

食品安全委員会 農薬専門調査会
幹事会 第 101 回会合議事録

1. 日時 平成 26 年 1 月 14 日（火） 14：00～15：45

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（イマザピル、カスガマイシン、ホサロン、ジフルベンズロン）の食品健康影響評価について
- (2) 農薬（シアゾファミド）の食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

（農薬専門調査会専門委員）

納屋座長、三枝副座長、赤池専門委員、永田専門委員、長野専門委員、
松本専門委員、本間専門委員、吉田専門委員

（農薬専門調査会専門参考人）

西川専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員、三森委員、山添委員

（事務局）

本郷事務局次長、磯部評価第一課長、堀部課長補佐、横山課長補佐、進藤技術参与、
鈴木技術参与、丸野専門官、南係長、木村専門職、齋藤係長、大田係員

5. 配布資料

- 資料 1 イマザピル農薬評価書（案）
- 資料 2 カスガマイシン農薬評価書（案）
- 資料 3 ホサロン農薬評価書（案）
- 資料 4 ジフルベンズロン農薬評価書（案）
- 資料 5 シアゾファミド農薬評価書（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 24 年 4 月農薬専門調査会決定）
- 資料 7 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について
- 資料 8 食品安全委員会での審議等の状況

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは、定刻でございますので、ただ今から第 101 回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

先生方、新年明けましておめでとうございます。本年もどうぞよろしくお願ひいたします。年明け早々のお忙しい中、本日も御出席いただきましてありがとうございます。

本日は、農薬専門調査会幹事会に所属する専門委員 8 名の先生方に御出席いただいております。また、専門参考人として西川先生にもお越しいただいております。食品安全委員会からは 3 名の委員が出席でございます。

冒頭でございますが、1 月 1 日付の人事について御報告申し上げます。

「人事」と言って、「異動」と言わなかったのには理由がございまして、今まで専門職という形でお世話になっております丸野でございますけれども、1 月 1 日付で専門官になりましたということでございます。引き続きよろしくお願ひします。

○ 丸野専門官

1 月 1 日付で専門官になりました丸野でございます。今後ともどうぞよろしくお願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

「何が違うの」と言われそうですけれども、責任が重くなったということ、今たたき込んでいる最中でございます。何とぞよろしくお願ひいたします。

それでは、以後の進行を納屋先生、どうぞよろしくお願ひいたします。

○ 納屋座長

それでは、今年もどうぞよろしくお願ひいたします。

では、議事を始めます。

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、よろしくお願ひいたします。

最初に事務局より資料確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

資料確認をお願いいたします。

本日の議事次第、座席表、専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 は農薬評価書イマザピル、資料 2 はカスガマイシン、資料 3 はホサロン、資料 4 はジフルベンズロン、資料 5 はシアゾファミドの第 9 版、資料 6 は論点整理ペーパーと農薬専門調査会の体制、資料 7 は評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について、こちらはカスガマイシンの関連でございます。資料 8 でございますが、食品安全委員会での審議等の状況となっております。

これらは近日中にホームページに掲載されます。

配布資料の不足等ございませんでしょうか。何かございましたら事務局までお申しつけください。

○ 納屋座長

資料はお揃いですね。

続きまして、事務局から、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づいて必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項についての報告を行っていただきます。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関します先生方の調査審議等への参加に関する事項について、御報告申し上げます。

本日の議事につきまして先生方から御提出いただきました確認書を確認いたしましたところ、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する先生はいらっしゃいませんでした。

以上です。

○ 納屋座長

確認書につきましては相違ございませんですね。

それでは、議事(1)に入ります。まずは農薬イマザピルの食品健康影響評価についてです。事務局より御説明をお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは資料1をお願いいたします。

3 ページをお願いします。イマザピルという剤でございますが、本年 5 月にインポートトレランス設定の要請、また 8 月に飼料中の残留基準設定に関する要請がございまして、8 月 26 日の食品安全委員会で要請事項説明がなされ、12 月の第四部会で御審議をいただいたものでございます。

5 ページをお願いします。5 ページ、要約でございますけれども、事務局の手が滑りまして「暴露対象評価物質」という意味不明な造語をつくってしまいました。正しくは「暴露評価対象物質」でございます。上路先生から修文をいただきました。こちらは、食品健康影響評価も同じように御修正いただいております。申しわけございませんでした。

6 ページにまいりまして、剤の概要でございます。本剤イマザピルでございますが、27 行目、構造式に記載されておりますように、イミダゾリノン系の除草剤でございます。分岐鎖アミノ酸の合成を担うアセトヒドロキシ酸合成酵素を阻害いたしまして、DNA 合成及び細胞分裂を阻止して枯死させると考えられております。

8 ページをお願いいたします。安全性に係る試験の概要でございます。

18 行目から動物体内運命試験です。まず吸収でございますが、単回経口投与後の吸収率は、低用量で少なくとも 78.6%、高用量で少なくとも 76.8%と算出されております。

代謝関係、9 ページの 7 行目からにございますが、尿・糞中の主要成分は未変化のイマ

ザピルでございまして、微量成分として代謝物 [B] と [G] が検出されております。

排泄は 10 ページの 1 行目からになります。投与約 24 時間以内に尿・糞中に 8 割以上が排泄されております。主に尿中に排泄されたというデータでございました。

13 行目から畜産動物の結果です。ヤギと鶏で試験が行われておりまして、主成分は未変化のイマザピルで、10%TRR を超えるものはございませんでした。

11 ページをお願いいたします。植物体内運命試験でございます。ダイズ、トウモロコシ、あと飼料作物、後作物等で試験が行われております。10%TRR を超えるものとしたしましては、クローバーで代謝物 [C]、バミューダグラスで代謝物 [H] が認められております。いずれも飼料用の作物でございます。

12 ページ、上路先生からのコメントがございまして、「遺伝子組換え」というふうにタイトル等に入れたほうがいいのではないかとということで、この点について遺伝子組換えのものかどうか御確認くださいということで、「除草剤耐性作物」は非組換え体でも一般的に見られるので、組換え体、非組換え体で、代謝物生成に差異がある場合もあるので、遺伝子組換えか否かを区別しておく必要がありますということでございました。こちらの試験は組換えの作物で行われたものでございますが、部会の御議論の中では、本剤の作用機序等を考慮すると、本剤の代謝の場合には遺伝子組換えでも非組換えでも代謝機序に差はないものと考えられるという御議論がなされているところでございます。恐縮でございますが、ここの書きぶりにつきまして、上路先生に後ほど御確認ということでよろいかどうか、御意見をいただければと思います。

18 ページのところにも上路先生からのコメントで、すみません、水中の加水分解試験でございますけれども、2 行目に TRR という単位があるのですが、これは TAR ではないか確認をしてくださいということでございました。抄録上、本試験では投与放射能はほぼ 100%回収されているのですけれども、TLC プレートにおける放射能分布回収分の加算値で 100%ということでございましたので、TRR の単位を用いたものでございます。こちらについても上路先生に後ほど御確認をいただければと思っております。

作残試験の結果、20 ページでございます。大豆、大豆加工品を用いた作残試験が行われておりまして、イマザピルの最大残留値は大豆（種実）で 3.0 mg/kg という結果でございます。

また、15 行目から畜産物残留試験がございます。結果、22 行目に記載されておりますが、乳汁では 0.350 µg/g、乳脂肪では 0.111 µg/g、筋肉で 0.269、脂肪で 0.150、腎臓で 7.97、肝臓で 1.17 という結果が出ております。

毒性試験の結果、その下から記載がございます。まず原体の急性毒性試験結果は、20 ページ、21 ページ、すみません、表がちよっと泣き別れになっておりますけれども、表の 14 に記載されております。LD₅₀ は 2,500 を超えるということで、親の急毒は弱いものとなっております。

本剤、先生方には既に評価書全体を御覧いただいていると思っておりますけれども、かなり高

い用量まで毒性試験を行われているのですが、毒性所見がほとんど出ておりません。拾える限り拾ったとしても流涎と腎臓の重量変化が認められるのみでございました。発がん性、繁殖能への影響、催奇形性、遺伝毒性はなしという結果になっております。

27 ページ、食品健康影響評価でございます。20 行目、網がけをしております。先ほど、投与による影響としては、流涎と腎臓の重量変化しかございませんと申し上げたのですが、その流涎につきまして、コメントは 28 ページの 5 行目、ボックスになりますが、吉田先生から「流涎」は削除すべきではないかという御提案がございます。急性毒性試験の 2 試験のうち、1 つのみで認められたもので、眼に対しての刺激性があるということから強制経口投与で顕在化した本剤の刺激性によるものと判断されます。その他の毒性試験でいずれも流涎は認められていないようです。流涎と記載すると、本剤の毒性の特徴として捉えられてしまうと考えますという御意見をいただきました。流涎は、急性毒性試験とラットの発生毒性試験 1 試験で認められたということでございます。この所見の取り扱いについて御議論いただければと思います。

暴露評価対象物質の関係は 27 ページ 23 行目からに記載しております。先ほど御紹介しましたが、クローバーで代謝物 [C]、バミューダグラスで代謝物 [H] が認められておりまして、これらはラットとの共通代謝物ではございません。ただ、親化合物が、先ほど御紹介したように LD₅₀ で 2,500 を超えるという低毒性物質でございますので、暴露評価対象物質としまして農産物及び畜産物中でイマザピル（親化合物のみ）と設定いただいております。

ADI でございますが、27 ページ 31 行目に記載がございますように、イヌの 1 年間慢性毒性試験における無毒性量 280 mg/kg 体重/日を根拠といたしまして、安全係数 100 で除した 2.8 mg/kg 体重/日を ADI として御設定いただいたところでございます。

御説明、以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

上路先生からコメントをいただいておりますが、本日は御欠席なので、事務局の提案のとおり、後日事務局と上路先生との間で相談をさせていただいて、そこにお任せするという形で進めてもよろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。それでは、12 ページと 18 ページにつきましてはそのように処理をさせていただきます。

それ以外で特に確認をする必要はほとんどなかったと思います。食品健康影響評価のところの流涎の取り扱いでいいのかなと思いますが、吉田先生、いかがですか。あったらまずいですか。

○ 吉田専門委員

「流涎」という言葉だけが残ると、神経毒性の症状としてもあるのですが、本剤の場合は強制経口だけで出ている刺激性のものなので、例えばほかの化学物質の取り扱いで刺激

性のあるときなんかはとらないので、どうなのかしらというコメントです。

○ 納屋座長

ありがとうございました。そういうコメントのようです。部会の長野先生。

○ 長野専門委員

今回のこのイマザピル自体は大変毒性が低い物質で、先生がおっしゃるように強制経口投与だけしか出ておりません。そういう意味で、軽度の皮膚と眼の刺激がありますので、その影響の可能性は大変高いと思います。ただし、今回、海外資料がついてきておりまして、米国の場合でも流涎を毒性所見としてとっていましたので、今回採用しております。

○ 吉田専門委員

では、今回の流涎は神経毒性によるものではなくて、恐らく本体を強制経口したことによる刺激性によるものだろうということによろしいのですか。

○ 長野専門委員

そう思います。

○ 納屋座長

吉田先生、どうしましょう。ないほうがいいですか。それとも残っていてもいいですか。

○ 吉田専門委員

部会の意見は尊重いたしますけれども、個人的にはとらないというのが私の見解です。部会の決定は尊重します。

○ 納屋座長

部会としては、神経症状をあらわすものではないけれども、海外の評価資料にも書いてあることだから同じように尊重して「流涎」というのを残したということのようですが、よろしいですか、それで。ほかの先生方、それでよろしゅうございますか。

西川先生、いかがでしょう。よろしいでしょうか。

○ 西川専門参考人

部会の判断を尊重していただければと思います。

○ 納屋座長

部会の判断を最大限尊重させていただきますので、ここはそのままということにさせていただきますと思います。

ADIに関しましても、部会の御決定どおりでよろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。

読み上げます。ADIの根拠となりましたのは、イヌを用いた1年間の慢性毒性試験で得られた無毒性量280 mg/kg体重/日を安全係数100で除した2.8 mg/kg体重/日であるということ幹事会でも確認をいたしました。

本剤に関しての審議は以上とさせていただきますが、今後の進め方につきまして御説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

上路先生と御相談をした上で、親委員会に御報告すべく準備をさせていただきます。

○ 納屋座長

それでは、議事 1 の次の剤、カスガマイシンの審議に入りたいと思います。説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 2 をお願いいたします。農薬カスガマイシンの評価書案でございます。

4 ページをお願いします。本剤は、5 月にインポートトレランス設定の要請がございまして、8 月に要請事項説明が行われ、10 月と 12 月の第四部会で御審議をいただいたものでございます。

6 ページ、要約のところ三枝先生からコメントをいただいておりますが、こちらは食品健康影響評価のところ御説明したいと思います。

7 ページをお願いします。カスガマイシン、構造式は 7 ページ 34 行目に記載されております。多くの試験に用いられたのは塩酸塩でございますが、一部硫酸塩を用いた試験もございまして、そちらのほうはわかるような形で評価書内に整理をさせていただいております。アミノグリコシド系の殺菌剤でございまして、リボソームの 30S サブユニットに結合し、タンパク質の生合成を阻害することにより殺菌効果を示すと考えられている剤でございます。インポートトレランス設定のほか、ポジティブリストに基づく暫定基準の見直しのための評価要請がございました。

9 ページをお願いします。安全性に係る試験の概要でございます。先ほど申し上げましたように、塩の形で毒性試験がなされておりました。こちらの平均検体摂取量につきましては、9 ページ 8 行目にございますように検体純度による補正を行いまして、遊離塩基のカスガマイシンとしての値で整理をさせていただいているところでございます。

動物体内運命試験の結果、12 行目からになります。血中濃度推移でございますが、性別、用量に関係なく、投与 1 時間後に C_{max} に達するというところでございます。

10 ページ、吸収率の記載がございまして、非常に低くて、単回投与の低用量群で少なくとも 3.3%、高用量群で少なくとも 2.16%と算出されております。

分布でございますけれども、投与 168 時間後の組織中放射能は、腎臓で高値という結果が得られております。

代謝につきましては 11 ページ 1 行目になります。糞中にはカスガマイシンのみが 81.9～93.4%**TAR** 認められております。尿と腎臓と血漿中では、カスガマイシンのほかに代謝物 [C] が、肝臓中では代謝物 [B] と [C] が認められておりますが、いずれも未変体のカスガマイシンと分離できず、定量はなされておられません。

排泄でございますけれども、尿・糞中排泄の結果は 11 ページ 13 行目からになります。糞中排泄は 87.7～94.5%**TAR** という結果でございました。主に糞中に排泄されるということでございます。

13 ページをお願いします。ヤギの試験の結果でございます。カスガマイシンの消化管

からの吸収は少ないと考えられております。9 行目、網かけのところでございますが、腎臓、肝臓及び腎性脂肪における主要成分は未変化のカスガマイシンでございますが、代謝物は認められなかったと記載させていただいておりますが、13 行目、永田先生から、未変化のカスガマイシン以外の残りのものは何でしょうかと、「代謝物は認められなかった」というより、同定されなかったのではないのでしょうかということでございました。こちらは、残りはその他の抽出成分、非抽出性残渣とされているということでございます。ヤギの試験でもございまして、暴露評価対象物質との関連があるかなと思って、「代謝物は認められなかった」と書いておりますけれども、この部分については、ほとんどがそもそも吸収されずに糞中に出てくるということも考慮して、この部分の書き方、例えば「同定された代謝物は認められなかった」と書くとか、あるいは代謝物に関して特段の記載がなくてもよいとか、いろいろなオプションがあろうかと思えます。どうしたらいいか、後ほど御検討いただければと思っております。よろしく願いいたします。

13 ページ 16 行目から植物体内運命試験でございます。水稻、トマト、レタスと後作物で試験が行われております。10%TRR を超える代謝物としましては、14 ページ、トマトの試験でございますけれども、表 7 の中でも出てまいります、代謝物 [B] が 12.0%TRR、絶対量としては 0.01 mg/kg ということでございますが、こちらが認められております。代謝物 [B] は、先ほど御紹介しましたようにラットと共通代謝物でございます。

この先、上路先生からいくつか記載について整理をいただいておりますが、評価の内容に特段影響するものではないと思えます。

21 ページ、作残試験でございます。国内の作残試験成績は全て定量限界未満でございます。海外での試験では、最大残留値は洋なしで 0.763 mg/kg という結果がございました。

毒性試験関係です。急性毒性試験は 24 ページにまとめられております。親化合物の塩酸塩の LD₅₀ は 3,540 を超えるということで、こちらも急性毒性が弱い物質になっております。

本剤につきましては、26 ページになりますが、急性神経毒性、急性遅発性神経毒性、また 30 ページに 3 本の亜急性神経毒性試験が行われておりますが、急性神経毒性、亜急性神経毒性はなし、また急性遅発性神経毒性誘発性もないものと考えられております。

亜急性毒性試験の結果は 25 行目から、また慢性毒性試験の結果は 31 ページから記載されております。本剤の投与による主な影響といたしましては、体重増加抑制や直腸の潰瘍、肛門の潰瘍、それから舌上皮乳頭消失、腎臓の近位尿細管上皮褐色色素沈着、精細管の萎縮などが認められているところでございます。

29 ページをお願いします。イヌの 90 日間試験でございますが、「舌上皮乳頭消失」という言葉がございました。30 ページ 1 行目、三枝先生からのコメントにあります、
「舌上皮乳頭」は舌乳頭あるいは乳頭上皮ではありませんかという御質問でございます。

抄録では「上皮乳頭の消失」、カナダの評価書でもこのような記載がございました。何か適切に直すべきことがあれば御指示いただければと思います。

それから、慢性毒性試験関係でございますけれども、発がん性は特に認められなかったという結果になっております。

34 ページでございますが、生殖発生毒性試験の結果でございます。こちらでは精細管の萎縮等精巣の異常が増加して受胎率の低下が認められておりまして、繁殖能に対する無毒性量が設定されております。34 ページ、表 36 を御覧いただきたいのですが、親動物の 1,000 ppm 以上、ちょうど 34 ページ一番下の表の欄になりますけれども、こちらの雄なのですが、親の P 世代では 1,000 ppm 以上で体重増加抑制が認められる一方で、F₁ 世代では、このドーズでは毒性所見がないという結果になっております。無毒性量の記載がその 34 ページの 13 行目にありますが、こちらは親動物の雄で両世代を通して 200 ppm という記載をさせていただいたところでございます。

こちらについて、35 ページ 1 行目のボックスで吉田先生からのコメントで、F₁ 世代は 1,000 ppm まで毒性が認められていないように思うので、無毒性量に関しては親動物の雄で、要するに P と F₁ で無毒性量が異なるのではないかという御指摘をいただいたところでございます。この点に関しましては、部会でも同様の御意見、御議論をいただいたところでございますが、部会の中でもいただいた御意見としまして、世代がどこの世代でどうだからではなくて、世代を超えて親世代の雄なら雄の最低の無毒性量がついたところで全部の世代に対しての無毒性量をつけるという考え方を、これまでもとってきたし、それでいいのではないかという御意見をいただきまして、現在のところ、このような記載をしているところでございます。その考え方でいいのかどうかについては、これは幹事会での決め事の世界だと思っておりますので、コメントをいただければと思います。

それから、発生毒性試験関係は 35 ページ 14 行目からになりますが、ラット、ウサギともに催奇形性はないという結果になっております。

また、37 ページ 16 行目から遺伝毒性試験がございますが、カスガマイシンに遺伝毒性はないと考えられております。

39 ページには、その他試験といたしましてヒトの腸内細菌に対する影響が検討されておりますが、非常に小さいという結果だと考えられております。

食品健康影響評価、40 ページでございます。先ほど並べました主な毒性所見につきまして、40 ページ 24 行目に三枝先生からコメントをいただいております。体重と腎臓の所見以外は単発的に認められたような所見ではないかということで、部会での議論がありましたら紹介してくださいということでございます。精巣の所見につきましては、先ほど御紹介した繁殖試験などでも認められておりますので、重要な所見として追記されております。また、直腸と肛門の潰瘍は、確かに直腸の潰瘍が出る試験と肛門の潰瘍が出る試験というのは別々ではありますけれども、消化管の末端のほうで出てきた所見であるということから、まとめて記載しております。また、舌の所見につきましては、記載はしてござい

すけれども、先生方には御覧いただいておりますが、特段入れる、入れないという議論をしたものではないと認識しております。

41 ページにまいりまして暴露評価対象物質でございますが、農作物中の暴露評価対象物質はカスガマイシン（親化合物のみ）と設定されております。こちらにも造語が出てきましたので、上路先生から御修正いただきました。ありがとうございます。

無毒性量でございますけれども、6 行目からにありますように、最小値は 44 ページ、45 ページのイヌのところの表を御覧いただければと思います。ちょっと見づらいのですが、44 ページ、右から 2 つ目のカラムが農薬専門調査会での結論でございます。90 日間の亜急性毒性試験の雄の 9.29 というのが Lowest NOAEL になるのですけれども、この試験では投与量の公比が 10 あるということで非常に離れております。下を御覧いただきますと、1 年間の慢性毒性試験では、投与量に関しての公比が 3、また 45 ページにあります 2 年間慢性毒性試験では公比が 5 ということを考慮いたしまして、イヌにおける無毒性量は 2 年間慢性毒性試験の雌の 18.5 というのをとるのが適切であろうというふうに考えられております。ほかの動物と並べまして、無毒性量のうちの最小値は繁殖試験の 9.43 という数字でございますので、ADI は安全係数 100 で除して 0.094 というふうに御設定いただいたところでございます。

御説明は以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

最初から確認をいたします。13 ページからでよかったと思います。

13 ページに永田先生からコメントをいただいておりますので、よろしく願いいたします。

○ 永田専門委員

この未変化体が数%ならいいのですが、かなり検出されていないというので、やはりこれは何であるかをある程度はつきりする必要があると思ひまして、こういうコメントをさせていただきました。代謝産物はないと言っておりますので、「事務局より」に書いてありますように、抽出物及び非抽出物の残渣が残りであるというのを明記していただければ、私はそれでいいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

長野先生、審議をしていただきました部会の座長としてはいかがでしょう。

○ 長野専門委員

特に意見はなかったと思うのですが、先生がおっしゃるように、確かに 100%ではないわけなので、その残りの部分を書く必要がある。そういう意味では、事務局からの提案のような書き方をしたほうが適切かと思ひます。

○ 納屋座長

部会からも御異存がないようなので、事務局提案のような修文にさせていただきます。西

川先生もそれではよろしゅうございますか。

○ 西川専門参考人

はい、結構です。

○ 納屋座長

30 ページのボックスの三枝先生のコメントは先生よろしくお願ひいたします。

○ 三枝副座長

単に言葉に違和感を覚えたものですから、こういうコメントをさせていただいたのですけれども、英語で *epithelial papillae* という言葉があるので、このままで結構です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、ここはこのままということで進めさせていただきます。

次は、34 ページの各世代にわたっての無毒性量をどういうふうに判断するかということのお尋ねですね。35 ページのボックス。私の個人的な見解としては、従来のやり方をそのまま踏襲してもいいのかなというふうに思いますが、どうしてもそれでは不都合だということであれば、ちゃんと考えなければいけないとは思いますが、今までどおり単純なやり方で、各世代にわたって一番低かった用量を選ぶという形がリスク評価からすれば間違いはないのかなと思いますが、吉田先生、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

すみません。私、今までずっと長い間やっっているが、たまたま数字が今回は似ているので、どこをとってもサポータティブだとは思うのですけれども、あれっと思ったものですから質問しました。ルールだということならば、それで。そんなに値は変わらないのですね。

○ 納屋座長

そうですね。どこをとっても大体 9 か 10 ぐらいでおさまりますので、今回は従来どおりでもそんなに問題は出ないのかなと思います。御容赦いただければと思います。

それから、最後は食品健康影響評価の 40 ページ、三枝先生のところのコメントですので、またどうぞよろしくお願ひいたします。

○ 三枝副座長

評価書を読ませていただいて、例えばイヌの変化なのですけれども、これはある実験では出て、次の実験、あるいはその次の実験で再現性がないということで、主な毒性影響ということで、そういう再現性のないのがここに出てくるのはいかがかと思ったので、こういうコメントをさせていただきました。ただ、いずれも出たことは記載されているので、例えば「主に」を取ってしまえばそれで済むかもしれませんが、御検討いただければと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。「主に」を取ったらどうでしょうかという御提案のよう

ですが、担当していただきました部会の長野先生、いかがでしょうか。

○ 長野専門委員

「主に」というのは、ちょっと今突然出てきたもので。

まず、この舌の変化なのですが、試験によって確かに出たり出なかつたりしております。90日の試験では出ているのですが、2年のイヌの試験では、ほぼ同じ用量にもかかわらず出ておりません。そういう意味で、部会でも、やはり投与方法、例えば飼料との混合の仕方等による変化による毒性の差かもしれないという意見は出ました。対して発生率なのですが、これは抄録のほうを見ますと、抄録の55ページに記載されているのですが、55ページに表がありまして、そこを見ますと、舌の変化は上皮乳頭の消失だけでも3,000ppmでは4/4例に雄、雌とも出ております。そういう意味では、試験としては散発的というよりも画一に出ているということで否定できないというふうに考えました。

そのほかの変化、直腸・肛門の潰瘍、あるいは精巢の萎縮等に関しましても、各試験の中で見ますと大変発生率が高い変化であります。そういう意味で否定できませんので毒性所見として取り扱いました。ただ、この「主に」というのを切るということはどうかなというふうに思います。やはりそのほかにも細かい変化がありますので、そういう意味で、その中での主な変化を取り上げるとこういうことになるということで、「主に」という言葉は残したほうがいいというふうに私は思っております。

○ 納屋座長

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。

○ 西川専門参考人

長野専門委員と同じでして、この舌の変化も直腸・肛門の変化も、一番高い用量だけではなくて中用量以上から出ていますので、ラット、イヌでしか認められないことではあるのですが、主な毒性所見として記載するのがいいのかなと思います。

以上です。

○ 納屋座長

三枝先生、いかがでしょう。

○ 三枝副座長

部会の御判断を尊重したいと思います。ありがとうございました。

○ 納屋座長

では、ここは部会の原案どおりということにさせていただきます。

ADIに関しましては、部会の御決定をお認めいただけますでしょうか。

ありがとうございます。

それでは確認をさせていただきます。ADIの根拠となりましたのは、ラットを用いた2世代繁殖試験で得られた無毒性量の9.43 mg/kg 体重/日を安全係数100で除した0.094 mg/kg 体重/日を幹事会としても確認をいたしましたということで、この剤に関しまして

の結論をさせていただきます。

今後の進め方につきまして御説明をお願いします。

○ 山添委員

すみません。今気がついてしまったので、ごめんなさい。7 ページの 23 行目、そこに「ヒドロキシクロリド」と書いてあるのですが、英文から判断すると、この「キシ」は要らなくて「ヒドロクロリド」だと思いますので、確認をお願いします。

○ 納屋座長

事務局にちょっと確認をしていただいて、そのとおりであれば、そのようにすぐ修正をしていただければと思いますので。

○ 堀部課長補佐

抄録上も同じことになっていまして、英語は hydrochloride で、日本語にはヒドロキシと書いてあるので、メーカーに確認をして適切な形で、どちらが正しいのか、「xy」が入るのか、あるいは「キシ」が抜けるのか、処理をさせていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

事務局一任でよろしゅうございますか。

ありがとうございます。では、そのようにさせていただきます。

この剤はこれで終わってよろしいですね。

○ 堀部課長補佐

今後の進め方については、評価書をきれいにして親委員会にということにさせていただきます。

それで、関連して資料 7 なのですけれども、幹事に検討を依頼された案件がございまして、この剤の関連でございまして、一緒に御覧いただいたほうがよろしいかと思えます。

資料 7、両面刷りの 1 枚紙を御覧ください。幹事に検討を依頼された案件についてということで 1 枚紙を用意させていただきました。

この剤、2 つ論点がございまして、1 つは動物の薬物動態学的パラメータなのですけれども、これまでは動物体内運命試験というのは強制経口投与で実施されていますので、基本的には設定用量を記載してきておりました。資料 7 の表 1、2 枚ついておりますけれども、上の①というパターンが今までの記載ぶりでございます。本剤の場合には、下を御覧いただきますと、実際の投与量が特に高用量の投与群で少し設定用量と差があったことございまして、本部会の動物の先生から、ここでは実際の投与量を明確に記載したほうがよいのではないかという御提案をいただいたところでございます。ただ、こちらにつきましては、ほかの部会での評価書の記載ぶり等とも関連いたしますので、どういうふうな記載がよいかということについて幹事に検討を依頼しようということになったものでございます。

また、裏面でございますが、ADI の設定対象の記載方法につきましてですけれども、こちら先ほど御説明申し上げましたように、この剤につきましては、塩酸塩で試験が行われたものを補正して遊離塩基としての ADI というのが設定されております。ただ、これまでは、このような記載をしていなかったこともありまして、試験に供した検体について「各種試験は〇〇を用いて実施されている」ということを評価書に記載して、ADI のところには特段そのようなことを明記しないケースのほうが多かったこともあり、この点についても幹事会で御確認をいただければと思います、御提案させていただき次第でございます。

先生方には、当日御意見をくださいというお願いの仕方をしておりまして、特段事前にコメントというのはいっていないのですけれども、今日御欠席の林先生からの御意見としては、リスクを考える立場からはあまり細かい数字を考えることはないものと考えられますということで、もちろんケース・バイ・ケースの判断は求められるでしょうけれども、基本的には設定用量でいいのではないかという、1 番についてのコメントをいただいております。また、あとは決定に従いますというコメントをいただいたところでございます。

こちらのほう、このカスガマイシンの評価書をきれいにするという観点と関連いたしますので、ここで御審議いただければと思います。よろしく願いいたします。

○ 納屋座長

御説明ありがとうございました。

最初のほうにつきましては、動物体内運命試験のことでもありますので、まずは永田先生のコメントをお伺いするのがよろしかろうかと思いますが、よろしく願いいたします。

○ 永田専門委員

正確に言えば下の、やっぱりそれぞれ実際の値で表すのがいいかと思うのですけれども、でも、全体から見てそんなに大きく影響しないので、今までのこともあるし、評価のやりやすさとしては、100 とか 1,000 とか、こういう単位のほうが非常に判断しやすいと思いますので、私としては今までどおりでいいのではないかというのが意見です。

○ 納屋座長

永田先生、どうもありがとうございました。従来どおりでいいのではないかという御説明でございますが、ほかの先生方、いかがでしょうか。毒性試験あたりにつきましては、混餌投与のときには、その設定用量をそのまま書いておりますので、従来どおりでやるのが過去、これからも整合性がとれていいのではないかと思いますけれども、それでよろしゅうございますか。

ということで、1 番につきましては従来どおりのやり方にする。

それから、ADI 対象の記載方法について、塩であるか遊離塩基であるかということなのですが、カスガマイシンに限っては遊離塩基としてという表現ですと来ているので、その場合には、もうそれでいけばいいと思うのですが、そうではなくて、塩としてずっと

投与量とかが表示された場合には、それは塩でいいのではないかなと私は個人的には思うのですが、これもやはり動物体内運命試験とも大きく関連すると思いますので、永田先生に振ってしまおうかなと思っております。よろしくお願いします。

○ 永田専門委員

今お話があったように、私としても、剤の特異性があるので、場合によっては、その剤によっては塩ではなくて化合物の単位であらわす必要があるかと思うのですが、実際、塩の形で投与されますので、吸収されることも考えると、やはり基本的には塩の状態、塩酸塩なら塩酸塩で私は表したほうが評価としては妥当ではないかと思えます。

○ 納屋座長

今の永田先生の御説明で、皆様方、御納得いただけますでしょうか。

○ 長野専門委員

今回評価書では全て数字が遊離塩基としての数値なのですね。そうしますと、先生がおっしゃったように、確かに農薬登録が塩酸塩であるということで、本来は塩酸塩としての数値が出るべきなのでしょうが、今回は評価書自体が遊離塩基で全て表記されているわけです。そのところは差が出てくる。従って、評価書に出てきた数値自体は遊離塩基であるということを明確に書かないと、やはり数字がひとり歩きした場合に、塩酸塩としての ADI ということになってしまうと思うのです。従って、今回抄録の値に従って ADI を遊離塩基として出したのですから、やはり遊離塩基であるということを書かないと間違った理解になってしまうというふうに思いました。数値としては1割ぐらいの差です。

○ 永田専門委員

遊離塩基で表記している場合ははっきりそれを書けばいいと思うし、1つは、分子量を換算して、あまりにも大きくかけ離れるのであれば、それはそこをきちんと明記してやる必要があるかと思えます。私も実際、動態を考えると、吸収はやはり塩であるかそうではないかが非常にききますので、私としては動態を中心に考えればそれでいいかと思うのですが、実際毒性の場合、またいろいろファクターがありますので、そのへんは、ADI の場合は最終的にその判断でききちんと書き分けて、場合によっては明記するほうがいいのではないかと思いますけれども。

○ 納屋座長

ほかの御意見等ございませんでしょうか。

○ 山添委員

1つは、この今回の ADI の設定の塩、遊離塩基というのは農薬に関してだけの話ですか。それとも、ほかの調査会にも影響が及ぶ話なのか、そのところをちょっと伺っておかないと、判断がちょっと違うかなと。

○ 納屋座長

農薬専門調査会の納屋としては、よその調査会のことに関しては何も申し上げられませんので、これは評価課長にお話を振ったほうがよろしいのでしょうか。

○ 磯部評価第一課長

ちょっと、よく確認はしていないので、また確認したいと思いますけれども、同じような話があるのではないかなと思います。

○ 堀部課長補佐

農薬専門調査会としては、これでやっていただければと思います。ほかの部会に何か及ぶのであれば、それはほかの部会で御検討いただくことだと思いますので、この決定は農薬専門調査会の決定です。

○ 納屋座長

山添先生の御質問は、ほかの調査会でも塩として出すのか、遊離塩基として出すのかと、そういうケースがあるのかというお尋ねかなと私は誤解をしてしまったようなのですが、そうではなかったのでしょうか。

○ 山添委員

結局、それに関することになるのですが、お伺いした理由は、極端な例を申し上げますと、例えばアルミニウムの吸収に関しては、アルミニウムのクエン酸塩とかになると、それはほかの塩と区別しないと吸収率が変わってしまうということも実際に起きているので、ここで基本的に農薬に関してそういうことは起きていないので、だから、農薬に関しては手法を定めていただければいいのかなとは思うのですけれども。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。従来は重量表示ですよ。塩も含めたような投与量設定が重量で記載されているので、それに従って我々は毒性試験から得られた値を用いて ADI を決めていると。今回は硫酸塩の実験と、それから塩酸塩の実験があって、申請者御自身が塩を外した形での表記を、遊離塩基としての表記をされてきたので、それに基づいて ADI を決定したということで、原則は、通常は重量表示、塩としての評価を行っているということですよ。ですから、そのように部会にお返ししていただければいいのかなと。幹事会で決めろということだったので、幹事会は原則こういうふう考えていますというふうにお答えいただければいいのかなと思いますが、それでよろしゅうございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

それでは、そのように御報告させていただいて、今回のケースはこのままでいくということによろしいですか。

逆にお願ひ事になるのかもしれませんが、こういうケースの場合に記載ぶりについては事務局も注意をいたしますけれども、評価の際、今後も同じようなことが起こり得る可能性がございますので、その節はよろしくお願ひしますということだけ申し上げておきたいと思います。この件はこれで結構でございます。ありがとうございます。

○ 納屋座長

ということで、カスガマイシンに関しましては以上とさせていただきます。

次、ホサロンに入りますが、よろしゅうございますか。それでは、説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 3 をお願いいたします。資料 3 は農薬ホサロンの評価書案でございます。

3 ページをお願いします。2011 年 1 月に要請事項説明が行われまして、評価第一部会で 2011 年と 2013 年の 2 回にわたって審議が行われた剤でございます。

6 ページをお願いいたします。6 ページの 15 行目でございますが、余分な文字が 1 文字入っておりまして、長野先生から削除いただきました。ありがとうございます。

7 ページにまいりまして評価対象農薬の概要でございます。構造は 27 行目に示したような構造でございます。有機リン系の殺虫剤で、作用機構は ChE 活性の阻害でございます。

9 ページから安全性に係る試験の概要でございます。動物体内運命試験の結果は 12 行目から示されております。表 1 に全血・血漿中薬物動態学的パラメータが記載されておりますが、27 行目、永田先生からのコメントで、高用量の投与群の雌では C_{max} が血漿、全血ともに 2 か所あるのだけれども、議論はあったのでしょうかということでございます。部会での議論でございますが、雌でのみ腸肝循環が選択的に行われることを示唆するようなデータはなかったということから、実験事実として事実のみ記載をしたということでございます。一応見てはいただいたのですけれども、これ以上追いかけるようがなかったというのが実際のところでございます。

吸収率に関しましては、10 ページ 2 行目からにございますが、高用量では少なくとも 61.9%と推定されております。

分布の試験、7 行目からになります。特段の蓄積性は認められておりません。

11 ページ、ラットの代謝試験でございますが、主な代謝物といたしましてメチルスルフィド、スルホキシド、スルホンの 3 種類が認められております。

排泄でございますが、12 ページ 5 行目からにございますが、尿中に 62~70%TAR、糞中で 17~23%TAR ということで、主に尿中に排泄されたとされております。

13 ページにまいりまして、5 行目から乳牛の試験がございますが、こちらでは尿中のホサロンとオキシホサロンの合計は 2%TAR でございます。そのほかの代謝物としてはチオールや代謝物の [4] が同定されたという結果でございます。

植物体内運命試験は 13 ページ 16 行目からになります。ソルガムとりんごとぶどうで植物代謝の試験が行われております。代謝物としましては [2] と [4] と [10]、[11]、[20] 等が認められておりますが、10%TRR を超えたものとしましては、14 ページ表 6 の中にございますソルガムの茎葉中で代謝物 [11] が 16.7%TRR 認められておりますが、可食部で 10%TRR を超えるようなものはございませんでした。

19 ページをお願いします。作残試験の結果でございますが、可食部におけるホサロンの最大残留値は荒茶の 9.41 mg/kg でございました。

20 ページから、毒性試験、急毒の結果でございます。原体の急毒でございますが、LD₅₀ は 100 台の後半ということで、比較的強い急性毒性を示すものでございます。先ほど申し上げましたように、本剤、そもそもの作用機作が ChE 活性阻害ということで、毒性の主な作用も ChE 活性阻害に出てまいります。

神経毒性関係でございますけれども、21 ページ 7 行目から急性神経毒性試験、24 ページ 18 行目から亜急性の神経毒性試験、行ったり来たりして恐縮ですが、22 ページの 9 行目から急性遅発性神経毒性試験、25 ページの 14 行目から亜急性の遅発性神経毒性試験が行われております。急性神経毒性、亜急性神経毒性試験におきましては、いずれも ChE 活性阻害等が認められております。一方で、急性遅発性神経毒性試験、亜急性遅発性神経毒性試験におきましては、遅発性神経毒性を示唆するような所見は認められておりません。

また、全体、亜急性の毒性試験は 23 ページから、慢性毒性試験は 26 ページからにまとめられておりますが、主な所見といたしましては ChE 活性阻害がメインでございます。先生方からは特段のコメントはいただいておりません。

発がん性は認められなかったという結果でございます。

生殖発生毒性試験は 30 ページ 2 行目からです。繁殖能への影響や催奇形性も認められておりません。

32 ページ、遺伝毒性試験でございます。結果は 33 ページ、表 33 にまとめております。一部の試験で陽性の結果が認められておりますけれども、総合的に判断すると、ホサロン原体には生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられております。

35 ページ、食品健康影響評価でございます。23 行目からの網かけの部分でございます。イヌの 2 年間慢性毒性試験で雄が LOAEL になったことについて、ここでイヌの無毒性量についての検討がなされておりますが、もともとの記載が 2 つの要素に分かれておりました。2 年間の試験はかなり用量が高いところでやられていて、1 年とか 6 か月の試験でもっと低いところでやられているので総合的に担保されているということと、もう一点が、この網かけのところなのですけれども、雄の LOAEL の所見が軽度の赤血球活性阻害のみであったので、無毒性量も雌と近いところにあるのではないかとという 2 種類のことが書いてありました。

35 ページ 31 行目、吉田先生からのコメントで、本剤の毒性所見の主なものが ChE 活性阻害なのにもかかわらず、軽度だから無毒性量と最小毒性量が近いところにあっているだろうというのはやや言い過ぎではないかと。むしろ、ほかの長期の試験も含め、もっと低いところまで用量を振った試験がやられていて、そこでカバーできているのだからというほうが素直な理屈ではないのですかという御意見でございます。食品健康影響評価にかかわりますので、上路先生に事前に御相談しましたところ、上路先生から「それはそうだ」ということで、より低い用量まで振った試験、長期の試験があるのだから、それでカバーできていると書けばよいということで、結果的には 23 行目から 26 行目までの網か

けの部分削除するというので、この部分に関しては部会への差し戻しの必要もないということまで御意見をいただいているところでございます。御確認をいただければと思います。

また、ラットの亜急性試験が 8 週間の試験しかなくて 13 週にはなっていないのですが、長期の試験がございましたので追加の安全係数は不要と判断されております。

暴露評価対象物質、こちらは農産物中の暴露評価対象物質の設定でございますが、可食部で 10%TRR を超える代謝物はございませんので、ホサロン（親化合物のみ）と設定されております。

ADI につきましては、36 ページでございますが、ラットの併合試験における無毒性量 0.2 mg/kg 体重/日を根拠としまして安全係数 100 で除した 0.002 mg/kg 体重/日とされております。

御説明、以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

もう一個、すみません。40 ページのところ記載が一部間違っているというか、39 ページの ADI のところなのですけれども、記載が少し間違っているという御指摘をいただきました。事務局で修正しております。申しわけございません。

以上です。

○ 納屋座長

最初から確認をさせていただきます。

まず 9 ページですね。永田先生から C_{max} に関する御質問がございますので、ここは永田先生、いかがいたしましょう。

○ 永田専門委員

私、何もこの内容がどうこうというわけではなくて、見てここを疑問に思ったという程度でコメントさせてもらったわけです。質問、今のお話で、多少資料を精査して、そういうデータがなかったからそれ以上議論にならなかったというのであれば、それ以上ないと思いますので結構です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ChE 阻害ということなので、御専門の赤池先生の部会で見いただいています。それで、ここで改めて赤池先生にまたお尋ねするのも失礼な話なのですが、たくさん神経毒性試験がやられておりますので、何かコメントを賜ればと思います。よろしく願いいたします。

○ 赤池専門委員

特に追加してコメントすることはございません。説明にもありましたように、ChE 阻害に基づく神経症状が出て、それが主たる毒性であるということです。あと、吉田先生か

らのコメントに対して上路先生からお答えがありまして、私もメールで拝見しましたけれども、妥当な結論だろうと思っておりますので、これで結構だと思っております。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。食品健康影響評価も含めてコメントしていただきました。

35 ページの確認をさせていただきますが、吉田先生の御提案どおり修正をするという御提案でございますので、吉田先生、いかがでしょうか。それでよろしゅうございますか。

それから、40 ページにつきましては長野先生の御指摘どおり修文をさせていただいております。それでお認めいただければと思っております。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価全体を含めて部会の結論をお認めいただけますでしょうか。ありがとうございます。

それでは、ADI の確認だけさせていただきます。根拠となりましたのはラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で得られた無毒性量の 0.2 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.002 mg/kg 体重/日を幹事会としても確認をさせていただきます。

以上でございます。

この剤に関しての今後の進め方についての説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

こちら修正部分を反映しまして、親委員会に上げるべく準備を進めさせていただきます。

○ 納屋座長

それでは、議事 (1) の最後の剤ですね。ジフルベンズロンの評価に入りたいと思えます。よろしくをお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 4 をお願いいたします。ジフルベンズロンでございます。

4 ページをお願いします。こちらの剤、ポジティブリスト制度の導入に伴いまして暫定基準の設定されている剤でございます。本年の 10 月と 11 月に評価第二部会で御審議いただいたものでございます。

8 ページをお願いします。本剤の構造式は 8 ページ 20 行目に記載されているものでございます。ベンゾイルフェニル尿素系の殺虫剤で、表皮のキチン質合成機能を阻害し、表皮を異常にすることで殺虫効果を示すと考えられております。

安全性に係る試験の概要は 9 ページからになります。

動物体内運命試験、9 ページの 14 行目から記載されております。吸収の結果は 10 ページの 6 行目にございます。血中薬物動態学的パラメータでございますが、 T_{max} は 4 時間、 $T_{1/2}$ は 14 時間という結果でございます。

13 ページ、吸収率でございますが、吸収率は 11 ページの 1 行目にございますように、少なくとも 42.7%と算出されております。

11 ページの 4 行目から分布の試験がございますが、投与 168 時間後で赤血球、肝臓、肺、心臓等でバックグラウンド以上の残留放射能が認められたとされております。

12 ページの 8 行目から代謝の結果でございます。結果は 14 ページの表 5 にございます。代謝物としまして B、B2、C、D、E というようなものが主な代謝物でございました。尿中のジフルベンズロンは最大で 6.8%TRR、糞中の主要成分は未変化のジフルベンズロンで、77.7~100%TRR という結果でございます。

排泄の試験結果は 16 ページでございます。8 行目から排泄の結果がございますが、尿中及び糞中への排泄率は表 6 に記載されております。主に糞中に排泄されると考えられております。

それから、17 ページにまいりまして、胆汁中排泄の結果が表 7 にまとめられております。

また、17 ページ 13 行目から畜産動物の試験結果でございます。ウシ、ヒツジ、ヤギ、ニワトリ、ブタの試験が行われておりまして、糞中、乳汁中の主要成分は未変化のジフルベンズロンでございます。可食部における主な代謝物としましては、代謝物 F が最大で 50%TRR 認められたほか、C、D、H、B1、E が認められております。

25 ページ、お願いいたします。植物体内運命試験でございます。だいた、とうもろこし、ばれいしょ、わた等で試験が実施されておりまして、だいたの葉における残留放射能の主要成分は未変化のジフルベンズロンで、子実への移行は認められておりません。また、10%TRR を超える代謝物として、稲の穀粒、それから茎の中で代謝物の F が認められたということでございます。

この先、環境の部分につきまして、上路先生から一部記載の修文をいただいておりますが、評価に特段影響する内容ではございません。

作残試験の結果、34 ページでございます。ジフルベンズロンの最大残留値は、散布 21 日後に収穫された荒茶の 13.3 mg/kg でございます。代謝物 F と G についても測定されまして、検出限界未満でございました。

また、35 ページの 10 行目から畜産物残留試験の結果がございます。ウシ、ヒツジ、ニワトリで試験が行われておりまして、ウシの乳汁中では最大 0.02 µg/ml、臓器中では横隔膜の脂肪中で最大で 0.25 µg/g 認められております。また、ヒツジの脂肪中では 2.4 µg/g、乳汁中では最大で 0.44 µg/g でございます。ニワトリでは脂肪中に最大で 38.2 µg/g 認められたという結果でございました。

毒性試験の結果でございますが、38 ページ 3 行目からになります。LD₅₀ の値を御覧いただきますと 8,100 を超えるということで、非常に弱いということでございます。

また、39 ページには代謝物/原体混在物を用いた急性経口毒性試験の結果がまとめられております。

40 ページにまいりまして、亜急性毒性試験の結果は 14 行目からになります。こちら、15 行目からに MetHb と SulfHb についての考え方がまとめられております。本剤の毒性

試験におきましては、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おります。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いうことで、本剤の MetHb、SulfHb の評価に関する判断基準をここでまず明記をしていただいたところでございます。

原体の投与による主な影響でございますけれども、今申し上げましたように溶血性貧血でございます。関連する変化といたしましては、MetHb の増加等が赤血球、それから脾臓で褐色色素の沈着や重量の増加、肝臓で褐色色素の沈着等が認められております。

原体の慢性毒性試験の結果は 49 ページからまとめられておりますが、ラット、マウスともに原体に発がん性はないということでございます。

また、代謝物 G につきまして、亜急性毒性試験の結果が 45 ページから、また慢性毒性試験の結果が 52 ページからまとめられております。52 ページ以降、長期の試験でございますけれども、代謝物 G の投与によりましては、ラットで脾臓の線維肉腫、骨肉腫、血管肉腫、また雌雄では副腎の褐色細胞腫の増加が、さらにマウスでは肝細胞腺腫、肝細胞癌の発生頻度の合計が増加したという結果が得られております。

53 ページ、54 ページを御覧ください。表 44 に関しまして、54 ページ 5 行目に三枝先生からコメントをいただいております。1 つ目は、タイトルでございますけれども、もともと「腫瘍性病変の発生頻度」と書いておりましたが、脾の線維化や副腎の髓質過形成等を含んでいますので、「腫瘍性病変」だけではないですよねということでございます。こちらにつきましては、座長の吉田先生からのコメントになるのですけれども、「腫瘍性病変と関連する変化」というふうにタイトルを変更していただいております。

また、表 44 の所見の中で「+」で表現をしていたものについて、データの数値から考えれば、いずれかを有する個体の総数ではないかということで、こちら三枝先生からのコメントを受けて、吉田先生から三枝先生の御提案を受けた修正がなされております。

また、斜線の部分に関して「該当なし」というのは不適切ですので、「参照した文献にデータが示されていないなかった」としてはどうかという御提案に対して、吉田先生から、そのように修正という御指示をいただいたところでございます。

同じようなコメントは 55 ページの表 45 にもいただいております。こちら同じように吉田先生からは既にお返事をいただいておりますので、修正をさせていただきます。

56 ページにまいりまして生殖発生毒性試験の結果でございます。こちら、繁殖能への影響や催奇形性は認められなかったということでございます。

59 ページにまいりまして、遺伝毒性試験の結果でございます。ジフルベンズロンそのものには遺伝毒性はないものと考えられたとされております。

59 ページ 35 行目に林先生から、記載の順番だけですので、今後の参考のために書かせ

ていただきましたということで順番の修正をいただいております。事務局ではどうしていいか判断がつかないので、本間先生に御助言をいただければと思います。よろしく願いいたします。どう直すほうがいいのか、直さないほうがいいのかという点がわかりません。お願いします。

それから、いくつかの代謝物/原体混在物等について試験が行われておりまして、まず代謝物 D と代謝物 F については問題となる遺伝毒性はないという結果でございます。

61 ページ、林先生から「生体にとって」というのも削除していいのではないかとということで、修正をいただいているところでございます。

62 ページでございますが、代謝物 G/原体混在物、これ、同じものになるのですけれども、こちらの結果は表 53 にまとめておりますが、こちらは遺伝毒性があるものと考えられたとされております。

63 ページの 6 行目から、その他の試験でございますが、代謝物 G に関して MetHb への影響や単回腹腔内投与の影響、また代謝物 D、F、G の形質転換試験が行われております。63 ページから 65 ページにまとめられているところでございます。

66 ページ、食品健康影響評価です。1 点修正をお願いしたいと思います。6 行目から 7 行目なのですが、ジフルベンズロンの排泄率について、7 行目の頭に投与後 72 時間で尿・糞中に 94% TAR 排泄というのがあるのですが、評価書 16 ページの表 6 を御覧いただきますと、試料採取時間として 72 時間のデータというのがございませぬ。評価書を突合しておりますたら、この 72 時間で 94% TAR というのは B1 という代謝物を投与した場合のデータでございまして、この記載が不適切であるということに気づきました。先週、吉田先生、松本先生と御相談をいたしました。表 6 を見ますと、この剤は投与 48 時間までに、大部分が尿糞中のいずれかに排泄されるということでございますので、6 行目の最後から読み上げますと、「投与後」とあるところの最初に「単回」という言葉を入れさせていただければと思うのですが、「単回投与後、72 ではなくて 48 時間で尿及び糞中に少なくとも 91.1% TAR 排泄された。」事務局、電卓で計算した結果、最も小さい値が 91.1 になると思いますので、その数字を持ってきてはどうかということで修正をお願いできればと思っております。吉田先生、松本先生は御確認済みでございますことを申し添えます。

それから、暴露評価対象物質の関係でございますが、66 ページ 32 行目にございまして、10% TRR/TAR を超えて認められた代謝物は、いずれもラットにおいても検出される、または生成し得ると考えられる代謝物であったことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をジフルベンズロン（親化合物のみ）と設定されております。

また、ADI の設定根拠でございますが、イヌのやはり 90 日の試験の無毒性量が一番最小値になるのですけれども、1 年間の試験がございまして、こちらでカバーできるということから、イヌにおける無毒性量は 2 mg ということで検討していただいたところでございます。ADI につきましては、これを根拠としまして安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg

体重/日とされております。

なお、この剤の審議に当たりまして、原体混在物、代謝物 G と同じものになるのですが、こちらについて、先ほど評価書の中でも述べましたように、遺伝毒性があっただけで歯類においても発がん性があるということで、IARC の Group 2B に分類されております。従いまして、この ADI というのは、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るものである。また、こちらの物質については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たいという付言を、これはフルアジナムのときに同じ表現を使っていたいただいておりますので、同じ表現をさせていただきます。

林先生からのコメントで、もう少し何か誤解のないような書き方はないでしょうかという御提案だったのでありますが、かなり部会でも御議論いただいて、前例にも従って書いたものでございますので、もしお認めいただけるようであれば、このままいかせていただければと思います。

ADI でございますが、先ほど述べましたイヌの 1 年間慢性毒性試験における無毒性量、2 mg/kg 体重/日を根拠といたしまして安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重/日と設定いただいております。

御説明、以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

これはもう、貧血等血液学的な毒性が出るということだったので、事務局があらかじめ松本先生がいらっしゃる部会にお願いをしたものだろうと思います。それで、貧血等、あるいは血液に対する影響等に関しまして、松本先生、何かコメント等ございましたらお願いいたします。

○ 松本専門委員

今、事務局が細かく御説明していただいたとおりで、この剤では MetHb 等が見られるのですが、見ていきますとたくさんの試験で統計学的有意差がありまして、非常に何か悩ましい変化がたくさんあったのです。そのへんのことを海外評価書を含めまして部会内で十分検討して、毒性の関係の先生方からも意見をいただいて、それで、この評価書の 40 ページの亜急性試験の一番頭に評価の方法を書いていたのでありますが、ここに書きましたように、変化の程度とか関連する所見とか、そういうことを十分に検討して、総合的に検討して判断させていただいた、そういうところでございます。

○ 納屋座長

松本先生、どうもありがとうございます。

それでは、それ以外のところで確認をさせていただきます。53 ページ以降に関しましては三枝先生からコメントがあり、既に吉田先生や松本先生からのレスポンスがあっただけで、きちんとしてここが修正をされているという御説明でしたので、それに関するコメントは

もういただく必要はないのかなと思いますので、それ以外のところで何かほかの先生方からあるようでしたらお願いいたします。いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

○ 長野専門委員

表 44 なのですが、コンバインした場合の表記の仕方なのですが、今回の修正のほうは確かに正確ではあります。しかしながら、これまでの評価書の記載の仕方を見ても、「+」というふうに書いてあるものと、あと「合計」というふうに書いてあるものがあるのです。たしか第四部会でも「+」という表現にしております。確かに正しいのですけれども、表としては何かわかりづらいなというふうに思います。

コンバインの表記の仕方というのはしばしば議論がありまして、僕が使っていたのは「+」という表現で論文等にも使っておりました。NTP では「or」という表現にしているのですが、これはコンピューター用語での「or」というふうに僕は理解しておりまして、日本語の場合には「及び」というような表現、あるいは「+」という表現がいいというふうに私は思っております。そういう意味で、私は「+」のままでいいのではないかとこのように思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。お話を伺っていると、「+」とするのだったら脚注か何かで、今、このいずれかを有するというを意味しているというのをつけたほうがいいのかなと。「+」でいくのであればですね。それは皆様方に決めていただければいいのかなと思うのですが、吉田先生、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

私としてはどちらでもよいのですが、三枝先生の御指摘はもつともで、そちらのほうが正しいので、インシデンスなので、それを持っている個体の発生数ですから、私は今回、三枝先生の御指摘は「あっ、なるほど」と思って、そういえば今まで全部「and」というような記載だったなというので、英語にしたときのほうが簡単に表現はできると思うのですが、できれば今回、このような表現にしたいというのが部会としての考えとしてよろしいのではないのでしょうか。

○ 納屋座長

そうしますと、課題として承って、近々どっちかにするか、何かの宿題ということで、今日は結論を出さずに、幹事会にいただいたまた一つの宿題という形で本日はおさめさせていただきますと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。そういうことで、55 ページまではそれでよろしゅうございますか。

生殖発生毒性試験については特にコメントはございませんので、59 ページ以降の遺伝毒性に関しまして、林先生からいろいろとコメントをいただいておりますが、本日御欠席なので、本間先生に解説とかコメントとか御判断を賜ればありがたいのです。よろしくお願いたします。

○ 本間専門委員

記載の順序に関しては特に議論はしたことはないのですけれども、林先生がどういった考えでこういう順序のほうがいいのか、ちょっと僕はわかりません。ただ、その後の記載も考えると、元の順序でよろしいのではないかと思います。

ただ、1 つ記載が間違っていて、ヒト由来線維芽細胞 (WI-38)、これ、遺伝子突然変異試験という形に読めますけれども、これは UDS 試験ですので、ヒト由来線維芽細胞及びラット初代肝細胞を用いた UDS 試験という形で直していただいて、元の文章どおりをお願いします。

○ 納屋座長

それから本間先生、61 ページの 1 行並びに 4 行の「生体にとって」という言葉を林先生は消していらっしゃるのですが、ここはいかがでしょうか。

○ 本間専門委員

これも、これまでの議論では全く遺伝毒性が認められなかった場合は「生体にとって」というのはなくして、遺伝毒性は認められなかったという単純な記載で、*in vitro* の試験の中で多少陽性が出て、それが *in vivo* の試験で否定された場合にこういった表現を使うことが通例となっていますので、この場合、全ての試験において陰性ですので、林先生が御指摘のとおり、「生体にとって」という形の枕言葉は削除してもかまわないと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

重ねてお尋ねします。65 ページはいかがいたしましょう。

○ 本間専門委員

トランスフォーメーション試験のことですか。これは林先生の記載どおりで、S9 については削除してください。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、65 ページまでは一応全部確認できたと思いますが、漏れとかがございましたらどうぞ御指摘いただきますようお願いいたします。

ありがとうございます。

それでは食品健康影響評価の確認をさせていただきます。66 ページの 6 行、7 行に關しましては事務局から修正案を御提示いただきました。部会の先生方には御納得いただいたということではありますが、動物体内運命試験にかかわることでもございますので、ここはやはり永田先生にもコメントをいただければなと思います。いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

すみません。内容をちょっと理解しておりません。

○ 納屋座長

すみません。いきなり振ってしまいました。事務局から、ちょっともう一度説明をして

いただきますので、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

16 ページの表 6 を御覧いただければと思います。事務局が、表 6 の中で試料採取時間に 72 時間というのがないということに気づきました。72 時間というのがどこに出てくるかという、15 行目のところなのですけれども、代謝物 B1 の尿中と糞中の 72 時間の値を足した 94 という数字はあるのですけれども、これは B1 という代謝物の試験だということがわかりました。食品健康影響評価に B1 の試験結果を記載するのは不適切だろうと思って、どうしたものかなと思ったので、表 6 の単回投与群の雌雄の数字を足してみました。試験群の IV と V の雄、雌の高用量、低用量の尿と糞をそれぞれ足していったところ、48 時間の数字で 9 割以上排泄されているので、それをとったらいだろうと考えまして足し算をしたところ、試験群 5 の雄の尿糞の合計が 91.1 となりまして、数字的に一番小さかったので、後ろを「48 時間で尿糞中に少なくとも 91.1%」と数字を持ってきたらいかがかなという御提案でございます。

○ 永田専門委員

それで結構だと思います。非常に吸収・排泄が速いので、大きく問題にならない。これで十分だと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。いきなり無茶振りをしてしまいました。お許してください。

それから、67 ページの林先生のコメントに関しましては、事務局の希望としては原案どおりにしたいのだけどもということがございました。本間先生に、やはりこのあたりのところ、また解説、あるいは御判断を賜ればと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 本間専門委員

第二部会で議論したのですかね。

これに関しては、以前議論した経緯がありますので、これ以上私もどうすべきかという意見はないのですけれども、特にこれ以上のコメントはないです。すみません。

○ 納屋座長

部会の判断を尊重してほしいという御要望だと思うのですが、そうですね。

○ 本間専門委員

はい。

○ 納屋座長

林先生がいらっしゃったら、よろしいですかとお尋ねできるのですが、お尋ねできませんので、ここはこのままとさせていただきます。

それでは、食品健康影響評価につきましては、66 ページの 6、7 行は事務局案どおり変更していただいて、その他は部会の御決定どおりで進ませていただきます。ADI に関しましても部会の決定をお認めいただけますでしょうか。

ありがとうございます。

ADI の確認をいたします。ADI の根拠となりましたのは、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験で得られた無毒性量 2 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重/日を幹事会としても確認をさせていただきましたということで、この剤の結論にさせていただきます。

今後の進め方についての御説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

この剤は動物用医薬品としての用途がございますので、この後、動物用医薬品専門調査会にリレーさせていただくことにしております。

以上です。

○ 納屋座長

これで議事 (1) は全て終了いたしました。もしお許しいただければ休憩なしで一休憩したい。しますか、ちょっと早いから休憩しましょうか。

それでは、35 分まで休憩させていただきます。よろしくをお願いいたします。

(休 憩)

○ 納屋座長

それでは、時間となりましたので、議事 (2) の審議に入りたいと思います。農薬シアゾファミドの審議を行います。食品健康影響評価を行いますので、事務局、説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 5 を御覧ください。農薬シアゾファミドの第 9 版でございます。

5 ページをお願いします。こちらは 8 月に適用拡大申請がございまして、11 月に要請事項説明があって、本日の幹事会で御審議をお願いするものでございます。

10 ページにございますように、今回追加提出された試験としましては、動物体内運命試験、植物体内運命試験、作残の試験成績でございます。

11 ページに評価対象農薬の概要がございますが、28 行目のような構造をしております。シアゾイミダゾール系の殺菌剤でございまして、ミトコンドリア内電子伝達系コンプレックス III の Qi サイト阻害であり、藻菌類に対して種特異的に作用すると考えられております。

13 ページ以降なのですけれども、こちらは最近の書きぶりに合わせて記載ぶりを整備したのと、14 ページですけれども、家畜代謝との関係で代謝物の書きぶりについて、C がラットでも認められたことを明記するために記載をさせていただきました。

今回追記した試験でございますが、17 ページのヤギの試験でございます。10 行目からの (5) 番になります。こちらの結果でございますけれども、代謝経路等はラットにおける試験の結果と類似するものだったとされております。

また、19 ページの 3 行目からニワトリの試験がございますが、こちらも特段特筆すべきものはなかったということでございます。

また、1 行目のボックスで代謝物の記号について整理をしておりますので御報告させていただきます。

植物で追加されているのは、22 ページの水稲の試験でございます。こちらでは、23 ページになりますけれども、いずれの試料からも未変化のシアゾファミドは検出されておらず、1 倍量処理群の根部に微量の G が検出されたという結果になっております。

また、23 ページ 24 行目から好氣的淡水土壤中運命試験の結果が記載されております。植物と環境に関しては、上路先生に御覧いただいて特段のコメントなしということでございました。

また、作残の試験が追加提出されたのですけれども、追加されたことによって 27 ページの記載が変わるというものではなかったもので、作残の試験結果についても特段の変更は加えておりません。

また、その先、毒性試験については既に審議済みではございますが、29 ページの代謝物の急性経口毒性試験の結果でございますけれども、30 ページの 1 行目ボックスにありますように、松本先生から「沈静」という文字が「沈」ではなくて「鎮」ではないかということで、文字の確認をという御意見をいただきました。報告書の記載を確認いたしまして、「鎮」に漢字を修正させていただいております。

いずれにしましても、従前の評価結果に影響が及ぶものではございませんでして、37 ページ、食品健康影響評価につきましても、今回の経緯と家畜の試験の結果、水稲の試験の結果を追記させていただいております。暴露評価対象物質や ADI に変更はございません。

御説明、以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

動物体内運命試験のところ、永田先生、コメントをよろしくお願いいたします。

○ 永田専門委員

2 度ほど見まして、特に問題はないと思います。ただ 1 つ、目がチカチカしたというかシパシパしましたので、あまり色をつけないでください。すみません。

○ 堀部課長補佐

お送りした資料は黄色と赤だったので、きっととても見づらかったものと思います。すみません。ありがとうございます。

○ 納屋座長

では、次はちょっと色を検討させていただいて……。

植物代謝、土壤中運命試験は特にコメントがないということでございました。

それから、毒性のところにつきましては、やはり誤字は直したほうが良いということで、

松本先生から御指摘をいただいております。

新たに追加された試験がありますが、食品健康影響評価が変わることもなく、また ADI の変更もないという御説明でした。いかがでしょうか。お認めいただけますか。

それでは、ADI に変更なしということを我々も確認をさせていただきました。

この剤に関しまして審議は以上でよろしゅうございますね。

では、今後の進め方についての説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

こちら、親委員会に報告をさせていただきます。

以上です。

○ 納屋座長

それでは、議事 (2) が終わりました。

その他につきまして何かありましたらお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

まず、食品安全委員会での審議の状況を御説明させていただきます。資料 8 をお願いします。

前回幹事会以降でございますが、リスク管理機関からは合計で 6 剤の意見聴取がございました。また、12 月 25 日まで 9 剤について国民からの意見・情報の募集を行ってまいりました。この 9 剤につきましては、近々親委員会で答申するべく準備を進めているところでございます。

こちら、以上でございます。

○ 納屋座長

そのほかに何かございますか。

○ 堀部課長補佐

あとは振り分けを御報告させていただきます。資料 6 を御覧ください。

部会、次に御審議いただく剤でございますが、農薬マラチオンの評価をお願いしたいと思っております。こちらにつきましては、詳細な経緯を私がここでお話するまでもなく、皆様、もう既に御存知の名前だと思っておりますので、特段の御説明は申し上げません。有機リン系の殺虫剤でございます。

本剤でございますが、評価に当たりまして急性参照用量を御検討いただく必要があると考えましたので、事務局としては、そのあたり、今のところ一番御経験をお持ちの吉田先生の部会をお願いしたらどうかということで、事前に先生方に御確認をいただきまして御了承賜っているところでございます。

ただ、吉田先生から、本剤を第二部会で受けていただくに当たって 1 つ御意見をいただいております。急性参照用量につきましては、昨年 9 月の幹事会におきまして吉田先生の研究班の研究成果を御報告いただいた際に、私のほうから、今後事務局でガイダンスを策定いたしまして、ガイダンスができた暁には農薬専門調査会として急性参照用量を御

検討いただきますという進め方をお話ししていたところでございますが、ガイダンスを御提案する以前に、この剤に関しては急性参照用量を御検討いただく必要が生じております。本来であれば、農薬専門調査会として急性参照用量をどうやって決めるのかというを定めずに部会で急性参照用量の値を決めてくださいというお願いのは、本末転倒な話でございます、決め方を定めなければいけないのは私どももわかってはいたのですけれども、状況がちょっと許さない状況で、この剤について今の状況で ADI だけをつけるというのは、ちょっと結論の出し方として変だということがございます。

事務局の中で今検討しているガイダンスというのは、基本的に吉田先生の研究班の研究成果を踏まえて作らせていただいていること、また WHO の既に公表されているガイドラインも参照しながら作っているものでございまして、これから幹事に御提案するガイダンスの中身につきましては、吉田先生の研究班の方向性とずれていないというふうに、今の段階でそこまで御説明をすることができようかと思います。

このような状況の中で、もっと早くにガイダンスを御提示できればよかったのだというのはわかっておるのですけれども、状況が状況の中、ガイダンスがない中で第二部会の先生方に急性参照用量をお決めいただくことについて、幹会で何か御意見があれば事前に賜っておかないと、幹事に報告された段階でやっぱり考え方がおかしいのではないかということになるのも困るという座長の御意見もございましたので、そのあたりについて何か幹事会としての御意見をおまとめいただいた上で、この剤の評価について、評価結果として、ADI と ARfD を御検討いただくことについてもあわせて幹事会としてのコメントをいただければと思います。

以上です。

○ 納屋座長

マラチオンにつきましては第二部会で審議をしていただきたいということと、それから、その際には急性参照用量の設定が必要だという御説明でした。急性参照用量につきましては、これまでも吉田先生が中心になってガイダンス案をお作りでいらっしゃいますので、吉田先生の部会でやっていただくのが一番いいと思いますし、その方向性につきましても、これまでも吉田先生が御提案してくださって御説明もしていただいていますので、その方向性でよろしいのではないかと思うのですが、ほかの先生方、それでお認めいただけますでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、大変急で申しわけございませんが、第二部会の吉田先生、松本先生、本間先生、どうぞよろしく願いいたします。

本件につきましては以上でよろしゅうございますね。

それ以外に何かございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

あとは日程の確認だけになりました。よろしいでしょうか。

それでは、次回の幹事会でございますが、次回の幹事会は 2 月 14 日金曜日でございます。よろしくお願いたします。

各評価部会の開催予定でございますが、部会順に申し上げます。評価第一部会は 1 月 28 日火曜日でございます。評価第二部会は 1 月 23 日木曜日でございます。評価第三部会は 2 月 7 日金曜日でございます。こちらは、以前幹事会で拡大で審議をしようということになりました剤、生殖発生関係の剤をかける予定にしております。評価第四部会は 2 月 21 日の金曜日でございます。もう来週とか再来週の部会、あるいは幹事会と日程の近い部会等ございますが、どうぞよろしくお願いたします。

事務局から以上でございます。

○ 納屋座長

開催予定で御説明いただいたように、第二部会、大変そうですが、どうぞぜひともよろしくお願いたします。

ほかにございませんでしょうか。

ないようですので、それでは、これで本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして、第 101 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。