

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第116回会合議事録

1. 日時 平成26年11月5日（水） 15:15～16:52

2. 場所 食品安全委員会大会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

（1）農薬（1-ナフタレン酢酸、ジフェノコナゾール、フルキサピロサド）の食品健康影響評価について

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

西川座長、納屋副座長、赤池専門委員、浅野専門委員、上路専門委員、永田専門委員、長野専門委員、松本専門委員、與語専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会）

山添委員、三森委員、佐藤委員、上安平委員

（事務局）

姫田事務局長、東條事務局次長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、丸野専門官、鈴木技術参与、吉田技術参与、河野技術参与、磯技術参与、進藤技術参与、賀登係長、齋藤係長、木村専門職、小牟田専門職

5. 配布資料

資料1 1-ナフタレン酢酸農薬評価書（案）（非公表）

資料2 ジフェノコナゾール農薬評価書（案）（非公表）

資料3 フルキサピロキサド農薬評価書（案）（非公表）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

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、ただいまから、第116回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

もう少しだけおつき合いいただければと思います。よろしく願いいたします。
先ほどから引き続きまして、10名の専門委員の先生方に御出席いただいております。
食品安全委員会からも引き続き、4名の委員が御出席でございます。
それでは、西川先生、進行をよろしく願いします。

○西川座長

それでは、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、本日のこの会議につきましては非公開で行いますので、お願いいたします。

最初に事務局より、資料確認をお願いいたします。

○堀部課長補佐

お手元に116回の議事次第、座席表、専門委員の名簿。

資料1 1-ナフタレン酢酸農薬評価書（案）の第3版。

資料2 ジフェノコナゾール農薬評価書（案）の第2版。

資料3 フルキサピロキサド農薬評価書（案）の第2版。

資料4 としまして、概要をまとめました論点整理ペーパーでございます。

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

○西川座長

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」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○堀部課長補佐

本日のこの会議の議事に関します、先生方の調査審議等への参加に関する事項についてでございますが、確認書を確認させていただきましたところ、調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○西川座長

御提出いただいた確認書について、相違はありませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○西川座長

ありがとうございます。そのように判断いたします。

それでは、農薬1-ナフタレン酢酸の食品健康影響評価についてです。事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、資料1に基づき説明させていただきます。

まず、経緯ですけれども、3ページを御覧いただければと思います。今回は第3版の御

審議をお願いしたいと思います。

2014年に農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る適用拡大について連絡がございまして、基準値の設定依頼がございまして、同じ2014年に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請のあったものでございます。

9ページ、このものはオーキシン様活性を示す植物成長調整剤で、果実における着果数調整や落果防止、肥大促進、花芽伸長抑制等の作用を有するものでございます。

構造式が23行目の6. にございますように、1-ナフタレン酢酸ナトリウムというものが有効成分で、主な試験、各種試験は主として1-ナフタレン酢酸ナトリウムを用いて実施されております。

今回はかぼちゃの適用拡大でございまして、追加されたデータといたしましては、作物残留試験成績のみになります。追加された試験成績とARfDの設定について、主に御審議いただければと思います。

11ページ、動物体内運命試験につきましては、追加された試験はございません。また、コメントもいただいていないところでございますが、評価書（案）につきましては、最近の評価書（案）のまとめ方に従いまして、事務局のほうで記載整備をさせていただいております。

具体的には13ページ、排泄の試験で13～16行目のところですが、主な排泄経路を修正するとともに、記載について整備させていただいているところでございます。

14ページの12行目と31行目、同様に主要な排泄経路ということで記載されておりましたが、主に尿中に排泄されるという記載ぶりに表現を修正させていただいております。

植物体内運命試験、環境の試験につきましては、コメント等をいただいております。

20ページ、今回、作物残留試験成績でかぼちゃが追加されましたけれども、最大残留値につきましては変更がございませんでした。また、奥語先生から、有効成分としては1-ナフタレン酢酸ナトリウムになるのですけれども、植物体中では1-ナフタレン酢酸又は抱合体として存在するというので、分析対象の記載ぶりをもう少しわかりやすくというふうにご指示いただきまして、5行目、9行目のとおり修正させていただいております。

14行目からは推定摂取量の計算につきましては、計算をし直したものでございます。この記載につきましても、暴露評価対象物質の記載を14行目のとおりに修正させていただいておりますので、御確認をいただければと思います。

20ページから、毒性の試験になります。

21ページ、一般薬理試験の結果になります。経口のラットの一般状態の試験では無毒性量が400。1,200では死亡や筋攣縮といった症状が観察されております。

急性毒性試験につきましては、22ページのとおりとなっております。

ラットの1本目の試験ですけれども、500 mg/kg以上で円背位などが認められておまして、2,000では死亡例も認められております。この試験につきましても吉田先生から、LD₅₀について御確認のコメントをいただきました。こちらの試験はOECDのTG425に従っ

て実施されておりまして、上げ下げ法で175、500、2,000 mg/kgの投与量で1匹ずつ順次試験をやっていって、死亡が出ているのが2,000。500 mg/kg以下では死亡例なしという結果になっておりまして、その結果、LD₅₀が1,100と算出されているところがございます。御確認いただければと思います。

23ページ、この試験は既に評価いただいていた試験でございますけれども、急性神経毒性試験が実施されておりまして、毒性兆候といたしまして、6行目からになります。活動低下、脊椎上部湾曲、苦悶などが観察されておりますが、これらについては被験物質の神経毒性ではなくて、致死量に近い用量を投与したことによる急性毒性影響を反映していると評価をいただいていたところがございます。

今回もう一度見直しまして、10～11行目のとおり、無毒性量の記載、雌雄とも450 mg/kg体重という記載と急性毒性神経は認められなかったという結論を最近の評価書に記載いただいているところございまして、これを追記させていただきました。このように追記してもよろしいかどうか、御確認をいただければと思います。

23ページから反復の試験がございます。いずれも既に一度、前版までに御審議いただいている剤でございますが、投与初期に認められた症状であるかどうか御確認をいただけるよう、各所見の表の中に投与何週以降というような記載をさせていただいております。

24ページの3行目から、イヌの亜急性の試験です。表15のとおり所見が認められておりまして、比較的投与初期から認められる影響といたしまして、嘔吐が450 mg/kgで認められております。また、体重増加抑制がございまして、吉田先生から、体重低下であることが認められていることがわかるようにということで、追記をいただいているところがございます。

ほかの試験では、26ページから長期の試験がございますが、26ページの5行目からのイヌの試験では、やはり投与1週以降、イヌの嘔吐が認められているところがございます。

28ページから、生殖発生毒性試験がございます。

今回、ARfDの事務局の提案のあたりですけれども、28ページの17行目からの発生毒性試験の母動物の体重増加抑制を根拠に案を作らせていただきました。

29ページ、母動物の50 mg/kg 体重/日以上で体重増加抑制が認められておりまして、妊娠5日以降ということで記載させていただきました。また、150 mg/kg 体重投与群、脚注ですけれども、妊娠5日及び6日では体重減少が認められたと記載させていただきました。

ただ、抄録の記載ではここまで確認をすることができませんで、当初、評価書をお送りしたときに報告書からとった情報であるということは何ら説明してございまして、納屋先生から、データのもとがわからないということで、大変御迷惑をおかけしました。

データについて御説明をいたしますと、29ページの【事務局より】ボックスの下のほうにございますが、こちらが体重の情報になります。報告書では妊娠の確認できた日を妊娠1日目としていまして、評価書はそれを0日としていまして、この下の表のDay5という

のが妊娠4日、投与を開始する日になります。Day5が多分投与前の数字で、Day6からが投与後の体重の測定結果になると考えられますが、50 mg/kgですと投与1日目から体重増加抑制が認められて、有意差があるという結果。150では若干ですけれども、1日の間に体重が減っておりまして、有意差があるという結果になっております。

ただ、有意差というのがA. Meanと記載されていまして、これがAdjusted Meanとされておりまして、投与開始日の体重値を共変値として補正したもので統計検定が実施されているようでございます。これがデータとなりまして、このような結果からARfDの設定根拠として、この50 mg/kgをエンドポイントとして15 mgを無毒性量ということで提案させていただきます。

長野先生からはデータを御覧いただきまして、御解説いただいているところでございます。体重の記載ぶりですけれども、体重の低値という表現ではどうでしょうかと御意見をいただいているところでございます。

30ページの2行目から、(3)のナフタレン酢酸のラットの試験でございます。これは今回新たに追加されたものではございませんが、EPAのARfDの設定根拠を確認しましたところ、この試験に基づいて設定しているようでしたので、EPAの評価書からこちらに転記させていただきました。1-ナフタレン酢酸、ほかの試験はナトリウム塩で実施されているのですが、体内で酸の状態でも存在するかと思いましたので、ここに追記させていただきました。

内容といたしましては、30ページの6行目にございますけれども、250 mg/kg 体重/日投与群の母動物に投与開始から体重増加抑制が認められたが、胎児にはいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物で50 mg/kg 体重で、胎児で本試験の最高用量は250 mg/kgであると考えられた。催奇形性は認められなかったと記載させていただきます。御確認いただければと思います。

30ページの13行目から、こちらはウサギの試験で、やはり体重増加抑制が妊娠5日以降にございますけれども、これは300 mgと比較的高用量での変化となっております。

31ページの(5)の試験も同様に、EPAの評価書から記載させていただきました。1-ナフタレン酢酸の結果でございます。本試験では、150 mg/kgで母動物が3例死亡しております。また、母動物で投与に関連した体重低下が認められ、胎児にはいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったという結果で、無毒性量は母動物で75 mg/kg、胎児で本試験の最高用量150 mg/kg、催奇形性は認められなかったと記載させていただきます。

31ページの遺伝毒性試験ですけれども、全て審議済みとなっておりますが、使用動物の系統の記載については記載整備をさせていただきました。

33ページからⅢ. 食品健康影響評価になります。最近の記載ぶりに合わせて、記載の修正などをさせていただきます。

18行目からの作物残留試験の分析対象につきましては、先ほど本文のところでも御説明させていただきましたが、與語先生の御指示をいただきまして、事務局のほうで修正をさ

ありがとうございます。

ここまでで何か御意見、コメントはございますか。

ないようでしたら、続きまして、毒性に行きます。毒性については表12の急性毒性試験で、投与量を追記する等の修正があります。その中で吉田先生から、よろしいですか。

○吉田専門委員

先ほどと同じです。

○西川座長

ありがとうございます。

23ページの急性神経毒性試験についてです。これも既に評価済みですが、無毒性量を明記することと急性神経毒性は認められなかったという結論を追記したということです。これはよろしいでしょうか。

○赤池専門委員

この記載で結構だと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、神経毒性はなかったということを要約と食品健康影響評価にも追記することになるかと思えます。

続きまして、亜急性毒性試験については、主に所見の見られたポイントが表中に追記されております。それだけです。

慢性毒性試験についても同様に所見の発現した時期が書いてありまして、特に大きな修正点はないかと思えます。どうぞ。

○吉田専門委員

前もってきちんと拝見していればよかったです。いくつか問題を見つけました。1番は発がん性試験のところで、27ページの表20を御覧ください。雌の5,000 ppmですけれども、子宮内膜間質ポリープが毒性所見のところに入っていて、これは良性の腫瘍に分類されているので、そこが外に出ると発がん性はなかったというくだりはとらないといけないかもかもしれません。

○西川座長

いかがでしょうか。

○吉田専門委員

抄録の102ページです。

○堀部課長補佐

これは評価書自体、良性腫瘍の間質ポリープだけを書くような形で大丈夫ですか。

○吉田専門委員

文章中でもよろしいのではないかと思えますが、少なくともこの表からは外しておかないといけなかなと思えます。

○西川座長

ポリープというのは医学的に見て、腫瘍と断定できる所見ではないと私は理解しておりますけれども、毒性病理学的には、これは腫瘍と判断すべきでしょうか。

そのあたりで長野先生、いかがですか。

○長野専門委員

要するに上皮は一層ですし、間質の部分だけが aumentando という腫瘍なので、一応腫瘍の表には載せますけれども、吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員

これはものすごくコモンな腫瘍なのですけれども、今の *toxicologic pathology* では、どの国でも一応 *benign tumor* の *entity* に入ります。EPAは一応とっています。

○西川座長

これは組織所見を踏まえた命名だと思うのですが、私はこの命名はまずいのではないかと思います。ポリープというのは内視鏡で隆起しているような部分を普通は言うのですけれども、なぜか毒性病理の分野では、これは良性腫瘍ということにしていますね。ターミノロジーの問題ですけれども、将来的には変えていかないと、はっきり言って、ポリープが持つ言葉の意味からずれているような気がします。それはともかく、これが組織を見た上での良性腫瘍ということであれば、ここに入れるのはまずいですね。26ページの28行目には、その旨が書いてありますね。ここでまた微妙な表現があって、僅かに増加したと。これは有意なのですか。

○堀部課長補佐

102ページの先ほど吉田先生が御紹介いただいたところだと、対照群から2、1、3に対して13で、Petoの検定で危険水準0.01で有意差がついています。

○西川座長

傾向ですか。

○堀部課長補佐

傾向検定です。すみません。

○西川座長

だとしたら、これは多分Fischerだと有意ではないと思います。

○吉田専門委員

傾向検定ということに記載した上で、恐らく対照群なりの発生頻度がこの試験は異常に低いように思います。これはものすごくよく認められる増殖性病変と言ったらいいのでしょうか。私も真の腫瘍というのは疑義があります。むしろ発がん性として本当にあるのかなというのが、私のコメントです。これが増えてくるのも、非常にコモンなものが対照群に低かったためでありというようなことで、発がん性として本当にあるのかなというのは、むしろないのではないかとこのほうに私は傾いています。

○西川座長

結論は発がん性が認められなかったということになるかと思うのですが、このポリープの取り扱いをきちんとしておかないといけないと思います。今、吉田先生がおっしゃったように、この試験でたまたま対照群の発生率が低かったからとか、そういうことを加えた上で結論に持っていくのはうまいやり方だと思うのですが、御意見はございますか。

三森先生、いかがですか。

○三森委員

これは重版ものですね。2008年に評価しているわけであり、当時の食品安全委員会では、子宮内膜ポリープについては腫瘍性病変とはとらなかったのではないかと思います。ですから、表20のような形をとったり、26ページの28行目から、僅かに増加したけれども、関連する生殖器官に組織学的病変は認められなかったということを書いているのではないかと思います。年代のギャップがありまして、私も個人的には、増殖性変化はほとんどないですので、内膜ポリープは腫瘍と思いたくないです。INHANDでは増殖性病変の中に入れていますが、これについての取扱いは別途考えなければいけないのかもしれない。

○西川座長

ありがとうございます。

そうすると、今の所見については26ページの28行目あたりに記載があるので、例えば、表20から単純に、この子宮内膜間質ポリープを削除するというのはいかがでしょうか。よろしいですか。

では、そのようにしたいと思います。

続きまして、生殖発生毒性試験に行きます。28ページにラットの発生毒性試験があって、この試験が急性参照用量のエンドポイントになるということです。それについて、納屋先生と長野先生からコメントが出ておりまして、特に体重についてですが、事務局から実際の数値が示されました。

それについて、納屋先生、御意見をお願いします。

○納屋副座長

最初は、抄録からは読み取れないということを申し上げましたが、報告書まで当たっていただいて、その結果がこうだということをお示しいただきましたので、私としては納得しました。ですから、体重減少と書いていただいても結構ですし、あるいは長野先生から御提案の体重低下という表現に変えられても結構ですし、これをもとに急性参照用量の根拠にしたいという御提案にも賛同いたします。

○西川座長

ありがとうございます。

これを急性参照用量のエンドポイントとして差し支えないという御意見です。体重の変化はどのように表現するかを含めて、長野先生はいかがですか。

○長野専門委員

このデータを見ますと、納屋先生のほうからコメントがありましたので、一応CD版のほうで確認してみましたら、確かに実測値としては50 mgは下がってはいないけれども、対照群に比べると低い。150 mgは前値に比べると下がっているということで、まさに150では低下で、50では抑制というデータです。

ただし、統計処理等につきましては補正体重というものを使っていまして、投与前値は補正体重がないのです。そうすると、減っていると表現していいかどうかはわからない。したがって、私は単に対照群と比べて低値という表現のほうの間違いないかと考えました。

○西川座長

体重の低値ですね。納屋先生、いかがですか。

○納屋副座長

結構です。

○西川座長

では、体重の低値ということにしたいと思います。

あとは30ページと31ページにEPAの評価書にあるということで、1-ナフタレン酢酸を用いたラット及びウサギの発生毒性試験が追記されております。これもよろしいでしょうか。

納屋先生、御意見をお願いします。

○納屋副座長

三森先生のおっしゃったように重版ものだよねということを考えると、入れなくてもいいし、入れるのだったら参考資料でもいいのかなという気もしますが、それは皆様方の御判断に従いたいと思います。

○西川座長

追記するのはいいけれども、参考資料とする扱いもあるかという御意見かと思えます。どちらがよろしいでしょうか。

吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員

頭をポリープでいっぱいにしていたので、すみません。ただ、重版ものではありますけれども、改善されるのであれば、入れるほうが私はいいのではないかと思うので、専門の先生が御覧になって、これはやはりこちらのほうがいいよということは、せっかくの重版の機会を利用して、よりよいものにしたほうがいいのかなという総論的なコメントですみません。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、追加することでよいという御意見が出ましたが、よろしいですか。

では、そのようにしたいと思います。ありがとうございます。

あとは、遺伝毒性はないですし、結論、食品健康影響評価に移ります。細かい記載整備はあるのですが、33ページの21行目に與語先生から、作物残留試験の分析対象化合物の記

載についてのコメントが出ております。それを受けて事務局から修文がなされております。

與語先生、いかがですか。

○與語専門委員

これは実は第四部会でプロヘキサジオンカルシウム塩でやったときにこんな議論が出て、その後にこれが来たものですから、ここは同じように直したほうがいいなということで指摘しました。

○西川座長

御指摘どおりに直っていますか。

○與語専門委員

直っています。

○西川座長

ありがとうございます。

その他は既に議論をいただいたところかと思えます。したがって、結論に行きますけれども、まず、ADIについては変更なしということです。急性参照用量については、ラットの発生毒性試験の単回投与の影響と考えられる無毒性量の15 mg/kg 体重/日を100で除して、0.15 mg/kg 体重/日としたいと思えます。よろしいでしょうか。

どうぞ。

○佐藤委員

これは対象としては全ての人ということでいいのですか。ADIと同じだから、気になるのですけれども。

○西川座長

ありがとうございます。

発生毒性試験でもありますし、このあたりは納屋先生、御意見をお願いします。

○納屋副座長

見られた毒性のエンドポイントが胎児のほうではありませんで、親動物ですから、一般集団が対象ということでよろしいと考えておりますが、必要かなというのがありますね。

○佐藤委員

ただ、これはちょうど妊娠中で体重が増える時期での出来事ですね。一般集団でも当てはまるのかなという感じがしないでもないですけれども、納屋先生がそうおっしゃるのだったら。

○納屋副座長

私の個人的な意見としては、ラットやウサギの発生毒性試験で毎日体重や摂餌量を測っているから単回投与の影響が見られるのですが、あくまでも急性神経毒性試験が一番信頼性の高い根拠になるのではないかと考えております。これ以上はなかなか申し上げにくくて、お許してください。

○西川座長

よろしいでしょうか。

○納屋副座長

ささいなことです。編集上のお話だけです。31ページと32ページの表26ですが、*in vivo*のところに縦線が入っているのは、前の版でそうだったのかもしれませんが、今回これはなくしたほうがいいのではないかと思います。

○堀部課長補佐

縦線が入っているのではなくて、これはワードの修正履歴がここの行にありますよというマークなので、修正履歴を反映すると、例えば、31ページの一番上のところにもずっと縦線が入っていると思うのですけれども、同じ位置に入っているので、恐らく表のWistarを加筆したことによって、この行にありますよというワードの親切機能でございます。最終的にないことは確認して出します。

○西川座長

それでは、今後の進め方について、お願いいたします。

○横山課長補佐

そうしましたら、いただきました御意見を踏まえて評価書（案）を修正させていただきまして、これは再度、次回の117回の公開の幹事会でもう一度御確認をいただきたいと思っておりますので、その折に修正箇所について御確認いただければと思います。ありがとうございます。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、続きまして、農薬ジフェノコナゾールの食品健康影響評価についてです。事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料2に基づき説明させていただきます。

経緯につきましては4ページを御覧いただければと思います。今回、第2版の御審議をいただくものでございます。2014年にインポートトレランス設定の要請がございまして、同年に厚生労働大臣から食品健康影響評価について評価要請があったものでございます。

目次の1～2ページを御覧いただければと思いますが、今回インポートトレランス設定に伴いまして、作物残留試験成績が提出されておりますが、そのほかにもこの目次の1ページの20～21行目のとおり、ラット、畜産動物の体内運命試験。2ページの10行目の畜産物残留試験、14行目の急性毒性試験の一部。16行目の刺激性、感作性試験の一部。23行目の亜急性経皮毒性試験。33行目の遺伝毒性試験の一部。38行目の免疫毒性試験が追加提出されております。これらの追加データの部分と急性参照用量の設定につきまして、主に御審議をお願いできればと思います。

9ページ、構造式が6. のとおりのもので、ちょっとゆがんでいて見にくいという御指摘を既にいただいております。修正を予定してございます。申しわけございません。

9 ページの33行目からになりますが、本剤は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ものでございます。

動物体内運命試験につきましては、14ページから始まる代謝物同定・定量です。

15ページ、申請者から提出された抄録が修正されまして、画分2にMが含まれているという記載であったのですが、Bを追加いたしまして、画分2にはB及びMが含まれるとさせていただきます。

16ページの17行目からのラット②の試験が今回追加された試験になります。内容につきましては、単回投与または反復投与で試験が実施されたものでございます。少し試験群が複雑ですが、試験群を記載して区別させていただいております。

17ページが結果になります。内容につきましては、当初、抄録の記載で試験群の記載ぶりと結果の記載ぶりに齟齬があるような部分があったので、確認いたしまして修正されました。それに基づいて少し、当初お送りした案を更に修正させていただいております。

結果といたしましては、特にこの試験では17ページの14行目からございますとおり、代謝物同定・定量につきまして、単回投与と反復投与の両方で行ってございまして、糞中に未変化のジフェノコナゾールのほか、代謝物Dが認められたということですが、代謝物プロファイルについては単回投与と反復投与で、質的な相違がなかったというような結果となっております。

18ページ、(3) 畜産動物における体内運命試験です。今回、申請者から新たにデータが追加されたものでございますが、評価といたしましては、既にJMPRの評価書に基づいて、この評価書を記載の上、前回までの御審議で内容を御審議いただいていたものでございます。今回データが出てきたことで使用されている品種がわかりましたので、若干追加させていただいております。

ヤギにつきまして、18ページの23行目のヤギ②という試験です。品種が3種類のものを使っておりまして、どの試験に対して、どれを使ったかがわからない記載になっているのですけれども、実際にはこの4頭の試験とあるのですが、この4頭それぞれトッケンブルグを2頭、アルパイン種を1頭、アルパイン・ヌビアン種を1頭というふうに混ぜて使っているような結果となっております。報告書で確認しまして、どの試験にどの種とは書きにくくなっておりまして、このように品種だけ記載させていただいているところでございます。

19ページ、こちらは13行目からございますとおり、代謝経路について、今回少し追加させていただきました。

11行目、前回までの評価書の記載で配糖体と記載していたのですけれども、永田先生から、グルクロン酸抱合体という御指摘をいただきまして、もとの資料を確認の上、修正させていただきました。御確認いただければと思います。

20ページの21行目からにつきましても、主な代謝経路について追記させていただきます。

た。

植物体内運命試験ですけれども、今回追加された試験はございません。

トマト、ほかの試験がございまして、主な代謝物としましては、トリアゾールアラニンの代謝物K、E、C、Dが10%TRR以上認められる代謝物とされております。

今回は28ページの15行目からの(9)小麦②につきまして、フェニル環とトリアゾール環の2種類の標識体で試験が実施されているのですけれども、フェニル環のほうの結果が評価書に記載されていなかったことに気づきまして、今回、29ページの4～5行目のとおり、追記をさせていただきました。

小麦の子実でGとIの混合物として定量されているのですけれども、35%TRR、0.02 mg/kgですけれども、認められていることが確認できました。こちらにつきまして、これまでG、Iにつきましては植物体内運命試験で10%TRR以上認められた代謝物として記載されてございませんでしたので、食品健康影響評価の植物体内運命試験の結果のところに追加させていただきたいと思っております。

ただ、Gというものについては動物で認められる代謝物、IにつきましてはそのGが水酸化したもので、いずれにしても残留量として0.02 mg/kgと僅かであったことから、今回、暴露評価対象物質に新たに加えるというような修正はしてございませんが、このような扱いでよろしいか、御確認をいただければと思っております。

環境につきましては、特に御意見をいただいております。

33ページ、作物残留試験でございます。今回、とうがらし等のデータが追加されまして、最大残留値がより大きな値が認められましたので、11～12行目のとおり修正させていただいております。

34ページの(3)畜産物残留試験につきましても、既にJMPRの評価書に基づいて評価いただいていたものでございます。今回、試験成績が追加されましたけれども、内容については特段に修正などはしてございません。例えば、34ページの5行目でございますとおり、投与量が実際の飼料中の残留量に比べて、どの程度になるかということがわかるように1倍用量ですとか、3倍用量と追記をさせていただきました。

35ページの11行目、(4)推定摂取量について追記させていただいております。

35ページの23行目から、毒性でございます。

まず、一般薬理試験です。最低用量の400 mg/kgで自発運動量の低下などの症状が観察されております。

急性毒性は36ページの表17のとおり、1,000 mg/kg以上で活動の低下ですとか、運動失調といったものが認められております。

38ページに急性神経毒性の結果がございまして、雄で200 mg/kgで前肢握力低下がございまして、試験としての無毒性量としては25 mg/kg体重となっております。今回こちらは急性参照用量の設定根拠として案を作らせていただいております。

38ページの15行目から、刺激・感作の試験です。

39ページ、【事務局より】を記載させていただきましたが、新たな試験が一部追加されてございますが、全て既提出の試験と同様の結果でしたので、特に評価書の修正等は生じておりません。

39ページ以降、反復投与試験につきましても、体重増加抑制等、こういった時期に生じたものかというのを括弧で参考情報として、今回つけ加えました。

41ページ、マウスの亜急性毒性試験でございます。41ページの表25ですけれども、肉眼所見、2,000 ppmの雌雄を削除した際に、雌の肝細胞脂肪変性も削除してしまいました。肝細胞脂肪変性については復活させてください。申しわけございませんでした。

42ページのイヌの試験では、体重減少が投与1週以降で認められたという結果がございます。

ほかには、46ページのマウスの長期ですけれども、少し体重減少といったものが投与の比較的初期に認められております。

46ページの19行目から、生殖発生毒性試験になります。

47ページの15行目からのラットの発生毒性試験です。こちらは18行目でございますが、流涎が妊娠7日以降で認められてございますが、48ページの上でございますとおり、頻度と発生時期を確認しましたが、散發的なものではないかと思いましたので、ARfDの設定根拠としては提案してございません。納屋先生からは、支持しますという御意見をいただいたところでございます。御確認いただければと思います。

48ページの(3)のウサギの試験です。母動物の体重増加抑制が認められておりまして、14行目からの【事務局より】にございますとおり、体重の測定間隔ですけれども、妊娠7日、10日、14日と3日おきくらいに測定されておりました、7日から10日の間に体重が若干減っているということもございまして、先ほどの急性神経毒性試験とあわせて、この試験につきましても急性参照用量の設定根拠として、案としては作らせていただいたところでございます。

納屋先生から、この3日間の間では体重増加抑制ありとなるけれども、単回投与の影響を正確に判断できるかは疑問ですという御意見をいただいているところでございます。

48ページの16行目からの遺伝毒性試験ですが、49ページの表40の網かけの部分が今回提出された試験の部分でございます。提出されたものについて、いずれも陰性の結果でございます。

最後に52ページの14行目から、マウスの28日間免疫毒性試験が今回提出されました。

53ページを御覧いただきまして、結果でございますが、1,000 mg/kg 体重/日以上との投与群と陽性対照群ですけれども、IgMの低値が認められておりますが、検体投与群においては脾臓、胸腺に重量変化、病理組織学的変化が認められないことから、IgMの低値は免疫機能の抑制ではないと考えられた。

結論としまして、免疫毒性はないと考えられたと記載させていただいております。御確認をいただければと思います。

Ⅲ. 食品健康影響評価は54ページからになります。

動物代謝の部分は最近の評価書の記載ぶりにあわせて修正させていただきました。記載整備をさせていただいております。

12行目からの植物代謝試験のところですがけれども、先ほど御説明させていただきました代謝物G及びIにつきまして記載がございませんでしたので、追記させていただきたいと思っております。

21行目、作物残留試験の結果の最大残留値が修正になっております。

29行目、免疫毒性試験が今回追加されまして、免疫毒性なしというような結果であったかと思われましたので、こちらに免疫毒性なしという追記をさせていただきました。

急性参照用量の設定に関しましては、60ページの表45のとおり、エンドポイントをまとめております。このうち急性神経毒性と発生毒性を根拠といたしまして、55ページのとおり、案を作らせていただいております。

特にウサギの試験につきましては、55ページの9行目にもございますとおり、納屋先生から単回投与の影響とみなすことができるか議論が必要ですよという御意見をいただいているところがございます。御議論をお願いできればと思っております。

なお、56ページにございますとおり、急性毒性試験を根拠といたしまして、ラットとウサギの発生毒性試験につきましてはサポーティブなものと評価書の記載がございました。

説明は以上になります。よろしくお願ひいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、動物代謝については、16ページにラット②の試験が追加されております。この評価書（案）にさらに事務局が修正を加えておりますが、特に専門委員の方々からは御意見をいただいております。よろしいでしょうか。

○永田専門委員

いくつか追加はありますけれども、中身を見て、特段修正することはございませんでした。

19ページに1点、私が配糖体をグルクロン酸抱合体としたのは、配糖体でもおかしくはないのですけれども、ちょっと違和感があるので、抄録にもグルクロン酸抱合体とかがほかのところに出ていますので、この言葉に変えさせていただきました。

○西川座長

ありがとうございます。

事務局からも確認の上、グルクロン酸抱合体にするという説明でしたので、そのようにしたいと思います。

19ページと20ページに代謝経路に関する追記があります。ヤギ③とニワトリ③の試験です。これもよろしいでしょうか。ありがとうございます。

植物については、ほとんどコメントをいただいていたのですが、29ページの小麦

②の試験で、4～5行目にG/Iが35%TRR認められたということで追記したということですが、これについてはよろしいですか。

○上路専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

これを食品健康影響評価にも追記するということがよろしいでしょうか。ありがとうございます。

環境についてはコメントをいただいております。

次に、作物残留試験について、これも記載整備ですね。ありがとうございます。

34ページに畜産物残留試験があつて、投与量をもう少し具体的に何倍かということについて追記がなされておまして、これ自体は特に問題はないと思います。

35ページに推定摂取量が追記されております。これについてもよろしいですか。ありがとうございます。

次に毒性ですが、これは表17を少し詳しく記載したということですね。コメント自体は余りいただいております。

38ページのラットの急性神経毒性試験の無毒性量が、急性参照用量の設定根拠の一つになるという説明でした。

41ページのマウスの90日間試験で、表25でマクロ所見を削除する際に誤って肝細胞脂肪変性を削除したので、これを復活するという説明です。

慢性毒性/発がん性についても、発現した時期を表中に追記したというところですね。

生殖発生毒性についてもそうで、一つ議論してほしいということだったのは、48ページのウサギの発生毒性試験。これも先ほどのラットの急性神経毒性試験と同じ無毒性量になるので、これを急性参照用量の設定根拠となる試験の一つとしていいかどうかを議論してほしいということでした。

これについて、納屋先生から既にコメントが出ておりますが、納屋先生、いかがですか。

○納屋副座長

3日間の体重推移を見ているので、それが1回投与による影響をちゃんと含んでいるのは確かなので、本当に1回投与の影響と言い切れるのですかということも毒性の先生方にも考えていただきたいなということで、皆様方に話を振っていました。どうぞよろしくお願いいたします。皆様方の御判断に従います。

○西川座長

ありがとうございます。

JMPRではサポータティブな試験とするということのようです。御意見をお願いします。

吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員

私は、単回で明らかなもので同じ用量のものは単回のものをとる。でも、似たようなものがあれば、それは恐らく、これは測定がそういうシステムになっているので、確かに先生がおっしゃるように、3日だから本当かどうかはわからないですけれども、今のガイドライン上は入れざるを得ないということだと思います。だから、これはサポーターティブとして入れるというのが私のコメントです。

○西川座長

55ページに急性参照用量の設定根拠となる試験として2つ並べてあるのですが、こういう記載でよいということですか。

○吉田専門委員

むしろ並べるよりも文章中に、例えば、私たちはここでは急性神経毒性試験を選ぶ。ただ、同じようなADIがこれでも得られていると記載するのはいかがでしょうか。

○西川座長

そうするとJMPRと同じような取り扱いをするということですね。ありがとうございます。

ほかはよろしいですか。

では、これについては、55ページの6行目からの文章に、その旨を追記するということにしたいと思います。ありがとうございました。

全体を通して何かございますか。どうぞ。

○納屋副座長

今回新たに資料が追加されたので、例えば、マウスの急性毒性試験などが追加されましたが、そもそもその一つ上の最初からあるマウスの試験と実施時期は同じです。何で今さら出してきたのかというのが非常に正直な疑問でして、ADIとか急性参照用量の設定には全然関係ないことですが、何で今まで出さなかったのかということをお申請者の方に聞いてみてくださいとありがたいなと思って、つぶやきました。

○西川座長

それでは、今の点を確認していただきたいと思います。

ほかによろしいでしょうか。どうぞ。

○佐藤委員

伺いたいのですが、53ページの6行目ですが、これは1,000 mg/kg 体重/日以上投与群と言うのですが、上の表を見ると247が最高みたいなのですが、これはppmの間違いですか。

○堀部課長補佐

ppmです。

○西川座長

6行目は1,000 ppmということですか。ありがとうございます。

ほかはよろしいでしょうか。

○堀部課長補佐

今ごろ事務局が気がついてしまいまして、動物代謝のところ、先ほど糞中の代謝物にBを追加いたしました。具体的には15ページの2行目で代謝物Bというのがあるのですが、6行目からの代謝のパスウェイの中にBが出てなくなっております。構造から見ますと、F、M、Nと同じようにフェニル環の側鎖の水酸化物ですので、ここの仲間に入れていかどうかという点と、食品健康影響評価のところでも糞中の代謝物としてBが登場人物から欠けているので、ここは11行目のところで、ほかにM及びDと書いてあるところにMとDとそれ以外にBもつけ加えて、登場だけさせておけばいいのかなと思ひまして、その点を御確認いただければと思います。具体的な代謝マップはm-32のbにマップ構造つきでございますので、そちらが一番見やすいかと思っております。

○西川座長

ありがとうございます。

15ページの7行目ですね。2行目にBという代謝物が登場していますので、(F、M、N)の一番最初にBを追加してはどうかということと、54ページの11行目にも、これは順番はアルファベット順でなくていいですか。

○堀部課長補佐

3つになれば、並べ替えたほうがいいかなと思ひますけれども、BとDとMを並べるような格好で、登場だけさせておけばいいかと思ひます。

○西川座長

とにかく11行目にもBを追記してはどうかという事務局の御提案です。いかがでしょうか。よろしいですか。

では、そのようにしたいと思います。ありがとうございます。

ほかになれば、本剤についてはADIは変更なし。急性参照用量、ARfDにつきましては一番小さい値がラットの急性神経毒性試験の25 mg/kg 体重ですので、それを100で除した0.25 mg/kg 体重としたいと思います。

先ほどのウサギの発生毒性試験については、同じ値になりますけれども、サポーティブなデータであるということと食品健康影響評価の55ページの6行目のどこかに追記することとしたいと思います。ありがとうございます。

今後の進め方はどうなっていますか。

○横山課長補佐

評価書を修正させていただきまして、次回、117回の幹事会で再度記載ぶりについて御確認いただきたいと思います。また、先ほど納屋先生から御質問をいただきましたマウスの2本の試験につきましては、今、見ても理由がわかりませんので、確認させていただきません。次回、御報告させていただきたいと思ひます。

○西川座長

よろしくお願ひします。

それでは、次に農薬フルキサピロキサドの食品健康影響評価についてです。事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料3に基づき説明させていただきます。今回は3ページを御覧いただきたいと思いますが、第2版の審議をお願いしたいと考えているものでございます。

2014年7月にインポートトレランス設定の要請がございまして、同年9月に厚生労働大臣から基準値設定に係る食品健康影響評価について評価要請があったものでございます。

今回はインポートトレランス設定の要請に関連しまして、作物残留試験のみ追加提出されました。今回は追加された試験と急性参照用量の設定について御審議をお願いできればと思います。

7ページ、本剤につきましては、カルボキシアミド系の殺菌剤で、ミトコンドリア内呼吸鎖複合体Ⅱに作用して殺菌効果を示すと考えられているものでございます。

動物体内運命試験のデータは全て評価済みのものでございますが、もう一度、事務局のほうで記載ぶりを確認いたしまして、数字などももう一度突き合わせましたところ、誤記や数字の記載漏れなどもございました。

例えば、10ページの表2の右側の48、72、80時間後の150 mg/kgの雄ですね。表の右の下から2番目のカラム、胃の値がなかったとかございましたので、再度確認して修正させていただきました。

同様に11ページ以降の分布につきましても、下線の引いてある部分を追記などしてございます。

13ページにつきましても、主要な排泄経路の記載ぶりについて、糞中へ排泄されたというものを記載整備させていただきました。

14ページも同様でございます。

16ページにつきましても、事務局のほうで再次数値を確認いたしまして、修正させていただきました。

18ページ、植物体内運命試験です。

18ページの小麦の試験で15～16行目ですが、結果の記載につきまして、子実という言葉が出てきましたが、もみ殻の可溶化処理後の結果ということで、記載を修正させていただいております。

20ページも同様に見直して修正しております。

22ページ、(3)好氣的土壤中運命試験③につきまして、與語先生から網かけの部分のシルト質埴壤土だけ別に結果を記載している理由ということで、お問い合わせをいただきました。本試験では埴壤土、シルト質埴壤土、シルト質埴壤土で試験が実施されておまして、埴壤土とシルト質埴壤土につきましては、インキュベーション期間に相関して吸着係数が高くなるというような同様の結果が得られましたので、それらについて記載して、シルト質埴壤土については別の結果を記載したという次第でございます。御確認いただければと思い

ます。

22ページの25行目につきましても、内容を確認の上、記載整備させていただきました。

24ページの16行目から作物残留試験で、今回は一部試験成績が追加されました。試験成績の追記の際に手違いがございまして、最大残留値がうまく記載されておりませんでした。もう一度確認いたしまして、記載整備させていただきました。

フルキサピロキサド代謝物F002、F008、F048の最大残留値ですが、それぞれ非結球レタスの9.53、大豆の未成熟子実とピーマンの0.02、ラディッシュの0.9、マスタードグリーン1.5というような結果でございました。こちらは與語先生から御指摘いただいて、再度確認をしたものでございます。御確認をお願いいたします。

25ページは畜産物残留試験の結果ですけれども、こちらでも再度結果を見直して修正させていただきます。

25ページから、毒性の結果になります。

26ページ、一般薬理試験です。マウスですと一般状態で2,000でも影響なしですが、ラットですと2,000で軟便や下痢といった症状が出ております。

急性毒性試験では、LD₅₀は2,000超で、2,000ですと1例で活動低下や立毛といった症状が出ております。

27ページの10行目から、急性神経毒性になります。自発運動量の低下などが認められておりまして、無毒性量は125となっております。評価書（案）では、この試験を根拠といたしまして、ARfDの案を作成させていただきました。

28ページの上のほうになりますが、長野先生から、ラットとウサギの発生毒性についてコメントをいただいております。ラットとウサギの発生毒性試験のところでは御紹介させていただきたいと思っております。

浅野先生からは、急性神経毒性試験の無毒性量、最小毒性量で設定するという点について、同意しますという御意見をいただいております。

反復投与試験につきましても、ほかの剤と同じように所見について、発現時期のわかるものにつきまして、括弧で追記などをさせていただきます。

32ページからのイヌの試験ですが、33ページの表27を御覧いただきますと、雌雄とも最高用量で嘔吐を所見としてとっていただいております。時期としましては雄で投与1日後とございますが、もう一度確認しまして、投与日から認められているとのことで、雌雄とも嘔吐は最高用量で投与日から認められているという状態になっております。

今回このイヌの試験につきましては、1年の試験ということもありまして、あとイヌの嘔吐ということもありまして、急性参照用量の設定根拠としては挙げてございません。

36ページから、生殖発生毒性試験になります。

38ページの3行目からのラットの発生毒性試験です。

39ページ、所見につきましては表36のとおり、既に前回までに評価いただいております。また、ウサギにつきましては、5行目から（3）のとおり評価いただいているところでご

ございます。

今回、事務局案として急性参照用量の設定根拠とさせていただいたのが急性神経毒性試験ですけれども、**JMPR**と**EFSA**の評価では、ラットとウサギの発生毒性試験における所見を根拠に設定されております。ウサギの発生毒性試験における早期吸収胚とラットの発生毒性試験における親動物の体重増加抑制の**NOAEL**の**25**を根拠として設定されているところでございます。

いずれの体重増加抑制も早期吸収胚も既に評価いただいている評価書の情報ですと、いずれも毒性ととらないということで一旦評価されているところでございます。

納屋先生から、**39**ページのとおりコメントをいただいております。まず、ラットの体重増加抑制につきましては、非常に僅かな増加抑制であるということも確認いただきまして、これを毒性所見とするかは議論が必要ですよというコメントをいただいております。ウサギにつきましても、早期吸収胚の増加につきましては単回投与の影響と断定できるのでしょうかというようなコメントをいただいているところでございます。

長野先生から、**28**ページに戻りますけれども、ラットの発生毒性試験につきまして、母動物の体重増加抑制について、毒性影響として採用しないということ。ウサギの発生毒性試験につきましても、毒性影響としないという判断は妥当とコメントをいただいているところでございます。この点につきまして、御確認をいただければと思います。

遺伝毒性、その他の試験については、今回は特段、変更ですとかコメントなどはいただいております。

食品健康影響評価ですが、**16**行目から、今回、作物残留試験が追加されたことに伴いまして、記載整備をしております。最大残留値の修正などしております。

與語先生から、だいたいの残留値ですけれども、当初、定量限界未満と記載していたものについて、少し検出されているものがあるということで御指摘いただきまして、見直したものでございます。

49ページの**23**行目から、上路先生の御指摘を踏まえまして、畜産物残留試験の結果を追記いたしました。これは前回審議のときに記載していなかったものを今回追記したものでございます。

急性参照用量の設定につきましては、**54**ページを御覧いただければと思います。単回投与により惹起されると考えられる影響としましては、一般薬理試験と急性神経毒性をピックアップさせていただきまして、このうち、ラットの急性神経毒性の無毒性量の**125**を根拠に安全係数**100**で除した**1.25 mg/kg** 体重を**ARfD**の案として作成させていただいております。

なお、海外では先ほど御説明させていただきましたが、**JMPR**と**EFSA**ではラットとウサギの発生毒性試験を根拠にしております。**EPA**は急性神経毒性を根拠にしているところでございます。

50ページの**7**行目、與語先生からコメントをいただいております。植物で問題となり

そんな代謝物としまして、F048があるのですけれども、急性毒性、遺伝毒性の観点から暴露評価対象物質にはしなくてよいとコメントをいただいたところです。

説明については以上になります。よろしく願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、動物代謝については丁寧に確認したところ、若干の誤記等があったということで修正がなされております。特に問題はないと思いますので、次に行きたいと思います。

植物代謝についても同様の細かい修正がなされております。これも事務局で丁寧に確認をされた上でのことだと思いますので、よろしいかと思えます。

22ページ、好氣的土壤中運命試験について、18行目に與語先生から、シルト質埴壤土だけ別にした理由ということで事務局から説明があったのですが、それでよろしいでしょうか。

○與語専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

24ページに作物残留試験があって、これが今回、一部追加された試験です。これにつきまして、與語先生から確認しましたというコメントが出ておりまして、特に問題はないかと思えます。

あとは毒性試験ですが、これも発現の時間等の追記が表15や16になされております。

27ページに急性神経毒性試験があって、この試験における無毒性量が急性参照用量のエンドポイントの根拠の一つになるということです。

これについて、28ページの上段のボックスにあるように、EFSAとJMPRではラット及びウサギの発生毒性試験を急性参照用量のエンドポイントとしているのに対して、その発生毒性試験の意義について、長野先生からコメントが出ております。同様のコメントが39ページの3行目からのボックスで、納屋先生からも出ております。

この発生毒性試験については、納屋先生は単回投与の影響とするにはクエスチョンマークがつくということで、長野先生は単回投与以前に毒性影響とも言えないのではないかという御判断かと思えます。

まず、長野先生から補足説明をお願いします。

○長野専門委員

ラットの発生毒性の体重なのですけれども、6～8日の間は確かに対照群より落ちていますが、6日から最終の19日まで比較しますと対照群との間に有意差がありませんので、投与による影響ではないと私は思いました。

ウサギの発生毒性試験の早期吸収胚の数ですけれども、確かにデータを見てみますと、投与群の2匹が、着床数が1で両方とも死んでいるということで少ない数字になってはい

るのですが、それほど大きい差ではないように私は思いました。

○西川座長

ありがとうございます。

納屋先生もラットの体重増加抑制については、どうも毒性かどうか議論が必要だということで、それは今の長野先生の御意見と一緒にしたいと思います。

ウサギの試験における早期吸収胚を単回投与の影響と断定できるかどうかということなのですが、長野先生はその所見そのものが投与の影響とは考えにくいということですが、納屋先生、いかがですか。

○納屋副座長

長野先生のおっしゃることに同意します。たまたま着床が1匹、着床胚が1個しかなかったものが1個死んでしまったら、死胚率が100%になります。そういうのが母動物に2例いたから、統計学上は大きな数字になってしまいますというお話はもつともでして、それが検体の影響かもしれないけれども、検体の影響でないかもしれないということです。

私は、餌の動きを見てみると、初回効果というよりも反復投与の影響でだんだんと摂餌量が減っていつているように見えますと解析をしてみました。ですから、急性参照用量の対象にはならないのではないかとというのが私の意見でした。

○西川座長

ありがとうございます。

お二人とも同じ意見で、このラットとウサギの発生毒性試験で観察された所見というのは、どうも単回投与の影響とは考えられないというような御意見ですので、そのようにしたいと思います。よろしいでしょうか。

○吉田専門委員

ウサギの発生毒性の早期吸収胚については、確かに納屋先生の御意見に賛成するのですが、ラットの発生毒性の非常に僅かですが、その僅かなところを見つけるのがARFDなので、摂餌量も減っていないし、一瞬でもかくっと下がったのは投与の影響であれば、それは根拠になるのではないかと思うのですけれども、もちろん3日間ですよ。測定ポイントがそうなっているから、いかがなのでしょう。

急性神経毒性は非常にクリアですけれども、ラットのほうはそれでとらなくてもいいのでしょうか。摂餌量が下がっていれば、これは一緒に下がっているのです、体重は餌を食べなかったからだとも思うのですけれども、いかがでしょうか。

○西川座長

ありがとうございます。

ラットの体重増加抑制については、まだ完全に棄却することはできないのではないかとこの御意見です。

○長野専門委員

私は、その影響自体が投与開始から最終まで比べて影響がない。そのときに全体で見て

影響がないというのに、単回投与での影響だけはあるというのは、なかなか論理的におかしくなるような気がして、外しました。

○納屋副座長

吉田先生からお問い合わせがありましたので、お答えします。ラットの発生毒性試験の初期の体重を見ますと、200 mg/kgは対照群に対して97%、1,000 mgも96.8%ということからすると、影響かもしれないけれども、毒性にしなくていいのではないかというのが私の意見です。御納得いただけませんかでしょうか。

○西川座長

吉田先生、いかがでしょうか。

○吉田専門委員

確かに用量は5倍差が開いていますけれども、1,000というのは非常に高いので、実際にキネティクスのどうかというと、いつも悩んでしまうのですが、そこはこういう試験バッテリーで評価をする以上は、いつも議論をして、それで決めておかないといけないのかなというように思っています。

今回は特に子供ではなくて親ですので、より妊娠期間中は差がちょうど延びていくところだから出やすいとか、いろいろなことが重なっているのかもしれないですけれども、あまり差がないというのであれば、あとはちょっとですね。非常に軽度であるということをとらないのであれば、亜急性はクリアですから、亜急性より上の用量を急性参照用量に設定することはあり得ないのですが、それより低いところで本当はないかということを一応ここで議論しておく必要があるのではないかと考えて申し上げました。

そういう御意見であれば、これが軽度であるということと、もう一つは、明らかな用量相関性がないということであれば、それはいいのかもしれませんが、ただ、長期で見ると、投与は慣れというものがあるので、戻ってしまうことはあります。例えば、臨床症状などはそういうことがあるので、トータルで体重増加抑制はなかったということであれば、今回のものについては、ラットの200以上の体重については、むしろ毒性ではないということですか。

○納屋副座長

10%くらい下がって入れば、ちゃんと見なければいけないと思いますが、3%を毒性としますかと逆にお尋ねをしたいところです。

○吉田専門委員

ウサギの餌1つですか。

○納屋副座長

ラットです。

○吉田専門委員

ラットの餌1粒分くらいの体重が落ちたということですね。そのあたりは数字で云々というのは余りよくないのかもしれないですが、そのあたりは誤差範囲なのかもしれないで

す。それならば、私は急性神経毒性をとることに同意したいと思います。

○西川座長

今の議論は議事録に残りますし、吉田先生も御納得いただいたということで、ラットの発生毒性試験における体重増加抑制は影響であるかもしれないけれども、明らかな毒性とはしないということにしたいと思います。

残りのところはほとんどコメントがありませんので、49ページの食品健康影響評価に行きたいと思います。

21行目に與語先生から、だいずなどの一部の作物で検出されているのでというコメントを受けて、16行目から事務局が追記したということです。與語先生、よろしいですか。

○與語専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

22行目から上路先生のコメントがあつて、23～27行目、そのコメントを踏まえて事務局の修正がなされております。上路先生、これでよろしいでしょうか。

○上路専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

50ページの7行目からのボックスで、與語先生からF048について、動物で検出されていないけれども、急性毒性や遺伝毒性の観点から暴露評価対象物質にしなくてよいと判断しますということですが、そのようにしたいと思います。

あとはよろしいですね。全体を通して何か言い忘れたこと等がありましたら、お願いいたします。

ないようでしたら、ADIについては変更なし。

ARfDにつきましては、一番小さい無毒性量と言っても54ページに2つの試験しかないのですが、ラットの急性神経毒性試験における無毒性量がより小さいので、その値の125 mg/kg 体重を安全係数100で除して、1.25 mg/kg 体重としたいと思います。よろしいでしょうか。

では、今後の進め方について、お願いします。

○横山課長補佐

この剤につきましても、御確認いただいた内容で評価書を整えまして、次回117回の幹事会で御確認いただきたいと思ひます。よろしくお願ひいたします。

○西川座長

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116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。