食品安全委員会 農薬専門調査会

幹事会 第52回会議事録

1. 日時 平成21年6月21日（金） 13:30～16:42

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（塩酸ホルメタネート、スピロメシフェン及びビフェントリン）の
食品健康影響評価について

(2) その他

1) プロパモカルブの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての
御意見・情報の募集結果について

2) フルジオキソニルの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての
御意見・情報の募集結果について

3) 平成20年度化学物質の発達神経毒性評価手法に関する情報収集調査報告

4. 出席者

(専門委員)

鈴木座長、上路専門委員、納屋専門委員、林専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官

佐藤課長補佐、高橋評価専門官

5. 配布資料

資料1 第52回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料2 塩酸ホルメタネート農薬評価書（案）

- 資料 3 スピロメシフェン農薬評価書（第 2 版）（案）
- 資料 4 ビフェントリン農薬評価書（第 2 版）（案）
- 資料 5 プロパモカルブの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について（案）
- 資料 6 プロパモカルブ農薬評価書（案）
- 資料 7 フルジオキシニルの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について（案）
- 資料 8 フルジオキシニル農薬評価書（案）
- 資料 9 化学物質の発達神経毒性評価手法に関する情報収集調査報告

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

定刻になりましたので、ただいまから第 52 回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。本日は幹事会専門委員の先生方 5 名に出席いただいております。林先生は少々遅れて来るという連絡をいただいております。食品安全委員会からは 4 名の先生方に出席いただいております。それでは、以後の進行を鈴木座長にお願いいたします。

○ 鈴木座長

それでは、本日の議事を始めたいと思います。本日御出席の親委員の先生方におかれましても、審議に御参加いただきたいと思います。また、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと思います。

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。事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

お手元の資料をよろしくお願いいたします。まず上の方から順にいきますと、1 枚紙で議事次第、2 枚目が座席表です。続きまして専門委員名簿が 1 枚紙。

資料 1 が本日御審議いただきます剤の特徴が書いてございます。

資料 2 「塩酸ホルメタネート農薬評価書（案）」。

資料 3 「スピロメシフェン農薬評価書（第 2 版）（案）」。

資料 4 「ビフェントリン農薬評価書（第 2 版）（案）」。

資料 5 といたしまして、プロパモカルブのパブコメ回答（案）です。

資料 6 といたしまして、プロパモカルブの農薬評価書（案）を参考で付けております。

資料 7 はフルジオキシニルの回答（案）でございます。

資料 8 といたしまして、フルジオキシニルの評価書（案）を参考で付けてでございます。

追加資料がその他 2 つございます。

プロパモカルブのパブコメに対する吉田先生からの修文（案）がございます。これを追加で出しております。

その他に右肩に「182/1」という番号が付いている英文の資料がございます。これもフルジオキシニルの関係の参考資料ということで、追加で用意しております。

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。資料はお手元におそろいでしょうか。大丈夫そうですね。

それでは、議題（1）を始めたいと思います。農薬塩酸ホルメタネート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。

○ 佐藤課長補佐

資料 2 をお願いいたします。塩酸ホルメタネートの農薬評価書（案）でございます。

今までの審議の経緯は 3 ページ目の上にまとめてございます。2008 年 3 月にいわゆるポジティブリスト制度の関係で、厚生労働省の方から意見聴取をお願いされております。2009 年 3 月に総合評価第一部会で審議されており、ADI が決定されております。

6 ページ目をお願いいたします。下の 6 番で構造式が書いてございます。その下の「開発の経緯」で剤の特徴が書いてございます。コリンエステラーゼ活性阻害作用を有するカーバメート系の殺虫/殺ダニ剤でございます。日本では農薬の登録はございません。ポジティブリスト制度に伴いまして、暫定の基準値が設定されております。

総合第一部会で審議されたときの議論を中心に説明を申し上げます。7 ページ目をお願いいたします。最初に書いてございますが、この評価書をまとめるに当たっては米国の評価書の 2003 年版、2005 年版を参考に、いわゆる評価書評価ということで評価書（案）を作成しております。

部会で議論になった第一のポイントなのですが、7 ページ目「2. 植物体内運命試験」（1）のものところで投与量が 2 つございますが、この投与量の書き方についていろいろ議論がございました。1.28 と 12.8 という投与量が逆ではないかとか、そういう意見がございました。これは後ほど上路先生の方から簡単に説明をお願いいたします。

8 ページ目の（3）、オレンジを用いた試験で、上から 3 行目に主要代謝物として B が出

ております。Bは植物に見られる代謝物でございます、11%認められたという記述がございます。ここで代謝物Bについても、暴露評価対象物質に加えるかどうかということで議論がなされております。Bについてはもともとのオリジナルの英文を読みますと、非常に毒性が弱いということが書いてございまして、それを受けて代謝物Bについては暴露評価対象物質には加えておりません。

15 ページ目で、遺伝毒性試験結果の概要が表としてまとめられております。ここで上から2つ目、3つ目で陽性という結果が出ております。特に2番目のヒトリンパ球細胞を用いました試験について議論がございました。肝心のオリジナルの英語の方には詳細は書いていないんですが、日本語に訳したものを注として、表の2行目の※印のところに追加して書いてございます。

同じく15 ページ目「14. その他の試験」の(1)のラットを用いた試験がADI根拠の試験になっております。ベンチマークドーズという手法を用いて無毒性量を出した試験でございますが、これについて部会でいろいろ議論がされております。この試験自体が1回の経口投与ということでして、食品を通じて体内に摂取される農薬の評価に用いていいのかどうかという議論がございましたが、有機リン系の農薬と違いまして、カーバメート系は可逆的な反応ということでして、これも同じように評価に加えていいのではないかという意見がございました。

更にベンチマークドーズ法を用いて無毒性量を出した結果を見ますと、非常に厳しい値となっております。安全性の方にやはり厳しくとるという評価を行うべきではないかという意見もございまして、このベンチマークドーズ法に基づいた無毒性量0.065 mg/kg/体重というのが、ADI設定の根拠になってございます。

17 ページ目で食品健康影響評価がございまして。ここで真ん中辺りに上路先生と吉田先生から修文(案)をいただいております。上路先生の修文(案)は主要代謝物Bについて、加えないBを事務局の方で記述したんですが、それを削除したらどうかという意見をいただいております。

説明は以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。ものすごく大きな問題はないような気がしますが、一応幹事会として確認をしていった方がよいと思われるところを確認していこうと思っております。

まず植物体内運命試験のところ、ももに関して若干データの読み方について議論があ

ったようでございます。その後、事務局でも調べていただいたりいろいろしたんですが、その辺りのところを上路先生から、若干解説していただけますでしょうか。

○ 上路専門委員

7ページのももですけども、この剤の投与量が1.28と12.8ということなんですが、アメリカの評価書でいきますと、12.8あるいは1.28という処理群の逆転した量でデータが書いてあった。ですから、投与量、処理量が多い方が実際の残留値が少なくなっているということです。今までほとんどの場合に、評価書というのは2つ以上の処理量の場合に、少ない方から記載されているというのが一般的でございますので、多分これはアメリカの方の評価書が間違っていて1.28と12.8だろうと見当をしました。そういうことで、1.28あるいは8ページの3行目の12.8という形でいけば、残留値も妥当なのではなかろうかという判断をしたということです。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。基本的にはそれで矛盾がなくなるという話ですし、多分測定のとときに全部測定していなかったとかいう話も、事務局で調べた結果があったような気がします。事務局の方から若干追加していただけますか。

○ 佐藤課長補佐

総合第一部会の方では田村先生から、原文をいろいろ読みますと低用量の1.28では果実部位を測っていないのではないかという疑問が出されておりますが、上路先生から今、説明があったように、結果の残留値を勘案いたしますと1.28、12.8の順序でいいのではないかという説明がなされております。

○ 鈴木座長

基本的にはここの評価書に書いてあるような形で、評価できる形に落ち着くわけですね。

○ 佐藤課長補佐

そうです。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。何か御意見はございますでしょうか。今の話で大体は、私自身は納得したんですけども、納屋先生よろしいですか。

○ 納屋専門委員

はい。

○ 鈴木座長

それでは、8ページのオレンジについて主要代謝物Bの話が出てきておりまして、今、

説明があったように残留のところ、TRRで11%ぐらいにはなる。10%を超えるけれども、毒性が非常に弱いという話のことで、これは最後の評価の部分とも関わるところでございます。評価のところでは、Bについて暴露評価対象物質にしないと書いていたのですが、上路先生の方からは8ページの部分と勘案すると、書かなくてもいいのではないかと話が出てきていますが、若干御説明いただけますでしょうか。

○ 上路専門委員

ここは御検討いただきたいんですけども、総合評価のときに評価対象物質というものが親化合物だけなのか、あるいは代謝物を入れるのかということで、10%を超えても毒性が特別になれば、外してもいいというのが今までのやり方だと思うんです。

確かにオレンジのところは11%、わずかに1%超えたということと、これはオレンジのBが11%認められたというところに、評価書の中にコリンエステラーゼ活性阻害が親化合物より86倍弱いということで、ほとんど毒性値としても低いという判断がされるのではなからうかということで、17ページの健康影響評価のところに記載がありますが、あえて入れる必要はないのではなからうかという判断をしたということなんですけれども、これは皆さんの御意見を入れていただきたいと思います。

あえて86倍弱いということを入れるんだったら、後ろの方の食品健康影響評価のところにも置くのも非常に読み難いということですので、8ページのオレンジの最後のところでも、「Bについてのコリンエステラーゼ活性は」と追加してもいいかなと私は思っています。御検討ください。

○ 鈴木座長

実際、このBというのが動物代謝では出なくて植物に固有の代謝物である。それから、比較的残留量が多くて10%を超える。だけれども、毒性の本体として考えるとアセチルコリンエステラーゼ阻害は、親化合物より86倍弱いという話になっているので、実際10%残っていたとしてもほとんど無視できる量だろう。であれば、あえてこのことを評価書に残さなくても、議論しましたという話を議事録に残す対応で済むのではないかと思うんですが、いかがでしょうか。

非常にややこしいと思いますが、86倍弱いという話の文章上の記載だけですし、データが見えるわけでもないの、それは正しいとして我々は判断するわけなんですけれども、そのことについてあえて評価書に書かなくてもいいのではないかと思うんですが、いかがでしょうか。

吉田委員、どうぞ。

○ 吉田委員

データが提示できるならば記載した方がいいと思うんですが、その根拠が示せない場合は非常に難しいですね。

○ 上路専門委員

何も無いですね。86倍弱いというだけです。その一文だけでデータは何もないです。

○ 鈴木座長

恐らくアメリカでの評価の際には、詳細なデータがあっという議論したのでしょうか、そのデータ自体は評価書には載っていなかった。そういう記載だけがあったということです。ですから、それはとりあえず評価書評価ですから、しかも権威がある機関でのことであるから信用してかかっているわけです。カーバメート系であるし、いわゆる有機リンのようなアセチルコリンエステラーゼを、かなり長期間にわたって阻害し続けるというタイプのものでございませぬから、特に問題はないのではないかと考えておりますけれども、一応部会でも議論になったし、ここでも議論しましたということで先に行こうかと思いますが、いかがでしょう。

本間委員、どうぞ。

○ 本間委員

私は、今の先生の御説明でよろしいのではないかと思います。要するに、コリンエステラーゼ活性の総活性で、物質当りに86分の1ですね。それと存在量をかければ非常に少ないものになるということで適切ではないかと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。小泉委員、どうぞ。

○ 小泉委員

ここのオレンジのところは主要代謝物としてBと書いていますね。そうすると、この代謝物がいわゆる動物でも起こってくる代謝物なのかということは、ここのところを消してしまうと全くわからないので、この主要代謝物Bはという健康影響評価にかかって出ている2行は、こちらへつけ足しておいた方がわかりやすくないですか。植物だけというのはどこにも出てこないで、これは動物でも起こる代謝物なのかなという推測は起こらないでしょうか。

○ 鈴木座長

わかりました。まず植物に固有の代謝物であるということ、それから、毒性が弱いということについての記載を足すという御提案ですが、その方がいいと思います。

○ 上路専門委員

それで問題ないと思います。それはオレンジの代謝のところで書いていけばと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。

それでは、先に進みまして 15 ページの遺伝毒性の話です。これは表 3 の染色体異常に陽性対照物質として、エタンスルホン酸メチル (EMS) というかなり強いアルキル化剤を使って、これより強い変異原物質を探すのはなかなか難しいんですけども、実験したらこの剤が 7 倍も強い陽性反応を示したというので、これは何を意味するかというと、どこか実験がおかしいということの意味しているんですが、とりあえず EPA ではこれを使っているという話になっているので、どのくらい信用できるのかということも含めて、ここには注記をしておいたということです。

現実には *in vitro* の染色体異常は陽性ではあったものの、それに対応する *in vivo* の小核試験でかなり高い 9.2 mg/kg という用量までの実験が行われておりまして、陰性だという結果になっておりますから、特に問題はないものと思っております。よろしゅうございましょうか。これは部会で議論になったんですね。

○ 佐藤課長補佐

そうです。

○ 鈴木座長

特に御異存はありませんね。

最後のところの「その他の試験」。これは 1 回投与の実験を基に、しかもコリンエステラーゼの阻害を基に ADI を決めることになるんだけど、いいのかということについての話で、部会ではアセチルコリンエステラーゼの阻害様式が、非常にパーマナントなものではなくて可逆的なものであるので、1 回投与の試験であっても、これは長期の ADI を出すのに使えるという判断をしましたということでございます。私は合理的だと思いますが、御意見何かありますか。よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

ベンチマークドーズについても、これは 16 ページの下に書いてありますけれども、コリンエステラーゼ活性の 10% ということで、普通使っているものよりも厳しい形の基準でとっていきまして、なおかつ 95% 信頼限界の下限をとるという形にしていますから、安全の側に傾いた形の判定になっていると言えます。部会ではこれでよいだろうという

ことになったと説明がありました。何か御意見はございますか。吉田先生、いいですか。

○ 吉田専門委員

今、先生がおっしゃった 10%というのは。

○ 鈴木座長

16 ページの一番下です。

○ 吉田専門員

わかりました。

○ 鈴木座長

よろしければ食品健康影響評価に移ろうと思います。

廣瀬委員、どうぞ。

○ 廣瀬委員

12 ページの上の (2)、90 日間の亜急性神経毒性試験がラットで行われておりますけれども、最高用量 300 ppm で、体重増加抑制と摂餌量の減少しか認められておりませんが、コリンエステラーゼの阻害がなかったのかどうか。というのは、同じページの 11. 「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験」で、250 ppm で全血と脳のコリンエステラーゼの阻害が認められていますし、13 ページの 12. 「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でも、250 ppm でコリンエステラーゼの阻害が認められておりますので、90 日間で認められないというのが少しおかしいのではないかと思うんですが、確認をお願いしたいと思います。

○ 佐藤課長補佐

確認いたします。恐らく測っていないのではないかと思います。

○ 鈴木座長

それはそうとも限らなくて、11 ページの亜急性毒性試験の (1) が 90 日間亜急性毒性試験でして、用量が 0、1、10、20、50 ppm という投与量の群になって、そこでアセチルコリンエステラーゼの活性が測られているんですけども、これは一応参考データにしたんです。それからすると、この 90 日間亜急性毒性試験のところというのは投与群が 10、50、300 ppm という話になっていますから、1 の試験がもし本当であるとすれば、当然これはコリンエステラーゼの阻害があつてしかるべきという話になります。

この辺りのところで、(1) の試験がなぜか参考になってしまったんですけども、その辺のところの議事録からの話が何かあるでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

これは (1) は 4 匹で、匹数が少ないということです。

○ 鈴木座長

28日間のその次の試験を見ると、500 mg/kg 体重/日といった非常に高濃度のところでコリンエステラーゼ阻害があつて、実際は20 mg/kg 体重/日のところが無毒性量であるとなつていますから、これも相当高い量だと思うんですけども。

○ 廣瀬委員

その試験は経皮毒性です。

○ 鈴木座長

ごめんなさい、勘違いしました。今のは無視してください。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。(2)の試験は神経毒性試験で、神経毒性を調べる項目において異常はなかったということなので、コリンエステラーゼについては神経毒性はなかったということで、これはこれでよろしいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

関係ないんですね。主なエンドポイントが最終的には神経病理的な話に行くという意味合いですね。すると、ADIを決めるときにはアセチルコリンエステラーゼの阻害というところが、エンドポイントとして選ばれている。

○ 佐藤課長補佐

すみません、英文を確認したところ測つていまして、19%の低下ですからここには記載しないということになっています。

○ 鈴木座長

20%以上になっていないと。

○ 佐藤課長補佐

ぎりぎりということですよ。

○ 鈴木座長

どうでしょうか。測つてあることとかそこら辺のことから考える。勿論これは有機リンとは違うので可逆的という話があるにしても、20%に近いということからすると一般の方が見たときに、おやと思われるのも何ですから、ちょっと書き足しますか。

○ 佐藤課長補佐

測定したが、19%であったということがわかるような一文を追加します。

○ 鈴木座長

そうすれば誤解がなくなるのではないですかね。健康影響評価に移つてよろしいでしょ

うか。

先ほど事務局から説明があったように修文が2か所、吉田先生からのコリンエステラーゼ活性阻害に認められたというのは、阻害としてという方が日本語的だろうというのは特に問題ないと思います。

その次のパラグラフで主要代謝物 B についての記載は、ここでは取った方がいいだろう。先ほど議論したので、これは取るという形でよいのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。よろしいですね。

そうしますと、今回の ADI についてはラットの単回強制経口投与での 0.065 mg/kg という NOAEL を、安全係数 100 で除して 0.00065 mg/kg 体重/日と決まることになります。もしお認めいただければ親委員会の方に送ろうと思います。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。続きまして、農薬スピロメシフェンの食品健康影響評価について、事務局から御説明いただきたいと思います。

○ 佐藤課長補佐

すみません、ここで資料3と資料4を逆にしたいんですが。というのは、スピロメシフェンで追加のデータで遺伝毒性のデータが出てきておまして、林先生がいた方がいいのではないかと思いますので、資料4のビフェントリンからにしたいんですけども。

○ 鈴木座長

ビフェントリンからという形にさせていただきたいと思います。では、ビフェントリンの説明をよろしくお願いたします。

○ 佐藤課長補佐

資料4をお願いいたします。ビフェントリンにつきましては、過去に食品安全委員会の方で ADI を決定しておまして、残留基準も告示されております。ですので、そういった意味で今回は第2版になります。エンサイとすもも、エンサイはいわゆる空芯菜で、中華料理によく使われる薬物です。その関係で適用拡大の申請を受けております。通常であれば食品安全委員会の方で御審議いただくことになるんですが、追加のデータがいろいろございますので、そのデータについて部会で議論していただくことになります。

これまでの審議の経緯につきましては3ページ目をお願いいたします。3ページ目に第1版関係、第2版関係の審議の経緯がまとめてございます。第1版では2005年に基準値設定依頼を受けまして、最後にありますように2007年5月に厚生労働大臣へ通知をしておりま

して、残留農薬基準を厚生労働省の方で告知をしておるというものです。

先ほど申し上げましたように、今回はエンサイとすももについて適用拡大ということで基準設定依頼を受けまして、意見聴取が求められております。適用拡大ですので作物残留試験が追加されております。それが22ページ目の「6.作物残留試験」ということで、ここに追記をしております。グレーになっている部分は、事務局の方で追加ということを表すためにマーカーを付けてございます。

作物残留試験の他にいろいろ追加のデータがございまして、まず、最初に15ページ目「(5)ラットにおける血漿中代謝物の分析」のデータが追加で提出されております。ここで16ページ目の表10にございますように、ビフェントリン以外に代謝物のE、K、L、Mというものが確認されておりますが、これにつきましては11ページ目の代謝物同定・定量の試験でも同じようにE、K、L、Mについて認められておりますので、今までの傾向と同じような試験であることが言えるかと思えます。

26ページ目「9.眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」のところで追加のデータがございまして、それを最後の1行半に追加してございます。

28ページ目は追加のデータではないんですが、事務局の方で表20の500 mg/kg体重/日のところの雌に対する所見について質問を投げかけたところ、吉田先生からコメントをいただいております。

33ページ目「(3)発生毒性試験(ラット)②」、その次の34ページ目「(5)発達神経毒性試験(ラット)」の2つの試験が追加で提出されております。

33ページ目「(2)発生毒性試験(ラット)①」の下から3行目の無毒性量は、母動物で1.0 mg/kg体重/日。これは、この評価書(案)のADI設定の根拠になってございます。新たに追加を受けました(3)と(5)の試験では、ADIの根拠になる無毒性量が影響を受けませんので、ADIはそのままという記載になっております。ですので、この幹事会では追加になったデータを中心に御審議いただければと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。ただいま事務局から説明があったように、1回既にADIが決まっています、適用拡大のために再度審査をする。ただ、毒性関係の問題で追加になっている部分がありますから、ここで審議をしなければいけないので、一応作残のところのデータも追加されていますから、それも併せて見ましようということになると思います。

まず、最初の15ページのところに代謝のデータが追加されております。これも説明があ

りましたように、代謝物そのものは以前のところで同定が既にされているものです。ただ、ここでは経時的な変化というのがきちんと追いかけてきて、より精密な形のデータになっている。そのところでタンパク結合との問題とか、いろんなところから代謝の経路について、より詳しく考察できるようになったという話だと思います。

これについては特に毒性との関係その他で論議するような問題はないと思います。追加をお認めいただければよいと思うんですが、何か御意見ございますでしょうか。小澤先生からは特に何もありませんか。

○ 佐藤課長補佐

コメントはいただいておりません。

○ 鈴木座長

多分何も問題はないということだと思います。より精度が高くなったと理解できると思います。

22 ページの作物残留についての話を飛ばしてしまいましたけれども、上路先生何か説明されることはございますか。

○ 上路専門委員

結構です。ただ、なぜ E だけが分析対象になったのかということがやはり引っかかるので、あえて 18 ページにとうもろこしの主要代謝物 E はということで、E の残留量 9.1~12.3 という数字を入れておきました。そうしないと、なぜ分析対象にしたのかというところが見えてこないという判断をしました。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。E の問題については、18 ページのとうもろこしの代謝のところで 10% を超えるという話を追加していただいている。このこととの関連で読むと、追加されたデータの話がよりわかるだろう。實際上、推定摂取量というのは今回の適用拡大によって大分大きくはなるんですが、ADI の範囲内には収まりそうだという推定になっております。

26 ページの皮膚感作性の話で、Maximization 法で行われた系統の違うモルモットの話で陽性の結果が追加されております。これについては何か御意見はございますか。特にないですね。

○ 吉田専門委員

抄録を確認しましたが、感作性ありという結果でございます。

○ 鈴木座長

Maximization 法ですから感受性の感度が高くなっているのです、こういうことがあると思います。

28 ページは非常に話が簡単ではあるんですが、肝臓、腎臓とか臓器の話のところでは絶対重量と相対重量の両方とも動いている問題で、病理形態あるいは機能的なマーカー、エンドポイントが動いているか、動いていないかというところで、一応最終的にポリシーとして毒性ととる、とらないというのは決まっております。

今回の場合は肝臓と腎臓について、比重量の増加だけが有意だったということで、この評価書では毒性の所見に入れていたんですが、これは現在の判断基準からするとどうでしょうかと話をしたところ、吉田先生から削除してよろしいという話が出てきているんですけども、これはそれでよろしゅうございますね。吉田先生いいですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうしますと 33、34 ページの発生毒性試験です。これは (3) で混餌経口投与による発生毒性試験、(5) で Developmental Neurotoxicity、発達毒性試験、神経毒性試験というのが追加されております。納屋先生がおられますから、簡単によろしく申し上げます。

○ 納屋専門委員

33 ページの発生毒性試験は、基本的には強制経口投与で行う実験です。どうしてその後で混餌経口投与の試験をやったのかなというのが、逆に不思議なくらいなんです。ただ、投与量もしっかり高いところまでやってありますので、強制経口投与で出た母体に対する毒性影響が混餌投与でも確認できているということです。胎児に対する影響も混餌で行ったとしても、確実に確認したということだということになります。その結果、催奇性作用はなかったことを確認してあるということだと思えます。

34 ページの発達神経毒性試験につきましても、これは混餌投与でやってありますけれども、投与量もしっかりと高いところまでやってありますので、適切に行われて、その結果は信頼できるものだと考えております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。結局追加された 2 つの発生毒性試験関係で出てきた NOAEL は、(2) の前にやってあった強制経口投与で行った試験よりも高かったということで、一番低い NOAEL は従来の発生毒性試験の結果であるということになるんですね。

御質問その他ございますでしょうか。大体そんなところで追加された問題等については、問題はないような気がいたしますが、どなたか全体を通して御質問その他あれば。

○ 北條評価課長

実は普通の適用拡大の申請でございますと、通常は作物残留試験の成績だけが来まして、当然 ADI の変更がないということで、親委員会に報告した際にはいわゆるパブリック・コメント不要ということで、これまでは取扱いをさせていただいておったんですが、このものについてはデータとして発生毒性試験などの追加も一応ありまして、ADI は今回変わっておりませんが、この場合にパブリック・コメントをさせていただいた方がいいのかどうなのかというところについて、ちょっと御意見をお聞かせいただけるとありがたいです。

○ 鈴木座長

従来の作残の試験だけのところで、毒性試験の追加がない場合というのはパブコメを省いていた。今回は毒性の試験が若干追加されてきているので、これを親委員会を通した後、ADI は変わらないんだけど、パブコメが必要なわけではないかどうか。そのところについてどなたか、上路先生何か御意見ございますか。

○ 上路専門委員

特別に ADI が変更になっていないというところが一番大きな問題なのかなと思います。そうすると、あえてパブコメをかける必要があるのかどうかというのが疑問なんですけれども、そこまでやる必要はありますでしょうか。ちょっとわかりません。

○ 北條評価課長

基本的には、食品安全委員会の方で決定される話であるのですが。

○ 鈴木座長

ここの要望みたいなものですね。

○ 北條評価課長

はい。むしろ小泉先生ほか安全委員会の先生方が、どうお考えなのかというところだと思うんですが。

○ 小泉委員

ちょっと気になるのは、22 ページで散布 13 日後にも 18 ppm。他は検出限界未満であるのに、残留性が結構後まで残ると解釈してよろしいんですか。作物残留試験でビフェントリンの最終散布 13 日後に収穫されたお茶、これが結構残っていますね。これは普通のことなんです。他は全部検出限界未満なんです。そういった点が重要であるならば、ちょっと問題かなという気はしますけれども、基本的には、私はパブコメは必要ないように思い

ます。

○ 鈴木座長

上路先生、どうぞ。

○ 上路専門委員

お茶というのは非常に残りやすい傾向がありますので、これぐらいのデータが出てもおかしくないという気がします。ただ摂取量が非常に少ないですから、実際に食べる量としては低いから、ADIを超過するという事はほとんど考えられないと思います。

○ 小泉委員

わかました。私は必要ないと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。他に親委員の方で御意見ございますでしょうか。本間先生、いいですか。

○ 本間委員

私も必要ないと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。こちらの委員会としても基本的にADIが変わっていないということなので、本剤に限っては追加データがあったとはいえ、その他もろもろの状況も考えてパブコメは省いてよいのではないかと考えているのではないかと考えていいのではないかと考えたいと思います。よろしゅうございますでしょうか。

○ 北條評価課長

ありがとうございます。最終的には親委員会に報告させていただいたときに、その場で議論して決めさせていただきたいと思います。御意見ありがとうございました。

○ 鈴木座長

37ページの食品健康影響評価に移ります。結論的にはADIは変わっておりませんが、表現のところでは37ページ下から2つ目のパラグラフ、特に振戦等の神経毒性というところについて、若干加わった形になっております。遅発性の神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性はなかったという形の部分を加えてあります。

先ほど代謝物Eに関しては上路先生から説明がありました。これも適合修正で変えてございます。もしこの話のところでは御了承いただければ親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せうか。よろしゅうございませうね。

まだ林先生が来ないんですけども、始めますか。そう難しい問題ではないと思います。

次にスピロメシフェンに移っていただきたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 佐藤課長補佐

資料 3 をお手元に用意をお願いいたします。スピロメシフェンの農薬評価書(案)です。これも先ほどのピフェントリンと同じように第 2 版になります。既に食品安全委員会の方で一度評価を終えまして ADI が設定され、残留基準値が告示されております。

今回、なすとももなどについて適用拡大を受けております。それを受けて作物残留試験が追記されております。その他に遺伝毒性試験 1 本のデータ提供がありましたので、それを中心に御議論いただきたかったのですが、林先生が御不在ですので、他の先生方よろしく申し上げます。

この追加を受けましたデータに関して農薬抄録と試験報告書を見たところ、実は試験実施日の記載に不備がございました。その点につきましてはこの会議が終了した後、申請者の方に抄録修正の要求を事務局の方からしたいと思っております。

スピロメシフェンです。審議の経緯は 3 ページ目にとりまとめられております。第 1 版関係につきましては 2007 年 6 月に、食品安全委員会から厚生労働大臣へ ADI の結果を通知しております。それを受けて残留農薬基準が告示され、初回の農薬登録が 2007 年 12 月に行われております。今回の第 2 版関係といたしまして、適用拡大のなす、もも、その他作物について依頼が来ております。

追加を受けました作物残留試験につきましては、21 ページ目に「6.」として記載しております。同じようにグレーで色づけしてある部分が追加された部分でございます。

その他に毒性関係の試験といたしまして、33 ページ目に遺伝毒性試験の結果がとりまとめられております。表 31 の上から 3 つ目の試験で、グレーで色づけされている部分が追加になっております。

非常に簡単な説明ですが、以上でございます。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。基本的には作物残留試験は結構たくさんのデータがあつて、一番後ろの方の別紙 3 に新しいデータがたくさん付いてきております。それらをまとめると 21 ページの話になっている。もう一つは遺伝毒性が追加されたんですが、遺伝毒性は基本的にネガティブだったというので、林先生の解説を待つまでもないかという感じはするんですけども、まずちょっとだけの話で作物残留について、上路先生何かございますか。

○ 上路専門委員

特別に問題はありません。ここに書かれたとおりでございます。ただ、最後の健康影響

評価のところを何を暴露対象物質にするかというところの、そこを説明する残留データという形になっていると思います。

代謝物 M1、M2、M9 を対象にしていますけれども、代謝物 M1 だけが暴露評価対象物質としてやっている。M2、M9 というのは連続したもので M2 から M9 になっている。植物体での抱合体になりますので、そんなに問題はないと判断します。M2 プラス M9 で最終散布 14 日後で 12 mg/kg 残っているんですけども、最後の 34 ページの評価の対象物質として、M1 だけを設定するというところに持っていけるのではなかろうかと思います。

○ 鈴木座長

わかりました。今、御説明いただきましたが、最終的にはこの親化合物と代謝物 M1 を暴露評価対象物質とする。そこについての考え方、データというのが作物残留試験とか植物代謝の話と併せて、最終的な 34 ページの数値を見るとこれで妥当だろうと上路先生から説明があったところです。これについては御意見ございますでしょうか。

○ 上路専門委員

21 ページの作物残留試験はこういう形を出していましたが、健康影響評価にこういう丁寧な書き方を、今まではしていなかったのではないかと思います。各試験結果から何々と何々を設定したというだけであって、こういう細かいデータまで今までなかったのではなかろうかと思っているんですけども、なぜここに入ったんですか。

○ 鈴木座長

丁寧過ぎると言われているんですけども、確かに今までのものとの横並びという点では多少違和感があるのかな。

○ 上路専門委員

そうですね。

○ 鈴木座長

でも丁寧過ぎるほど丁寧だというふうにも見えないんですけども。

○ 佐藤課長補佐

丁寧のように見えますが、今までの書き方に基づいて書いておまして、先ほどのピフエントリンでも 37 ページの食品健康影響評価の部分で、作物残留試験の話は 4 行書いてございますので、特段増やしたとかそういうことはないです。

○ 鈴木座長

このくらいは書いてもよいだろうと思います。外国の MRL を決めるようなところではということになってしまうだろうけれども、もっと丁寧な話をいっぱい見ますから、この

くらいはいいだろうと思います。

よろしければ追加された遺伝毒性試験の話で、前進突然変異としてチャイニーズハムスターの肺由来の培養細胞（CHL）で陰性の結果が出てきております。従来の遺伝毒性の結果を更にサポートする結果になっているということでございます。特に問題はないかと思えます。

これでよかったのかな。もう一つ何かあったような気がしましたが。

○ 佐藤課長補佐

他に追加データはございません。

○ 鈴木座長

では、先ほど言った実施日のそごを修正してもらおうという話のことで、よろしいということですね。

○ 佐藤課長補佐

そうです。

○ 鈴木座長

ADIについては変更されておられません。したがって、このままの形で親委員会に上げたいと思います。これについてもパブコメが必要かどうか確認しますか。これはなくていいですね。先ほどと比べても追加されたデータが少ないし、ADIも変わっていないということでよろしいかと思えます。どうもありがとうございました。

ちょっと休憩いたしましょう。この時計で35分ぐらいまで休憩したいと思います。残っているのはパブコメの関係の問題と、残留農薬研究所に委託しておりました Developmental Neurotoxicity の報告書が上がってきましたので、その解説ということになると思います。

（休 憩）

○ 鈴木座長

時間が来たので始めましょう。先ほど、パブコメの方に移りますという話だったんですけども、せっかく林先生も来ておりますし、1回終わってはいるんですが、スピロメシフェンについて追加で遺伝毒性に関係する試験が出てきていますので、コメントをお願いしたいと思っております。

○ 林専門委員

これは、追加の試験で陰性ということなので、特にコメントすることはないんですけども、今までの既存データだけでも、これは十分に評価可能な部分ですので、これ以上言

うことはないと思います。

○ 鈴木座長

一応、メーカーの方から自発的に提出されたデータであるということで、我々が要求したことでございませんから、いずれにしても陰性であるということをサポートするデータであるということで終わりにしたいと思います。

それでは、引き続きまして、パブコメの話になるのだと思います。

その他、これはこの順でいいですね。プロパモカルブの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見、情報の募集結果についてというところをしていただきたいと思います。

事務局から御説明いただけないでしょうか。

○ 高畑係長

それでは、御説明させていただきます。プロパモカルブのパブコメの回答案につきましては、前回の幹事会で既に御議論いただいているところでございます。

前回の議論を踏まえまして、今回、事務局の方で修正案をつくりましたので、御説明させていただきます。

まず、前回の幹事会での議論なんですけれども、5点ほどございまして、まず、西川先生の方から本試験について、最終と殺、途中死亡動物も含めた全動物で評価を行っているけれども、非腫瘍性病変については、死亡動物あるいは瀕死動物を含めるとさまざまな所見が出てくるということで、適切な評価ができないのではないかという御意見をいただいております。

2点目ですが、小泉先生の方から肺の血管うっ血／浮腫のところでは対照群の発生頻度が低いということを理由に規定するというのは、いかがなものかということでコメントいただいております。

3点目ですけれども、廣瀬先生の方からパブコメの回答案、資料5の回答の(3)の方ですけれども、こちらの皮下組織の線維肉腫の発生頻度のところで、中段辺りに「また、雌では増加が認められませんでした」ということで、雌のデータも引き合いに出しているということですが、こういった説明は不適切ではないかというコメントをいただきました。

4点目は、同じく廣瀬先生からですけれども、肝細胞の変性壊死のところで、血液生化学的には異常がなかったから影響と取らないというような記載は、この程度の増加であれば、血液生化学的に変化がなくても特に不思議はないということで、多少こじつけではないかというコメントをいただいております。

最後、5点目ですけれども、吉田先生の方からは、追加資料として提出されたより高用量の試験あるいはもう一つのメーカーの検体を使用した試験ですけれども、より高用量の試験で肺の血管うっ血／浮腫であったり、肝細胞変性腫瘍が出ていないということを説明するという点について、これを前面に出すべきだということで御意見をいただいたところですが、逆に西川先生からは、それは反対だという御意見をいただいたというところがございます。

以上の5点が前回の幹事会で残された点となっております、今回、それを踏まえ、事前に専門委員の先生方あるいは親委員の先生方と御相談しながら事務局の修正案をつくらせていただきました。

まず、1点目の西川先生の間投と殺動物を用いるべきではないかという御意見ですが、本試験におきましては、資料5の3ページ、別紙1の方でこの試験の詳細を出させていただいておりますけれども、最初の3ページのところの試験動物のところに記載がありますように、中間と殺及び回復試験用の群といたしますが、各対照群と最高用量群の雌雄各5匹のみということで、中間用量では、中間と殺群を設けていないということがあります。

ですので、本試験の非腫瘍性病変の評価を中間と殺のみで行うというのがちょっと難しいということを確認しまして、西川先生とも御相談させていただきましたが、西川先生の方からは、今回については全動物の評価で仕方ないだろうということでコメントをいただいております。

3点目の廣瀬先生からいただきました皮下組織の線維肉腫の雌の記載をしていることにつきましては、資料5の1枚目の御意見のところの左側の（理由）と書かれたところの2番以下が、もともとの農薬評価書案の記載になるのですけれども、こちらの方には記載がないということで、理由からは削除するという点にさせていただいております。

5点あるうちの最後の最高用量の試験をより前面に出すかどうかという点につきましては、まずは、この試験そのものでパブコメの回答をすべきであろうということから、最高用量の試験につきましては、(1) (2) で記載しておりましたけれども、(3) の後、最後に付加的な形で記載するという点に修正しております。

以上の2点、雌のところの削除と高用量の試験を最後にもってくるという2点を事務局案としては修正を入れさせていただきました。

あと、小泉委員からいただきました対照群が低いということを理由にしている点、あるいは廣瀬先生からコメントいただきました血液生化学で影響がないからという点、その2

点につきましては、もともとの評価書案にそういった説明が書かれているということから、事務局案としては、現段階ではそのままとさせていただいております。

評価書案の評価内容を変更すべきであるのかどうかということ、まずはこの場で議論いただくことが必要なのかなと思っております。

事務局の修正については、以上でございますが、事前に吉田専門委員の方から資料5と同じ様式でございますけれども、追加資料で配付したものをいただいております。

こちらのマーカーした部分が吉田専門委員の修文となっておりますので、後ほど吉田専門委員の方から御説明いただければと思います。

説明は、以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。若干質問というか、コメントのところが多いので、私も追い切れなかった部分があります。もう一遍、整理しようかと思っておりますが、西川先生から出されていた中間と殺の動物を加えるべきであるという話は、基本的に了解されて、実質的にこれはそういうデータがないのじゃないか、今回に限ってはOKだということで議論しなくていいんですね。

○ 高畑係長

そういうことで、西川先生からコメントをいただいております。

○ 鈴木座長

そうすると、線維肉腫における雌の評価の話と、高用量での問題あるいは他の実験の問題についてのところは、これは議論が要るんですか。

○ 高畑係長

線維肉腫のところの雌の記載については、単純に削除ということで、事務局から修正案を提案させていただいております。

より高用量の試験については、場所を変えるということなんですけれども、この場所を変えることについては、御議論いただければと思います。

○ 鈴木座長

他の大きな問題が残り2つありますけれども、最初にその2つについて、雌については記載を落とすという話ですかね。その辺のところ、吉田先生の修文案と絡むところになるのでしょうか。

○ 高畑係長

吉田先生の修文については、そこ以外のところ、マーカーの下のところになります。

○ 鈴木座長

そうすると、資料5の2ページの(3)のところでも事務局で線が引いてあるところですか、また、雌で増加が認められませんでしたと。

○ 高畑係長

そうです。資料5の方は、今回、事務局の方で修正させていただいた箇所でございます、追加資料としてお配りしたもののマーカーをした部分が吉田先生から修正いただいた部分ということになります。

○ 鈴木座長

項目としては、同じところなんだけれども、まず、雌の問題については、廣瀬先生でたでしょうか。この形は、基本的には雌では増加は認められませんでしたというのを削除するという話の対応でよろしいですかね。

○ 廣瀬委員

それから、その上のように、「対照群の発生頻度が背景データとして低かったためであると考えられました」とありますが、ここがやはり少し引かかるんです。

これを言うのであれば、その根拠が必要だと思うんですけども、その根拠なしに、いきなりこういうことを書かれても、なかなか納得できないなという思いがするんです。何か根拠はありましたか。

○ 鈴木座長

これは、吉田先生の修文と絡むところになるわけですね。

○ 高畑係長

そうですね。吉田先生の修文でも、順番が少し変わっているだけなので同じなのですが、背景データは2~12%というものがデータとしてありまして、今回の対照群は背景データの範囲よりも更に下の0%だったということを理由にしております。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

私も最初から廣瀬先生がおっしゃるように、いつも背景データからというのを振りかざすのではなく、その次だとは思っています。まずこれで見ると、やはり明らかに0なので、順番を変えただけなんですけれども、私のコメントとしては、とりあえず、0だけでも有意差があったということを示した上で、でも、今回、明らかに線維肉腫の発生頻度がコントロールで0だった。これは発生頻度でも低かった。順番を間違えると、やはり意図す

るところが変わってきてしまうんだと思うんです。それで、両方とも私はそういう意味で順番を変えさせていただいたんですが、私の意図するところは、そういうところです。

○ 廣瀬委員

了解しました。それで、背景データが2~12という数値が入っているならば、それでよろしいかと思います。

○ 鈴木座長

前のところも入っているんだけど、いずれにしても背景データとしては、2ないし12%で、いきなりその範囲内だからという話をするのではなくて、一応、統計的には有意差があるんだけど、と順番を変えてみました。そのことによって、若干意味するところが違って来るかもしれませんというので、廣瀬先生に納得していただいたので、雌の話について増加が認められませんでしたという、その表現を落とすことについては問題ありませんね。

恐らく小泉先生が対照群が背景データより低いということを根拠にしての問題で、まだ疑問があるということをおっしゃるとお思いますから、それについては、先に簡単に話が済むところをしてから後でゆっくり話したいと思います。一応、雌についての話は御了解いただいたと考えます。

それから、高用量群の試験、これが追加試験があったり、いろいろ他の会社のものがあったりということ、それらを比較して、言わば再現性がないからというような話のところにもってくるんですけども、それらを個々の問題のところを書くというのは、混乱を生ずるので、後ろの方にまとめて書いたらどうだというのが、事務局の見解でございます。

これについては、いかがでしょうか。これも廣瀬先生ですか。

○ 廣瀬委員

私が、そういう意見を出していました。

○ 鈴木座長

なるほど、先生からのサジェスションだったということですね。

吉田先生は、勿論、そういう形の方がいいということですね。これで非常にすっきりすると思いますね。

長尾先生、いかがですか。これでいいですか。

○ 長尾委員

はい。

○ 鈴木座長

そうすると、ここまでの話はよいと思います。1つわからなかったのが、肝臓に関する問題のところは1つ残っています。先ほどの背景データ以外のところで、血液学的な指標に影響が見られなかったから特に問題がないというような話の書きぶりはよくないのではないかというところで、これはどこになりますか。

○ 高畑係長

(1) のところなんですけれども「一方」以下のところになります。

○ 鈴木座長

基本的には、1,000 ppm 群で見られている肝細胞変性壊死は検体投与の影響ではないという結論をもっていくんですけれども、途中のところ、この程度の病理的な変化であれば、血液生化学的な指標に影響がなくても当然と考えられるので、そのことを根拠にして影響がなかったとするのは、ちょっと問題があるのではないかという意見だった。

これについては、さっきの事務局の説明では、どういうふうになったんでしょうか。評価書にそう書いてあるからという話だったんですか。

○ 高畑係長

資料5の左側の理由の2のところの(1)ですけれども、こちらは血液生化学的検査において、この所見に関連した項目に変化が見られなかったことなどからということで、これを理由に評価書に記載されておりますので、現段階では、この点についてはそのままとしております。

この評価書の記載自体を変更する必要があるのかどうかというところを御議論いただければと思います。

○ 鈴木座長

少し混乱しておりました。評価書では、ここに書いてあるような記載になっている。ですから、これでまずいということになると、評価書を直す必要が出てくるのではないかと。評価書で書いてあるんだから、今回はこれで行こう、どっちに行くんだという点で、議論が必要だということになるんだと思います。

まず、病理の方の吉田さんからどうぞ。

○ 吉田専門委員

実際、これは雄でも対照群では2例ですが認められている変化なんですけど、私が修文させていただいたのは、これも先ほどと同じで、ALT、ASTといきなり書くのではなくて、雄はこうだった、雌はこうだった、確かに上がっているということをやんと示した上で、でもこの変化は加齢でも見られるということを書いて、だからといって、本当に上がって

いるかどうかというのは、ここだけでは最終的な判断はなかなか難しいものがあると思うので、最後に書かれたところと総合的に判断すると、恐らく再現性は認められていないので、肝臓の変化は投与による可能性はないというような結論の導き方がいいんだと思います。

先ほど、ALT、AST のことですが、確かにこの程度だと必ずしも上がるとは限らないので、私はどちらかという後ろの方にずらして、でも一応、では肝臓はどうだったのかなということを知りたい方もいらっしゃるかもしれませんので、ALT と AST。ALT につきましては、肝臓だけとは限りませんので、他の項目でも動くので、肝毒性と言うには、ちょっと ALT というのはぴんときませんので、やはり絞った方がいいのではないかと考えて ALT は削除いたしました。

順番を変えただけですが、こちらについては、先ほどのゼロというわけではないので、ここで記載して、ここは一応変化であると考えられているけれども、後ろの方まで全部読んでいただいて、こういうこともあるので違うのではないのでしょうかというような言い方がいいのではないかと思います。最後に書くという事務局案は勿論賛成です。

○ 鈴木座長

今のような話で、大分すっきりしてきたのかなと思いますが、廣瀬先生、この書き方であれば、評価書の問題も含めて全部直さないといけないところまでは。

○ 廣瀬委員

そこまではあまり言いたくないのですが、一般的に言うと、やはり肝臓に病理組織学的に変性壊死が有意にあり、また、用量相関性に増えていけば毒性に取るんですけれども、そのところで若干違和感が残ると言えば残るんですけれども、非常に発生頻度も低いし、これでもいいかなと思いますけれどもね。

それから、これが「加齢に伴い観察される」というのは、これは「自然発生」の方がいいのではないかという気もするんですけれども、2年間の試験の中で言っていることですので、加齢かどうかよくわからないかと思うんです。

○ 鈴木座長

どうですか、「自然発生的に観察される病変の1つであると考えられる」という形に変えましょうかね。そうであれば、さまざまな理由から考えたときに、一種のエクスパートデシジョンとして、これは肝細胞変性死、1,000 ppm の雄のものについては検体投与の影響ではないと判断していますということで御了解いただけますでしょうか。

廣瀬先生、いかがですか。いいですか。

○ 廣瀬委員

わかりました。

○ 鈴木座長

そうすると、残るは、いよいよ小泉先生から出されている背景データよりもコントロールのデータが低いために、投与群で有意差が付いたのであるという説明が、根拠がないのではないかという質問。これについての議論に移りたいと思います。

通常、背景データというのは、一種の母集団での発生頻度と考えるんですが、母集団はいきなりわかりませんから、何回か実験をやって、しかも薬物投与によらない対照群のところでは頻度がどのくらいに変動するかという話を基に、母集団の発生頻度を推計するという形になっています。

したがって、實際上、範囲としては、いろんなところにありますけれども、今回のところにもあるように、2ないし12%というような形の表現で出されるのが普通です。

このことは、どういうことを意味するかというと、母集団での発生頻度を見ますと、2ないし12%の間に分布して、何回かやると分布してきて、大体その範囲内に95%ぐらい、つまり100回実験をやると95回ぐらいはその間のデータが出てきますという話になっています。

したがって、残りの5回というような話になりますと、この範囲を高い方で外れたり、低い方で外れたりすることが間々あります。

更に、それで今度は実験を行って来ると、対照群と投与群という話になるんですけれども、例えばがんの話などにしてみますと、最初に動物を分けたときに、まだ当然がんはないわけですから、後になって出てくる話で、当然ランダムな変化をするし、その辺りが対照群と投与群が仮に薬物によらないで変化するような話だとしたときに、大体、もし、そういう薬物によらない変化であれば、正常値の範囲内に収まるのが普通なんですけれども、運悪く対照群が背景よりも低い場合、それで投与群の方で正常範囲にあったということになってきますと、統計検定をすると、確かに有意差があるということはよく起こります。

さっきから話している話は、そうふうに群分けしたときに、どの群でも、つまりコントロールだけ5群つくったというときに、どの群でも同じ頻度で自然発生の病変が出てくるということはないという点を、まず、御理解いただきたいと思っているんですけれども、そのことが理解されますと、対照群のデータが偶然に正常値の範囲を超えて引っかかった。そのことによって、アーティファクツ的に統計的な有意差ができてしまったという話が理解できるのではないかと考えております。

林先生、その辺りについて、もし、追加で説明されることがあれば、どうぞ。

○ 林専門委員

先に小泉先生の御意見をもう一度伺った方がいいのではないかと思います。

○ 小泉委員

もう一度申し上げますと、対照群の発生頻度 6/60、これは 10%ですね。そうすると、今、座長が説明された背景データ範囲内にちょうどはまるのではないのでしょうか。

2 ページの 4 行目です。対照群の発生頻度が低いからという理由というのは、そういう理由もあるかもしれませんが、必ずしもそうとは言い切れないと私は思います。

この表を見ますと、私は動物を長いこと飼っていますと、圧倒的に雌の方が年をとった時点で、いろんな所見が割とマイナス傾向にあるんですね。11 ページを見ますと、雄と雌を比較すると、やはり 0 群と投与群 40ppm 群ですか、これでも 6 と 8 とかいて、ちょうど 8 匹ぐらいは背景データの 15%ですね。

ということは、低い投与群とコントロールでは、いわゆる背景データ内にあるけれども、200 とか 1,000 は有意に高いと見た方が普通ではないかと、私は思います。

○ 高畑係長

すみません、ちょっと事務局から整理させていただきたいんですけども、先ほどから背景データが 2~12%というお話もちらっと出てきてはいるんですけども、今回、小泉先生から御意見をいただいているのは、(2) の肺の血管うっ血／浮腫のところですので、(3) 番の皮下線維肉腫の背景データとは、また別の所見になりますので、その点だけ整理させていただきたいと思います。

○ 廣瀬委員

肺の血管うっ血／浮腫の背景データはなかったんですか。

○ 高畑係長

追加資料要求のときにこれを求めるという話も出ていたようなんですけども、試験機関の方にはデータはあるので、背景データを出すということはできるんですけども、それは各試験全部わたってみれば、背景データというものはつくれるというような状況だったので、当時の議論のときに背景データまでは求めなかったというような状況だったようです。

○ 鈴木座長

林先生、今の話のところ、いかがですか。私は、皮下組織の線維肉腫の発生頻度のところ似たような話があったので、勝手にそう思ってしまったんですが、実はエンドポイン

トが違っていて、肺の血管うっ血／浮腫の発生頻度のところに書いてある対照群の頻度が低かったためという表現に対しての御意見だったということでございます。

背景データというのは、多分あるにはあるんだけど、それらを集約するには時間的に問題があって、したがってこの時点ではわかっていないということ、端的に言うと、そういうことですね。

○ 高畑係長

そういうことでございます。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

私もこの頻度からだけ見ると、確かに中間用量と高用量で増えているように見えますけれども、今までこの剤をすべての毒性試験で見ますと、肺の所見というのは、いずれの毒性も出ていないんです。ですから、この頻度だけしかない、この1試験だけから見たら、これが投与の影響ではないというのを否定するのは非常に難しいんですけども、もし、投与によって出るものならば、他の試験や、更に高い用量あるいは同じ用量にした場合は必ず再現性があるというのが毒性の1つの根拠ですから、そういうものがないということも勘案すると、この変化が本当に投与の影響かどうかというのは、ちょっとわからないというのが私の意見なので、投与の影響ではないというのは納得できるかと思います。

あと、初回の農薬登録は1989年とかなり前でして、あまり微生物状況のよくない時期に飼われていた可能性もあるので、これが本当に投与の影響かどうか。

普通は、こういうような所見が出ますと、非常に急性な所見ですから、動物はかなりこれによって死んでしまう可能性も出てきますけれども、そういうようなこともありません。繰り返しますが、この試験からだけではわからないと思います。でも、その他の毒性のプロファイル等を拝見したり、長期の試験のプロファイルを拝見しますと、肺の毒性というのは、本剤については無いのではないかというように判断して、これは毒性の可能性はあまり高くないのではないかと思います。頻度は変えようのないことですから。

○ 鈴木座長

頻度に関してだけ見ると、統計検定をやれば有意差が出るしという話だけれども、当時の飼育条件からして、こういう飼育で長期やると、肺に感染症がいっぱい出てきましたし、それらについて評価ができるような話ではない。

また、他のその後の試験等々から見て、肺にこの剤に特異的な病変が出るという話では

ないという話だということです。

そうすると、書き方を少し変えないとまずいのかな。一応、書いてはありますね。本剤が特に肺に影響を及ぼすということは、他の試験においても示唆されていませんという形のところで書いてあります。

それから、統計の話のところでは、今の話をすると、小泉先生の質問の話を考えてすると、対照群の頻度が6/60と低かったために有意差が付いたものであるという説明は別に加えてもいいのかという話になりますかね。

○ 小泉委員

座長のおっしゃるとおりで、それはやはり理由にならないです。有意に高かったけれども、他のデータ等々を勘案すると、恐らく毒性ではないだろうと書かないと、これだと対照群が低いからという書き方は科学的ではないと思います。

○ 鈴木座長

わかりました。私は、また、非常にある意味で誤解がありまして、(3)のところの話については、全く同じような話が成り立つものですから、それでその辺をつないでしまっていた。そうではなくて、肺の変化だけで見ると、今の小泉先生の話が合理的かなと。

そうすると、大体話がついたというか、解決ができたような気がしますね。ここでは、有意差が付きましたというのは、これはしようがないので、有意差が確かにありますとして、しかし、他の試験その他等々の状況から考えると、この変化は本剤に起因するものではないと考えられましたという形に切り替えたいと思います。

○ 廣瀬委員

もう一つ、他の試験の所見を入れるのと、先ほど吉田先生が説明されていたんですけども、肺の血管うっ血／浮腫というのは、かなり急性の所見ですから、これはずっと続いていれば、もっとヘモジデリンが出たりたとか、線維化が起こったりしますので、こういう急性の所見が特異的に出るはずはないと思うんです。ですから、そういうことも一緒に説明された方がよりわかりやすいかと思います。

○ 鈴木座長

うっ血／浮腫が急性的な変化であり、どうぞ。

○ 小泉委員

廣瀬先生、これは剖検所見です。ですから急性かどうかは、最終的なデータではないですか。

○ 廣瀬委員

うっ血／浮腫なんていうのは、やはりかなり急性な変化です。これが続くと、先ほど言ったように、例えばその中に炎症性細胞、マクロファージが出たりだとか、それからヘモジデリンが出たりだとか、いろいろな二次的な変化が出てくるんです。ですから、これは死亡する直前の変化としか考えられないです。

○ 鈴木座長

比較的死ぬ前のところに近いところでこういう急性の変化が起きていた。それが剖検のときにデータとして反映されたということですね。

今のようなことを含めて、うっ血並びに浮腫、もう少し正確に言うと、肺の血管のうっ血／浮腫は、本質的に急性的な変化と考えられることもありというところで、もう少し持続的な薬物の影響とは考え難いこと。及び他の試験において、肺に特に影響を及ぼすというような所見が得られていないことから、これらの所見は検体投与の影響ではないと判断いたしました。

若干専門の方に直していただかないといけないかもしれませんが、大筋、今のような形に修正させていただきたいと思います。

吉田先生、よろしいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうしますと、この問題は一応全部片付いて、書き換えたものをパブコメに対する回答として公表するという形でようございますね。

○ 佐藤課長補佐

今の修正を受けて、プロパモカルブの評価書本体の方も書き直すということでしょうか。そこも議論いただかないと、事務局預かりはとてできません。

○ 鈴木座長

今の話のところは。

○ 佐藤課長補佐

39 ページ目の (5) の試験になります。

○ 高畑係長

こちらは前回の幹事会の際の評価書修正案そのままとなっております。

○ 鈴木座長

わかりました。確かに 39 ページ目の最後から 2 つ目のパラグラフ (5) の試験のところ

に、ここに西川先生が修正してくださったもの、これは今日のパブコメの話をしていたんですが、それを書き換えるとなると、やはり評価書を変えないとまずいですね。

これはこの話で了解が得られれば、修正を考えるとすれば、評価書の案のところの記載を変えるという話になるんですけれども、変更しなければいけないね。

○ 佐藤課長補佐

では、「吉田委員修正」と書いてあるところの以下の文章、飛んで200 ppm以上投与群の雌云々のところの対照群の発生頻度が低かったためというところを、先ほど座長が総括されたような理由をもって書き直すということによろしいでしょうか。

○ 鈴木座長

すみません、先ほど西川先生と言ったんですが、それは病変が違っているのので、これはこのままでいいですね。その上のところで、吉田先生の修文された部分、これが今、了解されたような形に直る。

吉田先生、それでいいですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

了解が得られました。事務局の方、他にもうないですね。

○ 高畑係長

はい、結構です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。なかなか難しく、大分ごちゃごちゃしましたけれども、今日のところは大変に有意義な議論ができたのではないかと思います。一応結論が得られました。

高畑さん、何か不審な点がありますか。

○ 高畑係長

いえ、特にはないんですけれども、評価書の修正案で、先ほどのパブコメの回答案では、高用量の試験を後ろにもってくるという話があったんですが、前回、吉田先生にここで高用量の試験を追記してもらったりしていますので、その辺も含めて、全体的にまた見直して、修正案をおつくりしたいと思います。

○ 鈴木座長

適合修正をしないとイケない。要するに高用量の話のところを、パブコメで後ろの回答

へもって行ってしまったから、それとの適合を考えますということ。

吉田先生、よろしいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

了解が得られたようなので、これはこれでよいかと思いますが、よろしいですね。

○ 高畑係長

はい、結構です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。そうしますと、引き続いて、フルジオキソニルのパブコメに関する問題。事務局の方から説明をお願いします。

○ 高畑係長

説明させていただきます。フルジオキソニルにつきましては、農薬専門調査会及び添加物専門調査会の方で審議を何度かしていただきまして、4月9日に親委員会の方に上げさせていただき、同日、御意見・情報の募集に入ったところでございます。5月8日に終了いたしまして、資料7に示しておりますように、3通の御意見が寄せられております。

表の左側の番号1-1から3-4ということで、3通で複数の意見をいただいているところでございます。

本件につきましては、添加物専門調査会及び農薬専門調査会ということで審議しておりますので、農薬専門調査会に主に関わるところについて御説明をさせていただきたいと思っております。

なお、6月29日になりますが、添加物専門調査会の方でも、このパブコメ回答案について議論される予定でございます。

表の左の番号にマーカーを付してあるところが、本日、農薬専門調査会に関係するところで御説明させていただきたいと思っております。

まず、1-1でございますが、こちらは資料8の評価書をごらんいただきながら見ていただければと思いますが、動物体内運命試験の3番、ヤギの試験ですけれども、評価書12ページになります。

こちらは、ヤギが2匹で行われている試験でございますけれども、試験の結果の記載について、例えば肝臓では「5.37~6.18」ということで、2匹のデータを結んでいるという記載について、2動物であることからコンマで区切るなどした方がわかりやすいのではな

いかという御意見でございます。

この点につきましては、御意見のとおり、評価書の修正としては「及び」でつなぐということで修正させていただきたいと思っております。

また、後半部分も同様の御意見かと思っておりますが、多少海外の評価書のニュアンスと異なるのではないかとということで、同じく修正させていただいております。

次に 1-2 でございますが、ニワトリ (laying hens) の試験について卵の残留が検討されておりまして、肝臓や腎臓とは異なる代謝物が見出されていますので、記載される方がよいと思っておりますという御意見をいただいております。

こちらは、評価の際に参照しました JMPR の評価書の方には、ニワトリ、雌鶏の試験は載っておりませんで、事務局の方で確認させていただきましたのが、本日、机上で配付しております英文のものですけれども、右肩に 182/1 と書かれているものです。こちらが JMPR での評価の内容を掲載したものではありませんけれども、こちらは FAO のホームページの方で出版物として出されているものでございます。こちらは FAO のホームページということで、残留の関係の試験が JMPR の評価書よりも詳細に載っておりまして、そちらの 13 ページの中段以降、laying hens の試験が掲載されています。

こちらについては、JMPR の評価そのものでございますので、御指摘に沿って評価書に追記するという形にさせていただいております。

試験結果といたしましては、新しい代謝物が出ているわけではございますけれども、量としてもそんなに多くはないということで、評価に大きく影響を与えるものではないかと思っております。

その試験の記載が資料 8 の評価書の 13 ページの方に (4) ニワトリとして掲載させていただいております。

続いて 1-3 の御意見ですけれども、こちらは推定される代謝過程を記載した方がわかりやすいと思っておりますという御意見です。

こちらは、先ほどの英文の資料の最後のページになりますけれども、御意見をいただいた方は、こちらのページをファックスで送っていただいておりますので、こういった経路を記載した方がわかりやすいのではないかと御意見でございます。

回答といたしましては、農薬の評価書におきましては、主要代謝経路を文章で記載はしておるんですけれども、代謝の経路図につきましては、一部非公開情報が含まれる場合もあるということで、一律すべての農薬について代謝経路図の記載は省略しておりますという回答をしております。

続きまして、1-4でございますが、こちらは動物体内運命試験全般におきまして、参照として2と15、2が農薬抄録、15が添加物の申請資料概要になります。こちらはいずれも日本語の文書なんですけれども、一部公表予定あるいは未公表とされておりまして、一般の方が、現段階で直ちに参照することができないということで、一般の方も容易に入手できる JMPR の評価書などを参照に加えた方がいいのではないかという御意見です。

この点につきましては、御指摘に沿いまして、参照に JMPR の評価書を追記させていただきました。

次が1-5でございますが、ADIの国際比較ということで、評価書の36ページになりますけれども、こちらで評価に用いた各国のデータ、各種毒性試験の比較を行っております。

この点について、2007年にEFSAでフルジオキシソニルについて評価がなされているんですけれども、そのデータについては、この一覧に無いんですけれども、それを追記した方がいいのではないかという御意見でございます。

回答といたしましては、今回用いた各評価期間の評価書における毒性所見の比較を記載していますということと、EUの評価書につきましては、今回用いていないんですけれども、試験の結果から判断しますと、今回用いた各種資料でEUの評価内容を十分にカバーできているものと考えているという回答をさせていただいています。

ここで、ちょっと事前に小泉先生の方からEFSAについての評価が行われているということと、どういった結果であったかということと、表23の一番下の欄外に追記しておいてはどうかという御意見をいただいておりますけれども、評価書の方に追記をし忘れてしまっております。こちらに追記するという事で対応させていただきたいと思っております。申し訳ございません。

続いて、1-6なんですけれども、評価書の別紙の5に記載されている推定摂取量の残留基準値案に代謝物が含まれるのかどうかという御意見でございます。

こちらにつきましては、暴露評価対象物質をフルジオキシソニル親化合物のみと設定しているため、代謝物については含まれておりませんという回答としております。

それに加えまして、暴露評価対象物質フルジオキシソニルの親化合物のみとした理由についても「なお」以下で追記しているというような回答となっております。

続きまして、2番の御意見です。前段部分は耐性菌の話としまして、主に添加物の方の御意見になるのかなと思うんですけれども、後段部分の方で、農薬に関しても御意見をいただいております。

耐性菌のリスクについては微生物学的ADIとは、別に農薬として使用されたときに選択

され、食品を介してヒトに摂取され、与えるリスクですということで、この評価においてこのリスクを無視した理由ということで、御意見をいただいております。

回答といたしましては、耐性菌の評価については、農薬の場合は農産物に散布した結果、耐性菌ができて、この耐性菌をヒトが摂取する可能性は極めて低いと考えられるため、耐性菌の評価を行っておりません。また、ヒトが食品を介してフルジオキシニルを摂取したとしても、摂取量はADI未満ということになりますので、このような低用量で腸内細菌叢に影響を与えたり、体内で耐性菌が選択されたりする可能性は極めて低いと考えられますという回答とさせていただきます。

続きまして、3番の御意見なんですけれども、3-1、3-2につきましては、耐性菌あるいは添加物の評価ガイドラインの話ということで、今回、割愛させていただきます。

3-3なんですけれども、代謝物、分解物の毒性評価の在り方を示すべきということで、農薬登録制度で求められるデータはどのようなものかというような御意見も記載されているんですけれども、ここでは農薬専門調査会でどのような代謝物、分解物について評価を行っているかということで回答とさせていただきます。

先ほどの1-6のところの後段の「なお」以下で出てきた内容と同一の内容でございますが、植物体内運命試験などで残留試験の10%以下であるか、否か、あるいは毒性試験の結果で親子動物と比較して強いか弱い、そういったことで考慮しまして、暴露評価対象物質を定めているという回答にしております。

フルジオキシニルについては、10%以下である、また、急性毒性試験でも特別強い毒性が認められないということから暴露評価対象物質とすべき代謝物はないということで判断しましたという回答をしております。

最後、3-4でございますが、こちらは一日摂取量の推計に当たって、最新の調査結果を使用しということなんですけれども、各作物の摂取量、いわゆるフードファクターというものは別紙5の方に追記しておくべきだということと、より最新のデータを用いるべきだということを御意見としていただいております。

御指摘を踏まえまして、摂取量につきましては、別紙5のマーカ一部分ですけれども、こちらは追記させていただきました。また、データが古い平成10年から12年の国民栄養調査の結果を用いているということにつきましては、現段階では、厚生労働省の方の残留基準値の設定を行う、薬事・食品衛生審議会の審議においても、このデータが扱われているということで、現状では、それに合わせておりますという御回答をさせていただきます。

パブコメの回答案と評価書の修正案については、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。なかなか鋭いパブコメと言いましょか、かなり専門的な、しかも知識も豊富な方が、ある意味で非常にこういうふうにしたら改善されるという意味合いでの指摘がたくさんあって、かなりそれらを取り込まざるを得なかったというか、取り込む必要があるし、これは我々も考えなければいけないなというところがあるように見受けました。

それはそれとして、今、一応、こういうパブコメに対して、回答はこういたしますという説明が農薬に関連する部分であったんですけれども、逐一聞くというようなことはしないで、全般的にどこからでも結構ですから、問題あるいはこれでいいというようなことがありましたら、御意見を伺いたいと思います。

まず、上路先生、どうぞ。

○ 上路専門委員

この方は、代謝物の扱い方をすごく気にしていらっしゃる、どの程度まで評価対象物質にするのかということを中心にかなり指摘されていますけれども、回答のとおりで、10%という1つの目安でやっていますので、私は、この回答でいいと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。毒性の関係の方たちの方で、こちらから順番に、納屋先生、どうぞ。

○ 納屋専門委員

特に私はコメントはございません。また、私の専門分野であります生殖毒性に関しましては、特にパブコメも来ておりませんので、申し上げることはございません。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

私の方からも特にコメントはないんですけれども、1-3の回答のところ、ちゃんと読めばわかったんですけれども、最初すらっと読んだときに、「すべての農薬について代謝経路の記載は省略しております」というのは、一部のものには付けて、一部のものには付けていないのかなと取ってしまったので、「一般に非公開情報が含まれる場合もありますので、代謝経路図の記載は、すべての農薬について省略しております。」とすれば、間違われることはないのかなと思います。

○ 鈴木座長

林先生は、いろいろな部会、専門調査会にも出ておられますから、この辺のところ、特に耐性菌に関する問題、微生物学的 ADI 等に関する問題についても、ある程度御意見が言える立場にあると思うんですが、その辺についてコメントはございませんか。

○ 林専門委員

添加物の方でもそういう意見というか、コメントはよく出てくるんですけども、耐性菌に関しては、昔、ワーキンググループがありましたね。ですから、そこでの考え方も支持するというようなことで、それぞれのものについてあまり議論を深めているというか、それぞれのケース・バイ・ケースのものについてはあまり御議論していなくて、専門ワーキンググループの方にお任せしているというようなどころではないかと思えます。

○ 鈴木座長

今回ののは、食品添加物と農薬という話なんですけど、動物薬だとか、そういうようなところでも絡んでいるから、これはこれで農薬に関する話のところ、2 のところの下のところ、耐性菌の評価については、農薬の場合はというところからの話は、この書き方であれば、今のワーキンググループの話についても抵触しないということでもいいんですね。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

私もそのところがちゃんと耐性菌についてはワーキンググループをつくってやっているんで、そこを一言追加してもいいかもと思いました。決して気にしていないわけではない。むしろ、ちゃんとやっているということ、このままだと何もしていないみたいな印象を与えますので、ちゃんとワーキンググループのことを。

○ 鈴木座長

そうですね。林先生もそのことを言われたのかもしれませんが。ですから、耐性菌に関しては、別途ワーキンググループで検討しているところであるという形の部分を追加した方がいいかもしれません。

○ 高畑係長

2 の回答の最後に「なお」という形で追記する形でよろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

耐性菌のワーキンググループで検討しているのは、主に抗生物質ではないかと思うんです。こういう農薬みたいな、これはかびに効く剤ですけども、こういうもの、それから農薬として使われる場合のことも考慮してワーキンググループでやっているのかどうか、

その辺は、ちょっと覚えていないんですけれども、どうなのでしょう。

○ 鈴木座長

それは、親委員会の先生の方がよほどつかんでいると思うんですが、小泉先生、御存じですか。

○ 小泉委員

覚えていません。

○ 鈴木座長

確かにいろいろあって、農薬の場合もマクロライドみたいなものがあるんです。そのときに抗菌活性があるという話になっても、いわゆる病原体に対しての抗生物質にはならないという文言を必ず評価書の中に入れるような形にして、微生物学的 ADI の必要性というのは、ないということがわかるように、今まで扱ってきておりますので、今回ののは、抗菌剤と言ってもちょっと微妙なところですね。

○ 小泉委員

1つ問題は、ヒトと共通の薬剤かどうかということですね。ヒトに使われていなければ、今の話でいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

その辺りは、もう一度チェックをしていただいて、それから食品添加物の方が恐らく使い方としては人体の方に及ぼす影響はずっと大きいですから、その辺のところで再度注意してという話をここの幹事会では話し合われたと伝えていただけますかね。それでまずいですか。

どうぞ。

○ 佐藤課長補佐

あと、耐性菌ワーキンググループでの議論の内容も事務局も全然わかりません。そこは内容を確認して追記した方がいいのか、しない方がいいのかは、親委員の先生方と相談したいと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。そうしていただきたいと思います。

○ 廣瀬委員

これは、食品添加物の調査会で耐性菌について検討したんですけれども、その席で、なぜ農薬についてわざわざ耐性菌のことについて評価したのかということ聞いたんですけれども、そのときの答えとしては、この剤を検討する前に、いわゆるナタマイシンともう

一つ、名前はちょっと覚えていないですけども、ナイシンでしたか、そういういわゆる抗生物質になるでしょうか。そういうものについて評価したので、その流れでこれも評価したということだったんです。

ですから、それほど、重要というか、意味があるようなこととしてとらえてはなかったような回答でした。

ですから、やはり添加物の調査会でこういう剤が抗菌性について、薬剤耐性について検討をされてしまったということを考えると、これから農薬の調査会としても抗菌剤についてどうしていくかということは、これから考えていかないといけないとは思っています。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。今後の課題として、こういう抗菌活性のある農薬については、慎重にその都度判断したいと思います。よろしゅうございますね。

○ 鈴木座長

それで、私は最後のところが何となく気になるころがあって、国民栄養調査のデータが古いだけけれどもという話のところ、これはその他のこともあります。例えばクロルピリホスが依然として MRL が決まっていないんです。それは、どこにあるかという、やはり国民栄養調査の話のところ、摂取量がどうなるのという話のところ絡んでしまうから、ADI を超えてしまうというような話もあって、私らの関与するところではないんですけども、やはりデータがちゃんとあるんだったら、使えるようにしてもらいたいし、急性参照量のときなんかにも、やはりデータが必要になるはずなので、この辺、何かうまい形で要望が出せないんですか。事務局の方は、その辺、何か考えていますか。

○ 佐藤課長補佐

要望を出すというのは、これを持っている厚生労働省の方に要望ということでしょうか。厚生労働省の方も平成 10 年から 12 年の古いデータを使っている事情がいろいろとあると思いますので、そういったところを調べてみないと、いきなり要望というのは、なかなか難しいと思います。

○ 鈴木座長

何か事情があるんだろうということですね。いずれにしても、新しいデータにするに越したことはないし、きちんとどこかで議論ができるようになるといいと思っています。やむを得ないというふうには思っています。

その他、何か御意見はございますか。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

先ほど鈴木座長がクロルピリホスで ADI を越えるデータが出ているということをおっしゃいましたけれども、私は、それはちょっと知らないんですけれども、それは TMDI 法でやると、EDI では。

○ 鈴木座長

EDI 試算でも超えているのではないですか。ですから、別の形で計算しないと、つまり、アメリカ流の形できちんと計算していかないと、クリアーできないと思っているんです。

確定的な説明を受けているわけではないので、間違っている部分があるかもしれませんがけれども、一応、聞いている範囲ではそういう話になっております。

多分、これで大体パブコメに関しての問題はよいと思うんですが、評価書（案）が若干修正される形になるんですね。

○ 高畑係長

そうです。

○ 鈴木座長

13 ページのニワトリの代謝に関連する部分というのは追加されたわけですね。

○ 高畑係長

追加された部分について、ざっと御説明差し上げます。まずは、動物体内運命試験のところ、ヤギの 2 匹のデータだということで、12 ページの修正をしているところと、13 ページのニワトリの試験を追記したというところ。

あとは、32 ページになるんですが、こちらは添加物の方の回答の内容で一部追加が、32 ページ、33 ページの方でされております。

先ほど少し申し上げましたけれども、39 ページの表の下の方で EU の評価について追記するということです。

あと、40 ページのところ、ニワトリの試験で見られた代謝物を追記しております。40 ページ、41 ページです。

最後に、58 ページの別紙 5 の方でフードファクターの追記を行っておりますといったところになるかと思えます。最後の参照のところを追記しているということ。

あとは、動物体内運命試験のところ、JMPR の評価書を参照に加えましたというところ、です。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。場所等々は確認できたと思います。内容としては13ページのニワトリの代謝のところと比較的ボリュームが大きくて、英文の資料、今日配られたものが、これは事務局で要約してくれたものですね。

○ 高畑係長

そうです。

○ 鈴木座長

ということなので、一応、これが正しいか否かという話のところなんですけど、これは間違っていないだろう。ざっと読んだところでは問題ないように読めたんですが、よろしゅうございますね。もし、何かお気づきの点があれば、まだ、表に出るにはもう少し間があると思いますから、それまでのところで、事務局に御連絡ください。よろしゅうございましょうか。

そうであれば、フルジオキソニルのパブコメに関連しての議論を終えて、若干修正をしつつ、食品添加物の方に回すということにさせていただこうと思います。

どうぞ。

○ 納屋専門委員

パブコメには、全然関係のないことなんですけど、生殖のところの記載で、ちょっと手直しをした方がいいかなと気付いたところが1点だけございましたので、提案させていただきたいと思います。

29ページの12の(1)の2世代繁殖試験のところの記載なんですけど、これは下から4行目ぐらいのところで、F1及びF2児動物に低体重が認められたとここに書いてございます。

これが、実は食品健康影響評価の34ページの下から3行目になりますが、体重増加抑制という言葉に代わっているんです。中身は全く一緒なんですけど、これを丁寧に御覧になられた方がいらっしゃると、違うことを言っているじゃないかと誤解をなされる可能性がありますので、後ろの方に合わせて、29ページの低体重というのを、体重増加抑制という言葉に修正しておいた方が誤解がなくていいかなということで、今、提案させていただいております。御検討、よろしくお願いいたします。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。確かにそうでした、データを見ると、出生児以降のところ成長が対象に比べて、有意に抑制される形になっていますから、これは低体重ではなくて、体重増加抑制ですね。そう変えた方がいいと、私も思います。どうもありがとうございました。

した。

他には、もうないですか。

どうぞ。

○ 小泉委員

先ほど、この抗菌剤がヒトに用いられているかどうかということは、実は 33 ページにちゃんと書かれておりまして、9 行目ですが、既存の深在性真菌症の治療に用いられる医薬品の作用機序には見られないものということで、恐らくこれはヒトには使われていないということが書かれているので、説明のところにもそういったことを理由として書かれてはいかがですか。恐らく医療上の問題を起こさないだろうと書かれているので。

○ 佐藤課長補佐

パブコメ回答案の 2 番のところに。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。これは耐性菌の選択というところで、多分これは食品添加物の方できちんとやられた話だと思います。利用できるところは利用させていただこうと思います。

他にございますか。

どうぞ。

○ 林専門委員

私、今日遅れてきまして、その中でも議論の終わっている部分だと思うんですけども、確認だけさせてほしいものがあります。

塩酸ホルメタネートの評価書（案）のところで、15 ページなんですけれども、遺伝毒性の表 3 というのがあって、その下に「EMS の陽性対照物質と比較して、7 倍強い陽性反応」というのがあるんですけども、これは確認した方がいいと思います。やはりポジティブコントロールに比べて 7 倍も強いというものは、いくら *in vivo* で陰性であっても、やはりある意味で説明は必要だと思います。

○ 鈴木座長

それについては、私の方からよけいなことだったかもしれませんが、EMS みたいな非常に強いアルキル化剤で起こる話に対して、こういう剤が 7 倍も強いような変異原性を示すというのは、普通は考えられない。恐らく何か実験上の問題とか、いろんな問題があるのであろうということで、それでここは評価書評価で文書評価なので確かめるすべもあまりないから、それでこういう注記を EPA の方の評価書から書いておいて、今のような問題、

あまり信頼できないデータだという話をして、同時に *in vivo* の方の小核試験でネガティブだという話のところにもっていき、そういう形の解説というか、解釈というか、そうします。間違っていたらごめんなさいなんですが。

○ 林専門委員

その辺の書き方もちょっと注意しないといけないと思うんです。一般の方がこれをお読みになって、陽性対照より7倍も強いと書いてあったら、もし、それをそのまま取られてしまうと、逆に食品安全委員会、何をしているんだということになりかねないと思うので、このところについては、文章を考えさせていただけますでしょうか。恐らく、EMSを陽性対照物質に使うと、少なくとも十数%は出ると思うんです。普通は20%を超えると思うんですけれども、その7倍というと、140%ぐらいになりますので、それはまずあり得ないだろうということなんです。

もう一つは、マウスリンフォーマの方でも一応陽性になっているというのが、それも踏まえて少し説明をしておいた方がいいんじゃないかと思います。

○ 鈴木座長

今の話は、前のページの遺伝毒性試験に関する部分、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたというところの間に、先生が多少修文をくださるということですね。

○ 林専門委員

これは、2次評価ですので、あまり詳しいことは書けないと思いますけれども、何か誤解のないように、恐らく今の14ページの結論で間違いはないと思いますが、それに導けるような文章を何とか考えてみます。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。よろしく願いいたします。

先生、他にはよろしゅうございますか。

○ 林専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。そうしますと、一応、審議の方は終わりました。

○ 高畑係長

すみません、先ほどのフルジオキソニルのパブコメの回答案なんですけれども、繰返しになりますが、6月29日に添加物の専門調査会で審議されることになりますので、多少の

修正が入る可能性がございます。

その点については、技術的な点については、座長預かりということで御了承いただければと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。本間委員。

○ 本間委員

資料の7の最後のところで、平成10年～12年の国民栄養調査ということをおっしゃいましたが、たしか栄養調査が途中で変わっているんですね。1年に3回3日間連続の日をちを取って調査をする仕組みから1日限りの調査に途中で平成7年と私は聞いておるんですけども、そうすると、新しい調査、国民健康栄養調査という名称になるのではないかと思うんですが、このところ、どっちが、あるいは健康という10年～12年を取るならば、そちらではないかという気がいたしますけれども、ちょっと調べてみてください。

○ 佐藤課長補佐

はい、確認してみます。

○ 鈴木座長

一応、参照文献、29～31に加えられておまして、平成10年～12年まで国民栄養調査結果、国民栄養の現状というので、健康栄養情報研究会編というふうになって、資料が付けてございます。2001年～2002年にかけて。

○ 本間委員

そうですね。名前に健康が入らない。

○ 鈴木座長

いずれにしても、その後も調査は続いているはずですので、その辺りのことも含めて、少し調べてみないといけないと思います。

どうもありがとうございました。

フルジオキソニルのパブコメ対応についても、これで一応終わりということで、次のところに行ってよろしゅうございますか。

○ 佐藤課長補佐

その前に、準備が少しありますので、5分程度休憩をとっていただければと思います。

○ 鈴木座長

次のところで、平成20年度化学物質の発達神経毒性評価手法に関する情報収集調査報告というのを残留農薬研究所の方からしてもらおうという話になっておまして、若干準備が

必要なようでございます。5分間ほど休憩させていただこうと思います。

(休憩)

○ 佐藤課長補佐

それでは準備が整いましたので、すみません、座長、よろしく申し上げます。

○ 鈴木座長

次に議題3で、平成20年度の化学物質の発達神経毒性評価手法に関する情報収集調査報告に入りたいと思います。

それでは、平成20年度の食品安全委員会事務局で実施されました、化学物質の発達神経毒性評価手法に関する情報収集調査について、調査を御担当いただきました財団法人残留農薬研究所の原田様から御説明いただきたいと思いますので、よろしくお願いたします。

○ 原田理事（財団法人残留農薬研究所）

早速始めさせていただきます。スクリーンが後ろにあるので、私はこちら側を見て何か変な感じがしますけれども、一応、こちらのPCの方の画像を見ながら説明しますので、矢印等はそちらからも見えると思いますので、そちらで確認していただけるような形でよろしくお願いたします。

それでは「化学物質の発達神経毒性評価手法に関する情報収集調査報告」について御説明いたします。

(P P)

今回の調査の概要につきましては、最初にEPAの発達神経毒性試験のガイドラインと、2番目にOECDの発達神経毒性試験ガイドラインの翻訳について実施いたしまして、両者の違いについての比較を行って、もう一方では米国EPAまで出向きまして、現在の発達神経毒性試験に関する情報と動向について調べさせていただきました。最後に化学物質による発達神経毒性に関する疫学的文献調査についても実施いたしました。

これら5項目が我々の今回の調査内容でございますので、これを順に追って御説明いたします。

(P P)

これは、発達神経毒性試験の今までのどういう経緯で導入されたかを簡単にサマライズしたものでございます。

もともと1974年以降、学術的な面でいろんな検討がなされておりましたけれども、今回のDNT試験の導入に当たって一番重要なイベントとしては、1993年に全米科学アカデミ

一によって、いわゆる食物を介しての残留農薬の乳幼児・子どもへの健康影響を懸念する動きについての報告がございまして、それをベースに、1996年に米国では食品品質保護法とあって、FQPA (Food Quality Protection Act) というのですが、その制定がございまして、これが今回の DNT 試験の導入について大きな引き金になっていると思います。

それと同時に、EPA が既存の農薬の毒性データの見直しをこの時点で開始しまして、2006年までに何とかまとめ上げようとしているのですけれども、まだ現時でもすべて完了しているわけではございません。

これの FQPA に基づいて、EPA は 1998 年に発達神経毒性試験ガイドラインを導入しまして、次いでほぼ 9 年後の 2007 年ですけれども、OECD の発達神経毒性試験ガイドラインが導入されました。

こういう経緯が今までにございます。

(P P)

これは現在、米国 EPA での DNT 試験の実施基準でございます。

1 つは繁殖毒性試験において、新生児に神経機能的異常が継続的に認められる場合、あるいは脳重量に変化があった場合。催奇形性試験において、胎児の神経系に奇形があった場合。成獣の一般反復投与毒性試験等で、神経機能学的あるいは神経病理学的な異常が観察された場合。それと、既知のいわゆる発達神経毒性物質に類似した作用機序を示す化学物質。また、最近、この疫学的調査により化学物質の暴露と子どもの発達障害に関する関連性が示唆された場合にも実施するということが加えられております。

(P P)

それでは、米国 EPA の発達神経毒性試験ガイドラインはどのようなものかと申し上げますと、その概要を次の表にまとめ上げました。

(P P)

これは 1998 年に出されたものではございますけれども、基本的に母獣、いわゆる母親の動物に妊娠 6 日から分娩まで、分娩日だけは 1 日置きますけれども、その後、授乳期間で 10 日までという期間を設けておりまして、したがって親動物に投与するのは、この妊娠 6 ～ 20 日と授乳期間 10 日で、およそ 25 ～ 26 日間でございます。

その間、母親の動物の臨床症状等を観察するとともに、児動物については体重と臨床症状並びにいろいろな行動、いわゆる感覚機能に関する、聴覚性驚愕とかそういったものを定期的に測ります。

最終的には、1 つは生後 11 日に病理検査を行うのと、60 ～ 70 日で 1 回、最終解剖を行

うというのが特色でございますけれども、各検査項目は、この時点では EPA は 10 匹を基準にしておりました。病理検査は灌流固定等々を勘案して、6 匹が大体、この時点でのスタンダードでございました。

(P P)

一方、OECD の DNT 試験ガイドラインはほぼ 10 年後に出されているので、いろんな点について改善がなされております。

(P P)

試験設計はほぼ同じなのですが、違いは何かといいますと投与期間が、先ほどの EPA では生後 10 日まででございましたけれども、離乳時まで持っていくということです。この理由は、11 日ですと脳の発達が未熟で、個体差が大きい関係から定量解析を行った場合での評価でいろんな値にばらつきがあるものですから、一応、離乳時まで持っていけばいいだろうということで、離乳時まで暴露期間が延長されております。これはあくまでも親動物に対しての投与でございます。

検査項目は、母動物あるいは児動物についてもほぼ同じでございますが、OECD では児動物に行動発達という項目が別に定められているので、この点が EPA と違うということと、それから、動物の検索例数が平均的に 10 匹か 20 匹で、先ほどの EPA での 10 匹ベースの場合に比べたら、OECD では必要な場合には 20 匹に増やしているというところが大きく違います。

病理組織検査も、先ほど 6 例が EPA のスタンダードでございましたけれども、OECD では 10 匹に増やしたところが大きい違いでございます。

(P P)

次に、これらの両ガイドラインによる試験系において何が違うのかというポイントを調べてみました。

(P P)

1 つは、ガイドラインの制定時期が違い、1998 年が EPA で、OECD は 2007 年ですから、ほぼ 10 年近く違いがある。ですから、この期間にいろんなバリデーションを国際的なラボ間でやっております、日本でも谷村先生とかいろんな研究者が貢献されております。

投与期間が、先ほど申し上げましたように、妊娠 6 日～生後 10 日が EPA で、OECD は生後 21 日までで、こちらは 36 日間ですから大体 10 日ほど長くなっているということ。

検査項目は、神経機能・形態変化というのはほぼ OECD も同じなのですが、ガイド

ラインに記載されている内容がより詳細に細かく書いてあるものが OECD です。

検査例数は、先ほど申し上げましたように、EPA が 6～10 匹。6 匹というのは病理検査で、こちらの OECD は 10～20 匹で、サンプル数が増えている。

特にもう一点では病理検査時期が、アダルトになってからの時期はそれぞれ 60 日と 70 日であまり変わらないのですけれども、乳幼児期の生後 11 日と生後 22 日では個体差が、生後 22 日の方が非常に小さいので、病理検査においては有利であるというのが OECD です。

これらのことを考えますと、サンプル数が多いほど統計解析のパワーがあるので、その点を考慮したとしても、やはり OECD の方が信頼性は高いということは EPA も認めておりまして、近々、できれば EPA も OECD に類似した方向で改訂版を出したいということが、この前の調査の時に先方の EPA の Dr. Makris が申しておりました。

(P P)

次に、現地調査ではどういうことを私が調べてきたのかを御説明いたします。

(P P)

DNT 試験の実施件数ですけれども、これについては最近の 2009 年のレビューペーパーに記載されていることを先方の Dr. Makris から紹介され、一番 reasonable な publication で信頼性が高いということで、説明のため私の方に別刷りをくれました。

それによると、OECD ガイドラインの最終発刊時期は最近の 2007 年ですので、ほとんどが EPA のガイドラインに沿ったものですが、化合物としては 103 化合物、試験にすると 110 試験。これは、ある化合物には 2 回、3 回とやる試験もあったものですから、試験数は多いのですけれども、対象化合物は 103 です。その中のいろんな、医薬品、産業化学物質等がありますけれども、農薬が最も多くて 73 化合物あります。その他の中には食品添加物の他、たばこの煙、制限給餌、制限給餌というのは化合物というよりは試験条件の話ですけれども、それから、母親と子どもを分離する試験などが含まれ、こういった 4 試験を含めて 110 試験が行われております。

(P P)

これらの試験が果たしてどの程度の感受性があるかというのは、動物愛護のグループから 2006 年のシンポジウムで発表されたものですけれども、そのベネフィットは果たして何なのかを発表しております。DNT 試験が実際に行われるようになりましてけれども、数多くの胎児とか子どもを犠牲にしてやるほどの価値があるのかということについて、これは反対意見として当時 2006 年に出されたものです。ここに示す 12 試験が 1998 年時点では EPA のガイドラインにベースになる試験であるのですけれども、その場合ですと ADI に反映

したものはほとんどなかったのですが、その後の 50 試験について調べたところでは、20% ぐらいは DNT 試験の方が感受性は高いのですが、80% は他の既存の一般試験の方が高い結果となっております。

(P P)

そういう話があったものですから、EPA、特に Office of Pesticide Programs、これは Dr. Makris が所属している研究室でございますが、これが 2009 年にまとめた DNT 試験の感受性に関する報告です。、この報告は今年のプエルトリコで開催される米国の先天異常学会で発表されるものをちょうだいしてきたものでございます。

現時点で、DNT 試験を含めて評価が完了した剤が 58 剤あります。その中で急性参照量、あるいは慢性参照量いわゆる ADI につながる値、に影響した剤は 8 剤、14% で、ARfD は 6 剤で、CRfD ですと 4 剤で、両方に影響を及ぼしたものは 2 剤だということです。これは、EPA での今回の調査の中で先方から提供された資料でございますが、これを見ると、非常に低い感受性だと思います。

(P P)

それで、先ほどの 8 剤の内訳を見ますと、カーバメート系から有機リン系、リンデンとか、チオカーバメート系のモリネート、それから、コナゾール系、合成ピレスロイド系が含まれておりまして、これはあくまでも農薬の 8 剤の関係ですけれども、大体、そのほとんどが殺虫剤で、一部に除草剤が含まれております。

ARfD に影響を及ぼした剤は、先ほど申し上げましたように、6 剤あるのですけれども、その 6 剤の上で何も書いていないものは経口をベースにしたものです。このリンデンと Zeta-シベルメトリンに関しては経皮のデータで、経口ではいわゆる他の試験データの方が感受性が強かったのですけれども、経皮を導入した場合にはより明確で有意な変化を出しましたということで、これらを挙げております。

(P P)

米国 EPA による安全係数の設定ですけれども、通常は FQPA の方からは、いわゆる乳幼児・子どもに影響があると想定されるものは追加係数の 10 倍をかけて 1,000 倍にするということなのですが、実際にはいろいろな科学的なエビデンスが得られれば、それに応じて 1 倍とか 3 倍とか 5 倍に軽減されているということが言われております。例えばコリンエステラーゼで乳幼児とアダルトで比較した場合に、3 倍しか違いがなければ 3 倍の additional factor をかけるということが言われております。

(P P)

これは今までに EPA が設定した安全係数の実際例ですが、1998 年時点での有機リン系農薬 37 化合物においては 3 倍に軽減されたものが 27%。それから、ほとんど変わらない 1 倍に軽減されたものが 49%。ですから、実際に 10 倍のままであるものは 24%。これは有機リン系化合物に限った場合の話ですけれども、非有機リン系の化合物についてもやはり軽減される方向の剤が多い。これは 2006 年の報告の写しでございます。

(P P)

こういった感受性の鈍さもあるのですけれども、リスク評価における DNT 試験のデータの問題点。これは繁殖・催奇形性試験にも言えることなのですけれども、あくまでも被験物質を投与する場合は、母獣を介して胎児あるいは新生児に、経胎盤あるいは経母乳で移行することを想定して行っているわけです。それで、実際に NOAEL は母獣の投与量、すなわち母獣に何 mg/kg ベースで投与したということで NOAEL は評価されます。

実際に新生児あるいは胎児に移行して、親化合物あるいは代謝物がどの程度、胎児あるいは新生児に暴露されたかということは、現時点ではわかりません。多分、この問題に関しては胎盤的に移行する代謝試験とか何かをやるとか、新生児のミルクの摂取量を測るとか、母乳中の代謝物とか親化合物の濃度、それから、経胎盤の移行度を測ればわかるのでしようけれども。これは極めて重要なポイントで、いわゆる乳幼児・子どもに対する感受性と親との感受性の差を評価する上では、将来的にもこのデータを入手することは両者の比較において極めて重要であると私は思います。

といいますのは、新生児というものは体重が軽いものですから、ある程度、一定レベルの用量が新生児に移行した場合、mg/kg ベースにすると非常に高い値を示すので、そういったことを考慮すると、果たして本当に新生児の方が感受性が高いかどうかというのは、こういったデータを今後は入手することによってもう少しはっきりしたリスク評価ができるのではないかと思います。

(P P)

最後に、発達神経毒性に関する疫学的文献調査の結果について御説明いたします。

(P P)

子どもの発育に影響を及ぼす因子というものは、環境因子から遺伝的、社会的、生活習慣といろいろございます。今回は環境要因の中でも大気、水、食事を介しての化学物質の暴露についてフォーカスをあて文献を調査いたしました。

(P P)

それで、環境要因の中で化学物質の暴露というものは重要ですので、こういったものは

農薬を含めて、PCBとか水銀など、今までに数多くのもが調べられています。

(P P)

子どもの健康影響の指標としてのアウトカム・エンドポイントには、身体発達とか免疫異常などいろんなものがございすけれども、精神神経発達障害、自閉症とかいうものが、今、非常に多く、どこの会社でも組織でも増えていると思います。これが果たして、化学物質の暴露によってどの程度の影響を受けているかということを考えて文献調査を進めました。

(P P)

特に、疫学的調査におけるスタイルとしては、コホート調査のいわゆる一定集団を追跡する場合と、ケースコントロール調査のある疾患を標的にした場合と、調査方法が2つあるのですけれども、今回は集団を対象にしたコホート調査に焦点を絞って文献調査を進めていきました。

(P P)

実際には近年の2000年以降の文献、18文献を調査いたしました。これについてはすでに環境省とか厚生労働省でもかなりの調査がございましたので、あまり重複しない程度に最近のものを調査したのですけれども、ほとんどがPCBとか有機水銀とか既存のものでございます。

(P P)

農薬関係ですと、殺虫剤、有機リン剤などが含まれますけれども、砒素とか、あるいは金属系もあります。

(P P)

こういったものを今回は調査させていただきまして、その中では有機水銀とかPCBとか鉛、これは既に皆さん御存じだと思いますけれども、こういったものが非常に子どもの発達に影響を及ぼすということは既存の事実でございます。

その他、農薬についてもパラチオンの運動機能障害に関する報告がございすけれども、コホート研究における一つの欠点は、研究者間によって何を測るかというものが違うので、いろんなデータを集めて文献を調査しても因果関係のエンドポイントが違うので、なかなかコンクルージョンに至らなくて、現時点では本当に子どもの発達障害に100%影響しているかという因果関係の明らかな証拠が得られていないのが現状でございます。

(P P)

以上、時間もあまりありませんでしたので、簡単に私の調査報告の概要を残留農薬研究

所の代表として御説明いたしました。

御清聴ありがとうございました。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

いずれ、正式な報告書として食品安全委員会の方に提出されるということですね。

○ 原田理事

はい。

○ 鈴木座長

その中に含まれている内容を、パワーポイントを使って概略を説明して下さったということでございます。

ただいまの御説明に関して御質問等がありますでしょうか。

これはやはり、関係者としては納屋先生、一言言いませんとね。

○ 納屋専門委員

大変緻密な調査をしていただきまして、ありがとうございました。

これを拝見していて感じたことなのですが、例えば8ページの下の農薬8剤の毒性情報というデータなどを見てもみますと、子どもの体重が低いというだけで発達神経毒性ありと判断しているという、非常に作為といたしますか、政策的な意図を感じたようなものがあったりして、いろんな毒性指標がたくさんあって、1つだけではなくて、いろんなものがあるから総合的に見て、これはそういうトキシカントですねというふうに本来ならばやらなければならないはずではないか。でも、EPAは違うやり方をやっていて何かおかしいねということが、私、よくわかりました。どうもありがとうございます。

○ 鈴木座長

原田さん、今のコメントに対して何かございますか。

○ 原田理事

以前は、割ともう少し胎児の影響とか新生児の影響についてのフォーカスが多かったのですけれども、今回行ってみて感じたのは、例えば脳重量の変化でも体重の影響がございますね。体重が下がれば当然脳重量が上がるとか、そういったことを考慮した上で被験物質の影響だということが示唆されれば、それは発達神経毒性をやりなさいというのが前のクライテリアだったのです。

そうしたら、今度はそういうことは関係なくて、脳重量に変化があったらすぐやりなさい。それで体重まで含まれるようになりまして、そんなものは関係あるのかと思うのです。

けれども、向こうの言い分としては、いわゆるアドバース・エフェクトというよりは、影響があれば排除するという方が、排除できるものは排除できるというようなスタンスでいっているのだと思います。私には何か承服できないような部分があるという方向に流れているのです。また前に戻ってしまったのではないかと思います。

これは遺伝毒性発がん物質の取扱いについても似たようなところがあって、排除できるものは排除するのだという、いわゆる自然食品中に含まれている発がん物質はやむを得ないのですけれども、農薬等は排除できるので、それは閾値がないと判断して排除しても問題はないのではないかとこの考え方です。我々の意見とは少し食い違うような意見ではありますが、そういうようなスタンスだということの説明を、この前、受けました。

○ 鈴木座長

よろしいですか。

○ 納屋専門委員

はい。

○ 鈴木座長

その他にございますでしょうか。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

似たような話になるかもしれないのですけれども、9ページの上のスライドの「米国 EPAによる安全係数の設定」の2つ目のポツで、有機リン剤などで乳幼児・子どもへの影響が懸念される場合は不確実係数が1,000になるという話ですが、この乳幼児あるいは子どもへの影響が懸念される場合というのは、例えばデータがないというような場合もある。あるいは2世代試験等でNOAELが設定されていても、影響があれば新たな安全係数をかけるのか。その辺はどうなのでしょう。

○ 原田理事

これは、あくまでもDNTを含めてデータがあった場合です。無い場合においては100倍プラス10倍だというお答えでした。それで、仮にDNT試験が行われていたとしても、今の概念からしますと、いろんな不備があった場合は相変わらず10倍をかけるということになっています。

もう一つは、一例ですけれども、いわゆる発達神経毒性に関係する脳のモルフォメトリーに異常があったのだけれども、最高用量とコントロールしか比較していなくて、中間用量のデータがないので、それについては、脳のいわゆるエフェクトについてはNOELといい

ますか、無毒性量がはっきりしていないので、最終的にはそれが出てくるまでは10倍をかけざるを得ないというスタンスです。現在のスタンスで行われたDNT試験がそろっておれば、全部を通した上での最小毒性量をベースに評価するというスタンスでございます。

○ 廣瀬委員

わかりました。

○ 鈴木座長

他にございますでしょうか。

どうぞ。

○ 林専門委員

少し専門外ではあるのですが、先ほども強調されていた暴露の重要性というものは私も思うのですが、実際にそういうデータは既に取りられたものはあるのでしょうか。

○ 原田理事

私が知る限りでは、ちゃんとしたものは今はないのではないかと思います。

むしろ、今、座長をやっておられる鈴木先生みたいな先生方が生理的に母乳とかそういった基礎データを是非取ってほしいというのは私の意見なのですが、やはりそういうデータがどうしても必要で、子どもを取り出して投与するとかというのは不自然ですし、人間の子どもの育て方に離れてしまっただけではあまり意味がないので、むしろ代謝試験で経胎盤の親化合物と代謝物というものがわかれば、それがどれぐらいの量で移行するかは調べられることの一つであります。

それから、生後であればミルク中の濃度は測れますね。それと、出生後の動物が毎日、多分、日によって大きくなっていくので母乳を摂取する量は変わるかもしれませんが、ある程度、どれぐらいの量を飲むのかがもしわかれば、そういった実験を別途やってエステメーションをするのが一番いいのではないかと私は思います。あくまでも、繁殖試験もそうですけれども、親の暴露量で評価しているので、実際に子どもにどの程度移行しているのかが少し不明な感じがしますので、その点が今後の検討課題かなと思っております。

○ 鈴木座長

よろしいですか。

○ 林専門委員

はい。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 小泉委員

評価のときに BMD と ADI とどちらを、優先と言ったらおかしいですが、その利用の仕方について何か議論はありましたか。

もう一点は、このごろ疫学調査で 10 万人対応とかそうした大規模調査で統計学的に有意が出やすいのです。そういうことについても議論はありましたか。

○ 原田理事

疫学的調査については、私どもが推進して文献調査をしてこういう目的で追加したものですから、実際に疫学的調査についての EPA とのディスカッションは、私はしてきていません。

それから、最初の御質問をもう一度言っていただけますか。

○ 小泉委員

ADI と BMD とでどちらを、先ほども議論がありましたけれども、こういうときには BMD を使うとか、そういった議論といいますか、何か話し合いとかは、考え方というものがあるのでしょうか。

○ 原田理事

その点については、私もはっきり言ってきませんでした。

○ 鈴木座長

それは表題にちゃんと出ているのではないですか。ですから、基本的に DNT についての話を NOAEL レベルが決まれば ADI の設定のところまで平たく見ますという話と、それから、今の係数をかけてみますという話でしているだけのことから、そういうふうに説明されればいいのではないですか。

○ 原田理事

その説明でよろしいですか。

○ 小泉委員

先ほど、ベンチマークドーズで設定しましたね。それで、どういうときにベンチマークドーズで、どういうときに ADI かとか、そういう議論はあるのですか。ほとんどベンチマークドーズは NOAEL とイコールだと言われてはいますけれどもね。

○ 原田理事

向こうはベンチマークドーズでやる BMD₁₀ というものがあるって、それは cumulative toxicity のときに BMD₁₀ というものがありまして、これは例えばリン剤の場合ですと、雌の脳

のコリンエステラーゼ活性が 10% reduction したときに、それを BMD_{10} とするということで評価していて、これは inhalation の場合と経口の場合は 10% と 15% で違うのですけれども。ADI を設定する場合の根拠の、いわゆる DNT がそろっておれば DNT そのままで評価するのですけれども、それが無い場合には、リン剤に限っては一番 sensitivity なマーカーがコリンエステラーゼ阻害なので、それを新生児とアダルトとの差が幾つあるかを、これは 2002 年の EPA のパネルディスカッションの中にありましたけれども、それで更に比較して、ただメタミドホスはあまり差がないそうですが、それが 3 倍だったら 3 倍の additional factor をかけるということは言っておられました。

○ 鈴木座長

よろしゅうございますか。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

3 ページで、DNT を EPA がする実施基準は示していただいたのですが、OECD もほぼ同じような実施基準になるのですか。

○ 原田理事

それはほとんど一緒だと思います。

○ 鈴木座長

よろしいですか。

大体、報告書の方できちんと出されてくると思うのですが、若干混乱した説明があったように私は聞きました。

まず 1 つは、FQPA ファクターに関してのデフォルトで 10 というものがかけてあって、その後、きちんと試験がやられていけば最終的には 1、つまり追加の係数はないということに行くまでの話がきちんと説明されていなかったように思います。

これは、報告書の方にはちゃんとその辺りの、要するにポリシーでやる部分と、サイエンスでやる部分はきちんと書いてあるわけですね。

○ 原田理事

十分かどうかはわかりませんが。

○ 鈴木座長

2 つ目は、私などが興味を持っているのは、動物実験からヒトに対しての外挿という問題があるのですけれども、この developmental neurotox というものはどのくらいの外挿性があるのですか。

○ 原田理事

外挿性に関しては、今、データとしては基本的にラットをベースにしております。必要に応じて他の動物種も用いられるのですが、基本的に OECD も EPA も Fischer ラット以外の動物種、これは出産の数が多いというベースを理由にラットを用いております。

ただ、脳の発達関係、発達のステージは guinea pig が一番ヒトに類似していると言われております。これはあくまでも rodent の behavior とか記憶とか感覚機能を測るのであって、ヒトの特に発達障害にそれを想定する場合には次元が、ヒトの脳の高次元と rodent の次元では非常に違うので、実際には試験として影響があるということの評価はできるけれども、それが直接、ヒトの今の自閉症とか何かにつながるエビデンスになるかは、今のところでははっきり言えないということを成田先生がおっしゃっておられました。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

今日の話の中で今後の問題、先ほど林先生も言われた暴露の問題が、実は今、通常行われている催奇形性試験とか繁殖毒性試験とかすべてについて足りない部分なので、その辺は非常に重要な指摘と受け止めました。どうもありがとうございました。

一応、本日の議題はこれだけですけれども、事務局、何かございますか。

○ 佐藤課長補佐

3月の幹事会だと思うのですが、審議を終了した剤でスピノサドがあります。これは次に動物用医薬品に引き渡して審議をしていただく剤なのですが、評価書（案）を改めて見直したところ、事務局修正で文言修正だけでは追いつかない部分がありました。抄録の部分もかなり修正要求をかけなければいけないようなことがあるかと思っております。それで、来月の7月21日の幹事会でスピノサドについても一度議論していただこうと思っております。その前に、原案づくりを鈴木座長と吉田先生に御協力をいただいて、今、案文を作成しているところです。

幹事会で審議を終了した剤のその後の審議状況について御報告いたします。

まず、30日間のパブリック・コメントに関してです。5月21日よりフルシラゾール、5月28日よりクロメプロップとプロチオコナゾール、6月4日からピリフルキナゾン、6月11日よりメトラクロールがそれぞれ30日間の意見を募るというパブリック・コメントを行っております。

厚生労働大臣へ審議結果が通知された農薬については、5月21日付けでクロランスラムメチルとミクロブタニル、5月28日付けでアジンホスメチル、6月11日付けでジメテナミ

ドがそれぞれ通知されております。

アジンホスメチルについては、パブリック・コメントについて1件の意見が寄せられております。

今後の会議の日程です。幹事会は、7月は21日、8月は21日、9月は11日を予定しております。

6月26日には、第31回総合評価第二部会を開催。

6月30日には、第24回確認評価第二部会を開催。

7月15日には、第25回確認評価第一部会がそれぞれ予定されております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。他にはもうないですね。

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。