

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

幹 事 会 第 86 回 議 事 録

1. 日時 平成 24 年 9 月 27 日（木） 13：59～17：02

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （1）農薬（ピラクロストロビン、フルベンジアミド、ビフェナゼート）の食品健康影響評価について
- （2）農薬（イソピラザム、ピリオフェノン）の食品健康影響評価について
- （3）農薬（アルドリン及びディルドリン）の食品健康影響評価について
- （4）農薬（クロルフルアズロン、フェノキサスルホン）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
- （5）その他

4. 出席者

（農薬専門調査会専門委員）

納屋座長、西川副座長、上路専門委員、長野専門委員、松本専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

佐藤委員、上安平委員、村田委員、山添委員、三森委員

（事務局）

姫田事務局長、坂本課長、堀部課長補佐、横山専門官、進藤技術参与、高畑技術参与、河野技術参与、工藤係長、南係長

5. 配布資料

- 資料 1 ピラクロストロビン農薬評価書（案）
- 資料 2 フルベンジアミド農薬評価書（案）
- 資料 3 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について
- 資料 4 イソピラザム農薬評価書（案）
- 資料 5 ピリオフェノン農薬評価書（案）
- 資料 6 ビフェナゼート農薬評価書（案）
- 資料 7 農薬専門調査会における評価書評価に関する考え方（案）
- 資料 8 アルドリン及びディルドリン農薬評価書（案）
- 資料 9 論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制（平成 24 年 4 月農薬専門調

査会決定)

資料 1 0 食品安全委員会での審議等の状況

参考資料 1 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について

参考資料 2 実施手順通知（平成 18 年 6 月 29 日付け府食第 542 号）

参考資料 3 平成 25 年度食品健康影響評価技術研究公募要領

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻より若干早いのですが、先生方全員おそろいでございますので、ただ今から第 86 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。少々肌寒い季節にはなっているのですが、内閣府はまだまだクールビズ継続中でございます。御理解、御協力、どうぞよろしくお願いいたします。

本日は、幹事会に所属いただいております専門委員の先生方 6 名に御出席をいただいております。また、食品安全委員会からは 5 名の委員が出席でございます。

冒頭でございますが、人事異動について御報告をさせていただきます。もう既に部会で御紹介をしたところもございますけれども、9 月 11 日付けで事務局長が栗本から姫田に交代となりました。御紹介いたします。

○ 姫田事務局長

御紹介いただきました姫田でございます。どうぞよろしくお願いいたします。私自身はこの食品安全委員会あるいは農水省の消費・安全局あるいは厚労省の食品安全部の体制ができたときに消費者情報官ということで、農林水産省のリスクコミュニケーション担当で参りました。その後、動物衛生課あるいは総務課、そして審議官ということで、ずっと農林水産省のリスク管理側で仕事をさせていただいております、どちらかというと農薬について向こうから見ていたというところがございます。基本的には生物系の人間ですので、農薬については素人でございます。ちょうどポジリスになったときの消費者情報官でございまして、あれ、できるのかなと非常に心配した記憶があって、担当の室長に大丈夫？というようなことを言ったこともあります。

いずれにしても私自身としては皆様方に科学的に御議論いただいて、中立をしっかりとやっていただくということを守ってまいりたいと思っておりますし、そうすることによって国民、消費者のため、そしてしっかりと評価していただいてよい農薬をできるだけ早く世に出せるようなこともできればと思っております。消費者のためということで、どちらかというと農水省から来たから生産者のためということではないので、よろしくお願いいたしますと思っております。

○ 堀部課長補佐

それでは、以後の進行を納屋先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

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、本日の会議は公開で行いますので、よろしくお願いいたします。最初に、事務局より資料確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

お手元にございます資料確認をお願いいたします。本日の議事次第、座席表、農薬専門調査会の委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 は農薬評価書ピラクロストロビン（第 3 版）。資料 2 は、同じく農薬評価書フルベンジアミド（第 4 版）。資料 3 は、評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について。資料 4 は、農薬評価書イソピラザムのたたき台。資料 5 は、同じく農薬評価書ピリオフェノンのたたき台。資料 6 は、農薬評価書ビフェナゼート（第 4 版）。資料 7 は、農薬専門調査会における評価書評価に関する考え方（案）。資料 8 は、農薬評価書アルドリン及びディルドリン。資料 9 は、論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制。資料 10 といたしまして、食品安全委員会での審議等の状況、これは片面 1 枚のものでございます。それから、別途参考資料でございますが、参考資料 1 は、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について。参考資料 2 は、これに関連する通知等。それから、参考資料 3 といたしまして、食品健康影響評価技術研究の公募要領をつけさせていただいております。

本日資料も、それから机の上もかなり大部でございます。不足等ございましたら、途中で止めていただいて事務局にお申しつけいただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

何か今の段階で過不足等ございませんでしょうか。

○ 納屋座長

資料よろしゅうございますね。

それでは続きまして、食品安全委員会における調査審議方法等について、平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項についての報告をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先ほど資料確認のときに 1 点申し忘れました。これらの資料、本体資料につきましては近日中にホームページに公開をさせていただきます。

それでは、本日の議事に関します先生方の調査審議等への参加に関する事項について御報告を差し上げます。本日の議事につきまして、先生方からあらかじめ御提出をいただきました確認書を事務局で確認させていただきましたが、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生はいらっしゃらなかったということでございます。

以上、御報告いたします。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。確認書につきまして、相違ございませんですね。

はい。

事務局より少し説明をしていただくことが必要かと思います。以前事前にお送りした議事の順番と、今ここにお配りした資料の順番ちょっと違いますので、そのあたりのところの説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

本日の資料の順番でございます。座長からの開催通知では農薬の例えば重版ですとか部会上がりといったような性質によりまして議題を設定させていただきました。ホームページ上もそのような形で整理をさせていただいておりますが、先生方御存じのとおり、前回審議ができなくて今回送りになっている剤がございます。それらの状況を勘案いたしまして、あらかじめ座長、副座長と御相談をさせていただきまして、審議順を変更させていただいております。本日の審議につきましては資料ナンバーの順にお願いをしたいというふうに思っております。途中で剤になったり一般論の審議があったりということで少しお手間をとらせることにはなろうかと思いますが、何とぞ御了承いただければと思います。

以上でございます。

○ 納屋座長

以上のとおりでございます。多少変則的ではありますが、効率のよい審議を進めるということで、事前に堀部さんと相談してそのように進めさせていただくということにいたしました。御了承いただければと思います。

それでは、まず議事 1 ですね、事務局から説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、まず資料 1 を御覧いただければと思います。ただ今私申し上げましたように、この資料 1 のピラクロストロビンの評価書第 3 版と、それから続きます資料 2 フルベンジアミドの第 4 版でございますが、これら 8 月の幹事会のときに御審議をいただく予定でしたが、事務局の説明が余りにも長すぎたために時間がなくなってしまったものでございます。本日冒頭で御審議をお願いできればと思っております。

それでは、資料 1 をお願いいたします。まず 4 ページをお願いいたします。今回でございますが、第 3 版ということで、第 3 版関係、下のほうにグレーがけさせてございますけれども、昨年インポートトレランス設定の要請、それから適用拡大の申請があり、本日の幹事会にて御審議をお願いするものでございます。

8 ページをお願いいたします。前回幹事会の際に納屋座長のほうからどこで審議をしたかわかるように名簿を改正したらどうかという御提案をいただきましたので、本日幹事会に御提出します評価書からこのような形で各部会の先生方の名簿を再編させていただきました。ですので、幹事会メンバーの先生方につきましては名前が 2 回出てくるというこ

とになります。本日の評価書ほかのものも同じでございます。

10 ページをお願いいたします。要約でございますが、こちらには今回の重版の経緯と、それから毒性に関する主な所見のポイントを記載させていただきました。

1 枚おめくりいただきまして 11 ページお願いします。本剤はストロビルリン系の殺菌剤で、ミトコンドリア内のチトクローム電子伝達系阻害による呼吸阻害により殺菌活性を示すとされております。構造式は 11 ページ 29 行目から記載されているとおりでございます。

13 ページお願いします。この剤に関しまして追加された試験といたしましては作残とあと毒性の試験なのですけれども、薬物動態に関しまして AUC のデータがございますので追記をさせていただきました。

それから、18 ページから植物体内運命試験の記載がございますが、こちらは代謝経路の記載についてはまとめられるものはできるだけまとめるという趣旨でまとめさせていただいたものでございます。

それから、23 ページでございますが、土壌吸脱着試験のところ、上路先生から代謝物に関する記載を一部削除いただいております。

26 ページをお願いいたします。作物残留試験について追記をし、結果の概要を再整理させていただきました。次のページに推定摂取量も再計算を行いましたので記載を変更させていただいております。

34 ページをお願いいたします。35 ページのところに長野先生から文章中と表の整合性に関しての御指摘をいただきました。第 2 版の審議のときに、表のほうから肝細胞壊死と変異肝細胞巢の記載を削除したのもかかわらず文章に残っていたということで、これは削除するのが正しいと思いますので削除をさせていただきました。

それから、36 ページをお願いいたします。36 ページ 4 行目 (5) の試験、7 か月間発がん試験というのが今回追加された試験でございます。この試験につきましては EPA において高用量の試験要求がありまして、それを実施されたものでございますが、11 行目からの記載にございますように体重増加抑制が見られまして、7 か月で EPA との合意のもとに試験が中止されたというものでございます。

吉田先生からは、この投与量 360 ppm というのは MTD を超えているということはわかったけれども、病理組織学的検査を行われていないので 7 か月投与試験としても使えないので削除でもよいと思いますとの御意見をいただいております。本試験の評価書上での取扱いについて後ほど御審議いただければと思っております。

次のページをお願いいたします。37 ページ、(2) 発生毒性ラットの試験でございますが、催奇形性が認められなかったという事実が記載されておりましたので、納屋先生から御指摘をいただきまして 21 行目に追記をさせていただきました。

次のページ 38 ページでございます。遺伝毒性試験でございますが、39 ページをおめくりいただきまして、代謝物 M60 及び M76 に関する遺伝毒性の試験が一部追加をされて

おります。結果でございますが、M60 の代謝活性化系非存在下で陽性という結果でございました。M76 に関しての遺伝子突然変異試験は陰性という結果でございます。

それから、この 3 行目、4 行目でございますが、前回幹事会の際の本間先生からの御指摘に従いまして代謝物の由来を簡単に記載させていただくことで整理をさせていただきました。

追加になった試験はこれだけでございまして、今の遺伝毒性に関しても特に先生方からのコメントはございませんでした。

食品健康影響評価でございますが、先ほどの要約と同じように今回の経緯を記載させていただいたのと、それから上路先生のほうから作残の書き方について少しルールと違ったことを事務局がしておりましたので直していただきましたが、全体といたしまして暴露評価対象物質の変更あるいは ADI の変更を要するようなデータというのはございませんでしたので、ADI につきましては前回までの結論と同じもの、すなわち 0.034 mg/kg 体重/日そのまま維持できるのかなというふうに考えております。

先ほどの 7 か月の発がん性試験の結果取扱いについてを含めまして御審議をお願いいたします。

事務局から以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

以上の説明のとおりでございますが、確認等ございましたらお願いいたします。7 か月試験の取扱いだけでよろしいですか。ほかに何かコメント等ございましたら事前に伺っておきたいと思っておりますけれども。どうぞ。

○ 上路専門委員

48 ページのところですね。代謝分解物の略称について、M37 とか 48 とか 54 なんか真ん中にクエスチョンマークが入っているのですね。これはきっと文字化けしたのだと思うので、ちょっと確認をしてください。

○ 堀部課長補佐

先生これ下に注釈があるのですけれども、48 ページの一番下のところ、すみません、結合基の部位が特定できなかったところについて、明確でなかったので「？」というのを便宜的に残したのですが、いかがいたしましょう。

○ 上路専門委員

何か別な書き方ないですかねここ。構造式の中にクエスチョンマークなどというのは初めて見たものですから。

○ 堀部課長補佐

普段はないものだと思いますが。

○ 上路専門委員

ちょっと検討してみてください。

○ 納屋座長

審議が順調に進んで親委員会にいくようであれば、それまでに対応していただければと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 納屋座長

よろしくお願いします。

そのほかには。

○ 西川副座長

先ほどの 7 か月発がん試験、マウスの試験ですけれども、これは参考にする意味も何もないので削除、吉田先生の意見に僕は賛成です。

○ 納屋座長

西川先生、ありがとうございます。吉田先生は削除のほうがいいという御提案なので、あとは松本先生いかがでしょう。

○ 松本専門委員

結果としては内容がないので削除でよろしいかと思います。

○ 納屋座長

長野先生、いかがでしょうか。

○ 長野専門委員

やはり本来は参考データで残したほうがいいと僕は思います。というのは、(4) の 18 か月発がん性試験のマウスのほうのデータを見ますと、雌の 180 ppm が最大耐量とは読めないのですね。したがって、やはり (5) は最大耐量であるということを証明しているデータだと思います。したがって、参考データで残したらどうでしょうか。

○ 納屋座長

いかがでしょうか。マウスの発がん性試験の最高用量を保証するためには、これを参考資料として残したほうがいいということなのですが。削除でよいという先生方いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

私は発がん性を評価するための病理組織評価をしていないので、120 ppm 以上で既に体重増加抑制が認められておりますから、ある程度の用量までいけば MTD を超えるということは明らかなので。それに EPA の要求で行われたことであり、通常の毒性バッテリーは保証されているので、いいのかなと。もし入れるならば、36 ページ 15 行目に病理組織評価をしていないので発がん性には評価には使えないというのを 1 文加えるか、どちらかだと思います。

○ 西川副座長

360 ppm が MTD を超えているということを示すのであれば、(4) の一部にその旨付

記すればいいと思うのです。この試験をそのまま丸ごと示す必要はないかなと思っています。

○ 納屋座長

そうしますと、皆様方の御意見を集約しますと、35 ページの（4）のところで最高用量の妥当性を示すために別途こういうふうな試験がやられたということで、その試験ではこういうふうなことがあったのだと。7 か月でその試験は中断したのだとかいうふうな形でここをアレンジしていただければ、皆様方御納得いただけるのではないかなと思いますので、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

例えば、（4）の最後のほうで、後で文章は詰めますけれども、「なお本試験の高用量試験として 360 ppm 投与による 7 か月間試験が行われたが、体重増加抑制が顕著であったため 7 か月で試験を打ち切られており、本用量は MTD を超えていると判断された。」とか EPA ではそういうふうに判断しているとか、何かそういう文章で。その後農薬専門調査会もその判断を支持しているとかいうような形でも。後ほどまた御相談させていただきますが、そのような形で。

○ 納屋座長

今の御趣旨のとおりで結構だと思いますので、よろしくお願いいたします。

そのほかにございませんか。

それでは、ADI に変更はないということでよろしいですか。今の 7 か月試験の取扱いのことを踏まえて、43 ページの 3 行のところ、多少文章をまた修正が必要かもしれませんね。

○ 堀部課長補佐

先生、7 か月の試験が出たというのは事実なので、7 か月の試験は出ましたと書いておいて、中には書いていないのですけれども、新たに提出された試験としてはこのままでもいいのかなと思いますが、いかがでしょう。

○ 納屋座長

私の勘違いです。先ほどの発言は訂正いたします。

そうしますと、事務局からの御提案のこの内容でよろしゅうございますか。

はい。ということで、ADI の変更がないということを幹事会の決定事項としまして親委員会に報告していただきますようお願いいたします。

では、次の剤をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 2 をお願いいたします。こちらも前回からの積み残しの剤でフルベンジアミドという剤の評価書でございます。

5 ページをお願いいたします。今回の経緯でございますが、適用拡大とそれからナッツ類へのインポートトレランス申請がございました。先ほど御説明しましたように、8 ペー

ジの名簿は新しいものと差し替えております。

9 ページの要約につきましては、今回の経緯を追加させていただきました。

それから、11 ページでございますが、開発の経緯でございます。本剤はヨウ化フタル酸アミド基を有する殺虫剤で、鱗翅目害虫の筋肉細胞小胞体のカルシウムイオンチャンネルに作用して、体収縮症状をもたらして効果を示すものというふうにされております。

構造式は 10 ページに記載のとおりでございます。

動物体内運命試験につきましては、ラットの体内運命試験で AUC のデータを追記させていただきました。

16 ページお願いいたします。審議済のところではございますが、永田先生から、表 5、胆汁中排泄試験の数字について御質問をいただきました。合計が半分以下ですけれども、残りはどうなったのかということでございますが、これ以上のデータがなく、評価書を修正することも何もできない状態でございます。

20 ページをお願いいたします。今回追加された試験として水稻の試験でございます。上路先生から、収穫時期に関する記載の方法について、それから 21 ページの表 12 を修正いただきました。水稻の結果でございますが、もみ、それから根部の放射能残留は非常に低レベルで、さらに玄米への放射能の移行はさらに低かったということでございます。特に問題になる代謝物とは認められておりません。

21 ページ 16 行目、とうもろこしの試験でございます。こちらでは茎葉部で代謝物 B というのが検出されております。主要代謝経路としましては 22 ページの 3 行目にまとめさせていただいたとおりでございます。

24 ページをお願いいたします。24 ページに作残の試験結果を追加させていただきました。21 行目ボックスにあります、海外の代謝物 B について、別紙 4 のキャベツの残留値は正しいですか確認をしてくださいという上路先生からの御指摘がございました。内容を確認いたしまして、別紙 4 を訂正させていただきました。

また、25 ページでは推定摂取量の見直しをさせていただいております。

26 ページをお願いいたします。今回追加された試験として急性神経毒性試験がございます。2,000 mg/kg 体重まで投与されておりますけれども、検体投与に関連した影響はなく、急性神経毒性は認められなかったとされております。

38 ページをお願いいたします。遺伝毒性の試験が 2 本追加になりました。遺伝子突然変異試験と別なマウスの系統での小核の試験でございますが、いずれも陰性という結果でございましたので、フルベンジアミドに遺伝毒性はないという結果には変更はございません。

それから、38 ページ 12 行目は、こちら代謝物の由来について追記をさせていただきました。

それから、40 ページお願いいたします。本剤につきましては 2 世代繁殖試験で眼球の腫大というのが認められた関係から、眼球の病理の検査が既にやられておりましたが、妊

妊娠 6 日から哺育 21 日まで混餌投与での眼の発達に対する影響をマウスでの試験が追加されました。こちらでは児動物においては眼の異常は観察されなかったということで、限界用量である 1,000 mg/kg 体重/日までの混餌投与においても出生時の眼の発達に対する影響は認められなかったとされております。

納屋先生から記載がわかりづらいので変更してくださいということで、事務局のほうで変更させていただいたのが 5 行目 6 行目の記載になります。吉田先生からは、タイトル及び本文中に周産期という言葉があるのですけれども、妊娠 6 日から哺育 21 日は周産期でしょうかという御質問をいただきました。先ほど納屋先生とも御相談をしたのですけれども、この周産期という言葉がなくてもよいのではないのではないかと。周産期という言葉を取ってしまったらどうだという御提案をいただいております。御検討をお願いいたします。

次のページをお願いいたします。41 ページでございますが、ラットでの免疫毒性の試験が行われております。こちらでは IgA の減少等免疫毒性に関連するような所見が認められておりまして、免疫毒性に対する無毒性量が求められております。

次のページ 42 ページをお願いいたします。食品健康影響評価には今回の審議の経緯、それから神経毒性が認められなかったとの追記をさせていただいております。追加された試験成績から暴露評価対象物質あるいは ADI に変更するようなものがございましたので、暴露評価対象物質はフルベンジアミド（親化合物のみ）、ADI につきましては従前同様 0.017 mg/kg 体重/日ということで御提案させていただきます。

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。

以上説明ございましたが、御意見等ございますでしょうか。

事務局にちょっとお尋ねします。16 ページの永田先生からのお尋ねに事務局からお答えをして、永田先生は御納得いただいたということでよろしいのですか。

○ 堀部課長補佐

これはもうしょうがないですねということになると思いますので、すみません、もう一度最終的には確認をとらせていただきますが。この剤に関して明示的に確認はとっていないように思いますが、ほかの剤でもデータがなければそれはそれでというふうには御納得いただいておりますので。もう一度最終的には確認をさせていただきます。すみません。

○ 納屋座長

順調にいくと仮定して、親委員会に御報告なるまでに永田先生の御確認をお願いいたします。

それから、40 ページの周産期混餌投与という言葉の周産期を取るということで、吉田先生、そ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

その他、新たに提出された試験等に関しまして、何かコメント等ございませんでしょうか。

よろしゅうございますか。

そうしますと、ADI の変更もないということでお認めいただけますでしょうか。

はい、ありがとうございます。ということを経験会の決定事項として親委員会に御報告していただきたいと思います。

この剤につきましては何かありますか。

○ 堀部課長補佐

今永田先生の確認という話がございましたので、早急に確認をさせていただきまして、その結果につきましては次回経験会冒頭で御報告をさせていただきたいと思います。

以上でございます。

○ 納屋座長

では、そのようにお願いいたします。

ほかになければこの剤は終了し、次の議事、資料 3 の説明になりますか。よろしくお願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

重版剤もう 1 剤でございますけれども、順番等を加味いたしまして資料 3 を先に進めさせていただきますと思います。評価部会から経験会に対して検討依頼された案件がたくさん出てきておりますので、まとめさせていただきました。

ただ、本日実は事務局の不手際で多くの先生方御欠席ということもでございます。これについていろいろと御欠席の先生方からも御意見をちょうだいしているのですけれども、なかなか事務局で御紹介しきれない部分もございますので、本日まず論点の御紹介をさせていただきまして、次回もう少し深めに御議論いただくことを前提として御説明をさせていただければと思っております。

資料 3 をお願いいたします。一つ目は昨年の 9 月のちょうど 1 年前の経験会の際に経験会に検討を依頼した件でございます。2 年間慢性毒性発がん性の併合試験における非腫瘍性病変の毒性所見の表の作表についてどうしたらいいかというのが論点でございました。これにつきまして、去年の経験会のときに各部会の先生方の特に毒性担当の先生方の御意見を伺って決めたらどうだという御意見をいただきまして、先生方には本年の早々でございましたけれども、メールにて確認をさせていただいたところでございます。先生方の御意見につきましては 1 ページの真ん中ぐらいから後ろに記載をさせていただいております。

ちょっと現行どおりというのは不適切であったかもしれませんが、一つの表としてまと

めておいたほうがいいという御意見と、二つの表に分割すべきである、52 週と 104 週と非腫瘍性病変の表を二つつくるべきであるという御意見が、比較的分量的には半々になってしましまして事務局で何かこれに対して御提案をするということはなかなか難しいのかなというふうに考えております。

ただ、2 ページのその他のコメントというところにありますけれども、例えば折衷案のような形で御提案をいただいた先生方もいらっしやいまして、原則としては一つの表でいいけれども、例えば明らかに分けたほうが見やすいような場合のみ、部会での御判断を受けて分割してはどうだというようなことも御提案としてはいただきました。

また、その他のコメントの最後の留意事項でございますが、表を分割する場合でも病理用語の統一等整合性をちゃんととらなければいけないという点にはちゃんと気をつけなさいというような御意見もいただいております。

先ほど西川先生、納屋先生と御相談をしていたときに、西川先生から極めて非常に明快な御提案をいただいておりますので、私からこれは御紹介するのではなく、後ほど西川先生から御提案をいただければと思っております。

それから、2 番でございます。催奇形性の有無に関する記載でございますが、母体に影響のある用量で奇形が認められている場合の評価書中の記載ぶりについて、例えば母体に影響のある用量で何とかが認められたという所見を書きつつも催奇形性は認められないという判断をしてきたのだけれども、これが本当にいいのかという点について、例えば母体毒性の認められる用量であっても、胎児死亡等が認められる場合には生存胎児に奇形がなくても、もしかしたら催奇形性があるかもしれないとかそういうことをいろいろ考えていくと、催奇形性の有無の書き方をどうしたらいいのかという点について、一度考え直してみる必要があるのではないかと御提案がございました。この点については、納屋先生にコメントいただけるのか、あるいは次回回しにするのか、もうちょっと考えるということであればそのへんを御提案いただければと思っております。

それから、三つ目でございますが、評価の考え方でございます。海外との評価の整合性の関係から、我が国は我が国で独立した評価をするべきだけれども、海外の評価機関との考え方の整合性についてもう少し考えるべきではないかということで、これも一度幹事会に問題提起をしましょうという御提案がなされたものでございます。

それから、4 番でございます。肝臓に対する毒性所見の判断についてということで、肝臓の変化、特に重量の変化について絶対重量と比重量の双方が変動している場合に毒性としてきたところであるけれども、吉田先生のほうから理由 1、2 ということで詳しく理由をお述べいただきまして、これについても一度考え直す時期に来ているのではないかと御提案をいただいているところでございます。

これにつきましても、もし吉田先生から補足があれば後ほどお願いしたいと思っているのですけれども、とりあえずまず御紹介をしたいのは、本日参考資料の 3 としてつけさせていただきます食品健康影響評価技術研究というものの、通しページの算用数字の

18 ページというところを御覧いただきたいのですが、ここに来年度の食品健康影響評価技術研究の研究対象領域として化学物質の肝肥大の毒性学的評価手法の開発に関する研究というのは対象領域の中に乗っかっております。この調査研究の成果も踏まえてこの肝臓の毒性、肝重量の変化等に関しても、この研究成果を踏まえた形で検討してはどうかというふうな御提案も受けているところでございます。

それから、4 番目は統計の手法についてです。統計手法については当然のことながら試験設計の際に決めておくものであって、後づけの統計検定は適切ではないとされておりますけれども、先般適切な評価を実施するために腫瘍の発生頻度についての統計を追加要求することというのがございました。この際に用いるべき手法について Fisher でやったけれども、Peto をやるべきだとか、どのような検定をやるべきかというようなことが部会で議論になりましたので、このへんの考え方についても幹事会として目合わせをすべきではないかという御提案がありました。

この点については実は林先生からコメントをいただいているのですけれども、林先生のコメントを林先生がいらっしゃらないところで本日御紹介するというのも余り適切ではないと思いますので、できますれば林先生がいらっしゃったときに御審議いただければと思っております。

同じように、発生毒性試験の統計検定の方法についても、これは 1 つの部会ということではなくあちこちの部会で言われていることなのですが、全観察児中の異常時の発生割合についての有意差検定というのが行われる場合が多いのですけれども、この場合に腹の偏りいわゆる litter effect を考慮せずに、単におしなべた胎児の数に対しての発生頻度というふうにして判断をされている場合が多いのですが、多くの部会において腹の偏りというのは当然考慮すべきであって、おしなべたものだけでなく litter effect を考慮すべきだということが御意見として出されるケースが多かったので、これも一度確認の意味も込めて幹事会に検討をお願いしてはどうでしょうかということで御提案があったものでございます。

それから、5 ページの 6 番でございますが、最近ポジティブリストの剤が進んできたこともございまして、非常に古い試験成績で評価を行っていただくことが増えてまいりました。先般行われた評価におきまして、90 日間のラットの亜急性毒性試験が 2 本やられていて、同じストレインでやったにもかかわらず所見に全く整合性がない、再現性も全くないと、用量も余り変わらなかったのですけれども、再現性がないという場合に、これ本当に評価に足り得るのかねというような議論がありまして、どういうふうにしてそういう古い剤の古い試験成績を使っていくか。よく幹事会でも先生方から御発言がありますが、提案された試験の成績の中でどう判断していくかを考えることが重要なのだというふうに先生方の御発言があるところでございます。どういうふうに評価をしていくのかという点についても、今後古い剤が出てくることを想定すれば、幹事会に一度検討を依頼してはどうかというような御提案があったものでございます。こちらもしかすると代謝とかの先生

方も含めて御議論いただいたほうがいいかもしれませんので、場合によっては次回送りでよろしいかと思います。

事務局からの御説明は以上でございまして、それぞれの論点について補足説明をお願いできればと思っております。以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

一番最初の課題に関しましては、西川先生から御説明をお願いいたします。

○ 西川副座長

慢性毒性/発がん性併合試験というのは、便宜的に慢性毒性試験と発がん性試験を同時に行っているというふうに理解しております。ガイドラインにも明記されていますように、長期摂取した場合の NOAEL を決める試験というのが慢性毒性試験であるというふうに書かれています。一方、発がん性試験は発がん性があるかどうかを見る試験であって、したがってここは非腫瘍性病変しか書いてないのがちょっと気にはなるのですけれども。その前に確認ですけれども、生化学的な検査の値とか血液学的な検査の値はどうなっているのですか。

○ 堀部課長補佐

タイトルで述べてしまったのでちょっと表現ぶりは不適切でしたけれども、いわゆる腫瘍の発生頻度以外の検査項目すべて、ですから非腫瘍性の病変のみならず血液ですとか血液生化学とか体重ですとか、そういう一般の慢性毒性に関する検査項目はいわゆる非腫瘍性病変の表に包含されているという御理解いただければと思います。

○ 西川副座長

わかりました。そうしますと、NOAEL を決める最も重要な試験が慢性毒性試験であるので、それを一つの表にまとめるというのが原則だと思います。ただし、2 年間の発がん性試験における非腫瘍性病変というのも一応記載することはできるわけなので、それをその表に何らかの形で付記するような形がいいのかなと思います。

ただし、2 年間の試験の場合に死亡時期をどう考慮しているのか、あるいは本当に 2 年間に最終到達した場合のデータだけを考慮するのかといろいろな問題があるわけなので、ちょっとそのへんも整理しないといけないと思います。

要するに、原則として 52 週間、1 年間の慢性毒性試験をメインにして、2 年間の試験もある意味参考データとしては使われる可能性もあるので、それをその表に付記するような形はどうかというふうに思います。

○ 納屋座長

西川先生、どうもありがとうございます。

今の西川先生の御提案に関しまして吉田先生、松本先生、それから長野先生、それぞれ御意見を伺いたいと思いますがいかがでしょうか。よろしく願いいたします。

○ 松本専門委員

私は特に意見はございません。よく理解できました。

○ 吉田専門委員

申しわけありません。私は反対です。と言いますのは、発がん性試験で発がん性だけしか見ていない、血液も何も見ていないならば私は西川先生のコメントに賛成しますが、たしか農薬においては慢性毒性試験、1 年間の反復投与の毒性試験となっていて、慢性毒性を見るものではないというような。慢性毒性、これから ADI を設定するというような記載はガイドラインにはたしかなかったと思うんです、農薬に関しては。

なので、あと 78 週間の途中経過と殺をしているものも数多くみられます。そういったしますと、確かに 52 週はほかの自然発生が余り出ない時期ですので、非常に毒性の所見を見やすいという時期では、表を別にすることについてはいいのかもしれないのですが、けれども、私はやはり 2 年間の血液まであれば、血液、生化学、尿検査までである場合に、2 年間すべての非腫瘍性病変の中からどのような毒性所見があったかということを見るべきではないかというのが私の農薬に関しては意見です。

○ 西川副座長

確認したいのですけれども、そうすると 2 年間の場合の有効動物数というのはどういうふうに考えるのですか。

○ 吉田専門委員

表にはきちんとトータルの動物数、あと 52 週、あとは途中生存例、最終に生きたものというように全部分けられておりますし、血液検査は途中では血液塗抹しか行わないので、最終的に生き残ったものだけの血液検査の結果ですので、そのあたりは抄録なり報告書を読めばクリアに分けることができますので、そういうふうに。

○ 西川副座長

血液の値は、中には大きな腫瘍を持ったものもいるし死にかけているのもいるし相当ばらつくと思うのですよ。それで例えば病理学的な非腫瘍性病変の有効動物数をどういうふうに考えますか。

○ 吉田専門委員

私は個人的には 52 週と、52 週から 104 週までは分けるべきではないかというように思っています。というのは、52 週は非常にほとんど有意差が出ないので。

○ 西川副座長

僕の質問は、104 週の時点での非腫瘍性病変を評価する有効動物数はどういうふうに考えられますかということです。

○ 吉田専門委員

一般的には $n=50$ で途中例も含めて検定、ただ傾向検定のような場合はいろいろな手法があると思いますけれども、基本は 50 ではないかというように思います。

○ 西川副座長

そうすると、死亡時期はまちまちになりますよね。そうするとものすごくいろいろなフ

ァクターが入ってきて、かえって鋭敏な評価ができなくなるような気がしますけれどもね。

○ 吉田専門委員

一番気にしておりますのは、ケミカルインテイクが 104 週と 52 週では大きく異なります。そのあたりは。

○ 西川副座長

だから、死亡時期が同じであれば比較はできるのですけれども、そういう意味で 52 週間の間屠殺というのは 10 匹とか 20 匹一斉に解剖して比較するわけですからより鮮明な結果が出るはずなのですよ。2 年間といっても実は 2 年間ではなくて途中で死亡があってそれを全部ひっくるめてということです。そこは僕はちょっと理解できませんね。

○ 吉田専門委員

でも、統計はいろいろなパターンでかけられていますよね。ですから、途中例はもちろん先生がおっしゃったように 52 から 104 週までばらばらなもので統計がかけられていますし、最終屠殺群は 104 週は 104 週だけでも統計がかけられていますので、あと全動物という統計のパターン、統計のパターンが三つありますので、それぞれを見ることによって、ケースバイケースですけれども、判断できる。

○ 西川副座長

最初の案件に戻りますと、結局 52 週間における非腫瘍性病変を含めた毒性所見と別個に 2 年間の分をつくるかどうかということです。それについては僕は 2 年間だけの場合はそういう意味で血液は余り意味がない。生化学も恐らく一緒だと思うのですよ。非腫瘍性病変も死亡時期が違っているので、さっき説明したように、その部分で例えば 52 週間と同じものが出ているとか、再現性がある。そういうようなことを強調する意味で表をつくったほうがよりわかりやすいのかなというふうに思いますけれどもね。

○ 吉田専門委員

でも、もしあれであれば今日は 6 人ですから、次回のほうが。あとでは 78 週が出た場合どうしようかというのがまたあります。

○ 西川副座長

それはまた別な話で、古い試験で半年とか 1 年と 2 年の間に見ているのがあります。それは継時的に見ているので参考データとして有用だと思うのですよ。だから、1 年のものをメインにして、そういうデータをどういう形かはとにかく、それを付記するような形にすると、より正確な評価ができるのではないかというふうに思います。

ちょっと今日は人数少ないので、次回回しで結構です。

○ 納屋座長

まとめりそうかなと思ったのですが、まとめりそうもありません。大変恐縮ですが、三森先生、お考え方、参考までにお聞かせ願えませんか。

○ 三森委員

慢性毒性発がん性の併合試験の意味合いですが、これは西川先生がおっしゃっている interim sacrifice の 52 週で評価して、そこからすべての検査データを総括的に毒性評価して NOAEL を決めるというのが原則だと思います。2 年間まで持っていく場合、血液生化学検査はしていませんが、病理組織学的な検査はしております。そういう面でいくと一部の検査が不足している歯が抜けた形での評価になりますので、52 週間の慢性毒性試験でまず NOAEL を評価するという一つの方向性はやはり実施すべきだと私も思います。

幹事会のメンバーの方がおそろいになった上でよくディスカッションしていただければと思います。

○ 納屋座長

三森先生、どうもありがとうございます。

人数も今日は半分しかおりませんので、これは継続とさせていただきます。次回また改めて議論、意見交換をしたいと思います。

次の催奇性のところは、あくまでも私の個人的なコメントを申し上げます。最高用量には親動物あるいは胎児に影響が出るような用量を求めています。それは、そこまでやって奇形が出るか出ないかと、親に毒性が出るようなところで奇形が出る場合には、もしかしたら薬剤の 1 次的な影響、直接的な影響ではなくて、2 次的な影響があるかもしれない。そういったことを知るために最高用量はとにかく高く上げてくださということをお願いしているのですね。ガイドラインそのものが。少なくとも 3 用量以上の用量段階を持って用量相関性を見ようということをやっておりますので、最高用量でお母さんに影響があった、そこで胎児に奇形が出たということはそれは事実として書けばいい。その下はお母さんに影響がなかったときに催奇形性がなかったというふうに書くこと自体がいいのかどうかということを、やはりサイエンスの立場としていろいろと疑問に考えていらっしゃる方がいらっしゃるのですね。

リスク評価の意味からはどちらでもいいやというところなのですが、リスク管理から見れば管理側から見れば催奇形性があるかないかというのが非常に大きなウェイトの様です。これは農薬に限らず医学についても同様です。発がん性があるのかあるいは催奇形性があるのかというのはリスク管理側にとっては非常に大きな関心事であります。ですから、必ず催奇形性があるのかないのかということは求められると思います。これは世の中のニーズとして求められると思います。リスク評価には必要ないかもしれませんが、リスク管理の立場からは求められると思います。そういう意味ではやはり催奇形性があったかなかったかということは今後も書き続けることは必要だとは思いますが。

ただし、最高用量で奇形があったのに催奇形性なかったというふうに書くことはやはり違和感ありますよね。そこについては今後どういうふうにみんなで合意ができるかということを考えていかなければならないのではないのでしょうか。あくまでも個人的な見解です。

○ 堀部課長補佐

そうすると、今の先生の御発言からいくと、事例を蓄積しながら食品健康影響評価も含

めてよりよい記載方法が何なのか、皆さん読まれる方も含めてわかりやすく一番科学的に正しい記載方法が何なのかということを、事例を積みながら工夫していくべきだというような御発言だと理解してよろしいですか。

○ 納屋座長

さらに踏み込んだ個人的な見解を申し上げますと、神経毒性に関する記載ぶりについて赤池先生が明快に以前コメントなさいました。ここまでの用量まではなかった、でもここはあった。そういうときにはどう書くかといったら、ここまではなかったというふうな書き方はしませんというふうにおっしゃいましたよね。これは催奇形性に関しても同じ取扱いをするべきだと思うのです。ですから、最高用量で何らかの胎児に催奇形性の指標に係るような変化があって催奇形性があるという場合には、それ以下ではなかったというふうな書き方をするのは僕は適当ではないと考えます。あくまでも私の個人的な見解です。

○ 堀部課長補佐

それでは、今の先生の御発言を少しまとめさせていただいて、各部会にもお返しをして、また意見をいただきながらまた幹事会のほうにもお戻りするような、部会と幹事会のキャッチボールでよりよい解決策を見出していけるようにしたいと思います。事務局のほうでも心得ます。ありがとうございます。

○ 納屋座長

三つ目の評価の考え方について、ここでもし吉田先生から追加のコメント等ございましたらお願いいたします。

○ 吉田専門委員

これはいつも考えて思っていることなので、特にやはりグローバリゼーションということもありますし、日本だけ特殊な評価方法をとるということは、私は賛成できかねるという考えですので、整合性、すべて向こうに迎合するという必要はありませんけれども、やはり国際的な評価をしていくべきではないかというのは。

○ 納屋座長

私自身が理解がちょっと足らないのですが、今の農薬専門調査会の評価のやり方が JMPR だとか EPA と大きくかけ離れているというふうな御指摘だと思うのですが、具体的に何か事務局でわかりますか。そういうふうな事例を紹介していただいて、あくまでも日本がグローバリゼーションから外れているよと、ハーモナイゼーションが必要だよということがあれば、御指摘いただいたほうがより標準化について皆さんの理解が進むのではないかと思います。いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

よく出てくるのは、臓器重量の変化のみの変化をエンドポイントとして NOAEL を決めるケースが多いかと思いますけれども、もう一度事務局のほうでも事例をさらいまして、次回そういう具体例を持って考え方を整理したほうがよろしいかと思いますので、申しわけございません、今日は準備をしておくべきではございましたが、少し整理を、吉

田先生もちょうどお帰りになったばかりですので、お知恵を借りながら少し御相談させていただければと思います。申しわけございません。

○ 吉田専門委員

この 5 年間の JMPR の流れと JMPR メンバーに EPA 及び EU の方もいらっしゃいますから、必要に応じてはメールを出して質問をすることもできると思いますので、事務局をサポートしたいと思います。

○ 納屋座長

吉田先生どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、3 番まで一応、問題解決一切しておりませんが、4 番につきましても今年度新たに 1 年間の研究計画が予定されておりますので、その結果を見て判断するのが適切であろうと、座長一人で勝手に考えておりますが、それでお認めいただけるようであれば、これも 1 年間の先送りとなりますが。よろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

何回も。私は反対です。毒性病理の先生方は御存じだと思うのですけれども、先月号の *Toxicologic Pathology* にポジションペーパーが出まして、“Liver Hypertrophy: A Review of Adaptive (Adverse and Non-adverse) Changes - Conclusions from the 3rd International ESTP Expert Workshop”というもので、大量数十ページにわたるポジションペーパーが出ました。ここに明確にいろいろなケースについて述べられておりますので、私は始められるところから農薬の評価のほうは始めたほうがいい。

今回食品影響技術研究でされていることはもう少し代謝とかそういうことをもう一回振り返ってということとされるのであれば、私は今後それを参考というのがありますけれども、明確に 3 局のエキスパートが集まったところからポジションペーパーがもうはつきりと出ているので、こういうことも踏まえてそろそろ農薬専門調査会としては始めてもよいのではないかと、もうそういう時期には十分達しているというように思います。

○ 納屋座長

吉田先生のお考え方をお示しいただきましたが、ほかの毒性の先生方いかがでしょうか。西川先生いかがでしょう。

○ 西川副座長

食品安全委員会で 1 年間限定の研究をやるということですので、それなりの目的があるかというふうに想像します。実はこの *Toxicological Pathology* のオーサーの一人に僕もなっていて非常に言いにくいことではあるのですけれども、余り拙速にやらなくて、研究の結果を待ってやるのも一つの手かなと。

○ 納屋座長

というのが西川先生の御意見です。

長野先生いかがでしょう。

○ 長野専門委員

西川先生がそうおっしゃるのでしたらそうと思います。

○ 納屋座長

松本先生、お答えづらいでしょうか。コメントいただけますか。

○ 松本専門委員

もう今まで何度かこの肝肥大の話は出てきていて、もう 5 年くらいたつのでしょうかね。2006 年、そのころから出ている話なので、やはりどこかで結論というのはないのでしょうかけれども、考え方をまとめる時期であるのはもう確かだと思うのですね。ですから、皆さんで理解できるところから考え方を生かしていくというような姿勢で対応されたらどうでしょうかというふうに思いますけれども。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

そうすると、今農薬専門調査会には数多くの毒性の専門の先生方がいらっしゃるの、その先生方で合意できるところがあるかどうか、コンセンサスレポートが得られるかどうかというようなことだろうと思うのですが。事務局でほかの毒性の先生方に御意見を聞いてお答えをいただいて、まとまるかどうかちょっとやってみていただけませんか。その結果やはりまとまるのかまとまらないのかとはっきりしたら 1 年待つ。何とまとまったではないかということになれば始めちゃってもいい。

○ 西川副座長

そういう形で早くまとまってしまうと、1 年限定の研究の意味がなくなってしまうので、食品安全委員会は大丈夫かというふうに私は考えています。

○ 吉田専門委員

折衷案で恐縮ですが、3 ページに記載させていただいた 1 については非常に議論が難しいところだと思いますが、理由 2 につきましてはそう難しくない可能性もあるので、2 だけでも農薬専門調査会の中で求められれば絶対重量を外すというのが、どういうケーススタディーを幾つか持ってきてされるのはどうか。1 については非常に議論が、病理だけでは何ともならない代謝の先生、専門家を巻き込まないとならなところもあると思いますので、2 についてだけまとめられればと思います、がいかがでしょうか。

○ 納屋座長

松本先生、西川先生、長野先生、御異存がなければ今の吉田先生の御提案で事務局に汗をかいていただくことになりますが。

○ 山添委員

今吉田先生もおっしゃったのですけれども、多くの場合肝重量の増加のときに薬物代謝酵素の誘導が伴うというのが出てくるのですけれども、実際には、ある意味こういう言い方をすると語弊があるかもしれないですけれども、酵素誘導があるからということでデータがあった場合には肝重量の増加がそれだけで説明していいと、酵素誘導があれば。すべて同じ酵素誘導ではないのですよね、分子種も違ういろいろなものとか。そういうもの

があるので、やはり代謝酵素等の酵素誘導とかいうものを、では P450 だけで見ていいのかということもあるし。そういうところを含めてもう少しきちっとしたクライテリアをはっきり示さないと、例えば申請者のほうも、何とどれだけのデータを用意すればではその現象、肝肥大というのは適用応答なのかということの判断がつかないような形にまとめても余り意味はないのではないかという気もするのですけれども、

○ 納屋座長

山添先生どうもありがとうございます。

今のお言葉に尽きますよね。ですから、これは結論がまだ出ませんね。よろしゅうございますか。

だから、吉田先生の御提案のアクションは事務局には今回お願いしないということにしたいと思いますが、よろしいですか。よろしいですか。

しぶしぶではございますが、御同意いただけたように思いますので。

この件につきましては以上とさせていただいて、5 の (1) につきましては林先生がお見えになられて、林先生のコメントを伺った上でさらに議論を進めたいと思いますが、よろしゅうございますか。

それでは御了承いただきましたので、(2) の発生毒性試験の統計手法に関しましてはこれは全く議論の余地がございまして、発生毒性試験あるいは 2 世代繁殖試験につきましても同様ですけれども、母体単位が標本単位になると、母体が標本単位になるというのは大前提でして、発生毒性試験のテキストにはもう書いてあるのですね。そうやっていない申請資料をときどき目に見ることがあるので、それぞれの評価をされている先生方が基本に沿ってやってくださいよねというふうに御提案くださっているのです。

ですから、これは幹事会で議論することではなくて、ごくごく当たり前のことですから、これをガイドラインか何かで周知徹底すれば一番いいのです。農水のほうのガイドラインに何も書いてございせん。必要があれば何らかの形で食品安全委員会のホームページか何かでこういうことを周知徹底するようなことができるのであればそうしていただければと思うのですが。これはもう事務局にお返ししてお終いというふうにしたいと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

そのような御指示があったということを踏まえまして、取扱いについてどういう格好が一番いいかということを管理側とよく相談をしたい、ガイドラインとの関係ですので、農水省ともよく相談をさせていただければと思います。

○ 納屋座長

ということでよろしゅうございますか。

6 番につきましては、ここは今日中にまとめられそうでしょうか。御紹介いただいただけで、また先送りでよろしいですか。いかがでしょうか。

90 日の試験が二つあって、同じ系統でやって同じような投与量でやった実験で結果が

全然違うと。両方が評価できないのですよね、そうすると。三つ目やってどうか、四つ目やってどうかという幾つやったらどうなるのという話になっちゃって、しかも古い古い試験ではないかというお話ですよね。だから、もしどちらかが正しいとすればより、長い試験でその再現性をどちらかで確認できているかどうかとか、そういうふうな判断になるのですよね。

ADI を求めるのが不幸にも 90 日のラットのそのどちらかの試験ということになったら、もう 1 回そこだけどこかでやり直すか何かしないといけないのでしょうかけれども、でも、より長い試験から求めてもいいのではないかなと思うのですが。これ非常にまれなケースですよね。だから、しょっちゅうあって困っている、だから幹事会にというものではないよねと思うのですが、吉田先生、いかがですか。

○ 吉田専門委員

今の座長のお答えに私は非常に賛成です。

○ 納屋座長

幹事会にこれ提案されたけれども、こういう意見があったと。幹事会では特にこれに関しての必要性を感じていないという形で各部会にフィードバックをするというのはちょっと過激でしょうか。いかがでしょうか。

○ 西川副座長

よろしいかと思います。

○ 納屋座長

幹事会の先生方は、まだ半数残っていらっしゃいますので、次回もう一度これを私からでもいいし、堀部さんに上手にまとめていただいて、次回の幹事会で私の考え方をオブラートに包んで説明していただいて、ほかの先生方の御同意をいただけたら部会にフィードバックをしたいと思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

ベストパートナーとして努力させていただきます。

○ 納屋座長

今の議題は終わりといたしますが、よろしゅうございますでしょうか。

では、次の議題に移ってください。

○ 堀部課長補佐

それでは、今のものは少しまとめまして、また次回もう少しいろいろな形で御提案させていただきます。

それでは、資料 4 をお願いいたします。資料 4 及び資料 5 の 2 剤につきましては部会での審議が終わりまして幹事会に報告をいただく剤でございます。いずれの剤も評価第 4 部会で御審議をいただいた剤でございます。

まず、資料 4、農薬評価書イソピラザムの 4 ページをお願いいたします。本剤の経緯でございますが、昨年、インポートトレランス設定の要請がございまして、本年 5 月に評

価第四部会で審議をいただきまして、本日幹事会に御報告をするものでございます。

8 ページをお願いいたします。本剤の構造式につきましては 8 ページ 4 行目に記載をされているとおりでございます。*syn* 体と *anti* 体の両方が異性体としてございます。最初に申し上げますと、本剤につきまして、部会での御議論の一番のポイントは、*syn* リッチのものと *anti* リッチのもので毒性の出方、特に急毒のレベルが違っておりまして、試験が割と *syn* リッチのものでやられていたこともありまして、これらの試験から、本剤の ADI をどうやって決めていくかというところが大きなポイントになりました。結論につきましては最後のほうで御報告をしたいと思います。

本剤でございますが、ピラゾールカルボキサミド系化合物に属する殺菌剤で、ミトコンドリアの電子伝達性のタンパク質コンプレックス II、すなわちコハク酸脱水素酵素を阻害することによって呼吸機能に影響を及ぼして、抗菌活性を示すというふうに考えられている剤でございます。

9 ページをお願いいたします。動物体内の動態でございますが、まず血中のパラメータでございますが、比較的早く T_{max} に達しまして速やかに減少するというところでございます。

吸収率は、低用量で 63.7～72.9%、高用量で 63.1～71.4%と吸収率も比較的高いものでございます。

分布につきましては、消化管、肝臓、腎臓などで認められますが、特定の臓器や組織への残留傾向はございません。

11 ページに代謝がまとめられておりますが、胆汁中ではグルクロン酸抱合体、糞中では雌では硫酸抱合体、雄ではカルボン酸生成反応後の代謝物ということで、少し雌雄で糞中の代謝物が違う傾向がございました。

13 ページに排泄でございますが、まず尿糞排泄のほうでは投与後 48 時間で 90%TAR 以上が尿糞中に排泄され、主要排泄経路は糞中であつたということでございます。主要排泄経路は糞中なのですが、その下で胆汁中排泄が検討されておりまして、こちらでは主要排泄経路胆汁中ということで、腸肝循環が示唆されるような剤でございます。

ページ飛びまして 16 ページをお願いいたします。ヤギでの代謝物の動物動態の試験、それからニワトリでの動物動態の試験が行われておりまして、これら畜産動物におきましては代謝物 J というものが比較的多く認められるという傾向にございました。

17 ページから植物体内運命試験でございます。可食部で 10%TRR を超えたのはレタスにおける Fs というもので、抱合体を含んでおります。それから、後作物の試験では Y というものがそれぞれ 10%TRR を超えて認められました。

全体の評価書につきまして書きぶりを上路先生から一部修文をいただいているところでございます。

少しページ飛びまして、25 ページをお願いいたします。作物残留試験の結果をまとめさせていただいております。代謝物 Fs、Fa、s と a というのは先ほどの *syn* と *anti* 体に

なりますけれども、Fs の最大残留値というのは親化合物の 10 分の 1 オーダー、それから代謝物 Fa については定量限界未満という結果でございます。

26 ページ、畜産物の残留試験がございまして、こちらではターゲットとしてイソピラザムと代謝物 J が測られておりますが、19 行目にありますように、イソピラザムと代謝物 J だと 0.17 と 2.0 ということで J がたくさん検出されるということでございました。

毒性試験の結果はその下にまとめさせていただいております。いつもと少し毛色が違って、この急性毒性の試験概要の左から 2 番目のカラムのところに *Syn/Anti* 比が記載されております。

次のページをおめくりいただきますと、ちょっと見出しと切れてしまって恐縮なのですが、*Syn* 対 *Anti* が 100 対 0、それから 0 対 100 というのは *Anti* が 100 のものですが、LD₅₀ を御覧いただくと、*Syn* が 100 のものでは 2,000 を超えるのに対して、*Anti* が 100 のものでは 310 という結果が得られております。

また、先ほど出てきました植物体内で生成する代謝物である Y と Fs の急性経口毒性試験が行われておりますが、これらについては LD₅₀ が 2,000 を超えるということで、*Syn* の親化合物と同様、*Anti* よりは弱い毒性ということになっております。

27 ページ、神経毒性ですけれども、急性神経毒性は認められなかったということでございました。

28 ページからは亜急性毒性試験の結果がまとめてございます。全体の毒性プロファイルといたしましては、体重の増加抑制と小葉中心性からび慢性の肝細胞肥大、肝臓の重量変化がございました。また、長期の試験では好酸性変異細胞巣などが認められております。

次のページ、29 ページをお願いいたします。ここで 90 日間の亜急性毒性試験ラット、これ構造異性体間の毒性発現の比較がされておりますけれども、こちらでは毒性学的プロファイルに大きな差はなかったということでございます。

32 ページをお願いします。32 ページ 16 行目から亜急性神経毒性試験の結果がございしますが、結果 33 ページで、亜急性神経毒性は認められなかったとなっております。また、Y、Fs についても 28 日間の亜急性毒性試験がなされておりますが、親化合物に比べて特段目立った所見というのはございませんでした。

34 ページ 16 行目から、慢性毒性・発がん性の試験結果でございます。

次のページをおめくりいただきまして、35 ページの (2)、併合の試験が ADI の設定根拠となっている試験でございます。こちらの試験では、先ほど話題になりました非腫瘍性病変では肝臓の変化等が認められたほかに、雌で子宮内膜腺癌、悪性腫瘍の発生頻度の増加、それから同じく雌ですけれども、肝細胞腺腫、良性腫瘍の発生頻度の増加が認められました。メカニズム試験は後ほどやられております。マウスに発がん性はなかったということでございました。

37 ページから生殖発生毒性試験の結果でございます。まず、2 世代繁殖試験におきましては、着床数の減少が認められておりまして、繁殖能に対する無毒性量が別途設定をさ

れております。

39 ページから発生毒性試験でございます。ラットの発生毒性試験におきましては、母動物に影響のある用量で骨化遅延が認められております。奇形は認められておりません。

それから、ウサギですけれども、小眼球が認められるということで、用量設定試験と本試験という形で、40 ページから 42 ページにかけて 4 本の試験が実施されました。42 ページ 15 行目に全体のまとめがございますけれども、ウサギの 4 本の試験において認められた所見には系統による差がなかったということから、全体をあわせましてウサギにおける無毒性量として母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児では 150 mg/kg 体重/日というふうに考えられております。いずれも小眼球が認められたということでございました。

遺伝毒性試験の結果は 42 ページに本文記載ございまして、43 ページ、44 ページに原体の遺伝子毒性の試験結果をまとめておりますが、遺伝毒性はイソピラザムにはないと考えられております。

また、先ほどの植物で認められました代謝物 Y と Fs についても遺伝毒性試験が行われて、すべて結果は陰性ということでございました。

先ほどのラットの併合試験において肝細胞腺腫と子宮内膜腺癌が認められましたので、発生機序解明のためにメカニズム検討が行われております。まずは、肝細胞腺腫の発生メカニズムに関して 45 ページ 7 行目からまとめられておりますけれども、肝臓の重量が変化したりとか P450 などが増加しております。また、小葉中心性肝細胞肥大、それから細胞増殖に関する有糸細胞数の増加というのも裏付けられておりまして、46 ページで細胞増殖活性を有するものというふうに考えられております。

46 ページ 11 行目に、吉田先生からラットの EROD はいかがだったのでしょうかというコメントをいただいたのですが、本試験では残念ながら測定されておりました。

それから、13 行目からヒトの培養肝細胞の試験がございます。イソピラザムはフェノバルビタールと同様にヒト肝細胞中の P450、CYP2B 又は CYP3A を誘導するものの、細胞増殖活性は有さないというふうに考えられております。

46 ページ 23 行目からは子宮内膜腺癌に関するメカニズム検討でございます。まず、イソピラザムはエストロゲン様の活性は有さないというふうに考えられております。また、47 ページにありますが、*in vitro* においてエストロゲン受容体への結合能を有しないというふうに考えられ、11 行目からまとめがありますけれども、イソピラザム投与による CYP2B の誘導は、PB による CYP の誘導パターンと一致しており、PB と同様のメカニズムでラットに肝細胞腺腫を発生させたと考えられた。イソピラザムはエストロゲン様の活性を有しないと考えられたとなっております。

(3)、17 行目からの試験は構造異性体間での比較の試験が行われておりますが、構造異性体間で毒性に差は認められなかったということでございます。

48 ページの表 55 及び表 56 において、松本先生から、好塩基球数の減少についてはとらなくてもいいのではないかとということで、削除いただきました。

49 ページにまいりまして、吉田先生から 1 行目、ボックスのコメントですが、雄では肝重量の増加は認められていないのでしょうかということだったのですが、検体③、すなわち *Syn* と *Anti* が *Anti* 100 のもので 2,000 ppm 以上の投与群で補正重量のみ統計学的な有意差がついていたということでした。

食品健康影響評価につきましては 50 ページからまとめさせていただいております。私が口頭で概要を御説明したような事柄をまとめておりまして、投与による影響については体重と肝臓に認められて、神経毒性と遺伝毒性は認められなかったということでした。

ラットの雌では肝細胞腺腫、それから子宮内膜腺癌の発生頻度が増加したものの、遺伝毒性試験陰性で、評価に当たって閾値を設定することは可能である。

繁殖試験においては、親動物で体重増加抑制が見られた用量ですけれども、着床数の低下が認められています。

ラットの発生毒性試験においては母動物に毒性が認められる用量で骨化遅延、骨格変異が認められたが、奇形は認められておりません。ウサギにおいては高用量群ですけれども、小眼球が認められております。

暴露評価対象物質に関しましては、事務局の当初提案では農産物中の暴露評価対象物質をイソピラザム（親化合物のみ）と設定したとしておりましたが、4 行目で上路先生から、畜産物についても既に体内運命試験と残留試験が出ているので、畜産物の暴露評価対象物質も決めてもいいのではないかという御提案をいただきました。その際には、畜産物での代謝物 J というのが評価対象になる可能性がありますということでした。毒性学的な観点から検討をお願いしますということだったのですけれども、この代謝物 J に関しましては、まず毒性の試験がなされておきませんので、毒性学的に構造から何か言えるかどうかということしかないかとは思いますが、上路先生のワーキンググループの考え方からいくと、毒性試験ないので、今の段階では含めるという方向もあり得るのかなと思っています。御検討をお願いいたします。

ADI ですが、先ほど御紹介いたしましたラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験におけます無毒性量 5.5 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.055 mg/kg 体重/日を ADI として御提案させていただきます。

先ほどから申し上げておりますように、ウサギの発生毒性試験で小眼球というのが認められておりますけれども、ADI の設定根拠とされた用量と小眼球が認められたのは 400 mg/kg 体重以上ということですのでかなりの差がございます。マージンが存在することから、小眼球の発生に伴う追加係数は必要ないというふうに判断をされております。

なお、先ほど申しました *Syn* と *Anti* の比についてなのですが、確かに *Anti* がリッチになってくるとこの ADI でいいのかということは議論が残るところかと思います。多くの試験は *Syn* リッチの試験でした。

部会での結論でございますが、今の供給されている原体というのは *Syn* リッチのもの

であって、今の毒性試験の結果から ADI を判断することは可能であろうということになりましたので、この ADI ということになりました。

ですから、*Anti* の非常に多い原体が供給されるような場合にはそこはちょっと留意しなければならない可能性はあるということだけ申し添えておきます。

事務局からは以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

御説明いただいた内容について何か補足のコメント等ございましたら。

○ 吉田専門委員

すみません、この異性体について、リッチと言いますけれども、どのぐらいの比なのですか。

○ 堀部課長補佐

一般的には今のところ海外、これインポートトレランスの剤なので海外で使用されている製剤なのですが、*Sin* が 85% で、*Anti* はですから 15% というようなものでございます。試験は *Sin* が 60、70 まで下げたものとか評価書にはありますけれども、70 対 30 ぐらいでの試験というのもやられております。

○ 吉田専門委員

そのことは評価書のどこかに記載されていますか。もし記載されていないならその情報を記載しておくのはいかがでしょうか。

○ 納屋座長

パラパラと見た限りなのですが、ほとんどの毒性試験は *Sin* が 92.8% で *Anti* が 7.2 と、これ各ところに全部入っています。

○ 吉田専門委員

入ってますか。では、取り下げます。

○ 納屋座長

92.8% のときに 400 ミリで小眼球が出たということなので、これがどんどん減っていったらほとんどが *Anti* になるとやはりどこかでアラートを出さなきゃいけないだろうなと思いますが。ただ、LD₅₀ で比べてみても、400 mg/kg 体重/日が最少小眼球発現用量なので、ここで得られた無毒性量の一番低いやつから比べてもかなりマージンがある。そのことはこの部会でも十分にここでお話をされているのではないかなと思いました。

今の点も含めて、ほかの先生方よろしゅうございますでしょうか。

先ほどの議事 3 のところで催奇形性についてどう書くかということにも関連しますが、この部会の担当の方は非常によく勉強なさっていて適切に書いていらっしゃるんですよね。だから、ラットのほうではどこから見ても催奇形性はない。ウサギについては 400 mg 以上だと小眼球症が出ますよと、それ以下だと催奇形性はありませんと、こういうふうな書き方はされていないのですよ。だから、この部会ではもう既に幹事会に考えてよ

ねというふうなことをおっしゃらずに、御自身で問題解決をなさっていらっしゃるのですね。どこかほかの部会でお困りになったことがあるのだろうと思います。だから、非常にここはよく考察がなされていて、毒性試験のところも含めて食品健康影響評価についてもよく考察をなさっていらっしゃると思います。

それで、事務局から御提案があった代謝物 J を畜産物での評価対象物質に含んだらどうかということに関しまして御議論賜ればと思いますが、いかがでしょうか。

○ 上路専門委員

そのこのところに関して、51 ページの 2 行目のところですけども、事務局から出てきたのは農産物、多分部会のほうも農産物だけで暴露評価対象物質という形で出てきたはずなんです。この評価書全部見ましたら、畜産物について体内運命と残留試験が両方入っているので、もう農産物だけではなくて畜産物も入れてもいいのではないかとということで入れさせていただきました。そのこのところがそれでいいのかどうかというのがまず 1 点。

それと、暴露評価代謝物質を J まで加えるかどうか。その J というものの毒性試験が行われていないということで、その安全側に見て入れておいたほうがいいのではないかとというふうに判断されるのかどうかということを見ていただきたいと思います。

○ 納屋座長

すみません、私ちょっと頭が整理できておりませんので確認をさせてください。親化合物のみは農産物で、代謝物 J を含む場合には畜産物の場合は親化合物と代謝物 J という御提案ということでもいいのですか。

○ 上路専門委員

もしも J を畜産物の暴露評価対象物質にするとするならば、農産物の場合は親化合物のみ、畜産物の場合は親化合物プラス代謝物 J ということになると思います。

○ 納屋座長

今そのようにお尋ねしたつもりですが。

○ 上路専門委員

そうですか。いや、私は別々に、同じとの気がして。すみません。

○ 納屋座長

確認です。農産物の場合には親化合物のみで、畜産物に関しては親化合物と代謝物 J という御質問させていただきましたので、今全く同じことでしたので。そういう形で、これは部会のその結論から変わるので部会に、もしこれをお認めいただくとしても、部会に戻さなければいけないのかどうかということも含んで御議論賜ればと思いますが。

堀部さんから先にお話がありますか。

○ 堀部課長補佐

補足の情報です。すみません、農薬抄録イソピラザムというのが多分お手元にあると思いますが、イソピラザムの農薬抄録の M12 ページを御覧ください。M12 ページの下のように AD1 というものと AD1a というものがあると思います。AD1a というのが J です。

それから、AD1、その上のものが、これが I という化合物になります。AD1a のほうというのは 2 個の水酸基がくっつく場所が明確になっていて、これはラットでは出なくて家畜で出るだけ。ただし、I というこの上のもの、-OH がどこにつくか、二つ-OH がついているのはわかっているのだけれども、これがどこに置換されているかがわからないものというのはラットでかなりたくさん出てくる代謝物なので、この I と J をどう見るかによってはもうラットと共通代謝物だからいいよねという考え方もできるかもしれません。ということだけ先に発言させてください。

○ 上路専門委員

どうもありがとうございます。わかりました。この I を見て、I がラットのほうにたくさんできるということであれば、J は何も暴露評価対象物質にする必要はないというふうに思います。

そうすると、ここに書いてあるとおり、農産物及び畜産物いずれも親化合物のみということになると思います。

○ 納屋座長

上路先生から農産物及び畜産物のいずれも親化合物のみでよいという御提案をいただきました。いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

ということであれば、部会にお返しする必要もないので、この ADI をお認めいただけるかどうかという確認になりますが、部会で決定していただいた ADI を御承認いただけるでしょうか。よろしゅうございますか。

御異存ないようです。

ということで、幹事会といたしましても部会の ADI をそのまま認めるということで、親委員会に報告していただきたいと思います。

それ以外に何かありますか。

○ 吉田専門委員

私が EROD を測りましたかということで測ってないということだったのですが、御質問した真意は、今回子宮内膜癌が増えておりまして、ピラゾール系ではほかでもそういう子宮内膜癌が増えたことがあるものですから、その場合はやはり肝臓におけるエストロゲン代謝が変わったのではないかということを私がちょっとあくまで頭の中ですが考えていたので、もしその場合は EROD を測っていただいて、多分 1b とかそういうエストロゲン代謝を動かすものがもし動いているならば、全く PB と同じということではないのかなと思ったものですから。特にマウスで小葉周辺性の肝細胞肥大になっておりますし。ということで御質問させていただきました。

○ 納屋座長

吉田先生、どうもありがとうございます。

そのほかにはございませんか。

ありがとうございます。

では、この剤に関する審議は以上で終了いたしまして、次の剤の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

駆け足で申しわけありません、資料 5 をお願いします。農薬ピリオフェノンの評価書案たたき台でございます。

こちら 3 ページに経緯がございますけれども、新規農薬登録申請がございまして、本年 2 月に評価第四部会で御審議をいただき、本日幹事会に御報告するものでございます。

6 ページをお願いいたします。6 ページ 29 行目のような構造をしたものでございます。

7 ページにございますように、本剤はベンゾイルピリジン系化合物に属する殺菌剤でございまして、病原菌の吸器及び分生子の形成阻害並びに二次付着器及び菌糸の形態異常を誘起することにより殺菌効果を示すものでございます。

8 ページから動物体内運命試験の結果がございまして、まず 11 行目から吸収でございまして、薬物動態学的パラメータの関係ですが、血漿中の $T_{1/2}$ は 12.8～46.1 時間ということでございました。

9 ページにいまして 2 行目から吸収率でございまして、ピリオフェノンの吸収率については低用量投与群では 76～89%、高用量投与群では 36～53%と算出をされております。

7 行目から分布でございまして、本剤は消化管とその内容物あるいは肝臓、脂肪といったところに T_{max} 付近では認められますけれども、速やかに減少するという傾向でございました。消化管に残るということが後で毒性所見の発がん若干効いてくるということでございます。

次のページをお願いいたします。代謝物でございまして、糞中では未変化のピリオフェノンが多かったということでございます。11 行目以降、事務局で修文をさせていただいておりますが、これは 11 行目のところでは代謝物として糞中の代謝物 D が多く認められたとなっているのですが、実は表 3、11 ページを御覧いただきますと、B、C、D というのがそんなにどれが多いというのが判断できるでもなく、3 つ同じレベルで出てきていたということ。それから、ちょっと事務局の不手際で申しわけないのですが、後ろの食品健康影響評価のほうでは主要代謝物は B と書いてあって、本文と後ろの整合性がとれていなかったことを総合的に鑑みまして、先般第四部会の先生方、それから本日御欠席の永田先生、小澤先生とも御相談をして、評価書の整合性とよりわかりやすい表現という観点から、B、C、D を並べてはどうかということで、両者の合意をいただいたものでございます。

また、肝臓中の代謝物に関する記載があったのですが、ここでは臓器中の代謝物、ほかの臓器に関して書いていないのに肝臓だけ特出しするようなことでもないだろうということ。それから、代謝物 L というのは実は微量の代謝物でございまして、表にすら出てこないものがここに突然出てくるということで、少し記載がおかしくなっていたので、整合性を図るために臓器の代謝物に関してはあえて書かないということでどうかというこ

とで削除させていただいたところでございます。

12 ページにまいりまして排泄でございます。尿糞中の排泄では投与 120 時間後には 90%以上が尿糞中に排泄され、主要排泄経路としては糞中という結果でございました。胆汁排泄試験、それから腸肝循環に関する試験がございまして、胆汁中にかなりの量の放射能が見られておりますので、ピリオフェノンはかなり量が腸肝循環することが示されております。

14 ページ 12 行目から植物体内運命試験です。小麦、ふどう、トマト、きゅうりについての体内運命試験が行われまして、10%TRR を超えたのは、14 ページの 27 行目にございますが、麦わら中で B が認められたということでございました。

16 ページのほうで、上路先生から記載の一部修正をいただいております。

それから、きゅうりの試験において、83%TAR となっているところについて、23 行目ボックスで上路先生から、表 10 では TRR となっているのとの整合性はどうですかということでお尋ねをいただきました。事務局からということで 17 ページの頭に記載しておりますけれども、本文中の記載は抄録の 255 ページの試験結果の中で、処理放射能の 70 ~83%が吸収ということがありましたので、処理放射能のというところをとらえて TAR と書きました。

一方で表中は抄録の別の表から、投与終了時の放射能の割合として合計が 100 になっていたということで、これは最後の放射能の割合ですから TRR を示しているものと判断いたしまして、書き分けをしたものでございます。

また、16 ページ 22 行目、23 行目の放射能の移行に関して、根部から移行又は放出という点に関しては、その試験方法が明確でないので考察根拠を確認できないから削除してはいかかでしょうかという御提案をいただきました。

19 ページの光分解試験に関してなのですが、13 行目のところで、4 種の微量成分と 10 種の極性成分の生成ということがありますが、その微量成分と極性成分というのでどういうふうに書き分けたのかということでございますが。フェニルラベルのものでは MetA、B、C 及び D という 4 個の微量成分と少なくとも 9 個の極性成分というふうな記載がございましたので、微量成分は個々には単離できて測られた成分なので、ただ同定というのは完全にはできていない。極性成分というのは少なくとも何個の極性成分という記載でございますので、あえて書き分けさせていただきました。書きぶりについて御助言いただければと思います。

19 ページから作残の試験の結果でございますが、最大残留値はいちごの 0.97 でございました。

20 ページの 9 行目で、推定摂取量の計算をさせていただいております。

21 ページ、毒性試験の結果でございます。原体の急性毒性の LD₅₀ は 2,000 を超えております。また、代謝物 B、先ほど麦わらで出てきた代謝物でございますが、こちらについても急毒やられておりまして、これも 2,000 を超えているということで、親化合物と同

様弱い毒性のものというふうに判断されます。

21 ページ 13 行目から急性神経毒性の試験ですけれども、急性神経毒性は認められなかったということでございました。

22 ページ 6 行目から亜急性毒性試験、それから長期の試験へと入ってまいりますが、本剤における主な毒性所見としては、肝細胞肥大、肝細胞の壊死、慢性腎症等が認められております。また、動物の動態のところでは御説明しましたように、本剤比較消化管とその内容物のところに放射活性が残っておりますが、これと関連しているのか、盲腸の膨満ですとか盲腸の重量変化といったようなことが所見として認められておりました。

22 ページの表 17 でございますが、松本先生から雄の 5,000 ppm 投与群での MCV、MCH の低下は削除していただきました。これはこのページの 15 行目からのところで「MCV、MCH の低下については毒性学的意義はないと考えられた」と書いていながら、表中からの削除が漏れていたものでございます。申しわけありませんでした。

24 ページにいていただきまして、亜急性神経毒性試験の結果が 13 行目から記載されております。亜急性神経毒性も認められなかったということでございます。

長期の試験、25 ページからになります。まず、ラットの 1 年間慢性毒性試験の結果でございますが、こちらのほうで松本先生から、血液の所見について幾つかの所見を削除ということで御意見をいただいております。

26 ページの 18 行目からの 2 年間発がん試験、ラットが ADI の設定根拠となった試験でございます。この試験におきましては、投与による発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められておりません。

27 ページ 11 行目から、吉田先生からで、肝細胞壊死は、単細胞壊死という修飾語はなかったでしょうかという御質問をいただきました。これにつきましては、報告書の原文確認をいたしました。ボックスの中に記載しておりますとおり、**centrilobular hepatocellular necrosis** あるいは所見の表でも **Liver:Necrosis,hepatocyte,centrilobular** というふうに書かれておりましたので、この部分の用語の使い方について御確認いただければと思います。

マウスの発がん性試験におきましては 28 ページ表 30 にまとめておりますが、肝細胞腺腫プラス腺癌の発生頻度が雄で有意差をもって増加をしております。背景データの範囲内ではございましたが、部会としては腺腫、腺癌の合計は増加をしたという判断をされております。

29 ページから生殖発生毒性試験結果でございます。繁殖能に対する影響や催奇形性は認められなかったということでございました。

30 ページ 24 行目から遺伝毒性の試験でございます。結果 31 ページにまとめておりますが、すべて陰性ということでございました。

申しわけございませんが、31 ページ 6 行目なのですけれども、すべての試験結果が陰性であり、これは事実なのですが、ピリオフェノン及び代謝物 B に遺伝毒性はないもの

と考えられたと書いてあるのですが、代謝物 B につきましては表 34 にありますように、Ames の試験しかやられておりません。この場合には農薬専門調査会通常のルールとしては、代謝物 B に関しては陰性であったというところと定めるべきであって、代謝物 B に遺伝毒性がなかったと書くのはこれまでもしておりませんので、ここはピリオフェノンに遺伝毒性はないものは考えられたと、代謝物 B というところの記載を削除させていただければ文意が通じるかと思っております。御検討をお願いいたします。

先ほど申し上げたように、マウスで肝臓の腫瘍性病変が増加したことから、その他の試験としてメカニズムがやられております。まず、ラット、マウスでの肝薬物代謝酵素誘導試験が行われておりまして、ラットでは EROD、PROD、CYP1A2、CYP2B1 の増加が認められております。また、マウスでもシトクロム P450 濃度及び CYP1A の有意な増加が認められたということでございます。

それから、免疫毒性に関してもラットとマウスで検討されておりますが、いずれも免疫毒性はないということでございます。食品健康影響評価は 34 ページでございます。先ほど申し上げましたように、12 行目で、ラット糞中の代謝物について整理をさせていただきました。こちら第四部会の先生方あるいは小澤先生、永田先生にも御確認をいただいております。それから、上路先生から作残のところに関して、今の書き方にあわせて修正をいただいております。暴露評価対象物質は農産物中でピリオフェノン親化合物のみと設定されております。マウスの 78 週間の発がん性試験で LOAEL になっておりますけれども、77.6 mg/kg と非常に高用量で実施されたことによるものでございます。長期の試験、ラットの試験における無毒性量は 9.13 mg/kg 体重/日でございました。90 日の亜急性の試験を比較しますと、ラットよりもマウスのほうが無毒性量が高いという結果がございましたので、長期の試験になったからといってマウスの無毒性量がラットを下回ることはないと考えられましたので、この 77.6 という LOAEL をもって ADI 設定のときに議論をするものではないというふうに御判断をいただいております。

したがって、げっ歯類での無毒性量として 9.13 mg/kg 体重/日というのが適用できて、これが最少になりますので、これを根拠といたしまして安全係数 100 で除した 0.091 mg/kg 体重/日というのが部会での御議論の結果でございます。

御説明は以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

御説明いただいたとおりでございます。補足の質問、コメント等ございましたらお願いいたします。

遺伝毒性のところの修正に関しましては、実際に審議をしていただいた部会の座長でいらっしゃる西川先生の御判断をしていただだけでいいのかなと思うのですが。西川先生、これお認めいただけますでしょうか。

○ 西川副座長

事務局からの説明でよろしいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

そうしますと、事前にいただいたコメント等を盛り込んだ修正をしていただければいいのかなと思います。そして、ADI に関しましては部会で御決定いただいた 0.091 mg/kg 体重/日ということでよろしゅうございますか。

はい、ありがとうございます。

幹事会におきましても部会の御判断を尊重いたしますということで、この結果を親委員会に御報告いただきたいと思います。

○ 上路専門委員

私のところでまだ決断がついていないところが幾つか残っていると思うんです。前のほうでお尋ねしたところ、16 ページの網掛け部分のところで、83% TAR というのと、あと後ろのほうの表 10 がたまたま両方とも 83 であるのに、片方が TAR で片方が TRR だからどうなのかなと思いました。20 行のところの文章を書き直したほうが。そうすると、きゅうり幼植体に処理放射能の 83% が吸収されたというような書き方にしていれば、後ろのほうの表との整合性がとれるのではないかと思うのですけれども、どうでしょうか。

○ 堀部課長補佐

そうすると、83% TAR ではなくて、処理放射能の 83% でとどめると。

○ 上路専門委員

83% が吸収されたと。そうすれば後ろのほうの表 10 の 83 という数字が同じなのだけれども、意味が違うということになると思いますので、そうしていただければというふうに思います。

○ 堀部課長補佐

はい、わかりました。

○ 上路専門委員

それと、下の消したのは、それはそれでいいです。

あともう 1 か所、19 ページの 13 行目、4 種の微量成分と 10 種の極性成分と、これ意味合いが違うのですよね。4 種の微量成分の中に極性成分があったのなかったのということで非常にわかりにくい文章だと思います。この抄録を見ますと、4 種のほうの微量成分というのは同定されているのですよね、構造的に。そうすると、4 種の同定された微量成分と、なのか。

○ 堀部課長補佐

例えば 4 種の微量成分が同定されたほか、10 種の未同定極性成分が生成したとか。

○ 上路専門委員

ええ、そういう書き方のほうがわかりやすい。これだったらちょっと文章がわかりにく

いです。直してください。お願いします。

○ 山添委員

これ、事務局のほうで。この 4 種の微量成分というのは A、B、C、D のことですか。違うのですか。

○ 上路専門委員

抄録の中に、298 ページにマップが書いてあって、そこに構造式が A、B、C、D というのは構造が出ているんです。

○ 山添委員

それは A、B、C、D ではないのですね。

○ 上路専門委員

A、B、C、D です。

○ 山添委員

ですね。そうしたら、これ A、B、C 及び D が微量成分として、さらに 10 種の極性成分がと言っておけばはっきりわかるわけですね。

○ 上路専門委員

ええ、そこまでやっていただければ。ありがとうございます。

○ 山添委員

そう書いたほうがはっきりするわけですね。

○ 上路専門委員

正確です。

○ 山添委員

次のところも、下も、A、B、D が微量成分として、また 10 種の極性成分がとしておけばいいわけですね、次の行。

○ 納屋座長

山添先生、どうもありがとうございます。

事務局、今のように修正をしていただけますね。追えてますよね。

○ 堀部課長補佐

追えてはいますが、通常余りそういう細かい成分名書いてないのでどうしたものかと思ったのでちょっと困った顔をしました。

○ 納屋座長

書くよね。

○ 堀部課長補佐

わかりました。少なくともピリオフェノンの光分解により MetA、B、C、D の、ちょっと書き方は工夫させていただきます。4 種の微量成分 (MetA、B、C、D) のほうがいいかもしれませんし、4 種類は同定されているけれども、10 種は未同定だということが内訳を含めてわかるように書きなさいよということでもいいですね。

はい、書きます。

○ 納屋座長

そのほかはよろしゅうございますか。

では、この剤の審議は以上といたします。

次は資料 6 ですか、お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 6 をお願いします。こちら重版の剤でございます。あっちいたりこっちいたり
で申しわけございません。ビフェナゼートの第 4 版というものでございます。

1 ページおめくりをいただきますと、目次のところでございますが、網掛けがあるよう
に、今回追加をされているのはラットの反復投与の動物体内運命試験、それからヤギとニ
ワトリの動物体内運命試験、とうもろこし、はつかだいこん、わたの植物体内運命試験、
それと作残です。

それでは、5 ページには経緯を追記させていただきました。

10 ページにいただければと思います。10 ページのほうに剤の概要記載されてお
りますけれども、構造式は 26 行目から記載をしております。また、本剤は殺ダニ剤でご
ざいまして、ヒドラジン骨格を有するもので、ラズベリー等へのインポートトレランス設
定の要請がなされております。

次のページにいただきまして、11 ページです。ラットの動物体内運命試験に置
きましては、反復投与に関するデータを追記させていただきましたが、反復投与による蓄
積等は認められておらず、単回と反復での代謝プロファイルあるいは排泄パターン等に差
はなかったということでございました。11 ページ 21 行目のところで、永田先生から表 1
の動態のパラメータについて、 $T_{1/2}$ は雄のほうが雌より速いのだけれども、なぜ AUC が
雄のほうが高くて雌が低いのかと。代謝が速いほうが AUC は低くなるのだからそうなる
べきではないのかということを御質問としていただきました。事務局から報告書を永田先
生と小澤先生にお送りをいたしまして、内容を御確認いただきましたところ、永田先生か
らのお返事として、データを見た限りにおいてはデータの値はおかしくないというふう
に判断をせざるを得ないと。データのポイントのとり方ですとか誤差があったのではない
か、あるいは高用量群では T_{max} が遅いので、腸肝循環と重なってしまったことなどがファ
クターとしては考えられるということで、このデータはデータとしては仕方がないねとい
うことでございました。

それから、12 ページのところで、表 2 の中で永田先生から、投与 168 時間後単回投与
のすべての組織で 0.420 というふうに入れていただいたのですが、これ実は実際の数字
は 0.421 というのがございまして、四捨五入した関係で 0.42 としていたのですが、3 桁
目を入れるとするならば、すべての組織で 0.421 以下というのが正しいので、そこは永
田先生に御確認をいただいた上で、0.421 とする方向で修正をさせていただければと思っ
ております。

それから、13 ページのところで永田先生から、糞中の記載について 10 行目からを削除いただきました。内容がよく理解できないということで、単回投与の場合と内容が矛盾することもあり、削除してはどうかということで御提案をいただいております。小澤先生からはそれでよいという御判断をいただいたところでございます。

14 ページにいきまして、反復投与後の糞中代謝産物の同定法と代謝産物が単回投与と異なっているということで、5 行目、永田先生から御意見いただいております。これについては試験実施年とか分析方法とかがもしかしたら違うのかもしれないのですけれども、詳細はよくわかりませんということを御説明したところ、これも永田先生わかりましたということでお返事をいただいております。

プロフィールに関しては特に変化のあるものではないということは先ほど申し上げたとおりです。

18 ページにいきまして、ヤギの動物体内運命試験でございます。6 行目にございますように、46.5%**TAR** が糞中で、19.5%**TAR** が尿中に排泄をされておりました。乳汁中の濃度は 0.025~0.047 $\mu\text{g/g}$ でございました。臓器中では肝臓で高く、そのほか腎臓や腎周囲脂肪、血液等で認められたということでございます。

10%**TRR** を超えて検出された代謝物は U、これが乳汁と腎臓中、それから筋肉中の E でございました。代謝経路はラットと同様というふうにされております。

ニワトリの試験は 19 ページ 11 行目からです。81%**TAR** が排泄物中で検出をされております。肝臓で多くの残留放射能が認められております。卵では、卵黄では 0.025 $\mu\text{g/g}$ 、卵白では検出限界未満でございますした。

主要な代謝物としては、卵黄と皮膚中で B、それから皮膚中ではさらに D というのが認められておりますが、こちらも代謝経路としてはラットと同様と考えられております。

植物体内運命試験につきましては、標識体の記載方法について、四角括弧が落ちているところがございますので、上路先生から御追記をいただいております。

23 ページでございますが、とうもろこしの試験以降が今回追加された試験でございます。とうもろこしの試験におきましては、穀粒の残留放射能濃度は微量で、可食部への移行もわずかということでございました。茎葉等では代謝物が認められておりますが、穀粒中では 10%**TRR** を超えるような代謝物はありませんでした。

24 ページ、はつかだいこんの試験結果でございます。こちらでも根部への移行は少なかったということ。一方で地上部の試料においては代謝物 B というのが 10%**TRR** を超えて検出をされております。

25 ページにまいりまして棉の試験ですけれども、棉の試験におきましては 10%**TRR** を超える代謝物は認められておりません。

31 ページをお願いいたします。31 ページにつきましては作物残留試験の結果を追記させていただきます。

それから、41 ページの代謝物の遺伝毒性試験につきましては代謝物の由来を追記させ

ていただきました。

43 ページから食品健康影響評価でございます。今回の経緯や追加データ等を記載させていただいておりますが、ADI に変更はないというふうに考えられます。なお、43 ページ 35 行目にありますけれども、前回のときには暴露評価対象物質としてビフェナゼートと代謝物 B ということで記載をしていたのですけれども、代謝物 B についてはラットとの共通代謝物で、また毒性について急性毒性試験の結果は評価書の 34 ページに記載ございますが、5,000 を超えるということ。また、遺伝毒性に関しても小核までやってあって、Ames は陽性が出るのですけれども、小核試験陰性ということで、遺伝毒性に関しても余り懸念がないということから、この代謝物 B を暴露評価対象物質から外してもいいのではないかという上路先生からの御提案がございます。

事務局からは以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

御説明のとおりでございますが、補足のコメント等ございましたらお願いいたします。よろしゅうございますか。

食品健康影響評価のところで評価対象物質の今まで入っていたけれども、代謝物 B は今回外そうという御提案でございますが、よろしゅうございますか。

はい。外した上で ADI に変更なしということでよろしゅうございますね。

はい、ではその結果を親委員会に報告していただきますようお願いいたします。

○ 松本専門委員

すみません、今ごろ誤字を見つけました。42 ページの 18 行なのですけれども、網状 RBC と書いてあるのですけれども、上に漢字で網状赤血球数という言葉が出てくるので、RBC を漢字にしてください。

○ 堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○ 納屋座長

ほかないようでしたら、以上で終わりといたします。

本来ならば休憩時間もとりたいところですが、もうちょっと残っていますので、御辛抱いただいてそのまま進めたいと思います。資料 7 に入ります。お願いします。

○ 堀部課長補佐

資料 7 でございます。これは今年度の初回の幹事会でも御指摘をいただきましたが、評価書評価に関する考え方をきちんとまとめておかなければならないだろうということで、以前に幹事会に御提案させていただいたものについて再度御提示をしたものです。今回御審議をいただく前に、先生方にお送りをいたしましてコメントをいただいております。

まず総論でございますけれども、西川先生からは幹事会で本当に評価書評価を全部やりきれんのかという点について懸念があるということ。それから、評価書評価をやる際に一

体どこまで詳しい評価書を作るべきなのかという点についてきちんと考えるべきではないかという御意見をいただきました。その他御意見をいただいている先生方からは、基本的に本案には賛成なのだけでも、特に例えば三枝先生からの御意見にありますように、不都合があつたらこの決めを変えていけばいいので、まずやってみましょうという御意見だというふうに事務局は受け止めました。

内容でございますけれども、基本的な考え方としては国際的に認知されている例えば JMPR ですとか EFSA、EPA、APVMA、Health Canada 等の評価書から評価を行うときには、今の提案としては評価書としての高度な専門性や十分な経験、洞察力を必要とすることから、そのような経験をお持ちの幹事会で御審議をいただくことを前提とするというふうなことで、必要に応じ評価部会の協力を得るということになっております。

個別の試験結果に関しては、専門調査会で解釈できるだけの情報を得られる場合には評価書として書くけれども、そうでない場合には海外の評価機関が毒性試験の情報をもとに行った評価の経緯と試験結果の解釈を尊重することとする。

なお、複数の評価機関で試験結果の解釈が当初案では「統一に欠ける」となっておりますが、吉田先生からここは統一するために行うものではないので「統一」ではなくて「異なる」と書いたほうがいいでしょうという修文をいただいております。異なるようなものがあれば、比較検討して農薬専門調査会としてその中からどれをとるかという判断をするということでございます。

評価書評価の進め方としては、必要な試験成績は普段のものと原則としては変わらない。データの信頼性も可能な限り確認をして評価に用いるものを決めていくということ。それでちゃんと評価が何とかできるだろうということをもって評価書評価を進めましょうということになっております。

試験成績が仮にそろわない場合であっても、評価資料全体から評価書評価ができるかどうかということを総合的に判断して、評価書評価をやっていくということになるかと思えます。例えば例としては、遺伝毒性のデータが *in vitro* のみで *in vivo* のデータがなかったとしても、発がん性に懸念がなければ遺伝毒性に関して心配をする必要はないということから、その *in vivo* のデータがないから評価書評価しないということではなくて、*in vitro* の試験だけであったとしても評価を進めましょうということです。

この点についてちょっと事務局からの説明が十分でなかったのも、本間先生からそこは書き方が違うのではないのかということだったのですけれども、ここはあくまでも肯定的な事例として記載をしましたという御説明をしたところ、了解をしましたということでお返事をいただいたところでございます。

また、評価書にどういうことを書くかということが 3 ページの (5) にまとめてございますが、吉田先生から主語を御追記いただきました。

審議の準備につきましては、評価資料の作成としてはこういうことを書くということを取りまとめたものでございます。

まず、これに関しまして御異論がなければ案を取っていただくという手続きをとっていただいて、先に進みたいと思います。

ここまで以上でございます。

○ 納屋座長

御説明のとおりです。今日（案）が取れるかどうかは別として。半数の先生方お休みなので、できればもっとたくさん御出席のところでコンセンサス得られればと思います。ただ、今ここにこういうふういろいろと御意見いただいて、さらにこれを盛り込んだような形で準備をしていただいておりますので、次回できれば決定したいと思うのですけれども、よろしゅうございますか。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

1 点だけ、西川先生からのこのコメントには賛成します。ちょっと幹事会ですするには荷が重い剤が、これだけでやはりかかるならばそれなりの準備の期間も必要ですし時間もかかるというものもありますので、これについては御一考いただきたい、御再考いただきたいというふうに思うので、西川先生のこの 1 ページ目のコメントには私は賛成です。

○ 納屋座長

そのとおりですね。ですから、2 ページ目の上から 5 行から 6 行ぐらいのところの文章をもうちょっと変更する可能性があるということですよね。ごもっともだと思います。これはもともとの経緯は皆さん御存じのとおりで、総合評価部会と確認評価部会というのがあったところに、総合評価部会のほうは十分な資料があって原著まで当たれるような状況で判断していたけれども、確認部会のほうではまさにこの評価書評価をやっていて、非常に靴の上から足をかくようなもどかしい思いをずっと 2 年間やってこられたのですね、4 年間だったかな。そういうことがあったので、部会間でいろいろな不公平感が出てはいけないということで、すべての部会できちんと原資料に当たれるようなデータを準備してそれぞれ評価していただきましょうと。その代わり、評価書評価のあるものは幹事会で引き受けますからといういきさつがあってこういうふうになってきているのですね。

ですから、当然幹事会だけで処理できなく、今後はそういうものがどんどん増えてきますのでそうなりますので、西川先生の御意見に従って、まずは幹事会でやるけれども、必ずや処理できなくなるでしょうから、そのときにはいろいろな部会でやはりやっていただくということが必要になってくると思います。全く同感です。

○ 吉田専門委員

あともう 1 点ですが、この評価書評価ですともうスポンサーがいらないというような剤になりますので、追加の質問ももちろんできませんし、となりますと本当にある意味ではえいやの部分がありますので、評価書のボリュームとしても本当に同じようなボリュームが必要なのか、それとももう例えば EU の評価をアクセプトするというようなことにしてしまうのかというようなことについてもぜひ、もっと簡単にということはあるですけれ

ども、全体をながめて、大体このあたりだったらもういいでしょうということで決めていかざるを得ないのではないかというふうに私は思っております。

○ 堀部課長補佐

先ほど打合せのときに、西川先生がそれに関して示唆に富んだ御発言をいただいていたので。

○ 西川副座長

まさに今吉田専門委員がおっしゃったとおりで、要するに JMPR とか EPA とか EFSA とかそういう各機関の評価のどれを選ぶかのような作業になると思うんです、基本的に。そうしますと、農薬抄録があるような評価書と同じようなものは必ずしもつくらなくてもいいのではないかという考えを持っています。

○ 納屋座長

過去に確認評価部会でやっていたときに、一番最初にこれは評価書評価ですよということを明記したのですね。よそのこういったリスク評価機関の資料をもとに評価をしましたということを一番最初に書きました。ですから、そういうふうなことを前提にして、我々がオリジナルレポートまでアクセスできないような場合には、どこの評価機関の判断を我々は採択するかというふうなことになるかと思います。全部が一緒だったら別に悩む必要はありません。だから、吉田先生、統一されていないところというふうにおっしゃったあそこもそうなのですが、異なっている場合にはどれを我々は評価するのかとか、どこの評価機関の決定を我々は用いるのかというふうな書き方の評価書にならざるを得ないですよ。ですから、今までの評価書とはちょっとやはり違う工夫が必要だろうと、どの先生方も皆さん思いだろと思うので。まさに今日もその評価書評価がありますので、それを一つの題材として勉強しながら最初進めていって、方向性が出てきたときに各部会に皆さん方こういうふうな形でやっていますよというふうな紹介をしながらやっていただくという形が一番現実的ではないでしょうか。と個人的には思います。

ということで、今日はどうしてもアルドリンとかディルドリンのところをやっておきたいなと思いますので、ここに関しては以上で打ち切りでよろしゅうございますか。

では、資料 8 ですか、それとも順番変えたほうがいいですか。

○ 堀部課長補佐

そうですね、資料 9 は御報告のみですので、先にさっとやらせていただいて、資料 8 の御議論をいただければと思います。

資料 9 は振り分けでございます。2 剤、10 月以降に御審議をお願いしたい剤につきまして 2 剤振り分けをお願いしております、こちらは幹事会での議論で 2 剤とも決着がついております。

1 剤目のクロルフルアズロンにつきましては評価第四部会をお願いすることになっております。2 剤目のフェノキサスルホンについては評価第一部会をお願いすることになっております。時期につきましては 10 月ということではなくて、その部会によってはコメ

ント返し等ございますので時期はともかくとして、毒性プロファイル等からこれらの部会
でお願いするということで合意をいただいたものでございます。

以上、御報告だけです。

○ 納屋座長

報告だけです。次に進みます。では、資料 8 ですね。お願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 8 をお願いいたします。アルドリンとディルドリンに関する農薬評価
書案でございます。

9 ページをお願いします。経緯でございますけれども、この剤、長い経緯を経ておりま
すが、最終的には 2010 年にポジ剤としての評価が、それから本年残留基準の設定にかか
りまして別な諮問がまいりましたので、本日幹事会に評価書案を御用意したものでござい
ます。

14 ページ冒頭でございますが、先ほど納屋先生からも御紹介をいただきましたように、
これらの剤について、4 行目にありますが、JMPR、EU 及び米国が行った評価を用いて
やりましたというふうに書いてございます。一般的な剤ですとここに農薬抄録をとく各種
試験成績をとというようなことが記載されているところですが、ここは各国の評価書で評価
をしましたということとをまず明記をさせていただいております。

5 行目、吉田先生からのコメントですが、広範にわたりすぎているのできちんと評価対
象を絞るべきだという御意見だと思います。今ここでそれをどう取り扱うかを御議論して
も多分なかなか決着しないので、全体ざっと御覧いただいた上でどうするべきかというこ
とについて評価書の取りまとめとともに御検討いただければと思っております。

すみません、要約に関しては食品健康影響評価のところで行いたいと思っておりますけれども、
毒性のところを御覧いただくときにポイントになるところとして、CHIRL という言葉が
出てまいります。略語になっておりますが、詳細な説明は 30 ページの脚注のところにご
ざいます。Chlorinated Hydrocarbon Insecticide Rodent Liver という言葉の頭文字をと
っただけということなのですが、細胞質の好酸性の増加及び好塩基顆粒の周辺への移動を
伴う小葉中心性肝細胞肥大ということで、所見の本態は小葉中心性肝細胞肥大のようでご
ざいます。なので、西川先生からも小葉中心性肝細胞肥大というようなことでいいのでは
ないか。あるいはそれに修飾語をつけるとするならば、好酸性変化を伴う小葉中心性肝細
胞肥大という言葉でいいのではないかというコメントをいただいております。吉田先生か
らも上記コメントに賛成ですというコメントをいただいております。

内容に入っております。16 ページから評価対象農薬の概要でございます。17 ページ
に構造式を記載しておりますが、申しわけありません、先生方にお送りしたときにアルド
リンとディルドリンの構造式を取り違えておりました。今書いてあるものが正しいもので
ございます、申しわけございませんでした。

開発の経緯でございますが、「もともとは」と申し上げておきますが、有機塩素系の殺

虫剤でございました。GABA 受容体に作用して神経を興奮させることで痙攣を起こして殺虫効果を示すものと考えられております。国内での登録は既に失効しております。POPs の剤でございまして、今は使用禁止になっている剤でございしますが、基準値がございましたので評価要請が来たというのが今回の評価に当たっての経緯でございます。

18 ページから安全性に係る試験の概要でございます。まず 1 点、申しわけございません。10 行目のところなのですが、ディルドリンを ^{36}Cl で標識したとなっているにもかかわらず、10 行目のところに略号が ^{36}C になってしまっております。 ^{36}Cl に直させていただきます。申しわけありませんでした。

動物体内の動態でございますが、ここでございますように、すべて 70 年代以前の試験でございました。たくさん吸収や動態に関する試験があるのですが、例えば 23 行目のラットの 2 番の吸収、混餌での吸収試験においての生物学的半減期は、雄で 10~11 日、雌で 100 日といったようなことでございます。また、33 行目にありますが、消化管からの吸収率は約 10%程度というふうに算出をされております。

どうも雌のほうが吸収がよかったり半減期が長かったりするようで、19 ページの 11 行目にありますが、分布の 1 番という試験では、組織中の残留放射能濃度は雌が雄の約 2 倍でございました。この構造からおわかりいただけますように、脂肪組織に蓄積をしております、それ以外では肝臓や脳、血液といったところに蓄積性が認められたということでございます。

19 ページの最後の行からになりますけれども、31 行目からのラットの 1 番の試験において、評価書の記載の TAR が TRR ではないでしょうかということなのですが、これは原文で一応 TRR ではなく TAR だろうというふうに判断をし、TAR と記載をさせていただいております。

代謝の 2 番の試験では、16%の放射能が胆汁中に排泄されたというデータがございました。尿糞中の排泄バランスについては恐らく糞中に多く排泄されるようなものであろうというふうに思われます。

また、マウスの試験、ウサギの試験、イヌの試験等も行われておりますけれども、特段ラットと違うような動態を示しているというふうには見受けられませんでした。動物種差に関しても検討されておりますけれども、ラットとマウスでは種差があるような感じでございました。

先生、どこまでいきましょうか。

○ 納屋座長

いけるところまで。

○ 堀部課長補佐

ざっと概要を御覧いただくようにいたしましょうか。はい。それでは、膨大な評価書ですけれども、先に進ませていただきます。

今御説明しているのはアルドリリンに関する試験の内容でございます。アルドリリンの植物

体内運命試験が行われておりますけれども、キャベツの試験では散布 4 週間後のキャベツと土壌から 17% TAR の残留放射能が回収されております。76% TRR は親水性の代謝物ということでございました。

とうもろこしでは、外皮や葉に残留が認められるという結果でございました。

土壌中、水中に於ける結果は 22 ページから 24 ページにまとめられております。

作残の結果は 24 ページでございます。アルドリンの可食部における最大残留値は、ばれいしょの塊茎では 0.03 という結果でございまして、ディルドリンでは 0.13、同じばれいしょでございます。合計値としてはにんじんの 0.51 という結果が認められております。

毒性試験につきまして、アルドリンの毒性試験の結果は 25 ページ、急毒は表 2 にまとめさせていただいております。経口投与の結果が 2 桁の数字でございました。

畜産動物について、25 ページ 21 行目からまとめられておりまして、三枝先生から投与経路を明示することということで、ちょっと挿入の場所を、経口急性毒性試験というふうに記載いただいたのですが、これは一般的には急性経口毒性試験だろうということで、急性と経口の順番を入れ替えさせていただければと思っております。

刺激性感作性につきましては、刺激性があり、感作性もありというような結果になっております。長野先生からコメントをいただきまして、EHC の試験成績について追記をしたほうが良いという御指示をいただきましたので、26 ページの 19 行目以降あるいは 27 ページ 3 行目以降に追記をさせていただきました。

亜急性の試験結果でございますが、全体として所見は肝臓とそれから神経症状というものの、あとは体重増加抑制というようなものが認められておりました。例えば 27 ページの 25 行目にありますが、9 か月の試験について亜急性試験として分類をしたのですけれども、これは西川先生からは慢性毒性の試験に移動したほうが良いのではないかと御提案をいただいております。

また、28 ページ以降、吉田先生から試験の内容を御検討いただいて、これは評価に足りないのではないかとということで、参考資料扱いしてはどうですか。例えば $n=2$ ですか詳細がわからないとかということで参考資料としてはどうかという御提案を多くいただいております。いずれもこのあたり御覧いただきますと、亜急性毒性試験、一般的には NOAEL が幾つというのが出てくるのですけれども、評価書を読む限りにおいて NOAEL が幾つと記載された試験はありませんでした。慢性毒性試験についてもラットとイヌの試験、マウスの試験等行われておりますけれども、NOAEL が記載されていた試験は非常に少なかったということでございました。

1 つ目の NOAEL が記載されていた試験は 30 ページの 5 行目からのラットの 4 番の試験でございます。 $n=12$ で 2 年間の慢毒試験が行われております。こちらでは先ほどの CHIRL、小葉中心性肝細胞肥大が認められておりまして、本試験における無毒性量が 0.5 ppm 未満とされております。

それから、ラット 5 番の試験におきましては、やはりこちらでも小葉中心性混濁、当

初は肥大と書いていたのですけれども、長野先生から混濁腫脹のほうがいいだろうということ、それから肝臓壊死の発現頻度が増加をしたということで、無毒性量としては雌雄で 20 ppm 未満ということになっております。

それから、しばらくいきまして、31 ページの 17 行目、9 番の試験、イヌの試験ですけれども、こちらでは 2 mg/kg 体重/日投与群での体重減少があったので、無毒性量としては 0.6 というふうに定められており、その次のイヌの 2 本目の試験でも腎臓での遠位尿細管の空胞化というのが認められておりますので、無毒性量 1 ppm 未満。ただし、この場合の摂取量に換算しますと 0.043~0.091 と若干幅を持たせたような記載になっております。この点につきまして EFSA は 3 ppm の肝比重量増加を根拠にして NOAEL が 1 ppm としておりまして、事務局提案の LOAEL 1 ppm とは若干異なっております。長野先生からは事務局案、要するに 1 ppm は LOAEL であるということに同意をされているということで、理由は腎臓への影響はほかの試験でも認められているので、エンドポイントとして腎臓への影響をとるべきであるという御提案でございました。

イヌの 3 本目の試験につきましては、EPA では動物数が少ないので、NOAEL 設定に用いる試験としての妥当性に欠けると考えられたというふうに記載をされておりますが、三枝先生から、EPA と見解が同じということかというふうにいただいております。こちらにつきましては事務局の案としては参考資料というふうにさせていただいたのですけれども、この試験の取扱い、長野先生からも参考資料だから後ろの表からは落としたほうがいいのではないかという御提案をいただいております。

それから、32 ページ 24 行目の試験は NOAEL は求められておりませんが、1 例が死亡し、病理組織学的な検査ではやはり肝臓の混濁腫脹、脂肪変性、肝細胞の肥大、尿細管うっ血、尿細管変性、脳うっ血、浮腫などが認められたということでございました。

それから、33 ページにいきますと、併合の試験結果でございます。こちらでは 5 行目にありますように、統計解析のために対照群の雌雄 10 匹及び他の同様な試験における対照群の雄 58 匹及び雌 60 匹をプール対照群として統計解析を行ったというような記載がございましたが、西川先生から、この統計手法については議論の余地があるというふうにコメントをいただきました。

この試験におきまして、有機塩素中毒の典型的な症状が認められております。吉田先生からは腫瘍性病変の前に非腫瘍性病変あるいは一般毒性に関する記載をすべきということで、順番を入れ替えていただいたところでございます。この試験におきましては雌雄ともに甲状腺ろ胞細胞腺腫、ろ胞細胞癌というようなものが認められていたということでございました。

それで、これにつきましては WHO と EPA の判断が分かれておりまして、WHO の判断としては腫瘍性病変の意義のある増加は認められなかったと判断されているのですが、EPA としては発がん性については示唆または疑わしいというふうに記載がなされておりました。吉田先生から、可能性というところについて原文を御覧いただいたのだと思うの

ですが、Potential と Possibility という言葉は分けて訳さないと誤解を生ずると思いますという御提案をいただきました。原文でございますが、”suggestive or equivocal evidence of aldorins potential carcinogenicity in the rat”となっております、修文案としましては、ラットに対して潜在的な発がん性を示唆または疑わしいといったような、Potential という言葉ですので、可能性ではなくて潜在的というような言葉を使ったほうがいいのかなというふうに考えているところでございます。

それから、マウスの併合試験の結果、34 ページにございますが、こちらでも肝細胞癌の発生率が増加しているということが示されておりました。

発がん性の試験に関しましては、その先にもずっと続いておりますが、35 ページ、コメントをいただいたところとしては、ラットの発がん性試験、15 番の試験ですけれども、この投与期間について吉田先生から御質問いただきました。評価書上は for a lifetime という言葉になっておりましたので生涯にわたるというふうに追記をさせていただいたところでございます。

それから、17 番目の試験につきましては、寄生虫症の影響というのが考えられているのと、それから詳細な病理学的検査が実施されていないということから、西川先生は参考資料にすべきというふうに御提案いただきましたが、吉田先生からは、16 の試験の follow up study として実施されたのであれば一緒に書くべきだと、このデータは EPA が評価に使用しているので、参考資料というよりは 16 と同じとして follow up study として書くべきだという御意見をいただいております。

神経毒性試験につきましてはこの剤の作用機序を考えれば神経毒性出てくるだろうということなのですが、大脳皮質の神経変性ですとか痙攣といったようなものが認められております。

36 ページの 24 行目から、アルドリンの生殖発生毒性試験が実施をされております。生殖発生毒性試験の分野につきましては納屋先生から評価書を御覧いただいた上で、それぞれの試験成績について無毒性量をお決めいただくという作業をしていただいたところでございます。どういうふうに評価をしていくのかということに関連してくると思いますので、この点について、一般毒性のほうは今あることをそのまま書いていて、発生のほうは納屋先生のほうでこの試験成績からもしあえて決めるとすればここで無毒性量だよねということをお決めいただいたということです、そのところは御議論いただいたほうがよろしいかというふうに思っております。

これについても、例えばイヌの 1 世代の繁殖試験、37 ページ 16 行目からの (3) ですが、兎動物が出産後 3 日以内に死亡したのでということで、吉田先生からは参考資料としたほうがよいというふうにコメントいただきました。また、西川先生からも、使用動物数や試験デザインのパラメータに制限があるとされているのであれば、参考資料とすべきということを御提案いただいております。

納屋先生からは、EPA の判断であれば、EPA の判断と明記をして記載をしておいたほ

うがいい。EFSA や EPA の判断を農薬専門調査会としてどのように評価したかを記載することが必要なので、それぞれの評価機関の判断を支持しますということですから、恐らく制限があって評価はちゃんとできないよということを支持するということだというふうに思いました。

いずれにしてもどうも乳汁から移行するようでして、胎児にも影響が出るというように示されているようでございます。

また、38 ページ 17 行目から発生毒性試験がございますけれども、マウスでは水かき足、口蓋裂、眼瞼開存等の異常が認められておりますけれども、母動物にも毒性が出るということから、母動物の影響というふうに考えられております。39 ページでは、例えば奇形が認められた胎児の発生率は 33% というようなことが書かれておりました。

遺伝毒性試験でございますが、39 ページからになります。結果は 40 ページ、表 6 にまとめさせていただいておりますが、幾つか陽性の試験結果もあるということでございます。

本間先生と林先生にも御覧をいただいておりますけれども、ここについては遺伝毒性、アルドリンには生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとまとめていただいております。

42 ページからは今度はディルドリンに関するものでございます。これ両方が関連するので、ここで切らないほうがいいと思うのもう少し進めさせてください。

ディルドリンに関しても動物体内での分布は脂肪、肝臓、脳、血液等に認められるということで、ラットと同じような動態を示しておりました。動物に関してはそのような試験成績でございますけれども、48 ページからの試験で、肝細胞を使った試験が行われていたのですが、小澤先生からこの動物種は何でしょうかということで動物種を特定したほうがいいというコメントをいただいております。これはサルということを確認しましたので、サルの肝細胞というふうに追記をさせていただきました。

種差についても検討がなされておりますけれども、代謝物に関してやや種差があるのかなというふうなことでございました。

ここで、エポキシドヒドラーゼという言葉に記載しているのですが、これについてはエポキシドヒドロラーゼというのが今は一般的だけれども、当時はエポキシドヒドラーゼでも間違いではない、どうしますかということで。同一文書内である箇所は直っているので別な箇所は直っていないという不統一になってしまうくらいなら、昔の言い回しのままでもよいと思いますということでしたが、箇所が少なかったので修正をかせていただいております。

やはりディルドリンのほうでも雌のほう体内での血中濃度等が高いということが示されていたということでございました。家畜、ニワトリ等でも試験がなされております。

動物体内運命試験のまとめ、アルドリン及びディルドリンということで 51 ページ 30 行目から記載をしております。アルドリンからディルドリンへのエポキシ化の変化という

のが認められておりまして、これは肝ミクロゾームにおいて NADPH に依存的な熱に不安定な複合機能オキシターゼを介して生成されるということでございました。

ウサギにおいては、主要代謝物は 6,7-trans-ジヒドロキシジヒドロアルドリンと同定されて、これがエポキシヒドロラーゼによって生成されるということでございます。

また、代謝物Ⅳがラット等で認められて、これがⅤに酸化され、グルクロン酸と抱合体を生成しております。

糞中ではⅥというものが同定されております。

また、尿中ではペンタクロロケトンが同定されておりました。

それから、フォトディルドリンというディルドリンの光分解物も同定されているということでございます。

52 ページ 21 行目には、キャベツのディルドリン散布の試験がございましたが、散布 4 週間後に 40%TAR が回収され、34%TAR は少なくとも 2 種類の親水性代謝物であると考えられたということでございます。上路先生から御修文をいただきました。

土壤中運命試験については、リーチング試験 1 本記載させていただきました。

作物残留試験については、アルドリンの項目に統合させていただいております。

畜産物の残留試験について、ディルドリンの残留試験が 53 ページ 5 行目から記載のとおりでございます。

乳汁への移行について、54 ページの 3 行目から②として記載しておりますが、投与終了後 2 週間後にはディルドリン濃度は乳汁中では急激に減少したということでございました。

乳汁中、卵への移行に関しても検討がなされております。結果は 55 ページに記載をさせていただきます。

一般薬理の結果から、ディルドリンの急性毒性は末梢神経系ではなく、中枢神経系の神経伝達が促進されているというふうに考えられております。

ラット等の急性毒性試験については、55 ページ表 13 に記載されたとおりでございます。

それから、亜急性毒性試験の関係、57 ページからになります。こちらでも試験期間の長いものについて、西川先生から慢性毒性試験に移動させてはどうかという御提案をいただいております。こちらではやはり肝臓の変化等が認められております。また、逸脱酵素が測られていたもので逸脱酵素の変化というような記載があった試験成績もございました。

58 ページの 13 行目、7 番の試験、それから 59 ページの 11 番の試験については、これジエチルニトロソアミンが打たれておりますので、ディルドリンの直接的な毒性を見るところではないので参考資料とすべきではという御提案をいただいております。

また、60 ページのイヌの試験については投与期間が不明なので参考資料とすべきというような御提案もいただいたところです。

60 ページ以降、吉田先生から幾つかの試験について、家畜の試験についてですけども、参考資料とすべきという御提案をいただきました。肝臓以外にはやはり痙攣が認めら

れるというようなことが記載されておりました。

61 ページから慢性毒性試験の結果になりますが、62 ページの 3 行目のところで、ここは有機塩素暴露に典型的な所見というふうに書いてあるのですけれども、これを CHIRL に統一してはどうかという御提案を三枝先生からもいただいているところでございます。典型的な所見というのが CHIRL、小葉中心性肝細胞肥大だけかどうかがよくわからないので、ここはもしかしたら有機塩素暴露に典型的な所見というふうに残したいほうがいいのかなということも考えております。御検討をお願いします。

それから、62 ページの慢性毒性試験では、生化学検査が行われていないため、EPA では無毒性量を設定することはできないというふうに記載されておりました。

63 ページ以降で無毒性量が出てくる試験があるのですけれども、まずは 5 行目からの慢性毒性試験、イヌでございます。こちらでは 1 ppm 投与群の雌ですけれども、肝の絶対重量及び比重量の増加と言うもの、それから血漿 ALP 活性とか、ALP の増加とか総タンパクの減少といったようなものが認められ、無毒性量として 0.005 mg/kg 体重/日と考えられておりました。慢性毒性試験なのですけれども、ここには発がん性は認められなかったという記載がございました。

また、63 ページ 18 行目からイヌの慢性毒性試験の結果でございますが、こちらでは無毒性量としてコンマ 2 という数字が出ていますのですけれども、EPA ではこの試験は無毒性量設定に用いる試験の妥当性に欠けるということになっております。WHO でも不適切というような判断がなされているところでございます。

64 ページ、イヌの試験ではやはり肝臓とか脳、腎臓といったところに変化が認められており、64 ページ 9 行目、9 番の試験については、試験期間が不明であることから、西川先生から参考資料としてはどうかという御提案をいただいております。

薬物代謝酵素についても、65 ページのサル試験、3 行目あたりにありますが、薬物代謝酵素の増加等も認められているようでございました。

併合試験の結果が 65 ページの 20 行目から記載されておりますけれども、体重増加抑制のほか、下痢、脱毛、鼻の出血、血尿、被毛の変色、振戦、体重減少等の臨床症状が認められる、あるいは肉眼の所見が認められたということでございました。

腫瘍の発生頻度と重症度については全体としてはディルドリンのラットに対する発がん性の明確な証拠としては考えられなかったというのが全体の結論として 66 ページ、5 行目、6 行目に記載されております。

その次の Fischer のラットの試験でも発がん性は示さないということが記載されております。

67 ページにまいりまして、15 番の試験ですけれども、こちらではやはり肝臓の重量変化がありまして、無毒性量 0.1 ppm、発がん性なしという判断がなされておりました。

マウスにおきましては、書き方について、三枝先生、西川先生から 68 ページ 19 行目からの試験について記載ぶりを修正いただいております。

また、69 ページの表 16 では、二次性肺腫瘍沈着というのは肺転移のほうの方がわかりやすいという御指摘をいただきました。

それから、しばらく発がん性の試験が数が非常に多かったのをそれをまとめておりますけれども、生殖発生毒性試験については 73 ページの 5 行目からになります。こちらでも納屋先生のほうから無毒性量についての記載を追記いただいております。いずれにしても授乳期の児動物の生存に対する影響が出てくるということ。それから、飢えが出てくるといことなのですけれども、児動物も知覚過敏になっていて適切な授乳ができなかった可能性があるということでした。また、神経障害が認められたということが記載されております。

それから、さらに繁殖試験、催奇形性の関係ですけれども、催奇形性に関しては過剰肋骨の発現等は記載されておりましたが、催奇形性があるというような記載はなかったです。

それから、遺伝毒性の試験の結果、77 ページになりますが、ディルドリンにも生体にとって問題となる遺伝毒性はないというふうに判断されております。

81 ページに胎盤透過性に関する検討がなされておりますが、ディルドリンは胎盤透過性があるということが示唆されております。

また、82 ページにプロモーション作用を検討した試験がございますが、弱いプロモーション作用が認められたということでした。

それから、免疫抑制作用に関してなのですけれども、83 ページの 12 行目、(9) がございますが、マクロファージの抗原処理に顕著な障害が認められたというような記載がございました。ただし、*in vitro* における貪食の活性能力及び走化性に影響は認められなかったということでした。

84 ページからはヒトへの影響について、ボランティアの試験ですとか作業員への試験等に関するデータが記載されております。やはりディルドリンも脂肪組織に認められるということでした。

アルブミン及び B-リポタンパク質に結合する可能性というのが示唆されておまして、ヒトでもやはり胎盤透過性が示されているということでした。

また、毒性に関するデータとしては 86 ページ 35 行目から、中毒症状に関するデータが並べられております。

それから、88 ページからは疫学的な調査の内容が記載されておりました。

90 ページからフォトディルドリン、ディルドリンの光反応代謝物ですけれども、こちらについても試験が記載されておりますが、いずれにしてもすべての試験成績において統一されて見えてくるのは脂肪に対する影響以外、肝臓に対する影響等が認められるということなのですが、先生方も御覧いただいて御理解いただけますとおり、詳細に何が起きているかということ余りわからないということでした。私が長々しゃべっていても仕方がないと思いますので、まず御覧をいただいて、一体どういうふうに評価をまとめていくべきなのか、評価書はどうあるべきなのかということを含めて御検討いただ

ればと思っております。

エンドポイントについては、ですからほとんどの試験でエンドポイントがわからない状態でございまして、まとめさせていただくと、102 ページから 104 ページのほうに無毒性量をまとめているのですが、評価書中から無毒性量が読み取れたのは、アルドリンの試験で 4 本だけ、それからディルドリンの試験でも 103 ページに記載されている 3 本プラス家畜で 4 本のみということでございます。どういうふうに進めてどういう評価をしていただくのがいいのかということも含めて御検討いただければと思っております。

以上です。

○ 納屋座長

膨大な量の説明をしていただきました。ありがとうございました。

私どもも膨大な量を見せていただいて、うんざりしながらコメントを書いております。これは吉田先生もそうですよね。だから、使えるものと使えないものがあるからそれを整理して、使えないものは載せなくてもいいんじゃないかというふうな御提案もいただいております。私もそのほうが楽です。私はできるだけ中身をよく見て、それで無毒性量がわかるものは一生懸命書いたのですが、何でそこまでしなきゃいけないんだろうと思いながら書いていました。そういう余計なことはしないで、よその評価機関が評価した内容が受け入れられるかどうかというふうな形で評価書評価というのはやったほうがいいのかと思っておりましたが。

吉田先生、何かコメントお願いします。

○ 吉田専門委員

申しわけありません、最初にもう一回聞きますけれども、EU の評価は環境中にもうこれは POPs 条約で禁止されて長いので、例えばただ分解性とか蓄積性が悪いので長く体に残ってしまうから、その懸念として再評価をしていて、私の乏しい英語力でして、EPA は水道中のどのぐらい入っているかということの、両方とも **contaminants** と書いてあるんですね。ですから、JMPR も EU も PTDI、—— 多分これは西川先生のほうが御存じ —— のためにやっていて、本来作物に残るディルドリン、あるいはアルドリンを評価するために行ったものでないものを、環境中あるいは、この両国で 2003 年と 2005 年、恐らくヒトの体にこれから水道中とか環境中を介してどれぐらい摂取する懸念があるからということで評価したと思うんですが、それをこの農薬の評価に使っていいのかどうか。私が申し上げることではないのかもしれないのですが、その評価の根本についてお伺いしたいのですけれども。すみません、理解が悪くて。

○ 納屋座長

これは座長に振られた質問ではなくて、事務局だろうと思いますが。事務局、よろしくお願いします。

○ 吉田専門委員

委員長かもしれない。

○ 坂本課長

直接な答えになるかどうかはわかりませんが、こちらの資料では一応それぞれについて、先ほど座長から御指摘もありましたけれども、動物実験の成績がありますので、その中で評価ができるものを検討していった上でということになります。ですから、海外においては農薬と見るべきか **contaminant** と見るべきかというようなことがあるにしても、科学的な毒性試験として出ているデータの中から、我が国においてはまだこれは農薬の範疇ということで整理せざるを得ないところもあると思われますので、その中で毒性試験として評価できるところをどう評価するかというふうに考えるべきだと思うのですが。

もう一つは、EU や EPA の方でも一般的には **contaminant** であろうが農薬であろうが動物実験のデータの見方についてさほど何か変えているということはないであろうと思うのですが、吉田先生が御懸念されたように、何か見方が、そういうところが変わるということがあっておっしゃっているのであれば、そこを専門調査会でどう留意するかというふうに考えていただいたほうが意味で解決は早いのかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

それを申しますのは、農薬として摂取される可能性がこれからもどんどん増え続ける可能性があるならば、当然 EU や EPA は ARfD を設定するような剤だと思うんです。ところが、もうヒトのデータから十分量は低くて、確かに体の中なりからは低いレベルでも検出されるのだったけれども、このレベルまでだったら影響ないからというのが本来この報告書の目的だと思うので。例えば日本だともしこれを農薬付きの野菜として輸入してそれを食べてしまったとして、何かそこにヨーロッパやアメリカの考え方の評価する目的の違いを、確かにおっしゃるように動物データは同じものを使っているということですが、それを最終的にはヒトへのことでフィードバックさせるとすると、そういうことでいいのかなというのが私の中でずっとこれを評価していたときに引っかかっていたものですから。最初にどういうスタンスで行うのかというのをちょっと、総論的で恐縮ですが、伺いたかったということです。

○ 坂本課長

先生の御懸念を正確に把握できているかどうかちょっと自信のないところはあるのですが、基本的には食品の方に移行するもので、残留基準を決めるためのリスク評価結果が必要と、リスク管理側からリスク評価の方に要請されている訳です。基本的にはこのリスク評価の結果に基づいて、食品関係のリスク管理の値について検討したいとして、科学的な評価結果が求められているということで、行おうとされているのは食品からの摂取に関する管理をするための評価ということで、それはほかの農薬と基本的には変わっていないということでよろしいと思うのですが。

お答えになっていますでしょうか。

○ 吉田専門委員

では、食品安全委員会の結論としては、ほかの農薬と同様に評価をする。

○ 坂本課長

「同様に」込められた意味をもう少し言っていた方がよろしいのかもしれない。

○ 吉田専門委員

ですから、このように既に POPs、最近は POPs で禁止されて長くなった農薬の取扱い、多分今回が初めてだと思うのですけれども、そういうものについても同じように進めているのか。それが例えば非常に分解性とか蓄積性があるようなもの、そういうこともそれが例えばこのレベルまでなら体内に、ヒトのデータから蓄積しても影響がないとするならば、むしろヒトのデータのほうをしっかりと評価すべきなのかどうかということはこの資料を拝見しながら私は思ってしまったものですから。ただ、今坂本評価課長のお話だと同じようにということならば、私は専門委員ですから、言われた評価はいたしますけれども。そこがちょっと私の中ではちょっともやもやしているというので、同じようにという。

○ 坂本課長

汚染物質等の他の分野でも、食品安全委員会では、当然、ヒトのデータも検討して、動物実験とヒトのデータとを検討して、どちらがヒトの健康を守る上で科学的に妥当かというところの御議論をしていただいていますので、もしも、仮定の話ですが、これに関しても動物実験よりもヒトに関するデータの方がよりいいデータがあるということであれば、それはこれまでの農薬でもヒトのデータを見るということはあると思いますし、このものについてもその点は変わりはないと思うのですが。いかんせん得られているデータがデータですので、そういうお話でもないような気もいたしますけれども。

○ 納屋座長

堀部さん、確認ですが、100 ページ以降に例えば JMPR の ADI だとか EPA、EFSA の ADI というふうに書いてある、これは TDI ではなくて ADI と書いてあるのですよね。だから、農薬専門調査会も ADI を決めようよということですよ。

○ 西川副座長

多分それは違うと思うんですね。どうぞ。

○ 堀部課長補佐

すみません、100 ページ、101 ページの ADI という記載は余り適切ではなく、むしろ 102 ページ以降御覧いただきますと、JMPR、EU におきましては PTDI という記載になっております。ですから、TDI にさらに P、Provisional がついている状態でございます。ただし、米国に関しましては cRfD ですので、先ほど吉田先生御指摘あったように、Drinking Water に関してのところから来ているのは来ているのですけれども、cRfD、いわゆる我が国で言う ADI と同じものとして設定をされているということでございます。ですから JMPR と EPA とは少し異なった趣のものが設定されております。すみません。

○ 納屋座長

という御説明なのですね。全部のデータを見ていただいて、ADI を設定できるかどうか

かということも含めていろいろ議論をしなければならないですね。ヒトのデータ、疫学データもありますが、暴露量がはっきりしておりませんし、なかなかヒトのデータからまとめるというのは今回は制限があるのではないかなと思います。したがって、ADI をまとめるとすれば、動物実験データからではなかろうかと思いますが。そういったことも含めて御判断賜ればと思います。

○ 吉田専門委員

そういうことであれば、例えば EU は水も含めた環境中の評価を目的として行っていますし、EPA は水道、そういったしますと、かなり農薬そのものでの暴露よりも厳しい基準で決めているとしたら、ある意味では EPA をとるか EU をとるか、この二つで決めていくというので、あっさりしているのですが、いいのかなという気もするのですが。事務局にこんな大部の詳細を調べていただいて、毒性のプロファイルは非常にこの評価書を見ることで全体のプロファイルも見やすいと思うのですが、ADI を設定することということになりましたら、EU をとるか EPA をとるか。多分 JMPR はかなり古いので、どうなのかなと思いますけれども。JMPR ももし含めるなら含めて。

○ 長野専門委員

いいでしょうか。かなり資料が多くて、これを作るのはかなり大変なエネルギーがいると思います。ただ、表 19 と 20 を見ると、そこからは案外と結論はつくりやすいのではないかなと思いました。ですから、先ほど西川先生からも提案がありました各機関の評価値を持ってきておいて、それを選択する場合だったら、そこで使うデータ、エンドポイントに使ったデータだけ、最終で使ったデータだけを整理していただければ、それをより内容を濃い格好で書いていただければ、手間がかからなくて、かつ評価も正確になるのではないかなというふうに思いました。

例えば今回の場合、大量にデータありながら、表 19 ではアルドリンで使えるのがこの 4 つのデータだけです。かつ、表 20 ですとやはり 3 つほどしかない。その中で表の一番上にあるアルドリンの慢性毒性のラットの④、それからディルドリンのラットの 2 年慢性毒性の②という試験があります。これは両方とも同じタイプの仕事をしていて、かつ毒性のエンドポイントも肝毒性であり、かつ同じ最少毒性量 0.025 で毒性が出ている。あと、代謝から考えてもアルドリンからディルドリンに変わる。ということは、同じような評価値になればいいのだというようなことがわかってきて。あとは米国の EPA のデータを使うのか、JMPR あるいは EU のデータを選択するのかということで考えてみると、案外とその結果は出てきやすいような気がしました。

○ 納屋座長

長野先生、整理していただきましてありがとうございます。

長野先生としてはこういうデータから ADI というかよその評価機関の判断も尊重しながらどれか選択することができるであろうという御提案ですよね。

ADI と呼ぶのか TDI と呼んだほうがいいのかは別として、とにかく基準がないという

いろリスク管理上から問題があるということから諮問を受けているので。諮問を受けちゃってますから、ADI を決めることができるかできないか。決めるとしたらどの値を採用するかというふうな御判断をいただくことが必要だと思います。

それで、もう今日は残り時間が余りないので、もし今日中に決まらなければ、次回の幹事会に継続審議ということにいたしますが。いかがでしょうか、ADI を今日中に決めても構わないとお考えでしょうか、それとももうちょっと見直したほうがいいということでしょうか。そのあたりの御判断を賜ればと思いますが。

○ 吉田専門委員

私がいまいちわからないのが、ADI を決めるときにそれぞれについてするのか、あわせてということなのか、それはそれぞれのということなのか。

○ 納屋座長

評価書案の表紙がアルドリンとディルドリンと書いてあるので、それぞれに求めるか、あるいはどうせどっちかは代謝物でどっちかになるだろうから、一番低いやつでいいじゃないかとかいろいろな考え方はあろうかと思うんですけども。

山添先生、何かそのへんのところのアドバイスを賜れませんでしょうか。

○ 山添委員

確かにアルドリンとディルドリンともとの化合物と代謝物のかかわりになってきていると思います。そして、この物質に関して言えば、エポキシドはかなり安定のために実質どちらを暴露しても体内に入る観点としても同じなんですね。それがすべて同じようにいくかという、これはディルドリンがかなり安定なエポキシドであるので片一方で決めてもいいというふうな形になると思いますが、通常の場合はエポキシドのほうが不安定ですのでかなり利用率は下がってしまう。ですから、それは化合物の性質の上で判断をしないかざるを得ないのかなと思います。

○ 納屋座長

突然に話を振って申しわけございませんでした。ありがとうございました。

とりあえず両方についてまず考えてみて、最後に一つにまとまるかどうかということも検討してもいいのかなと思うんですが。まずまず ADI を決めちゃっていいかどうかということで、皆様方の御見解を賜りたいのですが。三森先生、お願いします。

○ 三森委員

ADI の定義を考えてみた場合、ヒトが一生涯というわけですが、何十年ですか、何十年暴露された場合でも安全であるという、それが ADI だと思うのです。このような有機塩素系の化学物質は非常に蓄積性がある、ほとんど永久に分解しないというやっかいな物質です。そういうものに対して ADI を設定していいのかなのか、これは十分な議論が必要だと思うのです。といって TDI に持っていくためのそれだけの疫学的なデータがあるかどうかということかなり貧弱なところがあります。ですから、政治的なところがある、本当にこれで ADI でいいんですかという議論はもう少し幹事会レベルで御議論

いただいたほうがよろしいと思います。この 10 分間ぐらいの間に結論を出すということよりは、もう少し原点のところをよく考えて、ADI の原則からこれが当てはまるかどうかということですね。もし ADI を出すとなった場合、この後に BHC がきますね。DDT もきます。そのような形で ADI を食品安全委員会を出すのか否か、そのへんについてフルディスカッションをした上で決められたほうがよろしいかと思います。いかがでしょうか。

○ 納屋座長

大変貴重なコメントをいただきまして、ありがとうございます。今のお言葉に尽きると思いますので、本日の審議はここまでとして、今のいただいた命題を抱えた上で次回まで皆さん方にお考えいただく。

○ 吉田専門委員

それよりも、三森先生、これは考え方だと思うんですね。ですから、そこを決めていただかないと、我々は専門委員なので、例えばもう環境中に既にアルドリンあるいはディルドリンは環境中に存在する。それを申しわけないですけれども、非常に過激な言い方を申し上げますけれども、さらに増やすような摂取をするということですよ。ひょっとしてそれが含まれた、ここまででいいですよと、それが安全量であっても非常に分解性、蓄積性の高いようなものを。毒性としては確かに神経毒性もありますけれども、そんなに大きな毒性ではないと思います。それは全体から見えて、非常に低い用量で出てきますけれども、アメリカで何十年使われても癌の疫学的なデータは増えてないとかいうことが EPA のに出ておりますが、ありますけれども、それはある意味では DDT も同じだと思うんです。

ので、我々レベルで判断できない。ADI をどっちかにしろと言えばそれはできますけれども、ちょっと我々レベルだけに任せられるのははっきり申し上げてちょっとつらいかなというのが。

○ 納屋座長

という御意見を踏まえた上で継続審議とさせていただきます。これ以上のことはもう申し上げる必要はないかと思いますが、よろしゅうございますか。

ということで、継続審議にさせていただきます。

○ 堀部課長補佐

先生、次回の御審議に際してですけれども、どのような、すみません、こんなことを先生方にお伺いするのは申しわけないのですが、審議をするためにこういうものを用意しろとか、あるいはこういうふうにとめてくれとか、何か御要望があればここで承っておいたほうが、次回御審議の際にスムーズかなと思ったのですが、いかがですか。

○ 納屋座長

具体的な資料というのは多分ないと思います。三森先生から賜ったお言葉ですとか、それから山添先生からちょうだいしたコメント等ももう一回文章にさせていただいて、今日の

この評価書ありますよね、修正をした上で今日までの議論がわかるような形で、さらに別にこういうことがテーマになっているということでもう一度改めて幹事会の先生方にこれを見ていただいて、次の幹事会に臨んでいただくということしかできないと思いますけれども。それ以上のことは我々の職務の範囲を超えていると考えますし、三森先生からちょうだいした命題はまさに我々で本当に決めちゃっていいんですかということですよ。むしろ親委員会で方向性を決めていただくほうがいいのかと感じました。親にお返ししたほうがいいのかはしますけれども。これはあくまでも個人的なコメントです。

ということで、この剤の審議は今日はここまでとさせていただきます。

○ 堀部課長補佐

いずれにしても、そうしましたら今日いただいた御意見をまとめて、論点整理のような形でペーパーをつくりまして、次回幹事会には。それで、この評価書なのですが、例えば削除したほうがいいのか、ここに動かしたほうがいいのかというような御意見をいただいているのですが、先ほどからいただいている御意見を拝聴していますと、この評価書の中身を直すことに対してどこまでの意義があるかということが出てくるのかなと思いました。先生方の語句の修正とかは全部反映させた形にしますが、構成とか体裁に関しては、申しわけございませんけれども、この段階ではこのままにさせていただきますもよろしいですか。

それでは、そのような形で次回幹事会に向けて準備をさせていただければと思います。申しわけありません。

○ 納屋座長

そのほかに何かありますか。

○ 堀部課長補佐

それでは、すみません、まず資料 10 をお願いいたします。食品安全委員会での審議等の状況について御報告を申し上げます。

リスク管理機関からの意見聴取につきましては 8 月 27 日、それから 9 月 24 日にこれらの剤について評価要請がなされております。

それから、国民からの御意見・情報の募集につきましては、前回までの幹事会で上げていただいたものにつきまして 6 剤、パブリックコメントの期間中でございます。

リスク管理機関への通知につきましては 2 剤について 9 月 24 日に報告を行ったところでございます。

食品安全委員会での審議の状況については以上でございます。

続けてよろしいですか。

それから、これもまたいつもの御報告ではございますが、暫定基準が設定されたものに関しての厚生労働省からの報告がまいっておりますので、南係長から簡潔に御説明申し上げます。

○ 南係長

すみません、参考資料 1 を御覧ください。こちらポジティブリスト制度導入に伴って設定された手続きの一つなのですけれども、こちら TMDI、EDI と書いておりますが、こちらに剤につきまして ADI の 80%を超えているかどうかというところで厚生労働省からその推定摂取量の報告がございました。①から⑥番のいずれの剤につきましても今回 80%は超えていないということで問題はないという報告でございます。

もし何かありましたら厚生労働省に意見を言うことができるということになっております。

以上でございます。

○ 堀部課長補佐

進めてもよろしいでしょうか。ここ何か御質問ございましたら。

それでは、本日御用意いたしました議題関係は以上でございます。あと日程の御連絡になりますが、進めてもよろしいですか。

それでは、今後の日程につきましてお知らせを差し上げます。次回幹事会でございますが、次回は 10 月 26 日の金曜日でございます。

各部会でございます、部会順に申し上げます。よろしくお願いいたします。評価第 1 部会は 10 月 16 日の火曜日でございます。評価第 2 部会は、直近で申しわけございませんが、来週 10 月 3 日水曜日でございます。評価第 3 部会は 10 月 30 日の火曜日です。評価第 4 部会は再来週、10 月 9 日火曜日にそれぞれ予定をしております。いずれも 14 時からの予定でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

そのほかに何かコメント等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、本日の議事はすべて終了いたしました。

以上をもちまして、第 86 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。