

# 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

## 第156回会合議事録

1. 日時 平成30年2月1日(木) 14:00～15:18

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(クロロタロニル、プロベナゾール、メトキシフェノジド)の食品健康影響評価について
- (2) 農薬(アシベンズラルーS-メチル)の食品健康影響評価について
- (3) その他

### 4. 出席者

(専門委員)

西川座長、納屋座長代理、浅野専門委員、小野専門委員、三枝専門委員、  
代田専門委員、清家専門委員、長野専門委員、林専門委員、與語専門委員

(専門参考人)

赤池専門参考人、本間専門参考人、松本専門参考人

(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、小平事務局次長、吉田評価第一課長、橘評価調整官、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、沖山技術参与、河野技術参与、薩摩技術参与

### 5. 配布資料

資料1 クロロタロニル農薬評価書(案)

資料2 プロベナゾール農薬評価書(案)

資料3 メトキシフェノジド農薬評価書(案)

資料4 アシベンズラルーS-メチル農薬評価書(案)

資料5 論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制(平成28年度4月農薬専門調査会決定)

資料6 食品安全委員会での審議等の状況

## 6. 議事内容

### ○濱砂課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第156回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。先生方にはお足元の悪いところ、また、お忙しい中御出席くださいます、まことにありがとうございます。

本日は、農薬専門調査会幹事会に御所属の専門委員の先生方10名、また、専門参考人の3名の先生方に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

また、本間先生は遅れて来られると伺っております。

それでは、以降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いたしましたように、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。

### ○濱砂課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会幹事会専門委員名簿のほか、

資料1、クロロタロニル農薬評価書（案）、初版のものでございます。

資料2、プロベナゾール農薬評価書（案）、こちらも初版のものでございます。

資料3、メトキシフェノジド農薬評価書（案）、こちらは第5版のものでございます。

資料4、アシベンズラルーSーメチル農薬評価書（案）、第2版のものでございます。

資料5、論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制（平成28年4月農薬専門調査会決定）、

資料6、食品安全委員会での審議等の状況でございます。

これらの資料につきましては、近日中にホームページに掲載する予定でございます。

配付資料の不足等がございましたら、事務局までお申し出くださればと思います。また、抄録等につきましては、本日タブレットで御覧いただけますので御利用いただければと思います。アシベンズラルーSーメチルの概要書については机上に配付してございます。

以上です。

### ○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。

### ○濱砂課長補佐

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。

本日の議事について、先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生はいらっしゃいませんでした。

○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)

ありがとうございます。

それでは、農薬（クロロタロニル）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

資料1をお願いいたします。クロロタロニルでございます。

まず、経緯でございますが、6ページをお願いいたします。ポジティブリスト制度関連というところになります。2011年に暫定基準の見直しに関する評価依頼、2017年にも本基準の改定に関する評価の要請がございました。評価第三部会で御審議いただいた初版でございます。

11ページをお願いいたします。このものの構造ですけれども、24行目にありますとおりのもので、フェニル系の殺菌剤で、病原菌の原形質や酵素たんぱくに作用し、殺菌効果を示すと考えられているものでございます。

このものは普段と少し異なる評価をしていただいたので、その内容から御説明したいと思います。

9ページの要約をお願いいたします。このものですけれども、植物と畜産物中で代謝物Iというものが認められまして、この代謝物Iの毒性のプロファイルが親化合物と違って毒性も強いということがございまして、親化合物のADI、急性参照用量に加えて、代謝物IにつきましてもADIと急性参照用量を設定していただいたものです。また、暴露評価対象物質は、畜産物または植物中での残留の程度を考慮いただきまして、農産物中では親化合物のみ、畜産物中ではクロロタロニルと代謝物Iと設定していただいたものでございます。

まず、13ページ、動物体内運命試験でございます。ラットの試験が17本ほどございまして、各試験の結果ですけれども、単回経口投与後48時間での吸収率が15.7%から32.0%と算出されております。残留放射能濃度は肝臓、腎臓等で高く認められておりまして、経時的に減少はしておりますが、腎臓では肝臓に比べて最高濃度に達する時間が長くなる傾向がみられたという結果が出ております。

投与放射能は、投与168時間でほとんど排泄されていて、主に糞中に排泄されております。

す。主要代謝物としましては、代謝物Ⅰ、代謝物Ⅲ、代謝物Ⅵ、代謝物Ⅶ、代謝物Ⅷが認められております。

21ページをお願いいたします。記載整備のコメントをいただいております、表16中の代謝物の同定の試験がされているのですけれども、試料の採取時間がわからないということで永田先生から御指摘いただきまして、5行目に情報を追記しております。

26ページに永田先生のコメントをいただいているところなのですが、25ページの28行目から始まります表25の組織内分布の単位なのですが、%TAR/g 組織という単位でございまして、普段ですとこういった組織分布ではμg/gを使うのですけれども、なぜこういった単位なのですかという御意見をいただきまして、これにつきましてはもとの資料でμg/gの情報がございまして、各臓器のグラム当たりの%TARの値が記載されていまして、そのまま記載しているというものでございます。

また、26ページの19行目からございまして、代謝物Ⅰ、代謝物Ⅲにつきましても試験が実施されております。代謝物Ⅰを投与いたしますと、組織中残留放射能濃度は肝臓で最も高かったという結果でございまして、代謝物Ⅲについても肝臓で認められております。

29ページではマウスの試験、30ページではイヌの試験、31ページにはサル試験の結果もございまして、それぞれラットと比べて特段に変わった点というものはないように見受けられます。

31ページの32行目からヤギの試験でございまして、代謝物Ⅰは10%TRRを超えて認められております。

34ページにニワトリの試験がございまして、残留放射能は検出されなかったというものでございまして、34ページの17行目からは代謝物Ⅰの試験もございまして、

35ページの8行目から、ラット、マウス、イヌ、ヒトの代謝比較試験というものがございまして、こちらについて中島先生からコメントをいただいております。

36ページにボックスがございまして、内容といたしましては、35ページの9行目から網かけにしている試験条件の記載なのですけれども、記載が長いということでわかりにくいかと思われましたので、12～13行目の間、*in vivo*と*in vitro*の試験で区切って記載整備をしております。

また、御質問いただいております35ページの一番下の行、④というピークの分類なのですけれども、「④の有意な増加が認められた」というところにつきましてコメントをいただいております、「インキュベートによって増加する」という表現が気になりますということで、インキュベート前にも認められているということですかと御質問をいただきました。これについて確認いたしまして、肝臓組織を添加して*in vitro*の試験が実施されているのですけれども、その組織を添加しないメディアのみのコントロールでも各代謝物のピークが若干認められているということもあり、報告書の記載として有意な増加があるという記載がございまして、こういったものに基づいて記載されたものですかということの中島先生に御説明しましたところ、非酵素的にも生成しているようですねということで御理解い

いただきました。ただ、こういった意見があったということについては、会議で紹介してくださいと御意見をいただいているところでございます。

36ページ7行目から植物の試験でございます。10%TRRを超える代謝物としましては、代謝物Ⅰが認められております。

また、40ページから後作物の試験がありまして、こちらでは代謝物Ⅰと代謝物Ⅱ、代謝物Ⅲが10%TRRを超えて認められております。

49ページをお願いいたします。作物残留試験成績がございまして、可食部における最大残留値は荒茶の5.2 mg/kgという結果でございます。

家畜の試験がその下にございます。ウシの試験ですけれども、代謝物Ⅰの残留量が高いという結果が得られております。

51ページから毒性でございます。急性毒性試験で原体の結果がございまして、いずれもLD<sub>50</sub>が非常に高い値となっております。

一方、53ページ、54ページを御覧いただきますと代謝物のデータがありまして、代謝物Ⅰにつきましては経口のLD<sub>50</sub>が300～500台ぐらいの値となっております。代謝物ⅢにつきましてはLD<sub>50</sub>が5,000超という、毒性が弱いという結果が出ております。

55ページ、単回経口投与の試験がございまして、単回投与でも近位尿細管上皮細胞空胞化が認められるという結果でございます。

56ページから反復の結果がございまして、親化合物ですと主に腎臓とか前胃に影響が認められております。

62ページを御覧いただきますと、代謝物Ⅰの結果がございまして、ほかにも代謝物の試験が実施されております。代謝物Ⅰにつきましては、影響は主に貧血ですとか肝臓といったところに影響が認められております。

69ページの下の方から併合試験がございまして、親化合物はラット、マウスで前胃乳頭腫または扁平上皮癌、腎尿細管腺腫、腎尿細管腺癌が認められております。

79ページ、生殖発生毒性試験でございます。まず2世代繁殖試験がございまして、繁殖能に対する影響は認められなかったという結果でございます。

83ページ、84ページに代謝物の結果がございまして、やはり繁殖能に対する影響は認められなかったという結果でございます。

85ページから発生毒性試験でございます。親化合物、代謝物ともに催奇形性は認められなかったという結果でございます。

遺伝毒性試験が88ページでございまして、表105のとおり一部陽性が認められる試験もございましたが、結論といたしましては、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたと御判断いただいております。

90ページの8行目から代謝物の試験になりまして、おめくりいただいて91ページから結果がございまして。代謝物Ⅰでは一部陽性の結果が認められておりますが、結論といたしましては、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとおまとめいただいております。

おります。

94ページからその他の試験がございまして、本剤は腎臓とか前胃に主な毒性影響が認められておりまして、これらのメカニズムを中心に試験が実施されております。

95ページをお願いいたします。15行目の表題を中島先生からより適切な表現にということで修正いただいております。以降の試験についても、若干このような修正をいただいているところで、御意見に沿った修正を行っております。

96ページをお願いいたします。18行目からのGGT阻害剤を投与して実施された試験につきまして、27行目のところは記載整備です。あと、30行目の「抱合体の尿中排泄が増加した」と記載を修正いたしました。こちらはGGT阻害剤の投与により、投与しない場合と比べて増加したということで結論に導かれているであろうということではないですかと中島先生から御確認いただきまして、確認の上、適切な表現に修正させていただいたものです。

108ページをお願いいたします。12行目からになりますけれども、腎腫瘍、前胃の腫瘍が認められておりまして、その発生機序のまとめということで記載いただいております。腎尿細管腺腫は尿細管S2において、腎尿細管を傷害する代謝物が生成され、その持続的な細胞傷害とそれに対する細胞増殖が関与していると考えられたという内容です。

また、前胃につきましては、18行目からになりますけれども、前胃の扁平上皮癌は本剤の有する持続的な前胃、粘膜扁平上皮への直接刺激作用が関与していると考えられたとおまとめいただいております。

111ページの食品健康影響評価をお願いいたします。

112ページになりますけれども、暴露評価対象物質につきましては9行目から記載がありますとおり、代謝物Ⅰ、代謝物Ⅱ、代謝物Ⅲが主に認められておりますけれども、農産物中ではその残留量などを考慮していただきまして、暴露評価対象物質は農産物中ではクロロタロニルのみ、畜産物中ではクロロタロニル及び代謝物Ⅰと設定いただいております。

113ページ、114ページにありますとおり、ADIと急性参照用量につきましてはクロロタロニルと代謝物Ⅰのそれぞれについて設定いただいております。

113ページの13行目からございまして、代謝物Ⅰにつきましては、親化合物よりも最小の無毒性量が低く、毒性プロファイルが異なるということで、このように代謝物についても、ADI、急性参照用量を設定いただいたものでございます。

急性参照用量につきましては、127ページ、128ページに親化合物のエンドポイントが一覧になっておりまして、このものは単回投与でも腎臓に病理組織学的所見が認められるということでして、これらに関連する試験の総合評価から無毒性量を60と判断いただいたものでございます。

一方、129ページを御覧ください。代謝物Ⅰにつきましては、ウサギの発生毒性試験で認められました早期吸収胚数の増加がエンドポイントということで設定いただいたものでございます。

説明は以上になります。

○西川座長

ありがとうございました。

記載整備のようなところは、今説明していただいたので飛ばしていきたいと思います。まず21ページの代謝のところですが、本日御欠席の永田先生から投与後の時間を記載したほうがよいということで、「投与後24時間の」という追記がなされております。

25ページの分布に関する表についてと、26ページの2行目からのボックスに通常用いる単位と違っているのはなぜかということで事務局が確認したところ、報告書にそのような記載があったのでそのまま記載したということです。通常用いる単位については記載がなかったということで、このままにしてあります。

35ページ8行目からのラット、マウス等の代謝比較試験について、9～17行目が1つの文章になっているのでちょっと読みづらいということで、本日御欠席の中島先生から2つに分けるということを御提案いただきまして、そのように直っていると思います。

35ページ一番下の27行目、ピーク④の有意な増加はこの表現でいいかということだったのですが、36ページの5行目からのボックスの②の【事務局より】というところで、肝臓の組織を添加しないコントロールでも各代謝物のピークが認められているという説明に対して、中島先生からはこのままで結構ですという御意見が出ておりますので、ここは修正しないということにしたいと思います。

細かい記載整備は全て飛ばしますが、少し飛んで96ページのその他の試験のうちのGGT阻害剤の作用性検索ということで、これについて、32行目からのボックスの②にありますように意味をもう少しわかりやすくするというので、尿中排泄が増加したということを明確に記載したということです。

あとは特になかったでしょうか。事務局から説明がありましたように、この剤については代謝物Iの毒性が親よりもかなり強いということで、それぞれについてADIとARfDを設定したということです。

以上ですが、全体を通して何かございますでしょうか。

どうぞ。

○小野専門委員

私、専門ではないですけれども、92ページの下から4つ目のSCEの試験のところですが、細胞は「CH-K1」となっているのです。これはCHOではないのですか。

○西川座長

これについては、林先生からいかがですか。

○林専門委員

そうです。CHOのK1ですね。

○横山課長補佐

そうしましたら確認いたします。

○西川座長

確認の上、適宜修正をお願いします。

そのほかよろしいでしょうか。

ないようですので、本日の審議を踏まえまして、クロタロニルの一日摂取許容量(ADI)につきましては、マウスを用いた2年間発がん性試験②の無毒性量である1.86 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.018 mg/kg体重/日とし、急性参照用量(ARfD)につきましては、ラットを用いた単回投与毒性試験①及び②、並びに腎臓の病理組織学的検査②及び③の総合評価における無毒性量である60 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.6 mg/kg体重とし、もう一つの代謝物Iについては、ADIについてイヌを用いた1年間慢性毒性試験で得られた無毒性量である0.83 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.0083 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましては、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である2.5 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.025 mg/kg体重とすることで、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(プロベナゾール)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2をお願いいたします。

経緯でございますが、3ページをお願いいたします。

2010年に魚介類の基準値の設定と暫定基準の見直しに関しまして、厚生労働大臣から評価の要請のあったものでございます。2011年に旧評価第三部会、2017年には第二部会で御審議いただいた初版でございます。

8ページをお願いいたします。24行目のとおりの構造でございます。ベンゾイソチアゾリン系殺菌剤で、宿主の病害抵抗反応を誘導することによって、病害に対する防除効果を発揮すると考えられているものでございます。

9ページをお願いいたします。動物体内運命試験でございます。血中濃度推移は表1のと通りの結果でございます。血漿中の放射能濃度は低用量では1時間、高用量では6～8時間でC<sub>max</sub>となり、AUCは用量依存的に増加しております。吸収率は77.9～88.1%と算出されております。

10ページに分布の結果がございまして、膀胱、前立腺、肝臓、腎臓などで比較的高い残留が認められております。

11ページをお願いいたします。主な代謝物といたしましてはM2、M5、M6が認められて

おります。

12ページから植物体内運命試験でございます。10%TRRを超える代謝物が多数ございまして、M2、M3、M4、M9、M10、M11、M12といったものでございます。

13ページをお願いいたします。與語先生から記載についてコメントいただきまして、具体的には8行目の「葉」のところですが、葉身ではないかという御指摘をいただきまして、確認の上、そのように修正いたしました。

18ページ、10行目からの水中光分解試験でございます。おめくりいただいて19ページでございますが、こちらは與語先生からお問い合わせいただきまして、2行目の下線部の緩衝液及び自然水ともにM1、M2、M8が主な分解物であるというところですが、5行目にもM1、M2が主な分解物であるという文章がありまして、重複しているのではないかと御指摘なのですが、前半部分は光照射区の情報、後半の部分は暗所対照区の情報でございます、一応それぞれの情報ということなので御確認いただければと思います。

20ページの表17でございます。濃度でございますが、與語先生からコメントをいただいております、3,200 g ai/haというものを1回とか2回という記載がありまして、この3,200という量は1回の量なのか、2回の量なのかというお問い合わせをいただいておりますが、1回当たり3,200で、これを1回もしくは2回散布しているというものでございます。また、濃度の一番下の行の16 mg/kgのところ、温度とかはどういった条件かという記載がないのですかと御確認ですが、もとの資料にございませんでしたのでこのままということになります。御確認をお願いいたします。

21ページ、作物残留試験の結果ですが、プロベナゾールと代謝物M2を分析対象とされております。プロベナゾールにつきましては、可食部ではいずれの作物においても定量限界未満、代謝物M2はとうがらしで認められた0.32 mg/kgという結果でございます。

21ページの19行目からは、魚介類における最大推定残留値も算出されております。

21ページの下の方から毒性でございまして、一般薬理試験は最大の投与量100で実施されたというものでございます。

23ページ、急性毒性試験の結果ですが、LD<sub>50</sub>自体は2,000超ぐらいの結果が出ております。

24ページの中ほどに皮下の投与の結果がございまして、先ほど西川先生から御指摘があったのですが、観察された症状のところ、投与部位疼痛という所見がありまして、疼痛が見られているかどうかをどうやって確認したのかという疑問があったということで、もとの資料を確認しましたら、疼痛があるような動作という記載がありましたので、疼痛様動作といったものに修正したほうがよろしいかと思っておりますので、御確認いただければと思います。

25ページの5行目からは代謝物M4の結果でございまして、LD<sub>50</sub>が2,000超という結果でございまして、また、25ページから反復投与の結果がございまして、主な所見といたしましては肝臓の重量増加とか、肝細胞空胞化、貧血などが認められております。

27ページの1行目からのラットの90日間亜急性毒性試験の②、その下の③、28ページ、29ページにございますマウスの①、②の試験ですけれども、こちらは強制経口投与で実施された試験でございます。投与初期の体重とか摂餌量の変化または一般状態の変化などについて情報がございましたので、これらの試験の結果から400 mg/kgで認められた影響は単回投与による可能性があるかと御判断いただきまして、急性参照用量の設定根拠とされました。

なお、これらの試験につきましては参考資料とされておりますが、例えば27ページの4行目にありますとおり、これらの試験は血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査が実施されていなくて、試験としましては検査項目がガイドラインを充足していないので参考資料とされたのですが、体重、摂餌量、一般状態の観察は実施されていることから、急性参照用量の評価に用いたと記載いただいたものでございます。

30ページの9行目から長期の試験でございます。31ページ、32ページにございますとおり、発がん性は認められておりません。

33ページの2世代繁殖試験の結果、繁殖能に対する影響は認められなかったという結果でございます。

34ページ、35ページにありますとおり、催奇形性は認められなかったとおまとめいただいております。

35ページから遺伝毒性でございますが、全て陰性の結果でございます。代謝物M4につきましても陰性の結果が得られております。

37ページ、食品健康影響評価でございます。暴露評価対象物質につきましては、28行目からございますとおり、多数の代謝物が10%TRRを超えて認められておりますが、ラットでの検出状況、それぞれの毒性の程度などを考慮して、暴露評価対象物質としましては親化合物のみと判断いただいたものでございます。

ADIと急性参照用量については、38ページに記載のとおりでございます。

また、42ページに記載整備のコメントをいただいております。別紙Iの代謝物の略称のところなのですが、M9からM12は推定代謝物でございます。略称に22.5 min 代謝物という記載がありますけれども、略称としてもわかりにくいと上路先生から御指摘いただきまして、これがHPLCの保持時間であるということがわかるように修正してございます。

御説明は以上でございます。

○西川座長

ありがとうございました。

まず、13ページの8行目と9行目の(2) 水稻②の試験に與語先生から細かい修正のコメントが出ております。「葉」ではなくて「葉身」のほうがよりよいのではないかとということですが、與語先生、説明をお願いします。

○與語専門委員

葉自体の構造が葉身と真ん中に葉柄があって葉鞘となっているのですけれども、茎に葉鞘が入っているということです、大きな部分は葉身だということで、そのほうが正確かなということでコメントさせていただきました。

○西川座長

ありがとうございました。

より正確であることにこしたことはない、特に反対意見がなければそのようにしたいと思いますが、よろしいですね。ありがとうございました。

水中光分解試験ですが、19ページの2行目と5行目に重複した記載に見えるような箇所があるという與語先生のコメントに対して、事務局からは重複ではなくて、2つの主な分解物については条件が違うということだったのですが、與語先生、いかかでしょうか。

○與語専門委員

私が十分に精読できなかつたので、このままで結構です。

○西川座長

あるいは、もう少しわかりやすく記載整備をしてもという事務局の説明があったのですが、どのように直しますか。

○與語専門委員

もしも直すのであれば、結局文章が一個一個途切れ過ぎてしまってそういう誤解をしたので、例えば「穏やかであった」の後にそのままカンマでつなげられるような文章になればいいですね。「穏やかであり、主な分解物はM1及びM2であった」とか。

○西川座長

そのほうが多分誤解が生じないと思います。ありがとうございました。

20ページは土壌残留試験の表17について、一番上の3,200のところ、1回及び2回とある。これはその都度濃度を用いたということですが、與語先生、よろしかったでしょうか。

○與語専門委員

これで結構です。

○西川座長

同じ表の一番下の網かけ部分について、これは確認したけれども条件の記載がなかったのでこのままにしたということでしたが、しょうがないですね。

○與語専門委員

抄録を確認しましたら、やはり書いていないので、仕方がないと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

24ページは急性毒性試験ですが、皮下投与で症状として投与部位の疼痛というものが3か所あって、痛みというのは自覚症状であって、ラットに聞かないとわからないと思いましたが、何らかの他覚所見が記載してあるのではないかとということでしたが、一応事務

局に確認していただいたところ、疼痛を感じているような動作、疼痛様動作ということで、できるだけ正確な記載ということで、そのように直されています。よろしいですね。

そのほかは、42ページの表41について上路先生から脚注をつけたほうがわかりやすいということで、「HPLCの保持時間」という文言を追記したところです。

以上ですが、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、プロベナゾールの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1 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.1 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましては、ラット及びマウスを用いた90日間亜急性毒性試験の無毒性量である200 mg/kg体重/日を安全係数100で除した2 mg/kg体重とすることで、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

よろしくお願いいたします。

次に、農薬（メトキシフェノジド）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

資料3をお願いいたします。

経緯でございますが、5ページ、第5版関係というところでございます。インポートトランス設定の要請に関連いたしまして、2017年8月に厚生労働大臣から評価の要請のあったものでございます。評価第三部会で御審議いただきました。

10ページをお願いいたします。構造は26行目のとおりでございます。ベンゾイルヒドラジン系殺虫剤です。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あらわすとされているものでございます。本剤につきましては第5版の御審議ということで、追加提出された資料と急性参照用量の設定を中心に御審議いただきました。本日はその点を中心に御説明させていただきます。

15ページ、代謝の試験でございますが、ヤギとニワトリの試験が追加になりました。主要代謝物はLという結果でございました。

22ページ、作物残留試験成績はラズベリー、ブラックベリーの試験が追加になりまして、海外のデータが追加になりまして、最大残留値が2.5 mg/kgというものでございました。

23ページ、畜産物残留試験でウシとニワトリの結果が提出されております。

また、24ページの16行目の推定摂取量も修正されております。

24ページの28行目から一般薬理試験でございます。このものは、経口投与の2,000でも

特段に影響がないというものでございます。

25ページの5行目から急性毒性試験の結果でございますが、経口のLD<sub>50</sub>が5,000超という結果で急毒は非常に弱いものでございます。

また、26ページの4行目からの急性神経毒性試験の結果も、最高用量2,000で影響なしというものでございます。

このものの反復投与の結果が26ページからございますが、主な毒性といたしましては貧血が認められまして、メトヘモグロビン血症なども認められております。

28ページの10行目と25行目にあります14日間の亜急性毒性試験は、イヌの試験ですけれども追加されております。メトヘモグロビンの測定などが実施されている所見でございます。

29ページの21行目のラットの28日の経皮の試験も今回追加されたものでございます。

34ページをお願いいたします。表25にあります試験成績のうち代謝物Bと代謝物C2の試験が追加されまして、代謝物BのAmes試験以外の試験が今回追加されましたが、全て陰性の結果でございました。

37ページの9行目、28日間免疫毒性試験も追加されまして、本試験条件下で免疫毒性が認められなかったとおまとめいただいたものでございます。

食品健康影響評価でございますが、38ページをお願いいたします。まず暴露評価対象物質でございますけれども、34行目からのパラグラフにありますとおり、農産物、畜産物、魚介類中の暴露評価対象物質につきまして、メトキシフェノジド（親化合物のみ）と設定いただいております。

急性参照用量は、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから設定の必要なしと判断されております。

この剤につきましては、メトヘモグロビン血症も認められるということで、単回投与の影響と考えなくてよいかという点を中心に御審議いただきました。この剤につきまして提出されている試験を見た限りでは、急毒も弱いですし、単回投与の影響と考えられるような所見はなかったということで、設定の必要なしと判断いただいたものでございます。

なお、39ページの13行目から40ページにJMPRの評価結果がございますが、JMPRでは類縁化合物のテブフェノジドの試験の結果を用いて急性参照用量を設定しておりまして、この点につきましても部会で御確認いただきました。

JMPRが根拠にしておりますのが、テブフェノジドを用いたイヌの単回投与の試験の結果でございますが、この無毒性量と記載がありますが、この用量まで投与しても何も影響がなかったというものでございます。JMPRではこちらを単回投与の影響と判断しておりまして、本剤メトキシフェノジドにつきましても、このデータを用いると判断したものでございます。

一方、農薬専門調査会では既にテブフェノジドについて御審議いただいておりますが、この剤につきまして、このイヌの単回投与の試験も御覧いただいて、最高用量でも影響が

なかった試験であるということ、その他の試験結果などをあわせて御判断いただきまして、急性参照用量を設定する必要がないと判断いただいているものでございます。それらの状況も確認の上、本剤につきましても急性参照用量設定の必要がないと御判断いただいたものでございます。

御説明は以上になります。

○西川座長

ありがとうございました。

説明いただいたとおりで、この剤についてはコメントをいただいております。何かお気づきの点があればお願いいたします。よろしいですか。

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ADIにつきましても、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、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は認められなかったため、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っております。

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

よろしくお願いいたします。

続きまして、農薬（アシベンゾラルーSーメチル）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4をお願いいたします。

まず表紙に説明がございますが、本剤は今回第2版の御審議をいただくものでございます。初版の審議時はインポートトレランス申請に基づき、評価をいただいたものでございます。今回国内の農薬登録申請がございまして、それに関する評価依頼があったものでございます。

本剤は、初版の際にADIと急性参照用量を設定済みでございます。ただ、今回運命試験も含めまして追加データがございましたので、幹事会で御審議いただくものでございます。追加された試験成績が食品健康影響評価に影響を及ぼすかどうかという点を中心に御審議いただければと思っております。

4ページ、経緯でございますが、第2版関係のところになりまして、登録申請に関連いたしまして、2017年10月に厚生労働大臣から評価の要請があったものでございます。

9ページをお願いいたします。このものは24行目にあるとおりの構造でございます。ベンゾチアチアゾール系の殺菌剤で、植物の全身獲得抵抗性を誘導して、病原菌による発病

を抑制する効果を示すと考えられているものでございます。

まず、追加された試験を御説明いたします。

26ページの8行目の(6) 土壌吸脱着試験の国内土壌を用いた試験結果が追加されました。表17に追記しております。右端の結果です。與語先生から表題のつけ方を、ほかに分解物を用いた試験もあるので、こちらは親化合物の結果であることがわかるように修正してはどうかという御意見をいただきまして修正しております。ほかの表につきましても、同様にこの評価書の中で整合性がとれるように修正いたしました。

また、26ページの23行目に分解物Bを用いた試験も今回国内の結果が一部追加されております。

27ページの8行目、分解物K、土壌中の分解物について、結果が今回追加されております。

また、28ページの22行目の水中光分解試験、自然水を用いたものですが、今回追加されました。アシベンゾラルーSーメチルは速やかに分解したという結果でございます。

29ページを御覧いただきますと、主要分解物としてBが認められております。3行目と4行目に網かけのところがございます。推定半減期ですけれども、「日」の表記をしていたのですが、清家先生にちょっとわかりにくいと御指摘をいただきまして、時間に換算をしております。御確認いただければと思います。

29ページの11行目、分解物B、水中の分解物ですけれども、こちらの試験も今回追加されております。與語先生の御指摘を踏まえ、一部記載整備しております。主な分解物としては、分解物Bを処理しますとLが出てくるという結果でございます。

また、30ページの12行目の土壌残留試験も今回追加されました。記載につきまして、16行目には場の試験であることがわかるように、與語先生の御指摘に沿って修正しております。31ページ目の試験は分解物Kを処理した試験でございます。推定半減期は親化合物の場合も分解物Kの場合も比較的短いものとなっております。

31ページの12行目の作物残留試験成績に国内のデータが今回追加になりまして、アシベンゾラルーSーメチル、代謝物B、代謝物Fが対象とされましたが、全て定量限界未満という結果でございます。また、19行目、20行目にありますとおり、国内において全て定量限界未満のため推定摂取量は算出しておりません。

毒性の部分では、34ページの眼刺激性の試験が追加になりまして、既に34ページの18行目からありますが、19行目、20行目で見え消しになっている部分のような記載がされていたところがございますが、今回追加された試験でも軽度の刺激が認められたということで、これらをまとめたような記載にさせていただきました。

追加された試験については以上でございます。

記載の修正等にかかるコメントをいただいた部分がございまして、そちらを御説明します。少し戻ります。

19ページの6行目から水稻の植物体内運命試験でございますが、試験に用いた土壌とか

稲の苗の発育ステージがわかりやすいようにということで、與語先生から御修正いただいております。

また、21ページをお願いいたします。レタスの試験でございますが、結球部の表面を洗浄した液と結球部そのものを分析しております、そのことがわかりやすいようにということで、本文中の13行目と16行目、表12の試料の部分を修正してございます。

50ページ、その他の試験の(1)組織中における加水分解速度の比較という試験でございます。中島先生から網かけのところで、血清ではほとんど代謝されていないということ、カルボキシエステラーゼ以外のエステラーゼの関与も否定できないということ、この網かけ部分の記載はエステラーゼのみのほうがよいのではないかと御意見をいただきまして、そのように修正しているところでございます。

46ページは、先ほど西川先生からコメントをいただいたところでございます。9行目からの(6)発達神経毒性試験(ラット)でございます。17~23行目の記載についてコメントをいただきまして、1,000 ppm投与群の雄で小脳虫部錐体の分子層の厚さが減少したということにつきまして、18行目以降の理由をもって1,000 ppmは毒性所見としないと判断されたものでございます。

47ページの表48を御覧いただきますと、4,000 ppmでは兎動物は影響と判断しております、1,000 ppmで認められたその厚さの減少については影響としないということで、46ページに影響と判断しなかった内容が記載されたものでございますが、少しわかりにくいという記載をいただきました。

初版のときに審議いただいた部分なのですけれども、小脳の分子層の厚さの減少なのですが、生後63日、生後12日に測定していて、生後12日には認められなかったこととか、その他の小脳の部位に影響がなかったこと、脳重量とか病理組織学的検査などに影響がなかったということ、また、背景データ等も比較いたしまして、影響と判断されなかったという内容が記載されている部分でございますが、ちょっとわかりにくい部分があると御指摘をいただいたものでございます。念のため、御確認いただければと思います。

食品健康影響評価でございますが、56ページをお願いいたします。今回作物残留試験成績で国内のものが追加されまして、15~17行目に追記してございます。その他の部分につきましては、もとの記載を修正するような新たな知見はございませんでした。

57ページにADIと急性参照用量がありますが、今回追加された試験により、これらの判断を変えるような内容のものはなかったのではないかと考えまして、前版のとおりで御提案しているものでございます。

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、まず19ページの水稲の試験ですが、6~8行目にかけて與語先生のコメントを踏まえて修正がなされています。内容的には変わらなくて、記載整備のようなものと

思うのですが、與語先生、追加はございますか。

○與語専門委員

特に追加のコメントはございません。

○西川座長

ありがとうございました。

21ページはレタスの試験で、少し修正がなされています。22ページの5行目からのボックスにある與語先生のコメントを踏まえた修正ですが、要するに、22ページの【事務局より】に記載があるように、表面洗浄液と洗浄後の結球部をそれぞれ測定したことがわかるように修正したということで、この修正で與語先生、よろしかったでしょうか。

○與語専門委員

事務局の修正のほうの方がわかりやすくいいと思います。

○西川座長

ありがとうございました。

次が26ページの21行目のボックスにありますように、これも與語先生のコメントで、表17のタイトルにこの剤を追記したほうがわかりやすいということで、一応そのようになっているかと思います。

よろしいですね、與語先生。

○與語専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

あと、細かい同様の記載整備が幾つかありますが、省略します。

29ページは自然水の水中光分解試験ですが、3行目と4行目に清家先生から「日」ではなくて「時間」のほうがいいのではないかということで、そのように直っていると思います。

清家先生、追加はございますか。

○清家専門委員

特にありません。このまま時間表記のほうがいいかなと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

細かい記載整備は飛ばして、次は30ページ目の土壌残留試験で、16行目に「ほ場(畑地)」とより詳しい記載に與語先生のコメントを踏まえて修正がなされています。

同様に31ページは分解物Kの試験ですが、3行目に「容器内(畑地状態)」という追記がなされています。與語先生、ありがとうございました。

特にはなかったのですが、一つ46ページの発達神経毒性試験について、その次の47ページの表48に毒性のまとめが表で示されています。

戻りまして、46ページの17行目の1,000 ppmは中間の用量ですけれども、雄で生後63日に小脳虫部錐体の分子層の厚さが減少したと。同じ所見は47ページの表48にありますように、それよりも高い用量の4,000 ppmの群にも認められております。この1,000 ppmにおける所見を影響としなかった理由として幾つかの理由があるのですが、どうもどれを見ても決め手となるようなものがなさそうだったので、ちょっと確認したかったのです。

どうぞ。

○吉田委員

これは、私が第二のときに評価したので御説明したいと思います。

最後の各国の評価の表におきましても、この所見というのは非常に議論の中心となったものです。これは実を言うと、今回追加された資料の一部ではございませんでして、既に第1版で幹事会にも通ってといるものですし、再評価ではございませんですが、先生方のリマインドとしてもう一度お話ししたいと思います。

以前から、DNTにおける小脳の形態計測というものについては色々議論があるところでございますけれども、その当時の第二におきましてもここは十分検討いたしまして、1,000 ppmについてはこのような診断基準で変化としなかった。ただ、4,000 ppmにつきましては小脳の変化だけではなくて、聴覚性の驚愕反応も、これを否定し切れないということから、これを影響とした場合、これが影響しているかどうかはわからないが、もし小脳を削ったとしても聴覚は残りますということで、ただ、1,000 ppmにつきましてはそのような機能的な変化もないし、たしか数か所しか測っていないのです。全ての小脳のこういう山のところを測っているものでもないのではというので、随分丁寧に先生方とここの1,000 ppmを日本はとらないでいいねということの議論をしたと思います。

もし松本先生、覚えていらっしゃったら補足していただきたいのですが、多分それで幹事会でも先生方に御納得いただいたので、今回特に追加の資料が出てきたわけではないのですが、もう一度御説明申し上げます。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

この1,000 ppmにおける所見を否定するために、実に幾つかの理由を並べているのですが、この中のどれが決め手になるのですか。

○吉田委員

申し上げます。

小脳の発達というのは生後起こってまいりまして、神経細胞が上からおりてきまして、大体離乳時期ぐらいに下に全部落ち切ると思うのですけれども、分子層というのは細胞が非常に乏しいエリアです。例えばここに何か障害があった場合は、むしろプルキンエ細胞から分子層の顆粒細胞を導くような、色々なグリアとかが誘導して、もし何か影響がある場合はむしろ分子層のところに細胞が残ったり、もし分子層に異常があれば大体顆粒層に

も異常が通常はあるということがございますので、そういうところも見まして、一つは何か所か測っているのですけれども、小脳、頭頂葉腹側では見られないというのは、1か所は厚さがみられたのですが、それがコンシステントではないということや、あとは病理組織学的に今私が申し上げたような分子層に細胞が残っているという形態的な変化がないことを丁寧に御説明申し上げたつもりでございます。

以上です。

○西川座長

部会の結論は尊重したいと思いますので、ひっくり返すつもりはないのですが、58ページの米国の評価はcRfDにしる、aRfDにしる、これは発達神経毒性試験でとっています。しかも、無毒性量は8.2、100としています。

○吉田委員

だから、丁寧に書き込んだほうがいいのかと初版のときに思いまして、丁寧に書き込むということを行いました。ほかの国は既にこのときにもう評価が終わっておりました。

○西川座長

あまり深く議論したくないのですけれども、幾つか理由は並べてあるのだが、決め手となるものがないですね。

○吉田委員

申しわけございません。ただ、もうジャッジが終わったものについてもう一度戻しますか。

○西川座長

ですから、議論するのであればそのようにしたいと思っただけですが、議論をひっくり返すということはないのですけれども、今の点について何か御意見はございますか。

○納屋座長代理

実際にこの剤の審議に加わった者ではないのですけれども、この発達神経毒性試験というものが脳の病理組織検査をする上で、非常にデリケートなファクターがいっぱいあるということが言われています。まず1つは、灌流固定をしなければならないとか、やらないほうがいいのかとか、両方の意見があるということ。いずれにしてもパラフィン包埋を作って、そこから切片を作っていくのですけれども、パラフィン包埋をすることによってウォーターバスの上で伸展する。ここでアーティファクトが起こってしまって、長さが長く見えたり、短く見えたりするということが色々指摘されています。

さらに、この部会で審議をなさった桑形先生は、日本の中では最も発達神経毒性の経験豊かな方なのですが、この方が今一番大事だと考えていらっしゃるの、切片を切る部位を厳密に決めて、同じところを皆さんが同じ方法で切らないと評価が変わるおそれがあるということを非常に懸念されていらっしゃいます。

この試験そのものは2002年に報告書が上がっているのですが、試験実施はもうちょっと前です。これは、EPAがこういったテストガイドラインを世界中に広めようとして間もない時

期でして、テストガイドラインとしては周知ができたけれども、果たして技術がそこまで皆さん完熟していたかどうかと。非常に問題のある時期だったのだろうと思います。そういったことが2014年の部会の審議の議事録の中に残っておりますので、私はそれを見た段階では、結構アーティファクトの影響が多いということ、桑形さんたち専門委員の方々が苦勞なさりながら評価をされていたのだろうということが感触として理解できておりました。参考になればと思います。

○西川座長

貴重な御意見、ありがとうございます。

評価が難しいということがよくわかりましたので、あまり細かい議論をしても仕方がないと思いますので、ここはもう次に移りたいと思います。

次が50ページのその他の試験の組織中における加水分解速度の比較ということで、14行目の「血清カルボキシルエステラーゼ」というところは、血清でほとんど代謝されないとか、カルボキシルエステラーゼ以外のエステラーゼの関与も否定できないということから、中島先生のコメントを踏まえて一部削除ということになっております。よろしいでしょうか。

あとは特になかったようですが、全体を通して何かお気づきの点があればお願いいたします。よろしいですね。

それでは本日の審議を踏まえまして、アシベンゾラル-S-メチルのADIにつきましては、以前の結論と同じ、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7.77 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.077 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましても、以前の結論と同じラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である50 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.5 mg/kg体重とすることで、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事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは評価書案を整えまして、食品安全委員会に進めさせていただきたいと思います。ありがとうございました。

○西川座長

よろしくお願いいたします。

それでは、(3) その他の議事に移ります。

まず、調査審議を行う評価部会の指定について、事務局より説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

その前に一点、事務局でおわびがございまして、特に傍聴の方におわびがございまして。先ほどの資料1、クロロタロニルの資料につきまして傍聴用の資料に一部不備がございましたので、後ほどお帰りの際に差しかえさせていただければと思います。大変申しわけございませんでした。

資料5の1ページをお願いいたします。審議予定剤の部会への振り分けにつきましては、幹事会での審議の効率化を図るために、事務局で作成した振り分け案につきまして事前に幹事会に御所属の先生方に御相談させていただきまして、その結果について幹事会で報告することを原則としてございます。

テトラニプロールにつきまして、アントラニルアミド構造の剤でございます。殺虫剤として用いられるものでございます。こちらは吸収率が低くて、排泄が主に糞中にされるようなもの。また、畜産動物では御覧のような代謝物ができたり、植物ですと代謝物のものがありまして、ラットでも認められるようなものがあると。毒性においては、影響が体重や子宮及び膈、卵巣等に認められそうなものでして、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性は認められなさそうなものと今の案ではなっております。こちらにつきましては、評価第三部会で御審議いただくことについて事前に調整は終了しておりますので御報告いたします。

続きまして、資料6食品安全委員会での審議等の状況でございます。

まず今週ですが、リスク管理機関より御覧の4剤でそれぞれ意見の聴取を行ってございます。また、国民からの意見・情報の募集については御覧の2剤、また、リスク管理機関への通知につきましては、御覧の6剤についてそれぞれ通知を行ってございます。

今後の日程でございます。次の幹事会は今月の後半ですけれども、2月22日木曜日に開催することを予定してございます。また、各評価部会につきましては評価第一部会が来週2月7日水曜日、評価第二部会が2月26日月曜日、評価第三部会が2月14日水曜日に予定してございます。

以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

以上、事務局から説明がありましたが、何か御意見、御質問はございませんでしょうか。

ないようでしたら、事務局、ほかに連絡事項等はございますか。

○濱砂課長補佐

特にございません。

○西川座長

それでは、これをもちまして、本日の議事は終了いたしました。

以上をもちまして、第156回農薬専門調査会幹事会を閉会いたします。どうもありがとうございました。

以上