

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第 167 回) 議事録

1. 日時 平成 26 年 7 月 25 日 (金) 13:30~14:53

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品 (ジフルベンズロン) に係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、石川さと子専門委員、小川専門委員、辻専門委員、能美専門委員、  
舞田専門委員、松尾専門委員、宮田専門委員、山手専門委員、吉田和生専門委員、  
渡邊専門委員

(食品安全委員会)

熊谷委員長、三森委員、山添委員

(事務局)

東條事務局次長、関野評価第一課長、山本評価第二課長、高崎評価調整官、  
関口課長補佐、福永評価専門官、中村係長、森田技術参与

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請 (平成 26 年 7 月 24 日現在)

資料 2 (案) 農薬・動物用医薬品評価書「ジフルベンズロン」

資料 3-1 ダイアジノン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 (案)

資料 3-2 (案) 農薬・動物用医薬品評価書「ダイアジノン」

参考資料

6. 議事内容

○山手座長 それでは、本日は通常よりも 30 分早い会議となりましたが、定刻になりましたので、ただいまから第 167 回動物用医薬品専門調査会を開催いたします。

本日は、青山専門委員、石川整専門委員、川治専門委員、須永専門委員、寺岡専門委員、山

崎専門委員、吉田敏則専門委員の7名が御欠席でございます。11名の専門委員で審議を進めていきたいと思っております。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第167回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、御覧いただきたいと思っております。

それでは、議題に入ります前に、事務局より、議事、資料等の確認をお願いしたいと思っております。

○関口課長補佐 事務局でございます。先生方におかれましては、本日は非常にお暑い中、御出席いただきまして、まことにありがとうございます。

それでは、本日の議事、資料の確認の前に、7月11日付及び15日付けで事務局の人事異動がございましたので、御報告をさせていただきたいと思っております。

まず、7月11日付けで、評価第一課長として、磯部にかわりまして関野が着任をいたしております。

○関野評価第一課長 関野と申します。よろしく申し上げます。

○関口課長補佐 また、7月15日付けで、評価調整官として、前田にかわりまして高崎が着任をいたしております。

○高崎評価調整官 高崎と申します。どうぞよろしくお願いたします。

○関口課長補佐 引き続きよろしくお願いたします。

それでは、本日の議事等の確認をさせていただきたいと思っております。

本日の議事につきましては、動物用医薬品1剤に係る食品健康影響評価とその他でございます。

次に、資料について確認させていただきたいと思っております。

資料といたしまして、本日の議事次第、委員名簿、座席表をつづっております二枚紙をお配りしております。

そのほか、資料1から資料3-2まで、参考資料、机上配布資料についてお配りをしております。

資料1でございますが、リスク管理機関からの昨日現在までの意見聴取要請の状況と、そちらの審議の状況を取りまとめた資料でございます。

資料2でございますが、農薬・動物医薬品評価書、ジフルベンズロンの評価書(案)となっております。

資料3-1「ダイアジノン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(案)」ということで、ダイアジノンのパブコメの御意見に関する回答案でございます。それに関しまして、資料3-2ということでダイアジノンの評価書(案)についてもお配りをさせていただいております。

また、参考資料ということで、ジフルベンズロンにつきましては、海外評価書等をまとめたファイルの一つ、背表紙に第167回動物用医薬品専門調査会参考資料と記載しているものをお配りしております。

また、机上配付資料ということで、ジフルベンズロン関係の牛の残留試験の部分で若干マスキングがございましたので、そちらの関係の資料を一枚紙でお配りしているところがございます。

資料に関しましては以上でございます。不足等がございましたら、事務局までお知らせいただきますようお願いいたします。

○山手座長 それでは、続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」、平成15年10月2日食品安全委員会決定に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告をよろしく願います。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関します専門委員の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、専門委員の先生方から御提出いただいております確認書を確認いたしましたところ、平成15年10月2日委員会決定の2の(1)に規定いたします調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生方はいらっしゃいませんので、御報告いたします。

以上でございます。

○山手座長 御提出いただきました確認書について、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○山手座長 どうもありがとうございます。

それでは、議題(1)に入らせていただきます。動物用医薬品ジフルベンズロンに係る食品健康影響評価です。

事務局から御説明をよろしく願います。

○関口課長補佐 それでは、本日お配りしております資料2「(案)農薬・動物用医薬品評価書『ジフルベンズロン』」を御用意いただきたいと思えます。

本日御審議をお願いいたしますジフルベンズロンにつきましては、いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴いまして、暫定基準が設定された動物用医薬品用途があるものでございます。こちらにつきましては、農薬でも用途があるということで、同時に評価要請がなされたものでございます。

今回の審議に当たりましては、農薬が主な用途であるということで、農薬専門調査会で先行して審議を行っていただきまして、資料2の4ページに審議の経緯がございますが、昨年10月、11月の評価部会、本年1月の農薬の幹事会でADI案が了承されたものでございます。

動物用医薬品専門調査会におきましては、主として動物用医薬品に関する資料、動物体内運命試験と残留試験について追記しておりますので、これらについて御確認をいただきまして、これらがADIに影響するものということでなければ、両専門調査会から食品安全委員会に報告をさせていただきたいと考えております。

主に動物用医薬品関係として追記した試験について御説明をさせていただきまして、その後、毒性試験及び食品健康影響評価まで御説明させていただきたいと思っております。

それでは、こちらの資料の8ページをお願いいたします。

「7. 開発の経緯」がございますが、ジフルベンズロンにつきましては、ベンゾイルフェニル尿素系の殺虫剤ということで、昆虫の外骨格を形成しますキチン質の合成阻害をすることで殺虫効果を示すものでございます。動物用医薬品といたしましては、国内では、動物体への直接の適用はないのですが、畜鶏舎で用いる殺虫剤ということで承認がございます。

次のページでございますが、海外では、豪州等で牛、羊等の外部寄生虫の駆除の目的で外皮投与するもの、それから、畜鶏舎の衛生害虫に使用するものがございます。また、欧州ではさけの外部寄生虫、サケジラミの駆除ということで、飼料に混餌して投与するものが使用されております。

10 ページから「安全性に係る試験の概要」でございますが、本剤につきましては、原体混在物あるいは代謝物として含まれている、代謝物 G に遺伝毒性あるいは発がんが懸念されるということが農薬専門調査会でも審議されました。その代謝物等につきましては、原体のジフルベンズロンでは遺伝毒性、発がんはないこと、あるいは代謝物としては非常に微量であるということで、この代謝物 G についてリスク管理機関において引き続き情報の収集に努めることや混在量の低減化に努めることを付記することとしまして、ジフルベンズロンとしての ADI を設定することとして評価されたものでございます。こちらの代謝物 G 関係の件が動物体内運命試験の中で若干ございますので、それも含めまして、農薬専門調査会で既に評価済みでございますが、若干御説明をさせていただきたいと思っております。

まず、10 ページの 15 行目からラットの試験でございますが、こちらで代謝をみております。

ラットの代謝については、15 ページから表 5、尿、糞、胆汁中のラットの主要代謝物ということでまとめております。主要代謝物ということで、尿中では B と D が多く検出される、糞中では主に未変化体が多く検出されるとなっておりますが、例えば尿や糞中ですと、「F+G」として代謝物 F と G を合せて検出しております。

16 ページに胆汁の代謝物がございますが、そちらでは代謝物 E、F、G の合算で、検出されております。

18 ページ、牛の経口投与での動態をみた試験でございますが、こちらの代謝については 19 ページにまとめております。

13 行目から、混餌投与した場合の牛の肝臓の代謝物について記載しておりますが、代謝物 G あるいは未変化のジフルベンズロンが検出されます。それから、代謝物 F のほかに G が若干、微量でございますが、認められております。

20 ページの 30 行目からの山羊の試験でも、21 ページの表 9 で代謝物をまとめております。この中で、肝臓でみられた代謝物の中に、こちらの親化合物、B2、F、E のほかに G が若干検出されているということでございます。

21 ページから鶏の試験でございますが、鶏の排泄物の代謝物について、22 ページの表 10 でまとめております。主な代謝物としては、ジフルベンズロン親化合物となりますが、代謝物 G についても少し検出されております。

23 ページの「鶏③」の試験でございます。こちらは組織でみられた代謝物について、24 ペ

ージの表 14 でまとめておりますが、肝臓で見られる代謝物として親化合物、F、H のほかに G も肝臓と腎臓で若干みられております。

豚の試験がその下の 13 行目からございます。

豚においても、25 ページの 6 行目からございますが、糞中の代謝物については、親化合物のジフルベンズロン、尿中では、親化合物のほかに代謝物 G、E 等もみられることを記載しております。

25 ページの 37 行目からが、動物用医薬品として追記した内容となっております。

「⑩ さけ①」の試験でございます。

水温 8°C の条件下で大西洋さけに <sup>14</sup>C を標識したジフルベンズロンを単回投与、あるいは水温 6°C の条件下で単回の血管内投与又は経口投与をした試験を実施しております。

こちらの試験で、75 mg/kg 体重投与群では投与後 12 時間で投与量の 3.7% が吸収されておりました。ジフルベンズロンについてはわずかに消化管から吸収されたと記載しております。ジフルベンズロンの吸収は用量依存性でございまして、代謝物における飽和性があると考えられたとしております。

また、水温 6°C での経口投与時のジフルベンズロンの動態については、一次吸収過程と一次消失過程の間に 3.5 時間の時間差を伴う 1 コンパートメントモデルに従っていたということで、血漿中の T<sub>max</sub> は 24 時間、C<sub>max</sub> は 0.141 µg/mL でございます。

また、分布についてみておりますが、肝臓、腎臓、脳、胆汁、脂肪、軟骨組織に分布をいたしますが、最高濃度については肝臓で検出されたことから、胆汁排泄が主な排泄経路であったとしております。

こちらにつきましては、下の 19 行目からのボックスにございまして、こちらの 2 行目の「血管内投与」の記載につきましては、舞田先生から御指摘をいただきまして、「静脈内投与」という記載から「血管内投与」に改めております。

また、この下のボックスにございまして、原文の翻訳について先生方にも御確認をお願いしてございまして、山崎先生、宮田先生から、事務局案で問題ないという御意見をいただいております。

また、14 行目の「筋肉 (fillet)」という記載につきましては、寺岡先生から、英語の「(fillet)」については特に記載する必要はないのではないかということで削除させていただいております。

こちらの記載につきましては、全般的に寺岡先生、舞田先生から御修文をいただいております。

次に、21 行目の「さけ②」の試験でございます。

水温 15°C の条件下で標識したジフルベンズロンを単回投与あるいは非標識のジフルベンズロンを経口投与、反復投与した試験でございます。

結果につきましては、27 ページの 4 行目からございます。ジフルベンズロンにつきましては、主に胆汁を介して速やかに排泄されたとしております。

筋肉では、3 種類の化合物が検出されまして、主要成分はジフルベンズロンでございました。

また、代謝物 F 等も検出されておりますが、残りの化合物については同定されなかったというところでございます。その中に保持時間が 4-クロロアニリンと同じ範囲であった代謝物が存在したというところでございます。

また、肝臓では 5 種類の化合物が検出されたということで、そのうち 3 種類につきましてはジフルベンズロン、代謝物 F 及び 4-クロロアニリンでございました。残りの 2 物質については、ジフルベンズロンの一水酸化物と考えられたとしております。

こちらにつきましても、17 行目からのボックスにございますとおり、EMEA の評価書の記載に基づいて「単回投与試験」、「反復投与試験」という記載を追加してはどうかというコメントを舞田先生からいただいております。この 1 行目、2 行目にございます御修文をいただいております。

そのほか全般的に舞田先生から御修文をいただいております。

19 行目から「さけ③」の試験でございます。

こちらにつきましては、肝臓と皮付き筋肉を測定をしております。結果につきましては、28 ページの表 15 で取りまとめておりますが、皮付き筋肉では定量されたジフルベンズロンの総残留放射能に対する放射能は高い値を示しており、大西洋さけにおけるジフルベンズロンの代謝能は低いと考えられたと記載しております。

こちらにつきましては、この下のボックスにございますとおり、舞田先生から、非常にわかりにくい記載になっている。表 15 等を含めて総放射能に対するジフルベンズロンの濃度であるか、HPLC によるジフルベンズロンの濃度であるかを違いがわかるように記載すべきではないかという御意見をいただいております。それに基づきまして、この本文と表につきましては、舞田先生から御修文をいただいております。

次に、畜産動物関係の動態試験ということで、28 ページの 4 行目から、経皮投与あるいは薬浴した場合について記載しております。

まず、5 行目からの「牛①」の試験でございます。牛にジフルベンズロンを塗布した方法で行った試験でございます。

こちらの結果といたしましては、12 行目にございますとおり、皮膚を通しての有意な吸収はみられなかったという結果になっております。

8 行目の英文の削除につきましては、寺岡先生から御修文をいただいております。

20 行目から「牛②」の試験でございます。こちらも体表に塗布した試験でございます。

こちらの 22 行目、23 行目の英語の表記につきましては、寺岡先生から削除の御意見をいただいております。

こちらは被毛と皮膚の%**TAR** と残留放射能濃度について、29 ページの表 16 で取りまとめておりますが、被毛で高目に検出される傾向がみられております。塗布部位及びその周辺の被毛及び皮膚試料を除きまして、他の組織試料からは残留放射能は検出されなかったとされております。

続きまして、残留試験関係でございます。

39 ページから「畜水産動物残留試験」について記載しておりますが、41 ページの⑧の鶏の試験までにつきましては、飼料中農薬の関係で農薬専門調査会で既に評価いただいているものでございますので説明は省略させていただきます。動物用医薬品として追記したものにつきましては、41 ページの⑨からでございます。

41 ページの 31 行目から「さけ①」の試験を記載しております。大西洋さけにジフルベンズロンを混餌投与して行った試験でございます。肝臓と皮付き筋肉を分析しているものでございます。

結果につきましては、42 ページの表 24 に取りまとめておりますが、15°Cの条件下ですと、肝臓では 14 日目まで検出されております。また、皮付き筋肉では 7 日目まで検出されております。6±1°Cの条件下ですと、肝臓では 14 日目まで、皮付き筋肉ですと 21 日目まで検出されております。

こちらの本文につきましては、舞田先生から御修文をいただいております。

8 行目から「さけ②」の試験でございます。こちらにもジフルベンズロンを飼料に混合して大西洋さけに投与した試験でございます。

12 行目に「皮膚」とございますが、こちらは「皮」に修正させていただきたいと思っております。肝臓、筋肉及び皮の分析を行っております。

結果につきましては、19 行目からの表 25 で取りまとめておりますが、肝臓、筋肉につきましては 14 日目まで検出がされております。皮につきましては、投与後 5 日後まで検出されております。

こちらにも舞田先生からコメントをいただいております。先ほどのさけ①の試験では、残留量に個体ごとで大きな差が出たことについて「各個体の体重が異なったこと」を理由の一つとして挙げておりました、こちらの②にも同様の記載をしておりましたが、②の原文では、この各個体の体重に関する記載はないので削除すべきというコメントでございます。事務局で原文にこの記載がないことを確認しましたので、この 14 行目、15 行目については御指摘どおり削除させていただきたいと思っております。また、「摂食」について「摂餌」とする御修文を舞田先生からいただいております。

次に、43 ページ、畜産動物関係の動物用医薬品として用いた場合での残留試験でございます。

まず、3 行目からの「牛①」のポアオンの試験でございます。

単回ポアオン投与いたしまして、腎臓、皮下脂肪、腎周囲脂肪を分析しております。

こちらと次の②の試験につきましては、マスキングの要望がございましたので、別途、机上配布資料として一枚紙をお配りしております。こちらにマスキングいたしました結果の表を記載しておりますので、こちらをあわせて御確認いただければと思っておりますが、結論といたしましては、「牛①」の試験についてポアオン投与した結果では、ジフルベンズロンはいずれの組織からも定量限界以下でございました。

11 行目からの牛②の試験もポアオン投与した試験でございますが、こちらは 2 試験行われております。机上配布資料の②の試験の表の部分も御確認いただければと思っておりますが、いずれも

検出限界未満であったということでございます。

43 ページの 21 行目から、羊の試験を記載しております。

羊にポアオン投与した試験でございまして、肝臓、腎臓、筋肉、腎周囲脂肪、腰部脂肪、前大腿脂肪について分析をしたものでございます。

結果につきましては、44 ページの表 26 にまとめております。こちらにつきましては、一度定量限界未満になった後にまた検出してきたりと、かなりばらついた結果にはなっておりますが、腎周囲脂肪等、脂肪で若干長目に残留するとの結果になっております。特に前大腿脂肪、腰部脂肪では 21 日目まで検出されている個体がみられております。

こちらについて、上のボックスにございますとおり、翻訳等について専門委員の先生方に御意見をお伺いしております。山崎先生からは、事務局案で問題ないという御意見をいただいております。また、宮田先生からも、こちらにつきましては問題ないですという回答をいただいております。

44 ページの 8 行目から「羊②」の試験でございます。

こちらにもポアオン投与した試験で、こちらは脂肪を分析した試験でございます。

結果につきましては、表 27 として次のページに掲載してございますが、こちらにも前大腿脂肪と腰部脂肪につきましては、42 日目まで検出されている個体がみられております。

45 ページの 4 行目から「羊③」のポアオンの試験でございます。

肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪について分析をしております。

こちらについても、やはり脂肪で 7 日目まで検出されております。筋肉でございますが、7 日目まで検出されておりました、その後、21 日目で若干検出された個体がございまして、こちらについては注のほうで記載しておりますが、テラマイシン等を使った治療を受けたもので検出されております。こちらにつきましては、本文では投薬 10 日後以降の筋肉、脂肪、あるいは 3 日後以降の肝臓、腎臓では定量限界未満であったとして記載させていただいております。

23 行目から、羊に薬浴、浸漬した場合の試験でございます。

肝臓、腎臓について分析しておりますが、いずれもジフルベンズロンは検出されなかったとの結果になっております。

動態、残留までにつきましては、以上でございます。御審議のほど、よろしく願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

ジフルベンズロンですが、殺虫剤として既に農薬専門調査会で審議が終了して ADI が了承されているところです。この剤は、農薬の用途のほかに、海外では動物用医薬品として、また、今回の外部寄生虫駆除剤ということで、本動物用医薬品専門調査会で審議が一部必要であるということです。

このような用途、これまで幾つかありますが、農薬専門調査会で主に審議されて、リレー審議という形で本専門調査会でそれを追認あるいは確認していきたいと思っております。

追加されたデータですが、動物体内運命試験と畜水産物残留試験というものがあります。こ



のあたりを中心に評価を進めていきたいと思えます。

ただ、基本的には、ADI の設定に関しましては農薬専門調査会で詳細に審議が行われてい  
ますので、本調査会では、これを確認していくという作業になるかと思えます。

それでは、8 ページですが、このあたりの開発の経緯、9 ページの上のあたりになりますが、  
新たに外部寄生虫殺虫剤、こういう用途があるということです。あと、さけの外部寄生虫、サ  
ケジラミの駆除に使用されるということのようです。

今、御説明いただきましたが、農薬関連の記載で既に審議されているということで御覧いた  
だきたいと思えます。

最初の動物体内運命試験、畜産動物について説明がありましたが、新たに追加されているも  
のが 25 ページの⑩のさけということです。特にさけに関しまして、28 ページの上まで試験が  
三つなされています。赤い字で修文あるいはコメント等をいただいています、このあたりに  
関しまして、追加すべき審議事項あるいは何か新たなコメント等がありましたら。

舞田先生、何か追加の御意見等がありましたら、お願いいたします。

○舞田専門委員 26 ページの 9 行目で「一次吸収過程」、「一次消失過程」と修文したのです  
が、これが正しいかどうか代謝の先生に御確認いただいて、適切な修文をしていただければと  
思うのです。

あと、3.5 時間のタイムラグというのをここで記載する意味が私はよく理解できなくて、上  
のほうを「一次吸収過程」、「一次消失過程」と修文した場合に、このタイムラグ 3.5 時間と  
いうのはどういう意味合いになるのかというところがうまくつながらなかった、その部分  
を御確認いただければと思えます。

○山手座長 ありがとうございます。

本日は山崎先生は御欠席ですので、宮田先生、今の舞田先生の御意見に何かありましたら。

○宮田専門委員 一般的に言葉としては、吸収や消失という言葉は動態でよく使うので、この  
訳語でもよいと思えます。

3.5 時間のラグというのは、全体の動態のパターンを表現したいという意味で 3.5 時間とい  
うのを入れたのだらうと思うのですが、私としてはあってもよいかと考えています。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほか、ここに関しまして何か御意見等がありましたら。

舞田先生、そういうことでよいでしょうか。

山崎先生は今日御欠席ですが、特段このあたりに御修文やコメントなどは来ていませんので、  
先ほどの舞田先生の御質問に関しては、この文章の形で進めていきたいと思えます。

そのほか、さけの 26、27 ページ、このあたりに関しまして何か追加すべき審議事項等があ  
りましたら提案していただきたいのですが。

英語の訳も了解しますという御意見をいただいています。

舞田先生のほうも幾つか修文いただいています、この形でよろしいでしょうか。

○舞田専門委員 はい。

○山手座長 ありがとうございます。

宮田先生のほうも、何か御追加の御意見があればお願いします。

○宮田専門委員 別段ありません。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、28 ページの畜産動物ということで審議を進めていきたいと思えます。

このあたりは、修文はいただいています、特段コメント等は来ていません。何か御提案される御意見等がありましたらお願いしたいのですが、よろしいでしょうか。

ないようでしたら、続きまして、39 ページ「畜水産物残留試験」ということで、最初のあたりといえますか、39～41 ページの鶏までは既に農薬専門調査会で審議されていますので、ここは御覧いただきたいと思えます。

41 ページの「⑨ さけ」の①、②に関して審議をしたいと思えます。

修文等をいただいています、舞田先生のほうで何か追加するコメントあるいは審議すべきことがありましたらお願いしたいと思えます。

○舞田専門委員 特段ございません。

○山手座長 わかりました。

続きまして、43～45 ページのあたり、牛、羊のポアオンあるいは薬浴の試験が載っていますが、この中で 43 ページの①、②のあたりの試験データはマスキングということで机上配付されていますが、この資料も含めて何か御意見等がありましたらお願いいたします。

ここは一点、訳文として、前大腿脂肪ということをお承りいただいています。

宮田先生、何か追加の審議をすべきことがありましたら、お願いいたします。

○宮田専門委員 私のほうからは、別段このポイントはないです。

○山手座長 そのほか、専門委員の先生方から何か御意見あるいはコメント等がありましたらお願いしたいのですが、よろしいでしょうか。

それでは、ないようでしたら、続いて御説明をよろしくお願ひいたします。

○関口課長補佐 それでは、46 ページ以降の部分について御説明をさせていただきたいと思えます。

こちらは農薬専門調査会で既に御了解いただいた内容でございますので、簡単に御説明させていただきます。

「一般薬理試験」につきましては、表 29 にございますとおりでございます。

次に、47 ページ、「急性毒性試験」でございます。

表 30 として原体、表 31 として代謝物/原体混在物関係の急性毒性試験の結果をまとめております。原体は比較的高い LD<sub>50</sub>を示しておりますが、代謝物では、48 ページに代謝物 G/原体混在物での急性毒性試験の結果がございますが、代謝物 G ですと、ほかの代謝物等と比べても若干低目の LD<sub>50</sub>になっております。

48 ページの 17 行目から「亜急性毒性試験」でございます。亜急性毒性試験等の一般毒性につきましては、こちらの原体ですと、血液、肝臓、脾臓で所見が主にみられております。

こちらの血液所見でみられております MetHb と SulfHb の増加の評価について、18 行目からございますが、取り扱いを農薬専門調査会で検討しております。これらの取り扱いにつきまして、こちらの専門調査会でも御追認いただければと考えておりますので、後ほど御審議をいただければと思います。

19 行目からでございますが、本剤の毒性試験においては、投与により MetHb 及び SulfHb の増加を伴う溶血性貧血及びこれに関連する所見が認められているということで、食品安全委員会農薬専門調査会は、本剤の評価において、MetHb 及び SulfHb の増加そのものについては、増加の程度や関連する所見等について動物種を超えて総合的に検討した結果、増加の程度が軽度であり、かつその他の溶血性貧血に関連する所見が認められない場合には毒性所見としなかったとの取り扱いをしております。

この取り扱いについて、差し支えなければ、48 ページの 21 行目にございますとおり、動物用医薬品専門調査会でも同意いただいたものとして、この文言を追加させていただきたいと考えております。

49 ページの 4 行目以降、亜急性毒性試験について記載がされておりますが、51 ページの(5)のマウスを使用しました 14 週間亜急性毒性試験がございます。こちらでみられた所見といたしまして、13 行目の 2,000 ppm 以上投与群で Chol の減少、肝重量の増加及び貯精囊の重量減少がございます。こちらの貯精囊の貯という記載について必要かどうかという御意見を吉田敏則先生からいただいておりますので、こちらについて削除しても差し支えないかどうかについて御審議をいただきたいと思っております。

原文については、お配りしていないのですが、“seminal vesicle”という記載をしておりますので、単に精囊としても構わないと思うのですが、この貯精囊の貯という記載につきまして御検討いただければと考えております。

次の(6)のイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験でございます。

31 行目の表 37 にイヌの所見で MetHb についてございます。こちらについて、ほかの毒性所見の表と合わせて「増加」という文言を加えてはどうかということで小川先生から修文の御意見をいただいておりますので、こちらについては反映させていただきたいと思っております。

53 ページの 16 行目から「(11)代謝物 G の亜急性毒性試験」でございます。

①の 16 日間のラットを用いた試験でございますが、25 行目からの記載につきまして、脾臓肥大と努力性呼吸という順番で記載したものとにつきまして、吉田敏則先生から症状を先にしたほうがよいのではないかとということで、努力性呼吸を先に、脾臓肥大を後にするという御修文の案をいただいております。こちらにつきましても、差し支えなければこのように修正させていただきたいと考えております。

次に、57 ページの 24 行目から「慢性毒性及び発がん性試験」がございます。

25 行目の(1)のイヌの 1 年間慢性毒性試験でございます。こちらの所見で、10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で MetHb 及び SulfHb の増加等が認められたということで、無毒性量につきましては雌雄とも 2 mg/kg 体重/日と設定されております。こちらの無毒性量が ADI 設定の

根拠となっております。

次に、58 ページ、5 行目から (2) のラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。

こちらの原体のジフルベンズロンを用いたラットの試験では、発がん性は認められておりません。また、19 行目からの 2 年間発がん性試験におきましても、結果は 59 ページの 7 行目でございますとおり、ジフルベンズロンの発がん性試験では発がん性はみられなかったということでございます。

マウスの試験も、21 行目から 91 週間慢性毒性/発がん性併合試験ということで行われておりますが、マウスにおいても原体の発がん性は認められなかったとなっております。

60 ページの 16 行目から「代謝物 G の慢性毒性・発がん性試験」について記載をしております。

まず、ラットを用いました 103 週間発がん性試験を行っております。こちらについて、腫瘍関係の所見につきましては、61 ページの表 51 で取りまとめをしておりますが、脾臓、副腎及び精巣における腫瘍性病変、脾臓の線維肉腫、骨肉腫及び血管肉腫、脾臓の褐色細胞腫等の増加が認められております。

61 ページの表 50 を御覧ください。表 50 の 6 mg/kg 体重/日以上投与群で、脳下垂体前葉主葉嚢胞という所見が雌雄でみられております。こちらの脳下垂体前葉主葉の主葉という記載についても不要なのではないかという御意見を吉田敏則先生からいただいておりますので、こちらの記載につきましても、不要かどうかについて御審議をいただければと思っております。

次に、62 ページの代謝物 G を用いましたマウスの 103 週間発がん性試験が行われております。こちらにつきましては、表 52 に腫瘍性病変の発生頻度ということで肝臓の所見をまとめておりますが、肝臓の腺腫あるいは肝細胞癌の発生頻度が有意に増加しているという結果になっております。

こちらの 19 行目からの記載でございますが、もともと肝細胞癌、肝細胞腺腫という順番で記載させていただいたところにつきまして、腺腫を先にして癌を後にしたほうがよいのではないかという御意見を吉田敏則先生からいただいておりますので、差し支えなければ、このように修正させていただきたいと思っております。

63 ページ、参考資料でございますが、1 行目から③のラットを用いた代謝物 G の 78 週間慢性毒性試験でございます。

こちらのほうで 5 行目からございます 15 mg/kg 体重/日以上投与群の所見で「脾臓の」という記載を吉田敏則先生からいただいておりますので、こちらについても反映をさせていただきたいと考えております。

また、20 行目から「生殖発生毒性試験」がございまして、生殖能、催奇形性等に関する異常はみられていないということでございます。

次に、67 ページ、「遺伝毒性試験」についてでございます。

表 58 で原体の遺伝毒性試験の結果についてまとめております。原体のジフルベンズロンに

つきましては、*in vitro*、*in vivo*、いずれの試験においても全て陰性だったということでございますので、遺伝毒性はないものと考えられたという結論となっております。

68 ページに代謝物 D と F についての遺伝毒性試験の結果を示しております。

こちらについては、いずれも *in vitro* の試験のみでございますが、代謝物 D で不定期 DNA 合成試験の代謝活性化系の存在下で陽性だったという結果でございますが、他の試験結果は全て陰性であったということで、*in vivo* の結果はないものの、特段問題となる遺伝毒性はないと結論されております。また、代謝物 F については全て陰性だったため問題ないとされております。

69 ページに代謝物 G の遺伝毒性について取りまとめております。

結果につきましては、表 60 で取りまとめております。*in vitro* と *in vivo* の試験がございしますが、幾つかの試験において陽性がみられております。こちらの記載につきまして、10～11 行目にかけて、能美先生からの御修文をいただいております。

結論といたしましては、農薬専門調査会で、代謝物 G/原体混在物は遺伝毒性があるものと考えられたとされております。これにつきましては、能美先生から、こちらのボックスにございますとおり、代謝物 G については構造からすると DNA と反応する遺伝毒性物質と考えるべきなのか疑問が残ります、遺伝毒性試験のデータがないので詳細はわかりませんと、小核試験を含む幾つかの遺伝毒性で陽性となっているようですので、広い意味での遺伝毒性になるのかもしれないませんが、DNA との反応性のある遺伝毒性物質とは考えにくいと思いますというコメントをいただいているところです。

また、こちらにつきましては、石川さと子先生からも本日コメントを頂戴いたしました。代謝物 G につきましては、遺伝毒性については陽性であると判断せざるを得ないと思いますということで、既に参照されていると思いますが、化学物質の初期のリスク評価ということで、この代謝物 G に関連した評価がされているものについては、DNA 損傷試験で陽性という結果が出ているということで、また、農薬専門調査会でも議論されているように、代謝物として生体内で生成した場合、代謝物 G につきましては速やかに排泄される性質があることを考慮して最終的な評価を行う必要があると思いますということで、こちらについては生物濃縮性も低いという知見もあるとの御意見もいただいております。

こちらにつきましても後ほど御審議いただければと考えております。

最後に、73 ページ、「食品健康影響評価」でございます。

こちらで動物用医薬品関係で追記した内容は、11 行目からの畜水産動物体内運命試験ということでございます。こちらにつきましては、動物の種類等について追記をさせていただいたりしておりますが、そのほかに、16 行目からの「さけ筋肉中の主要成分は、未変化のジフルベンズロンであり、最終投与 1～7 日後で 82～99.47%TRR であった」という記載を追記しております。

また、25 行目からの残留試験の結果でございます。こちらにつきましては、農薬専門調査会でもともと記載していた内容に、最大値等がみられた時点の記載を動物用医薬品専門調査会と

して追加させていただいております。また、29 行目から「さけでは肝臓に最大 4.6  $\mu\text{g/g}$  認められた」との、動物用医薬品専門調査会としての記載をさせていただいております。

31 行目からがこちらの評価になりますが、各種毒性試験の結果から、ジフルベンズロン投与による主たる影響は、溶血性貧血及び肝臓（肝褐色色素沈着等）で、関連する初期変化は赤血球（MetHb 増加等）、脾臓（褐色色素沈着、重量増加等）及び肝臓（肝褐色色素沈着等）に認められた。

発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったとしております。

それらに基づきまして、74 ページの 2 行目からでございます。各試験で得られた無毒性量のうち最小値はイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 40 ppm (1.60 mg/kg 体重/日) であるが、より長期に投与されたイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量は 2 mg/kg 体重/日であったことから、イヌにおける無毒性量につきましては、2 mg/kg 体重/日とするのが妥当であると考えられるとしております。

したがって、各試験で得られた無毒性量のうち最小値につきましては、イヌを用いた 1 年間の慢性毒性試験の 2 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量として設定したとしております。

なお、この ADI については、原体混在物について規格で規定された範囲内で管理されることを前提として設定されているものである。また、代謝物 G/原体混在物は遺伝毒性があり、かつげっ歯類において発がん性があることから、リスク管理機関において引き続き関連情報の収集に努め、混在量の低減に努めるべきと考えられるという記載を付言させていただいております。

こちらの最終的な評価の内容につきましても、御追認等いただけるか御審議いただければと考えております。

説明は以上でございます。御審議のほどよろしくお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、46 ページの一般薬理試験から審議を進めたいと思います。

ただ、ここは既に農薬専門調査会で審議されているということで、先生方におかれましては既に御覧いただいていることかと思えます。

一つは、急性毒性試験の 47～48 ページです。原体よりも代謝物 G の毒性が強いということがうかがえます。

それと、48 ページの「10. 亜急性毒性試験」ですが、この剤は溶血性の貧血があるということで、MetHb、SulfHb の評価については、明らかに溶血性の貧血があるものに限って評価に使うということが記載されています。

そこで、21 行目にありますが、農薬専門調査会と動物用医薬品専門調査会、本専門調査会ですが、これをこの基準で評価することになるかと思えます。この点に関しまして御意見等がありましたらお願いします。よろしいでしょうか。ないようでしたら、この記載で進めていきたいと思えます。

では、亜急性毒性試験が幾つかあります。この中で、小川先生、吉田敏則先生から修文等を

いただいています。特に 51 ページの 13 行目、貯精囊という言葉がありますが、これは確かに貯がないほうがよいかと思えます。これは削除という形で、この専門調査会では「精囊」という言葉で進めていきたいと思えます。

また、小川先生のほうからも、表 37 に「増加」という言葉の追加をいただいています。

53 ページで、これも吉田敏則先生から、記載の順序を変えたほうがよいということで 25 行目に御指摘いただいています。そのほうが適切かと思えますので、順序を入れかえた形で進めていきたいと思えます。

続きまして、57 ページに飛びますが、慢性毒性試験及び発がん性試験というところです。これに関しましては、特に 60 ページの代謝物 G に関しまして、御覧いただいていると思えますが、通常みられないような腫瘍、脾臓の線維肉腫、骨肉腫が出ているということで、少し発がん性がうかがえるというところを一つ念頭に置いて審議しないといけないことかと思えます。

また、61 ページの表 50 です。下垂体前葉の主葉という言葉がありますが、これも確かに使わないと思えますので、吉田敏則先生御指摘のように削除という形でこの専門調査会では進めていきたいと思えます。

先ほどの代謝物 G に関しましては、62 ページのマウスの試験でも肝細胞の腺腫、癌が増えているということです。この 19 行の記載ぶりも、腺腫と癌を入れかえるということで進めていきたいと思えますので、よろしく願いいたします。

また、63 ページの 5 行も、吉田敏則先生から「脾臓の」という言葉をつけ加えたほうがよいということです。確かにそう思えますので、つけ加えていただきたいと思えます。

ここまで毒性試験に関しまして何か審議すべきことなど追加のコメント等がありましたら。

既に農薬専門調査会で審議されていますが、小川先生、よいでしょうか。ありがとうございます。

ないようですので、それでは、63 ページの「生殖発生毒性試験」に進めていきたいと思えます。

ここも既に御覧いただいていると思えますが、渡邊先生、何かございますか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

特段コメント等はないようですので、続きまして、67 ページの「遺伝毒性試験」です。この原体に関しては陰性ということですが、69 ページの代謝物 G に関しまして、ここは能美先生から御意見をいただいています、何か追加の御意見等がありましたら、お願いいたします。

○能美専門委員 代謝物 G については、幾つかの試験で、遺伝毒性試験で *in vivo* も含めて小核試験でも陽性という結果が出ていますので、確かに遺伝毒性物質と言ってよいのだろうと思えます。一方で、このコメントにも書きましたが、その構造からすると、特に *Salmonella* の *in vitro* 試験などでは多くは陰性になっておるのですが、DNA と反応するようなタイプの遺伝毒性物質とは考えにくいのではないかということで、こういうコメントを出したところです。

あと、細かいことですが、70 ページの大きな表がありますが、その脚注に b) というのがありまして、500 及び 1,000 mg/プレートではなくて、これは  $\mu\text{g}$  の間違いではないかと思えます。

以上です。

○山手座長 これは事務局に御確認いただいて、修正をお願いいたします。

○関口課長補佐 修正させていただきます。ありがとうございます。

○山手座長 石川さと子先生のほうも、これに関しましてコメントをいただいておりますが、何か御追加いただけることがあればお願いいたします。

○石川さと子専門委員 この評価書に載せることができなかつたのですが、概して遺伝毒性はあるということで構わないと思います。

先ほど能美先生がおっしゃった構造の件なのですが、別に遺伝毒性がまとめられた資料をみておきますと、大体的場合、やはり代謝活性化されて遺伝毒性を発生するようなデータのように見受けられます。そのため、そのもの自体は DNA には結合しないとしても、代謝活性化を受けることによって、結果として遺伝毒性が発現していると考えてもおかしくないのかと思いました。

以上です。

○山手座長 お願いいたします。

○能美専門委員 確かに〇〇ですので代謝されてということなのですが、〇〇そのものもそうですし、〇〇になった場合に、果たしてそういう *in vitro* での代謝活性化というのは酸化がいくのかなというのは非常に疑問に思うところです。

*in vitro* と *in vivo* のデータを表 60 のようにずらっと並べると陽性が出てきているので、確かに遺伝毒性物質であるということはそうなのだろうと思うのですが、何か典型的な、〇〇が酸化されて DNA に反応して突然変異を起こすというのとはまた違った機構で、こういう染色体異常など小核の陽性が出ていないのかという考えです。

○山手座長 ありがとうございます。

今、御専門のお二方の御意見をいただきましたが、農薬専門調査会のほうでも遺伝毒性物質と考えているということですので、本調査会においても、代謝物 G は遺伝毒性があるだろうということには同意いただいているかと思います。そのほかの専門委員の先生方で、代謝物 G に関しまして何か御意見等がありましたら、ADI の設定でも少し注釈の形で記載されている点ですが、御意見等がありましたらお願いいたします。

ただ、代謝物 G ですが、非常に代謝が早いということと濃縮・蓄積性がないということは確かだと思います。

特にないでしょうか。ないようでしたら、73 ページの食品健康影響評価に入りたいと思います。

先ほどから何度も言っていますが、農薬専門調査会で多くは主として審議されていますので、本調査会では 13~17 行のあたりで体内運命試験が新たに追加されています。それと、25~30 行のあたりの残留試験です。特にこのあたり、さけに関する記載ぶりに関しまして、舞田先生、これでよいでしょうか。御意見をお願いします。

○舞田専門委員 文章として、16 行目に「さけ筋肉中の主要成分」と書かれていますが、デー



タとしては皮付き筋肉いわゆる fillet のことを言っていると思うので、前のほうの整合性からすると「皮付き筋肉中の」と記載したほうがよろしいかと思えます。

○山手座長 といいますと、これはさけの皮付き筋肉中のと、その後に未変化体と続くほうがよいでしょうと。

事務局、そういう修文でよろしく願いいたします。

○関口課長補佐 はい。ありがとうございます。

○山手座長 このあたり、運命試験と残留試験に関しまして何か御意見等がありましたら提案していただければと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、ないようでしたら、74 ページの ADI の設定になります。

いろいろ理由が書いてありますが、6 行目以下で、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 2 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重/日を ADI と設定したと。

加えて、10 行に記載がありますが、代謝物 G に関しては、このような追記をされているということです。

この ADI、そしてこの記載ぶりに関しまして、追認していただけるでしょうか。何か御意見あるいはコメント等がありましたら提案していただければと思うのですが、よろしいでしょうか。

松尾先生、お願いいたします。

○松尾専門委員 10 行目からの記載のことなのですが、今、説明をいただいたところによると、代謝が早くて残留性がほとんどない、蓄積性がほとんどないというのであれば、それがはっきりしているのであれば、そのように書いたほうがよいのではないかと思うのです。これだと残っているかもしれないかという書き方をしているみたいな気がするのですが、そういうイメージを持ったのです。

○山手座長 ありがとうございます。

これも農薬専門調査会の議事録を確認しないといけないと思うのですが、恐らく 10~12 行は、そういう前提で記載されているのかなと思ったのです。あえてこれをそこに入れるかということになると、私の立場としては、農薬専門調査会でこの文章を一応フィックスされていること含めると、多分そこら辺は御理解いただいた上での 10~12 行だと思うのですが、松尾先生、そういうことで御理解いただけますでしょうか。確かにあったほうがわかりやすいとは思いますが。

○松尾専門委員 少ししつこいようですが、それと、混在量の軽減に努めるべきであると考えられているのですが、どのように努めていけるのだと、どのような対応の仕方をするのだという方向性がないのではないかと。ただ単に言っているだけであって、現実的にどのようにできるのかということに少し疑問を感じたのです。

○山手座長 これは実際はリスク管理機関においてこの剤が使われるときには、このような注意事項のようなものは喚起されるのでしょうか。

○福永評価専門官 農薬ですと、原体の規格というものがございまして、問題となる混在物な

どについても規格を定めた上で適切に使うことをリスク管理上できるということがございますので、あえてこういう書き方をさせていただいている次第でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

議事録としては、松尾先生に今いただいたコメントは残ると思います。確かにここはどのように提言するのかというのがわかりづらいという御意見だと思うのですが、今の事務局の御説明でよいでしょうか。ありがとうございます。

そのほか何かコメント等がありましたらお願いしたいと思うのですが、よろしいでしょうか。ないようでしたら、この ADI を追認することとしてジフルベンズロンの評価は終了したいと思えます。

舞田先生、お願いいたします。

○舞田専門委員 非常に細かいことなのですが、9 ページの 4 行目で「さけの外部寄生虫」という記載になっていますが、原文だと“**treatment of sea lice infestations in Atlantic salmon**”となっているので、これは「大西洋さけの外部寄生虫」というほうが正しいかと思えます。

○山手座長 ありがとうございます。

では、よろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 修正させていただきます。

○山手座長 そのほかはよろしいでしょうか。ないようでしたら、ジフルベンズロンにかかわる評価をこれでまとめたいと思えます。

それでは、事務局、よろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

修正の御意見等もいただいておりますので、それにつきまして反映させていただいて、座長にも御相談させていただきながら、事務局で内容を修正いたしまして、各委員の先生方に御確認をいただきたいと思えますので、よろしくお願いいたします。

本案につきましては、委員会に報告後、意見、情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられた意見の対応につきましては、事務局内で内容を取りまとめさせていただきまして、必要に応じて改めて本専門調査会にもお諮りしたいと思えますので、よろしくお願いいたします。どうもありがとうございました。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、次の議事に入りたいと思えます。

議事の「(2) その他」の事項としまして「農薬・動物用医薬品ダイアジノンに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)に関する意見・情報の募集結果について(案)」、事務局から御説明をよろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、資料 3-1 と 3-2 を御用意いただきたいと思えます。

ダイアジノンにつきましては、こちらも農薬専門調査会からのリレー品目ということで、本年 3 月の本専門調査会で御審議をいただいたものでございます。

有機リン系の殺虫剤でございますダイアジノンにつきまして、パブリックコメントの募集を

行いましたところ、1 件の御意見が提出されたということで、専門調査会としての回答案を作成しております。

この回答案につきましては、既に農薬専門調査会で御了解いただいているところでございますが、本専門調査会におきましても御了解いただきたいと考えておりますので、本日御説明させていただきますと思います。

具体的には「4. コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会の回答」ということで記載をしております。

左側のコラムにつきましては、いただいた御意見等の概要でございます。右側のコラムが専門調査会の回答案でございます。

意見といたしましては、今回設定いたしましたダイアジノンの ADI、0.001 mg/kg 体重/日が高過ぎるのではないかと、もっと低く設定するべきではないかというのが今回の御意見でございます。それに関する理由を幾つか御提案いただいております。

まず理由 1 といたしましては、こちらで評価をいたしました無毒性量 0.1 mg/kg 体重/日の根拠については、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の結果で、最低投与群の投与量は 0.15 mg/kg 体重/日であるのに対して、意見を提出された方が作成された表を本資料の最後に掲載しておりますが、こちらの表に基づきますと、最低投与群が 0.0032~0.002 mg/kg 体重/日ということで、専門調査会で設定した ADI の根拠となる無毒性量が高過ぎるのではないかとしております。

それに対する回答 1 でございますが、イヌとラットについてそれぞれ設定した無毒性量について記載をしております。先ほどのジフルベンズロンも同じでございますが、亜急性あるいは慢性等の毒性試験をしていく中で、いろいろな無毒性量の値がありますが、ADI を設定するために採用する無毒性量については、それぞれの試験で行われた投与量の公比等も勘案して総合的に設定しておりますので、必ずしも最も低い無毒性量を ADI 設定のための無毒性量として採用しているのではないという趣旨の内容を記載しております。

最終的には、それぞれの毒性試験の無毒性量と最小毒性量の差等を総合的に勘案いたしまして、イヌについては 90 日間亜急性毒性の①の値を採用しております。また、ラットにつきましては、次のページにございますとおり、98 週間のものが無毒性量としては最も低い値となりますが、他の試験の公比等も勘案いたしまして、ラットの無毒性量については 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験でみられた 0.1 mg/kg 体重/日を採用しております。

したがって、食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会につきましては、各種毒性試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で得られた 0.1 mg/kg 体重/日と判断し、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.001 mg/kg 体重/日を ADI として設定したとしております。

こちらにつきましては、資料 3-2 の評価書の 60 ページの食品健康影響評価の取りまとめで、そちらにも記載していることを回答しております。

ADI が妥当ではない理由の 2 でございますが、米国では、日本で評価しているよりも低い無

毒性量をとって5分の1ぐらいのADIを設定している、EUも今回の日本の設定よりもかなり低い値であることを理由として挙げてきております。

こちらにつきましては、右側のカラムの「理由2について」に回答案をまとめております。ラットを用いた98週間慢性毒性試験、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験、1年間慢性毒性試験について、毒性所見のメルクマールといたしましたChE活性阻害の判断基準が本専門調査会と米国で異なっていることを回答しております。血液のChEにつきましては、赤血球のChEと血漿のChEがございますが、赤血球のChEは、ほとんどが生理学的意義が高いと考えられているAChEであるということがございます。

次のページになりますが、一方、血漿のChEについては、AChEのほかにBuChEが存在しております。このBuChEの生理学的意義は不明であり、動物実験では明らかにBuChE活性が阻害される用量においても毒性影響が観察されていないということで、農薬専門調査会においては、従来より、赤血球ChE活性阻害が毒性指標としてより適切であると判断しており、血漿ChEについてはとらないとの取り扱いをしております。これが米国との無毒性量の違いになったということがございます。

以上の判断基準で検討した結果、先ほどの無毒性量をなぜ最小の値をとらなかったのかという理由ともあわせまして、今回設定したADI、0.001 mg/kg 体重/日とすることは妥当であるとしております。

ChEの取り扱いについては、農薬専門調査会では従来から赤血球ChEのみを毒性所見として採用するとしてきたとのことがございますので、動物用医薬品専門調査会においても同様の取り扱いをしたとして、こちらに「及び動物用医薬品専門調査会」との記載を追加させていただきたいと考えております。

理由3でございます。有機リン系のものについては神経毒性があるが、食品安全委員会ですらまとめた資料でもそのようなことが言及されているのではないかとということ。

また、4ページが一番上からございますが、環境省ですらまとめたものについても、ヒトの尿中でダイアジノンの代謝物が検出されていて人体汚染が明らかになっているということ。

それから、発達神経毒性の試験がないことを問題視しているということがございます。

回答案でございますが、3ページに戻っていただきまして「理由3について」でございます。

御指摘の1の食品安全委員会で行った調査でございますが、こちらにつきましては、あくまでも有機リン系の農薬の暴露によって、尿中代謝物として御指摘のような物質が認められたということございまして、必ずしも発達障害との関係を示唆するものではないということでございます。

食品安全委員会では、リスク管理機関である農林水産省が農薬登録を申請する際に求めている試験成績を用いて食品健康影響評価を行っておりますが、現在農林水産省が農薬登録のために求めている資料の中に発達神経毒性試験はございませんので、実施していないということです。

なお、胎児又は児動物への影響については、発生毒性試験、繁殖試験等が実施されており、

適切に評価されていると考えるとしております。

環境省の資料につきましては、環境省に伝えることとしております。

次の4ページ、理由4でございます。ダイアジノンについては、農薬や動物医薬品として使用され、食品中にオクソン体(M1)として残る場合がある。また、飲料水の塩素処理でもオクソン体が生成するが、その毒性が明らかになっていないということでございます。

こちらにつきましては、食品健康影響評価において考慮すべき代謝物等である暴露評価対象物質の選定に当たっては、農薬では「農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方」という中で、10%TRRを超えるかどうかという部分を一つの指標としております。今回のM1については、植物体内運命試験あるいは家畜体内運命試験で10%TRRを超えないので、暴露評価対象物質とはせず、暴露評価対象物質としてはダイアジノン(親化合物のみ)と設定したという回答としております。

理由5でございます。ダイアジノンの農薬出荷量につきましては、年間350トン前後、有機リン系農薬を合わせると年間2,400トン、カーバメート系も10成分が年間約400トン出荷されている。有機リン剤への感受性の高いヒトへの影響解明、化学物質過敏症患者の発症防止を視野に置き、食品や水だけでなく、空気中からの吸入摂取について詳細な健康影響評価が必要であり、同じ作用機構で、AChE活性を阻害する有機リン剤やカーバメート剤について総合的な毒性評価がなされていないとすることを理由としております。

こちらにつきましては、農薬専門調査会あるいは動物用医薬品専門調査会においては、あくまで食品中の残留農薬、動物用医薬品等について食品健康影響評価を行ってございまして、設定したADIに基づく管理が適切に行われれば経口摂取による安全性は担保され则认为としております。

いただいた御意見につきましては、リスク管理に関係すると考えられることから、厚生労働省、農林水産省及び環境省へ情報提供させていただくとしております。

理由として挙げられている複合影響については、現在、国際的な評価手法が確立されていないということで、困難ではないかと考えているとしております。

また、複数の農薬が同時摂取された場合のヒトへの影響について、FAO/WHOでは、100倍の安全係数には、複数の化合物の暴露を受けた場合に起こり得る相乗作用も考慮されている。相互作用については、農薬だけでなくヒトが暴露する可能性のあるすべての化合物についての問題であり、その組み合わせは膨大となることから、非常に低いレベルでしか存在しない残留農薬の相互作用のみを特別の懸念として取り上げる必要はないとされているとしております。

また、ADIの設定に当たっては、あらゆるヒトの個人差を考慮して安全係数が設定されているという回答案としております。

こちらの回答案の中で特に動物用医薬品専門調査会も関連するものとして、理由1、理由2、最後の理由5について、このように本専門調査会の名称について追記させていただきたいと考えておりますので、これらを中心に御意見等がございましたらお願いいたします。

以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

ダイアジノンですが、既に農薬専門調査会で審議され、リレー審議ということで本調査会でも審議した剤です。ただいま事務局から意見、情報の募集で寄せられた意見に対する回答案の説明をいただきました。これに関しまして何か御意見、コメント等がありましたら、よろしくお願いたします。特によいでしょうか。

小川先生、お願いたします。

○小川専門委員 一つだけ教えていただきたいのですが、時期的なこともあると思うのですが、米国で評価されているときには、日本の2年間慢性毒性/発がん性併合試験の結果は考慮されていないということになるのですか。その試験データは持っていた上で、最終的にはChE阻害の評価の仕方で日本と米国の違いがあるということが一番大きいことなのだろうと理解しているのですが、米国では斜線になっている理由が、日本語の報告だからみていないということなのかどうということなのか、もし情報があれば。

○福永評価専門官 資料3-2の評価書案の62ページをお願いたします。これは米国での評価書をもとに作成しておりますが、その評価書には記載がなかったということですので、米国ではこの試験は考慮されていないと考えられます。

○山手座長 よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そのほか御意見等がありましたら御提案願います。

特にないようでしたら、農薬専門調査会に加えて、括弧で記載されていますが、動物用医薬品専門調査会という文言を加えて、この回答案を進めていただくこととなりますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○山手座長 ありがとうございます。

ないようですので、この回答案については進めていただきたいと思います。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

○山手座長 そのほか何か事務局のほうからあるでしょうか。

○関口課長補佐 特段、事務局からはございませんが、本日は、引き続き非公開の専門調査会を開催いたしまして、動物用医薬品の承認関係の案件を御審議いただく予定でございます。少し予定より早く終了しておりますので、15分ほど休憩をとらせていただいで、3時10分から、よろしくお願いたします。

○山手座長 わかりました。

それでは、引き続き、今説明がありましたように非公開の審議がありますので、3時10分からということで、17~18分間になります。休憩をとりたいと思います。

それでは、続きまして、よろしくお願いたします。

(了)