

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

幹 事 会 第 90 回 議 事 録

1. 日時 平成 25 年 1 月 25 日（金） 13：59～17：10

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （１）農薬（ファモキサドン、フルキサピロキサド）の食品健康影響評価について
- （２）農薬（メビンホス）の食品健康影響評価について
- （３）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、本間専門委員、松本専門委員、吉田専門委員

（農薬専門調査会専門参考人）

林専門参考人

（食品安全委員会委員）

上安平委員、佐藤委員、三森委員、山添委員

（事務局）

姫田事務局長、本郷事務局次長、磯部課長、前田調整官、堀部課長補佐、
横山専門官、進藤技術参与、磯技術参与、鈴木技術参与、星野技術参与、
工藤係長、南係長

5. 配布資料

資料 1 ファモキサドン農薬評価書（案）

資料 2 フルキサピロキサド農薬評価書（案）

資料 3－1 1,3-ジクロロプロペンの食品健康影響評価に関する審議結果（案）につ
いての御意見・情報の募集結果について

資料 3－2 1,3-ジクロロプロペン農薬評価書（案）

資料 4 メビンホス農薬評価書（案）

資料 5 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 6 生殖発生毒性の評価に関するワーキンググループの設置について

資料 7 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）

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、皆様おそろいでございますので、ただ今から第 90 回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

先生方、お忙しい中、御出席ありがとうございます。松の内も過ぎて、もう 1 月終わりなのですが、本年もどうぞよろしくお願いいたします。

本日は、幹事会に所属する専門委員 10 名の先生方に御出席をいただいております。また、専門参考人として林先生にもお越しいただきました。

食品安全委員会からは、4 名の委員が出席でございます。

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

それでは、議事を始めたいと思います。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

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

それでは、資料確認をお願いいたします。

議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員の名簿に続きまして、資料 1 は、農薬ファモキサドンの評価書（案）、資料 2 は、農薬フルキサピロキサドの評価書（案）、資料 3-1 は、1,3-ジクロロプロペンに係るパブリックコメントへの回答案でございます。資料 3-2 といたしまして、御参考まで 1,3-ジクロロプロペンの現時点での農薬評価書（案）を添付させていただきました。資料 4 は、農薬評価書メビンホスの（案）、資料 5 でございますが、論点整理ペーパーと専門調査会の体制でございます。資料 6 は、生殖発生毒性の評価に関するワーキンググループの設置についてということで、ワーキンググループの設置要領（案）でございます。1 枚両面刷りです。資料 7 ですが、食品安全委員会での審議等の状況、これは 1 枚片面でございます。

それから、参考資料といたしまして、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 としまして、これに関連する実施手順の通知でございます。

これらの資料につきましては、近日中にホームページに掲載させていただきます。

配布資料の不足等ございませんでしょうか。不足ございましたら、途中でも結構です。

事務局までお申しつけください。

○ 納屋座長

資料はおそろいですね。

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」に基づいて、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

本日の議事に関します調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事につきまして、先生方からあらかじめ御提出いただきました確認書を事務局で確認いたしましたが、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、御報告です。

○ 納屋座長

確認書について相違ございませんですね。

ありがとうございます。

それでは、農薬（ファモキサドン、フルキサピロキサド）の食品健康影響について審議を行います。

親委員の先生方におかれましては、御指導と御助言を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

事務局より説明をお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 1 をお願いいたします。資料 1 は、農薬評価書ファモキサドンの（案）でございます。

3 ページをお願いします。

審議の経緯をまとめておりますが、本剤は、2011 年の 6 月に評価第二部会にて御審議いただきました。ADI は、そのときに決めていただいたのですけれども、抄録の内容について一部確認の作業を行っておりまして、本日幹事会にて御審議をお願いするものでございます。

6 ページをお願いいたします。

要約のところに長野先生、西川先生からコメントをいただいておりますが、この点につきましては、食品健康影響評価でも同様の書きぶりが出てまいりますので、剤の概要を御説明した後、食品健康影響評価のところで御議論いただければと思います。

7 ページをお願いします。

7 ページ、22 行目、6 番に構造式がございますが、このような格好をした構造のものでございます。オキサゾリジンジオン系の殺菌剤でチトクローム b、チトクローム c の間の電子伝達経路を遮断し、病原菌のミトコンドリア内の電子伝達系を阻害することにより殺

菌効果を示すとされております。暫定基準が設けられている剤です。今回、インポートトレランスの設定要請、それから魚介類への基準値の設定要請がなされまして、評価を行うものでございます。

安全性に係る試験の概要、9 ページからになります。

9 ページ、12 行目から動物体内運命試験の結果をまとめております。

(1) としまして、ラットの試験がございまして、 T_{max} は 3.3 時間から 13.9 時間までの間にはまるということでございました。

10 ページに吸収率ございまして、吸収率は 37～41%と算出をされております。

ラットにおける分布は、消化管、肝臓、脂肪、副腎等、一般的な薬物の動態に従ったようなところに分布をしておるようでございました。

12 ページに代謝ございまして、糞中の主な成分としては、未変化のファモキサドンでございまして、主要代謝物としては、B と E が認められました。

尿中の代謝物としては、I と G というのが認められておりますが、これらは未変化のファモキサドンの開裂により生成したものと考えられております。

12 ページ、25 行目から排泄をまとめておりますが、排泄は、速やかでございまして、糞中に比較的多く排泄されるという傾向がございました。また、胆汁中排泄試験がございまして 13 ページにまとめておりますが、胆汁中には 3 割程度回っているということでございました。

13 ページ、16 行目から (2) として、イヌの試験がございまして、動態に関して大きな差異はないのですが、14 ページの 15 行目から②として分布ございまして、イヌの試験におきましては 19 行目に記載がありますように、眼残渣、眼球、眼房水などへの分布が認められているということがございました。

畜産動物に関しては、15 ページからになります。

ヤギとニワトリでの試験が行われておりますが、ラットと大きな相違はないという結果になっております。

16 ページにまいりまして、植物体内運命試験でございまして。

植物体内運命試験は、ばれいしょ、ぶどう、トマト、小麦で行われております。いずれも、主な成分としてはファモキサドンでございました。

代謝物としても、特に問題になるようなものはございませんでした。

作物残留試験の結果、23 ページにまとめております。

国内でのファモキサドンの最大残留値は、ミニトマトの 1.39 mg/kg でございまして。

すみません、17 行目、「ファモキサドンの最大残留値」、「の」が 1 文字抜けております。大変失礼いたしました。

海外における結果では、ホップで最大残留が認められるということでございます。

24 ページにまいりまして、3 行目から畜産物残留試験の結果でございまして。ファモキサドンは、全ての用量の乳汁、それから全ての組織に認められ、肝臓及び脂肪組織に多く

分布したという結果でございます。

魚介類における最大残留値は、15 行目 (3) にまとめておりますが、0.168 mg/kg でございました。

26 ページをお願いいたします。

26 ページに急性毒性試験の結果をまとめておりますが、経口での LD₅₀ は 5,000 を超えるということで、弱い毒性の剤というふうに思われます。

その下、9 行目から急性神経毒性をまとめておりますが、急性神経毒性は認められておりません。

22 行目から刺激性・感作性の試験ですが、ウサギの眼の粘膜に対して軽度の刺激性、皮膚に対してごく軽度の刺激性が認められております。

また、モルモットでの皮膚感作性試験におきましては、陰性ということでございました。

27 ページの 3 行目から亜急性、それから 31 ページの 1 行目から慢性毒性・発がん性の試験が記載されております。

一般毒性で認められた所見としましては、溶血性の貧血と小葉中心性肝細胞肥大や胆汁色素沈着等肝臓への影響が認められております。

また、貧血があることで副次的にだと思いますが、脾の髄外造血が認められております。

27 ページ、19 行目の表 19 でございます。ラットの 90 日の試験でございますが、1,600 ppm の雄で肝の退色、分散白色巣というのがございます。西川先生から、これはマクロの所見なので削除してはどうかという御提案をいただいております。

また、28 ページにまいりまして、上のほう、前のページから表は続いているのですが、800 ppm 以上の雌雄で肝の BrdU の標識率の増加というのを所見として入れていただいております。

2 行目のボックスにありますように、西川先生から、これはオプションの検査なので本文中に略述してはどうでしょうか、という御提案をいただきましたが、議論の経緯をたどりますと、部会におきましては、これは同じドーズでの肝臓の細胞分裂像の増加といった所見と関連しているという議論がありまして、ここの表の中に残したものでございます。取り扱いについて、後ほど御助言いただければと思います。

特に御覧いただきたい試験のみ、かいつまんでお話いたします。

29 ページの 5 行目をお願いします。

イヌでの 90 日間亜急性毒性試験でございます。所見は、30 ページの表 23 にまとめておりますけれども、こちらにございますように、イヌの試験におきましては、水晶体への異常ですとか眼科学的検査での白内障が認められております。

本試験におきましては、雌の最低用量である 40 ppm 以上で眼への影響と貧血の症状が出ておりまして、NOAEL がとれておりません。

29 ページにお戻りいただきまして、12 行目、表 22 を御覧いただきますと、この雌の 40 ppm という用量、LOAEL の用量が 1.4 mg/kg という数字になってまいります。

30 ページ、7 行目からラットでの亜急性神経毒性試験の記載ございますが、亜急性神経毒性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 ページから慢性の試験の結果ですけれども、2 行目にイヌの試験の結果がございます。こちらが、ADI の設定根拠となる NOAEL の試験でございます。

この試験におきまして、眼科学的検査での白内障、それから病理検査においても水晶体の変性が認められました。

17 行目からですけれども、本試験につきまして、EPA は眼の病理標本について固定不良が認められて、正常な判断ができないということで、この試験を cRfD、我が国の ADI に相当するものですが、これの根拠とするのは不適切だという議論がされております。ただ、部会においては、この試験の取り扱いについて御議論いただいた結果なのですけれども、試験期間中、一定期間ごとに眼科学的検査が行われておりまして、これが非常に信頼性の高い試験であるということ、JMPR と EFSA はこの試験を用いて評価を行っているということから、農薬専門調査会としても評価可能な試験であると御判断をいただいたところでございます。

先ほど申し上げましたが、眼の水晶体の変性などが認められておりまして、この試験における無毒性量は雌雄とも 40 ppm、検体摂取量に直しまして、1.2 mg/kg 体重/日という結果になっております。

その下にサルの 1 年間慢性試験の結果がございますが、こちらでは眼への異常は認められなかったということでございました。

32 ページの 8 行目からラットと、それから 33 ページの頭からマウスの発がん性の試験でございますけれども、両方とも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。

34 ページにまいりまして、生殖発生毒性試験の結果は 10 行目から 12.としてまとめております。繁殖能に対する影響、催奇形性ともに認められなかったということでございました。

36 ページに遺伝毒性試験の結果をまとめております。

表 34 の中で染色体異常試験、ヒトの末梢血を使ったものですが、こちらで陽性の結果が出ておりますが、マウスを用いた小核試験においては陰性であったということから、ファモキサドンに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ております。

37 ページにまいりまして、その他試験でございますが、1 つは水晶体上皮細胞の感受性の動物種差を評価する目的で、*in vitro* での細胞毒性試験が行われました。

結果ですけれども、細胞毒性についての種差は認められなかったという結果でございます。

16 行目からラットでの 28 日間免疫毒性試験、31 行目からマウスでの同じく 28 日間免疫毒性試験が行われております。

ラットでは免疫毒性は認められなかったのですけれども、マウスにおきましては、一次

液性免疫機能において、最高用量投与群の雄で軽度だけれども有意な低下が認められたという結果がありました。

これについてなのですが、36 行目からありますが、投与量が 1,000 mg/kg 体重/日を超すような高用量であって、肝臓や血液への毒性発現量であること。それから雄だけの発現で雌に影響がないこと。また、ラットでの免疫毒性試験には影響がないということから、この軽度の免疫反応の低下を本剤による直接的な免疫系への影響と判断するには至らなかったとされております。

38 ページ、9 行目から本剤が血液系に対して影響を及ぼすということで、回復性を見るための試験が行われました。

9 行目のタイトルなのですが、昨日内部で議論しておりまして、「赤血球量」でいいのかどうかということで、表現ぶりをもう一度御確認くださいということで、先ほど松本先生と御相談をしたのですが、「量」という言葉を削除して、単に「赤血球に及ぼす影響の回復試験」という表現でいい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。

いずれにしても、貧血に関しては回復性があるという結果でございました。

39 ページにまいりまして、食品健康影響評価でございます。

11 行目から、畜産、動物体内運命試験の家畜に関するデータが完全に抜け落ちておりました。大変申しわけございません。加筆させていただきました。御確認ください。

「各種毒性試験結果から、投与による影響は」——26 行目以降まとめておりますが、「肝臓」で「小葉性肝細胞肥大」と書いておりましたが、長野先生から「小葉中心性」というふうに加筆をいただいております。

それで、「肝臓（小葉中心性肝細胞肥大、胆汁色素沈着等）」、それからイヌにおいては、「眼に白内障」、それから部会では「脾臓の髄外造血等」という記載をいただいております。

脾臓の髄外造血についてなのですが、西川先生から貧血に伴う二次的反応であれば削除してもよいのではという御提案をいただきました。

最近、二次的変化のものを削除している傾向にあると思いますので、御検討をお願いいたします。

神経毒性、発がん性、催奇形性、繁殖能に対する影響、生体にとって問題となる遺伝毒性は認められておりません。

免疫毒性に関しての記載は、39 ページ、31 行目からになります。

暴露評価対象物質でございますが、40 ページ、4 行目です。

農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をファモキサドン（親化合物のみ）と設定しております。

各評価機関の試験結果、それから各試験における無毒性量は表 35 にまとめさせていただきました。

42 ページを御覧いただきたいと思います。

先ほどからイヌの試験について用量まで細かく御説明していたのが、ここに関連してまいります。

42 ページの一番下に、イヌの 90 日間の亜急性毒性試験の結果がございます。

右から 2 つ目の欄が農薬専門調査会での今の議論の結果なのですが、雌で NOAEL がとれておらず、無毒性量 1.4 未満という結果になっております。

1 ページおめくりいただきまして、43 ページの一番上にイヌの 1 年間の慢性毒性試験の結果がございますが、雌では無毒性量 1.2 というところで無毒性量がとれるということでございます。

評価書 40 ページにお戻りいただきまして、8 行目からの記載でございます。

90 日間亜急性毒性試験、「雌の最低用量 (40 ppm)」と記載しておりますが、先ほど座長、副座長と打ち合わせをしていた中で、今私が申し上げたように、用量関係が微妙なところが関連してくることもあり、ここをわかりやすくするために 40 ppm という濃度ではなくて、実際の検体摂取量を書いたらどうかという御提案をいただいております。

最低用量を書くとしたら、1.4 mg/kg 体重/日となります。

こちらにおいて、1 例ではあるが、水晶体に変化が認められ、無毒性量が設定できなかったが、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験においては、この 40 ppm は 1.2 mg/kg 体重/日となるのですが、ここ「投与群」とあるので、ここをどうしたらいいかは、後ほど御意見ください。

この群では眼を含むいずれの項目にも毒性所見は認められず、40 ppm——すなわち、ここは 1.2 mg/kg 体重/日が無毒性量と考えられました。

各試験で得られた無毒性量のうち、最小値は今申し上げた 1 年の試験の 1.2 という数字になるのですが、この数字と先ほど NOAEL がとれなかった LOAEL の数字、1.4 というのが近接しているということ、それからサル試験では水晶体の異常は認められていないのですが、イヌにおける白内障の発生メカニズムが不明であることから、ヒトへの外挿性が否定できないと考え、食品安全委員会農薬専門調査会はイヌの 1 年間慢性毒性試験の投与量の公比も考慮し——これは 1.2 の下が 0.6 という数字で、公比が 2 ということがとられております——で考慮し、追加の安全係数を 2 とすることが妥当であると判断されております。

したがって、ADI でございますが、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 1.2 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 200、種差 10、個体差 10、追加の安全係数 2 で除した 0.006 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量として、おまとめいただいております。

御説明は以上でございます。御審議をお願いいたします。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

最初から確認いたしますが、動物体内運命試験のところでは、いかがでしょうか。永田

先生、お願いいたします。

○ 永田専門委員

特にコメントございませんので、このままで結構です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。上路先生、植物は。

○ 上路専門委員

ございません。

○ 納屋座長

よろしいですか。ありがとうございます。

そうしますと、一般薬理以降の確認をいたしますが、一般薬理試験は、特に事前にもコメントいただいていないようなので、先に進みます。

急性毒性、それから亜急性につきまして、まずは 27 ページ、28 ページの確認になりますが、27 ページの表 19、西川先生からマクロの所見なので、これは削除でもいいのではないかとありますが、削除でよろしゅうございますか。

部会の座長から御同意いただきましたので、ここは削除ということにさせていただきます。

それから、同じ表の次のページ、肝臓の BrdU の標識率に関しては、オプションの検査だから、ここになくて欄外に出したらどうかという御提案がございましたが、審議の経緯を説明していただいて、なるほどなというのもあるので、どちらでもいいので、毒性の先生方で相談して決めていただければと思いますが、いかがでしょうか。

お願いいたします。

○ 西川副座長

事務局からの説明でよくわかりました。このままで結構です。

○ 納屋座長

西川先生、ありがとうございます。それでは、ここはこのままということで、先に進みます。

慢性毒性試験の説明がございました。イヌの亜急性毒性試験では眼に対する影響が出たけれども、長期の試験では無毒性量が得られているということでございました。それが、ADI の設定根拠に大きく影響してくるということでございます。

発生毒性試験、それから繁殖毒性試験については、コメントはございません。ほかの先生方からなければ遺伝毒性に進みますが、よろしゅうございますか。

遺伝毒性試験につきまして、本間先生、林先生、コメントをよろしくお願いいたします。

○ 本間専門委員

いや、特に。

○ 納屋座長

In vitro の試験で一部陽性試験があっても、*in vivo* の試験でも保証できているということよろしゅうございますね。

ありがとうございます。

林先生もそれでよろしゅうございますでしょうか。

○ 林専門参考人

はい。*in vitro* のほうも-S9 だけの弱い陽性ということなので、問題はないと思います。

○ 納屋座長

林先生、どうもありがとうございます。

その他の試験のところですが、38 ページの(4)は、松本先生の御指摘に従って「赤血球量」の「量」を取るということでよろしゅうございますね。

前のページの(3)のマウスの免疫毒性試験につきましても、松本先生が部会で担当されて御判断をされて、このように丁寧な御説明いただいておりますので、何かさらに補足等ございましたら。よろしゅうございますか。

○ 松本専門委員

ございません。

○ 納屋座長

では、ここまですで何か気になったところとか漏れたところとかがございましたら、御指摘賜ればと思いますが、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

お認めいただきましたので、食品健康影響評価の確認です。

まずは、39 ページの 11 行から 16 行にかけての加筆は吉田先生、これは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、事務局の修正案どおり、上路先生の御指摘に従って追加記載していただくということでございます。

それから、29 行のボックスは、脾臓、髄外造血のところの取り扱いですけれども、これはいかがいたしましょうか。

○ 吉田専門委員

本剤の特徴である溶血性貧血に伴う二次的なものなので、最初の部分も含めて先生方の加筆修正でお願いしたいと思います。

○ 納屋座長

それでは、脾臓に関する所見は削除ということでよろしゅうございますか。

それから、小葉中心性は追加でよろしゅうございますね。

それから、40 ページになりますが、8 行から 11 行に関して、濃度で記載しているところを摂取量の「mg/kg」で書いたほうがいいのかということですのでけれども、よろしゅうございますか。御同意いただけますか。

ありがとうございます。

それで、10 行はどう変えたらいいかということでしたけれども、ここも「1.2 mg/kg 体重/日」という言葉にするだけでいいですね。「投与群」という言葉を削除すればいい

いですね。

○ 堀部課長補佐

はい、わかりました。

○ 納屋座長

それから、21 行の事務局の追加で「種差：10、個体差：10、追加係数：2」というところにつきまして、これは丁寧に説明をしたということですので、特に重大な変更でも何でもないとは思いますが、よろしゅうございますか。

それで、確認ですけれども、ADI は部会で決定された ADI をお認めいただけるかどうかということになります、この点につきまして、いかがでしょうか。御意見賜りたいと思いますが。

○ 吉田専門委員

若干御説明したいと思います。

イヌだけで眼が出たということで、イヌは非常に眼の変化の出やすい動物種である。今回は、さらにサルも試験してもらっている。そして、イヌもサルも眼科学的検査を定期的に行っているのです。眼の毒性については、病理組織学的検査は必ずしもセンシティブでない。

ということから、私はこの試験が長期の試験も評価可能ということで、先生方に御納得いただければありがたいというように思います。

以上です。

○ 納屋座長

吉田先生、どうもありがとうございます。

ほかの先生方も御同意いただけているようでございます。

それであれば確認をいたしますが、ADI に関しましては部会の決定どおりでよろしゅうございますね。

では、読み上げます。

本剤の一日摂取許容量につきましては、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量である 1.2 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 200 で除した 0.006 mg/kg 体重/日と設定することで、農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思います。

以上でこの剤の審議は終了いたしましたけれども、事務局から連絡事項を含め、御連絡をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

評価書に大きな修正ございませんので、このまま親委員会のほうに進めさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

○ 納屋座長

それでは、次の剤の審議に入ります。よろしゅうございますか。

それでは、事務局より説明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。若干厚い評価書になっておりますが、農薬フルキサピロキサドの評価書（案）たたき台でございます。

3 ページをお願いいたします。

本剤につきましては、昨年 11 月と 12 月に第二部会で御審議をいただきまして、本日幹事会上がるものでございます。

私が記憶する中では、恐らく最速で審議を終えていただいた剂かなと思います。

5 ページ、要約のところ、こちらコメントいただいているのですが、食品健康影響評価に影響いたしますので、後ほど御覧いただければと思います。

7 ページをお願いします。

フルキサピロキサドの構造式は、7 ページ、28 行目に記載されているようなものでございます。カルボキシアミド系の殺菌剤で、ミトコンドリア内の呼吸鎖コンプレックス II に作用して殺菌効果を示すと考えられております。

今回、インポートトレランス設定の要請がなされて、評価がなされたものでございます。安全性に係る試験の概要は、9 ページからでございます。

動物体内運命試験の結果は、14 行目からまとめさせていただきました。

吸収率は 25 行目から記載がございますが、少なくとも 72% という結果でございました。

組織内の分布でございますが、腸管内、それから胃や副腎、肝臓、甲状腺等々に認められるということでございます。

代謝物に関しましては、代謝の試験 10 ページからで具体的には 11 ページからまとめられておりますが、多くの代謝物が認められているという状況でございます。

13 ページにまいりまして、排泄でございます。

単回投与群では、投与後 72 時間で 87.3~108% TAR、それから反復投与群では投与後 168 時間で 93.2% TAR 以上が尿・糞中へ排泄されております。主要排泄経路は糞中でございます。

14 ページに胆汁中排泄の試験結果がございますが、胆汁を介した糞中が主要排泄経路であると考えられております。

14 ページの 20 行目からヤギの試験、16 ページの 10 行目からニワトリの試験と畜産動物の試験が行われております。

15 ページでございますが、6 行目のところで、肝臓では抽出残渣に 68.4~74.4% TRR の放射能が抽出されたが、加水分解後に代謝産物の分析を行ったところ、先に同定された代謝物は認められなかったということで、これは最初加水分解前の代謝産物を分析していて、それから加水分解後にも代謝産物を分析しているのですが、加水分解前に認められたような代謝産物は加水分解後の分析では認められなかったということで、15 行目のボックスで永田先生からこの表現でよいでしょうかという加筆をいただいた上で、そう

いう御質問をいただきました。今御説明したような経緯でございますので、先生の加筆で意味合いとしては正しい、正確な状況でございます。

あと文章上、「先に（表 6）同定された」というのが文章として、よりわかりやすくするためにどうしたらいいかというのは、ちょっと悩ましいなと思っていたのですが、例えば、「先に（表 6）」というところを「加水分解を行わない場合に同定された代謝物」とかすると、今御説明したような比較対照ができるのかなと考えておりました。

代謝物でございますが、ヤギ、ニワトリで認められた代謝物としましては、F004、005、008、010、016、024、040 というのが認められまして、この中で F040 という代謝物はラットには出てきておりません。ただ、この F040 という代謝物は F024 という代謝物の NIH シフトによって、フッ素が 1 つ、4 位と 5 位の間で転位をただけのものということで、この代謝物を特段暴露評価対象物質のところで問題にする必要はないのではないかというのが議論をなされたところでございます。

17 ページ、お願いいたします。植物体内運命試験の結果は 17 ページ、7 行目からまとめております。

トマトとだいず、小麦で試験が行われております。

固有の代謝物、10%TRR を超える代謝物としましては、だいずの子実で F002 と F048 というのが認められております。また、小麦の茎葉で認められる F008 は動物との共通代謝物です。

暴露評価対象物質の選定の関係で、この F002 ですとか F048 というのは、毒性試験もたくさんやられているのですが、そもそもこの剤は、親化合物の LD₅₀ が非常に低いということもありますので、最終的な結論として後ほど御説明しますが、これらの代謝物は暴露評価対象物質には含まれておりません。

それから、18 ページにまいりまして、上路先生から、親化合物、原体の調製方法について、「懸濁液に調製した」という記載、抄録にあったものをそのまま転記したのですが、19 ページボックスにあります、どのような懸濁液かわかなければ削除したほうが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。20 ページにも同じ御指摘の削除をいただきました。

それから、環境のほうに関しましては 23 ページの試験なのですが、最初好気的な条件から途中で嫌気的な条件に転換しているということで、タイトルを直したほうがいいという御指示をいただいております。

作物残留試験の結果は、24 ページ、20 行目からになります。

親化合物フルキサピロキサドの最高値は、稲（穀粒）の 1.96 mg/kg、それからフルキサピロキサドと代謝物 F002、008、048 の合計の最高値は、稲の穀粒の 1.97 mg/kg でございました。

29 行目から畜産物の残留試験が行われております。ウシとニワトリで行われておりますが、ウシにおきましては、フルキサピロキサド及び M008 の最高値は——すみません、

2 行目の最後に「は」という文字が 1 文字抜けております。それぞれ肝臓で 0.0379、腎臓で 0.0105 などございました。

M002 は全て定量限界未満でございます。

ニワトリにつきましては、飼料中濃度を投与した場合には、いずれの組織、臓器においても 0.01 µg/g 未満ということでございました。

毒性試験の関係、26 ページ、5 行目からになります。

経口毒性の結果、先ほどちょっと触れましたけれども、ラットで 2,000 を超えるということで、弱い毒性でございました。

また、代謝物 F001、002、048 を用いた急性毒性の試験がございまして、こちらの結果は、27 ページにまとめられております。こちらも 2,000 を超えるという結果でございました。

27 ページ、5 行目から急性神経毒性の試験結果がまとめられております。自発運動量の低下が認められておりまして、急性神経毒性に関する無毒性量は、雌雄で 125 mg/kg 体重であると考えられております。

それから、刺激性・感作性ですが、眼・皮膚に対して軽度の刺激性が認められております。

皮膚感作性試験では、結果は陰性でございました。

27 ページの 26 行目から亜急性毒性試験、それから 32 ページから慢性毒性及び発がん性試験の結果がございます。

一般的な毒性の所見でございますが、こちらは肝臓、小葉中心性肝細胞肥大がラットに、それから肝臓の脂肪化がマウスに、またイヌでは肝細胞色素沈着、鉄陽性のものですが、これらが認められました。また、甲状腺のろ胞細胞肥大/過形成がラットに認められております。

そのほか、骨化過剰ですとか、歯の白変といったものがげっ歯類で認められる剤でございます。

28 ページ、表 19、ラットの 90 日試験の所見表でございますが、100 ppm のところで、雄、T₃ の増加というのがございます。

次のページのボックスにございますが、西川先生から、これは明らかな毒性所見としてよいですかというお尋ねがございました。

これに関しましては、部会の議論の中で、とらえないということに関して議論いただいて、最終的に結果として、この所見の表の中に入れましょうという御判断をいただいたものでございますので、残しております。

経緯を御説明いたしました。

それから、30 ページの亜急性神経毒性試験の結果ですけれども、すみません、西川先生から「増加」、「減少」に。これは「減少」、そのすぐ上の行に「減少したが」と書いてありますので、単なる書き違いだと思います。すみませんでした。亜急性神経毒性は認

められなかったという結果でございます。

31 ページの表 25 を御覧いただきますと、この試験で先ほど申し述べました下顎切歯の白変というのが認められております。

それから、33 ページにいていただきまして、33 ページ、ラットの併合試験の結果でございます。

こちらでも表 29 にございますように、切歯の白変ですとか、先ほど申し上げた骨の骨化過剰症というのが認められております。

34 ページの表 30 を御覧いただきたいのですが、ここで肝臓の雌の 3,000 ppm なのですが、肝細胞腺腫が 7 例で有意差がついていて、肝細胞癌はゼロで腺腫と癌を足したものが 7 例で、結果的にここに有意差がついているのですが、これは癌が増えて合計にも有意差がついたのではなくて、単純に腺腫の有意差をそのまま引っ張ったものであるということ、33 ページ、16 行目のところで長野先生からこの群の肝細胞腺腫及び癌の合計の増加が認められたというのは、前に腺腫の増加が認められたことが書いてあるので、あえて書かなくてもいいのではないかとこの御指示で削除をいただいております。

それから、すみません、この評価書の中に反映が間に合わなかったのですが、この表 30 に関しまして、雌の 50 ppm 投与群と 1,500 ppm 投与群の肝臓なのですが、発生率——括弧の中です。これが検査動物数 50 のはずなのに、なぜ 4.1 とか 6.1 とかという小数点以下の端数がつくのかというお尋ねをいただきました。今朝、申請者のほうに最終的に確認をしましたら、記載の誤りであったと。動物種 50 で正しいので、1 つずつ申し上げると、50 ppm の肝細胞腺腫のところの括弧の中、「4.1」ではなく「4.0」。同じように、その下、腺腫と癌の合計についても「6.1」ではなく「6.0」。1,500 ppm 投与群の肝細胞腺腫、それから腺腫及び癌の合計のところ、両方 8.2 とありますが、これも 8.0。いずれも小数点以下の数字はないということでございましたので、訂正させていただければと思っております。

この試験におきましては、250 ppm 以上投与群で小葉中心性肝細胞肥大等が認められておりまして、無毒性量としては雌雄とも 50 ppm。雄で 2.1 mg/kg 体重/日となりまして、この 2.1 が ADI の設定根拠となっているところでございます。

マウスにおきましては、発がん性試験の結果、35 ページ、10 行目にありますが、発がん性は認められておりません。マウスの試験におきまして、表 33 にございますように、切歯の白変が認められております。

36 ページから生殖発生毒性試験結果をまとめております。

繁殖能に対する影響、催奇形性は認められておりません。

36 ページ、5 行目からの 2 世代繁殖試験の中で、切歯の白変というのが認められておりまして、36 ページ、13 行目にありますが、ここでは病理組織学的検査が行われました。病理組織学的検査の結果、エナメル芽細胞及びエナメル層外層中の鉄含有色素の減少であると考えられております。

また、代謝物 F001、002、048 の発生毒性試験が行われまして、結果は 39 ページにまとめさせていただきました。いずれも催奇形性は認められないということでございます。

39 ページ、24 行目から遺伝毒性試験結果でございます。

40 ページの一番下の行のチャイニーズハムスター肺由来細胞での染色体異常試験において陽性の結果がございましたが、*in vivo* の試験、それから細菌を用いた復帰突然変異試験では全て陰性であったことから、生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられております。

41 ページにいきまして、急毒と発生毒性がやってあった代謝物 3 種類でございますが、こちらの遺伝毒性試験が行われました。

F048、42 ページの下から 3 段目ですけれども、ヒト末梢血リンパ球細胞を用いた染色体異常試験で+S9 で陽性の結果がございましたが、こちらも *in vivo* の試験は陰性であったということでございました。

43 ページからその他試験として、こちらは甲状腺の重量変化等が認められましたので、メカニズム試験が行われました。

肝酵素誘導試験、甲状腺機能試験、それから肝細胞増殖試験等が行われました。

結論は、46 ページ、16 行目にございますが、本剤の投与により肝ミクロソームの薬物代謝酵素が誘導され、T₄-UDP-GT 亢進による甲状腺ホルモンの代謝が活性化することが関与して TSH が増加し、標的細胞である甲状腺ろ胞細胞の過形成及び甲状腺腫瘍が誘発され则认为られております。また、本剤は、肝細胞に対して分裂亢進作用を有すると考えられました。

食品健康影響評価は、48 ページからになります。

48 ページなのですけれども、先生方からのコメント、同じ記載が 5 ページの要約のところにございます。

恐縮ですが、5 ページを御覧いただきながら確認をいただければと思います。

5 ページ、10 行目からと食品健康影響評価、同じ記載になります。

投与による影響のところのですけれども、主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大）、「ラット」と記載ありましたが、西川先生からこの小葉中心性肝細胞肥大、マウスにも見られているので、あえて「ラット」と書かなくてもよいのではないかという御提案でございます。

また、「肝細胞色素沈着（鉄陽性）：イヌ」ですけれども、鉄性の反応は不明だけれども、ラットでも色素沈着は認められていますという御指摘をいただいております。

また、骨化過剰につきましては、「ラット及びマウス」と記載されておりましたが、ラットではないですかということで、西川先生から「マウス」を削除いただきました。

それから、所見といたしましては、甲状腺のろ胞細胞肥大過形成、それと骨の骨化過剰、歯の白変で認められております。

その下ですけれども、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験では、肝臓において、その下の書きぶりですけれども、「3,000 ppm 投与群の雄で肝細胞癌、3,000 ppm 投与群の雌

で腺腫、腺腫プラス癌の合計、1,500 ppm 以上投与群の雄で腺腫、腺腫プラス癌の合計が有意に増加し」と記載がございましたが、先ほど申し上げましたように、雌の 3,000 ppm の癌が増えていないので、「肝細胞腺腫及び癌の合計」というのを記載するのは不適切ということで、長野先生からは、その部分を削除した御修文案、また西川先生からは、そこまで細かく書かなくても、もう少し簡単でもいいのではないかとということで、1,500 ppm 以上投与群の雄及び 3,000 ppm 投与群の雌で「肝細胞腫瘍」というふうにまとめてはどうかという御提案をいただき、さらに先ほど座長レクの際に、ここのドーズまで書く必要があるかと。閾値がとれる変化、こういう腫瘍が認められたけれども、閾値がとれているということを書くことが重要なのであれば、あえて細かくドーズを明確にする必要はないのではないかとこの御指摘をいただきました。

確かにドーズを書かないことも多いので、ここは先生方の御議論にお任せをできればと思っております。

それから、5 ページですと、26 行目からになりますが、「甲状腺において、腺腫及び癌の合計が」というところに、「ろ胞の腺腫及び癌」というふうに西川先生から記載追記をいただいております。

いずれにしても、「メカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた」とされております。

申しわけありません。48 ページにお戻りいただければと思います。

48 ページ、31 行目からになりますが、暴露評価対象物質は、農産物・畜産物中でフルキサピロキサド（親化合物のみ）と設定されております。

50 ページ、無毒性量・最小毒性量の表を御覧いただきたいのですが、ラットの試験です。ラットの一番上、90 日間亜急性毒性試験の雄、それから 90 日間亜急性神経毒性試験の雌、2 世代繁殖試験の親動物、それぞれで無毒性量が設定されておられません。が、ちょうどその真ん中に挟まっている 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験においては、より低用量の 2.1、あるいは 2.7 mg/kg 体重/日というところまで試験が実施されていて、無毒性量が得られております。

ですので、ラットの無毒性量としては、この 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 2.1、あるいは 2.7 が無毒性量として適切ではないかと考えられております。

全体の無毒性量のうちの最小値もこの併合試験になりますので、49 ページにいきまして、各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 2.1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.021 mg/kg 体重/日を一日許容摂取量とおまとめをいただいております。

御説明は、以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、最初から確認をいたします。

まず動物体内運命試験に関しまして、永田先生、よろしくお願いします。

○ 永田専門委員

全体的に問題ないのですけれども、訂正のお願いしたところ、最初は、これは表がありますので、あえて書かなくてもいいのではないかというふうな判断で消させていただきました。

それから、先ほどの「加水分解後」という、原文から何を言っているかとよくわからなかった表現というのを思いまして、予測で私が書いて事務局にこれでいいでしょうかというふうなことをお伺いしたのが実情で、先ほどのお話ありましたように、私が「表 6」と予測して入れたのですよね。だから、これはさきに言われたように、先に出すのがまずければ、「加水分解」という表現でもいいし、私としては、もう明らかに表 6 であるという事実があれば、このままでいいのではないかというふうには思いますけれども、いかがでしょうか。

それから、あと別のところで代謝物の名前が頭文字の「F」が抜けております。

それで、実は今説明受けているところで、私見落として気がついたところがあるのですが、24 ページから 25 ページ、ここの代謝産物も「F」が抜けていて、しかも、次のページに「M」と書いてあるのです。25 ページの 2 行目のところに、「M008」と書いてありますので、これを含めて代謝産物、「F」になっていますので、統一をお願いしたいと思うのです。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 永田専門委員

それから、これは質問しようかな。出すときにいろいろ迷ったのですが、12 ページの代謝産物を見ていただきたいのですが、ここの胆汁のところの代謝産物の大変な種類の代謝産物を書いてあります。かなりの量が排泄されていると。

ところが、糞中を見ると、同じ代謝産物はほとんどないのです。マップを見たところ、実は胆汁中に出るのは、ほとんどグルクロナイドというか、グルクロン酸抱合体で恐らく腸管にいつ加水分解されて、非常に加水分解されやすい構造かなというふうに想像したのですが、ここで 1 つ確認していただきたいのですが、その後、この剤に腸肝循環があったとか、そういう議論は書いていますか。ありましたでしょうか。

恐らく私としてはなかったということで、このままでいいのかなと思って、コメントなのですけれども。

○ 納屋座長

それでは、当時の議事の様子を確認していただいて、少し時間をいただきますようお願いします。

先に進んでほしいようなので、それでは、植物体内運命、土壌体内運命のところ、上

路先生、補足の説明等ございましたら、お願いいたします。

○ 上路専門委員

私から直しをお願いしたところは、事務局のほうで私の考えていたことをきちんと説明していただき、それで、それにのっとって変更していただきましたので、それで結構です。動物と比べますと非常に単純だということになると思います。特にございません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、反復投与毒性試験のところの確認をします。

28 ページから 29 ページにかけて、西川先生から最低用量の T_3 の増加は、毒性所見ですかということでしたが、審議の経過も御説明いただいて毒性だという判断で、ここは記載してあるという御説明をいただきました。

この扱いにつきまして、西川先生、どのようにいたしましょうか。

○ 西川副座長

部会の判断を尊重したいと思うのですけれども、1 つ確認したいのは、これ T_3 の増加ですけれども、通常低下するのが肝肥大と関連する変動だと思うのですけれども、そのあたりの議論はどうだったでしょうか。

○ 吉田専門委員

こちらについては議論をしました。確かに、ただホルモンのこの程度の差というのは、なかなかわかりにくいところはあるのですが、今回は断頭採血をしているということ。普通は、そのようなホルモン用の採血をしていることはめったにありませんので、採血法としては信頼できるだろうというように考えまして、あと 26%上がっているのです、一番低い用量から。そして、用量相関性に 6,000 まで上がっていますので、ここが普通だったら低下ということも議論をいたしましたけれども、この意義というのははっきりわかりません。

それで、それに伴う例えば甲状腺とかの変化もないので、大きな毒性、強い毒性ではないと思うのですが、否定し切れないということで残したということになります。

ですから、本当の意義というのは、今後明らかになっていけば、ここは削除になるのかもしれませんが。

○ 西川副座長

検査の方法自体はきちんとやられているということですが、メカニズム的に T_3 の増加と——通常は T_3 が低下して、TSH が増えて、ネガティブフィードバックで甲状腺に変化が来ることなのだと思いますけれども、そのあたりはいかがですか。

○ 吉田専門委員

少なくとも本剤は甲状腺への直接作用ではないだろうということは言えると思うのですが、ただ、確かに用量依存性で上がっているということで否定し切れなかったのですが、実際 RI ではかってみますと、これが本当に RI、数字としては出てくるのですけれ

ども、では、ここの用量相関性の増加が全ての群で認められているということをどう考えるかということが、メカニズム試験がそれ以上はされていなかったのも、ここは残したということです。メカニズムはここについてはわかりません。ただ、増加としては何倍も上がっているようなものではないのですけれども。ここは随分議論をいたしました。

○ 西川副座長

その減少としては、投与に関連する変化だとは思いますが、単なる適用的な影響なのか、あるいは毒性なのかという、そういう議論というのはされたのですか。

○ 吉田専門委員

適用かどうかということなのですから、ホルモンの変化を適用とするかどうかというところまでは、恐らく国際的にはまだ余りない、国内的にも、あとは毒性学的にもまだ明らかになってないので、ここが明らかになれば、私としては、最初、ここはもういいではないかということだったのですが、部会にホルモンの専門家がおりまして、そこは残そうということで、まとまりました。

○ 西川副座長

要するに、安全サイドに立ったと、そういうことですね。わかりました。

○ 納屋座長

今のお二人の議論を聞いていらっしゃるって、長野先生、何かコメント等ございませんか。

○ 長野専門委員

今の安全性のほうに立ったということで、よくわかりました。

○ 納屋座長

三枝先生、何かコメントございませんでしょうか。

○ 三枝専門委員

特にありません。ただ、慎重に議論された様子なので、部会の意見を尊重したいと思います。

○ 納屋座長

松本先生は、部会の当事者だったのでお尋ねしませんでした、最後によろしく願いいたします。

○ 松本専門委員

私もこれは所見としなくていいのではないですかとお聞きしたことを思い出しました。いろいろ専門の方に御説明いただいて、では、残すと。今吉田先生が言われた経緯です。

○ 納屋座長

以上のとおりでございますので、安全サイドに立った判断であるということで、ここは残したいと思いますが、西川先生よろしゅうございますか。

それから、次のページの 24 行は、単純なミスだから、これは西川先生の御指摘どおり訂正をさせていただきます。

それから、31 ページには、代謝物の数字の前に「F」をつけると。これは発生毒性試験の追加試験も同様でございますので、特にこれ以上の議論は必要ないかと思えます。

それから、33 ページにつきまして、長野先生から「肝細胞腺腫及び癌の合計」というのは、癌の発生がゼロだから書かなくていいのではないかという御指摘ですが、それよろしゅうございますか。

では、ここは削除ということにさせていただきます。

それから、表 30 に関しましては、分母が 50 ということなので、端数が出ない数字に事務局から訂正をするという御説明がありました。そのとおりにしたいと思います。

生殖発生毒性試験につきましては、特に私からはコメントはございませんので、遺伝毒性の確認をしたいと思えますので、本間先生と林先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 本間専門委員

遺伝毒性も特にこの記載のとおりで、特にコメントはありません。

○ 林専門参考人

私も追加のコメントございません。

○ 納屋座長

その他の試験に関しまして、コメント等ございますでしょうか。よろしゅうございますか。

堀部さん、さっきの 12 ページのところの審議の経緯というのは、何かわかりましたら、御説明をお願いします。

○ 堀部課長補佐

議事録確認いたしました。特段の議論なされておられませんし、見返してみたのですが、申請者のほうでも何か書いてあるようにも特段ないので、これ以上の議論はありませんでした。

○ 納屋座長

永田先生、いかがいたしましょうか。

○ 永田専門委員

14 ページに表の 2 つ、4 と 5 が今上と下にあって、上は尿と糞だけ。下には、さらに胆汁中の排泄量等が書いてあるのです。ここで胆汁が 56%というのは、かなり胆汁中に排泄されて、糞中のやつが未吸収だろうと思うのですね、ほとんどが。

問題なのは、尿中が上と下と大きく変わっていないので、恐らく腸肝循環、私はないというふうに思っているのですが、先ほどの表の量的な関係が余りに大きかったので、そのへん確認したほうがいいのかと思ひまして、コメントさせていただきました。

だから、もしできるのであれば、そのへんのところを確認できればいいかなと思うのですけれども。

○ 納屋座長

それは、インポートトレランス申請をされた申請者の方にお尋ねするということになり

ますでしょうか。

○ 永田専門委員

できれば聞いていただいたほうがいいのかと思います。一言「なかった」というだけでもいいのですけれども、そのへん、言いかえれば、ある程度そのへんのところまで見たかどうかなのですね。

○ 納屋座長

その結果がないと、ADI の評価ができないという御判断はありませんか。

○ 永田専門委員

ということはないです。はい。

○ 納屋座長

だから、腸肝循環の有無に関する申請者の見解をお尋ねすることとは別に ADI の評価は進めるということでよろしゅうございますか。

という御見解でございますが、そういうことでしたら、食品健康影響評価のところの確認をしたいと思います。

48 ページの 25 行につきましては、先ほどのところと同じことなので、もうこれは削除ということによろしいかと思います。

最初に、要約にも関連するのですが、長野先生と西川先生から修文いただいておりますし、それから専門外の人間が用量書なくていいのではないかというふうなことも申し上げていましたので、そういうことも含めて、まず食品健康影響評価のところでは用量きっちり全部書いてあってもいいと思うのですが、要約のところまで、それを持っていくかどうかということにつきまして御審議賜ればと思います。よろしくお願いいたします。

まずは吉田先生、お願いします。

○ 吉田専門委員

先生方からのコメントは十分受け入れられるものであり、大きな変更ではないと思いますので、丁寧に見ていただいてありがとうございます。

恐らくここで気にしたというのは、今回この 2 年間の慢性毒性/発がん性試験で ADI の設定根拠になって、上の 2 つの量で肝臓腫瘍が増えたのですけれども、その下ではなかったのも、そこの一番 Lowest LOAEL の用量で腫瘍が増えたのではないということが言いたかったのではないかな。ので、残してしまったのではないかなと思うのですが、それにつきましては、まとめの表でどの用量から肝臓腫瘍が上がったかということが記載されておりますので、言いたいことは、そこで担保されていると考え、先生方の御修文案を全面的に受け入れたいと思います。

できれば、あっさり書くならば、私は「肝臓腫瘍」という書き方が個人的には好きです。

以上です。

○ 納屋座長

大変簡潔明瞭な表現に変更していただいたような御提案をいただいたと思うのですが、ほかの先生方はいかがでしょう。

○ 西川副座長

確認ですけれども、用量については食品健康影響評価では残し、要約では削除すると、そういうことですか。

○ 吉田専門委員

今まで腫瘍が認められた用量を書いていなかったような気がするのですが、私は両方から削除しても、表でその事実というのは残りますから、よろしいのでは。私は、それは重大な変更ではないと思うのですが。

○ 西川副座長

ありがとうございます。もし、残すとしたら、この「ppm」を「mg/kg 体重/日」にしないといけなかなと思っていましたので、削除であれば問題ありません。

○ 納屋座長

それでは、用量に関する記載は削除して、肝臓の具体的な腫瘍ではなくて、「肝臓腫瘍が」という表現に変更するということによろしゅうございますか。

どうぞ、よろしくお願いします。

○ 長野専門委員

やはり腫瘍が増えた場合に、悪性か良性かの区別だけはしておいたほうがいいと思うのです。そういう意味で、この場合には雄では肝細胞腺腫と肝細胞癌、それから雌では肝細胞腺腫ということがわかるようにしておいたほうがいいと思います。

○ 吉田専門委員

私は、それは中を見ればわかるので、今回は健康影響評価ですから、よろしいかと。それで、明らかに悪性化だけだったという場合は記載すべきかもしれないのですけれども、特に肝臓腫瘍で私はよろしいのではないかというように思うのですけれども。

○ 長野専門委員

わかりました。

○ 納屋座長

どうぞ。

○ 西川副座長

1 つ細かい点ですけれども、この部分、動物の種類が書いていないので、「ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験」としたほうがよろしいのではないですか。

○ 吉田専門委員

そうですね。すみません。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

事務局、追えていますか。大丈夫ですね。

○ 堀部課長補佐

追えています。大丈夫です。

○ 納屋座長

それで、ADI に関しましては、部会で御決定いただいた ADI をお認めいただけるのでしょうか。よろしゅうございますか。

どうぞ。

○ 堀部課長補佐

事務局は何をばたばたしているのだという御疑念があるかもしれません。先ほどの胆汁について、ほかの追加情報がないかと思って見ながら、議論を聞きながら確認をしておりました。EPA のほうでも胆汁排泄の試験は評価に使われておりますが、そこにも腸肝循環があったという事実は評価書中に記載されていないという事実が確認できました。

また、ここからはもう先生方がどう捉えられるかというのはあるのですけれども、一般的に申請者、抄録の中で腸肝循環がある場合であれば、「腸肝循環が示唆された」というのは書いてくるのですけれども、この抄録の中に「腸肝循環が示唆された」という記載がないので、申請者は恐らく腸肝循環があったというふうには捉えていないのではないかと推察はされます。

それから、血液のパラメータでも二相性の推移にはなっていないようなので、トータルで考えると、申請者は意識をしていないのだろうなということはいえます。あと聞くかどうかは先生方にお任せします。

よろしくお願いします。

○ 永田専門委員

いいほうにとって、申請者、ないから書かなかったというふうに解釈させていただければ。

私も先ほど話したように、あのデータからはないのではないかと思いますのですけれども、基本的な疑問が先ほどの余りにも胆汁での代謝産物、グルクロナイドだったので、どこに行っただろうかという、その疑念から始まったということで、それで結構です。

○ 納屋座長

永田先生にも御了解いただきましたようなので、確認事項なしということで、この剤の審議を終わります。

最後に確認をいたします。

ADI の根拠となりましたのは、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で得られた無毒性量の 2.1 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.021 mg/kg 体重/日を幹事会におきましても確認をして、それを審議結果といたしまして、親委員会に報告したいと考えます。

どうもありがとうございます。

これで、この剤の審議を一旦終わらしまして、次に移りますか。それとも、多少の休憩をとりますか。このままやっつけまいますか。

○ 堀部課長補佐

お任せします。

○ 納屋座長

続けてやります。すみません。休憩なしでやらせてください。

最後にまた上路先生からも御報告をいただけるようなことを聞いておりますので、時間をとりたいと思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、次の剤に入ります。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

次は、3-1、3-2を御覧ください。

この剤は 11 月の幹事会でパブリックコメントに入ることによって幹事会での御審議をいただいた 1,3-ジクロロプロペンという剤でございます。

今回、12 月 11 日から 1 月 9 日までパブリックコメントの手続きをとらせていただきましたところ、御意見がございまして、評価の内容に関連するところでございますので、回答について御審議をいただきたく、資料 3-1 を御用意いたしました。

提出状況、8 通となっておりますが、これ我々のほうのパブリックコメントを受ける側のサイトが 500 文字で文字数制限をしている関係で、大量の文章をいただくとなると分割をしてお送りいただかなければなりません。なので、8 通、先方が意図的に送られたわけではなく、当方のシステム上、仕方なく分けていただいたものでございます。お一人の方からの御意見でございます。

資料 3-1 のほうに概要をまとめさせていただいておりますので、まず、いただいた御意見の内容を御説明してから、回答の案と先生方からいただいたコメントを御紹介できればと思っております。

いただいた御意見、総論でございますが、ADI を 0.02 にすることに反対ですので、再考くださいというのが御意見の趣旨でございます。

理由が 5 つに分けて記載されております。

1 つ目ですけれども、混餌投与で行われた発がん性試験において、肝細胞腺腫、前胃の扁平上皮乳頭腫、ラットでございますが、所見があります。また、マウスの混餌の試験でも肺気管支腺腫、前胃の扁平上皮乳頭腫、膀胱移行上皮癌の発生頻度の増加が認められております。

本剤でございますが、非遺伝毒性メカニズムとされましたが、遺伝毒性試験で陽性と陰性の結果が混在していること。放射性物質や他の発がんイニシエーターとの相乗作用を考えれば、D-D のような高揮発性農薬の使用者や散布地域周辺住民の吸入摂取、水系汚染による地下水や飲料水からの一般人の摂取により、人の健康、特に現在、癌を発症している人に影響を及ぼすおそれがあることは否定できない。

2 つ目は、吸入暴露の試験においても肺気管支腺腫や膀胱上皮過形成が認められる。これも同じ理由、上記の理由と同じで、人の健康に影響を及ぼすおそれがあることは否定で

きないというようなものでございます。

3 目です。

1,3-ジクロロプロペンに含まれるエピクロロヒドリン、1,2-ジクロロプロパンには発がん性があるので、それぞれの毒性試験の結果も評価の対象とすべきである。

毒性試験の事例の中には、この使用した原体の中にこれらがどの程度含有されているか不明なものがある。

エピクロロヒドリンは、評価の過程でも「本試験で認められた前胃の病変の発現にエピクロロヒドリンの影響も除外できないと考えられた」とされている。

また、1,2-ジクロロプロパンについては、昨年の胆管癌の発生のときに原因となった物質ということで、関連する情報をまとめたものとして御提供いただきました。

4 目です。

1,3-ジクロロプロペンは、シス体とトランス体の混合物であって、それぞれの生体内での挙動や毒性も異なると考えられるため、これら幾何異性体の作用の相違を明確にすべきであるというものでございます。

5 目、これは現在厚生労働省が——昨日までで終わっておりますので、ちょっと過去形になりますけれども、パブリックコメントが行われていた水質管理目標設定項目の目標値では、1,3-ジクロロプロペンは、E 体と Z 体の合計で 0.002 mg/L となっており、ここから逆算していくと、ADI は 0.00075 mg/kg 体重/日でなければならないことを意味すると。なので、食品安全委員会農薬専門調査会が検討した 0.002 という数字は適切ではないというのが御意見の趣旨でございます。

回答でございます。

まず大きな回答としましては、今回設定した ADI に基づく適切なリスク管理が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保され则认为ますということにしております。

まず発がん性、原体の発がん性に関する議論でございますけれども、1 ページの「理由 1 及び 2 について」というところで記載をしております。

遺伝毒性試験については、一部の試験で陽性の結果が得られていますが、得られた結果を総合的に判断し、1,3-ジクロロプロペンに生体において問題となる遺伝毒性はないものと判断しました。

発がん性試験においては、種々の腫瘍の発生頻度増加が認められておりますが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると判断しました。

2 ページにいしまして、農薬専門調査会では、食品中の残留農薬について食品健康影響評価を行っており、今回設定した ADI に基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保され则认为ます。

なお、ADI の設定に当たっては、疾患を有する人、健康な人を問わず、あらゆる人の個人差を考慮して、安全係数を設定していますという回答をしております。

最後の安全係数に関する記載は、先般アラクロールのときに同じ記載ぶりでおまとめをいただいたものでございます。

また、最初の遺伝毒性のところなのですけれども、今朝、親委員と話をしていたときに、「総合的に判断し」という一言でまとめてしまっているけれども、もう少し何か説得力のある「総合的」ではない言葉がもしあると、何か書けないかなということを少し御相談して、幹事会でも見てもらうといいねということがございまして、もし何か御示唆があればいただければありがたいです。

それから、3番目の理由に対するエピクロロヒドリンと1,2-ジクロロプロパンのそのものを評価しなければならないのではない点についてです。

農薬専門調査会、審議の過程では、当然エピクロロヒドリンや1,2-ジクロロプロパンに発がん性があるということはわかった上で評価をやっていただいております。でなければ、評価書の中に「エピクロロヒドリンの影響は否定できないかもしれない」なんていうことは書けないので、そこは認識をしていただいた上で評価をしていただいておりますが、まずエピクロロヒドリンについては、当初は安定化剤として使われておりましたが、今は安定化剤がエポキシ化大豆油に変更されて含まれていないという事実があります。

したがって、現在の原体が使用される限りにおいては、1,3-ジクロロプロペンの発がん性評価において、エピクロロヒドリンの毒性試験結果を評価の対象とする必要はないと考えますとさせていただきます。

それから、1,2-ジクロロプロパンについては、原体混在物でございます。したがって、原体投与による毒性試験では、1,2-ジクロロプロパンのような原体混在物も含まれた原体を用いて試験が実施され、原体混在物による影響も含めて原体投与による影響が評価されているので、1,2-ジクロロプロパンそのものの毒性試験結果を評価の対象とする必要はないという回答を用意させていただきました。

また、実はこの評価書の中では、両物質、エピクロロヒドリン、1,2-ジクロロプロパンについて、原体の規格値よりも高含量に含まれた毒性試験というのがなされていて、それも評価の対象に入っておりますので、評価ができるのは妥当だろうということを付記させていただきます。

それから、シス体とトランス体についてですけれども、本剤原体の異性体組成がわかっていて、評価に当たっては、当該組成の原体を使用した試験結果も用いているので、異性体の作用の相違を明確にしなくても、本剤の評価は可能であると考えます。これも毒性評価込み込みでやっているもので、問題がないのではないのでしょうかということを記載させていただきます。

それから、5番目についてですが、これはまず、厚生労働省が求めていたパブリックコメントというのは、水質管理目標設定項目のあり方的なことでして、パブリックコメントの中身を見る限りにおいては、この1,3-ジクロロプロペンの目標値がこれでいいでしょうかということについて求められたものとは私たちには思えませんでした。

実際には、食品安全委員会が ADI を設定しますと、その後、厚生労働省のほうでこの管理目標値についても再度見直しがされるものと考えております。

そういうことを記載させていただいておりまして、「平成 24 年 3 月以降の食品安全委員会答申による目標値の見直しについては、次回の厚生科学審議会生活環境水道部会で方針を決定後、平成 25 年度のパブリックコメント手続を経て決定される」と記載されていますので、この目標値については、うちが ADI を返した後見直されるものと考えていますということをまず回答としてさせていただきました。

この点について、長野先生から、「0.002」という目標値が設定された理由を教えてくださいというコメントをいただきました。事務局で調べたところ、当時厚生労働省の評価の中では、本剤は遺伝毒性発がん物質とされました。NTP の発がん性試験の結果からそのような判断がなされております。

そして、閾値はとれないのですけれども、水道中の物質の濃度と発がんのリスクというのが一次関数的に低減するだろうという想定のもとで、線形マルチステージモデルというのをを用いまして、発がんリスクが 10^{-6} に達するところの濃度がどこかという線形代数的な計算式から導き出されたのが、今回の「0.002」という数字でございます。

WHO も同じ手法、発がん性、遺伝毒性発がん性物質として、同じような手法を用いて評価をやっていますけれども、カットオフ値が違うので、一段上の「0.02」という数字が採用されています。

そのような情報を先生のほうにお伝えをしたところ、長野先生からいただいたコメントとして、当時は遺伝毒性発がん物質だという評価なので、そういうモデルを使ってやったのだけれども、今回は遺伝毒性はないという評価をしているのだから、食品安全委員会でやった考え方とは、そこの考え方の違いがあるから ADI の数字変わってきたのしょうという御意見をいただいたというふうに理解をしております。

パブリックコメントの内容につきまして、御審議をいただければ幸いです。よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

以上、御説明いただいたとおりです。コメント等ございましたら、よろしくお願いいたします。いかがでしょうか。

まず 1 ページの「理由 1 及び 2 について」というところの 3 行目ぐらいですか。「得られた結果を総合的に判断し」というこの「総合的」という言葉のかわりに、何かもっと適切な言葉はないでしょうかというお尋ねをいただいておりますが、これは何かいい知恵は出ますでしょうか。

○ 本間専門委員

ここでの「総合的」というのは、評価書に書いている「総合的」ですよね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 本間専門委員

ですから、これはこの評価書を見ていただければ、「総合的」ということがわかると思うのですけれども。

基本的には、遺伝毒性の重要なポイントを占めているのが安定化剤のエピクロロヒドリンですから。ただ、中には含まないやつでも染色体異常等で陽性が出ていますので、そう考えたら、「総合的」という言葉が適切ではないかと思うのですけれども。もし、あえて言うのであれば、その次の理由 3 にもありますように、エピクロロヒドリンのことに触れてもいいのではないかと思いますけれども。

どうでしょうか。

○ 林専門参考人

私も今の本間委員の意見には賛成で、確かに「総合的に判断し」というのは、非常に曖昧ではあるので、当初使われていた安定化剤であるエピクロロヒドリンに由来する遺伝毒性が確認されているが、現在では安定化剤は変わっているので、その心配はないというようなことをもう書いてしまっておけば、読まれる方も安心されるのではないかと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。今ので書きかえることができますよね。

○ 堀部課長補佐

ただ、先生方の中から書きかえることに対して、少し躊躇もあるのかなと思ったので、書きかえないほうがいいのであれば——いい言葉はありませんかと投じたのですけれども、書きかえないほうがいいのであれば。先生方のコメントを聞いて、書きかえたほうがいいですかと短絡的に言ったことを今後悔しておりまして、書きかえたほうがいいのか、このままのほうがより適切かということを議論いただければありがたいです。すみません。混ぜ返します。

○ 納屋座長

仕切り直しのようです。このままでいいのか、書きかえたほうがいいのかということになってしまいまして、いかがでしょうか。

○ 本間専門委員

今のは、あくまでも「総合的」を説明するために言ったことで、では、ここの評価書の「総合的」というところに今言ったことをやると、前後関係がまたおかしくなってしまいますので、そういったことであれば、「総合的」の意味は、今言ったエピクロロヒドリンに由来するということは、重要な点がこの評価書に盛り込んでありますから、それを読み込んでいただいて、このままで私としてはいいと思います。

○ 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

林先生もそれでよろしゅうございますか。

○ 林専門参考人

この評価書とセットで考えるというのであれば、もう今の本間委員の意見で十分だと思います。

○ 納屋座長

逆に事務局に投げ返されましたので、御判断いただければと思います。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございました。あっさりと引き下がらせていただき——議事録に今御議論いただいた点が残りますので、そこは当然パブリックコメントの結果、回答と評価書というはセットで公表されますし、それに農薬専門調査会での議論の概要というのが出てまいりますので、すみません、前言撤回させていただきます。申しわけございませんでした。

○ 納屋座長

それでは、理由 2～5 までにつきましてコメント等ございますでしょうか。事務局提案の文面でよろしゅうございますでしょうか。

特にコメントないようでございますので、お認めいただいたということで進めていただきますようお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 納屋座長

次の議事に入りますが、よろしゅうございますでしょうか。

では、審議剤としては最後になります。メビンホス、説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 4 をお願いいたします。

前回の幹事会の際に御審議をお願いしようと思って御提案しながら、事務局の不手際により時間が足りなくなってしまったので、今回に回しますと言った剤です。したがって、先生方からは前回の前にコメントをいただいております。

まず、この剤は評価書評価の剤でございます。3 ページをお願いします。

ですので、今回初めて幹事会で御審議をいただくものです。

5 ページをお願いします。

5 ページに記載ございますが、メビンホスの異性体の比率についてでございますが、JMPS——スペックを決めているほうの合同会議のほうで、スペシフィケーションとしては E-体 が 60%以上という情報がございました。異性体比につきましては、情報が得られている限りで評価書の中には記載させていただいておりますので、御確認をいただければと思います。

本剤でございますが、6 ページの 25 行目からにありますような構造を持っている有機リン系の化合物でございます。殺虫剤です。

アセチルコリンエステラーゼ活性阻害で殺虫作用を示すものです。

暫定基準値が設定されているもので、海外の評価書での評価書評価をお願いしているものでございます。

8 ページにまいりまして、安全性に係る試験の概要です。

13 行目から、動物体内運命試験の結果を記載しております。

まず 21 行目ですけれども、供試動物数がよくわからないのですが、ラットの試験、この 1 本しかなかったので評価資料として記載をさせていただきました。ほかの試験も同じような状況ですが、どうしたらいいかということについて御意見を伺いました。

永田先生から、この問題については幹事会で議論して、今後同様なケースの取り扱いも含めてははっきり決めたほうがいいけれども、永田先生の御意見としては、評価書を評価する場合には、ほかにきちんとしたデータがなければ供試動物数が不明でも評価資料とせざるを得ない。しょうがないですねという御意見をいただきました。

まず、この点をお認めいただくことを前提にして動物体内運命試験を説明させていただきます。

吸収率でございますが、91～93%でございました。分布については最高濃度を示したのは皮膚、次いで骨でございました。

9 ページの 8 行目から排泄、22 行目から代謝物の試験でございますが、評価書のルール上、本来 ADME の順番になりますので、4 番と 3 番の順番をひっくり返させていただきます。代謝物の同定が先に来て、その後が排泄です。すみません。

まず、説明はこの順番にいきますが、メビンホスはほとんどが呼気中に排泄されるということでございます。

22 行目から代謝物の同定でございますが、主要放射成分のうち、1 つは E-体のメビンホス、そのほかに代謝物として A と B というものが同定されております。

畜産動物については、10 ページ、7 行目からになります。

乳牛とヤギとニワトリの試験が行われております。この先、すみません、動物体内運命試験の残留放射能濃度の単位が「mg/kg」のままになっているところがございます。

「μg/g」に直させていただきます。大変失礼をいたしました。

乳牛では、乳汁中にメビンホスが最大で 0.062 μg/g 認められたという結果でございました。

また、ヤギでございますが、組織中の放射能濃度は肝臓と腎臓で高い傾向にございました。また、乳汁中でも最大で 5.09 μg/g 認められたという結果でございます。

12 ページにニワトリの試験結果がございますが、卵白と卵黄中の放射能濃度は卵黄中のほうが若干高い結果にございました。

11 ページの 20 行目のボックスですけれども、組織中の残留濃度について、どの数字が正しいのかよく確認がとれないところがありましたけれども、情報量が詳しいところからたたき台を作成しております。これは、乳牛の試験とそれからヤギの試験とニワトリの試験で起こっていることなのですから、永田先生からはオーケーという答えをいただい

ております。

納屋先生、どこまで御説明しましょうか。代謝、全部いきましようか。

○ 納屋座長

はい。

○ 堀部課長補佐

それでは、代謝、最後までいかせていただきます。

12 ページ、22 行目から植物体内運命試験でございます。

23 行目からレタスの試験になります。

こちらでは、単純には 10%TRR を超えるような代謝物は認められておりません。ただ、加水分解、ペクチナーゼとセルラーゼで酵素分解が行われておりまして、この酵素処理の結果として、E とか F/G というものが 10%TRR を超えて認められるという結果でございました。

上路先生から、記載ぶり、若干御修正をいただきました。

それから、13 ページの 13 行目からいちごの試験でございます。

こちらでも単独、そのままの状態では 10%TRR を超える代謝物はありませんが、酵素処理後には 10%を超えるようなものが幾つか認められているということでございます。

25 行目以降のところですけども、上路先生から 14 ページの 4 行目のボックスにありますが、数字が違っているのを御確認ください。統一させる必要があると思いますということでございました。

「事務局より」というところに記載させていただいておりますが、本文中には加水分解後の数字が——ペクチナーゼでの加水分解後の数字を、それから表中にはペクチナーゼ＋セルラーゼで両方使った後の加水分解の数字を使っております。

これは評価書などの記載から引用していたものなのですけども、どのようにまとめたらいいか、後ほど御指示をいただければと思います。

14 ページ、9 行目から、かぶの試験です。

こちらでも酵素処理によって 10%TRR を超える代謝物が認められております。こちらでも 15 ページの 20 行目、ボックスのところには先ほどと同じような御指摘をいただいております。

また、16 ページの 3 行目からになりますが、植物体内におけるメビンホスの主要代謝経路は、メトキシカルボニル基の脱メチルによる A の生成、加水分解による D、E、F、G から炭水化物との抱合体の生成と考えられたとされております。

それから、ここのところなのですけども、代謝分解経路のところ、これは代謝物に両括弧をつける必要があるかどうか、後ほど御指示ください。

土壌中運命試験の結果は、16 ページ、7 行目からになります。

好氣的土壌中運命試験の結果から始まっております。

メビンホスは経時的に減少しております。E-体と Z-体の半減期は、それぞれ 1.21

時間、3.83 時間でございました。土壌成分と速やかに結合し、最終的には無機化されて CO₂ に変換されると考えられております。

17 ページ、3 行目、土壌表面からの揮発性試験が行われております。

土壌表面に処理されたメビンホスは、土壌表面から揮発せず分解して、半分が無機化されて、残りの半分は土壌成分に結合すると考えられました。

吸着及び脱着の係数については、17 ページの 24 行目、表 9 にまとめさせていただいております。

18 ページから水中運命試験でございます。

3 行目から加水分解試験ですけれども、加水分解の速度は pH に依存して増加するというものでございました。

また、18 ページ、16 行目から水中光分解試験でございますが、E-体から Z-体、あるいは Z-体から E-体への異性化率は、29.1%、34.4%でございました。

分解物 [B]、[D] 等が認められております。

19 ページ、土壌残留試験でございますが、半減期はそれぞれ 4 日未満という結果でございます。

8 行目から作残等の試験でございますが、海外での作残の最大値は、りんご果実の 0.29 mg/kg でございました。

14 行目、ボックスでございますが、残留分析の方法が途中で変わっておりまして、1970 年までの方法というのは信頼性が低いこと、それから JMPR の評価書でもこれは評価書対象でないと記載されていたので、たたき台においても、この古い結果は記載しておりませんということを申し上げました。上路先生から御了解いただいております。

後作物残留試験が行われておりますが、残留量は 0.01 mg/kg 未満ということでございます。

19 ページ、23 行目から畜産物の残留試験で乳牛の結果がございます。

全乳中の残留濃度は 0.06 µg/g 未満。肝臓、腎臓に検出されるということでございました。

代謝物の分析がされまして、[B] と [I] が認められたという結果でございます。

一旦、ここで御説明切らせていただきます。

以上です。

○ 納屋座長

評価書評価の限界が一番最初から、もう出てきたわけでございまして、8 ページの永田先生のコメントはごもつともなことでございます。

この件に関しましては、評価書評価をどう進めるかというときに、林先生に、以前基本的な方針というのを示していただいております。くどいようですが、繰り返しになりますけれども、もう一度林先生にその方針を御説明いただければと思います。よろしくお願いいたします。

○ 林専門参考人

とにかく情報というのは限られているというのが大前提になってしまいますので、それで、その専門家の委員の皆様が何とかそれで評価できるというように判断されれば、もうそれで評価をしてしまおう——評価をしてしまおうというか、評価せざるを得ないというところで、不足ながら、情報不足を承知の上で評価をするということだったかと思います。

○ 納屋座長

御説明いただいたとおりでございまして、永田先生もそれを理解した上で進めましょうと御提案いただいておりますので、不明なところがあったとしても、海外のリスク評価機関で評価が行われているものにつきましては、信頼できるという前提で進めていくということをやらざるを得ないだろうと考えておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

確認ですけれども、そうすると、評価書作成においては、情報が十分にそろっているものがあれば、そちらを書けばいいけれども、情報に足りないものばかりしかない場合には、とりあえず全部並べてみて、先生方の御判断を仰ぐという形で——情報がある場合には、供試動物数が不明のようなものは、余り整理をしなくてもいいというような整理論でよろしいでしょうか。そのへんは、先生方に御判断いただくということで。

○ 永田専門委員

1 点確認なんですけど、今おっしゃったこと、結果的に評価書評価で出てきたことで、最終的にはちょっと足りない、という場合は、例えば代謝動態のところであれば、私の判断に委ねていいということですね。そういうふうを考えてよろしいわけですね。

○ 納屋座長

永田先生のエキスパートジャッジにみんな従うと思いますので、どうぞよろしくお願いします。

○ 永田専門委員

わかりました。

○ 納屋座長

という前提でここの評価を進めていただいて、動物体内運命試験につきまして、補足のコメントをお願いいたします。

○ 永田専門委員

呼気に代謝といいますか、排泄されるというのは非常にユニークなのですけれども、全体的に問題はないと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、植物体内運命試験と土壌体内運命試験につきまして、上路先生、よろしくお願いいたします。

○ 上路専門委員

13 ページ以降なのですけれども、私もきちんと読み込まなかったのかなと反省しているのですけれども、今事務局から御説明ありましたけれども、本文と表の中の扱い方、本文では加水分解、いわゆるペクチナーゼの加水分解の結果。それで、表の中は、ペクチナーゼ＋セルラーゼの酵素分解ということで、まとめられています。ですから、数字が違っているということになります。

できるならば、13 ページの 25 行目のあたりのペクチナーゼの加水分解と、その下にペクチナーゼ及びセルラーゼという 2 種類書いてありますから、ペクチナーゼ及びセルラーゼの酵素分解のところに E、Z—E、D—A、D、E ですか、そういう代謝物を並べたほうがいいのではないかと思いますのですけれども、いかがなものでしょうか。最終的に本文と表 6 の数字を合わせるということでもいいのではないかと。あえて、何でこの 25 行目のこの数字が出てきたのかというほうが、むしろ疑問に思います。いかがですか。そのまま 13 ページの 26 行目から「ペクチナーゼ及びセルラーゼによる酵素分解も実施されたが」というところに表 6 の数字をそのまま、これが検出されたということにして、上のほうの 25 行目——これどうしましょうか。これを残しておくかどうか。何か意味がありますか、これ。

○ 堀部課長補佐

普通だと本文と表で同じ数字を出すことを避けているので、重複を避けるために余り書いていないのです。逆に、先生に伺って整理を考えたいと思ったのは、ペクチナーゼだけ処理するということは、水溶性の繊維質のものを切るものですよね。ペクチナーゼ＋セルラーゼだと、そのほかにセルロースまで切ってしまうので、多分試験の性質が全く違うものだと思うのです。

こういう代謝の試験の場合に、どこまでの酵素分解をしたものに重きを置いてジャッジをすべきなのか。そこがはっきりすれば。例えば、ペクチナーゼだけで切ったもののほうが重要だということであれば、余り表 6 というものが意味をなさなくなってくるのかもしれないし、逆に全部セルラーゼまで使って、思いっきり切ったもののほうがデータとして有用だということであれば、本文中のペクチナーゼ処理という部分は余り特筆して書かなくてもいいのかなと。どこに重きを置いて、このデータを見るのが一番妥当かということで整理ができるのかなと思ったのですけれども。

○ 上路専門委員

16 ページの 3 行目から、いわゆる主要代謝経路というものに入ってきますけれども、この中でいろいろなものと抱合体を生成するということで、いわゆる炭水化物まで入ってくるとなると、セルラーゼまでで分解するということが必要なのかなというふうに思いました。

○ 堀部課長補佐

であれば、むしろ、この酵素分解の処理の結果というのは、表 6 なり、あるいは、かぶの試験でも表 7 のほうにまとめてあるので、抱合体の特徴づけに関する本文をざっく

り切っていったほうが、もしかしたらすっきりするのかなと思うのですけれども。

○ 上路専門委員

それでいいです。お願いします。

○ 堀部課長補佐

わかりました。では、それで整理させていただきます。ありがとうございます。

○ 上路専門委員

そういうことで、表のところは今事務局が説明してくださったような書き方にしていたきたいと思います。

それと、私ちょっと気になっているのは、この *E*、*Z* のところがイタリックになったり、いろいろな書き方をしているのですけれども、少し整理していただいて、イタリックがきちんとした構造を示すものだと思いますので、全体、この評価書の中でそうだと思います。それは見直していただきたいというふうに思います。

あとは環境中のところは大了したことありませんから、それで結構です。

○ 納屋座長

それでは、20 ページまで済んだということによろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

結構です。

○ 山添委員

12 ページの (4) ニワトリの記述のところで、6 行目から 7 行目にかけて、「排泄物中の放射能濃度は 3 日間の採取期間を通じて一定しており」と書いてありますが、その後ろの 7 行目のところの数字というのは、1 日当たりの数字ですか。

そうすると、高い濃度の群では 100% を超えているということですか。

多分、数字としては 1 日当たりの数字だろうと思うのです。直接的にはこういうことは、測定のエラーであり得るので、それはいいのですけれども、僕が心配したのは、14 行目からのところで、「脂肪、卵黄、肝臓、腎臓及び筋肉の残留放射能の多くはコレステロール、グリセロール」と書いてあるのですが、ほとんどは排泄されてしまっていて放射能なので検出しようと思えばできるので、ごくわずかがここに検出されていたということを記載されているのだと思うのですけれども、とり方によっては、このニワトリだけたくさん残っているのではないかというふうに危惧をするようにとれなくもないので、そこを確認していただければということです。後ででも結構ですけれども。

○ 納屋座長

山添先生、どうもありがとうございます。

今すぐ回答ができないようであれば、確認をしていただきつつ、先に進みますか。堀部さんは、それで動けますか。

○ 堀部課長補佐

先生おっしゃったとおりで、英語を日本語に訳していくと、こんな表現になってしまう

のですけれども、英語を読んだ——これはもう私の感性になってしまうので、先生おっしゃったとおりで、残っているものを見たら、こういうところにあったよということを書きたい。流れからいくと、そういう意味だろうと私は読みます。ただ、それは、もう英語でもこのとおりにしか書いていないので、読み取る方の感性によっては誤解される可能性があります、逆に言うと、これ以上情報がないので、これ以上のことを書くことも私にはできません。すみません。

○ 山添委員

一応そういうことですねという議論をしたという、それこそ記録に残しておきましょう。

○ 納屋座長

山添先生にお尋ねしたいのですけれども、14 行から 17 行までをばっさりなくすということは、ひどいでしょうか。

○ 山添委員

といいますのは、この剤の放射能はビニル基のところにラベルを入れていて、炭素 4 個でカルボン酸体になるので、脂肪酸の β -酸化系に入って、ラットの場合は呼気に出ていくということです、炭酸ガスで。それに対して、ごく一部の C_4 の炭素が炭素鎖を伸ばす。2 個ずつで脂肪酸に入っていく。系に入っていけば、こういう形になってしまうわけで、両方は同時に進行していると思うのですね、生体の中では。いわゆる内因性物質の系に入ってしまったので、量的には少なくとも、あってもおかしくはなくて、むしろ、それがあって当然だろうなと思いますので、それほど心配することはないと思っています。

○ 納屋座長

そうしますと、もうこれ以上書きようがないという事務局のお言葉に従えば、これはこのまま残しておくということではよろしゅうございますか。

ありがとうございます。

それでは、20 ページ以降の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、毒性部分、全部御説明させていただきます。

20 ページ、11 行目、薬理試験ですが、記載ございませんでした。

14 行目、急性毒性試験です。

経口の結果を御覧いただければと思いますが、85 年、88 年に実施された試験でも LD_{50} が一桁という剤でございます。

LD_{50} が一桁なので、この後長期の投与の試験等の投与量が極めて低いところがございます。

21 ページの頭、ボックスに三枝先生からコメントをいただいておりますが、メビンホス原体について、未確認も含めて、各試験で純度が異なるものだということを御指摘いただきました。

21 ページにまいりまして、ここからの主な毒性でございますが、先ほど申し上げまし

たように、この殺虫剤の殺虫活性がコリンエステラーゼ活性阻害ということで、全体としては、コリンエステラーゼの活性阻害とそれに伴う神経症状用の作用、あとは肝臓に影響が出るような剤でございます。そのように御覧をいただければと思います。

21 ページ、3 行目から急性神経毒性試験でございます。

こちらでは、2 mg/kg 体重以上で痙攣ですとか歩行異常、アセチルコリンエステラーゼもはかってございますが、こちらの活性低下も認められておりまして、急性神経毒性に対する無毒性量が雌雄で 0.1 mg/kg 体重と考えられております。

事務局からということで、21 ページ、20 行目ですが、コリンエステラーゼ阻害率について雌雄の区別がなかったので両方に記載したということ。それから、血漿のコリンエステラーゼ活性については特に書いていないという点について、先生方にお伺いをしました。

三枝先生からコメント自体は了解で、この試験における観察された所見については、1 日後までに回復するということがございましたので、その点を書いたほうがいいだろうというサジェストいただきました。

表 13 のほうで吉田先生からも同じ修正をいただいております。

それから、「嗅部」と書いたところですけども、これは「嗅球」ではないでしょうかということで、原文、「Olfactory region」と書いてあって、それを「region」という言葉を「嗅部」と訳しましたけれども、この訳語で正しいかどうか御検討ください。

長野先生、松本先生、吉田先生からも、事務局案に対して御了解のコメントをいただいております。

22 ページ、急性遅発性神経毒性でございます。

こちらは実験の設計とか詳細がよくわからないこともあり、参考資料にさせていただきました。

三枝先生、吉田先生から記載ぶりについて修正をいただきました。

わかる範囲では、メビンホスに遅発性神経毒性は認められなかったということでございます。

23 ページいきまして、刺激性・皮膚感作性についてですけども、眼の粘膜・皮膚に対しては軽度の刺激性が認められております。皮膚感作性はないという情報でございました。

23 ページ、9 行目から亜急性毒性試験でございます。

ラットの試験、90 日の試験でございますが、三枝先生、長野先生、吉田先生から修正をいただいております。

こちらでも見えている所見は、肝臓に雄で小葉中心性・小葉中間帯の肝細胞空胞化とコレステロールの変動がある以外は、アセチルコリンエステラーゼの活性とそれに有機リン剤に特有の縮瞳ですとか流涎、振戦というようなものが認められております。

「事務局より」というところにありますが、この試験におきましては、15%以上の阻害について毒性ととっていたということで、これ評価書評価ですので、そのままとらせて

いただきました。

それから、血漿の扱いについては、ここでは書いていないということでございます。これらの取り扱いについて、あらかじめ御意見を伺いましたが、先生方からは、これ以上わからないということも含めて御了解ということでございます。

23 ページの 14 行目、15 行目の——見にくいのですけれども、波線をかけているのですけれども、「雄の最高投与量群で」というところなのですが、三枝先生、吉田先生からは、上の 2 ドーズなので、それをきちんと書きなさいということで、これは実は最高用量、1.7 でスタートしたのですけれども、途中で死亡例が多かったので、1.1 に下げたということだろうと読んで、「高用量 2 群は同一群として取り扱った」と記載したところなのですけれども、ここはそうではなくて、2 群で死んだのだよというふうに直していただいているところでございます。

24 ページ、2 行目、3 か月間マウス亜急性試験の結果でございます。

こちらでもアセチルコリンエステラーゼ活性低下——これ脳でございますけれども——が認められているのですが、雄では 16%、雌 22%という結果でございます。

13 行目、ボックスで西川先生からは 16%の雄の低下というのを毒性としてよいですかという御質問をいただきました。これは評価書評価で JMPR がとっていたのでとりましたというだけでございます。すみません、判でついたようなことしか説明できないので、御検討をお願いします。

25 ページの 2 行目から 91 日間のラットでの亜急性神経毒性試験でございます。

こちらでもアセチルコリンエステラーゼの低下が認められております。

8 行目の「投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった」というところなのですが、吉田先生から削除の御提案をいただいております。

一応 JMPR の評価書にこの記載があったので、そのまま訳してみたのですけれども、この点消したほうがいいということであれば、消していただければと思います。後ほど御指示いただければと思います。

投与量に関しては、三枝先生から修正をいただきました。明確に書いたほうがいいということです。

また、投与量に関して、JMPR の評価書では 0.025 という最低用量群の上に 0.035 という投与群が記載されていましたが、正直、よくわからないのですが、オーストラリアの評価書では 0.35 という記載があったので、0.35 と書かせていただきました。先生方からは、JMPR のミスタイプだろうということで、0.35 でいいでしょうという御回答をいただいております。

こちらでもコリンエステラーゼの阻害が出ているということは、先ほど御説明したとおりでございます。

26 ページにいきまして、長期試験です。

1 年間慢性毒性試験、イヌでございます。

三枝先生、長野先生から一部修正をいただいております。

事務局からお尋ねしたところですが、**JMPR** の評価に基づいて本試験の無毒性量を記載したというところについて、コメントをいただきました。

長野先生、松本先生、吉田先生から了解といただいております。

また、赤血球のコリンエステラーゼ活性についても、阻害率の情報がなかったので、所見としてとらなかったことについても、先生方から了解ということでコメントいただいております。

また、**0.025 mg/kg** 体重/日で赤血球、酵素活性の低下が記載されていましたが、酵素の活性の低下だけということと、無毒性量がこの用量でとられていたということで毒性としなかったということでございますが、こちらについては、三枝先生からは **0.25** の間違いではないかという御指摘をいただいたのですが、文章を読む限りでは、どうも間違っていないよということでございます。いずれにしても、詳細がわからないので、これで結構ですということで先生方からはコメントをいただいているところでございます。

27 ページにいきまして、ラット併合試験でございます。

こちらが **ADI** の候補の 1 つ目となる試験でございます。回りくどい言い方をする理由は後ほど御説明したいと思えます。

この試験におきまして、コリンエステラーゼの活性がはかられておりまして、コリンエステラーゼ活性の赤血球での低下が認められております。また、肝細胞腺腫の増加が認められております。雌では、特に腫瘍の発生に有意な用量相関が認められたとされております。

「雄では関連する個体数は小さく、肝臓癌又は腺腫及び癌の合計に用量相関性は認められず、背景データ内の範囲であって、**JMPR** はメビンホス投与による発がん性を示す根拠はないと結論付けていて、農薬専門調査会はこの結論を支持した」とさせていただいております。

この点については、長野先生からは同意ということでございました。

雌での肝細胞腺腫の発生についての有意な用量相関性について、三枝先生からわからないというコメントをいただいておりますが、**JMPR** の評価書を抜粋して、ちょっと読みにくいのですが記載させていただきましたが、「**significant dose-response relationship for all hepatocellular tumours**」という書き方がございましたので、この部分を訳させていただきます。

また、「雄では関連する個体は小さく、肝臓癌又は腺腫及び癌の合計について」のところですが、三枝先生、吉田先生から修正をいただいております。どのような記載ぶりがいいか、後ほど御検討いただければと思います。

JMPR が発がん性ないとしておりますので、農薬専門調査会はそれを支持していただければ、発がん性は認められなかったという評価になると思います。

28 ページ、9 行目からマウスの試験でございます。

結果、29 ページにまとめておりますけれども、こちらでは、なぜかコレステロールエステラーゼの活性がはかられておりません。三枝先生、吉田先生から追記のコメントをいただきまして、西川先生からもこれを書いたほうが良いという御指摘をいただいたところ です。

また、長野先生から、このコリンエステラーゼの活性が測定されていないこともありますので、これを理由として参考資料にしてはどうかという御提案をいただいております。 取り扱いについて議論いただければと思います。

29 ページ、13 行目から生殖発生毒性試験の結果です。

14 行目から 2 世代繁殖試験でございます。

毒性所見については、30 ページの表 19 に記載されておりますが、最高用量投与群の F₁ 世代で精巣・精巣上体の絶対重量の低下、それから雌では卵巢比重量の低下が認められております。

雄の精巣に関してですけれども、こちらは体重増加抑制に関連していることが示唆され、交尾率や受精率が対照群より低下し、精巣重量の低下と関連していると考えられたという ふうに納屋先生から修文いただきました。

卵巢比重量の低下については、黄体数の減少と関連し、投与の影響ではないかということとされております。

一般毒性に対する無毒性量は、アセチルコリンエステラーゼ活性低下、それから繁殖能 に対する無毒性量、交尾率、受胎率の低下、黄体数の減少から求められておりますが、い ずれも 0.1 mg/kg 体重/日ということで、同じ数字でございます。

10 行目からは、事務局から——すみません、30 ページ、10 行目からは、その書きぶ りについて御相談をしましたが、納屋先生からオーストラリアの評価書が理解しやすいと いうことで、先ほど御説明したような修文をいただいたところでございます。

30 ページ、12 行目からラット、発生毒性試験結果でございます。

結果、31 ページに記載されておりますけれども、高用量——高用量といっても 1.2 な のですが、ここの投与群で死亡が認められております。その下のドーズでは振戦や流涎が 認められております。胎児には検体投与の影響は認められておりません。

催奇形性は認められなかったということでございます。

31 ページ、14 行目からウサギ発生毒性試験結果でございます。

母動物では、コリンエステラーゼの低下——こちら 18%ですが、評価書に書いてあ ったので、そのまま記載させていただきました——が認められております。

胎児には影響はなかったということで、催奇形性なしということでございました。

31 ページで 27 行目から遺伝毒性試験の結果でございます。

こちらでは、表 20 に示させていただいておりますが、*in vitro* の姉妹染色体交換試験 において陽性という結果ですが、ほかの試験は陰性でございまして、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させていただきました。

試験の中身について、本間先生から記載ぶりの修正をいただいております。

それから、32 ページ、4 行目に NOAEL の評価についてなのですが、オーストラリアの資料においては、「培養細胞で突然変異および染色体異常が認められたが、ラットの肝細胞又はマウスへの投与では遺伝毒性は生じなかった」と記載がありましたけれども、具体的なことがなかったので JMPR の試験を記載したという旨を御報告しました。

本間先生からは、姉妹染色体交換陽性の報告は学会のアブストラクトからで、信用性に欠けると。事務局から指摘のあった結果は、カリフォルニアの EPA のリスク評価書に記載がありましたので、ということでお送りをいただきました。後ほど林先生からコメント頂ければと思います。

メビンホスの酵素及び他の生化学パラメータへの影響については、現物を今確認してお届けします。その間に、その他試験、御説明させていただきます。

32 ページの 6 行目から、その他試験でございます。

メビンホスの閃光視覚誘発電位に及ぼす影響という試験が行われました。ネズミの名前を松本先生に直していただきました。ハトの抑制性の休止 (inhibitory pause) の低下が認められたということでした。これは硝酸メチルアトロピンによる前処理でも抑制はされておられません。

32 ページ、17 行目から (2) として、ヒトでの試験の結果でございます。

18 行目からのボランティア①の試験というのが、これが ADI の設定根拠になるかもしれない 2 つ目の試験でございます。

男性 5 人でコリンエステラーゼ活性が測定をされまして、無毒性量は 1 mg/ヒト/日。この際の割り戻しの体重は 60 kg で割っているようでして、0.016 mg/kg 体重/日相当量であると考えられております。

松本先生から人種等がよくわからないけれども、男性の体重換算 60 kg は妥当でしょうかというコメントをいただいております。

確かに日本人だと 53.3 kg でやっておりますけれども、海外だと、もしかしたら、もっと重いかもしれないなとは思いますが、この点どう見たらいいか御審議いただければと思います。

10 行目から、もう一本、ボランティアの試験がございます。こちらでもコリンエステラーゼ活性と神経への影響が検討されておりますが、1 用量の投与でアセチルコリンエステラーゼ活性は試験期間を通じて低下をしていて回復しなかったというような結果でございました。

試験結果の概要、以上でございます。

○ 納屋座長

20 ページ以降の確認をいたします。

急性毒性は値を見ますと、非常に毒性が強いということがよくわかります。それから、神経毒性試験でも急性神経毒性が見られているということでございます。このあたりのと

ころに関しまして、赤池先生、何かコメント等ございましたら、お願いいたします。

○ 赤池専門委員

今御説明されたとおりで、典型的なコリンエステラーゼ阻害薬の作用が出ているものというふうに考えます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

そうしますと、ニワトリを含めて、ここまでは適切に評価できているということによろしゅうございますね。

○ 赤池専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

反復投与毒性試験……。

○ 堀部課長補佐

納屋先生、三枝先生の「Olfactory region」の訳をお願いします。22 ページです。

○ 納屋座長

22 ページの上の括弧の中の「region」なのか「bulb」なのかというところなのですが、これは日本語としてはどのようにしたら一番いいかという事務局からのお尋ねですよ。三枝先生にお答えしていただくのがよろしいでしょうね。

○ 三枝専門委員

ラットであれば嗅球かなと思ったのですけれども。

ラットを使われている先生、いかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

これ英語は「Olfactory region」なのですね。ですから、「Olfactory bulb」とは区別して書かれていますので、その場合は嗅神経の支配領域という意味になりますから、やはり「嗅部」のほうが妥当だろうというふうに考えますけれども、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

ありがとうございます。

○ 納屋座長

赤池先生、どうもありがとうございました。目から鱗でした。

○ 山添委員

ついでに赤池先生に聞いていいですか。

今回、この記載の中の文章にコリンエステラーゼとアセチルコリンエステラーゼと文章中の記載、いろいろなところで両方が出てくるのですが、これは使った基質等によって、そういうことは原文のままにそのまま置いておくべきか、そのへんのところを御意見いただければと。

○ 赤池専門委員

赤血球の場合には、いわゆるシュードコリンエステラーゼがございませんので、いわゆるコリンエステラーゼ活性をはかった場合に、これはアセチルコリンエステラーゼの活性になります。ですから、「AChE」で正しいと思います。

脳の場合には両方が含まれますので、一般のいわゆるコリンエステラーゼ活性をはかった場合に、「アセチルコリンエステラーゼ」とは書けないということで、「ChE」と書かざるを得ないということで混在してくるのではないかと思います。

○ 山添委員

それで、今回の評価書の記述の記載が正しいかどうか、その部位を含めて両方が使われているので、そのへんのところはいいのでしょうかということなのですが。

○ 赤池専門委員

私が見る限りに、赤血球の場合には「AChE」というふうに書かれていて、それ以外の組織を含む場合に「ChE」と書かれているように——全部きっちりと精査したわけではないですけれども——見受けられましたので、その書き方、分け方であれば問題ないというふうに考えます。

念のために、それは事務局で再度チェックしていただいたらよろしいかと思いますが。

○ 堀部課長補佐

先生、原文にこう書いてあったらどうしたらよいでしょうか。

例えば、21 ページの表 13 の中だと、脳幹とか大脳皮質とか、明らかに脳の中なのですから、けれども、「AChE」という記載があるのです。今の赤池先生の御指示に従えば、「A」を取ってしまわなければいけないというふうに理解できたのですが、原文に「AChE」と書いてあるので、どうしたものか事務局は困ったなと思っております。

○ 赤池専門委員

これは、もう原文に従わざるを得ないと思います。恐らく「ChE」のほうが妥当だろうと思いますけれども。

○ 堀部課長補佐

勇み足で書いていないかどうかだけは、もう一度確認させていただきます。

○ 納屋座長

それでは、23 ページの亜急性毒性試験以降の確認をいたします。

それぞれ事前に修文いただいておりますので、まず 10 の (1) は最高用量が 2 つあるということですのでよろしいですね。1.1 mg 投与群と 1.7 mg 投与群があるので。両投与群ということで、それぞれ先生方から御指摘いただいておりますので、「高用量群」と書くのではなくて、きちんと書こうということですのでよろしゅうございますね。

○ 堀部課長補佐

どちらが妥当ですか。用量書きましようか。吉田先生、用量書いていただいております、三枝先生、「最高 2 群」というふうに丸めていただいております。

原文は、「two highest dose levels」という言葉が使われております。

○ 納屋座長

高用量 2 群 (1.1 と 1.7) と書くのですか。

○ 堀部課長補佐

はい、わかりました。

○ 納屋座長

それでは、24 ページの 13 行のボックスの西川先生のお尋ね、ここをエキスパートジャッジで毒性とするかしないかということになるかと思うのですが、この御確認をいただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 西川副座長

その前に補足させていただきたいのですが、なぜこの試験のみアセチルコリンエステラーゼが 20%未満であることについてコメントしたかといいますと、23 ページの表 14 の試験では、アセチルコリンエステラーゼの低下以外に縮瞳等の神経症状となっています。

それから、25 ページの表 16 を見ますと、17%という低い 20%未満の値もあるのですが、ほかに赤血球とか脳全体のアセチルコリンエステラーゼが 20%を超える活性低下があるということですが、この (2) の試験だけはアセチルコリンエステラーゼの活性低下が 16%であることを根拠に無毒性量が設定されております。したがって、その確認のためのコメントです。

さらに、マウスの長期の 18 か月の試験では、先ほど事務局から説明がありましたように、アセチルコリンエステラーゼの測定をしておりませんので、念のため、コメントをしたわけです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。今のような背景があるということで、ここを毒性とするのかしないのかということですね。雄の 10 ppm については、アセチルコリンエステラーゼ活性の低下が 16%しかなくて、それ以外に毒性徴候が見られていないにもかかわらず、ここを毒性としますかという確認ですが、毒性の専門の先生方、いかがいたしましょうか。従来のルールから言えば 20%以内なので、毒性としなくてもよいということになりますが、評価書評価だから、よそが毒性としているから、それを追認するかという考え方も 1 つあるかと思しますので、そのあたりの御判断を賜りたいと思います。いかがでしょうか。

松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本専門委員

難しいのですが、雄で 22%という数字もあって、雌雄差があるのか、そういうことは全くわかりませんが、そのへんの数字と、先ほど、もう一つ前の (1) のほうでしょうか。15%で毒性にしたというのがありましたけれども、そのへん総合的に見

て、毒性としてはどうかというふうには思いました。

○ 納屋座長

松本先生、ありがとうございます。松本先生は、ここを毒性と判断してもいいのではないかと。雌のほうでもこれ以上の低下が起こっているというのが理由です。吉田先生いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

わからないのですが、JMPR がいつから 20%を採用したかということによってくると思うのです。これ評価書の年代が書いてありますけれども、古いものについては、たしか 90 年代だったような気もするので、ひょっとしたら、このときは、まだ悩んでいた時期だったのかもしれない。だから、今回もう一回再評価したときには、ここは消えてしまう可能性はあるのではないかと思います。

そういうことを踏まえて、どうとるかなのですけれども、一応、同じような用量で雌では出ていますから、むしろ書き方としては、この JMPR の評価を採択したかどうかということを追記したほうがいいのではないかと思います。今のだったら、少なくとも雄についてはとらない可能性があるのではないかと思います。

○ 堀部課長補佐

たしか何かの数字と幾つかの数字が今頭の中に思い浮かんでいて、はっきりしないのですけれども、一番古い数字で今私の頭の中にあるのは 98 年という数字です。少なくとも 90 年にはまだ……これ何を根拠にお話ししているかという、WHO のパネルの方が評価書を書かれるときのワーキングプロシージャの中に、JMPR でこういう議論をしたから 20%以上でとろうねというふうに書いてあるクライテリアがあって、確か JMPR の議論が 98 年ではなかったかと記憶をしています。今定かな数字ではないのですが、ですから、少なくとも 90 年の評価には、その議論が間に合っていないと思われるので、吉田先生がおっしゃるとおりだと思います。

そのできた後もケース・バイ・ケース、20%以上で有意差がある場合。それから、20%以上で有意差がなければ、ほかの所見との関連性を見て毒性ととりましょうということなので、恐らく西川先生がおっしゃるように、この試験では 16%の低下だけで、ほかに何もないので、次回評価をすると消えてしまう可能性は高いのかなとは思いますが、このときの JMPR では少なくとも毒性ととっていたというのは事実です。

○ 納屋座長

赤池先生、いかがですか。

○ 赤池専門委員

今のお話を伺えば伺うほど、非常に判断しづらくなってきましたのですが、ただ、少なくとも、この評価書の中では 15%で切るのか、20%で切るのかは統一したほうが良いと私は思います。

これは同じ評価書の中で——もちろん、ほかに特殊な事情があれば別ですけれども——

そうでない限りは、同じ評価書の中で阻害率が変動するというのは、非常に矛盾したことになると思いますので。

では、その次のステップとして、このもとにした評価書の 15%にするのか。それは今のような議論も含めて、現在、この食品安全委員会でも 20%という数値を使っていますので、むしろ、今のに合わせてしまって 20%にしてしまうのかという判断だろうと思います。

これは、私も非常に判断に苦しんでおりますけれども、あくまで私の個人的な判断ということで、ぜひ議論していただきたいのですが、私の個人的な判断としては、現在 20%で切っているというようなことがありますし、今のような議論もございましたので、もし、20%に切ってきちんと数字が出し直せるのであれば、20%にすると。ただし、それについても今のような議論をどこか脚注なり何なりで説明を少し加えて、そういうふうにするということも 1つの方法かなと。

逆の場合でも、やはり少なくとも 15%にしたのならしたということを脚注に少し加えるということで、気持ちの上では 20 がいいかなと思いますけれども、15 でもこれはもうそういう考え方も当然成り立つとは思いますが。

○ 納屋座長

赤池先生、どうもありがとうございます。堀部さん、何か言いたいようなので、どうぞ。

○ 堀部課長補佐

この評価書全体を眺めると、JMPR はこの評価書では 15%をどうもカットオフ値にして、全部を整理しているようなのです。ただ、カットオフ値を 15%にしたというような記載はどこにもないので、わかりませんというのが 1つの情報です。

それから、赤池先生御提案のように、20%で整理をし直せばハッピーだと事務局も思ったのですが、残念ながら、このドーズ以上で 15%以上の阻害があったとは書いてあるのですが、では、次のドーズでどれだけの阻害率があったかということは、この評価書の中に情報がないので、そのカットオフ値を変えてしまうとコリンエステラーゼに関する情報が消えてしまうケースがある。わからなくなってしまうのです。なので、御審議の際に、今赤池先生から先生方に投げかけられているところには、そういう付随情報がございますというところで御審議をいただければありがたいです。

○ 吉田専門委員

私、先ほど西川先生がおっしゃったように、例えば 23 ページのラットの 90 日ですけれども、0.56 mg という用量で脳のコリンエステラーゼが 15%以上だけれども神経症状が出ています。思い起こすと、20%あたりだったら、神経症状が出ていることは今まで余りなかったように思うのです。となると、本当にこの測定方法もどれだけの信頼性があるかということになりますから、私は、もうどちらの評価をとるかということにしたほうがよいのではないかと思います。

○ 赤池専門委員

私も吉田先生に賛成いたします。

○ 納屋座長

ありがとうございます。今の流れからいきますと、23 ページのラットの試験では、15%以上の活性低下とともに神経症状も出ているということで、よその評価書が進んでいるのであれば、マウスの 3 か月の試験においても 16%以上の低下というのも毒性としたとそこではやっているのです、それをその物差しで我々も今回は進めていたほうが整合性がとれるということです。

もし、20%以上というふうにしたときに、それを確認するすべがこの評価書の中にはなくなっていく可能性が高いということなので、ここは西川先生いかがでしょうか。ここも毒性というふうに判断をするということで進めることに御同意いただけますでしょうか。

○ 西川副座長

議論は十分尽くされたと思いますので、事務局案どおりとして JMPR の評価を支持したというような内容を付記すればいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

今の西川先生の御見解のように、9 行から 11 行にかけて、場所は事務局の書きやすいところでいいのですが、「JMPR のこの判断を我々は支持した」と、「食品安全委員会は支持した」という一文を追加してください。お願いします。

○ 堀部課長補佐

案文読み上げます。

9 行目の頭に、主語「JMPR においては」とまずして、「本試験において、アセチルコリンエステラーゼ活性低下が認められたので、無毒性量は 2 ppm であるとされている。食品安全委員会農薬専門調査会は、この JMPR の判断を支持した。」というふうにさせていただきます。

すみません、ついでに、表 15 の中、括弧の中が「ラット」になっています。マウスの試験なので、直します。申しわけありません。

○ 納屋座長

それでは、25 ページ以降の確認をいたしますが、亜急性神経毒性試験で吉田先生と三枝先生から修文をいただいておりますし、事務局からの投げかけに、それぞれ先生方、御同意いただいております。ここに関して、特にまたコメント等ございましたら、お願いしたいと思いますが、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

吉田先生、消していただいたところ、やはり書かないほうがいいですか。本文には、JMPR の評価書には、この記載があるのですが。

○ 吉田専門委員

この有機リン剤に関しては、一番センシティブなエンドポイントはアセチルコリン、またはコリンエステラーゼの阻害なので、病理の変化があったないかは、特によいのではな

いかというように思います。

○ 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

では、25 ページ、了解ですね。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 納屋座長

26 ページ以降ですが、三枝先生と長野先生から修文いただいておりますので、補足のコメント等ございましたら、お願いいたします。いかがでしょうか。

○ 長野専門委員

特にありません。

○ 三枝専門委員

ありません。

○ 納屋座長

では、この修文どおりに進めるということでよろしゅうございますね。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 納屋座長

確認いたしますが、29 ページまでの長期の試験、修文どおりで進めてよろしいですか。

○ 西川副座長

27 ページの 16 行目に二重の下線があるのですが、その中で「肝臓癌又は腺腫及び癌の合計」と「癌」が 2 回出てくるのですけれども、これはどういう意味でしょうか。

○ 堀部課長補佐

これは、28 ページのボックスの中に原文記載してあるのですけれども、下のほうの英語のところです。

「there was」で始まる後半ですけれども、「no dose-response relationship for liver carcinomas alone or for adenomas and carcinomas combined in males」というのを日本語に苦肉の策で直すと、こうなってしまいましたと。「combine」という言葉があったので、「合計」という言葉にして、「腺腫及び癌の合計」。それと、別にわざわざ「carcinomas alone」という言葉があったので、これをわざわざ書き分けたということなのですけれども。

○ 西川副座長

わかりました。肝臓の癌と腺腫及び癌の合計ということですね。

○ 長野専門委員

ここの文章なのですけれども、吉田先生からコメントが入っていますように、この中で

「雄では関連する個体数は少なく」という言葉と、それから「発生率は背景データの範囲内であった。」というのは雄に限定しているわけではなくて、雄雌ともに書いてある用語です。というのは、今事務局において、ボックスの中の「原文を以下に記載しました」で「The numbers involved were small」云々とあります。このところ、最後「in males」で終わっているのですが、さらにその後に文章としては、「and the incidence was well within that of historical controls」という言葉が出てくるのです。「in males」というのは、全体にかかるのではなくて、単に肝臓腫瘍、肝臓癌と、それからcombineでの用量相関が雄ではなかったという表現です。ですから、吉田先生からの修正記載が正しいのだと思います。

○ 納屋座長

長野先生、ありがとうございます。長野先生の御提案としては、28 ページのボックスの一番下を書いてある吉田先生の修文を入れるほうがいいということでございますが、西川先生、それでよろしゅうございますか。

○ 西川副座長

ボックス、28 ページの一番下のところですね。日本語がよくわからないのですが、でも、「又は」と「及び」でどこで切るのが普通なのですか。

○ 林専門参考人

「又は」の前に単独でも入れればどうですか。

○ 西川副座長

そのほうがわかりやすいかもしれないですね。

○ 長野専門委員

これ原文がおかしいのです。肝臓癌自体は雄には発生していないのですが、それなのにも書いてあるのは、ひっくり返した表現。つまり、雌では最高用量群で肝臓癌が1例出ている、それから、肝細胞腺腫もある程度増加傾向があるという、そういう用語があるので、それをひっくり返した用語がここに入っているのです。ですから、もっと簡単に書くならば、これらの発生頻度は低く、雌では肝臓腫瘍の発生増加はあるもののということで書けば、本当はもっとわかりいい文章になったのだと思うのです。

○ 堀部課長補佐

多分その上のところで、雄の腺腫は認められているので、癌と腺腫及び癌の合計で否定してはないよということをわざわざ書き上げたという形ですね。

吉田先生の御提案に、先ほど「alone」という言葉を訳出するという修文案でお認めいただけるのであれば、そのような修文を入れると原文どおりにはなるのかなとは思って。長野先生がおっしゃるとおりの解釈で原文そのまま書くと、こうなるのかなと思って伺っておりました。御検討をお願いします。

○ 納屋座長

事務局から改めて提案をいただきましたが、それでよろしゅうございますね。

それでは、慢性毒性/発がん性までに関しまして、これ以上の議論がなければ、先に進みたいと思いますが、よろしいでしょうか。

生殖発生毒性試験につきまして。

○ 三森委員

マウスの慢性毒性/発がん性併合試験でコメントがありますよね。

○ 堀部課長補佐

資料を参考資料にするかどうかの取り扱いと、コリンエステラーゼがはかられていない試験なので、その点の取り扱いについて、すみません、お願いします。

○ 吉田専門委員

今回 2 年間のラットではないということなのですが、こういうような記載があるので、やはりマウスのを残したほうがマウスではなかったということが示されますし、有機リンに関しては、コリンエステラーゼの阻害が長期だからといって低い用量であることではないということは、今までの経験でも十分ですので、これがはかかっていないということが記載されてあれば、こちらにおける NOAEL が高くてもそれは十分理解してもらえるのではないかというように思うので、あとそれからガイドライン上にできれば 2 種の動物種があったほうがよいので、私は発がん性の試験ですから残してもよいのではないかと思います。

○ 三森委員

抄録の参照の 4 番でしょうか。そこの 7/25 ページに JMPR のマウスの慢性毒性/発がん性の記載が載っていますが、そこを見ると……。

○ 堀部課長補佐

それは 4 ではないですよ。

○ 三森委員

3 です。ごめんなさい。

○ 堀部課長補佐

すみません、タブの 3 番の資料です。3 番の資料の……。

○ 三森委員

3 番の 7/25 です。そこを見ると、血液検査を 12 か月と 18 か月に実施しているのですか、血液生化学検査を実施したという記載がないです。それで、病理組織学的検査、臓器重量も測定しているということで、発がん性試験としては成り立つと思うのですが、「Long term toxicity」というところについては、評価が難しいと思うのです。ですから、その記載をした上で発がん性は評価できるけれども、慢性毒性に関しては、コリンエステラーゼ阻害についての一番感受性の高い毒性学的な指標を見ていないということで、評価が困難であるというような形でいかにざるを得ないと思うのです。御議論いただきたいと思っています。

○ 納屋座長

三森先生から大事な提案をいただきました。発がん性としては評価ができるけれども、長期の反復投与毒性試験としては必要な項目が欠如しているので評価できないということに記載すべきではないかということですが、吉田先生いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

ガイドライン上、マウスでは血液生化学的検査をしなくてはいけませんでしたか。

○ 堀部課長補佐

どの動物種であっても発がん性試験では不要です。ですから、三森先生おっしゃったように、発がん性試験としては成立しているのですけれども、慢性毒性試験としては成立していないのではないかというのは、ガイドラインとも合致すると思います。

○ 吉田専門委員

これ発がん性試験として実施しているのではないですか。

○ 堀部課長補佐

評価書のタイトルが「Long term」と「Carcinogenicity」と書いてあったので、そのまま訳出しているのですが、発がん性試験単独というふうにも読めるので、発がん性試験単独のタイトルに変えて、それで成立するのであれば、そういう修正をしていただくのが一番ありがたいかなと思います。

我が国のガイドライン上も慢性毒性試験は非げっ歯とげっ歯で1種類ずつで、今回はイヌとラットの併合がありますので、慢性毒性試験は要求に合致していて、発がん性試験はげっ歯類で2種類ですので、この試験が発がん性試験単独になったとしても、特段大きな問題はないです。

○ 三森委員

52週時に10匹ずつ検査していますが、ここで血液生化学検査をしてあると書いてあれば、一応慢性毒性も評価できると思うのですが、書いてありません。初めから、発がん性試験というような形にみなして——変則的ですが、12か月で中間と殺をする必要はないですから、それも考慮した上で、これを併合試験としなくて、発がん性試験とするというのも1つのやり方かもしれません。

とにかく、この評価書には、「Long term toxicity and Carcinogenicity」と書いてあるので、やはり combine だろうととらざるを得ないです。評価書評価の一番困るところですけれども。

○ 吉田専門委員

恐らく JMPR は、日本のガイドラインとかということではなく、「Long term」という書き方で全部まとめて書いているだけのことなので、もし、そこがひっかかるのであれば、私は三森先生がおっしゃるように、発がん性試験とするのはいかがでしょうか。

○ 納屋座長

先生方お認めいただけるのであれば、発がん性試験だけの評価ということで、長期に関するところの評価を全部削除して、ここは発がん性試験、マウスの発がん性試験という取

り扱いにしたいと思いますが、よろしゅうございますか。

御同意いただきましたので、では、そのように修正をしていただきますようお願いいたします。

○ 長野専門委員

私が「参考資料に」という意見を書いたのは、38 ページの総合表の表 21 の中の 18 か月慢性毒性試験のマウスだけが毒性所見なしになってしまうのです。それと、マウスは長期になってもコリンエステラーゼの阻害がないなという印象を受けるので、それでまずいかなと思いました。

したがって、今のように、表題を発がん性試験として、この表のカラムのところと、それから先ほど修正があったのですが、本文のほうにコリンエステラーゼの阻害について、検査がないということを書いたほうが良いと思います。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。今までコリンエステラーゼ関係のもの、随分評価してまいりましたけれども、必ずしも全ての試験でコリンエステラーゼをはかっているわけではなくて、例えば発生毒性試験とか、たしかはかかっていなかったのもあったと思うのです。それは非常に高い NOAEL がそのまま書いてありましたけれども、特に書いていなかったのも、書き込んでいることは、私は別に反対はしませんけれども、コリンエステラーゼの特徴というのは何回も言いますけれども、繰り返し投与したからといって上がるものではなく、ある意味では急性毒性を何回もしているようなものだという捉え方でよろしいのではないのでしょうか。その意味では、3 か月のマウスもあることですし、若干マウスのほう、あと種差が非常にないというのもコリンエステラーゼ阻害の特徴だと思いますので、それはそれぞれの試験によってはかかっていないということがどこかにきちんと記載されているのであれば、より親切な評価書であるというように私は思いますけれども。

○ 納屋座長

お話を聞いておりましたら、座長として提案をしたいのですが、この試験は発がん性試験としておいて、発がん性のことだけを書いておいて、なお、長期毒性試験も行われているけれども、それを評価するための試験項目が不足であったし、コリンエステラーゼ活性もはかかっていなかったから、その部分については評価をしなかったというふうなことを書いておくのが一番正確かなと思ったのですが、そういう形でおさめていただけませんか。よろしゅうございますか。

○ 西川副座長

今の案に賛成ですけれども、そうすると、無毒性量の記載も削除ということになりますでしょうか。

○ 納屋座長

はい。

いいですね。無毒性量を出さない。発がん性評価だけです。

○ 吉田専門委員

そうしますと、では、これからは例えば血液のことは別として、コリンエステラーゼの阻害のあるような剤でコリンエステラーゼがはかっているものは NOAEL は書かないということになりますか。

○ 納屋座長

そういうことではなくて、農薬のテストガイドラインで長期毒性試験としてはからなければいけないとっている項目を満足していないからなのですね。だから、三森先生おっしゃったように、血液生化学検査がやっていないというのが致命的だったということになるのではないのでしょうか。

○ 吉田専門委員

そうしたら、発がん性試験としては足りるのではないのですか。

○ 納屋座長

いえ、ですから、発がん性試験としては成立していると。その部分は評価をしたと。だから、長期の反復毒性試験としては評価ができないということです。

○ 吉田専門委員

そうしたら、発がん性試験としては NOAEL は書けるということですよ。

○ 納屋座長

発がん性の有無に関しての評価しかないということになりませんか。

○ 堀部課長補佐

それは、多分今までと評価がおかしくなると思います。農薬抄録でもマウスの試験はほとんどが発がん性試験としてなされていますが、それぞれについて一般毒性の所見で NOAEL を決めてきているので、発がん性試験では発がん性の有無だけを判断しますということだと、今までの評価とマウスの発がん性試験に関する評価方針が変わってしまうので、そこはずいぶん違うことだと思います。

例えば、今日御提示しているほかの評価書を御覧いただければと思うのですが、これら抄録の評価書ですので、例えば先ほどの資料 1 を御覧いただきますと、資料 1 の 33 ページ、マウスの発がん性試験。発がん性試験ですけれども、別に肝臓の癌によるエンドポイントを決めているわけではなく、この試験における一般毒性でのエンドポイントを決めていますから、発がん性試験であっても一般毒性のエンドポイントで NOAEL を決めてきたという今までのと発がん性の有無だけを判断するというのは全く違うので、そこはすみませんが、御議論いただかないと事務局混乱します。

○ 納屋座長

すみません、座長の勉強不足でした。発がん性試験単独にしておいて、なおかつ、無毒性量を書かなければならないということで、なおかつ長野先生の御指摘を満足することはできないので、皆さんで考えてください。

○ 三森委員

やはりこの剤は有機リン系の化合物であって、毒性の指標としてコリンエステラーゼを測定して、それで評価できるのではないのでしょうか。その指標を無視した状態で NOAEL を出す意味合いはどこにあるのでしょうか。

確かに今までの発がん性試験は、検査されたパラメータから NOAEL を出していたかもしれませんが、今回の場合は毒性指標としてコリンエステラーゼ阻害に注目すべきではないのでしょうか。コリンエステラーゼの測定を実施していないということに対して、それを認識した上で NOAEL を出すということに何の意味があるのでしょうか。

○ 吉田専門委員

そうしますと、これからもそれが適用されると、かなりの NOAEL のとれない試験がいっぱい出てきてしまいますけれども、それは食品安全委員会の専門調査会として、これからその選択をするということになりますか。これはかなり古い試験ですから。

○ 三森委員

もともと発がん性を評価するということを見ていけばよいと思うのです。これは前にも議論されたと思いますけれども、この幹事会で。

ですから、マウスは発がん性試験を見たということで、それに対して NOAEL を出すことには何の意味もないと思いますけれども。

○ 吉田専門委員

そうしますと、今までかなりのものの ADI がマウスの発がん性試験の癌でなくて、慢性毒性指標で決めてきた。これを全て変えなくてはいけないという議論に——恐らく事務局の御懸念はそこだと思うのですが。

○ 堀部課長補佐

まさにそのとおりでして、今までマウスの 18 か月の一般毒性の所見でとってきたものをどうするのかという御議論なしに、ここでいきなりこの剤に関しての方針転換をされるのは困るのと、それからコリンエステラーゼ活性阻害の場合だったら、それでいいではないかということなのですが、だったら、コリンエステラーゼとほかの所見が複合してある場合はどうしましょうとか、これまでもアセチルコリンエステラーゼ活性阻害剤でもそれ以外の一般毒性で NOAEL を決めてきているものもありますので、それら全部に及ぶ話なので、そこは申しわけありませんが、昔からの評価方針がよくないのであれば、変えることをはばかるものではないというのは十分理解はしますけれども、余りにも影響が大き過ぎるので、事務局としてはそれをどうしたものかということで、突然の御発言に当惑をしているのですけれども。今までそういうふうにして決めてきてはいないと思いますので、評価方針の根底をひっくり返す話だと思いますが、それでよろしいのでしょうか。

○ 納屋座長

継続審議にしましょうか。継続審議にします。

○ 堀部課長補佐

継続審議はいいのですけれども、この後、部会でやるものをどうするのかと、事務局は

非常に困っているのですが。この剤だけの話ではなくて、これから審議する剤の発がん性試験の評価のやり方そのものにかかわってくるので、この剤を継続審議にして答えを出さないこととは別に、評価をどうやるかということは明確にしていいただかないと、この剤の答えが出るまで 2 月評価やめましょうかという話になってしまうと思うのですが。それは困るのですけれども。

○ 三森委員

すみません、私の思い違いがあるかもしれませんが、何回か前の幹事会でこの議論はされていると思うのです。コンバインドスタディーでどうやって慢性毒性を評価するかという議論をしていたと思います。慢性毒性と発がん性試験のコンバインドスタディーの場合には、NOAEL は慢性毒性の試験のデータ、サテライトグループから NOAEL を出すという形で議論されたと理解しているのですが。

○ 西川副座長

僕も三森先生の意見に同意します。

○ 吉田専門委員

すみません、私は、そうしてこなかったと思います。24 か月でさらに毒性がアクセラレートして一段低いものになっていたり、例えば、12 か月で決めたとなると、例えば、被験物質の摂取量が 12 か月と 24 か月で大きく違いますから、そうしますと、ADI 自体にも大きく差が出てきてしまったと思うのです。もし、12 か月で決めるなら、12 か月時の被験物質の摂取量でしないと、ADI がおかしいということになりますから。

評価は 12 か月だけれども、ケミカルインテイクは 24 か月トータルのものを使うとしたら、そこにディスクレパンシーが出るので、それも結構大きな問題なので、どうジャッジするかということは、恐らく農薬だけではなくて、ほかの Long term の試験を扱う評価の部会、全てにかかわってくると思うのですが。

○ 堀部課長補佐

幹事会での議論ということで御発言があったので、幹事会の議論を振り返りますと、西川先生がおっしゃったように、西川先生は 1 年間のところでとるべきだという主張をなさいました。吉田先生は 2 年のものも含めて総合的に評価すべきだということで、そこに関しては幹事会でどちらをとるということは、今の段階では、私は明確な結論として 1 年をとりましょうというような結論は出ていないと思っています。

まずはトライアルとして 1 年の毒性所見の表と 2 年までの毒性所見の表をつくって、それを比べてみて、どういうふうに評価をするのがいいのか、これから検討しようというところで議論がとまっているはずなので、そこはこれから議論していくものだったと理解しています。

○ 三森委員

では、そのようにこれから議論したらよいではないですか。まだ結論が出ていないということですから。

○ 堀部課長補佐

だから、そうすると、今までの評価と同じような形でやるのか、今回評価方針変えるのかというところだけは詰めていただかないと、事務局としては 2 月の部会できないです。

○ 三森委員

そのような形であるのであれば、幹事会でそのへんについてもう一回御議論いただくということでいかがでしょうか。今日は、時間がないと思うのですが。

○ 納屋座長

林先生、何かありませんでしょうか。

○ 林専門参考人

今まさにそのへんをこの間から議論しようとしていたところなので。

先ほど事務局のほうからあったように、まだ結論出ていなかったと思うのです。だから、そうであれば、今回は少なくともこれまでどおりのルールで評価をしておかざるを得ないのではないかと。それで、今後この幹事会でもう少しきちんとした方向性が出されれば、それからそれに従った形に変えていくというようなことでないと、何かかなりぐじゃぐじゃになってしまうので。今回は少なくともこれまでどおりの評価でということではいかがでしょうか。

○ 納屋座長

ありがとうございます。いろいろな意見がございますので、全部をまとめて全員の方の御納得をいただくことはかなりの困難があると思います。

評価書評価の原則に従えば、**JMPR** がどういうふうはこのデータを評価したのかと。その判断を我々が受け入れるか受け入れないか、それにかかわってくると思いますので、そこを紹介していただいて、幹事会では **JMPR** の評価を受けるか、承認するのか承認できないのかという結論を出して、今日はここで終わりにしたいと思います。

○ 山添委員

先ほど吉田先生からコリンエステラーゼの活性というのは、ある意味で急性毒性の繰り返しだという話があったのですが、もし、それがそうであれば、最終的にここでエンドポイントではかれていなくても類推できるものであれば、その点を除いたとしても、最終的な毒性の評価の結果としては **JMPR** のものが妥当かどうかというのは判断できないことではないと思うのですが、その変化、経時変化というのについて、赤池先生、コメントいただけますか。

○ 赤池専門委員

阻害作用がどうなるかということですが、これは吉田先生がまさにおっしゃったとおりで、蓄積性は基本的にはないというふうに考えられます。過去にも有機リンではなくてカーバメート系でかなり議論したことがございまして、急性毒性の **LOAEL** のほうが慢性毒性よりも低いという剤がありまして、そのときかなり議論して、結局、例外的にですが、急性毒性のほうで採用したということがございます。

そういったようなこともありますので、有機リンの場合、もちろん不可逆的に結合しますので、そういう意味ではカーバメート系よりも作用は長く続くという性質はありますが、いわゆるだんだんたまっていって、どんどん強くなってくるということは考えにくいというふうに思いますので、仮にこれ長期間毒性を見ていたときに、そのデータがないとしても、より短期間のデータがあれば、それによって少なくともアセチルコリンエステラーゼに対する阻害作用ということは判断できるというふうに考えます。

○ 西川副座長

アセチルコリンエステラーゼの活性阻害についての総合評価としては、そうだと思うのですが、今議論になっているのは、18 か月の試験で NOAEL を出すかどうかということなのです。生化学のデータもないし、ましてや、アセチルコリンもはかっているということなのです。そのあたりを議論していただければと思います。

○ 林専門参考人

まだ遺伝毒性のところまでいっていないのですけれども、遺伝毒性のデータに関しても、まさに評価書評価の限界に挑戦しないといけないような内容です。だから、我々として、最初に評価書評価をいろいろ検討したときに、データの内容、質をもちろん優先して評価するのだけれども、ある程度 JMPR のデータがあれば、それを優先的に、それからあとそれに続いて EPA、それからオーストラリアというような暗黙の了解的なものはあったと思うのです。だから、そういう意味からすれば、この後の遺伝毒性もそうなのですから、JMPR の結論というものを我々は全体としても支持をするというような形で持っていくより仕方がないのかなというふうに思います。

○ 納屋座長

林先生、どうもありがとうございます。

堀部さん、JMPR がこの試験をどういうふうに評価しているかというのをもう一度紹介していただけますか。

○ 堀部課長補佐

JMPR、先ほどから議論になっておりますタブ 3 の——試験自体は 7 ページからになるのですけれども——NOAEL に関する結論が書いてあるのは、めくっていただいて 8/25 ページです。

それで、ここの 4 行目からのところで、先ほどから議論になっているコリンエステラーゼについて、「Cholinesterase activity was not measured in this study, as it had been evaluated in the range-finding study」、これがだから 3 か月の試験のことを言っているものと思われます。

「in which the NOAEL for inhibition of brain acetylcholinesterase activity was 2 ppm」ということで、その短期の試験からアセチルコリンエステラーゼの活性に関する NOAEL は出ていると。

この試験に関しては、その後「The NOAEL in the main study」——「main study」

というのは、この試験のことを意味していると思いますが、「was 25 ppm, equal to 3.7 mg/kg bw per day, as the transient effect on body weight in mice at the high dose can be ignored」ということで、最高用量群の体重に関する影響も無視できるので 3.7 という最高用量で NOAEL が決めているという JMPR の判断です。

○ 吉田専門委員

「range-finding study」ではありますけれども、2 ppm でコリンエステラーゼが下がっているの、ある意味ではこれは発がんに対する NOAEL は 3.7 なのかもしれないの、ですけれども、コリンエステラーゼについては 2 というのが出ているので、「range-finding study」ではこうであったということを評価書に追記するということがで、しょうか。

○ 西川副座長

だから、コリンエステラーゼについてはいいと思うのです。だけど、発がん性試験で何の影響もないのに、それをもって発がん性に対する NOAEL というのは、やはりおかしいではないですか。

○ 堀部課長補佐

時計を見ながら発言させていただきます。まだ生殖発生毒性も遺伝毒性も残っている中で、いろいろな意味で先生方のお考えが今フィットしない状態であるというのは、私も議論を伺いながら理解をいたしましたので、長期のところからもう一度次回やり直しという形で、ここの結論も含めてもう一度お考えください。

です、今回の審議後に先生方にこのあたりに関してのコメントをお伺いする、次回幹事会までにコメントをお伺いするような形のアクションを起こさせていただきますので、先生方からここに関してどう捉えるべきと考えるか。そのときに御留意いただきたいので、できれば、今までの評価との整合性、先ほど私申し上げたように、発がん性でもほかの一般毒性から NOAEL 決めているものもある。それらと総合的にお考えをいただいて、先生方のお考えを伺った上で、では、実際この評価書をどうまとめ上げていくのかということ、を次回幹事会で御議論いただくほうがよろしいのではないかと。私も評価の方針がぶれるのでということで一生懸命発言をさせていただいて失礼をいたしました、御検討いただければありがたいです。よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

堀部さんの御提案のとおりに進めたいと思いますが、よろしゅうございますか。

○ 林専門参考人

それで全く問題はないと思うのですが、そのときに同時に評価書評価の限界、評価書評価の特徴というものも頭に入れながら今の堀部さんの御提案に従って考えてみれば、いいのではないかと思います。

○ 納屋座長

この剤の最初の審議を始める折に、林先生から今の評価書評価をどうするのかという方

向性について、またお話をしていただきましたので、その考え方を受け入れていただけるのであれば、それに従って、次までに皆様方が御見解を御準備いただけるのではないかと思います。

時間が来てしまいましたので、今日は——ちょっとだけやりますか。

○ 堀部課長補佐

この剤に関しては、先ほど申し上げたようなアクションを起こさせていただきますが、1点、次のときに向けて、もう一つだけ、先生方のお考えをどうしてもいただかなければいけない、今日、問題提起をしなければいけないと思っていた点がございます。

次回最後までいった場合に、先ほど私くどくこれがもしかしたら ADI の 1 個目の候補になるかもしれない。2 つ目の候補になるかもしれないということを申し上げました。実は、海外の評価書において ADI の設定根拠となる試験が割れております。

1 つは、ヒトのボランティアの試験です。もう 1 つはラットの併合の試験です。アメリカはラットの試験を採用し、JMPR とオーストラリアはヒトのボランティアの試験を採用しています。次回の御議論のときに、ここでまた御見解が割れてくると思います。先生方からは、どういうふうなときにヒトの試験を採用するのかというクライテリアも考えるべきというコメントもいただいておりますので、次回の審議、最終的に ADI を決める際に、そこが議論になるということを申しわけございませんが、頭に置いていただいて、どういうふう考えたらいいいのかという点についても円滑な審議のために、あらかじめ先生の御意見をおまとめいただけると非常に光栄です。

ちなみに、ヒトの試験はボランティアで n が 5 しかない男性のみの試験だという制約条件がついております。

その点御検討いただけると非常にありがたいです。

この剤に関しましては、これで閉めさせていただきます。ありがとうございます。

続けていいですか。

資料 6 でございます。幹事会でお認めをいただければと思って事前に御送付をさせていただきました。

先般、ある剤の審議のときに生殖発生毒性に関する審議のみが残ったということもございまして、これは部会に差し戻すのではなく、生殖発生毒性の先生方によるワーキンググループを設置して審議をすべきではないかという御提案をいただきました。

役所的なルールで恐縮でございますが、このようなワーキンググループを設置する場合には、何らかの設置要領なるものを置かなければならないというのがございまして、設置要領なるものを考えさせていただきました。

これにつきましては、ワーキンググループの構成員は座長の指名する専門委員並びに専門参考人ということで、ワーキンググループには座長を置いて、それは専門委員の互選によって選出をしていただくこととしております。

また、座長はワーキンググループの会議を招集して、議事をつかさどっていただきます。

必要と認めた場合には、ワーキンググループメンバー以外からも構成員を設けることができるとさせていただいております。

公開、非公開につきましては、食品安全委員会のルールどおりに取り計らわせていただければと思っております。

審議結果の報告は、どこかの部会にではなくて、直接専門調査会に報告する。専門調査会、一義的には調査会としておりますが、幹事会に報告をするということになるかと思っております。

その他、もし何かワーキンググループの運営に関して問題が生じるようでしたら、それは都度座長がワーキンググループに諮って決めていただくということにしております。

したがいまして、暫定的なワーキンググループのメンバーでございますが、こちら裏面に記載しておりますが、農薬専門調査会に御所属いただいている専門委員並びに専門参考人の先生方を並べさせていただきました。

まだワーキンググループの開催につきまして、実は日程調整をしていたのですが、やや制約が生じまして、開催が予定した日にかなわなくなってしまって、いつ開催しますということが明言できる状態にはございません。日程決まりまして、また座長候補等決まりました暁に、こんな先生呼んだらどうだというようなお話があるようでしたら、このワーキンググループの設置要領をお認めいただければ、座長の指名によってほかの専門家の方もワーキングに参加していただくことも可能な形の規定を置かせていただいております。これについて案を取っていただけるかどうか、御審議をお願いいたします。

○ 納屋座長

という御説明でございます。お認めいただけますでしょうか。

ありがとうございます。お認めいただきました。

次、何かありましたら。

○ 堀部課長補佐

資料 7 は御報告だけです。

前回幹事会以降、パブコメとリスク管理機関への通知、このような形で行わせていただいておりますので、御報告申し上げます。

それから、参考資料でございます。

参考資料につきましては、毎度幹事会で御報告をしているものですが、実施手順に基づきまして報告がなされましたので、若干だけ南係長から報告をします。

○ 南係長

参考資料 1 を御覧ください。こちらは、ポジティブリスト制度の導入に伴って実施される手続の一つでございます。

今回 3 剤について報告ございましたけれども、いずれも TMDI の計算について ADI の 80% 以上を超えていないということで問題ないという報告でございます。何かあれば厚生労働省に意見を言うことができるということでございます。

以上でございます。

○ 堀部課長補佐

大事なものを1つ忘れておりました。資料5でございます。振り分けでございます。

ベンゾフェナップとフェノチオカルブという2剤につきまして審議をしていただく部会を御指定いただきました。これらにつきましては、先生方にメールで御相談をして御了承いただいているところでございます。

ベンゾフェナップにつきましては、評価第一部会、フェノチオカルブは評価第四部会での御審議をお願いしたいと思っております。評価書は先生方に既にお届けをしておるところでございますので、どうぞよろしくお願いいたします。

今までずっと幾つかの案件御説明いたしました。質問等ございましたら、まとめてよろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

よろしいでしょうか。

ほかにありませんね。

○ 堀部課長補佐

あと日程だけです。

日程を御連絡申し上げます。

次回幹事会でございますが、次回、2月28日木曜日でございます。よろしくお願いいたします。ちなみに、幹事会、3月はお休みでございます。

各部会でございます。部会順に申し上げます。

評価第一部会は直近で恐縮です。来週火曜日1月29日でございます。評価第二部会でございますが、2月20日水曜日でございます。評価第三部会は次回幹事会と直近で恐縮です。2月26日の火曜日でございます。評価第四部会は、2月14日の木曜日でございます。

それぞれ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

以上のとおりでございます。

実は、座長の不手際から上路先生にお話をさせていただく時間をつくるつもりで休憩時間もとらずに頑張ってみたのですが、全くもって審議がとまってしまいましたので、今日はそれがありませんでした。次回は、ぜひとも上路先生のお話を聞ける時間帯をつくっていただきたいと思いますので……。

では、今ぜひお願いいたします。

○ 上路専門委員

いわゆる暴露評価物質の選定に対するワーキンググループの説明を、昨年の今ごろ幹事会でお話しいたしました。

それでそのときの幹事会の中で言われたのは、説明をした内容につきまして、各部会で暴露評価物質の選定についてやっていただいて、実際何か困ったことがあるかどうかというものを調べていただくと。それを参考にして、その暴露評価物質に関する考え方を文章化し、あるいはその農薬の評価書の中にどういうふうに書き込んでいくかということを事務局にお願いするということになっておりました。

今お話ししたのは 2 つありまして、各部会で、この暴露評価物質の選定について何か問題がなかったのかどうかということが 1 つ。

それと、もう 1 つは、それを参考にしながらということで、事務局のほうに文章化ということをお願いしたいので、それをやっていいのかどうかということをここでお話ししたいということ。

それともう 1 つ、つけ加えていいますと、去年の暮れごろの幹事会で植物代謝の先生方から残留放射能の書き方についてどうするか。それを暴露評価物質選定に関する取りまとめをするときに、同時にそれを検討しましょうということでペンディングになっておりました。それも含めて事務局のほうにお願いしていいのかどうかということ。

それについて、皆さんの御意見をいただきたいと思います。

○ 納屋座長

今お話しいただいた内容ですが、先に進めたいと思うのですけれども、よろしゅうございますでしょうか。

御異存ないということなので。

○ 上路専門委員

事務局にもお願いしてほしいです。

○ 納屋座長

それでは、事務局、しかるべくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

はい。各部会でいろいろと御議論はいただいているところでございます。事務局のほうで、各剤に関して生じた先生方の疑問点などは随時補足をしておりますので、それを参考にしながら、まとめ上げる作業をそろそろ進めさせていただければと思います。

それでは、作業開始させていただきます。ありがとうございます。

○ 上路専門委員

よろしくお願いします。

○ 納屋座長

よろしくお願いします。それでは、一応今日は消化不良ではありますが、これで議事を終わろうと思います。

以上をもちまして、第 90 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。