

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

幹 事 会 第 81 回 議 事 録

1. 日時 平成 24 年 3 月 2 日（金） 13 : 28～16 : 36

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬及び添加物（アゾキシストロビン）の食品健康影響評価について
- (2) 農薬（スピロジクロフェン）の食品健康影響評価について
- (3) 農薬（ホスメット）の食品健康影響評価について
- (4) 農薬（グルホシネート、ペンチオピラド）の食品健康影響評価について
- (5) 農薬（イソピラザム、チアクロプリド）の食品健康影響評価について調査審議する評価部会の指定について
- (6) その他

4. 出席者

（農薬専門調査会専門委員）

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

（添加物専門調査会専門委員）

伊藤専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員

（事務局）

栗本事務局長、本郷事務局次長、坂本課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、
横山専門官、磯技術参与、進藤技術参与、工藤係長、南係長

5. 配布資料

- 資料 1 アゾキシストロビン農薬・添加物評価書（案）
- 資料 2 スピロジクロフェン農薬評価書（案）
- 資料 3 ホスメット農薬評価書（案）
- 資料 4 グルホシネート農薬評価書（案）
- 資料 5 ペンチオピラド農薬評価書（案）
- 資料 6 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 7 農薬の急性参照用量の設定について

資料 8 食品安全委員会での審議等の状況

参考資料 1 農薬であって農作物の収穫後に添加物として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（平成 22 年 5 月 20 日食品安全委員会決定）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

少し早いのですが、御出席いただける先生方皆さんおそろいでございますので、
ただいまから第 81 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年度末のお忙しい中お集まりいただきまして、ありがとうございます。

本日は、幹事会に所属していただいている専門委員の先生 8 名に御出席をいただく予定なのですが、先ほど吉田先生からご連絡がありまして、15 分ほど遅れていらっしゃるということでございました。

それから、後ほど審議の際に御説明はいたしますけれども、本日審議剤の中に農作物の収穫後の添加物としても使用される農薬が入っております。この御審議のために添加物専門調査会に御所属いただいております伊藤先生にも御出席をいただいております。

また、食品安全委員会からは 4 名の委員が出席をされております。

それでは、以後の進行、納屋先生、どうぞよろしくお願い申し上げます。

○ 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、よろしくお願いいたします。

親委員の先生方におかれましては御指導賜りますとともに、審議に加わっていただきますようお願い申し上げます。

それでは、最初に事務局より資料の確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、お手元の資料確認をお願いいたします。本日の配布資料でございますが、まず本日の議事次第、座席表、幹事会の先生方の名簿に続きまして、資料 1 から 5 までは本日御審議をいただきます農薬の評価書案のたたき台でございます。資料 1 からそれぞれ、まず資料 1 がアゾキシストロビン第 4 版、資料 2 がスピロジクロフェン、資料 3 がホスメット、資料 4 がグルホシネート第 2 版、資料 5 がペンチオピラドの第 2 版、ここまでは農薬評価書のたたき台でございます。それから、資料 6 は論点整理ペーパー及び農薬専門調査会の体制。資料 7 といたしまして、農薬の急性参照用量の設定についてと

いう 2 枚裏表のもの。資料 8 は、食品安全委員会での審議等の状況で、1 枚裏表。

それから、参考資料 1 といたしまして、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についてでございます。

本日の配布資料は以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申し付けください。

○ 納屋座長

資料はおそろいでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、議事 1、農薬及び添加物アゾキシストロビンの食品健康影響評価についてに入ります。伊藤先生、どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、事務局より説明をお願いします。

○ 堀部課長補佐

審議の前に背景のところをまず御説明させていただきたいと思います。

昨年の頭から幹事会で何度か御説明をしておりますけれども、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御審議をいただく場合がございますが、参考資料 1 にございますように、平成 22 年 5 月 20 日、食品安全委員会決定に基づきまして、調査審議は農薬専門調査会で行う。ただし、その際に通常の農薬の調査審議以上に慎重に安全性評価を行うため、食品安全委員会専門調査会運営規程第 5 条第 3 項に基づき、添加物専門調査会の専門委員のうち適当な者に対し専門調査会に出席を求めることとする。ということで、本日は伊藤先生に添加物専門調査会に所属する専門委員としてお越しをいただいております。

なお、委員会としては調査審議に参画した添加物専門調査会の専門委員の氏名を評価書に付記するということで、本日配布をさせていただいている評価書には伊藤先生のお名前も付記させていただいております。

それでは、剤の内容のほうに入ってまいりたいと思います。資料 1、アゾキシストロビンの評価書をお願いいたします。

3 ページから審議の経緯が記載されております。アゾキシストロビンにつきましては、2003 年に清涼飲料水として、それから 2004 年に適用拡大申請やポジティブリストの制度の関係でまず第 1 版に関する要請がございまして、第 1 版は 2006 年に、それから第 2 版については 2007 年に魚介類の基準値設定依頼がございましたので第 2 版を作成し、2007 年に答申。第 3 版につきましては 2009 年にバナナ、しょうが等への適用拡大申請がございましたので 2010 年に答申、という 3 回版を重ねておるところでございます。

今回第 4 版ということでございます。4 ページの 6 行目にございますが、昨年 8 月に農林水産省からこんにゃくに関する適用拡大の申請があるとともに、その後厚生労働省のほうから添加物の指定に関する申請もございましたことから、本日の幹事会で御審議をいただくものでございます。

したがいまして、多くの試験につきましてはこれまでの農薬専門調査会の中で御審議をいただいております、今回追加になっております試験成績といたしましては、ヤギの動物体内運命試験、それから、作物残留試験の成績が一部追加をされているというところでございます。

それでは、順に評価書の中身について御説明をいたします。

8 ページでございます。要約の部分ですけれども、今回の経緯の追加あるいは毒性所見の追加をいたしました。西川先生から毒性所見の部分について修正をいただいております。

先ほど経緯を申し上げましたけれども、9 ページ以降に評価対象農薬・添加物の概要がございます。農薬としての用途は殺菌剤、添加物としては防かび剤として使うものでございます。

先ほど申し上げましたように、農薬としての適用拡大申請はこんにやくでなされておまして、それ以外に収穫後にアゾキシストロビンが防かび剤として使用されたかんきつ類、みかんを除くかんきつ類の輸入のための食品添加物の新規指定の要請がなされているということでした。

11 ページから安全性に係る試験の概要でございます。タイトルの変更ですとか、表中の参考番号の変更など、編集上の修正を加えておりますけれども、追加された試験成績は14 ページの11 行目から(2)、ヤギの試験でございます。泌乳ヤギに7 日間反復カプセル経口投与をして動物体内運命試験が実施されております。

結果でございますけれども、投与放射能の大部分が糞中に62.1～72.2%TAR、尿中に18.0～23.5%TAR 排泄されております。乳汁中の放射能濃度は0.004～0.01 mg/kg、組織、臓器中でございますが、肝臓、腎臓で高いという傾向にございました。ここまでの動向につきましては既に御審議をいただいておりますラットでの動態と比較的類似をしております。

主要代謝物として肝臓中でAI と AG というものがございました。

それから、25 行目に事務局からのボックスのところ、提出された資料では総残留放射能 (TRR) という記載がございましたが、総投与放射能のことなのか、それとも総残留放射能のことなのかを確認をしたところ、総投与放射能 (TAR) のほうが正しいという回答がございましたので、18 行目～19 行目の記載を変更させていただいております。

それから、15 行目のところで、排出物と、これミスタイプなのですけれども、伊藤先生のほうから排泄物というふうに修正をいただいたところでございます。

少し飛びまして、4 版でございますので、追加した部分だけを説明させていただければと思っております。21 ページをお願いいたします。適用拡大と添加物としての申請がございましたので、作物残留試験のところを書き換えております。農薬としての使用に関しましては最大残留値が変わることはございませんでした。

24 行目から、添加物としてのアゾキシストロビンの最大残留値は処理当日のレモンで

の 9.18 mg/kg という結果でございました。

この結果を受けまして、22 ページ 20 行目から推定摂取量の再計算を行っております。

毒性試験につきましては特段追加された試験等ございません。

30 ページの 12 の（４）発生毒性試験（ウサギ）の 2 番で、催奇形性は認められていないという結論が前回までの版で抜けておりましたので、西川先生から御追記をいただきました。

32 ページ、食品健康影響評価でございます。今回の経緯が 3 行目、4 行目で追加されております。それから、15 行目からヤギでの体内運命試験の結果について上路先生から修文をいただいております。

それから、植物体内運命試験の結果ですけれども、残留成分として親化合物 B、D、M が認められたというところについて、上路先生、與語先生から代謝物についてすべて 10%TRR を超えていないということを書いたらどうですかということで、やや表現ぶりは違うのですけれども、同じ内容の御修文をいただいております。表現ぶりはお決めいただければありがたいかなというふうに存じます。

それから、最大残留値の記載につきましては、上路先生から全体を整理していただいて、與語先生からもその修文に同意しますというふうにいただいた上で、さらに簡略化するために事務局のほうでも少し修文をかけさせていただきました。最大残留量は農薬としてのアゾキシストロビンが 24.8 mg/kg、代謝物 D が 0.12 mg/kg、F が 0.07、L が 0.01、M が 0.11、B は定量限界未満であり、次のページにまいりまして、添加物としてのアゾキシストロビンが 9.18 であったというような形で最終的に事務局として整理をさせていただければというふうに考えております。

毒性試験の結果につきましては、毒性の主なプロファイルを追記させていただきました。西川先生から体重のところについて書きぶりを修正いただいております。農作物、畜産物、魚介類中の暴露評価対象物質は、親化合物アゾキシストロビンのみと設定されております。

以上の結果からは、無毒性量、ADI に影響を及ぼすような結果はございませんでしたので、結論は 35 ページにございますが、ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量 18.2 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.18 mg/kg 体重/日を ADI として、これは前回までの結論と変わっておりません。

本剤についての御説明は以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。追加された資料等をもとに修正していただいております。まず、動物代謝関連につきましては、小沢先生と伊藤先生から御意見をいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○ 小澤専門委員

動物体内運命試験は取り立てて問題にすることはありません。

伊藤先生から何か御修文などいただいたようですので、伊藤先生に。

○ 伊藤専門委員

特にこれ以上の修正は必要ないかと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。植物体内運命並びに作残等につきまして何かございませんでしょうか。

○ 上路専門委員

特にございません。

○ 納屋座長

よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

毒性試験等につきましては御専門の先生方、追加のコメント等ございましたらお願いしたいと思いますが、いかがでしょうか。お願いいたします。

○ 西川専門委員

一つ訂正があるのですけれども、8 ページの要約のところの 12 行目ですが、胆管の代わりに肝臓としたのですが、総胆管が入っていますので、例えば胆道系、括弧、というような形にしたほうが正確かと思います。

そのほかは特に補足はありません。

○ 納屋座長

西川先生、どうもありがとうございます。12 行の肝臓と書いてあるところを胆道系と書いたほうが良いという御指摘ということでよろしゅうございますか。

○ 西川専門委員

はい、食品健康影響評価についても同じです。

○ 納屋座長

はい。事務局、確認できてますね、よろしゅうございますか。

それでは、林先生、遺伝毒性関係は特によろしゅうございますか。

○ 林副座長

はい、これで結構です。

○ 納屋座長

食品健康影響評価のところの表現方法について決めてくださいというお話がございましたが。

○ 堀部課長補佐

19 ページのボックスのところで、実は上路先生と與語先生から同じことを少し違う表現で御意見を頂いています。先生方にお任せします。

○ 上路専門委員

今までの、私もどっちが主流だったかはっきりしませんので、事務局のほうでどちらのほうが良いかお任せします。同じことですから。

○ 堀部課長補佐

前回先生から御紹介いただいた暴露評価のワーキングのときには 10%TRR 未満かどうかというところを一つのメルクマールにしているというふうに理解をしておりますので、それであれば、先生、10%TRR 未満というふうな表現をいただいた上で、先生の表現をとらせていただくというのも一つの考え方かと思いますが、いかがですか。

○ 上路専門委員

でもあれですね、與語先生からの言い方も今までもやってきましたよね。だから、私もどっちでもいいのです、同じですから。お任せします、どちらが主流になっているか。

○ 納屋座長

上路先生が與語先生にすごく配慮をなさっていらっしゃるようなので、お互い譲られると決まりませんで事務局も困るでしょうから、私が勝手にえいやと決めさせていただきますが、よろしゅうございますか。上路先生の案で決まりということにさせていただきます。

ここの部分でほかのところに関しましてコメント等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。

ないようです。

それでは、ADI に関しましても従来どおりということとさせていただきます。どうもありがとうございます。

最後に、全体を通じて、伊藤先生、何かございませんでしょうか。

○ 伊藤専門委員

特にございません。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、この剤の審議はこれで終わりとさせていただいて、伊藤先生にはここで御退席いただくことでよろしゅうございますか。

どうもありがとうございました。お世話さまになりました。

(伊藤専門委員 退室)

○ 納屋座長

それでは、議事 2 に移ってもいいですか。

次は議事 2 です。農薬スピロジクロフェン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。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 2 をお願いいたします。

この剤につきましては 2010 年 1 月に厚生労働大臣からインポートトレランス設定に係る食品健康影響評価の依頼がありまして、評価第 2 部会で 2 回の御審議を経て本日の幹事会で御審議をいただくものでございます。

部会からの報告ということでございますので、評価書（案）全体についてざっと概要を

御報告いたします。

7 ページをお願いいたします。評価対象農薬の概要でございます。スピロジクロフェン、構造式は 24 行目 6 番のところに記載されているような構造をしております。環状ケトエノールに属するテトロン酸誘導体ということで、殺ダニ剤でございます。脂質生合成を阻害することが明らかにされておりますが、詳細な作用機構は不明ということでございます。

今回、先ほど申し上げましたように、きゅうり、トマト、いちご等へのインポートトレランス設定、それから農薬取締法に基づく適用拡大申請がございまして、またポジティブリスト制度に基づく暫定基準が設定されている剤でございます。

9 ページにまいりまして、安全性に係る試験の概要でございます。10 行目から動物体内運命試験の結果が記載されております。まず 11 行目から吸収でございまして、12 行目から血中濃度推移がまとめられております。表 1 のほうに薬物動態学的パラメータを整理されております。 T_{max} が投与群によっても若干ばらつきはありますけれども、一番遅い T_{max} を示しているのが単回投与の高用量投与群での 8 時間までということでございました。どの群におきましても血中放射能濃度はいずれも同様な推移を示しているということでございました。

それから、この試験、普段とは違って少し珍しいのですけれども、強制経口投与以外に混餌投与が行われておりますが、混餌投与でも吸収、分布、消失に与える影響は小さいというふうに考えられております。

この部分につきましては、部会でコンパートメントモデルのあてはめ方について御議論いただきまして現在の評価書の形になっております。

10 ページにまいりまして、5 行目から吸収率です。雄の吸収率は 62.4%と算出されております。

10 行目から分布でございます。分布の試験が 2 本行われております。1 本目の試験、11 行目からでございますが、15 行目から、低用量単回、反復投与群では検出された放射能はわずかで、そのわずかな放射能の分布としては肝臓とか腎臓とか血漿ですけれども、本当にわずかなものが見いだされた程度でございます。高用量群では投与 168 時間後の組織中残留放射能はすべて検出限界未満ということでございました。

20 行目から 2 本目の分布の試験でございます。表 2 のほうに主要組織における放射能濃度を示しておりますけれども、血漿よりも高い放射能分布が認められたのは腎臓と肝臓ということでございました。

すみません、2 本と申し上げましたが、もう 1 本、分布の 3 本目がございました。31 行目からです。全身オートラジオグラフィとその定量的解析による体内分布が検討されております。こちらでも肝臓、腎臓、それから膀胱、腸管、糞中等への分布が認められたということでございました。

それから、11 ページの 14 行目から代謝の試験結果でございます。2 つの試験が行われておりますが、11 ページ 15 行目は代謝 1 本目でございます。代謝物につきましては、糞

と尿と胆汁中の代謝物が表 4 に示されておりますが、20 行目から、尿中に未変化のスピロジクロフェンは検出されておられません。主要排泄物は M1、M3e、M4e、M3a、M4a というようなものでございました。糞中ではわずかに親化合物が出ておりますけれども、それ以外の代謝物は尿中と比較的似ているということでございました。

13 ページにまいりまして、1 行目から代謝物の 2 本目の試験でございます。結果は表 5 に示しておりますけれども、1 本目の代謝試験と同様の結果が得られております。

14 ページにまいりまして排泄でございます。4 行目から単回、反復投与による尿、糞中排泄の結果が示されております。投与 48 時間で 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄されております。主要排泄経路なのですが、低用量投与群では尿中、高用量群では糞中排泄率、糞中のほうが高いというようなことでございました。高用量では消化管からの吸収が不完全であると考えられております。呼気中への排泄は 0.05%TAR という結果でございました。

16 行目から、混餌投与の結果でございますが、混餌投与での排泄の影響はないというふうに考えられております。

15 ページにまいりまして、6 行目から胆汁中排泄試験の結果でございます。胆汁中への排泄率は 11.9%TAR という結果でございました。

15 ページ 14 行目からヒツジでの動物体内運命試験の結果が示されております。ヒツジでの T_{max} は投与 24 時間後で 0.382 $\mu\text{g/g}$ というのが C_{max} ということでございました。主要排泄経路は糞中ですが、最終投与 6 時間後でも 4 割近くが胃腸管に残留しているということでございました。乳汁と組織中の残留放射能については 16 ページの 2 行目から表 9 に示されております。乳汁中の総残留放射能濃度は 0.114、0.113 $\mu\text{g/g}$ ということでございました。いずれのサンプルからも親化合物は検出されておらず、主要な代謝物としては M1 というものが 80%TRR を超える量で検出をされているという状況にございました。

16 ページにまいりまして、5 行目から植物体内運命試験でございます。植物体内運命試験はオレンジ、レモン、りんご、ぶどう、グレープフルーツの 5 種類で行われております。10%TRR を超えて認められた代謝物としては、ぶどうの試験における M13 が 12.2%TRR のみでございまして、その他のところでは 10%TRR を超える代謝物は認められておられません。また、主に総残留放射能のほとんどが果実の表面、表面洗浄液中等で認められておりまして、中への浸透移行性は少ないのかなというような感じがしております。

少しページ飛びまして、23 ページから作物残留試験でございます。作物残留試験の結果は後ろの別紙 3、4 にまとめられておりますけれども、国内でのスピロジクロフェンの最高値はお茶での 12.0 mg/kg でございました。そのほか、M9、M12、M13 の試験が行われております。海外でのスピロジクロフェンの最高値はホップの 24 mg/kg という結果でございました。

24 ページ 11 行目から 7 番といたしまして、一般薬理試験でございます。15 行目から

の表 18 に概要をまとめております。

25 ページにまいりまして 3 行目から急性毒性試験の結果でございます。4 行目から急性毒性試験の結果でございますが、表 19、8 行目には原体の急性毒性試験の結果がございます。いずれも最高投与群でも LD₅₀ が求められないということで、原体については急性毒性が弱いという結果でございました。

また、10 行目からですが、代謝物 M1、M9、M14 についても急性経口毒性試験が行われておりまして、結果は 26 ページになりますが、M1 の急性経口毒性が若干親化合物に比べて高いかなというようなデータが示されております。

26 ページ 2 行目から、急性神経毒性試験、ラットの試験でございます。検体投与の影響は認められておりませんで、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 2,000 mg/kg 体重であると考えられております。神経毒性は認められておりません。

10 行目からですけれども、眼・皮膚に対する刺激性は認められず、Maximization 法による皮膚感作性試験は陽性と判断されております。

17 行目から亜急性毒性試験でございます。18 行目から 90 日ラットでの亜急性毒性試験の結果が示されております。毒性所見は表 21 に示しておりますけれども、主な所見として、体重増加抑制、それから貧血様を呈する血球の変化、すみません、貧血ではない、少し貧血の様子。それから、肝機能酵素の変化、それから副腎と脾臓の重量変化、それから副腎皮質の細胞質の空胞化が小空胞化と大小不同空胞化が認められております。

無毒性量としては、雄で 500 ppm、雌で 100 ppm であると考えられております。

27 ページ 2 行目から、マウスの 90 日間亜急性毒性試験でございます。毒性所見は表 22 にまとめられておりますが、門脈周囲性肝細胞質、副腎皮質細胞質空胞化、それからライディッヒ細胞の肥大といったようなものが認められております。無毒性量は雌雄で 100 ppm であると考えられております。

27 ページ 15 行目から、イヌの亜急性毒性試験の結果でございます。毒性所見、表 23 に示しておりますが、副腎、精巣、肝臓、胸腺、前立腺などに影響が認められております。

それから、部会の御審議の際に、27 ページ 19 行目からなのですが、630 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球とかヘモグロビン、ヘマトクリットの低下というのが認められておりますが、29 ページの 11 行目からにある 1 年間の慢性毒性の試験ではこのような変化が認められていないということから、90 日で認められた血球系の変化について毒性影響と考えられなかったという旨を最終的に加筆いただきました。

また、肝薬物代謝酵素の変化についてはそれだけでは毒性ととらないということで、本文中に変化があった旨について 22 行目から 28 ページの 2 行目まで事実を記載していただくということを部会でしていただきました。これが先生方にお送りしたときとちょっと変更になっておりますので、網かけがかかっております。

結論でございますけれども、本試験における無毒性量は雄で 200 ppm、雌で 200 ppm 未満であると考えられております。

28 ページ 13 行目から、ラットでの亜急性神経毒性試験でございます。この試験におきましては 12,500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められております。それから、19 行目のところですが、JMPR、EPA、EU では 12,500 ppm 投与群の雌での運動能低下、歩行失調を投与による影響として評価をしているという事実がございました。無毒性量については、雌雄とも、1,000 ppm で、神経毒性は認められなかったというふうにおまとめいただいております。

29 ページ 3 行目からは、亜急性経皮毒性試験のデータでございますが、本試験につきましては参考データ扱いとなっております。

29 ページ 10 行目からが慢性毒性及び発がん性試験の結果でございます。11 行目から 1 年間慢性毒性試験、イヌの試験結果でございます。毒性所見は表 24 にまとめられておりますが、この試験におきまして副腎、それから精巣の変化、ライディッヒ細胞の空胞化といったものが認められております。

14 行目からはこちらでも肝臓の薬物代謝酵素の変化について記載をいただきました。また、150 ppm 投与群の雄で精巣の絶対及び比重量の増加が認められておりますが、この群で病理組織学的変化が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと判断されております。

結論でございますが、無毒性量は雌雄とも 50 ppm であると考えられております。

28 行目から、ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。この試験におきましては慢性毒性/発がん性併合試験にプラスして、衛星群で投与 77 週後に FOB が実施されております。非腫瘍性病変につきましては表 25、腫瘍性病変については表 26 に示させていただきます。3 行目のところですが、2,500 ppm 投与群の雄で T₄ の増加、同群の雌で THS の増加が認められておりますが、変化が軽微で、これらのホルモンに関連すると考えられる異常は甲状腺のろ胞上皮細胞に認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられております。

非腫瘍性病変としては、体重増加抑制のほか、空腸、副腎などに毒性が認められております。腫瘍性病変としては 2,500 ppm 投与群の雄でライディッヒ細胞腫、雌で子宮腺がんの統計的に有意な増加が認められております。

それから、先ほど申し上げた FOB ですが、検体投与の影響は認められなかったということでございました。

結論でございますが、無毒性量としては雌雄とも、10 行目、雌雄ともとなっておりますが、雌雄とも 350 ppm であると考えられております。

FOB が行われておりますので、慢性神経毒性は認められなかったという 1 文を御追記いただきました。

それから、30 ページ 22 行目から、マウスの 18 か月間発がん性試験でございます。表 27 に非腫瘍性病変に関する毒性所見が、表 28 には腫瘍の発生頻度がまとめられております。非腫瘍性病変としましては、この試験でも副腎、精巣、肝臓などに所見が認められて

おります。また、肝細胞がん、肝細胞腺腫で有意な増加が認められ、雄では認められておりまして、雌でも増加傾向があるということでございました。

結論としては、無毒性量は雌雄とも 25 ppm というふうに考えられております。

31 ページ 15 行目からが生殖発生毒性試験でございます。まず、16 行目から 2 世代繁殖試験の結果でございます。結果、毒性所見としては表 29 のほうにまとめられておりますけれども、親動物では副腎、空腸、精巣などへの異常、児動物では体重増加抑制及び出生時低体重等が認められております。親の F₁ 世代の雄で精巣の萎縮ですとか精子の減少などが認められておりまして、31 ページの 21 行目にありますが、雄のうちの 2 例では交尾が成立せず、残り 2 例は交尾は成立したが雌の妊娠は成立しなかったということがございました。

結論でございますけれども、一般毒性に対する無毒性量は親動物、児動物の雌雄ともに 70 ppm でございます。

それから、生殖器官の萎縮ですとか精子数の減少といったような所見が 1,750 ppm 投与群で認められておりますので、繁殖に対する無毒性量としては 350 ppm であるというふうに考えられております。

33 ページにまいりまして、3 行目からラット発生毒性試験の結果でございます。検体投与の影響は認められておりませんので、無毒性量としては母動物及び胎児で本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられ、催奇形性は認められなかったという結果でございました。

11 行目からウサギでの発生毒性試験の結果でございます。母動物では最高用量投与群で脱毛、退色尿、飲水量や尿量の減少、それから流産が 1 例、それから 300 mg/kg 体重/日以上投与分で摂餌量の低下ですとか糞の排泄量減少、体重増加抑制が認められております。胎児では検体投与の影響は認められておりません。無毒性量としては母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児では最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられ、催奇形性は認められておりません。

23 行目からラットで発生毒性試験が行われております。まず、1 本目の試験ですけれども、31 行目にございますが、児動物（各腹雌雄各 1 匹）で実施されたモリス水迷路試験の 70 と 350 ppm 投与群の雌で記憶保持段階の基準達成までの試行数が有意に増加したが、用量相関性がなかったということで投与による影響とは考えられなかったとされております。

結論といたしましては、1,500 ppm 投与群の母動物及び児動物で、保育期間中の体重増加抑制等が認められており、無毒性量は母動物、児動物ともに 350 ppm であり、発達神経毒性は認められなかったとされております。

ここの恐らく先ほど御紹介した記憶保持段階の基準達成までの試行数が有意に増加したということだと思うのですけれども、EPA の評価書から見るとここのところを毒性ととっているようでして、脳の形態変化ですとか記憶学習脳の影響を確認するために、34

ページ 5 行目からの発達神経毒性試験の 2 本目がやられているようでございます。ちょっと詳細には解釈はできません。

母動物では検体投与による影響は認められておりません。また、児動物でも先ほどの記憶学習脳の検査や脳重量などの測定が行われておりますけれども、体重増加抑制以外に検体投与による影響は認められておりません。

無毒性量としては、母動物では本試験の最高用量である「1,500 ppm、児動物では 350 ppm」と考えられておりまして、発達神経毒性は認められなかったということでございます。

遺伝毒性試験の関係は 34 ページ 24 行目からになります。表 30 に原体に関する遺伝毒性試験の結果が示されておりますが、すべて陰性でございまして、スピロジクロフェンに遺伝毒性はないというふうに考えられております。

35 ページにいきまして 4 行目から、代謝物 M1、M9、M14 の Ames 試験が行われておりますが、すべて陰性という結果でございました。

35 ページの 11 行目からその他試験でございます。スピロジクロフェンの投与によって、ラット、マウス、イヌの副腎、精巣等に病理組織学的変化が認められたこと。また、ラットでの併合試験の雄でライディッヒ細胞腫、雌で子宮腺がんが、マウスを用いた発がん性試験の雌雄で肝細胞線腫及びがん、それからその合計に増加が認められております。

スピロジクロフェン及び代謝物のステロイド合成阻害、それから肝薬物代謝酵素活性への影響を検討するためのメカニズム試験が実施をされております。

19 行目からですけれども、ラットでの併合試験におけるスピロジクロフェン及び代謝物 M1 の血漿中濃度が測定されております。血漿中にスピロジクロフェンは検出されず、M1 は用量依存的に 0.4~64.2 nmol/mL 存在したということでございます。

親化合物は血漿及び肝臓中で容易に M2 に分解されるということが考えられております。

36 ページ 1 行目からは、スピロジクロフェンと代謝物の血漿中濃度と、それから副腎、肝臓のコレステロールトリグリセライドの測定についてラットで検討されております。こちらの試験でも血漿中にはスピロジクロフェンは検出されず、M1 のみが検出されております。副腎中のコレステロール濃度には用量相関性の増加がございまして、有意差が認められておりますが、肝臓中ではコレステロール、トリグリセライド濃度に変化は認められておりません。

10 行目からですけれども、ある種のステロイド合成阻害剤により惹起された副腎皮質の病変は未代謝のステロイド前駆体が細胞質に過剰に蓄積し、皮質細胞の肥大を特徴とすると考えられており、本試験における副腎中コレステロール増加と副腎皮質の空胞化の関連が示唆されたとされております。

それから、15 行目から 3 番目の試験ですけれども、イヌの慢性毒性試験における血漿中の親化合物と代謝物 M1 の濃度、それから、尿中でも濃度が検討されております。イヌの試験でも血漿中には親化合物は検出されず、M1 が血漿中に一定濃度で存在していると

いうふうと考えられております。尿中のスピロジクロフェンについては測定が不能ですが、尿中でも M1 が認められたという結果でございました。

27 行目からはイヌにおける 8 週間投与でのコレステロール、ホルモン等への影響が検討されております。30 行目からですが、2,000 ppm 投与群で AST、ALT、ALP 及び GDH の増加が認められております。投与によって血中テストステロンには有意な変動は見られておりませんが、黄体形成ホルモンは 2,000 ppm 投与群で投与期間を通じて対照群の 2 倍程度に上昇しております。肝臓組織中では 2,000 ppm 投与群で ECOD 及び ALD の増加が認められたほか、テストステロンの水酸化反応では 16 α -水酸化酵素の増加がわずかに認められたが、雄生殖器の病態をテストステロンの水酸化反応の誘導だけでは説明できないと考えられております。

それから、2,000 ppm 投与群では血漿中 Q10 減少、血漿中と肝臓の α -トコフェロール濃度減少が認められておりまして、HMG-CoA レダクターゼの作用というのでも考えられましたけれども、非常にわずかであったため、イヌの雄生殖器での変化を説明できるとは考えられなかったということでございます。

そのほか、2,000 ppm 投与群の精巣でライディッヒ細胞の肥大及び空胞化、それから、胚上皮変性、100 ppm 以上投与群の副腎で副腎皮質の空胞化が認められております。

以上により、スピロジクロフェン投与はテストステロン代謝系よりもステロイド合成系に変動を及ぼすことが示唆されております。

10 行目から、ラットでの混餌投与でのホルモン濃度の影響が検討されました。10,000 ppm 投与群では、E2 及び PROG の減少が認められまして、検体投与の影響であると考えられております。また、同群では副腎の比重量の増加というのが認められております。これらの変化は、回復が認められた。18 行目、ちょっと文尾がおかしくなっておりますので修正をいたします。

19 行目から、E/P 比の持続的な上昇、すなわち相対的な高エストロゲン状態の持続はラット子宮がんの発生を増加させると報告されています。本剤投与による持続発情の発現は確認されていないものの、ラット発がん性試験において膺の角化を示す個体が増加している。これらの結果を考え併せた結果、ラット発がん性試験で観察された子宮がん増加の機序としては、投与により生じた相対的な高エストロゲン状態の持続が関連している可能性が示唆されたとされております。

26 行目からスピロジクロフェン及び代謝物 (M1、M4) の ER 結合試験、ER 及び AR 転写活性化試験が行われました。スピロジクロフェンとそれから 2 種類の代謝物にヒト ER α 及び β に対する親和性は認められておりません。それから、スピロジクロフェン、2 種類の代謝物にはヒト乳がん細胞由来及びヒト前立腺がん由来細胞を用いたルジフェラーゼ遺伝子をレポーターに組み込んだ転写活性化試験において、ER または AR を介した転写活性が認められなかったことから、ホルモン作用はないと考えられております。

38 ページにまいりまして、スピロジクロフェンと代謝物 M1 のコレステロールエステ

ラーゼ阻害作用が *in vitro* で検討されました。スピロジクロフェンは濃度依存的にコレステロールエステラーゼを阻害し、 IC_{50} は 12~43 μM でございました。M1 のコレステロールエステラーゼ阻害活性は非常に低いということでございます。

スピロジクロフェンは先ほど来申し上げていますように、投与された動物の血中では検出されておらず、血漿中の主な成分が M1 であったことから、スピロジクロフェンを投与した動物におけるステロイドホルモンの合成に対する干渉はコレステロールエステラーゼの段階では説明がつかないということが考えられております。

18 行目から、ラット動的精巣細胞組織培養系における親化合物及び 3 種類の代謝物のステロイド産生に対する影響が検討されております。スピロジクロフェンのテストステロン合成の抑制作用というのは変動が大きくて明確には示されておられません。M1 についてはこの培養系でテストステロンの合成を強く抑制し、その他の代謝物でも弱い抑制作用が認められております。

血漿中には親化合物や M3、M4 が認められず M1 が認められていることから、M1 がミトコンドリアへのコレステロール輸送より下流でステロイド合成を干渉することが考えられております。

39 ページにまいりまして、今度は精巣ミクロソーム画分におけるさまざまな投与化合物によるデヒドロゲナーゼに対する影響が検討されました。スピロジクロフェン、M1、M3、M4 の 17β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性に対する影響は認められておりません。

それから、スピロジクロフェンは 3β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ- $\Delta^{4,5}$ -イソメラーゼに対して弱い阻害活性を示しました。

生態内でスピロジクロフェンが 3β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ- $\Delta^{4,5}$ -イソメラーゼを阻害することによってステロイド合成を干渉するとは考えられなかったという結論でございます。

18 行目からは精巣ミクロソーム画分における、今度はモノオキシゲナーゼに対する影響が検討されました。 17α -モノオキシゲナーゼ、C-17 及び 20α -リアーゼに対する影響は認められず、スピロジクロフェン投与ラットの血漿中 PROG の低下はミクロソームモノオキシゲナーゼ阻害によるものではないと考えられております。

30 行目からは、ラット動的精巣細胞組織培養系における、今度はリンゴ酸デヒドロゲナーゼへの影響が検討されました。Wistar ラットのミトコンドリア画分を用いてコレステロール側鎖切断が検討された結果、M1 のみにコレステロール側鎖切断の抑制が認められております。

先ほどの 14. (9) という試験、ミクロソームデヒドロゲナーゼに対する影響の検討の結果、M1 の作用点は、チトクロム P-450 依存ミトコンドリアのコレステロール側鎖切断酵素との直接作用ではないことから、ミトコンドリアのチトクロム P-450_{sc} に NADPH を供給するミトコンドリアのリンゴ酸デヒドロゲナーゼ及び細胞質のリンゴ酸-クエン酸

シャトルの下流のリンゴ酸デヒドロゲナーゼへの影響が検討され、M1 はミトコンドリア及び細胞質でリンゴ酸デヒドロゲナーゼを阻害すると考えられております。

したがって、スピロジクロフェンによるテストステロン合成抑制は、代謝物 M1 によるミトコンドリア及び細胞質におけるリンゴ酸デヒドロゲナーゼアイソザイム阻害によるコレステロール側鎖切断酵素への NADPH の供給の抑制というふうに考えられました。

それから、40 ページ 16 行目から代謝物 M1 のラット精巣ミトコンドリア内の NADH 及び NADPH の量に対する影響でございます。M1 はラット精巣ミトコンドリア画分のリンゴ酸デヒドロゲナーゼを競合的に阻害し、NADH 濃度の低下に続き、NADPH 濃度を低下させると考えられております。

それから、28 行目からはマウスにおける肝薬物代謝酵素、ステロイド合成系遺伝子の発現への影響が検討されております。スピロジクロフェン投与により肝臓の薬物代謝酵素の誘導が認められました。

それから、7,000 ppm 投与群の雌雄では肝臓の絶対及び比重量の増加が認められました。

ステロイド合成系関連の九つの遺伝子の発現抑制は認められておりませんが、ここに示したような幾つかの遺伝子の発現が上昇しておりまして、ステロイド合成阻害に対する代償作用が示唆されたということでございます。

少し普段とは違ってメカニズム試験のところを御説明いたしましたが、部会におきましてはこの部分のメカニズムについてかなりの時間御議論いただきました。8 行目からメカニズム試験のまとめをしていただいております。

9 行目でございますが、多くのメカニズム試験によりスピロジクロフェン及び代謝物は核内の ER または AR を介したホルモン作用を有さず、ステロイド合成阻害を示すと考えられた。動物に投与されたスピロジクロフェンは、速やかに代謝され、血中には検出されないことから、作用発現には主要代謝物 M1 が寄与すると考えられた。スピロジクロフェンによるステロイド合成阻害は M1 によるミトコンドリア及び細胞質におけるリンゴ酸デヒドロゲナーゼアイソザイム阻害によるコレステロール側鎖切断酵素への NADPH 供給減少によるコレステロール利用の低下によると考えられた。

ラット、イヌ及びマウスで認められた精巣毒性は上記のメカニズムによる可能性が高いと考えられた。ラットの精巣ライディッヒ細胞腫の発がんメカニズムにもこのステロイド合成阻害が係わっている可能性もあるが、発がん機序の詳細は明らかにならなかった。ラット子宮がん増加の機序として、相対的な高エストロゲン状態の持続が関連している可能性が示唆された。マウスでは肝薬物代謝酵素が誘導されたが、肝腫瘍増加との関連は明らかにならなかったとまとめていただきました。

42 ページにまいりまして、食品健康影響評価でございます。全体として御説明をしてきておりますけれども、4 行目から動物体内運命試験の結果が記載されておりまして、吸収率が雄で 62.4%で、投与 48 時間後で 90%以上が排泄されたということございまして

た。

ヒツジでは、未変化のスピロジクロフェンは認められず、M1 が認められたということでございます。

植物体内運命試験では 10%TRR を超える代謝物は配糖体 M13 のみでございました。

16 行目からは作物残留試験の結果がまとめられております。

22 行目に、與語先生のほうからコメントをいただきましたけれども、部会での審議において修文がなされましたので、この文案でいければというふうに考えております旨記載をさせていただきました。

毒性のほうのプロファイルですけれども、投与による影響は主に副腎皮質空胞化、精巢のライディッヒ細胞肥大に認められております。催奇形性、神経毒性、発達毒性及び遺伝毒性は認められておりません。発がん性試験においては、先ほど来申し上げている種々のがんが増加しておりますけれども、遺伝毒性試験ではすべて陰性の結果が得られており、ラット及びマウスで認められた腫瘍発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたということでございます。また、2 世代繁殖試験においては F₁ 世代の雄に生殖器官の萎縮や精子数の減少など繁殖への影響が認められました。

暴露評価対象物質については 33 行目からで、農産物についてはスピロジクロフェンのみ、畜産物中の暴露評価対象物質はスピロジクロフェン及び M1 と設定しております。

無毒性量については 44 ページ、表 32 に示しております。イヌを用いた亜急性毒性試験の雌で無毒性量が設定できておりません。データとしては 48 ページのほうに示されております。ただ、これはより低く、さらに長期間で検討された 1 年間慢性毒性試験で無毒性量が設定できております。食品安全委員会農薬専門調査会では各試験の無毒性量のうち最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1.38 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 0.013 mg/kg 体重/日を ADI と設定したということでおまとめをいただきました。

長くなって申しわけありません、説明は以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

この剤につきましては今週の月曜日に担当の部会で御審議をいただいたという非常に新しいものでございます。その部会におきましても前回の審議のときに追加要求をされて、それに対する回答があり、それを踏まえた上での御審議をしていただいたということでございます。第 2 部会の小澤先生、それから吉田先生、松本先生、どうも御苦労さまでございました。

全体をずっと一貫して今事務局から御説明いただきましたので、確認したいところとか補足の御意見等あれば承りたいと思います。どうぞよろしく願いいたします。いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

すみません、一つ。27 ページのラットの 90 日間の亜急性毒性試験の表 21 がありますけれども、その中で 12,500 ppm の雄、それから 2,500 ppm 以上の雌の群で TSH の増加を毒性にとっていますが、30 ページの同じくラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験では 3 行目から 5 行目にありますように、TSH が同様に増加しているのですけれども、軽微であって、甲状腺のろ胞上皮に異常が見られないということで、毒性学的意義は低いものとしておりますので、少し整合性がとれていないのではないかなと思います。

それともう一つ、これは細かいことですが、36 ページの 10 行目ですね、ある種のステロイド合成障害剤になっていますけれども、これは阻害剤のほうがいいのではないのでしょうか。

以上です。

○ 納屋座長

廣瀬先生、どうもありがとうございます。

まず、ラットの試験で 27 ページの表の中の TSH の増加、それと 30 ページで 2 年間のラットの試験で見ている TSH の増加、ここの整合性を図るべきではないかという御意見だと思いますが。第 2 部会でこのことに関して何か議論とかございましたでしょうか。吉田先生、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

廣瀬先生も御出席だったと思うのですが、1 年の、長期の部分につきましては影響出ないということを議論いたしました。廣瀬先生が今御指摘された表 21 についてはちょっと内容を確認いたします。これが経時的にかなり上がっているようであればこれは影響ではないというようにとりますけれども。ちょっと確認の時間をください。

○ 堀部課長補佐

先生、抄録の 38 ページです。すみません。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。抄録の 38 ページによれば、雄は上がってないですね。これ事務局の記載ミスですね。私たち加えてないですね。TSH は外してください。

そして、雌につきましては 5 週と 13 週で約 2 倍及び 13 週で約 3 倍という値になっておりますので、確かにろ胞上皮にはないのですけれども、背景データ内であるというような抄録でありますので、今回は肝臓が腫れてはおりませんので、削除してもよいのかもしれないなど、ろ胞上皮には影響がございませんので、廣瀬先生の御指摘のように、この 2 カ所は削除ということできたいと思います。よろしくお願いします。

○ 納屋座長

それでは、表 21 の中の TSH に関しては雄も雌も削除するということでお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

今話を聞くと、EPA でももしかしたらとっていたのかもしれないということだけなのですけれども、今先生方に御覧いただいたので、そちらでよろしいかと思います。根拠は多分そちらではないかと思います。

○ 納屋座長

それから、36 ページの 10 行に関しましては、ステロイド合成阻害で、これはもう全然議論の余地はないと思いますので、修文をお願いいたします。

○ 西川専門委員

細かい点のみですけれども、まず 27 ページの 19 行目から 21 行目に貧血の所見が長い試験でなかったのが毒性影響とは考えられなかったということですから、一般に短い試験のみで出てくる毒性というものもあるわけですので、例えば用量相関性が明確でなかったとかとそういうことは言えるのですか。

○ 松本専門委員

私の記憶では、これイヌですので、投与前からの値もありまして、コントロールとももちろん比べますけれども、そういう意味で投与前の値からながめますとほとんど低下の程度といえますか非常に弱かったのですね。ただ、統計学的に有意差がありました。

それともう一つ、この剤の議論に当たって、実は亜急性まで 1 回目でやりまして、そのときは赤血球の血液系の影響は記載していなかったのですね。それが今週の委員会でやはり気になるという話があったものですから、有意差があるけれども、毒性とはしなかった、あえてこういう文章を残した。ですから、数値的には余り心配のある影響ではないと私は思いました。

○ 西川専門委員

そうすると、軽微な変化でありとかそういうのを加えると、長いのでなかったからその所見を毒性と考えないというよりはむしろよいのかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

松本先生、そこに軽微な変化であるという語句をちょっと追加してもよろしいですか。

○ 松本専門委員

そのとおりに。

○ 納屋座長

はい、ではそのようにいたします。

○ 西川専門委員

もう一つは、29 ページの 15 行目から 16 行目ですけれども、ちょっとこれ文章の修正が必要ではないかと思います。認められたが、肝重量及び病理組織学的所見が認められなかった。というのは、例えば肝重量変化と書くか、それから 16 行目で所見は認められなかったというようなところかと思いますけれども、細かいことで恐縮です。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。今のところにつきましてはむしろ、認められたが、毒性所見とはとらなかったと、もう肝臓を外してしまったほうが、恐らく同じような表現をほかの場所でもしていましたよね。なので、ほかの場所と表現をそろえさせていただきたいということ。

○ 堀部課長補佐

1 ページ戻っていただいた 28 ページの 1 行目のあたりが同じ表現になりまして、ここでは酵素の変化は認められたけれども、薬物代謝酵素誘導による変化であって毒性影響とは考えられなかったという記載がございますが、このまま同じ記載をしてよろしいということであれば同じ表現をとりますが、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

よろしくお願いします。

あとよろしいでしょうか。先ほどの廣瀬先生の御指摘のところなのですが、やはり二つの時期で 2 倍及び 3 倍になっているので、一言表外に長期のラットについてはこれは上がったけれども、影響としなかったということを説明しているのに、90 日に説明していないのはちょっと説明不足だと思いますので、こちらにも肝臓及び甲状腺ろ胞上皮細胞の変化は認められなかったと記載したほうがよいと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

30 ページの記載を参考に 90 日のほうの試験も同じような記載ぶりをするということですよ。そこは事務局にお任せしてよろしいですね。

○ 堀部課長補佐

吉田先生、肝臓と甲状腺ろ胞上皮細胞とおっしゃったのですが、肝臓何か部位を特定したりとかそういう必要はありませんか。肝臓肥大とか、肝臓及び甲状腺に影響が認められなかったとかそういう表現でよろしいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 堀部課長補佐

それでは、TSH の増加が……。

○ 吉田専門委員

肝重量の増加のほうがいいかもしれない、肝肥大がいいかな。私は肝肥大がよいのではないかと思うのですが。肝肥大があった場合 TSH が増加するということは可能性としては否定できないので。

○ 廣瀬委員

それならやはり甲状腺のろ胞細胞の肥大がなかったからというほうが理論的ではないかと思います。

○ 吉田専門委員

必ずしも TSH が上がったときにということだけではないと思うので、どうしましょ

うか。2 タイプ TSH が上がるパターンは直接の甲状腺ホルモンの作用ともう一つはいわゆる UDPGT というがあるので、むしろ UDPGT のほうが毒性としては多いパターンなので、そこも視野に入れるか入れないかというところになると思うのですけれども。長期になればかなりの確率でそれだけ持続的に TSH が上がってまいりますと甲状腺にきますけれども。

○ 納屋座長

吉田先生、文章入れなくてもいいのではないのでしょうか、90 日のほうは。90 日のほうの表の中には ALT、AST の増加という後ろに TSH 増加もきていて、ここで TSH を外してその理由として肝臓のことを言い始めるとちょっと厄介かなと思うのですけれども、いかがですか。

90 日のほうの試験は表から TSH の増加というやつを外すだけにしておいて、長いほうの試験ではきちんとこう書いてあるということで整合性はとれているように思いますけれども。いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 納屋座長

すみません、座長が専門外のところに口をはさんでしまいました、お許してください。

29 ページのところでもちょっと気になったので、これはただ単に参考に事務局にお尋ねするだけです。6 行、7 行ですか、7 行の日本の農薬テストガイドラインで規定されている試験ではないため参考データとしたと。ガイドラインを見ると 21 日間の経皮毒性試験というのがあって、これが 28 日間やられているから外れているから参考データにしたのだというふうに読めるのですけれども、そういうことでよろしいですか。

想定外の質問をしてしまったようです。お許してください。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。第 1 回目の、最初に審議した 2010 年の記録ですと、事務局からは病理組織学的検査がガイドラインに従っておらず、特に標的となる 28 日間の亜急性経皮毒性試験ですよね、病理組織学的検査がガイドラインに従っていないということでどういたしましょうかという御質問があったので参考データにしたということが私の記録では残っておりますけれども。

○ 納屋座長

ありがとうございます。後で見たときに、何が違うからだめだったのかということがわかるようにするという意味からすれば、今吉田先生がおっしゃったように、規定されている試験ではないというふうにするよりも、規定されている検査項目が検討されていなかったとか、病理組織検査が規定されている項目ではなかったというふうに具体的に書いていただいたほうが、後々見たときにわかりやすいのかなという気がしました。

これはもともと経皮毒性試験ですから、特に食品健康影響評価に影響するものではない

のでさいなことなのですけれども、あえて説明してあるとどこが違うのかなと私も気になって今ここでガイドラインを見たのです。そうすると、21 日の経皮毒性試験と書いてあるから、ああ、これは長すぎたからだめとしたのよねというふうに勝手に誤解してしまったのですね。そういうふうな誤解を避けるためにも、今の吉田先生の説明の文章を加えていただくほうが、よりこれを見ていただく方々にとってはわかりやすいかなと思いました。

さいなことですので、採用するかどうかは事務局にお任せいたします。

先に進みたいと思いますが、よろしゅうございますか。全体を通じて何か気になるようなところございますでしょうか。

○ 小澤専門委員

今ちょっと気がついて申しわけありません。たたき台の 40 ページの (12) のメカニズム試験のところですけども、(12) の 20 行目、M1 はミトコンドリア及び細胞質のリンゴ酸でヒドロゲナーゼと書いてありますけれども、これはデヒドロゲナーゼですね、片仮名。

○ 納屋座長

片仮名、そうですね。

○ 小澤専門委員

すみません、それだけです。細かくて恐縮です。

○ 堀部課長補佐

すみません。

○ 納屋座長

今週月曜日に審議をしていただいてその週末ですので、これは事務局本当に御苦労されていると思います。ありがとうございます。

○ 小澤専門委員

これは気になって、すみませんでした。

○ 納屋座長

メカニズムをいろいろと検討されていて、ここまでわかったけれども、これ以上はわからなかったということが最後にきれいにきちんと書いてございますので、非常にわかりやすいのではないかなと感じました。ありがとうございます。

それから、最初に事務局からの説明のときに、発達神経毒性 2 本やられていて、どうもこれが原因で EPA では追加の係数 10 を掛けたのではないかというお話がありました。ところが、部会でそのことも踏まえた上で審議をしていただいて、発達神経毒性は陰性であるという御判断をいただいておりますので、生殖発生毒性にちょっと係っているものとしましては、部会の御判断を尊重いたしますし、本当に適切な御判断をしていただいたと感謝しております。

そうしましたら、ADI の確認をさせていただきますが、よろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

恐れ入ります。食品健康影響評価の毒性プロファイルのところですが、42 ページですが、ちょっと部会で私提案するのを忘れておりましたが、25 行目、ライディッヒ細胞肥大と書いてありますけれども、これはイヌにおいては空胞化ですし、それぞれ違うので、ライディッヒ細胞肥大等、あるいは空胞化等と。42 ページの 25 行目です、すみません。ライディッヒ細胞肥大等として、等を入れていただいてもよろしいでしょうか。よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

今西川先生からは両方を記載したほうがいいのではないかという御提案をいただいたように聞こえたのですが、等でよろしゅうございますか。

それでは、ADI に関しましても部会の決定どおりでよろしゅうございますでしょうか。

それでは、ADI は確認いたしますけれども、イヌの慢性毒性試験で得られた無毒性量の 1.38 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.013 mg/kg 体重/日ということをこの幹事会の結論とさせていただいて親委員会に御報告したいと思います。

以上でこの剤についての審議を終わります。ありがとうございます。

では、議事 3 に入ります。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 3 をごらんいただければと思います。ホスметの農薬評価書でございます。

この剤につきましては前回御審議をいただきまして、神経毒性に関する御判断の部分について赤池先生の御判断をいただくということで最終的な結論は次回に持ち越しましょうというふうに御検討いただいたものでございます。

事務局から今回の幹事会に当たりまして再度評価書を先生方にお送りいたしましたところ、先生方のほうから非常に細かくごらんをいただきまして、幾つか修正をいただいております。さっと御説明をさせていただきます。

要約のところについては、松本先生、西川先生から及びの使い方ですとか発がん性試験に関する表現が若干おかしいのではないかという御指摘をいただいております。

それから、幾つか事務局のほうで EFSA の評価書のページ等について若干の修正をかけさせていただきまして、17 ページの 26 行目、ボックスのところ EFSA の評価書のページを事務局が 22 を 20 と直したところ、與語先生から 21 ページですかという確認があり、事務局でもう一度確認したら実は 22 ページだったという、すみません、錯綜したことをやりまして、22 ページ、この辺確認をして正しいものをきちんと入れるようにさせていただければと思います。

それから、残っておりましたのが 22 ページのところなのですが、19 行目からの急性遅発性神経毒性試験について、22 行目、今網掛けになっている言葉の使い方なのですが、前回の幹事会の際には書きぶりとして、神経病標的エステラーゼの阻害という表現

がございました。この神経病標的エステラーゼという言葉がおかしいのではないかと御指摘をいただきまして、過去の評価書を洗って適切な表現に直してくださいというのを事務局宿題としてちょうだいしておりましたが、調査の結果、メタミドホス他 8 例の農薬評価書でこのような表現がありますけれども、1 例ではフェントラザミドでは神経毒性エステラーゼ、そのほかの 7 例は神経障害標的エステラーゼという表現がございましたので、先ほど申し上げた神経病標的エステラーゼは神経障害標的エステラーゼというふうに記載ぶりを修正させていただければと思います提案をさせていただきます。

それから、その前の急性神経毒性試験について吉田先生のほうから、赤血球の AChE 活性阻害について御追記をいただいております。

24 ページの 28 日間マウスでの亜急性毒性試験の結果でございますが、この試験は JMPR と EFSA の ChE 活性阻害に関するエンドポイントの判断が違っておりまして、前回の御審議で農薬専門調査会としては EFSA の判断を支持していただくということで書きぶりを直してくださいねと言われた部分でございます。その部分について西川先生、吉田先生から修正をいただいております。後ほど御確認をいただければと思います。

それから、28 ページにまいりまして、ここについても ChE 活性に関する表現を修正いたしました。西川先生から修文をいただき、吉田先生から修文案に了解という旨のお返事をいただいております。

それから、29 ページからがマウスでの慢性毒性/発がん性併合試験です。吉田先生のほうから、タイトルははじめまして 2 年間というところを消していただいているのですが、併合のとき一般的にこの 2 年間というのが付いておりまして、この点どうしましょうかという点について後ほどコメントをいただければありがたいと思います。

それから、25 行目からで、肝細胞腺腫の発生率に関するところを西川先生から御修文をいただきました。また、その部分については吉田先生からはもう少し詳しく書いてはどうかということで、29 行目以降に修文の御提案をいただいております。

それから、30 ページにまいりまして、4 行目からの部分の記載なのですが、西川先生から 11 行目のところでコメントをいただいております。2 年後の最終時まで生存したマウスが少なく、しかも加齢性変化を有するものばかりと推察されるので、その部分の記載について削除をしたらどうでしょうかということでございました。

それから、事務局からは、肝細胞腺腫、肝細胞がんの発生頻度について追記をしたのですけれども、吉田先生から、その軽度増加についてどちらというのは JMPR と EFSA の評価結果ですがどちらの評価を支持するか記載すべきと考えますという御提案をいただいております。

それから、この部分が赤池先生からの確認をお待ちしていた部分でございます。脳の ChE 活性について、中間と殺時にはすべての投与群で 20%以上の阻害が認められております。最終と殺群では 25 と 100 ppm 投与群では統計学的に有意な阻害が認められてはおりますけれども、25%の投与群では 20%以下の阻害、100 ppm 投与群では 22%の阻

害ということでした。

25 ppm では最終と殺時に阻害率が 20%を下回っているということで、農薬専門調査会のルールを外れるということがございます。この所見の取扱いについてどのように見たらいいかということについて赤池先生に御確認をしてくださいということでした。

30 ページ 17 行目にボックスございますけれども、赤池先生からの御回答では、結論から申しますと、中間と殺時のデータは毒性所見とする必要はない。この剤についてはということがエクスキューズがついておりますけれども、中間と殺時のデータは毒性所見とする必要はないと判断しますとのこと。

理由としては、一つ目は、5 ppm における検体摂取量 0.75 mg/kg 体重/日というのが本剤におけるコリンエステラーゼ阻害濃度として推定される濃度よりもかなり低値であること、それから EFSA の報告書にもありましたけれども、中間と殺時での脳の阻害の程度は 29%ということで、20%を上回るものの、それほど大きな値ではなく、さらに 24 か月後では 6%ということで有意差もないということが考えられるということです。

次のページにいきまして、幹事会での併合試験の 12 か月と殺群から得られる知見は慢性毒性の評価において重要という指摘及びそれと関連する意見と思いますが、24 か月後に影響が認められなかったことをもって毒性影響としないことは妥当かという指摘は、このデータを毒性所見とするか否かを判断する上で重要なポイントを示していると思います。今回のデータについては上述のように本剤のコリンエステラーゼ阻害作用が見られると推定される用量よりかなり低い摂取量であり、12 か月で見られた阻害作用が基準を少し上回る程度、かつ一過性であることから、毒性所見とはしないと判断しました。

ただし、酵素阻害用量に近い摂取量であったり、酵素阻害の程度が大きい場合には、毒性所見とみなすべきということで、本剤の判断が一般論ではなくて、それはケースバイケースの判断ですよということが付記されているというふうに思います。

したがって、赤池先生からの御意見を踏まえまして、この無毒性量が、14 行目に記載してある 25 ppm という無毒性量は維持されるというふうに考えております。

したがって、前回の幹事会の際にこの点の確認を待って最終的な ADI を決めましょうということで、ADI はとりあえずは 40 ページに記載してあるので 1 mg/kg 体重/日というイヌの 2 年間慢性毒性試験の結果から求めているのですけれども、この部分の ADI を最終的に決めいただくというのが今日の御議論の中心になろうかと思います。

食品健康影響評価についても書きぶりは御確認をいただいておりますので、説明はここまででとどめさせていただきます。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。赤池先生から御意見をいただいて、中間データはこうであるという明快な御見解を示していただきました。ここに関しましてはほかの先生方はいかがでしょうか。それでよろしゅうございますか。

○ 西川専門委員

ADI を設定するのに一番重要な試験というのは 1 年間の慢性毒性試験と理解しております。アセチルコリンエステラーゼの活性阻害は例外という扱いでいいのかどうかということが大事だったかと思います。

○ 納屋座長

今の西川先生の御意見でございますが、ほかの先生方いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

それで、仮に他の毒性所見と同じような扱いとするなら、1 年後にと殺した中間と殺時でのみ認められておりというのは理由にしないほうがいいという考えです。ですから、EFSA の結論の中のその部分だけは支持できないということなので、その部分を削除してはどうかということです。

○ 納屋座長

30 ページの 9 行から 11 行に関するところの記載ぶりで、ここを外したほうがいいという御提案ということでございますね。

○ 西川専門委員

そうです、灰色がついていないところは削除してはどうかということです。

○ 納屋座長

9 行の中間と殺時のみで認められておりという部分だけを削除ということですね。

○ 西川専門委員

はい。

○ 納屋座長

はい、どうもありがとうございます。

ほかの先生方、それでよろしゅうございますか。

科学的なところに関する確認はそこだけだと思います。あとは吉田先生から 2 年間をとったらどうかという御提案があって、これ昔からやってるよというお話なので、そこをちょっと確認したいなと思いますが。吉田先生の御提案の趣旨をお聞かせいただけますでしょうか。

○ 吉田専門委員

ガイドラインを見ると 1 年間と書いてあるので、ということだけです。統一して特に今回 12 か月で中間と殺もしておりますので、そこだけです。ほかに合わせていただければよいと思います。特にこれに限ったことではありません。

○ 納屋座長

先ほどの剤でガイドラインから違うと、農薬ガイドラインのテストガイドラインから違うというので私見ていて、21 日なのに 28 日間やっているから違うのかなというふうに誤解をしてしまいました。今も従来からこういうふうに行っているとおっしゃったのでこのガイドラインを見ましたら、1 年間の反復投与毒性試験及び発がん性試験というふうを書いてあって、2 年間と書いてないのですよね。ところが、食品安全委員会では最初から 2

年間とやってきていると。ここで変えると何か急に試験の内容が変わったように見られるしということを懸念されたのだらうと思うのですが。変える変えないというのは次の 4 月以降は別の任期の人たちに考えていただくこととして、今回は変えない。混乱が生じるので変えないというのが一番ずる賢い解決策かなと思いました。

ただ、テストガイドラインと違う表記をずっとしてきているということに関して、一番最初なぜそういうふうにしたのかというのが、資料か何か残っていれば、4 月以降の委員の方々に説明をしていただけるといいのかなと個人的には考えます。

それで、今回は吉田先生に泣いていただいて、今回だけは変えない。変えることを 4 月以降検討するという形にしたいと思うのですが、よろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それで、食品健康影響評価のところのまとめのところに入りますが、いいですか。

○ 吉田専門委員

肝臓のところを決めなくてはいけないと思います。ちょっと 29 ページから 30 ページ、西川先生もコメントをいただいたのですけれども、やはりこの雄の 100 は若干ですが上がっていると見ざるを得ないかなというように思っています。1997 年の JMPR ではこの施設でのデータということで、2011 年の EFSA のバックグラウンドよりは超えているというので一番最高用量ですし、ここで上がっているということは、ここをどうしても否定するというよりも、やはり非常に軽微けれども、マウスの肝腫瘍が増えていると見るほうが私は素直だろうと思いましたので、私は EFSA の判断を、これは評価書評価ですよ、評価書評価なので EFSA の判断を支持するという一文を加えるのはいかがでしょうか。農薬専門調査会でこうというよりも EFSA のほうを今のところ支持する。年代も新しいです。恐らく、というのが私の意見です。

以上です。

○ 納屋座長

今の吉田先生の御提案いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

結論は、肝腫瘍があるという前提で評価書が書かれていますので、そういう趣旨で修文したのですが。背景データをどうするかという非常に悩ましい点があって、無理やりこういうふうに修文したのですが、背景データの範囲内に関することは削除しても問題ないと思いますが、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

ほかの先生方に御異存なければそのようにさせていただきますけれども、いかがですか。

○ 吉田専門委員

恐らく背景データの使い方というのは非常に難しいというように私も思っています。ただ、EFSA も非常にこのところで悩んでいて、EFSA の評価書に繰り返し当該施設での背景データ値までをわざわざサマリーというか記載して、それよりも 60 分の 25 から 2 例だけ高いのだけでもやはりエキスパートの人たちはこれにカルチノ R40 ですか、にすということにはアグリーしなかったと書いてありますので。私はちょっとこの EFSA の明らかに増えているのではなくてという軽度というところをどこか残していただければこの背景は消していただいてもいいのですが、軽度な増加であるということは残していただきたいなと思います。

○ 納屋座長

今のところは 29 ページの 25 行で、100 ppm 投与群雄において、肝細胞腺腫の発生率の軽度増加が認められたと、こういうふうに入れたほうが良いという御提案ですね。

○ 吉田専門委員

そうですね、背景を削るならば。

○ 納屋座長

それで、ただし以降を削るということですか。ただし、背景データの範囲内であったというふうに書いてある、ここを削るということですね。

○ 吉田専門委員

そこは削らないと。

○ 納屋座長

西川先生、今の御提案でよろしいですか。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 納屋座長

毒性のほかの先生方、それでよろしゅうございますか。

では、そのように修正をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

そうすると、29 行目からの吉田先生の修文はなしということでしょうか、それともこの各機関の判断を残すべきでしょうか。

○ 西川専門委員

せっかく書いていただいたので、この 30 行目から 34 行目までを残すとして、部会は EFSA の結論を支持したと最後に結んだほうが良いと思います。

○ 納屋座長

堀部さん、わかりますね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 納屋座長

わからなくなったらまた西川先生に今のところ確認してください。

○ 堀部課長補佐

大丈夫だと思います。ありがとうございます。

○ 西川専門委員

ちょっとすみません、EFSA のこの記載を残しておくのであれば、発がん性分類 R40 というのはちょっと聞き慣れない言葉なので、何か欄外で説明しておいてくれませんか。

○ 堀部課長補佐

ちょっと調べて脚注をつくらせていただきます。脚注がいいか、それとも。

○ 吉田専門委員

脚注で。

○ 堀部課長補佐

脚注で。わかりました。

そのほかにも西川先生と吉田先生に修文をいただいているところがあるのですが、その辺、先生、ちょっと書きぶりをお願いできますか。24 ページのマウスの 28 日間亜急性試験のところなのですが、同じことなのでここももう先生方にお任せをいたします。19 行目から事務局の案に対して西川先生に御修文をいただいております、23 行目から破線部吉田先生の修文ということになっておりますので、この辺はよろしく願いいたします。すみません。

○ 納屋座長

西川先生の修文案でということになりましたので、よろしく願いいたします。

○ 堀部課長補佐

はい、わかりました。

○ 納屋座長

ほかに確認するところがあったらお願いいたします。

○ 吉田専門委員

すみません、26 ページの (7) と (8) ですが、(8) のほうは私直したのですが、これ剥離はやめてください。

○ 堀部課長補佐

(7) も同じですね。すみません。

あと、吉田先生、あとのところは適切に先生からいただいたコメントを入れたつもりですが。

○ 納屋座長

それでは、以上でよろしゅうございますか。抜けているところがありましたらお願いいたします。

それでは、食品健康影響評価のところについての最終確認をいたしますが、ADI はこの案のとおりでお認めいただけますでしょうか。

はい、ありがとうございます。

確認いたします。イヌの慢性毒性試験の無毒性量 1 mg/kg 体重/日を基に、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を ADI とするということを幹事会の結論とさせていただきまして、親委員会に報告させていただきます。

どうもありがとうございます。

以上で今の剤の審議を終わりにしまして、次はグルホシネートでよろしいですか。

時間配分が全然わからないのですが、休憩をとっても大丈夫であればとりますが、とらないでさっとやったほうがいいのかであればそのようにいたしますので、ちょっとアドバイスをいただければと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生方のお疲れ度合いでお任せをいたします。

○ 納屋座長

それでは、あの時計で 10 分まで休憩をさせていただきます。よろしくお願いいたします。

(休 憩)

○ 納屋座長

申しわけありません、座長の不注意で時間が過ぎてしまいました。おわびいたします。

お約束した時間をちょっと過ぎましたが、また次の剤の審議に入らせていただきます。よろしくお願いいたします。グルホシネートですね。お願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 4 を御覧いただければと思います。

グルホシネートという剤なのですが、資料 4 の 1 枚めくっていただきますと、時計文字の ii、ローマ数字の ii というページ、総合評価がございます。グルホシネートという剤には 2 種類がございます、一つは、グルホシネートそのものに光学異性体 L 体と D 体が存在いたします。それで、グルホシネートとしては一つはラセミ体であるグルホシネートと、それから活性本体である L 体だけを選択的に含有するグルホシネート P という二つの剤がございます。それで、初回以降の評価のときにも同一の物として併せて評価できないということで個別に御評価をいただいた上で、これらが使用される実場面を考慮して、総合評価という形で最終的にグルホシネートの ADI を 1 本におまとめいただくという作業をしていただいたということでございます。

それで、最終的には総合評価のほうに立ち戻って御確認をいただきますが、まずはそれぞれについて御審議をいただきまして、最終的に総合評価のほうに立ち戻って御説明を差し上げられればと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

ですので、今申し上げた ii の紙を 1 枚おめくりいただきますと、第一部ということでグルホシネート、これはラセミ体のものとございますが、こちらの評価書が出てまいります。これがグルホシネートの第一部ということになります。

1 ページおめくりいただきますと、目次のところで今回追加された試験についてまず御確認をいただければと思います。今回追加された試験としては代謝物 Z に関するヤギとニワトリの試験、それから乳汁移行試験と畜産物の残留試験がございます。また、作物残留試験の結果が提出されておりますので、推定摂取量が追記をされております。

それでは、この剤につきまして経緯も含めまして御説明を申し上げます。

グルホシネートラセミ体につきましては、2010 年 2 月に 1 回目の答申を返してございまして、今般 2011 年 1 月に飼料中の残留基準設定に係る食品健康影響評価に関する要請、それから 11 月には適用拡大、みつば及びたけのこに於ける食品健康影響評価の要請がございました。そこで、重版ものということで本日の幹事会で御審議をいただくということでございます。

要約につきましては 1-8 ページでございますが、こちらは後ほど御覧いただきたいと思っております。

1-9 ページ、評価対象農薬の概要でございます。グルホシネートは除草剤でございます。先ほど申し上げましたように、このグルホシネートとしてターゲットにしているのはラセミ体でございます。飼料中残留基準値の設定要請と適用拡大申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 1-11 ページからになります。いつものように動物体内運命試験のところでは、AUC のデータを追記させていただきました。また、ニワトリなどのところについて情報がとれた部分を追記させていただいたりしております。

今回追加された試験は、ちょっと飛びますけれども、1-23 ページ、代謝物 Z に係るヤギの体内運命試験でございます。投与後 16 時間後の飼料中の代謝物について表 16 に示されております。乳汁中に排泄された放射能は 0.1% TAR 未満でございました。組織、血中でございますけれども、腎臓と肝臓に比較的高いという傾向がございました。乳汁中の放射能濃度は投与 2 日で約 0.02 $\mu\text{g/g}$ で定常状態でございました。残留放射能の主要成分はグルホシネートでございまして、Z を投与して主要成分グルホシネートということでございました。腎臓、肝臓では B 及び Z も多く検出をされております。主要排泄経路は糞中ということでございました。

それから、26 行目から同じく代謝物 Z 等によるニワトリでの動物体内運命試験がございます。各飼料中の代謝物は 1-24 ページ 15 行目、表 17 に示されております。組織（可食部）及び血中の残留放射能は 0.1% TAR 未満でございました。卵白中の残留放射能は試験期間を通じて定量限界をわずかに上回る程度でございましたが、卵黄では徐々に増加したということでございます。

與話先生から一部修正をいただいております。

肝臓、卵黄の残留放射能の主要成分は Z、卵白では、すみません、卵白ではでになっておりますが、卵白ではグルホシネートでございました。排泄物中放射能の使用成分は代謝物 Z でございました。

大部分、86% TAR が排泄物中に出たということでございます。

17 行目ボックスにあります、與語先生のほうから 3 行目の組織（可食部）というところについて、JMPR 資料の英語は *edible tissues* となっているのに 1. (5) の試験というのはヤギの試験なのですけれども、ここでは可食分となっていて、この試験では組織（可食部）というふうになっていたということだったのですけれども。すみません、1. (5) はニワトリの試験ですね。原体の親化合物の試験では可食部となっていて、この試験では組織（可食部）というふうに御指摘を受けましたが、1. (5) のほう、上路先生から組織（可食部）というふうに直していただきましたので、統一をとったということでございます。

それから、さらに追加されておりますのは 1-32 から、少し飛びまして作物等残留試験の結果でございます。作物残留試験の結果は追加されておりますが、最大残留値は変わっておりません。14 行目から乳汁移行試験がございます。いずれの採取時点においても乳汁飼料のグルホシネートは定量限界未満であったというところについて、與語先生のほうから、表中では定量限界未満であったとなっているものの、本文中では、これは評価に用いた資料の本文中ですけれども、検出されなかったとあるので、いずれかが間違っている可能性があるということで。こちらのほうはリスク管理機関のほうに確認をしましたところ、FAO のマニュアルにおいて動物残留がすべて LOQ 未満のときには検出されなかったといってもいいというようなことが記載されていたので、本文中は検出されなかったと書いたものと思いますという回答がございました。どちらかが間違っているわけではなく、同じ意味のことを示しただけだということでございました。

データから見ると、LOQ 未満、0.01 mg/kg 未満というのが一番正しい文章になろうかと思しますので、定量的にきちんと書くのを事務局としては御提案したいと思しますので、18 行目については與語先生消していただいたのですけれども、そこを復活させてはどうかというふうに御提案をいたします。

23 行目から畜産物の残留試験の結果でございます。結果については 1-33 ページの方に記載をされております。ブタ、ブロイラーの筋肉、脂肪並びに採卵鶏の卵黄ではグルホシネートは検出されております。ブタ及びブロイラーの肝臓では 2 ppm 以上投与群でグルホシネートの移行が認められ、投与量に応じて検出量が増加しております。最大残留値はブロイラーの肝臓で 0.1 mg/kg ということでございました。

與語先生から供試動物が雌であることを加筆せよとの御指摘をいただきまして、本文中に記載をいたしました。

作残、それから家畜残留試験の結果が提出されましたので、13 行目からの推定摂取量を変更させていただきました。結果は表 30 にお示ししたとおりでございます。

毒性試験の関係です。1-35 ページ、急性毒性試験についてですけれども、表 32 が原体、表 33 に代謝物の記載がございますが、死亡例が出た濃度を追記させていただきました。

それから、1-38 以降につきましては検体摂取量の追記をさせていただいております。

1-40 ページでございますが、ラットの亜急性毒性試験 2 本目で、雄の 7,500 ppm 以上、それから雌の 10,000 ppm 以上投与群での網状赤血球の増加というのが所見として挙げられていたのですが、1-40 ページ 1 行目のボックスでございますように、松本先生から雌では有意差がなく、雄では 20,000 ppm 投与群では有意差がないので、毒性と判断しないという御指摘をいただきました。このため、表中から削除という形をとらせていただいております。

それから、1-42 ページについては単純な漢字の誤りがございますので、修正をさせていただきます箇所がございます。

それから、1 点なのですが、この剤について 1 点だけ御確認をいただきたい点がございます。1-46 ページでございます。2 年 6 か月間の慢性毒性/発がん性併合試験、これも 1 年間の慢性毒性試験と 2 年 6 か月の発がん性試験が行われた試験でございますが、この試験につきまして先ほど申し上げたように、検体摂取量について表 47 を追記いたしましたところ、この試験では慢性毒性試験群と発がん性試験群で別々に検体摂取量が求められていたことがわかりました。表 48 を御覧いただきますと、まず雌の死亡率増加、140 ppm 以上の死亡率増加のところ、（投与 130 週後）と書いてあるのですが、本文の 15 行目なのですが、無毒性量の根拠になっている検体摂取量、雌 2.5 mg/kg 体重/日となっております、これは数字、上の 47 を御覧いただくと、慢性毒性試験、すなわち 52 週間での検体摂取量が記載してございました。130 週で認められた所見なので、本来であればここは検体摂取量としては発がん性試験群の 2.4 をとるのが妥当ではないかと考え、事務局から修正御提案させていただきました。

これに伴いまして、では雄のこの所見は大丈夫かということがふと不安になったものですから、確認の作業をさせていただきましたところ、この雄の 140 ppm 以上で認められた腎の絶対及び比重量の増加についても実は 52 週ではこの所見認められておりません、130 週のみで認められた所見であることが判明をいたしました。こちらについても同じ理由から、慢性毒性試験の検体摂取量を提示することは正しくないというふうに判断をいたしましたので、発がん性試験群の 1.9 という数字に置き換えてはどうかということを御提案させていただきますと思います。後ほど御審議いただきできればと思います。

その他毒性試験についての追加はございませんので、食品健康影響評価のほうに移らせていただきます。1-59 ページです。追加された試験成績についての加筆、それから代謝物 B 及び Z のラットを用いた体内運命試験の結果についての追記、それから家畜での体内運命試験の結果がございましたので、その部分を上路先生、與語先生から追記をいただきました。また、乳汁移行試験、畜産物残留試験の結果についても加筆をいただいております。

それから、西川先生からは毒性試験結果の投与による影響の部分の所見を直していただきました。結果として農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質はグルホシネート、代謝物 B 及び Z と設定したということになっております。

結論でございますけれども、まずは先ほど論点としたところをお認めいただいた後、最終的にまとめて御説明をできればというふうに考えております。

続きまして、グルホシネート P でございます。少しページをめくっていただきまして、1-81 ページの後に第二部ということでグルホシネート P の評価書がございます。

こちらにつきましては、2-3 ページを御覧いただきたいのですが、初回の答申がやはり 2010 年 2 月でございました。今回ホップに係る適用拡大申請がございましたので、今回の幹事会、こちらだけですと親会議でできるのですが、当然グルホシネートと併せて審議をすべきだと考えましたので、こちらに関しましても幹事会で併せて御確認をいただきましたが、今申し上げたように追加されているのはホップの搾残試験のデータのみでございます。

評価書の中なのでございますけれども、2-9 ページに AUC のデータを追加したこと。

それから、2-12 ページですけれども、最近植物の代謝経路についてはすべての植物のあとに記載するという事でまとめて記載をさせていただきました。2-11 ページ見え消し、12 ページ見え消しで、12 ページの 30 行目から追記をさせていただいた部分でございます。與語先生から修文案も含め了解しましたとのお返事をいただきました。

2-15 ページで作物残留試験の結果がございしますが、すべての作物試験結果が定量限界未満ということでございます。推定摂取量の計算も行っておりません。

また、毒性試験の結果として、代謝物 B の試験が追加になっております。記載を追加させていただきました。すみません、先ほどの説明間違っております。こちらでも幹事会で審議をする必要がございました。

それから、代謝物 B の急性毒性試験追加になっておりますけれども、毒性は弱いという結果でございます。

また、同じ代謝物 B につきまして、2-23 ページ表 16 にありますが、Ames の試験結果が追加されておりますが、結果は陰性ということでございました。

したがいまして、まずグルホシネート P につきましては ADI に影響するような変更は一切行っておりませんので、ADI の変更はございません。

先生、ここで一たん説明をとめますので、先ほどの検体摂取量の点について妥当かどうかの御判断だけまずいただいた上で ADI の御説明にいかせていただければと思います。よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

以上、説明をいただきました。それで、P ではないほうのラットの発がん性試験のところの検体摂取量を 1 年間の場合とそれから発がん性試験の場合で区別して記載をしてみたところこういうふうに変えたほうが良いという御提案でございしますが、いかがでしょうか、お認めいただけますでしょうか。

西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

厳密には 1 年間の試験を ADI 設定の重要な試験とすべきですが、これまでそうではなくて 2 年間の、この場合は 2 年 6 か月ですけれども、含めて ADI 設定のための無毒性量を決めていますので、今回もこれまで同様の評価でよいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

ほかの先生方、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、事務局の提案どおりに修正をすることになりました。

そのほかのところ。

○ 上路専門委員

すみません、私間違っていました。1-19 ページの一番上のところですが、卵と肝臓の代謝物のものですが、私が直した 2 行目のところですが、そこはやはり残留放射能の主要成分は卵でという、卵は抜いてください。親化合物であり、肝臓では B も認められたという與語先生のほうが正しいデータの読み取りだと思います。すみません、お願いします。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 納屋座長

上路先生、グルホシネートあるいはグルホシネート P でいろいろと追加されたところに関しましては、もうこのままでよろしゅうございますね。

○ 上路専門委員

結構です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

小澤先生もそれでよろしゅうございますか。

○ 小澤専門委員

結構です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

ほかの先生方で何かお気づきになられたところはございませんか。

よろしゅうございますか。

それでは、以降の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

その前にすみません、先ほど私御提案しました定量限界未満の記載ところももとの提案どおりでよろしかったですか。

はい、わかりました。

それでは、食品健康影響評価でございますが、グルホシネート、ラセミ体のほうでござ

いますけれども、1-59 ページ、60 ページです。記載の整理をさせていただきまして、また毒性所見等追加、それから上路先生、西川先生から御修文等いただいております。

今御検討いただきましたように、無毒性量の数字、同じ試験からとるのですけれども、単に無毒性量の数字が変わりますので、ADI としてはラセミ体については 1.9 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.019 mg/kg 体重/日というふうに御提案させていただければと思います。エンドポイント等が変わったわけではないので、単なる数字の修正というふうに御説明をさせていただきたいと思います。

グルホシネート P につきましては先ほど申し上げたように、ADI はラット 2 世代繁殖試験の無毒性量である 0.91 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.091 mg/kg 体重/日というふうに引き続きこの ADI というふうになるとと思います。

そこで、一番前に戻っていただきまして、一番表紙の次のページ、ii のページがこの両方を併せた総合評価でございます。このページというのは双方の評価書の要約部分をそのまま引用しておるものでございますので、今回の変更に伴いまして要約の修正した部分をそのまま転載をさせていただいております。

したがいまして、今御議論いただきましたように、グルホシネートラセミ体の ADI としては 0.019 ということで数字が変わるのですけれども、総合評価についてはその裏、iii のところがございますが、両者の毒性試験の比較から、動物における毒性発現も主に L 体によるものと推察できる。食品安全委員会は両者の総合的な評価として L 体を選択的に含有し、毒性も強く現れる、すみません、食品安全委員会今の段階では農薬専門調査会という言葉を入れなければいけなかったのですが、農薬専門調査会は両者の総合的な評価として L 体を選択的に含有し、毒性も強く現れるグルホシネート P に基づく評価を適用するのが適当であると判断し、グルホシネート P で設定した 0.0091 mg/kg 体重/日をグルホシネートの ADI と設定した。また、暴露評価対象物質については、各種毒性試験及び作物残留試験の結果から、グルホシネート並びに代謝物 B 及び Z と設定した。というこの部分についてはラセミ体の数字が変わってもなお維持できるものと考えます。したがいまして、幹事会での結論としての ADI は 0.0091 mg/kg 体重/日というのを御提案させていただきたいと思います。

以上、3 種類の ADI の取扱いについて御審議お願いいたします。

○ 納屋座長

いかがでしょうか、今までの審議の考え方を踏襲して、新たなデータが提出されましたけれども、総合的な ADI には変更がないという御提案でございますが。お認めいただけますでしょうか。

○ 林副座長

そうですね。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、幹事会といたしましてもこれまでどおりの ADI でよいという判断でございますので、その旨を親委員会に報告していただきますようお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 納屋座長

次の剤に移りますが、よろしゅうございますか。では、お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 5 でございます、ペンチオピラドという農薬の評価書、第 2 版でございます。

この剤につきましては、2007 年 10 月に 1 回目の答申を返しておりまして、2011 年に非結球レタス、ねぎ等への適用拡大申請がありましたことから、今般幹事会での御審議をお願いするものでございます。

5 ページの要約につきましては最後に御確認をいただければと思います。

6 ページから評価対象農薬の概要でございます。構造式は 27 行目で示したような構造をとっております。

7 ページにいきまして、7 番、開発の経緯でございますが。本剤はピラゾール系の殺菌剤でございます。先ほど申し上げましたように、非結球レタス、ねぎ等への適用拡大申請がなされたものでございます。

7 ページ 10 行目、ボックスで與語先生から病害スペクトルについて、抄録にはこのように記載されているが、正確には殺菌スペクトルではないかという御質問をいただきました。病害スペクトラムを殺菌スペクトラムというふうに修正をさせていただいております。

安全性に関する試験の概要は 8 ページからです。動物体内運命試験については ADME の順番に変更して、吸収率の追記をさせていただきました。追記させていただいた吸収率は 9 ページの 1 行目からになります。低用量投与群で 83.9%～86.6%、高用量投与群では 86.3～91.9%と推定されております。

それから、ラットの体内運命試験の中では反復投与による試験が追加をされております。反復投与試験においては、まず体内分布でございますけれども、9 ページ 17 行目でございますが、多くの組織中の残留放射能濃度が単回投与よりわずかに増加し、投与終了後減少したということでございました。

結果は 10 ページの 2 行目のところに記載をさせていただいております。

それから、13 ページに飛びまして、代謝物の同定に関する試験でございますが、こちらも反復投与の試験結果が追加されております。尿、糞中の代謝物は表 5 にございますけれども、尿及び糞中の代謝物は単回投与と同様でございました。親化合物は尿中には認められず、糞中に 0.85～9.12% TAR 認められております。推定代謝経路も単回投与と同じという結果でございました。

14 ページ 3 行目から、胆汁中代謝物の同定試験が行われました。胆汁試料中の構造群別代謝物は表 6 のほうに示されております。胆汁中への排泄は主な排泄経路であって、

12 時間後までには 75.8% TAR が排泄されたということでございました。かなりの数の代謝物が検出されたということでございます。

15 ページにまいりまして排泄でございます。こちらにも反復投与試験の結果が追加されておりました。90.9% TAR 以上が試験 11 日の糞尿中に排泄されております。結果、排泄率については表 8 のほうに示しておりますけれども、単回投与と同じように、糞中が主要排泄経路ということでございます。

それから、追記されたところとしては、次は 20 ページでございます。作物残留試験の結果が追加されておまして、29 行目にございますように、可食部におけるペンチオピラドの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したリーフレタスでの 13.8 mg/kg という結果でございました。これを受けまして、推定摂取量の計算をやり直しておまして、21 ページ、表 14 に記載をされております。

毒性試験の関係は 22 ページからになりますが、追加された試験としては 23 ページの 2 行目から急性神経毒性試験がございます。この試験におきましてはハンドリング時の観察において体緊張の低下ですとか取扱いに対する反応低下、それから歩行異常、円背位、振戦、咀嚼行動、緩徐呼吸など、神経症状を示唆するような所見が多々とられております。

結論といたしましては、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で円背位、体重低下及び自発運動量低下等が認められましたので、無毒性量は雌雄ともに 125 mg/kg 体重であると考えられたということでございます。

それから、さらに追加された試験としては 26 ページでございます。代謝物 A-5 というものについて、28 日間亜急性毒性試験の結果が追加されております。この試験におきましては、いずれの投与群でも検体投与の影響と考えられる毒性所見は認められず、無毒性量は最高投与量である 1,000 mg/kg 体重/日と考えられております。

それから、代謝物 A-4 に関するラット亜急性毒性試験も追加されております。毒性所見は表 25 に示されておまして、体重の増加抑制ですとか、血球への変化等が認められております。また、雌では前肢握力の低下が認められました。無毒性量としては雌雄とも 4,000 ppm であると考えられたということでございます。

27 ページ 22 行目から、ラットでの亜急性神経毒性試験がございます。結果は 28 ページのほうでございますが、体重増加抑制が認められておまして、無毒性量としては、すみません、5 行目に一般毒性におけるということが書いてありますが、これ神経毒性がないときには記載しないので、無毒性量はこのようにさせていただければと思います。雄で 160 mg/kg 体重/日、雌で 40 mg/kg 体重/日であると考えられ、亜急性神経毒性は認められなかったという結論でございます。

それから、28 ページ 14 行目、すみません、ちょっと編集上うまくいっていないところは適切に直させていただきます。

それから、34 ページに飛びまして、26 行目から発達神経毒性試験が行われております。結果は 35 ページに記載されておりますが、児動物では 250 及び 500 mg/kg 体重/日投与

群で肛門周囲部の黄色/褐色/赤色の汚れが認められ、また 250 mg/kg 体重/日以上 of 投与群の雄と 500 以上の雌で体重増加抑制が認められております。

また、FOB の試験では 500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で 21 日齢の検査では振戦が認められ、35 日齢では認められなかったということでございます。

その他、自発運動量の増加が 17 日の 250 以上の雄と 500 の雌で認められておりますけれども、17 日のみでその他の観察時期では認められなかったということで、吉田先生から追記をいただいております。

この部分について、赤池先生に発達神経毒性の有無についてあらかじめお尋ねをいたしました。赤池先生からのお返事は 23 行目のボックスに記載されております。児動物 500 mg/kg で観察された振戦と感覚機能検査での変化は神経毒性とすべき所見ですということで、250 mg/kg の軽度な自発運動量の変化は発達神経毒性であるかの判断は困難ですが、高用量で明確な神経毒性所見がありますので、神経系に対する影響と推定されます。組織学的な変化は生じていないようですが、用量に依存した神経毒性が児動物で観察されており、しかも振戦という重篤な神経症状が生じていますので、発達神経毒性がありとの判断が妥当と考えますというお答えをいただきました。

吉田先生からは、投与による影響であると思いますが、いずれも離乳前後のみの変化ですが、発達神経毒性の発現はこのような一過性の場合が多いのでしょうかというお尋ねをいただいていたところでございます。

結論でございますが、今のところ赤池先生は発達神経ありという御判断をいただいておりますことも踏まえまして、一般毒性に対する無毒性量は母動物で 500 mg/kg 体重/日、児動物で 100 mg/kg 体重/日とさせていただいております。発達神経毒性に対する無毒性量は 100 mg/kg 体重/日と考えられております。

遺伝毒性の関係につきましては、原体、混在物、代謝物についてさまざまな試験が追加をされております。結果は 36 ページ 22 行目から、実質は 37 ページ以降になりますけれども、本日の配布資料では網掛けをして記載された部分が追加をされた試験でございます。*vitro* の試験におきまして幾つか弱陽性の試験が認められておりますが、小核試験では陰性という結果でございました。

それから、40 ページ以降、その他の試験でございますが、28 行目の 2 番以降、たくさんの試験が追加されております。まず、40 ページの 28 行目でございますが、甲状腺機能に対する作用と回復性の試験でございます。ペンチオピラドの甲状腺機能への影響を評価し、回復性について検討する目的で実施されたものでございます。

結果は 41 ページに記載されております。16,000 ppm 投与群では体重減少が認められておりました。回復期間の 1 週間目まで持続したということでございます。また、同群では血清中 T4 の有意な低値が認められ、試験 7 日目には TSH の高値が認められておりました。4,000 ppm 投与群でも TSH の高値傾向が認められております。

また、最高用量投与群では肝の絶対重量及び比重量の増加が、それから 4,000 ppm 投

与群では肝比重量の増加が認められました。

それから、チトクロム P450 及び UDPGT の有意な上昇が認められております。これは 4,000 ppm 以上投与群の変化です。回復の傾向が認められました。

このあたりについては吉田先生からたくさんの御修正をいただいております。試験 7 日目においては 4,000 ppm 投与群で PCNA 標識率の増加が認められております。また、下垂体遺伝子の発現試験においては、試験 7 日目の 16,000 ppm 投与群で TSH 関連遺伝子 Prop-1 の発現亢進が認められております。病理組織学的検査においては、4,000 ppm 以上投与群で軽度のろ胞上皮細胞肥大、16,000 ppm 投与群の全例にび慢性肝細胞肥大が認められました。

ラットを用いた 2 年間発がん性試験において認められた甲状腺ろ胞細胞上皮腺腫は、ペンチオピラドが肝臓中の薬物代謝酵素 UDPGT を亢進し、血清中 T4 の低下、すみません、ここ 32 行目のところはちょっと文章がつながっていないのですが、血清中の T4 を低下、伴うを消していただいているのでちょっと、吉田先生、後で伴うというところを修文教えていただければと思います。ネガティブフィードバック機構により TSH 分泌が持続的に亢進した結果、誘発されたものと考えられた。ということでございます。回復性が示されたということです。

それから、42 ページ 4 行目から、14 日間の肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖試験が行われました。肝シトクロム含量、ECOD、PROD 活性並びに CYP1A、CYP2B、CYP3A 含量の有意な増加が認められたということです。それから、BrdU 標識率においても投与 3 日目で 600 mg/kg 体重/日投与群で対照群の 2.2 倍ということでございました。ピークは 3 日目で、その後緩やかに低下をしております。病理組織学的には、最高用量投与群で小葉中心性肝細胞肥大が認められました。

結論としては、ペンチオピラドはフェノバルビタール様の肝薬物代謝酵素誘導能を有し、投与初期において肝細胞の増殖活性を亢進すると考えられております。

それから、42 ページ 29 行目から、28 日間のラットでの免疫毒性試験でございます。ラットの試験におきましては、結果 43 ページにございますが、700 mg/kg 体重/日投与群での体重増加抑制、肝臓の腫大が認められました。ただ、肝臓に関しては病理組織学的な変化は認められておりません。それから、同群では肝と脾臓の絶対及び比重量の減少が認められております。それから、免疫学的検査においては、最高用量投与群で脾臓細胞数の減少が認められておりますが、抗体産生細胞数は対照群と同等であったということから、この現象は脾臓重量低下の影響と考えられたということでございます。

結論としては、無毒性量は 175 mg/kg 体重/日、免疫毒性は認められなかったという結果でございます。

43 ページ 14 行目からは、マウスでの免疫毒性試験の結果でございます。臓器重量の検査においては、250 mg/kg 体重/日以上投与群で肝の補正重量の有意な増加が認められております。病理の検査結果としては最高用量群で赤脾髄における軽度の髄外造血と動脈周

囲リンパ鞘における細胞数増加の頻度が上昇しております。

免疫学的には、同群で脾臓あたりのプラーク数、それから脾臓細胞数 10^6 あたりのプラーク数、それぞれの減少が認められておりまして、抗原に対する特異抗体の産生能の低下が考えられました。

結論の部分は 28 行目からですが、本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で赤脾髄における軽度の髄外造血の発現等が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は 230 mg/kg 体重/日であり、1,000 mg/kg 体重/日、それからプラーク数の減少等が認められたことから、免疫毒性に対する無毒性量は 250 mg/kg 体重/日であると考えられたとしております。

44 ページになりますが、吉田先生からは、肝臓重量の比重量増加のみは毒性としないと考えますというコメントをいただきました。

45 ページから、すみません、45 ページ、タイトルが食品健康影響評価です。すみません。3 行目から今回の重版の経緯が記載されております。14 行目からは動物体内運命試験で追加提出された反復経口投与の結果を若干追記させていただきました。

それから、17 行目ですけれども、與語先生から主要代謝物ということを書いてあったのですけれども、これは 10%TRR を超える主要代謝物としてというふうに直していただきました。これは A-5 の記載が下にあるけれども、10%TRR を超えていないということが理由だということでございます。

それから、作残の結果につきましては、上路先生から修正をいただきまして、與語先生から了解とのお返事をいただいております。

それから、ラットの発達神経毒性試験で自発運動量の低下とか振戦が認められたということ。それから、マウスの免疫毒性試験においては抗原に対する特異抗体産生能の低下が認められたが、ラットにおいては免疫毒性は認められなかったという点を記載させていただきまして、無毒性量が設定されたという記載について吉田先生から両方削除という結果をいただいております。

農産物中の暴露評価対象物質は前回の提案と変わらずペンチオピラド親化合物のみでございます。

表 45 に無毒性量及び最小毒性量が記載されております。幾つかの試験が追加されておりますけれども、Lowest NOAEL に影響するものはなかったことから、結論としては、48 ページ 4 行目、一番最後の行から 49 ページになりますが、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 8.10 mg/kg 体重/日を根拠として安全係数 100 で除した 0.081 mg/kg 体重/日を 1 日摂取許容量と設定するということの結論は変わらないという御提案をさせていただきます。よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。新たに追加された試験を中心に確認をさせていただきます。

まずは、動物代謝ですが、小澤先生、よろしくお願いいたします。

○ 小澤専門委員

今回反復投与試験が追加されております。見せていただきましたけれども、特に問題はなく、説明していただいたとおりでよろしいと思います。

○ 納屋座長

上路先生、植物体内運命試験、よろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

何もございません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、毒性試験の確認をいたします。急性神経毒性試験が追加され、神経毒性が見られたということでございました。それから、代謝物についての亜急性毒性試験が行われているということ。それから、これは代謝物ではなくて親化合物についての 90 日間の亜急性神経毒性試験が行われた。こちらでは亜急性神経毒性は認められなかったということではよろしいかと思います。

発達神経毒性試験が追加されて、赤池先生からは途中検査結果であろうとも無視できないと、これは発達神経毒性であるという御判断をいただいております。吉田先生は一過性のものなのにそれでいいのかというお尋ねですよね。というところです。ここは毒性の先生方のそれぞれの御見解をいただければと思います。よろしくお願いいたします。

○ 吉田専門委員

質問を投げかけた当事者として、一過性に出たものが発達神経毒性というものかどうか、ですからこの剤については神経毒性はないわけですね、アダルトでは。それで繁殖試験等でもそれを疑わせるものもないといった場合に、ウィニングまで投与した途中から経口投与に変わって投与したものによって見られたものについて、そういったこと、それに準ずるものかもしれないけれども、毒性というものかどうかというのについて私がちょっと明らかにそう言えるものなのかということがあったものですから、質問させていただきました。むしろこれは繁殖をされる方はどう考えるのかということもあるのかなと思っております。

○ 納屋座長

生殖のほうで判断しろというお話でございます。生後 21 日というのがちょうど離乳のころなのですね、このときに見られた。それから、35 日では出ていなかった。その次、さらに 50 日とか 100 日とかで見ていったら出なかったというデータがあればとらなくていいのではないのと言えらると思うのですが、そういうデータありますか。もしそうであれば、本当に一過性だから偶発的だったのかもしれないねというようなことが言えようかと思うのですが。いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。報告書を読めば確かに先生がおっしゃるようにちょうど 21 日齢前後、離乳前後が今回の場合は多いのですね、振戦が出たりして。体重はやはり増加抑制が母毒性に引きずられているのかずっとあるというような段階でして。あと、自発運動量については減少ではなくて亢進をしているのですね。それがやはり神経毒性ということにつながるのかなと。もちろんこの程度では病理で見つけることはできませんから、行動ということになるのでしょうか。22 日齢では一回消えて、59 日齢だと。

あと、どうも非常に値がばらつくのですね。そういうのはどうなのかなと。例えば自発運動量等は雌だと性周期で大きく変わってくるだろうと思うのですが、これは OVX か何かしてやるというわけではありませんよね。

○ 堀部課長補佐

289、290 ページあたりにデータがございます。納屋先生、どこまで観察されたのかということに関しては先ほど吉田先生おっしゃったように、60 日までは観察をなされておりまして、21 日あたりの一過性のものであるということはあるかと思います。

○ 納屋座長

観察ポイントがどの程度かこれから読み取れますか。

○ 堀部課長補佐

ポイントというのは日数とかでいいですか。

○ 納屋座長

はい。例えば 21 日齢、35 日齢、45 日齢、60 日齢というふうに 287 ページでは行動機能観察の結果が出てますよね。それで、ここには振戦は出ていない。

○ 堀部課長補佐

いえ、振戦もその観察項目の中に含まれていますので。287 ページの一番下のところに観察項目記載されておりますが、その中の 4 番目に振戦は観察項目に入っております。したがって、振戦の観察については 4、11、21、35、45、60 日に 22 匹、n=22 でやられています。

○ 納屋座長

この 287 ページのこの表の結果でいいのですか。

○ 堀部課長補佐

表は 289 ページです。287 ページからそのプロトコルめいたものがあって、その後に 289 ページから結果があると思います。

○ 納屋座長

わかりました。ありがとうございます。

今、林先生とも確認をさせていただきました。その評価書に書いてあるとおり、21 日齢では見られた。ただし、35 日齢、45 日齢、60 日齢では出ていないということを確認いたしました。こういうことから見れば、吉田先生がおっしゃるようにとらなくていいのではないかなという御提案はもっともだと思います。

○ 吉田専門委員

被検物質の投与は 21 日齢までですよね、行っているのは。投与期間においては振戦が見られたけれども、投与を終了したところではそれは見られなかったということですね。

○ 納屋座長

保育期間中に観察していないので、投与期間中ずっと続けて出ていたかどうかということとはわからないけれども、ただ日ごろは日常観察をやっておりますので、記録として残っていないければ、振戦様の症状発現ということは保育期間中にはなかったのだろうなと。21 日のときに FOB として見たときにはあったと。例えば、人が触ることによってそれが刺激になって振戦が起こるかもしれませんよね。保育期間中はそういう刺激が比較的少なくて、FOB をやるということはかなり動物に刺激を与えるのですよね。そういうことで振戦が 5 匹に出たということなのかなという感じはいたします。

その後の FOB のときには 35 日齢、45 日齢、60 日齢では発現していないということなのでしょうね。そういう意味で見ると、これを症状観察でこういうものは見られたけれども、それを発達神経毒性とするかどうかというのは議論があるところであろうかとは思いますが。生殖発生毒性を専門になさる先生の中で、特にこの発達神経毒性に非常に熱心な方々はこういうところをより大きめにとられる傾向はあろうかと思いますが。ですから、専門家の中でもここは分かれるかもしれません。私個人的にはとらなくていいのかなと思います。

○ 吉田専門委員

それとも何らかのそういった振戦というアクションが対照群には出ずに、約 6 g ぐらい、ちょっと小さめですよね、離乳のときでも、小さめだった高用量群だけに出たというのは何らかの投与による影響である可能性もあるとすれば、それはところ発達神経毒性と言える、そういうかちとした定義ではないかもしれないけれども、何らかの投与による影響であるという可能性は否定できないとはとれないのでしょうか。これは投与期間ですし。

○ 納屋座長

私がおその場の観察者であったとすれば、振戦という所見にはしないで、外部刺激に対する反応性の亢進とか、あるいは振戦様の症状というふうな言い方をするのだと思いますね。ところが、この実験をやられたところの研究者はこれをトレモアというふうに多分とったのでしょう。その結果、日本語に直訳してしまって振戦ということで農薬抄録に出てきたということなのでしょうね。

○ 西川専門委員

雌のコントロール群でも 1 例出ていますね。ただ、これがちょっと本当の振戦かどうかというのは疑問に思いますね。

○ 納屋座長

西川先生、どうもありがとうございます。私もそのコントロールで 1 例出てるよねというのは見ながら知っていたのですが。だから、特に保育中は人が触ることによって親が

かみ殺すというようなこともありますし、外部刺激に対しては親も子どももやはり確かに、人が触るというその刺激そのものがやはりいろいろな悪影響を及ぼしますので、今おっしゃったように、対照群の 1 例でも振戦というふうにこれ出ているのですね。ですから、多分 SOP でこういう症状が出たらこれは振戦としますというふうに決めてるからトレモアというふうになってしまうのだろーと思ひますが。

生後 21 日の離乳のときだけ。離乳のときというのはいろいろな人の手がかかりますので、かなりストレスかかっていますからね、それがだから影響として薬剤の影響を非常にわかりにくくしている可能性はあろうかと思ひます。35 日、それから 45 日、60 日齢で発現していないということであれば、これは一時的な変化であるというふうな判断をしてもやぶさかではないのかなと思ひます。

できれば、吉田先生の御提案をそのまま採用させていただければと思ひますが。いかがでしょうか。

林先生、いかがでしょうか。

○ 林副座長

これだけ付け加えておいて。

○ 納屋座長

ありがとうございます。今、林先生から 45 日齢、60 日齢ではこのような所見は観察されなかったということをつけ加えたらどうかという御提案がございました。これは事実ですのでそこを書くのは大丈夫ですよ。

発達神経毒性があったかなかったということは書かないでいるというのはいかがでしょうか。ここの幹事会でも意見が分かれていて結論が今多分出ない。赤池先生いらっしやったら、いや、それはだめだというふうにおっしゃるかもしれませんので、いらっしやらないことをいいことに、ここで消しましょうというのはやはりよろしくないですよ。

だから、事実として 21 日齢では見られたが、35 日、45 日、60 日齢では観察されなかったというふうに書いておくという形をとりたいと思ひますが。よろしゅうございますか。

○ 堀部課長補佐

そうすると、先生、ただその部分の無毒性量の記載ぶりをどうするかという点がやや悩ましいのですが、どうしたらいいですか。今は一般毒性、先ほど私発達神経毒性ありというのを前提にと申し上げたように、ありということで分けて二つの無毒性量を設定しているのですけれども、そこをどう取り扱えばよろしいでしょうか。

○ 納屋座長

発達神経毒性ってずっと続くから気にするのですよね。だから、胎児期あるいは乳児期に薬物暴露を受けたために、非可逆的な神経毒性が起こってしまう、だから気にするのだということからすれば、発達神経毒性としては認めなかったというふうに明快に書いたほうがいいのかもかもしれませんね。それでよろしゅうございますか。

三枝先生、今日は一言もまだお話しただいておりませんので、ぜひともここで。

○ 三枝専門委員

今、納屋先生がおっしゃったように、発達神経毒性というのは不可逆的だというのが私は前提だと思いますので、そういう意味では発達神経毒性はなかったというふうに考えます。

○ 納屋座長

大変力強いお言葉をいただきまして安心いたしました。ほかの先生方もそれでよろしゅうございますか。

松本先生、何かございませんでしょうか。

○ 松本専門委員

私もよくわからないのですが、程度が 0～3 という程度が横に書いてあって、その程度の 1 という一番低いところのものなので、もしないとするのだったら、その辺軽度とか、ちょっと私言葉わかりませんが、そういうものを付け加えればどうかと思いました。

例えば軽度でこうだったというふうにまとめた上で、やはり赤池先生にこれでいいかを尋ねるわけにはいかないですか。

○ 林副座長

では、一度今のここでの議論を踏まえて、大半の委員がこういうふうに考えたというようなことで、今のところは発達神経毒性はないというようなここでは結論にしまって評価書をつくり上げて、それで赤池先生に最終的に御確認いただいて、それでファイナライズというような、ちょっと変則ですけども、形でいかがでしょうか。

○ 納屋座長

林先生の御提案のように進めてもよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、事務局、そのように準備を進めていただければと思います。

あとは、新たに隣のページに遺伝毒性がありまして、新たにデータが追加されておりますが、林先生、いかがでしょうか。

○ 林副座長

追加されたデータをながめていますと、確かに陽性とか弱陽性とかという *in vitro* での結果が幾つかあります。ただし、これはすべて染色体異常に絡む所見でして、*in vivo* の試験で高用量までなされていてすべて陰性であったということから、特に問題とすべきものはないものと考えます。だから、今の事務局の御提案どおりで結構だと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

その他の試験として、メカニズム等の検討が行われておりますが、ここに関しては修文どおりでよろしゅうございますでしょうか。

よろしいですか。

はい、ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価のところですが、結論は出さずに……。

○ 松本専門委員

評価書の 42 ページから 43 ページに免疫毒性の試験があるのですが、この 4 番の一つ目なのですが、ちょっとわかりにくいので。実は免疫毒性は脾臓の重量をまず測って、脾臓の重量が 1 番の場合は減少して、脾細胞数を測って、重量減少は細胞数の減少によるものだったというふうに結論付けるのですが、そうしますと、今度脾細胞が減少すると免疫系に影響があるのではないかという見方をするわけで、TFC を調べたらコントロールと同等だった。だから免疫毒性はなかったというふうにこれは結論付けるのかなというふうに思うのです。

ですから、今ちょっと吉田先生とも話していたのですが、例えばこの書きぶりなのですが、43 ページの 7 行目なのですが、700 mg/kg 群において比重量の減少が認められ、脾細胞という表現でいいのでしょうか、脾臓細胞数の減少を伴っていたが、PFC はコントロールと同等であったというような言い方のほうがわかりやすいのではないかなと思いました。その点が 1 点と。

今 PFC と私言ってしまいましたけれども、抗体産生細胞数のことなのですね。それで、この次の 5 番を見ますと、今度プラーク数という言葉が出てきて、同じものでありながら同じページで違う言葉が出てくるので、どちら、例えば PFC を plaque forming cell という短縮だという言葉の後ろに載せておいて、PFC の低下とかそういう表現にまとめたほうが読みやすいのかなと、そういうふうに思いました。

その辺のことは抄録の 272 ページと 278 ページにこの該当する表があるのですが、いずれも今お話ししました脾臓の細胞数当たりの PFC とかそういうことで表現されていますので、その辺ちょっと整合性されてはどうでしょうか。

○ 納屋座長

松本先生、どうもありがとうございます。

今のところ、きちんと直して、また松本先生にも確認をしていただくようお願いします。

そのほかにごいませんか。

○ 吉田専門委員

1 点、このマウスの免疫毒性なのですが、マウスの同じ用量におきまして、脾臓の髄外造血が亢進しているというのがなぜかここだけで出てくるのですね。それは減少なのでそれはあったとしても、そういう細胞が脾臓にあると、重量が変わっていませんから、脾臓の細胞数には影響はないのでしょうか。

それから、これで免疫毒性ありとするにはそう強い、さっきから否定してばかりなのですが、なのかなと思って、この脾臓に髄外造血があるということがこの結果をモディファイしてしまっていないのかなというのが気になるのですが。

○ 松本専門委員

そうではなくて、25 行目の 1,000 mg/kg で脾臓あたりのプラーク数及び脾細胞数あたりのプラーク数の減少が認められと、これを言ってませんか。

○ 吉田専門委員

では、免疫、ヒツジ。

○ 松本専門委員

そうですね。

○ 吉田専門委員

わかりました。

○ 納屋座長

すみません、あと 15 分になってしまいましたので、ちょっと進めたいと思います。

食品健康影響評価のところの確認をさせてください。よろしゅうございますか。

先ほど林先生からお話がありましたように、とりあえず発達神経毒性のところに関してはまだペンディングです。赤池先生の御判断を最終的にいただきますので。それがあってということでこの内容を確認していただきます。

今御提案いただいている ADI ですが、この ADI の変更をする必要はないということでよろしゅうございますか。

はい。というところまでまとめて、ペンディングですので、また次回の幹事会という形になりますが、よろしいでしょうか。

○ 西川専門委員

追加試験ではなかったのですがコメントをしなかったのですが、45 ページの 30 行目に毒性の所見があるのですが。肝臓について肝絶対及び比重量というのはちょっとくどいので、単に重量増加だけでいいのではないかと思います。それから、血液のところも要するに貧血ですので、貧血等としてはいかがですか。要約でも同じです。

○ 納屋座長

西川先生、どうもありがとうございます。それぞれ修文をお願いいたします。

ということで、ほかに御意見ないようでしたら、この剤に関する審議はこれで打ち止めにいたしますが、よろしいでしょうか。

はい、ありがとうございます。

では、議事 5 の評価部会の指定についての報告ですね、お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 6 でございます。今回は振り分け剤としまして 2 剤でございます。資料 6 の 1 ページと 2 ページにございますが、イソピラザムとチアクロプリドについて振り分けをお願いいたしました。既に幹事会の先生方と御相談をした結果、イソピラザムについては評価第 4 部会、チアクロプリドについては評価第 3 部会でそれぞれ御審議をお願いすることで両座長にお引き受けをいただきました。どうぞよろしくをお願いいたします。

以上でございます。

○ 納屋座長

御報告のとおりでございますので、どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、議事 6、その他をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

まず、資料 7 の関係でございます。平成 22 年 6 月 1 日の第 62 回幹事会におきまして、農薬の急性参照用量の設定につきましてワーキンググループを設置して詳細を検討していただくこととなりました。吉田先生を座長とするワーキンググループで検討していただいた結果をまずとりまとめましたので、私のほうから簡単に御説明をさせていただきます。

かなり推敲して見直したつもりだったのですが、いろいろな方の目でごらんいただいているとミスがたくさん出てきてしまっていて、読んで私もあつと思ったところがあり、訂正をしながら御報告をさせていただきます。大変申しわけございません。

まず、経緯でございますが、もう 1 行目からいきなり間違っておりまして、食品安全委員会では食品健康評価影響になっておりますが、影響評価でございます。すみません。食品健康影響評価の指標として、ADI、ここも一日許容摂取量となっておりますが、摂取許容量で、しかもさらに英語のところもアベイラブルとかわけのわからない英語になっておりまして、ちょっと最初のページだけすごいいいことになっていて、あとのところは大丈夫だと思うのですが、すみませんでした。

ADI を用いることが多いのですが、急性参照用量に関して海外でも今設定について JMPR ではもう既に ARfD の設定が行われております。ここも JMPR のところの名称がぐちゃぐちゃになっておりまして、FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議ということで、一つずつ順番が入れ替わっております。申しわけございません。

いずれにしても JMPR は ARfD を既にもう設定をしております。基本的にはすべての農薬を対象として設定し、必要がない場合に理由を明記するというようなことになっております。

この設定の手法につきましては JMPR ではもう既に 2005 年から 2006 年にかけて科学論文として公表されております。また、OECD でもガイダンスドキュメントが公表されておりますけれども、まだまだよくわからない部分があるということもありまして、ワーキンググループで御検討いただいたところでございます。

2 ページ目にまいりますけれども、ワーキンググループにおいてどのような御検討をいただいたかということでございます。まず、先ほど御紹介したような JMPR と OECD のガイダンスの内容を確認いただきました。その後、血液毒性、生殖発生毒性といったような急性毒性に関与するエンドポイントについて検討し、さらに JMPR で既に評価が行われた 3 種類の農薬について、ARfD の設定に用いたエンドポイントの確認をし、というような作業をしていただいて、これらを通じて ARfD の設定に関する毒性学的考え方の整理を行っていただくとともに、今後の課題の洗い出しをしていただいたところでござい

す。

JMPR 及び OECD のガイダンスにつきましてはここに記載したとおりでございますが、詳細を御説明していると時間が長くなってしまいます。お読みいただいてもし必要があれば原著のほうは下のほうに示しておきましたので、事務局でも持っております。お申し付けいただければと思います。

その後個別の論点について御議論いただいた後、2 枚目の表の (3) というところですが、かなりお時間かけて御検討いただいたのは ARfD の設定に用いられたエンドポイントに関する議論でございました。

まず一つ目の剤としては、シロマジンのという剤でございます。この剤は ADI のエンドポイントはイヌの慢性毒性試験における雄の血液学的な影響から設定をされております。一方、ARfD の設定におきましてはウサギの発生毒性試験における投与初期における体重増加抑制や摂餌量減少というのをエンドポイントとして設定をされています。この剤においてはワーキンググループとしては発生毒性試験において体中の変化等が細かく記録されていたことから投与初期の変化をとらえることができ、これを ARfD の設定根拠として検討することができた点というのが非常にかぎになっていたというふうな御議論をいただきました。

2 剤目はジメトモルフという剤でございます。こちら ADI はイヌの亜急性、それから 1 年間慢性毒性試験の結果から設定をされておりますけれども、一方で ARfD はラットの発生毒性試験における着床後死亡を根拠として設定がなされたということでございました。

3 剤目はプロシミドンでございます。この剤については ADI も発生毒性試験における尿道下裂等の変化からとられておりますが、ARfD についても同じ尿道下裂が起こった発生毒性試験の NOAEL を根拠として ARfD が設定をされております。この剤において、一つはラットの 2 世代繁殖試験で臓器重量への影響があるのですが、これは出生後の暴露に起因するものなので、ARfD の設定根拠としては適切でないこと。

それから、体内動態ですとか代謝、毒性学的感受性の種差を考慮すれば、ここで設定された ARfD というのはコンサバティブではあるけれども、ラット以外の種での反応性が不確実であることから、デフォルトのセーフティファクターを変更することは不可能だろうという点を御考察いただきました。

得られた知見と今後の課題ですけれども、先ほどシロマジンのときに申し上げたように、観察が細かくとられているような場合であれば ARfD の設定には使えるのですが、今の試験設計というのはやはり慢性影響を見るための項目になっていて、急性影響の判断というのはなかなか難しいものになっているということから、ARfD を設定していくという場合にはこれまでと異なった観点、例えば投与初期の変化であるかどうかですとか、それから単回投与で起こり得る変化であるか、化がまた漢字になっていて申しわけありませんが、そういう変化であるか等を基にして評価を行う必要が出てくるだろうということ。

それから、急性影響を見る場合には一般的に血液などのデータを得ることは難しいことから、一般状態の観察などがすごく重要になってくるということ、神経毒性試験の結果というのも重要なファクターになるということを指摘していただきました。

また、見られた影響が単回暴露で発生するか長期暴露により起こるのかについて、メカニズム試験を含んで試験を実施することが必要となる場合も想定されるだろうということを挙げていただいています。

それから、ARfD を設定する場合の安全係数の検討には体内データのデータが参考になる場合があるだろう。体内データに関しては農薬の場合にはデータが限られているから詳細な検討というのは難しいかもしれないけれども、定められた安全係数がコンサバティブであるかどうかの判断の一助、これはプロシミドンのケースのような場合が参考になるかと思いますが、判断の一助となり得るだろうという考察をされております。

このワーキンググループの結果の後、現在食品安全調査研究が進んでおりまして、急性参照用量設定に関するガイドライン、ガイダンスの作成に向けた作業が現在進行中でございます。

時間も押しているということでございますので、私のほうから説明とどめさせていただきますが、座長である吉田先生から補足等ございましたらお願いいたします。

○ 吉田専門委員

きれいにまとめていただいてありがとうございます。約1年半ぐらいでしたか、1年ちょっとということで、できるだけ毎月ということで始めましたけれども、地震等の災害もございまして、ちょうど1年前、春で終わったのでしょうか、ということで随分大勢事務局の方も参加していただいていた行いました。

最初は皆さん初めの一步ですのでどういうように設定しているのかということで、JMPR、このOECDのガイダンスもほぼJMPRのメンバーがつくっておりますので、どういうふうに設定しているのだろうかということの一から勉強しまして、それで実際にJMPRでアキュードレファレンスドーズを設定した剤についての勉強会ということでステップで行いました。

私が1点付け加えたいと思っておりますのは、得られた知見と今後の課題というところでございます。やはり現在の試験バッテリーというのはADIを設定するためのものですので、急性影響を見つけるための試験バッテリーではないので、非常にそこから見つけるというのは時として困難な時があります。ただ、毒性試験は農薬はありがたいことにフルデータがそろいますので、特にARfDで重要なのは子どもへの発達期への影響ということですから、これが催奇形性と繁殖試験がございまして、これから何らかの臨界期暴露にある影響ということも見つけられる場合もあるというのが勉強会でわかりました。

この例がプロシミドンの尿道下裂。これはこの臨界期に、この量を1回でも暴露したら尿道下裂が起きるということを勉強いたしまして、これはADIと同じであってもAcute Reference Doseはここまでほぼ同じになるということです。

ついつい Acute Reference Dose と ADI が同じというのはコリンエステラーゼ阻害の場合は非常に近い値になるということは容易に想像できるのですが、それだけではなくて、こういった発達期の影響でも出るということがわかりました。

ただ、わずかな 1 年ちよつとの間に初めてのことをするというのはなかなか事務局も随分頑張ってくださったのですけれども、ガイダンスをつくるには至らず、今補佐から御説明があったような形で委託研究費をいただきまして作業を進めているところです。恐らくこの夏あたりには大分骨格が決まってくるだろうと思います。

以上です。

○ 納屋座長

吉田先生、長い間グループをまとめて引っ張っていただきまして、どうもありがとうございます。非常に理解しやすいまとめをしていただきました。ありがとうございます。

先生方、何か御質問等ございませんでしょうか。

○ 西川専門委員

急性参照用量の設定の仕方については何となくわかりますが、どういう剤について設定すべきかということについてはいかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

これはすべての剤について考えるということです。これはコリンエステラーゼ阻害だからとかそういうことではなくて、すべての剤に対してこのデータを見て必要かどうかということを考えるというのが急性参照用量の基本です。

その評価の結果、急性参照用量のカットオフ値以上になりまして設定の必要がないということになることもあると思います。

○ 西川専門委員

わかりました。要するに急性参照用量の設定が必要かどうかを議論して、必要な場合に設定すると、そういうことです。

○ 三枝専門委員

吉田先生の御説明にも少しあったのですけれども、対象を子どもとか、それから妊娠している女性とか普通の大人であるとかそういう振り分けはされるのでしょうか。

○ 吉田専門委員

基本的にはジェネラルポピュレーションなので、すべての人を対象としてということになります。ただ、ほかの急性影響を示唆する指標が全くなく、唯一親よりも子どもに影響が強く出るような場合につきましては海外ではこれは妊娠可能な女性というように書き込むこともありますけれども、基本はジェネラルポピュレーションなので、すべての人ということになるのだと思います。それはこれから少し考えていかなければならないところですが、基本はすべてです。

○ 納屋座長

ほかにごいませんか。

どうもありがとうございました。

さて、その他の議題で何かありましたら。

○ 堀部課長補佐

残っている資料としては資料 8 のみでございます。食品安全委員会での審議等の状況について、前回の幹事会以降の状況を御報告いたします。

まず 1 番は、リスク管理機関からの意見聴取でございますが、昨日、3 月 1 日に暫定基準剤につきまして意見聴取が行われました。このフェニトロチオンを除く下の 22 剤でございますけれども、裏に回っていただきますと、同じ名前が一番下のほうに全部並んでいるかと思います。こちらのほうはその場で食品安全基本法第 11 条第 1 項第 2 号の人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであるときに該当するというところでもう既に答申が返っております。

また、フェニトロチオンにつきましては現在農薬専門調査会で御審議をいただいているところでございますので、その中で併せて継続審議をしていくということにされました。

リスク管理機関への通知につきましては、今申し上げた剤のほかに、2 月 16 日に 3 剤、それから、2 月 13 日に 3 剤、3 月 1 日に 6 剤につきましてリスク管理機関への評価結果の通知を行ったところでございます。

資料 8 関係は以上でございます。

○ 納屋座長

これに関しまして質問ございますか。よろしいですか。

ないようです。

そのほかに何かありましたら。

○ 堀部課長補佐

あとは今後の開催日程のお知らせでございますが、よろしいですか。各部会の開催日程についてまず申し上げます。

評価第 1 部会については来週 3 月 7 日、水曜日。それから、評価第 2 部会につきましては 3 月 19 日、月曜日。評価第 3 部会は 3 月 21 日、水曜日。評価第 4 部会は 3 月 26 日、月曜日にそれぞれ予定をしております。

なお、先ほど座長からもございましたが、この 4 月というのが農薬専門調査会の専門委員の改選時期に当たります。つきましては次回の幹事会は 4 月以降開催となると思いますけれども、そちらについては今後日程調整をして追って御連絡を差し上げたいと思います。

2 年間、どうもお世話になりました。ありがとうございました。

事務局から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。

委員の先生方から何かございませんでしょうか。

図らずも私も 2 年前に幹事会の座長を仰せつかりまして、どないなことになるもんやらと思っておりましたが、皆様方に助けていただきまして無事務めさせていただくことができました。どうもありがとうございました。

それでは、本日の議事はすべて終了いたしましたので、第 81 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。