

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

## 第46回会合議事録

1. 日時 平成27年8月3日（月） 14:00～16:12

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（イソピラザム、キノメチオナート）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、長野副座長、井上専門委員、加藤専門委員、佐々木専門委員、  
玉井専門委員、中塚専門委員、本多専門委員、森田専門委員、山手専門委員、  
與語専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

関野評価第一課長、堀部課長補佐、横山課長補佐、磯技術参与、海上技術参与、  
山原専門職、齊藤係長、賀登係長、小牟田専門職、小田嶋係員

5. 配布資料

- |     |                       |
|-----|-----------------------|
| 資料1 | 農薬専門調査会での審議状況一覧       |
| 資料2 | キノメチオナート農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料3 | イソピラザム農薬評価書（案）（非公表）   |
| 資料4 | 論点整理ペーパー（非公表）         |
| 資料5 | トリフロキシストロビン農薬評価書（案）   |

6. 議事内容

○横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから、第46回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

なお、内閣府におきまして5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日は、評価第四部会の専門委員の先生方11名が御出席の予定です。

佐々木先生は、少し遅れて見えられるとのこと。

また、先般食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。

このたび、食品安全委員会委員長に就任の佐藤委員でございます。

○佐藤委員長

佐藤でございます。これまでも増してよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

続きまして、委員長代理に再任の山添委員でございます。

○山添委員

引き続き、どうぞよろしくお願い申し上げます。

○横山課長補佐

続きまして、新任の吉田委員でございます。

○吉田委員

新任のというのは気恥ずかしいのですが、どうぞよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

また、このほか、本日は欠席でございますが、熊谷委員、石井委員、村田委員が再任されております。また、新たに堀口委員が就任しております。

それでは、以後の進行を西川座長にお願いしたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬キノメチオナート、イソピラザムの食品健康影響評価についてです。

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非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より、資料確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1として農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2としてキノメチオナート農薬評価書（案）。

資料3としてイソピラザム農薬評価書（案）。

資料4として論点整理ペーパー。

また、資料5としてトリフロキシストロビン農薬評価書（案）となっております。

資料は以上でございます。

また、会議資料は今、御説明した以上なのですけれども、今日からタブレットを御利用いただき、報告書をこちらに保存させていただいております。御利用いただく方法については後ほど簡単に説明させていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○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。

○横山課長補佐

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。

本日の議事について、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ましたところ、平成15年10月2日の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

先生方、御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

ありがとうございます。

本日の部会から資料の一部をタブレットで御覧いただくことになったとのことですので、事務局から操作方法について説明があるようです。よろしくお願いいたします。

○小田嶋係員

まず、評価書（案）の説明の前に、新たに用意させていただきましたタブレットについて簡単に説明をさせていただきます。

食品安全委員会では今年度よりタブレットを利用したペーパーレス会議の実施に取り組むこととなり、試行的ではありますが、まずは試験報告書等の資料をタブレットにて御覧いただくことになりました。

今の状態ではネットワークへの接続はできず、一台一台が独立した形になっておりますが、今後はシステムを導入して、会議室内のタブレット全てを連動させて同じ画面を見ることができるようにするなどの利便性の向上にも取り組んでまいります予定でございます。

本日、御使用いただきまして、使い勝手等御意見ございましたら、会議の後でも結構ですので、お聞かせいただければと思います。

では、御存じの先生方もいらっしゃると思いますが、タブレットの取り扱い方法を簡単に説明いたします。

既に電源が入っておりますので、下にある丸いボタンを押していただくと画面が表示さ

れますので、画面を左から右になぞっていただきますとロックが解除されます。

その最初に出てまいります画面の右下にオレンジ色のiBooksというアイコンがあると思うのですが、それをタッチしていただきますと、その中に今回の剤の報告書が入っております。PDFファイルで今回は百数十本になりますが、全てここに入っております。

画面の一番上に「すべてのブック」という青い文字がございまして、その下のタイトルという文字が青くなっていたら、番号順に報告書が表示されるような設定になっておりますが、今のところまで問題はございませんでしょうか。

報告書を御覧いただくときは、該当の報告書のタイトルをタッチしていただくと報告書が開くようになっております。

例えば、上から5番目の005というファイルをあけていただきますと、このファイルは全部で83ページあるのですが、一番下の列にページの番号の下に細かい四角がたくさん並んでいるところがあると思うのですが、それで大体ページ数を指定できるようになっています。そこをタッチしていただくと好きなページに飛ぶことができますので、適宜御使用いただければと思います。

その報告書を閉じたいというときには、報告書を指でつまんでいただくと画面が消えます。

何か御不明な点はございますでしょうか。何か問題等ございましたら、会議途中でも御遠慮なく事務局までお声がけください。

以上です。

○西川座長

よろしいでしょうか。

それでは、農薬キノメチオナートの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○山原専門職

資料2をお手元に御準備ください。

キノメチオナート農薬評価書（案）につきまして、御審議をお願いいたします。

3ページの審議の経緯を御覧ください。

こちらは、2011年2月に農林水産省から厚生労働省へ適用拡大に伴う基準値の設定要請がございました。2011年3月に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請があったものでございます。

2011年12月に評価第四部会で御審議いただきました。そのときに追加資料要求事項が出されておりまして、今般その回答を御確認いただくのとあわせて、ADI、ARfDの設定をお願いするものでございます。

7ページを御覧ください。

24行目が構造式でございます。

キノメチオナートは、キノキサリン系の殺ダニ・殺菌剤でございます。

諸外国での登録はなく、日本におきましては1961年に初回農薬登録がされております。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されております。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：かんきつ、りんご）がなされております。

続きまして、8ページのII. 安全性に係る試験の概要でございます。

1. 動物体内運命試験でございます。8ページの38行目から9ページの1行目から4行目にかけまして、こちらは①の分布試験と③の排泄試験に同じ動物が使用されておりましたので、事務局で試験条件に関する記載を修正いたしました。

また、9ページの6行目でございますが、数字につきまして、加藤先生より御修正いただいております。こちらは事務局案では、カーカスや胃腸管まで含めた値をお示ししておりました。これを御修正いただいたものかと思っております。

続きまして、9ページの14行目、ラットの②の試験でございます。

こちらは追加資料要求事項が出されておまして、10ページの3行目のボックスでございます。表3のAUCが相対濃度から算出した値であることがわかるように、抄録を修正するように求めておりました。その旨、抄録の注釈が追記されましたので、評価書も整理させていただきました。

続きまして、5行目の吸収率でございます。

7行目、加藤先生よりこちらも数字の御修正をいただいております。事務局案では胃腸管まで入れた値をお示ししておりました。御修正ありがとうございます。

続きまして、同じページの27行目につきまして、こちらも同じ観点から加藤先生に御修正をいただいております。

続きまして、11ページの18行目を御覧ください。ラットの3本目の試験でございます。

こちらの試験、3本の文献を引用して抄録が整理されておりました。前回の審議におきまして、試験の詳細が不明ということもございました。

12ページの一番上のボックスを御覧ください。代謝物Bがほかの試験で検出されていないにもかかわらず、引用文献（1）の試験のみで検出されていたことをもって推定代謝経路が整理されていることから、原著を確認の上、本結果の取り扱い及び代謝物Bについての評価書の記載ぶりについて御検討いただくこととされておりました。回答のあった原著の内容からまだ詳細が不明な部分があるため、事務局案といたしましては、前回審議のまま参考資料とさせていただきます。

このことにつきまして、玉井先生、加藤先生より参考資料でよいというコメントをいただいております。

また、12ページ以降、今回事務局で修正をさせていただいておりますが、こちらは評価書の見やすさの観点から標識体別に結果をまとめ直したものでございます。

12ページの20行目を御覧ください。

こちらは数字につきまして、玉井先生、加藤先生から御修正をいただいております。

また、13ページの1行目、1%TRRではなくて、0.1%TRRではないかということで玉井

先生、加藤先生から御修正をいただいております。こちらは抄録及び報告書からの抜き出しで事務局にミスがございました。御修正ありがとうございます。

続きまして、14ページの24行目（4）ウサギ、イヌ及び畜産動物の試験でございます。

こちらにも追加資料要求事項を出しております、抄録の中で本文と表の食い違いがございました。こちらにつきましては、申請者のほうで適切に修正がなされております。

また、14ページの29行目から15ページの1行目にかけまして、また、15ページの15行目から17行目にかけまして、尿中と糞中に分けて事務局で記載を整理させていただいておりますが、14ページの29行目から玉井先生、加藤先生から御修正をいただいております。こちらは事務局の確認ミスでございました。ありがとうございます。

動物体内運命試験につきましては、以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

加藤先生、玉井先生から数字の修正を含めて幾つかの記載整備などをいただきました。

それで、11ページの18行目で、ラット③の試験。これを参考資料とするということでお二方から了承いただいておりますけれども、何か補足がございましたらお願いいたします。

○玉井専門委員

特にありません。この論文などをチェックしたのですけれども、この表現でよろしいかと思いました。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、そのようにしたいと思います。

続いて、植物体内運命試験と環境も含めて説明をお願いします。

○山原専門職

16ページを御覧ください。2. 植物体内運命試験でございます。

8行目で、こちらは数字につきまして、與語先生より修正のコメントをいただいております。総放射能度濃度の1.25を1.64で除すと90ではなくて76ではないかというコメントでございます。

また、15行目、表9につきまして、事務局で注釈を追記させていただいております。

続きまして、18ページの3. 土壌中運命試験でございます。

こちらは追加資料要求を出しております、土壌水分量を調整した時期について、申請者に聞いております。申請者の回答に基づきまして、評価書（案）を整理させていただきました。

また、18ページの21行目でございますが、本多先生より、滅菌土壌では検出できないのではなく、分析していないようです。そのことを的確にあらわすように評価書を修正してくださいということで、修正をいただいております。

続きまして、19ページの2行目、好氣的土壌中運命試験の2本目でございます。

7行目から8行目にかけまして、グレーのボックスがございます。こちらは、この20 mg/kgは処理濃度であるか処理溶液の濃度であるかを申請者に確認をしておりました。今般、申請者より土壌当たりの処理濃度であると回答がございましたので、そのように評価書を整理させていただきました。

続きまして、同じページの16行目、土壌吸脱着試験でございます。

こちらにも追加資料要求事項を出しておりまして、試験に用いられた土壌が滅菌されていたかどうかを確認するとともに、本剤の土壌中の挙動に与える影響について考察を求めています。

申請者の回答が20ページでございます。

本試験はOECD106に準拠されて実施されています。実使用条件と同様に非滅菌土壌を用いて試験を実施しています。本剤は、自然環境下においては土壌中微生物により速やかに分解されると考えていますとコメントがございました。

與語先生より、申請者からの回答については問題ないですが、本剤のように土壌中半減期が極めて短い場合、滅菌土壌を用いて潜在的な土壌吸着性を調べるのがよい考えますとコメントをいただいております。

20ページの2行目、土壌吸脱着試験及び溶脱でございます。こちらにつきましても、追加資料要求を出しておりまして、本試験で用いた土壌が滅菌した土壌になるのかを確認してくださいということを投げかけておりました。

申請者より、滅菌・非滅菌についての記載がなく、詳細は不明であると回答を得ております。

植物と環境の試験は以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

やはり数値の誤りの修正を含めて幾つかの、主に記載整備に関するコメントをいただいております。

おおむね與語先生、本多先生からいただいたコメントに従って修正がなされていると思いますが、與語先生、何か補足はございますか。

○與語専門委員

大丈夫です。補足はありません。

○西川座長

本多先生、いかがですか。

○本多専門委員

ありません。

○西川座長

ありがとうございます。適切に修正されているものと思われます。

次に、毒性です。亜急性毒性試験の終わりまで説明をお願いします。

○山原専門職

23ページ以降が7. 一般薬理試験でございます。

急性参照用量設定のために、症状の発現時期を追記させていただきました。

25ページを御覧ください。5行目の【事務局より】のボックスでございます。23ページから24ページにかけまして、中枢神経系の試験、呼吸循環器系の試験がございますが、マウスの一般状態試験は雌雄各3匹、ウサギの一般状態試験は片性の試験ですが、ほかに単回経口投与後の症状などを確認できる試験がなかったため、ARfDの設定根拠としましたと事前に御相談しておりました。

長野先生より、同意しますとコメントをいただいております。

続きまして8. 急性毒性試験でございます。

26ページの2行目のボックスを御覧ください。

ラットを用いた急性吸入毒性試験におきまして、雌のLC<sub>50</sub>の数値が最小致死量よりも小さいことについて申請者に説明を求めておりました。申請者で修正がございましたので、それに合わせて長野先生に表につきましても修正をいただいております。

続きまして10. 亜急性神経毒性試験でございます。27ページを御覧ください。

90日間亜急性毒性試験（ラット）の試験でございますが、こちらの試験、体重増加抑制は投与期間初期に認められておりますが、ARfDのエンドポイントとは事務局案ではしないということで御相談を差し上げておりました。

山手先生、長野先生より、同意しますとコメントをいただいております。

また、90日間亜急性毒性試験（イヌ）の試験でございます。こちらにつきましても、追加資料要求を出しております。

使用動物数が4匹と少なく統計的な差が判断しにくいと、血液学的検査結果における赤血球、血色素量、ヘマトクリット値及び網状赤血球の変動につきまして、再考察を投げかけておりました。

申請者の回答でございますが、赤血球数や血色素量、ヘマトクリット値の20 mg/kg体重/日以上投与群の雄の貧血傾向は検体投与の影響であると考えたというコメント。

また、雌で認められた網状赤血球の増加傾向については、その他の関連項目に変化が見られず、明らかな貧血傾向が認められていないことから、毒性学的意義に乏しい変化であるという考察。また、雄に認められました好酸球の減少につきましては、検体投与との関連性がないという回答を得ております。

その下【事務局より】のボックスでございますが、200 mg/kg体重/日投与群の雌で認められました網状赤血球の増加につきましては、回答におきまして、その他の貧血関連のパラメータに変化がなく毒性学的意義に乏しい変化とされています。このことから、評価書内での取り扱いにつきまして、事前に御相談を差し上げました。

山手先生からは、確かにほかに貧血を示す所見はなく、4週のみ所見ですが、雄では網状赤血球の増加があり、採用してもよいと思います。当日議論願います。

また、長野先生からは、残してもよいと思います。雄でも増加が認められていること、4週で有意に増加して、13週でも有意差はないが増加していること、ほかのパラメータに変化は認められないが網状赤血球増加によって補填されている状態と考えることができるコメントをいただいております。

一方、井上先生からは、投与前の網状赤血球の値について、対照群に対して、200 mg/kg 体重/日投与群の値を御紹介いただくとともに、投与前値が高くほかの貧血関連項目に有意な変化がないので、削除してよいと思いますとコメントをいただいております。

続きまして、29ページの2行目、28日間亜急性神経毒性試験（ラット）の試験でございます。

こちらにつきましても、急性参照用量のエンドポイントの検討のために体重増加抑制が認められた時期を追記しております。投与期間の後半に認められた影響であること、摂餌量減少を伴うことなどからエンドポイントとしないことについて御相談を差し上げましたところ、山手先生、長野先生、井上先生からは、了解しましたとコメントをいただいております。

亜急性毒性試験までは以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

まず、23ページの一般薬理試験について、ここで急性参照用量、ARfDの設定の根拠となるデータとして、23ページの表の下にあります一般状態における最大無作用量。これを根拠とするということについて、長野先生からは同意するということです。

これと、24ページの呼吸循環器系、呼吸数及び心拍数における最大無作用量。それが同じ値になるということです。

あとは、25ページの表15について、表の一番下ですけれども、吸入のところで、LC<sub>50</sub>の数値が最小致死量よりも小さいという記載になっていたので、その確認をしたところ、わかりにくい記載になっていたので記載を修正したということで、その修正に合わせて表も長野先生のコメントに従って直したということです。

あとは特にはないですが、一つ意見が分かれたのが、27ページ、イヌの90日試験について、28ページの表18に雌の一番高い用量200 mg/kg体重/日のところですが、そこで見られた網状赤血球の増加。これを毒性として表中に残すかどうかということですが、井上先生だけが削除したほうがよいという御意見です。

井上先生に補足説明をお願いできますか。

○井上専門委員

こちらに示しましたように、投与前の値を見たときに、恐らくこれはCD内のデータだったと思うのですけれども、雌の200 mg/kg群の投与前の値がコントロールに比べて2倍近く高かったという背景がありましたので、もしかしたらこれを引きずって90日のRetの値が高かったのかもしれないと考えて、ほかのパラメータが動いていないということも考えて、

削除してよいと考えました。

○西川座長

ほかのお二人の専門委員の御意見が出ておりますけれども、それを御覧になった後ではいかがでしょうか。

別に多数決で決めようと思わないのですが、私もこれは採用してもよいと思いますので、そのようにしたいと思います。

亜急性毒性試験までで何か特にほか、気づいた点がございましたらお願いします。

ないようでしたら、慢性毒性、発がん性試験について説明をお願いいたします。

○山原専門職

29ページ11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

2年間慢性毒性試験（ラット）でございます。

こちらは検体投与による影響が認められず、試験の最高用量がNOAELとされた試験でございます。食品健康影響評価におきますADIの設定の際に、改めて取り扱いについて御議論いただきたい試験でございます。

続きまして、30ページの1年間慢性毒性試験（イヌ）でございます。

こちらは事務局案ではADIの設定根拠とさせていただいている試験でございます。

31ページの2行目以降の【事務局より】のボックスを御覧ください。前回の審議におきまして、クッパー細胞の所見がどのようなものであるか不明確であったため、確認してからNOAELを設定することとされておりました。肝臓の所見につきまして、申請者よりグレードを加味した発生頻度の表が加えられております。申請者は25 ppm投与群の変化は検体投与とは関連のない偶発的な変化であるとしています。無毒性量につきまして、御検討をお願いいたします。なお、JMPR及び豪州では25 ppmを無毒性量として、ADIの設定根拠としております。

事前に御相談を差し上げましたところ、山手先生からは、少なくともクッパー細胞がヘモジデリンを食食したことで増加しているのか否かの回答は欲しいと思いました。25 ppm投与群では軽度であることは受け入れます。毒性所見にする必要はないと思います。一方、回答にあります肉芽腫の形成を伴ったクッパー細胞の増加については、表中には記載がありませんが、クッパー細胞の増加の所見と、肉芽腫を伴うとする所見は病理学的に意義が違いますので、所見を確認、あるいは当日議論する必要があると思いますとコメントをいただいております。

また、長野先生から、クッパー細胞の増加につきまして、報告書の原語を御紹介いただいております。クッパー細胞増加からイメージされる所見とは異なるように思いますとコメントをいただいております。

また、発生数から見ると、この試験のNOAELは25 ppm未満になると思います。NOAELを25 ppmとするためには全例が軽度であるなどの理由が必要だと思いますとコメントをいただいております。

また、井上先生からは、NOAELは25 ppmでよいと思いますとコメントをいただいております。

この試験の表23につきましては、申請者の回答に基づき長野先生に御修正をいただいております。

続きまして、32ページの10行目の（4）21か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）でございます。

こちらはNOAELが設定できない試験でございまして、食品健康影響評価のADIの設定の際に本試験の取り扱いも御議論いただきたい試験でございます。

33ページの7行目以降のボックスでございます。こちらの試験、800 ppm投与群の雌雄で投与1週目から体重増加抑制が認められました。減少はなかったことから、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたという形で事前に御相談をいたしましたところ、山手先生からは了解ですと。

長野先生からは、事務局案に同意しますと。理由といたしまして、体重は週1回の測定であるためとコメントをいただいております。

一方で、井上先生からは、減少はなくても、体重増加抑制は投与の影響だと考えます。ARfDのエンドポイントとしてフラグづけしておいたほうがよいと思いますとコメントをいただいております。

続きまして（5）2年間発がん性試験（ラット）、1本目でございます。

こちらでも追加資料要求事項を出しておりまして、34ページの14行目以降のボックスでございます。平均検体摂取量を算出すること。あわせて、精子形成の減少や組織学的検査結果について統計処理を実施することを求めておりました。

申請者から回答がございまして、その回答に基づきまして、長野先生、川口先生に本文及び表27につきまして、修正をいただいております。

35ページ、1行目の上のボックスです。山手先生より、申請者の回答を受け入れざるを得ないかと思いますがコメントをいただいております。

また、井上先生からは、本試験について、特に追加コメントはございませんとコメントをいただきました。

同じ35ページの3行目（6）2年間発がん性試験（ラット）の2本目でございます。

こちらにつきましても追加資料要求事項として、平均検体摂取量を算出してくださいと求めておりました。

36ページの【事務局より】のボックスでございますが、改訂後の抄録の記載に基づきまして、評価書も修正をしております。

井上先生より、参考資料ではありますが検体投与による各種腫瘍の発生頻度の増加はないと考えられた（統計検定未実施）など、評価結果をあらわす一文が必要だと思いますとコメントをいただいております。

慢性毒性試験及び発がん性試験につきましては、以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

まず最初が、30ページのイヌの1年間の慢性毒性試験について、ここで問題となったのがクッパー細胞の増加です。

31ページの下の方のボックスで、長野先生が原文を引用されていますが、ヘモジデリンを貪食したクッパー細胞の集簇と読めます。したがって、それを毒性とすることはいいのですが、NOAELについて長野先生の御意見、今の31ページの下から2行目にNOAELは25 ppm未満とあるのですが、ところが30ページの表23では25 ppmになっているので、長野先生、このへんの説明をお願いします。

○長野副座長

この要求事項の回答の表はどこかに入っているのですか。この肝臓の所見です。

○山原専門職

こちらは抄録で申し上げますと、毒-76ページです。

○長野副座長

抄録の76ページの下の方の表を御覧ください。ここに肝臓としてクッパー細胞、髄外造血、肉芽腫としてあります。合計の数を見ますと、雄のほうはコントロールがゼロに対して、25 ppmが4、75 ppmが4、225 ppmが3例になっております。したがって、例数からしますと25 ppmまで増えているように見えるということでもあります。

ただし、私の言いたいのは、25 ppmまで増えていますけれども、グレードとしては4例とも軽度で、かつほかの評価書、JMPR等ではNOAELを25 ppmにしていますので、それに合わせれば25 ppmでもいい。ただし、そのときには例数は多く出ていますので、75 ppmから毒性にしたという理由を書いたほうがいいというのが私の意見です。

○西川座長

表23はそれを踏まえてのことということですか。

○長野副座長

そうです。

○西川座長

そうすると、25 ppmの所見が毒性でないということを書けばよいということですね。

○長野副座長

そうです。

○西川座長

では、結論としては、あのお二人も25 ppmが無毒性量でよいということですので、そのようにしたいと思いますが、追加する文章については、まずそれがどうかについて意見を伺いたいと思うのですが、山手先生いかがでしょうか。

○山手専門委員

25のクッパー細胞の増加というところは今、説明がありましたように、雄のところは、

雄雌とも所見は軽度ということで、毒性所見としてとらなくてもいいのかと思います。確かに、**25 ppm**にそういう所見があったけれども、非常に軽度であったというようなことを、どこかに書いておいたほうがいいのかもかもしれません。評価書と、このもとのデータをもし見る方がおられた場合、説明が必要かなと思います。

○西川座長

**25 ppm**で見られた所見は軽度であったので、毒性とは判断しなかったということになるかと思います。

井上先生、いかがですか。

○井上専門委員

この部会で議論されたことを評価書に反映したほうがいいと思いますので、一文を残したほうがいいと思います。

○西川座長

議論したことを全部書くわけにいかないので、一文を追記するというので、長野先生、見本をお願いいたします。

○山手専門委員

今の件でいいですか。

結局のところ、表はクッパー細胞の増加で所見がとどまっているわけなのです。こちらの先ほどの毒-76というページを見ると、クッパー細胞、髄外造血、肉芽腫と、並列で並んであるのです。

だから、この所見が私は全然イメージがつかなくて、ただ、長野先生が書かれたように、これは英語で書かれているので、クッパー細胞の増加だけだったら語弊を招くような気がするのです。ですから、ヘモジデリンを貪食したクッパー細胞の集簇巣というイメージかなと思うのですけれども、そこはちょっと記載ぶりを考えたほうがいいのかと思います。

○西川座長

そのほうが正確だと思います。そのように修正をお願いします。

あとは、**32**ページのマウスの慢性毒性/発がん性併合試験で、これが結局**NOAEL**がとれないということで、雌で脾臓の絶対重量、比重量の増加があるということです。

まず、これを毒性とするかどうかについてですが、皆さんの御意見を聞きたいと思いますが、長野先生いかがですか。

○長野副座長

この増加率については、**270 ppm**も**90 ppm**も**159%**あるのだそうです。そうしますと、これは多分、貧血による二次的な作用であるけれども、なかなか切りづらいと私は思いました。

○西川座長

毒性として表中に残すということですね。あとはいかがですか。

山手先生、どうでしょうか。

○山手専門委員

私も同じ意見です。

○西川座長

井上先生、どうですか。

そうすると、マウスの試験はこれしかなくて無毒性量がとれないということになりますけれども、ADIをどうするかについては最後のほうで議論したいと思います。

あと、33ページの7行目からのボックスで、体重増加抑制です。これを急性参照用量のエンドポイントとしないことについては山手先生、長野先生からそれでよいというコメントですが、井上先生からはそれでよいけれども、エンドポイントとしてフラグづけしておいたほうがよいということですが、これは表に残すということですか。

○井上専門委員

表というのは、後ろの表ですか。

○西川座長

一番最後の表です。

○井上専門委員

残してもいいかなと考えております。

○西川座長

いかがでしょうか。

どうぞ。

○長野副座長

私は、体重測定の高度が週1回なので、急性影響で下がったという証拠はないと思います。

○西川座長

山手先生いかがですか。

○山手専門委員

私も、測定ポイントは1回だけですので、これを明確なエビデンスにするのは難しいかなと思いました。

○西川座長

吉田委員、どうぞ。

○吉田委員

問題はSingle dose exposureなのかRepeatedで増えるかというのですが、確かに一過性に下がっていますけれども、今回のものを拝見すると、繰り返しのによって増幅しているということから、今回の場合のパターンは余りエンドポイントにはなりにくいのかなと思って私は拝見しておりました。

○西川座長

ありがとうございます。

では、そのように取り扱いたいと思います。

あとは、幾つか追加資料の要求が出ておりまして、その回答に対して皆さんからそれで了解するという御意見が出ておるので、特に議論は必要ないかなと思います。

35ページのラットの発がん性試験についてですが、これについて、36ページの一番上のボックスにありますように、これを参考資料にすることはいいのですが検体投与による各種腫瘍の発生頻度の増加はないと考えられたなどの評価結果を示す一文が必要だということを井上先生からコメントいただいております。

これは補足をお願いできますか。

○井上専門委員

この試験は参考資料ではありますがけれども、この結果からどう考えたかという一文を加えてはいかがかという提案です。

○西川座長

35ページの8行目から、ほぼそれを読み込めるような短い文章がありますけれども、これでは不十分だということなのではないでしょうか。

○井上専門委員

もちろん、これでもいいとは思いますが、これはあくまでも結果の記述のような感じがしたので、部会でどう考えたかというステートメントみたいなものがあればいいのかなと思いました。でも、先生方がこの今の評価書（案）でよろしいということであれば、私もそれでオーケーです。

○西川座長

私はこれでいいと思うのですが、よろしいですね。

では、そのようにしたいと思います。

それでは、生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○山原専門職

36ページの2行目以降で12. 生殖発生毒性試験でございます。

まず（1）2世代繁殖試験（ラット）でございます。

こちらにも追加資料要求事項を出しております。

37ページのボックスでございます。前回の審議におきまして、世代別に検体摂取量が求められていないので、無毒性量は親動物でしか設定できないのではないかと御意見がありました。

申請者からの回答でございますが、試験報告書にP世代のみの飼料摂取量の記載しかなかったと回答を得ております。

本試験はP世代でしか記録はございませんでしたので、評価書におきましても、本文及び表におきまして、P世代、F<sub>1</sub>世代と分けずに同じ取り扱いで記載をしております。

このことにつきまして、事前に先生方に御相談を差し上げましたところ、代田先生、中塚先生からは、それでよいと思います。代田先生からは、同等としていることについて注

記してはいかがでしょうかとコメントをいただいております。

事務局といたしましては、今の評価書の整理で十分ではないかと考えておりますが、追加の御意見等ございましたら、よろしくお願いいたします。

また、本試験、あわせてP世代の母動物に認められた体重増加抑制につきまして、ARfDのエンドポイントとはしないことにつきましても御相談を差し上げております。

代田先生、中塚先生からは、それでよいと思いますとコメントをいただいております。

37ページの2行目（2）3世代繁殖試験（ラット）でございます。

こちらにつきまして、追加資料要求事項を出してありまして、平均検体摂取量を算出すること。あわせて、本剤が雄動物の生殖能力に与える影響について考察を求めています。

38ページが申請者の回答でございます。

平均検体摂取量を算出することとあわせて、本剤がラットの雄動物の生殖能力に与える影響を確認する目的で追加試験を行ったということで、提出があったものがその下の（3）の1世代繁殖試験（ラット）でございます。

こちらの試験につきまして、各投与群で認められた毒性所見は表31のとおりでございます。500 ppm投与群では雄の親動物で精子数減少などの生殖毒性が認められ、雌では発情周期が延長し、交尾率に影響はなかったが妊娠動物が得られなかった。

250 ppm以上投与群の親動物及び児動物において体重増加抑制等が認められたという結果でございます。

こちらの試験、中塚先生、代田先生から、結果の取り扱いを含めて修文をいただいております。

39ページの8行目以降を御覧ください。【事務局より】のボックスでございます。こちらの追加試験は、12（2）3世代繁殖試験（ラット）で認められました雄性不妊につきまして確認として実施されたもので、2用量で検討されたために、参考資料といたしました。この試験の取り扱いにつきまして御検討くださいと事前に御相談をしております。

中塚先生からは、それでよいと思いますとコメントをいただいております。

代田先生からは、精子運動や精子形態なども検討しているのでその他の試験の区分を設けて、そこに「生殖毒性確認試験」などの名称で記載してはいかがでしょうかとコメントをいただいております。

一方で、吉田委員より、この「生殖毒性確認試験」というのは余り聞きなれない言葉ですとコメントをいただいております。

【事務局より】でございますが、こちらの試験について、その他の試験の項目にも同じ内容のものを記載しております。評価書内での取り扱いにつきまして、御検討いただければと思います。

続きまして、39ページの10行目（4）発生毒性試験（ラット）の1本目でございます。

こちらにつきましては、使用したラットの系統名の確認を求めています。回答がご

ございましたので、修正をしております。

40ページ10行目、発生毒性試験（ラット）の②でございます。

こちらにつきましては、平均検体摂取量を追加資料要求で求めておりました。申請者より回答がございましたので、そのように修正をしております。

代田先生、中塚先生からは、了解しましたとコメントをいただいております。

続きまして、42ページを御覧ぐたさい。発生毒性試験（ウサギ）でございます。

こちらの試験、最高用量群で妊娠動物数が5匹と少なかったことから、申請者に見解を示すこととされておりました。

申請者の回答でございますが、妊娠動物数が5匹と少なく、試験の信頼性に欠けるとされております。こちらにつきましては、改めて試験を実施し、その結果を追加試験として提出がございました。

その結果が41ページ、発生毒性試験（ウサギ）①でございます。

各投与群で認められた毒性所見は表32のとおりです。

本試験におきまして、10 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制などが認められ、胎児ではいずれの投与群でも検体投与に関連した影響は認められなかったもので、無毒性量は母動物で3 mg/kg体重/日、胎児で本試験の最高用量の30 mg/kg体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかったという結果でございます。

表32につきまして、中塚先生より修正をいただいております。ありがとうございます。

その下、18行目以降のボックスでございますが、母動物で認められた体重増加抑制は、検体投与初期の所見ではないため、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。そのことにつきまして事前に御相談をいたしましたところ、代田先生からは、事務局案を了承します。中塚先生からも、それでよいと思いますとコメントをいただいております。

42ページのボックスの中ほどを御覧ください。【事務局より】でございます。先ほど御説明いたしましたウサギの②の試験でございますが、申請者はこの試験を「妊娠動物数が少なく試験の信頼性に欠ける」としていることから、事務局では参考資料扱いといたしました。こちらにつきましては、事前に御相談したところ、代田先生からは、事務局案を了承します。

中塚先生からは、妊娠動物数が少ないのは高用量群のみです。母動物毒性が見られており、しかも十分な妊娠動物数を有する中用量群においても胎児毒性は認められていません。母動物毒性及び胎児毒性とも適切に評価されていると思います。試験の信頼性に欠けるとは思いませんというコメントをいただいております。

また、参考資料とするのであれば、無毒性量及び催奇形性の有無の判断についてする必要はないのではないかと。無毒性量及び催奇形性の有無につきましては、追加の試験、ウサギの1本目の試験でございますが、そちらで判断可能だとコメントをいただいております。

発生毒性試験につきましては、以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

まず最初が、36ページのラットの2世代繁殖試験です。この試験について、世代別の平均検体摂取量を算出することというコメントが追加資料として出ております。

それに対して、児動物についてはそのデータはないけれども、前例として親動物と児動物で同じ摂取量とみなしたということがあるので、それでいけないかという回答が出ておまして、それに対しては基本的に代田先生、中塚先生はオーケーなのですが、代田先生はその旨を注記してはどうかということの御意見をいただいております。

P世代の母動物に認められた体重増加抑制については、ARfDのエンドポイントとしないということで、お二人とも了解されております。

それで、同等とみなして推定したことを書く必要があるかということで、中塚先生、コメントをお願いします。

○中塚専門委員

これは、事務局は書かなくていいという判断で書いていないのですね。

36ページが一番下の注釈でいくということですね。私もそれでいいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

では、特に注記しないということにしたいと思います。

37ページのラットの3世代繁殖試験で、この試験について、雄動物の生殖能力に与える影響について考察することという追加資料を出したところ、38ページにあります1世代繁殖試験が追加実施されておまして、したがって、当初のコメントについてはいいのですが、追加した試験を参考資料とするかどうかについてですが、参考資料にするか、あるいはその他の試験に回すかということですが、この案では参考資料として試験の名前も「1世代繁殖試験」と、そのままにするということです。

一方、39ページにありますように、8行目からのボックスですが、代田先生はその他の試験に回して「生殖毒性確認試験」などの名称で記載してはどうかということですが、先ほど事務局から紹介がありましたように、吉田委員からもこれは余り聞いたことがないということでしたので、できれば事務局案のとおり、この場所に記載して参考資料という扱いにしたいと思うのですが、中塚先生いかがですか。

○中塚専門委員

非常にクリアな試験なので、参考資料でいいのではないかと思います。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。

吉田委員、どうぞ。

○吉田委員

これは先生方が皆さんぞっとするほど古い試験が並んでいる中で、GLPですし、ちゃん

とQAUも見ているので、確かにNOAELはとれなくて、3ドースはないのですけれども、私は後のほうで中塚先生がこれは参考資料としなくていいのではないのとおっしゃっていますが、NOAELについてはほかの試験でとれますから、少なくとも毒性プロファイルがはっきりわかるということで、参考資料扱いも解除してあげるといことはいかがでしょうかと思っています。

○西川座長

中塚先生がおっしゃっているのは、その後のウサギの試験です。ですから、今はラットの試験だけに集中して議論したいと思うのです。

○吉田委員

ラットの試験もちゃんとしたGLPで非常にちゃんと見ておりますので、NOAELがとれないということだけだったらほかの試験でカバーできるので、いかがでしょうかというのが私の意見です。

○西川座長

中塚先生は参考資料でよいという御意見でしたね。

○中塚専門委員

要するにGLP試験ですし、参考資料とするしない、これはどちらでもいいのですけれども、試験としてははっきりしている、クリアだと。ただ、この試験の目的は確認試験ですので、前の試験の確認をただけということなので、2ドースですし、繁殖試験として独立した1個の完全な試験ではないと思うのです。要するに、前の試験を確認した。それが参考資料としてよくないというのであれば参考資料としなくてもいいのですけれどもね。

○吉田委員

それは我々のジャッジです。

○中塚専門委員

どちらでも結構です。その他の試験として後ろに持っていくのはよくないような気はします。

○西川座長

ちょっと議論が変わって、この試験を参考資料とするかどうかということですが、中塚先生はどちらでもよいということですか。

○中塚専門委員

はい。ただ、確認試験なので、その扱いなので、参考資料としないというのであればそれでも結構ですし、どちらでもいいです。

○西川座長

私もどちらでもいいのです。

では、とりあえず参考資料は消してということにしたいと思います。

次に、最後の42ページ、ウサギの発生毒性試験について、妊娠動物数が5匹と少ないということ。したがって、申請者の回答もどうも信頼性に欠けているのではないかというこ

となので、事務局は参考資料として扱いたいということですが、この試験について、中塚先生は信頼性に欠けるとは思わないということです。

中塚先生、お願いします。

○中塚専門委員

信頼性に欠けるというより、試験としてはしっかりやられている。母動物毒性も胎児毒性もしっかり評価されているという意味で、信頼性に欠けるとは思わない。ただし、参考資料とする理由がnon-GLPということであれば全然やぶさかではない。ただ、もしそうであれば、催奇形性の判断とか無毒性量は記載しない約束ではなかったですか。

○西川座長

そうしますと、代田先生はこれを参考資料とすることでよいということですので、中塚先生の御意見を踏まえたと、参考資料とするならば無毒性量等の記載は書かないほうがよいということなので、その御意見に従って、42ページの9行目から10行目、その旨の記載は削除してあるということです。したがって、このような取り扱いにしたいと思いますけれども、よろしいですか。

○中塚専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

続きまして、遺伝毒性試験について、説明をお願いいたします。

○山原専門職

43ページの13. 遺伝毒性試験でございます。

表33のカラムで申し上げますと、上から4つ目の染色体異常試験でございます。こちらにつきまして、森田先生よりコメントをいただいております。

44ページの上のボックスを御覧ください。こちらの試験、再現性をもって強い陽性結果が得られています。これは10 µg/mL以上の濃度であり、5及び7.7 µg/mLでは有意差はなく、17 µg/mLでは細胞毒性が強く発現しています。すなわち、細胞毒性用量に近い狭い限られた範囲での陽性反応と言えそうです。本来なら、そのことに関する申請者の見解、また、*in vivo*小核試験の最高用量を1,000 mg/kgとした理由など、申請者に聞きたいところです。発がん性試験で肝臓に限らず腫瘍性病変が認められなかったことも踏まえ「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」とする結論に異存ありませんとコメントをいただきました。

【事務局より】の補足でございますが、前回の審議におきまして、林専門委員から下記のコメントの提出がございました。その内容を御紹介いたします。

染色体異常試験については、高用量で急激に起こるものであり、高用量処理により非特異的なものの可能性が高いと考えられる。

小核試験では、最高用量の設定根拠が明確ではないものの、1,000 mg/kg×2倍まで行わ

れており、結果は問題ないものである。

*in vitro*で認められた染色体異常誘発性は*in vivo*で認められないと結論づけてよいと考えたとコメントをいただいております。

遺伝毒性につきましては、以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

*in vitro*の染色体異常試験について、森田先生、それから、以前に林先生から御意見をいただいております。

あわせて、森田先生、御意見をお願いします。

○森田専門委員

*in vitro*の染色体異常試験では、+S9において再現性をもって強い反応が認められていたことから、表中には1回目、2回目という形で用量も分かれて実施されておりましたので、そのことがわかるように記載したほうがよりの確かと思ってコメントさせていただきました。

前回の審議において林専門委員からのコメントにもありますように、結論として「生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられた」という結論ですけれども、それについては異存がありません。

○西川座長

ありがとうございます。よろしいでしょうか。

それでは、食品健康影響評価に入りたいと思います。

ここにつきましては、先ほど少し議論が煮詰まっていなかった部分がありまして、そこに重点を置いて説明をしていただきたいと思います。よろしくお願いします。

○山原専門職

46ページのIII. 食品健康影響評価をお願いいたします。

5行目でございます。動物体内運命試験の結果、 $T_{max}$ は投与3～5時間、吸収率は雄で少なくとも83.6%と推定されております。血漿、腎臓、肺及び赤血球で比較的高い放射能の分布が認められております。投与後48時間で90～96% TARが尿及び糞中に排泄され、約50～60% TARが糞中で認められております。胆汁中排泄試験の結果から、一部は腸肝循環を受けるものと考えられております。尿、糞、及び胆汁中の代謝物としてC及びDが認められ、ほかに尿中では代謝物G、糞中では代謝物Fの抱合体が認められております。

植物体内運命試験の結果、主要成分は未変化のキノメチオナートであり、10% TRRを超える代謝物は認められておりません。

作物残留試験の結果、キノメチオナートの最大残留値は、みかん（果皮）の2.46 mg/kgでした。キノメチオナート及び代謝物Bの骨格を含む代謝物の合計の最大残留量は、みかん（果皮）の3.16 mg/kgでした。

20行目以降、毒性影響でございますが、各種毒性試験の結果から、主に造血系（貧血及

び脾髄外造血)、肝臓(肝細胞変性)精巣及び精巣上体(ラット:精子形成減少)に認められた。山手先生、また代田先生から、こちらは御修文をいただいております。

神経毒性、発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められませんでした。生体において問題となるということにつきまして、森田先生と佐々木先生から修正をいただいております。

ラットを用いた繁殖試験の高用量で雄性不妊が認められた。こちらは中塚先生より修文をいただいております。

28行目以降、各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をキノメチオナート(親化合物のみ)と設定をしました。與語先生より前回審議前でございますが、親化合物のみでよいですとコメントをいただいております。

続きまして、ADIの設定でございます。50ページから54ページの表もあわせて御覧ください。

47ページでございます。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた2年間慢性毒性試験の無毒性量0.6 mg/kg体重/日でした。この試験の取り扱いにつきまして、長野先生よりコメントをいただいております。48ページの7行目以降の【事務局より】のボックスの上から3段目でございます。【長野専門委員より(申請者回答後)】のところでございます。

こちらは、2年間慢性毒性試験(ラット)は毒性所見がない。0.6 mg/kg体重/日はこの試験の最高用量であること、また、同じラットを用いた2年間発がん性試験で無毒性量が雌雄とも60 ppmが得られていることを考慮すると、47ページの1~3行目のこちらの記載です。0.6 mg/kg体重/日はこの試験の最高用量であり、ラットにおける無毒性量は2年間発がん性①の無毒性量3.00 mg/kg体重/日とすることが妥当であると考えられたと整理しております。

また、47ページの4行目から6行目でございますが、こちらはNOAELがとれなかった試験の取り扱いでございます。事務局案といたしましては、マウスを用いた21か月間慢性毒性/発がん性併合試験の雌で無毒性量が設定できなかったが、げっ歯類であるラットを用いて、より低用量まで検討された2年間慢性毒性試験において無毒性量3.00 mg/kg体重/日が得られているとさせていただいております。

7行目から9行目でございます。食品安全委員会農薬専門調査会は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験で得られた無毒性量0.644 mg/kg体重/日を根拠といたしまして、安全係数100で除した0.0064 mg/kg体重/日をADIと現段階ではさせていただいております。

同じページの11行目以降、こちらはARfDに関する記載でございますが、キノメチオナートの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量等のうち最小値は、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験の最大無作用量を根拠といたしまして、安全係数100で除した1.5 mg/kg体重をARfDの案とさせていただいております。

食品健康影響評価につきましては、以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

46ページです。幾つかの記載整備を含めた修正があります。

1つは、まず21行目に代田先生から、主な毒性影響の臓器として精巣上体を加えるということがあったのですけれども、この点について、その理由が不妊に関連する所見であるということですが、長野先生いかがでしょうか。

○長野副座長

精子の減少なのですけれども、精巣上体では数が少なかったというだけであって、精巣での精子の形成が減少したわけなので、精巣だけでいいと私は思います。

○西川座長

「及び精巣上体」は要らないということですね。

ほかに御意見がございましたら、お願いします。

吉田委員、どうぞ。

○吉田委員

私もすっかりそう思っていたのですけれども、この農薬抄録の毒-94を拝見したら、精巣上体の、多分、精子肉芽腫だと思うのです。それが高用量群で8/24あるというのはいかなのでしょうか。私も長野先生と同じ意見を持っていたのですが、これを見た途端にどう考えたらいいいのかと思っております。

○西川座長

毒-94ですね。

○吉田委員

はい。精巣の小型化は1例だけです。

○西川座長

これは肉眼所見ではないですか。

○吉田委員

肉眼所見です。

○西川座長

できれば、やはり組織を重視したいと思うのですが、加えても加えなくても余り。

山手専門委員、どうぞ。

○山手専門委員

私も精子形成減少ということで限って言うのであれば、精巣だけでいいのかなと。精巣上体は確かに水腫とか精子肉芽腫とか、そういう所見もとれていますけれども、恐らく精子形成に伴う精子の流れの状態が悪くなるとか、そのへんの2次的な影響を考えるべきではないかなと思いますので、ここではまとめのところなので、精巣（ラット：精子形成減少）でまとめてもいいと思うのです。

○西川座長

主な影響ですから、精巢ということでまとめて記載することにしたいと思います。

あとは幾つか、森田先生、中塚先生からも修正の御意見が出ておりまして、一応、そのように修正されていると思います。

問題は、47ページの上のほうはラットの試験について、1つの試験で一番高い用量まで毒性はなかったということだったのですが、他の試験とあわせてラットについては無毒性量3 mg/kg体重/日ということで、これはいいと思うのです。

それから、4行目からの点です。マウスの慢性毒性/発がん性併合試験で、実は先ほど議論をストップしたところですが、32ページの表25-1にありますように、雌で脾臓の絶対及び比重量の増加があることから無毒性量が得られておりません。それについて、ラットでより低い用量で検討した試験において、無毒性量3が得られているので、マウスのこの試験については特に問題にしないでよいという意味かと思います。これについて、いいかどうか、御意見をお願いしたいと思います。

長野先生、いかがですか。

○長野副座長

私はそのまま素直に読んで、いいなと思ってしまいました。

確かにラットとマウスが違う、種差を考えた場合には論理的におかしいかもしれません。ただ、マウスの90 ppmでの薬用量は16.1 mg/kgですから、ほかのラットでの3 mg/kg、あるいはイヌでの0.6 mg/kgでしたか。それに比べればずっと高いデータだと思いますので、より低いほかのデータを採用したということでいいと思います。

○西川座長

山手先生、いかがでしょうか。

○山手専門委員

私も同じ意見で、マウスのデータとラットのデータは、やはりイコールではないというのを前提条件として認識した上で、このマウスの2年間の試験の一番低用量のところですか。16.1ということですので、それを考えた上でもう一度マウスとラットのデータを見直せば、この表現でいいのかなと思います。

○西川座長

事務局案をそのまま採用してよいということですね。

井上先生はいかがですか。

○井上専門委員

私も先生方の御意見に同意です。

○西川座長

特に反対はないということですので、事務局案のとおりにしたいと思います。ありがとうございました。

これでほとんど議論は終了したかと思いますが、全体を通して何かお気づきの点はございますか。

長野先生、どうぞ。

○長野副座長

先ほど、イヌの慢性毒性試験でのクッパー細胞という用語の問題がありましたね。特にこれがADIの根拠になっていますので、先ほど山手先生がおっしゃったように、例えば「クッパー細胞の集簇巣」という用語に修正したほうがいいと思います。

○西川座長

事務局、よろしいでしょうか。「クッパー細胞の集簇巣」です。「簇」という字は竹冠です。

そうしますと、結論に行きたいと思います。

本日の審議を踏まえまして、キノメチオナートのADIにつきましては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である0.644 mg/kg体重/日を安全係数100で除して、0.0064 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましては、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験の無毒性量150 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した1.5 mg/kg体重と設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思いますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、特に持ち越しはありませんので、今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

今日の御議論を踏まえて評価書案を修正させていただきまして、もう一度メールでお送りさせていただきますので、御確認のほどをお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

時間的なこともありますけれども、次の剤に行ってもよろしいですか。

それでは、農薬イソピラザムの食品健康影響評価についてです。

事務局から説明をお願いいたします。

○齊藤係長

それでは、資料3 イソピラザム（第2版）をお願いいたします。表紙にも記載をさせていただいておりますけれども、今回、農薬取締法に基づきます新規登録申請、またインポートトレランス申請の作物の追加に関しまして、第2版の評価をお願いするものでございます。

今回、追加された試験成績としましては、土壌吸着試験、土壌残留試験、作物残留試験、毒性分野としまして、一般薬理試験が追加されております。

資料の10ページの4行目の6に構造式を記載させていただいておりますとおり、異性体の混合物でございます。ピラゾールカルボキサミド系化合物に属する殺菌剤でございますが、コハク酸脱水素酵素を阻害することによりまして抗菌活性を示すものと考えられております。

11ページからII. 安全性に係る試験の概要でございます。以降、コメントをいただいた点を中心に御説明させていただければと思います。

11行目上の玉井先生からでございますけれども、全体を通しまして、特にコメントはありませんというコメントをいただいております。

1. 動物体内運命試験以降、審議済みが続いておりますが、14ページの表3でございますけれども、加藤先生から、中ほどの75 mg/kg体重投与群のところでは2カ所、数値の確認をお願いしますとコメントをいただいておりますが、確認をさせていただき、そのように修正をさせていただきました。

15ページ7行目から④排泄でございます。14行目で主要排泄経路はと記載があったものを記載整備いたしまして「主に糞中に排泄された」と修正させていただいております。

16ページの8から9行目、続く21行目につきましても、同様に修正をさせていただいております。

ページが飛びまして、18ページをお願いいたします。13行目から、ヤギを用いました動物体内運命試験の結果でございます。

21行目から23行目にかけてまして、濃度につきまして、事務局で追記をさせていただいております。

動物体内運命試験につきましては、以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

事務局修正と、加藤先生から数字の確認に伴う修正が出されています。

加藤先生、正確に修正されていますか。

○加藤専門委員

はい。結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

次に、植物体内運命試験と、環境も含めて説明をお願いします。

○齊藤係長

資料の19ページの19行目から2. 植物体内運命試験でございます。

審議済みが続いておりますが、ページが飛びますけれども、25ページをお願いいたします。環境分野でございますが、11行目から好氣的/嫌氣的土壌中運命試験でございます。

こちらは14行目から15行目にかけてまして、記載整備としまして、事務局で修文をさせていただいております。

26ページの27行目の②国内土壌を用いた土壌吸着試験が今回追加された試験成績でございまして、結果につきましては、30行目から32行目に記載させていただいたとおりとなっております。

28ページの3行目から5．土壌残留試験です。こちらは今回追加された試験成績でございまして、結果につきましては、表20に記載をさせていただいたとおりでございました。

12行目から6．作物等残留試験でございます。

作物残留試験成績につきましては、今回、国内の試験成績が追加されておりまして、そちらに伴いまして追記をさせていただいております。

結果につきましては、17行目から、イソピラザムの最大残留値は、もも（果皮）で認められた14.0 mg/kgでございました。可食部におきましては、結球レタス（茎葉）の5.51 mg/kgでございました。代謝物Fsについても測定されておりまして、最大残留値はメロン（果皮）における0.040 mg/kg、可食部におきましては散布7日後に収穫しました結球レタス（茎葉）の0.038 mg/kgでございました。

網かけの部分でございますけれども、本多先生から、前後の文章の関係から挿入したほうがいいのではないかとコメントをいただきまして、追記をさせていただいたものでございます。

28ページの21行目でございますけれども、代謝物Faについての測定結果につきましては、全て定量限界未満でございました。

29ページの32行目の推定摂取量で、今回、国内の作物残留試験追加によりまして追記をさせていただいております。結果につきましては、表21に記載のとおりとなっております。

植物、環境につきましては、以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

追加試験以外には余りコメントをいただいておりますが、事務局の追加修正や記載整備が幾つかあるのみです。

1つだけ、29ページの10行目からのボックスで、本多先生のコメントを踏まえて28ページの21行目に少し追記したということです。

特に問題はないと思うのですが、本多先生よろしいでしょうか。

○本多専門委員

はい。問題ないです。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、次に一般薬理試験から亜急性毒性試験の終わりまで説明をお願いします。

○齊藤係長

30ページの13行目から7．一般薬理試験で、今回追加された試験成績でございます。

表22の中樞神経系、ラットを用いました一般状態でございますけれども、最大無作用量

2,000 mg/kg体重という結果が得られております。

1点御確認をお願いしたい点がございまして、今回単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等ということで表61に取りまとめておりますけれども、こちらの一般薬理試験の結果、ARfDのエンドポイントの試験として挙げておりませんでした。後述いたします急性毒性試験におきまして、片性の試験であります。エンドポイントとして挙げておりますので、一般状態の雄のみを用いた結果でございまして、ARfDのエンドポイントの試験として挙げるか否か、再度御確認をお願いいただければと思います。

続きまして、31ページで急性毒性試験が実施されておまして、表23にお示しをいたしましたとおり、異性体の比率を変更しまして、幾つかの検体を用いて経口の試験が実施されております。こちらの経口投与の試験につきまして、先ほどのARfDのエンドポイントの根拠試験として挙げているものでございます。

また、記載整備としまして、表23の動物種の記載ですけれども、上げ下げ法による評価でございましたので、その旨がわかるよう修正をさせていただいております。

32ページの13行目は、ラットを用いました急性神経毒性試験でございまして、こちらはARfDの根拠試験となっております。

結果につきましては、33ページで250 mg/kg体重以上の投与群の雌雄で活動性の低下等が認められておまして、こちらをエンドポイントとして挙げております。なお、急性神経毒性につきましては、認められなかったと評価がされているものでございます。

続きまして、19行目から10. 亜急性毒性試験でございます。

ラットを用いました亜急性毒性試験の結果につきましては、34ページの表27のとおりでございます。体重の増加抑制が投与2週から認められたという結果でございました。

9行目から、ラットを用いました90日間亜急性毒性試験が実施されておまして、結果につきましては、35ページの表29のとおりでございまして、雌の体重増加抑制につきまして、投与0～14日以降に認められたという結果でございました。

そのため【事務局より】でございまして、投与0～7日に有意差はなく、0～14日の累積増加量に有意差が認められたものであったことから、ARfDのエンドポイントとはしておりませんでした。

先生方から、了承しましたというコメントをいただいております。

10行目から、28日間亜急性毒性試験がラットを用いて実施されております。結果につきましては、36ページの表31のとおりでございまして、

網かけのところは井上先生より修正をいただいております。肝臓の比及び補正重量の増加が4,000 ppm以上に認められるということで御修正をいただいております。また、体重の増加抑制につきましては、投与4日以降に認められたという結果でございました。

16行目から、28日間亜急性毒性試験がラットで実施されておまして、結果につきましては、37ページの表33のとおりでございまして、体重の増加抑制は投与11日以降に認められたという結果でございました。

13行目から、イヌを用いました亜急性毒性試験の1本目が実施されております。結果は表34のとおりでございまして、雄におきまして活動性の低下等が投与2日以降に認められたという結果でございます。

38ページの【事務局より】で、先生方へ御検討をお願いしておりまして、300 mg/kg体重投与群で認められた一般状態への影響をARfDのエンドポイントとしております。

この下の用量につきまして、EPAにおきまして、100 mg/kg体重/日投与群の雄で1例に異常行動が認められておりまして、これがARfDの根拠とされておりましたが、本評価書におきましては、100 mg/kg体重/日投与群につきましては毒性所見とされていないということから、エンドポイントとしてございません。

山手先生、長野先生から、了解しましたという回答をいただいております。

長野先生の2つ目のポツのコメントの括弧書きでございますけれども、300mg/kg体重の異常行動は一過的であるのに対し、100mg/kg体重/日投与群の1例の異常行動は持続的であることから毒性影響としないという農薬抄録の考察は妥当性があると思いますというコメントをいただいております。

井上先生からのコメントでございますけれども、投与3日から左右首振り、活動低下がともに認められているということで、投与による臨床症状が高用量群と同じ変化ということもありまして投与3日目に認められたので、ARfDのエンドポイントになると思いますというコメントをいただいておりますので、こちらの取り扱いにつきまして、御検討をお願いいたします。

38ページの4行目から、イヌを用いました2本目の試験が実施されております。結果につきましては、39ページの表35のとおりでございまして、雌雄で流涎が投与2日以降に認められております。また、雄に関しましては、活動性の低下が投与3日に認められておりまして、こちらをARfDのエンドポイントとして挙げている試験でございます。

2行目下の【事務局より】でございますけれども、1点目としまして、雌の250 mg/kg体重/日投与群におきまして、餌及び粘液の嘔吐が投与1日以降に認められておりましたけれども、本評価書におきまして嘔吐を検体の影響としていないため、ARfDの根拠としては挙げておりません。

②としまして、250 mg/kg体重/日投与群の雌雄における投与1～2週の体重の増加抑制につきましては、各1匹に認められたもので、有意差がないことからARfDのエンドポイントとしておりません。

先生方から、了承しますというコメントをいただいております。

また、①、②の下の、長野先生からのコメントでございます。亜急性毒性試験の①と②は被験物質の異性体比が異なっていますが、総合評価としてARfDのNOAELを100 mg/kg体重/日とする選択肢があると思います。理由としては、②の試験の流涎は被験物質の刺激性による変化である可能性が高いということ。また、異常行動をエンドポイントとした場合、①と②の用量設定の違いを根拠としてNOAELを100 mg/kg体重/日とするのは妥当性

があると考ええるということ。JMPRはARfDの設定根拠としてラットを用いた急性神経毒性試験だけを採用しているというコメントをいただいておりますので、御検討をお願いいたします。

39ページの4行目から、ラットを用いました亜急性神経毒性試験が実施されておりまして、結果につきましては、40ページに記載のとおりでございますが、5行目でございますが、体重の増加抑制等につきまして、投与8日以降に認められたという結果でございます。

23行目から、代謝物Fsを用いました28日間亜急性毒性試験が実施されておりまして、結果につきましては、41ページの表39に記載のとおりでございます。

事務局で追記をさせていただいた点がございまして、雌の最高用量群でございますけれども、リンとカルシウム減少につきまして、血漿を用いていたことを確認しましたので、そちらのほうを追記させていただきました。

14行目下の井上先生からのコメントでございますけれども、①としまして、グロブリンの増加について総タンパクの増加は認められず、免疫系の変化も認められていませんということで、本所見の記載について先生方の御意見を伺いたいという御意見をいただいております。

②といたしまして、雌のリン、カルシウム減少について統計学的有意差はありますが背景値の範囲内ですということで、ほかに関連する所見もないことから、ほかの先生方の御意見を伺いたいと思いますというコメントを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。

亜急性毒性試験まで、以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

まず、30ページの一般薬理試験の中で、中枢神経系に関する試験ですが、これを66ページのARfDに関する表61に加えるかどうかについて、御意見をいただきたいと思います。

非常に高い用量なので、影響はほとんどないと思うのですが、長野先生いかがですか。

○長野副座長

今の表2は急性毒性試験のデータが入っているわけですが、急性毒性試験のほうはアップダウン法を使っているのです、1群1から3匹とか、大変少ない数でも採用しています。そういう趣旨ならば、それに合わせれば、一般状態の雄6匹のデータを入れてもおかしくはないと思います。

○西川座長

加えてもいいという御意見ですね。

ほか、御意見はございますか。加えてもいいですか。

では、加えることにしたいと思います。ありがとうございます。

あとは、事務局の追記がありまして、35ページのラットです。

どうぞ。

○森田専門委員

30ページの表22について一言、記載整備なのですが、それぞれ投与量の0のところに肩にaがあるのですが、その説明がなさそうです。

○西川座長

では、それを追記してください。ありがとうございます。

それから、35ページのラットの90日間亜急性毒性試験は、2,000 ppmの体重増加抑制は、投与0～7日の間には有意差がないので、急性参照用量のエンドポイントにしないということとで、3名の方からはそれでよいという御意見をいただいています。

36ページはラットの28日間亜急性毒性試験ですが、肝臓の比重量の増加が見られたということで、井上先生からのコメントで追記しております。どうもありがとうございました。

38ページのイヌの①の試験について、100 mg/kg体重/日群の雄の1匹で異常行動が見られて、EPAではこれを毒性としている。それに対してどう考えるかですが、山手先生、長野先生からは、毒性とするまでもないという御意見です。

一方、井上先生は、エンドポイントにしてもよいということです。

長野先生の意見で、異常行動は1匹だし、しかも軽度で、他の群と違って持続的であることから、毒性影響としなくてもよいのではないかという御意見ですが、井上先生いかがですか。

○井上専門委員

反復投与したときの変化の起こり方の違いには、原因がわからず疑問はあるのですが、可能性として、最高用量でARfDのエンドポイントとしていると思うのです。同じ症状が1匹ではあっても見られたので、急性でも起こり得るのではないかなと考えて、このようにコメントしました。

○西川座長

したがって、長野先生の御意見を聞いても変わらないということですか。

○井上専門委員

1つ質問なのですが、起こり方が違うというところで、何か先生方のお考えとかがありましたらお聞かせいただけますか。

○西川座長

長野先生、いかがですか。

○長野副座長

結局、この異常行動というのは首振り行動みたいで、確かに今、私はCDのデータですと前値があるのでそれを見たのですが、1匹は投与が始まってからしか出ていないので、投与の影響はあると思います。

ただ、ほかの300 mg/kg体重/日の動物は本当に数日間出ただけで消えてしまう。ところが、100 mg/kg体重/日はその後も継続的に出てくる。そうすると、300 mg/kg体重/日で継

続的に出ればよくわかるのですけれども、上の用量ではなくなるのに、100 mg/kg体重/日だけ1匹がほかと違う発生状態で続くというのは、ほかの300 mg/kg体重/日で起きたものと違うと考えたほうが妥当性があると私は思いました。

というか、そういう考察がされているので、それを否定するものではないと思います。

○西川座長

いかがですか。

○井上専門委員

確かに原因はわからないのですけれども、同じ症状であっても質の違うものという理解で、先生方の御意見に同意します。

○西川座長

よろしいですね。

それから、39ページの2行目からのボックスで、急性参照用量のエンドポイントとしないということで皆さん同意されていますけれども、1つ長野先生から、イヌの①と②は原体の中身が少し違うのですが、総合的に評価が可能ではないかという御意見が出ております。それについては、いかがでしょうか。

結論的には余り影響はないのですが、最後に急性参照用量の試験としてイヌの試験を加えるかどうかにも係ってきます。

どうぞ。

○長野副座長

イヌの試験の①と②を比べてみると、両方の試験とも最高用量では活動性の低下と異常行動が出ています。ただ、②だけ流涎が出ている。流涎については、②はanti体が多いということで、そうしたものの影響で出た可能性がある。ただし、流涎自体は刺激性の影響と考えれば、急性影響のエンドポイントから外してもいい。

そうしますと、次は異常行動あるいは活動性の低下のほうはどうかというと、両方の試験で出ていますので、単に用量の差だけで考えれば、①の試験の100 mg/kg体重/日を採用してもいいのではないかと考えます。

○西川座長

確認したいのですが、イヌの①で無毒性量が30 mg/kg体重/日。②で、原案では30 mg/kg体重/日となっている。

○長野副座長

いえ、①は、急性毒性としては300 mg/kg体重/日だけです。

○西川座長

ARfDのエンドポイントを考える場合ということですね。

○長野副座長

はい。

○西川座長

いかがでしょうか。

山手専門委員、どうぞ。

○山手専門委員

今の考えでいいと思うのですけれども、流涎をどうとるかということと、異常行動の出方の観点から言えば、①の試験の100 mg/kg体重/日が急性参照用量では影響なしになるのではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、60ページの急性参照用量の根拠のデータとしては、今の試験は削除になりますけれども、よろしいですね。

ほかに御意見がなければ、そのようにしたいと思います。

あとは、41ページのラットの代謝物Fsに関する28日間亜急性毒性試験について、1つは事務局からの提案で、リン、カルシウムの前に血漿をつけてはということですが、これは通常、血液のほうは一番上に出てくるものとしてもつけていないのですね。ですので、これは血漿はないほうがよろしいかと思います。いいですね。

もう一つ、41ページの14行目からのボックスに、井上先生から、グロブリンの増加とか、リン、カルシウムの減少は背景値の範囲内とかという理由で削除してはどうかということですが、これは一番高い用量なので通常は記載していると思いますが、長野先生いかがですか。

○長野副座長

これはよくわからないのですけれども、わざわざ削除するだけの理由もないかなと思いました。背景値との比較がやられているのですが、どうも背景値のデータを見るとかなり幅広いのですよ。背景値として幅が広過ぎるなと感じました。

○西川座長

山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

最高用量であるということで、Unknownというか、理由ははっきりしませんが、動いているという点では載せるべき値かなというのが1点。

それと、グロブリンに関しては必ずしも免疫系とは関係しなくても、アルブミンとのバランスで、アルブミンが有意差のない変化であってもグロブリンが上がることもありますので、何か肝臓障害あるいは肝臓との関連で相対的に上がっている可能性もあるのかなと。

リン、カルシウムにつきましては、非常に軽微であっても動くことがあって、これも最高用量であることを考えると、置いておくのが毒性学的には無難かなという考え方です。

○西川座長

私もそう思いますので、そのようにしたいと思います。

それでは、慢性毒性及び発がん性について説明をお願いします。

○齊藤係長

41ページの17行目から、イヌを用いました1年間慢性毒性試験が実施されております。結果につきまして、42ページの表40に記載のとおりでございまして、100 mg/kg体重/日投与群の雄、250 mg/kg体重/日投与群の雌におきまして、投与1週に体重減少が認められておりますけれども、体重値には統計学的有意差がないこと、亜急性毒性試験の結果等も考慮いたしまして、ARfDのエンドポイントとはしてございません。

長野先生、井上先生から、承知しましたという回答をいただいております。

5行目から、ラットを用いました2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施されております。結果につきましては、43ページの表42でございまして、体重の増加抑制につきましては、投与2週以降に認められたという結果でございました。

井上先生から、網かけの部分につきまして、500 ppmの雌に当初、食餌効率低下の記載がございまして、3,000 ppmへ記載を移動いただいております。

また、体重の増加抑制につきまして、500 ppm投与群におきまして、当初4週以降に記載しておりましたけれども、井上先生から5週以降に修正をいただいております。

1点補足でございまして、農薬抄録の記載を確認いたしまして、体重増加量につきましては投与4週から、体重値につきましては投与5週からという結果でございましたので、念のため御確認をいただければと思います。

44ページの9行目からマウスを用いました18か月間発がん性試験が実施されております。結果につきましては、24行目の表46に記載のとおりでございまして、体重増加抑制が投与2週以降に認められたという結果でございました。

慢性毒性及び発がん性につきましては、以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、まずイヌの慢性毒性試験については、統計学的有意差のない体重減少はARfDのエンドポイントとしないということで、お二人の方からそれでよいという御意見が出ております。

43ページのラットの慢性毒性/発がん性併合試験について、井上先生から、まず雌について、食餌効率の低下を500 ppm以上から3,000 ppmに移すこと等のコメントが出ております。

補足説明を簡潔にお願いします。

○井上専門委員

t-112ページに食餌効率の表があります。3,000 ppmの雌群では試験期間を通してずっとなのですけれども、500 ppmに関しては1から12だけで有意になっていました。なので、1から12週を通したところで食餌効率低下をありとする話とするかというところだったと思います。

先生方の御意見はいかがでしょうか。

○西川座長

そうすると、3,000 ppmに移して500 ppmのところは削除ということですか。

○井上専門委員

皆さんがよろしければ、それで構わないと思います。

○西川座長

今の件について、御意見をお願いいたします。

長野先生、いかがですか。

○長野副座長

各週のデータは有意差がないのですが、全体で計算したデータですと有意差が出ていますし、ずっと持続的に有意差がないけれども低い値が続いていて、最終的に総合で有意差が出ているというので、私は採用したほうがいいように思います。

○西川座長

もとの事務局案のとおりですね。

山手先生、よろしいですか。

○山手専門委員

はい。結構です。

○西川座長

したがって、食餌効率低下については、事務局案のとおりとします。

もう一つ、体重増加抑制について、これは今、事務局から説明がありましたようですが、井上先生、何か補足はありますか。

○井上専門委員

体重についてはt-110ページと、体重増加量がt-111ページにあって、事務局の御説明にあったとおり、それぞれが4週あるいは5週から有意に低下となっておりますので、どちらをとるかというところだと思います。

私も、この2つが違うというのは気づかずに書いていたのですけれども、早いほうから、増加量の低下が早く見られたほう、4週をとっても構わないと思います。

すみません。修正します。

○西川座長

では、これも当初の事務局案どおりにしたいと思います。ありがとうございます。

あとは特にないと思いますので、生殖発生毒性試験について、説明をお願いいたします。

○齊藤係長

資料の45ページの2行目から12. 生殖発生毒性試験でございます。

2世代繁殖試験がラットを用いて実施されておまして、結果は23行目の表48に記載のとおりでございます。体重の増加抑制につきまして、投与2週以降に認められたという結果でございました。

46ページの4行目をお願いいたします。ラットを用いました発生毒性試験の1本目が実施されております。5行目でございますけれども「妊娠5～21日」と当初記載しておりましたけれども、抄録におきまして、膣垢中に精子を認めた日を「妊娠1日」とされておりましたが「妊娠0日」と記載をし直しておきまして、修正をさせていただいております。

結果でございますけれども、14行目の表49に記載のとおりでございます、体重減少が妊娠5～6日に認められたという結果でございます。

47ページの【事務局より】でございますけれども、体重減少が認められたことから、こちらをARfDのエンドポイントとしておきまして、中塚先生、代田先生から、了承しますという回答をいただいております。

47ページの3行目から、ラットを用いました2本目の発生毒性試験が実施されております。こちらの試験におきまして、結果は13行目の表50でございますけれども、腹臥位、鎮静が妊娠4日から認められたという結果でございます。

こちらに関連して修正をお願いしたいことが1点ございまして、立毛でございますけれども、妊娠13～21日に認められておりますので、単回投与によって生ずるとは考えがたいのかなと思ひまして、現在の66ページのエンドポイントを取りまとめた表でございますが、ラットの発生毒性試験の②としまして、中ほどに「及び立毛」とあったところを、事務局で削除という修正をさせていただいております。

評価書47ページにお戻りいただければと思います。体重の減少が母動物の200 mg/kg体重/日投与群で認められておきまして、その下の75 mg/kg体重/日投与群におきまして体重の増加抑制が認められておりますけれども、48ページの【事務局より】で記載をしたとおり、体重減少をARfDのエンドポイントとしまして、75 mg/kg体重/日の妊娠7日以降の体重増加抑制につきましては7日以降でしたので、ARfDのエンドポイントとはしてございません。

先生方から、了解しましたという回答をいただいております。

48ページの2行目から、ウサギを用いました発生毒性試験の1本目が実施されております。6行目に記載がございますが、胎児におきまして小眼球が認められまして、うち1例につきましては網膜皺壁、後鼻孔狭窄等を伴っていたということでございまして、こちらをARfDのエンドポイントとしております。

13行目から、ウサギを用いました2本目の試験が実施されておきまして、こちらの試験におきまして18行目に記載のとおり、胎児におきまして小眼球が認められたという結果でございます、こちらをARfDのエンドポイントとして挙げております。

49ページの5行目から、ウサギを用いました3本目の発生毒性試験でございますけれども、こちらの試験におきまして13行目に記載がございますが、1,000 mg/kg体重/日体重投与群におきまして小眼球が認められたということで、こちらをARfDのエンドポイントとしております。

また、22行目の表52でございますけれども、切迫と殺と認められた時期に追記をしてお

りますが、特段ARfDのエンドポイントとして挙げている所見はございません。

50ページの4行目から、ウサギを用いました発生毒性試験の4本目が実施されております。こちらの試験におきまして10行目で小眼球が認められたという結果でございまして、こちらをARfDのエンドポイントとして挙げております。

20行目の表53で、摂餌量の減少等、症状の発現時期に追記をさせていただいておりますけれども、特段、ARfDのエンドポイントとしている所見は、こちらの小眼球以外はないというものでございます。

51ページをお願いいたします。【事務局より】で記載をさせていただいておりますけれども、ウサギの発生毒性試験①で認められた小眼球と、こちらは網膜剥離とボックス内に記載しておりますが、正しくは網膜皺壁の誤りでした。失礼いたしました。網膜皺壁、後鼻孔狭窄、発生毒性試験②～④で認められた小眼球をARfDのエンドポイントとしております。

中塚先生、代田先生から、了解しましたという回答を得ております。

生殖毒性試験は以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

全体を通して、ARfDのエンドポイントにするかどうかについての考え方については、中塚先生、代田先生は全く同じですので特に問題ないと思うのですが、中塚先生、何かございますか。

○中塚専門委員

事務局に従いますので、よろしくお願いします。

○西川座長

ではなくて、中塚先生の御指示どおりにしたいと思います。ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性試験は全くコメントがないので、その他試験を含めて説明をお願いいたします。

○齊藤係長

資料51ページの11行目から13. 遺伝毒性試験でございます。

森田先生、佐々木先生から、コメントはないと頂戴をいたしております。

遺伝毒性試験につきましては、以上になります。

続きまして、54ページの2行目から14. その他の試験でございます。

こちらは審議済みが続いております、56ページの17行目をお願いいたします。構造異性体間の毒性発現を比較するため、ラットを用いました28日間亜急性毒性試験が実施されておまして、結果が57ページに記載のとおりでございます。こちらにつきまして、症状の発現時期に追記をさせていただいておりますけれども、体重の増加抑制が投与2日以降に認められたというものであったことから、特段ARfDのエンドポイントとして挙げている所見はございません。

その他の試験まで、以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

所見のあらわれた日にちを追記してあること以外に修正はありませんので、特になければ次に進みたいと思います。

それでは、食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○齊藤係長

58ページのIII. 食品健康影響評価をお願いいたします。

3～4行目、8行目につきましては、記載整備ということで追記をさせていただいております。

20行目から、今回、作物残留試験の追加に伴いまして追記をさせていただいたものでございます。イソピラザムの最大残留値は、結球レタス（茎葉）の5.51 mg/kgでございました。

1ページおめくりいただきまして、59ページの6行目でございますけれども、暴露評価対象物質の記載につきまして追記をさせていただいたものでございます。植物体内運命試験におきまして代謝物Fs、また、17行目下の與語先生からのコメントでございますけれども、後作物を用いました植物体内運命試験でYが10%TRR以上認められておりまして、そちらを考慮しなくてよいかと御指摘をいただいております、こちらを追記させていただきまして、6行目の網かけの部分でございますが、Yを追記させていただいております。

また、畜産動物を用いました動物体内運命試験におきまして、代謝物GとJがそれぞれ10%TRRを超えて認められております。これらはラットにおいて認められておりませんが、代謝物Fsにつきましては急性毒性が弱く、28日間亜急性毒性試験が実施されておきまして、イソピラザムと同様の結果であったということ。遺伝毒性試験の結果も陰性というものでございました。代謝物Yにつきましても急性毒性は弱く、亜急性毒性試験におきましても影響が認められず、遺伝毒性試験の結果は陰性でございました。代謝物GとJにつきましては、代謝物Jにつきましては、ジヒドロキシ体であります代謝物Iがラットにおいて認められていること、代謝物Gにつきましては、代謝物I等のジまたはトリヒドロキシ体の生成過程において生成されと考えられることから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をイソピラザムのみと設定しております。

【事務局より】でございますけれども、ニワトリの畜産物残留試験がございませんが、第1版の評価書の審議におきまして、畜産物中の暴露評価対象物質が設定されておきまして、前版の判断をそのまま残しております。

與語先生からニワトリの動物体内運命試験で検出される代謝物はJのみである。Jはニワトリにおいても10%TRRを超えているものの、ヤギの代謝系とほぼ同様と考えられること、GやJはラットで認められたIと同様の代謝系が想定されることから、畜産物を含めて考えてよいと判断するとコメントをいただいております。

25行目から、イソピラザムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、先ほど御議論いただきまして、ラットを用いた急性神経毒性試験の30 mg/kg体重/日であったということから、これを根拠といたしまして、安全係数100で除した0.3 mg/kg体重/日を急性参照用量と設定したとさせていただきます。

また、60ページのなお書きでございますけれども、小眼球につきまして、前回の御議論の中で、ADIを設定する際に十分なマージンが存在するので、追加の安全係数は不要といった議論を追記しておくこととされておりまして、こちらにつきまして、今回ARfDを設定いただくことになりましたので、ARfDを追記させていただきました。

また、66ページのARfDに関するエンドポイントを取りまとめた表61でございますけれども、中塚先生から、ウサギの発生毒性試験の①で認められました所見、小眼球、網膜皺壁、後鼻孔狭窄と記載していたところを「等」と取りまとめるよう御修正をいただいております。

食品健康影響評価につきましては、以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

大きなところは58ページの20～25行目に、今回追加された試験である作物残留試験の内容を記載しております。

それから、59ページの6～14行目にかけて、暴露評価対象物質に関する記載ですが、與語先生のコメントに基づいて、一部ですけれども、修文されたということです。

與語先生、何か追加のコメントはございますか。

○與語専門委員

私、実は疑問に思ったところがありまして、後作物残留なのですけれども、今までいろいろな経験の中で、後作物残留で代謝物が変わるという経験が余りないのです。

初めてだったものですからどうかなと思って、むしろ質問みたいな形になっているのですけれども、違っている場合はこれは取り上げたほうがいいという理解でよろしいでしょうか。

わかりました。そうであれば結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

本多先生、いかがですか。

○本多専門委員

今のお話で結構ではないかと思います。

○山添委員

この文章は、代謝物Gが動物でもできるということを推定しているということですか。

○與語専門委員

抄録の代謝マップを見るとそう推定できるのではないかなということなのですが、いかが

でしょうか。

○山添委員

それは長い表のところですか。

○與語専門委員

はい。

○山添委員

すみません。このGというのは、一番左端にある代謝物でしたか。

○與語専門委員

私が間違っていなかったら、左側のハイドロキシレートの下にたくさん代謝物がある、一番下のほうにあるものがGではないでしょうか。

○齊藤係長

代謝マップがわかりづらいようですので、動物の代謝マップのm-65以降を御覧いただければと思います。

Aから右の下に伸びている、括弧書きでAH2とございまして、こちらがGでございます。

○山添委員

AH2ですか。ということは、アミドではないのですね。

○齊藤係長

違います。

○山添委員

わかりました。では、了解です。

○西川座長

よろしいでしょうか。

ありがとうございました。

あとは、60ページの1行目、2行目の文章中にARfDを含めたということですがけれども、中塚先生、よろしいですね。

○中塚専門委員

すみません。66ページですか。

○西川座長

60ページの1行目と2行目に、小眼球に関する記載をARfDに関しても当てはめてよいかどうかというところです。

○中塚専門委員

入れていただいて結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

これで議論は終了したかと思えますけれども、何かそれ以外にお気づきの点があればお願いします。

どうぞ。

○森田専門委員

59ページの記載整備ですけれどもLD<sub>50</sub>：2000の後に単位がないところが2カ所あります。

○西川座長

ありがとうございます。

修正をお願いいたします。

ほかはよろしいでしょうか。

ないようでしたら、本日の審議を踏まえまして、ADIにつきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である5.5 mg/kg体重/日を安全係数100で除して、0.055 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量30 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した0.3 mg/kg体重と設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思いますが、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、事務局から説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、本剤につきましても、記載をきれいにしたものをもう一度メールでお送りさせていただきます。

御確認をお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、議題（2）その他に移りたいと思います。

よろしくお願いします。

○横山課長補佐

それでは、資料5をお願いいたします。御報告させていただきたい点がございます。

まず、評価第四部会で評価いただいた剤ですけれども、2点報告させてください。いずれも食品健康影響評価の部分を御覧いただければと思います。

まず、40ページで、この剤ですけれども、急性参照用量の設定につきまして【事務局より】で簡単に説明させていただいておりますが、ラットの発生毒性試験を根拠に設定する案と、設定不要とする案の2案を整理した上で、幹事会に審議が依頼されたものでございます。

論点といたしましては、本剤は急性毒性が非常に弱いということが一般毒性の試験の情報からは考えられるのだけれども、ラットの発生毒性試験では投与初期に有意差をもって体重変化があったということで、このラットの発生毒性試験の変化については、どうも単

回投与による影響と考えられると。

ただし、その程度もそれほど大きくなかったこともあって、これを急性参照用量の設定根拠とするかどうかという点につきましては、議論をいろいろしていただいた結果、程度といった問題もあるので、幹事会に審議を依頼しようということで、幹事会で審議されたものでございます。

幹事会で出された意見につきましては、40ページの一番下に少しまとめさせていただいておりますが、やはりこの剤の毒性のプロファイル全体を見渡して、まず急性毒性が低いということを念頭に置いた上で、今回のラットの発生毒性試験の変化は、体重の変化としては軽微であるということと、母動物と胎児に明らかな毒性情報もない。ほかに明らかな毒性情報もないということで、これは急性参照用量のエンドポイントとしなくてよいでしょうという御意見を多数いただいたものでございます。

結果といたしまして、設定不要という御判断をいただいたものでございます。

この点について、まず1点目を御報告させていただきます。

もう一点が評価書の修正ですけれども、こちらはおわびです。38ページ、39ページの下線を引いた部分を修正させていただきました。

行番号がないのですが、38ページの真ん中へんです。植物体内運命試験の結果、代謝物uが10%TRRを超えて認められていたのですけれども、こちらを評価書の食品健康影響評価に記載するのが漏れておりまして、追記させていただきました。

あわせて39ページの1段落目、暴露評価対象物質の検討の部分にも追記させていただきまして、残留濃度が低いことを理由に暴露評価対象物質にしないでいいと判断したという内容についても追記させていただいたというものでございます。

以上2点、報告させていただきます。

○西川座長

ありがとうございます。

ただいまの説明について、特に何かございますか。

ないようでしたら、その他、何か事務局からありますか。

○横山課長補佐

議事としては以上になります。

引き続き、会議日程をよろしいでしょうか。

○西川座長

はい。

○横山課長補佐

そういたしましたら、開催日程ですが、本部会につきましては、間隔が短くて申しわけございませんが、次回は8月31日月曜日を予定しております。幹事会につきましては、8月19日水曜日の開催を予定しております。

どうぞよろしくお願いいたします。

○西川座長

ほかにないようでしたら、本日の会議は終了とさせていただきます。

大変暑い中、お集まりいただきまして、ありがとうございました。