしまったので、NOAEL がとれていなかったんです。それでゼロ、5、10 という用量設定で母動物のところをまた見ましたら、（4）では 10 mg/kg 体重/日のところで体重増加抑制が見られなかったということで、この体重増加抑制のところについて再現性はなかった。NOAEL は 10 mg/kg 体重/日とれているという意味での書き方でございます。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

私もそこが「この変化は」となるといきなりで、何の変化かというのを指しているのかわからないので、今、廣瀬先生が御指摘になったように、しつこいんですけれども、何の変化は偶発であるということを書かないとわからないのではないかと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 廣瀬委員

少なくとも 60 mg/kg 体重/日と 300 mg/kg 体重/日では催奇形性があるというような結論になってしまわないでしょうか。

○ 納屋専門委員

300 mg/kg 体重/日では外表異常、内臓異常、骨格異常、骨格変位等々が出ていて、その発現頻度が有意に高いということが記載されておりますので、300 mg/kg 体重/日に関しましては催奇形

性ありと判断いたしました。

60 mg/kg 体重/日につきましては、骨化遅延のような変化が出ている。これが奇形に当たるものかどうかというのは非常に判断が分かれるところであります。この用量では胎児の体重低下というものが出ておりますので、発育遅延に関連して骨化遅延が出ているという解釈もこの用量では可能です。

ですから、300 mg/kg 体重/日だけに関しましては催奇性ありと判断すべきであろうと考えております。

○ 廣瀬委員

そうすると、その辺のことを健康影響評価のところに少し書いておいた方がいいと思うんです。

○ 鈴木座長

すみません。そこのところに行く前に、私自身はこの 300 mg/kg 体重/日で認められている外表奇形等々について確実に催奇形性ありといえるかどうか疑問だと思っています。というのは、ウサギの実験なので、この手の自然発生というのはかなりありますから、今回の同時的な対照群と比較すると有意差はついているんですけれども、背景データとかいろんなものと比較をしないと本当はわからないと私としては思っております。

ですから、その意味で、ここで催奇形性が認められなかったというのは、納屋先生が高用量群では催奇形性があったと考えますという話なんです。私が高用量群のところでも必ずしも催奇形性があったとはいえないだろう。だから、どちらともいえないということで催奇形性についてはあったともなかったとも何も書いていないという形の話になって、総合的に見ると催奇形性はなかったというのが一番最後のところに出てきているんです。評価のところで催奇形性については省いてあるという形の表現になっているんだと思います。

○ 廣瀬委員

やはり省くというのは、あまりよくないと思うんです。ですから、高用量での影響が判断できなかったというのならそういうふうには書かないと後々誤解を受けますし、何らかの判断というのは書いた方がいいです。

表 34 にはこの実験の結果、ここの催奇形性はなかったと書かれていますので、それも整合性をしておかないといけないと思います。

○ 鈴木座長

41 ページのウサギのところの話、①の方は「(催奇形性を認められない)」は消さないといけないと思います。

どうぞ。

○ 西川専門委員

全くそのとおりだと思います。健康影響評価で単に催奇形性を消してしまって何が何だかわからないような状況は非常にまずいと思います。

○ 鈴木座長

このところは催奇形性あるいは繁殖毒性のところの専門家の間で若干判断が割れているところでもありまして、どういうふうにしようかと思っています。納屋先生、絶対に催奇形性はあると最高用量のところで強くお感じになられますか。

○ 納屋専門委員

絶対にあるのかということになりますと、微妙なところはあるかもしれませんが、催奇性なしというのは言い過ぎであろうと考えております。

○ 鈴木座長

私も大体基本的にはそういう考えで、そうすると決着がつく。この試験でははっきりしないということですね。

○ 納屋専門委員

催奇形性があるかもしれないと考えておりますから、催奇形性なしとは言えないし、最高用量のように母体にかなりの毒性が発現するような用量では、一時的な影響ではないかもしれないけれども、二次的な影響として奇形胎児が出てきているとも考えざるを得ないだろうと思っています。

○ 鈴木座長

そうすると、どうしましょうか。

林専門委員、どうぞ。

○ 林専門委員

その辺の書き方として、要するに「母体に毒性影響が出るような高用量においては、専門家の間でも意見の一致が見られなかったと書いて、それより低いところでは認められなかった」と書いた方がいいのではないですか。

○ 鈴木座長

大変に明快な助け船だと思います。どうもありがとうございました。今のような表現でよろしゅうございましょうか。

廣瀬先生、今のでいいですか。

○ 廣瀬委員

はい。よろしいと思います。

○ 鈴木座長

それでは、事務局の方でこの修文をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

そうすると、これによって表 34 のところ、食品健康影響評価についての部分も若干適合修正しないとイケないところになるんですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

こちら側からは大体そのくらいで、あと気になるとすれば、31 ページの表の中は遺伝毒性のところでは原体混在物 I が復帰突然変異試験で若干陽性だという話があるんですけども、林先生、これについては問題ないと考えてよろしいですか。

○ 林専門委員

これについては、特にこれについて詳しいコメントをすることまでは要らないと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。そのほかに何か問題はございますでしょうか。

廣瀬委員、どうぞ。

○ 廣瀬委員

34 ページの「(2) マウスの間細胞腫瘍発生に関する検討」の 5 行目以下ですが、「プロモーション作用を確認するために肝薬物代謝酵素の誘導、細胞増殖活性の検討を行った」と書いてありますけれども、これはダイレクトにプロモーション作用を確認するための試験ではありませんので、例えば発がんメカニズムを検討するためとか、そのような修正をした方がいいかと思います。

○ 鈴木座長

プロモーション作用を確認するためではなくて、発がんメカニズムを確認するためというような形にするということですね。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 鈴木座長

事務局はよろしゅうございますね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

そのほかにございますでしょうか。

○ 廣瀬委員

ついでにですが、35 ページの下から 13 行目に「フィードバックによると考えられる」と書いてありますけれども、一般的には甲状腺の場合、「ネガティブフィードバック」といいますので、その方がいいかと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。「ネガティブフィードバックによると」ということだそうです。ほかにございますか。無いようでございますので、一応 ADI の設定のところに行きますが、ここではちゅうどイヌとラットの 2 つの試験が比較的近いところに無毒性量が設定されておりますので、その 2 つを表記しておいて、そのうちの低い方、つまりこの場合イヌの方をとるということになるんですが、4.1 mg/kg 体重/日の NOAEL、1 年間混餌イヌを用いて ADI を設定するという形にしております。したがって、ADI は 0.41 mg/kg 体重/日ということになります。

この点でお認めいただけるでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。一応シフルフェナミドについては終わりにしたいと思います。

その次、ノバルロンを事務局から御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 3 に基づきましてノバルロンの説明をさせていただきます。併せて資料 1 も御覧くださいませ。

まず資料 3 の 3～4 ページを開いていただきますと、これまでの審議の経緯がございまして、今回が第 4 回目の評価になります。4 ページの中ほど、第 4 版関係ということで、2008 年 10 月 24 日にふきへの適用拡大申請、12 月 2 日にとうがらしへのインポートトレランス申請がなされておりました、それぞれ厚生労働大臣から意見聴取がなされております。

中身の御説明をさせていただきます。8 ページを開いていただけますでしょうか。こちらは一番下にございまして、今回ふきととうがらしへの基準値設定ということで依頼を受けています。

18 ページまで飛びまして、まず「6. 作物残留試験」のところで、今回申請されたふきを含むすべての適用作物に使用されるという前提で推定摂取量の試算を行いました。

19 ページの表の下の方「その他のきく科野菜」というのが追加されておまして、ふきはきく科でございまして、この値を使って数字を計算しております。

29 ページまでまいりまして「Ⅲ．食品健康影響評価」でございますが、ADI は前回の審議と変わりませんで、ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験で見られました NOAEL 1.1 mg/kg 体重/日を ADI 設定根拠として ADI を定めております。

この件につきまして、31 ページ、専門委員の先生から御意見をいただいております、念のためということでこの試験の無毒性量と最小毒性量は 28 倍比が開いているという御指摘をいただいております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。適用拡大とインポートトレランスということで、毒性に関係するもの、あるいは代謝関係のところというような話は追加されたものがございません。そのために ADI は前と変わらないという話になろうかとは思いますが、一応一番最後のところでは無毒性量と最小毒性量の間隔が 28 倍となっている。

精密にやろうとすると、3 倍ないし 5 倍ぐらいの投与量の間隔が一番望ましいんですけども、そういう間隔ではないから試験が成立しなかったということも言いにくいので、とりあえず LOAEL が決められていて、NOAEL があって、その中で最も感受性が高いと思われる試験の中のデータを選んで ADI を決めざるを得ないという状況になっておりますというので御了承いただけるとありがたいんです。

西川先生、その辺はいかがですか。

○ 西川専門委員

念のための対策です。

○ 鈴木座長

一応こういう認識はしておりますということで、従来と同じ ADI になるということで御了解いただけたと思います。よろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。これは比較的簡単でした。

その次がメタアルデヒド。

○ 都築課長補佐

御説明させていただきます。資料 4 メタアルデヒド農薬評価書でございます。併せて資料 1 の概要も御覧くださいませ。

メタアルデヒド評価書の 3 ページを開いていただきますと、第 2 版関係でございます。この剤は

既に一度食品安全委員会で評価をした剤でございます。今回はみかんとレタスへの適用拡大申請、魚介類に対する残留農薬基準設定に係る意見聴取がなされておりました、2008年12月9日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされています。

中身の御説明をさせていただきます。7ページを開いていただきますと「7. 開発の経緯」の一番下のところに今回の申請関係の記述を書いております。

15ページの一番下「(2) 魚介類における最大推定残留値」というのを計算しております、BCFは計算値を使って1、メタアルデヒドの水産PECは5.9 $\mu\text{g/L}$ でございますので、魚介類における最大推定残留値は0.030 mg/kgということで推定をしております。

作物中への残留でございますけれども、表4を御覧いただきますと、レタスとみかんの皮となっております、みかんの果肉については定量限界未満でしたので、こちらは試算の内訳に加えておりません。魚介類の3つから推定した摂取量はADIを十分下回っております。

25ページ、2世代繁殖試験のところでもう一度評価資料を丁寧に御覧いただきまして、一部所見のとり方について追加をいただいております。

26ページの下の方、ウサギを用いた発生毒性試験なんですけれども、この試験はトップドーズが80 mg/kg 体重/日ということでやや低めではないかと考えられるのではないかとということで、予備試験で実は100 mg/kg 体重/日投与群で死亡例が認められているので、80 mg/kg 体重/日が最大耐量であると考えられたという記述を追加させていただいております。

ただ、80 mg/kg 体重/日投与群では母動物、胎児ともに検体投与の影響は認められておりません。

34ページまで飛びまして、ADIは前回の審議と同様でございます、0.022 mg/kg 体重/日ということで書かせていただいております。ここでまたこの試験も無毒性量と最小毒性量が20倍開いているという御指摘をいただいております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。特に今の話につけ加えるところはないんですけれども、念のため水稻のところでの話がたしかジャンボタニシの撲滅か何かで使っていて、作残というかそれについては全然もう問題ないという話でしたね。

○ 都築課長補佐

はい。撲滅できたらいいんですけれども、撲滅が目的ではございません。防除です。

○ 鈴木座長

よろしいですね。そうすると、ここの話では今回のレタス、みかんの皮、魚介類という話のところで作残関係については新たなデータが出てきたとなるんだと思います。

繁殖関係、生殖発生毒性関係のところでは若干記載が追加されております。2 世代試験のところでは後肢麻痺等、一般毒性でも見られているような話のところをつけ加えて、表 23 にも脊髄出血性死というのを加えております。

26 ページのウサギの発生毒性試験、催奇形性試験は、実は予備試験で 100 mg/kg 体重/日で非常に強い毒性が母動物に認められている、死んでしまうというので、80 mg/kg 体重/日は最大耐量に近い量ですというようなことがわかるように書き換えましたということになっております。先ほどと同じで、NOAEL と LOAEL の間隔が 20 倍開いておりますという指摘がされております。

何か御意見、御追加等ございましたらと思うんですが、どうぞ。

○ 廣瀬委員

細かいところですけども、28 ページの下から 3 行目、これは「脊髄を横断する病変」ではないかと思うんです。これは字が違っているのではないですか。

○ 鈴木座長

「背」になっています。「脊」という字が違ってきますね。

○ 廣瀬委員

32 ページの食品健康影響評価の上から 20 行目、ラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験は雌で間細胞腺腫が発生していますけれども、その次のところにラット中期肝発がん性試験の結果が出ていますが、これは発がん性のない雄ラットで行っておりますので、そのことを少し書いておいた方が誤解を受けないかと思いますので少し修正が要るかと思います。

○ 鈴木座長

雄ラットで行われたというような話を加えればよいということでしょうか。

○ 廣瀬委員

はい。そうです。

○ 鈴木座長

そのほかに何かございますでしょうか。

小泉委員、どうぞ。

○ 小泉委員

28 ページの下から 3 行目に 200 ppm 投与群の雌雄で後肢麻痺というのが起こったと書いてありますが、無毒性量は 200 ppm 未満だからいいんですか。ごめんなさい、わかりました。

ということは、これは毒性ととらえているということですね。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 小泉委員

わかりました。

○ 鈴木座長

なお、念のために申し添えますが、これは GLP 試験ということではないので参考というような形の扱いになっているのだと思います。文献の問題から念のためにつけ加えたものです。ほかにございますでしょうか。

西川専門委員、どうぞ。

○ 西川専門委員

先ほどの剤で、メカニズム試験を最後につけ加えるというようなことがあったんですけども、これはそうしないのですか。

○ 都築課長補佐

先生方にシフルフェナミドの例でお認めいただけましたので、そのようにしたいと思います。

○ 鈴木座長

その他の試験の中の 1 番並びに 3 番ぐらいでしょうか。そのところはシフルフェナミドに合わせて各個別の試験のところに書き加えるという形にしたいと思います。

もし御意見がなければこの形で ADI とお認めいただきたいと思います。お認めいただいた上で本委員会の方に報告させていただこうと思います。よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。メタアルデヒドまで終わりました。その次にもう一つぐらいまだ続けてやっていいですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

今日は、結構議題が多うございますから、その次にトリフルスルフロンメチルの評価を行いたいと思います。御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 5 に基づきまして、トリフルスルフロンメチルの御説明をさせていただきます。併せて資料 1 も御覧くださいませ。

トリフルスルフロンメチル評価書(案)の 3 ページを開いていただきますと、これまでの審議の経緯が書いてあります。この剤も、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定さ

れている剤でございます、2008年3月3日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされております。第19回確認評価第一部会においてADIを決定していただきました。

6ページ、トリフルスルフロンメチルは、6のような構造をしております除草剤でございます。スルホニルウレア系という一連の系統に属する剤でございます、作用メカニズムはバリン、ロイシン、イソロイシンといった分岐鎖アミノ酸の生合成に関係するALSという酵素の働きを阻害することによって植物を枯らすということでございます。アメリカなどで、てんさいを対象に使われているんですが、日本では農薬として登録されていません。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。7ページから「1. 動物体内運命試験」がラットとヤギで行われております。

まずラットの試験でございますけれども、経口投与いたしますと48時間以内に尿及び糞中に投与放射能の78～96%が排泄されております。比較的排泄が早いと申し上げてよろしいかと思えます。

主要な排泄経路は低用量群では尿中、高用量群では糞中でした。体内分布は消化管を除きますと肝臓で高く、代謝経路は広範囲にわたって代謝されるということでございます。

主要な代謝経路はスルホン酸の残基とウレアの間が切れるといったところがメインの代謝でございます、その部分が切れた後は非常に広範にたくさんの代謝物に代謝されております。

ヤギでございますけれども、尿中排泄がある剤でございますので、乳汁、腎臓といったところにもそこそこ残留が見られます。

8ページの「2. 植物体内運命試験」でございます。てんさいを用いて試験が行われておりますが、生育初期にこの剤を施用いたしますと、急速に植物体内での濃度は減少していきまして、成熟期にはもう検出されないという状況でございます。

「3. 土壌中運命試験」でございますが、好氣的土壌中運命試験を行いましたところ、トリフルスルフロンメチルの消失は二相性を示しまして、推定半減期は第一相でも6日、第二相で170日ということでございました。

9ページ、さまざまな土を用いて半減期を計算しているんですけれども「さらに」から始まっているパラグラフのところを見ますと、4種類の土壌に添加して試験を行いましたところ、推定半減期は6～14日の範囲であった。比較的早いと申し上げてよろしいかと思えます。

嫌氣的土壌中運命試験では、半減期が21日でした。好氣的な条件に比べてやや伸びております。

土壌表面光分解での推定半減期は13日でした。

10ページ、土壌吸着試験を行いますと、表1にあるように有機炭素含有率によって補正した土壌吸着係数(Koc)の値がかなり低いものですので、土壌中で容易に移動すると考えられます。

「(5) リーチング試験」が行われておりますが、土壌から溶脱することが確認されております。加水分解試験でございますが、加水分解試験を行いますと分解物 B と C というものがございます。ただ、B と C はそれ以降の分解は受けにくいということでございました。

水中光分解試験でございますが、酸性側ほど分解が早いという傾向が見られました。

続いて、毒性試験にまいります。まず急性毒性試験の結果が 11 ページの表 2 にございまして、いずれも数字は大きくて、急性毒性は弱いと申し上げてよろしいかと思います。

(2) で急性神経毒性試験が行われておりますが、神経毒性は認められておりません。

眼・皮膚に対する刺激性等でございますけれども、眼と皮膚に刺激性がごくわずかにある。皮膚感作性は陰性という結果が出ております。

「10. 亜急性毒性試験」以降でございます。まずラットを用いた試験の①でございますが、表 3 を御覧いただきますと、体重低下と血液系への影響が出ております。

13 ページ、ラットを用いた亜急性毒性試験の②でございます。こちらで体重低下という所見があるんですけれども、先生から体重が減り続けて 90 日間生存するとは思えないので確認してくださいと御指摘をいただきました。

数字を見ますと、雄では 2,000 ppm で試験終了時までには 9% の体重減少。15,000 ppm で 40% の減少。雌ではそれぞれ 16%、35% ということで、試験開始時に比べますと終了時の方で体重が落ちていることは落ちております。

この試験で見られました所見が表 4 にあるんですけれども、雄では精巣、血液、体重への影響。雌では雄よりもやや高い用量で血液への影響等が見られております。

イヌを用いた試験でございまして、結果が 14 ページの表 5 にございます。それぞれ血液、肝、雄については精巣への影響が出ております。

亜急性神経毒性試験が行われておりますが、神経毒性は認められませんでした。

(5) で経皮毒性試験を行っておりますけれども、経皮毒性も認められておりません。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございますが、まずイヌの慢性毒性試験の結果が 15 ページの表 6 にまとめてあります。結果といたしましては、体重、血液、肝臓に影響がございました。

(2) ラットを用いました 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験でございます。このアンダーラインを引いているところが 100 ppm 投与群で混餌投与を行っているんですけれども、えさ中の有効成分の分解が起こっていて試験終了時までには若干減っているんで、その補正を行う必要があるというように簡単に書いていたんですけれども、試験の信頼性にも関わるので丁寧に説明してほしいということで、記載を「飼料中の検体濃度の分析結果に基づき」というのと、前は 60% と書いてあっ

たんですけれども、正確に「60～83.7%に補正する」と数字を正確に書かせていただきました。

見られた所見といたしましては、表 7 にございますとおり、高用量側で雄では血液、精巣への影響がこの試験でのみ見られているんですけれども、坐骨神経のミエリン及び軸索変性というのが出ております。

16 ページ、750 ppm 以上では表 8 にございますとおり、精巣間細胞過形成、腺腫が有意に増加しております。

マウスを用いました発がん試験でございますが、結果といたしましては肝臓に影響が出ておりまして、表 10 にございますとおり肝細胞腺腫が増加している。雌については、中間用量で肝細胞腺腫とがんの合計が有意に増えているという状況がございます。

17 ページ「12. 生殖発生毒性試験」でございます。まず「(1) 2 世代繁殖試験」でございますが、こちらは母動物、児動物ともに体重低下等の影響が出ております。

(2) ラットを用いた試験でございます。こちらは母動物では体重増加抑制等が見られているんですけれども、児動物では影響はございませんでした。これで資料 10 に照らした考え方なんですけれども、明らかに胎児に何の所見も出ておりませんので、ここでは催奇形性は認められなかったという記述を残しております。

(3) ウサギも同様でございます。母動物では最高用量で死亡等も見られているんですけれども、胎児では体重低下等が認められておりまして、胎児で見られた影響が体重が減るだけで、変異も一切有意に増えておりませんので、ここでも催奇形性は認められなかったという記載を残しております。

「13. 遺伝毒性試験」でございます。ヒトリリンパ球を用いました染色体異常試験で代謝活性化系存在下でのみ陽性の結果が得られておりますけれども、小核試験が陰性であるということも併せて考えまして、「生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられた」というおまとめをいただいております。

その他の試験として、精巣間細胞への影響というのを *in vitro*、*in vivo* で調べております。

「(4) まとめ」が 19 ページの下の方にあるんですけれども、*in vitro* では用量依存的にアロマターゼ活性を低下させたんですが、*in vivo* では明確な結論は得られなかったという結果になっております。

20 ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。各種試験の結果からトリフルスルフロンメチルによる影響は主に体重、肝臓、血液、精巣に対して認められたとしております。ラットの坐骨神経に変性が見られましたが、高用量、長期間投与でのみ認められて、かつ神経毒性を示唆する症状が観察されなかった。ここは事実だけを書いております。

発がん性試験において、ラットで精巣間細胞過形成及び腺腫、マウスで肝臓腺腫またはがんが増加したんですけれども、遺伝毒性が認められないことから発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、閾値を設定することは可能と御判断をいただいております。

暴露評価対象物は「トリフルスルフロンメチル（親化合物のみ）」としていただきました。

ADI の設定根拠なんですけれども、表 13 を御覧いただきますと、この中で最も低い NOAEL になります試験がラットを用いました 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験で見られました雄の 2.44 という用量でございますので、これを ADI 設定根拠といたしまして、安全係数 100 で除した 0.024 mg/kg 体重/日を ADI と設定していただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。幾つか確認をしていただかないといけない部分があるかもしれません。一応、先ほどのメカニズム試験等々の話のところはこれも絡んでまいりますので、18 ページの[14.その他の試験]については、個別の試験のところにト書きを入れるようにしていただこうと思います。

前の方から若干見ていきますが、13 ページのところ、90 日間亜急性毒性試験における体重減少は、明らかな体重減少であるということで 2,000 及び 15,000 ppm については体重減少という言葉を使ってよいという判断ですが、よろしゅうございますね。

どうぞ。

○ 西川専門委員

死亡例はなかったんですね。刺した後からどんどん体重が落ちて、90 日間普通は生きていないと思うんですけれども、生きていたんですね。

○ 都築課長補佐

少なくとも、試験が成立する程度には生き残っていたということかと思います。

○ 鈴木座長

90 日間 3 か月ですから相当がりがりにはなっていますけれども、これは生き残ったんですね。40%下がると相当強烈です。大体 10%のところでは毒性かどうかというのをいろいろ見る。

○ 西川専門委員

少なくとも 6 週齢のラットだと思うので、普通はとれるわけがありません。それが更に小さくなるというのは想像ができません。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

ですので、私も体重低下といえは体重増加抑制というのを分けるべきだと思うので、表 4 を拝見しますと「体重増加抑制及び」と書いてあるので、どこの用量から体重低下だったのか抑制だったのかをむしろ分けることができるならば、もしこれが同じように書いてあって分けることができないならばしかたないんですけども、毒性の強さとしては違うのではないかと思うのです。

○ 鈴木座長

増加抑制という場合には、一応体重は増加をする傾向があるんだけど、増分が対照群と比べると低いという意味ですね。低下ということになってしまうと明らかにスタートの時点よりも下がってきますという話のことになってきますから、確かに違う内容といえは違う内容ですが、これは評価書評価でしょう、その辺のところを細かくわかりますか。

○ 都築課長補佐

細かいのはわかりませんので、もう一度、もとの評価書を見直して、それにならって書きたいと思います。

○ 鈴木座長

よろしゅうございましょうか。しょうがないところがありそうです。

もしこれがよろしければ、次の 15 ページのところで混餌投与の際の飼料中の失活についてかなり詳しく書きましたという話がありました。これについてもこの形でよろしゅうございますね。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

確認できればなんですが、検体の安定性が悪いというのが非常に問題なんですけれども、亜急性とかほかの混餌投与では安定性の結果から分解は無かったんですね。一応確認だけさせていただきたいんです。

○ 都築課長補佐

マウスの発がん試験でも同じように補正を行っております。恐らく、一番最初に調整した飼料をそのまま与え続けた試験では分解があったということなんだと思います。気がついてからはその都度調整するとか工夫をしたと思うんです。

○ 鈴木座長

低温倉庫に入れるとかいろんな工夫はしているんだと思いますけれども、いずれにしてもマウスのところは 16 ページにその旨の記載があります。70%という値で補正しているという形になっています。よろしゅうございますね。

○ 廣瀬委員

すみません。それと今のところですけれども、給餌方法に問題があったということは、具体的にどういう問題だったのでしょうか。

○ 都築課長補佐

これも詳細はわかりませんが、このように書いてありました。

○ 廣瀬委員

そうですか。わかりました。

○ 鈴木座長

恐らくこぼれてしまうとかその辺のところでは正確な量がとれなくてというようなことだとは思いますが、何ともわかりません。よろしければ、表 7 の 1,500 ppm のところ、雄雌とも坐骨神経のミエリン及び軸索変性があるというラットの 2 年間慢性毒性だけで見られている変化についての注意喚起がありました。これは 20 ページの健康影響評価のところでは 4 パラグラフ目「各種毒性試験結果から」というところがあるんですが、そこにラットの坐骨神経の変化について言及してあります。これらは最高投与量、長期間投与でのみラットで認められていたものであったという形だけになっておりますが、この点について何か御意見をいただけますでしょうか。

病理の先生方で特に西川先生、何かありますか。

○ 西川専門委員

これでよいと思います。

○ 鈴木座長

よろしゅうございますか。そうであれば、これは一応触れられているということでよいと思います。

17 ページに移りまして、催奇形性は認められなかったという部分です。

どうぞ。

○ 西川専門委員

すみません。その前にマウスのがん原性試験についてなのですが、(3) の 3 つ目の段落の最後の方に背景データの範囲内であったという記載があるんです。これは要するに背景データの範囲内であったから発がん性はないとも読めるのですが、結論としてはあるんですね。だから、どちらかよくわからない。

データについて簡単に説明しますと、表 10 に雄雌の肝細胞性の腫瘍の表がありますが、雄については傾向検定だけで陽性で、Fisher では有意ではない。17 ページの表 11 に背景データがありますが、雄についてはすべて確かに背景データの範囲におさまっております。

つまり雄についてはまず肝の発がん性はないと考えられます。雌について表 10 に戻りますけれ

ども、2,500 ppm で確かに Fisher の検定で有意な増加があるようですが、明らかに用量相関性がないわけです。したがって、私がこの表を見て、マウスについては肝発がん性はないではないかと考えます。

○ 鈴木座長

私もそう読めるかと思って見てはいたんですけども、それが背景データの範囲内であったところの問題だとは思いますが、これはどうでしょうか。

吉田先生、この辺はいかがですか。

○ 吉田専門委員

私も賛成です。20 ページ、健康影響評価のところの上から 5 つ目のパラグラフ「発がん性試験において」云々のところに「肝細胞腺腫または癌」で、がんは実をいうと全然増えていないので、増えているのはわずかに肝細胞腺腫が雄だけです。一見、今回の試験では増えているように見えるけれども、背景データを見る限りしっかり中に入っているというので、もともと ICR では肝細胞腺腫は非常にポピュラーな腫瘍ですから、私もこれで明らかに腫瘍が増えているというのは難しいのかというように思いました。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

林先生、お願いします。

○ 林専門委員

私は専門外なんですけれども、これは先ほどの発生毒性等の考え方を少し持ってくると、16 ページの (3) のところの記載はこれぐらいにしておいて、20 ページの食品健康影響評価のところのマウスの雌雄での肝細胞云々のくだりを少し書き直して、統計学的な有意差は認められたものの、毒性学的に有意なものではないと考えたとかというようなこの委員会見解をそこに書けばいいのではないかと思うんです。

○ 鈴木座長

マウスのこの話でマウスには発がん性がなかったという格好で全部無視してしまうというわけにはいかない。一応、結果の話からすると、林先生の見解では統計学的に有意な差はあったものの。

○ 西川専門委員

統計学的な有意ではないんです。雄は傾向だけでいいんです。

○ 林専門委員

傾向検定では有意なんですね。

○ 西川専門委員

傾向では普通とりません。

○ 林専門委員

でも、Cochran の検定できちっと有意差がついておれば、これは統計学的に有意という表現を一般的には使うと思うんです。少なくとも我々の分野では使っています。

○ 西川専門委員

がん原性の評価には使わないと思うんです。

○ 林専門委員

では、もし使われないのであれば、もうこの (3) のところを変えてしまうということでもいいのかと思います。

○ 鈴木座長

これはどちらかというと林先生の解釈が当たっているのではないかと思うんですけれども、一応傾向検定で有意だというのはサイエンティフィックな事実ですから、それはそれで書いておく。あと雌の方の 2,500ppm の Fisher のところもこの群だけで確かに有意な変化にはなっているんですけれども、それも一応データとしては書いておくという話のことで、これをどう解釈するかというのは背景との話からすれば問題だと思うんです。

○ 西川専門委員

傾向検定というのは、0、1、2、3 でも有意になるんです。問題はその頻度が増えたかどうかが一番重要であって。

○ 鈴木座長

最終的にはね。

○ 西川専門委員

傾向検定で当たりをつけて、頻度についてももう少し違った検定法を考えるとかということはありませんけれども、これだけで有意とするのはやり過ぎではないかと思います。

○ 鈴木座長

そのほかの、例えば背景のデータであるとか、用量相関性のところについてのより強い傾向であるとか、もっと別の背景みたいなものを含めて考えるとかいろんなことをした上で、これらは発がん性ありというような形で評価するのは問題だということであればそのとおりだと思います。

○ 吉田専門委員

すみません。今、座長がおっしゃった雌については明らかに用量相関性がありません。雌については明らかに発がん性はないと考えなければいけないと思います。

○ 鈴木座長

これが Fisher の検定をやりますと、大体 5/50 と 0/50 ぐらいで有意差がついてしまう。だからここは統計検定をやるとつきますということだけなんですね。

○ 吉田専門委員

私が言っているのはそういうことではなくて、雌は 7,000ppm では出てこなくて、雌で出ているのは 2,500ppm だけですから、こういうインシデンスで出た場合は、少なくとも無いと考えなければいけないと思います。

○ 鈴木座長

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

ただ、それはここの見解なんです。私もそう思うけれども、それは見解で、これは Fisher のエグザクトテストというのも本当に国際的に認められている統計学的な評価手法だし、Cochran-Armitage に対してもこういう離散分布に対しては十分使われている手法なんです。だから、それを否定するわけには多分いかないのではないかなと思うんです。

○ 吉田専門委員

雄についてはそれでいいのかもしれないんですけども、雌についてもですか。7,000ppm で 1 しかないものについてもそうですか。

○ 林専門委員

だから、雌の方は Cochran-Armitage の方では有意差がついていないです。

○ 鈴木座長

用量相関はない。

○ 林専門委員

用量相関はついていないですね。

○ 鈴木座長

この群だけでたまたま有意差がついた。だから、そういうサイエンティフィックな統計数学的な評価というのはこうでしたというのはしょうがない。それについてこれを発がん性ありと我々としては読まないわけでしょう。そのことがわかるように明確にした方がよいというので、背景データの範囲内であったということで私はがんが無いと読んでいたんだけど、ところが食品健康影響評価だとマウスの話が書いてあって、これはまずい。

だから、マウスの話は雌雄肝細胞腺腫または癌。これは「または」というのは絶対ないので、肝細胞腺腫についての話のところを林先生が言われるには統計学的には有意であったけれども、発がん性がある話というか毒性学的には受容しないでよいという書き方だと思います。

○ 西川専門委員

だから、そういう書き方がいけないと思います。統計学的に有意であったと書いてしまうと、頻度が有意に高かったととられるわけですから、傾向検定で有意はあったというようなことにしないといけない。

○ 鈴木座長

わかりました。正確に言えば、しかも雄雌ではなくてそれは雄だけです。

○ 西川専門委員

要するに雄では背景データの範囲内であった。雌では用量相関性がないということ。両方で私は否定できると思うんですけども、それがわかるような。

○ 鈴木座長

林先生、食品健康影響評価のところでは我々の見解として出すのであれば、マウスについて発がん性がなかったわけだから書かなくていいといえませんか。書いておかないとまずいですか。

○ 林専門委員

何らかの形で書いておかないと、(3)の16ページの方にこういう表現があって、テーブルがあるのであれば、それは整合性がとれないので、その解釈はいろいろとあるとしても、これは*印も付いているわけです。

○ 鈴木座長

わかりました。

○ 林専門委員

そうしたら、ここではそれを誘発と認めないのであれば、認めなかった理由を説明しておく必要が我々にあるのではないかと思います。

○ 鈴木座長

恐らくここでは一番わかりやすいのは、背景データの範囲であるということだと思います。

○ 林専門委員

雄の方に関しては傾向はあったけれども、背景データの範囲内であったし、雌の方に関しては用量相関が全く認められないマージナルな変化であったということで、この委員会としてはマウスに対しての発がん性はないものとしたと書いておけばいいのではないかなと思うんです。

○ 鈴木座長

若干修文はしますけれども、座長と事務局に預らせていただいて、今の趣旨がくみ取れるような形に食品健康影響評価のマウスの項目について考えさせていただきたいと思いますが、よろしくございましょうか。

○ 廣瀬委員

すみません。1つ確認しておきたいんですけども、7,000 ppm での生存率は特に低下しているということはないんですね。

○ 都築課長補佐

確認させていただきますけれども、恐らく特に記述がございましたので、問題のあるようなことはなかったんだろうと思います。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 廣瀬委員

それとラットで精巣の間細胞の腺腫が増えたということですけども、表 8 を見ますと、これは Cochran-Armitage の傾向決定のみの有意ということですね。Fisher はどうだったんですか。

○ 都築課長補佐

やっていないということはありませんので、多分書いていないということは有意差がなかったんだろうと思います。

○ 鈴木座長

これはどうか。51 分の 10 と 51 分の 27 か。

○ 都築課長補佐

ここで考えていてもしょうがないので、何でしたら後で Fisher について計算してみます。

○ 林専門委員

非常に小さなことなんですけれども「Cochran-armitage」の「a」は人の名前ですので大文字です。

○ 鈴木座長

精巣間細胞腫については確かに Cochran-Armitage の傾向検定で有意であるということで、これは筆者の検定は後ほどまたしてもらう話にしますが、これの作用機序、メカニズムに関する実験が 14 以降でやられているんだけど、私が読む感じだとここで行われている試験成績では、どうも精巣間細胞腫の過形成ないしは腺腫の増加というのをクリアカットに説明していないですね。とりあえずやってみました、ホルモンをいろいろはかりましたけれども、わかりませんでしたという話ですね。そういう認識であればそれはそれでよいのだと思いますけれども、もし何かこの点についての御意見があればお願いします。これ以上の話はしょうがないですね。

そうしますと、ほかに問題がなければ ADI の設定の方に移りますけれども、修正を前提としての話になります。もう一つ、18 ページ、遺伝毒性の話でヒトリンパ球の染色体異常で陽性が出てい

るのだけれども、これは小核試験その他で高用量での話もあるので問題ないとしてよろしいですね。

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

小核試験は今の限界用量の 2.5 倍の高いところまでやっていて陰性ということですので、問題ないと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。廣瀬先生、もうほかに問題はございませんか。

○ 廣瀬委員

特にありません。

○ 鈴木座長

では、ADI の設定に移りますが、ラット 2 年間混餌投与に慢毒／発がん試験で 2.44 mg/kg 体重/日というのが NOAEL で得られておりまして、これが最も低い。これはアメリカの EPA のところと全く同じ見解になると思います。

安全係数を 100 といたしまして、0.024 mg/kg 体重/日を ADI とするという形にしたいと思います。御了解いただけますでしょうか。よろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

よろしければ親委員会の方に御報告させていただこうと思います。どうもありがとうございました。

どうしましょうか。

○ 都築課長補佐

1 回休みましょうか。

○ 鈴木座長

1 回休みますか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

今日のところは結構後ろの方で、もう少しややこしい議題が 2 つほどございますのでなるべくやっておきたいと思ったんですが、とりあえずこの時計で 45 分まで休みましょうか。

(休 憩)

○ 鈴木座長

それでは、ピメトロジンに移りたいと思います。事務局から説明をしていただこうと思います。よろしくをお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 6 にもとづいて御説明させていただきます。併せて資料 1 も御覧くださいませ。資料 6 の 4 ページを開いていただきますと、これまでの審議の経緯がございます。

この剤は、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている剤でございます。2008 年 3 月 25 日付けで、厚生労働大臣より意見聴取がなされております。

第 15 回確認評価第二部会において ADI が決定いたしました。

中身の御説明をさせていただきます。

7 ページにまいります。この剤は、6 番に示すような構造をしております殺虫剤でございます。アブラムシ、コナジラミ、ウンカ、ヨコバイ類等の半翅目昆虫に選択的な殺虫活性を示します。非常にユニークなメカニズムでございまして、接触抑止作用と書いてあるのですが、これらの虫は作物に口のストローを刺して汁を吸うんですけれども、この剤がかかるとストローが刺せなくなって、餓死してしまうということでございます。

我が国では、1998 年に農薬登録が取得されまして、海外ではアメリカ、豪州等で登録が取得されております。

8 ページにまいります。(1) 動物体内運命試験でございます。

まず、ラットを用いた試験で、①血中濃度推移でございます。

表 1 を御覧いただきますと、 T_{max} の数字が比較的小さくて、吸収は早いと申し上げてよろしいかと思います。排泄は、2 相性を示しております。いずれも雄より雌で T_{max} の数字が大きいということで、比較雌の方がゆっくり吸収されていくということが言えるかと思います。

続いて、②排泄でございます。

尿中排泄がメインでございます。

経口投与をしたものと、静脈内投与をしたもので排泄の比較をしているんですが、いずれも差はなく、比較速やかに排泄されていくということで、経口投与をされたピメトロジンは、速やかにまたほぼ完全に吸収されると考察しております。

9 ページ、③胆汁中排泄でございます。

アンダーラインを引かせていただいたとおり、吸収率は低用量群で 86.2~90.5%、高用量群で 82%であったということで、比較的吸收率は高いということが言えるかと思います。

④体内分布でございます。

肝臓、腎臓に分布するということがわかっております。

⑤代謝物同定・定量でございます。

主な代謝経路といたしましては、トリアジン環にくっ付いているメチル基が酸化されていて、E、Dといったものができるのがメインでございまして、それ以外にトリアジン環とピリジン環の間が切れて、あとはさまざまに分解していくという経路でございます。

11 ページにまいります。(2) でラットとイヌの比較を行っております。イヌもラットと似た傾向でございましたので、御説明は割愛させていただきます。

ただ、若干イヌの方が糞中の排泄の割合が高かったという差がございました。

14 ページにまいりまして、(3) ラットとマウスで試験を行い、比較を行っております。

マウスの動物体内での挙動は、ほぼラットと似ておりました。

(4) 畜産動物を使った試験をやぎとニワトリで行っております。

やぎは、ラットと同様主要代謝物は E でございまして、乳汁に少し移行するという傾向でございました。

ニワトリにつきましても、可食部に若干分布するということがわかっております。

16 ページ「2. 植物体内運命試験」でございます。

トマト、ばれいしょ、稲、わたの 4 種類の作物について、合計 5 つの試験が行われております。

動物体内運命試験とメジャーな代謝物が若干違ひまして、I、J、K、M などがやや多く検出されております。ただ、動物体内運命試験でも I、J、K、M といったものは検出されております。

これら 4 種類の作物の全体的な傾向を申し上げますと、例えば 17 ページの表 5 を御覧いただきますと、果実と葉それぞれのピメトロジンの分布が書いてあるんですけれども、果実の方にも若干移行するということがわかっております。

ばれいしょや稲、わたについても、可食部に若干移行していくことが明らかになっております。

21 ページ「3. 土壌中運命試験」でございます。

(1) は、土壌と水を一緒にした系をつくりまして、その系での分解を見ております。

結果といたしましては、水中では比較的 4 日程度で半減していくんですけども、底質での半減期は、河川水系では 93.3 日、池水系では 40.7 日ということでございました。

(2) 好氣的土壌中運命試験でございまして、結果が表 10 にございます。

半減期は 2 日、4 日といった数字でございまして、速やかに減衰していくことがわかります。

(3) は、もう一つ好氣的土壌中運命試験がございまして、結果が表 11 にございます。こちらも速やかに減衰していくことがわかります。

(4) は、滅菌土壌を用いまして、土壌中運命試験を行っています。滅菌すると分解が遅くなります。

(5) 嫌氣的土壌中運命試験が行われておりまして、結果が 24 ページの表 12 にございます。ピメトロジンの半減期がシルト質壤土で 381 日と極端に遅くなっていることがわかります。嫌気条件では、半減期が長くなるということです。

(6) 土壌吸着試験でございます。土壌吸着性が強くて、実施が困難であると判断されました。

「4. 水中運命試験」でございます。

酸性で速やかに分解していきませんが、アルカリでは分解が遅くなります。

水中光分解試験が①②③④⑤と、全部で 5 つの試験が行われております。光が当たりますと、比較的速やかに分解するという結果になっております。

27 ページ「5. 土壌残留試験」の結果が、表 14 にございます。

ほ場試験の結果、最も長くても畑地で 33.3 日という半減期でございまして、問題ない数値かと思えます。

「6. 作物残留試験」が行われております。

水稻、ばれいしょ、トマトを用いて、親化合物と代謝物 K、M も含めて分析がなされているんですが、代謝物 K はトリゴネリン、代謝物 M はニコチン酸でございます。いずれも植物中に普通に存在する生体成分でございまして、ピメトロジン由来の代謝物 K、M というのは少量であるということから、毒性学的には問題ない残留であろうと考えております。

28 ページ「7. 後作物残留試験」が行われております。

分解物 P というのは、比較的環境中で長く残るという結果が出ておりましたので、後作物試験を行っておりますが、後作からは検出されませんでした。

「8. 一般薬理試験」が行われております。

一般状態の変化と睡眠時間の延長が観察されておりますが、それ以外は目立った変化はございませんでした。

「9. 急性毒性試験」が行われております。

30 ページの表 17 に結果がございまして、LD₅₀ の値はいずれも高く、普通物相当でございます。

(2) 急性神経毒性試験が行われております。

FOB の観察項目で変化がございましたので、神経毒性に対する無毒性量は、雌雄とも 125 mg と考えられたとしております。

31 ページ「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。

眼に対して極めて軽度の刺激性、軽度の皮膚感作性が一部の試験で見られたのですが、

Maximization 法ではネガティブであったということで、恐らく皮膚感作性は問題ないだろうと思います。

「11. 亜急性毒性試験」が、ラット、イヌを用いて行われております。

まず、ラットの試験でございますけれども、生化学的なデータですとか、肝臓への影響等が観察されております。

イヌの試験でございますけれども、結果が表 19 にございまして、御覧いただくとわかるとおり、血液への影響、甲状腺、肝臓、雄については精巣にも影響が見られております。

(3) 亜急性神経毒性試験が行われております。高用量群でつま先歩行等の異常が見られましたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm と考えられました。

「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

まず、イヌの試験でございますが、結果が表 20 にございまして、御覧いただきますと、血液と肝臓に影響が出ております。

34 ページ (2) ラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験でございます。見られた非腫瘍性病変の結果が表 21 にございまして、血液、肝臓、甲状腺といったところに影響が出ております。腫瘍性病変は、35 ページの表 22 にまとめておりまして、こちらも Peto の検定で肝細胞腺腫が雌のところでは有意になっているんですが、Fischer の直接確率については、雄では変異肝細胞巣のみ、雌では変異肝細胞巣と腺腫＋癌のところでは有意差がついております。

(3) マウスを用いました 18 か月間発がん性試験でございます。こちらも非腫瘍性病変といたしましては肝臓への影響が、血液生化学的データがないのでわかりませんが、脾臓にヘモジデリン沈着とかがございますので、恐らくイヌやラットで見られたような血液系への影響が想像されます。

36 ページの表 24 を御覧いただきますと、こちらも Peto の検定と Fischer の検定で有意差がところどころついております。

「13. 生殖発生毒性試験」でございます。親については摂餌量減少、体重減少等が見られておりまして、児動物については低体重、恐らく低体重に伴うと思われる眼瞼開裂遅延が観察されております。こちらも催奇形性は認められなかったということで書かせていただいております。

これは、専門委員の先生から、催奇形性の有無は明記した方がよいのではないかということで、資料 10 を事前にお示ししておりませんでしたので、こういうコメントをいただいております。

ラットについて、(2) の試験において、頸椎椎体骨化核の増加が認められたということを踏まえて、(3) の追加試験が行われております。こちらの試験では、催奇形性は認められなかったということで、全体を通して考えますと、頸椎椎体骨化核分離は骨化異常、骨化遅延に関連した変化では

ないと考えられたと書いております。

(4) ウサギを用いた発生毒性試験でございますが、こちら尾椎椎体過剰骨化核の発生増加等が見られておりまして、これを踏まえて「催奇形性は認められなかった」という文言を削除しております。

「14. 遺伝毒性試験」でございます。親化合物を用いた試験はすべて陰性でございました。分解物についても陰性でございました。

「15. その他の試験」が幾つか行われております。

39 ページ、まず (1) 肝薬物代謝酵素誘導試験でございます。ラットを用いて試験を行ったところ、肝薬物代謝酵素の誘導があったということです。

(2) は、TSH が増加するという結果が出ております。

40 ページ (3) のマウスでも、肝薬物代謝酵素の誘導が見られております。

(4) 肝臓及び甲状腺中期発がん性試験というものが行われておりまして、結果が 41 ページの表 29 にまとめてあります。肝の GST-P 陽性細胞巢はイニシエーション処置群で認められましたが、ピメトロジン投与群では対照群と同等であったということでございまして、本試験条件下では、ラットの肝臓に対し発がん促進作用を確認できませんでした。ただ、甲状腺に関しては弱い発がん促進作用を有すると考えられたと書いてあります。

(5) ラットの精巣に対する影響は、投与をした上でいろいろホルモンをはかっているんですが、LH、ジヒドロテストステロン等の低下を観察しております。

(6) イヌについても同様の試験を行っておりまして、こちら投与によってジヒドロテストステロンが検出限界値に近い値まで下がっていった。精巣巨細胞形成といったような所見を観察しております。

以上を踏まえまして、43 ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。

ピメトロジン投与による影響は、主に肝臓、甲状腺、血液に認められました。催奇形性は認められなかったというところを削りまして、発生毒性試験において、骨格変異の増加が認められたが、いずれも奇形に分類される所見ではないことから、ピメトロジン催奇形成はないと考えられたと書かせていただいております。

肝臓についても、メカニズム試験、中期発がん試験の結果を踏まえまして、これは林先生に書いていただいた文章なんですけれども、「用量不足でもあり、結論を得るには至らなかった」と書かせていただいております。

甲状腺に関しましては、「弱い促進作用を有すると考えられた。ただ、遺伝毒性はすべて陰性であって、閾値を設定することは可能と考えられたと結んでいただいております。

農産物中の暴露評価対象化合物は、ピメトロジン親化合物のみでございます。

以上を踏まえまして、ADI 設定根拠でございますけれども、45～47 ページにまたがっております表 30 を御覧いただきますと、最も低い NOAEL は、2 年間慢性毒性／発がん性併合試験で得られました 0.43 mg/kg 体重/日というものでございますので、これを踏まえて、安全係数 100 で除した 0.0043 mg/kg 体重/日を ADI ということで設定いただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。若干議論が必要かもしれません。これも先ほどのものと同じでして、その他の試験のところに関しては、個別の試験のところメカニズム試験としてどこに書いてあるというのを書き加える形になると思います。

まず、順不同で申し訳ないのですが、一応 39 ページ「15. その他の試験」のところで幾つかあるんですけども、特に (1) (2) (3) の結論のところに、無毒性量について言及している部分があります。これはどちらかというとメカニズム試験なので、これらについて無毒性量を求めるというのは極めて無意味であると思うのですが、いかがでしょうか。無毒性量に関する部分のところを消してもよいのかなと思うのですが、御意見があればお願いします。

○ 西川専門委員

同感です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。そうすると、多分その前の「本試験において、1,000 ppm 以上投与群で UDPGT 活性上昇が認められた」のところで切る形にし、似たようなことが (2) (3) のところで起こるということでした承されたしたいと思います。

前の方に移っていきます。あまり大きな問題はないと言えないんですが、27 ページ「6. 作物残留試験」のところで、動物代謝と植物代謝で量的に多少違うけれども、基本的には同じようなものが出てくるよという指摘と、K のトリゴネリン、M のニコチン酸のように自然にあるようなものが、この剤の代謝として出てくるんだけれどもという話がありました。このことから考えると、最終的に検査の対象化合物はピメトロジンの親化合物だけという話になっていますが、これについても問題はないですね。そこが確認できれば、特に問題はなかろうかと思います。

30 ページのところで、急性神経毒性の話がございましたが、FOB で異常があったために、125 mg/kg 体重が NOAEL の形でとらえられている部分があります。90 日の亜急性神経毒性との関係といったものがありますが、この辺りについて何か御意見がなければ、これは単純な事実として認めればいいことなので、先に進みますが、よろしゅうございましょうか。

問題は、やはり慢毒／発がんの関係のところだと思います。病理の先生方、この辺のところでは御意見をいただければと思います。

○ 西川専門委員

特にありません。

○ 鈴木座長

吉田先生はよろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

これは最後のところの書きぶりとも関係するんですけれども、一応腫瘍の発生増加は雌ラット、雌雄のマウスで肝臓について認められたが、途中を省きますが、最終的には、結論を得るにはプロモーション作用は示さなかったけれども、結論が得られなかったということで、発がんメカニズムは解明されていないが、甲状腺については、それでも若干弱い発がん作用があつてということがる書かれております。

いずれにしても、遺伝毒性は全部陰性だったので、閾値が設定できるだろうという形になっておりますが、この形でよろしゅうございますね。

西川専門委員、どうぞ。

○ 西川専門委員

食品健康影響評価のところですか。

○ 鈴木座長

はい。

○ 西川専門委員

下線部ですが「発がん性試験において」の次の「発がんメカニズム試験が実施され」というところですけども、用量不足があるからということであれば、試験の条件が不十分であつたととれますので、これをわざわざ書く必要はありますか。

○ 鈴木座長

林先生、ここについて何か解説があればお願いいたします。

○ 林専門委員

ちょっと当時のことはよく覚えていないんですが、これはとにかく何かやはり説明が要るだろうということで、どうしてこの試験を100%評価に用いなかったかということを説明するために、用量不足ということを持ち出して、専門家の間で結論が得られなかったと考えて、こういうふう

いたのが現実です。

特にこれにこだわっているわけではないので、もう少しいい表現方法があればと思います。

○ 鈴木座長

廣瀬委員、どうぞ。

○ 廣瀬委員

今の点に関することなんですけれども、これは用量の問題だけではなくて、使った動物の系統の違いというのも1つあるんですね。発がん性の試験ではSDラットを使っていますが、プロモーション試験では、F344ラットを使っているという点もあります。

また、先ほど別の剤でありましたけれども、使った動物の性が、発がん性が明らかでない雄を使っているという問題。幾つか問題がありますので、実験条件の設定に大きな問題があったということが言えると思うんですよ。ですから、そこまで書くか、もうちょっとぼかしておくのか。その辺はちょっと修文を考えてほしいですね。

○ 鈴木座長

まさしく今、廣瀬先生が言われるような不統一な部分がございますので、廣瀬先生にもお知恵を拝借しながら、ここは若干表現を変えるという形にしたいと思います。

林先生、それでいいですね。

○ 林専門委員

ここは委員会の意見もきちっと出していいところなので、もし先生方のコンセンサスが得られるのであれば、プロモーション作用が示されなかったと結論をするのであれば、結論をしてもいいのではないかと私は思います。

○ 鈴木座長

しかし、全体としても、一部甲状腺については、多少は解明されてもいるようなので、この程度の表現はしてもいいのかなとは思っていたんですけれども。いずれにしても、廣瀬先生のお知恵を拝借して、表現のところを修文させていただこうと思います。

そのほかのところで、発生毒性関係について、納屋先生いかがでしょうか。

○ 納屋専門委員

各試験の紹介のところでは判断を示さずに、最後の考察のところで見解を示すという方針で書かれておりますので、私はこの記載でよろしいと考えております。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。当面の間という形で、この方針にしていこうかなと思います。

廣瀬委員、どうぞ。

○ 廣瀬委員

今の発生毒性の 37 ページの (2) の下から 3、4 行目ですけれども「頸椎椎体骨化核分離が認められたが、追加試験の結果より、投与に関連した所見等は考えられなかった」という文章は、ここで書く必要があるのかどうかです。

同じような表現は、次の試験の下の方にも書いてありますので、あまり書く必要はないのではないかなと思いますけれども、どうでしょうか。

○ 納屋専門委員

廣瀬先生の御指摘のとおり、今の部分は削除する方がよろしいかと思います。

○ 鈴木座長

どこまでどういうふうに削除してしまいますか。

○ 納屋専門委員

(2) の方の。

○ 都築課長補佐

「全投与群で」から「考えられなかった」までですね。

○ 納屋専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そこを全部取ってしまおうということですね。

○ 納屋専門委員

そこは必要ないだろうと思います。下で説明しているので、それで十分であるということです。

○ 鈴木座長

そうすると、整合性をとる上で、(3) のところで先に実施した発生毒性試験 [13. (2)] においてという話は、このまま残すんですね。

○ 納屋専門委員

はい。

○ 鈴木座長

わかりました。それで問題なさそうですね。

そのほかのところで、発生毒性に関しては問題ございませんか。大丈夫でしょうか。

残るは精巢に対する影響なんですけれども、吉田先生、この辺のところは何かコメントございますか。

○ 吉田専門委員

90 日ですから、1 年の試験ではなし。でも 1 年は用量が低いということなので、影響かどうかというのは、非常に微妙な年齢だと考えております。

○ 鈴木座長

精巣に関しては、何らかの薬物代謝酵素の誘導みたいなものが関係しているらしいけれども、どこに主作用点があって、どうなっているのかという話のところが必ずしもわからない。ライディッシュ細胞、精細管細胞ですが、その過形成の話と、もう一つ、精巣巨細胞形成といった話のところが、必ずしも統一がとれて説明されているとは思えない部分があるんですけれども、一応メカニズムを追求しましたというところの話までで、これは評価書評価なものですから、それ以上はなかなか言えないのですが、よろしゅうございますね。

もしよろしければ、先ほどの食品健康影響評価を書き変える部分を踏まえた上で、ADI の設定ということになります。先ほど補佐から説明があったように、ラットの 2 年間混餌で 0.43 mg/kg 体重/日というのが一番低い NOAEL になっておりますので、これに安全係数 100 を用いて、0.0043 mg/kg 体重/日を ADI としたいと思います。

基本的に、EPA と ADI 設定の根拠になった試験は同じでございます。もし御意見があればお願いいたします。

御了解いただければ、親委員会に報告したいと思います。よろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。

その次の剤に移ります。プリミスルフロンメチルでございます。よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 7 に基づきまして、プリミスルフロンメチルの御説明をさせていただきます。併せて資料 1 も御覧くださいませ。

まず、資料 7 の 3 ページを開いていただけますでしょうか。審議の経緯がございます。

この剤も、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている剤でございます。2007 年 12 月 20 日付けで、厚生労働大臣より意見聴取がなされております。

第 19 回確認評価第一部会において、ADI が決定いたしました。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。

まず、5 ページのところに、NOAEL と LOAEL が 30 倍開いています。代謝物等に動物の種差がなければ、ウサギの発生毒性試験ではなくて、ラットの 2 年間慢性毒性試験の NOAEL を根拠とすることも可能ではないかという御提案をいただいております。これは後ほどまた御検討いただければ

ばと思います。

6 ページにまいりまして、この剤は[6.]に示すような構造をしております除草剤でございます。先ほどのトリフルスルフロンメチルと名前が似ているんですけれども、同じくスルホニルウレア系の除草剤でございます。作用メカニズムも同様でございます。

この剤は、国内での登録はございませんで、海外で使われておりまして、カナダ、アメリカの餌用のトウモロコシに使われている剤ということでございます。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。

7 ページにまいりまして「1. 動物体内運命試験」のラットを用いた試験でございます。

排泄は比較的速やかでございます、2 日間で 71～95%が体外に排泄されております。排泄経路は、低用量の雄では糞、雌では尿に代謝、排泄されていきます。これは代謝経路は性差があるということでございます。高用量側では、いずれも糞中に排泄されていきます。

吸収率でございますけれども、腸管吸収率は低用量で 94～103%、高用量群では 23～32%と考えられました。

8 ページにまいりまして、上から 3 行目にあるんですけれども、尿中の親化合物は、雄では尿中放射能の 30.2～39.7%ぐらい、雌では 60.0～85.4%検出されたということで、代謝、排泄に顕著な差がある剤といえるかと思えます。雌では未変化の親化合物の腎排泄が有意であるのに対して、雄では代謝物の胆汁を介した排泄が主な経路であることに起因すると考えられました。

ニワトリ、ヤギの試験がございまして、いずれも排泄は早いという結果がわかります。

「2. 植物体内運命試験」がトウモロコシを用いて行われております。いずれも標識位置とか試料採取時期にかかわらず残留放射能濃度は低かったという結果が出ております。

9 ページにまいりまして、環境中での運命でございますが、(1) 好氣的土壤中運命試験が行われておりまして、半減期は 31～62 日ということでございます。比較的早い分解かと思えます。

(2) 好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験が行われておりまして、半減期は 50～88 日でございました。

(3) 土壤中光分解試験が行われておりまして、半減期は 24.1～24.2 で、日光を当てることによって若干早くなっているということでございます。

(4) 土壤吸着試験が行われておりまして、結果といたしまして、土壤吸着性は低く、脱着性及び移動性が高いと考えられたということで、先ほどの剤と同様の傾向でございます。

(5) 土壤溶脱試験が行われておりまして、溶脱性があって、砂壤土のような吸着性が低い土だと、地下浸透性が高いと考えられました。

「4. 水中運命試験」でございます。

まず、(1) 加水分解試験が行われておりまして、pH5 と 7 の滅菌緩衝液で比較をいたしますと、pH5 の方では分解するんですけども、pH7 になりますとあまり分解しないという結果になっております。

(2) 水中光分解試験が行われておりまして、光を当ててもあまり早くはならないという結果になっております。

11 ページ (3) 好気的水中運命試験が行われておりまして、この状態では、系全体と水の中での分解が行われているんですけども、15～50 日の間で水の中から半減していったって、系全体でも最大 94 日で半減していくということで、比較的早く分解していくと言えます。

「5. 土壌残留試験」が行われておりまして、ほ場の試験では、カナダ土壌で最大 21 日、米国土壌で最大 11 日の半減期でございました。

「6. 作物残留試験」が行われておりまして、トウモロコシはいずれも定量限界未満でございました。

12 ページにまいりまして「7. 家畜残留試験」が乳牛とニワトリを使って、経口投与あるいは混餌投与をして行われているんですが、可食部からは検出されませんでした。

「9. 急性毒性試験」が行われております。表 4 を御覧いただきますと、急性毒性は弱いと言って構わないと思います。

「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」が行われておりますが、ウサギの眼における結膜炎が認められましたが、72 時間以内に回復した。皮膚に対する刺激性はございませんでした。皮膚感作性もございません。

「11. 亜急性毒性試験」等でございます。

表 5 を御覧いただきますと、切歯の異常、頭蓋冠軟化といったような骨や歯への影響、雄については精巣への異常が見られております。

雄では 3,000 ppm で体重増加抑制等が見られているんですが、雌ではやや高い用量で影響が見られております。この辺は代謝の違いが影響しているかもしれません。

(2) イヌの試験でございますが、14 ページの表 6 に結果がございまして、甲状腺、貧血等の影響が見られております。

(3) ウサギの経皮毒性試験が行われておりますが、経皮毒性はございませんでした。

「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

まず、(1) イヌを用いた試験でございますが、結果は 15 ページにございまして、表 7 を御覧いただきますと、雄では血液への影響、雌雄ともに肝臓や甲状腺への影響が見られております。

(2) ラットを用いました 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験でございますが、切歯の異常、精

巢の軟化、萎縮等の影響が見られております。

マウスの発がん性試験は①と②が行われております。

①の試験は、3,000 ppm 以上のところで肝細胞腺腫の増加が見られておりまして、これが LOAEL になっているので、中間用量で腺腫が出るのかどうかということを②の試験で行っております。

(3) の試験の結果でございますが、表 9 にございますとおり、やはり骨、腎臓、肝臓、雄では精巣に影響が見られております。

(4) の試験の結果でございますが、見られた所見は 17 ページの表 10 のとおりでございます、肝臓に小葉中心性肝細胞肥大、雄では精巣変性が見られております。

これを踏まえて、(3) の NOAEL は妥当と考えられたということをここに書いております。

17 ページの「13. 生殖発生毒性試験」でございます。

まず、(1) 2 世代繁殖試験のラットの所見でございますが、親動物については、精巣への影響が見られております。児動物については、低体重が観察されております。

18 ページにまいりまして、(2) 発生毒性試験でラットの試験が 2 つ行われております。

まず①の試験でございますけれども、母動物については影響が見られなかったんですけれども、胎児につきましては、500 mg/kg 体重/日投与群で骨化遅延が認められました。催奇形性は認められなかったと書かせていただいています。

②の試験でございますけれども、本試験でも毒性所見は認められませんでしたので、最高投与量の mg/kg 体重/日投与群が無毒性量と考えられました。催奇形性は認められませんでした。

(4) ウサギの試験でございます。母動物については、流産等が認められましたが、胎児については、投与の影響は認められませんでした。催奇形性は認められなかったとしております。

「14. 遺伝毒性試験」でございます。いずれも陰性でございました。

以上を踏まえまして、20 ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。

プリミスルフロンメチル投与による影響は、主に切歯、骨、肝臓、腎臓、精巣及び甲状腺に認められました。

農産物中の暴露評価対象化合物は、プリミスルフロンメチル（親化合物のみ）と設定いたしました。

ADI 設定根拠でございますけれども、ウサギを用いた発生毒性試験、母動物の NOAEL 10 mg/kg 体重/日を根拠として、ADI を 0.1 mg/kg 体重/日と設定したとしております。

ADI 設定根拠の 10 とその上の用量が 30 倍開いていて、一方ラットの試験では、15 の上で 150、NOAEL と LOAEL の開きが 10 倍ということで、この 15 の方を根拠とすることはできないかという御提案を先ほどいただいております。

以上でございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。全体として見れば、あまり大きな問題はないようですけれども、最後のところは、また議論をしないといけないところだと思います。

代謝の中で若干雄、雌で差があるよといったところがつかまれています。これも評価書評価なので、あまり細かいところはわかっておりません。

全体として毒性の中で特徴的なのは、げっ歯類ですね。ラットとかマウスのところで、歯とか骨の系統に非常に明解な異常がありまして、これは審議の最中に、この剤の分子中にあるフッ素が影響している可能性が非常に高い。それから、イヌではそういう影響が出ないというのは、ラットの切歯の場合は永久に伸び続ける部分があるので影響を受けやすいんだという議論がされたことを記憶しております。その辺のところを追加するぐらいでしょうかね。

特にこちらからはそれ以上の話はございませんので、もし先生方から御意見をいただければ、自由に出していただきたいと思います。

西川先生、何かありますか。

○ 西川専門委員

最終評価には関係ないところですが、15～17 ページにかけて、マウスの 18 か月の試験が 2 つあります。1 つ目の試験では、NOAEL が 300 ppm。2 つ目の試験では 500 ppm。なぜ 500 ppm と総合的に評価しないのかよくわかりません。

ちなみに、1 つ目の試験の用量は、10 倍開いているようですね。違いますか。

○ 都築課長補佐

合っています。おっしゃるとおりです。

これはおっしゃるとおり、ひょっとしたら、海外の評価書に書いてあったものをそのまま転記したのかもしれませんが、ただ、2 つの試験を一連のものと考えてできるのであれば、NOAEL は 500 ppm にするという判断もあるかと思います。

○ 鈴木座長

これは 22 ページの全体をまとめた表 13 のマウスの発がん性試験②のところで、投与量のところが 0、50、1,000、1,500 mg/kg 体重/日となっているけれども、本当は 0、500 mg/kg 体重/日ですね。

○ 都築課長補佐

そうですね。

○ 鈴木座長

そうすると、カナダでは NOEL として 500 mg/kg 体重/日のところをとっているんですね。アメリカはこのところ斜線が引いてあるんですよ。

○ 都築課長補佐

米国では、まだ評価がされていないということでしょうか。

○ 鈴木座長

ここは今、西川先生が言われたような話だけれども、当調査会としてはどう見るかというところですが、やはりマウスについては 500 mg/kg 体重/日にしても悪くなさそうな気がしますね。そうすると、この評価書のところを書き変えないといけない話になりますかね。

○ 都築課長補佐

では、(4) のところで (3) の無毒性量は妥当ということを書くのは、若干違和感があるということですので、また修文案を考えて、先生方に見ていただきたいと思います。

○ 鈴木座長

そうですね。いずれにしても、当面はこれが ADI 設定には絡んでこないもので、正確を期してという形にしておきたいと思います。

先生、ほかに何かありますか。

○ 西川専門委員

ほかには特になんですが、ウサギの試験を採用するか、これも特にこだわるわけではなくて、リマインドのために提出した方がいいと思います。

○ 鈴木座長

ただ、これはなかなか、それなりに問題が大きいと思います。生殖関係のところでは一番低い NOAEL が出てきていて、それは考えてみると、投与期間が比較的短いので、その辺りでより長期の毒性試験で得られているところが使えるものならばという部分は、十分合理的な理由になると思います。そのときに、最初の方で言われていた各種動物で代謝のパターン、キネティックスとかダイナミックスというものが同等であるのならば、必ずしもウサギの必要はないのではないかという話というのも根拠になると思います。ただ、残念なことに、それほど明確なデータが得られていないんですよ。

それで全体を見ますと、カナダでは発生毒性のところを用いて ADI を決めているということもあります。そうしますと、とりあえず一番低い NOAEL を用いて ADI を決めよう、感受性が一番高いところで決めようというところにいかざるを得ないのかなと思うんですが、もし何かよい知恵があれば、林先生、その辺り何かありますか。

○ 林専門委員

難しい問題だと思います。今のところは、特に変えてもいいというロジックがちょっと見つからない。もし同じような試験系で今のような状況であれば、それは変える話というのはできると思うんですけども、試験系が全く違うところなので、少し難しいのかなと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。ほかに御意見ございますでしょうか。

もしなければ、これは部会の審議を尊重しまして、ウサギの発生毒性試験で得られた 10 mg/kg 体重/日を ADI 設定の根拠にして、安全係数 100 で除して、0.1 mg/kg 体重/日を ADI としたいと思っています。御了解いただければ、委員会の方に上げたいと思いますが、よろしゅうございますか。

廣瀬委員、どうぞ。

○ 廣瀬委員

1つ。非常に細かいところですけども、20 ページの ADI の上から 5 つ目です。「無影響量」となっていますが、これは無毒性量ですね。

○ 都築課長補佐

括弧内ですね。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 都築課長補佐

すみません「無毒性量」です。ありがとうございます。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。ほかにはもうないですね。

いずれにしても、若干書きぶりのことがございますので、それでは、この剤についても審議を終わりたいと思います。

その次が、今までのものとは違う経緯なので、少し詳しく事務局から説明していただかなければいけません。フルジオキシニルで、添加物の方で審議されておりまして、幾つか問題が出てきます。説明をよろしく願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、フルジオキシニルについて、資料 8 に基づいて御説明をさせていただきます。併せて、先生方のところに机上配付させていただきました別紙資料も御覧ください。また、資料 1 にも概要が書いてあります。

フルジオキシニルは、昨年 11 月 18 日の幹事会で既に御審議をいただいて、農薬専門調査会としての結論を出した後、添加物専門調査会で御審議をいただいております。この剤は、米国では収

穫後の農産物に防腐を目的に施用されるということで、我が国では食品添加物に該当するような使用のされ方がなされるということで、添加物専門調査会においても、この資料を審議していただいたということでございます。

幾つか確認依頼事項ですとか、文章の修正がございましたので、この場で御確認をいただければと思います。基本的に見え消しあるいはアンダーラインが付いている部分が修正された部分でございます。

資料 8 の 5 ページです。発がん性試験において、「閾値を設定することは可能であると考えられた」という文章を消して「発がん性は認められなかった」と書いております。

6 ページ「殺菌剤」の隣に「(添加物としては防かび剤)」。

「7. 開発の経緯」のところに「及び評価要請」を書き足しております。

7 ページについては、添加物として評価をするんだということを書き足しております。

8 ページにまいりまして、非常に細かいところなんですけれども、表 1 のパラメーターのところに書いております $T_{1/2}$ のところです。 $T_{1/2}$ ではなくて、 C_{max} から 2 分の 1 濃度になっていくまでの時間ということで、9 時間、1 時間と書かせていただいております。

②排泄については、比較的速やかに排泄されたという文言を書き加えていただいております。

9 ページの下の方、やはり $T_{1/2}$ ではなくて、このような書き方がいいのではないかと書いていただいております。

11 ページ (3) ヤギでの動物体内運命試験ですけれども、代謝物が検出された部分、臓器名あるいは乳汁等を追記いただいております。

若干飛びまして、18 ページ「6. 作物残留試験」の「キウイフルーツ」は、収穫後の施用に基づいて行われた試験について、ここに追記いただいております。

21 ページ「10. 亜急性毒性試験」のところですか。代表的な所見として「雌で体重増加抑制が認められたので」と書いてあったので「体重増加抑制、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので」と、少し丁寧に追記いただいております。

24 ページ、発がん性のところなんですけれども、雌で 3,000 ppm、最高用量群で 70 匹中 5 匹、肝細胞がんと肝細胞腺腫の合計の数値がトータルで 5 例見られたということで、これは有意差があるのか、ないのかというところの評価が若干添加物専門調査会の中でも意見の一致を見ることができなかったということでございまして、再度この部分を御評価いただきたいと言われております。

これは後ほど、別添の資料を御用意いたしましたので、そこでまた御審議いただきたいと思います。

25 ページは特に問題なく、修正点はございません。

27 ページ、(3) ウサギの発生毒性試験でございます。農薬専門調査会では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められたとしているんですけども、実は 100 mg のところで見られた体重増加抑制は非常に軽微なので、毒性としてとるのは 300 からでいいのではないかと、江馬先生の修文案をいただいております。

29 ページ「14. 一日摂取量の推計等」を添加物では書いております。

以上を踏まえまして、30 ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。

発がん性のところで、発がん性は認められなかったという判断になっております。

ADI 設定根拠となる試験でございますけれども、やや複雑ですが、最終的にイヌを用いた慢性毒性試験の NOAEL を ADI 設定根拠としているというところについては御同意いただいているんですが、若干書きぶりについて修正をいただいております。

31 ページの一番下のところでございますけれども、農薬としての使用に基づく暴露量は、暫定基準の見直しを行う際に確認することとする。添加物については、TMDI 試算をして、ADI 比 8.6% であるということを書いております。

続きまして、別用の資料について御説明をさせていただきます。

まず「1. 食品安全委員会における評価」です。

すみません、農薬専門調査会における評価結果でございますけれども、農薬抄録の記述を基に 3,000 ppm で有意差が見られたという記述をしておりました。全く別の理由で申請者が役所に提出した資料の全体的な見直しを行っておりましたら、この農薬について、1995 年に GLP にのっとった手続で Data Amendment が行われているということに気がつきました。

やった内容というのは、肝臓の所見のみ、第三者機関にブラインドで、スライドの鏡検をやり直していただいて、所見数の再整理を行うということを行いました。これによって報告書が修正されたことに伴って、3,000 ppm 投与群で見られた統計的な有意差はなくなっております。

諸外国の評価では、当該試験において雌ラットに肝腫瘍が増加したとの記述はございません。

「3. 肝の所見の変更」です。

雄については、所見数に変更はございませんでした。雌ラットの所見数が以下のとおり変更されております。いずれも統計学的な有意差はついておりません。ところが、変更前のところでは、Fischer の検定で危険率 5% の水準で有意差がついていたということでございます。

若干不思議なんですけれども、腺腫とがんの合計の所見数は、変更前も変更後も 5 例である。これについて、変更前には有意差があったものが、変更後には消えてしまっている。これについて、申請者は以下のように説明しているということなんですけれども、Bonferroni の補正後の有意水準と連続補正した片側の P 値の比較を行って、有意ではないとの結論になりました。

これは Hazleton という研究所の統計の評価結果から、そのまま翻訳して書いてあるものでございます。これを踏まえて、ラットの雌で見られた肝臓の所見、発がん性があるのか、ないのかについて、もう一度コメントをいただければと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

ただいま概略の説明がございました。我々のところでの審議の後、食品添加物専門調査会で審議したということ。それから、それとはまた別に、メーカー側から、がんに関するデータについて提出があったということ。それでちょっとややこしい話になっております。食品添加物の方では、発生頻度が低いということもあって、本当に誘発がんだろうかというところで結論が出せなかったという話になっております。

実際上は、先ほど補佐から説明があったように、その後、メーカーから、実はピアレビューの結果、ここでは発がん性については否定されているという話が伝わってきました。それについて、我々としてはどうするかというところに集中して議論をすれば、あとの食品添加物専門調査会で修正していただいた細かい点については問題がないと思いますから、この点だけ議論をしたいと思います。

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

先ほど説明があったように、データは全然変わっていないし、前のものでは有意差があったのに、今回はその有意差が消えているという点なんですけれども、これは少し解説しないといけないと思います。前回のものは、恐らく、評価の仕方の間違いだったんだと思うんです。

これはなぜ変わったかといいますと、参考資料にもちょっと書いてあるんですけれども、Bonferroni の補正をしたか、しなかったかという 1 点のみなんです。Bonferroni の補正というのは何かというと、比較の多重性を考慮して、その試験全体としての有意差を見ようということで、例えば 20 群の試験をしたとします。その 20 群のうちの 1 つ、要するに 5% は、偶然でもそこに星が付くことになるんですね。ですから、それを排除するために、有意水準 5%、0.05 というのを群を比較する回数で割るんです。割ると、比較の相手の値というのは、0.05 ではなくて小さくなるわけですよ。

ですから、本来はそういうふうにコントロールと低用量、コントロールと中用量、コントロールと高用量と何度も比較するような場合には、そういう多重性を考慮をすることが一般的に行われている。恐らく、前もそれはやっていたんだとおもうんですけれども、それが反映されずに、いきなり P 値だけを見て 0.029 ということで、それを有意差ありと書いてしまったんだと思うんです。それを今回の見直しできちっと多重性の考慮を入れて、Bonferroni の補正というプロセスを入れる

と、それは有意になってこないというのは、十分納得できる話です。

Bonferroni の補正がいいのかどうかについての議論は、統計学の中でも未だにあります。ありますけれども、こういうようなことをするということが最初からきちっと決められていて、プロトコールにそういうことが明記されてあったのであれば、それはそれを信用するというか、その方法をとらざるを得ない。そうすると、統計学的な有意性というのは、今回は消えてしまうということになると思います。

従いまして、非常に今は値も小さいし、マージナルであることはたしかなので、**Bonferroni** のコレクションをすること自身は間違いではないので、再提出された新しい評価というものも、それはそれなりに正統だと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。恐らくこれは、データベース上は、今回再提出されたデータに会社の方では変わっていたんだそうです。日本の農薬抄録のまとめの表のところだけがそのデータを反映していなかったということのようでして、もともとの付表のデータにさかのぼってみれば、まとめの表が違っているよということに我々は本当は気がつかなければいけなかったようなところもあります。

いずれにしても、統計処理の問題については、今、林先生から説明があったように、**Fischer** の直接確率との問題とどちらがいいのかという点については、まだ論争があるものの、一応合理的な根拠をこの **Bonferroni** の補正というのは持っているようだ。だからそれを認めるのがよいという形の話だったんですけれども、どなたかこの点について御異議ございますか。

西川専門委員、どうぞ。

○ 西川専門委員

そういう微妙な検定方法はともかく、そもそもこれは背景データの範囲内になりますね。何でこれを積極的に発がん性の範囲としたのか、私はよく理解できません。

○ 鈴木座長

それは、多分前がん状態に関わるような記載が評価書（案）の中に若干書かれていたように思うんですけれども、今になって表を検討してみると、どうもそれに相当するような病変が見つからない。どこかの転記ミスか何か、そこがはっきりしないんですけれども、そういったようなこともあって、頻度は低いけれども、やはり発がん性はあるのではないかという危惧が専門委員の中に広がっていたんだと思います。実際上は、出されたデータについて検討してみると、そういうことはないという話になります。最初からこの話が農薬抄録の中にきちんと取り込まれていれば、問題はなかったようには思うんですけれどもね。

廣瀬先生、どうぞ。

○ 廣瀬委員

その辺のところを説明してもらえますか。以前、好塩基性の変異細胞巢が有意に雌で増えていて、それも発がん性があるという根拠の1つになっていたんですけども、今回のデータを見ると、それが全く消えています。そこを少し説明していただけますか。

○ 都築課長補佐

あまり説明能力がないんですけども、後ろの方に、非腫瘍性病変も含めて。

○ 鈴木座長

資料はどれですか。追加資料ですか。

○ 都築課長補佐

すみません。参考資料としてお配りしてあるものなんですけれども、t-69 ページを御覧いただきますと多少わかると思います。

網かけをしてある文章のところでございますけれども「ピアレビューの結果、投与に起因したと考えられる肝の非腫瘍性病変は認められず、表8に示した好塩基性小増殖巢の増加についても投与の影響は認められなかった。表9に同所見のピアレビュー後の結果を示す」ということで、表9を御覧いただきますと、非腫瘍性病変、好塩基性小増殖巢についても、併せて消えてしまった。

恐らく前回の評価が厳しくとり過ぎていたということかなと想像されます。

○ 鈴木座長

吉田専門委員、どうぞ。

○ 吉田専門委員

今の資料を拝見しますと、前回ののがt-69の上ですか。それとも、これは改定後ですか。

○ 都築課長補佐

ピアレビュー結果と書いてあるのは、改定後です。

○ 吉田専門委員

では、表8がやる前ですね。

○ 都築課長補佐

そうですね。前のものです。

○ 吉田専門委員

私たちが評価をしたのは、表8の結果ですね。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 吉田専門委員

それで見ますと、雌ですけれども、3,000 ppm は合計で 19 ありまして、有意差がついている。これを見て、先ほどのピアレビュー前のデータも併せて見ますと、やはり非常にバックグラウンドデータの主要な発生頻度自体は中だけれども、完全に否定できるだけの強いものもなく、このような結果になったと思うので、ピアレビュー後でもし審査をしていけば、恐らくとらなかったと思います。私が属していた調査会だと思いますので、特に前回ものすごく厳しく見たわけではないと思います。

ですから、ピアレビュー後の結果につきましては、私は肝腫瘍性については、ないと判断してもよろしいのではないかなという意見に賛成です。

○ 鈴木座長

そうすると、ピアレビュー後、Bonferroni の補正の問題もあって、がん腫瘍の発生そのものについては、有意差がなくなっている。前がん性かもしれないような好塩基性小増殖巣の話についても、ピアレビューによって有意差が認められるような群がなくなってしまった。腫瘍については、背景病変の範囲内であるということからすると、この話はピアレビュー後のデータを用いて評価するとすれば、発がん性はないと評価してよろしいということですね。

○ 吉田専門委員

すみません、そういたしますと、評価書の 25 ページ、表 19 の雌 3,000 ppm に認められた「変異肝細胞巣（好塩基性細胞）」も消えますか。

○ 都築課長補佐

そうですね。

○ 鈴木座長

表 19 のところの好塩基性細胞の部分は消えるということになります。

何となく、最初からこういう話になっていけば、別にどうということはないんですけれども、ピアレビューをやった話ですから、間違いはないと思いますね。

○ 都築課長補佐

先生、今後の進め方なんですけれども、農薬専門調査会で認められますと、もう一回。

すみません、発生毒性試験のところですね。

○ 鈴木座長

そうですね。がんの話はこれで決着がついたとして、27 ページにウサギの発生毒性試験のところがあります。100 mg/kg 体重/日以上体重増加抑制を我々のところではとったんですが、江馬先生から、100 mg/kg 体重/日の体重増加は非常に軽微なものなので、とる必要はないのではないかと

いう御意見がございました。

納屋先生、その辺についてお願いいたします。

○ 納屋専門委員

江馬先生の御判断は適切だと思います。それより高いところの 300 mg/kg 体重/日では、摂餌量低下も出ていて、そこでは摂餌量低下と併せて、体重に対する影響も出ている。だから、そこからは毒性として判断しようという御判断だと思いますので、適切だと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。そうすると、これも修正をしないといけないことになります。したがって、これは NOAEL が母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 300 mg/kg 体重/日と変わるということですね。

以上の話ですが、そちらの方からどうぞ。

○ 都築課長補佐

すみません、言いかけたんですけれども、農薬専門調査会としてこれをお認めいただきましたので、もう一回添加物専門調査会の方でお話することになるんですが、そこでまたもし仮に軽微な修正が入ったときに、文言のところとか、できましたら鈴木座長の判断で認めていいということをごここで決めていただけるとありがたいです。

○ 鈴木座長

いかがいたしましょうか。

○ 林専門委員

座長と事務局にお任せしていいと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。実は、ここに来る前の段階で、添加物専門調査会の座長と会議をしたりして、結構ややこしいことがありますので、そうさせていただきたいと思います。

そうしますと、これは基本的にがんのところはないよという話のところ、最初の要約のところ、個別のデータのところ、最終的な総合評価のところ、発生毒性のところが変わる。細かい点は、添加物専門調査会の指摘を取り入れる形にさせていただこうと思います。どうもありがとうございます。結構ややこしい話でした。

その次に、もう一つございます。急性参照用量についての話ですが、事情、その他等々を含めて、事務局からお願いいたします。

○ 都築課長補佐

まずは簡単に事情を御説明させていただきます。

以前、急性参照用量を海外ではどういうふうに設定しているのかということで、評価資料を先生方にお配りしてあったんですけれども、その後、中身の説明も全然せずに、読んでおいてくださいに近いような形でした。今回、中身がどういう構成になっているのかを事務局で勉強させていただいて、紙にまとめさせていただきましたので、将来農薬専門調査会で急性参照用量を設定するかどうかなどという参考にもなるかと思いますので、今回はまず勉強ということで、急性参照用量を海外でどういうふうに設定しているか、その概要を少し御説明させていただきたいと思います。

では、渡邊さんからお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、お手元の資料 9 に基づきまして説明させていただきたいと思います。

本日は、先ほど都築補佐からも御説明がございましたとおり、諸機関・国際機関における「急性参照用量（ARfD）」設定のフローについて、簡単にこの資料に基づいて説明させていただきたいと思います。

基本的に、お手元にファイルで配付させていただいているんですけれども、このファイルの中には、JMPR、OECD、EPA、EU において、実際に ARfD の設定に関わるガイダンスドキュメントの策定についての文章をまとめさせていただいたものが入っておりまして、この中身を全体的にざっと目を通しますと、互いに急性参照用量の設定についての内容というのは、ほぼ類似しているということがございます。おおむね、その下に書いてございますとおり、以下の手順で構成されているということが書かれております。

基本的に申し上げますと、ADI を設定する際の手順とほぼ同じような手続で、この ARfD についても設定がなされているという理解でよろしいかと思います。

具体的に申し上げますと、急性参照用量の設定については、段階的に設定するという事で、JMPR や EU については、このようにステップワイズに各項目について検討して、急性参照用量の設定をしております。

①～⑤の手続に基づいて設定しているわけでございます。

①といたしましては、まず評価物質のすべてのデータベースを評価いたしまして、毒性学的なプロファイルを明らかにするというステップです。

②といたしましては、急性参照用量を設定しない原則を検討する。

③といたしましては、急性参照用量の設定のための毒性指標を選択する。

④といたしましては、急性参照用量の設定のための適切な安全係数を選択する。

最後に⑤といたしましては、その他の因子を検討するという段階的な設定方法をしております。

②～⑤につきましては、下の 1-1) から 1-5) まで、詳細について、特に JMPR の方でこのよ

うな記載がございましたので、この資料におきましては、主に JMPR の例に基づいて提示させていただきます。

1-1) ARfD を設定しない原則でございます。

原則といたしましては、すべての農薬についての急性参照用量を設定するというものでございます。しかしながら、その中には、この急性参照用量を明らかに設定する必要性がないものも考えられるということがありますことから、この設定について必要としない理由をしっかりと明記しておく必要があるということでございます。

具体的に申しますと、(1) ～ (6) に挙げられるような例がございます。

(1) (2) につきましては、単回経口投与試験における高用量の投与によっても、急性暴露の影響を示唆する所見が観察されないとか、死亡例が観察されないというケースがあるか、もしくはその両方が該当するような場合には、急性参照用量を設定する必要性はないだろうということが書かれてございました。

(3) につきましては、この値を促す唯一の理由が死亡であるという場合は、その死因がヒトの暴露でも意味があるのかということをしつかりと確認すべきであるということでございます。

(4) につきましては、LD₅₀ の値が十分に高い場合。

(5) につきましては、ADI と比べると急性参照用量の値が十分に大きい。

(6) につきましては、排泄が非常に速やかであるというケースがございます。

具体的な数値としては、ここには書いていないんですが、例えば (4) の LD₅₀ の値が十分に高い場合でございますと、具体的にどの程度の値であれば、急性参照用量を設定していく必要性はないのかということまでは言及しておりませんので、次回以降、この幹事会におきましても、どの程度の値でこの値を設定する必要性がないのかということも踏まえまして、御議論を進めていきたいと考えております。

1-2) でございます。こちらでは、急性参照用量の設定に重要な特定の毒性指標について言及されているものでございます。

先ほど①で御説明いたしましたとおり、報告のある毒性試験データをすべてながめるということが原則なんですけれども、このすべての毒性試験に関してのデータをながめつつ、単回暴露に最も関連すると考えられる毒性指標を選択する必要性がございます。

ここには JMPR の例を挙げさせていただいたのですが、この JMPR におきましては、具体的には (1) ～ (6) のような所見を急性参照用量の設定において重要な指標として挙げております。

(1) におきましては、メトヘモグロビン形成等を含む血液毒性を示すような農薬であるような場合は、急性参照用量を設定していく必要があるだろうということが書かれております。

(2) におきましては、単回暴露で発現する可能性のある免疫毒性を持つもの。

(3) におきましては、遅発性神経毒性等を含むような急性神経毒性を示すようなもの。

(4) におきましては、肝臓や腎毒性を示すようなもの。

(5) におきましては、内分泌系に対しての影響を示すようなもの。

(6) におきましては、肺吸収や奇形等を示すものなど、生殖発生に対して影響を示すようなものがあつた場合は、急性参照用量の設定についてしっかりと考えていく必要があるだろうということが書かれておりました。

1-3) 安全係数の設定でございます。

まず、(1) におきましては、物質特異的補正係数 (CSAF) ということが書かれているんですけども、これは動物からヒトへの外挿のための係数を細分化したものでございます。しかし、実際に見てまいりますと、この物質特異的補正係数については、科学的な根拠に基づいた係数を用いるだけの情報が非常に不足しているというのが実情でございまして、農薬における活用については非常にまれであるというものでございます。

ですから、(2) に示したように、通常はデフォルト値としては 10 または 100 倍を採用している場合がほとんどでございまして。

(3) におきましては、デフォルト値以外の安全係数を用いる場合には、係数の導出については明確に理由を示す必要があるということでございます。

1-4) 異なる集団への急性参照用量の適用でございます。

急性参照用量の設定に当たりましては、ヒト全体をカバーする単一の値を設定することが望ましいとされていますが、中には発生に対しての影響に基づいて急性参照用量を求めるようなケースがございます。この場合は、出産年齢の女性に適用されるということになりまして、より安全側に立っていると言えるかと思えます。したがって、ほかの部分集団に対して適切でないことがわかっております。このような場合、発生毒性指標から急性参照用量を求めました場合、発生毒性の NOAEL ではほかの毒性を示さないならば、発生毒性以外の指標に基づく第二の値を設定することを考慮してもよいということが書かれております。

1-5) 急性暴露評価におけるヒトのデータの活用についてどうするかということが書かれております。

実際に志願者による試験など、農薬についてのヒトのデータの試験データを解釈する上では非常に重要なものでございまして、これらヒトのデータについては、単回または短期間の暴露のことが多いことから、急性参照用量を求める上では、直接的または間接的に重要であるということが言及されております。

これまで述べてきたのは、簡単な諸外国、主に JMPR ですがございますが、諸外国関係の機関で急性参照用量を設定する上での手順をお示しいたしましたものですが、例えば単に目的とした 1 つの農薬に対して焦点を当てるだけではなくて、実際に代謝物についても目を向けていく必要があるかと考えております。特に農作物中に比較的多く残留するような主要な成分があった場合どうするかということも考えていく必要性がございます。

例えばこの代謝物について、親化合物とは異なる急性毒性のプロファイルを示した場合だとか、動物体内で代謝物が生成しないような場合についても、親化合物とは別の追加の急性参照用量を設定する必要性があるかと思われます。

ということで、簡単ではございますが、諸外国における急性参照用量の設定についてのフローを説明させていただきました。

○ 都築課長補佐

以上です。

○ 鈴木座長

とりあえず、一応の背景となるようなところ、海外での急性参照用量設定に関わるガイドラインの状況について御説明いただきました。

私もちょっと時間がなかったので、EPA のエグゼクティブサマリーぐらいしか読み切れていなくて、ここに書いてあるような JMPR の話とか、全部をわかっているわけではないんですけども、どこも大体似たような形のコンセプトでつくっているようですね。

うちの場合は、メタミドホスとアセタミプリドの話で急性参照用量をつくらざるを得ないような事態が生じてしまったので、先行してはいるんですけども、今後どうしますかという話のところで、例えば今日の資料 1-1) の (5) のところで、ARfD の値が ADI に比べ十分に大きい場合、これはつくらなくていいよと言っているんですけども、裏に読みますと、ARfD と ADI が比較的接近している場合には、ARfD をつくらなければならないという話になるんですけども、実はそういう形の決め方を世界的にはしていない。つまり、かくかくしかじかの場合には、ARfD を決めるべしという方針ではなくて、原則すべてのことについて決めるんですけども、決めなくていい場合があるよというやり方になっているようでございます。この辺については、私もよく事情がわからないんですけども、事務局でもしこういう考え方、たしか 2 つあると思うんですけども、ある場合について決めるというやり方と、原則全部だけど例外としてつくらない。何でこういう形になっているのか、その辺でおわりの部分があればお願いいたします。

○ 都築課長補佐

わかりません。

○ 鈴木座長

ただこうなっているということですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

どなたか JMPR に行っているのではなかったですか。

○ 吉田専門委員

今年 JMPR に行きまして、やはりアセチルコリン抑制剤とかは、全部 ARfD を決めました。ただ、今回トピックスとして、OECD が Acute Reference Value というものを出してきました、ARfD は口から入るものに対してだけなんです、OECD の Acute Reference Value はそうではなくて、皮膚からとか、吸入とかも含まれているために、JMPR は激しく抵抗しています。でも、OECD と両方絡んでいる方もいらっしゃる、今後また議題に上っていくと思うのですが、Acute Reference Value というものの定義については、いろいろと活発な議論があったようです。あったようですというのは、私自体が ARfD に詳しくはなくて臨んでしまったものですから、ただ、今回の資料の中にあったドイツのローランドさんという方は、JMPR の長年のメンバーですので、その方にいろいろ聞いたりということが出来るのかもしれない。

以上です。

○ 鈴木座長

多分我々が扱う急性参照用量は、農薬についていうと、代謝物も含めてという話ではあったんですが、食用の話として特化していいわけですね。今、環境中の問題とか、そこら辺の話のところまではとりあえずは見ないということですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

本当はいろんなところで厳密に考えれば、そういう経路によっての話も考えなければいけないんでしょうけれども、とりあえずは経口の話になるんだろうと思います。

西川専門委員、どうぞ。

○ 西川専門委員

1-1) の (3) ですが、これは ARfD を設定しない原則なのですが、(3) だけ書きぶりがちょっと違ってきますね。基の文献を当たってみましたら、設定を促す唯一の理由がヒトであるときには、その死因に意味があるかどうかを確認すべきであるとして書いてあるんですね。ですから、この原則か

らいくと、ヒトの暴露では意味がない場合ということになるのではないかと思います、いかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

ありがとうございます。

○ 鈴木座長

表現上、若干裏側のお話にはなっていますね。

いずれにしても、今回これは JMPR の話をベースにして、大筋の状況だけ事務局から示されたわけですが、まだ細かい話は今日しませんが、今後これをどういうふうにしてやっていくんですか。

○ 都築課長補佐

今後は未定でございます。

○ 鈴木座長

未定ですか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

そうすると、とりあえず前のときに急性参照用量をつくることについて、幾つか原則とか、そういったものを決めなければねと言っていた話について、その後の経過をとりあえず皆さんにお示したというだけのことですか。

○ 都築課長補佐

そうですね。勉強を深めていただいたということでございます。

○ 鈴木座長

そうですか。いずれにしても、さまざまな状況をもう少し我々も勉強しなければいけないでしょうし、実際にこういう値をすべての農薬についてということになりますと、管理している省庁もたくさんありますし、今、ちょっとお話ししたように、食用、非食用の問題等ともいろいろございますから、その辺りの調整も図らなければいけないんだろうと思います。そういったようなところで、恐らく直ちに行動を移して、これから先、何か月かの間にこういうものをつくり上げますという話にはならぬだろうと思ってお聞きしておりました。

そうすると、今後ある程度時間を置いて、これについては追加の情報をお出しして、更に勉強をするという形を考えていけばいいわけですか。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 鈴木座長

ということだそうでございます。何か御質問、その他ございましたら、お願いいたします。

今日はこれでこの議論を終わってよろしいですか。

○ 都築課長補佐

そうですね。

○ 鈴木座長

そうしますと、ほかに審議すべきこと、議論すべきこともないようでございます。

事務局から何か連絡事項等々がございましたら、お願いいたします。

○ 都築課長補佐

今後の開催予定を御紹介させていただきます。

次回の幹事会は、2月24日、3月30日の開催を予定しております。

幹事会以外の部会の予定は、今月は明後日の1月23日に総合評価第二部会。

2月3日に確認評価第二部会。

2月13日に総合評価第一部会。

2月17日に総合評価第二部会。

2月20日に確認評価第一部会を予定しております。

以上です。

○ 鈴木座長

ほかに何かございますでしょうか。

ないようでしたら、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。