

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第71回会合議事録

1. 日時 平成30年1月17日（水） 14:00～15:45

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（メトキシフェノジド）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

西川座長、長野座長代理、與語座長代理、石井専門委員、太田専門委員、
加藤専門委員、川口専門委員、久野専門委員、中塚専門委員、増村専門委員

（専門参考人）

山手専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、吉田評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、
諧係長、一ノ瀬専門職、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、山本専門職、
河野技術参与

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 | メトキシフェノジド農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料3 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 資料4 | 農薬の食品健康影響評価におけるイヌを用いた1年間反復経口投与毒性
試験の取扱いについて |
| 机上配布資料 | メトキシフェノジド参考資料（非公表） |

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第71回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は、評価第三部会の専門委員は10名、専門参考人として山手先生に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

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。

○西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（メトキシフェノジド）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては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、農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2、メトキシフェノジド農薬評価書（案）、

資料3、論点整理ペーパー、

資料4、農薬の食品健康影響評価におけるイヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の取扱いについて。こちらは、さきの幹事会で取り扱いについて御決定いただきましたので、その内容について御報告させていただきます。

また、机上配布を2点御用意しております。

机上配布資料1は肝酵素誘導能試験に関する参考資料です。

机上配布資料2につきましては、Ⅲ．食品健康影響評価の一部修文案を作成して御用意しております。

資料については以上でございます。不足等がございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○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（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」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。

○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を申し上げます。

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日委員会決定2の（1）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

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。

それでは、農薬（メトキシフェノジド）の食品健康影響評価について、経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○諧係長

資料2をお願いいたします。農薬評価書（案）メトキシフェノジドの第5版でございます。

今回はインポートトレランス設定（ラズベリー、ブラックベリー等）に係る評価依頼に關しまして、第5版の評価をお願いするものでございます。

今回新たに追加された試験、また、こちらはまだARfDが設定されてございませんでして、ARfDの設定について御検討をお願いいたします。

今回、肝肥大ガイダンスに基づく見直しは行っておりません。

今回追加された試験といたしまして、動物体内運命試験（ヤギ及びニワトリ）、畜産物残留試験（ウシ及びニワトリ）、14日間亜急性毒性試験（イヌ）①及び②等、こちらの記載の試験が追加提出をされてございます。

5ページ、4行目のところが今回の第5版関係でございます。今年の8月30日に厚生労働省から食品健康影響評価について要請がございました。

9ページ、要約の13行目、14行目の「RBCの減少」というところを「貧血」に西川先生から御修文をいただいております。

10ページ、26行目に構造式をお示ししてございます。こちらはベンゾイルヒドラジンの殺虫剤でございまして、昆虫の幼虫にエクダイソン様の作用を示し、異常脱皮を促すことにより殺虫効果を示すというものでございます。

12ページから安全性に係る試験の概要でございます。先生方のコメントですとか、今回追加された部分を中心に御説明させていただければと思います。

16行目から1. 動物体内運命試験でございます。上の【事務局より】のボックスで、こちらの動物体内運命試験につきましては、今回新たに畜産動物（ヤギ及びニワトリ）の試験が提出されましたので、追記いたしております。また、最近の評価書のまとめ方に従い、一部修正してございます。加藤先生のほうからは「動物体内運命試験につきましては、追加のコメントはございません」というコメントをいただいております。

13ページの表1ですけれども、ラットの血液動態学的パラメータのAUCのところ、今回事務局のほうで追記をさせていただいておりますけれども、数字が間違っております。篠原先生から御修正をいただいております。

14ページ、ラットの代謝のところの記載でございますけれども、篠原先生から「C2も胆汁中のみで認められるのでは」というコメントをいただいております。こちらは17～19行目のところ、最初、事務局案では胆汁中だけで認められる代謝物としてAE、AH、AM、ANと記載させていただいております。こちらは尿及び糞中における代謝物C1、C2、C3の値というのが3化合物を含む合算値であることから、C2を胆汁中でのみ認められる代謝物として記載しておりませんでしたけれども、胆汁で認められている代謝物を全て記載する案で、17～19行目の修正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っております。

16ページをお願いいたします。ヤギ、ニワトリを用いた動物体内運命試験が、前版までは海外評価書に基づいて記載されてございましたけれども、今回、試験成績が追加提出されましたので、追記等を行ってございます。16ページの1行目からヤギの代謝の試験でございまして、結果としては、ラットと同じように糞中に排泄されるものでございまして、筋肉、脂肪及び乳汁中における主要成分は未変化のメトキシフェノジドでした。また、代謝物としましては、L、AE+F、AI2、Q1、AJが10%TRR以上認められてございます。

4行目から7行目の網かけ部分でございますけれども、玉井先生から御修正をいただいております。4行目の「投与して」を「投与した」と一旦区切ること。5行目が「A環標識体」、6行目が「B環標識体」、7行目が「ブチル基標識体」というところで御修正をいただいております。コメントとしまして、「文章が長いので一旦切ったらいと思います。A環標識体などとの対応付けができるように、括弧内で加えたほうがいいかと思っております。ご判断はお任せします」とコメントをいただいております。

11行目の網かけ部分でございますけれども、「5～7」と記載してございましたけれども、「5.0～7.0」というところで篠原先生から御修正をいただいております。篠原先生から、「ヤギ筋肉中の代謝物については評価書案は正しく、抄録V-22の筋肉の代謝物の表記に誤りがあるようです」とコメントをいただいております。抄録の誤りでございますので、申請者のほうにお伝えさせていただきます。

23行目からニワトリの試験でございます。こちらは今回追加された試験でございまして、結果といたしましては、排泄物中に84%から93.3%排泄が認められてございまして、脂肪、皮膚及び筋肉における主要成分は未変化のメトキシフェノジドでございました。代謝物としましては、代謝物L、AJ、B、F、Q1が10%TRR以上認められています。また、17ページの13行目から15行目のところ、畜産物の主要代謝経路のまとめを記載させていただきます。

動物体内運命試験は以上でございます。どうぞ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した。

それでは、12ページからですが、まず13ページの表1、血中濃度推移に関する表ですが、表の一番下に事務局からAUCのデータを追記したということですが、それに対して篠原先生から修正のコメントが出ていたということです。そのとおりに直っているかと思います。

次は14ページの③代謝のところ、17行目から19行目にかけて胆汁中の排泄に関するところですが、当初はAE、AH、AM、ANという代謝物のみの記載であったところ、20行目からの篠原先生のコメントを踏まえて、17行目に、尿、糞中への排泄を主とする代謝物ですけれども、胆汁中への排泄も考えられることから、B、C2、F、H、M、Sという代謝物を追記したということです。

篠原先生は今日御欠席ですので、この点について加藤先生、いかがでしょうか。

○加藤専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

次は16ページ、今回追加された試験として、ヤギとニワトリの試験が追記されております。ヤギの試験に対して、玉井先生、篠原先生からの21行目からのボックスにあるようなコメントを踏まえて修正がなされております。文章を短く切ることと、括弧内に標識体の対応づけができるような追記をしたということ。それから、TARの記載方法について、11行目、「5.0%TAR～7.0%TAR」という記載に整理したということです。特に問題はないかと思います。

これについても、加藤先生、いかがでしょうか。

○加藤専門委員

特に問題はないと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

ニワトリについては特にコメントをいただいていないと思いますが、よろしいでしょうか。

ないようでしたら、次に植物体内運命試験と環境を含めて説明をお願いいたします。

○諧係長

17ページの18行目から2. 植物体内運命試験でございます。その下から水稻の試験でございます。24～15行目の二重下線部の「36日間隔で2回散布された」という点につきまして、18ページの上のボックスの中に、吉田先生から「要確認。抄録IX-34では『2回（1996年7月9月6日）散布』と書かれています」というコメントをいただいております。こちらは先生方にお送りしたときには報告書をつけていなかったのですが、事務局のほうで入手いたしましたので、その下の【事務局より】というところで報告書の内容を記載させていただいております。報告書では、こちらは英語でありますけれども、31日から1回目、9月6日に2回目の記載がございまして、1回目の散布後の37日後に2回目の散布がされております。この記載でよろしいかどうか、御確認をいただければと思っております。

また、17ページの30行目と32～33行目、代謝物が列記されているところでございます。

與語先生のほうから「記載順を御確認ください」というコメントをいただいております。こちらは本評価書の別紙1の代謝物の一覧表の順で統一をさせていただければと考えております。御確認をお願いいたします。

18ページ、表2でございます。表2の62日後の成熟穂のところを吉田先生から、「これを入れないと『散布直後から収穫時まで、試料中放射能濃度にほとんど変化はみられなかった。』ということがわかりません」ということで修正をいただいております。

18ページの6行目からりんごの試験でございます。まず、9行目の網かけ部分でございますけれども、散布量1回目、2回目が書いてあるところでございます。19ページの上のボックスで、與語先生から「農薬抄録IX-39では、2回の合計が227g ai/10aとなっていました。合計が違います。他の資料から計算したのでしょうか」というコメントをいただいております。こちらは、【事務局より】というところで、初版審議の際には海外評価書が参照されて記載されてございます。また、報告書のほうでございますけれども、Ib/acreの値が記載されてございまして、事務局にてg ai/haに換算した値を載せてございます。このような記載でよろしいか、御確認をいただければと思っております。

18ページの12行目、放射能濃度のところを與語先生から御修正をいただいております。また、17行目も「0.0003」というところを吉田先生から御修正をいただいております。

19ページの6行目からぶどうの試験でございます。9行目、二重下線部の散布量のところですが、20ページのボックス内に與語先生から同様の御指摘をいただいております。【事務局より】というところで、こちらも初版の審議の際、海外評価書が参照されて、先ほどと同様に報告書から値をとってきまして、g ai/haに換算した値をお示しさせていただいております。

19ページの12～14行目、こちらは與語先生、吉田先生から御修正をいただいております。また、これに関しまして、20ページのボックスのところ、吉田先生からこの網かけ部分につきまして、「果実、葉ともに残留放射能が減少傾向であると思われますが、21日後と27日後（収穫時）を比べると、27日後（収穫時）の濃度が21日後よりも高くなっています。これは収穫時には水分が減少したからなのと思いますが、このような表現で問題ないでしょうか」とコメントをいただいております。

20ページの7行目、わたの試験でございます。10行目の「36日」を「31日」というところで吉田先生から御修正をいただいております。

21ページの2行目、「未成熟さや」を「種子綿毛」に吉田先生から御修正をいただいております。

21ページの10行目から3. 土壌中運命試験でございます。その下から好氣的土壌中運命試験でございますけれども、まず15行目、16行目、19行目のところ、数値が2桁になっておりましたけれども、3桁に修正を吉田先生からいただいております。「他の所と桁を合わせました」とコメントをいただいております。

21行目、こちらは標識体のメトキシフェノジド用いて求めたというところを吉田先生か

ら御修正をいただいております。

22ページの1行目から好氣的湛水土壌中運命試験でございます。15～16行目のところを吉田先生から削除の御修正をいただいております。その下のコメントのところでございますけれども、「上の記述と内容がダブっているので削除した方がよいと思います。この後の一文を削除しました」とコメントをいただいております。

23ページの3行目、土壌吸着試験でございます。13行目の脱着係数のところの「2回サイクル」というところを與語先生から御修文をいただいております。

23ページの33行目から水中光分解試験でございます。まず、34行目の「非滅菌自然水」のところと、36行目の「及び112W/m²」のところを吉田先生から御修文をいただいております。

25ページの3行目から6. 作物等残留試験でございます。その下の4行目から作物残留試験でございます。こちらは一部追加された試験でございます。13～14行目、こちらは今回提出をされた海外作残試験成績に基づきまして、最大残留値のほうを更新させていただいております。

25ページの18行目から後作物残留試験でございます。まず、20行目、「メトキシフェノジド、」で、「並びに」を削除、21行目の「並びに非標識メトキシフェノジド」という点につきまして、吉田先生から御修正をいただいております。

22行目、「2,240 g ai/ha」の二重下線部につきまして、下のボックスのところを吉田先生からコメントをいただいております。まして、「Health Canadaでは2.24 kg ai/haと書いてありますが、Australia NRAでは2.25 kg ai/haとなっています。0.75×3=2.25ですので、Australia NRAの数値の方が正しいのではないのでしょうか」とコメントをいただいております。

また、23行目、24行目、そして28行目の網かけ部分でございますけれども、與語先生のほうから「Health CanadaとAustralia NRAでPBIが1日違いました」というコメントをいただいております。26ページの上の【事務局より】というところで、海外のHealth CanadaとAustralia NRAの記載ぶりにつきましてお示しをさせていただいております。処理量とPBIが違いますが、初版審議時に、より詳細に記載されたHealth Canadaのほうに引用されております。

26ページの18行目、畜産物残留試験でございます。こちらは今回追加された試験でございます。27ページの1～2行目、吉田先生から「定常状態に達し」というのを削除し、「それ以降は定常状態に達し」というところを御修正いただいております。こちらは、結果といたしましては、メトキシフェノジドと代謝物Lの残留が認められているという結果になってございます。

27ページの13行目からニワトリの残留試験でございます。結果としましては、肝臓において代謝物Lが認められておりまして、それ以外では定量限界未満という結果になってございます。

60ページを開いていただいてもよろしいでしょうか。こちらのウシとニワトリの残留試験成績のまとめのところでございます。まず、60ページの下のウシの組織の肝臓と腎臓のところ、150 mg/kgの投与群の採取日が35日というところの網かけ部分と、61ページのニワトリの残留のところ、組織の肝臓の20 mg/kgのところにある網かけ部分でございますけれども、吉田先生から「抄録からは確認できませんでした」というコメントをいただいております。

62ページの【事務局より】というところでコメントをさせていただいております、ウシ、ニワトリで10倍量投与、最高投与群で休薬試験群が設定されております、それぞれ残留値が測定されてございます。ただ、報告書中ではいずれも検出されておらず、こちらの表の中には定量限界未満というところで値を記載させていただいております。御確認をいただければと思っております。

63ページの推定摂取量のところ、吉田先生のほうから御修正をいただいております。ねぎの値です。事務局は最初「0.70」と記載していたのですが、**「0.85」**というところで御修正をいただいております。また、リンゴの「0.70」というところで修正をいただいております。こちらを踏まえまして再計算をさせていただきました。

63ページの下のところ、牛の筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と乳の値を入れさせていただいておりますけれども、本来、予想負荷量の数字を入れるべきところを10倍量の最大値を入れてしましまして、予想負荷量ではいずれも定量限界未満でございますので、削除させていただいて、適切に修正をさせていただければと考えてございます。

推定摂取量までは以上でございます。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した。

17ページからですね。まず、水稻の試験で、24行目から25行目、二重下線部について、吉田専門委員から、この36日について要確認ということで、事務局から報告書に基づいて確認したところ、7月31日から9月6日ということだったようです。したがって、この記載に誤りがないと思いますが、與語先生いかがでしょうか。

○與語座長代理

事務局の記載どおりで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

次が17ページの30行目から31行目にかけて、代謝物の順番ですね。與語先生から。その下の33行目についても同様だと思うのですが、記載順について與語先生のコメントに基づいて修正がなされているということです。ありがとうございました。

18ページの表2、残留放射能濃度についてですが、4行目からのボックスに、成熟穂のデータを入れないとよくわからないということになるから、それを追記してあるということです。これについても與語先生、よろしいでしょうか。

○與語座長代理

追記したほうがわかりやすいと思います。

○西川座長

ありがとうございました。

次に18ページの9行目、りんごの試験で、散布量について網かけ部分、19行目の冒頭のボックスに、與語先生からこの値でよいかという確認のコメントが出ておりまして、事務局から確認した結果が説明されました。結論としては、このままでよいということでしょうか。與語先生。

○與語座長代理

はい。18ページの9行目はこのままで結構です。

○西川座長

12行目についてはより詳しい記載に修正したということです。與語先生、ありがとうございました。

17行目については、吉田先生から数値等の修正のコメントが出ておりまして、そのように直っているかと思います。

19ページ、ぶどうの試験。9行目に、これも数値についての確認のコメントが與語先生から出ておりまして、事務局から20ページのボックスの中にありますような数値であったという説明がありました。

そうしますと、これは変わるのですね。與語先生、どのように変わるか、説明をお願いしますか。

○與語座長代理

これに関しましては、19ページの9行目ですけれども、20ページの四角の中にあります1st、2stのところでg ai/haとあるこの数値に変えていただければよいと思います。

○西川座長

そうしますと、9行目、1回目は908、2回目は1,050ということになるのですね。

○與語座長代理

それで結構です。

○西川座長

そのように修正をお願いいたします。

それから、19ページの11～14行目に、與語先生と吉田先生からのコメントを踏まえた修正がなされております。これについては、20ページの2行目からのボックスの下の方、吉田先生のコメントを踏まえた修正ですが、最後に「このような表現で問題ないでしょうか」ということですが、與語先生、いかがでしょうか。

○與語座長代理

吉田先生はすごく正確に見てくださっているのですけれども、傾向ということですので、このままの表現でよい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。では、そのようにしたいと思います。

20ページのわたの試験については、数値の訂正等が吉田先生のコメントを踏まえてなされております。

21ページの2行目についても、これも言葉の問題ですが、「未成熟さや」を「種子綿毛」に変更について、與語先生はいかがでしょうか。

○與語座長代理

この修正で結構です。

○西川座長

ということは「種子綿毛」ですか。

○與語座長代理

リントとか、色々な言い方があるのですけれども、抄録をよく見ていませんけれども、多分この表現になっていたのだと思います。

○西川座長

何と読むのですか。「わたげ」と読むのですか。

○與語座長代理

読み方ですか。そこは私もわからなくて、申しわけないです。

○西川座長

専門外なので教えていただきたいと思ったのですが、どちらでも。

次が21ページ、3. 土壌中運命試験について、15行目から19行目にかけて吉田先生から数値の修正です。これは有効数字を2桁から3桁にしたということです。ありがとうございました。

吉田先生からさらに21行目に追記のコメントが出ておりまして、そのように直っているかと思えます。

22ページ、好氣的湛水土壌中運命試験についてですが、15～16行目、この文章を削除という御意見が吉田先生から出ております。理由は重複しているからということだったのですが、與語先生、いかがでしょうか。

○與語座長代理

このほうがシンプルでわかりやすくてよいかと思えます。

○西川座長

削除でよいということですね。ありがとうございます。

23ページ、土壌吸着試験について、13行目に與語先生から脱着係数について括弧で「2回サイクル」という、より詳しい記載に直すという御意見が出ておりまして、そのように直っているかと思えます。ありがとうございました。

23ページの34行目と36行目に、吉田先生の御意見を踏まえて記載整備のような修正がなされています。特に、「滅菌」ではなくて「非滅菌」であることが非常に重要かと思いま

す。ありがとうございました。

次が25ページ、作物残留試験。これは今回一部追加された試験ですが、13～14行目に事務局の追記がなされております。特に問題ないかと思います。

25ページの後作物残留試験についても、吉田先生から削除ないし追記等のコメントが出ておまして、それを踏まえた修正がされております。22行目、これは数字の問題ですけれども、これについては25ページの32行目のボックスにありますように、吉田先生から、数値が若干ですけれども、計算上、少し違うのではないかという御意見が出ておまして、「2,240」というところは正確には「2,250」になるという御意見かと思いますが、與語先生、お願いいたします。

○與語座長代理

普通の掛け算ですから、2,250にしたほうがいいかと思いますので、その修正でお願いしたいと思います。

○西川座長

それでは、22行目、「2,240」を「2,250」に修正したいと思います。ありがとうございました。

26ページから、今回、ウシの畜産物残留試験がデータとして追加されております。26ページの一番下の行から27ページにかけて、吉田先生からの記載整備の御意見が出ておまして、そのように直っているかと思います。

27ページの推定摂取量については、先ほどの60ページから64ページにかけてのことになりますけれども、61ページに吉田先生からウシの肝臓、腎臓、及びニワトリの肝臓に関する残留値について抄録からは確認できませんということでしたが、事務局で確認していただいたところ、詳しく説明いただいたとおりとなっていました。したがって、吉田先生の御質問に対しては回答されているかと思います。與語先生、よろしいでしょうか。

○與語座長代理

結構です。

○西川座長

ありがとうございました。

今までのところで、毒性により前の部分は終了したかと思いますが、何かお気づきの点があればお願いいたします。

次に、毒性に入ります。亜急性毒性試験の前まで、説明をお願いいたします。

○諧係長

28ページの9行目から毒性試験でございます。

まず、【事務局より】ボックスのところで、今回、毒性試験につきまして、14日間亜急性毒性試験（イヌ）①及び②、28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）、28日間免疫毒性試験（ラット）、そして遺伝毒性試験の代謝物B及びC2の試験が追加されましたので追記いたしました。また、肝肥大のガイダンスの見直しは行ってございません。

その下の 7. 一般薬理試験でございますけれども、最大無作用量が2,000 mg/kg体重という結果が出てございます。

29ページの 4 行目から 8. 急性毒性試験でございますけれども、LD₅₀は5,000以上という結果が出てございまして、急性毒性は非常に弱い剤と考えられます。

30ページの 1 行目、【事務局より】というボックスのところで、ラットの経口投与において下痢が雄 1 例で認められていますけれども、この 1 例だけですのでARfDのエンドポイントとしませんでしたという点につきましては、全ての先生から御同意をいただいております。

その下、30ページの 3 行目から、急性神経毒性試験でございます。こちらは、先ほど座長より御提案がございまして、7 行目、低下が雌にみられなかったということで、雌に認められなかったからという理由をここに記載するのはどうか、雌にみられなかったことというのは削除してはどうかと御提案をいただいております。御検討いただければと思っております。

急性毒性試験までは以上でございます。どうぞ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した。

特には議論することはないのですが、1 つは30ページの 1 行目からのボックスに、ラットの急性経口毒性試験で雄 1 匹に認められた下痢について、この所見をARfDのエンドポイントとしなかったがそれでよいかということに対して、5 名の専門委員あるいは参考人からはそれでよいという御意見が出ておりますので、特に問題はないと思います。

細かい点ですが、30ページの急性神経毒性試験、神経行動学的検査において、一番高い用量、2,000 mg/kg体重の雄で握力の低下が認められたが、雌にみられなかったこと、他の検査項目に異常がみられなかったことなどより、偶発的な所見と考えられたとあるのですが、ここで雌にみられなかったことをあえて加える必要はないと思ったのですが、これについて御意見はいかがでしょうか。

長野先生、いかがでしょうか。

○長野座長代理

私は西川先生に賛成で、偶発的な所見とする理由としては、別に性差があってもおかしくないので、この文章はないほうがいいと思いました。

○西川座長

よろしいですか。

ということで、雌にみられなかったことについては削除ということにしたいと思います。

あと、特にないようですので、続きまして、亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○譜係長

31ページの 5 行目から10. 亜急性毒性試験でございます。まず、21行目から90日間の亜

急性毒性試験（マウス）でございまして、29行目と30行目の「この変化に統計学的有意差はみられなかったが、雌雄とも同じ傾向が認められたことから、投与に関連した変化と考えられた」という部分につきまして、座長、座長代理の先生から、こちらの記載はこのままでよいかどうか検討すべきではないかとの御意見をいただきまして、こちらをどのようにすればよいか、御検討をいただければと思っております。

32ページの24行目、14日間の亜急性毒性試験（イヌ）の1つ目の試験です。こちらは参考資料としておりますけれども、これは今回追加された試験でございまして、33ページの5行目から結果が記載されてございまして、30,000 ppmの雌で摂餌量の減少、7,000 ppm以上の投与群の雌雄でT.Bilの増加、3,500 ppm以上の投与群の雌雄でHb、RBC、Ht及びMCHCの減少と、脾絶対重量及び比重量の増加が認められたという結果になってございます。

こちらにつきまして、3行目に「MetHbが測定されたが、検体投与による影響は認められなかった」とございまして、こちらは最初の血液学的検査を投与14日に行っておりまして、その部分を追記させていただければと思っております。御検討をお願いします。

33ページの11行目から、14日間亜急性毒性試験（イヌ）の2つ目の試験でございまして、こちらも参考資料としてございます。結果としましては、20行目からございまして、15,000 ppm以上投与群の雌でRBC、Hb及びHtの減少、MetHb及びRetの増加、及び有核赤血球及びハイנטツ小体の出現が認められています。また、同投与群の雄で有核赤血球が認められておりまして、病理組織学的検査においては15,000 ppm以上投与群の雌でクッパー細胞の色素沈着が認められ、この色素は鉄染色でヘモジデリンと確認されたという結果になってございます。こちらにつきましても、MetHbのところ、こちらは投与16日後に最初の検査がされておりまして、その旨、追記をさせていただければと思っております。

34ページの8行目から、28日間の亜急性経皮毒性試験（ラット）でございまして、こちらは今回追加された試験でございまして、結果としましては、検体投与に関連した変化は認められてございまして、無毒性量は雌雄ともに最高用量の1,000 mg/kg体重/日であると考えられたという記載になってございます。

また、13～15行目のところ、体重増加抑制について毒性学的意義のある変化とは考えられなかったという記載につきまして、西川先生から記載するまでもないのではないかとコメントをいただいております。

亜急性毒性試験につきましては以上でございまして、よろしく願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

31ページの21行目からマウスの90日試験ですが、28行目からですが、一番高い用量7,000 ppmの雌雄で体重増加抑制、これは実際には傾向なのですね。つまり、その下に、統計学的有意差はみられなかったが、雌雄とも同じ傾向が認められたことから、投与に関連した変化と考えられたと。要するに、統計学的有意差のない軽度あるいは軽微な体重増加抑制

であったが、雌雄ともに同じ傾向が認められたから、投与に関連した変化というのでいいのかどうかというのは、ちょっと議論しないといけないかなと思ったのです。

多分、投与に関連した影響の可能性はあるのですが、こういう軽度あるいは軽微な変化を無毒性量の設定根拠としていいかどうかについて、まず御意見をいただきたいと思います。

長野先生、いかがでしょうか。

○長野座長代理

抄録のほうでは投与による影響ということで書いてありますので、それで採用したのだと思うのですが、確かに有意差はないということを考えると、わざわざエンドポイントとするほどの価値はないように思います。

○西川座長

ここを毒性としないと無毒性量が変わってしまうので、あまりいじりたくはないのですが、山手先生、いかがですか。

○山手専門参考人

これに関連した記載ぶりが、（７）の試験ですか、雄で軽度な体重増加抑制があつて、逆に性差がなかったのかという記載と関連していると思うのですが、一方で（２）の今言われた雌雄ともあつたということは、やはり何らかの毒性の影響はあるということのをむしろ雌雄とも起きているので主張したいということだと思うのですが、私自身は雌雄ともあつたという観点で、有意差はないですが、毒性として捉えておいたほうがいいような気がいたします。

○西川座長

確認したかったことは、影響ではあると思うのですが、それを毒性とするまでの程度の影響であつたかどうかということですね。

○山手専門参考人

非常に難しいところですが、雌雄ともあつたという観点からすれば、体重増加抑制という意味で毒性と捉えたほうがいいのかなと思います。参考までに。

○西川座長

くどういようですが、ただし、有意差はないのです。

○山手専門参考人

有意差はない。

あと２人ぐらい聞いてください。

○西川座長

では、川口先生。

○川口専門委員

私は、ラットとマウスの差はあれ、ラットであまり明らかにみられていない投与量なので、マウスであまり積極的に毒性と言わないほうがいいのではないかと思います。影響と

いうところまでにとどめたほうがいいと思います。

○西川座長

あと一人、久野先生、いかがですか。

○久野専門委員

当初は全然違和感がなかったのですけれども、言われてみれば確かに毒性でなくてもいいかな。ただ、影響であると思うのです。そういうことを明記すればいいかなと思います。

○西川座長

そうすると、これは無毒性量のエンドポイントにならないことになるのですよね。そうすると、最終評価にはほとんど影響はないのですけれども、この試験については無毒性量が変わってくることになります。よろしいですか。

そうすると、無毒性量は雌雄とも7,000 ppmということになりますけれども、よろしいですね。

では、そのように修正をお願いしたいと思います。

今回追加されたイヌの14日間試験が2つ、32ページにも記載されております。事務局からの説明では、まず33ページの3行目、メトヘモグロビンの測定について、これは測定日が14日後であった、2つ目の②の試験についてはメトヘモグロビンの測定が16日後であった旨を追記するということでした。これは特に問題ないと思います。

次に34ページの(7)のラットの28日間経皮毒性試験について、13～15行目、これも先ほどの体重増加抑制に関することにも関連するのですが、一番高い用量の1,000 mg/kg体重/日投与群の雄で軽度な体重増加抑制があった。ただし、統計学的有意差は認められないことから、毒性学的意義のある影響とは考えられなかった。通常、これは記載してよかったと思うのですが、これは書く必要はありますか。

山手先生、いかがですか。

○山手専門参考人

恐らく広い意味のリスクをとって、何か気になる所見は一応述べておいて、その上で否定するという記載になったと思うのですけれども、先ほどの件、雌雄とも体重増加抑制があったということが影響であるということを踏まえれば、この1,000 mg/kg体重/日の体重増加の軽度な抑制と、次の摂餌量も含めてということではないのですね。

○西川座長

摂餌量は「有意な低下」と書いてありますね。

○山手専門参考人

失礼しました。わかりました。体重増加抑制は、それと合わせるのでしたら、削除してもいいのかなと思います。片性だけです。

○西川座長

よろしいですか。

それでは、34ページの網かけ部分は削除することにしたいと思います。

今までのところでよろしいでしょうか。

なければ、続きまして慢性毒性試験及び発がん性試験について説明をお願いいたします。

○諸係長

34ページの23行目から、11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

24行目から、1年間の慢性毒性試験（イヌ）でございまして、35ページの1行目、骨髄の細胞密度の「亢進」というところを「増加」と西川先生から御修正をいただいております。その下の表18の30,000 ppmのところも、骨髄細胞密度の「亢進」を「増加」に御修正をいただいております。

さらに追加としまして、その上の「肝及び脾マクロファージ色素沈着亢進」というところが雄雌ございますけれども、こちらを「増加」に修正してはどうかと座長・座長代理の先生よりコメントをいただいております。

その下の【事務局より】というボックスで、「30,000 ppm投与群の雌雄で認められたMetHb増加は、最初の検査日が投与3か月であることからARfDのエンドポイントとしませんでした」という点につきましては、久野先生、山手先生、川口先生、長野先生、高橋先生から御同意をいただいております。

35ページの11行目から、2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）でございすけれども、36ページの11行目、「線維性骨異栄養症」というところで、久野先生、長野先生から御修正をいただいております。

17行目、こちらは「23%～25%」と記載していたのですが、長野先生からコメントをいただいております。まして、「200及び8,000 ppm投与群の発生率なので、『25%、23%』という表記が適切だと思います」というところで17行目を修正いただいております。

慢性毒性試験までは以上でございす。どうぞ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した。

まず、34ページ、イヌの慢性毒性試験についてですが、35ページの1行目、「骨髄の細胞密度の亢進」のところは、言葉的には「増加」のほうがよいのではないかと思います。よろしいですね。ありがとうございます。

表18についても同様に「骨髄細胞密度の増加」があるのですが、同時に「肝及び脾マクロファージ色素沈着亢進」とあるところも、「亢進」ではなくて「増加」のほうがよいのではないかと説明がありましたが、私もそう思いますけれども、よろしいですね。では、それについても「増加」に直したいと思います。

9行目からのボックス、この試験でメトヘモグロビンの検査が投与3か月で行ったことからARfDのエンドポイントとしなかった、それでよいのかについて、5名の方からそれでよいという御意見が出ております。ありがとうございました。

36ページのラットの2年間慢性毒性/発がん性試験についてですが、11行目、「線維性

骨異栄養症」の診断名について、一部足りない部分があったというので「異」という字を追記したということです。これは久野先生、長野先生の御意見を踏まえての修正です。ありがとうございました。

17行目、乳腺の腺癌に関するデータの記載方法ですけれども、16行目に200及び8,000 ppmの群で乳腺腺癌が有意に増加したということなので、17行目記載を「全動物でそれぞれ23%～25%」ではなくて、「25%及び23%」、つまり各投与群に対応する形で記載を直したほうがよいという長野先生の御意見を踏まえた修正がなされております。特に追加は要りませんか。ありがとうございます。

特にコメントもないようですので、続けて生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○諧係長

37ページの17行目から12. 生殖発生毒性試験でございます。38ページの15行目、発生毒性試験（ラット）でございますけれども、19～22行目、「母動物では、1,000 mg/kg体重/日投与群の1例及び対照群の2例に腎盂拡張が認められたが、用量相関性が認められなかったこと等から、検体投与に関連した変化とは考えられなかった」というところで、また「胎児では、検体投与の影響は認められなかった」という点につきまして、中塚先生のほうから39ページの上のボックスのところにコメントをいただいております。網かけ部分が、「リミットドースまで投与しても母動物及び胎児に及ぼす影響はなかったと思いますので、もっと簡潔に記載した方がよいと思います。母動物における用量相関性のない偶発性変化について、わざわざ記載すべきではないと思います。下記のウサギ発生毒性試験のような記載の方がよいと思います。既に審議済みですので、評価書を修正する必要はありませんが、コメントして残していただければと思います」。

また、代田先生から、「審議済みの重版ですが、私も中塚先生と同意権で、考察する必要はない変化であると考えます。部会で取扱いを御相談いただいてもよろしい内容ではないでしょうか」ということでコメントをいただいております。

生殖発生毒性試験につきましては以上でございます。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。

38ページの（2）、ラットの発生毒性試験について、19～22行目の網かけ部分ですが、次の39ページの冒頭に中塚先生から、これはリミットドースまで投与しているということもあって、もっと簡潔に記載したほうがよいのではないかという意見が出ております。本日御欠席の代田先生も同じ意見であると。記載ぶりとしては、その次の（3）のウサギの試験と同じような書きぶりでもよいのではないかということでしたが、中塚先生は審議済みであるので修正するまでもないかもしれないということだったのですが、御意見を願います。

○中塚専門委員

書いてあるとおりなのですけれども、ファイナルレポートとか農薬抄録を、これを書いた根拠がわからなくて、調べてみたのですけれども、ファイナルレポートには文章では一個も説明のないことを書いて、やはり生殖発生毒性をやっている人間からすると、ハイドースで1例、対照群で2例でしょう。用量相関がないどころか、反対ですから、これを書く意味が全くわからないので、単純にウサギと同じ書き方でいいのではないかというだけです。

○西川座長

審議済みなので評価書を修正するまでもないという御意見でしたが、先ほど来少しずつ修正していますので、必要であれば修正をしたいと思います。

修正するとしたら、ウサギと同じようなという御意見でしたが、どのような文章になるのでしょうか。その点について御意見をお願いいたします。

○中塚専門委員

39ページのウサギの6行目の文章に変える形でいいと思います。

○西川座長

これをこのまま持ってくるということですね。

○中塚専門委員

はい。腎毒性を調べてみたのですけれども、慢性毒性のラットでは腎はターゲットオーガンではあるのですね。ただし、組織学的変化であって、腎盂拡張というのは組織はやっていないですよ。マクロだけ、肉眼的観察だけです。やはり母動物ですから慢性毒性との関係を考えたほうがいいと思うのですけれども、慢性腎炎から腎盂拡張は起こり得ますけれども、普通は違う所見と捉えていいわけですよ。そういうことで、削除で文句ないと思います。

○西川座長

本日御欠席の代田先生も中塚先生と同じ意見ということでしたので、一応、中塚先生の御意見を尊重してそのようにしたいと思います。ありがとうございました。

どうぞ。

○山手専門参考人

今の件で、慢性毒性試験のことで腎臓のことを言われましたよね。これは、あくまでも慢性進行性腎炎という通常のものがより早く進行したというお話なので、議論としては別だと考えたほうがいいのではないかと思います。ちょっとコメントだけ。

○西川座長

直接、腎盂腎炎にはつながらないということですね。ありがとうございます。

○中塚専門委員

生殖発生毒性でファイナルレポートを読み直したのですけれども、ウサギの実験、39ページの(3)の溶媒がCMCとなっていますけれども、ウサギだけはどういうわけかメトセルですので、確認の上、直しておいてください。ラットは正しくなっているような感じで

す。

この農薬抄録はいい加減過ぎますよね。用量も間違っているし、溶媒も間違っている。ちょっとコメントだけ残しておいてください。

○西川座長

ありがとうございます。

では、事務局で確認の上、適宜修正をお願いします。

次に、遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○諧係長

39ページの12行目から13. 遺伝毒性試験でございます。こちらは一部追加された試験でございます。

太田先生、増村先生、石井先生からは、コメントはございませんということでいただいております。

40ページですが、*in vitro*の遺伝突然変異試験のところでございますけれども、こちらの処理濃度のところ、「8～9日間培養後標本作製」というところを増村先生から削除の御修正をいただいております。

また、40ページの10行目、下の表25、こちらは今回追加をされた試験でございます、代謝物Bの*in vitro*の試験と、代謝物C2の*in vitro*の試験が追加されてございまして、いずれも陰性という結果になってございます。

遺伝毒性試験につきましては以上でございます。どうぞ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。

試験の結果については3名の専門委員から問題はないということですが、細かい点ですが、40ページの表24の遺伝子突然変異試験（*Hgpert*遺伝子）の試験について、増村先生から一部削除の御意見が出ておりました。これについて説明をお願いしますか。

○増村専門委員

軽微な修正だと思いますが、*Hgpert*の変異の試験は別に標本作製する試験ではないので、その部分を削除しただけです。

○西川座長

わかりました。そもそもこの部分は不要であるということですね。ありがとうございます。

○石井専門委員

1点だけ。これも軽微な変更ですが、今、見直していて気がついたので、表24の一番上の復帰突然変異試験が50～5,000 μgとなっているのですが、実際には5,000 μgは結晶が析出して全く解析されていないので、一部の株は2,000も解析されていないので、ちょっと記載が細くなるかと思うのですが、修正していただいたほうがよいかと思います。

○西川座長

そうすると、これは脚注か何かにその旨を書くということになりますか。

○石井専門委員

それでも構いません。今までどうしていましたか。全く解析されていないものは。

○太田専門委員

やっていれば5,000でいいと思うのです。

○西川座長

5,000のところで析出して、実際には検査に供しなかったけれども、こういう書き方をするといいですね。

○太田専門委員

最高用量が5,000となっていますので、2,000としてしまうと、やっていないのではないかと、そんなふうに思われたいほうがいいと思いますので。

○西川座長

よろしいですか。では、そのようにしたいと思います。

続きまして、その他の試験について説明をお願いいたします。

○諧係長

41ページの2行目から14. その他の試験でございます。

42ページの6行目、肝薬物代謝酵素誘導能及び甲状腺機能試験（ラット）でございますけれども、25行目の「グルタチオン関連酵素系の誘導」のところですが、今は「の誘導」となっておりますけれども、西川先生からさらに修正をいただいてございまして、「グルタチオン関連酵素が誘導される可能性が示唆された」という文章に修正してはどうかということでコメントをいただいてございます。

その下、42ページの29行目、「UDPGTの増加、門脈周囲性肝細胞肥大」の網かけと、43ページの次の試験ですけれども、18行目の「門脈周囲性肝細胞好酸性化」、同じ文言が20～21行目、この網かけの部分につきまして山手先生からコメントをいただいてございます。43ページの一番上のボックスでございます。「UDPGTの増加は、組織学的には小葉中心性肝細胞肥大の所見が一般的と理解しているが、この剤では門脈周囲性である。申請者に確認する必要はないか。当日検討願います。聞く必要がなければ議論だけでも結構です」というコメントをいただいてございます。

43ページの27行目から、28日間免疫毒性試験（ラット）でございます。こちらは今回追加された試験でございます。結果といたしましては、324 mg/kg体重/日以上投与群で肝比重量増加及び絶対重量の増加傾向が認められてございます。免疫毒性は認められてございません。

44ページに【事務局より】ということでボックスをつけさせていただいてございまして、「ラットを用いた90日間亜急性毒性試験の5,000 ppm以上投与群において門脈周囲性肝細胞肥大が認められたことから、本試験で認められた肝重量増加を毒性所見として記載しま

した」という点につきまして、久野先生、川口先生、長野先生から御同意をいただいております。

その他の試験につきましては、以上でございます。どうぞよろしくお願いします。

○西川座長

ありがとうございました。

まず42ページの（２）、ラットの肝薬物代謝酵素誘導能及び甲状腺機能試験についてです。24行目、「肝臓におけるグルタチオン関連酵素系が亢進される可能性」と当初あったのですが、酵素系が亢進されるというのはそもそも変だなと思って少し修正したのですが、事務局から説明がありましたように、最終的にはグルタチオン関連酵素が誘導される可能性みたいな文章はどうかと思ったのですが、いかがでしょうか。

山添先生、いかがでしょうか。

○山添委員

この修正のほうをはっきり意味合いがわか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。では、そのように修正したいと思います。

29行目、「UDPGTの増加、門脈周囲性肝細胞肥大」、これについて次の43ページの冒頭に、山手先生から、UDPGTの増加というのは組織学的には小葉中心性肝細胞肥大と関連することが多いのですが、この剤ではそれが小葉中心性ではなくて門脈周囲性である。このことについて、関連について申請者に確認する必要はないかという御意見が出ております。

それで、これは申請者に確認しても詳細はわからないということだったようですが、山手先生、何か補足で説明をお願いします。

○山手専門参考人

私の認識では、この酵素が上がれば、主に肝臓の小葉中心性肝細胞肥大あるいは好酸性化が認められるというイメージだったのですけれども、もちろんその程度がひどければ門脈周囲性にも波及すると思っていたのですけれども、いただいたCD-Rの資料でしたか、あれは白黒の写真でしたよね、カラーでしたか、今日はこれですよね。見せていただければ、間違いなく門脈周囲だかと思います。

ですから、これを否定するつもりは全くありませんけれども、このようなケース、UDPGTが上がっても門脈周囲性の症例があるかなというのがわかりました。

吉田先生、何か教えていただければ、むしろありがたいのです。

○吉田委員

今回は第5版でございますし、先生方に今回御審議いただくのはARfDの部分というようにお願いしていたと思います。また、この内容が例えばADIにかかわるようなところかどうかということですが、そうではないとしたら、5版でございますので、コメントは差し控えようかなと思ったのですが、山手先生の御指名なので。

ただ、今回はちょっと複雑で、CYP2Bがラットでは下がり、マウスでは上がりということがありますので、PXRとかほかの核内受容体のこともあるかもしれませんし、結果は結果ということで書くしかないのかなと思っています。

今後、これがアダプティブであるか、トキシシティであるかということは、ちゃんと原本をもとに再評価するときに、先生方にまたそのときの科学的知見で御判断いただくのがいいのかなというのが私のコメントでございます。

○山手専門参考人

すみません。ちょっと質問の仕方が悪かったのですが、UDPGTが上がった場合は門脈周囲性の肥大というのも経験されているのでしょうかという単純な質問なのです。

○吉田委員

あると思います。

○山手専門参考人

ありがとうございます。

○吉田委員

恐らくそれは見え方の問題で、病理というのは周りとのコンパラティブなもので、もちろん中心部が灰色の場合というのものもあるのですけれども、周辺という形でとられた場合もありますし、そういうようなことが記載されている抄録も、ラットとマウスで違ったりというのは、今まで随分多くの剤で評価書内にも記載してきたと私は記憶をしております。

○西川座長

山手先生の御意見は、UDPGTが上がる組織の変化のパターンとして小葉中心性が多いだろうということなので、これは明らかに門脈周囲性の肥大があるので、そういう学問的な興味からのコメントだと思います。もちろんADIとかには関与しないと思います。御意見、ありがとうございました。

○山手専門参考人

確認しましたので、これで結構です。

○西川座長

これは事務局から説明がなかったと思うのですが、42ページの34～35行目、これはその他の試験ですから無毒性量の設定はない。同様に、43ページの23～24行目も無毒性量に関する記載は削除することにしたいと思います。

44ページ、【事務局より】ということで、門脈周囲性肝細胞肥大が認められていることから肝重量増加を毒性所見として記載したが、それでよいかということについて、3名の専門委員からそれでよいという回答が出ております。ありがとうございました。

それでは、Ⅲ．食品健康栄養評価について説明をお願いいたします。

○諸係長

45ページからⅢ．食品健康栄養評価でございます。

今回、記載を変えましたところですが、まず13～15行目、こちらはヤギとニワト

りの代謝試験の詳細なデータが出てきておりますので、記載を修正させていただきました。

23～24行目、こちらは海外作残が出てきておりますので、ラズベリー、ブラックベリーというところで最大残留値のところを修正させていただいてございます。

27行目、「RBC減少」を「貧血」に西川先生に御修正をいただいております。

27～28行目、主な毒性所見の記載でございますけれども、座長、座長代理の先生からコメントをいただいておりますので、「肝臓（絶対及び比重量増加等）」とございますけれども、こちらはむしろ「門脈周囲性の肝細胞肥大」という記載に修正したほうがいいのではないかと。また、こちらはラットでしか認められておりませんので、「等」の後に「ラット」を追記。そして、「腎臓（腎盂上皮細胞過形成等）」の後ろにも、ラットでしか認められてございませぬので、「ラット」というところで追記をしてはどうかということでコメントをいただいております。

また、免疫毒性のところも追加をさせていただいております。

30～34行目、畜産物の暴露評価対象物質の選定のところでございますけれども、追記させていただきますので、結果としては、メトキシフェノジド（親化合物のみ）という記載でございます。

ADIは前版から変更なしで、0.098 mg/kg体重/日となっております。

46ページの3～5行目、今回、ARfDの設定につきましては、「メトキシフェノジ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は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した」という記載にさせていただきます。

こちらは、山手先生から「ADIとARfDの設定については了解です。ADI 0.098 mg/kgの小数点以下有効数字の採用方法についても、これまで通り一貫性のある採用方法ですので、了解です」とコメントをいただいております。

その下のところ、山手先生から、海外評価資料のところですが、「以下0.1 mg/kg」としてある点で、小数点以下の有効桁数の採用については、これまでの部会でどのような基準で採用してきたかなど、一応その原則を確認しておく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。

海外評価資料につきましては、海外評価資料に載っている桁数をそのまま追記をさせていただきますので、御確認をいただければと思っております。

また、今、ARfDは設定の必要はなしということで事務局案を提示させていただいております。こちらは剤の特徴といたしまして貧血とかメトヘモグロビン血症等が認められてございまして、こちらは単回投与の可能性のあるものとして一般的に言われてございませぬけれども、この評価書中においては単回投与の影響と認められるような試験がないことから、事務局としては単回投与の影響はないと考えてございます。

御参考でございますけれども、47ページをお願いいたします。JMPRのARfDの評価について、0.9 mg/kg体重ということで設定してございまして、この設定根拠が類縁化合物の

テブフェノジドの単回投与試験から持ってきてございます。こちらは、毒性プロファイルが似ているテブフェノジドの単回投与試験が利用できるものとJMPRで判断されてございます。

説明は以上でございます。どうぞ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した。

どうぞ。

○諧係長

申しわけございません。1点忘れてございました。

机上配布資料2、Ⅲ．食品健康栄養評価でございますけれども、畜産物の残留試験の結果のまとめの記載が抜けてございまして、机上配布資料2の網かけ部分、25～28行目ですけれども、このような記載を追加させていただけないか、御検討を追加でどうぞよろしくお願いいたします。

以上でございます。

○西川座長

ありがとうございました。

45ページですが、代謝物の記載の修正、それから作物残留試験の結果、最大残留値についての追記があって、その後に最後に説明のあった追記をするということですが、これについて、與語先生、御意見をお願いします。

○與語座長代理

これに関しては、事務局の修正どおりで特に問題はないと思います。

○西川座長

文章もこのままでよいということですね。

○與語座長代理

文章も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。そのようにしたいと思います。

次が、机上配布資料2ではなくて、もとの評価書の45ページの26行目からの毒性試験に関する記載ですが、まず27行目は「RBC減少」ではなくて、その他のパラメータも動いていますので、「貧血」のほうがよいかなということで、「貧血」に直したいと思います。

所見として、肝臓については重量の増加等が当初の記載にあったのですが、より特異的というか、特徴的な所見として門脈周囲性肝細胞肥大等、しかもラットにしか認められないので、ラットにみられたということがわかる記載にするということでしたが、これについて長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

西川先生と同じで、やはり肝臓としても特徴的变化である「門脈周囲性肝細胞肥大等」

がいいと思います。

○西川座長

よろしいですね。

次が腎臓について、腎盂の過形成があったのですが、これについてもラットのみで認められた所見であることから、ラットにみられたことがわかるような記載に修正したいと思います。

あとは特になかったと思うのですが、46ページの6行目からのボックスに山手先生から、ADIと今回設定するARfDについてはこれでよいということですが、有効数字の取り扱いについて原則を確認する必要があるということでしたが、事務局の説明では、海外の評価書にある設定値についてはそのまま記載しているということでした。

それについて、山手先生、いかがですか。

○山手専門参考人

確認なのですが、JMPRを含めた海外評価書のイヌの場合のADIを最終的に0.1にしているわけですね。イヌの場合は無毒性量が9.8で、これを100で除した場合が0.098で、要するに有効数字の桁数を上げたということですね。海外の場合はですね。日本の場合はそれは適用しないということですね。だから、それを確認したかっただけでございます。

○西川座長

ありがとうございます。よろしいでしょうか。

あと、JMPRではARfDの設定に、この剤そのものではなくて、類縁化合物の単回投与試験のデータを引用するというか、借用するというか、それを使ってARfDを設定しているのですが、本調査会では類縁化合物に基づいた設定をしてこなかったということもありまして、そもそも類縁化合物というのは何かというのがよくわからないのですね。

JMPRに出席されていた吉田先生、そのあたりの何か定義みたいなものはありますか。

○吉田委員

すみません。私はこのときJMPRに出ていないのでわからないのですが、実を申しますと、この剤は第2版、既に日本でテブフェノジドは、多分構造的には似ているということもあるのですが、評価しております。ただ、血液系に影響があるということはテブフェノジドでは同じなのですが、この影響を単回投与ということはたしかとっていない。その理解でよろしいですね。そういうように農薬専門調査会で御判断いただいたものだというのが1点。

JMPRの報告書を拝見するとわかるのですが、これは本来、あまりこういったパターンは行わないのですが、JMPRのARfDの論文において、メトヘモグロビンの影響というのは単回で起き得るものということなので、これをエンドポイントにしようということで、この値はコンサバティブであるというような釈明というか、言いわけもしています。

テブフェノジドの報告書を見ると、血液の影響の出る量が10倍ぐらい低いのです。イヌはメトヘモグロビンが発現するのにもともとセンシティブなのですけれども、5,000ぐらいから出ているのが、テブフェノジドという類縁化合物の場合は500 ppmぐらいから出ているので、かなり高い用量で。

その上で、JMPRの設定した用量も、影響があるのではなくて、何ら影響がないけれどもというので、これは先生方の御判断だと思うのですけれども、単回投与でカットオフ値以下でこの影響が出るという可能性はあまり高くないのではないかなというような感じを私は受けながら、先生方の御議論やJMPRの報告書を見ておりました。

以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

JMPRが用いた類縁化合物、テブフェノジドの食安委における評価においてもARfDの設定はしていないようですので、JMPRと評価が異なるとしても、それは恐らく問題ないことだと思います。

私が確認したかったのは、簡単に類縁化合物と言いますけれども、何をもってそれを類縁としているのかというのは非常に難しいところがあると思うのです。恐らくJMPRにおいてもはっきりした定義はないのではないかと思いますのですが、いかがですか。

○吉田委員

JMPRなどでは結構色々な専門家がいるので、リードアクロスとかインシリコとか、そういうシンギュラリティーは結構簡単に議論の場に乗ってきますので、恐らく今回テブフェノジドのARfDを同じ年に決めておまして、その決めた人は山添先生のお友達のドクターでいらっしゃるの、彼は比較的そういう新しい手法を使うということで推したのかかもしれません。これはあくまで私の推測でございます。

○西川座長

同じ時期に評価して、頭に残っているというのがあるのでしょうか。わかりました。余計なことを言いました。

以上で結論まで行きましたので、あとは結論のみですけれども、全体を通して何かお気づきの点があればお願いいたします。

よろしいですね。

それでは、本日の審議を踏まえまして、メトキシフェノジドの一日摂取許容量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である9.8 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.098 mg/kg体重/日とし、また、急性参照用量（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ため、設定は必要なしとしたいと思います。よろしいでしょうか。ありがとうございました。

ADI、ARfDは決定しましたが、抄録修正はありましたか。

○横山課長補佐

ないです。

○西川座長

今後の進め方について、事務局からお願いします。

○横山課長補佐

御審議、ありがとうございました。特段の抄録確認もございませんでしたし、評価書の修正もそんなに大きなものはなかったと思いますので、事務局のほうで整えて幹事会に進めさせていただいてもよろしいでしょうか。

○西川座長

結構です。よろしくお願いします。

○横山課長補佐

では、そのようにさせていただきます。ありがとうございました。

○西川座長

それでは、残りの点について、事務局から順次説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

資料4をお願いいたします。農薬の食品健康影響評価におけるイヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の取扱いについてでございます。

こちらは、昨年の10月から12月にかけて、農薬専門調査会の幹事会のほうで御審議いただきまして決定したものでございます。

こういったものを作った背景でございますが、まず1.背景の3行目からですが、慢性毒性影響の評価が、げっ歯類、通常ですとラットと、あとは非げっ歯類、通常ですとイヌの提出が求められているところですが、イヌを用いた試験につきましては、近年、海外の状況等を見ますと、農薬の登録に当たっては必ずしも必要とはされていないことが多いといったことがあります。

そういったことを踏まえまして、農薬専門調査会として、食品健康影響評価技術研究課題のほうで2年間、27年、28年に研究いただきまして、その結果も踏まえて、科学的な観点に基づいて、農薬の食品健康影響評価においてこちらの試験の取扱いについて整理のほうをいただいたものでございます。こちらの取扱いについては、また状況を見て見直すこととされてございます。

具体的にはどのように取り扱っていくかというところが2でございまして、(1)の基本的考え方でございますが、原則として、イヌの上記の試験がなくても食品健康影響評価は可能とすると。ただし、その試験が提出された評価データセットに含まれている場合には、評価対象情報として活用するという。また、後ほど述べますが、(2)につきまして、試験の必要性について参考にして判断するといったもの。また、イヌの慢性毒性試験が実施されていない場合であって、当調査会の評価過程におきましてこちらの情報が重要であると判断された場合には、追加の見解でありますとか、関連する情報でありますと

か、追加資料の提出を要求するということもあるということでおまとめいただいております。

では、こういったときにイヌの試験が必要であると考えられるかということで（２）に述べてございます。大きく４つございます。１つ目としまして、亜急性毒性試験で認められる毒性プロファイルがイヌとげっ歯類で大きく異なる場合。２つ目としまして、イヌとげっ歯類について、毒性標的臓器が同じであっても、明確な発現用量の差が認められ、イヌの感受性が高いと考えられる場合。３つ目としまして、イヌにおける農薬の蓄積性が懸念される場合。さらに４つ目としまして、イヌにおける薬物代謝（動態）について、上記のようなイヌ特有の毒性等に関与することが想定される場合ということでおまとめいただいております。

さらに、裏面にお移りいただきまして、こちらはイヌの慢性毒性試験の要否については、ヒトへの外挿性も考慮して慎重に判断する必要があるといったこと。

さらに、「また」以降ですけれども、亜急性毒性試験で無毒性がなくて、かつ、用量を低くして再試験をした場合に、先ほど述べました①～④に該当することが想定される場合には、亜急性毒性試験が再実施されるのではなくて、慢性毒性試験が実施されるほうが望ましいということでおまとめいただいております。

このようにおまとめいただきまして、今後、イヌの慢性毒性試験が仮に提出されていない場合であっても、こちらの資料に基づいて御判断を進めていただくということになります。

説明は以上でございます。

○西川座長

ただいまの説明について、何か御意見、御質問がありましたらお願いいたします。

どうぞ。

○山手専門参考人

１つは背景のところですが、近年、海外での登録がきちっとされていない。逆に言えば、こちらのほうでもアニマルウェルフェアがポイントになるのですね。となると、次の行で「食品安全委員会」云々というところで、「本取扱いとは動物福祉にも資すると考えられる」というのは、書き方としては逆になったほうがいいのではないですか。アニマルウェルフェアに資するために、こうこうこのような取扱いにするとしたほうが。

もちろん、微妙なところはありますけれども、海外のそういうポリシーに合わせるのでしたら、アニマルウェルフェアに資するのでイヌ慢性毒性試験はという記載ぶりのほうがいいような気がするのですけれども、いかがでしょうか。

○濱砂課長補佐

今のところは御議論いただいたところでもあるのですが、食品安全委員会としては当然科学のところでもきちんと判断するというので、そもそも試験が必要かどうかというのは農水省のテストガイドラインのほうで定められていますので、当然そちらのほう

うにもあるのですけれども、今回は研究事業の中でまずは研究いただいて、その結果に基づいてあるのと、当然アニマルウェルフェアも意識しながら御議論をいただいているのですけれども、まずは科学の観点で、やはり農薬ということもあって、こういった記載ぶりになっているのかなと。

○山手専門参考人

わかりました。要するに、日本の場合の農薬のガイドラインは当然やりなさいということになるわけですね。それを踏まえた上で、海外の評価書になかった場合はという理解でいいですね。

○濱砂課長補佐

今回のこの結果を受けて、農林水産省のほうでもテストガイドラインから、イヌの試験とかが今後はなくなっていくのかなとは思っております。

○山手専門参考人

わかりました。

もう一点お聞きしたいのですが、イヌの慢性毒性試験は結構有用な情報が多いと思うのです。そうすると、実際、これまでの試験でイヌの慢性毒性試験がなかった場合、どのような大きな問題点があるかというのは検証されているのでしょうか。それをやった上で（２）の①～④が出てきたという理解でいいのでしょうか。

○西川座長

これは食品安全委員会の研究費で既に十分検討された上での話です。これは公開で。

○濱砂課長補佐

すみません。公表されています。本日の資料にはつけていなかったのですが、またアドレスのほうを、どこにあるのかというのはお示ししたいと思います。

○山手専門参考人

ありがとうございます。

○西川座長

ガイドラインの話はリスク管理機関のmatterですけれども、結局、今の段階ではイヌの試験を削除することにはならないですね。

○濱砂課長補佐

イヌというのは90日のほうですか。

○西川座長

慢性毒性試験です。

○濱砂課長補佐

慢性毒性試験は、基本的にはこちらの資料と、うちの考えはこうなのですが、海外の事情とかも色々あるので、またリスク管理機関のほうで改めて、当然これも意識しつつ作っていくことになるのかなと思っております。

○西川座長

そうですね。残さないと、やってくださいといった場合に、ガイドラインがないというのは変ですからね。

よろしいですか。

ないようですので、事務局からお願いします。

○横山課長補佐

次回の本部会は2月14日水曜日、幹事会は2月1日木曜日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

ほかに何かございますか。

ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。

以上