

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

幹 事 会 第 72 回 議 事 録

1. 日時 平成 23 年 5 月 13 日（金） 14：00～16：33

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（ジカンバ、ジフェノコナゾール、シプロジニル、ファモキサドン）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（アルジカルブ及びシクラニド）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) 農薬（オキシリニック酸、スピロメシフェン、ピリダリル、メタアルデヒド、メタラキシル及びメフェノキサム）の食品健康影響評価について
- (4) その他
 - ・平成 22 年度食品安全確保総合調査（ヒトの発達障害と農薬に関する情報収集調査）※に係る報告について

※本件調査報告書全文は <http://www.fsc.go.jp/fsciis/survey/show/cho20110050001> に掲載。

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、三枝専門委員、西川専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員

（事務局）

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、高橋評価専門官、工藤係長、藤井係長

5. 配布資料

- 資料 1 論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制（平成 22 年 6 月農薬専門調査会決定）
- 資料 2－1 アルジ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
- 資料 2－2 アルジカルブ農薬評価書（案）

- 資料 3-1 シクラニリド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
- 資料 3-2 シクラニリド農薬評価書（案）
- 資料 4 スピロメシフェン農薬評価書（案）
- 資料 5 ピリダリル農薬評価書（案）
- 資料 6 オキシリニック酸農薬評価書（案）
- 資料 7 メタアルデヒド農薬評価書（案）
- 資料 8 メタラキシル及びメフェノキサム農薬評価書（案）
- 資料 9 食品安全委員会での審議等の状況
- 資料 10 「ヒトの発達障害と農薬に関する情報収集調査」に係る報告資料

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第 72 回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。先生方におかれましては、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、農薬専門調査会幹事会に所属していただいております専門委員 8 名の先生方の御出席と伺っておりますが、西川先生と小澤先生が若干遅れていらっしゃるようでございます。

また、食品安全委員会からは現在 4 名の先生方が御出席でございます。

それでは、以後の進行は納屋先生にお願いしたいと思っておりますが、会議に先立ちましてあらかじめアナウンスをさせていただきます。

政府全体の方針で、5 月 1 日から軽装励行となっております。この会議室は、今日は外の気温も高うございますので若干蒸し暑かったりするかと思いますが、私も今、上着を着ておりますが、この後、失礼させていただきますので、先生方も趣旨を御理解いただきますようお願いいたします。

それでは納屋先生、よろしく願いいたします。

○ 納屋座長

それでは、本日の議事に入ります。

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。

親委員の先生方におかれましては、アドバイスを賜りますように、どうぞよろしくお願いいたします。

最初に、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

お手元の資料確認をお願いいたします。

議事次第、それから本日の座席表、農薬専門調査会専門委員の名簿の他に、資料 1 と

いたしまして「論点整理ペーパー及び農薬専門調査会の体制」、資料 2-1 としまして「アルジ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 枚紙の薄いものでございます。資料 2-2 といたしまして「アルジカルブ農薬評価書（案）」、資料 3-1 といたしまして「シクラニリド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」、資料 3-2 といたしまして「シクラニリド農薬評価書（案）」、資料 4 以降、農薬の評価書（案）が続きますので、剤名のみで省略させていただきますが、資料 4 はスピロメシフェン第 3 版、資料 5、ピリダリルの第 5 版、資料 6、オキシソリニック酸の第 2 版、資料 7、メタアルデヒドの第 3 版、資料 8、メタラキシル及びメフェノキサムの第 2 版、ここまでの農薬評価書（案）でございます。それから、資料 9 といたしまして「食品安全委員会での審議等の状況」という 1 枚紙でございます。それから、資料 10 はパワーポイントの刷り出しのもので、「ヒトの発達障害と農薬に関する情報収集調査」に係る報告資料、本日上映していただきますパワーポイントを写したものです。

それ以外に先生方のお手元には、机上配布資料 1 として「ヒト男女有志におけるアルジカルブの安全性試験に関する報告書」A5 で右肩にコードナンバーがついているコンフィデンシャルの資料でございますが、少し大部のもの、机上配布資料 2 といたしまして「ヒト女性の赤血球コリエンステラーゼ活性」に関する 1 枚紙のデータ処理したものをお配りしております。

以上、本日の配布資料としてお手元に御用意してあると思います。不足がございましたら事務局までお知らせくださいませ。

○ 納屋座長

資料につきましては揃っていらっしゃいますか。よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

すみません、資料の公開の件だけ申し忘れてましたので、補足させていただきます。

これらの資料につきましては、机上配布資料を除き、近日中にホームページに掲載させていただきます。よろしく願いいたします。

○ 納屋座長

それでは議事に入りますが、順番をちょっと変えます。議事次第（4）その他を最初に行いたいと思いますので、御容赦ください。

調査事業の説明をしていただきます。「ヒトの発達障害と農薬に関する情報収集調査」に係る報告について、よろしく願いいたします。

○ 堀部課長補佐

お手元の資料 10 でございます。

平成 22 年度の調査事業といたしまして、ヒトの発達障害と農薬との関係についての調査を行いました。調査が終了しまして、このたび報告書を取りまとめさせていただいたところでございます。後ほど事業者のほうから御説明がございましたので、私のほうでは中

身については省略させていただきますが、発達障害と農薬に関するヒトでの疫学調査の文献調査の概要、それから動物試験の概要、そして海外におけるリスク評価結果とリスク管理の関連性に関する概要について、すべて和文の抄録をつくるという事業をしていただいたものでございます。

ただいま先生方のお手元に調査報告書を回覧させていただいております。非常に分厚いものでございますので、大変申しわけございません、お手元にできるだけ部数が御用意できていないのですが、ただいま回覧しております。

また、本日の議事次第の中で、配布資料一覧の一番下に調査報告書の URL を掲載させていただいておりますので、御覧いただきまして、何か御用がございましたら後ほど事務局にお知らせいただければと思っております。

それでは、本日は調査事業の実施者でございます三菱化学テクノロジーサーチさんがお見えでございますので、調査事業者のほうから説明していただきたいと思っております。

よろしく願いいたします。

○ 黒崎氏（三菱化学テクノロジーサーチ）

今回、本件を担当させていただきました三菱化学テクノロジーサーチの黒崎と申します。よろしく願いいたします。

早速でございますが、御報告を始めさせていただきます。

（P P）

今回、私から御報告させていただきますのは、こちらに示しております 5 点になります。

まず、本調査の目的、そして調査の内容と検討会について、そして調査の結果、最後に本調査における成果のまとめということで御報告させていただきます。

（P P）

まず、調査目的でございます。

今回の調査の背景でございますが、こちらは雑誌の「ペディアトリクス」に 2010 年 5 月に米国の学童の尿中の有機リン系の農薬代謝物濃度と ADHD の発症率の関連を示唆する疫学研究が出されたということで、それが主に米国で話題になりましたので、それを背景に調査が始まったということになります。

本調査におきましては、神経系に作用することが報告されております有機リン系、カーバメート系、ネオニコチノイド系、ピレスロイド系、4 系統の農薬につきまして、1 番、注意欠陥・多動性障害、以下 ADHD と略させていただきますが、こちらを含む発達障害との関連についての疫学研究の情報、及び 2 番、これらの農薬に低用量長期暴露された場合に神経系への影響が出るのですが、そちらについて動物実験系の情報があるかどうかを収集して整理するということが一つの大きな目的となっております。これら 2 点につきましては、検討会で審議を行いました。

もう一つの大きな調査の目的は、これら農薬の米国、欧州におけるリスク評価及びリス

ク管理のあり方について情報を収集し、整理することでございます。

以上の目的で最近の情報を収集するという事で、2000年以降に限定しまして調査を実施させていただきました。

これ以降、調査の内容及び調査結果の御報告につきましては、この大きな2つの柱に沿って、それぞれ説明させていただきます。

(P P)

まず、疫学研究と動物実験系に関する調査内容について御報告させていただきます。

情報収集につきましては、PubMedにおきまして「農薬」「ADHD」等の用語群、これは疫学研究と動物実験系共通の用語群になりますが、これらを用い、及び疫学研究に関しましては、疫学研究デザイン等に関する用語群を加えて検索いたしました。また、動物実験系に関しましては、動物種であるとか慢性暴露に関する用語群を追加いたしまして文献を検索し、該当する情報を収集してきました。

疫学研究につきましては、この過程で収集文献数が少なかったこともありまして、別の用語群、あるいは引用文献の確認等を行いまして、さらに多角的に調査を実施いたしました。

これら収集いたしました各文献の情報につきましては、和文抄録を作成して情報を整理するという事を行っております。

抄録につきましては、疫学研究と動物実験系ともに記載している事項を一番上に書いておりますが、まず、書誌情報、農薬名、研究の目的、試験結果と考察につきましては、どちらの抄録にも記載しております。さらに、疫学研究につきましては、暴露状況であるとか疫学研究手法等、具体的なことを記載しております。また、動物実験系に関しましては、試験の方法、例えば動物種であるとかその投与期間等、及び観察手法、統計解析等につきましても記載して、情報を整理しております。

このような情報収集から整理に至る過程すべてにつきまして、検討会で検討を行っております。

(P P)

検討会についてでございますが、公衆衛生学、精神神経科学、小児科学、薬理学、農薬学等の専門家7名の先生方から成る検討会を設置いたしまして、3回の検討会を開催させていただきました。

まず第1回でございますが、調査の方針と手法を主に検討していただきました。第2回に関しましては、この方針に基づいた文献調査結果の報告、及びその過程で収集されました文献の一部について作成いたしました抄録案の御検討をいただきました。最後の第3回の検討会につきましては、残りの抄録案の検討をすること、及びそれらの抄録の内容や調査全体のまとめということで検討していただきました。

なお、今回の検討会では、この文献の収集自体が的確な方法でなされているか、あるいは抄録が、情報の記載漏れ等なく適切に作成されているかについて検討したものでありま

して、文献の内容の妥当性の解釈あるいは検証は行っていないということで御承知おきいただければ幸いです。

(P P)

それでは、調査結果の御説明に移らせていただきます。

まず、疫学研究についてでございますが、今回収集された文献は 33 報ございました。こちらの 33 報すべてにつきまして、今、スライドにお示ししているような抄録を作成しております。

記載内容でございますが、先ほど調査の流れに関して御説明申し上げましたとおり、まず、書誌情報や農薬名等の共通記載事項を上の部分に書かせていただいております。次に暴露状況、さらに疫学研究デザインや、例えば交絡因子の調整等、具体的な研究の内容について、そして研究目的及び結果と著者らによる考察を和文の形で簡潔に記載しております。さらに、文献の中でリミテーション・オブ・スタディが記載されている場合には、その情報も記載するという形で抄録を作成いたしております。

(P P)

この疫学研究文献の抄録を検討会において検討していただく中で、個々の文献の特徴が簡便にわかるような一覧表が欲しいという御意見が委員の先生方からも出ましたので、スライドナンバー5番に示しているような表を作成させていただきました。

表におきましては、例えば文献の疫学研究デザインの類別をしたりであるとか、あるいは各疫学研究において評価に用いられた影響が、例えば発達障害自体の発症率等を見ているものなのか、それとも余り関連がないと思われるようなものを見ているものなのかを判断して類別しております。ですので、こちらの表を御覧いただきまして、例えばお知りになりたい項目が記載されている、○がついている文献の抄録を探していただくことが容易に可能でございますし、また、最も右側の列に「その他」という欄を設けておりますが、こちらに今回収集いたしました文献同士の関連性を記載しておりますので、例えば関連文献をまとめて調べるといったことにも利用できるのではないかと考えております。

(P P)

次に、動物実験系の調査結果につきまして御報告させていただきます。

本調査におきましては、動物実験系文献を 14 報収集いたしました。抄録を作成いたしました。抄録の上部は疫学研究の抄録と同様の項目について記載させていただいております。

続きまして、動物実験系の文献の記載事項といたしましては、供試動物に関する情報、投与手法に関する情報、そして観察手法について記載しました後に、その観察された影響と著者らによる考察を記載するという形で抄録を作成させていただきました。

(P P)

動物実験系の文献につきましては、作成いたしましたこれら 14 報の抄録の記載をより簡潔にした形で、すべて一覧の形で全体を俯瞰できるようにということで、サマリーシー

トを作成させていただきました。

立てている項目といたしましては抄録と同じですが、著者らによる考察だけ抜けております。観察された影響までを簡単に記載するというので、サマリーシートの形で作成しております。

(P P)

次に、もう一つの大きな調査目的であります海外のリスク管理措置、リスク評価の調査内容につきまして御説明させていただきます。

まず、情報の収集についてでございますが、これは食品安全総合情報システム、こちら食品安全委員会様のものですが、この中におきまして米国の EPA、EU で使用禁止、使用制限されている農薬、今回 23 農薬ございましたが、これらを選択いたしました。その元文書を、米国の EPA あるいは EU の各機関に戻ってそちらで検索して、全部で 49 報収集しております。また、これらのリスク管理措置文書の直近のリスク評価文書を同様に EPA、EU の機関から検索して 38 報収集して、今回、計 87 報を収集させていただきました。

この収集に当たりましては、米国、EU 双方の情報になるべく入手できるように努めて収集してまいりました。

続きまして、これら収集いたしました情報に基づきまして、和文抄録を作成いたしました。

抄録の記載事項は、まず、書誌情報や農薬名等の共通事項、こちらは共通事項でございますので、どちらも書いています。それに加えて、リスク管理措置につきましては、リスク管理措置の経緯及び概要や、その根拠等を記載いたしました。また、リスク評価につきましては、共通記載事項に加えて評価の背景、健康有害性に関する情報、リスク評価の内容、食品安全委員会様での評価につきまして記載するというので、作成しております。

さらに、これらの抄録とは別に、米国、EU のリスク管理措置、リスク評価の比較表も作成いたしました。

(P P)

調査結果の御説明をさせていただきます。

スライドナンバー9 番に示しておりますのが、海外のリスク管理措置の抄録例になります。

御説明いたしましたとおり、こちらの抄録にはリスク管理措置の経緯等、及びその概要、根拠を記載しております。また、その他に留意点等があれば「その他」ということで記載いたしました。

なお、こちらの抄録の書式に関しましては、例えば当該文書の入手先は脚注に記載したり、あるいは、この抄録と関連している抄録、すなわち他機関のリスク管理措置の文書の抄録及びリスク評価の抄録の文書番号をここに記載いたしまして、相互に参照しやすくす

るなどの工夫をいたしております。

(P P)

続きまして、海外のリスク評価の抄録の調査結果につきまして、御報告させていただきます。

こちらの抄録につきましても、リスク管理措置の抄録と同様に、文献の入手先、抄録の相互参照に関しましては同じような形で書式を工夫させていただきました。

実際の記載内容につきましては、抄録の一番上の部分に共通記載事項を書いておりました、その後にリスク評価の経緯を記載し、さらに有害性情報、リスク評価の情報を記載するという形にしております。

その最後の部分に、食品安全委員会様での評価がなされているかどうかと、評価がされている場合には、その ADI と評価の結果が通知された日について記載するという形で作成いたしました。

(P P)

さらに、海外のリスク管理措置、リスク評価に係る比較表を作成いたしております。

表の構成でございますが、左側の列にリスク評価について、右側はリスク管理についてということで記載しております。各農薬一つ一つごとに、上のほうに米国、下に EU という形で記載させていただいております。

なお、1つの機関で1つの農薬について複数のリスク管理文書がある場合もございますが、そのような場合には発行年の古いものから順に掲載しております。

また、食品安全総合情報システムの検索時点では調査対象ではなかったもので、ただ、もう片方の機関でリスク管理措置の調査対象になっておりました、その比較対象のために収集いたしました文書がございます。その文書の中には、今回、調査対象とすべき使用禁止や使用制限ではないものも含まれておりますので、本来の調査対象と区別することができるように、そのようなものについては、一番右の「比較収集」という列に☆をつけております。

こちらの比較表を参照していただきますことで、各農薬についての各機関におけるリスク評価、リスク管理措置が一目で同時に確認できるように工夫して、表を作成させていただいたものでございます。

(P P)

最後に、本調査事業における成果をまとめさせていただきます。

1つ目でございますが、発達障害と4系統の農薬の関連についての疫学文献33報、及び動物実験系文献14報の抄録を作成いたしました。

2つ目といたしましては、米国、EUにおいて使用禁止、登録削除、使用制限がなされていた23農薬に関する海外リスク管理措置49報、リスク評価38報の抄録を作成いたしました。

さらに、これらの抄録をもとに疫学文献の特徴に関する表、動物実験系文献のサマ

リーシート、海外におけるリスク管理措置、リスク評価に関する比較表もあわせて作成いたしました。

本調査で収集・整理いたしました結果は、今後、発達障害と 4 系統の農薬との関連についての詳細な検討や解析をする際の実資料として有用なのではないかと考えております。また、先ほど御説明がありましたように、詳細な報告書につきましては食品安全委員会様のホームページに掲載されておりますので、そちらを御参照いただければ幸いです。

御清聴ありがとうございました。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

専門委員の方々から御意見等あろうかと思えます。どうぞよろしく願いいたします。

赤池先生、いかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

特にございませぬ。

○ 西川専門委員

2000 年以降の情報に限定した理由は何ですか。

○ 黒崎氏

仕様書に「最近の情報をとってください」と記載されておりましたので、一応 10 年間に限定させていただいたものです。

○ 吉田専門委員

これはお伺いするのはちょっと違ってしまうかもしれませんが、3 枚目のスライドで「結果の解釈や妥当性の検証を行ったものではない」これは調査研究なのですが、つまり、文献調査をするときにはその文献の質が一番問題だと思うのですが、これは何か基準みたいなものはあるのですか。

○ 黒崎氏

今回、文献を収集する際に、質の検討は行っておりませぬ。関連する文献すべてを網羅的に集めるということで、質の高いものも低いものも、おそらくごっちゃに入っていることとなります。

○ 堀部課長補佐

補足いたしますと、この調査はあくまでも和文抄録をつくることに主眼を置きまして、とりあえずいろいろなものを集めて、まずその中身を概観してみようというところまでのトライアルでございますので、ある意味いろいろなレベルのものが入っております。私のほうで調査を担当してございまして概観した結果では、質が高いというか、関連性を示唆するような文献は非常に少ございまして、例えば、今日スライドでお示しいただいた中でも、調査会社様のほうでも御指摘いただいておりますが、例えば、エンドポイントとして体重といったものだけ、あるいは頭の大きさだけを測っているようなものですか、疫学調査とうたっていても対象が 1 人のものとか、そういうものも確かに含まれております

ので、今後、この調査報告書を見るに当たっては、そういうところを十分気をつけないと、これがすべて何か意味のある結果を示唆したものではございませんので、そこら辺は我々もきちんと留意しなければならないと考えております。

○ 納屋座長

私から黒崎さんにお尋ねしたいのですが、今、吉田先生が 3 枚目のスライドの一番下の括弧書きに関して、質の適否に関する御質問をなさいました。この括弧書きは、検討会をつくっていただいて、その 7 人の委員の先生方はこのような見解でレビューなさったということが書いてあるだけで、黒崎さんが調査をした中には質のいいものも悪いものもあったのだろう、それは御存じだろうと思うが、客観性を持たせるために、そういうことは報告書の中には書いていない、こういう意味でよろしゅうございますね。

○ 黒崎氏

はい。調査させていただいた側の主観をなるべく排除する形で、抄録をまとめさせていただきました。

○ 納屋座長

そこでお尋ねいたしますが、今回のこの調査結果、先ほど堀部さんからも御紹介があったように、この結果をもって我々が何か新たな毒性ガイドラインをつくって、今後、農薬の評価のときに発達神経毒性だとか発達障害をチェックしなければいけないという必要性は、この中には見当たらなかった、こういう結論でよろしゅうございますね。

○ 黒崎氏

その部分は非常にお答えするのが難しいのですが、例えば、検討会の先生方にすべての抄録を一応御覧いただきまして、御検討いただきました。その中で「今後、検討していくべきであろう」というぐらいの一定の評価は与えてもいいのではないかということは先生の御意見として出ておりましたので、報告書では、あとがきの部分に先生方の御意見をまとめて記載させていただいております。

ただ、それが基準値作成ということにつながるかどうか、そこまでの必要性があるかどうかに関しましては、今回、文献の内容を精査しておりませんので、あるかどうかという判断はできかねます。

○ 西川専門委員

非常に細かいことで恐縮ですが、実際の報告書を見ると、本当に 2000 年以降の情報だけかと思ったら 49 ページに 1998 年のものが入っています。これは一貫性がないような気がしますが、いかがですか。

○ 黒崎氏

こちらに関しましては、先ほど「疫学研究文献は少なかったもので、その他の方法で多角的に検索いたしました」と御報告させていただきました際に「引用文献の確認を行いました」ということで御説明させていただきました。今回、最初の文献収集で集まってきたのが実は 12 報でございまして、それを 33 報まで広げる過程で、引用文献の中で必要

と思われるものに関しましては、御指摘のとおり 2000 年よりちょっと前になってしまうのですが、入れさせていただいた経緯がございます。

○ 西川専門委員

どこまで範囲として考慮されたかがちょっと気になったので。まあ、どちらでもいいです。

○ 納屋座長

他にございませんでしょうか。

親委員の先生方、何かコメントございませんでしょうか。

○ 熊谷委員

疫学研究のほうは、この報告書を見ますと「本研究の限界」とありますが、これは検討会で検討された結果ですか。

○ 黒崎氏

いえ、スライドにお示しさせていただきましたように、文献に記載されておりますリミテーション・オブ・スタディでございます。ですので、今回我々が抄録をつくった際に検討したものではなくて、文献の著者らが書いているものになります。

○ 納屋座長

他にございませんでしょうか。

堀部さん、何か補足はありますか。

○ 堀部課長補佐

いえ、先生方にお配りする部数、あるいはここで御覧いただくべき部数は用意すべきだったと思っております。大変申しわけございませんということだけ申し添えさせていただきます。申しわけございません。

○ 廣瀬委員

こういう報告書が上がってきて、これからの事務局の対応としては何か考えているのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先ほども申し上げましたが、基礎資料としてこのようなものを今回の事業でつくっていただきましたので、今後、事務局としてはもう少し中身を読み込んで、先ほど納屋先生からも「今後、何か対応する必要がありますか」という御質問が調査事業者様のほうにありました。私どもとしては、評価に必要なことがあるのかどうか検討はしなければならないと思います。

○ 納屋座長

話が横道にそれるのでこの席では言うのを控えようと思っておりましたが、今、廣瀬先生からコメントをいただきましたので、ちょっと申し上げたいと思います。

実は、この発達神経毒性を、繁殖試験の中でルーティンでやりたいという動きが米国 EPA から出ております。2 世代繁殖試験をやめて、その代わりとして拡張型 1 世代試験

をやりたい、その試験の中にはこういった発達神経毒性をルーティンで見るということが必要項目として入っておりまして、果たしてそれを本当にやらなければいけないのかという疑問を私自身は持っております。

ですから今、廣瀬先生がおっしゃったように、せっかくいい調査をしていただきましたので、このデータをもとに、拡張型 1 世代試験の必要性についても改めて考えてみたいとは思っております。

他にございませんでしょうか。

ないようでしたら、これで調査事業の報告を終わります。

どうもありがとうございました。

それでは、順番を戻しまして、議事(1)に入ります。

事務局から説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

私、もう一つ皆様にお詫びすべきことに気づいてしまいました。申しわけございません。スライドのスクリーンの設置の関係で、傍聴者の方に全く見えないような座席配置にしてしまいました。大変失礼いたしました。

……ということだけまずお詫びを申し上げまして、資料 1 によりまして、調査審議を行う評価部会に関する御報告をさせていただきます。

前回 4 月の幹事会で、調査審議をする評価部会の振り分けにつきましては、論点が多岐にわたっていてこの幹事会で御討議いただかなければいけない剤を除いて、まず事務局と座長、副座長で御相談させていただいた後、幹事会の先生方にメールでお諮りして、御同意いただいたものについてはその部会に振り分けをさせていただく、そのメール会議の中で合議ができなかったものについては、こちらの幹事会で御審議いただくといった形で、振り分けの簡便化を御決定いただいたところでございます。

そのルールに従いまして、今回、4 剤の振り分けについてお願いしようと思っておったところでございますが、すべての剤についてメールの中で振り分けが確定しておりますので、資料 1 の 1 ページから、4 剤まとめて私のほうで簡単に御説明し、御合意いただきました評価部会も併せて御報告させていただきたいと存じます。

それでは、まず 1 ページでございます。

最初の剤は、ジカンバです。

この剤に関しましては、既に暫定基準値が設けられております。基準参照国は我が国のみでございました。

今回は、オオムギ、だいずに対するインポートトレランス申請、それから飼料中の残留基準値の設定の要請がなされていて、また暫定基準の見直しが行われている剤でございます。オーキシン様の植物ホルモン作用により雑草類を枯死させる除草剤でございます。

事務局における気づきの点ということで、体内での運命、それから毒性の顕著なところに関して書かせていただいておりますが、特徴的な毒性所見といたしましては、気づきの

点 3 番に書いておりますが、神経毒性試験において神経行動学的な変化が認められておりました。また、急性遅発性神経毒性試験で、ニワトリにおいて運動失調の典型的な臨床症状を発現。最初の毒性症状は起立不能というような状況がございました。

また、7 番でございますが、遺伝毒性試験の *in vitro* の最高用量のところ、あるいは代謝活性化系の非存在下の高用量域で陽性の結果が一部見られております。なお、*in vivo* では陰性という結果になっておりました。

この剤でございますが、神経毒性を見られる剤ということで、本来であれば評価第一部会での評価をお願いするのが妥当であろうと存じますが、後に御説明いたしますジフェノコナゾールという剤との関係で、どうしても評価第一のワークロードが非常に重くなるということがございました。また、ジカンバにつきましてはジョイントレビューにかかるという海外との共同作業の剤でもございますので、国際関係に御出席いただいております納屋座長のいらっしゃる評価第三部会での御評価というのも一つのアイデアかなということで、御提案させていただいたところでございます。

ただし、神経毒性に懸念がある、あるいは遺伝毒性に関しての解釈が非常に難しいということがございましたので、あらかじめ神経毒性の関係で赤池先生、あるいは遺伝毒性の関係で林先生にもこの部会への御出席の可能性をお伺いしましたところ、両先生ともに御出席可能だというお返事をちょうだいいたしましたので、そのことを併せて評価第三部会への振り分けを御提案いたしまして、三枝座長から御快諾をいただいたところでございます。

したがいまして、この剤につきましては、後ほどスケジュールを御報告するつもりですが、6 月 1 日の評価第三部会において御審議をお願いしたいと思っておりますので、どうぞよろしく願いいたします。

5 ページに参ります。

今、少し申し上げましたジフェノコナゾールでございます。

こちらも暫定基準が設けられておまして、今回は、高麗人参に関するインポートトランス申請、それから我が国国内でのピーマン、ナス、お茶に対する適用拡大申請がなされております。

エルゴステロール生合成阻害をする作用機序を持ちます殺菌剤でございます。

本剤につきましては、化学構造のところに書いてございますが、トリアゾール系の構造を持っているものでございます。何を申したいかといいますと、代謝の過程でトリアゾールの代謝物、いろいろなトリアゾール系の農薬がありますが、共通的な構造をもつ代謝物が出てくる一つの剤でございます。これまでは、トリアゾールの共通代謝物に関しては、代謝物そのものの評価はなされていなかったのですが、今般 JMPR のほうでトリアゾール系の代謝物に関する評価が行われ、ADI が出ているという動きがございますので、この代謝物に関する評価をいずれかの段階でしなければならない状況になっております。したがいまして、このジフェノコナゾールの評価の際に、その代謝物に関する評価と一緒に

やっていただきたいということがございます。

これはそういう状況がございますので、振り分けとしては、暴露評価ワーキンググループの座長である上路先生がいらっしゃる評価第一部会にお願いしたいと考えておるところでございます。

なお、毒性所見でございますが、主な影響としては、肝臓に出てくる剤でございます。また、発生毒性試験で一部、胸椎椎体二分といったようなことが認められておりました。

いずれにいたしましても評価第一部会での御審議ということで、6月21日、評価第一部会での御審議をお願いしたいと考えております。

ページ飛びまして、8ページでございます。

今度はシプロジニルという剤でございます。

この剤につきましては、魚介類への基準値設定申請、それから高麗人参に対するインポートトレランス申請がなされております。

メチオニンの生合成阻害をする殺菌剤でございます。

この剤の特徴でございますが、非常に速やかに排泄されてくるような剤でございます。また、毒性試験の結果といたしましては、肝臓、腎臓、甲状腺に影響が認められております。また、発がん性その他の特殊な毒性については、特に認められておりません。

本剤につきましては、今、もう評価第一部会と第三部会に評価する剤をお願いしてしまいましたので、評価第二部会あるいは第四部会になりますが、評価第四部会にお願いしたいと考えておるところでございます。この剤につきましては、6月7日の評価第四部会での評価をお願いできればと考えております。

それから11ページ、今回振り分けをお願いしております最後の剤でございますが、ファモキサドンでございます。

暫定基準が設定されておりますので、その見直しプラスばれいしょ、レタス及びたまねぎ等へのインポートトレランス申請、それから魚介類への基準値設定の要請がなされております。

電子伝達系の阻害をする殺菌剤でございます。

これに関しましては、吸収率が40%程度で主要排泄経路が糞中で、成分としては親化合物でございました。

特徴的な試験といたしまして、2番にございますが、イヌの体内運命試験で眼球への分布が測定されておりました。これは5番に書いてありますが、亜急性・慢性毒性で白内障が認められた関連から、眼球への分布が測定されておるものでございます。ただし、肝臓や脂肪と比較しても濃度は低いという状況が見られておりました。

毒性試験でございますが、白内障の他に貧血、それから肝臓への影響といったものが見られておりました。

発がん性、神経毒性、繁殖、催奇形性は認められておりませんが、遺伝毒性試験では、*in vitro* で一部陽性の結果が出ております。

貧血の所見が見られるため松本先生がいらっしゃるところでと思ひまして、評価第二部会での審議をお願いしたいと思ひておひまして、6月14日、評価第二部会での御審議をお願いできればと思ひておひるところでございます。

先ほど御報告申し上げましたとおり、このような状況で先生方にはあらかじめ御内諾を得られているものと思ひますので、御報告いたします。御異議がなければ、そのように進めさせていただければと思ひますので、よろしくおひいたします。

○ 納屋座長

今、事務局から御説明いただきましたが、よろしゅうございますでしょうか。

第二部会の小澤部長がお見えなっておりませんが、事前に御了解いただいているということと、吉田先生がいらっしゃるので、よろしゅうございますね。

(異議なし)

○ 納屋座長

それでは、今の事務局の割り振りどおりやらせていただきたいと思ひます。

どうぞよろしくおひします。

次の議事に入ります。

次は、パブコメの件ですね。おひいたします。

○ 堀部課長補佐

今回、パブコメに関する御審議をいただきますのは2剤でございます。

先ほど資料確認のときにも若干御紹介しておりますが、1剤はアルジカルブ、もう一剤としてシクラニリドでございます。

両剤ともに、実は前回の幹事会の際にも資料を配布させていただきました、御審議いただく予定だったのですが、御欠席になられた専門の先生方から御見解を伺うべきだろうということで、一部、今回に積み残しをして御審議をお願いするものでございます。

それでは、資料2-1並びに資料2-2、あるいは机上配布資料1-2を使いまして、まずアルジカルブにつきまして御説明、御報告をさせていただきます。

資料2-1を御覧ください。

パブコメで御意見をちょうだいしてから随分時間がたっておりまして恐縮でございますが、アルジカルブに関しては、パブリックコメントを実施いたしました結果、複数ですが1通の御意見をちょうだいしておひるところでございます。

まず、御意見1-1と区分させていただいておりますが、評価手法の中の、ヒトの急性毒性試験が2本なされておりますが、その2本目の試験の無毒性量あるいは最小作用量のとり方につきまして、豪州の評価書あるいはJMPRの評価書の内容から、もう一度検討してほしいといった御意見がございました。

もう少し詳しく申し上げますと、ヒトを使った試験でございますが、女性の0.025 mg/kg 体重投与群というところで、投与1時間後のコリンエステラーゼ活性阻害率の計算について、食品安全委員会の結論としては、食品安全委員会のルールをもって、20%

を超えているのでこれを毒性ととり、LOAEL ととるということで評価を進めていただいたわけですが、投与前に関しては、測定が 3 点で行われております。1 ページの下から 5 行目あたりに「ここで、」とございますが、どうやら試験を実施された方々のほうでは、投与前が 3 点、16 時間前、3 時間前、それから 0 時間という 3 つが測られておまして、この 3 点と投与 1 時間後のコリンエステラーゼ活性の阻害率を計算すると、20 には満たない。したがって、これは LOAEL ではなく NOAEL であるということで、もう一度検討してくださいという御意見でございました。

参考までに、その測定値に関してはデータをいただいております、また、この該当試験成績につきましての添付がございました。

このいただきました報告書がコンフィデンシャルレポートでございますので、机上資料 1 として配布させていただいております。

これを使いまして、食品安全委員会では赤池先生にその処理方法について御相談させていただきまして、食品安全委員会事務局として独自の解析をさせていただきました。これが机上配布資料 2 で、それぞれのプラセボ群、それから 0.025 mg/kg 体重アルジカルブ投与群での女性のデータと、それに基づいて事務局で算出いたしました阻害率、そしてその平均値を記載させていただいたものでございます。

先生と御相談した結果、意見を出された方はもとのデータとして 3 点の平均値をとられて、それと投与 1 時間後のデータで阻害率を算出されているのですが、これは 0 時間と 1 時間で比較するのではないのでしょうかという御意見をちょうだいしましたので、事務局といたしましては、0 時間時点と 1 時間時点での阻害率を計算させていただいております。

その結果ですが、お手元でございますように、平均でアルジカルブの阻害率は 20.4%、また、student's の t 検定をさせていただいておりますが、t 検定の結果では、一応プラセボ群との間で有意差がとれているという結果がございました。

また、ヒトの試験でございますので、投与前の値にどれくらいバラつきがあるかというスタンダードディビエーションだけはきちんと見ておきなさいという御助言をちょうだいしましたので、コントロール群になる事前の変動について、机上配布資料 2 の下のほうで計算させていただいておりますが、どなたかが飛び出てぶれているとか、あるいはどなたかが飛び出て落ちているというようには、私どもとしては見受けておりませんが、ここは先生方の御判断をいただきたいと思っております。

したがって、まずは私どもでやらせていただいたこの統計処理の方法でよろしいのかどうか、そして、その阻害率をどのように見るのかが、おそらくこの ADI を設定するに当たっての根拠になる部分をどう扱うかということになると思っておりますので、まずその点を御議論いただければと思っております。

よろしく願いいたします。

○ 納屋座長

いただいたデータをもとに赤池先生には随分と御苦労していただいたようでございますので、赤池先生、何か補足の説明がありましたらお願いいたします。

○ 赤池専門委員

今、説明していただいたとおりで、特に追加することはございませんが、ただ、私自身、統計の専門家ではございませんが、少なくとも薬理学でのデータ解析という立場から判断させていただきました。やはり投与前に 3 点でとられていますが、一般的には薬を投与する直前のデータをコントロール値として、いわゆる対照値として採用されていると思います。3 点の平均をとってしまいますと、実測値ではなくなりますので、1 時間後は実測値を見て、それと平均値を比較するということは統計的に矛盾が生じますので、採用できないのではないかと判断いたしました。

○ 納屋座長

比較する対象として、3 つのデータの平均値をとるのではなく、直前のデータ 1 点で 1 対 1 の比較をすべきだという御説明だと思いますが、このような形で評価を行ったということに関しまして、委員の先生方、何かコメントありましたらお願いいたします。いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

机上配布資料を拝見すると、やはり 1 時間後に赤血球のコリンエステラーゼ活性が下がっていることは明らかで、おそらく下がり率がところどころがぎりぎりなのだと思いますが……、でも、ほぼ 20%にはいっているということですよ。おそらく 16 時間前と比較しても 20%いってしまうしということで、これはやはり 20%は若干下回っていると考えてよろしいのですか。

○ 赤池専門委員

やはり数字ですので、機械的に求めてその値で判断するべきだろうと思います。その場合、先ほど来、出ておりますが、対照となるデータ、いわゆるコントロール値をどのようにとるかということで、それによって当然変わってくることにはなりますが、先ほど申し上げましたように、やはり 1 時間後については 1 点でとっておりますので、それと比較するデータが平均値であるということになりますと、これは同じものを比較することにはなりませんので、採用できないということになると思います。

もっと極端に言いますと、平均値をとらなければいけないほどコントロールがバラつくというのは、本来は、そのデータ自身が信頼性を失うということになるのですが、ただ、これはヒトの実験であるということで、やむを得ない点はあるかと考えます。

ですからその場合は、繰り返しになりますが、やはり薬を投与する直前のデータをコントロール値として採用する。やはり 1 時間後に一番近い値になりますので、そういったとり方で機械的に変化率を算出して、それによって求めたらよいのではないかと考えております。

○ 納屋座長

吉田先生、今の御説明でよろしゅうございますね。直近の 0 時間を対照として 1 時間後の変動を見たという評価方法は、適切であるということによろしゅうございますでしょうか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 西川専門委員

ちょっと教えていただきたいのですが、プラセボ群というのはどういう意味があるのでしょうか。

○ 赤池専門委員

このデータとは別ということですか。

○ 西川専門委員

投与前 0 時間の値と 1 時間後の値を比較していますが、プラセボ群との比較ではありませんよね。だから、プラセボ群は何を意味しているのかなど。

○ 赤池専門委員

少なくともここで 20%変動したかどうかという問題については、プラセボ群は関係しないことになります。

○ 納屋座長

西川先生、それによろしゅうございますね。プラセボ群のほうでは 6 例ですか、それから被験薬投与群のほうは 4 例の被験者の方に投与されて、それぞれ時間経過後の変動率を見ている。

我々が今回、評価対象としているのは、アルジカルブの 4 例のデータということになりまして、これは平均しますと 20.4%の減少で、2 例の方は 20 数%以上、残り 2 例の方は 20%未満の変動であった。したがって、これを毒性発現量、毒性所見として見なすのか、あるいは無毒性量として見ていいのかという判断を我々はしなければならぬと思っております。

そこで、今までの食品安全委員会の決定事項であれば「20%以上は毒性所見とします」というルールを適用した場合に、ここをどうするかという判断になろうかと思うのですが、それによろしゅうございますね。

それで、さあこれをどうしようということに話を進めたいと思いますが、これを毒性量と見るのか無毒性量と見るのかというところで大きく ADI が変わってくると思いますので、委員の先生方の御見解を伺いたいと思います。

いかがでしょうか。

赤池先生、申しわけございません、矢面に立たせるようで心苦しいのですが、よろしくお願いたします。

○ 赤池専門委員

今、納屋先生が御説明されたとおり、非常に判断は厳しいところだと思います。本当に、

ちょうどぎりぎりの境界のデータであります。ただ、それだけに、やはり今までのルールに従って機械的に数値を出して、それが 20%を超えるかどうかということで判断するほうが、それ以外の要素を考えるよりは説明がしやすいのではないかと考えます。

そういたしますと、やはり以前の考え方である「毒性があった」という考え方を採用したほうがいいと私は判断いたします。

○ 納屋座長

今の赤池先生の御意見とは異なった御意見がもしあるようでしたら、お聞かせいただければと思います。いかがでしょうか。それでよろしゅうございますか。

そうしますと、以前の評価書で決定した案のとおり、この用量は毒性発現量であるという判断は変わらない。パブコメをいただいて再度データをレビューいたしました結果は変わりませんという結論になりますが、よろしゅうございますね。

(異議なし)

○ 納屋座長

それでは、そのようにさせていただきます。

それで、安全係数の確認をしなければならないと思います。これまでの評価書では安全係数 100 ですか……

○ 堀部課長補佐

先生、そうしましたらパブコメの 1-2 とも関連いたしますので、資料 2-1 の 2 ページ、コメント 1-2 を御覧いただきながら議論を進めさせていただければと思います。

今、部会での御結論と変わらないということで、これは無毒性量ではなくて毒性発現量であるという御判断をいただきました。そうしますと、資料 2-2 の 22 ページにこの試験の試験デザインがあるのですが、ここで、女性の 0.025 mg/kg 体重というのは最小の投与量でございますので、女性の試験において無毒性量がとれなかったという結論になります。それで、従前の評価書では無毒性量をとれず、これを LOAEL としておりますので、安全係数といたしましてヒトの個体差 10 に加えて追加の安全係数 10 で、100 で除した 0.00025mg/kg 体重/日を ADI として御決定いただいたところでございます。

したがって、この追加の安全係数に関して幾つかを置くのか、LOAEL であるということが合意なされましたので、今度は、では安全係数をどのように取り扱うのか、従前の御決定でよろしいのかどうかという御検討をいただければと思っております。

○ 納屋座長

ここが無毒性量であれば安全係数は 10 でいい。でも、以前の判断では、ここは最小毒性量であるということで追加の係数として 10 を加えた。この 10 をそのままいくか、あるいは修正するかということですが、林先生、いかがでしょうか。

○ 林副座長

先ほどの 20%を基準とするというのは、私も赤池先生の御説明で十分納得はしているのですが、いかんせん 20%そのものに非常に近いところなので、これを LOAEL とする

のはいいのですが、LOAEL として、さらに 10 倍を掛けないといけないほどではないというには思います。ですから、少なくとも LOAEL であるが、本当に先がわからない LOAEL とは違って、NOAEL に限りなく近いところの値と見えているような印象を持ちますので、10 まではいかなくてもいいのではないかという考えでおります。

○ 納屋座長

具体的に、10 はとり過ぎではないかという御意見でございますが、その他に御意見ございませんでしょうか。

○ 西川専門委員

ちょっと私、記憶が定かでないのですが、これも幾つにするかという議論がなされて、たしか 3 とか 2 とかそういった話が出たと思います。確かにぎりぎりですが、NOAEL がとれていないことは事実で、では、追加係数を幾つにするかという根拠が、例えば 10 でないとすると 5 とか 3 とか 2 とかいう数字になるのでしょうか、そのどこにしたらいかは非常に難しい。10 倍掛けるというのは、機械的に掛けられますので。たしかそういう議論がなされて、結果として 10 になったと記憶しているのですが。

ですから、私も 10 を掛けることに固執するわけではないのですが、もしそれを少なくするとしたら、例えば 5 にしたら、少なくともなぜ 5 にしたかという説明はできないといけないのではないかと思います。

○ 堀部課長補佐

今、赤池先生に御指摘いただいた点が資料 2-2 の 37 ページ、下から 2 つ目のパラグラフに明確に記載されておりますので、読み上げて御紹介させていただきたいと思います。

「最小毒性量を用いて評価するに当たり、ChE 活性阻害が 20%程度であったが、対象とした女性の人数が少ない点、検査項目が少ない点を考慮すれば追加係数として 10（通常最小毒性量で評価する際に用いられる）を用いることが適切と考えられた」

その当時の御議論では、人数の少なさ等も加味されて 10 という追加係数を御判断なされ、そのことが評価書にも明示されているようでございます。

なお、追加の情報でございますが、他の剤でも、例えばヒトのデータが不完全であるときに追加係数を乗せているケースはこれまでの評価事例でもございますので、そこは御検討の中で考慮していただければと思います。

○ 納屋座長

ちょっと考えを整理させてください。

最初にこの評価書が出て、パブコメを求めました。そしてパブコメの中で、20%と見るか見ないかということに関しまして申請者からデータが追加されて、申請者としては 20%を超えていないという判断だという主張があった。我々は、再度このデータをレビューして計算し直した。その結果、やはり 20%を超えていると考えたので、これは毒性所見だとした。したがって、ここは最小毒性用量だという判断になった。

そうすると、ここまでずっと評価してきた評価書の内容に変更はないということです。

そうしますと、追加の係数を 10 としたことを、今この幹事会で積極的に変える特別の理由がない限り、部会でお決めになったこの 10 を否定する根拠はありませんよね。

我々、昨年 6 月にこの体制になったときに、「部会の判断は最大限尊重いたします」というふうにして今まで審議を進めてまいりました。そのような経緯からすれば、この 10 を変更する特段の理由は見当たらないということになりますが、いかがでしょうか。

○ 上路専門委員

私のところで、総合評価第一部会でこの剤を扱ったのですが、何せ 2009 年ということでも、もう 2 年前。現体制よりも前のときにやったものですから、ちょっとそれは記憶が定かでないということもございます。ただし、赤池先生も当然ここに加わっていただいていたし、食品健康影響評価の中になぜ 10 を掛けなくてはいけないのかという明確な理由を示して ADI を設定しております。きちんとした議論をした上で ADI を設定したと判断しておりますので、このまま通していただければありがたいと思います。

○ 納屋座長

今の上路先生のお考えに私は全く賛同しておりますが、他の先生方に御異存がなければ、以前の部会で決定した方針どおりであるということでお認めいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

(異議なし)

○ 納屋座長

林先生、せっかく「もう少し小さくても」という御意見をいただいたのですが、その御意見を全く無視するような。副座長の面子を全く潰してしまいました。お許してください。

そういうことで、部会の決定どおり変更なしということで進めて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。

○ 西川専門委員

決定はいいと思いますが、今後のこともありますのでちょっと確認したいと思います。

この試験では女性が 9 名となっていますが、この表とどう対応して見たらいいのかよく理解できないので、教えていただければと思います。

○ 納屋座長

プラセボが 6 ではないですか。

○ 西川専門委員

プラセボが 6 でアルジカルブが……

○ 吉田専門委員

重なっているのだと思いますが。

○ 西川専門委員

でも、ID 番号が重なっていないのです。だから 4 名でアルジカルブを投与されたのは間違いないのですが、プラセボがいつの間にか 6 名なのですね。ですから足すと本当は 10 名のはずなのに、プラセボが 1 名ドロップアウトして最終的に 9 名になったのかなと

いう気はいたしますが。

○ 堀部課長補佐

今、この評価書は **JMPR** の資料をもとに起こしております、今、**JMPR** の資料を確認に行っておりますので、後ほど御報告させていただくということでよろしいでしょうか。何か起こっているようには思いますが……。

○ 西川専門委員

大したことはないのです、結構です。後で結果を教えてください。

○ 堀部課長補佐

わかりました。すみません。

○ 納屋座長

それでは、次をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

パブコメが続いておりますので、コメント 1-3 だけ簡単に御紹介させていただきたいと思います。

評価書の 44 ページ、評価書にいつもつけております無毒性量を並べた表の中で、米国の無毒性量に関する記載の部分で、**ADI** の設定根拠になっている試験の結果ですが、

○ 納屋座長

44 ページではなくて、43 ページという御指摘ですが。

○ 堀部課長補佐

そうですね、パブコメのときとページがずれております。申しわけございません。資料 43 ページのちょうど真ん中で、本日の資料では黒く網かけさせていただいておりますが、米国の **ADI**、向こうでは **cRfD** と呼んでおりますが、これの設定に関する根拠の引用の仕方が間違っているという御指摘をいただきました。

米国のほうの引用のものを確認しましたところ、これはちょうどいた御意見が正しいことがわかりました。

もう少し詳細に申し上げますと、**LOAEL** をとった上でベンチマークドーズレベルでの予測をしまして、ベンチマークドーズレベルを算出し、それにヒトの個体差の不確実係数 10 をとっているということから **cRfD** をとっていらっしゃるということで、ここに関しましては評価書の記載が不正確でございましたので、内容を確認の上、正しい表記に修正させていただきました。

○ 納屋座長

御説明のとおりでございます。

ここは特に議論の必要はないと思いますので、説明のとおり進めていただければと思います。

それでは、**ADI** につきましては評価書どおり変更なしということで、パブコメへの回答等を進めていただければと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 前田評価調整官

先ほどの 43 ページの点でございますが、ADI の設定根拠資料で米国のところがラット亜急性神経毒性試験になっているところは、このパブコメどおり、ヒトの急性毒性試験に修正ということによろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

事務局の修正漏れでございますので、ヒトの試験に修正させていただきます。

○ 納屋座長

他にないようでしたら、この剤に関しましては終了いたします。

では、次をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、今の剤に関しては、本日の御審議結果に沿ってパブコメの回答を作成いたしまして、また幹事会に御報告させていただきたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

先ほどの数字の件に関しては後ほど御報告させていただくとしまして、次の剤に進ませていただきます。

資料 3-1、シクラニリドの食品健康影響評価に関する審議結果でございます。

こちらにつきましては、回答のところに四角囲みで「審議済」と記載させていただいておりますが、1 番の泌乳ヤギの試験に関する御意見と、3 番の仔動物への FOB に関する御意見に関しましては、前回幹事会で回答内容について御審議いただいて、御了解をいただいたところでございます。

1 ページの 2 番の御意見でございますが、「急性神経毒性が 150 mg で惹起されるのに 90 日間の長期神経毒性では何の値の提示がないのには、理解に苦しみます。十分な毒性データの解析をお願いする次第です」という御意見をちょうだいいたしました。この点につきまして、神経毒性の話がありますので、今回にということで前回の幹事会にて御決定をいただきましたので、今回、再度御審議を賜ろうということでございます。

回答の欄を御覧いただきたいのですが、この剤につきましては評価書評価でございまして、国内での農薬登録がなされていませんが、海外で使用されている農薬であり、平成 18 年に施行された食品中に——申しわけありません、「てにをは」がおかしいのですが——食品中に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度において暫定基準が設定されています。今般、米国の評価機関による評価書等を参照し、評価を行いました。御指摘のありました 90 日亜急性神経毒性試験について——これは米国の評価書を引用しているからということなのですが——試験の詳細は確認できませんでしたが、当該試験は米国テストガイドラインに適合した試験であり、必要な検査は行われており、評価可能と判断いたしました。

90 日間の亜急性神経毒性試験において、雄は最高用量の 1,200 ppm 投与群でも検体投与の影響が認められておりませんが、雌では 450 ppm 以上の投与群で後肢開脚幅の減少

が認められており、急性神経毒性試験で認められた神経系への影響が発現していると考えられます。また、90日間亜急性毒性試験では、1,600 ppm 投与群の雌雄でハンドリング時の硬直が認められております。

したがって、これら3本の試験から神経毒性について適切に評価を行っていると考えております。

このような回答を作成しております。

御議論いただきたいと思っておりますのは、その急性神経毒性試験で見られておりますFOBあるいは自発運動量観察における所見、こちらの所見は、評価書資料3-2の中では13ページの8の(2)にあるものでございますが、例えば150 mg/kg 体重投与群の雌雄で弾力のある筋緊張の有意な増加、あるいは同量の雌で歩行不能、前肢ナックリング、外転動作の過剰または遅延といった所見が認められていることと、それと90日の亜急性神経毒性試験、こちらの結果は14ページの一番下、10番の(3)、実際の所見は15ページの2行目になりますが、1,200 ppm 投与群の雌で後肢開脚の減少といった神経症状と考えられるようなこと、それから90日の亜急性の毒性試験、これは13ページから14ページになりますが、14ページの表7の中で、例えばハンドリング時の硬直といった所見が見られている。こういった3本の試験を統合した形で、神経毒性について適切に見ているという回答を作成することの妥当性についてでございます。

○ 納屋座長

この部分に関しましては、赤池先生の御判断を伺いたいと思います。

どうぞよろしくお願いいたします。

○ 赤池専門委員

今、御説明いただいたとおり回答していただいて結構だろうと思います。

○ 吉田専門委員

1つお伺いしたいのですが、開脚幅の減少というのは、やはり神経毒性の1つと……。開脚幅が広がるのではなくて減少するのも、神経毒性の指標になるのですか。

○ 赤池専門委員

もちろん、それだけをもって神経毒性とは言い切れないと思います。ただ、少なくとも神経毒性を観察していて行動上の何らかの変化が出たという、一つの現象として、あるいは作用としては見ているという内容になるのではないかと思います。ただ、もちろん御指摘のように、それだけをもって「神経毒性が出ました」とは言えないと思います。

すみません、全体としてちょっとフォロー仕切れなかった部分もあるのですが、ただ、このパブコメで指摘されている内容は、基本的に急性毒性ではっきりと神経毒性が見られているのに、亜急性ないしもう少し長い試験で余りそういった記述がないという指摘だと思いますので、それについては、一応ちゃんと報告書の中で観察されているという報告をすればよろしいのではないかと思います。

ただ、それが実際にどこまで神経毒性に当たるかどうかは、先生も御指摘のように、内

容によっては必ずしもそう言えないものも含まれていると思います。

○ 納屋座長

他にございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

(異議なし)

○ 納屋座長

それでは、今、赤池先生からもこれでよろしいと言っていただきましたので、回答案をつくっていただきますようお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

そうしましたら、資料 3-1 の 2 番の回答欄に記載させていただきましたのが、私が先ほど読み上げたものでございますので、この回答で御了承いただいたということでよろしいでしょうか。

(異議なし)

○ 堀部課長補佐

それでは最後、資料 3-1 の 4 番として締めのような御意見をちょうだいしておりますので、ここに関して御確認だけお願いできればと思います。

御意見としましては、ここまでのいただいた 3 つの御意見を踏まえて再考していただければ幸いに存じますということですが、先ほど御審議いただきました 2 番、あるいは 1 番では泌乳ヤギに関する試験結果の御説明、それから 3 番としては仔動物のエンドポイントに関する試験系や、あるいは ADI の設定に関して御説明させていただきまして、それをトータルいたしまして、回答としては「以上 1.~3.について、農薬専門調査会では適切に評価を行っていると考えております」再考というよりは、ちゃんとやっておりますということを記載してパブコメへの御回答とさせていただければと思いますが、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

よろしゅうございますか。

(異議なし)

○ 納屋座長

それでは、今、御説明のとおりに進めていただければと思います。

○ 堀部課長補佐

そうしましたら、先ほどのアルジカルブにつきましては早急にパブコメの回答を作成する、シクラニリドにつきましては、ただいま回答を御承認いただいたということで、取りまとめられた評価書とともに食品安全委員会に報告させていただきたいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

順調に進んでおりますので、ここで少し休憩をとりたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

それでは、30分まで休憩させていただきます。

(休憩)

○ 納屋座長

時間になりましたので、再開いたします。

最初に、先ほどのアルジカルブの被験者の数について確認できたということですので、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

JMPR の報告書を確認いたしましたが、JMPR の報告書では、やはりプラセボ群 6 名に対して被験者 4 名、0.25 のところは 4 名で試験が行われていることを確認できました。ただ、どうも他国の評価書を読みますと、そのプラセボの 6 人のうち 1 名、どなたかが特定できないので何とも申し上げられないのですが、2 つのセッションのうち 1 つだけに参加した方が 1 人いらっしゃるようだということがわかりました。

それで評価書は 9 という数字を書いたのではないかと見受けられますので、例えば今回、評価には 6 人分プラセボ群としてとったことを考えれば、「10」と書く手もありますし、最後までフルに参加された方が 5 名と薬品投与群の 4 名であれば「9」と書く手もあるし、ちょっと悩ましいところではございますが、積極的に評価書をここで修正することが必要かどうかは、私どもとしてはちょっと判断がつかねるところでございます。

事実関係としては、そのようなことが評価書からは読み取れます。

○ 納屋座長

以上のような説明ですので、評価書の変更はしないままにしておきたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

○ 西川専門委員

ただ、表と本文との対応がとれないのではないかと思います、いかがですか。

○ 吉田専門委員

これは前回、生データというか、メーカーからお送りいただいたデータを見せていただいたと思いますが、もう一回確認いたしますが、この評価書の 0.025 というのは、ヒトのデータのうち 2 番目の試験に対応するものでよろしいのですね。

○ 西川専門委員

表では 10 名と読めるのに、冒頭「9 名」と書いてあるので、それで整合性がとれないということです。

○ 納屋座長

確認させてください。

10 名というデータが出てくるのは机上配布資料 2 だけですか。それ以外にもどこかにあるのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

多分、西川先生がおっしゃっているのは資料 2-2 の 23 ページだと思いますが、表 10

と表 11 は、今回いただいた報告書から 10 名分のデータを転記して作表しておりまして、これをつけますと、西川先生が御指摘の「10 名でない」というのは妥当なお話でございます。申しわけございません、その表のことをすっかり失念しておりました。失礼いたしました。

○ 納屋座長

私もちょっと勘違いしておりまして、机上配布資料 2 にしかプラセボ 6 例はないのだろうと思っていたので、今、そのように申し上げましたが、西川先生の御指摘のとおりですので、そうであれば、22 ページ (4) の「ヒトボランティア (男性 38 名、女性 9 名)」の「9 名」を「10 名」に変更する必要があるかと思いますが、いかがですか。

○ 堀部課長補佐

ただ、申しわけありません、もう一個 0.05 という高ドーズの部分があるので、一体何人が参画したのかももう一度読み込まないとまずいかなと思いますので。

○ 吉田専門委員

前回、配布された資料を見れば、たしか人数は……

○ 堀部課長補佐

今、机上配布資料 1 として再配布させていただいております。すみません。

○ 吉田専門委員

たしか拾えたような気がするので、先に進めていただけたらいかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

事務局で確認して、最も適切な数値をはめさせていただきたいと思いますが、9 と 10 の差は、その 1 人のドロップ分だろうということで謎は解けたのですが、確かに評価書に書く数字として幾つが正しいのかは、再度この報告書を読み込んで、事務局のほうで確認させていただきます。

○ 納屋座長

では、この件に関しましては事務局で対応していただくということで、先に進めたいと思います。よろしくをお願いします。

ただ、実験計画法から考えますと、プラセボが 6 で被験者群が 4 というのは余りにも杜撰な実験計画だという印象を受けるのは事実だと思います。

蛇足ですが、もう一つつけ加えさせていただきますと、プラセボ群とアルジカルブ投薬群での比較をして 20%の変動があったときに見るべきではないかという考え方もあるようですが、それは、例えば動物試験で、ラットやマウスのように事前の値がとれないような場合は、やむを得ず対照群と被験物質投与群での比較をするといったことは行います。ところが、毒性試験におきましてはイヌ等は事前にデータがとれますので、投与前にデータをとっておいて、それから投与後の変化を見る、変動率を見るというやり方があって、おそらく赤池先生は、同じ個体で前と後を見て違いを見るほうがいいのだという考え方から、このような解析のほうが良いとアドバイスをなさったのだろうと私は勝手に解釈して

おりましたが、それでよろしゅうございますよね。

○ 赤池専門委員

そのとおりです。例えば、異なるヒトでプラセボと実薬とで見て有意差を比較するということは、もちろん可能ですが、ただ、その場合、このデータを見る限り、個人個人でのもとのコリンエステラーゼ活性が大分異なりますので、標準化を図らないといけないと思います。そういった操作をして、なおかつプラセボと、この場合にはアルジカルブ投与群とでいわゆる変化率を出すという作業をするよりは、同じ個体で比較したほうがより正確な数字が出るのではないかと判断したものでございます。

○ 納屋座長

したがいまして、パブコメでデータをいただきまして、我々は再度解析を行いました但我々の解析方法は至極科学的で適切なものであることが確認できたと思います。

ありがとうございます。

それでは次に、議題（3）に入ります。

よろしく願いいたします。

○ 堀部課長補佐

議題 3 でございますが、ここからは、既に 1 度農薬専門調査会で御審議いただいて評価書をおまとめいただいた剤につきまして、適用拡大等、追加の申請がございましたので、それについて第 2 版以降物の御審議をお願いしたいというものでございます。

本日予定しておりますのは、5 剤でございます。

それでは、資料番号に沿いまして順次御説明したいと思います。用います資料といたしましては、それぞれの評価書は資料 4 から 8 までになりますが、何が追加されたかといったことにつきましては、先ほど来、御覧いただいております資料 1 の 14 ページ以降に各剤簡潔に取りまとめさせていただいておりますので、そちらも併せて御覧いただければと思います。

それでは、まず資料 4、スピロメシフェンの第 3 版から参ります。

まず、剤の簡単どころでございますが、これにつきましては既に 2 回、食品安全委員会から厚生労働省に答申を返しておまして、今回、ぶどうの適用拡大、それから魚介類の基準値設定の以来が参りましたので、再度次版物を作成したものでございます。

修正した箇所を中心として御説明差し上げたいと思いますが、評価書、資料 4 の 7 ページ、要約のところですが、最近の傾向に沿いまして、毒性の影響について見られた毒性の所見を記載させていただいております。そして、まとめたものにつきまして吉田先生に表現を直していただいているところでございます。

それから 9 ページには、先ほど申し上げましたぶどうの適用拡大申請並びに魚介類の基準値設定の要請という、今回の次版物を書いた経緯を書かせていただきました。

10 ページからは安全性に係る試験の概要でございますが、まず、動物体内運命試験、10 ページの表 1 の中には、最近 AUC を記載しておりますので、AUC のデータを記載さ

せていただいております。

しばらく飛びまして、次に追記をしているのは 22 ページ、ここでは具体的な記載はありませんが、先ほど申し上げましたように、ぶどうの適用拡大申請がなされておりますので、後ろの別紙 3 にぶどうの作物残留試験のデータが追記されております。

また、魚介の基準値設定の依頼が参っております、魚介類における最大推定残留量が提出されておりますので、これにつきまして書き加えさせていただきました。

生物濃縮係数につきまして、わざわざ親と代謝物と両方を考慮した形で計算なされておりますので、その点について上路先生から修文をいただきました。

(3) でございますが、適用拡大でぶどう、それから魚介類が含まれましたので、これを受けまして、23 ページに表 9、推定摂取量の計算をやり直しております。

それから、毒性の関係につきましては追加等全くございません。先生方からも意見をちょうだいしておりませんので、変更等はございません。

35 ページ、食品健康影響評価に参りますが、ここにつきましては、最近、例えば動物体内の代謝の経路ですとか、植物も同じですが代謝物の生成過程というようなことを削除するといったことで進めておりますので、上路先生から、その点に関して御修文をいただきました。

また、毒性に関しましては、要約と同じように主な毒性所見を記載するようにしております、吉田先生から御修文いただいております。

それから、32 ページから代謝物の話がございしますが、ここについて、上路先生から御修文いただいております。

いずれにいたしましても、今回追加した試験の結果からは ADI あるいは暴露評価対象物質に影響を及ぼすものはないと判断されますので、結論でございます、36 ページに書いてあります ADI、すなわちラットの 2 世代繁殖試験を根拠に算出された無毒性量 2.2 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.022mg/kg 体重/日を ADI と設定するということに変更はないと考えております。

○ 納屋座長

事前にコメントをいただいて修正していただいております。コメントをいただいた上路先生と吉田先生にそれぞれ補足の説明をいただければと思います。

○ 上路専門委員

この剤だけでなく、今日これから出てくるものの諮問理由の中に、魚介類の基準値設定というものが幾つも出てきています。なぜこんなことが起きたのかということ。それと、このスピロメシフェンの 22 ページに書いてある最大推定残留量の求め方、これは計算だけですので、どうやって求めているのかを説明しておいて、これから各部会で検討していただくときにそれを使っていただきたいと思います。

この魚介類基準というのは、ポジティブリスト前までは、どちらかという農産物だけに限られてきたのですが、ポジティブが入ってから魚介類にも基準値を決めなくてははいけ

ないということで、急遽この基準値設定というものが入ってきたわけです。ですから、この推定残留量の求め方が決定的かということ、非常に怪しげなところでもございますし、海外でも必ずしも十分に確立した方法ではございません。

今、やっている方法は、水産 PEC 掛ける BCF、いわゆる濃縮係数、これに 5 を掛けたものが最大推定残留値になります。水産 PEC というのは、環境中での濃度になるわけです。これはほとんどの場合、計算式で求めるものです。それと生物濃縮係数、これも計算値で求める、いわゆる物理化学性から求める場合もありますし、今回出されているような BCF は実験で出した値で、実験のデータが基本でございます。あと、先ほど 5 を掛けると言いましたが、5 というのは、本来でしたらお魚 1 つずつに、何というのでしょうか、決めていけばいいのですが、魚と貝類で非常に濃縮係数が違うだろうという意味で、補正の意味で 5 を掛けるということです。ですから、 $0.017 \times 616 \times 5$ が 0.052 になると思います。

ここで、普通、水産 PEC は親化合物だけで求めています。今回も親化合物だけで求めています。BCF も、いわゆる日本でのテストガイドラインでは親化合物だけです。ですが、この申請者のほうで代謝物、いわゆる M1 というのが主要な代謝物ですが、それも入れて BCF を計算されてきていますので、そういう意味で、この親化合物プラス代謝物 M1 という形でつけ加えております。

本当に簡単に御説明しました。

○ 納屋座長

M1 を追加した理由を教えてくださいました。どうもありがとうございました。

○ 吉田専門委員

最初の部分は、明らかにタイプミスだということで直しました。

後半につきましては、評価書の記載に基づきまして、例えば副腎、束状帯のところもあるのですが、副腎皮質としか書かれていないところもあるので、束状帯というよりも、むしろ副腎皮質としたほうが表にそのまま対応しているかなと思って直しただけです。

○ 納屋座長

以前の書きぶりから変わって、このようにいろいろと追加で評価書を改訂していくときには、新たなルールで具体的な毒性所見を入れるということがありますので、まずは事務局でそれを入れたものをつくっていただいて、その後、吉田先生に次の確認をしていただくほうが吉田先生の御負担も少なく済むのかなと思いますので、御配慮賜りますようお願いいたします。

○ 廣瀬委員

今の要約の 10 行目から 11 行目で「消化管」を「十二指腸」に直してありますが、実際は、26 ページの表 14 を見ると、この空胞化というのは十二指腸だけではなくて空腸にも見られますので、そういう意味で、おそらく「消化管」に統一したのだと思うのですが、もしこれ「十二指腸」を生かすのであれば、「十二指腸及び空腸」としたほうがいいので

はないかと思いますが。

○ 吉田専門委員

ありがとうございます。そうしたら「小腸」でもよろしいでしょうかね。

○ 廣瀬委員

小腸でもいいと思います。

○ 吉田専門委員

では、「小腸」で。「消化管」だとちょっと広いかなというのが私の思いです。

○ 納屋座長

それでは、「小腸」に変更していただくということでございます。

○ 廣瀬委員

「小腸」になると、表と一致しないことになりますね。

○ 吉田専門委員

では、「十二指腸と空腸」で。

○ 廣瀬委員

そうですね。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。そのようにお願いいたします。

他の先生方、何か御意見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、ADIの変更はないということで、お認めいただけますでしょうか。

(異議なし)

○ 納屋座長

ありがとうございます。では、そのように決定させていただきます。

それでは、次の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料5、今度はピリダリルでございます。資料1では15ページでございます。

こちらに関しましては、4ページから5ページにかけての「審議の経緯」が非常に長うございまして、今回5回目、5出版物でございます。

今回の申請につきましては、先ほどもございました魚介類の基準値設定の要請にかかわるものでございます。

資料5の評価書に基づきまして、修正点等を御説明させていただきます。

10ページでございますが、今、申し上げましたように魚介類の基準値設定の要請がなれたということで、それを「審議の経緯」に記載させていただきました。

それから、17ページまで飛びますが、今回は作残に関してはございませんが、これは消し忘れがございましたので、上路先生から御修正をいただきました。

また、魚介類への基準値設定の申請がございましたので、先ほど上路先生から御説明いただいたような計算方法によって最大推定残留値が出されておりますので、その点につい

て記載しております。

なお、この剤に関しては、魚介類の最大推定残留値の計算手法がちょっと普段と違っておりましたので、その点について、情報として事務局からボックスで追記させていただいたまでのことでございます。

18 ページ、魚介類が加わりましたので推定摂取量の再計算をさせていただき、表を修正しております。

毒性のほうはこれも全く変更あるいは先生方からの修文、御意見もございませんでした。

30 ページ、食品健康影響評価でございますが、これも魚介類における最大推定残留値に係る資料を含むという点を 1 点追加いたしましたのと、魚介類が入りましたので、暴露評価対象物質のところ、当初版は「食品中の」というかなり曖昧な表現になっておりましたが、ここを「農産物及び魚介類における」と表現を修正していただきました。

ただいま御説明申し上げましたように、特段の ADI を変更するようなファクターは見当たらないと思いますので、ADI につきましては 33 ページに記載しておりますが、ラットの 2 世代繁殖試験で得られました 2.80 という無毒性量を安全係数 100 で除しました 0.028 mg/kg 体重/日を ADI とした当初の御決定は、変更がないものと考えております。

○ 納屋座長

確認等、必要でしたらお願いいたします。

○ 上路専門委員

17 ページに関しましては、先ほど事務局のほうから説明がありました。普通、BCF というのは、農薬のテストガイドラインでは流水式あるいは半止水式でやるのですが、非常に値が高いのでこんなことをやりましたということで説明されたのだと思いますが、一応今までのテストガイドラインに則った値、BCF という、26,000 という値で計算したものが出されています。

それと、30 ページの食品健康影響評価ですが、忘れまして。17 行目に、2 行目に書いてありますように「魚介類における最大推定残留値は幾らである」ということを書いておくのを忘れていました。魚介類における最大推定残留値は 0.16 mg/kg であるといった文言が入るのですよね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 上路専門委員

そうですね。私も忘れまして……。

○ 堀部課長補佐

事務局のほうで、先生からいただいた御意見の反映のし忘れがあるようでございます。大変申しわけありません。御意見いただいたように入れておきます。

○ 上路専門委員

私、忘れたかもしれません。すみません。

○ 堀部課長補佐

私、拝見したような気がしますので、私のほうのミスだと思います。事務局の勝手際でございます。申しわけございません。

○ 納屋座長

それでは、そこの部分を加えた形で処理していただきますようお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

1点だけ。

今、委員長が席を外されているのですが、先ほど休憩時間に私、質問を受けまして、これは専門委員の先生方に伺わないといけないね、特に毒性の先生方に聞いてくださいということがございました。

この毒性の所見の中で、例えば評価書 20 ページの表 11 ですが、「肝細胞単細胞壊死」という言葉がありまして、「単細胞壊死というのはあるのですよね」と委員長から確認の意味で御質問をいただきました。抄録にも報告書にもそのように書いてありますので、間違いはないのではないかと思います、「それはありますよね」というお尋ねを委員長から受けまして、私、回答するだけの頭脳を持っておりませんので、先生方に教えていただければと思っております。

○ 吉田専門委員

あります。

○ 納屋座長

廣瀬先生、それでよろしゅうございますよね。

○ 廣瀬委員

シングルセルネクロージスとって、肝細胞の1つがぽこっと死んでしまう。よくあります。

○ 納屋座長

病理を専門としない私もその言葉は知っております。ちゃんとございますので御安心ください。

それでは、ADI も変更がないということでよろしゅうございますでしょうか。

(異議なし)

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、この剤についての審議は以上とさせていただきます。次をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 6 と、資料 1 の 16 ページでございます。3 つ目の剤としまして、オキシロニック酸の第 2 版でございます。

これにつきましては、だいこん、あるいはさんとうさいといったものへの適用拡大申請がなされておるものでございます。

資料 1 のほうで、評価書に追加した資料を列記しておりますが、神経毒性試験の関係が何本か追加されております。この点につきまして、前回の幹事会でも御指摘ございましたので、なぜこのタイミングで出てきたのか確認してみたところでございますが、1 回目の評価の後で試験がなされたということで、今回、その適用拡大の申請タイミングで追加での資料を提出された、まことに時宜を得た御提出だったということでございましたので、一言だけつけ加えさせていただきます。

評価書でございますが、10 ページの要約につきましては、西川先生、吉田先生から表現ぶりの御修正をちょうだいしております。

12 ページにいきまして、先ほど申し上げましたように、この剤は適用拡大がなされておりますので、適用拡大の作物名を記載させていただきました。

14 ページに参りまして、最近、吸収率を ADME の最初のところに記載することになっておりますので、吸収率を算出して記載させていただきました。本剤の吸収率は 44%以上と算出されております。

しばらく飛びまして、24 ページでございます。だいず、さんとうさい——すみません、「だいず」となっておりますが、適用拡大は「だいこん」でございます。申しわけございません、ここは適用拡大、前と記載が合いませんので、今、書き手に……。 「だいこん」だと思います。作残の表にだいずはございませんので、「だいこん」の誤りでございます。作物残留試験、24 ページの 14 行目は「だいこん、さんとうさい等」です。失礼いたしました。

これに関しまして作残試験の結果は、後ろの別表 3 に記載させていただきました。

これらを追加いたしまして、推定摂取量の再計算をさせていただいて、表 12 を修正しております。

それから、先ほど申し上げましたように神経毒性関係の試験が追加されております。33 ページの 1 行目から、(2) 急性神経毒性試験でございますが、ラットでの急性神経毒性試験が実施されております。死亡例は認められず、また、一般状態、詳細な状態の観察、剖検及び病理組織学検査（神経組織）では検体投与の影響は認められておりません。また、機能検査におきましては、30 及び 150 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で投与当日「のみ」、吉田先生から修文いただいておりますが、自発運動量の増加が認められた。また、150 mg/kg 体重投与群の雄で投与後 7 日に体重増加抑制が認められたということでございます。

本試験での無毒性量に関しては、雌雄ともに 6 mg/kg 体重であると考えられたということにしております。

事務局からあらかじめでございますが、この剤の特徴といたしまして、ラットで興奮性の神経症状を示すことが見えておりますが、ここで書いております自発運動量の増加でも神経毒性があると判断すべきでしょうかということを事前に投げかけさせていただきましたところ、吉田先生からは「急性神経毒性試験で認められているのは自発運動量の増加の

みですが、関連所見ととることができるのではないかと思います」との御意見をいただきました。

同じく 33 ページの 12 番、亜急性毒性試験の 30 日の試験でございます。「……AST/ALT 比の低値がみられた。なお、雌雄ともに 500 mg/kg 体重/日投与群までの用量で AST の低値がみられたが、」というところですが、結果的には、用量依存性がなく 1,000 mg/kg までは有意差がみられなかったということで括られておりました、この点について西川先生から、意味がないから削除してはどうでしょうかという御提案をちょうだいいたしました。

それから、34 ページの (2) で、「腎障害を示唆するものとは考えられない」というところについて、西川先生から「根拠は何ですか」というお問い合わせ、それから波線部について、「BUN の増加が認められた」というところまではあるのですが、「……が、病理組織学的検査において腎障害を示唆する変化は認められず、重篤なものとは考え難かった」というところについて、必要かどうかということでお問い合わせをいただいております。

それから 36 ページ、90 日間のイヌの亜急性毒性試験でございますが、認められた所見を記載した後で「他の検査において異常がなかった」とか「低用量を考慮する必要がある」といった記載が数行にわたってあるのですが、この点について西川先生から、必要でしょうかということで、削除の御意見をいただいたところでございます。

38 ページの 9 行目から、90 日のラットでの亜急性神経毒性試験、今回、追加提出された試験でございます。

この試験におきましては、最高用量群である 1,800 ppm 投与群の雄、及び 300 ppm 以上投与群の雌で興奮性の神経症状及び行動変化が認められております。したがって、「神経毒性の無毒性量は雄で 300 ppm、雌で 50 ppm であると考えられた」としております。

吉田先生からは、一般毒性試験とは検査項目が異なるので、「一般毒性及び」という記載を削除していただいたということでございます。

また、松本先生から表の一部修正をしていただいております。

しばらく飛びまして、55 ページから、食品健康影響評価でございます。

最初の部分につきましては、今までの評価書では、このグレーでかけたような形で「今回、追加提出された……を含む資料を用いて影響評価を実施した」というふうに記載しておったのですが、吉田先生から修文ということで、後ろに回したほうがいいのではないかと御意見をちょうだいしております。

それから、毒性学的 ADI のところで吸収率の追記をいたしました。

また、放射能濃度の分布については削除しております。

それから、31 行目から毒性試験の結果をまとめておりますが、この点について西川先生、吉田先生から修正をいただきました。

56 ページに行きまして、この剤は農薬と動物用医薬品の両方に用途があるものですが、暴露評価対象物質について、農産物のみのような記載ぶりがありましたので、この点を明確にするために、56 ページ 29 行目に「農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質を」ということで追記させていただきました。単純に、今まで書くべきことが落ちていたものを追記したということでございます。

57 ページに行きまして、表 44 でございます。例えば投与量といったものを最近、きちんと書くように整理しておりますので、表の再整理をさせていただいたところでございます。

神経毒性試験が追加にはなっておりますが、既存の ADI に変更を及ぼすものではないと考えられますので、結論としては、58 ページの最後から 59 ページに書いてありますが、毒性学的 ADI については、ラットの 2 世代繁殖試験における無毒性量 2.18 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.021 mg/kg 体重/日を ADI と設定することについて、変更はないものと考えております。

○ 納屋座長

事前にコメント等をいただいて、それに対応した修文をしていただいておりますが、補足説明がありましたらお願いします。

○ 吉田専門委員

まず、今回追加された試験からですが、事務局案でほぼよろしいと……。33 ページですね。これは専門の赤池先生がいらっしゃるところで私が申し上げるべきではないのかもしれませんが、やはり自発運動量の増加でしたので、一応これは指標となるのではないかと思います。

もう一点は 38 ページで、「一般毒性」と書いてあるのですが、検査項目が違いますので、すべての項目を調べているならば「一般毒性がない」としてもいいかと思ったのですが、それは調べていないし、もともとこの試験の目的は亜急性の神経毒性なので、そこにフォーカスを絞った表現でよいのではないかと思います。

次は、最後の評価のところは、まだよろしいですね。それも申し上げてしまったほうがよろしいですか。

食品健康影響評価のところの一文につきましては、この剤はドーパミン作動性神経に作用していて、先ほどの興奮作用等もあるのですが、その試験もその他の試験で行われておりますので、むしろそこをきちっと書き込んだほうが、この剤のプロファイルとしてはいいのかなど。きちっと調べられておりますし、ちゃんと閾値もとれておりますので、むしろそこを書いておいたほうがよいのではないかと思います。この一文をつけ加えさせていただきます。

○ 納屋座長

西川先生、他にコメントございませんでしょうか。

○ 西川専門委員

今、吉田専門委員から説明があった点に関しては、同意いたします。

○ 堀部課長補佐

すみません、西川先生から御質問をいただいた「根拠を示せ」というところに関して、確認しましたので。

「腎障害を示唆するものとは考えられなかった」という部分の根拠について西川先生から御質問をいただきました。抄録によりますと、尿素、窒素の変化というのは腎障害を示唆するものではあるが、病理組織学的に裏付けるような変化がないことから、重篤なものとは考え難いという結論がつけられておるところでございます。病理がないというのがその判断の根拠になっていると考えます。

○ 納屋座長

西川先生、今の説明でいかがでしょうか。

○ 西川専門委員

そこまで書く必要はないと思いますので、この部分は削除したほうがすっきりすると思います。

○ 納屋座長

そうすると、34 ページの波線の部分は削除ということでよろしゅうございますか。あ、その上もですね。14、15 行目と 17 行、18 行目の下線部分は削除ということでお願いいたします。

○ 吉田専門委員

削除するのは私も特に異論はないのですが、おそらく 34 ページの 14 行目、15 行目につきましては、尿量が増加しますとおのずとタンパクは減り、尿比重は減るということだけで、一連しているということをおそらく言いたくて、このときは書いたのではないかと記憶しております。

○ 納屋座長

要するに、尿量が増えたからタンパクは減っているだけだよと、それで病理の変化はないからということですが、病理のことは書かなくていいよ、事実だけ書けばいいよということですね。

○ 西川専門委員

35 ページの表 23 には、きちんと尿の pH とかタンパク減少とか尿量増加が毒性所見として挙げられているので、腎障害が云々などと言う必要はないと思います。

○ 納屋座長

非常にクリアな御説明です。そのようにお願いいたします。

他の部分に関しまして、いかがですか。

○ 三枝専門委員

細かい点ですが、38 ページの亜急性神経毒性試験の 19 行目は「興奮性の神経症状及び行動変化」という曖昧なというか、漠然とした表現なので、具体的に、探索行動とか立ち

上がりが増えたとか、自発運動量が増えたとか、今までの記載では「自発運動量が増えた」といった表現がありましたので、テキストの中ではいいかもしれませんが、毒性所見としては、やはり「立ち上がり行動が増えた」等のほうがよろしいと思いますが、その点はいかがでしょうか。

○ 納屋座長

ごもっともな御意見だと思いますので、申請資料の中に書いてある具体的な所見を記載していただきますようお願いいたします。

具体的な所見を取り上げるのは、事務局にお任せしてよろしゅうございますか。

○ 三枝専門委員

それは抄録に書いてありますよね。

○ 堀部課長補佐

300 ppm の雌につきましては、抄録上、自発運動量の増加が認められておりますので、その点を明確にするということで修正させていただきます。

○ 納屋座長

それでは、そのようをお願いいたします。

食品健康影響評価の項も含めて、他に御意見等ございませんでしょうか。

○ 赤池専門委員

55 ページの 34 行目、35 行目ですが、吉田先生がドーパミン作動性神経系に対する作用ということで付記されていまして、これは非常に妥当な挿入だろうと思います。

ただ、これは私の記憶違いでなければ、たしか参照文献の記載だったように思いますが、違いましたでしょうか。

いずれにしても、「考えられた」というのは主観的な書き方になりますので、「作用することが報告されている」といった形で客観的な記述にしたほうがいいかと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

私の記憶だと、たしかこの提出メーカーでマイクロダイアリースを使ったような実験をされていたのではないかと。それが 52 ページの視床下部 RH の L-DOPA のところとか、ずっと一連の、54 ページの③「視索前野におけるドーパミンの……」という実験があったので私は書いたもので、たしかこれは文献にも、論文化されていることは存じ上げていますが、データとして出されているのではないかと思います。

表現においては、「考えられた」ではなくて、もうちょっと近い言い方というのは賛成です。

○ 三枝専門委員

すみません、確かにこの報告書の中にございましたので、「報告されている」ではよくないかもしれません。

○ 納屋座長

それでは、ここは吉田先生の修正案どおりでよろしゅうございますね。

他にございませんか。

私、55 ページの一番上、2 行のところを 5 行、6 行に下げたという吉田先生の御提案を見てふと気がついたのですが、毎回追加データが出てきたときに、どこが追加されたのかを冒頭かどこかにも一緒に書いていただいて、そのデータがあるから、それを含めて評価したのだ、その結果、ADI には変化がなかったということがわかるような記載が欲しいと思うのですね。重版、重版、重版でずっときているので、いつの版でどこがどう変わったという記録が極めて簡単に追えるように、何かそういった工夫をしていただきたいと以前からずっと思っておりまして、今ここの吉田先生の提案を見て……。

これ、前のほうには書いていないのですよね。そういった工夫は難しいでしょうか。今までのやり方からすると書いていないから、今から書き始めたらおかしくなるということであればやむを得ませんが、もしそれが許されるのであれば、そういったことも御配慮いただければと思います。

どうしてもやってくださいということではなくて、検討していただけませんかという軽い願望ということで、お聞き届けいただければと思います。よろしく願いいたします。

ADI については、従来どおりということではよろしゅうございますか。

(異議なし)

○ 納屋座長

合意していただけたようでございますので、結論としましては、変更なしとさせていただきます。どうぞよろしく願いいたします。

それでは、次をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 7 及び資料 1 の 17 ページでございます。

メタアルデヒドでございます。

この剤につきましては、キャベツへの適用拡大申請がなされたものでございます。

これにつきましても、資料 1 の 17 ページに記載しておりますように、皮膚に関する毒性試験、経皮関係の毒性試験が何本か追加で提出されております。これも背景を確認いたしましたところ、やはり前回の評価終了後に実施された試験でございまして、今回、経皮の試験ですが、未提出データを提出するという御提出いただいたということでございます。

それでは、資料 7 に基づきまして、変更点を御説明させていただきます。

まず 7 ページ、名簿に一部不備がございますので、後ほど修正させていただきます。

それから、9 ページでございますが、肝臓に関して所見を追加させていただきました。

10 ページの 7 番でございますが、キャベツへの適用拡大申請がございますので、その経緯を追記させていただいております。

しばらく飛びまして、今のキャベツへの適用拡大申請がございましたので、18 ページ

で作物残留試験のデータを整理させていただきましたが、そのことによって可食部の最高値が変更になり、「散布 14 日後に収穫したキャベツの 1.50 mg/kg」というものに最高値を変更しております。

それから、推定摂取量に関しても、キャベツのデータが挿入されているところでございます。

21 ページに参りまして、急性毒性試験の中で、先ほど申し上げましたラットでの経皮毒性試験が追加されております。

それから、21 ページの 9 番、真ん中より下でございますが、CBA/Ca 系マウスを用いた局所リンパ節増殖法による皮膚感作性試験が追加でなされております。いずれにしましても、結果として皮膚感作性は認められておりません。

それから、それ以外に皮膚刺激性試験が追加になっているのですが、既存の結果と同じということで、特段追記することがないので、ここでは記載を省略させていただいております。

毒性試験の部分に関しましては、先生方のコメントも変更点等もございませんでしたので、特段の修正はかけておりません。

35 ページに参りまして、食品健康影響評価でございますが、先ほどの剤と同じように、冒頭部分の書き方について吉田先生から修文をちょうだいいたしました。

また、真ん中辺で網かけした部分ですが、肝臓の所見として「肝細胞肥大」を明記させていただいております。

36 ページに参りまして、表のすぐ上でございます。これも暴露評価対象物質が「食品中の」となっておりますが、魚介が含まれて、農産物と魚介類についての議論がなされておりますので、「農産物及び魚介類における」と上路先生から表現を修正していただきました。

毒性試験、経皮の試験の追加のみでございますし、これまでの ADI を変更するようなものではないと考えられますので、結果としましては、ラットの 2 年間の併合試験の結果から得られました無毒性量 2.2 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.022 mg/kg 体重/日を ADI と設定するという従前の結論に変更はないものと考えております。

○ 納屋座長

御意見等ございましたらお願いいたします。いかがでしょうか。よろしいですか。

(異議なし)

○ 納屋座長

ないようですので、ADI も含めて変更なしという結論とします。

それでは、最後の剤についてお願いします。

○ 堀部課長補佐

資料 8 並びに資料 1 の 18 ページでございます。メタラキシル及びメフェノキサムでございます。

まず評価書 5 ページの 2 行目を御覧いただきたいのですが、この評価書、実は一般のときに「メフェノキサム」という言葉と「メタラキシル M」という言葉があちこちで混在しておりました。その関係を申し上げますと、まず、メタラキシルというものがラセミ体の混合物でございまして、メフェノキサムとメタラキシル M というのは同じもの、その活性を有するほうの片側の異性体のみを示す名前でございます。

ISO の名称を確認いたしましたところ「メタラキシル M」というのが ISO の名称であるということで、混在して混乱することを避けるために、評価書の本文中では、「メフェノキサム」という記載をすべて「メタラキシル M」と統一させていただきました。ただ、諮問内容がメフェノキサム、あるいは基準値が「メタラキシル及びメフェノキサム」と書いてありますので、評価書のタイトルのみそれに併せて「メタラキシル及びメフェノキサム」と記載しておりますが、中は、そのことを明確にするために、5 ページの 2 行目に「メフェノキサム」はメタラキシル M の別名である。本評価書中においては、ISO 名に従い「メタラキシル M」で統一した」という注釈をつけた上で、すべてのところを見直して、記載を変更させていただいたところでございます。

内容に入ってまいります、まず 8 ページは、先ほどからの整理と同じように、臓器での毒性所見を明記させていただきました。

10 ページに参りまして、この剤につきましては今回、魚介類への残留基準値設定とインポートトレランスの設定要請が来ておりましたので、その旨を追記させていただいております。

11 ページでございますが、吸収のところ、AUC を書くこと、それから吸収率を計算するということで、吸収率を追記させていただいております。メタラキシル M 及びメタラキシルの吸収率は、それぞれ 37%以上及び 48%以上と算出されております。

13 ページに行きまして、メタラキシルの吸収でございますが、6 行目から「吸収率は 92~95%と推定された」というのは、最近の傾向に従いまして追記させていただきました。

植物体内の運命試験でございますが、17 ページの 24 行目、メタラキシル M、活性を持つほうの片方でございますが、これでの追加試験がございましたので追記をし、上路先生から修正をいただいたところでございます。

しばらく飛びまして、25 ページに参ります。

今回、海外での作物残留試験が追加になっておりますので、国内と海外を書き分け、かつ海外での作物残留試験の試験成績を追記させていただいております。

それから、魚介類への残留基準値の設定の要請がございましたので、13 行目から、魚介類における最大残留値に関する記載を追記させていただき、上路先生から修正をいただきました。

また、推定摂取量につきましては、魚介類が含まれましたので、再計算を行い、31 行目、表 13 を修正しております。

それから、毒性の部分でございますが、まず 29 ページ、表 16 の記載について一部、松本先生から修正いただきました。これは表現が違うのではないかという御指摘をいただきまして、こちらでも医学系の辞典等を調べた結果、松本先生の御指摘どおり、表現の適正化を図らせていただいたものでございます。

それ以外の毒性試験に関しては、追記等はございません。

44 ページまで飛びまして、食品健康影響評価でございます。これにつきましては、最近の傾向に従いまして、記載ぶりの簡素化を図っていただいたところでございます。

45 ページ、結論でございますが、特段の ADI の変更は考えられないということで、ADI につきましては、5 行目から記載しておりますが、ラット 2 年間の併合試験の結果から得られております無毒性量 2.2 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.022 mg/kg 体重/日を ADI とするという当初の御結論に変更はないものと考えております。

○ 納屋座長

追加データの観点から、上路先生、コメントをお願いいたします。

○ 上路専門委員

25 ページの 13 行から、魚介類に関する部分でございます。その中の 20 行目、注) のところに「メタラキシル M は水田で使用されないため水田における……」と書いてありますが、これは「非水田における」ですね。間違いです。すみません。

私がここで気になったのは、メタラキシルといういわゆる異性体の混合物とメタラキシル M との間で、なぜ最大推定残留値が 300 倍以上違うのかが非常に疑問になりまして、調べていただきました。そうしましたら、メタラキシルは水田にも、水田以外の非水田にも使われることがわかりました。メタラキシル M というのは水田には使われなくて、非水田にしか使われないことがわかりました。それで、先ほどから出てきている水産 PEC というのは、水田用と非水田用と別々の試験モデルを使っています。当然のことながら、環境中に出ていくには、水田用で撒いた場合のほうがいわゆる水環境には濃度が高くなる、これは当たり前のことでして、水田用の 2.6、あるいはメタラキシルの水産 PEC の非水田が 0.015 という値が出ていますが、そういう水田と非水田で全然違う。もしも 1 つの剤が水田、非水田両方に使われている場合には、この水産 PEC は大きいほうを用いることが求められています。いわゆる安全性ということから、水産 PEC は水田、非水田で大きいほうを使いなさいと。ですから、一般に水田と非水田では水田のほうを使うのが当たり前です。メタラキシル M とメタラキシルがなぜこんなに違うのかという疑問が出てくるので、ここであえて注) の書き込みをさせていただきました。

○ 納屋座長

専門外の間にはなかなか気がつかないことで、とてもありがたいことでございます。他に何かございませんでしょうか。

(異議なし)

○ 納屋座長

それでは、ADIの変更もないということはこの幹事会の結論とさせていただきます。
どうもありがとうございます。

それでは、今後の進め方について説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

すべての剤につきまして、修正部分に適切な修正をかせさせていただいた上で、食品安全委員会に報告の進めさせていただきたいと思っております。

○ 納屋座長

以上のおりでございます。

その他に何かございませんでしょうか。

ないようでしたら、連絡事項等ございましたらお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

残っております資料 9 でございますが、食品安全委員会での審議等の状況について簡単に御報告させていただきます。

前回の幹事会以降、これら 12 剤についてリスク管理機関からの意見聴取をしたところでございます。

また、リスク管理機関に対しましては、2 番に書いております 4 剤につきまして ADI の通知を行わせていただきました。

○ 納屋座長

その他にございませんでしょうか。よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

では、今後のスケジュールについて簡単に御報告させていただきます。

今後の幹事会の開催予定でございます。6 月の幹事会につきましては、日程調整に関して先生方に多大なる御迷惑をおかけいたしまして、申しわけございませんでした。また、御都合のつかない先生方もいらっしゃる中、快く日程調整に応じていただきまして、大変ありがとうございました。

調整の結果でございますが、次回は 6 月 22 日水曜日の午前中、いつもは午後でございますが、次回は午前中でございますので、よろしくをお願いいたします。御欠席と言っている先生方もいらっしゃいます。大変申しわけございません。時間につきましては、また改めて御連絡を差し上げたいと思っております。

それから、各評価部会の開催予定でございますが、早いほうから申し上げます。

まず 5 月 17 日、来週火曜日、評価第四部会、6 月 1 日水曜日、評価第三部会、6 月 7 日火曜日、評価第四部会、6 月 14 日火曜日、評価第二部会、6 月 21 日火曜日、評価第一部会をそれぞれ予定しております。これらはすべて午後開催の予定でございますので、どうぞよろしくをお願いいたします。

○ 納屋座長

以上のおりでございますので、各部会の先生方、どうぞよろしくをお願いいたします。

その他に何か連絡事項等ございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

ないようですので、以上をもちまして本日の議事はすべて終了いたしました。第 72 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。