

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第118回会合議事録

1. 日時 平成27年1月21日（水） 14:00～16:28

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- (1) 農薬（キンクロラック、シクロプロトリン、メソトリオン）の食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について
- (2) 農薬（アシベンゾラルーS-メチル、ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネート、フェンメディファム、フルオキサストロビン、プロヘキサジオンカルシウム塩、ヘキシチアゾクス、メトラフェノン）の食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

（専門委員）

西川座長、納屋副座長、浅野専門委員、上路専門委員、三枝専門委員、長野専門委員、本間専門委員、松本専門委員、興語専門委員、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、海上技術参与、河野技術参与、鈴木技術参与、山崎技術参与、吉田技術参与、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 キンクロラックの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について（案）
キンクロラックの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について（案2）
- 資料1-2 キンクロラック農薬評価書（案）
- 資料2-1 シクロプロトリンの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての

- 意見・情報の募集結果について（案）
- 資料 2-2 シクロプロトリン農薬評価書（案）
- 資料 3-1 メソトリオンの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について（案）
- 資料 3-2 メソトリオン農薬評価書（案）
- 資料 4 アシベンゾラル-S-メチル評価書（案）
- 資料 5 ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネート評価書（案）
- 資料 6 フェンメディファム評価書（案）
- 資料 7 フルオキサストロビン評価書（案）
- 資料 8 プロヘキサジオンカルシウム塩評価書（案）
- 資料 9 ヘキシチアゾクス評価書（案）
- 資料 10 メトラフェノン評価書（案）
- 資料 11 論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制（平成26年4月農薬専門調査会決定）
- 資料 12 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、ただいまから、第118回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

もう21日にもなっておりますので、「おめでとうございます」はなかなか変な感じがしますけれども、本年もどうぞよろしく願いいたします。

本日は非常に寒い中、場所によっては少し雪がちらついているという中、お忙しい中もでございますが、御出席をいただきまして、ありがとうございます。

本日は、幹事会に御所属いただいております専門委員10名の先生方に御出席をいただいております。

食品安全委員会からは4名の委員が出席でございます。

それでは、以降の進行を西川先生、どうぞよろしく願いいたします。

○西川座長

それでは、議事を始めます。

開催通知等で御連絡しましたように、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

それでは、お手元の資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、座席表、幹事会の専門委員の先生方の名簿に続きまして、

資料1-1 キンクロラックのパブコメに関するまとめでございます。(案)と書いてあるものと(案2)と書いてある2種類を御用意しております。

関連として、資料1-2といたしまして、農薬キンクロラックの評価書(案)でございます。

資料2-1はパブコメ、こちらは1枚紙、裏に少しだけ印刷がございますけれども、シクロプロトリンのパブコメのまとめでございます。

関連として、資料2-2として、農薬シクロプロトリンの評価書(案)でございます。

資料3-1は、こちらのパブコメで、メソトリオンの意見・情報の募集結果について(案)。

関連として、資料3-2は、農薬メソトリオンの評価書(案)第2版でございます。

資料4以降でございますが、農薬評価書が続きます。剤の名前で申し上げます。

資料4は、アシベンゾラル-S-メチルでございます。

資料5は4つの分冊に分かれております。表紙のページは非常に薄いものでございますけれども、ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネートという表紙のついたもの。次の束が第一部となっております、ダゾメット。第二部はメタム。第三部はメチルイソチオシアネートでございます。これらの関係等につきましては、御説明の中で触れさせていただければと思っております。

資料6でございますが、フェンメディファムの評価書(案)でございます。

資料7は、フルオキサストロビン。

資料8 プロヘキサジオンカルシウム塩。

資料9 ヘキシチアゾクス。

資料10 メトラフェノンでございます。ここまでが評価書(案)でございます。

資料11 論点整理ペーパーと農薬専門調査会体制の紙のまとめでございます。

資料12 1枚紙の裏側にも少し印刷がかかっておりますが、食品安全委員会での審議等の状況の紙でございます。

配布資料は以上でございます。これらの資料につきましては、近日中にホームページに掲載される予定でございます。不足等はないでしょうか。大部でございますので、何か途中でもございましたら、事務局までお申し付けいただければと思います。

○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

それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について、御報告いたします。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、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

該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○西川座長

提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

相違なしと判断いたします。

次は、農薬キンクロラック、シクロプロトリン、メソトリオンの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果（案）についてです。

事務局より説明をお願いいたします。

○堀部課長補佐

いつもですと、剤の御審議から始めるところでございますが、本日はパブリックコメントの回答案の御審議から始めさせていただければと思っております。

資料1、キンクロラックに係るパブリックコメントの結果についてでございます。本剤のパブリックコメントにつきましては、実は昨年12月の幹事会で回答案を御覧いただきまして、その翌週に食品安全委員会でもうすんでのところまで答申というところまで御審議をいただいたところでございます。

ところが、事務局の完全なミスなのでございますけれども、いただいた御意見が2通あったにもかかわらず、1通分の回答を整理して幹事会で御覧いただきまして、親委員会にも1通として処理をしようとしたところ、ぎりぎりのところでもう1通御意見をいただいていたことが判明いたしました。回答をしないままに答申をするということではできないこともございまして、その場で答申を止めまして、回答案を準備して、幹事会の先生方にも二度手間になるところでございますけれども、本日、回答審議漏れのところにつきまして、御検討いただきたいと思うものでございます。本件につきましては、関係者の方々、御意見を寄せていただいた方にも非常に御迷惑をおかけしました。事務局を代表しまして、おわび申し上げます。申しわけございませんでした。

それでは、パブコメの回答案の御審議をいただければと思っております。資料1-1の冒頭でございますように、今回は意見2の部分だけ御審議をいただければと思っておりますので、案1と2は後ほど差異については申し上げますとして、まずいただいた御意見について、どちらも御意見のほうは同じことが書いてございますので、どちらか御覧いただきながら、まず御意見を御確認いただければと思います。

2ページの【意見2】でございます。この剤につきましては、暴露評価対象物質が親化合物に加えて、代謝物Cが加えられております。理由としまして、毒性が90日の毒性試験までやってあって、プロファイル等が違っていることとか、無毒性量、最小毒性量を比べる

と、代謝物Cのほうが少し下まで出ているようなことから、代謝物Cについては暴露評価対象物質に含めていただいています。一方で、その際にADIとかARfDまで個別につけなければいけないのかという点について御議論をいただきまして、その必要がないと御結論をいただき、その理由について、評価書の食品健康影響評価のところにおまとめをいただいたところでもございました。

それに関連する御意見ですけれども、専門調査会としておまとめいただいた、ADI、ARfDを個別に設定しなくてよい理由につきましても、評価書が資料1-2の37ページにございますので、必要に応じ御参照いただければと思います。いくつか並べたうちの理由の2として、仮に90日間亜急性毒性試験における無毒性量、この試験では最小毒性量しか出ていないのですけれども、こちらで無毒性量を設定するとすれば、追加の安全係数としては3ぐらいだろうということで、この場合には親化合物の最小の無毒性量を下回ることがないと考えたとしているけれども、ADIの設定に当たっては、その90日しかなくて、長期がなかったら追加の安全係数3ではなくて10ではないのでしょうか。

Cについて長期の試験が不足しているのだから、追加の係数3をかけたぐらいで親化合物の長期も含めた毒性の最小の無毒性量を下回らないというような結論をつけるのは拙速であって、C個別のADIがいないという理由の②、今、申し上げたところは適切ではない。また、C個別のARfDについても評価に十分な知見がないのだから、設定の必要性がないのではなくて、設定できないのではないのかと。

さらに理由の3つ目として、この剤の親化合物と代謝物CそれぞれのLD₅₀は2,000を超えるのですけれども、急性経口毒性が弱いとの理由から代謝物Cについて別途のADI、ARfD、特にARfDの設定は不要としている点については、今までの考え方に沿ったものだと思うけれども、代謝物Cについては、その評価をできるだけ十分なデータがないのだと思われるので、そういうものについて設定しないと言っていて、十分なデータがあったら、それを根拠にして規制をされてしまうというのは、そもそも考え方としてはおかしいのではないかというのが御意見の概要でございます。

回答でございますが、こちらも前段はどちらの紙も同じ論旨になっておりますので、途中までどちらかを御覧いただければと思います。まずは暴露評価対象物質には含めたものの、代謝物等の毒性については親化合物の毒性との総体的な強さで評価をするということにしまして、以下の理由により設定の必要はないと判断いたしましたということで、評価書の先ほど御紹介した37ページに記載しております理由について、少し補足の言葉等を足したりはしておりますけれども、3つの理由を再度挙げさせていただきました。

案ですと、3ページの「また」以降のパラグラフは考え方が2種類になっております。当初、事務局では案にありますように、作残試験の残留量から考えたときには、親化合物の1/3程度であるということから、御意見をくださった方がおっしゃるように、代謝物CのADIが長期の試験がないからということで、追加の安全係数10を適用した場合に想定されるADIと比べて、暴露量の観点から問題はないのではないかという論旨で当初案を作成いた

しました。

昨日、親委員の先生方と御相談をしていたところ、暴露量からの算定ということよりも、むしろこの剤では代謝物Cをラットに投与したときの動物体内運命試験の結果がございまして、代謝物Cを投与した場合には、ラットの体内でキンクロラックに戻るということがきちんと観察されているので、90日の毒性試験のように仮に大量に代謝物Cを投与したような場合ですと、一部、親化合物であるキンクロラックに戻るができなくて、代謝物C固有の毒性が発現されている可能性があるものの、食品中に残留するような量の代謝物Cを体内に取り込んだのであれば、それは容易に体内でキンクロラックに戻ってしまうということを考えれば、キンクロラックの毒性試験の結果から、代謝物Cに関して特に取り立て、それだけを懸念する必要はないのではないかという論旨での論理構成もできるのではないかと御提案をいただきまして、そのラインに沿って御用意したのが案2というものでございます。

いずれも部会等でここまで細かい御議論をいただいたものではございませんので、どちらのほうで回答として、とりやすいのかという点も含めまして、事務局ではこれ以上のところに関して判断をするのは避けたほうがいいのかなと思いましたが、大変申しわけございませんが、案1と案2という形で2種類を御用意させていただきました。先生方の御意見でどちらの回答も御用意できようかと思っておりますので、この点について御意見を賜ればと思っております。

最終的には、いずれにしましても、今回のADI、ARfDはキンクロラックのもので適切なリスク管理措置が実施されれば、食品を介した安全性は担保されるということに記載しました。最後の段落なのですが、データが不足しているのではないかとということに関しては、必要な情報が不足していてリスク評価が困難と判断された場合には、管理機関に対して必要な資料の提出を要求するものの、既存の情報で評価が可能とされる場合には、安全係数等によって評価を行っているという一般論を最後に追記させていただいたところです。

本剤の回答に関しては以上なのですが、この点の回答を検討している中で、評価書そのものの記載に一部誤りがあることが判明をいたしました。資料1-2の17ページを御覧いただければと思います。先ほどから議論になっております代謝物C、親委員の先生から御示唆いただきました代謝物Cの代謝の試験ですけれども、この中で(4)、(5)の中に成分として「未変化のキンクロラック」という言葉が合計で4カ所出てまいります。代謝物Cを投与した試験で未変化のキンクロラックというのはつじつまが合いませんので、(4)と(5)の中で出てくる「未変化のキンクロラック」の「未変化の」という修飾語を4カ所削除させていただければと思っております。

御説明は以上です。御審議をよろしく申し上げます。

○西川座長

最初に、最後の説明について、資料1-2の17ページですが、「未変化のキンクロラック」が4カ所出てきますけれども、この「未変化の」という部分を削除ということですが、

よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。

パブコメの回答案についてですが、2案出ております。代謝物Cについて、ADI及びARfDを設定しない理由として、植物体内運命試験の成績とか、ラットの90日試験の成績とか、急性経口投与毒性の試験等々が理由として挙げられ、それに加えて作物残留試験の成績か動物体内運命試験の成績を追加するか、どちらかという選択肢がございます。その点について御意見をいただければと思います。

上路先生、いかがですか。

○上路専門委員

事務局のほうで修正をかけていただきましたように、非常にラットの中で代謝物Cと親化合物との関係が明確に出ていましたので、そこのほうを説明して直していただいた「更に」以下の作物残留試験でどうかというよりも、上のほうが素直だと思いました。

○西川座長

ありがとうございます。そうすると、案2のほうがよりよいということですね。

ほかに御意見はございますか。ないようでしたら、第2案ということにしたいと思いますので、どうもありがとうございました。

それでは、続けて、お願いします。

○堀部課長補佐

それでは、資料2-1をお願いいたします。シクロプロトリンという剤についてのパブコメの結果です。こちらは11月の幹事会に御報告いたしまして、12月18日まで国民の皆様方からの意見・情報の募集手続を行ったものでございまして、2通の御意見をいただいております。資料2-1にまとめさせていただいたとおりでございます。

【意見1】のほうは、本資料を精査したところ特に問題はなかったという旨でございますので、回答として、御意見ありがとうございますとお礼を述べたいと思っております。

【意見2】ですけれども、本剤の毒性試験の所見の中で一部、血清のコリンエステラーゼを毒性指標とした試験がございます。これにつきまして、血清や血漿中のコリンエステラーゼは毒性指標として妥当でしょうかというのが1つ目の御質問です。

こちらにつきましては、部会での御審議の中でも御議論をいただいたところでございますけれども、【回答2】の前段でございますが、血清コリンエステラーゼの低下につきましては、本剤が肝機能障害を示唆する可能性が考えられたことから、用量も雌雄ともに肝重量の増加が認められる10,000 ppm、評価書を御確認いただく場合には、26ページの表16に所見がまとめられておりますが、こちらで投与の影響と判断をしていただいたものでご

ざいます。神経系とかの影響という意味ではなく、肝機能障害だということをはっきり御議論いただいたものを繰り返しております。

御意見の後段でございますが、90日神経毒性試験で得られた投与1日後の摂餌量の減少、イヌの1年試験における投与1週以降の嘔吐、ラットの発生毒性試験で見られた胎児の尿管蛇行を単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響と考えず、ARfDのエンドポイントとしなかった具体的な理由をお示しく下さいということでございます。

回答の2段落目「また」以降でございますが、こちらも全て部会での判断をなぞっている形になりますけれども、90日間亜急性神経毒性試験（ラット）での摂餌量減少は忌避による可能性が考えられたとされております。

イヌの投与1週以降の嘔吐の頻度の増加についてですけれども、イヌがそもそも嘔吐をしやすい動物であることに加えて、摂餌量とか体重に明確な変化が認められなかったことをファクターとして挙げていただきました。

発生毒性試験における胎児の尿管蛇行については、回答が舌足らずになっているのですが、尿管蛇行については、の後、可能であれば一言を差し加えさせていただければと思っておりますが、そもそも発達遅延によるものでありということ判断いただいておりますので、尿管蛇行については発達遅延によるものでありと入れると、もう少し具体的な理由の一部になるのかなと思っておりますが、妊娠中の単回投与によって発現する所見とは考えがたいことを挙げていただいて、いずれも急性参照用量に関連するエンドポイントは御判断いただいていることを御回答したいと思っております。

以上でございます。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。

この回答案をさらに少し修正するというので、1ページの右のカラムの下から4行目胎児の尿管蛇行については発達遅延によるものでありという文言を追加するという事です。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございます。

お認めいただきましたので、そのような回答案にしたいと思います。ありがとうございます。

それでは、続けて、次の剤のパブコメ回答案を説明してください。

○堀部課長補佐

資料3-1でございます。こちらはメソトリオンの第2版に関するパブコメの回答案でございます。こちらにつきましては、9月と10月の幹事会、公開と非公開の両方ござい

ますが、最終的には10月の幹事会で御審議をいただきまして、11月20日まで意見・情報の募集を行ったものでございます。期間中の2件の御意見をいただきました。

大変申し上げにくいところではあるのですが、この剤は今申し上げたように重版の剤でございまして、ADIについては既に初版のときに御審議が終わっておりまして、今回、ARfDの設定に関しての御議論をいただいたところですが、パブコメの際にそのようなことを明記した形でなく御意見を募集しているという状況がございまして、今回の御意見の半分はADIの設定に関するものでございます。【意見1】の前半と【意見2】もADIの設定に関連するものということで回答をまとめているのですが、【意見1】のほうで代表して、その部分をまず御紹介したいと思います。

ADIの設定に関しまして、2年間の慢性毒性試験のほうでは無毒性量が得られていないということなのですが、評価の中で無毒性量と最小毒性量がほぼ近いところにあるということから、その値よりも低いところにある繁殖試験の無毒性量をもとにしてADIが設定されているところですが、ところが、慢性毒性試験においては最低用量7.5 ppm以上というところですが、こちらで体重増加抑制が認められていると。

この剤は血中チロシンが上がってくる剤でして、補足試験として、眼に対する影響についてもっと低い用量で補足の検討がなされたものでございますが、こちらでは1 ppmにおいても体重増加抑制が見えていると。7.5よりもさらに低いところでも体重増加抑制が見えているので、2年間の慢毒試験7.5がLOAELで、さらに補足試験で1 ppmでも体重増加抑制が見えているのだから、1 ppmが慢性毒性に関するLOAELであるにとらえるべきであるから、そのLOAELを根拠にして、0.0006というのが安全係数100で除した数字なのですが、それよりも低い値がADIだと考えるべきではないのかと。

慢性毒性試験においては、7.5 ppmでも体重増加抑制以外にいろいろな所見が見えているので、繁殖毒性の無毒性量は0.3という数字になるのですが、そこよりも慢毒の影響が同等か高いという根拠はないのではないかと。補足試験に関しては動物数が少なく評価に値しないということで、体重増加抑制を慢性毒性の無毒性量には採用しないという結論がされているようだけれども、慢毒で無毒性量が得られなくて、補足試験も無毒性量を推定するのに十分でないのだったら、追加試験をするか、追加の安全係数が必要ではないのかと。一方で、補足試験が評価に値しないと判断されるのだったら、体重増加抑制があったなど書かずに、評価に値しないと切って捨てておけばよかったのというのが御意見の趣旨でございます。

後段は単回投与に関するところですので、まず、ここまでの回答案について御説明させていただければと思います。資料3-1の表にお戻りいただきまして、【回答1】のところでございます。確かに2年間慢毒発がん試験の実施時に、眼に対する影響を検討するために、より低用量の投与群、こちらは1と2.5と2用量ですが、この用量群が設定されたのですが、こちらでは検査項目として、眼以外の病理組織学的検査などがなされておられません。

結果的には、そのようなことから前回の評価の際に、この投与群、補足試験群については、眼以外の影響について評価に用いるのは困難であると判断して補足試験扱い、要するに評価のときのエンドポイントを決める試験としては扱わなかったというのが当時の整理になっております。評価書にも明示してあるのですけれども、当該補足試験において、1 ppm投与群以上で認められた体重増加抑制と眼以外の影響については、検体投与との関連は不明と判断されたということでございます。

また、その7.5 ppm群、問題になっている長期の試験での体重増加抑制、最低用量でございますけれども、上の用量群と比較して軽度であるということに加えて、確かにこの投与群では体重増加抑制以外に眼への影響ですとか、肝臓への影響があるのですが、眼への影響は上の投与群に比べて発生頻度が低くて、病変の程度も軽度であって、さらに投与期間に伴っての悪化がないこと。また、その他の影響についても検体投与による高チロシン血症の影響を完全には否定できないけれども、上の用量と比較しても軽度であると考えられたことから、無毒性量が最小毒性量に近いと判断したこと。

また、本剤はラットでは感受性が非常に高く、眼に対する影響が鋭敏な毒性指標であると考えられますけれども、3世代繁殖試験の2.5 ppmにおいて検体投与の影響がなかったことも踏まえて、この試験で得られた無毒性量である0.3を根拠にして、ADIを0.003と判断したというのが前回の判断の経緯でございます。

御意見の続きでございますが、こちらはARfDに関連するところで、2ページの左側の御意見のウサギで始まるところです。ウサギの発生毒性試験において、椎骨数過剰ですとか過剰肋骨が認められている。これがチロシン投与に関連していると見解が述べられています。

そうだとすると、ヒトの単回投与試験ではチロシン濃度の増加が見えているので、単回投与でもチロシンの濃度の増加が起こるのだということだとすれば、食安委のガイダンスの中では過剰肋骨についても単回投与で起こり得るためにエンドポイントにするという見解があるので、ARfD設定で考慮すべきではないですかと。

要するにチロシン血症が単回投与で起こるとすると、単回投与で起こったチロシン血症によって過剰肋骨が起こったのではないかという、三段階の論法で全部リンクしているものとするべきではないかというのが御提案でございます。ラットの発生毒性試験での短小過剰肋骨も同様であると。これらについてエンドポイントとしない相応の理由があるのであれば、評価書に書くべきだというのが御提案でございます。

2ページの【回答2】のすぐ上の段落、血中チロシン濃度で始まるところで回答案を用意しております。血中チロシン濃度そのものは単回経口投与で増加する可能性がありますが、ウサギの発生毒性試験で認められた椎骨数過剰や完全過剰肋骨、ラットの発生毒性試験の短小過剰肋骨については、判断として単回経口投与で生ずる可能性はないと考えられており、エンドポイントとはしなかったという旨を記載しております。

【意見2】につきましては、先ほどのように、長期のものでNOAELが求められなかった

のだから、もっともっと低いところにエンドポイントがあるのではないかということで、回答は【回答1】で包含できると考えましたので、回答としては包含した形になっていませんということを記載しています。

以上です。

○西川座長

この剤は第2版なのでADIについては既に審議済みなのですが、それに対する疑義と、今回新たに設定したARfDに対する疑義がコメントとして出されております。ただいまの事務局からの説明について御意見等がございましたら、お願いいたします。

ADIにつきましては、少し丁寧にその過程を記載したということです。ARfDについては、ウサギの発生毒性試験における幾つかの所見についてコメントが出ておりましたが、その点については納屋先生、いかがでしょうか。

○納屋副座長

ウサギの試験における所見は、基本的には反復投与の影響であると部会が判断をされていますし、その判断は科学的に適切なものであると考えます。ですから、事務局からの御説明は適切であって、これ以上はつけ加える必要はないかなというのが印象です。

○西川座長

ありがとうございます。

ほかによろしいでしょうか。

吉田先生、どうぞ。

○吉田専門委員

メソトリオンのような4-HPDD剤におけるラットの取り扱い、国際的にもラットはものすごくセンシティブだということが各種のメカニズム試験からよくわかっているわけですから、このADI及びARfDの設定は適切だと思っておりますし、事務局の御説明でよろしいのではないかと私は思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、ほかには御意見がなければ、この剤については事務局の回答案のとおりとします。どうもありがとうございました。

○堀部課長補佐

これらの3剤につきましては、食安委に報告すべく、今度こそパブコメの回答が抜けていないことを確認した上で戻したいと思っております。

1点すみません、先ほど御説明を落としたのですが、御相談なのですが、メソトリオンの評価書の中で永田先生が2カ所ほど追記をされているのですが、こちらにつきましては具体的に申し上げますと、メソトリオンの評価書の17ページで「ほかの」というのを2カ所、要するに168時間後において肝臓と腎臓とカーカスには放射能濃度が血漿より高かったので、ほかは残留性が低いと。あるいは19ページのところで「10%TARを超えなか

った」と書いたものを「超えるものはなかった」と文章を修正していただいているのですが、こちらは先ほど納屋先生が部会とおっしゃったのですが、これは2度も幹事会で御審議をいただいたものなので、もし文意が変わらないようであれば、パブコメも終わっておりますし、できれば当初案のままで行かせていただければ非常にありがたいと思っておりますけれども、何か御意見がありましたら、お願いします。

○西川座長

部会の決定を最大限に尊重するという点からは、今さら修正する必要はないと思います。納屋先生、いかがですか。よろしいですね。

○納屋副座長

はい。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。

○堀部課長補佐

すみませんでした。

○西川座長

それでは、続きます。

○堀部課長補佐

アシベンゾラル-S-メチルの評価に行かせていただきたいと思います。

○西川座長

説明をよろしくをお願いします。

○横山課長補佐

それでは、資料4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、資料4の評価書(案)の4ページをお願いいたします。2011年に厚生労働大臣から残留基準設定に係る評価要請がございまして、2014年、今度はインポートトレランス設定に関しまして、評価依頼があったものでございます。

8ページ、このものにつきましては、6のような構造で、ベンゾチアゾール系の殺菌剤で、植物の全身獲得抵抗性を誘導して、病原菌による発病を抑制する効果を示すと考えられているものでございます。

早速ですが、中身を御説明させていただきます。9ページ、ラットの動物体内運命試験です。

こちらは吸収率につきましては、9ページの23行目からございますが、少なくとも雄で92.3%、雌で91.8%と考えられております。

分布ですけれども、臓器、組織への分布、消失は速やかでございました。

9ページの35行目、永田先生から御修正をいただいております。血漿への残留という言い方が適切でないということで、まず、血漿を削除いただいた上で、肝臓でも比較的残留が認められているので、肝臓を追記いただきました。この剤は肝臓でも毒性が認め

られておりますので、その点も御考慮いただいたものかと思えます。このように修正させていただきますとよろしいかどうか、御確認をいただければと思えます。

代謝物といたしましては、11ページにございますとおり、代謝物Bのほか、C、D、E、F、Gなどが検出されております。

排泄は速やかで尿及び糞中に排泄されるのですけれども、主に糞中に排泄されておりました。

13ページから、植物代謝試験の記載がございまして、春小麦、たばこ、トマト、水稲、レタスで実施されております。残留成分としまして、アシベンゾラル-S-メチルのほか、代謝物B、Bの抱合体の合計並びF及びFの抱合体の合計が10%TRR以上認められております。

26ページ、作物残留試験につきましては、いちごで試験が実施されておりました、最大残留値は0.088 mg/kgという結果でございました。

與語先生から、本剤につきましてはデータとしては、いちごだけが提出されているのですけれども、インポートトレランスの設定としましては、ほかのブルーベリー等とあるので、このほかのものについてのデータの関係性はどうかという御質問をいただきました。

【事務局より】に御説明させていただいておりますが、いちごのほかにブルーベリー、クランベリー、その他のベリー類について基準値の設定が要請されておりました、いちご以外の作物につきましては、いちごの作物残留試験成績で読み替えると考えているということ厚労省に確認いたしました。御確認ください。

26ページから、毒性試験になります。毒性のプロファイルといたしましては、体重増加抑制のほか、血液が主な毒性として認められておりました、肝臓の色素沈着、脾臓の色素沈着、髄外造血なども認められております。

29ページの急性神経毒性、32ページの亜急性神経毒性は認められておりません。

34ページの併合試験がADIの設定根拠となった試験です。ラット、マウスとも発がん性は認められておりません。

35ページから、繁殖試験ですけれども、繁殖能に対する影響は認められなかったという結果です。

36ページの下の方から、発生毒性試験でございます。ラットの試験では母動物に影響が認められる用量で、胃壁破裂並びに臍帯ヘルニア等の外表、内臓、骨格異常が認められております。この発生毒性試験（ラット）①が急性参照用量の設定根拠となった試験でございます。

38ページに、ウサギの発生毒性試験の結果がございまして、母動物に影響が見られる用量で、胎児に尾椎体形態異常が認められております。

39ページ、発達神経毒性試験がございまして、聴覚性驚愕反応の振幅の高値等が認められております。

40ページ、遺伝毒性につきましては、全て陰性の結果が得られております。代謝物、原

体混在物につきましても、全て陰性の結果が得られております。

少し飛びまして、その他の試験といたしまして、血液の結合性など種々の検討もなされております。

46ページに免疫毒性試験がございまして、免疫毒性は認められなかったという結果が得られております。

49ページ、食品健康影響評価になります。暴露評価対象物質といたしまして、26行目からございますとおり、親化合物のみと設定していただきました。

ADI、急性参照用量につきましては、50ページに記載のとおり設定いただいたところでございます。

1点評価書（案）の修正をお願いしたいのですけれども、先ほどウサギの発生毒性試験のところ尾椎体形態異常が認められたと御説明をさせていただいたのですが、49ページの食品健康影響評価の20行目からの記載、こちらはウサギの記載が漏れてございましたので、ラットの記載だけではなく、ウサギの尾椎体形態異常についても追記させていただきたいと思っております。申しわけございませんでした。

御説明は以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、コメントをいただいたところを中心に見ていきたいと思っております。9ページの35～36行目に本日お休みの永田先生から修正案が出ております。残留性ですので血漿というのは確かにまずいかと思っておりますが、その代わりに肝臓を追記するという事です。御意見を願います。これは第二部会でしたか。いかがでしょうか。

○吉田専門委員

申し上げます。私は専門ではないので、もし血漿が不適切というならば、血漿は削っていただいてもいいのですが、肝臓の値を見ますと1/6とかなり低いので、腎臓だけを残していただくということでお願いできればと思っております。

以上です。

○西川座長

毒性所見との絡みもあると思うのですが、結構肝臓にもそれなりに所見が出ているようですけれども。

○吉田専門委員

ただ、必ずしも単回で行った分布の結果を毒性に結びつける必要はないと、これは動物体内運命試験ですので、担当の先生が御判断いただいたので、できれば腎臓は明らかに高いので、残していただければと思っております。

○西川座長

担当した部会の座長の御意見ですし、そのようにしたいと思っておりますけれども、よろしいですか。

では、血漿を削除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。

26ページの作物残留試験について、與語先生から、いちごのほかにブルーベリー等という要請があるのですが、というコメントですけれども、これは事務局からの説明でよろしかったでしょうか。

○與語専門委員

事務局の説明で結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

その他、全体を通して何かお気づきの点があれば、お願いいたします。

ないようでしたら、まず、ADIにつきましては、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験から求められる無毒性量7.77 mg/kg 体重/日を安全係数100で除して、0.077 mg/kg 体重/日としたいと思います。

ARfDにつきましては、ラットの発生毒性試験から求められた無毒性量50 mg/kg 体重/日を安全係数100で除して、0.5 mg/kg 体重としたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、評価書(案)を整えさせていただきまして、食品安全委員会のほうに進めさせていただきたいと思います。ありがとうございました。

○西川座長

それでは、続きまして、次の剤について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、資料5に基づき説明させていただきます。ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネートについて説明いたします。

これらにつきましては、2013年に厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について依頼があったものでございます。これらの剤につきましては、評価書(案)の構成なども含めて御説明させていただきます。

ダゾメットはこの資料ですと、第一部農薬評価書(案)となっております。メタムが第二部。メチルイソチオシアネート、MITCと言わせていただきたいと思います。こちらが第三部ということで評価書(案)をまとめていただいております。

それぞれの剤につきまして農薬として使用されておりました、それぞれの毒性データがございまして、それぞれのプロファイルにつきまして、ADIとARfDの値も含めまして、そ

れぞれ第一部、第二部、第三部でおまとめいただいております。その上で総合評価として、資料5と右肩にございます3枚紙のものが総合評価というものになっておりますが、こちらをおまとめいただいたものでございます。

総合評価の2ページを御覧いただければと思いますが、ダゾメット、メタムはMITCに分解されて効果を示すと考えられているものでして、植物体内ではおおむねMITCとして存在するという点を念頭に置いていただきまして、実際に食品経路でヒトが暴露するものとしてはMITCと考えられるということで、毒性のADIとARfDの設定につきましては、MITCのデータに基づき設定いただいたというものでございます。

ほかにもこれまでに総合評価ということで、何剤かをまとめて評価いただいたような剤もございましたが、これまでの剤では、いずれの剤を投与したときも、それぞれの親化合物も若干存在する可能性もあるということで、それぞれの毒性を並べていただいて、一番小さい値を採用していただくというような評価をいただいたものもございますが、今回の剤につきましては、実際の暴露形態がMITCであるというところをポイントに御評価いただいたものでございます。総合評価としてはこのような観点で御評価いただいたものでございますが、具体的な各剤の内容について説明させていただきたいと思っております。

まず、第一部のダゾメットをお願いいたします。

1-7ページ、構造式は6に示すようなものでございます。

1-8ページから、動物体内運命試験でございます。吸収は大変速やかで、吸収率も高くなっております。

1-9ページの16行目からですけれども、事務局のほうで記載整備をさせていただきたいと思っております。最終投与後6時間とか1時間という記載がございましたが、最終投与6時間後や1時間後のワンポイントでと殺して採取されておりますので、そのことが表現できるような記載となっておりますので、修正させていただきました。申しわけございませんでした。御確認をいただければと思います。

1-10ページ、永田先生から8～11行目に御修正をいただいております。こちらにつきましては、残留の認められた臓器につきまして、雌雄総合して、どのような臓器に、という記載があったのですけれども、雌で特徴のあるもの、雄で特徴のあるものを別に10行目の後ろのほうに「また」ということで記載いただいております。もとの意味で特段に内容が変わるものではございませんので、できれば部会御審議のままとさせていただければと事務局のほうでは考えましたが、扱いについて御確認いただければと思います。

1-11ページの6行目、永田先生から胸腺を追加いただきました。御確認いただければと思います。

代謝物といたしましては、1-12ページの表にございますとおり、これはダゾメットを投与したものでございますが、MITCの*N*-アセチルシステイン抱合体のM5などが認められております。

1-15ページから、植物体内運命試験になります。トマト、はつかだいこん、はくさいで

試験が実施されておりまして、いずれも未変化のダズメットは認められず、痕跡程度のMITCのみが認められております。

1-15～1-16ページに與語先生から御確認をいただいております。本剤の使用方法ですが、土壌に処理して使うもので、ビニールなどで被覆して使用してガス抜きするというような使用方法をするのですが、この評価書(案)にまとめている植物体内運命試験、作物残留試験は必ずしもそのように記載がないのだけれども、どういうものですかという御確認です。

もう一度提出されている資料の範囲で確認をしましたが、この評価書(案)に記載されている内容以上の情報はまず得られませんでした。ただ、特に作物残留試験成績ですけれども、実際の使用に基づいて試験をするというふうにガイドラインで定められておりますので、基本的にはその使用方法に沿った試験方法で実施されているのではないかと思います。その点を補足させていただきたいと思っております。御確認をいただければと思います。

作物残留試験ですけれども、1-23ページで、最大残留値はダズメットとMITCの含量と結果としては出ておりますが、だいこん(つまみ菜)の0.613 mg/kgという結果となっております。

毒性につきましては、1-23ページ以降でございます。本剤の主な影響としましては、体重増加抑制、貧血、それに伴う脾臓の色素沈着、肝臓の重量増加などが認められております。

1-28ページの表26です。松本先生から赤血球の大小不同、大赤血球の増加について記載の修正をいただいております。同じ意味で語句をそろえていただいたというものです。ただ、表26の540 ppmの下から2行目、事務局で記載する際に「不同症」の「同」を間違えてしまいまして、「動」を「同」という漢字に修正させていただければと思います。申しわけございませんでした。

1-30ページにございますが、亜急性試験毒性試験は認められておりません。発がん性試験で発がん性も認められていないという結果です。

1-34ページから、繁殖能に対する影響も認められておりません。

ラット、ウサギの発生毒性試験がございまして、ウサギを用いた発生毒性試験で着床後の胚損失率の増加ですとか、生存児数の減少が認められております。ラットでは催奇形性は認められないという結果になっております。

1-36ページから、遺伝毒性ですけれども、問題となる遺伝毒性はないとおまとめいただいているところでございます。

本剤のプロファイルから見たADIとARfDの値につきましては、1-39ページのとおり御検討をいただいているところでございます。

続きまして、2-1ページ、メタムの説明をさせていただきたいと思っております。評価書の第二部をお願いできればと思います。

2-12ページ、メタムですけれども、25行目の構造式にございますとおり、アンモニウム

塩、ナトリウム塩、カリウム塩がございます。アンモニウム塩、ナトリウム塩につきましては、ひととおりのパッケージのデータが示されておりますが、カルウム塩につきましては、ナトリウム塩と毒性が同等ということで、一部の試験のみ提出されておりますが、ナトリウム塩のデータで評価いただいたところでございます。

2-13ページから、動物体内運命試験ですが、やはり吸収は速やかです。吸収率も80.4%以上とされております。

2-15ページ、代謝ですけれども、未変化のメタムアンモニウム塩は認められなかったというような結果です。

2-17ページから、植物体内運命試験で、キャベツ、だいこんで試験が実施されております。いずれの試料でも残留放射能はわずかという結果になっております。

作物残留試験成績ですけれども、MITCの最大残留値として結果が示されておまして、最大残留値はほうれんそうの0.014 mg/kg。これはメタムアンモニウム塩に換算すると0.024というような結果になっております。

2-25ページから、毒性になります。主な影響といたしましては、体重増加抑制と胃への影響で、前胃角化亢進や腺胃粘膜上皮過形成などが認められております。

2-30ページから、長期の試験になります。発がん性は認められておりません。

2-32ページから、生殖発生毒性試験です。まず、繁殖試験では生存児数の減少、死産児数の増加などが認められております。

発生毒性試験はラット、ウサギとも催奇形性は認められておりません。

2-34ページ、遺伝毒性試験も問題となる遺伝毒性はないとおまとめいただきました。

2-36ページから、今度はナトリウム塩のデータになります。先ほど御説明させていただいたアンモニウム塩とほぼ同じような結果となっておりまして、動物体内運命試験、植物体内運命試験のいずれでも親化合物が認められないというような結果が得られております。

2-46ページに作物残留試験成績がございますが、やはり一括で分析した結果が示されております。結果といたしましては、14行目からございますけれども、メタムナトリウム塩、MITCを個別に分析しますと、それぞれ値としては0.008、0.045というような結果となっております。

2-46ページから、毒性になります。主な影響といたしましては、体重増加抑制、貧血、胃、膀胱への影響で、胃で腺胃粘膜上皮過形成、膀胱では粘膜上皮過形成が認められております。

2-51ページから、長期の試験になります。発がん性は認められなかったという結果です。繁殖能に対する影響も認められておりません。

ウサギ、ラットを用いた発生毒性試験では、母動物に毒性の認められる用量で髄膜瘤などが認められました。

遺伝毒性試験は2-56ページで、問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとおまとめいただいております。

2-58ページ、カリウム塩のデータが若干ございますが、ナトリウム塩のデータとあわせて御評価いただいたところがございます。

2-60ページ、2-61ページが、メタムアンモニウム塩の食品健康影響評価としてまとめたもので、ADI、急性参照用量につきましては記載のとおりとなります。

2-65ページ、2-66ページがナトリウム塩、カリウム塩のADI、ARfDに関する記載となります。

続きまして、第三部の資料をお願いいたします。メチルイソチオシアネート、MITCでございます。

3-7ページのような構造となっております。

3-8ページ、動物体内運命試験ですけれども、23～24行目の吸収率の記載について、永田先生から当初案の24時間ではなくて、7日間の値ということで御修正をいただいております。これにつきましては、3-12ページを御覧いただければと思いますが、この吸収率ですけれども、呼気も含めて計算されておまして、呼気のデータですが、7日間のデータは推定値によるもので、実際の測定は24時間後まで実施されております。実際に測定されている24時間後までのデータを採用して、3-8のとおり、24時間後までの吸収率を吸収率として算出していただいたものですので、もとの記載のままでよろしいかどうか、御確認をいただければと思います。

3-9ページ、こちらは14～15行目のとおり、永田先生から、わかりやすいようにということで記載整備をいただきました。

3-10ページ、*in vitro*の結合試験で、9行目にごございますとおり、生体高分子物質との共有結合試験の結果が示されております。

12行目、14行目の「結合」という言葉が何に対する結合なのか明確でないと永田先生から御意見をいただいているのですけれども、この試験は先ほど御説明したとおり、生体高分子物質との結合について説明した部分でございまして、主語としましては生体高分子物質ということになります。御確認いただければと思います。

3-15ページの20～22行目、記載の主語と述語の関係がよくわからないということで、大変申しわけございませんが、事務局で修正案を御提案させていただければと思います。今、既に修正案を記載しているのですけれども、さらにわかりにくいということで、新たな案を今から読み上げさせていただきます。申しわけございません。

20行目の真ん中から、雌雄でほぼ同様であり、投与3～6時間後にC_{max}となった。投与72時間以降の血漿中の放射能濃度の減少は、178時間のT_{1/2}を示した。と記載を少し整理させていただければと思いますが、御確認いただければと思います。

3-16ページから、植物体内運命試験でございます。いずれもほ場で実施された試験ではMITCは検出されないという結果になっております。

24行目、硫黄と漢字で書いてございましたが、與語先生に、ほかの評価書の記載に合わせて片仮名に修正いただきました。

3-18ページ、14行目の土壌燻蒸の「燻」ですけれども、平仮名に御修正いただきました。この試験以降、数か所の御修正をいただいております。

作物残留試験成績が3-27ページで、MITCの最大残留値が0.062 mg/kgという結果でございます。

続きまして、毒性の結果になりますが、主な影響としましては、体重増加抑制、肝臓の影響で重量増加や肝細胞脂肪変性など、また、胃への影響といたしまして、前胃の肥厚などが認められております。

3-34ページまで行きますが、亜急性神経毒性は認められておりません。

その次のページから、長期の試験がございます。発がん性も認められないという結果でございます。

3-37ページから、生殖発生毒性試験です。まず、繁殖能に対する影響が認められないという結果。次のページにラットの結果がございますが、催奇形性は認められないという結果、ウサギも認められないという結果でございます。

3-39ページから、遺伝毒性試験です。問題となる遺伝毒性はないと考えられたとおまとめいただいたところでございます。

3-41ページには、その他の試験といたしまして、消化管に及ぼす影響の試験が実施されております。

最後に3-43ページ、吉田先生からコメントをいただいております。マウス、ウサギの薬理試験から得られた無毒性量10 mgでこのメチルイソチオシアネートの急性参照用量を設定しておりますが、その他試験として行われたラットの消化管に及ぼす影響における複数匹のラットの死亡発現量50 mgと5倍、またはラットの急性毒性試験の死亡発現量と約6倍の差しかないということを御指摘いただきまして、この点について、表41が3-50ページにございまして、単回で生ずると考えられるエンドポイントの表なのですけれども、これ以外のエンドポイントについて、部会でどのように審議されたのかとコメントをいただきました。

これに関して御説明させていただきます。まず、3-41ページを御覧いただきますと、消化管に及ぼす影響ということで、11～12行目がございますが、50 mg/kgの単回投与で死亡が認められております。また、一般薬理試験、3-27～3-28ページを御覧いただければと思いますが、この表25の一般症状の試験、マウスとウサギの無毒性量10を根拠に急性参照用量を設定いただいているのですけれども、この試験でもマウス、ウサギとも100 mg/kgで死亡例が出ています。

3-29ページから御覧いただきますと、表26に急性毒性試験の概要がございます。ラットですと、一番上の試験で133、次の試験で63、3つ目の試験で174 mg/kgで死亡例が認められております。マウスですと、3-29ページの下の方から3-30ページになりますが、59、83、100で死亡例というような結果が得られております。

ここで一つ説明させてください。3-29の表26の一番上の試験で、高用量群で網かけがあ

りますけれども、こちらは具体的な用量を示したほうがよいと松本先生から御指摘いただいたのですが、もとの資料に戻っても具体的な用量が記載されておりませんでしたので、このままの記載にさせていただければと思います。すみません。

このような急性のプロファイルとしては、そのようになっております。

また、ほかの試験についても部会では御確認いただきまして、例えば、3-31ページを御覧いただきますと、この剤につきましては反復の試験も強制経口投与で実施されているものがほとんどでございますが、3-31ページの10の(1)の試験、表27を御覧いただければと思いますが、40 mg/kgですと死亡などはございますが、投与すぐには出ていないというもの。その下の用量では、単回の影響と御判断いただくような影響が特段になかったというもの。

3-34ページ、これもラットの反復の試験になりますけれども、表32を御覧いただきますと、32 mg/kgでは死亡もございますが、8 mg/kgですと急性の影響と考えられるようなものがなかったということ。このような内容を御確認いただきました。

3-50ページにお戻りいただきまして、表41にございますけれども、このエンドポイントを御覧いただきますと、主に急性毒性試験でまとめられておりまして、急性参照用量の設定に際して、死亡するかしないかというような所見に基づいて設定するのは適切ではないというような急性参照用量のガイダンスもございますけれども、この表にも示されているとおり、死亡の認められなかった用量での今、記載されているのが一般症状ですね。このような用量で認められているものが、このような内容であるというような点も全体的に御確認いただきまして、死亡が出ている用量と今回お選びいただきました一般薬理試験の無毒性量10は、確かに間は狭いのですが、無毒性量として得られている10というものについて、マウスやウサギやラットのいろいろな試験を御覧いただいて、種差という面では桁が変わってしまうほどの種差もないのではないかとというような点などを御議論いただきまして、この値を採用すると御判断いただいたものでございます。御紹介させていただきます。

少し補足させていただきますと、総合評価にもかかわるのですけれども、メチルイソチオシアネートのデータから見ると、この10 mg/kgというNOAELが一番小さな値になるのですが、ほかのダズメットとかメタムの試験ですと、もう少し低い用量でNOAELがとれているようなものもございまして、そちらのデータを採用しなくてもいいのかというような御意見もあって御議論いただいたのですが、親化合物そのものを投与したときには、利用率が若干変わってくるのではないかと御議論がありました。

MITCにつきましては、グルタチオンによる影響で代謝が非常にされやすいものであるということなども御議論いただき、また、先ほども御説明させていただいたとおり、食品経路で摂取する際にはMITCという形態で摂取するという点も踏まえて、MITCのデータで設定すると御判断いただいたところでございます。御紹介させていただきます。

説明は以上になります。よろしくお願いたします。

○西川座長

ありがとうございます。

3剤ありますが、最終的に総合評価をとするとしても、とりあえずそれぞれの剤について見ていきたいと思えます。

まず、ダゾメットについてです。9ページに事務局から記載整備があります。これは特に問題ないかと思えます。

10ページに永田先生から少し修正案が出ておりますけれども、事務局の先ほどの説明では、大きな内容の変更はないということです。部会の決定を尊重する立場からは修正しない方向でいきたいと思えますけれども、よろしいですか。ありがとうございます。

28ページに松本先生から所見についての修正案が出ておまして、これもごもったもな修正だと思えますので、これでよいかと思えます。ただ、1点、事務局から説明がありましたように、左の雄の540 ppmの「赤血球大小不動症」は「動」が「同」、右の雌の360 ppm以上の所見と同じになりますので、その点の修正を追加するという事です。

あとはこの剤については特になかったかと思えますが、何か全体を通してお気づきの点があれば、お願いいたします。

ないようでしたら、39ページに行きますが、ダゾメットにつきましては、イヌの慢性毒性試験で得られた無毒性量0.4 mg/kg 体重/日を安全係数100で除して、0.004 mg/kg 体重/日としたいと思えます。

一方、ARfDにつきましては、イヌの亜急性毒性試験で得られた2.8 mg/kg 体重/日を安全係数100で除して、0.028 mg/kg 体重としたいと思えます。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございます。

次に、メタムについてです。これについてはほとんどコメントをいただいておりますので、事務局案をそのままお認めいただいたということになりますけれども、よろしいですね。

そうしますと、65ページからADIとARfDが記載されております。まず、ADIにつきましては、イヌの1年間慢性毒性試験から得られた無毒性量0.75 mg/kg 体重/日を安全係数100で除して、0.0075 mg/kg 体重/日としたいと思えます。

ARfDにつきましては、これは2つ、ラットの発生毒性試験②とウサギの発生毒性試験②から得られた無毒性量2.16 mg/kg 体重/日を安全係数100で除して、0.021 mg/kg 体重としたいと思えます。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございます。

3つ目、これについては少し大きなコメントが出ていたかと思います。

まず、3ページ目に吸収率について永田先生からコメントがあったのですが、事務局の説明では、やはり修正しないほうがよいということですので、ここの修正はなしということにしたいと思います。よろしいですね。

15ページ、これも記載整備のような内容ですけれども、事務局の修正案がありまして、先ほどさらに修正を追加するということです。20行目からですが、読み上げますと、血液及び血漿中の放射能濃度は、雌雄でほぼ同様であり、投与3～6時間後に C_{max} となった。投与72時間以降の血漿中の放射能濃度の減少は、178時間の $T_{1/2}$ を示したという文章に直したいと思います。よろしいですね。

16ページとか18ページ以降に與語先生から記載整備のコメントが出ております。そのように直したいと思います。

あとは特になかったのですが、43ページに急性参照用量の設定についてのコメントが吉田先生から出ております。それに対して事務局から丁寧な説明があったのですが、それを含めて、吉田先生から御意見をお願いいたします。

○吉田専門委員

私の懸念は、今回のエンドポイントとして死亡はとっていないのですけれども、死亡がラットで発現した量と今回その薬理試験で急性参照用量のエンドポイントになった臨床症状の無毒性量が5倍の差しかないということに対して、少し間が狭いのではないかということです。

ダゾメット及びメタムが代謝されてMITCになるということなのですが、これは一概に比較は難しいかもしれませんが、 LD_{50} だけで比較してもダゾメットやメタムに比べてMITCの LD_{50} は1/3程度低いのですね。にもかかわらず、ARfDは約5倍の値がついているということについて、このダゾメットやメタムがどの程度MITCになるかはわからない、有効成分ということももちろんあると思うのですけれども、最終的には、このMITCでARfD及びADIを設定するというので、これらの2剤も考える必要がないのかなということが1点。

今、農薬抄録を拝見したのですが、ARfD設定根拠となったウサギのIrwin法なのですが、10でも一過性に体温低下と毒4のところ抄録に記載があるのですけれども、この10という用量をNOAELとした無毒性量とした根拠というのは確認されたのでしょうか。私のコメントは以上の2点です。

○西川座長

まず、2つ目の点からいきますと、薬理試験ですか。認められた体温低下等を考慮して評価したかということですね。この部会は第一部会ですね。浅野先生に説明をお願いします。

○浅野専門委員

基本的にこの剤のARfDの評価のためには、単回で変化し得る変化、毒性兆候は何かということで見えてきたわけなのですけれども、それで今まで抄録に書かれている内容で、単回で変化が起こるものが表41に書かれていた。これが部会で全部書き出した内容です。

先ほどのウサギの前に、例えばイヌの90日、慢性毒性1年間、この辺でも嘔吐が出ているのですけれども、これは90日が出ていて1年間で出ていない。1年間はやり方を変えています。つまり溶媒にコーンオイルを使っているのですが、この用量を半分にしたら有意差がなくなったというような状況もありますので、剤の影響として、単回として症状が出るものではないのではないかという結論に至ったわけです。

今、先生から御指摘いただいたウサギの体温低下に関しては、これに関して議論というか、これに関して単回で認められる変化ということで、ARfDの投与量としての判断はしていないのではなかったかと思います。

○吉田専門委員

ウサギは入れていないということですね。

○西川座長

今の説明について、吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員

ウサギの体温低下はエンドポイントとしていないということですか。それとも、ウサギの試験は入れていないということですか。ちゃんとフォローしていません。

○浅野専門委員

今、先生か御指摘のウサギの試験というのは、薬理の試験ですか。

○横山課長補佐

先ほど御指摘いただきました体温低下については、1例で一過性で出ているということで、その程度なども含めて御確認をいただきまして、ここは影響として1例では出ているけれども、毒性とはとらないと御判断いただいたところでございます。3-29ページの脚注のところに、毒性ではないと判断したという旨を記載させていただいたのですけれども、そういった議論を経て御判断いただいたものでございます。

○西川座長

ウサギの体温低下については議論した上での結論であるということです。よろしいですか。

もう一つは、このメチルイソチオシアネートを総合評価の代表としたということですが、他の剤のほうがより低い無毒性量を示しているところから、本当にそれでよいかという御意見だったかと思います。それについては浅野先生、いかがですか。

○浅野専門委員

これはどちらかというところ、結局、人体に入るのがMITCですので、その点は総合的に判

断しました。

○上路専門委員

これは随分もめたのですけれども、一連のものについて、どう判断するかということですが、植物体にこれを散布したときにも、ほとんどの場合はMITCで残ってくる。少し例外があるのですけれども、ほとんどの場合は口の中に入るのはMITCになるので、MITCで評価をすればいいのではないかというのが総合評価、これのまとめ方だったと思います。

○西川座長

どうぞ。

○吉田専門委員

MITCでまとめられることに私は異論を唱えているのではなくて、ほかの剤に比べてMITCはLD₅₀もかなり低いということで、急性毒性が非常に強い剤であると私は読んだのですけれども、にもかかわらず、ARfDがほかの2剤よりも高く設定されたのはどうしてかということをお尋ねしたい。非常に資料が少なくて評価は難しかったと思うのですが、部会ではそのあたりはどのように。死というエンドポイントとの間が5倍しか開いていないということについて、どのような。

○浅野専門委員

それに関してはあくまで得られている毒性試験の結果で、単回で認められる毒性兆候を考える、これ以上のことはできないと思うのです。ディスカッションの中でも、最後にMITCの所見、毒性兆候だけをまとめて記述すればいいという意見もありましたけれども、それぞれの剤をディスカッションしたわけですから、それぞれの剤についてのそれぞれのADIとARfDをしっかりと設定した上で、最終的にMITCについて得られている毒性試験での結果を総合判断として載せたというのが経緯です。

○西川座長

いかがですか。

○吉田専門委員

私の意見を申し上げてもよろしいですか。

○西川座長

どうぞ。

○吉田専門委員

若干このARfDでは高いのではないかというのが、吉田のコメントです。この幹事会の議決には従うつもりではありますけれども、やはりエンドポイント、ラットの急性毒性がかなり低いということが予想されるにもかかわらず、ARfDをほかの剤よりも比較的LD₅₀が、急性毒性が高いと思われるほかの2剤よりも高く設定されているので、もし今回のデータでは不十分なのであれば、これは例えば設定できないというような判断があったのではないかというように思うのですけれども、私のコメントとしては、5倍というのは懸念がございます。

○西川座長

その点も踏まえて、部会では結論を出したと理解します。今の吉田先生のコメントは議事録に残りますので、部会の決定を尊重するという点からは、ARfDについては部会の案のとおりとしていきたいと思えます。よろしいですか。

ありがとうございます。そうしますと、メチルイソチオシアネートのADIとかARfDについては、まだ結論が出ていなかったのですが、3-43ページにADIの設定根拠及びその値が示されています。イヌの90日試験と1年間試験で求められた無毒性量0.4 mg/kg 体重/日を安全係数100で除して、ADIは0.004 mg/kg 体重/日としたいと思えます。

ARfDにつきましては、ウサギ及びマウスの単回投与試験で得られた無毒性量10 mg/kg 体重/日を安全係数100で除して、0.1 mg/kg 体重としたいと思えます。

最後に総合評価ですが、3剤の評価を受けて、総合評価の5ページにありますように、グループADIにつきましては、イヌの90日試験及び1年間試験で得られた無毒性量0.4 mg/kg 体重/日を安全係数100で除して、0.004 mg/kg 体重/日としたいと思えます。

ARfDにつきましては、これも先ほど結論をしましたように、マウス及びウサギの一般薬理試験で得られた無毒性量10 mg/kg 体重/日を安全係数100で除して、0.1 mg/kg 体重としたいと思えます。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、評価書(案)を整えさせていただきますして、親委員会に進めさせていただきますと思えます。ありがとうございました。

○西川座長

それでは、次の剤について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、資料6に基づき説明させていただきます。フェンメディファムです。

評価書(案)の8ページ、6のような構造のもので、カーバメート系の除草剤で、植物体内に吸収され、蒸散流によって移行し、同化作用とヒル反応を阻害することで枯死させると考えられているとされております。

10ページから、動物体内運命試験で、吸収率は少なくとも63.9%とされております。

分布といたしましては、血漿、血液、甲状腺などに放射能が認められておりましたが、全体的に低い濃度でございました。

11ページ、代謝物としましては、尿中の主要代謝物として、M1ほか認められており

ます。

15ページ、排泄になります。放射能は糞中に比べて、低用量ですと尿中にわずかに多く排泄され、高用量では主に糞中に排泄されております。

16ページの13行目、永田先生から御修正いただいております。この部分は「非線形性」というところを「低下」と御修正いただいているのですけれども、こちらは評価第二部会で御審議いただいた剤なのですが、この部分は随分御議論いただきまして、吸収の低下というよりは遅延によって高用量でAUCが低くなっているというようなところをどのように表現するかということで、ここの評価書の記載ぶりを御議論いただきまして、もとの案のように吸収に非線形性が認められたとおまとめいただいたところですので、今回の低下が認められたという御修正になりますと、部会での御議論の遅延についてはどのように記載するかという論点から少しずれてしまいますので、できれば、もとの案でというふうに考えましたが、扱いについて御確認をいただければと思います。

16ページ、泌乳牛、産卵鶏を用いた運命試験が実施されておまして、泌乳牛の可食部では、腎臓、肝臓などで主な代謝物としてM1～M8が認められております。産卵鶏では、卵中の放射能の大部分が卵黄中に認められて、卵白中濃度はわずかという結果になっております。

19ページ、植物体内運命試験で、てんさい、いちごで試験が実施されております。可食部では未変化のフェンメディファムのほか、10%TRRを超える代謝物としてM3が認められております。

21ページの14行目は、與語先生に記載の修正をいただきました。申しわけございませんでした。

22ページ、土壌中運命試験について、上路先生から御修正いただきました。好氣的土壌で試験をした区と好氣的にしてから嫌氣的にして試験をした区がある点について、もとの記載でわかりにくかったということで、記載を修正していただきました。もとの事務局の記載が行き届いておらず、申しわけございませんでした。御確認をいただければと思います。

30ページ、作物残留試験が実施されておまして、フェンメディファムと代謝物M1を分析対象化合物とした試験で、フェンメディファム及び代謝物M1は可食部において定量限界未満であったという結果が出ております。

30ページ、続きまして、毒性の結果になります。主な影響ですけれども、体重増加抑制のほか、主要な影響としましては、血液への影響が認められておまして、溶血性貧血、メトヘモグロビン血症、肝臓、腎臓、脾臓に色素沈着や髄外造血が認められたという結果となっております。

41ページから、長期の試験になります。

44ページの(5)の試験がADIの設定根拠とされた試験となります。

46ページの3行目から御覧いただければと思いますが、本剤につきましては、長期の試

験が多数実施されておりましたことから、これらの試験の中でも最も感受性の高い指標と考えられる血液の影響に着目して総合評価をいただいております。長期の試験で発がん性は認められておりません。

47ページから、繁殖の試験でして、繁殖能に対する影響は認められておりません。

49ページから、発生毒性試験がございます。ラット、ウサギとも催奇形性は認められておりません。

50ページから、遺伝毒性試験ですが、全ての試験で陰性という結果です。

52ページの代謝物についても、Ames試験が陰性という結果です。

53ページから、食品健康影響評価でございます。暴露評価対象物質は親化合物のフェンメディファムのみと設定いただいております。ADI、ARfDの設定に関しましては、54ページの記載のとおりとなります。

説明は以上となります。お願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、コメントをいただいたところを中心に見ていきたいと思っております。

16ページの13行目ですが、永田先生から細かい修正案が出ております。事務局の説明では、低下というのは少し違うので、もとの記載のほうが妥当であるという説明があったのですが、よろしいでしょうか。

それでは、永田先生にせっかくいただいたコメントですけれども、却下するというようにしたいと思っております。

あとは細かい記載整備を與語先生と上路先生に指摘いただいております、そのとおりに修正されていると思っております。

ほかには特になかったように思いますが、全体を通して何かお気づきの点があれば、お願いいたします。

ないようでしたら、54ページにありますように、ADIにつきましては、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験①で求められた無毒性量4.6mg/kg体重/日を安全係数100で除して、0.046 mg/kg 体重/日としたいと思っております。

ARfDにつきましては、単回投与による貧血等の毒性影響が生じる可能性が考えにくいということから、設定する必要はないということにしたいと思っております。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、次の剤、フルオキサストロビンについて、説明をお願いいたします。

その前に、今後の進め方ですね。

○横山課長補佐

評価書（案）を整えまして、親委員会に進めさせていただきます。ありがとうございます。

○西川座長

では、続けて説明をお願いします。

○堀部課長補佐

それでは、資料7をお願いいたします。資料7はフルオキサストロビンの評価書（案）でございます。

審議の経緯につきましては、4ページにまとめさせていただきました。昨年7月にインポートトランス設定の要請がございまして、9月に要請事項説明を受け、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。

剤の概要については7～8ページにわたり、まとめられております。本剤はストロビルリン系の殺菌剤でございます。ミトコンドリア内のチトクロームB I 複合体のQ_o部位に結合することで電子伝達系を阻害するとされているものでございます。

安全性に係る試験の概要は、9ページからになります。

まず、動物体内運命試験の結果は、9ページの11行目から御覧いただけるかと思えます。吸収率でございますが、26行目からまとめておりますが、81.9～93.5%という結果でございます。

体内分布につきましては、10～11ページにまとめられております。

11ページにオートラジオグラフィーの結果がございまして、放射能濃度が高いのは肝臓や膀胱等でございます。投与放射能は速やかに排泄され、組織への蓄積性はないと判断されております。

代謝のデータは、12ページの6行目からです。尿、糞、胆汁中の代謝物としましては、M12、M17、M25、M30、M48E、M49、M78といったようなものが認められております。

排泄の試験結果は、13ページでございます。尿糞中排泄率でございますが、尿糞排泄の試験からは83.7～106%TARが投与後48時間の尿糞中に排泄されております。

14ページの4行目、胆汁中排泄試験がございまして、投与後24または30時間で77.3～87.4%TARが胆汁中へ排泄されるということで、腸肝循環が示唆されてございまして、本剤は主に胆汁を介して糞中へ排泄されると考えられたとされております。

14ページの16行目から、植物体内運命試験の結果でございます。本剤では、春小麦、らっかせい、トマトで試験が行われました。10%TRRを超えた物質といたしまして、フルオキサストロビンのZ体ですね。この剤はE体なのですが、Z体に変換されたものが10%TRRを超えて認められております。具体的には16ページの表の春小麦の穀粒のところにありますが、Z体は15%TRRという結果になっております。

23ページ、作物残留試験の結果は19行目からまとめられてございまして、最大残留値は23

～25行目のとおりでございます。

24ページ、急性毒性試験の結果がございます。経口でのLD₅₀は2,500を超えるという結果でございます。その上に薬理の試験結果がございますが、3種類のデータパッケージのいずれも影響なしという結果が得られております。

25ページから亜急性毒性試験の結果、30ページから慢性毒性試験の結果がございますが、本剤の主なプロファイルといたしましては、体重増加抑制、肝重量の増加、肝細胞肥大、泌尿器系、腎盂や尿道への結石等が認められております。

神経毒性の関係ですが、24～25ページに急性神経毒性、30ページに亜急性神経毒性試験の結果がございますが、いずれも神経毒性はなしという判断がなされております。

発がん性についてですけれども、31ページにラットの併合試験、33ページにマウスの試験がございますが、こちらはいずれも発がん性はなしという結果になっております。

ADIの設定根拠になりましたのは、前後して恐縮ですが、30ページから始まります、イヌの1年間慢性毒性試験でございます。こちらの雌の1.5 mg/kg 体重/日がADIの設定根拠とされた試験でございます。

33ページから、生殖発生毒性試験結果でございます。まず、2世代繁殖試験の結果でございますが、繁殖能に対する影響は認められないとされております。発生毒性試験、ラット、ウサギの結果では、催奇形性は認められないとされており、いずれの試験におきましても、単回投与での影響のようなものは伺えないという結論をいただいているところでございます。

35ページ、遺伝毒性試験でございます。フルオキサストロピンに遺伝毒性はないものと考えられております。E体とZ体が出るというお話を申し上げましたが、異性体間での毒性比較がなされておまして、37ページの6行目に結果がございますが、検体の異性体比で毒性に差は認められないということでもございました。

食品健康影響評価は、41ページでございます。暴露評価対象物質でございますが、フルオキサストロピンのZ体も含むものとして、暴露評価対象物質を御設定いただきました。

ADIにつきましては、先ほど申し上げましたように、イヌの試験から0.015 mg/kg 体重/日とされております。

単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響はないということで、急性参照用量は設定する必要がないと判断されたということでもございます。

なお、いくつかの短い試験で無毒性量はとれておりませんが、より低用量まで長期の試験をやられておりますので、カバーはできているものと考えられたとされております。

御説明は以上です。

すみません、1点だけ、コメントをいただいたところを飛ばして説明して、平気な顔をしてしまいました。申しわけありません。

26ページです。ラットの4週間の試験において、表19を御覧いただきますと、雌の最低用量からTGの減少が認められております。この点につきまして、松本先生から、他に所見

がないようですけれども、剤の特徴や試験全体からの判断でしょうかという御質問をいただきました。

その下に【事務局より】ということで回答させていただいておりますが、ここは相当議論をいただいたところでございます。雄に関しては体重増加抑制が高い用量で出ておりまして、他の所見に関しても、それに関連するようなものではないかという判断をいただいたところです。確かに雌のTGに関しては、これ以外の関連所見は、この試験ではないということですが、データを確認いただきますと、用量相関があつて有意差がついてしまっているということに加えて、27～28ページの13週間のラットの試験があるのですが、用量こそ違いますけれども、こちらでもTGの減少が認められているということを総合的に判断して、剤のプロファイルを判断されて、100 ppm以上で投与の影響と判断せざるを得ないと御判断をいただいたものでございます。

すみません、飛ばしましたが、以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

今の点だけです。26ページのトリグリセリドの減少を毒性とした根拠について、松本先生からコメントが出ておりました。これは私の部会で、確かにこれ1つしか所見がなく、これは本当に毒性ととっていいのかどうかということをお皆さんに投げかけたところ、皆さんは【事務局より】の説明があるように、用量相関性があつて統計学的有意差があるし、他の試験でもトリグリセリドの減少が認められていることから、これをあえて毒性としないのはかえって不自然だろうという結論に達しました。

松本先生、いかがですか。

○松本専門委員

結論的にはそれで結構なのですが、TGがかなりばらつきの大きい項目でして、SDが平均値の3割以上を超えたりするものですから、そういう数字がなかったのも、こういう質問をさせていただきました。

○西川座長

ありがとうございます。

長野先生、今の点について、何か追加でございますか。

○長野専門委員

事務局の説明のとおりです。

○西川座長

ありがとうございます。

したがって、これはあえて毒性としないとする根拠もないわけでしたので、これを毒性としたわけです。

あとは全体を通して何かございますか。ないようでしたら、42ページにありますように、ADIにつきましては、イヌの1年間試験で求められた無毒性量1.5 mg/kg 体重/日を安全係

数100で除して、0.015 mg/kg 体重/日としたいと思います。

ARfDにつきましては、単回投与による可能性のある毒性影響が認められておりませんので、設定の必要なしということにしたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

それでは、今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○堀部課長補佐

評価書の修正もございませんので、親委員会に報告したいと思います。

以上です。

○西川座長

それでは、続きまして、プロヘキサジオンカルシウム塩について、説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料8に基づき説明をさせていただきます。

まず、経緯ですけれども、3ページをお願いいたします。2012年に厚生労働大臣から残留基準設定に係る評価依頼があったものでございます。2014年10月に評価第四部会で御審議いただきました。

7ページ、構造式は6にございますが、このような構造のもので、農薬としてはカルシウム塩となっております。評価書の中で、このカルシウム塩がとれて、解離型ですとか遊離酸としてプロヘキサジオンが生成するのですけれども、それはまとめてプロヘキサジオンと表記しております。

32行目、本剤はシクロヘキサジオン系の植物成長調製剤で、ジベレリンの生成阻害による活性ジベレリン量の低下により、伸長抑制がもたらされると考えられているものでございます。

9ページ、ラットの動物体内運命試験でございます。血中濃度推移のデータがございしますが、吸収は比較的速やかとなっております。

一番下に永田先生からのコメントがございまして、表1の中の網かけの部分について、この値がほかの値と比べると高い印象なのですけれども、議論はされたでしょうかというものと、全血の500のAUCの値ですが、雌雄でほかと逆になっている理由は何でしょうか、議論を説明してくださいというようなコメントをいただいております。

10ページにございますとおり、まず、網かけの部分の $T_{1/2}$ の数値についてですが、同群の雌の値より高値だったのですけれども、有意差がつくようなものではなかったということで、明瞭な差がないものということを前提に御議論いただいております。この点についてはそれ以上、特段の議論はなかったものでございます。②についても同様に、特段の

議論はなかったものでございます。御紹介させていただきます。

10ページ、吸収率としては40%程度以下と考えられております。

10ページの20行目から、分布の試験になります。こちらは消化管や腎臓などで残留が認められております。

20～21行目、永田先生から「体内蓄積性」を「体内残留性」と御修正いただいております。残留量が低いという文章がその前にあるので、残留性と御修正をいただいたのかと思うのですが、一方、この試験は反復投与試験で単回投与試験があるものに対して反復投与試験の結果が示されておりました、それでも蓄積性がないということを示す文章かと思われれます。また、抄録の記載に蓄積性という記載もございましたので、もとの記載のままで問題ないのではないかと考えますが、御確認をいただければと思います。

11ページ、代謝物のデータがございます。主要成分はプロヘキサジオンで、代謝物【6】、【7】、【3】などが認められております。

排泄は12ページにございますが、速やかで、低用量投与群では主に尿中に、高用量投与群では主に糞中に排泄されております。

畜産動物の試験として、13～18ページまでヤギとニワトリの試験がございまして、結果としましては、プロヘキサジオンが主な成分として認められておりました、加水分解により生成する代謝物【3】、代謝物【4】が10%TRR以上、認められた代謝物とされております。

18ページから、植物体内運命試験で、稲、キャベツ、らっかせい、りんごで試験が実施されております。可食部において10%TRRを超えて認められた代謝物は、代謝物【14】となっております。

25ページ、環境の試験で、20行目からの加水分解試験ですが、26行目からの推定半減期の記載、20℃の緩衝液中における結果として記載しているのですけれども、試験条件のところを見ると、必ずしも全てのpHの試験系で20℃でやっているわけではないので、間違いがないか確認をとということで、上路先生からコメントをいただきました。

これにつきましては、事務局より26ページにございますとおり、速度定数から推定で半減期が算出されたものでございました。ですので、数値としては間違えていないのですけれども、このままの記載ですと、また同じような疑問が生じる可能性があるかと思えます。もし可能であれば、少し文章をつけ加えて、例えば、各試験条件下で得られた速度定数から20℃の緩衝液中におけるプロヘキサジオンカルシウム塩の推定半減期はと少し補足をしてはどうかとも思ひまして、案を提案させていただきますが、御検討いただければと思います。

26ページの(2)の②の試験についても同様でございます。御確認いただければと思います。

28ページ、作物残留試験がございまして、プロヘキサジオンカルシウム塩及びプロヘキサジオンを分析対象化合物として試験が実施されておりました、プロヘキサジオンカルシウ

ム塩として算出された最大残留値ですけれども、いちごの0.68 mg/kgとなっております。

畜産物残留試験も実施されておりました、プロヘキサジオンと代謝物【3】とプロヘキサジオンカルシウム塩を分析対象として試験が実施されておりました、最大残留値はプロヘキサジオンカルシウム塩としては2.65 µg/g、代謝物【3】は0.331 µg/gという結果となっております。

29ページから、毒性となっております。急性毒性は比較的低い値が出ております。主な毒性影響ですけれども、胃に前胃扁平上皮過形成や腺胃粘膜下異所性組織、腎臓で皮質尿細管拡張、これはイヌのみに認められておりますが、こういったものが認められました。

31ページ、急性神経毒性が実施されておりますが、神経毒性は認められなかったという結果でございます。

33ページ、亜急性神経毒性の結果がございまして、神経毒性は認められなかったという結果でございます。

33ページから、長期の試験で、33ページの18行目からのイヌの1年の試験がADIの設定根拠になった試験でございます。ラット、マウスとも発がん性は認められておりません。

35ページの表37を御覧いただければと思いますけれども、先ほど主な所見として御紹介した腺胃粘膜下異所性組織ですが、こちらは異所性組織という文言にしますと、先天的な異常と少し間違えられるのではないかとということで議論をいただきまして、脚注を御覧いただければと思いますけれども、胃内の粘膜下部位で異常に下方方向へ再生した胃粘膜組織と説明を加えていただきました。

36ページ、生殖発生毒性試験の結果で、繁殖能に対する影響は認められなかったという結果。

37ページ、発生毒性試験、ラット、ウサギとも催奇形性は認められなかったという結果でございます。

遺伝毒性試験につきましては、39ページからですけれども、こちら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たとおまとめいただきました。

41ページ、代謝物と原体混在物のデータがありますが、Ames試験でいずれも陰性という結果です。

42ページ、食品健康影響評価で、農産物中の暴露評価対象物質はプロヘキサジオンカルシウム塩と、その遊離酸であるプロヘキサジオンと設定いただきました。この点につきまして、上路先生からコメントをいただいております、本剤では畜産物の体内運命試験、ヤギとニワトリの試験がございまして、残留試験としましてもウシの試験がありまして、試験があるのに畜産物における暴露評価対象物質の設定は必要ありませんでしたかということで質問がありました。

本剤につきましては、ニワトリの残留試験のデータがなかったもので、今回、畜産物における暴露評価対象物質は設定いただいております。御確認いただければと思います。

ADIとARfDに関しましては、43ページになります。ADIにつきましては、イヌの慢性毒性試験の無毒性量20 mg/kgを根拠に100で除した0.2 mg/kg 体重/日。

ARfDにつきましては、全てカットオフ値以上という結果でしたので、設定の必要なしと御判断、御評価いただいているところでございます。

説明は以上になります。お願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

9ページの表1の数字について、永田先生からコメントが出ております。事務局の説明では、議論があったかどうかについては、その議論はなされていなかったということで、永田先生にはそのように御納得いただくしか、しょうがないと思います。

10ページの20～21行目にかけて、「体内蓄積性」ではなくて「体内残留性」と修正したらどうかという御意見だったのですが、これも事務局の説明がありましたように、体内残留性のほうがより適切であるということですので、せっかく永田先生からコメントをいただいておりますが、これも却下ということにしたいと思います。

25ページの加水分解試験についてですが、上路先生からコメントが出ておまして、下線部について確認、修正をお願いしますということで、それに対して事務局から、26行目の最初のほうに少し文言を追加するということです。すなわち各試験条件下で得られた速度定数から20℃の緩衝液中云々という修正案が出ましたけれども、上路先生、いかがでしょうか。

○上路専門委員

それが入っていれば、わかると思いますので、お願いします。

○西川座長

ありがとうございます。そのように修正したいと思います。

42ページ、これも上路先生からですが、農産物中の暴露評価対象物質については、親と遊離酸であるプロヘキサジオンと設定したということでいいのですが、畜産物についてはどうかということで、事務局からはニワトリの残留試験データがないので、畜産物における暴露評価対象物質は設定されなかったということだったのですが、これについてはいかがでしょうか。

○上路専門委員

了解しました。結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

以上でコメントをいただいた点については解決したと思います。全体を通して何かございますか。

ないようでしたら、ADIについては、イヌの慢性毒性試験で得られた無毒性量20 mg/kg 体重/日を安全係数100で除して、0.2 mg/kg 体重/日としたいと思います。

一方、ARfDについては、カットオフ値500 mg/kg 体重以上であることから、設定する必要はないということにいたします。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○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

それでは、評価書(案)を修正いたしまして、食品安全委員会に進めさせていただきたいと思います。ありがとうございました。

○西川座長

それでは、続きまして、ヘキシチアゾクスについて、説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、資料9に基づき説明させていただきます。

3ページ、経緯ですが、2011年に厚生労働大臣から残留基準値設定に係る食品健康影響評価について要請がございまして、2014年11月に評価第三部会で御審議いただいたものでございます。

7ページ、構造は6. にあるとおりでございます。殺ダニ剤でございます。

9～14ページまで、動物体内運命試験になります。表1のとおり、吸収については今までの剤に比べると少し緩やかに吸収されているようでございます。

吸収率が26行目からございますが、低用量投与群で少なくとも33.5%、高用量投与群で少なくとも10.7%と算出されております。

10ページの分布の結果ですけれども、脂肪において高い残留が認められております。代謝物としましては、10ページの18行目あたりにございますが、[B]と[E]の*trans*体が認められております。

12ページ、排泄にまいります。主に糞中に排泄されたという結果になっております。

ほかにもラットの試験が実施されておりますが、今、御説明した内容と同様の結果が得られております。

15～16ページですが、ヤギとニワトリの畜産動物を用いた試験がございまして。組織中で未変化のヘキシチアゾクスのほかに、代謝物として[B]の*cis*体、*trans*体、[E]も*cis*体と*trans*体の両方が認められております。ほかに代謝物[G]なども認められております。乳汁への移行は比較的わずかという結果となっております。

16ページから、植物体内運命試験で、みかん、なし、りんご、ぶどう、茶で試験が実施されております。主な成分ですけれども、未変化のヘキシチアゾクスで、10%TRRを超える代謝物としましては、[E]*trans*体で抱合体を含むものが認められております。ほかに代謝物[C]、[D]が植物体内運命試験においてのみ検出されておりますが、量としてはいずれ

も10%TRR未満でした。

17ページの23行目、温州みかんの品種ですけれども、上路先生からお問い合わせいただきましたが、もとの資料に戻っても不明でしたので、「不明」と記載させていただきました。

25ページ、土壌カラムリーチング試験の記載についてですが、25ページの5行目ですけれども、分解物がどのようにして生成したものか追記したほうがわかりやすいということで、エージングによって生成されるという文章を補足いただきました。御確認いただければと思います。

28ページ、作物残留試験の結果でございまして、最大残留値ですけれども、ホップ（乾毬花）の18.4 mg/kgという結果でございまして。

畜産物の残留試験も実施されておまして、ヘキシチアゾクスを分析対象として実施され、最大残留値が泌乳牛で肝臓の0.186 µg/g、採卵鶏では全卵で0.36 µg/gという値が得られております。

29ページから、毒性試験の結果になります。急性毒性試験の結果は比較的、毒性が低いという結果が出ております。主な影響ですけれども、体重増加抑制や肝臓、副腎への影響です。肝臓は重量増加、肝細胞肥大、副腎も重量増加や副腎皮質空胞化などが認められております。

35ページ、亜急性毒性試験が実施されておまして、神経毒性は認められなかったという結果です。

35ページ以降が長期の試験となっております。36ページのラットでは、発がん性は認められておりませんが、37ページ、38ページのマウスの試験で肝臓に腫瘍が認められたという結果となっております。

38ページから、生殖発生毒性試験で、繁殖能に対する影響は認められておりません。

39ページ、ラット、ウサギの発生毒性試験でも催奇形性は認められなかったという結果です。

遺伝毒性試験は40ページですけれども、全て陰性の結果が得られております。

41ページの代謝物と原体混在物の結果も全て陰性の結果です。

41ページ、その他の試験ですけれども、マウスで肝腫瘍がございましたので、プロモーション作用検討試験がございまして、フェノバルビタールに比べて弱い肝発がんプロモーション作用を有すると考えられたというような結論となっております。

44ページ、食品健康影響評価になります。暴露評価対象物質といたしまして、畜産動物を用いた動物体内運命試験において認められた代謝物のうち、代謝物[B]の*cis*体はラットにおいて検出されていなかったため、農産物中の暴露評価対象物質は親化合物のみなので、畜産物の暴露評価対象物質は認められた代謝物と残留試験の結果を踏まえまして、代謝物[I]の構造を持つ代謝物と設定いただきました。

ADIとARfDに関しましては45ページのとおりで、ADIはイヌの1年の試験の無毒性量を根拠といたしまして、安全係数100で割った値、0.028 mg/kg 体重/日。急性参照用量につ

きましては、認められたエンドポイントがカットオフ値以上であったことから、設定する必要がないと御判断いただいております。

説明は以上になります。お願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、最初が17ページに、みかんの品種がわからないかという上路先生のコメントがあったのですが、わかりませんということです。御了解ください。

25ページにも上路先生から、エージングによって生成されるを追記してはどうかという御提案があって、上路先生の御提案どおりに修正を加えたということです。よろしいですね。ちなみにこのエージングというのは、英語のageのingですか。

○上路専門委員

そうです。水を流すまでに時間を置いておくということです。

○西川座長

ありがとうございます。知りませんでした。

あとは特になかったですね。それでは、全体を通して何かお気づきの点があれば、お願いいたします。

ないようでしたら、45ページのADIとARfDの設定についてに行きます。

まず、ADIにつきましては、イヌの1年間慢性毒性試験で得られた無毒性量2.87 mg/kg 体重/日を安全係数100で除して、0.028 mg/kg 体重/日としたいと思います。

ARfDにつきましては、カットオフ値以上であることから、設定する必要はないということにしたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

どうもありがとうございました。

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

評価書(案)を整えさせていただきまして、親委員会のほうに進めさせていただきます。ありがとうございました。

○西川座長

続きまして、メトラフェノンについて説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、資料10に基づき説明させていただきます。

経緯ですが、3ページを御覧ください。インポートトレランス設定の要請に関連しまして、2014年に厚生労働大臣から評価要請のあったものでございます。2014年11月に評価第

一部会で御審議いただきました。

6ページの6. にお示しているような構造式のもので、ベンゾフェノン系の殺菌剤でございます。作物表面における糸状菌の生育、葉面の浸食、呼吸及び孢子形成を阻害して殺菌効果を示すと考えられております。

7ページから、動物体内運命試験でございます。

表1のとおり、やはり少し吸収はゆっくりとなっております。吸収率は低用量群で少なくとも88.7%、高用量群で少なくとも15.0%と算出されております。

8ページ、分布の結果ですけれども、消化管、肝臓などで高い残留が認められております。

代謝物ですが、9ページでございますとおり、糞中でG、I、J、L、P、Zなどが認められております。

12ページ、排泄ですが、排泄は速やかで投与放射能は主に糞中に排泄されております。

13～14ページに、ヤギとニワトリの畜産動物の運命の結果がございまして、10%TRRを超えて検出された代謝物といたしまして、R/AD、AB/AC/Vの混合物、AJ、AK、ALといったものが認められております。

15ページから、植物体内運命試験で、小麦、ぶどう、きゅうりで試験が実施されております。主要成分は未変化のメトラフェノンで、代謝物として、Z、L、Yなどが認められておりますが、いずれも10%TRR未満という結果でございます。

19ページに作物残留試験の結果がございまして、メトラフェノンの最大残留値はホップの34 mg/kg、代謝物G、L、Zにつきましては、それぞれ0.07、0.11、0.30 mg/kgという結果です。可食部での代謝物Zについても分析が行われておりまして、最大残留値は0.02 mg/kgという結果です。

急性毒性試験については19～20ページです、5,000超という結果です。

急性神経毒性試験の結果、急性神経毒性は認められなかったという結果です。

6行目、申しわけございません。単位が間違えておりまして、「ppm」を「mg/kg体重」に御修正いただきました。ありがとうございました。

毒性の影響といたしましては、主に肝臓の重量増加、小葉中心性肝細胞壊死など、腎臓の間質性腎炎、慢性腎症などが認められております。

23ページ、亜急性神経毒性も認められないという結果です。

24ページから、長期の試験で、23行目からのラットの併合試験がADIの設定根拠となっております。

25ページ、26ページにあります。ラット、マウスとも肝腫瘍の増加が認められております。

27ページから、生殖発生毒性試験で、繁殖能に対する影響は認められておりません。

続きまして、ラットとウサギの発生毒性試験の結果でも、催奇形性は認められなかったという結果でございます。

遺伝毒性が29ページで、全て陰性という結果でございます。

免疫毒性試験は29ページからですが、免疫毒性は認められてなかったという結果です。

肝腫瘍が認められまして、その他試験が実施されておりますが、30ページからになります。発がんイニシエーション活性がないことですか、ペルオキシソーム増殖は誘導しないというような結果が得られております。

33ページ、食品健康影響評価になります。暴露評価対象物質は農産物中について設定いただきまして、メトラフェノン親化合物のみといただいております。

ADIとARfDについては、34ページに記載がございまして、ADIがラットの2年間の併合試験の24.9 mg/kg 体重/日を根拠にADI 0.24 mg/kg 体重/日と設定いただいております。

急性参照用量は単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響が認められなかったということで、設定の必要なしといただいております。

35ページ、36ページに各試験の無毒性量ですとかエンドポイントの所見をまとめたものがございまして、こちらは本文中の結果と異なる記載があったものについて、長野先生に御修正をいただきました。どうも申しわけございませんでした。

説明については以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

20ページに、松本先生から用量の単位が違うということで御指摘いただきました。どうもありがとうございます。

35ページの表34について、長野先生から修正が出されておまして、これも適切に直っていると思います。

ほかには特にコメントをいただいているのですが、何か全体を通して、お気づきの点があれば、お願いいたします。

よろしいですね。それでは、34ページにありますように、ADIにつきましては、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験で得られた無毒性量24.9 mg/kg 体重/日を安全係数100で除して、0.24 mg/kg 体重/日といたします。

一方、ARfDにつきましては、単回投与によって生ずる可能性のある毒性影響が認められなかったことから、設定の必要はなしということにしたいと思っております。ありがとうございました。

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

評価書（案）を整えまして、食品安全委員会のほうに進めさせていただきたいと思っております。ありがとうございました。

○西川座長

それでは、続きまして、事務局より説明をお願いいたします。

○堀部課長補佐

それでは、資料11をお願いいたします。振り分けでございます。振り分けにつきましては、既に座長、副座長と御相談の上、幹事会の先生方に御相談をいたしまして、今回は2剤について振り分けが確定しておりますので、御報告のみ申し上げたいと思います。

資料11の1ページのジェットフェンカルブという剤でございますが、こちらは評価第一部会。

4ページのトリアファモンでございますが、こちらは評価第四部会で御審議をお願いするということで振り分けを確定しております。該当の部会の先生方、どうぞよろしくお願いいたします。

本件につきましては、以上です。

○西川座長

よろしいでしょうか。

それでは、続けて説明をお願いします。

○堀部課長補佐

それでは、資料12でございます。食品安全委員会での審議等の状況について御報告を申し上げます。

リスク管理機関からは昨日の第545回食品安全委員会におきまして、11剤の意見聴取がなされたところでございます。

国民の皆様からの意見・情報の募集手続につきましては、3剤について1月15日まで御審議をお願いしたところでございます。一部、評価に関連するような御意見がございますので、その剤につきましては、恐らく次回の幹事会で御審議をお願いすることになるかと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

リスク管理機関への通知でございますけれども、542回、544回、545回の3回にわたって、6件、7物質について評価結果を答申いたしました。

こちらは以上でございます。

○西川座長

よろしいでしょうか。

それでは、続きまして、今後の開催予定等について、説明をお願いします。

○堀部課長補佐

それでは、部会等の開催予定について御案内申し上げます。

次回の幹事会は2月16日月曜日でございます。

各評価部会でございます。部会順に申し上げます。評価第一部会は2月21日木曜日、評価第二部会は2月9日月曜日、評価第三部会は1月26日月曜日、評価第四部会は2月2日月曜日でございます。月曜日の会議が非常に多くなっており、大変恐縮でございます。週の初めから呼びつけやがってという御苦情もあろうかとは思いますが、何とぞよろしく願いできればと思います。

事務局からの御説明は以上でございます。

○西川座長

ただいまの説明について、何か御質問等がございますか。

ないようでしたら、ほかに何か連絡事項がございますか。

○堀部課長補佐

事務局からは特にございません。

○西川座長

これで本日の議事は終了いたしました。

以上をもちまして、第118回農薬専門調査会幹事会を閉会いたします。

お忙しいところ、お集まりをいただきまして、どうもありがとうございました。