

食品安全委員会 農薬専門調査会

幹事会 第69回会合議事録

1. 日時 平成22年12月15日(水) 14:00～16:57

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(エトフメセート、テブフロキン及びピリメタニル)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
- (2) 農薬(トルフェンピラド)の食品健康影響評価について
- (3) その他
 - ・平成21年度食品安全確保総合調査(ポジティブリスト制度における対象外物質)に係る報告について

4. 出席者

(専門委員)

納屋座長、林副座長、赤池専門委員、上路専門委員、三枝専門委員、西川専門委員、松本専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、長尾委員、野村委員、廣瀬委員、見上委員、村田委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、佐藤課長補佐、高橋評価専門官、鈴木技術参与、工藤係長、藤井係長

5. 配布資料

資料1 論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制(平成22年6月農薬専門調査会決定)

資料2 トルフェンピラド農薬評価書(案)

資料3 食品健康影響評価における暴露評価対象物質の考え方～当面の方針～

資料4 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件

資料5-1 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5-2 平成21年度農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質

の食品健康影響評価に関する情報収集調査

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

では、ただいまから「農薬専門調査会幹事会（第 69 回）」を開催いたします。先生方にはお忙しい中、御出席をいただきまして、ありがとうございます。

本日は幹事会に所属する先生方 8 名に御出席いただいております。食品安全委員会からは 6 名の先生に出席いただいております。

では、以後の進行を納屋座長によりしくお願いしたいと思います。

○ 納屋座長

それでは、本日の議事を始めたいと思います。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては公開で行いますので、よろしく申し上げます。親委員の先生方には御指導を賜りますように、どうぞよろしくお願い申し上げます。

最初に事務局から資料確認をお願いいたします。なお、資料確認が終わりましたら、議事次第にはございませんが、調査報告の御報告を最初にしていただくことしておりますので、どうぞよろしくをお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、資料の確認をお願いいたします。議事次第、座席表、専門委員の名簿になります。

資料 1 が「論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制（平成 22 年 6 月農薬専門調査会幹事会決定）」。そのほかに先生方には、今後の評価部会と幹事会の日程表が机上配付されております。

資料 2 が本日御議論をいただきますトルフェンピラド第 3 版の農薬評価書（案）になります。

資料 3 が 1 枚紙で「食品健康影響評価における暴露評価対象物質の考え方～当面の方針～」です。

資料 4 が 1 枚紙で「評価部会から幹事会に検討を依頼された案件」です。机上配付といたしまして、有意差のない所見を書いた表を裏表で机上配付しております。

資料 5-1 が「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 5-2 がパワーポイントの資料ですが「平成 21 年度農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の食品健康影響評価に関する情報収集調査」です。

以上でございます。これらは近日中にホームページに掲載されます。また、本日評価部会に審議をお願いする 3 剤、エトフメセート、テブフロキン、ピリメタルにつきましては、評価書は別ファイルといたしまして、机上配付しております。論点整理ペーパーだけ資料 1 の中に盛り込んで配付しております。配付資料の不足はございませんでしょうか。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。資料の過不足がないようでしたら、議事に入りたいと思います。先ほど申しましたように、議事「(3) その他」に関する報告を先にしていただくということにいたしますので、どうぞよろしく願いいたします。

○ 藤井係長

それでは、お手元の資料 5-1 に基づきまして、御説明させていただきます。

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 項の規定に基づきまして、ヒトの健康を損なうおそれがないことが明らかであるもの。これを対象外物質と呼んでおりますが、厚生労働大臣が定める物質として、1 枚めくっていただきました別表 1 にございます No. 1 ~ No. 65 の 65 物質が暫定的に定められております。その後、平成 21 年に評価を行った No. 66 のタウリンが追加され、現在、対象外物質は 66 物質となっております。このうち農薬の用途があるものは、枠で囲んでおります 25 物質でございます。

1 枚目に戻っていただきまして、上から 2 段落目になります。厚生労働省における対象外物質の選定は、農畜水産物の生産時に農薬、動物用医薬品または飼料添加物として使用された場合として記載されております①~③の考え方に基づいて判定されております。順に申し上げます。

「① 農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、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物質」。

「② 我が国の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」。

「③ 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等のうち、使用方法等に特に制限を設けていない物質」となっております。

次に「2 対象外物質にかかる評価の基本的な考え方」の部分にまいります。食品健康影響評価の依頼は、厚生労働省から個別物質ごとに行われ、本日現在、農薬の用途があるもので評価依頼を受けているものは、また別表 1 になりますけれども、物質の右上にアスタリスクが付いております No. 27 のコリンと No. 42 の乳酸の 2 物質となっております。これらは暫定基準が設定されている農薬等と同様に評価を行うこととなり、評価依頼物質の使用状況を踏まえ、用途として関係がある専門調査会で個別に評価を実施することとなります。

農薬の用途がある物質のうち、農薬以外の用途もある物質につきましては、その用途を勘案し、関係する専門調査会とのリレー審議を行う予定となっております。

対象外物質のうち、現在までに評価が終了したものは、別表 1 で網かけをしております No. 3 のアスコルビン酸、No. 66 のタウリンの 2 物質となっております。食品安全委員会では、評価が終了していない 64 物質について、平成 22 年度の調査事業で 33 物質を対象としています。また、平成 21 年度に調査事業において、残りの 31 物質を対象として情報収集調査を実施いたしております。資料 5-1 に関する説明は以上でございます。

それでは、この後、株式会社東レリサーチセンターさんから、平成 21 年度に調査いただきました内容について、御報告いただきたいと考えております。よろしく願いいたします。

○ (株) 東レリサーチセンター

ただいま御紹介いただきました東レリサーチセンターの山岡でございます。昨年度、私どもが実施させていただきました、農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の食品健康影響評価に関する情報収集調査の結果の中から、農薬に関する部分だけ簡単に御紹介させていただきたいと思っております。

(P P)

本日御報告する内容は、本調査の目的、作業内容、報告書の構成。報告書は委員の先生方の机上には配られていると思っております。作業方針、調査結果、まとめということで報告をさせていただきます。

(P P)

調査目的は、今、御説明いただいたとおりでございます。昨年度は 31 物質について調査をさせていただきました。

(P P)

作業内容といたしましては、国際機関あるいは各国のリスク評価書、日本の食品添加物公定書などによる評価の結果、農林水産省の動薬や農薬のデータベース、化学物質としての基礎情報を収集するためにケミカルアブストラクトの登録の辞書データベースであります STN のレジストリーファイルを使わせていただきました。そのほかに情報収集をするために毒性データベースとして、TOXNET、RTECS、文献収集のために MEDLINE、JDreamII 等を検索することで情報を収集いたしました。

(P P)

収集いたしました情報は物質ごとに性状に関する事柄、残留性に関する事柄、安全性に関する事柄を整理いたしまして、まとめることにいたしました。

(P P)

作業の途中で対象外物質に対する考え方、あるいは収集すべき情報に対する考え方、方針等については、毒性、農薬、家畜栄養、栄養学の先生方と御相談させていただきながら進めさせていただきました。調査期間は今年の 5 月 18 日～3 月 1 日の間です。

(P P)

報告書といたしましては、大きく 3 つの章立てをつくりまして、評価対象物質の概要、農薬の用途の内容ですとか、化学物質名、分子式、分子量などの基礎情報、安全性に関わる知見の概要ということで、海外の評価状況、動植物への影響、毒性試験に関する知見、ヒトへの健康影響という章でまとめさせていただき、最後に特に安全性に関わる知見の概要について、まとめということで章をつくらせていただきました。

(P P)

対象外物質は、先ほど御説明いただきましたように、使われた農薬や化学的に変化して生成したものを対象外物質としてリストにされておりまして、どのような情報を収集するかということでいろいろ討議させていただいて、先ほど御案内いただいた（厚生労働省発食安第）1128001（号）の別表に定める用途に限定すること。その別表に書かれていた選定根拠や備考の判断に従うという方針にしました。

また、化学的に変化して生成した物質に関しましては、ポジティブリストの対象外物質を審議する過程で挙げられていました元の農薬の情報も併せて収集することで、情報の補完をいたしました。例えば対象外物質リストとしては銅ということで挙げられているんですけども、審議過程では水酸化銅や硫酸銅についての審議も行われておりましたので、これらの情報も収集して、どのような使われ方をするかというような参考にさせていただきました。

（ P P ）

昨年度に実施した 31 物質の中で、アザジラクチンとニームオイルに関しましては、ニーム抽出物に含まれる物質で 2 物質は同じ構成成分であるということから、この 2 つを併せて情報を収集いたしましたして、解析いたしました。また、パラフィン、マシン油、ミネラルオイル、ワックスはいずれの石油精製物質でございますして、精製方法は異なりますけれども、構成成分は類似しているということで、これらも一括で情報収集し、解析をさせていただきました。

（ P P ）

今日御報告させていただきますものがここにピンク色で塗ってあります 23 物質について、簡単に御説明させていただきたいと思えます。

（ P P ）

まず調査結果といたしまして、次に各国や国際機関の評価状況の一覧、ADI、最大残留基準、各国国際機関の評価の一覧、毒性の簡単な情報をお示しさせていただきます。それと、この 23 物質の一覧。パラフィン、マシン油、ミネラルオイル、ワックスにつきましては、少し説明が必要かと思えますので、解説を加えたいと思えます。

（ P P ）

これが今回御説明させていただく 23 物質の物質名と ADI の設定状況、農薬の最大残存量、各国の国際機関の評価、基礎的な毒性情報となっています。あまりお時間がございませんので、細かいところは省略させていただきますが、この中で特に大きく目立った情報等は、毒性に関する情報等はございませんでした。

（ P P ）

ほとんどが例えばこのように FDA の通常使っていたら安全であるという範囲に認定されていまして、ヒトへの食品健康影響評価はないという国際機関の評価になっております。ここにありますクロレラ抽出物に関しましては、各国及び国際機関のリスク評価書はございませんで、文献上、食事の補助として使う場合等の安全性の評価データが見つかったと

いうところになっています。

(P P)

こちらでも FDA の GRAS 物質であるということで、ケイ素やケイ皮アルデヒドは特に問題ないという情報になっていますが、シイタケ菌糸体抽出物に関しましては、各国や国際機関の評価書がございませんで、要約としても毒性評価をした文献と食品として摂取した場合等の文献調査からの安全性をまとめさせていただきました。

(P P)

ここも特に問題ないと思います。

(P P)

先ほど一番最初に言ったアザジラクチンとニームオイルは、ここの評価の内容としても毒性が低く、生体影響は小さいという国際機関の評価になっております。

(P P)

後ほど詳しく申し上げますけれども、パラフィンに関しましては、精製度によって毒性が変わりますので、細かい説明を後ほどさせていただきます。

(P P)

非常に飛ばしてしまっただけで申し訳ございませんが、以上が毒性評価収集解析した結果でございます。調査した 31 物質のうち、農薬としての用途がある 23 物質のうち、ADI が設定されている物質は、塩素、ケイ皮アルデヒド、ソルビン酸、鉄、銅、パラフィン、プロピレングリコール、マシン油、ミネラルオイル、ワックスの 10 物質となります。

ADI の設定がなく最大残存量が決められている物質としては、アザジラクチン、硫黄、重曹、ニームオイル、尿素の 5 物質となります。ADI の設定が必要ないとされている物質に関しましては、オレイン酸、カリウム、ケイソウ土、ケイ素、ヒドロキシプロピルデンプン、レシチンの 6 物質です。先ほど御説明させていただきました、評価書はございませんで、文献情報だけしか入手できなかった物質といたしましては、クロレラ抽出物、シイタケ菌糸体抽出物の 2 つになります。

(P P)

次にパラフィン、マシン油、ミネラルオイル、ワックスに関しまして、説明をさせていただきます。対象外物質リストといたしまして、名称としてはパラフィン、マシン油、ミネラルオイル、ワックスということで挙がっておりますけれども、国際機関や各国及び化学物質の登録機関によって、その名称と化学物質の内容の定義がそれぞれまちまちになっております。例えば JECFA において食品添加物のパラフィンに含まれるものといって検索をした場合に、リキッドパラフィン、ミネラルオイルからパラフィンワックスまで入ってくるということになりました。

一方、化学物質として登録されているケミカルアブストラクトにパラフィン相当として登録されている物質は、このように石油抽出物なんですけれども、その抽出方法、精製方法によって CAS ナンバーも大きくいろいろ違ってございまして、名称も各種付いております。

(P P)

この名称だけからは、どの評価書のどの物質というのが1対1で結び付けることができませんでしたので、これを一括で調査させていただくことにいたしました。JECFAの方で設定されましたADIは、食品添加物として名称によって設定が異なっており、更に同じ名称でもグレードによって設定が異なるものがありました。例えば食品グレードのミネラルオイルとしても、精製グレードによってADIの値を変えろという評価結果になっております。

(P P)

通常の毒性の評価ですけれども、今、申し上げましたように、JECFA、EU、EFSAの評価書においても、あるいは発がん性の評価書も精製度によって毒性に大きな違いが出るという評価結果になっております。

EFSAの農薬の評価の中では、EUの化学物質の規制の中で、これらの物質は発がん性カテゴリーの2、R45というのが付いておりましたが、これは発がん性のおそれがある物質と化学物質規制の中ではされているけれども、この発がん性はベンゼン、多環芳香族炭化水素の残存量によると判断し、農薬の評価の中で高精製したパラフィンオイルは、消費者、作業員、製造現場において毒性的な懸念はないという評価結果となっております。

IARCの発がん性評価も精製度によってグループ1(発がん性あり)、グループ3(発がん性の可能性あり)という2つの毒性評価となっております。

(P P)

以上、簡単に調査結果をまとめさせていただきます。23物質を簡単にお示しさせていただいたんですけれども、今、申し上げましたように、パラフィン、ミネラルオイル等については、定義が各評価機関において異なっておりまして、単一の科学物質としては特定できませんでした。JECFAの評価では精製度が高いほど毒性が低く、精製度が低いほど毒性が強まるという記述がございます。パラフィン、ミネラルオイルの類似品としてマシン油、ワックスがあります。

これらのパラフィン、ミネラルオイル以外に19物質に関しましては、ヒトの安全性を懸念する情報は見当たりませんでした。

以上、昨年度の調査を簡単に御説明させていただきました。

○ 納屋座長

藤井さん、司会をしていただけるんですか。それとも私の方でやった方がいいですか。

○ 藤井係長

それでは、後は委員の先生から御質問を受けるという形になりますので、大変恐縮ですが、よろしいでしょうか。

○ 納屋座長

それでは、司会を引き取らせていただきます。今、御発表いただきました内容につきまして、委員の先生方から御質問あるいはコメント等がございましたら、よろしくお願ひい

たします。

○ 上路専門委員

これはむしろ厚生労働省とか食品安全委員会の方にお尋ねしなくてはいけないのかもしれませんが、作業方針の中にある 31 物質ですね。その中に 23 物質が用途として農薬である物質という形で書いてあるんですが、その中に本当かなというのがあります。例えば 20 番のニームオイル。これは農薬として日本では使っていない剤ですね。こういうものの考え方は、非常にぴりぴりしているところだと思います。厚生労働省なり食品安全委員会として、農薬用途があるということで国内で認めているのかどうか。それを確認されたいかがでしょうか。お願いします。

○ 納屋座長

どなたにお答えしていただければよろしいでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

厚生労働省の方で通知を出しておりまして、その中に用途がこうだと、農薬なら農薬と書いてありますので、そこは厚生労働省の方に。

○ 上路専門委員

そのときに、日本でちゃんとした農薬登録があるものなのかどうかという区別をしておいた方がいいのではないかと思います。

○ (株) 東レリサーチセンター

一言追加していいですか。報告書の経緯のところに、昨年調査した時点の農薬登録の有無だけは確認させていただいております。例えば今、御指摘がありましたニームオイルは、報告書の 159 ページの下になるんですけども、日本では農薬としてニームオイルを有効成分とする製剤は登録されていないという調査をさせていただいております。

○ 上路専門委員

わかりました。これがあれば大丈夫だと思います。ありがとうございました。

○ 納屋座長

ほかにございませんでしょうか。

○ 林副座長

このリストの中にたくさんの元素が入っているのですけれども、これはどういうふうに見るんですか。塩を含むというふうに見ておけばよろしいのでしょうか。質問が 1 つです。

最後の方のスライドで、IARC のグループ 3 が「発がん性の可能性あり」と書いていますけれども、これはグループ 3 ではなくて 2B の内容ですね。グループ 3 が正しいのか、2B が正しいのか。どちらが正しいのかをはっきりしていただきたい。

○ (株) 東レリサーチセンター

発がん性のところですけども、グループ 3 です。記載させていただいた日本語は、申し訳ないんですけども、食品安全委員会の用語集にのっとして書かせていただいております。ヒトに対して発がん性の可能性があるという 3 のところになっていたと思います。

○ 林副座長

2Aが probable carcinogen、2Bが possible carcinogen、3というのはそれを評価するに十分なデータがないというカテゴリーのはずです。

○ 坂本評価課長

今の点はこの会議の場では難しいので、事務局の方で後ほど確認させていただきます。

○ (株) 東レリサーチセンター

先ほどのでもう一つ。金属、銅ですとか、そこなんですけれども、どういう文献を収集して、どういう評価書を集めてきたらいいかというのは、昨年、食品安全委員会の事務局の担当の方と専門家の方と御相談をして、非常に悩んだところです。対象外物質として挙がっているものは単純に銅としか書いていなくて、農薬として使われたときに金属ではなくてイオンとして動いているのではないかと、そういうことをいろいろと考えていくうちに、先ほど申し上げましたように、審議過程で挙がってきている農薬の植物代謝の状態ですとか、それは参考にした方がいいだろうということで情報は収集しました。

ただ、できるだけその金属に関しましては、各国の農薬に関する評価書をベースに情報収集をするようにしております。

○ 納屋座長

私から1つお尋ねしたいことがございます。例として、アザジラクチンは安全性が比較的高いというお話がございました。一方、今日このような報告書をいただいております、ここの37ページですと、EUは農薬登録を抹消したということが書いてございます。パワーポイントの13番目のスライドでは、EUはADIが設定なし。ここまでは合うのですが、MRLがEUは決まっていると書いてあって、この辺りがよく理解できないところですが、何か補足の説明をしていただくことは可能ですか。

○ (株) 東レリサーチセンター

昨年調査した時点では、EUの方の話は追加のリスク評価関連で毒性がどうのというのではなくて、データが少ないので登録を取り消すという、昨年の調査時点では、官報ではそういう記述になっていました。今そのEUの状況が動いているという話を先日聞いたところで、今年度は追加情報を収集していないので、現時点の情報はわかりません。

○ 納屋座長

パワーポイントの13番目のスライドと報告書の37ページの内容が不整合があるのではないかとのお尋ねをしております。ADIが決まらなかったら、MRLは決まらないだろうというのが私の単純な質問でして、報告書の37ページでは、EUでは農薬登録を取り消したと。そういうことであれば、EUではADIの設定はない。ここまでは正しいのだと思います。ADIがないにもかかわらず、MRLが設定されているというのはどういうことですかと聞いています。

○ 坂本評価課長

先生、すみません。この冊子の34～35ページのところが御指摘のことかと思われま

34 ページの下の方です。EU の農薬登録状況で、35 ページの上には、リスク評価データがなかったため 2010 年 12 月 31 日以後は使用できないという情報があるということでございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。そうしますと 13 ページで MRL があったのは以前の話で、今後は MRL はなくなると理解してよろしいですね。

○ 坂本評価課長

調査した段階ではあったと。今もまだあるということだと理解いたします。

○ 納屋座長

なかなか読みが浅くて、断片的にしかつまみ食いをしていなかったのが誤解をしてしまったようです。どうもありがとうございました。

ほかに御質問等はございませんでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

先ほど食品安全委員会が出している用語集の話がございましたが、今、確認したところ、林先生から御指摘のありましたように、ヒトに対して発がん性の可能性があるのは 2B と記載されております。3 はヒトに対する発がん性について分類できないという定義になっておりますので、用語集の方は合っております。

○ 納屋座長

これは厚生労働省に対するコメントになるかと思いますが、資料 5-1 の趣旨を見ますと、ヒト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いうことで、厚生労働省の責任において、こういう物質を指定されたと。にもかかわらず、食品を介したヒト健康影響表の評価を諮問してくることで自体が不整合があるように思います。その辺りはどのように理解すればよろしいでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

この対象外物質の指定自体が実は暫定でございまして、本当に指定したという段階ではないので、その暫定的に指定したことも併せて諮問が来るというような状況になります。

○ 納屋座長

ありがとうございます。そうすると十分なデータがない場合には、評価できないということもあり得るという立場で、我々はレビューさせていただくということになろうかと思えます。

ほかにございませんでしょうか。ないようですので、どうもありがとうございました。

それでは、次の議題に入ります。最初の議題に戻りまして「(1) 農薬(エトフメセート、テブフロキン及びピリメタニル)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」ということで、事務局からの説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、資料 1 の 1 ページを御覧ください。エトフメセートという農薬についての概

要です。評価書本体はグレーのドッジファイルに暫定版のものがとじてございますので、併せて御覧になってください。

エトフメセートにつきましては、新規の農薬登録を受けましての諮問理由と暫定基準値が設定されているということです。ベンゾフラン環を持つ構造式を有しております、除草剤ということです。評価資料は農薬抄録、各種試験成績、海外の評価機関が作成しました評価書となります。

真ん中より上の方に「事務局より」と書いてございますが、2007年に1度、確認評価第一部会で評価が行われております。今回は新規登録申請でフルデータが来ておりますので、試験成績の方を評価書（案）に追加したことでございます。

剤の概要です。1番の動物体内運命試験では、吸収率は70%以上。投与5日後までにほとんどが排泄されております。主要排泄経路は尿中ということでした。

畜産動物を用いた動物体内運命試験では、可食部での放射能残留の最高値は、ウシで0.122 $\mu\text{g/g}$ 、ニワトリで0.160 $\mu\text{g/g}$ であったということです。

てんさい、ライグラス、輪作作物での植物体内運命試験が行われておりまして、残留放射能中には親化合物、代謝物M1、M2、M3が認められております。

作物残留試験では、エトフメセート親化合物と代謝物M2を分析対象化合物として実施されております。ともに定量限界未満であったということでした。

各種毒性試験からターゲットになります臓器は肝臓ということでした。マウスでは顕著な影響は認められておりません。

神経系、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性は認められておりません。

先生方のお手元の机上配付で、今後の会議の予定をまとめた升目の表があるかと思えます。今後の開催予定の評価部会を御覧なりつつ、どの部会が適切かということをお議論いただければと思えます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。この剤につきまして、どこの部会に御担当いただくのが適切かということでございますが、どなたか御意見はございませんでしょうか。事務局からは特にこの会にというリクエストはなかったもので、どこでもいいのかなという気はいたします。

失礼いたしました。第四部会と書いてございました。西川先生に最初に御意見を伺うのが適切かと思えますので、どうぞよろしく願いいたします。

○ 西川専門委員

特に遺伝毒性は問題ないようではございますけれども、お引き受けできると思えます。

○ 納屋座長

西川先生の部会でお引き受けいただけるということでございますので、この剤はそのようにさせていただきます。ありがとうございます。

では、次の剤の説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

資料 1 の 4 ページを御覧ください。テブフロキンにつきまして、概要をまとめたものです。新規登録審査を受けまして、評価書（案）を作成しております。ミトコンドリア電子伝達系阻害剤の殺菌剤ということです。

この剤につきましては、評価書を取りまとめるうちに気づいた点ですが、動物体内運命試験では旧雌雄率は 73.5～92.4 ということでした。速やかに代謝され、尿及び糞中には認められなかったということです。主要な代謝物は M1、主要な排泄経路は糞と尿ということでした。

植物体内運命試験の結果からは、最終散布 30 日後の玄米の主要成分は親化合物と代謝物 M1 ということでした。そのほかの作物では M4、M2 が認められております。

毒性試験の結果から、血管、肝臓、脾臓、膀胱に影響が見られております。

ラットの発生毒性試験では、母動物の毒性影響が見られる用量で骨格変異が認められておりますが、奇形は認められず、またウサギでは変異・奇形はなかったことから、催奇形性はないと考えられております。

イヌ、マウス、ラットに腫瘍は認められておりません。

親化合物、代謝物 M1、M14 の遺伝毒性の結果は陰性となっております。

以上のことから、評価部会の予定を踏まえまして、評価第二部会と事務局の方で案を設定しております。

○ 納屋座長

ありがとうございます。事務局からは第二部会という御要望がございますが、吉田先生、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

今日は座長の小澤先生がお休みですけれども、お引き受けできると思います。

○ 納屋座長

吉田先生は松本先生と相談をしながら、引き受けていただけるということでございましたので、第二部会に御担当いただくということになりました。ありがとうございます。

それでは、次の剤の説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

資料 1 の 5 ページを御覧ください。ピリメタニルにつきましては、この概要ペーパーには書いていないのですが、事前に先生にお送りしたペーパーの中には、この剤の特徴ではなくて、審議に必要な経緯を書いてございます。

これを簡単に御説明いたしますと、ピリメタニルにつきましては、我が国では 1999 年に 1 度、農薬登録がされておりますけれども、現在は失効しております。暫定基準値が設定されております。我が国では食品衛生法上、収穫後の農作物への使用目的がかびなどに腐敗、変敗の防止である場合には、食品の保存の目的で使用したと介されるため、添加物に該当するという扱いを受けます。このような農薬につきましては、過去にフルジオキサニ

ルが該当いたしまして、そのときには農薬専門調査会と添加物専門調査会でリレー審議を行いました。農薬の後に添加物という観点で2つの専門調査会で審議を行った経緯がございます。

現在におきましては、そのような農薬につきましては、資料1の最後のページに大きい字で別添と書いてある資料がございます。タイトルが「農薬であって農作物の収穫後に添加物としても使用されるものについて、食品安全基本法第24条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱いについて」ということで、食品安全委員会で決定された文書でございます。

海外では農薬として使われているのですが、我が国では食品添加物扱いになるものにつきましては、審議の方法といたしまして、2つの専門調査会で審議を行うのではなく、1に書いてございますように、農薬専門調査会に添加物専門調査会の専門委員のうち、適当な者を招いて審議を行うと決定されております。これは審議の効率化という観点から、このような文書がつくられております。

ピリメタニルにつきましては、この食品安全委員会決定に基づきまして、農薬専門調査会の方に添加物専門調査会に属します専門委員の先生方に御参加いただきまして、審議ということを考えております。その際、評価部会からの審議となりますと、添加物専門調査会の先生が2回出席されることとなりますので、できれば幹事会の方に添加物専門調査会の先生をお招きしての審議というふうに考えております。

ピリメタニルの剤としての特徴ですが、5ページの1番の動物体内運命試験の結果です。吸収率は80%前後ということでした。尿及び糞中の主要代謝物はBということです。そのほかにも各種代謝物が認められております。排泄は速やかで、尿中が主要排泄経路であったということです。

植物体内運命試験の結果から、主要残留成分は親化合物のピリメタニルということでした。

国内では農薬として登録されていなかったため、作物残留試験で国内のものは実施されておられません。

乳牛における動物体内運命試験の結果、乳汁、肝臓、腎臓中にはピリメタニルは検出されておられません。

毒性試験の結果、影響を受けるターゲット臓器は、肝臓、甲状腺及び尿路系ということでした。

発がん性試験におきまして、ラットの高用量群の雌で甲状腺ろ胞細胞腺腫が増加しています。

繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性は認められておられません。

こういった特徴を持つ剤でございます。

6ページにございますが、先ほど御説明したように、幹事会に添加物専門調査会の先生をお招きしての審議と考えております。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。別添の規定がありまして、農薬専門調査会で審議を行う。その際には添加物の先生方にも来ていただいて、一緒に審議をするという御提案でございますので、そのことに関しましては、特にどなたも御異存はないと思います。幹事会でやるのが一番効率がいいだろうという御提案でございますので、幹事会で引き受けたいと思いますが、それでよろしゅうございますでしょうか。

それでは、この剤につきましては、幹事会で審議をさせていただくということで、添加物の専門委員の先生方に来ていただくことに関しましては、事務局の方で調整をしていただけだと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

わかりました。

○ 納屋座長

では、議事（1）はこれで終わりましたので、議事「（2）農薬（トルフェンピラド）の食品健康影響評価について」の審議を行います。事務局から説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、資料2をお願いいたします。トルフェンピラド第3版の農薬評価書（案）でございます。この剤につきましては、既に2回、食品安全委員会の方で評価が終わっておりまして、今回追加になった試験が幾つかございます。また、前回の評価書から若干その記載を今風の評価書に直したところを併せて御説明いたします。

9ページの6に構造式がございます。ピラゾール環を有する殺虫剤ということですが。作用機構はミトコンドリアにおける電子伝達系の阻害によるものと考えられております。今回は、はくさい、いちご等への適用拡大申請に伴う基準値設定の要請がなされております。

10ページの24行目以降、前回まで入っていなかった吸収率を計算いたしまして、記載しております。吸収率は57.96～77.8と算出されております。

20ページの4行目「6. 作物残留試験」でございます。今回、作物残留試験で追加になったものがございますので、それを踏まえて直してございます。11～12行目。可食部に残っております最大の量がかぶの葉部であったことを追加しております。

表7にございますように、推定摂取量は追加になった作物も含めまして、計算し直しております。

23ページの10行目「（2）急性神経毒性試験（ラット）」が今回追加されております。2008年に実施された試験でございます。ラット雌雄各10匹に単回強制経口を行いまして、急性神経毒性試験が実施されております。認められた所見につきましては、24ページの表11にございます。ここで雌の12 mg/kg 体重投与群の所見につきまして、吉田先生と三枝先生からコメントをいただいております。ここで認められた体重増加抑制を毒性と取るか取らないかということで、お二方の先生の意見が分かれておりますので、後ほど御議論を

いただければと思います。この試験で雌の体重増加抑制が毒性所見になったとしても、これまでの既存の ADI の結果に影響を及ぼすような値とはなっておりません。

31 ページの 16 行目「12. 生殖発生毒性試験」がございます。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」で、32 ページの 2~3 行目に納屋先生からコメントをいただいております。前回までの評価書で親動物に見られました所見を書いていなかったということで、大変申し訳ございませんでした。

34 ページ「13. 遺伝毒性試験」でございます。今回 2 つの試験が追加になっております。林先生から試験名について修正をいただいております。マウスリンフォーマ TK 試験と小核試験が 1 つ追加になっておりますので、表 27 を追加してございます。どちらも結果は陰性ということでした。

35 ページの表 27 の上から 2 つ目で一番右ですが、-S9 で陽性という結果があったため、今回メカニズム試験が実施され、37 ページにその部分を追加してございます。(3) の 2007 年に実施された試験です。先ほど御説明申し上げましたように、染色体異常試験におきまして、一部陽性があったということから、本試験を実施いたしまして、本剤の細胞周期の影響を検索し、数的異常の頻度増加との関連性について検討されております。

その結果につきましては、トルフェンピラドによって惹起された染色体の数的異常は遺伝子への作用に起因するものではなく、分裂装置の障害により細胞周期の遅延を伴った変化として誘発されたものであると考えられていると考察されております。林先生の方から修文をいただいております、反映しております。追加になった試験は以上でございます。

38 ページが「Ⅲ. 食品健康影響評価」です。6~7 行目に今回計算しました吸収率の記載を追加してございます。

23~28 行目。作物残留試験の結果ですが、上路先生から修文をいただいております。

23 行目は「可食部における」という部分が抜けておりました。大変申し訳ございませんでした。

29~37 行目に各種毒性試験の影響を書いております。ここで吉田先生の方から、肝臓に見られた所見について、作用機序を書いてはどうかという意見をいただいております。

「ミトコンドリア系呼吸阻害による肝細胞好酸性肥大等」という修文をいただいております。

33~37 行目。上路先生から「代謝物 PT-CA は、トルフェンピラドと比較して急性傾向毒性試験では強く、ラットを用いた 28 日間亜急性毒性試験では同等であったが、作物残留試験において、きゅうりで最大 0.03 mg/kg 検出されたのみであったことから」と修文をいただいております。

40 ページの 7~9 行目をマーカーしてございますが、これは前回までの評価書で、ラットの 90 日間亜急性毒性試験において無毒性量が取れていなかったんですけれども、その部分の記載がなかったということで、今回追加しております。2 年間の長期の試験で無毒性量が得られているということで、その部分を書いておりました、吉田先生の方から OK とい

う意見をいただいております。

追加になった試験と先生方からいただいたコメントについては、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。最初から確認をさせていただきます。

10 ページに吸収率の記載が追加されたということです。本日、小澤先生はお見えになっていらっしゃると思いますが、御確認をいただいて、特にコメントはないということよろしいですか。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 納屋座長

動物代謝のところの小澤先生から特にコメントは来ておりませんが、ほかの先生方で何かコメント等がございましたら、お願いいたします。よろしゅうございますか。

それでは、植物代謝につきまして、上路先生、追加の説明がありましたら。

○ 上路専門委員

私は、本文については前のままにしてあります。

○ 納屋座長

それでは、20 ページまでは特に問題なしと確認をしたということで、先に進みます。

23～24 ページに新たな試験が追加されております。急性神経毒性試験です。10 mg/kg の用量の体重変化について、三枝先生は毒性と判断した方がいいだろうということ。吉田先生からは、これは毒性と見なくてもいいのではないかという御意見をいただいております。ここはお二人で相談をしていただいて、どちらかに決めていただければいいかなと思いますので、お二人の先生方、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 三枝専門委員

私は実は昨日審議した剤にちょっと引かれたというか、昨日審議した剤は体重抑制しか影響がないという剤だったんです。それは一過性のもので蓄積性はないという。それが頭の中に大分ありましたので、抄録によりますと 117 ページのところ 10 mg の雌で 1～8 日の間に有意差があって体重が減少していると。この剤もそれほど毒性は強くないと思いますけれども、そういうことがありましたので、一過性であっても、これは毒性と取った方がいいのではないかというのが私の考え方です。

事前に先生方の御意見を伺ったんですけれども、その後で有意差がないからいいのではないかという御意見もあるので、その辺を吉田先生あるいは松本先生から御意見をいただければと思います。

○ 吉田専門委員

雌の方が推よりも低い用量で最低用量が設定されているんですけれども、このときに餌がどの群も一過性に下がっているの、餌を投与したことによって、投与群すべてが一過性に餌の食いが落ちた。果たしてそれが毒性なのかなというのがありました。体重のグラ

フにしたら、これは増加量だけでいうと、体重自体はそんなに変わっていない。いろいろなポイントではかっている体重にも差がないということなので、これは餌が下がっていることによるものかなと思ったので、毒性にしなくてもよいのではないか。特にこれは急性神経毒性なので、神経毒性もないし、いいのかなというのが私の意見です。

○ 納屋座長

私どもは専門外ですから判断いたしかねますので、お二方で決めていただければ結構ですが、松本先生と西川先生には第三者的なところがコメントをいただければと思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 松本専門委員

私も実はメールを本文でさせていただいたんですけれども、この有意差が3つ付いていますが、恐らくこの要因は最初の一時だけの変化が大きく尾を引いているというものです。吉田先生が言われるように、一時の非常に大きな変化があったことがここに出ているということなので、そういう意味では毒性としないでもいいのではないかと考えるんですが、この10 mg/kgという用量はほかの実験を見ていただくと、体重抑制があってもおかしくない用量です。ですから、どちらにも付かない話になったので、非常に微妙なところで、その一時の摂餌量抑制による体重増加抑制を取るかどうか。そこだけだと思います。

○ 納屋座長

松本先生、どうもありがとうございます。西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

抄録の118ページの下から5行目を見ますと、最終体重には有意差がないと書いてありますので、恐らく体重の増加抑制そのものには、あまり毒性学的な大きな意味はないと思います。したがって、一番低い用量の一過性の変化は取らなくてもいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。やはり微妙な変化なので、取ってもいいし取らなくてもいいというところのようです。

○ 西川専門委員

ですから、NOAELの根拠になるような所見ではないと考えます。

○ 納屋座長

毒性と取らなくていいということでしょうか。

○ 西川専門委員

そう思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。あとは三枝先生が御納得いただければ、ここは無毒性量にもなるしということでもよろしゅうございますか。非常に軽微な変化であるようですね。吉田先生、中に追加でありますか。

○ 吉田専門委員

軽微であるとともに、餌が下がっているの、下がったということが多分重要ではないかと思えます。それは餌が一過性に下がると体重がきれいに落ちますし、しばらく引きずりますから、もし餌でなければ、それは考慮しなければいけないことかもしれません。

○ 三枝専門委員

こだわったのは、1日目から2日目の間で、ドーズ・ディペンデントに下がっているんです。それが剤の影響と考えれば、その一過性であっても、それはやはり何からの毒性影響と考えもいいのかという考え方を持ったのですけれども、別に軽微な変化ですから、それほどこだわりません。

○ 納屋座長

とりあえず、雌の10は無毒性量ということで、ほぼ御納得いただいているということによろしゅうございますね。ここは雌は無毒性量10 mg/kg体重/日ということにさせていただきました。

生殖のところは一部修文がありますけれども、これは中身を変えたわけではなくて、本文中に記載していただきたいということを追加しただけですので、特に追加の説明は必要ないと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

○ 小泉委員長

単なる文言なのですが、14ページの(3)に胎盤透過性と書いてあります。一般的には胎盤移行性と我々は言いますが、どちらがよろしいでしょうか。

○ 納屋座長

私に関係ないと思って、ここは完璧に見過ごしておりまして、申し訳ありません。胎盤透過性という言葉も一つありまして、移行性でもいいでしょうし、透過性でもいいでしょうし、これまでお使いになられた言葉に合わせていただくのがいいのかなと思います。事務局にお任せしたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

それでは、遺伝毒性のところにつきましては、林先生のコメントをいただかなければならないと思います。どうぞよろしく願いいたします。

○ 林副座長

遺伝毒性のところは新しい試験が追加されたのですが、特にそれが問題となるようなものではなかったということです。

もう一つは、染色体異常は構造異常ではなくて、数の異常が誘発されたということで、本当に数の異常だということを示すために追加の試験がなされておりまして、メカニズム試験として細胞周期の遅延が起こっているということを示したデータがございます。これは何を示しているかということ、実際には細胞の分裂装置に障害を与えているということを示しており、このものについては国際的にも閾値を認めていることができるというようなメカニズムになるというストーリーをつくっております。したがって、全体的に遺伝毒性に関しては、特に問題となるような所見はないということでもいいかと思えます。

○ 納屋座長

林先生、どうもありがとうございます。染色体異常試験で陽性が出たけれども、閾値のある変化であるということを37ページで説明していただいたということかと思います。この件に関しまして、ほかの先生方から何かコメント等はございますでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、食品健康影響評価に入ります。

○ 西川専門委員

戻って恐縮ですけれども、25ページの表13の80 ppm以上の雌の一番上に、体重増加抑制の「体」が消えています。これはたしかコメントを出したはずですが、どこに行ったのでしょうか。

○ 納屋座長

ケアレスミスですね。どうぞよろしく願いいたします。37ページまでのところはよろしゅうございますでしょうか。

それでは、38ページ以降の確認をいたします。6～7行の追加は先ほどの反映ということですね。

23～28行に関しましては、上路先生から修文をいただいております。上路先生、このままでよろしゅうございますでしょうか。

○ 上路専門委員

前回の幹事会の中で、できる限り簡略化せよという御指摘もありましたので、最低この程度の情報でよからうというつもりで見直しをさせていただきました。その結果、このくらいは残したいなという気持ちで修文をしたということでございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。29行以降の毒性情報ですけれども、吉田先生から修文をいただきましたので、説明をお願いいたします。

○ 吉田専門委員

こちらにつきましては、ここまで書き込まなくても、ミトコンドリア系の障害で収めた方がいかなと思ったのですが、肝肥大というのがよく起こるのですけれども、今回はミトコンドリアの中だというのは、メカニズム試験もされているし、電顕でも見ているようなので、それを入れておいた方が、健康評価だけを見たときでも、それがわかるかなと思いました。「呼吸障害」まで入れないで、「ミトコンドリア系への障害」の方がいかなと個人的には思っておりますが、先生方の御意見を賜りたいと思います。

○ 納屋座長

本剤の特徴であるミトコンドリアに対する作用に基づいて、肝臓の変化が出ているということもここにも書いた方がいいという御提案ですね。ほかの毒性の先生方、吉田先生の御提案ですが、いかがでしょうか。コメントをちょうだいできればと思います。三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

私はこの方がはっきりして、いいと思います。吉田先生の案を支持します。

○ 納屋座長

西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

追記することはいいと思いますけれども、ここに書くかどうかは検討した方がいいと思う。肝細胞好酸性肥大という言葉が各試験に出てきているかということ、1か所も出てきていないので、それを表に付け加えるか。あるいは好酸性というのは取ってしまうかのどちらかだと思います。

○ 吉田専門委員

マウスでは出てこないのですけれども、イヌ及びラットでは好酸性という言葉が出てきます。

○ 西川専門委員

好酸性肥大という用語ではないです。

○ 吉田専門委員

PPRでもなくERでもなくミトコンドリアだということが強調して出てきたので、入れるとしたら、36ページのその他の試験の辺りでしょうか。肝細胞肥大は恐らくミトコンドリア系の呼吸阻害に起因するものと考えられたということ、食品健康影響評価から36ページの最後の行辺りに移していただければと思います。

○ 納屋座長

廣瀬先生、お願いいたします。

○ 廣瀬委員

26ページの(2)の表14の下に「肝細胞のミトコンドリア増生は、トルフェンピラド投与によるミトコンドリアのエネルギー代謝異常に起因すると考えられた」という記載があります。ただ、先ほど西川先生もおっしゃっていましたが、38ページの食品健康影響評価の29~30行のミトコンドリア系呼吸阻害による肝細胞肥大というところまでは書いていないんです。ここを見ると書き過ぎかなという気はします。

○ 吉田専門委員

メカニズム試験がこれだけ行われているし電顕でも見ているので、恐らく共通の項目として、ミトコンドリアの増生というのはどういう種にも起きています。それは食品健康影響評価のところに書き込むかどうかということであれば、そこでなくてもいいので、この試験だけだとラットのことだけかもしれないということがあるので、評価書としてマウスに見られた微慢性の肝細胞肥大もイヌに見られた好酸性の肝臓の変化も、恐らくそうであろうという評価をすべきではないかと思ったので、38ページから36ページに移して書き込まれるのはどうかというように御提案したいと思います。

○ 廣瀬委員

ただ、それは事実あるいは実験結果に基づいて書くべきで、あまり推測は入れるべきではないかなと思っています。

○ 納屋座長

まだ松本先生の御意見を伺っておりませんでした。

○ 松本専門委員

今、西川先生も廣瀬先生も言われたように、最初の要約にも同じ文章が出てくるんですね。肥大という言葉が入っていないという御指摘もありましたし、そうするとミトコンドリア系の障害による肝細胞肥大という、前の文章に戻すのはどうかかなと思いました。何かの機序を書いておいた方がいいということなので、そういうことかなかなと思います。

○ 納屋座長

整理しなければいけないのは2つあるかなと思います。今、松本先生が新たに提案をなさったように、肝臓に対する影響を具体的に何か書こうというのがルールで決まっていますので、何かを書きます。どこまで書くかを松本先生に御提案いただいて、もう少し簡略化して一番最初のような書き方、すなわちミトコンドリア系の障害による肝細胞肥大という言い方にしようかという御提案が1つ。

それから、それも全部やめてしまって、36ページにメカニズムのところできいことを記載した方がいいというのが吉田先生の御提案ということでよろしゅうございますね。この辺りを整理したいと思います。

食品健康影響評価のところ、毒性で例えば肝臓にあったという場合には、何かその後ろに具体的な所見名を書くというルールがありますので、吉田先生、書くとしたら何が適当だと思いますか。

○ 吉田専門委員

肝細胞肥大は所見名にあるからよろしいかなと思いますけれども、ここは肝細胞肥大で収めておいたらいかがでしょうか。そこで36ページには肝臓の好酸性の変化はミトコンドリアの何々による可能性が考えられたということで、断言はしないということで収められたら、せつかくメカニズム試験をされているわけですから、それではいかがでしょうか。

○ 納屋座長

新しい提案として吉田先生から御提案いただいた内容でよろしゅうございますでしょうか。

今、副座長の林先生からいい御提案をいただきました。38ページの肝臓に関する具体的な所見として、ミトコンドリア増生を伴う肝細胞肥大という言葉はどうかという御提案をいただいたのですが、毒性の先生方、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

それは反対です。そういう結果は各試験に出ておりません。ミトコンドリアの増生があるということと肥大があるということは別に書かれているわけですから、したがって、それをごっちゃにするのはまずいと思います。

○ 納屋座長

ほかの先生方も今の西川先生の御意見でよろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

ここは肝細胞肥大だけで収めておいて、36 ページにこのメカニズム試験のまとめをするということを私は御提案したいと思います。

○ 納屋座長

廣瀬先生、今の御提案でよろしゅうございますか。

○ 廣瀬委員

それで結構です。

○ 納屋座長

では、事務局、そのような形で修文をよろしく願います。

○ 佐藤課長補佐

わかりました。

○ 納屋座長

39 ページは変更がありませんので、特に議論は必要ないかと思しますので、40 ページです。追加の文章が入っていて、90 日間云々で無毒性量がなかったけれどもというのは、これでよろしゅうございますか。

ADI に関しましては、前回から変更はないですが、一応確認いたします。ラットの 2 年間の試験の無毒性量である 0.56 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.0056 mg/kg 体重/日を ADI としたいということで御異存はございませんでしょうか。

ありがとうございます。それでは、これを結論といたしまして、親委員会に報告したいと思えます。この剤の審議はこれで終わりです。

では、あの時計で 30 分まで休憩といたします。どうぞよろしく願います。

(休 憩)

○ 納屋座長

それでは、議事を再開させていただきます。議事「(3) その他」に入ります。実は前回の幹事会でお話をさせていただくことになっていた議題ですが、私の手違いで前回お話をさせていただくことができなかった暴露評価対象物質に関する御報告をしていただきます。これは前回、上路先生に御準備いただきながら、不手際でスキップさせていただいておりましたので、ワーキンググループで今まで活動してきていただいておりますので、その御報告をしていただきます。上路先生、どうぞよろしく願います。

○ 上路専門委員

今年 6 月ぐらいの幹事会だったと思えますけれども、暴露評価対象物質に関してのガイドラインを作成するよにということが決められまして、そのときのワーキンググループ

のメンバーとして、評価第一部会の田村先生と相磯先生と私の3人で検討せよというお達しが出ました。今まで8月と10月と2回検討会を開催しました。

8月の第1回目は暴露評価対象物質とは一体何だという共通認識を持ちましょうということで始まったんですけども、毒性に関しても、あるいは暴露評価をどうするのかということで非常にいろいろな意見が出てきまして、直ちにガイドライン作成ということは不可能であるという判断をしました。

そういうことで10月の第2回目に関しては、既に各評価部会あるいは幹事会においても、暴露評価対象物質を選定するということが作業として始まっているものですから、今、進めている選定の考え方についてまとめて提示をしておかなくてはいけないのではなかろうかということになりました。第2回の10月には、今回幹事会に提出しました内容をみんなで精査したということです。第2回からは毒性の先生方にももう少し入っていただくということで、評価第一部会の義澤先生にもメンバーとして入っていただきました。そのワーキンググループを開催する日にちが評価第一部会の日の午前中ということもありまして、評価第一部会に御出席する林先生にも御参加いただいたということになります。

今回は資料3という形で、これまでの評価方法としてまとめさせていただきました。問題がいっぱいあることを承知しておりますし、ここに書いてある内容についても今までの食安委の話し合いの中でやってきた進め方と齟齬が生じるなというようなことも出てきておりますので、それは後ほど検討させていただくということにしたいと思います。

そういう経緯があったんですけども、今回お示ししました資料3について御説明させていただきます。暴露評価対象物質の選定に関係する試験はどんな試験があるのかと。各部会などで検討するときに、こういう試験の内容について見ていただきたいということでございます。動物体内運命試験、植物体内運命試験、作物残留試験、畜産物残留試験、毒性関係については、急性毒性試験と遺伝毒性試験でございます。急性毒性試験と遺伝毒性試験については、毒性を見る上でちゃんと代謝物まで見なさいと。10%以上生成される代謝物の場合にはその試験をなささいということが農薬のテストガイドラインに載っていますので、代謝物についての試験として義務づけられているものがございます。それと動物体内運命、植物体内運命、作物残留。こういうのが今までもずっと評価書の中にも入ってきたものがございます。

畜産物に関しては最近のことと言ったら問題なんですけれども、いわゆるポジティブリストが始まってから畜産物に関しての残留、これもいわゆる食品中の残留という意味で、この残留基準を設定することもやられていますので、この残留試験が出てきているものもでございます。今、関係している、いわゆる暴露評価対象物質を選定するのに必要な試験はこの程度だと思います。等と書いてありますけれども、これ以外にもあり得るということです。

その次に、いわゆる暴露評価と毒性と両方を見ていただかなくてはいけないですけども、暴露量についてはまず1つに植物体内運命試験。これについては植物体内で総残留放

射能、TRRで10%TRRを超えたものというのが一つの目安でございます。その次に作物残留試験でも相当量が検出される代謝物を対象とすると。この相当量というのは疑問でございまして、これはこれから私たちも検討しなくてはいけないんですけども、0.01 ppmというのもありますし、代謝物に関しての残留試験は非常に難しいので、0.03ぐらいしか定量限界が設定されていないものもございまして。0.01ということを書き切ることができませんでした。そういうことで相当量という形にさせていただきました。

通常は可食部、食べるところ。ですから、イネの試験でしたら玄米で幾ら、あるいは可食部である果実だったら茎とか根とかそういうものを対象外とするというのが今までの考え方でした。ただし、飼料作物、畜産物の方の関係で飼料になるような作物については、稲わら、もみ、麦わらについても、そのまま動物の方へ給与されますので、それについてのTRRが高い代謝物も対象となり得るだろうと考えています。

(2)と(3)はここに書くのに非常に悩みまして、特に3番目につきましては書いていいのか、書かない方がいいのかと悩みました。(2)につきましては、ラット以外の動物体内運命試験についてですから、畜産動物です。これについて動物体内運命試験あるいは家畜残留試験においてということで、それぞれ植物と同じように10%TRRを超えて、相当量検出される代謝物というものを対象にしていますということです。

(3)については、すごい矛盾を生じているんですけども、今までラットで検出される代謝物については、毒性というのはラット全体、総体として認めているんだから、ラットで出てきた代謝物については毒性の評価対象としてこなかったと思っています。

それともう一つ、植物で検出される10%を超えた代謝物について、ラットで検出されたものについては加えて評価されています。海外でも同じですけども、植物体内で10%を超えたものについては、ラットで検出されていても、それは暴露評価対象物質にするということになります。そのところが今までの食品安全委員会の考え方と大きく異なります。これが厄介な問題です。

毒性については、基本的には急毒と遺伝毒性については先ほど言いましたけれども、評価すべき試験となっていますので、それを採用したいと思います。中には亜急性毒性の試験をやっているものもございまして。そういうデータもすべて利用して評価していただきたいと思っています。その結果として、代謝物と親化合物を比較して、毒性が親化合物と同等及び同等以上と判断をしたときに、それは暴露評価対象物質になるわけですけども、例えば親化合物のLD50が2,000 ppm以上と非常に毒性がないような場合、これはそのときの暴露評価対象物質については親化合物の毒性もないんだし、それと同等であるんだから、暴露評価対象物質にする必要はないのではないかと考え方も生じています。そういうことで、親化合物を比較してというところで、それぞれの剤について検討をいただきたいと思っています。

食品健康影響評価に対する記載の方法です。そのときには、なぜその代謝物が選定されたのか、いわゆる暴露の量的なこと。あるいは毒性的に強いのか弱いのかという視点をき

ちゃんと記載する必要があるでしょうということ。今まで農産物、畜産物、魚介類を関係なく食品としてまとめて記載もしていたんですけども、よく見ますと農産物と畜産物それぞれに生成されてくる代謝物が違うものがあります。

そうしますと、違ったまま出てくるということになると、残留試験のための代謝物も当然変わってくることになりますので、農産物、畜産物あるいは魚介類という、どの食品なのかということをきちんと明記して、その上で親化合物と代謝物何々ということに記載していくのがいいのだらうなと思っています。これは3回か4回くらい前の幹事会でお認めいただいたことだと思います。

ずっと書いてまいりましたけれども、先ほど言いましたように、作物残留試験の相当量は一体どれ位か、また、。一番根本的に暴露評価代謝の定義はどう設定するのかというようなこともあります。

また、できてきたものが例えば抱合体の場合はどうするのかとか、いわゆる代謝試験と残留試験の実施した時期が、代謝試験の方が最近やられて、残留試験が大分前にやっていると、実際に10%以上を超えて代謝される物質をつかまえないで作物残留試験をやったりということもあります。そういうことになると、非常にデータが不十分なきもあり得ますし、場合によってはそういうことを申請者にきちんと提出していただくような手続も取らなくてはいけないのではなかろうかということにもなります。

そういうことで今、当面こういうことを検討しているんですけども、一つひとつにたくさん問題点があるということがわかってきまして、それぞれの問題点を海外の状況も併せて検討しながら、今度は12月に評価第一部会がありますので、そのときに第3回目のワーキンググループを開いて、あと何回か検討し、ガイドラインの策定まで持っていきたいと思っております。

ここはあまり議事録に書かれると困るんですけども、ガイドラインの策定はもっと簡単だと思ったんです。だけれども、非常に難しい問題がいっぱいあって、苦しんでいるというのが実情でございます。一生懸命がんばっておりますけれども、皆様方のお知恵もいただきたいと思っております。当面はこういうことで評価しているということを御紹介しました。

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。

○ 上路専門委員

林先生から追加があれば。

○ 林副座長

現状では、特に追加はございません。

○ 納屋座長

ワーキンググループの活動状況を御報告いただきましたし、当面こういう方針で行くんだということも明確にお示しいただきました。資料3のタイトルの下の副題ですが、「こ

れまでの評価方法」と書いてありますけれども、議事次第を見ますと「当面の方針」と書いてございますので、これは当面の方針の方が正しいですね。当面この形で行きますというところでございます。どうぞ御了承をいただければと思います。

○ 西川専門委員

評価対象物質については、例えば JMPR とか他の評価機関での何らかのガイダンスとかガイドラインはないんですか。

○ 上路専門委員

OECD では書いてあるんですけども、EPA などは書いていないです。OECD はすごくいろいろな漠とした、例えば内分泌かく乱も見なくてははいけませんとか、抱合体の毒性評価もしなさいとか、そういうことが書いてあるんですけども、それはあくまでもそれをしなければならないというわけではないんです。農薬の場合に生態影響の評価でもたくさんの動物種に対する試験方法が示されています。それをどうやって採用するかというのは、それぞれの国に任されているというのが現実だと思います。

ですから、OECD の一つの考え方も当然参考にはしますけれども、それが必ずしも今の日本の農薬の行政の中でぴったりはまるかどうかは、少し検討しなければならないのではないかと思います。

○ 西川専門委員

ありがとうございます。

○ 吉田専門委員

JMPR では、10%の TRR というのではなく、毒性がどうだったかということ毒物物質として親化合物&メタボライトの幾つというような書き方をしており、食安委とはスタンスが違うのかなというように思います。

○ 上路専門委員

それと海外で EPA など実際に剤ごとにどういう暴露評価の考え方をやっているのかというと、全体にこういうものありきではなくて、剤ごとに担当者と申請者の中で大分話し合いが行われて、こちら辺だったらリスク管理の上で問題ないというようなことですので、必ずしもこうだということにはなっていないように思います。

○ 三枝専門委員

上路先生に1点お伺いしたいのですけれども、毒性が非常に弱いとか、線引きは例えば/kg レベルなのか、5 g とか、どの辺を想定されていますでしょうか。

○ 上路専門委員

私も毒性は素人ですが、相磯先生などがおっしゃるのは、やはり 2,000 mg/kg 体重が一つの目安で、親化合物も 2,000 mg/kg 体重で言っていますので、それが一つの目安だろうという言い方をされています。

ただし、それ以上に毒性が強い場合には比較的いいんですけども、親化合物と代謝物がほぼ同じ場合に、親が 2,000 以上であれば、それを本当に親と子どもが同じように対象

にしていいのかどうかというのは、考えなくてははいけませんね。

○ 三枝専門委員

ありがとうございます。

○ 納屋座長

ほかにどなたかございませんでしょうか。

○ 見上委員

上路先生、1つ教えてください。ラット以外の動物体内運命試験においてという2の(2)ですけれども、畜産動物を用いた動物体内運命試験は、畜産動物の中でもいろいろなものがあるにせよ、例えば一番大きなウシなども。

○ 上路専門委員

日本の対象は一応ヤギとニワトリで、そこら辺が試験の対象になっているようでございます。ただし、先ほどいいましたように、その10%を超えるというのがラットを入れて外すのかというのはわからないし、OECDなどは食品中で、畜産物、ミルクとか肉に残っていれば当然、評価の対象にせざるを得ないという状況にもなるのではないか。そのまま食べるもの。そんなふうに思っています。

○ 吉田専門委員

1点お伺いしたいのですけれども、どれを暴露対象物質にするかというのは、本来のリスク評価とリスクマネジメントと非常に微妙な部分があると解釈してよろしいですか。

○ 上路専門委員

そうです。ですから、暴露評価対象物質をどうするのかという幹事会で、去年の今頃だったと思いますけれども、リスク評価機関として暴露評価対象物質を決めること自体は、食品安全委員会の専決事項だから決めなくてははいけないけれども、それが直ちに残留基準の対象物質になるかどうかというのは、管理機関として分析法の問題とか、いろいろな問題点があるので、それは別の問題ですと仕分けがされていたと思います。

○ 納屋座長

8月、10月の2回のワーキンググループでよくぞここまでまとめていただいているなと思いますので、また今月もやっていただけるということでございますので、是非ともどうぞよろしくお願いしたいと思います。

○ 西川専門委員

2の(3)で、ラットで検出される代謝物については代謝物でないということですが、これは例えば肝臓等で代謝物が見つかった場合は、毒性試験をしないということですか。

○ 上路専門委員

この考え方については、私も先ほど非常に口ごもりながら説明したもので、あまりクリアーに説明することはできないのですけれども、今までその暴露評価対象物にするかしないか以上に、代謝物ができたときにその代謝物に対する毒性評価をしたかしないかとい

うところがあったのではないかと思います。そのときにこれまでずっとラットで全体として、親化合物全体として評価をしているんだから、代謝物については毒性評価をしないでもいいねというような合意があったと思います。けれども、植物の代謝物がラットで出たとしても、それについてはすべて植物の場合には、ラットに出る、出ないにかかわらず、100%を超えた場合には暴露評価になっている。それが海外も同じですので、3番については、むしろ食品安全委員会として、考え方をもう少し見直さなくてはいけないのではないかと考えています。この部分のみが動いてしまうと、非常に大きな誤解になるかもしれません。

○ 納屋座長

副題として「当面の方針」というのが付いておりますので、変更はフレキシブルでございますので、そんなに重く受け止めていただかなくてもよろしいと思います。

○ 上路専門委員

これが書かれることによって、非常に試験結果の解釈が変わってくるような気がしますので、ためらったのですけれども、現実に食安委の中で少し考え方を調整しなくてはいけないと思われましたので、あえて書かせていただきました。

○ 納屋座長

いずれ最終案が出たときには、幹事会はどう考えるのだということを突き付けられると思いますので、我々もそれまでにいろいろと考え方を整理しなければならないかと思えます。どうぞよろしくお願いいたします。ありがとうございました。

資料4も今の上路先生のお話に関連しておりますので、資料4に進みたいと思います。よろしくお願いいたします。資料4につきましては、評価部会から幹事会に検討を依頼された案件ということでございまして、1の(1)ですが、要約の中に暴露対象物質を親及び代謝物と設定したという記載を追加してほしいという提案がされておりますので、こういうことも含めて、これは上路先生のワーキンググループで御検討いただければと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 上路専門委員

評価第一部会は暴露評価物質の関係の先生方が多いものですから、その中でやはり先ほど言いましたように、リスク評価の上で暴露評価物質を決めるということも食品安全委員会の専決事項であるならば、ADIの設定と同時に暴露評価対象物質について、何々を設定したというようなことを要約として加えたらいいのではないかとということが提案されました。そのときに、やはりこれは全体の問題に関わるので、幹事会に提案していただけないかということで、ここに出させていただきます。

○ 納屋座長

そうするとワーキンググループにお返しするのではなくて、幹事会で判断をしろということですが、林先生はいかがでしょう。

○ 林副座長

最終的には幹事会で判断せざるを得ないと思いますけれども、今、評価のためのガイド

ンスを考えているときなので、この部分も要するにサマリーの部分に何を書き込むかということも、その中で検討するということがいいのではないかと考えています。

○ 上路専門委員

わかりました。そのように今後検討させていただくということにしたいと思います。

○ 納屋座長

評価書作成に関するマニュアルにつきましても、林先生に熱心につくっておりますので、その中で検討していただけるということでございます。どうぞよろしく願いいたします。

2番に移ります。有意差のない所見をどういうふうを書くかということでございます。

○ 佐藤課長補佐

納屋先生、すみません。西川先生からの御提案は多分時間がかかると思いますので。

○ 納屋座長

では、そちらを先にやりましょう。事務局から説明をよろしく願いします。

○ 佐藤課長補佐

追加の資料を机上にのみ配付させていただきます。前回の幹事会で御審議いただきましたフルオピコリドの農薬評価書についてです。当日御欠席されました西川先生から代謝物 M1 について、資料の 55 ページを御覧になってください。幹事会終了後に西川先生とやり取りをしたコメントを記載しております。

基になった試験ですが、38 ページの「(4) 代謝物 M1 の 2 年間発がん性試験 (ラット)」が実施されております。この試験につきましても、かなり古い 30 年以上も前に試験がされたものでして、39 ページの 3 行目でございますように、30 年後に残っているものから新たに標本をつくり直して再評価されております。その再評価の結果、40 ページの表 47 にございますが、雌の好酸性細胞巢が 180 ppm のところで有意差が付いているということで、ここを基にしまして代謝物 M1 の無毒性量を設定いたしまして、ADI を設定したという経緯がございます。

そのことにつきまして、55 ページに戻っていただきまして、西川先生の方から代謝物 M1 の毒性は親化合物の毒性プロフィールとそれほど差異がないようですがというコメントをいただいております。具体的な内容をお伺いしたところです。西川先生の方から具体的な内容を御説明いただきたいと思いますが、恐らく再評価をした試験の扱いについてということがポイントになるかと思っております。西川先生、それでよろしいでしょうか。

○ 西川専門委員

そのとおりです。今の説明のとおり、38 ページの (4) の試験が 1967 年に実施されておりました。雌雄各群 35 匹で開始した試験になります。その試験の中から事務局の御説明どおり、残っているブロックから再切り出しをして、再評価したのが表 47 と 48 であります。その検査動物数を御覧になればおわかりだと思いますけれども、一番高い用量の 500 ppm の群では雌雄ともほぼ全例が検索の対象になっております。一方、その他の群ではかなり脱落例が多くて、特にコントロールでは 25 匹とか 26 匹で、10 匹程度の脱落がある。ここに

何らかの選定根拠がないと厳密には評価できないのではないかというのが私のコメントです。要約を申し上げますと、以上でございます。

○ 納屋座長

では、引き取らせていただきます。前回この部分につきましては、EPAの判断をそのまま受け入れようということにしました。ところが西川先生はちょうどいらっしゃらなかったもので、真意が今日初めてわかりましたので、もう一度ここに関しまして、皆様方に御判断をいただいて、西川先生の真意を受けた上で、我々はもう一度ここを評価したいと思います。

今、西川先生に御説明いただいたように、対照群の匹数が10例近く少ないのではないかと。これで本当にきちんとした客観的な評価ができるのかという御指摘だと思いますので、毒性の先生方はもう一度そういった目を見ていただいて、このデータを評価していいかどうかという御判断を改めてしていただければと思います。どうぞよろしく願いいたします。

吉田先生、お願いいたします。

○ 吉田専門委員

確かに先生がおっしゃるように、肝臓というかなり大きな臓器であるにもかかわらず、検索動物数なのか検索肝臓数なのか、多分これは肝臓数だと思うんですけども。

○ 西川専門委員

英文では肝臓の数と書いてありました。

○ 吉田専門委員

肝臓の数なので検索臓器組織数だと思うのですが、これが10例というのは非常にきつと真っ黒になってしまっていて、not availableであったのだと思いますけれども、それについては評価の材料としては好ましいものではないとは思いますが。では、このデータの問題は評価の使用できるかどうかということですが、ちょうどJMPRでも一昨年この資料に基づいて評価をいたしました。このJMPRの再評価自体は1967年ではなくて四半世紀以上経て評価しており、今の基準で評価していますので、これは好ましくないけれども、このデータを使って肝臓への発がん性の影響を見ざるを得ないのかなと思っています。まずデータとしては、確かに西川先生がおっしゃるようにEPAで認めたから、JMPRで認めたから、それは全部acceptableなのかということはないのですけれども、生データがない状態で一応ガイドライン施行前のものであるにもかかわらず、acceptableだということにしたということで、このデータ自体は使えるのではないかと私は判断して、データが使えるということに基づき、我々は評価ができるのではないかと考えて、10例少ないですけれども、データは使えると私は判断しました。

では、使えるデータでこれをどう見るかということは、表47ですけれども、コントロールは少ないのですが、もしこれがコントロールがフルにあったとすると、多分肝臓の腫瘍の頻度はもう少し増えてくる可能性が高いと思います。ですから、これはどちらかという

と n が少ないために厳しめの判断になっている可能性があるのかなと思うと、これが甘い判断ならば、このデータが本当に使えるかということになります。厳しめの判断ならば、このデータはそれでもいいのかなと思って、この雌では 180 ppm 以上、雄では 300 ppm のみというのを無毒性量とするというように前は判断したと思います。私からは以上です。

○ 納屋座長

吉田先生、どうもありがとうございます。どうぞ。

○ 西川専門委員

厳しめであればいいというのは間違いだと思います。きちんと正当な評価をしないと意味がないと思います。

○ 吉田専門委員

私も毒性試験を始めて長いので、多分 GLP の施行前は結構、これはここの試験がすべてそうだったかどうかはわかりませんが、死後融解が進んでしまって評価ができないというようなことがあった。それと 1960 年代ですから、感染症もあったろうというように思います。

ただ、そういうことがあっても、これは評価書評価になりますので、EPA あるいは JMPR でこれは acceptable なデータであるということを使うしかないのかなと思います。

○ 納屋座長

吉田先生と西川先生の見解が全く逆なので、多数決を取るというものでもないでしょうし、お二人で解決をしていただくのが一番いいかなと思うのですが、松本先生、今のお二人の議論を伺われていて、どのようにお考えでしょうか。

○ 松本専門委員

今、意見が出たとおりですけれども、私はここにある資料を基に評価せざるを得ないのではないかなと。西川先生が言われましたように、これを全部確認できるのであれば、それはそれで考える重要性はあると思いますけれども、基本的にはここにある資料で判断することかなと個人的には思います。

○ 納屋座長

三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

さかのぼれないというのが一つのネックだと思います。評価書評価ですから、なぜこれだけ数がばらつきがあるかというのは、私たちにうかがい知ることができないのが 1 つです。ですから、松本先生がおっしゃったように、私たちの得られるデータをどう読むかということは必要であって、これを基に私たちはこう判断したということしかできないと思いますので、これで何とか話をするという方がいいと思います。

○ 西川専門委員

ですから、ある意味強引に評価してしまうか、参考データにするか、どちらかだと思います。

○ 納屋座長

吉田先生、このデータを参考資料として評価に使わないということが可能かどうかということですが、それはいかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

それは私の判断ではないのですが、これを基に代謝物 M1 の ADI が設定されてきておりますので、この発がん性が評価できないと、M1 の評価自体慢性毒性試験がないということで、どう結論づけていくかは私の判断ではないのですが、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

これはもともとのデータがあって、それを再評価したときにこうなると。その再評価を評価しないということで、もともとのデータを評価するという事は可能ですか。

○ 吉田専門委員

そうではなくて、私たちが評価書評価として最初にいただいたのが最終解剖まで残った動物の肝臓腫瘍のインシデンスしかなかった。それでは不十分だということで、パラフィンブロックを再薄切したわけです。再薄切したときにまだ最終解剖以外の動物のものもあったので、それも併せて再評価したという理解でよろしいですね。

○ 西川専門委員

それは違うんです。最初の試験の 1967 年の報告では、コントロール 8 例のみで、なぜか死亡例がいるはずなのに最高用量群はほぼ全例検査しているんです。それに追加して真ん中の群を各 10 匹検査しています。ですから、もともと必ずしも最終解剖した動物だけの結果ではなかったんです。

○ 吉田専門委員

中間用量が抜けていたんですね。

○ 西川専門委員

そうです。

○ 納屋座長

再度指示を出してコントロールも含めて標本をつくり直したけれども、コントロールは出発時点の 35 匹から 10 匹分が減っていたということでよろしいでしょうか。

○ 吉田専門委員

私はデータを持っていないので、事務局に聞いていただきたいです。

○ 納屋座長

やはりそこが西川先生が一番大事なところだとおっしゃっているのではないかと思うので、そういう疑義がある以上、評価できないだろうという西川先生のコメントはごもっともだと思うんです。その辺の確認をしていただいて、今、私どもが申し上げたことが事実であれば、やはりそれは参考データにしなければならないのかなという気はいたしますが、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

もし参考データにした場合は、この評価はどういうふうになりますか。ADIはどういうふうに変更されますか。

○ 佐藤課長補佐

補足ですが、代謝物 M1 の長期はほかにイヌもあります。イヌの試験が 41 ページにありますので、そちらの方をどうするかということになると思います。

○ 吉田専門委員

もともと代謝物なので、フルのバッテリーの試験が行われているわけでもなく、それが要求されているわけでもないですね。あるデータで評価していくしかないのかもしれないですけども、その辺りの議論が必要です。それでいいのかどうかということです。

○ 納屋座長

恐れ入ります。53 ページに代謝物 M1 の各試験と無毒性量の一覧表がございます。ラットでは 90 日、2 年間、3 世代繁殖試験という 3 つがございます。ウサギは 1 つ、イヌは 91 0 日と 2 年のデータがあります。今、問題になっております 2 年間の発がん性試験の無毒性量の 4.1 を使わない場合には、イヌの 2 年間の慢性毒性試験の 4.5 という数字になりますし、ADI を求めることは可能です。

○ 吉田専門委員

更にその ADI は親化合物よりも低い。

○ 納屋座長

したがって、前回代謝物の ADI を決めましたけれども、それが微妙に変化するだけであって、やはりこの代謝物は評価対象物質になるということで、結論的には特に変更はありません。

○ 吉田専門委員

私が非常に懸念していたのは、これはもともと親化合物も含めて肝臓の腫瘍の出る可能性のあるコンパウンドで、それが M1 にも出ておりましたので、発がん性試験を参考資料にすることによって ADI が上がってしまって、もともとあった肝腫瘍への懸念というものが評価できなくなるということです。そのことはイヌは別に肝臓の影響で NOAEL を決めていくわけではないので、その辺りはどうなんでしょうか。

一応参考資料であるけれども、M1 については 180 ppm、参考資料だけでもそういった肝臓への影響が出ているということが示されていれば、そこまでは評価したんだということが書かれているから、それはよいと考えればよろしいのでしょうか。そうであれば、私はこだわりませんが、肝臓への影響があるものですから、それが参考資料となることによって、考慮されないことに対して懸念をいたしました。

○ 納屋座長

肝臓に対してそういう変化があるということは認めるのだけれども、その資料を基に ADI を設定することは適切でないという判断ということでもよろしいですか。だから、イヌの 2 年間の試験を基に ADI を設定したんだということになります。そのことによって多少

ADIが高くなってしまいますが、4.5と4.1の違いで、ほぼ誤差範囲ではあります。そういうことで御納得いただけるのであれば、評価全体に大きな影響はないと考えますが、いかがでしょうか。林先生、いかがでしょうか。

○ 林副座長

今回はたまたま近い値を示したイヌのデータがあったからいいんですけども、西川先生のおっしゃることも非常によくわかるのですが、やはり与えられた情報で見ていく。さっきおっしゃったように acceptableであることを示さないといけないのと同時に、それをリジェクトした理由をもう少しはっきり書かないといけないのかなと。ここで使えないという結論を出すのであれば、今の匹数の話も含めて、本当に情報がこれだけ足りないんだということをきちんと書き込まないといけない。それが本当に説得力のある説明ができないのであれば、それも使って評価をしていくというような流れでどうかなと考えていました。

○ 納屋座長

林先生、ありがとうございます。西川先生の御指摘としては、検査匹数が完全ではない。検査したのも匹数なのか肝臓数なのかということで、匹数ではなくて肝臓数ですね。そういうことからすれば、正確な評価ができないということを理由として、このデータを参考データとしたとするのが適切であろうと考えますが、いかがでしょうか。御意見を賜りたいと思います。

赤池先生、専門外ですけども、今日は一度も話を振っておりませんので、是非ともここで。

○ 赤池専門委員

今、納屋先生がおっしゃったとおりで結構だろうと思います。やはり今回問題になっていますけれども、こういう非常に古いデータが評価書評価の場合はどうしても出てきますが、これはある一定以上古いものについてどうするかということも、ルールとして決めた方がよろしいのではないのでしょうか。いつもこれが問題になりますので。

○ 納屋座長

赤池先生、ありがとうございます。古いし検査した動物も数がはっきりしないよという御指摘もいただきますと、ますます参考データでいいのかなという思いは強くなりますが、吉田先生、御同意いただけますか。

○ 廣瀬委員

1つ聞きたいんですけども、検査動物数と検査した肝臓の数は違うんですか。

○ 納屋座長

表 47、48 の検査動物数という書き方が適切ではないだろうという御指摘もあって、ここは検査切片数が正しいんだというお話ですね。

○ 佐藤課長補佐

英語では動物数から取ってきた肝臓の数と書いてあるので、明確に言えば検査動物数で

はないかもしれません。

○ 吉田専門委員

検索組織数は検索例数を超えることはありませんけれども、若干少ないことはあります。例えば小さい臓器など、あるいは非常に激しく死後融解をしていて検索できないような場合は母数から減らしますので、例えば上皮小体が肥大していると思っても、50匹全部の上皮小体が出ていない場合もあるので、その場合は何%以下しか上皮小体が出ていない場合は評価ができないとか、そういったことになると思います。

○ 納屋座長

標本の状態が悪いために死後変化等がひどくて、標本作成ができないという要因もあるんだという御説明をいただきました。そうしますと、ますます対照群の匹数が少ないのは気になるわけです。果たして実験として正しかったのかということまでイメージが膨らんでいきますので、非常に印象が悪いですね。

○ 吉田専門委員

事務局からいただいた中で個別別のデータも付いていますので、その辺りは例数は個大別のデータまでは一応ここで見ることはできるという状態の資料は集まっていると思います。

○ 納屋座長

時間がかからないようでしたら、この場でその結論を付けていただいて、参考データにするかしないかの判断ができるかと思いますが、もしお時間がかかるようでしたら、吉田先生と西川先生に職場に持ち帰っていただいて、お二人で結論を出していただくということはいかがですか。

○ 西川専門委員

それは反対です。そんなことができるのだったら、話し合っ、ここに来ています。

○ 納屋座長

そのための幹事会だと話を振られましたので、座長の権限で参考データに落とします。有無を言わせませんけれども、それでもよろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

参考データに落とした場合はいつもと同じように、その理由をちゃんと書いておいていただければ、非常にありがたいと思います。

○ 林副座長

もしそうであれば、健康影響評価の51ページの9行目からのアンダーラインのところに、「試験精度が不十分であり参考データとしたが」というのを付けて、ラットを用いた発がん性試験においてという、この文章は残しておくのでしょうか。

○ 納屋座長

吉田先生、今の林先生の御提案でよろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

あまり詳しいところは要らないかもしれないですね。

○ 納屋座長

事務局、追えていますでしょうか。大丈夫ですか。それでは、そのように修正をしていただいて、親委員会に上げていただければと思います。

○ 西川専門委員

細かいことですが、この試験が参考データであるということから考えますと、本当に肝臓の腺腫が増えたかという疑問もあります。ですから、傾向はありますので、増加があったということではなくて、増加傾向は見られたがというような表現にした方がいいのではないかと思います。

○ 吉田専門委員

西川先生に1つ御質問があるのですが、表47で雄の500 ppm、雌の800 ppm以上はどれも増加傾向がありそうだということについては御賛同いただけるのでしょうか。評価書の40ページの表47ですが、前回の審議で雄の100 ppmは取らないで雄の500 ppmは取る、雌の180 ppmは取る、500 ppmは取るというように幹事会でこのデータについては読んだのですけれども。

○ 西川専門委員

この試験そのものが参考ということを考えますと、例えばコントロールの残りすべてに病変があったとしたら、全く有意差が付かなくなると思います。したがって、そういうことは言及しない方がいいと思います。

○ 納屋座長

吉田先生、それでよろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

そうすると、少なくとも腫瘍はこのM1では増えていないので、せいぜい増えているのは前腫瘍性病変の変異肝細胞巣が500 ppmで、このデータで増えているというだけなので、それ自体がわからないとなると、肝臓の変化については言及できないので、表だけ載せて、こういう理由で参考としたとしかならないのではないかと思います。いかがでしょうか。

○ 納屋座長

そうしますと、51ページのアンダーラインが書いてあるところもなくいいということですか。51ページの9～13行にかけて、肝細胞腺腫が増加したということが書いてありますが、その記載もなくいいということになりますか。

○ 西川専門委員

それについて先ほど申し上げたように、増加傾向にして、あとはその文章の冒頭に林先生がおっしゃったような言葉を付け加えればよろしいのではないかと思います。

○ 納屋座長

ここの部分に関しましては、林先生が最初に御提案いただいた文言で修正をするという

ことでもよろしくお願ひいたします。

○ 廣瀬委員

参考データは今まで評価に使っていましたか。あくまでも参考で、本当に参考データとするなら、ここに書かない方がいいと思います。参考データにするかしないか、それははっきりしておいた方がいいと思います。

○ 納屋座長

参考データだどこまで載せる必要はないということなので、これまでの経緯で参考データは載せていないということであれば、この9行以降の記載はなくなってしまいますので、参考データにするということを決めておりますから、機械的にここは削除ということでもよろしゅうございますか。

ただし、代謝物 M1 については ADI は決めているので、ちゃんとリスク管理はできているということになると思います。それでよろしゅうございますでしょうか。御異存がないようですので、そのようにさせていただきます。

それでは、この剤に関しましては、以上をもちまして、審議を終えたいと思います。どうありがとうございます。

○ 佐藤課長補佐

休憩時間中に吉田先生から、トルフェンピラドのメカニズム試験の書き方についてという話がありましたが、よろしいでしょうか。

○ 納屋座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

私が先走りをしておりまして、この剤につきましては、メカニズム試験は幹細胞の好酸性の増生を見るためとは別の趣旨で行われていたので、この36ページに毒性試験で認められた肝臓の変化を入れるのはどうも収まりが悪いと思います。御提案なのですが、亜急性毒性試験の26ページに書かれております(2)14日の亜急性毒性試験ですが、これはミトコンドリア機能及び形態に及ぼす影響ということで行われているので、本来は亜急性毒性試験というよりもメカニズム試験に入ります。これを36ページの最初に記載していただき、その後「(2)の結果より、ラット、イヌ及びマウスにおいて本剤投与により観察された肝細胞肥大、肝細胞質の好酸性増加は、ミトコンドリア増生に関連している可能性が示唆された」というようにされるのはいかがかと思っております。

○ 納屋座長

吉田先生、どうもありがとうございました。それでよろしゅうございますか。御異存がないようですので、そのようにしていただければと思います。

○ 林副座長

先ほど西川先生が、ミトコンドリア増生と肝細胞肥大は関係ないとおっしゃったのだけれども、それはいいんですね。

○ 西川専門委員

関係ないとは申し上げたわけではなくて、直接的な言及が各試験にないので、それをいきなり食品健康影響評価に持ってくるのはまずいのかなというのが正しいです。

○ 納屋座長

それでは、今のトルフェンピラドにつきましては、そのようにさせていただきます。よろしく願いいたします。

議事「(3)その他」の資料4の2番目に戻りますが、よろしゅうございますでしょうか。評価第三部会から有意差のないものを表に入りたいと。これはついで幹事会で決めたことをすぐに原則から外れるようなことをしたいという提案をしております、そのことの御議論をいただければと思います。第三部会以外からも類似の提案をいただいておりますので、併せて御議論をいただければと思います。どうぞよろしく願いいたします。

まずは第三部会からの提案ということなので、三枝先生、よろしく願いいたします。

○ 三枝専門委員

私たちが審議しました剤の中で、毒性所見を表にまとめたときに有意差がないということで、明らかに毒性ではあるんだけど、統計的に有意差がないということで、それを除いてしまうと表の中に空欄ができる。そういう場合にはイメージとして、そこは毒性ではなかったと。机上配付の参考資料2に比較表が出ていますけれども、1ページの左と右を見ていただくとわかりますが、この剤のときは10,000 ppm以上というところが空欄になりました。これではイメージとして、どういう毒性があるかがわからないという意見がありまして、有意差はないけれども、明らかな毒性所見なので、表の中に入れたらどうかという提案をさせていただきました。ですから、これは幹事会で決めたこととは反するんですけども、剤の特性を理解するという意味で、有意差はないけれどもということで入れさせていただいたらどうかという御提案です。

○ 納屋座長

三枝先生から提案の趣旨を御説明いただきました。御検討いただければと思います。林先生、いかがでしょうか。

○ 林副座長

この辺については前に言ったことを繰り返すしかないんですけども、原則は原則として残しておいて、本当にその部会の専門のエキスパートジャッジとして毒性であるということが確定されたら、それは載せるしか仕方がないのかなと思います。その辺でどこまで原則を貫くかというところはあるかと思いますが、表の表題も認められた毒性所見という表題ですから、本当に毒性所見であれば、載せても仕方がないかと思います。

○ 納屋座長

林先生、どうもありがとうございます。吉田先生、お願いします。

○ 吉田専門委員

評価第二部会でも同じようなものがありまして、机上配付の参考資料の2ページ目です

が、特にイヌでこの剤につきましては精巣への影響が出ました。精巣への影響が胚上皮の変性とか無精子症という強い毒性が1例とか2例なので、これは表外に出てしまって、関連するような精巣の変化は表中に入るということで、それを全部外してしまいますと左側のような表になるのですが、それを全部入れますと右側の表のようになって、こちらの方が見やすいのではないかと思いましたが、私は有意差がない所見で、かつ毒性としたものについては、有意差がないことを明記することも大切ですので、それも併記して、このように入れさせていただけると非常に見やすいのかなというのが率直な感想です。

○ 納屋座長

吉田先生、ありがとうございます。透明性ということも考えて、また何年か経った先に、どなたか違う部会でもう一回評価をしたときに、なぜこれをこういうふうに評価したんだろうということができるような、後がたどれるようなものがあるべきなんですね。そうすると次に評価をなさる方も混乱しなくて済みます。

ですから、そういった意味で言うと、原則はこうなだけども、原則から外れたときには外れた理由をどこかに書いておいて、このときのルールはこうだったけれども、この中身を読んでくだされば原則から外れているということもおわかりいただけますよねという、まさにエキスパートジャッジをここでやっていますということがわかるというののも一つの手ではあります。

4つの部会があって、それぞれの部会が勝手なことをやってはまずいので、やはりマニュアルは必要だし、できるだけ原則が貫かれるべきであるという非常にジレンマがあるところですが、その辺のところはどうしましょうということです。既に今日も2剤は次の評価部会に行って、更に現在進行形でこの問題は進みますので、早く結論を出さなければいけないと思います。是非とも今日中にこの結論を出したいと思いますので、よろしくお願い申し上げます。

○ 松本専門委員

今までも死亡例なども書いていますね。有意差云々ではなくて、死亡例1例というふうに。ですから、例を書くときまたややこしいのかもしれないけれども、私が個人的に思ったのは、例えば死亡例とか、今も出てきましたけれども、腫瘍とか奇形とか繁殖性の特記すべき剤の特徴みたいなものとか、あるいはNOAEL、LOAELに関与するもの。そういうものはちゃんと書いた方が後から見てきつとわかりやすいですし、その程度のことを例として、こういう場合は記載をした例があるという、今までの経緯を少しだけ書いてはどうかと思います。

○ 納屋座長

林先生に早く評価のマニュアルをつくっていただいて、その中で基本的にはそのマニュアルに従ってやるべきだということですが、半ば林先生も先ほど落とすところを御提示いただいたのかなと思うのですが、エキスパートジャッジをしたのだったら、表の中に入れてもいいよというお話もございましたので、もしそうであれば、エキスパートジャッジで

あるということがわかるように、本文中あるいは表の脚注等で何かそういう説明をするというやり方もあるのかなという感じは受けておりますが、いかがでしょうか。

○ 林副座長

ここの例を見ても、最高用量のところでも1例というのがありますね。これが本当にエキスパートジャッジとして、この剤の特徴として、こういう毒性が本当にあるんだということをエキスパートの方が自信を持って言っておられるのだとしたら、それは構わないと思いますけれども、この辺はもう少し慎重であるべきではないかと思えます。

○ 西川専門委員

有意差のないものを表から外すというルールができる前は、傾向であっても括弧書きとか脚注で書いていたと思います。表は非常に見やすいので、毒性と判断したものについては、そのような形で加えた方がいいのではないかと前々から思っています。特にイヌの場合は4匹で、有意差が付かなくても毒性と判断される場合が結構あります。したがって、ラットとイヌでは取扱いも違うでしょうし、その辺りも考慮しないといけないと思います。

○ 吉田専門委員

私もそう思います。三枝先生が御提案だったところでも、2ページ目でも、空欄があるものは何年も経ってから、何でここは空欄だったのだろうというようなことにもなってしまうので、空欄が出るような場合は、わかる方がいいのかなと思います。ケース・バイ・ケースのところはあるでしょうし、イヌとラットの違いということも考慮すべきということはあるかもしれませんが、そういった場合は表を見て毒性所見がわかるという方が、私はありがたいかなと思います。

○ 納屋座長

小泉先生、いかがですか。

○ 小泉委員長

私の考えは、そもそも有意差検定というのは単なる統計学的手法であって、例えば前にBUNが下がりますとあって、原則論で言えば、それは表に書かないといけなくなってくるわけです。しかしながら、それは生物学的に意味があるかどうかは本来のエキスパートジャッジであって、統計学そのものだけで表を作成したりするのではなくて、高用量でこういった所見があって、その下にそういう傾向が有意でないけれども、あったというときは、私は生物学的に意味のある所見だと思います。例えばPの0.05以下で有意だけれども、0.055はだめなのということになると、それはおかしいのではないのでしょうか。

したがって、こういった所見を見たときに、ウェートのつながりがあって、生物学的に意味があるという場合は、書くべきだと私は思います。

○ 納屋座長

小泉先生、どうもありがとうございました。あとは林先生にマニュアルを書いていただく時の問題になってきたのかなという気がします。エキスパートジャッジで毒性と判断したのであれば、表にも書くし文中にも説明をする。それが更にどこかオリジナルを見て

いただいたときに、そのつじつまが合わないような場合があれば、そこに関しても補足をきちんとしておいて、なぜこのような判断をしたのかということがプロセスとしてわかるような工夫が必要ではないかと感じますが、吉田先生、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

私の理解だと、松本先生は LOAEL とか NOAEL に関わることを記載すべきというようにおっしゃったのではないですか。それとも最高用量で例えば机上配付の 2 枚目の右のように、有意差のない所見すべて、最高用量から出たすべての所見を表外にも書き、更に表内にも書くということですか。今、納屋先生がおっしゃったのは、両方に書くということですね。私は松本先生がおっしゃったのとは違って解釈をしたのかもしれない。

○ 松本専門委員

表にも文章にも書くと非常に煩雑になると思います。ですから、今までのやり方で、剤の特徴がわかるような所見を表の中に書いておいて、もし文中に書くのであれば、例えば肝臓のこういう系の影響が見られたというふうにまとめてしまってもいいのではないかと思います。そこは有意差がないものも含めて、例えば肝炎のこういう影響が見られたというふうにまとめると、すっきりするのかなというつもりでお話をしました。

○ 納屋座長

松本先生の御提案は非常に合理的で、しかもわかりやすい評価書になるとと思いますが、林先生はそれでよろしゅうございますか。事務局で最初のたたき台をつくっていただくときに、今の方針を御理解いただいて、たたき台をつくっていただければと思います。追えていますか。

○ 上路専門委員

10 月には前の幹事会の考え方を示しましたね。私など毒性の素人にしてみたら、来週うちの部会があるんですね。そのときの判断材料で、私だけ素人で何て説明したらいいか困りますので、今まとめたものを事務局に来週のうちの部会に間に合うような形で、考え方を御提示いただけるようお願いしたいです。今の話はわかりましたけれども、私自身が説明せよといったら、ちょっと苦しいですので、よろしく願います。

○ 赤池専門委員

今ずっと議論されてきたことに私も賛成ですけれども、私も評価部会の一員として判断をするといったときに、今のをずっと行くと、かなりすっきりした原理原則にしてきたものが、かなりファジーになってしまったなという印象があります。現実に評価第一部会で前に扱った剤で、この原則に従って有意差のないものを外して、それは結構見やすくなった点もあると思います。

そういう意味では、この前に議論をして、有意差は勿論、絶対的なものではないですから、当然ある指標であるということは間違いのないと思いますけれども、原則としては統計的に有意差を見られたものを表に書き込むという原則は一応維持していただいて、どうしても非常に重要な所見について、当然これはそれぞれの専門の先生が毒性とみなさ

れるということが優先されますから、そういうものについてのみに表の中に書き込むとか、そういうような形にさせていただかないと、実際につくる側にとすると非常に大事なことになるのではないかと思います。部会によってもばらつく可能性もあると思います。

○ 松本専門委員

私が申し上げたのは、原則として今まで決めたように有意差のあるものを表に載せる。それをしたときに実は部会から上がってきたのが、NOAELに引っかかるものが有意差がなかったというような話があったということのを思い出したんですけれども、そういうところからすると、何でも毒性の特徴がこうだから、これをみんな載せるという意味ではなくて、原則はこの前に決めたように有意差のあるものを必ず載せますが、これは残さざるを得ないという例外的なところだけのつもりで、LOAEL、NOAEL、腫瘍とか奇形とか、その話を例に出しただけで、基本的には有意差のあるものを載せるというのはいいと思います。

○ 吉田専門委員

私はここで今、議論が上がったので、この際、毒性所見は全部表にする。例えば有意差はあるけれども、これは毒性としないものを書き込むというのはいいと思うのですけれども、そうでないものすごくファジーなものになってしまうと思います。有意差がない場合で、かつ毒性とした場合は、それについては例えば説明が要ることもあるでしょうし、この所見はそうだということを表中に明記する必要もあると思います。表を見れば毒性のプロファイルはわかる。これは今回の議論とは別ですけれども、毒性のプロファイルを文章で数行書き込むという松本先生がおっしゃったようなことについては、私は賛成です。これは今日の議論とは別です。表中に毒性所見を入れた方がわかりやすいのではないかと思いますというのが私の意見です。

○ 林副座長

この辺は最終的には、先ほどから出ているようなガイダンスできちんと最終化することになると思うんですけれども、やはり幹事会の意見がころころ変わるといのはどうかと思います。大原則としては有意差のあったものをとにかく載せるのだということ。一番最初にも申しましたけれども、それがその部会の専門家の意見で、これは明らかな毒性だと。有意差は付かなかつたけれども、明らかな毒性だというものだけを表の中には書くということにしてはどうでしょうか。幹事会の意見がころころ変わると、各部会の方もよけい混乱するのではないかと思います。

○ 三枝専門委員

私も林先生の意見に賛成で、原則は原則として、私たちの提案は、これは毒性なので個別にということで付け加えさせていただきたいということなので、原則としては林先生のおっしゃった方針で進めたらいいと思います。

○ 吉田専門委員

今、林先生は明らかな毒性所見は表中に入れてよいと。

○ 林副座長

それは個別判断というか、その部会でこれは絶対に逃せないんだというものがあれば、それは入れても仕方ないと思います。

○ 納屋座長

今のを最終結論といたしますから、上路先生の来週の評価書にはそんなに悪影響はないと思いますので、どうぞ御安心ください。原則は原則。原則から外れる場合には、エキスパートジャッジであることをどこかできちんと説明するということですっきりしたと思いますので、どうぞよろしくをお願いします。

○ 佐藤課長補佐

今ので確認ですけれども、有意差のないものを拾った場合に、事務局で原案をつくる際に、統計学的有意差がなしということで注意書きは入れておいた方がいいでしょうか。

○ 林副座長

それは当然注釈が要ると思います。

○ 前田評価調整官

この2ページ目の方ですけれども、統計学的有意差なしのところに例数が書いてある場合と例数が書いていない場合がありますが、こちらは各部会の判断でいいということでしょうか。

○ 納屋座長

恐らくイヌの場合には例数をお書きいただくことが一般的だろうと思います。ラットで例数を書くのは逆にまれなケースだろうと思います。それは事務局の御判断で今まできちんとおこなわれていたと追っております。

随分と紆余曲折を経ましたが、原則を堅持するというところでございますので、どうぞよろしくをお願いいたします。

ほかに何かございますか。

○ 佐藤課長補佐

今後の会議の日程です。幹事会につきましては、来年2月1日を予定しております。各評価部会についてですが、来週22日に評価第一部会。年が明けて1月14日に評価第二部会。1月21日に評価第一部会となっております。以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。以上で本日の議事をすべて終了いたしました。

以上をもちまして「農薬専門調査会幹事会（第69回）」を閉会いたします。どうもありがとうございました。