

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第134回会合議事録

1. 日時 平成28年3月24日（木） 13:58～17:05

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) 農薬及び添加物（フルジオキシニル）の食品健康影響評価について
- (2) 農薬（イミダクロプリド、エトキサゾール、グリホサート、テブフェノジド、トリフルミゾール、ニテンピラム、ピカルブトラゾクス、プロヒドロジャスモン、ブロマシル）の食品健康影響評価について
- (3) 農薬（フィプロニル、フルオピコリド）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
- (4) その他

4. 出席者

（農薬専門調査会専門委員）

西川座長、納屋座長代理、浅野専門委員、上路専門委員、三枝専門委員、
代田専門委員、永田専門委員、長野専門委員、林専門委員、松本専門委員、
與語専門委員

（添加物専門調査会専門委員）

高須専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

姫田事務局長、東條事務局次長、関野評価第一課長、堀部課長補佐、横山課長補佐、
濱砂専門官、海上技術参与、河野技術参与、進藤技術参与、鈴木技術参与、
吉田技術参与、賀登係長、齋藤係長、小牟田専門職、山原専門職、楠井係員、
小田嶋係員

5. 配布資料

- 資料1 農薬・添加物評価書フルジオキシニル（案）
- 資料2 農薬評価書イミダクロプリド（案）

- 資料3 農薬評価書エトキサゾール（案）
- 資料4 農薬評価書グリホサート（案）
- 資料5 農薬評価書テブフェノジド（案）
- 資料6 農薬評価書トリフルミゾール（案）
- 資料7 農薬評価書ニテンピラム（案）
- 資料8 農薬評価書ピカルブトラゾクス（案）
- 資料9 農薬評価書プロヒドロジャスモン（案）
- 資料10 農薬評価書ブロマシル（案）
- 資料11-1 フィプロニルに係る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11-2 農薬・動物用医薬品評価書フィプロニル（案）
- 資料12-1 フルオピコリドに係る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12-2 農薬評価書フルオピコリド（案）
- 資料13 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14 食品安全委員会での審議等の状況
- 参考資料1 農薬であって農作物の収穫後に添加物としても使用されるものについて、食品安全基本法第24条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱いについて（平成22年5月20日食品安全委員会決定）
- 参考資料2 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について
- 参考資料3 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順

6. 議事内容

○堀部課長補佐

本来であれば、幹事会は2時ジャストに始めるのですが、今日は御案内のとおり剤の数も多いので、少しフライング気味ですが、始めさせていただければと思います。傍聴の方は2時まで一応オーケーということになっていますので、少し入られるかもしれません。

ただいまから第134回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

先生方には年度末の大変お忙しい中、御出席いただきまして、ありがとうございます。

本日は幹事会に御所属いただいております専門委員の先生方11名に御出席いただいております。

また、後ほど御紹介いたしますけれども、本日は農作物の収穫後に添加物としても使用される、いわゆるポストハーベスト農薬について御審議いただく予定がございますので、

添加物専門調査会に御所属いただいております専門委員の高須先生にも御出席いただいております。よろしくお願いいたします。

食品安全委員会からは3名の委員が御出席でございます。

それでは、以後の進行を西川先生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、議事を始めたいと思います。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

本日の資料は非常に大部でございますので、最初に申し上げておきますが、何か足りなければ、途中で呼んでください。とりあえず今の段階で確認をお願いできればと思います。

まず、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から資料10まで評価書関係でございます。

資料1は、農薬・添加物評価書フルジオキソニルの第4版。

資料2は、農薬評価書イミダクロプリドの第3版。

資料3は、農薬・動物用医薬品評価書エトキサゾールの第4版。

資料4は、農薬グリホサートの評価書で、こちらは資料4と肩についているものが御説明のときにも大表紙と呼ばせていただきますが、薄いものです。それから、グリホサート①～⑤まで、それぞれの評価書（案）をその後に第一部～第五部として添付しており、その後、第六部としてグリホサートの畜産物残留に関する試験をまとめたものでございます。それ以外に、特に資料番号等はないけれども、A3の横長の紙で前回の非公開のときにも御覧いただいておりますけれども、全ての剤のプロファイルを御覧いただけるように取りまとめたペーパーを本日も御用意しております。ここまでが資料4のグリホサートの関係でございます。

資料5は、農薬テブフェノジドの第2版。

資料6は、農薬トリフルミゾールの第2版。

資料7は、ニテンピラム、こちらは初版でございます。

資料8は、ピカルブトラゾクス、こちらも初版の評価書。

資料9は、プロヒドロジャスモンの評価書（案）でございます。

資料10が最後ですけれども、こちらはプロマシルの初版の評価書でございます。

ここまで評価書関係です。

資料11と資料12はパブリックコメント関係で、資料11がフィプロニルの関係です。資料11-1がパブリックコメントに対する回答（案）で、11-2として御参考までにフィプロニルの現時点での評価書（案）を添付しております。

資料12でございますが、こちらはフルオピコリドに関するパブリックコメントの関係で、

こちら12-1が回答（案）、12-2が評価書（案）でございます。

資料13は、論点整理ペーパーと農薬専門調査会体制。

資料14は、食品安全委員会での審議等の状況、こちらは1枚裏表でございます。

それ以外に本日は参考資料が3点ございます。

参考資料1は「農薬であって農作物の収穫後に添加物としても使用されるものについて、食品安全基本法第24条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱いについて」という委員会決定の1枚紙。

参考資料2と参考資料3が、いわゆる実施手順に基づく厚生労働省からの報告の関係で、参考資料2が取りまとめたもの1枚片面のもの、参考資料3といたしまして、その関係の実施手順の通知を配付させていただいております。

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せていただきます。先ほども申し上げましたが、不足等がございましたら、途中でも事務局までお知らせいただければと思います。

また、本日はお手元にタブレットを御用意しておりますが、全ての剤の農薬抄録について収載をさせていただいておりますので、必要があれば、御覧いただければと思います。いつもだとタブレットを開けると、そのページにiBookが出ていると思うのですが、トップページにiBookが出ていない場合には、右か左にフリックしていただきますと別のページが出てきて、そこにiBookは必ず入っておりますので、もし開けたページに見当たらない場合には、画面をフリックしていただければと思います。

以上でございます。

○西川座長

続きまして、「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、事務局から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きまし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。

○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

ありがとうございます。

それでは、農薬及び添加物フルジオキサニルの食品健康影響評価について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、資料1をお願いいたします。フルジオキサニルでございます。こちらは農薬のほかに添加物の用途としても使用されるものでございます。

本剤につきましては、経緯を御覧いただければと思いますが、評価書の5ページをお願いいたします。今回、第4版の御審議をいただいたもので、ぶどうへの適用拡大と魚介類への基準値設定依頼とインポートトレランス設定の要請を受けまして、2016年1月に厚生労働大臣から食品健康影響評価についての要請があったもので、評価第四部会で御審議いただきました。

今回、新たに追加された試験が何点かございまして、急性神経毒性試験、90日間亜急性神経毒性試験、28日間急性経皮毒性試験、28日間免疫毒性試験、遺伝毒性試験の一部、Ames試験が1本出ています。あとは作物残留試験、家畜残留試験が追加されております。部会のほうでは、これら追加されたデータと急性参照用量の設定について、主に御審議いただきました。今日は特に御審議のポイントになった点と、今回、幹事会に際していただいたコメントを中心に説明させていただきます。

11ページ、本剤は27行目からございますとおりの構造式で、フェニルピロール系の殺菌剤となっております。

コメントですけれども、14ページをお願いします。19行目からのラットの動物代謝試験の代謝に関する記述について、27行目、永田先生から括弧内、青色物質がフルジオキサニルの二量体であるという点について御追記をいただきました。こちらは15ページの一番下から16ページにかけて、このものを投与したラットなどの動物の尿で青色の物質が見られたということで、これが何かということを確認する試験が実施されておまして、フルジオキサニルの二量体であるということが確認されておりますので、こちらの14ページにもわかりやすく記載してはどうかという記載の修正でございます。

毒性ですけれども、一般薬理試験の結果が27ページの表13にございまして、マウスの一般状態ですと、1,000 mg/kgでグルーミング回数の減少といった影響が見られて、無毒性量は300という結果になっております。

急性毒性は28～29ページを御覧いただければと思います。LD₅₀は経口の場合、5,000超という結果で、5,000 mgですと軟便が出るという結果でございます。

30ページ、急性神経毒性試験の結果がございまして。こちらは表16にございまして、雄の500 mg/kg以上投与群で自発運動量の減少が認められておまして、LOAEL所見になりますが、こちらの用量を設定根拠として急性参照用量が設定されております。

ほかに発生毒性試験などから単回投与の影響と考えられるような所見については、特にピックアップされておられません。

食品健康影響評価をお願いいたします。48ページ、暴露評価対象物質は48ページの38

行目からございますとおり、農産物、畜産物、魚介類の暴露評価対象物質をフルジオキソニル（親化合物のみ）と設定いただいております。

急性参照用量ですが、先ほど御覧いただいたラットの急性神経毒性試験を設定根拠としておりますが、49ページ、50ページを御覧いただきまして、松本先生から、ARfDに関連するラット急性神経毒性試験における雄の自発運動量の減少は神経毒性をご懸念されて設定根拠とされたのでしょうか、と御質問をいただいております。

こちらにつきましては、神経毒性については明らかな神経毒性は認められなかったと判断をいただいておりますが、こちらは一般状態の悪化と明確に区別がつかないのではないかとということで、特段の懸念というわけではなくて、そのように判断をまずされております。

また、こちらの自発運動量の減少に関しましては、49ページの【事務局より】に記載させていただきましたとおり、症状は短時間しか認められておらず、程度が弱いものであると考えられましたが、有意差があつて用量相関性も認められるというような変化であったので、まずは毒性所見とされ、これを根拠に急性参照用量の設定根拠と判断をされたものでございます。

程度も弱いものと判断されたこともございまして、LOAELの所見を用いたことによる追加の安全係数は2と判断されまして、50ページのとおり、急性参照用量は最小毒性量500 mg/kg体重を200で除して2.5と御判断をいただいております。

50ページの最小毒性量の記載ですけれども、単位の記載が漏れておりまして、高須先生に御追記いただいております。申しわけございませんでした。

この剤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、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。まず、14ページの代謝のところ、27行目に青色物質の内容を永田先生から追記するというところで、事務局から説明がありましたように、16ページの8行目にその旨が書いてありますけれども、こちらのページのほうが先に出てくるということで、追記したほうがよいというお考えかと思っております。永田先生、よろしいですか。

○永田専門委員

実は前に代謝物のほかにと書いてあります。このまま見ると、代謝物以外のものではないかと思って、最初はいろいろなコメントを書いたのですが、後を読むとその理由が書いてありましたので、ここで入れた方が、後で説明もあるので、よく理解できるという判断です。

○西川座長

では、この事務局案でよいということですね。ありがとうございます。

飛んで49ページになります。急性参照用量の設定根拠として、30ページの急性神経毒性

試験の雄における最小毒性量、これは自発運動量の減少ですけれども、49ページの26行目のボックスに松本先生から、この自発運動量の減少について、神経毒性を懸念して急性参照用量を設定したのかというコメントが出ております。

事務局から説明がありましたように、有意差があつて用量相関性のある変化ですが、症状そのものは短時間しか認められておらず、程度も弱いものであったことから、神経毒性を懸念したわけではなくて、最小毒性量を用いたことによる追加係数2を適用して、急性参照用量を設定したということです。松本先生、いかがですか。

○松本専門委員

症状が非常に弱いので、私は気になったのですけれども、事務局が御説明いただいた、部会の議論の内容がわかりましたので、そういうことでしたら、それで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

あとは50ページに最小毒性量の単位がなかったということで、高須先生に訂正をいただいております。全体を通して何か気づかれた点がありましたら、高須先生、よろしく願います。

○高須専門委員

特に異論、コメント等はございません。

○西川座長

よろしいですか。ありがとうございます。

ほかは特になかったと思いますので、そのほかの御意見がなければ、結論に行きたいと思っておりますけれども、よろしいでしょうか。

それでは、本日の審議を踏まえまして、フルジオキサニルのADIにつきましては、変更はなし。急性参照用量につきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験の最小毒性量である500 mg/kg体重を根拠として、安全係数200で除した2.5 mg/kg体重と設定することで農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思います。

以上で本剤の審議は終了しましたが、今後の進め方について事務局から願います。

○横山課長補佐

それでは、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

以後の議事は通常の農薬に関する審議となりますので、添加物専門調査会の専門委員である高須先生におかれましては、審議への御参加はここまでとさせていただきます。本日はありがとうございました。

（高須専門委員退室）

○西川座長

それでは、次に進みます。農薬イミダクロプリドの食品健康影響評価について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料2をお願いいたします。イミダクロプリドでございます。

評価書（案）の5ページをお願いいたします。まず、経緯でございますが、5ページの第3版関係のところを御覧いただければと思いますが、今回は第3版の御審議をいただいたものです。2015年2月に適用拡大に関する基準値の設定の依頼があったこと受けまして、厚生労働大臣から2015年11月に基準値設定に係る食品健康影響評価についての要請がありました。また、別に、農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に係る食品健康影響評価についても要請されたものでございます。

今回は適用拡大に係る作物残留試験成績とラットを用いた28日間免疫毒性試験が追加提出されました。ほかに厚生労働省のほうから、10報の文献が提出されました。この剤につきましても重版の御審議を部会でいただいたものですので、特段議論になった部分と急性参照用量の設定に関する部分、今回コメントをいただいた部分を中心に説明をさせていただきます。

10ページ、このものですが、10ページの26行目にございます構造式で、ニコチン性アセチルコリン受容体に対するアゴニストを有する殺虫剤でございます。

毒性でございますが、37ページ、一般薬理試験の結果が表38にございまして、経口投与ですと、マウスですと30 mg/kgで運動性の低下ですとか、運動失調が30 mg/kg、ウサギでも抑制の方向の変化がやはり30 mg/kgで出るというような結果が出ております。

39ページ、急性経口毒性試験の結果を御覧いただければと思います。LD₅₀が198～475といった数字が出ております。また、40ページを御覧いただきますと、60 mg/kg、78 mg/kg以上の投与をしたマウスで死亡例が出るといったような結果も出ております。

42ページ、急性毒性試験の結果がございまして、こちらは振戦や反応性の増加、運動能の低下などが認められておりまして、無毒性量は42 mg/kg体重と判断されております。

43ページ、表42の雄の2,000 ppmの所見について、西川先生からコメントをいただいております。肝細胞質の変化につきまして、どのような変化か特定できませんかというコメントです。

抄録のほうに、細胞質は好塩基性を示し、核周辺部が淡明化した変化というような記載がございましたので、表42の脚注にその旨追記を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。

44ページの（3）亜急性神経毒性試験についてです。こちらでも西川先生からコメントをいただきまして、23行目から、3,000 ppm投与群の雄で前肢握力の減少及び正向反射の乱れ、全投与群の雌で正向反射の乱れが認められたのですけれども、いずれも正常として容認できる程度で、44ページの25行目に飛びますが、神経組織及び骨格筋の組織における病

理組織学的所見は認められなかったので、検体投与による影響ではなく偶発的なものと考えられたというような判断の部分があるのですけれども、こちらの記載の内容についてコメントをいただいております。

23行目、24行目の記載で「正常として容認できる程度」という点についてですけれども、軽微であるとか、具体的な程度というか、根拠みたいなものを示すべきというコメントをいただいております。これに関しましては、前版の審議において、程度が僅かであったというような議論がなされておりました。ですので、24行目「いずれも正常として容認できる程度であり」のところを「いずれも軽微な変化であり」という修正もあるかと思っておりますので、御確認をいただければと思います。

また、25行目、26行目につきまして、病理組織学的所見は認められなかったことから、検体投与の影響である可能性は否定できないが、毒性とは判断しなかったと修文をいただいております。御確認をいただければと思います。

45ページの17行目からの(5)の試験です。こちら西川先生からコメントをいただいております。24行目からの記載を御覧いただければと思います。N-デメチラーゼの有意な誘導が認められたが、誘導は背景データの範囲内にあり、更に肝臓の絶対重量及び形態にも変化がないことから、この群での誘導は適応反応と考えられたという点について、言い過ぎでは？というようなコメントをいただいております。

事実のみの記載をするというような記載方法もあるかと思っております。その場合は、具体的には25行目から御覧いただければと思いますけれども、更に肝臓の絶対重量及び形態にも変化が認められなかったと事実だけの記載とする記載方法もあるかと思っておりますので、御確認をいただければと思います。

52ページ、3行目から14. その他の試験について少し説明させていただきます。

(1) 28日間免疫毒性試験(ラット)ですが、こちらは今回、追加提出された試験になります。

結果といたしましては、53ページを御覧いただきますと、本試験条件下で免疫毒性は認められなかったと御判断いただいております。

また、今回の評価依頼に当たりまして、厚生労働省から文献が10報出ておりました。内容といたしましては、マウス、ラットを用いた免疫毒性に関するもの、発達免疫毒性に関するもの、生殖器官への影響に関するもの、酸化ストレス及び炎症作用の検討に関するもの、ホルモンに対する影響に関するもの、ヒトの中毒時の影響に関するものが提出されました。

これに関しまして、部会のほうで被験物質ですとか、実験動物に関する具体的な情報がきちんとあるかという点、実験方法ですとか、結果の解析の適切性につきまして御検討、御審議をいただきました結果といたしまして、53ページの14行目から記載されています、ヒトの中毒時の影響の文献の情報のみを評価書に記載することといたしまして、ほかの情報については評価書には収載しないと御判断をいただいたものでございます。

53ページの14行目からの(2)中毒時の影響①(ヒト)については、大量に摂取してしまった場合にどのような中毒が出るかという観点についての情報ということで、参考情報として掲載をいただいたものでございます。

55ページから、食品健康影響評価になります。

21行目、與語先生から最大残留値の修正のコメントをいただきました。家畜残留試験で認められた結果のうち、最も大きな値に修正するというコメントをいただいたのですけれども、この部分は予想飼料負荷量における値を数字として採用していただいております、そういった観点から、元のままにさせていただければと思います。御確認をいただければと思います。

暴露評価対象物質に関しまして、56ページの上のほうになりますけれども、農産物中の暴露評価対象物質はイミダクロプリドのみ、畜産物中の暴露評価対象物質をイミダクロプリドと6-クロロピリジル基を有する代謝物と判断いただいております。

7行目の暴露評価対象物質の「評価」という文字が抜けておりました、上路先生に御修正をいただきました。申しわけございませんでした。

56ページのADIですけれども、前版からの変更はございませんでした。

急性参照用量はマウス、ウサギを用いた一般薬理試験、急性毒性試験の結果を考慮いたしまして、こちらを設定根拠として、無毒性量10を安全係数100で除しまして、0.1 mg/kg体重と設定いただいております。

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、最初は毒性ですね。43ページのラットの90日試験について、これは表42に肝細胞質変化とあって、これは毒性所見なので変化があるに決まっているので、もう少し具体的な情報はないかということでコメントをしたのですが、脚注に細胞質の好塩基性が示されるということと、核周辺部の淡明化した変化ということで、これでよろしいかと思えます。脚注に書くか、表の中に書くか、二通りがあると思いますが、この場合は脚注でもいいかなと思えます。よろしいですね。

44ページのラットの90日亜急性神経毒性試験で、24行目、いずれも正常として容認できる程度であり、について、その根拠が示されていない。これは根拠を示した上で容認できるかどうかを判断すべきだと思いましたのでコメントをしたのですが、事務局からは、軽微な変化であるという議論があったということです、それを書いた上で、正常として容認できる程度という記載は削除したほうがよいのかなと思いました。

同じページの26行目、これは握力の減少とか正向反射に関することですが、組織所見がなかったので、検体投与による影響ではなく偶発的なものと考えられたというのは少しまずいと思いました。いくつかの試験で神経毒性を疑うような所見が出ていますので、影響であるかもしれないけれども、毒性とは判断しなかったというような修文を提案いたしま

した。

この点について御意見をいただければと思います。24行目と26行目から少し修正をするということですが、御意見をお願いします。長野先生、いかがですか。

○長野専門委員

44ページの23行目、3,000 ppmでの正向反射の乱れですが、どういう状態かがよくわかりません。一般薬理試験でたしか30 mg/kgから行動等へ影響があるので、3,000 ppmですと用量が196 mg/kgですから、何か変化があってもいいような気がいたしました。

○西川座長

修正案には同意いただけるかどうか、お願いいたします。

○長野専門委員

26行目からの修正案については、これでいいと思います。

○西川座長

そうすると、24行目のところは問題ということですか。

○長野専門委員

今、西川先生がおっしゃった点は反映していないかなと思っております。

○西川座長

どうぞ。

○納屋座長代理

この剤の審議をした部会の人間として、ちょっとだけ補足させていただきます。この剤はマウスで最も鋭敏に反応しています。ラットの毒性発現量とマウスの発現量が相当に違います。ですから、ラットは比較的軽微な変化しか出ませんが、マウスは非常に低い用量で変化が出ているので、こういうことがあっても、これはやむを得ないと部会では判断しております。

○長野専門委員

わかりました。

○西川座長

したがって、24行目ですけれども、事務局の御提案では、いずれも軽微な変化でありという記載に修正するということですが、それについてはよろしいですか。

○長野専門委員

はい。

○西川座長

納屋先生、よろしいですか。

○納屋座長代理

この剤を審議した第三部会の三枝座長の意見を聞いてみたいと思います。

○西川座長

三枝先生、お願いします。

○三枝専門委員

経緯を見ていただくとわかるのですけれども、これは大分古くて何回も審議をされてきて、今回は追加された資料のみ検討いたしましたので、御指摘のところは議論されていません。もう2回も幹事会で認められている剤なので、リニューアルすることに全然異議はないのですけれども、経過としましては、この部分は私たちの審議の対象でなかったということをし添えさせていただきます。

○西川座長

よくわかりました。ありがとうございます。

それでは、次に45ページのラットの吸入試験について、これは26行目にこれこれこういうことから、この群での誘導は適応反応と考えられたと言い切っているのが気になったので、ここまでは書かないほうがよいのかなということで、事務局の説明のように結果だけでとどめてはどうかということですが、いかがでしょうか。

特に反対意見がないようでしたら、そのようにさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

それでは、次が52ページからのその他の試験で、先ほど事務局から説明がありましたように、厚労省から7つの試験について、これを評価に加えるかどうかを検討してほしいという要請があって、部会で検討をした結果、ヒトのデータについてはつけ加えることにしましたが、その他については試験方法とか、結果の解析等を吟味した結果、信頼性が十分でないという判断から、追記しないという結論になったということです。

次に55ページに21行目、與語先生から数字の訂正があって、その上で事務局から説明があったのですが、與語先生、よろしいですか。

○與語専門委員

事務局の書いてあるとおりで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

56ページの7行目に上路先生から評価を追記するという御意見が出ております。ありがとうございます。

以上で本剤について議論すべきところは尽くされたのかなと思いますが、何かございましたら、お願いいたします。

ないようですので、本日の審議を踏まえまして、イミダクロプリドの一日摂取許容量(ADI)につきましては、変更なし。急性参照用量(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並びにマウスを用いた急性毒性試験の無毒性量である10 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kg体重と設定することで農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思います。

今後の進め方を事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

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ます。ありがとうございました。

○西川座長

よろしく申し上げます。

それでは、次に移りたいと思います。

農薬エトキサゾールの食品健康影響評価について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料3をお願いいたします。エトキサゾールでございます。エトキサゾールにつきましては、農薬のほかに動物用医薬品としての用途もございます。

経緯でございますが、4ページの4行目からございますとおり、今回は第4版の御審議をいただきました。2015年11月の適用拡大に関する基準値設定依頼を受けて、2016年2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す。評価第一部会で御審議いただきました。

今回、作物残留試験が追加されました。ほかに海外評価書に記載のあった試験といたしまして、家畜体内運命試験、家畜残留試験を評価書に追記されております。こちらも重版ですので、追加された試験で特段御議論のあった部分と急性参照用量の設定について、主に説明をさせていただきたいと思います。

10ページ、エトキサゾールですけれども、28行目にございますとおりの構造で、オキサジリン環を有する殺虫剤でございます。

海外評価書にあった試験ですけれども、15ページ、16ページ、ヤギの試験ですが、こちらは今回追記しておりまして、主要代謝物としてMet1、R20といったものが検出されております。

27ページの8～9行目に網かけがございまして、この試験は家畜を用いた残留試験ですけれども、薬剤の施用方法について、興語先生から21行目のボックスの中のとおりコメントをいただいております。経口投与の代替法として使われるのでしょうかといった御質問をいただいております。

こちらの使い方、この剤は動物用医薬品としても使われまして、鶏舎のワクモの防除に使用されるということで、その際にはこのような噴霧で使用されるということで、この試験は実際の動物薬の使用方法に基づいて実施されたものです。こちらは動物用医薬品調査会で既に審議いただいている部分になります。

同様の点につきまして、28ページの6行目、7行目につきましても御質問をいただいております。こちらも同様でございます。

毒性ですけれども、29ページからお願いいたします。表19が一般薬理試験の結果でございます。経口投与で実施された試験としましては、ウサギの結果がございまして、こちらですと5,000 mg/kgまで影響がないというような結果でございます。

30ページの急性毒性試験、4行目からになります。表20に結果がございまして、ラット、

マウスの経口投与の結果、LD₅₀は5,000超、5,000 mg/kgの投与ですと、立毛ですとか円背位といった影響が認められるというものでございます。この剤は毒性が非常に弱くて、極めて高い5,000 mg/kg体重の投与で、このような若干の変化が見られるということで、急性参照用量はカットオフ値以上なので設定不要と御判断をいただいております。

34ページ、コメントをいただいております、イヌの90日の試験ですが、15～18行目の記載に関しまして、こちらは大腸炎に関する記載でございます。この変化につきまして、血液学的検査における変化と粘液便と対応しているもので、というふうに考察されている部分について、西川先生から、この血液学的検査における変化ですね。こちらは大腸炎に関連するもので、検体投与との関連を意味しないということ。むしろ、粘液便との関連が示唆されるでは、というコメントをいただいております。

35ページの表29を御覧いただければと思います。全ページに記載のございました血液学的検査の結果の赤血球の減少など、こちらは所見としては採用されていないもので、その点の整理をという御意見かと思っております。西川先生のコメントに従って、16～18行目の記載を整理しておりますので、御確認をいただければと思います。

46ページ、食品健康影響評価でございます。

47ページの4行目、5行目、農産物及び畜産物の暴露評価対象物質をエトキサゾールと設定いただいております。急性参照用量は先ほど説明させていただきましたとおり、カットオフ値以上ということで、設定する必要がないと判断いただいております。ADIにつきましては、前版までのADIから修正はございません。

49ページに海外の評価の内容が参考として記載されておまして、49ページは豪州の結果です。急性参照用量が小核試験の結果に基づいて設定されております。これについて、西川先生から、マウス小核試験を根拠とする可能性について議論が必要とコメントをいただいております。

こちらの具体的な内容ですけれども、小核試験は2,500の上の用量が5,000になりまして、こちらは雄5匹に投与されております。立毛が認められたと報告書に記載がございまして、ただ、匹数も不明というような変化でございました。オーストラリアのほうでは、それを影響ととって、2,500を根拠として設定したというもののようでございます。部会での御審議では、この内容について御確認をいただきまして、非常に高い用量の変化でもございますし、特段にエンドポイントとはしていただいております。

この剤の説明は以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

27ページの8行目、鶏の試験の①で、與語先生から、経口投与の代替法として噴霧の試験が使われたのかというコメントに対して、21行目からのボックスですけれども、鶏舎のワクモの防除を目的として散布されるので、それと同じ方法を使ったということです。與語先生、いかがですか。

○與語専門委員

事務局の説明でよくわかりました。結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

同じコメントが28ページの6行目にも出ておりまして、同じことです。

34ページ、イヌの90日試験です。これは細かいことですが、16行目から、1匹のイヌに大腸炎があって、リンパ節も腫れている。血液検査で貧血と好中球の増加があって、これは恐らく大腸炎に伴ういわば二次的な変化だと思しますので、これを含めて最後の結びとして、「検体投与に関連したものと考えられた」というのは、ちょっと何かずれがあるのではないかということで、血液に関する所見については削除をするという事務局の御提案があったのですが、これについて何か御意見がございましたら、お願いします。もしもないようでしたら、お認めいただいたということにしたいと思います。ありがとうございます。

49ページ、これは急性参照用量の設定の根拠として、豪州ではマウスの小核試験を用いています。この試験自体は無影響量が非常に高いのでいいのですが、今後、マウスの小核試験も視野に入れて急性参照用量の設定をするのかどうかについて御意見をいただきたいと思えます。林先生にお伺いしたいです。

○林専門委員

小核試験というのは目的が全く違いますし、最近3回くらい、3日間くらいの投与のプロトコルが多いと思えます。一応、試験機関では、臨床症状は観察していると思えますけれども、それ用の試験ではないので、細かい観察はしておりませんし、なかなかそれをもって毒性を評価するのは難しいのではないかと思います。もし今後そういう必要があれば、その点も含めたプロトコルの提案等が必要になってくるのだろうと考えます。

○西川座長

ありがとうございます。

通常実施されている小核試験では十分な毒性情報が得られていないので、適切とは言えないという御意見だと思うのですが、仮にきちんと所見がとってあるようなものは、恐らく採用可能だと思いますので、その点を含めて見ていただければと思います。どうぞ。

○納屋座長代理

事務局にお尋ねしたいです。今回、オーストラリアではマウスの小核試験ということで採用されましたが、試験の種類について、とやかく言うつもりはありません。無影響量2,500 mg/kgを根拠にして急性参照用量を出すという基本的な考え方、これはJMPRや日本の食品安全委員会の考え方とは異なるのですけれども、なぜオーストラリアはこういうことをやっているのか、事情を御存じでしたら教えてください。

○堀部課長補佐

端的に申し上げますと、知りませんとしか答えられません。各国それぞれ考え方も随分異なると思えますし、捉え方も随分違うと思えますので、オーストラリアの場合には本剤に

ついて、このような評価をなさったのだらうなと理解をするということしか申し上げられないと考えております。すみません、答えになっていません。

○西川座長

ありがとうございます。

そのほかはよろしいでしょうか。どうぞ。

○浅野専門委員

ちなみに部会のときの毒性に関する議論としては、単回で認められた所見は5,000 mgだけです。これは最高用量というか、単回投与毒性試験はそのドーズでしかやっていないので、小核試験は別ですけれども、それ以下、全ての毒性試験は少なくとも500 mgという投与量も含めて、単回による所見というのは判断できなかったもので、このような記載と結果にしております。

○西川座長

ありがとうございます。

よろしいでしょうか。ないようでしたら、結論に行きたいと思います。

本日の審議を踏まえまして、エトキサゾールのADIにつきましては変更なし。ARfDにつきましては、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はカットオフ値以上であったことから、設定は必要なしといたします。以上を農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思います。

今後の進め方を事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

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ます。ありがとうございました。

○西川座長

よろしくお願いいたします。

続きまして、農薬グリホサートの食品健康影響評価について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料4をお願いいたします。まず、評価書（案）の構成ですけれども、資料4と記載のある比較的薄い評価書があると思いますが、こちらを大表紙と呼ばさせていただきます。

グリホサートの第一部～第六部という評価書（案）がございまして、データパッケージが原体ごとにそれぞれございまして、それが5パッケージございまして、第五部まで、⑤までが普通のそれぞれの評価書（案）として各部会でまとめていただいたものになり、第六部は畜産物残留に関する試験に関しまして、こちらは主に海外評価書の情報が中心となることから各パッケージのほうには入れないで、別途、第六部として整理させていただきます。これらをまとめたものとして、先ほどの大表紙と呼ばさせていただきますと、申し上げたこちらのほうに総合評価として、おまとめいただいています。

横の表として、先生方のお手元にはA3の資料としてお配りさせていただいておりますが、こちらは評価書とは別に参考資料として用意させていただきました。こちらは①～⑤の評価書の結果の概要を比べて見られるように整理したものとなります。

それでは、資料4の大表紙を御覧いただければと思います。経緯でございますが、大表紙のiiページをお願いできればと思います。こちらは2010年から、第一部会、第三部会、第四部会でそれぞれ①～⑤の評価書について御審議いただいたものでございます。

iiiページを御覧いただきまして、2月の幹事会、このときは非公開で御審議いただいたのですけれども、総合的な評価について御審議いただいたものでございます。

viiiページ、グリホサートの評価に関して、1行目から、まとめになります。グリホサートには原体製造業者が複数ありまして、原体ごとにそれぞれ毒性試験成績が作成されているので、グリホサート①～⑤として、それぞれ評価を行った上で総合評価が行われております。

2015年7月にIARCが「ヒトに対しておそらく発がん性がある」(Group 2A)としたことを受けて、その取り扱いについても御議論をいただきました。IARCでは公の場で入手可能な学術論文などを用いて、ハザードの同定のための評価がなされている一方で、農薬専門調査会を含むリスク評価機関においては、国際的に合意されたテストガイドラインに従って、主にGLP試験として行われた試験成績を用いて、ヒトに対するリスク評価をすることを目的としており、本剤に関しても他の農薬と同様の手法により評価を行い、結論を出すことを確認いただきまして、おまとめいただいております。この点、こちらに記載いただいたものでございます。

viiiページの19行目からは、評価対象農薬の概要といたしまして、一般名、化学名、分子式、分子量、構造式についてまとめられております。

xページの14行目からは、各グリホサート①～⑤の評価書の要約の内容を、同じ記載になりますが、こちらに記載をしていただいております。

xiiiページ、16行目からの7. は第六部に該当する内容ですけれども、畜産物の残留に関する要約をこちらにおまとめいただいております。

xivページ、8. 国際機関等における評価では、主に発がん性について、おまとめいただきました。

2行目(1) IARCにおける評価になります。IARCの評価ですけれども、グリホサートの発がん性につきまして、非ホジキンリンパ腫との関連が認められることから、ヒトで限定的なエビデンスがあるとされておりまして、実験動物における発がん性に関してはICRマウスを用いた試験と、SDラットを用いた試験結果から、十分なエビデンスがあるとして、Group 2Aと評価されています。

一方、15行目、(2) EFSAにおける評価をおまとめいただいております。内容といたしましては、グリホサートはヒトに対して発がん物質ではないと結論しております。

18行目の記載ですけれども、こちらは18～21行目、実験動物に関する結果から、グリホ

サートは発がん性を示さないとEFSAではしております。

23行目からの記載ですけれども、ヒトの試験結果などから、グリホサート製剤と非ホジキンリンパ腫の関連についてのエビデンスは非常に限定的で、ヒトの調査研究におけるグリホサートと癌の因果関係は結論づけられなかったとしております。

26行目以降が遺伝毒性に関する記載でございます、結論といたしまして、利用可能な全ての試験の質と信頼性を含めて、総合的に判断した結果、グリホサートは生体において遺伝毒性はないと判断されているという内容でございます。

xvページ、こちらは総合評価になります。考え方ですけれども、2行目からの記載になります。グリホサートは、アンモニウム塩、イソプロピルアミン塩またはカリウム塩として製剤化されて使用されますが、水溶液中では解離して、農薬散布後の作物においては遊離酸として存在します。このことから、グリホサート①～⑤の評価書では、主にグリホサート（酸）を用いた毒性試験等の結果に基づいて、ADIと急性参照用量の設定が行われました。これらの評価結果を横断的に検討していただきまして、グリホサートに係る総合評価を行っていただいております。

8行目から、総合評価としてのこの剤のプロファイルになりますけれども、8行目からは動物体内運命試験の結果です。経口投与後の血漿中放射能濃度は比較的速やかにC_{max}に達した後、速やかに減衰しております。吸収率は少なくとも20%と考えられました。排泄は速やかで、主に糞中に排泄されたとされております。尿及び糞中の成分としては未変化のグリホサートと代謝物Bが認められたとされております。

13行目、畜産動物を用いた体内運命試験の結果です。主要成分として未変化のグリホサートと代謝物Bが少量認められております。

16行目からのパラグラフ、植物体内運命試験の結果ですが、10%TRRを超える代謝物として、代謝物Bが認められております。グリホサート耐性のだいず及びとうもろこしにおいては、N-アセチルグリホサート及び代謝物Fが10%TRRを超えて認められております。

20行目から、毒性のプロファイルです。グリホサート投与による影響といたしまして、主に体重増加抑制、消化管に下痢、盲腸重量増加、腸管拡張、腸管粘膜肥厚などと、肝臓のALP増加、肝細胞肥大等に認められたとおまとめいただきました。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったとされております。

ADIにつきましては少し横表のほうを御覧いただければと思いますが、A3の表、参考資料の5ページを御覧いただければと思います。最も小さい無毒性量といたしまして、ウサギの発生毒性試験の母動物の75という数字が①の評価書から出てまいりました。これにつきまして、ほかの試験結果を横並びで総合的に御覧いただきまして、用量設定の差であるとか、各用量で認められた所見の種類ですとか程度、こちらを総合的に横並びで御覧いただきまして、これらの試験結果を総合的に評価してよいのではないかと御判断をいただきまして、総合的に無毒性量としては100が適当ではないかと判断をいただきました。

その結果、大表紙の評価書のxvページにお戻りいただきまして、ADIといたしましては、

今、申し上げたウサギの発生毒性試験の無毒性量を100として、ほかの試験からも無毒性量としまして100という値が得られておりますので、これらを根拠として安全係数100で除しました1 mg/kg体重/日という値を設定いただきました。

また、急性参照用量ですけれども、非常に急性毒性の弱いものでございまして、単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響に対する無毒性量がカットオフ値以上であったので、急性参照用量は設定する必要がないと判断されております。具体的には、一番小さな無毒性量が得られている試験といたしましては、評価書②の2-54ページになります。

②の評価書には急性神経毒性試験の結果がございまして、2,000 mg/kgですと活動性の低下などの症状が出まして、無毒性量は1,000と判断をいただいております。こちらが一番低い用量での影響となりますので、結論といたしまして、カットオフ値以上で設定する必要がないと御判断をいただいたものでございます。

暴露評価対象物質ですが、大表紙のxvページの38行目からになります。10%TRRを超える代謝物といたしまして、植物の運命試験のほうでは代謝物B、F、N-アセチルグリホサートが認められ、畜産動物のほうでは代謝物Bが認められております。代謝物FとN-アセチルグリホサートはラットにおいて認められておりませんでした。代謝物Fは急性経口毒性が低くて、遺伝毒性の結果も陰性であることを考えあわせまして、代謝物Bはラットでも出ているということで除外して、結果的に親化合物とN-アセチルグリホサートを農産物中の暴露評価対象物質として、畜産物中ではグリホサートのみと判断をいただいたものでございます。

xviページのADIの投与方法のところですが、長野先生から御指摘をいただきまして、イヌの試験を混餌投与と記載しておりましたが、カプセル経口投与でございました。間違えておりまして、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。

まず、大表紙の説明は以上になります。

①と第六部の畜産物残留に関する試験についてコメントをいただいておりますのと、評価書のまとめ方について、【事務局より】であらかじめ御質問をさせていただいた点がございまして、説明をさせていただきます。

①の評価になります。1-18ページの26～28行目になりますが、尿及び糞中の放射能、糞中から認められた代謝物の記載といたしまして、少量の代謝物B及びCが検出されたが、これらは投与直前に既に検出されていたことから、動物体内で生成したものではないと考えられたという記載について、③ 代謝では代謝生成物となっていますが、どちらが正しいのでしょうかというコメントでございまして。

永田先生の御指摘は、1-15ページに戻っていただきますと、7～9行目にやはりこれも動物代謝の結果ですけれども、表4を御覧いただくと、代謝物BとCがございまして。7～9行目の記載では、代謝物Cとその他数種のグリホサート由来の化合物に関しましては、投与液中に既に存在したか、保存中に生成したものであるということで、Bについては代謝生成物と扱っていて、先ほどの1-18ページでは動物体内で生成したものではないと記載をされて

いるということもありまして、御指摘をいただいたものでございます。

こちらは投与用量ですとか投与方法、試験条件も違うことから単純に比較できないのではないかと思います、もしここを文言で整理するといたしましたら、1-18ページの27行目のところ、これらは投与直前に既に検出されていたことから、本試験においては動物体内で生成したものではないと整理する方法も一案かなと考えましたところ、御検討をいただければと思います。よろしく願いいたします。

1-56ページ、こちらは急性参照用量のエンドポイントの選定のための表で、単回投与により生ずる可能性のある毒性影響等ということで表にまとめさせていただいています。今回は5,000とか非常に高用量での投与のみで影響が認められておりまして、それについても単回で認められた影響については、このように表にまとめさせていただきました。ただ、極めて高い用量ということなので、ここまで全部拾って表にしなくてもいいという御意見もあるかもしれないと思いましたが、念のため、このような表のまとめ方でよろしいでしょうかとお伺いさせていただいたものでございます。表のまとめ方について、もし御意見があれば、お願いできればと思います。

これに関しましては、②～⑤の資料についても考え方は同様でございます、先ほど説明させていただきました②の試験で、2,000で若干影響が出たというものもございすけれども、ほかは本当に非常に極めて高い用量ばかりですので、御確認をいただければと思います。

コメントをいただいたものとしたしまして、第六部の畜産物残留に関する試験の評価書を御覧いただければと思います。6-1ページの16行目です。括弧内の9.4%TARの単位が抜けておりまして、與語先生に追記いただきました。すみませんでした。

18行目です。17行目の一番後ろから18行目で、2回目投与後には0.060 µg/gのまま修正させていただいておりますが、この部分は永田先生から投与量ですか。乳汁中の濃度ですかと御質問をいただきました。まず、単位を間違えておりましたので修正させていただきましたのと、文章の流れをもう一度見直しまして、記載整備をさせていただきました。乳汁中の濃度でございます。御確認をいただければと思います。

6-4ページの1行目の網かけの部分です。與語先生から畜産動物における代謝物の生成は少なくの畜産動物の「動」を削除ということをお願いしております。代謝物に関する記載でございます、畜産物になってしまうと死んだものになってしまうので、代謝物が生成できないかなと思いますので、ほかの評価書との並びもございすので、できれば畜産動物に戻らせていただけないかなと思います。御確認をいただければと思います。

網かけ部分について、永田先生からこの記載を示したデータは上記の試験の中には見当たりませんという御指摘です。こちらは家畜残留の試験がすぐ上でありまして、こちらでは代謝物の量について、そのような内容は直接は確認できないのですけれども、6-1ページ、6-2ページの運命試験を御覧いただきますと、非常に微量の代謝物が出てきたという記載がございまして、こちらでほとんどの残留物が親化合物であったというような記載がござい

ます。こちらを受けまして、部会の御議論の際にこのようなまとめを記載しましょうということでおまとめいただいたものになります。内容について御確認をいただければと思います。

説明については以上になります。

○西川座長

それでは、最初にそれぞれの評価書についてコメントをいただいたところを見ていき、最後にグリホサート全体の評価に行きたいと思います。

まず、①の1-18ページの27行目に永田先生からコメントをいただいております、1-15ページの記載と少しそごがあるのではないかというコメントがあったのですが、事務局からは試験は同じものではなくて、用量も違うということで、27行目に既に検出されていたことからの後に「本試験においては」、以下はそのまま続けるという御提案があったのですが、永田先生、いかがでしょうか。

○永田専門委員

今のお話をお伺いして、実験が違うと言っても結果にかなりずれがあるので、これは前のBが検出されたことから明確にできなかったとか、明らかにならなかったとかいうような表現のほうが私はいいのではないかと思います。要するに既にあったから、代謝産物が本当にできたかどうかはわからなかったということだと思います。むしろ、そのへんのところを書いたほうがいいのではないかと思います。

○西川座長

それでは、どの部分をどのように直したらいいか、具体的に御意見をいただければと思います。

○永田専門委員

これらは投与直前に既に検出していたことから、動物体内での代謝は明確にならなかったとか、明らかにできなかったとか、そういう文言です。

○西川座長

28行目を修正するということですか。

○永田専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

ただいまの御意見について、何かございますか。特に御異論がなければ、そのようにしますが、よろしいですね。

では、そのようにしたいと思います。もう一度言っていただけますでしょうか。

○永田専門委員

これらは投与直前に既に検出されていたことから、動物体内での代謝産物は明確にできなかったとか、そういう内容でいいかと思います。

○西川座長

動物体内での代謝産物は明確にできなかったということですね。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。

畜産物に関する評価書です。6-1ページの16行目、ヤギの試験ですけれども、與語先生から、TARが抜けているということで追記するということです。ありがとうございました。

17～18行目にかけて、永田先生から26行目のボックスですけれども、これは投与量なのか乳汁中の濃度なのかということでしたが、事務局の説明では、これは乳汁中の濃度であるので、それがわかるように、わかりやすいように修正をしたということです。永田先生、よろしいですか。

○永田専門委員

いいです。

○西川座長

ありがとうございます。

6-4ページの1行目ですが、畜産動物を畜産物に変えたらどうかという與語先生の御意見だったのですが、事務局の説明では、畜産物と畜産動物は分けて考えたほうが良いということです、ここは元に戻させていたいただきたいと思います。

○與語専門委員

それで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

①の1-56ページですが、表46に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表があるのですが、5行目の【事務局より】のボックスに、これは非常に高い用量の試験であるので、あえて表にしなくてもよいのではないかと御提案かと思えます。これについてはいかがでしょうか。

○横山課長補佐

そういった御意見ももしかしたらあるかもしれないので、念のために伺わせていただいたものです。

○西川座長

よろしいですね。

○浅野専門委員

私は、これはつけておいていただいたほうが良いと思います。高い用量でも、単回でということが認められて、それ以下のカットオフ値以下では認められていないというのがはっきりしますし、食品健康影響評価のところではそれを細かく書いていませんので、この内容は一覧で見られたほうが良いと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、削除せずに表はそのまま残す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。

全体の評価ですが、御意見をいただいているのは、xviページのADIの設定根拠となる試験について、これは長野先生から、イヌの90日及び1年間の試験については混餌ではなくてカプセルによる経口投与であるということで、そのとおりでしたので、そのように修正をしたいと思います。どうもありがとうございました。

以上から、総合的に評価したいと思います。何か御意見がございましたら、お願いいたします。よろしいですか。

そうしますと、結論に移りたいと思います。本日の審議を踏まえまして、グリホサートのADIにつきましても、ラットを用いた90日亜急性毒性試験、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験及び1年間慢性毒性試験並びにウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である100 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した1 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましても、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はカットオフ値以上であったことから、ARfDの設定は必要なしとすることで農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思います。

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）を整えまして、食品安全委員会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、農薬テブフェノジドの食品健康影響評価について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、資料5をお願いいたします。

3ページ、経緯になります。今回は第2版の関連で御審議をいただきました。適用拡大の申請に関連いたしまして、2016年2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。評価第二部会で御審議いただきました。この剤につきましても、適用拡大に関連いたしまして、作物残留試験が追加されましたのと、21日間亜急性経皮毒性試験、28日間免疫毒性試験、イヌを用いた急性赤血球評価試験、これらが追加されております。本剤につきましても重版ですので、審議された内容と急性参照用量の設定に関して、主に説明させていただきます。

7ページ、26行目にございますとおりの構造でございまして、ベンゾイルヒドラジド系殺虫剤となります。

コメントですけれども、10ページの15行目に記載の修正をいただいております、「TRR」ではなくて「TAR」が正しい記載でございました。申しわけございませんでした。

17ページ、土壌残留試験成績の結果で半減期になります。推定半減期が一番右から2番

目のカラムがテブフェノジド親化合物の半減期で、一番右の列がテブフェノジド+分解物の結果になっております。

網かけのところですけれども、與語先生から、通例ですと、分解物、親化合物が減っていくのとともにも増えたりするので、半減期は分解物を足したもののほうが長くなるのではないかと思われるということで、御確認のコメントをいただきました。数字としてはもとの資料のと通りの数字となっております。また、データですけれども、投与初日から分解物が出ておまして、どうも親化合物と同様の消長を示しているようでしたので、このような結果になったのかなと思いました。御確認をいただければと思います。

毒性ですけれども、薬理試験は18ページにございますが、全て投与は静脈内で実施されております。

19ページ、急性経口毒性試験、LD₅₀が5,000超で最高投与量でも特段の症状がないという結果になっております。

20ページの3行目からの急性神経毒性試験の結果も最高用量2,000が無毒性量で、急性神経毒性なしという結果となっております。急毒といたしましては、非常に弱い剤となっております。

反復投与の結果を御覧いただきますと、血液、貧血の影響が出ておまして、本剤はメトヘモグロビン血症が認められるというような剤になります。

コメントですが、28ページ、納屋先生からコメントをいただいております。28ページの4行目の(3)の試験と(5)のラットとウサギの発生毒性試験の①の試験について、いずれも動物数が少なく予備試験のように感じますということで、部会での判断についてということでコメントをいただいております。こちらは今回第2版でして、第1版の審議の際に評価資料とされていたものです。

(3)と(5)の試験ですけれども、JMPRの評価書に記載のあった試験となります。JMPRの評価書を再度確認しましたところ、Range-finding studyという記載がございまして、用量設定試験であるとされておりました。②の試験で高用量まできちんとした匹数で実施されていますので、こちらの試験の扱いを御確認いただければと思います。どのように扱ったらよろしいか、御意見をいただければと思います。

31ページ、14. その他の試験の中の(1)、(2)、(3)が追加された試験で、(4)、(5)も評価書に記載がなかったので、今回追記した試験となっております。免疫毒性試験については、本試験条件下では認められないという結果になっております。

32ページの(3)のイヌの試験ですけれども、1日間、イヌに混餌投与で血液のパラメーターを確認しているのですが、無毒性量89.4が最高用量ですけれども、こちらの用量でも1日の投与では影響がなかったというような結果が得られております。

33ページ、記載整備ですけれども、21~22行目の主な所見のところでは、血液の所見がありまして、溶血性貧血、メトヘモグロビン血症とあるのですが、「等」の記載を補足させていただきます。御確認いただければと思います。

暴露評価対象物質は33ページの26行目になりますけれども、親化合物のみの設定となっております。

急性参照用量についてですけれども、本剤につきまして、急性毒性自体は非常に低いということと、メトヘモグロビン血症がございましたが、こちらは単回投与では生じるとは考えがたいという御判断をいただきまして、急性参照用量は設定の必要なしとされております。

これに関しまして、西川先生から34ページのコメントをいただいております。本剤で認められたMetHb血症が単回投与では生じ難いとする議論は何処にありますか？と御質問をいただいております。

本文中の記載といたしましては、特段に細かな記載がございませんで、御指摘のとおり、33ページの網かけの部分の記載になります。部会での審議でございますけれども、本剤に対して最も感受性が高いと考えられる種がイヌと考えられました。イヌについての反復投与試験でのメトヘモグロビンの変化について確認されまして、それも非常に僅かな変化であると確認されました。

また、急性赤血球評価試験においては、一定の用量まで影響がないということについても確認をされたことと、動物体内運命試験の結果から、どうもこのものは、血液に影響するような代謝物については非常に高用量を投与した場合にある一定以上の量は吸収されなくて、投与量を上げていったからと言って、すぐさま強い影響が出るというものでもないのではないかというような、全てのデータを精査していただきまして、総合的に単回投与によっては生じないのではないかと御議論をいただき、このような判断をいただいたものでございます。御確認をいただければと思います。

ADIにつきましては、前版までのものの修正はございませんでした。

以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

まず最初は、17ページの2行目からのボックスに與語先生のコメントが出ておりまして、16ページからの表9について、17ページに網かけで示した数字が通常見られる値とは少し違っているので、間違いはないかというコメントが出ております。事務局からは確認した結果、そのとおりで、6日と5.5日は大差がないということになるかと思いましたが、與語先生。

○與語専門委員

理論的に言うとおかしいのですけれども、中を見てみると事務局の説明のように、代謝物がほとんど親化合物と同じ挙動をしていますから、こういうこともあるのかなということで、このままで結構だと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

28ページの3行目からのボックスに納屋先生のコメントが出ておりました、28ページのラットの①の発生毒性試験、2つ下のウサギの①の発生毒性試験、これらの試験の動物数が少ないので、予備試験ではないかというコメントが出ておりました、事務局から確認をしたら、やはり予備試験であるということでございました。この試験をどのように扱うかを含めて、納屋先生に御意見をお願いしたいと思います。

○納屋座長代理

予想したとおり予備試験でございましたので、例えば予備試験のデータが必要になる条件として、本試験の最高用量で何もなかった。でも、予備試験はもっと高いところまでやって、本試験の最高用量はこれが最大耐量だったのだよというときには、とても重要なことになるので、載せるのですが、ラットもウサギも②の試験の本試験のほうで限界用量までやってやって何もないと今回の例ではなっておりますので、こういう場合には予備試験のデータを披露する必要はないと私は思います。せっかくですから、代田先生にも意見を伺いたいと思います。

○西川座長

よろしく申し上げます。

○代田専門委員

私も納屋先生と同意見です。特にラットの①の試験は十分に高い量で調べられたわけではないので、評価の対象にはならないと思います。納屋先生のお考えどおりでよろしいかと思ひます。

○西川座長

そうしますと、ラットの①とウサギの①の試験は参考資料でもなく、単純に削除ということですか。

○納屋座長代理

参考にならないです。

○西川座長

ということですので、(3)のラットの試験①と(5)のウサギの試験①の2つを削除するというにしたいと思ひます。どうもありがとうございました。

34ページ、これは私のコメントですが、33ページの37行目から、メトヘモグロビン血症については単回投与による影響とは考えがたいと判断したとあるのですが、通常はメトヘモグロビンも単回投与の影響と考えることが多いです。にもかかわらず、ここで単回投与の影響と判断しなかった理由がどうも明記されていないので、気になったので、コメントをしたのですが、38行目に「総合的に検討した結果」という文言を追記するというので、これはこれでオーケーかなと思ひます。

松本先生、何か御意見はございますか。

○松本専門委員

特にございませぬけれども、私も西川先生の御懸念のようにメトヘモグロビンはどうし

て出ないのだろうというのはすごく気になりまして、部会の当日でも典型的な酸化剤を投与したら、こういうパターンでメトヘモグロビンなりハイツ小体なりが出てきて、こういう影響が見られますという御説明をした後で、このデータを皆さんと評価させていただいて、そうすると今、事務局が御説明になったのですけれども、ラットだと5,000 mg/kgでも何ら症状がないし、イヌでもかなりの高用量でも1回ではどうも出ない。連投すると溶血性貧血が起こるのです。ところが、単回ではどうもはっきり影響がないということ。動物代謝の観点からも、そのような単回投与でメトヘモグロビンを起こすような状態が起きないだろうというようなサジェスションがあって、こういう結果にさせていただきました。

○西川座長

ありがとうございます。

その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、テブフェノジドのADIにつきましては変更なし。ARfDにつきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、ARfDの設定は必要なしとすることで農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思えます。

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

評価書（案）を整えまして、食品安全委員会に進めさせていただきたいと思えます。ありがとうございました。

○西川座長

続きまして、農薬トリフルミゾールの食品健康影響評価について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料6をお願いいたします。今回、第2版の御審議をいただいたものです。

経緯は4ページをお願いいたします。適用拡大に関連いたしまして、2016年2月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す。評価第二部会で御審議いただきました。今回、作物残留試験が追加されました。海外評価書の情報に基づきまして、家畜体内運命試験や植物体内運命試験、後作物残留、畜産物残留、免疫毒性試験、肝薬物代謝酵素誘導試験についても評価書に追記していただきました。こちらも重版ですので、主に急性参照用量の設定とコメントをいただいた部分について説明させていただきます。

構造ですけれども、10ページの27行目のとおりで、イミダゾール系の殺菌剤でございます。

16ページ、単位につきまして、網かけの部分になりますけれども、與語先生から確認のコメントをいただきまして、やはり%TARということで確認をさせていただきました。17ページと18ページの網かけの部分についても同様でございます。

19ページ、網かけの部分について、與語先生から、こちらの網かけの部分は小麦のサン

プルといたしまして、飼料ですとか穀粒、干し草、わらを分別して採取したとあるのですが、20ページの表8にそれらの結果が全部載っているわけではないので、この関係について御確認をいただきました。

これにつきましては、この部分は海外評価書からの記載になるのですけれども、10%TRR以上で、かつ0.01 mg/kgを超えて検出された代謝物の結果のみを表8に、もとの資料にございまして、それに基づいてまとめたため、このような全ての試料についての記載ではないというものでございます。

19ページの25行目の小麦の飼料という記載ですけれども、言語をもう一度確認しましたら、forageという言葉でしたので、青刈りと記載整備をさせていただいております。御確認いただければと思います。

20ページの16行目からの土壌中運命試験ですが、21ページの1行目です。処理後の「後」の場所が間違えておりまして、與語先生に御修正いただきました。申しわけございませんでした。

22ページの加水分解試験、表10を御覧ください。緩衝液の希釈倍率ということで原液から50倍までのデータがありまして、緩衝液の濃度が違うのか、被験物質の濃度が違うのか、どちらですかという御質問をいただきまして、こちらは緩衝液の濃度を変えて試験が実施されたようです。目的といたしまして、触媒効果を調べるためと資料に記載がございました。御確認いただければと思います。

23ページ、水中光分解試験についての記載で、4行目の記載ですね。どの時点で何をしたかというのがわかりにくい記載になっておりまして、與語先生の記載整備をいただきました。ありがとうございました。

23ページの23行目です。分解物とすべきところを代謝物と記載しておりまして、上路先生に御修正をいただきました。申しわけございませんでした。

24ページの20行目からの(3)畜産物残留試験についてです。

25～26行目の網かけの部分、代謝物[3]についての記載ですけれども、與語先生から別紙4、後ろのほうに結果の取りまとめの表があるのですが、そこにこの代謝物の結果が示されていませんという御指摘をいただきました。

これにつきましては、代謝物[3]ですけれども、24ページの30行目と33行目を御覧いただければと思います。いずれも0.01 µg/mL未満、もしくは臓器中でも検出されないというような結果で、本文中の記載で記載することができたので、特段、表を作成しなかったものでございます。御確認いただければと思います。

毒性でございますが、一般薬理試験は26ページにございますが、こちらは腹腔内投与で実施された結果になります。

27ページ、急性経口投与の結果ですけれども、LD₅₀は表14のとおり、マウスですと510、560という結果、ラットですと695～1,780というようなLD₅₀が出ておりまして、症状といたしましては400 mg程度から症状が出るというようなもので、500 mg/kgでは死亡例もあ

るというような毒性の強さになっております。

急性神経毒性試験が29ページにございまして、表16を御覧いただきますと、100 mg/kg体重以上の投与群の雌雄で活動性低下などが認められおりまして、無毒性量が25 mg/kg体重とされております。こちらは急性参照用量の設定根拠と御判断いただいております。

32ページ、表22の雄の2,000 ppmの肝臓の所見につきまして、西川先生から全葉性肝細胞肥大を汎小葉肝細胞肥大に御修正いただいております。

36ページ、5行目からの2世代繁殖試験についてです。こちらの試験は8～9行目を御覧いただければと思いますけれども、帝王切開して得られた胎児の形態学的検査が実施されておりまして、22行目に催奇形性は認められなかったという結論を記載いただいております。

これに関しまして、37ページに代田先生から御意見をいただいております、このような評価ですけれども、必ずしも催奇形性を評価するための試験設計で実施されているわけではないのと、別にきちんと発生毒性試験が実施されているので、奇形の発生はなかったというような事実の記載にとどめてもよいのではないかと御意見をいただきました。扱いについて御意見をいただければと思います。

41ページ、1行目からの(8)発生毒性試験(ウサギ)について、納屋先生から御質問をいただいております、表40の胎児の最高用量の所見の24時間生存率低下がありますが、これがいかなる所見かという御質問です。

これは帝王切開24時間後の生存率が検査されたもので、通常は発生毒性試験でこのような検査項目についての評価検査はないようですけれども、この試験では実施されていて、有意差もあるということで、試験実施の意図を酌んで、所見として入れていただいたものでございまして、通常は評価されない項目ということもございまして、扱いについて御検討をいただければと思います。

48ページ、食品健康影響評価です。18行目の網かけの単位ですけれども、先ほど各試験のところの説明させていただきましたが、TARでもと資料のとおりということでございます。御確認をお願いします。

31～32行目につきましては、代謝物[3]についてです。こちらは本文の記載に沿って、定量限界未満であったと、與語先生のコメントを受けて修正させていただいております。

49ページ、暴露評価対象物質につきましては、農産物、畜産物、魚介類中の暴露評価対象物質、トリフルミゾールのみと設定いただいております。

ADIについては、前版での御判断から変更はございませんでした。

急性参照用量につきましては、急性神経毒性試験の無毒性量25 mg/kg体重を根拠に100で除した0.25 mg/kg体重と設定いただいております。

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、最初は16ページです。きゅうりの試験で27行目と28行目に、TARはTRRではないかという與語先生の御質問があったのですが、事務局が確認したところ、やはりTARであったということですので、そのようにしたいと思います。よろしいでしょうか。

○與語専門委員

はい。

○西川座長

同様の御意見が17ページ、18ページもありますので、これも同様に取り扱いたいと思います。

19ページ、後作物についてですが、本文と表8がうまくマッチしていないという御意見が與語先生から出ておりまして、事務局の説明では、20ページの一番上のボックスにありますように、10%TRR及び0.01 mg/kgを超えて検出された代謝物の結果のみが表8に記載されているということですので、與語先生、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。

それに関連して、19ページの25行目に、小麦の飼料について確認したところ、青刈りが適切ということで事務局から修正案が出ておりますけれども、これについても與語先生、いかがでしょうか。

○與語専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

21ページの1行目、これは與語先生から記載整備の御意見が出ています。ありがとうございました。

22ページの11行目からのボックスに、これは加水分解試験について、表10について、緩衝液の濃度なのか、農薬の濃度なのかという御意見が出ていまして、事務局で確認をしたところ、これは緩衝液の濃度であるということですが、與語先生、よろしいでしょうか。

○與語専門委員

抄録を確認しましたら、原液での記載があって、同様に5倍希釈、10倍希釈、50倍希釈で行ったと書いてありましたので、事務局の書いているとおりでいいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

23ページ、土壌残留試験について、上路先生から、代謝物ではなくて分解物であるという御意見が出ておりまして、そのように修正をしたいと思います。ありがとうございました。

24ページの29～30行目にかけて、代謝物[3]について、それが高用量において、いずれも0.01 µg/mL未満であったという、その結果が別紙4に記載されていないということですね。事務局からは、0.01未満であったことから記載はないという説明でしたが、與語先生、いかがですか。

○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。

毒性に入って、32ページの表22、これは私のコメントで、全葉性肝細胞肥大というよりは通常、汎小葉性肝細胞肥大というのをよく使っていますので、間違いではないと思いますけれども、この際、修正してはと思います。よろしいですね。

37ページの3行目からのボックスに代田先生のコメントが出ておりまして、これは36ページのラットの2世代繁殖試験についてです。36ページの最後に催奇形性が認められなかったということについて、代田先生からは、これは催奇形性を十分評価できるだけのプロトコルで実施されていないので、結論として奇形の発生はなかったという記載にとどめてはどうかという御意見だと思いましたが、代田先生、追加でございましたら、お願いいたします。

○代田専門委員

特に追加することはないかと、このとおりでいかがかということで、もしよろしければ、納屋先生の御意見を伺えればと思います。

○西川座長

納屋先生、よろしく申し上げます。

○納屋座長代理

御提案のとおりでございまして、最後に書くというのに私は引っかかっています、一番最後に書くと、それが最終的な結論であるように誤解されるので、もし書くとすれば、例えば36ページの13行の文章の後にちょこちょこっと加えるような形にして、目立たない記載がいいかと思えます。いかがでしょうか。

○西川座長

代田先生、納屋先生の御提案はいかがですか。

○代田専門委員

それでよろしいと思います。

○西川座長

そうすると、文章的にはどうなりますか。帝王切開して胎児の形態学的検査を実施したのですが、その試験については奇形の発生はなかったと、そういうことでよろしいでしょうか。

○納屋座長代理

はい。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。ありがとうございました。

41ページのウサギの発生毒性試験について、表42もありますけれども、24時間生存率低下、これは余り聞いたことがない所見であるので、10行目からのボックスに納屋先生から、どんな所見であるかということについて御質問をいただいております。納屋先生、補足をお願いいたします。

○納屋座長代理

テストガイドラインでも求めていない項目でして、どこもこんなことはやっていないです。この試験だけ、こういう結果が出てきています。恐らくはウサギの胎児の安楽死。動物愛護の配慮から、どういうふうにして安楽死をさせたらいいのかということが問題になっていたところに、この施設におきましては、冷たい部屋に置いておいて、翌日に死んでいるだろうから検査しようよということを検討したのではないかと推察されるのです。

そこでやったときに、対照群はまだ生きていたけれども、最高用量のほうは死んでいたねということで何か記載をしたのですが、本来ガイドラインで求めているのは帝王切開をしたときにお腹の中の胎児が生きていたのか、死んでいたのかということをちゃんと記録しましょうという目的ですから、その後、24時間放っておいて、生きてか死んだかを見ましょうということ、特に意味のあることではないです。ですから、一般的でない指標をわざわざ文章に書いて表の中に入れるというのは、余りいい方法ではないと思います。

したがって、文章からも外し、表からも外すほうがいいのではないかと私はと思いますが、せっかくですから、代田先生の意見を聞いてみたいと思います。

○西川座長

代田先生、お願いします。

○代田専門委員

ウサギの胎児を24時間放置して生存しているかどうかというようなことがルーチンで行われているわけではないかなと思います。死ぬというか、死んでいる胎児が増えているという現象と結びつくような所見が何もここにも載っていないということなので、それほど重きを置いてとる必要はないのではないかと。実際にこの用量では低体重というはっきりとした影響が出ておりますので、これで十分ではないかと思えます。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

水を差すようで恐縮ですが、これはイミダゾール系です。いわゆるアロマトーゼのインヒビターということで、試験も抄録を見たら1984年で古い試験ですが、一応、GLPで行われている。アロマトーゼのインヒビターですから、例えば胎盤の重量とか、そういったようなものの影響が、エストラジオールのところも影響があるということなので、そういう

ことは考慮しなくていいのでしょうか。

私も確かに納屋先生がおっしゃるように、この温度を見ると、確かに今の基準で言うと動物愛護ということになるのですけれども、低体重ということと、この剤の特性ということについて、御専門の先生方が、それでもこれは要らないエンドポイントだとおっしゃるのであれば、これは第2版で、第1版で先生方には見ていただいているものなのですけれども、もちろん先生方の御判断で削っていただくということもありなのだと思いますが、これがイミダゾールであるということを考えても、これは要らないということかどうか、ということ伺いたいです。

○西川座長

剤の特性を考慮しても、この所見は削除していいかどうかということだと思いますが、どうぞ。

○代田専門委員

アロマターゼのインヒビターということでいきますと、恐らくエストラジオールの合成が低下しているのだらうと思いますが、そうした場合には、むしろ胎児の所見を見たときに、つまり帝王切開をしたときの胎児の生存率ですとか、開けたときに出てくる変化というのが明確になっていると思います。つまり吸収胚が増えているとか、死亡胎児が増えているとか、そういった形で出てくるもので、生きている状態を放置して早く死ぬかどうかというのは、ちょっと違うかなと私は思います。

○西川座長

ありがとうございます。

納屋先生、いかがですか。

○納屋座長代理

私もアロマターゼインヒビターに関しては、別途その他の試験でいろいろ検討されているので、ここではそれを思わせるような所見ということで残す必要はないと思います。ですから、削除したほうがむしろいいと思います。

○西川座長

議事録には残りますので、削除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。

48ページの20行目からのボックスに與語先生、これも先ほどと同じですね。TARではなくて、TRRではないかということですが、確認したところTARですので、そのようにしたいと思います。ありがとうございました。

31行目、これは代謝物[3]についてですが、検出されなかったというよりは、定量限界未満であったという與語先生の修正案ですが、それに基づいて事務局が修正したということで、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

一応議論は尽きたかと思いますが、何かほかにごございましたら、お願いいたします。

ないようですので、トリフルミゾールのADIにつきましては、変更なし。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である25 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した0.25 mg/kg体重と設定することで農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思います。

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

次は、農薬ニテンピラム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7をお願いいたします。

3ページ、経緯でございますが、2013年に暫定基準の設定に関連いたしまして、厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請がございまして、2015年には適用拡大に関連いたしまして、評価由来のあったものでございます。評価第四部会で御審議いただきまして、今回、初版の審議をいただいたものになります。

7ページ、構造ですが、28行目のとおりのもので、ネオニコチノイド系の殺虫剤となります。

8ページ、動物体内運命試験で、血中濃度推移につきましては、表1のとおりおまとめいただいております。

9ページ、吸収率は少なくとも75.4%と算出されております。

11行目から、分布でございます。結果は表2とおりですけれども、胃及び腎臓などで比較的高値の値が認められております。

10ページ、代謝物といたしまして、B、C、E、F、G、Jが検出されております。

12ページ、排泄試験です。いずれの投与群でも、投与後1日以内に90%TAR以上が尿及び糞中に排泄されております。主に尿中に排泄されております。

13ページ、植物体内運命試験が水稻、なす、りんごで実施されております。10%TRR以上認められた代謝物といたしまして、B、E、G、Jがございました。

25ページ、上路先生から御修正をいただいております。土壌吸着試験の24行目「着」がございませんでした。26ページの5行目も同様でございます。申しわけございませんでした。

28ページ、作物残留試験の結果です。ニテンピラム代謝物E、G、Jについて分析されております。それぞれの最大残留値でけれども、ぶどうの1.1、みかん（果皮）の5.11、水稻

(稲わら)の0.22 mg/kgが最大残留値になっております。代謝物Jの残留値は、可食部では茶(荒茶)の0.20 mg/kgが最大残留値となっております。

毒性でございます。29ページを御覧ください。一般薬理の結果になりますけれども、300 mg投与ですと四肢緊張低下などが認められております。ウサギですと1,000 mgで自発運動低下などが認められております。

急性毒性試験の結果は31ページで、LD₅₀は1,000前後です。867~1,680くらいの値となっております。マウスでは650 mg/kgでも死亡があるというような結果でございます。

35ページから、反復投与の結果でございます。主な所見としては、体重増加抑制が認められております。

36ページ、急性参照用量ですけれども、13行目から記載のある(3)の試験と、次のページの(1)のイヌの1年間の試験を総合評価して、急性参照用量の設定根拠とされております。

36ページのイヌの試験は、病理組織学的検査が実施されていないので、ADIの設定については参考資料という扱いとされましたが、一般状態の観察結果については急性参照用量の設定に利用可能と判断いただいて、評価に用いていただいたものです。

37ページ、表35のとおり、112 mg/kgですと活動低下などの影響が認められておりました、表35の中ですと50 mg/kgでは影響がないという結果。その下の(1)の1年間慢性毒性試験ですと、60 mg/kgが最高投与量になるのですけれども、こちらでも影響が認められなかったということで、総合評価の結果、60 mg/kgを無毒性量として急性参照用量の設定根拠としていただいております。

37ページの14行目のラットの併合試験ですが、こちらがADIの設定根拠となった試験になります。発がん性はラット、マウスとも認められなかったと御判断をいただいております。

38ページから、生殖発生毒性試験です。2世代繁殖試験では30行目のとおり、非常に高用量、20,000 ppmですけれども、着床数減少、出生児数減少が認められております。

39ページ、発生毒性試験の結果、催奇形性は認められなかったという結果でございます。

40ページ、遺伝毒性の結果は表40のとおりで、全て陰性の結果で、ニテンピラムに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。表41が代謝物及び原体混在物の結果です。全て陰性の結果でございます。

43ページ、食品健康影響評価でございます。暴露評価対象物質ですけれども、43ページの21行目から記載がございます。主に代謝物ですけれども、ラットでも認められておりますことから、農産物中の暴露評価対象物質はニテンピラムのみと設定いただいております。

44ページのとおり、ADIはラットの併合試験の無毒性量53.7 mg/kg体重/日を100で除して、0.53 mg/kg体重/日。

急性参照用量は、イヌの試験、総合評価の結果の無毒性量60 mg/kg体重/日を100で除した0.6 mg/kg体重と設定いただいております。

以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

これはあまりコメントをいただいていないのですが、25ページと26ページの土壌吸着試験のところ、上路先生から吸着の「着」が抜けているというコメントが出ておりました、そのとおりに修正されていると思います。どうもありがとうございました。

それ以外は特になかったかなと思いますが、全体を通して何かございましたら、お願いいたします。ないようですね。

それでは、本日の審議を踏まえまして、ニテンピラムの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53.7 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.53 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましては、イヌを用いた28日間亜急性毒性試験及び1年間慢性毒性試験の総合評価の無毒性量である60 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.6 mg/kg体重と設定することで農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思います。ありがとうございました。

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

評価書（案）を整えまして、食品安全委員会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、農薬ピカルブトラゾクスの食品健康影響評価について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料8をお願いいたします。

3ページ、経緯でございます。新規申請が稲、だいこん等になりますが、こちらに関連いたしまして、2016年1月に厚生労働大臣から食品健康影響評価についての要請があったもので、評価第二部会で御審議いただきました。

6ページ、構造は28行目のとおりで、テトラゾール誘導体の殺菌剤となります。

7ページ、ラットの動物体内運命試験でございます。薬物動態学的パラメーターは表1のとおりになります。

8ページ、吸収率は低用量投与群では雄で91.6%、雌で86.3%、高用量投与群では雄で少なくとも24.7%、雌で14.7%と算出されております。

分布ですが、肝臓で最も高い放射能濃度が認められております。

9ページ、ラットの代謝でございますけれども、尿中では代謝物H、J、P、S、Z、糞中ではF、O、P、R、D、S、Z、胆汁中ではF、P、Pのグルクロン酸抱合体、R/D、血漿ですとか肝臓、腎臓中の組織では代謝物C、F、O、P、R、T、Sが認められております。

11ページ、排泄は速やかで、投与後48時間で90%TAR以上が排泄され、主に糞中に排泄されております。

12ページの排泄の試験は、さきの試験と標識部位が違うのですけれども、同様の結果が得られております。

12ページの12行目から、胆汁中排泄の結果でございまして、13ページの表7を御覧いただきますと、胆汁中にも表のとおり、排泄がなされております。

13ページの6行目から、植物体内運命試験でございまして、水稻、きゅうり、しょうがで試験が実施されてございまして、代謝物B、G、M、N、Uが10%TRRを超えて検出されております。

13ページの17行目、こちらは最大の値ですけれども、表中から持ってくる数字を間違えてしまっておりまして、上路先生に御修正をいただきました。申しわけございませんでした。

19ページ、こちらにも誤記で、31行目、インキュベーションと御修正いただきました。

30ページ、表24、こちらは水中光分解試験のピカルブトラゾクスと分解物の推定半減期についてです。與語先生から推定半減期の求め方を知りたいとコメントをいただきました。分解物については時間に対して残存率の対数をプロットして、最小二乗法により作成した直線から分解速度を計算し、半減期を求めたとされております。4の(3)、(4)の試験についても同様でした。御確認をいただければと思います。

32ページ、土壌残留試験で表27のほ場試験ですけれども、この試験の条件が6,000 g ai/haで2回というのですが、実際の登録申請中の処理方法と違うのではないかと御指摘です。

33ページを御覧ください。こちらについては通常の処理量では分解物などの分析が困難であったので、濃度を上げて試験をやったという記載がありました。御確認をいただければと思います。

33ページの3行目から、作物残留試験です。ピカルブトラゾクスのほか、代謝物はB、G、M、N、Uを対象として試験が実施されております。最大残留値はそれぞれ親化合物は7.46 mg/kg、代謝物ですけれども、Bが6.10、Gが0.078、Mが0.16、Nが0.0090 mg/kg、代謝物Uは定量限界未満という結果が出ております。

毒性です。34ページの表29のとおり、一般薬理試験は2,000 mgでも影響なしという結果です。

急性経口毒性試験、LD₅₀は2,000超で症状、死亡例ともなしという結果でございまして。

代謝物ですとか混在物の結果は、35ページの表31のとおりになります。

36ページの5行目から、急性神経毒性試験が実施されてございまして、最高投与量の2,000でも影響が認められなかったという結果でございまして。

36ページ、20行目から反復投与の結果になります。主な影響といたしましては、肝臓の肝細胞肥大、甲状腺のろ胞上皮細胞肥大などが認められております。

40ページを御覧いただくと、代謝物Bについても亜急性の試験が実施されておりまして、やはり肝臓に影響が見られるというような結果になっております。

40ページの20行目から、長期の試験になっております。

41ページの14行目から、ラットの併合試験でございます。こちらの試験では、甲状腺細胞細胞腺腫の発生頻度が660 ppmの投与で有意に増加したという結果が得られております。結果の表は43ページでございます。マウスでは発がん性は認められなかったという結果でございます。

44ページ、生殖発生毒性試験になります。2世代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。

45ページ、ラット、ウサギとも催奇形性は認められなかったとまとめていただいております。

45ページの一番下のほうに遺伝毒性試験。結果は46ページのとおりで、原体について全て陰性の結果となっております。

46ページの表52が代謝物、分解物等の結果でございます。分解物Kにつきまして、復帰突然変異試験で陽性反応が認められておりますが、47ページを御覧いただくと結果がございます。ほかには小核試験が実施されておりまして、こちらは陰性の結果となっております。

48ページ、その他の試験としましては、肝薬物代謝酵素誘導試験も実施されております。食品健康影響評価でございますが、51ページ、52ページをお願いいたします。

暴露評価対象物質ですけれども、28行目から記載がございます。代謝物Bにつきまして、毒性がピカルブトラゾクスと同等くらいであるということから、あと残留値も含めて御検討いただきまして、暴露評価対象物質はピカルブトラゾクスと代謝物Bと設定いただいております。

ADIにつきましては、ラットの併合試験の2.34 mg/kg体重/日を100で除した0.023 mg/kg体重/日。

急性参照用量は設定の必要はなしと御判断いただいております。

以上になります。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、最初は13ページ、水稻の試験で17行目に数字の訂正を上路先生からいただいております。ありがとうございました。

19ページの31行目、これも単なる誤植の訂正ですね。ありがとうございました。これは與語先生です。

30ページ、4行目からのボックスに與語先生から、これは分解物の推定半減期に関することですけれども、この求め方を教えてくださいということだったのですが、事務局からの説明では最小二乗法を使って計算したということですので、與語先生、よろしいで

しょうか。

○與語専門委員

抄録のほうにも、そういうふうにも表も含めて書いてありましたので、結構だと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

32ページ、これは土壌残留試験で表27について、ほ場試験が2回やってあって、それはどういうことかということでした。33ページの一番上のボックスですが、事務局からは、同じ処理量では分析の定量限界から考えて分析が困難であると判断したために別の用量で実施したということですね。與語先生、いかがですか。

○與語専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

以上で、特に毒性についてはコメントをいただいていたかと思いますが、いかがでしょうか。

ほかに御意見がなければ、結論に行きたいと思います。本日の審議を踏まえまして、ピカルブトラゾクスの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2.34 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.023 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、ARfDの設定は必要なしとすることで農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思います。

以上で審議を終了しましたが、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

評価書（案）を整えまして、食品安全委員会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

次に移りたいと思います。農薬プロヒドロジャスモンの食品健康影響評価について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料9をお願いいたします。

3ページ、経緯でございます。今回、第3版の御審議をいただきました。適用拡大に関連いたしまして、2015年10月厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請されたものでございます。評価第二部会で御審議をいただきました。

7ページの27行目のおりの構造になっております。

8ページ、ジャスモン酸メチルエステルとして、ジャスミンの花から単離されたものでございます。

今回追加された試験成績は作物残留試験成績のみとなっております。主に急性参照用量の設定に関する部分を御説明させていただきたいと思っております。

17ページ、毒性でございます。薬理の結果です。こちらは表11を御覧いただければと思いますが、マウスで1,500 mg/kg投与ですと、反応性低下や自発運動低下が認められております。

18ページの急性経口毒性試験の結果を御覧いただきますと、LD₅₀は5,000超ですけれども、マウスですと2,500 mg/kgで自発運動の低下が認められております。

24ページ、4行目からの(2)発生毒性試験(ラット)になりますけれども、こちらが急性参照用量の設定根拠とされました。胎児の奇形などはございませんが、母動物のほうで8~9行目を御覧いただければと思うのですけれども、500 mg/kgで体重の減少が妊娠7日にごさいますして、摂餌量も減少しておりましたので、こちらがエンドポイントされました。120 mg/kgの体重増加抑制に関しましては、発生時期とか程度等を御確認いただきまして、こちらは単回投与による影響とは判断されませんでした。

特にコメントなどをいただいておりますので、食品健康影響評価ですが、27ページをお願いいたします。

暴露評価対象物質ですけれども、27行目から記載がございますが、農産物中の暴露評価対象物質はプロヒドロジャスモンのみと設定されております。

ADIにつきましては、前版までのものから変更はございません。

急性参照用量につきましては、ラットの発生毒性試験の無毒性量120 mg/kg体重/日を100で除した1.2 mg/kg体重と判断いただいております。

以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

特にはコメントをいただいているということですが、全体を通して何かございましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。

ないようですので、結論に移りたいと思っております。本日の審議を踏まえまして、プロヒドロジャスモンのADIにつきましては、前版までと変更なし。

ARfDにつきましては、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である120 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した1.2 mg/kg体重と設定することで農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思っております。

事務局から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、農薬プロマシルの食品健康影響評価について、事務局より説明をお願いい

たします。

○横山課長補佐

資料10をお願いいたします。

3 ページ、経緯でございます。2013年に暫定基準の設定に関しまして、厚生労働省から食品健康影響評価についての要請があったものでございます。2014年と2016年に評価第三部会で御審議いただいた、今回、初版の審議をいただいたものでございます。

6 ページ、構造は24行目からの記載のとおりです。ウラシル系の除草剤です。

7 ページ、ラットの動物体内運命試験です。血中の濃度推移については、表1のとおりでございます。吸収率は低用量群で少なくとも54.5%、高用量群で少なくとも60.0%と算出されております。

8 ページ、表2に分布の結果がございます。消化管、肝臓、腎臓、甲状腺、副腎に高い分布が認められております。

9 ページ、代謝です。尿中の主要成分は代謝物[H]、そのほか、[A]、[C]、[D]、[I]、[J]、[K]、[L]、[M]、[N]、[O]が認められております。糞中においても同様のものが認められたとされております。

10 ページ、排泄です。投与後120時間の尿、糞への排泄率は90.6～96.5%TARで、反復経口投与群の雄では、尿と糞で同程度が排泄されておりますが、その他の投与群では、主に尿中に排泄されました。

11 ページ、11行目から、植物体内運命試験でございます。オレンジ、パイナップルで試験が実施されておまして、10%TRRを超えて認められた代謝物としまして、代謝物[D]、[A]の抱合体の[Q]、[S]、[R]、こちらが認められております。

19 ページ、作物残留試験です。プロマシルを分析対象化合物とされておまして、最大残留値は温州みかん（果皮）の0.021 mg/kgという結果でございます。

一般薬理試験の結果は表16のとおりとなります。表17が急性経口毒性試験の結果となりまして、LD₅₀がラットですと500～701、マウスですと860～931という結果でございます。ラットですと175 mg/kg体重以上の投与で運動失調などが認められ、550 mg/kg体重以上で死亡があるというような毒性の程度となっております。

21 ページの8行目から、反復投与の結果でございます。主に体重増加抑制、肝臓の重量増加ですとか、肝細胞肥大、精巣、マウスでは精巣の委縮ですとか、精母細胞壊死などが主な所見として認められております。

22 ページから、長期の試験になります。

23 ページの10行目からの2年間のラットの併合試験がADIの設定根拠とされました。発がん性は認められなかったという結果でございます。

マウスにつきましては24ページを御覧いただければと思いますが、表27のとおり、5,000 ppm投与群の雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度に有意な増加が認められております。

25ページ、2世代繁殖試験ですけれども、繁殖能に対する影響は認められておりません。25ページの18行目から、ラットの発生毒性試験でございます。こちらが急性参照用量の設定根拠とされた試験でございます。表30を御覧いただきますと、75 mg/kg体重/日の投与で体重増加抑制が認められておまして、こちらが単回投与の影響と判断されて、20 mgを無毒性量として急性参照用量を設定いただいたものでございます。催奇形性はラット、ウサギとも認められないと御判断をいただいております。

26ページの20行目から、遺伝毒性の結果でございます。染色体異常試験の代謝活性化系存在下で陽性の結果が得られておりますが、*in vivo*の小核試験を含めて、その他の試験は全て陰性という結果でして、ブロマシルに生体において問題となる遺伝毒性はないものと御判断をいただいております。

28ページ、食品健康影響評価でございます。

暴露評価対象物質といたしましては、24行目から記載がございます。主に代謝物ですけれども、ラットで認められる代謝物の抱合体であったということから、暴露評価対象物質はブロマシルのみと設定いただいております。

ADIにつきましては、29ページを御覧いただければと思います。ラットの併合試験の無毒性量1.96を100で除した0.019 mg/kg体重/日と設定いただいております。

急性参照用量はラットの発生毒性試験の20 mg/kg体重/日を100で除した0.2 mg/kg体重と設定いただいております。

29ページの急性参照用量の設定根拠の記載ですけれども、ラットの投与期間の記載が抜けておまして、妊娠6～15日に投与されておりますので、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。

33ページの表33が単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響と御判断いただいたもののまとめの表になりますが、こちらのウサギの発生毒性試験の体重減少や摂餌量減少が認められた時期の記載に誤りがありまして、代田先生の御指摘を受けて、確認の上、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。御確認いただければと思います。

以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

これもほとんどコメントがなくて、33ページのウサギの発生毒性試験における体重減少と摂餌量減少の日数を修正したということです。これは代田先生のコメントに基づいたものです。代田先生、ありがとうございました。

そのほかに何かございますか。よろしいですか。特にないようですので、結論に移りたいと思っております。

それでは、本日の審議を踏まえまして、ブロマシルの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1.96 mg/kg体重/日を根拠として、

安全係数100で除した0.019 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましては、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である20 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.2 mg/kg体重と設定することで農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思っております。

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

よろしくお願ひいたします。

続きまして、パブコメについてに移りたいと思っております。まず、フィプロニルについて、事務局より説明をお願いいたします。

○堀部課長補佐

資料11-1につきまして、御説明いたします。こちらはフィプロニルのパブコメの結果です。1月26日の食品安全委員会におきまして、評価書（案）を報告させていただき、翌1月27日～2月25日まで、国民からの意見・情報の募集を行ったものでございます。いただいた御意見は2通でございます。

1ページから、御意見とそれに対する専門調査会の回答（案）を作成させていただきました。

まず【意見1】でございますが、大部でございますが、文字数制限があつて6分割で投稿したということが書かれております。最後のほうで500文字という文字数は少な過ぎますので、フルに投稿できるようにしてくださいという御意見もございますけれども、こちらはシステム上、どうしても500文字で切られているということで、御容赦いただきたいという旨を回答として御用意させていただいております。

（意見1）でございます。評価書（案）においては、毒性試験等について、農薬抄録を参照されているものの、いまだに農薬抄録が公開されていないので、抄録を公開してからパブコメを実施すべきと。以前にも同じような御意見があったかと思っておりますけれども、理由といたしまして、1つは昆虫類、鳥類に対する試験成績がわからないということで、こちらは食品安全委員会のテリトリー外でございますので、回答を差し控えさせていただいております。

食品安全委員会が農薬抄録を公表するよう、登録申請者を指導すべきという御意見があるのですが、食品安全委員会といたしましては、回答にございますように、幹事会終了後、マスキング版にはなりますけれども、事務局内で閲覧可能にしておりますので、公表するかしないかではなくて、うちとしてはパブコメをかける前に見える状態になっておりますという事実をお伝えすればいいかなと考えております。

マスキング版はと申し上げたのは、なお書きにございますように、公にすることにより

試験成績所有者の権利、競争上の地位その他正当な利益を害するおそれがある部分について非公開にするということになっているということに基づくものでございます。

(意見2)でございますが、本評価書において推定摂取量が示されていないので、それをきちんと計算してからパブコメをすべきだと。ほかの剤で書いてあるものがあるのに、なぜこの剤に関しては書いていないのだということです。こちらの剤につきましては、今回、暫定基準値の見直しの評価依頼が来ておりまして、その際には、こちらから答申を返した後、暫定基準の見直しに関して、厚生労働省から実施手順通知に基づいて報告がなされることになっており、本日も後ほど別の剤について報告をさせていただく予定ですが、その場で農薬専門調査会として御確認をいただくことになっておりますので、手順として別のものがあるということで、こちらは暫定基準の手続通知に基づく取り扱いをしていますということを御説明させていただきました。

(意見3)でございます。発がん性の試験がやられているのだけれども、放射線被ばくと共存した場合に、甲状腺癌などの増大につながることはないか考慮すべきであると。理由といたしまして、本剤においては甲状腺のろ胞細胞腫瘍の発生が認められています。メカニズム試験がやってあって、御意見の中にもありますが、 T_4 の胆汁中排泄クリアランスの促進があって、血中の T_4 の濃度が低下して下垂体のTSH分泌が促進されて、甲状腺ろ胞細胞を刺激するという、いわゆる甲状腺のホルモンに関連するようなメカニズムが推定されておりまして、遺伝毒性によるものとは考え難いとしていること。もう一つ、繁殖試験における着床後生存率の低下ですとか、出生率低下といったものも所見として認められていることから、放射性被ばくとの関係を検討すべきだという御意見でございます。

まず、大前提として、食品安全委員会において行っているリスク評価というのは、食品中の残留農薬に関連するものであるということをご説明させていただきました。先ほど御説明したように、フィプロニルについてはメカニズムがはっきりしております。また、遺伝毒性は認められないということから、評価に当たっての閾値の設定は可能であると考えられています。繁殖試験について言及されていますけれども、御指摘のとおり、 F_1 世代で出生率の低下等があるのですが、閾値はとれているという状況でございます。

毒性試験はどうしても毒性を出すための試験ということがありますので、これらの毒性試験は実際の農薬残留によってヒトが摂取する可能性のある濃度よりもはるかに高い濃度で行われたという、毒性試験の条件を御説明してはどうかと考えております。確かにおっしゃるとおり、放射線被ばくと共存した場合の影響というのは検討していないけれども、ADIの摂取に当たってはヒトの個体差も考慮しておりますので、安全性は確保されるのではないかと回答してはどうかと考えております。

(意見4)については、ARfDについてです。0.02という数字は高過ぎるので、もっと低い値にすべきということで、1つ目の理由としては、ラットの神経毒性試験において最も低い無毒性量として0.5 mg/kg体重があると。なのにイヌの2.0という数字をとったのはおかしいのではないかとということです。

1つずつ御説明したほうが良いと思うので、ここについて御説明しますと、回答にございますように、本剤におきましては急性神経毒性試験が2本やられています。1本目の試験は確かにおっしゃるよう無毒性量は0.5ですけれども、もう一本の試験では2.5という無毒性量がとれております。用量設定の関係を勘案いたしましたところ、総合評価として急性神経毒性に対する無毒性量は2.5 mg/kg体重であるという御判断をいただいております。総合評価の結果、0.5はとっていないということがあります。

理由の2つ目として、EUではDNTの試験における神経行動学的な変化を根拠にして、無毒性量は0.9とし、ARfDは0.009 mg/kg体重と評価されていると。なので、日本もそれを考えるべきではないのかということですが、3ページに行ってください、こちらについては幹事会の場でも御議論をいただいたかと思えますけれども、神経行動学的な観察は2回やられていて、22日の時点では確かに遊泳発達遅延ですとか聴覚性驚愕反応の低下があるのですが、60日の時点では何もなかったということをお察しいただいて、ウインドウが開いているところでの影響はなかったと判断をいただいております。全体として最小値はイヌの90日試験の2.0ということで、安全係数100で除しまして、0.02という数字をフィプロニルのARfDと設定していただいたところでございます。

(意見5)でございますが、こちらはフィプロニルの用途として、農薬以外にも害虫駆除剤ですとか動薬ですとか、ゴキブリの駆除剤といったようなものでも使われているので、食品以外からのヒトの摂取も考慮すべきであるということ。

(意見6)といたしましては、最近報道でもございましたけれども、水田において、この剤において、ヤゴの生育を阻害したというようなことや、EUでもミツバチのみならず、ヒトや水産動植物への毒性が高いことが知られていて使用制限がされているので、このような生態系への影響が顕著な農薬については使用すべきではないと。さらに農薬抄録は公表されていないので、ミツバチに対する試験成績はわからないということが付記されておりましたが、あくまでも私どもがやっている本剤の食品を介した安全性の担保という観点からは、ADIとARfDに基づいてリスク管理が実施されればよろしいのではないかと考えておまして、食品以外からの摂取あるいは環境への影響、使用規制についてはリスク管理機関にお伝えするというところでございます。

また、農薬抄録の公表については、冒頭申し述べたとおりでございます。

何度も申しますが、500文字は少ないということですが、文字数が多くなる場合には、お手数ですが分割していただくか、FAXまたは郵送にてお送りくださいとお願いをしております。

【意見2】でございます。

(1)といたしまして、残留性の農薬であることを考慮した評価を要望しますということで、フィプロニルは浸透性が高く、作物に残留しやすいとされている。作残の試験の数が少ないので、作残試験のデータを増やしたりとか、モニタリングのデータなども参照して、浸透性で残留性がある農薬については、そうでない農薬と比較して慎重な評価を行

うよう要望しますという御意見でございます。

回答でございますけれども、食品安全委員会における評価というのは、すみません、当初お送りしたときには「リスク評価機関」と記載してしまいましたが、リスク管理機関の誤りでございます。修正させていただきました。リスク管理機関から提出された試験成績で評価をやっていきます。その試験のやり方というのは農水省の通知で定められているものですということ、まずルールの面を御説明させていただきました。

食品安全委員会といたしましては、今回設定したADI、ARfDに基づいて適切にリスク管理が行われれば、食品を介した安全性は担保されるということで、基準値の設定のところで、もしモニタリングのデータなどを考慮すべきであれば、そこで考慮されるものと思いましたが、厚生労働省のほうにいただいた御意見をお伝えしますという回答をさせていただいています。

5ページにまいりまして、(2)として、発がん性、内分泌かく乱性の再評価を要望しますということです。こちらは理由としては、先ほども議論になりました、甲状腺ろ胞細胞の腺腫/癌あるいは一部試験で遺伝毒性が陽性となっているということで、甲状腺ホルモンのクリアランス亢進を起こすことと、セロトニン低下を起こすことの毒性学的考察が十分でないので、内分泌かく乱性として再評価して、より低い濃度でも毒性を起こし得るものとして予防原則に立った評価を要望しますという御意見でございます。

こちらでございますけれども、おっしゃるとおり、併合試験においては最高用量である300 ppm、ここは300 ppmがどのような用量かということが不透明でございましたので、最高用量ということを明記してはどうかという御意見が内部で出ましたので、追記させていただきます。

こちらで甲状腺腫瘍の増加が認められていますけれども、このメカニズムというのは先ほど申し述べたとおり、わかっているということ。遺伝毒性に関して言及されていますが、チャイニーズハムスターのCHL細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験において陽性の結果があるのですけれども、まず、ヒト末梢リンパ血を用いた染色体異常試験ですとか、*in vivo*小核試験の結果から陰性ということで、フィプロニルに生体において問題となる遺伝毒性はないと考えて、「考えられて」という受動態になっていますが、専門調査会の回答ですので、「考えています」ですね、すみません。

これらの結果から、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性に関連するものではなく、閾値を設定することが可能であると評価し、ADI、ARfDに基づく適切なリスク管理が実施されれば、本剤の食品を介した安全性が担保されると考えるということで締めくくってはいかがでしょうかと思います。

駆け足ですみませんが、御審議をよろしく願いいたします。

○西川座長

丁寧に説明していただきましたけれども、このフィプロニルのパブコメ回答（案）について、何か御意見がございましたら、お願いいたします。

特に御意見がないようですので、続きまして、次のパブコメをお願いいたします。

○堀部課長補佐

もう一剂、お願いします。資料12-1をお願いいたします。こちらはフルオピコリドに関するパブコメの結果でございます。

こちらに関しましては、2月16日の食品安全委員会に報告いたしまして、翌2月17日～3月17日まで、国民からの意見・情報の募集を行ったものでございます。

1通の御意見をいただきました。こちらでも文字数制限のため3分割して投稿しますとの前書きをいただいています。

1つ目の意見ですけれども、フルオピコリドのARfDを1 mgと設定しているが、より低い値もあるようなので、評価をやり直すべきである。理由としては、日本ではARfDを急性神経毒性試験から得られた最小毒性量、ここは御意見では最小毒性量と書いてあるのですが、無毒性量なのですけれども、こちらである100 mgを根拠にして安全係数100で割って1 mgと設定されているけれども、ウサギの発生毒性試験における無毒性量の20 mgが評価に用いられていないということ。

諸外国の評価結果と比較すると、EFSAでは、ラットの28日間亜急性毒性試験、ウサギの発生毒性試験の無毒性量を考慮して、ARfDは0.18だと。JMPRにおいてはポピュレーションを分けていて、一般の集団に対しては設定の必要なしだけれども、妊婦又は妊娠可能な女性に対してはウサギの発生毒性試験の無毒性量、こちらはウサギと書いてあるのですが、JMPRを読みますとラットでございます。ラットの30 mgを無毒性量としてARfDを0.3としているので、食安委の1というのがずば抜けて高いのではないかとということでございます。

1ページ、回答でございますけれども、フルオピコリド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ついては、いつものとおり評価書にまとめさせていただいておりますが、御指摘いただいておりますウサギの発生毒性試験における母動物の60 mg/kg体重で認められている体重増加抑制ですとか、摂餌量減少、死産、早産は全て妊娠後期に認められたものであったということ。胎児の同用量で認められた体重減少や頭臀長の減少は発達遅延によるものであると考えられることから、いずれも単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響と判断しなかったという旨を御説明しました。

2ページに行っていたきまして、先ほど申し上げたように、御意見としてはJMPRはウサギの試験だとおっしゃったのですけれども、こちらはラットの試験であることを確認した上で、そのラットの試験についても単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響はないと判断した旨を追記させていただいています。

海外と違うからという御意見ですけれども、食品安全委員会は海外の評価機関による評価書も参照はするものの、原則として農水省の定めたテストガイドラインに沿って行われて、申請者から提出された毒性試験の成績を用いて評価をやっているのだという原則を書かせていただきました。

結びについては先ほどから申し上げているように、ADI、ARfDに基づく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結ばせていただきました。

【意見2】でございますけれども、こちらはフルオピコリドの代謝物である2,6-ジクロロベンズアミド、BAMと呼ぶ物質でございますけれども、こちらが実はフルオピコリドよりも毒性が強いということもありまして、ADI、ARfDともに別々の値として設定いただいたものでございまして、そのBAMに関する御意見です。

ADIに関して、2ページの[理由]と書いてあるところですが、ADIが今回の評価書で0.047という数字に変わりました。それについて、2版のときにはイヌの試験で4.5という数字があつて、ADIが0.045だったのに今回0.047に上がっていると。もともと0.045という数字があつたのだから、それではないのかということですが、こちらはこのイヌを用いた2年間の試験が2版のときには、いわゆるコンバージョンテーブルを用いた計算値での推定摂取量だったものが、今回、試験報告書が出されて、実測に基づく平均検体摂取量が出されたことから、再度その数字を用いたところ、NOAELについてはppmベースでは同じなのですけれども、計算方法の違いで4.5という検体摂取量が6.69に変わったことによって、まず4.5という数字がなくなったということです。

結果的には、比較をすると、ラットの慢性毒性試験における4.7という数字が最小値になりましたので、その4.7を採用して安全係数100で割って0.047という数字をつけていただいたということで、回答のほうには、その経緯を説明させていただいております。

3ページの左側のカラムの3番以降はARfDに関するところですが、日本ではマウスの単回の急性毒性試験の最小毒性量に安全係数300を適用しまして、0.52と提案させていただいたのですが、ウサギの発生毒性試験において30という無毒性量があるのだけれども、これを考慮すべきではないかと。

4番目は、EFSAにおいてはその試験をとって、ARfDは0.3だよということ。

アメリカでは、ポピュレーションを分けていて、一般に対してはマウスの単回の試験の最小毒性量100を安全係数1,000で割ってARfDを0.1、13～49歳の女性に対しては30を安全係数1,000で割ってARfDを0.03に設定しているということ。JMPRでも妊婦又は妊娠可能な女性に対しては0.3というウサギの発生毒性試験をほかではとっているのに、日本はとっていないということについて、比較の上で低い数字をつけるべきではないかという御意見かと思えます。

そちらに対する回答は3ページの3行目、「また」以降でございます。御指摘いただいておりますウサギを用いた発生毒性試験の胎児における頭頂間骨の分離や肺中葉無形成、同じ試験での母動物の体重減少についても議論をした結果として、胎児の所見については有意差も認められない僅かな変化であったことから、そもそも所見としていないということ。

母動物の体重減少については測定間隔が3日でございますので、単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響ではないと判断をしたということから、いずれもARfDのエンドポイントとはなり得ず、結果的にマウスの急性毒性試験の最小毒性量156に安全係数300

を適用しまして、ARfDを設定したと回答しております。

その先は先ほどと同じように、海外との比較をされていますけれども、私どもの評価の原則について申し述べたものでございます。

御審議をよろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、ただいまのフルオピコリドに対するパブコメ回答（案）について御意見をお願いいたします。特にございませんか。

特にないようですので、反対意見はないと思います。ありがとうございました。

○堀部課長補佐

ありがとうございました。本日御審議いただきましたいずれも取りまとめた上で、食品安全委員会に報告させていただきます。

○西川座長

どうぞ。

○松本専門委員

言葉だけなのですが、最初の剤のフィプロニルの5ページ、回答の下から13行目です。「ヒト末梢リンパ血」となっていて、「ヒト末梢血リンパ球」です。

○西川座長

ヒト末梢血リンパ球ですね。ありがとうございました。

○堀部課長補佐

ありがとうございます。

○西川座長

それでは、次に移りたいと思います。よろしく申し上げます。

○堀部課長補佐

先ほどパブリックコメントの回答の中でも、推定摂取量の関連で申し述べましたけれども、暫定基準が設定されております農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告というのが厚生労働省からありました。参考資料2と3にまとめておりますけれども、5剤について今回報告がございました。

ADI比でございますが、TMDIで計算されたところ、最高のものでベンゾフェナップの幼小児の13.0ということでございます。

ARfD比につきましては、最大のものだけを記載されておりますが、ARfDのついた4剤について計算したところ、いずれも1桁の数字ということでございます。何か問題があれば、厚生労働省に意見を言うことができることになっておりますけれども、今回、問題はないものと判断できればと思っております。

御報告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、続けてください。

○堀部課長補佐

資料14を御覧ください。食品安全委員会での審議等の状況でございます。

2月16日の第595回食品安全委員会において、7剤について、リスク管理機関からの評価要請がございました。

同日、2剤についてパブリックコメントの手続きをとらせていただきまして、意見・募集の期間は終了しております。下にフルオピコリドがございますが、先ほど回答を御覧いただいたものでございます。

リスク管理機関への通知でございますが、2月23日に5剤、3月8日に2剤を介しております。このうち、3月8日のシモキサニルについては親返しの剤でございますが、幹事会を通っていないものでございます。

こちらは以上でございます。先に行ってもいいですか。

○西川座長

どうぞ。

○堀部課長補佐

本日の予定は大部でしたが、これで終わりでございます。あとは日程関係のみをお知らせしたいと思っております。

本日の調査会が最後で、先生方におかれましては、2年間の任期満了ということになります。本当にどうもありがとうございました。

いつものことではございますが、4月は仕切り直しということでございまして、また立ち上げの農薬専門調査会を開催させていただき予定でございます。日程でございますが、4月15日金曜日を予定させていただいておりますので、よろしく願いいたします。その後、専門調査会において幹事会のメンバーに指名された先生方におかれては、同日に幹事会を開催させていただきますので、よろしく願いします。

各部会でございますけれども、座長、座長代理の先生が決まりまして、日程が確定次第、追って御連絡を差し上げますので、まだ日程は調整中ということで御理解をいただければと思います。

事務局からは以上でございます。本当に2年間ありがとうございました。

○西川座長

ただいまの事務局からの説明について、御意見、御質問等がございましたら、お願いいたします。

ないようでしたら、ほかに何か連絡事項は事務局からありますか。

○堀部課長補佐

傍聴の皆様、大変申しわけございません。事務局のほうの不手際で資料の一部に落丁があったという報告を受けております。差しかえ版を御用意しておりますので、お帰りの際

に受付のところで配布させていただきます。お受け取りいただき、お帰りいただきますようお願いいたします。どうも申しわけございませんでした。

事務局からは以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、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134回農薬専門調査会幹事会を閉会いたします。改選前、最後の幹事会となりますけれども、2年間どうもありがとうございました。

以上