

食品安全委員会農薬専門調査会
幹事会 第 102 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 26 年 2 月 14 日（火） 14：00～16：30

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（プロピコナゾール、ベンジルアデニン、マラチオン）の食品健康影響評価について
- (2) 農薬（キザロホップエチル及びキザロホップ P テフリル）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、上路専門委員、永田専門委員、
長野専門委員、本間専門委員、吉田専門委員

（専門参考人）

西川専門参考人、林専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員、三森委員、山添委員

（事務局）

姫田事務局長、磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、堀部課長補佐、
横山課長補佐、磯技術参与、鈴木技術参与、進藤技術参与、星野技術参与、
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 1-1 | プロピコナゾール農薬評価書（案） |
| 資料 1-2 | トリアゾール共通代謝物 |
| 資料 2 | ベンジルアデニン農薬評価書（案） |
| 資料 3 | マラチオン農薬評価書（案） |
| 資料 4 | キザロホップエチル及びキザロホップ P テフリル農薬評価書（案） |
| 資料 5 | 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 6	農薬の急性参照用量設定における基本的考え方
資料 7	食品安全委員会での審議等の状況
参考資料	キザロホップエチル及びキザロホップ P テフリルについて

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻より若干早いのですが、外の雲行きが非常に怪しゅうございますので、ただ今から農薬専門調査会第 102 回の幹事会を開催させていただきます。

先生方にはお忙しい中、またお足元の悪い中御出席いただきましてありがとうございます。本日は、幹事会に所属する専門委員の先生方 8 名に御出席をいただいております。座席表等には松本先生のお名前が入っているのですが、あいにくこの悪天候でちょっとこちらまでいらっしゃるのが難しいという御連絡を今朝いただきましたので、あらかじめ御報告申し上げます。また、専門参考人としては西川先生と林先生にも御出席をいただいております。

食品安全委員会からは 4 名の委員が御出席でございます。

それでは、以後の進行を納屋先生、よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

それでは、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、よろしくお願いします。

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

お手元の資料の確認をお願いいたします。

議事次第、座席表、専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1-1 は農薬プロピコナゾールの農薬評価書（案）、プロピコナゾールがトリアゾール系の化合物でございますので資料 1-2 といたしましてトリアゾールの共通代謝物のまとめ、資料 2 は農薬ベンジルアデニンの評価書（案）、資料 3 としまして農薬マラチオンの評価書（案）、資料 4 でございますが、農薬評価書キザロホップエチル及びキザロホップ P テフリル（第 2 版）の評価書（案）、資料 5 は論点整理ペーパー及び農薬専門調査会の体制、資料 6 といたしまして農薬の急性参照用量設定における基本的考え方、ガイダンスの案でございます。資料 7 は食品安全委員会での審議等の状況です。また、参考資料 1 といたしまして、キザロホップエチル及びキザロホップ P テフリルについてという 1 枚紙、それから参考資料 2 といたしまして、キザロホップエチル及びキザロホップ P テフリルの食品健康影響評価の部分について、後ほど説明の際に使わせていただきますので、こちらを配布しております。それから机上配布資料でございますけれども、EFSA の評価結果に関する吉田先生のコメントの 1 枚紙をラウンドテーブルの先生方にのみ配布させていただいております。

す。

机上配布資料を除きまして、これらは近日中にホームページに掲載させていただく予定でございます。

配布資料の不足等ございましたら、途中でも結構ですでお申しつけください。

以上でございます。

○ 納屋座長

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いた確認書を確認させていただきましたが、平成 15 年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

どうもありがとうございます。

それでは、議事 1 に入ります。

農薬プロピコナゾールの食品健康影響評価について行います。

事務局より説明を行っていただきますが、可能な限り簡潔迅速にお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

可能な限り簡潔迅速にとおっしゃられたので、では、よろしくお願いしますと言えいいのかとも思うのですが、それでは可能な限りでなく全くサボってしまうので少しだけ説明させていただきます。

資料 1-1 をお願いいたします。4 ページ御覧ください。

本剤ポジティブリスト制度に基づく残留農薬基準が設定されているものでございます。また、インポートトレランス設定の要請がございました。2012 年 2 月と本年の 1 月に評価第一部会にて御審議いただいたものでございます。

9 ページお願いします。

要約のところに長野先生のコメントいただいておりますが、こちらは食品健康影響評価共通のコメントでございますので、後ほど御紹介させていただきます。

10 ページでございます。

評価対象農薬の概要をまとめさせていただいております、27 行目に構造式が記載されております。トリアゾール系の殺菌剤で糸状菌の細胞膜のエルゴステロール生合成阻害により殺菌効果を示すとされております。

12 ページから動物体内運命試験の結果がございますが、13 ページ以降のデータが詳細に記載されておりますので、そちらを用いながら御説明させていただきます。

13 ページお願いいたします。ラットの分布の試験でございます。低用量の動物では肝臓に放射能の分布が認められたほかは、ほとんどの組織で定量限界未満ということでございました。

その後、波線引いてございますけれども、「高用量を投与した動物では低用量を投与した動物よりも高い残留放射能が認められた。」という点について、7 行目ボックスで永田先生から高濃度を投与したら当たり前のことながら高い放射能濃度が出てくるので、その部分を書く必要があるのかどうかということで疑問をいただいていたのですけれども、データを見ると、今朝親委員の先生とも御相談したところ、6 行目の「よりも」の後ろに「組織への高い残留放射能が認められた」というふうに書くと中身として意味が出てくるのではないかと御提案をいただいております。御検討いただければと思います。

排泄につきましては 13 ページの 17 行目から③でまとめさせていただいておりますが、80.5～87.1%TRR が排泄されております。

また、3 本目の試験は 14 ページ 7 行目からになります。この試験における吸収率は雄で約 86%と算出されております。

15 ページお願いいたします。排泄の試験でございますけれども、胆汁中への排泄がかなり多いデータになっておりまして、16 行目から「主に胆汁を介して糞中に排泄され、腸肝循環していると考えられた。」、「腸肝循環」という文言について永田先生から加筆をいただいております。

代謝物に関しては 16 ページの 8 行目表 5 で御覧いただければと思います。多種多様な代謝物が認められているという結果になっております。

16 ページ 19 行目からは畜産動物の試験結果でございます。ヤギの試験成績がこちらに記載されておりまして、18 ページにはニワトリの試験成績が記載されております。10%TRR を超えた代謝物としましては、ヤギでは J が肝臓で、また W が乳汁で認められております。

また、代謝物、ヤギの場合に 16 ページの 25 行目、あるいは 17 ページの表の乳汁と肝臓のカラムにあります。CGA で始まるコード番号のついた代謝物でございますが、こちらはヤギに特有の代謝物ですけれども、残留量としては 3.0%TRR あるいは 5.6%TRR という量でございました。また、ニワトリでは、代謝物 B が卵白で、K が筋肉で認められたという結果でございました。

植物体内運命試験関係、20 ページからになります。

小麦、水稻、らっかせい、にんじん、ぶどう、セロリで試験が行われております。

残留放射能の主要成分としてはプロピコナゾールでございますが、代謝物としては B、B の配糖体、J、K、K の配糖体、V、W、Y が認められております。その中で、代謝物 V、こちらはトリアゾール酢酸になりますけれども、こちらが水稻の玄米中で、具体的には

22 ページの 5 行目、あるいは表 15 の中に記載ございますが、こちらが 35.3%TRR、また Y がトリアゾールアラニンですけれども、こちらは 20 ページ 19 行目にございますように、小麦の種子中で 53.8%TRR 認められたという結果になっております。

作残試験の結果については、32 ページでございます。31 行目からにございますように、プロピコナゾールの最大残留値は大麦の種子で認められたということでございました。

また海外での作残の成績は 33 ページにありますけれども、乾燥パセリで最大残留値を示しているということでございます。

畜産物残留試験の結果は 33 ページ 18 行目からですけれども、プロピコナゾールは乳汁中には検出されておられません。また、代謝物を含む最大総残留量、乳汁中でございますが、こちらは高い用量の飼料投与群での 0.11 µg/g でございました。また 28 行目以降に組織中残留についての情報をまとめさせていただいております。

毒性試験関係、35 ページからです。

35 ページの表 31 急性毒性試験の結果でございますが、Wistar ラットでの LD₅₀ は雄で 783、雌で 509 という結果になっております。先ほど植物の体内で出てきましたトリアゾール酢酸あるいはトリアゾールアラニンの急性毒性でございますけれども、必要があれば資料 1-2 を御覧いただければと思います。資料 1-2 の 17 ページにはトリアゾール酢酸、それから 19 ページから 20 ページにはトリアゾールアラニンの LD₅₀ 値がまとめられておりますが、いずれもラットで 5,000 を超える、あるいは 2,000 を超えるといったようなデータが示されており、いずれの化合物も親化合物に比べれば急性毒性は弱いものと判断されます。

資料 1-1 に戻っていただいて、36 ページの 7 行目から急性神経毒性試験でございます。

こちらでは神経毒性に関する無毒性量と一般毒性に関する無毒性量が別途設定されていて、神経毒性が認められたという御判断をいただいているところでございます。

37 ページ 11 行目から亜急性毒性試験、長期の試験につきましては 39 ページの 21 行目からに記載されております。

本剤の一般毒性のプロファイルといたしましては、肝臓の肝細胞肥大、げっ歯類では空胞化や壊死が認められるのと、あと 40 ページを御覧いただければと思いますが、イヌにおいては消化管内のうっ血が認められているということでございました。

39 ページから 40 ページ、今御覧いただいているイヌの 1 年間慢性毒性試験が ADI の設定根拠になった試験でございまして、雌雄ともに無毒性量 50 ppm、雄雌ともに 1.9 という数字が得られております。

13 行目から、ラットの併合試験の結果がございまして、ラットで発がん性は認められていないという結果でございます。

また 41 ページ 5 行目からマウスの発がん性試験の結果がございまして、表 47 にございますとおり、雄では多発性肝細胞腺腫あるいは多発性肝細胞がんの発生頻度の増加が認められております。一方、雌では発がん性は認められないという結果でございました。

42 ページからの 18 カ月間発がん性試験におきまして、雄で肝細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められているということでございます。

43 ページ 16 行目から生殖発生毒性関係でございます。

まず 2 世代繁殖試験の結果でございますが、44 ページ 6 行目にございますように、繁殖能に対する影響は認められなかったとされております。

また、発生毒性試験の結果は、44 ページ 11 行目からになりますが、まずラットの 1 本目の試験においては、母動物に著しい毒性の生ずる投与群で胎児の内臓異常等が認められたということでございます。

また、トリアゾールでございまして、口蓋裂等がラット、ウサギともに認められております。幾つかの試験では催奇形性は認められないとされております一方、口蓋裂等が認められる試験もあったということでございました。

47 ページ、遺伝毒性試験でございます。

原体について、全て陰性の結果が得られておりまして、プロピコナゾールに遺伝毒性はないものと考えられております。

49 ページ、その他試験でございます。

レポータージーンアッセイや細胞増殖、薬物代謝酵素誘導の検討等がなされております。

まず、レポータージーンアッセイの結果としましては、ラット、マウスの CAR3 は用量依存的な転写活性の上昇が認められております。また、ヒトの CAR3 についても、転写活性の上昇が認められたということでございます。

マウス初代培養肝細胞を用いた増殖能の検討につきましては、増殖活性はプロピコナゾールの処理によって BrdU の標識細胞指数に増加が認められたという結果です。

それから、P450 の遺伝子とタンパクの発現解析においては、mRNA は 1.5 及び 2.1 倍の増加が認められておりますが、タンパクレベルの変化は認められておりません。

50 ページ 5 行目からヒト培養肝細胞の結果でございます。こちらでは BrdU の標識細胞指数の変化はございません。また、P450 の遺伝子でございますが、mRNA の増加は認められておりますが、タンパクレベルの発現には変化は認められておりません。

27 行目から *in vivo* での肝薬物代謝酵素誘導試験でございます。

51 ページにございますが、プロピコナゾール投与群において肝絶対・比重量の増加や P450 の誘導が認められておりまして、PB を投与した陽性対照群と類似した変化が認められたとされております。一方で LOH の誘導は認められておりますが、対照群に対して 1.5 から 3 倍程度であって、ペルオキシゾーム増生物質とは異なると考えられたということが記載されておまして、この斜線の部分でけれども、9 行目ボックスにあります、吉田先生から、陽性対照は PB だけで PPAR も用いていないのに、ペルオキシゾーム増生物質と異なるつながったのはなぜでしょうかということなのですけれども、議事として残っているわけではないのですけれども、LOH の誘導の程度を御覧いただいて、増加の程度が 1.5 から 3 倍とそんなに大きくなかったことから、ペルオキシゾームの増生物質

とは違うよねという御判断をいただいたものと私は理解しておりました。何か違うとか補足があれば教えていただければと思います。

それから、ラットとマウスでの薬物代謝酵素誘導の比較がなされております。

いずれにおいてもプロピコナゾール投与によって肝臓の薬物代謝酵素の誘導がかかっているという結果でございます。

また 52 ページには、マウスでの細胞増殖能について PCNA 染色が行われておりまして、PCNA 陽性の標識率は対照群と投与群で差は認められなかったとされております。

また、12 行目からの試験におきましては、肝細胞の肥大部位についてはプロピコナゾールの投与群では小葉中心部であったのに対して、PB 群では小葉中心部から中間帯で認められております。また、肝細胞の分裂像につきましては、どちらの投与群でも投与開始後の早い時期に主に小葉中心部、中間帯に認められ、BrdU 標識率増加が観察され、肝細胞の増殖活性亢進が示唆されております。

本試験において、プロピコナゾール投与によって PB に類似した肝臓への影響が認められたとされております。

それから 53 ページの 5 行目からラットを用いた中期の発がん試験ということで、最長 78 日間の投与で行われた試験がございます。イニシエーションの有無にかかわらずプロピコナゾール又は PB の投与によって肝絶対及び比重量並びに肝臓切片の単位面積当たり及び個体当たりの GGT 陽性病巣数の増加が認められておりまして、プロピコナゾールの GGT 陽性病巣誘発能は PB よりも顕著であって、プロピコナゾールはプロモーション活性を有すると考えられたとされております。

ここにつきまして、17 行目ボックスですけれども、この試験の質についてということで、ボックスの一番最後にありますが、「この試験は参考資料とはならなかったのでしょうか。」という御質問について、以下の理由からということで御質問いただきました。

1 つは、この剤についてはラットで発がん性がなく、発がん性が認められているのがマウスだけであったにもかかわらず、この試験がなぜラットでやられたのかという点だと思います。この点、部会でも議論がなされまして、申請者のほうにも質問が出されました。

申請者からの回答としましては、発がんのプロモーション試験については、イニシエーターを腹腔内投与する必要があるなど高度な技術を要するので、マウスよりもサイズの大きなラットが本試験系のモデル動物として推奨されてきており、マウスを用いたプロモーション試験は、申請者の言い分としては十分に確立されていないのでラットを用いましたということと、もう一つはプロピコナゾールは PB 様の酵素誘導活性を示しており、肝細胞の肥大等 PB と類似の病理所見を示しております。また、試験当時プロモーション試験では、PB が本試験系の陽性対照として使用可能であることが見出されていたというようなことから、ラットを用いる発がんプロモーション試験を選択した理由は、プロピコナゾールがラットに対して発がん性を有するかどうかを主目的としたものではなく、プロピコナゾールの発がんプロモーター活性を PB と比較するために実施したものであるという説

明を受けております。

あと、古い指標であったこと、あるいはちょっと変換がミスっておって申しわけありませんが、DEN の投与の有無にかかわらず増加と記載するとプロモーション作用と結論していることと矛盾しないかということで御指摘をいただいております。結果として、今のところ参考資料にはなっていないのですけれども、この試験の取り扱いについては幹事会の場でも御審議いただければと思っております。

54 ページには、エストロゲン受容体への結合活性試験がございます。

いずれにしましても、プロピコナゾールとエストロゲン受容体との結合についての明確な結果は得られておりません。

また、29 行目から子宮肥大試験の結果がございますが、プロピコナゾールについては *in vivo* でエストロゲン様の作用は示さないものと考えられたとされております。

3 行目以降にまとめの記載がございます。9 行目、10 行目波線部分がございますして、こちらについて吉田先生から、肝肥大は細胞のサイズが大きくなるだけであって、細胞増殖能の亢進の指標ではないと考えられているので、肝肥大という用語を削除したほうがよいと考えますが、部会ではどのような議論でこの文章をつくられたのでしょうかという点。

それから、13 行目からで、細胞増殖能の亢進に関連しているということが示唆されたと書いてあるのですけれども、こちらについて本剤と PB が同様の結果であったことに異議はないのですが、いずれの剤も持続的な細胞増殖能は一過性であって持続的でないとされているのに、このような表現でいいのかという点について、投与初期の一過性の細胞増殖亢進が肝腫瘍発生に結びつくと判断されたのでしょうか。どのような議論でこの文章となったか教えてくださいと、両方とも部会の作文の趣旨について御質問を受けましたが、事務局で当初案からこのような文章を御提案させていただいておりますので、先生方読んでいただいておりますので、特段私が確認する限りにおいては、議事録等に細かい議論が残っていない状況でございます。どうしたらいいか、取り扱いも含め、御判断をいただければと思います。

食品健康影響評価 56 ページからでございます。

暴露評価対象物質に関しては 37 行目以降に記載されておりますして、先ほど御説明しましたように 57 ページに行って、代謝物 V と Y でございますけれども、これらは植物固有の代謝物ですが、急性毒性が弱いことを考慮して、また家畜において出てきた代謝物はラットでも検出される代謝物であったことと総合的に勘案し、農産物、畜産物中の暴露評価対象物質はプロピコナゾール、親化合物のみと設定されております。

ADI でございますが、イヌの 1 年間慢性毒性試験の無毒性量である 1.9 に安全係数 100 を適用いたしまして、ADI 0.019 mg/kg 体重/日とされております。

長野先生からのコメントで、1 ページお戻りいただいて 56 ページの 29 行目の消化管のところに「胃粘膜うっ血等」と書いてあるのですけれども、ここは「十二指腸の粘膜うっ血等」のほうがいいのではないかと、ここは要約も同様です。確かにイヌの試験におい

ては、十二指腸の粘膜のうっ血は雌雄に認められておりますが、胃の粘膜のうっ血は雄だけに認められているので、包括的にするのであれば、もしかしたら十二指腸のほうがいいのかなどと思うのですけれども、ここは先生方の御判断をお願いできればと思っております。

また、17 行目に吉田先生から、プロピコナゾールは 2004 年に JMPR で評価されて、ADI が改められているようですという情報をいただいております。評価書 62 ページを御覧いただければと思うのですけれども、62 ページの JMPR の欄を御覧いただきますと、JMPR ではラットの繁殖の試験を根拠にして ADI 0.07 とされております。食安委はイヌの 1 年の試験をもとにして 0.019 という御提案をいただいているところでございます。

1 段上のイヌの 1 年の慢毒試験の NOAEL を御覧いただければと思うのですが、JMPR も食安委も 1.9 という同じ数字をエンドポイントにしております。JMPR のほうも Lowest NOAEL を眺める限りにおいては、この 1.9 というのが一番低いのですけれども、JMPR の評価書の記述を見ますと、このイヌの変化は先ほど御紹介したような消化管内への変化でございまして、局所的な影響であって、濃度依存的にはなっているのだけれども、セーフティファクターを 25 とするメリットがあるとされているという記載のみ、詳細なディスカッションがないので、そのメリットという言葉が何を意味するのかはいまいちよくわからないところではあるのですが、そういう記載がございました。

ですので、1.9 を 25 で割ったものと、7 を 100 で割ったものどっちかという比較をされて 0.07 という数字は十分にプロテクティブだとされ、ADI 0.07 とされたものでございます。

部会ではこの点については、JMPR の評価結果も御紹介して御議論いただきましたが、基本的に今まで局所的な変化だからということで、安全係数を減じたというケースがなく、かつ JMPR がなぜ 25 にしたかという細かいところがよくわからないということもあり、部会としては最終的には一般的な Lowest NOAEL に安全係数 100 を適用するという考え方で今回の ADI を御提案いただいたものでございます。

事務局御説明以上でございます。

○ 納屋座長

それでは、コメントいただいたところを中心に確認をいたします。

まず 13 ページですが、ここの 5 行から 6 行に関する記載ぶりにつきましては、永田先生、事務局の提案いかがでしょうか。よろしいですか。

○ 永田専門委員

はい結構です。よく理解しました。

○ 納屋座長

ほかの先生も御異存なければそのようにさせていただきます。

次、40 ページでよろしいかと思います。40 ページの表 42 でしょうか。これをもとに食品健康影響評価のところの記載ぶりと要約の記載ぶりの確認ということになります。こ

れは胃粘膜を用いるのか、十二指腸粘膜を用いるのかということでございますので、御意見賜ればと思います。

まずは長野先生お願いいたします。

○ 長野専門委員

40 ページの表 42 では、胃の粘膜のうっ血は雄だけでありまして、十二指腸の変化は雄雌あるということで、62 ページの総括表のほうにも、食品安全委員会の評価としては雌雄での十二指腸粘膜のうっ血等というふうに記載されていますので、これに合わせますと食品影響評価の文章が胃粘膜うっ血よりも十二指腸粘膜うっ血等のほうがうまく合っているというふうに考えます。

○ 納屋座長

長野先生、どうもありがとうございました。

毒性の先生方、あるいは第一部会の先生方の御意見を伺いたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 西川専門参考人

長野先生の意見に同意します。

○ 納屋座長

ほかの先生方もよろしゅうございますか。

それでは、ここは十二指腸粘膜にさせていただきます。

それから 53 ページでよろしいかと思いますが、(7)の試験を参考資料としてもいいのではないかと御提案でございますが、これに対して補足のコメントがありましたら吉田先生お願いいたします。

○ 吉田専門委員

特にございません。

○ 納屋座長

毒性の先生方で決めていただければいいことかなと思いますが、評価資料のままでいいのか、あるいは参考資料にしたほうがよろしいのか、御意見いただければと思います。どうぞよろしくお願いします。

西川先生いかがでしょうか。

○ 西川専門参考人

どちらでもいいと思います。こだわりません。

○ 納屋座長

長野先生いかがでしょうか。

○ 長野専門委員

その他の試験なので、やはりどちらでもいいのですけれども、別に参考資料にしなくてもよろしいかと私は思います。

○ 納屋座長

三枝先生お願いいたします。

○ 三枝副座長

私も長野先生と同じ意見です。

ただ、事務局からも御説明ありましたけれども、ラットでいいのかなというのは、これは引っかけますので、申請者がそう言っているのだっただろうがないかなと。納得したわけではないけれども、しようがないかなという、これは私の個人的意見です。

○ 納屋座長

毒性の先生方の御意見をまとめると、無理やり参考資料にしなくてもいいけどねぐらいなのかなという気はしますが、そんなところで吉田先生、落ち着かせてもいいですか。それとも落ち着かせてはいけませんか。

○ 吉田専門委員

落ち着かせていただいていいのですが、ただ、やはり発がん性が 2 年間でなかったものに対してどう評価するかは部会でしっかり御議論いただきたいというのが希望です。

○ 納屋座長

ということで、ここはそのままということにさせていただいて先に進みます。

次の 55 ページのボックスですね。ここは吉田先生、どのようにいたしましょうか。

○ 吉田専門委員

もし私の意見をお聞き届けいただけるのであれば、唯一どうしても削除していただきたいのは、55 ページの 9 行目の「肝細胞肥大」です。これは発がんには結びつかないと思いますので、これは削除したほうが科学的であろうというのが私の意見です。

○ 納屋座長

確認させてください。アンダーラインが引いてあるところを全部削除すればよろしいですか。

○ 吉田専門委員

9 行目の「肝細胞肥大」は削除をすべきというところです。PB で持続的に肝細胞増殖がいつも上がっていないということは、ではなぜ PB でマウスで発がんするのかと、いつも我々が疑問に思っている点ですので、ここで明らかに増殖が示唆されたとありますけれども、こちらについてもできれば部会で議論をいただきたいかったというのが私の希望です。私の希望は「肝細胞肥大」は削除だけです。

○ 納屋座長

「肝細胞肥大」を削除していただきたいという御希望ですが、まずは第一部会の先生方にもお尋ねしなければなりません、よろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

はい、結構です。

○ 納屋座長

毒性のほかの先生方もよろしゅうございますか。

御異存ないようですので、では、「並びに肝細胞肥大」までですね、「等」が残る。

食品健康影響評価の確認ですが、ここは長野先生のは決まりでよろしいですね、だから終わりです。吉田先生、JMPRの説明が先ほどありましたが、よろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 納屋座長

とすると、ADIに関しましては部会の決定をお認めいただけますでしょうか。

お認めいただけるということですので、確認をさせていただきます。

ADIの根拠となりましたのは、イヌを用いた慢性毒性試験で得られた無毒性量の1.9 mg/kg 体重/日を安全係数100で除した0.019 mg/kg 体重/日をADIとするということを経験会でも確認いたしました。

この剤の審議については以上となりますので、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

適切に修正反映させていただきまして、親委員会でのパブコメのための手続に入らせていただければと思っております。

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

次の剤のベンジルアデニンの食品健康影響評価に入ります。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは駆け足でまいります。資料2 お願いいたします。ベンジルアデニンの農薬評価書でございます。

3 ページお願いします。

審議の経緯でございますが、この剤についてもポジティブリスト制度に基づく残留農薬基準が設定されていたものでございまして、2013年8月の第一部会で審議がなされ、確認事項がございましたのでその後とまっておりますが、本日の幹事会で御審議いただくものでございます。

7 ページお願いします。評価対象農薬の概要をまとめております。

27 行目に示すような構造のものでございまして、サイトカイニン類似の植物成長調整剤で、生体内の核酸に取り込まれ、RNA合成が誘導されることでタンパク質合成促進効果や生長促進効果が引き起こされると考えられております。

動物体内運命試験については9 ページから記載されておりますが、②の試験が詳しく記載されてございまして、①の試験、先生方から特段のコメントをいただいておりますので、②で御説明させていただきたいと思っております。

12 ページをお願いします。

まず血中濃度推移でございますが、表 5 にパラメータをまとめております。速やかに吸収はされるのですが、減衰は比較的緩やかという結果でございます。全血中濃度の減少は二相性という結果になっております。

吸収率については 18 行目からまとめられておりますが、低用量で少なくとも 63.4%と算出されております。

分布でございますが、残留放射能濃度は肝臓、肺、腎臓で高く、血中の減衰と関連しているのだと思いますが、投与 168 時間後においても多くの組織で血漿中濃度より高い値が示されております。

代謝のデータは 13 ページ 5 行目からに記載しております。尿中では代謝物として、主要なものが [6] と [8]、少量代謝物が [7] でございます。糞中、胆汁中では [6] のみが同定されております。

14 ページの 1 行目からでございますが、雄の組織抽出物で分析が行われた結果、主要代謝物は [6] であり、未変化のベンジルアデニンの存在も確認されたと記載させていただいております。

8 行目ボックス、永田先生からのコメントで、「未変化のベンジルアデニンの存在も確認された」というところについて、表中、これは表 7 を指していただいているのだと思うのですが、こちらでは検出されずとなっておりますが、その関係はということなのですが、わかりにくくてすみません、表 7 は、尿、糞、胆汁中のベンジルアデニンでございまして、本文の主語は「組織抽出物」ということで、尿、糞、胆汁ではなく、組織ではあったということが両方記載させていただいているところでございます。わかりにくくてすみませんが、御理解いただければと思います。

10 行目から排泄でございますが、投与放射能は主に尿中に排泄され、排泄パターンに性差は見られておりません。投与 14 日後の排泄率については、56.7～63.6%と算出されております。

15 ページの 3 行目から、胆汁排泄試験の結果がございします。結果は表 9 に示しているとおりでございます。

この剤につきましては、15 ページの 12 行目からイヌについての薬物動態が検討されておりますが、総じてラットと似ているということを申し上げればよいのかなと思います。細かいデータは先生方御覧いただいたものと理解しております。

植物体内運命試験の結果は 18 ページの 7 行目からです。

19 ページ以降に、幾つかの植物についての試験があるのですが、これら文献報告であって、定量的な解析がなかったことから参考資料とされておまして、試験成績としてはぶどうの試験でございします。処理部位が葉面処理と房への処理の 2 種類がございしますが、いずれも主な成分は未変化のベンジルアデニンでして、代謝物 [9] が検出されておりますが、いずれも 10%TRR 未満という結果になっております。

23 ページをお願いします。作物残留試験の結果でございします。

アスパラガスで検出された以外は、全て定量限界未満という結果になっております。

急性毒性試験結果、24 ページ 4 行目からになります。表 23 に LD₅₀ の値が記載されておりますが、Wistar ラットで 2,000 を超えるような数字ということで、比較的弱めの数字が出ております。

25 ページ 9 行目から亜急性毒性試験、慢性毒性試験については 29 ページ 10 行目からそれぞれ記載されております。

本剤の毒性プロファイルとしては、体重増加抑制と肝重量の増加が認められております。また、イヌの試験でございますが、28 ページ 3 行目からの 90 日の試験、あるいは 29 ページ 11 行目からの 2 年の試験ともに腎臓に影響が出るということでございました。かなりげっ歯類とイヌで毒性の出方というか、強さの程度と言ったほうがいいのかもかもしれませんが、少し違うような結果になっております。

28 ページ 18 行目から、ラットの 28 日間の亜急性神経毒性試験が行われておりますが、亜急性神経毒性は認められておりません。

先ほど申し上げた 29 ページ 11 行目、イヌの慢性毒性試験の結果でございます。

腎臓についての再検査の結果が 19 行目からまとめられておりまして、20 行目以降、尿細管内針状結晶の沈着、尿細管拡張、尿細管上皮変性、皮質硬化、尿円柱及び間質内炎症性細胞浸潤を特徴とし、結晶析出や尿細管上皮変性に伴う間質性腎炎と診断されたと記載されておりますが、この点について吉田先生から、この所見から考えると閉塞性腎症ではないのかということで、間質性腎炎だと血漿が尿細管内に沈着していることが表現されていないのだけれども、この診断について何か議論がありましたかということだったのですが、抄録のほうにそのような記載があったので、それをコピーしましたとしか答えがなく、あとはどなたかフォローしていただけると非常にありがたいと思っております。

1 つ申し上げられるのは、閉塞していたかどうかということについて確認がとれていないということでございます。あとはすみません、議論お願いいたします。

ラットの発がん併合試験でございますけれども、表 34、30 ページ 22 行目でございますが、西川先生からタイトルの追記をいただいております。理由については 31 ページにございます。1 行目のボックスですが、ちょっと順番は後先させていただきますが、西川先生の 2 つ目のコメントで、悪性リンパ腫と白血病は類縁の腫瘍ですけれども、一くくりにまとめるのは不適切なのでタイトルを変えてどうでしょうかというのが 1 つ目の御提案でございます。

それからその続きでございますが、31 ページの 1 行目の上の主群全動物の表の雌のところ、皮膚の悪性リンパ腫について網かけさせていただいておりますが、悪性リンパ腫と皮膚の悪性リンパ腫を別に扱う必要はないように思いますというコメントでございます。抄録等の表が別に扱ってあったので、そのままコピーをしたということだけなのですから、まとめてよいものかどうかも含めて後ほど御意見いただければと思います。

また、そのボックスの上のほうに戻りますが、長野先生からのコメントで、主群の動物

数 30 から 33 というのがテストガイドラインより少ないと思いますが、発がん性の評価が有効であるとする理由を評価書に記載したほうがよいと思いますというコメントをいただきました。

特殊なケースで発がん性の評価が可能と判断されたものだと、確かにこういう理由で発がん性の評価は可能だと判断したと書いていただくケースがあるのですが、この試験の場合には、試験の実施が 1978 年と非常に古い試験でございまして、当時のテストガイドライン上は慢性毒性試験の n は 25 でよかったということで、大きな理由がなかったものですから、余りその評価が可能だったとかいうようなことを記載していない状況でございます。ふだんから余り書かないようなことでもございますので、どのようにしたらよいか、後ほど御意見いただければと思います。

それから西川先生の 2 つ目のコメントで、これは恐らく 36 ページの無毒性量の表を御覧いただいてコメントいただいたものと思います。併合試験、下から 2 つ目のカラムにあります、農薬抄録で申請者がつけてきた無毒性量に対して、部会での御結論が 1 段上の用量になっていることについてどのような議論があったかお教えくださいということなのですが、これは最高用量である 1,000 ppm の投与群では、試験の最初から最後までほぼずっと 10%程度の体重の変化があったので、ここは毒性とみなしていただいたのですが、実は 200 ppm のところというのは変化の度合いが 4%から 6%程度で、かつ測定点の 2 つのポイントだけで 4%の変化と 6%の変化だけが合ったものだったものですから、そこは毒性ととらず上だけとったということで判断が抄録とは違っているというものでございます。

この試験におきましては、白血病の頻度等に増加が認められたということでございましたが、30 ページの 6 行目からに書いてございますけれども、1 つは、本試験で認められた白血病はアズール顆粒陽性に裏づけられた単核球性白血病が主であった。この発生率は対照群に比べて高い傾向が見られたものの、明確な用量相関性は認められておりません。さらに骨髓性の白血病や原発巣の識別不能な白血病、悪性リンパ腫の発生例数は少なく、特定の投与群に偏らないことから、検体投与による特異的な造血性腫瘍の発生を示唆するものではなかったとされておきまして、発がん性は認められなかったと結論づけられております。

また、31 ページの 3 行目からのマウスの試験においても発がん性は認められておりません。

32 ページから生殖発生毒性試験結果でございしますが、繁殖能に対する影響は認められておりません。また、催奇形性についても認められなかったという結果でございします。

32 ページ 26 行目からのウサギの発生毒性試験における母動物の無毒性量が ADI の設定根拠となっております。

33 ページ 5 行目から遺伝毒性試験でございしますが、ベンジルアデニンに遺伝毒性はないと考えられております。

暴露評価対象物質でございますが、10%TRR を超えるものはございませんで、農産物中の暴露評価対象物質はベンジルアデニンのみと設定されております。ADI は先ほど御紹介したウサギの発生毒性試験における母動物の無毒性量である 6.25 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除しまして、0.062 mg/kg 体重/日とされております。

御説明は以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

まずは 14 ページ、永田先生、事務局の説明は受け入れていただけますでしょうか。

○ 永田専門委員

私がよく見ていませんでしたというのがありますが、弁解で 1 つ言わせていただきます。

尿中、糞中にも未変化体は出ていないですね。ほとんど吸収されて。組織から存在が確認されたという、これはどこまで書く意味があるか。むしろ書くのであれば、TRR ぐらいを入れたほうが私はいいかなと思いました。それだけです。

○ 納屋座長

コメントということでよろしゅうございますね。

○ 永田専門委員

そうです。

○ 堀部課長補佐

弁解に対する回答です。

情報がなかったので書けませんでした。すみません。

○ 永田専門委員

そうだろうと思いました。コメントです。

○ 納屋座長

次は 29 ページの吉田先生のコメントに対しての事務局からの説明でしたが、吉田先生いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

すみません。トキシコロジスト・パソロジストとしては納得できません。間質性腎炎というのは別の、それは獣医系の先生にどなたも聞いていただければいいのですけれども、これはまさしくいわゆる不凍液を大量に飲んでしまったネコで有名ですけれども、そういったものが尿細管にたまるから出る腎症で、この用量は全例が死亡しているのですね、腎不全で。といいますと、やはりそれで間質性腎炎とは全く別の組織診断なので、やはりこれはこの所見から閉塞性腎症あるいは逆行性腎炎としなければ、これが何の毒性だったかわからないというのが私の強いコメントです。

○ 納屋座長

コメントということでよろしいのですか。

三森先生、補足をしていただけるようです。

○ 三森委員

評価第一部会に私も同席させていただきましたので、この腎病変についての議論を説明させていただきます。1978年にこのイヌの2年間の慢性毒性試験を実施しており、腎障害があるということはわかっていたのですが、その所見のとり方に問題があるということで、1992年に病理の切片を取り寄せて再評価したということです。

そのデータから見ますと、吉田先生がおっしゃったような閉塞性の腎障害という可能性はあるのですが、その評価をされた研究所のデータには29ページの19行目から書いてあるような所見ということで、間質性腎炎の一種という形で評価されていると記載されておりますので、部会ではそれを信頼してこのまま記載したと認識しております。

したがって、obstructive nephropathy とまでは追求していないということでした。

○ 納屋座長

三森先生、どうもありがとうございます。

過去にもやはりそういうことで確認をなさったことがあったので。それでもまだあれですか、ここは見過ごせないということですか。

○ 吉田専門委員

申しわけないですけど、これは見過ごせない。間質性腎炎の病変の主座は間質です。でも、今回の主座は間質とは思えない。せいぜい腎障害というように改めることはできないでしょうか。

以上です。

○ 納屋座長

間質性腎炎という診断名ではなくて、腎障害。

○ 三森委員

農薬抄録の127ページを見ていただきたいのですが、そこに再評価されたデータが記載されております。126ページに再検査を行った試験機関が載っておりますが、127ページにそのイヌの16例、雄、雌の腎臓の病変を再評価した結果が載っております。その表の下ところに3行書いてあります。このような文面が記載されてありますので、これをそうではないとするためには、部会で再度審議してもらわなければならないことになると思います。

○ 吉田専門委員

すみません、よろしいでしょうか。

私はこの抄録に書いてあるからといって、これを全て我々がアクセプトする必要はないというのが私の判断で、これらの所見から。というのは、将来この薬剤で起きるのは間質性腎炎だということが最終的なワードとして残ってしまうというのは、私は、トキシコロジスト・パソロジストとして大変残念なので、できれば腎障害というように。全部の所見は残りますから、というのはいかがでしょうかという御提案なので。ぜひほかの毒性病理

の先生方に御意見を伺えればいいかなと。もちろん幹事会の決定には従いますが、というのが、私の意見です。

○ 納屋座長

毒性を専門とされていらっしゃる幹事会のほかの先生方の御意見も伺いたいということではよろしゅうございますか。

○ 長野専門委員

僕も吉田先生の意見に賛成で、今、所見自体は合っているとすれば、21 行目のところですね、細胞浸潤を特徴とした腎障害であったというぐらいでとめておいたらいかがでしょうか。

○ 納屋座長

西川先生いかがでしょうか。

○ 西川専門参考人

間質性腎炎という診断自体、ヒトでは結構難しいところがあって、特発性というか、原発性の間質性腎炎というのが一応大きな診断の中心になるものですがけれども、二次的に間質性腎炎を起こすことは当然あります。したがって、この抄録の 127、先ほど三森先生が指摘されたところで、これこれの一種のというふうに書いてあります。したがって、間質性腎炎とは全く違うものというふうにはとらえないという専門家もいると思います。したがって、一応この記載、評価書を見ましても針状結晶の沈着を特徴として結晶析出等に伴う間質性腎炎という記載がありますので、必ずしもこれが間違いとは僕は言えないと思います。

○ 三枝副座長

これはデータを直接見ているわけでないので何とも言えないのですが、この 127 ページのデータを見させていただくと、それほど閉塞が起こっているようにはちょっと思えないのが私、今ちょっと見た範囲でそう思いましたので。部会の先生方がこれでよしとされるのだったら、西川先生おっしゃるように一種の間質性腎炎でもいいのではないかと、いうふうには私は考えます。

○ 吉田専門委員

幹事会の決定には従いますが、部会の先生に、やはり組織診断というのは非常に重要な、病理診断というのは重要なので、ここにつきましては十分議論をしていただきたいということを私からの希望としてお伝えください。

○ 西川専門参考人

厳密にはそれなりのクライテリアが必要でしょうけれども、場合によっては間質に炎症性細胞浸潤があって繊維化があるというだけで間質性腎炎と診断してきたケースも幾つかあると思うのですよね。そういうことを考えると、ここだけ厳密に考える必要もないかなというふうには思います。

○ 納屋座長

座長が独断で「一種の間質性腎炎」というふうに提案をさせていただきたいというふうに思いますが、その修正で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、30 ページの表 34 は西川先生の御提案どおりにタイトルを変えたいと思いますが、御異存ございませんか。

○ 西川専門参考人

表をざっと見てコメントしたのですが、悪性リンパ腫は基本的に全く関係ないですね。

○ 納屋座長

はい。

○ 西川専門参考人

なので、悪性リンパ腫は全部外してもいいと思いますし、さらに白血病にしても、これは傾向だけで有意差があるわけではないので。結論として造血性腫瘍の発生への影響はなかったというようなことですので、これはあえて表をつける必要はあるのですか。

○ 納屋座長

部会の御判断を最大限尊重していただければと思いますが。

○ 西川専門参考人

はい、結構です。

○ 納屋座長

確認させてください。表 34 はタイトルを変える。それから表の中の皮膚の悪性リンパ腫は悪性リンパ腫に含めて合算するということでもよろしゅうございますか。

○ 西川専門参考人

悪性リンパ腫自体が必要ないかなというふうに思いますので、タイトルはもとのままでも。すみません。

○ 長野専門委員

いいでしょうか。これ西川先生の指摘を受けまして、僕も見ると何か変な感じがしておりまして、カラムの 3 行目のところなのですが、表 34 です。白血病があって、それで切って単核球性になっていますでしょう。そういう意味で白血病と悪性リンパ腫が分かれてしまっているのではないかと思うのです。これはもともとは、多分白血病があって、カンマで単核球性なのであって、単核球性白血病というふうに書けば全体が白血病という表題でもいいのかなというふうに思います。検査動物数の下の白血病と単核球性の間のラインを切って、単核球性白血病とする。

それから 31 ページのほうも、上のほうに白血病としてありまして、単核球性、骨髄性、不明というふうに分けてあって、白血病の部分だけで 3 つに分けてあって、別に悪性リンパ腫があるように見えてしまうのですけれども、この悪性リンパ腫も白血病ですから、それって全部同じ位置づけだと思うのです。したがって、上のほうを単核球性白血病、それから骨髄性白血病、次がちょっと困るのですけれども、白血病（不明）ぐらいにして

おいて、悪性リンパ腫と同じラインにすれば……

○ 納屋座長

しません。

○ 長野専門委員

そうですか。

○ 納屋座長

迅速な評価をしたいのと、それから部会の御決定がそこまで御不満であれば部会に返したほうがいいと思いますけれども、いかがですか。部会に返すと言っていたのであれば、審議はやめて次の剤に入りますけれども。決めてください。

○ 西川専門参考人

大きなことではないので、部会に返す必要はないと思います。

○ 納屋座長

4つの部会ができて、私は以前の鈴木先生のように全ての部会に出るのはやめました。そしてそれぞれの部会の御判断を最大限尊重するとずっと申し上げてやってきました。それは何度も幹事会でお願い申し上げたし、御理解いただいていたものだと思っていましたが、どうもそうでなかったような気がだんだんしてきました。

私が座長を務めるのは来月までで終わりますので、それ以降はどうぞ御自由にやってくださいとも申し上げてきました。

以上です。どうぞお好きなようになさってください。

○ 西川専門参考人

今の座長が何をおっしゃられたのかよくわからないのですが、長野先生が言われたことに対して、それは受けられないということだと思うのですけれども、この表 34 を少し修正することかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

簡単に終わりますでしょうか。それとも本質的に変わっていきますでしょうか。本質的なことでもないというふうなコメントもいただいていますので、これでどうしても評価が間違っているということであれば変えなければならないと思いますが、これが科学的にそんなに間違ったことでなければ、このままにしておいていただくのがよろしいのではないかと思います。そういった意味で反対意見を申し上げております。

○ 長野専門委員

では、私が言いましたのは、表の表現だけですから、別に表自体の判断とはかかわり合いません。そういう意味では、座長おっしゃるとおりにいたします。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、動物数に関しての事務局の回答につきましては、長野先生いかがでしょうか。

○ 長野専門委員

78 年当時に 25 匹ということは、私知りませんでしたので、その当時の基準として合っているのだということでしたらば、このままでいいと思います。

○ 納屋座長

基本的なことなので確認いたします。評価例数が現行のガイドラインの数には合っていないけれども、科学的に発がん性の評価として匹数は十分であるというふうにお認めいただいたという発言でよろしゅうございますね。

○ 長野専門委員

私も今これは 50 匹から切ったこの数ですと、例えば ILC ですと limited として少ないというようなコメントがつくと思うのですね。ただ、やはり企業がやってきた試験でありまして、その当時として基準に合っていれば、それはしょうがないということだと思います。

○ 堀部課長補佐

補足の説明をしてもいいですか。

部会でもその点、懸念は出ました。同じような説明をして、部会の先生方もやや懸念を表されたのは事実でございますけれども、当時の時代背景と、それからガイドラインとの適合性を判断していただいて、しょうがないけどこれで評価しようかということで、先生方のお気持ちの中にも、しょうがないけどということが入っていたものでございます。先生の御懸念と部会での御懸念も同じところにあったのですけれども、最終的にはこれで評価可能だと部会としては御判断いただいたというところを、私、先ほど説明を漏らしてしまいましたので補足させていただきます。

○ 吉田専門委員

私はこの試験は十分発がん性は担保できているというのは、最終は 33 ですけれども、途中で 78 週まで途中解剖していますから、トータルは結構な数ではないかと思いますので、かなりの部分は担保できているのではないかと思います。

○ 納屋座長

部会でも発がん性評価はなされるという御判断をいただいて、幹事会でもこの資料で十分であるというふうにご確認いただいたということですのでよろしゅうございますか。

ありがとうございます。

この表は、最初のものに戻すのか、今おっしゃったように変えるのかというところについては、オリジナルのままでよろしゅうございますか。悪性リンパ腫もそのまま残ったような形でよろしゅうございますか。それとも、悪性リンパ腫そのものは外してしまいませんか。

○ 西川専門参考人

もし悪性リンパ腫を含めるのであれば、最初のコメントのように表を少し修正して白血病及び悪性リンパ腫としないと、表の中身と違うと思います。

○ 堀部課長補佐

西川先生の御提案のタイトルの修正で、表の中身をオリジナルのままでという御提案ですよね、西川先生。

○ 西川専門参考人

そのとおりです。

○ 納屋座長

今の西川先生の御提案で丸めてよろしゅうございますね。

ありがとうございます。

生殖毒性については特に私もコメントございません。

遺伝毒性何かございましたら。よろしゅうございますか。ここまでのところで積み残し等ございましたらお願いいたします。

食品健康影響評価につきましての確認をさせていただきますが、部会の御提案どおりでよろしゅうございますでしょうか。

御異存ないようですので、それでは ADI の確認をさせていただきます。

暴露評価対象物質は親化合物のみで、ADI の根拠となりましたのはウサギを用いた発生毒性試験で得られた 6.25 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.062 mg/kg 体重/日を ADI と幹事会におきましても確認いたしました。

この剤の審議は以上になりますので、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

同じくパブリックコメントに向けた手続を進めさせていただきます。

以上です。

○ 納屋座長

それでは、次の剤のマラチオンに入ります。

よろしくをお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 3 でございます。農薬評価書マラチオンの案でございます。

4 ページをお願いいたします。

本剤につきましては、ポジティブリスト制度における残留農薬基準が設定されておりまして、そのの見直しに関する評価要請が来たことと、また飼料中の残留農薬基準の設定に関する要請がございまして、本年 1 月の第二部会で御審議をいただき、本日の幹事会で御審議いただくものでございます。

9 ページ要約でございますが、事務局の文章関係を見てもらった者から 18 行目以降、やや適正な表現はこうではないかという提案をもらって、事務局修文ということで見え消しをさせていただいているのですけれども、この修正を行ったことによって 18 行の主語のすわりが非常に悪いことになってしまいました。後ほど御提案しようかと思ったのですけれども、ここで見ていただいたほうがいいと思いますので御提案しますと、18 行目の

頭の「食品安全委員会農薬専門調査会は」というこの主語を、21 行目の「得られていることから、」の後ろに持っていくと。というのは、ウサギの NOAEL とか ChE の活性に基づく無毒性量がラットで得られていることからの前に「食品安全委員会農薬専門調査会は」という主語がつくと、何を言っているのかがちょっと文章的にわからない。単なる文章上の問題なので、修正をさせていただければという御提案をさせていただきます。後ほど御確認いただければと思います。

評価対象農薬の概要は 10 ページにまとめております。

有機リン系の殺虫剤で、作用機作は ChE 活性阻害でございます。ですので、主な毒性所見につきましても、脳と赤血球の ChE 活性阻害でございます。すみません、ちなみにこの剤の第二部会の審議には赤池先生にも入っていただきましたことを御紹介いたします。

11 ページから動物体内運命試験の結果でございます。

血漿中の濃度推移でございますが、パラメータは表 1 に示されております。血漿中放射能濃度は投与 1 時間後に C_{max} に達しまして、二相性消失したということでございます。

吸収率については、90%を超えると推察されております。分布の試験の結果、表 2 に記載されております。高い放射能が認められたのは胃で、次いで副腎、血漿、腎臓の順でございました。表 2 の中の単位なのですけれども、永田先生から、通例は、当初 ng/g で記載していたのですけれども、 $\mu\text{g/g}$ が普通ではないでしょうかということで、中身が変わるわけではなく単位の問題ですので、3 けた、0.幾つとかいうふうに 3 桁下げさせていただいて、単位を修正させていただいておりますので、これでよろしいかどうか御検討いただければと思います。

また代謝でございますが、代謝物としましては尿中の代謝物は B のほかに C/D、C と D は同じものの α 体、 β 体ですので、C/D という表現がなされております。また、E というものが認められております。主要代謝経路の記載ぶりについて永田先生から一部御修正をいただいております。

13 ページ 3 行目から排泄でございます。投与放射能は主に尿中に排泄されております。24 時間までの排泄率については、13 ページの④の試験と、それから 14 ページの表 6 から合わせて食品健康影響評価のほうには 24 時間で尿中に 83.4~93.0%TAR といったような記載をさせていただいているところでございます。

また、11 行目から腹腔内投与の試験がございました。こちら、代謝物のプロファイル表 5 にまとめておりますけれども、このような代謝物が認められたということで情報を記載させていただいております。

それから 14 ページ以降マウスの試験結果が 3 本記載されております。マウスでもプロファイルとしてはそんなに異ならないかなと思っておりますが、マウスの吸収率につきましては、15 ページ 20 行目にありますが、少なくとも 88.8%と算出されております。投与後 60 分で尿中に 59.5%TAR が排泄されております。

15 ページ 27 行目からヤギの試験結果でございます。

16 ページの 5 行目にありますが、乳汁中のマラチオンは投与 1 日後で 1.4 $\mu\text{g/g}$ 、投与 4 日 2.5 $\mu\text{g/g}$ 、ここが最高値になっております。また、組織、臓器における残留放射能濃度については 7 行目から 9 行目に記載されております。代謝物でございますが、腎臓において C/D、E が検出されておりますが、未変化のマラチオン、一次代謝産物は検出されなかったという結果でございます。投与 24 時間後で 45~70%TAR が尿糞中に排泄されておりまして、主に尿中に排泄されるという結果でございます。

20 行目からニワトリの試験成績でございます。

卵黄における残留放射能濃度は、投与 4 日後に最高値 0.96 $\mu\text{g/g}$ に増加しております。卵白のデータは、同じく投与 4 日間に最高値で 0.33 $\mu\text{g/g}$ でございました。臓器、組織においては 29 行目からございますが、腎臓で高いデータが出ております。排泄については 17 ページ 7 行目に記載ございますが、約 26%が 24 時間以内に排泄されています。放射能濃度の後、すみません、ニワトリの試験なのに「糞中」と書いてしまいまして、永田先生から「排泄物」というふうに直していただきました。ありがとうございました。

植物体内運命試験でございますが、水稻、小麦、レタス、わた、アルファルファで試験が実施されております。

10%を超える代謝物としましては、稲の試験で 18 ページ表 12 の稲わらでございますけれども、代謝物 I が 11.9%TRR、それから 19 ページのレタスの試験において代謝物 C が 12.8%TRR 認められたということでございました。

24 ページ作残試験の結果でございます。具体的な記載は 25 ページにございますが、最大残留値はみかんの果皮で認められております。

また乳汁移行試験、家畜残留試験の結果がその下に記載されておりますが、乳汁試料でのマラチオンは定量限界未満、ブロイラー、採卵鶏、ブタでも検出限界未満という結果でございました。

29 ページに行きまして、こちら急性毒性試験の結果でございます。

LD₅₀ の値を表 21 にまとめておりますが、1,390 と 1,450 というのがラットの試験成績でございます。つぶやきですけれども、有機リン剤については LD₅₀ が大きな数字だなというのがつぶやきでございます。

急性神経毒性試験の結果は 29 ページ 14 行目からに記載されております。

ChE 活性阻害が認められておりまして、急性神経毒性に対する無毒性量が設定されております。神経毒性ありという御判断でございます。

それから遅発性神経毒性につきましては、ニワトリ、ラットについての試験成績ございますが、いずれの試験でも急性・遅発性神経毒性は認められないとされております。

32 ページからは亜急性毒性試験の結果、37 ページから慢性毒性試験の結果がまとめられております。いずれにつきましても、先ほども申し上げましたが、ほかの所見いろいろ見えておりますが、本剤の特徴的な所見は、とにかく脳と赤血球の ChE 活性阻害にあるということがポイントかと思います。

36 ページの 9 行目には、亜急性神経毒性試験の結果がございますが、こちらも ChE 活性阻害が出ておりますので、神経毒性に関しては認められなかったとは書いてございません。

それから 37 ページ 23 行目からの併合試験が ADI の設定根拠となった試験でございます。こちらでの無毒性量は、雌雄 500 ppm ということで、雄の 29 mg/kg 体重/日が ADI の設定根拠となった試験でございます。

37 ページ 11 行目からラット①の試験における無毒性量は 100 ppm となっているのですが、こちらとの関連は 39 ページの 4 行目でございますが、総合評価からラットの慢性毒性試験に関する無毒性量は、雄で 29 mg、雌で 35 mg とされております。1 のほうの公比が大きかったことなどが考慮されております。ラットの試験においては発がん性は認められなかったとされております。

それから 40 ページ 10 行目から（5）の 103 週間の発がん性試験（ラット）でございます。

肝臓の所見につきまして、19 行目からなのですが、**「限局性肝細胞変化」**という記載をしていたところについて、21 行目ボックスでございますが、山手先生からは**「巢状肝細胞変性のほうがわかりやすいと思います。」**というコメントをいただいておりますが、ここは後ほど肝臓の病理の話なので吉田先生に御判断いただければよろしいかと思っております。よろしくお願いいたします。

また 40 ページ 24 行目からマウスの発がん性試験の結果でございます。41 ページの 11 行目表 38 にございますけれども、8,000 ppm 以上の投与群では雌雄ともに肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められております。この点について、41 ページ 12 行目山手先生からのコメントですが、対照群での発生率が非常に極端に少ないのではないかと、自然発生でも 30 から 70%程度はあるのではないかと思いますというコメントをいただいております。

それから、普段ですと評価書の順番というのはイヌが先に来たりするのですが、この剤の場合には同じ動物種に関して試験群まとめて書いたほうが良いという御提案ございまして、イヌの試験が 42 ページの（8）として来ております。

こちらの試験におきましては、腎重量の変化が認められたという結果でございました。なお、42 ページ 14 行目から 17 行目にございますように、この試験においては全ての投与群の雌雄で赤血球の ChE 活性の 20%以上の阻害がございましたが、脳での ChE 活性阻害は認められていないことと、投与量や投与期間と阻害率に相関性が認められなかったことから、赤血球の ChE 活性について毒性所見でないと判断されておまして、無毒性量はとれていると御判断をいただいております。

それから 43 ページは代謝物 B に関する併合試験の結果でございます。無毒性量は設定されておりますけれども、試験の公比が非常に開き過ぎておりますので、この試験の解釈については十分注意すべきであるということが付記されているところでございます。

44 ページ 2 行目から生殖発生毒性試験の結果でございます。

繁殖試験は、ラットの 2 世代と 3 世代の試験が行われておりますが、いずれも繁殖能に対する影響は認められておりません。

また、45 ページの 20 行目からラットとウサギの発生毒性試験が行われておりますが、いずれも催奇形性は認められておりません。

さらに 46 ページ 26 行目からラットでの発達神経毒性試験が行われております。33 行目からにありますように、児動物では高用量の投与群で生後 11 日から 21 日で振戦、活動性低下、あるいは生後 11 日に平面立ち直り反応の遅れが認められておりますが、発達神経毒性の影響を示すものではないと判断されており、発達神経毒性は認められなかったとされております。

47 ページの 6 行目から遺伝毒性試験でございます。

表 47 にございますように、原体の試験成績幾つか陽性の結果ございますけれども、総合的にはマラチオ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。

また、代謝物 B につきましては、表 48 に試験成績をまとめさせていただいております。10 行目から 13 行目について事実を淡々と書いたのですけれども、13 行目のボックスで西川先生から、代謝物 B の遺伝毒性試験について *in vivo* の試験でも陽性結果が出ていますが、どういうふうに判断するのかの記載がありませんというコメントがございました。どのように読んでいいかコメントをいただければ非常にありがたく思います。よろしくお願いいたします。

それから 48 ページ 17 行目からその他試験でございます。

まずステロイドホルモンレセプターに対する検討が行われまして、アゴニスト活性、アンタゴニスト活性ともに示されなかったとされております。

49 ページに行きましてハーシュバーガー試験の結果でございますが、アンドロゲン依存性器官の重量に有意な変化は認められなかったとされております。

さらに子宮肥大試験の結果でございますが、こちらでも子宮重量に有意な変化は認められておりません。

23 行目からはヒトにおける投与試験でございます。こちらの試験が急性参照用量の設定根拠になった試験でございまして、無毒性量は 15 mg/kg 体重であると考えられております。

50 ページのラットにおける ChE 活性の比較試験でございますが、発達神経毒性試験、先ほど御紹介したものでは ChE が測られていなかったこともありまして、その補足試験として実施された試験でございます。この試験も含めまして、発達神経毒性に関する無毒性量は JMPR、EFSA としては 50 mg/kg 体重/日というふうに判断されております。農薬専門調査会部会としてもこの判断を妥当というふうにフォローされているところでございます。

食品健康影響評価 51 ページからに記載でございます。

無毒性量については表 50、55 ページ以降御覧いただければと思います。

52 ページの 11 行目からに記載してあるところを 55 ページからの表を御覧いただきながら御説明できればと思います。

55 ページの 13 週間亜急性神経毒性試験、こちらの無毒性量が ChE 活性阻害をもとに 4 mg/kg 体重/日というふうに設定されておりますが、左のほうの投与量を御覧いただきますと、その 1 段上が 352 というもので非常に開き過ぎているということがございます。それで、55 ページの下の 5 mg/kg 体重/日というのは、先ほどの総合評価で 29 mg/kg 体重/日に上げていただいておりますので、56 ページの 2 年間の併合試験における投与量と比べていただきますと、4 と 352、その間に一応併合試験では 4 と 360 という刻みが雄でございまして、その真ん中に 29 というのが入っていて、そこで無毒性量がとれている。長期の試験で真ん中に挟まれたものがあつたので、29 というのがラットの無毒性量としては妥当であろうと判断されいてるというのが一つのポイントでございます。

また、58 ページのウサギの発生毒性試験、全体の表を眺めていただきますと Lowest NOAEL がつくのは、このウサギの発生毒性試験の母動物の 25 という数字になりますが、この際の毒性所見は体重増加抑制でございまして、部会としての御議論ではこの剤において最も大きな毒性のポイントは ChE 活性阻害に置くべきだということから、ウサギの 25 を根拠にするのではなく、ラットの 29 から ADI をつけてはどうかということを慎重に御議論いただいた結果として、ADI の設定根拠はラットの無毒性量である 29 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.29 mg/kg 体重/日と設定するのが妥当であろうと御検討いただいたところでございます。

また、急性参照用量についてでございますが、この剤、御存知のとおり急性参照用量が話題になったこともあり、御検討いただいたわけございまして、ヒトの単回投与試験の結果から急性参照用量は 1.5 mg/kg 体重/日と設定されたところでございます。

53 ページ、西川先生からのコメントで、EU における ARfD がウサギの発生毒性試験の無毒性量を用いてかなり小さく設定されていることについてどのような議論があつたかお教えくださいということに対し、吉田先生から既に 1 度お返事をいただいておりますので、ここに掲載させていただいております。

EU では吸収胚の増加を毒性と評価しているのですけれども、部会としてはほかの指標なども見ていただいた上で、偶発的なものと御判断いただきまして、毒性でないと判断されております。また、母動物の体重の変化というのは、単回投与で体重が減るということではないということで、急性参照用量のエンドポイントからは除外されているということでございます。

このような考え方は JMPR でも同じような考え方がとられているということでございまして、部会としては GCP、GLP に準拠して実施されているヒトの単回投与試験というのが一番ふさわしいと判断して根拠としていただいたものでございます。この無毒性量というのが生殖発生毒性試験の無毒性量よりも低くなっておりますので、ARfD の値は

General population をカバーしているものと判断しているところでございます。

また、ARfD の設定が EU でさらに低いのは、不純物に関して毒性試験に用いられた不純物の含量と規格値の間に 10 倍の開きがあったことから、何か懸念があるということではないのですけれども、10 倍の開きがあるので、万が一その規格値いっぱいまで不純物を含んだものが使われたときには困るよねという懸念から、10 余分の追加係数がついているということを御紹介し、その点についても議論されましたが、現在我が国においては原体の管理がきっちりなされておりまして、現実的にはそんなに高い規格値のものが出回ることは懸念されないという点を考慮いただきまして、EU のような追加の安全係数は必要ないのではないかという御議論いただいて、今の数字に落ちているということでございます。

吉田先生から、今朝もう一度コメントをいただいておりますが、不純物の名称が入っております、守秘義務がかかりますので読み上げることはいたしませんし、机上配布資料としてラウンドテーブルだけに配布をさせていただいております。先生方、御一読いただければと思います。

事務局からの御説明、以上にさせていただきます。よろしくお願いします。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

12 ページからの確認でよろしいかと思いますが、表 2 につきましては、 μg に変換しましたということですが、これはこれでもよろしゅうございますか。

○ 永田専門委員

後のヤギとかそちらのデータの表記がこれなのですね。だから、統一するということがいいと思います。

○ 納屋座長

第二部会の先生方はお認めいただけますか。

ありがとうございます。

それから、12 ページ 13 行は永田先生の修文どおりでよろしゅうございますか。これもよろしゅうございますか。はい。

17 ページは、「糞」を「排泄物」に、よろしいですね。

39 ページまで特に問題なかったと思います。

40 ページ、それから 41 ページに山手先生からコメントが入っておりまして、事務局からは吉田先生のコメントを求めたいということでございますが、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 吉田専門委員

大変恐縮ですが、原文のままでお願いいたします。

○ 納屋座長

座長としては異存ございませんので、そのようにさせていただきます。

○ 西川専門参考人

1 つ確認ですけれども、ラットの長期で肝細胞腺腫の増加傾向があるというようなことで、ひょっとしたらこれは **focal alteration of hepatocyte** のようなものかなと思ったりしたのですが、ちょっと念のためもとの英語の表記を確認していただければと思います。

○ 吉田専門委員

すみません。今、抄録からはもうこのそのままコピーなので、ちょっと海外の評価書でどういう評価がしているか見ますけれども、あればいいのですけれども、この当時のものなので、私もそうかなと。肝肥大もありますので、あるのかなと思うのですけれども、ちょっとそれ以上の資料が古くてないという。

○ 西川専門参考人

わかりました。細かいことですので結構です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

42 ページのイヌの試験のところに関しましては、赤池先生も入っていただいて御審議いただいたので、ここはほかの先生方、この試験の評価に関しましてはよろしゅうございますね。

赤池先生、もしも追加のコメントございましたらお願いいたします。

○ 赤池専門委員

いや、ここに書かれているとおりです。特に追加はございません。

○ 納屋座長

それから、また無茶ぶりをいたしますが、46 ページの発達神経毒性試験につきましても振戦等が出ておりますが、発達神経毒性ではないということでよろしゅうございますね。

○ 赤池専門委員

はい、これで結構でございます。

○ 納屋座長

それでは、遺伝毒性のところでは 48 ページに西川先生からコメントがございます。ここに関しましては、本間先生フォローできますでしょうか。

○ 本間専門委員

私、第二部会に参加していましたので。これに関しては特に議論はしませんでした。代謝物に関しては **JMPR** の評価書評価なのでこれ以上のデータがないということと、これが動物代謝物でもありますし、原体のほうで評価できると考えますので、これはこのままにしています。

「問題なしとする」という記載に関しては、これまでの例では、特に代謝物に関して問題ないとか、何かあるというような記載は特にしなかったような気がするのですけれども、それにあわせてこれは簡単にスルーしたという経緯です。

○ 西川専門参考人

事務局でもそのような取り扱いをしているのであれば、問題ありません。

○ 林専門参考人

ちょっと追加のコメントいいですか。長引かせるつもりは全くありませんし、部会の評価で私も十分だと思います。

この表 48 の中で、今、実際に遺伝毒性の評価としてきちっと使えるものという、一番上の Ames の陰性というのと、あと下から 2 つ目の染色体異常の陰性、この 2 つが今現行のレベルでの評価としては使えるものではないかと思います。あとのものについて、これはあくまで参考的な情報という程度にとらえておくのがいいかと思います。

○ 納屋座長

林先生、どうもありがとうございました。

遺伝毒性までのところで何かまだ積み残し等ございましたらお願いいたしますが。

それでは、その他の試験につきましてコメント等ございますでしょうか。

53 ページに西川先生のコメントに対して吉田先生からお答えがありました。

それからさらにまた西川先生からは、不純物の遺伝毒性に関しての御質問ありますので、ここ本間先生お答えいただけますでしょうか。

○ 本間専門委員

不純物の遺伝毒性に関しても、JMPR の評価書の中に遺伝毒性はないというか、Ames 試験で陰性だという記載がありますので、不純物に関しては遺伝毒性の心配はないと考えております。

○ 吉田専門委員

すみません、私、訂正をしたいと思います。

53 ページ、西川先生からの御質問に対して、一部、私勘違いをしておりましたので、この場で訂正をいたします。「EU での ARfD がさらに低いのは」というのは、これは ARfD ではなくて ADI ですね、「ADI がさらに低いのは」、これはウサギのではなくて発がん性試験の不純物の懸念から、EU はそのとき不純物の規格がわからないということで追加をかけているというだけです。すみません、このパラグラフはちょっと私の勘違いの部分がありますので申しわけございません。

○ 納屋座長

今の吉田先生の御説明は、食品健康影響評価の中の文章ではなくて、ボックスの中のお答えの中の一部に言及されたということですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 納屋座長

西川先生の御指摘、御質問にきちんとお答えしているようであれば、それ以外のところの確認をさせていただきたいと思いますが。

○ 西川専門参考人

先ほどの事務局の説明で完全に納得したのですけれども、今の吉田専門委員のコメントでちょっとまた混乱したのですけれども、59 ページに EU の ARfD の評価値があります。これは 0.3 で食品安全委員会の値よりもかなり低いわけですね。1 つは、これがどうしてこうなったかということを確認したかったということ。それからもう一つは、58 ページの一番下に、やはり EU の ADI に関する値が出ておりまして、これも安全係数を 1,000 とっているのです、ここよりもかなり小さくなっていると。単純な素朴な疑問からコメントしたわけです。したがって、先ほどの事務局の説明で十分なのですけれども。

○ 吉田専門委員

あ、そうですか。

すみません。補足といたしましては、EU は 2 つのドーズで ARfD を設定しておりまして、1 つは我々と同じヒトから設定しておりまして、これについては不純物の懸念がございませんでしたので 10 を割って、全く同じ値でございます。

もう一つは、ウサギから持ってきてしまったために、このような値になったという。ウサギの場合は 100 ですよね。ADI につきましては、事務局から御説明のあったとおりです。エンドポイントは同じですけれども、その不純物の問題なので。

○ 納屋座長

それでは食品健康影響評価の書きぶり、内容、結論、部会でお決めになられた結論についての御確認をいただきたいと思います。よろしゅうございますか。

初めてのケースとして急性参照用量がきちっと出てきたと思いますが、その背景についてはこれまでもいろいろところで御説明あって、本日もまたこの後いろいろ御説明いただけるので、あえてくどくど申し上げることはいたしません、ADI と急性参照用量両方出しているということ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、内容につきましてもこれでよろしゅうございますね。

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 2 年間の慢性毒性及び発がん性併合試験で得られた無毒性量の 29 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.29 mg/kg 体重/日であり、また ARfD につきましてはヒト単回の投与試験で得られた無毒性量 15 mg/kg 体重を安全係数 10 で除した 1.5 mg/kg 体重を我々幹事会としても確認をいたしましたということで、この剤の結論にさせていただきます。

マラチオンの審議につきましては、これで終了といたします。

今後の進め方につきましての説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

こちらパブリックコメントに向けて準備を進めさせていただきます。ありがとうございます。

○ 納屋座長

それでは次の剤、キザロホップエチル及びキザロホップ P テフリルの審議を行います。よろしく願いいたします。

○ 堀部課長補佐

まず、背景等を御説明するために、参考資料 1 を御用意いたしました。できるだけ迅速にやりますので、参考資料 1 を少しだけ御覧いただければと思います。キザロホップエチルとキザロホップ P テフリルについて簡単にまとめさせていただきました。

表中にございますように、構造式御覧いただきますと、右側のエステル結合から右側の構造が違う 2 種類の化合物でございます。食品安全委員会では、既にキザロホップエチル、ラセミ体と、それからキザロホップ P テフリル、これは R 体、光学異性体の片方だけを取ってきたものですが、こちらについて既に第 1 版として評価が終わっておりまして、今回、このキザロホップエチルに関する適用拡大が 1 つ申請されております。

もう一つ、キザロホップ P テフリルというものについて、海外評価書で評価をしてほしいという要請が既に来ておりましたので、あわせ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が、今申し上げたように、エチルの部分につきましては作残の成績しか出てきておりませんので、評価書のキザロホップエチルについては作残の追記と、それから肉眼所見の削除、あと今書いているにもかかわらず、例えば催奇形性の判断のところ、ないにもかかわらず「なかった」と書いてなかったとか、発がん性に対して腫瘍が増えていないという事実がわかっているにもかかわらず書いていないというようなところについて修正をさせていただきましたので、その点についても先生方に評価書を御覧いただきましたが、特段のコメントはいただいていないものでございます。

本日、メインとして御審議をいただきたいのは、このキザロホップ P テフリルについてでございますので、こちらを説明させていただいた後、最終的にこの両方の取り扱いについて御検討いただきたい点を御相談させていただければと思います。

ちょっとページが続いていなくて恐縮なのですが、真ん中あたりに 62 ページというのがあって、その先にキザロホップ P テフリルがまた 1 から始まっておりますので、そのキザロホップ P テフリルの 1 からを御覧いただければと思います。

テフリルの評価書の審議の経緯でございますが、先ほど申し上げたように評価書評価の要請ございましたので、本日の幹事会でお願いするものでございます。

評価対象剤の概要につきましては、先ほど参考資料 1 で御覧いただきましたので、特段詳しく御説明はしませんが、除草剤でございます。脂肪酸の生合成を阻害することで分裂組織中の細胞を破壊し、植物体を枯死させると考えられているものでございます。

10 ページ以降、動物体内運命試験でございます。

ラット 1 本目の試験でございますが、こちらは反復投与の試験と単回投与の試験の結果をまとめさせていただいております。永田先生から修文の御意見をいただいております。

10 ページ、すみません、これ行番号が評価書から全く抜けてしまっておりますが、10 ページの下の方からラット②の試験でございます。こちらですけれども、吸収率につい

ては 11 ページの上のほうにございますように、50 mg/kg 体重投与群において、雄で 58、雌で 61、500 mg/kg 体重の投与群の雄で 73、雌で 57 という数字でございました。

すみません、その下の 2 行なのですけれども、「投与後 7 日で 97%TAR 超が排泄され、」と書いてあるにもかかわらず、雄で尿中に 19%、糞中に 72%、雌で尿中に 32、糞中に 52 というつじつまの合わない記載になっております。オーストラリアの評価書から抜いてきているものですから、つじつまが合わない理由も全く追跡ができないので、誤ったものをそのまま評価書に載せておくのは不適切かと思っておりますので、この「投与後 7 日で」という 2 行をできれば削除させていただきたいと思っておりますが、後ほど御検討いただければと思います。

ラット 3 番の試験、その下に記載ございますが、こちら永田先生から一部修文をいただいております。排泄の状況は尿中には単回投与では雄で 12 から 20%TAR、雌では 35、反復投与の雄では 27、雌で 54、糞中には雄で 65 から 80、雌で 43 から 59 ということで、足し算をしますと、排泄は全部 90%TAR 以上になると考えられます。

主要成分はキサロホップ P テフリルのほか、代謝物 B と E が認められたという結果でございました。

12 ページにラットの試験ございますが、残留は肝臓、脂肪、腎臓、筋肉、カーカスで認められたとされております。

その下、代謝経路につきましては、G というものが出て来ないのに、突然ここでだけ浮上してきておりまして、永田先生から G ではなくて E ではないかという御指摘をいただきました。どうもありがとうございました。

12 ページのその下、(5) はヤギの試験でございます。

ヤギにおける代謝物は、主成分としては代謝物 B でございまして、そのほかに代謝物 E が認められたとなっております。

すみません、ここの参照した資料なのですけれども、下のほうにオーストラリアの資料と EFSA の資料と書いたのですが、この評価書を作成するに当たって EFSA の資料をリファアしておりませんので、「参照 5」を削除させていただければと思います。確認ミスで申しわけありません。

それから、13 ページ、ニワトリの試験の結果がございます。こちらでも卵白の抽出放射能のうちの大部分は代謝物 B でございます。卵黄では代謝物 B と L が認められております。また、腎臓におきましては代謝物 B、K、肝臓においても代謝物 K が認められております。ここもすみません、肝臓における代謝物なのですけれども、K が 57%TRR と書いてあるのですが、ちょっと 57%TRR というのは評価書からは明確にテフリルの数字かどうか拾えません。ただ 10%を超えているということは明らかなので、ここはすみません、肝臓中において主要代謝物というぐらいの記載で、57%という数字を削除させていただければと思います。

ここまで確認していただいて、先に進んだほうが良いと思うので、ここで説明切らせて

いただきます。お願いします。

○ 納屋座長

永田先生にコメントいただくのがよろしいかと思imasので、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 永田専門委員

10 ページの「投与 7 日」という書きぶりはどっちでもとれるのですね。だから、明確に「まで」というふうにしたほうが正確な表現になるので、これを加えさせてもらいました。

あとは、同じようなことなのですからけれども、表 1、これも 7 日間だということで、それから排泄量も書いてありますので、それを加えたほうがタイトルも含め、加えたほうがいいだろうということで、私は加えました。

あとは代謝産物については、私は気づいたところで訂正していただければ結構だと思います。

以上です。

○ 納屋座長

永田先生にちょっと教えていただきたいのですけれども、11 ページの上から 4、5 行目、ここを削除したいという提案だったということですよ。これは削除してよろしゅうございますか。

○ 永田専門委員

私も余り把握していないのですけれども、意味がなければ削除していいというふうにあります。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

ついでにですが、12 ページの真ん中部分、参照 5 というところで 4 行の記載がありますが、ここ全部を削除したいという提案ですか。

○ 堀部課長補佐

削除をしたいのは、12 ページのヤギの試験の下のほうですね。ヤギの試験の参照の「5」。(5)の一番文尾なのですからけれども、括弧の中「(参照 2、5)」となっている「参照 5」を消したくて、それに伴ってその下の行の「EFSA②：36～37 頁」というのを消したいということです。

EFSA では評価書資料として使っていないので、これを参考文献として残しておくのは適切ではないと思います。

○ 納屋座長

以上で動物代謝のところの確認は終わりましたか。

○ 堀部課長補佐

すみません、先ほどニワトリに関して 1 カ所だけ、57%という数字が評価書中で確認で

きないので「主要代謝物」というふうな記載だけにさせていただければと思っております。

○ 納屋座長

お認めいただきました。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 納屋座長

では、次をお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、14 ページから植物体内運命試験でございます。

だいたいの試験とばれいしょとわたの試験が行われております。

10%TRR を超える代謝物としては、可食部では代謝物 B というのが、例えば 14 ページの表 6 のだいたいの種子で 23.3%TRR ですとか、15 ページの（3）ばれいしょの最後の行の 2 行上、「塊茎において、代謝物 B が最大で 58.7%TRR」という記載がございます。この B と、それから J がわたの種子、これは油のもとになりますので、半分可食部扱いということで、J がわたの種子で 10.7%TRR 認められたものでございます。さらに、N が戻っていただいて、だいたいの種子で 19.9%TRR 認められたということで、これらが 10%TRR を超えて認められた代謝物でございます。

環境中運命試験につきましては、上路先生に御覧いただきまして、書きぶりを一部修正いただいておりますが、そのとおり直させていただいたつもりでございます。

19 ページ作残試験の結果でございますが、作残についてはキザロホップ P テフリルと代謝物 B の含量で測定がされておまして、可食部での最大残留値はカノーラの種子で認められたということでございました。

ここで切ります。すみません。

○ 納屋座長

上路先生、コメントなどありますか。

○ 上路専門委員

特にございません。

○ 堀部課長補佐

続けます。毒性試験、急性毒性から慢性まで行かせていただきたいと思います。

急性毒性試験の結果は、20 ページの表 11 にまとめられております。ラットでの LD₅₀ は 1,000 の近辺というデータがございました。また、代謝物についての LD₅₀ の情報ございましたので表 12 にまとめさせていただいております。

21 ページにまいりまして、急性神経毒性試験の結果でございます。

この試験におきましては、死亡が認められるような用量でなのですけれども、FOB の変化等が認められておまして、無毒性量は雌雄で 400 mg/kg 体重とされております。事務局よりのボックスで、死亡とか体重増加抑制の認められる用量での FOB の変化でし

たので、判断として急性神経毒性なしというふうにさせていただいておりますが、この点について御意見を伺いました。山手先生、長野先生からこれに同意しますというコメントをいただいております。

刺激性、感作性ですけれども、目に対してはわずかな刺激性が認められましたが、皮膚に対する刺激性はございません。皮膚感作性については、**Buehler** 法では陰性ですが、**Magnusson-Kligman** 法で陽性であったとされております。

22 ページ 10 番 亜急性毒性試験でございます。

ここから毒性試験に関しまして、先生方から所見に関する表の中の記載方法等について細かく御覧をいただきましてコメントをいただいております。

まず、28 日の試験、こちら参考資料でございますが、体重の変化以外に肝臓、腎臓、脳、精巣等に影響が出ているようでございます。評価書評価でございますので、肉眼所見であっても毒性所見ととられていたものについては、全て評価書内に掲載するというのは評価書評価でのいつものやり方を踏襲させていただいております。

それから（2）は 90 日間の亜急性毒性試験でございます。

こちらでも肝臓、副腎、肺等に影響が認められるのと、それから血液、血液生化学のパラメータに変化がございます。

23 ページの真ん中あたりの長野先生のボックスですけれども、「脳下垂体の細胞質」最初は「封入」と書いていたのですが、豪州資料では **inclusions** になっているので、「封入体」のほうが適切という御修正案をいただいております。

また、マウスの参考資料の試験につきましては、このような形でマウスの試験が行われております。

24 ページ（4）で、マウスの亜急性毒性試験でございます。

こちらにつきましては、長野先生からは「比重量」は削除と思いますとのコメントをいただいておりますが、この点についてすみません、「以下の記載」というのが明確に書いていないので、後ほど書きぶりについて御紹介を差し上げたいと思います。

説明のほうは先に進めさせていただきます。

亜急性毒性の 4 週間のイヌの試験は参考資料でございます。投与量に幅があることについて説明は必要ですかと三枝先生から御意見をいただきましたので、これにつきまして平均検体摂取量を脚注のほうで加筆をさせていただきました。

また所見については、長野先生、三枝先生から修正をいただいております。長野先生からのコメント、26 ページボックスにあります、「侵出」については **infiltrate** です。「湿潤」のほうがよいと思います。また「膨張」についても **swollen** となっているので「腫脹」のほうが適切ではないかという御意見をいただいております。

90 日のイヌの試験につきましても、三枝先生から所見について、「過角化」と書いてあったところを「角化亢進（**hyperkeratosis**）」というふうに変えていただいたのと、あと匹数等を記載していただいたところでございます。

イヌの 1 年の試験は 27 ページにあります。こちら三枝先生から切迫と殺の理由について、19 週のが腸炎で 43 週のが肝臓壊死だというふうに別々に記載したほうが良いという御意見をいただきまして修正をいただいているところでございます。

それから 28 ページはラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。

こちらにつきまして、腎臓において「扁平上皮細胞癌」と当初書いていたのですけれども、EFSA の資料では squamous cell carcinoma と書いてあったのでということで、長野先生から「細胞」は要らなくて、「扁平上皮癌」ではないかということでいただいております。

EFSA では 2~3 例のみの発生であるものの、背景データの範囲を超えていることから検体投与の影響とされていて、農薬専門調査会はこの判断を支持したと記載したところについて、三枝先生から「データはありますか？」と御意見いただいたのですけれども、以下に記載したような文章での記載があるのみでして、それ以上のデータはございませんでした。

それから 29 ページに行きまして、ペルオキシソームの増加について肝細胞腫瘍がペルオキシソームの増殖に起因すると考えられたという点は、三枝先生からは削除したほうが良いだろうとの御意見をいただいております。

また所見の表の中ですけれども、長野先生から「肝肥大」を加えたほうが良いだろうということで、そのときに豪州の初期資料では顕微鏡所見として記載されているので、「肝細胞肥大」と書けばよいのではないかとございまして。

それから、この試験が ADI の設定根拠になった試験でございまして、雄で 1.3 mg/kg 体重/日というのが Lowest NOAEL になっております。

31 ページのマウスの発がん性試験においては、発がん性は認められなかったとされております。こちらについては特段のコメントはついておりません。

ここまでで切らせていただきます。

○ 納屋座長

すみません、毒性を担当していないので口を出してはいけないところなのですが、21 ページの表 12 の脚注の説明なのですけれども、「参照した資料に性別の区別がないため、雌雄として記載した。」と書いてあるのですが、「参照した資料に性別の記載がなかった。」のほうが正確ではないかなと思うのですけれども、だめですか。

その前のページではそれに類するような記載をしているので、それに合わせたほうが良いのかなと思いましたので、御検討いただければと思います。すみません、余計なことを申し上げました。

それから 21 ページのボックスにつきましては、急性神経毒性なしに同意という御意見がお二方の先生方からいただいておりますが、ほかの毒性の先生方もそれよろしゅうございますか。

ありがとうございます。

それから 22 ページでは、三枝先生から重量に関しては「絶対重量」というふうに追加を記載していただきました。

それから表 14 に関しましては長野先生から「封入体」というふうに記載をしていただいております。ここはそれでよろしゅうございますか。はい。

それから 24 ページから 25 ページにかけての表 18 では、長野先生から修正をしていただいております。これも御異存ございませんか。

○ 長野専門委員

僕の修正の仕方が違っておりまして、私が指摘したのは、雄の 125 ppm 以上は、これは「比重量」を取ると。それから雄の 50 ppm 以上ですね、これは肝の比重量増加だけになると。それから右の雌のほうなのですけども、雌のほうは消したように見えるのですけれども、これはそのまま残してオーケーです。

○ 納屋座長

毒性の先生方、それでよろしゅうございますか。肝臓の場合には絶対重量だけ上がっても取り上げる。比重量が動いてなければ取り上げない。絶対重量と比重量がともに動いたときに取り上げるとかいうふうな一定のルールがあったような気がするのですが。

○ 堀部課長補佐

解説をいたします。

原則的には絶対重量と比重量がセットで上がった用量でとるのでんですけども、関連する肝臓に関する変化の所見がある場合には、ケース・バイ・ケースで御判断をいただいております。この場合の雄のケースでは 50 ppm で肝細胞肥大が認められているので、あとこれは評価書評価なので、海外がこれを所見だとしてきたので、所見ととらざるを得ないという両方の御判断があったかと思えます。

抄録等データが見られる場合にはセットでということを実原則としていただいておりますが、それもほかの所見との関連でケース・バイ・ケースで御判断をいただいているというのが最近の御判断だと理解しております。

○ 納屋座長

評価書評価なので、向こうの言うことを全部鵜呑みにするのか、あるいは一部だけつまみ食いするのかというので大分変わってくるのですが、つまみ食いしますかということを御確認させていただいております。

○ 長野専門委員

私のこの修正はつまみ食いではなくて、文章のままです。文章でこういうふうになっています。すなわち 24 ページ……

○ 堀部課長補佐

タグの 3 の 24 ページです。グレーのファイルです。

○ 長野専門委員

そこのですね、上から 2 つ目のパラグラフ、There were absolute 云々から始まるとこ

ろの上から 2 行目のところに括弧として「at 50 ppm only male liver bodyweight ratio statistically significantly increased.」と記載しておりまして、すなわち雄の 50 ppm の部分は肝臓の比重量増加だけということです。ですから、この英語に合わせたというだけです。

○ 納屋座長

海外の評価書の記載を忠実に書くと修正したほうがいいという御提案ですね。

はい、よく理解できましたので、ほかの先生方もそれで御異存なければ、今の長野先生の御提案のとおり修文したいと思います。

それから、(5) ですね。三枝先生からのコメントがあつて、事務局が下に、脚注に加筆しましたということですが、その修正の内容につきましては三枝先生いかがでしょうか。

○ 三枝副座長

はい、これで結構だと思います。ありがとうございます。

○ 納屋座長

表 19 に関しましては、三枝先生、長野先生からそれぞれ修文をいただいております。ほかの先生方も、この修正でよろしゅうございますでしょうか。はい。

表 21 に関しましては三枝先生の御修文ですが、ここにつきましてもよろしゅうございますか。

○ 西川専門参考人

細かい点ですが、hyperkeratosis は過角化症という言い方もありますので、わざわざ修正する必要はないかなと思います。

○ 納屋座長

毒性の先生方でどちらかで決めていただければと思いますので、どちらでも構いませんのでどちらかに決めていただければと。事務局も困らないと思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 吉田専門委員

私は原文が生かせるならば原文で、なるべく手を入れないというならば。

○ 三枝副座長

原文は hyperkeratosis、それを日本語にするなら。

○ 吉田専門委員

ですから、最初の西川先生のおっしゃったもので私は支持しますが。

○ 三枝副座長

全然異存はありません。事務局案で結構です。

○ 納屋座長

では、ここは事務局案どおりでということにさせていただきます。

表 23 につきましてはいかがでしょうか。

○ 三枝副座長

これは事務局から御説明ありましたけれども、死因が違うのでそれをより明確にするという、それだけです。

○ 納屋座長

三枝先生の修文でよろしゅうございますか。はい。

それから 28 ページのボックスに関しまして、三枝先生、事務局が答えてくださっておりますが、十分なデータはないようですが、いかがでしょうか。

○ 三枝副座長

片方だけ突如出てきたので、評価の年が違うので追加のデータがあったのかなという。この文章は御指摘のとおりこれだけなのですけれども、それでお伺いしただけで、ないということであればいたし方ないと思います。

○ 納屋座長

それでは、28 ページの本文のところで、「腎扁平上皮癌」で「細胞」を取るというところにつきましては、ほかの毒性の先生方もよろしゅうございますか。

はい。ここまではオッケーということにさせていただいて、それから 29 ページですね。

29 ページは三枝先生がペルオキシソームのところの文章を削除がいいという御提案をいただいておりますが、ここはどういたしましょう。よろしいですか。はい。

それから表 25-1 につきましては、長野先生から肝細胞肥大を雄雌ともに 750 ppm で追加をいただいておりますが、よろしゅうございますか。はい。

それから次の 30 ページのボックスです。ここは事務局からの問い合わせに関して山手先生、三枝先生、長野先生からお答えがありますが、ここはどのようにすればよろしいでしょうか。

○ 長野専門委員

今回 2 年と 52 週の表があるのですが、52 週のほうの肝臓の所見については、評価書のほうを見ても発生した時期がわからないのですね。したがって、今回の表 25-2 の肝臓の所見が本来 52 週と 2 年両方あるのかどうかわからないという意味合いで、その表 25-2 というのは今回はつけないほうが安全だなというふうに考えました。

○ 納屋座長

三枝先生も 25-2 は必要ないというお考えですが。

○ 三枝副座長

私の場合は、25-1 で十分カバーしているのではないかとということで、特段 52 週で変わったことがないので不要ではないかというのが私の意見です。

○ 納屋座長

長野先生からは不正確な因子があるので、この表も要らないのではないかという御意見もありますが、西川先生、吉田先生、25-2 はなくてよろしゅうございますか。

○ 西川専門参考人

この作表の仕方にもよると思うのですが、52 週の所見に 2 年間で見られた加齢性の変化等を加えたのが表の 25-1 であれば、全く同じだと思います。

○ 納屋座長

西川先生の指摘されたとおりだということですので、それでは 25-2 は削除ということでお願いいたします。

31 ページのマウスの試験につきましては、特段コメント等ございませんが、ここままで積み残し等ございましたら御指摘いただければと思います。

○ 永田専門委員

部外者ですみません。1 つ教えていただきたいといひますか。

21 ページのここに表 12 がありますよね。これはさっきから雄雌もちょっとわからないということがあるのですが、観察された症状というのが「一」が引いてあって、下を見ると「参照した資料に記載がなかった。」というふうなことなのですが、これを見て何の意味があるのだろうかと思ひているのですが、これは載せる意味があるのですか。むしろ文章でそういうふうに表示すれば済むのではないかと思ひたのですが。

○ 横山課長補佐

すみません。脚注に症状については「参照した資料に記載がなかった。」と注意書きを入れさせていただいて、欄自体は削除させていただいてよろしいでしょうか。すみませんでした。

○ 納屋座長

表から症状の項目を削除ということになりますので、よろしくお願ひいたします。

それでは、以降のところの説明をお願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

31 ページの下の方からになります。生殖発生毒性試験の結果でございます。

所見は表 30 に記載されているとおりでございます。親 F₁、児動物 F₂ の世代におきまして、900 ppm 投与群において受胎率の低下が認められ、同群児動物の生存児数の低下等が認められております。従いまして、繁殖能に対する無毒性量として 300 ppm というのが設定されております。また児動物においては水頭症や無尾が認められたという所見がございました。

33 ページ、発生毒性試験でございます。

ラットの試験におきましては、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡率の増加等が認められ、同群の胎児で着床後胚損失量率の増加、口蓋裂、尾の異常、頭骨等の骨化遅延等が認められておりまして、無毒性量を母動物及び胎児で 30 mg/kg 体重/日とさせていただきます。

事務局からのボックスでございますが、オーストラリアは今評価書に記載させていただいているのと同じ NOAEL が母動物、胎児ともに 30 とされていますが、EFSA の評価書では、100 mg では死亡がほぼ半数認められていて顕著な用量相関が示唆されたので、母

動物に対する NOAEL を 10 mg にするという合意されたというような、何かよくわからないことがされていきました。この点についてコメントをいただいたところ、納屋先生から、オーストラリアの資料で 30 mg の母動物で死亡がないようですので、事務局の判断を支持しますというコメントをいただいております。

33 ページ、すみません、下のほうですが、ウサギの試験でございます。

本試験においては、検体投与による影響は認められておりません。

影響が認められないような試験だったことから、用量設定試験について記載をしましたが、納屋先生から投与量に関して用量設定試験の後ろに括弧で投与量を追記いただいております。

こちらでは高い用量では母動物の体重増加抑制や流産等が認められたとされているところでございます。催奇形性はウサギでは認められなかったとされております。

以上です。

○ 納屋座長

特段補足する必要はないのですが、事務局からお尋ねをいただきましたので、それぞれの評価資料を見せていただいて、ラットの発生毒性試験における死亡がどこなのかということを確認して事務局の御判断が適切であるというふうにコメントをお返ししております。

それからウサギの試験につきましては、本試験で最高用量で何もないと。それで本当に評価していいのかという疑問があるので、事務局が用量設定試験のことも記載していただきましたが、どのような用量で予備試験をやったのかということがわかるように、大変低い用量から高いところまでやってあるのだということがわかるように用量を全部追加で記載させていただいたということでございます。

いずれにしても、特にこの内容に問題はないと考えております。

ほかに御質問等なければ遺伝毒性に入りたいと思いますが、よろしゅうございますか。

お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

34 ページ 13 番遺伝毒性試験でございます。

表 32 にまとめておりますが、遺伝毒性試験の結果、全て陰性でございます。キザロホップ P テフリルに遺伝毒性はないと考えられております。

以上です。

○ 納屋座長

陰性のところでコメントを求めるのは大変恐縮なのですが、せっかくでございますので、林先生と本間先生に。

○ 林専門参考人

コメントございません。

○ 納屋座長

本間先生よろしいですか。

はい、ありがとうございます。

それでは、ここまでで特に御異存なければ食品健康影響評価の確認をさせていただきます。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

申しわけございません。お送りした食品健康影響評価なのですが、先ほど動物の動態のところ間違いを発見したように、いろいろとミスがございましたので、本日、参考資料 2 として確認した正しい版を用意させていただきましたので、恐れ入りますが参考資料 2 を御覧いただければと思います。

ここに記載されている内容は、見え消しで修正した部分を含めて先ほどから申し上げた内容と、それから今先生方にお認めをいただいた評価書の内容を正確に把握したものであると私は認識をしております。

動物体内での吸収率は 57～73%、7 日間で 90%TAR 以上排泄されています。キザロホップ P テフリルのほかに代謝物として B と E が認められています。ヤギにおいては肝臓、腎臓、乳汁における残留が高い低いではなくて、そこに認められた。ニワトリでも肝臓、腎臓、卵への残留が認められたということでございます。可食部において 10%TRR を超える代謝物としましては、ヤギでは B と E、ニワトリにおいては B と K でございます。すみません、可食部でないところが入っていたりしており、大変失礼いたしました。

植物体内運命試験の結果でございますが、未変化の P テフリルはだいたいの茎葉や莢とわたの茎葉で認められております。可食部での 10%TRR を超えた代謝物は B と J と N でございます。

20 行目から 22 行目につきましては、最近、代謝経路は食品健康影響評価には書いていないので削除させていただきました。

作残試験の結果は、先ほど御紹介したように、カノーラの種子で最高値が認められております。

投与による主な影響としましては、肝細胞肥大と精巣の重量減少と血液、貧血に認められております。神経毒性と遺伝毒性は認められておりません。

順番から言って発がん性試験が先に来たほうがいいかなと思ったので、発がん性試験を先に持ってきたということで、腎扁平上皮癌、ここも先ほど「細胞」を消していただいたので、同じように「細胞」を消させていただいております。それからライディッヒ細胞腫、肝細胞腺腫、がんの発生頻度が増加しておりますが、遺伝毒性はないので閾値を設定することは可能であると考えられたとさせていただいております。

それから 29 行目のところで繁殖能に対する影響なしとなっていたのですが、本文中では繁殖能に対する影響で無毒性量がついておりますので、2 世代繁殖試験において受胎率の低下や生存児数低下等が認められたと 36 行目以降記載させていただいております。

また、発生毒性試験につきましては、30 行目、31 行目にあったものを、順番を変えさせていただきます。

裏に行ってくださいまして、暴露評価対象物質でございますが、植物で認められた B、J、N のうち B と J については、ラットでも認められたものでございます。また、代謝物 N については、ラットで認められている代謝物 E の加水分解でラットでも生成すると考えられております。

一方で、親化合物が不安定で植物中での主要成分 B に代謝されるということを考慮しまして、農産物と魚介類中の暴露評価対象物質をキザロホップ P テフリル及び代謝物 B と設定したとさせていただきます。

事務局よりのところに、それに関連する情報を記載させていただいております。

また、P テフリルの ADI でございますけれども、こちらはラットの併合試験における NOAEL 1.3 mg/kg 体重/日を根拠といたしまして安全係数 100 で除した 0.013 mg/kg 体重/日と設定させていただきます。

ここまでで切らせていただきます。

○ 納屋座長

参考資料 2 でご確認をいただければと思います。

内容につきましてはいかがでしょうか。

○ 永田専門委員

先ほど私のところで訂正させてもらいましたけれども、この 5 行目の経口投与 7 日「間」を入れていただきたい。7 日にわたってという意味で「間」をですね。

○ 納屋座長

それ以外のところ、いかがでしょうか。

よろしゅうございますか。

ADI につきましても事務局の案でお認めいただけますか。

よろしいようです。

では、先に進めますか。

○ 堀部課長補佐

続けます。評価書の最初のほうにお戻りいただければと思います。評価書 1 枚、表紙だけめくっていただいたところに総合評価をつけさせていただいております。本剤の審議の冒頭で御説明しましたように、エステル部分の構造の違う化合物でございますけれども、個別に評価はしたものの、最終的には代謝経路等が同様であることを考慮して総合評価としてグループ ADI とさせていただきますというのが御提案でございます。

評価の要約につきましては、特にテフリルのほうの要約は、修正が必要な箇所については修正をさせていただいた上で、ここにコピーをさせていただいておりますが、総合評価は時計文字のⅢのところでございます。

キザロホップエチルとキザロホップ P テフリルの ADI を比較しますと、キザロホップエチルの ADI のほうが小さい値になっておりますので、こちら 0.009 mg/kg 体重/日をキザロホップエチル及びキザロホップ P テフリルのグループ ADI と設定することを御提案

させていただきます。

また、暴露評価対象物質につきましては、キザロホップエチルのほうが、キザロホップエチルと代謝物 B、キザロホップ P テフリルのほうがキザロホップ P テフリルと代謝物 B とされておりますので、グループにした場合にはキザロホップエチル、キザロホップ P テフリル代謝物 B ということで、暴露評価対象物質を設定させていただければと思っております。

以上でございます。

○ 納屋座長

御説明のとおりでございます。

総合評価の 1 枚、2 枚のところの確認と、それから総合評価としてグループ ADI ということでまとめたいという御提案ですが、いかがでしょうか。

御異存ないようですが。

○ 上路専門委員

ちょっと変なこと言ってすみません。

食品健康影響評価の中で、キザロホップエチルのほうは魚介類と農産物と両方入ってきていいのですけれども、キザロホップ P テフリルについては魚介類のほうはやっていないですね。そうすると、この暴露評価対象物質に魚介類は入れられないのではないかというふうに思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

上路先生にお尋ねしたいのですが、(2)のところでは魚介類は入れておかないで、総合評価のところに入れるというのは、これは寝技になりますか。

○ 上路専門委員

キザロホップ P テフリルのほうは、魚のほうは何もやっていないのですよね。

○ 納屋座長

そうすると、総合評価のところにも入れてはいけないということになりますか。

○ 上路専門委員

キザロホップエチルのほうは農産物と魚介類、これはこれでいいのです。P テフリルのほうは農産物だけなのですね。それはどう整理したらいいか。

○ 納屋座長

それでなおかつグループ ADI にして、総合評価のところを持って行って、暴露評価対象物は全部というふうにしてしまっていていいかという話になってくるのですね。

○ 山添委員

この P テフリルが R 体だけなのですね。その理由は、遺伝子組み換えの作物でこの 2,4-D と同じなのですから、そのところで S 体に対してと R 体で全然違う反応をするので、遺伝子組み換えの作物だけに多分この立体選択的な農薬を使うということが前提になっているのだらうと思うのです。

したがって、というのは効果ですよね。だから、多分対象としては魚類は当然現時点では考えていない。というのは、遺伝子導入したものだけに適用されるということではないかと思うのですけれども。

先生のおっしゃるように、可能性として魚類に使う可能性もあるので。ですけれども、実際の適用としては遺伝子組み換え作物だけを対象としているだろうと思います。

○ 上路専門委員

ただし、そうなりますと P テフリルのほうについて、植物体内運命試験で組み換え体を使ったという試験はないのですよね。

○ 山添委員

組み換え体の場合には作用がないわけですから、抵抗性を示すので。

○ 上路専門委員

でも、植物体内運命試験は今までも組み換え体でやっていました。これは全然遺伝子組み換え体を使ったという断りはないのですから。

○ 山添委員

確かにおっしゃるとおり。

○ 上路専門委員

ちょっと苦しいです、それは。

○ 堀部課長補佐

すみません。事務局の確認ミスでございまして、上路先生御指摘のとおり、キザロホップ P テフリルに関しては、水産 PEC の計算等ございせんので、魚介類に対しての暴露評価対象物をつけるのは不適切でございますので、それでまず参考資料 2 の暴露評価対象物質、裏面の 8 行目ですけれども、ここは「農産物中の暴露評価対象物質を P テフリルと代謝物 B と設定」させていただきます。

その上で、総合評価のところなのですけれども、農産物についてはグループで設定ができると考えますので、農産物についてはキザロホップエチル、P テフリル、代謝物 B で、魚介類についてはエチルと代謝物 B、その場合にはエチルの ADI が今グループの ADI になっておりますので、そことも齟齬は生じませんので、暴露評価対象物質を総合評価のところ切り分けることで整理をさせていただければと思いますが、いかがでしょうか。

○ 上路専門委員

わかりました。了解しました。

○ 納屋座長

ほかの先生方も今の御提案でお認めいただけますか。

ということで、先に進めましょう。

○ 堀部課長補佐

それではこちらはテフリルの部分に毒性評価等も入っておりますので、パブコメにかけるべく手続を進めさせていただければと思いますので、ADI はエチルのものでいいとい

うことだけ座長、確認いただければ。

○ 納屋座長

ということでよろしゅうございますね。

○ 堀部課長補佐

先に資料 6 を御説明させていただきたいと思います。

9 月の幹事会の時に、昨年度まで吉田先生のグループにお願いしておりました急性参照用量のガイダンス案の策定のための研究の内容について吉田先生から御報告をいただいたところでございます。その際、幹事会の合意事項としまして、今後事務局でガイダンス案を作成して幹事会に諮ってくださいという御指示をいただいておりますので、資料 6 といたしまして急性参照用量の設定における基本的考え方を御提示させていただいております。

内容につきましては、先般吉田先生から御説明いただいた内容について基本的に文言に落とし、必要に応じて JMPR がプラクティスに使っております Solecki さんらの論文も使わせていただきながら文字として落としたものでございまして、先生方も既に御一読いただいているものと存じますので、特段私のほうから詳細の内容を御説明することは差し控えさせていただければと思っております。

今回、新たに作った部分としまして、特に 8 ページ、9 ページでございますけれども、実際では評価書にどんなふうにまとまっていくのかというイメージがないとどうしようもないだろうと思われましたので、食品健康影響評価の記載例と、その時のエンドポイントの整理についての記載ぶりをまとめさせていただいております。

ARfD の設定に関しましては、カットオフ値がございまして、カットオフ値を超えた場合には ARfD を設定しないということがございますので、2 パターンに分けて記載しております。ARfD を設定する場合の記載ぶりについては、先ほどマラチオンの評価書で記載ぶりを御覧いただいたものでございます。設定しない場合については、カットオフ値を超えているので設定の必要なしというような記載をしてはどうかと御提案させていただきました。

また、その設定に当たっての参考資料として単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響とはこんなものですよということを表にまとめさせていただければと思っております。実際、マラチオンの審議の際にも、評価書を全部見ていただいた後、この部屋にホワイトボードを持ち出しまして、単回投与によってどんな影響が起きるかということを全部書き出して、そこから設定をするという作業を実際に吉田先生の部会でやっていただいたということで、このようなものをまとめてそこから決めていくということについてはプラクティス的にも成立し得るのかなと思っております。

あとは先生方の御意見いただければと思いますのでよろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

御説明のとおりでございます。

質問等ございましたら、事務局あるいは吉田先生にお願いいたします。

○ 吉田専門委員

一本化したほうがいいと思いますので、事務局にお返しいただいてというのをお願いしたいと思います。

○ 納屋座長

お尋ねは事務局にということでございますが、御質問、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。

そうすると、これで内容を幹事会でも御承認いただいたということにさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

そうしますと農薬専門調査会の規定上、幹事会の決定が専門調査会の決定ということになりますので、自動的にこちらは農薬専門調査会決定ということで、今後急性参照用量を設定していく場合にはこちらを使いながら設定をいただくということになります。

また、その際には別途御相談をさせていただければと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

あと少しだけお時間いただければと思います。

資料 5、振り分けでございます。こちらも先生方と事前に御相談をして振り分け確定しております。

すみません、資料 5 の中にフルアジホップも入っていないといけないのですが、フルアジホップの論点整理ペーパー等が抜けておりました。DBEDC という剤は評価第三部会、アシュラムは評価第二部会、それからすみません、資料抜けておりますけれどもフルアジホップは評価第四部会で御審議をいただくことで既に先生方と御相談をして合意をいただいております。近々に評価にかかると思いますので、先生方どうぞよろしくお願いいたします。

こちら以上でございます。

○ 納屋座長

御質問等はないと思いますので、先を進めましょう。

○ 堀部課長補佐

続けて資料 7 だけ御説明させていただきます。

食品安全委員会での前回幹事会以降の審議の状況でございます。

国民からの意見、情報の募集につきましては、前回以降 4 剤についてパブコメの期間中でございます。また、リスク管理機関への通知でございますが、ADI を御制定いただいたもの、親会社のものも含めまして ADI の通知は 15 剤でございます。また、表の下の方からになりますけれども、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。」ということで、程度明らかで 26 剤について答申を返しております。

以上でございます。

○ 納屋座長

特段コメントは出ないと思いますので、ほかに何かありましたらお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

あと日程だけでございますので、日程の御案内させていただきます。

次回幹事会でございますが、3月12日水曜日でございます。

また、各部会でございますが、部会順に申し上げます。評価第一部会は2月27日の木曜日でございます。評価第二部会は2月28日金曜日でございます。評価第三部会は3月5日の水曜日でございます。評価第四部会は来週2月21日の金曜日でございます。それぞれどうぞよろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

報告事項は以上ですよね。

ほかに何かございせんでしょうか。

ないようでございますので、以上をもちまして第102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。