

食品安全委員会 農薬専門調査会

幹事会 第65回会合議事録

1. 日時 平成22年8月4日(水) 9:30~12:24

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(エチクロゼート、ジメタメトリン、ピリベンカルブ及びグリホサート)の食品健康影響評価について調査審議する評価部会の指定について

(2) 農薬(ジノテフラン、イミダクロプリド及びクロルピリホス)の食品健康影響評価について

(3) その他

1) 農薬評価書の記載について(ピメトロジン)

2) 農薬評価書の記載方法について

4. 出席者

(専門委員)

納屋座長、林副座長、赤池専門委員、上路専門委員、小澤専門委員、三枝専門委員、西川専門委員、松本専門委員、吉田専門委員

(委員)

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員、見上委員、村田委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、佐藤課長補佐、高橋評価専門官、山下評価専門官、藤井係長、久世技術参与、根目沢技術参与

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会幹事会第65回会合の審議農薬の論点整理

資料2 ジノテフラン農薬評価書(案)

資料3 イミダクロプリド農薬評価書(案)

資料4 クロルピリホス農薬評価書(案)

資料5 ピメトロジン農薬評価書(案)

資料6 農薬評価書の記載方法について

資料7 食品安全委員会での審議等の状況

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65回「農薬専門調査会幹事会」を始めます。先生方にはお忙しい中、御出席をいただきまして、ありがとうございます。

本日は幹事会の先生方9名に御出席いただいております。食品安全委員会からは6名の先生方に御出席いただいております。

食品安全委員会事務局で7月30付けで人事異動がございました。北條評価課長が大阪市立大学医学部教授に御栄転されております。後任は坂本課長です。課長、一言よろしくお願ひします。

○ 坂本評価課長

坂本と申します。よろしくお願ひいたします。

○ 佐藤課長補佐

では、以後の進行を納屋座長の方によろしくお願ひしたいと思います。

○ 納屋座長

おはようございます。それでは、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、本日の会議につきましては公開で行いますので、よろしくお願ひします。

最初に事務局より資料確認をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、お手元の資料をお願いします。上から順に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿になります。

資料1が本日御審議いただきます農薬の論点整理ペーパーをまとめたつづり。最後にページに農薬専門調査会の体制のポンチ絵が入っております。

資料2「ジノテフラン農薬評価書（案）」。

資料3「イミダクロプリド農薬評価書（案）」。

資料4「クロルピリホス農薬評価書（案）」。

資料5「ピメトロジン農薬評価書（案）」。

資料6「農薬評価書の記載方法について」。

資料7「食品安全委員会での審議等の状況」の1枚紙です。これらは近日中にホームページに掲載されます。

また、評価部会に審議をお願いする剤になります、エチクロゼート、ジメタメトリン、ピリベンカルブ、グリホサートにつきましては、本日は審議を行いませんので、評価書（案）は別ファイルとして先生方の机の上に配付しております。また、グリホサートは評価書が5冊あるような状況ですので、今日は配付しておりません。配付資料の過不足はございませんでしょうか。ございましたら事務局の方まで挙手でお願いいたします。

○ 納屋座長

それでは、資料はそろいましたでしょうか。よろしゅうございますか。

では、本日の議事に入りますが、順番を変えさせていただきます。議事次第の3の「(3)その他」について、上路先生から最初に御説明をいただきたいと思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 上路専門委員

手持ち資料ということで、皆様のお手元の資料の後ろから2枚目に入っていると思います。本来でしたら前回の幹事会の中で決着すべきことだったのですけれども、どうも私の方で後から考えてみたらおかしいなということで、あえてまた提案させていただきます。

前回、イミダクロプリドとフロニカミドの暴露評価対象物質について検討させていただきました。その中で最終的に健康影響評価の書き方として、食品中におけるという食品中の暴露評価対象物質はという一括して記載したところでした。しかし、よく考えてみますと、前回の評価の中でも動物性、いわゆる畜産物と農産物は別々に評価しておりまして、それを一括して食品として入れるということに、いささか適切ではないのではないかと思います。

私たちの食品安全委員会として、リスク評価機関として、管理機関に対して農産物と畜産物の代謝物プロフィールが異なるということで、きちんと別個に評価したということがわかるようにということが一つ。それと JMPR での状況を調べてみますと、下の箱の中に haloxyfop と flusilazole の2つの剤について、植物性食品と動物性食品に分けて、残留物というものを規定しておりました。

そういうことから、今回の食品健康影響評価につきましても、食品中の暴露評価対象物質という形ではなくて、イミダクロプリドでしたら農産物中の暴露評価対象物質イミダクロプリド（親化合物）、畜産物中の暴露評価対象物質をイミダクロプリド及び代謝物 M01 と2つに分けた方がいいのではないかとということ。

フロニカミドについては、農産物中の暴露評価対象物質をフロニカミド（親化合物）、代謝物 C 及び E、畜産物中の暴露評価対象物質をフロニカミド、代謝物 D 及び E とするということに修正をしたいと思います。

そういうことから考えますと、今後の暴露評価対象物の書き方に関しましては、農産物だけでリスク評価した場合は農産物におけるということ。農産物及び畜産物というときには、それぞれのそこにおける暴露評価対象物質あるいは農産物及び魚介類というときも分けて、それと農産物、畜産物及び魚介類という書き方にした方がよいのではないかとということで提案をさせていただきたいと思います。

以上です。

○ 納屋座長

上路先生、どうもありがとうございました。今、上路先生から御提案がありましたように、前回の幹事会で一度は決めておりますが、今、御説明のように修正をしたいと思いますのでございますので、御討議をお願いしたいと思います。林先生、いかがでしょうか。

○ 林副座長

この辺のところは上路先生の御専門ですし、今の御説明で十分理解できることだと思いますので、このように訂正することは問題ないものと思います。

○ 納屋座長

ほかの先生方、よろしゅうございますでしょうか。御異存ないようですので、そのように修正をさせていただきます。どうもありがとうございます。今後も書き方については適宜きちんと。

○ 上路専門委員

リスク評価した対象ごとに。

○ 納屋座長

そういうことで進めさせていただきますので、どうぞよろしく願いいたします。

それでは、基の議事に戻りたいと思います。議事次第の「(1) 農薬(エチクロゼート、ジメタメトリン、ピリベンカルブ及びグリホサート)の食品健康影響評価について調査審議する評価部会の指定について」に入りたいと思います。

これら4剤の特徴を踏まえつつ、評価部会に審議をお願いすることになります。評価部会の構成は資料1の一番最後の項として配付しておりますので、御覧になりつつ、どの評価部会が適切であるかを御意見いただければと思います。事務局より説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、最初にエチクロゼートについて御説明申し上げます。資料1にこの剤とこれまでの審議経緯がまとめてございます。

1ページ。エチクロゼートにつきましては、適用拡大を受けての審議になります。エチレンの生成を誘起する植物成長調整剤ということです。これにつきましては、昨年6月に旧総合評価第二部会で一度審議されまして、その審議を受けて申請者の方に追加資料要求が出されております。前回その回答案が提出されまして、どの評価部会で御審議いただくかを先生方に決めていただくということになります。

簡単ですが、以上になります。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。いかがでしょうか。継続性の観点からは第二部会が適切であるということになるかと思いますが、それでよろしゅうございますでしょうか。

○ 小澤専門委員

結構です。

○ 納屋座長

小澤先生、どうぞよろしく願いいたします。それでは、エチクロゼートにつきましては、第二部会をお願いするということになりました。

次の資料の説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、同じ資料 1 の 2 ページのジメタメトリンになります。これは 3 年前に旧確認評価第三部会で一度審議されております。その際に議論になったポイントですが、IBTL のラボで実施された試験について、3 世代繁殖試験がございましたが、資料要求ということで新たに試験をやり直しております。今回新たに実施された 2 世代繁殖試験が提出されてきました。また、ラットの動物体内運命試験で単回投与の試験しかなかったために反復投与の試験を実施するようというコメントが出されておりましたが、申請者の方からはシミュレーションを用いた考察の回答が出てきております。

また、ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験におきまして、膵の外分泌腺に腺腫の発生頻度の上昇が認められたため、これについてのメカニズムの考察が出されております。確認評価第三部会は現在、後を継ぐ評価部会がございませんけれども、そのときに所属いただいた先生方のほとんどが今は評価第二部会に所属されているということがございます。今回、申請者の方から回答案が提出されてきたことで、審議をお願いすることになります。

以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。先ほどの流れからいきますと、これも小澤先生のところの部会がよろしいのではないかという気がいたしますが、小澤先生、いかがでございますでしょうか。

○ 小澤専門委員

では、よろしく申し上げます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、この剤につきましても評価第二部会にお願いいたします。

次の資料の説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、資料 1 の 3 ページのピリベンカルブになります。これは昨年度、旧総合評価第一部会で一度審議されております。その際に追加資料要求ということで申請者の方にコメントが幾つか出されております。

2 番になりますが、動物体内運命試験で標識位置が違う試験結果について、結果が違う部分についての考察が出されております。

また、4 番にございますように、げっ歯類で十二指腸の腔拡張及び粘膜肥厚が認められたため、高ガストリン血症との関連を踏まえた考察というものがコメントとして出されております。

今回、申請者の方から回答案が提出されてきましたので、それを受けての審議ということになります。前回、総合評価第一部会で一度審議されておりますので、評価第一部会で

の審議ということで事務局の案を整理しております。

以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。こういう流れでいきますと、上路先生にお考えを伺うのがよろしいかと思いますが、いかがでございましょうか。

○ 上路専門委員

了承いたしました。

○ 納屋座長

大変議事が円滑に進んでおりまして、結構なことだと思います。それでは、この剤につきましても、第一部会をお願いするということにします。

次の資料の説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、資料1の4ページのグリホサートになります。これは暫定基準値が設定されております。また、インポートトレランス設定の要請を受けての審議にまいります。アミノ酸系の化学構造式を有しております除草剤になります。

概要のところがございますように、グリホサートは原体を所有している製造者が幾つか存在しております。この理由といたしましては、農薬登録申請時に当たりまして農林水産省の方から通知が出ておりますが、それぞれごとに試験成績のセットを出してくださいという整理になっておりまして、それぞれの原体所有者がデータセットを個別に出しているという事情がございます。

2番がございますように、グリホサートにつきましては基本骨格がございまして、それに付いている塩が違うというもので、幾つか種類がございます。イソプロピルアミン塩、カリウム塩、アンモニウム塩などがございます。

3番がございますように、管理機関においてはこの原体は数種類ございますが、これは同等性が示されておられません。これまでの剤とかなり事情が違いまして、データセットが幾つかあるということで、事務局の方ではそのデータセットに基づき、評価書をそれに合わせた数だけ用意している状況になります。

審議の進め方ですが、データセットが幾つかありまして、評価書がそれに応じて何冊かあるという状況ですので、方法1といたしましては、すべてを1つの評価部会で審議をお願いするというのが案として考えられます。ただ、その場合には、評価部会は月に1回開催ですので、半年先までその評価部会の予定が埋まってしまうということも想定されます。

方法2といたしましては、部会は4つございますけれども、どれかを担当していただいて、最後に幹事会の方で総合的にADIを評価していただくという案があるのではないかと考えております。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。この剤につきましてはたくさんの資料があつて、1つの部会でやると相当に時間がかかるという御説明でした。タイムクロックがかかっている剤ですので、できるだけ速やかに審議を進める方が望ましいと考えておりますが、委員の先生方から御意見をいただけませんか。吉田先生、何か御意見をいただけませんか。

○ 吉田専門委員

思い付きになってしまうかもしれませんが、いろいろな部会でそれぞれ審議をして、そろえてみるというのは一つの試みとしていいのかと思いますので、その方がタイムクロックということは速く審議も進みますし、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

ありがとうございます。三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

私も吉田先生と同じような考え方で、タイムクロックということで、なるべく迅速に結論を出した方がいいと思いますので、振り分けた方がいいと思います。

○ 納屋座長

今、お二人の先生から、それぞれ振り分けて速く審議をした方がいいのではないかとこの御提案がございましたが、そうではなくて、どこかの一つの部会で集中的にやった方がいいというお考えがもしありましたら、お聞かせいただけませんか。よろしゅうございますか。

そうすると各部会にできるだけ負担がかからないように、均等になるような配慮をしながら振り分けをさせていただくということで進めてもよろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、先ほど剤を決めているときに、既に小澤先生のところに2つ、上路先生のところにも1つ行きました。三枝先生のところには、前回か前々回で2つお願いしているということがありますし、西川先生のところにも1つ差し戻しがありましたので、そういったことをうまく調整をしながら、事務局で振り分けるということが出来ますか。

○ 佐藤課長補佐

秋のスケジュールまで見て、どの剤かというのは部会にお願いすることはできると思います。

○ 納屋座長

それでは、この中で適宜、それぞれのところの事情に合わせて、事務局で振り分けていただくということで御了承いただきたいのですが、よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

では、そのようにさせていただきますので、どうぞよろしく申し上げます。

それでは、次の議題「(2) 農薬（ジノテフラン、イミダクロプリド及びクロルピリホス）の食品健康影響評価について」に入ります。食品安全委員会において一度評価が終わっている剤については、適用作物の拡大などに伴う評価を依頼されるものがあります。今回の3剤はそれに当たります。事務局より説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、資料1の5ページに論点整理ペーパーがございます。また、評価書本体は資料2になります。今、座長から説明がございましたように、適用拡大に伴います第3版の審議になります。

資料2の表紙にございますように、農薬・動物用医薬品評価書ということで2つの用途がございますが、今回は農作物の適用拡大だけの申請が来ております。論点ペーパーの方で概要だけ説明した後、評価書の方で追加になった部分などを説明いたします。

ジノテフランにつきましては殺虫剤ということで、今回追加になった資料は植物体内運命試験、数種類の作物でございます。あとは2世代繁殖試験、適用拡大に伴います作物残留試験の3種類が追加になっております。この剤は今回、農作物だけの適用拡大ということで、本来であれば、農薬専門調査会の後に動物用医薬品専門調査会の方に審議をお願いすべきリレー品目になりますが、今日の幹事会の審議を受けまして、食品安全委員会の方に報告をいたしまして、そこで最終的には御判断いただくこととなります。

今回、2世代繁殖試験が追加になっておりますが、第2版まで既に2世代繁殖試験は2本の試験が実施されておまして、今回は3本目の試験が追加ということとなります。ADIに影響するような試験の成績とはなっておりません。

それでは、資料2の10ページをお願いいたします。真ん中に構造式がございます。

「7. 開発の経緯」の一番最後に今回の適用拡大の申請部分に伴います事実を2行ほど加えてございます。

11～12ページは、動物体内運命試験のページになります。追加された試験はございませんが、最近の評価書の書きぶりに合わせまして、文章を表に直したりというような修正をしております。12ページの表3は前回文章だった部分を新たに表にした部分です。

19ページ以降が植物体内運命試験です。上路先生の方から幾つか修文を受けておりまして、反映しております。

21ページの水稲の2つ目の植物体内運命試験になります。14行目「処理21日後の」という追加のコメントをいただいております。

17～22行目の代謝経路につきましては、別途まとめて記載しておるために、個々の試験の方からは削除しております。

23ページの2～7行目も代謝経路についてまとめて書いてございますので、削除しております。

29ページ。いちごを用いた植物体内運命試験で検出された放射能につきまして、上路先

生の方から数字の修文をいただいております。

32 ページの 7 行目「(12) りんご②」が今回追加になった植物体内運命試験の最初の件です。これまでの植物体内運命試験の結果と大きく異なるような内容とはなっておりません。

33 ページの「(13) レタス」も追加になっております。

34 ページの「(14) ばれいしょ」も追加の試験です。

16 行目の「(15) なたね」の試験も追加です。いずれにおきましても、既存の代謝物、確認された放射能と大きく異なるような試験内容とはなっておりません。

35～36 ページにかけまして、植物体内運命試験の各試験で代謝経路というものをまとめて記載しております。

42 ページの 9 行目「(11) カラムリーチング試験」になります。10 行目と 12 行目で上路先生の方から削除という意見を 2 種類いただいております。

50 ページの 9 行目「(5) 推定摂取量」です。今回、農作物の適用拡大を受けまして、推定摂取量の記述部分に追加の作物を入れてございます。13～17 行目になります。

58 ページの 17 行目「(2) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）」です。この試験につきましては、59 ページの 24 行目に吉田先生よりコメントをいただいております。背景データに関するコメントでございまして、事務局の方で調べて、22 行目以降に背景データの話が文章中に追記してございます。

60 ページになりますが、松本先生より表 52 で認められました毒性影響につきましては、修文をいただいております。20,000 ppm 投与群の雄、雌の上から 2 つ目の所見になります。

63 ページの 13 行目「(3) 2 世代繁殖試験（ラット）③」が今回新たに追加になった試験です。既存の 2 本の試験の結果と大きく異なるような内容とはなっておりません。この新たに追加された繁殖試験につきましては、繁殖能に対する影響は認められておりません。無毒性量につきましては親動物、児動物の雌雄ともに 3,000 ppm という値が設定されております。

69 ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」部分になります。5 行目に「吸収率」のことを追記してございます。吸収率は大体 98% を少し超えるような値ということでした。

34 行目に吉田先生より修文をいただいております。

71 ページ以降、これまでの各種毒性試験におけます無毒性量と最終毒性量をまとめた表がございまして、今回追加になった繁殖試験が最初の NOAEL を出しておりませんので、73 ページにございまして、これまでの ADI、0.22 mg/kg 体重/日というものをそのまま記載してございます。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。最初から確認をしたいと思っております。まずは動物代謝のところ表にデータが新たに追加をされたということの御説明をいただきましたが、小澤

先生、ここの辺りの部分につきまして、コメントはございませんでしょうか。

○ 小澤専門委員

特に問題はないと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。植物代謝の項では上路先生にかなり丁寧に見ていただいて、事前に訂正をしていただいているということでございます。補足説明をお願いいたします。

○ 上路専門委員

今度、試験がかなり増えたということで、もともと植物代謝の試験データがたくさんあったところにまた加わったということで、非常にボリュームの多い植物代謝試験だったと思います。それを全部書き直していただいたということで、その書き直しの際に、代謝経路に関する書き方を整備していただきましたので、それで結構だと思います。植物と環境全体を見直させていただきましたけれども、字句の修正は直っておりますので、結構です。ありがとうございます。

○ 納屋座長

それでは、50 ページまでの部分にかけまして、ほかの先生方から何かコメントがありましたらお願いいたします。いかがでしょうか。

では、一般薬理試験、急性毒性試験を含んで、毒性の項の確認を進めたいと思います。59～60 ページにつきましては、吉田先生や松本先生から修正をいただいておりますが、西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

まず 59 ページの 22～23 行目です。「発生頻度」という言葉がダブっていますので、1 つを消した方がいいと思います。

それから、60 ページで赤血球の削除があるのですが、松本先生のコメントでは、変化がないのでということですが、この辺の意味がよくわからないので、御説明いただければと思います。

○ 納屋座長

松本先生、よろしくお願いいたします。

○ 松本専門委員

ジノテフランの資料を確認させていただきました。MCV、RBC、分葉核好中球数減少と書かれていましたが、確認しましたら、MCV は増加しているということなので、こう直してはどうかということが 1 点。

もう一つは、資料を確認していないのですけれども、ヘマトクリットが動いていたと思いますが、RBC の記載が表にないです。ですから、そういう意味で変化がなかったので、RBC は削除してはいかがかと申し上げました。

○ 西川専門委員

基のデータを見ていないので何とも言えないのですけれども、なぜ変化のないものが表

に記載されていたかという点は、やはり確認していただいた方がいいと思います。

○ 納屋座長

今の御指摘は大変貴重でして、既に一度これは評価が済んでいて、そのときの評価書がこういうふうな記載であったと。ですから、事務局としてはここは最初から手を加えていらっしゃらなかった。ところが今、基の資料を確認すると、これとは違うのではないかという御指摘ですので、松本先生の御指摘のとおりであれば変えなければいけないし、それだったら以前は何を見ていたのかということにもなりかねないので、きちんとここは確認を済ませてから訂正をするのが必要であれば、ちゃんとやるということにしたいと思いますが、よろしゅうございますか。

○ 佐藤課長補佐

今、資料を用意しました。

○ 西川専門委員

続けてですけれども、雌の MCHC が削除されていますが、有意差はあるが 1% の変化なのということが理由のようですけれども、削除してもいいと思いますが、削除しなくてもいいような気もします。いかがでしょうか。

○ 松本専門委員

今、西川先生が言われましたように、一度審議されたものですので、私もこれは非常に気にはなりました。指摘していいものかどうか。ただ、私はこれは問題提起のつもりで実は書かせていただいて、例えば MCH も MCHC もそうですけれども、これは測定項目ではないです。計算して出したもので、結局何のためにこんなものを出すかという、先生方は御存じだと思いますけれども、例えば貧血が起こったときのどんなタイプの貧血かを推定するための指標です。

ですから、あまり細かいことをこういうところで申し上げるのも恐縮ですけれども、血球数の測定誤差は 2% くらい含まれていいことになっています。2% くらいのはらつきがあっても構わない。そういうものを 2 つ計算して出した結果で 1% の有意差があったということを実を果たして毒性の指標としていいのだろうか。勿論大きく変わったときは、それはそれで出したらいいんですけれども、そういう意味で、1% の変化だったということを上げたということです。

同じようなことが生化学の AG 比でもありまして、アルブミンとグロブリンの比ということですが、あれはもっと複雑で、グロブリンは測っていませんので、トータルプロテインからアルブミンを引き算して、残りをグロブリンだとして計算します。そうすると AG 比も結構有意差が出るんです。そういう直接測ったものではないもので、勿論大きい変化があったときは別ですけれども、小さい 1% はあまり意味がないのではないかとことをしゃべらせていただきました。

○ 西川専門委員

今の御説明で MCHC の変化が AG 比と同じようなものであるということであれば、AG 比の有意な変動は一応毒性と取っていますので、そういう観点から、あえて削除せずにこのまま記載してはどうかと思いますが、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

ここは毒性担当の御専門であります三枝先生や吉田先生にも御意見を伺いたいと思います。吉田先生、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

このジノテフランは食品安全委員会ができたてのときくらいの、かなり昔の審議したものだとして記憶しています。そうなりますと今に比べて審議が十分でなかったところもありますので、今回のように報告書まで戻れるものについては、もし明らかにこれはその必要がないというならば、削除をすとか、より毒性がはっきりとわかるような評価書になるのであれば、若干手を入れることはいいのではないかとというのが私の意見です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。三枝先生はいかがお考えでしょうか。

○ 三枝専門委員

私は松本先生の御説明を伺って、特に掲載する必要はないのではないかと考えます。

○ 納屋座長

西川先生、必要があれば修正した方がいいという意見もございますし、西川先生がおっしゃるように MCH と MCHC の両方とも計算して出しているので、片方が誤差範囲であっても同じように出しておけばいいのではないかとという意見もしっかりありますけれども。

○ 西川専門委員

同じ論法ですと、AG 比の変動をこれからは評価しないということによろしいですか。

○ 納屋座長

AG 比の変動はこれまでどおり、評価を進めると思います。皆様方の意見を集約するのは非常に難しいと思いますが、林先生から救い舟が出そうなので、お願いいたします。

○ 林副座長

これは先ほど座長の方からもありましたように、一度評価のでき上がったものを今また見直しをしているという状況があるので、間違いでない限り、これは残しておいてもいいのかなど。しかし、今後新しい剤の評価をするときには今、松本先生がおっしゃったようなお考えを十分取り入れて、きちんとしたものにしていけばいいのではないかと考えます。

○ 納屋座長

林先生の御提案のように進めたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、MCHC の変化は非常に軽微ではあるかもしれないけれども、もう既にきちんと以前のところでこのような評価をされていらっしゃると思いますので、そこは尊重して残したいと思います。松本先生には渋々ではございませうが、御了解いただければと思います。

どうぞよろしく願いいたします。

○ 松本専門委員

私もその一つの問題の提起というか、考える材料にさせていただいたらいいのではないかとということで申し上げているところもあるので、それで結構です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。さて、もう一つの赤血球数の変動につきまして、削除すべきだという御指摘がございましたが、ここは中身の確認は終わりましたでしょうか。まだ進めていらっしゃるでしょうか。まだでしたらここは飛ばして、先に進みますけれども。

○ 佐藤課長補佐

先に進めてください。

○ 納屋座長

それでは、先に進みます。63ページを御覧ください。今回新たな試験として「(3) 2世代繁殖試験(ラット)③」が追加をされたという御紹介をいただきました。これは2002年にGLPにのっとりした試験でやられたということだそうです。私は今回、事前のコメントは差し上げておりません。投与量の公比が3でして、それまでの公比10と比べて、かなり丁寧な実験がなされてあります。用量も被験物質投与群が4用量に増えておりまして、用量相関性を見るためのきちんとした試験がなされております。それまでに行われたほかの2世代繁殖試験と比べて、毒性変化は全く同一である。無毒性量も特に変化はないということから、この試験については特にコメントは事前には差し上げておりませんでした。生殖のところにつきましては、それで先に進みたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

遺伝毒性試験に関しましては、新たに追加された試験はないようですが、林先生、何かコメントがありましたらお願いいたします。

○ 林副座長

特に追加のコメントはございません。

○ 納屋座長

それでは、69ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」の確認をしたいと思います。

5行目で小澤先生から修正があります。

○ 小澤専門委員

これは今、確認しましたので、OKです。

○ 納屋座長

34～35行にかけまして、吉田先生から修正をいただいておりますので、御説明をお願いいたします。

○ 吉田専門委員

34～35行目につきましては、現在の評価書のスタイルに合わせたということで、毒性の指標がわかるようにということなので、最後の表を御覧になっていただければわかるよう

に非常に毒性が低く、主な毒性は体重増加抑制が各種の各試験で認められているので、これがよいかと思って記載をただけです。

○ 林副座長

今の文章のところですけども「量」は消してありますが、「に」も要らないですね。

○ 吉田専門委員

「に」も要らないです。

○ 納屋座長

それでは、事務局は適切にここの修文をお願いいたします。ここの部分に関しまして、ほかにどなたか御意見はございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

私として御提案をさせていただきたいことが1つございます。今回は植物代謝に関するデータ並びに2世代繁殖試験が新たに追加されたので、そこについて審議もしているわけです。そのことで新たに資料が追加されて、そのことを評価したよということを食品健康影響評価のどこかに記載しておいた方がいいのではないかと個人的には思っております。そういったものをここに盛り込んだらいかがでしょうかということを提案させていただきたいと思いますが、御検討いただければと思います。いかがでしょうか。

○ 林副座長

全く異議のないところで、やり方としてはいろいろあると思いますけれども、付け加わったところだけアンダーラインを引くとか、別途この部分については新規データを評価したというワンパラグラフを付けるとか、どちらでもいいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。今おっしゃった後の方の別のパラグラフを付けて、新しい試験はこういうものを今回審議したのだと書いていただく方が事務局の手間としても非常に簡便でいいかと思えますし、もしそこで新しい試験について何か問題があれば、この中でまた詳しく書くでしょうから、書いていなければこれも評価したのだよということがわかるという形で追加をしていただくのが適切ではなかろうかと思えますが、そのように変更させていただいてもよろしゅうございますか。

○ 前田評価調整官

位置的にですけども、69ページの2～3行目の間くらいに、今回、発生毒性試験などが付け加わったので、その点について評価を行ったというのを記載するということによるでしょう。

○ 納屋座長

場所は特にこだわっておりませんので、どこかに入っていれば、それがわかればいいと思います。事務局の記載のしやすいやり方にお任せしたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

わかりました。

○ 納屋座長

それでは、ADIの確認をさせていただきますが、先ほどの60ページの確認ができておりましたら、もう一度ここに戻りたいと思います。

松本先生、よろしく申し上げます。

○ 松本専門委員

今、生データの平均とSDの入った表を全部見ましたけれども、RBCには何もマークは付いていなかったです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、60ページの表52の20,000 ppmの雄のRBCは削除するというので修正をいたします。よろしくお願ひいたします。

それでは、食品健康影響評価に戻ります。ADIの確認をさせていただきます。ADIにつきましては、イヌを用いた1年間の慢性毒性試験の無毒性量である22 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.22 mg/kg 体重/日をADIと設定するというので、これを農薬専門調査会幹事会の審議結果として、食品安全委員会に報告したいと思います。どうぞよろしくお願ひいたします。

○ 小泉委員長

今回の農薬について、ほとんど毒性影響がないように思えるのですが、その影響の問題として、体重増加抑制と書かれていますね。それは中身を見ますと摂餌量減少ということが理由になるのではないかと思います。そういった場合、摂餌量が減少していることが体重増加抑制につながっているのであれば、もし摂餌量はちゃんとありながら体重増加抑制であれば、それは毒性かもしれないのですが、摂餌量が減少して体重増加抑制という場合は、実際的にはそれは所見ではありますが、代謝のところはすごく丁寧に書かれていて、実際に我々がポイントとしたい毒性のことがほとんど書かれていないです。申し訳ないですが、もう少し丁寧に書いていただければありがたいです。

○ 納屋座長

小泉先生、どうもありがとうございます。とても貴重な御意見でございます。非常に高いところまでやっても体重しか下がらなかったということで、こういう記載になってしまったのですが、おっしゃるように餌を食べないから体重が下がっているというところが欠く毒性試験で書いてございますので、体重増加抑制並びに摂餌量の減少という形で書くのがよろしいかと思いますが、毒性の先生方はいかがででしょうか。吉田先生、どうでしょうか。

○ 吉田専門委員

ただ、イヌの90日とかイヌの1年等では、餌のことは書かれていなくて体重増加抑制ですから、げっ歯類は主に混餌でいたしますので、そういうことになるかもしれないですが、イヌも混餌ですけれども、イヌではLOAELに近いところから出てくるのは体重増加抑制だったりします。確かに今回は非常に毒性が悪くて、摂餌量が減少しているのもあるのですが、

今までは摂餌量を一つのインディケーターとして入れてきませんでしたので、これは毒性的にもう一回、それぞれの報告書まで戻って評価をしませんと、ぼこんと入れてしまっていていいのかなという気はいたします。この表だけでは何も判断ができません。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本専門委員

難しいところですが、私は座長が説明されたのでいいのではないかと、お聞きしていました。

○ 納屋座長

西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

摂餌量についての情報が乏しい試験もあるのですが、おおむね摂餌量の減少と連動しているような傾向が確かにあると思います。したがって、かなりの低毒性であるというニュアンスの文言を少し加えればいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。三枝先生はいかがお考えでしょうか。

○ 三枝専門委員

摂餌量は、まずいから食べないのか、毒だから食べないのかというのは難しいところで、皆さんがおっしゃったように、もし毒であると考えれば、体重増加抑制という方がよろしいのではないかと思います。ただ、まずいか毒かというところは評価しにくいので、先ほど先生方がおっしゃったように、毒性としては非常に低いという文言を入れればいいのではないかと考えます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

○ 吉田専門委員

毒性は低いかというのは、確かにニュアンスとしてはわかるのですが、毒性が低いとか強いというのは何をもって言うかというのを一回議論しておかないと本来はいけないものではないかと思います。たしか IPCS か何かでクライテリアが分かっていた毒性の A とか B とかがあると思いますけれども、今回はニュアンスとして、多分この幹事会の先生方も親委員の先生も理解して書かれるのでしようけれども、どこかで一度、別項目でしっかり定義しなければいけないのではないかと思います。これはコメントです。

○ 納屋座長

こういうときには林先生にお話を振るということになるかと思いますが、どうぞよろしく願いいたします。

○ 林副座長

書き方だろうとは思いますが、ここのところであれば、「ジノテフラン投与によ

る毒性学的所見はあまり認められなかったが、摂餌量の低下、体重抑制等が散見された」というくらいの書き方で何とかなるのではないかと思います。

○ 納屋座長

林先生におすがりするのが一番のようでございまして、今の林先生の御提案の文章を盛り込んでいただけるとよろしいのではないかと思います。

○ 佐藤課長補佐

わかりました。そのように修文をいたします。

○ 納屋座長

それでは、この剤につきましては、これでよろしゅうございますでしょうか。では、審議を終わらせていただきます。

それでは、次の剤の説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

では、資料 1 の 6 ページと資料 3 の農薬評価書（案）をお願いいたします。

まず論点整理ペーパーに基づきまして、概要を御説明いたします。実はこのイミダクロプリド（第 2 版）につきましては、前回の幹事会で一度御議論をいただきました。その後、資料を確認したところ、発達神経毒性試験が抄録にあったのですが、評価書の方には第 1 版から盛り込まれていなかったということがわかりまして、なぜ盛り込まれなかったという事情はわからなかったのですが、今の方針といたしましては、すべての試験を評価書の方に盛り込むということです。今回この発達神経毒性試験を盛り込んだ評価書を御用意いたしました。

資料 3 の評価書（案）の 34 ページの 26 行目以降に記載しております。ラットの発達神経毒性が 1 本でございまして、この試験につきましては、母動物では 750 ppm 投与群で妊娠期間中に摂餌量減少が認められた。繁殖に関する指標、FOB、体重などに検体投与の影響は認められなかったということです。児動物では 750 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制並びに移動運動能の低下が認められたということでした。

この試験につきましては、35 ページの 1 行目でございますように、無毒性量は 250 ppm という値が設定されております。これまでの既存の ADI に直接影響を与えるような試験とはなっておりません。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。以前から資料としてはあったのだけれども、農薬の評価書には含まれていなかったということで、今回は追加をいただいたという御説明でございます。3 用量のうちの最高用量 750 という用量で、親並びに子どもで体重増加抑制が見られて、その用量で子どもの運動能の低下があったということから、一般毒性学的な無毒性量並びに発達神経毒性に関する無毒性量は中間用量であるという申請者の見解が出ておりました。

体重増加抑制のあるところで運動能の低下があるということ発達神経毒性として見るかどうかということがポイントだと思います。申請者がそう思わなければ、更にいろいろな追加の試験をやってくるはずですが、何もやっていなくて、無毒性量は 250 ppm ですよとおっしゃっているのです、これ以上、評価をする側が突っ込んだ判断をすることはできません。したがって、発達神経毒性があるという御判断を申請者がなさっていると私は考えました。その上で追加の安全係数が要かどうかということは、総合的に食品健康影響評価のところでは皆様方にお考えいただければいいのではないかと思います。この部分に関しての追加の説明は以上でございます。

ほかに追加のデータはございませんので、食品健康影響評価の総合判断をしていただければと思います。御意見がありましたら、どうぞお願いいたします。

○ 西川専門委員

今の御説明でいいと思うのですが、35 ページの 1 行目「発達神経毒性の無毒性量は 250 ppm」ということは、発達神経毒性があるという前提で値を決めているように思いますので、この辺は修文をした方がいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

どのように修正をすればよろしゅうございますでしょうか。御提案をいただけると助かります。

○ 西川専門委員

そこまで考えていないので、皆さんで決めていただければと思います。

○ 赤池専門委員

その前の試験法等の結論ですと「本試験における無毒性量は」と書かれていますので、ここも同じ書き方にしたらよろしいのではないのでしょうか。

○ 納屋座長

それでは、この 1 行のところに関しましては、「発達神経毒性の」という言葉を「本試験における」と変えるということによろしゅうございますでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

そうすると 34 ページの 35 行目以降で、一般毒性の無毒性量が書いてございまして、35 ページの 1 行目から発達神経毒性の無毒性量と 2 つに分けて書いてありますけれども、これはまとめて書くということでしょうか。

○ 納屋座長

今、林先生から御提案がありました。読み上げます。34 ページの 36 行目「750 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた」。次に 37 行目の一番最後のところで「また、児動物では 750 ppm 投与群の雌雄で運動能及び移動運動能の低下が認められたので、本試験の」と続くということでございます。よろしゅうございますか。

○ 佐藤課長補佐

わかりました。そのように修文いたします。

○ 納屋座長

西川先生、今の形でよろしゅうございますか。

○ 西川専門委員

非常にいいと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、食品健康影響評価の御確認をいただきたいと思えます。発達神経毒性ありという判断です。追加の係数が必要かどうかという御判断をしていただければと思えます。ADI 設定の根拠として提案されておりますのが、2年間のラットの慢性毒性／発がん性併合試験の無毒性量の 5.7 mg/kg という数字がございます。発達神経毒性試験で得られた無毒性量が 250 ppm。これは mg/kg 換算になりますと 19.4 mg/kg という値です。この値はラットの2年間の試験の無毒性量の 3.4 倍くらいに相当します。

ですから、発達神経毒性を懸念して、更に追加の係数をかけるとすれば、1～10 のうちで大体 3 くらいが妥当なところということになれば、かけたとしても2年間の慢性毒性試験の 5.7 mg/kg 体重/日よりも高めになるという計算にはなりません。そういったことも踏まえた上で御判断をいただきたいのですが、いかがでしょうか。赤池先生、いかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

今の御説明のとおりで結構だと思います。実際に見られている発達毒性もいわゆる運動量の減少ということですが、組織学的には異常が見られなかったということですので、それほど重篤な異常とは思いませんので、3 倍くらいの確率で今のようになれば、特に ADI に関わるものではないと考えます。

○ 納屋座長

赤池先生、どうもありがとうございます。先ほどの発達神経毒性試験でも中間用量、低用量では子どもに対する影響は全く出ておりません。今おっしゃったように、最高用量の 750 ppm でも病理組織学的検査では全く変化が出ていないということがありますので、追加の安全係数をかけることは不要だろうと思えますが、それで御同意いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、ADI の確認をさせていただきます。イミダクロプリドの ADI に関しましては、ラットの2年間の慢性毒性／発がん性併合試験の無毒性量である 5.7 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.057 mg/kg 体重/日と設定するという事で、農薬専門調査会幹事会の審議結果として食品安全委員会に報告したいと思います。どうぞよろしく願いいたします。

○ 林副座長

今、議論をされた発達神経毒性に関する記載が現行評価のところにどこにもないので、

今回議論したということも踏まえて、一言書き加えた方がいいのではないかと思います。

○ 小泉委員長

私も同じことを言いたかったんです。今後、第何版と出てきたときに、ほとんどのものに追加資料が出てくると思います。そのことを検討したが追加の安全係数をかける必要はなかったとか、必ずそこに一言入れていただければありがたいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。先ほどの剤で私が提案しておきながら、ここではすっかり忘れておりました。自己矛盾を抱えております。申し訳ございません。

それでは、場所はとにかく事務局にお任せするとして、発達神経毒性試験のデータでADIに影響することがないという旨をどこかに入れていただくということにしたいと思いますが、それでよろしゅうございますでしょうか。

○ 前田評価調整官

御確認をよろしいでしょうか。こちらの剤は2版ものということでございますので、若干書きぶりが古いところが38ページの18～19行目でございます。今回の影響が体重増加量及び肝臓に認められたという形でございます。これは間違いではございませんので、このままの書きぶりでいいということでよろしいでしょうか。

○ 納屋座長

これまでは具体的に、肝臓の後に括弧を入れておりましたが、そこは今回はニューバージョンにしなくていいかというお尋ねです。ここに書き入れることができるのであれば、そちらの方が適切かと思いますが、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

一般毒性としてはあまり強い毒性はないので、今回これは表になっていないのですけれども、体重増加抑制と肝重量の増加程度になりますでしょうか。この評価書から拾えるものを探しますけれども。

○ 前田評価調整官

見られる所見としましては、33ページの「(3)2年間発がん性試験(マウス)」で、例えば18行目に体重増加抑制、小葉中心性の肝細胞肥大などの記載があると言えはるところでございますが、これが代表的かどうかということについては、また御議論をいただければと思います。

○ 吉田専門委員

肝細胞肥大は軽微と書いてあるので、これは記載しない方がいいと思います。「体重増加量」だけは「体重増加抑制」と直されたらいかがでしょうか。

○ 西川専門委員

ですから、特定の病変が試験を見渡して増加しているということでもないようですので、この「肝臓」は取って、「体重増加抑制等」にしたらどうですか。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。私も今、見ていて「肝臓」を取ってしまえと書いていたので、我が意を得たりでございます。ここは「主として」という言葉をまず外していただいて、「体重増加抑制が認められた。」として、肝臓は削除するという形で修文をしたいと思います。よろしく願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

わかりました。

○ 納屋座長

以上でこの剤の審議を終わります。

では、次の剤の説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

納屋座長、休憩の方はよろしいですか。このまま進めますか。

○ 納屋座長

お陰様で議事が円滑に進行しておりますので、ここで休憩を取りたいと思います。55分から再開をいたしますので、10分間休憩をさせていただきます。どうぞよろしくお願い致します。

(休 憩)

○ 納屋座長

それでは、お約束の時間になりましたので、また審議に入ります。クロルピリホスの説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、資料1の7ページに概要がございます。評価書の方は資料4になります。クロルピリホスの概要につきまして、論点整理ペーパーで簡単に概要を御説明申し上げます。

これは前回の幹事会で議題に上がっていたのですが、資料の不備がございましたので、若干時間をいただきまして、その部分を修正いたしまして、今日の議題になりました。今回は飼料に残留基準値を設定したいということで諮問が来ております。有機リン剤でございまして、殺虫剤ということです。追加された資料は畜産動物の体内運命試験と畜産動物の残留試験になります。

今回は第2版の審議になりますが、第1版を審議されたときには、コリンエステラーゼ活性阻害の判断基準がまだ明確ではなかった時期ということで、判断基準に基づきまして、評価書を整理した部分がございます。今回はその部分を中心に御審議いただければと思います。

それでは、資料4をお願いいたします。9ページの真ん中ほどに構造式がございます。有機リン剤ということでございます。

13ページの27行目「(5) ヤギ」、14ページの8行目「(6) ニワトリ」が追加になった動物体内運命試験の2種類でございます。既にラットの動物体内運命試験がございます

ので、その結果に合わないような結果はございませんでした。

19 ページの 12 行目「(2) 畜産物残留試験」が提出されております。この試験につきましては、結果を評価書の後ろの別紙 4 に一覧表の形で掲載されております。畜産物の残留で最高値はウシに 100 ppm で 30 日間強制経口投与をした試験の腎臓周囲脂肪における 4.2 $\mu\text{g/g}$ でした。ウシの乳牛、ブタの筋肉及び鶏卵では 0.3 $\mu\text{g/g}$ 未満であったという結果が得られております。

28 ページの 33 行目「(3) 2 年間慢性毒性試験 (ラット)」がございまして、ここの試験につきましては、29 ページの 1~6 行目にかけて、吉田先生から修文をいただいております。用量依存性のない変化云々という 5 行目を削除という意見でして、その 2 行上の「その後の検査時期に同様の変化は認められなかったことから」という文章を追加いただいております。

この試験につきましては、真ん中のボックスがございまして、事務局より注がございまして、雌の 0.1 mg/kg 体重/日投与群で赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が一過性で阻害されているものが 2 か所ございました。30 日と 365 日で 2 か所ほど、コリンエステラーゼ活性阻害が下がっておりますので、その部分について抄録を御覧になりつつ、御確認いただければと思います。

30 ページの一番上に、吉田先生より ADI に関するコメントをいただいております。

31 ページをお願いいたします。これはマウスの 18 か月間発がん性試験になりますが、31 ページの 9 行目に「(20%以上)」と明確に阻害率がわかるように記載してございます。

吉田先生よりボックスの中にございまして、高い用量群でのコメントがございまして、一番最後に事務局の方で注を書いてございまして、用量相関性があり、表 27 にあるとおり、50 ppm 以上では毒性所見と表の中に記載しております。

32 ページの 10 行目以降「(2) 発生毒性試験 (ラット) ①」がございまして、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害率がわかるように 20% 以上のものにはすべて「(20%以上)」という文言を追加してございます。

33 ページの 22 行目、27 行目のような修文をしてございます。

34 ページの 20 行目「(7) 発達神経毒性試験 (ラット)」がございまして、この試験につきましては、認められた毒性所見は 35 ページの表 29 にまとめてございます。前回までコリンエステラーゼ活性阻害についての判断基準がまだ明確ではなかったということで、改めて整理いたしましたところ、母動物の一番下の低用量の投与群 0.3 と書いてございますが、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が 20% 以上というものを追加してございます。これに基づきますと、この試験につきましては無毒性量は母動物で 0.3 mg/kg 体重/日未満と前回から変更を受けることになるかと思っております。

37 ページの「14. その他の試験」の「(1) 亜急性毒性追加試験 (イヌ)」が行われておりますけれども、11 行目に血漿コリンエステラーゼ活性阻害の記述がございまして、現在はこの血漿につきましては、コリンエステラーゼ活性阻害は毒性影響と見ておりませんので、

松本先生よりその部分に関するコメントをいただいております。

39 ページ「(5) イヌにおける AChE 活性阻害についての予備検討」でございます。19～20 行目と 31 行目につきまして、コリンエステラーゼ活性阻害の 20% 以上阻害が認められたことを詳しく記載しております。2 か所になります。

以上のことを踏まえまして、40 ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」の部分になります。14 行目から追加された動物体内運命試験などの試験に関する記述をここに数行書いてございます。

26～27 行目に主な毒性所見につきまして、前回書いてございませんでしたので、今回、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が主な毒性所見ということで記載してございます。

36 行目以降、この部分につきましては、前回、食品健康影響評価に書いてございませんでした。この部分はヒトのボランティアの試験がありまして、それは評価書の 38 ページの 15 行目以降「(3) ヒト志願者における投与試験<参考データ>」になります。これは男性だけで参加したボランティアの人数が少ないというような理由で、31 行目以降にございますような理由を用いまして、この試験を使わないということで、参考データ扱いしております。この部分を西川先生の方から食品健康影響評価部分に追加してはどうかということで、40 ページの 36 行目以降に追記してございます。

41 ページ。ADI につきましては、前回御議論をいただいて決まった 0.001 mg/kg 体重/日をそのまま記載してございます。

41 ページの 15 行目以降、各国の情報が記載されております。アメリカの方では血漿のコリンエステラーゼ活性阻害も影響としていることから、アメリカでは各種毒性試験における無毒性量の最小値は 0.03 mg/kg 体重/日ということで、安全係数 100 を用いまして、0.0003 mg/kg 体重/日を日本で言います ADI の値に設定しております。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、最初から確認をさせていただきます。まずは動物代謝のデータが追加をされておりますが、その部分に関しまして、小澤先生、何かコメントはありますでしょうか。

○ 小澤専門委員

網かけしていただいたヤギとニワトリですが、抄録とも照らし合わせましたが、特に問題はないです。

○ 納屋座長

ありがとうございます。植物代謝並びに環境中の運命試験につきましては、追加のデータはないようですので、よろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

結構です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。19 ページの畜産物の残留試験が新たに追加されておりますが、これもよろしゅうございますか。

○ 小澤専門委員

これも大丈夫です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

○ 村田委員

1 点確認です。先ほどの 13 ページの一番最後の 38 行の化合物が書いてありますけれども、S-エチルと書いてありますが、そういうものはあるのでしょうか。O-エチルではないのでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

今、基の資料を確認します。

○ 小澤専門委員

S-エチルはおかしいですね。これは O-エチルです。

○ 佐藤課長補佐

村田先生の御指摘のとおりで、S が間違いでした。O-エチルです。

○ 小澤専門委員

抄録 348 ページに書いてあります。どうもすみません。

○ 納屋座長

それでは、訂正をよろしく願いいたします。毒性試験の確認をさせていただきますが、28 ページまでは特に御意見をいただいている様子ではありませんけれども、ここまでのところで何か確認をすることが必要であれば、御指摘をいただければと思います。よろしゅうございますか。

それでは、28～29 ページにかけて「(3) 2 年間慢性毒性試験 (ラット)」以降の確認をさせていただきます。ここに関しまして、まずは吉田先生から修文をいただいておりますので、説明をしていただければと思います。

○ 吉田専門委員

29 ページです。ここをどう考えるかという 2 ポイントですが、抄録の 123 ページの表だと思います。投与 30 日と 365 日で、雌で下がっている 2 ポイントを前回の評価では毒性と取らなかったというところなのですけれども、このときはまだ先ほど事務局から説明があったように、何%ということを決めていなかった時期でもありますし、これを毒性とすべきかどうか。もし毒性としないならば、こういう書き方があるのではないかとということで書きましたけれども、これは是非、御専門の赤池先生のコメントを参考にしたいと思います。

○ 赤池専門委員

大変判断の難しいところで、しかもこれは ADI に関わりますので、私も宿題として見て

おりましたが、これは自信がないと言えないですけれども、結論としては、吉田先生の修文のとおりでよろしいのではないかと考えます。2点で確かにはっきりと20%以上の阻害が出ております。ただ、これは毒性として取らなくてもいいのではないかという判断は、その前後のポイントで全く影響が出ていないということ。あくまで参考になりますけれども、血漿の方でははっきりとした有意な変化は出ていないということもありますので、そういう点ではこの0.1 mg/kgというところですが、この剤自体が不可逆的なコリンエステラーゼ阻害薬であるということを考えますと、出たり出なかつたりということ自体は作用として少し考えづらいということもありますので、取らなくてもいいのではないかと私は判断しております。

ただ、いろいろと御意見はあるのかもしれませんが。この点については極端な言い方をしますと、コリンエステラーゼ阻害という意味ではなくて、いわゆる時系列をずっと追っていった場合に毒性を示唆するようなデータが出たり出なかつたりした場合に、それを全体として毒性として取るかどうかという、この委員会としての判断ということも恐らく入ってくるのかなと思います。

○ 西川専門委員

この一過性のコリンエステラーゼ活性阻害について、たまたまかもしれませんが、用量相関性があって、たしか以前には、ワンポイントであっても20%以上の活性阻害があれば毒性と取るという取決めがあったと思います。ですから、その辺は今後のことでもありますので、統一した考え方を持っておかないといけないと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。複数の観察ポイントで計測されていて、その中の2時点に変化が出ている。それが毒性であるのか、そうでないのかという非常に悩ましいお話で、皆さんが悩んでいらっしゃる。ラットの2年間の試験が2つ行われておりまして、1つではそういうふうなことが出ている。

もう一つの方では、その用量では変化が出ていない。非常に判断に苦しむ状況でございます。西川先生からは先ほどのお話が食品健康影響評価のところでも御指摘をいただいて、これがADI設定のポイントになりますので、ここは慎重な判断が必要かと思っております。活発な御議論をしていただければと思います。吉田先生、お願いいたします。

○ 吉田専門委員

それに直接立ち入るものではないのですが、手持ち資料として事務局から配付していただいた毒性のクロルピリホスによる無毒性量と最終毒性量の一覧という表は、有機リン系の毒性の特徴を非常によく表しているなと思って、感激して見ていました。種を超え、恐らくヒトも含めて、この0.1 mg/kg 体重/日前後が無毒性量になっていて、恐らく0.03~0.1 mg/kg 体重/日に無毒性量があって、0.3あるいは1になると確実にコリンエステラーゼ阻害ということでは影響が出てくるので、非常にきれいな表だなと思って拝見していたのですけれども、その中で考えていけばよろしいのでしょうか。

○ 赤池専門委員

ただ、やはりこの実験は実験で判断した方がよろしいのではないのでしょうか。最終的に更に ADI を決めるときに、どう判断するかは先生のおっしゃるとおりですけれども、少なくともこの実験そのもので、0.1 mg/kg 体重/日で 2 つのポイントで 20% 以上有意差を持って阻害活性が出ているということです。まずこれを毒性と評価するかどうかは、この実験の中から判断すべきだろうと思います。

○ 吉田専門委員

赤池先生にまた 1 つお伺いしたいのですけれども、先日、カーバメート系と有機リン系の違いということをお話しいただいたと思いますが、この 2 ポイントは確かにこのときは明らかに 40% あるいは 60% 近く抑制がかかっているのですが、その次のポイントではほとんどかかってこないということは、普通の有機リン系では見られないのでしょうか。

○ 赤池専門委員

普通は非常に考えづらい現象です。先ほど申し上げましたけれども、血漿の方ですね。これは勿論、血漿の場合にはブチルコリンエステラーゼも入りますので、必ずしも関連しないということはありませんけれども、ある程度の抑制が出る場合には、それぞれで出るという傾向があります。その血漿のデータと比べると、あまり一緒に変化、変動しているということは見られない。

あと、この剤はどうも脳に入りにくい剤のようで、脳のコリンエステラーゼに対する影響は比較的弱いですが、それにしても脳でも同じ 30 日と 365 日でとりわけ阻害が強く出ているというわけではないという傾向が出ていますので、そういった意味では、これ自体がここで有意差を持って減少しているということは確かだと思いますけれども、この実験の時系列として見た場合に、ここだけ出ているということで毒性と判断するという点については、私は非常に疑問を感じるというところです。ただ、西川先生がおっしゃるように、1 点でも出れば、とりあえず機械的に毒性と判断した方がいいという立場に立てば、当然、毒性と取るべきだろうと思います。これは今後の方針にも関わりますので、しっかりと議論をした方がいいと思います。

私のような判断をすると、これからぶれる可能性は当然出てきますけれども、先ほど申し上げましたように、これは一度阻害活性が出ますと基本的にはずっと維持される性質の薬剤ですので、そういった意味で出たり出なかったりというところは、勿論それはどの程度出ているのか、先ほど申し上げましたように、その周辺のデータがどうかということも判断しないといけないと思いますけれども、そういったことも含めて考えた場合には、毒性と取らない方がいいのかなと判断いたします。

○ 納屋座長

赤池先生、どうもありがとうございます。西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

御専門の立場からの御意見で、非常に説得力があると思います。その内容をよく吟味し

て、それを踏まえた評価であると思いますが、仮に別の専門委員の方が評価すれば変わり得るということもあることから、今回は赤池先生が御出席され、きちんとしたコメントもされていますので私は納得するのですけれども、だれが評価してもぶれない評価をすためには、ある一定の基準が必要であると思います。しかも「安全サイドに立つ」とは変な言い方ですけれども、そうであれば一過性であっても取ってしまうという考え方も成り立つような気がします。私はまだ考えがまとまっていませんので、御議論を継続していただければと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

私は門外漢なのでコメントする立場にないのですけれども、赤池先生に1点伺いたいのは、このデータを見ていますと非常にぶれがあります。+135%とか。この測定方法の信頼性というか、±20くらいは当たり前なのかどうかを教えてくださいたいです。

○ 赤池専門委員

現在では普通に実験をすれば、こんなにぶれることはないと思います。これは1971年ですから、今から40年くらい前の実験で、このころですと、このくらいぶれていた可能性はあると思います。そういう意味で極端なことを言いますと、実験全体を無視してもいいのかなと私は思います。

○ 納屋座長

赤池先生、どうもありがとうございます。今、御指摘の変動が見られたほうが1971年の試験、変動がなかったという報告は1998年の試験で、1998年の方は当然GLPで実験が行われているということもございます。そういったことを2つの試験を見ればという総合判断も可能かなということも視野に入れながら、ここでは議論を進めていただくのがよろしいのではないのでしょうか。それでもう一回、三枝先生に話をお戻しいたします。

○ 三枝専門委員

私個人としては、間歇的に出てくるのは信じがたいというか、もし出てくるのであれば、継続的に暴露は続いているわけで、出てくると考えたいと思いますので、こういう一過性の変化はあまり信頼できないのではないかと判断します。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

○ 赤池専門委員

そういう意味では、こういう書き方を評価書の中で書くことはいいのかどうかわかりませんが、この文章を参考で削るということは乱暴過ぎると思いますので、吉田先生の修文でありますけれども、29ページの波線の部分は生かすといまして、この実験自体が1971年という古いデータであるということ、ばらつきも大きいということから、このコリンエステラーゼに対する影響自体を参考にとどめることにしたというような形の判

断をここに書き込むということはいかがでしょうか。

○ 納屋座長

赤池先生、ありがとうございます。毒性の先生方で今の赤池先生の御提案に御同意いただけるのであれば、ここの試験はそのように評価をしたということを記載したいと思いますが、これは試験のここの部分にそのまま書いた方がわかりやすいのか。あるいは食品健康影響評価のところでもそういうふうにするか。どちらかの方法が取れると思いますが、これはとても大事なことだと思いますので、両方に書いておきましょうか。

それでは、ここはそのような形にして、こちらに試験は古いのでということも付け加えた上で、コリンエステラーゼ活性阻害は参考データにしようかというところですが、吉田先生から何かまだコメントがあるようです。

○ 吉田専門委員

確かにラットにつきましては、1998年にGLPで施行された試験がありますので評価は可能だと思いますが、イヌはみんな40年前のものばかりでして、更に1964年というのもございまして、オリンピックの年でございますけれども、それをどうするかということもあります。

○ 林副座長

要するに古いだけではなくて、今の場合はnon-GLPとGLPの試験が両方そろっているような場合には、GLP試験の方に重きを置いて評価をするということ。どうしてもそれがなくて、もう古い試験しかない場合は仕方ないので、それはそれなりに評価をするけれども、古いというようなことも加味した上で、最終的には総合的な評価をするというようにしておけば、いいのではないかと思います。

○ 納屋座長

吉田先生、今の林先生の御説明で御納得いただけますか。

○ 吉田専門委員

そうしましたら、今、赤池先生がおっしゃったように、こういうように考えたという考え方をきちんと評価書に記載しておけば、私はよろしいのではないと思います。

○ 納屋座長

それでは、皆様御納得いただいたようでそのようにしたいと思いますが、松本先生はこの件に関しまして、まだ一言も御発言をいただいておりますので、何か一言。

○ 松本専門委員

赤池先生がおっしゃったとおりだと私も思いながら聞いていたので、特にないですけれども、やはりこういう剤は血漿は評価しないとは言うものの、同じように動いているという点が全く同感だと思ったのと、用量を上げていくと阻害率がどんどん下がって、あるところでまさにプラトーになって、それが用量依存でプラトーになっていきます。そういうデータがたくさんあるので、そういう意味から今の御判断でよろしいのではないかと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、ラットの長期試験の1つにつきましては、このデータは参考扱いとして評価を進めたということをきちんと記載しておくというので進めたいと思います。イヌはいずれも古くて、同じように再現性があるので、そこはそれでそれなりに評価をしているということですが、ここはあえてそのことを記載しなくてもよろしゅうございますか。書かなければならないのであれば、食品健康影響評価の総合的なところの考察で、そういったことを記載するのがいいのかなと思います。

○ 赤池専門委員

結論はこのとおりで結構だろうと思いますが、西川先生が先ほどおっしゃっていた御指摘は非常に重要な点だと思います。やはり GLP にのっとって信頼すべきというと、これが全く信頼できないような言い方になりますけれども、信頼できるようなデータで提出されている場合には、こういった時系列の中でどこかでも有意差を持って 20% 以上という基準を満たした形で影響が出ている場合には影響と見るという、ある程度、機械的な判断をするということも確認しておいた方がよろしいように思います。

○ 納屋座長

赤池先生、どうもありがとうございます。林先生、どうぞ。

○ 林副座長

今の意見に追加してですけれども、今、赤池先生が先ほどから考察していただいているようなメカニズム的なところも非常に大事だと思いますので、ケース・バイ・ケースで考えていかないといけない。今回からは神経毒性に関するような剤を評価するときには、できるだけ赤池先生がおられるグループに回っていくというようなことになるとと思いますので、そういう意味では、それほどでこぼこした評価になることはないだろうと思います。

○ 納屋座長

林先生、どうもありがとうございます。以前からこういうふうな事例について、事務局でデータを蓄積してくださっていますね。こういう場合には、こういう判断基準で無毒性量を判断したというような事例を集積していただいておりますので、今回は非常にいい教訓になりますので、是非ともそういった形で背景データと言ったらいけませんが、蓄積として置いていただいて、今後の評価の折に過去にこういう事例がありましたという形で適宜紹介をしていただければ、今後そのケース・バイ・ケースで評価者が変わることによって、毒性かそうではないかと変わるということも、どんどん防いでいけるのではなかろうかと思っておりますので、是非ともよろしくお願ひしたいと思います。29 ページに関しましては、これでよろしゅうございますね。

30 ページの一番上のところに関しまして、とりあえず決着をしたと判断をさせていただきますが、よろしゅうございますでしょうか。

それでは、31 ページです。「(6) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)」の確認になりますが、吉田先生からコメントをいただいておりますので、事務局からも御回答いただい

るということですが、吉田先生、ここにつきましては御説明がありましたらお願いいたします。

○ 吉田専門委員

これは事務局に御回答をいただいていますので、特に変更はございません。

○ 西川専門委員

その修文についてですが、20%以上の活性阻害があったけれども、統計学的有意差はないので毒性とは取らなかったという判断ですが、いつもこの判断のクライテリアがよくわからないのです。つまり20%以上の活性阻害かつ統計学的有意差ありでないと毒性と取らないのかということですが、それでよろしかったでしょうか。

○ 林副座長

それは私が唯一、座長代理で座長をさせていただいたときに議論をした点です。20%という値を決めたときですけれども、そのときの議事録を見ますと、有意差があつて、かつ20%を超える変化と明記されていますので、これは両方、「かつ」で結ばれていると考えていただければと思います。

○ 西川専門委員

例えば統計学的検定がされていない場合はどうするのでしょうか。

○ 赤池専門委員

統計学的な検定がされていなければ、判断ができないのではないのでしょうか。

○ 西川専門委員

事実、20%のみで切って、それで評価していた剤が幾つかあったと思いますけれども、すべての試験に統計学的検定がされていたとは認識していませんが。

○ 赤池専門委員

私もそこまでの記憶はないですが、基本的には毒性所見として取る場合には、まず統計学的に有意差がある差であるということが前提であつて、その場合にコリンエステラーゼ活性を測定する場合に非常に現在は精度が高いですから、2~3%といった非常に軽微な変化でも有意差として出てしまう場合もある。そういった非常に軽度な変化の場合、20%でも実際にはそれほど生態影響は出ませんけれども、それは毒性学的な見地から安全を見込んで20%という基準にしております。

それ以下の場合には、ほとんど生体に対しては影響が出ないということで、毒性に取らないということにしています。基本的には20%というのは、あくまで統計学的に差があつたもので、更に毒性と取るかどうかという判断にしておりますから、統計学的に処理されていない場合には、20%という数字自体があまり意味を持たなくなるということです。

○ 西川専門委員

要するに検定がなされていなかったということに関連して、例えば動物数が少なければ検定能力が下がって有意差が出ない場合があります。そういうことについては、どのように判断したらよろしいでしょうか。

○ 赤池専門委員

ただ、コリンエステラーゼ活性を測定するような実験の場合に、普通5匹くらいは使っていると思いますので、そのくらいで普通の実験をされていれば、いわゆる実験誤差が非常に大きくなることによって、有意差が非常に出にくくなるということはないと思います。もっと極端に言えば、非常に下手な人が実験をした結果として、有意差がなくなってしまうということは絶対ないとは言えないですけれども、現在はGLPにのっとなって、きちんとしたところでされていますので、先生のおっしゃるような御懸念はあまりないかと思います。ただ、先ほどもそうですけれども、非常に古い実験の場合にそういった危惧はあるかもしれません。

○ 西川専門委員

わかりました。確認の意味でコメントをしたのですけれども、要するに20%以上の活性阻害で、かつ統計学的に有意なものを毒性と判断する。今後はそういう方針で間違いないということですね。ありがとうございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。今のところは非常に重要な点ですので、事例として記録して、これから全部の部会の先生方にもおわかりいただけるような形で記録を残していただければと思います。

西川先生が御懸念になったのは、イヌの試験は雌雄で各3~4匹でやっていて、それぞれ雄でどうだ、雌でどうだという検定をやっております。そうするとサンプル数が3例だったりする。そういったときの検出力はどうかというのが御懸念だったのだらうと思います。そういったことは我々も十分考えた上で評価を進めなければならないということは肝に銘じたいと思います。

それでは、長期の反復毒性試験に関しましては特にそれ以上はないようでしたら、先に進みたいと思います。生殖発生毒性試験に関しましても、赤血球のコリンエステラーゼ阻害率のことが問題になっておりまして、ここは赤池先生に御判断をいただくのがよかろうと判断して、私は特に事前のコメントは出しておりませんので、よろしくお願ひしたいと思います。

○ 赤池専門委員

生殖発生毒性試験の部分ですけれども、この修文のところでしょうか。

○ 納屋座長

例えば32ページの19~20行の間のボックスで事務局からコメント等が出ておりまして、そういったことに関しまして、本来ですと生殖ですから、私がお答えしなければならないのですが、事が事なだけにこれは御専門の赤池先生に御判断をいただくのがいいかと思いました。

○ 赤池専門委員

これは計算して20%以上という数値が出ているということですので、このとおりで結構

でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。文中では活性阻害のところで「(20%以上)」を今回追記していただいたということですが、これもそれでよろしゅうございますでしょうか。

○ 赤池専門委員

このとおりで結構です。

○ 納屋座長

生殖試験は発達神経毒性試験で少し議論をしなければならないかと思います。用量が0、0.3、1.0、5.0 mg/kg 体重という用量で行われておりまして、35 ページの表 29 で、母動物で最低用量から赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害があったということになりまして、これは母動物に対する無毒性量が求まっていないということが問題になっております。これは恐らく ADI 設定のところの議論になろうかと思います。

ここでは事務局からコメントが出ておりまして、事務局はこれは ADI には影響しないと御判断をされているということよろしいですか。

○ 佐藤課長補佐

事務局の注の②ですが、前半部分は第 1 版の御議論を書いております。後段部分で最後に「ADI には影響しないと思われませんが」というのは、各種毒性試験を横に並べて見た場合に、この試験では確かに NOAEL は取れていないのですが、ほかのラットの試験で NOAEL が取れているものがありますのでということ踏まえての注になります。

○ 納屋座長

それでは、35 ページのボックスの中の①について、確認をすればいいということですね。ここでは中間用量 1 mg/kg 体重/日の所見は 10% 阻害だから、削除していいですかというお尋ねということよろしゅうございますね。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 納屋座長

ここもすべて赤池先生に話を振ってしまいたいと思います。

○ 赤池専門委員

脳も含めて 20% を基準とすると。これは勿論、絶対にそれを動かしてはいけないとか、そういう意味ではないですけども、特段の理由がなければ一応 20% で考えることにしておりますので、事務局の御判断のとおり、ここは取らないということ結構でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。今の事務局からのお尋ねの①については、ここは削除するというにいたします。②については特にここでは考えずに、先に進めばいいということですね。先ほども手持ち資料で見せていただいたところで、0.1 で無毒性量がほかのラットの試験で取れているという説明と併せて判断をすればいいということかと思ひます

が、それはそういうことでここにお書きいただいたということですね。

○ 佐藤課長補佐

はい。あと前回と変わっていますが、母動物の方で NOAEL が取れていないということで、文章の方が 35 ページの 2 行目の真ん中辺りに「未満」という言葉を入れてありますので、その部分に変更になるということもお願いいたします。

○ 納屋座長

これは未満になりますということですが、御同意いただけますでしょうか。では、そのようにいたします。

36 ページの 1 行目の吉田先生のコメントがございしますが、この吉田先生のコメントを受けて、表 29 を修正したということのようです。吉田先生、これはこれでよろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 納屋座長

ここも済みということですが。次のページの遺伝毒性に関しまして、林先生から何かコメントはございますでしょうか。

○ 林副座長

これには遺伝毒性はないという結論で問題ないと思います。

○ 納屋座長

その他の試験のところでは、松本先生からコメントがございしますので、何か補足の説明がありましたらお願いいたします。

○ 松本専門委員

今もうかなりの議論があったので特段の意見はございませんけれども、事務局から残した方がいでしょうかという問いかけに対して、若干データとしては使いにくい部分があるし古いので、あえて残す必要はないのではないのでしょうかと申し上げましたけれども、せっかくデータがあるので、そのままでもいいかなと思いました。

○ 納屋座長

それでは、ここの血漿の活性については、毒性影響とは考えなかったとしていますが、このままの文章で残してよろしいでしょうか。それとも、これは毒性所見の指標とは考えなかったとするのでしょうか。

○ 松本専門委員

血漿の減少が認められたが毒性としなかったというのはそれでいいんですけども、私が見た資料では ppm しか書いていなかったのが、mg/kg はどこから出てきたのかということだけ確認させていただきたいです。原文にあればいいんですけども、抄録には 2 ppm という濃度しか書いていなかったものですから。

○ 納屋座長

多分オリジナルの資料から出されたのか、あるいは別に計算をされたのであれば、その根拠をお示しいただく必要があると思います。事務局の方でおわかりになりますでしょうか。

○ 西川専門委員

この試験は「その他の試験」であり、しかも血漿のコリンエステラーゼ活性しか測っていないということで、本来は評価に値しない試験だと思いますので、削除できるものなら削除した方がすっきりすると思います。

○ 納屋座長

削除の方がふさわしいという御意見ですが、先生方に御同意いただけるのであれば、参考データにもしないで、ここは全部削除するというにしたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

では、ここの部分を削除ということでお願いいたします。

38 ページのヒトのデータは参考データとしてあって、参考データにした理由は食品健康影響評価のところにも書いてありますので、ここについては特に議論をしなくてもよろしゅうございますか。

では、39 ページの (5) に予備検討がございますけれども、ここで修文がございます。ここに関しまして、御意見がございましたらお願いいたします。なければ、ここの提案のとおり修文ということになりますけれども。では、そのようにいたします。

ここまでのところで更に何かコメントがないようでしたら、食品健康影響評価に入りたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○ 村田委員

1 つ質問ですけれども、先ほど 32 ページの 14 行目に活性阻害の 20% 云々がありましたけれども、ここに統計的に有意でないということは書き入れなくてもよろしいのでしょうか。これは有意でないというお話だと私は理解していたのですけれども。

○ 納屋座長

事務局に確認をいたします。農薬抄録の方で 20% 以上で、今回手直しをしていただいています。その際にコリンエステラーゼ活性が 20% 以上で下がっていて、なおかつすべて統計的に有意であったという前提で話を進めていますが、それはそこで構いませんね。

○ 佐藤課長補佐

そのようになります。

○ 村田委員

わかりました。

○ 納屋座長

それでは、40 ページ以降の食品健康影響評価の内容の確認をしたいと思います。

まずは 14 行目以降に下線で書いてございます動物代謝等のデータに関しまして、小澤先生、これはいかがでしょうか。

○ 小澤専門委員

ここは先ほどの代謝物の名前は書いていないようですし、大丈夫です。

○ 納屋座長

26～27 行目にかけてアンダーラインで記載してあるところに関しましては、この際でもよろしゅうございますか。赤池先生、いかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

この記載で結構です。

○ 納屋座長

それでは、36 行以降のアンダーラインの確認にまいります。サルは参考データとしたということ。サルもヒトも ADI 設定根拠に含めないという記載がございます。ここは 42 ページに西川先生からコメントがありましたので、そのコメントを受けて、なぜ根拠に含めないかということを追加記載したということになっております。西川先生、ここの表現でよろしゅうございますでしょうか。

○ 西川専門委員

結構だと思いますが、もう少し短くてもいいのかなと思います。これでよければ構わないのですけれども。

○ 吉田専門委員

この 38 行目ですけれども、ヒトでは脳中のコリンエステラーゼ活性が測れないというのは当たり前ですから、これを記載すべきかどうか。ひょっとしたら今後のケースにおいては、ヒトで判断するということはあるかもしれないので、これが一つの根拠になるわけではありませんから、私はこれは削除の方がよろしいかと思いますが、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

赤池先生、いかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

今の御指摘のとおりだと思います。

○ 納屋座長

それでは、今の①は削除。②以降は残すということでよろしゅうございますか。御異存ないようですので、②と③を残すということで修正をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

そうしますと、38 ページのヒトの試験の本体の方になりますけれども、31 行目から①、②、③と書いてありまして、この①も削除ということでしょうか。

○ 納屋座長

ここも同様に削除ということでお願いいたします。ここまではよろしゅうございますで

しょうか。

そうしますと、ADIに関する議論になろうかと思いますが、先ほどの発達神経毒性試験で母動物の無毒性量が求まらなかったということがありまして、それがどういう扱いになるかという御判断だと思いますが、ほかの試験の無毒性量を41ページに書いてございます。ラットの慢性毒性／発がん性試験、マウスの発生毒性試験、イヌの慢性毒性試験で得られた無毒性量が0.1 mg/kg体重ということですので、先ほどの0.3よりも下のあるということの確認でいいのか。追加の係数が必要なのかという議論になろうかと思いますが、林先生、いかがでしょうか。

○ 林副座長

これは先ほど吉田先生からもありましたように、今回の場合、事務局の方でまとめたいただいたテーブルを見ますと、種も超えて大体のものが0.1というところに収まっているようです。確かに0.3ということでLOELになってはしまうものもありますが、少なくとも0.1に近いところにあるのではないかと考えますと、この案どおりでもいいのかなと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。発達神経毒性試験で無毒性量が得られていないということをごここに記載する必要はありますでしょうか。

○ 西川専門委員

やはり現行の評価書ではそういうことを書いていますので、一つの試験で0.3 mg/kg体重/日未満があったけれども、他のラットの試験ではより低い0.1 mg/kg体重/日の無毒性量がえられているので、みたいなことは書いた方がいいと思います。

○ 納屋座長

それでは、今、西川先生の御提案の修文をここに追加していただきますようお願いいたします。

それでは、ADIの確認に入りますが、よろしゅうございますか。ADI設定の根拠となる試験はここに書いてあります3個の試験。先ほど申しましたように、ラットの2年間の慢性毒性／発がん性試験、マウスの発生毒性試験、イヌの1年間の慢性毒性試験で得られた0.1 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した値である0.001 mg/kg体重/日をADIとするということで、この幹事会の結論にしたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。

○ 高橋評価専門官

先生、すみません。1点御確認ですが、43ページの表31です。先ほどコリンエステラーゼ活性阻害の値を参考とするとした2年間慢性毒性試験の表の書き方ですけれども、数値

を一部参考にしたという事例が今までございませんでしたので、ここの書きぶりだけ御議論いただければと思います。

今は無毒性量として 0.1 mg/kg 体重/日が取れた形になっていて、その LOAEL 所見として赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害 20%のラットの試験の 5 番目ですが、そういう形で記載しているのですけれども、先ほど数値のばらつきがあるから参考にしたと。試験そのものを参考にすれば、ここから外してしまえるのですけれども。

○ 納屋座長

先ほどは古い方のラットの試験のコリンエステラーゼの値は参考にしたということになっていますので、表 31 の備考の欄にこれを盛り込むかどうかという判断だと思います。ここはなくてもいいのかなという御提案だと思います。赤池先生、いかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

参考にしたということを備考欄に書いたらいかがでしょうか。

○ 納屋座長

とてもいい御提案だと思いますので、備考にスターマークか何かを付けて、脚注にその説明をしていただくということで処理が済むのかなと思います。

○ 吉田専門委員

1 つ確認させてください。コリンエステラーゼの検査項目については参考けれども、そのほかの体重とか臓器重量は評価に使用するということですね。

○ 納屋座長

そうです。今、吉田先生が御確認いただいた内容で間違いございません。ほかのデータはきちんと評価をしているということでございます。

それでは、先ほどの ADI に関しましては決定どおりということで、親委員会に報告したいと思います。どうもありがとうございます。

○ 佐藤課長補佐

すみません。もう一点だけですが、37 ページのイヌの試験は血漿しか測っていないので取るという試験が一個ありましたけれども、評価書の最初の方にこの試験は抄録に載っていますが、評価に用いなかったというワンパラグラフを入れたいと思いますけれども。

○ 納屋座長

40 ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」に、この試験は評価に用いなかったということを加えるということですね。

○ 佐藤課長補佐

どこかに加えたいと思います。

○ 納屋座長

先生方、それでよろしゅうございますでしょうか。ただ、この評価書の中にないので、わざわざ言わなければいけないのかという気はします。

○ 佐藤課長補佐

ただ、抄録には載っていますので、抄録にあるのに何で評価書に載っていないのかという理由をどこかに書いておけば。

○ 納屋座長

次のパブリックコメント等が出てくるときにここに書いておかないと、また説明しなければいけないという背景があるようです。ですから、書いていただいた方が混乱が少なくていいのかなと思いますので、そのようにさせていただければと思います。

○ 吉田専門委員

それは総合評価のところに書くべきなのか。それとも最初のところに第2版まではこれがあったが、それはデータ不足のために削除したというようなことを書いてもよろしいのではないでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

安全性に係る試験の概要のところでしょうか。

○ 納屋座長

今おっしゃったのは10ページの「Ⅱ. 安全性に係る試験の概要」という項目があって、このところに今のことを記載すると。ここでよろしいですか。

○ 吉田専門委員

ここかどこか適切なところに。

○ 納屋座長

食品健康影響評価のところにわざわざ入れるまでもないということですね。では、そのようにお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

わかりました。

○ 納屋座長

この剤につきまして、ほかに確認をすることはございませんか。

○ 廣瀬委員

特にこの剤でということではないですけれども、コリンエステラーゼの阻害剤の20%のことですが、決めていった初期のころには、20%阻害されていれば当然有意差があるだろうということで、有意差のことはあまり気にしないで20%で切っていたように思います。最近、これはいいことですが、有意差があつて、かつ20%以上の阻害ということになってきたのですが、これはいつごろからこういうようなことになってきたのか。私は覚えがないのですけれども、その経過はわかりますでしょうか。

○ 林副座長

実際にそのことが記載されている議事録は平成19年2月7日の総合評価第一部会の第8回の議事録に載っておりますので、それ以降ということになるかと思えます。

○ 廣瀬委員

わかりました。有意差があることを前提にということですね。ですから、有意差があつ

て、かつ 20%以上ということによろしいですね。

○ 林副座長

まず脳を見て、脳と赤血球、血漿はその場合は見ないということで 20%で、かつ有意差があるという条件です。

○ 廣瀬委員

わかりました。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。この剤につきましては、これで終わりにしたいと思えます。今後の進め方につきまして、事務局から説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、修正すべきところは修正いたしまして、先生方にまたメールで御確認をお願いいたします。その後、食品安全委員会に報告することになると思えます。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、議事「(3) その他」に進みたいと思えます。

「1) 農薬評価書の記載について (ピメトロジン)」です。6月の幹事会で国民からの御意見募集に対する回答案を御審議いただきました。その後、吉田専門委員から国民から御意見があった試験成績について書きぶりを変更した方がいいのではないかと御意見がありまして、幹事会のメンバー間でメールで議論いたしました。吉田先生が修正箇所を御用意くださいましたので、修正箇所についての説明をお願いいたします。

○ 吉田専門委員

資料 5 を御覧ください。前回からの宿題でした。6 ページからになりますけれども、前回のものと 1 回評価をして、その無毒性量等を記載して、その後にもう一度再評価をしたということになると、2 つ NOAEL があるような印象を受けましたので、その経緯も含めて書くことにいたしました。アンダーラインにしてある 2 パラグラフ辺りからです。結局、100 ppm の雌で変異肝細胞巢の発生頻度が軽度ながら増加し、これが傾向検定にて有意な増加を示したため、定量解析により詳細な解析を含む再評価を実施したと。「てにをは」がおかしいところは御修正ください。

まず最初の結果が 21 に記載されているのですけれども、再評価の最初の結果が 21 で、22 で更にどうも変異肝細胞巢が増えてそうだとしたことあったのですけれども、これは傾向検定だっただけ、更に詳細な再評価をこの 21 の試験について行ったという結果が 23 です。

そういたしますと、これは全個体について見たところ、実を申しますと 100 ppm の雌で本来あった肝細胞巢の 14 が 13 になっておりまして、これが非常に微妙なところですが、これ自体で傾向検定が付かなくなってしまうんです。それについては抄録に書かれておりまして、14 あったはずだけれども、再鏡検したらば、それは 14 ではなくて、

その個体にはどうも変異間細胞巢と見られる組織所見はなかった。

この辺で堅牢性を疑ってしまうところがあるのですけれども、それを信用するとすると、もともとこれが有意差がなければ、この時点で評価はしなくていいということになるのですが、これが増えたならまだいいのですけれども、減ったということで、あれと思うところもあるので、その後の詳細な解析をされていますので、それをすべて記載していただきました。

そういたしますと、例えば対面積当たりとか、マルチプリシティーとか、そういうところもすべて評価したところ、どうもこの100には対照群と比較して、100の雌では有意差がないということに記載して、したがって、この再評価の結果が妥当であり、これは100の雌の増えた肝細胞変異巢は投与の影響ではなくて、何らかの偶発的なものではないかというような流れで書き込んだつもりです。もし文章の流れが不足があれば、訂正したいと思います。したがって、結論につきましては6ページの真ん中辺りで「本試験において」というところが再評価も含めた結論として書かせていただきました。

説明が長くなりましたが、以上です。

○ 納屋座長

吉田先生、どうもありがとうございました。いかがでしょうか。随分と完結にきれいに書いていただいたと思いますが、御審議いただいて、もしこれでよければ、このように変更をしたいと思っておりますけれども、よろしゅうございますでしょうか。

○ 西川専門委員

内容的にはいいと思います。

○ 納屋座長

三枝先生や松本先生もそれで御同意いただけるのであれば、このように修正をしたいと思いますが、よろしゅうございますね。では、そのようにさせていただきます。どうもありがとうございます。この剤の説明につきましては、以上で終わります。

次は何かありますか。

○ 佐藤課長補佐

資料6をお願いいたします。農薬評価書の最後の方に、各種毒性試験の無毒性量、最終毒性量のとりまとめの表がございます。その部分で海外の評価機関の評価書のものと農薬抄録を同列に載せておくのはいかがなものかという御意見がございまして、事務局の方で様式の工夫をした案を御用意いたしました。

資料6の最初のページです。場合分けをしております。(1)の方が海外のリスク評価機関の評価書と農薬抄録がある場合の評価のときの書き方です。その場合には、海外の評価機関の評価書しかない試験もございますし、逆に抄録だけにしかない試験もございます。抄録の方はあくまでも参考扱いにしたということで、めくっていただきまして、横表がございました。農薬抄録を参考資料といたしまして、一番右側に寄せまして、二重線で区別した様式の案を用意しております。

1枚目に戻っていただきまして、(2)に新規剤の評価のことを書いてございます。新規剤のときは農薬抄録だけではなくて報告書も入手いたしまして、報告書を基に審議しております。その場合の評価書の無毒性量、最小毒性量のとりまとめ表につきましては、農薬専門調査会、食品安全委員会の判断しか載っていませんので、農薬抄録という言葉が出てきませんので、それは今までどおりとしたいと思います。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。農薬抄録をどのように取り扱うかということで、委員の間でいろいろな考え方があろうかと思っておりますので、まずこういうふうにした方がいいと最初から御提案をいただいていた吉田先生につきましては、特に御異存はございませんか。

○ 吉田専門委員

新規剤については同じですけれども、確かにポジリスは難しいところがありますが、いかがでしょうか。最終的には要らないのではないかというのが私の考えです。

○ 納屋座長

ありがとうございます。一方で、農薬抄録といえども安評の時代からずっと見てきていて、それなりに我々もオーソライズしてきたではないかという意見が林先生から出ておりますので、その辺りのところの林先生の御意見をお聞かせいただければと思います。

○ 林副座長

もし私の理解が間違っていたらおっしゃっていただきたいのですが、今、吉田先生が議論をしておられるのはポジリス等で、古い剤の話だと思います。そのときには安評（残留農薬安全性評価委員会）で審議していたわけですが、議事録が残っているのですが、それは恐らくここに載せられるようなものではないと思います。そのときに農薬抄録に対してかなり修正要求を出していたと思うので、それなりに評価者の意見も入ったような形になっているのではないかと考えています。

そうすると今の事務局案のように、参考資料というような形ではいいと思いますけれども、載っていても不思議ではないと思いますし、それも一つの参考情報としては使えるのではないかと考えております。

○ 納屋座長

この件に関しましては、西川先生からも御意見をいただいておりますので、何かお願いできますか。

○ 西川専門委員

食品安全委員会の評価書なので当然、農薬抄録の内容を同列に記載することはまずいいと思います。また、参考資料としてどれだけの意味があるか、それがよくわかりません。別になくても全く構わないような気がしますけれども、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ほかの先生方、いかがでしょうか。上路先生、何か。

○ 上路専門委員

よく理解できないところがあるかもしれませんが、今まで過去にいろいろな形で評価をされてきたというのは、それなりのデータに対する信頼性は、そういうものを基に ADI を決定されてきた経緯があるのではないかと思います。ということは、農薬の抄録を信用できないと言われると、確かにそういうところもあるかもしれませんが、それはそれを基にした検討があって、ADI 決定をしたら自分たちが食品安全委員会での ADI 決定し、何をもって評価したのかと言われてしまいそうな気がします。その評価の基がいい加減だったのかなと言われてたりもするのかなと思いました。

林先生からの御意見もありましたけれども、それは評価の基材料としては使ったということは事実でして、そういう意味からすれば、参考資料として、そういう抄録のデータを載せておいていただくのも、私はそれに意味があるのではないかと判断します。

○ 西川専門委員

農薬抄録の内容と食品安全委員会での評価は同じケースが多いです。つまり農薬抄録に基づいて、それをよりリファインした形で食品安全委員会の評価書ができているわけですから、その基となったデータはあえて載せる必要があるかどうかということです。そこで問題になるのは、どこが違うかは非常に目に付きます。それを強調したいのかなと逆に思ってしまうのですけれども、どうでしょうか。

○ 林副座長

本当に全く同じだったら載せる必要はないと思うのですけれども、今ここではほかの評価書も見て、食品安全委員会の意見としてまとめているのが、食品安全委員会というコラムですね。それと農薬抄録が全く同じである必要はない。かと言って、日本から出てきている情報としては、こういうふうなものがあるというのは別に載っていてもおかしくないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

私はこの参照資料のところに農薬抄録を多分レファレンスの中に入ってきていると思いますので、それで十分なのではないかと思います。それぞれの数値が提示されている必要はないのではないかと思います。質の違うものなので、いいのではないかとというのが私の意見です。

○ 納屋座長

今日は結論が出ないようですので、継続審議にしましょうか。着地点が見つかるかどうか。

○ 西川専門委員

せっかくですから、この件に関して、御意見をいただいている方の意見を聞くのもいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

どうしても今日は 30 分に止めたいので、30 分に全部終われば続けますが、よろしゅう

ございますか。松本先生の方から御意見をお願いいたします。

○ 松本専門委員

はっきり言って私にはよくわかりませんが、インターネットを調べますと、評価の済んだ農薬抄録とか評価書とかこういうものが一部オープンになっていますね。ということは、これの取扱いは食品安全委員会の事務的に取り扱うとすると、すごく難しいのかなという気がしています。難しいというのは、これを載せるとか載せないという判断が難しいのではないかと、外野的に見ていました。中身をどうこうという意見ではございません。

○ 納屋座長

三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

一番最初にこの安全性に係る試験の概要で、すべてのところで書かれているんですけども、農薬抄録とか豪州の資料を参照にしたと書いてあります。そういう意味では、農薬抄録は参考にした一つであると思いますが、今、松本先生がおっしゃられたように、豪州とかEPAの資料は公開されているわけです。農薬抄録は公開されていないことが多いので、参考としたという意味では農薬抄録は参考ですけども、オープンな見解としてはJMPRやEPAや食品安全委員会で取扱いが違うのではないかと思います。ですから、そういう意味では、農薬抄録は参考にしたけれども、並列するものではないような気がします。

○ 納屋座長

赤池先生、いかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

私はむしろこの表がどれだけ見やすいか、どれだけ情報が入っているかという観点で考えてみたんですけども、その場合に参考資料として農薬抄録があるということは、少なくとも全体のデータを見にくくすることにはならないのではないかと思います。逆に情報はその場合になるべくあった方がいいという考え方に立てば、少なくとも除く必要はないのではないかと思います。

○ 納屋座長

小澤先生はいかがでしょうか。

○ 小澤専門委員

各論的にその剤と状況も考えないと、取扱いが難しいのではないかと気がしています。確かに今ここに出していただいた資料を見ますと、これと公開されている議事録などを見れば、かなり議論の後をトレースすることができるので、非常に参考になるとは思いますけれども、すべての剤で一般論で割り切って大丈夫なのかなど。一部公開されていない部分とそうでない部分があるので、個々の剤について慎重に考えるべきなのではないかと私は思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。やはり今日は結論が出ないような気がしますので、継続審議にさせていただきます。

ほかに何かまだありましたらお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

一番最後の資料 7 の 1 枚紙です。前回の幹事会以降、食品安全委員会で審議が行なわれた剤をまとめたものです。

1 番目の 2 剤につきましては、国民からの御意見・情報の募集中です。

2 番目はすべて終わりました、リスク管理機関へ通知したものが 5 剤ございます。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。以上、説明がありましたけれども、何か御意見、御質問はございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、ほかに何かありましたら。

○ 佐藤課長補佐

今後の会議の開催予定です。幹事会の予定ですが、次回は 9 月 1 日を予定しております。各評価部会につきましては、9 月 3 日が評価第二部会、9 月 8 日が評価第三部会、9 月 14 日が評価第四部会、9 月 21 日が評価第一部会がそれぞれ予定されております。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。これで本日の議事はすべて終了いたしました。その他はございませんでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

すみません。言い忘れましたが、今日の午後、評価第二部会が予定されております。

○ 納屋座長

小澤先生、どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、以上をもちまして、第 65 回「農薬専門調査会幹事会」を閉会いたします。どうもありがとうございました。