

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

幹 事 会 第 87 回 議 事 録

1. 日時 平成 24 年 10 月 26 日（金） 14：00～16：31

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （１）農薬（アメトクトラジン、フェンピロキシメート）の食品健康影響評価について
- （２）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
- （３）農薬（メトコナゾール）の食品健康影響評価について
- （４）農薬（オキシシン銅、ジフルフェニカン、フルキサピロキサド）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、赤池専門委員、上路専門委員、三枝専門委員、永田専門委員、長野専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

佐藤委員、三森委員、山添委員、上安平委員

（事務局）

姫田事務局長、本郷事務局次長、磯部評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、横山評価専門官、高畑技術参与、進藤技術参与、工藤係長、南係長

5. 配布資料

- 資料 1 アメトクトラジン農薬評価書（案）
- 資料 2 フェンピロキシメート農薬評価書（案）
- 資料 3 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 4－1 アルドリン及びディルドリンの評価にあたって
- 資料 4－2 アルドリン及びディルドリン農薬評価書（案）
- 資料 5－1 メトコナゾール農薬評価書（案）
- 資料 5－2 トリアゾール共通代謝物
- 資料 6 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 7 食品安全委員会での審議等の状況

参考資料 1 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは、ただ今から第 87 回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

先生方にはお忙しい中御出席をいただきまして、ありがとうございます。最近寒い日が続いていたので言うのがはばかれていたのですが、今日はちょっと暑いので申し上げます。内閣府においては、10 月末までクールビズでございます。御協力よろしくお願いいたします。

本日は、幹事会の専門委員 8 名の先生方に御出席をいただいております。食品安全委員会からは 4 名の委員が出席でございます。

人事異動のことを御紹介しようと思ったのですが、当の本人が到着をしておりませんので、来次第、御紹介をさしあげられればと思います。申しわけございません。

時間を浪費してもよくないので、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

それでは、本日の議事を始めたいと思います。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては公開で行いますので、どうぞよろしくお願いいたします。最初に、事務局から資料確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

お手元の資料確認をお願いいたします。本日の議事次第、座席表、幹事会の先生方の名簿に続きまして、資料 1 は農薬評価書アメトクトラジンのたたき台。資料 2 は、同じく農薬評価書フェンピロキシメートのたたき台。資料 3 は、前回もお配りしておりますが、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 4-1 は、前回の幹事会で先生方の御議論を踏まえまして事務局でまとめさせていただきましたアルドリン及びディルドリンの評価にあたってという紙でございます。資料 4-2 は、農薬評価書アルドリン及びディルドリン（案）でございます。それから資料 5-1 でございますが、農薬評価書メトコナゾールの第 3 版のたたき台。資料 5-2 は、先般、幹事会でお認めをいただきましたトリアゾール共通代謝物に関する知見のまとめ集でございます。資料 6 は、論点整理ペーパー及び農薬専門調査会の体制。資料 7 といたしまして、食品安全委員会での審議等の状況、これが片面 1 枚でございます。それから、参考資料 1 といたしまして、評価部会から幹事会に検討を依頼された案件についてでございます。これらは近日中にホームページ上に掲載をされる予定でございます。

配布資料の不足はございませんでしょうか。何かございましたら、事務局までお申しつけください。

○ 納屋座長

資料はそろっておりますね。

それでは、御到着になられましたので、人事の御紹介をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

10 月 1 日付で評価課長、坂本が異動いたしまして、後任で磯部が着任をしております。御紹介いたします。

○ 磯部課長

磯部でございます。

先生方の御指導を得て努力していきたいと思っております。よろしくお願いいたしますと思っております。

○ 納屋座長

磯部課長、どうぞよろしくお願いいたします。審査のことにしましては、我々はなかなか不得手でございますので、ぜひとも御指導賜りますようお願いいたします。

それでは続きまして、事務局から食品安全委員会における調査審議方法等についてに基づき、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報告を行ってください。

○ 堀部課長補佐

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申し上げます。

本日の議事につきまして、先生方から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いませんでした。

以上、御報告申し上げます。

○ 納屋座長

それでは審議を始めたいと思っておりますけれども、相違はございませんね。よろしゅうございますね。

それでは、議事 1 に入っておりますか。

では、議事 1 に入ります。親委員の先生方におかれましても御指導を賜りますとともに、積極的に審議に加わっていただきますようお願い申し上げます。

それでは、議事 1、アメトクトラジン、フェンピロキシメートの健康評価影響について行います。

事務局より説明をお願いします。

○ 堀部課長補佐

ただ今座長から御紹介をいただきましたアメトクトラジンとフェンピロキシメートにつきましては、部会での審議を終え、幹事会に御報告として評価書が上がってきたものでございます。

まず、資料 1 に沿いまして、アメトクトラジンについて御説明をいたします。3 ページ

をお願いいたします。

審議の経緯でございますが、昨年、農林水産省から新規農薬登録申請に係る基準値設定依頼、また本年、ホップ、たまねぎ等に対するインポートトレランス設定の要請がございました。審議は評価第三部会で本年 2 月と 9 月の 2 回にわたって行われ、本日の幹事会上がってきたものでございます。

6 ページをお願いいたします。

アメトクトラジンの構造式は、6 ページの 6.、23 行目に記載したようなものでございます。

ピリミジラミン系殺菌剤でミトコンドリアの電子伝達系タンパク質コンプレックスⅢに作用して、呼吸阻害によって抗菌活性を示すものと考えられております。

次のページ、をお願いいたします。安全性に係る試験の概要をまとめております。

動物体内運命試験の結果でございますが、9 行目から血中濃度推移がまとめられております。血漿中の放射能は投与量にかかわらず 1 時間後に最大となって、速やかに減衰するものでございます。

表 1 を御覧いただきますと、幾つかのところで第 1 相、第 2 相、終末相ということで $T_{1/2}$ が何回かに分けて認められているということでございました。

吸収率に関しましては、7 ページ、25 行目からまとめておりますが、低用量群で 36.4～41.7%、高用量群で 15.9～23.3%と算出されております。

分布につきましては、8 ページ、4 行目からになりますが、低用量群では消化管、肝臓、腎臓等で高かったものの経時的に減少したということでございました。高用量群ではこれらの臓器に加えまして、甲状腺で高い残留が認められたということでございますが、特定の臓器、組織への残留傾向は認められておりません。

9 ページ、代謝試験の結果でございます。

尿中には未変化のアメトクトラジンは認められなかったということです。投与したアメトクトラジンの大部分は、未変化体として糞中に排泄をされております。アメトクトラジンの側鎖脂肪酸が炭素 2 原子ずつ分解をしていたというようなのが代謝経路として認められております。

また、代謝物といたしましては、2 つ分解した G のほかに、さらに G から炭素 2 原子が切れた B というもの、尿中では α -酸化によって得られた F というようなものも認められております。また、胆汁中には G のタウリン抱合体である K、グルクロン酸抱合体である J が認められております。

排泄につきましては、10 ページ、3 行目からになります。

主要排泄経路は糞中ということでございました。

11 ページに胆汁中排泄の試験結果がまとめられておりますけれども、胆汁中への排泄はそう多いものではなかったということです。雌雄差が認められております。

11 ページ、16 行目から植物体内運命試験の結果です。

レタス、トマト、ばれいしょで植物体内運命試験が行われまして、主要な成分としてはアメトクトラジンでございました。また、代謝物としてはばれいしょの塊茎で D と E が 10%TRR を超えて認められております。データは 13 ページに記載されておりますけれども、認められておるのですけれども、これらは両方とも 0.41 mg/kg 以下ということで、極めて微量のものでございました。

植物と環境中の評価書につきまして、上路先生から御修文をいただいております。

少し評価書飛びまして、17 ページをお願いいたします。作残試験の結果がまとめられております。

18 ページに記載されておりますけれども、アメトクトラジンの最大残留値はぶどうの 17.8 mg/kg でございました。また、先ほど申し上げたばれいしょで認められた代謝物 D、E、それから原体混在物の R についても分析が行われておりますが、すべて定量限界未満ということでございました。

18 ページで、上路先生から原体混在物が分析対象化合物になっているので化学名を記載できないかということでございますが、農薬専門調査会のルールとして、原体混在物に関しては、合成の過程とかがわかってしまうことから企業秘密に当たるとということで、評価書中では記載を省略させていただいております。御理解いただければと思います。

毒性試験の関係、19 ページからになります。

まず、急性毒性試験の結果でございますが、19 ページ、表 15、一番上を御覧いただきますと、Wistar の雌の結果ですけれども、2,000 より大きいということで、急性毒性は弱いものというふうに考えられております。

20 ページにいきまして、神経毒性試験の結果ですが、急性神経毒性は認められておりません。また、眼刺激性、皮膚刺激性ともに認められず、皮膚感作性は陰性であるとされております。

20 ページ、15 行目から亜急性毒性試験、それから慢性毒性/発がん性の試験がございます。評価書を御覧いただきますとおわかりのとおり、試験は比較的高用量まで実施されているんですけれども、先ほど植物でも出てきた代謝物 D と E というものも含めまして、所見として認められたのは、評価書の 23 ページに具体的な記載がございますが、イヌの 1 年間の慢性毒性試験において、体重増加抑制が認められたのみということでございました。

この点につきましては、後ほど食品健康影響評価のところで吉田先生からコメントをいただいておりますので御紹介をしたいと思います。

24 ページにまいりまして、生殖発生毒性の試験結果でございます。

こちらと比較的高用量まで試験が行われたんですけれども、繁殖試験、それから発生毒性試験ともに所見がなかったということで、繁殖能への影響、催奇形性ともになかったという結果でございます。

次のページ、お願いします。遺伝毒性試験の結果からアメトクトラジンに遺伝毒性はな

いというふうに考えられております。

26 ページにまいりまして、原体混在物の S と T、それから植物土壌由来の代謝物 C、D、E についての Ames の試験等遺伝毒性試験が行われましたが、いずれの試験においても陰性という結果でございました。

28 ページ、お願いします。マウスでの免疫毒性試験が行われましたが、免疫毒性はないと考えられております。

17 行目、ボックスで松本先生から、リンパ球数の減少が確認できたら、「リンパ球分画」というのが 11 行目にあるんですけれども、これを削除したほうがよいという御指示がございました。抄録でコントロールの 27.7%まで減少してリンパ球数が減少していることが確認できましたので、松本先生の御指示のとおり「リンパ球分画数」については削除できればというふうに考えております。部会の先生にお認めいただければと思います。

29 ページにまいりまして、食品健康影響評価でございます。内容が重複しますので中身の御説明は差し控えさせていただきますが、上路先生から、例えば作残試験における散布時期、あるいは代謝物等の記載についての削除を御提案いただいたんですけれども、特に網かけをさせていただいた部分、これは部会で御審議をいただいた際に文章上わかりやすくするためにここでははっきりとアメトクトラジンが幾つだった、代謝物 D が幾つだったということを書いたほうがいいということで、部会の御議論によって挿入された箇所でございます。この点の取り扱いについて、後ほど御意見いただければと思います。

先ほど来申し上げておりますように、本剤の投与による影響はイヌで認められた体重増加抑制のみでございます。

この点につきまして、吉田先生からいただいたコメントが評価書中にちょっと反映できなかったんですけれども、このイヌの 1 年のみの変化については有意差があったのかどうか、あるいは個別別を見た結果としてこれを判断されたのかどうかという点についてのお問い合わせがございました。

また、吉田先生からの情報で、本年の JMPR において本剤評価されておまして、ここでは何ら毒性が認められないということで ADI の設定の必要がないというふうに結論づけられたというふうな情報をいただいております。

部会での御議論でございますが、この点につきましては部会で個別別データまで御確認をいただいた上、雌のほうは有意差がついていて、最終のところではコントロール群に対して 77%の体重増加量だったということ、雄のほうは有意差はついていないんですけれども、コントロール群に比べて 55%の体重増加だったということもありまして、イヌの試験であることも総合的に検討いただき、毒性として御判断をいただいたものでございますが、この点について後ほど御議論いただければと思います。

暴露評価対象物質についてですけれども、先ほど申し上げたばれいしょの D、E については作残でも出てきていないこと、また亜急性毒性試験等でも投与の影響が認められなかったことから、暴露評価対象物質としてはアメトクトラジンのみとされております。

とりあえず部会での御結論でございますが、先ほどのイヌの慢性毒性試験での体重増加抑制をエンドポイントとし、安全係数 100 で除した 2.7 mg/kg 体重/日を ADI として御提案をいただいております。

事務局からの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す。比較的毒性がないので余り議論は必要ないかと思うんですが、とりあえず植物体内運命試験のところでもいろいろとコメントをいただいておりますので、上路先生、補足のコメントがありましたら。

○ 上路専門委員

別にございせん。

あと環境のところの 18 ページの原体混在物について、今事務局のほうから説明がありましたから、それで結構です。

○ 納屋座長

事務局から部会の先生の御了解が欲しいと言われたのが、28 ページのリンパ球分画数の削除ということでございますが、これは三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

削除で結構だと思います。

○ 堀部課長補佐

あとは暴露評価対象物質を確認いただいた後、ADI のイヌのところだけお願いします。

○ 納屋座長

暴露評価対象物質は親化合物のみということの提案ですけれども、お認めいただけますでしょうか。よろしゅうございますか。

○ 堀部課長補佐

すみません、今御確認しそびれそうになったんですけれども、食品健康影響評価の作残のところの記載ぶり、上路先生、いかがでしょうか。

○ 上路専門委員

私は部会での意見がわからなかったものですから、この文章を読んでいて、括弧の中なくともいいなと思って消したんですけれども、そういう御意見が部会のほうでやられていれば、それで結構です。

○ 納屋座長

ここは私が部会のときにいちゃもんをつけて、わかりにくいと、こういうふうに書いてくれとお願いしたところだったんです。すみません。

それで消せよと言われたら、困ったなと思っていたんですが、部会の判断を尊重していただきましたようです。ありがとうございます。

○ 上路専門委員

括弧の中だけですよね。

○ 納屋座長

もとの書き方が、親化合物と代謝物 **D**、**E**、それから原体混在物 **R** というふうに書いてあって、数字がずらっとその後列記してあったので、いかにもわかりにくいよねと。だからもうちょっとわかりやすい書き方にしてくださいとお願いしたんです。

○ 堀部課長補佐

先生御質問の「収穫後何日」というところは事務局の書きミスですので。本文のほうには最終散布何日後と書くんですけども、食品健康影響評価には網かけ以外の削除の部分というのは本来書かないところを事務局が余計に書き過ぎておりますので、そこは三枝先生がお認めいただければ、上路先生の御提案でよろしいかと思います。御判断にお任せします。

○ 納屋座長

部会の座長の御判断に委ねたいと思います。

○ 三枝専門委員

結構です、よろしくお願いします。

○ 納屋座長

そうしますと、イヌの慢性毒性試験の無毒性量の判断について、吉田先生から事前にメールで事務局に対して御質問ありましたよね。先ほどお答えいただいておりますが、そのことに関しまして吉田先生、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

部会で個別別表も見て、有意差のない体重の変化を毒性ととられたということなんです。これは個別別表を見ても確実に減っているということで、これは毒性である。日本だけガラパゴス化することがなければいいというのが私の意見です。

○ 納屋座長

部会の判断を尊重していただけますか。

○ 吉田専門委員

多数決には従いますけれども、問題はほかの毒性試験で何ら毒性がない、そしてイヌの試験でも全く毒性がない、そして体重ですね、有意差がないときにこれを毒性とするときにはやはりもう少し慎重であるべきではないかというのが私の意見です。

○ 納屋座長

御意見ありがとうございます。これでも仕方がないよねということですね。

ですから、吉田先生の御意見は御意見として尊重しますが、もしこの食品健康影響評価のところの結論までもまだ御納得いただけないということになればまたいろいろと議論が進みますけれども、いかがいたしましょうか。

○ 吉田専門委員

申しわけありませんが、この食品影響評価の書き方のところでも体重増加抑制が認められたと書いてありますけれども、これはイヌだけなので、むしろこれだけ毒性がない化合

物については「ほかの試験では毒性がなく」という一文を加える必要があるのではないかと
いうふうに私は思います。こんなに毒性が出ないことは滅多にないので。でも、この食
品健康影響評価のこの文面だけを拝見してしまいますとほかにも体重増加抑制が。「(イ
ヌ)」と書いてありましたっけ。

○ 堀部課長補佐

書いていないです。

○ 吉田専門委員

そうしますとほかにも体重増加抑制が、体重増加抑制がいろいろな動物種であるという
剤はいっぱいあったと思いますけれども、これだけない。体重増加抑制も、詳細に言えば
体重増加量の抑制が雌だけだったということですよね。雄についてはこの評価書からはど
れを根拠にして…。すみません、部会の先生にお聞きしたいのですが、体重増加量の抑制
なのか、体重が抑制されていたのか、これは大きく違うことなので。

○ 三枝専門委員

部会では、先ほどの経緯の御説明にもありましたけれども、最初の方にこの体重抑制
は本当に有意かどうかということで細かい資料を要求しました。

その細かい資料を先生方に御検討いただいて、確かに先生おっしゃるようにほかの試験
では毒性がほとんどない。ただ、この雌の場合は特に試験の後半で有意に体重増加抑制が
あった、それから雄の場合も有意ではないんですけれども、そういう傾向が見られたとい
うことで、それで最終的に判断としては、この試験だけですけれども、この値で毒性とと
ってもいいのではないかという判断でした。ですから、結論としてこういうことになって
います。

○ 堀部課長補佐

吉田先生の御質問に対して、増加量の抑制か体重の抑制かですが、増加量の抑制です。
議事録でも増加量の抑制ということで御覧いただいております。

先ほどの吉田先生の御提案で、もしもっとイヌだけだったよということをはっきり書く
のであればですけれども、これは部会の座長と幹事会の皆様の御確認が必要かと思いま
すが、29 ページの 25 行目について「各種毒性試験結果からアメトクトラジン投与による影
響は、イヌにおける体重（増加抑制）のみに認められた。」とか、何かもう少し強調する
ような手はあるかもしれません。そこも含めて御検討いただければと思います。

○ 三枝専門委員

私個人としては、今御提案いただいたような表現でいいと思うんですけれども、これは
一度部会に持ち帰って先生方の御確認をいただいて、それでオーケーということでしたら
そういうふうになりたいと思うんですけれども、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

それで進めていただけるのであれば、幹事会の先生方がそれでオーケーいただけるのか
どうかという点も大きなポイントになりますのでその点。部会の先生方の御承認をいただ

いた後、もう一回幹事会で確認しなければいけないかどうかというところはございますので、御検討いただければありがたいです。

○ 納屋座長

三枝先生の御希望としては、ここの部分の変更に関しては、やってもいいんだけど、部会に戻して部会の皆さんの同意を得たいということでございますよね。三枝先生のお考えとしては、ここに関する変更は重大な変更になるという御判断のようですよね。

○ 三枝専門委員

部会としては一応 ADI を求めましたので、吉田先生の御意見を反映させるという意味もありますけれども、結論は変わらないけれども、そういうほかのところで毒性がなかったということをより明らかにするという意味では皆様の承認を得たいと思います。

○ 納屋座長

ほかの専門委員の先生方、いかがでしょうか。ここは重大な変更に当たるからやはり今の現行のルールだと部会に戻すべきだとお考えでしょうか、あるいは大きな変更ではないからこのまま認めて部会には報告をすればいいんじゃないかという考え方もあるかと思うんですが、どちらでも構いません、私は多数決に従いますので。皆様方の御決定に従いたいと思いますが、いかがでしょうか。

西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川副座長

イヌで体重増加抑制があったというのは事実ですし、結論も変わらないので、重大な変更ではないと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

私はなかなか判断が難しいと思います。私は、三枝先生が部会に諮りたいという御判断をされて、そちらを尊重したいというふうに思います。

○ 長野専門委員

ADI は変わらないわけですし、全体にやはり変化が少ないというのは一目瞭然だと思います。そういう意味で、部会に返す必要ないと私は思います。

○ 納屋座長

永田先生、いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

私が同じところで議論しまして、そのときやはり先ほどのお話であったように結局有意差の問題でかなり議論をして、その中である程度調べて落ち着いたところに落ち着いたというのがありますから、やはり一回部会に戻していただいて、皆さんの賛成を得るのが必要だと思います。

○ 納屋座長

大体半々の御意見のようですので、戻しますか。戻せば丸くおさまるような気もしますが。そうしますか。

○ 堀部課長補佐

来週の部会冒頭でよろしいですか。

先生方に評価書を送って御覧いただくとなるとちょっとあれですけども、たまたま…
…そういうことで判断が変わるのは変だと思いますが、部会がございますので、その冒頭
でこういう意見がついたので確認してくださいということをお願いをすることはできるか
と思います。

その後、幹事会でもう一度御確認いただくかどうかというそのプロセスも詰めておいて
いただけると、事務局としては大変ありがたく存じます。

○ 納屋座長

ADI は変わらない、ただ文章としてイヌで体重増加抑制があったという文章に変更に
なるということですよね。ADI は変えませんよね、ADI はこのままいきますよね。その
ことを来週の火曜日に第三部会がありますから、そこでこのように変更したいという意見
があって、幹事会から返ってきています、いかがでしょうかということでもいいとか悪いと
か決めていただいて、「悪い」と言われたらどうするのということですよね。

「いい」と言ったらそのまま機械的に進みますよね。皆さんそれで多分ここにいらっし
やる方々も変えてもいいだろうと。ただ、変えるに当たっては部会に戻して確認したいと
いう話ですから。ところが、部会が「うん」と言わなかったときどうするかという話でし
ょう。

○ 堀部課長補佐

そのときは恐らく次回幹事会でもう一度御議論いただかないといけないので、「いい」
となった場合に、本来であれば幹事会から戻されたものなので幹事会には御報告しなけれ
ばいけないと思ったので。その先に進めるプロセスを次の 11 月幹事会まで待つべきなの
か、あるいはそこは部会で御承認をいただいたら先にプロセスとしては進めておいて、次
回幹事会冒頭でここは部会の御承認を得られましたという御報告だけでいいのかという点
も含めて御判断いただければと思いました。

○ 納屋座長

重大な変更と思うか思わないかについてもここで議論が分かれているようなくらいなの
で、先に進めてしまってもいいと私は個人的には思いますが、ほかの先生方、それでよろ
しゅうございますか、構いませんか。

それでは、余り機械的にやらずに、そういうふうに迅速に先に進めていただくというこ
とをモットーにして進めたいと思います。

この剤は、もう ADI の確認を全然しないで話は進んでおりますが、部会で提案してい
ただいた ADI をお認めいただけますでしょうか。よろしゅうございますか。

ということで一部変更のところを部会で御承認いただくかどうか、確認として戻すとい
う形でこの剤については終わりにしたいと思います。

○ 西川副座長

細かいことが 1 つあるのですが、24 ページの 19 行目に咽喉、のどに非特異的腫瘍が認められたとあるんですが、これは一体何ですか。

○ 納屋座長

すみません、よく覚えておりません。

○ 西川副座長

組織学的検査をやっていないので正式な診断名はついていないと思うんですけども。そうすると、何で「非特異的」という修飾語がつくのかよくわかりませんので、教えてください。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。「非特異的」は取る。

○ 西川副座長

賛成です。これも部会に戻すんですか。

○ 納屋座長

今部会の座長にお認めいただきましたので、削除ということで。

○ 堀部課長補佐

座長、すみません。最終的に ADI の数字だけ御確認いただければ。

○ 納屋座長

30 ページに提案がございます。イヌの慢性毒性試験で得られた無毒性量 273 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 2.7 mg/kg 体重/日を ADI とお認めいただけるということですよ。

高らかに宣言いたしましたので、議事録に残してください。

それでは、次の剤に移ってもよろしいですか。お願いします。

○ 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、フェンピロキシメートという農薬の評価書でございます。

3 ページをお願いします。

本剤につきましては、一昨年、農水省から適用拡大申請がございまして、昨年 7 月と本年 10 月に評価第二部会にて御審議をいただいたものでございます。

7 ページをお願いいたします。

本剤でございますが、7 ページ、22 行目にありますような構造をしているフェノキシピラゾール系の殺ダニ剤でございます。ミトコンドリア電子伝達系の阻害で殺ダニ作用を示すとされております。

9 ページをお願いいたします。安全性に係る試験の概要です。

動物体内運命試験については、9 ページ、13 行目からまとめられております。

血中濃度推移につきましては、15 行目から記載がございまして、表 1 にパラメータをまとめております。低用量では 7 時間から 12 時間、中用量以上では 24 から 100 時間で

T_{max} に達するというのでございました。吸収率については、同ページ、28 行目にございますが、54.5～60.5%と推定されております。

10 ページにまいりまして、分布でございます。

体内分布としては、甲状腺、腎臓、脂肪組織、肝臓、脾臓、副腎、消化管、この消化管には内容物を含んでおります。これらのところで残留放射能が認められております。血中の放射能のほとんどが血漿中に存在するというふうに考えられておる剤でございます。

13 ページ、お願いいたします。代謝物に関する試験でございますが、13 ページ、2 行目からまとめております。

尿中には未変化のフェンピロキシメートは認められず、主要代謝物としてはテレフタル酸である S が認められております。糞中の主要成分は未変化のフェンピロキシメートでございました。

ラベルの位置を変えますと、尿中で代謝物として I、V というようなものが認められます。胆汁中には、抱合体の形で多くはグルクロン酸抱合体として存在すると考えられております。

15 ページ、4 行目から排泄試験の結果でございます。主要排泄経路は糞中でのございました。

また、16 ページ、22 行目から胆汁中排泄試験の結果でございますが、17 ページ、3 行目以降に記載があるように、投与されたフェンピロキシメートは、一部は未吸収のまま糞中に排泄され、吸収されたフェンピロキシメートは抱合代謝を受けて、胆汁を經由して糞中に排泄されると考えられております。

10 行目からヤギにおける体内運命試験の結果でございます。

こちらでは代謝物として G2 というものが認められておりました。ただ、G2 というのはフェンピロキシメートから D に水酸化される中間代謝物であるということで、結論としましてはラットとヤギにおける代謝経路には本質的な相違はないというふうに考えられております。

後ほど暴露評価対象物質の議論が出てまいりますので若干御紹介をしておきますと、18 ページの 3 行目、表 10 を御覧ください。

表 10 の乳汁中で代謝物 B というのが認められておりますけれども、絶対量としては非常に少ないものでございました。この点だけ、後ほどの議論にかかわってまいりますので、御紹介を差し上げたいと思います。

19 ページ、お願いいたします。植物体内運命試験でございます。

みかん、きゅうり、りんご、ぶどう、さやいんげんで行われております。代謝物といたしましては、B と M というのが認められておまして、特に B というのは検出量が比較的多い。この B というのは、親化合物の幾何異性体でございます。こちらの検出量が比較的多いということでございました。

上路先生から幾つか修正案をいただいております。例えば放射活性についての記載で

ざいますが、これまで評価書に記載した事例はなかったのではないのでしょうかということでした。

こちらについては、幹事会での検討をお願いしますということで出てきているんですけども、ほかの検討事項とまとめて御検討いただければと思って、今事務局の中で内容を取りまとめておるところでした。申しわけございません。

20 ページになりますけれども、論点整理ペーパーのほうで部会での議論の内容について若干御紹介をしたところ、上路先生からコメントをいただきました。片方にしてしまうことはよくないけれども、記載ぶりについては工夫する必要があるよねというふうなことでした。その他、本部会の専門委員である腰岡先生からもコメントをいただいております。これらをまとめまして、次回幹事会において、一般事項として御審議をいただければと考えておりますので、よろしくお願いいたします。

それから、みかんの 20 ページの 7 行目の試験ですけれども、上路先生からのコメントで、土壌の採取に関する記載ですけれども、放射能の量が違ったということから土壌採取が違っているというようなことを確認しているということでした。

少し飛びまして、31 ページにまいります。作残試験の結果がまとめられております。親化合物と代謝物 B、M についての分析がなされております。親化合物の最大残留量は、荒茶での 10.6 mg/kg ということでございました。

また、31 ページ、20 行目から畜産物の残留試験の結果がございました。乳汁、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓の測定がなされておりますけれども、残留量のごくわずかということでございました。乳汁中では代謝物 G2 も量られておまして、こちらでも 0.006~0.022。これが親との含量でございますけれども、この程度検出をされたということでございました。

毒性試験の結果は、34 ページからになります。

急性毒性試験の結果は 34 ページの表 22 にまとめておりますけれども、SD ラットでの経口の毒性試験の結果、LD₅₀ が 245~480 ということで比較的強めの毒性を示すものと考えられます。

先ほどから話題になっている代謝物 B につきましては、表 23、16 行目にまとめておりますけれども、雄で 500~700、雌で 607 ということでございました。

35 ページにいきまして、遅発性神経毒性の試験がニワトリで行われましたが、急性遅発性神経毒性は認められておりません。

刺激性・感作性に関してですが、眼粘膜に対しては軽度の刺激性でございます。皮膚に対する刺激性は認められておりません。

皮膚感作性については、Maximization 法では中等度の感作性が認められましたが、Buehler 法で高用量で実施した結果では皮膚感作性が認められなかったということでした。

一般毒性関係の試験でございますが、この剤に関しては亜急性と長期で毒性の出方がやや違っております。亜急性の毒性の場合には、例えば 36 ページの表 25 を御覧いただき

ますと、臓器の重量の変動のほか、貧血や血液生化学パラメータの変動などが認められておりますけれども、同じラットを用いました長期の試験、具体的には 38 ページの 2 行目から併合の試験の結果がございますけれども、19 行目の表 29 にございますように長期の試験では毒性の所見としては、体重増加抑制と摂餌量の低下とやや血液生化学のパラメータが動くという程度に変わってきております。それ以外に本剤の主たる毒性の特徴としては、下痢というものが認められているということでございます。

長期の試験におきまして、発がん性は認められなかったということでございました。

39 ページにまいりまして、14 行目から生殖発生毒性試験の結果でございます。

繁殖試験においては、繁殖能に対する影響は認められず、ラットにおいては催奇形性は認められておりません。

また、ウサギにおいては、5.0、最高用量の投与群で襞状網膜を有する胎児の腹ごとの発生率が対照群に比べて有意に増加したということでございます。

23 行目、ボックスで納屋先生から、23 行目の「催奇形性は認められなかった。」というところに関しては不要と考えますが、部会の御判断を尊重しますという御意見をいただきました。

40 ページ、25 行目から遺伝毒性試験の結果でございます。

結果は 41 ページの 6 行目、表 34 にまとめておりますが、フェンピロキシメートの原体に遺伝毒性はないものと考えられております。

また、原体混在物と代謝物に関して遺伝毒性試験は 41 ページ、21 行目、表 35 にございます。42 ページの上から 3 つ目、原体混在物⑥というもののなんですけれども、脚注に書いてありますように大腸菌の株を用いた場合に+S9 で陽性という結果がございました。これに関しての考察が記載されているのが 41 ページ、15 行目からになります。

原体混在物⑥は、構造的にグルタチオンと非酵素的に反応すると考えられ、植物体内で構造を維持したままヒトが摂取することは考えにくいことから、原体の生体における遺伝毒性に影響を与えるものではないというふうに考えられたとまとめていただきました。

また、その他の代謝物、原体混在物の *in vitro* の試験結果はすべて陰性ということでございました。

42 ページからその他の試験で、ChE の変動についての測定がされております。

両方の試験のまとめとしましては、43 ページ、20 行目からになりますが、ラットの 90 日間の亜急性毒性試験における血漿 ChE 活性の低下は摂餌量の減少も一因であると考えられ、フェンピロキシメートに ChE 活性阻害は認められないというふうに結論されております。

44 ページ、食品健康影響評価でございます。

28 行目のところは事務局のミスで「試験試験」になっていたところを三枝先生から削除をいただきました。

また、45 ページにわたってボックスがございまして、ここが先ほどちょっと触れかけ

た暴露評価対象物質の選定に関してです。

上路先生のほうから暴露評価対象物質、農産物については親化合物＋代謝物 B というふうに御提案をしております、畜産物に関しては親化合物のみとしているけれども、畜産物に関して代謝物 B を含める必要がないかどうか確認をしたいという御意見をいただきました。

部会の先生方にも御意見を伺いましたが、動物では検出される量も絶対量として少ないことからあえて含める必要はないだろうという御意見でございまして、やりとりの中で上路先生もそういう見解で納得という御意見をいただいております。従いまして、暴露評価対象物質といたしましては、農産物の場合にはフェンピロキシメート及び代謝物 B、畜産物では親化合物フェンピロキシメートのみというふうに設定をされております。

ADI につきましては、46 ページにございますが、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験の NOAEL 0.97 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.0097 mg/kg 体重/日ということで部会をおまとめいただきました。

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。

19 ページの上路先生のコメントに関して、これはどういうふうに対応すればよろしいのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

今までのところは、吉田先生、もし間違っていたら補足をいただきたいのですが、このところは部会では書いたほうがよいのではないかとということで加筆をいただきましたが、ほかの剤との並びもあるということで、最終的には幹事会で書きぶりを整理していただきましょうというふうに御整理をいただいたところです。

ただし、それとは別な議論としてこの部分をどう書くかということに関して、今後、幹事会で御検討いただく必要がありますねということになっておりますので、一つは本剤に関しての取り扱いは幹事会で御判断いただくとともに、一般論としては次回幹事会で御審議をいただければと考えております。

○ 納屋座長

幹事会で決めろと言われても、決められるのは多分上路先生と永田先生ぐらいですよ。お二人で相談して決めていただければいいのかなと思うんですが、いかがでしょう。ほかの人間、多分口出しできないような気がします。

○ 上路専門委員

19 ページのほうの放射活性の表示ですけれども、これは私が書いたとおり、今まで記載してなかったんです。もし今後入れるんだったら、こういうことを書くんですよというような共通の認識が必要だと思いますので。

あとその次の 20 ページのところも、この剤に関してというのではなくて、今後、評価書の書き方としてどうするのかということです。先ほど説明がありましたけれども、事務局のほうでまたまとめていただいて、御提案いただいてから判断してもいいんじゃないかと私は思いますけれども、いかがでしょうか。どうしますか、1 つずつやってみますか。

○ 堀部課長補佐

一般論に関しては、先ほど座長がおっしゃったように、もしかすると植物代謝の先生方がどういうふうにお考えになるか御意見を伺った上で幹事会に御報告しないと議論が進まないのかなと思いますので、事務局でまとめて部会の先生方の御確認をいただいた後、代謝の先生方に御意見を伺って御報告をするという形で、次回と申し上げたんですけれども、そういうプロセスを踏んだほうが審議していただくのにはよいような気がいたしましたので、そのような形で対応させていただきます。

今回の剤に関しては今回の剤で、別途御判断をいただければありがたいのですけれども。

○ 納屋座長

まだ永田先生の御意見を伺っていないので、ちょっと聞いてから。

○ 永田専門委員

ちょっと私もまだ十分把握していないんですけれども、ボディだったらわかるんですけれども、木ではちょっと我々はわからないですね。だからそこら辺のところ、実際に食べる部分にどれだけというのが最初になってくると思うんですけれども、そこだけ言われて動態でこれにどうかという意見を言われても、ちょっとコメントしようがないと思います。

○ 吉田専門委員

座長といたしましては、せっかく評価書をつくったので、やはり何かコンセンサスを得た内容にしていただきたいというのが一番です。部会の先生はいい評価書にと思って訂正をしてくださるのですから、ぜひそのあたりは専門の先生、部会に複数その専門の先生がいらっしゃればいいですけれども、そうとは限りませんので、ぜひ事務局でそのあたりをおまとめいただきたいというのが、第二部会からのお願いです。

○ 納屋座長

事務局で整理をして、植物代謝の先生方の御意見を伺って意見が集約できればそれでうまいこといきますよね、上路先生。

○ 上路専門委員

はい、そうです。

○ 納屋座長

それはそれとして、今日はここはどうかしなければいけないわけですね。どうしたらいいんでしょうね。

○ 堀部課長補佐

そこはもう先生方の御判断をいただくしかないので、申しわけありませんが。事務局は、もし何かコンクリートなものがあるのであれば、部会のときにこういうルールがございまずのでと御紹介をしてきているんですけれども、吉田先生おっしゃるように部会の先生のおっしゃることも確かに納得できる部分もあるということもあり、今までは書いていないという事実はあったということは御紹介をした上で、書いたほうがいいんじゃないかという御提案でしたので、それ以上は事務局としては口出しをしなかったというのが当日の審議の過程です。

上路先生の御判断で、例えば今回の剤に関してやめたほうがいいのかということであれば、それはそれで、ただ一般論としてはこれから積み残しになるので、その議論がきちんとなった段階でほかの剤で直していくなら直していくなり、そこはやや区別をしてお考えいただくほうがありがたいと思っておりますが、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

部会の御判断を最大限尊重するという私の立場からすれば、これは残すほうがいいと思うんです。ところが、今の事務局の御提案のように統一性を考えるということになると、今回はここは外すということにもなろうかと思うんですが、それは私個人的な考え方からすれば非常に心苦しいので、ここは上路先生にちょっとだけ我慢していただいて、この剤に関しては書いておいて、できるだけ早くこの書き方のコンセンサスを御専門の先生方にとっていただいて、各部会で標準化をしていきたいと思うんですが、上路先生、いかがでしょうか。

○ 上路専門委員

19 ページのこのところに関して、今まで議論になったことがないんですよ。初めてこれがぽんと出てきたものですから判断のしようがないというのか、そしてまたこれを書いておかなくてはいけないという必然性。先ほど永田先生がおっしゃったような、どういう単位でということもありますし、これを残す意義が私自身もなかなか理解しにくいのでどうしようというところなんですけれども。

部会の結論を尊重するという意味であれば残してもいいのかなと思うんですけれども、ちょっと難しいですね。

○ 納屋座長

上路先生としてはなかなか御納得いただけないようなところなんです、私の立ち位置としては吉田先生を全面的にバックアップしますということなので、ここは上路先生にちょっとだけ辛抱していただければと思うんですが。お許しいただいて先に進みたいなと思うんですが、お許しただけそうもないので、取っちゃおうかな。

○ 上路専門委員

どうぞ進めてください。

○ 納屋座長

よろしいですか、すみません。

ということで、今後どうするかにつきましては御専門の先生方に御判断していただくということで、事務局からその準備をしていただく。19 ページは、今日はこのまま残す。専門の先生方の共通認識があったら、その後はその方法に合わせるということにさせていただきます。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先生、同様の修文が 20 ページ、21 ページにもいただいておりますけれども、これは本剤に関してはもとのとおりでということでよろしいですね。だめ押しですみません。

○ 納屋座長

残させてください。

ということで、ここは進みます。植物関係のところ、それから環境関係、よろしいですか。

○ 吉田専門委員

27 ページの 12 から 13 行目に上路先生に加筆していただいたところは、これは加筆していただいたものを取り入れるということでよろしいですか。

○ 上路専門委員

これは、代謝経路というのは必ず評価書の中に書かなくてはいけないものですから、多分これは事務局のほうで。

○ 堀部課長補佐

すみませんでした。

○ 上路専門委員

ということで、お願いします。

○ 納屋座長

では、これは加えさせていただくと。

○ 堀部課長補佐

ただ、すみません。このままですと 11 行目と 12 行目の間に行があいていないので、さやいんげんの書きぶりに見えてしまうので、1 行あけさせてください。植物全体として、やや私のチェックが甘かったところがございます。申しわけありませんでした。

○ 納屋座長

今の件は、試験ごとにいろいろ代謝経路を昔書いていたのをやめて、一番最後にまとめましょうという形で整理していただきましたよね。そこのお話ですよ。

○ 堀部課長補佐

そうです。統一ができる代謝経路についてはまとめて一番後ろに書きましょうということでコンセンサスをいただいていたはずのもので、ここはこのような形でお認めいただければと思います。

○ 納屋座長

吉田先生、それでよろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

もちろん、これは加えたほうがいいと思いましたので。確認しました。

○ 納屋座長

それでは、毒性試験のところの確認をいたしますが、コメント等ございましたらよろしくをお願いします。

40 ページにつきましては、私のひとり言だと思って、これは無視していただいて結構です。部会の御判断を尊重いたしますので。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。本剤、若干プロファイルについて加えますと、41 ページの遺伝毒性におきまして、原体混在物で Ames で陽性があったというのが非常に議論になりました。ただ、こちらにつきましては、山添先生のお力もあり、41 ページの 14 行目から 19 行目のように非常にクリアに修文をすることができましたので、ここがポイントというようなことを加えさせていただきます。

○ 納屋座長

山添先生、どうもありがとうございます。ここの文章、すごくきれいにおさまっているなと思って、感激して拝見していたところです。お世話さまになりました。ありがとうございます。

そのほかにつきましては、コメント等ございませんか。

○ 吉田専門委員

三枝先生から直していただいて、ありがとうございます。

ただ、37 ページの下痢の取り扱いでございますけれども、JMPR 恐らくそこで、確かに NOAEL に近い LOAEL ということなんですけれども、明らかに毒性というような言い方は多分していないので、もし可能であれば、こちらにつきましては 37 ページの 7 行目、8 行目は言葉足らずのところがございます。

従いまして、三枝先生が修文していただいた「のでそれを毒性としているが」という表現は「認められていると記載があるが」というような表現に訂正をさせて、これはマイナーだと思いますので、部会でも賛同できると思うのですが。

JMPR は非常に毒性をどうとらえるかというものの判断基準を明確な英語ですのですが、なかなかそれにふさわしい日本語がないときがございます。今回も、明らかに毒性とはしていないんだと思います。もし明らかに毒性としているならば、LOAEL が近いのにというようなことは言わないので、ちょっとそのときの英語がどういう表現だったか私、失念してしまったのですが、むしろ「記載があるが」という程度のことがニュアンスとしては正しいのではないかと思うのですが。

○ 三枝専門委員

実は吉田先生のコメントをいただきたくて、これちょっと修文させていただいたんですが、この文章を最初に読んだときに、JMPR は毒性としているのか、それともし

ていないのかというのがちょっとわかりづらかったんですね。ですから、下痢があるけれども、JMPR はそれは毒性というよりも、強くないんで毒性と、ちょっと表現が日本語は難しいんですけども、これは大丈夫だよというような判断をしたのか、毒性とするのか、それが私はこの文章を読んでわかりづらかったので、それを確認したくてこういうふうにさせていただいたんですけども。

ですから、JMPR の考え方と委員会の考え方をここではっきりさせていただければと思っただけです。

○ 納屋座長

それでは、部会の座長から御提案いただいたように、8 行のところについては「全ての投与群で下痢が認められていると記載しているが」というふうに変更するということでよろしゅうございますね。

その後は、11 行に「本委員会は」という言葉が追加されていますが、それはそれでいいですね。

というふうにここは変更するということでよろしゅうございますか。事務局、大丈夫ですか。

○ 堀部課長補佐

原文からいくと、確かに毒性とするか否かということに関しては明確にはなっていないのですけれども、原文のその部分紹介するとすれば、The lowest observed adverse effect level for the study was 2 mg/kg bw per day on the basis of clinical signs at that dose (diarrhoea in both sexes, and torpor in females) and reduced body-weight gain in females. という形になっていて、このクリニカルサインが LOAEL の根拠になっているところをどう解釈するか、毒性ととらえたかととらえないかということを経済安全委員会としてどうとらえるかだと思うので、今の御議論で収れんするのであれば座長の吉田先生の御提案でよろしいのかなとは思いますが、ただ、そこが LOAEL のポイントだよということは明記されているので、それが毒性なのか何なのかということはどうとらえるかというとらえ方の問題かなというふうにはやや思ったのですけれども。

LOAEL のエンドポイントにしているということは、素人考えでは毒性かなと思うのですが、その辺は吉田先生、どうなんでしょうか。

○ 吉田専門委員

時間の関係もあって余り議論をしたくないのですけれども、JMPR はそもそも 90 日と 1 年を同じセットとして、イヌとして考えますので、1 年で何が起ころうが、トータルでどこで線を引くかということを考えておりますので、余りここについては多分、2004 年は私わからないんですが、同じような考えでいっていると思います。

ただ、そのほかのデータから見ますと、部会では投与初期であるということの説明を加えていますけれども、これは毒性としなくていいのではないかと判断いたしましたので、できればこの記載ぶりが。毒性と明らかに書いてしまうことについては私はちょっと懸念

がありますので、こちらで今修正を御提案した内容でお願いできればと思います。三枝先生の「本委員会は」は本当に助かります。

○ 納屋座長

という部会の座長の御判断ですので、先ほどの修正どおりということでここは進めたいと思います。

○ 堀部課長補佐

余計なことを言いまして、申しわけありません。

○ 納屋座長

ほかにございせんか。

食品健康影響評価のところの確認でよろしいですか。

評価対象物質をどうするかという議論をまた改めて部会の先生方も含めてやっていただいて、結論が出ているということで、その結果、部会の原案どおりということでよろしゅうございますか。

それでは、ADI に関しましても部会の御提案どおりということでお認めいただけますでしょうか。

御異存ないようです。

確認しろと事務局が訴えておりますので、申し上げます。ADI の根拠です。

ラットの慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量であります 0.97 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.0097 mg/kg 体重/日を ADI とするということを幹事会でもお認めいただきました。ありがとうございます。

これで議事 1 は全部終わりですね。

では次、議事 2 に入ります。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

議事 2 といたしましては、資料 3 と資料 4、一連のセットについての議論でございます。

資料 3 につきましては、農薬専門調査会における評価書評価に関する考え方ということで、前回私のほうから御説明をした中身でございますが、前回幹事会、事務局の不手際で出席いただけた先生方が少なかったことから、最終的には次回幹事会で「案」を取りましようねということになっておりましたので、再び前回の提出資料のままで御提案をさせていただきますのでございます。ですので、内容につきましてはもう既に先生方には御覧をいただいておりますので、御意見をちょうだいしておりますので、全体として事務局はもうこの内容についてはお認めいただいたものというふうに思っております。

ただ 1 つだけ西川先生から御懸念としていただいておりますのは、幹事会における作業量がすごくヘビーになっていることから、幹事会ですべての評価書評価をやるのかという点について再考の余地があるのではないのでしょうかという御提案でございました。

これに対して、今事務局として考え得るお答えなんですけれども、昔はほかのものと同じように評価書を作って同じように評価をしていただいていたという都合から、各部会で

も御評価をいただいております。ただ、今回御覧いただきますアルドリン、ディルドリンのように評価が非常に難しいものもございますので、しばらくの間は幹事会で御覧をいただきまして、座長、副座長の先生方に評価書評価はこうやって見るということをおる程度目合わせをしていただいた上で、作業量によっては部会におろしていただくということを幹事会で御決定をいただくというのが一番素直かなと思っておりますので、その点で御理解がいただけるようであればそのように進めさせていただければと思っております。

また、1点、すみません、中身を確認しておりまして誤植がございましたので訂正をさせていただきます。

資料3の3ページです。「3 審議の準備」の「(1)審議資料の作成」というところに4行本文があるんですけども、最後の行のところで、ここは評価に必要な資料が不足している場合について書いているんですけども、最後の行ですが、「幹事会に諮り、必要に応じて、リスク評価機関に評価書の引用文献の提出を求める。」となっているのですが、これは明らかに「リスク管理機関」の誤りです。申しわけございませんでした。

ここを修正させていただいた上で、今私が申し上げましたような形で幹事会から必要に応じて部会に移行するプロセスも含めお認めいただけるようであれば、ここでこの資料に関して「案」を取っていただいて資料4のほうの御説明に入れればと思いますので、一たん説明をとめさせていただきます。

○ 納屋座長

御説明があったとおりですが、よろしゅうございますでしょうか。お認めいただけますか。

それでは、御異存ないということなので、お認めいただきました。どうもありがとうございます。

それでは、次の資料の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料4-1をお願いいたします。「アルドリン及びディルドリンの評価にあたって」ということでまとめさせていただきました。

経緯はここで改めて御説明するまでもございせんが、前回の幹事会におきまして、アルドリン、ディルドリンの評価をお願いしようということで評価書を御提示させていただいたところ、本剤が POPs 剤であること、また引用しました海外の評価書というのはそれぞれ環境中での残留リスクあるいは飲水残留のリスク評価を目的としたものであって、これらの評価書を使って、食品中に残留する農薬としての評価をすることが妥当なのかという点が1点。それから、それを仮に農薬として評価をした場合に、通常の農薬と同様にADI、すなわち **Acceptable Daily Intake** を定めることの妥当性について事務局でもう一度きちんと整理をし直し、それを幹事会で理解ができるということになったら、評価をしましょうという御議論をいただいたものでございます。

事務局のほうで取りまとめまして、このペーパーについては先週、先生方にもメールで

お流しいたしまして、先生方のほうからおおむね納得をしたのでこれで進めましょうというお返事をいただいたところでございます。

ポイントだけかいつまんで御説明をいたしますと、この剤に関して農薬なのか、汚染物質なのかという議論に関しては、やや議論は分かれるところではございますけれども、食品衛生法上、農薬の規格基準が定められているものであって、かつ私どもへの評価要請も農薬として評価をしてくださいという依頼が来たものであるというのが一つ大きい点かなというふうに考えております。従いまして、農薬専門調査会の御審議をお願いせざるを得ないかなというのが事務局の考え方でございます。

また、ADI なのか TDI なのかという点に関してでございますが、確かに先生方御指摘のように **Acceptable Daily Intake** を決めるというのは、**POPs** 剤の性質からいって変ではないかということで、結論については場合によっては **TDI**、**Tolerable Daily Intake** でもいいのではないかとということでございます。

海外の状況について 2 ページ、③でまとめておりますけれども、**JMPR** におきましては、これらの剤につきましてはもう既に 1994 年にトラディショナルな **ADI** を維持することは適切ではないとされまして、**PTDI** という形に変わっております。**PTDI** というのは、**TDI** にさらに **Provisional** という言葉が前についているというものでございます。ただし、これらの剤について毒性のエンドポイントとしての数字表記を維持するということがガイドラインとして有用であるということで、置けるものに関しては数字が置かれているという状況でございます。

PTDI に変えたときの理由なんですけれども、試験結果が非常に古いこともあって、本剤の毒性を検出するために適切に実施されたものでないということ、それから農業現場でこれらの剤が利用されるという可能性がないので、さらなる試験成績が提出されることが想定し得ないことが挙げられておりました。また、**JMPR** のこの年のレポートによりますと、**Tolerable** という言葉は **Acceptable** という言葉よりも食べ物の消費によって環境中の汚染物質を非意図的に摂取することを正確に意味しているということが述べられておりました。具体的に海外の状況については、3 ページの表 1 のほうにまとめさせていただきました。

農薬で評価をするとなったときに、ではどのような場合に **ADI** で、どのような場合に **TDI** を決めるのかということについてある程度の頭の整理が必要かと思ひまして、事務局としてはもう **POPs** になっているようなものというのは意図的に使用されるものではなくて、もう製造・使用等も禁止されているものであるということから、3 ページの「3. 方向性（案）」としておりますけれども、農薬として評価をするということがイコールで農薬専門調査会での御審議をお願いするということになるんですけれども、評価の結果としてはエンドポイント等で数字が設定できるかどうかという御判断があるにしても、数字が設定できなくなったときの結論としては、**POPs** 物質に関しては **TDI** を設定するということがいかがでしようかということで御提案を差し上げたものでございます。

一番後ろ、すみませんちょっと飛んでしまうんですけども、6 ページのところに林先生のコメントを記載させていただきました。

林先生御本人からは、これはお電話で御意見をいただいたんですけども、本当に評価をしなければいけないのかどうかという点について、私は疑問が残ります。ただ、評価をしてくださいと来ている以上、評価をせざるを得ないのであれば、このような方向で進めるしかないですよと。ただし、西川先生の先ほどの総論の御意見とも絡むんですけども、こういう情報で評価書を作っていくということに関して、評価書のつくり方だったり、評価の方法をどうするかということに関しては、もっと効率化をできる部分は効率化したほうがいいという御提案をいただきました。いずれにしても、方向性としてはおおむね先生方の御了解を得られたのかなと思っておりますので、その点まず御了解いただけるのかどうか御審議をいただいて、先に進めるかどうか御判断いただければと思います。

以上です。

○ 納屋座長

御説明のとおりでございます。農薬として審議を諮問されているということからすれば、よその専門調査会にお願いするというのも何か無責任のような気がいたします。

Acceptable ではないので TDI として評価をしようという御提案ですので、それであれば受け入れられるのではないかなと思うんですが、いかがでしょうか。今回の事務局の整理で御納得いただけますでしょうか。

○ 吉田専門委員

では、この報告書としては、農薬評価書で最後の結論は TDI にするということですね。

○ 納屋座長

農薬の専門調査会として TDI を算出するということになります。

○ 吉田専門委員

ここに報告書に農薬と書いて、中は TDI であるということですね。

○ 納屋座長

農薬評価書とつけるかどうかということですよ。これは事務的な御判断なんですよ。

○ 堀部課長補佐

事務局としては、聞かれていることが農薬なので農薬と整理をしていただければ。先生方の中にもやっと感があるのは私も重々承知はしているのですが、これもまた聞かれているのが農薬なので、お返しをするときにできれば農薬として、元農薬として見ましたということで農薬評価書としていただけるとありがたいんですけども。

○ 納屋座長

元農薬と書いていいんですか、書けないですね。

○ 堀部課長補佐

それは今何ですかということになってしまいますので。

○ 納屋座長

昔農薬だったからということのようなんです、今は農薬ではなくても。農薬専門調査会が見たというのは間違いのない事実。でも、農薬評価書とすることに対してのちょっと「ん？」というのがありますよね。ただの評価書ではだめなんですね。

○ 堀部課長補佐

基本的には事務局全体のルールとして、評価書の前に評価したものの性質を書くというのを統一的なルールにしているので、農薬と書いているのですけれども。

○ 納屋座長

こういうときには審査の経験にたけた磯部課長の御意見をちょっと聞いてみたいという気もするんですが、磯部課長、いかがでしょう。

○ 磯部課長

私のほうから見ると余り気にはしていなかったんですけれども、残留農薬の基準としての諮問があって、その評価をお返しするのであれば、農薬評価書というのが素直かなとは思ってはおりますけれども。

○ 納屋座長

今、残留という頭をつけるのを御提案いただいたのかなと思ったんですが、それはいいなと思ったんですけれども、吉田先生、それだったらいいですか。

○ 吉田専門委員

特にコメントはありません。

○ 納屋座長

わかりました。やはり残留とつけるのもそう簡単には進まないということなので、もし何かいい案があれば将来はそこを変えていただくことにして、とりあえずここは農薬評価書という形でアルドリン、ディルドリンの評価を今から進めたいと思いますが、吉田先生、それでよろしゅうございますか。

ということで、農薬専門調査会で審議を行うということも御同意いただいたということなので、次の資料の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。事務局のわがままばかり申し上げており、大変申しわけございません。

それでは、資料 4-2 でアルドリン、ディルドリンの評価書でございます。

まず、評価書 14 ページまで飛んでいただければと思います。

要約のところでございますが、最初、吉田先生からのコメントとしては、評価対象の試験を絞るべきと考えますということで、海外評価機関が主に評価した試験と NOAEL (LOAEL) が設定できる試験のみを選択し、昔の試験ですとか内容が不十分な試験については参考資料としたほうがわかりやすいと思いますという御意見をいただきました。

また、所見についての御意見が 16 行目にございますが、こちらは後ほど御説明をさし

あげられればというふうに思っております。

また、15 ページでございますけれども、ちょっと事務局、先に踏み込んで TDI を設定するという方向での御提案を差し上げたところでございます。

また、13 行目からでございますが、TDI を設定したほかの物質の例に倣いましてこのような書きぶりが追記されていることが多いということで、本剤は現在製造・使用等が禁止されており、得られているデータが限られているので、リスク管理機関において引き続き関連情報の収集に努めるべきと考えるというようなことを追記することを御提案させていただきました。

剤の概要でございますけれども、剤の概要、構造式は 17 ページの 16 行目に記載されたとおりでございます。アルドリンの代謝物がディルドリンという形になっております。いずれも有機塩素系の殺虫剤で、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いうふうに考えられております。

安全性に係る試験の概要は 18 ページ以降に記載されておりますが、大変申しわけございません。前回、私、一生懸命説明をしようとして途中で破綻するという失態を犯しました。細かく全部の試験について御紹介していると多分幹事会の時間を何時間オーバーしても終わらないと思います。このため、細かくどんな試験にどんなことが書いてあったということを御紹介することは差し控えさせていただき、まずはこれらの剤の毒性の全体のプロフィールを御紹介したいと思います。先ほど座長、副座長と御相談をしていたときにこの剤の進め方について御提案をいただいたんですけれども、一応剤のプロファイルとしてこんなことだよねということをまず頭に入れていただいた上で、先ほどの吉田先生の御提案にもあるように評価対象になる試験というのがかなり限られているということもありますので、次に食品健康影響評価の中の毒性のエンドポイントの表を御覧いただいて、これらから TDI が定められ得るものかどうかという御審議をいただいて、食品健康影響評価の中身を少しさらっていただきたいと思います。

あと、参考資料にするか否かですとか、そういうところに関しては事務局でもう一度この幹事会の後精査をさせていただいて、幹事会の先生方に御判断いただけるような格好で内容を整理し、あるいは亜急性のところ整理されているけれども、6 か月あるから長期にすべきだというような御意見もございますので、評価書の修正作業の中で御意見賜ればいいのかというふうに考えておりました。そのときに、例えば 50 年代の試験は参考資料でいいとか、そういうふうなクライテリアでここで決めていただければ、それに従って事務局でまずは機械的に作業をして先生方の御意見を賜ればというふうに考えております。

そのような進め方でよろしいですか。

○ 納屋座長

御提案のとおりでよろしいですか。そのほうがすっきりするし、理解しやすいと思いますので、それではお認めいただけましたので、それで進めてください。

○ 堀部課長補佐

それでは、まずは体内運命試験の関係です。

動物体内運命試験、まずアルドリンについての御説明をいたします。アルドリンの動物体内運命試験については、評価書 18 ページから 22 ページにかけてまとめられております。

主なポイントでございますが、動物での代謝物、アルドリンの代謝物はディルドリンです。また、そこから親水性の代謝物に移行するということがわかっております。蓄積については、脂肪組織に蓄積する剤でございます。排泄の経路については余り明確にはなっておりませんが、これはすみません、私の浅い経験から考えればということになってしまいますが、恐らく脂肪組織に蓄積したものはそこから糞中に抜けるのかなと。親水性の代謝物というのは尿中に抜けるのかなと、ここは推測です。排泄経路はこの評価書上はよくわかっておりません。

植物の体内運命試験の結果は、22 ページになります。キャベツととうもろこしの 2 本の試験しかなく、アルドリンを散布した場合、アルドリンを使用した場合にはディルドリンが認められるということでございました。

作物等の残留試験の結果については、24 ページからになります。ばれいしょやにんじん等で認められたというデータがございました。また、家畜での脂肪組織に蓄積するというようなことがわかっております。

毒性試験の結果、25 ページからになります。急性毒性の試験の結果としては非常に強い急性毒性、LD₅₀で 2 桁というような強い急性毒性がございました。

また、26 ページに刺激性・感作性の試験がございますけれども、刺激性・感作性ともに認められたということでございます。

27 ページから亜急性、それから長期の毒性試験がございます。先ほど申し上げたように例えば 9 か月の試験を亜急性というふうに分類、これは評価書上そうだったのでそういうふうに分類をしておりますが、西川先生から、これは慢性でしょうというようなことをいただいていたたり、それから家畜での試験などについて吉田先生から、参考資料ではないですかという御指摘をいただいております。この内容については、後ほど先生方の御意見を踏まえて参考資料というふうに打っていければというふうに考えております。

全体の一般毒性なんですけれども、ターゲットとしては 1 つは肝臓でございます。29 ページの脚注に記載がございますが、評価書中では CHIRL という略称で記載をさせていただいたところが多々ございます。有機塩素系の殺虫剤げっ歯類の肝ということで、これの本態は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の肝細胞肥大であるということでございます。

この点につきまして、CHIRL という略称ではわかりにくいので、西川先生からは小葉中心性肝細胞肥大でよいのではないかとというような御提案をいただいたところでございます。

それ以外の毒性のメインターゲットとしては、この剤の作用機序とも絡むんですけれども、神経系にございます。認められたものとして、痙攣ですとか振戦、運動失調等がございました。また、イヌにおきましては、腎臓に遠位尿細管の空胞化等が認められたということでございます。

また、発がん性に関する知見ですけれども、甲状腺のろ胞細胞腺腫及び癌がラットに、それからマウスでは肝細胞癌が認められたという結果でございました。

生殖発生毒性の試験結果は 35 ページからになりますけれども、繁殖能に対しての影響はないということでございます。

37 ページのラットの発生毒性試験におきましては、切歯の萌出時間の短縮ですとか、精巣の降下時間の延長というのが認められました。

また、38 ページにございますマウスの発生毒性試験におきましては、水かき足、口蓋裂、眼瞼開存等が認められております。

それから、38 ページの後半は遺伝毒性試験ですけれども、一部の試験において、例えば 40 ページの真ん中あたりに UDS の試験ですとか、上のほうに酵母での遺伝子突然変異試験の結果などで陽性の結果が見られておりますけれども、全体としては生体にとって問題となる遺伝毒性はないということでございます。この点について、遺伝毒性の先生方にも御確認をいただいております。

続きまして、41 ページからディルドリンについての情報でございます。

動物体内運命試験につきましては、41 ページから 51 ページまでになります。こちらのほうでも代謝の流れですとかは基本的にアルドリンと同様でございます。

50 ページのところに動物体内運命試験のまとめということで記載がなされております。ここですみません、先ほど親委員と御相談をしていたところ、27 行目に「NADPH に依存的な熱に不安定な複合機能オキシダーゼ」という言葉がありますが、この複合機能オキシダーゼというのは今風に言うと恐らく酸化酵素だろうということで、「酸化酵素」ではないのかという御提案がございました。細かい点ですけれども、修文をさせていただければと思っております。

植物での試験につきましては、51 ページの 13 行目にキャベツの葉に散布された試験 1 本のみでございます。こちらのほうでは回収されたのが 40%TAR で、34%TAR が少なくとも 2 種類の親水性代謝物であるということが記載されておりました。

それから残留、移行につきましては、51 ページ、25 行目からにまとめさせていただいております。こちらでも乳汁中への移行等が認められたという結果でございました。

毒性試験の結果、54 ページからになります。急性毒性試験の結果ですけれども、ラットの LD₅₀ を御覧いただきますと、こちらでも急性毒性は強いということでございます。

55 ページ、刺激性試験につきましては、乾燥粉末として塗布した皮膚には変化が認められず、植物油に溶解することにより軽度の刺激性及びうろこ状の変化が認められたとされております。

一般毒性の関係は、55 ページの 14 行目からになります。こちらでは、ディルドリンの場合の毒性のターゲットは肝臓、やはり CHIRL、小葉中心性肝細胞肥大、それから神経系として痙攣とか振戦等が認められております。

発がん性の試験の中では、副腎の腺腫及び癌がラットで、それからラット、マウスで肝細胞癌が認められたということでございました。

71 ページから生殖発生毒性試験の結果がございすけれども、ディルドリンのほうには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。

76 ページに遺伝毒性試験の結果がございすけれども、こちらでも一部陽性の結果がございすが、全体としては生体にとって問題となる遺伝毒性はないということでございます。

また、ディルドリンに関する追加情報といたしまして、胎盤透過性があるというような試験成績が 79 ページ以降でまとめられております。

それから、この評価書の場合にはその先に 82 ページからヒトへの影響がまとめられております。また、代謝物としてのフォトディルドリンについての知見は 88 ページ以降にまとめさせていただきました。

食品健康影響評価、95 ページからになりますけれども、全体の評価書の中で NOAEL が記載されていた試験について 100 ページ以降にまとめさせていただきました。実は生殖発生毒性試験のところについて納屋先生から、1 個 1 個の試験に NOAEL を決めるという作業をしていただいたのですが、先ほども座長とも御相談をしていたのですが、海外の評価書を持ってくるということで、そこからさらに無理に NOAEL を決めることはしなくてもいいでしょうねというような御判断をいただいたところでございます。

従いまして、NOAEL が決まっている試験としては、アルドリリンに関しては 100 ページの表 19 にございますようにラットで 2 本、イヌで 2 本の 4 本のみでございます。

また、ディルドリンに関しても 101 ページから 102 ページにまたがっておりますが、イヌの 25 か月の試験、本文で参考資料にしているものがここに入っております、これを削除いたしますと、ラットで 2 本、イヌで 1 本、それから家畜というので 1 本ということで、トータル 4 本しかございません。

この中から海外の評価結果をもとにしてこれが採用できるかどうかという御議論をいただくのであれば、この 4 本でできるのかどうか。その際には、100 ページのほうにアルドリリンの TDI を記載しておりますけれども、JMPR では NOAEL を 0.025 として、そこからセーフティファクターについての詳細はよくわかりませんが、PTDI として 0.0001。EU はその結果を踏襲しておりますので、JMPR と同じ結論。また、米国は 0.025、これはラット慢毒の試験、④の試験ですけれども、この肝臓の変化を LOAEL としたことによる追加の安全係数が 10 かかっておりまして、安全係数 1,000 で除した、c が消えていて RfD という記載で 0.000025 という数字が記載されておりました。農薬専門調査会としましても、これらの中からとり得るとすれば Lowest NOAEL、あるいは

LOAEL からとって 0.025 という LOAEL を、安全係数を今のところ御提案としては 1,000 で除して 0.000025、すなわちアメリカと同じ値を御提案させていただいておりますが、この点に関しては 97 ページに三枝先生から、また 98 ページに長野先生、吉田先生から追加で 10 をとるのは厳し過ぎるのではないかというコメントをいただいております。

また、ディルドリンのほうでございますけれども、ディルドリンのほうは 101 ページさらになります、JMPR、EU に関しては、こちらも LOAEL が 0.025 で、セーフティファクターの詳細がわからず PTDI としては 0.0001、アメリカは 0.005 を NOAEL ととって、こちらに対して不確実係数が 100 で除した RfD が 0.00005 ということでございます。農薬専門調査会も Lowest NOAEL をとるとすれば、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験とイヌの 2 年間慢毒の試験を根拠にして、NOAEL の 0.005 を安全係数 100 で除して TDI を 0.00005 ということで御提案をさせていただいております。

長く話しているよりも先生方に御審議をいただいたほうがいいと考えますので、説明を切らせていただきます。御審議よろしく願いいたします。

○ 納屋座長

説明は以上のとおりでございます、活発な御議論を賜りたいと思います。よろしく願いいたします。

一番最初のところでは吉田先生から、使えるもの、使えないものきちんと分けることというお話もありましたし、それはまたおいおい事務局のほうで中を整理していただくとして、本質的なところのお話ができればと思います。いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

今事務局から御説明あったとおりでいいと思うんですけども、私もちょっと調べてみましたら、NOAEL とかを記載しているデータは半分以上。むしろこういう数字を出しているほうが少ないと思います。

なぜかと思ってちょっと調べてみたら、定性的な試験を引用しているので、ですからこういう影響あるけれども、それがどの程度の濃度かということの記載がないんですね。ですからここにある手持ちのデータからすると、事務局の御提案にならざるを得ないかと思っています。

あと、私も長野先生も吉田先生も同じ意見だったんですけども、安全係数の 1,000 というのが、どうもこれはアメリカの根拠では LOAEL だからというそれだけなんです。ですから、それをどうこうする理由がこちらには全然手持ちのものがないので、これで仕方がない。評価書評価の限界だと思うんですけども、彼らが見ているデータをそのまま追いかけているだけなので、結論としてはここにらざるを得ないではないかというのが私の意見です。

○ 納屋座長

三枝先生、どうもありがとうございます。

吉田先生、お願いします。

○ 吉田専門委員

ほぼ三枝先生と同じですので、私は 100 ページの表 19 の、これはアルドリンですね。あと同じようにその翌ページ、101 ページのディルドリン、この 2 つだけについて審議をすればいいのではないかと思います。

ただ、安全係数は確かにアメリカでは機械的に LOAEL からというのがありますがけれども、データの古さをもって追加というのも可能性としてはあるのかなというように思います。

○ 長野専門委員

やはりデータ全体を流して見ますと、ここに表 19 に記載されているだけのものが ADI、あるいは TDI の根拠だと思います。ただし、発がん性として NTP の 1978 年の仕事がございますので、これをやはり参考としてこうした表の中に入れる必要があるかなというふうに思いました。

あと、ほかの評価書でもしているようにアルドリンとディルドリンを合算することをまず前提として考えるかどうかというのを先に決めておいたほうが良いような気がします。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川副座長

事務局案で結構だと思います。安全係数を 1,000 でとっているのは LOAEL であるということと、それから一番下で見られた用量が小葉中心性肝肥大なんですけど、ちょっと独特の変化であるというようなことを踏まえると、1,000 でも問題がないと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。追加係数の 10 は仕方がないかと。評価書評価の限界もあるし、それ以上入れないし、また出ている所見からすれば 10 かかっていることもやむを得ないという御意見ですので、安全係数 1,000 というところに関しましてはおおむね御納得いただいていると考えました。

あとは、長野先生おっしゃったように両者をあわせて一番低いような値で基準を決めるかどうかということに関しましては、上路先生いかがでしょう、そういったところにつきまして。

○ 上路専門委員

作物の中の残留量を見た場合に、ディルドリンとアルドリン別々に測定して出てくるんですね。ということになると、むしろ分けておいていただいたほうが管理しやすいと。私たちがそこまで考える必要ないのかもしれませんが、現場を考えると、両方別々に測定して作物残留が見られるということがありますので、それはできれば分けておいたほうがいいんじゃないかなと思います。

○ 堀部課長補佐

資料 6 の 16 ページを御覧いただきたいと思うのですが、余り普段使わない資料をここで突然引っ張り出してしまっていて恐縮です。

これが現行の基準値を整理したものになります。上にございますようにアルドリン及びディルドリンについては、「総和として」ということになっているので 2 つがまとめて管理をされているということはございますので、作残で分けてはかるかどうかということになると、もしかすると総和で算出してくるのではないかと、あるいはもしかするとアルドリンに O が 1 個入っただけのものがディルドリンなので、分析法上、途中一緒になってしまう可能性もあると思うんですけれども、評価の場合にどうするかというのは別問題ですので、ADI をどう出すかということに関してはこの情報も踏まえて御一考いただければありがたいです。

○ 上路専門委員

日本でもこれ別々に測定していましたか、一緒にプラスしていましたか。

○ 堀部課長補佐

すみません、ちょっと分析法を確認します。

○ 上路専門委員

別にやっていたような気がしたんですけど。ごめんなさい。

○ 納屋座長

ということで今、別々にするか一つにするかというのはとりあえず保留にして、今あるデータの中から TDI を決めるということに関しましては、おおむね合意していただいて、アルドリンについては追加の係数 10 があってやむを得ないと。ディルドリンは 100 でいいということですのでよろしいですね。そこまでは大丈夫なんですね。

○ 長野専門委員

アルドリンとディルドリンを表 19 で見ますと、この中でアルドリンの一番上の慢性毒性試験④とディルドリンの 2 年間慢性試験②がアルドリンとディルドリンをほぼ同じ条件で試験した仕事だと思うんですね。それを見ると、両方とも LOAEL として 0.025、標的変化も肝臓の重量の増加と病理組織変化ということで、ほぼ同じようなデータかなというふうに私は思います。

そうしますと、たまたま安全係数等で変わってきたり、あるいは、NOAEL が出ているデータがディルドリンに関してはラットの慢性毒性試験の③の 0.005 と同じくイヌの 0.005 というたまたま数字がディルドリンのほうにあるのでそちらの数字から出てきた数字がディルドリン。それから、アルドリンのほうはたまたま NOAEL がないので小さくなったということで数字が変わってしまったと思うんです。ただし、もともとアルドリンがディルドリンに変わるということ、それから LOAEL 自体ではよく似た試験の中で差がないということで、両方に差をつける理由があるのかなというふうに僕は思います。

○ 納屋座長

とても筋の通った御説明だろうと思いますので、それに対して表立って反論できるかな。

○ 吉田専門委員

私はやはりこれは別々にすべきだというように思います。分析法が別だということであればこれは明らかに別にすべきですし、確かに NOAEL と LOAEL の差がついてしまっているのかもしれませんが、本来は LOAEL で判断するのではなくて LOAEL ですから、ここはもういたし方ないということです。私はむしろ、もう禁止なのでアメリカを採用するのか、EU を採用するのか、どちらかを選ぶというほうが、こちらで追加のどうか、考える余地はないと思います。データを私たちは見ていないのですから。

以上です。

○ 納屋座長

評価書評価の原理原則みたいなのがあって、自分たちでは詳細なデータにアクセスできない。だから、詳細なデータまでアクセスして評価をされたしなるべくきちんとした外国のリスク評価機関の評価資料を尊重するというか、そういう考え方ですね。評価書評価というのは、基本的にはそうなると思うのだからと思います。

それぞれいろいろ複数のリスク評価機関がいろいろな値を出してきたときにどちらをとるかという判断だけだという御提案ですし、そういうときにはどっちかに選ぶ、安全サイドに立てば厳しいところになってしまうということになるのでしょうか。

ほとんど同じエンドポイントで評価をしていて、追加の係数が違うからだけとかいうところぐらいになってくるのでしょうか。

三森先生、お願いします。

○ 三森委員

EU と JMPR ですが、安全係数について詳細が不明ですね。ですから、最終的に ADI 設定に持っていくのに、そこが見えない限りこれは採用できないということになると思います。

そういう面でいくと、米国のほうは LOAEL を 0.025 でとって、不確実係数として 1,000 をとっているということについては納得されているわけですので、どちらをとるかといったら、やはり米国の評価をとらざるを得ないというように思います。御検討いただけたらと思います。

○ 納屋座長

三森先生、ありがとうございます。最初の議論では、まさに今の三森先生の御説明のとおりで皆さん御納得でした。私が逆に皆様方を混乱させてしまったのかもしれませんが。お許しください。

アルドリンについては皆様方、LOAEL だからもう追加の 10 はやむを得ないということで、ここはこれでもうよろしいですか。確認だけですが、よろしゅうございますか。

○ 長野専門委員

やはり 10 は大き過ぎるような気がしますけれども。

○ 納屋座長

ただ、10 ではない根拠を我々が出すのはしんどいし、LOAEL だからということと、それから肝臓の所見がやはり気になるということが先ほど西川先生からも御発言ありましたようにそういうことを記載して、我々は追加の係数が 10 としたというふうにすることはできるのではないかなと思うんですけども、いかがでしょうか。

○ 長野専門委員

今、ディルドリンとアルドリンの毒性の強さがほとんど同じだと仮定した場合には、ディルドリンのラットの②で出た 0.025 があって、それからその下の NOAEL が 0.005 というのが発がん性併合試験の③というので出ていますね。その間の用量の比は 5 倍ですね。そうすると、ディルドリンは 0.025 の 5 分の 1 になれば NOAEL になる。とすれば、アルドリンも同じように LOAEL から NOAEL への変換として、係数として 5 を考えてもいいというように僕は思っています。

○ 吉田専門委員

EPA は、日本はいろいろなルールがなかなかまだ決まっていないんですね。例えば UF に関してもどういう場合に、アメリカだと例えばデフォルトで 3、これはこういう理由であるというリスク評価の歴史と言ったら大変失礼かもしれませんが、その違いというのはやはり大きいと思う。マンパワーの違いも大きいというように思っております。非常にコンピュータに強い EPA だというように私は認識しております。

確かに長野先生がおっしゃるように私はこの肝肥大も、ひょっとしたらいつものものかもしれないし、全く違うものかもしれない、それもわからない。わからない状態においては、どちらかの値をとるということだけだと思います。

それで三森先生がおっしゃったように EU について、UF もわからないのであれば一番厳しい EPA の水道の基準を使うしかないというように思いますけれども。

○ 西川副座長

吉田先生の意見に賛成で、長野先生、確かに一つずつの試験を比べるとエンドポイントがよく似ていて、LOAEL も同じ値だということですけども、これで本当に同じような毒性のプロフィールがあるかということそれはわからないので、そういう意味で既に評価がなされたもののどれかを選択するという意味から米国のものを採用してよいのではないかなというふうに思います。

○ 納屋座長

大方の意見は米国でいいのではないかと。それ以上緩くする根拠もそんなには強固な根拠もないのではないかなという御意見ですので、お許しいただけるのであれば長野先生にもこの追加の係数 10 ということをお認めいただきたいというのが、座長の個人的希望です。いかがでしょうか。

○ 長野専門委員

わかりました。

○ 納屋座長

ほかの方、御異存なければ安全係数は 1,000 ということでアルドリンについては結論を出したいと思いますが、よろしゅうございますか。

ディルドリンにつきましても、事務局提案のように TDI としてラットの 2 年間の試験から得られた無毒性量の 0.005 を安全係数 100 で除して 0.00005 mg/kg 体重/日を TDI とするということを幹事会の結論にしたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。お認めいただきました。

事務局からどうぞ。

○ 堀部課長補佐

それでは、食品健康影響評価のあたりは少し御確認いただけますか。それも、それともまとめて後ほどにいたしますか。

○ 納屋座長

食品健康影響評価の書きぶりにつきましては、これでよろしゅうございますか。

○ 堀部課長補佐

恐らく論点になるとすれば、一つは 95 ページの 5 行目にあります吉田先生からのコメントのところが非常に大きいところだなと思っていて、例えばヒトに関するデータを記載したほうがいいのではないかということ、あるいはどのレベルの評価書、評価書の中の記載を評価書に採択するののかというところは全体のまとめ方にもかかわってくるのかなということ、それから 3 番目の評価可能であっても十分とは言えないということであれば、4 行目のところの「十分な」というところを「必要な」とか「最低限の」とか何か修飾語を変えるのかなというようなことは事務局としては考えておったところでございます。

それから、CHIRL の記載ぶりについてはここでも三枝先生からコメントをいただいております。

また、毒性のまとめ方につきましては御助言をいただいているところでございますけれども、この辺もどうしたらいいかなと思っていたところでございます。事務局で後ほど整理をするにしても、そのための手助けになるようなヒントをいろいろといただけると非常にありがたいと思います。よろしく願いいたします。

○ 納屋座長

95 ページの 5 行のところの吉田先生のコメントに関して皆様方、コンセンサスが得られればきちんとした結論を出したいと思いますのでここを詰めたんですが。

○ 吉田専門委員

これは多分前回のコメントのままなのですが、EU や EPA は水道の基準ということなので、それらを長く摂取している人への懸念ということでこちらを書いているんだと思います。もちろんこの専門調査会がヒトも書くんだということになればそれはそれでいいと思うのですが、今回は動物試験のデータからということなのであればあえて食品健康影響評価だけにヒトを書くのは片手落ちになるのかな。書くならば前にも要るしということな

ので、もしそれをしないならば両方から削除というので、先生方が必要ないということならばこの意見を取り下げるとは、私は別にいとわないです。

○ 納屋座長

吉田先生から背景も含めた御丁寧な説明をいただきました。今のお話を伺う限り、TDIの根拠には動物実験から持ってきているのでヒトのデータ、ここはもう載せなくていい。前のほうにはあってもいいんですか、前のほうも外してしまったほうがいいということでしょうか。

○ 堀部課長補佐

工場労働者とかそういうものの疫学の調査が掲載されています。

○ 吉田専門委員

特にそこらは触る必要はないのかなというように思います。

○ 納屋座長

では、この件につきましては食品健康影響評価のところにはヒトに関する記載はしないということで、前のところの疫学のデータは載せておいていいということでしたので、そのようにお願いいたします。

それから、JMPR の資料については使用できますかということなんですが、これは外したほうがいいという御提案でしょうか、それとも JMPR のデータを出すとすれば参考資料扱いのほうがいいということでしょうか。

○ 吉田専門委員

そちらについても、EU が JMPR ベースで評価しているので、JMPR を消すと EU も消えてしまうので、もし先ほど三森先生がおっしゃったことを記載するならば最後の評価のときに、なぜ EPA をとったか。低いというだけではなくて UF などについて不明な点が多く、より厳しい値をとることにしたというような文言を加えていただくことで②、③についても特に、取り下げたいと思います。

○ 納屋座長

今の吉田先生の御提案ですので、御発言の趣旨に沿って進めてここをもうちょっと書いていただければ解決できると思いますので、事務局のほうで準備を進めていただければと思います。

あとは、何かまだ積み残し、ここでありましたか。

○ 堀部課長補佐

例えば古い試験をどこから採用するかというような点が、もし何かクライテリア的なものを御整理いただけるのであれば事務局の作業は非常に円滑かと思うのですけれども、試験の内容を見て事務局のほうでこれを参考資料にしようとかということを事務局が決めることはなかなか厳しいと思いますので、何か例えば年代でこの辺とかいうのがあるのかかと思ったんですけれども、その辺いかがでしょうか。

○ 納屋座長

すぐにページ出ないんですが、マウスの発生毒性試験で 1 用量しかやっていなくて、胎児の足が水かき足のようなのがあったという御紹介いただきましたよね。

○ 堀部課長補佐

評価書の 38 ページです。

○ 納屋座長

あれなんかは 1 用量しかやっていない、しかも LD₅₀ の半分量近くまで上げている。要するに、何か異常を出したいがための実験であって、リスク評価のための 3 用量とっている用量相関性を見ているとかいうふうな試験ではありません。だから、こういったのもやみくもに載せるというのも、リスク評価としてはいかなものかなと思いますので、リスク評価に使えるようなものという観点から整理をしていただくことも可能ではないかなと思うんですが、そう言うとな事務局が考えて判断しなきゃいけないから嫌だよね。

○ 堀部課長補佐

そこでイエス・ノー問われるのが一番嫌なんですけれども。

ただ、何をリスク評価に使えるかということを経事務局が判断するのはやや厳しいと思うので、例えばここで先生方に御結論いただけないようであれば、恐縮ですけれども、お持ち帰りいただいて、例えば 1 週間ぐらいの間に各ジャンルでここじゃないかという御提案をいただければ非常にありがたいと思ったのですが。

○ 三森委員

私の意見は、せっかく事務局で作成していただくのでこれを全部残してもよいと思います。といいますのは、EPA などの報告書を見ていると、ほとんどのデータを表にして載せています。すべてを参照してこの結論に至っているという雰囲気がありますので、私はこのままでよいのではないかという意見です。

○ 吉田専門委員

私は、この農薬幹事会で今回決定したのは、EU か EPA かというジャッジですから、基本、評価書に記載したものは表 19 と 20 だけ、それ以外には全部参考資料。あとはさっき納屋先生がおっしゃったように、これは評価には使えないものはデリート。だから、どれをデリートするかというのは我々が事務局にお知らせしないといけないのかもしれませんが、表にあるもの以外は参考資料とつけるというのはいかがでしょうか。

○ 納屋座長

今、極めて明快な御提案をいただきました。表 19、表 20 で採用したもの以外は全部参考資料という御提案。そうすると、事務局で機械的に参考資料とここの中へつけていきますよね。

○ 堀部課長補佐

毒性試験はできますが、代謝のところは何ともなりません。

○ 永田専門委員

代謝のデータを見たときに、同じものが何度も何度も出てくるので。ほとんど同じなん

ですね。ただ問題なのは、大半が性差はわからない、系統差はわからない、数がわからないというのが大半なんです。だからそれは参考資料にさせていただいて、やはり数と性差、その辺がきちっとあるものだけを資料にするというのが、私は代謝のほうはいいかなと思うんですけども。

○ 納屋座長

永田先生から明快な御指示をいただきましたので、御指示に従って整理をし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、動物体内運命試験については、性別と動物の数が明確なものについて本体資料として残させていただき、それ以外の資料については参考資料、理由は、性別あるいは匹数が不明なため参考資料とさせていただきます。

それから、植物代謝、環境については本数が少ないこともございますので、このままの記載とさせていただいてもよろしいでしょうか。

○ 上路専門委員

植物のほうは確かに少ないのでそのままにしてください。ただし、22 ページから 23 ページにかけて、土壌中の運命試験のリーチングが随分たくさんあるんですね。余り必要性を感じないものですから、一番情報の多いものだけ残していただければ結構だと思います。

○ 堀部課長補佐

例えば、そうしますと 23 ページの(6)の試験というのが、どんなところでやった、どこの国のものかというようなことがあるので、残すとすればこれか、あるいはその下の砂壌土の試験が一番新しいので、その 2 本ぐらいであとは参考資料にさせていただきます。

それから、毒性の試験に関しては、本体資料としてはまずは長期のところに関しては表 19、20 に掲載したところということになろうかと思います。

あと亜急性とかそのあたりの扱いはどうしたらよろしいですか。それは繁殖にも同じことが言えますが、亜急性、生殖のところをどう取り扱ったらいいか御指示ください。

○ 納屋座長

生殖はいただいた資料を見ながら、無毒性量が求まったものは残していただいていいんですが、求まらなかったものは参考資料でよろしいんじゃないでしょうか。あるいは何も書いていないようなものというのも、参考資料でよろしいんじゃないでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生、ただそうするとアルドリンの繁殖試験に関しては、ラットを残しますか。37 ページです。ハムスターにしても、マウスにしてもかなり高用量の試験になっていまして、ラットの試験は 1 mg なのでもしかしたらこれかなとは思ったんですけども。(5)の試験です。

○ 納屋座長

(5)は残しましょう。

○ 堀部課長補佐

わかりました。それでは、事務局のほうで今のようなクライテリアでチャレンジをさせていただいて、先生方に仕上がりの姿を御確認いただきます。できれば、食品健康影響評価のところについて、19と20のデータを踏まえて、特に毒性のところなんですけれども、正直、今の御議論からは外れたような記載もございますので、御助言をいただけるのであれば御意見を賜れると非常にありがたいですので、それは評価書をまとめている作業と同時並行で御意見いただけるとありがたいので、お帰りになられたら大変申しわけございませんが、御協力いただければありがたいと思います。よろしくお願いします。

○ 納屋座長

事務局からの御要望ですので、ぜひともよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それで先生、これなんですけれども、評価書をきれいにした後、先に進めてもよいでしょうか。先生方のコンセンサスがとれることを前提にして、これでいいよねとなったら、これもまた次の幹事会を待つ必要がございますか。

○ 納屋座長

メールで確認をしていただいて御同意いただければ、親委員会へ進めるように手続きをしていただくのがよいと思いますが、よろしゅうございますか。

御同意いただきました。そのようにしていただければと思います。

○ 堀部課長補佐

それでは、結果につきましてはいずれにしても次回幹事会の冒頭にて、親委員会に進めましたということも含めて御報告はさせていただきますが、先生方の御同意をいただければ前に進めるということで手続きをとらせていただきます。ありがとうございます。

本剤については、以上でございます。

○ 納屋座長

ということで、議事2が今これで終わりました。

次に、議事3、メトコナゾールに入ります。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料5-1をお願いします。4ページから5ページを御覧ください。

この剤、第3版、重版物でございます。そちらの経緯は4ページから5ページに記載をされております。この剤に関してはちょっと紆余曲折のあった剤で、2009年9月に第55回の幹事会で一度御審議をされまして、重版物ですので幹事会スタートだったんですけれども、幹事会の場で追加資料要求事項が出ました。具体的な追加資料要求事項については、評価書の中身を御説明する中で説明をさせていただければと思いますが、追加資料が出てまいりましたので、本日の幹事会に戻すものでございます。

先生方もこの剤の事前の確認の段階での御議論を御覧いただいているかもしれませんが、

前回幹事会の際には生殖発生毒性に関するとところが主なポイントとなりまして、幹事会としては生殖発生毒性でワーキンググループを作ってはどうかというような御提案もございました。ただ、その後、部会体制が変わりまして、今は部会として生殖発生毒性を主に審議する部会というのがございますので、ワーキンググループを立ち上げるべきなのかどうかという点について、事務局で今の段階でアクションを起こすことに対しても抵抗があったということもございまして、まずは評価書を御覧いただいてこれで評価ができない、本当に何か部会レベルに落として評価をしていただかないと話が進まないのかどうかという点も含めて幹事会で御判断をいただき、前に進められるのか、あるいは何らかの形でもう少し細かい議論を詰めていただく必要があるのかというのを御判断いただくことも含めて御検討いただきたく、本剤に関しての評価書を幹事会に御提案した次第でございます。

まず、そこまでの経緯を御説明しておいた後、概要について御説明をさしあげます。

まず、9 ページでございますが、要約について生殖発生毒性、今論点となると申し上げましたが、納屋先生から書きぶりについて修文をいただいております。後ほど御確認をいただければと思います。

また、松本先生からも血液の所見について、毒性のところでコメントをいただいておりますが、その点に関連して主な毒性所見として、貧血ではなくて赤血球の小球化というふうに修正をいただいたところでございます。

10 ページ、お願いします。剤の内容でございます。

構造式といたしましては、27 行目の 6 番に記載したとおりでございます。*cis* 体、*trans* 体、両方の異性体があるものでございます。

トリアゾール系の殺菌剤で 2,4-メチレンヒドロラノステロールの脱メチル化を阻害することにより、菌類の正常な生育を阻害するとされております。

この先については重版物でございますので、追記した部分と論点のみ御説明をしたいと思います。

13 ページをお願いします。動物体内運命試験におきましては、AUC のデータを追記させていただきました。

14 ページでございますが、分布のところで、15 行目のボックスにございますが、永田先生から、72 時間後の記載、表 4 の右側でございますが、このデータの記載は乱暴です。血漿で検出された以上の濃度を示す臓器はすべて記載すべきですという御指摘をいただいております。

15 ページにいきまして、小澤先生からも、確かにまとめ方が粗く、最近の審議剤を見ているので違和感を抱きますという御指摘をいただきました。

また、行ったり来たりしますけれども、14 ページ、14 行目で低用量で副腎に残る傾向があったという点について、永田先生から加筆をいただきました。事務局、抵抗する気はございませんが、これは第 3 版でしたので、前回までの版のものをそのまま踏襲をさせていただいたということでございます。この取り扱いについては、後ほど御指示をいただ

ければと思います。

15 ページにまいりまして、代謝の試験です。

ここで追加資料要求事項 1 ということで、要求事項が出ております。動物体内運命試験と植物体内運命試験について、代謝における異性体間での差異はないか考察をすること、また植物体内運命試験では、抄録中には異性体間の変換はないとの記載があるので、その根拠も含めて考察をということでございました。

申請者の回答は、ボックス内にまとめたとおりでございます。

物理化学的に安定な物質で、通常の保存状況では異性体変換は生じないということ、それから動物及び植物体内運命試験において、*trans* 体由来の代謝物が確認できていないので、代謝物に関して異性体間での差異の情報はないものの、親化合物の異性体構成比を比較しても顕著な変動が認められなかったもので、動物と植物体内での異性体間の変換は起こらないというふうに考えられたという回答でございました。

21 ページに飛んでいただきまして、作物残留試験の追記をさせていただいております。

また、土壌残留試験については、上路先生から記載ぶりの整理をいただいたものでございます。

また、推定摂取量についても 23 ページ、表を修正させていただきました。

26 ページから急性毒性試験の結果でございます。27 ページに具体的な記載がございますけれども、松本先生から、網かけしたところに関しては肉眼の所見でして、削除いただきました。

また、2 行目のボックスにございますが、血小板クリットですとか、平均血小板容積、Mon の変化というのはいずれも小さいこと、また前二者は異常のマークとしての意味はあるけれども、関連する変化がないので毒性とはしないほうがよいと思いますというコメント。

それから、血液学的な特徴としては、この剤では赤血球の小球化であるということで、ピコリナフェンだったと思いますが、ということなのですが、同様に小球化が生じて赤血球などが変化しないので小球化と表現したと記憶していますので、ようやく食品健康影響評価の血液（貧血等）のところは血液（赤血球小球化）としたほうがよいと思いますというコメントをいただいております。

飛びまして、30 ページでございます。こちらも松本先生から所見の削除をいただきました。32 ページについても同様でございます。33 ページまで同様でございます。

34 ページから生殖発生毒性試験でございます。脾臓の重量の変化について、納屋先生から削除をいただいております。

それから、先にまいりまして 36 ページになりますけれども、ラットの発生毒性試験の 2 番目で、背景データについて納屋先生から修正をいただきまして、結果的に 75 mg/kg 体重/日の投与群での水頭症については、背景データを上回っていたというふうに加筆をいただきました。

また、参照資料ナンバーにつきましては、83 というのが修正前のデータだったんですけれども、追加資料 2 もその背景データがありましたので、参照資料 84 というのを追記させていただきました。

それから、36 ページから、この剤におきましては、ラット、ウサギの発生毒性試験において水頭症が認められます。また、それ以外にも猿頭症、角膜とか水晶体の白濁、腰肋というようなものが認められておりまして、これに関連して 36 ページ、18 行目に追加資料要求事項がございます。一腹当たりの発生頻度による統計学的解析をした上で、検体投与による影響であるかについて総合的に考察をなさйтеということでもございました。

回答はそのボックスの下の方からございますが、かいつまんで御説明しますと、ラットとウサギに認められた水頭症の発生、それからウサギで認められた猿頭症と角膜及び水晶体の白濁については、それぞれ投与の影響とは考えられなかったという回答でございます。また、腰肋につきましては、最高用量投与群の腰肋については投与の影響だけでも、これはラットの試験です。ウサギの試験と、それからラットの低用量群で認められた腰肋は投与の影響とは考えられなかったという考察が出てきております。

それから、もう一つの追加資料要求事項でございますけれども、抄録の取りまとめ方について再整理を要求したところ、修正追記がなされております。

発生毒性試験、ウサギにおきましては、いずれの試験においても水頭症が認められております。37 ページの 3 行目からのウサギ①の試験におきましては、最低の用量である 4 mg/kg 体重/日の投与群でも 1 例の胎児で水頭症が認められたということで、納屋先生からこの部分も毒性ととるという御指示をいただいております。8 行目に胎児に対する無毒性量は求めなかったというふうに加筆をいただいております。ここは、無毒性量は求めなかったとするのか、未満、無毒性量はこれこれ未満というのが通例の書き方かと思っておりますので、胎児においては 4 mg/kg 体重/日未満というふうに記載するのが妥当か、後ほど御指示をいただければと思っております。

それから、2 本目の試験ですけれども、こちらにつきましても統計学的有意差はないものの、10 mg/kg 体重/日の投与群で水頭症が認められたというふうに納屋先生から御修文をいただきました。

③につきましては、39 ページの 4 行目、5 行目ですけれども、水頭症の症例について記載を追記していただきました。

④の試験においてですけれども、こちらでの水頭症については、対照群とか、それから 1 mg/kg 体重/日の投与群、10 mg/kg 体重/日の投与群、真ん中に 2 という数字が入るんですけれども、そこではないんですけれども、これらの群でも認められております。

19 行目からになりますが、水頭症の発生に関して対照群と 1 mg/kg 体重/日投与群では自然発生奇形である可能性が高いと判断したというふうに修文をいただきました。

10 mg/kg 体重/日の投与群の水頭症を毒性としていただいたことによって、この試験における胎児の無毒性量が 2 mg/kg 体重/日というふうになりました。

⑤の試験に関しましても、水頭症の発生について、納屋先生から追記をいただいております。

すべての試験で水頭症が認められておりまして、胎児に対する無毒性量をどこに置くかというのが本剤のポイントになります。

40 ページの 7 行目以降ですけれども、最初の試験、①の試験における 4 mg、最低用量での水頭症については、その同じ試験、ウサギ①の試験はその上のドーズが 10 なんですけれども、10 mg では認められていないので用量相関は明確ではないというふうにも考えられるものの、それ以降の試験で 10 mg のところで水頭症が認められているのでということで、納屋先生からの追記でございます。

読み上げて御紹介しますと、7 行目から、「ウサギを用いた発生毒性試験が合計で 5 試験実施された。そのいずれの試験においても水頭症が発現した。最初の試験における 4 mg/kg 体重/日投与群での水頭症については、10 mg/kg 体重/日投与群では認められていないため、明確な用量相関はなく偶発的な所見とも考えられた。しかしながら、その後に実施された他の 4 試験の 10 mg/kg 体重/日投与群で水頭症が発現していることから、検体投与の影響も完全には否定できなかった。これら 5 試験を総合して、ウサギを用いた発生毒性試験における胎児に対する無毒性量は 2 mg/kg 体重/日であると判断した。」というふうに追記いただいております。

この 2 mg という数字は、39 ページのウサギ④の試験の無毒性量を引用していただいたものでございます。

それから、40 ページの 16 行目からは、ウサギにおける発生毒性試験、シス体とトランス体に関する考察がなされております。最後のほうのまとめの部分について、納屋先生から削除をいただいたところでございます。

また、41 ページには経皮での発生毒性試験の結果が記載されております。こちらのほうでは、母動物の血中の検体濃度が測定されておらず、経皮投与された検体が全身に暴露されたことが確認できないということで、経口投与の発生毒性試験の評価の参考にはならないと判断したというふうに加筆をいただきました。こちらも参照番号について、91 というのを追記させていただきました。

それから、44 ページから、当時の評価書ではトリアゾールアラニン、フリーのトリアゾールに関する知見が取りまとめられていたんですけれども、こちらは先ほど御説明しましたように以前、トリアゾールの代謝物を持つ化合物の評価で、本日も資料 5-2 としてお示ししておりますけれども、トリアゾール代謝物についての知見のみをまとめたものを既にパブコメも終了してほかの剤の答申のときに使ったものがございますので、そこでこの剤の概要、トリアゾール系の代謝物の概要としてはまとめ切れているものと判断をいたしました。

メトコナゾールの評価書が答申される場合にもこの資料 5-2 というのが一緒にくっついてまいりますので、44 ページの(5)、(6)についてあえてここに記載しておく必要はない

というふうに判断をし、削除を御提案させていただいたものでございます。

また、45 ページでございますが、免疫毒性試験の結果が追加されておりますが、免疫毒性は認められなかったということでございました。

46 ページから食品健康影響評価でございます。古い評価書でございましたので、全体の書きぶりについて上路先生から御確認をいただいております。また、繁殖試験の部分の書きぶりについても、納屋先生から修文をいただいております。

暴露評価対象物質に関しましては、メトコナゾール親化合物のみというふうに設定をされております。

前回までの ADI は、ウサギの発生毒性試験で 4 mg というのをエンドポイントとしておりまして、ADI が 0.04 ということだったんですけれども、今回の水頭症の発現に関してのエンドポイントが変わりますと ADI が変わります、ウサギの発生毒性試験を根拠にして無毒性量は 2 mg/kg 体重/日、これを安全係数 100 で除した ADI0.02 mg/kg 体重/日というふうになると思います。

こちらについては、納屋先生、長野先生から修文の御提案をいただいております。

また、47 ページでございますが、西川先生から当時の追加要求事項として、追加の安全係数の必要性についての考察をせよというようなことでございました。

この回答を踏まえまして、追加の安全係数について御検討くださいというふうに事務局からあらかじめ御検討をお願いしたものでございますが、松本先生からいただいたのは、ウサギの 4 という LOAEL を使って ADI を決める場合の追加の安全係数についての御意見でございます。

長野先生からは、NOAEL が 4 から ADI を設定する場合には、追加の安全係数を用いなくても安全性が担保できると考えますという御意見をいただきました。

また、49 ページのほうには與語先生、吉田先生からということで、代謝物の安全性に関する考察を求めたというのがございました。

いずれにいたしましても、本剤の場合にはメトコナゾールに比べて代謝物 M34、M35 というのはトリアゾール酢酸とトリアゾールアラニンになりますが、毒性が低いこともあり、暴露評価対象物質としてはこれに含めなくてもいいのではないかというふうな御提案をさせていただいております。

発生毒性の取り扱いが多分、本剤の鍵になると思います。どうぞ御審議よろしく願いいたします。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。実は 2009 年に当時の幹事会の鈴木座長と私との間で、ウサギの水頭症発生に関して合意を得ることができませんでした。私はあくまでも、これは検体投与の影響ではないかということを言い張って、幹事会で結論を得ることができなかったために生殖のワーキンググループを作ってそこでお話をしようかという提案が出た

ままでそのままになっていたというか、その後、体制が変わって、追加要求が出ていたのでそのままこれは具体的な審議が進まなかったという状況です。

申請者から回答が出てきて、とりあえず今このような形で評価書案を作ってくださいました。評価書案が出てきたときに小澤先生から、これワーキンググループをつくるということが決まっていたよね、そっちでやらないのかという御提案もいただいておりますので、そのことも含めてこういうふうに今私の考え方をまとめてお返ししますので、改めてワーキンググループをつくるべきか、あるいは幹事会で一回見ていただいてそこで判断できるか。判断できなければ、またワーキンググループに持っていくとかいうことを今日の幹事会で御判断いただきたいというふうに、そのときには皆様方をお願いをしたものであります。

今、事務局から私が書いたところを含めて説明をしていただきました。私としては、2009 年のときの原案ではなくて、ウサギの 5 つの試験から見て水頭発生に関してはやはりすべての試験で出ているから胎児に対する無毒性量は 4 ではなくて 2 だということを今回提案させていただいております。

そういうことも含めてまず皆様方の御意見をいただいて、ここで進めるか、あるいはワーキンググループを作ってそちらでお話をするかということをお議論いただきたいと思います。どうぞよろしくお願いします。

吉田先生、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

私は率直に申し上げて、ワーキンググループで話していただいたほうがというのが結論です。といいますのは、大変恐縮ながら、生殖発生毒性の御専門家が幹事会には 1 人しかいらっしゃらないということがワーキングをとる理由です。

以上です。

○ 納屋座長

長野先生、いかがですか。

○ 長野専門委員

水頭症の発生が自然発生の発生率と比べてどうかということですが、ほとんどが 1 例発生です。例えば発がん性でしたら、統計的な差がなければその用量は切ってしまうというのが普通だと思うんです。そういう意味で、吉田先生がおっしゃいましたようにワーキンググループのほうがいいと思います。

○ 納屋座長

三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

私もお二人と同じ意見です。

○ 納屋座長

西川先生、お願いします。

○ 西川副座長

よくわかりません、すいません。

○ 赤池専門委員

私も生殖発生毒性の専門の先生が複数で判断されるのがよろしいと思います。

○ 納屋座長

上路先生、永田先生もワーキンググループということでよろしゅうございますか。

ということが幹事会の結論でございますので、この剤に関しては生殖のワーキンググループを作って、そこで再度審議をするという結論に至りました。ですから、これ以上の審議はもうここでは必要ないと思いますので、この剤に関してはこれで打ち切りにしたいと思います。よろしゅうございますね。

○ 堀部課長補佐

その他のところに関してはどうでしょうか。幹事会の先生方から修正をいただいた点等が動物、植物等ございますけれども、そのあたりの取り扱いについては、もう一つは生殖のワーキンググループという形なのか、今は役割分担で部会制になっておりますけれども、そこをどう取り扱うのか御検討ください。

○ 納屋座長

生殖を専門とする部会が第三部会ということで、私以外にももう一人生殖の先生いらっしゃいます。そこでやれというのであれば、新たにワーキンググループを作って日にち、日程をどうのこうのとやる必要はないので楽ですが、でも今の皆様方の御意見だと、2人だけではなくてもっとたくさんの人で意見を出し合って議論したほうがいいということです。やはりワーキンググループのほうがよろしいんじゃないでしょうかと私は思いました。ですよ、第三部会ではないほうがいいですよ。第三部会だと私の意見に流されてしまうかもしれないので、非常に適切ではないと思いますので。もっと率直に科学的なディスカッションをする場が必要だろうと思います。

生殖のワーキンググループをつくらうというのはこの剤だけではなくて以前にも1つあって、それもまだ審議未了のままでとまっておりますので、ワーキンググループを作ってくださいことに関しましては全く異存ございませんので、ぜひとも事務局でセッティングをしていただければと思います。

お尋ねになりました14ページ、分布の表、時間があるからこれは事務局がつくり直すということでよろしいですね。

それ以外にどこかありましたか。

○ 堀部課長補佐

つくらせていただきます。

それ以外では、上路先生の御修文の部分で、食品健康影響評価のところを今風に触っていただいたところがあるので、そこをどうするかということと、それから松本先生から血液の所見に変えたほうがいいのかという御提案がありまして、ここは一

般毒性の先生方で御判断いただけると思いますので、納屋先生に加筆いただいた46 ページ、23 行目以降のところはこの生殖のワーキンググループでもう一度、繁殖の試験なのでここがよければここをどうするかということで、ワーキンググループが発生のところに焦点を当てるのであれば、発生のところ以外は固めていただくかどうかということだけ御検討いただければありがたいのですが。

○ 納屋座長

食品健康影響評価のところの上路先生が修文していただいたところと、松本先生からの修文に関してはそのままお認めいただけますでしょうか。

ありがとうございます。

では、そこは確定したということで、ほかのところは現在のままの形でそのままワーキンググループをつくったときに資料として提出していただければと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、ワーキンググループの審議の結果を持って、また幹事会のほうに改めて御報告をしていただくような形で進めさせていただきます。ありがとうございます。

進めましょうか、先生。次は、資料 7 になりますが。

○ 納屋座長

40 分までで全部が終われば進めていただいて構いません。大丈夫ですね。

では、お願いします。

○ 堀部課長補佐

資料 7 をお願いします。資料 7 は、食品安全委員会での審議等の状況の御報告でございます。

リスク管理機関からは、先週ですけれども、イミダクロプリドに関して意見聴取がございまして、こちらのほうは「3.」のところにもございますが、即日答申を返しております。また、パブリックコメントに関しましては、イソピラザムとピリオフェノンについて現在、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、全部で 7 剤プラス、今申し上げたイミダクロプリドについて、リスク管理機関への評価結果の通知を行ったところでございます。

資料 7 はこれだけでございます。

続けてよろしければ、参考資料にまいります。参考資料 1 をお願いします。

前回の幹事会のときに幾つか部会から幹事会に検討を依頼された事項について御審議をいただき、多くのものについてはもう少し先生方がそろったところで審議をしたほうがよいということでございまして、あいにくそのときにも御意見いただいた林先生が今日もどうしても御都合がつかないということで、議論が必要なものについては次回送りとさせていただきます。申しわけございません。

ただ、そのときに考え方について、幹事会としてはこういう方向性だろうから、それを

まず事務局でまず紙にまとめてくださいねと御指示をいただいた 2 点につきましてとりあえずまとめましたので、このような形で部会に返してよいかどうかについて、御確認をいただければと思っておるところでございます。

なお、これにつきましても先週、私のほうから先生方にはメールの添付としてお渡しをしているものでございます。

一つは、催奇形性の有無の記載方法についてですけれども、催奇形性の有無の判断というのはリスク管理の段階で重要であるから書くとしても、母動物で影響のある高用量で奇形等が認められていて、より低用量で認められていない場合にその催奇形性がなしと書くのではなくて、むしろ親でこういう影響があったドーズでこういう影響が認められたということを書くようにしてはどうかという御提案をいただきましたので、その部分を文章化させていただきました。

それから、2 ページにまいりまして、古い剤で同じような試験をやったにもかかわらず、所見が全く違うような場合にどうすればいいのかということに関しての考え方でございすけれども、同じようなものであった場合にどの試験が信頼性を有するものかというのを判断するのはすごく難しいことであって、一貫性を有することを条件とするということはさらに一貫性を導くために複数回の動物試験をやるようなことがあっては、動物愛護の観点からも適切とは考えられないことから、どの試験が妥当かということ判断するためには、より長期間に投与された試験において認められた所見等も含めて総合的に判断することが重要であろうということでございます。ただし、当該試験成績が ADI の設定根拠となり得るような場合には、その所見の信頼性というのを確保するための試験のやり直しを要求することも考えられるけれども、ADI の設定に当たっては、特段の理由がなければ長期試験の結果を重視すべきであるということです。

また、この際の御発言をそのまま起こしたのですけれども、提案された様な事案というのがたびたび生ずるわけではないので、むしろこのような剤の評価を行う場合に **case-by-case** でどうするかを判断すべきであると考えているということでまとめさせていただきました。

これに関しましても、今日御欠席、林先生から少しコメントをいただいております、本来、試験結果がぶれるというのは試験が正常に行えたことの証ではないのか。全部が判でついたような同じ結果が出るようなことというのは、逆にまず想定できないのではないかということを一言、ひとり言としておっしゃっておりました。

内容について御意見がないようであれば、この内容で各部会にお返ししたいと思っておりますので、御検討をよろしくお願いいたします。

以上です。

○ 納屋座長

御説明いただいたとおりですが、前々回ぐらいかどこかのときにお話しした内容ですね。前回でしたか。

○ 堀部課長補佐

前回ですね。

○ 納屋座長

この内容でよろしければ部会にお返ししたいと。なかなか部会から宿題いただきながらお返しするのが少なくて心苦しかったので、できるだけ早くお返ししたいと思っておりますので、お認めいただければそうしたいと思いますが、よろしゅうございますか。

ありがとうございます。お認めいただきましたので、それぞれの部会にまたお返しいただきますようお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

これで、審議資料は終了になります。

○ 納屋座長

議事 4 は、報告だけです。

○ 堀部課長補佐

先ほど私も既に審議等の状況について御説明をしてしまいましたので、これで終わりますともうあと会議日程の御連絡……すみません、もう一つあります。振り分けを忘れておりました。大事なことです。納屋先生、ありがとうございます。

振り分けにつきましては、資料 6 でございますけれども、今後御審議をいただく 3 剤につきまして、振り分けをメールで御検討いただきまして確定しておりますので御報告を差し上げます。

資料 6 の 1 ページからでございますが、今回 3 剤について御検討いただきました。

1 剤目はオキシ銅です。こちらの剤については、評価第四部会をお願いをしたいと思います。

また、4 ページにございますジフルフェニカンにつきましては評価第三部会で、さらに 7 ページにございますフルキサピロキサドにつきましては評価第二部会での御審議をお願いしたいというふうなことで決着がついております。

なお、4 ページを御覧いただきますと、ジフルフェニカンの場合には暫定基準のみの剤ということになっております。今後このような剤が増えてくると思います。どうぞよろしくお願いいたします。

御報告事項は、以上でございます。

○ 納屋座長

ほかに何かありますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

あとは日程だけです。よろしければ日程に進ませていただきますが、よろしいですか。

次回の幹事会の開催日程でございます。次回は 11 月 20 日の火曜日でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

また、各部会の開催日程でございます。

部会順に申し上げます。評価第一部会は次回、幹事会の翌日で申しわけございませんが、11月21日の水曜日でございます。評価第二部会は11月9日です。それから、評価第三部会はまた今日と近くて申しわけないんですけれども、来週10月30日火曜日、評価第四部会についても来週で申しわけありません、11月1日木曜日にそれぞれ予定をしております。

いずれも14時からの開催でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

事務局から以上です。

○ 納屋座長

ほかにございませんか。

ないようです。

それでは、これで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87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。