

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 幹 事 会

第 97 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 25 年 9 月 11 日 (水) 14:00~16:50

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬 (テフルベンズロン、トリフルミゾール、フルアジナム) の食品健康影響評価について
- (2) 農薬 (ピリミカーブ) の食品健康影響評価について
- (3) 農薬 (アセフェート、アルジカルブ、フェンチオン) の食品健康影響評価について
- (4) 農薬及び動物用医薬品 (フルバリネート) の食品健康影響評価に関する審議結果 (案) についての意見・情報の募集結果について
- (5) その他

4. 出席者

(農薬専門調査会専門委員)

納屋座長、西川副座長、赤池専門委員、上路専門委員、三枝専門委員、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)

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、磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、進藤技術参与、南係長、丸野専門職、木村専門職、齊藤係長、大田係員

5. 配布資料

- 資料 1 テフルベンズロン農薬評価書 (案)
- 資料 2 トリフルミゾール農薬評価書 (案)
- 資料 3 フルアジナム農薬評価書 (案)
- 資料 4 ピリミカーブ農薬評価書 (案)

- 資料 5 アセフェート農薬評価書（案）
- 資料 6 アルジカルブ農薬評価書（案）
- 資料 7 フェンチオン農薬評価書（案）
- 資料 8-1 フルバリネート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 8-2 フルバリネート農薬評価書（案）
- 資料 9 論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制（平成 24 年 4 月農薬専門調査会決定）
- 資料 10 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

それでは、定刻でございますので、ただ今から第 97 回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

先生方におかれましてはお忙しい中、御出席をいただきましてありがとうございます。内閣府におきましては 5 月 1 日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほど、よろしくお願いいたします。

本日は、幹事会に所属いただいております専門委員の先生方 9 名に御出席いただいております。また、専門参考人として林先生にも御出席いただいております。食品安全委員会からは 3 名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を納屋先生、どうぞよろしく願いいたします。

○ 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、よろしくお願い致します。

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、専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 から資料 7 まで農薬評価書でございます。順に剤名を申し上げます。資料 1 でございますが、テフルベンズロン、資料 2 はトリフルミゾール、資料 3 がフルアジナム、資料 4 がピリミカーブ、資料 5 がアセフェートの第 2 版、資料 6 がアルジカルブの第 2 版、資料 7 がフェンチオンの第 2 版でございます。資料 8-1、片面 1 枚のものでござ

いますが、フルバリネートに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果についてでございます。資料 8-2 は、参考といたしまして、農薬・動物用医薬品評価書「フルバリネート」の案を添付させていただいております。資料 9 でございますが、論点整理ペーパー及び農薬専門調査会の体制、資料 10 は食品安全委員会での審議等の状況、片面刷り 1 枚のものでございます。それから、参考資料 1 でございますが、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について、参考資料 2 は、それに関連する実施手順通知でございます。参考資料 3 でございますが、今、スクリーンに映っております吉田先生のプレゼン資料のプリントアウト版でございます。

また、先ほどの参考資料 1、2 と、それ以外に、先生方のテーブルには”The Journal of Toxicological Science”の吉田先生の論文と、それから「食品衛生学雑誌」の吉田先生の論文のコピーを配付させていただいております。あと机上配付資料として、先ほど振り分けの論点整理ペーパーを配付させていただきました。両面刷り 1 枚のものでございます。

先ほど申しあげました参考資料 1、2 及び吉田先生の論文を除きまして、近日中にホームページに公開されます。

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事務局までお申し出いただければと思います。

○ 納屋座長

資料はお揃いですね。

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、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、御報告いたします。

本日の議事につきまして、先生方から御提出いただきました確認書を確認いたしましたところ、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」に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

以上です。

○ 納屋座長

よろしゅうございますね。

○ 堀部課長補佐

本日の議事につきまして、事務局から御提案がございます。

剤は幾つかあるのですけれども、まず、吉田先生の調査研究の御報告を冒頭でお願いして、それから剤の審議をお願いできればと思いますが、いかがでございましょうか。

○ 納屋座長

お認めいただけますか。

ありがとうございます。それでは、事務局の御提案どおりに変更させていただきます。

○ 堀部課長補佐

先生方、非常に見づらいお席があるかと思えます。どうぞ見やすい場所にお移りいただきまして、吉田先生のプレゼンをお聞きいただきたいと思います。

また、傍聴者の方々に申し上げます。先ほど御紹介しましたように、2本の論文が既に公表されておりますが、著作権の関係等ございますので、皆様方への配布は差し控えさせていただきます。詳細な情報が必要でございましたら、審議後にジャーナルの巻数等をお知らせすることはできますので、後ほどお申し出いただければと思いますので、御理解のほど、よろしくお願いいたします。

それでは、よろしくお願いいたします。

○ 吉田専門委員

今日は幹事会の審議剤の前にこのような発表の機会を与えていただきまして、親委員の先生方、事務局の皆様には厚く御礼を申し上げます。

本日は、我が国においても農薬等の急性影響の指標が必要だということをもとに、急性参照用量をそろそろ設定すべきではないかと考え、そのことについてお話ししたいと思います。

多分、2年前の食品安全フォーラムという西川先生が主催されたフォーラムで最初にそのこととお話ししたと思います。今日お話しする内容の多くは、平成23年度内閣府食品健康影響評価技術研究「日本における農薬等の急性参照用量設定のためのガイダンス作成に関する研究」ということでまとめたものです。そもそもガイダンスというのは国が設定するものなので、本日のタイトルは「基本的考え方」とさせていただきました。

本日お話しする内容は、大きく分けてこの3点です。まず、急性参照用量（Acute Reference Dose）——以下ARfDと申し上げます——設定の必要性。そして、内閣府に採択された技術研究での内容といたしまして、目的、計画、その結果としてのシミュレーションの結果、単回投与毒性試験の結果、そしてその結論ですが、本日のメインポイントは、どのように急性参照用量の設定を考えるべきかということ、恐らくこのARfDを設定することになりますと我々は直接それを検討する立場になりますので、そのことについて基本的な考え方をお話しすることがメインです。

まず、必要性についてですが、私は作物残留の専門家ではありませんので、もし考え方が違っていたら御指摘をいただければと思います。

まず、この急性参照用量がなぜ必要かということ。

たまたま大量に農薬が故意に混入されたことに対するものではなく、必然としてあり得るということをお話ししたいと思います。すなわち、例えばりんごやにんじんといった比較的大きな作物というのは、一つ一つで分析するために、中にはたまたま1つがひょこんと基準値を超えてしまうものが必然的にあり得る。農薬の残留値のカーブを引いてみる

と、それは明らかな事実だということです。すなわち、サンプルの分析結果を超えるユニット——この場合は1つのりんごですけれども——の可能性がいつもあるということです。ということは、ヒトが基準値を超える残留農薬の食品を摂取する可能性が普遍的に存在するという事です。

しかし、このような摂取の方法というのは、例えばりんごならりんごを食べるシーズンしか起きませんし、すいかならすいかを食べるシーズンにしか起きない。すなわち、一時的な摂取だということです。となりますと、今まで決まっているADIという値ではover estimationになる可能性が普遍的に存在する。ということはすなわち、短期影響によるヒトの健康影響評価指標で対応することが適切であろうという考えに至るわけです。

実際に、これは厚労省の少し前のホームページですけれども、ちょっと小さくて恐縮ですけれども、丸印のついたところは、残留値を超えたので回収をしたといった作物のことについて記載がされております。そう多くはないとしても、このような回収事例は恐らく、先ほど申し上げたようなことに起因するものも少なからずあるだろうということになります。すなわち、普遍的に残留値を一時的に超えてしまうものが出る可能性があるということです。

では、海外においてはどうなっているかということを少しお話ししたいと思います。

まず、日本では、一日摂取許容量が規定されております。これは、慢性暴露の対象といたしまして、一生涯摂取しても影響のない値ということです。では、日本において短期急性影響を示す指標はあるかといいますと、急性毒性試験というものは存在するのですが、これのエンドポイントは死でありまして、毒性指標で個体の死を用いることというのはあり得ませんので、日本においては、短期間に大量の農薬等を経口摂取した場合のヒトの健康影響に対する基準値というのはありません。

では、海外ではどうかといいますと、欧米あるいはJMPRにおきましては、日本と同様の慢性暴露を対象とした基準値だけでなく、短期暴露の影響といたしまして、このARfDというものを既に設定しております。その設定の方法というのは、ほぼ同様です。これらは欧米ではもう15年あるいは20年前から設定をされております。

すなわち、急性参照用量というのは、日本においても、消費者のためにも、生産者のためにも、そして日本の国際化ということのためにも、早急に設定すべき基準であろうというように考えます。そこで、内閣府の食品健康評価技術研究に、この急性参照用量に関する研究をしたいということで申請をいたしまして、ありがたいことに採択をされました。

その研究の内容について、最初に御説明したいと思います。

分担研究者は、こちらの先生方です。

まず、その目的と計画ですけれども、計画といたしましては、最初からガイダンスのもととなるような基本的なもの、文章をつくるというよりも、実際にできるかどうかということトレーニングする必要があるということで、今公表されているデータからのシミュレーションをいたしました。また、そのシミュレーションの結果、不足しているものがある

るかもということで、*in vivo* の毒性試験も少し行いました。そして、最終目的のガイドランス——今回は基本的考えと申し上げますが——をつくらうというのが計画でした。

すなわち、食品安全委員会で公表されているいわゆる評価書及び FAMIC で公開されている農薬抄録のデータをもとに、班でシミュレーションを行いまして、設定できるもの、あるいは設定できないことはなぜかということ解析をしまして、可能なものについては単回毒性試験をして、そして、この基本的指針をつくったという流れでございます。

では、実際、シミュレーションをした結果、どのような結果になったかということをお示しします。

まず、農薬の数といたしましては 197 農薬です。これは実際 208 対象にしたのですが、10 剤につきましては評価書等が掲載されていなかったために、197 を対象といたしました。

そして、用いたデータは、先ほど申し上げたような農薬評価書と農薬抄録です。

そして、設定とした考え方は、JMPR のメンバーである Solecki らの論文をもとにいたしました。彼の論文は、EPA あるいは EU の考え方の基本にもなっております。

次に、その結果ですけれども、どんな試験が ARfD の設定の根拠となったかということです。

まず、197 農薬のうち、データが不足して 12 は決定できませんでした。また、約 30% につきましては急性影響はないということで、設定しなくてもいいという結果になりました。

主なものは発生毒性試験でした。また、一部急性神経毒性試験、このあたりが ARfD の設定根拠試験となりました。一部ですが、ヒトの試験——これは主にコリンエステラーゼ阻害剤ですが——もございました。

では、どのようなエンドポイントで設定されたかということですが、これにつきましては、主なところが母体毒性あるいは子どもへの影響。これは、発生毒性から ARfD を多くの試験で決めたということにリンクをしております。また、剤の特定として、コリンエステラーゼのもの、メトヘモグロビンあるいはチロシンレベル、これは 4HPDD 剤だと思いますが、それらについてはこのレベルをエンドポイントとして ARfD を決めました。

これが、ちょっと古いのですが、2011 年までの 4 年間の JMPR の設定例ですけれども、ほぼ同じような結果です。若干 JMPR のほうが急性神経毒性が多いのは、最近 JMPR では急性神経毒性で ARfD を決めていくことが多い傾向を反映しているものと思います。

次に、実際の値ですけれども、構造別に 197 農薬を、一部入らないものもありますが、大きく分けた場合、こちらが ARfD の値、こちらが ADI の値、そしてそれを割ったものですけれども、やはり有機リン系につきましては ARfD も低いという値になりました。しかし、これは ADI も低いので、ほぼ同じようなところ、低い値で設定がされるのではないかと思います。また、高いところでいきますと、例えば ADI も ARfD も高いとい

うものもありますし、非常に差が出るといったようなものもありますけれども、これは構造別だけではなくて、その剤による特性もあります。構造別に分けてもある程度分類できるのは非常におもしろい点だと思いました。

次に、作用機序別ですけれども、やはり作用機序別に見ましても、カーバメート系、有機リン系というものは、非常に ARfD も低い、そして ADI も低いので、その差はほとんどないというような結果でした。すなわち、コリンエステラーゼ阻害剤におきましては、多くの剤において、ARfD と ADI は非常に接しているということがこの分類からわかりました。

次に、一部ですが、単回投与の毒性試験をいたしました。単回投与毒性試験というのは、ARfD の設定に必須ではないのですけれども、ARfD の設定の必要があるのに決められなかった場合、その設定根拠になり得る試験として提唱されているものです。非常に単純な試験でして、1 回投与をして 2 週間後に、もちろん途中で解剖したり、いろいろ検査をしますが、解剖するといったものです。今回は、溶血性貧血あるいは母毒性と胎児への影響ということが懸念されましたピコリナフェン、インドキサカルブ、メフェナセットを、あとは LD₅₀ が非常にほかの毒性に比べて低かったオリサストロビンを選びました。グリホサートは、前委員長のコメントよりいたしましたけれども、影響はございませんでした。

まず、その結果ですけれども、非常に溶血性貧血が出るようなものについては、やはりメトヘモグロビンやハイツ小体の測定というのは、いろいろ注意点はあるものの、有用な指標だということがわかりました。また、インドキサカルブにつきましては、非常に妊娠動物のほうが毒性が強くなるということから、そういう妊娠固有の急性影響を考える必要がある剤もあるということがわかりました。また、オリサストロビンについては、恐らく溶媒の差によってこのような LD₅₀ の差が出ているということで、やはり溶媒というのは重要であろうということがわかりました。

これらの結果から、このシミュレーションと単回投与毒性の結論といたしまして、大部分の農薬について、急性参照用量を設定することのシミュレーションを行うことができました。問題点はありますけれども、要するに、農薬抄録あるいは評価書を用いて急性参照用量を設定することは日本においてもできるだろうという結論が得られました。

もう一つにつきましては、単回投与毒性試験は有用なのですけれども、恐らく急性神経毒性試験で代用評価可能なのではないかとも思われました。というのは、ほとんど測定項目が同じという点です。

次に、今日のメインであります、日本における急性参照用量設定の基本的な考え方についてお話ししたいと思います。

まず、この 9 つの原則が最も根幹になるものと考えました。

まず、24 時間経口摂取に対する急性影響指標であるということ。

2 つ目は、全ての剤を対象とすること。一部、例えばコリンエステラーゼ剤のみを対象とするものではなく、全て評価する剤について評価をして、その結果、必要がある、また

は **not necessary**。設定する、評価したけれども設定する必要がないということを振り分ける必要があること。

そして、単回投与で発現する毒性のみから設定するもの。いかに反復投与毒性が強かったり発がん性があったとしても、これは単回投与なので、1 回投与の毒性から選ぶということ。ここになかなか難しいポイントがあります。

あとは、カットオフ値を設けること。**ADI** ではないのですが、それ以上の摂取することは通常考えられないとして、**500 mg/kg** 体重をカットオフ値としました。これは欧米及び **JMPR** でも同じです。

そして、全てのヒトを基本とすること。これは、もちろん妊娠可能な女性というパターンもあるのですが、基本的に農薬は、あえて摂取するものではないので、全てのヒトというものを基本といたしました。

もう一つは、全てのデータから設定根拠。急性なので急性の毒性から見るというだけではなくて、全ての剤のプロファイルを見ることがやはり重要であろうということです。

そして次が、次も重要なポイントなのですが、発達期・臨界期というものは、たった 1 回の暴露で生涯にわたる不可逆的な影響が起きますので、その悪影響に留意すること。

そして、安全係数については **ADI** と同様に考えました。

そして、ヒトのデータを重視するという、この 9 つです。

さらに、この基本は決めたのですが、大原則は恐らく皆様あまり御異論はないと思うのですが、では詳細にはどうするかということにつきまして、次の 3 ページで少し詳細に御説明したいと思います。

まず、急性毒性試験というものがあります。これは、個体の死をエンドポイントとしておりますけれども、例えば症状観察をすることによって、投与直後に出た影響につきましては、急性参照用量の設定の一つの指標となることができるだろうということです。

2 番目の急性神経毒性試験につきましては、先ほどお話ししましたように、**ARfD** の設定の非常に有用な試験の一つになるだろうということです。

次の発生毒性試験の評価がなかなか難しく、**ARfD** を設定することになりますと、生殖発生学の先生には非常に、また負担をおかけしてしまうのかもしれませんが、このような点に注意が必要だと思います。まず母体に認められた毒性。発生毒性試験は反復投与ですから、これが急性影響かどうかを判断すること。そして、発育遅延につきましては、これが明らかに急性影響だということが明確でない限り、**ARfD** の根拠にする必要はないだろうということ。内臓変異、骨格変異、あるいは胚・胎児死亡は、単回投与で起きる可能性があるとして、根拠の一つとすること。また、重篤な母毒性が出た量における発生毒性というものは、急性影響かどうかはわからないこともあるので、設定根拠にしなくてもいい場合もあるということです。また、これは発達期の影響といたしまして、肛門生殖器間距離の変化というのは臨界期に起きることがよく知られておりますので、設定根拠と

なるだろうということです。

次に、繁殖試験ですけれども、繁殖試験につきましてもやはり先ほどの発生毒性試験と同様に、肛門生殖器間の距離ですとか出生時の死亡、あるいは成熟期であっても成熟期の遅延あるいは早発、あるいは、成熟後であっても発達期への遅発影響だということが明らかかな場合は、これをエンドポイントにできるだろうということです。

また、日本だけで要求されている薬理試験ですけれども、これにつきましても、Irwin法などはエンドポイントとなり得るのではないかと思います、データ不足に注意する必要があります。

また、一般毒性試験ですけれども、先ほどの単回投与毒性試験の結果も受けまして、メトヘモグロビン形成というものについても、必ずしも急性毒性で起きるだけとは限らないので、やはりきちんとした判断が必要です。また、一般毒性試験で恐らく ARfD のエンドポイントとなり得るものとして最も重要なものは、やはりコリンエステラーゼの阻害だろう。また、日本ではまだこの基準は用いられておりませんが、脳内のあるいは血中のグルタミン酸合成阻害というものを起こす剤がありますので、やはりこれにつきましては一定の基準を決めて、これが抑制され阻害をされたときは ARfD の設定の根拠になり得ると思いますが、こちらについては今後、日本でも新たに考えて基準を設定すべきものというように考えますが、ARfD の設定根拠となることとして一つ挙げさせていただきました。

次に、エンドポイントですけれども、エンドポイントは、単回投与により惹起され得る毒性変化は何かということのエンドポイントといたしまして、いろいろな試験から、最も低い NOAEL を ARfD の根拠とすべきと考えました。

次に、安全係数ですが、先ほど申し上げたように、基本的には 100 です。ただ、エンドポイントの毒性が重篤だったり LOAEL 判定の場合は、安全係数は基本的に 1,000 と、最高まで、1,000 とすることを御提唱します。ただ、こちらにつきましては、本当に 1,000 まで必要かどうかということは、今後ケース・バイ・ケースで考えていく必要があると思います。

また、ARfD の一つの特徴として、カットオフ値を設けるべきと考えます。カットオフ値は、欧米あるいは JMPR と同様の基準を用いるべきだと思ひまして、500 mg/kg 体重を御提唱したいというように思ひます。ただ、これは用量の比によるのですけれども、全ての試験の LOAEL がカットオフ値以上である場合は、500 以下であっても、本当に ARfD 設定が必要な剤かどうかということを考慮すべきではないかと思います。何が何でも 500 で切るのだというよりも、例えば 300、400 であっても非常に急性毒性は低いということはわかるわけですから、そういう場合はやはりケース・バイ・ケースで考えるべきだと思ひました。

また、対象者につきましては、基本的には全てのヒトなのですけれども、やはり胎児毒性から設定する場合には慎重に、どのようなポピュレーションを対象とするかということ

は考えるべきだと思いました。

先ほど直していただいた部分ですけれども、万が一 ARfD のほうが ADI より低くなってしまった場合は、ADI というのは一生涯食べても安全な基準ということで設定されておりますから、ADI を ARfD の値とする。あまりこういうことは起き得ないと思えますけれども。

また、代謝物についても、ケース・バイ・ケースですけれども、必要なものについては ARfD を設定していく必要があるだろうと思います。

最後になりましたが、これは謝辞です。

一番下から申し上げて恐縮ですが、もともとこの ARfD につきましては、もう平成 22 年、ですから今から 3 年前になりますが、食品安全委員会の事務局の方のお世話で、1 年間にわたり勉強会をいたしました。これが本当に基礎になっております。ありがとうございます。そして、この研究費をいただくことによって、この基本的指針というのを非常に進めることができました。

最後ですが、班員の先生方、そして国立衛研で ARfD の基本的指針についていろいろ協力していただいた方々に、この場を借りて御礼を申し上げたいと思います。

御清聴ありがとうございました。（拍手）

○ 堀部課長補佐

座長が座席に戻られるまでの間、事務局にて発言させていただきます。

吉田先生、どうもありがとうございます。

先ほど、プレゼンの中でも 1 点触れていただきましたが、最後のほうのスライドで、不等号の向きが 1 カ所逆だったのを直しましたので、配付資料、違っておりますので、御修正をお願いいたします。

納屋先生、お願いします。

○ 納屋座長

吉田先生、御丁寧な説明、ありがとうございました。

委員の先生方、御質問等ございましたら、よろしく願いいたします。

私から 1 点。内臓変異と骨格変異をかなり重要視なさっていらっしゃるのですが、いずれも可逆性のあるような所見なのですが、それでもやはりそこは見落とすべきではないと。重要なエンドポイントの一つであるというふうな結論に至ったということなのでしょうか。

○ 吉田専門委員

恐らく ARfD の設定ということは、例えばコリンエステラーゼの阻害剤のように非常にクリアなものは別といたしまして、非常に臨界期暴露ということを重要なポイントとして置いてありますので、もちろんケース・バイ・ケースだとは思いますが、そういったものが認められた場合は、これは単回で起き得るのかどうか。実際は発生毒性試験は反復投与で行いますから、ですから、評価書なりで、例えばもう少し本当は詳細に、投

与初期に出た体重増加抑制なのかどうかということも書き込むことによってそういったこともクリアになると思うのですが、一応考慮に、まず評価の対象とするという考え方でいきたいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

ほかにございませんでしょうか。林先生、お願いします。

○ 林専門参考人

今の説明で少しわかったような気にはなっているのですが、これ、どういう、この値自身をどういうふうに解釈して、どういうふうに使っていくのか。そのへんがちょっとまだよく理解できていないのですが、もし教えていただければありがたいです。

○ 吉田専門委員

恐らく、この値の使い方というのは、一番は行政的な部分が大きいのだと思います。それは最初にお話ししたように、今いろいろな、例えばりんごとかメロンとかを分析した場合に、まれに基準値を超えてしまうことがある。でも、ではこれは、基準値を超えてしまったので、健康に被害があるのではないのでしょうかというようなお問い合わせが消費者からあった場合においても、例えばこの ARfD を決めておけば、確かに ADI よりもその値は高いけれども、非常に短期間しか摂取されていない場合は、ARfD はこの値ですから、それは大丈夫でないのでしょうかということを示すことができるということで、消費者の方にとっても非常に有用だと思いますし、あとは、先ほどコンジットサンプルのお話をしましたけれども、生産者の方にとってもある程度有用な情報だと思います。そして何よりも、もう既に海外ではかなり前から設定されているものなので、例えば、それは恐らくマネジメント側にも非常に有用であるし、ヒトの健康、急性の健康影響を示す基準値としても有用だといった、何か当たり前のお答えになってしまうのですが。

恐らく以前、食品安全委員会では参考値として 2 つ、メタミドホスとアセタミプリドでしたか、決めましたけれども、確かに大量に混入されてしまった場合には、ARfD のカットオフ値は 500 ですから、そういった場合は、混入された場合は、あつという間に超えてしまうのでしょうかけれども、そういうことに関しても少しはお役に立てるところがあるのかもしれない。

でも、基本的には一時的に大量に摂取してしまった消費者に対するお答えの一助になるのではないかと考えております。

○ 堀部課長補佐

少し補足しますと、2 つの観点があると思います。

例えば、先ほど胎児の暴露の場合にという話がありましたけれども、ARfD を超えるような何かの作物なりがあった場合に、それを摂取したことによって直ちに胎児とかに影響が出るような可能性がある場合ですと、それぞれの作物において、場合によっては ARfD を一つのポイントとして基準値を決められる可能性というのがあります。それを ADI

と同じように扱って、基準値を決める中で、摂取の形態ですとか、どういう人に影響があるかとかいうようなことを考慮して、基準値を設定する場合に考慮されるということがあります。

もう一つは、先ほど吉田先生がおっしゃったように、基準値を超過したような作物が出回った場合で、それが直ちに健康影響が出るのかどうかということを考える場合に、これは私、管理側にもいた経験から申し上げると、今、日本では、メッセージとして出せるのは ADI との比較しか出せません。ADI というのは長期の指標でございますので、そこから直ちに、1 回食べたから直ちに健康に影響は出ませんよとメッセージというのは、実は本当は科学的には正しくないですね。それを、ARfD というのは定義として 24 時間以内に摂取したものですので、一過性に大量に摂取したときに直ちに健康に懸念が出るかどうかということに対しては、ARfD の数字との比較するほうが正しいメッセージになるのかなと思っております。

私も理解十分ではないので恐縮でございますが、補足です。

○ 林専門参考人

今のでよくわかるのですけれども、実際に短期的にむちゃくちゃたくさん食べたという、そういうふうな場合にのみ、何か説明材料として使えるというようなことなのですね。

○ 堀部課長補佐

基本的には、そちらのほうが強い色合いだと思います。実際には、これは毒性からの指標値ですので、これを利用するに当たっては、一つ一つの作物に関して、日本人なら日本人、そのポピュレーションがどういうふうな摂取形態になっているかというときに、例えば中央値で考えるのではなくて、非常に大量に食べた、97.5 パーセントイルの方が食べたような摂食量の場合にどうかとか、そういうことを考慮にしていけるので。ARfD の値というのは、あくまでも毒性面からの判断の材料でございまして、裏側には当然、日本人の食品摂取量というのは調査としてありますけれども、それと同じように、大量摂取者がどれぐらい食べているかというデータを考慮して実際には使っていかなければいけないので、あくまでも半分です。片面はこの数字で、片面は大量摂取の実態がどうあるかということとセットになって、初めてこの指標値の使い方というものの全容が見えてくる、先生方にも御理解いただけるものと思います。日本ではまだそこまで明確なものがないので、なかなか先生方にも御理解いただきづらいところはあるかと思いますが、当然毒性指標値と暴露がセットになっているということだけ、とりあえずは御理解いただければありがたいかと思っております。すみません。

○ 上路専門委員

私も何となくわかったようなわからないような気がするのですけれども、今、いわゆる ADI をもとにして残留基準値を設定していますよね。そうすると、その残留基準値の考え方も変えるということになるわけですか。

○ 堀部課長補佐

物によっては変わる可能性があるとのこと……。

○ 上路専門委員

物によっては、その……。

○ 堀部課長補佐

すみません、これは私が回答することではないので、あくまでも管理機関の方がお考えになることですが、今回の考え方を考えれば、当然考え方が変わるものもあるかとは思いますが。

○ 上路専門委員

そういうことですね。はい、ありがとうございます。ごめんなさい、余計なことを。でも、そこがわからないと、一体これがどういうふうに使われるのかというので、ちょっと。

○ 堀部課長補佐

今後を見てくださいとしか言えません。すみません。

○ 上路専門委員

どうもすみません。

○ 納屋座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

恐らく、伺ったところによると、厚労省でも米谷民雄先生を中心として研究班が立ち上がっております。ただ、入口のこの ARfD を設定しないと出口のほうも設定ができないということもありますので、そういう意味でも、やっぱり最初にヒトの健康影響評価としての ARfD 値を決めることは、非常に重要ではないかというように考えております。

○ 堀部課長補佐

本件に関しましては今、吉田先生がおっしゃったように、管理側というか、暴露のほうを見ていらっしゃる場所も研究というのが進んでいまして、どうやってこれから進めていくか、ARfD というものを出したときにどういうふうに使っていくかということに関しても、今、関係省庁の間でも協議をしているところでございますので、今後、数字が決まるとともに暴露の量が見えてきて、使い方が決まってくるというのが、全部同時進行的に進んでいくものと認識しております。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。大分煮詰まってきたようでございますので。

はい、どうぞ。

○ 前田上席評価調整官

27 枚目のスライドでございますけれども、安全係数で、LOAEL で重篤な場合、基本的に 1,000 という記載されてございますが、こちらの「食品衛生学雑誌」ですと、NOAEL と近い LOAEL の場合は 300 とするという記載もございますけれども、このあたりについては、もうケース・バイ・ケースということよろしいのでしょうか。

○ 吉田専門委員

そうですね、ケース・バイ・ケース。JMPR でも 1,000 を設けたことは 1 回だけあります。非常にそれは強い毒性というポイントですけれども、基本はケース・バイ・ケースということになると思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。大変論理的に、あるいは科学的にまとめていただいていると思います。

本件につきましては、以前より幹事会でも議論になっておりますので、今後、事務局でガイダンス案として取りまとめていただきたいと思いますけれども、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。

また、ガイダンス案を取りまとめていただいた後は、各部会で評価の際に急性参照用量を御検討いただくこととなります。そういうこととなりますので、吉田先生の研究の成果について、この研究班の中には各部会の先生方も分担で入っていらっしゃると思いますので、それぞれ分担で入っていらっしゃる場所にはその分担の先生方に説明していただくし、もしも部会に、そのような先生がいらっしゃらない場合には、恐縮ですけれども、吉田先生に御足労願うというふうなことにもなろうかと思えます。ぜひともよろしくお願ひしたいと思えます。

そのように進めさせていただきたいと思えますが、専門委員の先生方、幹事会の先生方、それ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。では、本件につきましてはそのように進めさせていただくことにさせていただきます。

それでは、議事 1 に戻ります。

議事 1 が、まずはテフルベンズロンです。よろしくお願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、評価書の中身の確認のほうをお願いできればと思っております。

資料 1 からまいります。資料 1、御覧ください。農薬「テフルベンズロン」の評価書(案)でございます。

4 ページをお願いいたします。本剤につきましては、昨年 1 月に評価要請がございまして、昨年 5 月に評価第一部会にて御審議をいただきまして、その際に ADI については、内容の確認がございましたので確認を終えまして、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 ページでございますが、要約の部分に暴露評価対象物質を追記させていただいております。

7 ページをお願いいたします。本剤でございますが、28 行目に示しますような構造を有しております。ベンゾイルフェニルウレア系の殺虫剤でございますして、キチン質合成阻害

作用を示すと考えられております。今回は適用拡大申請と、暫定基準の見直しに伴う評価要請でございます。

9 ページから、安全性に係る試験の概要でございます。

12 行目から動物体内運命試験でございます。

ラットの試験が何本かございますので、ラットの試験結果をまとめて御紹介いたしますと、吸収率につきましては比較的低くて、一番低い値で 3.7%から、一番高い値で 23.0%と算出されております。また、薬物動態学的パラメータは、②の試験において 11 ページに数字が示されておりますが、 T_{max} は 0.67~24 時間という結果でございました。

少し 11 ページ御覧いただきたいのですが、11 ページ 7 行目に永田先生からボックスでコメントをいただいております。 $T_{1/2}$ の値は雄よりも雌のほうが大きいのに、AUC が雄のほうが大きいのはおかしいという御指摘をいただいております。経時的に測定した曲線のカーブが雄と雌で違っておりまして、結果的にこのような結果が得られたものと思っております。部会でも見ていただきまして、これでということでお認めをいただいておりますので、幹事会として、この内容でお認めいただけるかどうか、後ほどコメントをいただければと思っております。

それから、分布につきましては、例えば 9 ページの表 1 や 13 ページ表 7 に記載がございましたが、脂肪組織や肝臓等に残りますけれども、速やかに減衰しておりまして、特定の部位に蓄積するような傾向はないと思われまして。

また、排泄でございますが、速やかに排泄完了しておりまして、投与後 2 日以内に 90%TAR 以上が尿糞中に排泄され、主に糞中に排泄されております。12 ページのラットの③番の試験においては、カニューレションしたもので胆汁中の排泄も検討されておりますが、胆汁中への排泄もそれなりにはあるということでございました。糞中放射能の主成分はテフルベンズロンという結果になっております。

また、14 ページ以降にヤギの試験、それから 15 ページにはニワトリの試験がございすけれども、おおむねラットと同じような動態と考えられました。

15 ページ 29 行目のボックスですが、永田先生から、鶏の 2 番目の試験で、何日後の濃度なのかの表記がないという御指摘をいただきましたが、本試験成績については EFSA の評価書を参照しておりまして、評価書内にこれ以上の情報がないということで、書こうにも書けないという状況でございます。

16 ページから植物体内運命試験でございます。だいた、りんご、ばれいしょ、ほうれんそう、後作物で試験が行われておりますが、同定された代謝物としては G のみでございまして、こちら 10%TRR は超えていませんので、結果的に 10%TRR を超えるような代謝物はございません。

22 ページにいただいていただきまして、作残の試験結果でございます。テフルベンズロンの最大残留値は荒茶の 13.1 mg/kg でございます。また、先ほど御紹介した代謝物 G についても測定されておりますが、えだまめで検出されたほか、全て検出限界未満というデー

タでございました。

毒性試験関係は 23 ページからになります。

24 ページに急性毒性の結果、記載されておりますが、経口での LD₅₀ は 5,000 を超えるということで、弱い毒性でございます。また、代謝物、原体混在物の急性毒性試験の結果、表 17 にまとめられております。代謝物 G、急性毒性の LD₅₀ だけ見ると、親化合物に比べて毒性強い状況でございますが、残留が非常に低レベルということを御考慮いただければと思います。

亜急性毒性試験、26 ページからになります。

また、長期の毒性試験は 28 ページからです。

本剤の特徴としましては、肝臓に出ます。肝細胞肥大、肝細胞壊死、変異肝細胞巣などが認められております。

ADI の設定根拠となった試験は、30 ページからのマウスの 78 週間の試験でございます。

ちなみに、その前に、すみません、ラットの併合試験においては発がん性は認められていないという結果でございました。

マウスの試験にお戻りいただいて、30 ページの 16 行目から 78 週の試験がございます。おめぐりいただきまして 31 ページ、表 31 にありますが、マウスの雄、15 ppm 投与群で肝細胞肥大が認められておりまして、こちら、LOAEL の所見となっております。また、マウスの試験におきましては、表 32 にありますように、肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められております。

先ほど、座長、副座長と御相談をしていたときに指摘をいただいて、確かにと思ったのですが、表 32 の中で「肝細胞腺腫（良性）」とか「肝細胞癌（悪性）」とあるのですが、普段評価書にあまりこの良性、悪性というのを記載しておりません。事務局の消し忘れでございます。お認めいただければ、消させていただければと思います。

生殖発生毒性関係、31 ページからでございます。繁殖能への影響や催奇形性は認められておりません。

遺伝毒性試験試験は 33 ページ 28 行目からです。結果は 33 ページから 34 ページ、表 35 に示されておりますが、全て陰性でございます。テフルベンズロンに遺伝毒性はないものと考えられております。また、種々の代謝物、原体混在物の Ames 試験が行われておりますが、こちらも全て陰性という結果でございました。

本剤は、肝細胞肥大等が認められますので、36 ページ、その他の試験としまして、メカニズムの検討が行われております。

まず、マウスでの肝細胞肥大の発生機序検討試験でございますが、こちらでは、雌雄で肝重量当たりの P450 量の増加や滑面小胞体の軽度な増生・拡張が、また、雄では、ミクロソームタンパク量当たりの P450 量、肝重量当たりの P450+P420 量の増加が認められています。本剤投与による肝細胞肥大は、肝臓の薬物代謝酵素が誘導された結果生じるこ

とが示唆されております。

一方、15 行目から妊娠ウサギにおける試験がございますが、こちらでは本剤投与の影響は認められなかったという結果になっております。

23 行目からは発がんプロモーション作用の検討の試験でございます。結果は 37 ページの 38 にまとめられておりますけれども、本試験条件下でラットにおいてプロモーション作用を有することが示されておりますが、作用は弱いと考えられているということでございます。したがって、本剤はマウスにおいても肝腫瘍のプロモーション作用を有する可能性が示唆されたとされております。

食品健康影響評価、38 ページでございます。

農産物中の暴露評価対象物質につきましては、22 行目でございますが、親化合物のみとされております。10%TRR を超える代謝物がなかったということが決め手になっております。

ADI でございますが、先ほど御紹介しましたマウスの発がん性試験の LOAEL を根拠といたしまして、追加の安全係数 2 を加えまして、安全係数 200 で除した 0.01 mg/kg 体重/day を御設定いただいております。

1 点なのですけれども、44 ページの代謝分解物の記号 K につきまして、名称が適切ではないとの御指摘をいただいております。抄録上の表記と合わせていただいで、修正させていただければと考えております。

御説明、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。

第一部会で御審議いただいた剤です。それでは、最初から確認いたします。

動物代謝のところ、11 ページになりますが、永田先生から雄雌に関するコメントが出ておまして、事務局からの御説明で、今日は永田先生いらっしゃらないので、御本人にいいですよとなかなか確認をとりづらいのですが、ほかの先生方、これでやむを得ないというふうにお認めいただければ、そのことを事務局から永田先生に伝えていただくという形で処理ができるかと思っておりますけれども、それでよろしゅうございますでしょうか。

反対意見ないので、皆様方、これは永田先生のつぶやきということで。

山添先生、では、どうぞよろしく願いいたします。

○ 山添委員

表にもありますように、最高血中濃度が雌のほうが低いということで、低いけれども半減期は若干長いということでこういうアンバランスが出てきて、AUC としては両方が関与するので、こういう数値だというふうに理解をすればいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

山添先生、どうもありがとうございました。

それでは、もう 1 点です。15 ページ、やはり 29 行のところ、永田先生からコメント

いただいておりますが、これ以上書きようがございませんという回答ですので、これも、永田先生にもこうしかありませんというふうにお伝えいただくのかなと思いますが、それでよろしゅうございますでしょうか。

ということで、動物代謝につきましては確認済みということにさせていただきます。

植物代謝、土壌中運命試験につきましては、上路先生、よろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

ございません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、毒性試験の確認をさせていただきます。

30 ページのマウスの試験が ADI の根拠となったということでございまして、雄の最低用量で肝細胞肥大が見られたので、これが LOAEL ということになったということでございました。それで、それがもとで食品健康影響評価のところまでいっております。

31 ページのところの表 32 につきましては、良性、悪性は取らせていただきたいと思いますが、お認めいただけますでしょうか。

ありがとうございます。

生殖発生毒性試験については、特にコメントはございません。

遺伝毒性試験につきましては、林先生、本間先生、いかがでしょうか。

○ 本間専門委員

結果は問題ないのですが、これは事前に資料をもらっていないので見ていないのですが、混在物の試験が N からありますけれども、この N が何に相当するのかがちょっとわかりにくいのと、いろいろ照らし合わせるとわからないではないのだけれども、例えば抄録の 249 ページ、ここに多分結果が全部載っているのですよね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 本間専門委員

代謝物に関しては G、H、I、J ありますけれども、これ以外の混在物に関しては、記号が N、P、Q と書いてありますけれども、ここに書いていないので、ちょっとなかなかよくわかりにくい。数、数えてみると、ここの 35 ページには 9 つありますよね。ところが、こっこの 249 ページの記号がないやつは 8 つしかないですよね。1 個どこかないですね。

○ 堀部課長補佐

まず、原体混在物をなぜ書かないかということに関しては、場合によっては製造方法等が、合成経路等が判明してしまう可能性があるので、企業の知的財産権、製造上の秘密にかかわる可能性がございますので、評価書中では明示は避けさせていただきます。それで……。

- 本間専門委員
いやいや、13 ページに書いてあるのですよ。
- 堀部課長補佐
13 ページ？
- 本間専門委員
13 ページにちゃんと構造書いてあるのだけれども。
- 堀部課長補佐
抄録は書いてあるのですけれども、評価書上は書きませんというのが。
- 本間専門委員
評価書には書かないのは知っています。知っているのだけれども、記号でいいのですよ、でも。
- 堀部課長補佐
それで、すみません、先生の 1 つ過不足があるのではないかということに関しては、評価書上の O というのに略号が当たっていないので、符号の当たっていない O が余計に飛び込んでいるということでございます。
- 本間専門委員
O というの。どれだ、O というのは。何が足りないのかわからない。
- 堀部課長補佐
一応全て突合して、N、P、Q、T、U、V、W、全部あるはずなのですけれども。
- 本間専門委員
7 つ。あとこれとこれね。
- 堀部課長補佐
すると、ミックスで、はい、8 個で合っていると思います。すみません、わかりにくくて。
- 本間専門委員
わかりました。
- 堀部課長補佐
すみません、突合がわかりづらいのですけれども、今、略号表、もともとの略号表と 249 ページ、今、先生に御指摘いただいたところを突合いたしまして、全ての成績を入れているということを確認いただいたところでございます。大変失礼いたしました。
- 納屋座長
本間先生、今の説明でよろしゅうございますか。
ありがとうございます。
林先生、その他に何かございませんでしょうか。
- 林専門参考人
いや、ありません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

その他の試験のところに関しまして、御意見等ございますか。

それでは、44 ページの代謝分解物 K については修正をしたいという提案ございましたので、事務局に一任して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、食品健康影響評価の確認をさせていただきますが、暴露評価対象物質は親化合物のみということ、それから、ADI に関しましては、マウスの発がん性試験から得られた値を採用されたということでございまして、追加の係数も入っておりますが、そこらあたりにつきまして、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、幹事会の確認をさせていただきます。ADI につきましては、マウスの発がん性試験で得られました最小毒性量 2.1 mg/kg を安全係数 200 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を幹事会の最終確認とさせていただきます。

本剤に関しましては以上でございますが、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

すみません、進め方の前に 1 点。実は、今 ADI の設定根拠になりましたマウスの試験なのですけれども、表のタイトルですとか、例えば 31 ページの表 31 のタイトルとか、それから 43 ページの ADI の設定根拠になったところ等に、78 週間発がん性併合試験と、「併合」という余計な文字がたくさん散見されます。「併合」の字を取らせていただきたいと思います。申しわけございません。

それで、本剤につきましては、動物用医薬品としての用途がございますので、この後、動物用医薬品専門調査会にリレーさせていただければと思います。

以上でございます。

○ 納屋座長

リレーということでございます。

それでは、この剤の審議につきましては以上といたしまして、次の剤、トリフルミゾールの審議に入りたいと思います。

事務局より説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 2 をお願いいたします。こちら、トリフルミゾールという農薬の評価書（案）でございます。

こちらも 4 ページを御覧いただければと思います。本剤につきましては、2011 年から 2012 年と本年評価第二部会において御審議をいただきました。先月、評価書が上がりまして、今月幹事会に御報告する剤でございます。

7 ページの修文につきましては、食品健康影響評価のところ御説明差し上げたいと思

います。

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ております。イミダゾール系の殺菌剤でございます。エルゴステロールの生合成を阻害しまして、結果として糸状菌細胞の膜構造を破壊して病原菌の生育を阻止すると考えられております。本剤につきましては、魚介類への基準値要請設定と暫定基準の見直しに伴う評価要請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 10 ページからになります。

ラットの体内運命試験の結果でございますけれども、まず、血中動態パラメータ、10 ページ表 1 に記載されているとおりでございます。単回経口投与での血中の $T_{1/2}$ は 9.63 ～15.9 時間という結果でございました。

吸収率でございますが、11 ページ 1 行目にございますように、少なくとも 76.6%と算出されております。

分布でございますけれども、投与 24 時間後で肝臓や腎臓、脳に若干高い傾向がございました。

11 ページの 6 行目あたりを御覧いただければと思うのですが、実は 10 ページのところで 12 mg/kg 体重に低用量、300 mg/kg 体重に高用量という略称を当てておりますのに、その後、気づかずに全て用量で丁寧に書いておりました。普段ですと高用量、低用量と書いていますので、恐縮でございます、事務局で修文案を御提示させていただいております。お認めいただければと思います。

代謝物でございますけれども、尿中では 15 という同定された代謝物と、19 という構造が完全に決め切れない代謝物が検出されております。主に尿中に排泄されているという結果は、12 ページの下のほうから 13 ページに記載されているとおりでございます。

植物体内運命試験は 13 ページからです。きゅうり、なし、りんごで試験が行われております。代謝物としましては、11 というのが 10%TRR を超えて認められております。トリフルミゾールは比較的速やかに減少することがわかっております。

作物残留試験の結果、18 ページから 19 ページになります。植物で 10%TRR を超えて出てきました代謝物 11 も含め測定がなされております。トリフルミゾールの最大残留値、代謝物 11 の最大残留値ともに、荒茶で 3.01 と 4.55 という数字でございます。

また、魚介類への基準値設定の要請がございましたので、魚介類の最大推定残留値がまとめられておまして、0.235 mg/kg という結果でございました。

毒性試験関係、20 ページからでございます。

Wistar での経口の LD_{50} 値は 695 と 715 という値でございました。

22 ページに代謝物、原体混在物のデータがございまして、代謝物 11 は 22 ページの下から 3 つ目の行に記載がございまして、 LD_{50} の値は親化合物よりもかなり高い値になっておまして、急性毒性は弱いというふうに確認できると思います。

23 ページ、急性神経毒性試験でございます。こちらでございますが、表 14 にござい

すように、100 mg/kg 体重以上のところで、前・後肢の握力低下、水平活動・常同活動・垂直活動の減少等が見られております。

部会での御議論でございますが、23 ページ 10 行目に【事務局より】ボックスでまとめておりますが、この試験において認められたこれらの症状が、神経毒性によるものなのか、一般状態の悪化なのかということについて、確実に神経毒性でないとは言い切れないのではないかと。また、薬理試験の結果は 19 ページにまとめておりますけれども、こちらでも一般状態の中で、中枢神経系への影響等があるようにも見えるということがありました。一方で、25 ページの 20 行目から 90 日の亜急性神経毒性試験が行われておりまして、26 ページ表 20 に所見記載されておりますが、こちらでは神経毒性に関連する所見は認められておりません。これらを統合いたしまして、23 ページの急性神経毒性試験において神経毒性の判断をどのように記載すべきかということ、かなり部会で御議論いただきました。部会といたしましては、結論として、8 行目の後ろから 9 行目にかけてマークがされていると思いますが、「明らかな神経毒性は認められなかった。」という記載にして、こちらについて幹事会での判断を仰ごうということに結論がなされたものでございます。後ほど赤池先生からコメントを賜ればと思います。

24 ページから亜急性毒性試験の結果が、また、27 ページから慢性毒性の試験結果が記載されております。本剤は、体重増加抑制と、肝臓に肝細胞肥大、脂肪変性、肝細胞壊死等が認められております。

26 ページの 22 行目から、話題になっている代謝物 11 の 90 日間の試験が行われておりますが、こちらでは比較的高いところで NOAEL がつくということが見られております。

27 ページの(1)の試験なのですけれども、イヌの試験なのですが、事務局で中間と殺群についての記載を追記させていただきました。要約のところ、7 ページの 6 行目なのですけれども、慢性毒性というところで「イヌ・13 週間途中計画殺群を含む」と書いていたのですけれども、このところと評価書が合わないということを事務局の内部で指摘されまして、要約の「13 週」というのを消すか、後ろに中間と殺群があったことを記載するか、どちらかをチョイスしなければならぬということで、要約を変えない方向で後ろを入れさせていただきましたが、どちらがいいのか、もし何か御意見があれば、御指示いただければと思います。ちなみに、この本文中には 13 週途中と殺群に関する情報は入っておりません。

28 ページにまいりまして、ラットの併合試験でございます。こちらが ADI の設定根拠となった試験でございます。所見は 21 行目からの表 26 にございます。雄では 100 ppm で NOAEL がとれております。雌ですけれども、おめぐりいただいて 29 ページの一番上になりますが、最低用量群で肝の局所性炎症、壊死、小葉中心性肝細胞肥大が出ておりまして、こちら、LOAEL の所見となっております。

少し数字を、後ほど食品健康影響評価に響いてまいりますので、数字を確認いただきました

と思うのですが、この 100 ppm のところ、28 ページ 9 行目に平均検体摂取量がございますが、雄の NOAEL になっている用量が 3.7 mg/kg 体重/day でございます。一方、雌の LOAEL となった数字が 4.6 mg/kg 体重/day というところがございます。ここが最終的な ADI の決定のところに関係してまいりますので、数字まで御紹介いたしました。

また、29 ページにマウスの発がん性試験がございますが、ラット、マウスともに発がん性は認められておりません。

それから、本剤につきましては、生殖発生毒性試験で胎盤重量の増加が認められております。29 ページ以降に生殖発生毒性試験の結果を記載しております。胎盤重量の増加に関連して、後ろでメカニズムの検討がなされております。

また、繁殖試験におきまして、31 ページなど御覧いただくと、妊娠期間の延長等も認められております。繁殖能に対する何らかの影響があるということで、30 ページの試験におきましては繁殖能に対する無毒性量が設定されております。

また、発生毒性試験結果は 32 ページ 19 行目以降になりますが、いずれも催奇形性は認められなかったということでございます。ただし、こちらの試験でも胎盤重量の増加は散見されているという結果になっております。

25 ページ 7 行目から、遺伝毒性試験でございます。表 39 にございますように、全て試験結果陰性でございます。トリフルミゾールに遺伝毒性はないと考えられております。

また、種々の代謝物、原体混在物についての Ames 試験が行われまして、全て陰性という結果でございました。

36 ページの 11 行目以降にその他の試験として、胎盤重量増加等に関する機序検討が行われました。

37 ページ 3 行目からはラット胎盤に及ぼす影響ですけれども、胎盤の機能不全は妊娠後期から末期に起こっているということが示唆されております。

また、投与期間を変え、また卵巣を摘出したか否かということを変えて、妊娠ラットに対する影響が検討されましたけれども、結果から、本剤によって引き起こされた胎児の後期死亡は、卵巣への影響を介した可能性が考えられておりまして、また、卵巣摘出によって胎盤肥大が起こることも示されております。

37 ページ 28 行目からは性周期に及ぼす影響が検討されまして、発情前期を除く各性周期における単回投与によって、性周期延長あるいは短縮といった性周期の変動が認められたということでございます。

また、38 ページ 16 行目から、高用量投与での繁殖系への影響が検討されまして、高用量投与になりますと、母動物に毒性が見られまして、妊娠期間の延長が見られ、5 匹は分娩時期になっても分娩ができないままに死亡しております。残る 1 匹についても、妊娠 24 日に分娩しておりますが、全て死産児という結果でございました。

26 行目から血中ステロイドホルモンに対する影響が検討されております。表 43 に示されておりますが、高用量の投与群では、妊娠末期の血中プロゲステロンの有意な増加とエ

ストラジオールの軽度な低下傾向が認められております。

39 ページ 7 行目にまとめが記載されておりますが、機序検討試験によりまして、本剤投与による血中エストラジオール濃度の低下傾向が認められております。本剤においてはアロマターゼの測定は実施されておきませんが、他のイミダゾール系の殺菌剤でアロマターゼ阻害が報告されておきまして、本剤投与によって認められた性周期や妊娠期間の延長、胎盤重量増加の要因としましては、卵巣におけるアロマターゼ阻害によるエストラジオール低下の可能性が推察されたとされておきます。

食品健康影響評価でございます。この剤、幾つか御確認いただきたい点がございまして。

1 点目なのですが、9 行目のところですが、尿中の主要代謝物として 9 と 4 と 5 という記載があるのですが、先ほど御紹介したように尿中の代謝物は 15 と 19 がメインでございまして、実は 9 と 4 と 5 というのは糞中の代謝物でございます。本剤の主要な、主には尿中に排泄されるということと考え合わせると、尿中の代謝物を書いたほうがいいのか、あるいは 9 と 4 と 5 というのが糞中の代謝物であると書いたほうがいいのか、恐らく 2 つの選択肢のどちらかになろうかと思っております。すみません、事務局がこんなことばかり言っているのは恐縮なのですが、御確認いただければと思っております。

また、10 行目以降なのですが、見え消しで事務局の修文を提案させていただきました。先生方に御覧いただいたときには、11 行目から 12 行目で「トリフルミゾールは処理部位からの移動が少なく、可食部への移行は少ないと考えられた。」という記載をさせていただいておりましたが、事務局内で最後の確認を受けている段階で、「移動」という言葉と「移行」という言葉に何か定義が違うのかという質問を受けて、データを確認しておりましたところ、14 ページの表 5 にあるのですが、きゅうりの果実処理の場合には、きゅうりの果実の表面に処理したものが経時的に果肉の中に若干入っていくというデータが示されておきまして、「可食部への移行は少ない」と書くのはなかなかしんどいということに気がつきました。当初案からこの記載が残っておりまして、事務局の確認不足で恐縮なのですが、「可食部への移行は少ない」と書けないので、どうしようかなとは悩んだ挙句、10 行目から 11 行目にありますが、「未変化のトリフルミゾールが速やかに減少した。」というのはデータから言えることなので、このような形に書きかえさせていただければどうかと思って、御提案をしたところでございまして。御検討いただければ幸いです。

主要代謝物は 11 という結果が出ておきます。

それから、26 行目でございまして、24 行目から 26 行目でございまして。こちらは、事務局の内部で事務的な修文として出されたものでございまして、趣旨は、繁殖・発生毒性試験においても胎盤重量の増加が認められたという事実、メカニズム試験において血中エストラジオールの濃度低下傾向やテストステロンの上昇が認められたという事実を書いて、これら両方ひっくるめて、イミダゾール系殺菌剤に見られるアロマターゼ阻害による可能性があるというふうを書くのではないかとということで、それだったら文章を切ったほうが

いだろうということでした。御検討いただければと思います。

それから、27 行目なのですが、ここもすみません、「アロマターゼ阻害による可能性が示唆された。」という、この「示唆」という言葉と、39 ページは「アロマターゼ阻害によるエストラジオール低下の可能性が推察された。」となっていて、「示唆」という言葉、ちょっときつ過ぎやしないかというのをつぶやきの的にいただいております。どうしましょうかというのも、先生方に投げてばかりで恐縮ですけれども、コメントいただければ幸いです。

やっとなり暴露評価対象物質に入れるのですが、暴露評価対象物質としましては、結論は、農産物・魚介類中でトリフルミゾール親化合物のみと設定されております。先ほどから御説明しておりますが、植物では 11 というのが特異的に出ておりますけれども、毒性的には親化合物より極めて弱いということが確認されておりますので、親化合物のみという形で御提案をいただいているところでございます。

ADI の設定でございますが、42 ページを御覧いただければと思います。42 ページの上から 3 行目が先ほど御紹介をいたしました併合試験の結果でございます。無毒性量の真ん中の欄に食品安全委員会農薬専門調査会という欄があると思います。雄は 3.7 で無毒性量がとれておりまして、先ほど御紹介したように雌はバーが引っ張ってありますけれども、4.6 という数字が最小毒性量になります。一番小さい数字から ADI をつけるということになると、3.7 という数字のほうが小さくなりますが、それに、無毒性量ですので安全係数として通例の 100 で除すと、0.037 という数字が出てまいります。一方で、雌のほうは 4.6 で最小毒性量でございますので、こちらですと、追加の安全係数を適用する必要があると。こちらの所見を御覧いただきまして、追加の安全係数として 3 ぐらいを適用するのがいいのではないかと御議論いただき、仮に 4.6 を、追加の安全係数 3 を入れまして、安全係数 300 で除しますと、こちらでの ADI の案が 0.015 になります。したがって、雄の無毒性量から導き出される ADI 案 0.037 と雌の最小毒性量から導き出された ADI 案 0.015 を比較すると、より低い値である 0.015 を採用するほうが妥当と判断されましたので、普段とは少し決め方が違うかもしれませんが、ラットの雌の最小毒性量である 4.6 mg/kg 体重/day を根拠といたしまして、安全係数 300 で除した 0.015 mg/kg 体重/day を ADI と設定していただいているところでございます。

事務局からの御説明、以上でございます。いろいろと御判断をお願いして恐縮ですが、どうぞよろしく願いいたします。

○ 納屋座長

それでは、最初から確認いたします。

まずは、11 ページの分布のところの書き方は、通常書き方に合わせて訂正したいということですので、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。

ありがとうございます。

以降、12 ページ等もすべからく訂正していただければと思います。

それでは、植物体内運命試験と土壌、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、部会から赤池先生に判断をしていただきたいと委ねられた件、23 ページの急性神経毒性試験につきまして、赤池先生、どうぞよろしく願いいたします。

○ 赤池専門委員

結論から申しますと、この御判断で結構だと思えます。

少し説明させていただきますと、多分先ほどの説明と重複する部分もあるかもしれませんが、この剤ですけれども、まず、全体として中枢抑制作用は認められます。それは薬理試験からも明らかに出てきておりますので、そういった作用はある程度持っている剤であるというふうに考えていいと思えます。

ただ、それを神経毒性として評価するかどうかということですが、まず、問題になっています 23 ページの毒性試験ですけれども、かなり高用量で出てきているということ。それからあと、この剤の LD₅₀、同じラットで、先ほどちょっと堀部さんのほうからも説明がありましたが、雄雌ともに大体 700 mg/kg 前後の LD₅₀ を持っていて、この神経毒性、急性神経毒性の試験でも、それにかかなり近いドーズの 400 mg/kg で 1 例の死亡例があると。さらに、その下ですけれども、そんなにかけ離れていないドーズである 200 mg/kg でも死亡例が 1 例出ていると。そういった範囲の中での中枢抑制作用的な効果が見られているということになりますので、もちろん神経毒性がないとは言い切れませんが、致死的な一般毒性とかなりかぶって出てきておりますので、神経毒性ありとも非常に評価しづらいという点があります。やはり中枢抑制作用というのは、こういった全般的な毒性が出ているときには、同じような作用として出てくる可能性もあります。

ということですので、部会として御判断された、明らかな神経毒性は認められなかったという表現で、結果を適切に表現しているのではないかというふうに考えます。要するに、極端な言い方をすると、ありそうだけれども、はっきりとわからないということだと思えます。

○ 納屋座長

赤池先生、どうもありがとうございました。部会の御判断は適切であるというコメントをいただきました。どうもありがとうございます。それでは、ここは原文どおりということにさせていただきます。

それから、27 ページのイヌの 1 年間の試験につきましての追加の記載をしたいと、「13 週中間と殺群」という言葉を入れたいということですが、これは第二部会の先生方、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。

ありがとうございます。お認めいただけるということでございますので、ここは修正させていただきます。

毒性試験全般に関しまして追加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。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

生殖発生毒性試験につきましても特に補足のコメント等ございません。

遺伝毒性につきまして、林先生、本間先生、よろしく願いいたします。

○ 本間専門委員

特にありません。先ほども言いましたように、代謝物、番号を書いているので、実は中身、どれが相当するかわからないのですね。ただ、全部陰性ですので、大きな問題はないと判断します。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

その他の試験につきましてはいかがでしょう。

ないようでございますので、食品健康影響評価の確認をさせていただきます。

9行から12行に関しまして、まず、9行のところですね。主要代謝物についての9、4、5のかわりに、例えば15、19を入れたいがどうかという御提案でございますが、お認めいただけますか。

お認めいただきました。大きな修正ではないということのようです。

それから、10行から12行に関しましては、事務局提案のような言葉で、ここを変更したいということでございます。これについてもよろしゅうございますか。

それから、25行から27行に関して。もともとの原案どおりの表現方法でいくか、あるいは文章を一回区切って、26行から「これらの影響は」というふうに、別の文章とするかということにつきましては。

まずは第二部会の先生方の御意見をお伺いしたいかなと思いますが、吉田先生、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

あまり違いがあるように思えないというのが私の意見です。

○ 納屋座長

こだわらない、どっちでもいい。

○ 吉田専門委員

こだわらないですけれども、文章を続け、原文でも最後に「これらの」と複数になっているので、前を受けてということも推測ができるのではないかとは思いますが、どちらでもいいです。あまり大きな内容の差ではないというのが私の意見。

○ 納屋座長

松本先生、いかがでしょう。

○ 松本専門委員

今、吉田先生言われたとおりで、この「これら」というのが胎盤重量まで、前の文章を含むかどうかということだけ、そこが読めればそのままでもいいし、きっちり分けたほうがいいといえば区切ることになるかなというふうに思いますけれども。

○ 納屋座長

私は部会の御判断を最大限尊重するとずっと言い続けておりますので、部会の先生方がどっちでもいいよと言われたので、ちょっと困ったなと思っておりますが。どちらでも、どちらかに決めていただければ、部会の先生方に決めていただくのが一番かなと思っております。

○ 吉田専門委員

我々はこの文章をつくってきたので、それであまり、その文章をつくった本人としてはあまり違和感はなかったのですが、外から見て、客観的に御覧になった方が、もしこれはちょっとつながりがとおっしゃるならば、別に私は、ここで「。」で一回区切っていたとしても別にいいので、御修文案でよろしいのではないのでしょうか。

○ 納屋座長

それでは、区切って、別の文章としてつなぐということにさせていただきます。

それから、27行、「可能性が示唆された。」のところが、「可能性が推察された。」のほうがいいのではないかという、また一つの事務局からの御提案でございます。これも部会の先生方の御判断。

○ 吉田専門委員

すみません、恐らく、例えば **suggest a possibility** というと、結構弱い言い方ですよ。論文で書くときは、**indicate a possibility** と書くことのほうが多いと思いますので。あと、推察も恐らく **suggest** になるのではないかと個人的には思うのですが。

ただ、39ページの12行目と若干違うのは、こちらは推察で私は賛成いたしましたのは、エストラジオール、アロマターゼのインヒビターだと書かれていたら、やっぱりもう少しクリアに本来だと **E2** が下がっていてほしいのですけれども、そういう傾向、低下傾向しかないので、ここは推察ということで、ここはもう動かすのは私は反対なのですが。

40ページにつきましては、エストラジオールの低下についてはやっぱり傾向でとめていて、全ての、胎盤重量やいろんなことを総合的に見ると、どうもアロマターゼの阻害というものが関連しているのではないかという程度なので、私は、あまり強い言い方ではなく、このままでよろしいのではないかと思います。先生方にもし御賛同いただければ。

○ 納屋座長

部会の座長は今そのようにおっしゃっていますので、吉田先生のお考えどおり、このままにしておきたいということですが、それでよろしゅうございますか。

御異存ないようですので、ここは原案どおりということにさせていただきます。

それ以外のところで特にないようでしたら、確認をさせていただきますが、暴露評価対象物質は親化合物のみ、それから、**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でしょうか。

ありがとうございます。

ADI についての確認をさせていただきます。**ADI** の根拠となりましたのは、ラットを

用いた慢性毒性/発がん性併合試験で得られた最小毒性量 4.6 mg/kg 体重/日を安全係数 300 で除した 0.015 mg/kg 体重/日を、幹事会におきましても最終確認とさせていただきます。ということでございます。

この剤については以上でございますが、よろしゅうございますか。

では、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

こちらの結果をもちまして、評価書、早急に修正して、食品安全委員会のほうに報告したいと思います。

以上です。

○ 納屋座長

それでは次の剤、フルアジナムについての説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先生方の御記憶に新しいところだと思います。7月の幹事会にかけまして、食品健康影響評価の書き方について1点検討せよということで、部会に差し戻しになったものでございます。

具体的には、資料3の47ページまで飛んでいただければと思います。25行目のところに「繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。」という記載がございます。前回幹事会におきましては、こちらに神経毒性、繁殖能に対する影響、遺伝毒性は認められなかったという記載がございました。この神経毒性について、本剤では、特に長期の試験において、中枢神経の白質空胞化が出るにもかかわらず神経毒性がないと書くのは、ちょっと書き過ぎではないかというのが幹事会の御指摘でございまして、部会で御検討をいただいたものでございます。

まず、先生からいただいたコメントを御紹介したいと思いますが、44ページ27行目から、ボックスを御覧ください。西川先生から、試験期間、観察期間が明記されていない試験があるようなので、確認の上記載してくださいという御指示をいただきました。基本的には、すみません、44ページの下ボックスに、全ての、ここのその他の試験で挙がっている試験それぞれについて、試験期間と観察期間の情報がどのようになっているかをまとめさせていただきました。どのように評価書に反映すべきかということについて何かございましたら、御指示をいただければと思います。

ただ、一つも情報がないのは⑦番の試験でございまして、こちらは HealthCanada の試験で全く記載がないので、ちょっと何とも言いにくいという状況でございます。

すみません、今御覧いただいた43ページの⑦番の試験なのですけれども、31行目のところで、脳の白質空胞化が全ての世代で、視神経の空胞化が3週齢を除いた全ての世代でという、「世代」という言葉が使われているのですけれども、これ、繁殖させて次の世代得たものでもなくて、確認し直しました。世代ではなくて週齢が正しいので、申しわけございませんが、ここは「週齢」に修正をさせていただければと思います。

もう 1 点、西川先生からいただいたコメントが、今回の御審議と直結するところになりますけれども、45 ページの 1 行目の上のボックス、②番ということでもいただいたコメントでございます。この中枢神経系の白質空胞化というのは、90 日の試験では観察されていなくて、1 年とか 2 年とかいうような長期の試験で認められています。一方で、メカニズム試験は、その上の表にもありますように、最長で 28 日間やられているだけのものとして、原体混在物 5 の影響が強いというのはわかるけれども、ほかの原体そのものなんかに関して、あるいは原体混在物のほかのものに関して、本当に影響がないと言い切れるかどうかという点については、試験期間があまりにも短か過ぎるから、そこまで言い切るのはちょっと無理なのではないかということでございます。また、回復性についての試験も、そんなに長くやられた試験ではないので、あまり強く書くのはどうでしょうかというコメントをいただきました。部会での議論をお聞かせくださいということでございます。

部会の再審議の際にも、5 の関与が強いであろうことは示唆されるけれども、必ずしも原体による影響を 100%否定し切ったわけではないという御結論をいただいております。食品健康影響評価、47 ページの 34 行目から 35 行目になりますが、「原体及び高純度標品を用いた試験から、空胞化への原体混在物 5 の関与が示唆された。」ということで、原体について関与していないというような表現は用いられていないところでございます。当初案ではそれに類したような表現がありました。そのところを修正いただきました。

ところが、すみません、事務局の確認ミスで大変申しわけございませんが、42 ページの 12 行目から 14 行目、あるいは 42 ページの 27 行目から 29 行目に、食品健康影響評価で、ほかのものに関しても否定し切れないからということでも表現をやわらげたにもかかわらず、12 行から 14 行、あるいは 27 行、28 行に、原体混在物の影響だと言い切った表現が残ってしまっておりました。

先ほど西川先生に、座長・副座長レクの際に、その点御指摘いただきまして、ここにこの文言が本当に必要でしょうかという御質問をいただいております。①の試験、②の試験については、それぞれ試験成績を書けばいいのであれば、ここまでの推察は⑩番のまとめのところに譲って、ここであまりはっきりしたことを書き切らなくてもいいのではないかという御提案をいただいておりますので、後ほど三枝先生、コメントをいただければと思います。

同じように、すみません、44 ページの 19 行目、20 行目のところにも、後ろとは整合性を欠くような、ものすごく言い切った表現がございました。ここに関しては、先ほど座長・副座長レクの際に、例えばですけれども、納屋先生からは、食品健康影響評価の 34 行目、35 行目、先ほど私、読み上げたところですが、「空胞化への原体混在物 5 の関与が示唆された。」というような書きぶりをする、あるいは、西川先生からは、今の 44 ページの 19 行目、20 行目のところの、20 行目の真ん中過ぎなのですけれども、「原体混在物 5 が空胞化の主たる原因」ぐらい書いて、少し弱めてはどうかと、2 つの御提案をいただいております。ここも後ほど三枝先生、コメントをいただければと思っております。

もう一つ、先ほど西川先生からのコメントで御紹介しましたように、可逆性に関しても本当に言い切れるのかという点が論点になるよねということで、こちらは、実は 47 ページ 35 行目以降のところに、「可逆的であり重篤なものではないと考えられた。」とはっきり書き切っておりますが、この点、どうすべきなのか。西川先生のコメントを踏まえまして、先生方に御議論いただければと思っているところでございます。

この剤につきましては、評価書の中身あるいは ADI の数字については既に 7 月幹事会において御納得いただいているところでございまして、この部分の書き方が残っているのみでございます。どうぞ御審議よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

御説明ありがとうございます。

それでは、44 ページの西川先生のコメント、それから 45 ページのをあわせて、2 番目の西川先生からのコメントに関して、どういうふうにしましょうかということを確認させていただきたいと思います。

今、事務局から説明いただいたとおりですので、西川先生の御判断を伺いたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 西川副座長

まず、1 番目のコメントについてですけれども、試験期間、観察期間が全くわからない試験が 1 つあるということで、通常これは参考扱いにすると思うのですが、その必要がないということであれば、それはそれで結構です。

それから、2 つ目のコメントについて。これ、ちょっとラットとマウスを間違えて書いてしまって、イヌとマウスで中枢神経系の白質空胞化が見られておりますので、すみません、コメントが間違っています。

それで、内容については事務局から説明していただいたとおりですが、ちょっと補足させていただきますと、動物種差の検討でイヌ、ラット、マウスが、原体混在物 5 が誘発する中枢神経系の病変について、種差がないということになってはいますが、ラット、マウスの長期試験で、全く同じ用量で実施した長期試験にもかかわらず、マウスのみで認められているということ。それについて、逆に言うと、原体混在物 5 だけが中枢神経系の病変の発生に関与しているわけではないというようなことにもなりますので、そういう、そのあたりの議論があったかどうか、もしわかれば教えていただきたいということです。

○ 三枝専門委員

西川先生からいただいたコメントに関しては部会で議論しまして、先生のおっしゃったように、原体物 5 はかなり強いだろうけれども、それだけではないよということは議論しました。それで、その結果が、先ほど事務局からありましたけれども、5 は悪いだろうけれども、それだけではないよということで、結論は得たと思います。

それで、先ほど堀部さんのほうから御説明ありましたが、強い表現が残ってしまっているということなので、部会としては十分議論していますので、堀部さんの御提案の

ように、強い表現は省略しても構わないというふうに判断いたします。

以上です。

○ 納屋座長

三枝先生、どうもありがとうございました。

今もう全ての答えをいただいたような気がします。西川先生のコメントを踏まえた上でも、例えば 42 ページの 12 行から 14 行を削除、それから 27 行、28 行を削除という形になろうかと思いますが、それはそれでよろしゅうございますね。

○ 西川副座長

はい、結構です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それから、43 ページの⑦については、参考資料扱いでもいいのではないかとということですが、三枝先生、ここはどういたしましょうか。

○ 三枝専門委員

どちらでも。記載が不十分ということであれば、参考資料でも構わないと思いますけれども。

○ 納屋座長

三枝先生の御了解も得られましたので、この⑦は参考資料ということにして、理由を下に、脚注にまた書いていただけますね。

○ 堀部課長補佐

理由としては、試験の詳細不明ということでもよろしいですか。

○ 納屋座長

はい、それで結構です。

それから、⑩のまとめの 19 行から 20 行に関しましては、2 つの案が今提案されています。一つは、西川先生は、この文章はそのまま生かしたままで、20 行の真ん中のところで原体混在物 5 が空胞化の主たる原因であることが示唆された。できるだけ原文を尊重しようという御提案をいただいております。

私は、47 ページの 34 行、35 行の文章をそのままあそこに持っていてもいいかなということで、そのような提案をさせていただきましたので、ここは三枝先生にどちらか選んでいただくのがいいかなと思いますが、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

44 ページは、「主たる」というのを入れていただくだけで結構だと思います。

それで、47 ページのほうはそのまま残すということではいかがでしょうか。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それで、もう 1 点、47 ページのところで確認をさせていただきたいのですが、35 行、

36 行の「可逆的」とか「重篤」というところを削除という提案もあるのですが、そこはいかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

これはデータとして、やはり可逆的であるとか重篤でないというデータが出ていますので、これは残していただければと思います。

○ 納屋座長

ということですが、西川先生、いかがでしょう。

○ 西川副座長

可逆性の問題ですよね。ちょっとやはり断定的な言い方のような気がしますので、もう少しやんわりとした記載であればいいのかなと思いますが、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

そうしますと、「考えられた。」というふうな言い方よりも、もうちょっとそこを何とか工夫できないかということによろしいでしょうか。

はい、どうぞ。

○ 吉田専門委員

1 点お伺いしたいのですが、これは回復性試験が行われているのですよね。それで可逆的だったということですね。

○ 西川副座長

いいですか。ただ、その試験期間が非常に短いのですよ。

○ 吉田専門委員

すみません、では次、三枝先生に 1 点お伺いしたいのですが、この「重篤な」というのはどこにかかる。この神経への変化がということに、への影響が。

○ 三枝専門委員

これは、混合物、原体混合物 5 というやつはかなり神経に対する影響が強いと、重篤なという意味です。

本質的なことでなくて言葉の問題ですから、時間をとるよりは、もしここで削除したほうがいいのかという御指摘でしたら、全然これは構いません。削除しても結構です。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。神経毒性に関して、やっぱり可逆性、リバーシブルである可能性があるかどうかというのは重要なインフォメーションだと思うので、そのことを記載されることは、私は賛成です。

○ 西川副座長

全く同感で、例えば「白質空胞化は可逆的である可能性が示唆された」とか、そういうのではだめですか。「また、メカニズム試験の結果」に続いてですけれども。

○ 納屋座長

回復性試験をやってあって、可逆的であるのは間違いのない事実ですが、長期間やってい

ないよねというのが西川先生の御指摘なのですね。可逆的であることは間違いないのでしようけれども、それは短期の試験でしか見ていないから、長期がよくわからないので、可逆的である可能性が示唆されたという形にして、重篤性については削除してみてもどうかという御提案のようですが。

○ 三枝専門委員

はい、それで結構です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

三枝先生の御了承いただきましたので、今のような形で、ここは修文します。

それで、幹事会から部会に返して、部会でこのように上げてきたので、もうこの剤についてはこれ以上の審議はありません。もう ADI についても決定されておりますので、ここであえて確認をするつもりはありません。この剤の審議はここで打ち切らせていただきます。

これで議事 1 は全部、3 剤終わりですね。

この剤の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

この剤に関しましては、今修正いただいたところを修正いたしまして、親委員会のほうに報告をしたいと思います。

以上です。

○ 納屋座長

時間が押しておりますので、休憩とらず、このままやります。

それでは、次の議題 2、ピリミカーブに入ります。

○ 堀部課長補佐

すみません、先に……。すみません、重版の剤、ちょっと 1 時間でやるのに、どこまでいけるかという問題があって、何剤残すかという問題になってしまうので、先に重版とかパブコメの回答とか御審議をいただければと思います。迅速にやりますので、よろしくをお願いいたします。

資料 5、6、7、まとめてお願いいたします。3 剤なのですけれども、こちら全て、既に初版で食品健康影響評価、ADI 設定いただいておりますが、今般、農林水産省から餌中への残留基準の設定に伴います評価要請が来たものでございます。提出された試験につきましては、3 剤とも家畜の代謝試験と家畜の残留試験の成績でございます。今回御覧いただいておりますこととしては、ですので、家畜、畜産物に対する暴露評価対象物質をどうするかという点を念頭に置いてデータを見ていただければということでございます。この 3 剤全て同じ論点でございますので、まとめて、まず趣旨を御説明いたしました。

それでは、資料 5 をお願いします。アセフェートの第 2 版でございます。

今御説明しましたように、飼料中の残留基準設定に係る評価要請がなされたものでござ

います。

動物体内運命試験、ラットのところでは、AUC のデータを追加記載させていただいております。

また、14 ページで、永田先生から 1 点、 $T_{1/2}$ の値が考えると大き過ぎるのだけれども、そうすると残留性が大きいと言わざるを得なくなるという御意見いただいたのですけれども、今回追記の部分でないこともあり、一回幹事会でお認めいただいていることも含め、どうしたらいいか、後ほど御意見いただければと思います。

また、前回幹事会の際に排泄経路の書き方を、「主要排泄経路は尿中・糞中」という書き方から、「主に尿中に排泄され」、「主に糞中に排泄され」という書き方にしておりますので、そちらの記載ぶりを修正させていただいております。

今回追記された試験としましては、20 ページのウズラの試験でございます。こちらのウズラでの動態は、19 ページにありますニワトリと類似している結果でございました。

畜産物残留試験の結果、33 ページに記載がございます。乳汁移行試験と畜産物残留試験の結果がございます。乳汁移行試験の結果では、投与開始後 1~2 頭で 0.02 $\mu\text{g/g}$ 検出されたということでございますが、この数字が検出限界の数字でございます。また、乳牛の試験、ブタ、ニワトリ、ウズラ等の試験が行われておまして、それぞれ 34 ページから 36 ページにデータをまとめさせていただいております。アセフェートのほかに検出されるものとして、代謝物 II というものが出てきているという状況でございます。

データ全部まとめたものは 64 ページ、食品健康影響評価に追記をさせていただいておりますので、そちらで御紹介したいと思っております。

まず、家畜での体内運命試験の結果ですけれども、代謝物 II、III、IV、V、VI、XI が認められております。

乳汁移行試験、畜産物残留試験の結果は 19 行目からになりますが、アセフェートの最大残留値は、それぞれここに記載したような数字でございました。

31 行目から暴露評価対象物質でございますが、代謝物 II というものが親化合物よりも急性経口毒性が高いものでございます。具体的な名称を申し上げれば御理解いただけると思いますが、この代謝物 II というのはメタミドホスでございます。ですので、急性毒性が非常に高いということが、データとしては、38 ページに親化合物の LD_{50} が、40 ページに代謝物 II の LD_{50} が記載されておりますが、もう明白だと思います。暴露評価対象物質としては、農産物は既にアセフェートと代謝物 II としていただいておりますが、今回、畜産物についても同様に、アセフェートと代謝物 II というふうに御提案させていただいたところでございます。御確認お願いいたします。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

重版物でして、既に審議したところはいじくらないという原則があります。たまたま不幸なことに AUC という項目を追加してしまったためにコメントが来てしまったのですが、

これはだから、永田先生に御理解いただいて、ひとり言だったということにしておさめていただくしかないかなと思います。よろしゅうございますでしょうか。

それから、13 ページは「主に」というふうな言葉にかえてありますが、これはお認めいただければと思います。

基本的には、動物代謝運命試験につきましては追加データございませんので、今回は追加されたデータのみについての審議をしていただければと思います。

それで、追加されたデータは主に上路先生にコメントをいただければよろしいのかなと思いますので、どうぞよろしく願いいたします。

○ 上路専門委員

20 ページのウズラのデータ、これが入って、それでなおかつ、畜産物の評価をしてくれという要請があったということです。ですから、具体的に言うと、食品健康影響評価の中で農産物に加えて畜産物も評価対象とし、それで、それらの暴露評価対象物質をきちんと記載するということだと思います。

ですから、食品健康影響評価の中に、13 行目、14 行目のアセフェートの畜産動物に対する代謝、体内運命試験の結果が追加され、それで、19 行目からの乳汁移行試験あるいは畜産物残留試験の結果と、これも前のほうに載っていると思いますけれども、それが追加になったものですから、その部分、それを追加していただけてということになると思います。

それで結局、いわゆるアセフェートとメタミドホスト、代謝物としてⅡだけが非常に急性毒性値が高いから、これを暴露評価対象物質にするのだということで、32 行目の「農産物及び畜産物中の」という形で直していただいたということで、私はこれでいいのかなというふうに判断します。

以上です。

○ 納屋座長

上路先生、どうもありがとうございました。

ほかの先生方、よろしゅうございますでしょうか。

それでは、事務局の修文は適切であるということ、それから ADI に変更はないということを幹事会で確認させていただきました。この剤の審議につきましては以上とさせていただきます。

では、次の剤の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 6 をお願いいたします。こちらと同じようにアルジカルブの飼料中での基準値策定に係る評価要請がなされたものでございます。2 版でございます。

こちら、12 ページ以降、動物体内運命試験の中で、回収放射能の何%という記載が出てきます。具体的には、例えば 12 ページの 27 行目にあるのですけれども、こちらを永田先生から、「回収放射能」という言葉を消して、全て「%TRR」という表記にしていた

できました。ですが、例えば 13 ページの 3 行目、ボックスにありますように、この原文が「recovered dose」という言葉になっていて、残留放射能なのか何なのかということに関して必ずしも明確でなかったために、初版のときに「回収放射能」という記載をいただいているものでございます。あるいは、13 ページのラット②番の試験におきましては、この回収放射能については「administered radioactivity」あるいは「applied dose」という書き方がしてありまして、TRR と直してしまうのは無理があると思います。全体として永田先生、非常に丁寧に御覧いただきまして、全ての箇所にも修正をつけていただいたのですが、これをどうしたらいいかということについて、先生方にコメントを賜ればと思います。永田先生を説得しろという御指示があれば、事務局はそのように努力させていただきたいと思います。

今回追加されたところなのですが、17 ページの 17 行目からニワトリの試験の結果が 3 本追加されております。家畜の体内で出てきます代謝物としましては、B、D、E、G、H、P というものが出てきます。特に P というものなのですが、18 ページの 14 行目、ニワトリの 3 本目の試験で P という代謝物が出てまいりますが、この代謝物は D がさらに代謝されて生成したものでございます。

また、追加されたところとしまして、畜産物残留試験の結果、24 ページにございます。ブタ、ブロイラー、産卵鶏のいずれの投与群においても、アルジカルブは検出限界未満というデータでございました。

食品健康影響評価は 40 ページでございます。

こちらには、今申し上げたような家畜代謝試験の結果、主要成分として 10%TRR を超えて認められた化合物は B、D、E、G、H、P でございます。

また、畜産物残留試験の結果を追記させていただきました。

21 行目から暴露評価対象物質でございます。既に農産物の暴露評価対象物質はアルジカルブと代謝物 B、D というふうに設定いただいております。今回、畜産物につきましても同じものを暴露評価対象物質としてはどうかということで御提案させていただいたところでございます。上路先生からは「了承します。」という御返事をいただいております。御説明、以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

動物体内運命試験は先ほどの剤のことに全く同じでございます。新たなデータではございませんので、今回は見ていただく必要はないということを幹事会で決めましたと伝えてくだされば、事務局、苦勞しないで済むと思います。

それから、新たに追加された試験につきまして、上路先生、補足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

先ほどと全く同じです。ですから、代謝物で、P というニワトリでしか見つかっていな

いもの、これを暴露評価物質に入れるかどうかという判断だけだと思います。

それで、私が見ていたとき、D から P というのが、もっと先の D というところから簡単に生成される。あるいは P というのが何らかの代謝物になるというふうに想定されますので、P というのは暴露評価物質に入れなくてもいいのではないかという判断をして、事務局の案を了承したいと思います。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

先生方、今の御説明でよろしゅうございますでしょうか。

ということで、ADI の変更はなし、修文は事務局の提案どおりということでお認めいただきました。この剤の審議につきましても以上とさせていただきます。

それでは、次の剤の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 7 でございます。フェンチオンでございます。こちらも同じような状況のものでございます。

追加された試験といたしましては、16 ページ以降になります。

すみません、16 ページにウサギの試験があって、その前にヤギの試験が来て、ウサギの試験の後ろにウシの試験が入っていました。実験動物と家畜がごちゃごちゃになっております。ウサギはジビエですけれども、ウサギとヤギの試験の順番は、ウサギが先のほうがいいのではないかと今気がつきました。大変申しわけございません。

試験成績でございますが、ウサギの試験は、なぜかカロリーを変えて、高カロリー、低カロリーの食餌で投与をされていて、それとの関係がいろいろと検討されておりますが、動態につきましては、ラットと特に変わるものではないという試験成績でございました。また、ウシの試験成績、17 ページにございますが、こちらのウシの成績、あるいは 19 ページにはブタの成績がございますけれども、いずれも実験動物と大きく変わるような傾向ではなかったということでございます。

家畜における代謝物としましては、B、C、D、E、F、H、I というのが 10%TRR を超えて検出されております。

先に、これらのものに関する急性毒性を見ていただいたほうがいいかと思えます。33 ページを御覧いただければと思います。33 ページの表 29、既に審議済みのところですが、原体の急性毒性は LD₅₀ で 405 と 566、あるいは低いものからいっても 302~509 というような範囲になっております。33 ページ表 30 のほうに代謝物それぞれの LD₅₀ の値ありますけれども、この表に挙がっている代謝物が全て家畜の中で出てくる代謝物なのですが、こちら、御覧いただきますと、B、C、D、E、F というのは親化合物に比べて急性経口毒性が非常に強いというものでございます。一方、G、H、I は弱いという結果がございました。

残留試験の結果でございますが、28 ページから乳汁移行試験と畜産物残留試験の結果がございまして、乳汁移行試験の結果あるいは畜産物残留試験の結果、全て検出限界未満、あるいは対照群より低いというような値になっておりまして、ブタの高用量群では少し残留が認められているようですけれども、問題になるようなものではございません。

また、30 ページの 16 行目から、推定摂取量に関してデータの追加がございましたので、再計算をさせていただいております。

さらに追加された結果としましては、47 ページでございますが、ウシとヒツジでのコリンエステラーゼ活性が測定されまして、投与群においてはコリンエステラーゼ活性阻害が認められたということが説明されているところでございます。

食品健康影響評価、48 ページでございます。

今申し上げましたように、7 種類の代謝物が出ておりますけれども、この中で毒性の強いものに関して暴露評価対象物質として残してはどうかということで、農産物や魚介類で既に御決定いただいたのと同じように、B、C、D、E、F を親化合物とともに暴露評価対象物質として、畜産物の場合にも決めてはどうかという御提案をいたしました。

先ほど、アセフェートの場合にも、急性毒性が強いものであればというような御発言を上路先生からいただきまして、実は、代謝物 E というのはラットでも認められる代謝物でございますが、一般論からいくと暴露評価対象物質からは外してもいい代謝物にはなりますが、今申し上げたように急性毒性の LD₅₀ は非常に強いということがございます。また、この剤の場合には若干特殊なのですけれども、分析法がフェンチオン+B+C、あるいは D、E、F をまとめて測るという形なので、E だけ抜いたところであまり意味がないということもありまして、そのへん含めて、どのように考えたらいいかということをもまず御検討いただきたいと思います。

その上で、事務局としては修正案として、49 ページ、ボックスの中に修正案記載しておりますけれども、このような記載ぶりではいかどうかについて御相談をしたところ、上路先生からは「修正案を了承します。」との御回答をいただいているところでございます。

それから、49 ページでございます。食品健康影響評価の ADI の設定に関するところなのですが、ちょっとわかりにくい記載になっていて恐縮なのですが、実は、50 ページの 1 行目を御覧いただくといいのですが、50 ページの 1 行目のところに安全係数 30 というのが初版では入っておりました。素直に読んでいくと、その安全係数のかかっているところの上がサルの試験でございますが、サルの試験を根拠として安全係数 30 で割って ADI を決めたように見えてしまう、誤解を生むような表現になっておりました。これは、初版のときにパブリックコメントを受けまして、書き方を直さなければいけなかったところなのですけれども、それがきちんと直っていないということがございまして、まず一つは、ADI の設定根拠になったのはヒトの試験なので、ヒトの試験のところに安全係数についてきちんと書くと。一方、なぜサルの試験がここに出てくるかということなのですけれども、ヒトの試験というのが 4 週間の試験であったということから、サ

ルの試験でも同じドーズで、コリンエステラーゼ活性阻害という同じエンドポイントのものがきちんと見えている。サル試験は2年の試験なので、長期でもきちんと担保がされているということを示すための、あくまでも参考だったのですけれども、そのことが若干言葉足らずになっておりましたので、その部分につきまして、49ページの5行目から11行目のところを少し詳しく目に書かせていただいたところがございます。このような記載にして、全体のADIに関連する記載ぶりを整備していかどうかについても御検討をお願いできればと思います。

事務局から以上でございます。

○ 納屋座長

御説明のとおりでございます。一括して御審議賜ればと思いますが、まずは上路先生から、よろしく願いいたします。

○ 上路専門委員

これは一連の家畜代謝をやったということで、食品健康影響評価の記載が少し変わったということです。

それで、暴露評価物質、どうするかということで、事務局のほうからも説明がありましたけれども、代謝物のほうが非常に急性毒性の値も高くなっていますので、その毒性ということをもとにして考えまして、B、C、D、E、Fと、非常にたくさんの代謝物質を暴露評価対象物質に入れたということで、事務局の修正案を了承いたします。

以上です。

○ 納屋座長

という御説明でございますので、Eも一緒にもう含めて測りますということなので、Eも一緒に入ったようですが、よろしゅうございますでしょうか。

それでは、49ページの記載ぶりも適切なものに修正をしていただくということで御説明いただいておりますが、お認めいただけますでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、そのようにして進めていただきますように。

これにつきましても、この剤について、これで終わりとさせていただきます。

次はどれから進めますか。

○ 堀部課長補佐

パブコメを見ていただきたいのですが。

○ 納屋座長

どうぞ、お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

すみません、資料8-1でございます。大部で恐縮です。資料8-1はフルバリネートに関しまして、8月28日まで国民の皆様方からの意見・情報の募集を行いましたところ、提出された意見に対する回答案でございます。評価の中身にかかわりますので、幹事会での

御審議をお願いしたいと思っております。

4番のところにあります、意見の中の2ポツでございます。

本剤は合成ピレスロイド系の剤でございます、剤の特徴といたしましては、皮膚に分布をいたしまして、皮膚の掻痒感を誘発する剤でございます。ラットが自傷しております、そのことに伴って恐らくリンパ系への影響が出ているのではないかと考えられる剤でございます。

御意見いただいた方からは、反復毒性試験においてリンパ系細胞系への影響や皮膚への影響が報告されているので、免疫毒性試験の実施が必要ではないかという御提案をいただいたところでございます。

準備しました回答でございますが、今申し上げたように、本剤の投与により認められた皮膚病変、脱毛や痂皮は、フルバリネートの掻痒感誘発作用により、動物自らが皮膚を傷つけたことが原因と考えられていますということ、また、本剤投与によるリンパ細胞系への影響については、主に皮膚の傷害に対する二次的な反応であると考えられ、本剤が免疫系に直接影響を及ぼすものではないと考えられることから、免疫毒性試験までは必要ないのではないかと考えたという回答を準備したところでございます。この回答案について御審議をお願いできればと思います。

御参考まで、資料8-2として、現時点の評価書(案)を添付させていただきましたが、今回御審議いただきたいのは資料8-1の内容についてでございます。よろしくお願いたします。

○ 納屋座長

御説明のとおりでございます。コメント等ございましたら、お願いたします。

事務局の御提案どおりでよろしゅうございますか。

御異存ないようですので、そのように進めていただければと思います。

○ 堀部課長補佐

その次は振り分けにいてもいいでしょうか。

○ 納屋座長

はい、どうぞ。

○ 堀部課長補佐

先ほど机上配付資料を配付させていただきました。9月末から10月頭にかけて御審議をいただきたい剤についての振り分けを御相談させていただいております。

すみません、事務局の不手際で、昨夜メールを先生方にお送りしたので、十分に御検討いただいている暇がなかったかと思っております。

2剤ございまして、1剤目がキャプタンという剤、2剤目がテプラロキシジムという剤でございます。キャプタンに関しましては、関連の剤がございまして、こちらを評価第三部会で既に御審議いただいているということと関連いたしまして、事務局といたしましては、キャプタンを評価第三部会、テプラロキシジムを評価第一部会。本来であれば、テプ

ラロキシジムには発生毒性試験で痕跡尾等が認められたというのがございますので、本来発生毒性の御担当は第三部会なのですが、その関連の剤を御審議いただきたいということから、事務局としては、キャプタンを第三部会で御審議いただくことを御提案したいと思っております。

これにつきましては、昨日、納屋座長、西川副座長の御了承はいただいておりますが、ほかの先生方から御承諾あるいは御意見をいただいたわけではないので、ここでコメントをいただきまして、もしよろしければ、この振り分け案で確定をさせていただければと思います。御審議、よろしく願いいたします。

○ 納屋座長

いかがでしょうか。第三部会と第一部会に振り分けたいという御提案でございますが、御意見ございますでしょうか。

三枝先生、お受けいただけますか。

ありがとうございます。

第一部会は上路先生ですが、よろしゅうございますか。

お引き受けいただけるということでございますので、それでは、しかるべく、よろしく願いいたします。

○ 堀部課長補佐

よろしく願いいたします。

あと、報告事項的なものを先にもう全部済ませさせていただいて、その後の残った時間、ピリミカーブの評価書を御覧いただければと思います。

まず、資料 10 を御覧いただければと思います。食品安全委員会での審議等の状況でございます。

10 月 2 日まで、今、3 剤につきまして、国民の皆様からの意見・情報の募集の期間中になっております。

また、前回幹事会以降、リスク管理機関へは 7 剤につきまして通知をしております。この中には、対象外物質であるアザジラクチンと、特定農薬の 3 剤につきましても含まれているところでございます。こちら、ここまででとめさせていただきます。

以上です。

続けて、参考資料の関係でございます。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きまして、厚生労働省から報告がございますので、御説明させていただきます。参考資料 1、2 でございます。

詳細、南係長より御説明差し上げます。

○ 南係長

参考資料 1、お願いいたします。こちら、参考資料 2 に基づいて報告されたものでございますが、参考資料 1 の 1 枚目、表を用いて説明させていただきます。

こちら、ポジティブリスト制度導入に伴い暫定基準が設定された剤の評価手順の手続の

一つということで、厚生労働省から推定摂取量について報告があったものでございます。

一番左の番号 1 から 10、剤の名前記載しておりますけれども、4 から 9 につきましては、食品中の残留基準を設定しないこととするということで、摂取量の計算は行われておりません。こちらは専門調査会でも審議が行われておらず、暫定基準削除ということで、委員会でのみ審議が行われたものです。1、2、3、10 につきましては、摂取量の計算が行われまして、EDI の計算では、いずれも ADI の 80%以下ということで、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になっております。

以上でございます。

○ 納屋座長

御説明のとおりですが、コメント等ございますでしょうか。

ございません。続けてください。

○ 堀部課長補佐

すみません、先ほど御説明した資料 10 に 1 点誤りがございました。フェノブカルブの委員会開催日が 9 月 5 日となっておりますが、昔、木曜日開催だったときを思い出して書いてしまったようです。正式には 9 月 9 日の間違いでございます。大変申しわけございません。公表する資料は適切に直させていただければと思っております。

以上です。

これであと、ピリミカーブの評価書以外は全て終わりましたので、ピリミカーブに進ませていただければと思います。

資料 4、御覧ください。よろしくお願いたします。

4 ページ、御覧ください。審議の経緯でございます。この剤、ポジティブリスト制度の導入に伴います暫定基準の設定された剤でございます。今回評価をお願いするものでございます。評価書が非常に厚くて、先生方、びっくりされたかと思いますが、その半分は作物残留試験の結果でございます。

まず 1 つ、大きな論点になりますのが、この剤なのですけれども、後ろの参照文献を御覧いただきますと、評価書の最後のページを御覧いただければと思うのですけれども、JMPR における評価が何度かなされておまして、事務局としては基本的には最新の評価書である 2004 年の評価書、参照番号 2 の報告書ですが、こちらを中心として評価書を作成しながらも、ほかの評価書に書いてあったことも拾ってまとめてきました。

それに対しまして吉田先生から、基本的に最新の評価書をもとにしてまとめてはどうですかということで、33 ページにございますが、JMPR では再評価をされたとき、私もちよっと JMPR の全てのシステム把握しているわけではないので、間違っていたら吉田先生に補足をいただきたいのですが、俎上にのっけるデータを全て見た上で評価をされて、その中で評価に使えるものを評価書に載つけられるということなので、最新の知見に基づいて評価をされた結果は全て 2004 年の評価結果に集約されているだろうから、これを使

えばほかのものまで使う必要はないという意味だと思うのですが、古いものを使わずに、これだけでまとめたらどうかという御提案をいただいたところでございます。

まず、評価書のまとめ方の方針的なものについて、基本論ですので幹事会で御確認をいただいた後で、少し評価書の中身を御議論いただければと思っておりますので、その点、まず御審議をいただければと思います。すみません。

○ 納屋座長

御説明のとおりですので、吉田先生にちょっとお尋ねしたいのですが、156 ページの参照のところ、2 番に過去のやつが全部アップデートされていると考えてよろしゅうございますよね。

○ 吉田専門委員

はい、再評価のケースはあります。

ただ 1 点、注意しなければいけないのは、過去に ADI が設定されている剤で、ARfD だけを決めるというバッテリーの場合もありますので、その場合は、それ以前で一番新しいフルセットのものをつけられればいいのではないかと思います。再評価は一応全部の試験について行っていると思います。

○ 納屋座長

確認をさせていただきます。2 番の JMPR①、2004 年、これを中心に JMPR の評価をまとめていって差し支えないということでよろしゅうございますね。

という御提案ですので、委員の先生方にお諮りしたいのですが、今はそういうふうになっていないところもあるようなので、最新バージョンを基本にここをまとめ、エディトリアルなところでまとめ直していただくということで、御了解いただけますでしょうか。

はい、どうぞ。

○ 西川副座長

その参照の資料を見ますと、JMPR の③とか④は 2006 年なのですが、これは最新ではないですか。

○ 堀部課長補佐

JMPR③というのは、これは残留のほうでございます。毒性のほうは最新が 2004 年で、残留の評価に関しては 2006 年に行われていますので、これらをベースにまとめるということでしょうか。さっき、毒性のほうは JMPR①ということなのですが、残留のほうも最新のものでいいのか。あるいは、作残はどんどん追加されていくので、全部まとまっているかどうかはちょっと確認が必要かもしれませんけれども、最新のもをベースにまとめるということを原則にするということよろしいでしょうか。

○ 西川副座長

ありがとうございます。

○ 三森委員

すみません、その下のほうに 9 番、参照の、これも JMPR⑥となっています。2004 年

とありますが、これは、**Summary Report**。

○ 堀部課長補佐

これは **Summary Report** で、**Evaluation** のほうが細かいものが……。

○ 三森委員

では、両方見ていくということですね。

○ 堀部課長補佐

同じものの、はい。同じ剤について **Evaluation** の方が詳しいものになっているはずですよ。

○ 吉田専門委員

若干補足させていただきますと、**JMPR** の毒性のモノグラフは 2 つのパートがあって、毒性のそれぞれが書いてある **Toxicological** と、最後にコメントセクションというのがございます。コメントセクションに全ての **NOAEL** のことが書いてありますので、個々の試験の **NOAEL** につきましてはコメントセクションを参考にすべきです。さらにその後には、クリティカルレビューだったかな、各毒性の一覧表も出ていますので、むしろコメントセクション以降がジャッジだというように思っただければよいのではないかと思います。サマリーレポートには、そのコメントセクション以降が記載されていることになります。

○ 納屋座長

という御説明ですので、残留に関しましては、上路先生にもちょっと御意見を伺ったほうがいいのかもかもしれませんが、最新バージョンのものを紹介するという形でよろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

はい、その考えで結構です。

○ 納屋座長

ということですので、適宜できますか。

○ 堀部課長補佐

それで御相談なのですがけれども、この評価書で詳細全部御審議いただいたほうがいいのか、そこを事務局でもう一度取捨選択し直して、きれいになったバージョンを御覧いただいたほうがいいのか。というのは、もしかすると、御覧いただいても、この評価書から落ちてしまう中身がある可能性がありますので、先生方のお時間をどこまでとるかということが。すみません、恐縮なのですが、今この評価書を御覧いただくことが幹事会としてリーズナブルかどうかということについて先生方のコメントをいただいて、それでもこれで見えあげるといふことであれば私は説明を進めますが、事務局、汗かけよということであれば、そこはやり直したほうがいいのかとも思いますので、御判断をお願いいたします。

○ 納屋座長

これをとりあえず全部見て行って、あとはエディトリアルだから事務局にお任せして、必要ないところは落としていくよという形で進めてもいいのか、あるいは、もう一回これをつくり直していただいたやつを見たほうがいいのかという、二者択一を今求められておりますので、どのようにいたしましょうか。

はい、お願いいたします。

○ 西川副座長

できれば事務局にもうちょっと整理していただいて、その上で拝見させていただいたほうが良いと思います。

○ 納屋座長

という意見が出ると、このまま見るよというのはなかなか難しいかなと思いますが。

○ 堀部課長補佐

せっかく先生方、必死でコメントを頂戴したのを無にするのが事務局としては申し訳ないので、御覧頂くという御提案もさせていただきただけのことでございます。先生方の御判断にお任せいたします。

○ 納屋座長

西川先生の方針で進めたいと思いますが、よろしゅうございますか。

ということになりましたので、この剤はまた今後の機会にということになってしまいます。

○ 堀部課長補佐

今後も、評価書を用いて評価をする場合には、今の方針を大方針として、JMPR の評価書がある場合には最新のものをまとめ上げるという形で、ほかのもの、古いものに関しては、もう原則として参照しないということによろしいでしょうか。何かそれに問題点があれば、今ここで詰めておいていただければ、参照もできますけれども、もし先生方から御異論なければ、最新のものを参照すればよいということで、特に毒性のパートに関しては、それでよいということをお決めいただければ。

先ほど吉田先生から、ARFD のときは注意しなさいということはいただきましたので、そこは注意いたしますが、それでよろしかったですか。

○ 吉田専門委員

最初の JMPR のモノグラフでは、最初の部分で、これは何年に評価したと書いてあります。

事務局に 1 点御確認いただきたいのは、ADI 等が大きく変化したときは、そのインフォメーションはいただきたいと思います。

以上です。

○ 納屋座長

ということで、基本的には JMPR のデータについてはそれいっていいということでしょうか。

○ 松本専門委員

このピリミカーブで、実はクームス試験というのが結構大きな意味を持つてくるのです。この剤だけかもしれませんけれども、そういうポイントになる部分は、何か参考にできることってできないのでしょうかということがちょっと気になったのですけれども。もちろん JMPR メインでやるということは、私は、それはそれで結構だと思っておりますけれども。

○ 上路専門委員

この剤、多分、事務局もまとめて大変だったと思うのですけれども、JMPR でまとめられた代謝物、どんな代謝物がどれぐらい残っているかという、そのマップ、そういうのを調べていくと番号がものすごく複雑なのです。そして、評価書と合わせていくと、評価書と違うのですよね。

時計文字のⅠ、Ⅱ、Ⅲと、それはどこから来たのというと、どうも事務局がすごく苦労されて、事務局なりにつくってくださったらしいのです。どの構造か、構造式を、化学式を全部合わせていかないとわからなくなってしまったのですね。

そういうこともあるので、今後整理していただくなら、それなりの情報も一緒にいただければと思います。

○ 堀部課長補佐

なるだけ先生方のお手間いただかなくていいようにと思ってまとめます。ちょっと一つ情報を切ってしまったらわかりにくくなったという状況でございますので、そこは検討いたします。

先ほどの松本先生の御提案の件なのですけれども、例えばクームス試験というのが出てくるのがすごく古い評価書だけでして、古い評価書に今後当たらないとなると、もうヒットすらしなくなるのですね。そうすると、恐らく先生方にも古い評価書というのはお手元にも行かなくなるので、そこらへん、どう考えたらいいか。今のところがまさに事務局懸念したところではあるのですけれども、そのへんをどう考えたらいいのか、幹事会で方向性決めていただければ。

ですから、例えば今ふと思ったのは、先生方に評価書がお送りしてあれば、この試験拾ったらという御提案もいただけるのかなとも思ったのですが、最新のものだけを確認のためにお送りするとなると、それすら出てこなくなるし、事務局も拾わないので、評価書には一切出てこないということになりますので、そのへん、どう考えたらいいかというのは、ちょっと御示唆いただければ非常にありがたいのですけれども。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。私が事務局に一番懸念していたのは、例えば年によって評価内容が違ったとき、同じ試験で NOAEL が 2 つ出てくるというようなことが出てくるのですね。そういうことを避けるということが一番ですね。もし同じ試験で再評価をしているものならば最新を使うということですのでけれども、違う試験が、新しい年代の違う試験が追加されていることがあると思うのです。

だから、事務局が見るの大変かもしれませんが、何年にレビューしたということは最初のイントロダクションで書いてあるので、そこはざっと試験の内容を事務局に、試験のセットが同じなのか、そうでないのかだけは、事務局に確認をしていただきたいのですけれども。そうすれば、今の松本先生のものもカバーできるでしょうし。もし最新でそれを評価していないのであれば、それはなぜかということもインフォメーションをいただければ、それが今回のように肺炎が多いとかいうのは省いていいでしょうし、取捨選択できるのではないのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

実際に評価書をつくっている立場で申し上げますと、今回のケースで起きているのは、実は最新の評価書からは何の記載もなく、落ちていて、古い評価書だけにある。クームス試験ってまさにその世界なのです。何ら最新の評価書に言及されていないので、なぜ使っていないのかということもわからなくて、事務局も、情報をお出ししようにも、正直言って情報がない状況になっております。サル試験だから落としたのかなとか、いろいろ考えてはみたのですけれども、評価書を読む限りにおいて、なぜなくなったかというのは、古い評価書にだけあって新しい評価書からはきれいに落ちているので、何が起こったかが全く解析できなくてということです。

吉田先生がおっしゃるように、何回か同じ試験について、例えばラットの 90 日の試験について、同じデータセットと思われるものを使って何回か評価をしてということで、それは最新のもので書いてねということは、それはそれで事務局としてそうしますと申し上げればいいのですけれども、問題は、古いのだけあって新しいものに全くないものについて、しかも、それが情報、何の情報もわからない。議事録が公開され、議事録があれば議事録の中で、落としましょうとか、何か情報があるのかもしれないのですけれども、それもつかめないという状況の中で、あえて書いた試験とかいうのはどうしたらいいのでしょうかというのが率直な御意見伺いなのですが。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。個人的意見としては、今回は評価書評価なので、ある意味では、それぞれの個々を詳細に見るということよりも、どこの国のジャッジを受け入れるかということであれば、私は例えば、確かに今回サルのクームス試験は重要かもしれませんが、2004 年の JMPR はこう評価した、それをあとは、EFSA は 2005 年で評価した、どっちを受け入れるかということが最終的な判断ではないかと思うのですが、我々が個々を見て新たに評価をするということなのではないのでしょうか。そもそも論になってしまいましたね。

○ 林専門参考人

今の吉田先生の御意見でいいと思うのですけれども。今のこれも、確かにデータセットが全てそろったのが新しいものというわけではないのだけれども、評価をするに当たって必要なものがもし新しいバージョンに全部含まれておれば、それで評価をしてしまっているのではないかというふうに思います。

だからそれで、やはり古いもので違う評価がされているとか、どうしてもそちらを参照しないとイケないとかというようなことであれば、多分、私、あまり関与したことないのですけれども、**JMPR** のほうでもそれについて何かコメントなりをしているのではないだろうか。だから、コメントもしていないというようなことは、そのボリュームの評価だけで十分、我々は、それを評価書評価として使っていいのではないだろうかと思います。

○ 納屋座長

評価書評価の原点に立ち戻れば、まさに今、林先生がおっしゃったとおりだと思いますし、評価書評価をどうするかというのは一度、林先生が原案を提案されたこともありましたよね。それに基づいて粛々とやるというのが一番かなと思いますけれども。

一番極端な話をすれば、どこの評価機関の **ADI** を我々は採用するかだけでもいいようなお話なので、そのために事務局がこれだけ汗をかくというのは非常にばかっていると思うのですね。もうちょっと効率のいいやり方があるはずだろうと思います。

なので、もう一度、林先生が提案してくださった評価書評価の考え方というのを次回の幹事会までに準備していただくか。

○ 堀部課長補佐

お手元にご覧いただけますので、御覧いただければと思います。農薬テストガイドラインのこの後ろから 2 つ目に農薬専門調査会関連資料というのがありまして、この 5 ページ、6 ページに、昨年幹事会で決定していただいた決定事項については記載をされております。

多分、今の議論と関連するところとしては、5 ページの 2 の (2) 番で、データの信頼性を可能な限り確認して、信頼性があると判断できる試験のみを評価に用いることとなつていますので、例えば仮に最新の **JMPR** の資料から落とされているということは、少なくとも **JMPR** は、その試験を今の科学的知見に照らし合わせれば評価に足るものではないと判断したということだと思うので。ここ、すみません、吉田先生、間違っていたら指摘してください。であれば、この方針にのっとると、古いものには当たらなくてもいいよとも読めるし、あるいは、2 の (1) にあるように、原則として全ての試験を必要とすると書いてあるので、全てを見るのだよとも読めるので、ここは、すみません、林先生のペーパーを含めても、決め打ちの問題かなと思いますので。

事務局は、汗をかけと言われれば汗かきますし、省力化しろと言われれば省力化いたします。いかようにでもやりますので、先生方に評価をしていただくのに一番よい方法をチョイスしていただく。評価をきちんとすることが一番大事なことなので、形式論ではないので、そこは先生方が一番よいと思われる方向性を事務局に御示唆いただければ、それで結構でございます。

吉田先生、1 個教えていただいてもいいですか。**JMPR** の評価をされるときには、提出されたデータは全て見るというのは原則にされていると思うのですけれども、モノグラフを作成され、評価書を作成される際に、出てきたデータの中で評価に使わなかったものと

というのはリファレンスから落ちるのですか。それとも、リファレンスには書くけれども評価書の中には出てこないのでしょうか。何かルールありますか。

○ 吉田専門委員

すみません、黄色い IPCS の何を使うかというのを、ちょっと私、全て把握しているわけではないのですけれども、評価に使ったものは基本的にリファレンスには入らない。

○ 堀部課長補佐

評価に使わないものは入らない。

○ 吉田専門委員

入らない、入れていないと思う。

○ 堀部課長補佐

そうですね。そうすると多分、そのリファレンスから落ちているものというのは、JMPR も最新の知見で評価に当たらずとして削除されたものだとすると、今の知見考えれば古いものには当たらなくてもいいというふうにも考えられるのかなと事務局は勝手に思いましたが、先生方の御意見を伺えればと思います。

○ 納屋座長

ということですが、今の堀部さんの説明の形で進めさせていただいてよろしゅうございますか。

御同意いただきましたので、御提案のとおり進めてください。

○ 堀部課長補佐

それでは、そのような形で評価書の古いものは削除させていただいて、次回御提案するときに、そこを見え消しで残したほうがいいのか、もうきれいな形にしたほうがいいのか。どうでしょうか。御提案の仕方だけなのですから。

先ほど、松本先生は古いのも有効のがあるかもしれないのだけれどもとおっしゃったのですが、そこらへん、どうでしょう。

○ 松本専門委員

事務局の今のお話で結構です。というのは、この JMPR の評価に使おうと言っている中にも結構古いものが考察として出てきているので、今の流れのように、必要なものはもちろん拾っているはずですから、この 2004 年の JMPR をメインでやるという、そこはもうそれで私は構いません。

○ 林専門参考人

今の最後の事務局からの質問なのですから、見え消しではなくて、もう古いものは全部削除して、きれいにさせていただいたほうが読みやすいと思います。

○ 堀部課長補佐

もう 1 点だけ、すみません、先生方の御意見を伺いたいのは、そうしますと、評価書の構造、日本を出す評価書の構造に関しても、基本的に JMPR と同じ流れにしておいて。例えば今回でも吉田先生から御指摘いただいた中で、3 本ある試験のうちの 2 本しか評価

書に書いていないよという御指摘をいただいた箇所があるのですけれども、実はその部分、事務局で勝手に判断して、その他の試験にもっていかとか、そういう細工をしたものがございませう。そのへんも、そういう変な小細工はせずに、事務局は淡々と、すごく言葉の悪い言い方をすれば、JMPR の最新の評価書を翻訳したものを評価書としてまとめるという作業をするという理解をさせていただいて、下手な小細工しないでねということであれば、そのようにまとめますので、それで、そういう認識でよろしいですか。

○ 納屋座長

よろしゅうございますよね。

○ 三枝専門委員

その際に、例えば EPA とか EFSA の資料は同等の扱いですよ。

○ 堀部課長補佐

見ます。

○ 三枝専門委員

はい、わかりました。

○ 納屋座長

評価書評価のときの評価書（案）のつくり方、方針が今出たと思いますので、かなりすっきりしたと思います。事務局であまり悩むことなく、粛々と進めていただければと思いますので、どうぞよろしくお願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

ここは、今のところは林ペーパーの後ろに追記して、次回の幹事会のときに確認できるような形にして、幹事会決定しましょうか。

○ 姫田事務局長

ちょっと私から一言だけ。全体の流れはそれでいいと思っていますけれども、吉田先生からどれを受け入れるかというお言葉があったので、ちょっとそこ、ひっかかっておりまして、受け入れるのではなくて、主体的にどれを基本に御評価いただくかということで。主体、ポジで御議論いただいて、なお、この幹事会なりで、専門調査会で、それぞれ責任持って評価していただいたということにて考えていただきたいと思います。そこだけお願ひいたします。

○ 納屋座長

どうぞよろしくお願ひいたしますと申し上げます。

それで、この剤並びに評価書評価の進め方についての方針は決まったと思いますので、この剤の審議はこれで打ちどめとさせていただきます。

その他に何か、まだ残っているようなものがありましたら、お願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

議事は残っておりませぬ。

あとは日程の確認だけです。よろしいでしょうか。

次回の日程を御報告いたします。次回幹事会でございますが、今回は 10 月 16 日、水曜日でございます。どうぞよろしく願いいたします。

各部会でございます。部会順に申し上げます。第一部会は、来月 10 月 8 日、火曜日でございます。第二部会は、すみません、あさって 9 月 13 日、金曜日でございます。第三部会は 9 月 27 日の金曜日でございます。第四部会も、事務局はまた申しわけありませんと申し上げますが、来週 17 日、火曜日でございます。それぞれ、どうぞよろしく願いいたします。

事務局、以上でございます。

○ 納屋座長

ほかにございませんでしょうか。

ないようですので、これで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 97 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。