

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

幹 事 会 第 92 回 議 事 録

1. 日時 平成 25 年 4 月 9 日（火） 14：00～16：10

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（メビンホス）の食品健康影響評価について
- (2) 農薬（フェンバレレート）の食品健康影響評価について
- (3) 農薬（ペンチオピラド）の食品健康影響評価について
- (4) 対象外物質（コリン）の食品健康影響評価について
- (5) 農薬（シアントラニリプロール、チフェンスルフロンメチル）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
- (6) 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、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、山本課長、前田調整官、
池田評価情報分析官、堀部課長補佐、横山専門官、進藤技術参与、河野技術参与、
星野技術参与、南係長、齋藤係長、木村係長、大田係員

5. 配布資料

- 資料 1 平成 25 年度食品安全委員会運営計画
- 資料 2 メビンホス農薬評価書（案）
- 資料 3 フェンバレレート農薬評価書（案）
- 資料 4 ペンチオピラド農薬評価書（案）
- 資料 5－1 コリン対象外物質評価書（案）

資料５－２ ポジティブリスト制度における対象外物質の評価について

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

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは、定刻より若干早いのですが、皆様方お揃いでございますので、ただいまから第 92 回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中御出席いただきましてありがとうございます。

本日は、幹事会に御所属いただいております先生方 8 名に御出席いただいております。また、林先生にも専門参考人として御出席いただいております。食品安全委員会からは 4 名の委員が御出席でございます。

冒頭でございますが、事務局の人事異動について御紹介を申し上げます。

4 月 1 日付の人事異動でございますが、まず、高山評価情報分析官が異動いたしまして、後任として池田評価情報分析官が着任しております。御紹介いたします。

○ 池田評価情報分析官

池田でございます。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それから、同日付でございますが、勧告広報課長の北池が異動いたしまして、後任として山本が着任しております。

○ 山本課長

勧告広報課長の山本でございます。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

それから、農薬の事務局でございますけれども、長くお世話になりました工藤係長が FAMIC のほうに異動になりまして、後任として齋藤係長が着任しております。

○ 齋藤係長

齋藤と申します。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それから、農薬に新しいマンパワーをいただきまして、もう 1 人、木村係長が着任しております。

○ 木村係長

木村と申します。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、以後の進行を納屋先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

では、本日の議事を始めたいと思います。

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

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。お手元でございますが、本日の議事次第、座席表、幹事会の専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 は平成 25 年度食品安全委員会運営計画、資料 2 は、本日御審議いただきます農薬評価書メビンホスの案、資料 3 は、同じく農薬評価書フェンバレレート案、資料 4 は、同じく農薬評価書ペンチオピラドの第 3 版、資料 5-1 でございますが、対象外物質の評価書たたき台ということで、コリンの対象外物質評価書でございます。資料 5-2 はポジティブリスト制度における対象外物質の評価についてということで、幹事会決定をつけさせていただいております。資料 6 といたしまして、論点整理ペーパー及び農薬専門調査会の体制、資料 7 といたしまして、食品安全委員会での審議状況でございます。

これらは近日中にホームページに掲載させていただきます。

配付資料の不足等ございませんでしょうか。何かございましたら、途中でも結構でございます。事務局までお申しつけください。

○ 納屋座長

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行っていただきます。

○ 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

事務局からの御報告のとおりでございますが、相違はございませんね。ありがとうございます。

それでは、次に、事務局から運営計画についての説明があると伺っておりますので、よろしくお願いします。

○ 磯部課長

それでは、私のほうから御説明をしたいと思います。

資料の 1 をおあけいただければと思います。

1 枚めくっていただきまして審議の経緯を御覧いただきますと、この運営計画につきましては、企画等専門調査会で御議論いただきまして、国民からの御意見・情報の募集を経て、3月11日の食品安全委員会に報告して決定されたものでございます。

目次で1と書いてあるところから御説明をしたいと思います。

第1としまして、平成25年度における委員会の運営の重点事項ということでございます。重点事項として4つ挙げております。まずは食品健康影響評価の着実な実施ということ、それからリスクコミュニケーションの戦略的な実施、また調査・研究事業の重点化、また緊急時対応の強化ということを挙げさせていただいてございます。

第2としまして、委員会の運営全般でございますが、いろいろ書いてございますが、特に25年度の新しいところとしまして、2ページにいきますが、(6)事務局体制の整備ということで、評価体制の充実を図るため事務局組織を再編するということで、特に評価課関係の事務局の強化を行うこととしてございます。また、(7)でございますが、本年7月に、食品安全委員会ができて設立10周年を迎えるということで、関係の記念事業等を実施するということでございます。

また、その下の第3といたしまして、食品健康影響評価の実施ということでございます。特に評価案件について、その2ページの下に書いてございますけれども、評価要請の内容にかんがみまして、早期に、食品健康影響評価を終了するよう、計画的・効率的な調査審議を行うと記載させていただいてございます。また、企業からの申請に基づいてリスク管理機関から要請を受けて行うものについての扱い、それから、いわゆるポジティブリスト制度の対象品目の食品健康影響評価の関係、また、農薬につきまして国際共同評価への参画ということを記載させていただいてございます。

また、次に、2として評価ガイドライン等の策定ということで、各種評価ガイドラインの策定ということで、農薬についても記載をさせていただいてございます。

また、その下、3としまして「自ら評価」を行う案件についての関係でございますが、特に今年度新しいものとしまして、4ページにいただいて⑦クドアという寄生虫に関する食品健康影響評価を実施していくということになってございます。

5ページにいただいてまして、第4としまして食品健康影響評価の結果に基づく施策の実施状況の監視ということで、実際に評価を出したものについて、どのように施策に使われているのかということの調査をしていくということでございます。

また、第5としまして調査・研究事業の推進ということで、必要な調査事業、また研究事業の推進を図っていくということでございます。

また、6ページにいただいてまして、第6としてリスクコミュニケーションの促進ということで、次のページにいただいて、必要なマスメディア、消費者団体との関係者との連携の充実強化など、各種意見交換会等の実施を書かせていただいております。

また、8ページにいきまして、第7として緊急の事態への対処ということで、緊急事態が起こった場合についての対処についても記載をさせていただいてございます。

また、9 ページにいつていただきまして、第 8 として食品の安全性の確保に関する情報の収集、整理及び活用ということで、各種情報の収集、またそれから提供、整理ということをやっていききたいということでございます。

また、第 9 としまして国際協調の推進ということで、今予定されておりますいろいろ各種国際会議等への参加派遣について記載をさせていただいてございます。

また、10 ページにいきますけれども、海外の食品安全機関等との定期会合の開催ということで、EFSA や FSANZ との関係を記載させていただいてございます。

あと、関係の別紙等をつけさせていただいてございます。

私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した。

農薬専門調査会に関しても、いろいろと具体的に書いていただきましてありがとうございます。我々も事務局の御期待に沿えるよう活動したいと思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

ささいなことで申しわけないのですが、10 ページ、ちょっと誤記があるのではないかなと思われるところが 1 か所あります。EUROTOX、6 月ではなくて 9 月ではないかと思っておりますので、御修正等できるようでしたらお願いできればと思います。

○ 磯部課長

ありがとうございます。

○ 納屋座長

ほかの先生方、何か質問、コメント等ございませんでしょうか。

どうもありがとうございました。

それでは、本件につきましては以上で御報告を終わっていただいて、次の議事に移りたいと思います。事務局から説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 2、メビンホスからお願いできればと思っております。

まず剤の概要でございますが、6 ページにございますように、有機リン系の殺虫剤でございます。殺虫作用は AChE 活性の阻害によって起こるものと考えられております。

審議の経緯、3 ページにまとめておりますが、本剤につきましては、先生方も御存じのとおり、本年の 1 月の幹事会におきまして一度御審議をいただいております。その際、先生方の議論が分かれるところがございまして、現在のところ生殖発生毒性試験以降の審議が残っている状態でございます。また、マウスの 18 か月発がん性試験の取り扱いにつきましても再度御議論いただく必要がある状況になっております。前回の幹事会でも納屋先生からも御紹介がございましたように、事務局にも宿題をちょうだいしております、それを整理した上で、今回先生方に審議をお願いするものでございます。

今回の進め方として事務局からの御提案でございますが、まずは未審議となっております

す生殖発生毒性以降の部分を御審議いただいた上で、マウスの発がん性試験についての御意見を賜り、御了解が得られた後に食品健康影響評価に進めさせていただければと思っておりますが、座長、まずその点、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

先生方に御異存がなければ、今の事務局の御提案のとおりに進めたいと思いますけれども、よろしゅうございますか。

では、そのようにお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

では、まず評価書、資料 2 の 24 ページをお願いいたします。

24 ページ 2 行目から、12 といたしまして生殖発生毒性試験の結果でございます。

まず 3 行目から、(1) として 2 世代ラットの繁殖試験結果でございます。毒性所見につきましては、次のページ、表 19 にまとめさせていただいておりますが、0.5 mg/kg 体重/日投与群 F₁ 世代におきまして精巣上体の絶対重量の低下、それから卵巣の比重量の低下が認められております。精巣と精巣上体の絶対重量低下については、体重増加抑制に関連していることも示唆されておりますが、交尾率や受精率が対照群より低下しておりますので、この点が精巣重量の低下と関連していると考えられております。それから、卵巣比重量の低下につきましては、黄体数の減少も認められておりますので、投与による影響であると考えられております。

この点につきましては、コメントは 25 ページにございますが、納屋先生から、オーストラリアの評価書のほうが理解しやすいということで、オーストラリアの評価書に従った修文をいただいたところでございます。こちらは、一般毒性に対する無毒性量は 0.1 mg/kg 体重/日、繁殖能に対する無毒性量も同じく 0.1 mg/kg 体重/日と考えられております。

25 ページにいきまして、ここから発生毒性試験でございます。

まず、25 ページ 5 行目からラットの発生毒性試験でございます。母動物におきましては死亡動物が見られ、また振戦や流涎等が認められております。胎児では検体投与の影響は認められておりません。無毒性量は母動物で 0.75、胎児で 1.0、催奇形性は認められなかったとされております。

6 行目からウサギの発生毒性試験結果でございます。こちら母動物では 1 例の死亡、あるいは補正体重の減少、赤血球の AChE 活性の低下が認められております。ここで、AChE の活性低下について「(18%)」とございます。前回の議論にもございましたが、JMPR 等今回参照した評価書では、全般として阻害率が 20%を下回っているものでも毒性というふうに捉えておりました。農薬専門調査会では一般的に AChE の低下は 20%を一つの区切りとしておりますが、前回の一般毒性に関するところの御議論でも、これを 20%にしたときに影響があったのかどうかは、この評価書からは読み取れないことから、幹事会での評価書評価のルールに従って、評価書の判断をそのまま尊重することを前提と

して、18%の活性阻害についても評価書に記載をさせていただいているところがございます。胎児には検体投与による影響は認められておりません。無毒性量は母動物で 0.5 mg/kg 体重/日、胎児では 1.5 mg/kg 体重/日、これは最高用量でございます。催奇形性は認められなかったとされております。

26 ページ 19 行目から遺伝毒性試験の結果でございます。結果は表 20 に記載させていただいております。姉妹染色分体交換試験が表 20 の下から 2 段目にございます。こちらでは陽性が認められておりますが、他の試験系では *in vitro*、*in vivo* のいずれにおいても結果は陰性ということで、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されております。

本間先生から、記載ぶりについて修正をいただきました。

また、27 ページにまいりまして 4 行目のボックスでございますが、SCE 陽性の報告について本間先生から、学会の要旨からで信用性に欠けますということと、事務局より指摘の試験結果は「CALIFORNIA ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY」、米国 EPA のカリフォルニアリージョンのリスク評価書に記載があったということで、先生方には前回にも御覧いただいているとおりでございます。

27 ページ 6 行目から、その他試験でございます。

まず 8 行目からになりますが、メビンホスの閃光視覚誘発電位に及ぼす影響が検討されました。「メビンホスの 0.1~0.15 mg/kg 体重投与でハトの抑制性の休止 (inhibitory pause) 低下」というふうに書かれておりましたが、これが認められております。硝酸メチルアトロピンの前投与でも抑制はされないということでございました。

27 ページ 17 行目からヒト試験の結果でございます。

18 行目から 1 本目の試験です。男性 5 人のボランティアにカプセル経口投与で投与されまして、ChE 活性が検討されております。無毒性量は 0.016 mg/kg 体重/日相当量とされておりました。

28 ページ 2 行目ボックスでございますが、参照 4 と 6 の評価書について統合して記載をさせていただきまして、長野先生から同じであることを確認したというコメント、また、松本先生からは、この 0.016 というふうに換算するとき、男性の体重換算を 60 kg で割っているようなのですけれども、それは妥当でしょうかという御質問をいただいております。

28 ページ 4 行目から、こちらは投与経路がよくわからなくて参考資料としておりますが、男性 8 人を用いたボランティア試験でございます。こちらでも赤血球の AChE 活性は試験期間を通じて低下をしたということでございました。

まずここまで、御説明は以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

生殖試験のところに関しましては、私としては特にコメントはございません。ほかの先

生方で何かございましたらお願いいたします。

ないようでございますので、遺伝毒性試験に関しまして本間先生、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

この記載どおりで、特にほかに追加はないです。

○ 納屋座長

林先生、お願いいたします。

○ 林専門参考人

私のほうも特に追加はございません。

○ 納屋座長

その他試験につきましていかがでしょうか。コメント等ございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、ここまでは一応確認をしていただいたということで、もとに戻るということになりますか。

○ 堀部課長補佐

先ほど若干御紹介したのですけれども、体重の割り算、60 kg にはなっているのですが、これは海外の評価書で 60 で割っているので仕方がないという理解でよろしいでしょうか。

○ 納屋座長

御異存ないようです。

○ 堀部課長補佐

わかりました。それでは、御指示どおり、元に戻らせていただきます。23 ページにお戻りいただければと思います。

マウスの発がん性試験でございます。前回の幹事会におきまして、中身については、この評価書に記載されている内容としては体重増加抑制が認められておりますが一過性のもの、それから、生存率もわずかに低下したけれども、これらは検体投与による影響とは考えられておりません。前回の幹事会では、本剤が ChE 阻害剤であるということが明白であるにもかかわらず、この試験では ChE 活性の測定がなされていない。そのために最高用量で NOAEL をつけることの是非について先生方から種々の御意見をいただきまして、決着がついていないところでございます。今申し上げたような要因を考慮していただきまして、この試験の取り扱いについて再度御議論いただければと思います。よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

前回、1 月の幹事会で結論が得られなかったところでありますので、本日はこの点を明らかにして、先に進めるかどうかということを確認したいと思います。

一般論で、マウスの発がん性試験では血液学的検査ですとか血液生化学的検査をやっていないということがあって、それでもなおかつ、従来毒性が判断できるものについては、

そういった試験におきましては無毒性量は出してきました。そのことについて、今ここでもう一度再吟味をするということではなくて、それぞれ、やはり各剤の毒性に基づいて、ケース・バイ・ケースでお話を進めるべきではないかなとは私は個人的には考えております。そういったことも含めて、吉田先生、いろいろとお考えもございませうでしょうから、吉田先生のお考え方も伺いながら話を進めたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしく願いいたします。

○ 吉田専門委員

いきなり最初に振られて……。私が申し上げたかったことは、先ほど座長がおっしゃったように、今まで全ての毒性試験を並べて **Lowest NOAEL** をとってきたというのが農薬の評価の歴史であり、これは恐らく国際的にも通用しているものだろうと思います。ただ、今回の場合、最高用量まで見ても何も無い。本来これは **ChE** を測ってくださってれば、血液生化学的検査がなかったとしても低いところに来たのだと思います。そういう状況にありますから、むしろこれは **ChE** をはかっていないので、一般毒性に対する **NOAEL** は決められないというような考え方に立ちまして。ただ、発がん性は少なくとも認められていないことがあるので、これは少なくとも参考資料にすべきものではなく、評価の対象とすべきというのが私の意見です。

○ 納屋座長

吉田先生、どうもありがとうございました。

ほかの先生方、いかがでしょうか。マウスのこの試験に関しましては、無毒性量はもっと下にあるかもしれないので、このデータから無毒性量を算出するのは不適切ではないかという御趣旨のコメントだったと思いますが、いかがでしょうか。

長野先生、いかがでしょうか。

○ 長野専門委員

前は、**ChE** を測っていないということで参考資料がいいという意見を書いたのですが、やはり発がん性自体は評価できるわけですね。そういう意味で、まず参考資料としなくてもいいのではないかというふうに思っております。

それからあと、発がん性試験の場合、血液生化学検査等がなくても、多くの場合、毒性自体はわかるケースが多いので、やはりそういう場合には **NOAEL** は書いたほうがいいと思います。今回も、僕は前は書かないほうがいいかと思ったのですけれども、**ChE** を測定していないということを書いた上での **NOAEL** という選択もあるというふうに思っております。

○ 納屋座長

長野先生、どうもありがとうございました。

松本先生、いかがでしょう。

○ 松本専門委員

今の御意見そのままでよろしいと思うのですけれども、結局、剤によっていろいろ試験

の内容が異なったり、質とといいますか、いろいろなものが質的にも量的にも違うと思うので、使える部分を使って評価するという基本的な考えでよろしいのではないかと私は思いますけれども。

○ 納屋座長

松本先生、ありがとうございます。

西川先生、最後に取りまとめのような形でやっていただけると大変助かります。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 西川副座長

おおむね皆さんの御意見と同じで、フルの検査はしていないのですけれども、一般毒性と考えられる生存率とか体重抑制とか、一般状態については確認できることですので、そういうことを取り入れて無毒性量という評価をしてもよいと思うのですけれども。ただ、根本的に無毒性量というのは反復投与毒性でフル検査、血液検査を含めて検査したにもかかわらず全く毒性が出ない量を求めるのであって、それとは少しニュアンスは違うのですけれども、それにかわるような指標として無毒性量を求めてもよいのではないかというふうに思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

無毒性量として出してもいいという御見解ですが、ただし条件があって、ChE をはかっていないということも明記した上であれば出してもいいという……。

○ 西川副座長

ちょっと不十分なコメントだったのですけれども、今回は全く毒性がないというわけですから、そういう意味で、あえて無毒性量は設定する必要はないというふうに、ちょっと最後のところを言うのを忘れました。すみません。

○ 吉田専門委員

私も今の御意見に賛成で、というのは、これは予備試験で ChE を測っていて、2 ppm なのですね。そうしますと、かなり低用量と中間用量の間に入ってくるだろう。90 日でも ChE を指標に設定されておりますので、無毒性量と書いてしまうと、ChE は測定されていなかったがという前文がいつの間にか取れてしまって、その部分だけがひとり歩きする可能性もありますので、むしろこれは、反復投与だからといって ChE がさらに下がるということではないとは思いますが、そういった形で今回はこれを処理するのはいかがでしょうか。

あともう一点、重要なポイントとしては、この試験が例えば 2 ppm であっても、今回の ADI 設定には恐らくこれは絡んでこないというところも、この試験については重要なポイントかなというふうに思っております。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

3 か月の試験で 10 ppm では ChE が下がっていて、そのとき、2 ppm では変動がなかったということがあったので、この試験におきまして 10 ppm でもしも測っていれば下がっているであろうというふうなことも考えると、この試験から無理やりに無毒性量を出すということはやらないほうが良いというふうなことでございますよね。

赤池先生、そういったところの考え方はいかがでございましょうか。

○ 赤池専門委員

今の議論に賛成いたします。

○ 納屋座長

という皆様方の御意見を踏まえまして、17 行に「なお、本試験では ChE 活性の測定が実施されていない」というふうに書いてありますので、無毒性量を求めることはできなかったというふうな文章にするのがいいのかなと思うのですが、それでよろしゅうございますでしょうか。

御同意いただけたようなので、事務局に今の文章をお任せしますので、きちんとした言葉にしてください。

○ 堀部課長補佐

この場で申し上げます。

そうしますと、17 行目からのところを最大限生かす形で修文させていただくとするならば、「なお、本試験では ChE 活性の測定が実施されていないため、一般毒性に対する無毒性量を設定することは不適切である」と、「農薬専門調査会は一般毒性に対する無毒性量を設定することは適切でないと判断した」ですね。「発がん性は認められなかった」というのは、発がん性の評価には使えると先生方にはおっしゃっていただいたので、そのまま、19 行目から 21 行目の途中までを削りまして、「発がん性は認められなかった」ということだけ残してはいかがかと思いますが、どうでしょうか。

○ 納屋座長

先生方、今の御提案で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、そのように修文をお願いいたします。

ということで、28 ページまでは確認が済んだということでよろしいでしょうか。何か漏れがありましたらおっしゃっていただければと思います。

特に御異存ないようですので、食品健康影響評価の確認をいたしましょう。ポイントは 1 案か 2 案かというところでよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

先生、ここは一切紹介していないので、概要を紹介させていただいてもいいでしょうか。

29 ページをお願いいたします。

1 月の審議でおおむね御覧いただいておりますが、おさらいを兼ねて簡単に説明させていただきます。

動物体内運命試験の結果ですが、吸収率は 91～93%、排泄は速やかで、投与後 24 時間で 74%TAR 以上が呼気中に、尿中には 14～24%TAR が排泄されております。尿中主要成分は、(E)-メビンホスと (E)-A、(E)-B でございます。畜産物投与の場合には、乳牛では乳汁中にメビンホスが最大で 0.062 µg/g 認められております。ヤギの組織中では肝臓、腎臓で高く、乳汁中でも高く認められている状況にございます。

ニワトリにおける卵白と卵黄中の放射能濃度は、13 行目、14 行目に記載させていただいたとおりでございます。

植物体内運命試験におきましては、すみません。16 行目の「10%」の後ろに「TRR」という言葉が抜けております。入れさせていただきます。10%TRR を超える代謝物は認められておりません。

加水分解処理後の代謝物解析では、E、D、F/G が 10%TRR 以上認められたという結果でございます。

それから、18 行目と 19 行目の間に作残試験の最高値の記載が漏れております。申しわけございません。作残試験における最大値は、リンゴの果皮を含む果実の 0.9 mg/kg だと思いますので、確認をして挿入させていただければと思います。お認めいただければ幸いです。

畜産物残留試験の結果、メビンホスは肝臓、腎臓で検出されております。

投与による影響は、主に神経毒性 (ChE 活性低下、振戦、縮瞳等の臨床症状) が認められたということで、アンダーラインのところは吉田先生に加筆いただいております。

2 世代繁殖試験におきましては、交尾率、受胎率の低下、黄体数の減少が認められております。

発がん性、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性は認められておりません。

暴露評価対象物質でございますが、メビンホスの E 体と Z 体です。E 体のところ、括弧の位置が若干おかしくなっておりますので、ここは適切に修正させていただきます。上路先生から、真っすぐなものを寝かせていただきました。

28 行目ボックスですが、JMPR の暴露評価対象物質に対する判断です。(E)-A、メビンホス酸については対象から除外をしているということを記載させていただきまして、上路先生から御了解の旨いただいております。

ここまでの記載の中身で、最後、ADI でございますが、ここが論点になっております。

30 ページ、まとめたほうをまず御覧いただければと思います。10 行目と 12 行目に事務局案 1、事務局案 2 ということで、2 つの ADI 候補を記載させていただきました。

次のページ、31 ページのほうに海外での ADI 設定についても記載させていただきまして、また 30 ページ 13 行目からのボックスで ADI の設定状況について取りまとめさせていただきます。

簡単にお話をしますと、事務局案 1 というのは、実験動物を使った毒性試験における最も低い NOAEL から ADI を算出しようというものでございます。こちらの実験動物を

ADI の根拠とするのはアメリカが採用しております。ただ、31 ページを御覧いただきますと、アメリカは Population Adjusted Dose を使っておりますし、それから追加の安全係数として 10 が掛かっております。この掛ける 10 の根拠なのですけれども、アメリカで必須とされている発達毒性試験の結果がなかったことからデータギャップに基づく追加の係数が採用されたというふうに理解しております。我が国の場合には発達神経毒性試験は今のところ要求しておりませんので、アメリカと違ってデータギャップにはならないことから、事務局案 1、30 ページ 10 行目のほうでは、実験動物の無毒性量である 0.025 に対して追加の安全係数なしの通常の安全係数 100 で除した 0.00025 mg/kg 体重/日を 1 つの案として御提案させていただきました。

12 行目の事務局案 2 でございますが、こちらはいつもの農薬専門調査会の考え方に基づく Lowest NOAEL を ADI の設定根拠としたものでございます。こちらは、先ほど御紹介いたしましたヒトボランティアの臨床試験の結果からとったものでございますが、JMPR におきましては、追加の安全係数として 2 が掛けられております。こちらは、一群の試験個体数が少なかったことから追加の安全係数 2 をとるという判断がなされておりました。NOAEL の数字につきましても、0.016 というのは JMPR の数字で、オーストラリアでは 0.015 となっております。恐らく体重が大きな方を想定されているのではないかというふうに考えられますが、60 kg よりも、日本人だともう少し軽いほうで見るような感じがございますので、その数字はどちらをとるかというのはあるかもしれませんが、今のところは事務局案 2 としましては、Lowest NOAEL であるヒト試験の結果を安全係数 20 で除した 0.0008 というのを御提案させていただいております。

31 ページになりますが、先生方からのコメントですが、長野先生からは、追加の安全係数 2 の妥当性は疑問ですけれども、事務局案 2、ヒトのデータを根拠とした ADI の設定に賛同しますという御意見、吉田先生からは、これは ChE 阻害の場合には長期投与で感受性が高い場合ばかりではないと思いますが、全てを総合して、動物実験での無毒性量が 0.25 というのは妥当だろうと思います。ヒトと動物データに大きな差が認められない ChE 剤の評価において、ヒトデータを重視するのか、動物データを選択するのかは、専門調査会のコンセプトとして決めておくべきではないかと思いますがという御意見をいただいております。

まずここから、書きぶりを御確認いただいた上、ADI をどのように決めていただくのか御審議いただければと思います。

○ 納屋座長

御説明のとおりです。ADI 以外のところまでをちょっと御確認いただいて、ADI のところについては 1 案をとるのか、2 案をとるのかという議論をしたいと思います。

それで、その以前のところに関しましては、修文をいただいておりますが、それ以外にコメント等ございましたらお願いいたします。

それでは、29 ページの 29 行までは、この修文でよろしゅうございますね。ありがとう

ございます。

それでは、ADI に関する考え方として、動物のデータをとるのか、ヒトのデータを採用するのかというところについての御議論を賜りたいと思います。いかがでしょうか。お願いいたします。

○ 西川副座長

まず、一番低い無毒性量を採用するという点からは事務局案の 2 は妥当だと思いますし、それからもう一つ、これは評価書評価で既に海外で評価の終わっているものですので、基本は、その評価のどれを採用するかという。そういう観点からいきますと、米国での動物での無毒性量を使った ADI は、安全係数が 1,000 であって、私どもの専門調査会ではそのまま適用できないということがあり、したがって、そのまま使用できるとしたら JMPR で評価しているヒトの無毒性量を安全係数 20 で除したものが妥当であるというふうに思います。ただ、安全係数 20 が妥当かどうかは一応議論したほうがいいということです。

以上です。

○ 納屋座長

西川先生、どうもありがとうございます。

西川先生の御提案のように、長野先生につきましてもヒトのほうがいいだろう、ただし安全係数 20 でいいかどうかはまた疑問であるというお考えです。ほかの先生方、動物のデータのほうがいいのかというのは、吉田先生が以前評価書案にコメントを出されていらっしやいますので、そのあたりのまた御説明をお願いいたします。

○ 吉田専門委員

私は、動物がというよりも、今回ヒトのデータを用いる難点としては、 n が 5 であるという点だと思います。恐らくその点で JMPR は 2 を掛けているということなので、ヒトだからルールで種差なく 10 でいいというわけには今回の場合はいかないだろうということで、そうしますと、別に JMPR の 20 を採用してということには特に異論は私としてはございません。

あと、私が誤記で、動物実験の無毒性量は 0.025 です。0 が 1 個抜けてしまいました。それで、私は特にヒト、動物実験でなければ、今回は安全性が担保できないというわけではないというように思います。

1 点だけ赤池先生に御質問したいのは、非常に ChE 剤を審議していておもしろいのは、ヒトも動物も同じような無毒性量、あるいは作用量になるなというような印象をいつも受けるのですけれども、そういうことというのは比較的多いというふうに考えてよろしいですか。

○ 赤池専門委員

ちょっと有機リンでどうかというのは、私も余りデータを持っていないのですけれども、カーバメート系を含む、いわゆる不可逆的な ChE 阻害剤の場合には、必ずしも動物とヒ

トとが一致しないケースもあるようです。ですから、やはり剤によって異なるというふうに考えたほうがいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

赤池先生、ヒトのデータと、それから、この事務局案 1 のラットのデータがありますが、赤池先生の個人的なお考えでは、どちらのほうが好きとお考えでしょうか。

○ 赤池専門委員

私も多分吉田先生とかなり近い意見だろうと思うのですが、信頼できるのであればヒトのデータを採用したらいいと思うのですが、この場合に、やはり 5 名という例数が少ないというのが難点だろうと思います。ですから、そこを安全係数で 2 を掛けていているということになりますので、その 2 を掛けるという処理によって、そのところがクリアできるかというところが非常に問題かなというふうに考えます。

ただ、さらに言いますと、私自身は、ちょっと今までの議論を伺ってしまして、そういう問題はありますけれども、やはり特に西川先生がおっしゃっていましたように、米国のほうのデータがこちらの基準でいくとそのまま使えないというところで、仮に 1 のほうを採用した場合に、いずれにしろ米国とは 10 倍差が開いてしまうというところで、そこも一緒に考えればという前提なのではあるけれども、であれば、5 例というのは非常に私自身は問題があるとは感じますけれども、その両方の比較ということと、これが評価書評価ということもあってもとに当たれない、これ以上無理ということも考えますと、ある意味で二者択一の中のやむを得ない選択としては、ヒトのデータ、2 番のほうで選択せざるを得ないのではないかなというふうに考えます。

○ 納屋座長

赤池先生、どうもありがとうございます。

松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本専門委員

特段の意見はないのですが、いずれにしても、ChE 活性が動物のほうでもヒトのほうでも根拠になっている部分があるので、そういう意味では、今、もう皆さんおっしゃいましたけれども、n の数がヒトで少ないというところはありますけれども、同じ項目なのでヒトのほうを採用する、そういう考え方でいいのかなというふうに思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

大方の先生方の御意見ではヒトのデータを採用することのほうが適切であるというお考えです。私もそうは思うのですが、係数が 2 で本当にいいのかと。5 例を 2 で本当に担保できるのかというのが一抹の不安がございまして、10 とまでは言わないけれども、もうちょっと大きい係数のほうがいいのではないかなと個人的には考えておりますが、さあ、そんなときに林先生に話を振って恐縮ですが、うまいことまとめていただけませんか。

○ 林専門参考人

こればかりは私もよくわからないところなのですが、でも、10 というのは大き過ぎるとは直感的に思いますし、その半分の 5 というようなことも余り今まで使っていない。それと、やはり JMPR のほうでこういうふうな評価をされていて、それを我々が認めるという、最初に西川先生がおっしゃった、その考え方で、確かに完全にクリアカットではないものの、2 を掛けるということで特に私は個人的には問題は感じておりません。

○ 納屋座長

林先生、どうもありがとうございます。

JMPR の安全係数 20 で十分ではないかという御意見でございますが、ほかの先生方、いかがでしょうか。

長野先生、追加の係数は必要ございませんか。

○ 長野専門委員

今、先生がおっしゃったように、JMPR を選択するという意味で 2 ということで妥当性があると思います。

○ 納屋座長

そうしますと、私一人がちょっと不安だなと言っているだけで、これはもう皆様方の御意見に従いたいと思いますので、その JMPR の提案している 20 で御異存がないようでしたら、事務局案を採用させていただきたいと思いますが、よろしゅうございますか。

そういうことで、御同意いただきました。

○ 堀部課長補佐

それでは、30 ページの 4 行目からが ADI に関する記載になります。事務局案 2 を採用していただきましたので、食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ヒトボランティアを用いた 30 日間経口投与試験での無毒性量 0.016 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としては 20、ヒトの試験でするので種差がなく種差が掛ける 1、個体差が 10、個体数が少ないことによる追加係数を 2 で、安全係数 20 で除した 0.0008 mg/kg 体重/日を ADI として御提案させていただきます。御確認をお願いします。

○ 納屋座長

事務局の提案どおりでよろしゅうございますか。ありがとうございます。

一応剤の審議は終わったのですが、吉田先生から宿題をいただいております、ヒトのデータをとるのか、動物のデータをとるのか、専門委員会のコンセプトを決めておきなさいという重い宿題をいただいております、お答えしなければならないと思いますが、既に西川先生がお答えになられましたように、たまたま今回は Lowest NOAEL がヒトのデータであったからとったのであって、その基本原則はそれでよろしいのでしょうか。それとも、ほぼ近接している場合には、ヒトと動物のデータがあつたら、ヒトのデータをまず優先させるべきだということを決めておいたほうがよろしいのでしょうか。

○ 吉田専門委員

これはある意味では、今、赤池先生に伺った場合、やはり剤によってケース・バイ・ケースだということ。剤によってケース・バイ・ケースでというのが、今、赤池先生のお話を伺って、私は何だか同じかなというイメージを今まで持っておりまして、ケース・バイ・ケースがいいのかなというのが今の私からの、自ら問うて自ら答えるので申しわけありません。

○ 納屋座長

とりあえず問題解決したと考えまして、この剤の審議はこれで終わりたいと思います。今後の進め方についての説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

修正事項につきまして適切に修正し、それから、事務局のほうで加筆をしますと申し上げた点を適切に加筆させていただきまして、親委員会のほうに上げていきたいと思っております。どうもありがとうございます。

○ 納屋座長

それでは、以上をもちましてこの剤の審議を終わしまして、次の剤の審議に入りたいと思いますので、説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 3 をお願いいたします。こちらは農薬フェンバレレートの評価書案たたき台でございます。

5 ページをお願いいたします。

審議の経緯をまとめさせていただいております。本剤につきましては、昨年 7 月の第 440 回食品安全委員会で要請事項説明が行われまして、昨年の 12 月から都合 3 回にわたりますして評価第二部会で御審議いただいたものでございます。

7 ページ、要約でございますが、要約部分について西川先生から修文をちょうだいしておりますが、こちらは食品健康影響評価とあわせて御確認いただければと思います。

8 ページをお願いいたします。

本剤の概要でございます。構造式は 8 ページ 27 行目にあるようなものでございます。合成ピレスロイド系の殺虫剤で、昆虫の中樞及び末梢神経系に作用し、反復興奮及び伝導抑制などによって異常興奮と痙攣を起こし作用するものと考えられております。現在、食品と飼料に暫定基準があり、また飼料中の基準値設定の要請がございました。

次のページをお願いいたします。

まず、フェンバレレートの評価の中身を御説明する前に、評価の対象について御紹介したいと思います。9 ページの表を御覧いただければと思います。

フェンバレレートという剤には 4 種類の光学異性体がございます。JMPR の評価書等の表記に基づきまして、 $2S,aS$ 、 $2R,aS$ 、 $2S,aR$ 、 $2R,aR$ という 4 種類で光学異性体の表記をさせていただいておりますが、これらがほぼ同量、1 対 1 対 1 対 1 で混ざったものが

フェンバレレートというものでございます。フェンバレレートは国内で農薬として使用されているものでございます。2*S,aS*という光学異性体4種類のうちの1種類だけの含量が高いもの、ここでは9行目の表の下にありますけれども、84対8対7対1とありますが、こちらだけが高度いものがエスフェンバレレートと呼ばれているものでございます。こちら、我が国では食用の作物に対しては農薬として使用されておりませんが、海外で農薬としてエスフェンバレレートも使用されておりまして、JMPRの評価がなされておりましたので、この剤の評価に当たりましては、フェンバレレートの農薬抄録等関連飼料と、エスフェンバレレートの評価書を両方御覧いただきて評価書をまとめていただいたという経緯がございまして。

それでは、安全性に係る試験の概要について、かいつまんで御説明いたします。

動物体内運命試験は10ページからまとめられております。

11ページにいきまして吸収率でございまして、吸収率は少なくとも49.7～61.3%と推定されております。今御説明しているのは、すみません、まずフェンバレレートの試験でございまして。

フェンバレレートの組織中濃度でございまして、脂肪で比較的高いという傾向がございました。

13ページにまいりまして代謝でございまして。13行目に記載がございましてように、糞中の主要成分は未変化のフェンバレレートでございました。尿中での主要代謝物は、代謝物O、それからK-硫酸抱合体が認められております。

次のページにいきまして排泄の試験でございまして。投与後6日までに、投与後の放射能は糞尿中にほぼ完全に排泄されたということでございました。

この先、15ページから17ページにかけて、ラットとマウスでフェンバレレートとエスフェンバレレートをを用いた動物体内運命が検討されております。エスフェンバレレートの吸収、分布、代謝、排泄はフェンバレレートと同様というふうにおまとめいただいております。

18ページをお願いいたします。

18ページから家畜体内での運命試験がございまして。乳牛とニワトリで試験が実施されておりまして、脂肪、筋肉、卵黄等へは主に未変化のフェンバレレートが認められておりました。また、肝臓や腎臓では代謝物O、E、Kと、それらの抱合体が認められております。

19ページをお願いいたします。

19ページから植物体内運命試験結果でございまして。フェンバレレートにつきましては、キャベツ、インゲンマメ、リンゴ、大豆、レタス、トマト、春小麦で試験が行われております。また、エスフェンバレレートにつきましてはキャベツでの植物体内運命試験が行われました。フェンバレレート、エスフェンバレレートともに放射能は処理部の表面に未変化体として存在しておりまして、10%TRRを超えた代謝物としてはフェンバレレートにお

ける O という代謝物のみでございました。

21 ページをお願いいたします。

上路先生からコメントをいただいております。処理葉中の代謝物について、「%TAR」から「%TRR」に修正という御提案をいただきました。こちらにつきましては、抄録中で%TAR の数字しかわからなかったことから%TAR での記載とさせていただいております。一方で、表 9 のほうの処理葉中の代謝物につきましては、%TAR と%TRR が併記されておりましたので、既に代謝物については%TRR の数字でまとめておりましたが、親化合物の数字のみ%TAR のままに残っておりましたので、表 9 の中での整合性を整えるために、親化合物についても%TRR の数字に修正をさせていただければと思い、事務局修正、20 ページでございますが、かけさせていただきます。

それから、これに伴いまして、S 異性体、それからエスフェンバレレートに関する記載の一部を、若干ですけれども、19 ページのところで修正をさせていただきます。

それから、23 ページにまいりまして、リンゴの試験において上路先生から、11 行目、12 行目ですけれども、果皮・果肉中の残留濃度を記載してくださいとの御指示がございました。本文中の該当箇所に記載をさせていただきましたので、御確認いただければと思います。

24 ページにまいりまして 12 行目、「種子への移行は僅か」というところで、ここは TRR 表記のみになっておりまして、上路先生から種子の残留濃度の情報はありますかというお尋ねをいただきましたが、だいたいの残留濃度について抄録上情報がなかったので、ここでは記載をしております。

25 ページにいただきまして、トマトの試験です。こちらにつきましては JMPR の評価書から拾ってきたものなのですけれども、まず 10 行目の下線部、「250 µg 処理」の単位は何でしょうかということだったのですが、詳細がよくわからない状況でございます。同じように果実中のフェンバレレートの残留濃度についても、濃度の記載がなかったのでよくわからず、追記ができない状態になっております。

28 ページからの環境中ですが、好氣的/嫌氣的土壤中運命試験というところで「嫌氣的」というところにマークをさせていただいております。コメントは 29 ページになりますが、湛水にしても嫌氣的条件であることを確認していますか、電位等だと思いますけれども、未確認であれば「好氣的湛水土壤」というふうに書くべきだという御指摘をいただきました。こちら JMPR 資料から引用したデータですので、嫌氣的条件になったかどうかの確認等がなされたかはよくわからない状況でございますが、資料中の記載としましては、ここに書いてあるような英語の記載がございまして、表中にも好氣的な環境と嫌氣的な環境のデータが記載されておりましたので、「好氣的/嫌氣的」というふうに条件を記載させていただいたものでございます。御検討いただければと思います。

ここから 31 ページまでの間、上路先生から記載ぶりを修正していただいております。

また、31 ページ、実際は 30 ページからのカラムリーチング試験ですけれども、31 ページにボックスがございますが、上路先生から、どのような土壌を使ったのか、情報を記載してくださいということで、ここは追記させていただきました。また、数字を確認してくださいということで、ここも数字を修正させていただきました。御確認いただければと思います。

35 ページに飛びまして、作物等残留試験でございます。

まずフェンバレーートの最大残留値、国内試験の結果でございますが、なつみかん果皮での 1.91 mg/kg でございました。

また、10 行目からエスフェンバレーート海外成績がございますけれども、こちらの最大残留値については、最も大きかったのは小麦（麦わら）の 0.91、可食部ではトマトの 0.28 でございました。ここにつきましては、ふだんですと可食部の記載をするのでということで、小麦の麦わらを書くかどうかについて部会で議論をいただいたのですけれども、本剤は餌に使う可能性があつて諮問が来ているので、餌に使う可能性もあるだろうから、小麦の麦わらというのをあえて残しましょうということで、このように併記をしていただいたものでございます。

35 ページ 18 行目から畜産物残留試験でございます。

まず乳牛でございますが、乳汁中のフェンバレーートについては検出限界付近の微量でございました。

36 ページ、乳牛中 2 本目でございますが、可食部組織中の放射能濃度は 0.01 $\mu\text{g/g}$ 以下でございました。

以下、ヒツジ、ニワトリの試験について参考資料として掲載しております。

また、36 ページ 28 行目から、豚、ブロイラー及び採卵鶏の試験がございます。豚の脂肪では最大で 1.8 $\mu\text{g/g}$ 、実際の数字は 37 ページ、表 21 にございますけれども、ブロイラーの脂肪では最大で 0.018 $\mu\text{g/g}$ 、豚の筋肉では最大で 0.03、卵黄では最大で 0.02 という結果でございました。

毒性試験関係、38 ページからになります。

急性毒性試験の結果、39 ページにまとめておりますが、まずフェンバレーートの経口の LD_{50} ですが、ラット、マウスとも 200 から 400 ぐらいの間にはまっております。

40 ページにはエスフェンバレーートの LD_{50} が記載されておりますが、ここは部会でもおもしろいねと言っていたところなのですが、SD ラットに关しまして、 LD_{50} がちょうどフェンバレーートの 4 分の 1 でエスフェンバレーートになると。含有量とも何となくフィットしている結果だよねということです。一方で、マウスの成績について、 LD_{50} が、むしろエスフェンバレーートのほうが大きいので何でだろうという議論がなされました。ここは溶媒の差がございまして、フェンバレーートの LD_{50} の試験、マウスの試験に用いた溶媒はコーンオイル、一方でエスフェンバレーートの、このマウスの試験では、ここにも記載がございますがメチルセルローズということで、溶解度の違い等が影響

したのではないかというような議論をいただいたところでございます。

次のページをお願いいたします。急性神経毒性試験の結果でございます。

フェンバレレートにつきましては、投与後、高用量投与群でございますが、試験 1 日目に異常歩行、正向反射低下等の臨床症状、それから遠位、近位の腓骨神経の脱髄等が認められ、中用量群でも着地開脚幅の減少、自発運動量の増加が認められまして、急性神経毒性に対する無毒性量が雄で 5、雌で 30 というふうに考えられております。

エスフェンバレレートにつきまして、42 ページ 4 行目からまとめてありますが、こちらでも神経症状様の所見が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求められております。

先ほど、座長・副座長レクの際に、表 26、表 27 の中で投与何日目ということを記載すべきなのかどうかという点について、西川先生から、今まで書いていましたつけという御質問をいただきました。部会では、今後急性参照用量を検討するに当たっては、この投与いつごろに認められた所見かということは、急性の影響を判断する上では重要な情報になるからあえて書きましょうということで、部会判断として、このような所見が認められた日数を表の中に明記をしていただいたという議論がございました。

それから、神経毒性の関係を御説明しましたので、あわせて亜急性神経毒性について御紹介させていただければと思います。

フェンバレレートの亜急性神経毒性に関する試験成績は 44 ページになります。44 ページ 11 行目からラットの亜急性神経毒性試験がございますが、こちらでも毒性所見は 45 ページ、表 31 になりますが、前後肢の握力低下や開脚反射の低下などが認められておりまして、亜急性神経毒性に対する無毒性量が設定されております。

また、エスフェンバレレートの亜急性の神経毒性試験については 47 ページからになりますが、こちらでも亜急性神経毒性が認められたという結果になっております。

42 ページへお戻りいただきまして、刺激性、皮膚感作性の試験でございます。18 行目から記載がございます。

まずフェンバレレートについては、ウサギの眼粘膜、皮膚並びにヒト皮膚に対する刺激性は認められておりません。

43 ページにいきまして、モルモットでの感作性試験の結果ですが、Draize 変法では陰性、Maximization 法では陽性という結果でございました。

5 行目からエスフェンバレレートの結果でございます。こちらは、ウサギの眼粘膜、皮膚に対して軽度の刺激性が認められております。また、皮膚感作性試験では、Buehler 法では陰性、Maximization 変法では陽性という結果でございました。

43 ページの 13 行目から亜急性毒性試験、48 ページから慢性毒性及び発がん性試験がまとめられております。この剤に関しましては、神経毒性に対する無毒性量が設定されるように神経症状が認められておりますが、一般毒性の所見としましては、このほかにはフェンバレレート、エスフェンバレレート共通して、体重増加抑制ですとか、あるいは肝臓、

脾臓、リンパ節、副腎に多発性肉芽腫が認められておりまして、この関連で巨細胞の浸潤、大型組織球、細網内皮細胞の増殖等が認められております。

あちこちに行って恐縮なのですが、肉芽腫の発現機作に関しましては、その他試験、62 ページから詳しく検討がなされております。62 ページにはフェンバレレート異性体の動物体内における動態が解析されておりまして、63 ページにいきますと、異性体の肉芽腫形成に関する影響が検討されています。また、63 ページ 23 行目からは、それぞれの光学異性体の加水分解性についても検討されております。

64 ページ 1 行目からに、これらのメカニズム試験のまとめがございますけれども、フェンバレレートを投与した各試験で認められた肉芽腫については、 $[2R,\alpha S]$ 体から立体選択的な加水分解により生成した O-コレステロールエステルが腸間膜リンパ節及び肝臓等に比較的高い濃度で存在したことにより誘発されたことが示唆されたとされております。

49 ページをお願いいたします。あちこちに行って済みません。

49 ページ 12 行目から、ラットの、当初のタイトルは「2 年間慢性毒性/発がん性併合試験」と記載させていただいておりました。12 行目のボックスにありますように、西川先生から、動物数から併合試験ではないように見えるので、併合試験に分類されている全試験について間違いがないか確認くださいという御意見をいただきました。御指摘いただきました併合試験につきまして見直しをかけまして、吉田先生にも御確認をいただきました結果として、11 ページの (1) の⑥、具体的には 53 ページの試験でございますが、こちらを除きまして「併合」と書いてあったものを「発がん性試験」というふうに修正をさせていただきました。

まず、この 49 ページ 12 行目のラットの発がん性試験でございますが、こちらでは紡錘形細胞肉腫というのが認められております。記載は 49 ページ 20 行目からになりますけれども、ここでは雄ラットでは 6%程度までの自然発生が認められ、対照群では発生がなかったこと、発生部位が異なることから、紡錘形細胞肉腫は検体投与の影響ではないとまとめていただいておりますが、西川先生から、根拠が少し弱いと思うので議論を確認してくださいという御意見をいただきました。

それに対しまして吉田先生からは、これらの腫瘍について、組織診断をせずにとめて紡錘形肉腫と診断しており、その後の評価では、この 5 例はそれぞれ異なったものであったことが記載されていること、それから、対照群の発生が 0 であったから、結果的に増加になってしまったようだというごさいます。ただ、評価した資料から、ラット、マウスでは皮膚への毒性評価は観察されていないという情報もいただいております。また、補助情報として、本剤の JMPR での評価では、ラット、マウスともに発がん性はなしという結論になっていますという情報をいただきました。

西川先生からは、この吉田先生の御回答を受けまして、背景データは若干上回った状況になっているので、棄却するために組織型に一貫性がなかったことを書くべきであろうということで、それを追記できませんかという御提案をいただきました。事務局におきまし

て、49 ページ 22 行目に、「発生部位は異なること」の後ろに「組織型に一貫性がなかったこと」というふうに追記させていただきました。このような修正でよろしいかどうか、御確認いただければと思います。

50 ページから、こちら「慢性毒性」を消しまして「発がん性試験」としたものです。ラットの試験、2 つ目の試験になります。

51 ページでございますが、この試験において精巣間細胞腫の発生頻度の増加ということが記載されておりまして、6 行目以降、「本試験における本腫瘍」——「本腫瘍」というのは精巣間細胞腫のことですが、有意な増加の原因として、対照群における発生頻度が低かったこと、最終死亡率には有意差が認められなかったが、84 週齢において 500 ppm 投与群以上の死亡率が対照群と比較して低値であったことが考えられ、精巣間細胞腫の発生頻度の増加は検体投与による影響ではないと考えられたと記載させていただきました。

11 行目のボックス、西川先生からのコメントで、この部分については、メカニズム試験の成績を加えないと根拠としては弱いので、ここで書くのではなくてメカニズムのところで書けばいいのではないかとということだと思います。後ほど西川先生から補足をいただければと思いますが、「したがって」以下を削除してはいかがですかという御提案をいただいております。

また、先ほど座長レクの際に、表 38、500 ppm 以上のところ、雄、雌ともにございますが、「下顎リンパ節」という言葉がございますが、「顎下リンパ節」が正しいのではないかと御提案をいただきました。後ほど御意見をいただきまして、ほかにも出てまいりますので、もし「顎下リンパ節」のほうがいいということであれば修正をさせていただければと思っております。

52 ページ 3 行目から、マウスの発がん性試験の結果でございます。こちらでは、部会での御議論ですけれども、匹数が 25~37 ということで、現行のガイドラインに比べては不足しているものの、発がん性の評価は可能と判断されておりますが、最高用量の投与群につきましても顕著な体重増加抑制が認められておりまして、MTD を超えていると考えられ、発がん性の評価には用いないこととしたという点を記載していただきましたが、10 行目ボックスで西川先生から、評価に影響がないのであれば特記しなくてもいいように思いますと御意見をいただいております。後ほど御議論いただければと思います。

幾つかの発がん性試験、あるいは併合試験がございますが、これらを全体として、発がん性はラット、マウスともに認められなかったという結果でございました。

55 ページの 4 行目からエスフェンバレートの試験成績でございます。こちらでは、ラットの発がん性に関する試験がございませんが、部会での御議論、あるいは後ほど食品健康影響評価にも出てまいります。フェンバレートと比較した場合に、エスフェンバレートとフェンバレートが毒性や体内動態で大きな差がないこと、また、先ほど申し上げたようにフェンバレートに発がん性がないこと、マウスのエスフェンバレートの試験でも発がん性がないことから、全体としてエスフェンバレートにも発がん性はない

ものと判断されております。

56 ページにまいりまして、生殖発生毒性試験結果でございます。全体といたしまして、フェンバレレート、エスフェンバレレートともに繁殖能に対する影響や催奇形性は認められておりません。

56 ページ 3 行目からの 3 世代繁殖試験（ラット）が ADI の設定根拠になっている試験でございます。6 行目からに記載がございますが、P、F₁、F₂ 世代親動物の雌と F₁ の雄で 250 ppm 投与群で体重増加抑制が認められておりましたので、無毒性量としましては親動物は雌雄とも 25 ppm で、これは換算値としては 1.7 mg/kg 体重/日でございます。こちらは 15 で割ると。コンバージョンテーブルだと 20 か 10 というのがあるのですが、ここでは 15 で割るということですが、こちらは JMPR の評価書を作成するガイダンスの中で、繁殖毒性試験に関しては Young か Old の係数を使うのではなくて、10 と 20 の中間である 15 だということなのだと思いますが、データの換算の際に 15 で割りましょうということが明記されておりましたので、それに基づいて計算された数字でございます。こちらが無毒性量になっております。先ほど申し上げたように、繁殖能に対する影響や催奇形性は認められておりません。

57 ページ 33 行目から遺伝毒性試験でございます。

まず、フェンバレレートの遺伝毒性試験の概要につきましては、表 47、58 ページにまとめさせていただいております。全ての結果は陰性でございます、フェンバレレートに遺伝毒性はないと考えられております。

59 ページでございますが、エスフェンバレレートの遺伝毒性試験も記載されておりますが、こちらも全て陰性で、エスフェンバレレートに遺伝毒性はないと考えられております。

代謝物につきましても、遺伝毒性試験の結果は全て陰性でございました。

60 ページから、その他試験でございます。

まず、4 行目から、ウサギを用いた皮膚錯感覚症誘発能の評価が行われました。エスフェンバレレート、あるいはフェンバレレートを皮膚に適用した場合に、なめる、かむ行動の頻度が溶媒対照に比べて有意に高いということでございました。また、エスフェンバレレートはフェンバレレートに比べてなめる、かむ等の行動の惹起作用が強く、その比は 4.6 ということでございました。

60 ページ 14 行目からですが、西川先生から、錯感覚によるものか、皮膚感作性に伴うものかについての議論があったのかどうかという点について御確認のコメントをいただいております。

松本先生からは、こちらについては、今御紹介したような結果が得られておりますが、なめる、かむ行動はベゾカイン軟膏によって改善されるので、錯感覚、あるいは異常感覚、不快感と考えられたということだと理解していますという御回答をいただきました。

これに対して西川先生から、マウスの発がん性試験のところ、具体的に申しますと評価

書の 55 ページの 21 行目になるのですけれども、この試験において髄外造血が認められたのが、「自傷であり、飼料中の検体と皮膚との接触による刺激と関連するものと考えられた」というところは誤りとなりますかという質問をいただきました。

松本先生からの再回答で、この剤では、亜急性試験、ラット、マウスでも皮膚障害が観察されていて、ウサギの短時間の塗布試験とネズミの混餌の試験では、暴露の様子、例えばネズミは餌を前肢で持って食べるなどかなり異なるのでということで、記載については問題ないと思いましたとコメントをいただきました。

西川先生とのやりとりが続きますが、西川先生からは、突然皮膚錯感覚症がこの試験で評価されているのが唐突だということで、目的を略述すべきではないでしょうかという御意見をいただきました。

松本先生からは、目的について、抄録に錯感覚症誘発能の評価と、その治療効果を調べる目的でとありますが、やや書き過ぎかなというコメントでした。

もう一つ、西川先生から、なめる、またはかむ行動の観察のみで皮膚錯感覚症誘発能を正確に評価されるのか。症状がベゾカイン軟膏により改善された旨を追記すべきではないでしょうかということでした。

松本先生から、御指摘のように、内容的にはごく限られたものです。ビタミン E やベゾカインで治療効果を認めたということを書けばわかりやすいと思うけれども、必要でしょうかという問いかけがございました。

また、西川先生から 3 つ目ですけれども、皮膚障害が、刺激性、皮膚錯感覚症のどちらに由来するのか。エスフェンバレレートによるウサギの皮膚刺激性と皮膚錯感覚症はどのような関係にあるかについての考察が要りませんかというコメントをいただいております。

松本先生から、もう一つのコメントとして、錯感覚という言葉が動物で使えるのかという問題を含みますけれども、エスフェンバレレートについては皮膚刺激性試験の用量で軽度の皮膚刺激性があり、低用量でもなめる、かむ行動が認められるということだと思えますというふうに受け取ったというコメントをいただきました。

最終的には、議論の最後、西川先生からは「書きぶりについては部会の御判断にお任せします」というコメントをいただいているところでございます。

62 ページからの肉芽腫の発現機作については、先ほど御説明したとおりです。

64 ページにまいりまして、6 行目から、ラット精巣腫瘍の発現機作が検討されております。6 カ月の検体投与は精巣間細胞腫発現の前段階となる内分泌系の生理的恒常性に影響を及ぼさなかったとされております。

64 ページ 27 行目から、ヒトステロイドホルモンレセプターに対する影響が *in vitro* で検討されております。結果は 65 ページに記載されておりますが、レセプターバインディング試験において、フェンバレレートはいずれのレセプターに対しても結合性を示しておりません。酵母のツーハイブリッド試験、培養細胞レポータージーンアッセイにおいても、

フェンバレレートはいずれのレセプターについても、アゴニスト活性及びアンタゴニスト活性は示しておりません。したがって、フェンバレレートはレセプターに結合せず、ホルモン様活性またはホルモン阻害活性を示さないことが示唆されております。

また、8 行目から、アンドロゲンレセプター、エストロゲンレセプターを介した *in vivo* での評価試験が行われました。Hershberger アッセイにおいては、フェンバレレート、エスフェンバレレート投与群の内分泌器官には有意な変化は認められませんでした。子宮肥大アッセイにおいても、フェンバレレート、エスフェンバレレート投与群の子宮重量に有意な変化は認められておりません。これらのことから、フェンバレレート、エスフェンバレレートは、抗アンドロゲン作用、アンドロゲン作用、エストロゲン作用を示さないことが示唆されております。

37 行目から、以上の試験のまとめでございますけれども、精巣間腫瘍の増加については、血中 LH の持続的な増加あるいはアンドロゲン作用によるものではなく、対照群における発現頻度が低かったこと、500 ppm 以上投与群において生存率が高かったことが原因と考えられたとされており、また、ラットを用いた発がん性試験で同腫瘍の増加が観察されていないので、本剤はラット精巣に対する発がん性はないものと結論されております。

67 ページから食品健康影響評価でございます。今まで御説明してきたことをまとめておりますが、まず 14 行目からで、畜産動物の体内運命試験結果が食品健康影響評価から抜けておりました。事務局の完全なチョンボでございます。部会の先生も含めまして、先生方に御迷惑をおかけしまして大変申しわけございません。こちら先ほど御説明したような事柄を事務局で追記させていただきました。御確認いただければと思います。

また、同じように 31 行目の下ですが、畜産物における残留試験の結果についても抜けておりました。こちら追記させていただきました。

「各種毒性試験結果から」というところなのですが、ここで西川先生から要約でいただいたのと同じ文章が記載されているのですけれども、7 ページを御覧いただきますと西川先生からの御修文がございます。まずフェンバレレート投与による影響は、体重増加抑制、神経系で、その後ですが、肝臓、脾臓、腸間膜のリンパ節、顎下リンパ節及び副腎と記載していたのを、腸間膜、顎下リンパ節はリンパ節でまとめらたのだというのが 1 つ目の御提案だと思います。括弧の中ですが、巨細胞浸潤以降のところを多発性肉芽腫で包含できるという意味なのかなと事務局は勝手に理解しておりましたが、後ほど御解説いただければと思います。このような修文案をいただいております。

暴露評価対象物質の関係ですが、21 行目からに記載されております。問題となりましたのは代謝物 O というものですが、これは動物においても検出されたもので、経口毒性についてもフェンバレレートに比べて弱かったということから、農産物、畜産物中の暴露評価対象物質をフェンバレレート（親化合物のみ）、これは異性体を含みますのでエスフェンバレレートを含むものであるというふうにおまとめいただきました。

無毒性量については 69 ページ以降にまとめさせていただきます。フェンバレレ

ートのマウスを用いた併合試験において無毒性量が設定できておりませんが、これは用量設定が高用量であったためと考えられておりまして、2年間の併合試験において無毒性量が得られているので、総合的に勘案して無毒性量は3.41と判断されております。フェンバレートの各試験の中でLowest NOAELをとったのは、先ほど御紹介した3世代繁殖試験の1.7でございます。一方で、エスフェンバレートについてのLowest NOAELは、発生毒性試験（ウサギ）での2 mg でございました。

37行目からになりますが、食品安全委員会農薬専門調査会は、フェンバレートはエスフェンバレートよりも最小の無毒性量が低く、フェンバレートの一日摂取許容量をもってエスフェンバレートを含めたフェンバレートのADIとすることが適当であると判断し、フェンバレートのラットを用いた3世代繁殖試験の1.7 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した1.017 mg/kg 体重/日を部会としてADIと設定していただいたところでございます。

長くなりました。御説明は以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

最初から確認いたします。まず動物代謝に関しましては、今回は永田先生から特にコメントが来ておりません。特にコメントはなかったということでよろしゅうございますね。

○ 堀部課長補佐

はい。特にコメントはいただいておりません。ちなみに、小澤先生にはこの剤の御審議に加わっていただいております。部会で御覧いただいております。

○ 納屋座長

という御説明です。ほかの先生方から御異論なければ、次のセクションの確認をいたします。

植物代謝と土壌中運命試験につきましては、上路先生からコメントをいただいております。補足のコメント等ございましたらお願いいたします。

○ 上路専門委員

気になるところをたくさん書き出してみました。それで、事務局のほうでそれなりにきちんと1つずつ対応していただきましてありがとうございました。

それで、やはり評価書評価の限界というのですか、それで、もうどうにもできないのかなというような、評価書評価というのか、JMPRの資料を参考にしたということで、もうそれ以上のことは回答されないのかなということで、私はこれ以上、もう結構です。これで受け入れたと思います。

○ 納屋座長

フェンバレートは農薬抄録があるから評価はかなりできますが、もう一つのほうの異性体についてはやむを得ないところが大部分あるということですよ。

○ 上路専門委員

でも、例えば土壌中の運命試験でも、これだけだったらこういうタイトルにはならないとか、やはり気にはなるのですけれども、仕方がないというのが本当の気持ちです。それで、これで結構です。

○ 納屋座長

上路先生にも御納得いただきましたので、毒性試験のところの確認に入ります。

急性神経毒性試験のところの書きぶりにつきましては、赤池先生、これでよろしゅうございますでしょうか。

○ 赤池専門委員

はい。特に問題ありません。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

亜急性毒性試験までのところは、西川先生の修文が反映されていれば、それでいいかなと考えておりますが、よろしゅうございますか。

それから、49 ページの③は、事務局の修正どおりで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。

○ 吉田専門委員

私はこれでよろしいかと思うのです。もう少し再評価のときにきちんとした組織診断をしていただければ、明らかに部位が違うというようなことができたのですが、どうも再評価の枠の中で書いた、病理の方はおわかりになるかと思うのですが、余り差のあるような所見ではございませんので、そこがちょっと残念ということをつけ加えさせていただきます。

○ 納屋座長

事務局から確認してほしいとありました下顎リンパは、顎下リンパでどなたも御異存ございませんで、よろしいですか。

○ 吉田専門委員

はい。両方使うようですが、**submandibular** でよろしいと思います。

○ 納屋座長

それでは、この評価書に関しましては「下顎リンパ」ではなくて「顎下リンパ」ということで語句の統一をお願いいたします。

発がん性に関しまして、追加の試験、メカニズム試験等も含めまして、何か追加のコメント等ございましたらお願いいたします。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。発がん性のところで西川先生から御指摘の「したがって」以下は、確かに同じ文言が後でも出てまいりますので、そこは削除していただいて、結果としてはこの精巣間細胞腫はとらなかったわけなので、むしろここで唐突に出てくるような感じが最初から読んでいる方は思うと思う。マイナーだと思いますので削除で。

○ 納屋座長

わかりますよね。51 ページのところですよ。

○ 堀部課長補佐

10 行目後段からですね。

吉田先生、次のページの MTD 関係はいかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

こちらは部会で議論をいたしました。発がん性試験がそれぞれ幾つか行われているのですが、⑤、⑥が ddY マウスで、⑦が BCF1 マウスなのですが、若干毒性の発現用量に系統差があるようですので、できればこの⑤も、⑥の試験は比較的低い用量で行っていますので、高いところでの毒性がどうかということも含めて⑤は生かしたいのですが、3,000 については発がん性の評価には使わなかった、その下の 1,000 以下は発がん性の評価に使ったということを残したいということで、このような表現になりました。

○ 納屋座長

西川先生、いかがでしょう。残しておきたいなという御希望のようですが。

○ 西川副座長

この 3,000 ppm の群で腫瘍の発生増加はあったのですか。

○ 吉田専門委員

ございませんでしたけれども、体重増加抑制が激しいので、この 3,000 の用量は、少なくとも MTD を超えているものについては発がん性を評価することは難しいと思ひまして、そのような議論になって 3,000 は発がん性の評価には使わなかったということです。

○ 西川副座長

この 4 段階の用量で発がん性を評価して、結論として発がん性はなかったということではいけないですか。わざわざ上の用量だけ体重が減ったから外すなんていうことは、あえて書かなくてもよいのかなと思ったのですけれども。

○ 吉田専門委員

発がん性は結果としてはなかったのですが、この 3,000 は発がん性の評価には使えなかったということだけを書きたかっただけなのですが。

○ 西川副座長

細かいことですので、部会の御判断にお任せします。

○ 納屋座長

それでは、部会の案どおりということにさせていただきます。

発がん性までのところを含めまして、ほかにコメントございませんか。ないようでございます。

それでは、生殖毒性に関しましては特にコメントはございません。事務局の御判断どおりで構いません。

遺伝毒性試験に関しまして、本間先生、林先生、よろしくお願いいたします。

○ 本間専門委員

試験結果は全て陰性ですので、特にコメントはないです。

○ 納屋座長

林先生もよろしゅうございますか。

○ 林専門参考人

はい。陰性で問題ないと思います。

○ 納屋座長

その他の試験、メカニズム等に関しましても、発がん性評価に含めて御議論いただいたと勝手に解釈しておりますが、それでよろしゅうございますか。

食品健康影響評価のところの確認をいたしますけれども、よろしいですか。何かありますか。何か飛ばしましたか。

そうですね。済みません。60 ページから 61 ページの松本先生と西川先生のディスカッションに関しましては、私、一番下の西川先生の 61 ページの部会の判断にお任せしますと、これでもう決着がついたのだなと思って、今すっかりと飛ばしてしまいました。確認だけさせてください。それでよろしゅうございますか。

○ 西川副座長

結構です。

○ 納屋座長

座長の独断と偏見で事を進めてしまいました。お許してください。

ということで、食品健康影響評価の確認をさせていただきます。

畜産動物に関する記載を追加していただきました。これは事務局の単純なミスでしたということでしたので、お認めいただければと思います。内容につきましては、上路先生、これでよろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

結構です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それから、ここの部分と重複するところで、要旨のところ以西川先生が御提案いただいた文言につきましては、吉田先生、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

私も実を言うと、今、解剖用語で細網内皮という言葉はもう存在していない用語なので、この多発性肉芽腫で、その下に肉芽腫性変化という表現も出てまいりますのですっきりすると思います。ありがとうございます。

○ 納屋座長

それでは、要約のところと同じ内容でここを修文するということでよろしゅうございますか。

○ 堀部課長補佐

すみません。1 点だけ西川先生に御理解いただければと思うのですが、「いずれも」という言葉を消していただいたのですが、これ、「いずれも」が「各臓器いずれも」にひっかかっているのです、この「いずれも多発性肉芽腫等」という、この「いずれも」とだけ、済みません、細かいことで恐縮なのですが、残させていただければ非常にありがたいのですが、いかがでしょうか。

○ 西川副座長

この病変というのは、組織球、あるいは巨細胞が絡んだ肉芽腫であって、類似の病変だと思うのですよ。だから、あえて「いずれも」も要らないのかなと思って削除いたしました。部会の御判断にお任せします。

○ 吉田専門委員

部会としては、たしかこれは事務局からの御提案で、事務局用語だと伺ったので。

○ 納屋座長

どうしても残したほうがいいわけですね、事務局としては。

○ 堀部課長補佐

私が押しつけました。

○ 納屋座長

どちらでも構いませんので、残したほうが御都合がいいのであれば残しましょうか。

○ 堀部課長補佐

できれば。ありがとうございます。

○ 納屋座長

残しました。

それ以外に御確認いただく内容がなければ、暴露対象評価物質につきましても、御提案のとおりでよろしゅうございますか。

ADI に関しましても部会の御決定を尊重していただけますでしょうか。ありがとうございます。

多分事務局から読み上げろと言うでしょうから読み上げますね。確認いたします。それでは、ADI の根拠に関しましては、3 世代繁殖試験で得られた無毒性量である 1.7 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.017 mg/kg 体重/日を、幹事会におきましても、その ADI とするという結論にしたいと思います。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。

ということで、この剤の審議は終わりましたので、今後の進め方についての説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

ただいまいただきました修正を反映して、親委員会に上げていきたいと思います。どうもありがとうございました。

○ 納屋座長

この剤の審議が終わりまして、比較的順調に進んでいると思いますので、ちょっとここで休憩をとりたいと思います。あの時計で 40 分まででよろしゅうございますでしょうか。それでは、また 40 分から再開いたしますので、どうぞよろしくお願いいたします。

(休 憩)

○ 堀部課長補佐

時間ですがよろしいですか。すみません。座長に先立ちまして再開宣言をしてしまいました。続けさせていただきます。

資料 4 でございます。先ほど御紹介しましたように、ペンチオピラドの重版ものでございます。

いつもですと 1 ページ、2 ページの目次を見て、ここを追記しましたと言うのですが、目次を見ても作残だけしか追加されていないので、何で幹事会で始めるのだという御意見が聞こえてきそうでございます。説明させていただきます。

3 ページに経緯がございますが、第 3 版でございます。今回、インポートトレランス設定の要請がまいりましたので、3 版目を作成させていただいたものでございます。これらの経緯につきましては、7 ページの要約と、9 ページにも追記をさせていただきました。

剤の概要でございますが、8 ページ 27 行目にあるような構造をしたものでして、ピラゾール系の殺菌剤でございます。ミトコンドリア電子伝達系コンプレックスⅡの阻害作用により呼吸エネルギー代謝を妨げ、ATP 合成を阻害すると考えられております。

今回追記された試験でございますが、まず 22 ページまで飛んでいただきまして、IT 申請があったと申し上げましたが、海外での作残試験が大量に出されております。具体的には 58 ページ以降になりますが、こちらから、最大残留値については最終散布当日収穫のからしなの茎葉で 39 mg/kg でございました。

何を追記したかに行く前に、その先、先生方からのコメントを御紹介いたします。

26 ページでございます。比重量の対脳重比減少について、「・」があるので独立した所見に見受けられ、臓器が不明瞭に思えますので「及び」でつないだらどうでしょうかという御提案をいただきました。そのように修正させていただいているところでございます。御確認いただければと思います。

それで、追記させていただいたのは遺伝毒性試験でございます。記載、38 ページから 39 ページになりますが、代謝物の A-3 というものに関するコメットアッセイの結果が提出されたので追記させていただきました。試験成績については 39 ページの上から 3 行目に記載させていただいておりますが、結果は陰性でございました。

本間先生から、記載ぶり等について既存のところも含めて確認いただきまして、御修正をいただいているところでございます。1 つだけ事務局から、本間先生、林先生にお伺い

したいのですが、「コメットアッセイ」を「コメット試験」と直していただきました。どちらが適切な表現でしょうかというところだけでございます。

追記したところに関しましては以上になりまして、食品健康影響評価についても、今回の経緯と作残試験の結果を追記させていただきました。毒性関係は遺伝毒性試験 1 つだけでございまして、ADI や暴露評価対象物質は変わるものではなく、以前の ADI である 0.081 mg/kg 体重/日を維持できると考えております。

御説明は以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。最初から確認いたします。

21 ページ、22 ページの書きぶりにつきまして、上路先生、コメントをお願いいたします。

○ 上路専門委員

結構です、これで。

○ 納屋座長

それでは、次に 26 ページ、松本先生、いかがでしょうか。修文はこれで……。

○ 松本専門委員

直していただきましたので結構です。

○ 納屋座長

それから、38 ページにつきましては、「コメット試験」とするのか、「コメットアッセイ」とするのか、統一をしていただければということでございます。林先生、本間先生、どうぞよろしくお願いをいたします。

○ 本間専門委員

どっちでもいいのですけれどもね。さっきも林先生とも議論したのですけれども、英語と日本語が混在するような形になっているということで、私自身はなるべく日本語にしたいという気持ちもありますし、マウスリンフォーマの場合も「マウスリンフォーマ TK 試験」としていますので、林先生がよろしければ、私としては「コメット試験」のほうが好きだなと思っています。

○ 林専門参考人

私、あくまで参考人ですので、委員の御意見に従いたいと思います。

○ 納屋座長

ということですので、「コメット試験」ということになりますか。それとも、これまでの様子を見ていて、過去、「コメットアッセイ」とやってきたやつも全部今後は変更していきますか。そのあたりのところ、事務局として何かやりやすい方向——別にやりにくくなければ「コメット試験」でいくようになりますが、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

ここは事務局が何か申し上げられるところではないので、今まで実は「コメットアッセ

イ」と書いてきたものが多いように思いますが、今後書くものから気をつけて直していきます。また、重版ものとかも気づいたら直しますが、すみません、先生方、万が一直し忘れていた場合には、にっこり笑って「『試験』でしょう」と言っていただけると事務局も悲しまずに済みます。よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

それでは、今後は「コメント試験」という形で表記をいたしますということで進めていただきます。

以上、確認すべきことは全部終わったと思いますので、ADI も変更なしということをお認めいただけますでしょうか。

御異存ないということでございます。それでは、ADI の変更なしということを幹事会の決定事項にさせていただきます。

今後の進め方についての御説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

親委員会に報告させていただきます。

以上です。

○ 納屋座長

それでは、次の剤の御説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 5-1 と 5-2 でございます。農薬では余りこれまでも審議してこなかった対象外物質についての評価をお願いしたいと思っております。

対象外物質とは何ぞやということがありますので、まず資料 5-2 を御覧いただければと思います。少し細かい字で恐縮でございますが、こちらは平成 22 年 12 月の幹事会の資料でございます。

対象外物質については、こちらに記載させていただいておりますように、ポジティブリスト制度の導入に伴いまして、食品衛生法第 11 条第 3 項の規定に基づいて、人の健康を損なうおそれがないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質として定められたものでございます。現在まで対象外物質は 66 物質でございまして、具体的な物質は、1 枚おめくりいただいた 2 枚目の表側にあるようなものでございます。この中で別表 1 の白抜きの四角で囲んである物質、これが 25 物質でございますが、こちらが農薬の用途があるものでございます。対象外物質に関しましても、ポジティブリスト制度施行のとき暫定基準を打った剤と同じように、暫定基準設定の後で食品健康影響評価を受けなければならないと規定されておまして、順次評価要請が来ることになっております。今回は、このコリンという剤についての評価をお願いするものでございます。

対象外物質の選定の判断基準につきましては、今の資料 5-2 の真ん中に①から③までございますけれども、このような考え方に基いて判断をされております。1 つは、農薬や、その農薬が化学的に変化して生成したもののうち、残留の状態や程度から見て、農畜

水産物にある程度残留したとしても、人の健康を損ねるおそれがないことが明らかであること、あるいは、農薬取締法に規定される特定農薬のほか、現時点で登録保留基準が設定されていない農薬のうち、当該農薬を使用し生産された農産物を摂取したとしても、直ちに人の健康を損なうおそれのない物質、海外において残留基準を設定する必要がないとされている農薬のうち、使用方法等、特に制限を設けていない物質でございます。こちらにつきましても、これから評価をお願いすることになっておりまして、概要として、その考え方は今のような考え方で選定されたものでございます。

先ほど座長、副座長とお話をしていたときに、基本的な考え方の一つとしてお尋ねがあったのは、先生方にも御理解をいただいておかないといけないのですけれども、対象外物質の評価に当たっては、普通の農薬の評価に用いるようなフルセットの試験成績が出てくることはまず期待できません。そもそも人の健康を損ねるおそれがないものとして考えるものですので、むしろ長期毒性の試験などはまずはないものと思っていた方がいいと思います。ただ、先ほどもお話をしていたのですが、仮に出された試験を御覧いただいて、これでは人の健康を損ねるおそれがないとは言いきれないよねというときには、この場合の判断は、人の健康を損ねるおそれがないと言えるか否かという判断になりますので、人の健康を損ねるおそれがないとは言いきれないという答えがあり得るということでございます。追加資料要求して何か試験をさせるということではなくて、むしろ損ねるおそれがあるかないか、まず判断をいただいて、仮に人の健康を損ねるおそれがないとは言いきれない物質について、もし農薬として使おうと思えば、それは農薬登録申請としてきちんとデータを出していただければいいということになると、管理側のほうになると思いますので、データが足りないから評価できませんというのだけは、とりあえず御勘弁をいただきたいというのが、対象外物質を評価する際の基本的な考え方になりますので、その点だけまず御理解をいただければと思います。

座長、今の点、一般論だけ、まずよろしければ。何か御質問があればお受けいたしますが。

○ 納屋座長

以上のとおりでございます。御理解いただけましたでしょうか。ほかの剤とは違って十分な評価データがないということを前提に進めるということでございますので、それを踏まえた上での御評価をお願いしたいと思います。

それでは、御異存ないようでしたら内容の説明に入ります。よろしく申し上げます。

○ 堀部課長補佐

資料 5-1 をお願いいたします。対象外物質、こちら、コリンの評価書でございます。

表紙を御覧いただきますと御理解いただけますとおり、この剤につきましては、既に肥料・飼料等専門調査会における審議が終わっておりまして、農薬専門調査会にリレー審議されてきたものでございます。

これも幹事会でも口酸っぱく申し上げているので、先生方にも御理解賜っているところ

ではございますが、リレー審議の原則としましては、もともとの調査会で書かれたところには極力手を入れないということで、農薬専門調査会が先にやったものは、他部会はそこには基本手を入れない。逆に農薬専門調査会がリレーを受ける場合には、農薬専門調査会で追記したところについてのコメントをいただくということが原則になっておりますので、御理解いただければと思います。

経緯につきましては評価書 2 ページに追記をさせていただきました。本日幹事会で御審議をお願いするものでございます。

6 ページに剤の概要がございますが、農薬としての用途は植物成長調整剤でございます。今申し上げましたように、評価書の中身については基本さわるらないということなのですが、あらましかけ御紹介させていただければと思っております。

構造式は 6 ページの 30 行目に記載したようなものでございます。

7 ページに使用目的、使用状況がございますが、コリンはビタミン様の作用物質で、広く動植物中に存在しております。14 行目にありますが、動物組織のコリンは、植物由来リン脂質中のコリンに由来しまして、細胞膜の主要成分でございます。また、アセチル CoA 及びコリンから生成されるアセチルコリンは神経系の化学伝達物質として機能しているという状況でございます。

安全性に係る知見の概要、7 ページの下の方からまとめられておりまして、8 ページに ADME のデータがございます。生体内ではセリンから合成されます。食品中のコリンは小腸から吸収されまして、膵臓の酵素により遊離型コリンとなります。また、アセチル CoA とコリンアセチルトランスフェラーゼによってアセチルコリンとなって、シナプス小胞に貯蔵されまして、コリン性の神経刺激でアセチルコリンが放出され、アセチルコリンエステラーゼによって加水分解されてコリンとなって、終末から取り込まれるという一連の反応を繰り返すとされております。

毒性に関する試験としましては、8 ページ下の方からになりまして、遺伝毒性の試験は 9 ページにございます。先ほど、先議のところはさわるらないというふうに申し上げたのですが、本間先生からは、表 1 の下から 2 行目、チャイニーズハムスターの姉妹染色分体交換試験での代謝活性化系の存在の有無について、±S9 というのを追記いただきました。いずれにいたしましても、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと肥料・飼料等専門調査会では御判断いただいております。

塩化コリンの LD₅₀ は、3,150 から 5,000 mg/kg 体重以上ということでございました。

10 ページの 4 行目から、これが農薬で追記した部分でございますが、刺激性試験が実施されまして、軽度の刺激性が認められたということでございます。

発がん性試験、参考データとされております。

10 ページの 23 行目から生殖発生毒性試験でございます。事務局がもう既にプリントアウトを終えてしまっていたのでコメントを反映できなかったのですが、24 行目のまずタイトルに関してなのですが、この試験は精巣毒性試験が行われたものだと思います

ということで、吉田先生から、これは精巢毒性試験を生殖毒性試験に拡大解釈してということで生殖毒性試験としたのですよねというコメントをいただきました。

また、29 行目でございますが、「ザイゴテン期及びパキテン期の精母細胞の定量化」という言葉がございますが、ここの「定量化」は「ステージ解析」という言葉のほうが適切なのではないかという御意見をいただいております。後ほど先生方から御意見をいただければと思います。

ただ、この試験につきましては、投与経路が経口でなく精巣に対する影響だけを調べた試験で、安全性評価に用いることはできないとされております。繁殖に関する有害影響については、動物の餌でサプリメントとして使われていますけれども、有害影響の報告はなかったということでございました。

また、11 ページの 26 行目からはヒトの知見もまとめられております。

12 ページには国際機関における評価がございまして、OECD においても塩化コリンについては毒性は非常に低いとされているということでございます。JECFA でも、GMP に基づいて使用される場合には ADI を制限しない物質と評価されているということでございました。

食品健康影響評価は 13 ページでございます。農薬の用途がございまして、ここを追記させていただきましたが、肥料・飼料等専門調査会でおまとめいただいた結論としては、「食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものと考えられる」とまとめられております。

以上、簡単でございますが、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した。

最初から確認してまいりたいと思いますが、まず、申しわけないですが、2 ページの審議の経緯で、1986 年に初回登録がされていると書いてあることは、これは必要なのでしょうか。これがあると、何かいっぱいデータがあつてしかるべきじゃんというふうに誤解を受けませんか。

○ 堀部課長補佐

ふだんですと、一般的には書いてあるケースのほうが多いのですが、ただ、座長がおっしゃるように、確かに誤解を受ける可能性もあるので、あえて必要ないということであれば削除いたします。

○ 納屋座長

ほかの先生方、お認めいただけるのであれば、2005 年のところからの経緯だけを書いたほうがわかりやすいのではないかなと思いますが、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

削除してもいいということでございますので、ここは削除いたしましょう。

それから、すみません。そうしますと、5 ページの要約のところの 16 行と 19 行なの

ですが、既に動物用医薬品の専門調査会並びに飼料添加物等の専門調査会で審議をいただいているのにもかかわらず、最後に審議をする農薬が一番前にしゃしゃり出てきているのは、ちょっとほかの専門委員会の皆様方に対して不遜ではないかなと思って、順番からいけば後ろにつけたほうがいい気がするのですが、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

役所的な発言で極めて恐縮でございますが、ここはよく言う役所の建制順というやつでございまして、すみません。農薬と動物用医薬品だと農薬が不遜ながら先に立ってしまう。ですので、こうさせていただければと思います。

○ 納屋座長

そういう事情があるのでしたら、私は特にコメントは差し控えたいと思います。

では、次に 9 ページ、表 1 に本間先生から±S9 を追加していただきましたが、これは入れてはいけないということではなくて、入れてもいいのですよね。確認だけです。よその部会がやったことに手を突っ込むなということでしたけれども、どうなのでしょう。

○ 堀部課長補佐

ほかのところも書いてありますので、別に大きな変更ではありません。

○ 納屋座長

ということであれば、次の 10 ページに関しましても、29 行の「定量化」という言葉を「ステージ解析」に変更することについても重大な変更ではないと判断してよろしいですね。

○ 吉田専門委員

先生、よろしいでしょうか。これについては stage XII しか解析をしていないので、もうこのままでもいいと……。

○ 納屋座長

「定量」ではないですね。「定性」。

○ 吉田専門委員

普通は形態計測と言うのかもしれませんが、でも、どうしても間違いかと言われると、読み取れないことはないのであれば、このままでもいいです。

○ 納屋座長

先に審議をしていただきました専門調査会の御判断を尊重するということでございますので、ここは変更なしということにさせていただきます。

農薬専門調査会が確認しなければならないのは、このページの (3) の刺激性に関する記載ぶりでございます、この記載ぶりでお認めいただけますでしょうか。

ということであれば、最終的なところの食品健康影響評価につきましても事務局の案どおりということでよろしゅうございますか。

ということで、この剤の評価が終わりまして、特に問題なく、結論の変更もありませんでしたということでございます。

お願いいたします。

○ 林専門参考人

内容的には全く問題ないと思うのですけれども、これは将来的な話かも知れないですけれども、毒性の記載の順番が我々のところとは大分違いますよね。その辺のところというのは、食品安全委員会として将来的には統一するのがいいのかどうかも知らないのですけれども、少し今日見ていて違和感を感じたところではあります。

○ 納屋座長

林先生、どうもありがとうございます。

前々回ぐらいの座長会のときに三森先生からも以前御提案がありまして、遺伝毒性と発がん性が離れていて見づらいかという御意見をいただいたこともございましたので、こういったところのことは一専門調査会では解決できないので、事務局いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

座長御指摘のとおり、三森先生が座長会のメンバーでいらしたときにも御発言をされた箇所だと記憶をしておりますが、そのときの議論としましては、事務局で検討してねという課題をいただきつつ、ただ、もう多量の評価書を既に各専門調査会に出してきていて、そのときに、各専門調査会のお作法が違っている状態のものをどこまで合わせられるのかということについて慎重に検討しましょうねというふうなおまとめをいただいていると思います。事務局としてというか、この中で古いほうの人間として、経緯だけ御紹介させていただきます。

○ 前田調整官

補足で説明させていただきます。現在、動物用医薬品と肥・飼料の専門調査会においては遺伝毒性が前に掲載されていますし、あと、添加物専門調査会も前のほうに遺伝毒性が掲載されてございます。それは各専門調査会で御検討いただいた結果というふうに理解いたしております。

○ 納屋座長

ここでしらっと後ろに順番を下げるというのは、中身を変えないので許されることかなとも思うのですけれども、それはできませんか。

○ 堀部課長補佐

それこそ、先に審議していただいたところを御尊重いただければありがたいのですが。

○ 納屋座長

林先生、そういう何か事情があるようです。

○ 林専門参考人

下げる必要は全然ないと思うのですけれども、一つの将来的なテーマとして、そのへんを議事録に残しておいていただければいいのかなというふうに思います。

○ 三森委員

よろしいですか。この件については、当時の添加物の専門調査会の座長であられた福島

先生とも相談をいたしまして、毒性の評価をしていく上で、遺伝毒性があるかないかということをもっと最初に持っていくのが本来の評価ではないかということで、座長会に提案した経緯がございます。今、堀部課長補佐が言いましたように、各専門調査会でいろいろな事情がございますので、全て横並びで統一というのは難しいのかもしれませんが、毒性評価をしていく上では、例えば開発サイドの方から見れば、農薬を開発していこうとしていくところにおいては、まず遺伝毒性がないということを確認しない限りは開発は進まないわけです。そういう面からも、また、毒性を評価する専門家から見ても、遺伝毒性試験を先に持ってくる方がよいのではという議論がありました。これについては、あとは各専門調査会レベルで御検討いただければと思います。

○ 納屋座長

三森先生、どうもありがとうございます。

今の三森先生の御趣旨を考えますと、遺伝毒性は発がん性試験の前に持って行って、その後に発がん性試験のデータが出てくるというほうが理解しやすいのでしょうか。

林先生、いかがでしょう。

○ 林専門参考人

正直なところ、わかりません。今まで私も、添加物、動物用医薬品、それから農薬と 3 つの部会の委員をさせていただきましたけれども、なれてしまえば違っていても構わないのですけれども、こうやって最近は農薬だけなので、久しぶりに眺めると、やはり何か違うなと思ったので発言させていただいただけで、今すぐにこれをどうこうしてほしいというようなことではございません。

○ 姫田事務局長

事務局で引き続き預からせていただきますが、中ではそういう御議論がありますが、外から横並びでないという話も聞いておりませんので、ゆっくりと預からせていただきたいと思いますし、それぞれのやはり専門調査会のお考えなり慣習なり御意見を尊重していきたいと思っておりますので、私のほうであえて積極的に調整を図ろうとは思っておりませんのでということで、何らかの具体的な不都合があれば、また御議論させていただきたいと思っております。

○ 納屋座長

ということでございまして、議事録にだけ残りましたということだけお伝えして、じゃ、資料 5-2 まで終わったということで進めさせていただきます。

それでは、次は資料 6 でよろしいですか。お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

審議予定剤の振り分けでございます。一昨年以降、幹事会での審議の簡素化のために、あらかじめ先生方に御相談を差し上げまして、その後、結果について幹事会で御報告をさせていただくことになっております。

資料 6 の 1 ページと 2 ページが、今回振り分けをさせていただいた 2 剤でございます。

それぞれ試験成績の概要を取りまとめさせていただきましたので、ごらんいただければと思いますが、これらにつきましては、まずシアントラニリプロールについては評価第二部会で、また、チフェンスルフロンメチルについては調査第三部会での審議をそれぞれ座長にお受けいただいておりますので、幹事会では御報告だけでございます。

以上でございます。

○ 納屋座長

ということでございますので、御担当いただきます各部会の先生方、どうぞよろしくお願いいたします。

本件につきましては以上でございます。

それでは、次は資料 7 ですね。お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

食品安全委員会での審議等の状況について、いつもの御報告でございます。

2 月 28 日に幹事会があったのですけれども、そのときに 2 月 4 日の分の意見聴取を完全に落としてしまっておりまして申しわけございませんでした。リスク管理機関からの意見聴取につきましては、2 月 4 日、第 462 回に 15 剤、467 回に 23 剤、それから 468 回には特定農薬 3 剤の意見聴取がなされております。またたんまりと課題をいただいてしまいましたので、よろしくお願いいたします。

2 ページ目にまいりまして、国民の皆様からの御意見・情報の募集につきましては、フルメツラム、ペンフルフェン、オキシシン銅について、明日まで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でございますが、幹事会で御審議いただいたものなどにつきまして、3 月 4 日に 3 剤、3 月 18 日に 9 剤、4 月 1 日に 2 剤について管理側に通知を行っております。

以上でございます。

○ 納屋座長

以上のとおりでございます。何か御意見、御質問ございますでしょうか。

ないようです。

事務局、ほかに何か連絡事項等ございましたらお願いします。

○ 堀部課長補佐

あとは日程だけでございますが、よろしいでしょうか。

それでは、今後の開催日程について御連絡を申し上げます。

まず幹事会でございますが、今回は 5 月 31 日金曜日でございます。よろしくお願いいたします。

それから、各評価部会の予定でございますが、部会順に申し上げます。評価第一部会は 4 月 26 日の金曜日でございます。評価第二部会は 4 月 24 日、水曜日でございます。評価第三部会は今週金曜日、4 月 12 日でございます。評価第四部会は 4 月はお休みで、次

は 5 月 22 日の水曜日でございます。それぞれ、できるだけ早目に評価用の資料をお送りしたいと思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局から以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。委員の先生方、ほかにコメント等がなければ、これで終わりたいと思います。よろしゅうございますか。

それでは、本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして、第 92 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。